

# 半夏化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测分析

王婉怡, 朱志军, 李航飞, 许淑美

(河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 半夏始载于《神农本草经》, 味多辛苦, 性多温燥, 有毒, 主归脾、胃、肺经, 是我国常见的大宗药材, 具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结之功, 常配伍于中药方剂作为君药使用。半夏来源广泛, 成分丰富, 药效显著, 在我国临床治疗史上具有广阔前景。该文以质量标志物(Q-Marker)理论为指导, 结合国内外文献报道, 归纳总结了半夏化学成分和药理作用, 从亲缘关系、传统药性、化学成分有效性、成分可测性和不同配伍环境等方面对半夏进行Q-Marker的预测分析, 以期对半夏建立更科学、更合理的质量评价体系, 为其进一步综合利用提供参考。

**关键词:** 半夏; 质量标志物; 化学成分; 药理作用; 生物碱类; 有机酸类; 挥发油类

中图分类号: R284

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 03-0203-13

## Research Progress on Chemical Constituents and Pharmacological Effects of Banxia (Pinelliae Rhizoma) and Prediction Analysis of Quality Markers

WANG Wanyi, ZHU Zhijun, LI Hangfei, XU Shumei

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China)

**Abstract:** Banxia (Pinelliae Rhizoma) began in the *Shennong Materia Medica*, taste more laborious, more warm dry, toxic, the main return to the spleen, stomach, lung meridian, is a common bulk medicinal materials, with dryness and dampness phlegm, reduce reverse vomiting, eliminate ruffisanjie work, often mixed with the traditional Chinese medicine as a king. Banxia (Pinelliae Rhizoma) has a wide range of sources, rich ingredients, significant pharmacological effects and broad application prospects in the development of clinical treatment history. In this paper, guided by the Q-Marker theory and combined with domestic and foreign literature reports, the chemical constituents and pharmacological effects of Banxia (Pinelliae Rhizoma) were summarized, and Q-Marker was used to predict and analyze Banxia (Pinelliae Rhizoma) from the aspects of kinship, traditional medicine, efficacy, component measuability and different compatible environments. In order to establish a more scientific and reasonable quality evaluation system for Banxia (Pinelliae Rhizoma), and provide reference for its further comprehensive utilization.

**Keywords:** Banxia (Pinelliae Rhizoma); quality marker; chemical composition; pharmacological action; alkaloids; organic acids; essential oils

半夏[*Pinellia ternata* (Thunb.) Breit], 别名三叶半夏、三步跳、三叶老、燕子尾等, 为天南星科多年生草本植物, 广泛分布于中国长江流域以及中国东北部和南部等地区, 其干燥块茎是中药宝库中的一种重要药材, 块茎中的活性成分主要包括生物碱、有机酸、挥发油、甾醇类、半夏蛋白、氨基酸、无机元素等。半夏中生物碱、甾醇类、氨基酸和无机元素等4种活性成分含量相对较低, 且甾醇类、氨基酸和无机元素的测定与半夏药材的质量控制相关性差。因此, 生物碱和有机酸被视为是半夏的主要活性成分。现代药理学研究表明, 半夏具有镇咳化痰、平喘、止呕、降压、降脂、抗肿瘤、抗早孕以及治疗心血管系统疾病等作用。本文对半夏化学成分与药理作用研究现状进行归纳总结, 结合质量标志物(Q-marker)筛选原则对半夏的Q-marker进行预测分析, 制定更科学的半夏质量评价体系, 并推进其发展临床应用。

### 1 化学成分

半夏化学成分复杂, 种类繁多, 主要包括生物碱、有机酸、挥发油、甾醇类、半夏蛋白、氨基酸和无机元素等。

#### 1.1 生物碱

生物碱是一类存在于含有氮环植物中的碱性有机化合物<sup>[1]</sup>, 也是一种具有显著生物活性和生理功能的重要次生代谢物。总生物碱是全面评估半夏药材质量的重要指标和关键有效要素<sup>[2]</sup>, 其主要成分为盐酸麻黄碱、乌苷、尿苷、次黄嘌呤核苷及葫芦巴碱等, 其中L-麻黄碱含量最高, 乌苷和尿苷含量较高, 被广泛用作判别半夏药材及饮片质量优劣的重要依据。在单一生物碱中, 乌苷是半夏的水溶性指标成分, 次黄嘌呤是半夏的鉴别成分, 葫芦巴碱则用于半夏的质量控制<sup>[3]</sup>。见表1。

#### 1.2 有机酸

有机酸是指一些具有酸性的有机化合物。半夏中的有机酸一般以有机酸盐的形式存在。《中华人民共和国药典》2020版将半夏中游离有机酸总含量作为评估半夏的质量的指标<sup>[8]</sup>。目前文献已报道了半夏中含琥珀酸、棕榈酸、柠檬酸、枸橼酸、阿魏酸、咖啡酸<sup>[9]</sup>及C<sub>18</sub>不饱和脂肪酸等多种有机酸<sup>[10]</sup>。其中琥珀酸、棕榈酸是半夏有机酸中最主要的水溶性成分<sup>[11]</sup>, 琥珀酸是半夏的主要药效成分<sup>[12]</sup>。见图1。

**作者简介:** 王婉怡(2000-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 硕士在读, 研究方向: 中药药剂学新剂型新技术与新药研究。

**通讯作者:** 朱志军(1963-), 男, 河南郑州人, 副主任医师, 硕士, 研究方向: 中药药剂学新剂型新技术与新药研究。

## 1.3 挥发油

挥发油又称精油,是芳香植物的液体提取物<sup>[13]</sup>。半夏块茎中含大量的半夏精油,其为无色油并具有特殊香味。研究表明<sup>[14]</sup>,黄樟素和  $\beta$ -vatiene 是油

中主要的气味活性化合物,主要贡献了半夏精油的辛辣和木质气味。半夏精油主要由萜烯类、芳香烃类、酯类、醛类和醇类组成。其中,倍半萜在萜烯类占比最多,钙丁烷是倍半萜最常见的骨架。见表2。

