

· 专家建议 ·

片仔癀临床应用中国专家建议

《片仔癀临床应用中国专家建议》编写组

1 背景 传统名贵中成药片仔癀是国家一级中药保护品种,处方和工艺受国家级绝密保护,“片仔癀制作技艺”被列入“国家非物质文化遗产名录”,出口到东南亚、东北亚等国家和地区,每年出口创汇超千万美元,位居中国中成药单项出口创汇首位。处方由三七、蛇胆、牛黄、麝香等组成,具有清热解毒、凉血化瘀、消肿止痛作用。临床多用于治疗热毒血瘀所致急慢性肝炎、痈疽疔疮、无名肿毒、跌打损伤及各种炎症。传统的片仔癀是锭剂,目前在临床上应用的还有胶囊剂,两种剂型处方及功效一致。

片仔癀在临床中的应用非常广泛,尤其在传染性疾病方面具有较好疗效,先后被列入《中医药治疗埃博拉出血热专家指导意见(第一版)》^[1]、《登革热诊疗指南(2014 第 2 版)》^[2]等相关指南。为了总结片仔癀的基础和临床研究成果,指导和规范片仔癀的临床应用,中国医师协会中西医结合医师分会特邀来自全国相关领域的知名专家编写本建议。

2 片仔癀的有效成分、质量控制、作用机制

2.1 有效成分 片仔癀的组方属国家机密,其有效成分包括三七皂苷 R_1 、人参皂苷 Rg_1 和人参皂苷 Rb_1 等,在片仔癀中检测发现 R_1 含量为 4.63%~6.03%, Rg_1 为 23.64%~28.31%, Rb_1 为 19.66%~22.28%;此外还检测出片仔癀中含胆红素 1.5%~2.0%、牛磺酸 7.23%~7.44%、麝香酮 4.19%~5.25%^[3]。

2.2 质量控制 片仔癀除严格按照《中国药典》片仔癀项下质量标准进行质量控制外,还建立了一系列质量控制方法:建立了片仔癀及其主要原料三七的液相色谱指纹图谱,结合液质联用分析能更有效地监控和评价片仔癀的质量;建立了天然麝香、养殖麝香、人工麝香的气相色谱指纹图谱,并通过比较不同品种麝香有效成分的异同,对片仔癀重要原料麝香进行有效地质量控制;建立了片仔癀的锭剂和粉末的近红外光谱模型,采用近红外光谱法可快速测定片仔癀中三七的人参皂苷 Rg_1 、 Rb_1 、三七皂苷 R_1 的含量及 3 种皂苷总量,且适用于对假劣仿品的快速筛查;建立了采用电感耦合等离子体质谱法测定片仔癀中 Cu、Pb、As、Hg、Cd、Cr、Zn、

Se 8 种重金属元素含量的质量标准,对重金属含量进行有效监控;建立了气相色谱法测定片仔癀中六六六(BHC,包括 α -BHC、 β -BHC、 γ -BHC、 δ -BHC)、滴滴涕(PP'-DDE, PP'-DDD, OP'-DDT, PP'-DDT)、五氯硝基苯等 9 种有机氯类农药残留限量检测质量标准,保证药品的使用安全。另有相关文献提出,通过建立混合胶束毛细管电泳色谱和 HPLC 指纹图谱,对片仔癀中人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Rb_1 、三七皂苷 R_1 、牛磺胆酸钠等有效成分的含量进行测定。通过采用国家标准和建立的企业内控标准共同对片仔癀的质量进行有效监控和评价,切实保障药品安全有效^[4-8]。

2.3 作用机制 片仔癀临床应用广泛,主要集中在抗肿瘤、保肝、清热解毒抗炎等方面。

2.3.1 抗肿瘤 (1)抑制肿瘤细胞增殖,促进其凋亡;(2)抑制肿瘤细胞迁移和侵袭能力,抑制肿瘤转移;(3)抑制肿瘤新生血管生成,从而抑制肿瘤生长和转移;(4)逆转癌细胞多药耐药,减轻耐药细胞迁移和侵袭能力;(5)通过抑制肿瘤干细胞的增殖,减慢肿瘤的发展^[9-12]。

2.3.2 保肝 (1)通过促进酒精的分解,降低血液中的乙醇浓度,并抑制糖脂代谢的关键基因过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、促炎因子 IL- β 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,减轻由于乙醇摄入导致的肝细胞变性和肝脏功能损害;(2)通过增加 NF- κ b、cAMP 反应元件结合蛋白(CRE)和活化蛋白-1(AP1)的表达,减少自由基生成,保护肝细胞^[13,14]。

