

Research Progress of *in Vivo* Pharmacodynamics of Brain Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer Interfered by Taohe Chengqi Decoction

Lijiao Yang¹, Yongxing Yan^{2*}, Xiaoqiao Dong³, Peng Li⁴, Wenjing Wu⁵, Wendong Chen¹

¹Pharmacy Department, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

²Department of Neurology, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

³Department of Neurosurgery, Hangzhou First People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

⁴Department of Neurology, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

⁵Anorectal Surgery Department, Hangzhou Third People's Hospital, Hangzhou Zhejiang

Email: *yyxing@163.com

Received: Aug. 7th, 2020; accepted: Aug. 21st, 2020; published: Aug. 28th, 2020

Abstract

Research progress of the brain metastasis from non-small cell lung cancer would be elaborated, including the development, Chinese medical cognition and current status of treatment. Taohe Chengqi Decoction could dramatically inhibit the proliferation and invasion of brain glioma cells. It was demonstrated in *in vivo* experimentation that Taohe Chengqi Decoction could extend the lifetime of tumor-bearing rats. The cause and mechanism of lung cancer with brain metastases complex, resembling to the "change, movement and swiftness", the character of wind. In the early stage of lung cancer, the deficiency of positive qi, the tendency of wind evil to commit, and the tumor forms combine with phlegm, blood stasis and toxin, and accumulation of tumor. In the later stage, the treatment and consumption of the tumor itself lead to the loss of both yin and yang of human body, the unobstructed qi, or the reverse of the liver to move the wind, or the deficiency of the spleen to generate wind, thus aggravating the illness. It has high feasibility and application prospect that Taohe Chengqi Decoction can interfere the brain metastasis from non-small cell lung cancer.

Keywords

Lung Cancer, Brain Metastasis, Taohe Chengqi Decoction, Research Progress

*通讯作者。

桃核承气汤干预非小细胞肺癌脑转移瘤的体内药效学研究进展

杨丽姣¹, 严永兴^{2*}, 董晓巧³, 李 鹏⁴, 武文静⁵, 陈文东¹

¹杭州市第三人民医院药剂科, 浙江 杭州

²杭州市第三人民医院神经内科, 浙江 杭州

³杭州市第一人民医院神经外科, 浙江 杭州

⁴杭州市第三人民医院神经内科, 浙江 杭州

⁵杭州市第三人民医院肛肠科, 浙江 杭州

Email: *yyxing@163.com

收稿日期: 2020年8月7日; 录用日期: 2020年8月21日; 发布日期: 2020年8月28日

摘 要

国内外研究现状对肺癌脑转移的发生发展, 肺癌脑转移的中医认识, 肺癌脑转移的治疗现状进行阐述。桃核承气汤加减方对脑胶质瘤细胞的增殖和侵袭有显著抑制作用; 体内实验证明该方可以使荷瘤小鼠延长生存期。肺癌脑转移的病因病机复杂多样, 与风之“变、动、快”特性一致。肺癌初期, 正气亏损, 风邪易犯, 兼夹痰、瘀、毒上扰脑窍, 聚而为瘤; 后期因治疗及瘤体本身消耗, 导致人体阴阳俱损、气失失调畅, 或肝逆动风, 或脾虚生风, 加重病情。在中医理论指导下, 应用桃核承气汤对证干预肺癌脑转移瘤具有较高的可行性和较好的应用前景。

关键词

肺癌, 脑转移, 桃核承气汤, 作用机制

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是最常见恶性肿瘤之一, 起源于支气管上皮, 其发生率和病死率呈逐年上升趋势, 占癌症死亡率之首[1] [2] [3]。非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌最常见类型, 约占 75%~85%, 中晚期化疗有效率仅为 20%~40%, 其 5 年生存率为 8%~12% [3]。NSCLC 预后不良的主要原因是复发或转移, 以脑转移为主, 发生率达 30%~50%, 自然中位生存期仅 1~2 个月, 患者多死于占位性病变所引起的颅内高压、脑疝及颅内转移灶出血, 恶性程度极高[4] [5] [6] [7]。目前对肺癌脑转移的干预方法主要有化疗和手术治疗等手段, 但效果不甚理想。

