·专 论·

夏天无与延胡索的比较分析及其质量标志物预测

张笑敏[1]，许 浚[1,2]，许姗姗[1]，李冲冲[1]，张铁军[2,3*]，刘昌孝[2,3*]

1. 天津中医药大学中药学院，天津 300193
2. 天津药物研究院 天津市中药质量控制技术工程实验室 中药质量标志物研究中心，天津 300193
3. 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室实验室，天津药物研究院，天津 300193

摘 要：夏天无与延胡索药材的源植物同为紫堇属植物，均收载于《中国药典》2015 年版一部，性味功效相近，但实际临床应用侧重点有所不同。通过查阅文献，从传统功效、化学成分、药理作用等方面比较分析夏天无与延胡索的异同；并基于质量标志物（Q-marker）的核心概念，从生源途径、药效、药动学和体内过程以及传统药性药效等方面对夏天无质量标志物进行预测分析，为建立和完善其药材质量标准提供理论依据。

关键词：夏天无；延胡索；紫堇属；生物碱；差异分析；质量标志物

中图分类号：R284；R285 **文献标志码**：A **文章编号**：0253 - 2670(2018)08 - 1733 - 13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.08.001

Comparative analysis of *Corydalis Decumbentis Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma* and predictive analysis on Q-marker of *Corydalis Decumbentis Rhizoma*

ZHANG Xiao-min[1], XU Jun[1,2], XU Shan-shan[1], ZHANG Tie-jun[2], LIU Chang-xiao[3]

1. College of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Research Center of Traditional Chinese Medicine Quality Markers, Tianjin Engineering Laboratory of Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
3. Tianjin Center for New Drug Evaluation and Research, State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: *Chinese Pharmacopoeia* (2015 edition) recorded that *Corydalis Rhizoma* and *Corydalis Decumbentis Rhizoma* are derived from the genus *Corydalis*, sexual taste similar efficacy, but the actual clinical application of the focus is different. In this paper, the research progress of the two kinds of Chinese materia medica (CMM) is summarized from the three aspects of herbal research, chemical composition, and pharmacological action, which can provide reference for the identification and clinical application of the two drugs. Based on the core concepts of Q-marker, Q-marker components of *Corydalis Decumbentis Rhizoma* are forecasted and analyzed from original source, efficacy, pharmacokinetics, *in vivo* process, and the traditional drug property, which provides a theoretical basis for the establishment and improvement of the quality standard of medicinal materials.

Key words: *Corydalis Decumbentis Rhizoma*; *Corydalis Rhizoma*; *Corydalis* DC.; alkaloid; ariance analysis; Q-marker

《中国药典》2015 年版一部收载夏天无为罂粟科（Papaveraceae）紫堇属 *Corydalis* DC. 植物伏生紫堇 *Corydalis decumbens* (Thunb.) Pers. 的干燥块茎，味苦、微辛，性温，归肝经，具有活血通络、行气止痛的功效；延胡索为罂粟科紫堇属植物延胡索 *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎，味

收稿日期：2018-03-14

基金项目：国家中药标准化项目（ZYBZH-Y-JX-27）；国家自然科学基金重点资助项目（81430096）

作者简介：张笑敏（1991—），女，满族，天津中医药大学中药学硕士研究生，主要从事中药质量标准化研究。
Tel: (022)23006843 E-mail: 459956868@qq.com

***通信作者** 张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: tiezhang4@sina.com
刘昌孝，中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

辛、苦，性温，归肝、脾经，具有活血、行气、止痛的功效[1]。二者来源于同科同属，有相似的功效，难免有混用的情况发生，市场上夏天无较少，常作为延胡索的替代品。虽同为活血化瘀药，但二者侧重不同，延胡索主要用于气血瘀滞痛证，如胸胁、脘腹疼痛，胸痹心痛，经闭痛经，产后瘀阻，跌扑肿痛等。而夏天无主要用于中风偏瘫、头痛、跌扑损伤、风湿痹痛、腰腿疼痛等，临床常用制剂有复方夏天无片、夏天无总碱、夏天无滴眼液等。历版《中国药典》中两药均以延胡索乙素及原阿片碱为对照品进行鉴别，专属性不强。本文从传统功效辨识、化学成分、药理作用 3 个方面对两药的研究进展进行归纳总结，为两药的鉴别及临床应用提供参考。

中药质量是对中药有效性和安全性的反映和表征，是中医临床用药和中成药有效性控制的重要依据。然而现行质量标准与中药材中功效相关物质的关联性不强。中药中含有多种化学成分，其临床疗效并不一定就是某一种或几种成分作用的结果。针对以上问题刘昌孝院士提出质量标志物（Q-marker）的新概念[2-4]，从植物次生代谢物角度分析其物质基础，追溯不同类型化合物类群特异性的生源途径，密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度，建立中药全程质量控制及质量溯源体系。本文将按照质量标志物的定义和要求，从生源途径、药效、药动学及体内过程、传统药性药效等几个方面对夏天无质量标志物进行预测分析，为建立和完善其药材质量标准提供理论依据。

1 传统功效辨识[5-10]

延胡索始载于南北朝时期《雷公炮炙论》，之后诸多本草均有记载，其性味记载从辛、温演变为辛、苦，温。《中国药典》2015 年版一部记载延胡索辛、苦，温，归肝、脾经，具有活血、行气、止痛的功效。而关于夏天无的记载相对较少，历代本草中仅《本草纲目拾遗》及《百草镜》中对其名称有所记载。《中国药典》2015 年版一部记载夏天无苦、微辛，温，归肝经，具有活血通络、行气止痛的功效。通过文献检索从性味归经及功能主治对延胡索和夏天无进行考证，结果见表 1。

延胡索与夏天无在分类学上同属罂粟科紫堇属延胡索亚属，通过历代本草著作考证发现延胡索与夏天无虽都具有止痛的功效，但侧重点不同，在临床应用上也有所区别。延胡索临床主要用于胸胁脘腹疼痛、跌打损伤、瘀血作痛和痛经产后腹痛，而夏天无临床主要用于治疗高血压、偏瘫、小儿麻痹后遗症、坐骨神经痛和风湿性关节痛、跌打损伤等。

2 化学成分比较

2.1 生物碱类

夏天无和延胡索药材的化学成分较为单一，主要是生物碱类成分，见表 2 和图 1。查阅相关文献报道[11-21]，其中延胡索总生物碱质量分数约为 1%，多数属于小檗碱型（主要为季铵碱）和原小檗碱型（主要为叔胺碱）及异喹啉类生物碱。其中叔胺类生物碱（如延胡索甲素及延胡索乙素）在原药材中的含量约等于季铵类生物碱（如盐酸小檗碱、黄藤素）的含量。夏天无总生物碱量为 2%～3%，多属于苯酞异喹啉类、苄基异喹啉类、原小檗碱类及简单异喹啉类，其中叔胺类生物碱（如原阿片碱、延胡索乙素）在原药材中的含量约为季铵类生物碱（如盐酸小檗碱、黄藤素）的 8 倍，而且原阿片碱、荷包牡丹碱及延胡索乙素的含量明显高于延胡索药材。

2.2 非生物碱类

延胡索除生物碱外，还含有 β-羟基-齐墩果烷、山嵛酸、β-谷甾醇、δ-乙酰鸟氨酸、大黄素甲醚、β-羟基-齐墩果烷-11,13-(18)-二烯-28-酸、麦角甾-4-烯-3-酮等非生物碱类成分。文献报道延胡索还含有多糖、淀粉、黏液质、10-二十九碳醇、谷甾醇、油酸、亚油酸、亚麻酸、延胡索酸及无机微量元素等[22]。夏天无除生物碱外，还含有二氢槲皮素、咖啡酸甲酯、β-羟基-齐墩果烷、邻苯二甲酸二丁酯、绿原酸、棕榈酸甘油酯 β-谷甾醇、胡萝卜苷、棕榈酸及无机微量元素等非生物碱类部分。

