

## · 综 述 ·

## 蒙药诃子的基础与临床研究进展

贾 纳<sup>1</sup>, 苏秀兰<sup>2\*</sup>

(1. 内蒙古自治区国际蒙医医院 药学部, 内蒙古 呼和浩特 010020;

2. 内蒙古医科大学附属医院 临床医学研究中心, 内蒙古 呼和浩特 010050)

**【摘要】**诃子富含多种有效成份,具有抗氧化、抗炎、抗癌、抗菌等多种生物功效,因此在蒙药、藏药、印度药中被誉为“用药之王”。诃子中富含的诃子酸、酚酸类、没食子酸等,对于癌症的防治起到了重要作用。本文简述了癌症对人类健康的危害性。通过查阅文献,介绍了炎症与肿瘤的密切关系,认为部分癌症的发生可归因于炎症,炎症可通过不同的作用机制为肿瘤的发生提供可能的条件。同时,本文拟从诃子的抗炎角度探讨其肿瘤抑制作用机制,认为其通过抑制多种炎症因子水平发挥抗肿瘤作用。此外,本文对诃子抗肿瘤的基础研究和临床应用进行了综述,阐明了诃子可抑制来源不同的肿瘤细胞的增殖生长,在临床上改善了患者的总体生存率,提高了患者的生活质量,为进一步的药物研究提供了理论依据。

**【关键词】**诃子;肿瘤;炎症

中图分类号: R.377.6

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)04-0429-04

OVERVIEW OF STUDIES ON ANTI-INFLAMMATORY  
RELATED TUMORS OF CHEBULAE FRUCTUSJIA Na<sup>1</sup>, SU Xiulan<sup>2\*</sup>

(1. Department of Pharmacy, Inner Mongolian International Mongolia Hospital, Hohhot 010020, China; 2. Clinical Medicine Research Center, The First Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**【Abstract】** Chebulae Fructus is rich in many effective ingredients. It has antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, antibacterial and other effects. Therefore, it is known as the "king of medicine" in Mongolian medicine, Tibetan medicine and Indian medicine. Chebulae Fructus is rich in Chebulae Fructus acid, phenolic acids, gallic acid and so on, which plays an important role in the prevention and treatment of cancer. This paper briefly describes the harm of cancer to human health. By reviewing the literature, this paper describes the close relationship between inflammation and tumor. It shows that the occurrence of a variety of cancers can be attributed to inflammation, which can provide possible conditions for the occurrence of tumors through different mechanisms. At the same time, this paper discusses the tumor inhibitory mechanism of Terminalia chebula from the perspective of anti-inflammatory. Chebulae Fructus plays an anti-tumor role by inhibiting the levels of various inflammatory factors. combined with domestic and foreign research, the basic research and clinical application of Chebulae Fructus anti-tumor were reviewed. Chebulae Fructus can inhibit the proliferation and growth of tumor cells from different sources, improve the overall survival rate of patients and improve the quality of life of patients. It provides a theoretical basis for further drug research.

**【Keywords】** Chebulae Fructus; Tumour; Inflammation

## 1 前言

癌症严重危害人类生命健康,据世界卫生组织估计,2020年全球新诊断癌症1930万例。上百

个国家研究数据显示,死亡原因排序癌症位列第一或第二,预计到2040年,全球癌症较2020年上升47%。在我国的死亡原因排名中,癌症目前也已跃居第一<sup>[1]</sup>。

收稿日期: 2022-01-02; 修回日期: 2022-06-25

基金项目: 内蒙古自治区科技成果转化项目(CGZH2018149)