表2 半夏挥发油成分

序号	名称	文献
37	$\beta$ -荜澄茄烯	[14]
38	苍术酮	[14]
39	甲基丁香酚	[14]
40	$\delta$ -杜松萜烯	[14]
41	3-乙酰氨基-5-甲基异恶唑	[15]
42	丁基乙基醚	[15]
43	3-甲基-二十烷	[15]
44	十六碳烯二酸	[15]
45	2-氯丙烯酸-甲酯	[15]
46	1,5-正戊二醇	[15]
47	棕榈酸乙酯	[15]
48	苯甲醛	[15]
49	2-甲基哌嗪	[15]
50	2-十一烷酮	[15]
51	茴香脑	[15]
52	柠檬醛	[15]
53	9-十七烷醇	[15]
54	1-辛烯	[15]
55	$\beta$ -榄香烯	[15]
56	戊醛肟	[15]
57	5-甲基-2-氧代-2,3-二氢呋喃	[15]
58	$\beta$ -桉叶油醇	[15]
59	四氢异恶唑	[15]
60	2-戊基呋喃	[15]
61	2-甲氧基二氢吡喃	[15]
62	3-壬酮	[15]
63	1,2-苯二甲酸二丁酯	[15]
64	丁基苯	[15]
65	偶氮环己酮	[15]
66	2,4-二甲基呋喃	[15]
67	2-乙基丁烯醛	[15]
68	正十二烷	[15]
69	顺-4-癸烯醛	[15]
70	乙基基环己烷	[15]
71	茴香酸	[15]
72	3-羟基萜品烯	[15]
73	4-糠醛	[15]
74	正十八烷	[15]
75	$\alpha$ -榄香醇	[15]
76	香橙烯	[15]
77	长叶薄荷酮	[15]
78	1,1,7-三甲基-4-甲撑环丙烷并全氢萸	[15]
79	2-(二乙氧基甲基)咪唑	[15]
80	异胡薄荷醇	[15]
81	5-戊基吡喃-2-酮	[15]
82	2,6,10-三甲基十四碳烷	[15]
83	甲基菲	[15]
84	1-甲基亚黄酰基癸烷	[15]
85	2,6-二叔丁基-4-甲基酚	[15]
86	1-三噻烷基-2-丙酮	[15]
87	3,4,4a-5,6,8a-六氢-4a,8-二甲基-2-异丙基萘烯酮	[15]
88	异氰酸-1-萘酯	[15]
89	红没药烯	[15]
90	2-戊硫基本噻吩	[15]
91	金合欢烷	[15]
92	1-甲基-4-(1-甲基乙基)环己烯	[15]
93	香茅醛	[15]
94	1-异丙基-4-甲撑-7-甲基八氢萘烯	[15]
95	$\beta$ -绿叶烯	[15]
96	2,5-二甲基十四烷	[15]
97	2-甲基壬烷	[15]
98	2-乙基丁酸烯丙酯	[15]
99	1-十二烷基烯醇乙酸酯	[15]
100	6-甲基-2-庚酮	[15]
101	八氢-4a,5-二甲基-3-异丙基萘	[15]
102	3-壬炔	[15]
103	2,5-二甲基正十四碳烷	[15]
104	4-羟基-4-甲基-2-戊酮	[16]
105	十二甲基环己硅氧烷	[16]
106	十四甲基环七硅氧烷	[16]

#### 1.4 甾醇类

$\beta$ -谷甾醇(SIT)是指浓集于含脂质的植物性食物如植物油、谷物和蔬菜中的一种植物甾醇,并非半夏的特有成分,外观呈白色粉状,化学结构类似于哺乳动物细胞衍生的胆固醇,在 $C_5$ ~ $C_6$ 处具有不饱和和双键<sup>[19]</sup>,易被臭氧等活性氧化,生成植物甾醇。植物甾醇是一种存在于植物细胞膜中的天然活性化合物,是合成维生素D、多种激素及类固醇的前体物质,被誉为“生命的钥匙”<sup>[20]</sup>。研究表明, $\beta$ -谷甾醇具有抗癌、抗炎、抗高血脂<sup>[21]</sup>、防治高血压病<sup>[22]</sup>等药理作用,其含量的高低可用作半夏制品质量评价的标准及制剂工艺的指标。

#### 1.5 半夏蛋白

凝集素是一类非酶性非免疫来源的蛋白质或糖蛋白,能与特定的单糖或寡糖以非共价的方式可逆性结合,且不改变糖基共价键结构<sup>[23]</sup>,在免疫调节、信号转导和植物防御等诸多生物过程中发挥重要作用。半夏蛋白,即半夏凝集素,是半夏块茎总蛋白经分离纯化得到的一类可专一性结合单子叶甘露糖的植物凝集素。半夏凝集素因其两个结构域的表达和表征及不含信号肽的前体都具有不同数量的活性甘露糖结合位点而具备多种生物学功能活性<sup>[24]</sup>。目前研究表明,半夏凝集素具有抗早孕、凝血、抑菌、抗肿瘤等药理作用。

#### 1.6 氨基酸

氨基酸是由碱性氨基和酸性羧基组成的有机化合物,也是蛋白质的基本组成单位。张浩波等<sup>[25]</sup>通过氨基酸分析仪分析半夏中氨基酸成分,共检测出18种氨基酸,分别为苏氨酸、甘氨酸、丝氨酸、胱氨酸、谷氨酸、缬氨酸、丙氨酸、蛋氨酸、亮氨酸、酪氨酸、赖氨酸、脯氨酸、组氨酸、精氨酸、色氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、天门冬氨酸。其中8种为人体必需氨基酸,色氨酸采用碱解荧光法测定。有些氨基酸具有很强的药理活性,如天冬氨酸具有镇咳去痰<sup>[26]</sup>作用。

#### 1.7 无机元素

半夏中还含有丰富的无机元素,以皮中元素含量最高,陈钢<sup>[27]</sup>在研究半夏药材时分析确定了半夏中除了主要元素钾外,含量较高的元素有钙、镁、铝、铁、锌,而钡、锰、镍、钴、铜等元素含量较低,尤其是钴,在一些样品中未检出。重金属及有害元素分析显示,镉、汞和铬在所有样品中均有检出。

### 2 药理作用

#### 2.1 呼吸系统作用

半夏的镇咳化痰之能,《名医别录》谓其“消心腹胸膈痰热满结,咳嗽上气”。《医学启源》论其“治寒痰及形寒饮冷伤肺而咳”。中医认为肺为娇脏,是五脏之冠,专司呼吸,主宣发肃降、通调水道。半夏镇咳化痰平喘,不仅因其去痰湿,本身有下气之功,亦即令肺气下降。半夏,味多辛苦,性多温燥,主归肺、脾、肝经,有温肺祛寒、燥湿化痰、镇咳平喘之功。

PENG W等<sup>[28]</sup>研究发现半夏和清半夏通过抑制炎症反应并调节肺组织中黏蛋白5AC(MUC5AC)和水通道蛋白5(AQP-5)的mRNA和蛋白表达进而对卵清蛋白(OVA)诱导的大鼠过敏性哮喘产生疗效,印证了“祛湿化痰”的中医理论。马荣等<sup>[29]</sup>采

用浓氨水引咳法、气管酚红排泌法、组胺致喘法验证了保宁半夏颗粒可延长氨水诱导的小鼠咳嗽潜伏期的时间,减少咳嗽次数,镇咳作用显著,且3个剂量的保宁半夏颗粒均可明显增加气管酚红排泌量,说明其具有祛痰效果。TAO X等<sup>[30]</sup>探讨了半夏的传统加工产品(PRP)抗感冒哮喘(CA)的核心活性成分及药理作用机制。综合数据表明,PRP表现出良好的祛痰活性,并能显著降低感冒哮喘模型的气道炎症、黏液分泌和高反应。十五烷酸、甘草查耳酮A、SIT等被认为是抗CA的主要活性成分。

半夏除了能镇咳化痰平喘,在治疗急性肺损伤方面也有显著疗效。半夏可通过抑制内质网应激介导的NLRP3炎症体激活来缓解脂多糖诱导的急性肺损伤<sup>[31]</sup>。

