

甘露消毒丹治疗恶性肿瘤的研究进展

李登科¹ 刘培民² 王玉萍²

(1.河南中医药大学第二临床医学院,河南郑州450053;2.河南省中医院,河南郑州450002)

摘要 恶性肿瘤是威胁人类生命安全和健康的重大疾病之一,造成了严重的经济和社会负担。甘露消毒丹是由清代温病大家叶天士所创的经典名方,其组成药物可通过抑制肿瘤细胞增殖及诱导肿瘤细胞凋亡、调节肿瘤细胞信号传导、抑制肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞侵袭与转移等方式,发挥抗恶性肿瘤的作用。甘露消毒丹不仅可以减轻肝癌介入术后不良反应和放疗后反应,还可用于治疗癌性发热,降低癌症发热患者体温。甘露消毒丹抗肿瘤作用机制研究已取得一定进展,在临床应用中治疗恶性肿瘤相关类疾病效果显著,但缺少在调节免疫系统、影响肠道微生态平衡等方面的研究,因此需开展临床试验及免疫学研究,为治疗恶性肿瘤提供新的思路和方法。

关键词 甘露消毒丹;恶性肿瘤;药理机制;中医药;综述

恶性肿瘤是机体在各种致癌因素作用下,局部组织细胞在基因水平上失去对其生长的正常调控,导致细胞异常增生而形成的新生物,其生长迅速,具有侵袭性和转移性等特点,严重威胁患者的健康和生命。据最新癌症统计报告,2020年全球新发癌症病例1930万例,全球癌症死亡病例近1000万例,造成了严重的经济和社会负担^[1]。相关数据表明,中国2020年癌症新发病例和死亡病例占该年全球癌症发病和死亡总数的23.7%和30.2%,正面临癌症高发病率和死亡率的严峻问题^[2]。目前恶性肿瘤的主要治疗方式有手术、放化疗、靶向治疗以及日益火热的免疫治疗,这些治疗手段在恶性肿瘤治疗中占据着主导地位,且证实有显著的疗效,但其带来的诸多不良反应和毒副作用导致部分患者难以耐受,严重影响患者生活质量。

甘露消毒丹,又名普济解毒丹,最早记载于清代魏之琇《续名医类案·卷五·疫证》^[3]：“雍正癸丑，疫气流行，抚吴使者嘱叶天士制方救之。叶曰：时毒厉气，必应司天，癸丑湿土气化营运，后天太阳寒水，湿寒合德，挟中运之火，流行气交，阳光不治，疫气大行。故凡人之脾胃虚者，乃应其疠气，邪从口鼻皮毛而入。病从湿化者，发热目黄，胸满，丹疹泄泻，当察其舌色，或淡白，或舌心干焦者，湿犹在气分，甘露消毒丹治之。……甘露消毒丹方：飞滑石十五两，淡黄芩十两，茵陈十一两，藿香四两，连翘四两，石菖蒲六两，白蔻仁四两，薄荷四两，木通五两，射

干四两，川贝母五两，生晒研末，每服三钱，开水调下。或神曲糊丸如弹子大，开水化服亦可。”甘露消毒丹功善利湿化浊、清热解毒，主治湿温时疫，邪在气分，湿热并重之证，病变多涉及湿阻、热郁、气滞、水停等因素，病邪内熏肝胆，外渍肌肤，上至咽喉，下至二便，涉及上、中、下三焦。后世医家将甘露消毒丹灵活运用于临床，广泛治疗内、外、妇、儿、五官、传染病等各科疾病^[4]。经药理学机制及临床研究表明，甘露消毒丹方药能够通过多种途径发挥抗肿瘤作用，临床可用于治疗各种恶性肿瘤相关疾病，现将近年来甘露消毒丹方药在恶性肿瘤治疗中的相关作用机制概述如下。

1 药理机制研究

1.1 抑制肿瘤细胞增殖 细胞异常增殖是导致肿瘤发病的途径之一，细胞周期失调后导致细胞无限增殖与分化失常。药理学研究表明，黄芩、茵陈可通过阻滞细胞周期或调节相关蛋白表达抑制肿瘤细胞增殖，发挥抗肿瘤作用^[5-6]。黄芩的主要活性成分之一黄芩素，通过上调抑癌基因p53间接上调p21从而抑制细胞周期依赖性激酶2（CDK2）的表达使得鼻咽癌CNE2细胞阻滞于S期，最终抑制鼻咽癌细胞增殖^[7]。茵陈的主要抗肿瘤成分茵陈色原酮，通过阻滞细胞周期抑制前列腺癌细胞增殖^[8]。从石菖蒲中分离出的挥发油类物质β-细辛醚可通过激活凋亡蛋白caspase-3、caspase-9和抑制抗凋亡蛋白Bcl-2、Bcl-xL、survivin活性，抑制不同胃癌细胞株的增殖^[9]。

