

半夏及其炮制品化学成分及功效的差异研究

杨冰月^{1,2}, 李敏^{1*}, 敬勇¹, 赖月月¹, 刘佳灵¹, 彭亮²

1. 成都中医药大学 中药材标准化教育部重点实验室 中药资源系统研究与开发利用国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 陕西中医药大学 陕西省秦岭中草药应用开发工程技术研究中心, 陕西 西安 712046

摘要: **目的** 研究半夏及其不同炮制品化学成分及功效的差异。**方法** 采用 HPLC 法测定半夏及其炮制品清半夏、姜半夏、法半夏水提取物中 8 种有效成分肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸、盐酸麻黄碱、甘草苷、甘草酸铵、6-姜辣素含量; 通过小鼠气管段酚红法和浓氨水刺激小鼠引咳法对半夏传统功效祛痰、止咳进行药效学研究。**结果** 半夏炮制品中肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸、盐酸麻黄碱含量较半夏生品明显下降, 法半夏中未检出肌苷。3 种炮制品相比, 清半夏中肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸含量最高, 姜半夏最低, 与祛痰作用强弱一致, 该 4 种成分是祛痰作用的活性成分, 清半夏炮制时加入白矾, 也增强其化痰功效; 法半夏止咳作用最强, 其次为半夏、清半夏, 姜半夏作用最弱, 法半夏经甘草、石灰水制后, 辅料甘草(引入甘草苷、甘草酸铵)的加入增强了法半夏止咳作用。姜半夏经生姜、白矾制后, 生姜(引入 6-姜辣素)增强姜半夏止呕作用, 减弱化痰、止咳作用。**结论** 半夏炮制后化学成分及功效均发生一定变化, 不同炮制方法对其化学成分和功效的影响不同。

关键词: 半夏; 炮制品; 清半夏; 姜半夏; 法半夏; 肌苷; 鸟苷; 腺苷; 琥珀酸; 盐酸麻黄碱; 甘草苷; 甘草酸铵; 6-姜辣素; 祛痰; 止咳

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)18-4349-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.18.020

Difference of chemical constituents and efficacy between crude and processed *Pinelliae Rhizoma*

YANG Bing-yue^{1,2}, LI Min¹, JING Yong¹, LAI Yue-yue¹, LIU Jia-ling¹, PENG Liang²

1. Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine; State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Shaanxi Qinling Application Development and Engineering Center of Chinese Herbal Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

Abstract: **Objective** To study the chemical constituents and effects of crude and processed *Pinelliae Rhizoma*. **Methods** The contents of inosine, guanosine, adenosine, succinic acid, ephedrine hydrochloride, liquiritin, glycyrrhizic acid, and 6-gingerol of *Pinelliae Rhizoma*, *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Alumine*, *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine*, and *Pinelliae Rhizoma Praeparatum* were detected by HPLC. The pharmacodynamics of the traditional efficacy of expectorant and cough relieving was studied by stimulating mice with phenol red and concentrated ammonia in the trachea of mice. **Results** The contents of inosine, guanosine, adenosine, succinic acid, and ephedrine hydrochloride decreased significantly after processing, and inosine was not detected in *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Alumine*. Compared with the three processed products, the content of inosine, guanosine, adenosine and succinic acid was the highest in the *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Alumine*, the lowest was in *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine*, and in consistent with the effect of resolving phlegm. The four components were the active components of resolving phlegm effect. Adding alumen during *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Alumine* processing has also enhanced its effectiveness. *Pinelliae Rhizoma Praeparatum* has the strongest antitussive effect, followed by

收稿日期: 2018-05-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81173492); 国家中药标准行动计划项目“川贝母、半夏等 7 种中药饮片标准化建设”(ZYBZH-Y-SC-40); 四川省科技厅科技成果转化项目“半夏优质高产栽培及绿色加工技术成果转化”(2017CC0084); 半夏优质高产栽培技术集成及产业化示范(2050205); “川蓬 1 号”、“川半夏 1 号”新品种成果转化(17CZ0013); 金川县、丹巴县中药材科技扶贫示范基地建设(2017NFP0001); 川产道地药材半夏新品种“川半夏 1 号”推广与示范(2016NFP0076)

作者简介: 杨冰月(1983—), 女, 河北保定人, 博士, 研究方向为中药品种、质量及资源研究。Tel: 18064331298 E-mail: 304951774@qq.com

***通信作者** 李敏 E-mail: 028limin@163.com

Pinelliae Rhizoma, *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Alumine* and *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine*. Adding licorice and lime water during *Pinelliae Rhizoma Praeparatum* processing, licorice (peak 6: liquiritin, peak 7: ammonium glycyrrhizinate) had a powerful antitussive effect and enhanced its antitussive effect. After processing by ginger and white peony, ginger (peak 8: 6-gingerol) is good at warming middle energizer to arrest vomiting, thus enhance antiemetic effect and weaken phlegm, cough effect of *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine*. **Conclusion** The chemical composition and efficacy of *Pinelliae Rhizoma* have changed after being processed, and different processing methods have different effects on its chemical composition and efficacy.

