DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.05.021

白花蛇舌草抗消化系统肿瘤活性成分及其作用机制的最新研究进展

曾沙[1],赵晖[2],高景莘[1],李萍[1],王隽[1]
(1.成都市中西医结合医院,四川 成都 610071;2.河南中医药大学,河南 郑州 450046)

摘要:白花蛇舌草(*Hedyotis diffusa* willd.)为茜草科蛇舌草属植物白花蛇舌草,始载于《陆川本草》,具有清热解毒、消肿止痛的功效,临床用于跌打损伤、毒蛇咬伤等。现代研究认为白花蛇舌草还具有抗肿瘤的药理作用,临床上白花蛇舌草常用于治疗肝癌、肺癌、乳腺癌、肠癌、胃癌等,尤其是对消化系统肿瘤具有较高的临床应用价值。白花蛇舌草中的萜类、黄酮类和蒽醌类能抑制肿瘤细胞的恶性增殖、侵袭和转移,诱导肿瘤细胞发生凋亡,阻断信号通路传导,抑制血管生成,此外白花蛇舌草还可通过增强机体免疫来发挥抗肿瘤的作用。就白花蛇舌草抗消化系统肿瘤的活性成分、药理作用机制以及药对联合用药的临床应用进行简要综述,为白花蛇舌草抗消化系统肿瘤的新药研发奠定基础。

关键词:白花蛇舌草;抗消化系统肿瘤;作用机制;临床应用;研究进展
中图分类号:R289.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)05-0108-08

Latest Research Progress of Anti-Digestive System Tumor Active Components and Its Mechanism of Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae)

ZENG Sha[1],ZHAO Hui[2],GAO Jingxing[1],LI Ping[1],WANG Juan[2]
(1. Chengdu Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital,Chengdu 610071,Sichuan,China;
2. Henan University of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,Henan,China)

Abstract:Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae) belongs to the genus Baihuasheshecao(Hedyotis diffusa) of the family Rubiaceae. It was first recorded in *Luchuan Bencao*. This herb has the effects of clearing away heat and detoxifying,reducing swelling and relieving pain. Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae) is clinically used for treating bruises,venomous snake bites and so on. Modern studies indicate that Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae) also exhibits anti-tumor pharmacological effects. Clinically,it is often employed to treat liver cancer,lung cancer,breast cancer,intestinal cancer and gastric cancer,particularly for digestive system tumors. The terpenoids,flavonoids and anthraquinones in Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae) could inhibit the malignant proliferation,invasion and metastasis of tumor cells,induce the apoptosis of tumor cells,block the signal pathway conduction and inhibit the angiogenesis. Moreover,Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae) can play an anti-tumor role by enhancing the body's immunity. In this manuscript,the active ingredients,pharmacological mechanisms and clinical applications of drug combinations of Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae) in the treatment of digestive system tumors were briefly reviewed,laying a foundation for the research and development of new drugs of Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae) for treating digestive system tumors.

Keywords:Baihuasheshecao(Herba Hedyotidis Diffusae);anti-digestive system tumor;mechanism;clinical application;research progress

癌症是导致中国和发达国家死亡的主要原因,严重威胁着人类的生活质量和生命安全。据2022年全球癌症数据统计显示,全球癌症新发病例1996万例,死亡974万例,占比约48.8%[1]。分析中国和发达国家中美国癌症发病率和死亡率的差异可以看到,中国发病率排名前5位的癌症分别是肺癌、大肠癌、胃癌、肝癌和乳腺癌,而美国排名前5位的分别是乳腺癌、肺癌、前列腺癌、大肠癌和皮肤黑素瘤。中国癌症死亡率排名前5位的分别是肺癌、肝癌、胃癌、食管癌和大肠癌,美国则是肺癌、大肠癌、胰腺癌、乳腺癌和前列腺癌,上述数据提示中美两国消化系统癌症的发病率和死亡率排名逐渐靠前。

消化系统癌症包括肝癌、胃癌和结直肠癌等。癌症一词最早起源于先秦时期,完善于汉唐,成熟于宋明,大成于清代及民国。中医认为恶性肿瘤的病因病机主要以痰热蕴结、湿毒内盛和气滞血瘀为主,故予以清热解毒类和扶正祛邪类中药治疗[2]。清热解毒类中药如黄连、夏枯草、鱼腥草具有抑制消化系统肿瘤细胞恶性增殖、促进细胞凋亡、抑制癌细胞血管生成的作用,在临床上可用于炎症、细菌感染以及癌症的治疗[3]。白花蛇舌草来源于茜草科耳目属植物白花蛇舌草,具有清热解

基金项目:国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培训项目(T20234832005);中国博士后面上项目(2023M741087);四川省中医药管理局项目(2022CP1984);四川省第一批省级科技计划专项(2023YFS0350);成都市卫生健康委员会、成都中医药大学委校联合创新基金项目(WXLH202403260)
作者简介:曾沙(1997-),女,四川成都人,主管中药师,硕士,研究方向:中药药理与毒理学。
通讯作者:王隽(1981-),男,四川成都人,副主任中药师,学士,研究方向:中药药理与毒理学。E-mail:423649090@qq.com。

毒,利湿通淋的功效,临床常用作多种抗癌方剂的君药,可抑制癌细胞的增殖、侵袭和转移,具有很好的抗癌效果。现代药理学表明白花蛇舌草具有抗肝癌、胃癌、结直肠癌等消化系统癌症的药理作用,可作用于多靶点多通路抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭,对机体恶性肿瘤具有很好的抗癌效果,具有较高的药用研究价值。现对白花蛇舌草抗肿瘤的活性成分、作用机制及其临床应用进行总结归纳,为后续开发白花蛇舌草抗消化系统肿瘤的临床应用奠定坚实的基础。

1 白花蛇舌草的主要成分

如插页XXⅢ图 1 所示,白花蛇舌草中含黄酮类、蒽醌类、甾醇类、烷烃类、萜类和多糖类等多种化学成分,具有显著的抗肿瘤活性[4],其中萜类、黄酮类、蒽醌类和多糖类化合物显著抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,促进肿瘤细胞的凋亡,具有明显的抗肿瘤效果,对消化系统肿瘤的抗癌效果更佳。

1.1 黄酮类

白花蛇舌草总黄酮类成分能通过抑制癌细胞增殖、侵袭、转移以及促凋亡作用发挥抗肝癌、胃癌及结直肠癌等作用。不同产地的白花蛇舌草总黄酮类含量有所不同,其中广东产地的白花蛇舌草总黄酮类成分含量占 1.3% 左右,略高于广西 1.16% 和江西 1.038%[5]。山柰酚和槲皮素是白花蛇舌草总黄酮中的主要药效成分。曾永长等[6]从白花蛇舌草 90% 乙醇提取液中提取并过柱分离纯化得到 9 种天然产物,其中香草酸、2 - 羟基 - 3 - 甲基蒽醌、2 - 羟基 - 7 - 甲基 - 3 - 甲氧基蒽醌、1 - 甲醛 - 4 - 羟基蒽醌能抑制 CNE1、HT - 29 肿瘤细胞增殖。张秋梅等[7]也从白花蛇舌草分离纯化得到槲皮素、山柰酚、东莨菪素、2 - 羟基 - 1 - 甲氧基蒽醌、α - 亚麻酸、对羟基苯乙醇、β - 谷甾醇等化合物。如表 1 所示为白花蛇舌草黄酮类化合物的主要成分。