第一作者: 贾纳(1991-),女,硕士,主管药师。研究方向: 临床药学。E-mail: 762548212@qq.com

\*通信作者: 苏秀兰,女,硕士,教授,博士研究生导师。研究方向: 各种肿瘤、细胞分子生物学的相关研究。E-mail: xlsu@sina.com

蒙医药是蒙古族人民在长期同大自然和疾病的斗争中逐渐形成的经验结晶。据记载,蒙药已有2800余年的发展史<sup>[2]</sup>。药用品种也极为丰富,蒙药材约有2200种,收载2000多个成方,对多系统疾病均有治疗效果。据资料记载,早在公元8世纪之前蒙医对肿瘤就有了初步认识。近年来,蒙药在临床上用于治疗肝癌、胃癌、肠癌、食道癌等各种类型的恶性肿瘤的有效、低毒作用日益引起关注<sup>[3]</sup>。诃子(Chebulae Fructus),蒙药名为“阿如拉”,系蒙医习用药材之一,为使君子科植物诃子或绒毛诃子的干燥成熟果实,具有抗氧化、抗肿瘤、抗微生物、强心、解毒、抗炎、免疫调节、促进支气管平滑肌收缩等多种药理作用,因而在蒙药、藏药、印度药中被誉为“用药之王”。其富含的鞣质类、三萜类成分,如诃子酸、酚酸类、没食子酸等,在癌症的预防和治疗中发挥着举足轻重的作用<sup>[4]</sup>。

## 2 炎症与肿瘤的关系

19世纪60年代,德国病理学家鲁道夫·维尔肖首次发现了炎症和癌症之间的关系。他认为肿瘤常发生在机体具有炎症的部位。时至今日,全世界超15%的恶性肿瘤可归因于感染,潜在的感染和炎症与15%~20%的癌症死亡有关<sup>[5]</sup>。例如,肝细胞癌(HCC)的高危因素是慢性乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染,而幽门螺杆菌感染与多数胃癌密切相关。

炎症是由身体损伤、感染、暴露于毒素或其他类型的创伤引起的细胞变化和免疫反应,从而导致受损组织的修复以及受损部位的细胞增殖生长<sup>[6]</sup>。为了应对组织损伤,机体启动多因素化学信号,旨在“治愈”感染组织的宿主反应。在此期间,白细胞如嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞会从静脉系统到损伤部位定向迁移并激活,促进巨噬细胞、淋巴细胞释放大量TNF- $\alpha$ 、白细胞介素IL-6、IL-8等,转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )和COX-2等细胞因子。TNF- $\alpha$ 诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,它通过产生活性氧和氮来诱导增殖细胞中的DNA损伤,最终导致永久性的基因组改变,包括p53、c-Myc、Bcl-6的基因突变,最终造成抑癌基因p53的失活和原癌基因Ras的活化。几种白细胞介素可以促进肿瘤血管的生产、生长、侵入、增生和转移,如COX-2的激活表达与肿瘤血管生成、细胞增殖以及免疫监视和细胞凋亡受抑制相关,可以激活表皮生长因子受体(EGFR)通路,动物模型已表明EGFR通路与癌症的发生具有相关性。

其次,炎症细胞因子可活化NF- $\kappa$ B通路和STAT3通路。NF- $\kappa$ B属于异源二聚体转录因子家族,可调控免疫应答和基因表达。在正常B细胞功能以及肿瘤形成中发挥着重要作用,可以促进细胞增殖、减少细胞凋亡,并且诱导细胞因子表达。大多数静息B细胞的细胞核中没有NF- $\kappa$ B,细胞受刺激后会导致I $\kappa$ B磷酸化、泛素化并降解,使NF- $\kappa$ B因子进入细胞核并激活靶基因转录,诱导Bcl2家族中几种抗凋亡蛋白的表达<sup>[7]</sup>,进而抑制细胞凋亡相关基因的转录,最终导致细胞抗凋亡、抗化疗药物诱导的凋亡作用。其次,持续性激活的NF- $\kappa$ B可提高部分细胞因子水平,如IL-1 $\beta$ 、TNF、IL-6等,促进肿瘤组织的增殖生长。此外,在正常细胞中,STAT3蛋白只是被暂时激活,而肿瘤细胞中的STAT3蛋白则是表现为持续性激活的状态,从而促进肿瘤细胞的生长发育,抑制细胞凋亡。

