

西黄丸治疗恶性肿瘤的进展和展望

郭秋均 李丛煌 花宝金

【摘要】 西黄丸是传统的防治肿瘤中成药,可以单用或配合现代治疗手段治疗多种肿瘤。西黄丸不但能够抑制肿瘤细胞增殖,还可以抑制肿瘤细胞的侵袭转移、血管生成、调节肿瘤免疫微环境,从而发挥有效的抗肿瘤作用。同时,关于西黄丸的临床研究、抗肿瘤机制研究、转化医学研究以及组学研究等还有待进一步深入和探讨。

【关键词】 西黄丸; 肿瘤; 研究; 展望

【中图分类号】 R273 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.08.034

Progress and prospects of Xihuang Pill in treating tumor treatments GUO Qiu-jun, LI Cong-huang, HUA Bao-jin. Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Corresponding author: HUA Bao-jin, E-mail: huabaojin@sohu.com

【Abstract】 The Xihuang Pill is a conventional Chinese patent medicine on tumor treatments, which could be used solo or combined with western methods. Researches also indicated that Xihuang Pill could inhibit tumor cells proliferation, tumor invasion and metastasis, angiogenesis and regulate tumor immune microenvironment. For further studies, researches involving clinical effects, mechanisms, translational medicine and omics of Xihuang Pill are needed to carry out.

【Key words】 Xihuang Pill; Tumor; Research; Prospects

西黄丸出自清朝王维德所著的《外科全生集》,由牛黄、麝香、乳香、没药等组成,其中牛黄清热解毒,麝香破血化瘀,乳香、没药活血行气,消肿止痛。以上四味相合,共奏清热解毒,活血化瘀之功,最后以黄米饭为丸,顾护胃气,祛邪而不伤正。王维德记载西黄丸可以治疗乳岩、横、瘰、痰核、流注、肺癆、小肠癆等恶疾,现西黄丸多以单用或配合现代抗肿瘤手段而治疗多种肿瘤疾病。现就西黄丸防治肿瘤的研究进展及展望作一综述。

1 临床研究

1.1 联合化疗减毒增效

全身化疗是恶性肿瘤的主要治疗手段之一,

按照治疗目的的不同可以分为术前新辅助化疗、术后辅助化疗以及肿瘤复发转移后的姑息性化疗等。西黄丸联合化疗对多种恶性肿瘤有效,并对西医治疗起到减毒增效的作用。傅向平等^[1]研究了西黄丸联合顺铂+多西他赛+5-氟尿嘧啶化疗方案对晚期胃癌患者的临床疗效,结果显示西黄丸联合治疗组总有效率、总毒副反应发生率均优于对照组,说明西黄丸联合顺铂+多西他赛+5-氟尿嘧啶化疗方案可以更有效的延缓肿瘤病灶的生长。郭卉等^[2]观察西黄丸联合长春瑞滨+顺铂化疗方案治疗中晚期非小细胞肺癌的临床效果,结果显示治疗组在临床受益率、中位生存期、疾病进展时间、1年生存期、2年生存期等临床评价指标方面均优于对照组。在妇科肿瘤方面,西黄丸联合紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺化疗方案辅助治疗乳腺癌术后患者,可以提高患者2年无进展生存率、总生存率以及化疗后KPS评分^[3]。另外,在非实体肿瘤的治疗中,西黄丸联合环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案可以提高非霍奇金淋巴瘤患者的3年生存率并改善相关中医证候疗效评分^[4]。

基金项目:国家自然科学基金(81202656, 81273718)

作者单位:100053 北京,中国中医科学院广安门医院肿瘤科[郭秋均(博士研究生)、李丛煌、花宝金];北京中医药大学研究生院[郭秋均(博士研究生)]

