

预知子化学成分、抗消化系统肿瘤药理作用及其药对临床应用研究进展

江 顺¹, 郭莹莹¹, 赵利军¹, 刘 明¹, 邱振鹏², 李洪亮¹, 汪选斌^{1*}

1. 湖北医药学院附属人民医院 药学部 中药药理实验室和药学院, 武当特色中药研究湖北省重点实验室, 湖北医药学院生物医药研究院, 湖北 十堰 442000

2. 湖北中医药大学 药学院, 湖北 武汉 430065

摘 要: 预知子 (*Akebiae Fructus*) 是武当特色中药, 具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗抑郁等多种药理作用。主要含有三萜皂苷类、绿原酸类等化学成分, 在临床使用中多以复方的形式治疗肝癌、胃癌、乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤, 尤其是对于消化系统肿瘤, 具有很高的使用价值。结合国内外文献对预知子的化学成分、抗消化道肿瘤的药理作用及相关机制、在临床上常用的药对配伍组合进行了归纳总结, 以期对明确预知子发挥药理作用的有效成分提供一定参考。对抗消化道肿瘤药理及作用机制的归纳总结, 有望对今后预知子抗消化道肿瘤作用机制的深入研究起到一定帮助作用。预知子在临床上常以复方的形式发挥治疗作用, 而药对为复方的基本构成单位, 对预知子临床上常用药对的归纳总结可为复杂的复方研究提供基础以及对预知子的临床使用提供一定参考。

关键词: 预知子; 化学成分; 消化系统肿瘤; 药对; 三萜皂苷; 绿原酸

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2024) 05-1131-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.05.024

Research progress in chemical compounds, pharmacology in anti-digestive system cancers, and herbal pairs of *Akebiae Fructus*

JIANG Shun¹, GUO Yingying¹, ZHAO Lijun¹, LIU Ming¹, QIU Zhenpeng², LI Hongliang¹, WANG Xuanbin¹

1. Laboratory of Chinese Herbal Pharmacology, Department of Pharmacy, Renmin Hospital, School of Pharmaceutical Sciences, Biomedical Research Institute, Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

2. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Abstract: *Akebiae Fructus*, a Wudang local Chinese medicine, has various pharmacological effects such as anti-inflammatory, anti-bacterial, anti-cancer, and anti-depression effects. Its compounds include triterpenoid saponins, chlorogenic acid and others. It is clinically used to treat liver cancer, gastric cancer, breast cancer, prostate cancer and other cancers in the forms of formulas, especially, digestive system cancers. In this study, we reviewed and summarized the chemicals, pharmacology in anti-digestive system cancers, and herbal pairs in clinical compatibility, it is expected to provide some reference for clarifying the active ingredients of *Akebiae Fructus* that exert pharmacological effects. The summary of anti-digestive system cancers pharmacology and mechanism of action is expected to play a certain role in the further study of anti-digestive system cancers mechanism of *Akebiae Fructus* in the future. *Akebiae Fructus* often plays a therapeutic role in the form of compound in clinic, and drug pairs are the basic constituent units of compound. The summary of commonly used drug pairs of *Akebiae Fructus* in clinic can provide a basis for complex compound research and a certain reference for the clinical use of *Akebiae Fructus*.

Key words: *Akebiae Fructus*; chemicals; digestive system cancers; herbal pair; triterpenoid saponins; chlorogenic acid

收稿日期: 2023-10-17

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274155);湖北省科技厅对外合作项目(2022EHB046);湖北省自然科学基金(一般面上项目)(2023AFB925);武当特色中药研究湖北省重点实验室开放课题(WDCM2023001;WDCM2023016);“十四五”湖北省高等学校优势特色学科群(现代医学)项目(2022XKQY3)

第一作者: 江 顺(2000—),男,硕士在读,研究方向为中药药理学。E-mail:1091562011@qq.com

*通信作者: 汪选斌,博士,教授,研究方向为中药药理学。E-mail:wangxb@hmu.edu.cn

预知子 *Akebiae Fructus* 是武当地区特色中药, 又名八月炸、八月札、野香蕉等, 为木通科植物木通 *Akebia quinata* (Thunb.) Decne.、三叶木通 *Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. 或白木通 *Akebia trifoliata* (Thunb.) Koidz. var. *australis* (Diels) Rehd. 的干燥近成熟果实^[1]。预知子具有疏肝理气、活血止痛、散结、利尿等功效, 主要用于脘胁胀痛、痛经经闭、痰核痞块、小便不利^[2]。现代药理学研究表明其具有抗抑郁、抗血栓、抗氧化、抗肿瘤等^[3-6]多种药理活性, 临床上常用于癌症尤其是消化系统肿瘤的相关治疗^[7-8]。

消化系统肿瘤包括食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌等, 其发病率占全球所有癌症发病率的25%以上, 占癌症相关死亡率的35%^[9], 消化系统肿瘤均有各自高度相关的危险因素和独特的疾病进展过程, 在疾病早期没有明显症状, 不利于早期诊断, 导致发现较晚、患者预后差^[10-11]。传统治疗方式有放化疗、手术治疗、靶向治疗等, 而这些方法亦存在预后不良、影响患者生存质量等问题。中药作抗癌使用已有两千多年历史, 现代研究发现具有抗炎、抗癌等活性的中药成分, 可以诱导肿瘤细胞死亡、阻滞细胞周期、改善肿瘤微环境、调控肿瘤免疫, 还可有效降低化疗带来的不良反应等^[12-16]。

预知子在临床中多以复方的形式用于治疗消化系统肿瘤, 但复方由于成分复杂、靶点众多研究难度较大, 而药对为2味或2味以上组成的固定药物配伍组合, 为复方的基础, 可以作为复杂复方研

究的切入点^[17], 因此本文从预知子化学成分、抗肿瘤系统肿瘤药理作用以及常用药对配伍临床应用方面进行综述, 为预知子及其活性成分抗肿瘤治疗应用及开发提供参考。

1 预知子化学成分

目前所知的预知子中含有的化学成分包括三萜类、氨基酸类、黄酮类、苷类、迷萜类、有机酸、醇类等。其中三萜类有85种, 其他41种。由于三萜类化合物为预知子主要药理活性成分, 《中国药典》2020年版中又将其中三萜类成分 α -常春藤皂苷作为其质量控制的指标性成分。故将预知子的活性成分分为三萜类化合物以及其他类化合物进行归纳分析。

1.1 三萜类成分

三萜类化合物是一类基本母核由30个碳原子所组成的萜类化合物, 以游离形式或以与糖结合成苷或酯的形式存在于植物体内, 其主要由皂苷元以及皂苷组成, 预知子中常见皂苷元主要有: 常春藤皂苷元、齐墩果酸皂苷元、阿江榄仁酸皂苷元、丝石竹皂苷元、去甲阿江榄仁酸皂苷元以及去甲齐墩果酸皂苷元等^[18-19]。预知子中三萜类化合物多以这些皂苷元为母核, 再以其他糖类如: 阿拉伯糖、鼠李糖、木糖和葡萄糖等连接组成^[18]。其中常春藤皂苷(元)、齐墩果酸皂苷(元)等可促进肿瘤细胞凋亡以及抑制肿瘤细胞侵袭和迁移^[20-23]。具体三萜类成分见表1。

表1 预知子中三萜类成分

Table 1 Triterpenoid components in *Akebiae Fructus*

编号	名称	分子式	皂苷元类型	参考文献
1	saponin P ₁₁ isomer	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₃	阿江榄仁酸皂苷元	19
2	mutongsaponin B	C ₅₂ H ₈₂ O ₂₃	去甲阿江榄仁酸皂苷元	19
3	arjunolic acid-3-O-Ara-28-O-Glc-Glc-Rha-Ara	C ₅₈ H ₉₃ O ₂₇	阿江榄仁酸皂苷元	19
4	mutongsaponin B isomer	C ₅₂ H ₈₂ O ₂₃	去甲阿江榄仁酸皂苷元	19
5	saponin P ₁₁ isomer	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₃	阿江榄仁酸皂苷元	19
6	mutongsaponin B isomer	C ₅₂ H ₈₂ O ₂₃	去甲阿江榄仁酸皂苷元	19
7	scheffoleoside A isomer	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	阿江榄仁酸皂苷元	19
8	saponin P _H	C ₄₇ H ₇₄ O ₁₉	去甲阿江榄仁酸皂苷元	19
9	scheffoleoside A isomer	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	阿江榄仁酸皂苷元	19
10	saponin P ₁₁	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₃	去甲阿江榄仁酸皂苷元	19
11	patrinia saponin H ₃	C ₆₅ H ₁₀₆ O ₃₁	常春藤皂苷元皂苷元	19
12	scheffoleoside A isomer	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	阿江榄仁酸皂苷元	19
13	saponin P ₁₁ isomer	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₃	阿江榄仁酸皂苷元	19

