

·综述·

本文引用:吴艳,吴勉华.癌毒病机理论辨治恶性肿瘤的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2018,38(10):1217-1123.

癌毒病机理论辨治恶性肿瘤的研究进展

吴艳^{1,2},吴勉华^{1,2*}

(1.南京中医药大学,江苏南京 210023;2.江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心,江苏南京 210023)

[摘要] 癌毒病机是国医大师周仲瑛提出的肿瘤病机理论,癌毒与痰、瘀、湿等病理因素相互转化、交替因果、共同为病,构成恶性肿瘤的复合病机。消癌解毒方和癌痛平胶囊是周教授在癌毒理论指导下临床应用的经验复方制剂,体内及体外研究证实两者以多途径、多靶点的方式起到提高免疫、减轻毒副作用,通过调控基因、上调蛋白进而诱导凋亡在抗肿瘤方面有显著成效。本文综述消癌解毒方和癌痛平胶囊抗肿瘤的机制,并在免疫功能及炎症信号通路方面继续深入探讨。

[关键词] 癌毒病机理论;消癌解毒方;癌痛平;抗肿瘤;综述

[中图分类号]R273 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.10.028

Advances in Research on Syndrome Differentiation and Treatment of Malignant Tumors Under the Guidance of Pathogenesis Theory of Cancerous Toxin

WU Yan^{1,2}, WU Mianhua^{1,2*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing, Jiangsu 210023, China)

[Abstract] The pathogenesis theory of cancerous toxin is proposed by the Chinese medicine master Zhou Zhongying, who points out that cancerous toxin and other pathogenic factors like phlegm, stasis, and dampness together contribute to the pathogenesis of malignant tumors by mutual transformation, alternating causation, and comorbidity. Xiaoi Jiedu Prescription and Aitongping Capsule are two empirical compound formulations which are applied in clinical practice under the guidance of Professor Zhou's pathogenesis theory of cancerous toxin. *In vivo* and *in vitro* studies have confirmed that these two formulations have some effects in enhancing immunity and reducing toxic and side effects through involvement in various pathways and targets; meanwhile, the two formulations show significant antitumor effect by regulating gene expression and up-regulating the expression of proteins, thus inducing apoptosis. This article summarizes the antitumor mechanisms of Xiaoi Jiedu Prescription and Aitongping Capsule, which paves the way for further investigation of the clinical efficacy of the formulations from the aspects of immune function and inflammatory signaling pathways.

[Keywords] pathogenesis theory of cancerous toxin; Xiaoi Jiedu Prescription; Aitongping Capsule; antitumor; review

恶性肿瘤致病性强、难治性高,已成为 21 世纪危害人类健康的最主要疾病之一。现如今,环境污染严重,人体易受多种致病因素侵犯,正气亏虚、邪毒外袭,从而酿成“癌毒”。恶性肿瘤早期以癌毒为先,痰瘀相互搏结,中期癌块阻滞气机,气滞不行,

影响五脏六腑功能运行,延至晚期则难免耗伤气血津液,进一步耗伐机体。现临床西医对癌病的治疗大抵有手术、放疗、化疗等手段,恶性肿瘤早期患者手术疗效好、治愈缓解率高,中晚期患者可选择放疗、化疗等手段,但其毒副反应及后遗症广为人知,

[收稿日期]2018-03-15

[基金项目]国家自然科学基金项目资助(81774266);国家自然科学基金青年科学基金项目(81703758)。

[作者简介]吴艳,女,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤内科。

[通讯作者]* 吴勉华,男,教授,博士研究生导师,E-mail:461548896@qq.com。

且只对敏感瘤种有效。中医辨证治疗疾病讲究“天人相应、整体原则”,对恶性肿瘤辨治则是发挥多层次、多靶点的综合作用,对机体进行整体调节,具有抑制肿瘤、放化疗增效减毒、提高免疫功能、提高病患生活质量等作用。

