

小金丸及其组成药味抗肿瘤作用的研究进展[△]

柳芳*,鞠海,苗颖,张相林[△](中日友好医院,北京 100029)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)13-1844-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.13.36

摘要 目的:为进一步研究小金丸的抗肿瘤作用和深入开发其药效物质提供参考。方法:以“小金丸”“木鳖子”“当归”“乳香”“没药”“乌头”“地龙”“五灵脂”“麝香”“抗肿瘤”“Xiaojin pills”“*Momordica cochinchinensis*”“*Angelica sinensis*”“*Olibsinum*”“*Myrrha*”“*Aconitum carmichaeli*”“*Pheretima*”“*Faeces troglodyteri*”“*Moschus*”“Anti-tumor”等为关键词,组合查询1990—2014年在PubMed、中国知网全文数据库、维普中文期刊数据库和万方数据库中有关小金丸及其组成药味抗肿瘤作用的文献并进行分析。结果与结论:共查阅到相关文献436篇,其中有效文献35篇。小金丸及其组成药味木鳖子、当归、乳香、没药均对肿瘤细胞增殖有不同程度的抑制作用,其抗肿瘤活性成分主要集中在萜类、生物碱和多糖,具有诱导肿瘤细胞凋亡、调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、抑制相关炎症因子表达和肿瘤血管生成的作用,但尚需深入研究。

关键词 小金丸;抗肿瘤;研究进展

小金丸原方始载于清代王洪绪的《外科证治全生集》,现收载于2010年版《中国药典》(一部),由人工麝香、木鳖子(去壳去油)、制草乌、枫香脂、乳香(制)、没药(制)、五灵脂(醋炒)、酒当归、地龙和香墨组成,具有散结消肿、化瘀止痛之功效。临床上广泛用于治疗各种恶性肿瘤,如乳腺癌、肺癌、中晚期胃癌、肝癌、舌下腺样囊性癌等^[1-3],疗效显著。但目前对小金丸治疗肿瘤作用主要以临床疗效观察为主,而对其基础实验研究综述较少,其抗肿瘤药效物质基础和作用机制归纳不明确。因此,笔者以“小金丸”“木鳖子”“当归”“乳香”“没药”“乌头”“地龙”“五灵脂”“麝香”“抗肿瘤”“Xiaojin pills”“*Momordica cochinchinensis*”“*Angelica sinensis*”“*Olibsinum*”“*Myrrha*”“*Aconitum carmichaeli*”“*Pheretima*”“*Faeces troglodyteri*”“*Moschus*”“Anti-tumor”等为关键词,组合查询1990—2014年在PubMed、中国知网全文数据库、维普中文期刊数据库和万方数据库中有关小金丸及其组成药味抗肿瘤作用的文献并进行分析。共查阅相关文献436篇,其中有效文献35篇,主要对小金丸及其组成药味的抗肿瘤作用研究进行综述,以期为进一步研究小金丸的抗肿瘤作用和深入开发其药效物质提供一些思路。

1 小金丸的抗肿瘤作用

研究表明,小金丸对肝癌H22细胞和肉瘤S180细胞生长具有抑制作用,对5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗肝癌具有减毒增效作用,可增强自然杀伤(NK)细胞杀伤活性和巨噬细胞吞噬功能,其含药血清可调控肝癌SMMC-7721细胞信号转导基因的表达。谢作福等^[6]采用移植瘤模型观察小金丸对肝癌H22细胞生长的影响,结果显示,1.0 g/kg小金丸对肝癌H22荷瘤小鼠的肿瘤抑制率可达50.29%(与模型组比较, $P < 0.01$)。通过巨噬细胞吞噬中性红试验发现,小金丸给药后与给药前比较小

鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能增加,MTT法测得NK细胞的杀伤活性增强,表明小金丸具有免疫增强作用^[7]。通过基因芯片技术检测发现,小金丸含药血清处理肝癌SMMC-7721细胞48 h后可明显影响SMMC-7721细胞信号转导基因的表达,如PSA、TNFA、Fas等基因表达上调,MDR1、PIG3、Bcl-2等基因表达下调,表明小金丸对肝癌作用具有多靶点性^[8]。小金丸加减能明显抑制S180肉瘤生长,抑瘤率可达47%,并可改善荷瘤小鼠的血黏度,且无减轻体质量的副作用^[9]。与5-FU组比较,联合用药(小金丹+5-FU)组肿瘤生长明显下降,外周血中白细胞增多,骨髓有核细胞计数增加^[10]。

