

## 蒙古族药抗肿瘤作用机制的研究进展

王芳<sup>1,2</sup>, 王辛宇<sup>2</sup>, 杨敏<sup>1,2\*</sup>

(1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2. 国家卫生健康委员会核医学重点实验室, 江苏省分子核医学重点实验室, 江苏省原子医学研究所, 江苏无锡 214063)

**[摘要]** 目前肿瘤已经成为威胁人类健康的重要因素,如何能有效地抑制癌细胞生长、延长患者生存时间及提高生活质量是当今医学领域中亟待解决的首要问题之一。蒙古族医药学(简称蒙医药学)历史悠久,源远流长,是我国传统医学的重要组成部分,具有鲜明的民族特色,是在吸收藏族医学、印度医学部分理论及中医学有关知识,逐步形成和发展起来的。具有毒性低、结构多样、能够有效调节机体免疫功能等诸多优点,在肿瘤治疗中具有较大的研究价值和应用前景。该文对近年来在中国知网,万方, Pubmed 数据库中以蒙古族药(简称蒙药),抗肿瘤,机制为关键词检索相关文献,对蒙药相关的研究成果进行了收集、整理、归纳和分析总结,从抑制肿瘤细胞的增殖、影响肿瘤细胞生长周期、诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制恶性肿瘤的侵袭和转移、抑制肿瘤血管生成和调节机体免疫状态等多个方面对蒙药抗肿瘤生长的作用机制进行了综述,以期对蒙药防治恶性肿瘤的深入研究提供一些参考。调研结果表明现阶段对于蒙药的研究方法和手段还较为简单,大多数研究的整体水平较低,主要基于体外细胞水平,对于蒙药复方的相关抗肿瘤机制的研究还不够深入。蒙药的物质基础和作用机制,尚需应用现代医学和生物科学技术等手段,进行更深入地研究,建立长远的研究目标和规划,形成自己的特色和优势。

**[关键词]** 蒙族药; 抗肿瘤; 作用机制; 肿瘤; 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(2021)07-0244-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20202462

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201015.1131.003.html>

**[网络出版日期]** 2020-10-15 13:18

### Study Progress in Anti-tumor Mechanism of Mongolian Medicine

WANG Fang<sup>1,2</sup>, WANG Xin-yu<sup>2</sup>, YANG Min<sup>1,2\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China;

2. Key Laboratory of Nuclear Medicine under National Health Commission, Jiangsu Key Laboratory of Molecular Nuclear Medicine, Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi 214063, China)

**[Abstract]** Presently, tumor has become an important factor threatening human health, and how to cure tumor effectively is still one of the most important problems in the modern medical field. Mongolian medicine has a long history, and is an important component of traditional Chinese medicine (TCM), with distinctive national characteristics. It has been gradually formed and developed by absorbing Tibetan medicine, Indian medical theory and TCM. It has the advantages of a low toxicity, diverse structures and effect in modulating immune responses, with a important value and application perspectives. This paper focused on literatures from China National Knowledge Infrastructure, WanFang and Pubmed databases in recent years, with Mongolian medicine, anti-tumor and mechanism of action as the key words. The relevant literatures were collected, and the anti-tumor mechanisms of Mongolian medicinal in inhibiting cell proliferation, affecting cell cycle, inducing apoptosis, suppressing tumor invasion and metastasis, controlling angiogenesis and regulating immune status

**[收稿日期]** 20200905(010)

**[基金项目]** 江苏省科技项目(BK20192005, BM2018023);江苏省医学创新团队培养项目(CXTDA2017024)

**[第一作者]** 王芳,在读硕士,从事蒙药抗肿瘤机制研究, E-mail: wangfang430@126.com

**[通信作者]** \* 杨敏,研究员,博士生导师,从事分子探针的开发及在肿瘤,神经系统诊疗中的应用研究, E-mail: yangmin@jsinm.org

were summarized, in the hope to provide a reference for prevention and treatment of tumors with Mongolian medicine. The survey results showed that the study methods for Mongolian medicine at this stage were mostly simple, with a low overall level and based on in vitro cell level. However, the antitumor mechanism of Mongolian medicine compounds was not deeply studied. The material basis and mechanism of Mongolian medicine shall be further studied by modern medicine and bioscience techniques. Long-term goals and plans shall be established to form their own characteristics and advantages.

