

片仔癀的物质基础及药理作用研究进展

杨艳全, 孙建国, 阿基业, 王广基*, 彭 英*

(中国药科大学, 江苏省药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009)

摘要: 片仔癀药用历史悠久, 且是现今唯一一个工艺和配方“双绝密”的品种, 具有清热解毒、消肿止痛、凉血化瘀之功效。目前, 已有研究者对片仔癀及其主方中三七、牛黄、蛇胆和麝香等名贵药材中的部分化合物进行了分析鉴定, 并对这些化学成分进行了活性筛选和药代动力学、药理学相关研究。发现片仔癀在急慢性肝炎、溃疡、结直肠癌、肝癌等疾病的治疗上效果显著。本文旨在对近些年研究者在片仔癀的物质基础、药理作用和临床应用等方面的研究成果进行系统的论述, 以期对片仔癀下一步研究的展开提供思路。

关键词: 片仔癀; 物质基础; 化学成分; 药理作用

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)08-2155-13

Research progress on the material basis and pharmacological effects of Pien Tze Huang

YANG Yan-quan, SUN Jian-guo, A Ji-ye, WANG Guang-ji*, PENG Ying*

(Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: The medicinal history of Pien Tze Huang is long, and it is the only "double top secret" variety of technology and formula at present. It has the effects of clearing heat and detoxifying, detumescence and pain, cooling blood and removing blood stasis. At present, researchers have analyzed and identified some compounds in Pien Tze Huang and its precious medicinal materials, such as Panax notoginseng, calculus bovis, snake gall and musk, and conducted activity screening, pharmacokinetics and pharmacological related studies on these chemical components. It was found that Pien Tze Huang had a significant effect on the treatment of acute and chronic hepatitis, ulcer, colon cancer, liver cancer and other diseases. The purpose of this paper is to systematically discuss the research achievements of researchers in recent years on the material basis, pharmacological effects and clinical application of Pien Tze Huang, with a view to providing ideas for the further research of Pien Tze Huang.

Key words: Pien Tze Huang; material basis; chemical compositions; pharmacological effect

1 概述

片仔癀是一种是由天然麝香 (Moschus)、天然牛黄 (Calculus Bovis)、三七 [*Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen] 和蛇胆 (snake gall) 等名贵中药材制成的中成药。其质量标准载于卫生部颁布的中药成方制剂第 18 册, 包括两个显色反应及三七药材的薄层鉴

别^[1]。在药典中对片仔癀的质量要求包括对三七皂苷 R1、人参皂苷 Rb1 和 Rg1 对照品、胆酸、去氧胆酸、胆红素的薄层鉴别和麝香酮的含量测定^[2]。片仔癀在我国药用历史悠久, 最早可追溯至明朝年间, 距今有近五百年的历史。长久以来, 片仔癀因其在热毒血瘀所致急慢性肝炎、痈疽疔疮、跌打损伤、无名肿痛及各种炎症上的显著疗效而形成了极佳的口碑, 后来随着华侨下南洋而流传世界各地, 被国内外中药界誉为“国宝名药”。如今更是已成为海上丝绸之路上的“中国符号”, 连续多年位居中国中成药单品种出口创汇前列。

收稿日期: 2022-10-18; 修回日期: 2023-01-18.

*通讯作者 Tel: 86-25-83271176, E-mail: guangjiwang@hotmail.com;

Tel: 13770828062, E-mail: pengy2014@126.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2022-1120

片仔癀处方属于国家级保密配方,是唯一一个工艺和配方“双绝密”的品种,已公开的组方包括三七(85%)、牛黄(5%)、蛇胆(7%)和麝香(3%)等^[2,3]。其中,牛黄、蛇胆清热解毒,为君药;麝香活血通经,消肿止痛,为臣药;三七散瘀消肿止痛,为佐药。目前,虽已有研究者对这4种名贵药材的化学成分进行了表征,然而片仔癀作为复方中药,其中的化学成分尚未得到全面、系统的解析。检索文献发现已有研究者对片仔癀中的部分化学成分进行了初步的鉴定,并筛选出了一些活性化合物^[4-6]。也有研究者通过相关的药理学研究表明,片仔癀具有治疗急慢性肝炎、溃疡、外伤、脑保护和抗肿瘤等作用^[7-11]。另外,片仔癀在治疗结肠癌(colorectal cancer, CRC)、肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)及各种炎症上的效果也已在多项临床研究中得到了验证。

本文通过查阅相关文献,对近年来研究者在片仔癀的物质基础、药理活性和临床应用等方面最新的研究成果进行系统的论述,以期能够为片仔癀下一步研究的展开提供思路。

2 片仔癀的物质基础

2.1 主方

片仔癀属于国家一级中药保护品种,其配方属于国家级绝密配方,并且享有永久保护期。目前,片仔癀公开的组方包括三七、牛黄、蛇胆和麝香等4种名贵药材。

2.1.1 牛黄 牛黄为片仔癀组方中的君药,其首载于《神农本草经》,曰“牛黄,味苦,平。主惊痫寒热,热盛狂,除邪,逐鬼,生平泽。”除此之外,牛黄在历代医家中均有记载。如《名医别录》中言:主治小儿百病,诸痫,热口不开,大人狂癫。《药性论》:君,味甘。能辟邪魅,安魂定魄,小儿夜啼,主卒中恶。

牛黄是牛科动物牛的干燥胆结石,表面黄红色至棕黄色,有的表面挂有一层黑色光亮的薄膜,习称“乌金衣”^[2]。天然牛黄作为一味名贵的传统中药材,在临床上的使用极其广泛,但受限于资源的短缺,牛黄的代用品人工牛黄、培植牛黄和体外培育牛黄等也就应运而生。人工牛黄是根据天然牛黄已知的成分,以牛胆粉、胆酸、胆红素、猪去氧胆酸、牛磺酸、胆固醇和一些无机盐类等为原料与淀粉混合得到^[12],在化学成分上与天然牛黄仍有较大差异,临床疗效也明显不如天然牛黄^[13]。体内培植牛黄是通过外科手术在活牛胆中植入特定的异物核心(致黄因子),并注射一种促进牛黄产生的菌液,在异物和菌的刺激下形成牛黄,由于其产生的环境与天然牛黄相同,所以其化学成分和药理活性与天然牛黄无明显差异^[14]。但由于其生产周期较

长,并且受到医学伦理的质疑,所以在市面上流通较少。体外培育牛黄是模拟体内牛黄结石的原理和形成环境,采用生化和物理方法,使正常牛胆汁形成牛胆红素钙结石所得到,其化学成分和药理活性与天然牛黄相近^[15]。目前尚未在天然牛黄中发现可区别于体培牛黄的专属性成分,但Xia等^[16]研究发现天然牛黄中的共价胆红素显著高于体外培育牛黄,而体外培育牛黄中结合胆红素比例明显高于天然牛黄且没有游离胆红素,这也是造成二者药理活性差异的原因之一。

目前,牛黄的化学成分经多位研究者研究,现已基本已解析清楚,主要可分为胆汁酸、胆汁色素、胆甾醇、脂肪酸、黏蛋白、氨基酸等物质^[17]。牛黄中的胆汁酸可分为游离型胆汁酸(猪去氧胆酸、熊去氧胆酸、鹅去氧胆酸等)和结合型胆汁酸,其中,结合型胆汁酸又可分为甘氨酸结合型胆汁酸(甘氨酸熊脱氧胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸胆酸等)和牛磺酸结合型胆汁酸(牛磺去氧胆酸、牛磺熊脱氧胆酸、牛磺胆酸等)^[17]。

2.1.2 蛇胆 蛇胆与牛黄清热解毒,共同作为片仔癀中的君药。蛇胆为蛇体内贮存胆汁的胆囊,内含丰富的胆汁酸和胆汁酸盐类,如牛磺鹅去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺去氧胆酸和甘氨酸胆酸等^[18]。蛇胆始载于《明医别录》,具有清热明目、祛风除湿、抗炎、平喘、祛痰、抑菌等功能。在片仔癀中蛇胆与牛黄均是胆汁酸的主要提供者,但有报道指出二者提供的胆汁酸种类含量有较大不同,见表1^[4],表明二者在片仔癀主方中的作用无法相互替代。

2.1.3 麝香 麝香活血通经,消肿止痛,为片仔癀组方中的臣药。麝香为鹿科动物林麝、马麝或原麝成熟雄体香囊中的干燥分泌物^[2],始载于《神农本草经》:主辟恶气,温疟,痲瘰,去三虫。麝香鹿在过去的半个世纪里急剧下降,在已发现的7种麝香鹿中有6种濒临灭绝,我国在2003年将麝科的所有种类调整为国家一级保护野生动物。为确保天然麝香的可持续利用,中国首批仅允许安宫牛黄丸、六神丸、八宝丹、片仔癀等4种中成药使用天然麝香,其他中成药使用人工麝香。人工麝香是国家重大科研成果和保密品种,其制作方法不得而知^[19]。

