

Markers, 2022, 2022; 2782112.

[68] Zhu G, Wang H N, Wang T C, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates the inflammatory response in DSS-induced mice colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50(5): 1-5.

[69] Li C Q, He L C, Jin J Q. Atractylenolide I and atractylenolide III inhibit Lipopolysaccharide-induced TNF-alpha and NO production in macrophages[J]. *Phytother Res*, 2007, 21(4): 347-353.

[70] Li X Q, Cai L M, Liu J, et al. Liquiritin suppresses UVB-induced skin injury through prevention of inflammation, oxidative stress and apoptosis through the TLR4/MyD88/NF-κB and MAPK/caspase signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42(3): 1445-1459.

[71] Chao L M, Li Z Q, Zhou J H, et al. Shen-Ling-Bai-Zhu-San improves dextran sodium sulfate-induced colitis by inhibiting Caspase-1/Caspase-11-mediated pyroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11(13): 814.

[72] Sun Y, Zhao Y, Yao J, et al. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF-κB and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 94(2): 142-154.

[73] Zhu L, Gu P Q, Shen H. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68(12): 242-251.

[74] 刘梦茹, 李 慧, 魏兰福, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎模型小鼠 NLRP3/caspase-1 通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(1): 226-233.

[75] 吴 娜, 万治平, 韩 玲, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎小鼠 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(5): 1191-1196.

[76] Wang B Y, Gong Z Q, Zhan J Y, et al. Xianglian pill suppresses inflammation and protects intestinal epithelial barrier by promoting autophagy in DSS induced ulcerative colitis mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11(22): 594847.

[77] Dai Y X, Lu Q L, Li P Y, et al. Xianglian Pill attenuates ulcerative colitis through TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 30(1): 115690.

[78] 田 琳, 王 鑫, 黄晓峰, 等. 清化肠饮对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡通路的影响[J]. *实用中医内科杂志* 2023, 37(11): 86-89.

[79] 赵 卓, 刘 林, 宋 囡, 等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/caspase-1 细胞焦亡信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(16): 29-34.

[80] 殷秀雯. 加味三黄汤灌肠对实验性溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/caspase-1/IL-1β 影响的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.

基于细胞衰老的中药复方序贯疗法改善癌性溃疡研究进展

李 滢¹, 邹 毅¹, 王 墉¹, 刘寨东^{2*}
(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

摘要：癌性溃疡是肿瘤学与皮肤病学的交叉领域，其治疗涉及肿瘤抑制和创伤修复两大难题。细胞衰老将这两大难题并轨，在癌性溃疡的治疗方面具有令人瞩目的成果。由于以衰老相关分泌表型为特征的细胞衰老具有双重作用，双拳式治疗方法应运而生。双拳式治疗方法是一种序贯疗法，分 2 步进行，先诱导肿瘤细胞衰老，再清除衰老细胞。这种治疗策略与癌性溃疡的治疗高度契合。以六神丸为代表的中药复方具有多层次多靶点的治疗特点，可依序贯疗法分阶段用药，调和衰老、增殖、修复之间的矛盾，在癌性溃疡治疗领域前景可期。利用现代纳米制剂技术对传统中药复方进行升级，更能发挥出中药复方的最佳疗效，推进中药复方现代化、国际化。

关键词：中药复方；细胞衰老；癌性溃疡；肿瘤；纳米技术；六神丸

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1001-1528(2024)09-3039-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.031

随着世界人口老龄化日渐加重，肿瘤等年龄相关性疾病的发病率大幅增加，衰老的机制及其与疾病的关系已成为医学界研究的焦点^[1]。中医学早在《黄帝内经》中就系统论述了衰老生命状态，开创了“女子七七”“男子八八”

收稿日期: 2024-04-23

基金项目: 山东省重点研发计划项目 (2021CXGC010510); 山东省中医药科技项目 (2020M015)

作者简介: 李 滢 (1999—), 女, 硕士, 研究方向为中西医结合防治肿瘤。Tel: 17860501794, E-mail: lilywyxf@163.com

* 通信作者: 刘寨东 (1974—), 男, 博士, 主任医师, 从事肿瘤疾病的临床、介入与实验研究。Tel: 15610113386, E-mail: 995448604@qq.com

的退化性变化理论。伴随着物理学的快速发展，显微技术在医学领域广泛应用，针对衰老的研究已从宏观层面的机体衰老拓展到微观层面的细胞衰老。细胞是生命最小的结构和功能单位。细胞衰老介于生与死之间，是一种非增殖但未死亡的细胞状态，其本质是细胞周期的停滞。细胞衰老可见于从胚胎发生到死亡的任何生命阶段，涉及多种生理过程和广泛的年龄相关性疾病^[2]。

癌性溃疡指恶性肿瘤相关的体表破溃创面，属中医“恶疮”“石痈”等范畴，是肿瘤学与皮肤病学的交叉领域。癌性溃疡既包括恶性肿瘤侵袭或转移至皮肤组织造成的破溃，又包括皮肤病经久不愈而恶变所致的溃疡。常伴有感染、坏死、恶臭、疼痛和出血^[3]，给患者带来持续的身心摧残，严重降低患者的生活质量。癌性溃疡的治疗涉及肿瘤抑制和创伤修复两大难题。细胞衰老将这两大难题并轨，在癌性溃疡的治疗方面取得令人瞩目的成果。