[Key words] Mongolian medicine; anti-tumor; mechanism of action; tumor; study progress

恶性肿瘤是威胁人类生命健康的常见病和多发病,据2018年全球癌症结果统计显示,在中国癌症已经成为引起人类死亡的主要原因之一,死亡率明显高于英国和美国<sup>[1]</sup>。根治性手术是治愈癌症的主要方法,但很多肿瘤初期症状隐匿,常会错失手术机会。其他治疗方式(放疗、化疗等)疗效有限,并且化疗药物的毒副作用会严重影响患者的生存质量,限制了其应用<sup>[2-3]</sup>。因此如何寻找得到一种有效且毒副作用小的抗恶性肿瘤的药物已然成为了人们最为迫切关心的问题<sup>[4]</sup>。许多研究者将注意力转向传统民族医药,希望获得更好的治疗效果。蒙古族药(简称蒙药)是中国传统医学的重要组成部分,具有鲜明的民族特色,蒙药因具有天然、低毒、高效等诸多优点越来越受到了人们的重视<sup>[5]</sup>。临床研究也进一步表明,蒙药在延缓癌症的发生发展、改善患者的生存质量及延长癌症患者的生存期等各个方面都具有一定的优势<sup>[6]</sup>。很多学者在蒙药抗肿瘤机制的实验研究方面进行了探索,发现蒙药抗肿瘤机制涉及抑制肿瘤细胞增殖<sup>[7]</sup>、影响细胞生长周期<sup>[8]</sup>、诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[9]</sup>、抑制肿瘤血管生成<sup>[10]</sup>和调节机体免疫状态<sup>[11]</sup>等多个方面,这些相关机制的探索能够更好地解释蒙药抗肿瘤作用的科学性和可靠性。本文对近年来具有抗肿瘤作用的蒙药进行总结并对其作用机制进行综述,以期从蒙药中筛选抗肿瘤药物奠定基础,同时为蒙药的临床应用提供一定的科学依据。

## 1 蒙古族医学(简称蒙医学)对肿瘤的认识

蒙医学把人体看作是一个对立统一的有机整体,蒙医学认为人体由“三根”和“七素”所构成。现代临床医学诊断的很多恶性肿瘤都属于蒙医学所界定的“痞块症”范畴,其病因主要是维持人体生命的“三根”由于某种原因发生病变失去平衡,而使“七素”在转化过程中因积聚凝结而成浑浊、恶血激增、黄水淤积,在赫依的促动作用下,在人体的某一部位形成痞块<sup>[12]</sup>。蒙医学与汉族医学、藏族医学或其他民族医学交叉应用的药物约占到全部蒙医

药的70%,但在临床应用时,蒙药在用途、用法、用量上都与汉、藏和其他民族有明显的区别<sup>[13]</sup>。蒙药主要包括蒙药材和蒙药方剂。单味蒙药材的品种约2 200余种,其中绝大部分来源于野生植物,已知的蒙药传统方剂约1 500多种<sup>[14]</sup>。现代蒙药药理学认为具有破痞解毒功效的蒙药有一定的抗肿瘤作用,据《蒙医志略》记载,具有破痞去滞功效的单味蒙药有17种,而可以治疗痞病的方剂有8种。长期以来,蒙医药学对于“痞症”的治疗积累了丰富的经验,临床应用疗效显著。而目前蒙医药学存在的问题和挑战主要在于如何充分应用现代医药学的理念方法来认识和解释蒙医药“破痞”治疗功效的具体作用机制。

## 2 蒙药单味药材及活性成分抗肿瘤机制

### 2.1 抑制肿瘤细胞增殖

肿瘤的发生、发展与肿瘤细胞的过度增殖和异常分化有关,蒙药抑制恶性肿瘤细胞大量增殖的作用是其抗肿瘤的重要机制之一。玉簪花是一种临床常用的蒙药,研究发现从玉簪花中提取到的化合物可以不同程度的抑制白血病肿瘤细胞株HL-60, Jurkat, K562, 实体瘤细胞株肝癌HepG-2, 乳腺癌MCF-7, 胃癌SGC-7901等多种肿瘤细胞的增殖,紫萼玉簪花总皂苷成分对SGC-7901, MCF-7, HepG-2肿瘤细胞的半抑制浓度(IC<sub>50</sub>)分别为15.47, 28.08, 17.37 μg·L<sup>-1</sup><sup>[7,15]</sup>。蒙医常用的破痞去滞药特穆日-敖日阳古为铁线莲属植物芹叶铁线莲的干燥带花叶枝条,其正丁醇及乙酸乙酯萃取分离得到的化合物七叶内酯、芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷和芹菜素都具有良好的抗肿瘤活性,七叶内酯处理人黑色素瘤细胞A375后,可显著降低细胞外信号调节激酶(ERK) mRNA表达水平,处理人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y后,可使细胞内丝氨酸/苏氨酸激酶磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1) mRNA及蛋白激酶B(Akt),磷酸化(p)-Akt和p-PDK1蛋白的表达量显著降低;芹菜素-7-O-β-D-葡萄糖苷可使A375细胞内p-Akt, Akt, PDK1, p-ERK(1/2)和ERK(1/2)的蛋白表达量显著降低;芹菜素

