

## 当归补血汤在恶性肿瘤中作用的研究进展

王雪振, 张小雨, 牟悦, 张亚楠, 夏雷\*

(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 恶性肿瘤的发生发展严重影响全球人民的生存时间及生活质量,为恶性肿瘤寻找合适的治疗方式已成为医者的关注点。特别是近些年随中医药事业的发展,中医药备受医者及患者的关注。从中医学辨证论治角度而言,虚、瘀是恶性肿瘤产生的最根本原因,补虚化瘀可作为中医治疗恶性肿瘤的基本准则。而中药方剂可通过多成分、多靶点的方式对疾病产生治疗作用,且具有不良反应小、效果佳、性价比高、易被接受、安全性高、服用方便等特点。当归补血汤作为补气生血的经典名方,由黄芪-当归按5:1配伍而成,其在抗肿瘤、治疗肿瘤化疗后骨髓抑制、免疫功能下降、贫血,及保护心脑血管、治疗贫血、治疗血虚型发热、治疗糖尿病、抗动脉粥样硬化、抗疲劳、抗辐射、缓解心肌缺血、抑制血小板凝集、抗肝损伤等方面均具有良好的效果。此外,当归补血汤中具有较多抗肿瘤作用的活性成分,其可通过作用于多种靶点在不同的结合位点发生抗肿瘤功效,但迄今缺乏当归补血汤在恶性肿瘤中作用的综述性文献,基于此,本文对当归补血汤在恶性肿瘤的作用进行综述,利用计算机模拟技术及分子对接技术对当归补血汤抗肿瘤主要活性成分及作用靶点进行分析,以为医者提供借鉴及参考。

**[关键词]** 当归补血汤; 肿瘤; 分子对接; 活性成分; 黄芪; 当归

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)09-0214-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220723

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220129.1251.003.html>

**[网络出版日期]** 2022-01-29 15:52

### Danggui Buxuetang in Malignant Tumor: A Review

WANG Xue-zhen, ZHANG Xiao-yu, MOU Yue, ZHANG Ya-nan, XIA Lei\*

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

**[Abstract]** The occurrence and development of malignant tumors seriously affect the survival time and quality of life of people all over the world, and finding proper treatment methods has been a focus for doctors. Especially in recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has developed and attracted the attention of doctors and patients. From the perspective of TCM syndrome differentiation and treatment, deficiency and stasis are the most fundamental causes of malignant tumors, and supplementing deficiency and removing stasis can be regarded as the basic criteria of TCM treatment of malignant tumors. TCM prescriptions can treat diseases by means of multiple components and multiple targets, with the characteristics of slight side effect and high efficacy, safety and cost performance, as well as easiness to be accepted and taken. As a classic recipe for invigorating Qi and generating blood, Danggui Buxuetang consists of Astragali Radix -Angelicae Sinensis Radix 5:1. It has excellent effects in anti-tumor, bone marrow suppression after chemotherapy, immune function decline, anemia, heart and cerebral vessels protection, blood deficiency-led fever, diabetes, anti-atherosclerosis, anti-fatigue, anti-radiation, myocardial ischemia alleviation, inhibition of platelet aggregation, liver damage, etc. In addition, with many active anti-tumor ingredients, Danggui Buxuetang can exert anti-tumor effects via acting on multiple targets in different binding sites. However, there has been a lack of reviews

**[收稿日期]** 2021-11-10

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81703839)

**[第一作者]** 王雪振, 硕士, 从事中西医结合肿瘤的防治研究, E-mail: 1242116582@qq.com

**[通信作者]** \* 夏雷, 博士, 副教授, 从事中西医结合肿瘤的防治研究, E-mail: pathology001@sina.com

on the role of Danggui Buxuetang in malignant tumors so far. Therefore, in this paper, the functions of Danggui Buxuetang in malignant tumors were reviewed. Besides, molecular docking technology was used to analyze the main active anti-tumor ingredients and action targets of Danggui Buxuetang.

**[Keywords]** Danggui Buxuetang; tumor; molecular docking; active ingredients; Astragali Radix; Angelicae Sinensis Radix

2020年全球新发癌症病例1 929万例,癌症死亡病例996万例<sup>[1]</sup>,恶性肿瘤已成为严重影响人类生命健康的重要原因,为其治疗提供合理的医学方案已成为诸多医者研究的重点。从中医学角度而言,恶性肿瘤属癥瘕、积聚的范畴,其发生发展与邪正相争、阴阳失调相关<sup>[2]</sup>,其中多与虚、瘀密切相关<sup>[3-4]</sup>。对此,中医学常以“扶正、祛邪”为治疗准则。对于虚多以补虚(补气、血、阴、阳)为主,祛邪多以祛除有形实邪(痰饮、淤血、湿邪)为主。近些年来,当归补血汤在肿瘤中的应用逐年增多,且在临床中也有较多使用案例<sup>[5]</sup>,当归补血汤在恶性肿瘤中的作用引起诸多科研人员的关注。

