DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.09.007

土鳖虫炮制历史沿革及现代研究进展

付静,姜秋,杨春淼,张珂洋,李媛,王玲娜,张永清
(山东中医药大学药学院,山东 济南 250355)

摘要:土鳖虫为临床常用的动物类中药,是历代医家活血疗伤之要药,具有破血逐瘀、续筋接骨的功效。土鳖虫炮制历史悠久,早在汉代就有熬制的记载,其后出现了炒、焙、石灰制等10余种炮制方法。土鳖虫有小毒,炮制后能降低毒性、矫臭矫味、利于粉碎,便于临床应用。现代研究表明,土鳖虫的化学成分主要包括蛋白多肽类、核苷类、脂肪酸类、苯丙烷类、生物碱类等,具有抗凝血、抗血栓、抗肿瘤、镇痛等药理作用。通过查阅历代本草、医药典籍和相关文献资料,从土鳖虫的炮制历史沿革、化学成分及药理作用等方面进行综述,以期为土鳖虫不同炮制规格的临床合理用药、饮片标准提升和功效核心物质等相关研究奠定基础。

关键词:土鳖虫;炮制历史沿革;化学成分;药理作用
中图分类号:R285.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)09-0032-11

Research Progress on Processing History Evolution, Chemical Constituents and Pharmacological Effects of Tubiechong(Eupolyphaga Steleophaga)

FU Jing, JIANG Qiu, YANG Chunmiao, ZHANG Keyang, LI Yuan, WANG Lingna, ZHANG Yongqing
(School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China)

Abstract: As a rare animal traditional Chinese medicine, Tubiechong(Eupolyphaga Steleophaga) has been commonly used in clinical practice, which is the essential medicine of ancient doctors to promote blood circulation and treat injury. It has the effect of breaking blood and removing blood stasis, and reinforcing tendons and setting bones. The processing of Tubiechong(Eupolyphaga Steleophaga) has a long history, and it was recorded as early as in the Han Dynasty. There were more than 10 processing methods, such as stir-frying, baking, lime and so on after Han Dynasty. Tubiechong(Eupolyphaga Steleophaga) has mild toxicity. After processing, it can reduce toxicity, correct odor and flavor, facilitate pulverization and clinical application. Modern studies have shown that the main chemical components of Tubiechong(Eupolyphaga Steleophaga) include protein polypeptides, nucleosides, fatty acids, phenylpropanoids, alkaloids and other compounds, which have anti-coagulant, anti-thrombotic, anti-tumor and analgesia effects and so on. This paper reviewed the processing history evolution, chemical constituents and pharmacological effects of Tubiechong(Eupolyphaga Steleophaga) by referring to herbs, medical books and related literature in the past dynasties, in order to lay a foundation for the clinical rational drug use of Tubiechong(Eupolyphaga Steleophaga) of different processing specifications, the improvement of the standards of decoction pieces and the functional core substances and other related research.

Keywords: Tubiechong (Eupolyphaga Steleophaga); processing history evolution; chemical constituent; pharmacological effect

土鳖虫为我国传统的动物类中药,始载于《神农本草经》。2020版《中华人民共和国药典》规定土鳖虫为鳖蠊科昆虫地鳖*Eupolyphaga sinensis* Walker或冀地鳖*Steleophaga plancyi*(Boleny)的雌虫干燥体,具有破血逐瘀、续筋接骨的功效,临床上主要用于治疗跌打损伤、筋伤骨折、血瘀经闭、产后瘀阻腹痛、癥瘕痞块等症[1]。传统中医认为土鳖虫有小毒,炮制能降低其毒性,便于粉碎和调剂,保证临床用药安全,故土鳖虫多炮制后使用。土鳖虫的炮制历史可追溯至汉代,宋代土鳖虫炮制方法得到大力发展,出现了米制、石灰制、麝香制、盐制、酒制、香油炒等,明清时期土鳖虫炮制品种类和炮制方式得到了广泛应用和传承。近年来,研究者对土鳖虫的炮制研究主要集中在生品、炒制和酒制,对其他制法关注较少[2]。现代研究发现土鳖虫的主要活性成分为蛋白多肽类,而炒和酒制均经加热处理,会引起蛋白多肽类成分发生质变或量变,这种改变受到炮制工艺、辅料等多因素影响[3]。药理实验和临床研究表明,土鳖虫广泛用于心脑血管、肿瘤、跌打损伤、筋伤骨折、产后瘀阻腹痛、肝损伤等疾病的治疗,特别是在脑卒中等心脑血管疾病方面疗效显著[4-6]。目前,土鳖虫已形成了药材、饮片(配方颗粒)、

基金项目:国家中医药管理局中药炮制技术传承基地项目(国中医药科技中药〔2022〕59号);中央本级重大增减支项目(2060302);山东省重点研发计划项目(2022CXGC010511);山东中医药大学中药资源可持续利用青创团队支持项目,山东中医药大学药学院青年教师科研强基计划项目(2021-0015,2021-0012)

作者简介:付静(1999-),女,山东潍坊人,硕士在读,研究方向:中药资源与质量控制。
通讯作者:王玲娜(1990-),女,陕西延安人,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药资源与质量控制。E-mail:wanglingna2021@163.com。
张永清(1962-),男,山东临沂人,教授,博士研究生导师,研究方向:中药资源与质量控制。E-mail:zyq622003@126.com。

中成药等系列产品,2020 版《中华人民共和国药典》收录的 34 个包含土鳖虫的成药制剂就有 5 个炒制品和 3 个酒制品[7]。药智网中收载的与土鳖虫相关的中成药共有 150 种,其中炒制入药的有 7 种,酒制有 1 种,酥油制和甘草制各 1 种。但土鳖虫的炮制研究基础不深、炮制后发挥药效的物质基础不明,严重制约了土鳖虫及相关产品的高质量创新发展。本文整理土鳖虫的相关文献,总结其炮制历史沿革,并对其现代化学成分、药理研究等进行综述,为土鳖虫的炮制、功效物质挖掘等深入研究提供参考。

1 土鳖虫的炮制

1.1 古代炮制方法 土鳖虫炮制历史悠久,汉代《金匮玉函经》[8]载有:“熬,去足”,最早记载了土鳖虫的炮制方法。五代后蜀《蜀本草》[9]提出了辅料制“以冬猪脂煎令焦黄”,并作详细说明。宋代明确记载了土鳖虫的炒制,如《太平圣惠方》[10]载有:“微炒令黄”,《重修政和经史证类备用本草》[11]载有:“细锉后用微火炒令色黄乃熟”。综合来看,宋代以前炒法少见,多为熬法,这两种方法均是置药于火上,使其达到所需的程度,区别在于只是所使用的工具不同。这与梁代陶弘景《本草经集注》[12]总结出“诸虫先微炙”的炮制原则一致。宋代开始逐渐发展了米制、石灰制、麝香制、盐制、酒制、香油炒等辅料炮制方法,如《济生方》[13]曰:“用石灰慢火炒令焦黄色”,首次提到了用石灰拌炒的炮制方法。清代《本草述钩元》[14]新增了煅制:“此物煅之和火炙”。历代本草典籍关于土鳖虫炮制方法的记载及炮制方法可视化分析详见表 1、插页Ⅻ图 1。

综上分析,关于土鳖虫的炮制方法,历代主要有熬制、焙制、炒制、米泔水制、石灰制、麝香制、香油制等 10 余种。虽然炮制方法较多,但总体来看均对土鳖虫进行了加热处理,究其炮制目的主要是土鳖虫有极强的腥臭味,直接服用易导致恶心呕吐,不易被患者所接受,加之土鳖虫有小毒,故传统中医临床上土鳖虫多经炒、焙等加热炮制后入药,既可矫臭矫味,又能降低毒性,保证临床用药安全。

1.2 现代炮制方法 土鳖虫的现代炮制方法多以净制、炒制和酒制为主,各地方亦保留了油制、甘草汁制等独具特色的炮制方法。自 1960 年以来,国家与各地方中医药管理部门为了传承与规范中药饮片的炮制工艺,相继制定颁布了《中华人民共和国药典》以及各省(市、自治区)中药饮片炮制规范,收载的土鳖虫炮制方法概况具体见表 2,结果发现土鳖虫的现代炮制多是继承了前人净制和炒制的方法。历版《中华人民共和国药典》均以土鳖虫的净制品入药,未经其他特殊炮制处理,而各地方炮制规范以酒制为主,部分省份还保留了油炙、醋制、甘草汁制等方法。

1.3 制剂中土鳖虫炮制方法分析 对 2020 版《中华人民共和国药典》及药智网收载的含土鳖虫制剂进行统计分析。2020 年《中华人民共和国药典》中收载含有土鳖虫的成方制剂共 34 种,入药以净制生品为主,占总制剂的 76.5%,炮制品为炒制和酒制分别占比 14.7% 和 8.8%;药智网中收载的与土鳖虫相关的中成药共有 150 种,以生品入药占 92.0%,炒制占 4.7%,酒制占 2.0%,酥油制、甘草制各占 0.7%。各制剂以口服用药为主,另外还包含外用膏剂等。制备方法大部分以生品直接粉碎成细粉(包含最细粉、极细粉)直接入药,另外还有炒制和酒制等炮制方法。详见结果见表 3、插页Ⅻ图 2。

2 化学成分

土鳖虫临床疗效显著,国内外学者对其化学成分进行了大量研究,从中发现了蛋白多肽类、多糖类、核苷类、脂肪酸类、苯丙素类、生物碱类等多种成分[6,61-62]。

2.1 蛋白多肽类 土鳖虫含丰富的蛋白多肽类成分,按干燥品计含蛋白质高达 60% 以上[6]。研究发现,土鳖虫中蛋白多肽类大分子物质具有抗凝、抗血栓、抗肿瘤等药理活性[63-65],