2.3.3 抗炎 抑制致炎因素引起的白细胞水平升高,降低血浆 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 等炎症细胞因子的表达,进而发挥抗炎作用^[15]。

3 实验研究

3.1 保肝抗炎作用 有研究以四氯化碳(CCl_4)制造小鼠急性肝损伤模型,观察片仔癀的保肝作用,结果显示在用 CCl_4 处理之前给小鼠喂食片仔癀,可显著减少肝细胞的坏死,提示片仔癀具有保肝作用^[16]。另有研究显示,片仔癀能明显改善肝细胞脂质变性,减少肝细胞坏死和炎症细胞浸润,不同程度地降低 AST、ALT、 γ -GT,进而改善肝功能^[17]。

3.2 抗肿瘤作用

3.2.1 大肠癌 实验研究显示:片仔癀可以调控大肠癌动物模型细胞周期蛋白表达,抑制肿瘤细胞的增殖;调控细胞凋亡相关基因表达,促进肿瘤细胞凋亡;调控促血管新生相关因子表达,抑制肿瘤血管新生;调控药物外排相关基因表达,逆转肿瘤多药耐药;调控肿瘤转移相关通路,抑制肿瘤转移;调控肿瘤干细胞特性相关基因表达,抑制肿瘤干细胞生长;调控肠黏膜细胞凋亡、增殖,保护化疗药物导致的胃肠道损伤;调控淋巴管新生相关因子表达,抑制淋巴管新生和转移。因此片仔癀具有调控肿瘤增殖、凋亡、血管新生、转移、耐药等多重作用,并可以调控干细胞相关多条信号转导通路的活化^[18-23]。

3.2.2 骨肉瘤 实验研究显示:片仔癀可以促进骨肉瘤细胞发生 G2/M 周期阻滞,并通过降低 PI3K/Akt 信号通路中关键蛋白 PI3K、Akt、P-Akt 的表达,有效抑制骨肉瘤 MG63 细胞的增殖;降低细胞线粒体跨膜电位,改变线粒体通透性,调节相关凋亡蛋白表达,诱导骨肉瘤细胞凋亡;降低 CD44v6 及 MMP-9 的表达,抑制肿瘤细胞的侵袭及迁移;抑制人骨肉瘤耐药细胞 MG63/ADM 增殖,下调 Survivin 的表达,从而逆转肿瘤细胞的耐药^[24-29]。

3.3 调节免疫作用 片仔癀可以抑制二硝基氟苯引起的迟发型超敏反应,降低胸腺和脾脏指数;对由于环磷酸胺导致的淋巴细胞转化能力降低具有显著的改善作用,并能与 ConA 协同提高淋巴细胞转化能力^[30]。

3.4 解热镇痛作用 片仔癀能够降低干酵母及大肠杆菌内毒素致新西兰兔发热模型的血浆白细胞水平,抑制 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8 等炎症细胞因子的表达,达到解热镇痛的作用^[31]。

4 临床研究

4.1 治疗原发性肝癌 一项随机、双盲、安慰剂平行对照的多中心临床研究探讨了片仔癀治疗原发性肝癌的效果,该研究选择有明确诊断的初治原发性肝癌,CT 显示瘤体 >2 cm 以上且不能手术或不愿手术的患者共计 240 例,将患者随机分为试验组和对照组,试验组给予介入治疗联合片仔癀胶囊口服,每次 2 粒,每天 3 次,对照组给予介入治疗联合同样剂量的安慰剂口服,连续服药 28 天。研究结果显示,治疗组患者生活质量(体力状况)恢复优于对照组($P < 0.01$);止痛药物的使用率降低 88.5% ($P < 0.05$);实体瘤截面积由 $(33.11 \pm 39.68) \text{ cm}^2$ 降至 $(16.72 \pm 25.08) \text{ cm}^2$,缩小程度明显优于对照组

($P < 0.05$);降低 ALT 和 AST($P < 0.01$);可对抗化疗药物引起的白细胞减少等不良反应($P < 0.01$);降低化疗的毒副作用($P < 0.01$);减轻化疗药引起的恶心呕吐的不良反应($P < 0.05$)。显示片仔癀胶囊可显著提高肝癌介入治疗患者生活质量、减少止痛药的服用量、缩小瘤体、减轻化疗引起的白细胞减少、保护肝功能、减少恶心呕吐以及化疗药的毒副作用^[32]。

另一项随机对照试验观察了片仔癀联合 TACE 治疗毒热瘀结型原发性肝癌的效果,结果显示片仔癀可以显著升高肝癌患者的 NK 细胞、CD4 和 CD4/CD8,提示片仔癀具有较强的免疫增强作用,能够提高患者的机体抵抗力^[33]。