作者简介:郭秋均(1988-),2014级在读博士研究生。研究方向:中西医结合防治肿瘤。E-mail: guoqiu jun@wo.cn

通讯作者:花宝金(1964-),博士,主任医师,博士生导师。研究方向:中医药防治肿瘤复发转移。E-mail: huabaojin@sohu.com

表 1 西黄丸治疗恶性肿瘤的临床应用

肿瘤名称	联用/单用	抗肿瘤疗效	症状缓解情况	参考文献
非霍奇金淋巴瘤	环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松方案	提高总生存期	缓解肿瘤相关症状,提高 KPS 评分	[4]
乳腺癌	环磷酰胺+表柔比星+5-氟尿嘧啶、紫杉醇+表柔比星+环磷酰胺、阿霉素、环磷酰胺→紫杉醇方案、唑来膦酸	提高总生存期、无进展生存期治疗骨转移	缓解肿瘤相关症状及化疗副反应,提高 KPS 评分和免疫力,改善疼痛	[3] [7] [9] [10] [11] [12]
原发性肝癌	顺铂介入化疗/单用	提高总生存期	缓解肿瘤相关症状,提高 KPS 评分	[5] [13] [14]
胃癌	顺铂+多西他赛+5-氟尿嘧啶方案/单用	提高治疗总有效率	减轻化疗副反应,调节免疫力	[1]
食管癌	铂类、氟尿嘧啶类	尚不能提高化疗有效率	减轻化疗副反应,缓解肿瘤相关症状	[15]
脑胶质瘤	中药汤剂	延长总生存期及无进展生存期		[16]
放疗相关口腔溃疡	中药汤剂	治疗放疗相关口腔溃疡		[17]
化疗相关静脉炎	单用	治疗化疗相关静脉炎		[18]

1.2 提高介入治疗疗效

与全身化疗相比,介入治疗可以更好的靶向实体肿瘤,可以有效的减轻肿瘤负荷,且全身毒副作用相对较小。西黄丸联合介入治疗肝癌等实体肿瘤取得了不错的疗效。刘博等^[5]观察了西黄丸联合介入化疗治疗中晚期肝癌的临床疗效,结果显示西黄丸联合介入化疗治疗组能够提高患者 1 年生存期和生存质量。王海燕等^[6]亦研究了西黄丸联合血管介入化疗对中晚期恶性肿瘤的治疗作用,包括治疗肺癌、肝癌、肝转移癌、结直肠癌等患者,结果发现西黄丸配合上述治疗措施能够起到稳定病灶等作用。

1.3 治疗骨转移

骨转移是晚期肿瘤患者临床常见的转移部位,常常造成患者剧烈的疼痛以及病理性骨折等继发病症,严重影响患者的生活质量。贾文娟等^[7]研究发现,西黄丸联合唑来膦酸治疗乳腺癌骨转移可以获得更好的临床总有效率,改善患者的骨痛症状,提高患者生存质量。熊露等^[8]的研究也发现单独口服西黄丸对肺癌、乳腺癌、前列腺癌等导致的骨转移疼痛有一定的缓解作用。

综上所述,西黄丸在恶性肿瘤治疗的临床应用范围广泛,近年来还有研究报道单独口服西黄丸治疗恶性肿瘤的临床观察研究报道,现一并总结于表 1。

2 基础研究

西黄丸自古至今在多种肿瘤疾病治疗中发挥

着一定的作用,随着现代科学技术的发展,更多的研究开始探索西黄丸抗肿瘤的内在分子机制。

2.1 抑制肿瘤细胞增殖

无限制的自我增值是恶性肿瘤细胞最基本的特征之一^[19],研究发现西黄丸可以抑制多种肿瘤细胞的增值能力。多玥荷等^[20]建立了 LoVo 人结肠癌裸鼠皮下移植瘤模型,发现西黄丸可以抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 的磷酸化、抑制 ERK/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路从而抑制人结肠癌裸鼠移植瘤的增殖,延缓肿瘤的生长。也有研究发现西黄丸浸提液可以影响人原发性肝癌 SMMC7721 细胞及宫颈癌 U14 细胞的细胞周期,将肿瘤细胞阻滞在 G2-M 期,说明西黄丸可能是通过影响细胞周期来发挥抑瘤效应的^[21]。再有研究表明西黄丸可以下调小鼠肝癌 H22 细胞荷瘤小鼠瘤组织中抗凋亡基因 bcl-2 的 mRNA 表达,从而逆转肿瘤细胞的抗凋亡途径,以达到抑瘤作用的^[22]。肿瘤干细胞是肿瘤细胞群中恶性程度高、耐药及侵袭能力较强的细胞亚群,肖桦等^[23]的研究发现西黄丸可以通过抑制 β-链蛋白的表达、阻止 Wnt 通路的激活而肺癌细胞系 LAC 干细胞的增殖。

2.2 抑制肿瘤细胞侵袭转移

肿瘤细胞的侵袭转移能力是其复发转移的基础。肿瘤细胞通过分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 来降解细胞外基质,分泌

