

· 综述 ·

## 中药复方抗肿瘤机制研究进展

朱元章, 张贵彪, 朱国福\*

(上海中医药大学 中药学院, 上海 201203)

**[摘要]** 自医药历史有记载以来,肿瘤一直是威胁人类生命健康的主要疾病,如何有效的治愈肿瘤也是当今医学领域中亟待解决的首要问题之一。中药复方是中国传统医学的瑰宝,其发展已有2 000多年的历史。以中医基础理论为指导运用中药复方治疗各种疾病古来有之。在中医病症中并无肿瘤一说,但通过对肿瘤的认识,分析其病机,可以将其归属于“癥瘕积聚”的范畴,由此可见,肿瘤治疗是中药复方临床应用的重要组成部分。在肿瘤治疗的过程中,中药复方能够充分调动机体的防御机制,发挥多靶点、多层次、多环节的综合调控作用,在抑制肿瘤发生、发展,改善肿瘤患者的生活质量,延长生存期等方面具有显著优势。中药复方治疗强调整体观念,但由于其化学成分繁多、组方形式多样、药理机制复杂、干扰因素众多,目前对中药复方多环节、多靶点之间的相互联系和影响认识不够深入,以至于研究进展缓慢,国际认可程度较低。本文对近年来的相关文献进行收集、整理、归纳和总结,在抑制细胞增殖、诱导分化,影响细胞生长周期,诱导细胞凋亡,诱导细胞自噬,抑制端粒酶活性,抑制肿瘤的侵袭和转移,抑制血管生成,调节免疫状态等方面对中药复方抗肿瘤机制研究进行综述,为中医药防治肿瘤提供理论基础以及科学依据。

**[关键词]** 中药复方; 肿瘤; 机制; 研究进展; 抗肿瘤

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)16-0227-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017160227

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170427.1136.050.html>

**[网络出版时间]** 2017-04-27 11:36

## Research Progress in Mechanism of Anti-tumor Effects of Chinese Medicinal Formula

ZHU Yuan-zhang, ZHANG Gui-biao, ZHU Guo-fu\*

(School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

**[Abstract]** Since the medical history has been recorded, tumor is always a major disease which threatens human life and health, and how to cure tumor effectively is still one of the most important problems in current medical field. Chinese medicinal formula is the treasure of traditional Chinese medicine (TCM), and it has developed for over two thousand years. Application of Chinese medicinal formula in treating various diseases has a long history under the guide of TCM basic theory. There is no exact word for ‘tumor’ in TCM, but based on the understanding of the pathogenesis of tumor, it can be classified into the category of ‘abnormal mass accumulation’, thus, tumor therapy is an important part of clinical application of Chinese medicinal formula. In the process of tumor treatment, Chinese medicinal formula can fully mobilize the prevention mechanism of human body, play the comprehensive multi-target, multi-level and multi-link regulation effects, and has significant advantages in inhibiting tumor occurrence and development, improving the quality of life and prolonging the survival time of patients. Chinese medicinal formula treatment emphasizes the holistic concept, but because of its variety of

**[收稿日期]** 20161212(008)

**[基金项目]** 上海中医药大学“名师工作室”专项(P20802)

**[第一作者]** 朱元章,在读博士,从事抗肿瘤中药药理药效学研究,Tel:15021112960,E-mail:bakerzyz@126.com

**[通讯作者]** \*朱国福,博士生导师,教授,从事中医药教学及抗肿瘤中药研究,Tel:021-51322209,E-mail:gzf1998@163.com

chemical compositions, diversity of prescriptions, complexity of pharmacological mechanism and numerous interference factors, the understanding of the interrelation and influence between multi links and multi targets of Chinese medicinal formula is not deep enough. Therefore, the research progress is slow and the international recognition is low. In this paper, the related literature in recent years was collected, collated and summarized, with a researches review on mechanism of anti-tumor effects of Chinese medicinal formula and compound preparations in aspects of inhibiting cell proliferation, affecting cell cycle, inducing differentiation, apoptosis and autophagy, suppressing telomerase activity, tumor invasion and metastasis, controlling angiogenesis and regulating immune status. This paper could provide theoretical basis and scientific basis for prevention and treatment of tumors by TCM.

[ **Key words** ] Chinese medicinal formula; tumor; mechanism; research progress; anti-tumor mechanism

传统中医药复方被广泛运用于治疗各种疾病<sup>[1]</sup>, 因为其展现出的抗肿瘤功能而被长期运用于癌症治疗<sup>[2]</sup>。唐代孙思邈的《千金要方》与王焘《外台秘要》中就有治瘤方药的记载。明代《本草纲目》记载“噎膈反胃”, 以硃砂治疗消化道肿瘤; 近代《医学衷中参西录》“十四治膈食方”提出参赭培气汤治疗膈食证, 详细说明了食管癌或胃底贲门癌的治疗处方、用量、方析及病因病机等<sup>[3]</sup>。中药复方是中国传统医学的瑰宝, 具有化学成分复杂、药理作用多靶点、多层次、多环节、剂型多样等特点<sup>[4-6]</sup>。运用方剂治疗癌症, 常以中医理论为指导思想, 其中包括清热解毒、活血化瘀、扶正培本、益气养阴、软坚散结、以毒攻毒等<sup>[7-12]</sup>。而随着现代科技的进步和研究的深入, 中药复方治疗癌症的科学机制研究也逐渐被重视, 但仍尚未得到科学的解释<sup>[13]</sup>。近年来, 众多学者在中药复方防治肿瘤的机制方面进行了探索, 取得了很多成果。本文对近年来中药复方抗肿瘤作用机制的研究进展进行综述, 为中医药防治肿瘤提供理论基础以及科学依据。