周仲瑛教授是我国著名中医学家、首届国医大师,对于恶性肿瘤辨治有方,周教授临证六十余载,认为癌必夹毒伤人,提出了创新性的中医肿瘤病机理论:癌毒病机理论,为指导中医药辨证论治恶性肿瘤提供了依据^[1]。由于恶性肿瘤病机错综复杂,治疗上须多法合用、复法大方共同治疗,消癌解毒方和癌痛平胶囊则是在癌毒病机理论指导下,针对恶性肿瘤癌毒核心病机制制的治疗恶性肿瘤的经验方。

1 癌毒病机理论及癌毒辨治要点

癌毒取自中医毒邪理论,肿瘤与毒邪相关,古往今来医家均有相仿论说,张泽生教授在论述宫颈癌、阴道癌的病机时首提“癌毒”概念:“病理上由于癌毒内留,湿热内伏,瘀血凝滞,这是实的一面。”^[2]癌毒的产生是一个绵长渐进的过程,多由情绪失调、外邪侵袭、食纳不节、正气亏虚导致。在癌毒产生之前,往往存在着脏腑功能失调、气血阴阳逆乱、气郁痰瘀等病理因素的累积,以致体内平衡状态被影响,诱导癌毒萌发^[3]。

“癌毒”既是致病因素,又是病理产物,癌毒的病理属性分为寒热、阴阳和虚实,产生后常依附于痰、瘀、湿等病理因素,各种相关非特异性病理产物杂合为病,具有凶顽、多变、隐匿、损正、难消等特点。

病机为疾病本质的反映,对临床辨治疾病具有指导作用,周教授强调临床辨治恶性肿瘤应首重病机,认为“审证求机”是中医理法方药过程中最为重要的一步^[4]。大多中医学者^[5]认为肿瘤病机不外乎“虚、毒、痰、瘀”四端,四者常相兼为病。周仲瑛教授基于“癌毒”理论,以“扶正祛邪、消癌解毒”治疗大法,并根据病情标本缓急、邪正虚实,施以扶正、攻毒或攻补兼施。

2 癌毒病机指导下抗肿瘤经验方的创制

根据“癌毒”病机理论,周教授确立了防治恶性肿瘤的“抗癌解毒”大法^[6],提出“祛毒即是扶正”“邪不祛,正必伤”,并将抗癌解毒法贯穿于恶性肿瘤辨治的始终。消癌解毒方和癌痛平胶囊是在癌毒病机理论指导下,经长期临床实践及实验研究基础上形成的有效抗癌方药,也是周仲瑛教授临床辨治肿瘤

的经验总结。

周教授在辨证、辨病结合的基础上,根据恶性肿瘤癌毒病机,以“消癌解毒,益气养阴”为治法,选用白花蛇舌草、半枝莲、漏芦、八月札、太子参、麦冬、僵蚕、蜈蚣、山慈菇、炙甘草等中药按一定比例组成消癌解毒方,全方攻补兼施、扶正祛邪,共奏抗癌解毒、祛瘀化痰、养阴益气之功,临床证实此方具有抗癌作用^[5]。方中太子参、麦冬益气养阴,白花蛇舌草、蜈蚣、八月札、半枝莲、漏芦、僵蚕六药功可清解热毒、化痰消结、活血化瘀,炙甘草调和诸药,经临床应用证实具有显著抗癌功效^[6-7]。现代医学研究表明,本方中多味药具有抗肿瘤生长及转移等作用,是目前临床常用抑癌中药^[8-10]。山慈菇可诱导肿瘤细胞凋亡^[11],白花蛇舌草、半枝莲可增强人体免疫力、加快肿瘤细胞凋亡、遏制肿瘤细胞增殖^[8-9],半枝莲、蜈蚣具有抑制肿瘤血管生成的作用^[9-12],太子参可使自然杀伤细胞活性提高^[13]。由此可见,消癌解毒方中多味药物共同发挥抗肿瘤作用。