3 药理作用比较

延胡索及夏天无均为活血化瘀类中药，临床上应用广泛，具有多种药理作用。夏天无具有镇痛、抗炎、降压、抗心律失常、解痉、保肝、抗老年痴呆等作用，在临床上主要用于治疗颈椎病、类风湿性关节炎、骨性关节炎、坐骨神经痛、强直性脊柱炎、缺血性脑血管病、未风化脊柱关节病及青少年近视等。延胡索具有镇痛、抗炎、抗溃疡、抑制胃酸分泌、抗心律失常、降压、抗癌等作用，在临床上主要用于治疗冠心病、心绞痛、头痛、腰痛、疝气痛、筋骨痛、痛经、胃肠疼痛、跌打损伤等。其中镇痛、抗心律失常、抗炎、抗血栓、保肝、抗老年痴呆作用为两药共同的药理作用。

表 1 夏天无与延胡索的传统功效辨识

Table 1 Identification of traditional efficacy of *Corydalis Decumbentis Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma*

朝代	文献记载	延胡索		夏天无	
		性味归经	功能主治	性味归经	功能主治
南北朝	《雷公炮炙论》	—	心痛欲死，速觅延胡	—	—
	《卫生宝鉴》	味辛，温	破血，治气，妇人月水不调，小腹痛，温暖腰膝，破散癥瘕，捣细用	—	—
唐	《本草拾遗》	—	治心痛，酒服；从安东道来，根如半夏，色黄	—	—
	《海药本草》	味苦、甘，无毒	—	—	—
宋	《证类本草》	味辛，温，无毒	主破血，产后诸病因血为者；妇人月经不调，腹中结块，崩中淋露，产后血运，暴血冲上，因损下血；或酒摩及煮服；生奚国；根如半夏，色黄	—	—
	《开宝本草》	味辛，温，无毒	主破血，产后诸病因血为者；妇人月经不调，腹中结块，崩中淋露，产后血运，暴血冲上，因损下血；或酒摩及煮服	—	—
明	《本草纲目》	味苦、微辛，温，入手足太阴厥阴四经	能行血中气滞，气中血滞，故专治一身上下诸痛，用之中的，妙不可言；盖延胡索活血化气，第一品药也	—	—
	《本草蒙筌》	入太阴脾、肺经，一云又走肝经	—	—	—
	《本草品汇精要》	—	—	—	—
	《本草汇言》	—	凡用之行血，酒制则行；用之上血，醋制则止；用之破血，非生用不可；用之调血，非炒用不神；随病制宜，应用无穷者也	—	—
清	《本草纲目拾遗》	—	—		治积年劳伤
	《康熙重修东阳县志》	—	—	—	—
	《百草镜》	—	—	—	瘰疬及肿毒初起
	《本草求真》	辛温	无论是血是气，积而不散者服此力能通达，以其性温，则与气血能行能畅，味辛则与气血能润能散，所以理一身上下之痛	—	—
近代	《本草便读》	辛苦而温	属肝经血分之药，而能治胃痛者，以肝邪瘀滞乘胃而作痛也	—	—
现代	《中国药典》	味辛、苦，温	活血、行气、止痛	味苦、微辛，温	活血通络、行气止痛
	《中药大辞典》	辛、苦，温；归肝、脾经	活血、利气、止痛，用于胸胁、脘腹疼痛，经闭痛经，产后瘀阻，跌打肿痛	—	降压镇痉、行气止痛、活血去瘀；治高血压、偏瘫、风湿性关节炎、坐骨神经痛、小儿麻痹后遗症
	《中华本草》	辛、苦，温；入肝、胃经	活血、散瘀、理气、止痛；治心腹腰膝诸痛、月经不调、症瘕、崩中、产后晕血、恶露不尽、跌打损伤	苦、辛，凉；归肝肾经	祛风除湿、舒筋活血、通络止痛、降血压；主治风湿性关节炎、中风偏瘫、坐骨神经痛、小儿麻痹后遗症、腰肌劳损、跌打损伤、高血压

“—”未记载

“—” unlisted

3.1 现代药理作用分析

3.1.1 镇痛作用 夏天无与延胡索均具有镇痛作用，且二者的镇痛作用均较吗啡弱。何晓敏等[23]通过热板法致小鼠疼痛以及醋酸致小鼠扭体反应发现夏天无对化学刺激和电刺激引起的疼痛有显著的镇痛作用。黄一科等[24]研究发现夏天无超微粉碎后，

表 2 延胡索与夏天无的生物碱类成分比较

Table 2 Comparison of alkaloids from *Corydalis Decumbentis Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma*

编号	成分	分子式	延胡索	夏天无
原小檗碱类				
1	*dl*-四氢巴马亭（*dl*-tetrahydropalmatine，延胡索乙素）	$C_{21}H_{25}NO_4$	+	+
2	金黄紫堇碱（scoulerine，斯式紫堇碱）	$C_{19}H_{21}NO_4$	+	+
3	去氢紫堇碱（dehydrocorydaline，去氢延胡索甲素）	$C_{22}H_{24}NO_4^+$	+	+
4	非洲防己碱（columbamine，药根碱）	$C_{20}H_{20}NO_4^+$	+	+
5	小檗碱（berberine）	$C_{20}H_{18}NO_4^+$	+	+
6	巴马亭（palmatine，黄藤素）	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	+	+
7	四氢药根碱（tetrahydrojatrorrhizine，异紫堇王巴明）	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	+
8	黄连碱（coptisine）	$C_{19}H_{14}NO_4^+$	+	+
9	*d*-紫堇碱（*d*-corydaline，延胡索甲素）	$C_{22}H_{27}NO_4$	+	−
10	四氢小檗碱（tetrahydroberberine）	$C_{20}H_{21}NO_4$	+	−
11	*dl*-四氢黄连碱（*dl*-tetrahydrocoptisine，延胡索戊素/刺罂粟碱）	$C_{19}H_{17}NO_4$	+	−
12	四氢非洲防己胺 [tetrahydrocolumbamine，延胡索己素/(−)-异延胡索单酚碱]	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	−
13	*d*-紫堇鳞茎碱（*d*-corybulbine，紫堇球碱/延胡索庚素）	$C_{21}H_{25}NO_4$	+	−
14	异紫堇球碱（isocorybulbine）	$C_{21}H_{25}NO_4$	+	−
15	元胡宁（yanhunine）	$C_{21}H_{25}NO_4$	+	−
16	紫堇单酚碱（corydalmine）	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	−
17	咖维啶（cavidine）	$C_{21}H_{23}NO_4$	+	−
18	去甲基紫堇单酚碱（demethylcorydalmine）	$C_{19}H_{21}NO_4$	+	−
19	四氢紫堇萨明（tetrahydrocorysamine）	$C_{20}H_{19}NO_4$	+	−
20	8-*O*-黄连碱（8-oxocoptisine）	$C_{19}H_{13}NO_5$	+	−
21	8-三氯甲基-7,8-二氢黄连碱（8-trichloromethyl-7,8-dihydrocoptisine）	$C_{20}H_{14}Cl_3NO_4$	+	−
22	去氢紫堇球碱（dehydrocorybulbine）	$C_{21}H_{22}NO_4$	+	−
23	13-甲基巴马士宾（13-methypalmatrubine，13-甲基巴马亭红碱）	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	+	−
24	corydayanine	$C_{20}H_{20}NO_4^+$	+	−
25	13-甲基非洲防己碱（13-methylcolumbamine）	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	+	−
26	千金藤宁碱（stepharanine）	$C_{19}H_{18}NO_4^+$	+	−
27	去氢碎叶紫堇碱（dehydrocheilanthifoline）	$C_{19}H_{16}NO_4^+$	+	−
28	pseudocoptisine	$C_{19}H_{14}NO_4^+$	+	−
29	yanhusuine	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	+	−
30	氢化普鲁托品（hydroprotopine）	$C_{20}H_{20}NO_5^+$	+	−
31	*N*-甲基四氢巴马亭（*N*-methyltetrahydropalmatine）	$C_{22}H_{28}NO_4^+$	+	−
32	*N*-甲基四氢小檗碱（*N*-methylcanadine）	$C_{21}H_{24}NO_4^+$	+	−
33	13-甲基去氢延胡索胺（13-methyl-dehydrocorydalmine，13-甲基去氢紫堇单酚碱）	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	+	−
34	去氢元胡宁（dehydroyanhunine）	$C_{21}H_{22}NO_4^+$	+	−
35	延胡索单酚碱 [(+)-kikemanine，紫堇尔明]	$C_{20}H_{23}NO_4$	−	+
36	二氢巴马汀（dihydropalmatine）	$C_{21}H_{23}NO_4$	−	+
37	左旋紫堇根碱 [(−)-corypalmine]	$C_{20}H_{23}NO_4$	−	+
原阿片碱类				
38	普鲁托品（protopine，原托品碱/延胡索丙素）	$C_{20}H_{19}NO_5$	+	+
39	α-别隐品碱（α-allocryptopine，去氢延胡索寅素）	$C_{21}H_{23}NO_5$	+	+
40	隐品碱（cryptopine）	$C_{21}H_{23}NO_5$	+	+
41	pseudoprotopine	$C_{20}H_{19}NO_5$	+	−
42	β-别隐品碱（β-allocryptopine）	$C_{21}H_{23}NO_5$	−	+
43	隐品巴马汀（muramine）	$C_{22}H_{27}NO_5$	−	+
44	corycavidine	$C_{22}H_{25}NO_5$	−	+
45	demethylated muramine	$C_{21}H_{25}NO_5$	−	+

