

西黄丸抗肿瘤作用机制及其联合抗肿瘤研究进展

夏顺利¹, 王雪¹, 翟勇聪¹, 刘景楠¹, 韩涛^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730000)

[摘要] 西黄丸由牛黄、乳香、没药、麝香4味中药组方而成。现代药理学研究表明,西黄丸具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗乳腺增生以及增强机体免疫功能等作用。恶性肿瘤是由环境因素和遗传因素共同作用引起的一种发病机制比较复杂的疾病,严重危害着人类健康和生命安全,也是我国居民死亡的主要原因之一。目前临床上用于抗肿瘤的化疗药物除了具有毒副作用,影响临床疗效和患者预后外,长期使用还会使肿瘤产生耐药性。西黄丸作为传统经典抗癌名方,随着中医药文化的兴起,被越来越多的应用于肿瘤的研究中,对肝癌、胃癌、肺癌、乳腺癌、结肠癌等多种恶性肿瘤具有显著抑制作用。临床上西黄丸多被作为辅助药联合化疗药抗肿瘤使用,降低化疗药的毒副作用和患者的不良反应,提高患者对化疗的耐受性,还可延长或降低术后肿瘤的复发,增强机体的免疫功能,逆转肿瘤细胞的耐受性。在西黄丸抗肿瘤研究的基础上,对其诱导细胞凋亡、调节氨基酸代谢、逆转耐药性、干扰细胞周期、抗肿瘤转移侵袭、调节免疫功能、改善肿瘤微环境、调控信号通路等8个方面的作用机制及其临床上联合化疗药抗肿瘤进行归纳总结,分析西黄丸抗肿瘤的研究现状,并且针对其现状提出不足之处和尚待解决的问题,为西黄丸的进一步研究和临床应用提供理论依据。

[关键词] 西黄丸; 抗肿瘤; 作用机制; 联合抗肿瘤; 研究现状

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0217-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202461

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201015.1117.001.html>

[网络出版日期] 2020-10-15 12:00

Anti-tumor Mechanism of Xihuangwan and Research Progress on Its Combined Use in Anti-tumor Treatment

XIA Shun-li¹, WANG Xue¹, ZHAI Yong-cong¹, LIU Jing-nan¹, HAN Tao^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Gansu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Lanzhou 730000, China;
2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of TCM of Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Xihuangwan is composed of four Chinese medicines: Bovis Calculus, Olibanum, Myrrha, and Moschus. Modern pharmacology studies have shown that Xihuangwan has anti-inflammatory, antibacterial, anti-tumor, anti-mammary gland hyperplasia effect, and can enhance the body's immune function. Cancer seriously endangers public health and safety-of-life, and is a major cause of mortality of Chinese citizens. It is a disease with intricate etiopathogenesis caused by the joint action of circumstances and hereditary factors. At present, anti-tumor chemotherapy drugs in clinical application not only have toxic and side effect, but also affect clinical efficacy and prognosis of patients. Long-term use will also lead to drug resistance of tumors. As a traditional classic anti-cancer prescription, Xihuangwan has been used more and more in tumor research with the rise of Chinese medicine culture. It is provided with remarkable inhibitory effect on liver cancer, gastric cancer, carcinoma of the lungs, mammary gland, colorectal carcinoma and other malignant tumors. In clinical practice, Xihuangwan, mostly used as adjuvant drugs in

[收稿日期] 20200828(011)

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(81560722)

[第一作者] 夏顺利,在读硕士,从事中药及复方应用的研究,E-mail:2806302151@qq.com

[通信作者] *韩涛,教授,硕士生导师,从事中药及复方应用的研究,E-mail:zggsht@126.com

combined use with chemotherapy drugs for anti-tumor effect, can reduce the side effect of chemotherapy drugs and the untoward reaction of sufferers, improve the survivability of patients to chemotherapy, reduce or delay postoperative tumor recurrence, enhance the body's immune function, and reverse the tolerance of tumor cells. Based on the anti-tumor research of Xihuangwan, we summarized its mechanisms in inducing cell apoptosis, regulating amino acid metabolism, reversing drug resistance, interfering with cell cycle, resisting tumor metastasis and invasion, regulating immune function, improving tumor microenvironment, and regulating signal pathways, as well as its clinical combination with chemotherapeutic anti-tumor drugs, analyzed the current anti-tumor research status of Xihuangwan's research, and put forward the shortcomings and unresolved problems in order to provide theoretical basis for further research and clinical application of Xihuangwan.

[Key words] Xihuangwan; anti-tumor; mechanism of action; combined use for anti-tumor; research status

恶性肿瘤是全球范围内威胁人类健康的主要疾病之一^[1],受城市化进程加快、人口老龄化、环境污染、吸烟、不健康饮食等环境因素和遗传因素的影响,我国恶性肿瘤患者的发病率、死亡率不断增加^[2-4]。恶性肿瘤的发生和死亡具有明显的地区差异^[5],肝癌、胃癌、食道癌等恶性肿瘤在我国具有高发的风险,发达国家容易高发的多是乳腺癌、甲状腺癌、前列腺癌等^[4]。临床上以放化疗为主的抗肿瘤手段,对肿瘤细胞和正常的细胞组织都具有杀伤作用,带来不良反应、毒性作用及肿瘤耐药性等,降低了临床疗效和患者生存质量。基于目前化学抗肿瘤药物存在的弊端,寻找治疗效果好、毒性作用低且质量稳定可靠的抗肿瘤药物具有十分重要的意义。

