

• 综 述 •

半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及作用机制研究新思路

袁海建¹, 李国银^{1#}, 姜 俊^{1*}, 陈靖靖¹, 贾晓斌^{2*}, 封 亮², 刘玉梅¹

1. 泰州职业技术学院, 江苏 泰州 225300

2. 江苏省中医药研究院 国家中医药管理局中药释药系统重点实验室, 江苏 南京 210028

摘 要: 中药是中医临床用药的实践产物, 由于中药化学成分和人体的复杂性, 导致功效物质基础及其机制研究面临困境。对半夏、厚朴单味药材化学成分、抗肿瘤功效物质基础及相关机制进行总结分析, 找出存在问题, 并提出代谢组学结合网络药理学研究半夏-厚朴药对的思路与方法, 以期更好地阐释半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及作用机制、揭示药对配伍规律的科学内涵, 为进一步深入研究复方配伍规律提供理论基础和思路建议。

关键词: 半夏-厚朴药对; 抗肿瘤; 功效物质基础; 作用机制; 研究思路

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)08-1924-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.08.029

New thoughts on antitumor functional material base and mechanism of *Pinelliae Rhizoma-Magnoliae Officinalis Cortex* couplet medicines

YUAN Hai-jian¹, LI Guo-yin¹, JIANG Jun¹, CHEN Jing-jing¹, JIA Xiao-bin², FENG Liang², LIU Yu-mei¹

1. Taizhou Polytechnic College, Taizhou 225300, China

2. Key Laboratory of New Drug Delivery Systems of Chinese Materia Medica, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) is the product of clinical practice of traditional Chinese medicine. Due to the complexity of the chemical composition of CMM and human body, the functional material base and its mechanism researches were facing a dilemma. In this paper, the chemical composition, antitumor material base, and related mechanism of *Pinellia Rhizoma* and *Magnolia Officinalis Cortex* were summarized and analyzed, and the existing problems were found. In order to better elucidate the functional material base and mechanism of the antitumor effects of *Pinellia Rhizoma-Magnolia Officinalis Cortex* couplet medicines and reveal the scientific connotation of couplet medicines compatibility, the research thoughts of metabonomics combined with network pharmacology were proposed. With a view to providing theoretical basis and suggestion for the further research on the compound compatibility law.

Key words: *Pinelliae Rhizoma-Magnoliae Officinalis Cortex* couplet medicines; antitumor; functional material base; mechanism; research thoughts

中药复方是中医临床用药的主要形式, 遵循“君、臣、佐、使”的组方原则、七情配伍规律及性味主治理论, 以多成分、多靶点、多途径的形式发挥药效, 达到治疗病症的目的。配伍特别是“药对”配伍是中药复方用药的特色和优势所在^[1]。“药对”又称“对药”, 是历代医家积累临床用药经验的升华, 也是复方配伍规律研究的基础和重要切入点之一。

据《金匱要略》记载, 半夏厚朴汤方中半夏 *Pinelliae Rhizoma*、厚朴 *Magnoliae Officinalis Cortex* 2味药的配伍比例为4:3, 具有燥湿化痰、行气散结的功效, 主要用于治疗痰气交阻之呃逆呕吐、脘腹胀满、梅核气等病证。二药君臣配伍主要利用半夏、厚朴药材的气、味、性相同, 归经及治疗相近, 可以达到叠加药效、协同互补的作用。

收稿日期: 2018-01-13

基金项目: 泰州市科技支撑计划项目资助(TS201721); 泰州职业技术学院科研项目资助(TZYKY-17-25); 泰州职业技术学院创新型科研团队资助项目(TZYT-16-1); 江苏省“青蓝工程”资助项目(2016); 江苏省卫生计生委科研课题(JZ201607)

作者简介: 袁海建, 副教授。Tel: (0523)86668793 E-mail: yuanjian8101@163.com

*通信作者 姜 俊, 教授。Tel: (052)85637809

贾晓斌, 研究员。Tel: (0253)85637809

#并列第一作者 李国银, 2015级药学专业学生。E-mail: liguoyin2017@163.com

本文主要对半夏、厚朴单味药材化学成分、抗肿瘤功效物质基础及相关机制进行总结分析,找出存在的问题,并提出代谢组学结合网络药理学研究半夏-厚朴药对的思路与方法,为二者联合抗肿瘤研究提供理论基础及思路指导。

1 半夏抗肿瘤作用研究

1.1 半夏化学成分研究

半夏是天南星科多年生草本植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎,化学成分比较复杂,主要含有生物碱、核苷、有机酸等有效成分^[2-3]。生物碱类成分主要为 *L*-麻黄碱、葫芦巴碱、胆碱等^[4];

核苷类成分主要为鸟苷、尿苷和腺苷等^[5];有机酸类成分主要包括琥珀酸、棕榈酸、亚油酸等^[6];同时含有 β -谷甾醇、氨基酸、半夏蛋白、多糖等成分^[7]。

1.2 半夏抗肿瘤作用物质基础及其作用机制

动物模型和细胞模型实验表明,半夏提取物/有效部位的抗肿瘤作用是确切的,但半夏抗肿瘤作用的物质基础尚不明确^[8]。现已证明半夏提取物/有效成分对肝癌^[9-17]、宫颈癌^[18]、胃癌^[19-21]、卵巢癌^[22-24]、肺癌^[25]、白血病^[26-27]、乳腺癌^[28]、腹水瘤^[29]、胆管癌^[30]等多种肿瘤细胞具有显著的抑制作用,其抗肿瘤作用机制也是多种多样的,见表 1。

