

抗癌中药配伍研究

杜琴, 胡兵*, 沈克平

(上海中医药大学附属龙华医院肿瘤五科, 上海 200032)

[摘要] 抗癌中药的使用已成为中医肿瘤临床重要的治疗手段, 不同抗癌中药配伍可能具有协同或拮抗作用, 开展抗癌中药配伍研究具有重要意义。当前抗癌中药配伍研究主要集中在下述几个方面: 传统中医药理论指导下的配伍研究, 中药药理研究为基础的配伍研究, 经验方为基础的拆方配伍研究, 以及中西药联用的抗癌配伍研究等。积极探索抗癌中药的配伍规律, 可为中药抗癌临床疗效的提高提供新思路。

[关键词] 中药; 肿瘤; 药理; 配伍

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)13-0232-04

Compatibility of Chinese Anti-cancer Herb

DU Qin, HU Bing*, SHEN Ke-ping

(5th Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

[Abstract] In addition to syndrome differentiation based treatment, the use of anti-cancer herbs has become an important principle for cancer treatment. However, combination of different anti-cancer herb or herb and anti-cancer drugs may elicit synergistic or antagonistic therapeutic effects. There is a growing significance to explore the compatibility rule of anti-cancer herbs. This review focuses on a number of reports of anti-cancer herb-herb or herb-drug interactions, such as TCM theory based combinations, pharmacological study based compatibility, dissection of empirical formulae, or herb-drug combinations. Related studies may provide new clue and basis to improve clinical curative effect of traditional Chinese medicine.

[Key words] Chinese herb; cancer; pharmacology; compatibility

随着相关研究的进展, 抗癌中药的使用已成为中医肿瘤临床重要的治疗手段, 但由于抗癌中药不是一类独立的分类, 散见于清热、化痰、活血、甚至解表等各类中药之中, 这些中药具有不同的抗癌特性, 以及已经广泛证实的传统功效; 目前中医肿瘤临床抗癌中药选择主要以中医理论或是药理研究为依据, 其配伍使用具有很大的经验性; 不同中药或有效成分联合使用时, 相互之间可以存在协同、拮抗、甚至促进

肿瘤生长作用^[1-3]; 同时中药可以通过药物代谢酶(如 P450)、药物转运体(如 P-gp) 以及核受体等环节影响合并使用抗癌药物的代谢、吸收、分布或消除, 从而影响其疗效^[4-7]; 因此, 开展抗癌中药配伍研究具有重要意义。

1 中药传统配伍理论或原则

《神农本草经》记载“药有阴阳配合……有单行者, 有相须者, 有相使者, 有相畏者, 有相恶者, 有相反者, 有相杀者。凡此七情, 合和视之。当用相须相使者良, 勿用相恶相反者。若有毒宜制, 可用相畏相杀者, 不尔, 勿合用也”。七情配伍是后世中药配伍的基本形式, 中药配伍可大体分为同类配伍与非同类配伍; 一般而言, 同类相须, 即性能功效相似的药物配合应用, 可增强其原有功效, 如麻黄与桂枝相配发汗散寒解表、乳香与没药相配活血行气止痛、干姜与细辛配伍温肺化饮等; 非同类配伍包括以下 3 种情况: 将性能功效有某些共性的药物配伍达增强药效, 如燥湿化痰的半夏与行气化痰的陈皮同用可增强化痰功效; 通过药性或功效相反药物

[收稿日期] 20100615(001)

[基金项目] 上海市基础研究重点项目(09JC1413600)

[第一作者] 杜琴, 在读硕士, 专业方向: 中西医结合肿瘤基础与临床, Tel: 021-58835753, E-mail: lsduqin123@126.com

[通讯作者] * 胡兵, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤生物学、功能基因组与抗癌中药作用及配伍电话, Tel: 021-58835753-130, E-mail: beearhu@hotmail.com

的配伍来缓解或消除药物的偏性,使方药获得最佳的效用,如小半夏汤中半夏配生姜,既解除半夏之毒,又助半夏降逆止呕;指 2 种(类)属性、功用或作用趋向相反的药物相互依赖、相互促进的配伍方法。此外,还有根据阴阳气血以及脏腑相关的理论,利用药物作用上的沟通互补,将主要功效不同的药物配伍同用以增强疗效,如金水并调、水火互济、肝肾并补、脾肾双温等;以补血的当归配伍补气的黄芪,有助于加强补血功效;如交泰丸中苦寒之黄连配伍辛温之肉桂以交通心肾。这些理论依然是抗癌中药临床使用、以及配伍研究的基本原则。

