

半夏古法“汤洗”炮制的科学性分析

李东影, 崔凯茜, 孟贺, 朱晓光, 易剑平*

(北京中研同仁堂医药研发有限公司 中药复方新药开发国家工程研究中心, 北京 100079)

[摘要] 目的:评价经典名方中半夏“汤洗”炮制的科学性和可行性,为相关经典名方的开发提供参考。方法:基于古代“汤洗”炮制建立水洗半夏炮制方法,通过单因素试验优选工艺条件,测定炮制前后水分、灰分、浸出物,对其炮制前后质量变化、总酸含量(以琥珀酸计)以及高效液相色谱法(HPLC)指纹图谱进行比对,并进行家兔眼刺激试验,以评价水洗半夏上述指标及刺激性变化情况。结果:水洗半夏炮制方法为加4倍量80℃热水反复清洗10次,洗至水清澈,切开断面透心,口尝无麻感或者微麻。水洗半夏的水分平均值9.34%,灰分平均值1.71%,浸出物平均值4.22%,质量下降率平均值7.49%,总酸质量分数下降率平均值43.31%,水洗炮制前后HPLC指纹图谱发现各成分均有所减少,但并无新增色谱峰,其中9号峰(腺苷)减少较为明显。家兔眼刺激试验结果表明水洗半夏浸液未出现明显眼结膜刺激性,水洗后毒性明显降低。结论:建立的半夏“汤洗”炮制方法稳定可行,半夏水洗后的浸提液对家兔眼结膜无刺激性。

[关键词] 水洗;半夏;炮制;质量;眼刺激试验;高效液相色谱法(HPLC);指纹图谱

[中图分类号] R22;R943.1;R28;O657.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0127-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202355

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200924.0954.002.html>

[网络出版日期] 2020-9-24 10:40

Scientific Analysis of Processing of Pinelliae Rhizoma by Ancient Hot Water Washing Method

LI Dong-ying, CUI Kai-xi, MENG He, ZHU Xiao-guang, YI Jian-ping*

(National Engineering Research Center for Development of Compound Chinese Medicine, Beijing Zhongyan Tongrentang Pharmaceutical Research and Development Co. Ltd., Beijing 100079, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the scientificity and feasibility of processing of Pinelliae Rhizoma by hot water washing (Tangxi), and to provide reference for the development of related famous classical formulas. **Method:** Processing method of Pinelliae Rhizoma washed by hot water was established based on ancient Tangxi processing method, and the process conditions were optimized by single factor tests. The weight, moisture, ash, extract, total acid (calculated by succinic acid) contents and high performance liquid chromatography (HPLC) fingerprint of Pinelliae Rhizoma were compared before and after processing. In addition, the rabbit eye irritation test was conducted to evaluate the toxicity changes. **Result:** The processing method of Pinelliae Rhizoma washed by hot water was as following: washed by 4 times the amount of hot water at 80 °C for 10 times until clear water, transfused cross-section after incision, no or slight numbness in the mouth. The average moisture, ash, extract contents of Pinelliae Rhizoma washed by hot water were 9.34%, 1.71% and 4.22%, respectively. After being processed, the decline rates of weight and total acid content of Pinelliae Rhizoma were 7.49% and 43.31%. The HPLC fingerprint of Pinelliae Rhizoma before and after washing showed a decrease in all components, but there was no new chromatographic peak, and peak 9 (adenosine) reduced significantly. The results of rabbit eye irritation test showed that there was no obvious eye conjunctival irritation after washing, indicating that the toxicity of Pinelliae Rhizoma decreased obviously after washing.

[收稿日期] 20200814(004)

[第一作者] 李东影, 硕士, 工程师, E-mail: lidongying12272006@126.com

[通信作者] * 易剑平, 博士, 副研究员, Tel: 010-87632543, E-mail: jianping74@163.com

Conclusion: The established method of *Pinelliae Rhizoma* by Tangxi processing is stable and feasible, the aqueous extract of *Pinelliae Rhizoma* has no obvious eye conjunctival irritation after washing.

