

半夏化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物（Q-Marker）预测

周亚丽¹, 杨 萍², 李喜香^{2*}, 李小凤¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

摘 要: 半夏 *Pinelliae Rhizoma* 为常用大宗药材, 具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效, 主要含有机酸、生物碱、挥发油、氨基酸、甾醇等多种活性成分, 现代研究表明半夏具有镇咳祛痰、镇吐、抗肿瘤、抗炎、抗肥胖、镇静催眠等药理作用。通过梳理其化学成分、药理作用及毒性, 对其质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测分析, 结果显示麻黄碱、葫芦巴碱、鸟苷、腺苷、尿苷、肌苷、尿嘧啶、草酸钙、琥珀酸、腺嘌呤等可能作为半夏潜在的 Q-Marker, 为其药效物质基础及质量控制提供参考。

关键词: 半夏; 质量标志物; 毒性; 麻黄碱; 葫芦巴碱; 鸟苷; 腺苷; 琥珀酸

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)14-4939-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.029

Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Pinelliae Rhizoma* and its quality marker prediction analysis

ZHOU Yali¹, YANG Ping², LI Xixiang², LI Xiaofeng¹

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Banxia (*Pinelliae Rhizoma*) is commonly used as a bulk herb, it has the effect of drying damp and resolving phlegm, reducing reverse vomiting, eliminating ruffian and dispersing knots, mainly contains organic acids, alkaloids, volatile oil, amino acids, sterols and other active ingredients, modern research shows that *Pinelliae Rhizoma* has a cough expectorant, antiemetic, antitumor, anti-inflammatory, anti-obesity, sedative-hypnotic and other pharmacological effects. By combing its chemical constituents, pharmacological effects and toxicity, the quality marker (Q-Marker) is predicted and analyzed. The results show that ephedrine, trigonelline, guanosine, adenosine, uridine, inosine, uracil, calcium oxalate, succinate acid and adenine, etc., may be potential Q-Markers, providing reference for the pharmacodynamic material basis and quality control of *Pinelliae Rhizoma*.

Key words: *Pinelliae Rhizoma*; quality marker; toxicity; ephedrine; trigonelline; guanosine; adenosine; succinate acid

半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎, 临床应用历史悠久, 首载于《神农本草经》下品。其味辛、性温, 有毒, 归脾、胃、肺经, 具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效^[1]。半夏对治疗咳嗽、呕吐、感染和炎症疾病疗效显著, 现代药理研究发现半夏具有镇咳、祛痰、止吐、抗肿瘤、抗菌、镇静催眠等生物活性^[2]。主要含有生物碱、黄酮类、有机酸、挥发油等成分^[3]。此外, 半夏中含有独特晶体结构的针晶复合物, 分

别是草酸钙针晶和凝集素蛋白, 刺激性毒性极强, 能够引起刺激性炎症反应, 主要表现为肝肾毒性、妊娠毒性、生殖毒性等^[4]。

中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 是刘昌孝院士^[5-7]根据中药传统药性理论、成药制备、组方用法、剂型等特点提出的概念, 是基于中药质量传递与溯源、成分的有效性、特有性、处方配伍及可测性五大基本原则建立的, 可为中药从饮片到制剂的全过程质量评价体系建立提供思路。《中

收稿日期: 2023-12-24

基金项目: 国家中医药管理局科技司——2023 年中央财政转移支付地方项目实施方案——中药创新能力提升项目 (甘财社 [2023] 53 号)

作者简介: 周亚丽, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制与制剂工艺。E-mail: 2936294374@qq.com

*通信作者: 李喜香, 女, 主任中药师, 硕士生导师, 从事中药制剂二次开发及中药新剂型研究。E-mail: lixixiang929@163.com

国药典》2020 年版对半夏的指标性成分并未作明确说明，不利于半夏的整体质量控制。因此，本文通过对半夏的化学成分、药理作用及毒性进行梳理总结，并对半夏的 Q-Marker 进行预测分析，为半夏的药效物质基础及质量标准提升提供理论依据。

1 化学成分

现代研究表明半夏含有多种化学成分，包括有

机酸、生物碱、挥发油、氨基酸、甾醇和其他类成分，目前研究多集中于有机酸类、生物碱类成分。

1.1 有机酸类

半夏中有机酸类化合物含量丰富，目前已分离鉴定出 39 种有机酸类成分，包括 28 种脂肪酸类成分（1~28）和 11 种芳香酸类成分（29~39），见表 1 和图 1。

表 1 半夏中有机酸类化合物
Table 1 Organic acids in *Pinelliae Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
1	草酸	8	14	十六烷酸（棕榈酸）	9	27	soyacerebroside I	10
2	苹果酸	8	15	9-十六碳烯酸	9	28	soyacerebroside II	10
3	柠檬酸	8	16	十六碳烯酸	9	29	尿黑酸	10
4	甲酸	8	17	十七烷酸	9	30	原儿茶醛	10
5	乙酸	8	18	8-十八碳烯酸	9	31	姜烯酚	10
6	琥珀酸	8	19	油酸	9	32	咖啡酸	10
7	二十五烷	9	20	硬脂酸	9	33	香草酸	10
8	二十七烷	9	21	亚油酸	9	34	大黄酚	10
9	十六烷酸乙酯	9	22	11-二十碳烯酸	9	35	对羟基桂皮酸	10
10	十八烷酸乙酯	9	23	花生酸	9	36	阿魏酸	10
11	9-氧代壬酸	9	24	10,13-二十碳二烯酸	9	37	姜酚	10
12	十五烷酸	9	25	山萘酸	9	38	邻二羟基苯酚	10
13	7-十六碳烯酸	9	26	正十六碳酸-1-甘油酯	9	39	对二羟基苯酚	10

1.2 生物碱类

生物碱类是半夏的主要有效成分，陈韵^[11]测量了不同光质处理下鸟苷（40）等生物碱含量变化。Qiu 等^[12]采用高效液相色谱法，对胸苷（41）等核苷类成分进行测定。翟兴英等^[13]采用超高效液相色谱技术分析出半夏药材中含腺嘌呤、N-苯亚甲基异甲胺等 6 种成分（42~47）。徐剑锐等^[14]在半夏乙醇提取物的醋酸乙酯萃取部分中分离鉴定出 5 种成分（48~52）。Wu 等^[15]首次从半夏块茎中分离鉴定出的生物碱类成分有 3 种，分别是环脯氨酸、环(脯氨酸-亮氨酸)二肽和环(脯氨酸-缬氨酸)二肽（53~55）。此外，也有研究表明^[16-21]，半夏块茎中还存在胆碱、左旋麻黄碱、次黄嘌呤核苷、尿苷、葫芦巴碱、胞苷等 30 种生物碱类成分（56~85），见表 2 和图 2。

1.3 挥发油类

半夏挥发油类物质具有较强的生物活性，也是半夏的主要药效成分之一。目前已从半夏中分离得到 65 种挥发油类成分（86~149），如茴香脑、2-氯

丙烯酸-甲酯（4.95%）、十六碳烯二酸（6.92%）、丁基乙烯基醚（11.8%）、3-乙酰氨基-5-甲基异恶唑（44.40%）等。具体见表 3 和图 3。

1.4 氨基酸类

徐晶等^[23]在半夏炮制品中共鉴定出 15 种氨基酸（150~164）。陈凤凰等^[24]首次从半夏中分离出丙氨酸（165）、4-氨基丁酸（166），同时鉴定出胱氨酸（167）等化合物。翟兴英等^[13]也定性分析了半夏中 11 种氨基酸类化合物（168~176）。具体见表 4 和图 4。

1.5 甾醇类

半夏中分离出的甾醇类物质有 7 种，包括胡萝卜苷、β-谷甾醇、芸苔甾醇、3-羟基-5,22-二烯-豆甾醇、3-羟基-5,24-二烯-豆甾醇、环阿尔廷醇、胡萝卜苷棕榈酸酯（177~183），见表 5 和图 5。