Key words: *Pinelliae Rhizoma*; processed product; *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Alumine*; *Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine*; *Pinelliae Rhizoma Praeparatum*; inosine; guanosine; adenosine; succinic acid; ephedrine hydrochloride; liquiritin; ammonium glycyrrhizinate; 6-gingerol; expectorant; antitussive

中药炮制是中医药学的一大特色,是在中医理论指导下,依据辨证施治及用药要求将药材进行加工,消除或降低药材的毒副作用,改变药材的性味、功效等,以符合疾病实际治疗需要,提高临床疗效^[1]。半夏是我国常用中药之一,为天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Berit. 的干燥块茎^[2]。其生品有毒,刺激咽喉,多经炮制后应用于临床,《中国药典》2015 年版收载的半夏炮制品有清半夏、姜半夏、法半夏。同一药材炮制方法不同,功效会发生变化,其部分适应证随之改变^[3]。生半夏多外用,治疗痈肿痰咳;清半夏经矾制,毒性和辛燥之性降低,化痰作用增强,宜用于湿痰咳嗽者;姜半夏经生姜、白矾制后,毒性已减,性偏温燥,增加了止呕作用,具燥湿化痰、降逆止呕之功效,适用于脾虚痰涎作呕或寒痰咳逆者;法半夏经甘草、石灰制后,燥性较和缓,除燥湿化痰外,尚有调脾和胃之功效,常用于脾虚湿困、痰饮内停之证^[4-5]。中药炮制的核心理论是炮制前后化学成分的变化引起功效的改变,主要通过化学成分和药效学的改变进行阐述。因此,本实验在前期已对不同提取溶剂考察^[6]的基础上选择以水为溶媒提取,通过 HPLC 法测定半夏及其 3 种炮制品水提取物中 8 种主要成分含量;结合传统功效化痰、止咳,引用小鼠气管段酚红法和浓氨水刺激小鼠引咳法进行祛痰、止咳的药效学研究。旨在阐明半夏经过炮制后化学成分变化,及其与功效变化的关系,初步探讨半夏及 3 种不同炮制品的炮制机制,为进一步揭示药效物质基础,保证临床用药的有效性、安全性提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器

Agilent technologies 1200 高效液相色谱仪; BP121S 十万分之一电子天平(德国赛多利斯公司); KQ-500DB 数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); Allegra X-22R 离心机(美国贝克曼公司); Heidolph-Laborota 4000 旋转蒸发仪(德国海道夫公

司); UV-1100 型紫外可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司)。

1.2 试剂

对照品肌苷(批号 140669-200401)、鸟苷(批号 86-09-10)、腺苷(批号 110879-200202)、琥珀酸(批号 896-200001)、盐酸麻黄碱(批号 0714-9903)、甘草苷(批号 111610-201106)、甘草酸铵(批号 110731-201116)、6-姜辣素(批号 111610-201106),均购自中国食品药品检定研究院,质量分数均 $\geq 98\%$;磷酸可待因(青海制药厂有限公司,批号 20100110);氯化铵片(北京中新制药厂,批号 120901);乙腈、甲醇为色谱纯;水为超纯水;其余试剂均为分析纯。

1.3 样品来源

半夏采自全国 5 个省份,共 10 批;半夏炮制品各 8 批,5 批购自于药厂,3 批为自制炮制品,共计 34 批。样品经成都中医药大学中药鉴定教研室李敏教授鉴定为天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Berit. 的干燥块茎及炮制品清半夏、姜半夏、法半夏。各自制炮制品按照《中国药典》2015 年版的方法进行炮制^[2]。样品来源信息见表 1。

1.4 实验动物

昆明种小鼠,雌雄各半,体质量(20 ± 2) g,由成都达硕生物科技有限公司提供,合格证号 SOXK(111) 2008-24。

2 方法

2.1 HPLC 法测定半夏及其 3 种炮制品中 8 种成分^[6]

2.1.1 色谱条件 Agilent Eclipse XDB C₁₈ 色谱柱 250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m; 流动相乙腈(A)-水(B); 梯度洗脱条件: 0~10 min, 0.5%~1.0% A; 10~15 min, 1.0%~1.5% A; 15~30 min, 1.5%~5.5% A; 30~35 min, 5.5%~10.0% A; 35~45 min, 10.0%~15.0% A; 45~50 min, 15.0%~20.0% A; 50~57