桃核承气汤乃《伤寒论》治疗太阳蓄血证之方, 后世临床得到广泛应用, 不但用于治疗下焦蓄血, 而且广泛用于治疗临床各科病证, 可以荷瘤小鼠延长生存期, 干预非小细胞肺癌脑转移瘤。

2. 非小细胞肺癌脑转移的治疗与研究进展

2.1. 非小细胞肺癌脑转移的概述

肺癌肿瘤细胞对脑组织的浸润能力、定位生长及克隆增殖能力优于其他肿瘤细胞，因此肺癌脑转移是典型的肿瘤器官特异性转移，其发生率占进展期非小细胞肺癌患者的 30%~55%，也是肺癌致死的主因 [8] [9] [10]。肺癌患者出现无原因的疼痛、呕吐、视觉障碍及性格、脾气改变，即可能为肺癌转移到脑部引起的颅内高压或脑神经受损所致，其分子机制尚未完全阐明。瘤细胞进入脑组织的过程十分复杂，在脑内毛细血管基底膜之外，大量星形胶质细胞的终足把大部分脑毛细血管包围起来，形成多层膜性结构，构成脑组织的防护性屏障，即血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)。当癌细胞侵袭 BBB 发生脑转移时，脑微血管滋养肿瘤形成血-脑瘤屏障(blood-brain tumor barrier, BTB)，却保留了 BBB 能阻止化疗药物分子进入大脑的部分特性。研究表明，钙激活钾(calcium-activated potassium channels, KCa)通道的开放水平与 BTB 的通透性呈正相关，其在肺癌脑转移瘤组织及脑转移瘤微血管内皮细胞中高度开放，明显高于正常脑组织 [11]。因此 KCa 通道可以作为 BTB 通透性调节的作用靶点，为临床肺癌脑转移患者的药物穿越 BTB、提高生物利用度方面提供治疗途径 [12]。

2.2. 肺癌脑转移现代治疗与进展

由于血脑屏障的存在，使很多化疗药物无法进入脑内发挥作用，影响治疗效果 [13]。目前常用的方法有放疗(全脑放疗、立体定向放射治疗)、手术治疗、化学疗法、靶向疗法及中西医结合治疗等。

全脑放疗(whole brain radiotherapy, WBRT)已成为脑转移瘤的标准治疗方案，用于不宜手术的单个或多发病灶，或有活动性全身性疾病、全身情况差的患者。应用全脑放疗能改善肿瘤局部控制情况，减少颅内转移，缓解神经系统症状。立体定向放射治疗(stereotactic radio surgery, SRS)尤其适用于直径 < 3 cm、位置较深、全身情况差或数目相对较少的转移瘤，以及全脑放疗后的巩固治疗，1 年局部控制率可达 80% 以上，中位生存期平均可达 11 个月 [14]。

手术治疗：手术切除肿瘤可解除肿瘤对脑组织压迫，降低颅内压，从而缓解患者症状，改善神经机能状态，提高生活质量，为放化疗创造条件，延长生存期。尤其对单发转移、占位效应明显、颅高压严重且位于非功能区者。部分病人是多发，也可以切除责任肿瘤。脑转移瘤术后生存期延长，但脑部复发率高，因此可手术结合放、化疗的综合方案。

化疗是临床常用的综合治疗方法之一，是脑转移灶综合治疗中必不可少的，应用的关键是化疗药物能否通过血脑屏障以及对原发病灶是否有效。目前治疗肺癌脑转移瘤传统的化疗药物主要有：亚硝基脲类如尼莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、拓普替康、顺铂、卡铂、替尼泊苷、紫杉醇和丙卡巴肼等。

