

西黄丸抗肿瘤临床应用及药理作用机制研究进展

杨雨婷^{1,2}, 曾瑾², 陈平², 王梦雷^{2,3}, 尹竹君², 李莉², 戴瑛², 赵军宁^{1,2*}, 黎勇⁴, 温国良⁴

(1. 成都中医药大学药学院, 成都 611100;

2. 医药转化医学四川省重点实验室, 四川省中医药科学院, 四川省中医药转化医学中心, 成都 610041; 3. 成都医学院药学院, 成都 610500; 4. 四川逢春制药有限公司, 四川德阳 618000)

[摘要] 恶性肿瘤目前严重危害着人类健康和生命安全,也是我国居民疾病死亡的主要原因之一。现代西医药使用了手术、化疗和放疗等多种有效方法,但死亡人数依旧逐年递增。目前临床上使用的抗肿瘤化疗药大多具有不良反应,影响抗肿瘤的临床疗效及治疗后的状况,长期使用还会产生耐药性,达不到良好的抗肿瘤效果。随着中医药的大力发展,中药治疗在肿瘤治疗方面发挥了极大的作用。中医认为,“热毒”是肿瘤发生的重要致病原因之一,因此常采取清热解毒法攻克肿瘤,起到了比较好的疗效。有很多中药及中药复方都属于清热解毒剂。西黄丸作为传统中医经典的清热剂,由牛黄、麝香、乳香、没药4味中药组成。能清热解毒,消肿散结,主治热毒壅结所致痈疽疔毒、瘰疬、流注、癌肿等。现代临床主要用于肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤的治疗及辅助治疗,改善中晚期恶性肿瘤患者的临床症状,提高生活质量。西黄丸主要活性成分有五环三萜类(如乳香酸类)、挥发油类、甾体类(如猪去氧胆酸)和胆红素等,研究发现其活性成分也有抗肿瘤作用。本文作者叙述了西黄丸处方来源、药学研究及抗肿瘤的临床研究现状及药理作用机制,可进一步研究开发西黄丸抗肿瘤临床应用并为其二次开发提供参考。

[关键词] 西黄丸; 化学成分; 恶性肿瘤; 临床应用; 作用机制

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)03-0250-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220322

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211125.1808.009.html>

[网络出版日期] 2021-11-26 11:40

Anti-tumor Application and Pharmacological Mechanism of Xihuangwan: A Review

YANG Yu-ting^{1,2}, ZENG Jin², CHEN Ping², WANG Meng-lie^{2,3}, YIN Zhu-jun², LI Li², DAI Ying²,
ZHAO Jun-ning^{1,2*}, LI Yong⁴, WEN Guo-liang⁴

(1. College Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 611100, China; 2. Translational Chinese Medicine Key Laboratory of Sichuan Province, Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Sichuan Institute for TCM, Chengdu, 610041, China; 3. College Pharmacy, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 4. Sichuan Fengchun Pharmaceutical Co. Ltd., Deyang 618000, China)

[Abstract] Malignant tumors are currently seriously endangering human health and life, which has become one of the main causes of death in China. In modern Western medicine, they are mainly tackled by surgery, chemotherapy, and radiotherapy, but the death toll continues to rise year by year. At present, most of the anti-tumor chemotherapeutics used in clinical practice have toxic and side effects, affecting the anti-tumor

[收稿日期] 20210922(018)

[基金项目] 四川省杰出青年科技人才项目(2020JDJQ0063);四川省科技计划重点研发项目(2020YFS0566);四川省中医药管理局药理学重点学科专项(ZDXK2020-1);四川省中医药科学院科学院院企合作麝香系统研究与产业化开发合作项目(D-2019-6,D-2019-8)

[第一作者] 杨雨婷,在读硕士,从事中药药理研究,E-mail:1310087490@qq.com

[通信作者] *赵军宁,研究员,博士生导师,从事中药药理与转化医学研究,E-mail:zarmy@189.cn

efficacy and the conditions after treatment. Long-term medication will also induce drug resistance, making the good anti-tumor effect difficult to be achieved. With the vigorous development of traditional Chinese medicine (TCM), it has played a crucial role in the fight against tumors. It is believed in TCM that "heat toxin" is one of the important causes of tumors. Therefore, the methods of clearing away heat and removing toxin are often emphasized in the treatment of tumors, and the resulting outcomes are satisfactory. There are many Chinese herbs and Chinese herbal compounds classified into the heat-clearing and toxin-removing type. Xihuangwan, a classic heat-clearing prescription, is composed of *Calculus Bovis*, *Moschus*, *Olibanum*, and *Myrrh* and has the effects of clearing away heat, removing toxin, eliminating edema, and dissipating mass, which is mainly used to treat carbuncle, pustule, scrofula, multiple abscess, and cancer caused by heat-toxin obstruction. In modern clinical practice, it has been employed in patients with lung cancer, breast cancer, gastric cancer, liver cancer, colorectal cancer, and other malignant tumors, especially during the advanced stage, as a routine or adjuvant treatment for alleviating their clinical symptoms and improving their quality of life. The main active components of Xihuangwan are pentacyclic triterpenoids (such as masticinic acids), volatile oils, steroids (like porcine deoxycholic acid), and bilirubin, which have been proved effective in anti-tumor. This paper reviewed the prescription source, pharmaceutical research, clinical anti-tumor research, and pharmacological mechanisms of Xihuangwan, which has provided reference for further expanding the anti-tumor applications of Xihuangwan and enhancing its secondary development.