1 细胞衰老与肿瘤抑制

中医学以“中和”为核心架构理论体系，以“执中平衡”为原则进行临床实践，认为太过和不及均为异常的生命状态^[4]。肿瘤和衰老看似是2个截然相反的过程，前者是细胞增殖的异常活跃（太过），后者是细胞增殖的异常停滞（不及）。然而，在更深层次上，肿瘤和衰老是同一潜在过程的2种不同表现形式，两者共同起源于细胞损伤的积累^[5]。从进化的角度看，衰老细胞符合拮抗多效性理论。该理论认为，在生命早期，细胞衰老对于机体发育意义重大；随着时间的流逝，在生命后期，它对组织修复和抑制肿瘤的作用日益凸显^[6]。因此，衰老细胞在整个生命过程中都具有维持机体“自和平衡”的积极作用。

为了对抗细胞损伤的积累，机体进化出2种主要的自我保护机制——细胞凋亡和细胞衰老，两者常常是由有害刺激或异常增殖引起的警报反应。细胞凋亡直接触发细胞死亡，细胞衰老则导致细胞周期陷入停滞。因此，细胞衰老是一种重要的肿瘤抑制机制，它通过阻止致癌激活的、遗传不稳定的和/或受损细胞的增殖^[7]，达到抑制肿瘤的目的。放疗、化疗等常规的肿瘤治疗手段均体现出诱导细胞衰老的治疗机制，称为“治疗性衰老”^[8]。衰老肿瘤细胞形态学上表现为细胞肿大扁平，细胞核与核仁体积增大。衰老肿瘤细胞最典型的特征是基因表达改变，肿瘤抑制因子 TP53 和 p16 及其下游效应因子 p21 和视网膜母细胞瘤-1 家族蛋白的激活可以介导增殖阻滞^[9]。p53、p21 通常被认为是衰老的关键启动因子，而 p16 更多地发挥维持衰老表型的作用。这些蛋白共同抑制驱动细胞周期的细胞周期蛋白依赖性激酶和转录激活因子 E2F 家族。β-半乳糖苷酶是首个衰老细胞鉴定标志物，其在衰老细胞中过度表达，可通过组织化学染色检测到^[10]。

如图 1 所示，细胞衰老不仅限制受损细胞的增殖，还允许细胞间的沟通和交流。细胞衰老表现出强大的分泌表型，由 40~80 种参与细胞间信号传导的因子共同组成，包括促炎细胞因子、趋化因子、生长调节剂、血管生成因子、

基质金属蛋白酶等，统称为衰老相关分泌表型（SASP）^[11]。SASP 是衰老细胞的重要特征和标志，介导了促进组织发育，阻止受损细胞繁殖，帮助组织修复等诸多过程。值得注意的是，SASP 在肿瘤学领域具有抑癌和致癌的双重作用。一方面，SASP 可以抑制肿瘤；另一方面，SASP 又可以刺激肿瘤复发和转移，还会导致骨髓抑制、疲乏、心血管功能障碍等治疗相关的不良反应。总的来说，细胞衰老在调节胚胎发育、伤口愈合、纤维化消退和肿瘤抑制方面具有有益的生物学功能。然而，长期衰老会导致有害的后遗症，包括肿瘤发展、慢性炎症、免疫缺陷和干细胞耗竭^[12]。

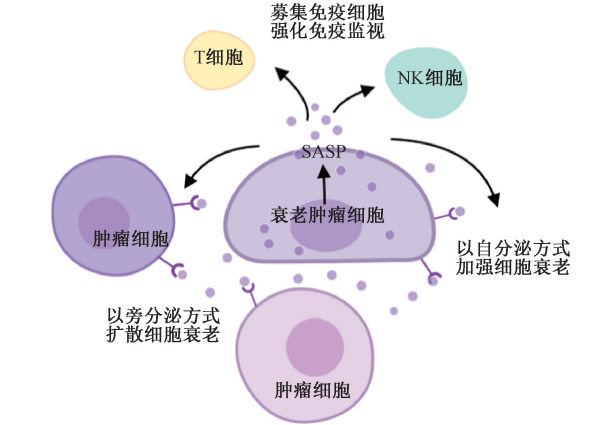


图 1 细胞衰老抑制肿瘤作用机制

2 细胞衰老与创伤修复

伤口愈合的过程通常由止血、炎症、增殖、重塑4个主要阶段组成^[13]，涉及角质形成细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、募集的免疫细胞等多种细胞以及它们相关的细胞外基质^[14]。损伤发生后，血小板开始粘附以促进止血。损伤后3 d内，炎症细胞被募集到伤口处，释放活性氧、一氧化氮、抗菌蛋白、TNFα、IL-1B、IL-6、CXCL2/8等炎症介质^[15]。受伤后1~10 d，巨噬细胞清除坏死组织。伤口床中形成新的血管。成纤维细胞被激活并开始沉积胶原蛋白。损伤后1~2周，重塑阶段开始，伤口收缩，Ⅲ型胶原被Ⅰ型胶原取代，形成疤痕，肌成纤维细胞凋亡完成后，肉芽组织被无细胞瘢痕取代。

