

中医药在骨肉瘤放化疗中的作用研究进展

丁聚贤¹, 谢兴文^{2,3}, 许伟³, 李宁¹, 李晶³, 苏积亮¹, 宋学文¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃省中医药研究院, 甘肃 兰州 730050;

3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要 随着新辅助化疗联合保肢手术的开展, 骨肉瘤患者 5 年生存率已得到明显提升, 但放化疗的不良反应及骨肉瘤细胞对化疗药物的耐药性是目前临床治疗骨肉瘤亟待解决的难题。中药具有多靶点、多通路协同作用的优势, 可以通过多种调节途径治疗各个时期骨肉瘤。在骨肉瘤的放化疗中, 中医药具有提高机体免疫功能、改善肝功能、增敏放疗骨肉瘤细胞和逆转化疗骨肉瘤细胞多药耐药、促进造血功能恢复、防治骨肉瘤细胞远处转移等作用, 且均已在相应的体内和体外实验研究中得到证实。本文就中医药在骨肉瘤放化疗中的作用研究进展进行了综述。

关键词 骨肉瘤; 放化疗; 辅助; 中药疗法; 综述

骨肉瘤是一种具有广泛组织异质性、高度局部侵袭性、快速浸润转移性等特性的高度恶性原发性肿瘤, 其发病率居青少年原发性恶性骨肿瘤首位, 且致残、致死率较高。上世纪 70 年代, Rosen 等^[1]提出新辅助化疗的概念。经过 40 余年的发展, 新辅助化疗联合保肢技术、免疫治疗、分子靶向治疗、中医药等综合治疗大大降低了骨肉瘤患者的致残率和致死率。据统计, 近年来骨肉瘤患者经新辅助化疗联合保肢技术治疗后, 5 年生存率可达 60% 以上^[2]。目前, 新辅助化疗联合保肢技术已成为了临床治疗骨肉瘤的首选方案, 但是放化疗的不良反应以及骨肉瘤细胞对化疗药物的耐药性是目前临床治疗骨肉瘤亟待解决的难题。中药具有多靶点、多通路协同作用的优势, 可以通过多种调节途径治疗各个时期骨肉瘤^[3]。在骨肉瘤放化疗中, 中医药具有调节免疫功能紊乱、改善肝功能、增敏放疗骨肉瘤细胞和逆转化疗骨肉瘤细胞多药耐药、促进造血功能恢复、防治骨肉瘤细胞远处转移等作用, 且均已在相应的体内和体外实验研究中得到证实。现就中医药在骨肉瘤放化疗中的作用研究进展综述如下。

1 提高机体免疫功能

肿瘤细胞的免疫原性低, 不能给机体免疫系统很

强的表达, 而化疗又会导致机体免疫功能的进一步紊乱^[3]。近年来随着免疫学科的迅速发展, 免疫治疗现已成为治疗恶性肿瘤的一种辅助措施。现代医学免疫疗法主要包括非特异性、过继性、特异性免疫治疗和免疫检查点阻滞剂治疗等^[4]。近年来随着对肿瘤细胞周期研究的深入, 免疫检查点阻滞剂治疗成为一大热点。其中与其相关的细胞周期检查点主要有 DNA 损伤检查点、中心体复制检查点以及纺锤体组装和定位检查点, 若任一检查点发生紊乱, 均会导致肿瘤细胞突变率的增加^[5]。程序性细胞死亡蛋白-1 及其配体是最早被发现的免疫检查点, 现已有研究发现阻滞程序性细胞死亡蛋白-1 及其配体的表达可提高机体抗肿瘤的能力^[6]。

中医学认为肿瘤的基本病机为正气亏虚、毒瘀互结, 其基本病理因素为“虚”“瘀”“毒”^[7]。“脾肾不足及虚弱失调之人, 多有积聚之病”(《景岳全书》), “正气存内, 邪不可干”(《素问·刺法论》), 这些内容均强调了正气亏虚是机体内环境失衡、免疫功能低下的根本原因。肾为先天之本、脾胃为后天之本; 先天肾阴肾阳亏虚则精血亏虚, 后天脾胃失调则气血生化乏源; 先后天正气亏虚, 无以抵抗邪气, 病邪肆意蔓延扩散, 形成由“虚”至“瘀”、由“瘀”至“毒”的恶性循环状态。因此在肿瘤的治疗中, 补益脾肾、扶正固本是维护肿瘤患者机体平衡和调动机体抗病能力的基础。刘智勤等^[8]人的研究结果显示, 肉苁蓉可提高环磷酰胺的抑瘤率, 增强环磷酰胺抑制肿瘤生产的作用。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81704104); 十三五中医骨肿瘤重点专科培育项目(20170108); 甘肃省青年科技基金计划项目(17JR5RA050)

