

- [56] Yadav E, Yadav N, Hus A, *et al.* Aquaporins in lung health and disease; Emerging roles, regulation, and clinical implications[J]. *Respir Med*, 2020, 174: 106193.
- [57] 李高峰, 刘淑娟, 李亚, 等. 调补肺肾三法通过抑制 ERK1/2 信号通路改善 COPD 大鼠气道黏液高分泌[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(4): 411-422.
- [58] 张一萌, 胡蝶, 张辉, 等. 参七化痰方对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道水通道蛋白 2、5、6 和黏蛋白 5AC 表达影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(6): 32-35.
- [59] 刘雪, 王鸿鹏, 苏毅, 等. 痰热清对烟熏加 LPS 致 COPD 大鼠模型气道纤毛结构、黏液高分泌及炎症的影响[J]. *四川中医*, 2020, 38(12): 50-54.
- [60] Wang X Q, Hao Y J, Yin Y J, *et al.* Lianhua Qingke preserves mucociliary clearance in rat with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease by maintaining ciliated cells proportion and protecting structural integrity and beat function of cilia[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 403-418.
- [61] Xiong C, Li Y, Zhuang G T, *et al.* Clinical efficacy and safety of Chinese herbal medicine versus placebo for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2021, 59: 102691.
- [62] Wang H F, Zhang H L, Li J S, *et al.* Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine on stable chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Complement Ther Med*, 2015, 23(4): 603-611.

## 香附抗肿瘤作用机制研究进展

王培辰<sup>1</sup>, 陈飞翔<sup>1</sup>, 马双双<sup>2</sup>, 于志勇<sup>3</sup>, 毛近隆<sup>1\*</sup>, 王福凯<sup>3\*</sup>

(1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院放射免疫实验室, 山东 济南 250117; 3. 山东第一医科大学附属肿瘤医院乳腺外科, 山东 济南 250117)

**摘要:** 恶性肿瘤具有高度的侵袭性和转移性, 严重威胁着人类健康。中医理论认为, 肝郁气滞是肿瘤形成的重要病因之一。香附作为莎草科植物莎草的干燥根茎, 具有疏肝解郁、通畅气机的功效, 在抗肿瘤领域展现出独特的治疗潜力。研究发现, 香附多种有效成分可通过诱导肿瘤细胞凋亡和自噬, 抑制细胞增殖、血管生成及迁移侵袭等发挥抗肿瘤作用。香附与化疗药物联合使用, 还可起到增效减毒、逆转多药耐药的效果。此外, 含有香附的中药复方在临床辅助治疗中应用广泛, 能改善肿瘤患者生活质量, 提高机体免疫力, 展现出良好的临床应用前景。本文对近年来香附提取物和活性单体在抗肿瘤机制、联合用药及临床应用中的进展进行综述, 以期对香附抗肿瘤药物的开发和进一步研究提供方向。

**关键词:** 香附; 有效成分; 中药复方; 抗肿瘤; 联合用药; 临床应用

**中图分类号:** R285.5

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2025)09-3011-10

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.028

恶性肿瘤的发病率和死亡率逐年上升, 严重威胁生命健康, 已成为全球重要的公共健康问题<sup>[1]</sup>。放疗、化疗、手术是当前治疗肿瘤的常规手段, 但存在化疗药物毒性大、易耐药、价格昂贵等局限性<sup>[2]</sup>。在此背景下, 中药凭借多成分、多途径、多靶点的效应, 以及不良反应少、疗效好、价格低廉等优势, 为肿瘤的治疗开辟了新的途径<sup>[3]</sup>。

香附又名香头草、香附子, 是莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎<sup>[4]</sup>, 具有疏肝解郁、调经止痛、理气宽中等功效, 在抗炎、抗肿瘤、抗抑郁等方面广泛应用<sup>[5-8]</sup>。香附含有挥发油、黄酮类、甾醇类、苷类

等多种活性成分, 可通过诱导细胞凋亡和自噬、抑制细胞增殖等不同途径对乳腺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤发挥抑制作用<sup>[9]</sup>。此外, 香附有效成分与化疗药物的联用能够逆转多药耐药, 进一步提升疗效并减轻不良反应。因其疏肝理气的特点, 香附复方常作为辅助治疗药物, 缓解西医疗法引起的多种不良反应, 调节患者情志及免疫力, 进而提高患者生活质量。基于此, 本文系统综述了近年来香附抗肿瘤作用机制、联合用药策略及临床应用的研究进展, 以期为其在抗肿瘤领域的进一步开发和应用提供依据。

**收稿日期:** 2024-12-19

**基金项目:** 山东省自然科学基金 (ZR2021QH040, ZR2024QH055)

**作者简介:** 王培辰 (2000—), 女, 硕士生, 从事中药活性成分分离及抗肿瘤活性研究。E-mail: wwwpc1001@163.com

\* **通信作者:** 毛近隆 (1974—), 男, 博士, 副教授, 从事天然药物成分筛选及结构修饰研究。E-mail: maojinlong@gmail.com

王福凯 (1991—), 男, 博士, 主治医师, 从事乳腺恶性肿瘤的中医药综合治疗研究。E-mail: wfk8664@126.com

## 1 香附抗肿瘤活性成分

香附中具有抗肿瘤活性的成分多集中在挥发油、黄酮类,其次是甾醇类,少数集中在苷类、萜醌类<sup>[10]</sup>。中药质量控制是中药发挥疗效的关键,蒙雪雁等<sup>[11]</sup>基于化学成分特有性、传统功效及药性等方面预测了香附的质量控制标志物,发现 $\alpha$ -蒎烯、 $\alpha$ -香附酮、氧化石竹烯、香附烯酮等

均可作为香附发挥药效作用的潜在活性成分。此外,现代药理研究表明,从香附乙醇提取物中分离得到的金松双黄酮、穗花杉双黄酮、6-acetoxy cyperene 等对于乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤具有良好的治疗效果,也可作为香附抗肿瘤有效成分来源之一<sup>〔12-14〕</sup>。香附主要抗肿瘤活性成分结构式见图1。