续表 2

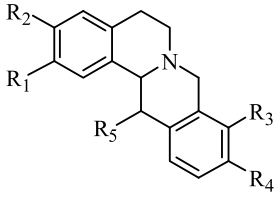
编号	成分	分子式	延胡索	夏天无
阿朴啡类				
46	*d*-海罂粟碱（*d*-glaucine，延胡索壬素及延胡索癸素）	$C_{21}H_{25}NO_4$	+	−
47	*d*-去甲海罂粟碱（*d*-norglaucine）	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	−
48	*N*-甲基樟苍碱（*N*-methyllaurotetanie）	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	−
49	异波尔定（isoboldine）	$C_{19}H_{21}NO_4$	+	−
50	南天竹啡碱（nantenine）	$C_{20}H_{21}NO_4$	+	−
51	*O*-甲基南天竹碱（*O*-methylnantenine）	$C_{20}H_{21}NO_5$	+	−
52	*d*-唐松草坡酚（*d*-thaliporphine）	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	−
53	*d*-鹅掌楸啡碱（*d*-lirioferine）	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	−
54	isocorydine	$C_{20}H_{23}NO_4$	+	−
55	去氢海罂粟碱（dehydroglaucine）	$C_{21}H_{21}NO_4$	+	−
56	去氢南天竹啡碱（dehydronantenine）	$C_{20}H_{19}NO_4$	+	−
57	7-醛基去二氢海罂粟碱（7-formyldehydroglaucine）	$C_{22}H_{23}NO_5$	+	−
58	*O*-甲基球紫堇碱（*O*-methylbulbocapnine）	$C_{20}H_{21}NO_4$	+	−
59	氧海罂粟碱（oxoglaucine）	$C_{20}H_{17}NO_5$	+	−
60	pontevedrine	$C_{21}H_{19}NO_6$	+	−
61	黄海罂粟灵碱（nordelporphine）	$C_{19}H_{21}NO_5$	+	−
62	(6*S*,6a*S*,*M*)-异紫堇定碱 [(6*S*,6a*S*,*M*)-isocorydine]	$C_{20}H_{23}NO_4$	−	+
63	蝙蝠葛碱（menisperine）	$C_{21}H_{26}NO_4^+$	−	+
64	球紫堇碱 [(+)-bulbocapnine，紫茎卡宁]	$C_{19}H_{19}NO_4$	−	+
65	boldine derivate	$C_{20}H_{22}NO_6$	−	+
苯酞异喹啉类				
66	毕枯枯灵 [bicuculline，(+)-荷包牡丹碱]	$C_{20}H_{17}NO_6$	+	+
67	咖若定 [(−)-capnoidine]	$C_{20}H_{17}NO_6$	−	+
68	紫堇明定 [(+)-corlumidine]	$C_{20}H_{21}NO_5$	−	+
69	(+)-humosine A	$C_{20}H_{19}NO_6$	−	+
70	苏元胡碱 A [(−)-humosine A]	$C_{20}H_{19}NO_6$	−	+
71	夏无宁碱 [(+)-egenine]	$C_{20}H_{19}NO_6$	−	+
72	夏天无碱丙素（decumbenine C）	$C_{19}H_{11}NO_6$	−	+
简单异喹啉类				
73	白毛茛宁碱	$C_{11}H_{12}NO_2^+$	−	+
74	3,4-去氢白毛茛宁碱	$C_{11}H_{10}NO_2^+$	−	+
75	羟基白毛茛碱（hydrohydrastinin）	$C_{11}H_{13}NO_2$	−	+
76	bitetrahydro-isoquinoline	$C_{22}H_{24}N_2O_4$	−	+
77	isoquinolinium A	$C_{13}H_{16}NO_2^+$	−	+
78	isoquinolinium B	$C_{13}H_{16}NO_3^+$	−	+
79	降氧化北美黄连次碱（noroxyhydrastinine）	$C_{10}H_9NO_3$	+	−
苄基异喹啉类				
80	表-α-夏天无碱（*epi*-α-decumbensine）	$C_{20}H_{19}NO_6$	−	+
81	夏天无碱（decumbensine）	$C_{20}H_{19}NO_6$	−	+
82	codamine	$C_{20}H_{25}NO_4$	−	+
83	armepavine	$C_{19}H_{23}NO_3$	−	+
84	罂粟碱（papaverine）	$C_{20}H_{21}NO_4$	−	+
85	tetrahydroprotopapaverine	$C_{19}H_{23}NO_4$	+	−
86	夏天无碱甲素（decumbenine B）	$C_{18}H_{13}NO_5$	−	+
异喹啉苄咪唑啉类				
87	莎乌拉亭（saulatine）	$C_{22}H_{23}NO_6$	+	−

续表 2

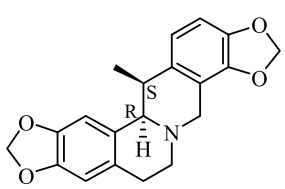
编号	成分	分子式	延胡索	夏天无
异喹啉苯并菲啶类				
88	二氢血根碱（dihydrosanguinarine）	$C_{20}H_{15}NO_4$	+	+
89	二氢白屈菜红碱（dihydrochelerythrine）	$C_{21}H_{19}NO_4$	+	−
90	延胡索寅素（homochelidonine，β-高白屈菜碱）	$C_{21}H_{23}NO_5$	+	−
91	6-丙酮基-5,6-二氢血根碱（6-acetonyl-5,6-dihydros anguinarine）	$C_{23}H_{19}NO_5$	+	−
其他类				
92	taxilamine	$C_{20}H_{10}NO_6$	+	−
93	狮足草碱（leonticine）	$C_{20}H_{25}NO_3$	+	−
94	广金钱草碱（desmodimine）	$C_{12}H_{15}NO_4$	+	−
95	*epi*-coryximine	$C_{20}H_{19}NO_6$	−	+

“+”表示已有报道 “−”表示未见报道

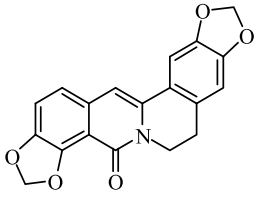
“+” indicated that it has been reported “−” indicated that it has not been reported



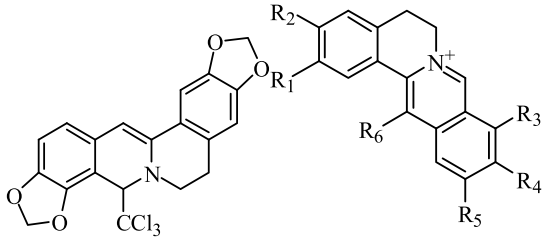
	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
1	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H
2	OH	OCH_3	OH	OCH_3	H
7	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	H
9	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	CH_3
10	O-CH_2-O		OCH_3	OCH_3	H
11	O-CH_2-O		O-CH_2-O		H
12	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H
13	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	CH_3
14	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3	CH_3
15	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OH	CH_3
16/35	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OH	H
17	OCH_3	OCH_3	O-CH_2-O		CH_3
18	OCH_3	OCH_3	OH	OH	H