表 1 样品来源

Table 1 Origins of samples

编号	名称	来源	编号	名称	来源
bx-1	半夏(栽培)	四川	qbx-8	清半夏	自制(对应生品 bx-1)
bx-2	半夏(野生)	四川	jbx-1	姜半夏	四川新荷花中药饮片股份有限公司
bx-3	半夏(野生)	四川	jbx-2	姜半夏	四川新荷花中药饮片股份有限公司
bx-4	半夏(栽培)	甘肃	jbx-3	姜半夏	成都康美药业有限公司
bx-5	半夏(栽培)	甘肃	jbx-4	姜半夏	成都康美药业有限公司
bx-6	半夏(栽培)	山东	jbx-5	姜半夏	四川省中药饮片有限责任公司
bx-7	半夏(栽培)	江西	jbx-6	姜半夏	自制(对应生品 bx-1)
bx-8	半夏(栽培)	江西	jbx-7	姜半夏	自制(对应生品 bx-1)
bx-9	半夏(栽培)	贵州	jbx-8	姜半夏	自制(对应生品 bx-1)
bx-10	半夏(栽培)	贵州	fbx-1	法半夏	四川新荷花中药饮片股份有限公司
qbx-1	清半夏	四川新荷花中药饮片股份有限公司	fbx-2	法半夏	成都康美药业有限公司
qbx-2	清半夏	四川新荷花中药饮片股份有限公司	fbx-3	法半夏	成都康美药业有限公司
qbx-3	清半夏	河北光明饮片有限公司汉草饮片厂	fbx-4	法半夏	四川省中药饮片有限责任公司
qbx-4	清半夏	河北光明饮片有限公司汉草饮片厂	fbx-5	法半夏	四川省中药饮片有限责任公司
qbx-5	清半夏	河北康派中药材有限公司	fbx-6	法半夏	自制(对应生品 bx-1)
qbx-6	清半夏	自制(对应生品 bx-1)	fbx-7	法半夏	自制(对应生品 bx-1)
qbx-7	清半夏	自制(对应生品 bx-1)	fbx-8	法半夏	自制(对应生品 bx-1)

min, 20.0%~26.0% A; 57~62 min, 26.0%~33.0% A; 62~63 min, 33.0%~37.0% A; 63~77 min, 37.0%~50.0% A; 77~87 min, 50.0% A; 87~92 min, 50.0%~0.5% A; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 265 nm; 柱温 30 ℃; 进样量 10 μL。

2.1.2 混合对照品溶液的制备 分别精密称定鸟苷、肌苷、腺苷、琥珀酸、盐酸麻黄碱、甘草苷、甘草酸铵、6-姜辣素 8 种对照品 1.96、1.85、2.06、2.13、2.08、2.00、2.04、2.16 mg, 加甲醇溶解并定容至 10 mL, 制成质量浓度分别为 196、185、206、213、208、200、204、216 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 分别精密称取半夏、清半夏、姜半夏、法半夏粉末(过 60 目筛)各 2 g, 加水 20 mL, 超声提取 45 min, 放冷后补足减失的质量, 离心, 取上清液, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.1.4 线性关系考察 精密量取混合对照品溶液 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0 mL, 分别置 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 按照“2.1.1”项下色谱条件依次进样, 记录色谱峰面积。以对照品质量浓度为纵坐标(Y), 峰面积为横坐标(X), 绘制标准曲线, 进行线性回归。回归方程及线性范围见表 2。结果表明, 各对照品在各自质量浓度范围内线性关系良好。

2.1.5 测定方法 分别吸取混合对照品溶液及供

表 2 线性关系考察结果

Table 2 Results of linear relationship

成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(μg mL ⁻¹)
鸟苷	$Y=189.86X-109.96$	0.999 3	1.96~196
肌苷	$Y=185.44X-103.29$	0.999 7	1.85~185
腺苷	$Y=169.27X-62.643$	0.999 8	2.06~206
琥珀酸	$Y=13.509X+53.083$	0.999 1	2.13~213
盐酸麻黄碱	$Y=725.85X+136.55$	0.999 7	2.08~208
甘草苷	$Y=203.48X+1.121$	0.999 8	2.00~200
甘草酸铵	$Y=2.208X+10.95$	0.999 9	2.04~204
6-姜辣素	$Y=52.82X+3.333$	0.999 9	2.16~216