西黄丸出自清代王洪绪祖传秘方《外科证治全生集·卷四》,由牛黄、乳香、没药、麝香4味中药组成^[6]。在药理学上,西黄丸能够抗菌、抗炎、抗肿瘤、抗乳腺增生和增强机体免疫功能等。研究表明,西黄丸可调节相关凋亡蛋白诱导乳腺上皮细胞凋亡,对治疗乳腺增生具有重要的意义^[7]。此外,西黄丸对乳腺癌^[8-9]、结肠癌^[10]、肺癌^[11]等多种恶性肿瘤具有明显的抑制作用。临床上西黄丸多作为辅助药联合化疗药进行抗肿瘤应用,增效减毒的同时,提高机体的免疫功能,改善患者预后和生活质量。近年来关于西黄丸抗肿瘤作用的研究取得了一定程度的进展,本文以现有的研究为依据,对其诱导细胞凋亡;调节氨基酸代谢;逆转耐药性;干扰细胞周期;抗肿瘤转移、侵袭;调节免疫功能;改善肿瘤微环境;调控信号通路等8个方面的作用机制及临床上联合化疗药抗肿瘤进行归纳总结,并提出了现有研究存在的不足之处和尚待解决的问题,为今后抗

肿瘤药物的筛选和西黄丸的进一步研究及其临床应用提供理论依据。

1 西黄丸抗肿瘤作用机制

1.1 诱导细胞凋亡 细胞凋亡是基因调控下细胞自主有序的死亡,对动物的发育、组织内稳态、健康和疾病具有重要的意义^[12-13]。细胞凋亡也是先天性肿瘤机制的重要组成部分,由于肿瘤细胞的凋亡机制被灭活,一些抗癌药物正是通过诱导细胞凋亡达到抗癌的效果^[14]。体外实验表明,西黄丸含药血清对人肝癌 BEL-7404 细胞的增殖具有抑制作用,对其凋亡和自噬具有促进作用,同时抑制自噬还可增强西黄丸含药血清的抗凋亡作用^[15]。

促凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)可以调节线粒体外膜的通透性,是细胞通过线粒体途径凋亡的重要蛋白^[16-17]。当凋亡刺激因子作用于细胞时,激活 Bax 并与线粒体外膜结合形成胞质通路,线粒体外膜的通透性增加,从而释放出细胞色素 C 等促凋亡分子^[18]。研究表明,西黄丸含药血清能够降低结直肠癌 SW480 细胞活力,并对肿瘤细胞的凋亡具有促进作用,其促凋亡机制可能是西黄丸通增加 Bax 蛋白的表达,抑制抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达,而增加线粒体外膜的通透性,使线粒体内的促凋亡分子释放出来,进而诱导肿瘤细胞的凋亡^[19]。

1.2 调节氨基酸代谢 葡萄糖和氨基酸摄取失调是癌症相关代谢变化组织特征之一,氨基酸作为中间代谢产物满足了肿瘤细胞重组代谢途径对能量营养的需求^[20-21]。因此,可通过抑制肿瘤细胞对氨基酸的摄取促进肿瘤细胞的凋亡。相关研究以细胞氨基酸代谢为基础寻找西黄丸抗肿瘤新途径,发现含氨基酸培养基的肿瘤细胞水平明显高于其他

组别,并且细胞的凋亡较少,作用机制可能是西黄丸抑制乳腺癌细胞对甘氨酸的吸收,升高 β -丙氨酸的含量,降低乳酸脱氢酶的表达水平,促进肿瘤细胞的凋亡,抑制其增殖和生长^[22]。

1.3 逆转耐药性 前列腺素 E_2 (PGE_2)是由环氧合酶-2催化花生四烯酸衍生而来,在各种恶性肿瘤中均显著升高,可通过调节细胞内信号通路发挥作用^[23]。癌细胞可通过释放免疫抑制因子如 PGE_2 ,生长因子和酶等抑制免疫细胞活性,从而躲避免疫监控机制^[24]。研究表明,西黄丸能够延缓乳腺癌化疗耐药性,其机制可能是西黄丸能够降低 PGE_2 ,白细胞介素(IL)-6,IL-8等炎症因子水平,抑制下游信号转导和转录激活因子3(STAT3)和血管内皮生长因子(VEGF)的激活^[25]。

1.4 干扰细胞周期 细胞周期蛋白 D_1 (cyclin D_1)和周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)是调控细胞周期的关键蛋白^[26]。cyclin D 是一种原癌基因,可结合并激活 G_1 期CDK4使细胞从 G_1 期进入S期,对细胞增殖具有积极作用,但当这种基因异常表达时可推动细胞过度增殖^[27]。肖桦等^[28]探究了西黄丸对人肺癌干细胞的调控作用,与空白组比较,西黄丸组细胞 G_1 期升高,S期, G_2 期下降,其作用机制是西黄丸通过抑制cyclin D_1 的表达,控制肺癌干细胞从 G_1 期向S期转变,来抑制肿瘤细胞增殖,此过程可能与Wnt信号通路有关;继续研究发现,西黄丸可以把细胞周期阻滞在 G_0/G_1 期,促进人胃癌MGC-803细胞凋亡^[29]。

1.5 抗肿瘤侵袭、转移 上皮-间充质转化(EMT)能够增加细胞的活力,与多种肿瘤的起始、恶性进展、转移等有关^[30]。具有EMT特征的细胞伴随着一系列的分子变化,如E-钙黏蛋白表达或功能缺失,波形蛋白表达升高^[31]。EMT可以减弱上皮细胞间的强黏附力,使癌细胞单独或集体运动,实现癌细胞的转移,而肿瘤分泌因子和致癌刺激之间的相互作用也可促进EMT的进展^[32]。研究表明,西黄丸含药血清可以上调E-钙黏蛋白mRNA表达,下调多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1,波形蛋白和转录因子Snail mRNA表达,而阻碍SW480细胞的转移、侵袭,提示抗肿瘤机制可能与降低细胞外调节蛋白激酶(ERK)蛋白的磷酸化水平,调控ERK/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路有关^[33]。