表1 (续)

编号	名称	分子式	皂苷元类型	参考文献
14	akemisaponin F isomer	C ₅₂ H ₈₀ O ₂₃	2 α , 3 β -dihydroxy-23-oxo-30-norolean-12, 20(21)-dien-28-oic acid	19
15	积雪草酸-28-O-鼠李糖(1-4)葡萄糖(1-6)葡萄糖苷(scheffoleoside A)	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	阿江榄仁酸皂苷元	19
16	hederagenin-3-O-Ara-Rha-28-O-Glc-Rha	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₁	常春藤皂苷元	19
17	akemisaponin F	C ₅₂ H ₈₀ O ₂₃	2 α , 3 β -dihydroxy-23-oxo-30-norolean-12, 20(21)-dien-28-oic acid	19
18	scheffoleoside A isomer	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	阿江榄仁酸皂苷元	19
19	hederagenin-28-O-Glc-Glc-Rha-Ara/Xyl	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
20	arjunolic acid-3-O-Ara-Rha-28-O-Glc-Glc	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₃	阿江榄仁酸皂苷元	19
21	sieboldianoside A	C ₆₄ H ₁₀₄ O ₃₀	常春藤皂苷元	19
22	saponin E isomer	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
23	hederagenin-3-O-Xyl-Ara-28-O-Rha-Glc-Glc	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₆	常春藤皂苷元	19
24	akeboside St _h	C ₅₉ H ₉₆ O ₂₆	常春藤皂苷元	19
25	akebiaoside K isomer	C ₅₃ H ₈₄ O ₂₃	2 α , 3 β -dihydroxy-23-oxo-olean-12-en-28-oic acid	19
26	saponin P ₁₂	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
27	saponin E	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
28	saponin P ₁₂ isomer	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
29	akebiaoside K	C ₅₃ H ₈₄ O ₂₃	2 α , 3 β -dihydroxy-23-oxo-olean-12-en-28-oic acid	19
30	saponin D	C ₄₇ H ₇₆ O ₁₈	常春藤皂苷元	19
31	kalopanaxsaponin D	C ₆₅ H ₁₀₆ O ₃₀	齐墩果酸皂苷元	19
32	gypsogenin-3-O- β -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-arabinopyranosyl-28-O- β -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-glucopyranoside	C ₅₂ H ₈₂ O ₂₂	丝石竹皂苷元	19
33	saponin P ₁₂ isomer	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
34	hederagenin-28-O-Glc-Glc-Rha	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	常春藤皂苷元	19
35	hederagenin-28-O-Glc-Glc-Rha	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	常春藤皂苷元	19
36	hederagenin-28-O-Glc-Glc-Rha-Ara/Xyl	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
37	saponin P ₁₂ isomer	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
38	saponin P ₁₃	C ₅₉ H ₉₆ O ₂₅	齐墩果酸皂苷元	19
39	hederagenin-28-O-Glc-Glc-Rha	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	常春藤皂苷元	19
40	oleanolic acid-3-O-Ara-28-O-Glc-Glc-Rha-Ara/Xyl	C ₅₈ H ₉₄ O ₂₅	齐墩果酸皂苷元	19
41	hederagenin-28-O-Glc-Glc-Rha-Ara/Xyl	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₂	常春藤皂苷元	19
42	hederagenin-3-O- β -D-xylopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-arabinopyranosyl-28-O- β -D-glucopyranoside	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₇	常春藤皂苷元	19
43	yuzhizioside IV	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₁	齐墩果酸皂苷元	19
44	oleanolic acid-3-O-Ara-Rha-28-O-Glc-Glc	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₁	齐墩果酸皂苷元	19
45	saponin C	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₃	常春藤皂苷元	19
46	oleanolic acid-3-O-Ara-Glc-Glc-28-oic acid	C ₄₇ H ₇₆ O ₁₇	齐墩果酸皂苷元	19
47	arjunolic acid-3-O-Ara	C ₃₆ H ₆₀ O ₈	阿江榄仁酸皂苷元	19
48	scheffoleoside A isomer	C ₂₉ H ₄₄ O ₅	去甲阿江榄仁酸皂苷元	19
49	hederagenin-3-O-Ara-Ara-28-Glc-Glc-Glc	C ₅₉ H ₉₆ O ₂₆	常春藤皂苷元	19

表1 (续)

编号	名称	分子式	皂苷元类型	参考文献
50	3β-[α-L-arabinopyranosyl-oxy] olean-12-en-28-oic acid <i>O</i> -α-L-rhamnopyranosyl-(1→4)- <i>O</i> -β-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-glucopyranosyl ester	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₁	齐墩果酸皂苷元	19
51	oleanolic acid-3- <i>O</i> -Ara-Glc-Glc-28-oic acid	C ₄₇ H ₇₆ O ₁₇	齐墩果酸皂苷元	19
52	oleanolic acid-3- <i>O</i> -Ara-Ara-28- <i>O</i> -Glc	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₆	齐墩果酸皂苷元	19
53	oleanolic acid-28- <i>O</i> -Glc-Glc-Rha-Xyl/Ara	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₁	齐墩果酸皂苷元	19
54	cussonoside B	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₇	齐墩果酸皂苷元	19
55	oleanolic acid-28- <i>O</i> -Glc-Glc-Rha-Xyl/Ara	C ₅₃ H ₈₆ O ₂₁	齐墩果酸皂苷元	19
56	saponin B isomer	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₂	常春藤皂苷元	19
57	akeboside St _c isomer	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	常春藤皂苷元	19
58	hederagenin-28- <i>O</i> -Glc	C ₃₆ H ₅₈ O ₉	常春藤皂苷元	19
59	阿江榄仁酸(arjunolic acid)	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	阿江榄仁酸皂苷元	19
60	saponin P _G	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₆	常春藤皂苷元	19
61	hederagenin-3- <i>O</i> -Ara-Rha-Glc	C ₄₆ H ₇₂ O ₁₈	常春藤皂苷元	19
62	saponin B isomer	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₂	常春藤皂苷元	19
63	saponin B	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₂	常春藤皂苷元	19
64	akeboside St _c	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	常春藤皂苷元	19
65	saponin B isomer	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₂	常春藤皂苷元	19
66	saponin A isomer	C ₃₅ H ₅₆ O ₈	常春藤皂苷元	19
67	saponin A	C ₃₅ H ₅₆ O ₈	常春藤皂苷元	19
68	norhederagenin-3- <i>O</i> -Ara-Rha-Glc-28-oic acid	C ₄₇ H ₇₆ O ₁₆	去甲常春藤皂苷元	19
69	gypsogenin-3- <i>O</i> -β-D-xylopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranoside	C ₄₀ H ₆₂ O ₁₂	丝石竹皂苷元	19
70	akebonoic acid-3- <i>O</i> -Ara-Rha-28-oic acid	C ₄₀ H ₆₂ O ₁₁	木通酸皂苷元	19
71	saponin P _E isomer	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	齐墩果酸皂苷元	19
72	gypsogenin-3- <i>O</i> -α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranoside	C ₄₁ H ₆₄ O ₁₂	丝石竹皂苷元	19
73	2α, 3β-二羟基-23-酮基-齐墩果-12-烯-28酸(2α, 3β-dihydroxy-23-oxo-olean-12-en-28-oic acid)	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	2α, 3β-dihydroxy-23-oxo-olean-12-en-28-oic acid	19
74	saponin P _E	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₂	齐墩果酸皂苷元	19
75	CP ₃	C ₄₆ H ₇₄ O ₁₅	齐墩果酸皂苷元	19
76	CP _{2b} isomer	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₁	齐墩果酸皂苷元	19
77	quinoside C isomer	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₁	去甲常春藤皂苷元	19
78	quinoside C	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₁	去甲常春藤皂苷元	19
79	saponin P _B	C ₄₁ H ₆₆ O ₁₁	齐墩果酸皂苷元	19
80	CP _{2b}	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₁	齐墩果酸皂苷元	19
81	CP _{2b} isomer	C ₄₀ H ₆₄ O ₁₁	齐墩果酸皂苷元	19
82	常春藤皂苷元(hederagenin)	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	常春藤皂苷元	19
83	quinoside A	C ₃₅ H ₅₆ O ₇	去甲常春藤皂苷元	19
84	丝石竹皂苷元(gypsogenin)	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	丝石竹皂苷元	19
85	齐墩果酸(oleanolic acid)	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	齐墩果酸皂苷元	19

1.2 其他类成分

预知子中非三萜类化合物已知有41种, 包括氨基酸类^[24]、黄酮类、苷类(红景天苷、紫丁香苷、木通苯乙醇苷B)、迷迭类、有机酸(绿原酸、咖啡酸、原儿茶酸、对羟基苯甲

