

西黄丸活性成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析

王俊亮¹, 马学莉¹, 陶蕊¹, 王婧瑞¹, 孙娟霞¹, 韩涛^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学 药学院, 兰州 730000;

2. 甘肃省中药药理与毒理学重点实验室, 兰州 730000)

[摘要] 西黄丸是抗癌中成药的经典名方,遵循局部与整体相结合、祛邪和扶正相结合的理论原则,具有清热解毒、消肿散结之功效,传统多用于治疗火郁、痰瘀、热毒壅滞所致的痈疽疔毒、流注、乳岩、痰核、瘰癧、肺癰、肠痈等疾病,现代临床将其用于恶性肿瘤、乳腺增生、带状疱疹、淋巴结炎、盆腔炎包块、乳腺炎、声带白斑、痤疮等疾病的治疗及辅助治疗。西黄丸现收载于2020年版《中华人民共和国药典》,采用上等药材,结合现代技术工艺,充分保留了药物中的有效成分,其化学成分主要包括氨基酸、萜类化合物、脂肪酸、脂肪酸酯、酚类、胆汁酸、胆汁色素和挥发油等。现代药理研究表明,西黄丸中的胆红素、胆酸、乳香酸及挥发油等多种活性成分交互作用,可发挥抗肿瘤、抗乳腺增生、调节免疫功能、抗炎、调节神经内分泌功能等药理作用。该文对西黄丸活性成分、药理作用研究进展进行整理综述,并根据中药质量标志物(Q-marker)概念中的传递与溯源、特异性、有效性、可测性及复方配伍环境对西黄丸的质量标志物进行预测分析,提示胆红素、胆酸、牛磺酸、麝香酮、11-羧基- β -乳香酸、 β -乳香酸、3-乙酰基-11-酮- β -乳香酸、乙酸辛酯、 β -榄香烯、没药酮可作为西黄丸的质量标志物,可为西黄丸的物质基础及质量控制研究提供依据。

[关键词] 西黄丸; 活性成分; 药理作用; 研究进展; 质量标志物(Q-marker)

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R285.5;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)22-0259-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20241129 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240420.1610.001>

[网络出版日期] 2024-04-22 13:20:07

Review of Active Components and Pharmacological Effect and Prediction of Quality Markers of Xihuang Pills

WANG Junliang¹, MA Xueli¹, TAO Rui¹, WANG Jingrui¹, SUN Juanxia¹, HAN Tao^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

2. Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Xihuang pills are a classic Chinese patent medicine following the theoretical principle of combining eliminating pathogen with reinforcing healthy qi in both local areas and the whole body, with the effects of clearing heat, detoxifying, alleviating edema, and dissipating mass. This medicine is traditionally used for treating carbuncle, furuncle, multiple abscess, carcinoma of breast, phlegm nodule, scrofula, lung abscess, and intestine abscess caused by fire depression, phlegm stasis, and heat toxin stagnation. It is used for treating malignant tumors, breast hyperplasia, herpes zoster, lymphadenitis, pelvic inflammatory disease, mastitis, vocal cord leukoplakia, and acne in modern medicine. Xihuang pills are now included in the 2020 edition of the *Chinese Pharmacopoeia*. The use of high-quality medicinal materials and modern technology enables full retaining of the active components in the medicinal materials. The chemical components in this medicine mainly

[收稿日期] 2024-03-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82160853);甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA264)

[第一作者] 王俊亮,在读硕士,从事中药及复方临床应用研究,E-mail:3053961483@qq.com

[通信作者] * 韩涛,教授,硕士生导师,从事中药及复方临床应用研究,E-mail: zggsht@126.com

include amino acids, terpenoids, fatty acids, fatty acid esters, phenols, bile acids, bile pigments, and volatile oils. Modern pharmacological studies have shown that a variety of active components such as bilirubin, bile acid, boswellic acid, and volatile oil in Xihuang pills interact with each other to exert anti-tumor, anti-breast hyperplasia, immunomodulatory, anti-inflammatory, and neuroendocrine-regulating effect. This paper reviews the research progress in the active components and pharmacological effects of Xihuang pills and predicts the quality markers (Q-markers) of this medicine according to the transmission, traceability, specificity, efficacy, measurability, and compound compatibility in the concept of Q-marker. It is suggested that bilirubin, bile acid, taurine, muskone, 11-carbonyl- β -boswellic acid, β -boswellic acid, 3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid, octyl acetate, β -elemene, and myrrhone can be used as Q-markers of Xihuang pills, which can provide a basis for research on the material basis and the quality control of Xihuang pills.

[Keywords] Xihuang pills; active components; pharmacological effect; research progress; quality marker (Q-marker)

西黄丸原名犀黄丸,出自《外科证治全生集》卷四^[1],是经典的抗癌名方,由牛黄、麝香、乳香、没药组成。牛黄作为君药,具有清热解毒功效,麝香为臣,可活血散瘀,佐以乳香、没药消肿止痛,全方能够清热解毒,消肿散结,传统多用于治疗流注、乳岩、痰核、瘰癧、肺癰、肠癰等临床症状的治疗。现代临床多与他药联用,用于治疗乳腺癌、结肠癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤^[2]的治疗及辅助治疗,可降低血清肿瘤标志物水平,减轻临床症状及药物毒副作用,改善患者生存状况。此外,西黄丸对乳腺增生^[3]、带状疱疹^[4]、淋巴结炎^[5]、盆腔炎包块^[6]、乳腺炎^[7]、声带白斑^[8]、痤疮^[9]等疾病具有良好的疗效。

西黄丸具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、镇痛等药理活性,其化学成分也已基本清楚,但有关西黄丸药效相关活性成分的研究较少。文献报道,西黄丸化学成分主要由氨基酸、萜类、脂肪酸、脂肪酸酯、酚类、胆汁酸类、胆汁色素及挥发油组成^[10]。中药质量标志物稳定性好,能够揭示中药的真实成分和含量,对中药的药效发挥具有重要作用,可对中药及复方制剂的质量控制提供有力支撑。本文从西黄丸的活性成分、药理作用进行总结论述,同时根据质量标志物(Q-marker)“五原则”^[11]对西黄丸的Q-marker进行预测,以期对西黄丸活性成分的定性定量分析及质量控制研究提供参考。

1 活性成分

西黄丸化学成分复杂,且体外培育牛黄、人工麝香分别作为方中牛黄、麝香的替代品,化学成分也有较大区别,因此从单味药物活性成分、复方活性成分2个方面对西黄丸的活性成分进行总结。

1.1 单味药活性成分分析 牛黄和体外培育牛黄化学成分主要包含胆汁色素、胆酸、胆汁酸盐、胆固

醇、脂肪酸、氨基酸及微量元素等^[12]。胆汁酸及胆红素类可作为牛黄的主要活性成分,研究发现,胆红素可抑制脂质过氧化反应,对细胞损伤有拮抗作用^[13-14];胆汁酸类成分与利胆保肝、降压、抗炎、抗菌、抗病毒及平喘镇咳等药效相关^[15]。天然牛黄、体外牛黄二者活性成分类型一致,但在含量上有所区别。研究表明,天然牛黄中游离胆红素、共价胆红素在总胆红素的比例较高,而体外培育牛黄的结合胆红素含量较高^[16];胆汁酸类成分中,天然牛黄甘氨胆酸及牛磺胆酸含量明显高于体外培育牛黄,胆酸及去氧胆酸含量明显低于体外培育牛黄^[17]。

