

白术抗肿瘤作用的研究及应用进展

向小庆, 叶红*

(三峡大学第一临床医学院, 湖北 宜昌 443000)

[摘要] 通过对国内外相关文献的查询,对白术单药及其配方在抗肿瘤、改善肿瘤患者胃肠功能中作用机制的研究及临床应用进行介绍。中药白术不仅具有燥湿利水,止汗安胎,健脾补气的功效,还可对多种肿瘤产生抗肿瘤作用,在肿瘤患者胃肠功能的调节方面也具有一定功效。白术作为传统中药在肿瘤中的应用引起了研究者的广泛兴趣,大量研究表明,白术在抗肿瘤治疗中取得了良好效果,明显改善了肿瘤患者的生活质量。白术为天然的植物药物,药源丰富,疗效肯定,具有重要的临床应用价值。

[关键词] 白术; 挥发油; 肿瘤; 进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0367-04

[doi] 10.11653/syfy2013080367

Progress of Research and Application in Tumors of *Atractylodes Macrocephala* Koidz

XIANG Xiao-qing, YE Hong*

(First Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang 443000, China)

[Abstract] Review and analysis the progress of research and application in tumors of *Atractylodes macrocephala*. Presented a review of mechanism research and clinical application of *A. macrocephala* and their combination in antitumor and improving gastrointestinal function of cancer patients. *A. macrocephala* not only has the efficacy of eliminating dampness, inducing diuresis, hydroschesis, preventing miscarriage, strengthening spleen and invigorating vital energy, but also has antitumor function to multiple tumors, it also has a certain effect in regulation gastrointestinal function of cancer patients. As a traditional medicine, it has caused widespread interest of researchers and been proved a significant effect in antitumor treatment and improving the quality of life of cancer patients by a large number of studies. *A. macrocephala* is natural plant drug, pharmaceutical rich, curative effect

[收稿日期] 20120727(003)

[基金项目] 三峡大学硕士学位论文培优基金项目(2012PY050)

[第一作者] 向小庆, 硕士, Tel:13972521290, E-mail:xxq.001@163.com

[通讯作者] *叶红, 教授, 主任医师, 从事妇科肿瘤的研究, E-mail:yehong998@hotmail.com

- [34] 陈虹, 孙红, 王维亚. 五磨饮子对大鼠胃溃疡的治疗作用[J]. 中草药, 2008, 39(3):415.
- [35] 凌江红, 陈业强, 李家邦, 等. 健胃愈疡颗粒对愈合和复发胃溃疡大鼠胃黏膜炎症反应及 NF-kB 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(17):1454.
- [36] 芮菁, 华晓东, 唐元泰. 清疡宁抗实验性胃溃疡作用的研究[J]. 中草药, 2003, 34(1):58.
- [37] 韩兆丰, 李新成, 王士彪, 等. 胃康胶囊药效学实验研究[J]. 中草药, 2002, 33(11):1015.
- [38] 韦奇志, 周智, 陈邦树, 等. 胃乐胶囊的抗溃疡作用实验研究[J]. 广东药学院学报, 2000, 16(4):300.
- [39] 李才顺, 徐罗香. 愈胃汤治疗慢性胃炎与溃疡 60 例[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(z1):67.
- [40] 任忠, 王津利. 自拟溃疡散治疗消化性溃疡 30 例[J]. 光明中医, 2006, 21(1):66.
- [41] 李春民. 乌甘愈疡散治疗消化性溃疡 120 例临床分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(14):297.
- [42] 郭金秀. 中西医结合治疗消化性溃疡研究进展[J]. 中国中医急症, 2010, 19(3):495.

[责任编辑 邹晓翠]

confirmed, has the important value of clinical application.