表 1 半夏抗肿瘤作用相关成分及其作用机制

Table 1 Antitumor related constituents and its mechanism of *Pinelliae Rhizoma*

肿瘤	功效物质基础	抗肿瘤方式	癌症模型/肿瘤细胞	作用机制	参考文献
肝癌	半夏醇提物	抑制细胞增殖、生长	人肝癌 HepG2 细胞	调控 β -catenin 信号通路、阻滞细胞于 G ₀ /G ₁ 期	9,11
	半夏蛋白	诱导细胞凋亡、抑制细胞生长	人肝癌 Bel-7402、HepG2 细胞	尚不明确	10,12-13
	半夏多糖	抑制细胞生长	小鼠肝癌 H ₂₂ 细胞	抑制 PC12 生长及增殖,诱导 SH-SY5Y、PC12 细胞凋亡	17
	半夏总生物碱	抑制细胞增殖、生长	人肝癌 QJY-7703、Bel-7402 细胞	损伤肝癌细胞的 DNA	15-16
宫颈癌	半夏有机酸提取物、醋酸乙酯提取部位	抑制细胞增殖	人肝癌 Bel-7402 细胞	上调 Bax 和下调 Bcl-2 表达	14
		诱导细胞凋亡	人宫颈癌 HeLa 细胞	抑制 S 期细胞增殖和激活 caspase 家族诱导细胞凋亡	18
胃癌	半夏水提物	抑制细胞增殖和侵袭	人胃癌 BGC823 细胞	降低低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α 蛋白表达)	19
	半夏醇提物	抑制细胞增殖、促进细胞凋亡	人胃癌 SGC7901 细胞	尚不明确	20
	半夏总生物碱	抑制细胞增殖	人胃癌 SGC-7901 细胞	诱导胃癌细胞的 DNA 损伤	21
卵巢癌	半夏总蛋白	抑制细胞增殖	人卵巢癌 SKOV3、OVCAR、AO、3AO 细胞	尚不明确	22-24
肺癌	半夏生物碱	抑制细胞增殖	人肺癌 A549 细胞	损伤癌细胞的 DNA	25
白血病	半夏总生物碱	抑制细胞生长	人白血病 K562 细胞	尚不明确	26
	半夏水提物	抑制细胞增殖	人白血病 K562 细胞	诱导细胞凋亡和细胞周期阻滞	27
乳腺癌	半夏总生物碱	抑制细胞增殖、生长	人乳腺癌 MDA-MB-435S 细胞	损伤乳腺癌细胞的 DNA	28
腹水瘤	半夏多糖	抑制细胞生长	小鼠艾氏腹水瘤	提高机体酶活性来清除过多自由基	29
胆管癌	半夏多糖	抑制细胞增殖、促进细胞凋亡	人胆管癌细胞系 (SNU-245、CL-6、Sk-ChA-1 和 MZ-ChA-1)	活化内源性线粒体凋亡途径、介导蛋白表达下调	30

2 厚朴抗肿瘤作用研究

2.1 厚朴化学成分研究

厚朴是木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮, 研究发现厚朴含有木脂素类、生物碱类、挥发油等活性成分^[31-33]。木脂素类成分主要包括厚朴酚、和厚朴酚、4-O-甲基和厚朴酚、obovitol、4'-methoxymagnolialdehyde、magnolaldehyde B 等^[34-36]; 生物碱类成分主要为厚朴碱、木兰花碱、木兰箭毒碱等^[37]; 挥发油类成分主要包括桉叶油醇及其异构体等^[38-40]。除此之外, 厚朴叶中还含有落叶松脂素、松柏萜、金丝桃萜、异槲皮萜等成分^[41-42]。

2.2 厚朴抗肿瘤作用物质基础及其作用机制

从中药中寻找活性成分作为小分子靶向性药物, 是抗肿瘤药物的研究方向之一^[43]。厚朴中的典型代表性活性成分厚朴酚与和厚朴酚的抗肿瘤作用已被大量研究证实, 而除此之外的其他物质抗肿瘤作用研究则相对较少。现已证明厚朴对肺癌^[44-49]、肝癌^[50-55]、胃癌^[56-57]、结肠癌^[58-59]、卵巢癌^[60-61]、宫颈癌^[35]、乳腺癌^[62-64]、膀胱癌^[65]、前列腺癌^[66]、胆管癌^[67]、鼻咽癌^[42,68-69]、口腔癌^[70]、甲状腺癌^[71]等肿瘤细胞具有很好的抑制作用。除此以外, 厚朴中活性成分还可抑制白血病^[72-73]、神经胶质瘤^[74]、黑色素瘤^[75-76]、胶质母细胞瘤^[77]等多种肿瘤细胞的生长和增殖, 其抗肿瘤作用机制也是多种多样的, 见表 2。