[Keywords] Xihuangwan; chemical components; malignant tumors; clinical research; pharmacological mechanism

恶性肿瘤是目前威胁人类健康的疾病之一,现代医学等运用了手术、化疗、放疗等多种有效手段,但癌症患者死亡人数依旧逐年递增^[1]。近年来,随着中医药的大力发展,中医药在治疗肿瘤方面可以辅助西医药发挥增效和减毒的作用,改善中晚期肿瘤患者临床症状、提高生存质量等的优势愈发明显^[2]。在中医药理论的指导下认为“热毒”是肿瘤发生的重要致病原因之一,目前许多中医在肿瘤的治疗中对于清热解毒法都比较重视^[3-4]。人会正气亏虚,并且易感外邪,人体脏腑功能失调,夹杂郁、瘀、痰、热、湿等,内因与外因,相互纠结,形成癌毒,癌毒形成后与痰瘀搏结,形成肿块再最终恶化成肿瘤^[5]。西黄丸作为中医临床颇为常用的清热剂,在临床上已使用300多年,由牛黄、麝香、乳香(醋制)、没药(醋制)粉末加黄米饭以水泛丸而成。中医认为,西黄丸能清热解毒,消肿散结,传统用于热毒壅结所致痈疽疔毒、瘰疬、流注、癌肿等^[6-8]。现代临床应用多有阐释和发挥,主要用于肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤的治疗及辅助治疗,改善中晚期恶性肿瘤患者的临床症状,提高生活质量^[9-10]。本文作者对西黄丸处方来源、药学研究、抗肿瘤临床应用及作用机制等方面进行综述,为西黄丸抗肿瘤临床应用及二次开发提供参考。

1 西黄丸制备工艺及质量控制研究

西黄丸,原名犀黄丸,始载于乾隆五年的《外科证治全生集·卷四》,是由名医王洪绪所著。书中记载犀黄丸由三分犀黄(牛黄)、一钱半麝香、乳香没药去油后各一两研制成及极细粉末加一两黄米饭捣烂为丸,忌火烘,晒干后,用三钱黄酒送服。功效清热解毒,活血止痛。传统用治乳岩、横痃、瘰疬、痰核、流注、肺痈、小肠痈等。方中牛黄作为君药清热解毒,化痰散结;麝香作为臣药可开经络,行气滞,散瘀血,去痈疽肿毒;乳香、没药作为佐使药可活血祛瘀并且消肿定痛;黄米饭在其中调养胃气,来防诸药寒凉碍胃^[11],使用黄酒送服是为了活血行血来达到增强西黄丸药效的作用。

西黄丸在1994年收载于《卫生部药品标准·中药成方制剂》第九册,现收载于《中华人民共和国药典》一部成方制剂^[12]。其制备工艺,牛黄或体外培育牛黄15g,麝香或人工麝香15g研细,另取黄米350g,蒸熟烘干,与醋乳香、醋没药各550g粉碎成细粉,过筛,再与牛黄或体外培育牛黄、麝香或人工麝香粉末配研,过筛并混匀后用水泛丸,阴干即得^[13]。2020年版《中华人民共和国药典》规定使用高效液相色谱法检测西黄丸中猪去氧胆酸、游离胆红素,峰理论板数分别不能低于4 000,3 000,西黄丸每1g含牛黄或者体外培育牛黄以胆红素计算不

可少于1.9 mg。

郑新元等^[14]采用高效液相色谱-蒸发光散射检测(HPLC-ELSD)法检查西黄丸中猪去氧胆酸,以Agilent ZORBAX SB C18型号为色谱柱,以乙腈-0.5%甲酸38:62为流动相;采用高效液相色谱(HPLC)测定牛黄(体外培育牛黄)中胆红素的含量,使用相同色谱柱,以乙腈-1%醋酸溶液95:5为流动相进行西黄丸定性定量研究方便、快捷、专属性强,考察结果表明胆红素质量浓度在0.004 6~0.114 5 mg·L⁻¹线性关系良好。丘振文等^[15]采用Diamonsil C18色谱柱,得到胆红素对照品质量浓度在0.004 9~0.165 6 mg·L⁻¹与峰面积呈良好的线性关系。

除猪去氧胆酸、胆红素之外,徐亚等^[16]使用薄层层析法发现12个生产厂家提供的17批西黄丸,均含有11-羰基-β-乙酰乳香酸(AKBA),并采用HPLC对其进行定性定量分析,含量在0.27%~1.05%波动,差别大原因不明,但进一步表示AKBA含量可以反映西黄丸质量。马丽^[17]使用HPLC,气相色谱法(GC),气相色谱质谱联用法(GC-MS)3种方法鉴别和检测西黄丸中AKBA,得出HPLC在操作上更为快捷简便。王瑞忠等^[18]采用Agilent ZORBAX-SB C18色谱柱,以乙腈-0.1%甲酸82:18为流动相,检测波长为251 nm,得出AKBA质量浓度在1.217~48.670 mg·L⁻¹呈良好的线性关系,含量2.12~14.45 mg·g⁻¹。由此可知,到目前为止,使用HPLC测定西黄丸中的AKBA用于质量控制效果较好。

王秀文等^[19]超临界流体萃取-GC-MS分析西黄丸中挥发性成分,以乙酸辛酯作为对照品其质量浓度在23.80~33.39 mg·L⁻¹线性关系良好,并测出西黄丸挥发性主要成分有(1S-endo)-2-甲基-3-亚甲基-2-(4-甲基-3-戊烯基)-二环[2.2.1]庚烷,10α-羟基日本刺参萜,(±)-麝香酮,4-亚甲基-2,8,8-三甲基-2-乙炔基-二环[5.2.0]壬烷和2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醛。于双慧等^[20]采用茚三酮比色法测定西黄丸中总游离氨基酸含量,卢丽萍等^[21]蒽酮-硫酸比色法检测出西黄丸中水溶性总糖含量,均稳定可行,结果准确,专属性好。

