

## 华蟾素抗消化道恶性肿瘤及其作用机制研究进展

蒯晴叶<sup>1,2</sup>, 程叶<sup>1,2</sup>, 张艳<sup>1,2</sup>, 傅静云<sup>1,3</sup>, 潘宇<sup>1,3</sup>, 陈涛<sup>1,2\*</sup>

(1. 三峡大学 健康医学院, 湖北 宜昌 433000;

2. 三峡大学 国家中药药理(肿瘤)三级实验室, 湖北 宜昌 433000;

3. 三峡大学 基础医学院, 湖北 宜昌 433000)

**[摘要]** 从全球范围来看,中国是消化道疾病较为流行的国家,其中以消化道肿瘤为著,主要包括肝癌、胰腺癌、结直肠癌等。消化道肿瘤新发病例数与死亡例数均占全球癌症前10位,且肿瘤疾病发生率与死亡率呈逐年增长趋势,因此肿瘤的预防与治疗显得尤为重要。随着中药在医学界的推广应用及分子生物学和药理学的迅速发展,越来越多的中药潜在活性成分被提取出来并经研究证实,其以多靶点、多通路的原理有效地抑制肿瘤细胞,发挥中药抗肿瘤作用。华蟾素是源于中华蟾蜍的皮经提取分离得到的有效组分,临床上被制成多种剂型,并具有抗肿瘤、调节免疫、强心升压、镇痛、抗炎消肿等作用。现代临床多用于肝癌、肺癌、结直肠癌、胃癌等恶性肿瘤的治疗,改善中晚期患者的不良反应,提高患者生活质量及5年生存率。分子机制研究表明华蟾素可通过诱导细胞凋亡、调控细胞周期抑制细胞增殖、抑制血管生成、调节免疫应答、逆转多药耐药和放化疗增敏、抑制肿瘤炎症及侵袭转移等多种途径发挥疗效。该综述着重于强调近年来在国内外相关研究中对华蟾素抗消化道肿瘤疾病的临床应用与机制,为华蟾素抗肿瘤研究提供理论依据,推进华蟾素辅助或临床联合治疗手段,为药物的再次开发与研究应用提供参考条件。

**[关键词]** 消化道肿瘤; 华蟾素; 抗肿瘤作用; 临床应用; 综述

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)05-0264-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20230127

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221123.0813.001.html>

**[网络出版日期]** 2022-11-24 11:15:24

### Effect and Mechanism of Cinobufotalin Against Gastrointestinal Malignant Tumors: A Review

KUAI Qingye<sup>1,2</sup>, CHENG Ye<sup>1,2</sup>, ZHANG Yan<sup>1,2</sup>, FU Jingyun<sup>1,3</sup>, PAN Yu<sup>1,3</sup>, CHEN Tao<sup>1,2\*</sup>

(1. College of Medicine and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang 433000, China;

2. Third Level Laboratory of Traditional Chinese Medicine Pharmacology (Tumor), China Three Gorges University, Yichang 433000, China;

3. College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 433000, China)

**[Abstract]** Digestive tract diseases, especially digestive tract tumors, including liver cancer, pancreatic cancer, and colorectal cancer, have high incidence in China. Digestive tract tumor is one of the top 10 cancers in terms of the number of new cases and deaths in the world, and the incidence and mortality of tumor diseases have been increasing year by year. Therefore, the prevention and treatment of tumors is particularly important. With the application and promotion of traditional Chinese medicine in the medical field and the rapid development of molecular biology and pharmacology, more and more potential active components of Chinese medicinal materials have been extracted and studied. These active components can inhibit tumor cells in a multi-

**[收稿日期]** 2022-08-08

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81873148)

**[第一作者]** 蒯晴叶,在读硕士,从事中药抗肿瘤药理研究,E-mail:2411041687@qq.com

**[通信作者]** \* 陈涛,博士,教授,从事中药抗肿瘤药理研究,E-mail:chentao@ctgu.edu.cn

target and multi-pathway manner. Cinobufotalin is an effective component extracted from the skin of *Bufo bufo gargarizans*. It has been prepared into a variety of agents with anti-tumor, immunomodulatory, cardiac boosting, pain-easing, anti-inflammatory, and swelling-relieving activities. In clinical practice, cinobufotalin is mainly used to assist the treatment of liver cancer, lung cancer, colorectal cancer, gastric cancer and other malignant tumors, which can reduce the adverse reactions of patients in the middle and late stages and improve the quality of life and five-year survival rate of patients. The available studies of molecular mechanism have demonstrated that cinobufotalin can play a therapeutic role by inducing cell apoptosis, regulating cell cycle, inhibiting cell proliferation and angiogenesis, modulating immune response, reversing multidrug resistance, enhancing radiochemotherapy sensitivity, inhibiting tumor inflammation, invasion, and metastasis, etc. This review focuses on the clinical application and mechanism of cinobufotalin against digestive tract tumors in recent years, aiming to provide a theoretical basis for the anti-tumor research of cinobufotalin, promote the application of cinobufotalin in tumor treatment, and facilitate the further research and development of this compound.