#### 2.2 消化系统作用

##### 2.2.1 止呕

恶心、呕吐(CINV)等胃肠道反应是恶性肿瘤化疗期间常见的不良反应之一,其严重限制了化学治疗药物的临床使用,降低CINV水平可能有助于改善患者的生活质量并增强化疗药物的有效使用。自古以来,各种文化都使用中草药来治疗胃痛、恶心和呕吐<sup>[32]</sup>。半夏的降逆止呕之功,《本草思辨录》载其“平则降逆,为治呕吐胸满之要药”。近些年来,相关研究强调<sup>[33-35]</sup>了5-羟色胺<sub>3</sub>(5-HT<sub>3</sub>)受体在CINV的发病机制和治疗中的重要作用。LI X等<sup>[36]</sup>研究发现半夏汤可增加呕吐大鼠的摄食量,增加胃黏液量,增加小肠推进率,改善大鼠的嗜异性行为和呕吐症状,并提出半夏汤的止呕作用可能与5-HT水平的调节有关。

《名医别录》曾提到:“半夏生令人吐,熟令人下”。即半夏不同炮制品具有两种相反的作用——镇吐和催吐。赵永娟等<sup>[37]</sup>已证实生半夏会导致水貂呕吐,验证了半夏“生令人吐”的说法,并发现姜半夏可通过抑制中枢发挥止呕作用,其活性成分可能与生物碱有关。此外,半夏在缓解妊娠剧吐、预防术前恶心等方面也有广泛应用。

##### 2.2.2 抗溃疡

消化性溃疡(peptic ulcer, PU)是临床上常见的一种胃肠道疾病,发病率高,归属中医“胃脘痛”“胃疡”范畴,常有寒热虚实错杂的病机特点。临床症状为上腹部周期性、节律性疼痛,包括胃溃疡、十二指肠溃疡等。相关实验发现<sup>[38-39]</sup>大多数消化性溃疡与幽门螺杆菌感染或使用非甾体抗炎药(NSAIDs)有关,或两者兼有。王梦薇<sup>[40]</sup>将研究结合网络药理学靶点预测发现,半夏泻心汤可通过上调miR-451-5p的表达抑制卡哈尔间质细胞(ICC)的凋亡,促进ICC的增殖,激活JAK1/STAT3/ERK信号通路,增加Cyclin D1蛋白表达,驱动ICC从G<sub>1</sub>期到S期的进程进而治疗功能性消化不良。罗敏怡<sup>[41]</sup>研究发现半夏泻心汤可能通过抑制JAK2/STAT3信号通路进而降低胃黏膜中肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)炎症因子的表达,减少运动应激性胃溃疡的发生。

半夏可以缓解溃疡性结肠炎,CHEN G等<sup>[42]</sup>研究发现服用半夏泻心汤后可显著降低TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-17、IL-23、磷酸化p65(p-p65)、环氧化酶-2



(COX-2)水平,改善IL-10水平,显著提高超氧化物歧化酶(SOD)活性和Nrf2表达。半夏泻心汤可通过调控NLRP3/Caspase-1通路来抑制细胞萎缩和凋亡,减少溃疡性结肠炎大鼠的炎症反应<sup>[43]</sup>。半夏除了以上作用,还可治疗胃食管反流、慢性胃炎等疾病。

### 2.2.3 对肝胆的影响

半夏作为传统中药已以组合形式用于治疗肝病等代谢性疾病,如非酒精性脂肪肝、糖尿病和肥胖症。XIA Q S等<sup>[44]</sup>研究发现半夏泻心汤组可通过增加Cidea和Cidec介导的线粒体和过氧化物酶体脂肪酸氧化来改善由高脂饮食诱导的肝脂肪变性和胰岛素抵抗。从肝脏代谢的角度来看半夏泻心汤对所有肝微粒体酶亚型均有抑制作用<sup>[45]</sup>。JIA K K等<sup>[46]</sup>研究发现半夏厚朴汤可抑制慢性不可预知应激模型(CUMS)大鼠NLRP3炎症小体激活并改善外周肝和脑区域胰岛素信号转导障碍,改善葡萄糖耐量,并发现其还可能具有抗抑郁作用。

相关研究表明<sup>[47-49]</sup>,半夏具有降低高血压、高血脂的作用。半夏可降低总胆固醇和低密度脂蛋白并阻止或延缓高脂血症的形成。

### 2.3 心血管系统的作用

#### 2.3.1 抗冠心病心绞痛

冠心病心绞痛主要是多种因素引起的冠状动脉血管严重狭窄,造成心肌负荷增加,冠状动脉供血减少,引起的急剧且短暂的临床缺血、缺氧综合征。归属中医学“胸痹”范畴,痰、瘀是常见的病机。现代药理学研究表明,瓜蒌薤白半夏汤可通过辨证加减较好地治疗此类疾病。沈仲琪<sup>[50]</sup>研究证实了瓜蒌薤白半夏汤可以通过下调ALK1蛋白表达,抑制低密度脂蛋白(LDL)经ALK1通路介导的结合内吞进程,减少血管内皮细胞中LDL摄入量,降低促凋亡基因Bax及蛋白酶半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的表达水平,从而抑制冠心病。木屋草素、腺苷、香草酸和抑制素B可能是瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病的有效成分<sup>[51]</sup>。杨杰等<sup>[52]</sup>初步揭示了半夏-附子药对活性成分通过调控脂质与动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)信号转导通路而拮抗冠心病。

崔胜利等<sup>[53]</sup>研究发现瓜蒌薤白半夏汤可调节炎症因子水平、抑制炎症反应,显著改善急性心肌梗死(AMI)合并室性心律失常症状。

#### 2.3.2 抗眩晕

眩晕是临床上常见的症状,病机复杂,除耳鼻喉科疾病外,还涉及到骨科、神经内科等多种学科疾病。研究表明<sup>[54]</sup>,动脉粥样硬化已经成为眩晕发生和进展的主要危险因素。LU H K等<sup>[55]</sup>研究发现半夏可增加动脉粥样硬化颈动脉中血管内皮生长因子(VEGF)和一氧化氮合酶(eNOS)的表达,增加血液中的Dil-acLDL+/FITC-UEA-1+群体,降低总胆固醇(TCHO)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平,为将半夏开发为治疗动脉粥样硬化的药物提供依据。聂秋华等<sup>[56]</sup>研究发现加味半夏白术天麻汤辅助西药可降低短期压力感受指标(DHI-S)、长期压力感受指标(DARS)

的评分及血清中慢性髓形白血病(CML)、氧化形低密度脂蛋白(Ox-LDL)水平,有效改善后循环缺血性眩晕(瘀瘀阻窍型)患者的症状。

### 2.4 抗肿瘤作用

近年来随着半夏利用范围的不断扩展,半夏的药理作用已不再局限于呼吸系统、消化系统及心血管系统方面的研究。关于半夏抗肿瘤的研究越来越多。研究表明,半夏在治疗宫颈癌、胃癌、结直肠癌、白血病和肝细胞癌等方面具有显著疗效。