2 木鳖子的抗肿瘤作用

木鳖子为葫芦科植物木鳖[*Momordica cochinchinensis* (Lour.) Spreng]的干燥成熟种子,其味苦、微甘,性凉,归肝、脾、胃经,具有散结消肿、攻毒疗疮的功效。现代研究表明,木鳖子可抑制黑色素瘤B16F1细胞、人胃癌SGC7901和MNK-28细胞体外增殖,对人肺癌A549细胞增殖具有抑制作用。Zhao LM等^[11]以木鳖子提取物作用于B16F7细胞,结果显示其体外增殖被抑制,并促进其分化,使黑色素生成增多、酪氨酸酶活性增强、p38MAPK磷酸化表达增强、ERK1/2和JNK脱磷酸化减少,上调了MAPK通路的活性。木鳖子提取物对SGC7901和MNK-28细胞体外增殖也具有抑制作用,在下调SGC7901细胞中PARP和Bcl-2蛋白表达的同时可上调Fas/FADD、p53和Bax蛋白的表达^[12]。木鳖子提取物可诱导A549细胞凋亡、阻滞细胞于生长周期、抑制A549肿瘤细胞在体内的生长^[13]。从木鳖子中提取的单体化合物对羟基桂皮醛对B16F1细胞的增殖具有明显的抑制作用,使细胞集落形成能力和迁移能力都明显降低,可能与上调MAPK信号通路中p38和JNK的磷酸化水平有关^[14]。

3 当归的抗肿瘤作用

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81302843)

*药师,博士。研究方向:中药抗肿瘤作用。电话:010-84205382。

E-mail:liufang117117@126.com

#通信作者:主任药师,硕士生导师。研究方向:治疗药物监测。电话:010-84205370。E-mail:zryhyzxl@126.com

本栏目协办

北京康众时代医学研究发展有限公司

地址:北京丰台区西三环南路201号融达国际中心715室
电话:010-83624052 邮编:100070

谷胱甘肽转移酶(GST)过表达是产生肿瘤化疗耐药的主要因素之一^[15],从当归中分离得到的11-angeloylsenkyunolide F和Tokinolide B可抑制GST过表达^[16]。N-Butylidenephthalide可通过激活p53依赖和非依赖细胞凋亡途径,而抑制多形性成胶质细胞瘤的体内外增殖,并可延长荷瘤小鼠生存时间^[17]。同时,N-Butylidenephthalide可抑制人肝癌HepG2细胞和J5细胞体外增殖和体内移植瘤的生长^[18]。当归多糖APS-2a对人白血病HL-60细胞的体外增殖有抑制作用,且呈剂量依赖性^[19],也可抑制S180肉瘤的体内生长^[20]。安静等^[21]研究了当归超临界提取物(SFE-AS)对氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠(AOM/DSS)诱导的小鼠炎症相关性结肠癌的预防作用,发现SFE-AS对AOM/DSS诱导的小鼠炎症相关性结肠癌的发生、发展有一定的干预作用。与模型组比较,SFE-AS组小鼠荷瘤数与荷瘤体积均降低,肿瘤组织中与细胞增殖相关的PCNA蛋白表达减弱,与炎症相关的环氧化酶2(COX-2)和诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)蛋白表达减弱。