## 1 抗肿瘤机制

### 1.1 抑制肿瘤细胞增殖和诱导分化

增殖 (proliferation) 和分化 (differentiation) 是细胞生物学的两个基本概念, 恶性肿瘤的发生既涉及细胞增殖的失控, 又存在细胞分化的障碍<sup>[14]</sup>。因此, 抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞分化是中药复方抗肿瘤的重要机制之一。

中药复方紫龙金<sup>[15-16]</sup>是由黄芪、当归、龙葵等组成的抗肿瘤复方中成药, 能够益气养血、清热解毒、理气化痰, 对人乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖具有剂量-时间依赖的抑制作用。进一步研究发现, 紫龙金将大部分细胞阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期, 通过抑制细胞 DNA 复制和蛋白质的合成而使细胞体外增殖能力减弱。此外, 紫龙金能够下调磷酸化细胞外信号调

节激酶 (phosphorylation extracellular regulated protein kinase, p-ERK) 的表达, 抑制下游转录因子 C-myc 的活性, 进一步调节特异性周期蛋白 (cyclinD1) 等蛋白的表达, 从而抑制增殖。乌梅黄连复方<sup>[17-18]</sup>由乌梅-黄连-细辛-冰片 10:5:1:1 组成, 在体外能够通过诱导肿瘤细胞凋亡, 引起细胞 G<sub>2</sub>/M 期阻滞, 抑制肿瘤细胞环氧化酶 (COX)-2 通路对人结肠癌 Lovo 和 HT29 细胞增殖和转移产生抑制作用。CHAO 等<sup>[19]</sup>通过研究左金丸 (黄连, 吴茱萸等) 对人肝癌细胞 HepG2 的抑制作用发现, 其主要通过阻断 Jun 蛋白和 Fos 蛋白组成的二聚体复合物 (AP-1) 和核转录因子 (NF)- $\kappa$ B 通路, 从而抑制肝癌细胞转化进一步抑制肿瘤诱发。

琥珀酸脱氢酶 (SDH) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 是一对代表细胞内代谢的标志酶, 前者与细胞分化程度呈正相关, 后者呈负相关。胡雅凌等<sup>[20]</sup>将小柴胡汤 (柴胡、人参、半夏、甘草、大枣、生姜) 制成含药血清, 作用于人肝癌细胞株 SSMC-7721, 发现其通过降低细胞内 LDH 活性, 升高 SDH 活性从而诱导 SSMC-7721 向成熟细胞分化。

### 1.2 影响细胞生长周期

细胞周期可分为 G<sub>1</sub> (DNA 合成前期), S (DNA 合成期), G<sub>2</sub> (DNA 合成后期), M (有丝分裂期) 4 期<sup>[21]</sup>。关于肿瘤细胞周期调控的研究进展, 一是确定了以细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 为核心机制的调控细胞周期分子机制, 二是以 G<sub>1</sub>/S 和 G<sub>2</sub>/M 为最重要稽查点的细胞周期调控模式。

许庆瑞等<sup>[22]</sup>研究复方青龙衣胶囊对胃癌细胞 SGC-7901 基因芯片表达的影响发现, 在用药物筛选出的 78 个差异表达基因中, 表达上调的基因有 23 个, 表达下调的基因有 55 个。而通过基因集合聚类分析结果显示复方青龙衣胶囊主要影响与细胞周期相关的信号通路, 如 cell cycle: G<sub>1</sub>/S check point 和

cyclins and cell cycle regulation, 提示复方青龙衣胶囊可能影响细胞周期基因的表达, 使肿瘤细胞停滞于  $G_1/S$  期。WANG 等<sup>[23]</sup> 将阳旦汤(桂枝、芍药、大枣、生姜、甘草、黄芩)作用于人肺癌细胞后发现, 阳旦汤通过下调细胞周期蛋白(cyclin) D3, CDK4, CDK6 和 pRb 的表达, 导致癌细胞  $G_1$  期停滞, 而 cyclinB1 表达的下调与  $G_2$  期停滞有关。此外对于 Ki67 的分析表明, 药物作用后, 与对照组比较有更多的癌细胞停留于  $G_0$  期, 即细胞静止期, 进一步揭示了阳旦汤能够明显延缓细胞周期进程。

**1.3 诱导细胞凋亡** 细胞凋亡(apoptosis), 也称细胞程序性死亡(programed cell death, PCD), 是有核细胞通过启动自身的遗传机制, 主要通过激活内源性 DNA 内切酶而发生的自动死亡过程<sup>[24]</sup>。细胞凋亡贯穿于肿瘤的全过程, 当细胞分化、成熟、衰老, 进入凋亡的自然过程被阻断或干扰, 这种衰老细胞基因脆性和突变概率增加, 易形成肿瘤<sup>[25]</sup>。因此, 诱导肿瘤细胞凋亡已经成为防治肿瘤的重要途径之一。传统中药复方制剂六味地黄丸<sup>[26]</sup>能够明显减小移植性肝癌小鼠瘤体大小, 提高肝癌细胞凋亡百分比, 诱导肝癌细胞凋亡。