2 西黄丸抗肿瘤临床应用研究

随着中西医结合的发展,西黄丸临床用于肿瘤的治疗和辅助治疗得到了实际上的发展。现有很多临床研究发现西黄丸可广泛用于多种实体瘤和造血系统恶性肿瘤的治疗,如乳腺癌、肝癌、结直肠

癌等,可改善中晚期恶性肿瘤患者的临床症状,提高生活质量。

2.1 乳腺癌 乳腺癌是中国女性最常见的恶性肿瘤,发病率位居中国女性恶性肿瘤首位^[22]。在中医的辨证分型当中,乳腺癌分为3种类型,分别为肝郁痰凝证、任冲失调证及正虚毒炽证。参照国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[23],肝郁痰凝证常伴有情志抑郁或性情急躁,胸闷胁胀或伴经前期乳房作胀或少腹作胀,乳房部肿块皮色不变,苔薄,脉弦。冲任失调证则为经事紊,经前期乳房胀痛;或婚后从未生育,或有多次流产史,舌质淡,苔薄,脉弦细。而正虚毒炽证则是肿块扩大,溃后愈坚,渗流血水,不痛或剧痛;精神萎靡,面色晦暗或苍白,饮食少进,心悸失眠;舌紫或有瘀斑,苔黄,脉弱无力。

现代治疗乳腺癌除了使用一线抗癌药之外,临床还会使用中药进行治疗,且效果明显。西黄丸作为现代的一种广谱抗癌中成药,对于乳腺癌的临床作用十分有效。西黄丸联合来曲唑治疗晚期乳腺癌,口服来曲唑片,1片/次,1次/d,并且口服西黄丸,3 g/次,2次/d,这种治疗方案不仅更能有效稳定病情,抑制体内雌激素雌酮、雌二醇等合成,还可以纠正T淋巴细胞亚群(CD4⁺/CD8⁺)平衡,肿瘤标志物癌胚抗原(CEA),糖类抗原153(CA153)水平明显降低,还使生存率提高、不良反应降低,改善患者生活质量^[24]。西黄丸联合紫杉醇注射液联合注射用顺铂(TP)治疗晚期乳腺癌,第1天静脉滴注紫杉醇注射液,150 mg·m⁻²,1次/d,第2~4天注射用顺铂,25 mg·m⁻²,1次/d,3周为1个化疗周期,共完成4个化疗周期,在此基础上口服西黄丸^[25]。这种治疗方案还可以降低由于TP治疗带来的不良反应增强用药安全性。西黄丸配合紫杉醇、顺铂静滴化疗方案^[26]、口服西黄丸联合唑来磷酸注射液静滴方案^[27]能够提高晚期乳腺癌患者的临床疗效及生存质量,降低血清肿瘤标志物水平和不良反应发生率。由此可见,西黄丸与抗乳腺癌西药联合使用大多不仅可以提高疗效、降低不良反应发生率,还对提高乳腺癌患者后期生活质量有益处,二者结合使用可在临床当中推广。

2.2 肝癌 原发性肝癌主要指的是一种恶性肿瘤发生在肝内胆管上皮或者肝细胞,其临床中所有的恶性肿瘤疾病当中位居第5位,也是我国临床当中十分常见的一种消化系统恶性肿瘤,仅次于胃癌和食道癌,位居第3位^[28-29]。在中医药领域当中,肝癌

的辨证分型分为4类,分别为肝郁脾虚型、气血瘀滞型、湿热蕴结型及肝肾阴虚型,总体上呈依次加重趋势。临床上中晚期肝癌肝肾阴虚型预后最差,其次为湿热蕴结型、气滞血瘀型,肝郁脾虚本型预后最好^[30]。甲胎蛋白(AFP)作为肝癌的肿瘤标志物之一,在西黄丸抗原发性肝癌的临床研究中作为一种指标。在口服西黄丸后,改善了肝癌患者临床症状,发热、恶心呕吐、腹痛减少,提高生活质量,并且肝癌相关肿瘤标志物AFP,丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)指标均降低^[31]。还有临床报道显示,西黄丸联合化疗(TP 30 mg局部给药)治疗晚期原发性肝癌可起到增效的作用,且在一定程度上能防止复发和转移^[32]。

2.3 结直肠癌 结直肠癌是常见的消化系统恶性肿瘤,以癌基因和抑癌基因的发突变导致的表观遗传学改变为特征^[33],在世界范围内发病率居第3位(10.2%),病死率居第2位(9.2%)^[34]。由于结直肠癌主要证候为脾虚、热毒、气滞、血瘀及痰凝,所以中医辨证分型可分为脾虚气滞型、脾虚湿阻型、脾虚热盛型及脾虚夹瘀型,若使用中医的治疗方案应从患者的内外着手,解毒化浊、破瘀消肿、扶正健脾,采取安全、有效的方式改善患者脾肾状况^[35]。在现代医学治疗当中,化疗是用于治疗晚期结直肠癌重要方式,可一定程度地延长患者的生存时间,但化疗药物的具有不少不良反应,易给患者造成心理负担,影响患者生活质量。有临床报道,西黄丸联合FOLFOX6化疗方案(静脉滴注奥沙利铂为主,联合使用亚叶酸钙与5-氟尿嘧啶基础上口服西黄丸3 g/次,2次/d,治疗21 d为1个疗程,连续治疗2个疗程^[36]),与单用化疗方案相比有效率增加,患者生活质量改善,白细胞减少、肝肾功能损伤、胃肠道反应、手足麻木等不良反应降低。结直肠癌等恶性肿瘤中纤维蛋白原(Fib)会升高,李累等^[37]发现口服西黄丸可以明显降低晚期结肠癌Fib,降低患者身体受损存在的潜在风险。