靶向治疗：对于肺癌有效的靶向药物主要是表皮生长因子——酪氨酸激酶抑制剂，如吉非替尼、厄洛替尼等。他们大多数通过促凋亡、抗血管生成、抗分化增殖等实现抗肿瘤效应。Kim 等 [15] 报道 23 例不吸烟的均伴随无症状脑转移腺癌患者采用表皮生长因子——酪氨酸激酶抑制剂治疗，结果 16 例获 PR，3 例获 SD，4 例局部进展。中位无进展生存期和中位生存时间分别为 7.1 个月和 18.8 个月；血管内皮生长因子阻滞剂贝伐单抗、血管内皮生长因子、索拉非尼、苏尼替尼及蛋白激酶 c 阻滞剂在晚期 NSCLC 也取得了一定的疗效。

3. 中医药在非小细胞肺癌脑转移治疗中的研究进展

3.1. 中西医治疗非小细胞肺癌脑转移的现状和进展

肺癌脑转移的辨证论治：不同的医家辨证思路虽有不同，但无外乎把其病理因素归结为痰、瘀、虚。

李佩文将其病因分为：① 痰结瘀毒交结脑脏；② 邪毒入营上犯于脑；③ 邪毒蕴聚脑脏；④ 气血失荣于脑。临床中肝肾阴虚、肝风内动的患者较多，治疗以平肝熄风为治则，方选天麻钩藤饮加减，化痰加半夏、苏子、浙贝；清窍药加菊花、蔓荆子、生龙牡；气滞血瘀加桃仁、赤芍、红花；抽搐者加全蝎、蜈蚣、僵蚕；神志不清者合至宝丹、苏和香丸；便干者用大黄、芒硝、郁李仁[16]。根据具体症状随症加减，使中医药在改善临床症状和扶正固本方面起着不可忽视的作用，也充分体现中医的特色[17]。

近年来中西医结合治疗在肺癌脑转移应用广泛，且取得了可喜的成果。榄香烯是从中药莪术中提取的非细胞毒性的抗肿瘤药物，它直接抑制或杀伤肿瘤细胞，减轻脂质过氧化，提高患者的免疫力[18]。周兴芹等研究 48 例肺癌脑转移患者中单纯放疗组与榄香烯乳联合放疗组比较，联合组不良反应发生率低于单纯放疗组，能减轻头痛等症状，提高了治疗依从性[19]。综上所述，放疗联合榄香烯乳注射液较单纯放疗治疗肺癌脑转移，可以延长患者生存期，提高生活质量，且不良反应较轻。有学者研究显示鸦胆子油乳毒性小，能透过血脑屏障，还可以增强机体细胞免疫能力，保护骨髓和提升白细胞[20]。

3.2. 中医药对肿瘤的防治应用与研究价值

《伤寒论》创立了“方证对应”的辨证方法，以致后世有以方类证、从方证角度对《伤寒论》进行深入研究者。从桃核承气汤的临床应用看，其适应性虽十分广泛，然而都离不开共同的病机，即“瘀热内结”，或夹胃肠燥热，腹气不通。

中医药在减轻放疗、化疗毒副作用方面具有明显优势，有效地提高了中医药在肿瘤防治中的地位与作用。肿瘤转移与复发是临床肿瘤治疗失败的主要原因，关于中医药用于肿瘤手术后患者可以控制肿瘤术后复发、转移的临床研究也有高质量的研究和报道，说明中医药在预防肿瘤转移与复发方面具有潜在优势[21]。

4. 桃核承气汤在非小细胞肺癌脑转移中应用的研究进展与展望

4.1. 桃核承气汤的研究现状与进展

桃核承气汤出自汉·张仲景所著《伤寒论》第 106 条：“太阳病不解，热结膀胱，其人如狂，血自下，下者愈。其外不解者，尚未可攻，当先解其外，外解已，但少腹急结者，乃可攻之，宜桃核承气汤。”由桃仁、大黄、桂枝、芒硝、甘草组成，功效在于破血化瘀，去瘀生新，主治证为由瘀血和邪热互结于下焦所致的蓄血证，症见发热谵语、小便不利、少腹急结等。