癌痛平方是在癌毒病机理论指导下,针对癌性疼痛创制的中药复方制剂^[4]。癌痛平方由蚤休、鼠妇虫、萆薢、制南星、白附子、乳香及延胡索组成,其中鼠妇虫起到破瘀消癥止痛的作用,制南星可消肿散结、化痰定痛,蚤休可抗癌解毒、消肿止痛,制白附子具有化痰祛瘀、通络止痛等功效,乳香、延胡索、萆薢三药是止痛名药,功可活血行气止痛,全方共奏解毒祛瘀、化痰通络之功^[15]。现代临床研究证实^[16-19],在减轻癌症疼痛强度、缩短疼痛持续时间、降低疼痛次数、延长止痛作用持续时间、改善生活质量、降低放化疗不良反应等方面癌痛平方疗效显著。

3 消癌解毒方抗肿瘤作用研究

3.1 消癌解毒方抗肿瘤临床研究

周红光等^[20]通过临床198例痰瘀郁毒证的Ⅲ-Ⅳ期肿瘤患者证实消癌解毒方能提高中、晚期恶性肿瘤患者临床疗效,减少化疗药物毒副反应,使患者生活质量提高。陈海彬等^[21]通过检测此198例痰瘀郁毒证的Ⅲ-Ⅳ期肿瘤患者NK活性及CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺数量证实:消癌解毒方配合化疗对提高肿瘤患者免疫功能有显著疗效。

3.2 消癌解毒方抗肿瘤实验研究

3.2.1 抑制肿瘤生长、诱导凋亡 体内实验研究方面,周红光等^[5]以荷瘤小鼠实体瘤质量、抑瘤率、存活时间作为观察指标,探讨消癌解毒方对S180移植性肉瘤及H22移植性腹水肿瘤的作用,实验显示,

消癌解毒方能显著降低实体瘤质量、延长荷瘤小鼠存活时间,证实消癌解毒方能够抑制 S180 及 H22 诱发的移植肿瘤。

体外实验研究方面,卢伟等^[22]检测各实验组移植瘤细胞的凋亡率、周期及 H22 移植瘤细胞 Survivin 蛋白表达,研究结果表明消癌解毒方具有促进肿瘤细胞凋亡、抑制 Survivin 蛋白表达的作用。李黎等^[23]通过使用人肝癌细胞,检测消癌解毒方含药血清对肝癌细胞增殖、凋亡的影响,研究表明消癌解毒方能抑制肝癌细胞生长、促进其凋亡,其中高剂量组效果最佳,其作用程度与化疗药物顺铂相似。

3.2.2 基因组学 吴勉华等^[24]检测 H22 荷瘤小鼠肿瘤组织差异表达基因,找出与消癌解毒方抗癌机制相关信号通路,并对趋化因子信号通路分析。结果表明消癌解毒方能够影响多个与肿瘤生长、凋亡和免疫相关的信号通路,具有下调趋化因子信号通路中 CCL3, CXCL2 等基因的表达的作用,表明消癌解毒方通过影响趋化因子信号通路中的基因表达发挥抑制肿瘤生长与侵袭的作用。李黎等^[25-26]通过检测小鼠外周血清 TGF- β 1 水平,表明消癌解毒方可通过降低 TGF- β 1 水平起到抑制肿瘤的作用,并通过检测移植瘤生长变化、病理改变、细胞周期、凋亡率及外周血 VEGF 水平,结果表明消癌解毒方抑制 H22 小鼠移植瘤生长的作用可能是通过抑制 VEGF 的产生而起作用。张玉等^[27]通过实验证实消癌解毒方可能通过抑制 MMP-2 活性而起到对肿瘤抑制的作用。李栋等^[28]通过家兔实验证实消癌解毒方可能与含药血清及 CD284 起协同作用,通过作用于人肝癌细胞 SMMC-7721 中 TLRs/NF- κ B 信号转导通路,从而抑制核转录因子 NF- κ B 的异常活化,进而促进肿瘤细胞凋亡、坏死起到抑制肿瘤的作用。