可显著降低 A375 细胞内 ERK2 mRNA 表达及 p-Akt, Akt, p-PDK1, PDK1, p-ERK(1/2), ERK(1/2) 的蛋白表达水平,由此来抑制肿瘤细胞增长<sup>[16]</sup>。蒙药姜黄具有破人体黑脉(血液瘤)的功效,从姜黄挥发油中分离纯化制备得到的化合物芳姜黄酮,可以明显抑制人急性早幼粒白细胞 HL-60 的增殖,IC<sub>50</sub> 为 13.18 mg·L<sup>-1</sup><sup>[17]</sup>。姜黄挥发油还能使人肺癌细胞 A549 细胞质膜的磷脂酰丝氨酸外化,使细胞膜丧失完整性而促进其凋亡<sup>[18]</sup>。

**2.2 影响细胞生长周期** 癌症的发生发展与细胞周期的异常调节有关<sup>[19]</sup>。细胞周期蛋白(cyclins)和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDKs)对细胞周期具有强烈的调节作用,调节细胞周期 G<sub>1</sub>/S 期和 G<sub>2</sub>/M 期重要稽查点的相关细胞周期蛋白复合物对控制细胞的有丝分裂也尤为重要<sup>[20]</sup>。研究发现蒙药葶苈中的有效成分胡椒碱衍生物胡椒酸钾可以通过作用于 MCF-7 细胞周期的 G<sub>1</sub> 期,激活抑癌基因 p53,促进细胞周期依赖性激酶抑制因子 p27 的表达,抑制 G<sub>1</sub>/S 期转接过程中关键复合物 cyclinE/CDK2 活性及 CDK2 表达,抑制 S 期, M 期关键复合物的表达,而最终影响细胞周期进程<sup>[8]</sup>。

**2.3 诱导肿瘤细胞凋亡** 了解细胞凋亡的机制对于预防和有效的治疗癌症至关重要。总的来说,凋亡主要包括由死亡受体介导的外源性途径和线粒体介导的内源性途径。在线粒体途径中, B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白家族可以通过控制线粒体膜的通透性来调控凋亡。该家族蛋白包括 Bcl-2, Bcl-x1, Bcl-w 等抗凋亡蛋白,还包括 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)等促进细胞凋亡的相关蛋白<sup>[21]</sup>。并头黄芩是蒙医常用药材,含有黄芩素、芹菜素、黄芩苷等多种黄酮类化合物。研究表明其有效成分中的黄芩素能够促进胃癌细胞凋亡,而黄芩苷可以抑制胰岛素瘤细胞和乳腺癌细胞的生长和增殖<sup>[9]</sup>。并头黄芩的乙醇提取物可以通过促进肿瘤细胞中 Bax 蛋白的表达,抑制 Bcl-2 蛋白的表达,诱导宫颈癌细胞 HeLa 凋亡<sup>[22]</sup>。

含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase)家族是凋亡通路的关键组成部分。Caspase-3 是凋亡通路中的关键效应分子,该通路可裂解多种细胞蛋白<sup>[21]</sup>。木犀草素可以抑制黑色素瘤细胞、喉癌细胞、骨髓瘤细胞等多种肿瘤细胞的增殖和迁移,促进细胞凋亡<sup>[19,23-24]</sup>,进一步研究发现木犀草素可能通过下调核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路和激活凋亡 Caspase-3 酶联反应的方式抑制脑胶质瘤细胞

U87-MG 的侵袭和增殖<sup>[25]</sup>。将不同浓度的木犀草素作用于 A549 细胞后,发现其可以逆转转化生长因子- $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )诱导的肺癌细胞上皮-间充质转化(EMT)形态的改变,从而抑制肺癌细胞的侵袭和转移<sup>[26]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅助活化因子-1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )是近年发现的一种新型辅助转录激活因子,与机体能量代谢存在着密切关系,药物诱导 PGC-1 $\alpha$  的表达可以促使肿瘤细胞的凋亡。查干喇嘎是蒙药中的常用药物,其药材提取物可以明显上调 A549 细胞中 PGC-1 $\alpha$  mRNA 的表达,并呈时间和浓度依赖性变化<sup>[27]</sup>。