1.6 其他化合物

除以上化学成分外，半夏中还含有多糖类、半夏蛋白、黄酮、无机元素等化合物。陈益^[26]采用超声醇沉法从半夏药材中提取半夏粗多糖，并用季铵

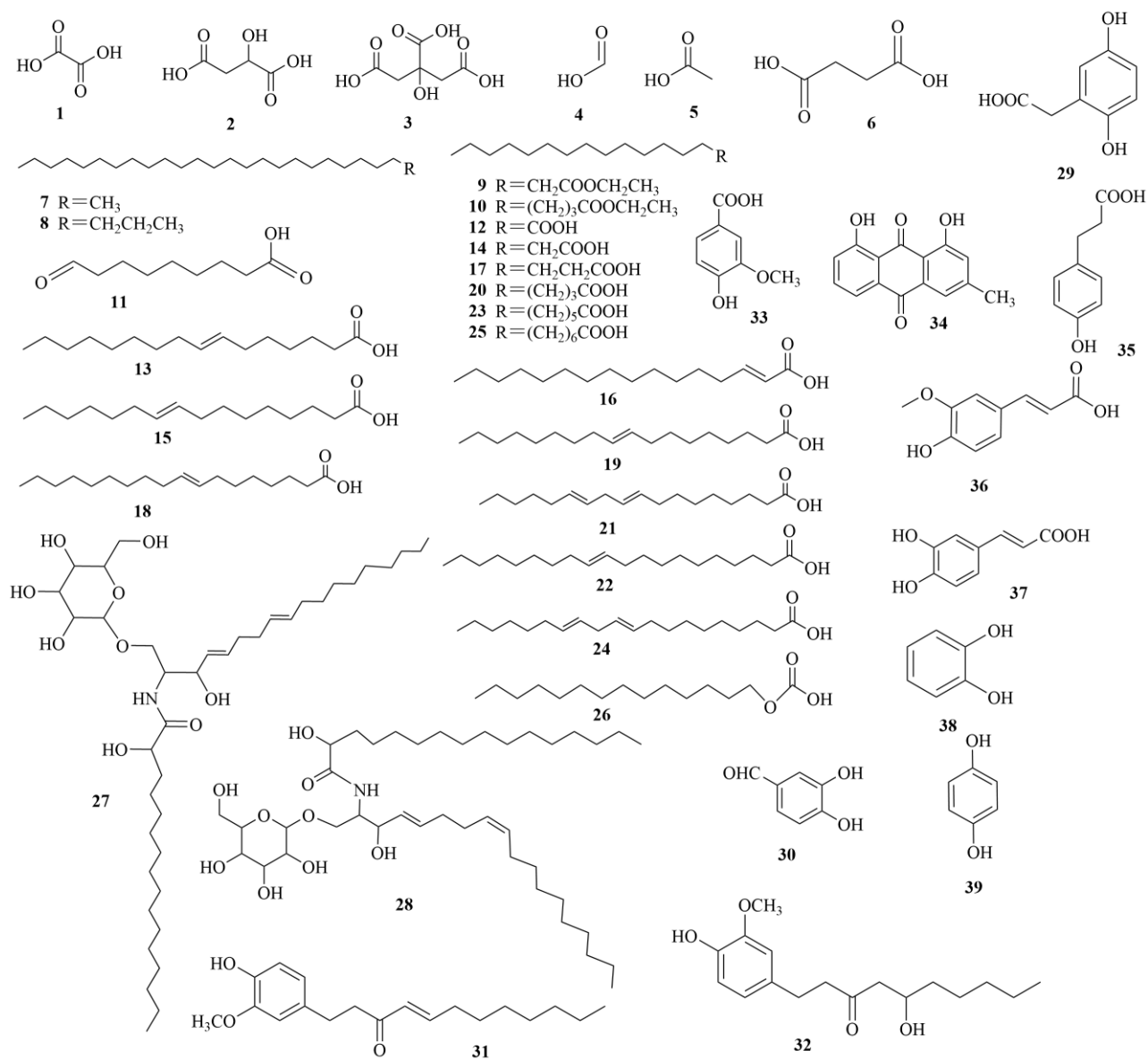


图 1 半夏中有机酸类化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of organic acids in *Pinelliae Rhizoma*

盐沉淀法分离多糖得到 3 种多糖亚成分。范美华等^[27]发现由天冬氨酸、丙氨酸、精氨酸等氨基酸组成的半夏蛋白结晶。Ji 等^[28]发现半夏中除芹菜苷、大豆素等黄酮类成分外,还含有 6C-β-D-半乳糖吡喃糖基-8C-β-D-吡喃二糖-5,7,4'-三羟基黄酮,6C-β-阿拉伯糖-8C-β-半乳糖-5,7,4'-三羟基黄酮等成分。张君毅^[29]发现半夏中无机元素含量丰富,主要有 Al、Fe、Ca 等。另外,姜半夏经生姜、白矾炮制后,生姜中的 6-姜辣素(184)的含量升高,为姜半夏特有成分;法半夏经甘草、石灰水制后,新增甘草苷(185)、甘草酸铵(186),为法半夏特有成分。见图 6。

2 药理作用

2.1 镇咳祛痰

半夏具有显著的镇咳作用,其镇咳部位在咳嗽中枢,镇咳成分为生物碱,且为燥湿化痰要药,善治各种湿痰病证^[30]。单靖珊等^[31]研究发现复方半夏水提取物可呈剂量相关性延长引喘潜伏期,降低肺溢流量,显著延长咳嗽潜伏期并减少咳嗽次数,半夏水提取物 1.2 g/kg 可显著增加小鼠呼吸道分泌的酚红量,表明复方半夏水提取物具有平喘、镇咳、祛痰作用。高景莘等^[32]采用氨水致咳及气管酚红排量实验,发现半夏水提液 3 g/kg 可使小鼠咳嗽潜伏期延长和咳嗽次数减少,且具有明显的祛痰作用。

表 2 半夏中生物碱类化合物
Table 2 Alkaloids in *Pinelliae Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
40	鸟苷	11	63	3-乙酰胺基-2-哌啶酮	18
41	胸苷	12	64	1-乙酰基-β-吡啶	18
42	腺嘌呤	13	65	2-甲基-3-羟基吡啶	18
43	N-苯亚甲基异甲胺	13	66	β-吡啶	18
44	N-乙基苯胺	13	67	掌叶半夏碱甲	18
45	丝胶树碱	13	68	掌叶半夏碱乙	18
46	2-戊基吡啶	13	69	掌叶半夏碱丙	18
47	2-(羟甲基)-6-(2-羟基十三烷基)-3,4-哌啶二醇	13	70	掌叶半夏碱丁	18
48	尿嘧啶脱氧核苷	14	71	掌叶半夏碱戊	18
49	亮氨酸-异亮氨酸	14	72	L-酪氨酸-L-丙氨酸酐	18
50	环-(苯丙氨酸-酪氨酸)	14	73	腺苷	18
51	环-(亮氨酸-酪氨酸)	14	74	掌叶半夏碱己	19
52	环-(缬氨酸-酪氨酸)	14	75	掌叶半夏碱庚	19
53	环脯氨酸	15	76	胸腺嘧啶	19
54	环(脯氨酸-亮氨酸)二肽	15	77	尿囊素	20
55	环(脯氨酸-缬氨酸)二肽	15	78	尿嘧啶	20
56	胆碱	16	79	环(甘-丙)二肽	20
57	左旋麻黄碱	16	80	4-甲氧基喹啉-2-酮	20
58	次黄嘌呤核苷	17	81	N-苯甲酰基-L-苯丙胺醇	20
59	尿苷	17	82	肌苷	20
60	葫芦巴碱	17	83	9-[(5-methoxypyridin-2-yl)-10- methyl]-9H-purin-6-amine	21
61	胞苷	17	84	4-[2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) thyl]phenylacetate	21
62	烟酰胺	18	85	N-[9-((5-methoxypyridin-2-yl)methyl)-9H-purin-6-yl]-acetamide	21

曾颂等^[33]发现半夏各种制品可不同程度延长小鼠咳嗽潜伏期,生半夏、姜半夏、法半夏均可减少小鼠咳嗽次数,姜半夏还能明显增加气管酚红排量,具有祛痰作用。邓青南等^[34]发现半夏水煎液可抑制大鼠气道黏液蛋白分泌,并抑制毛果芸香碱对唾液的促分泌作用,从而起到明显的祛痰作用。湛立巍等^[35]比较 5 个不同省份产半夏在止咳祛痰功效上的差异,结果发现其在增加小鼠气管排量方面都有良好作用。白权等^[36]发现四川南充与有关产地的半夏祛痰作用均不明显,而镇咳作用显著。因此,有关半夏镇咳祛痰的药理作用及机制仍需进一步深入研究。见图 7。

2.2 镇吐

半夏镇吐止呕效果明显。王蕾等^[37]发现半夏生物碱具有止呕作用,对顺铂、阿朴吗啡诱导的水貂呕吐均有抑制作用,其机制与中枢抑制有关。赵永

娟等^[38]发现生半夏引起水貂呕吐,姜半夏可显著抑制顺铂、阿朴吗啡引起的呕吐,表明姜半夏对水貂具有止吐作用,可能是通过抑制中枢神经系统呕吐中枢的功能来实现的。Zhao 等^[39]发现小半夏汤可显著改善顺铂诱导的大鼠异食癖模型恶心呕吐,其潜在止吐机制可能与腺苷酸活化蛋白激酶/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路的激活和顺铂诱导的 PTEN 诱导激酶 1/ Parkin 介导的胃肠道线粒体自噬缺陷的恢复有关。张向农等^[40]应用半夏水煎剂配合恩丹西酮防治化疗呕吐反应,提高了疗效,总有效率高于对照组,而放疗加半夏组与单纯放疗组比较,恶心呕吐控制率也有明显差异,表明半夏确有良好的止呕效果。