天然麝香化学成分有甾体类、大环酮类、多肽及蛋白质、类固醇类等,人工麝香含有麝香关键药效物质:麝香酮、芳活素、海可素Ⅰ、海可素Ⅱ^[18],其中麝香酮具有广泛的药理活性,可发挥神经保护、心血管系统保护、抗炎、抗肿瘤、逆转多药耐药、抗溃疡、抗菌等药理作用^[19]。天然麝香与人工麝香主要药理作用虽然相似,但二者化学成分及药理作用强度有所区别。胡少伟等^[20]对天然麝香与人工麝香的挥发性成分、蛋白质类成分进行对比研究,分别从天然麝香、人工麝香鉴定出挥发性成分35个和25个,均以麝香酮的含量最高,其中有18个为二者共有的挥发性成分;分别从天然麝香、人工麝香鉴定出蛋白质336种和330种,其中共有蛋白质97种,同时对体外抗炎活性的研究表明,天然麝香抗炎活性起效浓度更低。权赫秀等^[21]研究结果显示,比起人工麝香,天然麝香对人脐静脉内皮细胞的保护作用更强。目前,研究指明麝香与人工麝香活性成分和药理作用强度有所差异,但未指出与之药理作用强度相关的成分,还需对药效相关活性成分进行深入研究。

乳香主要含有萜类、烷烃类、挥发油、多糖等成分,主要活性成分为三萜类中的乳香酸类及挥发油,具有抗炎、抗肿瘤、保肝、抗菌、抗纤维化、镇痛等多种药理活性^[22]。挥发油与乳香酸类成分作为乳香的主要活性成分,其化学成分研究已有诸多报道。刘洪玲^[23]利用气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术对实验提取的挥发油进行分析和鉴定,共鉴定出47种成分,含量较高的成分为醋酸辛酯和 Verticiol,还含有十一醇、 α -蒎烯、醋酸冰片酯、桉油精、3-蒎烯及芳樟醇等。郑立红等^[24]利用GC-MS分析乳香醋炙前后挥发油成分变化,指出乳香经醋制后,挥发油、醇类及有机酸酯类成分含量降低,萜类成分含量升高,二者主要含有的挥发油成分均为乙酸辛酯、 α -蒎烯、正辛醇、柠檬烯。董运茁等^[25]等研究表明,乳香醋制后9个乳香酸类成分上升,4个乳香酸类成分下降,其中3-乙酰基-9,11-去氢- β -乳香酸含量升高幅度最大,是具有显著抗炎活性的成分。综上所述,醋乳香与乳香的化学成分类型及含量变化已基本清楚,但乳香醋制后增效的活性成分还需进一步阐明。

没药化学成分主要包括萜类、挥发油类、木脂素类及类固醇等,其中挥发油是主要的活性成分,具有抗炎、镇痛、抗肿瘤等药理活性^[26]。目前,对没药挥发油提取和炮制工艺的研究较多,但有关富集分离及相关药效的研究还有待加强。孙艳等^[27]采用超临界二氧化碳(SFE- CO_2)萃取、挥发油提取器提取及水蒸气蒸馏法提取没药挥发油,结果显示没药经3种不同提取方法得到的挥发油中含量较高的成分有 α -蒎烯、 β -波旁烯、反式石竹烯、 β -榄香烯、律草烯、 β -瑟林烯、 β -桉叶醇、榄香醇、杜松樟脑、西柏烯等。周宜等^[28]基于热分析技术建立了没药炮制的相关参数,并指出没药醋制后挥发性成分减少,总酸得到保留。该类变化与没药醋制后刺激性气味减少有关,但与没药醋制后增强活血止痛功效的具体成分还需进一步探讨。

1.2 复方活性成分分析 近年来报道的西黄丸活性成分有胆红素、胆酸类、乳香酸类、挥发油等。郑新元等^[29]采用高效液相色谱法(HPLC)测定西黄丸中胆红素的含量,其方法准确、稳定性好。王秀文等^[30]利用SFE- CO_2 提取西黄丸中的挥发油,应用气相色谱法对乙酸辛酯的含量进行测定,并且通过GC-MS鉴定提取的挥发油成分,包含($\pm$)-麝香酮、(1S-endo)-2-甲基-3-亚甲基-2-(4-甲基-3-戊烯基)-二环[2.2.1]庚烷、4-亚甲基-2,8,8-三甲基-2-乙

烯基-二环[5.2.0]壬烷、10 α -羟基日本刺参萜、2-甲基-4-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)丁醛等成分。挥发油类成分复杂且具有不稳定性,传统提取方法和分离有所困难,因此可利用顶空固相微萃取气质联用(SPME/GC-MS)技术鉴定西黄丸挥发性成分,并利用空间代谢组学技术研究挥发性成分的代谢分布特征,明确西黄丸挥发油类的药效活性成分。入血成分是药物发挥药效的潜在活性成分,有学者应用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)技术,对西黄丸的入血成分进行鉴定,从大鼠含药血浆、含药血清中分别得到22个和28个原型成分^[31-32],其中二者共有成分3个,共计47个入血成分,有8个来源于牛黄(牛磺酸、胆酸、牛磺胆酸、牛磺熊去氧胆酸、甘氨酸等),1个来源于麝香(asclepic acid),31个来源于乳香(α -乳香酸、 β -乳香酸、boscartin I、boscartol B、11-羰基- β -乙酰乳香酸等),7个来源于没药(1S,2S-环氧-4R-呋喃大根香叶-10(15)-烯-6-酮、16-氢过氧甘露糖-13(17)-烯-3-酮、榲皮素、guggulsterol-IV、棕榈酸甲酯等)。由此可见,研究西黄丸入血成分,应同时对含药血浆和含药血清中的原型成分进行测定,才能更完整的鉴定西黄丸的入血成分。目前,测得的西黄丸入血成分中并没有挥发油类成分,今后可测定挥发油类的入血成分,为西黄丸活性成分的筛选提供一定依据。

2 药理作用

研究发现,西黄丸具有抗肿瘤、抗乳腺增生、调节免疫功能、调节神经内分泌功能、抗炎等药理作用。

2.1 抗肿瘤 研究表明,西黄丸可通过抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞转移和侵袭,阻断肿瘤新血管生成,调节肿瘤微环境,逆转多药耐药及化疗增敏等途径发挥抗肿瘤作用。

2.1.1 抑制肿瘤细胞增殖 药理研究证实西黄丸可对多种肿瘤细胞的增殖起到抑制作用。何丽娟等^[33]研究表明,西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞增殖的抑制作用强度与采血时间有关,采血时间2 h含药血清对MDA-MB-435细胞的抑制增殖作用最强,采血时间3 h含药血清对MCF-7细胞的抑制增殖作用最强。肖桦等^[34]研究表明西黄丸可通过抑制分泌型糖蛋白(Wnt)信号通路中细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)表达,阻止肺癌干细胞从G₁向S期转化而抑制肺癌细胞增殖。颜显欣等^[35]研究指出西黄丸可破坏卵巢癌SKOV3和HEY细胞线粒体功能,