19

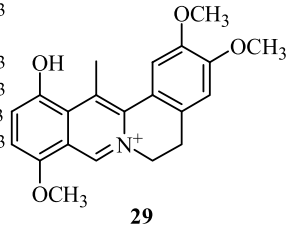


20

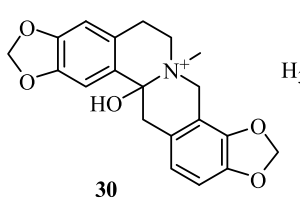


21

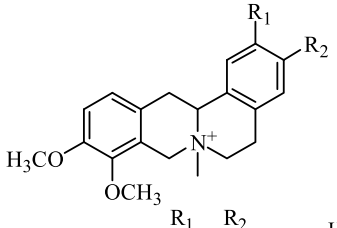
	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6
3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	CH_3
4	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	H
5	O-CH_2-O		OCH_3	OCH_3	H	H
6	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	H	CH_3
8	O-CH_2-O		O-CH_2-O		H	H
22	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	H	CH_3
23	OCH_3	OCH_3	OH	OCH_3	H	CH_3
24	OCH_3	OH	OH	OCH_3	H	CH_3
25	OH	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	CH_3
26	OH	OCH_3	OCH_3	OH	H	H
27	OH	OCH_3	O-CH_2-O		H	H
28	O-CH_2-O		H	O-CH_2-O		H



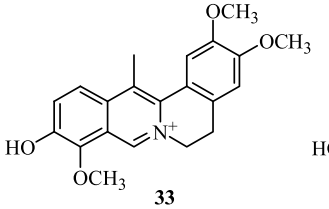
29



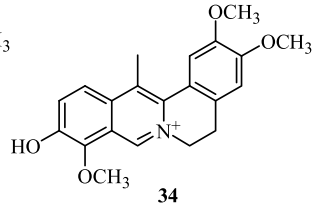
30



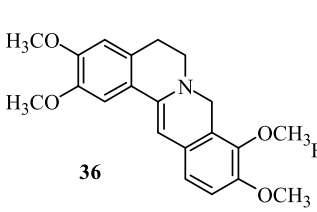
	R_1	R_2
31	OCH_3	OCH_3
32	O-CH_2-O	



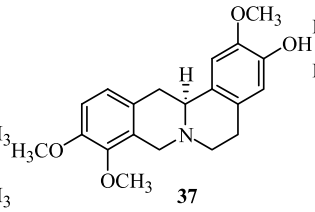
33



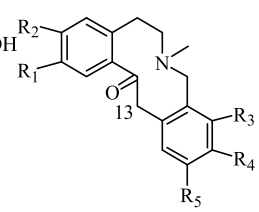
34



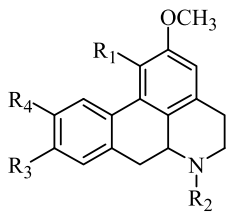
36



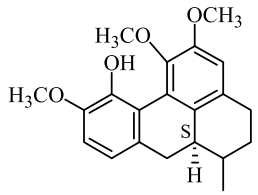
37



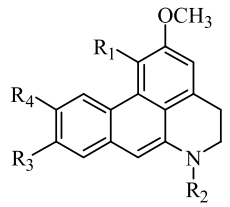
	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
38	O-CH_2-O		O-CH_2-O		H	
39/42	O-CH_2-O		OCH_3	OCH_3	H	
40	OCH_3	OCH_3	O-CH_2-O		H	
41	O-CH_2-O		H		O-CH_2-O	
43	OCH_3	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H	
44	O-CH_2-O		OCH_3	OCH_3	H	C_{13}=CH_3
45	OCH_3	OH	OCH_3	OCH_3	H	



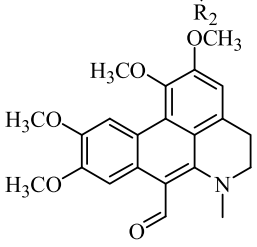
	R_1	R_2	R_3	R_4
46	OCH_3	CH_3	OCH_3	OCH_3
47	OCH_3	H	OCH_3	OCH_3
48	OCH_3	CH_3	OH	OCH_3
49	OH	CH_3	OH	OCH_3
50	OCH_3	CH_3	O-CH_2-O	
51	OCH_3	CH_3	O-CH_2-O	
52	OH	CH_3	OCH_3	OCH_3
53	OH	CH_3	OH	OH



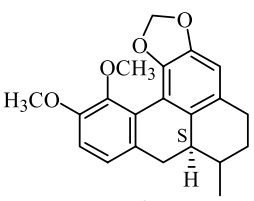
54



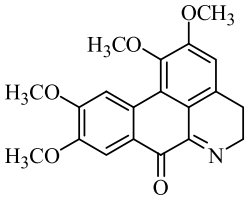
	R_1	R_2	R_3	R_4
55	OCH_3	CH_3	OCH_3	OCH_3
56	OCH_3	CH_3	O-CH_2-O	