2 中药抗癌配伍研究

2.1 中医药理论指导的配伍研究 对于气虚血瘀证的胃癌,可采用补气活血法治疗,如黄芪伍用莪术进行抗癌治疗,有研究报道黄芪伍用莪术的药物血清能够抑制人胃癌 MKN45 细胞增殖并诱导其分化,与单用黄芪或莪术相比具有增效、疗效稳定优势,可能与通过 PPAR /NF- B 信号途径对 Cox-2 产生抑制作用相关^[8-9]。

2.2 以药理研究为基础的配伍研究 胡文静等体外实验研究表明抗肿瘤中药重楼、土鳖虫配伍使用对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖抑制的协同作用^[10]。Kim KC 等研究发现赤灵芝、金菊花合用对诱导人白血病 HL-60 细胞线粒体损伤和凋亡有协同作用,其机制与下调 Bcl-2,促进 Bax 核转位及 cytoC 释放,激活 caspase-3 相关^[11]。Gao J L 研究报道,延胡索、莪术在配伍比为 2/3 时较单用时可显著抑制癌细胞增殖,促进 cyto C 释放诱导肿瘤细胞凋亡,并降低癌细胞侵袭力^[12]。与此相反,杨庆等研究发现附子、浙贝母单用均有抑瘤及抑制癌转移作用,但两药配伍后对肿瘤细胞诱导凋亡作用减弱^[13]。

2.3 中药复方拆方研究 李江等在 H22 肝癌模型中研究提示小柴胡汤扶正作用药群(人参、大枣、甘草)可能是该方抑瘤作用的核心药群^[14]。余绍蕾等从肿瘤细胞转移抑制率和 NK 细胞活性两方面研究芪丹煎剂(黄芪、丹参、补骨脂、枸杞、赤芍)针对气虚血瘀证胃癌抗转移的最佳组合配伍,发现芪丹煎剂中抑制胃癌细胞转移和提高机体免疫的最主要因素是黄芪,其次是丹参、补骨脂、枸杞^[15]。

2.4 抗癌单体配伍研究 中药单体是从中药中提取的单一成分,其结构清楚,易于深入研究,作用及机制比较明确,有学者甚至认为中药有效成分的合理配伍是中药防治肿瘤的必由之路^[16]。Liontas 等研究报道姜黄素和白藜芦醇伍用,可通过诱导 p53 核转位,激活 p53 功能,诱导儿童神经母细胞瘤细胞凋亡,以及细胞周期阻滞^[17]。Giri 等研究发现姜黄素配伍印度蟾皮肤源因子可抑制结肠癌 HCT-116 细胞增值,诱导其凋亡,较两药单用时抑制作用好,呈协同效应^[18]。Wang X N 等报道小檗碱和吴茱萸素联合使用较单用对肝癌 SMMC-7721 细胞诱导凋亡有显著协同作用,同时其 TNF-表达呈高水平^[19]。陈竺院士课题组研究表明“雄黄-青黛复方”(realgar-indigo naturalis formula)有效组分四硫化四砷、靛

玉红、丹参酮 II_A 配伍可以协同治疗急性早幼粒细胞白血病,并揭示四硫化四砷为其主药,靛玉红、丹参酮 II_A 为辅助成分^[20]。

3 中西药联用配伍研究

3.1 抗癌中药与化疗药物联用研究 化疗是肿瘤常用内科治疗手段,很多肿瘤患者化疗同时服用中药,研究中药、化疗的联合作用具有重要意义。Wang 等报道三七可提高 5-氟脲对人结肠癌 HCT-116 细胞的增殖抑制作用,同时减少其毒副作用^[21]。刘宝瑞小组研究表明重楼复方可以协同 5-氟脲等化疗药对胃癌细胞的作用,并能降低化疗耐药相关基因转录^[22]。Liang 等报道龙葵糖苷生物碱(solamargine)可促 Fas 表达,抑制 HER2 表达,增强表阿霉素对肺癌细胞的毒性^[23]。另有文献报道康莱特联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液较单用顺铂化疗疗效明显提高,减轻毒副反应^[24]。

3.2 抗癌中药与靶向治疗联用研究 Wang 等研究报道和厚朴酚可促白细胞 NB4、K562 细胞凋亡和 paraptosis,并可与 BCR-ABL 融合蛋白靶向制剂伊马替尼协同抗癌,呈时间依赖性及剂量依赖性^[25]。Liu 等研究发现和厚朴酚可促乳腺癌细胞周期 G1 期阻滞,细胞凋亡,与 PI3K/Akt/mTOR 相关;在 Her-2 高表达细胞中和厚朴酚与 HER-1/HER-2 酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼(lapatinib)协同抗癌^[26]。Liang 等研究证实龙葵糖苷生物碱可以促进肺癌细胞 HER2、拓扑异构酶(topoisomerase alpha, TOP2A)表达,从而使肺癌细胞对 HER2 靶向单克隆抗体曲妥珠单抗、TOP2A 靶向制剂表阿霉素敏感^[27],提示中药或中药有效成分可能通过多种途径协同肿瘤靶向制剂抗癌。