降低细胞能量代谢,抑制 SKOV3 和 Y 细胞增殖。

2.1.2 促进肿瘤细胞凋亡 促进肿瘤细胞凋亡是西黄丸抗肿瘤作用的主要途径之一,主要通过调控相关信号通路及凋亡基因的表达实现。陈筱婷等^[36]研究西黄丸对人结直肠癌细胞 SW480 凋亡的影响,结果表明,西黄丸含药血清可增加促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关 X 蛋白(Bax)表达,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达,减少 Bcl-2 与 Bax 表达比例而诱导 SW480 细胞凋亡。何丽娟等^[37]研究指出西黄丸含药血清可促进雌激素受体阴性乳腺癌细胞凋亡,机制可能是通过上调肿瘤蛋白 p53(TP53)mRNA 表达,从而诱导 Bax 蛋白表达,促进 Bax 向线粒体转移而诱导细胞凋亡。龙衍等^[38]研究发现,西黄丸及牛黄、麝香均可抑制异常激活的磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,从而促使人前列腺癌 PC-3 细胞发生凋亡。戴新军等^[39]研究指出,西黄丸可通过下调雄激素受体(AR)、p-mTOR 蛋白水平而促进前列腺癌 LNCaP 细胞凋亡。FU 等^[40]研究表明,西黄丸可通过抑制 Akt/mTOR 依赖性途径增强替莫唑胺诱导的胶质母细胞瘤细胞体内凋亡。

2.1.3 抑制肿瘤细胞转移和侵袭 肿瘤细胞的转移和侵袭有着不确定性因素,是癌症治疗效果不佳及导致患者死亡的主要因素,研究发现,西黄丸可有效阻止肿瘤细胞转移。陈筱婷等^[41]研究表明,西黄丸能够抑制结肠癌细胞 SW480 迁移及侵袭,其机制可能与抑制细胞外信号调节激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路有关。翁洁琼等^[42]研究指出,西黄丸浸提液可抑制乳腺癌 4T1 细胞的增殖、迁移、侵袭和干性成球能力,联合 XAV939 抑制剂可加强抑制效果。夏仁飞等^[43]研究表明,西黄丸可通过抑制 786-O 细胞的信号转导与转录激活因子 3(STAT3)的活性进而下调 Cyclin D₁、基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的转录,抑制 786-O 细胞的增殖与侵袭。

2.1.4 阻断肿瘤新血管生成 新生血管为肿瘤细胞提供养分,是肿瘤生长、浸润及转移的基础,血管内皮生长因子(VEGF)可通过结合血管和肿瘤细胞表面受体促进血管生成^[44]。车萍等^[45]研究结果显示,西黄丸中、高剂量组均使荷瘤小鼠 VEGF 水平降低。任征远等^[46]研究发现,西黄丸可降低 VEGF、MMP-9 在乳腺癌荷瘤小鼠的外周血及肿瘤组织内的表达水平。以上研究证实西黄丸可降低 VEGF 表达,指示西黄丸可阻断肿瘤新生血管生成发挥抗肿瘤作用。

2.1.5 调节肿瘤微环境 肿瘤微环境中细胞与分子处于动态相互作用过程,不断发展导致髓源抑制细胞(MDSC)、调节性 T 细胞(Treg)、及炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)、MMP-9 等大量聚集,VEGF 大量表达,导致肿瘤发生、生长和转移^[47]。李新叶等^[48]研究发现西黄丸可抑制肿瘤微环境中 Treg 细胞增殖,促进其凋亡。另有研究表明,西黄丸能够降低荷瘤机体 IL-6、IL-10、TGF- β 、MMP-9、VEGF 水平^[46,49],抑制含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLRP3)炎症小体及 IL-1 β 、IL-18、丙二醛(MDA)的表达水平^[50],指示西黄丸可改善肿瘤微环境而抑制肿瘤生长。

2.1.6 逆转多药耐药及化疗增敏 肿瘤耐药性涉及细胞内药物浓度降低,化学抗性、转运蛋白及药物靶分子表达异常,代谢解毒、DNA 损伤修复功能失衡等多种机制^[51-52]。葛倩等^[53]研究结果显示,西黄丸含药血清能够体外逆转结肠癌耐药细胞株 HCT-8/V 和 HCT-116/L 的耐药性,其机制可能与下调耐药基因 mRNA 和蛋白表达水平有关。冯磊等^[54]研究结果显示,西黄丸可有效逆转三阴乳腺癌多药耐药株 MDA-MB-231/阿霉素(ADM)的耐药性,从而增强耐药株对化疗药物 ADM 的敏感性,且与 ADM 联用后具有化疗增效作用。以上研究指示西黄丸可能通过改变药物靶分子及代谢解毒方面逆转多药耐药,并且起到化疗增敏及增效效果。

2.2 抗乳腺增生 动物实验研究表明,西黄丸可降低乳腺增生模型大鼠雌二醇(E₂)、泌乳素(PRL)水平,升高孕酮(P)水平,调节雌激素受体 α (ER α)、孕激素受体(PR)表达水平,减弱激素在靶细胞上的生物学效应,降低 MDA 含量,增强超氧化物歧化酶(SOD)活性而抑制脂质过氧化反应,从而起到抗乳腺增生作用^[55-56]。此外,研究发现西黄丸可调节 IL-2、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等免疫因子水平,升高乳腺增生大鼠脾脏、胸腺指数,提示调节机体免疫力也是西黄丸抗乳腺增生的机制之一^[57]。细胞实验研究发现,西黄丸含药血清可抑制 E₂、P 干预后的大鼠乳腺上皮细胞增殖,诱导其凋亡^[58],指示西黄丸可通过抑制细胞增殖,诱导细胞凋亡发挥抗乳腺增生作用。

2.3 调节免疫功能 研究表明,西黄丸及其活性部位均能对机体的免疫功能起到调节作用。王志宏等^[59]研究表明,西黄丸各剂量组均能提高 H22 荷瘤小鼠免疫器官的质量,提示西黄丸可提高机体免

免疫功能。杜旦锋等^[60]研究发现,西黄丸可抑制小鼠B16黑色素瘤的肺转移,其机制与纠正荷瘤机体中的辅助性T细胞1(Th1)/辅助性T细胞2(Th2)平衡向Th2偏移,提高荷瘤机体的免疫力有关。杨伟等^[61]研究表明,西黄丸能够促进Walker256乳腺癌细胞荷瘤大鼠 γ 干扰素(IFN- γ)、IL-2的分泌,增强免疫清除功能,还能够降低TGF- β 、IL-10、IL-6水平,减少免疫抑制微环境的炎性因子,对免疫功能起到双重调节作用。此外,研究发现西黄丸挥发油^[62]、西黄丸乙醇提取物^[63]、乙酸乙酯提取物^[64]和西黄丸三氯甲烷提取物^[65]均能提高荷瘤机体免疫清除功能。

2.4 调节神经内分泌功能 下丘脑-垂体-卵巢轴是一个完整而协调的神经内分泌系统,它的每个环节均有其独特的神经分泌功能,并且具有相互作用。现代药理研究证实,西黄丸可降低大鼠卵巢中 E_2 的含量,增加P的含量,促进PR表达,降低大鼠血清中促性腺激素释放激素(GnRH)的含量,抑制促卵泡激素受体(FSHR)基因和FSHR蛋白的表达,促进促黄体生成素受体(LHR)基因和LHR蛋白的表达^[66-68],指示西黄丸可通过调控下丘脑-垂体-卵巢轴各激素及受体表达,从而调节神经内分泌功能。