酸、阿魏酸、3-咖啡酰基奎宁酸、4-咖啡酰基奎宁酸、5-咖啡酰基奎宁酸)、醇类(酪醇)等^[25-27]。其中绿原酸、木通苯乙醇苷B有抗肿瘤作用的研究报道^[28-30]。预知子中具体其他类成分见表2。

表2 预知子中非三萜类化学成分
Table 2 Non-triterpenoid chemicals in *Akebiae Fructus*

编号	名称	分子式	类别	参考文献
1	5-咖啡酰奎宁酸(5-caffeoylquinic acid)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸类(奎宁酸)	19
2	3-咖啡酰奎宁酸(3-caffeoylquinic acid)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸类(奎宁酸)	19
3	3-caffeoylquinic acid isomer	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸类(奎宁酸)	19
4	4-caffeoylquinic acid isomer	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸类(奎宁酸)	19
5	4-咖啡酰奎宁酸(4-caffeoylquinic acid)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	有机酸类(奎宁酸)	19
6	1,3-二咖啡酰奎宁酸(1,3-dicaffeoylquinic acid)	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	有机酸类(奎宁酸)	19
7	3,5-二咖啡酰奎宁酸(3,5-dicaffeoylquinic acid)	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	有机酸类(奎宁酸)	19
8	3,5-dicaffeoylquinic acid isomer	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	有机酸类(奎宁酸)	19
9	4,5-二咖啡酰奎宁酸(4,5-dicaffeoylquinic acid)	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	有机酸类(奎宁酸)	19
10	谷氨酸(glutamate)	C ₅ H ₉ NO ₄	氨基酸类	24
11	丝氨酸(serine)	C ₃ H ₇ NO ₃	氨基酸类	24
12	组氨酸(histidine)	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	氨基酸类	24
13	甘氨酸(glycine)	C ₂ H ₅ NO ₂	氨基酸类	24
14	脯氨酸(proline)	C ₅ H ₉ NO ₂	氨基酸类	24
15	丙氨酸(alanine)	C ₃ H ₇ NO ₂	氨基酸类	24
16	酪氨酸(tryrosine)	C ₉ H ₁₁ NO ₃	氨基酸类	24
17	L-半胱氨酸(L-cysteine)	C ₃ H ₇ NO ₂ S	氨基酸类	24
18	苏氨酸(threonine)	C ₄ H ₉ NO ₃	氨基酸类	24
19	缬氨酸(valine)	C ₅ H ₁₁ NO ₂	氨基酸类	24
20	赖氨酸(lysine)	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	氨基酸类	24
21	亮氨酸(leucine)	C ₆ H ₁₃ NO ₂	氨基酸类	24
22	异亮氨酸(isoleucine)	C ₆ H ₁₃ NO ₂	氨基酸类	24
23	甲硫氨酸(methionine)	C ₅ H ₁₁ O ₂ NS	氨基酸类	24
24	苯丙氨酸(phenylalanine)	C ₉ H ₁₁ NO ₂	氨基酸类	24
25	色氨酸(tryptophan)	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	氨基酸类	24
26	天冬氨酸(aspartic acid)	C ₄ H ₇ NO ₄	氨基酸类	24
27	酪醇(tyrosol)	C ₈ H ₁₀ O ₂	醇类	25
28	对羟基苯甲酸(<i>p</i> -hydroxybenzoic acid)	C ₇ H ₆ O ₃	有机酸类	25
29	原儿茶酸(protocatechuic acid)	C ₇ H ₆ O ₄	有机酸类	25
30	阿魏酸(ferulate)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	有机酸类	25
31	红景天苷(salidroside)	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	苷类	25
32	紫丁香苷(syringin)	C ₁₇ H ₂₄ O ₉	苷类(苯酚糖苷)	25
33	木通苯乙醇苷B(calceolarioside B)	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₁	苯乙醇苷类	25
34	棕榈酸(palmitic acid)	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	有机酸类	26
35	β-谷甾醇(β-sitosterol)	C ₂₉ H ₅₀ O	黄酮类(甾醇)	27
36	豆甾醇(stigmasterol)	C ₂₉ H ₄₈ O	黄酮类(甾醇)	27
37	秦皮乙素(esculetin)	C ₉ H ₆ O ₄	苯丙素类(香豆素)	27
38	东莨菪素(hymexelsin)	C ₂₁ H ₂₆ O ₁₃	苯丙素类(香豆素)	27
39	东莨菪苷(scopolin)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	苯丙素类(香豆素)	27
40	京尼平苷酸(geniposidic acid)	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	环烯醚萜类	27
41	胡萝卜苷(daucosterol)	C ₃₅ H ₆₀ O ₆	黄酮类(甾醇)	27

2 抗消化系统肿瘤药理作用与机制

预知子具有抗菌、抗炎、抗抑郁、抗氧化、抗血栓、护肝、抗肿瘤等药理作用。目前研究主要集中在抗肿瘤方面,预知子临床中多用于消化系统肿瘤

的治疗。本文主要对预知子在消化系统肿瘤治疗方面的药理作用与机制进行综述,预知子及其复方、活性成分抗消化系统肿瘤相关研究概况见表3。相关的抗消化系统肿瘤作用机制见图1。

表3 预知子、活性成分及复方抗消化系统肿瘤相关研究概况

Table 3 Pharmacological research on active compounds, fractions and formulas of *Akebiae Fructus* against digestive system cancers

肿瘤类型	研究方式	药物	浓度或剂量	药理作用	作用机制	参考文献
大肠癌(SW480)	体外	常春藤苷元	5~80 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	增殖、侵袭与转移	$\downarrow$ N-cadherin; $\downarrow$ Vimentin; $\downarrow$ Snail; $\downarrow$ STAT3; $\downarrow$ MMP-9; $\downarrow$ MMP-14	22
胃癌(HGC-27)	体外	常春藤苷元	25~50 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	周期阻滞;侵袭与转移	$\downarrow$ Bcl-2; $\downarrow$ PARP; $\uparrow$ Bax; $\uparrow$ Bax/Bcl-2; $\uparrow$ E-cadherin; $\downarrow$ N-cadherin; $\downarrow$ vimentin; $\downarrow$ PI3K/Akt	23
肝癌	临床	预知子(复方)	无	肝癌气滞证	疏肝理气	31
肝癌(SMMC-7721)	体外	预知子醇提物	IC_{50} 2.07 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$	凋亡	$\downarrow$ Bip; $\uparrow$ p62; $\uparrow$ LC3B II/LC3BII/I	32
肝癌(SMMC-7721)	体外	预知子醇提物	IC_{50} 2.09 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (72 h)	凋亡	$\uparrow$ IKB α ; $\uparrow$ p-JNK; $\downarrow$ Bip; $\downarrow$ Chop	33
肝癌(Bel-402、SMMC-7721)	体外	α -常春藤皂苷	10~30 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	凋亡	$\uparrow$ Noxa; $\uparrow$ p53	34
肝癌 体外(SMMC-7721、HepG2、Huh7);体内雌性HepG2 BALB/c 裸鼠移植瘤模型	体内和体外	α -常春藤皂苷	体外 10~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 体内 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	凋亡	$\uparrow$ Mst1; $\uparrow$ Lats1; $\downarrow$ YAP; $\uparrow$ Bax	35
肝癌(SMMC-7721)	体外	α -常春藤皂苷	25~50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	铁死亡	$\downarrow$ GSH; $\downarrow$ xCT; $\downarrow$ GPX4; $\uparrow$ DMT1; $\uparrow$ ROS	36
肝癌(HepG2)	体外	预知子种子提取物	375~750 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	周期阻滞	$\downarrow$ CCND2; $\downarrow$ CCNB1; $\downarrow$ CCNE1; $\downarrow$ Mdm2; $\uparrow$ p53	37
肝癌 SMMC7721 雄性 Balb/c 裸鼠移植瘤	体内	预知子提取物	0.30 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$	周期阻滞	$\downarrow$ Ikb α ; $\downarrow$ p-Ikb α	38
肝癌 体外-(HepG2、Hep3B、Huh7、Hcclm3);体内-雄性 Hcclm3 BALB/c 裸鼠移植瘤模型	体内和体外	α -常春藤皂苷	体外 1~21 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 体内 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	迁移	$\downarrow$ PAF/PTAFR; $\downarrow$ STAT3/MMP-2	39
肝癌(HepG2)	体外	预知子种子提取物	IC_{50} 2.60 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (24 h)	移植黏附,侵袭与转移	$\uparrow$ CAPNS1; $\uparrow$ SEPP1; $\uparrow$ ITGA2	40

表 3 (续)