天然麝香中的化学成分主要可分为大环酮类(如麝香酮)、甾体类(如雄酮)、吡啶类(如羟基麝香吡啶A)以及多肽蛋白质类和一些脂肪酸类等^[20]。Liang等^[21]采用GC-MS对天然麝香与人工麝香的特征性成分进行鉴别,发现麝香吡啶(muscovopyridine, C₁₆H₂₅N)和3-甲基十三环酮(3-methylcyclotridecanone, C₁₄H₂₆O)(图1)是天然麝香区别于人工麝香的专属成分。Li等^[22]通过对小鼠进行急性和亚急性炎症的抗炎实验,发现人工

Table 1 Differences in chemical compositions between calculus bovis (CB) and snake gall (SG) in Pien Tze Huang^[4]

No.	Tentative identification	Formula	Source
1	Taurodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	CB
2	Glycochenodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	CB
3	Tetrahydroxycholestan-26-oic acid	C ₂₇ H ₄₆ O ₆	CB
4	Ursodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	CB
5	Hyodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	CB
6	Ketodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	CB
7	Chenodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	CB
8	Deoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	CB
9	Methyl cholate	C ₂₅ H ₄₁ O ₅	CB
10	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	SG
11	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	SG
12	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	SG
13	Tauro-18-3 β ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	SG
14	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	SG
15	Tauro-18-3 β ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	SG
16	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	SG
17	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	SG
18	Tauro-3 α ,7 α -dihydroxy-12-oxo-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	SG
19	Tauro-3 α ,7 α -dihydroxy-12-oxo-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	SG
20	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	SG
21	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -Tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	SG
22	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -Tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	SG
23	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -Tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	SG
24	Cholic acid-sulfate	C ₂₄ H ₄₀ O ₈ S	SG
25	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	CB, SG
26	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	CB, SG
27	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	CB, SG
28	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	CB, SG
29	3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-5 β -cholic acid/isomer	C ₂₄ H ₃₈ O ₅	CB, SG
30	Glycocholic acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆	CB, SG
31	3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-5 β -cholic acid/isomer	C ₂₄ H ₃₈ O ₅	CB, SG
32	Taurochenodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	CB, SG
33	3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-5 β -cholic acid/isomer	C ₂₄ H ₃₈ O ₅	CB, SG
34	Cholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	CB, SG
35	Glycodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₁ NO ₅	CB, SG

麝香和天然麝香在抗炎方面效果相当。He^[23]研究也指出人工麝香和天然麝香对大鼠中枢神经均具有显著性影响 ($P < 0.05$), 但以天然麝香更为明显。

目前, 麝香的评价主要以麝香酮的含量作为标准, 但麝香酮以外的甾体类、多肽类、大环酮类等也逐渐被认为是麝香内的活性成分, 所以在对麝香进行质量评价时, 多活性组分的含量测定已成为业内共识。

2.1.4 三七 三七散瘀消肿止痛, 为片仔癀组方中的佐药。三七是五加科植物三七的干燥根及根茎, 始载

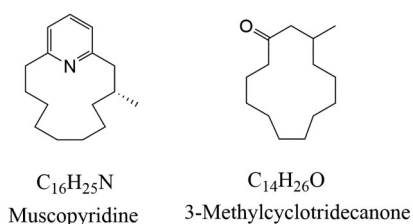


Figure 1 Two exclusive components of natural musk compared to artificial musk

于《本草纲目》, 明代李时珍称其为“金不换”。性温, 可止血、定痛, 主治跌扑瘀肿、胸痹绞痛、症瘕、血瘀经闭、痛经、疮痈肿痛等。清朝药理学著作《本草纲目拾遗》中记载: “人参补气第一, 三七补血第一, 味同而功亦等, 故称人参三七, 为中药中之最珍贵者。”

三七的主要化学成分为皂苷、环肽类、黄酮类、甾醇类、三七素、氨基酸及挥发油类等^[24], 其中一般认为皂苷类为三七的主要活性成分。根据皂苷的母核结构可以将其分为原人参二醇型皂苷、原人参三醇型皂苷、齐墩果酸型皂苷和C17位侧链变异型皂苷等^[6]。在三七的根、茎、叶中已提取出210余种皂苷类成分, 这些皂苷以20(S)-原人参二醇型(人参皂苷Rb1、Rb2、Rd等)和20(S)-原人参三醇型皂苷(三七皂苷R1、人参皂苷Re、Rf、Rg1等)为主^[24]。

2.2 化学成分鉴定

目前, 对片仔癀组方中的三七、牛黄、蛇胆、麝香等各单味药中的化学成分已研究得较为透彻。但片仔癀

作为复方中药,其中的化学成分仍未得到全面、系统的解析,而片仔癯中各成分的全面解析和阐述是在体外建立其质量标准和研究体内药效基础的前提。

几十年来,研究者们通过各种检测方式对片仔癯中的化学成分进行鉴别。如气相色谱法^[25]、紫外分光光度法^[26]、薄层色谱法^[27]、高效液相色谱法^[28]、混合胶束毛细管电动色谱法^[29]等。然而使用这些方法仅可对片仔癯中少量的化学成分进行鉴定,而若想对整个组方中的几种药材进行定性鉴别则至少需要两种或以上的方法。令人欣喜的是,随着时代的不断发展,各种中药复方化学成分的鉴定检测方式也在不断更新换代。

Huang等^[6,30]均采用超高效液相色谱串联三重四极杆质谱法(UPLC-QQQ-MS)从片仔癯中分别鉴定得到13种和39种化合物。Jia等^[31]通过使用TripleTOF 5600+质谱仪(配有电喷雾离子源),采用直接注射-多级质谱全扫描法(DI-MS/MS^{ALL})分析片仔癯样品提取物。从中初步鉴定出52种化合物,包括16个皂苷类化

合物、24个胆汁酸类化合物、9个脂肪酸类化合物、2个糖类化合物以及1个其他类化合物。同时发现片仔癯中的多数化合物均可在负离子模式下得到良好的响应值,而来自于麝香的大环酮类化合物则在正离子模式下响应较好。Tang等^[32]运用UPLC-MS技术并结合自建数据库分析片仔癯的化学成分,鉴定出化合物35种,包括26种皂苷类、7种胆汁酸类和2种其他类。Li等^[4]建立了一种在线加压溶剂提取方法,用水作为提取溶剂,通过升温 and 加压的方式来提高水对药材中化学成分的溶解和提取能力,实现了快速、高效的提取。通过这种提取方式,采用在线加压溶剂提取-超高效液相色谱-离子阱-飞行时间质谱(online PLE-UHPLC-IT-TOF-MS)法从片仔癯中共检测到73个化学成分,其中36个来源于三七,15个来源于蛇胆,9个来源于牛黄,11个可能来源于牛黄与蛇胆,另有2个结构无法确定。现将近些年在片仔癯中鉴定出的化学成分汇总为表2^[4,6,31,32]。

