

醒消丸治疗恶性肿瘤的临床应用探讨

周相男¹, 杨丽惠¹, 李志明¹, 段桦¹, 周天², 胡凯文²

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院肿瘤科, 北京 100078)

摘要: 醒消丸为疮疡圣药, 由雄黄、麝香、乳香和没药组成, 具有消肿散结、活血止痛等作用。通过分析醒消丸的来源、疮疡与恶性肿瘤的关系、醒消丸各成分抗肿瘤药理作用以阐释醒消丸治疗恶性肿瘤的可行性。醒消丸组成药物成分具有调控肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、转移以及肿瘤血管生成、代谢重编程、免疫逃逸等生物学过程的作用, 可调控肿瘤的发生发展, 适用于以“整体虚寒, 局部实热”为病机特点的晚期恶性肿瘤患者, 特别是化疗后患者。并基于肿瘤“绿色治疗”理念探讨醒消丸的抗肿瘤功效与临床应用, 以期为后续临床治疗和科学研究提供参考。

关键词: 醒消丸; 疮疡; 恶性肿瘤; 雄黄; 麝香; 乳香; 没药

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)08-1745-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.08.037

Discussion on the Clinical Application of *Xingxiao* Pills in the Treatment of Malignant Tumor

ZHOU Xiang-Nan¹, YANG Li-Hui¹, LI Zhi-Ming¹,
DUAN Hua¹, ZHOU Tian², HU Kai-Wen²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Oncology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract: *Xingxiao* Pills is known as the best medicine for the treatment of sores in the field of traditional Chinese medicine (TCM). The pills are composed of Realgar, Moschus, Olibanum, and Myrrha, and have the function of alleviating swelling and dissipating nodulation, activating blood and relieving pain. This article introduces the origin of *Xingxiao* Pills, the relations of scores in the field of TCM and malignant tumor in the modern medicine, and the anti-tumor pharmacological actions of the components of *Xingxiao* Pills, and explores the feasibility of utilizing *Xingxiao* Pills for the treatment of malignant tumor. The components of *Xingxiao* Pills have the effects on regulating the proliferation, apoptosis, invasion, metastasis of tumor cells, and on regulating the biological process of angiogenesis of the tumor, cancer metabolic reprogramming, and immune escape, which can regulate the occurrence and development of the tumor and can be used for the treatment of advance malignant tumor patients in particular the patients after chemotherapy characterized by the pathogenesis of “holistic deficiency-cold while focal excess-heat”. Furthermore, the anti-tumor actions and clinical application of *Xingxiao* Pills are discussed based on tumor green therapy, so as to supply reference for the further clinical treatment and scientific research.

Keywords: *Xingxiao* Pills; sores; malignant tumor; Realgar; Moschus; Olibanum; Myrrha

收稿日期: 2020-12-26

作者简介: 周相男(1992-), 女, 在读博士研究生; E-mail: 565531285@qq.com

通讯作者: 周天, 女, 医学博士, 副主任医师; E-mail: zhoutian_med@163.com。胡凯文, 男, 主任医师, 教授, 博士研究生导师; E-mail: kaiwenh@163.com

基金项目: 全国中医药创新人才培养项目; 北京中医药大学东方医院“1166”人才工程(编号: 030903010335); 周天同仁堂醒消丸横向课题(编号: 040101003063); 国家重点研发计划资助项目(编号: 2018YFC1705102)

醒消丸出自清代王维德《外科证治全生集》，全方由雄黄、麝香、乳香和没药组成，是治疗外科痈疽肿毒的效验方，功擅活血消肿、止痛，用于治疗痈疽坚硬肿痛者^[1]。临床应用初步提示醒消丸可改善化疗后恶性肿瘤患者的寒热失调症状^[2]。本文拟对醒消丸治疗恶性肿瘤的理论基础进行分析和探讨，以期后续临床治疗和科学研究提供参考。

1 醒消丸治疗恶性肿瘤的理论基础

1.1 醒消丸为治疗疮疡圣药 醒消丸是治疗外科痈疽肿毒的圣药。王维德在《外科证治全生集》中指出：“即流注瘰癧恶核，倘有溃者，仍不敢托。托则溃者虽敛，增出者又如何耶？故以消为贵”。以上论述提示，在痈疽疮疡未溃之初，应以消法散结消肿，减轻患者的痛苦；已溃之时，也可用消法消除余毒。醒消丸为消法代表用药，具有消肿散结、活血止痛之功，其临床应用已流传至今。现存方剂阳和汤、小金丹、犀黄丸等均由醒消丸化裁而成^[1]。

