

草药疗法和营养补充疗法在肿瘤患者中使用情况的研究进展[△]

胡大敏^{1*}, 盛艳梅¹, 陈岷^{2,3}, 龙恩武^{2,3}, 边原^{2,3}, 吴行伟^{2,3#}(1.成都医学院药学院, 成都 610500; 2.四川省医学科学院/四川省人民医院药学部, 成都 610072; 3.电子科技大学医学院/个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072)

中图分类号 R285;R730 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0509-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.23

摘要 目的:为肿瘤患者安全、合理使用补充替代疗法(CAM)提供参考。方法:以“补充替代治疗”“肿瘤”“中药”“草药”“营养补充剂”“功能食品”“Complementary and alternative medicine”“Cancer”“Traditional Chinese medicine”“Herb”“Nutritional supplements”“Functional foods”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed、Web of Science等数据库中组合检索2001年1月—2019年12月发表的相关文献,筛选国内外肿瘤患者应用草药疗法及营养补充疗法的相关文献。结果与结论:共检索到相关文献553篇,其中有效文献33篇。草药疗法和营养补充疗法是目前肿瘤患者常用的CAM。乳腺癌和前列腺癌患者是使用草药疗法及营养补充疗法的主要人群,其对草药和功能性食品的使用率最高。受教育程度高、经济状况好、有过肿瘤病史、年龄较大的肿瘤患者或家属更倾向于选择服用草药及营养补充剂。患者自述使用草药及营养补充剂后可增加乐观情绪且无不良反应,但较少有患者会主动向医师说明使用情况。医护人员很少介入指导患者使用CAM,原因可能是缺乏足够的储备知识或对患者使用CAM缺乏足够的关注。今后应积极开展肿瘤患者使用CAM的相关研究,以帮助患者提高疗效、减少不良反应。

关键词 肿瘤;补充替代治疗;草药疗法;营养补充疗法

相关数据显示,2018年全世界约有1 810万例新发肿瘤患者,960万例肿瘤患者死亡^[1]。随着全球人口老龄化的加剧以及人们不良行为和生活方式的增多,肿瘤患者数量将会不断增加。据全国统计报道显示,我国的肿瘤发病率和死亡率呈上升趋势,2015年约有429万例新诊断的侵袭性肿瘤病例,超过7 500例肿瘤患者死亡;且与城市居民相比,农村居民的发病率更高,生存率更低^[2]。补充替代疗法(Complementary and alternative medicine, CAM)是经美国国家卫生研究院(NIH)和政府机构认可的名称,指的是本质上不同于西方主流医学(即西医)体系的医学、卫生保健和康复系统的多样性集合^[3]。CAM主要包括:(1)身心平衡疗法,如冥想、催眠术、舞蹈、音乐、艺术疗法等;(2)植物性药物疗法,如草药疗法、营养补充疗法、维生素疗法、单方或偏方疗法等;(3)按摩、形体锻炼和肢体运动疗法,如推拿、治疗性按摩、亚历山大疗法、费尔丹疗法等;(4)体能疗法,如气功、瑞气疗法、点穴等;(5)生物电磁疗法,如磁疗等。CAM在肿瘤患者中的使用越来越受欢迎,有20%~84%的肿瘤患者曾使用过CAM^[4]。由于中医在我国具有悠久的历史,且中药亦有确切的临床疗效,草药疗法在我国肿瘤患者中的应用非常普遍;再加上“药食同源”

的思想理论,使用营养补充剂的患者也较多。基于此,笔者以“补充替代治疗”“肿瘤”“中药”“草药”“功能食品”“营养补充剂”“Complementary and alternative medicine”“Cancer”“Traditional Chinese medicine”“Herb”“Nutritional supplements”“Functional foods”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普、PubMed、Web of Science等数据库中组合检索2001年1月—2019年12月发表的肿瘤患者应用草药疗法及营养补充疗法的相关文献。结果,共检索到相关文献553篇,其中有效文献33篇。现对国内外不同类型肿瘤患者使用草药疗法和营养补充疗法的现状及影响因素等进行分析,旨在为肿瘤患者合理使用CAM提供参考。

1 概述

1.1 草药疗法

据报道,1982—2002年在世界范围内获批的抗肿瘤新药中有一半以上直接或间接来自天然产物^[5-6]。从中草药中分离出的一些活性化合物,如黄酮类(藤黄酸、姜黄素)、生物碱类(小檗碱)、萜类(青蒿素、 β -榄香烯)、醌类(紫草素)和皂苷(人参皂苷Rg₃)等均具有抑制肿瘤细胞增殖和血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡、延缓肿瘤细胞转移和增强化学药疗效的作用,在体外和体内研究中均显示出一定的抗癌潜力^[7]。

