

本文引用:徐靖婷,黄金昶.基于网络药理学的小半夏汤治疗化疗性恶心呕吐的成分与作用机制研究[J].湖南中医药大学学报,2020,40(1):59-64.

基于网络药理学的小半夏汤治疗化疗性 恶心呕吐的成分与作用机制研究

徐靖婷,黄金昶*

(北京中医药大学,北京 100029)

〔摘要〕 **目的** 通过网络药理学方法筛选小半夏汤治疗化疗性呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting,CINV)的活性成分,预测作用靶点,探讨其治疗 CINV 作用机制。**方法** 通过中药系统药理学数据库等平台筛选小半夏汤的生物活性成分,利用 CTD 和 OMIM 数据库建立与恶心呕吐相关疾病靶点,从而构建小半夏汤有效药物-靶点-疾病网络,并用 STRING 数据库和 DAVID 数据库进行生物过程和信号通路分析。**结果** 从数据库筛选出与治疗 CINV 有关的小半夏汤活性成分 6 种,作用于 19 个核心靶点,27 条信号通路。显示小半夏汤治疗 CINV 主要与调控细胞凋亡、调节炎症反应应答及胃肠道黏膜修复、减轻胃肠道平滑肌痉挛等生物过程和信号通路有关。**结论** 小半夏汤对 CINV 的治疗作用体现了中药多成分-多靶点-多途径的特点,为进一步探究小半夏汤治疗 CINV 机制提供实验研究依据和思路。

〔关键词〕 化疗性恶心呕吐;小半夏汤;网络药理学;信号通路;6-姜烯酚;6-姜辣素;黄芩素

〔中图分类号〕R285.5 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.01.014

Compounds and Mechanism of Xiaobanxia Decoction in Treating Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Based on Network Pharmacology

XU Jingting, HUANG Jinchang*

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 10029)

〔Abstract〕 Objective To predict the active components and the mechanism of Xiaobanxia Decoction in the treatment of chemotherapy-induced vomiting by computer network pharmacology. The active ingredients of Xiaobanxia Decoction for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) were screened by network pharmacological methods, and the target were predicted, The mechanism of CINV treatment was explored. **Methods** The bioactive ingredients of Xiaobanxia Decoction screened through platforms such as the Chinese Medicine System Pharmacology Database. CTD and OMIM databases were used to establish targets for diseases related to nausea and vomiting, and build an effective drug-target-disease network of Xiaobanxia Decoction, STRING database and DAVID Database were used for biological process and signal pathway analysis. **Results** A total of 6 active ingredients of Xiaobanxia Decoction related to the treatment of CINV were screened out from the database, which acted on 19 core targets and 27 signal pathways. It showed that Xiaobanxia Decoction's treatment of CINV is mainly related to biological processes and signal pathways such as regulating apoptosis, regulating inflammatory response, repairing gastrointestinal mucosa, and reducing gastrointestinal smooth muscle spasm etc. **Conclusion** The therapeutic effects of Xiaobanxia Decoction on CINV reflects the characteristics of traditional Chinese medicine with multiple components, multiple targets, and multiple pathways, providing experimental research basis and ideas for further exploring the mechanism of Xiaobanxia Decoction in treating CINV.

〔Keywords〕 chemotherapy-induced nausea and vomiting; Xiaobanxia Decoction; network-pharmacology; signal pathway; 6-shogao; 6-gingerol; baicalein