[Key words] water washing; *Pinelliae Rhizoma*; processing; quality; eye irritation test; high performance liquid chromatography (HPLC); fingerprint

半夏为天南星科植物半夏的干燥块茎,具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结的功效^[1],因其有毒,常用其炮制品入药。现有半夏炮制品多加白矾、石灰等长期浸泡或者煎煮,炮制工艺较为复杂,而古代半夏炮制方法多为“汤洗”,即热水洗。半夏最早炮制方法记载可见于《金匱玉函经》,即“汤洗”半夏的由来,是当时半夏炮制减毒之法^[2];东汉许慎《说文解字》记载“汤,热水也”^[3],到南北朝出现了“姜浸”方法,“汤洗”和姜制半夏等并行;到了宋朝,半夏炮制有了较大发展,如加白矾炮制;到清代、明代则出现了各种半夏炮制方法,但“汤洗”之法一直在延续。在半夏的整个炮制历史沿革中,各代古籍如《伤寒论》《本草经集注》《肘后备急方》《雷公炮炙论》等均有“汤洗”的记载^[4-5]。

半夏的毒性主要表现为“麻舌”、咽喉刺激性等,其毒性成分一直存在争议^[6],但学术界普遍认为半夏毒性物质的理化性质为不溶或难溶于水、高温下可被分解或破坏^[7],而“汤洗”,就是用热水将其表面的毒性涎滑物质反复清洗干净,起到减毒作用^[8]。入汤剂后其残余的毒性涎滑物质也会经高温破坏掉,另外也有研究发现生半夏直接煎煮后安全无毒^[2,9-10]。伴随着经典名方开发的进行,尤其仲景方,如半夏泻心汤、旋覆代赭汤、竹叶石膏汤等,半夏附方为“洗”,按照遵古原则,其半夏炮制方法多为“汤洗”,但目前尚无具体的半夏水洗炮制工艺。因此,本研究依据古法炮制要求建立了半夏水洗炮制工艺,通过指纹图谱技术对比了炮制前后半夏的质量,并对炮制前后的样品进行家兔眼刺激性实验研究,拟为经典名方开发中水洗半夏的炮制方法选择提供实验依据。

1 材料

e2695型高效液相色谱仪(美国 Waters 公司), AB135-S型 1/10万电子分析天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司), AR1140型 1/1万电子分析天平(美国 Ohaus 公司), Milli-Q型超纯水系统(美国密理博公司), FW100型粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司)。

乌苷、腺苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 111977-201501, 110879-200202, 纯度分

别为 93.6%, >98%), 水为自制超纯水, 甲醇为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。半夏药材由甘肃省西和县半夏基地和药材供应商提供, 经北京中研同仁堂医药研发有限公司迟玉明主任药师鉴定, 均为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* 的干燥块茎, 具体信息见表 1。

雄性日本大耳白兔, 普通级, 体质量 2.0~2.5 kg, 购自北京金牧阳实验动物养殖有限责任公司, 合格证号 SCXK(京)2015-0005, 本文涉及的动物实验经北京中研同仁堂医药研发有限公司伦理委员会批准, 批准号 YJY-2019-008。

2 方法与结果

2.1 水洗半夏的炮制方法建立 在前期研究基础上, 采用单因素试验对主要影响因素水温、加水量、水洗次数进行考察, 选择洗至水清澈、表面无光滑物质, 切开断面透心, 口尝无麻舌感或微麻为最终标准, 以确定半夏水洗的工艺参数^[11-13]。

2.1.1 水温考察 取半夏药材 500 g(样品 S24), 置于不锈钢锅内, 分别加温度为 95, 80, 60 °C 的水 2 L, 中间偶尔搅拌, 待水温降至 40~50 °C 左右, 拌洗, 30~40 min 后弃去水液, 重新加水同法拌洗, 如此反复洗至水清, 切开断面透心, 依据标准进行评价, 见表 2, 结果确定选择水温 80 °C。

2.1.2 加水量考察 取半夏药材 500 g(样品 S24), 置于不锈钢锅内, 分别加 2, 4, 6 倍量 80 °C 热水洗, 偶尔搅拌, 待水温降至 40~50 °C 左右, 拌洗, 于 30~40 min 后弃去水液加水继续拌洗, 重新加水同法拌洗, 如此反复洗至水清, 切开断面透心, 依据标准进行评价, 见表 3, 结果确定选择加水量为 4 倍。

2.1.3 水洗次数考察 取半夏药材 500 g(样品 S24), 置于不锈钢锅内, 加 4 倍量 80 °C 热水洗, 偶尔搅拌, 待水温降至 40~50 °C 左右, 拌洗, 30~40 min 后弃去水液, 重新加水同法拌洗, 如此反复洗至水清, 洗至 7 遍透心, 水开始变清, 切开断面透心, 口尝微麻。洗至 10 遍水清澈, 口尝无麻感或者微麻, 更接近古法炮制, 故选择洗至 10 遍较为合适。