试品溶液各 10 μL 注入高效液相色谱仪, 记录色谱图。按各成分的线性方程计算半夏及其炮制品样品中各成分的质量分数。

2.2 半夏及其炮制品祛痰作用研究

2.2.1 受试药物配制 取各批半夏及其炮制品粉末适量, 加入 10 倍量水, 超声提取 45 min, 放冷后补足减失的质量, 离心, 取上清液, 回收溶剂, 得水提取物。临用时以蒸馏水配制成水溶液。

2.2.2 小鼠气管段酚红法祛痰实验 参照文献方法^[7], 采用小鼠气管段酚红法分别对 10 批半夏及 24 批炮制品的水提取物进行药效学评价。实验按照半夏、清半夏、姜半夏和法半夏分 4 批进行, 每批随行设置对照组和阳性药物组。每个样品均设高、低剂量(换算成

各样品的生药剂量分别为6、3 g/kg)组,每个剂量组均为10只小鼠,雌雄各半。昆明种小鼠适应1周,实验前小鼠禁食不禁水12 h,对照组ig蒸馏水,阳性药物组ig氯化铵1 g/kg,给药组分别ig各批次药材制得的水提取物,给药体积10 mL/kg,每天1次,连续5 d。末次给药30 min后,各组小鼠ip 5%酚红生理盐水溶液(10 mL/kg) 0.2 mL,45 min后将小鼠脱颈椎处死,尽量不损伤气管,将其仰位固定于手术板上,剪开颈正中皮肤,分离气管,小心剔除气管周围组织,然后剪取自甲状软骨处至气管分叉处的气管段,取出气管后,放入盛有2 mL生理盐水的试管中,超声15 min,加入5% NaHCO₃溶液2 mL,置紫外分光光度计下558 nm处测吸光度(A)值。

2.2.3 酚红标准曲线的绘制 精密称取研磨过的酚红粉末2.50 mg,置于50 mL量瓶中,用生理盐水溶解并定容,配制成50 μg/mL的酚红溶液,用移液管精密吸取0、0.10、0.20、0.30、0.40、0.50、0.60 mL的该溶液于10 mL量瓶中并用生理盐水定容,分别加入5% NaHCO₃溶液1.00 mL,在紫外分光光度计558 nm处测定A值,以A值对溶液中酚红的质量浓度(C)进行回归分析,得酚红的回归方程 $A=0.1398C-0.0005$, $r=0.9995$ 。

2.3 半夏及其炮制品止咳作用研究

参照文献方法^[8],采用浓氨水刺激小鼠黏膜引咳实验分别对10批半夏及24批炮制品的水提取物进行药效学评价。实验分组同“2.2.2”项下,按照随行设置对照组和阳性药物组。每个样品均设高、低剂量(换算成各样品的生药剂量分别为6、3 g/kg)组。昆明种小鼠适应饲养3 d,实验前小鼠禁食不禁水12 h。对照组ig含2滴1%聚山梨酯-80的0.5% CMC-Na,阳性药物组ig磷酸可待因30 mg/kg,给药组分别ig各批次药材制得的水提取物,每天1次,连续7 d。末次给药1 h后,分别将小鼠按照分组顺序放置于倒置的500 mL容器中,内放一棉球,用1 mL注射器吸取25%氨水0.3 mL注入棉球,迅速倒置容器(以防气体泄漏),秒表记录时间,观察记录小鼠的咳嗽潜伏期(从记录时间起到小鼠第1次咳嗽的时间)、3 min内咳嗽次数(以小鼠腹肌收缩,张大口同时并伴有咳嗽声为准),计算抑咳率。

抑咳率=(对照组咳嗽次数-给药组咳嗽次数)/对照组咳嗽次数

2.4 数据分析

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用SPSS 18.0软件对数据

进行统计学分析,组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 半夏及其3种炮制品的8种成分含量差异

通过HPLC法测定半夏、清半夏、姜半夏和法半夏中肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸、盐酸麻黄碱、6-姜辣素、甘草苷、甘草酸铵8种化学成分的含量。色谱图见图1,结果见表3。

