



从肾论治骨转移的中医研究进展*

张雪薇¹,袁晶晶²,王瑞平^{2Δ}

1 南京中医药大学第二附属医院,江苏 南京 210029; 2 南京中医药大学附属医院

[摘要] 通过搜集整理近五年文献,从肾论治骨转移的中医理论、临床及实验研究进展进行综述,并对研究现状提出建议,以期为骨转移的中医临床治疗提供参考。

[关键词] 肾;骨转移;中医;研究进展;文献综述

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 2096-9600(2022)10-0129-04

TCM Research Progress of Treating Osseous Metastasis by Kidney

ZHANG Xuewei¹, YUAN Jingjing², WANG Ruiping^{2Δ}

1 The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China;

2 Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM

Abstract By collecting the literature in the recent five years, TCM theory, clinical and experimental research progress of treating bone metastasis by kidney were reviewed, and the suggestions about the research status were raised, in order to provide the referene for TCM clinical therapy of osseous metastasis.

Keywords kidney; osseous metastasis; TCM; research progress; literature review

骨是仅次于肝、肺的最常见的恶性肿瘤转移部位^[1-2],其转移通常发生于乳腺癌、肺癌、前列腺癌、甲状腺癌和肾癌,而在其他实体瘤,如黑色素瘤、胃肠道肿瘤、头颈部肿瘤中的发生率也在逐步上升^[3]。骨转移引发的癌痛及骨相关事件不仅对患者造成严重的身心打击^[4],而且成为晚期肿瘤患者的重要死因。现代医学多采用放化疗、靶向治疗、双磷酸盐类药物等对抗骨转移,或使用手术、止痛药等对症治疗,但通常难以取得理想疗效。近年来,大量临床和实验研究证实中医药可抗骨转移、缓解骨痛、提高患者生存质量、延长生存时间等^[5],其中以肾虚为基础,以补肾为主要治疗原则的理论逐渐发展,并获得较大进展。

1 骨转移病机及治则

现代医学对于肿瘤的发生发展提出了新的理论,即“种子-土壤”学说,种子即癌症基因或癌细胞,土壤即肿瘤微环境^[6]。研究发现,微环境是由癌细胞和其周围的基质相互作用而形成的^[7-9],能够诱导肿瘤的发生、发展、复发和转移^[10]。由于微环境的改变激活原位基因,就像种子找到适合的土壤,癌基因便在“土壤”的滋养下成长,生成癌肿,又由于其他靶器官靶组织环境的变化,诱导“种子”侵袭、转移。骨转移正是由于多种机制作用下发生骨微环境改变,出现骨形成与吸收的失衡,为“种子”提供适宜的生长“土壤”,从而使得癌

细胞在此处增殖^[11-12]。此学说与中医“邪之所凑,其气必虚”理论不谋而合,中医认为癌病的形成源于人体正气不足,气滞、痰浊、瘀血内生,形成所谓的适合“种子”生长的“恶性土壤”,从而诱发癌毒。同样转移病灶的产生也离不开“正虚邪实”的基本病机,由于转移部位虚损,癌毒易流注于此。《医学入门》曰:“肾主骨,劳伤肾水,不能荣骨而为肿曰骨瘤。”^[13]《灵枢·刺节真邪》篇对“骨疽”叙述为“虚邪之入于身也深,寒与热相搏,久留而内着,寒胜其热,则骨疼肉枯……有所结,深中骨,气因于骨,骨与气并,日以益大,则为骨疽。”^[14]由此可见,骨为肾之合,骨之生长发育均赖于肾精濡养,若肾虚髓空,无力养骨,恰逢癌病已患,便易被癌毒覬夺,形成骨转移。癌毒占据后不断耗伤局部气血,使得已虚之肾精愈亏,骨失养而筋不强,则易发生病理性骨折、肢体瘫痪等;痰浊、瘀血、癌毒阻滞经络,肾虚而不荣作痛,邪壅而不通作痛,均发为骨痛。