细胞表面死亡受体(外源性)通路和线粒体(内源性)通路是癌细胞凋亡机制的两个主要途径。在线粒体通路中, 细胞凋亡受到 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白家族的调控。该家族的蛋白包括抑凋亡蛋白 Bcl-2, Bcl-xl, Bcl-w 等保护细胞对抗死亡的成员, 还包括 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 Associated X Protein, Bax), Bak(Bcl-2 homologous antagonist/killer), Bad(Bcl-2 antagonist of cell death)等促细胞凋亡的蛋白。而其中 Bcl-2, Bcl-xl, Bax, Bak 是该家族的主要成员。左金丸<sup>[27-28]</sup>作用于多种肿瘤细胞后能够观察到 sub- $G_1$  峰的出现, 而该峰正是细胞凋亡的标志。左金丸能够提高细胞中 Bax 和 Bak 蛋白的表达, 并降低 Bcl-2, Bcl-xl 蛋白的表达, 揭示其能够通过线粒体通路诱导肿瘤细胞凋亡。同时研究显示, 经过左金丸处理过的肿瘤细胞中, 半胱天冬氨酸蛋白酶(Caspase)家族的 Caspase-3 和 Caspase-9 活性升高, 提示了左金丸能够通过线粒体途径激活 Caspase-9, 随后激活下游效应型 Caspase-3, 最终引起细胞凋亡。

信号传导及转录激活因子(STAT)凋亡抑制基因(Survivin)是新近发现的凋亡抑制蛋白家族(inhibitor of apoptosis protein, IAP)的新成员, 主要通过抑制 Caspase 家族中的 Caspase-3 和 Caspase-7 的

活性而发挥抗凋亡作用。复方苦参注射液是由苦参、白茯苓及土茯苓等加工而成的中药复方制剂, 临床具有止痛, 抑制肿瘤生长; 增强化疗效果; 改善造血功能等作用。王景洁等<sup>[29]</sup>通过研究复方苦参注射液对肝癌细胞 HepG2 中 Survivin 表达的影响, 发现 Survivin 蛋白水平下调, Survivin mRNA 表达下降。芪竹方(炙黄芪, 玉竹, 法半夏, 薏苡仁, 仙鹤草, 莪术, 白花蛇舌草)<sup>[30]</sup>能够降低胃癌细胞 MGC-803 中 IAP Survivin 在蛋白和基因层面的表达, 诱导 Caspase-3 活化, 促进细胞凋亡。

在凋亡机制中, 最引人关注的是凋亡的细胞因子受体信号转导途径。有研究认为丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)信号传导通路的异常激活与肺癌的发生、发展关系密切<sup>[31]</sup>。细胞外信号调节激酶(extra cellular signal regulated kinase, ERK)是 MAPK 通路的主要成员, 其中最具代表性的是 Raf-MEK-ERK 信号转导通路<sup>[32]</sup>, 主要介导促有丝分裂和抗凋亡信号, 可以通过抑制凋亡促进细胞存活。周宇辉等<sup>[33]</sup>研究发现, 麦门冬合千金苇茎汤乙酸乙酯萃取部位作用 A549 细胞后, 抗凋亡蛋白表皮生长因子(epidermal growth factor receptor, EGFR)和 ERK1/ERK2 蛋白表达显著下降, 提示该复方通过 EGFR-ERK/MAPK 信号转导通路诱导细胞凋亡。

**1.4 诱导细胞自噬** 细胞自噬(autophagy)是细胞中一种降解和再生细胞组分的基本细胞过程。此概念源于 1960 年代, 当时的科学家发现细胞能够通过将自身内容物裹入到膜结构中来破坏内容物, 从而形成袋装的囊泡结构, 该结构能够被运输到再循环小泡结构中进行降解, 这种小泡即为溶酶体, 荣获诺贝尔生理学或医学奖的大隅良典正是发现自噬的机制而获奖。肿瘤细胞的自噬则是一把双刃剑, 一方面, 自噬可以通过隔绝损伤的细胞器、促进细胞分化、增加蛋白分解代谢、减少慢性细胞死亡和炎症以及诱导自噬性细胞死亡等途径抑制癌症; 另一方面, 在肿瘤生长的后期, 肿瘤细胞可以利用自噬作用使自身在营养缺乏和低氧、缺氧的状况下得以存活。因此, 调节自噬可能成为阻止癌症形成, 限制肿瘤发展, 增加癌症治疗效果的新方法<sup>[34]</sup>。

丁向萍等<sup>[35]</sup>将天力克注射液(黑蚂蚁, 沙棘, 莪术, 地龙, 冬虫夏草等)作用于 HepG2 肝癌细胞, 发现 HepG2 细胞膜发生改变, 磷脂酰丝氨酸外翻, 细胞质空泡变性, 细胞浆内容物降解, 荧光染色显示细胞核轻微浓缩, 细胞核染色均匀, 细胞出现自噬表