宫颈癌是发病率仅次于乳腺癌的妇科较常见的恶性肿瘤,可能与我国妇女人乳头瘤病毒(HPV)感染率上升有关。王明喜等<sup>[57]</sup>研究发现掌叶半夏水提物通过调节小脑变性相关蛋白1反义转录物ciRS-7/miR-7/FAK通路抑制宫颈癌HeLa细胞的侵袭及迁移,并抑制宫颈癌肿瘤的生长。胃癌是临床最常见的消化系统肿瘤,其临床治疗多以放化疗为主,病人耐受性不佳。半夏泻心汤<sup>[58]</sup>可通过多靶点、多途径调控胃癌中主要癌基因抑制细胞程序性死亡-配体1(PD-L1)的表达,从而抑制癌细胞增长并促进自我毁灭。结直肠癌是消化道恶性肿瘤,大量临床研究表明,多数化疗患者不良反应多、预后差。赵黎明等<sup>[59]</sup>研究发现加味半夏泻心汤联合FOLFOX化疗方案可通过下调血清炎症因子 $\gamma$ -干扰素(INF- $\gamma$ )、IL-2、IL-6及癌胚抗原(CEA)水平,改善患者肝肾功能,治疗寒热错杂证结直肠癌患者,且此方法更加安全有效。白血病是一种常见的起源于造血前体细胞的恶性肿瘤,其发病率和病死率排在肿瘤疾病前5位。文献报道显示<sup>[60]</sup>,半夏提取物通过调节Caspase-3、Bax/Bcl-2蛋白表达,有效改善髓系白血病,抑制T淋巴细胞白血病细胞的增殖,加速其凋亡。原发性肝癌是全球第四大常见的肿瘤,肝细胞癌约占所有原发性肝癌病例的90%。发生肝癌的主要危险因素包括酒精摄入,乙型、丙型肝炎病毒感染和真菌代谢产物黄曲霉毒素B<sub>1</sub>的摄入。王莉娟<sup>[61]</sup>研究发现,半夏泻心汤治疗晚期肝细胞癌可在短时间内减轻症状、缩小肿瘤体积、延长生存期,并且未出现明显不可耐受的不良反应。

### 2.5 抗早孕作用

1985年,夏林纳等就已证实半夏具有抗早孕的药理活性。半夏蛋白,即半夏凝集素,被认为是半夏中抗早孕的主要有效因素。TAO Z J等<sup>[62]</sup>予怀孕7 d的小鼠皮下注射250  $\mu$ g半夏蛋白,约半数注射过的小鼠会流产。夏林纳等<sup>[63]</sup>研究发现半夏蛋白30 mg/kg给药24 h后血浆孕酮水平显著降低,子宫内膜薄化,大部分区域已不见蜕膜反应,胚胎发育停止并死亡。文献报道显示<sup>[64]</sup>,半夏抗早孕作用机制可能是半夏凝集素通过影响与母体和(或)仔胎细胞膜上的甘露聚糖结合,改变细胞膜的生物学行为,从而产生抗药性;还影响卵巢黄体功能,降低黄体酮的内源性水平,引起膜变性,从而产生流产的抗早孕作用。张衍<sup>[65]</sup>通过检测胚胎组织中纤维蛋白原 $\beta$ (FGB)、 $\alpha$ -微管蛋白( $\alpha$ -tubulin)、钙调蛋白(CaM)表达水平明确了半夏在不影响原肠胚 $\alpha$ -微管蛋白表达的情况下,通过抑制小鼠胚胎组织中原肠胚纤维蛋白原和钙调蛋白的表达,致使胚胎出血、瘀血及细胞分裂、分化、代谢异常,从而产生流产的

抗早孕作用机制。

## 2.6 不良反应

最早关于半夏毒性的说法,是在陶弘景《名医别录》中提及的“半夏,生微寒,熟温,有毒”。由此可见,古人对于半夏的毒性问题是广泛认可的。现代毒理学研究表明,半夏的主要毒性成分包括生物碱、凝聚素蛋白、草酸钙晶针等。所有毒性成分进入机体后都会引起炎症反应,刺激黏膜。文献报道显示<sup>[66]</sup>,少量的半夏凝集素即可显著提高细胞因子产生并激活细胞内活性氧(ROS)的过量生产,从而导致氧化应激损伤和肝脏毒性。罗珊珊等<sup>[67]</sup>研究发现氧化应激在高血压病肾损伤方面发挥着重要作用,半夏可能通过影响肾脏过氧化物酶2、铜锌超氧化物歧化酶及 $\alpha$ -B晶状体靶点蛋白的表达,进而产生肾毒性。以大剂量的生半夏秫米汤与法半夏秫米汤处理小鼠<sup>[68]</sup>,其肝肾的病理表现均见肝细胞、肾小管上皮细胞水肿,点状坏死灶,肾小球扩张充血。

吴皓等<sup>[69]</sup>研究表明,姜汁煮半夏和姜矾煮半夏均可显著地减缓小鼠的胃肠道蠕动,但不会对其胃液中前列腺素E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)的分泌及消化蛋白酶的活性产生重大影响。而生半夏虽对小鼠胃肠道运动有明显的促进作用,但它可抑制胃液中PGE<sub>2</sub>的分泌、胃酸的分泌和胃蛋白酶的活性,导致胃膜黏膜受损。SU T等<sup>[70]</sup>研究表明,生半夏会引起心脏毒性,而加工过程会降低毒性。抑制mTOR信号转导和激活TGF- $\beta$ 途径可诱导生半夏产生心脏毒性,而自由基清除可能是加工过程降低毒性的成因。徐建亚<sup>[71]</sup>研究表明,生半夏粉在致畸敏感期(妊娠第6.5~15.5天)给药10 d后导致孕鼠心、肾组织病变明显,妊娠第18.5天体质量及宫外增重显著低于对照组( $P<0.05$ );胎仔身长显著降低( $P<0.05$ )。基于iTRAQ的蛋白质组学技术鉴定分析两组差异显著蛋白(DAPs),结果显示47.4%的DAPs与神经系统发育相关,显著富集于黑质发育过程及多条退行性疾病通路。

## 3 质量标志物的预测

中药质量控制的核心思想是中药质量可传递性,构建与质量相衔接的标准规范体系和质量控制管理体系。鉴于中药来源广泛,变种极多,目前多数中药的质量控制手段更侧重于单一指标成分的标准化、规范化控制,缺乏全面系统的指导。2016年刘昌孝院士<sup>[72]</sup>提出的中药Q-marker能对具有特异性、针对性的标志物质进行质量控制,保障其临床疗效。

### 3.1 基于植物亲缘学和专属性的半夏Q-Marker预测分析

药用植物亲缘学是涉及药用植物的亲缘关系-化学成分-疗效(药理活性及传统疗效)之间相关性的一门多领域交叉的学科<sup>[73]</sup>。其从科学实践中来,而后应用于实践,兼具学术、应用价值,是开发利用药用植物的基本工具,也是Q-Marker预测分析的重要组成部分。

半夏属(*Pinellia ternata*)是天南星科半夏属多年生草本植物。在全球范围内,半夏属植物主要包括9种,主要分布在亚洲东部地区,即中国、韩国和日本。目前,《中国植物志》记载我国有5种,分

别为半夏(*Pinellia ternata*)、滴水珠(*Pinellia cordata* N. E. Brown)、石蜘蛛(*Pinellia cordata* N. E. Brown)、掌叶半夏(*Penellia pedatisecta* Schott)和盾叶半夏(*Pinellia peltata*)。半夏适应能力强,生存范围广,主要分布于我国东西部和南部<sup>[74]</sup>。

植物化学成分分析及现代药理学研究表明,半夏属植物的干燥块茎为其药用部位,含75%左右的淀粉以及少量多种的次生代谢物质。化学成分主要包括生物碱类、有机酸类、甾醇类、半夏蛋白、挥发油、氨基酸、无机元素等,该属植物具有镇咳化痰、平喘、止呕、抗溃疡、降压、降脂、抗肿瘤等多种生物活性。其中甾醇类、氨基酸类以及无机元素含量较低且专属性差;生物碱、有机酸含量较高且被认为是半夏属植物发挥药理作用的主要有效成分<sup>[75]</sup>,与半夏基本化学成分和药理活性高度吻合。