表 1 历代本草收载的土鳖虫炮制方法

序号	朝代	炮制方法	文献出处	相关记载	文献来源
1	汉	熬,净制	《金匮玉函经》	熬,去足	[8]
2	五代	猪脂制	《蜀本草》	采得之,当以竹筒盛,待干,又用米泔浸一宿后,暴干。以冬猪脂煎令焦黄,然后用之	[9]
3	宋	炒黄	《太平圣惠方》	微炒至黄	[10]
4	宋	米制	《圣济总录》	炒焦、炙法	[15]
5	宋	米制	《伤寒总病论》	水浸,去血子,米炒	[16]
6	宋	炒黄	《重修政和经史证类备用本草》	细锉后用微火炒至色黄乃熟	[17]
7	宋	石灰制	《济生方》	用石灰慢火炒至焦黄色	[18]
8	宋	熬,石灰制	《类证活人书》	用石灰炒过再熬	[19]
9	宋	麝香制	《类编朱氏集验医方》	麝香炒	[20]
10	金	焙	《儒门事亲》	瓦上焙去气道为度	[21]
11	元	盐制	《瑞竹堂经验方》	盐炒烟尽	[22]
12	明	熬,净制	《本草通玄》	熬,暖水洗去腥	[23]
13	明	米制	《普济方》	糯米同煎,米熟,去米	[24]
14	明	炒	《医学纲目》	炒去烟尽,另研	[25]
15	明	石灰制	《奇效良方》	去子杵碎,用石灰炒紫黄色,去灰不用	[26]
16	明	炒制	《本草纲目》	微火炒色黄乃熟、炒为末、石灰炒黄、新瓦焙、锉碎	[27]
17	明	盐炒	《医宗必读》	盐炒枯黄	[28]
18	清	切制	《本草新编》	取干者,用铁刀细切如小米大	[29]
19	清	炒制	《本草汇》	晒干,锉细炒极熟	[30]
20	清	熬、炒制	《本草汇纂》	炒枯黄,先熬黑	[21]
21	清	熬	《本草求真》	凡用须预先熬黑,七日,置水中不活者方用	[22]
22	清	煅	《本草述钩元》	此物煅之和火炙	[14]
23	清	油炒	《吴鞠通医案》	香油炒焦	[31]

表 2 《中华人民共和国药典》及各地方标准收载的土鳖虫炮制方法

炮制方法	辅料	具体方法	参考文献
不加辅料	净制	取原药材，除去杂质，筛去灰屑	[32－36]
		取原药材，除去杂质，洗净，干燥	[34,37－49]
		置沸水中烫死，除去杂质，晒干或烘干	[50]
		取原药材，除去杂质，抢水洗净，捞出，沥干，晒干或烘干，筛去灰屑即得	[51]
		除去杂质，洗净泥土，捞出，晒干。用时捣碎	[52]
	炒制	取净土鳖虫，照清炒法（附录Ⅱ）炒至起味，取出，放凉	[34,37－45]
		取药材，净选，置锅内，用文火炒至气香，表面色泽加深，取出，放凉，筛去碎屑，即得	[53]
	焙制	在铁筛或新瓦上焙至干脆，研粉即可	[54]
酒制	黄酒	取净土鳖虫，加黄酒拌匀，闷润至酒被吸尽，置锅内用文火炒至表面呈微黄色或色泽加深，取出，放凉。炒至表面呈微焦。每 100 kg 土鳖虫，用黄酒 10 kg	[36,55]
		取土鳖虫，除去杂质，筛去灰屑，稍破碎，放在洁净的容器内，喷洒黄酒，充分搅拌，混匀，浸闷至酒吸尽，干燥。每 100 kg 土鳖虫，用黄酒 30 kg	[56]
		取净土鳖虫，照酒炙法（《中华人民共和国药典》2020 年版四部通则 0213），用文火炒干，有腥气逸出，色泽稍加深，取出，放凉。每 100 kg 土鳖虫，用黄酒 15 kg	[57]
		培制：取土鳖虫，用酒洗净，文火焙干。如系活土鳖虫，置沸水中烫死，或用酒闷死，取出，文火焙干	[58]
油制	酥油	取酥油，置锅内，用文火加热化开，将净土鳖虫倒入，拌匀，用文火加热，炒至表面色泽加深时，出锅，筛去灰屑，放凉。每净土鳖虫 100 kg，用酥油 5 kg	[59]
米醋制	米醋	取净土鳖虫，照清炒法（附录Ⅱ）文火微炒至起味，取出，喷米醋，摊凉，干燥。每 100 kg 净土鳖虫，用米醋 20 kg	[37]
甘草汁制	甘草	取净土鳖虫与甘草煎汤拌匀，以甘草汁被吸入饮片内为度，取出，干燥。每 100 kg 土鳖虫，用甘草 6 kg	[44]
		拣去杂质，筛去灰屑，用甘草水洗净，干燥。每 100 kg 土鳖虫，用甘草 6 kg（煎水适量，过滤去渣）	[60]
超微粉碎		经炮制后加工而成的超微配方颗粒	[52]

表 3 土鳖虫制剂统计分析表

炮制方法	2020 版《中华人民共和国药典》		药智网	
	品名	制剂数	品名	制剂数
生品	骨刺宁胶囊、沈阳红药胶囊、骨折挫伤胶囊、活血止痛胶囊、活血止痛散、活血止痛软胶囊、腰痛宁胶囊、止痛紫金丸等	26 种	前列癃闭通胶囊、千山活血膏、复方积雪草片、复方三七胶囊、金术跌打丸、筋骨丸、少林风湿跌打巴布膏、熊胆跌打膏、活血接骨散、接骨七厘散等	138 种
炒制	大七厘散、大黄䗪虫丸、中风回春丸、中风回春片、养正消积胶囊	5 种	中风回春胶囊、中风回春颗粒、鳖甲煎丸、大黄䗪虫片、脑塞通丸、人参鳖甲煎丸、治伤消瘀丸	7 种
酒制	腰痛丸、腰痛片、颈复康颗粒	3 种	跌打损伤丸、颈复康颗粒、痔瘘舒丸	3 种
酥油制			参茸固本还少丸	1 种
甘草制			大七厘散	1 种

表 4 土鳖虫中蛋白多肽类成分

序号	化合物	生物活性	参考文献	序号	化合物	生物活性	参考文献
1	EPS	抗氧化	[66]	10	EFF－3	抗血栓	[71]
2	A4	抗氧化	[66]	11	组分Ⅵ	抗血栓	[72]
3	EPS72	抗肿瘤	[67]	12	DPI7	降血脂	[73]
4	EFP	抗肿瘤	[68]	13	APE	降血脂	[74]
5	F－1	抗氧化	[69]	14	ESTL	抗血栓	[75]
6	F－2	抗氧化	[69]	15	EES	抗肿瘤	[76]
7	F－3	抗氧化	[69]	16	ES Termicin	抗菌	[77]
8	Eupolytin1	抗血栓	[70]	17	LL8	降血脂	[78]
9	EFF－1	抗血栓	[71]				

是现今研究的重点和热点。现已从土鳖虫中获得了 EPS、EPS72、EFP 等多种活性蛋白多肽类成分[66－68]，具体信息见表 4。

2.2 核苷类 研究表明核苷类物质具有抗血小板凝集、抗缺氧等多种药理活性[79－80]。目前，已经从土鳖虫中发现了尿囊素、尿嘧啶、黄嘌呤、次黄嘌呤、胸腺嘧啶等多种核苷类成分，其中尿囊素含量与土鳖虫的镇痛作用成正比，被认为是土鳖虫的活性成分和质量标志物[81－82]。土鳖虫中核苷类成分具体信息见表 5、图 3。

表 5 土鳖虫中核苷类成分

序号	名称	分子式	作用	参考文献
16	尿囊素	$C_4H_6N_4O_3$	镇痛	[83]
17	尿嘧啶	$C_4H_4N_2O_2$	抗肿瘤	[83]
18	黄嘌呤	$C_5H_4N_4O_2$	扩张支气管	[83]
19	次黄嘌呤	$C_5H_4N_4O$	抗病毒	[83]
20	胸腺嘧啶	$C_5H_6N_2O_2$	抗癌	[84]

2.3 脂肪酸类 土鳖虫中含多种脂肪酸，以不饱和脂肪酸为主[85]，具有补益、保湿、抗癌[79]等药理作用。周彦钢等[77]从土鳖虫中发现了 12 种脂肪酸，不饱和脂肪酸占脂肪酸总量高达 75.0%。其中油酸含量最高，其次是亚油酸占 28.4%。土鳖虫中脂肪酸类成分及含量占比见表 6、图 4。

2.4 苯丙素类 苯丙素类化合物是一类重要的天然产物，现从土鳖虫中发现了 13 种苯丙素类化合物，其中化合物 37 和 39 可抑制肾纤维化，化合物 37 具有抗炎、抗肿瘤等活性[86－87]。具体信息见表 7、图 5。

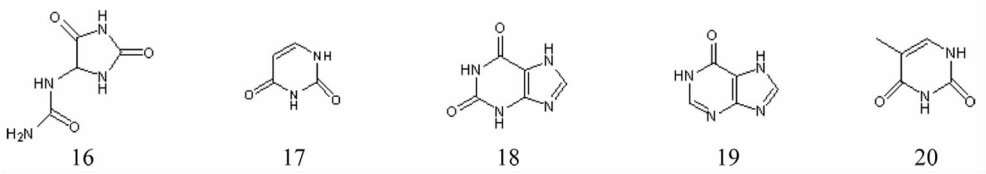


图 3 土鳖虫核苷类成分的结构

表 6 土鳖虫中脂肪酸类成分

序号	脂肪酸名称	分子式	含量占比/(%)	参考文献
21	油酸*	$C_{18}H_{34}O_2$	44.6	[62]
22	亚油酸*	$C_{18}H_{32}O_2$	21.3	[62]
23	棕榈酸	$C_{16}H_{32}O_2$	18.2	[62]
24	棕榈油酸*	$C_{16}H_{30}O_2$	8.5	[62]
25	硬脂酸	$C_{18}H_{36}O_2$	3.4	[62]
26	花生酸	$C_{20}H_{40}O_2$	1.8	[62]
27	肉豆蔻酸	$C_{14}H_{28}O_2$	1.3	[62]
28	十四烯酸*	$C_{14}H_{26}O_2$	0.3	[62]
29	十六碳二烯酸*	$C_{16}H_{28}O_2$	0.2	[62]
30	山嵛酸	$C_{22}H_{44}O_2$	0.2	[62]
31	花生烯酸*	$C_{20}H_{38}O_2$	0.1	[62]
32	月桂酸	$C_{12}H_{24}O_2$	0.1	[62]