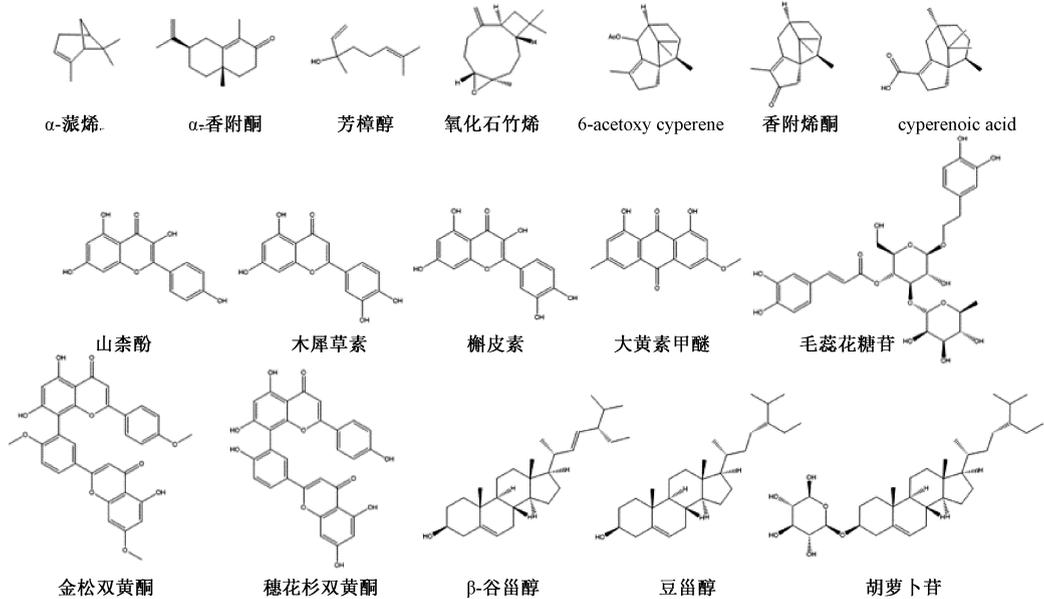


图1 香附主要抗肿瘤成分结构式

## 2 香附的抗肿瘤机制

现代研究表明,香附多种有效成分可以通过诱导肿瘤细胞凋亡与自噬,抑制肿瘤细胞增殖、血管生成及迁移侵袭,调节免疫功能等来发挥抗肿瘤作用。

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是一种程序性死亡方式,可以维持内环境的稳定,主要包括线粒体所介导的内源性途径及死亡受体介导的外源性途径,其中内源性凋亡途径主要由DNA损伤、氧化应激等因素触发<sup>[15]</sup>。香附中挥发油类成分含量丰富,宋必卫等<sup>[16-17]</sup>发现,采用超临界CO<sub>2</sub>法萃取的香附挥发油可通过损伤线粒体而触发肺癌、肝癌细胞的内源性凋亡,肿瘤细胞表现出变圆及膜皱缩等凋亡标志性变化。林晓珊等<sup>[18]</sup>从香附挥发油中鉴定得到 $\alpha$ -蒎烯等多种成分,研究表明, $\alpha$ -蒎烯可以通过升高细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,引发线粒体功能障碍及DNA损伤,激活胱天蛋白酶(cysteine-aspartic proteases, Caspase)级联反应,促进T细胞肿瘤的内源性凋亡<sup>[19]</sup>。 $\alpha$ -香附酮是香附挥发油的主要成分,Pei等<sup>[20]</sup>研究发现,人宫颈癌细胞经过 $\alpha$ -香附酮处理后凋亡率升高,其中细胞内线粒体膜电位与B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)蛋白表达降低,细胞色素C(cytochrome C, Cyt C)、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)表达升高,同时多腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)、Caspase-3表达被激活,其具体机制与磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/雷

帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路的抑制相关。此外,对于人卵巢癌细胞,香附挥发油类成分芳樟醇还可通过升高Caspase-8、p53、上游核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、Bax表达,激活细胞的内源性和外源性凋亡<sup>[21]</sup>。6-acetoxy cyperene为香附中分离得到的倍半萜类化合物,可在卵巢癌细胞中引起Caspase依赖性细胞凋亡<sup>[14]</sup>。吴希等<sup>[22]</sup>从香附中提取得到 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇、胡萝卜苷,其中 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇可通过升高ROS水平,激活cleaved-Caspase-3、Caspase-9、Bcl-2对抗杀伤性蛋白(Bcl-2 antagonist/killer, Bak)、Bax来促进卵巢癌细胞的内源性凋亡,同时通过引发细胞内钙超载,激活内质网-线粒体轴而刺激肿瘤细胞死亡<sup>[23-24]</sup>。徐燕等<sup>[12]</sup>从香附乙酸酯部位分离鉴定出穗花杉双黄酮、山柰酚、槲皮素等黄酮类化合物,其中穗花杉双黄酮首次在香附中分离得到。研究表明,穗花杉双黄酮可呈剂量依赖性地抑制小鼠体内肿瘤的生长,并通过调控Caspase家族蛋白表达,诱导线粒体膜电位的丢失,引发肿瘤细胞的外源性内源性凋亡<sup>[25]</sup>。甘霖等<sup>[26]</sup>发现,槲皮素可通过肿瘤坏死因子受体超家族成员6(Fas cell surface death receptor, Fas)/Fas配体(Fas ligand, FasL)凋亡信号通路介导的外源性凋亡途径以及Bcl-2凋亡信号通路激活的内源性凋亡途径促进乳腺癌细胞的凋亡。Wang等<sup>[27]</sup>通过体内外实验证实,山柰酚可通过介导Akt/mTOR信号通路,诱导胰腺癌细胞的ROS依赖性凋亡。

2.2 抑制肿瘤细胞增殖 无限增殖是肿瘤细胞的特性之

一, 通过抑制肿瘤细胞的增殖来遏制肿瘤生长是治疗的关键。细胞毒性药物能特异性作用于快速增殖的肿瘤细胞, 使其对肿瘤细胞的杀伤力优于正常细胞。多项研究表明, 香附提取物对乳腺癌、宫颈癌、肝癌、前列腺癌、结直肠癌、卵巢癌、子宫内膜癌、神经母细胞瘤细胞表现出显著的细胞毒性, 能够以时间和浓度依赖性方式抑制肿瘤细胞的增殖和生长<sup>[14,28-29]</sup>。

细胞周期调控是抑制肿瘤细胞增殖的重要手段<sup>[30]</sup>。Nogueira等<sup>[31]</sup>发现, 香附乙醇提取物可以将肝癌细胞阻滞于G<sub>2</sub>/M期, 并伴有核小体间DNA断裂, 动物模型中肿瘤抑制率高达46.5%~50.0%。此外, 香附乙醇提取物可呈剂量依赖性地抑制三阴性乳腺癌细胞的生长, 这可能与G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期周期停滞相关<sup>[32]</sup>。木犀草素为香附乙醇提取物的主要成分之一, 能通过激活p53信号通路, 诱导卵巢癌细胞停滞在G<sub>2</sub>/M期, 抑制患者来源异种移植模型中肿瘤的生长, 显示出潜在的临床应用价值<sup>[33]</sup>。糖酵解途径是细胞增殖的主要能量来源, 陶正娣等<sup>[34]</sup>发现, 香附中的蒽醌类成分大黄素甲醚通过减少葡萄糖摄取和乳酸产生, 引起G<sub>2</sub>/M期的阻滞, 进而抑制肝癌细胞的增殖及小鼠瘤体的生长。

香附有效成分还通过多种信号通路的调控发挥增殖抑制作用。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路在正常组织修复中发挥重要作用, 其异常激活将导致癌细胞的过度增殖和肿瘤发生<sup>[35]</sup>。 $\beta$ -谷甾醇可通过靶向淋巴细胞增强因子-1(lymphoid enhancer-binding factor 1, LEF-1)来阻断Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路, 进而降低其下游原癌基因c-Myc、存活蛋白(Survivin)、细胞周期蛋白D1(cyclin D1, CCND1)表达, 抑制结直肠癌细胞的增殖与迁移<sup>[36]</sup>。刘海芸等<sup>[37]</sup>发现, 胡萝卜苷可通过抑制 $\beta$ -catenin磷酸化, 降低Wnt家族成员5A(Wnt family member 5A, Wnt5A)蛋白表达, 抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖。c-Jun N末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路在细胞增殖、凋亡和应激反应中扮演重要角色。周中流等<sup>[38]</sup>首次从香附中分离得到毛蕊花糖苷。研究发现其可作为JNK信号通路的抑制剂, 通过减少JNK磷酸化来抑制肝癌细胞的增殖<sup>[39]</sup>。

增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)与Ki-67可作为检测肿瘤增殖活性的标志物。研究表明, 香附挥发油类成分芳樟醇与 $\alpha$ -蒎烯可降低前列腺癌异种移植肿瘤中Ki-67、PCNA表达, 表现出潜在的抗前列腺癌作用<sup>[40-41]</sup>。另外, Shabana等<sup>[42]</sup>发现, 氧化石竹烯可通过降低Ki-67、PCNA表达, 升高p21、p53表达来抑制肺癌细胞的增殖。

2.3 诱导肿瘤细胞自噬 作为细胞死亡的方式之一, 自噬是一种通过自噬体-溶酶体途径降解细胞质成分的过程, 也是细胞为了维持其内部稳态和适应环境变化而采取的一种重要机制<sup>[43]</sup>。在自噬过程中, 微管相关蛋白1轻链3前体(microtubule-associated protein 1 light chain 3 precursor, LC3 I)可以被自噬相关基因(autophagy-related gene 4, Atg4)介导裂解, 并通过Atg7、Atg3的逐级转移与修饰加工, 转