1.6 调节免疫功能 T细胞是肿瘤破坏的关键介质,对肿瘤表达抗原的特异性具有重要的作用,并且大量的研究表明T细胞复制潜能和分化状态是抗

肿瘤活性的重要调节因子^[34]。Th1和Th2细胞是T辅助细胞($CD4^+$)的2个亚群,Th1参与机体抗癌作用,Th2抑制免疫应答。研究表明, $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 可以产生促炎细胞因子并发挥细胞毒性,对肿瘤的调控具有重要意义^[35]。马杰等^[36]通过荷瘤大鼠体内实验表明,西黄丸能够上调外周血中IL-2,干扰素- γ (IFN- γ)的水平,并且能够增加血液中 $CD4^+$, $CD3^+$,粘附分子B7-1的含量,此结果提示西黄丸可通过提高机体的免疫功能而发挥抗肿瘤作用。此外,西黄丸还可以上调Th1细胞水平,下调Th2细胞水平,增强机体的免疫功能而抑制Lewis肺癌和B16黑色素瘤的肺转移^[37]。

1.7 改善肿瘤微环境 肿瘤能够和肿瘤微环境(TME)相互作用促进肿瘤血管形成,诱导外周免疫耐受性^[38]。由肿瘤细胞或基质细胞分泌出的基质金属蛋白酶(MMPs)一方面可以促进肿瘤生长、迁移、血管生成及调节细胞凋亡,另一方面对肿瘤具有抑制作用;VEGF不但能增加血管的通透性,还对内皮细胞的增殖和迁移具有促进作用^[39]。研究表明,西黄丸可以调节肿瘤微环境,其作用机制可能是西黄丸通过降低VEGF,MMP-9的表达水平,抑制TME中相关炎症因子的表达,逆转肿瘤免疫逃逸^[40]。

1.8 调控信号通路

1.8.1 c-Jun氨基酸末端激酶(JNK1)/激活蛋白-1(AP-1)信号通路 JNK1是MAPK家族成员,在细胞的分化、增殖、发育和死亡中具有重要的调节作用^[41]。研究表明,JNK1对肿瘤具有促进或抑制作用,但更多的证据表明JNK1是肿瘤抑制因子^[42]。AP-1在细胞分化、增殖、凋亡和肿瘤转化等生理和病理中发挥着重要的作用,其活性受到细胞因子、JNK等的调节^[43]。苏亮等^[44]证实了西黄丸对4T1小鼠乳腺癌肿瘤的生长具有抑制作用,并且JNK1,AP-1 mRNA和蛋白质的表达具有剂量依赖性,其作用机制是西黄丸激活JNK1/AP-1信号通路促进肿瘤细胞凋亡。

1.8.2 丝裂原活化蛋白激酶激酶1(MEKK1)/SAPK/ERK激酶1(SEK1)信号通路 MEKK1/SEK1信号通路的异常在肿瘤的发生发展中具有重要的作用。MEKK1是MAPK级联,调控细胞基因转录、蛋白质合成、细胞周期、分化和细胞死亡,能够激活并增加下游SEK1的表达,抑制肿瘤的发生和转移^[45]。江一鸣等^[46]以4T1乳腺癌荷瘤小鼠为研究对象进行体内实验,结果是西黄丸对肿瘤细胞

的凋亡具有促进作用,并且通过此过程还可抑制肿瘤的生长,此结果提示西黄丸抗肿瘤机制可能是激活了MEKK1及其下游SEK1 mRNA和蛋白质的表达,对抑制肿瘤的发生和转移具有十分积极的意义。

1.8.3 ERK/MAPK 信号通路 ERK/MAPK 信号通路的异常调控可能会导致细胞的过度增殖和肿瘤的形成,在细胞的更新、分化中发挥重要作用^[47]。研究表明,磷酸化(p)-ERK1/2被激活可促进上皮细胞的增殖和分化,人结肠癌细胞中p-ERK表达水平显著高于正常组织,而西黄丸可通过降低p-ERK1/2表达来抑制人结肠癌裸鼠移植瘤的生长,其作用机制可能是调控ERK/MAPK信号通路^[48]。

1.8.4 STAT3 信号通路 STAT3能够改变下游基因的表达,与肿瘤的侵袭和转移有关,是癌症治疗理想靶点^[49]。MMP-2, MMP-9是一种已知的细胞迁移调节因子,可直接参与基底膜的降解,促进肿瘤转移,而STAT3可直接结合MMP-2启动子上调MMP-2的表达^[50]。因此,调控STAT3信号通路的异常激活,对肿瘤侵袭和转移的抑制具有重要的意义。朱正春等^[51]研究表明,西黄丸能够抑制人肝癌细胞株HepG2的增殖、迁移,其作用机制是下调MMP-2, MMP-9 mRNA及p-STAT3蛋白表达,调控STAT3的异常激活。

1.8.5 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt) 信号通路 PI3K/Akt信号通路调控了大部分癌症特征,包括细胞周期、存活、代谢、活性及免疫抑制微环境等,在多种癌症中被发现过度激活,是人类癌症中最常见的异常信号级联之一^[52]。调节性T细胞(Treg)数量的升高对肿瘤免疫抑制微环境的形成具有促进作用,有助于肿瘤的生长。研究表明,西黄丸中的单味药与西黄丸具有相似的抗肿瘤效果和机制,通过调控PI3K/Akt信号通路的异常激活可减少Treg细胞的数量,改善肿瘤微环境的免疫抑制状态,抑制肿瘤生长^[53]。

