

西黄丸的药理作用及临床应用概况

戴 一

安徽新华学院 药学院, 安徽 合肥 230088

摘 要: 西黄丸为抗癌经典名方, 疗效确切, 在临床癌症的治疗中发挥了重要作用。为更好地发挥西黄丸的临床价值, 对近年来在西黄丸的药理作用、临床应用等方面的研究进行综述, 以期对西黄丸的进一步研究开发提供参考。

关键词: 西黄丸; 药理作用; 临床应用

中图分类号: R289.349

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2012)06-0473-04

Pharmacological effects and clinical application of Xihuang Pill

DAI Yi

School of Pharmaceutical Sciences of Anhui Xinhua University, Hefei 230088, China

Abstract: Xihuang Pill, the famous traditional Chinese medicine formula, plays an important role in the treatment of cancer. This review summarizes the reported pharmacological effects and clinical application of Xihuang Pill, so as to provide a reference for the further study.

Key words: Xihuang Pill; pharmacological effects; clinical application

西黄丸原名犀黄丸, 出自《外科证治全生集·卷四》, 是清代名医王洪绪的祖传秘方。犀黄丸由牛黄、麝香、乳香、没药 4 味中药粉碎研配以水泛丸而成, 清热解毒、和营消肿, 用于痈疽疔毒、瘰疬、流注、癌肿等。现代药理已经证实西黄丸的组方药材含有丰富的抗癌成分, 尤其是乳香和没药^[1-2]。但复方的药理作用并不是单味药药理作用的简单加和, 所体现的药理作用是四味药协同作用的结果。本文对西黄丸复方的药理作用及临床研究进行综述, 为西黄丸的进一步现代化开发提供参考。

1 药理作用

1.1 抑瘤作用

抑瘤作用是西黄丸的主要药理作用, 实验显示 1.08、2.16 g/kg 剂量下西黄丸对 H₂₂ 荷瘤小鼠及 EAC 荷瘤小鼠的生存状态明显好于环磷酰胺组 (0.02 g/kg), 同时, 西黄丸在 2.16 g/kg 剂量下, 可明显延长荷瘤小鼠的生存时间, 生命延长率可达 30% 以上^[3], 进一步研究发现西黄丸可下调 H₂₂ 荷瘤小鼠瘤组织中凋亡相关基因 bcl-2 基因 mRNA 的表达^[4]。对于 SMMC7721 细胞, 西黄丸浸提液可使其 G₀/G₁ 期细胞比例显著低于肿瘤细胞对照组, G₂/M 期增多; 另外西黄丸浸提液也导致小鼠 U14 细胞 G₀/G₁

期细胞比例显著低于模型组, G₂/M 期细胞增多。体内、体外实验均显示西黄丸可特异性地将肿瘤细胞阻滞在 G₂/M 期, 影响肿瘤细胞周期, 发挥其抑瘤效应^[5]。西黄丸含药血清也可干扰细胞周期, 抑制人乳癌 MCF-7 细胞生长, 其抑制率与含药血清浓度呈线性相关, 含药血清处理 MCF-7 细胞 24 h, S 期细胞比例增加, G₂/M 期细胞减少; 处理 48 h 后, G₀/G₁ 期细胞增多, S 期细胞减少^[6]。

抑制血管生长是抗肿瘤药的一个重要靶标, 斑马鱼血管生成模式与肿瘤新生血管形成模式相近, 实验显示 25、50、100 mg/L 西黄丸甲醇浸提液显著抑制斑马鱼胚胎体节间血管生长, IC₅₀ 约为 29.6 mg/L^[7]。另外西黄丸浸提液对肝癌细胞 SMMC7721 分泌的血管内皮生长因子 (VEGF) 及基质金属蛋白酶 2、9 (MMP-2、MMP-9) 具有影响, 西黄丸浸提液 (100、200 μL/mL) 处理 SMMC7721 细胞 5 d、7 d 可显著降低 SMMC7721 分泌的 VEGF 水平, 且抑制作用具有一定的剂量相关性。在 5 d 时西黄丸浸提液 (200 μL/mL) 可显著降低 SMMC7721 分泌的 proMMP-9、MMP-9、proMMP-2 活性, 在 7 d 时, 抑制作用较 5 d 时更为明显, 西黄丸浸提液 (100、200 μL/mL) 均显著降低 SMMC7721 分泌的

收稿日期: 2012-09-18

基金项目: 安徽新华学院自然科学基金项目 (2011zr008); 安徽新华学院校级教研项目 (2011jy005)