2.5 抗炎 HU等^[69]对急性结肠炎模型小鼠给予西黄丸治疗,发现西黄丸可降低结肠黏膜屏障通透性的增加,降低紧密连接蛋白-5(Claudin-5)、闭合蛋白(Occludin)表达,降低结肠组织中IL-6、IL-22、IL-1 β 、TNF- α 等炎性因子的表达,从而发挥抗炎作用。

3 Q-marker预测分析

Q-marker的建立体现中药活性成分的药理作用及治疗疾病的不同层面,对完善中药和中药制剂的药效物质基础及质量控制体系具有重要意义。本文根据Q-marker“五原则”,从质量传递与溯源、成分的特有性、成分的有效性、复方配伍环境及成分的可测性对西黄丸的Q-marker进行预测。

3.1 基于质量传递与溯源的Q-marker预测分析

检索中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmspw.com/tcmsp.php>)数据库,以药物口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$ 、类药性(DL) ≥ 0.18 为筛选条件,获取牛黄、没药、乳香的活性成分,共筛选出牛黄5个活性成分(胆酸甲酯、脱氧胆酸甲酯、去氧胆酸、去氧皮质酮、胆固醇),没药45个活性成分(鞣花酸、氯化天竺葵素、 α -菠菜甾醇、 β -谷甾醇等),乳香8个活性成分(表大戟二烯醇、 α -乳香酸、

β -乳香酸、因香酚等);检索BATMAN-TCM(<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm>)数据库,设置靶点阈值为20, $P < 0.05$,获得麝香活性成分26个(雄烯二酮、睾酮、草蒿脑、黄杨碱、麝香酮等),提示以上活性成分可作为西黄丸的质量标志物候选。

3.2 基于成分特有性的Q-marker预测分析

3.2.1 牛黄成分的特有性分析 西黄丸中牛黄为牛科动物牛 *Bos taurus domesticus* Gmelin 的干燥胆结石或以牛科动物牛 *Bos taurus domesticus* Gmelin 的新鲜胆汁作母液,加入去氧胆酸、胆酸、复红胆红素、钙等制成,其含有的胆红素、胆酸可作为特征性成分。

3.2.2 麝香成分的特有性分析 麝香为鹿科动物林麝 *Moschus berezovskii*、马麝 *M. sifanicus* 或原麝 *M. moschiferus* 成熟雄体香囊中的干燥分泌物,主要含有甾体类、大环酮类、多肽和蛋白质类、类固醇类等化学成分,其中麝香酮是麝香的特征性成分。

3.2.3 乳香成分的特有性分析 乳香为橄榄科植物乳香树 *Boswellia carterii* 及同属植物 *B. bhawdajiana* 树皮渗出的树脂,主要包括萜类、烷烃类、挥发油等化学成分,其中乳香酸可作为特征性成分。

3.2.4 没药成分的特有性分析 没药为橄榄科植物地丁树 *Commiphora myrrha* 或哈地丁树 *C. molmol* 的干燥树脂,主要含有萜类、挥发油类、木脂素类等化学成分,其中萜类与挥发油为主要药效成分,可作为特征性成分,主要包括 α -蒎烯、 β -波旁烯、 β -榄香烯、没药酮等。

3.3 基于成分与药效关联的Q-marker预测分析

3.3.1 抗肿瘤 牛黄中胆红素可拮抗肝癌细胞株HepG2 DNA损伤^[14],指示胆红素具有一定的抗肿瘤作用。麝香中的麝香酮具有良好的抗肿瘤活性。汪爱华等^[70]研究报道,麝香酮可通过下调超氧化物蛋白(SHH)而促进卵巢癌细胞自噬,进而抑制其增殖、体内生长、迁移及侵袭,并促进其凋亡。QI等^[71]研究发现,麝香酮通过诱导干细胞凋亡与自噬起到抗癌作用。乳香中乳香酸类成分是发挥抗肿瘤作用的活性成分。研究表明,11-羧基- β -乳香酸可抑制皮肤T细胞淋巴瘤细胞系HuT78增殖,促进其凋亡^[72];11-羧基- β -乳香酸及相关衍生物对人原髓细胞白血病细胞(HL-60)、人结肠癌细胞(HCT116)、非小细胞肺癌细胞(A549)的增殖起到抑制作用^[73]; β -乳香酸可通过调控cAMP反应元件结合蛋白1(CREB1)/泛素特异性肽酶22(USP22)信号通路抑制口腔鳞状细胞癌CAL-27细胞增殖、迁移和侵

袭^[74]。没药中 β -榄香烯、没药甾酮、1*S*, 2*S*-环氧-4*R*-呋喃大根香叶-10(15)-烯-6-酮、2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛烷-1(10)-烯-6-酮、环阿尔廷-24-烯-1 α , 2 α , 3 β -三醇、29-降羊毛脂-8, 24-二烯-1 α , 2 α , 3 β -三醇、十八烷-1, 2*S*, 3*S*, 4*R*-四醇-1-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖苷等成分具有抗肿瘤活性。文献报道, β -榄香烯可诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、抑制肿瘤微血管生成、逆转多药耐药和增敏对多种恶性肿瘤起到抗肿瘤作用^[75];没药甾酮对脑胶质瘤、肝癌等恶性肿瘤均有抑制作用^[76];1*S*, 2*S*-环氧-4*R*-呋喃大根香叶-10(15)-烯-6-酮对乳腺癌细胞MCF-7呈现出弱细胞增殖抑制作用^[77], 2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛烷-1(10)-烯-6-酮对激素非依赖型前列腺癌细胞的增殖有显著抑制作用, 且呈剂量依赖性^[78];十八烷-1, 2*S*, 3*S*, 4*R*-四醇-1-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖苷、环阿尔廷-24-烯-1 α , 2 α , 3 β -三醇、29-降羊毛脂-8, 24-二烯-1 α , 2 α , 3 β -三醇均对人前列腺癌PC-3细胞增殖可起到中等强度的抑制作用^[79]。

3.3.2 抗乳腺增生 目前对于西黄丸活性成分抗乳腺增生的研究未见报道, 有学者基于网络药理学探究了西黄丸抗乳腺增生的相关活性成分。葛安琪等^[80]应用网络药理学方法研究乳香-没药干预乳腺增生症的作用机制, 指出乳香-没药抑制乳腺增生的活性成分有51个, 包括甘遂醇、乳香脂酸、因香酚、 α -乳香酸等。范琪瑞等^[31]基于网络药理学和分子对接研究西黄丸入血成分抗乳腺增生作用机制, 发现6个入血成分可能是发挥抗乳腺增生的主要成分, 分别是胆酸、3-乙酰-11-羰基- β -乳香酸、11-羰基- β -乳香酸、甘胺胆酸、牛黄胆酸、1*S*, 2*S*-环氧-4*R*-呋喃大根香叶-10(15)-烯-6-酮。

3.3.3 调节免疫功能 牛黄中牛磺酸和鹅去氧胆酸可调节免疫功能。王亚敏等^[81]研究指出牛磺酸可调节小鼠腹腔巨噬细胞IL-12、TNF- α 、IL-6的分泌, 提高巨噬细胞对葡萄球菌的吞噬及杀伤作用。孔星星等^[82]研究发现牛磺酸可提高Th1/Th2活化水平, 使Th1/Th2平衡偏向Th1分化, 调节T淋巴细胞活化增殖及分化。何秀玲等^[83]研究表明, 鹅去氧胆酸可通过增强单核-巨噬细胞吞噬功能, 抑制小鼠迟发型变态反应而增强机体免疫反应。乳香中乳香酸类成分可刺激淋巴细胞增殖, 调节TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6和INF- γ 表达^[84], β -乳香酸可阻断关节先天免疫反应^[85], 从而参与免疫调节。