注：* 为不饱和脂肪酸。

2.5 生物碱类 生物碱是生物体中存在的一大类碱性含氮化合物，现从土鳖虫中发现了约 20 种生物碱，药理研究发现土鳖虫中生物碱具有直接扩张血管、降低外周阻力和心脏负荷的作用，提高心肌和脑对缺血的耐受性、降低心脑组织的耗氧量等多种药理活性[90]。土鳖虫中生物碱的具体信息见表 8、图 6。

2.6 其他 除上述几大类成分外，土鳖虫中还发现了多糖、脂溶性维生素、类固醇、吡嗪等多种成分。相关成分的信息见表 9。

2.7 炮制对化学成分的影响 中药炮制是中药材进入临床前最重要的药物处理技术。土鳖虫有小毒，传统中医在临床上多炮制后使用。但目前关于炮制对土鳖虫中化学成分的影响研究较少，已有研究表明土鳖虫炮制后所含脂肪酸类成分变化显著。黄莹洁等[94]采用脂质组学方法比较了土鳖虫净制品和甘草制后脂肪油含量差异，结果发现两种炮制品差异性脂质成分有 68 个，其中甘油 32 个，脂肪酸 26 个，甘油磷脂 9 个，固醇脂 1 个，且经甘草炮制后土鳖虫油脂含量明显减少，表明不同炮制方法对土鳖虫中的脂质成分影响较大，该结果与王鹏飞[95]研究炮制可去油减毒，消除动物类中药偏性或毒性的结论一致。

3 药理作用

土鳖虫味咸，性寒，归肝经，具有破血逐瘀，续筋接骨的功效，临床上主要用于治疗跌打损伤、筋伤骨折、血瘀经闭、产后

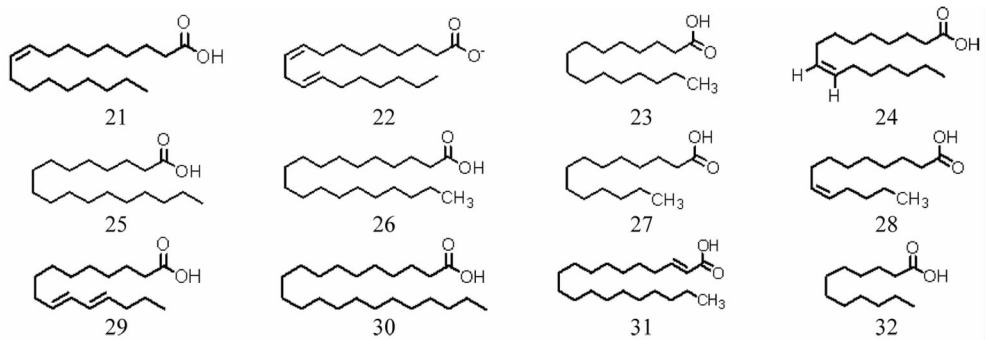


图 4 土鳖虫脂肪酸类成分的结构

表 7 土鳖虫中苯丙烷类成分

序号	化合物	分子式	参考文献
33	6,8 - Dihydroxy - 3 - (1 - hydroxy - ethyl) - 7 - undeca - 1,3,5,7,9 - pentaynyl - isochroman - 1 - one	$C_{22}H_{14}O_5$	[88]
34	6 - (3,4 - Dihydroxy - 6 - hydroxymethyl - 5 - methoxy - tetrahydro - pyran - 2 - yloxy) - 3 - ethyl - 8 - hydroxy - 7 - undeca - 1,3,5,7,9 - pentaynyl - isochroman - 1 - one	$C_{29}H_{26}O_9$	[88]
35	(6,2′- dihydroxy - 5′- methyl - biphenyl - 3 - yl) acetic acid	$C_{15}H_{14}O_4$	[89]
36	6 - Hydroxy - 1 - (3 - hydroxy - phenyl) - 1,2,3,4 - tetrahydro - naphthalene - 2,3 - dicarboxylic acid	$C_{18}H_{16}O_6$	[89]
37	3 - (4 - Hydroxy - 3 - methoxy - phenyl) - 2 - [3 - (4 - hydroxy - 3 - methoxy - phenyl) - acryloyloxy] - acrylic acid	$C_{20}H_{15}O_5$	[86]
38	4 - (3,4 - Dihydroxy - phenyl) - 1 - hydroxymethyl - isochroman - 6,7 - diol	$C_{16}H_{16}O_6$	[89]
39	3 - [3′- (2 - Carboxy - ethyl) - 5 - 5′- dihydroxy - biphenyl - 3 - yl] - propionic acid	$C_{18}H_{18}O_6$	[89]
40	3 - [5,5′- Dihydroxy - 3′- (2 - methoxycarbonyl - ethyl) - biphenyl - 3 - yl] - propionic acid	$C_{19}H_{20}O_6$	[89]
41	2 - [3 - (2 - Carboxy - ethyl) - 5 - hydroxy - phenyl] - 3 - (3 - hydroxy - phenyl) - propionic acid	$C_{18}H_{18}O_6$	[89]
42	2 - [3 - Hydroxy - 5 - (2 - methoxycarbonyl - ethyl) - phenyl] - 3 - (3 - hydroxy - phenyl) - propionic acid	$C_{19}H_{20}O_6$	[89]
43	3 - {3 - Hydroxy - 5 - [2 - (3 - hydroxy - phenyl) - ethyl] - phenyl} - propionic acid	$C_{17}H_{18}O_4$	[89]
44	5 - Hydroxy - 2 - (4 - hydroxy - phenyl) - 7 - methoxy - chromen - 4 - one	$C_{16}H_{12}O_5$	[86]
45	3 - [6,2′- Dihydroxy - 5,3′- dimethoxy - 5′- (4 - oxo - butyl) - biphenyl - 3 - yl] - propionic acid	$C_{21}H_{24}O_7$	[89]