〔收稿日期〕2019-07-03

〔基金项目〕国家自然科学基金面上项目(81573736)。

〔作者简介〕徐靖婷,女,在读硕士研究生,研究方向:针灸、中药肿瘤防治。

〔通讯作者〕*黄金昶,男,教授,博士研究生导师,E-mail:zryhhuang@163.com。

化疗性恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)是因化疗药而致的恶心呕吐,化疗常见的不良反应,发生率高,影响患者的生活质量及化疗足疗程、足剂量进行^[1-2]。小半夏汤由半夏、生姜组成,其功效为祛痰降逆,主治痰饮停胃、胃气上逆所致呕吐。《金匱要略·呕吐下利病篇》:“诸呕吐,谷不得下者,小半夏汤主之”^[3]。小半夏汤治疗 CINV 临床疗效确切^[4-6],但由于中药复方成分和靶点的多样性,前期实验研究对其止呕活性成分、药效基础及分子机制的探讨主要为抑制相关神经递质及受体初步认识^[7-12],且其单靶点的研究模式对其复杂成分和靶点协同作用研究并不合适,相关病理过程如抗炎、保护修复胃肠黏膜等机制仅从单靶点分析其抗炎机制,促进黏蛋白分泌的机制并不清楚^[13-14]。网络药理学基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络的基础上,通过网络分析,系统地观察药物对疾病网络的干预与影响,揭示多分子药物协同作用于人体机制^[15]。因此,借助网络药理学的方法来探讨小半夏汤治疗 CINV 的主要活性成分和作用机制,全面分析其作用,具有重要的学术意义和临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 半夏、生姜化学成分构建

登陆:TCMSP 平台(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)、TCMID 平台(<http://www.megabionet.org/tcmid/>)平台,以“半夏”“生姜”关键词检索,设置生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.13 作为化合物分子筛选条件,通过文献补充在 OB、DL 筛选条件之外的成分,将其作为候选化合物。

1.2 靶点的预测及验证

将筛选出的活性成分在 TCMSP 平台上录出对应的潜在靶点,使用 Uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)将活性成分对应转换出基因,进行基因标准化。

1.3 疾病靶点

在 CTD(<https://ctdbase.org/about/>)、OMIM(<https://omim.org/>)等疾病数据库检索与 CINV 相关的靶点基因,删除重复项后根据 Inference Score 选取与化疗性呕吐相关的前 200 个基因,导入 uniprot 数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行基因标准化。

1.4 小半夏汤治疗 CINV 靶点基因预测

活性成分相对应靶基因与 CINV 疾病相关靶基因导入 EXCEL 表格,通过查找“重复值”,匹配取交集得到 44 个靶点为待研究基因序列。

1.5 构建小半夏汤活性成分-靶点-CINV 疾病网络

将活性成分靶点和 CINV 疾病靶点导入到 cytoscape3.5.1,构建成分-核心靶点网络,将核心靶点导入 string 数据库(<https://www.string.com>)得到蛋白质相互作用网络关系。

1.6 生物学过程及 KEGG 信号通路分析

登陆 KEGG 数据库(<https://www.kegg.jp/>),上传小半夏汤治疗 CINV 核心靶点,并进行 GO 和 KEGG 信号通路分析。

2 结果

2.1 小半夏汤治疗 CINV 主要活性成分

半夏化学成分 117 个,生姜化学成分 266 个,删除重复成分 23 个,共 360 个有效成分,初步筛选出 77 个符合条件的有效成分,根据文献报道及核心靶点确认小半夏汤 6 种主要活性成分,分别为黄芩素、6-姜烯酚、香草醛、6-姜辣素、亚麻酸、乙酸。见表 1。

表 1 小半夏汤潜在主要活性成分及其 OB 与 DL 值

来源	编号	化学成分名称	OB/%	DL
半夏	MOL002714	黄芩素	33.52	0.75
半夏	MOL002495	6-姜烯酚	31.00	0.14
生姜/半夏	MOL000635	香草醛	52.00	0.03
生姜	MOL002467	6-姜辣素	35.64	0.16
生姜	MOL000432	亚麻酸	45.01	0.15
生姜	MOL004480	乙酸	47.87	0.13

2.2 小半夏汤治疗 CINV 核心靶点及蛋白质相互作用关系

小半夏汤治疗 CINV 的潜在靶点匹配出 44 个,用 String 数据库构建蛋白间相互作用,建立蛋白质相互作用关系(PPI)网络。见图 1。

将靶点通过 Cytoscape 5.3.1 软件进行可视化分析,分析得到 19 个 nodes,164 个 edges,平均节点为 17.3,局部平均类系数 0.964。拓扑分析,最后得到 19 个核心靶点(见表 2),进一步构建有效成分——靶点网络。见图 2。