3.3.4 改善神经功能 牛黄中牛磺酸和牛磺熊去氧胆酸具有改善神经功能作用。牛磺酸可通过维

持细胞内环境稳定、调节离子运动、降低促炎物质水平、调节细胞内钙浓度起到神经保护作用^[86], 牛磺熊去氧胆酸可通过激活Akt信号通路改善急性脊髓损伤大鼠的神经损伤, 增强神经元自噬^[87]。麝香中麝香酮具有神经保护功能。乔利军等^[88]研究表明, 麝香酮可改善脑缺血再灌注损伤大鼠的神经功能损伤, 减小脑梗死体积, 对脑缺血再灌注损伤起到保护作用。乳香中3-乙酰基-11-酮- β -乳香酸、 β -乳香酸具有神经保护活性。研究表明, 3-乙酰基-11-酮- β -乳香酸可减少神经细胞凋亡, 增加神经营养因子表达, 发挥改善神经功能作用^[89-90], β -乳香酸对大鼠海马神经元细胞氧糖剥夺损伤具有改善作用^[91]。没药中的没药甾酮可减轻脓毒症相关性脑病神经炎症反应^[92], 缓解氧化应激引起的大鼠神经功能损伤^[93], 指示其具有神经保护作用。

3.3.5 抗炎 牛黄中牛磺熊去氧胆酸具有抗炎作用, 其机制可能与抑制炎症介质前列素E₂(PGE₂)的产生有关^[94]。麝香中的麝香酮具有抗炎作用。YU等^[95]研究表明, 麝香酮可降低IL-1 β 、TNF- α 和PGE₂表达, 阻断NADPH氧化酶4(NOX4)/Janus激酶2/转录激活因子3(JAK2/STAT3)通路和NLRP3炎症小体抑制炎症反应。乳香中乳香酸类成分具有抗炎作用, 其机制与影响炎症因子表达有关。研究表明, β -乳香酸可通过干预mPGES1而抑制PGE₂活性起到抗炎作用^[96], 3-乙酰基-11-酮- β -乳香酸可防止炎症因子刺激诱导的核转录因子- κ B(NF- κ B)磷酸化^[97]。没药中没药甾酮具有良好的抗炎活性, 在胰腺炎、肠炎、神经炎等多种炎症性疾病中发挥抗炎作用^[98]。此外, 没药中二氯甲烷提取分离的部分化合物具有抗炎活性, 如苍术内酯Ⅲ、去氢假虎刺酮、eurylosesquiterpenol E、T-杜松醇、plopanone等成分均可抑制脂多糖诱导的BV2细胞炎症反应^[99]。

综上所述, 胆红素、甘胺胆酸、牛黄胆酸、鹅去氧胆酸、牛磺熊去氧胆酸、牛磺酸、麝香酮、3-乙酰-11-羰基- β -乳香酸、11-羰基- β -乳香酸、 β -乳香酸、 β -榄香烯、没药甾酮、1*S*, 2*S*-环氧-4*R*-呋喃大根香叶-10(15)-烯-6-酮、2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛烷-1(10)-烯-6-酮、环阿尔廷-24-烯-1 α , 2 α , 3 β -三醇、29-降羊毛脂-8, 24-二烯-1 α , 2 α , 3 β -三醇、十八烷-1, 2*S*, 3*S*, 4*R*-四醇-1-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖苷、苍术内酯Ⅲ、去氢假虎刺酮、eurylosesquiterpenol E、T-杜松醇、plopanone等成分与西黄丸药理作用相关, 是西黄丸发挥药效的活性成分, 有望成分西黄丸质量标志物的候选成分。

3.4 基于复方配伍环境的Q-marker预测 牛黄配伍麝香具有活血消肿、清热解毒、开窍醒神、熄风止痛等功效,其中开窍醒神之功效可能与麝香酮促进血脑屏障通透性^[100],使牛黄中牛磺酸等神经营养物质进入中枢神经系统有关。乳香、没药配伍具有促透效果,可增强抗炎镇痛药效,影响相关化学成分的溶出。赵丽辉等^[101]研究乳香活性成分(3-羰基-甘遂-8,24-二烯-21-羧酸)与没药活性成分[2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛烷-1(10)-烯-6-酮]单独及配伍的抗炎镇痛作用,发现单独及配伍使用均可在外周和中枢起到抗炎镇痛作用,配伍低剂量组甩尾实验的最大镇痛效应百分比高于单独用药组。方蕾等^[102]研究指出乳香、没药挥发油对生物碱类成分具有促透效果,乙酸辛酯、正辛醇与大根香叶烯可能是发挥促透作用的成分。有研究表明,乳香、没药配伍后,乳香中 β -乳香酸、3 α -乙酰基-甘遂-7,24二烯-21-酸、羽扇20(29)烯-3 α -乙酰基-24-酸、3-乙酰基-11-酮基- β -乳香酸的含量上升,乙酰11 α -甲氧基- β -乳香酸、 α -乳香酸、3 β -乙酰氧基-5 α -8,24-羊毛脂二烯-21-酸、3 α -乙酰氧基-羊毛脂-8,24-二烯-21-酸、3-羟基甘遂烷-8,24-二烯-21-酸的含量下降^[103],提示含量上升的成分可能为乳香和没药配伍后的增效成分。综上所述,牛磺酸、麝香酮、3-羰基-甘遂-8,24-二烯-21-羧酸、2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛烷-1(10)-烯-6-酮、 β -乳香酸、3 α -乙酰基-甘遂-7,24二烯-21-酸、羽扇20(29)烯-3 α -乙酰基-24-酸、3-乙酰基-11-酮基- β -乳香酸等成分可能在复方配伍中起到协同增效作用,可作为西黄丸质量标志物的候选成分。

3.5 基于成分可测性的Q-marker预测 2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)规定的牛黄测定成分为胆酸和胆红素,麝香测定成分为麝香酮,乳香与没药测定成分为挥发油。李国栋等^[104]采用高效液相色谱-质谱法测定了天然牛黄、体外培育牛黄在小鼠血清和组织中的6种胆汁酸类成分,分别是胆酸、去氧胆酸、牛磺胆酸、鹅去氧胆酸、牛磺脱氧胆酸、牛磺酸。周杰等^[105]采用高效液相色谱-蒸发光散射检测器(HPLC-ELSD)法同时测定西黄丸中6种乳香酸类成分,分别是 α -乳香酸、3-乙酰基- α -乳香酸、11-羰基- β -乳香酸、11-羰基- β -乙酰乳香酸、 β -乳香酸、3-乙酰基- β -乳香酸。宋志前等^[106]利用GC-MS技术,建立了乳香中 α -蒎烯、乙酸辛酯含量测定的方法。王勇等^[107]采用GC法测定了没药中 β -榄香烯在没药挥发油中的质量分数,结果表

明超临界二氧化碳萃取法所得 β -榄香烯含量最高。颜干明等^[108]利用HPLC技术对没药4种倍半萜类成分进行含量测定,分别是2-甲氧基-5-乙酰基-呋喃吉玛烷-1(10)-烯-6-酮、[1(10)*E*,2*R*,4*R*]-2-甲氧基-8,12-环氧吉玛-1(10),7,11-三烯-6-酮、9-甲氧基没药酮、没药酮。