Table 2 Information about chemical components in Pien Tze Huang

No.	Compound	Formula	Exact mass	Adduct ion (negative)	MS/MS (negative)	Adduct ion (positive)	MS/MS (positive)	Ref.
1	Notoginsenic acid β -sophoroside	C ₂₂ H ₃₂ O ₁₃	504.184 3	[M+HCOO] ⁻	549, 503, 341, 179	[M+Na] ⁺	527, 505, 365	[4, 32]
2	Notoginsenoside J/isomer	C ₄₂ H ₇₄ O ₁₆	834.497 7	[M+HCOO] ⁻	879, 833, 785, 671	[M+Na] ⁺	857, 835, 677, 439, 421	[4, 6, 32]
3	Notoginsenoside J/isomer	C ₄₂ H ₇₄ O ₁₆	834.497 7	[M+HCOO] ⁻	879, 833, 785, 671	[M+Na] ⁺	857, 835, 677, 439, 421	[4, 6, 32]
4	Ginsenoside Rg1	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	800.492 2	[M+HCOO] ⁻	845, 799, 637, 475	[M+Na] ⁺	823, 801, 441, 423, 405	[4, 5, 32]
5	Notoginsenoside R1	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈	932.534 5	[M-H] ⁻	931, 799, 769, 637, 475	[M+Na] ⁺	955, 801, 770, 477, 459, 441, 423, 405	[4-6, 32]
6	Notoginsenoside R3/N	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₉	962.545 0	[M+HCOO] ⁻	1 107, 961, 799, 637, 475	[M+Na] ⁺	985, 423, 405, 365	[4, 32]
7	Notoginsenoside R3/N	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₉	962.545 0	[M+HCOO] ⁻	1 107, 961, 799, 637, 475	[M+Na] ⁺	985, 423, 405, 365	[4, 32]
8	Ginsenoside Re	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	946.550 1	[M-H] ⁻	945, 783, 621, 459	[M+Na] ⁺	969, 423, 405	[4-6, 32]
9	Notoginsenoside R2/isomer	C ₄₁ H ₇₀ O ₁₃	770.481 6	[M+HCOO] ⁻	815, 769, 637, 475	[M+Na] ⁺	793, 643, 423, 405	[4, 32]
10	Notoginsenoside R2/isomer	C ₄₁ H ₇₀ O ₁₃	770.481 6	[M+HCOO] ⁻	815, 769, 637, 475	[M+Na] ⁺	793, 643, 423, 405	[4, 32]
11	Ginsenoside Rg2	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	784.497 3	[M+HCOO] ⁻	829, 783, 637, 475	[M+Na] ⁺	807, 441, 423, 405	[4, 6, 32]
12	Ginsenoside F2	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	784.497 3	[M+HCOO] ⁻	829, 783, 621	[M+Na] ⁺	807, 425, 407	[4, 32]
13	Ginsenoside Rg3	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	784.497 3	[M+HCOO] ⁻	829, 783, 621, 603, 459	[M+Na] ⁺	807, 365	[4, 6, 32]
14	Ginsenoside Rh3	C ₃₆ H ₆₀ O ₇	604.433 9	[M-H] ⁻	603, 441	[M+Na] ⁺	627, 465, 447	[6, 32]
15	Ginsenoside Rb1	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	1 108.602 9	[M-H] ⁻	1 107, 945, 783, 765	[M+Na] ⁺	1 131, 425, 407	[4-6, 32]
16	Ginsenoside Rh1	C ₃₆ H ₆₂ O ₉	638.439 4	[M+HCOO] ⁻	683, 637, 475, 391, 179, 161	[M+Na] ⁺	661, 441, 423, 405	[4, 6, 32]
17	Ginsenoside Rd	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	946.550 1	[M+HCOO] ⁻	991, 945, 783, 621, 459	[M+Na] ⁺	969, 443, 425, 407	[4, 6, 32]
18	Ginsenoside K	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	946.550 1	[M-H] ⁻	945, 783, 621, 459	[M+Na] ⁺	969, 443, 425, 407	[4, 5, 32]
19	Notoginsenoside G/isomer	C ₄₈ H ₈₀ O ₁₉	960.529 4	[M+Na] ⁺		[M+Na] ⁺	983, 439, 421	[32]
20	Notoginsenoside G/isomer	C ₄₈ H ₈₀ O ₁₉	960.529 4	[M+Na] ⁺		[M+Na] ⁺	983, 439, 421	[32]
21	Malonylginsenoside Rb1/isomer	C ₅₇ H ₉₄ O ₂₆	1 194.603 3	[M+Na] ⁺		[M+Na] ⁺	1 217, 1 173, 425, 407	[32]
22	Malonylginsenoside Rb1/isomer	C ₅₇ H ₉₄ O ₂₆	1 194.603 3	[M+Na] ⁺		[M+Na] ⁺	1 217, 1 173, 425, 407	[32]

Continued

No.	Compound	Formula	Exact mass	Adduct ion (negative)	MS/MS (negative)	Adduct ion (positive)	MS/MS (positive)	Ref.
23	Malonylginsenoside Rg1	C ₄₅ H ₇₄ O ₁₇	886.492 6			[M+Na] ⁺	909, 865, 441, 423, 405	[32]
24	Ginsenoside Rb2	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	1 078.592 4			[M+Na] ⁺	1 101, 425, 407	[32]
25	Ginsenoside Rb3	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	1 078.592 4			[M+Na] ⁺	1 101, 425, 407	[32]
26	Ginsenoside Rh2	C ₃₆ H ₆₂ O ₈	622.444 5	[M-H] ⁻	621, 459			[6]
27	Ginsenoside Rf	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	800.492 2	[M+HCOO] ⁻	845, 799, 637, 475			[4, 6]
28	Ginsenoside F1	C ₃₆ H ₆₂ O ₉	638.439 4	[M+HCOO] ⁻	683, 637, 475, 391, 179, 161			[4, 31]
29	Ginsenoside Rc	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	1 078.592 4	[M-H] ⁻	1 077, 945, 783, 621, 603, 459			[6]
30	Notoginsenoside K/isomer	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	946.550 1	[M+HCOO] ⁻	991, 945, 783, 621, 459			[4, 6]
31	Notoginsenoside ST-5	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈	932.534 5	[M+HCOO] ⁻	977, 931			[4]
32	Notoginsenoside A/ Koryoginsenoside Rg2	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₄	1 124.597 9	[M-H] ⁻	1 123, 961, 799			[6]
33	Notoginsenoside A/ Koryoginsenoside Rg2	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₄	1 124.597 9	[M-H] ⁻	1 123, 961, 799			[6]
34	Gypenoside VIII	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	946.550 1	[M+HCOO] ⁻	991, 945, 851, 673			[4]
35	Gypenoside IX	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₇	916.539 6	[M-H] ⁻	915			[4]
36	Notoginsenoside H	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₉	948.529 4	[M+HCOO] ⁻	993, 947, 785, 767, 635			[6]
37	Yesanchinoside E	C ₃₄ H ₉₂ O ₂₃	1 108.602 9	[M-H] ⁻	1 107, 945, 783, 765			[4]
38	Taurine	C ₂ H ₇ NO ₃ S	125.014 7	[M-H] ⁻	124, 106, 79	[M+H] ⁺	126, 108	[5, 6]
39	Taurocholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	515.291 7	[M-H] ⁻	514, 496, 432, 391, 124, 79	[M+Na] ⁺	538, 516, 498, 480, 462, 373, 355	[5, 31, 32]
40	Taurochenodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	499.296 8	[M-H] ⁻	498, 480, 355	[M+Na] ⁺	522, 500, 482, 464, 354, 254	[4, 6, 32]
41	Taurodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	499.296 8	[M-H] ⁻	498, 480, 355	[M+H] ⁺	500, 482, 357, 339	[4, 6]
42	Cholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	408.287 6	[M-H] ⁻	407, 389, 361, 345, 343, 327	[M+Na] ⁺	431, 426, 391, 373, 355, 273, 254	[4-6, 32]
43	Ursodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	392.292 7	[M-H] ⁻	391, 345, 327	[M+H] ⁺	393, 375, 357	[4, 6, 32]
44	Chenodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	392.292 7	[M-H] ⁻	391, 373	[M+Na] ⁺	415, 375, 357	[4-6, 32]
45	Deoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	392.292 7	[M-H] ⁻	391, 345, 327	[M+H] ⁺	357, 161	[4, 5]
46	Hyodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	392.292 7	[M-H] ⁻	391, 345, 327	[M+H] ⁺	415, 375, 357	[4, 6]
47	Glycocholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆	465.309 0	[M-H] ⁻	464, 446, 402, 382, 353	[M+H] ⁺	466, 448, 430	[4-6]
48	Glycodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	449.314 1	[M-H] ⁻	448, 430, 402, 386	[M+H] ⁺	450, 432, 414, 339	[4-6]
49	Gallodesoxycholic acid	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	392.292 7			[M+H] ⁺	393, 357	[32]
50	Glycoursodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	449.314 1			[M+H] ⁺	450, 432, 414, 339	[6]
51	Glycohyodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	449.314 1			[M+H] ⁺	450, 432, 414, 339	[6]
52	Taurohyodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	499.296 8			[M+H] ⁺	500, 482, 357	[6]
53	Tauroursodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S	499.296 8			[M+H] ⁺	500, 482, 357	[6]
54	Glycochenodeoxycholic acid	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅	449.314 1	[M-H] ⁻	448, 404, 355			[4]
55	Ketodeoxycholic acid	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	390.277 0	[M-H] ⁻	389, 371, 309			[4]
56	Homodeoxycholic acid/ isomer	C ₂₅ H ₄₀ O ₅	420.287 6	[M-H] ⁻	419, 373, 297, 283			[31]
57	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -Tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	424.282 5	[M-H] ⁻	423, 405, 387, 359, 325			[4]
58	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -Tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	424.282 5	[M-H] ⁻	423, 405, 325			[4]
59	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -Tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	424.282 5	[M-H] ⁻	423, 405, 325			[4]
60	3 α ,6 β ,7 α ,12 α -Tetrahydroxy bile acid/isomer	C ₂₄ H ₄₀ O ₆	424.282 5	[M-H] ⁻	423, 405, 325			[4]
61	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R- tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	531.286 6	[M-H] ⁻	530, 512			[4]