综上所述,对半夏属植物亲缘学进行分析,可将生物碱、有机酸类作为半夏Q-Marker选择的参考依据。

### 3.2 基于传统药性的半夏Q-Marker预测分析

药性理论来源于《素问·至真要大论篇》“阳胜则热,阴胜则寒”<sup>[76]</sup>。现代研究<sup>[77]</sup>认为中药药性是药效成分进入特定状态的机体后发生的多层次生物效应的综合表现,中药药性中“五味”的药效对临床治疗起着决定性的作用。因此,可将药性作为Q-Marker预测分析的确认依据之一。

中医传统理论认为,辛能散、能行,辛味药以入脾、胃、肺三经为主,往往具有解表发汗、通络祛风、祛寒温中、化痰散结、杀虫解毒等作用。有学者<sup>[78]</sup>指出,挥发油类、生物碱类、有机酸类成分可作为判断辛味药物的物质基础,且常与辛味药的药理活性密切相关。半夏味辛,性温,有毒。生物碱类是半夏的主要活性成分,也是其毒性成分之一。半夏归肺经,药理药效学研究发现归肺经的中药祛痰、镇咳、平喘和抗菌活性多以挥发油类、生物碱类、甾体类为主<sup>[79]</sup>。

综上所述,对半夏的传统药性进行分析,可将挥发油类、生物碱类、有机酸类和甾体类成分作为半夏Q-Marker选择的参考依据。

### 3.3 基于化学成分有效性的半夏Q-Marker预测分析

《中华人民共和国药典》2020版记载半夏的功能主治为燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结。《神农本草经》中记载:“半夏,主伤寒,寒热,心下坚,下气,咽喉肿痛,头眩胸张,咳逆肠鸣,止汗。”现代药理学研究表明<sup>[80]</sup>,半夏生物碱类成分与“燥湿化痰”相关性最大,其次是多糖和有机酸。麻黄碱在半夏生物碱中含量最多,是主要的活性成分,与肾上腺素结构相似,临床上主要用于治疗支气管哮喘、鼻黏膜充血和水肿等相关疾病。半夏生物碱还含有许多核苷类成分,其中鸟苷、尿苷含量较高,其含量高低被广泛用作测定半夏药材及饮片质量优劣的重要依据,半夏生物碱在参与DNA代谢、抗病毒、抗肿瘤和基因治疗等方面也发挥着重要作用。半夏有机酸以有机酸盐的形式存在,琥珀酸、棕榈酸、苹果酸、酒石酸和柠檬酸等是半夏有机酸的镇咳祛痰主要药效成分<sup>[81]</sup>。此外,半夏中的有机酸还具有抑制癌细胞增



殖、诱导癌细胞凋亡等作用。

半夏的“降逆止呕”之功主要体现在生物碱类成分上,生物碱可以拮抗5-HT及选择性5-HT<sub>3</sub>受体激动剂2-甲基-5-羟色胺(2-methyl-5-HT)、P物质(SP)及选择性NK1受体激动剂GR73632对肠管的兴奋作用,显著降低肠管收缩张力,进而防治化疗引起的恶心呕吐<sup>[82]</sup>。除此之外,生物碱还具有抗炎<sup>[83]</sup>、抗肿瘤<sup>[84]</sup>、改善学习记忆能力,对抗神经系统的退行性变<sup>[85]</sup>和基因治疗<sup>[86]</sup>等多种生物活性。由此可见,半夏化学成分的多方面作用与其传统药效基本吻合,应是半夏传统药效的主要物质基础。

综上所述,对半夏的化学成分有效性进行分析,可将麻黄碱、乌苷、尿苷类生物碱、琥珀酸、棕榈酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸类有机酸和多糖类成分作为半夏Q-Marker选择的参考依据。

### 3.4 基于化学成分可测性的半夏Q-Marker预测分析

中药发挥药效是多成分、多靶点、多途径共同作用的结果,有针对性地制定质量评价和质量控制方法才能全面且完整地反映质量要素<sup>[87]</sup>。基于成分可测性能反映大多数有效成分与中药的功效关系,且其专属性强、特异性高,可作为中药Q-Marker确认依据之一。

现代药理学研究显示,半夏活性成分包括尿囊素、4-甲氧基喹啉-2-酮、环(甘-丙)二肽、N-苯甲酰基-L-苯丙胺醇。尿囊素可阻断氧化应激通路,减少炎症损伤。以甲氧基喹啉为母核的衍生物是一类具有多种生理功能的生物碱,其不仅可以抗癌、抗菌、抗惊厥,还可作用于中枢神经诱导突触生长。敬勇<sup>[88]</sup>采用核磁共振(NMR)、液质联用(HPLC-MS)和高效液相色谱-二极管阵列检测(HPLC-DAD)技术,从半夏中新分离、鉴定了反式乌头酸、顺式乌头酸、富马酸等3个有机酸,为半夏含量测定、质量分析、药效物质基础等研究奠定了基础。研究表明<sup>[89]</sup>,β-谷甾醇是半夏的主要化学成分之一,具有抗癌、抗炎、抗氧化、防治高血压病等生理功能,其含量高低可作为评价半夏的质量标准。郑宵蓓等<sup>[90]</sup>运用气相色谱-质谱(GC-MS)联用技术分析鄂夏一号中的脂溶性化学成分,发现其含有5种甾醇类成分,即β-谷甾醇、芸苔甾醇、环阿尔延醇、3-羟基-5,22-二烯-豆甾醇、3-羟基-5,24-二烯-豆甾醇。半夏挥发油是其辛味和木质气味的主要来源,不同的提取方法鉴定出的挥发油有效成分相对含量就会有所不同,分别采用蒸馏萃取法和乙醚提取法提取额半夏挥发油,9,12-十八碳二烯酸乙酯、二十四烷分别是相对含量最高的活性成分。从化学结构的角度看,通过同时蒸馏萃取法提取确定的化学成分主要是酯类,烃类是通过乙醚提取法提取确定。半夏中丰富的无机元素可参与代谢,提高机体免疫力。张瑾等<sup>[91]</sup>采用电感耦合等离子体-质谱法(ICP-MS)法分析识别了半夏中的27种元素,主要包括钠、镁、铝、钾、钙、铅、镉、砷、汞、铜等。半夏是草本植物,块茎汲取养分浓集于表皮,因此表皮无机元素含量较高,但无机元素含量过高会对机体产生负面影响,故半夏要求去皮实属必须的加工步骤,可进一步为半夏的质量控制提供参考。

综上所述,基于化学成分可测性可将尿囊素、N-苯甲酰基-L-苯丙胺醇、4-甲氧基喹啉-2-酮、环(甘-丙)二肽、反式乌头酸、顺式乌头酸、富马酸、β-谷甾醇、环阿尔延醇、芸苔甾醇、3-羟基-5,24-二烯-豆甾醇、3-羟基-5,22-二烯-豆甾醇、9,12-十八碳二烯酸乙酯、二十四烷、无机元素作为半夏的候选Q-Marker。