作者简介: 戴 一 (1979—), 讲师, 研究方向为活性天然产物研究。E-mail: daiyiii@yahoo.cn

proMMP-9、MMP-9、proMMP-2 活性,且抑制作用具有一定的剂量相关性^[8]。此外西黄丸浸提液对白血病细胞株 HL-60 具有显著的抑瘤作用^[9]。

1.2 抗乳腺增生作用

西黄丸除了抗癌作用外,还显示出显著的抗乳腺增生作用,可明显减小苯甲酸雌二醇造模大鼠的乳房直径和乳头高度,明显减少血清雌二醇水平,降低雌二醇/孕酮值^[10]。梁文波等^[11-12]通过实验进一步佐证了这一结果,西黄丸能抑制雌激素引起的大鼠乳房肿大,能明显降低乳腺增生大鼠血清雌二醇水平和升高孕酮水平,调节血液中雌孕激素的相对平衡,明显增加 SOD 活性、降低 MDA 水平,能够提高肾上腺系数并抑制胸腺系数的减少,能降低乳腺增生大鼠乳腺小叶数、腺泡数、细胞增生层数和乳腺导管扩张程度。

2 临床应用

2.1 癌症

西黄丸用于癌症治疗较为广泛,能提高晚期肝癌患者的生活质量、改善临床症状,用其治疗晚期原发性肝癌患者 23 例,口服 2 个疗程(21 d 为 1 个疗程),与治疗前相比患者生活质量评分提高,腹胀、纳差症状改善、疼痛明显缓解^[13]。张忠建^[14]也对 28 例晚期原发性肝癌进行了西黄丸治疗,与治疗前相比,发热、恶心呕吐、腹痛等症状明显改观,甲胎蛋白(AFP)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及门冬氨酸氨基转移酶(AST)等指标均有改善。另外在疏肝平肝、健脾和胃的辨证论治基础上,结合西黄丸治疗 1 例脑干胶质瘤,生存期已经超过 3 年,生活质量良好^[15]。还有研究报道,西黄丸可降低大肠癌患者纤维蛋白原水平,对大肠癌的治疗具有积极意义^[16]。

临床中西黄丸常联合化疗治疗癌症,取得一定的效果。临床试验证明西黄丸联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效优于单纯化疗,能够提高 1 年生存期,减轻化疗不良反应。试验把 60 例患者随机分为治疗组与对照组各 30 例,对照组予单纯化疗,第 1、8 天给予长春瑞滨 25 mg/m²,第 1、2 天给予顺铂 80 mg/m²,每 28 天为 1 周期,至少治疗 2 个周期;治疗组于对照组化疗方案基础上加用西黄丸,3 g/次,2 次/d。结果两组均无完全缓解(CR)病例,对照组部分缓解(PR)10 例,无变化(SD)13 例,恶化(PD)7 例;临床受益率为 40.00%;中位生存期 10 个月,疾病进展时间 5.2 个月,1 年生存期为

43.33% (13/30),2 年生存期为 16.67% (5/30),在化疗期间 1 例出现下肢静脉血栓形成。治疗组 PR 12 例,SD 14 例,PD 4 例;临床受益率 46.67%;中位生存期 11 个月,疾病进展时间 6.8 个月,1 年生存期为 50.00% (15/30),2 年生存期为 26.67% (8/30),两组比较差异有显著性^[17]。另外 60 例乳腺癌患者进行相似的临床疗效评价,对照组 30 例给予环磷酰胺、表阿霉素及氟尿嘧啶方案的单纯化疗,21 d 为 1 个周期,治疗组 30 例在化疗基础上加用西黄丸 2 个化疗周期,结果治疗组中医证候及免疫功能均优于对照组,能有效改善机体免疫功能,总对照组总有效率高 26.7%^[18]。程志强等^[19]把 35 例晚期食管癌患者随机分为治疗组 18 例和对照组 17 例,对照组第 1~2 天给予奈达铂 40 mg/m²;第 1~5 天给予 5-氟尿嘧啶(5-Fu) 400 mg/m² 和甲酰四氢叶酸钙(CF) 200 mg/m²。治疗组在对照组基础上同日开始用西黄丸。结果治疗组生活质量提高程度、部分症状缓解率明显优于对照组,血液学毒性及近期疗效组间比较差异无显著性。张莹等^[20]将 32 例中晚期胰腺癌患者随机分为 A 组与 B 组,分别进行吉西他滨化疗和西黄丸+吉西他滨疗法,结果 B 组临床受益率(CR+PR+NC)优于 A 组,两组在降低血清 CA19-9 水平、卡氏评分提高、症状改善率、白细胞减少方面差异均有显著性。说明西黄丸联合吉西他滨对中晚期胰腺癌患者具有良好的临床受益反应。