综上所述,根据质量标志物“五原则”分析可知,西黄丸中的胆红素、胆酸、牛磺酸、麝香酮、11-羰基- β -乳香酸、 β -乳香酸、3-乙酰基-11-酮基- β -乳香酸、乙酸辛酯、 β -榄香烯、没药酮可作为Q-Merker,见增强出版附加材料。

4 总结与展望

西黄丸是清代著名医家王洪绪所创,现收载于2020年版《中国药典》,具有清热解毒、消肿散结功效,是治疗痈疽疔毒、流注、乳岩、痰核、瘰癧、肺癰、肠痈等临床症状的经典方剂。现代药理研究表明,西黄具有抗肿瘤、抗炎镇痛、神经保护、调节免疫功能等药理作用,主要活性成分包括胆红素、胆酸、乳香酸及挥发油等。西黄丸祛邪而不伤正,在治疗疾病的同时,可增强机体免疫调节作用,且无明显不良反应,显示出安全性和有效性,现代临床主要应用于乳腺癌、肺癌等多种恶性肿瘤,乳腺炎、淋巴结炎等感染性疾病及证属痰火热毒积聚的疾病的治疗。

西黄丸参与机体生理病理活动的调节,有着广泛的药理作用,其药理机制已有较多研究,但药效相关活性成分研究较少且不系统,对西黄丸功效成分配伍及物质基础的研究较少,故其复杂的化学成分需要建立综合完善的评价体系。中药复方的物质基础是多种活性成分的组合效应,因此今后的研究可聚焦在西黄丸活性成分配伍、量效控制等方面,为西黄丸建立更完善的质量标准体系提供依据。该文对近年来报道的西黄丸活性成分、药理作用进行了总结,并基于质量标志物“五原则”预测其质量标志物,为西黄丸的后续研究及相关制剂研发提供参考。

【参考文献】

- [1] 王洪绪. 外科证治全生集[M]. 北京:人民卫生出版社,1989:36.
- [2] 杨雨婷,曾瑾,陈平,等. 西黄丸抗肿瘤临床应用及药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 250-258.
- [3] 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.

- [4] 王媛媛. 西黄丸治疗急性头面部带状疱疹患者的疗效观察[J]. 中国民康医学, 2016, 28(17): 55-56.
- [5] 秦玉生, 姚秀云, 王晓红. 西黄丸治疗小儿肠系膜淋巴结炎疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2016, 8(2): 193-195.
- [6] 刘进满, 郭丽, 王展, 等. 抗菌药物联合西黄丸治疗盆腔炎性包块40例临床评价[J]. 中国药业, 2015, 24(22): 80-81.
- [7] 王勇, 董江萌, 贾巍. 微创旋切术联合西黄丸治疗急性脓肿型乳腺炎对术后创面恢复、切口感染及乳晕水肿的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(35): 3919-3923.
- [8] 庞开云. 西黄丸治疗声带白斑的临床疗效观察[D]. 晋中: 山西中医药大学, 2017.
- [9] 陈菁, 李玉良, 丁福荣, 等. 西黄丸联合果酸换肤治疗面部中度寻常痤疮临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(12): 1713-1716.
- [10] XU H B, CHEN X Z, WANG X, et al. Xihuang pill in the treatment of cancer: TCM theories, pharmacological activities, chemical compounds and clinical applications [J]. J Ethnopharmacol, 2023, doi: 10.1016/j.jep.2023.116699.
- [11] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [12] YU Z J, XU Y, PENG W, et al. Calculus bovis: A review of the traditional usages, origin, chemistry, pharmacological activities and toxicology [J]. J Ethnopharmacol, 2020, doi: 10.1016/j.jep.2020.112649.
- [13] 王天成, 王振宇, 沈惠麒, 等. 胆红素拮抗正己烷致小鼠脂质过氧化作用的初步研究[J]. 毒理学杂志, 2006, 20(1): 34-35.
- [14] 魏雪涛, 蒋建军, 尚兰琴, 等. 胆红素及牛黄拮抗苯乙烯所致肝癌细胞株损伤[J]. 中国公共卫生, 2004, 20(4): 442-443.
- [15] 张宇静, 夏晶, 仇佳思, 等. 牛黄中胆汁酸的药理作用及定量分析方法研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 268-274.
- [16] 夏晶, 曹帅, 沙祎炜, 等. 天然牛黄和体外培育牛黄中不同胆红素含量及比例的初步探究[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(11): 971-977.
- [17] 胡晓茹, 孙磊, 傅欣彤, 等. 牛黄及代用品中胆汁酸类成分指纹图谱及含量测定研究[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(4): 648-656.
- [18] LV S, LEI Z, YAN G, et al. Chemical compositions and pharmacological activities of natural musk (Moschus) and artificial musk: A review [J]. J Ethnopharmacol, 2022, doi: 10.1016/j.jep.2021.114799.
- [19] 齐娜, 段文娟, 李雅婧, 等. 麝香酮药理作用的研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(8): 3042-3047.
- [20] 胡少伟, 董彩虹, 李友明, 等. 天然麝香与人工麝香多角度差异性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, doi: 10.13422/j.cnki.syfjx.20240663.
- [21] 权赫秀, 金鹏, 李露, 等. 麝香及其代用品人工麝香对H₂O₂诱导人脐静脉内皮细胞损伤保护作用比较研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1783-1787.
- [22] 哈瑞雯, 周海燕, 詹志来, 等. 乳香化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 94-107.
- [23] 刘洪玲. 乳香挥发油化学成分的气相色谱-质谱分析[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 370-371.
- [24] 郑立红, 刘振丽, 宋志前, 等. 基于气质联用技术的乳香醋炙前后挥发油成分变化分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(10): 1677-1681.
- [25] 董运苗, 张弋, 刘振丽, 等. 乳香醋炙前后13种乳香酸成分含量变化及活性比较研究[J]. 中草药, 2021, 52(23): 7128-7137.
- [26] 杨宝, 陈志超, 陈芳有, 等. 没药化学成分及生物活性研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(10): 2476-2484.
- [27] 孙艳, 卞俊, 宣伟东, 等. SFE-CO₂萃取及传统方法提取没药挥发油的成分比较[J]. 中草药, 2011, 42(4): 668-670.
- [28] 周宜, 邓蓝冰, 宁晨旭, 等. 没药热解特性与炮制相关性研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(5): 1760-1767.
- [29] 郑新元, 张茉, 王杰, 等. 西黄丸定性定量方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(7): 1410-1413.
- [30] 王秀文, 刘艳之, 卫春红, 等. 超临界流体萃取-GC-MS分析西黄丸中挥发性成分[J]. 化学研究与应用, 2021, 33(3): 423-429.
- [31] 范琪瑞, 陈美, 董晓宜, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS及网络药理学的西黄丸入血成分抗乳腺增生作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(24): 6749-6764.
- [32] 潘晶, 张其海, 樊昊雯, 等. 基于HPLC-Q-TOF-MS/MS、网络药理学及实验验证探讨西黄丸含药血清抗脑胶质瘤的潜在活性成分及作用机制[J]. 药学报, 2024, doi:10.16438/j.0513-4870.2023-0750.
- [33] 何丽娟, 靳冉, 李晋生, 等. 西黄丸含药血清干预人乳腺癌细胞增殖的药效强度及其与采血时间的关系[J]. 中医杂志, 2019, 60(14): 1232-1236.
- [34] 肖桦, 秦旭华, 赖宇, 等. 西黄丸含药血清经Wnt信