广藿香的活性组成成分广藿香酮,可通过下调细胞周期相关蛋白cyclin D1、cyclin A和cyclin B1的表达,使细胞周期阻滞于S期,从而抑制人胆囊癌SGC-996细胞的增殖^[10]。连翘根醇化物能够显著抑制食管癌TE-13细胞的体外增殖,且具有时间和浓度依赖性,还能够诱导体内肿瘤细胞的凋亡,可能与降低Bcl-2蛋白的表达水平,提高Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达水平相关^[11]。刘樊等^[12]观察了四种不同基源的川贝母对非小细胞肺癌A549细胞的抑制作用,通过体外培养发现四种川贝母均能对其产生增殖抑制作用。

1.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡,即细胞的程序性死亡,是一种多因素参与的复杂生理过程。药理研究表明,黄芩素能够通过上调Bax蛋白表达并下调Bcl-2蛋白表达诱导人卵巢癌HO-8910细胞凋亡,并能使卵巢癌细胞周期阻滞在G0/G1期从而抑制细胞增殖^[13]。黄芩的另一活性成分黄芩苷,通过调控micro RNA-217/dickkopf抑制Wnt信号通路,降低其下游c-Myc原癌基因及 β -连环蛋白的表达诱导结肠癌细胞凋亡^[14]。豆蔻提取物抗癌活性广泛,其主要作用机制为下调Bcl-2的蛋白表达来诱导细胞凋亡,还可通过抑制增加抗氧化物活性和抗氧化来抑制癌细胞的生长和增殖^[15]。广藿香醇能通过抑制M2型丙酮酸激酶(PKM2)磷酸化和核转录因子- κ B(NF- κ B)的表达,使caspase-3活化并诱导人白血病细胞MV4-11细胞发生凋亡^[16]。袁满等^[17]发现鲜茵陈提取物能诱导人肝癌HepG2细胞的凋亡,还可抑制细胞增殖,且具有时间和浓度依赖性。陈璐^[18]通过实验研究得出石菖蒲挥发油在p53野生型与突变型细胞株上均能诱导凋亡与自噬,在p53野生型细胞中,经caspase依赖型途径诱导凋亡;在p53突变型细胞中,以非依赖型途径诱导凋亡。

1.3 调节肿瘤细胞信号传导 细胞信号通路某个环节异常,会引起细胞生长失控,导致肿瘤的发生。系统药理学研究发现,茵陈中所含的化合物槲皮素、 β -谷甾醇、异鼠李素等可能通过调控在肿瘤坏死因子- α (TNF- α)信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路等作用于转录因子AP-1(JUN)、热休克蛋白90(HSP90)、二肽基肽酶IV等靶标蛋白发挥抗恶性肿瘤作用^[19]。川贝母水提物具有体内外抗肿瘤活性,通过参与调控信号转导与转录激活因子(STAT)信号通路促进STAT1与STAT4的活化来发挥抗肿瘤作用,还可进一步诱导细胞凋亡抑制肺

癌A549细胞增殖^[20]。聂承冬等^[21]基于网络药理学和分子对接构建连翘成分-蛋白靶点-通路相互关系网络,阐释连翘多途径、多靶点抗肿瘤作用,发现其有效成分可抑制PI3K/Akt/NF- κ B信号通路,抑制肿瘤血管生成,产生抗肿瘤作用,还可通过减少p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路的产生发挥抗肿瘤增殖作用。王琮等^[22]基于网络药理学研究发现黄芩的某些关键化合物可通过Akt1、JUN、caspase-3、血管内皮生长因子A(VEGFA)等关键蛋白介导晚期糖基化产物(AGE)-晚期糖基化终末产物受体(RAGE)、p53、PI3K-Akt、白细胞介素17等信号通路发挥治疗鼻咽癌的作用。