西黄丸主要通过以上几种机制发挥抗肿瘤作用,本文通过检索近10年的文献对不同剂型西黄丸不同类型肿瘤作用效果及其机制进行归纳总结,见表1。

2 西黄丸联合抗肿瘤

化疗是临床上治疗晚期肿瘤患者的一种有效方法,能不同程度地抑制肿瘤细胞的生长、增殖和转移,延长患者的寿命。化疗也具有毒副作用,对正常的细胞和组织同样具有杀伤作用,长久使用还

可使肿瘤细胞产生耐药性,给患者带来各种不良反应,影响治疗效果。近年来西黄丸联合化疗方案在临床上的应用在很大程度上降低了患者的不良反应,提高了治疗效果,关于西黄丸联合化疗方案抗肿瘤作用效果,见表2。

3 小结

西黄丸是抗肿瘤最常用的中成药之一,组方中的单味药或相关药对也具有抗肿瘤作用。刘化侠等^[88]研究,酶育牛黄对S180荷瘤小鼠具有抑瘤作用,其作用机制可能是通过抑制PI3K/Akt通路,促进细胞凋亡;乳香中的乙酰基-11-酮- β -乳香酸(AKBA)是一类活性较强的抗肿瘤成分,主要通过调控细胞周期蛋白表达,影响细胞分裂进程,进而抑制肿瘤细胞增殖^[89]。温一阳^[90]研究表明,AKBA可通过下调Wnt/ β -连环蛋白信号通路,抑制大肠癌裸鼠移植瘤的生长;没药水提取物对SK-BR-3移植瘤的生长具有抑制作用,通过阻滞S到G₂/M细胞周期及诱导细胞凋亡,下调人表皮生长因子受体-2,丝裂原活化蛋白激酶激酶,ERK, Akt蛋白及磷酸化表达抑制SK-BR-3细胞增殖、迁移和侵袭^[91];乳香-没药具有广泛的抗肿瘤活性,可通过抑制JAK/STAT信号通路的激活并调节肿瘤相关细胞因子发挥抗多发性骨髓瘤活性作用^[92];VEGF对血管内皮细胞的迁移、增殖具有诱导作用,可直接影响肿瘤的生长、转移和凋亡。相关研究发现,麝香可下调肿瘤组织VEGF及HER表达活性,减慢胃癌裸鼠异位移植瘤的生长^[93]。麝香中麝香酮也能减少VEGF的表达,抑制血管生成,阻断肿瘤营养供应,抑制乳腺癌的生长^[94]。

本文通过对西黄丸抗肿瘤作用机制以及联合抗肿瘤治疗中的促进作用进行综述,发现西黄丸对不同类型的恶性肿瘤具有确切的抑制作用,联合化疗药抗肿瘤也在临床上得到了广泛的应用。就目前的研究而言仍然存在以下不足。

①西黄丸抗肿瘤作用机制有多种,且不同机制之间相互联系调控,但目前对于西黄丸抗肿瘤机制的研究大多集中在单一机制,缺乏系统的机制研究,因此可对多条机制进行研究,并阐明不同机制之间的相互作用,形成系统的研究。

②临床上对西黄丸的应用多集中在联合化疗药增效减毒上,虽有报道可以减轻患者的不良反应、降低毒副作用,但对其作用机制并未做深入研究,使西黄丸在临床上的应用缺乏可靠的依据,阻碍了其应用前景。

表1 西黄丸抗肿瘤作用及其机制

Table 1 Anti-tumor effect and mechanism of Xihuangwan

剂型	肿瘤细胞株	a/b	作用及其机制	文献
西黄丸	人肝癌细胞株 HepG2	b	抑制 STAT3 异常激活	[8]
	乳腺癌细胞株 T47D, SKBr3	a	阻碍雌激素受体(ER α)与热休克蛋白90抗体结合;通过蛋白酶途径促进 ER α 降解,阻碍其入核	[9]
	肺癌 A549	a	抑制核苷酸寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体及 IL-1 β , IL-18, 丙二醛(MDA)表达水平,而抑制肿瘤细胞的炎症微环境	[11]
	人骨肉瘤 MG63 细胞	b	调控 p38MAPK 信号通路	[54]
	H22 荷瘤小鼠	a	下调 Bcl-2 mRNA 的表达	[55]
	Walker256 乳腺癌细胞	a	升高 IL-2, IFN- γ 水平,增强免疫清除功能,降低 IL-6, IL-10, 转化生长因子- β (TGF- β)水平,减少免疫抑制微环境相关炎症因子	[56]
	肾母细胞瘤细胞	b	促进 Bax 蛋白表达,抑制 Bcl-2 蛋白表达	[57]
	小鼠 4T1 乳腺癌细胞	a	降低 VEGF, MMP-9 水平,阻碍血管生成,抑制髓源抑制性细胞(MDSC)及 Treg 的表达,逆转肿瘤迁移微环境的形成	[58]
	U-87 胶质瘤细胞	b	通过细胞周期阻滞活性氧介导的 Akt/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)/FOXO1 通路,调控 U-87 胶质瘤细胞的凋亡	[59]
	4T1 乳腺癌细胞	b	与肿瘤微环境中 Treg 细胞中 MEK1, SEK1, JNK1, AP-1 基因和蛋白表达上调有关	[60]
西黄丸 含药血清	MDA-MB-213/DOX 细胞	b	上调 Bax 蛋白表达,下调 Bcl-2 蛋白表达,促进乳腺癌耐药细胞 MDA-MB-213/DOX 的凋亡	[61]
	人肾癌 786-O 细胞	b	抑制 STAT3 激活	[62]
	人乳腺癌细胞株 MDA-MB-435, MCF-7	a	上调 TP53 mRNA 表达,诱导凋亡蛋白 Bax 表达,促进 Bax 向线粒体转移	[63]
	人肝癌细胞株 BEL-7404/Adr, HepG2/Adr	a	下调细胞多药耐药蛋白 P-糖蛋白表达	[64]
	人胆管癌细胞 RBE	a	上调 RBE 细胞肿瘤坏死因子相关凋亡配体死亡受体表达	[65]
	结肠癌耐药细胞株 HCT-116/L 和 HCT-8/V	a	下调耐药基因 mRNA 和蛋白的表达	[66]
西黄滴丸	S180 荷瘤小鼠	a	下调肿瘤组织中增殖细胞核抗原和 cyclinD ₁ 的蛋白表达	[6]
	H22 荷瘤小鼠	a	抑制肿瘤生长,增强机体免疫功能	[67]
乙醇提 取物	乳腺癌细胞株 Walker256	a	改善淋巴细胞亚群比例,调节肿瘤相关炎症因子的表达	[68]
三氯甲 烷提取物	乳腺癌细胞株 Walker256	a	促进 T 淋巴细胞的增殖与活化增强机体免疫清除功能	[69]
乙酸乙 酯提取物	乳腺癌细胞株 Walker256	a	上调 IL-2, IFN- γ 水平及提高 CD8 ⁺ 细胞含量,降低肿瘤相关炎症因子 IL-6, TGF- β 水平,提高机体免疫清除功能	[70]
挥发油	乳腺癌细胞株 Walker256	a	上调外周血 IL-2, IFN- γ 水平及 CD3 ⁺ T 细胞, CD8 ⁺ T 细胞, B7-1 细胞含量,提高机体免疫清除功能	[71]
浸提液	人乳腺癌前病变细胞株 MCF-10AT	b	抑制信号分子 mTOR 和 VEGF 蛋白表达	[72]

