

活血化瘀中药治疗前列腺癌的机制及用药研究进展

袁见, 朱莹杰

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

摘要: 前列腺癌是临床常见的男性恶性肿瘤, 近年来其发病率呈现逐年上升趋势。前列腺癌在中医学中归属于“淋证”“癃闭”“癥积”等疾病的范畴, 其病因病机多为年高肾衰, 正气不足, 而瘀血痰湿聚积下焦, 以本虚标实为特点。辨证分型多以虚实夹杂证为主, 其中血瘀证是恶性肿瘤的核心病机和重要特征, 在前列腺癌的发生发展中占有重要地位。文章从前列腺癌血瘀证的角度切入, 概括活血化瘀类中药单体抗前列腺癌的作用机制, 总结近年来活血化瘀类中药的经典方、经验方及中药制剂治疗前列腺癌的研究进展, 探讨活血化瘀中药防治前列腺癌的药理作用、抑癌机制和用药安全性, 为往后的研究与临床治疗提供一些新的思路。

关键词: 前列腺癌; 肿瘤微环境; 血瘀证; 活血化瘀类中药; 研究进展

中图分类号: R273 **文献标志码:** A **文章编号:** 1673-842X(2024) 10-0216-05

Research Progress of Activating Blood and Dissolving Stasis TCM in the Treatment of Prostate Cancer

YUAN Jian, ZHU Yingjie

(Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: Prostate cancer (PC) stands as the predominant malignancy among males, exhibiting a progressively rising annual incidence rate in recent years. The conventional treatments for PC include surgery, chemoradiotherapy, endocrine therapy and immunotherapy, but resolving complications and side effects during the late period of treatment and improving outcomes has been challenging. Recently, an increasing number of studies have demonstrated that traditional Chinese medicines can alleviate side

基金项目: 上海市中医肿瘤临床医学研究中心/上海市科学技术委员会资助项目(21MC1930500)

作者简介: 袁见(1999-), 女, 浙江杭州人, 硕士在读, 研究方向: 恶性肿瘤的中医药防治

通讯作者: 朱莹杰(1970-), 女, 浙江慈溪人, 主任医师, 硕士, 研究方向: 结直肠癌的中医药防治。

- 志, 2023, 32(6): 802-805.
- [17] 李莺莺, 王欣, 王芙蓉. 生脉散治疗糖尿病心肌病探析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(4): 1509-1514.
- [18] 杨洛琦, 谢连娣, 周莉君. 从藏象理论探析糖尿病心肌病[J]. 陕西中医, 2022, 43(10): 1423-1426.
- [19] 金锋, 储全根, 李敏. 从“瘀”论治糖尿病心肌病[J]. 安徽中医学院学报, 2011, 30(1): 6-8.
- [20] 许德, 杨洪娟, 张娟. 从“瘀”论治糖尿病性心脏病[J]. 陕西中医学院学报, 2013, 36(2): 7-8.
- [21] 于晓原, 王艳丽, 孙烨, 等. 参芪血府逐瘀汤对糖尿病心肌病的临床作用及机制[J]. 心脏杂志, 2021, 33(6): 619-623.
- [22] 陈子豪, 贺爽, 赵芳哲, 等. 糖尿病心力衰竭中的血管新生作用——中医药治疗糖尿病心肌病的潜在靶点[J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(1): 113-120.
- [23] 苏丽清, 喻嵘, 吴勇军, 等. 糖尿病心肌病从“久病入络”论治探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(8): 838-841.
- [24] 吴华英, 金红. 从络病理论浅析糖尿病心肌病的发病与治疗[C]//第十八届国际络病学大会暨第九届中西医结合血管病学大会论文集. 北京: 中华中医药学会, 中国中西医结合学会, 中国老年医学学会, 世界中医药学会联合会, 中国农村卫生协会, 2022: 184-186.
- [25] LI Y, LIU Y, LIU S, et al. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 152.
- [26] 董丽, 江云东, 潘洪, 等. 基于“络病-玄府”探讨糖尿病心肌病冠脉微循环病变[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(5): 633-634, 668.
- [27] 尹晓磊, 刘彤. 从瘀毒论述糖尿病心肌病病因病机浅析[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(1): 30-31.
- [28] 杨德爽, 黄力, 姚睿祺, 等. 从瘀毒角度论述糖尿病心肌病的病因病机[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(2): 181-185.
- [29] 曹柏龙, 孙光荣. 孙光荣辨证治疗糖尿病性心肌病的“瘀热毒结”理论[J]. 北京中医药, 2014, 33(2): 106-108.
- [30] 田娜, 喻嵘, 张薇薇, 等. 左归降糖舒心方调控自噬对糖尿病转基因MKR鼠心肌损伤的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(5): 747-752.
- [31] 唐蜀华, 蒋卫民. “瘀热”病机理论的形成及临床意义——周仲瑛国医大师“瘀热”相关学术经验发微之一[J]. 江苏中医药, 2014, 46(4): 1-4.
- [32] 王旭, 朱垚, 陆明, 周仲瑛. “瘀热致消”学术思想探究[J]. 中医杂志, 2009, 50(3): 206-207.
- [33] 陈寒昱, 李沁园, 张浩文, 等. 从瘀热论治糖尿病心肌病的内涵及现代科学依据[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1683-1685.
- [34] 王旭, 洪兵, 周学平, 等. 清化瘀热方治疗糖尿病心肌病的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(6): 412-414.
- [35] 李佃贵. 中医浊毒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 14.
- [36] 吴深涛. 糖尿病病机的启变要素——浊毒[J]. 上海中医药大学学报, 2004, 18(1): 24-26.
- [37] 韩烁, 孟昭阳, 赵泉霖. 从“浊毒伏络”探讨糖尿病心肌病[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(7): 670-673, 689.
- [38] 黄剑, 钟秋喜, 余江毅. 基于“浊气归心”理论探讨升降浊法在糖尿病心肌病中的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(1): 49-51, 72.
- [39] 丁书文. 心系疾病热毒论[M]. 济南: 济南出版社, 2016: 1.
- [40] 张钟文, 邹耀武, 于少泓, 等. 糖尿病“热毒论”[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(11): 53-55.
- [41] 钟霞, 焦华琛, 李运伦. 热毒理论在心系疾病中应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(6): 152-155.
- [42] 张钟文, 邹耀武, 于少泓, 等. 基于“心体阴用阳”理论运用“热毒”学说治疗糖尿病心肌病探析[J]. 长春中医药大学学报, 2023, 39(2): 126-129.