衰老细胞影响再生的能力在动物的肢体再生过程中体现的淋漓尽致。衰老细胞在蝾螈肢体再生的中间阶段短暂积聚，随后在肢体成熟时被巨噬细胞清除^[16]。斑马鱼的鳍截肢亦会导致衰老细胞在受伤部位短暂积聚，去除衰老细胞会损害其组织再生^[17]。如图 2 所示，哺乳动物不具备再生肢体的能力，但它们能够通过衰老-清除-再生的顺序修复皮肤或肌肉等组织的创伤。衰老细胞对创伤愈合的贡献体现在伤口愈合的多个阶段^[18]。衰老程序通过细胞自主和非自主机制（包括细胞增殖、组织重塑、通过 SASP 因子调节免疫反应等）诱导细胞的可塑性和干性^[19]，能够促进皮肤毛发的再生。SASP 中 IL-6、IL-8、IL-1、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、单核细胞趋化蛋白 MCP-2、MCP-3、

MMP-1、MMP-3 等诸多炎症刺激因子，可以促进炎症反应。而炎症是创面愈合过程中的重要阶段。炎症通过清除坏死细胞和构建血管网络，为组织修复打下良好基础，不仅有助于防止外来病原体的感染，还能够促进受损组织的修复。如果没有炎症反应阶段的生理变化，后期的愈合进程则无法完成。SASP 还可能产生一种类似胚胎发育过程中的促再生刺激。在癌基因诱导衰老的小鼠模型中，短暂暴露于 SASP 的角化细胞局部移植会加速组织修复^[20]。血小板衍生生长因子 AA 被确定作为一种 SASP 因子，其与伤口愈合过程中肉芽组织的形成有关，也是肌成纤维细胞成熟所必需的^[21]。衰老细胞通过分泌血小板衍生生长因子 AA 促进肌成纤维细胞的分化，肌成纤维细胞以其收缩性促进伤口愈合。细胞通讯网络因子 1 是一种在肝脏中介导细胞衰老的细胞外基质蛋白。用重组纯化的细胞通讯网络因子 1 局部治疗可以在皮肤伤口愈合期间诱导成纤维细胞的衰老，从而限制了皮肤纤维化，有利于伤口的愈合^[22]。

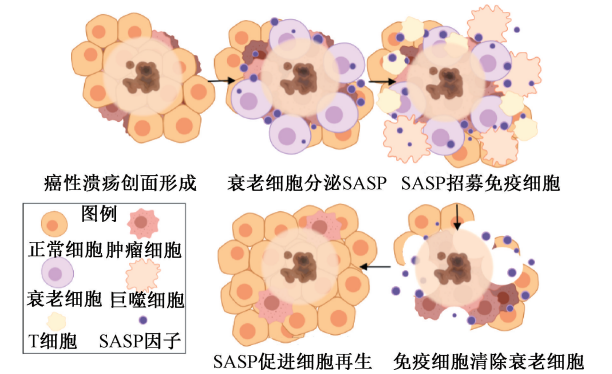


图2 细胞衰老创伤修复作用机制

衰老细胞的存在使得组织损伤应激得到缓解，实质细胞得到补充，有助于损伤的修复。值得注意的是，虽然诱导细胞衰老有利于促进伤口愈合，但需要限制其出现的时间，以免导致衰老细胞的过度积累。长时间诱导细胞衰老会使组织中存在过多的无功能和非增殖细胞，SASP 的分泌失去控制，带来损伤慢性化、抗感染能力下降等不良后果^[23]。恰如肿瘤抑制领域存在的双重作用问题，控制细胞衰老对伤口愈合的积极和消极影响之间的微妙平衡颇具挑战。清除衰老细胞似乎是成功解决这一问题的关键^[24]。

3 双重作用与双拳治疗

由于以 SASP 为特征的细胞衰老具有双重作用，双拳式治疗方法已得到肿瘤学界的充分肯定和关注^[7]。如图 3 所示，双拳式治疗方法是一种序贯治疗方案，按照时间先后分 2 步进行，如同拳击运动中左右连环猛击的组合拳。“第一拳”治疗即诱导肿瘤细胞衰老。在完成肿瘤细胞杀伤的同时，正常组织的衰老亦难以避免。肿瘤细胞衰老是治疗中难得的机遇，但是处置残余的衰老细胞无疑是一项严峻的挑战。因此，“第二拳”治疗即清除衰老细胞是十分必要的。选择性清除衰老的肿瘤细胞可以防止肿瘤复发、转移和对治疗产生耐药性。选择性清除正常组织中的衰老细胞将减轻治疗相关的不良反应，并帮助恢复组织稳态。

双拳式治疗方法与癌性溃疡的治疗具有较高的契合度。利用肿瘤细胞和正常细胞的不同特性，结合使用具有不同疗效的药物，可以提高癌性溃疡的治疗效果并降低毒性。

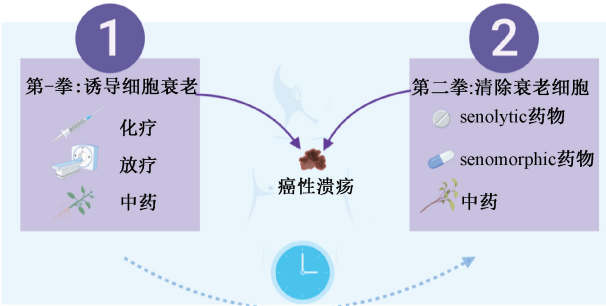


图3 双拳式治疗方法

诱导细胞衰老的治疗方法不仅包括化疗、放疗等常规的肿瘤治疗手段，还包括抑制端粒维持机制、抑制细胞周期蛋白依赖性激酶、抑制 *c-Myc* 基因等诸多通路和机制。中药也是诱导细胞衰老的常见手段^[25]，如来源于乳香的乙酰基-11-羰基-β-乳香酸与来源于淫羊藿的淫羊藿素均能够通过诱导肝癌细胞衰老而发挥抗肿瘤作用^[26]。预知子种子乙醇提取物也能抑制肝癌细胞增殖，诱导其出现衰老特征^[27]。