肿瘤类型	研究方式	药物	浓度或剂量	药理作用	作用机制	参考文献
结肠癌(HCT116)	体外	预知子提取物	IC ₅₀ 18.6 μg·mL ⁻¹	G ₂ /M 周期阻 滞;凋 亡	↑ Cyt C; ↓ Bcl2	41
结肠癌 (HCT116, SW620)	体外	α-常春藤皂苷	0.1-10 μg·mL ⁻¹	G ₂ /M 周期阻 滞;凋 亡	↓ NF-κB; ↓ ERK	42
食管癌(ESCC)	体外	α-常春藤皂苷	5~20 μmol·L ⁻¹	周期阻 滞;凋 亡	↑ ROS; ↓ MMP	43
结肠癌 体外-(HCT116, HCT8); 体内-雄性 BALB/c 裸鼠	体内和 体外	α-常春藤皂苷	体外IC ₅₀ 9.32~9.39μmol· L ⁻¹ 72 h, 12.47~12.51 μmol·L ⁻¹ 48 h, 21.85~ 22.76 μmol·L ⁻¹ 24 h ; 体内 2.0 mg·kg ⁻¹	凋亡; 自噬	↑ ROS; ↓ MMP; ↑ AMPK/mTOR	44
结肠癌 (雄性 Swiss albino 小鼠)	体内	α-常春藤皂苷	80 mg·kg ⁻¹	凋亡	↑ JNK	45
大肠癌 (SW620)	体外	α-常春藤皂苷	0.1~10 μg·mL ⁻¹	增殖、 侵袭与 迁移	↓ JAK2/STAT3	46
胃癌 体外-(SGC-7901, HGC-27, MGC-803); 体 内-雄性 BALB/c 裸鼠	体内和 体外	α-常春藤皂苷	体外 5~20 μmol·L ⁻¹ ; 体内 4 mg·kg ⁻¹	顺铂增 敏剂	↑ ROS; ↓ MMP	47
食管癌(Eca-109)	体外	α-常春藤皂苷	IC ₅₀ 18.45 μmol·L ⁻¹ (24 h)	凋亡	↑ ROS; ↑ AIF; ↑ Cyt C	48
结肠癌 (HT-29)	体外	α-常春藤皂苷	IC ₅₀ 12.9~21.6 μmol·L ⁻¹	凋亡; 坏死	低剂量导致凋亡;高剂 量导致坏死	49
结肠癌	临床	预知子(白术+白茯 苓+白花蛇舌草+菝 葜+预知子+野葡萄 藤+太子参+北沙 参)	无	脾虚精 亏	疏肝理气	50
结肠癌 (HCT116, RKO, HCT15, DLD-1)	体外	α-常春藤皂苷	2.5~20 μmol·L ⁻¹	逆转耐 药;凋 亡	↓ Akt/Bcl-2	51
结肠癌 体外-(HCT116、 RKO); 体内-BALB/c 裸 鼠	体内和 体外	α-常春藤皂苷	体外 5~20 μmol·L ⁻¹ ; 体内 2.5~7.5 mg·kg ⁻¹	逆转耐 药;凋 亡	↓ Bcl-2	52
结肠癌 (HT-29、Lovo、 Caco-2)	体外	α-常春藤皂苷	5~24 μmol·L ⁻¹	周期阻 滞	↑ SNX10	53
结肠癌 (LoVo)	体外	常春藤苷元	IC ₅₀ 25 μg·mL ⁻¹ (24 h)	增殖、 黏附、 侵袭和 迁移	无	54

表3 (续)

肿瘤类型	研究方式	药物	浓度或剂量	药理作用	作用机制	参考文献
胃癌 (HGC-27、SGC-7901)	体外	α -常春藤皂苷	5~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	凋亡	$\downarrow$ GSH; $\uparrow$ ROS; $\downarrow$ MMP	55
胃癌 体外-(HGC-27、SGC-7901、MGC-803); 体内-HGC-27 雄性 BALB/c 裸鼠移植瘤	体内和 体外	α -常春藤皂苷	体外 2.5~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 体内 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	顺铂增敏剂; 凋亡; 侵袭和迁移	$\uparrow$ ROS; $\downarrow$ MMP; $\downarrow$ MMP-2; $\downarrow$ MMP-9	56
胃癌 体外-(HGC27及其顺铂耐药株 HGC27/DDP); 体内-HGC27/DDP 裸鼠皮下种植模型	体内和 体外	α -常春藤皂苷	体外 IC_{50} 9.339 (24 h)~4.736 (48 h) $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 体内 2~6 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	凋亡	$\uparrow$ ROS; $\downarrow$ GSH; $\downarrow$ MMP	57
胃癌 体外-(SGC-7901、MGC-803); 体内-SGC-7901 和 MGC-803 雄性 BALB/c 裸鼠移植瘤	体内和 体外	常春藤苷元	IC_{50} 分别为: 81.18 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (SGC7901); 78.55 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (MGC803) (24h)	凋亡; 侵袭与迁移	$\uparrow$ ROS; $\downarrow$ MMP; $\downarrow$ PI3K/Akt	58
肝癌 体外-(SMMC-7721、HepG-2、Huh-7); 体内-雄性 Hcclm3 BALB/c 移植瘤模型	体内和 体外	α -常春藤皂苷	体外 5~20 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 体内 2.5~10 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	凋亡	$\downarrow$ GSH; $\downarrow$ ATP; $\uparrow$ ROS; $\downarrow$ MMP	59
肝癌 体外-(HepG2、SMMC-7721); 体内-HepG2 移植瘤	体内和 体外	CD147 抗体与 α -常春藤皂苷壳聚糖纳米粒子(α -hed CSNPs)偶联	体外 IC_{50} 31.68 (HepG2)~32.68 (SMMC-7721) $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$; 体内 5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	凋亡; CD147 单克隆抗体增强子	$\uparrow$ 细胞摄取	60

$\uparrow$ -上调、增加、激活; $\downarrow$ -下调、减少、抑制; IC_{50} -半数抑制浓度; Bip-免疫球蛋白重链结合蛋白; CCND2: 细胞周期素 D2; CCNB1-细胞周期蛋白 B1; CCNE1-细胞周期素 E1; GSH-谷胱甘肽; LC3BII-自噬微管相关蛋白轻链 $\beta 3$ 抗体 II; Mst1-哺乳动物不育系 20 样激酶 1; N-cadherin-神经钙黏素; Snail-转录因子 Snail; SNX10-sorting Nexin10; vimentin-波形蛋白。

$\uparrow$ -represents up regulation, increase, and activation; $\downarrow$ -downregulation, reduction, and inhibition; IC_{50} -half inhibitory concentration; Bip-immunoglobulin heavy chain binding protein; CCND2-cyclin D2; CCNB1-cyclin B1; CCNE1-cyclin E1; GSH-glutathione; LC3BII-microtubule-associated protein 1 light chain 3 betaII; Mst1-mammalian sterile 20-like kinase 1; Snail-transcriptional factor Snail; SNX10-sorting Nexin10.

2.1 抗肝癌及相关机制

预知子在临床治疗原发性肝癌的用药频次达到 87.9%^[8]。预知子复方常用于气滞型肝癌, 发挥其疏肝理气之功效^[31]。现代药理学研究发现的预知子抗肝癌相关的机制具体包含以下几个方面。

2.1.1 诱导肝癌细胞死亡, 其中以凋亡为主 预知子提取物与雷公藤素联用存在诱导凋亡的协同作用^[32]。此外, 预知子醇提物与姜黄素联用可以通过死亡受体途径上的 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、多聚 ADP 核糖聚合酶 1 (Parp1)、C/EBP 同源蛋白 (Chop)、核转录因子- κB (NF- κB) 抑制蛋白

α (I κ B α)等诸多标志性分子协同诱导 SMMC7721 肝癌细胞线粒体和内质网应激凋亡^[33]。预知子的活性成分 α -常春藤皂苷亦可抑制肝癌细胞增殖, 可通过激活 p53/Noxa 通路, 降低线粒体膜电位, 以及作为海马-核 Yes 相关蛋白 (YAP) 相关蛋白信号通路激动剂, 抑制 YAP 活性, 诱导肝癌细胞凋亡^[34-35]。除诱导凋亡外, α -常春藤皂苷还可以通过下调谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、胱氨酸-谷氨酸-逆转运蛋白 (xCT) 基因的表达, 上调二价金属离子转运蛋白 1 (DMT1) 的表达, 下调活性氧 (ROS) 水平, 诱导肝癌细胞 Bel-7402 发生铁死亡^[36]。