1.2 萜类

白花蛇舌草中萜类物质主要含三萜类和环烯醚萜类,其中三萜类化合物有齐墩果酸、熊果酸、双香豆酸、异山柑子醇等,白花蛇舌草中的萜类单体成分如表 2 所示。

1.3 蒽醌类

白花蛇舌草中蒽醌类化合物以茜草素型为主,也有少量大黄素型,主要含有 2,3 - 二甲氧基 - 6 - 甲基蒽醌、2 - 甲基 - 3 - 羟基 - 4 - 甲氧基蒽醌、2 - 甲基 - 3 - 甲氧基蒽醌和 2 - 甲基 - 3 - 羟基蒽醌等(表 3)。曾永长等将白花蛇舌草分离纯化得到 2 - 羟基 - 7 - 甲基 - 3 - 甲氧基蒽醌和 1 - 甲醛 - 4 - 羟基蒽醌[6]。

1.4 酚酸及衍生物类

酚酸类化合物的结构复杂,在植物中分布较为广泛,具有多种生物活性,如抗癌、抗炎以及抗菌等。如表 4 所示,为白花蛇舌草酚酸及衍生物类化合物的主要化学成分。

1.5 挥发油类

挥发油类化合物主要含单帖和倍半萜成分(表 5),大部分具有香味。其药理作用包括抗菌抗炎、抗癌、解热镇痛等,目前研究较为广泛。

2 抗消化系统肿瘤的药理作用及作用机制

白花蛇舌草具有清热解毒、消痈散结、利尿除湿的药理作用,临床上多用于抗菌、抗炎、抗肿瘤等。当下的研究热点主要集中在白花蛇舌草抗肿瘤方面,临床上白花蛇舌草主要用于抗消化系统肿瘤(插页XXⅢ图 2)。

2.1 抗肠癌及其作用机制

中医学认为诱发肠癌的主要原因是机体正气亏虚,并将痰

表 1 白花蛇舌草黄酮类化合物成分

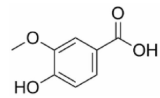
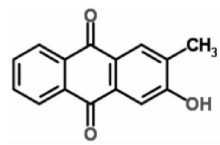
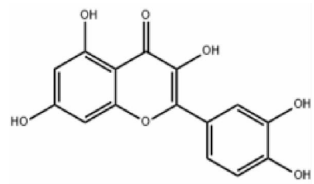
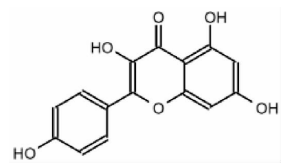
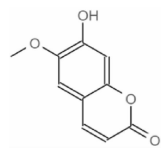
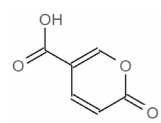
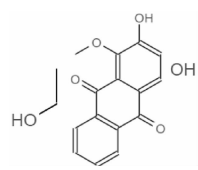
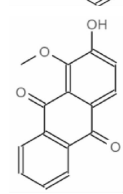
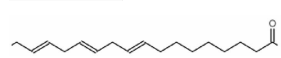
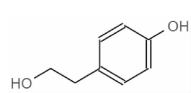
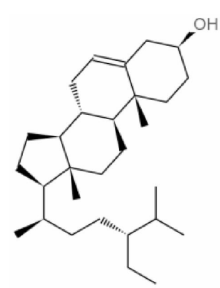
名称	结构式	分子式	分子量
香草酸		$C_8H_8O_4$	168.15
2 - 羟基 - 3 - 甲基蒽醌		$C_{15}H_{10}O_3$	238.24
槲皮素		$C_{15}H_{10}O_7$	302.24
山柰酚		$C_{15}H_{10}O_6$	286.24
东莨菪素		$C_{10}H_8O_4$	192.17
香豆酸		$C_6H_4O_4$	140.09
3,4 - 二羟基苯甲酸		$C_7H_6O_4$	154.12
2 - 羟基 - 1 - 甲氧基蒽醌		$C_{15}H_{10}O_4$	254.24
α - 亚麻酸		$C_{18}H_{30}O_2$	278.43
对羟基苯乙醇		$C_8H_{10}O_2$	138.16
β - 谷甾醇		$C_{29}H_{50}O$	414.72

表 2 白花蛇舌草萜类化合物成分

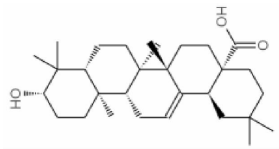
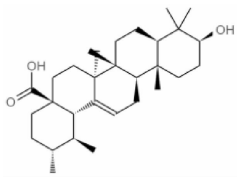
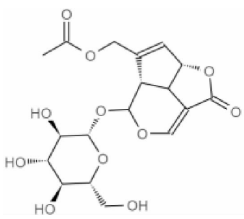
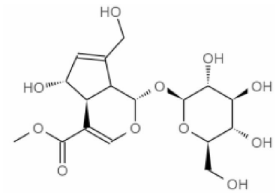
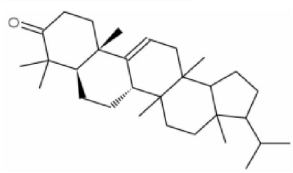
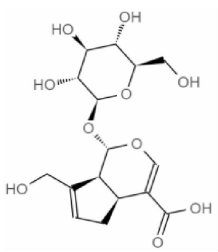
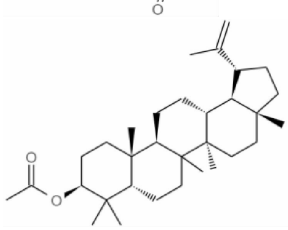
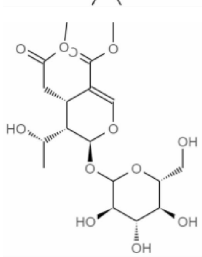
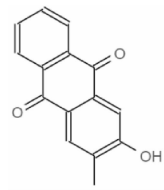
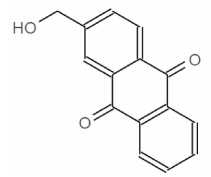
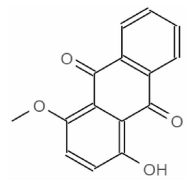
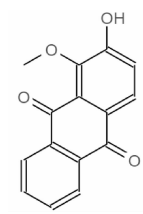
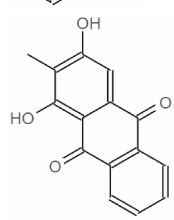
名称	结构式	分子式	分子量
齐墩果酸		$C_{30}H_{48}O_3$	456.70
熊果酸		$C_{30}H_{48}O_3$	456.71
车叶草苷		$C_{18}H_{22}O_{11}$	414.36
鸡屎藤次苷甲酯		$C_{17}H_{24}O_{11}$	404.37
异戊四醇		$C_{30}H_{50}O$	426.72
山柑子酮		$C_{30}H_{48}O$	424.70
京尼平苷酸		$C_{16}H_{22}O_{10}$	374.34
乙酸羽扇醇酯		$C_{32}H_{52}O_2$	468.75
杜松子苷		$C_{18}H_{28}O_{12}$	436.41