2.4 其他肿瘤 中医将宫颈癌分成肝郁气滞型、脾肾阳虚型、瘀血内阻型、肝肾阴虚型、湿热瘀毒型和痰湿下注型,其在前期病证不明显,等到发现时一般多处于中晚期,患者在整体上表现为阴阳气血的不足,肝脾肾的失调,体内局部气血阻塞、湿热蕴毒、产生肿块^[38]。现代有临床研究将西黄丸联合多西他赛、卡铂治疗中晚期宫颈癌瘤体(多西他赛75 mg·m⁻²,卡铂静滴,3周1疗程,同时口服西黄丸,1.0 g/次,3次/d,2个月为1疗程)缓解率明显增加,

白细胞减少发生率降低,治疗期间毒副反应,生活改善明显高于仅用西药^[39]。西黄丸联合同步放疗^[40],放疗用盆腔外照射(50 Gy/25F)+后装内照射(24-36 Gy/4-6F);同步化疗每周使用TP 40 mg·m⁻²,此基础上口服西黄丸3 g/次,2次/d,治疗局部晚期宫颈癌还能够一定程度上激活抗肿瘤免疫反应。

西黄丸联合CHOP方案(第1天,环磷酰胺静脉注射750 mg·m⁻²,阿霉素静注50 mg·m⁻²,长春新碱静注1.4 mg·m⁻²;第1~5天,强的松口服100 mg·m⁻²,此基础之上给予口服西黄丸治疗,3 g/次,2次/d,化疗间歇期均为3周,且持续4个疗程^[41])用于治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤,中西医结合疗效明显提高,还可以改善CHOP方案引起的不良反应,生存期延长也更加明显。

除此之外,西黄丸联合西药还可用来治疗非小细胞肺癌^[42]、食管癌^[43]、胰腺癌^[44]等,比起单用抗癌西药来说,均可以更加有效地增强临床疗效,改善后期癌症患者生活质量及延长生存率。这些临床研究由此说明,西黄丸确实对于抗癌具有良好的疗效,并且是一种比较广泛的中药抗癌复方,在临床中多用于癌症后期的辅助治疗。

3 西黄丸抗肿瘤活性成分及作用机制研究

西黄丸由牛黄、麝香、乳香和没药4种中药制成的中药制剂。其含有的活性成分主要有五环三萜类(如乳香酸类)^[45]、挥发油类^[46]、甾体类(如猪去氧胆酸)^[14]、游离胆红素及总胆红素,见表1。乳香、没药在西黄丸组方中虽为佐使药,其用药量却为牛黄、麝香的36倍有余,约占总药量的70%以上。萜类尤其三萜类也是乳香、没药主要的成分^[47-48],其中乳香酸类是目前临床报道最多的具有抗肿瘤作用的成分。

3.1 五环三萜类(乳香酸类)抗肿瘤作用研究 乳香酸类是西黄丸成分中属于五环三萜类化合物。乳香酸(BA)是可以从乳香分离出来的一种三萜,已被发现具有抗肿瘤和抗炎作用。BA还被鉴定为是一种能够抑制白三烯生物合成,5-脂氧合酶并对多种恶性细胞发挥抗增殖活性的活性化合物,HOSTANSKA课题组^[51]证实了乳香酸的乳香锯齿状树脂的乙醇提取物能够促进五种白血病系(型号分别为HL-60, K562, U937, MOLT-4, THP-1)和2种脑肿瘤细胞系(型号分别为LN-18, LN-229)凋亡,具有较为广泛的抗肿瘤作用。AGRAWAL等^[52]用BA治疗实体瘤小鼠后腹膜血管生成和微血管密度降低,促B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白

表1 西黄丸主要活性成分

Table 1 Main active ingredient of Xihuangwan

化合物类型	名称	参考文献
五环三萜类	β -乳香酸 ¹⁾ , 乙酰基- β -乳香酸 ¹⁾ , 11-羰基- β -乳香酸 ¹⁾ , 乙酰基-11-羰基- β -乳香酸 ¹⁾ , α -乳香酸 ¹⁾ , 乙酰基- α -乳香酸 ¹⁾ , 3-乙酰基- α -乳香酸 ¹⁾ , 3-乙酰基- β -乳香酸 ¹⁾ 等	[49]
挥发油类	(1S-endo)-2-甲基-3-亚甲基-2-(4-甲基-3-戊烯基)-二环[2.2.1]庚烷, 10 α -羟基日本刺参萜, (±)-麝香酮 ²⁾ , 4-亚甲基-2,8,8-三甲基-2-乙炔基-双环[5.2.0]壬烷, 2-甲基-4-(2,6,6)-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醛等	[19]
甾体类	胆酸 ³⁾ , 去氧胆酸 ³⁾ , 猪去氧胆酸 ³⁾ , 鹅去氧胆酸 ³⁾ , 石胆酸 ³⁾ , 牛黄胆酸 ³⁾ 等	[50]

注: ¹⁾来自乳香; ²⁾来自麝香; ³⁾来自牛黄。

(Bax)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-3(Caspase-3)的表达增加,这一现象显示BA具有抗血管生成和诱导肿瘤细胞凋亡的潜力。周杰等^[53]通过HPLC-ELSD法测出了西黄丸中6种乳香酸的成分,分别为11-羰基- β -乳香酸(KBA),11-羰基- β -乙酰乳香酸(AKBA), α 乳香酸(α BA), β 乳香酸(β BA),3-乙酰基- α -乳香酸(A α BA),3-乙酰基- β -乳香酸(A β BA)。但目前只有KBA,AKBA有较多文献报道具有抗肿瘤的作用。