化为LC3的脂化形式LC3 II定位到自噬小体膜上, 所以LC3 I到LC3 II的转化是自噬体形成的必要步骤, LC3 II也是自噬体形成的关键标志物<sup>[44]</sup>。Xiu等<sup>[45]</sup>发现, 香附挥发油类成分氧化石竹烯可以通过调节细胞及肿瘤组织中氧化应激及铁代谢水平, 升高核受体共激活因子4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)、LC3 II表达, 降低铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)蛋白表达, 触发肝癌细胞的铁蛋白自噬。三阴性乳腺癌是乳腺癌的一种恶性亚型。有研究人员从香附乙酸乙酯部位分离得到木犀草素。Wu等<sup>[46-47]</sup>研究发现, 木犀草素能够升高Bax、细胞死亡调节因子(Bcl-2-interacting mediator of cell death, Bim)、Bcl-2交互蛋白1(Bcl2-interacting protein, Beclin-1)表达和LC3 II/LC3 I比值, 降低Bcl-2、p62蛋白表达, 诱导三阴性乳腺癌细胞的凋亡与自噬性死亡。mTOR是一种非典型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 参与着自噬过程的调节<sup>[48]</sup>。间充质上皮转化因子(mesenchymal-epithelial transition factor, Met)的异常表达与癌症的发生发展密切相关, Wang等<sup>[49]</sup>通过构建非小细胞肺癌小鼠模型发现, 山柰酚可以通过促进细胞自噬发挥抗非小细胞肺癌的作用, 具体机制主要与Met蛋白及其下游PI3K/Akt/mTOR信号通路的抑制相关。

2.4 免疫调节 免疫治疗是一种癌症治疗策略, 是指利用个体的自然免疫系统来对抗癌症<sup>[50]</sup>。自然杀伤(natural killer, NK)细胞是具有细胞毒性作用的淋巴细胞, 可以直接破坏癌细胞, Jo等<sup>[51]</sup>通过构建结直肠癌小鼠模型发现,  $\alpha$ -蒎烯可通过升高CD56和CD107a等细胞标志物水平, 增强NK细胞的活化及细胞毒性来抑制肿瘤的生长, 同时体外实验证实这一过程与细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/Akt信号通路的激活密切相关。CD47分子的表达能够调节巨噬细胞的吞噬活性, Li等<sup>[52]</sup>发现, 槲皮素可以降低丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)及其下游分子CD47表达, 促进CD8<sup>+</sup>T细胞分泌, 抑制肿瘤生长因子白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)和干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ), 进而增强巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用, 发挥对黑色素瘤的免疫调节作用。程序性死亡因子-1(programmed death-1, PD-1)与程序性死亡因子-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)在肿瘤表面及T细胞外周血中过度表达, 两者的结合能够通过抑制T细胞的活化, 使肿瘤细胞逃脱免疫系统的攻击而不受控制的生长<sup>[53]</sup>。研究表明, 木犀草素可以通过降低宫颈癌大鼠外周血中PD-1、PD-L1表达及免疫抑制因子IL-10、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等的分泌, 升高T细胞亚群CD8<sup>+</sup>T/CD4<sup>+</sup>T比值, 提高机体免疫功能, 进而表现出良好抗肿瘤活性<sup>[54]</sup>。Zong等<sup>[55]</sup>从患者来源的胶质瘤标本中分离得到胶质瘤干细胞, 发现木犀草素能够阻断胶质瘤干细胞释放IL-6, 并通过减少TGF- $\beta$ 1的分泌而改善免疫微环境, 抑制M2型巨噬细胞的极化。

2.5 抑制肿瘤细胞血管生成、迁移与侵袭 易扩散和转移

是恶性肿瘤的特征性标志，也是肿瘤患者治疗失败和死亡的主要原因。血管生成可以为肿瘤的生长和转移提供条件，是肿瘤组织发展和扩散转移的关键过程<sup>[56]</sup>。Huang等<sup>[57]</sup>通过构建乳腺癌小鼠模型发现，香附倍半萜类化合物 cyperenoic acid 可以通过靶向血管内皮生长因子受体-2 (vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2) 信号通路，降低其下游信号分子 p-ERK、p-Akt、p-mTOR 表达，发挥抗乳腺癌活性。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 可通过水解细胞外基质成分及血管内皮细胞的基膜来驱动血管的侵袭和转移<sup>[58]</sup>。研究表明，氧化石竹烯可通过降低 MMP-2、MMP-9、p-ERK、p-p38 表达，抑制人纤维肉瘤细胞的迁移和侵袭<sup>[59]</sup>。上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 指细胞失

去其原有的上皮特征，并获得间质细胞的特性，与肿瘤细胞的侵袭与转移密切相关，整个过程受到 N-钙黏蛋白 (N-cadherin)、E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 等多种调控因子与转录因子的参与<sup>[60]</sup>。研究表明，E-cadherin/ $\beta$ -catenin 复合体与细胞间的粘附作用密切相关，穗花杉双黄酮能通过升高粘附分子 E-cadherin、 $\beta$ -catenin 表达而有效抑制卵巢癌细胞的迁移<sup>[61]</sup>。circ\_0000345 是一种在多种癌症中过度表达的非编码 RNA，Pu等<sup>[62]</sup>发现，山柰酚可以通过降低 circ\_0000345 的表达，阻断组蛋白去甲基化酶 JMJD2C/ $\beta$ -catenin 信号通路的激活，从而抑制结直肠癌的肺转移，为晚期结直肠癌提供了有潜力的治疗或辅助药物参考。

香附抗肿瘤有效成分及抗肿瘤机制见表 1、图 2。

表 1 香附抗肿瘤有效成分及其作用机制

类型	成分	研究对象	作用机制	是否进行动物实验	文献	
提取物	挥发油	肝癌	降低线粒体膜电位	否	[16]	
		肺癌	Ca <sup>2+</sup> 超载, 升高 ROS 水平, 阻碍 ATP 合成, 降低线粒体膜电位	否	[17]	
乙醇提取物		神经母细胞瘤	细胞毒性作用	否	[29]	
		肝癌	G <sub>2</sub> /M 期细胞周期停滞; 促进核小体间 DNA 断裂	是	[31]	
		卵巢癌, 子宫内膜癌	细胞毒性作用	否	[14]	
		三阴性乳腺癌	G <sub>0</sub> /G <sub>1</sub> 期细胞周期阻滞	否	[32]	
甲醇提取物		乳腺癌、宫颈癌、肝癌、前列腺癌、结直肠癌	细胞毒性作用	否	[28]	
挥发油	$\alpha$ -蒎烯	T 细胞肿瘤	升高 ROS 水平及 Bax/Bcl-2 比值, 激活 Caspase-3 表达	否	[19]	
		结直肠癌	激活 ERK/Akt 信号通路, 升高 CD56、CD107a 表达	是	[51]	
		前列腺癌	降低 Ki-67、PCNA 表达	是	[41]	
	$\alpha$ -香附酮	宫颈癌	调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 升高 ROS 水平, 升高 Cyt C、cleaved-Caspase-3、PARP 蛋白表达及 Bax/Bcl-2 比值	否	[20]	
	芳樟醇	卵巢癌	升高 Caspase-8、p53、NF- $\kappa$ B、Bax 表达	否	[21]	
		前列腺癌	降低 Ki-67、PCNA 表达	是	[40]	
	6-acetoxycyperene	卵巢癌	激活 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 表达	否	[14]	
	氧化石竹烯	肝癌		降低 Nrf2、HO-1、GPX4、NQO1、FTH1 表达, 升高 Fe <sup>2+</sup> 、ROS 水平和 NCOA4、LC3 II 表达	是	[45]
			纤维肉瘤	降低 MMP-2、MMP-9、p-ERK、p-p38 表达	否	[59]
		肺癌		降低 Ki-67、PCNA 表达, 升高 p21、p53 表达	否	[42]
乳腺癌			降低 p-VEGFR-2、CD31、p-ERK、p-Akt、p-FAK 表达, 升高 p-p38 表达	是	[57]	
黄酮类	穗花杉双黄酮	结直肠癌	激活 cleaved-Caspase-3、cleaved-Caspase-8、cleaved-Caspase-9 表达	是	[25]	
		卵巢癌	升高 E-cadherin、 $\beta$ -catenin 表达	否	[61]	
	槲皮素	乳腺癌	升高 Fas、FasL、Bax mRNA 和蛋白表达, 降低 Bcl-2 mRNA 和蛋白表达	否	[26]	
		黑色素瘤	降低 PDK1、CD47 表达, 促进 IL-2、IFN- $\gamma$ 分泌	否	[52]	
	山柰酚	胰腺癌	调控 Akt/mTOR 信号通路, 降低 TGM2 表达, 升高 ROS 水平	是	[27]	
		肺癌	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 降低 Met 蛋白表达	是	[49]	
	结直肠癌		降低 circ_0000345 表达, 抑制 JMJD2C/ $\beta$ -catenin 信号通路激活	是	[62]	
		乳腺癌	调控 SGK1/FOXO3a/BNIP3 信号通路, 升高 Bax、Bim、Beclin-1 水平和 LC3 II/LC3 I 比值, 降低 Bcl-2、p62 表达	是	[46]	
	木犀草素	乳腺癌	降低 PD-L1、PD-1 表达, 抑制 IL-10、TGF- $\beta$ 分泌, 升高 CD4 <sup>+</sup> T 细胞及 CD8 <sup>+</sup> T 细胞比例	是	[54]	