桃核承气汤(桃仁 15 g，桂枝 6 g，制大黄 15 g，芒硝 6 g，炙甘草 6 g)，原治下焦蓄血证，脑转移瘤用之，是取上病则取其下之意。方中桃核破血行瘀，大黄下瘀泄热，是为君药；桂枝活血通络，芒硝泄热软坚，是为臣药；炙甘草甘平和中，缓和消、为佐使药。诸药相配，共奏破血下瘀之效，可下脑络及肺之瘀毒，且攻邪不伤正，更有攻补兼施之妙。研究表明，桃核承气汤加减方对脑胶质瘤细胞的增殖和侵袭有显著抑制作用；体内实验证明该方能荷瘤小鼠延长生存期。

肺癌脑转移的病因病机复杂多样，与风之“变、动、快”特性一致。肺癌初期，正气亏损，风邪易犯，兼夹痰、瘀、毒上扰脑窍，聚而为瘤；后期因治疗及瘤体本身消耗，导致人体阴阳俱损、气失调畅，或肝逆动风，或脾虚生风，加重病情。风药轻扬疏散通于肝气，能调节脏腑气机，扶助正气，纠正阴阳失调，达到“阴平阳秘”之效，为该病的治疗提供新的思路和方向[22]。

由于桃核承气汤的主要作用在于通腑攻下，活血祛瘀，故凡具备这一病机的病证临床都有应用，其适应证涉及内科各系统，而不仅仅局限于下焦蓄血。该方主要适应于肝阳上亢，风火上扰；风痰瘀血，痹阻脉络；痰热腑实，风痰上扰；风火上扰清窍 4 种证型，而对其他证型疗效较差。中医没有肺癌脑转移的明确记载，然究其临床症状，可归属“头晕、头痛、呕吐、癫痫”等范畴。《类经》云“五脏六腑之精气，皆上升于头，以成七窍之用，故为精明之府。”，故颅内肿瘤病位在脑，与肝脾肾等脏腑有关，

痰、瘀、毒、虚为其主要致病因素[23]。其中医病机在于正虚为本、邪实为标，伴有肝风内动、痰凝脑络、脑络瘀阻、肝血亏损等证，应以扶正祛邪为指导原则，破血行瘀等为主要治则。传统中药复方在抗肿瘤方面虽不及化疗药物的靶向治疗效果，但在提高机体免疫力、降低术后复发转移、提高患者生存质量和生存周期等方面表现出的整体调节优势弥补了现代医学肿瘤转移干预方法的不足[24]。因此，在中医理论指导下应用中药复方对证干预肺癌脑转移瘤具有较高的可行性和应用前景。