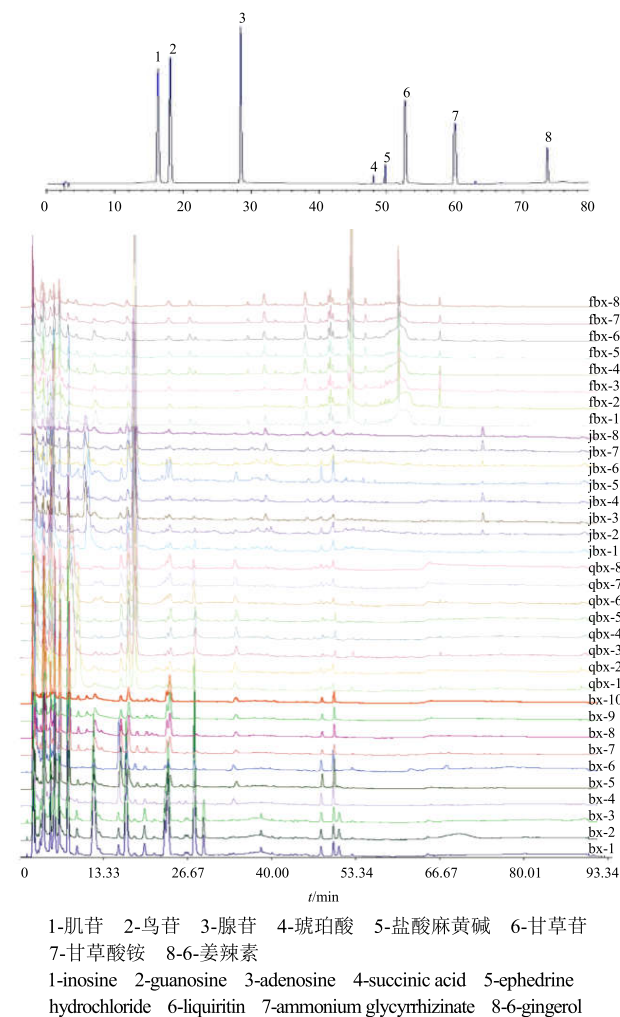


图1 混合对照品(A)和样品(B)HPLC图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and samples (B)

结果显示,与半夏相比,各炮制品色谱图的峰数和峰面积均发生了改变,说明化学成分的量发生了明显变化,尤其肌苷、6-姜辣素、甘草苷和甘草酸铵4个成分最为显著。3种炮制品中肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸、盐酸麻黄碱的含量明显降低。此外,法半夏中未检出肌苷;姜半夏炮制过程中加入生姜,新增6-姜辣素,为姜半夏特有成分;法半夏新增甘草苷、甘草酸铵,为法半夏特有成分,来源于辅料甘草。

表 3 半夏及其炮制品水提取物中 8 种化学成分测定结果
Table 3 Constituents of water extracts from *Pinelliae Rhizoma* and processed products