续表 1

类型	成分	研究对象	作用机制	是否进行动物实验	文献
		胶质母细胞瘤	干扰 IL-6/STAT3、TGF-β1/SMAD3 信号通路,抑制 M2 型巨噬细胞极化	是	[55]
苷类 蒽醌类	毛蕊花糖苷 大黄素甲醚	卵巢癌	G <sub>2</sub> /M 期阻滞,激活 p53 通路	是	[33]
		肝癌	降低 JNK、p-JNK 表达,升高 LC3、Beclin-1 表达	否	[39]
		肝癌	干预糖酵解途径,G <sub>2</sub> /M 期阻滞,降低葡萄糖摄取及乳酸产生,降低糖酵解关键蛋白 HK2、PFKFB3、PKM2 表达	是	[34]
甾醇类	β-谷甾醇	卵巢癌	升高 ROS、Ca <sup>2+</sup> 水平,激活 cleaved-Caspase-3、Caspase-9、Cyt C、Bax、Bak 表达	否	[23]
		结直肠癌	阻断 Wnt/β-catenin 信号通路,降低 LEF-1、c-Myc、Survivin、CCND1 蛋白表达	否	[36]
		卵巢癌	升高 ROS、Ca <sup>2+</sup> 水平,激活 cleaved-Caspase-3、Caspase-9、Cyt C、Bax、Bak 表达	否	[24]
	胡萝卜苷	多发性骨髓瘤	抑制 Wnt/β-catenin 信号通路,降低 p-β-catenin/β-catenin、Wnt5A 蛋白表达,升高 cleaved-Caspase-3 蛋白表达	否	[38]

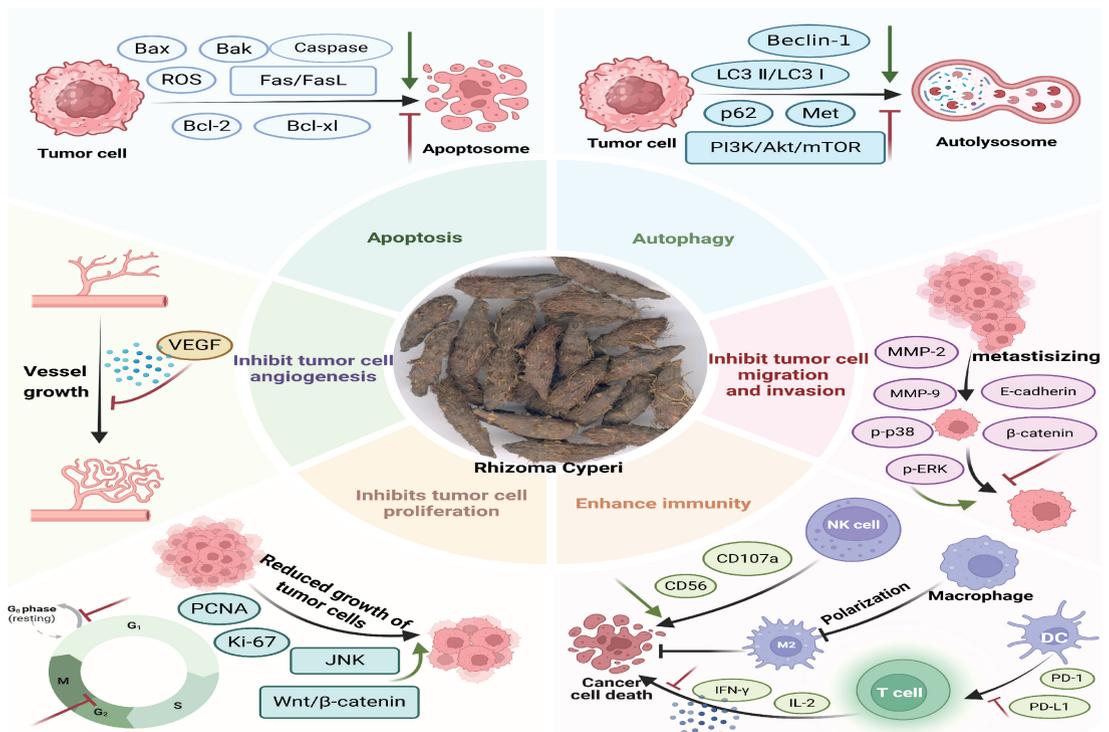


图 2 香附抗肿瘤活性成分作用机制

### 3 香附与化疗药物联合用药机制

化疗是治疗恶性肿瘤的常用方法,但长期使用化疗药物会产生不良反应及耐药性,限制其疗效的充分发挥。使用中药联合治疗,可选择性地降低化疗药物对人体的毒性,并通过增敏作用克服肿瘤细胞对化疗药物的耐药性,增强药物的治疗效果<sup>[63]</sup>。

乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP)、P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的过度表达会减少细胞对化疗药物的摄入而降低药物疗效,导致肿瘤细胞对多种化疗药物的敏感性降低<sup>[64]</sup>。研究表明,β-谷甾醇与奥沙利铂联用可协同抑制结直肠癌小鼠体内肿瘤生长,通过阻断 p53 调节因子 (mouse double minute 2 homolog, MDM2) 与 p53 的结合来激活 p53,并进一步抑制 BCRP 表

达所必需的 NF-κB 活性,恢复耐药性结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性<sup>[65]</sup>。类似的,氧化石竹烯可以通过抑制 BCRP 的表达,增强胆管癌细胞对顺铂、吉西他滨、索拉非尼等多种化疗药物的敏感性<sup>[66]</sup>。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的异常活性或缺失与多种肿瘤疾病进展及药物治疗耐药明确相关<sup>[67]</sup>。Liao 等<sup>[68]</sup>发现,豆甾醇可通过降低 Nrf2 蛋白表达来增强子宫内腺癌对顺铂的敏感性。研究表明,芳樟醇可通过抑制高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) /Toll 受体 4 配体 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF-κB 信号通路,激活 Nrf2/血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) 信号通路来缓解顺铂引起的肾毒性,增强顺铂对肝癌细胞的毒性作用<sup>[69]</sup>。此外,