1.2 恶性肿瘤的病理机制与中医疮疡癌肿的病变过程相似 疮疡与恶性肿瘤具有相似的临床表现和演变规律。宋代东轩居士所撰的《卫济宝书·痈疽五发篇》中，有“一曰癌，二曰瘰，三曰疽，四曰瘤，五曰痛”等记载，该书将癌症归属于外科痈疽即疮疡。此后，明代陈实功的《外科正宗》、清代高秉钧的《疡科心得集》等对癌症均有详细论述^[3]。临床表现方面，中医古籍中记载癌症患者所具有的疮疡、溃烂、渗血、流水等正与现代恶性肿瘤患者的组织坏死脱落所致的溃烂、胸腹水等相似。《素问·生气通天论》曰：“营气不从，逆于肉理，乃生痈肿”。提示痈肿的发病多由机体脏腑功能失调，气血凝滞，肉腐成脓所致，而恶性肿瘤的病机为正气亏虚，痰凝毒聚，可见疮疡痈肿与恶性肿瘤的病因病机相似。清代张秉承的《成方便读》在解释仙方活命饮时提出：“夫肿毒之初起也，皆由营血阻滞，郁而为热，营卫之气失其常度，病即形之于外也，……然肿坚之处，必有伏阳，痰血交凝，定多蕴毒”。疮疡癌肿的病理变化过程表现为初期气血阻滞，痰瘀互阻郁而为热，毒聚成形；中期毒瘤扩散，邪毒内陷而正虚；后期癌毒转移，正气衰败。这与恶性肿

瘤初起成形、中期扩散、后期正气亏损的演变规律相似。故认为恶性肿瘤的治疗可借鉴古代疮疡癌肿的疗法：早期治疗以清热解毒、通络散结，散寒消肿、活血化瘀为法；中期扶正围毒，攻补兼施，防止肿瘤扩散；后期为正气耗损，宜大补元气，扶助正气^[3]。恶性肿瘤可从疮疡论治，则醒消丸作为外科疮疡的效验方，亦可用于恶性肿瘤的治疗。

1.3 醒消丸组成药物成分具有抗肿瘤药理作用 醒消丸组成药物成分具有调控肿瘤细胞增殖、凋亡、侵袭、转移以及肿瘤血管生成、代谢重编程、免疫逃逸等生物学过程的作用，从而调控肿瘤的发生发展。

1.3.1 诱导肿瘤细胞凋亡 纳米雄黄通过阻滞细胞周期，调控内质网应激，调控 caspase 途径、p53 依赖性途径、线粒体凋亡途径和诱导活性氧簇(ROS)积累，可抑制子宫宫颈癌、子宫内膜癌、肺癌、胃癌、肝癌等肿瘤细胞的增殖并诱导其凋亡^[4-8]。麝香具有抑制癌细胞生长和诱导凋亡的作用，其凋亡途径涉及白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF)、内质网应激和 MAPK 信号传导途径等^[9-10]。乳香可通过降低线粒体膜电位与 Bcl-2 水平、激活 caspase 途径、增加 Bax 表达、促进促凋亡因子细胞色素 C 的释放、增加 TNF-R1 表达、调控磷酸腺苷活化蛋白激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)等途径诱导乳腺癌、肺癌、黑色素瘤、胰腺癌、肝癌、胃癌、前列腺癌等肿瘤细胞的凋亡^[11-14]。没药通过下调环氧化酶 2(COX-2)、增殖细胞核抗原(PCNA)、Bcl-2 表达水平及调节细胞周期蛋白、激活线粒体凋亡途径诱导胃癌、乳腺癌、肝癌、前列腺癌细胞凋亡^[15]。

1.3.2 抑制肿瘤细胞转移 纳米雄黄通过下调基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 的表达，可抑制小鼠乳腺癌细胞的迁移和侵袭及体内肺转移和肝转移^[16]。乳香抑制肿瘤细胞转移与调节趋化因子受体 4(CXCR4)、E-钙黏蛋白、MMP-9 和细胞间黏附分子 1(ICAM-1)的表达相关^[13]。西黄丸(含麝香、乳香、没药)可抑制上皮-间质转化和细胞外基质(ECM)降解，调节钙黏蛋白表达从而干预结肠癌细胞的转移^[17]。

1.3.3 抑制肿瘤血管生成 体内外实验证明雄黄主要成分硫化砷具有阻断癌细胞黏附及抑制血管

生成作用^[18-19]。麝香及其活性成分麝香酮可降低血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达水平,抑制肿瘤新生血管生成^[20-21]。乳香、没药具有抑制多种肿瘤血管生成的作用^[22]。西黄丸具有降低VEGF水平及抑制肿瘤血管生成作用^[17]。