## 3 诃子抗炎抗癌研究进展

目前,有较多证据表明诃子活性成分对肿瘤细胞有抑制作用。如金诃子提取物对神经胶质瘤C6细胞具有抑制增值、促进凋亡的作用<sup>[4]</sup>。诃子提取物对人肺癌细胞A594有抑制增值的作用,对人前列腺癌细胞株PC-3、PNT1A、人乳腺癌细胞株MCF-7、人骨肉瘤细胞株HOS-1有诱导凋亡的作用。诃子酚类化合物如没食子酸等对人肺癌细胞株A549、人卵巢癌细胞株SK-OV-3、XF498(CNS)人结肠癌细胞株HCT15、人黑色素瘤细胞株SK-NEL-2有细胞毒性。没食子酸对人乳腺癌细胞株MCF-7、人前列腺细胞株PC-3、DU-145具有DNA抑制作用。保肝蒙药验方I号(诃子为君药)对人肝癌细胞株HepG2抑制增值的作用<sup>[8]</sup>,等等,可以看出诃子在肿瘤防治方面极具发展前景。

在一项研究中<sup>[9]</sup>,诃子提取物诃黎勒酸(CA)被发现可作为5-LOX和COX(参与致癌和炎症的酶)的双重抑制剂,对DU-145、COLO-205、K562、HCT-15和MDA MB-231癌细胞具有抗增殖作用。诃子的水提取物(TFW)可降低炎性细胞中一氧化氮(NO)的生成、诱导一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶-2(COX-2)的表达,从而可避免基因突变,降低癌症的发生率。诃子的TFW对患有溃疡性结肠炎的大鼠具明显的抗炎活性,与给予生理盐水组相比,在给诃子水煎剂组中,大鼠结肠黏膜组织中IL-6、TNF- $\alpha$ 的表达水平显著降低,提示诃子抗溃疡性结肠炎活性可能是通过下调结肠黏膜促炎因子TNF- $\alpha$ 、IL-6的表达实现<sup>[10]</sup>。

水肿是炎症部位的一种基本病理变化,Cui<sup>[11]</sup>采用二甲苯和甲醛诱导的耳朵肿胀和爪子水肿建立动物模型研究抗炎活性。将黄连与诃子联合口服给药,不仅可以降低小鼠炎症因子的分泌,对于耳朵肿胀和爪子水肿的抑制率也明显提高,提示二者在预防小鼠诱导的急性炎症方面起着至关重要的作用。另一项<sup>[12]</sup>多中心研究采用7,12-二甲基苯并蒽(DMBA)诱导大鼠乳腺癌,给予生姜和诃子联用,治疗16周后,以颈椎脱位处死动物,大鼠乳腺组织被用于组织病理学分析。结果表明,二者合用可保护大鼠乳腺组织免受损伤。对细胞因子进行检测,显示显著降低了血清中炎症因子(如IL-6、TNF- $\alpha$ )水平,具有预防乳腺癌的作用;可在mRNA和蛋白水平下调mTOR的表达,达到抑制肿瘤增殖和转移的目的。印度的Prasad<sup>[13]</sup>对Wistar大鼠进行镍诱导,灌胃给药诃子7d,结果显示诃子对鸟氨酸脱羧酶的活性和胸腺嘧啶掺入DNA具有明显的抑制作用,表明诃子具有一定的抗增殖和抗肿瘤活性,对于肿瘤的异常增殖起到预防、治疗作用。X射线能引起细胞DNA链断裂,进而引起癌症的发生。日本的研究者Takauji<sup>[14]</sup>将诃子口服给小鼠3周,并将它们暴露在X射线,结果显示服用诃子组的小鼠存活率明显高于未服用组,进而证实诃子对小鼠电离辐射的保护作用。

诃子中的诃子酸可以通过活化NF- $\kappa$ B通路,调节促凋亡因子BAX和抗凋亡因子Bcl-2的表达比率,可能会影响NF- $\kappa$ B向细胞核的易位,使细胞周期停滞于G1期。其还可使视网膜母细胞瘤Y79细胞向着利于细胞死亡方向进行,从而诱导细胞凋亡<sup>[15]</sup>。诃子中的没食子酸通过抑制STAT3的磷酸化激活,抑制了STAT信号通路,进而抑制肿瘤细胞的增值生长<sup>[16]</sup>。

