

乳腺癌骨转移的中医药治疗研究进展※

● 高洁琼¹ 王俊涛² 王祥麒^{2▲}

摘要 近年来,乳腺癌患者骨转移发生率逐年增高,中医药治疗在缩小瘤体、减缓转移、缓解疼痛、提高生存质量、与西药联合后减少西药使用量、减少西医治疗副作用等方面发挥着重要的作用。本文查阅了近年乳腺癌骨转移研究进展,分别从病因病机,中药内治法、外治法及实验研究等方面进行综述。

关键词 乳腺癌骨转移 中医药治疗 研究进展

随着社会的发展,乳腺癌的发病率逐年增高,成为女性发病最多见的恶性肿瘤。乳腺癌最常发生转移的部位是骨骼,发生骨转移几率高达65%~75%。以骨转移为首发症状的乳腺癌患者占27%~50%^[1]。乳腺癌骨转移患者临床表现多见固定且持续性疼痛,呈进行性加重,亦可引起身体运动功能障碍、病理性骨折、截瘫等,这些症状不仅是临床治疗的难题,还严重地降低了患者的生存质量。该病常用的西医治法有手术治疗、化疗、放疗、内分泌及内放射治疗等,虽取得一定效果,但在治法上的局限性、治疗期间的毒副作用、药物的耐药性及不良反应等方面皆不尽人意。祖国医学在改善乳腺癌骨转移患者生存质量、明显减轻放化疗毒副作用、增强免疫抵抗力、抑制瘤体生长及复发、延长带瘤生存时间等

方面有突出的优势,逐渐引起国内外各肿瘤学医家的关注与重视。现就中医药在乳腺癌骨转移治疗上的研究进展综述如下。

1 病因病机

中医古籍中并未有对乳腺癌骨转移的病名记载及详细论述,但根据其临床表现可归为中医诊断的“骨蚀”、“骨痛”、“骨痹”、“骨瘤”、“骨疽”等范畴。许冬鑫等^[2]认为乳腺癌的发病原因是气血、肾精亏虚,骨髓失养,复感邪毒,凝结于骨;病机多属于本虚标实,重点在肾精亏虚。王洁婷等^[3]认为正气虚损、冲任二脉失调是乳腺癌转移的主要原因,癌毒余留未尽是乳腺癌转移的关键病机。孙霏平等^[4]认为乳腺癌的核心病机为“痰毒瘀结”,而其复发骨转移的病机归纳为久病肾气、肾精亏虚,余毒旁窜,多从寒

化、从痰化、从瘀化。刘传波等^[5]基于中医“肾主骨生髓”理论,认为肾气不充,则骨失所养,易被寒湿毒邪侵袭,痰浊蕴阻骨骼,积聚日久,以致瘀血凝滞,络道阻塞,聚而成形,发为骨瘤。由此可见,诸位医家对乳腺癌骨转移病因病机的认识不外乎虚、瘀、痰、毒等方面。

2 中医药治疗

2.1 内治

2.1.1 经方治疗 程旭锋等^[6]观察了白术附子汤(药用:炮附子10g,白术6g,生姜4.5g,大枣6枚,甘草3g。加减:胃胀加用厚朴、陈皮、九香虫各9g;眠差加用酸枣仁、磁石、珍珠母各12g;骨痛加用延胡索、五灵脂、僵蚕各9g;烦躁加用当归、知母、黄柏各12g)治疗乳腺癌骨转移患者32例,结果表明白术附子汤与西药唑来膦酸近期临床疗效作用相似,但在缓解患者疼痛、提升生活质量等方面,白术附子汤较唑来膦酸有较明显优势($P < 0.05$)。

※基金项目 河南省教育厅科研项目(No. 152102310099)

▲通讯作者 王祥麒,男,医学博士,教授,主任医师,硕士研究生导师。主要从事中医药治疗恶性肿瘤及血液病方面的研究。E-mail: wangxiagqi777@163.com