Continued

No.	Compound	Formula	Exact mass	Adduct ion (negative)	MS/MS (negative)	Adduct ion (positive)	MS/MS (positive)	Ref.
62	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	531.286 6	[M-H] ⁻	530, 512			[4]
63	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	531.286 6	[M-H] ⁻	530, 512			[4]
64	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	531.286 6	[M-H] ⁻	530, 512			[4]
65	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	531.286 6	[M-H] ⁻	530, 512			[4]
66	Tauro-3 α ,7 α ,12 α ,23R-tetrahydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₈ S	531.286 6	[M-H] ⁻	530, 512			[4]
67	Tauro- Δ 8-3 β ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	513.276 0	[M-H] ⁻	512, 480, 456, 358			[4]
68	Tauro- Δ 8-3 β ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	513.276 0	[M-H] ⁻	512, 480, 456, 358			[4]
69	3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-5 β -cholic acid/isomer	C ₂₄ H ₃₈ O ₅	406.271 9	[M-H] ⁻	405, 359, 343			[4]
70	3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-5 β -cholic acid/isomer	C ₂₄ H ₃₈ O ₅	406.271 9	[M-H] ⁻	405, 343, 289, 251			[4]
71	3 α ,12 α -Dihydroxy-7-oxo-5 β -cholic acid/isomer	C ₂₄ H ₃₈ O ₅	406.271 9	[M-H] ⁻	405, 343, 289, 251			[4]
72	Tauro-3 α ,7 α -dihydroxy-12-oxo-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	513.276 0	[M-H] ⁻	512, 456, 358, 328			[4]
73	Tauro-3 α ,7 α -dihydroxy-12-oxo-5 β -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₃ NO ₇ S	513.276 0	[M-H] ⁻	512, 456, 358, 328			[4]
74	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -holenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	515.291 7	[M-H] ⁻	514, 496, 480, 358, 353			[4]
75	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	515.291 7	[M-H] ⁻	514, 496, 353, 329			[4]
76	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	515.291 7	[M-H] ⁻	514, 496, 353, 329			[4]
77	Taurocholic acid/tauro-3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 α -cholenoic acid/isomer	C ₂₆ H ₄₅ NO ₇ S	515.291 7	[M-H] ⁻	514, 496, 353			[4]
78	Cholic acid-sulfate	C ₂₄ H ₄₀ O ₈ S	488.244 4	[M-H] ⁻	487, 452, 408			[4]
79	Methyl cholate	C ₂₅ H ₄₂ O ₅	422.303 2	[M-H] ⁻	421, 375, 273			[4]
80	Tetrahydroxycholestan-26-oic acid	C ₂₇ H ₄₆ O ₆	466.329 4	[M-H] ⁻	465, 401, 383, 263			[4]
81	Tetradecanoic acid	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	228.208 9	[M-H] ⁻	227, 199, 181			[31]
82	N-Palmitoyltaurine/isomer	C ₁₈ H ₃₇ NO ₄ S	363.244 3	[M+HCOO] ⁻	362, 316, 124, 79			[31]
83	Pentadecanoic acid	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	242.224 6	[M-H] ⁻	241, 223			[31]
84	Oleic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	282.255 9	[M-H] ⁻	281, 263			[31]
85	Stearic acid	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	284.271 53	[M-H] ⁻	283, 265			[31]
86	Malic acid	C ₄ H ₆ O ₅	134.021 5	[M-H] ⁻	133, 89			[6]
87	Citric acid	C ₆ H ₈ O ₇	192.027 0	[M-H] ⁻	191, 147			[6]
88	Lutein	C ₄₀ H ₅₆ O ₂	568.428 0			[M+Na] ⁺	591, 551, 532	[32]
89	Oleanolic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	456.360 3			[M+H] ⁺	457, 439, 411, 393	[32]
90	Muscone	C ₁₆ H ₃₀ O	238.229 67			[M+H] ⁺	239, 95	[5]

2.3 活性化合物研究

片仔癀作为一种中药复方,与西药相比尤其不同的一点是其在给药后发挥药效的并不单是某一个化学成分,而是包括皂苷、胆汁酸、类固醇、多肽类等在内的数十种活性化学成分的共同作用。如Huang等^[6]对片仔癀中的27种化合物进行体外抗炎活性评价,发现有9种皂苷、11种胆汁酸、牛磺酸和麝香酮对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的产生均具有显著的抑制作用,IC₅₀值为12.34~147.24 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

在片仔癀中的数百种化学成分中有多种化学成分被研究者证实具有较好的药理活性,其中以皂苷类和胆汁酸类成分研究较多。有研究表明片仔癀中的多种胆汁酸对某些疾病具有较好的药理活性。如熊去氧胆酸可以提高胆固醇胆结石患者胆囊平滑肌的体外收缩能力^[33],同时它也是原发性胆汁性胆管炎的一线用药,并具有良好的安全性^[34,35]。牛磺熊去氧胆酸在多种神经退行性疾病模型中具有神经保护作用等^[36]。Liu等^[37]发现鹅去氧胆酸可以通过由白血病细胞线粒体功能障碍引起的活性氧/p38丝裂原活化蛋白激酶/二酰甘油O酰基转移酶同源物1 (reactive oxygen species/p38 mitogen activated protein kinases/diacylglycerol-O-acyltransferase homolog 1, ROS/p38 MAPK/DGAT1)通路协同促进脂滴积累和脂质过氧化,并抑制M2巨噬细胞极化,从而抑制急性髓性白血病进展。同时胆汁酸也是一种信号分子,它们通过肝细胞、肠细胞和免疫系统细胞中的几种核受体和膜受体作用于脂质代谢和免疫反应,如法尼醇X受体、孕烷X受体、小异二聚体伴侣受体和G蛋白偶联受体5等^[38]。片仔癀中的皂苷类可抑制外伤性颅内出血^[39]、缓解静脉血栓的症状^[40]、治疗在缺血再灌注后继发的心、脑、肾、肠道、神经等组织的损伤^[41-43],其中,人参皂苷Rb1作为一种抗氧化和抗炎剂,可以保护神经系统和心血管系统。研究表明,Rb1可以通过调节线粒体能量代谢、线粒体分裂和融合、氧化应激和活性氧释放、线粒体自噬和线粒体膜电位来发挥这些作用^[44,45]。人参皂苷Rb2具有抗糖尿病及其并发症作用、心脏保护作用和抗直肠癌的作用、神经保护作用^[46,47]。另外,猪去氧胆酸、牛磺胆酸、牛磺熊去氧胆酸、甘胆酸、人参皂苷Rg1、Rg2、Rh1、三七皂苷R1、麝香酮等化合物的药理活性也均有报道^[6]。

2.4 药代动力学研究

片仔癀的使用历史极其悠久,但是相关的药代动力学研究却较为稀少。Xu等^[48]开发了一种UPLC-MS/MS方法,用于同时检测大鼠口服片仔癀后血浆中的三七皂苷R1、人参皂苷Re、Rg1、Rb1、Rd和麝香酮,并进行了方法学验证,成功应用于片仔癀的药代动力学,

但对片仔癀中各成分的药代动力学行为并未进行详细叙述。除此之外,未检索到其他片仔癀复方直接相关的药代动力学研究。因此,现对已在片仔癀中被明确鉴定的部分化学成分相关的药代动力学研究作出简要论述,以期能够为后来的相关研究提供参考。

Li等^[49]对14组大鼠($n=5$)进行麝香酮的血浆和脑的药代动力学研究,按125 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的剂量对大鼠进行灌胃,采用大鼠心脏采血方式,并在最后开颅取脑,发现大鼠口服麝香酮后在血浆和脑中的药代动力学行为符合二房式模型,血中 $t_{\text{max(吸收)}}=0.42\text{ h}$,脑组织 $t_{\text{max(吸收)}}=0.54\text{ h}$,血和脑组织中的消除速率常数分别为0.45 h^{-1} 和0.56 h^{-1} ,可知麝香酮在体内的吸收和消除速度均较快,可以较快产生药效同时又不会产生蓄积。Zhao等^[50]研究了大鼠口服(50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)和静脉给药(10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)后人参皂苷Rb1、Rb2和Rb3的药代动力学行为,发现口服的生物利用度都很差,Rb1、Rb2和Rb3分别为0.78%、0.08%和0.52%,通过口服后 t_{max} 发现Rb3的吸收最快,Rb1的吸收最慢,通过静脉给药后的 $t_{1/2}$ 表明三种人参皂苷在体内消除均较为缓慢,而Rb3的 $t_{1/2}$ 是24.9 $\text{h}\pm 12.6\text{ h}$,三者中最慢。Li等^[51]研究了三七皂苷R1在正常和心肌缺血模型大鼠的体内药代动力学行为,将48只SD雄性大鼠等分成正常组和垂体后叶诱导急性心肌缺血模型,两组都分为三七皂苷R1高、中、低(200、100、50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)剂量组,灌胃给药后发现与正常大鼠比较,模型大鼠高低剂量AUC_{0-t}和AUC_{0- ∞} 显著增加($P<0.01$),消除半衰期显著延长($P<0.01$)。

