

【综述】

消癌平抗肿瘤药理作用及机制研究进展

刘 丽, 彭雨晴, 杨晨欣, 刘浩楠, 章明星*, 张 帅*

天津中医药大学 中西医结合学院, 天津 301617

摘 要: 恶性肿瘤是全球重大公共卫生问题, 是导致人类死亡的主要原因之一, 早期不易察觉, 疾病发展迅速, 治疗常常耗费大量的医疗资源。在临床上, 恶性肿瘤多用手术、放疗以及化疗治疗, 患者多伴随出现恶心、呕吐、头晕乏力等一系列不适症状。作为中国传统医学, 中医药能够显著缓解肿瘤患者的不良反应、延长生存期, 治疗方式易被接受, 因其安全有效、无不良反应的巨大优点已被广泛应用于恶性肿瘤的辅助及支持治疗中, 是一项绿色疗法。消癌平是由萝藦科牛奶菜属植物通关藤制成的单方制剂, 具有抗癌、止呕、保肝、利尿及免疫调节等多种药理功效, 同时作为天然产物制剂, 还具备多靶点、不良反应小、不易产生耐受性的优点, 在临床上广泛用于肝癌、肺癌、食道癌和胃癌等的治疗及放化疗和术前术后的辅助治疗, 常用剂型有注射液、口服液、片剂、滴丸及胶囊等, 药理机制包括直接靶向肿瘤细胞、调节肿瘤微环境, 抑制肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭, 抑制血管生成等。对消癌平的抗肿瘤活性成分、药理机制及临床应用进行总结, 旨在为消癌平抗肿瘤的进一步研究和临床应用提供思路。

关键词: 消癌平; 通关藤; 抗肿瘤; 细胞凋亡; 细胞周期; 迁移; 侵袭

中图分类号: RR979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)02-0526-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.024

Progress on anti-tumor pharmacological effects and mechanism of Xiaoaiping

LIU Li, PENG Yuqing, YANG Chenxin, LIU Haonan, ZHANG Mingxing, ZHANG Shuai

School of Integrated Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Malignant tumors are a major global public health problem and one of the main causes of human death. Clinically, malignant tumors are mostly treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy, and patients often have a series of uncomfortable symptoms such as nausea, vomiting, dizziness and fatigue. Traditional Chinese medicine can significantly alleviate the adverse reactions of cancer patients and prolong the survival time, and the treatment method is easy to accept, because of its great advantages of safety, effectiveness and no toxic side effects, it has been widely used in the adjuvant and supportive treatment of malignant tumors, and is a green therapy. Xiaoaiping is a prescription made of the stem of *Marsdenia tenacissima*, which has a variety of pharmacological effects such as anti-cancer, antinausea, hepatoprotective, diuretic and immunomodulatory, and as a natural product preparation, it also has the advantages of multi-target, small toxicity and side effects, and is not easy to produce tolerance, and is widely used in the treatment of liver cancer, lung cancer, esophageal cancer and gastric cancer, as well as chemoradiotherapy and adjuvant therapy before and after surgery. Common dosage forms include injection, oral liquid, tablet, drop pill, and capsule. Pharmacological mechanisms include direct targeting of tumor cells, regulation of the tumor microenvironment, inhibition of tumor cell proliferation, migration and invasion, and inhibition of angiogenesis. This article summarizes the components, pharmacological mechanisms and clinical applications of Xiaoaiping, aiming to provide ideas for further research and clinical application of Xiaoaiping against tumors.

Key words: Xiaoaiping; *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn.; anti-tumour; apoptosis; cell cycle; migration; invasion

收稿日期: 2024-07-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82273963); 天津中医药大学中西医结合学院 2022 年度研究生创新基金(ZXYCXLX202211)

作者简介: 刘 丽(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为抗肿瘤药物药理。E-mail: 1425131215@qq.com

*通信作者: 章明星(1982—), 男, 副教授, 研究方向为抗肿瘤药物药理。E-mail: zmx@foxmail.com

张 帅(1985—), 女, 研究员, 研究方向为抗肿瘤药物药理。E-mail: shuaizhang@tjutcm.edu.cn

恶性肿瘤是全球人类死亡的主要原因之一，以其逐年攀升的发病率与高死亡率造成了巨大的社会负担，是全人类共同面临的巨大难题。中国癌症新发病例与日俱增，恶性肿瘤发病率与死亡率都远远高于世界标准化发病率与世界标准化死亡率，形势严峻^[1]。临床上多使用紫杉醇、顺铂、氟尿嘧啶等化学药物治疗、放射疗法以及手术治疗恶性肿瘤，但是这些手段往往会带来恶心呕吐、贫血脱发、头晕乏力等一系列伴随症状，严重影响生活质量，患者往往苦不堪言。迄今为止，传统中医药已有数千年的应用历史，在许多疾病的治疗上都拥有得天独厚的优势，目前被广泛接受用于癌症的辅助以及维持治疗，不仅能够有效抑制肿瘤生长和转移，而且显著缓解肿瘤患者的症状，提高他们的生活质量，延长患者生存期。近年来，随着相关研究的不断深入，许多中药已被验证可以通过直接靶向肿瘤细胞、调节肿瘤微环境、增强免疫、提高放化疗的敏感性和有效性、减少药物不良反应、调节肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞迁移与侵袭等多种机制发挥抗肿瘤作用^[2-3]，有着不可忽视的作用。

消癌平是以通关藤为原料，采用低温提取、生物分离及高科技离子交换萃取等现代中药制取工艺制成的中药制剂，现已应用于临床抗肿瘤治疗多年。通关藤又称乌骨藤、通光散、奶浆藤等，为萝藦科牛奶菜属植物通关藤 *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn. 的干燥藤茎制品，是我国西南地区常用的民族药之一，最早载于《滇南本草》，味苦、微甘，性凉，功于清热解毒、止咳平喘、祛痰^[4]。现代药理研究已证实通关藤具有抗癌、止呕、保肝利尿及免疫调节等作用^[5]。

消癌平作为通关藤的提取物制剂，许多临床研究表明消癌平不仅能够有效缓解肿瘤患者放化疗所引起的不良反应、改善患者预后、延长其无进展生存期，而且能够有效降低肿瘤患者血清中一系列肿瘤标志物的含量^[6]；大量体内外实验证明消癌平具有抑制肿瘤细胞增殖、侵袭等抗肿瘤作用，且在作用机制上具有多通路、多靶点的显著特点。目前消癌平已有多种剂型投入临床使用，本文从消癌平的临床应用、抗肿瘤成分及药理机制等方面对消癌平制剂进行综述，以期临床更好地应用提供参考。

1 消癌平的剂型与抗肿瘤临床应用

消癌平已投入临床使用多年，已被验证对于肺癌^[7]、食管癌^[8]、宫颈癌^[9]、乳腺癌^[10]、肝癌^[11]、结

直肠癌^[12]、胃癌^[13]、鼻咽癌^[14]和膀胱癌^[15]等多种肿瘤有显著治疗意义。迄今为止已衍生出多种剂型，如注射液^[16]、片剂^[17]、滴丸^[18]、胶囊^[19]及口服液^[20]等，其中临床上最常用的是消癌平注射液和消癌平片，相关的临床与基础研究较多，为临床治疗提供了较多的循证医学证据。

1 项荟萃分析结果显示，消癌平注射液联合化疗对进展期胃癌有较好的疗效，其改善机制与抑制炎症反应、提高免疫力、降低肿瘤标志物表达有关^[21]。此外，消癌平注射液联合吉非替尼在调节晚期肺癌患者血清肿瘤特异靶基因 *miR-224*、肿瘤抑制因子 *miR-195* 水平方面优于单用吉非替尼，且随访 2 年发现两者共用有助于提高晚期肺癌患者生存率^[22]。消癌平注射液的 pH 值接近中性，肠道刺激性小，因而除了静脉注射外，消癌平注射液也可以通过直肠给药使局部保持较长时间有效药物浓度。临床研究发现，直肠给药联合化疗能够显著改善前列腺癌、上皮性卵巢癌以及胃癌患者机体指标，稳定病情，安全性高，有效减少不良反应的发生，改善患者的生活质量，且患者 1 年无进展生存率高，中位无进展生存期长，具有一定的应用价值和推广价值^[23-25]。

