

基于“扶正祛邪”治则的中药抗肿瘤作用机制的研究进展

李佳鑫¹, 王冰², 于淼^{1,3,4*}

1. 哈尔滨商业大学 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学食品工程学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

4. 黑龙江省肿瘤预防与抗肿瘤药物研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要:从“扶正”和“祛邪”中药的角度出发, 根据其药效成分及抗肿瘤作用机制, 探讨中药“扶正”和“祛邪”与抗肿瘤作用的辨证关系。“扶正”使人体充满正气, 外邪不能入侵, 提高机体整体免疫力。“祛邪”消除侵入体内的病邪, 如诱导肿瘤细胞的凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖、抑制血管生成、诱导肿瘤细胞分化等; 中药成分抗肿瘤作用机制的深入研究, 为临床上灵活运用“扶正祛邪”治则提高疗效提供依据, 为中医药治疗肿瘤和中药新药的研发提供了新思路。

关键词: 中药; 有效成分; 扶正祛邪; 抗肿瘤; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)18-5751-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.18.030

Research progress on antitumor mechanism of traditional Chinese medicine based on theory of “Fuzheng Quxie”

LI Jia-xin¹, WANG Bing², YU Miao^{1,3,4}

1. Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. School of Food Engineering, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

3. Engineering Research Center of Natural Anti-tumor Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China

4. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Cancer Prophylaxis and Anticancer Drugs Research, Harbin 150076, China

Abstract: The dialectical relationship between “strengthening vital energy” and “eliminating pathogenic factors” of traditional Chinese medicines and antitumor effects was discussed in this paper from the perspective of “eliminating pathogenic factors” and “strengthening vital energy” of traditional Chinese medicines, according to their main pharmacodynamic components and antitumor mechanism of action. “Fuzheng” is that the human body is full of vital *qi*, exogenous pathogens cannot invade, and improve the overall immunity of the body. “Quxie” eliminate the pathogenic factors invading the body, such as inducing the apoptosis of tumor cells, inhibiting the proliferation of tumor cells, inhibiting angiogenesis, and inducing the differentiation of tumor cells. The in-depth study of antitumor Chinese herbal components provides a basis for flexibly using the therapeutic principle of “Fuzheng Quxie” to improve the efficacy of clinical antitumor drugs, and provide a new idea for study of antitumor and research and development of new drugs of traditional Chinese medicine.

Key words: traditional Chinese medicine, active ingredient, Fuzheng Quxie, anti-tumor, mechanism of action

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的 2020 年全球最新癌症负担数据, 我国新发癌症人数和癌症死亡人数均居世界首位^[1]。癌症对我国居民的身体健康造成严重威胁, 且发展形势非常严峻。

我国中医药发展有着数千年的历史, 底蕴十分丰富。中药具有多靶点、多通路、毒副作用小等优势, 将现代科技阐明的作用机制与传统有效的中医治则紧密结合是未来中医药走向世界的必经之路。

收稿日期: 2021-05-13

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (YQ2020H024); 黑龙江省博士后科研启动金资助项目 (LBH-Q20027); 中央支持地方高校改革发展资金资助项目 (2020YQ12); 哈尔滨商业大学“青年创新人才”支持计划项目 (2019CX07)