2.3 抗肿瘤

半夏具有消痞散结的功效,对胃癌、宫颈癌、肝癌、恶性淋巴瘤等都有一定的抑制作用。范汉东

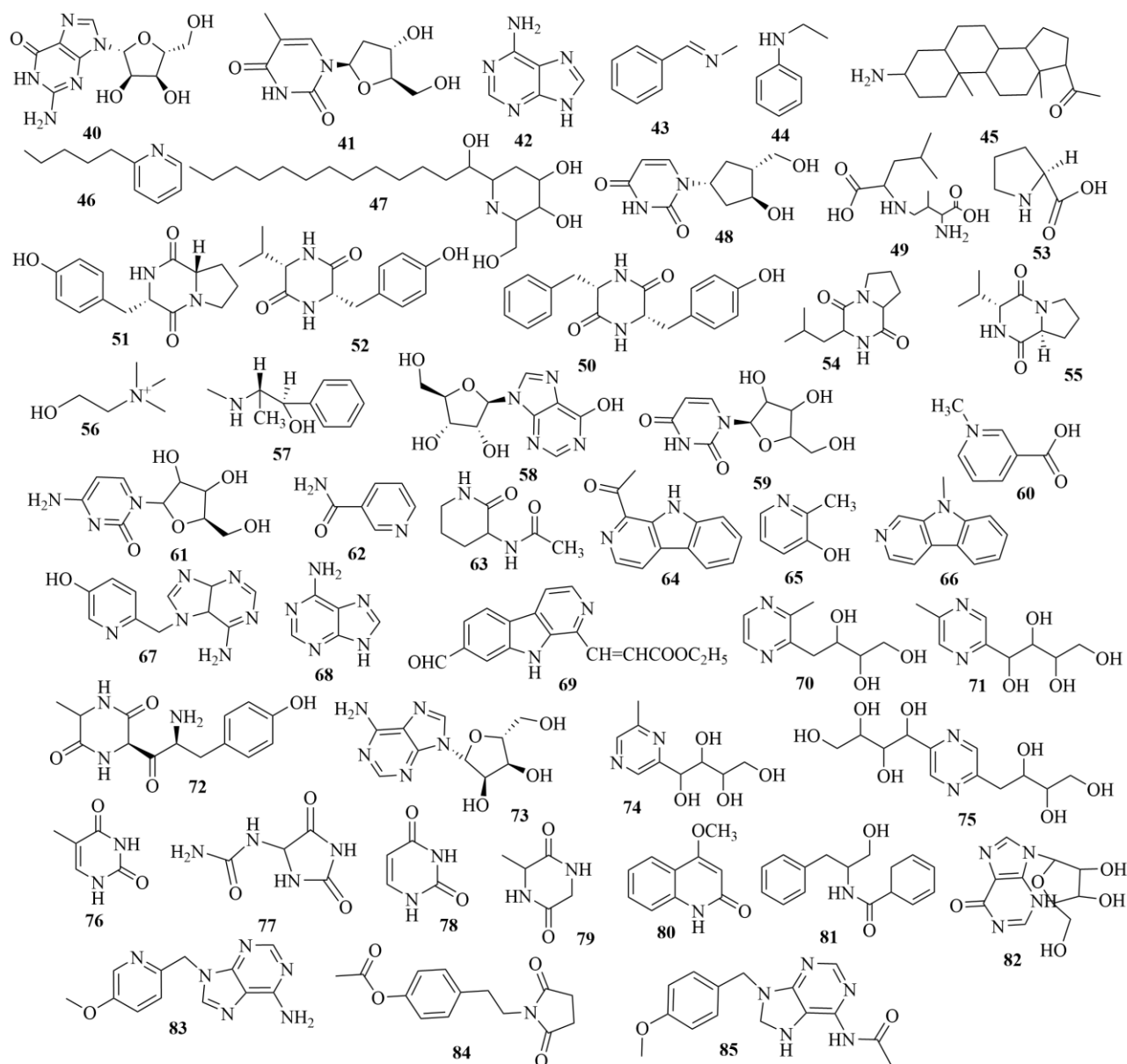


图 2 半夏中生物碱类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of alkaloids in *Pinelliae Rhizoma*

等^[41]从新鲜半夏块茎中分离纯化出一种具有抗肿瘤作用的蛋白, 该物质能明显抑制载瘤小鼠肿瘤的生长。曹书立等^[42]探讨半夏多糖对希罗达干预下抑制小鼠结肠腺癌的作用机制, 发现半夏多糖可提高希罗达的抑瘤作用, 可能与提高结肠腺癌细胞表面主要组织相容性复合体-II 表达, 增强荷瘤小鼠细胞免疫有关。Li 等^[43]采用小鼠艾氏腹水瘤模型考察半夏多糖的体内抗肿瘤活性, 发现半夏多糖具有一定的抑瘤作用, 可能与提高机体酶活性, 增强机体清除多余自由基有关。Huang 等^[44]发现半夏脂溶性提取物可显著增加宫颈癌细胞的凋亡和坏死百分比,

并阻断细胞周期, 抑制肿瘤生长和抵抗缺血性坏死。

2.4 抗炎

半夏可燥湿化痰, 临床常用于治疗呼吸系统炎症性疾病。Lee 等^[45]发现半夏水提取物可显著减弱卵清蛋白诱导的总白细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞流入肺部, 并以剂量相关性降低白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、IL-13 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 显著降低总免疫球蛋白和卵清蛋白特异性免疫球蛋白的血浆水平, 抑制肺组织嗜酸性粒细胞增多和气道黏液产生, 减弱黏蛋白 5AC (mucin 5AC,

表 3 半夏中挥发油类化合物
Table 3 Volatile oil compounds in *Pinelliae Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
86	3-乙酰氨基-5-甲基异噁唑	22	118	2-甲基壬烷	22
87	丁基乙烯基醚	22	119	3-壬炔	22
88	3-甲基-二十烷	22	120	3-壬酮	22
89	十六碳烯二酸	22	121	2-(二乙氧基甲基)咪唑	22
90	2-氯丙烯酸-甲酯	22	122	2-乙基丁烯酸丙酯	22
91	1,5-正戊二醇	22	123	香茅醛	22
92	棕榈酸乙酯	22	124	异胡薄荷醇	22
93	苯甲醛	22	125	长叶薄荷酮	22
94	2-甲基哌嗪	22	126	5-戊基吡喃-2-酮	22
95	2-十一烷酮	22	127	香橙烯	22
96	茴香脑	22	128	1-三噻烷基-2-丙酮	22
97	柠檬醛	22	129	1-甲基亚磺酰基癸烷	22
98	9-十七烷醇	22	130	1-异丙基-4-甲撑-7-甲基八氢萘烯	22
99	1-辛烯	22	131	1,1,7,7-四甲基环丙烷并八氢萘烯	22
100	β -榄香烯	22	132	1,2-苯二甲酸二丁酯	22
101	戊醛肟	22	133	甲基菲	22
102	β -桉叶油醇	22	134	2-戊硫基苯吡啶	22
103	2-戊基呋喃	22	135	2,6,10-三甲基十四碳烷	22
104	正十二烷	22	136	1-十二烷基烯醇乙酸酯	22
105	茴香酸	22	137	2,5-二甲基正十四碳烷	22
106	顺-4-癸香醛	22	138	α -榄香醇	22
107	乙烯基环己烷	22	139	异氰酸-1-萘酯	22
108	糠醛	22	140	红没药烯	22
109	丁基苯	22	141	β -绿叶烯	22
110	正十八烷	22	142	金合欢烷	22
111	偶氮环己酮	22	143	2,6-二叔丁基-4-甲基酚	22
112	4-羟基萘品烯	22	144	八氢-4 α ,5-二甲基-3-异丙基萘	22
113	2-乙基丁烯醛	22	145	1,1,7-三甲基-4-甲撑环丙烷并全氢萘	22
114	2-甲氧基二氢吡喃	22	146	5-甲基-2-氧代-2,3-二氢呋喃	22
115	2,4-二甲基呋喃	22	147	1-甲基-4-(1-甲基-乙基)环己烯	22
116	6-甲基-2-庚酮	22	148	四氢异噁唑	22
117	2-戊基呋喃	22	149	3,4,4 α ,5,6,8 α -六氢-4 α ,8-二甲基-2-异丙基萘烯酮	22