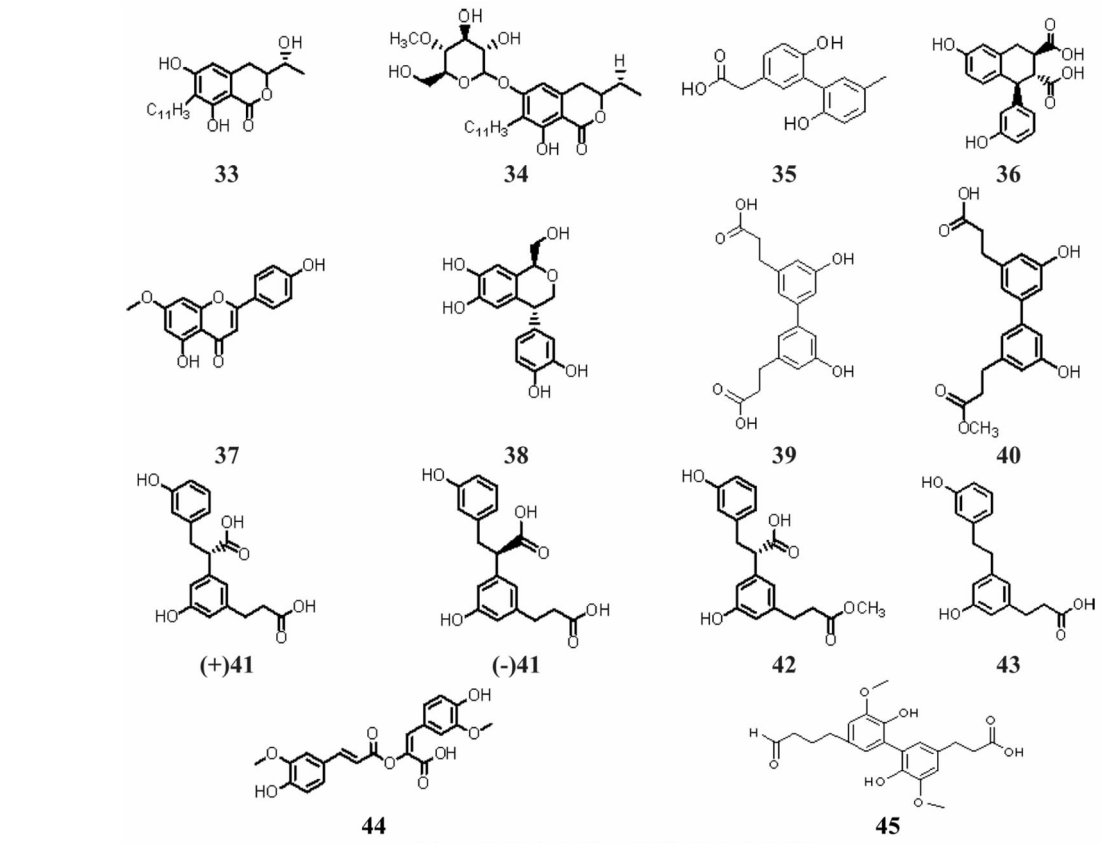


图 5 土鳖虫中苯丙素类成分的结构

表 8 土鳖虫中生物碱类成分信息

序号	化合物	分子式	文献
46	6 – Hydroxy – 3,3 – dimethyl – 1,3 – dihydro – indol – 2 – one	$C_9H_9NO_2$	[90 – 91]
47	4,6 – Dihydroxy – 3,4,5,6 – tetrahydro – 1H – benzo[b]azocin – 2 – one	$C_{11}H_{13}NO_3$	[90 – 91]
48	5 – Hydroxy – 4 – (1H – indol – 3 – yl) – 5H – furan – 2 – one	$C_{12}H_9NO_3$	[90 – 91]
49	5 – Hydroxy – 4 – (1H – indol – 3 – yl) – 3 – methyl – 5H – furan – 2 – one	$C_{13}H_{11}NO_3$	[90 – 91]
50	4 – Hydroxy – 1 – methyl – 1,4,5,10 – tetrahydro – 2H – azepino[3,4 – b]indol – 3 – one	$C_{13}H_{14}N_2O_2$	[90 – 91]
51	4 – Hydroxy – 1,4,5,10 – tetrahydro – 2H – azepino[3,4 – b]indol – 3 – one	$C_{12}H_{12}N_2O_2$	[90 – 91]
52	N – [2 – (3 – Chloro – 4 – hydroxy – phenyl) – ethyl] – acetamide	$C_{10}H_{12}ClNO_2$	[90 – 91]
53	N – [2 – (4 – Hydroxy – 2 – hydroxymethyl – benzothiazol – 6 – yl) – ethyl] – acetamide	$C_{12}H_{14}N_2O_3S$	[90 – 91]
54	N – {2 – [2 – (3,4 – Dihydroxy – phenyl) – ethylcarbamoyl] – ethyl} – butyramide	$C_{15}H_{22}N_2O_4$	[90 – 91]
55	N – {2 – [2 – Acetylamino – 3 – (3,4 – dihydroxy – phenyl) – 2,3 – dihydro – benzo[1,4]dioxin – 6 – yl] – ethyl} – acetamide	$C_{20}H_{22}N_2O_6$	[84,88]
56	Acetic acid 2 – [3 – acetylamino – 2 – (3,4 – dihydroxy – phenyl) – 2,3 – dihydro – benzo[1,4]dioxin – 6 – yl] – 2 – oxo – ethyl ester	$C_{12}H_{19}NO_8$	[90 – 91]
57	7 – hydroxy – 1H – indole – 3 – carbaldehyde	$C_9H_7NO_2$	[90 – 91]
58	2 – (1H – indol – 3 – yl) – 2 – oxoacetamide	$C_{10}H_8N_2O_2$	[90 – 91]
59	3 – (1H – indol – 3 – yl) propanoic acid	$C_{11}H_{11}NO_2$	[90 – 91]
60	N – (5 – acetylfuran – 3 – yl) acetamide	$C_8H_9NO_2$	[90 – 91]
61	N – [2 – (4 – hydroxyphenyl) ethyl] butanamide	$C_{12}H_{17}NO_2$	[90 – 91]
62	3 – (4 – hydroxyphenyl) – N – methylpropanamide	$C_{10}H_{13}NO_2$	[71]
63	(5S,11bR) – 3 – oxo – 1,2,5,6,11,11b – hexahydroindolizino[8,7 – b]indole – 5 – carboxylic acid	$C_{15}H_{14}N_2O_3$	[90 – 91]
64	3 – [2 – (1H – Indole – 3 – yl) – 2 – oxoethyl] – 5,6 – dihydropyridine – 2(1H) – one	$C_{15}H_{14}N_2O_2$	[90 – 91]
65	3 – hydroxy – 1,9,17 – triazapentacyclo[14.8.0.0^{2,7}.0^{10,15}.0^{18,23}]tetracosa – 2(7),3,5,10,12,14,16,18,20,22 – decaene – 8,24 – dione	$C_{21}H_{13}N_3O_3$	[84,79]
66	5 – [2 – (4 – hydroxyphenyl) – 2 – oxoethyl] – 2,3 – dihydro – 1H – pyridin – 6 – one	$C_{13}H_{13}NO_3$	[90 – 91]

瘀阻腹痛、癥瘕痞块等症[68]。现代研究表明,土鳖虫具有抗凝血、抗血栓、抗肿瘤、镇痛、调节血脂、保肝等药理作用[96 – 101],临床上常用于心脑血管疾病、肿瘤、高血脂、肝损伤等多方面疾病的治疗[102 – 104]。

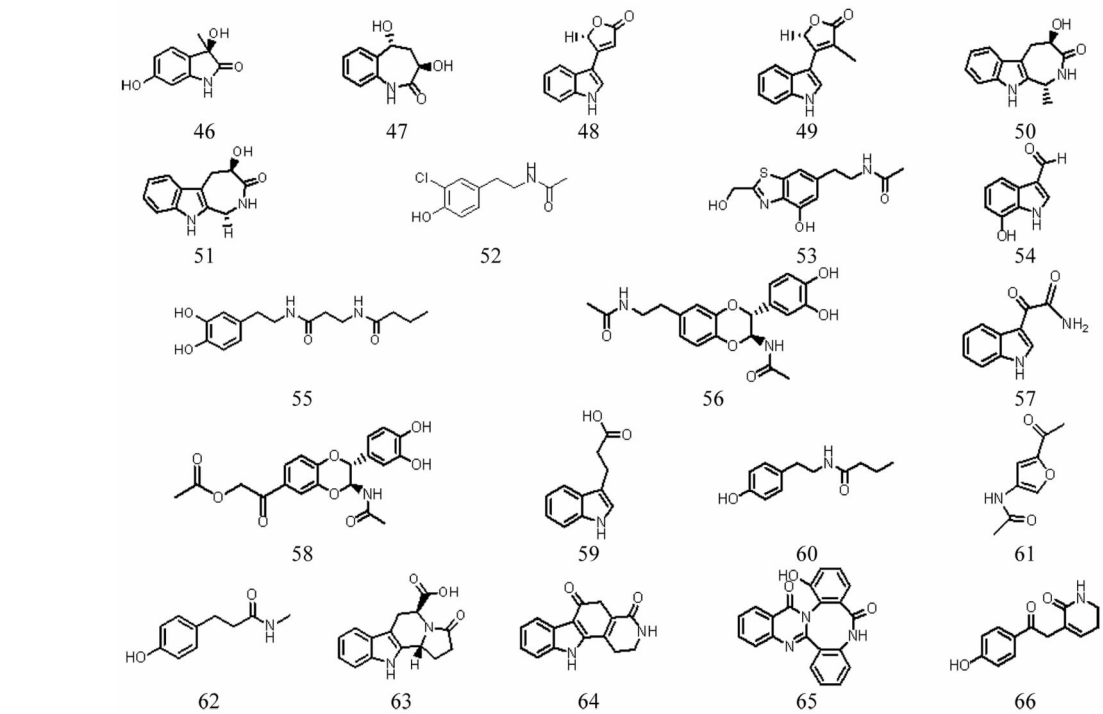


图 6 土鳖虫中生物碱类成分结构

表 9 土鳖虫中其他成分

序号	化合物	分子式	参考文献
67	ESPS	——	[92]
68	维生素 A	$C_{20}H_{30}O$	[62]
69	维生素 D	$C_{28}H_{46}O$	[62]
70	维生素 E	$C_{31}H_{52}O_3$	[62]
71	维生素 K	$C_{31}H_{46}O_2$	[62]
72	β-谷甾醇	$C_{29}H_{50}O$	[86]
73	胆固醇(cholesterol)	$C_{27}H_{46}O$	[86]
74	二十八烷醇	$C_{28}H_{58}O$	[93]
75	丁醇	$C_4H_{10}O$	[93]
76	4-(3,5-Dimethyl-pyrazin-2-yl)-benzene-1,2-diol	$C_{12}H_{12}N_2O_2$	[91]
77	2-methyl-3-(234′-trihydroxybutyl)pyrazine	$C_9H_{14}N_2O_3$	[84]
78	[4,5-Dihydroxy-2-(2-hydroxy-ethyl)-phenyl]-(3,4-dihydroxy-phenyl)-methanone	$C_{15}H_{14}O_6$	[91]
79	3-Hydroxypyridine	$C_4H_4N_2O$	[84]

3.1 抗肿瘤作用 癌症的发生和发展与中医辨证的血瘀证密切相关,故活血化瘀类中药,特别是破血逐瘀药多具有很强的抗肿瘤作用[100]。现代研究表明,土鳖虫具有显著的抗肿瘤作用,并已广泛用于肝癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、恶性淋巴瘤等疾病的治疗。土鳖虫所含纤溶活性蛋白类成分是土鳖虫破血逐瘀的重要药效物质基础,这类成分对人食管癌 Ecal09 细胞、肝癌 Bel-7402 细胞、肺癌 A549 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞、舌癌 Tea-8113 细胞、乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖均表现出较强的胞毒活性,而对非癌细胞株 MRC5 的细胞毒性较低,表明土鳖虫中纤溶活性蛋白类成分具有广谱抗肿瘤活性[101-103]。另外,土鳖虫醇提物也具有显著抗肿瘤活性。通过体内外实验发现,土鳖虫 70% 乙醇提取物可抑制 A549、HUVECs、MDA-MB-435s、MDA-MB-231、K562、SMMC-7721、BEL-7402、HepG2 等多种癌细胞的增殖和迁移,并可以显著抑制荷瘤小鼠肿瘤生长,其作用机制主要与减弱 EGFR、KDR 和 ERK1 活性,下调 PKC、AKT、MAPK 信号通路及相关转移因子的表达[104-106]。另有研究发现,土鳖虫 95% 乙醇提取物(主要为脂肪酸类成分)可促进 TNF-α 和 IFN-γ 的产生和诱导 SGC-7901、HepG2 等肿瘤细胞的凋亡,其作用机制与增加 Bax/Bcl-2 比值和激活 Caspase-3 活性相关[107-108]。除了蛋白多肽类成分,土鳖虫多糖也具有抗癌活性,XIE 等[109]从土鳖虫纯化得到土鳖虫多糖(ESPS)可通过增强体外淋巴细胞活性(主要是 NK 细胞)来促进淋巴细胞增殖,从而抑制肝癌细胞生长。土鳖虫及其提取物抗肿瘤效果明显,且不良反应较低,可作为潜在的抗肿瘤药物。