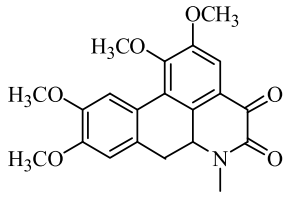
57



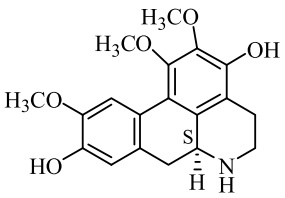
58



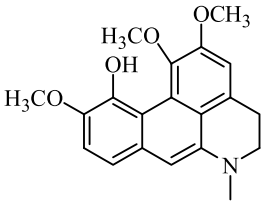
59



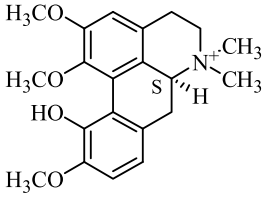
60



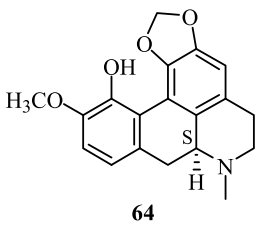
61



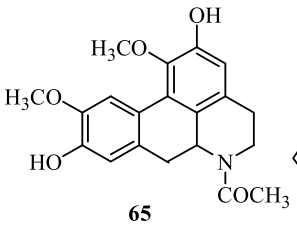
62



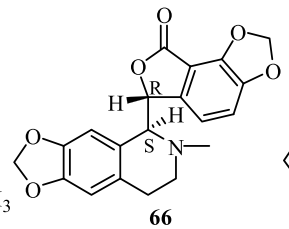
63



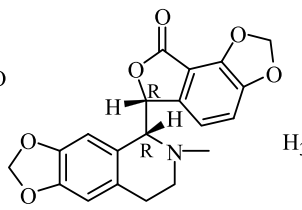
64



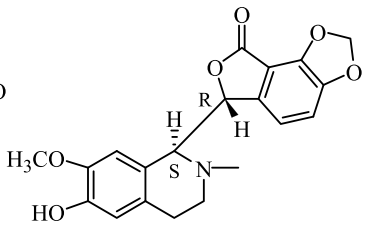
65



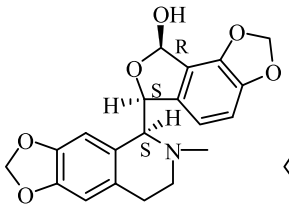
66



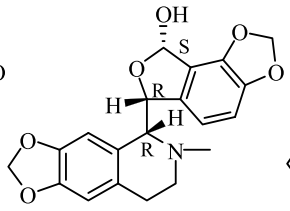
67



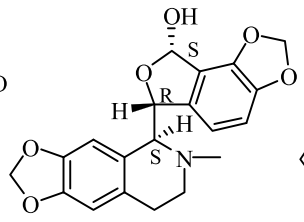
68



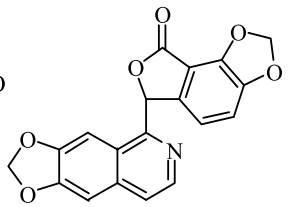
69



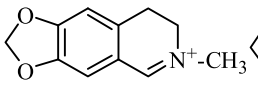
70



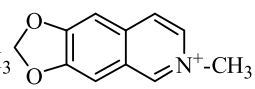
71



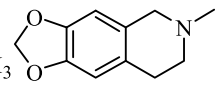
72



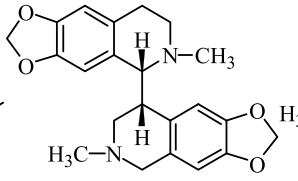
73



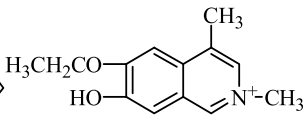
74



75



76



77

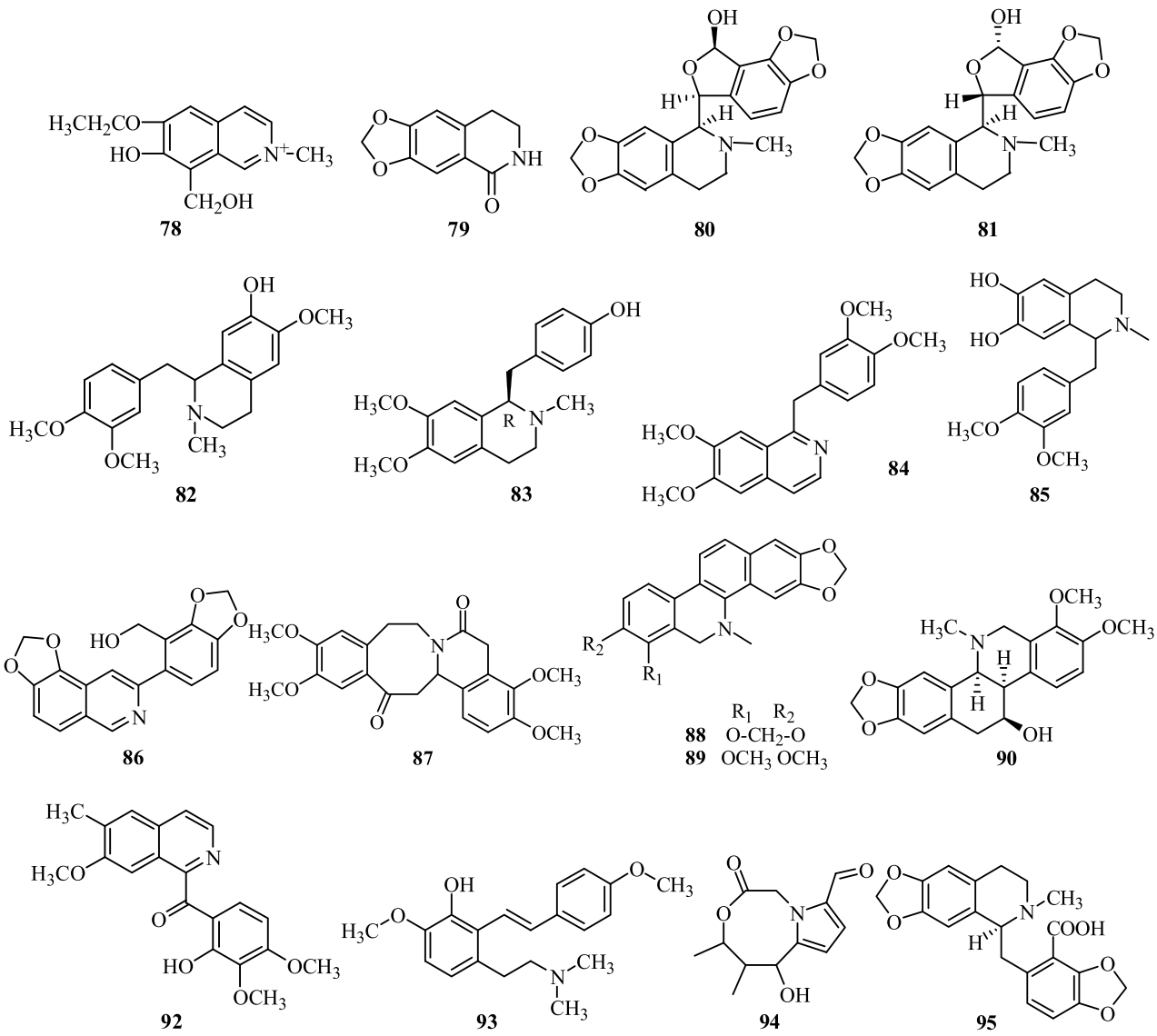


图 1　延胡索与夏天无生物碱类化合物结构式

Fig. 1　Structure of alkaloids from *Corydalis Decumbentis Rhizoma* and *Corydalis Rhizoma*

对醋酸所致小鼠扭体反应的抑制作用强于普通饮片，同时血液中生物碱的含量高于普通片。张慧灵等[25]采用热板法及小鼠扭体反应观察比较夏天无胶囊剂、口服剂、片剂的镇痛作用，发现三者均具有镇痛作用，胶囊剂和口服剂的作用强于片剂。丘志春等[26]以小鼠热板法和醋酸扭体法对比观察酒延胡索与净延胡索的镇痛作用，发现二者均有镇痛作用，但酒制延胡索的作用要强于净延胡索。李小芳等[27]比较了延胡索炮制前后的生物碱含量的变化及炮制对其镇痛效果的影响，结果表明醋制后生物碱含量明显增加，镇痛作用明显增强。

3.1.2　抗心律失常作用　刘立新等[28]研究发现夏天无片治疗房性和室性早搏具有显著疗效。吴淞等[29]采用麻醉猫心肌缺血后复灌模型，研究发现夏天无总碱（2 mg/kg）能显著对抗缺血性和再灌性心律失常的效应，特别是能明显抑制再灌期室颤的发生率及严重程度。张志祖等[30]研究发现夏天无生物碱对氯仿诱发的小鼠室颤、氯化钙诱发的大鼠室颤均有明显的预防作用，对乌头碱诱发的大鼠心律失常有治疗效果，并能显著对抗肾上腺素所致的家兔心律失常。李荣等[31]通过建立大鼠心肌缺血再灌注模型，研究发现与模型组比较，延胡索总碱低、中、高剂量组大鼠的心律失常出现时间显著推迟、持续时间明显缩短。李俊哲[32]发现延胡索可减少心肌缺血再灌注损伤大鼠模型的心律失常发生率，并能抑制受损心肌细胞的凋亡。

3.1.3 抗炎作用 何晓南等[33]研究发现夏天无注射液对角叉菜胶和鸡蛋清引起的大鼠足跖肿胀及二甲苯引起的小鼠耳壳肿胀和大鼠滤纸片肉芽肿均有抑制作用，结果表明夏天无具有一定的抗炎作用。张先洪等[34]采用耳肿法及毛细血管通透性法观察延胡索不同饮片的抗炎作用，发现其对二甲苯所致的耳廓肿胀及醋酸所致的毛细血管通透性增加均有明显的抑制作用。

3.1.4 抗血栓作用 杨娟[35]通过建立各种血栓模型测定延胡索乙素对血栓形成的影响，结果发现延胡索乙素能抑制实验动物静脉血栓、动脉血栓和动静脉旁路血栓的形成，从而起到抗血栓作用。高健等[36]研究发现夏天无总碱在体内、外均对以二磷酸腺苷（ADP）和花生四烯酸诱导的血小板聚集有明显的抑制作用。

3.1.5 保肝作用 闵清等[37]通过建立四氯化碳诱导小鼠肝损伤模型，以血清丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）和肝组织丙二醛（MDA）含量和肝组织超氧化物歧化酶（SOD）活性以及肝组织形态变化为指标，观察延胡索乙素对肝损伤的保护作用，结果发现延胡索乙素具有明显的保护肝脏作用。

3.1.6 抗老年痴呆作用 张熠等[38]通过建立大鼠痴呆模型，采用 Y 电迷宫法测试大鼠的学习及记忆能力，结果显示夏天无总碱提取物能显著提高痴呆大鼠学习记忆能力，可能与增加脑内神经递质 5-羟色胺（5-HT）和多巴胺（DA）有关。邓湘平等[39]通过对东莨菪碱致记忆获得障碍大鼠进行电迷宫和水迷宫行为学检测，以及对 *D*-半乳糖致学习记忆障碍小鼠进行电迷宫行为学检测，连续 ig 夏天无总生物碱 15 d 后，发现其对东莨菪碱及 *D*-半乳糖所致的小鼠学习记忆障碍有显著的改善作用。白雪等[40]建立 *D*-半乳糖致衰老小鼠模型，采用水迷宫测试和脑组织生化指标检测的方法，发现延胡索总生物碱能使 *D*-半乳糖所致衰老模型小鼠记忆恢复正常，能升高脑组织中 SOD、过氧化氢酶（CAT）、乙酰胆碱转移酶（ChAT）的含量，降低乙酰胆碱酯酶（AChE）的含量，说明延胡索总生物碱有抗衰老的作用。