注:a.体内;b.体外。

③目前的研究并没有从中医的角度对肿瘤进行辨证分析,因此也未能阐明西黄丸是否适合某一肿瘤的所有证型,在接下来的研究中可以在中医药

理论的指导下对肿瘤的某一证型进行深入研究。

④西黄丸作为中成药具有多成分、多靶点、多效应的特点,但目前对于西黄丸抗肿瘤作用靶点和

表2 西黄丸联合化疗药抗肿瘤作用

Table 2 Anti-tumor effect of Xihuang Wan in combined use with chemotherapeutics

联合药物	肿瘤	作用效果	文献
环磷酰胺+阿霉素+5-氟尿嘧啶 (CAF)	晚期乳腺癌	缓解血液高凝状态,提高免疫功能,杀死肿瘤细胞,减轻毒副作用	[73]
环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松(CHOP)	B细胞非霍奇金淋巴瘤	提高疗效,改善患者生存质量	[74]
环磷酰胺+阿霉素+多西他赛(TAC)	Ⅲ期乳腺癌	改善患者雌激素水平,降低人表皮生长因子受体-2	[75]
吉他西滨+顺铂(GP)	晚期乳腺癌	显著提高近期和远期疗效,降低血清肿瘤标志物和雌激素水平,减轻骨髓抑制	[76]
紫杉醇+顺铂(TC)	晚期乳腺癌	降低血清肿瘤标志物水平和不良反应发生率,提高晚期乳腺癌患者的临床疗效和生存质量	[77]
紫杉醇+顺铂(TP)	晚期卵巢癌	提高机体免疫功能和化疗耐受性,降低不良反应	[78]
	中晚期乳腺癌	改善生活质量,降低血清肿瘤标志物水平	[79]
	晚期宫颈癌	提高免疫功能,下调肿瘤标志物水平,减少癌因性疲乏及不良反应,改善生存质量,减轻疼痛	[80-81]
长春瑞滨+顺铂(NP)	肺鳞癌	调节肿瘤标志物及Th17/Treg细胞水平,改善生活质量	[82]
百令胶囊	Ⅲ期乳腺癌	降低肿瘤标志物,雌激素水平及雌激素受体,MMP-6表达延长生存时间,提高生活质量	[83]
紫杉醇	人乳腺癌细胞MDA-MB-231	能较好地诱导MDA-MB-231凋亡,抑制其增殖,还可抑制受紫杉醇诱导而升高的PGE ₂	[84]
来曲唑片	晚期乳腺癌	抑制体内雌激素合成,纠正外周血T淋巴细胞亚群失衡,改善生活质量,提高生存率	[85]
紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺(TEC)	乳腺癌	消除残留的肿瘤细胞,减轻术后炎症反应,增强免疫功能,降低化疗毒性	[86]
阿帕替尼	甲状腺癌	协同阿帕替尼调控血管内皮生长因子受体-2介导的信号通路,抑制血管内皮增生而抗肿瘤	[87]

有效物质基础研究较少,因此可以从网络药理学和组学技术等方面开展研究,扩大西黄丸抗肿瘤用途。

[参考文献]

[1] 宋正波,陆舜,冯继锋,等.中国肿瘤相关性贫血发生率及治疗现状的流行病学调查研究[J].中国肿瘤,2019,28(9):718-722.

[2] 潘秋予,田小兵,吴鹏,等.2015年南充市死因监测地区居民恶性肿瘤死亡及减寿分析[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(23):1743-1749.

[3] 刘庆皆,辛佳,高建同,等.济南市章丘区2016年居民恶性肿瘤死亡流行病学分析[J].中国公共卫生管理,2020,36(1):33-35,47.