effects of chemotherapy, ameliorate disease outcomes, prolong survival, and improve quality of life, which showing blood stasis syndrome plays an essential role in the treatment of PC. In this article, the progress in the treatment of PC with traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and resolving stasis including compounds, extracts, monomers in recent years, is summarized from the perspective of blood stasis syndrome, and the pharmacological effects, cancer suppression mechanisms and safety of traditional Chinese medicines. The article discusses the cutting-edge advancements in blood-activating and stasis-removing traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of PC. This exploration aims to offer novel clinical treatment options for future research.

Keywords: prostate cancer; tumor microenvironment; blood stasis syndrome; blood-activating and stasis-removing traditional Chinese medicine; research progress

前列腺癌(prostate cancer, PC)是全球男性健康危害最大的恶性肿瘤之一,在2020年的统计数据中报道了超过1 414 000例新发病例^[1]。据2022年最新癌症统计数据显示,美国前列腺癌的新发病例数已经超过肺癌,成为男性发病率最高的恶性肿瘤,发病率为27%,病死率11%,仅次于肺癌^[2]。预计到2040年,全球PC发病率将继续上升^[3]。

目前,前列腺癌的主要治疗手段包括手术切除、放疗、化疗、激素治疗和免疫治疗等^[4-5]。虽然这些方法在治疗早期阶段显示出良好的疗效,但去势抵抗和骨转移的发生在疾病的后期带来了挑战^[6],且对于远处转移的难治性前列腺癌,由于身体状况不佳,治疗选择往往受到限制,西医治疗面临局限性^[7]。

近期研究表明,活血化瘀类中药除了在传统缺血性脑卒中^[8]、冠心病^[9]和其他心血管疾病^[10]中发挥关键作用外,对肺癌^[11]、卵巢癌^[12]和肝癌^[13]等癌症也展现出显著的治疗效果。活血化瘀类中药可参与前列腺癌治疗的全过程,在减轻放化疗不良反应、减少疾病转移、缓解临床症状、提高生活质量和延长生存期等方面具有独到的优势和潜力^[14]。

1 血瘀是前列腺癌发生发展的重要病机

前列腺癌在中医古籍中并无相对应的病名记载,但根据其尿频、尿急、血尿、小便困难的症表现,可归属“淋证”“癃闭”“尿血”“腰痛”“癥瘕”“肾岩”等疾病的范畴^[15]。前列腺癌好发于老年男性,以肾虚为发病的先决条件,《黄帝内经》中记载“丈夫七八天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极”。老年男性肾精不足,肾元亏虚,正气不能抗邪,而瘀、毒、痰、湿等内邪久留不去,以致致毒久积,邪郁下焦^[16-18]。王清任在《医林改错》有“元气既虚,必不能达于血管,血管无气必停留而致瘀”的记载,提示了前列腺癌在发生发展的病程中常伴有血瘀之证。