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 促进血管生成, 为肿瘤细胞的浸润和迁移提供了必要的基础和途径。同时, 肿瘤细胞还可以通过上皮间质转化途径 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 由上皮细胞向间质细胞表型转化, 促使肿瘤细胞局部侵袭和远端转移^[24]。

西黄丸可以抑制小鼠乳腺癌 4T1 细胞移植瘤模型中 MMP-9 的表达, 以及肝癌 SMMC7721 细胞的 MMP-2、MMP-9 表达, 从而抑制肿瘤细胞对细胞外基质的重塑以及侵袭转移^[25-26]。还有研究发现西黄丸可以通过调控 ERK 通路及 ZEB1-SCRIB 循环, 调节 E 钙粘连蛋白 (E-Cadherin) 和 N 钙粘连蛋白 (N-Cadherin) 的表达来抑制人结肠癌 LoVo 细胞的 EMT 过程, 从而抑制肿瘤细胞的侵袭转移^[27]。

2.3 抑制血管生成

肿瘤血管生成是影响肿瘤发生发展的重要因素, 是一个由肿瘤细胞、间质细胞及其细胞外微环境共同参与的复杂过程。肿瘤细胞生长、增殖迅速, 需要大量的氧气和营养物质, 这促使肿瘤组织内血管增生, 为其输送生长所必需的养料和提供远处转移的通道, 同时也有研究认为肿瘤组织内的部分新生毛细血管因生长畸形并没有真正的发挥其应有的运输功能, 反而促进了肿瘤局部的缺氧状况, 促进肿瘤的进展和逃逸^[28]。因此抑制肿瘤血管生成是防治肿瘤进展转移的重要环节。

有研究者使用斑马鱼胚胎为模型研究西黄丸对血管生成的抑制作用, 发现西黄丸甲醇浸提液可以显著抑制斑马鱼胚胎体节间血管生长, 半数抑制质量浓度 IC_{50} 约为 29.6 mg/L, 进一步的研究发现, 西黄丸中人工牛黄与乳香可能是抑制斑马鱼胚胎的血管生成的主要药物组份^[29-30]。另外, 西黄丸还可以通过直接抑制荷瘤小鼠肿瘤组织中的 VEGF 的表达而抑制肿瘤血管生成^[17]。

2.4 调控肿瘤免疫微环境

肿瘤微环境是肿瘤组织中的重要组成部分, 免疫细胞在肿瘤细胞外微环境中占有相当大的组份, 构成肿瘤免疫微环境。在肿瘤组织中, 肿瘤微环境分泌的免疫抑制因子促使免疫细胞向免疫抑制表型转化, 非但不能杀伤肿瘤细胞, 反而促进肿瘤细胞的增殖侵袭, 促进肿瘤细胞外基质重塑及血管淋巴管生成^[31]。

西黄丸对荷瘤机体和免疫微环境具有调节作用。西黄丸乙醇提取物可以提高荷瘤大鼠外周血

中 IL-2、IFN- γ 的表达水平、降低 IL-10 的表达水平以及调节 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 的 T 淋巴细胞比例^[32]。西黄丸挥发油组分除上述作用外, 还可以提高抗原呈递细胞表面 B-7 分子的表达水平, 通过增强抗原呈递细胞与 T 细胞的共刺激表达而提高 T 细胞介导的肿瘤免疫功能^[33]。另外, 西黄丸还可以抑制荷瘤小鼠脾脏中调节性 T 细胞 (Treg) 及肿瘤组织中髓系免疫抑制细胞 (MDSCs) 的表达含量, 逆转肿瘤免疫抑制微环境^[17]。

3 研究展望

3.1 提高临床研究证据等级

目前关于西黄丸的临床研究多以临床观察、病案报道为主, 临床证据等级偏低, 而随机对照实验的病例数有限, 缺乏说服力。同时, 关于西黄丸的不良反应报道, 尚缺乏大样本的临床统计和分析。在现有临床研究基础上, 结合现代研究成果, 开展西黄丸对于优势肿瘤病种的多中心、随机对照临床试验, 还可以增强西黄丸临床效用的说服力。

3.2 探索西黄丸主要成分及其作用靶点

尽管目前的基础研究对于西黄丸作用于肿瘤细胞、血管生成及其免疫微环境等方面的研究取得了一定的进展, 但对于其中的具体作用分子机制及靶点还有待进一步探究。如贾致俊等^[18]的研究发现西黄丸可以作用于 ERK 通路及 ZEB1-SCRIB 循环来抑制肿瘤细胞的侵袭转移, ERK 通路可以介导肿瘤细胞的多种生物学行为, 那么西黄丸是否还通过干预这些通路因子影响肿瘤细胞的其他生物学行为以及西黄丸对于其他促肿瘤信号传导通路的影响还需要进一步探究。