- 号转导通路细胞周期蛋白D₁调控人肺癌干细胞增殖的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 172-176.
- [35] 颜显欣, 洪守亿, 马瑞瑞, 等. 西黄丸抑制卵巢癌细胞线粒体能量代谢的效应及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(1): 70-76.
- [36] 陈筱婷, 葛鑫宇, 刘彬, 等. 西黄丸含药血清对人结肠癌细胞SW480凋亡及Bcl-2、Bax蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 507-509.
- [37] 何丽娟, 李晋生, 陈霞, 等. 西黄丸含药血清对人乳腺癌细胞株MDA-MB-435和MCF-7细胞增殖的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2784-2788.
- [38] 龙衍, 吴泳蓉, 郭垠梅, 等. 西黄丸及其主要成分抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路促进PC-3荷瘤小鼠前列腺癌细胞的凋亡[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(4): 340-346.
- [39] 戴新军, 龙衍, 邹博, 等. 基于AR/mTOR信号通路探讨西黄丸对前列腺癌LNCaP细胞增殖、凋亡影响的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(15): 4147-4155.
- [40] FU J, ZHU S H, XU H B, et al. Xihuang pill potentiates the anti-tumor effects of temozolomide in glioblastoma xenografts through the Akt/mTOR-dependent pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2020, doi: 10.1016/j.jep.2020.113071.
- [41] 陈筱婷, 葛鑫宇, 刘彬, 等. 西黄丸含药血清对SW480人结肠癌细胞迁移及侵袭的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 136-141.
- [42] 翁洁琼, 卢雯平, 崔莎莎, 等. 基于Wnt/ β -catenin通路探讨西黄丸对三阴乳腺癌细胞4T1增殖及干性成球能力的影响[J]. 北京中医药, 2021, 40(9): 968-972.
- [43] 夏仁飞, 刘如敏, 周敏捷, 等. 西黄丸对肾癌细胞的增殖、侵袭及STAT3激活的影响[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 743-745.
- [44] BAI J, WU J, TANG R, et al. Emodin, a natural anthraquinone, suppresses liver cancer *in vitro* and *in vivo* by regulating VEGFR (2) and miR-34a [J]. Invest New Drugs, 2020, 38(2): 229-245.
- [45] 车萍, 王中霞, 李峰, 等. 西黄滴丸对S180荷瘤小鼠CD34及VEGF影响及形态学观察的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(20): 95-98.
- [46] 任征远, 马杰, 王一尧, 等. 西黄丸对乳腺荷瘤小鼠外周血和肿瘤组织VEGF、MMP9表达的影响[J]. 中成药, 2016, 38(2): 440-443.
- [47] 黄波. 肿瘤微环境中免疫与炎症的调节[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(2): 111-115.
- [48] 李新叶, 苏亮, 徐钰, 等. 西黄丸调节肿瘤微环境中Treg细胞PI3K/Akt通路的抗肿瘤作用机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(1): 49-54.
- [49] 王一尧, 任征远, 焦战, 等. 西黄丸对肿瘤迁移微环境的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(4): 11-13.
- [50] 蒋锐沅, 莫春梅, 满婷婷, 等. 西黄丸对炎症微环境下肺癌A549荷瘤小鼠NLRP3炎症小体及其产物和肿瘤增殖的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 20-28.
- [51] 高洁, 贾翌江, 阿依江, 等. 肿瘤多药耐药机制及逆转耐药研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(21): 3991-3995.
- [52] 张宁宁, 丁也. 肿瘤多药耐药性的相关研究[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(11): 27-29.
- [53] 葛倩, 杨振毅, 王邈, 等. 西黄丸逆转大肠癌细胞株多药耐药的体外研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 176-180.
- [54] 冯磊, 毛丹, 陈州华, 等. 西黄丸逆转三阴性乳腺癌多药耐药的作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 28-32.
- [55] 连小龙, 赵敏, 韩涛, 等. 西黄丸对模型大鼠抗乳腺增生作用及其机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(23): 2390-2393.
- [56] 连小龙, 赵敏, 韩宇, 等. 西黄丸对乳腺增生大鼠抗氧化能力、乳腺组织雌激素受体和孕激素受体表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 9-12.
- [57] 连小龙, 赵敏, 韩宇, 等. 西黄丸对乳腺增生大鼠乳腺组织形态和免疫功能的影响[J]. 解放军药学报, 2017, 33(6): 496-498, 513.
- [58] 刘景楠, 赵敏, 吴平安, 等. 西黄丸对大鼠乳腺上皮细胞凋亡及ER、PR表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(5): 710-715.
- [59] 王志宏, 王中霞, 刘超, 等. 西黄丸滴丸抗肿瘤作用及对免疫功能的影响[J]. 山东大学学报: 医学版, 2013, 51(4): 18-20.
- [60] 杜旦锋, 郭丽, 盛丽娜, 等. 西黄丸抗肿瘤转移作用及其机制研究[J]. 中药材, 2018, 41(8): 1995-1998.
- [61] 杨伟, 关硕, 胡俊霞, 等. 西黄丸对荷瘤大鼠的抗肿瘤及其对炎症因子的调节作用[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(6): 847-850.
- [62] 杨伟, 关硕, 胡俊霞, 等. 西黄丸挥发油抗肿瘤作用及其免疫学机制的实验研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 68-72.
- [63] 马杰, 杨伟, 关硕, 等. 西黄丸乙醇提取物抗肿瘤作用及其免疫学机制实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(4): 43-45.