3.2 药效差异性分析

延胡索的现代药理研究发现，其醇提物及水提物能够抑制幽门螺杆菌的生长。延胡索对实验性胃溃疡有保护作用，去氢延胡索甲素能减少胃液分泌、胃酸及胃蛋白酶的含量，治疗实验性胃溃疡；原阿片碱对幽门结扎或阿司匹林诱发的胃溃疡有明显的保护作用[41]。延胡索总生物碱是延胡索发挥抗癌作用的主要活性部位，体外具有较强的抑制肿瘤细胞增殖作用，其机制可能与诱导细胞凋亡、改变细胞周期时相分布、改变 HepG2 细胞 miRNA 表达谱有关。张国铎等[42]应用四甲基偶氮唑蓝（MTT）法观察延胡索总碱对 6 种人胃癌细胞的增殖抑制作用；流式细胞仪检测延胡索总碱对胃癌 MKN-28 细胞周期变化及细胞凋亡率的影响。结果发现延胡索总碱对多种胃癌细胞有显著的增殖抑制作用。延胡索乙素可促进大鼠脑下垂体分泌促肾上腺皮质激素（ACTH），对低温刺激引起的 ACTH 释放有明显的抑制作用。延胡索乙素还可以影响甲状腺功能，使甲状腺质量增加。延胡索乙素、巴马汀均具有兴奋动物垂体-肾上腺系统，刺激垂体 ACTH 分泌的作用[41]。另外，延胡索总碱还能提高小鼠的抗疲劳能力及耐缺氧能力，从而提高机体的抗应激能力。延胡索总生物碱还可以对抗吗啡成瘾性[43]，如左旋四氢巴马汀能阻断吗啡的辨别效应，降低吗啡精神依赖性的形成。此外，延胡索还具有催眠、抗菌及抑制人肝微粒体细胞色素 P450 酶的作用[44]。

相对于延胡索，夏天无的现代药理研究主要侧重于视力保护、脑神经保护和下肢循环等方面。《中国药典》2015 年版一部收载夏天无滴眼液具有活血、明目、舒筋的功效。研究表明原阿片碱及夏天无总碱对眼睫状肌均有解痉作用。夏天无主要成分原阿片碱能直接松弛平滑肌，其解痉作用虽比阿托品弱，但无阿托品那样的散瞳及升高眼压的作用[45]。刘晶等[46]采用线拴大脑中动脉闭塞（MCAO）法建立大鼠局灶性脑缺血模型，HE 染色观测脑组织病理形态学的变化，结果表明夏天无具有脑神经保护作用。徐丽华等[47]采用体外抗胆碱酯酶活性测定法，发现夏天无总碱具有抗胆碱酯酶的活性。夏天无总碱注射液临床用于治疗高血压偏瘫和脑栓塞性偏瘫等有较好疗效。以上作用延胡索均鲜有报道。同时夏天无还具有抗疟疾、抗脑梗死、抗缺氧、抗脑缺血、抗血小板聚集等作用[48]。

4 夏天无质量标志物的预测分析

夏天无为罂粟科紫堇属植物伏生紫堇 *C. decumbens* 的干燥块茎，味苦、微辛，性温，归肝经，具有活血通络、行气止痛的功效[1]。中药质量是对中药有效性和安全性的反映和表征，是中医临床用药和中成药有效性控制的重要依据。刘昌孝院

士提出质量标志物（Q-marker）的新概念[2-4]，从植物次生代谢物角度分析其有效成分的物质基础，追溯不同类型化合物群特异性的生源途径，密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度，建立中药全程质量控制及质量溯源体系。按照质量标志物的定义和要求，可从以下 4 方面进行相关分析，以进一步确定夏天无的质量标志物。

4.1 基于原植物亲缘学及化学成分特有性证据的质量标志物预测分析

中药的生物学因素或非生物学因素所形成的次生代谢物是其有效成分的物质基础，不同类型化合物具有类群（如科、属、种等）的特异性，赋予其不同的生物活性和医疗用途。通过查阅文献并系统总结得出，酪氨酸（*L*-tyrosine）经酪胺（tyramine）生成 DA，DA 和 4-羟苯乙醛在去甲乌药碱（norcoclaurine）合成酶的作用下缩合形成苄基异喹啉类生物碱。随后苯酞异喹啉类生物碱（bicuculline）、原小檗碱型生物碱（scoulerine）由苄基异喹啉类生物碱经甲基化、成环作用和酶的作用下合成。而原小檗碱型生物碱继续经氧化脱氢等一系列反应衍生成小檗碱型生物碱（palmatine）与原托品碱型生物碱（protopine）[49-50]。生源关系如图 2 所示。从生源途径分析成分的特异性，发现原托品碱型生物碱（protopine、α-别隐品碱等）和小檗碱型生物碱（palmatine 等）处于下游位置。因此，可认为该类成分的植物特异性较强。从成分的含量看，延胡索乙素、毕枯枯灵等是夏天无的主要成分，均可考虑作为夏天无的质量标志物。

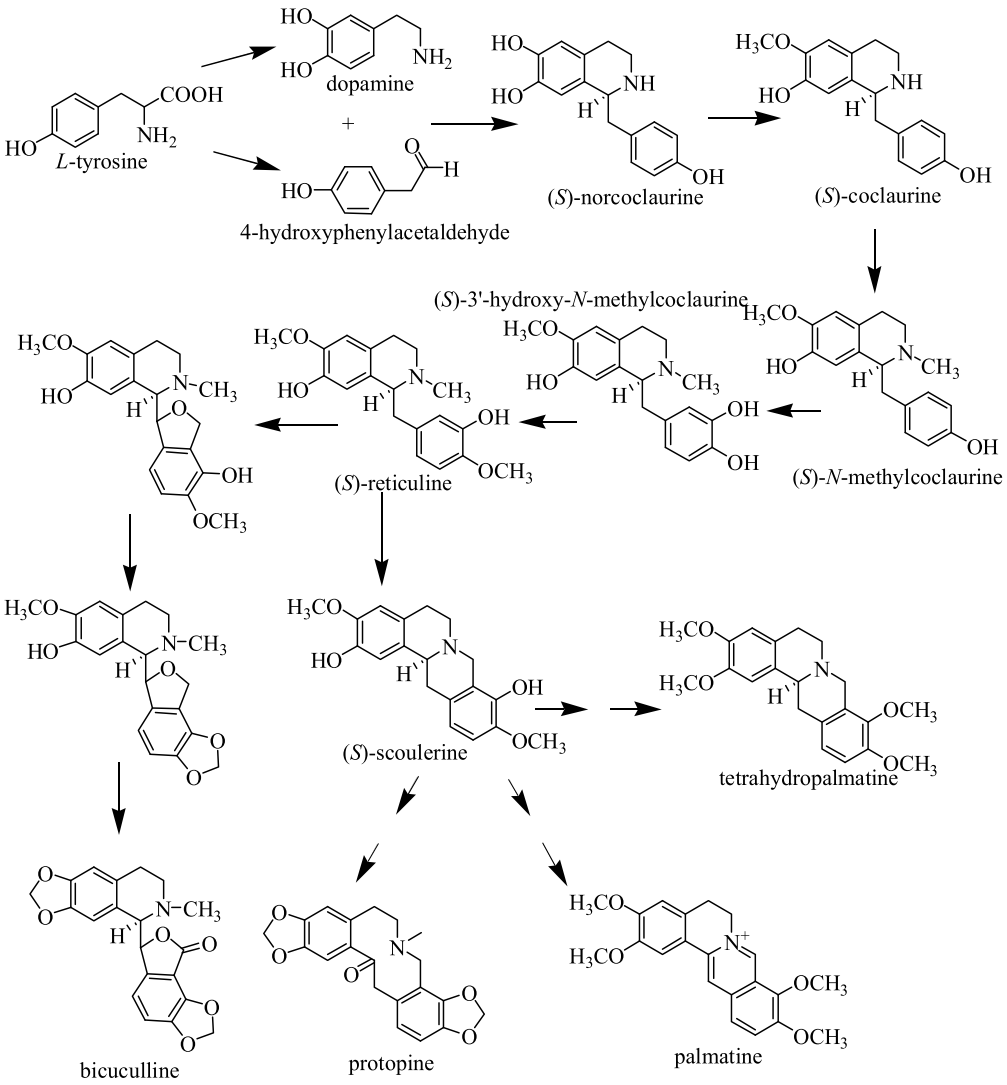


图 2 夏天无生物碱类成分生物合成途径推断

Fig. 2 Inferred from biosynthes pathway of alkaloids in *Corydalis Decumbentis Rhizoma*