清除衰老细胞的治疗方法包括选择性清除衰老细胞药物（senolytics）、抑制 SASP 药物（senomorphics）、基于外源性细胞的产品和非药物治疗^[28]。

选择性清除衰老细胞药物通过诱导细胞程序性死亡使具有组织破坏性 SASP 的衰老细胞凋亡。该类药物包括达沙替尼、槲皮素、非塞汀和纳维托克等。这种干预策略靶向广泛的细胞通路，表明衰老细胞可以通过多种途径被去除。其中，槲皮素是一种天然类黄酮，能够通过激活 mitophagy219 和 NRF2-NF-κB220 信号传导诱导细胞凋亡，从而消除衰老的血管平滑肌细胞和内皮细胞。由于衰老细胞需要数周的时间才能重新积累，因此可以间歇性地使用这种“打了就跑”的干预方法^[29]。

抑制 SASP 药物通过中和衰老细胞分泌的 SASP 延缓衰老细胞周围非衰老细胞的衰老进程^[30]。白藜芦醇、人参皂苷等中药提取物显示出抗 SASP 活性。抑制 SASP 药物的大部分效果可能在停药后消失，因此需要长期服用。

4 中药复方与序贯治疗

伊尹制汤液而始有方剂，中国的药物治疗学经历了从单味药到复方的发展过程。中药复方是在中医理论指导下，按照君臣佐使配伍合适的药物并酌定用量，由 2 味及以下的药物共同构成的药物组合^[31]。

“神弹理论”认为将药物安装在能瞄准癌细胞的载体上，便可实现精准打击，而不伤害正常细胞^[32]。然而，这种点对点的治疗策略在实践中常常难以达到预期效果。中药复方针对“病-证-症”复杂格局，兼顾主次、标本、缓急，建立起多靶点、多维度、动态化的治疗格局，其在肿瘤等复杂性多因素疾病中的优势已得到学界公认。

如图 4 所示,六神丸由雄黄、蟾酥、牛黄、麝香、冰片、珍珠共 6 味药组成,其组方精简,配伍巧妙,能够发挥抑制肿瘤、促进修复等多重疗效,是运用以毒攻毒法治疗癌性溃疡的代表方剂^[33]。六神丸的配伍特点契合了中国文化中“和”的思想理念,通过适度调节(思路)、系统整合(方法),达到纠偏求平的目的(结果)^[34]。

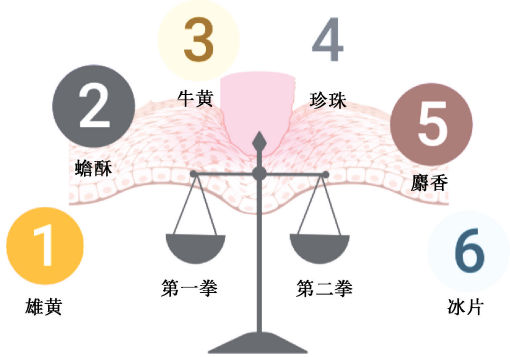


图 4 六神丸药物组合序贯用药改善癌性溃疡作用

雄黄入胃通肝,气味俱厚,为纯阳之精,属 2020 年版《中国药典》规定的有毒药物。早在《神农本草经》中就明确指出,雄黄主“恶创”。《本草经疏》认为雄黄“能破幽暗,所以杀一切鬼邪……故为疮家要药”。《本草崇原》认为雄黄“禀金气而平肝”,入肝经行气血之凝滞,故能除恶疮。《本草择要纲目》记载用鸡羽扫取雄黄以注疮,佐以他药,可使“恶肉破而骨自尽出”。乳房、面部由足阳明胃经所主,阴器由足厥阴肝经所主,这些部位的癌性溃疡皆可以雄黄为君药疗之。现代纳米技术和多功能复合纳米材料的发展,增强了雄黄在抑制肿瘤及促进伤口愈合领域中的应用潜力^[35],提升了安全性,使雄黄的应用登上新的高峰^[36]。现代药理研究表明,雄黄通过诱导肿瘤细胞衰老、凋亡、自噬等机制发挥抗肿瘤作用。雄黄能够抑制食管恶性肿瘤细胞增殖并诱导其铁死亡^[37];纳米雄黄酸飞品能抑制乳腺癌细胞增殖并通过线粒体自噬诱导细胞死亡^[38];雄黄乙醇提取物能抑制人角质细胞来源的 HaCaT 细胞增殖,从而有助于皮肤创面的愈合^[39]。