MUC5AC) 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 表达, 表明半夏水提物对过敏性气道炎症具有保护作用。Tao 等^[46]通过建立小鼠卵清蛋白和冷水诱导的冷哮喘模型, 发现法半夏显著减轻气道炎症、黏液分泌和高反应性, 下调支气管肺泡灌洗液中炎症因子和血清中 IL-4、总免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 水平, 同时上调 IL-10、 γ 干扰素表达, 减轻组织病理变化和黏液产生, 下调 MUC5AC 及上调水通道蛋白 5 (aquaporin

5, AQP5) 表达, 抑制体内蛋白激酶 C- α (protein kinase C- α , PKC- α)、Src 酪氨酸激酶、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)、p-c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、磷酸化-p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 和磷酸化蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt),

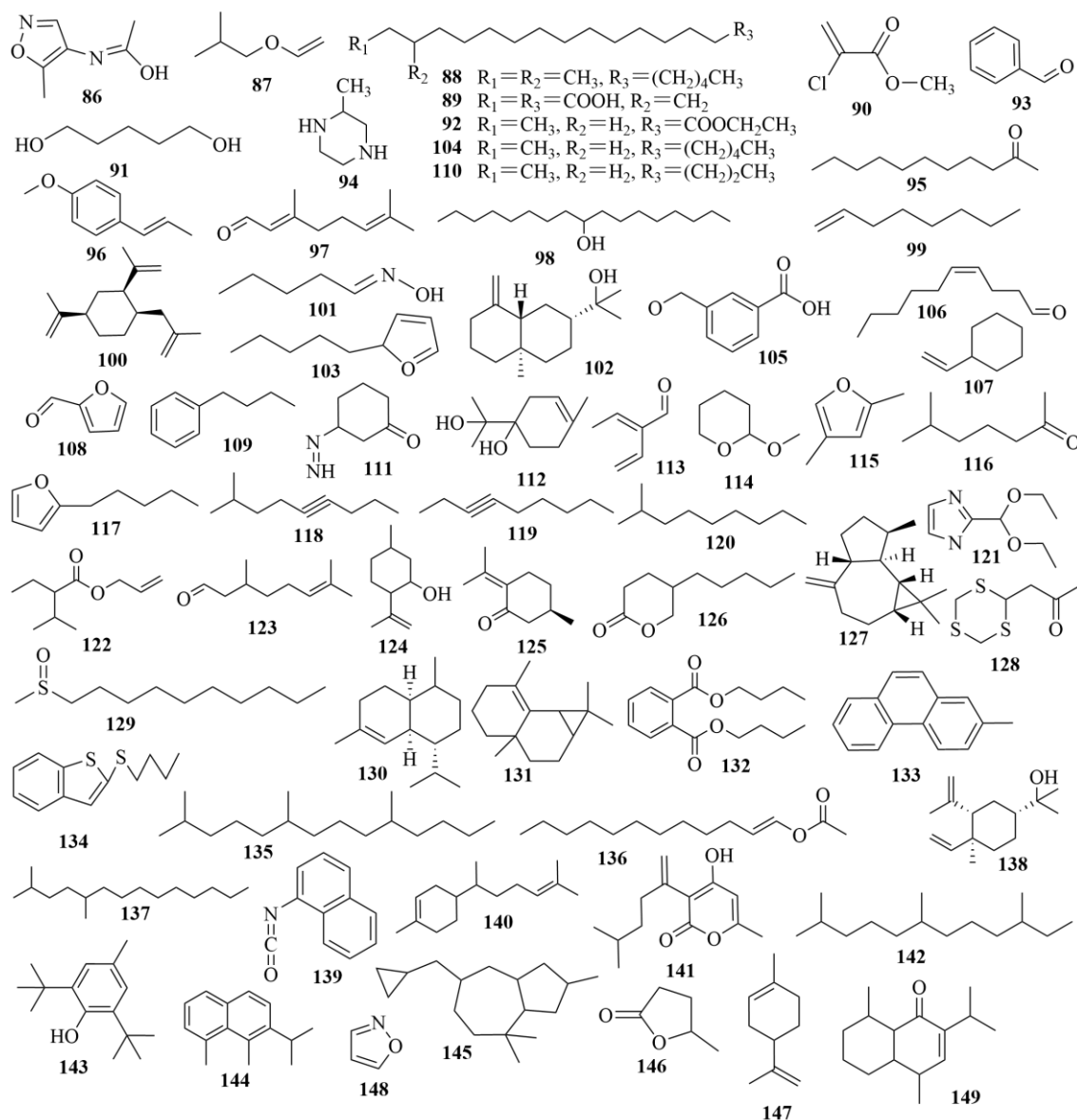


图 3 半夏中挥发油类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of volatile oil compounds in *Pinelliae Rhizoma*

表 4 半夏中氨基酸类化合物

Table 4 Amino acids in *Pinelliae Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
150	缬氨酸	23	159	异亮氨酸	23	168	<i>N</i> -(4-甲基-2-戊酸)-谷氨酸	13
151	天冬氨酸	23	160	酪氨酸	23	169	<i>N</i> -十二烷酰- <i>L</i> -丝氨酸	13
152	脯氨酸	23	161	蛋氨酸	23	170	3-氨基-2-萘甲酸	13
153	精氨酸	23	162	谷氨酸	23	171	十三烷酰甘氨酸	13
154	赖氨酸	23	163	丝氨酸	23	172	腺嘌呤己糖	13
155	组氨酸	23	164	苏氨酸	23	173	油酰甘氨酸	13
156	苯丙氨酸	23	165	丙氨酸	24	174	<i>N</i> -[(十二烷氧基)羰基]缬氨酸	13
157	亮氨酸	23	166	4-氨基丁酸	24	175	<i>N</i> -十二烷基丙氨酸	13
158	甘氨酸	23	167	胱氨酸	24	176	谷胱甘肽	13

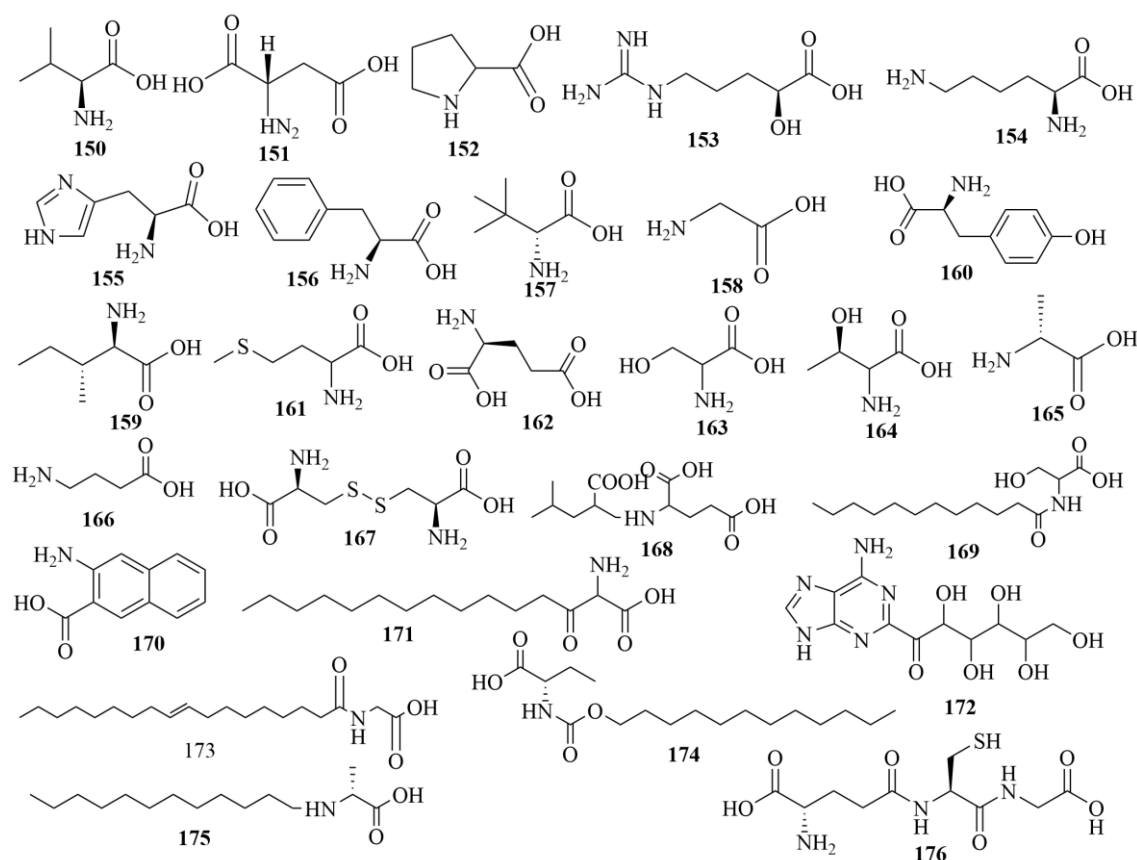


图 4 半夏中氨基酸类化合物的化学结构

Fig. 4 Chemical structures of amino acids in *Pinelliae Rhizoma*

表 5 半夏中甾醇类化合物

Table 5 Sterols in *Pinelliae Rhizoma*

编号	化合物	文献	编号	化合物	文献
177	3-羟基-5,22-二烯-豆甾醇	25	181	3-羟基-5,24-二烯-豆甾醇	25
178	β -谷甾醇	25	182	环阿尔廷醇	25
179	芸苔甾醇	25	183	胡萝卜苷棕榈酸酯	10
180	胡萝卜苷	25			