3 半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及其机制研究存在的问题

虽然关于半夏、厚朴单味药材的化学成分和药理研究取得了一定进展, 但也存在以下几方面的不足: ①对半夏、厚朴单味药材研究较多, 半夏-厚朴药对配伍研究较少; ②对半夏、厚朴中已知抗肿瘤活性单一成分/组分研究较多, 而对多种成分协同抗肿瘤研究较少; ③以单一学科方法对半夏、厚朴药材抗肿瘤研究较多, 多学科间关联性研究相对较少。以上存在的不足无法体现中药治病整体性特点, 对其作用机制、生物转化和代谢过程等系列研究也就成了无的放矢^[78], 这也是当前中药研究中常面临的问题, 寻找真正契合中医潜方用药的研究思路与方法仍将是未来科研工作者研究的重点。

4 半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及其机制研究思路与方法

针对上述存在的问题, 综合现阶段的研究成

果, 笔者认为应注重多学科间关联性、整体性研究, 借助代谢组学、网络药理学等先进技术并结合高通量、高灵敏度的现代分析仪器开展药对, 特别是半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及其机制研究, 为进一步深入研究复方配伍规律提供理论基础和思路建议。

4.1 半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及其机制研究思路

半夏、厚朴药材有效成分/组分对多种恶性肿瘤细胞具有抑制作用, 充分表明半夏、厚朴抗肿瘤以多成分、多靶点、多途径的形式发挥药效, 为其药对配伍抗肿瘤研究奠定了基础。笔者认为应以半夏-厚朴药材作为整体研究对象, 借助代谢组学、网络药理学等先进技术结合高通量、高灵敏度的现代分析仪器, 从研究半夏-厚朴药对体内代谢物组^[79]与药效的相关性来考察半夏-厚朴药对配伍前后对特定肿瘤动物模型的影响, 简化研究过程, 探究抗肿瘤功效物质基础及其机制。

4.2 半夏-厚朴药对抗肿瘤功效物质基础及其机制研究方法

综合现阶段学者们的研究成果, 笔者设想以 A549 细胞移植瘤大鼠模型^[80]为切入点, 以代谢组学技术为依托, 通过体内实验, 建立基于代谢组学结合网络药理学及现代分析化学技术探索半夏-厚朴药对抗肺癌功效物质基础及其机制的方法。主要的技术路线如图 1 所示, 具体如下: (1) 基于非靶向代谢组学分析技术, 采用 GC/LC-MS 法, 检测半夏-厚朴药对配伍前后 ig 给予 A549 细胞移植瘤模型大鼠的血浆成分, 运用多元变量分析技术即主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘法判别分析 (OPLS-DA)^[81]分析内源性代谢物变化, 比较配伍前后代谢差异成分, 对代谢差异成分进行全面地定性和定量分析, 并由此筛选出半夏-厚朴药对大鼠体内抗肺癌 A549 潜在的“代谢标识物”; (2) 基于靶向代谢组学分析技术, 对潜在的“代谢标识物”采用液相色谱/四极杆飞行时间质谱 (LC-Q-TOF-MS) 法^[82], 以同位素标准品为参照进行有针对性地、特异性地检测分析及靶标验证, 由此确定的显著代谢差异物极有可能是半夏-厚朴药对抗肺癌 A549 真正的功效物质; (3) 对潜在的“代谢标识物”进行抗肺癌 A549 作用机制研究分析, 利用 KEGG 数据库^[83]进行 Met PA 通路富集分析整合^[84], 寻找/筛选与抗大鼠肺癌 A549 最相关的代谢途径/通路;

表 2 厚朴中与抗肿瘤作用相关成分及其作用机制

Table 2 Antitumor related constituents and its mechanism of *Magnolia Officinalis Cortex*