●作者单位 1. 河南中医学院(450002); 2. 河南中医学院第三附属医院(450002)

方颖等^[7]使用补肾活血汤联合唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移 23 例,结果显示观察组在骨质修复、减轻骨转移性疼痛、改善生活质量、提高体能状态 4 个方面效果均明显优于单独使用唑来膦酸($P < 0.05$)。李阳等^[8]使用清代名方加味阳和汤联合唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移,结果表明加用加味阳和汤不仅可以改善骨转移病灶,在缓解疼痛、功能活动及提高生存质量上亦优于对照组($P < 0.05$)。

2.1.2 复方治疗 冯宇等^[9]对 20 例乳腺癌骨转移患者加用补肾壮骨方化裁治疗(药用:淫羊藿 10g,肉苁蓉、补骨脂、杜仲、续断、骨碎补、熟地黄、龟甲各 15g,炙甘草 6g),结果表明补肾壮骨方在提高患者生活质量、止痛等方面优于单用西药($P < 0.05$)。祝利民^[10]以益气养阴、化瘀解毒为治法用黄芪加四君子汤治疗乳腺癌术后发生骨转移 1 例,经治疗,患肢知觉正常,已无疼痛,可行走,精神状态良好,且体重增加。王祥麒等^[11]应用益肾化痰法(药用:熟地、盐杜仲、续断、桑寄生、白芍、醋香附、元胡、白术、白芥子、生牡蛎、浙贝、皂刺、寻骨风、透骨草)治疗骨转移患者 35 例,发现其在止痛、骨转移灶恢复、降低毒副作用方面均优于帕米膦酸二钠($P < 0.05$)。王影等^[12]以自制壮骨镇痛胶囊(药用:骨碎补、淫羊藿、补骨脂、桑寄生、三七、茯苓、延胡索、威灵仙、穿山甲、制南星、制地龙、全蝎、蜈蚣、陈皮、白芍、甘草)联合双磷酸盐可减轻乳腺癌骨转移患者骨髓抑制、提高机体免疫力、改善骨质修复。

2.2 外治

乳腺癌骨转移的首发症状为

顽固而持续性的疼痛,且夜间加重。有效地缓解患者疼痛、提高生存质量是外治法的主要目标。中药外治法以中医理论为指导,通过体表给药,作用于患处或穴位以达镇痛效果,操作简便易行、安全性高、疗效确切、适用范围广泛、易被患者接受^[13]。临床中常用的能有效缓解癌性疼痛的外治法如下:

2.2.1 外用贴膏 曾柏荣等^[14]自制加味奇正消痛膏(药用:党参 10g,黄芪、奇正消痛粉各 20g,法半夏 9g,川乌、草乌各 10g,炮姜 12g,肉桂 6g)治疗骨转移癌疼痛 30 例,对照组给予西药,结果显示加用加味奇正消痛膏 14d 有效率为 76.7%。于雪芬^[15]报道了癌症镇痛散(药用:生南星、生附子、生川乌、白胶香、五灵脂、麝香、冰片、重楼、黄药子、芫根、穿山甲、皂刺,每次取药末 5g,茶水调敷)联合扶他林肠溶片治疗骨转移疼痛 48 例,85.4% 患者的疼痛得以缓解。高音等^[16]以山慈菇外敷结合口服奥施康定对比单药使用奥施康定的临床疗效,发现外敷山慈菇可以明显提高止痛作用,减少奥施康定用量,副作用少,可提高患者体力及生存质量($P < 0.05$)。肖俐等^[17]以温阳行气膏(药用:川乌、草乌、川椒、细辛、丁香、延胡索、没药、蟾皮、桂枝、全蝎及蜈蚣)外敷联合西药治疗骨转移疼痛,总体疗效及止痛时间均优于单用西药($P < 0.05$)。

2.2.2 针灸治疗 蒋云锋^[18]应用穴位埋线联合“三阶梯止痛法”控制骨转移疼痛,结果显示其相较于单用西药控制疼痛更满意,副作用更少、患者生存质量更高($P < 0.05$)。方红薇^[19]发现给予镇痛药物后即行痛点取穴结合循