当归补血汤始源于金代补土派名医李东垣之作——《内外伤辨惑论》,该方由黄芪-当归按5:1比例配伍组成<sup>[6]</sup>,该方作为中医经典名方,在临床得到广泛应用<sup>[7-11]</sup>。方中重用黄芪以补气,正所谓“有形之血不能速生,无形之气所当急固”,气为血之帅,气旺生血,即“有形之血生于无形之气,大补肺脾之气”,以滋化源,气充血盛;黄芪作为君药大补肺脾之气,补脾使气旺血生,补肺固表防浮阳外越。当归为臣药,配合黄芪以阳生阴长,使气旺血生。二者相互配合,相辅相成,发挥其补气生血之功效。临床及实验研究发现,当归补血汤在抑制恶性肿瘤生长及转移、增强免疫等方面发挥了重要作用,故本文对当归补血汤在肿瘤中的作用进行综述,以期研究者提供信息参考。

## 1 当归补血汤抗肿瘤作用的研究

**1.1 诱导肿瘤细胞凋亡** FENG等<sup>[12]</sup>通过研究发现当归补血汤可显著减轻结肠肿瘤的质量,同时降低了核质比和肿瘤的体积,增加了肿瘤细胞的坏死率。此外,蛋白免疫印迹法(Western blot)分析表明,当归补血汤可上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)、胱天蛋白酶(Caspase)-3、活化的(cleaved)Caspase-3的表达,增加Bax/Bcl-2,同时下调Bcl-2的表达,表明当归补血汤通过诱导结肠癌细胞的凋亡发挥其抗肿瘤作用。此外,研究发现当归补血汤可上调S180荷瘤小鼠血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-2(IL-2)、干扰素(IFN)- $\gamma$

蛋白表达,下调磷酸化转录活化因子-3(p-STAT3)的表达,肿瘤组织形态学结果显示,当归补血汤组的肿瘤细胞排列稀疏,组织内出现破裂、空洞,部分区域被非肿瘤组织取代,且凋亡指数随剂量的增加而愈明显,表明当归补血汤可显著抑制肿瘤细胞的生长,诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。

**1.2 抑制肿瘤细胞增殖** 研究发现,当归补血汤与化疗药物吉西他滨联合使用可显著抑制小细胞肺癌A549细胞系的生长增殖,且其外周血中单核细胞(PBMC)发生了显著性改变,Western blot和实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)结果显示,小鼠肿瘤组织中脱氧胞苷激酶(DCK)的表达显著增加,同时逆转吉西他滨诱导的P-糖蛋白(P-gp)的上调,同时,当归补血汤可抑制细胞中的P-gp外排活性。当归补血汤可作为潜在的DCK启动子,以增强吉西他滨在抗肿瘤中的作用<sup>[14]</sup>。李军昌等<sup>[15]</sup>通过体外实验研究发现当归补血汤组对肝癌小鼠模型灌胃后,在30、45、60、90 min均有明显抑制肿瘤细胞增长作用,且呈时间-剂量依赖性的抑制增殖作用。汪群红等<sup>[16]</sup>用不同浓度的当归补血汤对肉瘤S180小鼠进行灌胃,发现当归补血汤呈剂量依赖性方式对其产生抑制肿瘤生长的作用,并延长其生存时间。此外,相关研究通过当归补血汤与肿瘤共培养血管内皮细胞的研究发现当归补血汤各剂量组均能促进与肿瘤共培养血管内皮生长因子(VEGF)的表达;抑制与肿瘤共培养VEGF受体1、2(VEGFR1、VEGFR2)的表达,且与剂量呈正相关;促进与肿瘤共培养血管内皮细胞sVEGFR1、sVEGFR2的表达,表明当归补血汤抑制与肿瘤共培养血管内皮细胞的增殖,其机制可能与调节VEGF与VEGFR和sVEGFR两种受体的结合相关<sup>[17]</sup>。

诱导肿瘤细胞产生自噬是抗癌治疗发展中的重要过程。在大肠癌肿瘤标本中,当归补血汤-去多糖(DBT-PD)和当归补血汤上调了微管相关蛋白1A/1B轻链3B(LC3B)的表达。DBT-PD可诱导大肠癌CT26细胞系自噬死亡,并伴有LC3B脂化、phospho-p70的S6激酶(p70s6k)下调、自噬相关基因7(Atg7)上调。Atg7的RNA干扰可部分逆转