4 乳香的抗肿瘤作用

乳香具有活血行气、通经止痛、消肿生肌的功效。乳香中西松烷型二萜类成分Incensole acetate和Incensole对人肝癌Bel-7402细胞体外增殖具有较好的抑制作用,另外Incensole acetate对HL-60细胞体外增殖也具有很好的抑制作用[半数抑制浓度(IC₅₀)=16.34 μmol/L],Isoincensole对人肝癌Bel-7402细胞、人宫颈癌Hela细胞、人结肠癌SW-480细胞也均有一定的抑制作用^[22-23]。乳香中三萜类成分乳香酸可延长艾氏腹水瘤模型动物的存活时间,抑制艾氏实体瘤的生长,下调肿瘤组织中血管内皮生长因子(VEGF)和内皮细胞黏附分子CD-31表达以抑制肿瘤血管生成,上调含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶3(Caspase-3)和Bax表达,诱导细胞凋亡^[24]。低浓度乳香酸即可对恶性胶质瘤细胞表现出细胞毒作用;在诱导细胞凋亡的同时,Bax和Bcl-2蛋白表达不变,仅通过p53依赖途径上调p21的表达^[25]。α-乳香酸、β-乳香酸、乙酰乳香酸和11-羰基-β-乙酰乳香酸(AKBA)均对人乳腺癌MCF-7和HL-60细胞的体外增殖有抑制作用^[26]。AKBA能通过诱导前列腺癌细胞的p21WAF1/CIP1,还原前列腺癌细胞的Cyclin D1,使细胞停滞于G₁期,通过干扰前列腺癌细胞中Sp1的结合活性而产生抗雄激素受体作用^[27]。AKBA对人肝癌Bel-7402细胞体外增殖也具有抑制作用,IC₅₀为39.5 μmol/L^[28]。

5 没药的抗肿瘤作用

没药中已分离得到的倍半萜、二萜、三萜与木质素等均有不同程度的抗肿瘤活性,其中榄香烯已有相关制剂上市,临床用于治疗肺癌、肝癌、食管癌等。从没药中提取得到的Abietic acid和Dehydroabietic acid对人卵巢癌A2780、SK-OV-3细胞和子宫内膜癌Shikawa细胞具有明显抑制作用,且与剂量呈正相关^[29]。没药甙酮通过激活Caspases-3和Caspases-8可明显促进人结肠癌HT-29细胞的凋亡,而且没药甙酮还可减弱cIAP-1、cIAP-2和Bcl-2的表达,增强Bid、Fas、p-JNK和p-c-Jun的表达。没药甙酮对人结肠癌HT-29移植瘤生长也具有抑制作用^[30]。

6 其他

乌头类中药对肺癌Lewis、肝癌H22和肉瘤S180细胞均有一定的抑制作用。0.8 g/kg乌头可抑制C57小鼠肺癌Lewis移植瘤的生长,抑瘤率为33.33%,同时可促进乳腺癌LM2细胞凋亡^[31]。多糖类成分可抑制肝癌H22细胞和肉瘤S180细胞生长,抑瘤率最高可达59.63%,可增强NK细胞活性,诱导肿瘤细胞P53和Fas抑癌基因的表达^[32]。杨明等^[33]研究地龙蛋白组

分Ⅲ对裸鼠鼻咽癌移植瘤微血管密度的影响,结果显示地龙蛋白组Ⅲ对鼻咽癌细胞HNE1裸鼠移植瘤的生长有明显抑制作用,移植瘤组织边缘微血管密度下降,免疫组化法检测得基质金属蛋白酶(MMP)9表达被明显抑制。从五灵脂中提取的Tocopherylquinone可抑制组织淋巴U937细胞的体外增殖,IC₅₀为20.7 μmol/L^[34]。马伟^[35]观察了麝香提取物对肺腺癌GLC-82细胞增殖的影响,结果表明,麝香作用于GLC-82细胞24 h后,其体外增殖被明显抑制;流式细胞仪检测结果显示,麝香可促进肿瘤细胞早期凋亡。但目前未见有关枫香脂和香墨的抗肿瘤文献报道。

7 结语

小金丸主治痈疽肿毒、痰核流注、乳岩癭瘤、瘰疬、横痃恶疮、无名肿毒,现临床上广泛用于治疗各种恶性肿瘤,疗效显著。综合文献资料可见,小金丸及其组成药味均对肿瘤细胞有不同程度的增殖抑制作用,其抗肿瘤成分主要集中在萜类、生物碱和多糖,这些成分可诱导肿瘤细胞凋亡、调节MAPK通路,抑制相关炎症因子的表达和肿瘤微血管密度的增加。

