

## 小陷胸汤中抗肿瘤作用有效成分及其机制研究进展

丁芮, 王翔, 周鹏, 王恩宇, 汤同娟, 李中秋, 翟梦婷, 葛瑞瑞, 黄金玲\*  
(安徽中医药大学, 合肥 230012)

**[摘要]** 肿瘤是严重危害人类健康的疾病之一,如何有效治疗该疾病是当今医学领域中亟需解决的重要问题之一。目前,针对肿瘤的治疗大多采用放射性治疗及化学药物治疗方法,虽疗效明显但副作用较大,而中医药以其独特的辨证论治体系与整体观念,在治疗肿瘤方面具有多途径、多层次、多环节、多靶点且毒副作用小等优势,可充分调动机体免疫防疫机制,已成为抗肿瘤药物重点的研发对象。大量研究表明小陷胸汤及其有效成分抗肿瘤疗效明显,众多医家将小陷胸汤及其加减化裁方用于肿瘤的临床治疗,具有广泛的实践基础,且相关药理研究亦证实了该方的有效性,但其抗肿瘤有效成分及其作用机制尚缺乏系统的归纳总结。现以小陷胸汤中生物碱类、酮类、甾醇类及酚类成分为出发点,以抑制肿瘤细胞增殖与侵袭迁移、诱导肿瘤细胞凋亡和自噬、阻滞肿瘤细胞周期、增强肿瘤细胞敏感性、抑制肿瘤血管生成以及调节免疫抑制肿瘤微环境为主要内容,从药物的成分到作用、作用到机制2条途径进行梳理,对小陷胸汤中抗肿瘤作用的有效成分、主要的作用靶点、干预肿瘤发展过程的机制等进行综述,以为后续小陷胸汤抗肿瘤研究与开发提供新的思路。

**[关键词]** 小陷胸汤; 抗肿瘤; 有效成分; 机制; 研究进展

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)22-0186-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20201981

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200724.1526.009.html>

**[网络出版日期]** 2020-7-24 16:36

### Research Progress on Antitumor Active Components and Mechanism of Xiao Xianxiongtang

DING Rui, WANG Xiang, ZHOU Peng, WANG En-yu, TANG Tong-juan, LI Zhong-qiu,  
ZHAI Meng-ting, GE Rui-rui, HUANG Jin-ling\*  
(Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

**[Abstract]** Tumor is one of the diseases that seriously endanger human health, and how to treat tumor effectively is still one of the important problems in the field of medicine. At present, most of the radiotherapies and chemical drugs for cancer have serious side effect despite of an obvious efficacy. With a unique syndrome differentiation treatment system and overall concept, traditional Chinese medicine has become the key research and development object of antitumor drugs due to many advantages, such as multiple channels, multiple levels, multiple links, multiple targets and less toxicity, and could can fully mobilize the immune and epidemic prevention mechanism of the body. A large number of studies have shown that Xiao Xianxiong tang and its effective ingredients have obvious antitumor effect. Many doctors have applied Xiao Xianxiong tang and modified formulas in clinical treatment of tumors, and relevant pharmacological studies have also confirmed the effectiveness of this formula, but with a lack of systematic summary of its effective ingredients and its mechanism of action. Now, with alkaloids, ketones, sterols and phenols in Xiao Xianxiong tang as the starting point, this study mainly focuses on inhibition of tumor cell proliferation, invasion and migration, induction of tumor cell apoptosis and autophagy, inhibition of tumor cell cycle, enhancement of tumor cell sensitivity,

**[收稿日期]** 20200322(008)

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81573864)

**[第一作者]** 丁芮,在读硕士,从事中药复方抗肿瘤作用研究,E-mail:584831330@qq.com

**[通信作者]** \*黄金玲,博士生导师,教授,从事中药抗肿瘤作用及其分子机制研究,E-mail:jinling6181@126.com

inhibition of tumor angiogenesis and regulation of immunosuppressive tumor microenvironment from two ways to sort out composition, function and mechanism of drugs. In this paper, effective components, main targets and mechanism of intervention in the tumor development of Xiao Xianxiong tang were reviewed, in order to provide a new idea for subsequent antitumor research and development of this prescription.

[Key words] Xiao Xianxiong tang; antitumor; active ingredients; mechanism; research progress

肿瘤是目前严重危害人类健康的疾病之一, 2019年统计数据表明中国每年肿瘤发病率和死亡率占全球的23.7%和30%,均高于全球平均水平,已成为影响我国居民健康的主要疾病之一<sup>[1]</sup>。如何通过有效的干预手段降低肿瘤发病率、死亡率及提高患者的生存率已成为一个日益迫切的重大公共卫生问题。随着对抗肿瘤药物研究的不断深入,中医药以其独特的辨证论治体系与整体观念在治疗恶性肿瘤侵袭转移方面具有明显优势,而针对中药复方的研究也已成为抗肿瘤药物研发的热点<sup>[2-3]</sup>。