4.2 基于有效性的质量标志物预测

传统功效（功能主治）是中药有效性的概括，也是临床用药的依据。夏天无始载于清代赵学敏的《本草纲目拾遗》，《中国药典》2015 年版一部收载夏天无具有活血通络、舒筋活络、祛风除湿的功效，用于中风偏瘫、头痛、跌扑损伤、风湿痹痛、腰腿疼痛。生物碱是夏天无的主要有效成分类型，多数生物碱具有抗炎、抗血小板聚集、抗脑梗死、保护脑神经、保肝和改善记忆等作用，这与夏天无的传统药效一致。夏天无味苦、微辛，温，归肝经。“苦味”的主要物质基础为挥发油、生物碱、苷类等，可以结合传统药性，筛选出“辛、苦”性味的主要物质基础。同时体内过程是有效性表达的基础，与归经理论相关连。可以通过研究其体内代谢过程，筛选出夏天无药效成分，并将其作为夏天无的质控指标。

4.2.1 与药效相关的质量标志物预测 夏天无具有活血通络、行气止痛的功效，现代药理研究表明[51]，夏天无生物碱具有显著的抗炎、抗血小板聚集、抗脑梗死、保护脑神经、保肝和改善记忆等作用。原阿片碱类生物碱表现出抗血小板聚集、抗心律失常、扩张血管、松弛平滑肌、解痉止痛等作用[52]。如夏天无中原阿片碱和夏天无总碱对眼睫状肌均有解痉作用，别隐品碱可阻断家兔心室细胞表达的钾离子通道[53]。夏天无中原小檗碱类生物碱的分布仅次于原阿片碱类，具有抗白血病、抗肿瘤和抗老年痴呆等作用[54]，如延胡索乙素有提高小鼠耐氧能力及扩张冠状动脉等活性，药根碱对 β1 肾上腺素能受体抗体（β1-AR）有拮抗作用[55]。这些作用与夏天无的传统功效一致，也应是其质量标志物的主要选择。虽然已有的药理毒理研究表明，毕枯枯灵具有显著的致惊厥作用[56]，但毕枯枯灵是一种 γ-氨基丁酸拮抗剂，对 5-HT_{3A} 和 α2-氨基乙酸受体有拮抗作用，表现出较好的抗心律失常等活性。作为夏天无中含量较高的特有成分，控制毕枯枯灵的最高含量在可控范围内，亦可考虑其为夏天无质量标志物的主要选择。

4.2.2 与传统药性相关的质量标志物预测 中药药性理论是我国历代医家在长期医疗实践中，以阴阳、脏腑、经络学说为依据，根据药物的各种性质及其所表现出来的治疗作用总结出来的用药规律。它是中医学理论体系的一个重要组成部分，因此，也应作为质量标志物确定的依据之一。夏天无味苦、微辛，温，归肝经。有报道对常用中药的化学成分进行分析发现，“苦味”的主要物质基础为挥发油、生物碱、苷类等，值得指出的是，本课题组前期以味觉、嗅觉仿生手段对药物的味觉嗅觉进行客观、量化的划分和表征，推测原小檗碱型化合物可能为延胡索药材中的苦味成分，延胡索乙素和原阿片碱可作用于与辛、苦味相关的功能受体[57]。根据以上分析，夏天无中的生物碱类成分应是其“辛、苦”性味的主要物质基础，其中原小檗碱型和原阿片碱型生物碱也应是质量标志物的主要选择。

4.2.3 与药动学及体内过程相关的质量标志物预测 中药物质基础及体内动力学过程的研究是实现中药现代化的关键，传统中药及其复方制剂多为口服给药，有效物质以血液为介质输送到靶点，从而产生治疗作用。同时血清药物化学理论认为，只有被吸收入血的化学成分或相关代谢物，才有机会在靶器官维持一定的浓度，才有可能被看作是潜在的活性成分[57]，因此可以通过分析鉴定中药口服后血中移行的药物成分，并研究其体内代谢过程，筛选出夏天无药效成分，并将其作为夏天无的质控指标。

本课题组运用 UPLC-Q/TOF-MS 结合多变量统计分析快速筛选出复方中药元胡止痛滴丸口服给药后大鼠血浆和脑组织中的 28 个入血成分，并分析其体内代谢过程。然后以这 28 个入血成分为研究对象，通过网络药理学的手段分析[58]发现延胡索中生物碱类成分巴马汀、别隐品碱、延胡索乙素、（四氢）小檗碱、原阿片碱等通过作用于和激素调节、中枢镇痛、解痉、炎症及免疫相关的多个靶点蛋白和多条信号通路，起到治疗原发性痛经的作用。

根据以上研究，比较分析夏天无中巴马汀、别隐品碱、延胡索乙素、（四氢）小檗碱、原阿片碱等原小檗碱型和原阿片碱型生物碱应是其质量标志物的主要选择。

5 结语与展望

延胡索和夏天无为我国传统常用中药，在分类学上同属罂粟科紫堇属延胡索亚属，本文从传统功效辨识、化学成分、药理作用 3 个方面对其进行对比研究，传统功效辨识结果表明延胡索与夏天无虽都具有止痛的功效，但侧重点不同，在实际应用上也有所区别。生物碱类成分为两药的主要有效成分，延胡索以原小檗碱型生物碱、原阿片碱型生物碱和阿朴啡类生物碱为主，而夏天无以苯酞异喹啉类生物碱、原阿片碱型生物碱和简单异喹啉类生物碱为

主。因其化学成分类型及含量的不同，导致药理作用的差异及临床应用不同，延胡索临床主要用于胸胁脘腹疼痛、跌打损伤、病血作痛和痛经产后腹痛，而夏天无临床主要用于治疗高血压、偏瘫、小儿麻痹后遗症、坐骨神经痛、风湿性关节痛、跌打损伤和老年痴呆等病症，以及保护视力。

中药质量是对中药有效性和安全性的反映和表征，是中医临床用药和中成药有效性控制的重要依据。本文在对夏天无化学成分和药理作用研究现状综述的基础上，根据刘昌孝院士提出质量标志物（Q-marker）的新概念[2-4]，从植物次生代谢物角度分析其有效成分的物质基础，追溯不同类型生物碱特异性的生源途径，分析成分与新的药效用途、药动学及体内过程、传统功效和传统药性的相关性，密切中药有效性-物质基础-质量控制标志性成分的关联度。通过系统的文献论证和预测分析，初步筛选原阿片碱、延胡索乙素、巴马汀、毕枯枯灵、四氢药根碱、别隐品碱可考虑作为夏天无的质量标志物，为其质量标志物的确定提供可参考的思路和方法。

后期本课题组将通过网络药理学、代谢组学及药动学等生物效应评价手段对夏天无的药效进行评价，以期探索功效与物质基础的关系，将滋味（气味）表达与功效含义综合分析，使药味的表征更具说服力，五味药性的研究更全面。在此基础上，对夏天无质量进行深入研究，筛选并确定夏天无的质量标志物，建立夏天无质量标志物的定量、定性分析方法。

参考文献

[1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.

[2] 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.

[3] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.

[4] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, *et al*. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.

[5] 徐 攀, 姚振生, 陈 京. 紫堇属药物的本草考证 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 540-543.

[6] 奚镜清, 金联城, 忻纳新, 等. 中药材延胡索的品种整理及文献考证 [J]. 现代应用药学, 1995, 12(4): 12-15.