### 3.5 基于不同配伍环境中表达组分的半夏Q-Marker预测分析

中药配伍是指根据病情需要和药物性能,有选择地将2味以上的药物配合应用以达到减毒增(存)效的目的<sup>[92]</sup>。中药配伍及配伍禁忌理论是中药临床安全合理用药与科学监管关注的重点问题。不同的配伍环境会影响药效发挥的方向,如半夏厚朴汤<sup>[93]</sup>,方中半夏与厚朴、生姜、茯苓和紫苏叶等中药合用,主治由痰气凝结所致的“梅核气”,此时半夏在这个配伍中所表达的组分为行气解郁、降逆化痰的成分。而半夏泻心汤<sup>[94]</sup>,方中半夏与黄连、黄芩、厚朴、干姜、人参、大枣、甘草等中药合用,主治寒热错杂之痞证,方中重用半夏,旨在降逆止呕、苦燥除湿。基于以上分析,可考虑将方中具有行气解郁、降逆化痰、降逆止呕、苦燥除湿以上作用的有效物质作为其Q-Marker的候选之一。文献报道显示<sup>[95]</sup>,高剂量和中剂量半夏泻心汤的治疗可显著减弱链脲佐菌素(STZ)诱导的大鼠实验性糖尿病性胃轻瘫(DGP),其作用机制可能与PLC-IP3-Ca<sup>2+</sup>/NO-cGMP-PKG信号通路有关。基于以上分析,可以将方中具有以上作用的物质作为半夏Q-Marker的重要参考。JIANG Y H等<sup>[96]</sup>研究发现半夏白术天麻汤可有效减轻肥胖相关高血压病小鼠的体质量和总胆固醇,减弱动脉根中的脂质沉积,改善体内主动脉的形态,使收缩压(SBP)降低了12.1 mm Hg(1 mm Hg ≈ 0.133 kPa),舒张压(DBP)降低了10.5 mm Hg(P<0.05)。基于以上分析,可考虑将方中具有减轻肥胖相关高血压病的物质作为半夏的Q-Marker选择。JIANG J等<sup>[97]</sup>研究发现半夏白术天麻汤治疗显著逆转了高血压病引起的心脏损害过程。同时,该草药配方显著降低了IL-1、IL-6、TNF-α和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平,抑制了核转录因子-κB(NF-κB)途径的活性。基于以上分析,可考虑将方中发挥心脏保护作用 and 抗炎特性的成分作为半夏Q-Marker的参考对象。

## 4 结语

半夏是多年生草本植物属,其块茎是一种具有重要药理价值的中药材。半夏作为临床上常用中药之一,其疗效显著的同时毒性也不可忽视。近年来,国内外学者对半夏的药效、毒性物质基础提供了有利的借鉴,但与传统功效真正有关的药效成分还不太明确。中药发挥药效是“多成分、多靶点、多途径”共同作用的结果,现如今,单一的药效结果和单一的成分控制已经不能系统且全面地评价中药的药效和质量,并且《中华人民共和国药典》也并未明确半夏的质控指标。因此,Q-Marker概念的提出对半夏现代化、国际化以及质量评价方面有不可忽视的作用和前景。本文以中药Q-Marker的理论为指导,基于植物亲缘学、药性、有效性、可测性和不同配伍

环境5个角度,对半夏的Q-Marker进行预测分析。可将麻黄碱、鸟苷、尿苷、甾体类、琥珀酸、棕榈酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、多糖类、尿囊素、4-甲氧基喹啉-2-酮、环(甘-丙)二肽、反式乌头酸、顺式乌头酸、N-苯甲酰基-L-苯丙胺醇、富马酸、 $\beta$ -谷甾醇、芸苔甾醇、环阿尔延醇、3-羟基-5,24-二烯-豆甾醇、3-羟基-5,22-二烯-豆甾醇、9,12-十八碳二烯酸乙酯、二十四烷、无机元素等成分纳入半夏Q-Marker的筛选对象,为半夏的质量评价理论提供了科学依据,并为其临床疗效和安全性提供了新的启示。◆

# 参考文献

- [1] 刘兴.半夏苯丙氨酸解氨酶基因克隆与功能分析[D].重庆:西南大学,2019.
- [2] 孙健玲.半夏的快繁及诱导子对其愈伤组织总生物碱积累的影响[D].合肥:安徽农业大学,2010.
- [3] 刘永红,梁宗锁,杨东风,等.半夏小块茎悬浮培养及其生物碱类化合物的测定[J].西北农林科技大学学报(自然科学版),2009,37(11):168-174.
- [4] 胡一丹,俞立.半夏生物碱类化学成分研究[J].中国处方药,2022,20(1):32-34.
- [5] 肖琦,阳文武,张德伟,等.半夏总生物碱含量影响因素及药理作用研究进展[J].中国药业,2016,25(3):123-126.
- [6] 王依明,王秋红.半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展[J].中国药房,2020,31(21):2676-2682.
- [7] DU J, DING J, MU Z Q, et al. Three new alkaloids isolated from the stem tuber of pinellia pedatisecta[J]. Chin J Nat Med,2018,16(2):139-142.
- [8] 王冰洁,李伟平,鲁光耀,等.加倍体半夏与八倍体半夏中鸟苷和有机酸含量的测定[J].中药材,2013,36(6):886-889.
- [9] FU Y, SHAN M, HU M, et al. Chemical profiling of Banxia Baizhu Tianma Decoction by ultra-fast liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. Pharm Biomed Anal,2019,174:595-607.
- [10] 王媚,吴皓.直接电位滴定法测定半夏提取物中总游离有机酸的含量[J].中国中医药信息杂志,2004,11(5):416-417.
- [11] 杨丽,周易,王小明,等.炮制对半夏化学成分及药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(2):49-53.
- [12] 张钰祺,易徐航,颜干明,等.电位滴定法测定不同半夏曲中总有机酸的含量[J].江西中医药,2019,50(10):64-65.
- [13] AZIZ Z A A, AHMAD A, SETAPAR S H M, et al. Essential oils: extraction techniques, pharmaceutical and therapeutic potential - a review[J]. Curr Drug Metab,2018,19(13):1100.
- [14] IWASA M, IWASAKI T, ONO T, et al. Chemical composition and major odor-active compounds of essential oil from pinellia tuber (dried rhizome of pinellia ternata) as crude drug[J]. Oleo Sci,2014,63(2):127-135.
- [15] 王锐,倪京满,马蓉.中药半夏挥发油成分的研究[J].中国药理学杂志,1995,30(8):457-459.
- [16] 彭加兵,严安定,陈昆鹏,等.不同方法提取半夏挥发油化学成分的气相色谱-质谱联用分析[J].中国药业,2019,28(9):25-27.
- [17] 马亚荣.药用植物挥发性成分的SHS/GC-MS研究[D].西安:西北大学,2017.
- [18] 赵国虎,汪森.半夏挥发油及振荡反应液化学成分的GC-MS分析[C]//重庆市色谱专业委员会,重庆市分析测试学会,甘肃省色谱专业委员会.重庆:中国中西部地区第五届色谱学术交流会暨仪器展览会论文集,2016:2.
- [19] MARTINS I R, ONUKI J, MIYAMOTO S, et al. Characterization of oxyphytosterols generated by  $\beta$ -sitosterol ozonization[J]. Arch Biochem Biophys,2020,689:108472.
- [20] 罗强,梁晓宇,刘鑫,等.半夏化学成分及药理作用研究进展[J].特产研究,2020,42(5):54-60.
- [21] 庄华梅,雷然,付惠.野生半夏中 $\beta$ -谷甾醇含量的测定[J].湖北林业科技,2007,36(3):19-23.
- [22] 许文林,沙鸥,钱俊红,等.混合植物甾醇中豆甾醇和 $\beta$ -谷甾醇的高效液相色谱分析[J].分析测试学报,2003,22(6):98-101.
- [23] 张素清,李敏,虞立,等.半夏3种不同炮制品中 $\beta$ -谷甾醇含量的比较[J].中华中医药学刊,2018,36(1):42-44.