[4] 陈宏达,郑荣寿,王乐,等.2019年中国肿瘤流行病学研究进展[J].中华疾病控制杂志,2020,24(4):373-379.

[5] 徐华,李小攀,陈易晨,等.2010—2016年上海市某社区恶性肿瘤相关死亡及减寿情况分析[J].中国全科医学,2019,22(33):4137-4141.

[6] 车萍,欧阳兵,李峰,等.西黄丸对S180荷瘤小鼠PCNA及cyclinD₁的影响[J].时珍国医国药,2015,

26(6):1319-1320.

[7] 刘景楠,赵敏,吴平安,等.西黄丸对大鼠乳腺上皮细胞凋亡及ER、PR表达的影响[J].中国药理学通报,2020,36(5):710-715.

[8] 潘国凤.基于雌激素受体西黄丸治疗乳腺癌的临床与实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(23):330-333.

[9] 郝剑.西黄丸通过ER α 和HSP90在乳腺癌中发挥抗雌激素作用[D].天津:天津医科大学,2018.

[10] 王邈,孟静岩,何俗非.Xihuang pill(西黄丸) induces mesenchymal-epithelial transition and inhibits loss of apical-basal polarity in colorectal cancer cell through regulating ZEB1-SCRIB loop[J].Chin J Integr Med,2014,20(10):751-757.

[11] 蒋锐沉,莫春梅,满婷婷,等.西黄丸对炎症微环境下肺癌A549荷瘤小鼠NLRP3炎症小体及其产物和肿瘤增殖的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(17):20-28.

[12] CHENG X, FERRELL J E J R. Apoptosis propagates through the cytoplasm as trigger waves[J]. Science, 2018, 361(6402): 607-612.

[13] ZARE Z, ZARBAKSH S, TEHRANI M, et al.

- Paraoxon-induced damage in rat hippocampus is associated with alterations in the expression of apoptosis-related proteins[J]. *Pestic Biochem Physiol*, 2020, doi:10.1016/j.pestbp.2020.104580
- [14] KACZANOWSKI S. Apoptosis: its origin, history, maintenance and the medical implications for cancer and aging[J]. *Phys Biol*, 2016, 13(3): 031001.
- [15] 仲飞, 戴一, 张锋利, 等. 西黄丸含药血清对人肝癌 BEL-7404 细胞增殖和凋亡及自噬的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(22): 1735-1740.
- [16] 李敏, 林俊. 细胞凋亡途径及其机制[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(2): 103-107.
- [17] DUDKO H V, URBAN V A, DAVIDOVSKII A I, et al. Structure-based modeling of turnover of Bcl-2 family proteins bound to voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2) : Implications for the mechanisms of proapoptotic activation of Bak and Bax *in vivo*[J]. *Comput Biol Chem*, 2020, doi: 10.1016/j.compbiolchem.2020.107203.
- [18] PISANI C, RAMELLA M, BOLDORINI R, et al. Apoptotic and predictive factors by Bax, Caspases 3/9, Bcl-2, p53 and Ki-67 in prostate cancer after 12 Gy single-dose[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7050.
- [19] 陈筱婷, 葛鑫宇, 刘彬, 等. 西黄丸含药血清对人结肠癌细胞 SW480 凋亡及 Bcl-2、Bax 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(2): 507-509.
- [20] PAVLOVA N N, THOMPSON C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.
- [21] TABE Y, LORENZI P L, KONOPLEVA M. Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy[J]. *Blood*, 2019, 134(13): 1014-1023.
- [22] 徐钰. 西黄丸调节氨基酸代谢抑制乳腺癌小鼠肿瘤生长的机制研究[D]. 大连:大连大学, 2018.
- [23] LEE E J, KIM S J, HAHN Y I, et al. 15-Keto prostaglandin E₂ suppresses STAT3 signaling and inhibits breast cancer cell growth and progression[J]. *Redox Biol*, 2019, doi: 10.1016/j.redox.2019.101175.
- [24] PARK A, LEE Y, KIM M S, et al. Prostaglandin E₂ secreted by thyroid cancer cells contributes to immune escape through the suppression of natural killer (NK) cell cytotoxicity and NK cell differentiation[J]. *Front Immunol*, 2018, doi:10.3389/fimmu.2018.01859.
- [25] 郑利华. 西黄丸降低 PGE₂ 等炎性标志物并抑制乳腺癌干细胞的分子机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2018.
- [26] WENZEL E S, SINGH A T K. Cell-cycle checkpoints and aneuploidy on the path to cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32(1): 1-5.
- [27] LAPHANUWAT P, LIKASITWATANAKUL P, SITTITHUMCHAREE G, et al. cyclinD₁ depletion interferes with oxidative balance and promotes cancer cell senescence [J]. *J Cell Sci*, 2018, 131(12): jcs214726.
- [28] 肖桦, 秦旭华, 赖宇, 等. 西黄丸含药血清经 Wnt 信号转导通路细胞周期蛋白 D₁ 调控人肺癌干细胞增殖的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(15): 172-176.
- [29] 郭秋均. 西黄丸抑制胃癌细胞增殖及其血管生成拟态形成的机制探讨[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [30] PASTUSHENKO I, BLANPAIN C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226.
- [31] LU W, KANG Y. Epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression and metastasis [J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 361-374.
- [32] TSUBAKIHARA Y, MOUSTAKAS A. Epithelial-mesenchymal transition and metastasis under the control of transforming growth factor β [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3672.
- [33] 陈筱婷, 葛鑫宇, 刘彬, 等. 西黄丸含药血清对 SW480 人结肠癌细胞迁移及侵袭的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(2): 136-141.
- [34] KISHTON R J, SUKUMAR M, RESTIFO N P. Metabolic regulation of T cell longevity and function in tumor immunotherapy [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 94-109.
- [35] CLENET M L, GAGNON F, MORATALLA A C, et al. Peripheral human CD4⁺CD8⁺ T lymphocytes exhibit a memory phenotype and enhanced responses to IL-2, IL-7 and IL-15 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11612.
- [36] 马杰, 王一尧, 杨伟, 等. 西黄丸抗肿瘤作用及其免疫清除功能的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(8): 1499-1501.
- [37] 杜旦锋, 郭丽, 盛丽娜, 等. 西黄丸抗肿瘤转移作用及其机制研究[J]. *中药材*, 2018, 41(8): 1995-1998.
- [38] WANG J J, LEI K F, HAN F. Tumor microenvironment: recent advances in various cancer treatments[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(12): 3855-3864.
- [39] GUO S, DENG C X. Effect of stromal cells in tumor