中医药辨证治疗前列腺癌首分虚实,虚证以“肾气虚”“肾阴虚”“脾虚”为主,实证以“血瘀”“湿热”“痰毒”为主,证型多具有虚实夹杂、本虚标实的特点。临床研究发现^[19],多数前列腺癌患者血液呈凝、黏、浓、聚状态,且广泛存在血流变和凝血功能的异常,此种病理改变与中医“血瘀证”中血行不畅,血脉瘀滞化积的病机表现具有极大的相似性,提示我们血瘀证是恶性肿瘤的核心病机和重要特征。活血化瘀药入于血分,功能通利血脉,消癥化瘀,在前列腺癌的辨证论治中应用颇多。

2 活血化瘀类中药抗前列腺癌的作用机制

2.1 改善血液高凝状态,减少癌栓形成

肿瘤的发生发展常伴随着血液黏度升高和外周血液循环障碍等问题。在血液高凝状态下,血小板能与循环肿瘤细胞相互作用形成血小板-癌细胞异质聚集体,并以微栓子的形式黏附于血管内壁,最终被新生血管及肿瘤组织不断包绕,形成癌栓^[20]。包绕在癌栓中的肿瘤组织常能逃避免疫监视及化疗药物作用,又在脱落后随血液转移至其他脏器,或成为栓子阻塞血管导致肺栓塞及深静脉血栓产生。现代药理学研究提示,活血化瘀类中药能够通过抑制血小板黏附聚集、促进血管内皮细胞释放抗凝物质及纤溶物质等多种方式改善血液及局部肿瘤组织的高凝状态,从而达到抗癌目的。例如,水蛭素可以通过共价结合的方式抑制凝血酶的活性,改善血液高凝状态并治疗血栓。研究证实,水蛭素治疗出现的出血或血小板减少等副作用明显少于肝素治疗^[21]。丹参的主要有效成分丹参酮ⅡA具有抗血小板聚集的作用,并能有效减少肿瘤细胞与活化内皮细胞之间的黏附,抑制肿瘤侵袭^[22]。

2.2 改善肿瘤缺氧微环境,减少肿瘤血管新生

缺氧状态是肿瘤微环境的显著特征之一,主要由缺氧诱导因子- α (hypoxia inducible factor- α , HIF- α)调控。缺氧发生时,HIF- α 大量聚集在细胞核内并与HIF-1 β 形成二聚体,调控多种靶基因的转录来影响肿瘤细胞的代谢和增生^[23]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是其中最重要的一个靶基因,它可以促进肿瘤新生血管的生成,从而加快肿瘤的生长和转移,汪亿骁等^[24]通过Matrigel血管生成实验发现,经典活血化瘀药当归的提取物当归素能有效抑制骨髓内皮生长细胞(BM-EPCs)分泌VEGF,从而抑制前列腺癌新生血管生成及骨转移的发生。HIF- α 同样参与无氧糖酵解的过程,使肿瘤细胞适应缺氧的微环境。现代药理学研究提示,虎杖提取物白藜芦醇可以通过抑制前列腺癌细胞PC3和DU145中糖酵解限速酶和关键蛋白HK2和PKM2的表达,抑制前列腺癌细胞的糖酵解作用,进而抑制前列腺癌的增殖能力,促进细胞凋亡^[25]。此外,肿瘤缺氧微环境可以通过HIF- α 上调基质金属蛋白酶(MMPs)表达,分解肿瘤细胞中细胞外基质的蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,促进肿瘤转移,而丹参酮、西黄丸^[26-27]等活血化瘀类中药被证实能够改善缺氧环境,下调MMPs以达到抑癌作用。

2.3 抑制肿瘤细胞血行转移,逆转上皮间质转化

肿瘤的血行转移与肿瘤相关成纤维细胞、巨噬细胞、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、N-钙黏蛋白等多种细胞及因子的表达有关。现代的药理研究表明,活血化瘀类中药可以作用于这些因子及所在通路来降低肿瘤细胞的黏附性、侵袭力。姜黄提取物姜黄素能通过诱导M2表型的肿瘤相关巨噬细胞向M1表型转化,抑制肿瘤细胞的侵袭性^[28]。赤芍的主要成分芍药苷可以通过microRNA-149和IL-6/STAT3/MMP信号通路作用于成纤维细胞,以抑制肿瘤细胞的转移和侵袭能力^[29]。受TGF- β 调控的上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是上皮细胞逐渐由上皮极性转化为间质细胞极性一种现象,是肿瘤发生侵袭和转移的重要环节。牛俊豪等^[30]建立前列腺癌移植瘤小鼠模型发现,隐丹参酮可以通过抑制TGF- β 1/Smad3信号通路逆转EMT进程,从而抑制前列腺癌,降低炎症反应。刘嘉等^[31]通过细胞实验证实,积雪草酸可抑制前列腺癌细胞DU145和PC-3增殖,并通过下调与EMT相关纤维连接蛋白、波形蛋白、N-钙黏蛋白及VEGFA蛋白的表达以逆转EMT进程,抑制前列腺癌转移。