2.1.4 验证试验 取半夏药材 5.0 kg(样品 S24), 加入 4 倍量 80 °C 热水, 中间偶尔搅拌, 待水温降至 40~50 °C 左右, 拌洗, 30~40 min 后弃去水液, 按照上述

表1 半夏药材样品来源信息及半夏药材、水洗半夏的相似度

Table 1 Source information and similarity of Pinelliae Rhizoma and Pinelliae Rhizoma washed by hot water

样品	产地	批号	相似度	
			半夏药材	水洗半夏
S1	甘肃省陇南市礼县	2018112701	0.984	0.860
S2	甘肃省陇南市礼县	2018112702	0.992	0.953
S3	甘肃省陇南市礼县	2018112703	0.990	0.752
S4	甘肃省陇南市礼县	2018112704	0.992	0.802
S5	甘肃省陇南市礼县	2018112705	0.987	0.775
S6	甘肃省陇南市西和县	2018112706	0.979	0.986
S7	甘肃省陇南市礼县	2018112707	0.919	0.992
S8	甘肃省陇南市西和县	2018112708	0.933	0.989
S9	甘肃省陇南市西和县	2018112709	0.984	0.993
S10	甘肃省陇南市西和县	2018112710	0.975	0.995
S11	甘肃省陇南市西和县	2018112711	0.926	0.990
S12	甘肃省陇南市西和县	2018112712	0.850	0.936
S13	甘肃省陇南市西和县	2018112713	0.979	0.991
S14	甘肃省陇南市西和县	2018112714	0.938	0.974
S15	甘肃省陇南市西和县	2018112716	0.913	0.994
S16	甘肃省陇南市西和县	2018112717	0.947	0.979
S17	甘肃省陇南市西和县	2018112715	0.947	0.987
S18	甘肃省陇南市西和县	2018112718	0.834	0.980
S19	甘肃省陇南市清水	2018112719	0.906	0.953
S20	甘肃省陇南市西和县	D161001	0.979	0.980
S21	甘肃省陇南市西和县	D161002	0.966	0.986
S22	甘肃省陇南市西和县	D161003	0.968	0.981
S23	甘肃省陇南市西和县	D1711001	0.977	0.987
S24	甘肃省陇南市西和县	D170801	0.972	0.980
S25	甘肃省陇南市西和县	2018112720	0.932	0.955
S26	河北安国市	2018112721	0.964	0.994
S27	贵州毕节市	2018112722	0.980	0.987
S28	湖北天门市	2018112723	0.982	0.986
S29	四川南充市	2018112724	0.981	0.986

注:半夏药材、水洗半夏相似度均为与各自对照指纹图谱比较的数据。

表2 半夏水洗的水温考察

Table 2 Investigation of water temperature of Pinelliae Rhizoma

水温/°C	水洗情况	评价结果
95	洗7遍未透心	温度过高,半夏表面烫熟,无法浸润透心
80	洗7遍至透心,洗10遍水清	口尝无麻舌感或微麻,表面无光滑物质
60	洗9~10遍至透心、水开始变清	口尝轻微麻舌,表面无光滑物质

表3 半夏水洗的加水量考察

Table 3 Investigation of water addition of Pinelliae Rhizoma

加水量/倍	水洗情况	评价结果
2	洗11遍至透心	水仍有些许发黄不清澈
4	洗7遍至透心	口尝无麻舌感或微麻,水清、表面无光滑物质
6	洗6遍至透心	口尝无麻舌感或微麻,水清、表面无光滑物质

方法反复清洗10次,洗至水清澈,切开断面透心,口尝无麻感或者微麻,自然晒干,干燥后为黄白色,外形比生品形状轻微缩小,偶有开裂。说明优选的工艺条件稳定可行。

2.2 半夏水洗前后质量、水分及总酸等指标的变化 参考2015和2020年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)对半夏水洗前后质量、水分、灰分、浸出物、总酸含量变化进行考察,结果发现半夏水洗前后,质量、水分、灰分、浸出物[按2020年版《中国药典》(四部)水溶性浸出物测定法(通则2201)项下的冷浸法测定]和以琥珀酸计的总酸含量(按2015年版《中国药典》(一部)半夏项下琥珀酸测定方法检测)均发生了一定变化。半夏水洗后质量均有一定减少,29批半夏水洗后质量平均减少7.5%;水洗半夏水分在8.52%~9.96%;水洗半夏灰分在1.09%~2.53%;水洗半夏浸出物在2.50%~6.44%。半夏总酸质量分数0.29%~0.74%,均值0.60%;水洗半夏总酸含量0.16%~0.45%,均值0.34%。见表4。