**[Keywords]** digestive tract tumor; cinobufotalin; anti-tumor effect; clinical application; review

据2019年世界卫生组织(WHO)统计,癌症已成为世界的主要死因<sup>[1]</sup>,严重影响了人类生活质量。消化道肿瘤是始发于消化道上的一类良性和恶性肿瘤的总称,常见的有食管癌、胰腺癌<sup>[2]</sup>、胃癌<sup>[3]</sup>、胆管癌<sup>[4]</sup>、胆囊癌<sup>[5]</sup>、肝癌<sup>[6]</sup>、结直肠癌。消化道肿瘤的发病率与死亡率逐年升高,且癌症患者呈现年轻化的趋势,治疗方式以手术、放化疗方式为主,但部分患者治疗后出现恶心呕吐、免疫力降低等不良反应。随着中医药的大力发展,中药辅助治疗发挥着增效减毒的作用,肿瘤是全身疾病的局部表现,其发生、发展与转移等都是人体正气(抗癌能力)不足所致;内因与外因相互结合形成癌毒,而中医中药在治疗上既注重消除外在致病因素,又调节人体内部环境,增强免疫力,提高自身的抗癌能力。因此寻找一种以扶正固本、抗癌解毒为治则的良药显得尤为重要。

华蟾素(CBF)是从干蟾皮中提取精制而得的抗肿瘤有效组分,作为一种抗肿瘤传统药物,具有解毒、消肿、止痛等功效。目前已上市并在临床上广泛使用的剂型颇多,常以注射液或胶囊、片剂为多见。如今国内外关于华蟾素抗肿瘤作用机制研究较深入,据报道华蟾素中的主要活性成分是蟾蜍二烯羧酸内酯类(如蟾毒苷、蟾毒灵、蟾毒萜等)<sup>[7]</sup>、生物碱类<sup>[8]</sup>、多肽类<sup>[9]</sup>及其他类<sup>[3]</sup>。经查阅相关文献,对华蟾素的抗肿瘤效应及机制与其在临床上辅助或联合用药情况,进行总结。

## 1 华蟾素抗消化道肿瘤效应

**1.1 华蟾素抗肝癌** 肝癌即肝脏恶性肿瘤,主要是原发性和继发性两大类,其死亡率居全球癌症死亡率第4位<sup>[10]</sup>。现阶段根据肝癌的不同阶段进行个体

化综合治疗,而经手术治疗后患者生活质量降低且易转移复发。JIN等<sup>[11]</sup>证实华蟾素可诱导DNA损伤和染色体异常,从而抑制细胞增殖,诱导细胞周期阻滞和凋亡达到抗肝癌作用。LI等<sup>[12]</sup>研究发现华蟾素可抑制HepG2荷瘤小鼠的肺转移,上调上皮标志物E-钙黏蛋白(E-cadherin),并下调间充质标志物N-钙黏蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)的表达,抑制肿瘤细胞的上皮间质转化(EMT),抑制肿瘤的侵袭转移。袁贤达等<sup>[13]</sup>研究了华蟾素能提高小鼠脾脏和肿瘤组织中细胞毒性T细胞(CD8<sup>+</sup>T细胞)比重,并抑制肿瘤的生长,增强抗肿瘤免疫作用。王培培等<sup>[14]</sup>进一步研究证实华蟾素能提高小鼠胸腺指数,增强小鼠免疫功能。

**1.2 华蟾素抗胰腺癌** 胰腺癌起病隐匿,早期诊断率极低,临床上以吉西他滨为首选药。错过手术治疗最佳时间就会使得治疗方式的选择局限。魏晓露等<sup>[15]</sup>通过建立人胰腺癌肿瘤细胞(AsPC-1)荷瘤裸鼠动物模型,发现华蟾素注射液可促进肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-1 $\alpha$ (IL-1 $\alpha$ )、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)蛋白在脾脏中的表达。此前研究中朱晓燕等<sup>[16]</sup>发现华蟾素注射液在无明显毒性反应的剂量下能抑制小鼠肿瘤生长且抑瘤率可达30%。另有研究显示,华蟾素可抑制胰腺星状细胞的EMT进程进而改善胰腺癌微环境<sup>[17]</sup>。以上结果证明,华蟾素能一定程度抑制肿瘤生长,调节胰腺肿瘤微环境,调节体内免疫作用。

**1.3 华蟾素抗胃癌** 胃镜筛查普及度不高,胃癌新发病例约90%处于进展期。单纯的手术治疗疗效较差,中药治疗可杀灭部分肿瘤细胞,降低术后转

移的风险。多项研究表明华蟾素在一定浓度范围内可诱导人胃癌 MGC-803 细胞、MKN-45 细胞凋亡,抑制细胞的侵袭与迁移<sup>[18-20]</sup>。在发挥抗肿瘤作用的同时发现华蟾素可在一定程度上减轻癌痛,提高患者的生活质量。最近,新兴的纳米技术药物递送系统提供了一种选择,其中 pH 响应脂质体负载华蟾素所构建的药物复合物经验证可通过诱导细胞凋亡、自噬,在体外有效杀死肿瘤细胞,并通过血管内表皮生长因子受体 2/信号传导和转录活化因子 3 (VEGFR2/STAT3) 途径显著抑制肿瘤侵袭和转移<sup>[21]</sup>。