来源于中草药的一些抗肿瘤产品或辅助用药在我国肿瘤患者中被广泛使用。在肿瘤的实际诊疗过程中,不少患者都会选择使用一类或几类中药加以辅助治疗。但是这些患者自主选择草药的具体种类、使用时长、相关疗效及费用情况却缺乏相关的研究报道。国外的一项在非霍奇金淋巴瘤患者中使用CAM的问卷调查

[△] 基金项目:四川省科技支撑计划项目(No.2015SZ0182);四川省基层卫生事业发展研究中心科研项目(No.SWFZ15-Y-29);四川省干部保健科研课题(No.川干研2018-227);个体化药物治疗四川重点实验室开放和自拟课题(No.2018YB07)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail: hudamin8080@163.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:028-87771932。E-mail: 7190175@uestc.edu.cn

结果显示,89%的患者都曾使用过CAM,其中45%的患者会选择草药^[9]。有研究表明,草药辅助化疗可能会有助于患者临床获益^[9]。顺铂是一种治疗卵巢癌的重要药物,但治疗后复发的肿瘤细胞常表现出获得性顺铂耐药性。一项关于卵巢癌顺铂耐药细胞系(CRC)的研究结果显示,与单独使用黄芩提取物或顺铂相比,二者联用可增强顺铂对CRC的抑制作用,其机制可能是黄芩提取物可有助于顺铂通过Beclin1非依赖性自噬途径诱导肿瘤细胞死亡^[9]。

但是,肿瘤治疗药物和草药之间的相互作用也可能让患者处于风险之中。Loqual C等^[10]调查了7个皮肤癌治疗中心的门诊黑色素瘤患者使用CAM的情况,结果显示,61.6%的患者定期服用肿瘤治疗方案以外的草药,37.2%的患者使用的抗肿瘤药物与补充药物存在相互作用的风险,并且几乎所有使用草药的患者都处于药物相互作用的风险中。可见,肿瘤患者使用草药补充治疗的合理性和安全性均存在一定风险。

由于草药在我国用于肿瘤辅助治疗具有悠久的历史 and 广泛的群众基础,因此我国将草药作为肿瘤患者CAM的选择之一并开展相关研究具有一定的优势。然而,现阶段仍缺乏我国肿瘤患者自主服用肿瘤治疗方案外的草药的相关调查报告。

1.2 营养补充疗法

营养补充是指补充人体所需的氨基酸、微量元素、维生素、矿物质等。接受营养补充疗法的患者一般会选择摄入大量水果、蔬菜、果汁,或多种维生素、鱼油和氨基葡萄糖等。一项研究比较了英国成人肿瘤患者和非肿瘤成人的营养补充情况,结果显示,肿瘤组患者使用硒和β-胡萝卜素补充剂的更多,且其认为使用营养补充剂的主要作用是“增加乐观情绪”^[11]。Valji R等^[12]调查研究发现,大多数肿瘤患者(包括部分儿童青少年患者)都认为营养补充剂的使用能有助于改善病情,其使用最广泛的营养补充产品是复合维生素、维生素C和钙补充剂。Dhanoo A等^[13]的研究显示,肿瘤整形外科患者最常用的营养补充产品是多种维生素(31%)、蛇头(28%)和海参(18%);大多数患者对营养补充疗法表示满意,且表示会继续使用或将其推荐给他人。然而也有研究表明,一些营养补充疗法,如使用肉桂可出现轻微的副作用;使用肌醇、B族复合维生素、维生素D和铬(人体必需微量元素之一)的辅助治疗效果与安慰剂之间无统计学差异^[14]。这提示,肿瘤科医师应主动询问患者CAM的使用情况,以防止潜在不良反应的发生。

2 使用草药疗法和营养补充疗法的患者的常见肿瘤类型

2.1 乳腺癌

有研究表明,部分草药可降低乳腺癌患者化疗导致的白细胞和中性粒细胞减少的风险^[15]。Naja F等^[16]对幸存的190例乳腺癌患者进行的调查显示,CAM使用与否