1.4 抑制肿瘤血管生成 肿瘤新生血管的生成与肿瘤生长、转移关系密切,中药及其有效成分可通过多种途径抑制肿瘤血管生成,提高抗肿瘤疗效。黄芩苷可降低血管内皮因子VEGF的表达和活性,下调多种血管生成相关基因和生长因子,抑制血管生成,并对癌细胞活力和增殖产生影响,还能使肝癌小鼠肿瘤中内皮细胞标志物血小板-内皮细胞黏附分子的表达显著降低,证实其可通过破坏肿瘤血管发育从而抑制肝癌小鼠新生血管的生成^[23]。川贝母的总生物碱能够显著抑制肿瘤血管生成,研究表明其在体内抗肿瘤活性强,还可激活caspase-3诱导肿瘤细胞凋亡^[24]。豆蔻提取物可通过下调胃癌移植瘤灶中VEGF的表达及减少瘤灶内微血管密度来发挥抑制人胃癌裸鼠皮下移植瘤生长的作用,同时发现与5-Fu联合应用具有协同作用^[25]。木通藤茎含有的三萜类化合物的主要成分齐墩果酸具有抑制肿瘤新生血管生成的作用,通过下调缺氧诱导因子HIF-1 α 与内皮因子VEGF的表达抑制肿瘤新生血管的生成、侵袭和转移^[26]。

1.5 其他抗肿瘤作用 甘露消毒丹方中部分中药还可通过抑制肿瘤细胞侵袭、转移和逆转肿瘤细胞多药耐药等方式治疗恶性肿瘤。茵陈有效抗癌成分茵陈原酮可抑制人乳腺癌MCF-7细胞中p38 MAPK和应激活化蛋白激酶(JNK)信号通路,下调基质金属蛋白酶-9(MMP-9)表达,抑制丙二醇甲醚醋酸酯(PMA)刺激的癌细胞侵袭^[27]。黄芩苷可通过抑制转化生长因子- β (TGF- β)信号通路介导的上皮间质转化(EMT)来抑制乳腺癌细胞的浸润与转移^[28],还可下调微管亲和性调控激酶2(MARK2)和蛋白激酶B(p-Akt),增加肺癌细胞对顺铂的敏感度并降低其耐药性^[29]。广藿香提取物能够有效下调细胞色素P450家族成员

1B1 (CYP1B1)、多药耐药基因1 (MDR-1) 以及多重耐药蛋白1 (MRP-1) mRNA及其蛋白的表达,从而抑制子宫内膜癌细胞对紫杉醇的耐药性,提高子宫内膜癌细胞的生长抑制率^[30]。甘露消毒丹能够诱导多种细胞因子如干扰素、肿瘤坏死因子以及激活巨噬细胞和T、B淋巴细胞发挥免疫调节作用^[31],还能促进肠道益生菌的生长,调节肠道微生态平衡,提升机体免疫力^[32]。免疫调节作用和肠道菌群可通过参与恶性肿瘤的治疗,提高恶性肿瘤治疗效果^[33-34]。

2 临床作用研究

2.1 降低癌性发热患者体温 方明治^[35]运用甘露消毒饮治疗湿热留恋型癌性发热病人,中药组退热疗效确切,停药7 d后体温回升率明显低于对照组,作用时间持久。李晶等^[36]观察了甘露消毒丹化裁治疗宫颈癌术后发热患者,治疗3 d后体温降至37.0℃,明显低于对照组的37.6℃,总有效率、临床症状积分及退热时间等方面均显著优于对照组。吝欢欢^[37]通过对50例宫颈癌根治术后发热患者进行临床观察,发现甘露消毒丹化裁在治疗宫颈癌术后发热方面疗效确切,联合亚胺培南治疗有效率达92%,且起效迅速,疗效稳定,较少反复。何若苹运用甘露消毒丹加减治疗1例难治性肝癌发热病人,服用5剂后热退,且未再发热^[38]。霍介格等^[39]指出,临床治疗湿热内蕴证癌症发热病人,可辨证选用甘露消毒丹加減以清热利湿、疏利三焦。

2.2 减轻西医治疗引发的不良反应 甘露消毒丹可减轻肝癌介入术后引发的不良反应以及减轻肿瘤放射治疗后引起的不良反应。肝癌介入术后患者可出现不同程度的发热、腹痛、恶心、呕吐、口干口苦等不良反应,伴随便秘、尿少、舌红苔黄腻、脉弦滑等症状,辨证多为湿热聚毒证。李柳宁等^[40]运用加味甘露消毒丹治疗肝癌介入术后患者产生的不良反应,取得良好的临床效果。陈卫军等^[41]研究亦证实,甘露消毒丹治疗后可明显减轻肝癌介入治疗后患者的恶心呕吐反应。钟毅等^[42]运用加味甘露消毒丹水煎剂治疗50例肝癌介入术后综合征患者,发现可明显缩短患者发热、腹痛、恶心呕吐、便秘等症状的持续时间,减轻栓塞后综合征的程度。郑璇^[43]研究报道,运用甘露消毒丹加減治疗2例恶性肿瘤放射治疗引起的不良反应患者,具有明显疗效。