**2.4 抑制肿瘤新生血管生成** 血管新生是从已有血管网形成新生血管的过程。血管新生在哺乳动物器官发育、组织修复和再生过程中发挥关键作用,与肿瘤的发生和发展关系密切。这一过程受到许多因素的影响,其中血管内皮生长因子(VEGF)是影响这一过程的关键因素,且具有较高的特异性<sup>[28]</sup>。研究表明草苈蓉中的有效成分草苈蓉环烯醚萜苷能够清除机体内因损伤性刺激或致癌物产生的自由基,提高体内抗氧化酶的活性<sup>[29]</sup>。还能通过抑制低氧诱导因子-1 $\alpha$ (HIF-1 $\alpha$ )及其下游蛋白 VEGF 的表达,抑制肿瘤血管内皮细胞增殖和新生血管的形成,进而抑制小鼠肝癌细胞 H22 移植瘤的生长<sup>[10]</sup>。诃子在蒙药中被誉为“药中之王”,从诃子中分离出的鞣质类、酚酸类、三萜类等活性成分可通过抗增殖、促进细胞凋亡、影响细胞氧化、抗血管生成等机制发挥抗肿瘤作用<sup>[30]</sup>。金诃子中的分离提取物可以促进神经胶质瘤 C6 细胞的凋亡,诃黎勒酸可以降低基质金属蛋白酶(MMP)的表达,诱导细胞色素 C(Cyt C)的释放,增强 Caspase-3 活性,改变 Bax/Bcl-2,抑制视网膜母细胞瘤血管的新生<sup>[31]</sup>。

**2.5 抑制肿瘤细胞的转移** 肿瘤转移是一个连续的多步骤过程,使癌细胞从原发肿瘤转移到远处的组织。破坏细胞外基质(ECM)屏障,EMT 及肿瘤新生血管生成是其中几个重要的环节。据报道, ERK1/2 的激活可增强 MMP-2 和 MMP-9 的表达,从而降解基底膜屏障,增强 EMT,促进肿瘤细胞的侵袭转移<sup>[32]</sup>。沙棘熊果酸能明显改善 H22 荷瘤小鼠的一般状况,对小鼠移植瘤的生长产生抑制作用。研究表明它能明显升高血清中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白细胞介素-12(IL-12)的水平,降低肿瘤组织中 MMP-2 的阳性表达,下调 VEGF, Ras 蛋白的表达,提示沙棘熊果酸可以通过抑制肝癌细胞外基质降解,影响新生血管形成等过程,来抑制肝癌细

胞的增殖、侵袭和转移<sup>[33]</sup>。研究证实人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 可以上调 Bax 及下调 Bcl-2 与 MMP-2 的表达,来抑制神经母细胞瘤的迁移侵袭<sup>[34]</sup>。人参皂苷 Ro 还可抑制整合素  $\alpha v\beta 6$  的表达,这将引起整合素  $\beta 6$  与 ERK 之间的直接结合受阻,从而导致 p-ERK(1/2) 的表达降低,减轻结肠癌细胞 HT29 的黏附,降低迁移和侵袭的能力<sup>[35]</sup>。

**2.6 调节免疫功能** 近年来,肿瘤免疫疗法已成为肿瘤治疗领域的焦点,肿瘤免疫疗法是利用人自身免疫系统对肿瘤进行杀伤。蒙药含有多种化学成分,这些成分具有多种生物功能,对免疫系统有广泛的影响。蒙药在免疫方面的研究已经涉及到免疫器官(脾、胸腺),免疫细胞组成和功能的调节以及对各类细胞因子如干扰素(IFN),IL,趋化因子,集落刺激因子(CSF),TNF 系统调节等方面<sup>[36]</sup>。

姜黄素可显著促进淋巴细胞的增殖,促进淋巴细胞分泌 IFN- $\gamma$  和 IL-2,纠正异常的 CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>,T 细胞比例及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,增强荷瘤小鼠的免

疫功能<sup>[11]</sup>。据报道,姜黄素对人肾癌裸鼠移植瘤具有放射增敏作用,可以提高肾癌的放射敏感性改善放疗的效果,作用机制可能与其诱导肿瘤细胞凋亡及影响 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活有关<sup>[37]</sup>。从蒙药悬钩子木中分离纯化出多糖,研究表明这种多糖能够促进脾淋巴细胞的增殖,并可以促进淋巴细胞分泌 IL-2,IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ ,具有一定的免疫调节活性<sup>[38]</sup>。

综上所述,蒙药单味药材可以通过多个方面抑制肿瘤的生长,具有较好的效果,对其作用机制也有较深入的研究,但还是稍显不足,见表1。首先蒙药中的有效成分是其药效及作用机制的关键,然而目前对于蒙药有效成分的研究大部分只局限于水提取物和醇提取物的研究上,有效成分的研究还有待丰富。其次大部分蒙药材抗肿瘤实验还停留在体外细胞水平,对体内的生物研究相对较少。第三是研究出来的药物在临床上是否有疗效也少有报道,为此蒙药在体内的生物活性及在临床的应用还有待深入研究。