2.3 富集分析

2.3.1 GO 生物学过程富集分析 将 44 个基因序列导入 DAVID 数据库进行 GO 的富集分析,共得到 17 个生物学过程,按照 FDR 排序,选取 FDR<0.01 的生物学过程类别,其中发现小半夏汤主要通过调节细胞凋亡、细胞增殖、血管生成、炎症反应等几个方面抗 CINV。绘制“小半夏汤活性成分治疗 CINV 靶点的生物学过程分析”(图 3)、“小半夏汤活性成分治疗 CINV 靶点的细胞组分分析”(图 4)、“小半夏

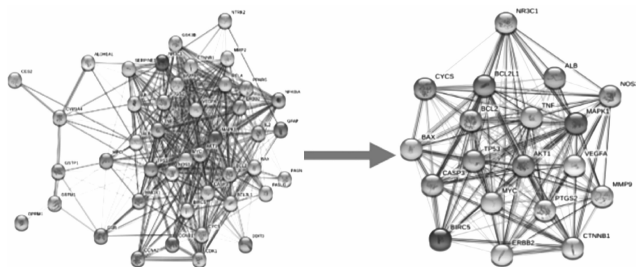


图 1 小半夏汤治疗 CINV 靶点 PPI 网络

汤活性成分治疗 CINV 的分子功能分析”(图 5)。基于上述分析,小半夏汤治疗化疗性呕吐可能是一个复杂多途径共同协作的结果。

2.3.2 KEGG 信号通路富集分析 将得到的 44 个基因序列导入 DAVID 数据库中进行 KEGG 信号通路富集分析,排除宽泛通路并通过 FDR 值排序,取 FDR 值<0.01 及 CINV 相关信号通路,共 27 条。见表 3。

表 2 小半夏汤潜在活性成分靶点信息

编号	Uniprot ID	基因	靶点名称	度值
1	P04637	TP53	Cellular tumor antigen p53	40
2	P02768	ALB	Serum albumin	39
3	P10415	BCL2	Apoptosis regulator Bcl-2	35
4	P31749	AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	35
5	P42574	CASP3	Caspase-3	34
6	P01375	TNF	Tumor necrosis factor	33
7	P01106	MYC	Myc proto-oncogene protein	33
8	P15692	VEGFA	Vascular endothelial growth factor A	33
9	P28482	MAPK1	Mitogen-activated protein kinase 1	33
10	P99999	CYCS	Cytochrome c	32
11	P35354	PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2	30
12	P10415	BAX	Apoptosis regulator BAX	29
13	P14780	MMP9	Matrix metalloproteinase-9	29
14	Q07817	BCL2L1	Bcl-2-like protein 1	28
15	P04626	ERBB2	Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2	27
16	P29474	NOS3	Nitric oxide synthase, endothelial	26
17	P35222	CTNNB1	Beta-catenin	25
18	O15392	BIRC5	Baculoviral IAP repeat-containing protein 5	24
19	P04150	NR3C1	Glucocorticoid receptor	23