中医认为肿瘤多属于“积聚、癥瘕”等范畴,毒蕴正亏、痰凝血瘀是其根本病机,在治疗时应遵循扶正解毒、化痰活血化瘀的治则。小陷胸汤出自汉·张仲景《伤寒论》,以黄连6g,半夏12g,瓜蒌20g成方,三药相伍,黄连苦寒,清心下痰热;半夏辛温,化痰散结而和胃;瓜蒌甘寒,清热涤痰,开结而兼润下,全方寒热并用,辛开苦降,清热涤痰,宽胸开结,是治疗痰热互结的小结胸病代表方剂<sup>[4]</sup>。研究发现小陷胸汤及其有效成分具有明确的抗肿瘤作用<sup>[4-7]</sup>,但对其抗肿瘤的有效成分及作用机制尚缺乏系统总结。因此,本文对小陷胸汤中发挥抗肿瘤效应的有效成分相关文献进行全面系统地整理与分析,以期为后续该方研究及临床使用提供依据与思路。

## 1 小陷胸汤抗肿瘤作用的主要有效成分

小陷胸汤抗肿瘤作用有效成分具体可归纳为黄连(小檗碱,黄柏酮,巴马汀,黄连碱,槲皮素),半夏(黄芩素,黄芩苷, $\beta$ -谷甾醇,豆甾醇),瓜蒌(菠菜甾醇,香叶木素,维生素E,羟基芫花素)。

## 2 小陷胸汤有效成分抗肿瘤作用机制

### 2.1 抑制肿瘤细胞增殖,侵袭迁移

细胞失控性增殖及侵袭迁移是恶性肿瘤最基本的生物学特征,是影响肿瘤治疗疗效和预后的重要因素之一,是导致肿瘤患者死亡的主要原因,涉及多因素、多水平的调节。上皮间质转化(EMT)是肿瘤细胞侵袭迁移的重要生物学过程,EMT的发生涉及多种蛋白分子、生长因子及转录因子,如葡萄糖调节蛋白(GRP78),肝配蛋白(Ephrin B<sub>2</sub>),黏着斑激酶

(FAK),抑癌基因(p53),基质金属蛋白酶(MMP),干扰素(IFN)- $\gamma$ ,白细胞介素(IL)-6,血管内皮生长因子(VEGF),组蛋白(H3),细胞外调节蛋白激酶(ERK),蛋白激酶(Akt),糖原合成酶激酶(GSK-3 $\beta$ ),波形蛋白(Vimentin),锌指蛋白(Snail),钙黏蛋白(E-cadherin)等。因此,抑制上皮间质化的发生发展是抗肿瘤的重要策略之一。

研究发现黄连中的有效成分小檗碱可以通过下调GRP78的表达抑制SW480大肠癌细胞增殖和迁移<sup>[8-10]</sup>;通过作用于Ephrin-B2靶点,小檗碱可抑制ZR-75-30乳腺癌细胞的增殖与迁移;而通过抑制花生四烯酸代谢途径和FAK的磷酸化作用,小檗碱可抑制化疗诱导的SKOV3卵巢癌细胞再增殖。另有研究表明,与空白组比较,黄柏酮100 mmol·L<sup>-1</sup>治疗12, 24, 48 h, p53表达分别增加0.43, 0.63和2.83倍,结果显示黄柏酮通过诱导细胞毒性抑制LNCaP前列腺癌细胞的增殖并随时间递增呈剂量依赖性<sup>[11]</sup>。CHAI等<sup>[12]</sup>通过体内外实验研究证实黄连碱可通过上调miR-122的表达抑制肝癌细胞的增殖与迁移,对肝脏发挥保护作用。而通过下调MMP-2, MMP-9的表达,槲皮素处理后的MDA-MB-231乳腺癌细胞的迁移能力显著降低<sup>[13]</sup>。通过建立原位肝癌植入小鼠模型,发现黄芩苷50 mg·kg<sup>-1</sup>的口服给药完全阻断了植入的肝癌原位生长<sup>[14]</sup>。林明珠等<sup>[15]</sup>通过实验发现,半夏的有效成分 $\beta$ -谷甾醇可促进小鼠血清中具有抗肿瘤特性的IFN- $\gamma$ 表达,抑制IL-6, VEGF表达,明显抑制H22荷瘤小鼠肝癌移植瘤的生长,与模型组比较,差异具有统计学意义。ALI等<sup>[16]</sup>实验发现应用豆甾醇治疗后可抑制苯并蒽DMBA诱导的小鼠乳头状瘤的形成与增殖,从而降低皮肤肿瘤的发生率。瓜蒌中的香叶木素可通过下调MMP-2, MMP-9的表达抑制MHcc97H和SK-HEP-1肝癌细胞的侵袭迁移和黏附<sup>[17]</sup>。应用羟基芫花素25~75  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 24 h后,结果显示羟基芫花素可通过下调Vimentin表达抑制EMT进程,剂量依赖性地显著抑制口腔癌细胞SAS和OECM1的生长速率<sup>[18]</sup>。