#### 4 诃子组方的临床应用

在我国,民族药的使用有着天然优势。蒙药古日古木-13是由含诃子等13味植物药组成,以其为主方治疗原发性肝癌时,有些患者的肿瘤体积减小,而部分患者的肿瘤体积无明显变化或表现为缓慢增大,但无任何临床症状<sup>[17]</sup>。艾力根-Ⅱ号方(药物组成:全石榴、诃子、砂仁、栀子、冬虫夏草等)是蒙医治疗肝癌的验方,经临床试验疗效显著<sup>[18]</sup>。蒙药保肝方I号由18味天然植物药组成,其主要成分为诃子和红花。在晚期肝癌患者的治疗中可有效改善患者的总体生存率。中成药康立新胶囊<sup>[19]</sup>主要由阿魏、九香虫、大黄、姜黄、诃子等中药材组成。

临床应用表明其能够扶正祛邪、软坚散结。可用于消化道、乳腺恶性肿瘤及气血瘀阻证的肺恶性肿瘤。患者不良反应发生率低,可以提升患者生活质量。在天津举行的第四届国际中医药学术交流会议上,日本的川崎悠利子<sup>[20]</sup>将藤瘤、诃子、菱实、薏苡加上山豆根、灵芝六种药物组成的方剂用于治疗各类型的癌症,如乳腺癌、胃癌进行了经典案例介绍,效果良好。印度阿育吠陀传统药代表方剂三果汤<sup>[21]</sup>,由诃子、毛诃子、余甘子组成,对多种肿瘤疾病具有预防和治疗的作用。甚至,有临床试验报道了诃子对便秘、身体残疾、心理残疾和精神压力的影响,从另一方面起到治疗的作用。

#### 5 展望

癌症目前仍是我们人类需要攻克的一大医学难题,传统的抗肿瘤药物存在着耐药率高、不良反应大的问题,而且疗效有时候也不尽人意。世界范围内的医药研究人员一直在寻找和研制抗肿瘤药物,尽管有新的生物制剂陆续进入我们的视野,应用于各类型癌症的治疗,但是癌症的发生率、病死率依旧居高不下,而且考虑药物价格昂贵,药物的可及性受到了一定的限制。诃子作为民族医药的经典药材,富含丰富的化学成分,其中诃子酸、诃黎勒酸、诃子次酸、没食子酸具有抗肿瘤活性。蒙医等民族医药研究人员采用含有诃子的复方制剂进行临床治疗,并且取得了较好的疗效。但是关于诃子抗肿瘤的基础研究仍有很多空白,后续探讨诃子对于炎症因子、肿瘤组织形成的抑制作用尤为重要,不仅可以为目前药物的应用提供很好的证据支持,也为研究新型抗癌药提供了研究方向。

#### 参考文献

- [1]Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249
- [2]塔娜,李常胜,松林.中国蒙药学科的科技创新能力现状分析[J].内蒙古医学院学报,2009,31(1):22-24
- [3]信莎莎,白埔,董玉.蒙药抗肿瘤研究进展[J].内蒙古医科大学学报,2015,37(S1):122-126
- [4]陈彩霞,苏秀兰.诃子活性成分的抗肿瘤药效[J].生命的化学,2019,39(3):542-551
- [5]Karin M. Nuclear factor- $\kappa$ B in cancer development and progression[J]. Nature, 2006, 441(7092):431-436
- [6]Singh N, Baby D, Rajguru JP, et al. Inflammation and cancer[J]. Annals of African Medicine, 2019, 18(3): 121-126

(下转第436页)