[Key words] *Atractylodes macrocephala* koidz; volatile oil; tumor; progress

白术为菊科苍术属植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz 的干燥根茎^[1],性温,味甘、苦,归脾、胃经,具有燥湿利水、止汗安胎、健脾补气的功效,主产于浙江、安徽等地,又以浙江磐安、鄞县地区产量最大,於潜所产品质量最佳,亦称为“於术”。白术主要成分为挥发油、多糖及内酯类等化学物质,其中挥发油在白术中含量约 1.4%,其主要含苍术酮(atractylone)、苍术醇(atractylol)、苍术醚(atraetyloxide)、白术内酯 I(atractylolide I)、白术内酯 II(atractylolide II)、白术内酯 III(atractylolide III)、白术内酯 IV(atractylolide IV)等成分^[2]。研究表明,白术挥发油是白术抗肿瘤的主要有效成分,白术多糖可提高免疫力,而内酯类成分具有调节胃肠道功能和促进营养物质吸收、健脾运脾的作用^[3-4],且以白术内酯 I 作用最为显著^[5]。利用白术抗肿瘤及促进胃肠运动、调节胃肠功能、促进营养物质吸收的功能而将其运用于肿瘤临床取得了良好治疗效果,并且明显改善了放化疗治疗后肿瘤患者的生活质量,具有重要的临床应用价值。

1 单药白术抗肿瘤作用

白术可通过多种途径产生抗肿瘤作用,主要表现在促进肿瘤细胞凋亡,降低瘤细胞的增殖,提高机体抗肿瘤能力,增加对瘤细胞的细胞毒作用以及降低瘤组织的侵袭转移能力等。邱根全等^[6]通过建立鼠移植性肿瘤为模型,并给予白术、环磷酰胺对比处理后发现白术能显著抑制肿瘤 Bcl-2 基因的表达水平,说明白术抑制肿瘤生长的作用是通过降低凋亡抑制基因的表达来实现的;姚淑娟等^[7]以 S180 荷瘤 C₅₇BL/6 小鼠为模型,治疗后发现白术可显著增加化疗荷瘤鼠 T 细胞转化能力,促进化疗荷瘤鼠白细胞介素 2(IL-2)分泌水平,并且可明显恢复化疗引起的免疫功能低下,说明白术可激活机体的免疫细胞的功能,从而间接引起抗肿瘤作用的增加,白术的抗肿瘤作用与特异性免疫的增强有关;关晓辉等^[8]通过伊文思蓝比色发现白术挥发油能使小鼠体内二硝基氯苯(DNCB)所致迟发型超敏反应增强,吸光度较对照组明显增加,另外,EA 花环试验法显示白术挥发油可显著提高小鼠腹腔巨噬细胞 EA 花环率,提示白术挥发油可通过提高巨噬细胞的活性来增强机体非特异性免疫功能,从而抑制肿瘤细胞生长;阎克里等^[9]报道分解前、后白术挥

发油均表现出对人卵巢癌顺铂耐药细胞株-3(SKOV-3)细胞的杀伤抑制作用,且呈现出时间和剂量依赖性。但分解前、后发挥杀伤作用的阶段及细胞阻滞周期不同,分别是凋亡早期和凋亡早期、晚期,G₂/M 期和 S 期,说明白术挥发油除可直接杀伤肿瘤细胞外,还可将肿瘤细胞阻滞在不同的细胞周期而肿瘤细胞的杀伤作用。

白术在抗肿瘤侵袭转移中也具有一定作用。王郁金等^[10-11]研究发现白术挥发油能抑制 H22 肝癌血道及淋巴道转移模型小鼠肺转移率,且血清中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)显著降低,因而推测白术挥发油通过抑制与细胞外基质降解相关的酶 MMP-9 的分泌来发挥其抗肿瘤侵袭转移的作用;在人高转移型肺癌 PG 细胞中,白术挥发油同样具有抗增殖、黏附、侵袭的能力,且具有一定的剂量依赖性^[12]。

白术挥发油是白术抗肿瘤的主要有效成分,但研究证实白术的其他成分也具有抗肿瘤的功效。白术提取物白术内酯 I 可通过对超氧化物歧化酶(SOD)活性产生抑制诱导 HL-60 和 P-388 肿瘤细胞发生凋亡,从而发挥对肿瘤细胞的毒性作用^[13];白术内酯 III 可通过诱导肺癌细胞的凋亡来抑制肿瘤的生长和增加乳酸脱氢酶的释放^[14],而且,白术内酯 III 可能是肺癌治疗的一个有效成分^[15];经白术多糖处理的人高转移型肺癌 PG 细胞的黏附能力及侵袭能力明显降低^[12],说明白术酯类及白术多糖也具有潜在抗肿瘤作用。Huang 等^[16]还发现白术甲醇提取物抗肿瘤作用也与诱导肿瘤细胞的凋亡相关。目前,对于白术的其他成分抗肿瘤作用的报道越来越多,但是具体的机制仍不十分清楚,需要更进一步的研究去发现,去证实。