另外肿瘤的正常增殖,侵袭生长和迁移与多种

信号通路如c-Jun氨基末端激酶(JNK),丝裂原活化蛋白激酶激酶(MEK)/ERK,蛋白激酶/转录激活因子(PKC/STAT3),Akt/GSK-3 $\beta$ ,DNA损伤修复因子(PBK/TOPK)等通路的调节密切相关。研究证实小陷胸汤中有效成分可通过调节相关通路,发挥抗肿瘤作用。如黄芩素可通过阻断JNK和MEK/ERK通路,抑制T24膀胱癌细胞,A375与SK-MEL-28黑色素瘤细胞的增殖、侵袭迁移<sup>[19-20]</sup>。WANG等<sup>[21]</sup>发现黄芩苷通过抑制PKC/STAT3信号通路下调MMP2和MMP-9等靶基因的表达对HeLa和SiHa宫颈癌细胞发挥抗增殖作用;另该成分可调节PBK/TOPK通路降低H3和ERK的磷酸化水平,抑制多种肺癌细胞的生长增殖<sup>[22]</sup>。曹张琦<sup>[23]</sup>发现 $\beta$ -谷甾醇可通过Akt/GSK-3 $\beta$ 信号通路下调Akt,GSK-3 $\beta$ 磷酸化水平和Snail,Vimentin蛋白表达,上调E-cadherin表达抑制MIA-PaCa-2和BXPc-3胰腺癌细胞的侵袭迁移及EMT。

**2.2 诱导肿瘤细胞凋亡和自噬** 细胞凋亡又称细胞程序性死亡,是为维持细胞内环境的稳定而进行的自动死亡的过程,细胞凋亡紊乱是导致肿瘤发生的重要原因之一<sup>[24]</sup>。研究发现,B细胞淋巴瘤基因Bcl-2家族(Bcl-2,Bcl-xL,Bid,Bax,Bad),凋亡酶激活因子Apaf-1,凋亡诱导因子AIF,细胞色素(CytC)和半胱氨酸蛋白酶Caspase家族等在细胞凋亡的过程中发挥重要作用。而自噬是细胞内经典的能量代谢和自我更新机制,是细胞通过溶酶体降解的生物学过程,可以调节肿瘤细胞的形成、增殖、转移等活动。其形成和调节是一个多步骤的极其复杂的过程,目前已知其是通过影响p53,磷酸肌醇激酶(PI3K),自噬相关基因(Beclin-1,p62,Atg)等蛋白和基因进行调控<sup>[25-26]</sup>。因而,诱导肿瘤细胞的凋亡与自噬是防治肿瘤的主要作用机制之一。

研究发现黄连中的小檗碱可通过调节转化生长因子(TGF- $\beta$ )信号通路转导,促进肿瘤相关成纤维细胞诱导的结肠上皮细胞凋亡,并通过上调miR-19a靶向作用于癌细胞组织因子诱导非小细胞肺癌细胞凋亡<sup>[7,24]</sup>。而通过增加Caspase-3,p53水平,降低Bcl-2表达,小檗碱可增强表阿霉素(EPI)抗肿瘤效应,促进T24膀胱癌细胞凋亡<sup>[27]</sup>。经黄柏酮处理后,p53和Bax表达上调,Bcl-2表达下调,从而促进Panc-28胰腺癌细胞凋亡<sup>[28]</sup>。在采用槲皮素处理的细胞中Bcl-2,Bcl-xL减少,Caspase-3,Caspase-9和CytC等增加,证实槲皮素可通过线粒体介导的细胞凋亡途径诱导PA-1卵巢癌细胞凋