作者简介: 李佳鑫 (1996—), 女, 硕士研究生, 从事抗肿瘤药物研究。E-mail: 841938971@qq.com

***通信作者:** 于淼 (1982—), 男, 副研究员, 博士生导师, 从事抗肿瘤药物研究。E-mail: yumiao913@163.com

中医认为,邪之所凑,其气必虚^[2]。肿瘤是一种全身性疾病的局部体现,其病因可归纳为内因、外因 2 个方面。正气虚弱时抵御外界致癌因子能力不足,易受邪气内侵,机体的稳定和平衡就遭到了破坏,致癌因子诱发肿瘤形成,并使肿瘤发生浸润、转移等恶性生物学行为。《医宗必读》提出“积之成者,正气不足而邪气后踞之”,表明恶性肿瘤的基本病机为“正虚”与“邪毒”2 个方面不断斗争的过程^[3]。张靖等^[4]从中医角度认为邪毒积于体内是肿瘤根本,以攻邪治疗为主,才能消除癌毒。牛雪姣等^[5]提倡以扶正固本作为治疗肿瘤的根本大法,认为自拟扶正固本方能有效地抑制体外结肠癌 LOVO 细胞的增殖。另有中医学者认为抗肿瘤应该“扶正”与“祛邪”兼顾,才能够更好地平衡机体内环境,刘素彤等^[6]研究发现扶正祛邪方能提高肺癌患者的无进展生存期。方志红等^[7]通过对扶正祛邪方的机制研究,提出扶正祛邪方能诱导肺癌 A549 细胞凋亡。因此,“扶正祛邪”治则的合理运用必将依托于中药抗肿瘤作用机制的深入研究。本文从“扶正”和“祛邪”的角度出发,根据中药主要药效成分及抗肿瘤作用机制,探讨中药“扶正”和“祛邪”与抗肿瘤作用机制的关系,以期临床中药抗肿瘤的治疗提供理论依据。

1 “扶正”中药抗肿瘤作用机制

《肿瘤鉴证备要》中指出:“祖国医学认为肿瘤的形成是正气虚亏,脏腑功能失调而致气血瘀滞、痰积毒郁、热毒蕴结,进而形成肿块”。治疗要从源头入手,扶正培本,只有机体正气充盈,才能提高机体抵御外邪的能力,调节人体失调的内环境。

1.1 激活免疫细胞

免疫细胞是机体中发挥免疫监视作用的重要的细胞,主要包括 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞(dendritic cells, DC)^[8]。

黄芪是豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根,被誉为“补气之长”。黄芪多糖能通过激活 M1 型巨噬细胞和 T 细胞在肿瘤微环境中的肿瘤杀伤功能来改善免疫抑制^[9]。此外,黄芪多糖可促进白细胞介素(interleukin, IL)-2、IL-12 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的分泌,并降低血清中 IL-10 水平,这些研究表明黄芪多糖是通过提高机体免疫功能而发挥抗肿瘤作用的^[10]。

姜黄 *Curcuma longa* L., 俗称“印度黄金”,既是药材又是香料,咖喱粉由姜黄和其他几种香料混合制成。姜黄提取物姜黄素可调节多种免疫细胞的活化和炎症因子的表达,是一种潜在的免疫调节剂。Hayakawa 等^[11]研究表明姜黄素通过恢复癌细胞和免疫细胞中靶向活化信号传导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的 DC 细胞和 T 细胞刺激活性,增强肿瘤抗原特异性 T 细胞的诱导作用。Kuo 等^[12]在体外实验中证明姜黄素联合白藜芦醇能激活 CD3⁺ T 细胞和 F4/80⁺巨噬细胞,抑制结肠癌 CT26 细胞的生长。

灵芝 *Ganoderma lucidum* (Lesys ex Fr.) Karst. 属于灵芝科植物,具有抗肿瘤、抗微生物、抗病毒和抗衰老的作用。其中三萜类化合物是灵芝的典型化学成分,抗癌作用显著。Zhang 等^[13]研究发现,灵芝提取物蛋白多糖具有抗肿瘤活性,肿瘤小鼠经过治疗后,出现骨髓巨噬细胞以及脾脏 B 淋巴细胞被大量激活的现象,并伴随着免疫球蛋白的大量生成。灵芝多糖还能调节血清免疫细胞因子的表达水平,提高了抗肿瘤免疫刺激活性^[14]。

半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Berit. 是天南星科半夏属植物,含有半夏蛋白、半夏多糖、半夏生物碱等多种抗肿瘤成分^[15]。Wang 等^[16]实验证明半夏多糖抑制宫颈癌的生长,激活 DC 细胞,从而调节 CD4⁺和 CD8⁺的表达。半夏多糖对 DC 细胞的影响是通过抑制细胞激酶信号-1 抑制剂(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)以及下游通路酪氨酸蛋白激酶 2 (Janus kinases 2, JAK2)-STAT1/STAT4/STAT5 实现的。

1.2 促进细胞因子水平升高

细胞因子是介导细胞与细胞间通讯的可溶性蛋白质。临床研究发现促炎细胞因子具有显著的抗肿瘤活性,特别是 IL-2、IL-7 和 IL-15 等,体外培养已经被用来增强 T 细胞的活性^[17],此类研究为细胞因子的临床应用开辟了一条新径。

