

小金丹治疗肿瘤研究探讨

陈聪^{1,2} 侯雅静¹ 陈云志² 刘玥芸¹ 薛哲¹ 吴芊¹ 许梦白¹ 陈家旭^{1,3} 肖飞⁴ 裴学军⁴

(1 北京中医药大学,北京,100029; 2 贵州中医药大学,贵阳,550025; 3 暨南大学,广州,510632; 4 健民药业集团药物研究院,武汉,430052)

摘要 小金丹出自清代王维德《外科全生集》,是治疗外科疾病的一个有效方剂,有消岩散结、化痰祛毒之功。临床应用小金丹治疗某些肿瘤,疗效肯定。研究发现小金丹提取物作用24 h后能明显抑制人乳腺癌MDA-MB-453细胞的运动和侵袭能力,作用呈现剂量依赖性关系。在消化系统疾病中,加减小金丹对胃癌术后患者高凝、低纤溶、低细胞免疫状态有良好的治疗作用;并推迟转移发生,延长胃癌术后患者生存时间。小金丹可显著影响人肝癌细胞信号转导基因的表达。小金丹联合其他中药,还可治愈胰腺癌。在呼吸系统疾病,特别是肺癌的治疗方面,小金丹观察组有效率高于对照组;对于咯血症状的肺癌,用小金丹以活血通络,化痰止血,配合西药治疗,可共达止血之效。此外,还发现小金丹可以治疗脑肿瘤、颈部肿块、骨肿瘤、非霍奇金淋巴瘤,疗效肯定。小金丹诸药共用,化痰、解毒、止痛、行气、散结等功效,将其用于肿瘤的治疗,可以取得较好的临床疗效。

关键词 小金丹;消化系统肿瘤;呼吸系统肿瘤;胰腺癌;脑肿瘤;颈部肿块;骨肿瘤;非霍奇金淋巴瘤

Exploration on Xiaojin Pills in the Treatment of Tumors

Chen Cong^{1,2}, Hou Yajin¹, Chen Yunzhi², Liu Yueyun¹, Xue Zhe¹, Wu Qian¹, Xu Mengbai¹, Chen Jiayu^{1,3}, Xiao Fei⁴, Pei Xuejun⁴

(1 Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2 Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China; 3 Jinan University, Guangzhou 510632, China; 4 Institute of Drug Research, Jianmin

Pharmaceutical Group Co., Ltd, Wuhan 430052, China)

Abstract Xiaojin Pills is an effective prescription for the treatment of surgical diseases, which originated from Wang Weide's Life-saving Manual of Diagnosis and Treatment of External Diseases in Qing Dynasty. It has the functions of eliminating cancer and resolving masses, removing blood stasis and eliminating toxins. Clinical application of Xiaojin Pills in the treatment of some tumors had positive effects. It was found that the extract of Xiaojin Pills could inhibit the movement and invasion of human breast cancer MDA-MB-453 cells in a dose-dependent manner after 24 hours. It was found that in digestive system diseases, modified Xiaojin Pills has a good therapeutic effect on hypercoagulability, low fibrinolysis and low cellular immunity in patients with gastric cancer after operation and it also delayed the occurrence of metastasis and prolonged the survival time of patients with gastric cancer after operation. Xiaojin Pills can significantly affect the expression of signal transduction genes in human hepatocellular carcinoma cells. Xiaojin Pills combined with other Chinese medicine can also cure pancreatic cancer. In the treatment of respiratory diseases, especially lung cancer, the effective rate of Xiaojin Pills observation group was higher than that of the control group. For lung cancer with hemoptysis symptoms, Xiaojin Pills can promote blood circulation for removing obstruction in collaterals, removing blood stasis and stopping bleeding, and can achieve hemostatic effect by cooperating with western medicine. In addition, it was also found that the curative effects of Xiaojin Pills are positive in the treatment of brain tumors, neck tumors, bone tumors, and non-hodgkin's lymphoma. Xiaojin Pills has the functions of removing blood stasis, detoxifying, relieving pain, promoting qi and resolving mass. It can be used in the treatment of tumors to obtain good clinical efficacy.