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)							
	肌苷	鸟苷	腺苷	琥珀酸	盐酸麻黄碱	甘草苷	甘草酸铵	6-姜辣素
bx-1	0.268 2±0.024 3	2.059 1±0.033 1	2.654 5±0.245 9	3.586 2±0.370 4	6.525 0±0.599 9	—	—	—
bx-2	0.336 5±0.028 3	2.202 6±0.049 6	2.827 9±0.302 0	4.502 4±0.226 9	6.873 4±0.252 0	—	—	—
bx-3	0.314 4±0.027 6	2.115 3±0.049 9	2.684 2±0.086 0	4.315 7±0.201 1	6.583 2±0.295 8	—	—	—
bx-4	0.309 7±0.037 1	2.097 3±0.027 2	2.669 3±0.256 8	4.058 1±0.383 8	6.030 6±0.270 9	—	—	—
bx-5	0.276 3±0.063 8	2.090 7±0.012 2	2.639 0±0.242 8	3.603 7±0.513 8	5.911 3±0.404 4	—	—	—
bx-6	0.235 4±0.046 5	2.068 5±0.038 6	2.647 4±0.118 3	3.542 0±0.360 4	6.181 9±0.147 9	—	—	—
bx-7	0.236 9±0.061 5	2.063 4±0.038 3	2.631 0±0.358 4	3.490 3±0.642 5	6.259 5±0.178 9	—	—	—
bx-8	0.282 1±0.032 3	2.075 9±0.029 7	2.658 7±0.148 5	3.776 0±0.178 6	6.326 1±0.226 9	—	—	—
bx-9	0.301 2±0.024 0	2.108 6±0.035 8	2.660 2±0.506 7	3.640 5±0.256 1	6.384 9±0.567 0	—	—	—
bx-10	0.284 8±0.071 2	2.111 6±0.032 2	2.712 2±0.294 8	4.200 4±0.415 9	6.735 3±0.458 5	—	—	—
qbx-1	0.064 5±0.010 0	0.315 6±0.008 4	0.201 7±0.012 8	0.714 2±0.035 1	2.680 8±0.258 1	—	—	—
qbx-2	0.066 0±0.024 5	0.304 3±0.035 8	0.229 1±0.036 8	0.735 3±0.023 2	1.948 3±0.340 7	—	—	—
qbx-3	0.061 6±0.046 5	0.267 8±0.007 9	0.187 6±0.063 4	0.686 2±0.069 5	2.097 6±0.317 7	—	—	—
qbx-4	0.042 6±0.052 5	0.280 5±0.003 4	0.195 9±0.040 6	0.663 5±0.031 9	2.367 0±0.596 9	—	—	—
qbx-5	0.050 4±0.014 5	0.260 0±0.005 4	0.184 7±0.027 2	0.612 6±0.047 9	1.843 2±0.577 9	—	—	—
qbx-6	0.068 2±0.059 8	0.338 4±0.010 8	0.235 2±0.008 4	0.842 5±0.035 6	2.752 9±0.145 7	—	—	—
qbx-7	0.063 6±0.024 8	0.327 3±0.003 9	0.216 3±0.029 1	0.766 1±0.013 7	2.184 1±0.230 1	—	—	—
qbx-8	0.071 9±0.037 6	0.319 2±0.002 7	0.242 1±0.039 6	0.790 7±0.079 3	2.421 2±0.125 4	—	—	—
jbx-1	0.039 6±0.022 6	0.146 1±0.038 1	0.123 0±0.010 9	0.223 3±0.014 6	3.012 3±0.476 0	—	—	0.227 1±0.106 3
jbx-2	0.045 2±0.009 5	0.174 7±0.026 9	0.137 6±0.020 8	0.265 9±0.023 3	2.910 7±0.587 9	—	—	0.309 9±0.079 6
jbx-3	0.051 5±0.034 4	0.155 9±0.017 7	0.144 2±0.037 9	0.278 4±0.058 9	2.206 9±0.599 2	—	—	0.400 2±0.138 4
jbx-4	0.057 8±0.013 1	0.193 4±0.020 8	0.154 9±0.026 8	0.266 2±0.040 4	2.154 1±0.843 1	—	—	0.335 4±0.090 7
jbx-5	0.063 5±0.023 9	0.214 8±0.077 9	0.203 3±0.012 4	0.324 7±0.029 8	2.434 0±0.512 5	—	—	0.256 1±0.235 6
jbx-6	0.021 0±0.030 7	0.110 1±0.026 8	0.101 1±0.020 4	0.194 5±0.039 9	3.097 5±0.787 9	—	—	0.283 6±0.258 0
jbx-7	0.046 7±0.037 2	0.201 3±0.024 7	0.178 5±0.017 3	0.308 3±0.010 9	3.034 8±0.549 8	—	—	0.381 2±0.294 6
jbx-8	0.034 4±0.031 2	0.127 3±0.024 0	0.117 5±0.019 9	0.248 1±0.016 5	3.169 6±0.343 8	—	—	0.355 7±0.120 8
fbx-1	—	0.269 3±0.001 6	0.185 7±0.002 3	0.739 4±0.110 1	2.671 1±0.825 9	7.563 4±0.164 9	0.785 0±0.052 2	—
fbx-2	—	0.275 0±0.004 3	0.184 3±0.003 5	0.764 2±0.130 6	2.496 0±0.973 5	7.648 9±0.177 8	0.707 5±0.059 3	—
fbx-3	—	0.258 3±0.002 9	0.150 2±0.003 9	0.652 5±0.204 0	2.228 2±0.863 9	7.485 6±0.182 3	0.696 6±0.063 8	—
fbx-4	—	0.284 8±0.005 9	0.199 4±0.002 8	0.800 1±0.308 7	1.645 8±0.429 8	7.912 2±0.162 5	0.754 4±0.051 5	—
fbx-5	—	0.256 6±0.005 6	0.210 1±0.003 4	0.785 3±0.493 6	1.867 9±0.693 4	8.130 7±0.139 0	0.770 6±0.042 8	—
fbx-6	—	0.247 2±0.002 7	0.152 6±0.004 0	0.643 7±0.254 7	3.051 7±0.730 8	7.165 3±0.155 1	0.731 4±0.034 4	—
fbx-7	—	0.237 2±0.002 9	0.148 0±0.003 8	0.628 1±0.150 4	2.723 1±0.539 8	7.321 4±0.167 1	0.653 5±0.058 0	—
fbx-8	—	0.226 7±0.004 0	0.132 1±0.003 9	0.600 6±0.297 5	2.966 3±0.639 4	7.247 5±0.139 1	0.675 1±0.062 9	—

“—”表示未检出

“—”undetected

3.2 半夏及其 3 种炮制品祛痰作用比较

实验结果表明,同种半夏或其炮制品不同批次间观察的药效指标数据差异不大,故将同一种样品的不同批次的药效指标进行合并,求算平均值,比较半夏及不同炮制品不同剂量的药效。结果见表 4。