需要注意的是,片仔癀复方中的化学成分具有复杂和多样性,并且部分化学成分之间的相互作用也可能使相关化合物在体内的药代动力学行为产生变化,如麝香酮对人参皂苷具有促进吸收作用^[52]。故而单体化合物的研究仅可提供参考价值,片仔癀在体内的药代动力学行为仍需要进一步的研究。

2.5 代谢物研究

片仔癀中含有上百种化学成分,一些化学物质在经过体内菌群或者酶的代谢后,会产生一种或数种代谢物,有些代谢物无药理活性,但同时也有一些代谢物可能会有较强的药理活性,这要求研究者不得不对片仔癀给药后的各种化学成分的一系列代谢物进行鉴定和解析。然而片仔癀在这一方面的研究却较为稀少,但有部分研究者曾对某些已在片仔癀中得到确证的化学成分代谢产物进行了研究。

Kim等^[53]采用液相色谱结合三重四极杆质谱技术,对大鼠灌胃给予人参皂苷Re后的尿液和粪便中的化合物及其代谢物进行鉴定,发现人参皂苷Re主要转

化为人参皂苷 Rg1, 除此之外产生了人参皂苷 Rg2、Rh1 和 F1。Lee 等^[54]发现人参皂苷 Rg1 通过肠道微生物群代谢为人参皂苷 Rh1、F1 和 20(S)-原人参三醇, 这些人参皂苷可有效抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激的巨噬细胞中的核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 活化, 且 20(S)-原人参三醇可以非常有效地抑制 LPS 刺激的巨噬细胞炎症。Shen 等^[55]发现人参皂苷 Rb1 与混合的肠道细菌进行厌氧培养时, Rb1 产生了五种代谢物, 即 Rd、F2、CpdK 和稀有的绞股蓝皂苷 XVII、绞股蓝皂苷 XXV, 其中人参皂苷 F2 为主要代谢物。Marschall 等^[56]进行了熊去氧胆酸在人体中的代谢物研究, 让 10 名健康受试者以每人 750 mg·d⁻¹ 的剂量口服熊去氧胆酸 10 天, 在开始服药的前一天和最后一天收集了 24 h 的尿液样本, 采用气相色谱-质谱法和快速原子轰击质谱法进行分析, 发现 *N*-乙酰氨基葡萄糖偶联物占熊去氧胆酸尿代谢物的 50% 以上。

3 片仔癀的药理作用

3.1 抗结直肠癌

结直肠癌是全球死亡率排名第三的癌症^[11], 严重威胁着人们的生命健康安全。白细胞介素-6/信号传导转录激活因子 3 (interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3, IL-6/STAT3) 是已知在 CRC 中发生故障的最关键的细胞信号转导途径之一^[57]。作为 STAT3 信号转导的靶基因, 细胞因子信号抑制因子-3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS3) 可通过 IL-6 的刺激被快速诱导, 但随后通过竞争性结合糖蛋白 130 和两面神激酶限制 IL-6 介导的 STAT3 磷酸化^[58]。STAT3 的异常激活和 SOCS 的表达降低与致癌作用密切相关。研究表明, 片仔癀可以显著呈剂量依赖性地抑制 IL-6 介导的 HT-29 细胞中 STAT3 磷酸化水平和转录活性的增加, 从而抑制癌细胞增殖并诱导癌细胞凋亡^[59]。Shen 等^[60]的研究表明片仔癀处理抑制 Caco-2 细胞中细胞周期蛋白-D1 (cyclin-D1) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent-kinases 4, CDK4) 的 mRNA 和蛋白质表达, 阻断了 G1/S 细胞周期进程, 从而使癌细胞的增殖受阻。除此之外, 血管生成在癌症进展和转移中也具有重要作用, 肿瘤细胞诱导新血管的生成, 从中获取营养以支持肿瘤的持续生长并为肿瘤转移提供条件^[61]。Shen 等^[62]首次证明片仔癀通过抑制导致肿瘤血管生成的多种细胞内信号通路来抑制 CRC 的生长, 这可能部分解释了其抗癌活性。另外, 有越来越多的证据表明, 被称为癌症干细胞 (cancer stem cell, CSC) 的一小部分细胞在肿瘤发展和耐药性中至关重要, 会导致癌症复发和转移^[63]。Wei 等^[64]研究片仔癀对从 HT-29 细胞系中作为侧群 (side population,

SP) 分离的 CSC 的影响。结果表明, 片仔癀显著且呈剂量依赖性地降低了 CRC 干细胞样 SP 细胞的百分比, 降低了 HT-29 SP 细胞的活力和成球能力。而且, 片仔癀处理后的 HT-29 SP 细胞中的 ATP 结合盒 B 亚家族成员 1 和 ATP 结合盒转运蛋白 G2 的 mRNA 水平显著受到抑制^[65], 表明片仔癀处理降低了 CSC 的多药耐药性。

除了以上这些, 研究者们还在片仔癀抗 CRC 的其他机制上做了大量研究。Lin 等^[66]使用各种人类 CRC 细胞系评估了片仔癀对癌细胞迁移和血管内皮生长因子-C (vascularendothelial growth factor-C, VEGF-C) 表达的影响, 证明片仔癀通过下调 VEGF-C 抑制淋巴管生成, 以此来抑制 CRC 的转移。Chen 等^[10]的研究表明, 片仔癀通过抑制 Wnt/ β -连环蛋白信号传导来下调增殖细胞核抗原和 cyclin-D1 的表达, 从而抑制了 CRC 的增殖活性, 他们还发现片仔癀在药理学上提高了抗 PD-1/PD-L1 免疫疗法的抗肿瘤功效, 即片仔癀对免疫治疗的协同增强作用。除此之外, 一些研究还表明片仔癀可以通过抑制 CRC 细胞上皮间质转化来治疗癌症^[67]。

3.2 抗肝癌

肝癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一, 目前主要通过手术、化疗和靶向药物来进行治疗。然而, 由于耐药性和非特异性细胞毒性的发展, 这些治疗方案存在着明显的限制。近些年, 研究者们对片仔癀的抗 HCC 作用进行了较多的研究。

Qi 等^[68]探讨了片仔癀对 BEL-7402 肝癌细胞系增殖和凋亡的影响, 发现片仔癀的治疗显著下调了抗凋亡基因 Bcl-2 和促增殖因子 cyclin-D1 和 CDK4 的表达, 进而抑制了 BEL-7402 的细胞活力、融合和克隆形成, 诱导细胞周期停滞和促进细胞凋亡。Fan 等^[9]对 HCC 异种移植 Balb/c 小鼠进行片仔癀治疗, 然后使用蛋白质组学检测和 IPA 软件分析肿瘤组织中的分化磷酸化蛋白, 在片仔癀处理的小鼠中鉴定出 84 种上调和 11 种下调的磷酸化蛋白。其中, 20 条信号通路与炎症 (包括 IL-6 和 TNFR1/2 通路)、癌症生长 (包括 p53 和 FAK 通路) 和细胞周期 (包括 G2/M 和 G1/S 检查点调节通路) 相关。这表明片仔癀在 HCC 中的抗肿瘤活性可能是通过调节炎症相关的细胞因子分泌、癌症生长途径和诱导 G2/M 停滞来实现的。Luo 等^[69]通过将 SK-Hep-1 细胞通过尾静脉注射到 B-NDG 小鼠体内, 构建的肺转移小鼠模型用于评估片仔癀的抗转移功能, 结果表明片仔癀显著抑制了血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β)、YES 关联蛋白 (YES-associated protein, YAP)、结缔组

织生长因子2 (connective tissue growth factor 2, CCN2) 和N-钙黏蛋白的表达, 进而得出片仔癀可能是通过抑制PDGFRB/YAP/CCN2轴来抑制HCC细胞的迁移、侵袭和上皮间质转化。