- [24] LING L, YANG Y, BI Y. Expression and characterization of two domains of pinellia ternata agglutinin (PTA), a plant agglutinin from pinellia ternata with antifungal activity[J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology,2010,26(3):545-554.
- [25] 张浩波,陈晖,彭晓霞,等.不同加工方法对半夏中氨基酸含量的影响[J].湖南农业科学,2016,369(6):68-70.
- [26] 李先端,胡世林,杨连菊.半夏类药材氨基酸与无机元素分析[J].中国中药杂志,1990,15(10):37-38.
- [27] 陈钢.江苏省不同居群半夏的生境及品质评价[D].南京:南京中医药大学,2012.
- [28] PENG W, WEI D N, LIU Y J, et al. Comparative research of the curative effects of pinelliae rhizoma and pinelliae rhizoma praeparatum cum alumine on ovalbumin-induced allergic asthma in rats[J]. Pharmacognosy Magazine,2019,14(60):29.
- [29] 马荣,樊亚梅,王建,等.保宁半夏颗粒镇咳、祛痰、平喘的药效及机制研究[J].中药与临床,2020,11(1):49-54,63.
- [30] TAO X, LIU H, XIA J, et al. Processed product (pinelliae rhizoma praeparatum) of Pinellia ternata (thunb.) breitt. alleviates the allergic airway inflammation of cold phlegm via regulation of PKC/EGFR/MAPK/PI3K-AKT signaling pathway[J]. Ethnopharmacol,2022,295:115449.
- [31] WANG N N, ZHANG X X, SHEN P, et al. Pinelliae rhizoma alleviated acute lung injury induced by lipopolysaccharide via suppressing endoplasmic reticulum stress-mediated NLRP3 inflammasome[J]. Front Pharmacol,2022,13:883865.
- [32] RAJABALIZADEH R, GHASEMZADEH RAHBARDAR M, HOSSEINZADEH H. Medicinal herbs in treating chemotherapy-induced nausea and vomiting: a review[J]. Phytother Res,2022,36(10):3691-3708.
- [33] AI KURY L T, MAHGOUB M, HOWARTH F C, et al. Natural negative allosteric modulators of 5-HT receptors[J]. Molecules,2018,23(12):3186.
- [34] TIAN L, QIAN W, QIAN Q, et al. Correction to: Gingerol inhibits cisplatin-induced acute and delayed emesis in rats and minks by regulating the central and peripheral 5-HT, SP and DA systems[J]. Nat Med,2020,24(2):371-376.
- [35] 季屹红,张锦林,钱生勇,等.4种5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂预防顺铂化疗所致恶心呕吐的成本-效果分析[J].海峡药学,2021,33(9):60-62.
- [36] LI X, WANG S, CHEN W, et al. Effect of pinellia ageratum decoction on cisplatin-induced vomiting and its mechanism[J]. IOP Conference Series: Materials Science and Engineering,2019,484:012034.
- [37] 赵永娟,吉中强,张向农,等.生半夏、姜半夏对水貂呕吐作用的影响研究[J].中国中药杂志,2005,30(4):38-40.
- [38] DHAR P, NG G Z, SUTTON P. How host regulation of helicobacter pylori-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and gastric cancer[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2016,311(3):G514-G520.
- [39] CHEN S, HUANG Y, WAN S, et al. Effect of Banxia Xiexin Decoction on helicobacter pylori-related peptic ulcers and its possible mechanism via the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway[J]. J Tradit Chin Med,2018,38(3):419-426.
- [40] 王梦薇.半夏泻心汤治疗功能性消化不良细胞分子机制研究[D].北京:北京中医药大学,2021.
- [41] 罗敏怡.半夏泻心汤对运动应激性胃溃疡大鼠胃黏膜的保护机制研究[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [42] CHEN G, YANG Y, LIU M, et al. Banxia Xiexin Decoction protects against dextran sulfate sodium-induced chronic ulcerative colitis in mice[J]. J Ethnopharmacol,2015,166:149-156.
- [43] 赵卓,刘林,宋囡,等.半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠 NLRP3/Caspase-1 细胞焦亡信号通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(16):29-34.
- [44] XIA Q S, GAO Y, WEN B W, et al. Banxia Xiexin Decoction ameliorates hepatic steatosis by regulating cidea and cidec expression in hfd-fed mice[J]. Phytomedicine,2022,105:154351.
- [45] 蔡巧玲,崔波,王莹,等.半夏泻心汤及不同配伍组对大鼠肝脏 CYP450 酶活性的影响[J].中国中药杂志,2012,37(14):2164-2167.
- [46] JIA K K, ZHENG Y J, ZHANG Y X, et al. Banxia Houbu Decoction restores glucose intolerance in cums rats through improvement of insulin signaling and suppression of