表1 蒙药单味药材抗肿瘤相关机制

Table 1 Anti-tumor mechanism of Mongolian medicinal herbs

单位药材	有效成分	相关机制	涉及蛋白或基因
玉簪花,紫萼玉簪花 <sup>[7,15]</sup> ;特穆日-敖日阳古 <sup>[16]</sup> ;姜黄 <sup>[17-18]</sup>	甾体皂苷;七叶内酯,芥菜素-7-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷,芥菜素;芳姜黄酮	抑制肿瘤细胞增殖	ERK, PDK1, Akt, p-Akt, p-PDK1, p-ERK(1/2)
葶苈 <sup>[8]</sup>	胡椒酸钾	影响细胞生长周期	p53, p27, cyclinE/CDK2, CDK2,
并头黄芩 <sup>[9,22]</sup> ;木犀草 <sup>[25]</sup> ;查干喇嘎 <sup>[27]</sup>	黄芩素,芥菜素,黄芩苷;木犀草素	诱导肿瘤细胞凋亡	Bax, Bcl-2, Caspase-3, NF- $\kappa$ B, PGC-1 $\alpha$
草苁蓉 <sup>[10,29]</sup> ;诃子 <sup>[30-31]</sup>	草苁蓉环烯醚萜苷;鞣质类,酚酸类,三萜类成分,诃黎勒酸	抑制肿瘤新生血管生成	HIF-1 $\alpha$ , VEGF, MMP, Cyt C, Caspase-3, Bax/Bcl-2
沙棘 <sup>[33]</sup> ;人参 <sup>[34-35]</sup>	沙棘熊果酸;人参皂苷	抑制肿瘤细胞的转移	MMP-2, VEGF, Ras, $\alpha v\beta 6$ , p-ERK(1/2)
姜黄 <sup>[11,37]</sup> ;悬钩子木 <sup>[38]</sup>	姜黄素;多糖	调节免疫功能	IFN- $\gamma$ , IL-2, CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , TNF- $\alpha$

### 3 蒙药复方抗肿瘤机制

**3.1 影响细胞生长周期** 德都红花-7味丸为肝瘀常用方剂,由红花、麻黄、紫花地丁、木通、诃子、石膏和蓝盆花7味药材制成。可以显著降低 HepG-2 细胞的迁移能力,降低分裂期细胞数量,阻滞 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期向 S 期转变,进一步研究发现,还可以通过抑制 miR-23a 的表达,促进其下游靶基因死亡关联蛋白激酶 1(DAPK1) 的表达,从而抑制癌细胞的发生发展速度<sup>[39]</sup>。巴特日-7味丸具有清热解毒、消黏的功效,是蒙医临床治疗肠道疾病及黏热证的常用组方。高迁移率族蛋白 B<sub>1</sub>(HMGB<sub>1</sub>) 属于一种染色质非组蛋白核蛋白,细胞外的 HMGB<sub>1</sub> 可与其 Toll 样受

体(TLR)结合而激活细胞 NF- $\kappa$ B 信号通路,参与调节肿瘤细胞增殖、侵袭和转移。研究发现巴特日-7味丸可以呈剂量依赖性抑制 HMGB<sub>1</sub>, TLR, NF- $\kappa$ B 蛋白和 mRNA 的表达水平发挥抗肿瘤作用<sup>[40]</sup>。体外细胞实验发现,还可以明显抑制胃癌 MGC-803 和结肠癌 Lovo 细胞的增殖,将口腔上皮癌细胞 KB 阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期,而抑制 KB 的增殖<sup>[41]</sup>。