- Urol Int, 2018, **55**(6):74–78
- [26]Siefker AO, Dinney CP, Shen Y, et al. Phase 2 clinical trial of sequential neoadjuvant chemotherapy with ifosfamide, doxorubicin, and gemcitabine followed by cisplatin, gemcitabine, and ifosfamide in locally advanced urothelial cancer: final results[J]. Cancer, 2017, **119**(16):540–547
- [27]Siefker RA, Kamat A, Corn P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with DDMVAC and bevacizumab in high-risk urothelial cancer: results from a phase II trial at the MD[J]. J Clin Oncol, 2017, **30**(11):261–264
- [28]Jeffrey JL, William MD, Andre PF, et al. A systematic review and meta-analysis of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma[J]. Eur Urol, 2018, **30**(6):529–541
- [29]Kaag MG, Malley RL, Malley P, et al. Changes in renal function following nephroureterectomy may affect the use of perioperative chemotherapy[J]. Eur Urol, 2010, **58**(12):581–587
- [30]Lane BR, Smith AK, Larson BT, et al. Chronic kidney disease after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma and implications for the administration of perioperative chemotherapy[J]. Cancer, 2018, **116**(54):2967–2973
- [31]Kaag M, Trost L, Thompson RH, et al. Pre-operative predictors of renal function decline following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma[J]. BJU Int. In Press, 2017, **116**(21):2867–2873
- [32]Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy[J]. J Clin Oncol, 2018, **29**(13):2432–2438
- [33]Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Eur Urol, 2018, **48**(33):202–206
- [34]Gayed BA, Thoreson GR, Margulis V. The role of systemic chemotherapy in management of upper tract urothelial cancer[J]. Curr Urol Rep, 2017, **14**(5):94–101
- [35]Johnson DC, Nielsen ME, Matthews J, et al. Neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer does not increase risk of perioperative morbidity[J]. BJU Int, 2017, **108**(11):1286–1291
- [36]Gandaglia G, Popa I, Abdollah F, et al. The effect of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes in patients who have bladder cancer treated with radical cystectomy: a population-based study[J]. Eur Urol, 2018, **66**(18):561–568
- [37]Porten S, Siefker RA, Kamat A, et al. Survival outcomes in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial cell carcinoma [J]. J Clin Oncol, 2017, **22**(16):311

.....  
 (上接第 431 页)

- [7]Poulaki V, Mitsiades CS, Jousen AM, et al. Constitutive nuclear factor- $\kappa$ B activity is crucial for human retinoblastoma cell viability[J]. The American Journal of Pathology, 2002, **161**(6):2229–2240
- [8]Nanda A, Suyila Q, Xian L, et al. Hepatoprotective mongolian prescription II enhances the antitumor effects of chemotherapeutics in hepatocellular carcinoma xenografts[J]. Pathology Research & Practice, 2017:531–540
- [9]Lee HH, Paudel KR, Kim DW. Terminalia chebula fructus inhibits migration and proliferation of vascular smooth muscle cells and production of inflammatory mediators in RAW 264.7[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2015, e502182
- [10]董鹏, 薛洪利. 诃子抗大鼠溃疡性结肠炎免疫机制实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, **16**(6):41
- [11]Cui E, Zhi X, Chen Y, et al. Coptis chinensis and myrobalan (Terminalia chebula) can synergistically inhibit inflammatory response in vitro and in vivo[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, 2014, e510157
- [12]Mathiyazhagan J, Siva R, Jayaraj R, et al. Preventive effect of combined zingiber officinale and terminalia chebula against DMBA-induced breast cancer rats via mTOR inhibition[J]. Nutrition and Cancer, 2022, **74**(2):687–696
- [13]Prasad L, Husain KT, Jahangir T, et al. Chemomodulatory effects of terminalia chebula against nickel chloride induced oxidative stress and tumor promotion response in male Wistar rats[J]. J Trace Elem Med Biol, 2006, **20**(4):233–239
- [14]Takauji Y, Miki K, Mita J, et al. Triphala, a formulation of traditional ayurvedic medicine, shows protective effect against X-radiation in hela cells[J]. Journal of Biosciences, 2016, **41**(4):569–575
- [15]Kumar N, Gangappa D, Gupta G, et al. Chebulagic acid from terminalia chebula causes G1 arrest, inhibits NF $\kappa$ B and induces apoptosis in retinoblastoma cells[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2014, **14**(11):319
- [16]张庭秀, 马李杰, 范贤明, 等. 没食子酸诱导非小细胞肺癌 A549 细胞凋亡的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, **28**(19):16–22
- [17]王小卉, 李莎, 王璐, 等. 蒙药治疗肝癌的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, **35**(8):4045–4048
- [18]刘璇, 苗翠影, 唐东昕, 等. 民族医药在肝癌防治中的应用[J]. 中医药导报, 2020, **26**(1):46–49
- [19]王佳春, 全毅红. 康力欣胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, **28**(23):73–76
- [20]川崎悠利子. 六种生药的抗癌效果[C]. 第四届国际中医药学术交流会议论文集, 2004:293–295
- [21]Baliga MS, Triphala. Ayurvedic formulation for treating and preventing cancer: a review[J]. J Altern Complement Med, 2010, **16**(12):1301–1308