Key Words Xiaojin Pills; Digestive system tumors; Respiratory system tumors; Pancreatic cancer; Brain tumors; Neck mass; Bone tumors; Non-Hodgkin lymphoma

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.09.004

小金丹历来是治疗外科疾病的一个有效方剂, 德《外科全生集》,方取白胶香、草乌、五灵脂、地龙、有消岩散结、化痰祛毒之功。小金丹出自清代王维 木鳖子、乳香、没药、当归、麝香、墨炭,糯米粉打糊为

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81573956,81973748);健民集团小金丹胶囊国家中药标准化项目(ZYBZH-C-HUB-20);国家自然科学基金地区科学基金项目(81860818);贵州省科学技术基金项目(黔科合基础[2016]1012);贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合KY字[2016]191号)

作者简介:陈聪(1985.07—),女,博士,副教授,研究方向:内分泌疾病的中医辨证规律及其防治研究,E-mail:781972863@qq.com

通信作者:陈家旭(1966.03—),男,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医诊断与证候生物学基础研究,Tel:(010)64286901/6902,E-mail:chenjx@bucm.edu.cn;肖飞(1977.11—),男,硕士,高级工程师,研究方向:新药临床研究和产品二次开发研究,E-mail:xfsrxbyws@163.com

丸如芡实大,每服1丸,陈酒送下,覆盖取汗。治一切阴疽、流注、痰核、瘰疬、乳岩等症。应用加味小金丹治疗某些肿瘤,疗效肯定^[1-3]。

1 乳腺癌的研究

彭博等^[2]选择高转移性乳腺癌细胞株 MDA-MB-453 细胞株,用不同浓度的小金丹提取物(25、50、100、150、200 mg 生药/L)处理细胞 24 h 后,分别采用肿瘤细胞黏附实验、划痕实验和 Transwell 侵袭实验检测细胞黏附、运动、侵袭能力;Western blot 法检测上皮-间质转化(EMT)相关蛋白和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路蛋白的表达水平。结果:与对照组比较,小金丹提取物作用 24 h 后能明显抑制人乳腺癌 MDA-MB-453 细胞的运动和侵袭能力,作用呈现剂量依赖性关系;与对照组比较,100、150 mg/L 小金丹提取物能明显增加 ZO-1 和 β -catenin 表达,降低 Vimentin 表达,明显抑制 p-JNK 和 p-p38 的蛋白表达水平。小金丹能有效地抑制高转移性乳腺癌细胞的运动和侵袭能力,作用机制可能与其调控 p38 MAPK 和 JNK MAPK 通路,逆转肿瘤细胞 EMT 有关。

2 消化系统肿瘤的研究

小金丹解毒消肿,活血止痛。基于胃癌患者临床上有病理性肿块,长期固定的胃院痛,出血、梗阻、舌质瘀斑等症状,符合中医学所描述的“心腹痞”“胃脘痛”“癥瘕积聚”之症,与中医瘀血理论关系密切,中医临床证实小金丹有一定的抗肿瘤作用,是有效的抗肿瘤成方之一。因此采用活血化瘀治则,探讨小金丹在胃癌中的治疗作用。黄大蔚^[3]等研究发现采用随机化对照研究方法,报道了加减小金丹对胃癌术后患者一系列临床、血凝,纤溶,免疫指标观察结果,并对患者作长期随访。发现加减小金丹对胃癌术后患者高凝、低纤溶、低细胞免疫状态有良好的治疗作用。并可推迟转移发生,延长胃癌术后患者生存时间。

袁丁^[4]等观察中药复方小金丹对人肝癌细胞信号转导基因表达的影响。制备小金丹含药血清,用不同浓度的小金丹含药血清处理人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞。采用基因芯片技术检测小金丹含药血清处理后人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞信号转导基因表达变化。发现小金丹处理 SMMC-7721 细胞后,所检测的 96 个信号转导基因中,有 77 个基因的表达出现显著上调或下调(比值 < 0.5 或 > 2.0)。剂量不同,其影响的基因种类和程度也有所不同。得出结论小金丹可显著影响人肝癌细胞信