肿瘤	功效物质基础	抗肿瘤方式	癌症模型/肿瘤细胞	作用机制	参考文献
肺癌	厚朴酚	诱导细胞凋亡	人肺癌 H446、H460 细胞	细胞自噬途径	44-45
	和厚朴酚	抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡	人肺癌 A2 细胞	上调 Bax 基因表达, 下调 Bcl-2 基因表达	46
	和厚朴酚	抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡	人肺癌 N446 细胞	尚不明确	47
	和厚朴酚	抑制细胞增殖	人肺癌 SPC-A-1、NSCLC、H23 细胞	尚不明确	48
	和厚朴酚	抑制细胞增殖	人肺癌 A549、HCC827 细胞	可能与抑制 HDAC6 活性有关	49
肝癌	和厚朴酚	抑制细胞、诱导细胞凋亡	人肝癌 HepG2 细胞	调节核转录因子- κ B (NF- κ B) /I κ B 表达, 下调 NF- κ B 的表达; 细胞自噬途径	50-52
	和厚朴酚	抑制细胞增殖	小鼠肝癌 H ₂₂ 细胞	尚不明确	53
	和厚朴酚	诱导细胞增殖、凋亡	人肝癌 SMMC-7721 细胞	可能与调控转化生长因子 (TGF- β) / Smad 信号通路相关	54-55
胃癌	和厚朴酚	抑制细胞增殖	人胃癌 MGC-803、BGC-823 细胞	尚不明确	56-57
结肠癌	4-O-甲基和厚朴酚	抑制细胞增殖	携带人结肠癌 SW620 细胞的异种移植裸鼠	抑制 NF- κ B 引起 p21 介导的人结肠癌细胞生长	58
	厚朴酚	抑制细胞生长、诱导细胞凋亡	人结肠癌 HCT-116 细胞	AMP 激活的蛋白激酶信号通路	59
卵巢癌	厚朴酚	抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡	人卵巢癌 SKOV3 细胞	下调人表皮生长因子受体 2 (HER2) 及其下游 PI3K/Akt 信号通路	60-61
宫颈癌	4'-methoxymag、magnaldehyde B	诱导细胞凋亡	人宫颈上皮癌 HeLa 细胞	诱导细胞周期阻滞于 G ₁ 期, 激活 caspase-8、3 和 PARP	35
乳腺癌	和厚朴酚	抑制细胞增殖	人乳腺癌 MCF-7、SK-BR3、BT-474 细胞	可能与 HER-2 的表达水平逆转有关	62-64
膀胱癌	厚朴酚	抑制细胞生长、增殖	人膀胱癌 5637 细胞	阻滞 5637 细胞于 G ₁ 期和 G ₂ /M 期	65
前列腺癌	厚朴酚	诱导细胞凋亡	人前列腺癌 DU145 和 PC3 细胞	引起细胞周期改变, 阻滞细胞进入 G ₂ /M 期	66
胆管癌	厚朴酚	抑制细胞生长、迁移和侵袭	胆管癌 CCA 细胞	通过调节 NF- κ B 途径	67
鼻咽癌	厚朴酚与和厚朴酚	抑制细胞增殖、迁移和侵袭	鼻咽癌 CNE-2 细胞	尚不明确	42,68-69
口腔癌	和厚朴酚	抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡	人口腔鳞状细胞癌 HN22 和 HSC4 细胞/异种移植肿瘤	抑制 iNOS/NO 和 ERp44 表达	70
甲状腺癌	和厚朴酚	抑制细胞生长、自噬、诱导凋亡	人甲状腺癌细胞 (DTC、PDTC、ATC)	阻滞细胞周期	71
白血病	厚朴酚与和厚朴酚	诱导细胞分化	急性早幼粒白血病 HL-60 细胞	通过 MEK 途径增强 VD3 和 ATRA 诱导的 HL-60 细胞分化	72
	obovitol	抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡	人急性髓细胞白血病细胞 (Jurkat、MM6、THP-1 和 U937)	调节 MAPK 信号通路, 并降低 NF- κ B 信号相关蛋白的磷酸化	73
神经胶质瘤	和厚朴酚	抑制细胞生长	人神经胶质瘤 U8	可能与抑制 mTOR 和 EGFR 的表达并诱导细胞凋亡有关	74
黑色素瘤	和厚朴酚	抑制细胞生长	黑色素瘤干细胞 (B16/F10、SKMEL-28、SK103 和 UAC2755 mela)	通过激活 AMPK 从而介导黑色素瘤细胞中的 AMPK 信号传导的	75-76
胶质母细胞瘤	和厚朴酚	诱导细胞凋亡	人胶质母细胞瘤 DBTRG-05MG	对 Ca ²⁺ 浓度的刺激作用	77