与对照组比较,氯化铵组、半夏及 3 种炮制品各组均能增加小鼠酚红排泄量 ($P<0.01$);半夏及炮制

品高剂量组的祛痰作用强于低剂量组,其中半夏作用最强,其次为清半夏、法半夏,姜半夏作用最弱。

3.3 半夏及其 3 种炮制品止咳作用比较

同种半夏或其炮制品不同批次间观察的药效指标数据差异不大,故将同一种样品的不同批次的药效指标进行合并,计算平均值,比较半夏及不同炮制品不同剂量的药效。结果见表 5。

表 4 半夏及其炮制品水提取物祛痰作用比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Expectorant effect of water extracts from *Pinelliae Rhizoma* and processed products ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	A 值	酚红排泌量/ (μg·mL ⁻¹)
对照	—	0.07±0.01	0.50±0.01
氯化铵	1	0.17±0.01	1.22±0.02**
半夏 (n=100)	3	0.13±0.05	0.93±0.07**
	6	0.16±0.08	1.15±0.11**
清半夏 (n=80)	3	0.11±0.05	0.79±0.06**
	6	0.13±0.15	0.93±0.15**
姜半夏 (n=80)	3	0.08±0.05	0.58±0.10**
	6	0.10±0.13	0.72±0.15**
法半夏 (n=80)	3	0.10±0.05	0.72±0.09**
	6	0.11±0.07	0.79±0.09**

与对照组比较: **P<0.01

**P<0.01 vs control group

表 5 半夏及其炮制品水提取物止咳作用比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Antitussive effect of water extracts from *Pinelliae Rhizoma* and processed products ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	咳嗽潜伏期/s	3 min 咳嗽 次数	抑咳 率/%
对照	—	34.22±3.88	14.47±0.97	—
磷酸可待因	0.030	105.13±3.87**	4.25±0.42**	70.36
半夏 (n=100)	3	49.06±4.71*	8.01±0.53**	44.64
	6	68.87±5.88**	6.53±0.16**	54.87
清半夏 (n=80)	3	45.38±7.91	8.62±0.31**	40.43
	6	56.73±4.56**	6.85±0.50**	52.66
姜半夏 (n=80)	3	42.12±5.54	8.97±0.65**	38.01
	6	49.66±4.69*	7.83±0.42**	45.89
法半夏 (n=80)	3	58.54±3.73**	7.91±0.24**	45.34
	6	77.31±6.46**	5.62±0.17**	61.16

与对照组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs control group

与对照组比较, 磷酸可待因组、半夏及 3 种炮制品各组均能延长小鼠咳嗽潜伏期, 减少小鼠 3 min 内咳嗽次数 ($P<0.05$ 、 0.01); 半夏及炮制品高剂量组的止咳作用强于低剂量组, 其中法半夏作用最强, 其次为半夏、清半夏, 姜半夏作用最弱。

4 讨论

4.1 半夏及其炮制品主要化学成分的差异

《中国药典》2015 年版规定了半夏 3 种炮制品的炮制方法, 清半夏是用 8% 白矾溶液浸泡至内无干心, 口尝微有麻舌感而得; 姜半夏先用水浸泡至内

无干心, 再与生姜煎汁共煮透而成; 法半夏先用水浸泡至内无干心, 再加入甘草的水煎液, 倒入石灰液, 浸泡、搅拌而成。半夏炮制后毒性降低, 部分药效和药性发生改变, 这是由于炮制方法不同导致化学成分发生变化。换言之, 不同炮制品具有不同的功效与主治, 与其化学成分有密切的关系^[9-10]。化学成分含量测定结果显示, 与半夏相比, 清半夏、姜半夏、法半夏中的肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸、盐酸麻黄碱含量明显降低, 尤其法半夏中未检出肌苷; 此外, 姜半夏中检出 6-姜辣素, 法半夏中检出甘草苷、甘草酸铵。半夏炮制后, 核苷类成分 (肌苷、鸟苷、腺苷)、琥珀酸、盐酸麻黄碱含量降低, 是因为半夏生品均需经水浸泡至内无干心后再炮制, 浸泡过程中, 这些溶于水的成分随之损失。姜半夏炮制时加入辅料生姜, 引入 6-姜辣素, 是姜半夏特有成分。法半夏炮制时加入甘草、石灰, 未检出肌苷, 可能与炮制时的浸泡时间、pH 值及辅料性质有关, 但引入甘草苷、甘草酸铵, 是法半夏特有成分。3 种炮制品相比, 清半夏中肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸含量最高, 姜半夏最低, 表明短时间水浸可使肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸损失较小; 而盐酸麻黄碱的含量, 姜半夏最高, 清半夏最低, 这是由于在白矾、生姜共存的情况下, 与水共热对总生物碱的破坏较小^[11]。