陈辉等^[26]对 80 例应用消癌平片联合化疗治疗的中晚期结肠癌患者进行疗效分析，结果表明消癌平片联合化疗治疗中晚期结肠癌取得良好效果，能降低癌胚抗原 (CEA)、细胞角蛋白 19 片段 (CYFRA21-1)、视黄醇结合蛋白 4 (RBP4)、糖类抗原 19-9 (CA19-9) 等血清肿瘤标志物水平。另有团队^[27]对 82 例胃癌患者进行了消癌平片疗效研究，发现消癌平片在减轻患者疼痛的同时，不仅能够降低胃癌患者外周血中的转化生长因子- α (TGF- α) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 水平，而且不会增加不良反应发生率，近期疗效显著。消癌平片可显著提高非小细胞肺癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群 CD4⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 水平，改善患者机体免疫功能^[2]。消癌平片对乳腺癌化疗患者脱发、恶心呕吐、腹泻、白细胞 (WBC) 计数、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平及生活质量均有改善作用^[28]。除了可以作为化疗辅助用药使用，消癌平片也可作为术前辅助性预防用药。原发性肝癌患者术前接受消癌平干预，有助于降低患者的肿瘤标志物水平、增强抗肿瘤免疫应答能力，同时减少病灶组织中癌基因表达量，在减轻肿瘤恶性程度方面具有积极意义^[29]。

在临床上除了与化疗药物合用，消癌平也可与

其他复方中药联用。参莲胶囊联合消癌平注射液、金消方联合消癌平注射液治疗非小细胞肺癌均能提高患者生活质量,通过明显提高 CD3⁺、CD4⁺含量及 CD4⁺/CD8⁺值增强患者免疫功能^[30-31]。1 项前瞻性研究提示,消癌平注射液联合金龙胶囊治疗老年巨块型原发性肝细胞性肝癌有效果,且几乎无不良反应,是一种针对老年原发性肝细胞性肝癌并可推广的抗肿瘤治疗方法^[32]。此外,消癌平注射液也与其他中药注射液联合应用。通过前后自身对照研究发现,华蟾素与消癌平注射液联合静脉滴注对晚期肝癌有一定的治疗作用,安全、无不良反应,尤其适用于不能手术、化疗、放疗的中晚期原发性肝癌患者^[33]。

2 消癌平主要抗肿瘤成分

消癌平是由通关藤组成的单方制剂,化学成分丰富,其主要抗肿瘤成分为 C21 甾体化合物,目前从通关藤中已分离的 C21 甾体苷类化合物已有 50 余种,包括通关藤苷 A、通关藤苷 I、通关藤苷 G、通关藤苷 H、17β-通关藤苷元 B、通关藤苷元甲、通关藤苷元乙、通关藤苷元丙等;除此之外,同时还含有包括三萜皂苷类、有机酸类、甾醇类以及多糖类等在内的几百种化合物^[34-37]。据报道,C21 甾体皂苷已被广泛用于治疗食管癌、肺癌、白血病、肝细胞癌、结直肠癌和胃癌等多种肿瘤^[26,38]。消癌平主要抗肿瘤成分见表 1。

表 1 消癌平主要抗肿瘤成分
Table 1 Main anti-tumor component of Xiaoaiping

成分类型	成分中文名称	成分英文名称	分子式
C21 甾体	通关藤苷 A ^[34-37]	tenacissoside A	C ₄₈ H ₇₄ O ₁₉
	通关藤苷 I ^[36,39]	tenacissoside I	C ₄₄ H ₆₂ O ₁₄
	通关藤苷 G ^[36,39-41]	tenacissoside G	C ₄₂ H ₆₄ O ₁₄
	通关藤苷 H ^[36,42-43]	tenacissoside H	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₄
	通关藤苷 F ^[36-37]	tenacissoside F	C ₃₅ H ₅₆ O ₁₂
	通关藤苷 X ^[36]	tenacissoside X	C ₆₁ H ₉₆ O ₂₇
	17β-通关藤苷元 B ^[34,36-37]	17β-Tenacigenin B	C ₂₁ H ₃₂ O ₅
	通关藤苷元甲 ^[34,36-37]	tenacigenin A	C ₂₁ H ₃₂ O ₅
	通关藤苷元乙 ^[36,44]	tenacigenin B	C ₂₁ H ₃₂ O ₅
	通关藤苷元丙 ^[34,36]	tenacigenin C	C ₃₅ H ₅₈ O ₁₃
	西索苷元 ^[36]	cissogenin	C ₂₁ H ₃₄ O ₅
	苦绳苷元 Q ^[36]	drevogenin Q	C ₂₈ H ₄₂ O ₇
	二氢肉珊瑚苷元 ^[36]	dihydrosarcostin	C ₂₁ H ₃₆ O ₆
	通光藤苦苷 A ^[39]	marsdenoside A	C ₄₅ H ₇₀ O ₁₄
	通光藤苦苷 B ^[39]	marsdenoside B	C ₄₅ H ₆₈ O ₁₄
	通光藤苦苷 C ^[39,45]	marsdenoside C	C ₄₆ H ₇₆ O ₁₈
多糖类	夹竹桃糖 ^[36-37]	oleandrose	C ₇ H ₁₄ O ₄
	加拿大麻糖 ^[36-37]	cymarose	C ₇ H ₁₄ O ₄
	阿洛糖 ^[37]	D-allose	C ₆ H ₁₂ O ₆
	葡聚糖 ^[37]	dextran	(C ₆ H ₁₀ O ₅) _n
三萜类	白桦酯醇 ^[36-37]	betulin	C ₃₀ H ₅₀ O ₂
	白桦酯酸 ^[36-37]	betulinic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃
	牛奶菜萜烯 ^[36-37]	marsdemene	C ₃₀ H ₄₈ O ₄
	β-香树脂醇 ^[37]	β-amyrin	C ₃₀ H ₅₀ O
有机酸类	绿原酸 ^[36-37]	chlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉
	咖啡酸 ^[36-37]	caffeic acid	C ₉ H ₈ O ₄
	琥珀酸 ^[37]	amber acid	C ₄ H ₆ O ₄
	新绿原酸 ^[36]	neochlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉
	隐绿原酸 ^[36]	cryptochlorogenic acid	C ₁₆ H ₁₈ O ₉
醇类	牛奶菜醇 ^[36-37]	conduritol	C ₆ H ₁₀ O ₄
	豆甾醇 ^[36-37]	stigmasterol	C ₂₉ H ₄₈ O
	β-谷甾醇 ^[36-37]	β-sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O
	羽扇豆醇 ^[36-37]	lupeol	C ₃₀ H ₅₀ O