人参多糖是人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 所含有的生物活性物质,是一种葡聚糖,主要由人参中的果胶与中性糖组成,而发挥药效的主要是人参果胶。Lee 等^[18]用人参多糖刺激鼠腹腔巨噬细胞,免疫印迹法结果显示 IL-6、IL-12 以及 TNF- α 的表达水平增强,研究发现人参多糖产生很强的免疫增强活性,通过活化自然杀伤细胞等免疫相关细胞预防癌症的进展及转移。另有研究显示,人参多糖能作

用于骨髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、免疫因子以及 T 细胞, 进而增强非小细胞型感染肺癌患者的免疫功能, 降低化疗治疗所产生的不良反应^[19]。

我国鲁歧与富力博士对人参皂苷 Rg₃ 进行了制备工艺的提昇, 人参皂苷 Rg₃ 单体的提取质量分数达 95%, 还研制了参一胶囊新型抗癌药物^[20]。研究表明人参皂苷 Rg₃ 对 NK 细胞、吞噬细胞、IL-2 因子都有明显提高, 进一步研究其可成为高效免疫促进剂。同时, 临床试验表明参一胶囊能促进 T 淋巴细胞增殖, 提高非小细胞肺癌患者的化疗效果, 明显改善化疗后气虚的临床症状^[21]。魏均娴等^[22]开发

了新型的人参皂苷 Rg₃ 脂质体系统, 其通过激活免疫微环境, 促进 T 细胞免疫应答, 并随着 CD8⁺ 的增加, 显著延长荷瘤小鼠和大鼠的生存期, 表明人参皂苷 Rg₃ 是一种较好的药物传递脂质体, 与载药的抗癌药物具有协同作用。Zhu 等^[23]发现人参皂苷促进了环磷酰胺对小鼠的治疗作用, 其表现为 γ 干扰素 (interferon- γ , INF- γ)、IL-17、IL-2 和 IL-6 增加, 从而促进了小鼠的抗肿瘤免疫作用。

扶正培本法可以提高机体免疫, 防止癌细胞的浸润和转移, 改善生存品质。人参、黄芪等多种中药可通过激活免疫细胞活性, 促进细胞因子水平等机制发挥补正气之虚亏, 抑制肿瘤生长的作用, 见表 1。

表 1 “扶正”类中药及有效成分抗肿瘤作用机制

Table 1 Antitumor mechanism of “Fuzheng” traditional Chinese medicine and their active ingredients

作用机制	中药	活性成分	作用途径
激活免疫细胞	黄芪	黄芪多糖	激活 M1 型巨噬细胞和 T 细胞
	姜黄	姜黄素	促进肿瘤抗原特异性 T 细胞的诱导; 能激活 CD3 ⁺ T 细胞和 F4/80 ⁺ 巨噬细胞
	灵芝	灵芝多糖	激活巨噬细胞和 B 淋巴细胞; 提高血清免疫细胞因子的表达
	半夏	半夏多糖	激活 DC 细胞, 调节 CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ 的表达; 抑制 SOCS1 以及下游通路 JAK2-STAT1/STAT4/STAT5
促进细胞因子水平升高	人参	人参多糖	促进 IL-6、IL-12 以及 TNF- α 表达
		人参皂苷	提高 NK 细胞、吞噬细胞、IL-2 因子活性; 促进 T 淋巴细胞免疫应答, 增加 CD8 ⁺ 的表达; 增加抗肿瘤细胞因子 INF- γ 、IL-17、IL-2 和 IL-6 表达
	黄芪	黄芪多糖	促进 IL-2、IL-12 和 TNF- α 的分泌, 并降低血清 IL-10 水平

2 “祛邪”中药抗肿瘤作用机制

“祛邪”中药包括清热解毒、温阳散结、化痰、化瘀、攻毒等药物, 此类药物多含有抑制肿瘤细胞代谢、合成、分裂作用的有效成分, 能直接杀死肿瘤细胞, 抑制癌症进展。

2.1 抑制肿瘤细胞增殖及促进凋亡作用

蓝果树科喜树属植物喜树 *Camptotheca acuminata* Decne. 临床常用于治疗胃癌、肠癌、肝癌、乳腺癌、急性白血病等, 江西《中草药学》记载喜树有治癌、消结之效, 对热毒内盛、血瘀痰积者有很好的治疗效果。大量的动物体内、外实验都表明, 该植物中提取物喜树碱抗肿瘤活性比较强。Liu 等^[24]证明喜树碱作用于非小细胞肺癌后, 细胞周期蛋白 (cyclin A2), 细胞周期蛋白依赖性激酶 2 (cyclin-dependent kinase 2, CDK2) 水平升高, cyclin D、cyclin E 水平降低, 诱导细胞周期阻滞。