2.3 半夏炮制前后指纹图谱变化 半夏有效成分及毒性成分较为复杂^[9,14-15],为了全面反映水洗后半夏质量,拟对其进行指纹图谱研究,以探讨水洗前后水溶性成分的变化情况。

2.3.1 对照品溶液及供试品溶液的制备 取乌苷、腺苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成每1 mL分别含50,20 μg的溶液,摇匀,即得混合对照品溶液。取本品粉末(过三号筛)1.0 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入10%甲醇10 mL,称定质量,超声处理30 min,再称定质量,用10%甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.3.2 色谱条件 ZORBAX Eclipse SB-Aq 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相甲醇(A)-水(B)梯度洗脱(0~5 min,0A;5~10 min,0~3%A;10~20 min,3%~20%A;20~25 min,20%~30%A;25~30 min,30%~90%A;30~40 min,90%~100%A),检测波长260 nm,流速1 mL·min⁻¹,柱温30 °C。

2.3.3 半夏药材水洗前后指纹图谱比较 取29批

表4 半夏水洗前后质量、水分、灰分、水溶性浸出物、总酸含量的检测 (n=2)

Table 4 Determination of weight, moisture, ash, extract and total acid contents of Pinelliae Rhizoma before and after processing (n=2) %

样品	质量变化率 (洗后/洗前)	水分		灰分		水溶性浸出物		总酸质量分数		
		洗前	洗后	洗前	洗后	洗前	洗后	洗前	洗后	洗后/洗前
S1	93.12	13.56	9.61	3.74	2.36	11.83	4.26	0.51	0.36	70.59
S2	91.46	13.80	9.23	3.97	2.14	12.30	4.35	0.57	0.37	64.91
S3	93.07	7.79	9.52	3.88	2.05	10.73	4.88	0.53	0.39	73.58
S4	92.41	13.03	9.96	3.88	2.21	11.49	4.88	0.64	0.42	65.63
S5	94.31	13.70	9.21	3.93	2.06	11.89	4.12	0.63	0.42	66.67
S6	93.22	12.21	9.57	2.90	1.62	9.87	3.66	0.62	0.32	51.61
S7	91.24	13.12	8.63	3.83	2.04	12.90	3.07	0.61	0.45	73.77
S8	92.82	13.34	9.21	3.65	1.66	13.47	3.09	0.69	0.36	52.17
S9	92.73	12.98	9.68	2.93	1.09	10.95	3.13	0.73	0.39	53.42
S10	93.60	13.95	9.70	3.16	2.49	12.76	5.38	0.71	0.37	52.11
S11	92.24	13.84	9.69	3.10	1.26	10.57	3.32	0.69	0.29	42.03
S12	91.18	13.50	9.77	3.28	1.79	10.13	4.21	0.66	0.31	46.97
S13	92.37	13.43	9.79	3.09	1.81	11.32	5.03	0.66	0.32	48.48
S14	93.26	13.55	9.42	2.82	1.39	10.35	4.27	0.68	0.30	44.12
S15	90.08	13.87	9.63	3.89	1.51	15.23	4.48	0.73	0.37	50.68
S16	90.13	13.52	9.45	3.99	1.82	12.26	4.53	0.66	0.39	59.09
S17	92.60	13.98	9.79	3.54	1.34	12.01	2.80	0.70	0.36	51.43
S18	86.92	13.19	9.41	3.99	1.77	17.18	2.50	0.74	0.37	50.00
S19	93.74	13.64	9.59	3.67	1.72	9.53	3.71	0.74	0.45	60.81
S20	96.96	13.89	9.10	3.00	1.45	9.33	4.82	0.45	0.27	60.00
S21	98.17	14.92	8.97	3.02	1.12	9.51	4.40	0.45	0.26	57.78
S22	97.94	15.09	9.22	2.91	1.42	10.09	4.97	0.48	0.33	68.75
S23	94.32	11.35	8.56	2.48	1.59	9.83	4.23	0.43	0.28	65.12
S24	95.16	13.52	9.82	3.85	1.73	10.02	4.99	0.29	0.16	55.17
S25	93.11	9.27	8.52	3.77	1.19	10.88	3.39	0.60	0.29	48.33
S26	86.40	9.73	8.88	3.46	2.53	9.45	4.49	0.69	0.28	40.58
S27	90.62	11.33	8.80	3.81	1.58	12.81	6.44	0.50	0.23	46.00
S28	90.62	11.20	9.07	3.75	1.53	11.21	6.32	0.47	0.24	51.06
S29	88.97	11.17	9.00	2.99	1.41	12.72	2.58	0.52	0.38	73.08