序取穴并给予穴位按摩可缓解焦虑、减轻疼痛、提高生活质量。丁庆刚^[20]针刺命门及关元穴配合氨酚曲马多治疗腰椎转移性疼痛 30 例,有效率为 93.3%,且副作用小、简便易行。

2.2.3 其他 邢海燕等^[21]将 56 例中度癌痛患者随机分成 2 组,治疗组在奥施康定基础上加用中药热奄包(雄黄、明矾等组成)外治,对照组予口服奥施康定,观察其对癌痛患者疼痛评分及生活质量的影响,以及药物不良反应发生率等。结果显示治疗组疼痛评分明显下降($P < 0.01$),不良反应发生率较少,生活质量评分较对照组明显改善($P < 0.05$)。刘合芬^[22]用穴位注射治疗 50 例癌性腹痛,治疗组足三里穴位注射强痛定注射液,对照组肌肉注射强痛定注射液,结果显示治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

3 实验研究

王秀峰等^[23]通过对黄芩素对乳腺癌细胞侵袭力及迁移力影响的研究实验表明,黄芩中的黄芩素对人乳腺癌 MD-AMB-231 细胞的侵袭和迁移有明显的抑制作用,其分子机制可能是通过减少 MD-AMB-231 细胞的基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP)2 和 MMP-2 的表达,抑制 MMP-2、MMP-9 对细胞外基质和基底膜的降解,从而降低细胞的侵袭力和迁移力。李琼等^[24]通过实验研究发现,补骨脂、蛇床子及其主要成分抑制乳腺癌骨转移的可能机制:抑制乳腺癌细胞生长,降低其分泌促骨吸收因子甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)的量,从而降低成骨/基

质细胞表达核因子 κ B 受体活化因子配基 (RANKL), 同时促进护骨素 (OPG) 的表达, 使得 OPG/RANKL 分泌比例上调, 抑制乳腺癌骨转移造成的溶骨性恶性循环。姚暄等^[25] 研究发现, 0.5g/100g 剂量淫羊藿水提液能显著抑制乳腺癌骨转移大鼠破骨细胞的特征性酶 (Tartrate-resistant acid phosphatase, TRAP) 标记的破骨细胞数量, 减少破骨细胞的活化, 改善乳腺癌微环境, 抑制瘤体的生长, 减轻骨破坏的程度及骨痛。Mandal CC 等^[26] 通过体外实验研究发现鱼油的主要成分不饱和脂肪酸二十二碳六烯酸 (DHA) 和二十碳五烯酸 (EPA) 能通过下调免疫细胞 CD4 中蛋白和 mRNA 的表达, 显著抑制 MDA-MB-231 细胞的迁移和侵袭, 阻止乳腺癌骨转移动物的溶骨性损伤。

4 小结与展望

近年来, 中医药治疗已成为乳腺癌骨转移综和治疗过程中不可或缺的一部分, 发挥着抗癌止痛、减少副作用、提高身体机能状态及生存质量等重要作用, 尤其是外治法作用迅速、使用方便、镇痛持久, 有望进一步大规模开发及投入临床使用。但目前中医药治疗该病的临床及实验研究仍存在亟待解决的问题。如临床样本量普遍偏小, 且评价指标多集中在简单的疗效评价上, 缺少系统的研究, 未更深入的探讨相关中医基础理论。此外, 近 5 年来对乳腺癌骨转移专药的研究较少,