现。HUO 等<sup>[36]</sup>通过研究发现,中药复方胃康颗粒(党参、白术、郁金、清半夏、猕猴桃根、红景天)并不是通过凋亡途径引起癌细胞死亡,而是产生了包括细胞内空泡形成、微管相关蛋白 LC3(Light chain 3)中 LC3 I 表达下调,LC3 II 表达上调在内的细胞自噬作用。LC3 蛋白是细胞自噬的标记蛋白,它有 LC3 I 和 LC3 II 两种形式,而后者与自噬体相关并常常停留于细胞膜。中药复方肠胃清<sup>[37]</sup>由黄芪、党参、白术、猪苓、薏苡仁、八月札、野葡萄藤、红藤组成,研究发现其能够通过调控 miRNA-30a/Beclin1 通路而抑制结肠癌自噬,并逆转人结肠癌细胞 HCT-116/L-OHP 对奥沙利铂化疗药物耐药,从而增加人结肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性。

**1.5 抑制端粒酶活性** 端粒(telomere)是染色体末端独特的蛋白质-DNA 结构,在保护染色体完整性和维持细胞复制能力方面起着重要的作用。端粒酶(telomerase)是由 RNA 和蛋白质亚基组成、能够延长端粒的一种特殊反转录酶。端粒蛋白可能通过调节端粒酶的活性来调节端粒长度,而端粒长度的维持和平衡是细胞永生化和肿瘤形成的基础。因此对端粒酶活性的抑制可能对某些类型的肿瘤来说是一种有效的治疗方法。

相关研究通过建立 H22 腹水型瘤株移植瘤小鼠模型,观察转化生长因子(TGF)- $\alpha$  和端粒酶的表达发现,扶正抗癌方(黄芪、灵芝、女贞子、莪术、山豆根、藤梨根、白术、丹参、法半夏)能够显著抑制 H22 移植瘤小鼠肝癌中端粒酶的表达,从而达到抑制肿瘤生长作用<sup>[38]</sup>。谢长生等<sup>[39]</sup>测定养阴清热方作用后的 615 小鼠 HCa-F 肝癌端粒酶的活性,发现该复方对抗肿瘤机制可能与抑制端粒酶活性有关。中药方剂榭芪散<sup>[40]</sup>由榭寄生、黄芪等 8 味中草药组成,具有抗炎、逆转肝硬变的显著临床治疗作用。在大鼠肝癌前病变模型中,榭芪散能够通过抑制凋亡相关基因 NF- $\kappa$ B 的过表达,增加 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B- $\alpha$ )的表达,进而降低肝癌前病变组织端粒酶活性的活性。

**1.6 抑制肿瘤的转移** 肿瘤转移是恶性肿瘤的主要特征,是引起癌症患者死亡的首要因素。肿瘤细胞释放各种蛋白水解酶,破坏其黏附部位的组织,即破坏细胞外基质(extracellular matrix, ECM)和血管壁的基底膜(basement membrane, BM),实现浸润转移和新生血管的生成<sup>[41]</sup>。而在这一过程中,基质金属蛋白酶家族(matrix metalloproteinase, MMPs)及其抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)

发挥了重要的作用。桂枝茯苓汤<sup>[42]</sup>能够在体外抑制人宫颈癌细胞 HeLa 的侵袭。进一步研究发现,桂枝茯苓汤能够在蛋白和基因层面抑制 MMP-2, MMP-9 的表达,促进 TIMP-1, TIMP-2 的分泌和表达,修复细胞内 MMPs-TIMPs 的平衡,抑制 ECM 降解,从而抑制癌细胞的转移。健脾复方<sup>[43]</sup>能够抑制人结肠癌裸鼠皮下移植瘤的转移,且呈剂量依赖性降低肿瘤组织中  $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)和 MMP-7 的表达,揭示其抑制肿瘤转移的可能机制是通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下调 MMP-7 的表达。

人类 CD44 基因介导细胞-细胞、细胞-细胞外基质的相互作用,其中含外显子 V6 的编码变异型 CD44(CD44V)——CD44V6 参与肿瘤的转移。CD49 属于  $\beta_1$  整合素家族,目前认为肿瘤细胞与细胞基质及基底膜的结合过程少部分是由整合素介导的。冯利等<sup>[44]</sup>在肺癌平 II 号(黄芪、西洋参、桃仁、红花、重楼、白花蛇舌草等)对 Lewis 肺癌小鼠 CD44V6 及 CD49 表达的影响的研究中发现,肺癌平 II 号能够通过抑制 CD44V6 及 CD49 表达,降低肿瘤细胞与基底膜及细胞外基质的黏附,阻抑癌细胞的转移。

nm23 基因是由 Steeg(1988)分离克隆的转移抑制基因。nm23 基因在分化良好的肿瘤中呈高水平表达,且与淋巴结转移呈负相关,可以作为判断肿瘤有无转移的一个重要指标<sup>[45]</sup>。李芮等<sup>[46]</sup>通过检测 BEL-7402 肿瘤细胞 CD44V6 和 nm23 基因表达的变化,发现复方苦参注射液组 CD44V6 表达细胞阳性率较对照组明显降低, nm23 表达阳性率(97.85%)较对照组(41.01%)高,说明复方苦参注射液能够明显抑制 BEL-7402 细胞体内的 CD44V6 的表达,促进肿瘤转移抑制基因 nm23 的表达,具有明显的抑制肿瘤转移作用。