3.2 抗凝血、抗血栓作用 研究表明,土鳖虫及其提取物可显著延长兔、大鼠、小鼠及体外细胞的血栓激酶时间(KPTT)、凝血酶原时间(PT)和凝血酶时间(TT)[63,79-80],表明土鳖虫具有显著的抗凝血作用,而现有研究表明土鳖虫抗凝血活性不依赖于抗凝血酶-Ⅲ,据此推测其作用机制可能是直接作用于凝血酶。另有研究发现土鳖虫冷提取物具有较强的抗凝血活性,与中药水蛭的抗凝血活性相当,表明土鳖虫具有抗凝血作用,但其抗凝血成分热稳定性与水蛭存在差异,经炒、酒炙等加热炮制会使其有效成分快速失去抗凝血作用[110],因而临床用药时加热提取及炮制等加工是否合理还需进一步研究。除了抗凝血作用外,土鳖虫还有直接抗血栓作用,土鳖虫长期被用于脑卒中、心肌梗死、静脉血栓栓塞等血栓性疾病的临床治疗,且无出血等不良反应。体内、外实验发现,土鳖虫可以明显干预深静脉血栓形成,降低大鼠血纤维蛋白原含量,增加血凝块溶解率,延长大鼠颈动脉血栓形成的时间,缩短大鼠体外血栓长度,减轻血栓的湿重及干重等,其抗血栓作用机制可能与土鳖虫溶栓酶改善炎症微环境及降低纤维蛋白原的含量,抑制血小板的聚集有关[98-99]。国医大师尚德俊教授以土鳖虫为主要原料之一制备的四虫片具有良好的抗血栓作用,临床上现已用于深静

脉血栓等血栓性疾病的治疗[97]。李兴暖等[103]通过给小鼠灌胃土鳖虫纤溶活性蛋白后能部分抑制凝血途径,激活纤溶系统,抑制血栓形成。另外,YANG H L 等[70]从土鳖虫中发现了一种同时具有纤维蛋白溶解和血浆蛋白原激活的纤维蛋白 Eupolytin1,可在体内快速溶栓,且效果优于临床常用溶栓药尿激酶,无明显的不良反应,有较高的安全性。

3.3 调节血脂作用 高脂血症临床表现为血清总胆固醇(TC)或甘油三酯(TG)过高和(或)血清高密度脂蛋白 - 胆固醇(HDL - C)水平过低,现已成为诱发心脑血管疾病的主要原因之一,现代研究表明,土鳖虫具有显著调节血脂的作用。口服土鳖虫可显著降低高脂血症小鼠、大鼠及家兔的 TC、TG 和 LDL - C(低密度脂蛋白胆固醇)水平,提高 HDL - C 水平,明显抑制大鼠肝脏脂肪堆积,从而调节血脂水平,其作用机制可能与减少肝脏中 TG 合成或增加 TG 运转有关[73,78,111]。正常家兔经土鳖虫冻干粉 2 g/(kg·d)制备的高脂饲料喂养 40 d 后,测定血浆中 TC、TG 和 LDL - C 含量仍保持在正常水平[112],表明土鳖虫能有效预防高脂血症的形成。另有研究发现土鳖虫调节高脂血症作用与其所含的蛋白多肽类成分有关,通过仿生水解的方式从土鳖虫中纯化得到两个肽(LL8、DP17),口服可显著降低高脂血症大鼠 TG、TC、LDL - C 及肝组织 TG、TC 水平[74,113-114];其中 DP17 可使肝组织中乙酰辅酶 a 羧化酶(ACC)和 3 - 羟基 - 3 - 甲基戊二酰辅酶 a 还原酶(HMGCR)的 mRNA 和 MTORC1 蛋白表达量降低,AMPK 磷酸化蛋白表达量显著升高,推测 DP17 可能通过调节体内能量代谢平衡,激活 AMPK/mTOR 信号通路来实现降低血脂的作用[73]。

3.4 免疫调节活性 唐庆峰等[115]发现土鳖虫可显著提升小鼠的碳表达指数、吞噬指数和脾胸腺指数,从而达到提高小鼠免疫力的作用。而土鳖虫木瓜蛋白酶水解肽不仅可以改善小鼠脾胸腺指数和吞噬指数,还能够提高小鼠血清中 IL - 2 含量[116]。从中医视角看,土鳖虫可提高阴虚火旺慢性血瘀模型大鼠红细胞 C3b 受体花环率(RBC - C3bRR)和红细胞肿瘤花环率,降低血清抗心磷脂抗体 ACA、IgG(IgG - ACA)、IgA(IgA - ACA)和 IgM(IgM - ACA)的水平,增加脾脏质量,增强大鼠的免疫能力[117]。进一步研究发现,土鳖虫冻干粉可提高 NK 细胞水平和 CD_3^+T、CD_4^+T、CD_4^+/CD_8^+ 比值的表达水平,促进 IL - 2、IL - 6、IL - 16 和 TNF - α 的分泌,抑制 c - Jun 氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,降低脾脏组织中 Bax/Bcl - 2 比值和 MDA、NO 含量,提高脾脏组织中超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)水平,可显著改善环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫功能,表明土鳖虫冻干粉可以通过调节氧化系统和先天免疫细胞有效地改善小鼠免疫功能[118]。以上研究表明,无论是对正常动物、免疫抑制动物还是阴虚火旺证动物,口服土鳖虫均能很好地改善其免疫功能,具有显著免疫调节活性,提示土鳖虫是一种非常有前景的免疫调节剂。

3.5 抗氧化作用 人体内氧化和抗氧化系统的失衡与衰老和糖尿病、高血压等多种慢性疾病密切相关,因此土鳖虫的抗氧化活性引起了研究者的密切关注。研究发现土鳖虫中发挥抗氧化作用的物质主要为多肽类成分,这类成分具有明显的清除羟基、超氧阴离子和 DPPH 自由基的能力,可增强肝脏中总超氧化物歧化酶(T - SOD)的活性,从而发挥显著的体内外抗氧化作用[60,119-121]。ZHANG N 等[66]采用仿生酶解法得到小于 3.3 kDa 抗氧化肽,涂抹后可明显减少光老化皮肤皱纹和红斑,增强皮肤超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、过氧化物分解酶(GSH - Px)的活性,升高羟脯氨酸(HYP),降低丙二醛(MDA)含量,表明土鳖虫酶解多肽具有明显的抗氧化作用,可作为皮肤光老化治疗的潜在药物。徐小艾等[122]发现土鳖虫多肽能缓解 H_2O_2 对小鼠成肌细胞 C_2C_{12} 活力的抑制作用,显著促进细胞内 Nrf2 和血红素氧合酶 1 蛋白表达,发挥延缓小鼠衰老的作用。

3.6 镇痛作用 目前,临床上土鳖虫还常被用于治疗产后瘀阻腹痛、创伤性损伤及肿瘤等引起的疼痛,表明土鳖虫具有一定的镇痛作用。动物实验发现,土鳖虫水煎液和超临界 CO_2 流体萃取物对醋酸所致小鼠扭体有明显抑制作用[123];而在热板实验中,土鳖虫口服给药后小鼠疼痛反应潜伏期更长,痛阈值更高[124],表明土鳖虫具有较好镇痛作用。瞿韩勇[125]对土鳖虫的镇痛机制进行了深入研究,发现土鳖虫可以减轻 CCI 大鼠出现的神经病理性疼痛,其作用机制可能是减轻炎症反应来抑制通道蛋白质(TRPV1)而镇痛。但土鳖虫的镇痛活性成分目前尚不清楚,已有研究发现尿囊素和氯氮卓具有镇痛、促进皮肤溃疡面和伤口愈合的作用,陈昭等[81]利用高效毛细管电泳法分析发现土鳖虫所含尿囊素和氯氮卓与镇痛作用成正比,表明尿囊素和氯氮卓可能是土鳖虫发挥镇痛作用的药效物质。

3.7 促进骨骼愈合作用 土鳖虫具有续筋接骨之功,可用于治疗跌打损伤、筋伤骨折等症。细胞实验发现土鳖虫水提物可显著促进成骨前体细胞 MC3T3 - E1、大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞 PC12、人脐静脉内皮细胞的增殖和损伤修复,通过促进新骨、神经及血管再生等途径加速骨折愈合[126-127]。李慧丽等[128]灌喂土鳖虫煎煮液发现,兔桡骨骨折模型的桡骨骨痂生成量、骨折端修复及髓腔再通明显优于对照组,表明土鳖虫煎煮液具有显著促进骨骼愈合作用。沈康[129]发现土鳖虫可促进小鼠股骨干骨折愈合,其机制与胞葬作用中上调 Gas6 表达和增加骨折处软骨痂形成相关。

3.8 抗菌作用 现有研究发现土鳖虫具有一定的抗菌活性。从土鳖虫中获得了抗菌单体 Es - termicin,为白蚁素样肽,对白色念珠菌 ATCC90028 有较强的杀灭作用,最低抑菌浓度为 25 $\mu g \cdot mL^{-1}$[77]。李娜等[130]从土鳖虫肠道中分离出了 8 株内生真菌,其中深绿木霉菌 Trichoderma atroviride 对金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌和白色念珠菌均有一定的抑菌作用。XU W H 等[131]发现土鳖虫总生物碱对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和枯草芽孢杆菌均有抑制作用,其中对枯草芽孢杆菌的抑制作用最强,并呈显著量效关系。赵红玲等[132]发现土鳖虫胃蛋白酶酶解物对金黄色葡萄球菌、白葡萄球菌和大肠埃希氏杆菌均有不同程度的抑制作用,对金黄色葡萄球菌的抑制作用最强($MIC = 12.5\ mg \cdot mL^{-1}$)。

3.9 其他 张晶等[133]发现土鳖虫可降低 2 型糖尿病大鼠模型的血糖水平,具有一定的降血糖作用。于燕等[134]发现土鳖虫可以提高血浆 HDL - C/TC 比值,增加卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性,降低血浆 HDL - C 水平,在一定程度上减缓动脉粥样硬化的进展。杨广越等[135]发现土鳖虫可能通过调控造血干细胞(HSC)中黏结合蛋白聚糖 3(SDC3)表达而显著改善胆碱缺乏(CDAA)诱导的非酒精性脂肪性肝炎。