通讯作者: 许伟 E-mail: 285731504@qq.com

用,明显改善环磷酰胺所致免疫力低下,从而起到增效减毒作用。杨洁文等^[9]将 40 例骨肉瘤患者随机分为治疗组 and 对照组,治疗组给予参麦注射液联合大剂量化疗药物治疗,对照组给予单纯大剂量化疗药物治疗,结果显示治疗组总 T 淋巴细胞、总 B 淋巴细胞、免疫球蛋白含量均较对照组明显下降,说明参麦注射液联合大剂量化疗药物能使骨肉瘤患者的免疫功能明显改善。由此可见,扶正固本、补益脾肾法可以提高机体免疫功能,虽然其具体作用机制尚未阐明,但在提高机体正气抗邪方面有明确疗效。

2 改善肝功能

现代医学证明,化疗药物大部分经过肝脏代谢,有明确的肝脏毒性^[10]。研究发现化疗药物所造成的肝损伤主要表现为肝细胞受损、静脉闭塞、肝脂肪变性、胆汁淤积、静脉闭塞、肝纤维化等^[11]。

骨肿瘤患者化疗后多出现情志抑郁、纳呆、双胁胀痛、便秘等症状,中医学认为这些临床表现为肝失疏泄、肝郁脾虚之候,治疗应注重肝脾同调。“肝受气于心,传之于脾”(《素问·玉机真脏论》),“见肝之病,知肝传脾”(《金匱要略》),这些内容均强调肝脾同治。肝为刚脏,体阴而用阳,肝得脾所输布的水谷精微滋养,才能使疏泄功能正常,而中焦脾胃之气的升降得肝的调节,则相安无事。蒋沈君等^[12]将 80 例骨肉瘤住院患者随机分为实验组和对照组,对照组给予盐酸昂丹司琼、多烯磷脂酰胆碱针及甘草酸二胺针治疗,治疗组在此基础上配合柴胡垂盆汤(柴胡、垂盆草、矮地茶、茯苓、炒山楂、焦六曲、姜半夏、炙甘草)治疗,结果显示实验组治疗后第 5 天患者食欲基本恢复正常的人数明显高于对照组,治疗后第 7 天实验组血清谷丙转氨酶、血清总胆红素下降的患者例数明显高于对照组,说明柴胡垂盆汤在恢复食欲、保护肝功能方面确有良效。刘云霞等^[13]将骨肉瘤甲氨蝶呤化疗患者分为实验组和对照组,对照组给予还原型谷胱甘肽针治疗,治疗组在对照组基础上配合清化复肝汤(柴胡、白芍、郁金、鸡骨草、竹茹、半夏、矮地茶、垂盆草)口服治疗,结果发现从治疗后第 3 天开始治疗组各项肝功能指标(谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血清总胆红素)的下降幅度均大于对照组,说明清化复肝汤能明显缩短肝损伤的恢复时间。姚勇伟等^[14]也认为骨肉瘤患者给予大剂量甲氨蝶呤化疗后会表现出肝郁脾虚的证候,而采用疏肝健脾方治疗,可以预防及修

复大剂量化疗后出现的肝功能损伤。我们发现上述两方中均用到了柴胡、垂盆草、矮地茶,其中柴胡具有抗肝损伤、降转氨酶的作用^[15],矮地茶具有保护肝细胞的作用,垂盆草有减轻肝细胞损伤、降低谷丙转氨酶水平的作用^[16]。由此可见,运用中医理论结合现代药理学研究遣方用药,以疏肝行气、调和肝脾为法治疗骨肉瘤化疗后出现的肝损伤,可缩短肝损伤恢复的时间,提高患者生活质量。

3 增敏放疗骨肉瘤细胞与逆转化疗骨肉瘤细胞多药耐药

对于无法手术的骨肉瘤患者,放化疗成为首选治疗方案。但大剂量射线与化疗药物对人体损害较大,且骨肉瘤患者给予大剂量化疗药物治疗后易使肿瘤细胞产生多药耐药性。骨肉瘤多药耐药形成的机制主要有药物代谢酶表达异常、细胞膜蛋白异常、控制细胞的相关 DNA 损伤修复机制异常、凋亡通路异常及肿瘤微环境异常等^[17-18]。