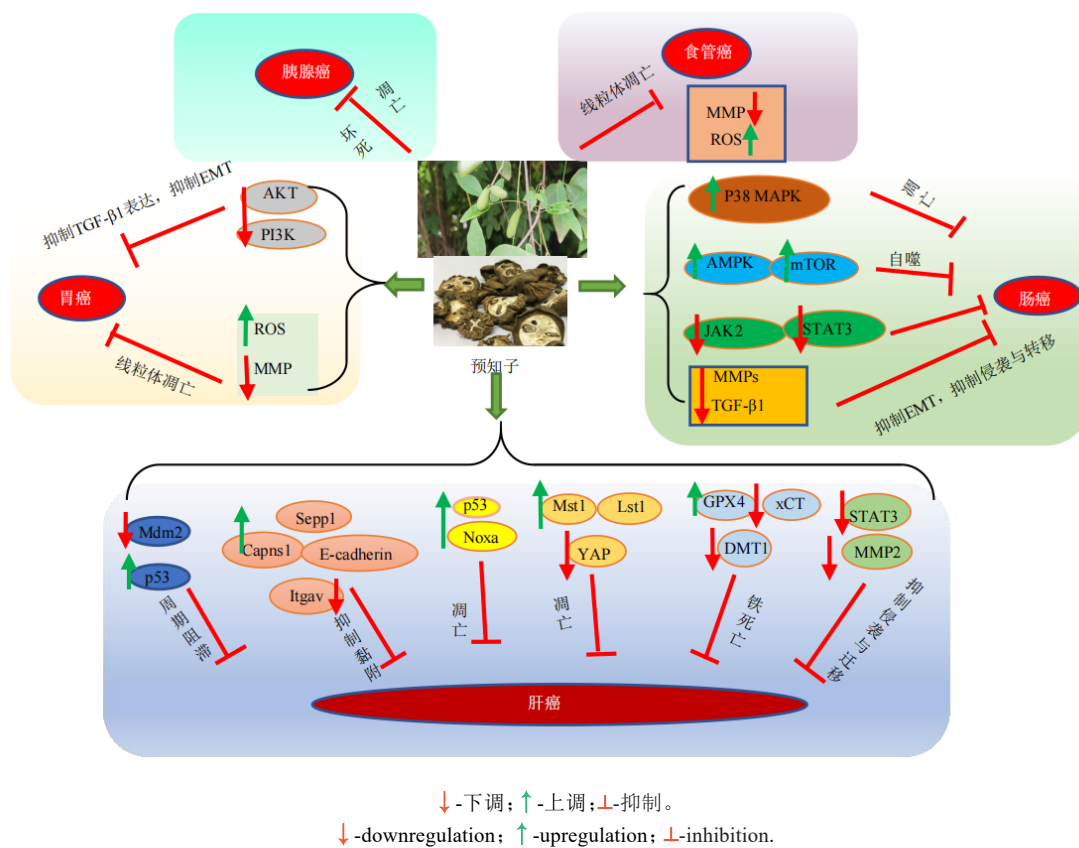


图1 预知子抗消化道肿瘤作用机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of mechanisms of *Akebiae Fructus* against digestive system cancers

2.1.2 阻滞细胞周期 预知子提取物可上调或下调核糖体蛋白 mRNA 或蛋白表达,抑制 mdm2 癌基因(Mdm2)并激活 p53,诱导 HepG2 肝癌细胞进入 S 期停滞^[37]。预知子与雷公藤素联用,可下调 IκBα 和 p-IκBα 蛋白表达,表明 NF-κB 通路 IκBα 分子可能是二者联合发挥抑制肝癌荷瘤裸鼠肿瘤生长的重要靶点^[38]。

2.1.3 抑制肝癌细胞迁移及侵袭 预知子活性成分 α-常春藤皂苷可以抑制由血小板活化因子(PAF)刺激的信号传导和转录激活因子 3(STAT3)激活,从而下调基质金属蛋白酶 2(MMP-2)表达水平,抑制肝癌细胞的迁移和侵袭以及体内肺转移^[39]。而联用预知子可使整合素抑制剂西仑吉肽减量增效,预知子种子提取物与西仑吉肽联用后可以使小亚基钙蛋白酶 1(CAPNS1)、硒蛋白 P(SEPP1)、E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达上升,整合素 α2(ITGA2)蛋白的表达下降,从而抑制 HepG2 肝癌细胞的黏附作用^[40]。

2.2 抗肠癌及相关机制

预知子可以通过阻滞结肠癌细胞在 G₂/M 期及激活 p38-MAPK 介导的线粒体凋亡通路增敏奥沙

利铂诱导结肠癌细胞 HCT116 凋亡的作用,并同时减少奥沙利铂的不良反应^[41]。α-常春藤皂苷通过抑制 NF-κB 和细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路,诱导 G₂/M 细胞周期停滞,并刺激线粒体,诱导结肠癌细胞发生半胱天冬酶依赖性细胞凋亡以及通过升高 ROS 水平,激活线粒体通路诱导食管癌细胞 ESCC 发生凋亡^[42-43]。除诱导结肠癌细胞凋亡外,α-常春藤皂苷还可通过 ROS 依赖的 AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路激活诱导细胞自噬^[44]。同时 α-常春藤皂苷与卡铂联用可增强卡铂的化学预防活性,改善 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号传导从而增加结肠癌细胞的凋亡^[45]。在结肠癌细胞 SW620 中,α-常春藤皂苷可以抑制由白细胞介素 6(IL-6)刺激的上皮间质转化(EMT),其抑制了 Janus 激酶 2(JAK2)和 STAT3 的磷酸化,并停止了磷酸化的 STAT3 的核转位,抑制了 EMT 的发生,从而抑制结肠癌细胞的迁移与侵袭^[46]。常春藤皂苷元可以抑制转化生长因子 β1(TGF-β1),下调 EMT 相关蛋白与基质金属蛋白酶(MMPs)蛋白表达水平,从而抑制大肠癌细胞 SW480 的迁移与侵袭^[22]。

2.3 抗胃癌及相关机制

α -常春藤皂苷可与顺铂联用通过促进ROS的积累和降低线粒体膜电位(MMP)水平来增强顺铂的诱导胃癌细胞凋亡作用^[47]。研究发现^[23]常春藤皂苷元通过抑制磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶B(AKT)通路,从而抑制TGF- β 1,阻止EMT,抑制胃癌细胞HGC-27的迁移和侵袭。

2.4 抗食管癌及相关机制

α -常春藤皂苷体内外可抑制食管癌细胞Eca-109增殖,其机制为升高ROS和细胞凋亡诱导因子(AIF)以及细胞色素C(Cyt C),降低细胞膜电位,从而诱导食管癌细胞Eca-109凋亡^[43, 48]。

2.5 抗胰腺癌及相关机制

预知子在胰腺癌中研究较少。体外实验表明,预知子活性成分 α -常春藤皂苷低剂量可导致胰腺癌细胞MIA PaCa-2凋亡,高剂量则引起坏死,IC₅₀为25.5~35.2 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[49]。

3 预知子药对在抗消化系统肿瘤中的临床应用

中医治疗中复方为其用药的主要形式,药对是指在中医理论指导下,由2味或2味以上配伍使用,一般具有协同增效或者减毒作用,是复方的重要组成部分。药对不同于单药与复方,其作为连接单药与复方的桥梁,是研究复方制剂的基础,可以为复杂复方的研究提供一个切入点^[61]。因此,研究预知子药对,对于研究预知子在抗消化道肿瘤的复方配伍中具有重要意义。预知子具有疏肝理气、活血止痛、散结、利尿等功效。本文主要总结预知子药对在抗消化系统肿瘤临床应用进展,为预知子临床配伍使用提供参考。

3.1 预知子抗肝癌药对

3.1.1 预知子-柴胡、预知子-白芍、预知子-女贞子 药对来源于刘伟胜教授临床治疗原发性肝癌常用药物统计分析^[8],其在原发性肝癌的治疗过程中,使用频次最高的药物为柴胡、预知子、白芍、女贞子,4味药之间互相配伍使用。疏肝解郁,治疗肝癌“肝气郁结、脾虚湿热、毒瘀互结、肝肾阴虚”的病机。肝体阴而用阳,肝主疏泄即是“用阳”的体现,“体阴”是指肝藏血的功能。癌毒的侵袭肆虐致使肝体受损、耗竭,肝失藏血,血不养肝,机体一方面出现血虚、血瘀,另一方面肝主疏泄功能异常而肝气郁结。故治疗肝气郁结者还应着重顾护肝体、肝阴,使用预知子、柴胡疏理肝气、调畅情志,女贞子、白芍养肝补血,相互配伍体现其辨治肝癌注重疏肝柔肝、养肝补血及气血同治的思路。