1.3.4 调控代谢重编程 纳米雄黄可降低肺癌干细胞葡萄糖消耗,调控关键因子缺氧诱导因子 α (HIF- α)、p53,相关蛋白PI3K、Akt、mTOR和相关酶如葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)、磷酸果糖激酶(PFK)、乳酸脱氢酶(LDH)的表达,从而靶向调控肺癌干细胞代谢重编程,抑制肺癌的侵袭与转移^[23]。麝香的分泌和生长与类固醇激素生物合成、过氧化物酶表达、PI3K-Akt信号途径、胆固醇代谢相关^[24]。乳香和没药及其生物活性化合物通过调节JAK/STAT信号通路和细胞代谢谱抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖,涉及氨基酸、脂质、维生素等多种代谢^[25]。西黄丸(含麝香、乳香、没药;主要为醒消丸的组成药物)已被证明可通过调控氨基酸代谢从而抑制肿瘤生长^[26]。

2 醒消丸治疗恶性肿瘤的临床应用

2.1 基于肿瘤“绿色治疗”理念,醒消丸可活血祛瘀,以通为补,调和阴阳 肿瘤“绿色治疗”是由北京中医药大学东方医院的胡凯文教授提出,该治疗理念以“福寿双全”的中国式生命观为首要目标,以“可持续性、可重复性”为其治疗模式特色。根据肿瘤治疗不同阶段选取相应治疗方法,对晚期肿瘤患者,特别是年老体弱、不耐外科手术、放化疗不理想的患者具有特殊意义^[27]。“绿色治疗”理念下,“霸道”和“王道”阶段分别为肿瘤急性发展期和慢性期,而至“帝道”阶段则为肿瘤隐匿期,已无明显不适,通常以中医药治疗为主,调和机体气血阴阳,以“和”为贵,调整体质状态^[28]。“绿色治疗”理念下,恶性肿瘤是全身疾病的局部表现,肿瘤“体阴而用阳”,具有生命属性,易游走全身各处,耗气伤血,造成全身与局部的不平衡,出现整体虚寒,局部实热的不同表现。

醒消丸由雄黄、麝香、乳香、没药组成。该方中的雄黄始载于《神农本草经》,性温,味辛,

有毒,具攻坚消积、燥湿豁痰功效,为君药;麝香味辛,性温,活血通络,雄黄得麝香之助,则豁痰祛瘀之力无处不达;臣以乳香与没药活血行气、消瘀散肿而止痛。该方独特之处在于其服法,王维德提出用陈酒送服醒消丸,至醉,盖被取汗,酒醒即“痼消痛止”,少量陈酒性热助患者发汗以祛邪外出,行气活血助麝香发挥走窜之力。全方共奏活血通络、豁痰化瘀之效。方中乳香和没药理气化瘀散结,将局部有形之邪“引邪外出”,为君药雄黄开门,雄黄直达病所,消解局部痰瘀之邪,同时麝香引经,使雄黄到达全身,发挥温阳散寒、豁痰解毒之效。诸药合用,消除局部之有形之邪,通畅全身之气血运行,从而促进机体代谢,使气血畅通,阳气得温。正如《本草正义》所言:“积滞既去,而正气自伸”^[29]。醒消丸“以通为补”,调和寒热,平衡阴阳,使患者达到“阴平阳秘,精神乃治”状态^[30],与“帝道”阶段平衡阴阳气血的理念不谋而合,故可用于肿瘤患者处于“帝道”阶段的治疗。

2.2 临床应用思考 肿瘤主要病机为正气内虚,局部气滞、血瘀、痰结、湿聚、寒凝等积聚,日久形成肿块^[31]。《灵枢·百病始生篇》云:“积之始生,得寒乃生”。《难经·五十五难》也指出:“积者,阴气也”,表明人体局部寒凝、血瘀、痰结为阴邪,积聚而成有形之邪,表现为癥瘕、积聚和脏结,形成肿瘤并伴疼痛^[32]。局部肿瘤之邪,日久耗气伤血,机体阳气不足,导致有形之邪亢盛^[33],日久化热,形成“因虚致瘀,因瘀致虚”的恶性循环。化疗以“毒邪”之形侵袭人体^[34],损伤气血,化疗后肿瘤患者若用药性寒,则使人体正气更加虚弱,进一步加重阳气亏虚,无力运化,导致局部寒凝、血瘀、痰结、毒邪等有形之邪猖獗,日久化热,形成“全身虚寒,局部实热”的不平衡状态。此时患者不耐受手术等其他疗法,可基于“绿色治疗”三阶段论治,在“帝道”阶段运用醒消丸疏通全身气血,以通为补,从而调和寒热,调整体质,使机体脏腑阴阳平衡,进而改善癌环境,使之不利于肿瘤生存,从而防止肿瘤复发。醒消丸为丸剂,服用、携带方便,易被患者接受,可最大限度地保护人体正气,提高患者的生活质量,体现了“绿色治疗”的“低损伤、易耐受、疗效好”的治疗特色。