4.2 治疗结肠癌 一项随机对照试验探讨片仔癀联合化疗与单独化疗相比治疗毒热瘀结型晚期结肠癌的临床疗效,纳入 47 例临床上不能手术或非根治性术后(姑息性切除、探查术后)患者,随机分为治疗组和对照组,治疗组给予片仔癀联合奥沙利铂、5-Fu、亚叶酸钙治疗,对照组给予奥沙利铂、5-Fu、亚叶酸钙治疗,结果显示片仔癀联合化疗药物治疗毒热瘀结型晚期结肠癌,能够改善患者生活质量,降低化疗不良反应,延缓患者病情进展^[34]。

另一项随机对照试验观察奥沙利铂 + 卡培他滨(XELOX)化疗方案联合片仔癀治疗毒热瘀结型晚期结肠癌的临床效果,将 68 例晚期结肠癌患者随机分为两组,治疗组给予奥沙利铂、卡培他滨联合片仔癀治疗,对照组给予奥沙利铂、卡培他滨治疗,结果也显示化疗联合片仔癀治疗晚期结肠癌具有改善患者生活质量、减轻化疗不良反应及缓解病情作用^[35]。

4.3 治疗病毒性肝炎 一项随机对照试验将 177 例急慢性病毒性肝炎患者随机分成两组,治疗组给予片仔癀胶囊治疗,对照组给予常规西药治疗,所有患者均在服药前及服药后第 14 天和第 28 天检测肝功能与有关生化指标,结果显示片仔癀治疗病毒性肝炎的临床疗效优于常规西药治疗^[36]。

一项随机、开放、阳性对照、多中心临床研究探讨片仔癀治疗慢性乙型肝炎合并胆囊炎的临床疗效,该研究纳入慢性乙型肝炎合并胆囊炎患者 119 例,其中试验组 59 例,对照组 60 例,试验组口服片仔癀胶囊,每次 2 粒(0.6 g),每日 3 次,连续用药 2 周,停药后随访 2 周;对照组口服茵三硫胶囊,每次 1 粒,每日 3 次,连续用药 2 周,停药后随访 2 周。研究结果显示,片仔癀对于慢性乙型肝炎合并慢性胆囊炎患者的治疗,可减轻乏力、腹胀、恶心、呕吐、纳差、肝区不适和右上腹疼痛等症状,使疼痛持续时

间下降,24 h 发作次数减少,并能改善超声下胆囊壁的毛糙程度^[37]。

4.4 治疗口腔溃疡 一项随机对照试验探讨了片仔癀治疗复发性口腔溃疡的临床效果,该研究选择复发性口腔溃疡患者 80 例,随机分为治疗组和对照组各 40 例,治疗组将片仔癀 1 粒(3 g),切取 1/3 碾成粉末,用无菌棉棒蘸少许食用醋混合粉末,均匀涂抹于溃疡表面,每日用药 3 次以上,剩余部分片仔癀每次 0.5 g 分 4 次口服,2 天内服完;对照组给予涂锡类散加口服牛黄解毒片治疗,结果显示治疗组总有效率 97.5%,显著优于对照组(75.0%, $P < 0.05$)^[38]。

另一项研究探讨片仔癀与复方硼砂溶液漱口配合治疗放射性口腔溃疡的临床疗效,该研究选择因头颈部肿瘤进行放射性治疗,放射线引起口腔黏膜急性损伤而形成溃疡的患者,将 72 例患者随机分为两组,每组 36 例,对照组用复方硼砂溶液漱口,试验组在复方硼砂溶液漱口的基础上加用片仔癀外涂溃疡面,早、晚各 1 次,连续用药 7 天,结果显示试验组治疗效果显著优于对照组($P < 0.05$),治疗总有效时间显著短于对照组($P < 0.01$)^[39]。

5 片仔癀的安全性 片仔癀含有麝香,孕妇及月经期女性应慎用。毒理实验显示,大鼠最大给药剂量 12 g/kg(为临床使用剂量的 400 倍)无明显毒性反应,大鼠灌胃给药 180 天的未观察到有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)为 900 mg/(kg·d)(为临床使用剂量的 30 倍)。表明片仔癀具有较好的安全窗口,常规剂量服用片仔癀是安全的。

6 片仔癀的临床应用建议

6.1 片仔癀的适应症 以下情况推荐使用片仔癀:(1)各种类型的病毒性肝炎的保肝降酶治疗;(2)痈疽疔疮,无名肿毒,跌打损伤及各种炎症;(3)复发性、放射性口腔溃疡。