3 结语

目前,甘露消毒丹通过调节免疫系统、影响肠道微生态平衡等作用机制来治疗恶性肿瘤的研究

较少,未来可从这两个方面设计免疫细胞因子和肠道微生物影响肿瘤微环境的实验和临床研究。另外,甘露消毒丹的临床报道多集中在治疗恶性肿瘤并发症和减轻恶性肿瘤治疗毒副反应方面,而在抑制肿瘤生长、预防肿瘤复发转移等对肿瘤本身的治疗研究较少,可扩大其应用与研究范围。现尚缺乏以中医辨证论治为基础开展甘露消毒丹治疗恶性肿瘤的临床研究,需进一步划分中医证型以明确治疗范围。总的来说,甘露消毒丹治疗恶性肿瘤的更多机制仍亟需探索,也是未来主要的研究方向。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209.
- [2] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7 (2): 1.
- [3] 魏之琇. 续名医类案[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 117.
- [4] 陈艳娥, 杜晓红, 吴国泰. 甘露消毒丹临床运用[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35 (8): 18.
- [5] 刘梦珂, 纪濛濛, 程林, 等. 黄芩苷抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41 (2): 246.
- [6] 刘玉萍, 邱小玉, 刘烨, 等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50 (9): 2237.
- [7] 余展鹏, 宋方茗, 蔡琰, 等. 黄芩素对鼻咽癌CNE2细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中草药, 2018, 49 (4): 879.
- [8] TSUI K H, CHANG Y L, YANG P S, et al. The inhibitory effects of capillarisin on cell proliferation and invasion of prostate carcinoma cells[J]. Cell Prolif, 2018, 51 (2): e12429.
- [9] WU J, ZHANG X X, SUN Q M, et al. B-Asarone inhibits gastric cancer cell proliferation[J]. Oncol Rep, 2015, 34 (6): 3049.
- [10] 吴瑶诗, 黄缘, 董家鸿. 广藿香酮抑制人胆囊癌SGC-996细胞的增殖[J]. 肿瘤, 2017, 37 (1): 57.
- [11] 孙士萍, 李磊, 戴素丽, 等. 连翘根醇提物对食管癌移植瘤生长的体内抑制作用[J]. 肿瘤, 2015, 35 (1): 1.
- [12] 刘樊, 周宜. 四种基源的川贝母对非小细胞肺癌A549细胞的抑制作用[J]. 四川中医, 2011, 29 (8): 49.
- [13] 黄燕, 付景丽. 黄芩素通过激活Caspases和Bcl-2家族蛋白诱导卵巢癌HO-8910细胞凋亡[J]. 中草药, 2019, 50 (11): 2623.
- [14] JIA Y, CHEN L, GUO S, et al. Baicalin induced colon cancer cells apoptosis through miR-217/DKK1-mediated