[7] 武建国, 辛振声. 延胡索 (元胡) 源考 [J]. 中国中药杂志, 1987, 12(12): 9.

[8] 赵学敏. 本草纲目拾遗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983.

[9] 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1977.

[10] 国家中医药管路局中华本草编委会. 中华本草 (第 3 册) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.

[11] 王文蜀, 肖 巍, 喻 蓉, 等. 中药延胡索化学成分研究 [J]. 中央民族大学学报: 自然科学版, 2007, 16(1): 80-82.

[12] 吕子明, 孙武兴, 段绪红, 等. 延胡索化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 14(2): 235-237.

[13] 孙婷婷. 延胡索化学成分及药理作用综述 [A] // 中华中医药学会中药炮制分会 2011 年学术年会论文集 [C]. 贵阳: 中华中医药学会中药炮制分会, 2011.

[14] Wang C R, Guo Z M, Zhang J, *et al*. High-performance purification of quaternary alkaloids from *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang using a new polar-copolymerized stationary phase [J]. *J Sep Sci*, 2011, 34(1): 53-58.

[15] Jeong E K, Lee S Y, Yu S M, *et al*. Identification of structurally diverse alkaloids in *Corydalis* species by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2012, 26(15): 1661-1674.

[16] 鲁春梅, 张春森, 姜立勇. 延胡索化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(15): 126-127.

[17] 王晓玲, 郑 振, 洪战英, 等. 中药延胡索的化学成分与质量控制研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 227-229.

[18] 朱经艳, 孟兆青, 丁 岗, 等. 夏天无的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 9(23): 2713-2719.

[19] 廖惠平, 欧阳辉, 黄陆强, 等. 夏天无的化学成分研究 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3067-3070.

[20] 陈 荣, 杨少华, 唐晓玲. 夏天无研究进展 [J]. 中草药, 2000, 31(12): 948-949.

[21] Chang J, Chu Z B, Song J, *et al*. Two novel isoquinoline alkaloids from the seedling of *Corydalis decumbens* [J]. *Tetrahedr Lett*, 2015, 56(1): 225-228.

[22] Ma Z Z, Xu W, Jensen N H, *et al*. Isoquinoline alkaloids isolated from *Corydalis yanhusuo* and their binding affinities at the dopamine D (1) receptor [J]. *Molecules*, 2008, 13(9): 2303-2312.

[23] 何晓敏, 何晓南. 夏天无生物碱镇痛实验研究 [J]. 广东药学, 1998, 8(4): 23.

[24] 黄一科, 张水寒, 冯小燕, 等. 夏天无饮片超微粉碎前后镇痛作用及其血药浓度相关性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17): 231-233.

[25] 张慧灵, 顾振纶, 曹 奕, 等. 夏天无胶囊剂及口服液与夏天无片剂镇痛作用比较 [J]. 中草药, 2004, 35(12):

1117-1119.

[26] 丘志春, 陈玉兴, 周瑞玲. 醋制延胡索与净制延胡索抗炎, 镇痛作用的对比研究 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(23): 4518-4521.

[27] 李小芳, 罗庆洪, 任 文. 延胡索炮制前后生物碱含量测定及镇痛作用的对比研究 [J]. 湖南中医药导报, 2001, 7(5): 253-255.

[28] 刘立新, 林涌波. 复方夏天无片治疗心律失常 46 例疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(35): 5273-5273.

[29] 吴 淞, 沈丘良. 夏天无对复灌心血流动力学及心律失常的影响 [J]. 中草药, 1994, 25(5): 259-260.

[30] 张志祖, 何晓南. 夏天无生物碱的抗心律失常作用 [J]. 赣南医学院学报, 1997, 17(1): 7-9.

[31] 李 荣, 吴 伟, 李文晞, 等. 延胡索碱预处理对大鼠心肌缺血再灌注心律失常的干预作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3): 237-240.

[32] 李俊哲. 桃仁红花煎治疗冠心病室性早搏疗效观察及延胡索抗心律失常实验研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2007.

[33] 何晓南, 周 俐, 胡 晓, 等. 夏天无注射液抗炎实验研究 [J]. 赣南医学院学报, 1998, 18(2): 103-105.

[34] 张先洪, 陆兔林, 毛春芹. 延胡索不同炮制品镇痛抗炎作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(2): 449-450.

[35] 杨 娟. 延胡索乙素抗血栓作用及机制研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2013.

[36] 高 健, 王天佑, 何相好, 等. 夏天无总碱抑制血小板聚集作用的研究 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2004, 24(2): 137-140.

[37] 闵 清, 白育庭, 舒思洁, 等. 延胡索乙素对四氯化碳致小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(6): 483-484.

[38] 张 熠, 顾振纶, 蒋小岗. 夏天无总碱提取物对痴呆大鼠脑内 5-HT 和 DA 含量的影响 [J]. 苏州大学学报: 医学版, 2004, 24(2): 134-136.

[39] 邓湘平, 顾振纶, 谢梅林. 夏天无总生物碱对东莨菪碱及 *D*-半乳糖所致大鼠学习记忆障碍的影响 [J]. 中草药, 2003, 34(4): 350-352.

[40] 白 雪, 杨 杰, 刘昌福, 等. 延胡索总生物碱对 *D*-半乳糖所致衰老模型小鼠相关指标的影响 [J]. 贵州医药, 2008, 32(5): 399-401.

[41] 王 红, 田 明, 王 淼, 等. 延胡索现代药理及临床研究进展 [J]. 中医药学报, 2010, 38(6): 108-111.

[42] 张国铎, 谢 丽, 禹立霞, 等. 延胡索总碱对 6 种人源胃癌细胞株的体外增殖抑制作用 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2009, 17(2): 81-85.

[43] 王燕波, 任燕华, 郑继旺. 左旋四氢巴马汀对吗啡辨别效应的影响 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2005, 14(1): 27-29.

[44] 颜晶晶, 俸 珊, 何丽娜, 等. 延胡索乙素对映体对人肝微粒体细胞色素 P450 酶抑制作用机制研究 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 534-540.

[45] 罗兴中. 夏天无眼药水的研究现状 [A] // 第十一次全省中、西医眼科学术交流会学术论文集 [C]. 鹰潭: 江西省中西医结合眼科专委会, 2012.

[46] 刘 晶, 李 丽. 夏天无对脑梗死大鼠脑源性神经营养因子及高敏 C 反应蛋白影响的实验研究 [J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(6): 23-25.

[47] 徐丽华, 顾振纶, 蒋小岗, 等. 夏天无总碱中抗胆碱酯酶活性成分的研究 [J]. 药学学报, 2002, 37(11): 902-903.

[48] 马宏达, 史国兵. 夏天无药理作用研究进展 [J]. 中国药房, 2009, 19(36): 2867-2869.

[49] Sato F, Hashimoto T, Hachiya A, *et al*. Metabolic engineering of plant alkaloid biosynthesis [J]. *Proceed Natl Acad Sci*, 2001, 98(1): 367-372.

[50] 张铁军, 许 浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1458-1467.

[51] 贺 凯, 高建莉, 赵光树. 延胡索化学成分、药理作用及质量控制研究进展 [J]. 中草药, 2007, 38(12): 1909-1919.

[52] 邓 敏, 宋秀媛, 王家富. 普洛托品的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2001, 32(3): 275-277.

[53] Li Y, Wang S, Liu Y, *et al*. Effect of alpha-allocryptopine on transient outward potassium current in rabbit ventricular myocytes [J]. *Cardiology*, 2008, 111(4): 229.

[54] 郑洪艳. 原小檗碱类生物碱作用差异的机理研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2004.

[55] 王 新, 薛 晖, 岳 媛, 等. 高表达β1 肾上腺素受体细胞膜色谱法靶向筛选夏天无中活性成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 65-68.

[56] Druzin M, Haage D, Johansson S. Bicuculline free base blocks voltage-activated K^+ currents in rat medial preoptic neurons [J]. *Neuropharmacology*, 2004, 46(2): 285-295.

[57] 韩彦琪, 许 浚, 张铁军, 等. 基于网络药理学的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的作用机制研究 [J]. 药学学报, 2016, 51(3): 380-387.

[58] Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, *et al*. *In vivo* direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node [J]. *Auton Neurosci*, 2009, 148(l/2): 44-49.