间隙连接蛋白(Connexin, Cx),是一组拥有多个亚型的缝隙连接(gap junction)通道连接蛋白,能够通过调节细胞的迁移和侵袭抑制肿瘤<sup>[47]</sup>。启膈散<sup>[48]</sup>由郁金、沙参、丹参、浙贝母、茯苓、砂仁、荷叶、浮小麦、清半夏、天冬与山药组成,普遍用来治疗食管癌。研究发现,启膈散在临床上对于有远端转移的食管癌患者特别有效,其机制可能是由于启膈散能够诱导细胞间隙连接蛋白 Cx26, Cx43 的表达和分布,提高细胞缝隙连接功能,抑制食管癌细胞的侵袭和迁移。

**1.7 抑制肿瘤血管生成** 肿瘤血管的生成在肿瘤的转移中起着重要的作用。抗肿瘤血管生成可以从

多种血管生成因子和血管生成抑制物的调控上着手。而中药复方及其制剂正是通过这些机制来达到其抗肿瘤的目的。

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 及其受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), 趋化因子 (CXC) 及其受体以及内皮抑素 (endostatin, ES) 在血管生成中都有着不可或缺的作用。韩志鹏<sup>[49]</sup> 用中药复方抑瘤饮灌胃 S180 荷瘤小鼠, 在不同时间点检测肿瘤组织内 VEGF, VEGFR-2 和 ES 的动态变化, 发现抑瘤饮能够明显降低肿瘤微血管密度 (Micro-vessel density, MVD), 抑制 VEGF 和 VEGFR-2 的表达, 同时促进 ES 的表达, 从而抑制肿瘤血管的生成。杨勤等<sup>[50]</sup> 检测不同浓度的复方苦参注射液对-7901 中 VEGF, CXCR4 mRNA 及蛋白表达水平的影响, 发现随着浓度的增高, 其表达水平逐渐降低, 从而抑制肿瘤血管的生成。HUANG 等<sup>[51]</sup> 通过研究中药复方松友饮对于高转移潜能的肝癌的抑制作用时发现, 松友饮能够减低肿瘤微血管密度, 降低 MMP-2 和 VEGF 的表达, 从而产生抗肿瘤作用。

**1.8 调节免疫状态** 机体的免疫功能状态对肿瘤的发生和发展影响很大, 而中药复方在中医扶正培本的理论指导下, 对患者整体免疫功能进行调节, 从而提高治疗效果、延长患者生命。现代抗肿瘤复方及其制剂在免疫方面的研究已经涉及到免疫器官 (脾、胸腺), 免疫细胞 (T, B, Mφ, NK, CD4, CD8, 巨噬细胞等) 活性的变化, 免疫分子白细胞介素 (IL)-2, IL-6, IL-10, IL-12, 肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 等水平等方面。

苓甲抗癌复方<sup>[52]</sup> 由半枝莲、黄药子、土茯苓等十余味中药组成, 用于治疗乳腺癌荷瘤小鼠。结果显示该复方能够抑制肿瘤生长, 引发肿瘤的坏死, 降低脾脏中 Treg 细胞的比例和血清中 TGF-β 与 IL-10 的含量, 提高 IL-2, γ-干扰素 (interferon-γ, IFN-γ), 穿孔素、颗粒酶 B 的含量和 NK 细胞的比例, 提高机体的免疫功能。

蒋媛媛等<sup>[53]</sup> 建立小鼠 S180, H22 皮下移植瘤模型, 分别给予复方双术油 (白术、莪术), 生理盐水, 1% DMSO 和顺铂。计算小鼠脾脏、胸腺指数, 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测移植瘤血清 IL-2, IL-6, IL-12 以及 TNF-α 的水平, 同时采用流式细胞仪测定药物对荷瘤小鼠外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的影响。结果显示复方双术油显著提高小鼠胸腺、脾脏指数, 明显升高血清中 IL-2, IL-6, IL-12 和 TNF-α 的水平, 外

周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显升高, 提示了复方双术油能够通过增强免疫达到抗肿瘤作用。

机体抗肿瘤免疫应答反应的主要途径是细胞免疫。抗原递呈细胞 (antigen-presenting cell, APC) 尤其是分化成熟的树突状细胞 (dendritic cell, DC) 向 T 细胞有效地递呈肿瘤抗原, 是机体抗肿瘤免疫应答的关键。郑红刚等<sup>[54]</sup> 通过观察中药复方肺癌平膏对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠血液、脾脏和瘤体中 DC 含量的影响后发现, 肺癌平膏能明显提高荷瘤小鼠外周血及脾中 DC 的含量, 上调中枢神经特异蛋白 S-100 的表达, 从而增强机体的抗肿瘤免疫功能。

**1.9 其他** 除了上述几点外, 现代对于中药复方及复方制剂抗肿瘤机制的研究还在其他几个方面取得了一定的成果, 诸如逆转多药耐药、抗氧化、抑制雌激素、与化疗药共用减毒增效等。

益气健脾化积汤<sup>[55]</sup> 由党参、白术等 12 味中药组成, 在临床上对于癌症治疗具有较好的疗效。在研究其逆转胃癌 SGC7901/VCR 细胞的多药耐药的作用发现, 益气健脾化积汤逆转多药耐药的机制可能是通过降低 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp), 多药耐药相关蛋白 (MRP), III 型 β-微管蛋白 (β-III-tubulin, TUBB3) 和微管不稳定蛋白 (stathmin 1, STMN1) 等耐药基因和蛋白的表达、增加对硫酸长春新碱的敏感度。