- microenvironment on metastasis initiation [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(14): 2083-2093.
- [40] 任征远, 马杰, 王一尧, 等. 西黄丸对乳腺荷瘤小鼠外周血和肿瘤组织 VEGF、MMP9 表达的影响[J]. *中成药*, 2016, 38(2): 440-443.
- [41] BAO Y, ZHANG S, GUO Y, et al. Stromal expression of JNK1 and VDR is associated with the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(9): 1185-1195.
- [42] WU Q, WU W, FU B, et al. JNK signaling in cancer cell survival[J]. *Med Res Rev*, 2019, 39(6): 2082-2104.
- [43] PAPOUDOU-BAI A, HATZIMICHACL E, BARBOUTI A, et al. Expression patterns of the activator protein-1 (AP-1) family members in lymphoid neoplasms [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(3): 291-304.
- [44] 苏亮, 江一鸣, 李新叶, 等. 西黄丸调节 JNK1/AP-1 通路抑制荷 4T1 小鼠乳腺癌细胞生长[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(2): 189-193.
- [45] LU H, NING X, TAO X, et al. MEKK1 associated with neuronal apoptosis following intracerebral hemorrhage [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(12): 3308-3321.
- [46] 江一鸣, 苏亮, 徐钰, 等. 西黄丸调节 MEKK1/SEK1 通路抑制小鼠乳腺癌生长机制研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2019, 33(1): 24-29.
- [47] LEE M H, YOON D S. A phenotype-based RNAi screening for Ras-ERK/MAPK signaling-associated stem cell regulators in *C. elegans* [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, doi:10.1007/978-1-4939-7108-4_15.
- [48] 多玥荷, 孙莉娜, 应森林, 等. 西黄丸通过 ERK/MAPK 信号通路对人结肠癌裸鼠移植瘤的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(10): 3055-3058.
- [49] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, Grandis J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248.
- [50] XUAN X, LI S, LOU X, et al. Stat3 promotes invasion of esophageal squamous cell carcinoma through up-regulation of MMP2 [J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(5): 907-915.
- [51] 朱正春, 姚梦群, 严芳莉, 等. 西黄丸对肝癌 HepG2 细胞增殖、侵袭及 STAT3 信号通路的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(12): 1875-1878.
- [52] O'DONNELL J S, MASSI D, TENG M W L, et al. PI3K-Akt-mTOR inhibition in cancer immunotherapy, redux [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, doi:10.1016/j.semcancer.2017.04.015.
- [53] 任瑶, 江一鸣, 项蓉蓉, 等. 西黄丸组分中药调节肿瘤微环境中 Treg 细胞 PI3K/Akt 通路的抗肿瘤作用机制研究[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(3): 437-443.
- [54] 朱新华, 黄春兰, 叶慧文, 等. 西黄丸对骨肉瘤细胞生长的抑制作用及其机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(4): 433-436.
- [55] 徐浩, 崔立然, 刘吉成. 西黄丸对 H₂₂ 荷瘤小鼠 Bcl-2 基因 mRNA 表达的影响[J]. *现代预防医学*, 2011, 38(11): 2120-2121.
- [56] 杨伟, 关硕, 胡俊霞, 等. 西黄丸对荷瘤大鼠的抗肿瘤及其对炎症因子的调节作用[J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(6): 847-850.
- [57] 黄岩, 王贺义, 李远哲, 等. 西黄丸对肾母细胞瘤增殖、凋亡的影响及机制探讨[J]. *山东医药*, 2017, 57(46): 12-15.
- [58] 王一尧, 任征远, 焦战, 等. 西黄丸对肿瘤转移微环境的影响[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(4): 11-13.
- [59] SHAO M, HE Z, YIN Z, et al. Xihuang pill induces apoptosis of human glioblastoma U-87 MG cells via targeting ros-mediated Akt/mTOR/FOXO1 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, doi:10.1155/2018/6049498
- [60] SU L, JIANG Y, XU Y, et al. Xihuang pill promotes apoptosis of Treg cells in the tumor microenvironment in 4T1 mouse breast cancer by upregulating MEKK1/SEK1/JNK1/AP-1 pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2018.03.063
- [61] 金滢, 孟旭莉, 刘小珍, 等. 西黄丸通过调控 Bcl-2/Bax 蛋白表达促进乳腺癌耐药细胞凋亡[J]. *浙江中医杂志*, 2018, 53(4): 254-255.
- [62] 夏仁飞, 刘如敏, 周敏捷, 等. 西黄丸对肾癌细胞的增殖、侵袭及 STAT3 激活的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(2): 743-745.
- [63] 何丽娟, 李晋生, 陈霞, 等. 西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞株 MDA-MB-435 和 MCF-7 细胞增殖的影响[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(13): 2784-2788.
- [64] 李桂芝, 戴一, 黄仁宝, 等. 西黄丸含药血清通过 P 糖蛋白途径逆转肝癌细胞多药耐药的体外研究[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2016, 24(2): 83-86, 91.
- [65] 仲飞, 戴一, 黄仁宝, 等. 西黄丸含药血清增加 TRAIL 对 RBE 细胞的抑癌作用及其机制[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2015, 23(10): 673-677, 681.
- [66] 葛倩, 杨振毅, 王邈, 等. 西黄丸逆转大肠癌细胞株多药耐药的体外研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(1): 176-180.
- [67] 王志宏, 王中霞, 刘超, 等. 西黄丸滴丸抗肿瘤作用