3.2.3 蛋白组学 本课题组通过整体动物实验及离体实验研究表明消癌解毒方可通过上调人肝癌 SMMC-7721 细胞 Bax 蛋白的表达,降低 Bcl-2/Bax 比值,下调 Bcl-2 蛋白的表达、释放 cytc、激活 Caspase-3 蛋白的表达,从而起到诱导肝癌细胞凋亡以抗癌的作用。消癌解毒方可降低促细胞周期 G0/G1 期相关蛋白 Cyclin-D1、CDK4、CDK6、Cyclin-D3 的表达,同时提高细胞周期抑制蛋白 P18 表达,引发细胞 G0/G1 期阻滞,同时降低促细胞周期 G2/M 和 S 期相关蛋白 CDK2 表达、提高细胞周期抑制蛋白 P27 的表达,起到引发 G2/M 和 S 期阻滞的作用。

4 癌痛平方抗肿瘤作用研究

4.1 癌痛平方抗肿瘤临床研究

程海波等^[17]以临床 60 例癌性疼痛患者作为观察对象,实验表明在减轻患者疼痛强度、降低疼痛频率、缩短疼痛时间及止痛作用起效时间、提高血浆 β -EP、降低 cAMP 水平等方面两组治疗前后比较差异均有显著性 ($P < 0.05, P < 0.01$),但两组临床疗效差异无显著性变化,治疗组在改善生活质量、改善血液流变学指标及不良反应发生等方面疗效明显均优于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。证实癌痛平胶囊具有中药镇痛的优势。

4.2 癌痛平方抗肿瘤实验研究

吴勉华等^[18]通过观察乙酸刺激后小鼠扭体次数、电刺激后镇痛动物数及热刺激药后痛阈值证实癌痛平胶囊止痛效果显著,具有抑制对乙酸、电及热刺激所导致疼痛反应的作用。许惠琴等^[19]通过测定肿瘤癌重及抑癌率,发现癌痛平两组具有降低肝癌小鼠癌重的作用,证实癌痛平能够显著减轻癌重、抑制肿瘤生长。周红光等^[16]通过计算吞噬百分率和吞噬指数表明癌痛平具有抑制环磷酰胺的吞噬功能的作用,癌痛平能提高免疫功能。

5 结语

消癌解毒方和癌痛平是在“癌毒”理论指导下,经周教授临床应用多年形成的经验用方,临床研究结果表明^[16-28]消癌解毒方、癌痛平同时配合多种抗肿瘤治疗手段,具有提高中晚期肿瘤患者临床疗效、对多种治疗手段增效减毒的作用。消癌解毒方中白花蛇舌草、半枝莲两药为其重要组成药物,现代研究表明半枝莲可通过保护 DNA 起到抗突变的作用^[9],同时百花蛇舌草具有抗基因突变、抑制 AFBI 及 BaP 的生物转化、抑制 AFBI 与 DNA 结合等功效^[8],因此研究团队大胆提出设想:癌毒病机理论指导下的消癌解毒方不仅仅可以作为癌症发生后的治疗经验方,是否可以起到预防肿瘤的作用,成为真正意义上的“防+治”肿瘤的经典方剂?同时,动物实验证明癌痛平具有对抗环磷酰胺对细胞吞噬功能的抑制作用^[16],研究团队将进一步开展其在临床上是否有增加病患免疫功能的疗效研究,同时围绕肿瘤炎症反应细胞、炎症因子、炎症反应致痛相关的信号通路等,继续深入探讨癌痛平胶囊的临床疗效。

癌毒不同于一般邪毒,一旦形成则羁留难去,易耗伤阴精甚至危及生命,常用中西医治法不能有效

控制其复发、转移,因此从癌毒理论出发寻求特异疗法及特效方药、开发高效低毒的抗癌新药,从而取得中医药在抗癌方面的突破性进展,是中医肿瘤工作者值得思考研究的。

参考文献:

- [1] 程海波,吴勉华.周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J].中华中医药杂志,2010,25(6):866-869.
- [2] 张继泽,邵荣世,单兆伟.张泽生医案医话集[M].南京:江苏科学技术出版社,1981:341.
- [3] 赵智强,李嘉.略论周仲瑛教授的“癌毒”学说及其临床运用[J].新中医,1998(10):7-9.
- [4] 周学平,叶放,周仲瑛.中医理论传承与创新研究的思路和方法[J].中医杂志,2009,50(2):101-103.
- [5] 周红光,吴勉华.消癌解毒方抗肿瘤作用的实验研究[J].时珍国医国药,2010,21(4):815-816.
- [6] 陈四清,张成铭,叶丽红.消癌扶正法治疗肝癌介入后复发[J].江苏中医药,2007,39(2):42-43.
- [7] 郭立中,吴勉华,周学平,等.周仲瑛教授学术思想简介(一)[J].南京中医药大学学报,2008,24(6):361-365.
- [8] 纪宝玉,范崇庆,裴莉昕,等.白花蛇舌草的化学成分及药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(19):235-240.
- [9] 满其倩,左琳,吕青涛.半枝莲抗肿瘤作用及机制研究进展[J].辽宁中医杂志,2015,42(11):2251-2253.
- [10] 王会仓,王秀明.复方漏芦汤治疗原发性肝癌30例临床观察[J].湖南中医杂志,2008,24(1):26-27.
- [11] 严玉玲,万琼,周俭珊,等.山慈菇抗肿瘤作用机制的研究进展[J].广东医学,2016,37(22):3468-3469.
- [12] 杨晓慧,李雁.中药蜈蚣抗肿瘤作用的研究进展[J].中成药,2017,39(2):373-377.
- [13] 朱会兰.益气通阳汤治疗慢性免疫性血小板减少症临床疗效及免疫功能探讨[D].北京:北京中医药大学,2013.
- [14] 程海波,吴勉华,沈卫星,等.基于癌毒病机理论的癌痛平胶囊治疗癌性疼痛的研究[J].中华中医药杂志,2015,30(12):4371-4374.
- [15] 程海波,吴勉华.癌性疼痛的中医理论探讨[J].中华中医药杂志,2008,23(1):50-52.
- [16] 吴勉华,许惠琴,周红光.癌痛平胶囊免疫增强作用的实验研究[J].南京中医药大学学报,2005,21(3):159-160.
- [17] 吴勉华,周学平,程海波,等.癌痛平胶囊治疗癌性疼痛的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2005,25(3):218-221.
- [18] 吴勉华,许惠琴,周红光,等.癌痛平胶囊镇痛作用的实验研究[J].江苏中医药,2004,25(11):55-56.
- [19] 吴勉华,许惠琴,周红光.癌痛平胶囊抗癌作用的实验研究[J].南京中医药大学学报,2004,20(3):162-164.
- [20] 周红光,陈海彬,吴勉华,等.消癌解毒方配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤临床疗效观察[J].中华中医药杂志,2010,25(7):1140-1143.
- [21] 陈海彬,沈波,李黎,等.消癌解毒方抑制肝癌H22移植瘤的生长及其机制[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2011,18(1):28-32.
- [22] 卢伟,沈波,李黎,等.消癌解毒方对肝癌细胞株H22凋亡及Survivin表达的影响[J].四川中医,2012,30(4):14-16.
- [23] 李黎,王明艳,吴勉华.消癌解毒方含药血清诱导人肝癌SMMC-7721细胞凋亡的实验研究[J].时珍国医国药,2012,23(8):1851-1853.
- [24] 吴勉华,李黎.消癌解毒方对H₂₂荷瘤小鼠基因表达谱的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(9):1232-1235.
- [25] 李黎,沈波,陈海彬,等.消癌解毒方对H22荷瘤小鼠外周血清转化生长因子β1的影响[J].辽宁中医杂志,2011,38(11):2283-2284.
- [26] 李黎.消癌解毒方对H22荷瘤小鼠和人肝癌SMMC-7721细胞的影响及机制研究[D].南京:南京中医药大学,2013.
- [27] 张玉,吴勉华,陈海彬,等.消癌解毒方体内抑瘤作用机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(11):234-237.
- [28] 李栋,吴勉华.消癌解毒方加入LPS及CD284对人肝癌细胞SMMC-7721的TLRs/NF-κB信号转导通路等关键基因表达的影响[J].中华中医药杂志,2016,31(11):4693-4698.

(本文编辑 匡静之)