- NLRP3 inflammasome activation in liver and brain[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 209: 219-229.
- [47] 温伟民, 温亚蒙, 温世忠. 加味半夏白术天麻汤治疗高血压病并高脂血症的临床分析[J]. 医学食疗与健康, 2021, 19(7): 20-21.
- [48] 赵伟峰. 半夏白术天麻汤联合血府逐瘀汤辅助高血压对内皮功能的影响分析[J]. 数理医药学杂志, 2020, 33(8): 1175-1177.
- [49] 张自珍, 杜扬, 陈俐志, 等. 加味半夏白术天麻汤治疗高血压合并高脂血症疗效的系统评价[J]. 山东医药, 2022, 62(5): 52-56.
- [50] 沈仲琪. 基于 ALK1-LDL 通路探讨瓜蒌薤白半夏汤缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤的作用机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [51] XIANG Z, WANG Y, LIU S. The chemical and metabolite profiles of Gualou Xiebai Banxia Decoction, a classical traditional chinese medicine formula, by using high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and in-house software[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 288: 114994.
- [52] 杨杰, 彭启伦, 郭步伐, 等. 半夏-附子药对拮抗冠心病分子机制研究[J]. 现代中医药, 2022, 42(2): 54-62.
- [53] 崔胜利, 常燕, 康宏瑛, 等. 瓜蒌薤白半夏汤加减联合胺碘酮对急性心肌梗死合并室性心律失常疗效、QT 离散度及炎症因子的影响[J]. 中国中医急症, 2021, 30(7): 1251-1254.
- [54] 陈灼, 王豆, 马建福, 等. 半夏白术天麻汤在脑系疾病中临床及实验研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 67-72.
- [55] LU HK, HUANG Y, LIANG XY, et al. Pinellia ternata attenuates carotid artery intimal hyperplasia and increases endothelial progenitor cell activity via the PI3K/AKT signalling pathway in wire-injured rats[J]. J. Pharm Biol, 2020, 58(1): 1184-1191.
- [56] 聂秋华, 韩蕊. 加味半夏白术天麻汤辅助西药治疗后循环缺血性眩晕(痰瘀阻窍型)对 DH1-S、DARS 评分及血清 CML、ox-LDL 水平的影响观察[J]. 四川中医, 2021, 39(12): 188-191.
- [57] 王明喜, 张丽霞, 王长平, 等. 基于 cIRS-7/miR-7/FAK 通路研究掌叶半夏水提物对宫颈癌的抑制作用[J]. 中医学报, 2022, 37(6): 1278-1283.
- [58] FENG X, XUE F, HE G, et al. Banxia Xiexin Decoction inhibits the expression of PD-L1 through multi-target and multi-pathway regulation of major oncogenes in gastric cancer[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 3297-3307.
- [59] 赵黎明, 刘明胜, 舒正方. 加味半夏泻心汤联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(14): 117-120.
- [60] 冯嘉昆, 刘伟, 李正发, 等. 半夏提取物调节 Bax、Bcl-2、Caspase-3 蛋白表达诱导白血病细胞凋亡[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(31): 5023-5029.
- [61] 王莉娟. 半夏泻心汤治疗晚期肝细胞癌的单臂前瞻性临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [62] TAO Z J, XU Q Y, WU K Z, et al. Isolation, crystallization, biological activity and some chemical properties of pinellia protein[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 1981, 1: 77-82.
- [63] 夏林纳, 李超莉. 半夏蛋白对小鼠的抗生育作用及抗早孕的机制探讨[J]. 上海第一医学院学报, 1985, 12(3): 193-198.
- [64] 张明发, 沈雅琴. 中药半夏提取物的毒性及其“抗早孕”药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2017, 14(7): 1273-1279.
- [65] 张衍. 半夏及干姜人参半夏复方对小鼠原肠胚相关蛋白表达的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [66] YU H L, ZHAO T F, WU H, et al. Pinellia ternata lectin exerts a pro-inflammatory effect on macrophages by inducing the release of pro-inflammatory cytokines, the activation of the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway and the overproduction of reactive oxygen species[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(4): 1127-1135.
- [67] 罗珊珊, 蒋嘉烨, 栗源, 等. 半夏白术天麻汤对自发性高血压大鼠肾脏蛋白表达谱的影响[J]. 中药材, 2012, 35(6): 935-939.
- [68] 张艳, 尚春光, 张亚楠, 等. 生半夏秫米汤与法半夏秫米汤的急性毒性研究[J]. 中医药导报, 2022, 28(8): 32-36, 60.
- [69] 吴皓, 蔡宝昌, 荣根新, 等. 半夏姜制对动物胃肠道功能的影响[J]. 中国中药杂志, 1994, 19(9): 535-537, 574.
- [70] SU T, TAN Y, TSUI M S, et al. Metabolomics reveals the mechanisms for the cardiotoxicity of pinelliae rhizoma and the toxicity-reducing effect of processing[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34692.
- [71] 徐建亚. 生半夏胚胎发育毒性及其复方配伍减毒作用的蛋白质组学分析[D]. 南京: 南京师范大学, 2017.
- [72] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [73] 刘海波, 马培, 许利嘉, 等. 信息学与大数据——药用植物亲缘学发展的新阶段[J]. 中国现代中药, 2021, 23(9): 1506-1511.
- [74] 郭磊. 中华隐孔菌与半夏的化学成分及生物活性研究[D]. 大理: 大理大学, 2021.
- [75] 郭浩杰. 半夏总生物碱的含量测定[J]. 海峡药学, 2010, 22(3): 69-70, 27.
- [76] 刘悦. 药性起源与“四气”药理说嬗变的医史学研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [77] 魏瑞丽, 王连心, 谢雁鸣. 中药药性认知与临床合理用药的思考[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5462-5467.
- [78] 傅睿. 中药药性理论辛味功效及物质基础研究思路初探[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(9): 55-56.
- [79] 史明, 孔德平. 归肺经中药性味、临床功效及药理作用构成情况的初步分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(22): 47.
- [80] 曾颂, 李书渊, 吴志坚, 等. 半夏镇咳祛痰的成分-效应关系研究[J]. 中国现代中药, 2013, 15(6): 452-455.
- [81] 熊玥. 清半夏饮片止咳化痰作用及质量标准研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010.
- [82] 张启龙, 巩丽丽, 李贵生, 等. 半夏生物碱对豚鼠离体回肠 5-HT<sub>3</sub>受体与 NK1 受体的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(5): 466-468.
- [83] 吴伟斌, 祝春燕, 罗超. 半夏生物碱对肺上皮细胞炎症损伤的保护作用研究[J]. 内蒙古农业大学学报(自然科学版), 2018, 39(4): 1-8.
- [84] 杨钧显, 林黎, 高顺利, 等. 半夏生物碱诱导人肾细胞癌 786-O 细胞凋亡及其对葡萄糖转运蛋白 78 表达的调控[J]. 华国防医学杂志, 2016, 30(4): 231-234.
- [85] 段凯, 唐瑛. 半夏总生物碱对帕金森病大鼠的学习记忆及氧化应激反应的影响[J]. 中国实验动物学报, 2012, 20(2): 49-53.
- [86] 陈雅琳, 唐瑛, 王庆敏, 等. 半夏总生物碱对人胃癌细胞增殖的抑制作用[J]. 海军医学杂志, 2014, 35(3): 179-182.
- [87] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [88] 敬勇. 半夏三个标准及不同叶型遗传物质与品质的相关性研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [89] 陈高, 朱洵, 曾芬, 等. 莱豆植物凝集素的理化性质及活性研究[J]. 江汉大学学报(自然科学版), 2022, 50(4): 31-37.
- [90] 郑霄蓓, 陈科力, 尹文仲, 等. 鄂西高产半夏甾醇类成分的 GC 指纹图谱研究[J]. 中国药房, 2009, 20(3): 194-196.
- [91] 张瑾, 孙鹏飞, 栾洁. 采用电感耦合等离子体质谱法分析半夏及其炮制品中 27 种元素的分布情况[J]. 安徽医药, 2017, 21(5): 825-828.
- [92] 刘佳宁, 李遇伯, 王玉丽, 等. 基于配伍相互作用的中药合理用药研究进展及监管思考[J]. 中草药, 2023, 54(2): 375-385.
- [93] 王龙, 高鑫, 郭栩廷, 等. 经典名方半夏厚朴汤研究进展[J]. 中南药学, 2022, 20(9): 2000-2007.
- [94] 甘丽华, 杨坤, 郭超峰. 半夏泻心汤类方的方证释义与现代研究概况[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 82-86.
- [95] WANG B, ZENG K W, HONG Z F, et al. Banxia Xiexin Decoction treats diabetic gastroparesis through PLC-IP3-Ca<sup>2+</sup>/NO-cGMP-PKG signal pathway[J]. Chin J Integr Med, 2020, 26(11): 833-838.
- [96] JIANG Y H, ZHANG P, TAO Y, et al. Banxia Baizhu Tianma Decoction attenuates obesity-related hypertension[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 266: 113453.
- [97] JIANG J, HUANG D, LI Y, et al. Heart protection by herb formula Banxia Baizhu Tianma Decoction in spontaneously hypertensive rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 5612929.