亡<sup>[29]</sup>。半夏中的成分 $\beta$ -谷甾醇可通过活性氧(ROS)介导磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)和JNK的活化,诱导U266多发性骨髓瘤细胞凋亡<sup>[30]</sup>。瓜蒌中香叶木素可降低c-Myc和Bcl-2的表达,增加Bax,Caspase-3和转录因子FOXO3a的表达,诱导LNCaP,PC-3前列腺癌细胞凋亡<sup>[31]</sup>;可显著下调Bcl-2的表达,上调p53,Bax和Caspase-3的表达,诱导MDA-MB-231乳腺癌细胞的凋亡<sup>[32]</sup>;并通过上调Bax和下调Bcl-2的表达引起结肠癌小鼠肿瘤细胞凋亡<sup>[33]</sup>。相比于空白组,黄芩素处理后凋亡细胞率显著增加,进一步研究表明黄芩素可上调Bax,Caspase-3和Caspase-9的表达,下调Bcl-2水平,促进T24膀胱癌细胞凋亡<sup>[34]</sup>。另黄芩素可显著降低ERK,Akt磷酸化水平和Bcl-2的表达,增加Bax,Caspase-3,Caspase-8,Beclin-1,Atg5,Atg12和p62的表达,通过抑制ERK和PI3K/Akt信号通路诱导FRO甲状腺未分化癌细胞凋亡和自噬<sup>[35]</sup>。此外,黄芩素可通过下调Akt,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR),核转录因子(NF)- $\kappa$ B的抑制蛋白(I $\kappa$ B)的磷酸化及NF- $\kappa$ B的表达,抑制PI3K/Akt信号通路诱导MCF-7和MDA-MB-231乳腺癌细胞凋亡和自噬,这一结果在移植肿瘤模型中得到验证<sup>[36]</sup>。另黄连中的黄连碱可下调Bcl-2,Bcl-xL,Caspase-3水平,上调Bax,Bad,CytC,Apaf-1和AIF表达,通过PI3K/Akt信号通路诱导HCT-116结肠癌细胞凋亡,同时体内研究表明150 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>黄连碱明显延迟BALB/c裸鼠的肿瘤发展,免疫组化分析亦证实这一结果<sup>[37]</sup>。以上表明PI3K/Akt信号通路广泛参与调控肿瘤细胞的凋亡,而抑制该通路可成为恶性肿瘤治疗的有效手段之一。

**2.3 阻滞肿瘤细胞周期** 细胞周期紊乱是细胞失控性增殖的生物学基础,通过干扰肿瘤细胞的周期,使肿瘤细胞增殖速率减慢。细胞周期是连续分裂的细胞从上一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂完成所经历的完整过程,细胞须经过4个期(G<sub>1</sub>期,S期,G<sub>2</sub>期和M期)才能完成增殖分裂。整个细胞周期包括间期和有丝分裂期,M期是有丝分裂期,为细胞染色体真正开始分离时期。间期可细分为G<sub>1</sub>期,S期,G<sub>2</sub>期3个时相。G<sub>1</sub>期为DNA合成前期,S期为DNA合成期,在此期间组蛋白、非组蛋白及各种酶类进行大量合成,G<sub>2</sub>期为DNA合成后期,主要为细胞有丝分裂准备物质条件。因此,促进细胞周期阻滞是抑制肿瘤细胞增殖的重要环节。

通过分析发现,小陷胸汤的有效成分主要通过

阻滞  $G_0/G_1$ ,  $G_2/M$  期发挥抑制肿瘤细胞增殖的作用。如与单组用药比较,小檗碱可通过增强 EPI 处理后细胞中 ROS 的产生,从而诱导 T24 膀胱癌细胞在  $G_0/G_1$  期发生周期停滞<sup>[27]</sup>。瓜蒌中的成分  $\alpha$ -菠菜甾醇可诱导 MCF-7, MDA-MB-231 乳腺癌细胞和 SKOV-3 卵巢癌细胞在  $G_0/G_1$  期停滞<sup>[38]</sup>,羟基芫花素可剂量依赖性地促进 SAS 和 OECM1 口腔癌细胞在  $G_0/G_1$  期周期阻滞<sup>[18]</sup>。黄连碱可以使 PANC-1 胰腺癌细胞<sup>[39]</sup>, A549 非小细胞肺癌细胞<sup>[40]</sup> 分别在  $G_1$  期和  $G_2/M$  期发生细胞周期阻滞。此外,槲皮素可促进 HeLa 宫颈癌细胞在  $G_2/M$  期发生细胞周期阻滞<sup>[41]</sup>。黄芩苷可通过上调黄体酮诱导的蜕膜蛋白 DEPP 表达,激活有丝分裂原活化蛋白激酶下游信号通路 RAS/RAF/MEK/ERK,诱导 HCT116 结肠癌细胞在  $G_2/M$  期减少,并在小鼠移植模型中得到进一步证实<sup>[42]</sup>。

**2.4 增强肿瘤细胞敏感性** 如何提高肿瘤细胞对药物与放化疗的敏感性是有效治疗肿瘤的关键,而增强细胞敏感性的最终目的是提高肿瘤细胞的死亡率。研究发现巴马汀可通过抑制原癌基因 COL1A1 及凋亡抑制基因 Survivin 的表达,增强胰腺癌细胞对抗肿瘤药吉西他滨的敏感性<sup>[43]</sup>。而槲皮素可通过抑制高级糖化终产物受体 RAGE 表达,显著提高吉西他滨的抗肿瘤能力,提高抗吉西他滨胰腺癌细胞的化学敏感性<sup>[44]</sup>。通过与槲皮素的共同给药,索拉非尼可通过抑制细胞生长和降低细胞运动性提高化学敏感性,降低对 K1 和 BCPAP 甲状腺癌细胞的有效抗癌剂量<sup>[45]</sup>。另香叶木素可降低 Akt 磷酸化水平,抑制 Akt 信号通路增强 A549 肺癌细胞的放射敏感性,有效改善放疗的治疗效果<sup>[46]</sup>。