3 消癌平及其主要成分的抗肿瘤作用机制

鉴于消癌平可观的临床抗肿瘤价值,其具体作用机制研究也越来越受到研究学者的重视,并取得了丰硕的进展。大量研究发现消癌平能够通

过调控肿瘤细胞的凋亡、自噬、周期、增殖、迁移、血管生成、多药耐药和肿瘤微环境等多方面来达到抑制肿瘤的目的。消癌平的抗肿瘤机制汇总见图 1。

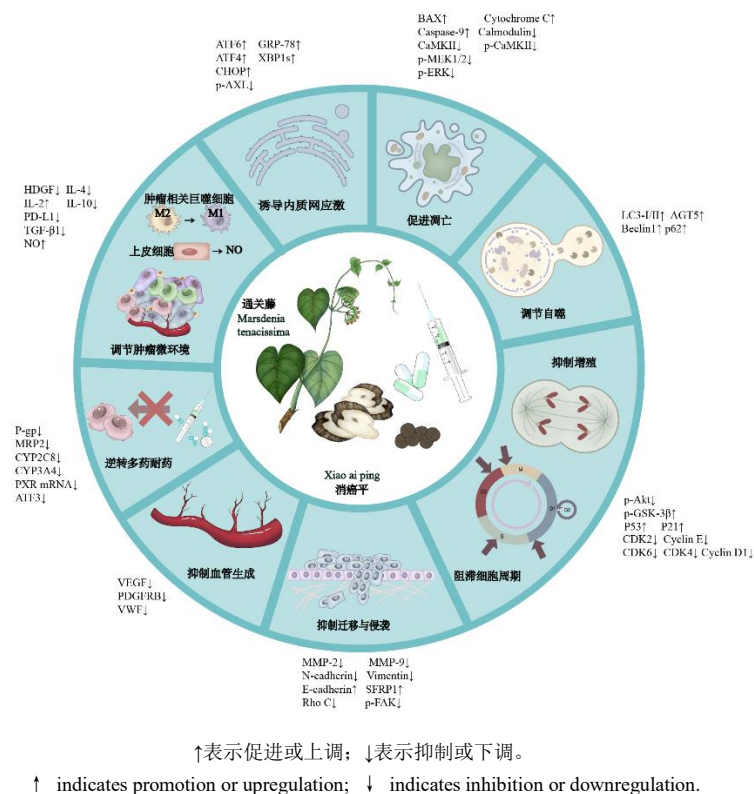


图 1 消癌平抗肿瘤的靶点机制总结

Fig. 1 Summary of anti-cancer molecular targets and mechanisms of Xiaoaiping

3.1 促进肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是在多基因、多因素、多通路共同调控下机体的一种自主程序性死亡。哺乳动物细胞的凋亡可分为内源性凋亡和外源性凋亡,两者的区别在于凋亡触发物是如何被细胞感知和整合的。外源性凋亡由位于质膜上的死亡受体激活介导,而内源性凋亡则是在没有死亡受体参与的情况下启动,参与凋亡的细胞死亡效应蛋白主要包括半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) 和 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白 (Bcl-2) [46]。Caspase 是一种参与细胞凋亡的半胱氨酸蛋白酶, Caspase 家族成员通过启动外源性细胞凋亡传导通路及间接启动内源性细胞凋亡传导通路,在细胞凋亡的整个过程中发挥关键作用。通关藤皂苷能够通过损伤线粒体,进而激活细胞色素 C (Cytochrome C)/Caspase-9/Caspase-3 通路导致肝癌细胞凋亡,有意思的是,一定浓度的通关藤皂苷可以促进肝癌细胞的凋亡,但是并不会促进正常肝细

胞凋亡[47]。Li 等[48]也发现消癌平注射液可以通过调控蛋白激酶 B (Akt)/糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)/信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号轴诱导前列腺癌细胞发生内源性线粒体凋亡,从而抑制前列腺癌细胞的生长。已有研究表明[49],通关藤提取物 (MTE) 在体外和体内均能诱导细胞凋亡,且其疏水性提取物最为有效,主要表现为增加肺癌 A549 和 LLC 细胞细胞内 Ca^{2+} 浓度,降低细胞内钙调蛋白 (CaM)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMKII)、磷酸化的 CaMKII、磷酸化的丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2 (p-MEK1/2) 和磷酸化的细胞外调节蛋白激酶 (p-ERK) 水平,激活凋亡级联反应最终导致细胞凋亡。即 MTE 还能够通过调控 Ca^{2+} /CaM/CaMK 信号促进肺癌细胞凋亡。Zhang 等[39]通过液相色谱对 MTE 进行纯化提取了 5 种主要 C21 甾体 (tenacissoside G、tenacissoside I、marsdenoside A、marsdenoside B 及 marsdenoside C),发现 5 种

主要 C21 甾体能够增强 Bel7402 和 HepG2 细胞的凋亡, 且不仅影响同源性磷酸酶-张力蛋白 (PTEN)/磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K)/Akt 通路, 还影响河马 (Hippo) 通路, 进而抑制肝癌细胞生长。

3.2 调控肿瘤细胞自噬

自噬是存在于真核生物细胞内的一种物质周转过程, 能够清除受损的细胞器、错误折叠的蛋白质等, 是维持细胞和机体稳态的核心分子途径, 是调节肿瘤发生、肿瘤生长或肿瘤细胞适应性反应的多重因素之一。自噬与肿瘤的发生发展密切相关, 但其对于肿瘤细胞的影响目前仍存在争议^[50]。有研究发现通关藤苷 H (TEH) 显著增加了肝癌模型小鼠肿瘤组织中自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 β (LC3B) 的蛋白表达以及细胞中自噬相关蛋白微管相关蛋白 1-轻链 3I/II (LC3-I/II)、自噬相关 5 (ATG5) 和 苯氯素 1 (Beclin1) 的 mRNA 和蛋白水平, 且具有剂量相关性。TEH 联合放疗协同促进肝癌 HepG2 细胞自噬的同时, 还增加了肝癌细胞的放疗敏感性^[42]。MTE 处理不仅诱导 MHCC-97H 和 HepG2 细胞中自噬小体的形成, 而且增加了 LC3 基因的 mRNA 水平, 表明 MTE 可能通过诱导自噬来抑制肝癌细胞的生长。即使在低质量浓度 (12.5 mg·L⁻¹) 下, MTE 也能够显著抑制人肝癌细胞 MHCC-97H 和 HepG2 的生长^[51]。Jiao 等^[52]发现, MTE 处理非小细胞肺癌 A549 和 H1975 细胞后, 自噬标志物 LC3-I、LC3-II 呈剂量和时间相关性增加, 表明 MTE 影响细胞自噬过程; 但整合体 1 (p62) 蛋白水平也同样以剂量和时间相关性被上调, 作为 LC3 和泛素化底物之间的纽带, 其升高提示 MTE 处理后底物降解受阻, 自噬流受损; 经自噬诱导剂处理后, MTE 仍然抑制了细胞自噬。这表明 MTE 能够通过阻断自噬流来抑制肿瘤进展。

3.3 抑制肿瘤细胞周期和增殖

肿瘤细胞的恶性增殖能力是区别于正常细胞的一大特征, 其中细胞周期是细胞增殖的核心环节, 许多中药已被证实具有抑制肿瘤细胞增殖、阻滞肿瘤细胞周期的作用, 具有巨大的临床治疗潜力。利用消癌平中活性成分可调控 *Cyclin*、*CDK* 和 *CKI* 等基因表达, 达到抑制肿瘤细胞生长的目的。细胞周期和增殖涉及到多种细胞信号通路, 其中 Akt/GSK-3 β /G1/S-特异性周期蛋白-D1 (*CyclinD1*) 通路与肿瘤细胞的快速增殖有着密切联系。陈丽佳等^[43]通过检测该信号通路考察 TEH 对人鼻咽癌

CNE-2 细胞增殖与凋亡的影响。实验发现, TEH 通过抑制 Akt 的磷酸化激活, 加强 GSK-3 β 对 *CyclinD1* 的抑制作用, 遏制细胞周期的进展, 最终抑制 CNE-2 细胞的生长和增殖。Li 等^[38]采用流式细胞仪分析检测了经由消癌平主要活性成分——C21 甾体皂苷处理后的人胃癌细胞 BGC-823 和 AGS 细胞的细胞周期时相分布, 结果表明, 160 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 C21 甾体皂苷通过降低 G₀/G₁ 期中的细胞比例, 显著阻滞了细胞周期进程, 同时也增加了 G₂/M 期细胞的百分比。Wang 等^[40]发现通关藤苷 G (TG) 可以通过磷酸化肿瘤蛋白 53 (p53) 的 Ser46 位点, 选择性地促进 p53 的抑癌功能, 进而放大细胞周期阻滞效应, 且 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 TG 使人结直肠癌细胞 RKO 和 LoVo 细胞中 p53 的表达水平分别增加了 2.5 倍和 3.2 倍, p21 的表达水平分别增加了 2.1 倍和 3.0 倍。此外, TG 对 G₀/G₁ 期阻滞相关蛋白如周期蛋白依赖性激酶 2 (*CDK2*)、周期蛋白依赖性激酶 4 (*CDK4*)、周期蛋白依赖性激酶 6 (*CDK6*)、*cyclinD1* 和细胞周期蛋白 E (*cyclinE*) 的表达均有不同程度的抑制作用, 从理论上解释了 RKO 和 LoVo 细胞的 G₀/G₁ 期阻滞原因。同时, 该研究团队也发现 TG 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联合治疗在体内表现出协同作用, 这也可能是二者联用对人结直肠癌细胞生长抑制作用增强的原因。