针对上述机制,中医药逆转骨肉瘤细胞多药耐药的常用研究模式有 2 个模式^[19],一是遵循从体外实验筛选至体内实验研究,最后为临床研究;二是基于中药复方的研究到指纹图谱的建立,再确定复方内有效成分并分离,最后选择单体研究。第 2 种模式避免了前种研究方法的盲目性和复方拆分后降低疗效的弊端,更加符合中医理论遣方用药原则。王峰^[20]将人耐药骨肉瘤 U-2 OS 细胞模型分为对照组、单独槲皮素处理组、单独放疗处理组、槲皮素与放疗联合处理组,干预后检测癌细胞凋亡率,结果显示槲皮素联合射线组细胞的凋亡率明显高于其余各组,且凋亡率与浓度呈正相关;该实验证明槲皮素有增敏放疗作用,其主要作用机制是槲皮素能引起骨肉瘤细胞核的皱缩(细胞凋亡),但其深入的分子机制仍需进一步研究。江波等^[21]通过建立了骨肉瘤 143B 细胞裸鼠荷瘤模型及体外培养试验,发现槲皮素可提高荷瘤裸鼠血清肿瘤坏死因子- α 的含量,认为槲皮素抑制骨肉瘤 143B 细胞的机制与诱导细胞凋亡和增强免疫力有关。肖扬等^[22]建立了人骨肉瘤细胞株/阿霉素细胞耐药模型,观察姜黄素对多药耐药糖蛋白介导的人骨肉瘤细胞株/阿霉素细胞多药耐药的逆转作用,发现姜黄素对人骨肉瘤细胞株/阿霉素耐药细胞抑制率与浓度成正比;还发现 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 姜黄素能增加不同浓度下阿霉素对人骨肉瘤细胞株/阿霉素耐药细

胞的抑制作用,当姜黄素的浓度达到 $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,人骨肉瘤细胞株/阿霉素耐药细胞内 Rh-123 的水平恢复至敏感系细胞株的 82.98%;该实验证明姜黄素能逆转人骨肉瘤细胞株/阿霉素细胞的耐药性,其作用机制与抑制耐药细胞膜上多药耐受糖蛋白的表达有关。

4 促进造血功能恢复

骨肉瘤患者大剂量化疗后易产生以白系为主的全血细胞下降的骨髓抑制征像,后期多并发感染、贫血、败血症等,严重影响骨肉瘤患者术后的疗效与生活质量。近年来临床多采用粒细胞集落刺激因子等生物制剂预防及改善化疗后骨髓抑制,但随着化疗周期延长及联合用药,化疗后Ⅳ度骨髓抑制的发生率仍较高^[23]。

中医学认为造血功能低下属“虚劳”范畴,与“脾”“肾”关系密切。肾为先天之本,内藏精,寓真元;脾胃为后天之本,主化生气血,有赖于肾气及肾阴肾阳的资助和调节,肾亦赖于脾运化的水谷精微的不断充养和培育。若脾肾亏虚,则元气推动无力,气血无以生化,肾精无以化血,出现造血功能低下。有研究证明,补精益气类复方制剂如十全大补汤、四物汤、当归补血汤等,以及某些单味中药如熟地黄和中药提取物如制首乌多糖,可提高外周血中白细胞、红细胞和血小板的含量^[24]。秦丽等^[25]采用益气养血、健脾补肾法治疗化疗后骨髓抑制,旨在调和阴阳,恢复气血运行和脏腑功能,从而达到缓解症状的目的。陈婧等^[26]用八珍汤辅助化疗 30 例骨肉瘤患者,观察白细胞、血红蛋白、血小板等外周血象指标的变化,结果发现化疗第 3、第 4 周期后,八珍汤可以明显降低骨髓抑制的发生率。陈慧彬等^[27]将 80 只小鼠随机分为对照组、模型组、益气补血组、补肾活血组、补肾活血加益气补血组,比较各组小鼠血清白细胞介素-6(造血功能障碍会导致患者白细胞介素-6 分泌增加^[28])表达水平及对骨髓基质细胞生长的影响,结果显示造模后第 3 天,补肾活血加益气补血组小鼠血清中的白细胞介素-6 含量降低最明显,补肾活血组次之;造模后第 7 天虽各组白细胞介素-6 水平均明显下降,但补肾活血加益气补血组白细胞介素-6 水平最接近对照组;由此可见,益气补血、脾肾同补法能促进造血功能的恢复。

5 防治骨肉瘤细胞远处转移

约 10%~20% 的骨肉瘤患者初诊时被发现

有远处转移病灶,其中 90% 为肺转移^[29]。目前认为骨肉瘤转移过程为:肿瘤细胞迁移和侵袭→进入血液循环→凋亡抵抗→逃避免疫监视→靶器官停留并渗出→建立细胞-细胞黏附→休眠→肿瘤血管生成并增殖^[30]。