- inhibition of Wnt signaling pathway[J].Mol Biol Rep, 2019, 46 (2): 1698.
- [15] 赵伟, 苗毅, 陈平, 等. 豆蔻提取物对人胃癌细胞裸鼠移植瘤的影响的实验研究[J]. 实用临床医药杂志, 2009, 13 (11): 29.
- [16] 杨雨婷, 何贝轩, 何育霖, 等. 广藿香醇通过PKM2和NF- κ B诱导MV4-11细胞凋亡相关机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22 (6): 99.
- [17] 袁满, 张君利, 傅风华, 等. 鲜茵陈提取物对人肝癌HepG2细胞增殖和凋亡的作用[J]. 中医药信息, 2020, 37 (6): 48.
- [18] 陈璐. 石菖蒲挥发油体外抗神经胶质瘤细胞作用及p53依赖性机制研究[D]. 重庆: 西南大学, 2016.
- [19] 陈国铭, 汤顺莉, 邝梓君, 等. 基于系统药理学的茵陈作用机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29 (10): 1318.
- [20] 张阳. 川贝母水提物对非小细胞肺癌A549细胞STAT信号通路的调控机理研究[D]. 成都: 成都大学, 2020.
- [21] 聂承冬, 阎新佳, 温静, 等. 基于分子对接和网络药理学的连翘抗肿瘤的作用机制分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45 (18): 4455.
- [22] 王琮, 李小江, 杨银莉, 等. 基于网络药理学的黄芩治疗鼻咽癌分子机制研究[J]. 药物评价研究, 2021, 44 (3): 537.
- [23] WANG N, FENG Y, TAN H Y, et al. Inhibition of eukaryotic elongation factor-2 confers to tumor suppression by a herbal formulation Huanglian-Jiedu decoction in human hepatocellular carcinoma[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 317.
- [24] WANG D D, FENG Y, LI Z, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of Bulbus Fritillariae Cirrhosae and preliminary investigation of its mechanism[J]. Nutr Cancer, 2014, 66 (3): 451.
- [25] 石磊, 陈平, 赵伟, 等. 豆蔻提取物对人胃癌裸鼠移植瘤生长及血管生成的影响[J]. 肿瘤学杂志, 2010, 16 (10): 778.
- [26] 王悦, 吕邵娃, 孙爽, 等. 齐墩果酸抗原发性肝癌作用机制的研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版), 2014, 30 (6): 647.
- [27] LEE S O, JEONG Y J, KIM M, et al. Suppression of PMA-induced tumor cell invasion by capillarisin via the inhibition of NF- κ B-dependent MMP-9 expression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 366 (4): 1023.
- [28] LIU D K, DONG H F, LIU R F, et al. Baicalin inhibits the TGF- β 1/p-Smad3 pathway to suppress epithelial-mesenchymal transition-induced metastasis in breast cancer[J]. Oncotarget, 2020, 11 (29): 2868.
- [29] XU Z, MEI J, TAN Y. Baicalin attenuates DDP (cisplatin) resistance in lung cancer by downregulating MARK2 and p-Akt[J]. Int J Oncol, 2017, 50 (1): 99.
- [30] 孙华威, 梅梅, 陈颖, 等. 广藿香提取物对子宫内膜癌细胞相关耐药基因表达及紫杉醇耐药性的影响[J]. 广西医学, 2018, 40 (16): 1843.
- [31] 朱玲玲, 艾碧琛, 曹蓉, 等. 甘露消毒丹免疫调节作用的物质基础[J]. 中医药导报, 2015, 21 (16): 18.
- [32] 肖新云, 刘又嘉, 谢梦洲, 等. 甘露消毒丹对CAV16、EV71感染小鼠肠道微生物的影响[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32 (6): 171.
- [33] 陈文雅, 容少玲, 钟振国. 肿瘤浸润性淋巴细胞在肿瘤免疫中的作用研究进展[J]. 广西中医药, 2020, 43 (5): 66.
- [34] 傅佳琦, 余志红. 肠道微生物与肿瘤治疗关系的研究进展[J]. 浙江医学, 2021, 43 (12): 1360.
- [35] 方明治. 甘露消毒饮治疗湿热型癌性发热临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31 (11): 914.
- [36] 李晶, 王春燕, 史会娟, 等. 甘露消毒丹化裁治疗宫颈癌术后发热的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21 (3): 364.
- [37] 各欢欢. 甘露消毒丹化裁治疗宫颈癌术后发热的临床研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2014.
- [38] 张依静, 叶娜妮, 黄硕, 等. 何若苹用甘露消毒丹医案3则[J]. 新中医, 2018, 50 (9): 239.
- [39] 霍介格, 李树平. 癌症发热证治述要[J]. 中国中医急症, 2005, 14 (1): 48.
- [40] 李柳宁, 徐凯, 吴万垠, 等. 加味甘露消毒丹方对原发性肝癌介入治疗后毒副反应34例[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8 (4): 484.
- [41] 陈卫军, 徐凯, 刘伟胜. 甘露消毒丹防治肝癌介入后恶心呕吐的疗效观察[J]. 肿瘤学杂志, 2001, 7 (4): 233.
- [42] 钟毅, 周红, 陈春泳. 甘露消毒丹加味治疗原发性肝癌介入栓塞后综合征50例[J]. 河南中医, 2002, 22 (4): 21.
- [43] 郑璇. 甘露消毒丹在肿瘤放疗反应中运用举隅[J]. 中国民间疗法, 2013, 21 (9): 38.

第一作者: 李登科 (1994—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 中医药防治恶性肿瘤。

通讯作者: 刘培民, 医学博士, 主任中医师, 教授, 硕士研究生导师。lpmlk@163.com

收稿日期: 2021-09-23

编辑: 傅如海 蔡 强