

半夏的化学成分、药理作用及毒性研究进展^Δ

王依明^{1*},王秋红^{2#}(1.黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040;2.广东药科大学中药学院,广州 510006)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)21-2676-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.21.20

摘要 目的:综述半夏的化学成分、药理作用及毒性的研究进展,为其进一步研究及合理利用提供参考。方法:以“半夏”“化学成分”“药理作用”“*Pinellia ternate*”“Chemical composition”“Pharmacological action”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中组合检索1981年3月—2020年6月发表的相关文献,并结合查阅《中国药典》及相关中药典籍等,对半夏的化学成分、药理作用及毒性的研究进展进行归纳总结。结果与结论:半夏的化学成分包括生物碱类、有机酸类、挥发油类、黄酮类、甾体类和糖类等;其传统药理功效为燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结。现代药理学研究发现,半夏亦具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗癫痫等药理作用;其毒性主要表现为黏膜刺激性毒性、肝肾毒性、妊娠毒性等。半夏作为一种常用的有毒中药,其化学成分丰富、药理作用广泛。对半夏的有效成分及其作用机制进行深入研究,可为进一步研究半夏的药理作用和安全用药打下基础,为充分发挥半夏的药值及合理开发利用提供理论依据。

关键词 半夏;化学成分;药理作用;毒性

半夏始载于《神农本草经》,《礼记·月令》中记载:“五月半夏生,盖当夏之半也,故名,又名守田、水玉,守田会意,水玉因形”。半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thumb.) Breit. 的干燥块茎,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];临床上多为复方应用,在张仲景所著的《伤寒论》《金贵要略》书中,含半夏的方剂共42方(去除重复方),占总方的13.25%^[2]。目前,对半夏单味药的研究发现,

- 吸道感染的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23 (17):4262-4266.
- [11] WANG YC, XIE XF, XIAO XL, et al. Evaluation of VITEK MS, Clin-ToF- II MS, Autof MS 1000 and VITEK 2 ANC card for identification of bacteroides fragilis group isolates and antimicrobial susceptibilities of these isolates in a Chinese university hospital[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2019, 52(3):456-464.
- [12] BARTLETT JG, AUWAERTE PG. ABX 指南:感染性疾病的诊断与治疗[M]. 2版. 马小军,徐英春,刘正印,译. 北京:科学技术文献出版社, 2015:315-317.
- [13] 何志超,伍俊妍,邱凯锋. 万古霉素个体化给药临床药师指引[J]. 今日药学, 2015, 25(2):78-82.
- [14] 万古霉素临床应用剂量专家组. 万古霉素临床应用剂量中国专家共识[J]. 中华传染病杂志, 2012, 30(11):641-646.
- [15] BROOME L, SO TY. An evaluation of initial vancomycin dosing in infants, children, and adolescents[J]. *Int J Pediatr*, 2011. DOI:10.1155/2011/470364.
- [16] EILAND LS, ENGLISH TM, EILAND EH. Assessment of vancomycin dosing and subsequent serum concentrations in pediatric patients[J]. *Pediatrics*, 2011, 45(5):582-589.
- [17] SILVA GC, SILVA SD, FRADE VP, et al. Determining the optimal vancomycin daily dose for pediatrics: a meta-analysis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(11):1341-1353.
- [18] MICHAELI JR, JENNIFER L, THOMAS PL, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant staphylococcus aureus infections: a revised consensus guideline and review by the American society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of America, the pediatric infectious diseases society, and the society of infectious diseases pharmacists[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2020, 77(77):835-864.
- [19] ADAM F, GUGLIELMO BJ, STEPHEN DW, et al. Impact of hospital-wide change in empiric pediatric vancomycin dosing and associated therapeutic concentrations[J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(9):871-876.