黄连 *Coptis chinensis* Franch. (味连)、三角叶黄

连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao (雅连) 或云连 *C. teeta* Wall. (云连) 在《本草纲目》中被列为上品, 是一种常用中药, 《外台秘要》指出黄连、黄芩、黄柏、栀子用水煎后能够有效抗肿瘤。Yu 等^[25]通过动物实验证实黄连提取物表小檗碱通过抑癌基因 p53/Bax 的途径显著减轻人胃癌 MKN-45 细胞异种移植的小鼠体内肿瘤的生长。Wang 等^[26]指出小檗碱能够对胃癌细胞株分裂与生长形成阻碍, 主要是通过对 STAT3 的磷酸化与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号的激活进行抑制, 进而诱导细胞自发凋亡。

郁金香属 *Tulipa* L.、秋水仙属 *Colchicum* L. 等百合科植物鳞茎中含有大量的秋水仙碱, 消炎、镇痛、祛肿效果极佳, 是一种古老的抗炎药物, 临床上治疗痛风的有效药物^[27]。Zhang 等^[28]研究表明秋水仙碱对人胃癌 NCI-N87 细胞磷脂酰肌醇 3-羟激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、蛋白激酶

酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的磷酸化有抑制作用, 而 PI3K、Akt 和 mTOR 的表达未受影响。这些结果提示秋水仙碱可能通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导半胱天冬酶-3 (Caspase-3) 介导的 NCI-N87 细胞凋亡。关芳等^[29]研究发现秋水仙碱结合在 β 微管蛋白上导致原本的直型构象弯曲, 秋水仙碱和 α 微管蛋白形成了空间位阻, 抑制微管蛋白的聚合, 使肿瘤细胞不能进行有丝分裂。然而秋水仙碱毒性较大, 需要限制使用剂量, 临床上的运用存在较大的限制。

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 可用来治疗炎症、感染和抗肿瘤等。黄芩中的黄酮类成分黄芩苷是其主要的抗肿瘤活性成分。黄芩苷抑制细胞增殖, 将细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期, 并通过 Caspase-3/7 信号通路的激活诱导细胞死亡起到治疗白血病的作用^[30]。Wang 等^[31]发现黄芩苷能够将 Caspase-9、8、3 激活, 进而降低 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, *Bcl-2*) 基因的表达水平, 显著降低了人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的转移和生长。

中医学认为, 邪气内聚不解, 日久可致气滞、痰凝、血瘀而形成肿瘤, 因而祛除病邪在肿瘤的治疗过程中占有重要地位。复旦大学附属肿瘤医院临床应用清胰化积汤 (半枝莲 30 g、白花蛇舌草 30 g、蛇六谷 15 g、太子参 10 g、白术 10 g、薏苡仁 10 g、绞股蓝 30 g、白蔻仁 5 g) 治疗胰腺癌, 加大半枝莲剂量至 90 g, 患者情况好转。患者初诊时肿瘤标志物糖类抗原 199 (carbohydrate antigen 199, CA199) 为 357 U/mL, 至 2013 年 6 月复查 CA199 为 121 U/mL, 影像学检查提示病情稳定^[32]。《本草纲目拾遗》中记载半枝莲性寒、消痈, 治湿郁水肿, 其含有的二萜类成分是杀死肿瘤细胞的主要活性成分, 临床联合西医手段治疗肠癌、肝癌、子宫癌等效果颇佳。因此, 我国传统中药及其复方可以消除病邪, 达到抗肿瘤的目的。

2.2 抑制肿瘤细胞血管的生成

临床上丹参、莪术、薏仁、黄芪配伍而成的注射液, 能够抑制血管内皮因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的形成, 从而降低肿瘤血管的生成^[33]。Peng 等^[34]报道健脾解毒汤通过抑制 mTOR/低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1)/VEGF 信号通路, 下调血管标记物 CD 34 和 VEGF 的表达水平, 有效抑制人肝癌 HCT116 细胞