4 总结与展望

土鳖虫为重要的动物类中药,药用历史悠久,炮制方法繁多,本文首次对其炮制历史沿革进行系统综述。从土鳖虫的炮

制历史沿革情况可以看出，在汉代最早记载了土鳖虫的炮制方法为“熬”法，是土鳖虫炮制方法的萌芽期；宋朝是土鳖虫炮制方法的快速发展期，发展了米制、炒黄、石灰制、麝香制、熬制等多种炮制方法，奠定了古代土鳖虫炮制的基本方法；金元时代，炮制方法相对比较简单，但有了“盐制”的要求；明清时期在继承宋和金元炮制方法的同时，增加了煅和油炒。近现代沿用前法，在炮制方法上未有新的创建，以净制、清炒法和酒炙成为土鳖虫炮制的主流方法；具有炮制特色的油制、甘草汁制仍沿用至今，如参茸固本还少丸中土鳖虫为酥油制、大七厘散中土鳖虫为甘草汁制。土鳖虫有小毒、具有特殊的腥臭气，易导致患者出现恶心、呕吐等不良反应，服药顺应性差。临床应用也发现使用土鳖虫净制品会出现皮肤过敏、全身乏力、腹痛、人窦性心律减慢等不良反应，通过传统的炒、熬等加热炮制后可使异体蛋白变性，减少其造成的过敏等不良反应，降低毒性；且酒炙能使三甲胺等腥臭气味成分挥散而矫臭矫味。因此，土鳖虫传统炮制后入药具有一定的科学道理，但当前土鳖虫炮制成分及毒性研究相对匮乏，炮制成分变化规律及毒性变化亦不明确，炮制机制不清，在今后的研究中应充分运用现代中药研究技术重点挖掘历代古籍所载土鳖虫特色炮制方法的科学内涵，阐释其炮制目的及其炮制机制，并进一步规范其炮制工艺，为科学指导其临床安全合理用药奠定基础。

动物药为“血肉有情之品”，在破血逐瘀、消癥散结等功效上远强于植物药及矿物药，具有不可替代的重要作用。土鳖虫作为破血逐瘀的代表性中药，临床疗效显著，现代研究发现蛋白多肽类成分是土鳖虫主要的生理活性物质，具有抗血栓、抗肿瘤、镇痛等多种药理作用，与传统的破血逐瘀、续筋接骨的功效相符合，但经过炮制后蛋白多肽类成分易变性失活，这与传统认为炮制后减毒存效的理解存在距离。中药药效的发挥往往是多成分共同作用的结果，土鳖虫所含生物碱具有直接扩张血管、降低外周阻力和心脏负荷的作用、提高心肌和脑对缺血的耐受性、降低心脑组织的耗氧量等多种活性，与其治疗心脑血管疾病作用相符，而土鳖虫的化学成分研究多集中在 70% 或 95% 的乙醇提取物上。因此，在遵循传统炮制方法的基础上，深入开展土鳖虫生物碱类等小分子物质活性研究，明晰其药理作用极机制，探讨其在炮制前后成分变化规律，从而挖掘和开发新型先导药物，对于发现药材质量标志物、提升药材饮片质量标准、促进传统中药的二次研发利用具有深远意义。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020：19.
[2] 杨金玲，张立国. 土鳖虫炮制方法及质量问题分析[J]. 中国药业，2003(8)：53.
[3] 周彦钢，任玉翠. 地鳖虫的营养成分分析[J]. 食品研究与开发，1998，19(2)：51－53.
[4] XIE J，ZHANG D，LIU C，et al. A periodic review of chemical and pharmacological profiles of Tubiechong as insect Chinese medicine [J]. RSC Adv，2021，11(54)：33952－33968.
[5] 韩迪，程永现，晏永明. 土鳖虫药理作用研究进展[J]. 中国现代中药，2022，24(12)：2501－2513.
[6] 吴福林，周柏松，董庆海，等. 土鳖虫的药理、药化及其临床的研究进展[J]. 特产研究，2018，40(3)：67－74.
[7] 王晶，徐硕，徐文峰，等.《中华人民共和国药典》(2020 年版)中含土鳖虫成方制剂的归纳分析[J]. 临床药物治疗杂志，2022，20(8)：66－69.
[8] 张仲景. 金匮玉函经[M]. 北京：人民卫生出版社，1955.
[9] 韩保昇. 蜀本草[M]. 尚志钧，辑复. 合肥：安徽科学技术出版社，2005.
[10] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京：人民卫生出版社，1958.
[11] 唐慎微. 重修政和经史证类备用本草[M]. 北京：人民卫生出版社，1957.
[12] 陶弘景. 本草经集注[M]. 北京：人民卫生出版社，1994.
[13] 严用和. 济生方[M]. 北京：人民卫生出版社，1956.
[14] 杨时泰. 本草述钩元[M]. 太原：山西科学技术出版社，2009.
[15] 太医院. 圣济总录[M]. 北京：人民卫生出版社，1962.
[16] 旁安石. 伤寒总病论[M]. 天津：干顷堂石印本，1961.
[17] 朱肱. 类证活人书[M]. 天津：天津科学技术出版社，2003.
[18] 朱 佐. 类编朱氏集验医方[M]. 上海：商务印书馆，1956.
[19] 张子和. 儒门事亲[M]. 上海：卫生出版社，1958.
[20] 沙图穆苏. 瑞竹堂经验方[M]. 上海：科学技术出版社，1959.
[21] 李中梓. 本草通玄[M]. 北京：中国中医药出版社，2015.
[22] 朱橚，滕硕，刘醇，等. 普济方[M]. 北京：人民卫生出版社，1959.
[23] 楼英. 医学纲目[M]. 北京：世界书局铅印本，1937.
[24] 方贤. 奇效良方[M]. 上海：商务印书馆，1956.
[25] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京：人民卫生出版社，2005.
[26] 李中梓. 医宗必读[M]. 北京：人民卫生出版社，2006.
[27] 陈士铎. 本草新编[M]. 北京：中国中医药出版社，2008.
[28] 郭佩兰. 本草汇[M]. 北京：中国中医药出版社，2015.
[29] 屠道和. 本草汇纂[M]. 北京：中国中医药出版社，2016.
[30] 黄宫绣. 本草求真[M]. 北京：中国中医药出版社，2006.
[31] 吴鞠通. 吴鞠通医案[M]. 北京：人民卫生出版社，1960.
[32] 北京市药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范[S]. 北京：化学工业出版社，2008.
[33] 黑龙江省食品药品监督管理局. 黑龙江省中药饮片炮制规范及标准[S]. 哈尔滨：黑龙江科学技术出版社，2012
[34] 山东省食品药品监督管理局. 山东省中药饮片炮制规范[S]. 济南：山东科学技术出版社，2012.
[35] 天津市食品药品监督管理局. 天津市中药饮片炮制规范[S]. 2005.
[36] 重庆市食品药品监督管理局. 重庆市中药饮片炮制规范及标准[S]. 2006.
[37] 福建省食品药品监督管理局. 福建省中药饮片炮制规范[S]. 福州：福建科学技术出版社，2012.
[38] 广东省卫生厅. 广东省中药炮制规范[S]. 1984.
[39] 河南省食品药品监督管理局. 河南省中药饮片炮制规范[S]. 郑州：河南人民出版社，2005.
[40] 湖北省药品监督管理局. 湖北省中药饮片炮制规范[S]. 北京：中国医药科技出版社，2018.
[41] 江苏省药品监督管理局. 江苏省中药饮片炮制规范[S]. 南京：江苏凤凰科学技术出版社，2020.
[42] 中华人民共和国药政管理局. 全国中药炮制规范[S]. 北京：人民卫生出版社，1988.
[43] 上海市食品药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范[S]. 上海：上海科学技术出版社，2008.
[44] 四川省食品药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范[S]. 成都：四川科技出版社，2015.
[45] 江苏省药品监督管理局. 江苏省中药饮片炮制规范[S]. 南京：江苏科学技术出版社，2002.
[46] 贵州省食品药品监督管理局. 贵州省中药饮片炮制规范[S]. 贵阳：贵州科技出版社，2005.
[47] 江西省食品药品监督管理局. 江西省中药饮片炮制规范[S]. 上