刘伟胜教授根据“肾主骨生髓”观点提出骨转移病机在于肾精不足,治疗重点在于益肾填髓,遣方用药以补骨脂、淫羊藿、续断、杜仲等温肾阳、强筋骨,以菟丝子、女贞子、墨旱莲、生地黄等滋肾阴、益肾精^[15],并强调在易发生骨转移的恶性肿瘤早中期应酌情使用补肾之品,达到预防的目的,若是等到骨转移灶形成,则肾虚已甚,骨骼筋脉损伤

已成,肿块局部痰瘀壅滞,气血不行,药剂难达病所,而使疗效减半。王祥麒教授认为,肿瘤骨转移主要病机是本虚标实,本为肾虚,标为痰瘀寒毒,且肾虚多兼脾胃亏虚,因此应益肾与补脾同用,使先后天相资。此外,王祥麒教授提出,阴阳虚损存在先后顺序,即阴虚在前,阳虚为后,最后发展为阴阳两虚。在方剂的选择上应以六味地黄丸为基础,滋补肝肾,并灵活配伍补阳、益阴药,意在阴中求阳,以阳助阴^[16]。曹建雄教授强调肝肾同补,他认为中老年人易发生骨转移,是由于年老而阴气自半,阴气者多为肝肾之阴,乙癸同源,精血同生,因此当重视补肝、益肾相结合^[17]。徐振晔教授认为,扶正除了补肾强骨,还应配合益气养血,并辨证运用化痰浊、祛瘀血、抗癌毒等治法。经过多年临床经验总结出骨痛灵方,用于骨转移患者,常常效如桴鼓。徐教授还重视辨病,根据原发癌不同的病理特征,在补肾基础上采用其他不同的治法。如肺癌骨转移患者以脾肺气虚、肺肾两亏多见,依据培土生金和金水相生原则,治法应侧重对肺脾肾三脏的补益;而乳腺癌及肝癌骨转移的患者多以肝气郁结、肝肾阴亏为主要病机,故治疗时多用疏肝理气、滋补肝肾之品^[18-19]。

由此可见,从古至今医家们对于骨转移病机的理解基本一致,即本虚标实,以肾虚为本,痰、瘀、毒等为标。因此治疗时既要重视对肾的补益,分清肾之阴阳虚损偏重,又要将阴阳整体看待,并结合调补肺脾肝等其他脏腑,以肝血养肾精,以脾气助肾气,以肺阴滋肾阴,同时用分病论治的思想,对不同的肿瘤骨转移辨证论治。

2 从肾论治骨转移临床研究

倪雪莉等^[20]将古方圣愈汤加味(全方脾肾双补,气血精共养)联合大分割放疗应用于骨转移患者,结果圣愈汤联合大分割放疗可有效缓解患者疼痛,改善临床症状,提高生活质量。

OPG-RANKL-RANK 信号系统是调节骨代谢的关键途径^[21-22],核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)能增强肿瘤细胞侵袭力与迁移力,因此成为研究骨转移的一条重要信号通路。独活寄生汤源于孙思邈的《备急千金要方》,能够补肝肾气血、除风湿止痛,现代药理研究表明其具有抗炎、镇痛、镇静、解热作用^[23],常用于治疗风湿、类风湿、腰椎间盘突出等骨相关疾病^[24-25]。吴衍伟等^[26]选取乳腺癌骨转移患者,治疗组在西医常规治疗基础上以独活寄生汤口服,检测患者的外周血骨保护素

(osteoprotegerin, OPG)和RANKL浓度,并记录骨相关事件的发生情况和生命质量状况。结果显示采用中药干预的患者OPG表达上调,RANKL浓度下降,骨相关事件发生率及生命质量较对照组均有明显优势。