将 20 位不宜手术的食道癌患者随机平均分为单纯化疗组和联合用药组(西黄丸+5-Fu),每组 10 人。联合用药组连续 3 个疗程(45 d),出院静养后每天一剂连续服用 1 个月,半年、1 年、2 年后回访。结果联合用药组抑瘤率明显高于单纯化疗组,治疗后半年生存期达到 75%,1 年生存期 60%,2 年生存期 45%,患者生活质量得到改善^[21]。另外将 80 例中晚期肝癌患者随机均分为治疗组与对照组。对照组予介入化疗,给予顺铂 30 mg 局部给药。治疗组在对照组介入化疗方案基础上加用西黄丸,每次 3 g,每日 2 次。结果两组均无 CR 病例,对照组 PR 14 例,SD 16 例,PD 10 例;临床受益率为 35.00%;中位生存期 7 个月,疾病进展时间 3.2 个月,1 年生存期为 40.00% (16/40)。治疗组 PR 17 例,SD 16 例,PD 7 例;临床受益率 42.50%;中位生存期 9 个月,疾病进展时间 5.4 个月,1 年生存期为 45.00% (18/40)。可见西黄丸联合介入化疗治疗中晚期原发性肝癌疗效优于单纯介入化疗^[22],可能

在中晚期恶性肿瘤治疗中起到稳定病灶、提高生活质量、减轻化疗药物不良反应的作用^[23]。另外还有报道西黄丸配合 CHOP 化疗方案可以显著改善非霍奇淋巴瘤患者的主要中医证候,提高远期疗效和生活质量^[24]。可见西黄丸在联合治疗癌症中发挥了重要作用。

2.2 乳腺增生

西黄丸外敷治疗乳腺增生病具有良好的临床疗效,以西黄丸研末外敷并口服乳癖消片组与单纯乳癖消片组相比较发现治疗组总有效率 93.75%,能改善乳房疼痛、肿块大小、乳头溢液情况,均明显优于对照组,且无明显不良反应^[25]。西黄丸口服液可以明显改善乳腺增生患者的症状和体征,程志华等^[26]将乳腺增生患者 117 例随机分为治疗组 58 例和对照组 59 例。治疗组口服西黄丸,对照组口服乳癖消片,1 个月经周期为 1 个疗程,经期停药,共治疗 3 个疗程。结果治疗组有效率及治愈率均高于对照组,总有效率为 96.6%。另一项类似临床试验将乳腺增生患者 56 例随机分为治疗组 30 例、对照组 26 例,分别予西黄丸和乳癖消片治疗 3 个月经周期,治疗组总有效率 83.33%,对照组总有效率 69.22%^[27]。

2.3 其他

近年来在拓展西黄丸适应症方面也有诸多报道,以同仁牛黄清心丸为对照,通过 60 例冠心病心绞痛患者临床试验发现,西黄丸治疗痰热内蕴兼心血瘀阻证冠心病心绞痛安全有效^[28]。李红霞等^[29]应用西黄丸治疗再生障碍性贫血并发带状疱疹 40 例取得明显疗效。侯伟等^[30]应用单纯中成药西黄丸治疗急性白血病并发症静脉炎 22 例、阑尾炎 4 例、痔疮 4 例、带状疱疹 4 例、疖肿 6 例及肋软骨炎 4 例,1 周左右均可恢复正常。另外西黄丸还能外用治疗急性白血病化疗后的肛周感染,已经过 40 例患者验证^[31]。

3 结语

西黄丸是抗癌的经典名方,历史悠久。现代药理表明西黄丸通过多种作用机制产生抗肿瘤作用如抗新生血管生成、干扰肿瘤细胞周期、提高机体免疫力、抗炎止痛等。在临床上单独或联合用药治疗多种肿瘤,且疗效显著,但西黄丸剂型制作较为简单,处方中含有致敏物质,加上药品标准较低,在临床出现多种不良反应^[32],因此开展西黄丸作用物质基础的研究对于提高疗效、降低不良反应意义重

大,而未见文献报道。新剂型的研究是西黄丸开发的另一个方向,同样具有重要的应用价值,但临床依然为传统的丸剂,研究报道稀少,开展这些方面的研究既为西黄丸临床疗效的发挥提供了更广的空间,更符合中药现代化方向。