4.2 半夏及其炮制品主要功效的差异

药效物质基础是临床功效的重要保证, 临床功效是药效物质基础的重要表达, 化学成分的变化导致功效的改变。通过小鼠气管段酚红法祛痰实验和浓氨水刺激小鼠黏膜引咳实验研究半夏及其 3 种炮制品功效的差异。有文献证实, 肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸具有祛痰作用^[12-14]。实验结果显示, 与对照组比较, 各受试样品均具有祛痰作用, 半夏生品作用最强; 其次为炮制品清半夏、法半夏; 姜半夏作用最弱。炮制后肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸含量相对于生品明显降低, 结合药理作用变化, 表明随着肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸含量降低, 祛痰作用减弱。同时, 肌苷、鸟苷、腺苷、琥珀酸是半夏及其炮制品祛痰的物质基础, 与文献报道相一致。半夏有毒, 麻舌刺喉, 一般不生用。炮制品清半夏中加入了白矾, 白矾具有祛除风痰之功, 可增强清半夏的化痰功效, 相对于姜半夏和法半夏, 燥湿化痰力较强^[15], 宜用于湿痰者, 与临床用药原则相一致。分析止咳作用结果, 与对照组比较, 各受试样品均

具有止咳作用,法半夏作用最强;其次为半夏、清半夏;姜半夏作用最弱。法半夏经甘草、石灰水制后,检出其特有成分甘草苷、甘草酸铵,这是由辅料甘草引入,甘草具有补脾益气、祛痰止咳、调和诸药的功效,不仅可以缓和半夏生品燥性,同时可增强法半夏的止咳作用,尚有调脾和胃之功,因此临床上多用于脾虚湿困、痰饮内停之证。经生姜、白矾制后的姜半夏,止咳作用减弱,但加入辅料生姜,引入 6-姜辣素,生姜善于温中止呕,增强了姜半夏止呕作用,适用于脾虚痰涎作呕或寒痰咳逆者。

综上所述,半夏以块茎入药,多经炮制后应用于临床,常用的炮制品有清半夏、姜半夏、法半夏,在治疗众多疾病上发挥着显著的疗效。中药发挥临床疗效是通过其药效物质基础发挥作用,半夏炮制后毒性降低,部分药效和药性发生改变,这是由于炮制导致化学成分发生变化。本实验对半夏及其 3 种炮制品的主要有效成分与止咳、祛痰的药效学进行了研究,探讨不同炮制方法下化学成分和功效的关系,进一步揭示了半夏炮制前后物质基础的变化及对临床功效的影响,为保证临床用药的安全性、有效性提供科学依据。

参考文献

- [1] 孙 娥,徐凤娟,贾晓斌,等. 中药炮制机制研究进展及研究思路探讨 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 363-369.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [3] 马传江,王 信,辛义周,等. 中药传统炮制理论的现代研究概述 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 512-520.
- [4] 王文化,张 颖,张 杰. 浅谈半夏的炮制方法与临床应用 [J]. 淮海医药, 2014, 32(1): 78-79.
- [5] 修艳芹. 中药半夏的炮制方法及临床应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(83): 258-260.
- [6] 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.
- [7] Li Z Y, Zhi H J, Qin X M, *et al.* Metabolomic profiling of the flower bud and rachis of *Tussilago farfara* with antitussive and expectorant effects on mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 140(1): 83-90.
- [8] 杨冰月,李 敏,任 敏,等. 基于灰色关联度分析法对半夏及其炮制品总有机酸止咳作用的谱-效关系研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2301-2307.
- [9] 李学林,张 帆,唐进法,等. 何首乌炮制品有效成分与抗衰老功效的相关性研究 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(9): 1040-1046.
- [10] 陈瀛澜,郭夫江,卞雪莲,等. 蟾酥干燥炮制前后化学成分和药效学变化考察 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1816-1822.
- [11] 吴 皓,蔡宝昌,杨卫贤. 炮制对水半夏化学成份的影响 [J]. 南京中医学院学报, 1994, 10(4): 42-43.
- [12] 何 丹,杨晓梅,傅 亚,等. RP-HPLC 法同时测定半夏糖浆中乙酸和琥珀酸的含量 [J]. 中国药房, 2016, 30(27): 4264-4266.
- [13] 李凤荣. 冬虫夏草的化学成分及药理学研究概况 [J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(17): 102-105.
- [14] 游 静,张德全,潘兴娇,等. 高效液相色谱法同时测定太白贝母与暗紫贝母中 9 种核苷类成分的含量 [J]. 食品与发酵工业, 2016, 42(1): 174-179.
- [15] 卢 静. 半夏的炮制方法及临床选用 [J]. 福建医药杂志, 2007, 29(6): 178.