3.4 调控肿瘤细胞迁移和侵袭

抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭被普遍认为是有效的治疗方法, 检测肿瘤细胞迁移和侵袭能力是评估药物干预效果的一项重要指标。消癌平可通过下调 CC 基序趋化因子受体 5 (CCR5)-CC 基序趋化因子配体 5 (CCL5) 轴及其下游信号分子 ras 同系物家族成员 C (Rho C) 的表达、局部粘着斑激酶 (FAK) 的磷酸化来抑制人肺癌 A549 细胞的迁移和侵袭^[53]; 当与紫杉醇联用时, 可通过下调激活转录因子 3 (ATF3) 抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 迁移和侵袭, 在体内抑制人乳腺癌转移瘤模型小鼠的肿瘤生长^[54]。消癌平中 4 种 C21 甾体皂苷 (marsdenoside C、11 α -*O*-tigloyl-12 β -obenzoyltenacigenin B、11 α -*O*-2-methylbutyryl-12 β -obenzoyltenacigenin B 和 11 α -*O*-benzoyl-12 β -otigloyltenacigenin B) 均能下调基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 和 MMP-9 蛋白的表达, 进一步减弱其对细胞外基质成分和 IV 型胶原的降解, 抑制人非小细胞肺癌细胞 A549 细胞的迁移和侵袭, 并且存在浓度相关性^[45]。除此之外,

有研究表明, MTE 可以有效抑制神经胶质瘤细胞 U87 的迁移及侵袭, 但对正常人星形胶质细胞 NHAs 没有明显的增殖抑制和毒性, 而这可能是由于 MTE 上调分泌型卷曲相关蛋白 1 (SFRP1) 并通过 lncMEG3/miR-542-3p 轴阻断 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin) 通路的激活, 从而达到抑制效果, 同时提示深入了解 lncRNA/miRNA/mRNA 及其通路在癌症患者中医治疗中具有重要意义^[55]。Wen 等^[56]比较了单独使用消癌平注射液或化疗药 S-1 及二者联合应用对人胃癌 BGC-823 和 MGC-803 细胞增殖、侵袭和转移的体内外影响, 实验结果发现, 各剂量的消癌平注射液均能减少穿膜细胞数, 高剂量组的抑制作用明显高于低剂量组, 且消癌平注射液与 S-1 具有协同抗肿瘤作用, 机制可能与其下调人胃癌细胞中 MMP-9、神经钙黏蛋白(N-cadherin) 和波形蛋白(vimentin), 上调 E-钙黏蛋白(E-cadherin) 有关。

3.5 调控血管生成

血管参与向正常组织和肿瘤组织输送氧气和营养物质以满足其生长需要, 通过血管生成形成新血管对实体肿瘤的生长至关重要, 肿瘤血管生成是肿瘤生长、侵袭和转移所必需的条件, 也是癌症的一个标志性特征。因此, 靶向血管生成是治疗实体肿瘤的重要途径。负责启动血管生成萌发的分子包括血管内皮生长因子 A (VEGF-A)、血管内皮生长因子受体 2/3 (VEGFR2/3) 以及 Notch 信号转导受体, 可以通过刺激内皮细胞形成新血管, 其中 VEGF 与 VEGFR2 结合可诱导血管生成^[57-58]。有团队使用人脐静脉内皮细胞 HUVECs 作为体外模型, 发现消癌平注射液可剂量和时间相关性地抑制 HUVECs 增殖, 分别采取 HUVEC 管腔形成实验、大鼠动脉环出芽实验以及鸡胚绒毛尿囊膜(CAM) 等方法从体外和离体水平验证了消癌平注射液对血管生成的抑制作用, 其中消癌平注射液 $40 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 组抑制血管生成作用强于阳性药索拉菲尼, 消癌平注射液能够减少 VEGF 和 VEGFR-2 的结合, 提示其对血管生成具有直接抑制作用^[59-60]。

Dai 等^[61]通过 CAM 实验发现, 用 MTE 处理的 CAM 显示新形成的血管明显减少。MTE 可以通过靶向血管生成来延缓人肝癌细胞 MHCC97H 和 HepG2 细胞的生长。MTE 通过下调血管生成相关的生物标志物, 包括 VEGFA, 血小板衍生生长因子受体 β (PDGFRB) 和血管性血友病因子(VWF), 阻断分泌的血管生成分子, 阻碍肿瘤内血管网络的

生成, 从而发挥抗肿瘤作用^[62]。Li 等^[41]先后通过多组学分析以及动物实验表明, 消癌平的有效成分 TG 可能通过靶向缺氧诱导因子(HIF1 α), 抑制其活性, 减少 VEGF 的合成, 验证了 MTE 在体内可以通过抗血管生成从而达到抗肿瘤的目的。

3.6 调控肿瘤细胞多药耐药性

化疗作为癌症治疗的主要手段之一, 可显著减少癌细胞的增殖并减少肿瘤体积, 但是也促进了化疗耐药性和癌症转移^[63]。肿瘤细胞对抗肿瘤药物的耐药性是癌症化疗疗效的主要障碍, 其主要机制之一是固有或获得性转运体蛋白增加药物外排, 包括 P-糖蛋白(P-gp/MDR1/ABCB1)、多药耐药相关蛋白(MRP1/ABCC1、MRP2/ABCC2), 乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2) 等。在临床上, 消癌平常与紫杉醇、吉非替尼等化疗药物联合应用。Wu 等^[44]通过研究消癌平的主要甾体苷元 11 α -O-2-methylbutanoyl-12 β -O-tigloyl-tenacigenin B (MT2) 对紫杉醇诱导的肿瘤细胞多药耐药的影响, 发现 MT2 可以逆转紫杉醇所导致的人宫颈癌 HeLa 细胞和 HeLa 移植瘤中的 P-gp 与 MRP2 过表达以及多药耐药。其机制可能与 MT2 通过抑制 P-gp 和 MRP2 的表达, 直接抑制 P-gp 的转运功能, 从而阻碍细胞膜药物外排泵有关。同时, 该研究团队还观察到 MT2 具有高渗透性, 不能在 Caco-2 细胞单层中转运, 提示 MT2 以非底物方式与 P-gp 相互作用。Kong 等^[64]的实验证明, 通关藤注射液在体内外均能逆转卵巢癌 A2780 细胞对紫杉醇的耐药性, 其机制可能是通关藤注射液激活 TGF- β 活化激酶 1 结合蛋白 1 (TAB1)/转化生长因子激酶 1 (TAK1)/p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK) 信号通路, 调控 BCL2 相关 X 蛋白(Bax)、Bcl-2 蛋白的表达, 提高 A2780/T 细胞对紫杉醇的敏感性。除此之外, 消癌平注射液与紫杉醇联用增强紫杉醇对卵巢癌 A2780 细胞增殖的抑制作用也可能与 XAPI 抑制与药物代谢相关的核受体 PXR 和下游药物代谢酶 CYP2C8 表达有关^[65]; 二者联用抑制另一种卵巢癌 SK-OV-3 细胞生长的机制可能是因为消癌平注射液抑制了下游代谢酶 CYP2C8、CYP3A4、转运体 P-gp 和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达^[66]; 该团队也发现消癌平和紫杉醇亦能协同抑制人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 生长, 而抑制 ATF3 可能是提高紫杉醇疗效的潜在机制^[51]。这些结果验证了通关藤注射液在逆转紫杉醇耐药方面的有效性。

3.7 调节肿瘤微环境

肿瘤微环境（TME）是指肿瘤细胞产生和生活的内环境，包括肿瘤细胞以及周围的血管、成纤维细胞、免疫细胞、骨髓源性炎症细胞、胶质细胞、各种信号分子、细胞外基质以及浸润在内的生物分子等。肿瘤与 TME 密切相关，二者可以互相影响，故靶向 TME 也是抗肿瘤治疗的一个重要思路^[67]。研究发现 MTE 可以通过抑制结直肠癌 HCT116 和 LoVo 细胞中转化生长因子-β（TGF-β1）分泌和程序性死亡受体-配体 1（PD-L1）表达，抑制调节性 T 细胞（Treg）分化，增强小鼠和患者体内的抗肿瘤 T 细胞反应，从而逆转 TME 的免疫抑制状态。体外和体内研究皆证明了 MTE 的免疫调节功能和抗肿瘤作用^[68]。肿瘤相关巨噬细胞（TAMs）是 TME 中的重要一员，TAMs 的 M2 样表型具有免疫抑制作用，Fu 等^[69]的研究揭示了消癌平通过抑制肝癌衍生生长因子（HDGF）表达和促进巨噬细胞从 M2 型向 M1 型极化的抗肿瘤机制，已知 HDGF 能够上调非小细胞肺癌（NSCLC）细胞中白细胞介素 4（IL-4）的表达，并通过巨噬细胞中 IL-4/酪氨酸激酶 2 亚家族成员 1（JAK1）/STAT3 信号通路促进 M2 极化，而消癌平在体外能够干扰 NSCLC 与 TAMs 的相互作用，在体内通过降低肝癌细胞衍生生长因子（HDGF）表达而抑制肿瘤的生长。另有研究发现，MTE 可以通过调节肿瘤微环境重要组分内皮细胞（ECs）的功能而发挥抗肿瘤作用，即通过激活蛋白激酶 A（PKA）-内皮型一氧化氮合酶（eNOS）信号通路诱导 ECs 释放一氧化氮（NO），NO 反过来抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡^[70]。