研究表明,三棱丸(含雄黄)败毒抗癌,用于
治疗肺部之肿瘤积聚^[33];六神丸(含雄黄和麝香)联合
放化疗可有效降低骨髓抑制、放射性食管炎等
毒副作用^[35],联合人参半夏汤治疗食管癌安全性
高、疗效好^[36];乳香提取物与化疗联用可延长患者
生存期,提高疾病缓解率^[37];西黄丸(含麝香、乳
香、没药)联合来曲唑治疗晚期乳腺癌的临床疗效
显著优于对照组^[38],以上临床应用进一步佐证了醒
消丸加减用药在恶性肿瘤中的疗效。

综上,醒消丸为疮疡圣药。醒消丸功擅活血
化瘀,以通为补,具有促进机体代谢、调和阴阳
的作用。在肿瘤“绿色治疗”理念指导下,对以
“整体虚寒,局部实热”为病机特点的肿瘤隐匿
期患者,尤其是对化疗后肿瘤患者具有良好疗
效。未来可继续进行醒消丸的临床基础研究,增
补医学证据,并不断拓展其应用范围,包括肿瘤
患者局部治疗后的全身维持治疗等。

参考文献:

- [1] 刘阳阳,丛刚.《外科证治全生集》治疗外科疾病浅析[J].河南中医,2019,39(12):1805-1808.
- [2] 沈丹,牟重临.癌症从外科疮疡论治探讨[J].浙江中医杂志,2009,44(12):859-861.
- [3] 顾恪波,王逊,何立丽,等.孙桂芝借鉴疡科理论诊疗恶性肿瘤经验[J].辽宁中医杂志,2013,40(3):414-416.
- [4] 李立杰,王陆颖,肖松舒,等.纳米雄黄对人宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响[J].中南大学学报(医学版),2015,40(10):1068-1075.
- [5] WANG H, LIU Z, GOU Y, et al. Apoptosis and necrosis induced by novel realgar quantum dots in human endometrial cancer cells via endoplasmic reticulum stress signaling pathway [J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10: 5505-5512.
- [6] KIM B G, KWON H Y, SOHN E J, et al. Activation of caspases and inhibition of ribosome biogenesis mediate antitumor activity of Chijongdan in A549 non-small lung cancer cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 420. DOI: 10.1186/1472-6882-14-420.
- [7] ZHANG L, TIAN W, KIM S K, et al. Arsenic sulfide, the main component of realgar, a traditional Chinese medicine, induces apoptosis of gastric cancer cells in vitro and in vivo [J]. Drug Des Devel Ther, 2014, 9: 79-92. DOI: 10.2147/DDDT.S74379. eCollection 2015.
- [8] SONG P, CHEN P, WANG D, et al. Realgar transforming solution displays anticancer potential against human hepatocellular carcinoma HepG2 cells by inducing ROS [J]. Int J Oncol, 2017, 50(2): 660-670.
- [9] XU L, CAO Y. Native musk and synthetic musk ketone strongly induced the growth repression and the apoptosis of cancer cells [J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16(1): 511. DOI: 10.1186/s12906-016-1493-2.
- [10] 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.
- [11] CAO B, WEI X C, XU X R, et al. Seeing the unseen of the combination of two natural resins, Frankincense and Myrrh: changes in chemical constituents and pharmacological activities [J]. Molecules, 2019, 24(17): 3076. DOI: 10.3390/molecules24173076.
- [12] REN P, REN X, CHENG L, et al. Frankincense, pine needle and geranium essential oils suppress tumor progression through the regulation of the AMPK/mTOR pathway in breast cancer [J]. Oncol Rep, 2018, 39(1): 129-137.
- [13] EFFERTH T, OESCH F. Anti-inflammatory and anti-cancer activities of frankincense: targets, treatments and toxicities [J]. Semin Cancer Biol, 2020, S1044-579X(20): 30034-1. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.01.015.
- [14] LV M, SHAO S, ZHANG Q, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid exerts the anti-cancer effects via cell cycle arrest, apoptosis induction and autophagy suppression in non-small cell lung cancer cells [J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 733-744.
- [15] SUN M X, HUA J, LIU G H, et al. Myrrh induces the apoptosis and inhibits the proliferation and migration of gastric cancer cells through down-regulating cyclooxygenase-2 expression [J]. Biosci Rep, 2020, 40(5): BSR20192372. DOI: 10.1042/BSR20192372.
- [16] XI X, SUN J, XI D, et al. Realgar nanoparticles inhibit migration, invasion and metastasis in a mouse model of breast cancer by suppressing matrix metalloproteinases and angiogenesis [J]. Curr Drug Deliv, 2020, 17(2): 148-158.
- [17] GUO Q, LIN J, LIU R, et al. Review on the Applications and molecular mechanisms of Xihuang Pill in tumor treatment [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 854307. DOI: 10.1155/2015/854307.
- [18] ZHANG L, KIM S, DING W, et al. Arsenic sulfide inhibits cell migration and invasion of gastric cancer in vitro and in vivo [J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 5579-5590.
- [19] SONG P, HAI Y, WANG X, et al. Realgar transforming solution suppresses angiogenesis and tumor growth by inhibiting VEGF receptor 2 signaling in vein endothelial cells [J]. Arch Pharm Res, 2018, 41(4): 467-480.
- [20] 郭少贤,刘永惠,常靖,等.麝香酮干预血瘀证乳腺癌组织血管生成相关因子表达研究[J].河北中医药学报,2011,26(2):40-41.
- [21] 曹昌霞,王宏斌,杨如意,等.麝香对人胃癌细胞株移植瘤HER2, VEGF和肿瘤标志物的影响[J].河南医学研究,2018,23(27):4225-4228.