参考文献

- [1] Shen T, Lou H X. Bioactive constituents of myrrh and frankincense, two simultaneously prescribed gum resins in Chinese traditional medicine [J]. *Chem Biodivers*, 2008, 5(4): 540-553.
- [2] 陈锡强, 侯海荣, 王思锋, 等. 西黄丸及其拆方药味对斑马鱼胚胎血管生成的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2011, 26(1): 50-53.
- [3] 金沈锐, 秦旭华, 肖桦, 等. 西黄丸对荷瘤小鼠生存质量的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2011, 27(1): 7-8.
- [4] 徐浩, 崔立然, 刘吉成. 西黄丸对 H₂₂ 荷瘤小鼠 Bcl-2 基因 mRNA 表达的影响 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38(11): 2120-2121.
- [5] 金沈锐, 祝彼得, 秦旭华, 等. 西黄丸对人肝癌细胞 SMMC7721 及小鼠宫颈癌细胞 U14 周期的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(11): 2782-2783.
- [6] 梁文波, 张学梅, 宋旦旨. 西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞生长的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18(6): 1371-1372.
- [7] 王思锋, 刘可春, 王希敏, 等. 西黄丸对斑马鱼胚胎血管生成的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2010, 30(10): 821-823.
- [8] 金沈锐, 张新胜, 祝彼得, 等. 西黄丸对肝癌细胞 SMMC7721 分泌的血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶 2, 9 的影响 [J]. *中成药*, 2008, 30(7): 1079-1081.
- [9] 金沈锐, 祝彼得, 秦旭华, 等. 不同制备方法对西黄丸体外抑瘤作用影响的比较研究 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(7): 1735-1737.
- [10] 韩涛, 程志强, 兰咏梅, 等. 西黄丸抗乳腺增生作用的实验研究 [J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(5): 15-16.
- [11] 梁文波, 邢福有, 陈洁. 西黄丸治疗大鼠乳腺增生病的实验研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(1): 115-116.
- [12] 梁文波, 陈杰, 邢福有. 西黄丸治疗大鼠乳腺增生病作用机理的研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(2): 232-233.
- [13] 程志强. 西黄丸治疗晚期原发性肝癌 23 例疗效观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, (1): 52-54.
- [14] 张忠建. 西黄丸治疗晚期原发性肝癌 28 例临床观察 [J]. *河北中医*, 2012, 34(4): 581-582.
- [15] 樊永平. 中医辨证结合西黄丸治疗 1 例脑干胶质瘤体会 [J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(2): 245-248.
- [16] 李累, 贾彦焘. 西黄丸对晚期大肠癌患者纤维蛋白

- 原水平的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2011, 33(3): 15-16.
- [17] 郭 卉, 田 菲, 贾文娟, 等. 西黄丸联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(1): 22-23.
- [18] 金 娟, 李志鸿. 西黄丸联合化疗治疗乳腺癌 30 例 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 715-716.
- [19] 程志强, 朱文婷. 西黄丸联合化疗治疗晚期食管癌 18 例临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1302-1304.
- [20] 张 莹, 贾英杰, 孙一予, 等. 西黄丸联合吉西他滨对中晚期胰腺癌临床受益的疗效分析 [J]. 中成药, 2010, 32(1): 13-15.
- [21] 龔国庆. 西黄丸与氟尿嘧啶联合对不宜手术中晚期食道癌瘤体的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(20): 153-154.
- [22] 刘 博, 于 硕, 邢 莉, 等. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期原发性肝癌 80 例疗效分析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 947-948.
- [23] 王海燕, 田 菲. 西黄丸联合介入化疗治疗中晚期恶性肿瘤 26 例近期疗效观察 [J]. 云南中医中药杂志, 2012, 33(3): 27-28.
- [24] 王留晏, 李皓帆, 俎 青, 等. 西黄丸配合 CHOP 化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤 60 例 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(4): 313-315.
- [25] 韩 涛, 兰咏梅, 韩 澎, 等. 西黄丸外敷治疗乳腺增生病临床研究 [J]. 中药材, 2009, 32(11): 1793-1794.
- [26] 程志华, 程志荣, 曾兰花, 等. 西黄丸治疗乳腺增生 58 例疗效观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1919-1920.
- [27] 隋艳波. 西黄丸治疗乳腺增生病的临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 618-619.
- [28] 李卓明. 西黄丸治疗冠心病心绞痛临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1143-1145.
- [29] 李红霞, 侯 伟, 王冬梅. 西黄丸治疗再生障碍性贫血并发带状疱疹 40 例 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(14): 236.
- [30] 侯 伟, 杨淑莲, 闫金玉, 等. 急性白血病并发症单纯中成药治疗的体会 [J]. 实用中西医结合杂志, 1998, 11(4): 309.
- [31] 贺晓茹, 贺立明. 西黄丸外用治疗急性白血病化疗后肛周感染临床观察 [J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(4): 320.
- [32] 张碧华, 高素强, 傅得兴. 西黄丸不良反应 17 例分析 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(2): 234-235.