**2.5 抑制肿瘤血管生成** 因丰富的毛细血管网为肿瘤细胞提供充足的氧气、营养成分和肿瘤生长因子等,肿瘤血管生成能力被认为是肿瘤侵袭性的标志之一,高度血管化可促进肿瘤细胞进入血液循环系统从而增加肿瘤转移概率。因此,抑制肿瘤新生血管生成在抗肿瘤侵袭转移中起到关键性作用。研究表明,豆甾醇与羽扇豆醇联用可下调肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  表达抑制胆管癌小鼠血管的生成<sup>[47]</sup>。而小鼠黑色素瘤模型显示,香叶木素可通过诱导肿瘤细胞死亡抑制肿瘤进展过程中肿瘤血管生成及扩张,延迟肿瘤生长,并可使有缺陷的肿瘤血管正常化,抑制皮肤肿瘤向肺和淋巴结转移<sup>[46]</sup>。维生素 E 中天然生育酚可通过抑制 HUVEC 内皮细胞中可促进新生血管生成、血管内皮细胞迁移、增殖和血

管形成的重要生长因子 VEGF 的表达而抑制血管生成<sup>[48]</sup>。

**2.6 调节免疫抑制肿瘤微环境** 机体免疫系统能识别和杀伤恶变的细胞,从而清除肿瘤细胞或控制其生长。在机体免疫选择压力下,肿瘤细胞可以通过肿瘤微环境,减弱抗肿瘤免疫反应、维持增殖、逃避细胞凋亡以及保持炎症环境和生成新血管<sup>[49]</sup>。

ZHAO 等<sup>[50]</sup>发现香叶木素可通过抑制胸腺淋巴细胞凋亡,调节免疫功能从而抑制小鼠胸腺肿瘤生长,保护胸腺组织免受肿瘤的侵袭。胰腺星状细胞(PSC)作为胰腺癌微环境中最为重要的间质细胞之一,可增加胰腺癌恶性程度。研究发现巴马汀能抑制 PSC 向胞外环境分泌谷氨酰胺,从而阻止 PSC 和胰腺癌细胞的相互作用,抑制肿瘤微环境<sup>[43]</sup>。槲皮素与丙内酯联用可通过诱导免疫原性细胞死亡(ICD)启动抗肿瘤 T 淋巴细胞增殖和细胞因子分泌,重新激活抗肿瘤免疫,从而引起肿瘤细胞毒性,调节免疫抑制肿瘤微环境,促进小鼠结直肠癌细胞死亡<sup>[51]</sup>。

作为临床常用的抗肿瘤复方,小陷胸汤具有明确的理论依据及临床疗效,现代药理研究也证实了该方的有效成分可通过多种途径发挥抑瘤作用。如通过抑制肿瘤细胞增殖、侵袭迁移延缓肿瘤病程,诱导肿瘤细胞凋亡和自噬调节肿瘤细胞的形成、增殖、转移,阻滞肿瘤细胞周期使肿瘤细胞增殖速率减慢,增强肿瘤细胞敏感性提高肿瘤细胞的死亡率,抑制肿瘤新生血管生成对抗肿瘤侵袭转移,调节免疫抑制肿瘤微环境促进肿瘤细胞死亡。相关分子机制主要涉及对 p53, GRP78, p-FAK, MMPs, Caspase 家族等相关基因、蛋白、细胞因子及信号通路的调控与表达,具体见表 1,图 1。

### 3 小结与展望

综上所述,小陷胸汤的研究成果进一步为此复方的临床应用提供了依据,也为抗肿瘤新药的研发提供了一定的参考。但由于大多数研究多集中于体外细胞,多从基因、分子和蛋白水平对有效成分的作用进行了实验论证,其在人体内的作用机制仍需深入研究。且当前对于小陷胸汤抗肿瘤机制的研究多围绕经典的信号通路,未来可采用网络药理学、系统生物学、代谢组学等新兴方法更准确寻找、确认和优化小陷胸汤中发挥抗肿瘤效应的有效成分与靶点的作用关系,探索更安全有效的抗肿瘤治疗策略,以进一步发挥中医药抗肿瘤的优势。

表 1 小陷胸汤抗肿瘤作用有效成分及其分子机制

Table 1 Antitumor active ingredients of Xiao Xianxiong tang and its molecular mechanism