表明半夏通过调节 Th1 和 Th2 细胞因子的平衡及可能参与 PKC/EGFR/MAPK/PI3K/Akt 信号通路,抑制哮喘过敏性气道炎症。Du 等^[47]发现半夏下调慢性阻塞性肺部疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)大鼠支气管肺泡灌洗液 IL-1 和 TNF- α 水平,抑制 ERK、p38、JNK 激活,表明半夏可抑制气道黏液分泌过多,从而减轻气道炎症。Li 等^[48]发现半夏凝集素可通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 介导炎症并激活 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)来调节核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路,从而导致促炎因子的释放。见图 8。

2.5 抗肥胖

近年来,半夏在肥胖的治疗中也发挥着重要作用。Kim 等^[49]发现半夏水提物 400 mg/kg 能降低肥胖大鼠血液中三酰甘油和游离脂肪酸水平,显著增加棕色脂肪组织中 2 种解偶联蛋白 1 mRNA 及白色内脏脂肪组织中过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α mRNA 表达,表明半夏水提物通过产热和脂肪酸氧化发挥抗肥胖作用。Lee 等^[50]发现半夏水提物显著抑制小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞中的脂质积累,增加体内和体外脂肪三酰甘油脂肪酶、激素敏感脂肪酶、自噬相关基因 5 等的表达,表明半夏水提物可通过激活局部区域的脂肪分解和脂肪吞噬作用,

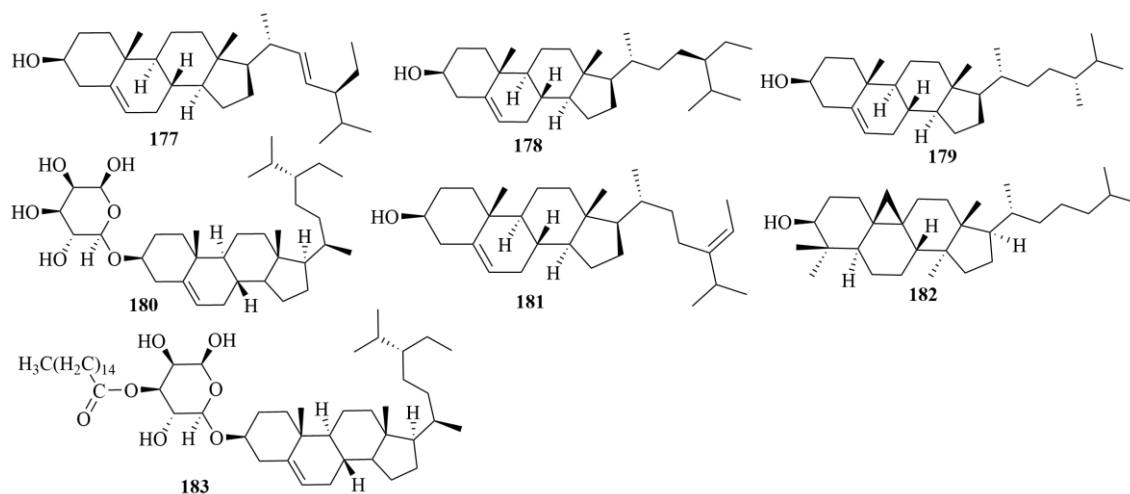


图 5 半夏中甾醇类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of sterols in *Pinelliae Rhizoma*

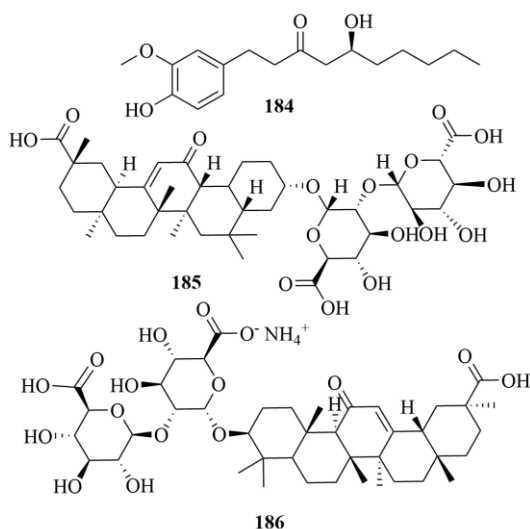


图 6 半夏中其他化合物的化学结构

Fig. 6 Chemical structures of other compounds in *Pinelliae Rhizoma*

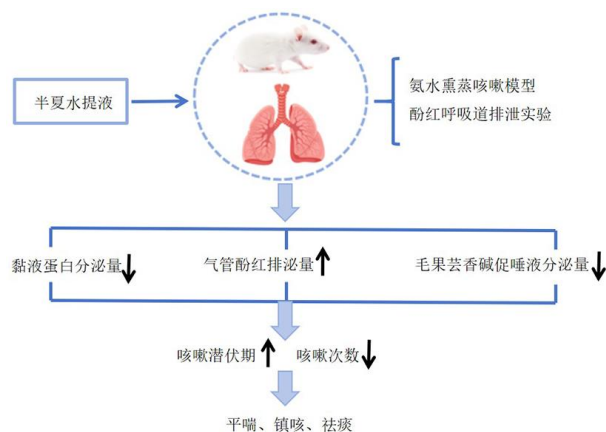


图 7 半夏镇咳祛痰作用机制

Fig. 7 Mechanism of antitussive expectorant effect of *Pinelliae Rhizoma*

通过脂质分解代谢作用来改善肥胖。Zheng 等^[51]发现含半夏的方剂气功丸可降低脂肪细胞的平均直径和脂肪细胞总面积，下调炎症相关基因包括 (TNF- α 和 C4a/b) 及类固醇激素生物合成相关基因细胞色素 P450 家族成员 1B1 (cytochrome P450 family member 1B1, CYP1B1) 表达，在多囊卵巢综合征联合胰岛素抵抗小鼠模型中表现出改善囊性卵泡、空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数的趋势，表明气功丸通过激活 Nr2f/血红素加氧酶-1/CYP1B1 通路改善脂肪细胞肥大和炎症。

2.6 镇静催眠

据不完全统计，目前 10%~30% 的人口患有失眠症，长期使用苯二氮草类等镇静催眠药可能会导致依赖性和明显的不良反应，如认知能力下降和精神问题，中药治疗失眠逐渐得到广泛研究者的认可^[52]。Lin 等^[53]发现生半夏 0.8 g/mL 可增加小鼠黑暗阶段快速眼动 (rapid eye movement, REM) 睡眠的持续时间，减少清醒持续时间，增加亮相和暗相的 REM 睡眠持续时间，并增加从非快速眼动 (non-rapid eye movement, NREM) 睡眠到 REM 睡眠及从 REM 睡眠到清醒的转换次数，表明生半夏具有镇静催眠作用，主要是改善 REM 睡眠。半夏提取物 0.45 g/mL 镇静作用最强，可增加小鼠 REM 睡眠和 NREM 睡眠，同时减少觉醒次数，并增加 NREM 睡眠次数^[54]。半夏乙醇提取物 12 g/kg 可显著抑制小鼠的运动活动，对戊巴比妥诱导的睡眠具有协同作用，可增加小鼠的入睡数量、缩短睡眠潜伏期并延长睡眠时间^[55]。