王立芳等^[27]研究表明,徐振晔教授经验方骨痛灵联合肺岩宁方治疗肺癌骨转移患者,治疗组在提高镇痛疗效和生存质量、体力状况及改善血清钙、碱性磷酸酶方面优势明显。方中以淫羊藿为君药,可补肾阳、强筋骨,以骨碎补加强君药益肾强骨之效,药理研究证实淫羊藿具有抗肿瘤、抗炎、提高免疫力等作用^[28-29]。毛均等^[30]基于网络药理学方法分析淫羊藿治疗乳腺癌骨转移的作用靶点及通路,发现淫羊藿苷能够促进OPG分泌,下调RANK/OPG比值,进而抑制破骨形成^[31]。骨碎补总黄酮也是通过调控OPG-RANKL-RANK信号系统来发挥抗骨转移、保护骨组织的作用^[32]。岳伟等^[33]以滋肾壮骨方治疗乳腺癌骨转移,结果治疗组疼痛缓解率及病灶缓解率显著高于对照组。方中以熟地黄、龟甲为君,滋补肝肾、填精益髓,另有杜仲、补骨脂、续断加强滋肾补肾之力。

除汤药治疗外,中医其他疗法亦在骨转移治疗中显现出重要价值。边双林^[34]通过广泛收集针灸治疗癌痛的相关临床试验文献,并进行Meta分析,总结出临床选穴规律,其中骨肿瘤癌痛最常用的穴位有阿是穴、肾俞、悬钟、合谷、足三里、太溪、水泉、丘墟、夹脊穴、大杼、阳陵泉和内关,阿是穴和肾俞占总频次28.1%。太溪、水泉归属肾经,肾俞为肾之背腧穴,悬钟、大杼、阳陵泉分别为八会穴之髓会、骨会、筋会。遵循“骨病治肾”的原则,运用穴位注射、火针等疗法,可缩短起效时间,延长镇痛时长,提高镇痛有效率。

曹宏文等^[35]采用汤针联合的方式治疗前列腺癌骨转移,中药选用芪凌方,以黄芪补气,以熟地黄益肾,配伍化痰散结之品;针刺主穴选取足三里和关元穴,其中关元穴属任脉,与肾相关,多用于治疗生殖泌尿系统疾患,与足三里配合使用达到益肾固本、调和气血的效果。结果证实汤针联合治疗的患者获益更大,并大大降低了使用止痛药物的不良反应与成瘾风险。除了与足三里配穴,关元穴还常常联合命门穴,两穴一前一后,一任一督,一阴一阳,调平阴阳、益肾养精、固摄元气,临床上用于腰骶部骨转移癌痛的治疗,每获良效^[36]。

3 从肾论治骨转移实验研究

姚勇伟等^[37]选取基质金属蛋白酶1(matrix

metalloproteinase, MMP-1)、骨涎蛋白(bone sialoprotein, BSP)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达水平作为观测指标,用人乳腺癌细胞株培养的癌细胞液造模,并予以补肾培元为治则的大补元煎灌胃,治疗42天后进行ECT检查及血清MMP-1、BSP、OPN含量检测,结果显示,骨转移率治疗组明显低于模型组,骨质破坏程度也较模型组低,且血清OPN、MMP-1和BSP均显著下降,证实大补元煎可通过降低MMP-1、BSP、OPN高表达,抑制OPG-RANKL-RANK系统,从而保护骨组织免受癌细胞侵袭转移和破坏。