2 白术配方抗肿瘤作用

将白术与其他药物联合应用在抗肿瘤方面也具有重要的功效。研究表明^[17],参苓白术散不管是否与 5-FU 联合治疗,均能增加荷瘤小鼠外周血中 IL-2,干扰素- γ (IFN- γ),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)细胞因子的表达水平,另外,5-FU 单用仅对荷瘤小鼠 IFN- γ ,TNF- α 的表达有促进作用,对 IL-2 无明显影响,而与参苓白术散联合治疗后,IL-2 含量显著升高,提示参苓白术散可能通过直接刺激 Th1 细胞引起 IL-2 分泌增加,进而诱导杀伤细胞分泌 IFN- γ ,

$TNF-\alpha$ 增加机体的免疫力来发挥抗肿瘤作用,说明参苓白术散其抗肿瘤作用与调节机体免疫功能有关,与化疗药物联合治疗可能通过高水平 IL-2, IFN- γ , $TNF-\alpha$ 细胞因子增加机体的免疫功能而发挥协同抗肿瘤作用。段淑红等^[18] 给予含焦白术的扶正固本汤治疗乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)(+)合并各种恶性肿瘤患者,经过3年的治疗,患者长期完全应答率和生存率分别高达59.1%,77.2%,说明扶正固本汤作为一种经济型中药材在恶性肿瘤化疗中起到了增效减毒作用,是恶性肿瘤辅助治疗的理想药物。

3 单药白术改善肿瘤患者胃肠功能的作用

肿瘤患者伴随着疾病的进展会出现或多或少的胃肠功能紊乱,研究表明,肿瘤治疗的根本在于扶正培本,扶正培本的关键在于调补脾胃。在一项基础实验研究中^[19],通过比较白术挥发油对正常小鼠和阿托品预处理的小鼠小肠运动功能、胃排空功能的影响,发现各剂量组白术挥发油均能显著增加小肠推进率,并对阿托品的抑制肠蠕动作用产生对抗,提示白术挥发油能增强胃肠蠕动,发挥调节胃肠功能的作用。并且,对于炎症性肠病^[20],白术也可通过抑制氧化应激及随后触发的炎症反应起到良好的治疗作用。此外,白术对胆囊切除及放疗引起的以腹泻未特征的胃肠道功能紊乱,亦有令人满意的疗效^[21-22]。

恶病质是肿瘤患者疾病发展到最终阶段所出现的以进行性营养消耗为特点的多器官功能损害综合征,在中医学属“虚劳”“羸瘦”范畴。恶病质进展主要是因为宿主及肿瘤产生的一系列细胞因子的相互作用,肿瘤的持续存在导致了慢性炎症状态,以Th1细胞产生的细胞因子如IL-1 β , IL-6和 $TNF-\alpha$ 及急性期应答为特征^[23-24]。蔡云等^[25]研究认为白术挥发油可通过提高血清IL-2水平,降低 $TNF-\alpha$ 水平来提高小鼠免疫力,改善癌性恶病质鼠的生理状况,增加摄食量,阻止体重下降,延缓肿瘤生长。邱根全等^[26]采用白术挥发油对肺腺癌性恶病质鼠治疗后发现,白术挥发油可显著改善恶病质鼠的生理状况,并且其抗癌性恶病质的作用可能与抑制肿瘤生长及血清中细胞因子 $TNF-\alpha$, IL-6水平异常升高有关。刘秩等^[27]检测白术内酯I对晚期恶性肿瘤患者细胞因子IL-1, $TNF-\alpha$ 及尿中蛋白水解诱导因子PIF的水平的影响,发现白术内酯I治疗后因子的表达量明显降低,且恶病质患者的食欲、上臂肌肉周径(MAMC)显著增加,消瘦及体力状况也得到了良好

的改善。此外,Kang等^[28]发现白术内酯III不仅可抑制佛波酯和钙离子载体A23187激活的人肥大细胞对IL-6的分泌和表达,还可抑制活化的肥大细胞对组胺的释放,说明白术内酯III可能通过抑制肥大细胞对IL-6及组胺的释放降低肿瘤引起的慢性炎症状态,使患者的恶病质状态得以改善。