2.7 其他

此外，半夏还具有抗衰老、增强免疫、促进胃

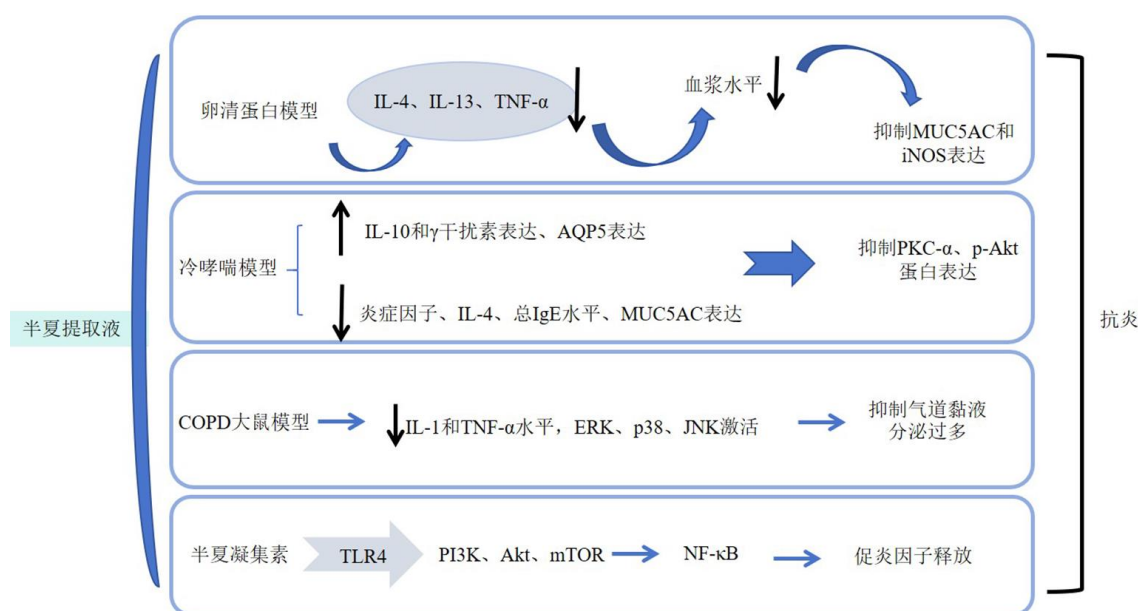


图 8 半夏抗炎作用机制

Fig. 8 Mechanism of anti-inflammatory effect of *Pinelliae Rhizoma*

功能等药理作用。Tang 等^[56]采用 H_2O_2 和 2,2-偶氮二异丁基脒二盐酸盐建立细胞衰老模型,发现半夏乙醇提取物可抑制衰老 β -半乳糖苷酶表达、脂褐质积累、氧化损伤和凋亡及增加端粒酶活动,阻滞细胞停滞在 G_2/M 期,表明半夏乙醇提取物可减缓氧化应激诱导的细胞衰老;Wang 等^[57]发现半夏提取物通过细胞因子信号传导抑制剂-1 调节肿瘤相关树突状细胞的免疫激活,可能是一种强效且有效的免疫调节药物。此外,半夏可诱导迷走神经胃支的传出活动,对胃肠动力障碍有效,能够调节体外起搏器电位并抑制胃肠动力障碍体征^[58]。

3 毒性

半夏临床应用广泛,但其毒性也不容忽视。生半夏具有强烈的刺激性毒性及肝肾毒性、妊娠毒性、遗传毒性,其刺激性毒性的物质基础主要为草酸钙针晶及凝集素蛋白^[59]。主要表现在通过刺激多种粘膜,产生炎症因子,进而引起炎症反应,导致失音、呕吐、腹泻等^[60]。现代研究表明服少量半夏可导致口舌麻木、咽喉部灼热感、疼痛,或严重者表现为窒息、呼吸停止^[61]。因此,半夏内服需用炮制品,生半夏经炮制后,其毒性成分遭到破坏,毒性降低。Yu 等^[62]检测明矾处理对半夏针晶和凝集素的影响,发现针晶在明矾溶液中浸泡草酸盐含量显著降低,明矾中的 Al^{3+} 与针晶石的 $C_2O_4^{2-}$ 结成稳定的络合物,促进草酸钙溶解,明矾浸泡后的针晶使凝集素蛋白溶解,而凝集素蛋白肽序列发生改变,蛋白质

结构遭到破坏。程砚秋^[63]研究表明半夏凝集素含量的下降趋势与加工过程中刺激性毒性的变化趋势一致,表明凝集素含量的变化可以反映刺激性毒性的变化趋势。Su 等^[64]发现 mTOR 信号传导的抑制和转化生长因子- β 途径的激活是生半夏诱导心脏毒性的可能机制,而自由基清除可能是炮制加工过程中毒性降低的原因。李蒙恩等^[65]建立的半夏炮制品毒性标示模型,能有效反映出其毒性大小与毒性影响因素和化学指标成分之间的量化关系,为确定半夏炮制品的炮制方法及毒性大小提供新思路。

目前,对半夏的毒性基础研究较多,然其毒性机制仍不清楚,因此,为使半夏在临床应用中更加安全、有效及提升半夏炮制品的质量控制标准,有必要对其进行深入研究。

4 Q-Marker 预测

《中国药典》2020 年版对半夏的指标性成分并未作明确说明,不利于半夏的整体质量控制。因此,在对半夏的化学成分、药理作用及毒性进行综述的基础上,结合 Q-Marker 的五原则对半夏进行 Q-Marker 预测分析,为半夏的药效物质基础研究及质量标准提升提供理论依据。

4.1 植物亲缘学与中药质量溯源

半夏为天南星科半夏属植物,天南星科植物种类资源较为丰富,我国已发现 35 属 205 种,其中 50% 以上为药用植物^[66]。王朋展等^[67]研究发现不同来源与产地的半夏与其伪品(掌叶半夏、水半夏、

天南星)的各核苷含量差别较大,其中胸苷在天南星中未检出。聂黎行等^[68]利用高分离度快速液相色谱-三重四极杆质谱检测半夏与其近缘品种虎掌南星中水麦冬酸,结果显示 11 批半夏中有 3 批检出水麦冬酸,7 批虎掌南星均检出水麦冬酸,半夏中水麦冬酸含量低于虎掌南星。王珏等^[69]建立了同时测定 22 批不同半夏及其伪品虎掌南星、姜半夏、水半夏的指纹图谱方法,指认了生半夏中的 5 个共有成分:琥珀酸、尿嘧啶、腺嘌呤、肌苷和腺苷;在伪品半夏中,指认了其中 8 个共有成分:琥珀酸、尿嘧啶、尿苷、腺嘌呤、肌苷、鸟苷、腺苷和胸苷。基于植物亲缘学认为琥珀酸、尿嘧啶、腺嘌呤、肌苷和腺苷等成分为半夏与其近缘植物共有成分,可作为半夏的 Q-Marker。

4.2 炮制与有效成分相关特性

半夏的炮制加工方法也会影响品质优劣。杨冰月等^[70]发现清半夏、姜半夏、法半夏中肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸、盐酸麻黄碱含量较半夏生品显著下降,法半夏中未检出肌苷,清半夏中肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸含量最高,姜半夏最低。石琨群等^[71]研究表明生半夏中各核苷类化合物含量显著高于炮制品,法半夏中鸟苷、腺苷平均含量显著高于姜半夏,与清半夏各成分平均含量差异不显著,姜半夏和清半夏未见明显区分。崔美娜等^[72]发现半夏经过多物料多流程炮制后,其刺激性毒性成分随之减少,且辅料甘草为半夏引入了甘草黄酮、三萜皂苷类成分。郁红礼等^[73]发现半夏炮制后半夏凝集素蛋白含量显著下降,姜半夏中含量最低,其次为法半夏,清半夏含量最高。张素清等^[74]比较半夏 3 种炮制品中 β -谷甾醇含量,结果显示清半夏最高,法半夏其次,姜半夏最低。张跃进等^[75]发现清半夏、姜半夏和法半夏生物碱、鸟苷、蛋白质和总糖含量相较于生半夏都有所降低,清半夏还原糖含量最高,其次是姜半夏、生半夏、法半夏。因此,麻黄碱、肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸、6-姜辣素、甘草苷、甘草酸铵、半夏蛋白、半夏还原糖、 β -谷甾醇等,可为其质量控制和鉴别提供参考,作为 Q-Marker 的来源。

4.3 成分与功效相关性

半夏化学成分的多样性决定了其药理作用的广泛性^[76]。琥珀酸作为半夏药材总游离有机酸部位的主要成分,具有止咳、平喘的作用^[77]。半夏挥发油中分离出的茴香脑具有促进骨髓中粒细胞成熟,提

前向周围血液释放,可用于白细胞减少^[78]。熊珏^[79]发现半夏中亚油酸、苹果酸、琥珀酸、柠檬酸、棕榈酸等有机酸类成分具有止咳、祛痰及体外抑制肿瘤细胞的作用。刘亚平等^[80]发现用葫芦巴碱 100 mg 的栓剂治疗宫颈癌,用药 1 个月后,宫颈光滑,刮片无癌细胞,对皮肤癌也有一定疗效。综上,琥珀酸、茴香脑、亚油酸、苹果酸、葫芦巴碱药理活性显著,可作为半夏 Q-Marker 选择的依据。