2.4 调控增殖表达信号通路,诱导细胞凋亡

肿瘤细胞的增殖、转录和表达受NF- κ B、Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT/mTOR等多条信号通路调控。传统活血化瘀类中药被证实可以通过作用于多靶点、多通路以达到抑癌目的。核转录因子NF- κ B是调节前列腺癌增殖、凋亡和转移的关键因子,雷公藤红素被证明可以通过抑制白介素-6的表达和分泌,下调前列腺癌PC3细胞中IKK α 、p50和p65的表达,提高抑核因子I κ B的蛋白水平,从而达到阻滞G0/G1期细胞周期,并诱导前列腺癌细胞凋亡的目的^[32]。YANG等^[33]研究证实,姜黄素能通过下调前列腺癌细胞中金属蛋白MT1-MMP和MMP2的表达,降低Notch-1通路活性产物NICD的结合能力,从而抑制bHLH家族转录因子生成和肿瘤细胞增殖。XU等^[34]提出,牡丹皮提取物丹皮酚可能通过改变Bax/Bcl-2的平衡激活凋亡通路,并降低Akt和mTOR的磷酸化状态来下调PI3K/Akt通路,抑制前列腺癌细胞的增殖。

3 活血化瘀类中药的经典方、经验方及中药注射剂

3.1 经典方

身痛逐瘀汤出自清代王清任的《医林改错》,有活血行气、祛邪止痛之效。雷鹏远等^[35]研究发现,以身痛逐瘀汤联合唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移可有效降低血清PSA、ALP水平,缓解疼痛同时改善生活质量,提高临床疗效。段腾等^[36]研究亦提示相似结果。活血化瘀类经典方血府逐瘀汤同样出自《医林改错》,有祛瘀生新、活血行气之效,在癌症中可用于血瘀证及癌性发热的治疗。李远鹏等^[37]提出可用五味消毒饮合血府逐瘀汤治疗热毒血瘀型前列腺癌,张亚强教授^[38]亦提出以血府逐瘀汤合前列清瘀汤治疗气滞血瘀型前列腺癌,均在临床上获得了较好的疗效。四物汤源于唐代蔺道人著《仙授理伤续断秘方》^[39],初始用于治疗外伤瘀血,后逐渐发展为补血活血之方及妇科理血调经之药,后世有“血用

四物汤”之说。在前列腺癌局部瘀血毒凝结、气血不通时可作为底方使用。桃红四物汤源于清代吴谦的著作《医宗金鉴》,有活血祛瘀、养血调经之效。张琪等^[40]通过数据库检索证实桃红四物汤对前列腺癌具有潜在治疗作用。

3.2 经验方

现代医家在活血化瘀经典方的基础上多有发挥,所得经验方在延迟前列腺癌去势发生、改善临床症状、减少不良反应及抑制肿瘤进展等方面均具有确切的疗效。

活血化瘀类复方能有效延迟前列腺癌去势抵抗的发生。钟晓等^[41]通过临床实验证实,川龙抑癌汤可延迟前列腺癌患者抗雄激素治疗后出现非依赖的时间。龚华等^[42]以前列负阴方联合去势内分泌治疗激素依赖性前列腺癌,发现其能有效改善PSA水平及临床症状,减少“抑雄”不良反应,延缓前列腺癌进入激素抵抗及骨转移阶段。

活血化瘀类复方能有效改善前列腺癌的临床症状及血清PSA水平。冯世伟等^[43]以川龙抑癌汤联合尿道前列腺切除术(TURP)治疗晚期激素非依赖性前列腺癌,发现其能够有效改善患者的前列腺症状评分(IPSS)、最大尿流率(Qmax)、残余尿量(RU)、生活质量评分(QOL)以及血清PSA水平指标($P<0.05$)。常德贵等^[44]在雄激素拮抗剂的基础上加用芪蓝胶囊,发现其能够进一步改善前列腺癌患者的IPSS、Qmax及中医证候评分。庞然等^[45]研究发现,在单纯西医治疗上加用前列清瘀汤能够提升治疗效果,并显著改善患者各项生活质量和心理状态,亦能使患者PSA维持在相对稳定水平。