蟾酥味辛气热,是齐鲁道地药材“鲁十味”之一,属 2020 年版《中国药典》规定的有毒药物。《本草求真》认为蟾酥“能拔一切风火热毒之邪使之外出……阴疮阴蚀,疽疔恶疮,故必用此辛温以治”。《药鉴》认为蟾酥善于“破症结,散痼毒,治恶疮”。《本草新编》云:“蟾酥,去毒如神,以毒制毒也。”现代药理学研究证实,华蟾酥毒基是蟾酥的主要抗肿瘤活性成分。华蟾酥毒基具有抑制肝癌细胞增殖的作用,其机制可能与调控 *ATF3*、*KCNK5*、*GADD45B*、*CBR1*、*CKAP4*、*ORC5* 基因表达有关^[40];华蟾酥毒基亦可抑制乳腺癌细胞的增殖,其机制与下调 *circNFIX/miR-577* 通路有关^[41];华蟾酥毒基与顺铂联用,可抑制人骨肉瘤 U2OS 细胞增殖,诱导其凋亡,其机制可能与升高 p53、Bax 表达,降低 Bcl-2 蛋白表达相关^[42]。

总而言之,雄黄、蟾酥不仅能够诱导肿瘤细胞进入衰

老状态,而且能够及时清除衰老的肿瘤细胞,实现细胞衰老“光明”与“阴暗”之间的平衡。

牛黄由胆之精汁凝聚而成,色黄味苦,是山东省道地药材。牛黄虽不是 2020 年版《中国药典》规定的毒性药物,但《名医别录》《开宝本草》《本草崇原》《本草蒙筌》等诸多古籍均认为其偏性强而“有小毒”。疮疡的发生与心、脾关系密切^[43],《素问·至真要大论》云:“诸痛痒疮,皆属于心”;《诸病源候论》载:“脾气温则肌肉生热也。湿热相搏,故头面身体皆生疮”。牛黄苦可入心,黄可入脾,能熄火清心、敦木补脾、攻毒敛疮。现代药理学研究显示,牛黄可抑制小鼠口腔成纤维细胞增殖和胶原沉积,有利于溃疡愈合^[44];牛黄亦可抑制肾母细胞瘤细胞增殖,发挥抑癌作用^[45];牛黄与麝香联用能抑制人肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖及迁移,并有效抑制肝癌裸鼠皮下移植瘤的生长^[46];牛黄与蟾酥配伍能有效减轻蟾酥的心脏毒性^[47]。由此可见,牛黄不仅能够诱导肿瘤细胞衰老从而发挥抑癌作用,而且能够诱导成纤维细胞衰老从而促进溃疡面的愈合。牛黄与蟾酥的配伍既能增强抑癌疗效又能减轻不良反应。

珍珠由水精所生,为珠母所孕,药性和缓而无毒。《本草便读》称其能“生肌肉”。《本草汇言》认为珍珠“治一切诸毒疽疮……脓血淋漓,溃久不收之证”。《素问·至真要大论》云:“诸湿肿满,皆属于脾”。恶疮脓血淋漓不禁,久不收口,为脾虚而生湿热所致。珍珠性甘味寒,“禀太阴精气而成”,能补脾清热,“至于疔毒痈肿,长肉生肌,尤臻奇效”(《本草求真》)。现代药理研究表明,珍珠粉可提高血管内皮生长因子和转化生长因子-β 水平,促进新生肉芽组织的生成,促进肛瘘大鼠术后创面的愈合^[48];珍珠发酵液可以促进角质细胞迁移,促进伤口愈合,且对细胞无毒性^[49];纳米级珍珠粉能促进胶原蛋白的形成和正常沉积,促进皮肤血管生成,加速创面愈合,并显著提高愈合后皮肤的生物力学强度^[50]。综上所述,珍珠与雄黄、牛黄合用,则修复溃疡之力尤增。

麝香辛温香窜,能“通腠理”“引药透达”(《仁斋直指方》)。《本草经疏》云:“自内达外,则毫毛骨节俱开,邪从此而出”;《本草备要》称:“开经络,通诸窍,透肌骨”;《本草正》载“除一切恶疮痔漏肿痛,脓水腐肉”。现代药理研究证实,麝香酮是麝香的主要活性成分,可抑制卵巢癌细胞增殖、迁移、侵袭,促进其凋亡^[51];麝香酮还能抑制肺腺癌细胞 GLC-82 的增殖并促进其凋亡^[52]。

冰片作用颇类麝香,两者均辛香为百药之先,极少单独使用,“独行则势弱,佐使则有功”(《本草衍义》)。《雷公炮制药性解》言:“辛散之极,开气如反掌”;《本草备要》称:“香窜善走能散,先入肺,传于心脾而透骨”;《医学衷中参西录》谓:“无窍不通,无微不至,周身之毒皆能扫除”。以麝香、冰片入六神丸治疗癌性溃疡,是取其芳烈香窜之性,如同舟楫,能引药内达,亦能开玄拔毒。现代药理研究表明,冰片可以制备为纳米冰片,通过诱导

细胞周期阻滞和细胞凋亡发挥良好的抗肿瘤作用，亦可与他药联用实现抗肿瘤协同增敏效果^[53]，且纳米冰片在肿瘤细胞和正常细胞之间具有良好的选择性杀伤作用^[54]。冰片是外用制剂中常用的促透剂，能有效促进中药成分经皮渗透^[55]。冰片、麝香借助自身脂溶性优势较易通过血脑屏障入脑，能够促进其他药物透过血脑屏障，增强药物在脑部的分布^[56]。

中医药序贯疗法是根据疾病过程中各个阶段的证候，分期用药，制定动态变化的干预方案。癌性溃疡的发生、发展具有较为典型的阶段性、时相性，因此，构建癌性溃疡的中医时间医学，有利于调和衰老、增殖、修复之间的重重矛盾，增强其全方位防治、全链条管理，这与双拳式治疗方法的理念不谋而合。方之精，在于变。运用成方应