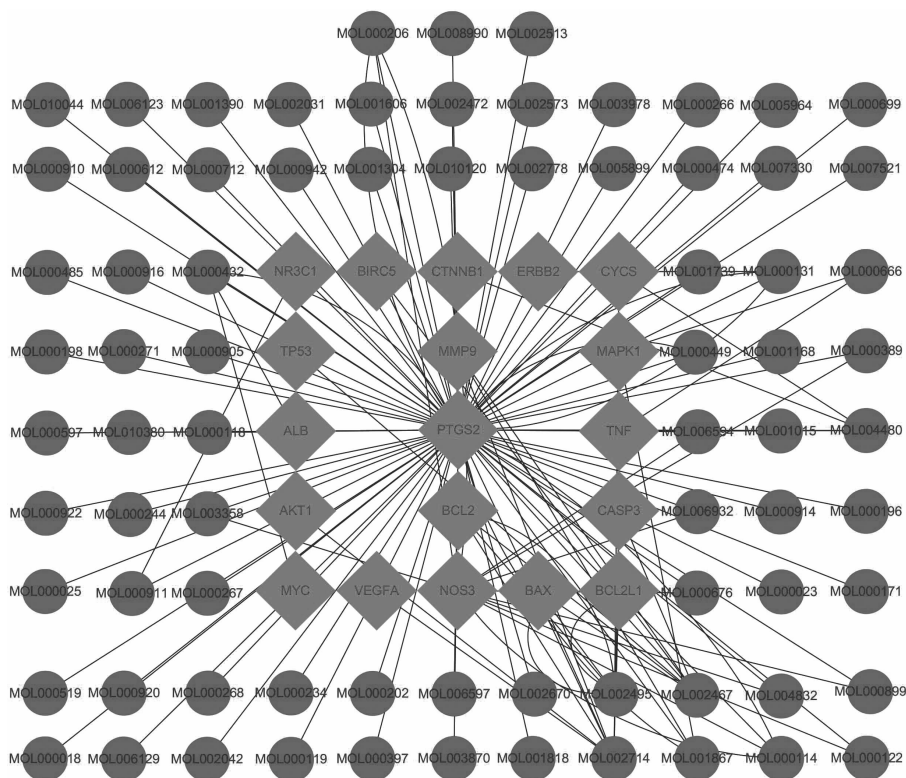


图 2 小半夏汤成分-核心靶点网络图

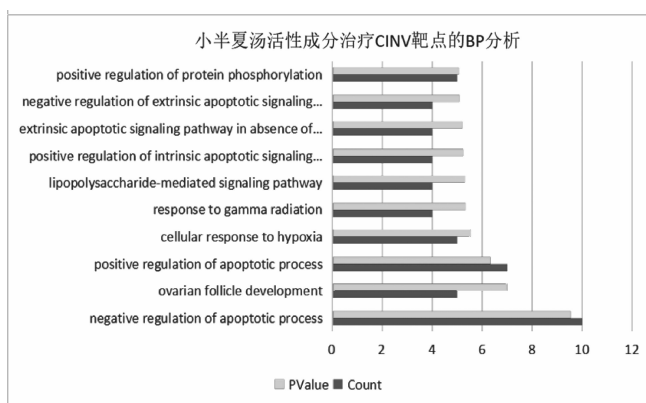


图3 小半夏汤活性成分治疗 CINV 潜在靶点 GO 生物学过程 BP 富集分析

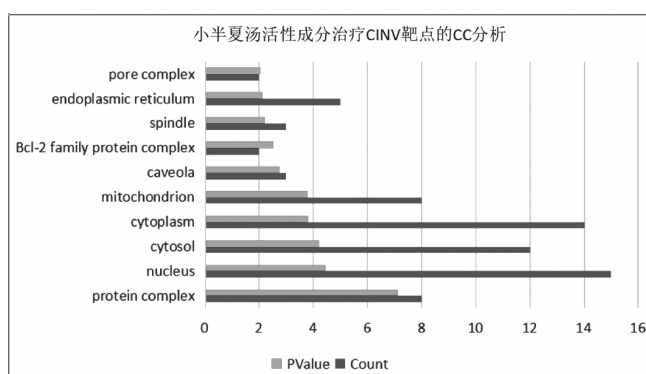


图4 小半夏汤活性成分治疗 CINV 潜在靶点 GO 生物学过程 CC 富集分析

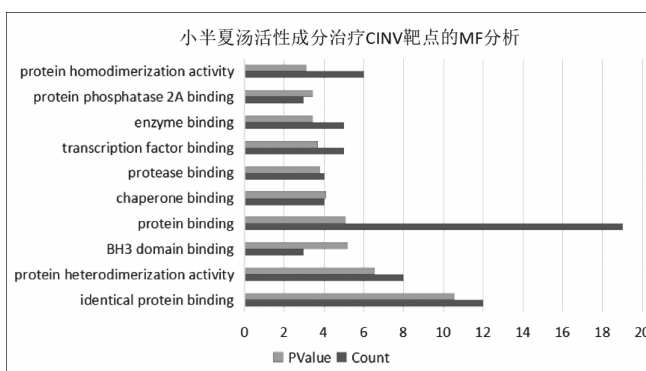


图5 小半夏汤活性成分治疗 CINV 潜在靶点 GO 生物学过程 MF 富集分析

3 讨论

3.1 小半夏汤治疗 CINV 的潜在有效成分

通过网络药理学方法构建小半夏汤治疗 CINV 的成分-靶点网络,筛选出小半夏汤 178 个潜在活性成分,其中 6-姜烯酚、6-姜辣素、黄芩素有效性已经被证实。

6-姜烯酚可抑制 5-HT₃ 受体活性、P 物质受体、胆碱受体活性而发挥止呕作用,有较强的抗炎和镇痛活性^[16-18];6-姜辣素可以改善与氧化氮合成酶表

达量重建胃粘膜防护因子,进而保护胃黏膜;黄芩素能显著抑制炎症介质产生以及炎症因子释放,进而抑制胃肠道炎症反应^[19]。根据药物-活性成分-作用靶点网络显示,亚麻酸、乙酸、香草醛 3 个成分与疾病靶点连接频率高,暗示其可能为起效成分。

3.2 小半夏汤治疗 CINV 的潜在活性靶点

本研究采用成分与配体相关度预测潜在活性靶点,获得 19 个核心靶点,文献有报道部分靶点效应。黄芩素和 6-姜烯酚、6-姜辣素拮抗 BCL2 等靶点对肠管的兴奋作用,抑制离体回肠自主运动^[20];CINV 发生机制之一是化疗药导致胃肠黏膜上皮损伤(GIM)而出现恶心呕吐症状,其发生与氧化应激及后续信号通路的活化密切相关^[13]。