

中西医结合论证西黄丸抗癌的研究进展

李琳琳¹, 宋爱英^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月17日; 发布日期: 2024年5月24日

摘要

目前有多种疾病威胁着人们的身心健康和生命, 而癌症在近年来, 成为引起人类死亡的重大罪魁祸首, 对于癌症的防范和治疗引起了越来越多人的关注。西黄丸作为经典的抗癌中药名方, 通过多种途径发挥着抗癌作用。本文通过西黄丸抗肿瘤作用机制和临床研究进行了综述, 为进一步研究和开发西黄丸抗肿瘤应用提供参考。

关键词

西黄丸, 肿瘤, 临床研究

Research Progress on Anti-Cancer Effects of Xihuang Pill Based on Integrated Chinese and Western Medicine

Linlin Li¹, Aiyong Song^{2*}

¹First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 23rd, 2024; accepted: May 17th, 2024; published: May 24th, 2024

Abstract

At present, there are a variety of diseases that threaten people's physical and mental health and life, and cancer has become a major culprit causing human death in recent years, and the preven-

*通讯作者。

tion and treatment of cancer have attracted more and more people's attention. As a classic anti-cancer traditional Chinese medicine prescription, Xihuang Pill exerts anti-cancer effects through a variety of ways. In this paper, the anti-tumor mechanism and clinical research of Xihuang Pill are reviewed, which provides a reference for further research and development of Xihuang Pill's anti-tumor application.

Keywords

Xihuang Pill, Tumor, Clinical Research

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

[1]出自《外科证治全生集》卷四由清代王洪绪所著的经典名方西黄丸,又名犀黄丸,主要由麝香、牛黄、没药、乳香四味药物组成。清热解毒、消肿散结为其主要功效,主治各种热毒壅结所致的痈疽疔毒、瘰疬、流注、癌肿,经现代研究考证,[2]西黄丸与现代医学的很多手段相结合,可以有效对抗多种肿瘤,临床上常用于乳腺癌、直肠癌、肝癌等的治疗上,在辅助治疗肿瘤方面起到了重要的作用且疗效显著。本文主要从中医抗癌理论结合现代临床的抗癌技术加以论证和阐述,作此综述。

2. 西黄丸抗肿瘤的中医理论基础

传统医学把虚、毒、瘀作为肿瘤发生发展的主要病机,就是中医所讲的正气不足,邪气相争,即气血痰湿等相互纠结,引起邪毒存内,气血不通,瘀毒并存于体内,常用清热解毒,活血化瘀治法来治疗。

西黄丸的组成中,牛黄君药,味苦性凉,能清热散结,豁痰开窍;麝香臣药,味辛性温,辛香走窜,活血化瘀而散结,辟邪除秽,辅助牛黄以散结消瘀;佐以乳香、没药活血行气、消肿止痛,最后黄米饭调胃和中,以防诸药寒凉碍胃,黄酒送服活血行血来达到增强西黄丸药效的作用。[3]《外科证治全生集》此书中也曾记载犀黄三分,麝香一钱半,乳香(去油)、没药(去油),各一两,各研极细末,黄米饭一两,捣烂为丸,忌火烘,晒干,陈酒送下三钱。诸药合用发挥清热解毒、活血化瘀,消肿散结的功效,做到祛邪的同时而不伤正,继而达到抗肿瘤的目的。

3. 西黄丸抗肿瘤的作用机制

肿瘤的病因非常复杂,目前研究认为其根本原因是基因发生突变,目前根据多项临床和实验研究表明,[4]西黄丸可抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡,还可通过提高机体免疫力,逆转免疫抑制微环境,抑制肿瘤的发生发展和侵袭转移。[5]西黄丸中的活性成分如五环三萜类(如乳香酸类)、游离胆红素及总胆红素等也具有抗肿瘤作用。

3.1. 抑制肿瘤细胞增殖

通过目前研究发现,基因 SLC7A5 能为肿瘤细胞增殖提供必需氨基酸,而 FXR 的激活可下调靶基因 SLC7A5 的表达,[6]项蓉蓉等研究 4T1 细胞中 FXR mRNA、蛋白表达水平随西黄丸醇提液浓度的升高显著上调,结果显示西黄丸可能通过激活 FXR 受体促进肿瘤细胞凋亡从而抑制肿瘤生长,研究证实西黄丸醇提液通过上调乳腺癌 4T1 小鼠模型中 FXR mRNA、蛋白表达水平,并呈现剂量正相关性、抑制肿瘤生

长的效应。SHAMRAIZ 等制备了 AKBA 及衍生物用来评估对人类癌细胞系(其中包含 HT29 结肠腺癌细胞系)的生长抑制作用, 发现其都能够有效抑制癌细胞增殖且半最大效应浓度(EC50) < 9 μm , 且对 HT29 也表现出细胞增殖抑制作用[7]。

