

活血化瘀法の活用을 통한 腫瘍轉移抑制에 관한 研究

李淵月·趙鍾寬*

I. 緒論

癌이 生命에 위협이 되는 가장 큰 原因은 癌細胞의 轉移能이다¹⁾. 轉移란 惡性腫瘍이 가지는 가장 대표적인 特性으로서 腫瘍이 發生한 部位에서 局所 浸潤能力과 遠隔部位로의 轉移能力을 同時에 가지고 있어서 全身 各 臟器나 組織에 전이 소를 만들어 終局에는 癌患者 死亡의 主된 사유가 된다²⁾. 즉, 어떤 部位에 發生한 癌이든지 生成 部位만 찾으면 外科的 技術에 의하여 除去하는 것은 어렵지 않다. 그러나, 癌細胞가 原發部位 이외의 여러 곳에 퍼져 나가기 때문에 극히 制限된 初期時期에만 手術이 完治를 기할 수 있기 때문이다¹⁾.

韓醫學에서는 癌 發生의 病因病機를 外感六淫, 七情內傷, 飲食不節, 過勞 및 邪毒 등의 誘發要因에 의하여 個體의 臟腑機能과 氣血이 失調됨으로 一次的으로는 氣滯血瘀, 痰結濕聚, 熱毒溫結, 正氣虛弱, 經絡瘀阻 등의 病理變化가 나타나고, 이어서 이런 變化가 單獨 혹은 相互錯雜되면서 氣機가 不通되고 오래되면 發癌하는 것으로 보고 있다^{3,4)}.

韓方에서는 腫瘍의 轉移에 대하여 殘存 癌細胞를 伏邪, 餘毒⁵⁾으로 表現하고 있는데, 最初의 表現은 <靈樞·百病始生篇>⁶⁾에서의 “虛邪之中人也, 始于皮膚, 皮膚緩則膜理開, ……留而不去, 則傳舍于絡脈. ……留而不去, 傳舍于經脈. ……留而不去, 傳舍于輸脈. ……留而不去, 傳舍于胃腸, 在胃腸之時, 黃響腹脹, 多寒則腸鳴腹瀉, 食不化; 多熱則便澇, 出糜, 留而不去, 傳舍于胃腸之外, 募原之間, 留著于脈, 稽留而不去, 息而成積. 留而不去, 息而成積, 或者孫絡, 或者輸脈, 或者于伏沖之脈, 或者于膏脈, 或

著于胃腸之募原, 上連于緩筋, 邪氣淫日, 不可勝論”라는 內容으로 보여진다.

現在까지 腫瘍轉移의 機轉은 不明確하지만, 이에 關聯해서 밝혀진 內容으로는 호르몬 관련설, 細胞膜 變異說과 血管 生成術 등이

血管 新生說은 그 중에서도 가장 活潑히 研究되어지고 있는 分野로서 新生血管을 抑制함으로써 癌의 成長과 轉移를 막을 수 있다면 이는 기존 抗癌劑가 抗癌作用을 나타낼때 반드시 副作用을 피할 수 없다는 점에서 새로운 抗癌劑로의 開發 可能性이 있으므로 重要한 研究의 한 부분이기도 하다.

腫瘍 轉移 抑制에 대한 報告는 鄭⁷⁾과 郭⁸⁾의 論文에서 報告된 바 있으나, 活血化瘀法을 통한 轉移抑制에 대한 報告는 접해보지 못했다.

이에 著者는 腫瘍轉移에 있어서의 瘀血과의 關聯性和 中國臨床에서 腫瘍 轉移 抑制의 治療法으로 活用되고 있는 活血化瘀藥物의 運用に 關하여 最近 研究報告된 資料를 中心으로 살펴본 結果若干의 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

II. 本論 및 考察

腫瘍轉移는 腫瘍 患者의 死亡의 重要한 原因中的 하나를 이루고 있다. 腫瘍의 轉移란 腫瘍細胞가 血管이나 淋巴管內로 侵入하여 遠隔의 臟器組織으로 運搬된 後, 腫瘍性 塞栓을 이루어 管外部로까지 發育하는 것을 말한다. 腫瘍細胞가 原發部位에서 나와서 近處器官과 組織에까지 轉移·擴散됨과 아울러 極甚하게 生長하고, 여러 腫瘍의 癌을 形成하는데는 複雜한 生理와 生化學的 變化를 包括한다^{9,10)}.

1. 腫瘍細胞의 分離와 浸潤

* 大田大學校 韓醫科大學 肝系內科教室

腫瘍細胞가 周圍組織을 侵犯하기에 앞서서 먼저 腫瘍組織 自體에서 떨어져 나가야 한다. 이 分離現象은 腫瘍의 成長速度가 빠르고 壞死의 範圍가 큰 腫瘍일수록 큰 것으로 알려져 있다. 腫瘍組織이 宿主組織의 基底膜을 浸透하고 周圍組織 環境으로 侵犯해 나가기 위해서는 크게 3 段階의 過程을 거치게 된다. 즉 ① 腫瘍細胞와 宿主의 基質成分과의 結合 ② 基質의 酵素性 融解 ③ 缺損部를 통한 腫瘍細胞의 移動이다.

轉移性 cascade의 各 段階를 거치는 過程에서 가장 먼저 일어나는 過程은 腫瘍細胞가 細胞外基質(extracellular matrix)을 풀고 나가는 일이다. 이 첫 관문이 바로 細胞外基質 中에서도 機能이 特殊한 構造라고 할 수 있는 基底膜(basement membrane)의 破壞이다. 뒤이어 腫瘍細胞는 基底膜 周邊 間質組織內 基質을 풀고 나가 다시 血管 基底膜을 지나서 循環系로 들어가게 된다. 이 機轉은 轉移所를 만들 臟器나 組織의 基質에서도 反復하여 일어나게 된다¹⁰⁻¹³.

(1) 正常 細胞外 基質의 構成

細胞外 基質은 크게 두 가지로 나누어진다. 그 하나는 基底膜이고, 나머지가 間質性 結締組織이다. 基底膜은 上皮細胞와 血管內皮 細胞를 둘러싸며 주위 間質性 結締組織으로부터 分離시키는 濃縮된 膜性 構造로 제4형 膠原纖維와 laminin成分으로 되어있다. laminin은 큰 交叉性 分子로 되어 있어서 多様な 機能을 擔當하고 있으며, 특히 上皮細胞가 基底膜에 癒着되는데 決定的 役割을 擔當한다.

間質性 結締 組織中에는 proteoglycan과 fibronectin과 같은 糖蛋白質이 膠原纖維網에 흡여져 있으며, fibronectin은 間質組織의 重要한 癒着 促進 蛋白質이다. 腫瘍細胞를 包含한 細胞들은 Arg-Gly-Asp(RGD)排列를 가진 짧은 tripeptide를 認知하는 細胞表面 受容體를 통하여 fibronectin에 붙게 된다^{9,14}.

(2) 腫瘍 細胞와 細胞外 基質間의 附着

腫瘍 浸潤 部位에서 基質의 加水分解에 가장 흔히 隨伴되는 酵素는 proteinase와 glycosidase이다. proteinases는 腫瘍 浸潤에 重要한 것으로 알려져

있으며, 細胞外基質의 重要成分을 分解한다. glycosidase는 polysaccharide, glycoprotein, glycolipid, nucleotide 등 多様な substrate內 炭水化物的 加水分解를 促進시킨다¹⁵). Liotta 等¹⁶)에 依하면 癌細胞의 浸潤은 아래의 3段階를 거치게 되어있다. 첫째, 腫瘍細胞가 laminin이나 fibronectin과 같은 基質成分에 附着한다. 둘째, 基質成分을 局所의 變性시키는 蛋白 分解酵素를 分泌한다. 셋째, 變性된 細胞外間質 部位를 통하여 腫瘍細胞가 移動한다¹³.

(3) 細胞外基質의 分解

腫瘍細胞들이 基底膜 成分이나 間質性 細胞外 基質에 附着한 후에는 移動하기 위한 通路를 만들어야 한다. 腫瘍細胞가 基質內로 侵犯하는 것은 단순한 機械的 壓力에 起因한 것만이 아니고 細胞外 基質 成分의 酵素性 分解에 起因한다고 믿어지고 있다^{9,17}.

基底膜은 여러 가지 다른 成分으로 構成되어 있고, 따라서 이들의 分解機轉도 서로 다르나 크게 두 가지 機轉에 의해서 分解된다. 즉, 특수 基底膜 分解 collagenase와 proteinase에 의한 機轉이다. 제4형 膠原纖維는 제4형 collagenase로 알려진 metalloproteinase에 의해 切斷된다¹⁸. 그 외에도 glycosidase나 非特異性 proteinases(elastase, cathepsin, plasmin)등 腫瘍細胞가 分泌하는 酵素들이 基底膜 分解에 關與하는 것으로 알려져 있다. 따라서 腫瘍細胞들이 내는 各種 蛋白分解 酵素에 의하여 細胞外 基質이 變性を 일으켜 腫瘍細胞가 浸潤을 일으키는 通路를 만들어주고 있는 것이다. 또한 膠原纖維나 proteoglycan 分解產物들은 成長促進性, 血管形成刺戟性, 化學趨向性 等を 가지고 있으며, 後者は 느슨해진 細胞外基質內로 腫瘍細胞를 移動시키도록 促進시키고 있다^{9,11,13}.

2. 腫瘍細胞의 移動

酵素性 基質破壞의 結果 ① 腫瘍 浸潤을 誘導하는 環境을 만들고 ② 侵犯 通路를 만드는 데 寄與하고, 또 基質破壞를 促進시키는 基質 分解產物를 만들고 ③ 基質 領域으로부터 生活性 媒介 物質을 排出시키게 된다. 膠原纖維網의 局所 破壞로 因하여 이 자리에 炎症性 및 非炎症性 血管 透過性

障碼가 생겨서 상당한 滲透壓 變化가 招來되면서 腫瘍侵犯을 誘導하는 環境이 組成되는 것이다^{9,10,12,13,19}).