**3.2 诱导肿瘤细胞凋亡** 蒙药成方寒水石化灰小剂治疗胃癌、纳里病、寒性等疾病效果很好。该方剂由诃子、葶苈、查干喇嘎、硼砂、光明盐、硫磺及寒水石组成,方中主药寒水石有消食,解毒,破痞,祛“巴达干”之功效。体内动物实验研究显示其可

以显著抑制 BALB/c 小鼠腋下实体瘤的生长,抑瘤率为 36.05%。蛋白免疫印迹法检测肿瘤组织中相关蛋白的表达,发现蒙药组 Bcl-2/Bax 显著降低,血管内皮标志物 CD34 的表达降低,肿瘤组织坏死率增加<sup>[42]</sup>。保肝蒙药验方 I 号由 18 味天然植物药材组成,其君药诃子具有预防与治疗肿瘤的作用。研究表明保肝蒙药 I 号及联合氟尿嘧啶作用于人肝癌细胞 Huh-7 后,与未治疗组比较,其可以使细胞周期阻滞,显著抑制肿瘤细胞的增殖。利用 Real-time PCR 分析保肝蒙药验方 I 号对肝癌细胞凋亡调控基因表达的影响,发现其可以调控肝癌细胞 Caspase-3, Caspase-8 和 Caspase-9 的表达,提高细胞质中 Cyt C 的表达<sup>[43]</sup>。生长阻滞与 DNA 损伤基因 (GADD) 是 p53 基因的下流基因,在细胞周期阻滞、细胞凋亡、自噬及维持基因组的稳定性等方面发挥重要作用。研究发现蒙药沙参四味汤处理人肺癌 NCI-H460 细胞 48 h 后可使 GADD45a 基因 RNA 的表达增强,从而抑制 NCI-H460 细胞的体外增殖,影响细胞的周期和凋亡状态,发挥抗肿瘤作用<sup>[44]</sup>。

**3.3 调节免疫功能** 常用的蒙医方剂那仁满都拉,主治不消化病、痞病、消肿等寒性病证。通过建立 Walker-256 腹水型肿瘤大鼠模型,发现那仁满都拉

可以增强转录因子 T-bet 的表达,降低 Th2 细胞特异性转录因子 GATA-3 的表达,改变局部微环境中 Th1 和 Th2 的平衡状态而发挥抗肿瘤免疫调节作用。还可以通过增强 IFN- $\gamma$  的表达,降低 IL-4 的表达,来抑制 Walker-256 种植性胃肿瘤生长<sup>[45]</sup>。

**3.4 其他** 网络药理学是将网络科学、生物信息学、计算机科学和数学等学科的方法结合到蒙药的药理研究中,通过药物-靶点-疾病的网络模型分析药物在网络中与特定节点或模块的相互作用关系,从而理解药物、靶点和疾病相互作用的科学<sup>[46]</sup>。对蒙药复方协日嘎-4 进行网络药理学研究,通过数据库筛选得到两条主要信号通路,雄激素受体 (AR) 信号通路和 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白 (Wnt/ $\beta$ -catenin) 信号通路。揭示了复方协日嘎-4 对治疗前列腺癌、前列腺增生的网络调控方法<sup>[47]</sup>。

蒙药复方制剂成分复杂,由多味药物配伍组成,成分间相互作用导致其作用机制更为复杂,可能涉及多条通路、多个靶点以及作用剂量等,由表 2 可以看出目前对于蒙药复方的相关抗肿瘤机制的研究还不够深入,且对体内的生物研究也相对较少,后续的研究可以利用一些现代生物技术手段,多注重体内生物研究。

表 2 蒙药复方抗肿瘤相关机制

Table 2 Anti-tumor mechanism of Mongolian medicinal compounds

蒙药复方	方剂组成	相关机制	涉及蛋白或基因
德都红花-7 味散 <sup>[39]</sup>	红花、麻黄、紫花地丁、木通、诃子、石膏和蓝盆花	影响细胞生长周期	miR-23a, DAPK1
巴特日-7 味丸 <sup>[40-41]</sup>	金诃子、银朱、麝香、黑云香、茜草、草乌叶、翻白草	抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和转移	HMGB1, TLR, NF- $\kappa$ B
寒水石化灰小剂 <sup>[42]</sup>	寒水石、诃子、葶苈、查干榜嘎、硼砂、光明盐、硫磺	诱导肿瘤细胞凋亡	Bcl-2/Bax, CD34
传承保肝蒙药验方 I 号 <sup>[43]</sup>	君药为诃子	使细胞周期阻滞、抑制肿瘤细胞的增殖	Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9, Cyt C
沙参四味汤 <sup>[44]</sup>	北沙参、拳参、甘草、紫草茸	抑制肿瘤细胞增殖、影响细胞周期和凋亡状态	GADD45a
那仁满都拉(升阳十一味丸) <sup>[45]</sup>	黄精、玉竹、天花粉、藜蘆等十一味单方组成	调节免疫功能	T-bet, GATA-3, IFN- $\gamma$ , IL-4
复方协日嘎-4 <sup>[47]</sup>	姜黄、黄柏、栀子、蒺藜	网络药理学	AR, Wnt/ $\beta$ -catenin

**4 结语**

蒙医药学历史悠久,源远流长,具有鲜明的民族特色,是在吸收藏族医学、印度医学部分理论及中医学有关知识,逐步形成和发展起来的。在治疗肿瘤方面具有独到的疗效和较小的毒副作用,但是蒙药存在成分复杂,机制不清,仅凭经验使用,缺少科学的实验证据等问题,阻碍了蒙药的现代化和国