活血化瘀类复方联合内分泌治疗能提升疗效并减轻其不良反应,陈磊等^[46]研究发现以周氏芪凌汤及艾迪注射液联合内分泌治疗去势抵抗性前列腺癌能有效减小前列腺癌体积,明显改善血清PSA、最大尿流速、KPS体力状态评分及VAS疼痛评分($P<0.05$),同时减少骨质疏松、骨髓抑制、下肢水肿等并发症的发生($P<0.05$)。张雪薇等^[47]研究发现,使用益肾化瘀解毒方联合内分泌治疗晚期前列腺癌能有效改善患者前列腺症状评分(IPSS)及中老年男性雄激素部分缺乏综合征(PADAM)评分,且改善程度较单纯内分泌治疗组更优($P<0.05$)。唐前程等^[48]以菊藻丸联合内分泌治疗瘀血内阻型晚期前列腺癌,证明菊藻丸能有效抑制血清PSA的上升,并缩小前列腺体积,减少内分泌治疗不良反应的发生。

3.3 活血化瘀中药注射剂

艾迪注射液以斑蝥、人参、黄芪、刺五加组成,有清热解毒、消瘀散结之效。顾坚毅等^[49]研究发现使用艾迪注射液联合全雄激素阻断治疗中晚期前列腺癌,可显著降低患者PSA、FPSA、T水平($P<0.05$),且艾迪注射液联合治疗组患者的T细胞亚群、NK细胞水平、IPSS评分、生活质量评分及生存质量等方面均优于单一全雄激素阻断组(均 $P<0.05$)。

华蟾素是从中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍的分泌物中提取的一种生物活性多羟基类固醇^[50],近年来研究表明华蟾素对肝癌、肺癌、结肠癌等多种肿瘤细胞具有抑制作用^[51-53]。田艳等^[54]研究发现,在前列腺癌放疗化疗过程中联用华蟾素注射液可有效改善前列

腺癌患者的血清PSA水平,提升客观缓解率(ORR)和临床获益率(CBR),且化疗不良反应发生率低于单纯西医治疗组($P<0.05$)。

丹参酮是活血化瘀中药丹参的主要成分,具有良好的抗肿瘤作用。YANG J P等^[55]应用丹参酮ⅡA注射液联合内分泌治疗晚期前列腺癌,结果显示丹参酮ⅡA注射液能显著改善血清PSA水平,有效改善患者临床症状并提高生活质量。

榄香烯是从活血化瘀中药莪术中提取的一种抗肿瘤活性的倍半萜烯类化合物,对肺癌、胃癌、宫颈癌细胞都有一定的抑制作用,亦可用于介入、腔内化疗及癌性胸腹水的治疗^[56]。陈晓康等^[57]提出, β -榄香烯能降低PC-3细胞的增殖、迁移及侵袭能力,凋亡率显著升高($P<0.01$),且能显著降低p-mTOR和p-Akt的表达水平($P<0.01$)。此外,王记南等^[58]研究发现,榄香烯注射液能够有效缓解前列腺癌骨转移所致的疼痛,提高患者生活质量。

4 分析与讨论

传统医学认为前列腺癌属于“淋证”“癃闭”“癥瘕”等疾病范畴,其病因病机多为年高肾衰,正气不足,而瘀血痰湿聚积下焦所致。王清任在《医林改错》云:“气无形不能结块,结块者,必有形之血也”。“瘀血内阻”为前列腺癌等实体恶性肿瘤的核心病机,且贯穿于疾病发生发展的始终,活血化瘀法是治疗前列腺癌的重要治法。

现代医学认为,肿瘤血管新生及缺氧微环境是实体肿瘤进展和转移的关键环节^[59-60]。肿瘤新生血管生为肿瘤组织供给新陈代谢所需的营养和氧气,导致肿瘤生长加快,并为肿瘤的远处转移提供途径。缺氧微环境是肿瘤进展、治疗耐受及免疫逃逸的关键因素^[61]。实体瘤生成后局部血液灌流不足导致肿瘤缺氧,肿瘤细胞在适应缺氧微环境的过程中激活的多种信号通路及细胞因子能促进新生血管生成、维持肿瘤生长、诱导耐药发生。研究发现,活血化瘀类中药能增加肿瘤组织中原有血管的血流供给,减少新生血管的生成,并通过抑制缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)改善肿瘤缺氧状态^[62],下调血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)、表皮生长因子受体(EGFR)的表达抑制新生血管生成^[63-64],从而减缓恶性肿瘤进展。此外,肿瘤的生长往往伴有血液黏度增高、外周循环障碍的血液高凝状态^[65],而活血化瘀中药能够改善高凝微环境^[66]、避免瘤栓形成^[67]。