表 3 白花蛇舌草蒽醌类化合物成分

名称	结构式	分子式	分子量
2-羟基-3-甲基蒽醌		$C_{15}H_{10}O_3$	238.24
2-羟甲基蒽醌		$C_{15}H_{10}O_3$	238.24
1-羟基-4-甲氧基蒽醌		$C_{15}H_{10}O_4$	254.24
茜素-1-甲醚		$C_{15}H_{10}O_4$	254.24
甲基异茜草素		$C_{15}H_{10}O_4$	254.24

饮等积聚形成的病理性产物归纳为“癥瘕”“肠覃”“肠瘤”等范畴。周仲瑛教授提出“湿热瘀毒、脾气亏虚”是导致肠癌发生发展的主要机制，并证实了中医学中“邪盛正衰”的中医学基础理论[8]。正气亏虚、痰浊凝聚、湿热毒蕴结等是导致癌症发生发展的中医病理机制，故中医予以清热解毒、行气活血、化痰散瘀药治疗肠癌。白花蛇舌草为清热解毒类中药之一，具有消痈散结、利湿通淋的功效，中医临床上用于治疗肠癌历史悠久。

肿瘤转移是导致肠癌患者死亡的根本原因之一，在肠癌的初期往往伴随着淋巴结转移，而在淋巴结转移过程中，CRC 淋巴管新生是导致转移的主要因素和机制。研究发现白花蛇舌草可通过抑制 VEGF-C 和 VEGF-D 介导的淋巴管的生成，其中白花蛇舌草乙醇提取物能抑制肠癌细胞 SW620 和 VEGF-C、VEGF-D 蛋白的表达[9]。张浩瑞等[10]发现白花蛇舌草乙醇提取物能促进人结直肠癌细胞 SW480 自噬囊泡比重的增加并诱导 SW480 细胞凋亡，共同促进 SW480 细胞死亡。谢冬冰等[11]研究认为白花蛇舌草总黄酮对人结直肠癌细胞 HT-29 具有明显的细胞毒性作用，其可能是通过抑制癌细胞的增殖、迁移以及促进 HT-29 细胞凋亡实现的，此外白花蛇舌草还可通过调控 TGF-β/Smad 信号通路介导的上皮间质转化(EMT)抑制大肠癌细胞的侵袭和转移[12]。

从白花蛇舌草中提取的三萜化合物熊果酸和齐墩果酸被证明有抑制 HCT-8 结肠癌细胞增殖的作用，并呈剂量和时间

依赖性,其作用机制可能通过介导 Hippo/YAP 信号通路,促进 HCT-8 细胞凋亡实现的[13]。此外熊果酸还对肠癌细胞 HCT-116 和 Lovo 的增殖和迁移具有明显的抑制作用,其抑制迁移的作用机制可能是通过下调 My D88、MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达[14]。熊果酸不仅可以抑制肠癌细胞的侵袭和迁移,还可以通过促进癌细胞凋亡达到抑制癌症发生发展的作用。有学者使用炎症因子 IL-6 刺激结直肠癌细胞 HT-29,诱导 STAT3 磷酸化,激活 IL-6/STAT3 信号通路,给予熊果酸治疗后,HT-29 细胞中 STAT3 磷酸化水平明显降低,转移入核减弱,并抑制 Bcl-2、CyclinD1 和 CDK4 的蛋白表达,证实了熊果酸抑制结直肠癌细胞 HT-29 的增殖,其作用机制是通过抑制 IL-6/STAT3 信号通路下游靶基因的转录,进而促进 HT-29 细胞的凋亡[15]。

表 4 白花蛇舌草酚酸及衍生物类化合物成分

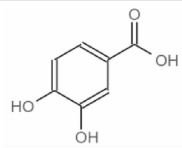
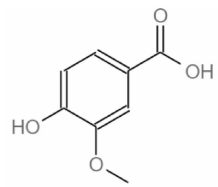
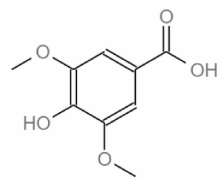
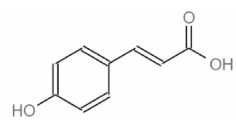
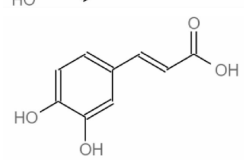
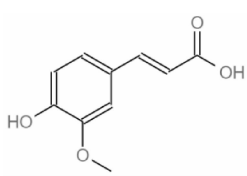
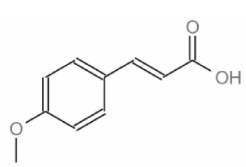
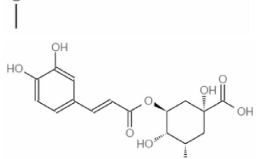
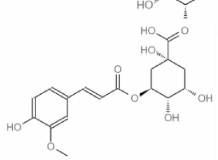
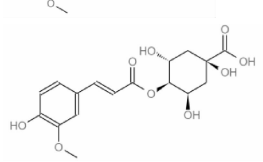
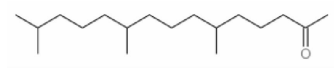
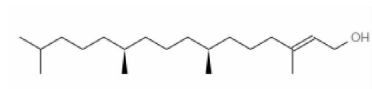
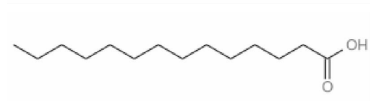
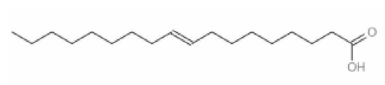
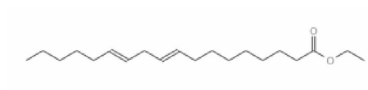
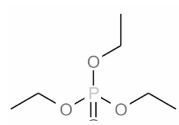
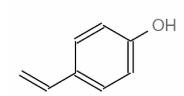
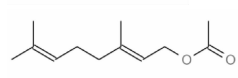
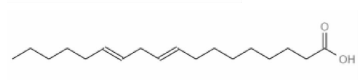
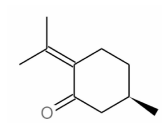
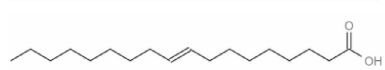
名称	结构式	分子式	分子量
原儿茶酸		$C_7H_6O_4$	154.12
4-羟基-3-甲氧基苯甲酸		$C_8H_8O_4$	168.15
丁香酸		$C_9H_{10}O_5$	198.17
反式-4-羟基肉桂酸		$C_9H_8O_3$	164.16
咖啡酸		$C_9H_8O_4$	180.16
阿魏酸		$C_{10}H_{10}O_4$	194.18
4-甲氧基肉桂酸		$C_{10}H_{10}O_3$	178.18
绿原酸		$C_{16}H_{18}O_9$	354.31
3-O-阿魏酰奎尼酸		$C_{17}H_{20}O_9$	368.34
4-O-阿魏酰奎尼酸		$C_{17}H_{20}O_9$	368.34