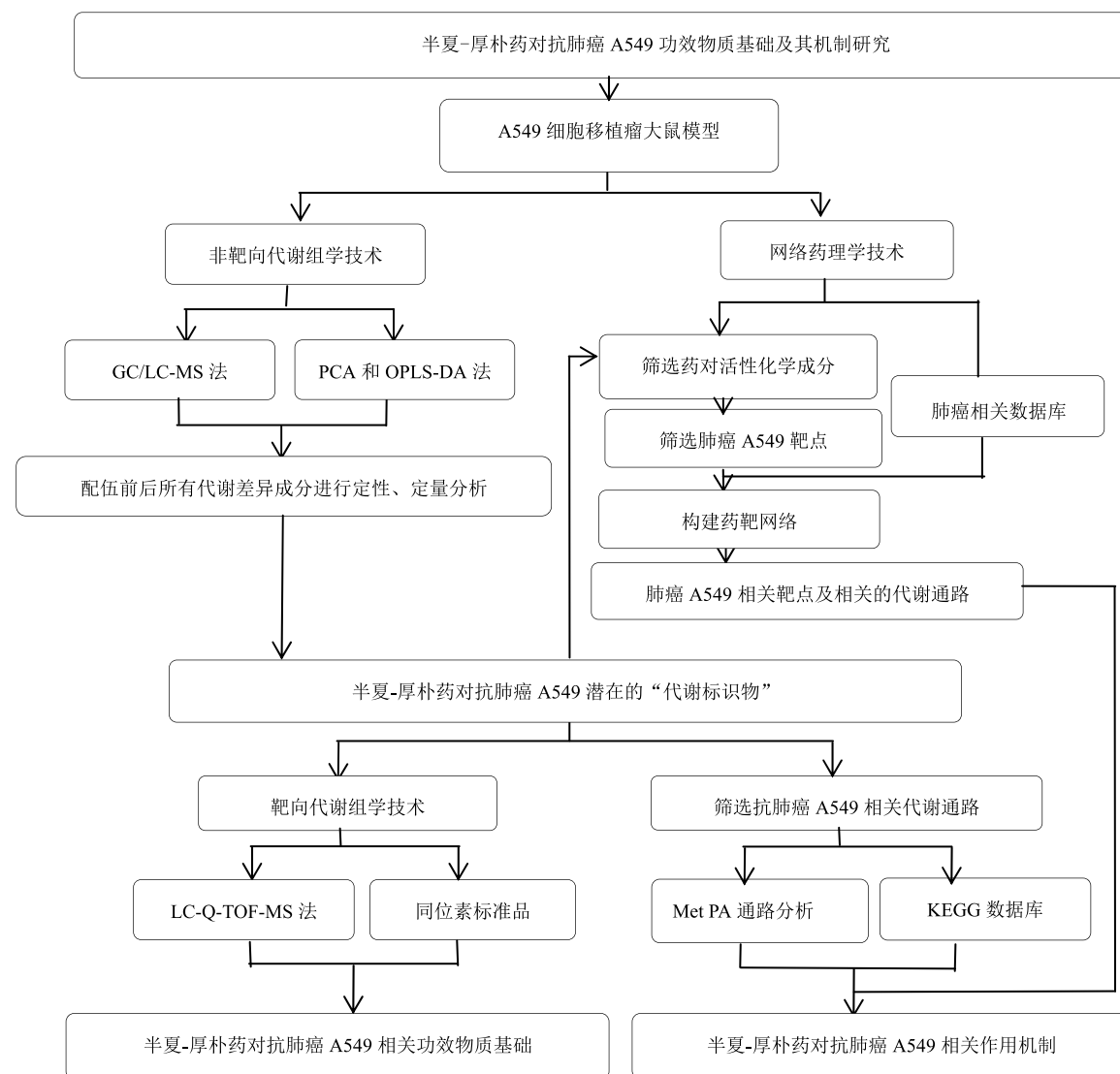


图 1 半夏-厚朴药对抗肺癌 A549 功效物质基础及其机制研究设想

Fig. 1 Thoughts on functional material base and mechanism of *Pinelliae Rhizoma-Magnoliae Officinalis Cortex* couplet medicines against lung cancer A549 cells in rats

(4) 对半夏-厚朴药对抗肺癌作用机制进行预测分析, 基于网络药理学分析技术, 依托中药系统药理学分析平台 (TCMSP)^[85] 寻找半夏、厚朴单味药的药效成分和作用靶点, 同时对代谢组学技术筛选的代谢差异成分进行成分补充, 根据分子相似性的理论^[86], 比较发现与抗肺癌 A549 相关药物具有相似活性的化合物作为药对活性成分, 再利用分子对接方法^[87]对半夏-厚朴抗肺癌 A549 作用靶点进行虚拟筛选, 根据分子对接结果构建“药-靶网络”, 分析半夏-厚朴中活性成分与靶点、代谢通路的作用情况, 找出与抗大鼠肺癌 A549 的靶点及相关的代谢通路, 并与上述代谢组学研究得出的代谢途径/通

路进行分析整合, 以此阐明与半夏-厚朴抗大鼠肺癌 A549 最关联的作用机制。

5 结语

近年来, 随着代谢组学、网络药理学等多学科的交叉融合, 在药物之间的相互作用、药物与机体之间的相互作用等方面研究体现出了较强的优越性, 所体现的“整体性、系统性和综合性”与中药的“多组分、多靶点和整合调节”高度吻合, 可作为中医药研究的新手段^[88-90]。药对作为单味中药的拓展以及复方用药的基础, 不可避免地将成为中药未来研究的重要环节。以药对为突破口, 积极开展药对配伍功效物质及其机制的研究, 运用代谢组学、

网络药理学等先进技术结合高通量、高灵敏度的现代分析仪器来探究药对,特别是对其功效物质基础及其机制的研究,形成“机体代谢物组-疾病-功效物质-作用机制”的环环相扣,不仅遵循和继承了中医药整体观的理论,又证实了中医药的疗效。基于中医药理论结合现代科学技术知识与方法策略,以药对为突破口,进行系统、深入的研究,必将有力地揭示方剂配伍规律的科学内涵,并加快中药现代化和国际化进程。