根据临床和实验研究结果,以下情况建议临床酌情使用片仔癀:(1)各种类型的原发性肝癌,尤其是中医辨证为肝热血瘀或热毒瘀结型者;(2)结直肠癌,中医辨证为毒热瘀结型者。

6.2 片仔癀的使用方法 (1)片仔癀推荐剂量为每次 0.6 g,8 岁以下儿童每次 0.15~0.3 g,每日 2~3 次,口服。(2)片仔癀外用时需研末,用冷开水或食醋少许调匀涂在患处(溃疡者可在患处周围涂敷),每日数次。

专家组成员(按姓氏拼音排序):陈可冀(中国中

医科学院西苑医院),陈信义(北京中医药大学东直门医院),陈立刚(厦门大学附属中山医院),杜建(福建中医药大学),蔡虹(厦门市中医院),段钟平(首都医科大学附属北京佑安医院),杜守颖(北京中医药大学),季绍良(北京中医药大学),蒺卫东(安徽省立医院),林丽珠(广州中医药大学第一附属医院),林瑞超(北京中医药大学中药学院),刘献祥(福建中医药大学),吕爱平(香港浸会大学),欧阳学农(南京军区福州总医院),潘宏铭(浙江大学医学院附属邵逸夫医院),潘晨(福建医科大学孟超肝胆医院),秦叔逵(中国人民解放军第八一医院),孙建宁(北京中医药大学中药学院),王少扬(南京军区福州总医院),徐建明(中国人民解放军第 307 医院),阎昭(天津医科大学附属肿瘤医院),姚大卫(香港中文大学)。

执笔人:彭军(福建中西医结合研究院),褚剑锋(福建中西医结合研究院),付长庚(中国中医科学院西苑医院)

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] 国家中医药管理局办公室关于印发中医药治疗埃博拉出血热专家指导意见(第一版)的通知. 中国中医药办科技发[2014]32 号. 中国中药协会网站. <http://www.catcm.org.cn/newsmain.asp?id=6069&tid=&cname=>.
- [2] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 登革热诊疗指南(2014 年第 2 版)[J]. 传染病信息, 2014, 27(5): 262-265.
- [3] Wang Y, Jiang H, Huang H, et al. Determination of neuroprotective oxysterols in Calculus bovis, human gallstones, and traditional Chinese medicine preparations by liquid chromatography with mass spectrometry[J]. J Sep Sci, 2015, 38(5): 796-803.
- [4] Li SX, Mu Y, Zheng FY. Influence of gastrointestinal digestion and edible plant combination on oral bioavailability of triterpene saponins, using a biomimetic digestion and absorption system and determination by HPLC[J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(44): 10599-10603.
- [5] 赖延锦, 陈纪鹏, 游勇基. HPLC 测定片仔癀中 4 种成分的含量[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(24): 1906-1908.
- [6] 陈海滨, 吴春敏, 刘洪旭. 片仔癀质量标准研究[J]. 海峡药学, 2006, 18(1): 24-27.
- [7] 余丽双, 丛日琳, 林诗瑶, 等. 混合胶束毛细管电色谱法测定片仔癀中有效成分[J]. 分析科学学报, 2015, 31(4): 505-507.
- [8] 胡超, 贺红, 杨岩涛, 等. 片仔癀 HPLC 指纹图谱的总