3. 血管性 播種과 腫瘍細胞의 定着

腫瘍細胞가 일단 血管系로 流入되면 宿主의 自然免疫 또는 適應性 免疫防禦 機轉에 의하여 쉽게 破壞된다. 이때 自然殺害細胞(NK cells)의 機能이 重要的 것으로 믿어지고 있다. 循環系 內에서 腫瘍細胞들은 덩어리를 만드는 傾向이 있다. 즉 腫瘍細胞間의 同種凝集과 血小板-腫瘍細胞 間의 異種凝集이 나타나며, 그 중에서도 異種凝集은 腫瘍細胞의 生存과 移植能을 促進시켜 주고 있다^{9,12,13,20}).

血行性 轉移는 肉腫의 典型的 轉移經路이지만 癌腫에서도 볼 수 있다. 靜脈은 壁이 얇아서 비교적 쉽게 癌細胞가 貫通하며, 靜脈血을 따라 癌이 傳播된다. 그러나, 腫瘍細胞들이 肺毛細血管, 또는 肺 動靜脈 吻合(arteriovenous shunt)을 通過하거나, 肺에 轉移된 腫瘍 組織 그 自體가 追加하여 腫瘍塞栓(tumor emboli)을 일으킬 때에 擴散이 일어날 수 있다. 이런 動脈性 擴散에 있어서도 여러 因子들이 轉移 分布 樣相에 關與한다. 靜脈性 擴散의 경우, 血流內 腫瘍細胞들은 腫瘍部位를 灌流하는 靜脈 血流을 따라 移動한다. 따라서 이런 血行性 擴散에서는 肝이나 肺가 가장 頻繁한 二次性 侵犯 部位가 된다. 모든 門脈部(portal area), 血流은 肝으로 흘러가고, 모든 大靜脈性 血流은 肺로 흘러가기 때문이다. 脊椎에 緣하여 發生한 癌은 脊椎周圍 血管總(paravertebral plexus)을 통해 轉移를 하게 된다. 따라서 副腎에서 생긴 神經芽細胞腫(neuroblastoma)이 頭蓋骨로 轉移할 때, 脾臟癌이 骨盤內로 轉移할 때, 甲狀腺癌이나 前立腺癌이 脊椎로 轉移할 때 이 通路가 使用된다⁹).

實驗的 腫瘍모델을 利用하여 血小板 減少症을 만들어 주면 循環系로 들어간 腫瘍細胞에 의한 肺 轉移 數가 減少되고 있다. 따라서 血小板은 림프 系 細胞에 의한 腫瘍細胞 攻擊으로부터 保護해 주는 것으로 믿어지고 있다.

循環中인 腫瘍細胞가 毛細血管을 떠나 轉移할 組織에 到達하면 두 번째 浸潤을 하여야 하는데

이때는 앞서 記述한 腫瘍細胞-細胞外 基質 相互作用을 反復한다^{9,12,13,20}).

血管形成(angiogenesis)이란 vasculogenesis에 의하여 形成된 脈管芽 細胞(angioblast) 또는 未成熟 血管에서 새로운 血管이 固形 臟器內로 자라나는 過程으로 腫瘍의 成長 및 轉移에 重要하다. 腫瘍의 크기가 1-2mm인 경우는 擴散에 의하여 必要的 酸素 및 營養分을 供給받고 老廢物을 排出하나, 그 以上 成長하기 위해서는 必須的으로 血管 形成이 있어야 한다. 많은 血管形成 因子中 血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)는 血管의 內皮細胞에만 특이하게 作用하고, 正常 및 腫瘍細胞에서 分泌되는 特性으로 因하여 最近 血管 形成의 研究에 많이 利用되고 있다^{9,13}).

血管生成은 腫瘍組織이 迅速한 增殖과 轉移擴散의 重要的 條件中의 하나이다. 한편으로는 腫瘍組織內에 大量的의 微細血管이 多樣한 腫瘍細胞 血管에 侵入하는데, 有利하게 해주고, 다른 面으로는 新生 血管 發育이 不完全하여 基底膜이 不完全하게 되므로, 腫瘍細胞는 쉽게 漏洩되어 血管中에 이른다. 浸潤性 乳房癌, 非小細胞性 肺癌 및 食道鱗狀 細胞癌등은 腫瘍組織 덩어리 內部的 微細血管數와 局部 或은 遠距離 轉移의 發現에 相關이 있고, 化學療法後 다시 發生되는 危險과 直接的인 相關이 있다. 血管內皮細胞生長因子(VEGF), 또는 血管通過因子(VDF)는 腫瘍 血管 生成의 作用에 대한 작은 것에 이르기까지 包括하는데 (1) 특이하게 血管 內皮細胞 增殖을 促進한다 (2) 血管 透過性을 높여서 血漿 蛋白을 일으켜서 血管內 漏出로부터 血管外 區域에 이르게 한다. (3) 內皮細胞 生産PAs를 刺戟함으로써 滲出을 促進하여 血管外 區域의 血漿 蛋白이 纖維 蛋白 凝固 덩어리를 形成하여 血管 生成이 支持物을 만든다. 血管內皮細胞生長因子(VEGF) 免疫組는 染色陽性과 腫瘍組織內 微細血管密度와의 關係를 만든다¹⁰).

4. 發癌 및 抗癌遺傳子

1985년 Saiki 等²¹)에 依하여 重合酵素連鎖反應(polymerase chain reaction; PCR)이 報告된 以來 重合酵素連鎖反應(PCR)은 各種 分子 遺傳學 研究

의 核心的 技術이 되었다. 發癌分野에 있어서도 重合酵素連鎖反應(PCR)을 應用하여 遺傳子 次元에서의 研究가 活潑히 進行되었는데, 現在까지 蓄積된 發癌 過程에 대한 知識을 綜合하면 人間에 發生하는 癌의 大部分은 多段階로 發生하며, 各段階에서의 體細胞 變化는 特定 遺傳子, 또는 遺傳子들의 異常에 의하여 일어나는 現象임이 점차 明確해지고 있다. 이러한 發癌過程에는 多數의 遺傳子들이 關與하고 있음이 確認되고 있는데, 發癌過程에서의 遺傳子 變異는 癌遺傳子の 活性化와 腫瘍抑制 遺傳子の 非活性化로 크게 區分된다. 그런데, 最近 發癌過程에 있어 腫瘍抑制 遺傳子の 役割이 糾明됨에 따라 腫瘍抑制 遺傳子の 非活性化는 大多數의 固形癌에서 不可避한 過程으로 認識되게 되었으며, 腫瘍 遺傳子の 非活性化는 遺傳子の 缺損이나 變移 등의 原因으로 發生됨이 밝혀졌다.^{9,13,22)}

腫瘍抑制 遺傳子로 現在까지 보고된 遺傳子로는 Rb 遺傳子, p53 遺傳子, WT-1 遺傳子, DCC 遺傳子, APC 遺傳子 등이 있는데, 이중 正常 p53 蛋白質은 癌으로 形質轉換을 抑制하는데 반하여, p53 變移遺傳子 産物은 다른 癌遺傳子の 變移와 함께 作用하여 正常細胞를 癌細胞로 形質轉換 시킬 수 있고, 頻度の 差異는 있으나, 대부분의 癌에서 變移의 存在가 確認되어 p53 遺傳子の 變移는 現在 人間의 癌 發生에 가장 重要한 役割을 하고 있는 腫瘍抑制 遺傳子로 認定되고 있다.^{9,13,22,23)}

5. 血瘀가 癌 發生과 發展에 미치는 영향²⁴⁾

癌의 原因은 아직 不明確한 部分이 많이 있지만 外界環境中の 治癌因子, 즉 化學的, 物理的, 生物學的 治癌因子가 重要한 原因²⁵⁾으로 認識되고 있는데, 일반적으로 癌 發生의 80%정도가 外部環境中の 治癌因子와 關係가 있다고 보고 있다²⁶⁾. 그러나 이와 같은 因子 이외에도 內的 素因으로 遺傳因子, 개개인의 感受性, 精神的인 影響, 人體 免疫監視 系統의 機能의 障礙, 內分泌失調 등도 癌發生에 있어서 重要한 因子로 認識하고 있는 趨勢이다.⁹⁾

細胞가 癌으로 變換 이후 만약 腫瘍 血管 形成이 없이, 原位癌을 形成한다면 基底膜에 侵犯할

수 없고, 심지어는 오랜 期間을 維持할 수 있다. 그러나, 惡性 腫瘍 細胞는 通常 모두 腫瘍 血管生成 因子(TAF)를 分泌할 수 있어서 腫瘍 血管形成을 促進한다. 또한, 일단 腫瘍血管이 形成되면 腫瘍은 無限 速度로 成長할 수 있으므로, 腫瘍 血管生成을 抑制하면 또한 癌의 發展을 능히 막을 수 있다. 中國에서는 腫瘍과 瘀血의 關係性を 癌患者가 항상 紫舌, 瘀斑등의 瘀血症狀을 보이는 것으로 認識하였다. 研究의 實際에 있어서도 癌細胞 주위에는 항상 大量의 纖維 蛋白質들이 群集을 이루고 있다. 血液의 循環되는 곳은 高度로 凝縮된 狀態이고, 毛細 血管 고리도 減少되어 있고, 血球는 斷續現象을 나타낸다. 腫瘍이 자랄 때에는 新生 血管을 밖에서 둘러싸서 주위 正常組織을 補充하고 있으므로, 內部에서는 異常 新生 血管이 자랄 수 있다.²⁷⁾

韓醫學 文獻 중에는 癌發生의 病因病機에 對한 論述이 많이 있는데, 이 方面에 대한 歷代 醫家들의 認識 역시 부단히 깊어졌음을 알 수 있다.