兼顾原则性和灵活性，分阶段调整药物配伍关系，做到师古不泥、善用其心。药物配伍关系决定了单药的药力大小乃至方剂的整体功用。方剂中的药量比例素来被称为中医学的不传之秘，没有药量比例的成方实则是“有药无方”。例如便秘的病机转化中，气秘日久化火，转化为热秘。厚朴三物汤、小承气汤均由大黄、厚朴、枳实三药组成，前者（厚朴八两为君，辅以枳实五枚、大黄四两）行气消满，后者（大黄四两为君，辅以枳实三枚、厚朴二两）攻下热结，两者可分期用药，序贯用治便秘。如表 1 所示，基于不同的治疗法则和治疗目的，六神丸药物组合分 3 个阶段序贯治疗癌性溃疡。7 d 为 1 个疗程，每天 3 次，每次 4 h，每个疗程结束后根据病情变化评估是否需要调整药量比例，进入下一治疗阶段^[57]。

表 1 六神丸药物组合序贯治疗癌性溃疡情况

理论溯源	治疗阶段	治疗法则	雄黄、蟾酥、牛黄、麝香、冰片、珍珠用量比例	治疗目的
“实邪之伤,不可缓攻,当用猛药攻之。”(《医学源流论》)	第一阶段(第一拳)	攻毒抑癌	2 : 2 : 3 : 3 : 2 : 1	通过诱导肿瘤细胞衰老以抑制肿瘤
	第二阶段(第二拳)	化腐蚀疮	3 : 3 : 2 : 3 : 2 : 1	及时清除组织中残余的衰老细胞
“大毒治病,十去其六……无毒治病,十去其九。”(《素问·五常政大论》)	第三阶段	敛疮生肌	1 : 1 : 2 : 2 : 1 : 3	促进溃疡面的修复

5 结语与展望

六神丸通过诱导细胞衰老，既可抑制肿瘤，又能修复创伤，故其在癌性溃疡治疗领域具有独特优势。中药复方在现代科技与传统理论的共同影响下茁壮成长。以现代纳米制剂技术对传统中药复方进行升级，能发挥出中药复方的最佳疗效，推进中药复方现代化和国际化^[58]。目前，已有研究对六神丸醇提取物进行纳米化，生成六神丸纳米制剂。六神丸纳米制剂可以调节肝癌细胞 HepG2 中 *PCNA*、*HMGB1* 等肿瘤增殖和迁移相关因子水平，影响肿瘤微环境，使肿瘤细胞不能分裂和增殖。此外六神丸纳米制剂表现出良好的被动靶向性，可以选择性地优先积累在肿瘤组织中，对正常组织损伤极小^[59]。因此，创新发展六神丸纳米制剂、六神丸经皮给药制剂等制备技术，具有良好的科研前景。

但目前的研究尚存在一些不足。当前，学术界已充分认识到，精准把控“挥拳”的时间节点是使“双拳治疗”强而有力的关键。本文提出的六神丸序贯疗法正是基于中医时间医学的思维模式。然而，在六神丸序贯疗法的具体实施过程中，治疗阶段时间节点的划定与各阶段药物用量比例的调整均依赖于医师的临床经验，具有较强的主观性和不确定性。关于中药复方序贯疗法改善癌性溃疡的试验研究与临床研究均有所不足，其有效性、安全性有待进一步检验。随着未来探索的不断深入，相信中药复方序贯疗法将在改善癌性溃疡等领域有更多新突破。

参考文献:

[1] Chakravarti D, LaBella K A, DePinho R A. Telomeres: history,

health, and hallmarks of aging [J]. *Cell*, 2021, 184 (2): 306-322.

[2] Gorgoulis V, Adams P D, Alimonti A, *et al.* Cellular senescence: defining a path forward [J]. *Cell*, 2019, 179 (4): 813-827.

[3] 张家平, 江旭品. 瘢痕癌性溃疡诊断与治疗专家共识 (2020 年版) [J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2020, 15 (4): 264-267.

[4] 李以湑, 严世芸, 陈丽云. 中医典籍中“平”及相关术语英译探析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2024, 44 (1): 96-100.

[5] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* Hallmarks of aging: an expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186 (2): 243-278.

[6] Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, *et al.* Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22 (2): 75-95.

[7] Prasanna P G, Citrin D E, Hildesheim J, *et al.* Therapy-induced senescence: opportunities to improve anticancer therapy [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2021, 113 (10): 1285-1298.

[8] Hsu C H, Altschuler S J, Wu L F. Patterns of early *p21* dynamics determine proliferation-senescence cell fate after chemotherapy [J]. *Cell*, 2019, 178 (2): 361-373.

[9] Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (9): 729-740.

[10] Debacq-Chainiaux F, Erusalimsky J D, Campisi J, *et al.* Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA-beta-gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture

and *in vivo*[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(12): 1798-1806.

[11] Fane M, Weeraratna A T. How the ageing microenvironment influences tumour progression[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2): 89-106.

[12] Huang W J, Hickson L J, Eirin A, *et al*. Cellular senescence: the good, the bad and the unknown [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(10): 611-627.

[13] Flanagan M. The physiology of wound healing [J]. *J Wound Care*, 2000, 9(6): 299-300.

[14] Martin P, Nunan R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing[J]. *Br J Dermatol*, 2015, 173(2): 370-378.