挥发油类成分香附烯酮还能有效增强乳腺癌细胞对阿霉素及卡铂的敏感性，其中对阿霉素敏感性的提升是通过升高ROS水平，调控 p62/Nrf2/HO-1 信号通路来实现的<sup>[70-71]</sup>。

在恶性肿瘤中，糖酵解途径的异常活跃能够通过促进能量代谢而有助于肿瘤细胞的增殖生长，导致肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性<sup>[72]</sup>。P-gp 介导的药物流出需要三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 水解来提供能量，槲皮素是一种糖酵解抑制剂，研究表明，紫杉醇/阿托伐酮/槲皮素

纳米颗粒可降低肿瘤细胞内 ATP 水平，进而抑制肿瘤组织中 P-gp 的表达，通过能量耗竭有效逆转卵巢癌对紫杉醇的多药耐药<sup>[73]</sup>。Wu 等<sup>[74]</sup>发现，山柰酚可以降低耐药结直肠癌细胞的葡萄糖摄取和乳酸产生，靶向糖酵解过程中重要的调节因子丙酮酸激酶 M2 型 (pyruvate kinase M2, PKM2)，逆转结直肠癌细胞对 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的耐药性。

香附化学成分联合用药归纳总结，见表 2。

表 2 香附化学成分联合化疗药物抗肿瘤作用

联用药物	研究对象	作用效果	是否进行动物实验	文献
β-谷甾醇+奥沙利铂	结直肠癌	增强奥沙利铂诱导的细胞凋亡及细胞毒性;恢复结直肠癌细胞对奥沙利铂的敏感性;协同抑制体内肿瘤生长	是	[65]
氧化石竹烯+米托蒽醌/SN-38/顺铂/吉西他滨/索拉非尼/5-FU	胆管癌	增强裸鼠生长肿瘤中顺铂的积累,改善胆管癌细胞对顺铂等多种化疗药物的敏感性	是	[66]
豆甾醇+顺铂	子宫内膜癌	增强顺铂对细胞生长、迁移和侵袭的抑制作用及顺铂诱导的早期细胞凋亡,增强子宫内膜癌细胞对顺铂的敏感性	否	[68]
芳樟醇+顺铂	肝癌	缓解顺铂引起的肾毒性,增强顺铂对肝癌细胞的毒性作用	是	[69]
香附烯酮+阿霉素	乳腺癌	促进细胞凋亡,提高乳腺癌对阿霉素敏感性	是	[70]
香附烯酮+卡铂	乳腺癌	抑制三阴性乳腺癌细胞的增殖,增强卡铂对三阴性乳腺癌细胞的毒性作用	否	[71]
槲皮素+阿托伐酮+紫杉醇	卵巢癌	逆转卵巢癌细胞对紫杉醇的耐药性	是	[73]
山柰酚+5-FU	结直肠癌	逆转结直肠癌细胞对 5-FU 的耐药性	否	[74]

#### 4 含香附中 药复方抗肿瘤的临床应用

中医认为，肝主疏泄，肝气郁结会加重肿瘤的发展，香附能够通过调节肝气，改善情志抑郁、胸胁胀痛等症状，有效减缓肿瘤的进展。香附旋覆花汤出自《温病条辨》，由香附、旋覆花等 7 味中药组成，凭借其疏肝理肺等作用可有效缓解肺癌引起的胸闷及胸痛等症状<sup>[75]</sup>。柴胡疏肝散中香附理气疏肝，可助柴胡疏肝解郁<sup>[76]</sup>。曹洪友等<sup>[77]</sup>发现，柴胡疏肝散与盐酸舍曲林片联合使用，可以降低血清同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 水平，升高 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 水平，有效缓解中晚期肝癌多次介入治疗术后产生的焦虑和抑郁，达到协同增效的作用。此外，针对肝郁气滞型子宫内膜癌，柴胡疏肝散联合放疗可缓解患者术后的焦虑失眠、胸闷及乏力等不良症状，改善患者预后<sup>[78]</sup>。

“扶正祛邪”是中医治疗肿瘤的重要原则之一。香附通过调节气机，促进气血循环，可以间接增强正气，通过改善气滞、气郁等症状，能够达到祛除“邪气”的效果，有

效提高机体免疫功能，发挥增效减毒作用。胃癌患者阳气不足，良附方加减以香附、高良姜为君药，联合化疗药物治疗胃癌术后患者，能够提升机体正气，增强机体的抗癌能力<sup>[79]</sup>。新良附颗粒是在良附方基础上加入穿山龙，配合化疗使用可调节胃癌患者的免疫抑制状态，改善生活质量，具体机制可能与抑制效应 T 细胞的降低密切相关<sup>[80]</sup>。《外科正宗》中记载了 2 种用于治疗缓解“乳岩”的含香附方剂，即清肝解郁汤和益气养荣汤，其中益气养荣汤与化疗药物联用可有效缓解结直肠癌术后化疗患者骨髓抑制程度，改善机体免疫功能<sup>[81]</sup>。消癌顺气汤中香附具有疏通气血、理气降逆的疗效，联合全乳腺放疗或与化疗药物联用，可通过保护 T 细胞亚群并抑制炎症反应和肿瘤标志物，降低 VEGF 水平而抑制血管新生，来提高肝郁气滞型早期乳腺癌保乳术后的免疫功能，缓解化疗所致的免疫功能损伤，产生扶正而不留瘀、祛瘀而不伤正的效果<sup>[82-84]</sup>。

含香附方剂组成见表 3。

表 3 香附方剂组成及应用

中药复方名称	组成	治疗疾病	文献
香附旋覆花汤	香附、旋覆花、苏子、陈皮、半夏、茯苓、薏苡仁	肺癌、肝癌	[75,77]
柴胡疏肝散	香附、甘草、芍药、白英、陈皮、柴胡、枳壳、白花蛇舌草、川芎、云芝	子宫内膜癌	[78]
良附方加减	高良姜、香附、茯苓、白术、党参、枳壳、柴胡、半枝莲、白花蛇舌草、薏苡仁、砂仁	胃癌	[79]
新良附颗粒	香附、高良姜、穿山龙	胃癌	[80]
益气养荣汤	人参、茯苓、陈皮、贝母、香附、当归、川芎、黄芪、熟地、白芍、甘草、桔梗、白术、姜、枣	结直肠癌	[81]
消癌顺气汤	柴胡、白术、瓜蒌、半枝莲、鸡矢藤、蒲公英、黄芪、香附、郁金、重楼、佛手、海藻、当归、白花蛇舌草、枳壳、浙贝母	乳腺癌	[82-84]

## 5 结语与展望

近年来, 中药在恶性肿瘤的治疗中展现出一定的疗效和独特优势。肿瘤患者因长期承受病痛折磨、经济压力以及对死亡的威胁, 常出现情志抑郁、急躁易怒等肝郁气滞的表现, 阻碍了全身气机的运行, 进一步加速肿瘤的发生发展<sup>[85]</sup>。香附作为理气药的代表, 被誉为“气病之总司”, 因其疏肝解郁、理气宽中的功效而闻名, 临床上广泛用于妇科、胃肠道紊乱及肿瘤相关疾病的治疗。研究表明, 香附及其活性成分主要通过诱导肿瘤细胞凋亡与自噬、抑制肿瘤细胞增殖、血管生成、迁移和侵袭, 以及调节免疫功能等多种机制发挥抗肿瘤活性。其中挥发油类和黄酮类成分是其发挥药效的主要成分, 涉及对多条信号通路的调控作用。如香附可通过调控 Caspase、PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 诱导肿瘤细胞凋亡和自噬, 这种双重机制可能是其抗肿瘤作用的核心。此外, 香附的有效成分在联合化疗中的应用显示出显著的协同效应, 通过调控肿瘤耐药相关蛋白的表达, 干预 Nrf2 信号通路和肿瘤细胞糖酵解过程, 起到增敏和逆转多药耐药的作用。其中芳樟醇和香附烯酮还能够减轻化疗引起的不良反应, 为潜在新药开发提供了重要线索。同时, 香附复方在恶性肿瘤的临床辅助治疗中也显示出明显的优势, 通过提高患者的免疫力, 缓解化疗和手术引起的不良反应, 改善患者的生活质量, 进一步突显了其在肿瘤综合治疗中的应用价值。