3.2. 诱导细胞凋亡

WAN 等研究证实 AKBA 通过调节细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (p21)/叉头框蛋白 M1 (Fox M1)/细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1)通路在 G2/M 期阻滞胶质母细胞瘤细胞的细胞周期, 通过下调极光激酶 B 抗原(Aurora B)/拓扑异构酶 IIA (TOP2A)通路抑制有丝分裂, 并诱导线粒体依赖性细胞凋亡[8]。黄岩等的研究发现西黄丸浸提液可有效抑制肿瘤细胞 Bcl-2 的表达并能上调 Bax, 从而导致肿瘤细胞 Bcl-2/Bax 蛋白表达比例下降, 诱导肿瘤细胞的凋亡。

3.3. 影响信号转导通路

[9] Luo 等研究显示, Wnt 信号通路在维持肿瘤干细胞的数量、耐药性、克隆形成能力、体内成瘤性等方面有重要作用。[10] Reynolds、Nakashima 等在研究中发现, β -catenin 是 Wnt 通路中重要的关键调控蛋白, β -catenin 的浓度对 Wnt 信号转导通路的开启和激活起着决定作用。[11] [12] Teng 等研究发现通过干扰 β -catenin 的表达可使细胞发生 G0-G1 期阻滞, 对细胞增长、克隆形成、迁移及耐药性起到抑制作用。[13]肖桦等研究证实西黄丸可抑制 β -链蛋白(β -catenin)的表达, 从而阻止肺癌干细胞 Wnt 信号转导通路的激活, 对肺癌干细胞增殖为肺癌细胞起到了抑制作用。

3.4. 抑制肿瘤发展转移

研究发现, 西黄丸含药血清能抑制 SW480 细胞的迁移及侵袭能力, 并显著降低 p-ERK 表达, 增加 E-钙黏蛋白表达水平, 减少聚腺苷酸二磷酸核糖聚合酶 1、锌指转录因子 Snail 和波形蛋白等 EMT 相关的基因 mRNA 表达[14]。现代研究表明, Twist 基因可通过控制对细胞运动或组织重组等众多途径, 发挥对细胞的调控作用, 在肿瘤细胞的转移中起关键作用[15]。

3.5. 增强免疫功能

[16]马杰等研究显示西黄丸的有机提取物可明显提高 IFN- γ 、白细胞介素(IL-2)浓度、同时能有效降低 β 转化生长因子(TGF- β)、IL-6 浓度, 提高机体免疫能力, 抑制肿瘤的生长。[17]王志宏等研究发现, 西黄丸滴丸能增加血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)的含量, INF- γ 可通过提高巨噬细胞等免疫细胞活性, 调节和增强免疫功能。

4. 西黄丸抗肿瘤的临床应用研究

4.1. 乳腺癌

近年来, 乳腺癌成为威胁女性生命健康的重大疾病之一, 发病率逐年递增, 在女性恶性肿瘤中占据首位。其发生多与情志有关, 肝气郁结和气滞血瘀也是其发病的重大病因。而目前对于乳腺癌的治疗, 多以手术、放化疗以及内分泌治疗为主, 随着医学的发展, 目前西药联合中药治疗乳腺癌的优势逐渐突出, 临床多项研究表明, 西黄丸联合化疗药物一起治疗乳腺癌, 能起到很好的增效减毒作用。[18]西黄丸与唑来磷酸注射液合用治疗乳腺癌, 其治疗骨转移癌患者总有效率比单用唑来磷酸注射液的患者有效率高, 这表明西黄丸可以增加药物的有效作用, 进而发挥抗肿瘤的作用。西黄丸作为现代的广谱抗肿瘤的中成药, 临床作用十分显著。[19]王健等研究 114 例晚期乳腺癌患者, 随机分为对照组 57 例(单独服用来曲唑)和治疗组 57 例(对照组基础上加西黄丸), 结果显示, 其联合内分泌药物来曲唑治疗晚期乳腺癌, 可

以使体内雌激素雌酮、雌二醇等成分减少,对维持 T 淋巴细胞亚群(CD4+/CD8+)的平衡有一定积极作用,还会降低肿瘤标志物癌胚抗原(CEA),糖类抗原 153 (CA153)的数值,并能提高患者生存率、患者生活质量得到改善。