同时,学术界对活血化瘀中药治疗肿瘤尚有一定争议,持反对意见的学者认为活血破血类中药会给肿瘤组织生长提供更多的血供,且具有促进肿瘤转移的风险,如高剂量的活血化瘀中药川芎、丹参对Lewis肺癌小鼠移植瘤转移具有促进作用^[68]。活血化瘀虽有逐邪之效,但过度则会耗伤正气,破坏人体自身的免疫功能,从而促进肿瘤的转移。目前对活血化瘀中药的争议多来源于单味药及用药剂量的研究、破血药物带来的不良反应等研究,但中医治疗肿瘤不应仅仅使用单味的活血化瘀药物,而应当考虑其在使用时与其他药的配伍作用。“邪之所凑,其气必虚”,肿瘤的血瘀证往往发生在正气亏虚的基础上,若仅仅用丹参、赤芍等药物活血逐瘀,而不加用

补益正气的药物,则攻伐太过,伤及正气,正气无力抗邪,则癌毒久留消耗,进一步加重血瘀。中医治疗注重整体辨证施治,注重用量、完善配伍,方能扬长避短。

本文综述了活血化瘀类中药抗前列腺癌的作用机制及其相关中药经典方、经验方、中药注射剂的临床疗效,结果提示活血化瘀类中药可以通过改善血液高凝状态、乏氧微环境,减少肿瘤血管新生、逆转上皮间转化等多种方式抑制前列腺癌细胞增殖转移。在临床治疗中,活血化瘀类中药可以通过方药化裁起到减轻患者放化疗后不良反应、减少术后的复发和转移率、延长生存期、提高患者生活质量的目的;且对去势抵抗性前列腺癌和前列腺癌骨转移患者,具有缓解疼痛、延缓进入激素抵抗阶段的独到优势。总体而言,虽然活血化瘀类中药对前列腺癌的治疗还存在一些争议,但其不可否认的临床疗效证明了其在该领域具有广阔的临床应用前景。◆

参考文献

- [1] GANDAGLIA G, LENI R, BRAY F, et al. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer [J]. European Urology Oncology, 2021, 4 (6): 877-892.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2021 [J]. CaA Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71 (1): 7-33.
- [3] RAWLA P. Epidemiology of Prostate Cancer [J]. World Journal of Oncology, 2019, 10 (2): 63-89.
- [4] PARKER CC, CLARKE NW, COOK AD, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2020, 396 (10260): 1413-1421.
- [5] VENTIMIGLIA E, SEISEN T, ABDOLLAH F, et al. A systematic review of the role of definitive local treatment in patients with clinically lymph node-positive prostate cancer [J]. Eur Urol Oncol, 2019, 2 (3): 294-301.
- [6] REBELLO R J, OING C, KNUDSEN K E, et al. Prostate cancer [J]. Nature Reviews Disease Primers, 2021, 7 (1): 9.
- [7] ROACH PJ, FRANCIS R, EMMETT L, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study [J]. J Nucl Med, 2018, 59 (1): 82-88.
- [8] SU Z, ZHANG S, YU Z, et al. Efficacy and safety of blood-activating herbs combined with edaravone in the treatment of acute ischemic stroke: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2022, 101 (48): e32162.
- [9] JING Y, JIAN L, LI L, et al. Mechanism of herbal pairs with the properties of Qi-tonifying, blood activation, blood-stasis breaking in treating coronary heart disease [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 37 (2): 269-278.
- [10] ZHAO Y, YANG S, WU M. Mechanism of Improving Aspirin Resistance: Blood-Activating Herbs Combined With Aspirin in Treating Atherosclerotic Cardiovascular Diseases [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 794417.
- [11] WU S, SUN Z, GUO Z, et al. The effectiveness of blood-activating and stasis-transforming traditional Chinese medicines (BAST) in lung cancer progression—a comprehensive review [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2023, 314: 116565.
- [12] WANG X, SU P, HAO Q, et al. A Chinese classical prescription Guizhi-Fuling Wan in treatment of ovarian cancer: An overview [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022, 153: 113401.
- [13] MA Z, ZHANG B, FAN Y, et al. Traditional Chinese medicine combined with hepatic targeted drug delivery systems: A new strategy for the treatment of liver diseases [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 117: 109128.
- [14] CHEN Z, WANG A, WEI Y, et al. Effectiveness and Safety of the Traditional Chinese Medicine Treatment (HuoxueHuayu Therapy) for Malignant Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative

- Medicine, 2022, 2022; 7944063.
- [15] 李小江, 李洋洋, 牟睿宇, 等. 中医药治疗前列腺癌骨转移的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49 (4): 965-969.
 - [16] 周翔, 刘云波. 徐福松教授辨治前列腺癌的学术思想[J]. 中医药导报, 2017, 23 (1): 42-44.
 - [17] 殷杰, 王晞星. 王晞星教授中医治疗前列腺癌经验[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27 (18): 72-73.
 - [18] 崔芳因. 前列腺癌的中医病因病机与治疗——贾立群经验总结[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38 (11): 2142-2144.
 - [19] 伏杰, 王松坡, 李琦, 等. 活血化瘀中药抗肿瘤血管新生的实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (4): 153-157.
 - [20] 王伟军, 程树群. 实体瘤发生癌栓免疫逃避机制研究进展[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41 (8): 949-952.
 - [21] 严令耕, 黄臣虎, 陆茵, 等. 水蛭素抗凝血和抗肿瘤转移的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21 (6): 667-670.
 - [22] 陈鑫, 邵小宝, 薛昌雯, 等. 丹参酮 II A 抑制血小板与肿瘤细胞相互作用的实验研究[J]. 临床输血与检验, 2024, 26 (2): 187-195.
 - [23] 李晓彤, 李慧杰, 李秀荣. 基于 HIF-1 α 在肿瘤进程中的作用探讨中医药抗肺癌转移的研究[J]. 四川中医, 2018, 36 (10): 215-218.
 - [24] 汪亿骁. 当归素对 PCa 骨转移细胞及体外肿瘤微环境影响的实验研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
 - [25] 王哲, 韩前河, 程传宇. 白藜芦醇对前列腺癌细胞糖酵解作用及其关键酶的影响[J]. 光明中医, 2023, 38 (1): 67-69.
 - [26] 吴才鸿. 两种 L 型邻酮丹参酮类似物抗前列腺癌的分子机制研究[D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
 - [27] 龙衍. 西黄丸介导 ERK/MAPK 通路下调 PC-3 荷瘤小鼠前列腺癌细胞 MMP-9 和 VEGF 水平的实验研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
 - [28] 姜明静. 姜黄素对肿瘤相关巨噬细胞极化状态的调控及机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2024.
 - [29] WANG Z, MA D, WANG L, et al. Paeoniflorin Inhibits Migration-and Invasion-Promoting Capacities of Gastric Cancer Associated Fibroblasts[J]. Chin J Integr Med, 2019, 25 (11): 837-844.
 - [30] 牛俊豪, 张君. 隐丹参酮调节 TGF- β 1/Smad3 介导的上皮间质转化对抑制前列腺癌小鼠肿瘤生长的影响[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38 (4): 529-533.
 - [31] 刘嘉, 严宝飞, 张景正, 等. 积雪草酸对前列腺癌细胞增殖及转化生长因子 β 1 诱导的上皮间质转化的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33 (2): 151-157.
 - [32] CHIANG KC, TSUI KH, CHUNG LC, et al. Celastrol blocks interleukin-6 gene expression via downregulation of NF- κ B in prostate carcinoma cells[J]. PLoS One, 2014, 9 (3): e93151.
 - [33] YANG J, WANG C, ZHANG Z, et al. Curcumin inhibits the survival and metastasis of prostate cancer cells via the Notch-1 signaling pathway[J]. APMIS, 2017, 125 (2): 134-140.
 - [34] XU Y, ZHU J, LEI Z, et al. Anti-proliferative effects of paeonol on human prostate cancer cell lines DU145 and PC-3[J]. J Physiol Biochem, 2017, 73 (2): 157-165.
 - [35] 雷鹏远, 李仲明, 吴晓刚, 等. 身痛逐瘀汤对前列腺癌骨转移患者疼痛程度及血清 PSA、ALP 的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2020, 4 (18): 68-70.
 - [36] 段腾, 田菲, 柏丽丽. 身痛逐瘀汤联合唑来膦酸治疗前列腺癌骨转移疼痛 40 例[J]. 亚太传统医药, 2016, 12 (22): 139-141.
 - [37] 李远鹏. 前列腺癌的中医辨证论治[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7 (12): 182-183.
 - [38] 宋竖旗, 李灿. 张亚强治疗晚期前列腺癌经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17 (1): 85-86.
 - [39] 黄天骄, 王育林. 四物汤源流钩沉[J]. 中医学报, 2022, 37 (2): 231-235.
 - [40] 张琪. 基于网络药理学探讨桃红四物汤治疗前列腺癌和的潜在作用机制[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
 - [41] 钟晓, 赖海标, 黄智峰, 等. 川龙抑癌汤配合抗雄激素治疗晚期前列腺癌临床体会[J]. 中国中医急症, 2010, 19 (2): 315-316.
 - [42] 龚华, 徐成林, 郁超, 等. 前列负阴方治疗激素依赖性前列腺癌的临床对照研究[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33 (3): 37-41.