表 5 白花蛇舌草挥发油类化合物成分

名称	结构式	分子式	分子量
植酮		$C_{18}H_{36}O$	268.48
植物醇		$C_{20}H_{40}O$	296.53
肉豆蔻酸		$C_{14}H_{28}O_2$	228.37
顺式十八碳-9-烯酸		$C_{18}H_{34}O_2$	283.47
亚油酸乙酯		$C_{20}H_{36}O_2$	308.50
磷酸三乙酯		$C_6H_{15}O_4P$	182.15
对羟基苯乙烯		C_8H_8O	120.15
乙酸香叶酯		$C_{12}H_{20}O_2$	196.29
亚油酸		$C_{18}H_{32}O_2$	280.45
长叶薄荷酮		$C_{10}H_{16}O$	152.23
正二十四烷		$C_{24}H_{50}$	338.65
油酸		$C_{18}H_{34}O_2$	282.46

2.2 抗胃癌及其作用机制

在古代,胃癌被归纳为“噎膈”“胃反”“癥瘕”以及“胃脘痛”等范畴,根据中医的辨证分型可被分为六类:肝气犯胃型、气滞血瘀型、胃热伤阴型、脾胃虚寒型、痰湿凝结型和气血亏虚型[16]。中医学认为胃癌通常是由痰瘀气滞、津亏热结和肝气郁结等因素造成的,根据辨证论治施以清热解毒类药物可延缓胃癌的发生发展[17]。清热解毒药白花蛇舌草具有清热解毒、利水消肿的功效,常用于消痈散结和抗炎止痛等[18],与中医学中对胃癌的病因病机的认识一致,临床上可用于胃癌的治疗。

凌佳音[19]在胃癌细胞中也揭示了白花蛇舌草总黄酮对胃癌细胞MKN-45及AGS的增殖具有显著的抑制作用,并呈现时间-浓度依赖性的特征,同时白花蛇舌草总黄酮还可使胃癌细胞周期阻滞在G1/S期,促进细胞ROS积累,其作用机制与线粒体依赖的凋亡有关。王雪等[20]也证实了白花蛇舌草总黄酮通过抑制荷瘤小鼠胃癌细胞的增殖、降低肿瘤血清标志物、提高免疫力来发挥抗胃癌的作用。苏延旭等[21]研究发现,白花蛇舌草多糖提取部位也能明显地诱导人胃癌7901细胞凋亡,与化疗药顺铂联合可产生协同抗癌的效果,其作用机制与降低细胞中抑凋亡蛋白BCL-2和增加P53基因的表达有关。

从白花蛇舌草中分离的槲皮素是自然界分布最广的天然黄酮类化合物,具有抗菌消炎、抗氧化、抗肥胖等多种生物学活性。付等研究发现,槲皮素可以促进人胃癌细胞MKN45中Caspase-3和Caspase-9的活性,抑制癌细胞的增殖,并诱导其凋亡[22]。另外,有研究显示随着槲皮素给药浓度的增加,胃癌细胞中LC3Ⅱ/LC3Ⅰ自噬比、P53和AMPK蛋白表达水平均增加,而m TOR相对表达水平呈浓度依赖性降低[23]。这与槲皮素通过激活p53/AMPK/m TOR信号通路,抑制PI3K/AKT通路诱导线粒体凋亡[24],提高肿瘤细胞自噬水平,促进胃癌细胞凋亡的作用机制有关。

2.3 抗胰腺癌及其作用机制

胰腺癌是一种具有致命风险的高度侵袭性恶性肿瘤,主要发生在男性和老年人(60~85岁)。胰腺癌在无症状癌症中占第1位,其发病率占所有癌症的2%,死亡率占5%。这种疾病很难被发现,因为它没有早期明显的症状,且能迅速蔓延到周围的器官,是最致命的癌症类型之一[25]。吸烟、酒精和慢性胰腺炎被认为是高危因素,最近的研究表明,人体微生物代谢异常、血型、葡萄糖和血脂水平也是胰腺癌发展的重要因素[26]。中医学认为胰腺癌的病位在脾,脾具有化而不藏的特点,根据胰腺癌的病因病机将脾虚气滞认为其核心证型,气血亏虚、气滞血瘀、脾虚湿阻、湿热蕴结、脾胃不和、气虚血瘀、气阴两虚、热毒血瘀和阴虚内热为胰腺癌的兼夹证型[27],临床治疗上应以清热化积、健脾理气为主。白花蛇舌草药味苦、淡,性寒,具有清热解毒、化湿利尿的作用,中医上多用于胰腺癌的治疗。

目前文献中关于白花蛇舌草治疗胰腺癌的报道较少,王自闯等[13]研究中发现不同剂量的白花蛇舌草提取物均可抑制胰腺癌细胞SW1990的增殖,在使用Hippo-YAP信号通路抑制剂XMU-MP-1后SW1990细胞凋亡率明显低于对照组,致癌基因YAP的表达明显高于对照组,而在使用白花蛇舌草治疗后,凋亡率增高,YAP表达降低,且呈剂量依赖性,证实了白花蛇舌草诱导胰腺癌细胞凋亡是通过抑制Hippo-YAP信号通路实现的。

2.4 抗肝癌及其作用机制

在全球范围内,肝癌是导致癌症死亡的第二大危险疾病,每年造成70多万人死亡[28]。肝癌通常是一种侵略性恶性肿瘤,预后差,平均患者5年生存率不到90%。手术干预目前被认为是治疗肝癌最有效的方法,包括肝切除、肝移植和经皮消融,然而,由于多种病变和肝外转移,只有大约20%的肝癌患者适合做手术。早在秦汉时期中国就有关于肝癌的记载,并指出肝癌是外感邪毒导致气血津液失调,机体产生血瘀、痰凝等邪实性病理产物;而后在晋隋唐时期肝癌的治疗得以发展,在内服中药的基础上施以针灸、膏药等;宋元明清时期,肝癌的中医理论体系逐渐完善,不少古籍中出现了"癌"字,而在治法上更强调攻补兼施;近代中医提出"辨证论治",以扶正祛邪为治疗原则,予以益气化瘀、清热解毒类药物治疗可以提高患者生活质量[29]。白花蛇舌草含有多种抗肿瘤活性成分,这些成分能抑制肝癌细胞增殖、侵袭并促进肝癌细胞凋亡,近年来关于白花蛇舌草抗肝癌的研究也取得了重要进展[30]。