3.8 其他机制

内质网是细胞中钙储存、脂质合成以及蛋白质折叠和分泌所必需的细胞器，可以动态适应蛋白质折叠需求。然而，细胞外刺激和细胞内稳态的变化会导致内质网中的蛋白质错误折叠。内质网使用其蛋白质折叠状态作为信号来协调下游适应性或凋亡反应^[71]。MTE 对非小细胞肺癌的抑制作用可能与诱导内质网应激有关。Yuan 等^[72]发现内质网可能是 MTE 发挥抗非小细胞肺癌作用的主要细胞器之一。MTE 处理后，肺癌细胞 PC-9 和 H1975 中内质网应激相关标志物 ATF6、葡萄糖调节蛋白 78（GRP-78）、ATF4、X-box 结合蛋白 1（XBP1s）和 C/EBP 同源蛋白（CHOP）的表达水平显著升高，且有效抑制 TAM 受体酪氨酸激酶 AXL 的磷酸化。体内外实验结果表明 MTE 能够通过剂量相关的方式抑制 AXL 的磷酸化水平，诱导内质网应激相关性免疫原性细胞死亡而发挥抗肿瘤作用，其中山柰酚可能是 MTE 中抑制 AXL 的活性成分。

干性被认为是肿瘤发生发展中的关键因素，干性越强代表肿瘤细胞自我更新能力越强，肿瘤恶性程度则越高^[73]。有研究发现，消癌平可通过调节上皮细胞黏附分子（EpCAM）、SRY-box 转录因子 2（Sox2）、八聚体结合转录因子（Oct4）、分裂样蛋白 4（SALL4）、分化簇 24（CD24）、CD47、CD13 和醛脱氢酶 1（ALDH1）等多种干性标志物和全能因子的表达以及抑制 Hippo、Wnt，以及介导刺猬（Hedgehog）信号通路显著抑制肝癌裸鼠模型皮下移植瘤的生长，发挥其抗肿瘤作用^[74]。消癌平的抗肿瘤作用机制汇总见表 2。

表 2 消癌平的抗肿瘤作用机制
Table 2 Anti-tumor effect of Xiaoaiping

癌种	实验模型	机制	通路	文献
胃癌	BGC-823、SGC-7901、AGS细胞	增殖、凋亡、自噬	P13K/Akt/mTOR	38
肝细胞癌	Bel7402、HepG2细胞，Balb/c裸鼠	增殖、凋亡、迁移、侵袭	PTEN-PI3K/Akt	39
结直肠癌	RKO、LoVo、HCT-8、HCT116、HT-29细胞，Balb/c小鼠	增殖、凋亡、细胞周期阻滞		40
肝细胞癌	H22、SMMC-7721细胞，昆明小鼠	增殖、凋亡、血管生成	JAK-1	41
肝细胞癌	Huh-7、HepG2细胞，Balb/c裸鼠	增殖、凋亡、自噬	PI3K/Akt/mTOR	42
鼻咽癌	CNE-2细胞	增殖、凋亡、迁移、侵袭	Akt/GSK-3β/ Cyclin D1	43
宫颈癌	HeLa细胞，Balb/c裸鼠	增殖、多药耐药		44
肺癌	A549细胞	增殖、凋亡、细胞周期阻滞、迁移、侵袭		45

表 2 (续)

癌种	实验模型	机制	通路	文献
肝细胞癌	Li-7、HepG2、L-02细胞, Balb/c小鼠	增殖、凋亡	Cytochrome C/ Caspase-9/ Caspase-3	47
前列腺癌	PC3、DU145、RM-1细胞, NOD-SCID小鼠	增殖、凋亡	Akt/GSK3β/STA T3	48
肺癌	A549、LLC细胞, C57BL/6小鼠	增殖、凋亡	Ca ²⁺ /CaM/CaMK	49
肝细胞癌	MHCC-97H、HepG2细胞	增殖、凋亡、自噬、细胞周期阻滞	MIF/mTOR	51
肺癌	A549、H1975细胞	增殖、凋亡、自噬	ERK	52
肺癌	A549细胞	增殖、迁移、侵袭	CCR5-CCL5 axis	53
乳腺癌	MDA-MB-231细胞, Balb/c裸鼠	增殖、凋亡、迁移、侵袭、多药耐药		54
神经胶质瘤	U87、U251细胞, Balb/c裸鼠	增殖、迁移、侵袭	Wnt/β-catenin	55
胃癌	BGC-823、MGC-803细胞, Balb/c裸鼠	增殖、迁移、侵袭		56
	HUVECs细胞, 六日龄受精鸡胚, 雄性SD大鼠	增殖、迁移、侵袭、血管生成		59
	HUVECs细胞	增殖、凋亡、细胞周期阻滞、血管生成	PKC	60
B细胞淋巴瘤	EC、A20细胞, C57BL/6小鼠、Balb/c小鼠、受精鸡胚	增殖、血管生成		61
肝细胞癌	MHCC97H、HepG2、HUVECs细胞, Balb/c裸鼠	增殖、迁移、侵袭、血管生成		62
卵巢癌	A2780细胞, Balb/c裸鼠	增殖、凋亡、迁移、侵袭、多药耐药	TAB1/TAK1/p38 MAPK	64
卵巢癌	A2780细胞	增殖		65
卵巢癌	SK-OV-3细胞, Balb/c裸鼠	增殖、凋亡、细胞周期阻滞、多药耐药		66
结直肠癌	HCT116、LoVo、Jurkat T细胞, Balb/c小鼠	肿瘤微环境		68
肺癌	H1975、PC-9、H292、LLC 细胞, C57BL/6小鼠	增殖、迁移、侵袭、肿瘤微环境	IL-4/JAK1/ STAT3	69
肺癌	A549、H1975细胞, Balb/c裸鼠	肿瘤微环境	PKA-eNOS-NO	70
肺癌	PC-9、H1975细胞, C57BL/6小鼠	内质网应激、迁移	AXL	72
肝细胞癌	Hep3B细胞, Balb/c裸鼠	增殖、干性	Hippo, Wnt, Hedgehog	74

4 结语与展望

中医作为中国的传统医学,有其独特的辨证理论依据以及组方配伍,在许多疾病的治疗上都有着独一无二的优势。中药方剂成分复杂,涉及多个靶点、多条通路,一直是药理研究的重点^[75]。在肿瘤的治疗中,临床多使用放化疗与手术治疗,其带来的不良反应往往难以忽略,严重影响患者正常工作生活,中医药的存在则巧妙弥补了这些缺点,深入研究、挖掘中药的潜在机制,具有极大的现实意义^[76]。

消癌平临床已投入使用多年,经大量文献证实具有确切的抗肿瘤疗效,可作为化疗辅助药物或者

术前预防性药物使用,对多种类型的肿瘤都有明显的抑制作用,是近年来抗肿瘤药物研究与开发的热点。消癌平目前扮演着多重角色,有多种剂型可供治疗选择。作为注射液使用时,既可用 0.9%氯化钠注射液也可用葡萄糖注射液进行配制,能满足多个癌种、不同患者的治疗需求,使用方便快捷,紧跟现代医疗给药手段,亦是中医药的创新点之一。作为针剂使用时,可应用于灌肠疗法,配合化疗可减少晚期胃癌患者不良反应的发生,且无 1 例由于药物不良反应而将治疗延迟或者终止。片剂、胶囊、口服液等多种剂型也迎合了众多患者的用药需求,