4.2. 桃核承气汤治疗非小细胞肺癌脑转移的理论探讨

桃核承气汤出自《伤寒论》106条，乃张仲景治疗下焦蓄血轻证的代表方。中医提倡应用本方时则首重腹诊，用方用力力求恢复仲景用药特色，同时提出“抓主证不必悉具，识病机最为关键”的辨证思维，并重视疾病发展过程中阴阳的盛衰及预后调养，用方灵活变通，治疗各种疑难杂病取得了显著的疗效。近年来，随着对桃核承气汤所主病位、证候、病机认识的不断深入，该方在多种疾病尤其在一些疑难杂症和危急重症的治疗中得到广泛应用，取得较满意疗效。但是目前仍存在一些问题，如对桃核承气汤的药效研究多集中在单味药的研究上，而对配伍特点的研究还停留于凭经验理解与叙述的阶段，方剂中主要药对组合的药理有时直接决定着方剂的整体功效，因此，对配伍意义的深入研究能更好的发现药物之间的协同作用，从而为方剂配伍的理解和运用提供科学依据。中医将肺癌脑转移归在“头晕、头痛、呕吐、癫痫”等范畴，认为其病位在脑，与肝脾肾等脏腑有关，痰、瘀、毒、虚为其主要致病因素。李文玲等将肺癌脑转移分为肝阳上亢、气滞血瘀、痰浊上壅、气血双亏、肾阳不足、肾阴不足六型[25]。朱世杰认为肺癌脑转移的病因病机：头为“清阳之府”“诸阳之会”，五脏精华之血，六腑清阳之气，皆上注于头，若瘀血、痰浊阻滞经脉，经气壅遏不行[26]；或情志抑郁，郁而化火；或血虚经脉失养；或肾阴不足，肝阳偏亢；故肺癌脑转移辨证分型为：痰浊、瘀血、肝阳、气虚、血虚、肾虚六型。由此可见，肺癌脑转移的中医辨证是虚实夹杂，以虚为主，临床选药在扶正的同时会根据具体症状辨证论治[27][28]。

4.3. 桃核承气汤对非小细胞肺癌脑转移瘤的作用及其科学价值

从桃核承气汤近十年的临床研究可以看出，该方在临床上不仅限于内科，在妇科、外科、骨伤科乃至五官科、皮肤科均得到广泛应用，在内科又涉及到心血管、泌尿、内分泌、消化、代谢、血液等学科，外科则涉及泌尿、肝胆等学科，这充分说明了该方临床应用的广泛性，同时也充分说明该方经得起临床检验，有着确切的临床疗效。

肺癌脑转移的中医辨证是虚实夹杂，以虚为主，肺癌脑转移的病因病机复杂多样，与风之“变、动、快”特性一致。肺癌初期，正气亏损，风邪易犯，兼夹痰、瘀、毒上扰脑窍，聚而为瘤；后期因治疗及瘤体本身消耗，导致人体阴阳俱损、气失调畅，或肝逆动风，或脾虚生风，加重病情。风药轻扬疏散通于肝气，能调节脏腑气机，扶助正气，纠正阴阳失调，达到“阴平阳秘”之效，为该病的治疗提供新的思路 and 方向。

研究表明，中医理论指导下应用中药复方对证干预肺癌脑转移瘤具有较高的可行性和较好的应用前景。

基金项目

杭州市科技局资助项目(No. 20170533B46)。

参考文献

- [1] Jemal, A. (2011) Global Cancer Statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
- [2] Kohler, B.A., Ward, E., McCarthy, B.J., et al. (2011) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2007,