参考文献

- [1] 宋佳,高晓霞,田俊生,等.中药药对配伍机制的现代研究[J].中草药,2017,48(21):4367-4374.
- [2] Lee J Y, Park N H, Lee W, et al. Comprehensive chemical profiling of *Pinellia* species tuber and processed *Pinellia* tuber by gas chromatography-mass spectrometry and liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2016, 1471: 164-177.
- [3] 杨冰月,李敏,施佳,等.半夏及其炮制品姜半夏 HPLC 特征指纹图谱系统性研究[J].中草药,2014,45(5):652-658.
- [4] 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.
- [5] 孙全,何丹,傅亚,等.HPLC同时测定半夏中的3种核苷[J].华西药学杂志,2015,30(2):242-244.
- [6] 张科卫,吴皓,武露凌.半夏药材中脂肪酸成分的研究[J].南京中医药大学学报:自然科学版,2002,18(5):291-292.
- [7] 龚道锋,王甫成,纪东汉,等.中药半夏化学成分及其药理、毒理活性研究进展[J].长江大学学报:自科科学版,2015,12(18):77-79.
- [8] 武峰,秦志丰,李勇进,等.半夏化学成分抗肿瘤研究进展[J].中华中医药学刊,2013,31(2):270-272.
- [9] 黄鹄,张伟云.半夏醇提取物对人肝癌 HepG2 细胞增殖与细胞周期的影响[J].中国药科大学学报,2009,40(1):89-93.
- [10] 王桂芳.掌叶半夏有效提取物单独对体外培养肝癌 HepG2 细胞的作用[J].中国现代药物应用,2009,3(12):113-114.
- [11] 郑国灿.半夏提取液的抗肿瘤性研究[J].四川中医,2004,22(9):9-11.
- [12] 黄必胜.半夏蛋白对人肝癌细胞 Bel-7402 的诱导凋亡作用[J].时珍国医国药,2007,18(5):1056-1057.
- [13] 付芸,黄必胜,李娟,等.半夏蛋白抗肿瘤活性组分的提取分离[J].中国中医药信息杂志,2007,14(1):45-47.
- [14] Wei Z, Yong G, Xu S, et al. Purification of a mannose-binding lectin *Pinellia ternata* agglutinin and its induction of apoptosis in Bel-7404 cells [J]. *Protein Expr Purif*, 2014, 93(1): 11-17.
- [15] 陈雅琳,刘李娜,唐瑛,等.半夏总生物碱对人肝癌细胞增殖的抑制作用研究[J].海军医学杂志,2014,35(1):5-8.
- [16] 陈芳,邓惠玲,张宜.半夏生物总碱对人肝癌细胞增殖的影响[J].中国药师,2011,14(10):1449-1451.
- [17] 赵永娟,王蕾,侯琳,等.半夏多糖抗肿瘤作用研究[J].中国药理学通报,2006,22(3):368-371.
- [18] 李娟,陈科力,黄必胜,等.半夏类药材提取物抗 HeLa 细胞活性研究[J].中国医院药学杂志,2010,30(2):146-148.
- [19] 毛竹君,张慈安,武峰,等.生半夏、南星水提物对人胃癌 BGC823 细胞的侵袭力及 HIF-1 α mRNA 蛋白表达的影响[J].现代生物医学进展,2011,11(10):1861-1864.
- [20] 张慈安,武峰,毛竹君,等.姜半夏乙醇提取物对人胃癌 SGC7901 细胞增殖和凋亡的影响[J].现代生物医学进展,2011,11(17):3240-3244.
- [21] 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.
- [22] 陈小燕,周莉,郑飞云,等.掌叶半夏总蛋白作用人卵巢癌 SKOV3 细胞的蛋白质组学研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(12):1651-1656.
- [23] 谷杭芝,郑飞云,周莉,等.掌叶半夏总蛋白诱导人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的实验研究[J].海峡药学,2009,21(9):160-162.
- [24] 朱铭伟,周抗美,丁声颂.掌叶半夏总蛋白对卵巢癌细胞株及人脐血造血细胞的作用[J].上海医科大学学报,1999,26(6):455-456.
- [25] 周茜,唐瑛,孙欢,等.半夏总生物碱对人肺癌细胞增殖的抑制作用[J].药学实践杂志,2013,31(1):38-41.
- [26] 郭萌,陈斌.半夏水提取液诱导人白血病 K562 细胞凋亡的初步研究[J].临床血液学杂志,2014,27(6):983-986.
- [27] 陆跃明,吴皓,王耿.半夏各炮制品总生物碱对慢性髓性白血病细胞(K562)的生长抑制作用[J].南京中医药大学学报,1995,11(2):84-85.
- [28] 孙欢,唐瑛,周茜,等.半夏总生物碱对人乳腺癌细胞增殖的抑制作用[J].华南国防医学杂志,2012,26(5):411-414.
- [29] Li X, Lu P, Zhang W, et al. Study on anti-Ehrlich ascites tumour effect of *Pinellia ternata* polysaccharide in vivo [J]. *Afr J Tradit Compl Altern Med*, 2013, 10(5): 380-385.
- [30] Li Y, Li D, Chen J, et al. A polysaccharide from *Pinellia ternata* inhibits cell proliferation and metastasis in human cholangiocarcinoma cells by targeting of Cdc42 and 67 kDa laminin receptor (LR) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93(Pt A): 520-525.
- [31] 赵慧,严颖,邹立思,等.基于 UFLC-Triple TOF-MS/MS 技术分析厚朴化学成分[J].中国药理学