李卫东等^[31]认为,应从扶助正气和活血化瘀两方面着手来调控肿瘤微循环,从而防止肿瘤复发与转移。肿瘤细胞向远处转移的主要机制是由于“正气虚损”,对肿瘤细胞的排斥和监视功能低下,因此扶助正气对防止肿瘤向远处转移具有重要的意义;肿瘤患者多有瘀血征像,这有助于肿瘤细胞向远处转移,而具有活血化瘀的中药可防止癌栓形成,从而防止肿瘤细胞向远处转移。但也有研究显示,虽活血化瘀药物联合化疗药物可降低肿瘤肺转移的发生率,但需谨慎使用,因单味活血药可促进肿瘤肺转移^[32]。徐叶峰等^[33]认为,“气虚痰阻浊留”是骨肉瘤肺转移形成的病机根本,肺气亏虚,气血壅塞无以布津化痰,进而痰浊阻滞、痰瘀互结,复感癌毒,即表现为肺部疾患;并强调在治疗肿瘤的过程中应保护易转移靶器官的微环境,采用具有化痰清肺、益气固金作用的清肺固金汤来预防骨肉瘤的复发与转移。张柘等^[34]的研究显示,人参皂苷 Rg3 能抑制骨肉瘤 LJH-OS 细胞裸鼠移植瘤生长,并通过调控肿瘤内血管生成拟态的方式来控制骨肉瘤细胞向远处转移。由此可见,中医药在防治骨肉瘤细胞远处转移的应用中疗效明确,且多根据转移靶器官确定治法与选择用药,多采用扶助正气、活血化瘀法,旨在使微循环处于良好的稳定状态。

6 小 结

临床上骨肉瘤患者的病因病机错综复杂,大多表现为寒热虚实间杂、毒瘀互结,治宜扶正祛邪。在骨肉瘤患者放化疗中,中医根据患者个体病情,通过辨证论治来遣方用药,不仅在提高机体免疫功能、改善肝功能、增敏放疗骨肉瘤细胞和逆转化疗骨肉瘤细胞多药耐药、促进造血功能恢复、防治骨肉瘤细胞远处转移等方面疗效明确,还可以弥补西医重调局部而轻整体的不足。目前关于中医药治疗骨肉瘤的相关机制,大多停留在多靶点、多通路协同作用的大框架下,其具体作用靶点尚未完全阐明,且中医药复方制剂仍缺少大数据支持。中药成分复杂,作用靶点多,如何从整体上全面把握中药各成分及复方作用机制,有待更深层次的研究。随着现代科学技术的高度发展,相