MMPs 主要功能是降解细胞外基质膜有效成分,参与组织再塑及创伤修复等生理过程,可能参与损伤胃黏膜的微血管内皮下基膜降解,以及新的基膜形成等过程,对损伤胃黏膜进行修复^[21-22]。小半夏汤可通过黄芩素、香草醛和 6-姜辣素多种成分降低基质金属蛋白酶 9(MMP9)的表达水平从而修复胃黏膜损伤。

3.3 小半夏汤治疗 CINV 潜在生物学功能和信号通路富集分析

小半夏汤治疗 CINV 靶点的生物学过程富集分析表明,靶点关联的生物过程主要涉及细胞凋亡、细胞增殖、血管生成、炎症反应等方面功能。大多数的基因富集到 PI3K-Akt 信号通路、Apoptosis 信号通路、MAPK 信号通路等信号通路上。CINV 的发生与神经系统有很强相关性,PI3K-Akt 和 Neurotrophin 信号通路在神经系统中广泛存在,主要通过调节神经系统的凋亡和自噬对细胞存活进行调控管理。激活 PI3K/Akt 信号通路可促进内皮细胞生存、减轻神经损伤、减少炎症细胞死亡、阻挡神经元损伤^[23]。预测结果涉及炎症信号通路的 T 细胞、NF-kappa B、TNF 信号通路是小半夏汤治疗 CINV 的潜在的信号通路。

CINV 的发病机制尚未完全阐明,其发病与氧化还原和抗炎信号、相关神经肽的调节、胃肠动力、激素等多种途径有关^[24]。预测结果提示小半夏汤治疗 CINV 其中多种成分作用于炎症通路的不同途径与不同代谢产物,发挥抗炎进而治疗 CINV,其中包括香草醛和乙酸作用于 PTGS2 靶蛋白,通过花生四烯酸途径抗炎而止呕;黄芩素、乙醛作用于 TNF 靶点通过 TNF 信号通路抗炎而止呕;研究表明 NF-kappa B 信号通路,增加消化道黏膜损伤,而小半夏汤能降低 NF-kappa B 在胃肠组织中的表达,降低