一般的인 韓醫學의 理論에 根據한 癌發病 病機는 氣滯, 血瘀, 痰結濕聚, 毒熱內蘊, 臟腑失調, 經絡瘀阻 등 몇 가지 方面으로 歸結된다²⁸⁾. 이러한 發病的 病因病機에 關與하는 因子들은 서로 影響을 미치고, 相互作用을 거쳐 全體的인 癌發生의 病理過程을 形成하게 된다. 그 중 血瘀는 癌의 形成과 發展過程중에서 重要한 病理機轉중 하나이며, 病이 進行되면서 各 段階에서 나타날 수 있는 病理的 現象중 하나이기도 하다.²⁹⁾

氣血은 부단히 循環運行하는 特性이 있다. “氣爲血帥, 血爲氣母”라는 理論을 病因病理上에서 보면 氣病은 傷血할 수 있고, 血病 또한 傷氣할 수 있다고 할 수 있다. 따라서 氣滯되면 血瘀가 되고, 血虛하면 氣少하게 되므로, “氣塞不通, 血壅不流”함으로 氣滯되어 오래되면 血瘀하게 되고, 氣滯血瘀가 오래되면 腫塊가 形成된다²⁹⁾고 본다.

癌의 種類에 따라 氣血이 關與하는 程度에는 差異가 있다. 어떤 癌은 氣의 機能紊亂에 偏重되어 形成되고, 어떤 癌은 血瘀에 偏重되어 形成된다. 다만 癌 患者의 절대 다수는 氣血失調를 가지고 있다. 그 중 瘀血證을 가지고 있는 경우가 가장

많은데, 결국 氣血痰濁이 經絡臟腑에 壅阻되어 癌이 된다. 癌의 發展 過程중 血瘀證은 病程이 加重되면서 더욱 분명하게 드러나고, 원래의 瘀血 이외에 患者가 病이 오래되어 氣虛하게 되면 氣虛역시 瘀血을 惹起하여 腫塊가 점점 커지게 된다.

韓醫學 古代 文獻중 癌 發生과 血瘀의 關聯性에 대한 記錄을 보면, 《內經》⁶⁾에는 “血氣稽留不得行 故宿昔而成積矣”라 하여, 血瘀가 오래되어 “積” 즉 腫塊가 內部에 形成된다고 하였고, 《金匱要略》³⁰⁾에서는 “病人 胸滿 脣瘖, 舌青, 口燥, 但欲漱水不欲咽, 無寒熱, 脈微大來遲, 腹不滿, 其人言我滿, 爲有瘀血; 病者如熱狀, 煩滿, 口乾燥而渴, 其脈反無熱, 此爲陰伏, 是瘀血也, 當下之”라 하였으며, 《醫林改錯》³¹⁾에는 “肚腹結塊, 必有形之血也, 血受寒則凝結成塊, 血受熱則 煎熬成塊, ……血府, 血之根本, 瘀則殞命”이라 하여 癌形成 過程에 있어서의 血瘀病理를 主張하였다.

癌患者가 放射線 治療나 化學療法을 받거나, 韓藥中 苦寒한 藥物을 長期間 服用하게 되면 氣虛하게 된다. 臨床에서 이러한 治療를 받은 後, 많은 사람에게서 舌에 瘀點이 增加하거나 血瘀症狀이 顯著하게 나타나는 것을 볼 수 있는데 이것으로 血瘀가 癌發生과 發展에 密接한 關係를 가지고 있음을 알 수 있다.

6. 血瘀證의 病理的 類型

辨證論治 理論과 臨床經驗을 結合한 結果에 根據해 볼 때, 癌患者는 다음 몇 가지의 血瘀 樣相을 항상 가지고 있다²⁶⁾.

(1) 氣滯血瘀

氣는 血의 帥가 되고 血은 氣를 따라 흐르는데, 氣滯하여 오랜 시일이 지나면 반드시 血瘀하게 되며, 氣血이 凝滯되어 不散하면 瘀血이 쌓여 腫塊가 形成된다. 때문에 腫塊의 構成은 血瘀로 認識할 수 있다. 특별히 疼痛을 同伴한 腫塊에서 疼痛은 대다수 一定部位에 固定되어 있으며, 持續時間이 길고, 夜間에 增強하는 傾向이 있다³²⁾. 腫物의 덩어리를 만질 수 있으며 舌質은 暗紅色이고 瘀點 瘀斑 舌下靜脈暗色, 擴張, 蛇行 등의 症狀이 나타나게 되어 治療原則은 理氣活血法을 자주 活用하게 되며, 常用藥物로는 地殼, 烏藥, 木香, 降香, 八

月札, 川芎, 丹蔘, 桃仁, 紅花, 三稜, 莪朮, 澤蘭, 鷄血藤, 牛膝, 王不留行, 白屈菜, 土鱉蟲, 乾漆, 急性子, 水紅花子, 劉寄奴, 馬鞭草, 蘇木, 虎杖³⁾등이 있고, 그 以外에 乳香, 沒藥, 石見穿, 喜樹, 五靈脂, 毛冬青 등³³⁾도 活用된다.

(2) 氣虛血瘀

氣虛하게 되면 血行을 다스리지 못하여 血瘀하게 되는데, 이러한 現象은 癌患者에게서 많이 發見된다. 어떤 患者는 手術後 氣虛하게 되어 血瘀가 생기고, 어떤 患者는 癌自體로 말미암아 氣를 消耗함으로 氣虛血瘀가 되기도 하며, 이러한 경우에는 疲乏無力, 食納減退, 腿軟, 舌淡胖有齒痕 등의 症狀이 나타남과 동시에 瘀點瘀斑이 나타나고 苔薄白 脈細澁無力과 肚腹結塊疼痛 或 痛有定處, 刺痛 등이 나타난다. 治法은 益氣活血시키며, 常用藥物로는 生黃芪, 太子蔘, 丹蔘, 赤芍, 鷄血藤, 紅花, 益母草, 澤蘭, 平地木, 虎杖, 石見穿, 喜樹果, 急性子, 乳香, 沒藥, 鬱金, 元胡, 三七 등이 있다³⁾.

이 경우 原因은 氣虛이기 때문에 破氣, 傷氣, 行氣藥은 약간 使用하거나 使用하지 말아야 하며, 破血攻堅藥도 역시 若干만 使用해서 耗氣 傷血을 避하여야 한다. 化學療法 過程中에 漸次로 舌上斑點과 面部에 黑斑이 加重되어 나타나는데, 이것은 氣虛血瘀證에 屬하며 이것은 化學治療藥物로 因하여 傷氣耗陰되어 氣虛로 因한 血瘀의 結果로 볼 수 있다. 이와 같은 氣虛血瘀를 治療하고 豫防하기 위해서는 化學療法과 同時에 益氣活血시키는 藥物을 併用해서 使用해야 한다.

(3) 血瘀經絡

經絡은 안으로는 臟腑와 連結되어 있고, 밖으로는 四肢百骸, 肌膚筋肉의 組織까지 連結되어 있다³⁴⁾. 대부분의 癌患者들은 血이 經絡을 따라 正常的으로 循行하지 못하고, 經絡 밖으로 넘쳐 흐르기 때문에 皮下에는 瘀斑, 瘀點이 形成되고, 皮下腫物은 靑紫色으로 疼痛이 있고, 面色은 如黑하며 口脣에 黑斑塊가 생기고 爪甲에는 黑色素가 沈着된다. 化學療法時 靜脈注射을 맞게 되면 靜脈血管을 따라 色素가 沈着되거나, 혹은 血栓性 靜脈炎이 나타나는데 이것이 바로 血瘀經絡이다. 治法은 通經活血, 祛瘀活血해야 하며, 常用藥物은 當歸尾,

赤芍藥, 桃仁, 紅花, 水蛭, 虻蟲, 鷄血藤, 劉寄奴, 鬼箭羽, 乳香, 沒藥, 牛膝, 桂枝, 三稜, 莪朮, 延胡索, 絲瓜絡, 川芎, 玄蔘 등이 있다³⁾.

(4) 血瘀癥積

內部에서 血瘀가 되면 癥積腫塊가 形成되는데, 胸腹部 腫物癥積은 대개 血瘀, 혹은 死血을 가지고 있다. 治法은 破血祛瘀 攻癥消積함이 좋고, 常用藥物은 三稜, 莪朮, 桃仁, 紅花, 水紅花子, 皂角刺, 穿山甲, 水蛭, 虻蟲, 鬼箭羽, 喜樹, 乳香, 沒藥, 土鱉蟲, 蜣螂, 鼠婦, 蘇木, 急性子, 石見穿, 鬱金, 乾漆, 五靈脂 등이 있다³⁾.

7. 血瘀證의 病理的 徵候

(1) 舌象

어떠한 부위의 惡性腫瘍이라도 一定한 段階에 이르면 모두 外周微循環障礙가 發生되는데, 惡性腫瘍 患者가 靑紫舌을 띠는 것은 舌尖微細循環障礙異常의 表現이라 할 수 있다^{35,36)}.