- 及对免疫功能的影响[J]. 山东大学学报:医学版, 2013, 51(4): 18-20.
- [68] 马杰, 杨伟, 关硕, 等. 西黄丸乙醇提取物抗肿瘤作用及其免疫学机制实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(4): 43-45.
- [69] 关硕, 杨伟, 胡俊霞, 等. 黄丸三氯甲烷提取物对荷瘤大鼠免疫清除功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(2): 144-148.
- [70] 马杰, 杨伟, 关硕, 等. 西黄丸乙酸乙酯提取物抗肿瘤活性研究[J]. 医药导报, 2014, 33(3): 303-306.
- [71] 杨伟, 关硕, 胡俊霞, 等. 西黄丸挥发油抗肿瘤作用及其免疫学机制的实验研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 68-72.
- [72] 李德辉, 范焕芳, 孙春霞, 等. 西黄丸浸提液对人乳腺癌前病变细胞 mTOR 与 VEGF 表达的影响[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(6): 145-148.
- [73] 王鹏, 刘彩香, 诸华健, 等. 西黄丸联合 CAF 方案治疗晚期乳腺癌患者的增效减毒效果观察[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 186-189.
- [74] 董旭辉. 西黄丸联合 CHOP 方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤临床疗效[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(8): 1492-1494.
- [75] 岳雁鸿, 曾燕, 郑华芳, 等. TAC 方案联合西黄丸对 III 期乳腺癌患者 P53, HER-2 及 TOP II 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(8): 1505-1508.
- [76] 徐炜, 丁少坤, 许宁宁, 等. 西黄丸联合 GP 方案治疗晚期乳腺癌的疗效观察[J]. 河北医药, 2020, 42(9): 1358-1361.
- [77] 徐国暑, 谢鑫灵, 孙大兴. 西黄丸联合 TC 化疗方案对晚期乳腺癌患者临床疗效及生活质量的影响研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 232-234.
- [78] 管艳芹, 刘建群, 吴秀芳. 西黄丸联合 TP 方案治疗晚期卵巢癌术后疗效及免疫功能的影响[J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3429-3431.
- [79] 千维娜, 李治, 李仁廷, 等. 西黄丸联合 TP 方案治疗中晚期乳腺癌效果分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 115-117.
- [80] 王虚实, 沈洪, 许丹, 等. 西黄丸联合 TP 新辅助化疗对晚期宫颈癌患者化疗疗效、免疫功能及肿瘤标志物的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(6): 827-831, 836.
- [81] 桑秀丽, 刘国燕. 西黄丸联合紫杉醇和铂类新辅助化疗对晚期宫颈癌患者术后疗效的影响[J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1112-1116.
- [82] 何世林, 高琰妍, 金晓新, 等. 长春瑞滨+顺铂化疗方案联合西黄丸治疗肺鳞癌患者疗效观察[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3): 305-306.
- [83] 周建林, 张武坊, 杨武森, 等. 百令胶囊联合西黄丸对 III 期乳腺癌患者雌激素受体、基质金属蛋白酶、肿瘤标志物及雌激素的影响研究[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(7): 60-62, 65.
- [84] 郑利华, 程实, 庞博, 等. 西黄丸联合紫杉醇抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的作用机制研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(2): 194-199.
- [85] 王健, 杨焕莲. 西黄丸联合来曲唑治疗晚期乳腺癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 429-433.
- [86] 吴国玉. 西黄丸辅助治疗乳腺癌的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 山西医药杂志, 2016, 45(21): 2477-2479.
- [87] 齐晓玉, 张莹, 王华彪. 阿帕替尼联合西黄丸治疗恶性肿瘤协同作用探讨[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(5): 43-45.
- [88] 刘化侠, 魏寅翼, 李蕾, 等. 酶育牛黄对肉瘤 S180 荷瘤小鼠的抑瘤作用及机制[J]. 山东医药, 2016, 56(6): 25-27.
- [89] 王文芳, 傅杰, 张春霞, 等. 乳香酸药理活性研究进展[J]. 生命的化学, 2015, 35(4): 537-542.
- [90] 温一阳. 乙酰基-11-酮基- β -乳香酸对大肠癌裸鼠移植瘤的抑制作用及其机制[J]. 东南大学学报:医学版, 2019, 38(6): 1001-1006.
- [91] 张杰. 没药水提物对 HER-2 阳性乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响及作用机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [92] 高茹梦. 乳香-没药配伍有效部位制备及其体外抗肿瘤活性评价[D]. 镇江: 江苏大学, 2019.
- [93] 曹昌霞, 王宏斌, 杨如意, 等. 麝香对人胃癌细胞株移植瘤 HER-2, VEGF 和肿瘤标志物的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(23): 4225-4228.
- [94] 刘永惠, 常靖, 薛陆军, 等. 麝香酮对血瘀证乳腺癌生长及对 VEGF 表达的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2014, 35(4): 547-550.

[责任编辑 张丰丰]