的迁移、侵袭和血管生成。

苦丁香 *Mirabilis jalapa* L. 又名甜瓜蒂, 是葫芦科植物的果梗, 对多种肝炎和肝癌有治疗效果。苦丁香中提取的三萜类化合物, 能够促进损伤的肝细胞自我修复, 恢复肝功能。Sinha 等^[35]发现葫芦素 B 能使 CD31 表达减少, 通过下调 VEGF/局部黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK)/基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP-9) 信号通路抑制肿瘤细胞的增殖和转移。研究发现, 葫芦素 E 能阻断内皮细胞中 VEGF 受体 VEGFR2 并抑制下游蛋白激酶, 在治疗血管发生相关的疾病方面具有潜在的应用前景^[36]。

植物界被誉为“黄酮之王”的长寿藤 *Ampelopsis grossedentata* W. T. Wan, 因含有丰富的黄酮类化合物而得名。长寿藤中的类黄酮成分杨梅素, 目前已被证明具有显著的抗癌活性。Zhou 等^[37]表明杨梅素可以抑制人脐静脉内皮细胞的迁移, 影响微血管的发育和血管网络的形成。此外, 酶联免疫吸附实验结果表明杨梅素在体内和体外都能降低 VEGF 的水平。因此, 杨梅素可作为抗肿瘤血管生成的化学预防剂。

任何恶性肿瘤的发展都是一个漫长的过程, 而血管的生成对肿瘤细胞的侵袭、转移和增殖起着至关重要的作用。如果肿瘤细胞没有大量的血管提供营养支持, 肿瘤将长期处于微小状态很难恶化。因此, 抑制血管生成可作为抗肿瘤研究方面的一个重要靶点。

2.3 诱导肿瘤细胞分化

肿瘤细胞的发生主要是由于分化与增殖的平衡被打破, 导致细胞逐渐分化形成成熟的肿瘤细胞。目前诱导分化是肿瘤治疗的一个新方法, 传统的抗肿瘤手段大多从直接消灭肿瘤细胞入手, 而诱导分化治疗可以诱导细胞重新分化成健康细胞。与化学方法相比, 许多中药也可诱导肿瘤细胞分化, 而且不良反应极其微小, 如丹参酮、人参皂苷、雄黄等。

樟目樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 提取物肉桂醛能抑制肿瘤的发生, 抗诱变和抗辐射。Ma 等^[38]表明肉桂醛通过介导环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/同源基因家族成员 A (ras homolog gene family member A, RHOA)/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号轴诱导人食管鳞癌 Kyse 30 和 TE-13 细胞分化, 抑制细胞增殖和迁移。

大黄酸是从大黄 *Rheum palmatum* L.、黄地榆

Polygonum cuspidatum Sieb. et Zucc.、何首乌 *Fallopia multiflora* (Thunb.) Harald. 等中草药中提取的蒽醌类化合物。Heo 等^[39]发现大黄酸通过诱导急性早幼粒细胞形态学改变、分化标志物 CD11b 和 CD14 的表达、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生以及趋化因子受体 CCR1 和 CCR2 的表达, 增强全反式维甲酸诱导的人白血病 NB4 细胞巨噬细胞分化, 诱导急性早幼粒细胞分化, 对急慢性白血病治疗具有巨大的潜力。

紫草 (紫草科植物新疆紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst.、紫草 *Lithospermum erythrorhizon* Sieb. et Zucc. 或内蒙紫草 *Arnebia guttata* Bunge.) 为多年生的草本科植物, 性寒, 味甘, 具有清热解毒凉血、祛疹之效, 主要的活性成分是紫草素。紫草素作为一种诱导分化剂, 其机制涉及核因子 E2 相

关因子 2 (nuclear factor erythroid 2 p45-related factor 2, Nrf2) / 抗氧化反应元件 (antioxidant responsive element, ARE) 通路, 调节细胞间氧化还原稳态, 从而促进分化^[40]。