上海第一醫學院 中醫教研室³⁸⁾의 報告에 依하면 癌患者 1046例와 正常人 500例의 舌象의 觀察에 依하면, 그 중 靑紫色의 舌을 보인 癌患者가 正常人에 비해 3.9배(49.6% : 10.6%) 높았다고 하며, 1046例 癌患者중 49.7%가 舌下靜脈이 異常적으로 굵고 길게(粗張異常) 變化되어 있었다고 한다. 陳澤霖³⁸⁾ 등의 報告에 依하면 5403例의 正常人中 舌下靜脈의 飽滿隆起者는 272例로 6.35%에 不過했으며, 40세 以上인 正常人의 舌脈粗張率은 18.18%(100/150例)로 나타나 癌患者에 비해서 현저히 낮다고 하였다. 그러므로, 舌下靜脈의 異常粗張은 血瘀證을 辨證하는 重要한 根據중의 하나가 될 수 있다³²⁾. 심지어 어떤 學者는 舌下靜脈이 거칠고, 絡脈에 瘀點이 紫黑色으로 있는 者는 癌으로 發展할 수 있음을 警告하고 있으며, 舌色이 靑紫하면서 瘀點이 나타나는 症狀은 癌腫에 따라 약간 다르게 나타나는데, 肺癌, 食道癌, 肝癌 등에서 많이 發見된다고 하였다³⁹⁾. 蔡紀明⁴⁰⁾의 報告에 依하면 原發性 肺癌 患者중 舌色이 紫暗色이고 瘀點이 있는 경우는 약 71.9%라고 하였고, 秦子丁⁴¹⁾ 등은 食道癌 151例를 分析해 본 結果 靑紫舌의 경우가 69.3%라고 하였다. 童國瓊⁴²⁾ 등의 報告에 依하면 原發性 肝癌 患者에게는 舌의 兩邊에 紫色이나 靑

色の 條紋狀, 혹은 不規則한 黑斑點이 나타나고, 境界가 分明하여 區別하기 쉬운 線이 나타나는데, 이것을 일컬어 “肝癥線”이라고 했으며, 76例중 이 線이 나타나는 경우가 59例(77.69%)라고 하였다. 이러한 血瘀症狀은 末期 肝癌患者에게서 많이 보이며, 疾病이 甚해지면서 血瘀가 增加되는데, 1期 肝癌 患者中 舌瘀者는 16.7%, 3期 肝癌舌瘀者는 43.5%로 差異가 顯著하게 나며, 이는 末期로 갈수록 血瘀證이 加重됨을 알 수 있다.

어떤 患者는 放射線 治療 後 舌에 瘀點이 나타나는 것을 發見할 수 있는데, 특히 頭頸部癌이나 肺癌 患者에게서 많이 發見된다. 그 이외에 어떤 患者들은 化學療法後 舌에 역시 瘀點이 나타나거나, 原來의 瘀點이 加重되기도 한다. 다른 研究⁴³⁾에 依하면 鼻에 瘀斑이 消失되지 않으면 다른 곳으로 轉移되거나 再發되기 쉽다고 報告되었다.

施永德 등⁴⁴⁾의 報告에 依하면 72例의 癌患者를 對象으로 觀察해 본 結果 紫色舌을 5種으로 나눌 수 있다고 하였다. 즉 1) 舌面瘀點 2) 舌兩邊緣靑紫 舌面甚紫 3) 淡紫 4) 舌下靜脈粗張 5) 兩側放射線上瘀血細絲 등이다. 72例 중 舌이 紫色인 경우는 38例로 약 52.9%에 해당된다. 轉移와 轉移되지 않은 것을 分析해보면 43例가 이미 轉移됐는데, 紫舌인 경우는 약 58%였다. 28例는 轉移되지 않았는데, 紫舌인 경우는 약 39%였다. 全血比粘度(whole blood specific viscosity)의 異常率도 前者가 42%, 後者가 11%였으며, fibrinogen 異常率도 前者가 41%였으며 後者는 30%로 나타났다. 8개 項의 血液 流變學 指標의 平均 異常率은 前者가 28%였고, 後者가 3%였다. 以上の 結果를 보면 癌의 轉移와 紫舌, 血液 流變學 方面에서의 異常의 出現은 一定한 相關性이 있음을 알 수 있다.

(2) 病理性 腫塊

動物包塊는 血瘀證을 辨證診斷하는 客觀的 主要 指標중의 하나이다. 癌중 實質臟器癌(실체류)患者는 모두 病理性 腫塊가 存在하는데, 크기는 한결 같지 않지만, 體表, 內臟 或은 組織 어디에 있던지 부단히 浸潤 生長한다. 腫塊中에는 大量的 癌細胞로 構成된 腫物이 있을 뿐만 아니라 macrophage, 淋巴細胞 등의 浸潤 및 炎症性 病變을 隨伴하므로

局部的 瘀血症狀이 쉽게 나타나고, 同時에 腫塊가 周圍 組織을 壓迫하므로 局部的 充血水腫과 血管 發生 등의 異常變化가 惹起되어 血瘀의 病理變化가 加重(1,28)되기도 한다.

(3) 固定性 刺痛 或 絞痛 및 拒按 現象

대부분의 末期 癌患者는 固定部位의 頑固한 疼痛이 있으며, 疼痛의 樣相은 針으로 찌르는 것 같고, 腸이나 輸尿管 등은 壓迫刺戟을 받아 絞痛이 發生하고, 乳腺癌, 肺癌 혹은 骨로 轉移된 경우에는 종종 轉移病巢가 X 線이나 동위원소 사진상에 명확히 나타나기 전에 이미 局部 固定性 疼痛과 壓痛이 出現하게 된다. 肺癌患者의 경우 어떤 때는 四肢骨節 筋肉疼痛이 나타나서 마치 痛痺와 같은 現象을 띄게 되는데, 이것 역시 血脈瘀滯로 인한 것이다⁴⁵⁾. 腦腫瘍 患者나 다른 곳의 癌이 腦로 轉移된 경우, 頭痛 역시 主要 症狀 중의 하나인데 이것 역시 癌患者의 血瘀症狀으로 認識할 수 있다.

(4) 出血 및 皮下瘀斑 黑便 等

癌患者가 氣虛하면 攝血하지 못하게 됨으로, 血의 運行이 圓滑하지 못하게 되어 瘀滯하게 되고 血이 經絡을 따라 循行하지 못하면 外部로 넘쳐 흘러 血瘀가 되고 皮下瘀斑이 나타나게 된다³³⁾. 放射線이나 化學療法를 받는 患者는 骨髓의 造血機能이 抑制되어 血小板이 低下되는데, 여기에 癌毒素의 作用으로 말미암아 血管壁에 變化가 오게 되므로 쉽게 出血되는 傾向이 나타나게 된다⁴⁶⁾. 消化器 癌의 경우 潰瘍 出血이 되면 黑便이 나오게 되는데, 韓醫學 理論에서는 遠血 黑便은 역시 血瘀證의 表現이라고 認識하고 있다³²⁾.

5) 皮膚粗糙, 肌膚甲錯

癌 患者는 代謝失調와 長期間의 津液消耗로 因하여 皮膚가 꺼칠꺼칠해지고 鱗屑(마른버짐)이 增加되고 肌膚甲錯이 나타나며⁴⁶⁾, 이외에 放射線 治療, 化學療法를 받는 患者에게는 爪甲根部에 黑色瘀紋이 나타난다²⁸⁾. 放射線 治療를 받은 皮膚에는 色素가 沈着하고, 局部組織이 纖維化되어 硬結이 생기고 꺼칠꺼칠하게 된다. 심지어는 毛細血管이 擴張되어 그물과 같은 무늬가 나타나게 되는데, 이러한 것 모두가 血瘀症의 表現이다²⁸⁾.

6) 微循環障礙 및 血液流變學的 變化

癌患者에게서 甲皺 및 舌의 微細循環을 觀察해 보면 많은 變化가 있는데, 微細血管 周圍의 滲出 現象, 血液速度의 低下, 血液循環 障礙 現象이 오게 된다. 末期 患者에게는 彌漫性 血管內 凝血(DIC), 3P시험양성 등이 나타나는데, 臨床에서 微細循環을 改善하고자 治療는 하지만, 症狀(血壓下降, 血小板 減少, 出血傾向)은 若干 改善된다 하더라도, 결국 末期이기 때문에 回復은 不可能하게 되는 것이다.

癌患者의 血液流變學的 變化를 觀察하기 위하여 施永德 등⁴⁴⁾은 癌患者를 代價으로 血液流變學 方面의 8個 項目을 檢査하여 正常人과 대비해 본 結果 全血還元粘度, 赤血球電泳時間, fibrinogen, 赤血球 沈降率과 血沈方程 K치 등 5개 項目이 높아져 있고(P<0.05), 血球壓積血漿粘度는 차이가 없었다고 한다. 女性群에 있어서는 全血 比粘度가 현저히 높아져 있었고, 男性群에 있어서는 若干의 增加가 있었으나, 統計學的 意義는 없었다고 報告하였다. 上海市中醫學院 沈丕安의 報告⁴⁶⁾에 依하면 62例 原發性 肺癌中 臨床적으로 觀察해 볼 때 辨證上 血瘀型에 속하는 例는 겨우 11例였다. 그러나, 15例의 肺癌患者를 對象으로(그 중 血瘀型은 겨우 1例 였음) 8개 項目의 血液流變學的 指標를 測定해보니 그 중 5개 項目 數值가 非正常的 이었다. 項目別로 보면 血沈(15/15例), 血沈方程 K치(15/15例), fibrinogen(13/15例), 環原粘度比(10/15例), 全血粘度比(7/15例)이었다고 하였다. 以上の 結果는 患者의 血液 流動性이 減少되고 粘度는 增加되었다는 것을 說明해주고 있는 것으로, 檢査를 받은 肺癌 患者에 瘀血이 存在하고 있음을 말해주는 것이다. 이것은 또한 韓方의인 理論에 依한 辨證에서 瘀血證이 반드시 나타나는 것은 아니라는 事實과 血液流變學的 測定이 血瘀를 辨證診斷하는 客觀的인 根據를 提供해 줄 수 있다는 것을 示唆하는 것으로⁴⁷⁾ 볼 수 있다.

以上을 綜合해 보면 癌患者의 瘀血表現은 多方面에 걸쳐서 나타나며 比較的 普遍的으로 存在하므로, 主觀的인 症狀, 客觀的인 身體的 症狀(體症) 뿐만 아니라, 實驗室 檢査를 通하여 綜合的으로

分析해야만 瘀血症의 存在를 분명히 알 수 있다는 것이다. 또한 이것은 活血化瘀藥物을 應用하여 癌患者의 血瘀證을 治療 혹은 改善시키는데 있어서의 客觀的인 根據를 提供해 주기도 하는 것이다.

8. 癌에 대한 活血化瘀 藥物 治療의 病理病機

活血化瘀藥物의 癌에 대한 作用은 研究結果 아래와 같은 몇 가지 方面으로 要約할 수 있다.