3.3 基础与临床相结合, 加强转化医学应用

转化医学是连接基础科学和临床研究实践的桥梁, 是促进“临床到基础” (bench to basic)、“基础到临床” (basic to bench) 的双向研究, 中医药的转化医学研究有利于其基础研究开发和临床实践经验实证的双方向发展^[34-35]。临床到基础: 西黄丸在临床上对多种肿瘤具有一定的治疗效果^[36], 基于这些临床上的客观疗效, 需要在基础理论方面加深探讨。比如西黄丸拆方研究, 解毒药与活血药、动物药与植物药之间的具体作用机理有何区别与联系。再如西黄丸有效成分的研究, 有学者研究了乳香、没药中相关化学成分对肿瘤细胞及炎性细胞的影响和作用机理^[37]。通过对这些成分代谢后活性的

研究^[38],有望找到西黄丸影响肿瘤的真正有效成分,通过对这些成分的再修饰和研究,放大其作用效果,从而获得西黄丸中的“多西他赛”或“人参皂甙”。基础到临床:通过基础研究取得的成果,进一步通过临床试验验证并最终应用、服务于临床。如中国中医科学院广安门医院肿瘤科在前期扶正培本理论的基础上,对西黄丸进行加味,创制了西黄解毒胶囊,取得了一定的疗效^[39]。

3.4 结合组学概念,发挥中医药多靶点调控优势

组学概念主要包括基因组学、蛋白组学、代谢组学等。肿瘤的发生发展是一个多通路、多靶点参与的、复杂的、整体性的过程,以组学为切入点可以对肿瘤的生物行为有更好的研究和理解^[40]。如果有效地契合组学研究方法,将能够深化中药的整体疗效评价、证候的内在本质及辨证施治研究,加快传统中医药与现代生命科学技术的结合为中医药的发展提供新的空间^[41]。通过研究西黄丸对肿瘤组学的影响,可以从多靶点、多角度探究西黄丸对肿瘤的作用途径,进一步阐释中医药对肿瘤的作用机理。

4 小结

西黄丸是临床上应用较广泛的传统有效的抗肿瘤中成药,在抑制肿瘤细胞生长、侵袭转移、血管生成以及调节肿瘤免疫微环境等方面也发挥着一定的作用。相信通过不懈地努力和更加深入地研究,会进一步揭示西黄丸防治肿瘤的机制,为其临床应用提供有力的基础和指导。

参 考 文 献

[1] 傅向平,钟梅芳. 西黄丸联合化疗在晚期胃癌患者中的应用效果分析[J]. 当代医学, 2014, 20(23): 156-157.

[2] 郭卉,田菲,贾文娟,等. 西黄丸联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 中国中医急症, 2008, 17(1): 22-23.

[3] 洪日,吴永强,吴越. 西黄丸辅助治疗中晚期乳腺癌的疗效观察[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6): 1120-1123.

[4] 王留晏,李皓帆,俎青,等. 西黄丸配合 CHOP 化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤 60 例[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(4): 313-315.

[5] 刘博,于硕,邢莉,等. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期原发性肝癌 80 例疗效分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 947-948.

[6] 王海燕,田菲. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期恶性肿瘤 26 例近期疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(3): 27-28.

[7] 贾文娟,田菲,邢秀玲,等. 西黄丸联合唑来磷酸注射液治疗乳腺癌骨转移瘤的临床研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11(3): 450-453.

[8] 熊露,程志强,朱世杰,等. 西黄丸对 18 例恶性肿瘤骨转移疼痛患者的疗效观察[C]//北京同仁堂科技发展股份有限公司,《中华中医药杂志》社. 西黄丸临床应用研究论文集, 2009: 3.

[9] 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.

[10] 金娟,李志鸿. 西黄丸联合化疗治疗乳腺癌 30 例[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 715-716.

[11] 沈雁鸣. 西黄丸联合西药治疗乳腺癌随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(3): 127-128.

[12] 张杰,张颖,孟惠彦,等. 西黄胶囊辅助乳腺癌患者全程化疗的临床研究[J]. 环球中医药, 2015, 8(1): 9-12.

[13] 程志强. 西黄丸治疗晚期原发性肝癌 23 例疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(1): 52-54.