- [22] MAHMOUD A M, ZAKI A R, HASSAN M E, et al. Commiphora molmol resin attenuates diethylnitrosamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis by modulating oxidative stress, inflammation, angiogenesis and Nrf2/ARE/HO-1 signaling [J]. Chem Biol Interact, 2017, 270: 41-50. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.04.012.
- [23] 李慧杰, 胡熙文, 齐元富, 等. 代谢重编程对攻毒治法靶向治疗肺癌干细胞的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8): 75-80.
- [24] ZHOU C, ZHANG Y, QIU S, et al. Genomic evidence sheds light on the genetic mechanisms of musk secretion in muskrats [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 145: 1189-1198.
- [25] GAO R, MIAO X, SUN C, et al. Frankincense and myrrh and their bioactive compounds ameliorate the multiple myeloma through regulation of metabolome profiling and JAK/STAT signaling pathway based on U266 cells [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 96. DOI: 10.1186/s12906-020-2874-0.
- [26] 徐钰. 西黄丸调节氨基酸代谢抑制乳腺癌小鼠肿瘤生长的机制研究 [D]. 大连: 大连大学, 2018.
- [27] 胡凯文. 肿瘤的“绿色治疗” [J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(4): 5-7.
- [28] 刘传波, 胡凯文. 中国式治疗肿瘤法则: 肿瘤绿色治疗 [J]. 医药导报, 2018, 37(7): 827-829.
- [29] 赵迎盼, 翁维良, 李秋艳, 等. 论“以通为补”学术思想及其临床应用 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(10): 1116-1118.
- [30] 陈国超, 张根明, 陈璐, 等. 从脑腑“以通为补”论治出血性脑卒中 [J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(5): 10-12.
- [31] 邵萌, 周太成, 殷志新, 等. 西黄丸的抗肿瘤作用及临床应用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(6): 504-509.
- [32] 叶峥嵘, 吴琳. 阳和汤药组配伍对不同期 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的抑瘤效应及 Th1/Th2 漂移的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(5): 89-93.
- [33] 郑文利, 李慧杰, 裴可, 等. 基于癌毒理论探讨攻毒类中药在恶性肿瘤治疗中的应用 [J]. 中医药信息, 2019, 36(4): 98-102.
- [34] 贾火生, 赵春妮. 中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究进展 [J]. 四川中医, 2018, 36(2): 219-222.
- [35] 张慧, 黄立中, 李阳, 等. 六神丸联合同步放化疗治疗局部晚期食管癌的临床观察 [J]. 中南药学, 2015, 13(1): 106-108.
- [36] 詹行闻. 人参半夏汤联合六神丸治疗Ⅲ-Ⅳ期食管癌的临床疗效观察 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [37] 齐振华, 谭柏林, 钟美佐, 等. 乳香提取物与化疗药物联合治疗急性非淋巴细胞白血病临床研究 [J]. 湖南中医学院学报, 1999, 20(3): 37-38.
- [38] 王健, 杨焕莲. 西黄丸联合来曲唑治疗晚期乳腺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 429-433.

【责任编辑: 贺小英】