4 白术配方改善肿瘤患者胃肠功能的作用

目前,已有大量临床研究证实采用白术与其他药物联合可明显减轻由化疗药物引起的副反应,提高患者的生活质量,改善患者的恶病质状态,延长生存时间。恶心呕吐是患者化疗过程中常见的胃肠道反应,实验表明^[29]胃癌术后化疗配合参苓白术散治疗可明显减轻化疗药物的副作用,改善患者的生活质量;并且与止呕剂格拉司琼联合治疗,可明显提高抑制呕吐的效果。它是中晚期肿瘤患者常见的恶性肿瘤并发症之一,厌食导致摄入的营养物质及能量不足,是引起恶病质的重要原因。增加食物摄入量是改善恶病质患者最符合生理及最为经济的途径。余胜珠等^[30]通过观察参苓白术汤对中晚期肿瘤患者食欲及营养状况的影响发现,治疗组食欲及生存质量都得到了较好的改善,说明参苓白术汤可显著增加中晚期肿瘤患者的食欲,改善营养状况,提高患者的生活质量。此外,对于化疗引起的白细胞(WBC)下降,参苓白术散加减也具有较好的疗效,通过增加患者WBC数量,使患者免疫系统功能增强,提高患者生活质量^[31]。Chou等^[32]应用白术为主要成分的清暑益气汤治疗荷Lewis肺癌小鼠,发现清暑益气汤可在不增加进食量的情况下防止小鼠体重丢失,并且可减少鼠巨噬细胞对IL-1 β , IL-6和 $TNF-\alpha$ 的分泌,提示清暑益气汤发挥了抗恶病质的作用,并且该作用与IL-6生成的调节有关。

5 结语

中药白术抗肿瘤及改善肿瘤患者胃肠功能方面均有较好的功效,大量研究也已得到证实。其在抗肿瘤及改善肿瘤患者胃肠功能中的作用引起了研究者的广泛兴趣,但抗肿瘤作用的有关报道仅局限在动物模型中抗肿瘤的应用,缺乏临床应用依据及安全性,并且两种作用的应用均无规范的应用剂量标准及疗效评价指标,因此还有待进一步的探索。白术为天然的植物药物,疗效切实,通过其在肿瘤中的作用,将会为肿瘤的攻克提供新的思路,对患者的治疗效果及预后产生良好的影响。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中国药典. 一部[S]. 北京: 化学工