研究表明,多种生长因子及相关蛋白的分泌与合成为骨转移、骨破坏的形成创造条件^[38],其中转化生长因子 β (Transforming growth factor beta, TGF- β)、PTHrP、BSP都扮演着重要角色。TGF- β 具有维持成骨与破骨动态平衡的作用,其在肿瘤的生长发展过程中起到双重作用,既抑癌又助癌,它可以通过诱导骨微环境改变,引起肿瘤细胞的侵袭增殖^[39],而PTHrP与TGF- β 之间存在相互诱导的作用。因此李伟明等^[40]通过检测乳腺癌骨转移模型小鼠的PTHrP、TGF- β 及BSP水平,评估益肾化痰方对骨转移的疗效,并分析其作用机制。益肾化痰方由熟地黄、杜仲、怀牛膝、桑寄生、白芍等组成。药理研究证实,熟地黄可促进成骨细胞增殖与分化^[41];杜仲所含的苯丙素类、萜类、黄酮类等成分可改善维生素D代谢、抗氧化、促进骨发育^[42-43];牛膝能够改善骨小梁微结构、降低血清骨转换标志物水平^[44];桑寄生和白芍均具有抗炎镇痛作用^[45-46]。实验结果显示采用激素模拟肾虚证型的小鼠更易出现PTHrP、TGF- β 、BSP的强阳性,但经过益肾化痰方的治疗后,阳性水平明显改善,从而证明了骨转移与肾虚密切相关,中医运用益肾化痰法治疗可有效抗肿瘤、抗转移、提高免疫水平,益肾化痰方在临床研究中也得到了疗效证实^[47-48]。同样,赵凌艳等^[49]在利用补肾散结方作用于肺癌骨转移小鼠模型的实验中得出相同结论,以补肾为治则的汤药可以有效降低小鼠的PTHrP、TGF- β 蛋白表达水平。

骨转移机制还与多条生物学轴相关,其中SDF-1/CXCR4生物学轴就是通过发挥趋化作用、改变骨转移灶微环境、介导癌细胞黏附、促进肿瘤骨内生长等方式诱导骨转移的发生发展^[41],因此阻断该生物学轴可以达到降低肿瘤细胞侵袭骨组织的风险。林荔钦等^[50]研究表明,归经为肾经的药物有明显的骨质保护作用,影像学评分和CXCR4蛋白表达水平均较模型组显著下降,而归肝、肺两

经药无类似作用。

各项实验研究在明确骨转移形成机制基础上,通过观察补肾方药在与骨转移相关靶点、通路中的作用,明确其疗效及作用机制,为“从肾论治骨转移”的可行性和有效性提供证据。

4 小结

综上所述,中医利用脏腑辨证分析骨转移当归属于肾,因此提出从肾论治,理法指导方药,以补肾益精、强筋健骨为主效的方剂、药物逐渐被用于临床与实验研究,各项阳性结果均为此辨治思路提供有力依据。但现阶段研究仍存在诸多问题亟待解决:1)目前大多数方药研究仅局限于对单个或几个相关蛋白、因子的研究,作用机制分析较为单一局限,应建立“药物-成分-靶点-信号通路”完整的网络药理学研究模式,将研究从宏观发展到微观再推进到宏观,更好地阐释中医药从肾论治骨转移药物作用机制;2)缺乏相关中药制剂的研究,今后应加强中药制剂开发,增加临床应用的便捷性和可行性;3)理论与临床研究联系不紧密,应在理论研究、临床研究、实验研究的基础上,制定出规范性指南,以指导临床遣方用药。

参考文献

- [1] DAVID R M. Mechanisms of bone metastasis[J]. N Engl J Med, 2004, 350(16):1655-1664.
- [2] COLEMAN R E. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity[J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(20):6243s-6249s.
- [3] FORNETTI J, WELM A L, STEWART S A. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. J Bone Miner Res, 2018, 33(12):2099-2113.
- [4] SAAD F, OLSSON C, SCHULMAN C C. Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality-of-life considerations through out the continuum of care[J]. Eur Urol, 2004, 46(6):731-739.
- [5] 姚暄, 贾立群. 恶性肿瘤骨转移的中医临床研究进展[J]. 北京中医药, 2012, 3(1):69-71.
- [6] 王玉洁, 王彦晖, 奚胜艳, 等. 癌症“种子土壤说”新论[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(3):975-979.
- [7] MANTOVANI A, ROMERO P, KAROLINA P A, et al. Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment[J]. Lancet, 2008, 371(9614):771-783.
- [8] HERREROS B, SANCHEZ A A, PIRIS M A. Lymphoma micro-environment: culprit or innocent[J]. Leukemia, 2008, 22(1):49-58.
- [9] WITZ I P. Yin-yang activities and vicious cycles in the tumor microenvironment[J]. Cancer Res, 2008, 68(1):9-13.
- [10] 孙满强, 胡凯文, 周天. 从痰论治肿瘤微环境与肿瘤转移相关作用机制[J]. 西部中医药, 2019, 32(10):15-18.