尽管香附在抗肿瘤领域展现出了良好的疗效和广阔的前景, 但仍存在一些挑战和不足之处。

首先, 香附挥发油类成分含量丰富, 其中  $\alpha$ -蒎烯、氧化石竹烯等具有良好的抗肿瘤活性, 但这些成分的稳定性较差且生物利用度低, 限制了其药效的发挥和临床应用。通过结构修饰(如引入极性基团以增强水溶性), 结合脂质体纳米载体技术, 有望开发出稳定、高效的新型抗癌剂型, 以克服这些问题。

其次, 耐药性肿瘤仍是临床治疗的难点。尽管香附的活性成分与顺铂、5-FU 等传统化疗药物联合应用显示出了增效作用, 但其与其他新型抗癌药物及放疗的联合潜力仍待进一步探索。结合基因组分析和分子分型技术, 明确香附与新型抗癌药物及放疗的协同机制, 能够为优化联合治疗方案和克服耐药性, 提供更加精准的理论依据。

第三, 香附抗肿瘤研究主要集中于诱导凋亡和自噬等直接抗癌机制, 但肿瘤细胞易通过逃逸和耐药性进行克服。相比之下, 肿瘤微环境中的免疫逃逸、血管生成和代谢重编程等间接机制, 深刻影响着肿瘤发展。结合基因编辑与单细胞转录组分析, 加强香附在调控间接抗癌机制中的研究, 有望弥补直接机制的局限, 增强抗肿瘤效果。

最后, 尽管香附及其活性成分在抗肿瘤研究中表现出潜力, 但关于其安全性和有效剂量的研究仍然不足, 且缺乏高质量临床数据。未来可利用高效液相色谱-质谱联用等现代分析技术筛选其主要活性成分, 并通过系统毒性和安全性评估来明确临床可行性。同时大规模、多中心的临床

研究也将为基础研究向临床应用的转化提供坚实的循证医学支持。

综上所述, 香附在抗肿瘤领域虽展现出巨大潜力, 但对其作用机制的研究尚处于起步阶段。未来深入研究香附的药动学特性和生物利用度, 尤其在多药组合治疗中的作用, 可为肿瘤治疗提供突破性的策略和有效选择。

## 参考文献:

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] Goncalves A C, Richiandone E, Jorge J, et al. Impact of cancer metabolism on therapy resistance-clinical implications[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 59: 100797.
- [3] Zhao W, Zheng X D, Tang P Y, et al. Advances of antitumor drug discovery in traditional Chinese medicine and natural active products by using multi-active components combination[J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(5): 1778-1808.
- [4] 魏雅改, 田长江, 庄馨瑛, 等. 香附在中医药和民族医药中的临床应用比较[J]. *中国民族民间医药*, 2016, 25(4): 17-18.
- [5] Qu H J, Zhang Y, Zhou X M, et al. Components study on gastroprotective effect and holistic mechanism of the herbal pair *Alpinia officinarum* - *Cyperus rotundus* based on spectrum-effect relationship and integrated transcriptome and metabolome analyses[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 321: 117494.
- [6] Zhao Y, Zhao L N, Wang T, et al. The herbal combination *Shu Gan Jie Yu* regulates the SNCG/ER- $\alpha$ /AKT-ERK pathway in DMBA-induced breast cancer and breast cancer cell lines based on RNA-Seq and IPA analysis[J]. *Integr Cancer Ther*, 2024, 23: 1573548394.
- [7] Lu J R, Li W B, Gao T H, et al. The association study of chemical compositions and their pharmacological effects of *Cyperus Rhizoma* (Xiangfu), a potential traditional Chinese medicine for treating depression[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287: 114962.
- [8] 韩建卫, 孙延平, 杨炳友, 等. 香附的化学成分及其体外抗炎活性研究[J]. *中南药学*, 2024, 22(2): 322-328.
- [9] Xue B X, He R S, Lai J X, et al. Phytochemistry, data mining, pharmacology, toxicology and the analytical methods of *Cyperus rotundus* L. (Cyperaceae): a comprehensive review[J]. *Phytochem Rev*, 2023, 22(5): 1353-1398.
- [10] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5225-5234.
- [11] 蒙雪雁, 丘琴, 甄汉深, 等. 香附质量标志物的预测分析[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(7): 192-197.
- [12] 徐燕, 张正竹, 邹忠梅. 香附的化学成分研究[J]. *中国药理学杂志*, 2010, 45(11): 818-821.
- [13] Xu Y, Zhang H W, Wan X C, et al. Complete assignments of  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data for two new sesquiterpenes from *Cyperus*