**1.4 华蟾素抗结直肠癌** 部分患者经华蟾素治疗后血清癌抗原 19-9 (CA19-9)、糖类抗原 724 (CA724) 和癌胚抗原 (CEA) 水平降低,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平增加,患者免疫功能也得到提高<sup>[22]</sup>。体外研究中,BAI 等<sup>[23]</sup>发现华蟾素可以抑制结肠癌系细胞的体外增殖、迁移与侵袭并促进细胞凋亡。另有研究发现华蟾素可通过下调血管生成来抑制结直肠癌的生长<sup>[24]</sup>。大多数患者在进行适当化疗、靶向治疗甚至免疫治疗后会发生耐药的情况,研究发现华蟾素可能作为多药耐药性蛋白的底物,抑制其表达及外排功能,避免多药耐药<sup>[25-27]</sup>。因此,华蟾素是一种有前景的天然抗肿瘤药物,具有临床转化潜力和实际应用价值。

**1.5 华蟾素抗其他消化道肿瘤(食管癌、胆管癌、胆囊癌)** 华蟾素抑制食管鳞状癌细胞的增殖,诱导细胞 DNA 合成后期/有丝分裂期(G<sub>2</sub>/M 期)相位停滞,促进细胞凋亡<sup>[28]</sup>。也有研究表示可诱导胆管癌细胞凋亡来抑制肿瘤生长,发挥抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>。华蟾素用于治疗中晚期胆囊癌<sup>[29]</sup>,以扶正固本为主,既有效抑制肿瘤生长,又延长生存期,能较好地提高和改善生存质量。使用吉西他滨-奥沙利铂(GEMOX)联合华蟾素注射液治疗晚期胆囊癌患者,通过疗效评估、生存质量(QOL)评估、反应与生存及毒性评价确定 GEMOX 联合华蟾素注射液耐受性好,效果显著,从而改善晚期患者的 QOL<sup>[5]</sup>。因此,华蟾素治疗是一种安全有效的临床治疗方法。

## 2 华蟾素抗消化道肿瘤机制

**2.1 诱导细胞凋亡** 细胞凋亡指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞自主的有序的死亡。肿瘤细胞的凋亡机制表现为①在肿瘤细胞中,促凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白家族等和抗凋亡蛋白的平衡被破坏。DENG 等<sup>[28]</sup>发现在食管癌细胞中随着华蟾素药物浓度的增高,促凋亡蛋白 Bax 的表达量增加,抗凋亡

蛋白 Bcl-2 表达量逐渐降低,表现出肿瘤细胞生长抑制,发生凋亡。②胱天蛋白酶(Caspase)效应机制。Caspase 是启动和执行细胞凋亡的关键蛋白,其表达水平降低或功能受损与癌症进展密切相关。QI 等<sup>[30]</sup>研究表明蟾蜍灵(华蟾素中已被确认成分)可显著诱导 HepG2 细胞凋亡,具体表现为调控凋亡信号分子(Fas)死亡途径和线粒体途径促进 HepG2 细胞凋亡,并伴随着 Caspase-3、Caspase-8 表达的增加。进一步研究发现华蟾素可促进胆囊癌细胞中 DNA 修复酶(PARP)、Caspase-3、Caspase-9 的活化表达<sup>[31]</sup>。③受体信号通路是启动细胞凋亡的外源性信号通路。华蟾素可通过激活胆管癌中的 Notch 信号通路来诱导细胞凋亡进而抑制肿瘤生长<sup>[4]</sup>。华蟾素又可靶向 STAT3 途径使 Bcl-2 的表达降低、Caspase-3 表达增加<sup>[23]</sup>。华蟾素作用于人结肠癌细胞系发现其可能是通过抑制 Notch 信号通路诱导细胞凋亡抑制细胞系生长,减弱肿瘤生长<sup>[32]</sup>。此外,肿瘤抑制因子 p73 介导的信号通路<sup>[28,33]</sup>、表皮生长因子受体(EGFR)<sup>[34]</sup>、Fas/FasL<sup>[30]</sup>、肿瘤坏死因子- $\alpha$ /肿瘤坏死因子受体 1(TNF- $\alpha$ /TNFR1)<sup>[11]</sup>等多条信号通路都被证实可介导华蟾素诱发的肿瘤细胞凋亡,并影响细胞凋亡相关基因及其关键蛋白的表达。

**2.2 调控细胞周期,抑制细胞增殖** 细胞周期内有两个阶段最为重要,细胞周期 G<sub>1</sub> 期到 S 期和 G<sub>2</sub> 期到 M 期。有研究发现华蟾素在癌细胞中诱导 G<sub>2</sub> 期细胞周期停滞和 DNA 损伤,抑制了肿瘤细胞的增殖和集落形成<sup>[35]</sup>,另有研究证明通过蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)通路显著下调磷酸化(p)-Akt、p-mTOR 水平,抑制肿瘤细胞增殖<sup>[36]</sup>,或通过活性氧/丝裂原活化蛋白激酶(ROS/MAPK)信号通路<sup>[37]</sup>抗增殖。肿瘤抑制因子(p53)的激活可导致细胞周期阻滞,故 p53 是重要的抑癌基因<sup>[38]</sup>。华蟾素可增加食管癌细胞中 p73、p53 基因表达,降低鼠双微体基因 2(MDM2)表达<sup>[28]</sup>。在另外一项研究中,检测到华蟾素可以通过诱导细胞骨架重排解体和细胞膜毒性来抑制癌细胞株的活性,使细胞停止在 S 期<sup>[39]</sup>。ROS 过载也可导致癌细胞中的氧化 DNA 损伤和强烈的 G<sub>2</sub> 周期阻滞。称华蟾素能够干扰核苷酸代谢及 DNA 合成,阻碍有丝分裂,从而抑制肿瘤细胞的增殖,以上均在人肝癌 SMMC-7721、人胃癌 MKN45 及人结肠癌 LOVO 细胞中被研究证实<sup>[40]</sup>。