4.4 成分可测性

成分可测性是 Q-Marker 的重要条件之一。何丹等^[81]采用超高效液相色谱法测定半夏药材及其炮制品中草酸钙的含量,为半夏及其炮制品中毒性成分的限量提供参考。刘园等^[82]建立了同时测定 7 种生半夏有机酸和核苷类成分的 HPLC 特征指纹图谱方法,通过比对指认出 7 个色谱峰,其中 4 个为核苷类成分(尿苷、鸟苷、腺苷、腺嘌呤),3 个为有机酸类成分(草酸、柠檬酸、L-苹果酸)。魏来等^[83]建立了半夏中 2 种碱基(尿嘧啶、次黄嘌呤)和 3 种核苷(尿苷、鸟苷、胸苷)的定量检测方法,并验证该方法在半夏质量控制中应用的可行性和技术适应性。综上,草酸钙、草酸、柠檬酸、L-苹果酸、尿苷、鸟苷、腺苷、胸苷、腺嘌呤、尿嘧啶、次黄嘌呤等可作为半夏的 Q-Marker。

4.5 处方配伍环境

半夏基于不同配伍环境发挥不同的药效。张俊义等^[84]对半夏配伍夏枯草治疗失眠症的最佳配伍比例进行研究,发现二者配伍后尿嘧啶及腺苷煎出量增加,葫芦巴碱煎出量减少。夏雷^[85]发现半夏生姜配伍可协同抗人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖及诱导凋亡,豆甾醇和 β -谷甾醇是二者共有的成分。半夏薏苡仁配伍已被临床证明可治疗失眠,通过网络药理学与分子对接显示黄芩素、 β -谷甾醇和豆甾醇可能是其抗失眠的活性成分^[86]。姜侠等^[87]考察不同煎法对半夏泻心汤中 3 种主要成分 6-姜酚、腺苷、草酸钙含量的影响,发现去滓再煎法在提高半夏有效成分含量的同时能降低半夏的毒性成分含量,在一定程度上提高了半夏泻心汤的临床功效。因此,尿嘧啶、腺苷、葫芦巴碱、豆甾醇、 β -谷甾醇、6-姜酚、腺苷发挥镇静催眠、抗肿瘤、促进胃肠运动等作用,与半夏的现代药理研究一致,可将其作为半夏相关复方 Q-Marker 选择的依据。

5 结语与展望

半夏植物资源丰富,药用价值较高,临床疗效

显著。目前,对半夏的研究主要集中在有机酸及生物碱类成分,关于挥发油、氨基酸、甾醇、黄酮类等成分的提取分离研究报道相对较少,药理研究已证实具有镇咳祛痰、镇吐、抗肿瘤、抗炎、抗肥胖、镇静催眠等多种作用,然而对于半夏的药效物质基础、生品及炮制品化学成分分布特征及作用机制方面尚缺乏深入研究。半夏的毒性成分目前尚存在较大争议,大部分研究表明草酸钙针晶、凝集素蛋白具有不同程度的肝肾毒性、生殖毒性、心脏毒性等,因此在临床应用时应密切关注其不良反应及中毒症状,并对其毒性成分及毒理学机制进行深入探讨,以保证临床用药安全有效。

质量标志物已广泛用于单味药(如细辛、鸡血藤)和复方(如天舒胶囊、小柴胡汤)的质量控制与评价^[88-91]。本文在对半夏的化学成分、药理作用及毒性进行综述的基础上,以 Q-Marker 理论为指导,从植物亲缘学、炮制、成分与功效相关性、成分可测性、处方配伍环境 5 个方面分析预测半夏的 Q-Marker,发现麻黄碱、葫芦巴碱、鸟苷、腺苷、尿苷、肌苷、尿嘧啶、草酸钙、琥珀酸、腺嘌呤等可作为半夏 Q-Marker 的候选物质,应对这些成分进一步深入研究,并与半夏的功效及药理作用相结合,为半夏的整体质量控制提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 123.
- [2] Mao R J, He Z G. *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit: A review of its germplasm resources, genetic diversity and active components [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 113252.
- [3] 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.
- [4] 杨馥嘉, 陈静, 李海东, 等. 半夏的毒性成分及减毒炮制方法的研究进展 [J]. *饲料工业*, 2023, 44(7): 94-98.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. *中草药*, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [8] Wen Q F, Zhang Y F, Zhang J Q, et al. Simultaneous determination of 6 organic acids, 3 nucleosides, and ephedrine in *Pinellia ternata* by HPLC [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2016, 25(12): 906-913.
- [9] 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.
- [10] 杨虹, 俞桂新, 王峥涛, 等. 半夏的化学成分研究 [J]. *中国药学杂志*, 2007, 42(2): 99-101.
- [11] 陈韵. 光照和土壤水分对半夏生长和品质的影响 [D]. 南京: 南京农业大学, 2013.
- [12] Qiu J M, Gu X, Li X W, et al. Identification of potentially suitable areas for nucleosides of *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit using ecological niche modeling [J]. *Environ Monit Assess*, 2023, 195(12): 1479.
- [13] 翟兴英, 张凌, 李冰涛, 等. 采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析半夏药材中的化学成分 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(7): 173-183.
- [14] 徐剑锟, 张天龙, 易国卿, 等. 半夏化学成分的分离与鉴定 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2010, 27(6): 429-433.
- [15] Wu Y Y, Huang X X, Zhang M Y, et al. Chemical constituents from the tubers of *Pinellia ternata* (Araceae) and their chemotaxonomic interest [J]. *Biochem Syst Ecol*, 2015, 62: 236-240.
- [16] 赵丽, 张成, 潘倩倩, 等. 半夏的化学成分和药理活性的研究 [J]. *广州化工*, 2022, 50(8): 15-17.
- [17] 刘永红, 郭建宏, 刘文婷, 等. 药用植物半夏生物碱类成分研究进展 [J]. *西北农林科技大学学报: 自然科学版*, 2015, 43(9): 171-177.
- [18] 弓建红, 王俊敏, 张振凌, 等. 虎掌南星 (掌叶半夏) 的化学成分及药理活性研究进展 [J]. *河南科学*, 2020, 38(3): 386-396.
- [19] 徐立军. 林药间作对掌叶半夏产量和质量的影响及生理生态机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Zou T, Wang J, Wu X, et al. A review of the research progress on *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.: Botany, traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control [J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e22153.
- [23] 徐晶, 赵学群. 半夏不同炮制品脂溶性成分及氨基酸的分析鉴定 [J]. *现代中医药*, 2022, 42(2): 49-53.
- [24] 陈凤凰, 唐文明, 孟娜, 等. 安顺产半夏化学成分的研究 [J]. *贵州科学*, 2006, 24(4): 34-36.
- [25] 郑宵蓓, 陈科力, 尹文仲, 等. 鄂西高产半夏脂溶性成分的 GC-MS 分析 [J]. *中药材*, 2007, 30(6): 665-667.
- [26] 陈益. 半夏多糖的结构与抗肿瘤活性研究 [D]. 西安: 陕西师范大学, 2007.
- [27] 范美华, 周吉源. 半夏的研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2004, 19(2): 90-92.
- [28] Ji X, Huang B K, Wang G W, et al. The ethnobotanical, phytochemical and pharmacological profile of the genus