半夏药材,按确定的炮制工艺进行炮制,按 2.3.1 项下方法制备 29 批半夏药材、水洗半夏的供试品溶液,按 2.3.2 项下色谱条件检测,记录色谱图。采用国家药典委员会研制的“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 版本)软件进行分析,生成半夏药材、水洗半夏的 HPLC 指纹图谱及对照指纹图谱,见图 1~4。在 HPLC 指纹图谱中标定了共有峰 12 个(峰 6 为鸟苷,峰 9 为腺苷),计算半夏药材、水洗半夏与相应对照指纹图谱的相似度,比较炮制前后指纹图谱差异情况,见表 1。取半夏药材,分别将热水洗下的水液、半夏药材提取液及水洗后半夏提取液

进行指纹图谱比对,比较成分变化情况,见图 5。

2.3.4 半夏药材水洗前后指纹图谱分析 水洗前后的指纹图谱检测结果表明,除样品 S12 和 S18 外,其他半夏药材样品与其对照指纹图谱的相似度均>0.90;水洗后除样品 S3 和 S5 的相似度<0.8,以及样品 S1 和 S4 的相似度<0.9 外,其他水洗半夏样品与其对照指纹图谱的相似度均>0.9。由图 5 可知,水洗后 12 个特征峰峰面积均有所减少,其中 9 号峰(腺苷)成分损失相对较多,说明水洗各成分有一定损失,对不同成分的影响有所差异,但特征峰数量并未增加或减少;半夏药材、半夏水洗液、水洗半夏

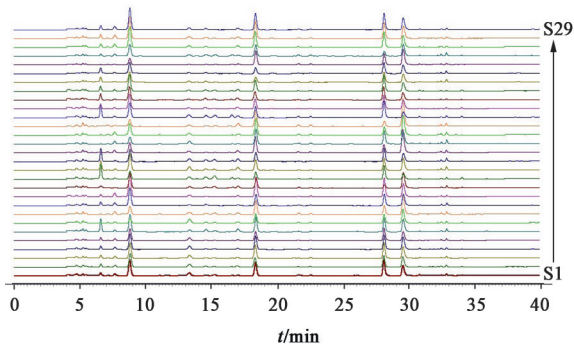


图1 29批半夏药材的HPLC指纹谱
Fig. 1 HPLC fingerprint of 29 batches of Pinelliae Rhizoma

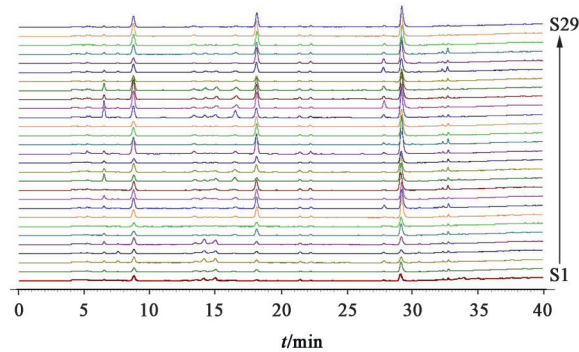


图2 29批水洗半夏的HPLC指纹谱
Fig. 2 HPLC fingerprint of 29 batches of Pinelliae Rhizoma washed by hot water

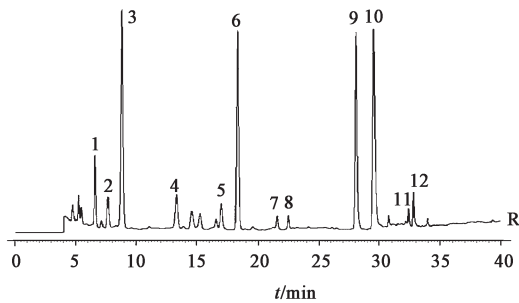


图3 29批半夏药材的对照指纹谱(R)
Fig. 3 Reference fingerprint (R) of 29 batches of Pinelliae Rhizoma