3.1.2 预知子-郁金 药对来源于舒琦瑾教授临床治疗肝癌用药经验^[62],郁金辛苦降,性清扬,能散郁滞,顺逆气,入气分以行气解郁,入血分以凉血破瘀,为血中之气药,主治肝胆疾患所引起的胸胁肋痛。舒教授认为,凡忧思郁怒者久不解者,气上逆则六输不通,多成肝积。预知子专入肝经气分,郁金偏入肝经血分。与预知子相须为用,一气一血,理气血、调升降、行气解郁、活血祛瘀、通络止痛,具有显著的抗肿瘤效果。故常将此药对用于治疗肝郁气滞明显而胸胃膈痛、两胁胸满、愁容满面者,临证用量为郁金12~15 g、预知子15~20 g。

3.1.3 预知子-凌霄花 药对来自余桂清先生临床治疗肝癌用药经验^[63]。凌霄花味辛、性微寒,入肝、心包经。能活血破瘀、凉血祛风。与预知子合用,具有疏肝和胃、活血止痛之效。临床上用于肝癌及肝转移癌证见肝区疼痛、食欲不振等者。

3.2 预知子抗胃癌药对

3.2.1 预知子-莪术、预知子-菝葜 药对来源于朱世楷教授治疗萎缩性胃炎用药规律总结^[64-65],莪术,味苦、辛,温,入肝经、脾经,行气破血、消积止痛。菝葜,《品汇精要》:“散肿毒”,具有增进食欲、减少呕吐、疏通狭窄食管、增强体力等作用。适用于食管癌、胃癌、直肠癌等疾病。莪术、预知子行气活血,软坚散结,去除瘀血,推动新血,促进黏膜修复,改善萎缩之症,可预防胃癌的发生。预知子、菝葜两药则皆可治疗或预防消化道癌症。

3.2.2 预知子-绿萼梅 药对统计于杨晋翔教授治疗脾胃疾病的临床治疗处方^[66],绿萼梅味微酸、涩,性平,归肝、胃、肺经,能疏肝和胃、理气化痰。二者的共同特点是性平不燥,善于疏肝以和胃,正合肝胃不和之胃脘痛的病机,又因胃“喜润恶燥”的生理特点。故杨晋翔教授常将绿萼梅与预知子相须为用治疗脾胃疾病,尤其是治疗肝气犯胃之胃脘胀痛,嗳气不舒等症。

3.3 预知子抗肠癌药对

预知子-徐长卿药对来源于许尤琪教授治疗大肠癌临床经验^[67],大肠癌患者多以“气滞”为苦,易出现腑气不通的表现,气以通为补,许尤琪教授常用预知子-徐长卿行气通络。徐长卿辛,温,可祛风止痛、除湿,另外徐长卿还有补益之效,合用预知子既加强行气通络、通腑除浊之效,又有补益之功,推动气血津液的运行,临床上常用于大肠癌兼有情志不舒、大便秘结、腹胀腹痛、饮食不入等腑气不通表现的患者。

4 结语与展望

预知子在体内发挥药理活性的物质主要为三萜类化合物,其中的代表性单体物质为常春藤皂苷元以及 α -常春藤皂苷,两者均有明确证据表明其具有抗消化系统肿瘤的作用。消化系统肿瘤包括食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胆管癌、胰腺癌等。肝脏作为预知子指标性成分 α -常春藤皂苷在体内分布的主要器官^[68],为预知子在临床主要用于治疗肝癌提供了理论依据,其在临床治疗原发性肝癌的用药频次达到87.9%^[8]。预知子及其活性成分对胃癌、结肠癌、食管癌、胰腺癌也有作用。但对直肠癌、胆管癌等未见报道,值得今后深入研究。

此外,预知子在活性物质基础、药理作用与机制等方面尚待深入研究。首先关于预知子的化学成分,研究发现其主要成分为三萜皂苷类化合物,对于其指标性成分 α -常春藤皂苷多为体内外基础研究,如诱导肿瘤细胞凋亡、自噬、铁死亡、抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭,还可逆转耐药以及化疗增敏,如增强顺铂对胃癌细胞的抑制作用^[35, 39, 44, 47]。但是关于预知子临床应用中发挥作用的药理活性成分目前仍未完全阐明,其他非三萜皂苷类的化学物质如绿原酸、木通苯乙醇苷B等已证实有抗癌活性的物质在预知子中是否也是其发挥药理作用的有效物质目前还知之甚少。

其次,在临床使用中预知子通常是与其他药物配伍通过复方的形式用药,而在目前的药理作用研究中主要集中在预知子单药的研究、以及通过回顾性分析,发现复方的功效、配伍、药对作用等中医基础,缺乏有关复方配伍、药对的药理学研究,包括更多的循证医学证据,以及可能存在的毒理学效应,因此,预知子药理及毒理实验研究有待深入开展。

预知子由于其在临床上主要用药形式为复方,而复方活性成分复杂,研究难度大,而药对作为复方的基础与精华,研究相对集中于2~3味药,容易作为复方研究的切入点,为复杂的复方研究提供一定思路。所以本文归纳抗消化系统肿瘤中常见的预知子药对组合,便于进一步探究预知子复方的抗消化系统药理作用与机制。随着单细胞测序、组学技术、3D细胞培养、新体内模型等现代科学技术的不断前进,结合大数据、人工智能、深度学习等在中药及其复方(药对)中的应用,预知子的临床合理使用及相关药理作用将会有更多研究及发现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周莉,李琛,曹风军,等. 抗癌中药预知子/燕覆: 本草变迁与资源分布 [J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(5): 799-803.
Zhou L, Li C, Cao F J, et al. Anti-cancer Chinese medicine-*Akebiae Fructus* or yanfu: The historical nomenclature and the distribution across China [J]. Clin J Tradit Chin Med, 2019, 31(5): 799-803.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020.
- [3] 耿涛,孟兆珂,耿令奎,等. 木通提取物对实验性大鼠静脉血栓形成的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(6): 462-464.
Geng T, Meng Z K, Geng L K, et al. The influence of *Akebiae* extract on the formation of venous thrombosis in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2009, 26(6): 462-464.
- [4] 毛峻琴,伊佳,李铁军. 中药预知子乙醇提取物抗抑郁作用的实验研究 [J]. 药学实践杂志, 2009, 27(2): 126-128.
Mao J Q, Yi J, Li T J. Studies on the anti-depressant effects of *Akebia* fruit alcohol extract [J]. J Pharm Pract, 2009, 27(2): 126-128.
- [5] 郭林新,马养民,乔珂,等. 三叶木通化学成分及其抗氧化活性 [J]. 中成药, 2017, 39(2): 338-342.
Guo L X, Ma Y M, Qiao K, et al. Chemical constituents from *Akebia trifoliata* and their anti-oxidant activities [J]. Chin Tradit Pat Med, 2017, 39(2): 338-342.
- [6] 曹琳娜,彭佩克,潘志强. 木通属植物提取物抗肿瘤作用的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4187-4197.
Cao L N, Peng P K, Pan Z Q. Research advances on anti-tumor effects of plants of *Akebia* extracts [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(13): 4187-4197.
- [7] 奚燕,杨铭,许丽雯. 我院抗肿瘤中药处方分析 [J]. 中国医药导刊, 2015, 17(1): 61-62, 64.
Xi Y, Yang M, Xu L W. Analysis of anti-tumor traditional Chinese medicine prescriptions in our hospital [J]. Chin J Med Guide, 2015, 17(1): 61-62, 64.
- [8] 黄杰,陈月,邓宏,等. 刘伟胜治疗原发性肝癌用药规律的数据挖掘分析 [J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(12): 2441-2445.
Huang J, Chen Y, Deng H, et al. Data mining of medication rules of LIU Wei-Sheng in treating primary liver cancer [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2020, 37(12): 2441-2445.
- [9] Huang J J, Lucero-Prisno D E, Zhang L, et al. Updated epidemiology of gastrointestinal cancers in East Asia [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(5): 271-287.
- [10] Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global

- surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [11] Huang J J, Lok V, Ngai C H, et al. Worldwide burden of, risk factors for, and trends in pancreatic cancer [J]. Gastroenterology, 2021, 160(3): 744-754.
- [12] 孙小单, 王天鸣, 李慧, 等. 人参皂苷 Rh₂ 抑制人非小细胞肺癌细胞增殖的机制研究 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 441-448.
Sun X D, Wang T M, Li H, et al. Mechanism of ginsenoside Rh₂ on inhibiting proliferation of human non-small cell lung cancer cells [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2022, 53(2): 441-448.
- [13] 谭宝, 石海莲, 季光, 等. 蒲公英萜醇和乙酰蒲公英萜醇对胃癌细胞株 AGS 细胞周期和凋亡的影响 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9(6): 638-642.
Tan B, Shi H L, Ji G, et al. Effects of taraxerol and taraxeryl acetate on cell cycle and apoptosis of human gastric epithelial cell line AGS [J]. J Chin Integr Med, 2011, 9(6): 638-642.
- [14] 刘强, 李健和. 中草药作为细胞凋亡诱导剂用于癌症治疗的研究进展 [J]. 中南药学, 2017, 15(6): 803-806.
Liu Q, Li J H. Chinese herbal medicines as apoptosis inducers for cancer treatment [J]. Cent South Pharm, 2017, 15(6): 803-806.
- [15] 朱雪莹, 李忠, 郝力争, 等. 中草药对化疗引起的不良反应的预防作用 [J]. 世界中医药, 2022, 17(13): 1939-1943.
Zhu X Y, Li Z, Hao L Z, et al. Preventive effect of Chinese herbal medicines on adverse reactions caused by chemotherapy [J]. World Chin Med, 2022, 17(13): 1939-1943.
- [16] 王迪, 李钧, 侯兵乔, 等. 中药多糖对肿瘤微环境中免疫细胞调节作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(13): 4346-4358.
Wang D, Li J, Hou B Q, et al. Research progress on regulation of traditional Chinese medicine polysaccharides on immune cells in tumor microenvironment [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(13): 4346-4358.
- [17] 唐于平, 尚尔鑫, 陈艳琰, 等. 药对配伍效应与功效物质现代研究方法策略 [J]. 药学报, 2019, 54(9): 1564-1573.
Tang Y P, Shang E X, Chen Y Y, et al. Modern research approaches and strategies for compatibility effects and efficacy components of herbal pairs [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(9): 1564-1573.
- [18] 周向文, 王艳, 王娜. 预知子的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中南药学, 2021, 19(4): 691-696.
Zhou X W, Wang Y, Wang N. Research progress in chemical constituents and pharmacological effects of *Akebiae Fructus* [J]. Cent South Pharm, 2021, 19(4): 691-696.
- [19] Ma B L, Yang S L, Li J M, et al. A four-step filtering strategy based on ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry for comprehensive profiling the major chemical constituents of *Akebiae Fructus* [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2019, 33(18): 1464-1474.
- [20] 黄开顺, 朱链链, 刘丹, 等. 齐墩果酸对肝癌细胞 Hep3B 增殖和凋亡的作用研究 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(5): 531-534.
Huang K S, Zhu L L, Liu D, et al. Effects of oleanolic acid on proliferation and apoptosis of human hepatoma cell line Hep3B [J]. J Third Mil Med Univ, 2011, 33(5): 531-534.
- [21] 吴珍, 王启斌, 陈永顺, 等. 齐墩果酸诱导人结肠癌 LoVo 细胞凋亡作用研究 [J]. 医药导报, 2011, 30(2): 176-180.
Wu Z, Wang Q B, Chen Y S, et al. Effects of oleanolic acid on proliferation and apoptosis of human colon cancer LoVo cell [J]. Her Med, 2011, 30(2): 176-180.
- [22] 陈彦. 常春藤皂苷元抑制 TGF- β 1 诱导人肠癌 SW480 细胞上皮-间质转化实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
Chen Y. The experiment research of hederagenin inhibiting TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal cancer SW480 cells [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2016.
- [23] 黄攀. 常春藤皂苷元通过 PI₃K/AKT 信号通路抑制 TGF- β 1 诱导的胃癌 HGC-27 细胞上皮-间质转化 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
Huang P. Hederagenin disrupts TGF- β 1 mediated epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via the PI3K/AKT pathway [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2021.
- [24] 刘伦沛, 钱增秀. 三叶木通果中主要营养成分含量的测定 [J]. 黔东南民族师范高等专科学校学报, 2002, 20(6): 39-41.
Liu L P, Qian Z X. Determination of nutritional components in fruit of *Akebia trifoliata* koidz [J]. J Southeast Guizhou Natl Teach Coll, 2002, 20(6): 39-41.
- [25] 金洪光, 刘可越, 曲伟红, 等. 预知子化学成分的分离与鉴定 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2077-2081, 2064.

- Jin H G, Liu K Y, Qu W H, et al. Isolation and structure identification of chemical constituents from the fruits of *Akebiae quinata* [J]. *Nat Prod Res Dev*, 2019, 31(12): 2077-2081, 2064.
- [26] 何仰清, 高黎明, 魏小梅, 等. 八月扎化学成分的研究 [J]. 西北师范大学学报: 自然科学版, 2004, 40(3): 38-42.
- He Y Q, Gao L M, Wei X M, et al. Study on the chemical constituents of *Fructus Akebiae* [J]. *J Northwest Norm Univ Nat Sci Ed*, 2004, 40(3): 38-42.
- [27] 蒋丹, 吕泉, 徐凤敏, 等. 预知子化学成分研究 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(19): 1670-1672.
- Jiang D, Lu Q, Xu F M, et al. Chemical Constituents from the Fruits of *Akebiae quinata* [J]. *Chin Pharm J*, 2015, 50(19): 1670-1672.
- [28] 柳岳超. 木通苯乙醇苷B通过激活ATF3信号阻滞肝癌细胞周期 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2020.
- Liu Y C. Calceolarioside B arrests cell cycle by activating ATF3 signaling pathway in hepatocellular carcinoma cells [D]. Shiyang: Hubei University of Medicine, 2020.
- [29] Albogami S, Hassan A. Assessment of the efficacy of olive leaf (*Olea europaea* L.) extracts in the treatment of colorectal cancer and prostate cancer using *in vitro* cell models [J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 4069.
- [30] Ayoub S, Oliveira-Alves S C, Serra A T, et al. LC-DAD-ESI-MS/MS analysis and cytotoxic and antiproliferative effects of chlorogenic acid derivative rich extract from *Nerium oleander* L. pink flowers [J]. *Food Funct*, 2021, 12(8): 3624-3634.
- [31] 孙振, 苏永华, 岳小强. 凌昌全教授治疗肝癌用药分析 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(12): 1221-1225.
- Sun Z, Su Y H, Yue X Q. Professor Ling Changquan's experience in treating primary liver cancer: An analysis of herbal medication [J]. *J Chin Integr Med*, 2008, 6(12): 1221-1225.
- [32] 吴晓, 卢文丽, 张夜航, 等. 预知子醇提物联合雷公藤红素对SMMC7721细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(3): 69-75.
- Wu X, Lu W L, Zhang Y H, et al. Effects of ethanol extract of *Akebia fructus* combined with celastrol on proliferation and apoptosis of SMMC7721 cells [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2021, 28(3): 69-75.
- [33] 吴晓, 卢文丽, 张夜航, 等. 预知子醇提物联合姜黄素抑制肝癌细胞增殖协同效应及机制探索 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(7): 2309-2318.
- Wu X, Lu W L, Zhang Y H, et al. Synergistic effect and mechanism exploration of *Akebia fructus* ethanol extract and curcumin on proliferation inhibition of SMMC7721 hepatoma cells [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol*, 2021, 23(7): 2309-2318.
- [34] 周莉. α -常春藤皂苷通过激活p53/Noxa通路诱导肝癌细胞凋亡 [D]. 十堰: 湖北医药学院, 2020.
- Zhou L. Effects and mechanisms of α -hederin on induction of apoptosis via activating P53/noxa pathway in hepatocellular carcinoma cells [D]. Shiyang: Hubei University of Medicine, 2020.
- [35] Chen T Q, Sun D D, Wang Q J, et al. α -hederin inhibits the proliferation of hepatocellular carcinoma cells via hippo-yes-associated protein signaling pathway [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 839603.
- [36] 韩松峰, 关璐璐, 李世朋, 等. α -常春藤皂苷诱导肝癌Bel-7402细胞铁死亡的作用机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(19): 3467-3472.
- Han S F, Guan L L, Li S P, et al. The mechanism of α -hederin induced ferroptosis in hepatoma Bel-7402 cells [J]. *J Mod Oncol*, 2022, 30(19): 3467-3472.
- [37] 王泉宇, 卢涛, 梁超, 等. 预知子种子提取物对核糖体蛋白抑制HepG2肝癌细胞增殖调控作用研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(16): 1156-1162.
- Wang X Y, Lu T, Liang C, et al. Regulation effect of *Akebiae fructus* seed extract on inhibiting malignant proliferation in HepG2 hepatoma cells [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2019, 26(16): 1156-1162.
- [38] 张夜航, 彭佩克, 方肇勤, 等. 预知子联合雷公藤红素对肝癌荷瘤裸鼠的抑瘤作用及对NF- κ B通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(9): 95-100.
- Zhang Y H, Peng P K, Fang Z Q, et al. Antitumor effect of *Akebia fructus* combined with celastrol on hepatoma bearing nude mice and its influence on NF- κ B pathway [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2022, 29(9): 95-100.
- [39] Cao L N, Zhang Y W, Mi J X, et al. α -Hederin inhibits the platelet activating factor-induced metastasis of HCC cells through disruption of PAF/PTAFR axis cascaded STAT3/MMP-2 expression [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106180.
- [40] 宋秋佳, 卢文丽, 方肇勤, 等. 预知子种子提取物抑制HepG2肝癌细胞的增殖及黏附作用及相关机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 146-151.
- Song Q J, Lu W L, Fang Z Q, et al. Inhibitory effect of *Akebia trifoliata* seed extract on proliferation and adhesion of HepG2 cells and corresponding mechanism [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2018, 24(24): 146-151.
- [41] 周婷婷, 沈卫星, 陈桐庆, 等. 预知子提取物增敏奥沙利铂诱导结肠癌HCT116细胞凋亡的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(3): 204-211.
- Zhou T T, Shen W X, Chen T Q, et al. Study on fructus *akebiae* extraction inducing apoptosis sensitization of colon cancer HCT116 cells to oxaliplatin [J]. *J Nanjing*

- Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(3): 204-211.
- [42] Sun D D, Shen W X, Zhang F, et al. α -hederin arrests cell cycle at G₂/M checkpoint and promotes mitochondrial apoptosis by blocking nuclear factor- κ B signaling in colon cancer cells [J]. BioMed Res Int, 2018, 2018: 2548378.
- [43] Wang J, Wu D D, Zhang J X, et al. α -hederin induces apoptosis of esophageal squamous cell carcinoma via an oxidative and mitochondrial-dependent pathway [J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(12): 3528-3538.
- [44] Sun J, Feng Y, Wang Y, et al. α -hederin induces autophagic cell death in colorectal cancer cells through reactive oxygen species dependent AMPK/mTOR signaling pathway activation [J]. Int J Oncol, 2019, 54(5): 1601-1612.
- [45] Bahr H I, Ibrahim A T, Gabr A M, et al. Chemopreventive effect of α -hederin/carboplatin combination against experimental colon hyperplasia and impact on JNK signaling [J]. Toxicol Mech Meth, 2021, 31(2): 138-149.
- [46] Sun D D, Shen W X, Zhang F, et al. α -Hederin inhibits interleukin 6-induced epithelial-to-mesenchymal transition associated with disruption of JAK2/STAT3 signaling in colon cancer cells [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 101: 107-114.
- [47] Deng H, Ma J J, Liu Y H, et al. Combining α -Hederin with cisplatin increases the apoptosis of gastric cancer *in vivo* and *in vitro* via mitochondrial related apoptosis pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109477.
- [48] 李娇, 马静静, 胡雪, 等. α -常春藤皂苷通过活性氧一线粒体途径促进食管癌细胞凋亡的研究 [J]. 疑难病杂志, 2018, 17(9): 932-935, 939, 974.
- Li J, Ma J J, Hu X, et al. The study of α -Hederin induces the apoptosis of esophageal carcinoma cells via the mitochondrial pathway mediated by reactive oxygen species [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2018, 17(9): 932-935, 939, 974.
- [49] Rooney S, Ryan M F. Effects of alpha-hederin and thymoquinone, constituents of *Nigella sativa*, on human cancer cell lines [J]. Anticancer Res, 2005, 25(3B): 2199-2204.
- [50] 祝利民, 史海霞, 徐振晔. 徐振晔教授中医辨证论治大肠癌的临床数据挖掘 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(6): 1773-1783.
- Zhu L M, Shi H X, Xu Z Y. Clinical data mining of differentiation and treatment of colorectal cancer with traditional Chinese medicine by professor xu zhenye [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(6): 1773-1783.
- [51] Chen J B, Xu J, Yang J H, et al. α -hederin overcomes hypoxia-mediated drug resistance in colorectal cancer by inhibiting the AKT/Bcl2 pathway [J]. Int J Oncol, 2023, 62(3): 33.
- [52] 许健. α -常春藤皂苷通过抑制 Bcl2 表达克服乏氧介导的结肠癌耐药的机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- Xu J. Research of α -hederin inhibit hypoxia-mediated drug resistance in colon cancer by down-regulating Bcl2 [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [53] Feng H, Tan J N, Wang Q J, et al. α -hederin regulates glucose metabolism in intestinal epithelial cells by increasing SNX10 expression [J]. Phytomedicine, 2023, 111: 154677.
- [54] 刘包欣子, 王瑞平, 邹玺, 等. 常春藤皂苷元对结肠癌细胞 LoVo 增殖、粘附、侵袭和迁移能力的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(1): 44-47.
- Liu Bao X Z, Wang R P, Zou X, et al. The effect of hederagenin on the proliferation, adhesion, invasion and migration of human colon cancer cells LoVo [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2013, 29(1): 44-47.
- [55] Wang J, Deng H Y, Zhang J X, et al. α -Hederin induces the apoptosis of gastric cancer cells accompanied by glutathione decrement and reactive oxygen species generation via activating mitochondrial dependent pathway [J]. Phytother Res, 2020, 34(3): 601-611.
- [56] 邓欢. α -常春藤皂苷与顺铂在体内外协同抗胃癌作用及机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2020.
- Deng H. Synergistic effect of α -hederin and cisplatin on gastric cancer *in vivo* and *in vitro* and its mechanism [D]. Wuhan: Wuhan University, 2020.
- [57] 刘颖慧. α -常春藤皂苷调控人胃癌耐药细胞增殖和凋亡机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2020.
- Liu Y H. Effect of α -hederin on the apoptosis and growth inhibition of cisplatin - resistant gastric cancer cells [D]. Wuhan: Wuhan University, 2020.
- [58] 莫丽. 常春藤皂苷元通过线粒体途径诱导胃癌细胞凋亡的作用机制 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.
- Mo L. Hederagenin induces the apoptosis of gastric cancer cells via mitochondria-mediated pathway [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2018.
- [59] Li J, Wu D D, Zhang J X, et al. Mitochondrial pathway mediated by reactive oxygen species involvement in α -hederin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(17): 1901-1910.
- [60] Zhu R, Zhang C G, Liu Y, et al. CD147 monoclonal antibody mediated by chitosan nanoparticles loaded with α -hederin enhances antineoplastic activity and cellular

- uptake in liver cancer cells [J]. Sci Rep, 2015, 5: 17904.
- [61] 顾俊菲, 刘培, 陶伟伟, 等. 药对配伍策略及其内在机制研究述评 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 45-49.
- Gu J F, Liu P, Tao W W, et al. Review on the research of drug pairing compatible strategy and its internal mechanism [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(1): 45-49.
- [62] 周冰双, 陈婷, 杨兴辉, 等. 舒琦瑾治疗癌症常用药对经验介绍 [J]. 新中医, 2020, 52(1): 194-197.
- Zhou B S, Chen T, Yang X H, et al. Experience introduction of commonly-used couplet medicines in treating cancer by SHU Qijin [J]. J N Chin Med, 2020, 52(1): 194-197.
- [63] 闫洪飞. 余桂清肿瘤药对、药组研究 [J]. 中医文献杂志, 2003, 21(4): 37-39.
- Yan H F. Study on Yu Guiqing's tumor drug pair and drug group [J]. J Tradit Chin Med Lit, 2003, 21(4): 37-39.
- [64] 马学慧, 朱世楷, 沈旦蕾, 等. 朱世楷"通顺疗法"治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律总结 [J]. 中医药导报, 2019, 25(23): 48-52.
- Ma X H, Zhu S K, Shen D L, et al. Summary of drug rules of ZHU Shi-Kai's "Tongshun therapy" for chronic atrophic gastritis [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 25(23): 48-52.
- [65] 诸凡凡. 朱世楷教授治疗消化病常用药对举隅 [J]. 中医药学报, 2016, 44(3): 93-94.
- Zhu F F. Examples of commonly used couplet medicines by professor ZHU Shi-Kai in the treatment of digestive diseases [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2016, 44(3): 93-94.
- [66] 唐瑜之. 杨晋翔教授之药对巧用 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3145-3146.
- Tang Y Z. Professor YANG Jin-Xiang's application of couplet medicines [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(12): 3145-3146.
- [67] 曾伶俐, 许尤琪. 许尤琪教授治疗大肠癌常用药对举隅 [J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(2): 84-86.
- Zeng L L, Xu Y Q. Examples of Professor Xu Youqi's commonly used drugs in the treatment of colorectal cancer [J]. Chin J Ethnomed Ethnopharmacy, 2021, 30(2): 84-86.
- [68] 刘卓, 欧阳辉, 李志峰, 等. α -常春藤皂苷钠盐在大鼠体内药代动力学及组织分布研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2543-2548.
- Liu Z, Ouyang H, Li Z F, et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of α -hederin sodium salt in rats [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(13): 2543-2548.

[责任编辑 刘东博]