4.2. 结直肠癌

结直肠癌是目前常见的消化系统的恶性肿瘤,发病率在世界范围内居第 3 位(10.2%),病死率居第 2 位(9.2%) [20],每年大约 85 万人发病,50 万人死亡,近年来发病人数也在增多。根据中医的辨证分型,结直肠癌主要分为脾虚湿聚和热毒壅滞,中医治疗热毒壅滞这一类型,治法以清热解毒,活血消滞为主,方选用西黄丸治疗。目前对于晚期结直肠癌的治疗还是采用化疗为主,化疗可以一定程度上控制肿瘤的发展,延长患者的生存时间,但化疗药物会给患者带来很多的毒副作用,大大影响了患者的生存质量。临床报道,西黄丸可减轻化疗药的部分不良反应,降低患者肿瘤标志物血中癌胚抗原和肿瘤抗原 CA199)及外周炎性因子(IL-6 和 IL-17)水平,并能有效调节机体免疫功能,增加机体免疫力[21]。[22]李海婷研究结直肠癌患者 64 例,随机分为观察组(FOLFOX6 化疗方案加西黄丸) 32 例和对照组(单用 FOLFOX6 化疗方案) 32 例,研究结果显示西黄丸联合 FOLFOX6 化疗方案治疗的有效率更高,减轻了患者白细胞减少、肝肾功能损伤、胃肠道反应、手足麻木等不良反应。

4.3. 肝癌

原发性肝癌主要指的是一种发生在肝内胆管上皮或者肝细胞的恶性肿瘤,也是临床常见的消化系统的恶性肿瘤,因其发病隐匿并且进展迅速,恶性程度高,发现时大多属晚期,故而在临床治疗上难度很大。肝癌在中医的辨证分型中,分为肝郁脾虚型、气血瘀滞型、湿热蕴结型及肝肾阴虚型,四种类型多是逐步加重。[23]临床中晚期的肝肾阴虚型预后最差,肝郁脾虚本型预后最好,其他两者次之。临床研究显示,[24]西黄丸治疗的晚期原发性肝癌患者,与治疗前相比,发热、恶心呕吐、腹痛等症状减轻,提高了患者的生活质量,并且肝癌相关肿瘤标志物 AFP,丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)指标均降低。[25]刘博等研究中晚期肝癌患者 80 例,随机分为治疗组(对照组基础上加西黄丸) 40 例与对照组(介入化疗,顺铂 30 mg 局部给药) 40 例,研究结果显示,对照组的临床受益率为 35%,一年的生存期为 40% (16/40),治疗组的临床受益率为 42.5%,一年的生存期为 45% (18/40),说明西黄丸联合化疗药物治疗晚期原发性肝癌与单独应用化疗药物相比较,可以延长患者的生存周期,在改善证候、提高生活质量、提高免疫力的同时发挥抗癌抑制肿瘤的作用。

4.4. 其他肿瘤

[26]董旭辉研究 66 例 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤患者,随机分为对照组(单用 CHOP 化疗方案) 33 例,实验组(对照组基础上加西黄丸) 33 例,临床结果显示,对照组的临床疗效有效率为 33.33%,实验组的是 66.67%,实验组的总生存时间显著高于对照组,腰膝酸软、潮热盗汗、消瘦等症状明显改善,这一研究结果,充分证明了西黄丸联合 CHOP 化疗方案治疗 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤的效果优于单独应用化疗药,能更好的对抗肿瘤,也为临床治疗肿瘤提高了证据支持。[27]王虚实等研究 100 例拟行肿瘤细胞减灭术治疗的晚期宫颈癌患者,随机分为对照组(单用紫杉醇 + 顺铂) 50 例,治疗组(对照组基础上加西黄丸) 50 例,结论为化疗后治疗组和对照组 2 组外周血 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+及血清 IgA、IgM 水平与化疗前相比明显下降,但治疗组比对照组下降的更明显,肿瘤标志物的水平,治疗组低于对照组,且治疗组不良反应发生率低于对照组,表明了西黄丸联合 TP 新辅助化疗方案对晚期宫颈癌的疗效更突出,可显著抑制免疫功能低下,减少癌因性疲乏等不良反应,提高了患者生活质量,同时也为手术创造了条件。此外西黄丸和西药联合应用还可以治疗非小细胞肺癌[28]、[29]胃癌、胰腺癌[30]等多种肿瘤疾病,与单独

应用西药相比, 加用西黄丸可以更好地发挥药物疗效, 抵抗肿瘤, 延长患者的生存率, 多种临床实验也证明了, 西黄丸也确实在抗癌方面发挥了良好的疗效, 多用于临床的辅助治疗, 并且是一个应用广泛的抗肿瘤的中药复方。