HUANG等^[54]通过体外非小细胞肺癌H446细胞实验验证KBA的抗肿瘤作用,KBA可以诱导细胞凋亡和细胞周期G₂/M期停滞并且通过激活应激活化蛋白激酶(JNK)信号通路,下调存活蛋白的表达,激活多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)的裂解,对H446细胞产生显著的抑制作用。西黄丸中乳香酸中的KBA是以 β 构型存在,但SCHMIECH等^[55]验证了在自然界中也具有 α 异构体,并且在体外对3种耐药性三阴性乳腺癌(TNBC)细胞系表现出细胞毒性,也可在体内诱导乳腺癌细胞MDA-MB-231异种移植物的细胞凋亡,其 β 异构体和乙酰化形式对TNBC细胞显示出更高的细胞增殖抑制作用。KBA抗肿瘤研究目前相对较少,但可以看出治疗肿瘤不仅仅只局限于1种,对于KBA抗肿瘤作用上及在KBA结构的修饰上可以进一步研究。

AKBA与KBA相比,在抗肿瘤的研究文献报道较多,主要集中在治疗胃癌、胶质母细胞瘤、结直肠癌等。环氧合酶-2(COX-2)可以将花生四烯酸转化为前列腺素有助于恶性肿瘤^[56],在胃癌的发生和发展中起十分重要作用。SUN等^[57]证实了AKBA以剂量依赖性方式上调磷酸酶和张力蛋白同源物(PTEN)和Bax的表达,下调增殖细胞核抗原Bcl-2,磷酸化蛋白激酶B(p-Akt)和COX-2的表达。由此说明AKBA可以通过PTEN/Akt/COX-2信号通路抑制胃癌细胞的增殖和迁移,且促进其凋亡。顺铂是治疗胃癌的常用化疗药物,通过改变抑癌基因p53,

抗凋亡Akt和核转录因子- κ B(NF- κ B)蛋白诱导细胞凋亡,但其药物具有耐受性是亟待解决的重要问题^[58]。AKBA联合顺铂可以使细胞凋亡诱导略有增加,通过下调p53影响Akt和NF- κ B蛋白表达,从而使胃癌细胞对顺铂诱导的细胞凋亡敏感,克服顺铂的耐药性^[59]。

胶质母细胞瘤是最常见的原发性恶性脑肿瘤,年发病率为每10万人5.26例或每年新诊断17000例,占有脑肿瘤的12%~15%^[60]。NF- κ B的异常激活是导致胶质母细胞瘤进展和耐药的机制之一,NF- κ B是一个诱导型转录因子家族,在调节许多免疫、炎症和致癌反应中起关键作用。SEFORA等^[61]认为AKBA下调NF- κ B信号,增加人NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)表达可以利用减弱胶质母细胞瘤细胞的恶性表型,同时增加细胞对辐射的敏感性。WAN等^[62]研究证实AKBA通过调节细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(p21)/叉头框蛋白M1(FoxM1)/细胞周期蛋白B₁(Cyclin B₁)通路在G₂/M期阻滞胶质母细胞瘤细胞的细胞周期,通过下调极光激酶B抗原(Aurora B)/拓扑异构酶II A(TOP2A)通路抑制有丝分裂,并诱导线粒体依赖性细胞凋亡。AKBA还可以改善胶质母细胞瘤小鼠的代谢特征,其抗肿瘤作用与胶质母细胞瘤中异常代谢的正常化和自噬的抑制有关^[63]。由此得出,AKBA治疗胶质母细胞瘤可以通过多条路径来完成,对于其机制的研究还可以进一步深入。

结直肠癌是一种复杂的疾病,许多关键癌基因和抑癌基因发生遗传和表观遗传改变,但确实也是可预防的。SHAMRAIZ等^[64]制备了AKBA及衍生物用来评估对人类癌细胞系(其中包含HT29结肠腺癌细胞系)的生长抑制作用,发现其都能够有效抑制癌细胞增殖且半最大效应浓度(EC₅₀)<9 μ m,且对HT29也表现出细胞增殖抑制作用。AKBA可以通过调节特定的微小核糖核酸(miRNA)通路来实现其化学预防作用,诱导结直肠癌细胞中肿瘤抑

制性微小核糖核酸-34a(miR-34a)的上调和微小核糖核酸-27a(miR-27a)的下调^[65],上调各种结直肠癌细胞系中微小核糖核酸 let-7 和 miR-200 家族的表达^[66]等。YADAV 等^[67]证明了 AKBA 显著抑制肿瘤组织中 NF- κ B 的激活和促炎因子、肿瘤存活、增殖、侵袭性和血管生成的生物标志物,从而抑制体内人结直肠癌的生长和转移。此外,AKBA 还可以通过调节结直肠癌 DNA 分子甲基化^[68],上调 p21^[46]来抑制结直肠癌细胞。

3.2 其他活性成分抗肿瘤作用研究 西黄丸的主要活性成分除了乳香酸类之外,其挥发油类、猪去氧胆酸及胆红素也有研究发现具有抗肿瘤作用。有研究发现西黄丸挥发油可通过上调外周血白细胞介素-2(IL-2), γ 干扰素(IFN- γ)水平及 T 淋巴细

胞群的 CD3⁺ T 细胞,CD8⁺ T 细胞,B7-1 细胞含量提高荷瘤大鼠免疫清除功能^[69],这表明西黄丸挥发油具有一定的抗肿瘤作用,是西黄丸抗肿瘤活性部位之一。ZHANG 等^[70]采用转运蛋白识别前药策略来设计和合成四种阿糖胞苷与胆酸的缀合物,其中就有猪去氧胆酸,显示其对 HepG2 肝癌细胞的有效抗增殖活性,证明了猪去氧胆酸具有抗癌活性,也是西黄丸抗肿瘤活性部位。YANG 等^[71]发现了胆红素对 HepG2 细胞的潜在抗肿瘤活性,并开发了谷胱甘肽(GSH)响应性胆红素加载的双功能的基于白蛋白的纳米颗粒用于治疗肝癌。由此可见西黄丸活性成分中的挥发油类、猪去氧胆酸及胆红素等都具有一定的抗肿瘤作用,但目前临床研究较少,还需要进一步研究其抗肿瘤作用及作用机制。见表 2。