DBT-PD对LC3B脂化、p70s6k、Atg7表达的影响。Atg7 mRNA下调部分阻断了DBT-PD诱导的超微结构形态和LC3B表达变化。表明当归补血汤可上调Atg7和调控动物雷帕霉素蛋白(mTOR)/p70s6k信号通路,诱导结肠癌细胞自噬死亡<sup>[18]</sup>。

聂金霞等<sup>[19]</sup>将40只宫颈癌荷瘤小鼠A、B两组,分别给予A组当归补血汤,B组蒸馏水灌胃16周,结果发现A组存活小鼠10只,B组存活3只,且A组小鼠体质量较B组小鼠体质量明显增加,生存时间明显延长,说明当归补血汤对宫颈癌具有显著的抑制作用。据报道,当归补血汤高、中、低剂量组与阴性对照组相比其抑瘤效果更为显著,酶联免疫吸附测定法(ELISA)测得,当归补血汤中、高剂量组IL-2显著提高,猜测当归补血汤抑瘤作用可能与提高血清免疫因子IL-2有关<sup>[20]</sup>。

**1.3 抑制肿瘤细胞转移** 申宇玲等<sup>[21]</sup>通过体外实验研究发现当归补血汤可显著抑制肺癌肿瘤的转移,增加脾脏胸腺指数,同时提高粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)含量,当归补血汤高低组与西药环磷酰胺(CTX)组比较差异具有统计学意义,说明当归补血汤可显著抑制肺癌小鼠的转移,提高小鼠的免疫能力。结肠癌原发肿瘤切除后可促进转移的生长,相关研究对结肠癌原发肿瘤切除的小鼠灌胃当归补血汤进行观察,结果发现当归补血汤可上调Bax、Caspase-3、cleaved Caspase-3的表达,下调Bcl-2表达,诱导肿瘤细胞凋亡进而抑制结肠癌细胞原发瘤切除后转移瘤的生长<sup>[22]</sup>。刁风声等<sup>[23]</sup>通过研究发现当归补血汤可抑制小鼠肝癌淋巴道转移,对肝癌小鼠灌胃当归补血汤后其转移率为46.2%,灌胃生理盐水的肝癌小鼠癌细胞转移率为91.7%,同时研究发现当归补血汤能抑制小鼠脾细胞凋亡,对脾细胞坏死无明显影响,表明当归补血汤抑制肝癌细胞淋巴道转移的作用机制是通过抑制脾细胞凋亡,增加淋巴细胞免疫活性实现的。

**1.4 增强化疗敏感性** DCK是吉西他滨代谢中的限速酶,而人类抗原R(HuR)和核因子红血球相关因子2(Nrf2)都是与DCK和吉西他滨抗癌作用相关密切的特征性蛋白。据报道,当归补血汤联合吉西他滨在非小细胞肺癌A549裸鼠模型中,可调整HuR、DCK和Nrf2、上调促血小板生成素(TPO)、GM-CSF的表达,增强其抗癌活性,改善造血功能<sup>[24]</sup>。此外,研究发现,DBT-PD以高达1.3倍的增敏剂增强率(SER)增强放射治疗(RT)的效果。还增加了放化疗对结肠癌CT26细胞系的治疗效果。

用DBP-PD处理的细胞显示出自噬特征的超微结构变化,包括具有双层膜的多个细胞质液泡、含有降解细胞器残留物的液泡、线粒体显著肿胀和液泡化及自溶酶体样液泡。由此得出结论,DBT-PD诱导CT26细胞中自噬相关的细胞死亡,并且可能作为结肠癌治疗中的化疗或放疗增敏剂<sup>[25]</sup>。P-gp作为一种能量依赖的外排性转运蛋白,与肿瘤细胞的耐药密切相关,徐昕等<sup>[26]</sup>研究发现当归补血汤可抑制肺癌A549细胞系中P-gp的外排活性,减少肺癌细胞对吉西他滨的外排作用,提高活性代谢产物的胞内浓度,增强对吉西他滨的化疗敏感性,以提高抗肿瘤疗效。据报道,当归补血汤联合吉西他滨可显著上调DCK表达,同时抑制了P-gp的外排活性,表明DCK和P-gp的调节可改变吉西他滨药代动力学并增强其抗肿瘤作用,同时也说明了当归补血汤是一种潜在的DCK启动子,并可作为佐剂增强吉西他滨抗癌作用<sup>[14]</sup>。