刺山柑 *Capparis spinosa* L. 又名野西瓜、老鼠瓜, 在我国新疆地区作为治疗风湿病的常用药。近年研究发现, 刺山柑中的多糖类成分经过硒化, 能更好地发挥药理作用, 有机态的硒也能很好地被人体吸收。曹月^[41]研究发现, 野西瓜硒多糖能将人肝癌 HepG2 细胞阻滞在 G₂/M 期。野西瓜硒多糖也能通过线粒体凋亡途径诱导人乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡^[42]。

过去数 10 年的研究已经发现黄芩、黄连、喜树、秋水仙等中药可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞分化、抑制血管生成、诱导分化等机制起到抗肿瘤的作用, 见表 2。

表 2 “祛邪”类中药及有效成分抗肿瘤作用机制

Table 2 Antitumor mechanism of “Quxie” traditional Chinese medicine and their active ingredients

作用机制	中药	活性成分	作用途径
抑制肿瘤细胞增殖及促进凋亡作用	喜树	喜树碱	升高 cyclin A2、CDK2 水平, 降低 cyclin D、cyclin E 水平, 诱导细胞周期阻滞
	黄连	小檗碱	调控 p53/Bax 通路; 抑制 STAT3 的磷酸化与 EGFR 信号的激活
	秋水仙	秋水仙碱	PI3K/Akt/mTOR; 抑制微管蛋白的聚合
	黄芩	黄芩苷	细胞周期阻滞于 G ₀ /G ₁ 期, 激活 Caspase-3/7; 下调凋亡抑制因子 Bcl-2, 上调 Bax 水平
	野西瓜	野西瓜硒多糖	细胞周期阻滞于 G ₂ /M 期; 线粒体凋亡途径
抑制肿瘤细胞血管的生成	苦丁香	葫芦素 B	下调 VEGF/FAK/MMP-9 通路
		葫芦素 E	阻断 VEGF 受体 VEGFR2
	长寿藤	杨梅素	下调 VEGF 表达水平
诱导肿瘤细胞分化	肉桂	肉桂素	介导 cAMP/RhoA/MAPK 轴诱导 Kyse 30 和 TE-13 细胞分化
	大黄	大黄酸	诱导分化标志物 CD11b 和 CD14、ROS 的产生以及 CCR1 和 CCR2 的表达
	紫草	紫草素	调节 Nrf2/ARE 通路

3 结语及展望

在肿瘤发生发展的过程中, 正气与邪气的相互消长作用是“扶正祛邪”治则的基础。中药对机体有着扶正固本的作用, 能够有效调节人体的自我免疫功能, 避免外邪的肆意入侵, 进而抵抗肿瘤细胞对机体的侵袭。其机制可能包括提高 T、B 淋巴细胞、NB 细胞、巨噬细胞的活性水平, 以及作用于在抑癌过程中起到直接或间接作用的 IL-2、IL-12 或 TNF- α 等细胞因子。同时, 中药的“祛邪”功效在一定程度上, 能够有效抑制肿瘤细胞的自我增殖与

发育, 作用的主要机制为抑制肿瘤细胞增长、诱导肿瘤细胞凋亡、诱导肿瘤细胞分化和抗肿瘤血管生成等。

我国中医药有数千年的历史, 对“扶正祛邪”治则的运用十分灵活。目前, 多种“扶正类”和“祛邪类”中药已被证实有直接或间接的抗肿瘤作用, 临床上还可通过配伍产生协同作用, 提高临床疗效, 降低毒副作用。如百合和折耳根配伍, 能清热解毒、润肺消痈, 对肺癌、胃癌、白血病等恶性肿瘤属热毒郁结者效果颇佳; 山茱萸和白芍组成药对, 能

抗炎、提高免疫、抗肿瘤；灵芝和三七共凑，有补气益血、活血消瘀散结之功效，临床上常用于治疗食道癌、肝癌、慢粒白血病等气虚血瘀或正虚邪实者。现代医者通过药物作用机制研究对“扶正祛邪”治则有了更深刻的了解，进一步阐明中医治则在临床上指导肿瘤治疗的根本依据。