满足了治疗方案的个体化特点,这也体现了中医药思维中的因人施治理念,可见剂型的发展对中药方剂的临床应用有着不可忽视的意义。中药制剂多采取水提、醇提,提取浓缩是中药制药的基本环节,如何提高中药制剂的生物利用度一直是临床药物开发的重难点,开发更高效的制剂技术将是临床抗肿瘤治疗的刚需。

许多研究团队针对消癌平可观的临床疗效展开了深入的机制挖掘,近年来取得了丰硕的研究成果。大量证据表明,消癌平可以促进肿瘤细胞凋亡、影响肿瘤细胞自噬,还可以使其细胞周期前期停滞抑制肿瘤细胞的异常增殖使其死亡,但是否能通过其他的肿瘤细胞死亡机制发挥作用还不清楚,相关研究比较缺乏,值得后续探究。除了直接靶向肿瘤细胞,消癌平已被验证能够通过调节肿瘤血管生成、影响肿瘤微环境、影响内皮细胞等发挥抗肿瘤作用,但相关机制研究不够全面深入,还需深入研究探讨。

消癌平作为通关藤的单药制剂,其成分已被反复探究,但针对消癌平的药物代谢与药物动力学研究尚有欠缺,有待进一步研究探讨。

多通路、多靶点是消癌平作为中药制剂的独特优势,虽已有诸多研究从各个方面证实了消癌平的抗肿瘤机制,但其通过调节机体免疫治疗肿瘤的机制仍有待深入研究证实,关于肿瘤代谢方面亦留有较大空白。对于消癌平的进一步探索或将给予临床用药更优指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang Y A, Yan Q J, Fan C M, et al. Overview and countermeasures of cancer burden in China [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(11): 2515-2526.
- [2] Xiang Y N, Guo Z M, Zhu P F, et al. Traditional Chinese medicine as a cancer treatment: Modern perspectives of ancient but advanced science [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(5): 1958-1975.
- [3] Wang Y S, Zhang Q F, Chen Y C, et al. Antitumor effects of immunity-enhancing traditional Chinese medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109570.
- [4] 肖雪峰, 张稳, 张新卓, 等. 药用植物通关藤研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2018, 46(9): 19-21.
Xiao X F, Zhang W, Zhang X Z, et al. Research progress on medicinal plant *Marsdenia tenacissima* [J]. *J Anhui*

- Agric Sci*, 2018, 46(9): 19-21.
- [5] Zhang H M, Zhang J L, Ding H, et al. Clinical value of Tongguanteng (*Radix seu Herba Marsdeniae Tenacissimae*) extract combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Meta-analysis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(3): 261-270.
- [6] 孟可, 洪伟. 消癌平联合多西紫杉醇和顺铂治疗中晚期结肠癌的临床疗效分析 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(4): 480-484.
Meng K, Hong W. Clinical analysis of Xiaoaiping combined with docetaxel and cisplatin in the treatment of advanced colon cancer [J]. *Mod Interv Diagn Treat Gastroenterol*, 2021, 26(4): 480-484.
- [7] 刘殿龙, 李经蕾, 邸明一, 等. 消癌平注射液联合 TP 方案治疗晚期非小细胞肺癌痰湿瘀阻证的疗效观察 [J]. *中华全科医学*, 2023, 21(3): 389-392, 538.
Liu D L, Li J L, Di M Y, et al. Clinical observation of Xiaoaiping Injection combined with TP regimen in the treatment of advanced non-small cell lung cancer with phlegm-damp-stasis syndrome [J]. *Chin J Gen Pract*, 2023, 21(3): 389-392, 538.
- [8] 刘晓莉, 李佳, 姬高, 等. 消癌平注射液联合化学疗法治疗晚期食管鳞状细胞癌的疗效研究 [J]. *中医研究*, 2024, 37(3): 26-31.
Liu X L, Li J, Ji G, et al. Therapeutic effect of Xiaoaiping injection combined with chemotherapy on advanced esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Tradit Chin Med Res*, 2024, 37(3): 26-31.
- [9] 梁彩霞, 廖思海, 吴家园, 等. 消癌平注射液对宫颈癌化疗患者减毒增效作用 [J]. *中国实用医药*, 2019, 14(1): 6-8.
Liang C X, Liao S H, Wu J Y, et al. Attenuation and synergistic effect of Xiaoaiping injection on chemotherapy patients with cervical cancer [J]. *China Pract Med*, 2019, 14(1): 6-8.
- [10] 林冬颜, 辛红梅, 林静, 等. 消癌平注射液联合表柔比星新辅助化疗对三阴性乳腺癌患者免疫功能、生活质量及血清肿瘤标志物的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(13): 2543-2546, 2502.
Lin D Y, Xin H M, Lin J, et al. Effect of Xiaoaiping injection combined with epirubicin neoadjuvant chemotherapy on immune function, quality of life and serum tumor markers in triple negative breast cancer patients [J]. *Prog Mod Biomed*, 2021, 21(13): 2543-2546, 2502.
- [11] 何青红, 史和平. 消癌平注射液辅助肝动脉化疗栓塞术治疗肝癌肝细胞肝癌患者的临床疗效研究 [J]. *实用癌症杂志*, 2019, 34(12): 2014-2016, 2023.

- He Q H, Shi H P. Clinical efficacy of Xiaoaiping injection in the treatment of hepatic arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Pract J Cancer, 2019, 34(12): 2014-2016, 2023.
- [12] 葛亚楠, 刘兆喆, 张冠中, 等. 消癌平注射液治疗结肠癌患者真实世界临床应用特征研究 [J]. 肿瘤药学, 2021, 11(2): 207-210, 228.
- Ge Y N, Liu Z Z, Zhang G Z, et al. Study on clinical application characteristics of Xiao'aiping injection in the real world of treatment in colorectal cancer [J]. Anti Tumor Pharm, 2021, 11(2): 207-210, 228.
- [13] 阮新建, 贾佳, 刘慧龙, 等. 消癌平注射液联合 SOX 化疗方案一线治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(22): 13-16.
- Ruan X J, Jia J, Liu H L, et al. Clinical observation of Xiaoaiping injection combined with SOX chemotherapy for advanced gastric cancer [J]. Chin J Clin Ration Drug Use, 2021, 14(22): 13-16.
- [14] 肖红梅, 邹彦, 吴小亮. 消癌平注射液联合放疗在局部中晚期鼻咽癌治疗中的疗效观察 [J]. 中国医学创新, 2014, 11(28): 51-53.
- Xiao H M, Zou Y, Wu X L. Clinical observation of Xiaoaiping combined with radiation and chemotherapy in treatment of nasopharyngeal carcinoma(NPC) [J]. Med Innov China, 2014, 11(28): 51-53.
- [15] 乔占兵, 何秀兰, 曹阳, 等. 消癌平注射液联合顺铂治疗膀胱癌的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(10): 1238-1241.
- Qiao Z B, He X L, Cao Y, et al. Clinical observation of Xiaoaiping Injection combined with cisplatin in the treatment of bladder cancer [J]. Drugs Clin, 2015, 30(10): 1238-1241.
- [16] 樊新涛, 卢立军, 张乐. 消癌平注射液联合替吉奥治疗晚期非小细胞肺癌的效果观察 [J]. 实用癌症杂志, 2021, 36(12): 1993-1995.
- Fan X T, Lu L J, Zhang L. Effect of Xiaoaiping injection combined with S-1 on advanced non-small cell lung cancer [J]. Pract J Cancer, 2021, 36(12): 1993-1995.
- [17] 刘雪玲. 消癌平片联合调强适形放射治疗老年腹腔镜直肠癌根治术后复发的临床疗效观察 [J]. 医学理论与实践, 2019, 32(22): 3649-3651.
- Liu X L. Clinical observation of Xiaoaiping tablets combined with intensity modulated radiation therapy in the treatment of recurrence after laparoscopic radical resection of rectal cancer in the elderly [J]. J Med Theory Pract, 2019, 32(22): 3649-3651.
- [18] 陈建娥. 消癌平滴丸辅助治疗非小细胞肺癌II期的疗效评价探讨 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(31): 190-191.
- Chen J E. Discussion on the efficacy evaluation of the adjuvant treatment of non-small cell lung cancer phase II [J]. Chin Med Guide, 2016, 14(31): 190-191.
- [19] 张海洋, 宋展, 李博, 等. 消癌平胶囊对胃癌 PF 方案化疗患者的减毒作用研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(2): 140-142.
- Zhang H Y, Song Z, Li B, et al. Attenuated intervention of Xiao'aiping capsules in PF regimen chemotherapy for gastric cancer patients [J]. Chin J Biochem Pharm, 2015, 35(2): 140-142.
- [20] 朱兵. 基于“固本清源”理论应用消癌平口服液联合支气管动脉灌注化疗治疗中晚期肺癌的疗效探讨 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(18): 201-203.
- Zhu B. Based on the theory of “consolidating the foundation and clearing the source”, the therapeutic effect of Xiaoaiping oral liquid combined with bronchial artery perfusion chemotherapy on advanced lung cancer was discussed [J]. Chin J Mod Drug Appl, 2021, 15(18): 201-203.
- [21] Zhou X Q, Chang Y Z, Shen C Y, et al. Xiaoaiping injection combined with chemotherapy for advanced gastric cancer: An updated systematic review and meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1023314.
- [22] 邓昆, 陈碧君, 陈永东. 消癌平注射液联合吉非替尼对晚期肺癌患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2022, 44(6): 2069-2072.
- Deng K, Chen B J, Chen Y D. Clinical efficacy of Xiaojingping injection combined with gefitinib in patients with advanced lung cancer [J]. Chin Patent Med, 2022, 44(6): 2069-2072.
- [23] 李国燕. 消癌平注射液直肠给药联合化疗治疗前列腺癌临床研究 [J]. 湖北中医杂志, 2023, 45(3): 6-8.
- Li G Y. Clinical study of Xiaoaiping Injection combined with chemo-therapy in treatment of prostate cancer [J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2023, 45(3): 6-8.
- [24] 李凤霞, 宋爱英, 唐寅, 等. 消癌平注射液直肠给药联合常规化疗治疗上皮性卵巢癌的临床观察 [J]. 中国药房, 2015, 26(20): 2815-2817.
- Li F X, Song A Y, Tang Y, et al. Clinical observation of Xiaoaiping Injection with rectum administration combined conventional chemotherapy in the treatment of epithelial ovarian tumor [J]. China Pharm, 2015, 26(20): 2815-2817.
- [25] 兰守丽. 消癌平针灌肠疗法联合化疗治疗晚期胃癌疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(19): 73-74.
- Lan S L. Treating advanced gastric cancer by the TCM therapy plus chemotherapy [J]. Clin J Chin Med, 2015, 7(19): 73-74.
- [26] 陈辉, 崔明良, 黄武君. 中晚期结肠癌患者应用消癌平