## 2 当归补血汤对恶性肿瘤术后或化疗后不良反应的作用

**2.1 增强免疫功能** 研究结果发现,吉西他滨组与吉西他滨联合当归补血汤组小鼠脾脏、胸腺指数、IL-2蛋白表达无统计学意义,但吉西他滨联合当归补血汤组的IL-12p70和GM-CSF水平显著升高,表明当归补血汤在荷瘤小鼠中具有潜在的免疫调节活性<sup>[14]</sup>。DU等<sup>[27]</sup>将82例非小细胞肺癌患者随机分为常规治疗组和当归补血汤联合常规治疗组,结果发现术后第1天CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、免疫球蛋白(Ig)A、IgM、IgG、IL-2水平下降,CD8<sup>+</sup>和TNF- $\alpha$ 与术前相比有所增加;而在术后第3天发现CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、IgA、IgM、IgG、IL-2水平开始增加,CD8<sup>+</sup>和TNF- $\alpha$ 水平下降。由此表明,术后早期使用当归补血汤可减缓患者痛苦,加速免疫功能的恢复,增强免疫能力,同时此项研究也显示出一定的抗肿瘤功效。相关研究在免疫抑制小鼠中建立宫颈癌模型,将其分为C、D两组,分别给予当归补血汤及蒸馏水灌胃,2周后处死,取胸腺、脾脏,计算胸腺、脾脏指数,发现C组胸腺、脾脏指数高于D组,表明当归补血汤可调节免疫状态<sup>[19]</sup>。

王海波等<sup>[28]</sup>将120例中晚期肺癌患者随机分为对照组60例(化疗)、治疗组60例(化疗+当归补血汤),连续治疗4个周期,每周期21d。治疗后采用全自动血液分析仪检测两组患者化疗前后白细胞(WBC)、血小板(PLT)及T细胞水平,免疫比浊法测定免疫球蛋白水平,T细胞水平检测指标为CD3<sup>+</sup>、

CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>，免疫球蛋白水平检测指标IgG、IgA及IgM，结果发现治疗组治疗后WBC、PLT、Ig水平及T细胞水平均高于对照组，差异具有统计学意义。表明当归补血汤对中晚期肺癌化疗患者的免疫功能具有一定作用，可显著增强患者化疗后的免疫能力，提高患者治疗积极性。陈鹤汀等<sup>[29]</sup>通过临床试验研究发现，当归补血汤联合化疗组治疗后IgG和IgM显著高于治疗前及化疗组，虽CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平差异无统计学意义，但CD8<sup>+</sup>水平显著下降，此项研究结果表明当归补血汤对乳腺癌患者化疗后的免疫功能具有一定调节作用。此外，研究发现，常规治疗法与当归补血汤联合常规治疗法在结直肠癌术后7d时，IgG、IgM、IgA及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均上升，但当归补血汤联合常规治疗组疗效更为显著，故表明当归补血汤可显著提高结直肠癌患者免疫功能<sup>[30]</sup>。何燕珠等<sup>[31]</sup>将70例临床直肠癌患者按服药方式的不同分为观察组及对照组，观察组给予当归补血汤，对照组给予甲硝唑及头孢呋辛钠，7d后对比两组免疫功能，发现服用当归补血汤的观察组IgA、IgM、IgG及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>等免疫功能指标水平均高于对照组，表明当归补血汤可显著提高直肠癌患者的免疫水平。此外，杨得振等<sup>[32]</sup>通过临床研究同样发现当归补血汤可提高结直肠癌患者手术后IgG、IgM、IgA及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平，提高患者机体免疫力。

**2.2 减轻骨髓抑制** 研究者发现，对于肿瘤患者使用吉西他滨所导致的骨髓抑制，在使用当归补血汤药物之后，外周血细胞数量(WBC、PLT)及造血相关细胞因子(TPO、GM-CSF、IL-2、IL-6)水平增加，间充质干细胞产量也随之增加；此外，研究还发现当归补血汤可降低G<sub>1</sub>期脱氧核糖核酸(DNA)的含量，上调骨髓有核细胞中细胞周期蛋白D<sub>1</sub>(CyclinD<sub>1</sub>)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK4)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK6)的表达，促进细胞周期转化途径，增加骨髓有核细胞的增殖，进而缓解吉西他滨导致的骨髓抑制<sup>[24]</sup>。张喜峰<sup>[33]</sup>将140例肺癌患者分为对照组70例，采用常规化疗方式，观察组70例，在对照组基础上加用当归补血汤，结果发现观察组WBC、PLT、血红蛋白的计数均显著高于对照组，差异具有统计学意义，说明当归补血汤对肺癌化疗后骨髓抑制具有显著性效果。