相关机制	作用靶点		肿瘤类型	药物成分		
	上调	下调		黄连	半夏	瓜蒌
抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移	p53, miR-122, IFN- $\gamma$ , pH2AX, E-cadherin, CytC, TNF- $\alpha$ , IL6/12, p27	GRP78, p-FAK, MMP-2/9/14, IL-6, Twist1, Snail, VEGF, Vimentin, p-ERK, p-JNK, p-MEK, H3, p-Akt, p-GSK 3 $\beta$ , Ezrin, CCAT1, I $\kappa$ B, p-p38	大肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、肝癌、皮肤肿瘤、口腔癌、宫颈癌、肺癌、胰腺癌	小檗碱、黄柏酮、黄连碱、槲皮素	$\beta$ -谷甾醇、黄芩苷、豆甾醇、黄芩素	香叶木素、羟基芫花素
诱导肿瘤细胞凋亡和自噬	miR-19a, SOD, CytC, Caspase-3/7/8/9, p53, p62, Bad, Bax, AMPK, JNK, I $\kappa$ B, FOXO3a, Beclin-1, Atg5/12, Apaf-1, LC3-II	Bcl-2, Bcl-xL, c-Myc, ROS, p-ERK, p-Akt, p-mTOR, p-I $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B	非小细胞肺癌、膀胱癌、胰腺癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、前列腺癌、乳腺癌、结肠癌、甲状腺癌	小檗碱、黄柏酮、黄连碱、槲皮素	$\beta$ -谷甾醇、黄芩苷、黄芩素	香叶木素
阻滞肿瘤细胞周期	Bax, p21, p53, DEPP, Caspase-3/8/9, c-Myc, BRCA1/2	cyclin B1, cyclinD1, Cdc2, Cdc25C, CCNB1/2, CCND3, CDKN1A, Cdk2/4/6	膀胱癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、口腔癌	小檗碱、黄连碱、槲皮素	黄芩苷	菠菜甾醇、香叶木素、羟基芫花素
增强肿瘤细胞敏感性	E-cadherin, LC3BII, Snail	COL1A1, Survivin, GLI1/2, p-Akt, RAGE, N-cadherin	胰腺癌、甲状腺癌、肺癌	巴马汀、槲皮素		香叶木素
抑制肿瘤血管生成	$\gamma$ H2AX, GSH, SOD	TNF- $\alpha$ , VEGF, p-VEGFR-2, p-p53, p-DNA-PK, FGF, p-FAK, RAD51, p-ATM, Cox-2, p-Src, p-PCL, IL-6, CXCL-8, LPO, Ang-1, p-Bad, TIMP-1/2	胆管癌、皮肤肿瘤	-	豆甾醇	香叶木素、维生素 E
调节免疫抑制肿瘤微环境	IL-2/12	TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, Fas, FasL, TERT, ARG 1	胸腺肿瘤、胰腺癌、结肠癌	巴马汀、槲皮素		香叶木素

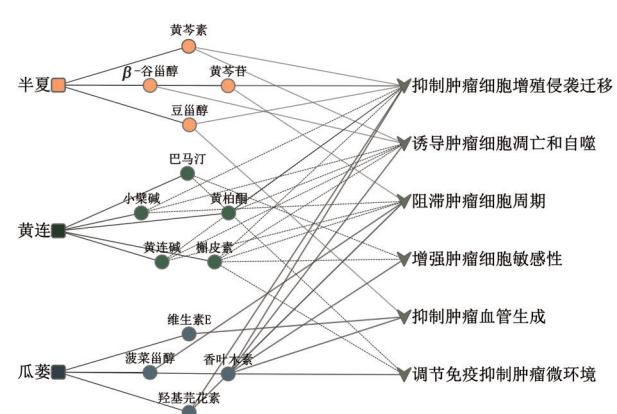


图 1 小陷胸汤有效成分抗肿瘤作用机制

Fig. 1 Mechanism of antitumor active components of Xiao Xianxiong tang

[参考文献]

[ 1 ] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.  
[ 2 ] 姬颖华, 杨晓煜, 王萃楠. 中药复方胃肠安对人 SGC-7901 胃癌细胞裸鼠移植瘤的抑制作用及机制研究

[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(2): 160-164.

[ 3 ] 李文畅, 沈洪昇, 白雪, 等. 温阳通窍中药复方对大鼠脑胶质瘤作用机制的体内实验研究[J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(3): 156-159.  
[ 4 ] 周蕾, 刘嘉湘. 刘嘉湘运用小陷胸汤治疗肿瘤相关症状举隅[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(3): 617-619.  
[ 5 ] 周佳静, 贾英杰. 贾英杰教授运用小陷胸汤合葶苈汤治疗肺癌并发恶性胸腔积液经验举隅[J]. 西部中医药, 2012, 25(4): 31-33.  
[ 6 ] ABRAMS S L, FOLLO M Y, STEELMAN L S, et al. Abilities of berberine and chemically modified berberines to inhibit proliferation of pancreatic cancer cells[J]. Adv Biol Regul, 2019, 71: 172-182.  
[ 7 ] HUANG C, WANG X L, QI F F, et al. Berberine inhibits epithelial-mesenchymal transition and promotes apoptosis of tumour-associated fibroblast-induced colonic epithelial cells through regulation of TGF- $\beta$  signalling[J]. J Cell Commun Signal, 2020, 14(6): 53-66.  
[ 8 ] GONG C, HU X, XU Y, et al. Berberine inhibits proliferation and migration of colorectal cancer cells by downregulation of GRP78 [J]. Anticancer Drugs,