3.3 抗炎

“癩”在福建文化中意为热毒肿痛, 片仔癀对此病医治有奇效, 几个世纪以来片仔癀一直在中国和东南亚被用以治疗各种炎症性疾病, 如肝炎、结肠炎、关节炎等。

Lian等^[70]为探究片仔癀在非酒精性脂肪肝炎中的作用机制, 使用蛋氨酸-胆碱缺乏饮食和高脂肪饮食诱导了两种非酒精性脂肪肝炎小鼠模型。给药后发现片仔癀可以通过改善肝脏重量和脂肪变性以及降低丙氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 血清水平来发挥保肝作用。在机制上, 片仔癀通过阻止NF- κ B抑制蛋白 α 的降解来抑制促炎转录因子NF- κ B的活化来发挥作用。Liu等^[71]使用刀豆球蛋白A诱导自身免疫性肝炎模型, 该模型中M1型巨噬细胞显著增加而M2型巨噬细胞则被抑制, M1/M2比例失衡, 大量TNF- α 、IL-12、IL-1 β 等炎性因子被分泌, ALT、AST水平升高。对于片仔癀给药组, 以上指标均得到明显改善 ($P < 0.05$)。此外, 该研究提到片仔癀对肝炎的治疗也有可能是通过肠道菌群而发生作用。

Li等^[72]使用硫酸葡聚糖钠盐 (dextran sulfate sodium, DSS) 建立了小鼠结肠炎模型, 并通过观察临床表现评估了片仔癀对溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 的治疗效果, 发现片仔癀明显减轻了DSS引起的结肠炎症状, 包括体重减轻、直肠出血和大便稠度等。并且UC小鼠中炎症生物标志物血清淀粉酶A的血清水平、结肠组织中IL-6的表达以及IL-6诱导的STAT3磷酸化水平也被片仔癀显著抑制。Deng等^[73]使用雄性DBA/1J小鼠建立胶原诱导关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 动物模型, 给予不同剂量的片仔癀治疗4周, 发现片仔癀可以减轻CIA小鼠后爪红斑肿胀, 改善关节病理状况, 减少血清和关节中IL-1 β 、IL-6和IL-17的产生。除此之外, 有研究者发现片仔癀对肠道黏膜炎, 以及对自身免疫性脑脊髓炎、脑缺血再灌注损伤的神经炎症也有较好的治疗作用^[74,75]。

3.4 其他作用

除抗结直肠癌、肝癌以及各种炎症外, 也有研究者对片仔癀的其他药理作用进行了研究。Zhu等^[76]使用CCl₄-诱导小鼠模型, 建立用片仔癀处理的肝纤维化小鼠的片仔癀组和未经任何处理的肝纤维化小鼠的对照组, 发现片仔癀可以显著抑制炎症细胞浸润和胶原沉

积, 并且片仔癀治疗组的ALT、AST和血清白蛋白在第8周显著下降 ($P < 0.05$), 这表明片仔癀可以通过增强免疫过程来减轻肝损伤和纤维化。与之相应的, Zheng等^[77]的研究也验证了这个结论。Yan等^[78]以剂量依赖性方式研究了片仔癀对高浓度葡萄糖损伤的表皮成纤维细胞的抗细胞凋亡作用, 然后比较了系统给药和局部给药途径对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠切除创面的影响。发现片仔癀降低了细胞中的ROS水平, 通过ROS/Bcl-2/Bax/Caspase-3途径防止细胞损伤和凋亡, 通过刺激1型胶原蛋白分泌、减少成纤维细胞凋亡、增强肌成纤维细胞分化促进伤口闭合。另外, 一些研究表明, 片仔癀对脑缺血损伤、肝损伤、卵巢癌和乳腺癌等病症也有较好的治疗作用^[79-81]。

4 片仔癀的临床应用

4.1 抗炎

片仔癀作为中国古方, 在中国已使用多年, 传统上片仔癀在临床上被用于清热解毒及治疗肝炎、痈疽疔疮、无名肿痛等疾病。Zhang等^[82]对171位接受片仔癀治疗的肝炎患者进行了临床观察。171位患者中, 甲肝41例, 乙肝43例, 甲乙混合肝炎33例, 慢性肝炎40例, 其他肝炎14例。对照组52例中, 甲肝24例, 乙肝4例, 甲乙混合肝炎8例, 慢性肝炎10例, 其他肝炎6例。观察结果显示, 片仔癀对各类肝炎的疗效显著、安全可靠。片仔癀对各类肝炎的治疗效果也在几十年来的多项临床研究中得到了证实^[83,84]。另外, 一些临床研究表明片仔癀对胆囊炎、关节炎等疾病也有着明显的临床疗效^[85,86]。

4.2 抗肿瘤

目前, 随着中医药在抗肿瘤领域研究的不断深入, 复方斑蝥丸、槐耳颗粒、六神丸、西黄丸等多种中成药逐渐被用于肿瘤治疗。片仔癀也是其中之一, 其对CRC、HCC等癌症的治疗效果现已在多项临床研究中得到证实。

Gu等^[87]对25例晚期CRC患者经用片仔癀治疗后做出的疗效观察报告, 表明片仔癀对晚期CRC的治疗确有疗效。Lin等^[88]对47例经中医辨证为毒热瘀结型晚期结肠癌患者随机分为治疗组 (片仔癀联合奥沙利铂、5-Fu、亚叶酸钙) 24例和对照组 (奥沙利铂、5-Fu、亚叶酸钙) 23例, 观察近期疗效。发现治疗组相较于对照组, 有效率更高、不良反应发生率更低 ($P < 0.05$)。Guo等^[89]将182例原发性HCC患者分为试验组 ($n = 92$) 和对照组 ($n = 90$), 对照组使用伽马刀立体定向放疗治疗, 试验组使用放疗和片仔癀联合治疗。生存分析显示, 试验组的生存期显著高于对照组, 且不良反应显著低于对照组。Huang等^[90]的临床研究也再次验证

了片仔癯对原发性HCC的治疗作用。

5 总结与展望

片仔癯作为我国唯一一个工艺和配方“双绝密”的品种,其地位是毋庸置疑的。在过去的几十年中,它的各种药理作用和临床疗效均已在多项临床和非临床研究中得到验证。尤其是在CRC、HCC、脑损伤以及各类炎症的治疗上效果显著。然而即便如此,片仔癯仍不得不去面对的一个问题是,它其中所包含的各类化学成分仍未得到完全的解析和说明,尤其是麝香相关化学成分,只在片仔癯中鉴定出极少一部分。而片仔癯中各成分的全面解析和阐述是在体外建立其质量标准和研究体内药效机制的前提,故而对片仔癯进行严谨详细的化学成分鉴定是必不可少的。除此之外,片仔癯中含有天然麝香和天然牛黄,而天然麝香和天然牛黄正面临着资源短缺问题。目前,有研究者试图探讨在片仔癯中使用人工麝香和体外培育牛黄来代替天然麝香和天然牛黄的可能性,然而使用人造麝香、牛黄和使用天然麝香、牛黄所制成的片仔癯之间的化学成分和药理作用之间的具有哪些差异仍是尚未解决的问题。另外,片仔癯相关的药代动力学研究仍较为匮乏,需要更多的相关研究来阐明其在体内的吸收、分布、代谢和排泄特征,以更好地解释其药效并对临床用药做出指导。总体来说,片仔癯在CRC、HCC、缺血性损伤和各类炎症的治疗上具有极大的潜力,然而在其物质基础和药理作用机制等方面仍需更深入的研究。

作者贡献: 杨艳全负责文章的撰写工作;孙建国和阿基业负责相关资料的搜集和文章的审核;王广基和彭英负责指导文章的写作与修改。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