[15] Jakovija A, Chtanova T. Skin immunity in wound healing and cancer[J]. *Front Immunol*, 2023, 16(14): 106-258.

[16] Yun M H, Davaapil H, Brockes J P. Recurrent turnover of senescent cells during regeneration of a complex structure[J]. *Elife*, 2015, 5(4): e05505.

[17] Da Silva-Álvarez S, Guerra-Varela J, Sobrido-Cameán D, *et al*. Cell senescence contributes to tissue regeneration in zebrafish[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(1): e13052.

[18] Freund A, Orjalo A V, Desprez P Y, *et al*. Inflammatory networks during cellular senescence: causes and consequences [J]. *Trends Mol Med*, 2010, 16(5): 238-246.

[19] Schmitt C A, Wang B, Demaria M. Senescence and cancer - role and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(10): 619-636.

[20] Ritschka B, Storer M, Mas A, *et al*. The senescence-associated secretory phenotype induces cellular plasticity and tissue regeneration[J]. *Genes Dev*, 2017, 31(2): 172-183.

[21] Demaria M, Ohtani N, Youssef S A, *et al*. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA[J]. *Dev Cell*, 2014, 31(6): 722-733.

[22] Jun J I, Lau L F. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(7): 676-685.

[23] 陈梓乐, 敖 英, 王子梅. 细胞衰老在伤口愈合中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(12): 1404-1410.

[24] Antelo-Iglesias L, Picallos-Rabina P, Estévez-Souto V, *et al*. The role of cellular senescence in tissue repair and regeneration [J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 9(198): 111528.

[25] 费彦亢, 黄晨玮, 于 兵. 细胞衰老在肿瘤治疗应用中的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2022, 35(3): 312-317.

[26] 王世康. 中药小分子通过诱导细胞衰老抗肝细胞癌的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.

[27] 卢 涛. 预知子种子提取物抑制肝癌细胞增殖和诱导其胞质空泡机制的研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.

[28] Campisi J, Kapahi P, Lithgow G J, *et al*. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing [J]. *Nature*, 2019, 571(7764): 183-192.

[29] Kirkland J L, Tchkonja T. Senolytic drugs: from discovery to translation [J]. *J Intern Med*, 2020, 288(5): 518-536.

[30] 孙曼婷, 高东晓, 罗 瑛, 等. 衰老细胞与衰老: 靶向衰老细胞药物研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(12): 1525-1530.

[31] 戴 瑛, 张翼冠, 曾 瑾, 等. 伊尹汤液之谜——中药复方非典型药理效应规律发现与评价策略 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4261-4268.

[32] Strebhardt K, Ullrich A. Paul Ehrlich’s magic bullet concept: 100 years of progress [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(6): 473-480.

[33] 韩珊珊, 刘寨东. 六神丸抗肿瘤作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(6): 79-82.

[34] 赵军宁. 中药复方适度调节原理与中药复方新药转化中的药理学问题[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 836-843.

[35] 张 盟. 纳米复合材料的构建及其抗肿瘤和促进伤口愈合性能研究[D]. 武汉: 华中师范大学, 2023.

[36] 裴 可, 冯慧超, 郑文利, 等. 纳米雄黄抗肿瘤的药理毒理研究及临床应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 214-219.

[37] 陈发章, 王 君, 徐海珍, 等. 雄黄抑制食管癌细胞增殖、侵袭并诱导细胞铁死亡[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(1): 108-115.

[38] 桂 春, 明小芳, 邹 雪, 等. 纳米雄黄酸飞品对人乳腺癌细胞增殖、凋亡及自噬的影响[J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2022, 24(12): 4690-4698.

[39] Tse W P, Cheng C H, Che C T, *et al*. Realgar-mediated growth inhibition on HaCaT human keratinocytes is associated with induction of apoptosis [J]. *Int J Mol Med*, 2009, 24(2): 189-196.

[40] 孔晨玥, 杨文娜, 闫秀丽, 等. 基于转录组学探讨华蟾酥毒基抑制肝癌细胞增殖的作用机制[J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(8): 49-56.

[41] 何孙香, 吴中伟, 刘梅芬. 华蟾酥毒基通过调控 circNFIX/miR-577 通路抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(4): 770-776.

[42] 赵 迪, 郑允雄, 胡钦晓, 等. 华蟾酥毒基联合顺铂对骨肉瘤 U2OS 细胞增殖及凋亡的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2113-2115; 2138.

[43] 王 斑, 王克穷, 张春红. 运用调和脏腑、祛腐生肌法内外兼治癌性溃疡[J]. 中医杂志, 2021, 62(23): 2098-2101.

[44] 代剑平, 陈 钧, 韩邦兴, 等. 牛黄对小鼠口腔成纤维细胞功能的调节作用 [J]. 生物工程学报, 2009, 25(3): 448-451.

[45] 李正伟, 刘 奎, 王 瑛, 等. 人工牛黄通过 MEOX2/PI3K/AKT 通路调控肾母细胞瘤细胞恶性生物学行为的作用研究[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(3): 366-370.

[46] 宁迪敏, 邓 哲, 吴泳蓉, 等. 牛黄-麝香联合应用通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制肝癌细胞增殖并诱导其凋亡 [J]. 数字中医药, 2022, 5(1): 83-92.