- 2020,31(2):141-149.
- [ 9 ] MA W, ZHU M, ZHANG D, et al. Berberine inhibits the proliferation and migration of breast cancer ZR-75-30 cells by targeting Ephrin-B<sub>2</sub> [J]. *Phytomedicine*, 2017, 25:45-51.
- [10] ZHAO Y, CUI L, PAN Y, et al. Berberine inhibits the chemotherapy-induced repopulation by suppressing the arachidonic acid metabolic pathway and phosphorylation of FAK in ovarian cancer [J]. *Cell Proliferation*, 2017, doi:10.1111/cpr.12393.
- [11] MURTHY K N C, JAYAPRAKASHA G K, PATIL B S. Cytotoxicity of obacunone and obacunone glucoside in human prostate cancer cells involves Akt-mediated programmed cell death [J]. *Toxicology*, 2015,329:88-97.
- [12] CHAI F N, MA W Y, ZHANG J, et al. Coptisine from *Rhizoma Coptidis* exerts an anti-cancer effect on hepatocellular carcinoma by up-regulating miR-122 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:1002-1011.
- [13] 孙怡,顾君. 槲皮素抑制乳腺癌细胞迁移侵袭及分子机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(6): 1144-1150.
- [14] TAN H Y, WANG N, MAN K, et al. Autophagy-induced RelB/p52 activation mediates tumour-associated macrophage repolarisation and suppression of hepatocellular carcinoma by natural compound baicalin [J]. *Cell Death Dis*, 2015, doi: 10.1038/cddis.2015.271.
- [15] 林明珠,赵岩,蔡恩博,等.  $\beta$ -谷甾醇对H(22)荷瘤小鼠体内抗肿瘤作用[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(12):1797-1800.
- [16] ALI H, DIXIT S, ALI D, et al. Isolation and evaluation of anticancer efficacy of stigmasterol in a mouse model of DMBA-induced skin carcinoma [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015,9:2793-2800.
- [17] LIU J, WEN X, LIU B, et al. Diosmetin inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma cells by downregulating the expression levels of MMP-2 and MMP-9 [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(3): 2401-2408.
- [18] HUANG Y C, LEE P C, WANG J J, et al. Anticancer effect and mechanism of hydroxygenkwanin in oral squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:911.
- [19] WANG Y F, XU Y L, TANG Z H, et al. Baicalein induces Beclin 1- and extracellular signal-regulated kinase-dependent autophagy in ovarian cancer cells [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(1):123-136.
- [20] YANG X, JIANG J, ZHANG C, et al. Baicalein restrains proliferation, migration, and invasion of human malignant melanoma cells by down-regulating colon cancer associated transcript-1 [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, doi:10.1590/1414-431X20198934.
- [21] WANG Q, XU H, ZHAO X. Baicalin inhibits human cervical cancer cells by suppressing protein kinase C/ signal transducer and activator of transcription (PKC/ STAT3) signaling pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24:1955-1961.
- [22] DIAO X, YANG D, CHEN Y, et al. Baicalin suppresses lung cancer growth by targeting PDZ-binding kinase/T-LAK cell-originated protein kinase [J]. *Biosci Rep*, 2019, doi:10.1042/BSR20181692.
- [23] 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.
- [24] CHEN Q Q, SHI J M, DING Z, et al. Berberine induces apoptosis in non-small-cell lung cancer cells by upregulating miR-19a targeting tissue factor [J]. *Cancer Manag Res*, 2019,11:9005-9015.
- [25] 刘虹,邵荣光. 自噬在肿瘤发生与发展过程中的调节作用[J]. *药学学报*, 2016,51(1):23-28.
- [26] 陈兰芳,肖亮,杨军平. 细胞自噬的分子机制及其功能[J]. *实验与检验医学*, 2014,32(2):157-163.
- [27] ZHUO Y, CHEN Q, CHEN B, et al. Berberine promotes antiproliferative effects of epirubicin in T24 bladder cancer cells by enhancing apoptosis and cell cycle arrest [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55(1):32-40.
- [28] CHIDAMBARA MURTHY K N, JAYAPRAKASHA G K, PATIL B S. Apoptosis mediated cytotoxicity of citrus obacunone in human pancreatic cancer cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2011,25(4):859-867.
- [29] TEEKARAMAN D, ELAYAPILLAI S P, VISWANATHAN M P, et al. Quercetin inhibits human metastatic ovarian cancer cell growth and modulates components of the intrinsic apoptotic pathway in PA-1cell line [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 300:91-100.
- [30] SOOK S H, LEE H J, KIM J H, et al. Reactive oxygen species-mediated activation of AMP-activated protein kinase and c-Jun N-terminal kinase plays a critical role in beta-sitosterol-induced apoptosis in multiple myeloma U266 cells [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(3): 387-394.
- [31] OAK C, KHALIFA A O, ISALI I, et al. Diosmetin suppresses human prostate cancer cell proliferation