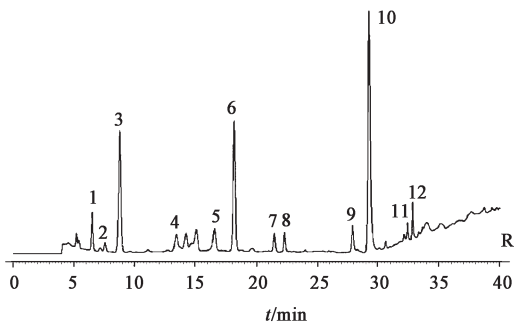
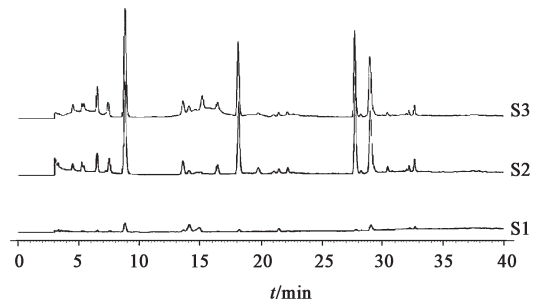


图4 29批水洗半夏的对照指纹谱(R)
Fig. 4 Reference fingerprint (R) of 29 batches of Pinelliae Rhizoma washed by hot water



S1. 水洗半夏; S2. 半夏药材; S3. 半夏水洗液
图5 半夏水洗过程中各样品的HPLC指纹谱
Fig. 5 HPLC fingerprint of each sample of Pinelliae Rhizoma during washing process

指纹图谱与三者的对照指纹图谱比较,相似度分别为0.997, 0.997, 0.693。6号峰(鸟苷)时间较居中,色谱峰分离度、峰型较好,根据指纹图谱参照物选择要求,选取6号峰为指纹图谱参照物,指认了鸟苷、腺苷2个色谱峰。同时,参考其他学者对半夏成分的研究情况^[16-19],分别对其他研究中涉及较多的成分琥珀酸、肌苷、葫芦巴碱和 β -谷甾醇进行指认,结果未比对出上述对应对照品的色谱峰。

2.4 半夏炮制前后家兔眼刺激试验 生半夏的毒性主要还是表现在对多种黏膜的刺激,故选择家兔眼刺激试验对半夏水洗后刺激性进行考察。观察半夏水洗前后浸液24 h内对家兔眼部黏膜刺激性大小,探讨古法水洗炮制对半夏毒副作用的影响。根据国家食品药品监督管理总局《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》(2014年)及《化学品毒理学评价程序和试验方法》(GBZ/T 240.5-2011)中急性眼刺激性实验方法,进行半夏水洗前后对家兔眼结膜刺激性试验。取日本大耳白兔一共6只,随机分为半夏组[给予半夏药材浸提液,取本品粉末(过200目筛,下同)约20 g,加水100 mL浸提过夜,备用,生药质量浓度 $0.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$]和水洗半夏组(给予水洗半夏浸提液,取本品粉末约20 g,加水100 mL浸提过夜,生药质量浓度 $0.2 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$,备用),每组3只。半夏组在动物左眼中滴入半夏药材浸提液0.2 mL,水洗半夏组在动物左眼中滴入水洗半夏浸提液0.2 mL,右眼均滴入生理盐水0.2 mL作为对照,然后轻轻闭合动物上下眼睑,避免受试物溢出,轻揉上、下眼睑30 s,使受试物与眼部充分接触。3 min后用生理盐水30 mL冲洗家兔眼睛,直到眼部无受试物残留,各组右眼进行同样处理,随后观察不同时间点(2, 24 h)后家兔左右眼情况,拍照,记录家兔左右眼刺激反应情况,按照家兔眼结膜评分标准从血管充血情况、是否水肿、有无分泌物情