**2.3 抑制肿瘤血管生成** 诱导血管生成是维持肿瘤生长和转移的标志,新生血管形成是癌症多阶段

进程中的前期主要过程。华蟾素通过阻断内皮哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/低氧诱导因子-1 $\alpha$ (mTOR/HIF-1 $\alpha$ )途径抑制肿瘤新生血管形成,同时在结肠癌细胞原位移植瘤小鼠经药物治疗后肿瘤组织中血小板-内皮细胞黏附分子(CD31)和血管面积的表达呈剂量依赖性降低<sup>[24]</sup>。华蟾素注射液对结肠癌荷瘤小鼠腹腔灌注7 d后可下调肿瘤组织中 VEGF 及 VEGFR2 的表达,抑制肿瘤新生血管形成<sup>[41]</sup>。

**2.4 免疫调节作用** 免疫功能在清除肿瘤细胞和防止肿瘤复发中占有重要地位,同时也是反映机体健康状态的重要指标。恶性肿瘤及其手术和放化疗均可引起免疫功能抑制,导致 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例失调和免疫球蛋白合成减少、细胞免疫和体液免疫功能下降。一项研究提示华蟾素可改善机体免疫功能,原因可能与华蟾素能有效缓解化疗药物对骨髓造血功能的破坏有关。华蟾素联合化疗对结肠术后患者进行干预可有效减少 CD4<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,从而维持机体免疫功能正常,对减少术后复发具有重要意义。同时随访结果显示,术后5年复发率相对降低<sup>[42-43]</sup>。另有研究表明,华蟾素对淋巴细胞具有明显增殖作用,同时改善脾淋巴细胞的 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,提高S期脾淋巴细胞的百分比,促进白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-10(IL-10)的分泌,增加巨噬细胞的吞噬能力<sup>[44]</sup>。采用随机数字表法将150例胃癌癌性疼痛患者分为对照组和观察组,经华蟾素治疗后癌性疼痛控制效果明显,CD3<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均提高,患者生活质量评分也得到提高<sup>[45]</sup>。

**2.5 逆转多药耐药及放化疗增敏** 针对目前的癌症治疗,临床上仍以放化疗为主,但刺激治疗一段时间后,患者会出现不适,表现为乏力、腹泻、肿瘤细胞耐药后药物敏感性降低等。杨兴肖等<sup>[46]</sup>发现华蟾素注射液可明显增强食管癌的化疗敏感性,同时表现出抑制细胞耐药相关蛋白转录因子(Snail、Twist)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、Vimentin、P-糖蛋白(P-gp)的表达。更有研究表明,依据华蟾素注射液的半数抑制浓度,设计并实验0.08、0.16、0.32 mg·L<sup>-1</sup>华蟾素注射液其耐药逆转倍数分别为1.56、2.18、2.99倍,同时下调耐药细胞中局部粘着斑激酶(FAK)和原肌球蛋白3(TM0D3)表达<sup>[47]</sup>。华蟾素联合放疗治疗胰腺癌患者后,患者疼痛明显减轻,不良反应也减轻、癌胚抗原(CEA)、VEGF等相关指标降低<sup>[48]</sup>。

**2.6 抗肿瘤相关性炎症及其他抗肿瘤途径研究** 肿瘤细胞可以通过自分泌和旁分泌,改变和维持

自身生存和发展的条件,促进肿瘤的生长和发展。华蟾素对奥沙利铂 FOLFOX 化疗小鼠肠道炎症及黏膜屏障的影响,同时也表现出华蟾素抑制小肠黏膜炎症,保护肠黏膜屏障,其机制可能与抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白3/核转录因子- $\kappa$ B(NLRP3/NF- $\kappa$ B)信号通路有关,由此降低肿瘤的复发<sup>[49]</sup>。华蟾素的主要活性成分蟾毒灵能够显著抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活,降低促炎症相关因子环氧合酶-2(COX-2)、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[50]</sup>。同时,华蟾素作用于肝癌细胞后相关胰岛素样生长因子-1受体(IGF-1R)、Akt、细胞外调节蛋白激酶(ERK)蛋白表达显著下调,细胞增殖抑制率显著升高,细胞迁移能力和细胞侵袭能力显著降低<sup>[51]</sup>。在肝癌荷瘤小鼠模型中,顺铂与华蟾素联合治疗作用后发现在体内增强顺铂抗肝癌作用,并提高顺铂治疗后小鼠肠道益生菌含量、肠道菌群丰度、肠道屏蔽功能及外周血细胞免疫功能<sup>[52]</sup>。