- through the induction of apoptosis and cell cycle arrest [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(2):835-843.
- [32] WANG C, LI S, REN H, et al. Anti-proliferation and pro-apoptotic effects of diosmetin via modulating cell cycle arrest and mitochondria-mediated intrinsic apoptotic pathway in MDA-MB-231 cells [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:4639-4647.
- [33] KOOSHA S, MOHAMED Z, SINNIAH A, et al. Evaluation of anti-tumorigenic effects of diosmetin against human colon cancer xenografts in athymic nude mice [J]. *Molecules*, 2019, 24(14):2522.
- [34] JIANG L, SONG H, GUO H, et al. Baicalein inhibits proliferation and migration of bladder cancer cell line T24 by down-regulation of microRNA-106 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107:1583-1590.
- [35] WANG M, QIU S, QIN J. Baicalein induced apoptosis and autophagy of undifferentiated thyroid cancer cells by the ERK/PI3K/Akt pathway [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(6):3341-3352.
- [36] YAN W, MA X, ZHAO X, et al. Baicalein induces apoptosis and autophagy of breast cancer cells via inhibiting PI3K/Akt pathway *in vivo* and *in vitro* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:3961-3972.
- [37] HAN B, JIANG P, LI Z, et al. Coptisine-induced apoptosis in human colon cancer cells (HCT-116) is mediated by PI3K/Akt and mitochondrial-associated apoptotic pathway [J]. *Phytomedicine*, 2018, 48:152-160.
- [38] SEDKY N K, EL GAMMAL Z H, WAHBA A E, et al. The molecular basis of cytotoxicity of alpha-spinasterol from *Ganoderma resinaceum*: induction of apoptosis and overexpression of p53 in breast and ovarian cancer cell lines [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(5):3892-3902.
- [39] ZHANG Y L, ZHANG X, MIAO X Z, et al. Coptisine suppresses proliferation and inhibits metastasis in human pancreatic cancer PANC-1 cells [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(5):452-463.
- [40] RAO P C, BEGUM S, SAHAI M, et al. Coptisine-induced cell cycle arrest at G<sub>2</sub>/M phase and reactive oxygen species-dependent mitochondria-mediated apoptosis in non-small-cell lung cancer A549 cells [J]. *Tumour Biol*, 2017, doi: 10.1177/1010428317694565.
- [41] KEDHARI SUNDARAM M, RAINA R, AFROZE N, et al. Quercetin modulates signaling pathways and induces apoptosis in cervical cancer cells [J]. *Biosci Rep*, 2019, doi:10.1042/BSR20190720.
- [42] WANG Z, MA L, SU M, et al. Baicalin induces cellular senescence in human colon cancer cells via upregulation of DEPP and the activation of Ras/Raf/MEK/ERK signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):217.
- [43] CHAKRAVARTHY D, MUNOZ A R, SU A, et al. Palmatine suppresses glutamine-mediated interaction between pancreatic cancer and stellate cells through simultaneous inhibition of survivin and COL1A1 [J]. *Cancer Lett*, 2018, 419:103-115.
- [44] LAN C Y, CHEN S Y, KUO C W, et al. Quercetin facilitates cell death and chemosensitivity through RAGE/PI3K/Akt/mTOR axis in human pancreatic cancer cells [J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(4):887-896.
- [45] CELANO M, MAGGISANO V, BULOTTA S, et al. Quercetin improves the effects of sorafenib on growth and migration of thyroid cancer cells [J]. *Endocrine*, 2020, 67(6):496-498.
- [46] XU Z, YAN Y, XIAO L, et al. Radiosensitizing effect of diosmetin on radioresistant lung cancer cells via Akt signaling pathway [J]. *PLoS One*, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0175977.
- [47] KANGSAMAKSIN T, CHAITHONGYOT S, WOOTHICHAIKANGSANG C, et al. Lupeol and stigmasterol suppress tumor angiogenesis and inhibit cholangiocarcinoma growth in mice via downregulation of tumor necrosis factor-alpha [J]. *PLoS One*, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0189628.
- [48] CONSTANTINO C, CHARALAMBOUS C, KANAKIS D. Vitamin E and cancer: an update on the emerging role of gamma and delta tocotrienols [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(3):845-857.
- [49] 王盛典,贾明明. 肿瘤免疫微环境在肿瘤常规治疗效应中的作用[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2012, 19(3):229-238.
- [50] ZHAO R, CHEN Z, JIA G, et al. Protective effects of diosmetin extracted from *Galium verum* L. on the thymus of U14-bearing mice [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2011, 89(9):665-673.
- [51] ZHANG J, SHEN L, LI X, et al. Nanoformulated codelivery of quercetin and alantolactone promotes an antitumor response through synergistic immunogenic cell death for microsatellite-stable colorectal cancer [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11):12511-12524.

[责任编辑 张丰丰]