- rotundus* L[J]. *Magn Reson Chem*, 2009, 47(6): 527-531.
- [14] Ahn J H, Lee T W, Kim K H, et al. 6-acetoxy cyperene, a patchoulane-type sesquiterpene isolated from *Cyperus rotundus* rhizomes induces caspase-dependent apoptosis in human ovarian cancer cells[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(9): 1330-1338.
- [15] Morana O, Wood W, Gregory C D. The apoptosis paradox in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1328.
- [16] 宋必卫, 章方珺, 刘洁琼, 等. 香附超临界 CO<sub>2</sub> 提取物体外抗肝癌作用[J]. 浙江工业大学学报, 2016, 44(6): 645-648.
- [17] 宋必卫, 杨轶安. 香附挥发油诱导 A549 细胞凋亡作用[J]. 浙江工业大学学报, 2019, 47(1): 92-97.
- [18] 林晓珊, 吴惠勤, 黄芳, 等. 香附挥发油的提取和 GC/MS 分析[J]. 质谱学报, 2006, 27(1): 40-44.
- [19] Abe M, Asada N, Kimura M, et al. Antitumor activity of  $\alpha$ -pinene in T-cell tumors[J]. *Cancer Sci*, 2024, 115(4): 1317-1332.
- [20] Pei X D, Yao H L, Shen L Q, et al.  $\alpha$ -Cyperone inhibits the proliferation of human cervical cancer HeLa cells via ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 883: 173355.
- [21] Jabir M, Sahib U I, Taqi Z, et al. Linalool-loaded glutathione-modified gold nanoparticles conjugated with CALNN peptide as apoptosis inducer and NF- $\kappa$ B translocation inhibitor in SKOV-3 cell line[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 9025-9047.
- [22] 吴希, 夏厚林, 黄立华, 等. 香附化学成分研究[J]. 中药材, 2008, 31(7): 990-992.
- [23] Bae H, Park S, Ham J, et al. ER-mitochondria calcium flux by beta-sitosterol promotes cell death in ovarian cancer[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(10): 1583.
- [24] Bae H, Song G, Lim W. Stigmasterol causes ovarian cancer cell apoptosis by inducing endoplasmic reticulum and mitochondrial dysfunction[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(6): 488.
- [25] Lin C H, Lin K H, Ku H J, et al. Amentoflavone induces caspase-dependent/-independent apoptosis and dysregulates cyclin-dependent kinase-mediated cell cycle in colorectal cancer *in vitro* and *in vivo*[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(5): 1078-1089.
- [26] 甘霖, 熊志峰, 杨化超, 等. 槲皮素对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-435 细胞的凋亡作用及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(19): 3638-3644.
- [27] Wang F J, Wang L, Qu C, et al. Kaempferol induces ROS-dependent apoptosis in pancreatic cancer cells via TGM2-mediated Akt/mTOR signaling[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 396.
- [28] Mannarreddy P, Denis M, Munireddy D, et al. Cytotoxic effect of *Cyperus rotundus* rhizome extract on human cancer cell lines[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 1375-1387.
- [29] Hu Q P, Cao X M, Hao D L, et al. Chemical composition, antioxidant, DNA damage protective, cytotoxic and antibacterial activities of *Cyperus rotundus* rhizomes essential oil against foodborne pathogens[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45321.
- [30] Gao X L, Leone G W, Wang H Z. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer[J]. *Adv Cancer Res*, 2020, 148: 147-169.
- [31] Nogueira M L, Lima E, Adriaio A, et al. *Cyperus articulatus* L. (Cyperaceae) rhizome essential oil causes cell cycle arrest in the G<sub>2</sub>/M phase and cell death in HepG2 cells and inhibits the development of tumors in a xenograft model[J]. *Molecules*, 2020, 25(11): 2687.
- [32] Wang F K, Song X, Ma S S, et al. The treatment role of *Cyperus rotundus* L. to triple-negative breast cancer cells[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(6): BSR20190502.
- [33] Chang X B Y, Tamauchi S, Yoshida K, et al. Downregulating vaccinia-related kinase 1 by luteolin suppresses ovarian cancer cell proliferation by activating the p53 signaling pathway[J]. *Gynecol Oncol*, 2023, 173: 31-40.
- [34] 陶正娣, 吴勤研, 蓝晓红, 等. 大黄素甲醚对人肝癌细胞增殖及糖酵解的调控作用及机制研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2022, 27(9): 769-775.
- [35] Yu F Y, Yu C H, Li F F, et al. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in cancers and targeted therapies[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 1-24.
- [36] Gu S L, Liu F H, Xie X H, et al.  $\beta$ -Sitosterol blocks the LEF-1-mediated Wnt/ $\beta$ -catenin pathway to inhibit proliferation of human colon cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2023, 104: 110585.
- [37] 刘海芸, 符环, 魏宇靖, 等. 基于 Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路探讨胡萝卜苷对多发性骨髓瘤的抑制作用及机制[J]. 江西医药, 2023, 58(11): 1271-1274; 1305.
- [38] 周中流, 尹文清, 张华林, 等. 香附化学成分研究[J]. 中草药, 2013, 44(10): 1226-1230.
- [39] 朱博兰. 毛蕊花糖苷通过 JNK 信号通路影响肝癌细胞增殖及自噬的实验研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2020.
- [40] Zhao Y Q, Cheng X L, Wang G H, et al. Linalool inhibits 22Rv1 prostate cancer cell proliferation and induces apoptosis[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(6): 289.
- [41] Zhao Y Q, Chen R, Wang Y, et al.  $\alpha$ -Pinene inhibits human prostate cancer growth in a mouse xenograft model[J]. *Chemotherapy*, 2018, 63(1): 1-7.
- [42] Shabana S M, Gad N S, Othman A I, et al.  $\beta$ -Caryophyllene oxide induces apoptosis and inhibits proliferation of A549 lung cancer cells[J]. *Med Oncol*, 2023, 40(7): 189.
- [43] Mirabdali S, Ghafouri K, Farahmand Y, et al. The role and function of autophagy through signaling and pathogenetic pathways and lncRNAs in ovarian cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2024, 253: 154899.
- [44] Yu B, Zhao Y H, Teng S C, et al. Atractylodin alleviates cancer anorexia-cachexia syndrome by regulating NPY through hypothalamic Sirt1/AMPK axis-induced autophagy[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 625: 154-160.
- [45] Xiu Z R, Zhu Y L, Han J C, et al. Caryophyllene oxide induces ferritinophagy by regulating the NCOA4/FTH1/LC3 pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 930958.
- [46] Wu L, Lin Y D, Gao S Y, et al. Luteolin inhibits triple-negative

- breast cancer by inducing apoptosis and autophagy through SGK1-FOXO3a-BNIP3 signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1200843.
- [47] 张跃飞, 李鑫, 孟宪生, 等. 香附挥发油的生物活性及其GC-MS分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 32-35.
- [48] Johnson C E, Tee A R. Exploiting cancer vulnerabilities: mTOR, autophagy, and homeostatic imbalance[J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 699-710.
- [49] Wang R, Deng Z Y, Zhu Z M, et al. Kaempferol promotes non-small cell lung cancer cell autophagy via restricting Met pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 121: 155090.
- [50] Mellman I, Chen D S, Powles T, et al. The cancer-immunity cycle: Indication, genotype, and immunotype[J]. *Immunity*, 2023, 56(10): 2188-2205.
- [51] Jo H, Cha B, Kim H, et al.  $\alpha$ -Pinene enhances the anticancer activity of natural killer cells via ERK/AKT pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 656.
- [52] Li X, He X, Lin B, et al. Quercetin limits tumor immune escape through PDK1/CD47 axis in melanoma[J]. *Am J Chin Med*, 2024, 52(2): 541-563.
- [53] Chu X J, Tian W T, Wang Z Q, et al. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: mechanisms and clinical trials[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 93.
- [54] 余瑛. 木犀草素对宫颈癌大鼠外周血T细胞亚群及PD-1/PD-L1通路的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(2): 302-307.
- [55] Zong S L, Li X Q, Zhang G Q, et al. Effect of luteolin on glioblastoma's immune microenvironment and tumor growth suppression[J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155611.
- [56] Yang Y S, Ma L L, Xu Y M, et al. Enalapril overcomes chemoresistance and potentiates antitumor efficacy of 5-FU in colorectal cancer by suppressing proliferation, angiogenesis, and NF- $\kappa$ B/STAT3-regulated proteins[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 477.
- [57] Huang W L, Liang Y Y, Chung H Y, et al. Cyperenoic acid, a sesquiterpene derivative from *Croton crassifolius*, inhibits tumor growth through anti-angiogenesis by attenuating VEGFR2 signal pathway in breast cancer[J]. *Phytomedicine*, 2020, 76: 153253.
- [58] Cabral-Pacheco G A, Garza-Veloz I, Castruita-De L R C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739.
- [59] Jo H W, Kim M M. beta-Caryophyllene oxide inhibits metastasis by downregulating MMP-2, p-p38 and p-ERK in human fibrosarcoma cells[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14468.
- [60] Chen F Y, Pan Y X, Xu J, et al. Research progress of matrine's anticancer activity and its molecular mechanism[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 286: 114914.
- [61] 张金丽, 秦胜男, 王鹏珍, 等. 穗花杉双黄酮通过促进 E-cadherin/ $\beta$ -catenin 复合体表达抑制卵巢癌细胞迁移[J]. 肿瘤药理学, 2021, 11(2): 165-169.
- [62] Pu Y Z, Han Y C, Ouyang Y R, et al. Kaempferol inhibits colorectal cancer metastasis through circ\_0000345 mediated JMJD2C/ $\beta$ -catenin signalling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155261.
- [63] 张尚龙, 连小龙, 张楠, 等. 顺铂联合中药活性成分抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 联勤军事医学, 2024, 38(3): 263-267.
- [64] Chen X Y, Wu Z X, Wang J Q, et al. Multidrug resistance transporters P-gp and BCRP limit the efficacy of ATR inhibitor ceralasertib in cancer cells[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1400699.
- [65] Wang Z Y, Zhan Y P, Xu J, et al.  $\beta$ -Sitosterol reverses multidrug resistance via BCRP suppression by inhibiting the p53-MDM2 interaction in colorectal cancer[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(12): 3850-3858.
- [66] Ortiz-Rivero S, Peleteiro-Vigil A, Abete L, et al. Sensitization of cholangiocarcinoma cells to chemotherapy through BCRP inhibition with  $\beta$ -caryophyllene oxide[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116038.
- [67] Menegon S, Columbano A, Giordano S. The dual roles of NRF2 in cancer[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(7): 578-593.
- [68] Liao H, Zhu D, Bai M Z, et al. Stigmasterol sensitizes endometrial cancer cells to chemotherapy by repressing Nrf2 signal pathway[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 480.
- [69] Mohamed M E, Abdullaum Y S, Younis N S. Ameliorative effect of linalool in cisplatin-induced nephrotoxicity: The role of HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B and Nrf2/HO1 pathways[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(11): 1488.
- [70] Shao W N, Wang X Z, Liu Z Y, et al. Cyperotundone combined with adriamycin induces apoptosis in MCF-7 and MCF-7/ADR cancer cells by ROS generation and NRF2/ARE signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1384.
- [71] 赵威, 于志勇. 香附烯酮与卡铂联合应用对三阴性乳腺癌细胞株MDA-MB-231增殖、凋亡的影响及其机制[J]. 山东医药, 2022, 62(21): 5-9.
- [72] Pi M F, Kuang H X, Yue C Y, et al. Targeting metabolism to overcome cancer drug resistance: A promising therapeutic strategy for diffuse large B cell lymphoma[J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 61: 100822.
- [73] Lu Q Y, Gao W H, Chen Z Z, et al. Co-delivery of paclitaxel/atovaquone/quercetin to regulate energy metabolism to reverse multidrug resistance in ovarian cancer by PLGA-PEG nanoparticles[J]. *Int J Pharm*, 2024, 655: 124028.
- [74] Wu H L, Du J E, Li C L, et al. Kaempferol can reverse the 5-Fu resistance of colorectal cancer cells by inhibiting PKM2-mediated glycolysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3544.
- [75] 孟爱军, 陈玉超. 香附旋覆花汤治疗肺癌胸闷经验[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(32): 164-175.
- [76] 廖丹丹, 梁皓, 伍漫漫, 等. 柴胡疏肝散临床应用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(12): 228-234.
- [77] 曹洪友, 丁凤娇. 柴胡疏肝散对中晚期肝癌患者介入治疗后