姚博文等[31]研究发现,从白花蛇舌草乙醇提取液中提取的白花蛇舌草总黄酮具有抑制肝癌干细胞增殖的作用,并通过降低抗凋亡蛋白Bcl-2表达、升高促凋亡蛋白Bax以及Cleaved-Caspase-3的蛋白表达来诱导肝癌干细胞凋亡。张宇灵等[32]研究证实了白花蛇舌草乙醇提取物一方面可通过阻滞细胞周期停滞在G0/G1期,另一方面还可以抑制肝癌微环境中表达EpCAM和CD133肝癌干细胞亚群的增殖,在裸鼠肿瘤指数增长数学模型中发现,白花蛇舌草乙醇提取物可以延缓裸鼠体内移植瘤的生长。白花蛇舌草不仅可以诱导肝癌细胞凋亡,还可以增强X射线对肝癌细胞Huh-7和SMMC-7721的敏感性,并可通过改变凋亡水平来增强肝癌细胞放疗敏感性[33]。

2-羟基-3-甲基蒽醌为白花蛇舌草中黄酮类活性成分,可以抑制肝癌细胞SMMC-7721和HepG2的增殖,并呈显著的剂量依赖性,还可通过调节凋亡相关基因Bax和Caspase-9的表达发挥促凋亡的作用,其作用机制可能是通过抑制IL-6介导的STAT3的磷酸化水平进而阻滞IL-6/STAT3信号通路实现的[34]。熊果酸为白花蛇舌草中一种五环三萜类物质,具有抗菌、抗炎和抗癌的药理作用,陈诚等[35]研究发现熊果酸可以剂量依赖性的抑制肝癌细胞SMMC-7721的增殖和侵袭,也能抑制N-cadherin和Vimentin的蛋白表达和肝癌细胞血管生成,其作用机制是通过作用于miR-134-ITGB1信号轴发挥作用的。

3 半枝莲-白花蛇舌草药对抗消化系统肿瘤的临床应用

中药药对通常是由两种药味组成的复方,是中药方剂重要的组成部分。药对的构成较为简单,是经历代医家总结后精简而成,具有明确的疗效和宝贵的研究价值[36]。近年来,中药药对在抗消化系统肿瘤方面具有明显的治疗效果,尤其白花蛇舌草-半枝莲药对在抗肝癌、胃癌和肠癌方面具有较高的研究价值。

半枝莲-白花蛇舌草药对是目前应用较为广泛的抗消化系统药对,半枝莲始载于明代陈士光编撰的《外科正宗》,其记载到"蛇毒伤人,……内用半枝莲捣烂取汁二两,热酒四两和汁服之,盖汗为效,仍用渣敷伤处亦妙。"证实了半枝莲外用可治疗蛇毒。到清朝乾隆年间顾世澄的《疡医大全》记载"半枝莲,柔细茸草,三月间生田埂上,近水边寻之可得,开红花俨然半边莲花,四五月草深难觅。此草解热清火,消肿散毒,最为快捷方式,宜多多采取。"由此可见半枝莲具有清热泻火、消肿解毒的功效。来自茜草科植物白花蛇舌草始载于《名医别录》,其中写道"味酸,平,无毒。主除留血,惊气,蛇痫。生大水之阳。四月采花,八月采根。"具有清热解毒、活血消肿、利湿退黄的功效。临床上常将二者配伍达到清热解毒、消肿散结、抗癌的功效。

3.1 抗肝癌

3.1.1 药理作用机制 进一步研究发现白花蛇舌草-半枝莲药对能抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭,其中半枝莲-白花蛇舌草的配伍比例达到2∶1时抑制肝癌细胞增殖效果最好。Wnt/β-catenin信号通路参与胚胎生长发育的全过程,该信号通路的异常传导加速了肝癌的发生发展[37]。给予荷瘤裸鼠白花蛇舌草-半枝莲治疗,结束后发现小鼠肝组织中与Wnt/β-

catenin 信号通路相关的 Wnt1、β - catenin、p - GSK3β 和 GSK3β 蛋白表达降低，说明半枝莲 - 白花蛇舌草药对是通过抑制 Wnt/β - catenin 信号通路的表达进而抑制肝癌细胞的增殖、迁移和侵袭[38]。此外，有学者报道白花蛇舌草 - 半枝莲药对还可通过抑制肝癌细胞 Bel7402 的糖酵解进而抑制肿瘤的发生发展[39]。与单药组（只给予白花蛇舌草或半枝莲）比较，白花蛇舌草 - 半枝莲组 Bel7402 细胞对葡萄糖的摄取能力和乳酸水平降低，M1 型丙酮酸激酶（PKM1）蛋白表达升高，M2 型丙酮酸激酶（PKM2）蛋白表达降低，证实了白花蛇舌草 - 半枝莲药对发挥抗肝癌作用的机制是通过抑制肝癌细胞糖酵解途径实现的。

3.1.2 *临床应用* 白花蛇舌草 - 半枝莲药对是较为经典的清热解毒药对之一，具有良好的抗肝癌的效果。临床上消癌解毒方常用作抗肝癌的中药方剂，其中白花蛇舌草 - 半枝莲药对为该方的君药，贺雪黛[40]和韩淳淳[41]均证实了使用消癌解毒方治疗肝癌患者后，患者厌食、痰多、抑郁和腹胀等症状改善，血红蛋白和白蛋白等生理指标趋于正常，说明白花蛇舌草 - 半枝莲药对可在一定程度上发挥抗肝癌的作用。

3.2 抗胃癌

3.2.1 *药理作用机制* 中医学认为胃癌的病机是由肝郁气结、津亏热结引起的，白花蛇舌草 - 半枝莲药对具有清热解毒、消肿散结的功效，白花蛇舌草性味苦甘，归胃经，临床上用于胃癌患者可改善患者的生命指征、延长患者寿命。提取白花蛇舌草 - 半枝莲药对中乙酸乙酯成分，发现该组分能抑制人胃癌细胞 SGC - 7901 的增殖，并呈现剂量依赖性的特征。高剂量组中 SGC - 7901 细胞中 Cyclin D1 及 c - Myc 的表达水平降低，流式细胞术实验显示高剂量组中 G0/G1 期细胞增多，提示白花蛇舌草 - 半枝莲乙酸乙酯组分抑制胃癌的作用机制可能是通过阻滞细胞周期 G0/G1 期，抑制细胞 DNA 合成和分裂，进而使细胞停滞在细胞复制期[18]。范燕燕等[42]认为白花蛇舌草 - 半枝莲抑制胃癌细胞 SGC - 7901 增殖的作用机制与降低细胞线粒体膜电位、激活线粒体自噬和诱导细胞凋亡有关。