3.3 抗癌中药与基因治疗配伍 张俐等研究 P27 基因重组腺病毒联合中药片仔癯(三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁ 及牛磺胆酸钠)对人骨肉瘤裸鼠移植瘤体内生长的抑制作用发现,P27 基因与片仔癯联合应用后,产生协同作用,其抑瘤效果与改善荷瘤裸鼠的生存情况比单用片仔癯治疗或单用 P27 基因治疗更明显^[28]。腺病毒介导胞 脱氨酶/单纯疱疹病毒胸苷激酶基因(CD /TK)自杀基因可有效地杀死人肝癌 BEL-7402 细胞,健脾化痰中药 960 复方(由白术、莪术、苦参等)具有显著提高 CD /TK 双自杀基因对人肝癌细胞的抑杀作用^[29]。HSV-tk/GCV 自杀基因治疗系统联合六味地黄丸对杀伤大鼠肝癌细胞 CBRH-7919 具有协同增效作用^[30]。

4 中药配伍临床研究

由于中医临证主要以复方治疗为主,不同医生、乃至患者都会有不同的厨房,难以严格按照随机对照原则进行临床研究,目前缺乏中药配伍临床研究报道。有研究报道青黛有效成分靛玉红联合甲异靛治疗慢性髓性白血病的临床疗效明显优于靛玉红、甲异靛单独使用时疗效^[31]。Ide H 等研究结果表明大豆类黄酮素和姜黄素可以调节血清 PSA 水平,姜黄素可能协同大豆类黄酮素通过抗雄激素作用抑制前列腺细胞分泌 PSA^[32]。莪术乃治积要药,在肿瘤的不同发展阶

段可随症配伍理气化痰、清热解毒散结、健脾补益药治疗各种消化系统恶性肿瘤,刘朝霞案例报道莪术配伍不同功效中草药在食管癌、胃癌、肝癌可取得一定成效^[33]。

5 结语

抗癌中药的研究在近年来取得一定进展,但尚缺乏统一的规律性认识,而且资料积累不足,因此需要在加强抗癌单味中药作用研究的同时,结合肿瘤生物学研究的新理论、新方法积极开展抗癌中药、单体及有效部位的配伍研究,开展中药对抗癌西药的作用影响研究,不断适应肿瘤复杂病情需要,进一步提高中医肿瘤治疗疗效,推进中药抗癌现代化。

[参考文献]

[1] 肖春芬,周莉,曾繁波,等.几种中药有效成分联合应用对小鼠肉瘤细胞 S180 的作用[J].中国药房,2007,18(9):653.

[2] HemaIswarya S, Doble M. Potential synergism of natural products in the treatment of cancer [J]. *Phytother Res*, 2006,20(4):239.

[3] Popovich D G, Yeo S Y, Zhang W. Ginseng (*Panax quinquefolius*) and licorice (*Glycyrrhiza uralensis*) root extract combinations increase hepatocarcinoma cell (Hep-G₂) viability [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009,6:74.

[4] Sparreboom A, Cox M C, Acharya M R, et al. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(12):2489.

[5] Meijerman I, Beijnen J H, Schellens J H. Herb-drug interactions in oncology: focus on mechanisms of induction [J]. *Oncologist*, 2006,11(7):742.

[6] Yang A K, He S M, Liu L, et al. Herbal interactions with anticancer drugs: mechanistic and clinical considerations [J]. *Curr Med Chem*, 2010,17(16):1635.

[7] 胡兵,安红梅,沈克平. SCI 杂志中医药抗肿瘤文献研究[J].中国民族民间医药杂志,2009,18(20):26.

[8] 沈天华,沈洪,骆殊,等.黄芪、莪术配伍对胃癌细胞 COX-2 表达的调节作用[J].世界华人消化杂志,2008,16(32):3599.

[9] 郑凯,沈洪.黄芪莪术配伍药物血清对胃癌 MKN45 细胞增殖和分化的影响[J].辽宁中医杂志,2009,36(8):1372.

[10] 胡文静,钱晓萍,邹玺,等.重楼、土鳖虫对人肝癌 SMMC-7721 细胞增殖抑制的协同作用[J].南京中医药大学学报,2007,23(4):234.