综上,对华蟾素抗肿瘤作用机制进行总结,见表1。

### 3 临床应用

目前天然药物的化学成分提取分离应用日益广泛,从中华蟾蜍皮中提取分离得到的有效组分华蟾素,现阶段被广泛应用于肿瘤疾病的辅助或联合用药治疗。但无论是单独用药还是联合用药,华蟾素都发挥着显著疗效并能够提高患者免疫功能,改善生活质量,延长生存期。经动脉化疗栓塞(TACE)介入治疗是临床治疗原发性肝癌的措施,赣州市肿瘤医院以60例中晚期原发性肝癌患者作为研究对象,发现华蟾素胶囊能够提高肝癌介入治疗效果,改善患者肝功能储备和生存情况,经TACE治疗后口服华蟾素胶囊治疗的总有效率增高,同时改善患者的免疫功能即 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>等免疫功能指标均升高<sup>[6]</sup>。研究发现82例TACE术后患者经华蟾素胶囊治疗后,IL-6、TNF- $\alpha$ 水平降低,血清肿瘤标志物:VEGF、甲胎蛋白(AFP)、肿瘤特异性生长因子(TSGF)也降低,手足综合征、高血压、蛋白尿、消化道反应等不良反应发生率依次为24.39%(10/41)、26.83%(11/41)、21.95%(9/41)、29.87%(12/41),相对有所降低<sup>[43]</sup>。中药辅助化疗药治疗肿瘤疾病同样能够发挥疗效,多项研究比较后华蟾素联合化疗治疗结肠直肠癌,疾病有效率提高,提高患者生存质量,减少胃肠道不良反应的发生<sup>[53-56]</sup>。据统计联合用药对胆囊癌的疾病控制率高达65.2%<sup>[5]</sup>。华蟾素在联合5-氟尿嘧啶

表1 华蟾素抗消化道肿瘤作用机制

Table 1 Anti digestive tract tumor mechanism of cinobufacin

| 研究对象                        | 作用机制                                                                                                          | 文献      |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 人肝癌 HepG2 细胞                | 抑制肿瘤 EMT 进程, E-cadherin 蛋白表达增加及 N-cadherin、Vimentin 表达降低; 介导 Fas 死亡途径和线粒体途径促进细胞凋亡, 并增加 Caspase-3、Caspase-8 表达 | [12,30] |
| 人肝癌 SMMC-7721 细胞            | 抑制肿瘤 EMT 进程, E-cadherin 蛋白表达增加及 N-cadherin、Vimentin 表达降低                                                      | [12]    |
| 人肝癌 Huh-7 细胞                | 可诱导 DNA 损伤和染色体异常, 抑制细胞增殖, 诱导细胞周期阻滞和凋亡                                                                         | [11]    |
| 人胰腺癌 AsPC-1 细胞              | 促进 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-4、IL-6 蛋白表达, 发挥免疫调节作用                                      | [15]    |
| 胰腺星状细胞                      | 抑制 EMT 进程并改善肿瘤微环境                                                                                             | [17-18] |
| 人胃癌 MGC-803 细胞              | 诱导细胞凋亡, 调控 MMPs 抑制细胞侵袭转移                                                                                      | [53]    |
| 胃癌 MKN-45 细胞                | 促进细胞凋亡                                                                                                        | [19]    |
| 胃癌细胞                        | 通过 VEGFR2/STAT3 途径显著抑制肿瘤侵袭和转移                                                                                 | [19]    |
| 结肠癌系细胞(HCT116、RKO、SW480 细胞) | 调控 IL-6 并激活 STAT3 途径抑制细胞的增殖、迁移与侵袭并促进细胞凋亡                                                                      | [21,23] |
| 结肠癌细胞荷瘤小鼠                   | 抑制 mTOR/HIF-1 $\alpha$ 通路进而抑制肿瘤新生血管形成                                                                         | [24]    |
| 结肠癌细胞                       | 抑制多药耐药蛋白的表达, 逆转多药耐药                                                                                           | [27]    |
| 食管鳞状癌细胞                     | 介导 p73 信号通路, 诱导细胞 G <sub>2</sub> /M 相位停滞, 促进细胞凋亡                                                              | [28]    |
| 胆管癌细胞                       | 调控 Notch 信号通路促进凋亡来抑制肿瘤生长                                                                                      | [4]     |

药物灌注后黄疸消退率 68.4%, 腹痛缓解率 78.9%, 恶心呕吐缓解率 73.7%, 提高了患者耐受<sup>[57]</sup>。进一步研究发现对于胃癌患者华蟾素联合奥沙利铂+替吉奥或华蟾素联合单化疗药(替吉奥)均能有效缓解化疗引起的骨髓和免疫系统的不良反应<sup>[58]</sup>。针对病情发展迅速的胰腺癌患者吉西他滨作为首选药, 华蟾素联合吉西他滨或联合放疗治疗可相对减轻癌痛程度与不良反应<sup>[47]</sup>, 而 CEA、VEGF 等相关指标也降低。在食管癌患者联合用药机制研究中发现华蟾素阻断与 EGFR 的结合, 增加化疗药物敏感性、抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移; 改善肿瘤标志物水平, 减轻癌痛程度; 减少不良反应, 提高生活质量; 降低放射损伤<sup>[59-62]</sup>。

自古流传着“药有三分毒”的说法, 针对中药制剂所致药物不良反应病例报告, 在 122 例病例报告中中华蟾素注射液伴随着静脉炎(5 例)、腹泻(1 例)、皮肤瘙痒(1 例)、皮肤潮红(1 例)的发生, 经停药后药物处理治疗转归<sup>[63]</sup>。再有临床报道 1 例患者在直肠术后服用华蟾素胶囊发生肝损伤, 停用华蟾素胶囊后, 肝生化指标很快好转, 综合分析判断药物性肝损伤是华蟾素可能带来的新不良反应<sup>[64]</sup>。为减少临床上癌症患者手术或放化疗带来的不良影响, 中药辅助治疗时为减少或避免不良反应的发生, 患者要严格遵循医嘱合理用药, 加强用药中护理与积极应对不良反应的发生。综上所述, 对华蟾素辅助或联合用药的临床疗效进行总结, 见表 2。