目前，我国中药抗肿瘤研究取得了较大进展，但中药抗肿瘤作用机制的研究与临床中医理论的融合尚有欠缺，且相关的作用靶点及通路不能够清晰阐述，影响临床施治用药。因此，仍需开展多学科、多途径、多指标的综合研究，形成医药结合协同创新共同体。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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): 209-249.
- [2] 田同德, 岳立云, 田同良, 等. 肿瘤炎症微环境与免疫的关系及中医药干预策略 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(3): 209-213.
- [3] 许鸣, 陆嘉惠. 从痰、瘀、毒论恶性肿瘤的病机与辨治 [J]. *国际中医中药杂志*, 2016, 38(11): 1028-1029.
- [4] 张靖, 张瑶, 王彦丽, 等. 有毒中药抗癌作用及其与归经的相关性研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(13): 1852-1859.
- [5] 牛雪姣, 崔宇, 姚端. 扶正固本方水提物对结肠癌 LOVO 细胞体外增殖抑制作用的研究 [J]. *四川中医*, 2014, 32(3): 67-70.
- [6] 刘素彤, 张素芳, 骆莹滨, 等. 扶正祛邪方提高肺癌患者无进展生存期回顾性队列研究 [J]. *中医学报*, 2019, 34(7): 1497-1501.
- [7] 方志红, 李雁, 王艳春, 等. 扶正祛邪方对肺癌 A549 细胞 EMT 的抑制作用及机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(3): 536-538.
- [8] 高铭, 王彤, 杨春宇, 等. 基于肿瘤微环境的中医药免疫治疗最新进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(4): 506-510.
- [9] Li S S, Sun Y, Huang J, *et al.* Anti-tumor effects and mechanisms of *Astragalus membranaceus* (AM) and its specific immunopotential: Status and prospect [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112797.
- [10] Yang B, Xiao B, Sun T Y. Antitumor and immunomodulatory activity of *Astragalus membranaceus* polysaccharides in H₂₂ tumor-bearing mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 62: 287-290.
- [11] Hayakawa T, Yaguchi T, Kawakami Y. Enhanced anti-tumor effects of the PD-1 blockade combined with a highly absorptive form of curcumin targeting STAT3 [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(12): 4326-4335.
- [12] Kuo I M, Lee J J, Wang Y S, *et al.* Potential enhancement of host immunity and anti-tumor efficacy of nanoscale curcumin and resveratrol in colorectal cancers by modulated electro-hyperthermia [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1): 603.
- [13] Zhang J S, Tang Q J, Zhou C Y, *et al.* GLIS, a bioactive proteoglycan fraction from *Ganoderma lucidum*, displays anti-tumour activity by increasing both humoral and cellular immune response [J]. *Life Sci*, 2010, 87(19/22): 628-637.
- [14] Zhao R L, Chen Q L, He Y M. The effect of *Ganoderma lucidum* extract on immunological function and identify its anti-tumor immunostimulatory activity based on the biological network [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12680.
- [15] 饶洋洋, 李正发, 贺利利, 等. 半夏药用成分抗肿瘤作用的研究进展 [J]. *中国医师杂志*, 2016(S1): 236-238.
- [16] Wang Y M, Lu C, Huang H X, *et al.* A lipid-soluble extract of *Pinellia pedatisecta* Schott orchestrates intratumoral dendritic cell-driven immune activation through SOCS1 signaling in cervical cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 112837.
- [17] Salem M L, Salman S, Barnawi I O. Brief *in vitro* IL-12 conditioning of CD8⁺T Cells for anticancer adoptive T cell therapy [J]. *Cancer Immunol Immun*, 2021, doi: 10.1007/s00262-021-02887-7.
- [18] Lee D Y, Park C W, Lee S J, *et al.* Immunostimulating and antimetastatic effects of polysaccharides purified from ginseng berry [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(4): 823-839.
- [19] 张孝钦, 喻飒, 郭盛昌. 人参多糖对晚期肺癌化疗疗效及 MDSCs、Treg 细胞、免疫因子水平的影响 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(8): 1308-1311.
- [20] 樊宏宇. 20(R)-人参皂苷 Rg₃ 的化学修饰及其抗癌活性研究 [D]. 吉林: 吉林大学, 2018.
- [21] 邢韶芳. 壮药国虾薄(绞股蓝)皂苷及其抗非小细胞肺癌 (NSCLC) 作用的研究 [D]. 北京: 中央民族大学, 2019.
- [22] 魏均娴, 陈业高, 张红彬, 等. 达玛烷型皂苷人参低元醇衍生物及制备方法: 中国, CN93108189.0 [P]. 1995-01-11.
- [23] Zhu H, He Y S, Ma J, *et al.* The dual roles of ginsenosides in improving the anti-tumor efficiency of cyclophosphamide in mammary carcinoma mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 265: 113271.
- [24] Liu Y, Zhang J Y, Feng S Y, *et al.* A novel camptothecin derivative 3j inhibits nsccl proliferation via induction of cell cycle arrest by topo I-mediated DNA damage [J].