[47] 周 婧, 何溶溶, 蒋洁君, 等. 中药配伍减毒研究思路与方法——以蟾酥、牛黄为例 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(4): 330-333.

[48] 那缤文, 张 锦. 珍珠粉有效成分促进肛瘻大鼠术后创面愈合

的作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(1): 55-58.

[49] 张丽华, 曹福敏, 王 菁, 等. 珍珠发酵液对人角质形成细胞 HaCaT 增殖和迁移的影响[J]. 药物生物技术, 2022, 29(2): 158-162.

[50] Chen X, Peng L H, Chee S S, *et al.* Nanoscaled pearl powder accelerates wound repair and regeneration *in vitro* and *in vivo*[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(6): 1009-1016.

[51] 汪爱华, 张飞忠, 王红英. 麝香酮调节 SHH 介导的自噬对卵巢癌细胞恶性进展的影响[J]. 天津医药, 2024, 52(2): 142-148.

[52] 马 伟. 麝香提取物对肺腺癌 GLC-82 细胞增殖的影响[D]. 西宁: 青海大学, 2012.

[53] 何棣豪. 冰片的纳米化及其诱导肿瘤凋亡、增强索拉非尼抗肿瘤活性的机制研究[D]. 广州: 暨南大学, 2019.

[54] 袁日明. 天然冰片纳米体系的设计及其在肿瘤治疗方面的应用[D]. 广州: 暨南大学, 2020.

[55] 李 倩, 高 瑜, 邹 佳, 等. 中药透皮吸收促进剂的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(1): 189-193.

[56] 方 亮, 陶文康, 程红艳, 等. 中药引药上行的作用机制及其脑靶向制剂研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(10): 3312-3321.

[57] 李 滢, 刘寨东. 基于毒攻疗法论六神丸外用治疗癌性溃疡[J]. 中医学报, 2024, 52(2): 62-65.

[58] 刘铸源, 罗菊元, 陆 洋, 等. 以肿瘤治疗为例探讨中医药传统理论在现代中药纳米制剂中的应用[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(6): 1455-1462.

[59] Hong J, Chen X Z, Peng Y G, *et al.* Nanoparticle-encapsulated Liushenwan could treat nanodiethylnitrosamine-induced liver cancer in mice by interfering with multiple critical factors for the tumor microenvironment[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10(11): 1052.

泽漆二萜类成分生物活性及其合成路径研究进展

赵珍珠, 梁旭博, 王 妍, 吴 哲, 黄婷婷, 李玥莹, 冯卫生*
(河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046)

摘要: 结构多样且活性显著的二萜类天然产物广泛分布于自然界的各类生物中, 其中绝大多数来源于植物。大戟属植物富含多种活性二萜, 从该属代表中药之一的泽漆中已报道了一百多个二萜, 结构类型涉及假白榄烷型、松香烷型、巨大戟烷型等。药理研究表明, 部分二萜成分具有显著的抗肿瘤、抗炎等活性, 与泽漆全草的传统功能相呼应。生源合成途径探索能够有益于了解二萜之间的关系和结构鉴定等。因此, 本文对 1989 年至 2021 年泽漆中发现的二萜及其药理活性和生源途径等研究进展进行综述, 以期对泽漆的进一步开发利用提供理论基础。

关键词: 泽漆; 二萜; 化学成分; 生物活性; 生物合成途径

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)09-3045-08
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.032

二萜化合物的研究始于松科植物的非挥发性成分松脂酸, 迅速发展则是随着抗肿瘤明星药物紫杉醇的发现。二萜化合物广泛地存在于动物、植物和微生物中, 其中植物来源的二萜最为丰富。二萜化学结构多样, 相应的生物活性也十分广泛, 如抗炎 (穿心莲内酯)、抗血小板活化 (银杏内酯)、抗菌 (丹参酮)、抗肿瘤、杀虫、免疫调节 (雷公藤甲素) 等^[1-2]。

泽漆 *Euphorbia helioscopia* L. 为大戟科大戟属植物泽漆的干燥全草, 别名猫眼草、五朵云、五灯草、五风草, 生于山沟、路旁、荒野和山坡, 广布于全国各地^[3-4]。临床可用于治疗银屑病^[5]、结核性瘰管、细菌性痢疾、食道癌、

治疗无黄疸型传染性肝炎和防治流行性腮腺炎等^[6]。现代研究表明, 泽漆含有二萜类^[6]、黄酮类^[6-7]、三萜类^[6-9]、多酚类^[6,10-11]、氨基糖苷类^[12]、氨基酸类^[13]化合物, 其中二萜是泽漆的主要生物活性物质, 具有抗肿瘤、抗炎等作用^[6,14-15]。

通过查阅文献发现, 关于大戟属化学成分和生物活性的综述较多^[3,16-19], 而泽漆化学成分和生物活性的相对完整的综述仅有 1 篇, 且发表于 2007 年^[6]。因此, 本文综述了 1989 年至 2021 年泽漆中的二萜类化合物、药理活性和生源途径。

收稿日期: 2023-10-12
基金项目: 国家自然科学基金 (82003607); 河南省科技攻关项目 (232102310426); 河南省高校科技创新团队支持计划项目 (241RTSTHN039)
作者简介: 赵珍珠, 女, 讲师, 硕士生导师, 从事中药活性成分研究。E-mail: zzhenzhu0921@163.com
*** 通信作者:** 冯卫生, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药活性成分研究。E-mail: fwsh@hactcm.edu.cn