- 量统计矩及其相似度法分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 53-57.
- [9] 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(6): 2047-2052.
- [10] 魏丽慧, 齐飞, 彭军, 等. 片仔癀对肝癌干细胞增殖及凋亡的影响[J]. 福建中医药, 2017, 48(2): 27-30.
- [11] 王丹, 张忠提, 王振华. 片仔癀联合多西他赛对舌鳞状细胞癌细胞生长及凋亡的影响[J]. 华西医学, 2017, 32(6): 880-882.
- [12] 冯健愉, 靳祎祎, 严兆坤, 等. 片仔癀抑制淋巴管新生的作用及其机制研究[J]. 福建中医药, 2016, 47(4): 43-49.
- [13] 洪绯. 片仔癀对 CCL₄ 肝损害的保护作用研究[J]. 海峡药学, 2004, 16(2): 40-42.
- [14] Lee KKH, Kwong WH, Yew DT, 等. 片仔癀保护肝脏作用[J]. 世界中医药, 2007, 2(增刊): 63-65.
- [15] 黄进明. 片仔癀对干酵母致新西兰兔发热模型的解热抗炎作用[J]. 海峡药学, 2015, 27(10): 11-13.
- [16] Lee KK, Kwong WH, Chau FT, et al. Pien Tze Huang protects the liver against carbon tetrachloride-induced damage [J]. *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91(4): 185-192.
- [17] 邓绿雨, 李风华, 季光, 等. 片仔癀防治大鼠非酒精性脂肪肝的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 124-128.
- [18] 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(1): 511-517.
- [19] 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(5): 1237-1242.
- [20] Lin W, Zhuang Q, Zheng L, et al. Pien Tze Huang inhibits liver metastasis by targeting TGF- β signaling in an orthotopic model of colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1922-1928.
- [21] 郑良朴, 曹治云, 陈旭征, 等. 片仔癀对小鼠结肠癌细胞增殖及肝转移的抑制作用[J]. 福建中医药, 2016, 47(5): 16-17.
- [22] 符彩选, 刘雪东, 彭军, 等. 片仔癀减轻对大肠癌小鼠移植瘤 5-氟尿嘧啶治疗所致毒副作用的研究[J]. 福建中医药, 2016, 47(4): 31-33.
- [23] 沈阿灵, 刘丽雅, 齐飞, 等. 片仔癀上调 miR-200a 抑制大肠癌耐药细胞转移的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3682-3686.
- [24] Fu Y, Zhang L, Hong Z, et al. Methanolic Extract of Pien Tze Huang Induces Apoptosis Signaling in Human Osteosarcoma MG63 Cells via Multiple Pathways [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 283.
- [25] Ren SS, Yuan F, Liu YH, et al. Effect of p27 gene combined with Pientzhuang on tumor growth in osteosarcoma-bearing nude mice [J]. *Chin Integr Med*, 2015, 21(11): 830-836.
- [26] Zhang Y, Wang Q, Niu S, et al. Pien Tze Huang induces apoptosis in multidrug-resistant U2OS/ADM cells via downregulation of Bcl-2, survivin and P-gp and upregulation of Bax [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(2): 763-770.
- [27] 伏勇, 洪振强, 李楠, 等. 片仔癀对人骨肉瘤 MG63 细胞相关凋亡蛋白表达的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(3): 15-17.
- [28] 伏勇, 洪振强, 李楠, 等. 片仔癀对人骨肉瘤 MG63 细胞增殖及 PI3K/Akt 信号通路的作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4675-4677.
- [29] 陈炳艺, 郭文韬, 林嘉辉, 等. 片仔癀通过 PI3k/Akt 通路抑制人骨肉瘤耐药细胞 MG63/ADM 增殖 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(4): 1520-1524.
- [30] 林素文, 刘延深, 林宜衍, 等. 片仔癀对实验动物免疫功能的影响 [J]. 福建医学院学报, 1985, 19(1): 11-14.
- [31] 黄进明, 洪绯, 张泽修, 等. 片仔癀对大肠杆菌内毒素致新西兰兔发热模型的解热抗炎作用 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(1): 75-77.
- [32] 赵水连, 潘杰. 片仔癀胶囊配合介入化疗治疗原发性肝癌患者临床观察 [J]. 医药世界, 2006, (9): 49-51.
- [33] 孟丽萍, 顾雪峰. 片仔癀联合 TACE 治疗毒热瘀结型原发性肝癌免疫指标变化的临床观察 [J]. 九江医学, 2008, 23(1): 31-37.
- [34] 林明和, 朱德增. 片仔癀联合化疗治疗毒热瘀结型晚期结肠癌临床研究 [J]. 福建中医药, 2012, 43(1): 8-9.
- [35] 黄震, 晔英, 陆红. XELOX 化疗方案联合片仔癀治疗毒热瘀结型晚期结肠癌疗效观察 [J]. 福建中医药, 2014, 45(5): 30-31.
- [36] 徐武英, 闫庚飞. 片仔癀治疗病毒性肝炎的疗效观察 [J]. 黑龙江医药, 2003, 6(16): 542-543.
- [37] 钟蕊, 陈煜, 李雪梅, 等. 片仔癀治疗慢性乙型肝炎合并胆囊炎 [J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(6): 369.
- [38] 张敬雷, 郭灿亮, 薛国敏, 等. 片仔癀治疗复发性口腔溃疡的随机对照研究 [J]. 中医药导报, 2011, 11(5): 50-51.
- [39] 俞嘉, 张诗苑. 片仔癀与复方硼砂溶液配合治疗放射性口腔溃疡效果观察 [J]. 国际护理学杂志, 2015, (13): 1864-1866.

(收稿: 2017-11-14 在线: 2018-01-30)

责任编辑: 白霞