际化。调研发现目前对于蒙药单味药物的机制研究比较多,而复方的研究相对较少,但往往复方制剂的疗效甚佳,临床应用也较多。因此,蒙药的物质基础和作用机制,尚需应用现代医学和生物科学技术,进行更深入地研究,尤其是对于复方制剂相关机制的探索。例如网络药理学已成为近年来研究的热点,可以从分子水平和分子网络调控的背景

中阐明蒙药的作用机制。正电子发射断层扫描(PET)技术是临床应用最成熟的无创分子影像技术,可实时可视化观察生物体内的病理、生理进程,研究人员曾利用<sup>18</sup>F-RGD PET显像观察中药复方制剂WD-3的抗胃癌疗效及探索其抗肿瘤的相关机制,取得了较好的效果<sup>[32]</sup>。通过结合这些相关的现代技术方法,可以使蒙药的理论研究和临床应用更加科学严谨,逐渐得到世界的认可,为蒙药的临床应用提供更好的理论依据,为肿瘤的临床治疗提供更好的服务。

#### [参考文献]

- [1] FENG R M, ZONG Y N, CAO S M, et al. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):22.
- [2] ORNSKY B, SCICINSKI J, KIM M M, et al. Turning on the radio: epigenetic inhibitors as potential radiopriming agents[J]. *Biomolecules*, 2016, 6(3):32.
- [3] WANG J, SEEBACHER N, SHI H, et al. Novel strategies to prevent the development of multidrug resistance (MDR) in cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(48):84559-84571.
- [4] ZHAI B T, ZHANG N N, HAN X M, et al. Molecular targets of  $\beta$ -elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: a review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi:10.1016/j.biopha.2019.108812.
- [5] 乌仁曹布道. 蒙药抗肿瘤机制研究概况[J]. *中国民族民间医药*, 2017, 26(1):41-43.
- [6] 斯琴格日勒, 赵百岁. 蒙成药壮西小灰剂的研究现状[J]. *内蒙古民族大学学报:自然科学版*, 2013, 28(01):89-90.
- [7] 冯婧, 胡林峰, 唐雨. 玉簪花的化学成分与药理作用研究进展[J]. *中药与临床*, 2017, 8(1):59-61.
- [8] 曹雪敏. 蒙药葶苈有效成分衍生物胡椒酸钾抗肿瘤机理[D]. 呼和浩特:内蒙古大学, 2016.
- [9] 辛颖, 白玉花, 达拉胡. 蒙药并头黄芩的研究进展[J]. *中国民族医药杂志*, 2015, 21(2):47-50.
- [10] 尹学哲, 朴龙, 金爱花, 等. 草苈蓉提取物对小鼠H22肝癌移植瘤血管生成的抑制作用[J]. *食品研究与开发*, 2016, 37(14):1-4.
- [11] 毛晶磊, 熊鑫, 宫浩. 姜黄素对前列腺癌荷瘤小鼠肿瘤生长及免疫功能的影响[J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(7):590-594.
- [12] 王秀兰, 白玉霞, 王欢, 等. 蒙药药理学[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社, 2006:82-87.
- [13] 胡斯力, 郑泽民. 蒙医志略[M]. 呼和浩特:远方出版社, 2007:125-126.
- [14] 武海军, 杨玉梅. 蒙药药理的研究现状[J]. *中国民族医药杂志*, 2012, 18(10):45-48.
- [15] 曲中原, 李雪, 邹翔, 等. 紫萼玉簪花总皂苷的纯化及抗肿瘤活性研究[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(8):1432-1436, 1443.
- [16] 昌妍希. 破痞去滞蒙药特穆日-敖日阳古生物活性成分及抗肿瘤机制研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2017.
- [17] 哈斯毕力格, 阿拉腾其木格, 敖登其木格. 姜黄挥发油有效成分提取分离及其抗肿瘤活性[J]. *医药导报*, 2016, 35(S1):4-5.
- [18] 赵明明, 卢彩会, 牟德华. 姜黄挥发油诱导肺癌细胞凋亡及机理研究[J]. *食品研究与开发*, 2019, 40(23):98-104.
- [19] 张雪燕, 李蕾蕾, 石晓丽, 等. 木犀草素对喉癌Hep2细胞凋亡的影响[J]. *郑州大学学报:医学版*, 2019, 54(6):883-886.
- [20] YOU Y, HE Q, LU H, et al. Silibinin induces G<sub>2</sub>/M cell cycle arrest by activating Drp1-dependent mitochondrial fission in cervical cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi:10.3389/fphar.2020.00271.
- [21] MU J S, LIU T R, JIANG L, et al. The traditional chinese medicine baicalein potently inhibits gastric cancer cells[J]. *J Cancer*, 2016, 7(4):453-461.
- [22] 辛颖, 达拉胡, 白玉花. 中蒙药并头黄芩乙醇提取物体外抗肿瘤实验研究[J]. *中国民族医药杂志*, 2016, 22(2):35-36.
- [23] 韦金玉, 曾建红. 木犀草素对黑色素瘤A375细胞增殖和迁移的影响及其作用机制[J]. *广西医科大学学报*, 2019, 36(12):1894-1897.
- [24] 陈恬, 李希凡, 王俊峰, 等. 木犀草素对人骨髓瘤细胞RPMI-8226增殖与程序性死亡的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(5):1425-1429.
- [25] 陈侠, 赖满香, 唐省三, 等. 木犀草素联合替莫唑胺治疗脑胶质瘤及其机制的研究[J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2):63-66.
- [26] 缪存静, 陈俊杰, 厉星, 等. 木犀草素逆转由TGF- $\beta_1$ 诱导的人肺癌细胞上皮-间充质转化的实验研究[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(7):1163-1168.
- [27] 李汉青, 项佳音, 蔚璐, 等. 蒙药查干喇嘎对生物标志物PGC-1 $\alpha$ 的活性调节作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(17):3371-3375.
- [28] LI X L, XIN P, WANG C, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicine in the treatment of mammary gland hyperplasia [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(3):443-458.