1) 抗癌作用

몇 가지 實驗 研究 結果²⁸⁾ 여러 種類의 活血化瘀藥物은 자체 抗癌作用이 있음이 밝혀졌다. 예를 들어 莪朮拔揮油는 생쥐 S-180, Erlich腹水癌, 白血病615에 대해 직접 破壞作用이 있고, 莪朮中 莪朮醇 및 결정등은 肉腫 37, 子宮頸部癌 U14, Erlich腹水癌에 대해서 癌細胞 壞死作用이 있다. 莪朮油를 子宮頸部에 局部注射하면 유체가 점점 壞死, 脫落, 縮小 혹은 潰瘍을 形成하며, 그 후에는 上皮가 修復되고 癒合된다. 단, 周圍의 正常組織에 대해서는 破壞作用이 없다. 攻堅蝕瘡, 破血散 結시키는 作用이 있는 斑猫의 有效成分은 斑猫素인데, 생쥐 腹水型 肝癌 및 實體網組織細胞의 肉腫에 대하여 역시 抑制作用을 가지고 있다. 北京市中醫研究所는 일찍이 斑猫의 斑猫醇浸液이 移植性 動物癌 局部에 대하여 顯著한 抗癌作用이 있으며 癌의 局部發展 및 轉移를 防止할 수 있다고 報告하고 있다. 이 외에 活血化瘀藥物 중 實驗적으로 抗癌作用이 있는 것으로 밝혀진 藥物로는 全蝎, 土鱉蟲, 水蛭, 蛇蟲, 川芎, 紅花, 丹蔘, 三稜, 莪朮, 川棟子, 烏藥, 當歸尾, 大黃, 降香, 五靈脂, 鷄血藤, 柘樹, 喜樹, 紫樹, 斑猫, 紅螂子 등이 있다²⁸⁾.

2) 抗凝과 fibrin(纖維蛋白) 溶解作用

血液의 粘度가 높은 狀態에서는 癌症의 重要한 病理가 나타나므로, 活血化瘀法이 腫瘍의 治療에 常用되어지는데, 芎龍(川芎, 地龍等)湯을 使用하여 治療한 440例 癌症患者에 대한 觀察에서 血液高粘狀態의 改善에 좋은 效果가 있었다는 報告가 있다. 이러한 滑活 活血化瘀의 藥物은 自身이 直接 抗癌作用이 있을 뿐 아니라 또한 惡性腫瘤 宿主의 血液 凝固 纖維溶解系統을 돕고, 化學療法의 療抗腫瘍活性을 敏感하게 하는 作用을 하며, 活血化瘀法은 腫瘍의 放射治療時에 輔助 治療法에

放射性 纖維化를 輕減시키고 放射治療의 效果를 增加시킨다²⁹⁾.

腫瘍壞死因子(TNF)는 血管內皮細胞(EC)表面의 凝血 酵素 調節 蛋白質을 抑制하여 全凝集團의 活性物質의 生成을 促進하고 血栓을 잘 되게 되므로 腫瘍 血管이 閉塞되어 腫瘍이 壞死消滅된다²¹⁾.

抗抗凝劑 및 纖維 蛋白 溶解劑를 應用하여 癌 栓 周圍 血小板이나 纖維蛋白 등 血栓組織을 破壞하는 것은 癌 및 그 轉移된 病巢를 治療하는데 중요한 意義가 있다. 研究結果 어떤 韓藥들은 抗凝固作用과 纖維蛋白溶解作用이 있음이 밝혀졌는데⁴⁸⁾, 예를 들어 浙江醫科大學 第二附屬醫院 實驗에서는 毛冬青, 昆布가 抗凝固作用이 있고 丹蔘, 虎杖, 夜交, 茶葉, 鷄血藤 등의 藥物은 抗凝固와 纖維蛋白溶解作用이 同時에 있다고 밝혔으며, 四川 北醫學院附屬醫院⁴⁹⁾에서는 益母草, 三稜, 水蛭, 五靈脂, 穿山甲, 薑黃, 川芎, 紅花, 桃仁, 元胡等 活血化瘀藥物에 纖維溶解素原이 含有되어 있음을 밝혔는데, 이것은 곧 活血作用은 抗凝固作用과 類似하고 化瘀作用은 纖維 蛋白 溶解作用과 비슷하다는 것을 意味한다. 活血藥은 血小板의 點附聚集 抑制作用이 있고 血小板內 cAMP含量을 높이며 아울러 人體血液內 fibrinolytic system(纖維蛋白溶解系統)의 活性을 促進시킨다⁵⁰⁾. 上海華山醫院의 報告⁵¹⁾에 의하면 芎龍湯(川芎, 地龍, 葛根, 當歸, 棉花根)은 癌의 血液 粘稠度를 낮추므로 癌患者의 高凝集狀態를 改善시킨다고 하였다. 이와 같이 活血化瘀 藥物은 血小板 凝集力을 低下시킴으로 癌의 轉移를 減少시킬 수 있고, fibrinogen의 含量을 低下시키고 纖維 蛋白의 溶解를 增加시켜 血流量을 增強함으로 血液 循環 및 血液高凝集狀態를 改善함으로 癌細胞로 하여금 抗癌藥物 및 生體 免疫 活性 細胞의 抑制下에 있게 함으로 抗腫瘍 效果를 높게 된다고 말한다. 때문에 이런 活血化瘀 藥物의 作用은 癌細胞를 抑制하거나 破壞할 뿐만 아니라 免疫機能을 增強시킴으로 現在 化學藥物이 癌細胞를 抑制殺害하면서 동시에 生體의 免疫機能도 抑制시키는 것과는 상당히 區別되므로 活血藥에 行氣, 補虛扶正시키는 韓藥을 併用하면 治療效果는 上升될 수 있을 것으로 기대된다.

3) 抗炎症과 抗感染作用

活血藥의 抗感染作用은 이미 重視되고 있다. 이러한 活血藥은 일반적으로 單純한 抑菌作用만이 아니라, 人體 反應性을 調節하는 基礎 위에서 直接, 혹은 間接으로 抗感染의 目的을 達成하는데, 예를 들어 川芎, 丹蔘, 紫珠草, 茜草, 大黃 등은 金黃색 포도구균, 대장간균, 녹농간균, 이질간균, 상한간균 등에 대하여 抑制作用이 있다⁵²⁾. 活血藥中 예를 들면 牧丹皮, 赤芍藥, 川芎, 紫草, 烏鞭草, 虎杖 등의 藥物은 抗病毒 作用이 있다. 어떤 活血化癥藥은 類風濕性 關節炎의 紅腫에 대하여 비교적 強한 抗炎症作用⁵⁰⁾이 있어서 炎症性 水腫 및 炎症時의 血管 透明性을 輕減시킨다. 末期 癌患者는 比較的 쉽게 感染이 되므로 消炎, 抗感染作用을 갖는 活血藥에 기타 抗感染 藥物을 配合하여 使用하면 病程을 制壓하거나 病巢의 除去에 有利하므로 治療效果를 좋게 할 수 있을 것이다.

4) 血液循環의 調節作用

癌患者는 微循環障礙가 항상 있는데, 活血化癥藥物 投與 後에는 末梢血液循環을 改善시켜 局部 血流量이 增加되고 血液 흐름의 速度가 빨라지며, 血管痙攣이 解除되고 血細胞聚集이 減少⁵⁰⁾되며, 나아가서는 組織에 血液 供給 不足으로 因한 營養失調과 代謝障礙가 調整됨으로 血液循環이 改善되는데, 이와 같이 活血化癥藥物은 일정한 血液流變學的인 몇 가지의 變化를 일으키게 된다. 活血化癥藥物은 正常微細循環을 改善시켜 주어서 腫瘍 異常 循環을 抑制하여 抗凝固와 纖維素의 凝固를 抑制하고 纖維素의 融解를 促進한다²¹⁾.

따라서 活血化癥藥物은 癌의 局部組織에 血의 運行과 血液內 酸素 含量을 높일 뿐만 아니라, 放射線 및 化學療法 藥物에 대한 癌組織의 敏感性을 높일 수 있으므로, 臨床에서 放射線療法, 化學療法를 配合하여 治療 效果를 높일 수 있는 것은 이러한 이유와 관계 있다.

實驗 結果 丹蔘, 川芎, 蒲黃을 camptothecine과 함께 使用하면 단순히 camptothecine을 使用한 것보다 抗癌效果를 活性化시킨다고 하였고, 林⁵³⁾ 등은 丹蔘이 食道癌, 賁門癌 患者의 手術後 nail fold의 微循環과 血液流變性을 改善시킨다고 報告하였으

며, 丹蔘, 鬱金, 鷄血藤을 camptothecine과 함께 使用하여 생쥐 白血病 L615를 治療하면 단순히 camptothecine을 使用한 것보다 白血病細胞浸潤程度, 比重, 生存期間延長 方面에서 顯著하게 改善效果가 있다고 한다^{54,55)}.