信现代分子生物学技术能对中医药在骨肿瘤放化疗中的作用机制进行全面揭示,也能更加明确中药作用的具体靶点,从而使中医药在骨肿瘤放化疗中发挥更广泛的作用。

7 参考文献

- [1] ROSEN G, MARCOVE RC, CAPARROS B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery [J]. *Cancer*, 1979, 43 (6): 2163 - 2177.
- [2] 吴宏增,王进,冯和林. 自噬与骨肉瘤的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(2): 153 - 156.
- [3] 易生辉,秦刚,黄肖华,等. 骨肉瘤的治疗进展[J]. *医学综述*, 2017, 19(8): 1529 - 1532.
- [4] 李奕麟,常君丽,施杞,等. 骨肉瘤免疫治疗的研究现状[J]. *癌症进展*, 2017, 15(6): 605 - 608.
- [5] HARTL DL. 遗传学——基因和基因组分析[M]. 8 版. 北京:科学出版社, 2015:1.
- [6] DANESHMANDI S, POURFATHOLLAH AA, KARIMI MH, et al. PDL - 1/PDL - 2 blockade in mice dendritic cells by RNAi techniques to induce antitumor immunity[J]. *Immunotherapy*, 2015, 7(11): 1145 - 1158.
- [7] 林洪生,张英. 从“扶正培本”到“固本清源”——中医药治疗肿瘤理论的传承与创新[J]. *中医杂志*, 2016, 57(4): 295 - 298.
- [8] 刘智勤,陈鹤汀,李岩,等. 肉苁蓉对化疗荷瘤小鼠增效减毒作用的研究[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(4): 1037 - 1038.
- [9] 杨洁文,刘云霞,姚勇伟,等. 参麦注射液对骨肉瘤患者大剂量化疗后免疫功能的调节作用[J]. *中国中医药科技*, 2011, 18(6): 510 - 511.
- [10] LIU YX, XU YF, LIN N, et al. High - Dose methotrexate (HD - MTX) used as an adjunct with other chemotherapeutics for the treatment of osteosarcoma[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 1097 - 1104.
- [11] 周俐斐,何福根,芦柏震. 中药及复方防治化疗性肝损伤的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(6): 1373 - 1375.
- [12] 蒋沈君,刘云霞,杨洁文. 柴胡垂盆汤预防骨肉瘤化疗肝损伤 43 例疗效观察[J]. *浙江中医杂志*, 2012, 47(4): 266.
- [13] 刘云霞,徐叶峰,李梦芸,等. 清化复肝汤防治骨肉瘤甲氨蝶呤化疗性肝损伤的临床研究[J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(2): 83 - 84.
- [14] 姚勇伟,刘云霞,王翌庆,等. 疏肝健脾方对骨肉瘤患者大剂量甲氨蝶呤化疗后肝损伤的预防和修复作用观察[J]. *中国中医药科技*, 2012, 19(3): 263 - 264.
- [15] 王立明,方瑞英. 10 种中药材对四氯化碳或半乳糖胺损伤的原代培养大鼠肝细胞的作用[J]. *浙江医科大学学报*, 1994, 23(3): 109.
- [16] 郭艳芳,胡文祥. 几种保肝降酶单味中药研究进展[J]. *中华现代中医学杂志*, 2007, 3(2): 116.
- [17] PALMEIRA A, SOUSA E, VASCONCELOS MH, et al. Three decades of P - gp inhibitors: skimming through several generations and scaffolds [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(13): 1946 - 2025.
- [18] 王雅灵,闵大六. 骨肉瘤化疗耐药分子机制的相关研究进展[J]. *癌症进展*, 2016, 14(4): 311 - 315.
- [19] 徐叶峰,刘云霞,沈敏鹤,等. 中医药逆转肿瘤多药耐药的策略及研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(7): 891 - 896.
- [20] 王峰. 槲皮素对人骨肉瘤细胞放射增敏作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(6): 30 - 33.
- [21] 江波,李灿,林清,等. 槲皮素体内外抑制人骨肉瘤细胞株 143B 增殖及其机制研究[J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(5): 517 - 520.
- [22] 肖扬,王万春. 姜黄素对人骨肉瘤细胞株/阿霉素多药耐药逆转作用的实验研究[J]. *卫生研究*, 2011, 40(1): 103 - 106.
- [23] 齐晓光,祁春艳,秦博宇,等. 不同时机营养干预在化疗后 IV 度骨髓抑制肿瘤患者中的疗效比较[J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(1): 29 - 31.
- [24] 冯翠屏,卿晨. 补血益气类中药对化疗后骨髓抑制小鼠的骨髓保护作用研究[J]. *中国民族民间医药*, 2011, 20(3): 37 - 38.
- [25] 秦丽,许成勇,王毓国,等. 应用益气养血、健脾补肾法治化疗后骨髓抑制[J]. *中医杂志*, 2017, 58(12): 1017 - 1020.
- [26] 陈婧,刘云霞,杨洁文,等. 八珍汤对骨肉瘤大剂量化疗后骨髓的保护作用[J]. *浙江中医杂志*, 2015, 50(5): 328 - 329.
- [27] 陈慧彬,王茜,窦永起. 补肾活血法与益气补血法对环磷酰胺所致骨髓抑制小鼠骨髓基质细胞生长及血清 IL - 6 的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014, 23(3): 232 - 234.
- [28] JENKINS P, WELSH A. Computed tomography appearance of early radiation injury to the lung: correlation with clinical and dosimetric factors [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 81(1): 97 - 103.

(上接第 46 页)

- [29] 李帅,刘云霞. 中医药防治骨肉瘤肺转移的研究进展[J]. 新中医,2017,49(11):137-141.
- [30] 赵海恩,赵新文,周勇,等. 骨肉瘤转移的相关分子及临床应用研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2014,22(5):434-440.
- [31] 李卫东,花宝金. 扶正固本治则中医药防治肿瘤复发转移[J]. 中华中医药学刊,2012,30(3):509-511.

- [32] 刘谦,王桂茹,吴荻. 中西医结合肿瘤防治新医学模式简析[J]. 中医杂志,2015,56(13):1109-1111.
- [33] 徐叶峰,刘云霞,陈婧,等. 刘云霞主任中医师分期论治骨肉瘤思想撷菁[J]. 新中医,2016,48(6):212-213.
- [34] 张柘,吴剑,郑勇,等. 人参皂苷 Rg3 抗骨肉瘤 LJH-OS 细胞裸鼠移植瘤的作用及其对肿瘤血管生成拟态的影响[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(7):1569-1571.

(收稿日期:2018-04-02 本文编辑:时红磊)