- Featuring Tumors of the Brain and Other Nervous System. *Journal of the National Cancer Institute*, **103**, 714-736. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr077>
- [3] Guessous, I., Cornuz, J., Paccaud, F., *et al.* (2007) Lung Cancer Screening: Current Situation and Perspective. *Swiss Medical Weekly*, **137**, 304-311.
- [4] 庞晓雯, 闵婕, 张贺龙. 非小细胞肺癌脑转移的研究与治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(2): 450-452.
- [5] Gaspar, L.E., Chansky, K., Albain, K.S., *et al.* (2005) Time from Treatment to Subsequent Diagnosis of Brain Metastases in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Review by the Southwest Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, **23**, 2955-2961. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.026>
- [6] Hubbs, J.L., Boyd, J.A., Hollis, D., *et al.* (2010) Factors Associated with the Development of Brain Metastase: Analysis of 975 Patients with Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer*, **116**, 5038-5046. <https://doi.org/10.1002/cncr.25254>
- [7] Sajama, C., Lorenzoni, J. and Tagle, P. (2008) Diagnosis and Treatment of Brain Metastasis. *Revista Médica de Chile*, **136**, 1321-1326. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008001000014>
- [8] Netland, P.A. and Zetter, B.R. (1984) Organ-Specific Adhesion of Metastatic Tumor Cells *in Vitro*. *Science*, **224**, 1113-1115. <https://doi.org/10.1126/science.6372098>
- [9] Ortuzar, W. (2012) Brain Metastasis as the Primary Site of Relapse in Two Randomized Phase III Pemetrexed Trials in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **13**, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.05.007>
- [10] Kraemer, B. (2011) Impaired Bone Microenvironment: Correlation between Bone Density and Presence of Disseminated Tumor Cells. *Anticancer Research*, **31**, 4423-4428.
- [11] Baseri, B. (2012) Activation of Signaling Pathways Following Localized Delivery of Systemically Administered Neurotrophic Factors across the Blood-Brain Barrier Using Focused Ultrasound and Microbubbles. *Physics in Medicine & Biology*, **57**, N65-N81. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/7/N65>
- [12] Ningaraj, N.S., Rao, M., Ilashizume, K., *et al.* (2002) Regulation of Blood-Brain Tumor Barrier Permeability by Calcium-Activated Potassium Channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **301**, 838-851. <https://doi.org/10.1124/jpet.301.3.838>
- [13] 李晓霞, 李文良, 马勇杰. 肺癌脑转移分子机制的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(5): 387-391.
- [14] Serizawa, T. (2009) Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors. *International Journal of Clinical Oncology*, **14**, 289-298. <https://doi.org/10.1007/s10147-009-0910-7>
- [15] Kim, H.R. (2012) Distinct Clinical Features and Outcomes in Never-Smokers with Nonsmall Cell Lung Cancer Who Harbor EGFR or KRAS Mutations or ALK Rearrangement. *Cancer*, **118**, 729-739. <https://doi.org/10.1002/cncr.26311>
- [16] Theoharides, T.C., Rozniecki, J.J., Sahagian, G., *et al.* (2008) Impact of Stress and Mast Cells on Brain Metastases. *Journal of Neuroimmunology*, **205**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.09.014>
- [17] 徐妹丽, 金春梅, 宋琪. 榄香烯乳联合放疗治疗肺癌脑转移 40 例疗效分析[J]. 中外医疗, 2008, 27(18): 99-100.
- [18] 李佩文. 肺癌的综合诊疗学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000: 822-823.
- [19] 周兴芹, 季斌, 仇晓军, 等. 榄香烯乳注射液联合放疗治疗肺癌脑转移的临床观察[J]. 临床肿瘤杂志, 2010, 15(11): 1014-1016.
- [20] 张殿宝, 姚俊, 郭艳珍. 鸦胆子油乳联合放疗在非小细胞肺癌脑转移中的应用研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(7): 11-12.
- [21] 张英, 侯炜, 林洪生, 等. 中医药治疗恶性肿瘤临床研究成果与思考[J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 523-525.
- [22] 杨文笑, 焦丽静, 龚亚斌, 许玲. 肺癌脑转移从“风”论治优[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(3): 186-188.
- [23] 崔慧娟. 肺癌的中西医结合治疗对策[M]. 北京: 化学工业出版社, 2007: 76-78.
- [24] 王志宇, 李光, 张晓萌, 等. 颅脑 X 刀治疗脑转移瘤临床疗效分[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(1): 38-41.
- [25] 李文玲. 神经系统肿瘤现代非手术治疗[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2008: 206-208.
- [26] 朱世杰. 肺癌[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2004: 441.
- [27] Ting, C.Y. (2012) Concurrent Blood-Brain Barrier Opening and Local Drug Delivery Using Drug-Carrying Microbubbles and Focused Ultrasound for Brain Glioma Treatment. *Biomaterials*, **33**, 704-712. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.09.096>
- [28] MacDonell, L.A., Potter, P.E., Leslie, R.A., *et al.* (1978) Localized Changes in Blood-Brain Barrier Permeability Following the Administration of Antineoplastic Drugs. *Cancer Research*, **38**, 2930-2934.