References

- [1] Ministry of Health P.R.China Standard. WS3-B-3381-98. (中华人民共和国卫生部标准. 中药成方制剂18) [S]. 1998: 60.
- [2] Commission Chinese Pharmacopoeia. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2020: Vol 1 (中华人民共和国药典2020版: 第一部) [S]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 72.
- [3] Huang L, Zhang Y, Zhang X, et al. Therapeutic potential of Pien Tze Huang: a review on its chemical composition, pharmacology, and clinical application [J]. *Molecules*, 2019, 24: 3274.
- [4] Li W, Jiang ZZ, Li H, et al. Chemome profiling of Pien Tze Huang by online pressurized liquid extraction-ultra-high performance liquid chromatography-ion trap-time-of-flight mass spectrometry [J]. *Chin J Chromatogr (色谱)*, 2021, 39: 478-487.
- [5] Huang QM, Tai YN, Zhu YL, et al. Simultaneous determination of thirteen constituents in Pien Tze Huang by UPLC-QQQ-MS [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*, 2018, 40: 101-105.
- [6] Huang M, Xu W, Zhang Y, et al. Identification and quantification of the anti-inflammatory constituents in Pien Tze Huang by liquid chromatography combined with quadrupole time-of-flight and triple quadrupole mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1027: 27-39.
- [7] Zhou WB, Lin ZQ, Zhang TT, et al. 59 cases of chronic hepatitis with liver and gallbladder damp heat syndrome treated by compound Pien Tze Huang Ganbao tablets [J]. *Fujian J Tradit Chin Med (福建中医药)*, 2016, 47: 24-26.
- [8] Zhong R, Chen Y. Clinical study on treatment of chronic hepatitis B complicated with cholecystitis with Pien Tze Huang [J]. *All Health (大家健康)*, 2016, 10: 296-297.
- [9] Fan DC, Liu C, Li L, et al. Deciphering antitumor mechanism of Pien Tze Huang in mice of hepatocellular carcinoma based on proteomics [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 4876251.
- [10] Chen Q, Hong Y, Weng S, et al. Traditional Chinese medicine Pien Tze Huang inhibits colorectal cancer growth and immune evasion by reducing β -catenin transcriptional activity and PD-L1 expression [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828440.
- [11] Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5: 1749-1768.
- [12] Liu WX, Cheng XL, Guo XH, et al. Progress in research on chemical constituents and quality control methods of calculus bovis and its substitutes [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2019, 54: 597-602.
- [13] Zhang QM, Yuan HN, Yan KD. A new prescription design of synthetic bezoar [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学)*, 1993, 10: 7-8.
- [14] Yu J, Wang CG, Wang A, et al. Experimental study on improving the yield and quality of cultured bezoar — *in vivo* experiment [J]. *J Shandong Agric (山东农业大学学报)*, 1996, 27: 3-6.
- [15] Lei K, Liu YN, Zang CL, et al. Simultaneous quantification of 26 bile acids in calculus bovis sativus and calculus bovis by HPLC-MS/MS [J]. *China Tradit Herb Drugs (中草药)*, 2018, 49: 2447-2453.
- [16] Xia J, Cao S, Sha YW, et al. Preliminary study on contents and ratios of different types of bilirubin in natural and *in vitro* cultured calculus bovis [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2017, 52: 971-977.
- [17] Huang MR, Zhao WJ, Li JS, et al. Research advance of chemical constituents, analytical methods and pharmacological effects of cow-bezoar and its substitutes [J]. *Chin J Pharm Anal (药物分析杂志)*, 2018, 38: 1116-1123.
- [18] Cao Y, Li T, Chang AQ, et al. Bile acid derivatives-focused chemical profiling in snake bile [J]. *China J Chin Mater Med (中国中药杂志)*, 2021, 46: 130-138.

- [19] Zhang S. Research, development, and industrialization of artificial musk: an overview [J]. Acta Acad Med Sin (中国医学科学院学报), 2014, 36: 581-582.
- [20] Li D, Chen B, Zhang L, et al. The musk chemical composition and microbiota of Chinese forest musk deer males [J]. Sci Rep, 2016, 6: 18975.
- [21] Liang Y, Wang XG. Preliminary analysis of natural musk and artificial musk by GC-MS [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药与临床药理), 2005, 16: 204-205.
- [22] Li J, Ling HT, Xie ZQ, et al. Comparison of anti-inflammatory effects between synthetic musk and natural musk [J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2009, 20: 1508-1509.
- [23] He L. Study of the influence of artificial musk and natural moschus for the central nervous [J]. China Med Her (中国医药导报), 2010, 7: 22-23.
- [24] Huang YD, Cheng JX, Shi Y, et al. *Panax notoginseng*: a review on chemical components, chromatographic analysis, *P. notoginseng* extracts, and pharmacology in recent five years [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2022, 47: 2584-2596.
- [25] Sun Z, Tang XL, Huang XZ, et al. Study on the preparation of Pien Tze Huang—determination of muscone in prescriptions [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 1990, 12: 4-5.
- [26] Wu CM, Xie M. Determination of bilirubin in Pien Tze Huang by ultraviolet spectrophotometry [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 1995, 17: 14-15.
- [27] Chen HB, Wu CM, Liu HX. Study on quality standard for Pien Tze Huang [J]. Strait Pharm J (海峡药学), 2006, 18: 24-28.
- [28] Lai YJ, Chen JP, You YJ. Determination of four compounds in Pien Tze Huang by HPLC [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2008, 43: 1906-1908.
- [29] Yu LS, Cong RL, Lin SY, et al. Determination of active components in Pien Tze Huang by mixed micellar electrokinetic chromatography [J]. J Anal Sci (分析科学学报), 2015, 31: 505-508.
- [30] Huang M, Zhao H, Xu W, et al. Rapid simultaneous determination of twelve major components in Pien Tze Huang by ultra-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. J Sep Sci, 2013, 36: 3866-3873.
- [31] Jia JR, Li H, Tu PF, et al. Rapid chemome characterization of Pien Tze Huang by DI-MS/MSALL [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2022, 47: 3501-3510.
- [32] Tang WH. Study on the Characteristics of Supramolecular Guest of Pien Tze Huang and its Target Therapy for Hepatitis (片仔癀超分子客体特征及其靶向治疗肝炎的研究) [D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2017.
- [33] Mas MR, Comert B, Mas N, et al. Effects of long term hydrophilic bile acid therapy on *in vitro* contraction of gallbladder muscle strips in patients with cholesterol gallstones [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13: 4336-4339.
- [34] Barron-Millar B, Ogle L, Mells G, et al. The serum proteome and ursodeoxycholic acid response in primary biliary cholangitis [J]. Hepatology, 2021, 74: 3269-3283.
- [35] John BV, Khakoo NS, Schwartz KB, et al. Ursodeoxycholic acid response is associated with reduced mortality in primary biliary cholangitis with compensated cirrhosis [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116: 1913-1923.
- [36] Zangerolamo L, Vettorazzi JF, Rosa LRO, et al. The bile acid TUDCA and neurodegenerative disorders: an overview [J]. Life Sci, 2021, 272: 119252.
- [37] Liu J, Wei Y, Jia W, et al. Chenodeoxycholic acid suppresses AML progression through promoting lipid peroxidation *via* ROS/p38 MAPK/DGAT1 pathway and inhibiting M2 macrophage polarization [J]. Redox Biol, 2022, 56: 102452.
- [38] Bromke MA, Krzystek-Korpaczka M. Bile acid signaling in inflammatory bowel disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22: 9096.
- [39] Jiang T, Zhou X, Jiang H, et al. Efficacy of Sanqi (Radix Notoginseng) in treating cerebral hemorrhage in rats with traumatic brain injury [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41: 262-269.
- [40] Zhu C, Jiang HF, Zhou XQ, et al. Blood circulation activating effect of Sanqi (Radix Notoginseng) on venous thromboembolism rat [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 41: 753-761.
- [41] Fan C, Chen Q, Ren J, et al. Notoginsenoside R1 suppresses inflammatory signaling and rescues renal ischemia-reperfusion injury in experimental rats [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e920442.
- [42] Ning K, Jiang L, Hu T, et al. ATP-sensitive potassium channels mediate the cardioprotective effect of *Panax notoginseng* saponins against myocardial ischaemia-reperfusion injury and inflammatory reaction [J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3039184.
- [43] Pan YW, Wu DP, Liang HF, et al. Total saponins of *Panax notoginseng* activate Akt/mTOR pathway and exhibit neuroprotection *in vitro* and *in vivo* against ischemic damage [J]. Chin J Integr Med, 2022, 28: 410-418.
- [44] Fernández-Moriano C, González-Burgos E, Iglesias I, et al. Evaluation of the adaptogenic potential exerted by ginsenosides Rb1 and Rg1 against oxidative stress-mediated neurotoxicity in an *in vitro* neuronal model [J]. PLoS One, 2017, 12: e0182933.
- [45] Zhou P, Xie W, Sun Y, et al. Ginsenoside Rb1 and mitochondria: a short review of the literature [J]. Mol Cell Probes, 2019, 43: 1-5.
- [46] Liu X, Jiang Y, Fu W, et al. Combination of the ginsenosides Rb3 and Rb2 exerts protective effects against myocardial ischemia reperfusion injury in rats [J]. Int J Mol Med, 2020, 45: 519-531.
- [47] Kim DH, Kim DW, Jung BH, et al. Ginsenoside Rb2 suppresses the glutamate-mediated oxidative stress and neuronal cell death in HT22 cells [J]. J Ginseng Res, 2019, 43: 326-334.
- [48] Xu W, Zhang Y, Zhou C, et al. Simultaneous quantification six active compounds in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study of Pien Tze Huang [J]. J Chromatogr B, 2017, 1061-1062: 314-321.
- [49] Li JF, Wang NS, Lu HW, et al. Pharmacokinetic study of muscone in rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol (中药新药