- [29] 郑峰,崔香丹,金雪峰,等. 草苈蓉环烯醚萜苷对肝癌大鼠抗氧化活性的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 787-789.
- [30] 陈彩霞,苏秀兰. 诃子活性成分的抗肿瘤药效[J]. 生命的化学, 2019, 39(3): 542-551.
- [31] 陈琨,吴昊,樊焯婷,等. 蒙药诃子抗炎镇痛、抗肿瘤研究概述[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(39): 170.
- [32] JIN C H, ZHANG B N, WEI Z P, et al. Effects of WD-3 on tumor growth and the expression of integrin  $\alpha v \beta 3$  and ERK1/2 in mice bearing human gastric cancer using the  $^{18}F$ -RGD PET/CT imaging system[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 9295-9300.
- [33] 张男男,侯瑞丽,李可欣,等. 沙棘熊果酸对H22荷瘤小鼠抑瘤活性及其机制的探讨[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(10): 6-12.
- [34] 夏宝佳,张明杰,笪祖科,等. 人参皂苷 Rh<sub>2</sub>对神经母细胞瘤 SH-SY5Y 的增殖、凋亡、迁移及侵袭的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(6): 907-910.
- [35] JIANG Z, QIAN J, DONG H, et al. The traditional Chinese medicine *Achyranthes bidentata* and our de novo conception of its metastatic chemoprevention: from phytochemistry to pharmacology [J]. Sci Rep, 2017, doi:10. 1038/s41598-017-02054-y.
- [36] WANG Y, ZHANG Q, CHEN Y, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine [J]. Biomed Pharmacother, 2020, doi: 10. 1016/j. biopha. 2019. 109570.
- [37] 李刚,刘莹,种铁,等. 姜黄素对裸鼠人ACHN肾癌移植瘤的放射增敏作用[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2019, 40(2): 284-289.
- [38] 刘贝女,张屏,吴迎香,等. 悬钩子木多糖的分离纯化及免疫调节活性研究[J]. 中草药, 2019, 50(24): 5941-5949.
- [39] 伊娜. 蒙药德都红花七味丸抗肝癌机制研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2018.
- [40] 红宇,王儒帅,赵盛,等. 蒙药巴特日七对小鼠胶质瘤的治疗作用及可能机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(22): 5596-5599.
- [41] 温建勋,李二俊,包永利,等. 蒙药巴特日-7抑制口腔上皮癌KB细胞增殖及诱导细胞周期阻滞作用研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(2): 148-151.
- [42] 赵立元,陆景坤,孙鹏,等. 蒙药寒水石化灰小剂对S-180荷瘤小鼠的抗肿瘤作用相关研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5232-5236.
- [43] 阿南达,苏依拉其木格,包景荣,等. 传承保肝蒙药验方 I 号对人肝癌细胞的作用及机制研究[J]. 中国民族医药杂志, 2015, 21(5): 63-67.
- [44] 赵瑞刚,云恒. 蒙药沙参四味汤抑制人肺癌 NCI-H460 细胞生长机制的研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2018, 40(6): 577-578, 581.
- [45] 金亮,阿拉腾其木格,斯琴塔娜. 蒙药那仁满都拉的研究进展[J]. 北方药学, 2015, 12(5): 120-121.
- [46] 马志平,信莎莎,董玉. 与胃病相关的网络药理学研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(S1): 93-97.
- [47] 白凤,李斌鑫,董玉,等. 蒙药复方协日嘎-4 的网络药理学研究[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(2): 140-147.

[责任编辑 张丰丰]