表 3 潜在信号通路生物学信息分析

KEGG ID	KEGG 通路名称	靶点	数量
HSA04151	PI3K-Akt signaling pathway	AKT1, MAPK1, RELA, GSK3B, BCL2, VEGFA, TP53, FASLG, NOS3, BCL2L1, MYC, IL2	12
HSA04210	Apoptosis pathway	AKT1, CASP3, TNF, RELA, BAX, BCL2, CYCS, TP53, NFKBIA, FASLG, BCL2L1	11
HSA04010	MAPK signaling pathway	AKT1, MAPK1, CASP3, TNF, RELA, NTRK2, TP53, FASLG, MYC, DDIT3	10
HSA04722	Neurotrophin signaling pathway	AKT1, MAPK1, RELA, GSK3B, BAX, BCL2, NTRK2, TP53, NFKBIA, FASLG	10
HSA04066	HIF-1 signaling pathway	AKT1, MAPK1, RELA, BCL2, ERBB2, VEGFA, SERPINE1, NOS3	8
HSA04668	TNF signaling pathway	AKT1, MAPK1, CASP3, TNF, PTGS2, RELA, MMP9, NFKBIA	8
HSA04071	Sphingolipid signaling pathway	AKT1, MAPK1, TNF, RELA, BAX, BCL2, TP53, NOS3	8
HSA04115	p53 signaling pathway	CCNB1, CDK1, CASP3, BAX, CYCS, SERPINE1, TP53	7
HSA04660	T cell receptor signaling pathway	AKT1, MAPK1, TNF, RELA, GSK3B, NFKBIA, IL2	7
HSA04064	NF-kappa B signaling pathway	TNF, PTGS2, RELA, BCL2, NFKBIA, BCL2L1	6
HSA04915	Estrogen signaling pathway	OPRM1, AKT1, MAPK1, MMP9, NOS3, MMP2	6
HSA04919	Thyroid hormone signaling pathway	AKT1, MAPK1, GSK3B, TP53, MYC, CTNNB1	6
HSA04370	VEGF signaling pathway	AKT1, MAPK1, PTGS2, VEGFA, NOS3	5
HSA04662	B cell receptor signaling pathway	AKT1, MAPK1, RELA, GSK3B, NFKBIA	5
HSA04012	ErbB signaling pathway	AKT1, MAPK1, GSK3B, ERBB2, MYC	5
HSA04620	Toll-like receptor signaling pathway	AKT1, MAPK1, TNF, RELA, NFKBIA	5
HSA04550	Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	AKT1, MAPK1, GSK3B, MYC, CTNNB1	5
HSA04390	Hippo signaling pathway	GSK3B, SERPINE1, BIRC5, MYC, CTNNB1	5
HSA04062	Chemokine signaling pathway	AKT1, MAPK1, RELA, GSK3B, NFKBIA	5
HSA04621	NOD-like receptor signaling pathway	MAPK1, TNF, RELA, NFKBIA	4
HSA04920	Adipocytokine signaling pathway	AKT1, TNF, RELA, NFKBIA	4
HSA04917	Prolactin signaling pathway	AKT1, MAPK1, RELA, GSK3B	4
HSA04014	Ras signaling pathway	AKT1, MAPK1, RELA, VEGFA, FASLG, BCL2L1	6
HSA04152	AMPK signaling pathway	AKT1, PPARG, FASN, CCNA2	4
HSA04068	FoxO signaling pathway	CCNB1, AKT1, MAPK1, FASLG	4
HSA04910	Insulin signaling pathway	AKT1, MAPK1, GSK3B, FASN	4
HSA04310	Wnt signaling pathway	GSK3B, TP53, MYC, CTNNB1	4
HSA04630	Jak-STAT signaling pathway	AKT1, BCL2L1, MYC, IL2	4
HSA04150	mTOR signaling pathway	AKT1, MAPK1, TNF	3
HSA05120	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	CASP3, RELA, NFKBIA	3
HSA04664	Fc epsilon RI signaling pathway	AKT1, MAPK1, TNF	3
HSA04622	RIG-I-like receptor signaling pathway	TNF, RELA, NFKBIA	3
HSA04350	TGF-beta signaling pathway	MAPK1, TNF, MYC	3