- 联合化疗治疗的疗效分析 [J]. 上海医药, 2023, 44(1): 22-24.
- Chen H, Cui M L, Huang W J. Analysis of the curative efficacy of Xiaoaiping combined with chemotherapy in patients with middle or advanced colon cancer [J]. Shanghai Med Pharm J, 2023, 44(1): 22-24.
- [27] 王惠枫, 沈静, 张甜甜. 消癌平片联合常规化疗对胃癌患者血清 TGF- α 、VEGF 水平的影响 [J]. 海南医学, 2020, 31(2): 181-183.
- Wang H F, Shen J, Zhang T T. Effect of Xiaoaiping tablet combined with conventional chemotherapy on serum TGF- α and VEGF content in patients with gastric cancer [J]. Hainan Med J, 2020, 31(2): 181-183.
- [28] Yu F J, Li Y M, Zou J Q, et al. The Chinese herb Xiaoaiping protects against breast cancer chemotherapy-induced alopecia and other side effects: A randomized controlled trial [J]. J Int Med Res, 2019, 47(6): 2607-2614.
- [29] 熊诗峰, 杨武. 术前消癌平干预对原发性肝癌患者肿瘤标志物、抗肿瘤免疫应答及癌基因表达的影响 [J]. 中国药物经济学, 2020, 15(10): 98-101.
- Xiong S F, Yang W. Effect of preoperative Xiao'ai Ping intervention on tumor markers, anti-tumor immune response and oncogene expression in patients with primary liver cancer [J]. China J Pharm Econ, 2020, 15(10): 98-101.
- [30] 张旭霞, 山广志. 参莲胶囊合消癌平注射液治晚期非小细胞肺癌 40 例 [J]. 江西中医药, 2011, 42(8): 27-28.
- Zhang X X, Shan G Z. 40 cases of advanced non-small cell lung cancer treated by Shenlian Capsule combined with Xiaoaiping injection [J]. Jiangxi J Tradit Chin Med, 2011, 42(8): 27-28.
- [31] 庞建仓. 金消方联合消癌平注射液治疗中晚期非小细胞肺癌观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(5): 580.
- Pang J C. Observation on Jinxiaofang combined with Xiaoaiping injection in the treatment of advanced non-small cell lung cancer [J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2011, 17(5): 580.
- [32] 任晓辉, 裴毅. 中药消癌平、金龙胶囊联合奥宁治疗老年巨块型原发性肝细胞性肝癌的前瞻性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(4): 701-703.
- Ren X H, Pei Y. Prospective study on Xiaoaiping Injection, jinlong caps and octetide acetate in treatment of senile massive hepatocellular carcinoma [J]. Prog Mod Biomed, 2009, 9(4): 701-703.
- [33] 陆检英, 王凌玉, 张高彬, 等. 华蟾素联合消癌平注射液治疗晚期原发性肝癌 50 例临床疗效观察 [J]. 名医, 2020(12): 271-272.
- Lu J Y, Wang L Y, Zhang G B, et al. Clinical observation of cinobufotalin combined with Xiaoaiping injection in the treatment of 50 cases of advanced primary liver cancer [J]. Renowned Dr, 2020(12): 271-272.
- [34] Wang Y R, Zhao M B, Tang L, et al. Chemical constituents from Xiaoaiping Injection [J]. J Chin Pharm Sci, 2014, 23(4): 251-255.
- [35] 詹鑫, 陈李璟, 廖广凤, 等. 萝藦科药用植物中新 C21 甾体的研究进展(I) [J]. 广西师范大学学报: 自然科学版, 2021, 39(5): 1-29.
- Zhan X, Chen L J, Liao G F, et al. Research progress of new C21-steroids in medicinal plant of *Asclepiadaceae* (I) [J]. J Guangxi Norm Univ Nat Sci Ed, 2021, 39(5): 1-29.
- [36] 李双凤, 黄家彦, 韩笑, 等. 通关藤抗肿瘤主要成分及作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(1): 187-197.
- Li S F, Huang J Y, Han X, et al. Research progress in anti-tumor components and mechanism of *Marsdenia tenacissima* [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(1): 187-197.
- [37] 成冠蓝, 孔令义, 张仓. 通关藤化学成分和药理作用研究进展 [J]. 药学与临床研究, 2009, 17(2): 135-138.
- Cheng G L, Kong L Y, Zhang C. Progress in chemical and pharmacological studies on *Marsdenia tenacissima* [J]. Pharm Clin Res, 2009, 17(2): 135-138.
- [38] Li K Q, Hao K, Zhang Y, et al. C21 fraction refined from *Marsdenia tenacissima*-induced apoptosis is enhanced by suppression of autophagy in human gastric cell lines [J]. ACS Omega, 2020, 5(39): 25156-25163.
- [39] Zhang Y, Li K Q, Ying Y M, et al. C21 steroid-enriched fraction refined from *Marsdenia tenacissima* inhibits hepatocellular carcinoma through the coordination of Hippo-Yap and PTEN-PI3K/AKT signaling pathways [J]. Oncotarget, 2017, 8(66): 110576-110591.
- [40] Wang K C, Liu W, Xu Q F, et al. Tenacissoside G synergistically potentiates inhibitory effects of 5-fluorouracil to human colorectal cancer [J]. Phytomedicine, 2021, 86: 153553.
- [41] Li S Y, Pei W H, Yuan W, et al. Multi-omics joint analysis reveals the mechanism of action of the traditional Chinese medicine *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Moon in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293: 115285.
- [42] Lin J, Ruan J, Zhu H, et al. Tenacissoside H induces autophagy and radiosensitivity of hepatocellular carcinoma cells by PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Dose Response, 2021, 19(2): 15593258211011023.
- [43] 陈丽佳, 张岩. 通关藤苷 H 抑制低分化鼻咽癌细胞增殖及转移的作用机制研究 [J]. 天津中医药, 2021,