(收稿日期:2020-04-07 修回日期:2020-08-16)

(编辑:刘明伟)

Δ 基金项目:国家重点研发计划项目(No.2018YFC1707100)

* 硕士研究生。研究方向:中药炮制原理及饮片质量。E-mail: ymwang04@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:中药炮制、中药药效物质基础和作用机制。电话:020-39353241。E-mail: qh-wang668@sina.com

其化学成分包括生物碱类、有机酸类、挥发油类、黄酮类、甾体类和糖等多种成分;其药理学研究表明,半夏除具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结等作用外,还具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗癫痫等药理活性^[3];其毒性主要为刺激性毒性、肝肾毒性、妊娠毒性^[4]。近年来,对半夏研究进展的综述文献多侧重于药理作用研究,对其化学成分的总结不直观、针对性不强,因此笔者以“半夏”“化学成分”“药理作用”“Pinellia”“Chemical composition”“Pharmacological action”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、ScienceDirect等数据库中组合检索1981年3月—2020年6月发表的相关文献,就半夏的化学成分、药理作用和毒性研究进展进行更全面系统的综述,为半夏药用价值的充分发挥及合理开发利用提供理论依据。

1 化学成分

目前研究发现,半夏所含化学成分种类很多,包括生物碱类、有机酸类、挥发油类、黄酮类、甾体类和糖类等;淀粉含量丰富,含量可达75.74%^[4]。

1.1 生物碱类

半夏生物碱类化合物被认为是其主要的有效成分之一,且其生物碱含量受产地、种间变异、采收时期以及炮制方法的影响而不同^[5]。半夏中生物碱类化合物见表1。

表1 半夏生物碱类化合物

序号	名称	文献	序号	名称	文献
1	左旋麻黄碱	[5]	14	N-乙基苯胺	[6]
2	胆碱	[5]	15	胞苷	[7]
3	鸟苷	[5]	16	环-(苯丙氨酸-酪氨酸)	[8]
4	胸苷	[5]	17	环-(亮氨酸-酪氨酸)	[8]
5	次黄嘌呤核苷	[5]	18	环-(缬氨酸-酪氨酸)	[8]
6	葫芦巴碱	[5]	19	尿嘧啶脱氧核苷	[8]
7	尿苷	[5]	20	亮氨酸-异亮氨酸	[9]
8	腺嘌呤	[6]	21	(-)-pohakulin pohakuline	[9]
9	腺苷	[6]	22	N-[1-(苯基乙酰基)-L-脯氨酸]甘氨酸乙酯	[9]
10	丝胶树碱	[6]	23	环脯氨酸	[10]
11	2-戊基吡啶	[6]	24	环(脯氨酸-亮氨酸)二肽	[10]
12	(2R,3S,4S,6S)-2-(羟甲基)-6-(2-羟基十三烷基)-3,4-哌啶二醇	[6]	25	环(脯氨酸-缬氨酸)二肽	[10]
13	N-苯亚甲基异甲胺	[6]			

1.2 有机酸类

半夏块茎中含有大量的不饱和脂肪酸、饱和脂肪酸。张科卫等^[11]采用气相色谱-质谱联用法对半夏的甲醇提取物进行分析,发现其不饱和脂肪酸以亚油酸为主,饱和脂肪酸以棕榈酸为主,并鉴定出15种饱和脂肪酸和4种不饱和脂肪酸。吴皓等^[12]采用经典柱层析法从半夏醇提物中得到琥珀酸(丁二酸)。半夏中有机酸类化合物见表2。

1.3 氨基酸类

李先端等^[13]研究发现,半夏中含有16种氨基酸,其中有7种人体必需氨基酸和2种非必需氨基酸。在此基

表2 半夏中有机酸类化合物

序号	名称	文献	序号	名称	文献
26	9-氧代壬酸	[11]	36	亚油酸	[11]
27	十五烷酸	[11]	37	11-二十碳烯酸	[11]
28	7-十六碳烯酸	[11]	38	花生酸	[11]
29	十六烷酸	[11]	39	10,13-二十碳二烯酸	[11]
30	9-十六碳烯酸	[11]	40	山酸	[11]
31	十六碳烯酸	[11]	41	二十七烷	[11]
32	十七烷酸	[11]	42	十六烷酸乙酯	[11]
33	8-十八碳烯酸	[11]	43	十八烷酸乙酯	[11]
34	油酸	[11]	44	二十五烷	[11]
35	硬脂酸	[11]	45	琥珀酸(丁二酸)	[12]