5) 結締組織 代謝 調整作用

臨床과 實驗 研究 結果⁴²⁾ 活血化癥藥物은 放射性 肺炎과 纖維化를 減少시키고, 血管閉塞을 好轉 내지 減少시키는 것이 밝혀졌으며, 中國醫學科學院 腫瘤醫院 沈瑜等⁵⁶⁾은 活血化癥藥物의 흰쥐 放射性 纖維化에 대한 影響을 觀察하였는데, 우선 照射반을 Wistar系 흰쥐 수컷을 腹腔 麻酔後 60 Cor선 일차GY(3000rad)를 右肺에 照射하였다. 服藥組 動物組에는 照射後 第2일에 시작하여 매일 食道에 灌注로 “通脈靈”이라는 濃縮煎劑를 15g/kg를 投與하였다. 照射後 20, 60, 90, 150日後 살아있는 대로 잡아 광학현미경, 전자현미경을 통해 形態를 觀察해 보았다. 實驗結果 通脈靈은 急性 放射性 肺炎에 對하여 顯著한 改善作用이 있었고, 服藥組의 照射에서는 흰쥐 肺內의 各種 細胞 組織學的 變化, 肺化膿性 炎症, 滲出性 炎症, 間質 增殖性炎症 등의 病變에 對照群에 比하여 현저히 그 反應이 적게 일어났음을 알 수 있었다. 照射 150日後 藥을 服用하지 않은 動物의 右肺에서 100%의 萎縮病變이 있었고, 服藥組에서는 50% 정도가 正常的인 肺胞構造가 維持되었다. 病理 組織學的 觀察 結果와 전자 현미경의 結果는 一致하였다. 照射後 服藥組는 對照群에 比해서 肺內 變化 出現 時間이 느렸으며, 정도 역시 가벼웠음이 報告되었다. 通脈靈은 비록 放射性 肺炎이 纖維化로 되는 것을 완전히 阻止는 못하더라도 放射性 肺炎, 肺 纖維化 정도를 줄여 준다. 이 病理機轉을 綜合하여 보면, 早期에 放射反應이 減少되고, 多種의 細胞浸潤現象이 顯著히 輕減되어 活血化癥藥物이 生體 免疫反應에 對하여 抑制作用이 있는 것으로 보여진다. 服藥組 動物은 照射後 化膿性炎症이 대단히 減少되는데, 이것에 根據해 보면 藥物이 抗感染作用이 있음을 알 수 있다. 服藥組의 照射中에 纖維母細胞, 肥大細胞, 平滑筋細胞의 수량이 대단히 減少되는 것은 膠原纖維合成의 增加

와 이 세포 數量과 關聯이 있다는 것을 보여준다. 따라서 通脈靈은 組織回復과 再生의 調節作用이 있다고 할 수 있다.

6) 生體 免疫機能 調節作用

活血化癆藥物은 大食細胞의 機能을 活性化하는 機能이 크다. 活性化된 大食細胞는 IL-1(Interleukin-1)을 分泌하여 腫瘍壞死 因子(TNF)에 影響을 미친다. 纖維 蛋白質 代謝를 調節하여 活血作用 등으로 直接, 間接的으로 腫瘍을 抑制하는 作用을 한다. 예를 들면 宮外孕II號, 異妊祛痰湯, 加味大黃牡丹皮湯 등에서 三稜, 蓬朮, 三七, 川芎, 當歸, 丹蔘, 丹皮, 赤芍藥, 紅花, 元胡, 乳香, 沒藥, 穿山甲, 全蝎, 蜈蚣, 五靈脂, 白殭蠶, 水蛭, 土鱉蟲 등은 大食細胞를 능히 活性化시키고 食食機能을 促進한다. 이는 또한 腫瘍細胞를 直接 殺害하는 데도 쓰이는데, 예를 들어 L615는 殺傷後 또한 免疫을 主動할 수도 있다.

IL-6와 TNF, IL-1는 一種의 重要한 細胞 因子로써, 平時에는 血液中の IL-6은 血管內皮細胞로부터 分泌되는 주된 것으로, IL-6는 사람의 B細胞 終末 未分化因子(BSF-2)이다. 또한 細胞毒으로 T細胞 分化의 輔助因子(KHF)이며, 造血細胞의 集落刺戟因子(CSF)와 肝細胞刺戟因子(HSF)이다. 腫瘍, 免疫紊亂 등은 急性期의 生理反應을 이끌어나고, EC는 IL-1刺戟後 大量的 IL-6를 放出하도록 刺戟하고, 肝細胞가 大略의 急性期 蛋白質을 放出하도록 刺戟하여 局部에서 發生된 腫瘍을 全身性 疾患이 되게 한다²¹⁾.

活血藥物인 莪朮을 腫瘍이 移植된 動物에 대하여 免疫實驗을 한 結果 動物의 胸線은 萎縮되지 않았으며, 脾臟은 顯著히 增大되었고, 淋巴樣 組織도 顯著히 增大되었다. 이것은 莪朮이 免疫反應을 통하여 癌細胞에 대하여 作用했음을 說明하는 것이고, camptotecine으로 癌患者를 治療할 경우보다 遲延型 皮膚過敏反應이 增強되는데, 이것은 宿主 免疫 機能이 增強되는 것을 說明하는 것이다. 癌에 있어서 重要한 細胞 免疫機能 方面에 있어서 活血化癆 藥物은 서로 다른 作用을 한다. 川芎, 當歸, 紅花, 丹蔘, 王不留行 등은 T細胞轉化 機能을 일정 정도 促進시킨다²⁵⁾. 紅花四物湯은 膽癌 생쥐

의 單核 大食 細胞의 食食能을 活性化한다. 上海市 腫瘤研究所 免疫室 沈翠英 등⁵⁷⁾의 報告에 依하면 體外微量細胞毒實驗法을 應用하여 復方丹蔘(丹蔘, 降香 各2g 生藥/支를 含有함) 復方三稜莪朮(三稜莪朮 各 生藥 2g/支를 含有함), 復方靈芝(靈芝, 丹蔘, 黃芪 各1g 生藥/支를 含有함) 水煎醇劑 取液이 淋巴細胞 毒性에 대한 影響을 報告하였다. 實驗은 BL-740인 肝癌細胞를 利用 target cell(靶細胞)로 삼았다. 實驗結果는 復方丹蔘이 正常人的 淋巴細胞의 毒性機能에 대하여 影響이 最大였는데, 54%(6/11)가 細胞毒作用을 誘發 혹은 增強시켰고, 27%(3/11)는 作用이 없었다. 18%(2/11)는 淋巴細胞가 生産하는 細胞毒 作用을 抑制시켰다. 復方三稜莪朮은 比較的 影響이 약했는데, 4/7은 作用이 없었고, 2/7例는 약간 誘發 혹은 增強시켰으며, 1/7例는 抑制되었다. 復方靈芝劑는 6/8例에서는 作用이 나타나지 않았고, 2/8例는 淋巴細胞가 生産하는 細胞毒 作用을 抑制시켰다.

活血化癆 藥物은 體液免疫에 대해서도 역시 影響을 미친다. 鷄血藤, 紅花, 丹蔘 등은 沈積된 抗原抗體 複合物에 對하여 吸收 및 掃除하는 作用을 促進한다. 益母草, 穿山甲, 水蛭, 蜈蚣은 抗原抗體의 免疫反應으로 因해 惹起되는 病理的인 損傷을 抑制시킨다. 丹蔘, 三七, 鬱金 등은 血液中에 過剩된 抗原을 清掃하여 免疫 複合物이 더 한층 生産되는 것을 防止해 준다. 徐長卿은 鷄蛋白으로 因한 豚鼠의 過敏反應 및 BCG 接種으로 인한 豚鼠의 舊結核菌巢의 陽性化率에 대해서도 일정한 抑制作用을 갖는다고 한다.

上述한 內容을 綜合해 보면 活血化癆藥物은 癌患者의 免疫機能에 대하여 一定한 影響을 미치는 것을 알 수 있으며, 向後 보다 깊은 研究가 필요할 것으로 보인다.

9. 腫瘍의 轉移와 再發에 關한 韓醫學的 認識 및 治療

腫瘍의 轉移는 殘存 癌細胞가 血管과 淋巴管을 通해서 他 部位에 腫瘍을 形成하는 것으로 腫瘍의 轉移와 再發의 基本要素가 되는 殘存 癌細胞를 伏邪, 餘毒⁵⁾으로 表現하였고, <靈樞·百病始生篇>⁶⁾에 “虛邪之中人也, 始于皮膚, 皮膚緩則腠理開, ……”

留而不去, 則傳舍于絡脈……留而不去, 傳舍于經脈……留而不去, 傳舍于輸脈……留而不去, 傳舍于胃腸, 在胃腸之時, 責響腹脹, 多寒則腸鳴腹瀉, 食不化; 多熱則便溏, 出糜, 留而不去, 傳舍于胃腸之外, 募原之間, 留著于脈, 稽留而不去, 息而成積. 留而不去, 息而成積, 或著孫絡, 或著輸脈, 或著于伏冲之脈, 或著于膻脈, 或著于胃腸之募原, 上連于緩筋, 邪氣淫日, 不可勝論”라고 하여 腫瘍의 轉移에 대하여 言及하였다.

中國에서의 惡性腫瘍을 治療하는 方法은 扶正培本法, 活血化瘀法, 軟堅散結法, 化痰祛濕法, 清熱解毒法, 疏肝理氣法, 通經活絡法, 以毒攻毒法等이 있는데 그중 扶正培本法와 活血化瘀法에 대한 研究가 比較적 많이 이루어지고 있다²⁹⁾.

1) 血瘀와 活血化瘀法

癥瘕, 積聚 形成의 病理機轉과 瘀血의 瘀滯는 密接한 關係가 있다. 瘀血의 停滯는 氣血運行을 阻礙하게 하여 所謂 “不通則痛”하므로 各種 痛症을 유발하기도 한다^{58,59)}. 이를 《血證論》⁶⁰⁾에서는 “瘀血在經絡臟腑之間則周身作痛, ……瘀血在上焦……骨膈胸膈頑硬刺痛……在中焦則腹痛脇痛……在下焦則季脇小腹脹滿刺痛”라고 하였다. 동시에 瘀血凝滯는 腫塊의 形成에도 影響을 미친다. 血隨氣行하므로 血의 阻滯凝結 日久不散하면 瘀積腫塊가 된다. 예를 들어 《醫林改錯》³¹⁾에서는 “肚腹結塊……必有形之血”이라 하여 腹腔內 腫塊의 대부분은 瘀血과 關係가 있다고 하였다. 따라서 活血化瘀法은 腫瘍의 治法이기도 하면서 轉移나 再發의 豫防法 중 重要한 한 부분이다.