号转导基因的表达。

谢民福^[5]用小金丹治疗胰腺癌:患者上腹疼痛已两月,伴见呕逆泛酸,解黑大便(无溃疡病史),消瘦,体质量由 50.4 kg 降至 46 kg。经某医院胃肠钡餐检查及 B 型超声波检查,诊断为胰头癌。刻下:腹疼痛,头昏乏力,饮食大减,目眶深陷,面色黧黑,肌肤甲错,腹部凹陷,上腹偏左压痛明显,脉沉细,舌质紫暗,苔白腻。证属痰瘀互结。治疗活血化瘀,软坚散结。用消瘰丸、小金丹与营卫还魂汤加减。牡蛎、夏枯草各 20 g,贝母 12 g,玄参、青皮各 15 g,党参、炒白芥子、首乌各 30 g,白术、当归、赤芍、胆南星、法半夏各 10 g,木通、白芷、台乌药各 7 g。水煎,送服小金丹,2 次/d,1 支/次。后随症加减,继续治疗,诸症消失,CT 复查,“胰腺内未见占位性病变”。乃痊愈。随访半年,身体情况一直良好。

3 呼吸系统肿瘤的研究

苗承钢^[6]用小金丹,0.6 g/支,3 支/d,分 3 次口服,加太子参、山慈姑、炙鳖甲、白花蛇舌草、鱼腥草各 30 g,三叶青、浙贝母、七叶一枝花各 15 g,麦门冬 20 g,煎服,治疗肺癌,与中药加化疗组比较,发现中药加小金丹组疗效优于中药加化疗组。咯血是肺癌的常见症状之一,张泉^[7]等收集咯血症状的肺癌患者 118 例随机分为观察组和对照组。观察组配合中成药,发现观察组有效率高于对照组。咯血为肺癌患者的常见症状。癌组织血管丰富,血管易被侵蚀破裂出血。常规治疗方法多采用化疗及止血药物为主。中医学认为,体内气血的瘀结或不正常物质的滞留都可能产生肿瘤。肺癌的产生亦与瘀血凝滞密切相关。瘀血阻滞经脉,血行不畅则血溢脉外而现咯血。因此,用小金丹以活血通络,化瘀止血,配合西药治疗,共达止血之效。

4 其他

关绍光^[8]用加味活络丹合小金丹治鞍内肿瘤一例:患者因头痛呕吐反复发作半年,逐渐发胖,月经失调,在当地医院经颅脑 CT 检查发现鞍内肿瘤,轻度脑水肿,因畏于手术治疗而要求中药治疗。症见:表情呆滞,面色少华,形寒肢冷,形体发胖,视力障碍,头痛阵作,恶心呕吐、痰涎色白,经期不定,经量少,色瘀黯,舌质淡黯,苔白腻,脉细缓。证属脾阳不振,痰瘀内结,治以温运脾阳,除痰散结,祛瘀通络。选用《太平惠民和剂局方》活络丹加味,另服中成药小金丹,2 次/d,1 支/次,早晚分服。连服 3 月,患者诸证消失,面色转红润,精神好转,已无头痛呕吐,视力恢复,予复查颅脑 CT,检查报告结果:鞍内

肿瘤较前片有所缩小,脑水肿征消失,患者要求暂停服中药,嘱继续服用中成药小金丹,2支/d,早晚温水送服,半年后随访,患者病情稳定。

胡维民^[9]用小金丹治疗患者右侧下颌角处颈部肿块:患者右侧下颌角处颈部肿块已年余,曾服中西药罔效。肿块约2 cm×3 cm大小,质中等,不活动,表皮微红,压痛不明显,红细胞沉降率为124 mm/h,血色素9.5 g,白血球5 700,VcA-IgA抗体免疫酶测定呈弱阳性反应(1:20),主动脉瓣心型,未见结核病灶。笔者给以小金丹内服,2次/d,1粒/次,服至半月,肿块缩小一半,质地转软,再服半个月肿块消失,皮色如常。追踪3个月未见复发。此外,还有庄芝华^[10]用阳和汤加味加服小金丹,并配合灸疗治疗骨肿瘤。关静娴^[11]等用导痰汤加味合小金丹治疗非霍奇金淋巴瘤验案等。