础上,陈凤凰等^[14]从半夏正丁醇萃取部位和水溶性部位分离得到丙氨酸和4-氨基丁酸,而后又在半夏中发现胱氨酸。有研究在对不同产地和加工方法的半夏进行检测后发现,其氨基酸种类无变化,只是含量发生了变化^[15-17]。翟兴英等^[6]采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)技术从半夏中鉴定出一些氨基酸类成分,如N-(4-甲基-2-戊酸)-谷氨酸、(2R,3R)-5-乙氧基-2-[(乙氧基乙酰基)氨基]-3-甲基-5-氧戊酸、N-十二烷酰-L-丝氨酸、3-氨基-2-萘甲酸等。半夏中氨基酸类化合物见表3。

表3 半夏中氨基酸类化合物

序号	名称	文献	序号	名称	文献
46	苏氨酸	[13]	60	精氨酸	[13]
47	缬氨酸	[13]	61	丙氨酸	[13]
48	蛋氨酸	[13]	62	4-氨基丁酸	[14]
49	亮氨酸	[13]	63	胱氨酸	[14]
50	异亮氨酸	[13]	64	N-(4-甲基-2-戊酸)-谷氨酸	[6]
51	苯丙氨酸	[13]	65	(2R,3R)-5-乙氧基-2-[(乙氧基乙酰基)氨基]-3-甲基-5-氧戊酸	[6]
52	赖氨酸	[13]	66	N-十二烷酰-L-丝氨酸	[6]
53	天冬氨酸	[13]	67	3-氨基-2-萘甲酸	[6]
54	丝氨酸	[13]	68	十二烷酰甘氨酸	[6]
55	谷氨酸	[13]	69	N-[(十二烷氧基)羰基]缬氨酸	[6]
56	酪氨酸	[13]	70	油酰甘氨酸	[6]
57	脯氨酸	[13]	71	腺嘌呤己糖	[6]
58	甘氨酸	[13]	72	N-十二烷基丙氨酸	[6]
59	组氨酸	[13]	73	谷胱甘肽	[6]

1.4 苯丙素类

半夏中含有丰富的苯丙素类化合物,主要分为苯丙酸类和木脂素类。

1.4.1 苯丙酸类 苯丙酸类化合物分别为E-对-香豆醇(化合物74)、松柏苷(化合物75)、Sachaliside 1(化合物76)、3,4-二羟基肉桂醇(化合物77)^[18]。苯丙酸类化合物结构式见图1。

1.4.2 木脂素类 半夏中的木脂素类化合物包括异落叶松脂素(化合物78)、异落叶松脂素9-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(化合物79)、Tiliamuroside A(化合物80)、松脂醇-4-O-β-D-葡萄糖苷(化合物81)、脱氢二十二烷醇4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷(化合物82)、1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-{4-[(E)-3-羟基-1-丙烯基]-2-甲氧基苯氧基}-1,3-丙二醇(化合物83)、Neo-olivil(化合物84)、肉桂苷A(化合物85)、麦甾醇(化合物86)、Americanol A(化合物

87)、松脂醇(化合物88)、Burselignan(化合物89)、脱氢二十二烷醇-9-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物90)、脱氢二十二烷醇-9'-*O*- β -D-吡喃葡萄糖苷(化合物91)、脱氢二十二烷醇-4,9-二-*O*- β -D-葡萄糖苷(化合物92)、Verticillatoside A(化合物93)、Lariciresinol 4-*O*- β -D-glucopyranoside(化合物94)^[18]。木脂素类化合物结构式见图1。