表 2 西黄丸活性成分抗肿瘤作用机制

Table 2 Mechanism of anti-tumor action of main active ingredient of Xihuangwan

化合物	肿瘤	作用机制	参考文献
KBA	非小细胞肺癌	通过 JNK 信号通路,下调存活蛋白的表达,激活 PARP 的裂解	[54]
AKBA	胃癌	通过 PTEN/Akt/COX-2 信号通路抑制癌细胞的增殖和迁移,促凋亡	[57]
		下调 p53,影响 Akt 和 NF- κ B 蛋白表达,克服顺铂的耐药性	[59]
	胶质母细胞瘤	下调和调节 NF- κ B 信号, I κ B- α 表达,减肿瘤细胞的恶性表型,增加细胞对辐射的敏感性	[61]
		调节 p21/FoxM1/cyclin B ₁ 通路在 G ₂ /M 期阻滞的细胞周期,通过下调 Aurora B/TOP2A 通路抑制有丝分裂,诱导线粒体依赖性细胞凋亡	[62]
		改善代谢特征,抑制肿瘤细胞自噬	[63]
结直肠癌		诱导肿瘤抑制性 miR-34a 的上调和 miR-27a 的下调	[65]
		上调 let-7 和 miR-200 家族的表达	[66]
		抑制肿瘤组织中 NF- κ B 的激活	[67]
		调节结直肠癌 DNA 分子甲基化	[68]
		上调 p21	[46]
挥发油类		上调外周血 IL-2, IFN- γ 水平及 CD3 ⁺ T 细胞, CD8 ⁺ T 细胞, B7-1 细胞含量提高荷瘤大鼠免疫清除功能	[69]

4 总结与展望

西黄丸是经典的中医药传统清热剂。现代临床应用研究表明,西黄丸可用于治疗乳腺癌、肝癌、结直肠癌、肺癌等恶性实体瘤,是一种广泛的抗癌药。西黄丸在临床上多与化疗药联合使用,其作为一种辅助用药,既可以增强临床疗效、降低肿瘤标志物,又可以降低化疗药带来的不良反应,提高患者生活质量。虽然西黄丸的临床报道多,但多以散在的经验报道为主,有待进一步开展基于循证规范的临床研究,进一步客观评价其抗肿瘤效果。

西黄丸由牛黄、麝香、乳香和没药 4 种中药组成,作为中药复方其化学成分也是多种多样,且十

分复杂,目前对于西黄丸 4 种单药的化学成分的研究较多,但对于西黄丸复方的活性成分报道较少。大多也都停留在质量控制层面的猪去氧胆酸、胆红素及 AKBA 等的研究,缺少西黄丸整体的系统的活性成分研究文献。西黄丸挥发油成分的(1S-endo)-2-甲基-3-亚甲基-2-(4-甲基-3--3-戊烯基)-二环[2.2.1]庚烷,10 α -羟基日本刺参萜,4-亚甲基-2,8,8-三甲基-2-乙炔基-双环[5.2.0]壬烷,2-甲基-4-(2,6,6)-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醛等含量超过 1%,但归属于西黄丸中哪味单药也未见有文献说明。探究西黄丸活性成分有助于科学家们进一步研究未发现的药理作用,扩充西黄丸抗肿瘤谱及他的

药效。

乳香酸类、挥发油类、猪去氧胆酸、胆红素等作为西黄丸的活性成分都具有广泛的抗肿瘤作用,亦可用于肺癌、乳腺癌、胃癌、脑瘤、肝癌、结直肠癌等多种疾病。尤其是乳香酸类,作为西黄丸中成分含量最高的活性成分,现有不少文献研究报道其抗肿瘤作用及作用机制。但这些文献研究多是集中在乳香酸类中的AKBA, KBA, 并且其作用机制研究缺乏系统性,也不够深入,其余的乳香酸类化合物的抗肿瘤研究也非常少见。西黄丸其余的活性成分,比如挥发油类、猪去氧胆酸、胆红素等,现有研究只证明了他们存在抗肿瘤活性,可以作为西黄丸的抗肿瘤活性部位,所以其治疗不同类型癌症的特异性和抗肿瘤作用机制的研究值得进一步深入。

综上所述,西黄丸抗肿瘤作用显示出广泛的应用前景,可用于肺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤的治疗及辅助治疗,改善中晚期恶性肿瘤患者的临床症状,提高生活质量,而且不良反应甚少。但目前的研究不仅样本量较少,缺少循证医学研究支撑,其作用机制的研究还不够深入。乳香酸作为西黄丸的一种主要活性成分抗肿瘤作用广泛,其抗肿瘤作用机制也是多种多样的。进一步聚焦西黄丸及活性成分的抗肿瘤作用及作用机制,可以扩大西黄丸抗肿瘤研究领域,为临床应用提供更有利的数据。

[参考文献]

[1] 戴逸飞,戴丽,隋峰,等. 苦寒中药及活性成分抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(4):215-221.

[2] 田劭丹,陈信义. 中医药治疗恶性肿瘤特色与优势[J]. 现代中医临床,2019,26(2):8-17.

[3] 孟丹,朱莹杰. “热毒”与消化道肿瘤的研究进展[J]. 环球中医药,2017,10(6):768-772.

[4] 乔路敏,张培彤. 清热解毒法治疗肺癌辨析[J]. 中国肿瘤,2014,23(4):316-321.

[5] 陆家星,周红光. 癌毒理论在乳腺癌治疗中的应用[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(6):496-498.