表2 华蟾素及其剂型抗消化道肿瘤的应用

Table 2 Application of cinobufacin and its formulations in anti digestive tract tumors

| 联合治疗方案                          | 研究对象 | 临床疗效                                                                                                           | 文献      |
|---------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 吉西他滨-奥沙利铂+华蟾素                   | 胆囊癌  | 疾病控制率为 65.2%, 耐受性良好, 化疗后患者生活质量得到改善                                                                             | [5]     |
| TACE 治疗+华蟾素                     | 肝癌   | 改善患者的免疫功能(CD3 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> 、CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 等免疫功能指标均升高) | [6]     |
| 华蟾素+奥沙利铂或华蟾素+卡倍他滨+奥沙利铂)         | 结直肠癌 | 联合化疗治疗疾病有效率提高, 提高患者生存质量, 减少胃肠道不良反应的发生                                                                          | [55-56] |
| 华蟾素+(5-氟尿嘧啶、丝裂霉素) 药物灌注          | 胆管癌  | 黄疸消退率 68.4%, 腹痛缓解率 78.9%, 恶心呕吐缓解率 73.7%, 提高患者耐受                                                                | [57]    |
| 奥沙利铂+替吉奥+华蟾素或替吉奥+华蟾素            | 胃癌   | 削弱肿瘤细胞的增殖能力; 提高患者的免疫功能, 有效缓解化疗引起的骨髓和免疫系统的不良反应; 提升患者凝血功能                                                        | [54]    |
| 华蟾素+吉西他滨或华蟾素+放疗                 | 胰腺癌  | 癌痛程度减轻、不良反应减轻、CEA、VEGF 等相关指标降低                                                                                 | [48,58] |
| (西妥昔单抗、羟基喜树碱、卡倍他滨+奥沙利铂、放化疗)+华蟾素 | 食管癌  | 阻断配体与 EGFR 的结合, 增加化疗药物敏感性、抑制肿瘤的增殖、侵袭和转移; 改善肿瘤标志物水平, 减轻癌痛程度; 减少不良反应, 提高生活质量; 降低放射损伤                             | [59-62] |

#### 4 展望

消化道肿瘤是肿瘤治疗领域的“重瘤”,病情复杂,容易复发转移。近年来,靶向治疗和免疫治疗的精准治疗迅速发展,成为疾病治疗的新手段,有利也有弊,随之带来了许多不良反应。在中国消化道肿瘤的发病率较高,疾病的发生与发展迅速,致使患者已失去早期手术治疗的机会,在放化疗过程中又出现体质量减轻较快等不良反应,出现严重不适感。同时又缺乏完整的临床依据来解决诊疗难的问题,疾病的治疗就显得尤为重要。中药抗消化道恶性肿瘤通过多阶段、多通路、多靶点的综合作用,华蟾素在分子机制上不仅可以调控细胞周期、促进细胞凋亡,还可通过免疫调控、自噬、抗血管生成等发挥抗肿瘤药效与抑制其侵袭转移。在药效综合上既能提高机体的免疫力,又能改善患者的生活质量,缓解化疗等带来的不良反应,提高药物治疗效果。

现今免疫治疗检查点抑制剂及抗血管生成正成为当代肿瘤治疗的新进手段,华蟾素与其或其他靶向药的联合使用具有广阔的临床应用潜力。中药作为中华民族瑰宝,天然药物的发掘与应用将为临床治疗带来广阔前景,并通过药物筛选、网络药理学筛选、生信分析、分子对接等技术探究中草药抗肿瘤作用机制。华蟾素安全、来源准确,但其作为一种广谱抗肿瘤药物,具体抗肿瘤化学成分的作用或对于人体某一组织或器官的具体治疗机制有待进一步考证,同时在体内的代谢途径与机制值得研究。

#### [参考文献]

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021,7(2):1-14.
- [2] GONZALEZ R S, RAZA A, PROPST R, et al. Recent advances in digestive tract tumors: Updates from the 5th Edition of the World Health Organization "Blue book" [J]. Arch Pathol Lab Med, 2021, 145(5):607-626.
- [3] 韩玲玉. 华蟾素中蟾毒配基类成分化学、代谢、活性及毒性的研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2018.
- [4] REN J, WANG S, JIN L, et al. Cinobufagin inhibits tumor growth by inducing apoptosis through Notch signaling pathways in human cholangiocarcinoma[J]. Transl Cancer Res, 2019,8(6):2461-2469.
- [5] QIN T J, ZHAO X H, YUN J, et al. Efficacy and safety of gemcitabine-oxaliplatin combined with

huachansu in patients with advanced gallbladder carcinoma[J]. World J Gastroenterol, 2008,14(33): 5210-5216.