- [11] ENGBLOM C, PFIRSCHKE C, ZILIONIS R, et al. Osteoblasts remotely supply lung tumors with cancer-promoting siglec^h high neutrophils[J]. Sci, 2017, 358(6367):eaal5081.
- [12] 毛昀, 薛鹏, 李林澍, 等. 早期骨转移分子机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2019, 46(9):856-860.
- [13] 李挺. 医学入门[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006:922.
- [14] 佚名. 黄帝内经[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:331-332.
- [15] 江啸峰, 张海波, 陈惠惠. 刘伟胜辨治肺癌骨转移经验[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(8):774-777, 786.
- [16] 李伟明, 尹怡, 王俊涛, 等. 王祥麟治疗恶性肿瘤骨转移临床应用特点[J]. 中医学报, 2019, 34(6):1217-1220.
- [17] 钟丹, 向菊花, 杨玲, 等. 曹建雄治疗恶性肿瘤骨转移疼痛经验[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(4):30-31.
- [18] 罗琴琴, 杨继芳, 李敏, 等. 徐振晔治疗恶性肿瘤骨转移经验探析[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(2):148-150.
- [19] 吕行. 肝癌转移与中医脏象理论相关性的回顾性研究[J]. 西部中医药, 2019, 32(6):60-62.
- [20] 倪雪莉, 黄锡英, 冯活林. 圣愈汤加味联合大分割放射治疗骨转移瘤的临床疗效及安全性研究[J]. 西部中医药, 2014, 27(5):90-92.
- [21] LYNCH C C, HIKOSAK A A, ACUFF H B, et al. MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL[J]. Cancer Cell, 2005, 7(5):485-496.
- [22] MCCOY E M, HONG H, PRUITT H C, et al. IL-11 produced by breast cancer cells augments osteoclastogenesis by sustaining the pool of osteoclast progenitor cells[J]. BMC Cancer, 2013, 13:16.
- [23] 周肃陵, 刘肖瑜. 独活寄生汤在骨伤科的临床应用[J]. 中医正骨, 2006, 18(12):67-69.
- [24] 孙雪莲, 刘渊. 从中医“肾主骨”理论出发防治骨关节炎[J]. 西部中医药, 2016, 29(3):48-50.
- [25] 陈婷婷, 楚佳梅, 朱敏, 等. 独活寄生汤配合中医康复治疗膝关节骨性关节炎的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12):3002-3005.
- [26] 吴衍伟, 金军, 杜家豪. 独活寄生汤对乳腺癌骨转移患者骨相关事件及OPG和RANKL表达的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(5):1187-1190.
- [27] 王立芳, 吕英, 鲁叶云, 等. 骨痛灵方对肺癌骨转移疼痛影响的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(5):35-38.
- [28] 李艳, 于涛, 苗明三. 淫羊藿的化学、药理与临床应用分析[J]. 中医学报, 2017, 32(4):619-622.
- [29] JIANG J, ZHAO B J, SONG J, et al. Pharmacology and clinical application of plants in Epimedium L. [J]. Chin Herb Med, 2016, 8(1):12-23.
- [30] 毛昀, 褚雪镭, 薛鹏, 等. “淫羊藿-肉苁蓉”治疗乳腺癌骨转移的作用机制探讨[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(4):262-269.
- [31] 马小妮, 葛宝丰, 陈克明, 等. 淫羊藿通过OPG/RANKL信号途径调节骨吸收的机理研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(1):1-5.