- 业出版社, 2010;95.
- [2] 董岩,辛炳炜. 白术化学成分研究新进展[J]. 山东医药工业,2003,22(3):32.
- [3] LI C, HE L, QING J. Atractylenolide I and atractylenolide III inhibit lipopolysaccharide induced TNF- α and NO production in macrophages[J]. Phytother Res, 2007, 21(4): 347.
- [4] 陈晓萍,张长林. 白术不同化学成分的药理作用研究概况[J]. 中药研究进展,2011,28(2):124.
- [5] MAO B, HE B, CHEN Z, et al. Effects of plant growth regulators on the rapid proliferation of shoots and root induction in the Chinese traditional medicinal plant *Atractylodes macrocephala* [J]. Front Biol, 2009, 4 (2): 217.
- [6] 邱根全,赵云,刘昉,等. 白术对小鼠移植性肉瘤 S180 的抑瘤作用及对 Bcl-2 基因表达的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版,2009,30(6):759.
- [7] 姚淑娟,刘伯阳,吕丽艳. 白术对化疗荷瘤小鼠减毒增效作用的研究 [J]. 中国基层医药, 2006, 13 (1):74.
- [8] 关晓辉,曲嫫,杨志萍,等. 白术挥发油对小鼠免疫功能的影响 [J]. 北华大学学报:自然科学版,2001,2 (2):122.
- [9] 阎克里,朱秀卿,刘芳芳,等. 分解前后白术挥发油对细胞凋亡及细胞周期影响的研究[J]. 中国药物与临床,2011,11(12):1372.
- [10] 王郁金,苏衍进. 白术挥发油对小鼠 H22 肝癌血道转移的抑制作用及机理研究 [J]. 陕西中医,2009,30 (6):735.
- [11] 王郁金,苏衍进,郑广娟. 白术挥发油对小鼠 H22 肝癌淋巴道转移模型的影响[J]. 现代中医药,2009,29 (4):74.
- [12] 赵洪敏. 白术提取物抗人高转移肺癌 PG 细胞株增殖及转移的实验研究 [D]. 济南:山东中医药大学,2007.
- [13] WANG Ching-chiung, CHEN Lih-geeng, YANG Ling-ling. Cytotoxic activity of sesquiterpenoids from *Atractylodes ovate* on leukemia cell lines [J]. Planta Med,2002,68(3):204.
- [14] Dong H, He L, Huang M, et al. Anti-inflammatory components isolated from *Atractylodes macrocephala* Koidz [J]. Nat Prod Res,2008,22:1418.
- [15] Kang T H, Bang J Y, Kim M H, et al. Atractylenolide III, a sesquiterpenoid, induces apoptosis in human lung carcinoma A549 cells via itochondria-mediated death pathway[J]. Food Chem Toxicol,2011a,49:514.
- [16] HUANG Huey-lan, CHEN Chien-chih, YEH Chin-yi, et al. Reactive oxygen species mediation of Baizhu-induced apoptosis in human leukemia cells [J]. J Ethnopharmacol,2005,97(1):21.
- [17] 黄争荣,王泳,王榕平,等. 参苓白术散对荷瘤小鼠血清 IL-2, IFN- γ , TNF- α 的影响 [J]. 光明中医, 2010, 25(9):1584.
- [18] 段淑红,刘梅生,鲍中英. 扶正固本汤在 62 例 HBsAg (+) 并恶性肿瘤患者化疗中的作用 [J]. 辽宁中医杂志,2010,37(9):1708.
- [19] 陈镇,夏泉,黄赵刚,等. 白术挥发油对小鼠胃肠道功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15 (8):66.
- [20] 游宇,刘玉晖,高书亮. 参苓白术散抗小鼠炎症性肠病的机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18 (5):136.
- [21] 王建军,李海林,高岩. 参苓白术散汤剂加减治疗胆囊切除术后 32 例腹泻 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012,17(9):294.
- [22] 武志霞. 参苓白术散加味治疗恶性肿瘤化疗后腹泻 21 例 [J]. 陕西中医,2007,28(5):524.
- [23] Penna F, Minero V G, Costamagna D, et al. Anti-cytokine strategies for the treatment of cancer-related anorexia and cachexia [J]. Expert Opin Biol Ther, 2010,10:1241.
- [24] Argiles J M, Busquets S, Toledo M, et al. The role of cytokines in cancer cachexia [J]. Curr Opin Support Palliat Care,2009,3:263.
- [25] 蔡云,孙焯,刘昉,等. 白术挥发油对癌性恶病质小鼠血清细胞因子 TNF- α , IL-2 的影响 [J]. 陕西中医, 2006,27(11):1432.
- [26] 邱根全,赵旭升,孙焯,等. 白术挥发油治疗癌性恶病质的实验研究 [J]. 西安交通大学学报:医学版, 2006,27(5):477.
- [27] 刘昉,叶峰,邱根全,等. 白术内酯 I 对肿瘤恶病质患者细胞因子和肿瘤代谢因子的影响 [J]. 第一军医大学学报, 2005,25(10):1308.
- [28] Kang T H, Han N R, Kim H M, et al. Blockade of IL-6 secretion pathway by the sesquiterpenoid atractylenolide III [J]. J Nat Prod,2011b [Epub ahead of print].
- [29] 费燕华,王南瑶. 参苓白术散对胃癌术后患者化疗药物副作用和生活质量的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2009,44(3):208.
- [30] 余胜珠,杨光华,陈连生,等. 参苓白术汤对中晚期肿瘤患者厌食及营养状况影响的临床研究 [J]. 重庆医学,2008,37(8):871.
- [31] 刘嘉宁. 参苓白术散加减治疗化疗后白细胞下降 42 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2012,53(12):1038.
- [32] Chou Yen-Jung, Kuo Cheng-Yi, Chen Pei-Yi, et al. Oral administration of Qing-Shu-Yi-Qi-Tang reduce lung cancer-induced cachexia in mice [J]. Afr J Pharm Pharm Sci,2012, 6(2): 84.

[责任编辑 邹晓翠]