- 焦虑、抑郁及血清 Hcy、5-HT 的影响[J]. 现代中医药, 2020, 40(4): 83-86.
- [78] 王世伟, 王新芳, 宋玉芝. 柴胡疏肝散联合放疗治疗肝郁气滞型子宫内膜癌术后的临床研究[C] // 榆林市医学会. 全国医药研究论坛论文集. 西安: 全国医药研究论坛, 2023: 31-36.
- [79] 于彤. 良附丸加减联合化疗对胃癌术后患者生活质量的影响[J]. 中西医结合研究, 2018, 10(1): 46-48.
- [80] 吕鹏, 赵欢, 王寅, 等. 新加良附颗粒联合化疗对晚期胃癌患者生命质量及免疫功能的影响[J]. 北京中医药, 2019, 38(7): 676-678.
- [81] 张国星, 李恩泽, 温泉, 等. 益气养荣汤对结直肠癌术后化疗患者骨髓抑制、Treg/Th17 细胞、无进展生存期的影响[J]. 陕西中医, 2024, 45(4): 490-493.
- [82] 张清旭, 李冰, 魏超. 消癌顺气汤联合全乳腺放射治疗肝郁气滞型早期乳腺癌保乳术后患者的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(9): 42-45.
- [83] 刘冬博, 王勋. 消癌顺气汤配合化疗治疗肝郁气滞型乳腺癌 34 例[J]. 河南中医, 2020, 40(1): 82-85.
- [84] 金亮亮. 消癌顺气汤配合化疗治疗肝郁气滞型乳腺癌患者的临床疗效及对血管内皮生长因子、T 细胞亚群的影响[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(3): 66-68.
- [85] 姚志华, 程海波. 理气解郁法在肿瘤治疗中的运用[J]. 中医杂志, 2014, 55(17): 1465-1468.

## 宣痹汤古代文献考证及临床应用研究进展

王翠芳, 陈雪爱, 胡树毅\*

(长春中医药大学, 吉林 长春 130117)

**摘要:** 宣痹汤作为经典名方首载于《本草征要》, 通过查阅古籍文献发现, 在《温病条辨》之前就有对宣痹汤的记载, 但《温病条辨》却是最早明确宣痹汤组成、病因病机及功效主治, 且提出上焦宣痹汤与中焦宣痹汤组成、病因病机及功效主治不尽相同。上焦宣痹汤出自《温病条辨·上焦篇》, 可轻宣肺郁, 主治“太阴湿温, 气分痹郁而嘔”; 中焦宣痹汤则见于《温病条辨·中焦篇》, 可清利湿热, 针对“湿聚热蒸, 蕴于经络”之痹证。在现代临床应用中, 上焦宣痹汤多主治病机为肺气膈郁, 气机不畅的疾病, 如呃逆、喉痹、胸痛、喘嗽等, 以呼吸道症状为主; 中焦宣痹汤治疗湿热阻络的湿热痹, 如类风湿关节炎、痛风性关节炎、膝骨性关节炎等, 以肌肉关节痹痛为主要表现。宣痹汤在临床中的辨证使用, 体现了中医“辨证论治”的原则。

**关键词:** 上焦宣痹汤; 中焦宣痹汤; 文献考证; 临床应用; 类风湿关节炎; 湿热痹

**中图分类号:** R287

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2025)09-3020-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.029

宣痹汤收载于国家中医药管理局、国家药品监督管理局所印发的《古代经典名方目录(第二批)(汉族医药)》中, 《温病条辨·中焦篇》记载: “湿聚热蒸, 蕴于经络, 寒战热炽, 骨骱烦疼, 舌色灰滞, 面目痿黄, 病名湿痹, 宣痹汤主之”<sup>[1]</sup>, 由防己五钱, 杏仁五钱、滑石五钱、连翘三钱、山栀三钱、薏苡五钱、半夏三钱(醋炒)、晚蚕沙三钱、赤小豆皮三钱组成。然而在《温病条辨·上焦篇》中, 还载有另一名为宣痹汤的药方, 曰: “太阴湿温, 气分痹郁而嘔者, 宣痹汤主之”, 此方包括枇杷叶(二钱)、郁金(一钱五分)、射干(一钱)、白通草(一钱)、香豉(一钱五分)。两者“同方异治”, 体现了“三焦辨证”的论治原则, 却也有在临床应用中误用的风险。因此, 本文通过梳理古代文献中“宣痹汤”记载内容, 比较

上焦宣痹汤与中焦宣痹汤的药物组成, 探析两者的组方依据及配伍原则, 比较上焦宣痹汤“轻宣肺郁”与中焦宣痹汤“清热通络”的功效差异, 并系统研究两者在临床中的不同应用, 以期为临床用药提供理论依据。

### 1 古代文献考证

1.1 宣痹汤历史渊源与发展演变 宣痹汤方名首见于《本草征要》中, 在“蚕沙”的功效中提到“治湿热痹之宣痹汤皆有效之名方也”<sup>[2]</sup>。清代吴鞠通在《温病条辨》中对宣痹汤做了详细解释, 分别为“太阴湿温, 气分痹郁而嘔者, 宣痹汤主之”(《温病条辨·上焦篇》)与“湿聚热蒸, 蕴于经络, 寒战热炽, 骨骱烦疼, 舌色灰滞, 面目痿黄, 病名湿痹, 宣痹汤主之”(《温病条辨·中焦篇》), 方名虽同, 组成、功效、方义却不尽相同。之后的《临症经应

收稿日期: 2025-03-05

基金项目: 国家中医药管理局科研基金中华医藏提要编纂项目(KJS-ZHYZ-2018-004)

作者简介: 王翠芳(1999—), 女, 硕士生, 从事中医药文献与文化研究。E-mail: 1463136579@qq.com

\*通信作者: 胡树毅(1969—), 男, 博士, 编审, 从事中医药文献与文化研究。E-mail: 648124893@qq.com