[14] 张中建. 西黄丸治疗晚期原发性肝癌 28 例临床观察[J]. 河北中医, 2012, 34(4): 581-582.

[15] 程志强,朱文婷. 西黄丸联合化疗治疗晚期食管癌 18 例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1302-1304.

[16] 樊永平. 中医辨证结合西黄丸治疗 1 例脑干胶质瘤体会[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(2): 245-248.

[17] 洪声,周阿高,张霖,等. 口腔恶性肿瘤急性放射性口腔炎的中药治疗[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(5): 64-65.

[18] 贾致俊,陈豫. 巧用西黄丸治疗化疗后静脉炎 1 例[J]. 新疆中医药, 2010, 28(5): 93-94.

[19] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.

[20] 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.

[21] 金沈锐,祝彼得,秦旭华,等. 西黄丸对人肝癌细胞 SMMC7721 及小鼠宫颈癌细胞 U14 周期的影响[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11): 2782-2783.

[22] 徐浩,崔立然,刘吉成. 西黄丸对 H₂(22) 荷瘤小鼠 Bel-2 基因 mRNA 表达的影响[J]. 现代预防医学, 2011, 38(11): 2120-2121.

[23] 肖桦,秦旭华,金沈锐,等. 西黄丸经 Wnt 信号转导通路关键蛋白 β -catenin 调控人肺癌干细胞增殖[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(2): 21-23.

[24] Li Y, Ma J, Qian X, et al. Regulation of EMT by Notch signaling pathway in tumor progression[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2013, 13(9): 957-962.

[25] 金沈锐,张新胜,祝彼得,等. 西黄丸对肝癌细胞 SMMC7721 分泌的血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶 2、9 的影响[J]. 中成药, 2008, 30(7): 1079-1081.

[26] 王一尧,任征远,焦战,等. 西黄丸对肿瘤迁移微环境的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4): 11-13.

[27] Wang M, Meng JY, He SF. Xihuang Pill Induces Mesenchymal-Epithelial Transition and Inhibits Loss of Apical-Basal Polarity in

- Colorectal Cancer Cell through Regulating ZEB1-SCRIB Loop [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2014, 20(10): 751-757.
- [28] C Benazzi, A Al-Dissi, CH Chau, et al. Angiogenesis in spontaneous tumors and implications for comparative tumor biology[J]. Scientific World Journal, 2014, (2014): 919570.
- [29] 陈锡强, 侯海荣, 刘可春, 等. 西黄丸及其拆方药味对斑马鱼胚胎血管生成的影响[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(1): 50-53.
- [30] 王思锋, 刘可春, 王希敏, 等. 西黄丸对斑马鱼胚胎血管生成的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(10): 821-823.
- [31] 郭秋均, 李杰. 肿瘤相关巨噬细胞在重塑肿瘤免疫微环境中的作用[J]. 肿瘤, 2013, 33(10): 922-927.
- [32] 马杰, 关硕, 杨伟, 等. 西黄丸对荷瘤大鼠免疫功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 24-26.
- [33] 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.
- [34] Marincola FM, Sheikh JI. A road map to Translational Medicine in Qatar and a model for the world[J]. J Transl Med, 2012, (10): 177.
- [35] 刘绍龔, 苗明三, 苗艳艳. 中医药转化医学探析[J]. 中医学报, 2012, 27(11): 1460-1464.
- [36] 陈信义, 王婧, 张雅月, 等. 西黄丸药效学研究及治疗肿瘤特点分析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(3): 409-412.
- [37] Estrada AC, Syrovets T, Pitterle K, et al. Tirucallic acids are novel pleckstrin homology domain-dependent Akt inhibitors inducing apoptosis in prostate cancer cells[J]. Mol Pharmacol, 2010, 77(3): 378-387.
- [38] 蔡悠悠, 夏媛媛, 谷元, 等. 3-乙酰基-11-羰基- β -乳香酸在大鼠体内的代谢途径研究[J]. 中草药, 2013, 44(17): 2427-2432.
- [39] 刘浩, 关念波, 王辉. 西黄解毒胶囊控制大肠癌术后复发转移临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 72-73.
- [40] 李治桦, 陈健, 刘晓晴. 小细胞肺癌蛋白质组学研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(19): 1567-1570.
- [41] 林景超, 李后开, 周明眉, 等. 代谢组学、药物代谢组学与中医药现代化[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(6): 818-822.

(收稿日期: 2015-04-16)

(本文编辑: 黄凡)