与患者年龄呈负相关:即年龄越大者越少使用;同时,肿瘤分期越晚者越倾向使用CAM;最常用的CAM是“特殊食物”,包括蜂蜜、骆驼奶、大豆、石榴和生姜,其次是草药疗法、营养补充疗法和精神疗法。大多患者自认为使用CAM对缓解病情有帮助,但这项调查结果表明,CAM的使用与否与患者的生存质量之间并无明显关联。Matthews AK等^[17]对积极治疗1年以上的乳腺癌患者进行电话访谈甚至发现,草药疗法和营养补充疗法的使用与患者的焦虑程度高度相关,使用上述疗法辅助治疗的乳腺癌患者比仅采用常规肿瘤治疗方案的患者更为焦虑。

2.2 前列腺癌

一项对乌拉圭特立尼达护理机构150例前列腺癌患者的调查发现,其最常用的CAM是草药和功能性食品,其中刺槐最受欢迎,有80.7%的患者定期食用刺槐的树叶、树皮、果子和种子,其他常见的草药还包括小麦草、藏红花和芦荟;最常用的功能性食品是甜菜根、胡萝卜和木瓜,并且大多患者同时使用其中几种;每天都在使用草药和功能性食品的患者认为这种方式与常规肿瘤治疗有相同疗效或更有效,但其使用CAM有无风险尚缺乏确凿证据^[18]。Pantuck AJ等^[19]发现,石榴汁提取物应用于前列腺癌患者可显著延长其前列腺特异性抗原倍增时间,进而延长疾病的稳定期,使患者临床获益。细胞研究表明,绿茶含有多酚类化合物,其中含量最多的没食子儿茶素-3-没食子酸酯(EGCG),该化合物是一种抗氧化剂,比维生素C、E的抗氧化作用更强^[20],EGCG可通过对肿瘤细胞的直接作用和对肿瘤细胞微环境(其与免疫系统有关)的间接作用等两种抗癌机制来改善与前列腺癌相关的炎症和免疫耐受^[21]。另有研究表明,姜黄素可以抑制雄激素依赖性前列腺癌LNCaP细胞和非雄激素依赖性前列腺癌DU145细胞的增殖;白藜芦醇抗前列腺癌的机制可能与抑制特异性共激活因子双调蛋白(AR)的转录活性有关^[22],但缺乏临床随机对照试验加以确证。此外,硒是对人体健康必不可少的一种非金属微量天然营养素,可通过抗自由基氧化抑制肿瘤,但Klein EA等^[23]的研究结果却表明,硒补充剂可能有增加前列腺癌的风险。

3 肿瘤患者使用草药疗法和营养补充疗法的目的、影响因素及风险

草药疗法和营养补充疗法在城市和偏远地区的使用均非常普遍^[24]。Gottschling S等^[25]研究发现,在患有恶性肿瘤的青少年中,三分之一的受访者从确诊时便开始使用草药疗法和营养补充疗法,使用的主要原因是期望减轻治疗过程中的副作用、增强免疫系统功能、稳定病情和增加治愈机会。Wu HJ等^[26]的研究表明,结直肠癌和乳腺癌患者使用草药疗法和营养补充疗法的主要原因是改善身体状态(占59.5%)、减少疾病不适或化疗的副作用(占40.5%)以及增强机体免疫系统功能(占

20.3%)。也有研究表明,不使用草药疗法和营养补充疗法的患者,其最大原因是没有认识到上述疗法的潜在益处,例如乳腺癌女性在接受草药疗法和营养补充疗法后,疲劳、难以入睡、潮热、性功能障碍、体质量增加、记忆力下降和疼痛等症状均有可能得到改善^[27]。

有研究表明,草药疗法和营养补充疗法的使用还与青少年父母的受教育程度和家庭收入相关:父母受教育程度高或家庭收入高的青少年患者则更倾向于选择上述疗法^[25]。Mueller CM等^[28]的研究表明,乳腺癌患者使用草药疗法和营养补充疗法的有利因素包括患者受过高等教育($P=0.015$)、有过肿瘤病史($P=0.006$)以及年龄较大者($P=0.007$)。另外有研究指出,在中东地区的肿瘤患者中使用草药疗法和营养补充疗法的最突出原因则是宗教影响^[29]。

虽然诸多报道表明草药疗法和营养补充疗法的使用可能是有益的,但其潜在危害也不能忽略。然而大部分肿瘤患者使用草药疗法和营养补充疗法可能是个人行为,其并未将使用的具体情况及时告知专业医护人员。一项对蒙古乌兰巴托肿瘤中心1 300例放/化疗患者的调查显示,只有29%的患者曾与其主治医师讨论了CAM的使用情况^[30],这给患者的用药安全带来了极大的隐患。可见,CAM的使用中医患沟通至关重要,未来的研究需要关注改善患者和专业医护人员之间关于CAM使用的沟通策略。Chang KH等^[31]的研究表明,大多数肿瘤科医师至少知道某一种类型的草药疗法和营养补充疗法,但其明确表示不会推荐使用,主要是因为医师认为自身没有足够的知识,也没有关注过肿瘤患者草药疗法和营养补充疗法的使用与抗肿瘤效果之间的关系。另一项调查研究也表明,一些医师认为草药疗法和营养补充疗法的安全性和有效性有待更多的研究证明,故对其使用持否定态度;而护士则对上述疗法的使用持有更积极的态度^[32]。