[6] 芦琴,项景芳,张秉. 西黄丸/胶囊辅助治疗乳腺癌有效性和安全性 Meta 分析[J]. 中国老年学杂志,2015,35(24):7092-7094.

[7] 程志强,李佩文. 西黄丸在恶性肿瘤治疗中的临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(18):193-194.

[8] 王超,娄彦妮. 西黄丸治疗乳腺癌的临床及实验研究进展[J]. 中日友好医院学报,2020,34(3):170-172.

[9] 戴一. 西黄丸的药理作用及临床应用概况[J]. 药物评价研究,2012,35(6):473-476.

[10] 游旭军,周青,傅伟,等. 西黄丸辅助治疗恶性肿瘤随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中医肿瘤学杂志,2021,3(1):90-96,66.

[11] 吴超. 西黄丸抗肿瘤活性组分筛选及与西黄滴丸药效学和化学成分的研究比较[D]. 济南:山东中医药大学,2014.

[12] 徐亚. 西黄丸的质量标准研究[D]. 武汉:武汉轻工大学,2014.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:876-877.

[14] 郑新元,张莱,王杰,等. 西黄丸定性定量方法的研究[J]. 药物分析杂志,2011,31(70):1410-1413.

[15] 丘振文,钟瑜,罗丹冬,等. 高效液相色谱法测定解毒西黄丸中人工牛黄的胆红素含量[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(6):666-668.

[16] 徐亚,郑用琰,陈平,等. 西黄丸中 11-羰基- β -乙酰乳香酸的鉴别及含量测定[J]. 中国药师,2014,17(6):952-954.

[17] 马丽. 高效液相色谱法、气相色谱法及气相色谱-质谱法对西黄丸中 11-羰基- β -乳香酸的鉴别及含量测定比较[J]. 贵州医药,2018,42(6):666-667.

[18] 王瑞忠,何轶,张聿梅,等. 西黄丸中 11-羰基- β -乙酰乳香酸含量测定及松香酸检查方法研究[J]. 中国药事,2013,27(4):389-393.

[19] 王秀文,刘艳之,卫春红,等. 超临界流体萃取-GC-MS 分析西黄丸中挥发性成分[J]. 化学研究与应用,2021,33(3):423-429.

[20] 于双慧,朱梦露,甄绮雯,等. 西黄丸中总氨基酸含量测定方法研究[J]. 亚太传统医药,2016,12(14):46-48.

[21] 卢丽萍,甄绮雯,冯锦英,等. 西黄丸中总糖含量测定[J]. 亚太传统医药,2016,12(17):24-27.

[22] 赫捷,陈万青,李霓,等. 中国女性乳腺癌筛查与早诊早治指南(2021,北京)[J]. 中华肿瘤杂志,2021,43(4):357-382.

[23] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版,2012:131.

[24] 王健,杨焕莲. 西黄丸联合来曲唑治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床,2019,34(2):429-433.

[25] 王兵. 西黄丸联合 TP 方案治疗中晚期乳腺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(7):1746-1750.

[26] 徐国暑,谢鑫灵,孙大兴. 西黄丸联合 TC 化疗方案对晚期乳腺癌患者临床疗效及生活质量的影响研究[J]. 中华中医药学刊,2018,36(1):232-234.