### 3 当归补血汤发挥抗肿瘤作用的主要活性成分及作用靶点

通过网络药理学分析发现西托糖苷

(sitogluside)、槲皮素(querctin)、桦木酸(betulinic acid)、亚麻酸(linolenic acid)、山柰酚(kaempferol)、华良姜素(jaranol)、异鼠李素(isorhamnetin)、芒柄花素(formononetin)、亚油酸(EIC/linoleic acid)、黄芪甲苷A(astrachryoside A)是当归补血汤抗肿瘤的核心成分；Akt1、TNF、IL-6、EGFR、SRC是当归补血汤治疗恶性肿瘤的核心靶点。此外，对当归补血汤药物中的活性成分进行文献查询，发现querctin<sup>[34-35]</sup>、betulinic acid<sup>[36]</sup>、linolenic acid<sup>[37]</sup>、kaempferol<sup>[38]</sup>、isorhamnetin<sup>[39]</sup>、formononetin<sup>[40]</sup>、 $\beta$ -谷甾醇( $\beta$ -sitosterol)<sup>[41]</sup>、毛蕊异黄酮(calycosin)<sup>[42]</sup>、豆甾醇(stigmasterol)<sup>[43]</sup>、常春藤皂苷元(hederagenin)<sup>[44]</sup>等当归补血汤中的活性化学成分在抗肿瘤中发挥着关键性作用。这些活性成分抗肿瘤的功效不仅体现于促进肿瘤细胞的凋亡<sup>[45-46]</sup>、抑制增殖<sup>[47-48]</sup>、转移及侵袭<sup>[49-50]</sup>方面，还可通过调节自噬<sup>[51-52]</sup>、影响肿瘤代谢重编程<sup>[53]</sup>、增强化疗敏感性<sup>[54]</sup>等方面发挥其抗肿瘤优势。对网络药理学预测当归补血汤抗肿瘤的核心成分及文献检索对比发现querctin、betulinic acid、linolenic acid、kaempferol、isorhamnetin、formononetin 6个活性成分在网药中预测为当归补血汤抗肿瘤活性成分，同时诸多实验研究此6个活性成分在恶性肿瘤中的作用。此外，网药预测发现sitogluside、jaranol、EIC、astrachryoside A 4个成分同样为当归补血汤抗肿瘤的重要核心成分，且文献查询发现当归补血汤中 $\beta$ -sitosterol、calycosin、stigmasterol、hederagenin活性成分在抗肿瘤中发挥着重要的作用。通过网络药理学预测及文献检索综合分析发现querctin、betulinic acid、linolenic acid、kaempferol、isorhamnetin、formononetin、sitogluside、jaranol、EIC、astrachryoside A、 $\beta$ -sitosterol、calycosin、stigmasterol、hederagenin 14个活性成分为当归补血汤抗肿瘤的主要活性成分，故本研究利用分子对接技术将当归补血汤中14个抗肿瘤的主要活性成分与各核心靶点进行分子对接，观察其结合能，结果见图1。

亲和力及配体与受体之间结合的稳定性是评价分子对接结果的一般标准，结合能<0表明可以自由结合，结合能越低，表明配体与受体之间的亲和力越强，氢键数目越多，配体与受体之间的结合越稳定<sup>[55]</sup>，但分子对接结合能<-5.0具有结合意义<sup>[56-58]</sup>。为此，本研究利用PYMOL软件对其分子对接结合能<-5.0的结果进行可视化，探索当归补

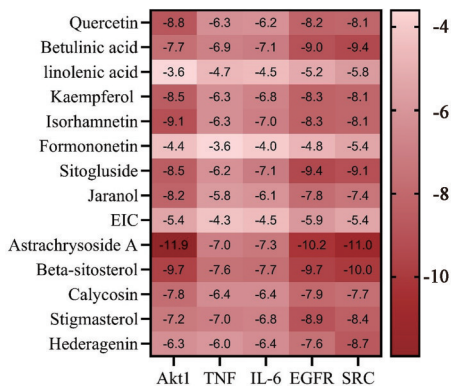


图1. 当归补血汤抗肿瘤主要活性成分与核心靶点分子对接结果

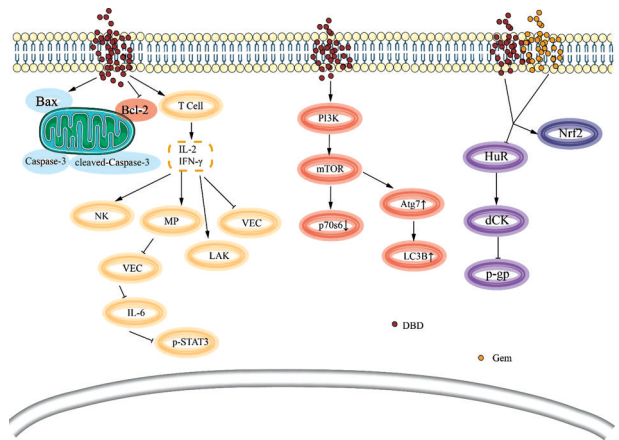
Fig. 1 Docking results of main antitumor active ingredients and core target molecules of Danggui Buxuetang