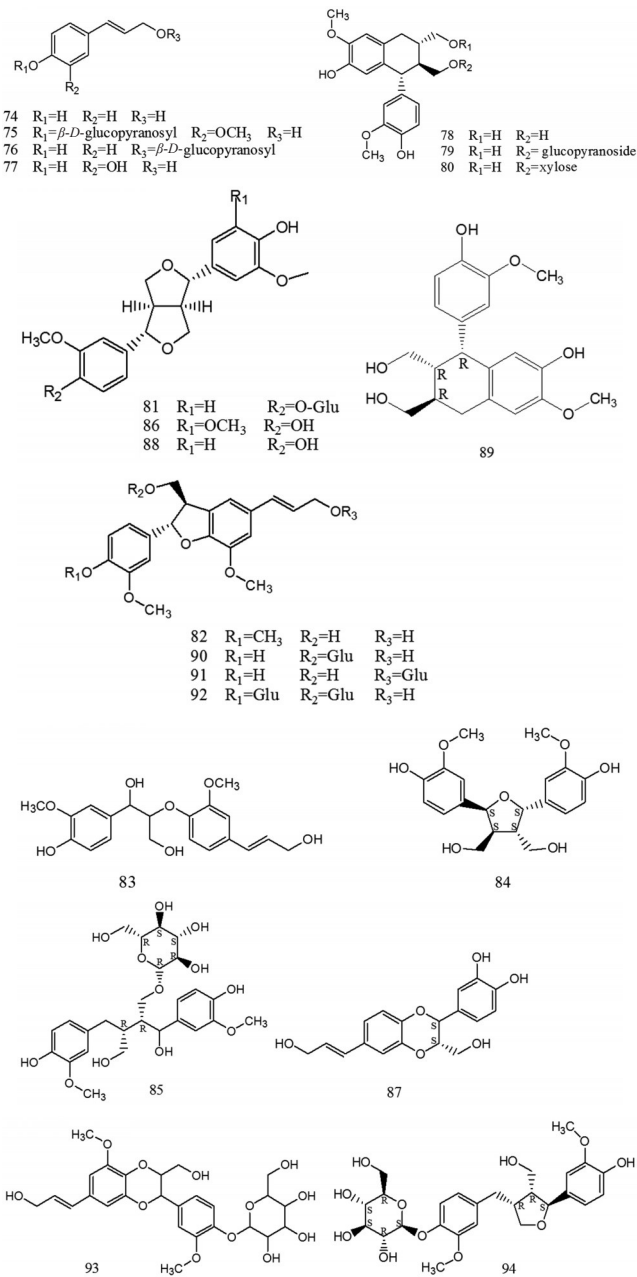


图1 化合物74~94的化学结构式

1.5 黄酮类

半夏中的黄酮类化学成分包括大豆素(化合物95)、甲基麦冬二氢高异黄酮B(化合物96)、芹菜苷(化合物97)、7-甲基芹菜定(化合物98)、6-醛基异麦冬黄酮B(化合物99)、黄芩苷(化合物100)、黄芩素(化合物101)、6C- β -D-吡喃二糖-8C- β -D-吡喃半乳糖-5,7,4'-三羟基黄酮(化合物102)、6C- β -D-半乳糖-8C- β -D-吡喃糖基-8C- β -D-吡喃

二糖-5,7,4'-三羟基黄酮(化合物103)、6C- β -半乳糖-8C- β -阿拉伯糖-5,7,4'-三羟基黄酮(化合物104)、6C- β -阿拉伯糖-8C- β -半乳糖-5,7,4'-三羟基黄酮(化合物105)^[6,19]。半夏中黄酮类化合物结构见图2。