- 志, 2017, 52(20): 1824-1831.
- [32] 韩亮, 石忠峰, 林华庆. UPLC/Q-TOF-MS/MS 法分析厚朴化学成分 [J]. 中成药, 2013, 35(4): 766-769.
- [33] 吴锦玉, 吴岩斌, 易骏, 等. 凹叶厚朴叶的化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(21): 2965-2968.
- [34] Lee Y J, Lee Y M, Lee C K, *et al.* Therapeutic applications of compounds in the *Magnolia* family [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130(2): 157-176.
- [35] 任坚忍, 余凡, 张诗蓓, 等. 厚朴活性成分研究进展 [J]. 现代农业科技, 2011(21): 127-128.
- [36] Youn U J, Fatima N, Chen Q C, *et al.* Apoptosis-inducing and antitumor activity of neolignans isolated from *Magnolia officinalis* in HeLa cancer cells [J]. *Phytother Res*, 2013, 27(9): 1419-1422.
- [37] 张淑洁, 钟凌云. 厚朴化学成分及其现代药理研究进展 [J]. 中药材, 2013, 36(5): 838-843.
- [38] 何小珍, 蒋军辉, 徐小娜, 等. GC-MS 联用技术分析厚朴挥发油化学成分 [J]. 应用化工, 2012, 41(2): 352-357.
- [39] 曾红, 邓先清, 黄玉珊. 井冈山产凹叶厚朴挥发油中化学成分分析 [J]. 中草药, 2015, 46(24): 3649-3654.
- [40] 曹迪, 徐照辉, 王芳芳. 厚朴挥发油化学成分及其抗炎作用的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 2015, 22(6): 647-649.
- [41] 杨竹雅, 卫莹芳, 周志宏, 等. 厚朴叶中具血管活性作用部位的化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(3): 260-264.
- [42] Yi J, Wu J G, Wu J Y, *et al.* Quality evaluation of the leaves of *Magnolia officinalis* var. *biloba* using high-performance liquid chromatography finger print analysis of phenolic compounds [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(4): 784-792.
- [43] 秦洁, 李晓庆, 赵春娟, 等. 厚朴酚与和厚朴酚抗鼻咽癌作用机制研究 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 226-230.
- [44] 董秀, 韩兆峰, 王晓波, 等. 厚朴酚对人小细胞肺癌 H446 细胞凋亡的影响 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(8): 200-201.
- [45] 孙宏伟, 李海波. 厚朴酚通过自噬途径促进肺癌细胞死亡 [J]. 中医药信息, 2010, 27(6): 86-89.
- [46] 刘畅, 邵淑丽, 夏艳, 等. 和厚朴酚对人肺癌 A2 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(5): 1797-1803.
- [47] 黄清松, 李红枝, 郑敏. 和厚朴酚对人肺小细胞癌 N446 细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 长春中医药大学学报, 2013, 29(6): 967-969.
- [48] 王春玲, 赖小平, 吴安国. 和厚朴酚联合青蒿素体外抗肿瘤的实验研究 [J]. 中国药理学杂志, 2011, 46(21): 1639-1642.
- [49] Liou S F, Hua K T, Hsu C Y, *et al.* Honokiol from *Magnolia* spp. induces G1 arrest via disruption of EGFR stability through repressing HDAC6 deacetylated Hsp90 function in lung cancer cells [J]. *J Funct Foods*, 2015, 15: 84-93.
- [50] 李海波, 谷建军, 英锡相, 等. 厚朴酚通过自噬途径促进 HepG-2 细胞死亡 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(5): 657-659.
- [51] 张玉碧, 张辉, 吕林华, 等. NF- κ B/I κ B 在和厚朴酚对磷酸酯乙醇胺诱导肝癌 HepG2 细胞凋亡中的表达变化 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 114-116.
- [52] 张玉碧, 张辉, 吕林华, 等. 和厚朴酚对人肝癌 HepG2 细胞增殖及 NF- κ B mRNA 表达的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(12): 1562-1563.
- [53] 郑欢, 于鑫, 李之韬, 等. 高载药量和厚朴酚纳米粒的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(3): 292-296.
- [54] 董兵轮, 丛威亮, 李晓明, 等. 和厚朴酚对人肝癌 SMMC-7721 细胞体外抗肿瘤活性的研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(65): 3-4.
- [55] Han L L, Xie L P, Li L H, *et al.* Reactive oxygen species production and Bax/Bcl-2 regulation in honokiol-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2009, 28(1): 97-103.
- [56] 王春玲, 赖小平, 吴安国. 和厚朴酚与青蒿素体外抗人胃癌 MGC-803 细胞的作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(2): 407-410.
- [57] 蔡喆, 潘文合. 和厚朴酚泊洛沙姆 F-127 胶束的制备及其体外抗肿瘤研究 [J]. 中国现代应用药理学, 2014, 31(2): 186-189.
- [58] Oh J H, Ban J O, Cho M C, *et al.* 4-O-methylhonokiol inhibits colon tumor growth via p21-mediated suppression of NF- κ B activity [J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 706-715.
- [59] Park J B, Lee M S, Cha E Y, *et al.* Magnolol-induced apoptosis in HCT-116 colon cancer cells is associated with the AMP-activated protein kinase signaling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(9): 1614-1620.
- [60] Chuang T C, Hsu S C, Cheng Y T, *et al.* Magnolol down-regulates HER2 gene expression, leading to inhibition of HER2-mediated metastatic potential in ovarian [J]. *Cancer Lett*, 2011, 311(1): 11-19.
- [61] Liu Y, Zhao X, Pan X, *et al.* Honokiol, a natural therapeutic candidate, induces apoptosis and inhibits angiogenesis of ovarian tumor cells [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 140(1): 95-102.
- [62] 崔婧. 和厚朴酚联合 TRAIL 对人乳腺癌细胞株 MCF-7 效应的实验研究 [J]. 医学信息: 中旬刊, 2011, 24(7): 3321-3322.
- [63] Liu H, Zang C, Emde A, *et al.* Anti-tumor effect of honokiol alone and in combination with other anti-cancer agents in breast cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591(1/3): 43-51.
- [64] Wolf I, O'Kelly J, Wakimoto N, *et al.* Honokiol, a natural biphenyl, inhibits *in vitro* and *in vivo* growth of breast