- 38(9): 1209-1214.
- Chen L J, Zhang Y. Study on tenacissoside H inhibiting proliferation and metastasis of poorly-differentiated human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2021, 38(9): 1209-1214.
- [44] Wu Z L, Chen Y, Qu Z, et al. An ester derivative of tenacigenin B from *Marsdenia tenacissima* (Roxb.) Wight et Arn reversed paclitaxel-induced MDR *in vitro* and *in vivo* by inhibiting both P-gp and MRP2 [J]. J Ethnopharmacol, 2022, 294: 115353.
- [45] Liu P, Xu D W, Li R T, et al. A combined phytochemistry and network pharmacology approach to reveal potential anti-NSCLC effective substances and mechanisms in *Marsdenia tenacissima* (roxb.) moon (stem) [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 518406.
- [46] Yuan J Y, Ofengeim D. A guide to cell death pathways [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25: 379-395.
- [47] Jiang X P, Jin S, Shao W T, et al. Saponins of *Marsdenia Tenacissima* promotes apoptosis of hepatocellular carcinoma cells through damaging mitochondria then activating cytochrome C/Caspase-9/Caspase-3 pathway [J]. J Cancer, 2022, 13(9): 2855-2862.
- [48] Li X L, He S H, Liang W, et al. *Marsdenia tenacissima* injection induces the apoptosis of prostate cancer by regulating the AKT/GSK3 β /STAT3 signaling axis [J]. Chin J Nat Med, 2023, 21(2): 113-126.
- [49] Hu Y L, Liu P, Kang L W, et al. Mechanism of *Marsdenia tenacissima* extract promoting apoptosis of lung cancer by regulating Ca²⁺/CaM/CaMK signaling [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112535.
- [50] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases [J]. N Engl J Med, 2020, 383(16): 1564-1576.
- [51] Lin S, Sheng Q W, Ma X B, et al. *Marsdenia tenacissima* extract induces autophagy and apoptosis of hepatocellular cells via MIF/mTOR signaling [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7354700.
- [52] Jiao Y N, Wu L N, Xue D, et al. *Marsdenia tenacissima* extract induces apoptosis and suppresses autophagy through ERK activation in lung cancer cells [J]. Cancer Cell Int, 2018, 18: 149.
- [53] Lin S S, Li F F, Sun L, et al. *Marsdenia tenacissima* extract suppresses A549 cell migration through regulation of CCR5-CCl5 axis, Rho C, and phosphorylated FAK [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(3): 203-209.
- [54] Chen J J, Zhang X Q, Xiao X, et al. Xiao-ai-Ping injection enhances effect of paclitaxel to suppress breast cancer proliferation and metastasis via activating transcription factor 3 [J]. Integr Cancer Ther, 2020, 19: 1534735420906463.
- [55] Chen L, Gong X, Huang M Y. *Marsdenia tenacissima* extract prevents the malignant progression of glioma through upregulating lncRNA MEG3 and SFRP1-dependent inhibition of Wnt/ β -catenin pathway [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(5): 1272-1289.
- [56] Wen P Y, Wang H B, Ni T Y, et al. A study on the effect and mechanism of xiaoai ping (XAP) injection and S-1 combination therapy in inhibiting the invasion and metastasis of human GC cells [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2021, 21(8): 1037-1046.
- [57] Irvin M W, Zijlstra A, Wikswo J P, et al. Techniques and assays for the study of angiogenesis [J]. Exp Biol Med, 2014, 239(11): 1476-1488.
- [58] Matsumoto K, Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours [J]. J Biochem, 2014, 156(1): 1-10.
- [59] 王美鑑, 杜丹玉, 范薇, 等. 消癌平注射液抗血管生成作用及其机制研究 [J]. 药学学报, 2016, 51(2): 309-315.
- Wang M J, Du D Y, Fan W, et al. Effects and mechanisms of Xiao-ai-Ping injection on angiogenesis [J]. Acta Pharm Sin, 2016, 51(2): 309-315.
- [60] Chen B Y, Chen D, Lyu J X, et al. *Marsdeniae tenacissimae* extract (MTE) suppresses cell proliferation by attenuating VEGF/VEGFR2 interactions and promotes apoptosis through regulating PKC pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(12): 922-930.
- [61] Dai X B, Ji Y H, Jiang P J, et al. *Marsdenia tenacissima* extract suppresses tumor growth and angiogenesis in A20 mouse lymphoma [J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 2897-2902.
- [62] Pan Y T, Liao X Y, Yang L L, et al. Extract of *Marsdenia tenacissima* (roxb.) moon [Apocynaceae] suppresses hepatocellular carcinoma by inhibiting angiogenesis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 900128.
- [63] Karagiannis G S, Pastoriza J M, Wang Y R, et al. Neoadjuvant chemotherapy induces breast cancer metastasis through a TMEM-mediated mechanism [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(397): eaan0026.
- [64] Kong Q W, Yang J, Li D, et al. Tongguanteng injection reverses paclitaxel resistance via upregulation of TAB1 expression in ovarian cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 300: 115728.
- [65] 张湘奇, 陈君君, 杨姣, 等. 消癌平注射液调节核受体增强紫杉醇抑制卵巢癌 A2780 细胞增殖的机制 [J]. 医药导报, 2019, 38(6): 693-700.
- Zhang X Q, Chen J J, Yang J, et al. Enhances of the

- inhibitory effect of paclitaxel on the proliferation of ovarian cancer A2780 cell by xiaoaijing injection via modulating nuclear receptors [J]. *Her Med*, 2019, 38(6): 693-700.
- [66] Zhang X Q, Ding Y W, Chen J J, et al. Xiaoaiping injection enhances paclitaxel efficacy in ovarian cancer via pregnane X receptor and its downstream molecules [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113067.
- [67] Pitt J M, Marabelle A, Eggermont A, et al. Targeting the tumor microenvironment: Removing obstruction to anticancer immune responses and immunotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(8): 1482-1492.
- [68] Yi B, Zhang S, Yan S Y, et al. *Marsdenia tenacissima* enhances immune response of tumor infiltrating T lymphocytes to colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1238694.
- [69] Fu J L, Hao H F, Wang S, et al. *Marsdenia tenacissima* extract disturbs the interaction between tumor-associated macrophages and non-small cell lung cancer cells by targeting HDGF [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115607.
- [70] Li Z D, Hao H F, Tian W J, et al. Nitric oxide, a communicator between tumor cells and endothelial cells, mediates the anti-tumor effects of *Marsdenia Tenacissima* Extract (MTE) [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250: 112524.
- [71] Han J, Back S H, Hur J, et al. ER-stress-induced transcriptional regulation increases protein synthesis leading to cell death [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(5): 481-490.
- [72] Yuan Y, Guo Y, Guo Z W, et al. *Marsdenia tenacissima* extract induces endoplasmic reticulum stress-associated immunogenic cell death in non-small cell lung cancer cells through targeting AXL [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116620.
- [73] Loh J J, Ma S. Hallmarks of cancer stemness [J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(5): 617-639.
- [74] Zhan J, Shi L L, Wang Y, et al. *In vivo* study on the effects of xiaoaijing on the stemness of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 4738243.
- [75] 杨玉晴, 李春晓, 郭静. 中药注射剂联合化疗治疗中晚期食管癌有效性与安全性的网状 Meta 分析 [J]. *中草药*, 2023, 54(11): 3608-3621.
- Yang Y Q, Li C X, Guo J. Effectiveness and safety of traditional Chinese medicine injections combined with chemotherapy in treatment of middle and advanced esophageal cancer: A network Meta-analysis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(11): 3608-3621.
- [76] 孙强, 涂柯蓉, 姜先梅, 等. 藤黄酸抗肿瘤作用机制及联合用药研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(7): 2423-2432.
- Sun Q, Tu K R, Jiang X M, et al. Research progress on antitumor mechanisms and combination therapies of gambogic acid [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(7): 2423-2432.

[责任编辑 刘东博]