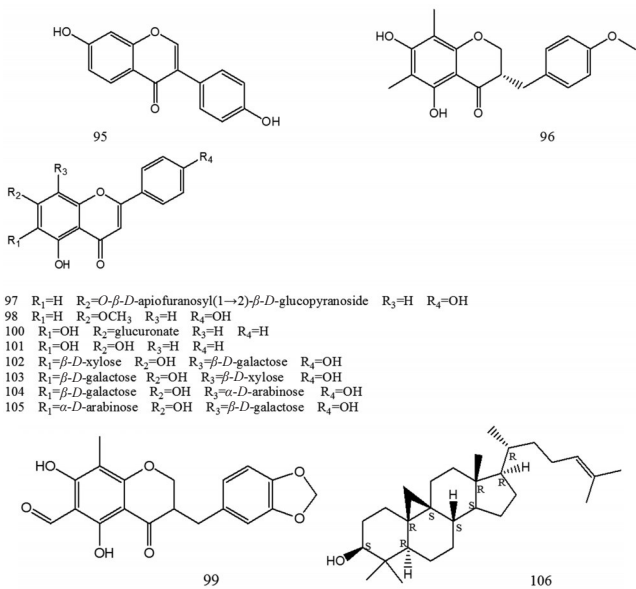


图2 化合物95~106的化学结构式

1.6 萜类和挥发油类

1.6.1 萜类 何萍等^[20]从半夏乙醇提取物的石油醚萃取部位分离鉴定出三萜类化合物环阿尔廷醇(化合物106)。半夏中萜类化合物结构式见图2。

1.6.2 挥发油类 王锐等^[21]通过自制的“同时蒸馏-萃取”装置,采用毛细管气相色谱和质谱技术分离鉴定出65个挥发油类化合物。半夏中挥发油类化合物见表4。

1.7 甾体及其苷类

半夏中的甾体类成分除植物甾醇类化合物 β -谷甾醇(化合物172)外,还包括胡萝卜苷(化合物173)、3-*O*-(6'-*O*-棕榈酰基- β -D-吡喃葡萄糖基)豆甾-5-烯(化合物174)、5 α ,8 α -桥二氧麦角甾-6,22-双烯-3-醇(化合物175)、豆甾-4-烯-3-酮(化合物176)、 β -谷甾醇-3-*O*- β -D-葡萄糖苷-6'-二十碳酸酯(化合物177)^[11-19,22]。

1.8 脑苷类

半夏中的脑苷类成分有大豆脑苷 I(化合物178)、大豆脑苷 II(化合物179)、1-*O*-葡萄糖基-*N*-2'-乙酰氧基棕榈酰-4,8-鞘二烯(化合物180)、1-*O*-葡萄糖基-*N*-2'-羟基棕榈酰-4,8-鞘二烯(化合物181)、1-*O*-葡萄糖基-*N*-2'-乙酰氧基硬脂酰-4,8-鞘二烯(化合物182)、1-*O*-葡萄糖基-*N*-2'-羟基硬脂酰-4,8-鞘二烯(化合物183)、1-*O*-葡萄糖基-*N*-2'-棕榈酰-4,8-鞘二烯(化合物184)、1-*O*-葡萄糖基-*N*-2'-羟基二十烷酰基-4,8-鞘二烯(化合物185)、Pinelloside(化合物186)^[19-20,23]。