- [6] 袁福建,赖小强,黄少鹏. 华蟾素胶囊联合介入治疗肝癌临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(16):83-84.
- [7] YANG Z, LUO H, WANG H, et al. Preparative isolation of bufalin and cinobufagin from Chinese traditional medicine Chansu [J]. J Chromatogr Sci, 2008,46(1):81-85.
- [8] LI F J, HU J H, REN X, et al. Toad venom: A comprehensive review of chemical constituents, anticancer activities, and mechanisms [J]. Arch Pharm (Weinheim), 2021,354(7):e2100060.
- [9] 吴欢,唐卯星,陶欣怡,等. UPLC-ESI-QTOF/MS~E结合UNIFI快速分析华蟾素注射液化学成分[J]. 天然产物研究与开发, 2020,32(3):498-506.
- [10] 曹毛毛,李贺,孙殿钦,等. 全球肝癌2020年流行病学现状[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(5): 322-328.
- [11] JIN X, WANG J, ZOU S, et al. Cinobufagin triggers defects in spindle formation and cap-dependent translation in liver cancer cells by inhibiting the AURKA-mTOR-eIF4E axis [J]. Am J Chin Med, 2020,48(3):651-678.
- [12] LI W, PEI S, ZHANG X, et al. Cinobufotalin inhibits the epithelial-mesenchymal transition of hepatocellular carcinoma cells through down-regulate  $\beta$ -catenin *in vitro* and *in vivo* [J]. Eur J Pharmacol, 2022, doi:10.1016/j.ejphar.2022.174886.
- [13] 袁贤达,王骏,金明吉,等. 华蟾素油剂对肝癌细胞的体内外抑制活性及肿瘤微环境中对免疫细胞的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2019,14(12):1629-1637.
- [14] 王培培,王永辉,王丽森,等. 华蟾素辅助顺铂化疗对H22肝癌小鼠的抑瘤作用及其相关机制研究[J]. 中国中药杂志, 2020,45(16):3945-3951.
- [15] 魏晓露,杨健,司南,等. 华蟾素蟾毒配基类有效组分体内免疫效果分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016,22(21):87-92.
- [16] 朱晓燕,孟志强,陈震,等. 华蟾素注射剂对荷人胰腺癌细胞株SW1990裸小鼠的抑瘤作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2013,22(5):290-293.
- [17] 周杰. 基于miR-21对胰腺星状细胞EMT的影响探讨华蟾素改善胰腺癌微环境的机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2020.
- [18] 潘阳,邵淑丽,冯元,等. 华蟾素诱导人胃癌MGC-803细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学, 2021,40

- (Z2):2819-2824.
- [19] 李珊珊,邵淑丽,冯元,等. 华蟾素诱导人胃癌 MKN-45 细胞凋亡[J]. 基因组学与应用生物学, 2021,40(4):1846-1851.
- [20] 徐咏梅,刘声. 华蟾素胶囊联合化疗对中晚期胃癌的疗效观察[J]. 世界中医药, 2016,11(7):1212-1214.
- [21] LONG Y, WANG Z, FAN J, et al. A hybrid membrane coating nanodrug system against gastric cancer via the VEGFR2/STAT3 signaling pathway[J]. J Mater Chem B, 2021,9(18):3838-3855.
- [22] 蔡红妃,求是. 华蟾素注射液联合化疗治疗老年结肠癌患者近期疗效观察及对患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2020(4):368-369.
- [23] BAI Y, WANG X, CAI M, et al. Cinobufagin suppresses colorectal cancer growth via STAT3 pathway inhibition[J]. Am J Cancer Res, 2021,11(1):200-214.
- [24] LI X, CHEN C, DAI Y, et al. Cinobufagin suppresses colorectal cancer angiogenesis by disrupting the endothelial mammalian target of rapamycin/hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  axis [J]. Cancer Sci, 2019,110(5):1724-1734.
- [25] YUAN Z T, SHI X J, YUAN Y X, et al. Bufalin reverses ABCB1-mediated drug resistance in colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017,8(29):48012-48026.
- [26] REN F, SHEN J, SHI H, et al. Novel mechanisms and approaches to overcome multidrug resistance in the treatment of ovarian cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2016,1866(2):266-275.
- [27] LU X S, QIAO Y B, LI Y, et al. Preclinical study of cinobufagin as a promising anti-colorectal cancer agent [J]. Oncotarget, 2017,8(1):988-998.
- [28] DENG X, SHENG J, LIU H, et al. Cinobufagin promotes cell cycle arrest and apoptosis to block human esophageal squamous cell carcinoma cells growth via the p73 signalling pathway[J]. Biol Pharm Bull, 2019,42(9):1500-1509.
- [29] 胡金凤,张东伟,夏黎明. 华蟾素治疗中晚期胆囊癌 47 例临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2016,28(1):72-75.
- [30] QI F, INAGAKI Y, GAO B, et al. Bufalin and cinobufagin induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via Fas- and mitochondria-mediated pathways[J]. Cancer Sci, 2011,102(5):951-958.
- [31] 李俊杰,邬海峰,张东明,等. 华蟾素体外抑制胆囊癌 GBC-SD 细胞增殖与侵袭的机制研究[J]. 中国当代医药, 2021,28(31):27-32.
- [32] JIA J, LI J, ZHENG Q, LI D. A research update on the antitumor effects of active components of Chinese medicine ChanSu [J]. Front Oncol, 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.1014637.
- [33] ZHAO L, FU L, XU Z, et al. The anticancer effects of cinobufagin on hepatocellular carcinoma Huh7 cells are associated with activation of the p73 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2019,19(5):4119-4128.
- [34] YANG A L, WU Q, HU Z D, et al. A network pharmacology approach to investigate the anticancer mechanism of cinobufagin against hepatocellular carcinoma via downregulation of EGFR-CDK2 signaling [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.taap.2021.115739.
- [35] YANG A, WU Q, CHEN Q, et al. Cinobufagin restrains the growth and triggers DNA damage of human hepatocellular carcinoma cells via proteasome-dependent degradation of thymidylate synthase [J]. Chem Biol Interact, 2022, doi: 10.1016/j.cbi.2022.109938.
- [36] NI T, WANG H, LI D, et al. Huachansu capsule inhibits the proliferation of human gastric cancer cells via Akt/mTOR pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, doi:10.1016/j.biopha.2019.109241.
- [37] BAEK S H, KIM C, LEE J H, et al. Cinobufagin exerts anti-proliferative and pro-apoptotic effects through the modulation ROS-mediated MAPKs signaling pathway [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2015,37(3):265-273.
- [38] ENGELAND K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a dream[J]. Cell Death Differ, 2018,25(1):114-132.
- [39] WU Q, LIN W D, LIAO G Q, et al. Antiproliferative effects of cinobufacini on human hepatocellular carcinoma HepG2 cells detected by atomic force microscopy[J]. World J Gastroenterol, 2015,21(3):854-861.
- [40] 张振玉,张昆和,王崇文,等. 华蟾素对三种消化系统肿瘤细胞杀伤机制研究[J]. 中药药理与临床, 1999(5):28-29.
- [41] 胡叶. 华蟾素注射液腹腔灌注干预结肠癌血性腹水中 VEGF 表达的机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [42] 崔永欣,连加玉. 华蟾素胶囊对结直肠癌术后辅助化疗患者免疫功能及术后复发的影响[J]. 中国合理用药探索, 2022,19(1):102-107.
- [43] 孙志刚,李佳,焦勤书,等. 动脉置管灌注华蟾素注射