血汤抗肿瘤主要活性成分与各核心靶点的氢键数目及对接位点,为临床研究者提供参考借鉴,当归补血汤抗肿瘤主要活性成分与核心靶点的对接位点及分子对接氢键数目见增强出版材料。

依据分子对接结果,对当归补血汤主要活性成分与各核心靶点总结和能及总氢键数目统计分析,见增强出版材料。可知与各核心靶点结合能总和排名前5位的主要活性成分是天麻素、β-甾醇、sitogluside、betulinic acid、isorhamnetin,此5个成分表明与各核心靶点具有良好的亲和力;当归补血汤主要活性成分与各核心靶点相互作用的氢键总和排名前5位的是槲皮素、isorhamnetin、astrachryoside A、calycosin、kaempferol,表明此5个主要活性成分与各核心靶点之间具有稳定的结合作用。当归补血汤主要活性成分与各核心靶点中既具有较强亲和力又具有稳定结合作用主要活性成分为天麻素、isorhamnetin。isorhamnetin已有诸多研究表明其具有抗肿瘤作用,而astrachryoside A尚未有研究报道其具有抗肿瘤作用,科研人员可以此为出发点研究其抗肿瘤作用的功效。当归补血汤抗肿瘤分子机制见图2。

#### 4 结语与展望

从中医学角度而言,恶性肿瘤的发生多与虚、瘀为主。而当归补血汤为补气生血之经典方,可补气生血、活血化瘀,发挥其中医抗肿瘤优势。方中黄芪以5倍当归的用量作为君药,发挥其主要作用,黄芪作为君药能生血、能行血,当归补血活血,为臣药配合黄芪增强其抗肿瘤功效。诸多临床研究及基础研究发现,当归补血汤在促进肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞增殖及转移侵袭、增强化疗敏感性及对术后或化疗后的不良反应均具有良好的功效,但大多数研究在抗肿瘤功效方面的分子机制尚



注:DBD. 当归补血汤;Gem. 吉西他滨

图2 当归补血汤抗恶性肿瘤分子机制

Fig. 2 Molecular mechanism diagram of Danggui Buxuetang against malignant tumor

未阐明,未来对当归补血汤抗肿瘤方面的分子机制有待进一步的研究。同时,当归补血汤中富含多种抗肿瘤的活性成分,且在多项基础研究中被证明,其分子机制也被阐明清楚,虽诸多研究表明这些成分具有良好的抗肿瘤功效,但在实际临床中的应用却很少。而当归补血汤中具有抗肿瘤的多重成分,在实际临床中也有较多应用,有待进一步研究的必要性。因此,本研究基于网络药理学、文献搜索及分子对接技术研究当归补血汤抗肿瘤的主要活性成分,结果发现astrachryoside A、isorhamnetin 2个活性成分在当归补血汤抗恶性肿瘤中具有良好的亲和力和稳定性,有待进一步研究的必要性。同时,本研究对当归补血汤中主要活性成分与核心靶点的结合位点进行可视化,为医者提供借鉴。故在接下来抗肿瘤的研究中,当归补血汤抗肿瘤机制的研究可成为研究热点及方向。

#### [参考文献]

[1] CLINTON S K, GIOVANNUCCI E L, HURSTING S D. The world cancer research fund/American institute for cancer research third expert report on diet, nutrition, physical activity, and cancer: Impact and future directions [J]. J Nutr, 2020, 150(4): 663-671.

[2] 王玮玉, 郭滢, 沈影, 等. 从“阴阳平衡观”探讨对卵巢癌炎性微环境的中医认识 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 237-244.

[3] 周飘, 杜全宇, 王飞. 益气活血类中药复方干预恶性肿瘤血行转移机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 226-233.

[4] 王雪振, 夏雷. 卵巢癌中医证候分布规律的系统评价 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(9):