3.2.2 *临床应用* 芪参益胃汤中含有白花蛇舌草和半枝莲各 10 g，石维娜等予以芪参益胃汤治疗慢性萎缩性胃炎伴胃癌前病变，发现芪参益胃汤组的中医证候评分（胃脘痛、痞满、纳呆）和病理积分（炎症、萎缩、肠化生、异型增生）低于对照胃复春组；芪参益胃汤组患者血清中炎症因子 IL - 4 和 IL - 6 的水平低于对照胃复春组；而 INF - γ 和 IL - 2 水平高于对照胃复春组。说明白花蛇舌草 - 半枝莲药对改善萎缩性胃炎伴胃癌前病变的作用是通过调节 Th1/Th2 免疫失衡实现的[43]。张羽等[44]纳入 80 例完成有效化疗的胃癌患者为研究对象，在给予白花蛇舌草 - 半枝莲作为维持药物后发现，维持组患者的无进展生存期、治疗效果和生活质量均高于对照组，化疗后的不良反应低于对照组。

3.3 抗肠癌

3.3.1 *药理作用机制* 白花蛇舌草 - 半枝莲药对经石油醚 - 乙酸乙酯萃取后作用于人结肠腺癌 Lovo 细胞，在培养 48 h 后，经流式细胞术检测到 G1 期的肿瘤细胞增加，S 期和 G2 期细胞减少，说明药对可使细胞阻滞在 G1 期，诱导肠癌细胞发生凋亡。蛋白免疫印迹实验证实了白花蛇舌草 - 半枝莲可增加促凋亡蛋白 Bax 的表达，降低抑凋亡蛋白 Bcl - 2 的表达，同时 Gab1/VEGFR - 2/PI3K/AKT 信号通路中 EGFR - 2、Gab1、PI3K、Akt 及 MMP - 9 表达降低，显示了白花蛇舌草 - 半枝莲是通过抑制 Gab1/VEGFR - 2/PI3K/AKT 信号通路进而抑制肠癌细胞的增殖、迁移和促进细胞凋亡[45]。

3.3.2 *临床应用* 邓泽潭等[46]纳入晚期老年结直肠癌患者为研究对象，予 18 例口服扶正消癌汤，15 例予西药治疗为对照组。扶正消癌汤中白花蛇舌草 - 半枝莲配伍为清热解毒药对，经治疗后发现，扶正消癌汤总体有效率为 55.6%，其中显效 4 例，有效 6 例；而对照组总体有效率为 20.0%，其中显效 0 例，有效 3 例，且扶正消癌汤组患者的生活质量改善情况和患者生存期明显优于对照组。扶正消癌汤治疗后，可明显改善晚期老年结直肠癌患者形体消瘦、纳差少食、疲乏等症状，进而改善患者生活质量和延长生命周期。

4 结语与展望

白花蛇舌草的有效部位主要为总黄酮和三萜类化合物，其中黄酮类化合物的主要活性成分为山柰酚和槲皮素衍生物，三萜类化合物的主要活性成分为熊果酸和齐墩果酸。消化系统肿瘤包括肠癌、肝癌、胃癌和胰腺癌等。肠道为白花蛇舌草总黄酮吸收较快的场所，芦丁、异槲皮苷和槲皮苷代谢较快，更容易被肠道菌群代谢为黄酮苷元[47]。白花蛇舌草及其活性成分对消化系统肿瘤中肠癌、肝癌、胃癌和胰腺癌均有一定程度的抑制作用，但对口腔癌、食管癌等未见报道，值得今后进一步研究。

白花蛇舌草的活性成分、药理作用及其作用机制有待深入探索。中药具有多靶点多活性成分的优势，研究发现通过化学试剂分离出来的白花蛇舌草化学成分多达几十种，但目前关于这些化学成分的药理研究少之又少，仅有黄酮类槲皮素和芦丁以及三萜类熊果酸和齐墩果酸等。如槲皮素可抑制肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭，诱导肿瘤细胞凋亡及自噬，增强放化疗药物对肿瘤的抑制作用等，尽管这些活性成分的基础研究越发完善但临床研究少之又少。

中药配伍可达到解毒增效的目的，白花蛇舌草与半枝莲的配伍可抑制肠癌、肝癌、胃癌等癌症的发生发展。临床上白花蛇舌草通常是与其他药配伍发挥协同作用治疗消化系统癌症患者，但目前的作用机制研究中大多是在白花蛇舌草提取物和单体类物质的研究上，例如白花蛇舌草黄酮类物质能抑制肝癌、胃癌细胞的增殖和侵袭，白花蛇舌草乙酸乙酯部位能促进肝癌细胞凋亡等。缺乏白花蛇舌草与半枝莲或者其他药物配伍的药理机制研究、药代学和药动学研究以及毒理学研究等，因此，白花蛇舌草配伍多组分入药的药理与毒理学值得深入探索。

白花蛇舌草作为一种极具潜力的天然药物，在治疗消化系统肿瘤方面发挥了巨大优势，具有广阔的应用前景。由于临床上药物开具通常是以处方的形式，而处方是由一个至多个药对组合在一起成方，处方的成分复杂，研究难度较大。因此，本文主要总结归纳了临床上常用抗消化系统肿瘤的药对——白花蛇舌草配伍半枝莲，并详细综述了其药理作用机制和临床应用，便于深入研究以此药对为组成的处方。随着代谢组学技术、类器官培养与 3D 细胞培养等现代科学技术的不断进步，以白花蛇舌草临床应用为导向，开展大量且真实可靠的临床研究，以促进靶向消化系统癌症的新药研究与开发，拓宽中医药在抗消化系统肿瘤治疗中的应用。

参考文献

[1] 王培宇，黄祺，王少东，等.《全球癌症统计数据 2022》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2024，31(7)：933 - 954.
[2] 晏子，陈音. 中医药抗肿瘤作用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘（连续型电子期刊），2019，19(8)：97 - 98，103.
[3] 邓永洁，高玉桥，苏丹. 清热解毒类中药抗结直肠癌作用研究进