- 液联合索拉非尼治疗经动脉化疗栓塞术后原发性肝癌患者近期疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 223-226.
- [44] YU Y, WANG H, MENG X, et al. Immunomodulatory effects of cinobufagin on murine lymphocytes and macrophages [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, doi: 10.1155/2015/835263
- [45] 吴晋周, 唐纪全. 华蟾素注射液联合FOLFOX4治疗胃癌患者癌性疼痛的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(33): 18-20.
- [46] 杨兴肖, 马鸣, 单保恩, 等. 华蟾素注射液对人食管癌细胞增殖、侵袭和化疗敏感性的影响及其机制[J]. 癌变·畸变·突变, 2017, 29(2): 96-101.
- [47] 韦艳, 卢珩, 王荣荣, 等. 华蟾素注射液抗肝癌细胞多药耐药性的蛋白质组学分析[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(6): 814-818.
- [48] 高雁, 侯坤. 晚期胰腺癌患者应用华蟾素胶囊辅助放疗的效果分析[J]. 慢性病学杂志, 2021, 22(10): 1616-1618.
- [49] 李时超, 殷佩浩, 陈腾, 等. 华蟾素对溃疡性结肠炎大鼠的作用及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(21): 2924-2928.
- [50] LILI W, YANG H, XIANBIAO X, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive activities of bufalin in rodents [J]. Med Inflam, 2014, doi: 10.1155/2014/171839.
- [51] 杨建波, 刘鹏, 张文兴, 等. 华蟾素通过IGF-1R信号通路对肝癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响[J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2636-2641.
- [52] 刘娟, 李春霞, 马海琳, 等. 华蟾素辅助顺铂化疗肝癌移植瘤小鼠的抑瘤作用及对肠道菌群、外周血淋巴细胞亚型的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(21): 2249-2252.
- [53] 赖桂花, 王菲, 聂多锐, 等. 骨转移癌痛发病机制及中医药防治研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.202202026.
- [54] 马丁丁, 戴少楚, 王志. 华蟾素胶囊多西他赛奥沙利铂及替吉奥方案治疗晚期胃癌临床疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(16): 2267-2268.
- [55] 杨庆伟, 彭世龙. XELOX方案联合华蟾素胶囊治疗晚期结直肠癌的临床效果及安全性[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(12): 36-38.
- [56] 李璐, 黄艳洁, 郑纪宁. 华蟾素联合化疗治疗结直肠癌的疗效与安全性的系统评价[J]. 承德医学院学报, 2022, 39(2): 91-95.
- [57] 杨浩, 马龙安, 李汾, 刘爱琴. 华蟾素联合药物灌注治疗晚期胆管癌19例疗效分析[J]. 现代肿瘤医学, 2003(3): 203-204.
- [58] 牛顺海. 华蟾素注射液联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(11): 61-62.
- [59] 章秀梅, 陆绍华, 马翔, 等. 华蟾素注射液联合西妥昔单抗佐治胸段食管癌淋巴结转移临床研究[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(9): 629-630.
- [60] 杨小飞, 张鹏飞. 华蟾素胶囊联合羟基喜树碱对晚期食管癌疼痛患者的疗效分析[J]. 现代医学, 2019, 47(11): 1333-1336.
- [61] 唐朝锋. 华蟾素胶囊联合XELOX化疗方案治疗老年晚期食管癌患者的效果[J]. 河南医学研究, 2019, 28(4): 718-720.
- [62] 闫兵杰, 韩娜娜. 华蟾素胶囊联合放化疗对晚期食管癌的临床效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(2): 270-272.
- [63] 张明, 杨星辰, 金丽, 等. 122例中药制剂所致ADR特点及其影响因素[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2268-2271.
- [64] 曹赛勇, 任伟芳, 方忠宏, 等. 华蟾素胶囊致药物性肝损伤1例[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 542-543.

[责任编辑 张丰丰]