- 3074-3080.
- [5] 陈莘. 当归补血汤治疗24例白血病临床观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(18): 209-210.
- [6] 胡静, 李科, 李爱平等. 当归补血汤物质基础研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5658-5663.
- [7] 庄欣雅, 张倩, 亓雅丽等. 经典名方当归补血汤物质基准量值传递分析[J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjmm.20210630.301.
- [8] 杨飞霞, 王玉, 夏鹏飞, 等. 当归补血汤化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2677-2685.
- [9] 黄美艳, 蔡秀江. 当归补血汤临床应用研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(11): 1415-1417.
- [10] 穆成吉, 张峰, 国鹰, 等. 当归补血汤的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(43): 110-111.
- [11] 曾宇, 张三印, 胡冠英. 当归补血汤的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2): 422-424.
- [12] FENG S H, ZHAO B, ZHAN X, et al. Danggui Buxue decoction in the treatment of metastatic colon cancer: Network pharmacology analysis and experimental validation [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 705-720.
- [13] 康芯荣. 当归补血汤抑制肿瘤细胞生长的相关实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2018.
- [14] SUN X, XU X, CHEN Y, et al. Danggui Buxue decoction sensitizes the response of non-small-cell lung cancer to gemcitabine via regulating deoxycytidine kinase and p-glycoprotein [J]. Molecules, 2019, doi: 10.3390/molecules24102011
- [15] 李军昌, 赵建斌, 刘颖格, 等. 当归补血汤血清抑制人肝癌细胞SMMC-7721的增殖作用[J]. 第四军医大学学报, 2003(5): 436-437.
- [16] 汪群红, 胡敏, 项雪燕, 等. 当归补血汤抑瘤作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(4): 904-905.
- [17] 张三印, 冯蓓, 杨苗. 当归补血汤抑制与肿瘤共培养血管内皮细胞的增殖及其分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 163-167.
- [18] CHEN S T, LEE T Y, TSAI T H, et al. Traditional Chinese medicine Danggui Buxue Tang inhibits colorectal cancer growth through induction of autophagic cell death [J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88563-88574.
- [19] 聂金霞, 陈难, 邓克红. 当归补血汤对宫颈癌荷瘤小鼠抑瘤效果及对免疫调节作用的研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(3): 279-282.
- [20] 王艳杰, 杨彦娟, 康芯荣, 等. 当归补血汤对S180荷瘤小鼠免疫器官及IL-2影响的研究[J]. 中医药学报, 2018, 46(3): 35-38.
- [21] 申宇玲, 张三印. 当归补血汤抑制Lewis肺癌生长的前期研究[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1840-1842.
- [22] 冯诗函. 基于网络药理学探讨当归补血汤抑制结肠癌原发瘤切除后转移瘤生长的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [23] 刁凤声, 张丽秋, 孔力, 等. 当归补血汤对小鼠肝癌淋巴道转移和脾细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 1999(2): 8-9.
- [24] LIU Y, CHANG M, HU Z, et al. Danggui Buxue decoction enhances the anticancer activity of gemcitabine and alleviates gemcitabine-induced myelosuppression [J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.113965
- [25] CHEN S T, LEE T Y, TSAI T H, et al. The traditional Chinese medicine Danggui Buxue Tang sensitizes colorectal cancer cells to chemoradiotherapy [J]. Molecules, 2016, doi: 10.3390/molecules21121677.
- [26] 徐昕, 孙曦阳, 程婷婷, 等. 当归补血汤与吉西他滨联用对肺癌A549细胞的抑制作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(11): 1015-1021.
- [27] DU Q C, YANG K Z, SUN X F. Efficacy of auxiliary therapy with Danggui Buxue decoction No. 1 in treating patients of non-small cell lung cancer at peri-operational stage [J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(3): 184-188.
- [28] 王海波, 陈鹤汀, 李鹤飞, 等. 当归补血汤对中晚期肺癌化疗后免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2014, 29(11): 1553-1554.
- [29] 陈鹤汀, 刘智勤, 朱惠学, 等. 当归补血汤对乳腺癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1207-1208.
- [30] 胡石甫, 郝媛媛. 当归补血汤对结直肠癌围手术期患者肠道菌群及机体免疫功能的影响[J]. 光明中医, 2021, 36(14): 2362-2364.
- [31] 何燕珠, 余养生. 当归补血汤对结直肠癌围术期患者肠道菌群及机体免疫功能的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(21): 49-51.
- [32] 杨得振, 贾勇, 田博, 等. 当归补血汤对结直肠癌围手术期患者肠道菌群及机体免疫功能的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(11): 1-4.
- [33] 张喜峰. 当归补血汤对肺癌放疗后骨髓抑制的影响[J]. 北方药学, 2017, 14(9): 39.
- [34] 庞林荣, 陈俊, 陆静尔, 等. 槲皮素对HSP-27敲减结肠癌SW480细胞增殖、迁移和侵袭的影响及作用机制研究[J]. 中药材, 2021, (6): 1468-1474.
- [35] LIU T, LI Z, TIAN F. Quercetin inhibited the proliferation and invasion of hepatoblastoma cells through facilitating SIRT6-mediated FZD4 silence