5 结语

小金丹抗肿瘤的分子机制:体内试验部分采用了小鼠荷瘤造模的方法,模拟古方小金丹的配方、剂型和用药方法,基因芯片试验的结果提示小金丹同时影响抑制肿瘤生长和促进肿瘤生长的基因表达,在基因水平表现出同时具有促进和抑制肿瘤生长的作用。小金丹的部分分子机制,既与抑制肿瘤生长的因素相关,表现出抑制肿瘤效应,同时也与促进肿瘤生长的因素相关,表现出促进作用。在二因素的共同作用下,通过复杂的调控网络在细胞和整体水平表现出抑制肿瘤生长的效应。生物系统复杂的网络调控机制目前还不能完全被了解,所以二因素共同作用的机制还有待阐明。小金丹在 mRNA 水平,蛋白质水平的作用机制,尚有待于进一步的研究。总之,小金丹可以对信号转导不同通路中的许多基因表达产生显著影响,从而影响肿瘤细胞的生物学特性。小金丹的这种多靶点作用机制不仅能部分阐明小金丹抗癌活性的分子生物学机制,也为以后对该复方进一步优化,甚至研发小金丹分子靶向中药,提供了理论依据^[12]。

中医认为肿瘤的形成是内外各种致病因素长期作用的结果,这些因素包括先天禀赋不足,或饥饱、劳倦、情志失和,感受外邪等,致使机体气滞血瘀、痰湿凝聚、邪毒蕴结、正气虚弱等,久而久之则形成肿块,即肿瘤。因此,理气散结、活血化瘀、化痰软坚、

清热解毒及扶助正气等是肿瘤中医辨证论治常用的治则。小金丹方含白胶香、草乌、五灵脂、地龙、木鳖子、乳香、没药、当归、麝香、墨炭等。白胶香具有活血凉血,解毒止痛;草乌搜风胜湿、散寒止痛、开痰、消肿;五灵脂疏通血脉,散瘀止痛;地龙具有清热定惊、通络、平喘、利尿的功效;木鳖子消肿散结,祛毒;乳香活血行气止痛,消肿生肌;没药散瘀定痛,消肿生肌(现代医学研究证明,乳香、没药、木鳖子有抗肿瘤作用);当归润肠通便、活血化瘀、调经止痛;麝香开窍通闭醒神;墨炭止血行瘀。诸药共用,化瘀、解毒、止痛、行气、散结等功效,将其用于肿瘤的治疗,可以取得了较好的临床疗效。

目前临床除用小金丹治疗肿瘤外,也用于治疗胸腹腔炎性包块和脓肿、肿瘤型肺门淋巴结结核、顽固性坐骨神经痛、甲状腺瘤、急性颌下腺炎、慢性肝炎(血瘀型)、带状疱疹、前列腺肥大排尿困难、聚合型痤疮等多种疾病。小金丹在其他疾病方面的研究及分子机制,值得探讨。

参考文献

- [1]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):21-22.
- [2]彭博,贺蓉,徐启华,等.小金丹抑制乳腺癌细胞转移及其机制研究[J].中华中医药杂志,2018,33(11):4916-4919.
- [3]黄大慰,李德华,周阿高,等.加减小金丹对胃癌术后患者的治疗作用[J].上海医学,1994,17(11):666-667.
- [4]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].福建中医药大学学报,2010,44(2):107-111.
- [5]谢民福.治愈胰腺癌一例[J].四川中医,1987,5(2):38.
- [6]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.
- [7]张泉.中西医结合治疗肺癌咯血62例疗效观察[J].吉林中医药,2000,21(1):46-47.
- [8]关绍光.加味活络丹合小金丹治验鞍内肿瘤一例[J].北京中医,1997,15(6):24.
- [9]胡维民.内服小金丹治愈内部肿块[J].四川中医,1983,1(5):64.
- [10]庄芝华.辨证治疗骨肿瘤一例[J].上海中医药,1985,30(4):23.
- [11]关静娴,关绍光.导痰汤加味合小金丹治疗非霍奇金淋巴瘤验案1则[J].新中医,2012,44(4):167.
- [12]魏莉.小金丹抗肿瘤活性及分子生物学机制研究[D].福州:福建中医学院,2006:1-46.

(2019-08-10 收稿 责任编辑:徐颖)