展[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(5): 197 - 201.
[4] 李梓盟, 张佳彦, 李菲, 等. 白花蛇舌草抗肿瘤化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2021, 38(2): 74 - 79.
[5] 刘志刚, 颜仁梁, 罗佳波. 不同产地白花蛇舌草总黄酮含量比较[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(5): 382 - 383.
[6] 曾永长, 梁少瑜, 吴俊洪, 等. 白花蛇舌草化学成分及其抗肿瘤活性[J]. 中成药, 2018, 40(8): 1768 - 1772.
[7] 张秋梅, 孙增玉. 白花蛇舌草化学成分研究[J]. 中药材, 2014, 37(12): 2216 - 2218.
[8] 程海波, 李柳, 吴勉华, 等. 癌毒病机理论辨治肠癌探讨[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(10): 2487 - 2488.
[9] 魏丽慧, 林明和, 杨弘, 等. 白花蛇舌草乙醇提取物抑制大肠癌淋巴管新生的作用研究[J]. 康复学报, 2018, 28(5): 30 - 36.
[10] 张浩瑞, 刘玉国. 基于自噬途径探究白花蛇舌草乙醇提取物对结肠癌 SW480 细胞凋亡情况的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(8): 1433 - 1437.
[11] 谢冬冰, 郭玉婷. 白花蛇舌草提取物多糖和总黄酮对于结肠癌 HT - 29 细胞的抑制作用[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(19): 3217 - 3220.
[12] 华杭菊, 陈武进, 倪卓娜, 等. 基于 lncRNA MALAT1/Slug/Smad 通路调控上皮间质转化探讨白花蛇舌草抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭[J]. 福建中医药, 2023, 54(11): 10 - 14.
[13] 王自闯, 张娟, 陈小永. 白花蛇舌草提取物通过 Hippo - YAP 信号通路抑制胰腺癌 SW1990 细胞上皮细胞间质转化[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(16): 1957 - 1961, 1966.
[14] 刘巧丽, 陈自喜, 相芬芬, 等. 熊果酸通过下调 MyD88 抑制结肠癌细胞侵袭转移的作用机制研究[J/OL]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2021, 13(3): 163 - 168.
[15] 章尤权, 沈冬祎, 罗秀, 等. 基于 IL - 6/STAT3 信号通路探讨熊果酸对人结肠癌 HT - 29 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 福建中医药, 2021, 52(11): 30 - 34.
[16] 陈晶, 姜伟华, 王蕾, 等. Ⅲ期胃癌患者术后中医证型分布特点及与全身炎症反应标志物的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(2): 126 - 131.
[17] 王富之, 高宏, 邢向荣, 等. 基于《黄帝内经》"中气"理论探讨重建中气汤在胃癌术后中的治疗思路[J]. 实用中医内科杂志, 2024, 38(6): 53 - 55.
[18] 刘豪杰, 陈雪蕾, 包萨如拉. 白花蛇舌草 - 半枝莲药对乙酸乙酯组分对胃癌 SGC - 7901 细胞周期的影响[J]. 中医学报, 2022, 37(10): 2198 - 2204.
[19] 凌佳音. 白花蛇舌草总黄酮通过线粒体凋亡途径抑制胃癌作用机制及对 BALB/c - nu 胃癌小鼠的影响[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
[20] 王雪, 凌佳音, 翟勇聪, 等. 白花蛇舌草总黄酮对 MFC 胃癌荷瘤小鼠血清肿瘤标志物和免疫功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(19): 2627 - 2630.
[21] 苏延旭, 夏爱军, 苏志恒, 等. 白花蛇舌草多糖诱导人胃癌细胞凋亡作用的研究[J]. 解放军药学学报, 2014, 30(6): 493 - 496.
[22] 付丽娜, 刘维红, 徐爱军, 等. 槲皮素对人胃癌 MKN45 细胞的抑制作用研究[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 983 - 986.
[23] 李欣, 林明哲, 赵久达. 槲皮素对胃癌相关 p53/AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. 天津医药, 2021, 49(11): 1143 - 1147.
[24] SHEN X S, SI Y Q, WANG Z, et al. Quercetin inhibits the growth of human gastric cancer stem cells by inducing mitochondrial - dependent apoptosis through the inhibition of PI3K/Akt signaling[J]. Int J Mol Med, 2016, 38(2): 619 - 626.
[25] GORAL V. Pancreatic cancer: pathogenesis and diagnosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(14): 5619 - 5624.
[26] ZHAO Z Y, LIU W. Pancreatic cancer: a review of risk factors, diagnosis, and treatment[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820962117.
[27] 刘瑞, 胡佳奇, 姜菊玲, 等. 中西医联合诊疗胰腺癌专家共识(2023 年)[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(7): 3544 - 3548.
[28] MARQUARDT J U, ANDERSEN J B, THORGEIRSSON S S. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(11): 653 - 667.
[29] 韩志毅, 马梦情. 中医带你认识肝癌[J]. 肝博士, 2023(2): 43 - 44.
[30] 张津浩, 邓鑫, 王嘉惠, 等. 白花蛇舌草治疗肝癌的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(6): 210 - 214.
[31] 姚博文, 李亚昭, 廖子君, 等. 白花蛇舌草总黄酮对肝细胞癌干细胞增殖及凋亡的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2023, 44(3): 389 - 395.
[32] 张宇灵, 张树辉. 白花蛇舌草乙醇提取物对 MHCC97 - H、MHCC97 - L 肝癌细胞体内外增殖的影响[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(8): 77 - 83.
[33] 郭驹, 金凯, 李美乐, 等. 白花蛇舌草提取物对肝癌细胞的放疗增敏作用观察[J]. 山东医药, 2022, 62(33): 1 - 4.
[34] 孙超, 吴铭杰, 江泽群, 等. 白花蛇舌草有效成分 2 - 羟基 - 3 - 甲基蒽醌通过 IL - 6/STAT3 信号通路诱导肝癌细胞凋亡作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5346 - 5350.
[35] 陈诚, 曹梦蝶, 鲁晓雨, 等. 熊果酸调控 miR - 134 对人肝癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(17): 1939 - 1942, 1954.
[36] 邹忠坊, 徐照琳, 姜云朗, 等. 药对防治临床常见病的作用机制研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2021, 33(11): 2255 - 2258.
[37] HE S, TANG S L. WNT/β - catenin signaling in the development of liver cancers[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 132: 110851.
[38] 杨培伟, 朱金霞, 陈欣菊, 等. 半枝莲 - 白花蛇舌草调控 Wnt/β - catenin 轴对肝癌迁移和侵袭的作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(12): 48 - 54.
[39] 刘晓卉, 詹盛, 林秀坤, 等. 白花蛇舌草、半枝莲及其药对配伍对人胰腺癌 Panc28 细胞及人肝癌 Bel7402 细胞葡萄糖摄取能力及乳酸水平的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(10): 890 - 895.
[40] 贺雪黛, 杨静. 消癌解毒方治疗晚期肿瘤恶病质临床研究[J]. 河南中医, 2021, 41(1): 107 - 110.
[41] 韩淳淳. 消癌解毒方治疗肝癌 20 例临床观察及调控人肝癌 SMMC - 7721 细胞 miRNA 表达的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
[42] 范燕燕, 陈有志, 卢英恺, 等. 白花蛇舌草 - 半枝莲药对组分对胃癌 SGC - 7901 细胞增殖、线粒体自噬及凋亡的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(1): 130 - 135.
[43] 石维娜, 白学娟, 郝杰, 等. 芪参益胃汤治疗慢性萎缩性胃炎伴胃癌前病变疗效及其机制探讨[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 176 - 179.
[44] 张羽, 罗小宁, 郭蒸. 白花蛇舌草 - 半枝莲用于恶性肿瘤维持治疗的临床研究[J]. 赣南医学院学报, 2022, 42(6): 583 - 586.
[45] 包萨如拉, 安桂凤, 萨如拉, 等. 白花蛇舌草 - 半枝莲药对组分对结肠腺癌 Lovo 细胞生物学行为的影响[J]. 天津医药, 2020, 48(10): 925 - 930.
[46] 邓泽潭, 邓萍萍, 王健, 等. 扶正消癌汤治疗老年晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 中国肛肠病杂志, 2021, 41(12): 78.
[47] 马青琳, 姜珊, 徐桐, 等. 白花蛇舌草黄酮类成分及其药效学和药动学研究进展[J]. 山东化工, 2019, 48(23): 86 - 89, 93.