海:上海科学技术出版社,2008.
[48] 辽宁省卫生厅. 辽宁省中药饮片炮制规范[S]. 1986.
[49] 陕西省食品药品监督管理局. 陕西省中药饮片标准[S]. 陕西:陕西科学技术出版社,2008.
[50] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区中药饮片炮制规范[S]. 南宁:广西科学技术出版社,2007.
[51] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药饮片炮制规范[S]. 长沙:湖南科学技术出版社,2010.
[52] 吉林省药品监督管理局. 吉林省中药饮片炮制规范[S]. 长春:吉林科学技术出版社,1986.
[53] 云南省食品药品监督管理局. 云南省中药饮片标准[S]. 云南:云南美术出版社,2005.
[54] 云南省卫生厅. 云南省中药饮片炮制规范[S]. 昆明:云南科技出版社,1986.
[55] 安徽省药品监督管理局. 安徽省中药饮片炮制规范[S]. 合肥:安徽科学技术出版社,2019.
[56] 河北省食品药品监督管理局. 河北省中药饮片炮制规范[S]. 北京:学苑出版社,2003.
[57] 吉林省药品监督管理局. 吉林省中药饮片炮制规范[S]. 长春:吉林科学技术出版社,2020.
[58] 四川省卫生厅. 四川省中药饮片炮制规范[S]. 1984.
[59] 甘肃省卫生局. 中药炮制规范[S]. 兰州:甘肃人民出版社,1980.
[60] 湖北省食品药品监督管理局. 湖北省中药饮片炮制规范[S]. 武汉:湖北科学技术出版社,2009.
[61] 杨丽,苏学秀,顾炳麟,等. 土鳖虫研究概述[J]. 北方药学,2022,19(1):194 - 196.
[62] 曹晓丁,李卫强. 虫类药在胃癌防治中的应用[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(5):4 - 6
[63] 黄镇林,杜清华,王宏涛,等. 土鳖虫多肽 F2 - 2 的体外药效研究[J]. 中医药信息,2014,31(2):4 - 6.
[64] 李兴暖,韩雅莉. 土鳖虫纤溶活性蛋白抗小鼠血栓形成作用研究[J]. 中药药理与临床,2008,24(5):44 - 46.
[65] 王凤霞. 中华真地鳖(Eupolyphaga sinensis)抗肿瘤蛋白分离纯化及其体外抗转移活性研究[D]. 济南:山东大学,2013.
[66] ZHANG N,ZHAO Y,SHI Y,et al. Polypeptides extracted from Eupolyphaga sinensis walker via enzymic digestion alleviate UV radiation - induced skin photoaging [J]. Biomed Pharmacother,2019,112:108636.
[67] WANG F X,WU N,WEI J T,et al. A novel protein from Eupolyphaga sinensis inhibits adhesion,migration,and invasion of human lung cancer A549 cells [J]. Biochem Cell Biol,2013,91(4):244 - 251.
[68] 王立娜,王颖,朱明珠,等. 土鳖虫的活性成分及药理研究进展[J]. 化工时刊,2017,31(6):34 - 36.
[69] 姜珊,张加余,刘子菡等. 土鳖虫纤溶活性肽的制备及其治疗血瘀证的作用[C]//中国药理学会药检药理专业委员会. 中国药理学会药检药理专业委员会第十六届(2019 年)学术年会论文集,2019:11.
[70] YANG H L,WANG Y,XIAO Y,et al. A bi - functional anti - thrombosis protein containing both direct - acting fibrin(ogen)olytic and plasminogen - activating activities [J]. PLoS One,2011,6(3):e17519.
[71] 韩雅莉,李张伟. 地鳖虫纤溶成分的分离纯化和活性测定[J]. 中药材,2006(8):765 - 767.
[72] WANG Y,YAN H L,WANG Y P,et al. Proteomics and transcriptome analysis coupled with pharmacological test reveals the diversity of anti - thrombosis proteins from the medicinal insect,*Eupolyphaga sinensis*[J]. Insect Biochem Mol Biol,2012,42(8):537 - 544.
[73] 姜珊,董萍萍,李浩然,等. 土鳖虫活性肽 DP17 对高脂血症大鼠的降脂作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(21):5265 - 5272.
[74] 王少平,姜珊,赵一慕,等. 土鳖虫生物活性肽对高脂血症大鼠肠道菌群调节作用研究[J]. 中国药理学通报,2020,36(5):621 - 626.
[75] 黄明星. 地鳖虫和黄粉虫纤溶活性蛋白的分离纯化、性质研究及其基因克隆[D]. 广州:广东工业大学,2013.
[76] 李红宁,康哲,刘萍,等. 地鳖虫药用价值研究进展[J]. 贵州科学,2015,33(4):22 - 25,40.
[77] LIU Z C,YUAN K H,ZHANG R P,et al. Cloning and purification of the first termicin - like peptide from the cockroach Eupolyphaga sinensis[J]. Venom Anim Toxins Incl Trop Dis,2016,22:5.
[78] 董萍萍,张加余,魏永利,等. 土鳖虫活性肽 LL8 在大鼠体内的药动学及药效学研究[J]. 中草药,2021,52(15):4607 - 4613.
[79] 贺卫和,成细华,徐爱良. 土鳖虫提取液对家兔抗凝血作用的实验研究[J]. 湖南中医学院学报,2003(2):7 - 9.
[80] 冯光军,张正龙,舒杰,等. 土鳖虫提取物体外抗凝血活性研究[J]. 中国民族民间医药,2011,20(1):50 - 51.
[81] 陈昭,陈伟韬,罗文汇,等. HPCE 法研究土鳖虫镇痛作用与其指纹图谱的关系[J]. 中成药,2016,38(5):1074 - 1077.
[82] 王欣丽,李清,李博惠,等. 土鳖虫及其混淆品 HPLC 指纹图谱分析[J]. 中草药,2016,47(10): 1780 - 1784.
[83] 王俊淞. 两种虫药及筋骨草的化学成分研究[D]. 昆明:昆明理工大学,2016.
[84] 李永超,李坤,戴仁怀. 金边地鳖营养成分分析与评价[J]. 环境昆虫学报,2013,35(4):466 - 472.
[85] 张东梅,李穗晶,韩雅莉. 地鳖虫活性蛋白对人舌癌细胞 Tea - 8113 的抑制作用[J]. 时珍国医国药,2009,20(4):778 - 779.
[86] 金向群,严铭铭,黄恩喜,等. 土鳖虫脂溶性成分的研究[J]. 中国中药杂志,1993(6):355 - 356,382 - 383.
[87] GAO Y,LIU F,FANG L,et al. Genkwanin inhibits proinflammatory mediators mainly through the regulation of miR - 101/MKP - 1/MAPK pathway in LPS - activated macrophages[J]. PLoS One,2014,9(5):e96741.
[88] JIANG H L,LUO X H,WANG X Z,et al. New isocoumarins and alkaloid from Chinese insect medicine,Eupolyphaga sinensis Walker [J]. Fitoterapia,2012,83(7):1275 - 1280.
[89] ZHU H J,XU T,YAN Y M,et al. Neolignans and norlignans from insect medicine *Polyphaga plancyi* and their biological activities [J]. Nat Prod Bioprospect,2021,11(1):51 - 62.
[90] WANG X,SONG Z J,HE X,et al. Antitumor and immunomodulatory activity of genkwanin on colorectal cancer in the APC(Min/+)mice[J]. Int Immunopharmacol,2015,29(2):701 - 707.
[91] ZHU H J,YAN Y M,TU Z C,et al. Compounds from Polyphaga plancyi and their inhibitory activities against JAK3 and DDR1 kinases[J]. Fitoterapia,2016,114:163 - 167.
[92] XIE X,SHEN W,ZHOU Y,et al. Characterization of a polysaccharide from Eupolyphaga sinensis walker and its effective antitumor activity via lymphocyte activation[J]. Int J Biol Macromol,2020,162:31 - 42.
[93] 卢颖,江佩芬. 土鳖虫化学成分的研究[J]. 中国中药杂志,1992(8):487 - 489,512.
[94] 黄莹洁,刘鑫,黄成,等. 基于脂质组学的土鳖虫炮制品脂肪油