[27] 贾文娟,田菲,邢秀玲,等. 西黄丸联合唑来磷酸注射

- 液治疗乳腺癌骨转移瘤的临床研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2009, 11(3): 450-453.
- [28] 俞禾涛, 张桢, 张永乐, 等. 甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体及比值检测在肝细胞癌诊断中的应用价值研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(16): 1980-1982.
- [29] 胡恒贵, 秦淑国, 欧雁冰, 等. 透明质酸、甲胎蛋白、甲胎蛋白异质体-3和高尔基蛋白73联合检测在肝脏疾病诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(13): 27-29.
- [30] 冯貽正, 叶子. 肝癌患者CT灌注成像与中医辨证分型的关系[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(6): 467-469.
- [31] 张中建. 西黄丸治疗晚期原发性肝癌28例临床观察[J]. 河北中医, 2012, 34(4): 581-582.
- [32] 刘博, 于硕, 邢莉, 等. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期原发性肝癌80例疗效分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 947-948.
- [33] 钱雨凡, 刘宇婧, 陆璐, 等. 中医药调节结直肠癌免疫微环境的研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(4): 94-100.
- [34] 田传鑫, 赵磊. 结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(13): 1033-1038.
- [35] 郝磊, 徐云玲, 郝霞, 等. 结直肠癌患者手术前后中医辨证分型及中医外治法的临床应用[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(9): 2276-2278.
- [36] 李海婷. 西黄丸联合化疗方案治疗结直肠癌的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(6): 299-300.
- [37] 李累, 贾彦焘. 西黄丸对晚期大肠癌患者纤维蛋白原水平的影响[J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(3): 15-16.
- [38] 靳亚妮, 侯大乔, 李俊玲. 宫颈癌患者术前中医辨证分型与肿瘤临床分期及术后浸润转移相关性分析[J]. 四川中医, 2017, 35(12): 51-54.
- [39] 鲍雨, 江鑫. 西黄丸联合化疗治疗中晚期宫颈癌临床总结[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(8): 995-997.
- [40] 陈清梅, 李纪强. 西黄丸联合同步放化疗治疗局部宫颈癌的临床研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(7): 1215-1218.
- [41] 董旭辉. 西黄丸联合CHOP方案治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤临床疗效[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(8): 1492-1494.
- [42] 郭卉, 田菲, 贾文娟, 等. 西黄丸联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国中医急症, 2008, 17(1): 22-23.
- [43] 程志强, 朱文婷. 西黄丸联合化疗治疗晚期食管癌18例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1302-1304.
- [44] 张莹, 贾英杰, 孙一予, 等. 西黄丸联合吉西他滨对中晚期胰腺癌临床受益的疗效分析[J]. 中成药, 2010, 32(1): 13-15.
- [45] 孙妍, 商庆辉. 乳香中三萜类化合物和药理活性的研究进展[J]. 环球中医药, 2016, 9(5): 616-620.
- [46] 杨伟, 关硕, 胡俊霞, 等. 西黄丸挥发油抗肿瘤作用及免疫学机制的实验研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(1): 68-72.
- [47] 韩璐, 孙甲友, 周丽, 等. 没药化学成分和药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(3): 38-42.
- [48] 李圣各, 杨国春, 赵楠, 等. 没药的化学成分及抗肿瘤活性研究[J]. 中草药, 2017, 48(5): 853-858.
- [49] 常允平, 韩英梅, 张俊艳. 乳香的化学成分和药理活性研究进展[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1): 52-59.
- [50] 邹秦文, 石岩, 刘薇, 等. 牛黄类药材各类成分定量检测方法研究概况[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(1): 8-15.
- [51] HOSTANSKA K, DAUM G, SALLER R. Cytostatic and apoptosis-inducing activity of boswellic acids toward malignant cell lines *in vitro* [J]. *Anticancer Res*, 2002, 22(5): 2853-2862.
- [52] AGRAWAL S S, SARASWATI S, MATHUR R, et al. Antitumor properties of Boswellic acid against Ehrlich ascites cells bearing mouse [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(9): 1924-1934.
- [53] 周杰, 商雪莹, 佟玲, 等. HPLC-ELSD法同时测定西黄丸中6种乳香酸类成分[J]. 中草药, 2017, 48(4): 706-709.
- [54] HUANG G, YANG J, ZHANG L, et al. Inhibitory effect of 11-carbonyl-beta-boswellic acid on non-small cell lung cancer H446 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2202-2205.
- [55] SCHMIECH M, ULRICH J, LANG S J, et al. 11-Keto- α -boswellic acid, a novel triterpenoid from *boswellia* spp. With chemotaxonomic potential and antitumor activity against triple-negative breast cancer cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(2): 366-391.
- [56] YE Y, MIN L, YUAN H, et al. COX-2 regulates Snail expression in gastric cancer via the Notch1 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 512-522.
- [57] SUN M X, HE X P, HUANG P Y, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of gastric cancer cells through the phosphatase and tensin homolog/Akt/cyclooxygenase-2 signaling pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(38): 5822-5835.
- [58] 张佳佳, 喻鑫, 周波, 等. SNAP29调节胃癌细胞顺铂

- 耐药性的研究[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(8): 1189-1193.
- [59] AL-BAHLANI S, BURNEY I A, AL-DHAHLI B, et al. Boswellic acid sensitizes gastric cancer cells to Cisplatin-induced apoptosis via p53-mediated pathway [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2020, 21(1):64-74.
- [60] OMURO A, DEANGELIS L M. Glioblastoma and other malignant gliomas: a clinical review[J]. JAMA, 2013, 310(17):1842-1850.
- [61] SEFORA C, AKIVA V, LIAT E B, et al. Combined acetyl-11-keto- β -boswellic acid and radiation treatment inhibited glioblastoma tumor cells [J]. PLoS One, 2018, 13(7):e0198627.
- [62] WAN L, LIU J, FU W, et al. 3-*O*-acetyl-11-keto- β -boswellic acid exerts anti-tumor effects in glioblastoma by arresting cell cycle at G₂/M phase [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1):132-147.
- [63] LI W, REN L, ZHENG X, et al. 3-*O*-Acetyl-11-keto- β -boswellic acid ameliorated aberrant metabolic landscape and inhibited autophagy in glioblastoma [J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(2):301-312.
- [64] SHAMRAIZ U, HUSSAIN H, UR REHMAN N, et al. Synthesis of new boswellic acid derivatives as potential antiproliferative agents [J]. Nat Prod Res, 2020, 34(13):1-8.
- [65] TODEN S, OKUGAWA Y, BUHRMANN C, et al. Novel evidence for curcumin and boswellic acid-induced chemoprevention through regulation of miR-34a and miR-27a in colorectal cancer [J]. Cancer Prev Res (Phila), 2015, 8(5):431-443.
- [66] MASANOBU T, BOKYUNG S, YAN S, et al. Boswellic acid exerts antitumor effects in colorectal cancer cells by modulating expression of the let-7 and miR-200 microRNA family [J]. Carcinogenesis, 2012, 33(12):2441-2449.
- [67] YADAV V R, PRASAD S, SUNG B, et al. Boswellic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in orthotopic mouse model by downregulating inflammatory, proliferative, invasive and angiogenic biomarkers [J]. Int J Cancer, 2012, 130(9):2176-2184.
- [68] SHEN Y, TAKAHASHI M, BYUN H M, et al. Boswellic acid induces epigenetic alterations by modulating DNA methylation in colorectal cancer cells [J]. Cancer Biol Ther, 2012, 13(7):542-552.
- [69] LIU J J, HUANG B, HOOI S C. Acetyl-keto- β -boswellic acid inhibits cellular proliferation through a p21-dependent pathway in colon cancer cells [J]. Br J Pharmacol, 2006, 148(8):1099-1107.
- [70] ZHANG D, LI D, SHANG L, et al. Transporter-targeted cholic acid-cytarabine conjugates for improved oral absorption [J]. Int J Pharm, 2016, 511(1):161-169.
- [71] YANG Q, ZHOU C, ZHAO Q, et al. Sonochemical assisted synthesis of dual functional BSA nanoparticle for the removal of excessive bilirubin and strong anti-tumor effects [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 100:688-696.

[责任编辑 张丰丰]