 - [43] 冯世伟. 川龙抑癌汤联合 TURP 治疗晚期激素非依赖前列腺癌疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25 (15): 1657-1659.
 - [44] 常德贵, 李响, 邹建华, 等. 芪蓝胶囊对去势后气虚血瘀型前列腺癌患者临床增效作用研究[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23 (7): 646-651.
 - [45] 庞然, 卢建新, 高筱松, 等. 前列消癥汤治疗激素难治性前列腺癌的临床研究[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19 (4): 374-377.
 - [46] 陈磊, 曹宏文, 高人杰, 等. 周氏芪凌汤联合艾迪注射液治疗去势抵抗性前列腺癌的临床疗效研究[J]. 安徽医药, 2019, 23 (5): 1001-1005.
 - [47] 张雪薇. 益肾化癥解毒方联合内分泌治疗晚期前列腺癌的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
 - [48] 唐前程. 菊藻丸联合内分泌治疗晚期前列腺癌(瘀血内阻证)临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
 - [49] 顾坚毅, 赵建华, 葛旻垚, 等. 艾迪注射液联合全雄阻断治疗中晚期前列腺癌的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24 (27): 2983-2985, 2988.
 - [50] 吴潇芸, 易楚繁, 付伟金. 华蟾素在泌尿系肿瘤中的治疗研究进展[J]. 右江医学, 2020, 48 (11): 807-811.
 - [51] SUN P, FENG L, ZHANG D, et al. Bufalin derivative BF211 inhibits proteasome activity in human lung cancer cells in vitro by inhibiting β 1 subunit expression and disrupting proteasome assembly[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37 (7): 908-918.
 - [52] WANG H, NING Z, LI Y, et al. Bufalin suppresses cancer stem-like cells in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells via Hedgehog signaling[J]. Mol Med Rep, 2016, 14 (3): 1907-1914.
 - [53] WANG H, ZHANG C, XU L, et al. Bufalin suppresses hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by targeting HIF-1 α via the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7 (15): 20193-20208.
 - [54] 田艳, 吴炎卿. 华蟾素注射液辅助治疗前列腺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33 (5): 1176-1179.
 - [55] YANG J, WANG Z, SONG L, et al. Clinical research of Tashinone IIA combined with endocrine therapy in treating advanced-stage prostate cancer[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 69 (3): 503-507.
 - [56] 郑国群, 于佳, 吴明伟. 榄香烯注射液的研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31 (8): 62-70.
 - [57] 陈晓康, 范连慧, 韩起鹏, 等. β -榄香烯对前列腺癌 PC-3 细胞生物学行为的影响及可能机制[J]. 解剖科学进展, 2021, 27 (6): 650-652, 656.
 - [58] 王记南. 观察榄香烯注射液联合放疗对骨转移癌疼痛的临床疗效[J]. 北方药学, 2017, 14 (3): 36-37.
 - [59] SASIDHARAN NAIR V, SALEH R, TOOR SM, et al. Metabolic reprogramming of T regulatory cells in the hypoxic tumor microenvironment[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70 (8): 2103-2121.
 - [60] 林国享, 朱小东. 肿瘤血管生成的促进因素及其在肿瘤发生发展中的作用研究进展[J]. 广西医学, 2020, 42 (3): 334-337, 346.
 - [61] 徐小龙, 路强, 龙颖, 等. 缺氧对肿瘤微环境的影响及其针对性治疗策略[J]. 中华航海医学与高压医学杂志, 2021, 28 (5): 545-551.
 - [62] 林洋, 于大海, 鹿红, 等. 活血化瘀中药改善肿瘤缺氧微环境研究进展[J]. 山西中医, 2022, 38 (7): 67-70.
 - [63] SPAN P N, BUSSINK J. Biology of hypoxia[J]. Seminars in Nuclear Medicine, 2015, 45 (2): 101-109.
 - [64] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144 (5): 646-674.
 - [65] 刘毅, 沈涛, 呼永河, 等. 中医药干预肿瘤微环境的思路与研究方法[J]. 时珍国医国药, 2015, 26 (4): 935-936.
 - [66] 刘俊青, 刘春香, 韩金凤. 中医药治疗恶性肿瘤患者血液高凝状态的研究进展[J]. 广西医学, 2021, 43 (3): 363-366.
 - [67] 麻杰, 陈娟, 赵冰洁, 等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49 (5): 1184-1191.
 - [68] 唐德才, 臧文华, 朱叶琼, 等. 活血化瘀药对肿瘤转移影响的多样性因素探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29 (6): 503-506.