

综述与其他

肺癌骨转移中医药治疗研究现状^{*}

吴志强¹ 蔡鹏涛¹ 潘方舒¹ 舒琦瑾^{2**}

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 浙江 杭州 310006)

摘要:随着肺癌治疗方法不断改进, 肺癌患者生存期较前有很大的延长, 骨转移发生率也相应升高。传统中医药在肺癌骨转移综合治疗中占有重要地位, 文章从发病机制、名老中医经验、中西医结合的临床及基础研究等方面进行论述中医药肺癌骨转移的研究现状。

关键词:肺癌骨转移; 中医药; 综述

中图分类号: R 734.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2016)02-0103-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2016.02.037

我国的肺癌发病率和死亡率在所有癌症中占首位, 确诊时约 50 % 为晚期(IV 期), 且骨是肺癌主要的血行转移部位之一^[1-2]。随着晚期 NSCLC 患者治疗水平提高, 部分骨转移患者中位生存时间可达 10 ~ 12 个月。然而, 骨转移患者在这期间都将面对骨相关事件, 如严重的疼痛、病理性骨折、需要手术治疗的骨并发症等的威胁。因此, 如何控制肺癌骨转移是当前肿瘤研究的难点。近年来, 中医药在治疗肺癌骨转移研究方面取得了一定成就, 特别是国家级名老中医提出的一系列重要治则及中医研究人员的临床和基础研究。现将近年来肺癌骨转移中医药研究现状综述如下。

1 发病机制

肺癌骨转移主要是破骨细胞导致的骨吸收, 大多表现为溶骨型病变, 成骨性骨转移和混合型骨转移占很少比例。肺癌溶骨性骨转移机制主要包括: 肺癌细胞的脱离和外侵, 肺癌细胞的趋化和迁移, 肺癌细胞的粘附, 溶骨性骨破坏四个过程^[3]。第一步, 肺癌细胞在基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的作用下降解其下面的基底膜, 从而进入全身循环系统, 并依靠免疫逃避机制存活。第二步, 进入全身循环的肺癌细胞, 在趋化因子(Chemokine)的诱导下, 与肿瘤特定特

异性的细胞膜表面的趋化因子受体结合^[4]。趋化因子能控制内皮细胞的黏附和迁移, 它是一种使细胞发生趋化运动的促炎多肽细胞因子, 并调控肿瘤细胞的移动、归巢和转移^[5]。骨基质中的趋化因子和肺癌细胞膜表面的受体相互作用, 促使肺癌细胞的特异性骨转移地发生。Nakamura 等^[6]研究结果表明破骨细胞可能通过产生趋化因子 CCL22 促进表达 CCR4 的肺癌细胞而发生骨转移。第三步, 细胞黏附分子(Cell adhesion molecules)和一些肿瘤细胞表面的受体使其迁移到骨组织^[7]。细胞黏附分子包括整合素家族、CD44 家族、钙黏连蛋白家族等与肿瘤转移密切相关^[8-10]。第四步, 肺癌细胞到达局部骨组织后, 通过激活破骨细胞引起溶骨性骨吸收作用异常活跃, 局部出现溶骨性的骨质破坏, 从而为肺癌细胞的粘附和繁殖提供了条件, 从而导致了溶骨性转移灶的形成^[11]。

成骨性骨转移机制与破骨细胞的激活、内皮素-1(ET-1)、TGF- β 2、成纤维生长因子(FGFs)等有关, 这些物质进一步激活成骨细胞, 从而形成成骨性骨转移。

2 中医药治疗研究

传统中医药对肺癌骨转移病人, 在延长患者生存期, 改善生存质量方面有其独特的优势。现

* 基金项目: 浙江省中医院肿瘤内科“重中之重”学科建设项目

** 通讯作者: 舒琦瑾(1965-), 男, 汉族, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤的研究。E-mail: shuqijhz@

代很多名老中医根据自己多年的临床经验积累,提出了很多疗效佳的治法。另外针灸之类的外治法,对于肺癌骨转移性癌痛方面具有疗效快,副作用少等优点。

2.1 名老中医治疗经验 传统中医药要获得良好的效果,需要对疾病的病机有深刻的认识,才能运用恰当的治法,名老中医的经验值得广大中医生见鉴。第四批全国名老中医韦贵康^[12]教授认为肺癌骨转移已经是疾病晚期阶段,以肺、脾、肾三脏阴阳两虚为主要病机,应从脾肾论治、补益脾肾为主。江苏省名中医章永红^[13]在治疗肺癌骨转移上也是大同小异,强调补肾为本,肺脾肾同治。上海名中医徐振晔^[14]教授则认为,“肺肾两虚,络脉痹阻”是肺癌骨转移的主要病机,提出益气养精,通络解毒大法。另外,中医世家庞德湘教授认为肺癌骨转移患者应温肾补骨生髓^[15],北京名老中医李建生则以“扶正祛邪”为根本大法^[16]。