参考文献

- [1] 苗承钢.小金丹治疗肺癌38例临床观察[J].浙江中医杂志,2000,35(6):240.
- [2] 刘玉林.应用加味小金丹治疗肿瘤的体会[J].中医杂志,1992,33(8):21.
- [3] 周阿高.小金丸加减为主治疗中晚期胃癌术后患者疗效观察[J].中西医结合杂志,1990,10(6):343.
- [4] 周菊英.中西医结合治疗晚期乳腺癌86例临床观察[J].山西中医,2000,16(6):30.
- [5] 石颖,钱海兵,殷丽平.原发性肝癌的中医药治疗进展[J].中西医结合肝病杂志,2004,14(3):187.
- [6] 谢佐福,陈玲,陈小明,等.小金丹对肝癌细胞的抑制作用[J].福建医科大学学报,2009,10(3):57.
- [7] 谢佐福,魏莉,袁丁,等.小金丹对荷瘤小鼠NK细胞杀伤活性的影响[J].福建中医学院学报,2006,16(5):42.
- [8] 袁丁,谢佐福,魏莉,等.基因芯片研究小金丹对人肝癌细胞信号转导基因表达的影响[J].福建医科大学学报,2010,11(2):107.
- [9] Zhou AG. Experimental investigation on the anti-cancer effect of modified xiaojin pellet[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Scondae Shanghai*, 1990,10(3):185.
- [10] 谢佐福,魏莉,袁丁.小金丹对5-FU治疗肝癌的减毒增效作用[J].福建中医学院学报,2007,17(1):37.
- [11] Zhao LM, Han LM, Ren FZ, et al. An ester extract of cochinchina momordica seeds induces differentiation of melanoma B16F cells via MAPKs signaling[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012,13(8):3795.
- [12] 孟琳懿,沈阳.木鳖子提取物通过RARP和p53信号通路在人胃癌细胞中诱导细胞凋亡和对细胞周期的阻滞作用[C]//2012年江浙沪儿科学术年会论文汇编.北京:2012年江浙沪儿科学术年会主办组,2012:212.
- [13] 刘洪瑞,郁韵秋,孟琳懿,等.木鳖子活性提取物在制备抗呼吸系统肿瘤药物中的应用:中国,CN103169753A[P].2013-06-26.
- [14] Zhao LM, Geng YM, Sun SP, et al. Effect and mechanisms of p-hydroxycinnamaldehyde from cochinchina momordica seed on differentiation of mouse melanoma