- Pinellia* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93: 1-17.
- [29] 张君毅. 不同地区半夏无机元素含量分析 [J]. 江西农业学报, 2010, 22(9): 129-131.
- [30] 李哲, 玄静, 赵振华, 等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 154-158.
- [31] 单靖珊, 李军霞, 江平, 等. 复方半夏水提取物的镇咳、祛痰、平喘作用研究 [J]. 天津中医药, 2009, 26(4): 338-340.
- [32] 高景莘, 张绿明, 卢先明. 野生与栽培半夏的镇咳祛痰作用对比研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(7): 25-27.
- [33] 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.
- [34] 邓青南, 周建龙, 郭振辉, 等. 半夏提取物对气道黏液高分泌的影响 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2009, 8(5): 477-481.
- [35] 湛立巍, 卢先明, 陈思敏, 等. 不同产地半夏的初步药效学评价实验研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2008, 31(2): 54-57.
- [36] 白权, 李敏, 贾敏如, 等. 不同产地半夏祛痰镇咳作用比较 [J]. 中国药理学通报, 2004, 20(9): 1059-1062.
- [37] 王蕾, 赵永娟, 张媛媛, 等. 半夏生物碱含量测定及止呕研究 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(7): 864-867.
- [38] 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.
- [39] Zhao Y Z, Han J Y, Hu W T, *et al.* Xiao-Ban-Xia Decoction mitigates cisplatin-induced emesis via restoring PINK1/Parkin mediated mitophagy deficiency in a rat pica model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(Pt A): 116882.
- [40] 张向农, 胡小燕, 史凤磊, 等. 半夏口服液治疗放疗化疗呕吐的临床研究 [J]. 山东医药, 2008, 48(27): 68-69.
- [41] 范汉东, 王雪, 蔡永君, 等. 半夏中一种抗癌蛋白的纯化及其抗癌活性研究 [J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2012, 34(1): 105-109.
- [42] 曹书立, 孟宪泽, 魏品康. 半夏多糖对希罗达干预下小鼠腺癌细胞 MHC-II 分子表达的增效作用 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(11): 2034-2036.
- [43] Li X G, Lu P, Zhang W F, *et al.* Study on anti-Ehrlich ascites tumour effect of *Pinellia ternata* polysaccharide *in vivo* [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(5): 380-385.
- [44] Huang H X, Zhang M X, Yao S, *et al.* Immune modulation of a lipid-soluble extract of *Pinellia pedatisecta* Schott in the tumor microenvironment of an HPV⁺ tumor-burdened mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 225: 103-115.
- [45] Lee M Y, Shin I S, Jeon W Y, *et al.* *Pinellia ternata* Breitenbach attenuates ovalbumin-induced allergic airway inflammation and mucus secretion in a murine model of asthma [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2013, 35(3): 410-418.
- [46] Tao X B, Xia J, Zeng P, *et al.* Processed product (*Pinelliae Rhizoma praeparatum*) of *Pinellia ternata* (thunb.) Breit. alleviates the allergic airway inflammation of cold phlegm via regulation of PKC/EGFR/MAPK/PI3K-Akt signaling pathway [J]. *SSRN Journal*, 2022, 295: 115449.
- [47] Du W, Su J Y, Ye D, *et al.* *Pinellia ternata* attenuates mucus secretion and airway inflammation after inhaled corticosteroid withdrawal in COPD rats [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(5): 1027-1041.
- [48] Li J F, Wang W, Yuan Y, *et al.* *Pinellia ternata* lectin induces inflammation through TLR4 receptor and mediates PI3K/Akt/mTOR axis to regulate NF- κ B signaling pathway [J]. *Toxicology*, 2023, 486: 153430.
- [49] Kim Y J, Shin Y O, Ha Y W, *et al.* Anti-obesity effect of *Pinellia ternata* extract in Zucker rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(6): 1278-1281.
- [50] Lee H, Kim M H, Jin S C, *et al.* Lipolytic and lipophagic effects of *Pinellia ternata* pharmacopuncture on localized adiposity [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 7347639.
- [51] Zheng R Q, Shen H R, Li J, *et al.* Qi Gong Wan ameliorates adipocyte hypertrophy and inflammation in adipose tissue in a PCOS mouse model through the Nrf2/HO-1/Cyp11b1 pathway: Integrating network pharmacology and experimental validation *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115824.
- [52] Singh A, Zhao K C. Treatment of insomnia with traditional Chinese herbal medicine [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 135: 97-115.
- [53] Lin S S, Chen H P, Nie B, *et al.* Raw *Pinelliae Rhizoma*: Examination of sedative and hypnotic effects in mice and chemical analysis [J]. *Sleep Breath*, 2023, 27(3): 1143-1153.
- [54] Lin S S, Nie B, Song K, *et al.* *Pinelliae Rhizoma praeparatum cum alumine* extract: Sedative and hypnotic effects in mice and component compounds [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 6198067.
- [55] Wu X Y, Zhao J L, Zhang M, *et al.* Sedative, hypnotic and anticonvulsant activities of the ethanol fraction from *Rhizoma Pinelliae Praeparatum* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 325-329.
- [56] Tang D, Yan R Y, Sun Y, *et al.* Material basis, effect, and mechanism of ethanol extract of *Pinellia ternata* tubers on oxidative stress-induced cell senescence [J]. *Phytomedicine*, 2020, 77: 153275.
- [57] Wang Y M, Lu C, Huang H X, *et al.* A lipid-soluble extract of *Pinellia pedatisecta* Schott orchestrates intratumoral dendritic cell-driven immune activation through SOCS1

- signaling in cervical cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 112837.
- [58] Choi N R, Park J, Ko S J, *et al.* Prediction of the medicinal mechanisms of *Pinellia ternata* breitenbach, a traditional medicine for gastrointestinal motility disorders, through network pharmacology [J]. *Plants*, 2022, 11(10): 1348.
- [59] 靳晓琪, 黄传奇, 张耕. 半夏的毒性物质基础及其炮制解毒机制 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1717-1720.
- [60] 王艳, 胡素敏, 李盼飞, 等. 解读半夏炮制减毒 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(10): 1264-1267.
- [61] 杨俊杰, 李金平, 卞华. 生半夏毒性作用机制和临床应用探讨 [J]. 医学争鸣, 2021, 12(3): 33-36.
- [62] Yu H L, Pan Y Z, Wu H, *et al.* The alum-processing mechanism attenuating toxicity of *Araceae Pinellia ternata* and *Pinellia pedatisecta* [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(10): 1810-1821.
- [63] 程砚秋. 法半夏对 COPD 小鼠的治疗作用及炮制工艺研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [64] 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.
- [65] 李蒙恩, 陈天朝, 马彦江, 等. 半夏炮制品相对毒性标示模型的探究 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1751-1760.
- [66] 杨莎, 王波, 孙庆文, 等. 天南星科 21 种植物叶表皮微形态特征研究 [J]. 贵州中医药大学学报, 2023, 45(4): 23-30.
- [67] 王朋展, 相美容, 李灿, 等. HPLC 法同时测定不同来源半夏及其伪品中 9 种核苷类成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 212-218.
- [68] 聂黎行, 康帅, 张南平, 等. 高分离度快速液相色谱-三重串联四极杆质谱快速检查半夏和虎掌南星中水麦冬酸 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(9): 1640-1643.
- [69] 王珏, 郭钰昕, 姚毅, 等. 基于 HPLC 指纹图谱的半夏及其伪品鉴别研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 267-272.
- [70] 杨冰月, 李敏, 敬勇, 等. 半夏及其炮制品化学成分及功效的差异研究 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4349-4355.
- [71] 石琨群, 王珏, 刘欢欢, 等. 半夏及其炮制品 7 种主要核苷类成分差异性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(11): 1232-1238.
- [72] 崔美娜, 钟凌云, 兰泽伦, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析多物料多流程炮制对半夏化学成分的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7428-7437.
- [73] 郁红礼, 王卫, 吴皓, 等. 炮制对天南星科 4 种有毒中药毒性成分凝集素蛋白的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5398-5404.
- [74] 张素清, 李敏, 虞立, 等. 半夏 3 种不同炮制品中 β -谷甾醇含量的比较 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 42-44.
- [75] 张跃进, 孟祥海, 许玲, 等. 不同炮制方法对半夏化学成分含量的影响研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(12): 21-23.
- [76] Chen C, Sun Y T, Wang Z J, *et al.* *Pinellia* genus: A systematic review of active ingredients, pharmacological effects and action mechanism, toxicological evaluation, and multi-omics application [J]. *Gene*, 2023, 870: 147426.
- [77] 何凌云, 吴皓, 沈红, 等. 薄层扫描法测定不同产区半夏药材中琥珀酸的含量 [J]. 中成药, 2002, 24(4): 50-52.
- [78] 王新胜, 吴艳芳, 马军营, 等. 半夏化学成分和药理作用研究 [J]. 齐鲁药事, 2008, 27(2): 101-103.
- [79] 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, 2011.
- [80] 刘亚平, 邢素芳. 半夏的药理作用研究 [J]. 基层医学论坛, 2014, 18(32): 4446-4447.
- [81] 何丹, 孙全, 杨林, 等. UPLC 测定不同产地半夏药材及其炮制品中的草酸钙 [J]. 华西药学杂志, 2017, 32(4): 414-416.
- [82] 刘园, 王引弟, 蒙麦侠, 等. 生半夏药材 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中医药导报, 2022, 28(1): 63-66.
- [83] 魏来, 周强, 朱邻遐, 等. 基于一测多评法的半夏碱基和核苷含量测定 [J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(9): 188-192.
- [84] 张俊义, 张晓静, 孙毅坤. 半夏-夏枯草配伍对葫芦巴碱、尿嘧啶、腺苷煎出量的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(5): 71-73.
- [85] 夏雷. 半夏生姜配伍协同抗卵巢癌增殖和促凋亡机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [86] Wang L, Wang P, Chen Y F, *et al.* Utilizing network pharmacology and experimental validation to explore the potential molecular mechanisms of Banxia-Yiyiren in treating insomnia [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(2): 3148-3170.
- [87] 姜侠, 闫方杰. HPLC 比较去滓再煎法对半夏泻心汤中 3 种主要成分含量的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(21): 143-146.
- [88] 华新振, 刘丛颖, 贺梦媛, 等. 细辛化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 4019-4035.
- [89] 廖佳伟, 金晨, 陈志, 等. 鸡血藤化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(20): 6866-6877.
- [90] 顾潇, 李臻阳, 商娟, 等. 天舒胶囊化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2023, 54(8): 2686-2697.
- [91] 劳梓滢, 蒋智锐, 张靖怡, 等. 小柴胡汤化学成分、药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2023, 54(19): 6520-6530.

[责任编辑 赵慧亮]