相关炎症因子如 TNF- α 等的表达水平,此预测结果与文献报道相吻合^[14]。

小半夏汤治疗 CINV 体现了中药多成分-多靶点-多途径的特点,但网络药理学研究结果仅为预测性结果,此实验方法有一定局限性,预测结果为进一步探究小半夏汤治疗 CINV 机制提供实验研究依据

和思路,后续应进一步进行体外实验,验证预测结果,并使其数据库与分子筛选机制更加完善。

参考文献

- [1] 徐红丽,赵建武.化疗致恶心呕吐的机制及研究进展[J].临床合理用药,2016,9(4):174-175.
- [2] JORDAN K, JAHN F, AAPRO M. Recent developments in the

- prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) a comprehensive review[J]. *Annals of Oncology*, 2015,26(6):1081-1090.
- [3] 彭怀仁,项平. 中医方剂大辞典精选本[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:209.
- [4] 李晓玲,黄九龄,胡欣,等. 小半夏汤治疗121例肿瘤化疗所致呕吐的临床观察[J]. *湖北医学院学报*,1999,14(2):59-60.
- [5] 欧阳学农,戴西湖,陈曦,等. 恩丹西酮并用小半夏汤预防肿瘤化疗所致呕吐的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*,2002,22(4):312.
- [6] 郭彦伟,张晓勇,潘晓红,等. 格拉司琼联合小半夏汤预防含顺铂方案化疗所致呕吐的疗效观察[J]. *医学理论与实践*,2005,18(1):47-48.
- [7] 张科卫,蒋征,王茜茜等. 小半夏汤研究进展[J]. *中成药*,2012,34(3):542.
- [8] 王枫,唐小颖,连建伟,等. 小半夏汤对正常小鼠脑组织内5-HT、DA的影响[J]. *陕西中医学院学报*,2003,26(6):50-51.
- [9] 徐小玉,连建伟. 小半夏汤对小鼠催吐化学中枢5-羟色胺受体的影响[J]. *浙江中医学院学报*,2004,28(3):39-40.
- [10] 王丽霞,王静,聂克,等. 小半夏汤防治化疗性大鼠异食癖的5-HT的机制研究[J]. *中药药理与临床*,2010,26(5):7-9.
- [11] 于功昌,张勇,杜秀伟,等. 小半夏汤对化疗性异食癖大鼠P物质和NK1受体的影响[J]. *中药药理与临床*,2015,31(1):17-20.
- [12] 于功昌,张勇,聂克,等. 小半夏汤对化疗性异食癖大鼠多巴胺合成与代谢的影响[J]. *中药新药与临床药理*,2015,26(6):770-774.
- [13] 杜静,张启龙,李贵生,等. 小半夏汤对化疗大鼠胃肠黏膜修复及其抗氧化应激作用的研究[J]. *辽宁中医杂志*,2018,45(4):851-854.
- [14] 蔡聪聪,侯宇,巩雨丽,等. 小半夏汤有效成分及抗炎作用研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*,2017,17(41):30-31.
- [15] 王毅,高秀梅,张伯礼,等. 论建立基于网络生物学的现代中药创制方法学[J]. *中国中药杂志*,2011,36(2):228-231.
- [16] DUGASANI S, PICHKA M R, NADARAJAH V D, et al. Comparative anti-oxidant and anti-inflammatory effects of 6-gingerol, 8-gingerol, 10-gingerol and 6-shogaol, [J]. *Journal of Ethnopharmacology*,2010,127(2):515-520.
- [17] ABDEL-AZIZ H, WINDECK T, PLOCH M, et al. Mode of action-of gingerols and shogaols on 5-HT₃ receptors: binding studies, cation uptake by the receptor Channel and contraction of isolated guinea-pig ileum[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2006,530(1/2):136-143.