骨痛是肺癌骨转移病人晚期最常见的症状,全国老中医药专家朱良春教授学术经验继承人徐凯教授在治疗这类疼痛上,根据“久痛入络”理论,常用蜈蚣、全蝎等虫类通络药,搜剔穿透,使毒去凝开,行经畅络,常常获得很好的疗效。上海中医药大学老教授施志明^[17],根据《素问·至真要大论》云:“诸痛痒疮,皆属于心。”提出痛由心生,肺癌骨转移痛是疼痛之一,在辨证基础上,选加宁心安神药每收良效。章永红教授却认为骨转移患者精血亏虚明显,骨失营养,“不容则痛”,注重舒经通络,养血和血。

综上所述,肺癌骨转移患者以补益肺、脾、肾三脏为主,根据辨证兼以祛风通络止痛以缓解骨痛症状,具体的应探其病源,审明病因,因证立法,随法选方,才能收效。

2.2 针灸及其他外治法 针灸具有止痛迅速,操作方便,而且无止痛药物的副作用,在临床癌痛治疗上有较好的疗效。姚国红^[18]运用温针灸,以大椎、命门、肾俞行温针补法委中行泻法并少量点刺出血,华佗夹脊、阿是穴行平补平泻,治疗8例肺癌骨转移患者,均有因阿片类药物不良反应而停止或减少药物使用量史,经过4个疗程治疗,8例患者中疼痛消失2例,明显减轻4例,稍减轻2例。

吴继^[19]等运用针灸联合耳穴法治疗癌痛,将47癌痛患者随机分为治疗24例、对照组23例,得出针灸联合耳穴疗法是中医治疗癌性疼痛有效的外治方法之一。

《医学源流论》曰:“外治法,用膏贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理,通经贯络,在皮肤筋骨之间,或提而出之,或攻而散之,较服药尤捷”。肖俐^[20]用自拟温阳行气膏外敷治疗癌性疼痛取得满意的疗效,张中会^[21]采用C型臂引导下针刀松解术,治疗1例肺癌转移疼痛的患者,盐酸吗啡注射量从20 mg/d降到5 mg/d,VAS评分从8分降到2分。可见中医外治法,在肺癌骨转移疼痛上也具有良好的疗效。

3 中西医结合治疗研究

中西医结合治疗肺癌骨转移有其独特的优势,很多学者和研究人员从事这方面的基础及临床研究,结果也显示了两者结合治疗的疗效。

3.1 临床研究 在临床研究方面,特定方剂是人们目前研究的重点。加中药方剂联合治疗比不加中药组治疗效果好,王志光^[22]将61例非小细胞肺癌骨转移患者分为治疗组(骨转移灶姑息性放疗+注射用唑来膦酸+口服中药独活寄生汤)和对照组(骨转移灶姑息性放疗+唑来膦酸静脉滴)进行研究,结果显示治疗开始至随后的6个月内,治疗组发生SREs的几率低于对照组($\chi^2 = 4.68, P = 0.031$);治疗组平均TTP为(24.92±1.91)周,对照组平均TTP为(19.56±1.63)周(24.92±1.91)周,2组无进展时间(TTP)曲线差异有统计学意义($\chi^2 = 5.948, P = 0.015$)。张妮^[23]将60例肺癌骨转移患者随机分为治疗组和对照组各30例,治疗组予以青蒿鳖甲汤联合抗肿瘤及唑来膦酸治疗,对照组仅给予抗肿瘤联合唑来膦酸治疗,疼痛程度下降情况,治疗组有效率90%,对照组有效率为63%,两组比较有显著性差异($P < 0.05$);生活质量改善情况治疗组有效率83%,对照组有效率60%,两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。可见,中药联合唑来膦酸与唑来膦酸单药相比,不仅止痛效果好,而且有提高患者生活质量,副作用小等优点^[24]。

在中药和西药直接对照临床研究中,中药方

剂组也显示出优势。丰哲^[25]将128例肺癌骨转移癌痛患者随机分为治疗组和对照组各64例,治疗组采用参苓白术散加味治疗,对照组采用帕米膦酸二钠、塞来西布结合支持疗法治疗,结果显示:止痛效果总有效率治疗组为71.2%,对照组为42.9%,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);生活质量的改善治疗组提高率为59.3%,对照组提高率为28.6%,治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明中药方剂对于肺癌骨转移患者,在防止复发、减轻疼痛和提高生存质量方面存在优势。