- cancer through induction of apoptosis and cell cycle arrest [J]. *Int J Oncol*, 2007, 30(6): 1529-1537.
- [65] Lee S J, Cho Y H, Park K, *et al.* Magnolol elicits activation of the extracellular signal-regulated kinase pathway by inducing p27KIP1-mediated G₂/M-phase cell cycle arrest in human urinary bladder cancer 5637 cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(12): 2289-2300.
- [66] Mckeown B T, McDougall L, Catalli A, *et al.* Magnolol causes alterations in the cell cycle in androgen insensitive human prostate cancer cells *in vitro* by affecting expression of key cell cycle regulatory proteins [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(7): 1154-1164.
- [67] Zhang F H, Ren H Y, Shen J X, *et al.* Magnolol suppresses the proliferation and invasion of cholangiocarcinoma cells via inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 474-480.
- [68] 秦洁, 李晓庆, 赵春娟, 等. 厚朴酚与和厚朴酚抗鼻咽癌作用机制研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(2): 226-230.
- [69] 王冠杰, 赵娅娟, 董济民. 脂质体和厚朴酚联合热疗对腺样囊性癌增殖的协同抑制作用 [J]. *安徽医药*, 2016, 20(7): 1237-1240.
- [70] Cho J H, Jeon Y J, Park S M, *et al.* Multifunctional effects of honokiol as an anti-inflammatory and anti-cancer drug in human oral squamous cancer cells and xenograft [J]. *Biomaterials*, 2015, 53: 274-284.
- [71] Lu C H, Chen S H, Chang Y S, *et al.* Honokiol, a potential therapeutic agent, induces cell cycle arrest and program cell death *in vitro*, and *in vivo*, in human thyroid cancer cells [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 115: 288-297.
- [72] Fong W F, Tse A K W, Poon K H, *et al.* Magnolol and honokiol enhance HL-60 human leukemia cell differentiation induced by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and retinoic acid [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(2): 427-441.
- [73] Kim H S, Lim G Y, Hwang J, *et al.* Induction of apoptosis by obovatol as a novel therapeutic strategy for acute myeloid leukemia [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(6): 1675-1680.
- [74] 王敏, 林茂, 马晓莉, 等. 和厚朴酚对人神经胶质瘤 U87 细胞的体内外抗肿瘤作用 [J]. *遵义医学院学报*, 2016, 39(5): 459-463.
- [75] Liu H, Zang C, Emde A, Anna Emde, *et al.* Anti-tumor effect of honokiol alone and in combination with other anti-cancer agents in breast cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 591(1/3): 43-51.
- [76] Yeh P S, Wang W, Chang Y A, *et al.* Honokiol induces autophagy of neuroblastoma cells through activating the PI3K/Akt/mTOR and endoplasmic reticulum stress/ERK1/2 signaling pathways and suppressing cell migration [J]. *Cancer Lett*, 2016, 370(1): 66-67.
- [77] Liang W Z, Chou C T, Chang H T, *et al.* The mechanism of honokiol-induced intracellular Ca²⁺ rises and apoptosis in human glioblastoma cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 221: 13-23.
- [78] 王喜军. 中药血清药物化学的研究现状及未来发展 [J]. *亚太传统医药*, 2005(1): 59-63.
- [79] 李萍, 齐炼文, 闻晓东, 等. 中药效应物质基础和质量控制研究的思路与方法 [J]. *中国天然药物*, 2007, 5(1): 1-9.
- [80] 曹军, 何阳, 刘洪强, 等. 肺癌 A549 裸大鼠移植瘤模型的建立及应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2014, 23(10): 901-905.
- [81] 赵凡凡, 李肖, 高丽, 等. 甘草水提取物干预 D-半乳糖衰老大鼠的肝脏代谢组学研究 [J]. *中草药*, 2017, 48(17): 3545-3553.
- [82] Jiang P, Dai W, Yan S, *et al.* Potential biomarkers in the urine of myocardial infarction rats: A metabolomic method and its application [J]. *Mol Biosyst*, 2011, 7(3): 824-831.
- [83] Denkert C, Budczies J, Weichert W, *et al.* Metabolite profiling of human colon carcinoma-deregulation of TCA cycle and amino acid turnover [J]. *Mol Cancer*, 2008, 7(1): 72-86.
- [84] Maertens A, Bouhifd M, Zhao L, *et al.* Metabolomic network analysis of estrogen-stimulated MCF-7 cells: A comparison of over representation analysis, quantitative enrichment analysis and pathway analysis versus metabolite network analysis [J]. *Arch Toxicol*, 2016, 91(1): 1-14.
- [85] 刘鑫馥, 吴嘉瑞, 张丹, 等. 基于网络药理学的参附汤作用机制分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(16): 211-218.
- [86] 柯志鹏, 张新庄, 丁玥, 等. 利用网络药理学方法研究芪桂痛风片的药效物质基础与分子作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(14): 2837-2842.
- [87] 任恒鑫, 孙长海, 李云超, 等. 网络药理学方法研究广藿香治疗肠易激综合征的分子作用机制 [J]. *中药材*, 2016, 39(10): 2334-2338.
- [88] 黄晓晨, 宿树兰, 郭建明, 等. 代谢组学在中医药若干科学问题研究中的应用与思考 [J]. *中草药*, 2014, 45(2): 147-153.
- [89] 李学林, 张帆, 刘瑞新, 等. 代谢组学——中药现代化的顺风车 [J]. *中医学报*, 2017, 32(11): 2115-2119.
- [90] 陈克莉, 邱相君. 代谢组学在中草药研究中的应用 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(19): 1993-1996.