- 与临床药理), 2000, 11: 208-210, 254-255.
- [50] Zhao J, Su C, Yang C, et al. Determination of ginsenosides Rb1, Rb2, and Rb3 in rat plasma by a rapid and sensitive liquid chromatography tandem mass spectrometry method: application in a pharmacokinetic study [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 64-65: 94-97.
- [51] Li ML, Liu RX, Guo JW, et al. *In vivo* pharmacokinetics of notoginsenoside R1 in ischemia rats after acute myocardial infarction. [J]. *J Chin Med Mater (中药材)*, 2015, 38: 1908-1911.
- [52] Jiang P. The Study on Metabolomics and Pharmacokinetics of Shexiang Baoxin Pill (麝香保心丸代谢组学和代谢动力学研究) [D]. Shanghai: Naval Medical University, 2012.
- [53] Kim U, Park MH, Kim DH, et al. Metabolite profiling of ginsenoside Re in rat urine and faeces after oral administration [J]. *Food Chem*, 2013, 136: 1364-1369.
- [54] Lee SY, Jeong JJ, Eun SH, et al. Anti-inflammatory effects of ginsenoside Rg1 and its metabolites ginsenoside Rh1 and 20(S)-protopanaxatriol in mice with TNBS-induced colitis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 333-343.
- [55] Shen H, Leung WI, Ruan JQ, et al. Biotransformation of ginsenoside Rb1 via the gypenoside pathway by human gut bacteria [J]. *Chin Med*, 2013, 8: 22.
- [56] Marschall HU, Griffiths WJ, Götze U, et al. The major metabolites of ursodeoxycholic acid in human urine are conjugated with *N*-acetylglucosamine [J]. *Hepatology*, 1994, 20: 845-853.
- [57] Lin Q, Lai R, Chirieac LR, et al. Constitutive activation of JAK3/STAT3 in colon carcinoma tumors and cell lines: inhibition of JAK3/STAT3 signaling induces apoptosis and cell cycle arrest of colon carcinoma cells [J]. *Am J Pathol*, 2005, 167: 969-980.
- [58] He B, You L, Uematsu K, et al. SOCS-3 is frequently silenced by hypermethylation and suppresses cell growth in human lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100: 14133-14138.
- [59] Shen A, Chen Y, Hong F, et al. Pien Tze Huang suppresses IL-6-inducible STAT3 activation in human colon carcinoma cells through induction of SOCS3 [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28: 2125-2130.
- [60] Shen A, Hong F, Liu L, et al. Pien Tze Huang inhibits the proliferation of human colon carcinoma cells by arresting G1/S cell cycle progression [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4: 767-770.
- [61] Weis SM, Cheresh DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets [J]. *Nat Med*, 2011, 17: 1359-1370.
- [62] Shen A, Lin J, Chen Y, et al. Pien Tze Huang inhibits tumor angiogenesis in a mouse model of colorectal cancer via suppression of multiple cellular pathways [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30: 1701-1706.
- [63] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells [J]. *Nature*, 2001, 414: 105-111.
- [64] Wei L, Chen P, Chen Y, et al. Pien Tze Huang suppresses the stem-like side population in colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9: 261-266.
- [65] Qi F, Wei L, Shen A, et al. Pien Tze Huang inhibits the proliferation, and induces the apoptosis and differentiation of colorectal cancer stem cells via suppression of the Notch1 pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35: 511-517.
- [66] Lin J, Feng J, Jin Y, et al. Pien Tze Huang suppresses VEGF-C-mediated lymphangiogenesis in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2016, 36: 3568-3576.
- [67] Chen H, Shen A, Zhang Y, et al. Pien Tze Huang inhibits hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in human colon carcinoma cells through suppression of the HIF-1 pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7: 1237-1242.
- [68] Qi F, Zhou S, Li L, et al. Pien Tze Huang inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by upregulating miR-16 expression [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14: 8132-8137.
- [69] Luo ZY, Tian Q, Cheng NM, et al. Pien Tze Huang inhibits migration and invasion of hepatocellular carcinoma cells by repressing PDGFRB/YAP/CCN2 axis activity [J]. *Chin J Integr Med*, 2022. DOI: 10.1007/s11655-022-3533-8.
- [70] Lian B, Cai L, Zhang Z, et al. The anti-inflammatory effect of Pien Tze Huang in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113076.
- [71] Liu MH, Pan YL, Xiong Y, et al. Regulatory effect of Pien Tze Huang on the interaction between macrophages and intestinal flora in autoimmune hepatitis mice [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm (中华中医药杂志)*, 2022, 37: 2887-2892.
- [72] Li L, Shen A, Chu J, et al. Pien Tze Huang ameliorates DSS-induced colonic inflammation in a mouse colitis model through inhibition of the IL-6/STAT3 pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18: 1113-1119.
- [73] Deng Y, Luo H, Shu J, et al. Pien Tze Huang alleviate the joint inflammation in collagen-induced arthritis mice [J]. *Chin Med*, 2020, 15: 30.
- [74] Zhang X, Zhang Q, Huang L, et al. Pien Tze Huang attenuates neuroinflammation in cerebral ischaemia-reperfusion injury in rats through the TLR4/NF- κ B/MAPK pathway [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59: 828-839.
- [75] Qiu X, Luo H, Liu X, et al. Therapeutic potential of Pien Tze Huang on experimental autoimmune encephalomyelitis rat [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 2952471.
- [76] Zhu J, Zhang D, Wang T, et al. Target identification of hepatic fibrosis using Pien Tze Huang based on mRNA and lncRNA [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 16980.
- [77] Zheng H, Wang X, Zhang Y, et al. Pien Tze Huang ameliorates hepatic fibrosis via suppressing NF- κ B pathway and promoting HSC apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 244: 111856.
- [78] Yan Y, Liu X, Zhuang Y, et al. Pien Tze Huang accelerated wound healing by inhibition of abnormal fibroblast apoptosis in streptozotocin induced diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113203.

- [79] He F, Wu HN, Cai MY, et al. Inhibition of ovarian cancer cell proliferation by Pien Tze Huang *via* the AKT-mTOR pathway [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7: 2047-2052.
- [80] Yang Y, Chen Z, Deng L, et al. Pien Tze Huang ameliorates liver injury by inhibiting the PERK/eIF2 α signaling pathway in alcohol and high-fat diet rats [J]. *Acta Histochem*, 2018, 120: 578-585.
- [81] Zhang X, Zhang Y, Tang S, et al. Pien Tze Huang protects cerebral ischemic injury by inhibiting neuronal apoptosis in acute ischemic stroke rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 219: 117-125.
- [82] Zhang CT, Wu YQ, Wang YQ, et al. Observation on the therapeutic effect of Pien Tze Huang on acute and chronic viral hepatitis [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med (上海中医药杂志)*, 1992, 9: 33-34.
- [83] Wang YB, Yi AF, Li W, et al. Clinical study on Pien Tze Huang capsules combined with tenofovir in treatment of chronic hepatitis B [J]. *Drugs Clin*, 2021, 36: 717-721.
- [84] Wei YK, Ma WM. Clinical observation on the effect of Simetai combined with Pien Tze Huang Yindan Pinggan capsule in treating intrahepatic cholestasis of chronic hepatitis B [J]. *Inn Mong Med J (内蒙古医学杂志)*, 2017, 49: 216-217.
- [85] Deng YQ. Study on the Treatment and Mechanism of Pien Tze Huang in Collagen-Induced Arthritis Mice (片仔癀治疗胶原诱导关节炎小鼠的作用及机制初探) [D]. Chengdu: Southwest Jiaotong University, 2019.
- [86] Ren CY. Therapeutic Effect and its Mechanism of Pien Tze Huang Guine Pig Cholecystitis (片仔癀治疗胆囊炎豚鼠模型的效果观察及机制研究) [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2018.
- [87] Gu ZX. Clinical observation on 25 cases of advanced colorectal cancer treated with Pien Tze Huang [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*, 1993, 15: 23.
- [88] Lin MH, Zhu DZ. Clinical study on the treatment of late colon cancer of toxic heat stasis type with Pien Tze Huang combined with chemotherapy [J]. *Fujian J Tradit Chin Med (福建中医药)*, 2012, 43: 8-9.
- [89] Guo HYB, Huang W, Cao HM, et al. Clinical study of Pien Tze Huang combined with gamma knife surgery in treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig (中国中西医结合消化杂志)*, 2019, 27: 735-738, 742.
- [90] Huang JM. Progress in clinical application of Pien Tze Huang in the treatment of primary liver cancer [J]. *Contemp Med (当代医学)*, 2020, 26: 187-189.