郁等⁶¹⁾에 依하면 活血化瘀法은 血脈을 通하게 하고, 血液循環을 促進하고, 血管을 擴張시켜 微循環을 改善시킴으로 結締組織의 增殖을 抑制하여 腫瘍의 成長 및 轉移를 抑制와 함께 腫瘍 縮小作用을 한다는 것이 實驗的으로 立證되고 있다. 臨床的으로 常用하는 處方으로는 桃紅四物湯, 膈下逐瘀湯, 小腹逐瘀湯, 通瘀活血湯 등이 있고, 藥物로는 當歸尾, 赤芍藥, 川芎, 丹蔘, 桃仁, 紅花, 鬱金, 三七根, 玄胡索, 乳香, 沒藥, 穿山甲炮, 三稜, 蓬朮, 澤蘭, 地鱉蟲, 水蛭, 凌霄花, 水紅花子, 大黃, 石見穿 등이 있다⁶²⁻⁶⁴⁾.

常用方劑	藥 物
桃紅四物湯	當歸尾 赤芍藥 川芎 丹蔘 桃仁 紅花
膈下逐瘀湯	鬱金 三七根 玄胡索 乳香 沒藥
小腹逐瘀湯	穿山甲炮 三稜 蓬朮 澤蘭 地鱉蟲
通瘀活血湯	水蛭 凌霄花 水紅花子 大黃 石見穿

加減法은 다음과 같다.

象 證	治 法	藥 物
寒 凝	溫經散寒	桂枝, 生薑, 吳茱萸
氣 滯	行氣理氣	香附子, 枳殼, 檀香, 烏藥
氣 虛	補 氣	黃芪, 黨參
風 濕	祛風除濕	羌活, 秦朮

2) 活血化瘀藥物이 實驗的인 癌轉移에 미치는 影響

紫舌과 癌의 關係를 觀察해 보던 중 陳健民等⁴⁴⁾은 71例의 癌患者中 血液流變學 指標分析을 통하여, 轉移組(43例)중에서 紫舌이 約 58%, 微轉移組(28例)중에서 紫舌이 약 39%이고, 血液 流變學的 指標의 平均 異常率이 前者가 28%, 候者가 3%임을 報告하였다. 이것은 곧 癌의 轉移와 紫舌, 血液 流變學的 異常, 즉 血瘀證과는 일정한 相關關係가 있음을 提示하고 있는 것이다. 그들은 芎龍湯加減을 利用하여 治療하면서 服藥前後에 紫舌과 血液流變學的 異常의 程度와 사람 수에 있어서 모두 顯著한 改善이 이루어졌음(p<0.05)을 알 수 있었는데, 이것은 活血化瘀法으로 癌을 治療하게 되면 血瘀症狀을 改善시킬 뿐만 아니라, 生存期間을 延長시키는 效果의인 輔助療法중의 하나라는 것을 알려주고 있는 것이다.

上述한 活血化瘀藥物의 作用으로 볼때 이러한 藥物들은 能히 癌細胞 轉移를 減少시키고, 化學藥物의 效果를 強化시키는 作用이 있다고 할 수 있다. 그러나, 어떤 實驗 研究를 통해서 보면 活血化瘀 藥物이 癌에 미치는 作用은 대단히 複雜하다는 것을 알 수 있다.

黃等⁶⁵⁾은 赤芍藥의 注射液의 腹腔注射를 통한

생쥐의 Lewis 肺癌의 自發轉移를 抑制에 對한 顯著한 效果를 報告하고 있으며, 中國醫學科學院腫瘤研究所 傅乃武等⁶⁶⁾의 報告에 依하면 丹蔘(4.5g/kg)과 小量의 cyclophosphamide(5mg/kg)를 結合하면 S-180의 抑制能力을 능히 높일 수 있다고 한다. 丹蔘은 Lewis 肺癌의 自發轉移 및 와커씨 癌細胞를 靜脈注射한 後의 癌細胞의 血行擴散을 顯著히 促進시키기도 하는데, 現在까지의 研究로는 癌細胞의 表面에 作用하여 PHA誘發의 癌細胞凝集을 抑制함으로써 細胞로 하여금 分散狀態가 되도록 한다고 보고있다. 다른 한가지 考慮해야할 事項은 丹蔘은 血液動力學的 效能과 血管 透過性을 增加시킨다는 것이다. 이 두 가지 因子는 癌細胞가 長時間 血流內에 循環한다는 것이고, 肺를 反復 通過하여 肺에 貯留되어 肺에 轉移가 된다는 것이다. 免疫抑制劑인 cyclophosphamide를 大量 使用하거나, 或은 cortisone은 動物癌에 對하여 轉移를 促進하는 作用이 있다. 丹蔘은 細胞와 體液性 免疫에 一定한 免疫抑制 作用이 있음으로 轉移過程中 이와 같은 免疫抑制 效能의 作用은 明確한 研究가 必要할 것이다. ^{51}Co 表示를 한 癌細胞의 體內 分布를 통해서 볼 때, 丹蔘을 應用하면, 그 後 肺部 癌細胞 貯留는 減少하며, 肝臟 癌細胞貯留는 增加하고, 血液內 癌細胞는 比較의 높은 水準을 維持한다고 한다. Heparin과 cortisone의 聯合은 抗腫瘍 血管을 生産하는데 應用되어 큰 덩어리의 腫瘍을 消滅시킨다. heparin 과 cortical hormone은 正常人 體內에도 모두 存在하고 있고, 아울러 腫瘍治療에도 함께 使用되는 것이 可能하다²¹⁾.

이와 같은 作用은 heparin과 類似하며, 丹蔘이 癌細胞의 聚集을 抑制하는 效能 또한 헤파린과 類似하기 때문이다. 헤파린이 癌細胞 轉移에 미치는 影響에 關해서는 文獻狀으로 보면 矛盾된 점이 있는데, 어떤 報告에서는 轉移를 減少시킨다고 하고, 어떤 報告에서는 轉移를 促進한다고 한다. 이것은 헤파린 作用機轉의 複雜性을 說明하는 것으로 丹蔘 또한 이러한 複雜性을 가지고 있다. 이러한 結果는 臨床에서 이런 種類의 藥物을 使用할 때 마땅히 注意를 要하는 것이다⁶⁷⁾. 그러나, 現在까지의

臨床 報告로서는 活血化瘀藥物이 癌細胞의 轉移를 促進한다는 報告는 아직 없다. 또 다른 한편으로는 韓藥은 대부분 複方을 應用하므로 癌患者의 生體內의 作用에 있어서도 多方面的이고 複雜性이 있다. 때문에 臨床에서는 반드시 動物實驗 結果가 그대로 反映되는 것은 아니다. 그러나, 臨床 經驗으로 비추어 볼 때 두 가지 점을 添加해본다면, 첫째는 韓醫學의인 理論과 辨證施治의 原則下에서 應用할 것이며, 둘째는 辨證上 血瘀證이 있거나, 일부 血瘀證의 客觀的인 指標 異常(예를들면, 血液流變學異常, 舌 및 甲皺微循環改變, 結體 組織纖維化 改變 등)이 있을 때만 應用해야 한다는 것이다. 血瘀證이 없는 患者에게는 濫用을 하지 말아야 하고, 細胞免疫機能이 正常的일 때 活血化瘀法을 使用해야만 좋은 抗癌效果를 볼 수 있다. 즉, 免疫機能이 떨어진 狀態에서 免疫抑制 作用이 있는 活血化瘀藥을 使用하면 患者의 免疫機能 抑制를 加重시키는 것이다. 이는 韓醫學에서 말하는 所謂“虛其虛”가 되는 것이어서 患者로서는 不利한 結果가 招來되는 것이다.

그러므로 活血化瘀法은 原因, 症狀, 部位, 病의 進行過程과 體質等 各種 具體的인 狀況을 考慮하여 應用되어야 하고, 其他 藥物과 有機的인 配合를하여 運用的 妙를 살려 나가야 할 것이다.

III. 結 論

腫瘍의 轉移에 있어서의 瘀血과의 關係性에 關한 韓醫學的 概念 整理 및 歷代 文獻과 中國의 最近 腫瘍 治療 報告를 檢討한 結果 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 瘀血은 癌發生과 轉移에 密接한 關係를 가지는데, 癌患者에게서 나타나는 血瘀證의 樣相으로는 紫舌, 腫塊, 固定性 刺痛, 爪甲根部瘀斑, 皮膚의 色素沈着, 皮下瘀点 및 便血과 末梢微細循環障礙 現象等으로 要約할 수 있다.
2. 活血化瘀法은 抗癌作用, 抗凝과 fibrin(纖維蛋白) 溶解作用, 抗炎症과 抗感染作用, 血液循環의 調節作用, 結締組織 代謝 調整作用, 生體 免疫機能

調節作用이 있는데 藥物을 整理하면 아래와 같다.

- 1) 抗癌作用; 莢朮, 斑猫, 全蝎, 土鱉蟲, 水蛭, 虻蟲, 川芎, 紅花, 丹蔘, 三稜, 川棟子, 烏藥, 當歸尾, 大黃, 降香, 五靈脂, 鷄血藤, 柘樹, 喜樹, 紫樹, 紅榔
 - 2) 抗凝과 fibrin(纖維蛋白) 溶解作用
 - ① 抗凝固 作用; 川芎, 地龍, 毛冬青, 昆布
 - ② 抗凝固와 纖維蛋白溶解作用; 丹蔘, 虎杖, 夜交, 茶葉, 鷄血藤
 - ③ 纖維溶解作用; 益母草, 三稜, 水蛭, 五靈脂, 穿山甲, 薑黃, 川芎, 紅花, 桃仁, 元胡
 - 3) 抗炎症과 抗感染作用; 川芎, 丹蔘, 紫珠草, 茜草, 大黃, 牡丹皮, 赤芍藥, 烏鞭草, 虎杖
 - 4) 血液循環의 調節作用; 丹蔘, 川芎, 蒲黃, 鬱金, 鷄血藤
 - 5) 生體 免疫機能 調節作用;
 - 三稜, 蓬朮, 三七, 川芎, 當歸, 丹蔘, 丹皮, 赤芍藥, 紅花, 元胡, 乳香, 沒藥, 穿山甲, 全蝎, 蜈蚣, 五靈脂, 白殭蠶, 水蛭, 土鱉蟲, 靈芝, 黃芪, 鷄血藤, 紅花, 益母草, 蜈蚣, 鬱金
3. 癌轉移 및 抑制를 目的으로 活血化癥藥物을 活用時에는 分명한 血癥症이 아닌자와 免疫機能低下時에는 慎重하게 使用해야 한다.