4 结语

草药疗法和营养补充疗法在全世界范围内被广泛使用。对已报道的文献进行综述发现,肿瘤患者中使用CAM频率较高的是乳腺癌和前列腺癌患者,其使用原因与患者受教育程度及家庭收入相关;只有少部分的患者会与医师讨论CAM的使用。虽然肿瘤患者中CAM使用者和非使用者的生活质量之间没有显著差异,但大多患者都认为CAM的使用会提高其生活质量,使其在治疗过程中获得满足感。

草药疗法和营养补充疗法的选择大多是患者的自身行为,由于许多草药疗法和营养补充疗法的效果和安全性需要后续研究予以确认,这就要求医疗保健专业人员应深入了解和学习各种草药疗法和营养补充疗法对特定肿瘤的辅助治疗知识,进一步提高对与这些疗法相关的潜在益处和风险的认知。另外,合并症是草药疗法和营养补充疗法使用的重要因素,有四分之一的美国人

患有多种慢性疾病^[33],且我国慢性病发病率也呈逐年上升趋势,但关于草药疗法和营养补充疗法对合并患有多种慢性疾病的肿瘤患者影响的相关报道很少。因此,研究肿瘤合并慢性病患者使用草药疗法和营养补充疗法的效果及安全性对肿瘤患者的治疗具有一定的指导意义。

总之,草药中的活性化合物(如黄酮类、生物碱类、萜类、和皂苷等)在基础研究显示了较好的抗癌潜力,但针对临床中肿瘤患者自主服用草药疗法和营养补充疗法辅助治疗的研究却很少。临床医护人员在指导肿瘤患者使用相关草药时,若缺乏足够的临床经验,可能会由于药物本身的毒性和药物间的相互作用使得治疗结果适得其反。营养补充剂的使用可能对改善患者情绪有一定作用,但也应警惕可能出现的副作用。因此,今后应积极开展患者使用CAM的相关研究,以帮助肿瘤患者提高疗效、减少不良反应。

参考文献:

- [1] TORRE LA, FERLAY J, LORTET-TIEULENT J. et al. Global cancer statistics[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 87-108.
- [2] CHEN W, ZHENG R, YU XQ. et al. Cancer statistics in China[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] CASSILETH BR, SCHRAUB S, ROBINSON E. et al. Alternative medicine use worldwide: the international union against cancer survey[J]. *Cancer*, 2001, 91(1): 1390-1393.
- [4] ZULKIPLI AF, MOHDTAIB NA, HUSSAIN S. Use of complementary and alternative medicine among newly diagnosed breast cancer patients in Malaysia: an early report from the MyBCC study[J]. *Integr Cancer Ther*, 2017, 17(2): 312-321.
- [5] BELL RM. A review of complementary and alternative medicine practices among cancer survivors [J]. *Clin J Oncol Nurs*, 2010, 14(1): 365-370.
- [6] MEWMAN DJ, CRAGG GM, SNADER KM. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002[J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(1): 1022-1037.
- [7] TAN W, LU J, LI Y, et al. Anti-cancer natural products isolated from Chinese medicinal herbs[J]. *Chin Med*, 2011. DOI: 10.1186/1749-8546-6-27.
- [8] RAUSCH OS, ITHOMPSON CA. Widespread use of complementary and alternative medicine among non-Hodgkin lymphoma survivors[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 56(2): 434-439.
- [9] CHOI BY, JOO JC, PARK YJ. Anti-cancer effect of *Scutellaria baicalensis* in combination with cisplatin in human ovarian cancer cell[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1776-2.
- [10] LOQUAL C, DECHENT D, GARZAROLLI M. et al. Risk of interactions between complementary and alternative medicine and medication for comorbidities in patients with melanoma[J]. *Med Oncol*, 2016. DOI: 10.1007/s12032-