四物汤由芍药、当归、川芎、地黄组成, 是针对女性疾病最普及的传统复方。核转录因子 E2 相关因子 2 (Nuclear factor erythroid-2 related factor-2, Nrf2) 是能够调节细胞保护和抗氧化基因的关键分子, 能够移除和修复损伤细胞。研究发现, 在人乳腺癌细胞 MCF-7 中, 四物汤能够通过 Nrf2 通路上调由其介导的许多解毒和抗氧化基因<sup>[56]</sup>, 且能够减少 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 引起的非癌性人乳腺上皮细胞的细胞毒性和凋亡, 提高 Nrf2 及其调节的人血红素氧合酶-1 (human heme oxygenase 1, Hmox1) 和胱氨酸谷氨酸转运蛋白 (Solute Carrier Family 7 Member 11, Slc7A11) 在基因和蛋白层面的表达<sup>[57]</sup>, 是一种可以口服和无毒的癌症化学预防良药。

疏肝凉血汤<sup>[58-60]</sup> 由紫草、牡丹皮、五味子、白芍、柴胡和郁金组成, 是专治乳腺癌患者潮红发热的经典方, 对 MCF-7 细胞有一定的抑制作用, 其机制可能是通过抑制芳香化酶和类固醇硫酸酯酶 (steroid sulfatase, STS) 蛋白和 mRNA 的表达, 从而抑制雌激素的合成以达到机制乳腺癌的作用。

## 2 结语

中药复方是祖国传统中医药不可或缺的一部分,能够从多环节、多靶点、多层面防治癌症。但在使用的过程中,往往是临床运用在前,实验研究在后,对这些环节、靶点、层面的相互联系和影响认识不深,从而导致了没有研究基础支持其临床应用的情况。所幸近年来不少学者在中药复方治疗癌症机制的实验研究方面进行了各种探索,使这种情况有

所改观。在大家的不懈的努力下,对中药复方抗肿瘤机制的研究已逐渐深入到微观细胞、分子、基因水平。既包括抑制肿瘤细胞增殖、影响细胞周期,诱导凋亡、分化和自噬,增强宿主免疫功能,也可能在抑制端粒酶活性、抗肿瘤侵袭和转移、抑制肿瘤新生血管生成等多方面发挥作用(表 1)。能够更好的解释中药复方治疗肿瘤的科学性和可靠性,对于中医在世界肿瘤防治中发挥重要的角色提供了坚实的理论基础。

表 1 中药复方抗肿瘤相关机制

Table 1 Anti-tumor mechanism of Chinese medicinal formula

相关机制	涉及蛋白或基因	代表方
抑制肿瘤细胞增殖、诱导分化	p-ERK, C-myc, cyclinD1, Ap-1, NF-κB, SDH, LDH	紫龙金, 乌梅黄连复方, 左金丸, 小柴胡汤
影响细胞生长周期	cyclinD3, cyclinB1, CDK4, CDK6, pRb, Ki67	复方青龙衣胶囊, 阳旦汤
诱导细胞凋亡	Bcl-2, Bcl-x1, Bcl-w, Bax, Bak, Bad, Caspase-3, Caspase-9, Surviving, EGFR, ERK1/2	左金丸, 复方苦参注射液, 芪竹方, 麦门冬合金钱苇茎汤
诱导细胞自噬	LC3 I, LC3 II, miR-30a	天力克注射液, 胃康颗粒, 肠胃清
抑制端粒酶活性	TGF-α, NF-κB, IκB-α	扶正抗癌方, 藜芪散
抑制肿瘤转移	MMPs, TIMP-1, TIMP-2, β-catenin, CD44V6, CD49, nm23, Cx26, Cx43	桂枝茯苓汤, 健脾复方, 肺癌平 II 号, 复方苦参注射液, 启膈散
抑制肿瘤血管生成	VEGF, VEGFR, CXC, ES, MMP-2	抑瘤饮, 复方苦参注射液, 松友饮
调节免疫状态	TGF-β, IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, S100	苓甲抗癌复方, 复方双术油, 肺癌平膏
逆转多药耐药	P-gp, MRP, TUBB3, STMN1	益气健脾化积汤
抗氧化	Nrf-2, HMOX1, Slc7A11	四物汤
抑制雌激素	STS	舒肝凉血汤

综上,中药复方以君臣佐使为配伍规律,导致其药物组成复杂,有效成分繁多。相伴而来的质量控制、有效成分界定、影响因素调控和实验重复困难也成为研究上的几大问题,还需要进行更加深入的探索。根据以上问题而兴起的中药复方药物有效成分的配伍研究也成为时下研究其作用机制的较为热门的方法。但中药复方在理论上兼顾整体性和个体性观念,往往涉及的是多种药物多种成分的相互作用,因而不能一概而论。

[ 3 ] 郎伟君,孟立春. 抗癌中药一千方[M]. 北京:中国医药科技出版公司,1992:16-17.

[ 4 ] 何寄琴,李东芳. 中药复方防治胃癌的实验研究机制概述[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016(1):77-81.

[ 5 ] 贾乐乐,蒋时红. 中药复方诱导肿瘤细胞凋亡研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(10):145-147.