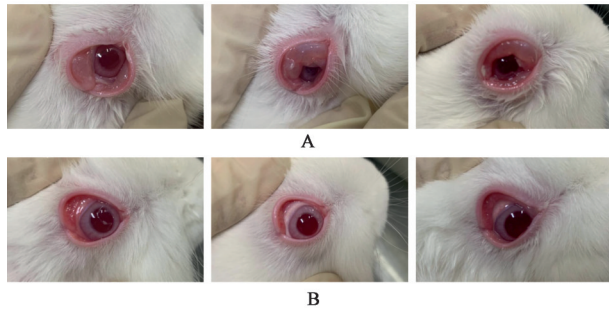
况共3个方面进行评分,具体的家兔眼结膜评分标准 准见表5。

表5 眼结膜刺激反应的评分标准

Table 5 Evaluation criteria for conjunctival irritation response

评分/分	血管充血	水肿	分泌物
0	血管正常	无	无
1	血管充血呈鲜红色	轻微水肿	分泌物轻微增多
2	血管充血呈深红色、血管不易分辨	明显水肿,伴有部分眼睑外翻	分泌物明显增多
3	弥漫性充血呈紫红色	水肿至眼睑近半闭合	分泌物遍布整个眼睑
4	-	水肿至眼睑大半闭合	-

眼部滴入受试物2 h后,半夏组3只动物左眼眼结膜水肿严重,分泌物略见增多;水洗半夏组1只动物左眼略微水肿,2只动物左眼未见明显异常;各组动物右眼均未见明显异常。24 h后,半夏组3只动物左眼水肿消失,分泌物明显增多,24 h内平均评分为3.3分;水洗半夏组左眼未见明显异常;各组动物右眼均未见明显异常,24 h内平均评分为0分。见图6,7和表6。



A. 半夏组; B. 水洗半夏组(图7同)

图6 半夏水洗前后2 h兔眼结膜刺激反应

Fig. 6 Conjunctival irritation response of Pinelliae Rhizoma before and after washing for 2 hours

3 讨论

本研究对水洗半夏进行了初步探讨,并对炮制后质量进行了相应评价,包括指纹图谱、药效学等,

表6 半夏与水洗半夏的眼结膜刺激评分

Table 6 Conjunctival irritation score of Pinelliae Rhizoma and Pinelliae Rhizoma washed by hot water

组别	编号	血管充血		水肿		分泌物		24 h内平均评分	刺激强度分级
		24 h	2 h	24 h	2 h	24 h			
半夏	1	2	2	1	0	3	3.3	轻刺激性	
	2	0	4	0	0	3			
	3	0	3	0	1	1			
水洗半夏	1	0	0	0	0	0	0	无刺激性	
	2	0	0	0	0	0			
	3	0	0	0	0	0			

注:2 h时2组动物血管充血评分均为0分。

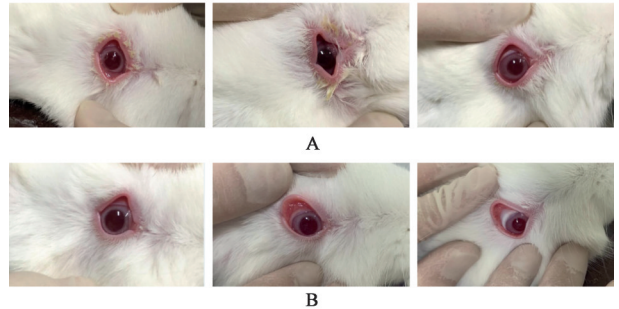


图7 半夏水洗前后24 h兔眼结膜刺激反应

Fig. 7 Conjunctival irritation response of Pinelliae Rhizoma before and after washing for 24 hours

主要目的是建立水洗半夏炮制规范及其质量标准,由于该方法为古代延续方法,未收载于各省市炮制规范及历版《中国药典》,可作为临床应用半夏炮制品种选择的新方向,侧重于推广应用,本课题组将在后续研究中进一步阐明水洗后半夏的毒性成分变化情况以及质量情况。

半夏水洗炮制时,水温不能过高,半夏含淀粉较多^[17],95℃时,表面被烫熟,无法浸润透心;水温60℃时,需要水洗次数增加,降低效率;水温80℃时,既能保证水洗浸润透心,又可以减少水洗次数。水洗7遍后,水液开始变清,表面光滑物质几乎除去,为达到更好的减毒作用,洗至10遍后水变清澈,