含量[J]. 滨州医学院学报,2022,45(1):29 - 34.
[95] 王鹏飞. 黄芪发酵工艺及发酵制品质量评价研究[D]. 太原:山西中医药大学,2020.
[96] 谢佳雨,戴隆超,王娜,等. 土鳖虫醇提蛋白的分离纯化及其体外抗肝癌与抑制肝纤维化活性研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(12):1116 - 1127.
[97] 吕明月. 传统方药四虫胶囊的制备工艺及质量标准研究[D]. 济南:山东中医药大学,2021.
[98] 姜珊,王少平,代龙,等. 土鳖虫活性肽组分对急性血瘀模型大鼠血液流变学、血脂四项指标及血液因子含量的影响[J]. 食品与机械,2020,36(1):175 - 180.
[99] 罗淑芳,黄博宁,何广铭,等. 土鳖虫通过改善炎症抑制深静脉血栓形成的机制研究[J]. 世界科学技术 - 中医药现代化,2022,24(12):4917 - 4926.
[100] 高振东,司富春. 有毒中药抗食管癌作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(20):274 - 282.
[101] 张越,余佳,骆衡,等. 中华真地鳖醇提物对人前列腺癌 PC3 细胞体外作用及其机制研究[J]. 天然产物研究与开发,2020,32(6):1051 - 1056.
[102] 陆鑫熠,任建琳,吕祥,等. 基于"络病学说"分析虫类药在肿瘤患者治疗中的应用[J]. 世界中医药,2020,15(6):938 - 944,948.
[103] 李兴暖,牛力,赵勇. 地鳖虫纤溶活性蛋白组分抑制肿瘤作用研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(5):1149 - 1151.
[104] ZHAN Y Z,ZHANG H,LIU R,et al. Eupolyphaga sinensis walker ethanol extract suppresses cell growth and invasion in human breast cancer cells[J]. Integr Cancer Ther,2016,15(1):102 - 112.
[105] 张越,马佑芬,余佳,等. 中华真地鳖血淋巴对人红白血病 HEL 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 中国药学杂志,2021,56(7):539 - 545.
[106] ZHANG Y M,ZHAN Y Z,ZHANG D D,et al. Eupolyphaga sinensis walker displays inhibition on hepatocellular carcinoma through regulating cell growth and metastasis signaling[J]. Sci Rep,2014,4:5518.
[107] 张慧明,富尧,白淑菊,等. 地鳖虫醇提物对肿瘤细胞侵袭与凋亡的作用机制[J]. 中国老年学杂志,2020,40(21):4616 - 4620.
[108] 张越,孙泽坤,骆衡,等. 中华真地鳖血淋巴对肿瘤细胞的体外抑制作用的研究[J]. 山地农业生物学报,2019,38(1):48 - 50,83.
[109] 刘铮,王洋,刘光辉. 虫类药治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展[J]. 实用中医内科杂志,2024,38(9):117 - 121.
[110] 李友宾,张健,段金廒,等. 土鳖虫与日本医蛭提取物抗凝血酶活性的比较研究[J]. 时珍国医国药,2006(3):350 - 351.
[111] WANG H,DONG P P,LIU X,et al. Active peptide AR - 9 from eupolyphaga sinensis reduces blood lipid and hepatic lipid accumulation by restoring gut flora and its metabolites in a high fat diet - induced hyperlipidemia Rat [J]. Front Pharmacol,2022,13:918505.
[112] 任慧君. 土鳖虫冻干粉对高脂饮食肉兔血脂及相关基因表达的影响[D]. 黑龙江:东北农业大学,2014.
[113] DONG P,WANG H,LI Y,et al. Active peptides from Eupolyphaga sinensis walker attenuates experimental hyperlipidemia by regulating the gut microbiota and biomarkers in rats with dyslipidemia [J]. Biomed Pharmacother,2024,170:116064.
[114] LI Y,DONG P,DAI L,et al. Untargeted and targeted metabolomics reveal the active peptide of eupolyphaga sinensis walker against hyperlipidemia by modulating imbalance in amino acid metabolism[J]. Molecules,2023,28(20):7049.
[115] 唐庆峰,戴银,刘雪兰. 地鳖虫对小鼠免疫功能的调节作用[J]. 应用昆虫学报,2011,48(1):156 - 159.
[116] 刘丹,李兴暖,秦仲君,等. 土鳖虫多肽的制备及免疫调节作用研究[J]. 中药材,2012,35(9):1382 - 1385.
[117] 杨耀芳,王赛前,封美佳,等. 土鳖虫对血瘀大鼠红细胞 CR1 活性及抗心磷脂抗体水平的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2005,21(1):53 - 56.
[118] LIU H Y,YAN Y L,ZHANG F L,et al. The immuno - enhancement effects of Tubiechong (Eupolyphaga sinensis) lyophilized powder in cyclophosphamide - induced immunosuppressed mice [J]. Immunol Invest,2019,48(8):844 - 859.
[119] 谢梦蕊,邱思奇,沈红. 地鳖多糖提取物的体内外抗氧化作用[J]. 中国实验动物学报,2016,24(4):427 - 431,438.
[120] 谢梦蕊,邱思奇,孙英健,等. 地鳖肽提取物对小鼠体内抗氧化酶活性和 mRNA 表达的影响[J]. 北京农学院学报,2016,31(2):77 - 81.
[121] 朴美子,王懋存,王晓东. 中华真地鳖酶解短肽的抗氧化作用[J]. 食品科学,2013,34(5):242 - 245.
[122] 徐小艾,陈靖阳,黄山,等. 地鳖肽对 C2C12 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 北京农学院学报,2020,35(1):99 - 105.
[123] 丁志军,张后富,罗美兰. 土鳖虫酶解物镇痛作用的研究[J]. 实用中西医结合临床,2014,14(11):88 - 89.
[124] 杨耀芳,杨翊雯,王赛前,等. 土鳖虫口服液镇痛、活血化瘀与红细胞免疫研究[J]. 中成药,2003(6):66 - 68.
[125] 瞿韩勇. 土鳖虫对 CCI 大鼠模型镇痛作用机制的研究[D]. 荆州:长江大学,2022.
[126] 王晶,陈心怡,邓玉莹,等. 土鳖虫水溶性成分与脂溶性成分对 MC3T3 - E1 成骨细胞增殖活性的影响[J]. 生物加工过程,2021,19(1):99 - 105.
[127] WEI X,WANG J,DENG Y Y,et al. Tubiechong patching promotes tibia fracture healing in rats by regulating angiogenesis through the VEGF/ERK1/2 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2023,301:115851.
[128] 李慧丽,吕程云. 中华真地鳖对兔骨折断端局部骨密度的影响[J]. 山西中医学院学报,2011,12(4):7 - 9.
[129] 沈康. 基于胞葬作用药用土鳖虫促进骨折愈合的实验研究[D]. 南京:南京中医药大学,2022.
[130] 李娜,李凡,胡高升,等. 中华地鳖虫肠道内生真菌的分离鉴定及抑菌活性研究[J]. 中国现代中药,2019,21(9):1246 - 1250.
[131] XU W H,SU X M,WANG C,et al. The genus Amoora: A phytochemical and pharmacological review [J]. Fitoterapia,2019,137:104269.
[132] 赵红玲,邓淑华,郝婷,等. 土鳖虫不同酶解提取物的体外抑菌活性研究[J]. 化学与生物工程,2017,34(8):59 - 62.
[133] 张晶,许贵香. 土鳖虫对 2 型糖尿病大鼠模型血糖、血脂的的影响[J]. 第四军医大学学报,2009,30(5):465 - 467.
[134] 于燕,刘继兰,王菊英,等. 土鳖虫水提液对实验性高脂血症大鼠血管内皮细胞的保护作用[J]. 山东大学学报(医学版),2002,40(5):398 - 400.
[135] 杨广越,陶乐,张玮,等. 土鳖虫调控黏结合蛋白聚糖 3 改善非酒精性脂肪性肝炎的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志,2022,38(7):1513 - 1520.

土鳖虫炮制历史沿革及现代研究进展

(正文见 32－41 页)

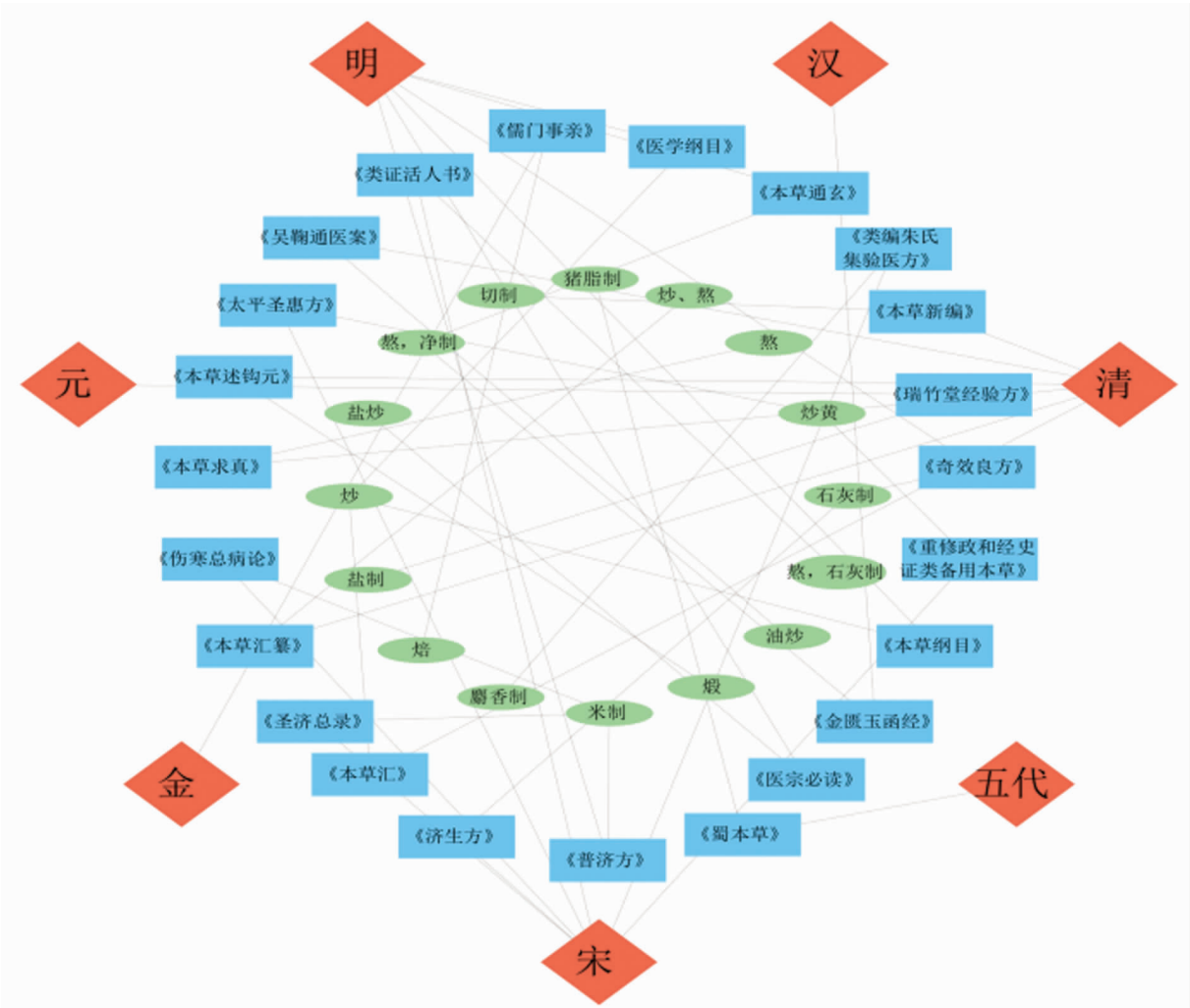


图 1 土鳖虫古代炮制方法的可视化分析

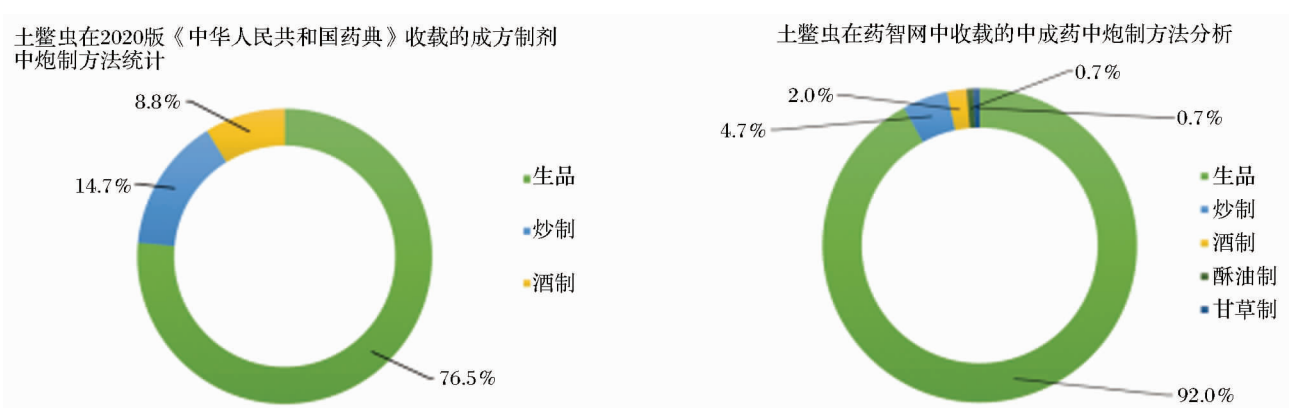


图 2 土鳖虫制剂统计分析