- [32] 刘康, 吴风晴, 吴连国, 等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松模型大鼠OPG/RANKL/RANK轴系统的影响[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6):652-656.
- [33] 岳伟, 叶丽红. 滋肾壮骨法治疗乳腺癌骨转移[J]. 吉林中医药, 2017, 37(5):487-490.
- [34] 边双林. 癌性疼痛针灸疗法的用穴规律与疗效评价研究[D]. 唐山:华北理工大学, 2019.
- [35] 曹宏文, 陈磊, 冯懿康, 等. 芪凌方联合中医针灸治疗前列腺癌骨转移的临床研究[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(4):40-45.
- [36] 丁庆刚. 针刺配合止痛药治疗骨转移癌疼痛疗法探析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(10):65-66.
- [37] 姚勇伟, 朱飞叶, 刘云霞, 等. 益气补肾法对裸鼠乳腺癌骨转移的作用及其机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(11):2688-2690.
- [38] 胡旭民, 李玉斐, 张常华. 肿瘤骨转移机制研究的新进展[J]. 中国普通外科杂志, 2011, 20(2):194-199.
- [39] MASSAGUÉ J. TGF- β in cancer[J]. Cell, 2008, 134(2):215-230.
- [40] 李伟明, 和瑞欣, 朱梅, 等. 益肾化痰方对乳腺癌骨转移模型小鼠血液PTHrP、TGF- β 、BSP水平的影响及作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3):348-351.
- [41] 冯蓬, 甘东浩, 王卫国, 等. 基于网络药理学的熟地黄干预骨质疏松症分子机制研究[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(2):177-184.
- [42] 郭非非, 唐璇, 唐力英, 等. 基于网络药理学的杜仲不同部位功效及物质基础比较研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(8):1800-1807.
- [43] 刘凡杰, 殷颖, 安建鹏, 等. 网络药理学视角下杜仲抗骨质疏松的作用机制研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2020, 28(1):43-48.
- [44] ZHANG O W, WANG C S, HOU X, et al. Structural characterization and osteoprotective effects of a polysaccharide purified from *Achyranthes bidentata* [J]. Int J Biol Macromol, 2019, 10(139):1063-1073.
- [45] 管俊, 崔瑛. 桑寄生药理作用及临床应用研究进展[J]. 河北中医, 2017, 39(3):460-463.
- [46] 王双, 臧志和, 彭延娟. 白芍水提物的抗炎作用及作用机制研究[J]. 四川动物, 2015, 34(5):748-751.
- [47] 王俊涛, 尹怡, 李晓婷, 等. 益肾化痰法对乳腺癌骨转移患者血液PTHrP、FGF- β 、BSP水平的影响及作用机制分析[J]. 中医学报, 2019, 47(1):85-88.
- [48] 宁真真, 王俊涛, 王祥麟. 益肾化痰方治疗乳腺癌骨转移患者重度疼痛的临床研究[J]. 中医学报, 2020, 48(1):55-58.
- [49] 赵凌艳, 徐祖红, 李炜, 等. 补肾散结方对肺癌骨转移小鼠PTHrP及TGF- β -1表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(4):38-42.
- [50] 林荔钦, 朱世杰. 不同归经补益中药对骨转移癌CXCR4表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(5):552-556.

收稿日期:2022-01-20

*基金项目:国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015089);江苏省自然科学基金青年项目(BK20181097)。

作者简介:张雪薇(1995—),女,硕士学位。研究方向:肿瘤的中医疗。

△通讯作者:王瑞平(1961—),女,博士学位,教授,博士研究生导师,主任医师。研究方向:肿瘤的中西医结合治疗。