- [11] VAN TONDER E, HERSELMAN MG, VISSER J. The prevalence of dietary-related complementary and alternative therapies and their perceived usefulness among cancer patients [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2009, 22(6): 528–535.
- [12] VALJI R, ADAMS D, VOHRA S. Complementary and alternative medicine: a survey of its use in pediatric oncology[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. DOI: 10.1155/2013/527163.
- [13] DHANOA A, YONG TL, YEAP SJ, et al. Complementary and alternative medicine use amongst Malaysian orthopaedic oncology patients[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014. DOI: 10.1186/1472-6882-14-404.
- [14] ARENTZ S, SMITH CA, ABBOTT J, et al. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-2011-x.
- [15] TIAN H, QIN W, WU W, et al. Effects of traditional Chinese medicine on chemotherapy: induced myelosuppression and febrile neutropenia in breast cancer patients[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015. DOI: 10.1155/2015/736197.
- [16] NAJA F, FADEL RA, TFAYLI A. Complementary and alternative medicine use and its association with quality of life among Lebanese breast cancer patients: a cross-sectional study[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015. DOI: 10.1186/s12906-015-0969-9.
- [17] MATTHEWS AK, SELLENGREN SA, FLEMING G. Complementary and alternative medicine use among breast cancer survivors[J]. *J Altern Complement Med*, 2007, 13(5): 555–562.
- [18] CLEMENT YN, MAHASE V, MOHAMMED C. Herbal remedies and functional foods used by cancer patients attending specialty oncology clinics in Trinidad[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016. DOI: 10.1186/s12906-016-1380-x.
- [19] PANTUCK AJ, LEPPERT JT, ZOMORODIAN N. et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 4018–4026.
- [20] CAO Y, CAO R, BRAKENHIELM E. Antiangiogenic mechanisms of diet-derived polyphenols[J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13(1): 380–390.
- [21] VLADIMIR S, SERGEY V, NIKOLAI V, et al. The possibility of preventive and therapeutic use of green tea catechins in prostate cancer[J]. *Anti Cancer Agent Med*, 2019, 19(10): 1223–1231.
- [22] PHILIPPOU Y, HADJIPAVLOU M, KHAN S, et al. Complementary and alternative medicine (CAM) in prostate and bladder cancer[J]. *BJU Int*, 2013, 112(8): 1073–1079.
- [23] KLEIN EA, THOMPSON IJ, TANGEN CM, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT)[J]. *JAMA*, 2011, 306(1): 1549–1556.
- [24] SULLIVAN A, GILBAR P, CURTAIN C. Complementary and alternative medicine use in cancer patients in rural Australia[J]. *Integr Cancer Ther*, 2015, 14(4): 350–358.
- [25] GOTTSCHLING S, MEYER S, GROWALD B. Differences in use of complementary and alternative medicine between children and adolescents with cancer in Germany: a population based survey[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 61(3): 488–492.
- [26] WU HJ, TAI CJ, CHIEN LY. Symptom severity, symptom interference and use of complementary and alternative medicine among survivors of colorectal and breast cancer after curative treatment in Taiwan[J]. *Eur J Cancer Care*, 2019, 28(1): 1–10.
- [27] BREMS C, BARNETT J, JOHNSON ME. Alternative and complementary treatment needs and experiences of women with breast cancer[J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(7): 657–663.
- [28] MUELLER CM, MAI PL, GREENE MH. Complementary and alternative medicine use among women at increased genetic risk of breast and ovarian cancer[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2008. DOI: 10.1186/1472-6882-8-17.
- [29] ABUELGASIM KA, ALSHARHAN Y, JAZIEH AR. The use of complementary and alternative medicine by patients with cancer: a cross-sectional survey in Saudi Arabia[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018. DOI: 10.1016/j.ctcp.2010.12.003.
- [30] OYUNCHIMEG B, HWANG JH, HAN D. Complementary and alternative medicine use among patients with cancer in Mongolia: a national hospital survey[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1576-6.
- [31] CHANG KH, BRODIE R, KERIN MJ. Complementary and alternative medicine use in oncology: a questionnaire survey of patients and health care professionals[J]. *BMC Cancer*, 2011. DOI: 10.1186/1471-2407-11-196.
- [32] STUB T, QUANDT SA, KRISTOFFERSEN AE. Complementary and conventional providers in cancer care experience of communication with patients and steps to improve communication with other providers[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017. DOI: 10.1186/s12906-017-1814-0.
- [33] MBIZO J, OKAFOR A, OLAKU O. Complementary and alternative medicine use among persons with multiple chronic conditions: results from the 2012 national health interview survey[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018. DOI: 10.1186/s12906-018-2342-2.

(收稿日期: 2019-04-27 修回日期: 2020-01-14)

(编辑: 孙冰)