參 考 文 獻

1. 서울대학교의과대학 편 : 종양학, 서울, 서울대학교출판부, pp.203-204, 1992.
2. Fidler, I. J. (1987) : Review biologic heterogeneity of cancer metastasis. *Breast Cancer Res.Treat*, 9 : 17
3. 李 岩 : 腫瘍臨證備要 第2版, 北京, 人民衛生出版社, pp.19-28, 1980
4. 鄭偉達 : 中醫治療腫瘤經驗, 北京, 中國醫藥科技出版社, pp.6-10, 1994
5. 劉宇龍 等 : 癌症復發與轉移的病機及中醫治療探討, *山東中醫雜誌*, 14:435-436, 1995.
6. 洪元植 編 : 黃帝內經, 서울, 高文社, pp.103-104, 249-268, 358-359, 1974.
7. 鄭澈淙 : 消積白朮散이 癌轉移 抑制 및 T와

B 淋巴球의 增殖에 미치는 影響, 大田大學校大學院 碩士學位論文, 1996.

8. 郭京桂 : 抗癌扶正湯이 癌轉移 抑制와 T 및 B 淋巴球의 增殖에 미치는 影響, 大田大學校大學院 碩士學位論文, 1998.

9. 대한병리학회편저 : 병리학. 서울, 고문사, pp. 213-266, 1995.

10. 李春海 外 主編 : 腫瘤生物學研究進展, 北京, 軍事醫學科學出版社, pp.26-38, 1997,

11. 김용일 : 종양 전이의 분자 생물학적 기전, *Medical Postgraduates*, 3(18) : 151-159, 1990.

12. 湯鈞猷 主編 : 現代腫瘤學, 上海, 上海醫科大學出版社, pp.98-107 1993.

13. 韓銳主編 : 抗癌藥物研究與實驗技術, 北京, 北京醫科大學, 中國協和醫科大學 聯合出版社, pp. 163-171, 1997.

14. Piez, K. A. : Molecular and aggregate structures of the collagens. In : Piez, K. A., Reddi, A. H. (eds) : *Extracellular Matrix Biochemistry*. Elsevier, pp.1, 1984

15. Fidler, I. J., Gersten, D. M., Hart, I. R. : The biology of cancer invasion and metastasis. *Adv. Cancer Res.*, 28 : 149, 1987

16. Liotta, L. A., Thorgeirsson, U. P., Garbisa, S. : Role of collagenases in tumor cell invasion. *Cancer Metastasis Rev.*, 1 : 277,1982

17. Pauli, B. V., Knudson, W. : Tumor invasion : a consequence of destructive and compositional matrix adhesion. *Hum. Pathol.*, 19 : 628, 1988

18. Tryggvason, K.etal. : Proteolytic degradation of extracellular matrix in tumor invasion. *Biochim. Biophys. Acta.*, 907 : 191, 1987

19. Wooley, D. E. : Mammalian collagenase. In : Piez, K. A., Reddi, K. A. (eds) : *Extracellular Matrix*. Biochemistry, Elsevie, pp. 119, 1984

20. Kaminski, M., Auerbach, R. : Tumor cells are protected from NK cell-mediated lysis by

- adhesion to endothelial cells. *Int. J. Cancer*, 41 : 847, 1988
21. Saiki, P. K., Faloona, F., Mullis, K. B., Horn, G. T., Erlich, H. A., Aruhein, N. : Enzymatic amplication of β -globin genomic sequence and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* 230 : 1350, 1985
22. Levin, A. J., Momand, J., Finlay, C. A. : The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 351 : 453, 1991
23. Finlay, C. A., Hinds, P. W., Levin, A. J. : The p53 protooncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 57 : 1083, 1989
24. 陳可冀 外 : 血瘀證與活血化瘀研究, 上海, 上海科學技術出版社, p.488, 1990
25. 實用腫瘤學編輯委員會 : 實用腫瘤學, 第一冊, 人民衛生出版社, 1978
26. 송병춘, 맹원재 : 현대인의 식생활과 건강, 서울, 건국대학교 출판부, p.233, 1993
27. 朱大栩 : 中西醫結合防治腫瘤研究的戰略, 浙江省海寧市腫瘤防治研究所, pp.410-416, 1991.
28. 郁仁存 : 中醫 腫瘤學(上冊), 臺灣, 木鐸出版社, pp. 1-25, 65-74, 144, 23-28, 178, 187, 189, 中華民國76年
29. 中國中西醫結合研究會 中國中醫研究院 編 : 惡性腫瘤中西醫結合研究的成就, 中西醫結合雜誌, Vol.8(2): 57, 1988
30. 李克光 主編 : 金匱要略, 北京, 人民衛生出版社, pp.467-468, 1989.
31. 王清任 : 醫林改錯, 서울, 一中社, p.66, 1992.
32. 金聖勳 外 : 東醫病理學, 翰林院, p.348-356, 1993
33. 河堧錫 : 漢藥處方斗 構成斗 解說, 藥業新聞社出版局, p.230 1986
34. 催容泰, 李秀鎬 : 精解鍼灸學, 杏林書院, p.61, 1984
35. 李攻戌 等 : 活血化瘀法與惡性腫瘤的轉移, 中國中醫藥信息雜誌:4(10):11, 1997.
36. 陳澤霖等 : 惡性腫瘤青紫舌病人的血液流變學和微循環觀察, 吉林中醫藥 29(5):60, 1984
37. 陳澤霖等 : 癌症與舌象, 全國第二次中西醫結合腫瘤防治研究協作會議資料, 1981
38. 陳澤霖等 : 5403例正常人中舌象檢查分析, 中醫雜誌(2):18-22, 1981
39. 宋天彬 : 舌診原色圖普, 高麗醫學社, pp.12, 1988
40. 蔡紀明 : 原發性肺癌患者舌象面色的分析, 浙江中醫雜誌(10):44, 1980
41. 秦子丁 等 : 對用舌診初篩食管癌的看法, 天津醫學腫瘤學附刊6(1):12, 1979
42. 童國瓊 : 原發性肝癌舌診特征的發現, 福建中醫(7):227, 1962
43. 陳效蓮 : 中西醫結合治療鼻咽癌, 全國第二次中西醫結合 瘤防治研究協作會議資料, 1981
44. 施永德 等 : 惡性腫瘤病人的紫舌觀察和血液流變學分析, 中華腫瘤雜誌 3(3): 222, 1981
45. 李珩九 鄭昇杞 : 東醫肺系內科學, 서울, 民瑞出版社, p.371. 1984.
46. 沈丕安 : 以活血化瘀為主治療原發性肺癌63例的療效觀察, 全國第二次 中西結合腫瘤防治研究協作會議料, 1981
47. 孫忠義 : 活血化瘀法在腫瘤中的應用, 全國第二次中西結合腫瘤防治研究協作會議料, 1981
48. 陳可冀 外 主編 : 血瘀證與活血化瘀研究, 上海, 上海科學技術出版社, pp.460, 462. 482-484, 1990
49. 謝文光 外 5人 : 活血化瘀中藥的纖溶和纖溶抑制作用, 中國醫藥學報, 11(6): 18, 1996
50. 應榮多 : 活血化瘀治則抗腫瘤實驗研究進展, 中西醫結合雜誌, 5(2):76, 1985
51. 陳健民 : 惡性腫瘤活血化瘀治療 中國中西醫結合研究會主編腫瘤防治研究進展學習班講義 p.98, 1986
52. 李尙仁 : 漢藥臨床應用, 서울, 成輔社, p.269, 1986
53. 林建華 外 3人 : 丹蔘改善食管, 贛門癌患者術後甲微循環和血液流變性的觀察. 8(9):538, 1988.
54. 應榮多 : 活血化瘀抗腫瘤的研究探討, 中西醫

結合雜誌, 29(5):60, 1988

55. 錢把芬等：脈靈17號方增喜樹CKA嘔抗白血病的實驗研究，全國第二次中西結合腫瘤防治研究協作會議資料，1981

56. 沈瑜等：活血化癥藥物對大鼠放射性肺炎，肺纖維化的影響，全國第二次中西合腫瘤防治研究協作會議資料，1981

57. 沈翠英等：復方靈芝，復方丹蔘，復方三稜莪朮針劑對淋巴細胞毒的影響，全國第二次中西合腫瘤防治研究協作會議資料，1981

58. 錢伯文：抗癌中藥的臨床效用，上海，上海翻譯出版公司，pp.317-366, 1987.

59. 劉嘉湘主編：實用中醫腫瘤手冊，上海，上海科技教育出版社，pp.5-7, 1996.

60. 裴正學主編：血證論評釋，北京，人民衛生出版社，pp.174-175, 1979.

61. 郁仁存等：活血化癥與腫瘤治療，實用中西醫結合雜誌，4(3): 189-192, 1991.

62. 李佩文主編：中西醫臨床腫瘤學，北京，中國中醫藥出版社，pp.102-154, 1996.

63. 孟琳升等編：中醫治癌大成，北京，北京科學技術出版社，pp.98-144, 1994.

64. 李佩文主編：惡性腫瘤併發症實用療法，北京，中國中醫藥出版社，pp.19-26, 1995.

65. 黃孔威等：赤芍對實驗腫瘤生長和轉移的影響及藥理作用的研究，中華腫瘤雜誌 5(1):24, 1983.

66. 傅乃武等：活血化癥藥物和抗癌藥物對細胞表面的作用，中華腫瘤雜誌 2(1):24, 1980

67. 傅乃武等：丹蔘對實驗腫瘤生長和轉移的影響及其作用原理的初步探討，中華腫瘤雜誌 3(3):165, 1981