- Anticancer Agents Med Chem*, 2019, 19(3): 365-374.
- [25] Yu M, Ren L, Liang F, *et al.* Effect of epiberberine from *Coptis chinensis* Franch on inhibition of tumor growth in MKN-45 xenograft mice [J]. *Phytomedicine*, 2020, 76: 153216.
- [26] Wang J, Yang S, Cai X, *et al.* Berberine inhibits EGFR signaling and enhances the antitumor effects of EGFR inhibitors in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 76076-76086.
- [27] Paré G, Vitry J, Marceau F, *et al.* The development of a targeted and more potent, anti-Inflammatory derivative of colchicine: Implications for gout [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 180: 114125.
- [28] Zhang T, Chen W, Jiang X M, *et al.* Anticancer effects and underlying mechanism of Colchicine on human gastric cancer cell lines *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(1): BSR20181802.
- [29] 关芳, 王莉莉. 微管抑制剂的抗肿瘤作用机制 [J]. 国际药学研究杂志, 2014, 41(6): 623-629.
- [30] Orzechowska B U, Wróbel G, Turlej E, *et al.* Antitumor effect of baicalin from the *Scutellaria baicalensis* Radix extract in B-acute lymphoblastic leukemia with different chromosomal rearrangements [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 79: 106114.
- [31] Wang B M, Huang T, Fang Q G, *et al.* Bone-protective and anti-tumor effect of baicalin in osteotropic breast cancer via induction of apoptosis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 184(3): 711-721.
- [32] 沈婕, 何胜利, 刘鲁明. 刘鲁明运用大剂量半枝莲治疗胰腺癌经验 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(11): 14-15.
- [33] 顾春梅. 中医药抗癌机制研究述评 [J]. 中国卫生标准管理, 2017, 8(22): 94-96.
- [34] Peng W J, Zhang S F, Zhang Z Y, *et al.* Jianpi Jiedu decoction, a traditional Chinese medicine formula, inhibits tumorigenesis, metastasis, and angiogenesis through the mTOR/HIF-1 α /VEGF pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 140-148.
- [35] Sinha S, Khan S, Shukla S, *et al.* Cucurbitacin B inhibits breast cancer metastasis and angiogenesis through VEGF-mediated suppression of FAK/MMP-9 signaling axis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A): 41-56.
- [36] Dong Y M, Lu B B, Zhang X L, *et al.* Cucurbitacin E, a tetracyclic triterpenes compound from Chinese medicine, inhibits tumor angiogenesis through VEGFR2-mediated Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(12): 2097-2104.
- [37] Zhou Z Q, Mao W L, Li Y Y, *et al.* Myricetin inhibits breast tumor growth and angiogenesis by regulating VEGF/VEGFR2 and p38MAPK signaling pathways [J]. *Anat Rec*, 2019, 302(12): 2186-2192.
- [38] Ma M, Zhao L M, Yang X X, *et al.* P-Hydroxycinnamaldehyde induces the differentiation of oesophageal carcinoma cells via the cAMP-RhoA-MAPK signalling pathway [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31315.
- [39] Heo S K, Noh E K, Kim J Y, *et al.* Rhein augments ATRA-induced differentiation of acute promyelocytic leukemia cells [J]. *Phytomedicine*, 2018, 49: 66-74.
- [40] Zhang B, Chen N, Chen H, *et al.* The critical role of redox homeostasis in shikonin-induced HL-60 cell differentiation via unique modulation of the Nrf2/ARE pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 781516.
- [41] 曹月. 野西瓜硒多糖对 HepG2 细胞骨架调控蛋白 RhoA、Cdc42 表达的影响 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2018.
- [42] 董承. 野西瓜硒多糖对人乳腺癌 MCF-7 细胞的凋亡研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2014.

[责任编辑 崔艳丽]