应利用现代科学技术对其进行更充分、更深入的研究, 以期发现对于该病更高效、更有针对性的药物。

参考文献

- [1] 姚勇伟, 刘云霞. 乳腺癌骨转移的中西医结合研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(2): 207-209.
- [2] 许冬鑫, 陈文军, 田菲. 田菲教授治疗乳腺癌骨转移[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(2): 240-242.
- [3] 王洁婷, 陆德铭. 陆德铭辨治乳腺癌术后转移经验撷菁[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(5): 1-3.
- [4] 孙霏平, 刘胜, 刘玲琳, 等. 浅论中医“从化”理论及其在乳腺癌转移治疗中的应用[J]. 上海中医药大学学报 2010, 2(24): 25-27.
- [5] 刘传波, 李泉旺, 姜敏, 等. 骨转移瘤的中医药研究进展[J]. 江苏中医药, 2010, 42(4): 80-81.
- [6] 程旭峰, 张新峰, 刘琦, 等. 白术附子汤加味治疗乳腺癌骨转移[J]. 临床研究 中医学报, 2012, 27(166): 270-272.
- [7] 方颖, 胡金辉. 补肾活血汤联合唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(9): 55-57.
- [8] 李阳, 黄立中, 龚辉, 等. 加味阳和汤治疗乳腺癌骨转移的临床观察[J]. 中南药学, 2015, 13(10): 1105-1108.
- [9] 冯宇, 崔艺馨, 徐鑫鑫, 等. 中医药治疗骨转移瘤研究进展[J]. 环球中医药, 2014, 7(8): 652-655.
- [10] 祝利民. 益气养阴解毒方治疗乳腺癌术后骨转移一例报道[J]. 上海交通大学学报, 2014, 34(1): 126-128.
- [11] 王祥麒, 王俊涛, 韩倩倩. 益肾化痰法治疗恶性肿瘤骨转移 35 例临床研究[J]. 中医药信息, 2011, 28(4): 105-107.
- [12] 王影, 宋琳, 曹建雄. 壮骨镇痛胶囊联合双磷酸盐治疗乳腺癌骨转移的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 6: 74-75.

- [13] 张力, 郑仿. 中医外治法与亚健康调控[J]. 中医外治杂志, 2009, 18(4): 62-63.
- [14] 曾柏荣, 杨会元, 王理槐. 加味奇正消痛膏治疗骨转移癌疼痛 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(4): 5-6.
- [15] 于雪芬. 癌症镇痛散联合扶他林肠溶片治疗恶性肿瘤骨转移疼痛 48 例[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(4): 274.
- [16] 高音, 冯利. 山慈菇外敷治疗骨转移癌疼痛的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2011, 6(7): 574-576.
- [17] 肖俐, 韩蕊珠. 温阳行气膏外治治疗骨转移疼痛 40 例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(2): 1-2.
- [18] 蒋云锋. 穴位埋线疗法治疗骨转移性癌痛的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [19] 方红薇, 刘怀莉. 穴位按摩缓解恶性肿瘤骨转移患者疼痛的疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2012, 19(2): 162-163.
- [20] 丁庆刚. 针刺命门及关元穴配合镇痛药治疗腰椎转移性疼痛 30 例[J]. 中国中医药远程教育, 2015, 13(7): 65-66.
- [21] 邢海燕, 卞美广, 孙爱云, 等. 中药热奄包治疗癌性疼痛的临床观察[J]. 四川中医, 2010, (9): 65-66.
- [22] 刘合芬. 穴位注射治疗癌性腹痛的疗效观察及护理[J]. 中国中医急症. 2010, 19(3): 527-528.
- [23] 王秀峰, 周钱梅, 苏式兵. 黄芩素抑制人乳腺癌细胞侵袭和迁移的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6): 745-750.
- [24] 李琼, 刘胜, 杨顺芳. 补骨脂与蛇床子抑制乳腺癌骨转移的体内试验[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 1, 24(1): 53-57.
- [25] 姚暄, 贾立群, 谭煌英, 等. 淫羊藿对乳腺癌骨转移大鼠肿瘤生长和骨破坏的影响[J]. 北京中医药, 2008, 27(11): 882-884.
- [26] Mandal C C, Choudhury T G, Yoneda T, et al. Fish oil prevents breast cancer cell metastasis to bone. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 402(4): 602-607.

悦读《中医药通报》 感受中医药文化

欢迎订阅(邮发代号:34-95)