[11] Kim K C, Kim J S, Son J K, et al. Enhanced induction

of mitochondrial damage and apoptosis in human leukemia HL-60 cells by the *Ganoderma lucidum* and *Duchesnea chrysantha* extracts [J]. *Cancer Lett*, 2007,246(1/2):210.

[12] Gao J L, He T C, Li Y B, et al. A traditional Chinese medicine formulation consisting of Rhizoma Corydalis and Rhizoma Curcumae exerts synergistic anti-tumor activity [J]. *Oncol Rep*, 2009,22(5):1077.

[13] 杨庆,聂淑琴,翁小刚,等.乌头、贝母单用及配伍应用体内、外抗肿瘤作用的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2005,11(4):25.

[14] 李江,谢鸣,甘媛.小柴胡汤及其药群配伍抗小鼠 H22 肝肿瘤及免疫调节作用[J].中国中药杂志,2008,33(9):1039.

[15] 余绍蕾,蔡宇,冯笑珍,等.芪丹煎剂抗胃癌转移的配伍研究[J].中成药,2008,30(4):487.

[16] 张英,林洪生.中药有效成分的合理配位是中药防治肿瘤的必由之路[J].中国中医药信息杂志,2009,16(1):10.

[17] Liontas A, Yeger H. Curcumin and resveratrol induce apoptosis and nuclear translocation and activation of p53 in human neuroblastoma [J]. *Anticancer Res*, 2004,24(2B):987.

[18] Giri B, Gomes A, Sengupta R, et al. Curcumin synergizes the growth inhibitory properties of Indian toad (*Bufo melanostictus* Schneider) skin-derived factor (BM-ANF1) in HCT-116 colon cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2009,29(1):395.

[19] Wang X N, Han X, Xu L N, et al. Enhancement of apoptosis of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells through synergy of berberine and evodiamine [J]. *Phytomedicine*, 2008,15(12):1062.

[20] Wang L, Zhou G B, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula realgar-indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008,105(12):4826.

[21] Wang C Z, Luo X, Zhang B, et al. Notoginseng enhances anti-cancer effect of 5-fluorouracil on human colorectal cancer cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2007,60(1):69.

[22] Liu Y, Ling Y, Hu W, et al. The herb medicine formula 'Chonglou Fufang' increases the cytotoxicity of chemotherapeutic agents and down-regulates the expression of chemotherapeutic agent resistance-related genes in human gastric cancer cells *in vitro* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009,6:175.

- [23] Liang C H, Shiu L Y, Chang L C, et al. Solamargine upregulation of Fas, downregulation of HER2, and enhancement of cytotoxicity using epirubicin in NSCLC cells [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51(8):999.
- [24] 何冬雷, 张鹏, 孟津, 等. 康莱特联合顺铂治疗肺癌恶性胸腔积液疗效分析 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(18): 1441.
- [25] Wang Y, Yang Z, Zhao X. Honokiol induces paraptosis and apoptosis and exhibits schedule-dependent synergy in combination with imatinib in human leukemia cells [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2010, 20(5):234.
- [26] Liu H, Zang C, Emde A, et al. Anti-tumor effect of honokiol alone and in combination with other anti-cancer agents in breast cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591(1/3): 43.
- [27] Liang C H, Shiu L Y, Chang L C, et al. Solamargine enhances HER2 expression and increases the susceptibility of human lung cancer H661 and H69 cells to trastuzumab and epirubicin [J]. *Chem Res Toxicol*, 2008, 21(2): 393.
- [28] 张俐, 曾启清, 林建华. p27 基因联合中药片仔癀对人骨肉瘤抑制作用观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2009, 24(4):511.
- [29] 王昌俊, 李建军, 陈祖兵, 等. 健脾化痰中药提高胞脱氨酶/单纯疱疹病毒胸苷激酶基因治疗肝细胞癌的实验研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2008, 8(9): 1605.
- [30] 杜标炎, 张爱娟, 谭宇蕙, 等. 自杀基因系统联合六味地黄丸对肝癌细胞杀伤的协同作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2008, 25(4): 319.
- [31] Xiao Z, Hao Y, Liu B, et al. Indirubin and meisoindigo in the treatment of chronic myelogenous leukemia in China [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(9):1763.
- [32] Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen [J]. *Prostate*, 2010, 70(10): 1127.
- [33] 刘朝霞. 莪术治疗消化系统恶性肿瘤的应用体会 [J]. *辽宁中医杂志*, 2009, 36(1): 128.

[责任编辑 邹晓翠]