- B16 cells in vitro[J]. *Chin J Cancer Biother*, 2014, 21(3): 282.
- [15] Lai JN, Wu CT, Wang JD. Prescription pattern of Chinese herbal products for breast cancer in Taiwan: a population-based study[J]. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 2012, 17(1):7.
- [16] Huang F, Li S, Lu X, *et al*. Two glutathione S-transferase inhibitors from Radix Angelicae Sinensis[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(2):284.
- [17] Tsai NM, Chen YL, Lee CC, *et al*. The natural compound n-butylidenephthalide derived from Angelica sinensis inhibits malignant brain tumor growth in vitro and in vivo[J]. *J Neurochem*, 2006, 99(4):1 251.
- [18] Chen YL, Jian MH, Lin CC, *et al*. The induction of orphan nuclear receptor nur77 expression by n-butylidenephthalide as pharmaceuticals on hepatocellular carcinoma cell therapy[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(4):1 046.
- [19] Cao W, Li XQ, Hou Y, *et al*. Physicochemical properties and anti-tumor activity in vitro of polysaccharide APS-3c from Angelica sinensis (Oliv.) Diels [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2008, 20(2):217.
- [20] Cao W, Li XQ, Hou Y, *et al*. Structural analysis and anti-tumor activity in vivo of polysaccharide APS-2a from Angelica sinensis[J]. *Chin Med Mat*, 2008, 31(2):261.
- [21] 安静, 李晓宁, 赵博琛, 等. 当归超临界提取物对 AOM/DSS 诱导的小鼠炎症相关性结肠癌的化学预防作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(7):1 265.
- [22] 李福双, 徐康平, 袁寿洪, 等. 乳香大环二萜类化学成分研究[J]. *有机化学*, 2010, 30(1):107.
- [23] 王峰, 李占林, 刘涛, 等. 乳香中西松烷型二萜类化合物[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(19):2 477.
- [24] Agrawal SS, Saraswati S, Mathur R, *et al*. Antitumor properties of Boswellic acid against Ehrlich ascites cells bearing mouse[J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(9):1 924.
- [25] Glaser T, Winter S, Groscurth P, *et al*. Boswellic acids and malignant glioma: induction of apoptosis but no modulation of drug sensitivity[J]. *Br J Cancer*, 1999, 80(5): 756.
- [26] 周金云, 崔锐. 乳香的化学成分[J]. *药学学报*, 2002, 37(8):633.
- [27] Yuan HQ, Kong F, Wang XL, *et al*. Inhibitory effect of acetyl-11-keto- β -boswellic acid on androgen receptor by interference of Sp1 binding activity in prostate cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(11):2 112.
- [28] 李福双, 颜冬兰, 刘让如, 等. 乳香的化学成分[J]. *中国天然药物*, 2010, 8(1):25.
- [29] Su SL, Wang TJ, Chen T, *et al*. Cytotoxicity activity of extracts and compounds from Commiphora myrrha resin against human gynecologic cancer cells[J]. *J Med Plant Res*, 2011, 5(8):1 382.
- [30] An MJ, Cheon JH, Kim SW, *et al*. Guggulsterone induces apoptosis in colon cancer cells and inhibits tumor growth in murine colorectal cancer xenografts[J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1):93.
- [31] 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.
- [32] 董兰凤, 刘京生, 苗智慧, 等. 附子多糖对 H22 和 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(9):14.
- [33] 杨明, 陈学东, 彭鞞. 地龙蛋白组分 III 对鼻咽癌裸鼠移植瘤微血管密度的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2008, 28(4):39.
- [34] Zhao J, Dai LX, Lei T, *et al*. Chemical constituents of *Trogopterus xanthipes*[J]. *Nat Prod Res Dev*, 2010, 22(3): 541.
- [35] 马伟. 麝香提取物对肺癌 GLC-82 细胞增殖的影响[D]. 西宁:青海大学, 2012.

(收稿日期:2014-07-17 修回日期:2015-01-08)

(编辑:张 静)

国家卫生和计划生育委员会副主任王培安赴山东省调研指导医改工作

本刊讯 2015年4月1—3日,国家卫生和计划生育委员会副主任王培安赴山东省调研,实地了解和指导深化医改、“单独两孩”政策实施、“医养结合”服务等方面工作。

王培安一行先后走访了济南市、泰安市、济宁市,考察了济南舜德老年护理院、章丘市中医院、章丘市人民医院、宁阳县第一人民医院、曲阜市中医院及八仙桥社区卫生服务中心、鼓楼社区卫生服务中心等医疗卫生服务机构,详细了解公立医院综合改革、破除“以药补医”机制、基本药物制度、医疗服务价格调整、支付方式改革、分级诊疗体系及计划生育服务、医疗养老护理等情况,并与医务人员和患者亲切交流。分别召开4个座谈会,听取了山东省和济南市、泰安市、潍坊市、威海市、济宁市的有关工作情况汇报,与地方党委、政府及有关部门代表进行了座谈交流,就医改进展情况、“单独两孩”政策实施、发展健康服务业和养老服务业有关问题进行了深入讨论。

王培安充分肯定了山东省在基层医疗卫生机构基本药物

集中采购、基本医疗保险支付制度改革、基层医疗卫生服务体系等方面取得的明显成效。同时,结合调查数据分析,指出山东省公立医院综合改革等方面还有潜力可挖,特别是与取得明显成效的地区相比,还有很大改革空间,并提出了有针对性的意见和建议。

王培安强调,要进一步提高对新时期深化医改的认识,正确处理经济“新常态”与医改的关系,处理好政府、市场、社会之间的关系,处理好增加财政投入与深化体制机制创新的关系。要突出工作重点,着力推进公立医院综合改革、理顺医疗服务价格、探索建立符合医疗卫生行业特点的薪酬制度、健全全民医保体系、加快建立分级诊疗制度、组织实施好“单独两孩”政策、积极推进“医养结合”养老服务模式,统筹推进医改和计划生育各项工作取得新成绩。要强化领导,落实责任,多方联动,狠抓各项医改任务落实。