- [64] 马杰, 杨伟, 关硕, 等. 西黄丸乙酸乙酯提取物抗肿瘤活性研究[J]. 医药导报, 2014, 33(3): 303-306.
- [65] 关硕, 杨伟, 胡俊霞, 等. 西黄丸氯仿提取物对荷瘤大鼠免疫清除功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(2): 144-148.
- [66] 赵敏, 连小龙, 刘景楠, 等. 西黄丸对大鼠卵巢相关激素及其受体的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(24): 2844-2846.
- [67] 赵敏, 连小龙, 刘景楠, 等. 西黄丸对大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴中各激素与卵巢受体水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(20): 2417-2420.
- [68] 赵敏, 连小龙, 刘景楠, 等. 西黄丸对大鼠卵巢相关激素的基因和蛋白表达水平的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(11): 1160-1162, 1188.
- [69] HU M L, LIAO Q Z, LIU B T, et al. Xihuang pill ameliorates colitis in mice by improving mucosal barrier injury and inhibiting inflammatory cell infiltration through network regulation [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 1): 117098.
- [70] 汪爱华, 张飞忠, 王红英. 麝香酮调节SHH介导的自噬对卵巢癌细胞恶性进展的影响[J]. 天津医药, 2024, 52(2): 142-148.
- [71] QI W, LI Z, YANG C, et al. Inhibitory mechanism of muscone in liver cancer involves the induction of apoptosis and autophagy [J]. Oncol Rep, 2020, 43(3): 839-850.
- [72] 李可嘉, 沈小雁, 王宏林, 等. 11-羧基- β -乙酰乳香酸对皮肤T细胞淋巴瘤细胞系HuT 78增殖、凋亡的作用研究[J]. 现代免疫学, 2023, 43(1): 22-28.
- [73] 刘茂宇, 杨艺辉, 王金华, 等. 新型3-O-乙酰-11-酮基- β -乳香酸衍生物的合成及其体外抗肿瘤活性[J]. 合成化学, 2022, 30(4): 245-251.
- [74] 张雷, 黄河浪, 刘科伽. β -乳香酸通过抑制CREB1/USP22信号通路抑制口腔鳞状细胞癌细胞增殖、迁移和侵袭[J]. 解剖科学进展, 2022, 28(4): 429-432.
- [75] 郭金苗, 孙玉姣, 付慧. β -榄香烯抗肿瘤药理作用机制及药物递送系统研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2133-2137.
- [76] IJAZ S, IQBAL J, ABBASI B A, et al. Current stage of preclinical and clinical development of guggulsterone in cancers: Challenges and promises [J]. Cell Biol Int, 2024, 48(2): 128-142.
- [77] ZHU N, KIKUZAKI H, SHENG S, et al. Furanosquiterpenoids of *Commiphora myrrha* [J]. J Nat Prod, 2001, 64(11): 1460-1462.
- [78] 吉恺, 孔峰, 沈涛, 等. 没药倍半萜成分的分离鉴定及抗肿瘤活性[J]. 山东大学学报: 医学版, 2008, 46(4): 344-348.
- [79] 李圣各, 杨国春, 赵楠, 等. 没药的化学成分及其抗肿瘤活性研究[J]. 中草药, 2017, 48(5): 853-858.
- [80] 葛安琪, 杨凯麟, 刘丽芳, 等. 基于网络药理学探讨乳香-没药药对干预乳腺增生症的分子机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(4): 914-925.
- [81] 王亚敏, 徐小康, 戎瑞雪, 等. 牛磺酸对小鼠腹腔巨噬细胞功能调节作用的体外研究[J]. 医学研究与教育, 2018, 35(5): 1-6.
- [82] 孔星星, 蓝利, 袁江浪, 等. 牛磺酸影响人外周血T淋巴细胞增殖及分化功能的体外研究[J]. 广西医科大学学报, 2023, 40(5): 742-748.
- [83] 何秀玲, 李培锋, 关红等. 牛磺酸鹅去氧胆酸对小鼠免疫功能的影响[J]. 中药材, 2005, 28(12): 1089-1092.
- [84] AMMON H P. Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids [J]. Phytomedicine, 2010, 17(11): 862-867.
- [85] FRANCO-TREPAT E, ALONSO-PÉREZ A, GUILLÁN-FRESCO M, et al. β boswellic acid blocks articular innate immune responses: An in silico and in vitro approach to traditional medicine [J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(2): 371.
- [86] MENZIE J, PRENTICE H, WU J Y. Neuroprotective mechanisms of taurine against ischemic stroke [J]. Brain Sci, 2013, 3(2): 877-907.
- [87] DONG Y, YANG S, FU B, et al. Mechanism of tauroursodeoxycholic acid-mediated neuronal protection after acute spinal cord injury through Akt signaling pathway in rats [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(9): 2218-2227.
- [88] 乔利军, 向娇娇, 崔志忠, 等. 麝香酮对脑缺血再灌注损伤大鼠神经再生作用的研究[J]. 中医药学报, 2022, 50(11): 18-24.
- [89] 张艳, 王俊, 严永兴, 等. 3-乙酰基-11-酮- β -乳香酸对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中华危重症医学杂志, 2021, 14(6): 466-471.
- [90] WANG Y, XIONG Z L, MA X L, et al. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid promotes sciatic nerve repair after injury: Molecular mechanism [J]. Neural Regen Res, 2022, 17(12): 2778-2784.
- [91] 王明明, 王磊, 窦芳, 等. β -乳香酸对海马神经元细胞氧糖剥夺损伤的改善作用[J]. 中国药房, 2021, 32(11): 1319-1324.
- [92] 李探, 徐宏彬, 张潇月, 等. 没药甾酮下调TLR4/NF- κ B通路减轻脓毒症相关性脑神经炎症反应机制探究[J]. 中国中医急症, 2022, 31(10): 1726-

- 1729, 1738.
- [93] 刘天龙, 柳敏娜, 王文军, 等. Z-没药甾酮对缺血性脑卒中大鼠氧化应激损伤的保护作用及分子机制[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(1): 6-10, 27.
- [94] 姜雪莹, 钱英红, 赵俊利, 等. TCDCA对IL-1 β 刺激下AA大鼠成纤维样滑膜细胞中PGE₂分泌的影响[J]. 畜牧与饲料科学, 2021, 42(5): 1-5.
- [95] YU S, ZHAO G, HAN F, et al. Muscone relieves inflammatory pain by inhibiting microglial activation-mediated inflammatory response via abrogation of the NOX4/JAK2-STAT3 pathway and NLRP3 inflammasome [J]. Int Immunopharmacol, 2020, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106355.
- [96] SIEMONEIT U, KOEBERLE A, ROSSI A, et al. Inhibition of microsomal prostaglandin E₂ synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense [J]. Br J Pharmacol, 2011, 162(1): 147-162.
- [97] CATANZARO D, RANCAN S, ORSO G, et al. Boswellia serrata preserves intestinal epithelial barrier from oxidative and inflammatory damage [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125375.
- [98] 郭倩倩, 柳敏娜, 刘天龙. 没药甾酮药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 115-119.
- [99] 杨宝, 徐莲莲, 陈芳有, 等. 没药化学成分及抗炎活性研究[J]. 中草药, 2023, 54(9): 2716-2721.
- [100] 赵庭鉴, 张培林, 周勇, 等. 冰片和麝香酮对神经生长因子血脑屏障通透性的影响研究[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(8): 728-731.
- [101] 赵丽辉, 赵子樟, 李佳响, 等. 乳香、没药活性成分KTDA、FSA及其配伍的抗炎镇痛作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(11): 1460-1465.
- [102] 方蕾, 管咏梅, 黄诗雨, 等. 乳香没药挥发油促生物碱类成分的经皮渗透性研究[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 382-390.
- [103] 项想, 潘承蓉, 高茹梦, 等. 基于UPLC-TQ/MS联用技术分析乳香配伍没药后对乳香中化学成分溶出的影响[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(4): 590-597.
- [104] 李国栋, 李喜平, 冯承阳, 等. 体外培育牛黄和天然牛黄对小鼠血清和组织胆汁酸代谢轮廓影响的对比研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1328-1331.
- [105] 周杰, 商雪莹, 佟玲, 等. HPLC-ELSD法同时测定西黄丸中6种乳香酸类成分[J]. 中草药, 2017, 48(4): 706-709.
- [106] 宋志前, 夏磊, 魏征, 等. 乳香中 α -蒎烯和乙酸辛酯含量测定方法研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(10): 1431-1433.
- [107] 王勇, 赵艳红, 陈彦, 等. SFE-CO₂等方法提取没药化学成分及其GC-MS研究[J]. 中草药, 2005, 36(6): 821-823.
- [108] 颜干明, 肖小林, 邓麟凤, 等. 基于UPLC-Q/TOF-MS技术的没药及其炮制品中倍半萜类成分分析及HPLC含量测定研究[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(17): 1605-1615.

[责任编辑 张丰丰]