[ 6 ] 程樱,张立. 中药抗肿瘤机制及药物研究进展[J]. 中国药业,2013,22(17):103-104.

[ 7 ] 潘磊,陈培丰. 清热解毒中药抗肿瘤作用机理研究进展[J]. 中华中医药学刊,2007,25(3):569-571.

[ 8 ] 黄良文,刘建民,袁淮涛. 活血化瘀中药抗肿瘤转移作用的研究进展[J]. 中国医药科学,2014(6):37-39.

[ 9 ] 李枋霏,李杰. 扶正培本法治疗恶性肿瘤作用机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(6):674-679.

[ 10 ] 王国娟,孙珏,余文燕,等. 化痰散结法治疗肿瘤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1):

### [参考文献]

[ 1 ] LIU S H, CHENGY C. Old formula, new Rx: the journey of PHY906 as cancer adjuvant therapy [ J ]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(3):614-623.

[ 2 ] CHU E S M, Sze S C W, Cheung H P, et al. Differential effects of anti-metastatic mechanism of Tian-Xian liquid (TXL) and its bioactive fractions on human colorectal cancer models [ J ]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(1):403-413.

- 333-338.
- [11] 王晓雪,周则卫. 中药以毒攻毒抗肿瘤作用研究进展[J]. 医药导报,2008,27(11):1364-1366.
- [12] 孙静,马丽芳. 益气养阴方抗肿瘤机制及临床应用研究进展[J]. 中医药信息,2016,33(1):101-104.
- [13] Cho W C S, CHEN H. Clinical efficacy of traditional Chinese medicine as a concomitant therapy for nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Invest*,2009,27(3):334-344.
- [14] 陈意生,史景泉. 肿瘤分子细胞生物学[M]. 北京:人民军医出版社,2004:18-19.
- [15] 田志华,梁云燕,李振甫,等. 紫龙金抑制人乳腺癌细胞系 MCF-7 生长的体内外实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(12):1292-1296.
- [16] 田志华,梁云燕,李振甫,等. 紫龙金对人乳腺癌细胞系 MCF-7 增殖及凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2010(1):48-52.
- [17] 朱莹莹,王琼,刘沈林,等. 乌梅黄连复方对人结肠癌 Lovo 和 HT29 细胞株抗增殖作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(11):2346-2348.
- [18] 王琼,刘沈林,严士海,等. 乌梅黄连复方对人结肠癌细胞 HT29 增殖和迁移的影响[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(6):538-541.
- [19] CHAO D C, LIN L J, KAO S T, et al. Inhibitory effects of Zuo-Jin-Wan and its alkaloidal ingredients on activator protein 1, nuclear factor- $\kappa$ B, and cellular transformation in HepG2 cells[J]. *Fitoterap*,2011,82(4):696-703.
- [20] 胡雅凌,黄秀深. 小柴胡汤含药血清诱导 SSMC-7721 人肝癌细胞株分化研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(3):37-39.
- [21] 李丹,陈涛. 中药复方抗肿瘤作用研究进展[J]. 山东中医杂志,2005,24(6):381-383.
- [22] 许庆瑞,张树明,张俊威,等. 复方青龙衣胶囊对胃癌细胞 SGC-7901 基因芯片表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):180-183.
- [23] WANG T C, FANG C N, SHEN C C, et al. Yang-Dan-Tang, identified from 15 Chinese herbal formulae, inhibits human lung cancer cell proliferation via cell cycle arrest[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2012,doi:10.1155/2012/276032.
- [24] 赵峰,刘培勋. 中药抗肿瘤及其转移机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(2):178-181.
- [25] 邵俭,徐兆森,毕彦忠. 中药复方制剂防治老年性痴呆的药理和临床研究进展[J]. 实用药物与临床,2005,8(2):66-68.
- [26] 罗春蕾,顾怡中,钟慧,等. 六味地黄丸抑制移植性原发性肝癌小鼠肿瘤生长的实验研究[J]. 河北中医,2015,37(10):1519-1522.
- [27] XU L, QI Y, LV L, et al. *In vitro* anti-proliferative effects of Zuojinwan on eight kinds of human cancer cell lines[J]. *Cytotechnology*,2014,66(1):37-50.
- [28] 杜佳,孙阳,周钱梅,等. 左金丸药物血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期和细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药,2016,27(11):2604-2606.
- [29] 王景洁,何安兵,付美霞,等. 复方苦参注射液对肝癌细胞 survivin 表达的影响[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(21):1770-1773.
- [30] WEN H, WANG X, SHAN Z. Experimental study on Qizhu formula for modulating survivin, an inhibitor of apoptosis, in MGC-803 gastric cancer cells[J]. *Mol Clin Oncol*,2014,2(2):461-465.
- [31] Marks J L, Gong Y, Chitale D, et al. Novel MEK1 mutation identified by mutational analysis of epidermal growth factor receptor signaling pathway genes in lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Res*,2008,68(14):5524-5528.
- [32] Gollob J A, Wilhelm S, Carter C, et al. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway[J]. *Semin Oncol*,2006,33(4):392-406.
- [33] 周宇辉,詹臻,唐于平,等. 麦门冬合千金苇茎汤抑制 A549 细胞增殖作用及其机制[J]. 中国肺癌杂志,2010,13(5):477-482.
- [34] 秦正红,乐卫东. 自噬:生物学与疾病[M]. 北京:科学出版社,2011:339-361.
- [35] 丁向萍,马力,魏书堂. 天力克注射液诱导 HepG-2 肝癌细胞自噬及对端粒酶活性的影响[J]. 亚太传统医药,2008,4(6):14-17.
- [36] HUO J, QIN F, CAI X, et al. Chinese medicine formula "Weikang Keli" induces autophagic cell death on human gastric cancer cell line SGC-7901[J]. *Phytomedicine*,2013,20(2):159-165.
- [37] 方瑜,杨柳青,王松林,等. 扶正抗癌方对 H22 移植瘤小鼠凋亡和端粒酶表达影响的实验研究[J]. 陕西中医,2013(10):1423-1425.
- [38] 何勤思,白桦,郑智. 自噬在中医药治疗大肠癌中的作用研究[J]. 世界中医药,2016,11(9):1932-1936.
- [39] 谢长生,高文仓,吴良村. 养阴清热方对 615 小鼠 HCa-F 肝癌端粒酶活性的影响[J]. 中华中医药学刊,2010,28(11):2324-2326.
- [40] 孟霞,刘树红,李霞,等. 榭芪散对肝癌前病变端粒酶活性的调控作用[J]. 中国比较医学杂志,2016,26(10):36-42.
- [41] 李贞,程留芳. 肝癌细胞侵袭转移分子机制研究进展[J]. 辽宁医学院学报,2007,28(5):87-89.