- [J]. Toxicology, 2021, doi: 10.1177/09603271211030558.
- [36] 王雪振,牟悦,郝倩,等. 桦木酸抗肿瘤作用及机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(21):223-231.
- [37] CUI H, HAN F, ZHANG L, et al. Gamma linolenic acid regulates PHD2 mediated hypoxia and mitochondrial apoptosis in DEN induced hepatocellular carcinoma [J]. Drug Des Devel Ther, 2018,12:4241-4252.
- [38] WANG F, WANG L, QU C, et al. Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling [J]. BMC Cancer,2021,21(1):396.
- [39] LI C, LI J, LI Y, et al. Isorhamnetin promotes MKN-45 gastric cancer cell apoptosis by inhibiting PI3K-mediated adaptive autophagy in a hypoxic environment [J]. J Agric Food Chem,2021,69(29):8130-8143.
- [40] 赵玉民,冯叶雯,张黎,等. 芒柄花素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(10):193-203.
- [41] 曹张琦.  $\beta$ -谷甾醇协同吉西他滨通过诱导凋亡和抑制上皮间质转化的抗胰腺癌作用研究 [D]. 兰州:兰州大学,2019.
- [42] 王雪振,张小雨,牟悦,等. 毛蕊异黄酮抗肿瘤作用及机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(23):210-217.
- [43] ZHAO H, ZHANG X, WANG M, et al. Stigmasterol simultaneously induces apoptosis and protective autophagy by inhibiting Akt/mTOR pathway in gastric cancer cells[J]. Front Oncol,2021,11:629008.
- [44] 方丽文,刘明明,蔡琳玲. 常春藤皂苷元(hederagenin)通过抑制STAT3通路降低CaSki宫颈癌细胞增殖能力并促进其凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2019,35(2):140-145.
- [45] SHANKAR E, ZHANG A, FRANCO D, et al. Betulinic acid-mediated apoptosis in human prostate cancer cells involves p53 and nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) pathways [J]. Molecules, 2017, doi: 10.3390/molecules22020264.
- [46] ZHANG D, SUN G, PENG L, et al. Calycosin inhibits viability, induces apoptosis, and suppresses invasion of cervical cancer cells by upregulating tumor suppressor miR-375 [J]. Arch Biochem Biophys, 2020, doi:10.1016/j.abb.2020.108478.
- [47] ZHAO H, MU X, ZHANG X, et al. Lung cancer inhibition by betulinic acid nanoparticles via adenosine 5'-triphosphate (ATP)-binding cassette transporter G<sub>1</sub> gene downregulation [J]. Med Sci Monit, 2020, doi: 10.12659/MSM.922092
- [48] SUN L, YANG C, XU J, et al. Long noncoding RNA EWSAT1 promotes osteosarcoma cell growth and metastasis through suppression of MEG3 expression [J]. DNA Cell Biol, 2016, 35(12): 812-818.
- [49] CHEN Y, WU X, LIU C, et al. Betulinic acid triggers apoptosis and inhibits migration and invasion of gastric cancer cells by impairing EMT progress [J]. Cell Biochem Funct, 2020, 38(6): 702-709.
- [50] QIU R, LI X, QIN K, et al. Antimetastatic effects of calycosin on osteosarcoma and the underlying mechanism [J]. Biofactors, 2019, 45(6): 975-982.
- [51] LIU W, LI S, QU Z, et al. Betulinic acid induces autophagy-mediated apoptosis through suppression of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway and inhibits hepatocellular carcinoma [J]. Am J Transl Res, 2019, 11(11): 6952-6964.
- [52] EL-KOTT A F, AL-KAHTANI M A, SHATI A A. Calycosin induces apoptosis in adenocarcinoma HT29 cells by inducing cytotoxic autophagy mediated by SIRT1/AMPK-induced inhibition of Akt/mTOR [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019, 46(10): 944-954.
- [53] ZHENG Y, LIU P, WANG N, et al. Betulinic acid Suppresses breast cancer metastasis by targeting GRP78-mediated glycolysis and ER stress apoptotic pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, doi: 10.1155/2019/8781690.
- [54] CHEN J, PENG R, NIU Z, et al. Betulinic acid enhanced the chemical sensitivity of esophageal cancer cells to cisplatin by inducing cell pyroptosis and reducing cell stemness [J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(4): 1912-1920.
- [55] 牟艳芳,陈文璐,周冰,等. 基于网络药理学与分子对接技术探讨川蛭通络胶囊干预微循环障碍的机制研究[J]. 中草药,2021,52(24):7550-7560.
- [56] 吴昊,王佳琪,杨雨薇,等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 药学学报,2020, 55(3): 374-383.
- [57] 陈帅,刘军舰,尚海涛,等. 基于网络药理学、分子对接及实验探讨茵陈蒿汤调节阻塞性黄疸氧化应激的作用机制[J]. 天津医科大学学报,2021, 27(6): 595-602.
- [58] 孟颖,蒋志涛,严国俊,等. UPLC-Q-TOF-MS、GC-MS联合网络药理学及分子对接技术分析经典名方清胃散治疗牙周炎的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2021,doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20211027.403.

[责任编辑 张丰丰]