5. 结语

西黄丸作为抗癌的经典名方, 疗效显著, 历史悠久。虽然目前有关西黄丸的临床报道很多, 但大多都是以经验报道为主, 缺乏规范的临床研究资料, 实验方面也仅限于对肿瘤指标、实体瘤体积、以及药物的有效率等方面的研究, 研究较为单一。因此, 对于西黄丸的研究和发展还有很大的上升空间, 值得进一步的深入探索。寻找西黄丸治疗恶性肿瘤的关键靶点, 以及从分子生物学中来探索西黄丸治疗恶性肿瘤的作用机制, 可以作为之后研究的方向。从肿瘤的发生发展、复发、侵袭以及转移等相关的肿瘤微环境的重要组成部分深入开展研究, 有望为西黄丸今后的现代临床应用和中药现代化发展提供科学的理论基础指导。

参考文献

- [1] 杨雨婷, 曾瑾, 陈平, 等. 西黄丸抗肿瘤临床应用及药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 250-258. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20220322>
- [2] 邵萌, 周太成, 殷志新, 等. 西黄丸的抗肿瘤作用及临床应用研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(6): 504-509. <https://doi.org/10.13220/j.cnki.jipr.2017.06.007>
- [3] 陈怡名, 瞿光友, 王连芝, 等. 中医经典名方西黄丸的处方考证、历史沿革应用及其质量标志物(Q-Marker)预测分析[J/OL]. 辽宁中医药大学学报, 2024: 1-21. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.r.20240116.1740.028.html>, 2024-04-09.
- [4] 吴若霞, 陈锦东, 李松辉, 等. 西黄丸抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(12): 190-192. <https://doi.org/10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.12.058>
- [5] 孙妍, 商庆辉. 乳香中三萜类化合物和药理活性的研究进展[J]. 环球中医药, 2016, 9(5): 616-620.
- [6] 项蓉蓉, 江一鸣, 任瑶, 等. 西黄丸醇提液激活法尼酯受体的抗乳腺癌作用研究[J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1087-1091+1127.
- [7] Shamraiz, U., Hussain, H., Ur Rehman, N., et al. (2020) Synthesis of New Boswellic Acid Derivatives as Potential Antiproliferative Agents. *Natural Product Research*, **34**, 1845-1852. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1564295>
- [8] Li, W., Liu, J., Fu, W., Zheng, X., Ren, L., Liu, S., Wang, J., Ji, T. and Du, G. (2018) 3-O-acetyl-11-keto- β -boswellic Acid Exerts Anti-Tumor Effects in Glioblastoma by Arresting Cell Cycle at G2/M Phase. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **37**, Article No. 132. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0805-4>
- [9] 罗福康, 赵振国, 赵伟鹏, 等. 基因表达谱芯片分析人肺腺癌干细胞与肺正常干细胞的差异基因表达[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(4): 269-274. <https://doi.org/10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2009.04.033>
- [10] Nakashima, T., Liu, D., Nakano, J., Ishikawa, S., Yokomise, H., Ueno, M., Kadota, K. and Huang, C.L. (2008) Wnt1 Overexpression Associated with Tumor Proliferation and a Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Oncology Reports*, **19**, 203-209. <https://doi.org/10.3892/or.19.1.203>
- [11] Teng, Y., Wang, X., Wang, Y. and Ma, D. (2010) Wnt/beta-Catenin Signaling Regulates Cancer Stem Cells in Lung Cancer A549 Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **392**, 373-379. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2010.01.028>
- [12] 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. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2014.02.008>
- [13] 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.
- [14] 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. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.2015020136>
- [15] 陈晓敏, 郭俊明, 乐东海, 等. 上皮-间质转化: 肿瘤转移的重要调控机制[J]. 中国细胞生物学学报, 2013, 35(9): 1367-1375.

- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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癌的临床研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2009, 11(3): 450-453.
- [19] 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.
- [20] 田传鑫, 赵磊. 结直肠癌及结直肠癌肝转移流行病学特点[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(13): 1033-1038. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.2021.13.12>
- [21] 张晓玲, 邢荣格, 苗志刚, 等. 西黄胶囊辅助化疗治疗结肠癌术后肝转移疗效及对患者外周血 IL-17 和 IL-6 的影响[J]. 中草药, 2015, 46(6): 871-874.
- [22] 李海婷. 西黄丸联合化疗方案治疗结直肠癌的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2017, 9(6): 299-300.
- [23] 冯胎正, 叶子. 肝癌患者 CT 灌注成像与中医辨证分型的关系[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(6): 467-469. <https://doi.org/10.16466/j.issn1005-5509.2015.06.013>
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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]. 中医临床杂志, 2018, 30(8): 1492-1494. <https://doi.org/10.16448/j.cjctcm.2018.0456>
- [27] 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.
- [28] 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(1): 22-23.
- [29] 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.
- [30] 张莹, 贾英杰, 孙一予, 等. 西黄丸联合吉西他滨对中晚期胰腺癌临床受益的疗效分析[J]. 中成药, 2010, 32(1): 13-15.