- [42] ZHANG Y, ZHANG S L. Inhibition effect of Guizhi-Fuling-decoction on the invasion of human cervical cancer[J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120(1):25-35.
- [43] 任建琳, 吕祥, 陈文婷, 等. 健脾复方通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制裸鼠人大肠癌转移[J]. *中国医药科学*, 2014(4):23-25.
- [44] 冯利, 花宝金, 朴炳奎, 等. 肺癌平 II 号对 Lewis 肺癌小鼠瘤细胞 CD44V6 及 CD49 表达的影响[J]. *中国新药杂志*, 2007, 16(1):33-35.
- [45] 张文谨, 海丽娜, 连增林. 复方苦参注射液抗肿瘤作用及其机制实验研究进展[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(8):101-103.
- [46] 李芮, 杜健鹏, 侯仰韶, 等. 复方苦参注射液对 SGC-7901, HepG2 和 BEL-7402 肿瘤细胞作用的实验研究[J]. *肿瘤研究与临床*, 2006, 18(1):8-10.
- [47] Naus C C, Laird D W. Implications and challenges of connexin connections to cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(10):435-41.
- [48] SHI H, SHI D, WU Y, et al. Qigesan inhibits migration and invasion of esophageal cancer cells via inducing connexin expression and enhancing gap junction function[J]. *Cancer Lett*, 2016, 380(1):184-190.
- [49] 韩志鹏. 中药复方抑瘤饮体内影响小鼠 S180 肿瘤血管生成的动态研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2006.
- [50] 杨勤, 张亚声. 复方苦参注射液对胃癌 SGC-7901 细胞 VEGF, CXCR4 表达的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(8):1481-1484.
- [51] HUANG X Y, WANG L, HUANG Z L, et al. Herbal extract "Songyou Yin" inhibits tumor growth and prolongs survival in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenograft with high metastatic potential[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(9):1245-1255.
- [52] 潘燕龙, 张文超, 陈婧, 等. 苓甲抗癌复方提取物在荷瘤小鼠中抗肿瘤免疫应答机制[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11):1699-1704.
- [53] 蒋媛媛, 徐扬, 李媛媛, 等. 中药复方双术油抗肿瘤机制的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(8):258-261.
- [54] 郑红刚, 朴炳奎, 花宝金, 等. 肺癌平膏及其拆方对 Lewis 肺癌小鼠树突状细胞影响的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(12):1288-1291.
- [55] LI W B, LI Y, YU C, et al. Reversal of multidrug resistance by the Chinese medicine YiqiJianpiHuaqi decoction and the mechanism of action in human gastric cancer SGC7901/VCR cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2015(1):1-11.
- [56] WEN Z, WANG Z, WANG S, et al. Discovery of molecular mechanisms of traditional Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang using gene expression microarray and connectivity map [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3):e18278.
- [57] LIU M, Ravula R, WANG Z, et al. Traditional Chinese medicinal formula Si-Wu-Tang prevents oxidative damage by activating Nrf2-mediated detoxifying/antioxidant genes[J]. *Cell Biosci*, 2013, 4(1):1-11.
- [58] ZHANG Y, LI P P. Evaluation of estrogenic potential of Shu-Gan-Liang-Xue decoction by dual-luciferase reporter based bioluminescent measurements *in vitro* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 126(2):345-349.
- [59] ZHANG Y, LI P P. Shu-Gan-Liang-Xue decoction, a Chinese herbal formula, down-regulates the expression of steroid sulfatase genes in human breast carcinoma MCF-7 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(3):620-624.
- [60] ZHOU N, HAN S Y, ZHOU F, et al. Anti-tumor effect of Shu-gan-Liang-Xue decoction in breast cancer is related to the inhibition of aromatase and steroid sulfatase expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3):687-695.

[责任编辑 张丰丰]