- [18] 刘文娟. 生姜止呕功效的物质基础研究[J]. *中医学报*,2018,3:82-83.
- [19] 辛文好,宋俊科,何国荣,等. 黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J]. *中国新药杂志*,2013,22(6):647-659.
- [20] 林艳艳,聂克,卢燕,等. 小半夏汤对豚鼠离体肠管运动的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*,2013,19(21):245-249.
- [21] 徐升,汤丽芬,杨帆,等. 黄芩建中汤对胃黏膜损伤模型大鼠MMP-9、TIMP-2表达的影响[J]. *安徽中医学院学报*,2010,29(5).
- [22] SWARNAKAR S, GANGULY K, KUNDU P, et al. Curcumin regulates expression and activity of matrix metallo proteinases 9 and 2 during prevention and healing of indomethacin-induced gastric ulcer[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(3):9409-9415.
- [23] 高洋洋,赵志英. PI3K/Akt信号通路及神经损伤的研究进展[J]. *医学综述*,2017,23(16):3121-3125.
- [24] 王枫,罗文纪,连建伟,等. 小半夏汤对小鼠胃排空及小肠推进的影响[J]. *浙江中医学院学报*,2001,25(2):48-49.
- [25] 王枫,徐宇杰,连建伟,等. 小半夏汤对抗顺铂所致呕吐的实验研究[J]. *浙江中医学院学报*,2001,25(6):44-45.
- [26] 徐小玉,连建伟. 小半夏汤对小鼠胃动素的影响[J]. *国医论坛*,2002,17(4):45-46.
- [27] 陈多,吴春福,宁卓,等. 小半夏汤对小鼠小肠推进运动的影响[J]. *中药药理与临床*,2003,19(2):6-8.
- [28] 聂克,马素起. 小半夏汤对化疗性大鼠异食癖的防治作用[J]. *中药药理与临床*,2007,23(5):32-33.
- [29] 王丽霞,王静,聂克,等. 小半夏汤防治大鼠化疗性异食癖的5-HT机制研究[J]. *中药药理与临床*,2010,26(5):7-9.
- [30] QIAN Q H, CHEN W H, YUE W, et al. Antiemetic effect of Xiao-Ban-Xia-Tang, a Chinese medicinal herb recipe, on cisplatin-induced acute and delayed emesis in minks[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010,128(3):590-593.
- [31] 臧春宝,马虎,柏玉举,等. 小半夏加茯苓汤防治顺铂诱发大鼠异食癖的研究[J]. *中成药*,2011,33(9):1492-1496.
- [32] 张启龙,李贵生,杜静,等. 小半夏汤对化疗大鼠胃肠黏膜屏障保护作用的研究[J]. *中药药理与临床*,2017,33(3):5-7.
- [33] 杜静,张启龙,李贵生,等. 小半夏汤对顺铂诱发大鼠脑干孤束核Fos蛋白表达的影响[J]. *时珍国医国药*,2017,28(11):2570-2572.
- [34] 杜秀伟,聂克. 小半夏汤对化疗呕吐模型大鼠膈下迷走神经放电的影响[J]. *山东中医药大学学报*,2017,41(2):170-173.
- [35] 李贵生,张启龙,杜静,等. 小半夏汤对于顺铂导致的大鼠胃肠道炎症损伤的防治作用[J]. *中药新药与临床药理*,2017,28(4):459-463.
- [36] 张勇,于功昌,聂克,等. 小半夏汤对化疗性异食癖模型大鼠血清胃肠激素的影响[J]. *山东中医杂志*,2015,34(6):454-456.

(本文编辑 苏维)