3.2 基础研究 在基础研究方面,中药单药水提物研究为主,这和中药方剂成分复杂有一定关系。袁拯忠^[26]取15~20g裸鼠,每只裸鼠胫骨骨髓腔内注射0.1 mL A549细胞悬液,建立肺癌骨转移模型,随机分为模型对照组、自然铜组、鹿衔草组和帕米膦酸二钠组,分别进行生理盐水、自然铜和鹿衔草灌胃,帕米膦酸二钠腹腔注射。结果显示:与帕米膦酸二钠组比较,自然铜组和鹿衔草组抑瘤率、血磷、碱性磷酸酶、体重和尿素氮均升高,丙氨酸氨基转移酶下降自然铜组细胞凋亡率降低,鹿衔草组细胞凋亡率和天冬氨酸氨基转移酶升高,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。得出结论,自然铜组和鹿衔草均能抑制肺癌骨转移肿瘤细胞生长的作用。自然铜性味辛、平,归肝经,功能散瘀止痛,鹿衔草甘苦而有微涩,归肝肾经,功能补虚益肾、强筋骨两药合用,“一补一通”,“通补结合”很好的契合了肺癌骨转移肺肾两虚、瘀血阻络的病机。高志棣^[27]在贴骨接种NCI-H446肺癌细胞的骨转移裸鼠模型上,将小鼠分为对照组、低剂量去甲斑蝥素组、高剂量去甲斑蝥素组3组,7周后发现,与用药组比较,对照组肿瘤生长快,质量、体积大,差异有统计学意义($P<0.01$)。药物组裸鼠右后肢胫骨骨损伤病程与模型对照组相比被明显抑制,证明去甲斑蝥素对肺癌骨转移具有抑制作用。

4 讨论

目前,临床上治疗肺癌骨转移,在排除相关禁忌症后,多数以化疗和唑来膦酸联合治疗为主。然而,效果并非让人满意,很多患者化疗无法耐受,疼痛控制不佳,甚至不久后并发其他地方的骨

转移。中西医结合治疗势在必行,传统中医药在增强免疫及促进骨髓造血功能,提高抗病能力,减少放化疗毒副反应,及改善晚期患者生存质量有其独特的优势。

名老中医在治疗肺癌骨转移的经验值得大家见鉴,但在具体应用的过程中,因各自的中医功底不同,辨证也存在偏差,如何让辨证转变成指标量化,方便更多年轻的中医生掌握,需要更多临床研究总结。中西医结合的临床和基础研究结果也有一定的意义,但缺乏大型多中心临床试验,缺乏令人信服的数据。如何让中医药在治疗肺癌骨转移方面发挥更大的作用,仍需广大中医工作共同努力。

参考文献

- [1] 郝捷,陈万青. 2012年中国肿瘤登记年报[M]. 北京:军事医学科学出版社,2012.
- [2] 丁井永,张丽君,史恒军. 史恒军辨证论治老年晚期非小细胞肺癌的经验[J]. 陕西中医学院学报, 2009, 32(3): 16-17.
- [3] 冯燕国,张贺龙. 肺癌溶骨性骨转移机制的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(1): 84-87.
- [4] Ra Catena, Diego Luis-Ravelo, Iker Antón, et al. PDGFR Signaling Blockade in Marrow Stroma Impairs Lung Cancer Bone Metastasis[J]. Cancer Research, 2011, 71(1): 1-2.
- [5] Lu Xin, Wang Qionqing, Hu Guohong, et al. ADAMTS1 and MMP1 proteolytically engage EGF-like ligands in an osteolytic signaling cascade for bone metastasis [J]. Genes, 2009, 23(16): 1882.
- [6] Nakamura ES, Koizumi K, Kobayashi M, et al. RANKL-induced CCL22/macrophage-derived chemokine produced from osteoclasts potentially promotes the bone metastasis of lung cancer expressing its receptor CCR4 [J]. Clin Exp Metastasis, 2006, 23(1): 9-18.
- [7] 姜帆,张帅,王守东,等. 肺癌骨转移机制研究[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 344-346.
- [8] Hill A, McFarlane S, Johnston P G, et al. The emerging role of CD44 in regulating skeletal micrometastasis [J]. Cancer Lett, 2006, 237(1): 1.
- [9] Deng X, Tannehi I, Gregg S H, Nadella M V, et al. Parathyroid-hormone-related protein and ezrin are up-regulated in human lung cancer bone metastases [J]. Clin Exp Metastasis, 2007, 24(2): 107.
- [10] Li M, Amizuka N, Takeuchi K, et al. Histochemical evi-