白花蛇舌草抗消化系统肿瘤活性成分及其作用机制的最新研究进展

（正文见 108－114 页）

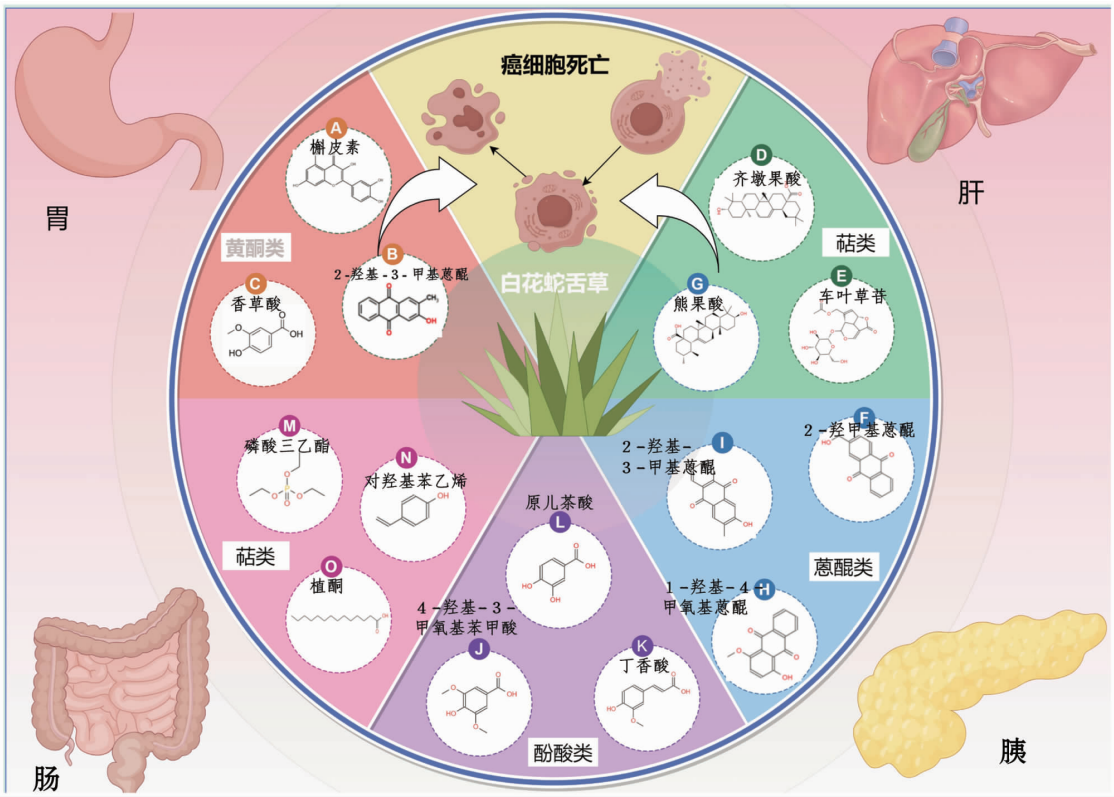


图 1　白花蛇舌草的主要成分

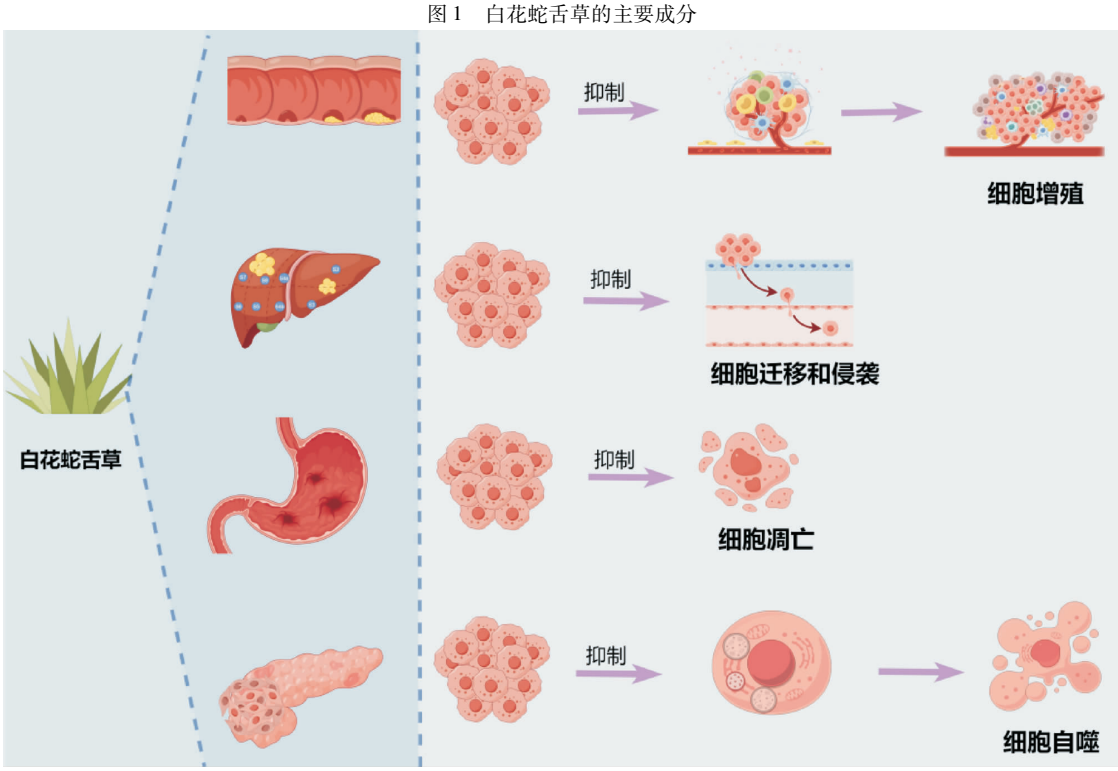


图 2　白花蛇舌草抗消化系统肿瘤的作用机制