同时口尝微麻或者无麻舌感,这也与《金匱玉函经》等古籍中记载的“汤洗”半夏较为一致。

古法“汤洗”半夏,即热水冲洗,与现有的半夏炮制方法相比,操作简单,本实验对水洗后半夏质量进行了考察,饮片质量根据2015,2020年版《中国药典》半夏项下要求^[1,20],检测总酸含量(以琥珀酸计),并通过常规检测指标水分、灰分、浸出物来评价水洗前后质量,同时增加HPLC指纹图谱,整体考察半夏水洗后质量情况及各成分变化情况。结果发现热水洗过程中会造成半夏成分损失,水洗后总酸含量平均减半,同时,通过对半夏水洗液、半夏药材、水洗半夏指纹图谱考察,发现水洗液成分与半夏药材一致,半夏水洗后各个成分明显降低,验证水洗后会降低各成分含量。中药成分复杂,是多成分混合的复杂体系,单一成分含量测定并不能反映其整体性,指纹图谱不强调个体的绝对唯一性,而强调药材群体的相似性,通过指纹图谱研究,可以反映半夏整体质量,以及水洗前后各个成分种类与数量变化情况。由于半夏成分复杂,因此,依据2015年版《中国药典》,测定生半夏中总酸含量,半夏进行水洗炮制后也选取该指标为含量测定指标。

尽管关于半夏毒性的文献报道很多,但经大量临床表现和药理实验证明,生半夏的毒性主要还是表现在对多种黏膜刺激后导致的失音、呕吐、水泻等副作用,能引起家兔眼结膜水肿,并造成对胃黏膜的损伤。在众多的半夏炮制研究中,刺激性一直被作为半夏炮制前后毒性比较的指标^[7],因此本研究通过家兔眼刺激试验对半夏水洗后毒性进行了初步考察。结果表明半夏水浸液血管充血、水肿及分泌物均较为明显,而水洗半夏水浸液则无明显刺激性,证实“汤洗”半夏能够有效降低黏膜刺激性,初步判定该工艺合理可行。有研究发现半夏刺激性成分为草酸钙针晶及共有蛋白^[9,14-15],下一步将对毒性成分针晶及毒蛋白水洗后的变化进行深入研究,以解释水洗后刺激性降低的原理。同时,本研究结果表明水洗半夏炮制方法操作简单、合理可行,能保证质量并能有效降低毒性,更好地发挥临床疗效。后续将深入研究半夏水洗炮制后质量及毒性变化情况,阐述该炮制方法减毒机制及其与成分之间的相互关系,同时对半夏不同炮制方法进行对比研究,为半夏临方炮制方法的选择提供思路,以指导临床更加合理有效地使用半夏。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:123-125.
- [2] 邓亮,严芳. 经方中半夏运用探析[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(3):86-88.
- [3] 金武燮.《伤寒杂病论》中半夏的量效关系及运用特点研究[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
- [4] 朱耀.《伤寒杂病论》中“半夏”的运用规律及其学术探讨[D]. 昆明:云南中医学院,2015.
- [5] 张玉修. 基于古今药方纵横的半夏减毒增效配伍规律研究[D]. 济南:山东中医药大学,2011.
- [6] 袁海建,贾晓斌,印文静,等. 炮制对半夏毒性成分影响及解毒机制研究报道分析[J]. 中国中药杂志,2016,41(23):4462-4468.
- [7] 钟凌云. 半夏刺激性毒性成分、炮制减毒机理及工艺研究[D]. 南京:南京中医药大学,2007.
- [8] 邓亮.《伤寒杂病论》中半夏用法的相关研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [9] 张艳,刘西建. 生半夏的毒性及其减毒[J]. 河南中医,2013,33(7):1144-1145.
- [10] 陈保平. 浅议生半夏的临床应用[J]. 甘肃中医,2003,16(9):7-8.
- [11] 张仲景. 金匱玉函经[M]. 北京:人民卫生出版社,1955:86.
- [12] 唐慎微. 重修政和经史证类备用本草[M]. 北京:中国中医药出版社,2013:647.
- [13] 陶弘景. 本草经集注[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:354.
- [14] 黄玉梅,钟丝,吴志坚,等. 生半夏毒性物质基础初步探析[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(11):64-68.
- [15] 朱法根,郁红礼,吴皓,等. 半夏凝集素蛋白与半夏毒针晶毒性的相关性研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(7):1007-1011.
- [16] 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,2015,25(3):123-126.
- [17] 王晖,马慧芬,徐赟晟,等. 炮制对半夏淀粉基础物理化学性质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):32-36.
- [18] 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.
- [19] 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):652-657.
- [20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:119.

[责任编辑 刘德文]