1.9 糖类

半夏中含有大量的多糖及糖苷类化合物。有研究者从半夏中分离得到葡聚糖和相对分子量为 4.1×10^3 的

表4 半夏中挥发油类化合物

序号	名称	文献	序号	名称	文献
107	2-甲基呋喃	[21]	140	2-十一烷酮	[21]
108	戊醛衍	[21]	141	长叶薄荷酮	[21]
109	四氢异噁唑	[21]	142	5-戊基吡喃-2-酮	[21]
110	1,5-正戊二醇	[21]	143	β -榄香烯	[21]
111	丁基烯基醚	[21]	144	香橙烯	[21]
112	2,4-二甲基呋喃	[21]	145	1-三噻烷基-2-丙酮	[21]
113	糠醛	[21]	146	1-甲基亚磺酰基癸烷	[21]
114	2-乙基丁烯醛	[21]	147	1,1,7-三甲基-4-甲基环丙烷并全氢莫	[21]
115	5-甲基-2-氧代-2,3-二氢呋喃	[21]	148	1-异丙基-4-甲基-7-甲基八氢萘烯	[21]
116	2-甲氧基二氢吡喃	[21]	149	1,1,7,7 α -四甲基环丙烷并八氢萘烯	[21]
117	苯甲醛	[21]	150	2,5-二叔丁基-4-甲基酚	[21]
118	6-甲基-2-庚酮	[21]	151	金合欢烷	[21]
119	2-戊基呋喃	[21]	152	β -绿叶烯	[21]
120	乙基基环己烷	[21]	153	3,4,4 α -5,6,8 α -六氢-4 α ,8-二甲基-2-异丙基萘烯酮	[21]
121	2-甲基壬烷	[21]	154	红没药烯	[21]
122	3-壬炔	[21]	155	异氰酸-1-萘酚	[21]
123	丁基苯	[21]	156	2,5-二甲基十四烷	[21]
124	1-甲基-4-(1-甲基乙基)环己烯	[21]	157	八氢-4 α ,5-二甲基-3-异丙基萘	[21]
125	3-壬酮	[21]	158	β -桉树油醇	[21]
126	2-氯丙基酸-甲酯	[21]	159	α -榄香醇	[21]
127	3-乙酰氨基-5-甲基异噁唑	[21]	160	2,5-二甲基正十四烷	[21]
128	2-(二乙氧基甲基)呋喃	[21]	161	1-十二烷基烯醇乙酸酯	[21]
129	2-乙基丁酸烯丙酯	[21]	162	2,6,10-三甲基十四烷	[21]
130	柠檬醛	[21]	163	2-戊基苯基吡喃	[21]
131	香茅醛	[21]	164	正十八烷	[21]
132	4-羟基萘品烯	[21]	165	甲基菲	[21]
133	异胡薄荷醇	[21]	166	偶氮环己酮	[21]
134	茴香脑	[21]	167	1,2-苯二甲酸二丁酯	[21]
135	1-辛烯	[21]	168	棕榈酸乙酯	[21]
136	2-戊基呋喃	[21]	169	十六碳烯二酸	[21]
137	正十二烷	[21]	170	3-甲基二十烷	[21]
138	Z-4-癸烯醛	[21]	171	9-十七烷醇	[21]
139	茴香酸	[21]			

直链淀粉,葡聚糖的主链多数为 α -(1→4)的D-葡萄糖,有些为 α -(1→3)和 α -(4→6)连接,部分糖单元连有乙酰基侧链^[24]。陈益^[25]对半夏粗多糖(PT-0)进行红外光谱分析,发现其均为吡喃型 β -D葡萄糖;对PT-0进行分离得到3种亚糖成分PT-1、PT-2、PT-3;PT-0的单糖组成为木糖、甘露糖、果糖、半乳糖、葡萄糖,PT-1的单糖组成为木糖、甘露糖、葡萄糖,PT-2的单糖组成为木糖、果糖、半乳糖、葡萄糖;PT-3的单糖组成为鼠李糖、木糖、甘露糖、半乳糖、葡萄糖。也有研究从半夏中得到相对分子量为 8.5×10^4 、主链为 α -(1→4)和附带 α -(1→2)边链连接的阿拉伯糖多聚体,单糖组成及物质的量比为:岩藻糖、葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、核糖和阿拉伯糖(0.12:0.1:0.09:0.05:0.05:1)^[26]。后又有研究者用淀粉酶除去半夏粗多糖中的淀粉后对其进行成分分析,确定其单糖组成及摩尔比为:甘露糖、半乳糖酸、半乳糖、葡萄糖、阿拉伯糖(5.76:2.20:2.64:4.57:1),其相对分子量为 $1.359\ 2\times10^4\sim4.450\ 65\times10^{[27]}$ 。Tian WT等^[28]研究发现,半夏酸性杂多糖(PTP)的相对分子量为 3.06×10^6 ,通过离子色谱法确定其单糖组成和摩尔比为:阿拉伯糖、半乳糖、葡萄糖、甘露糖、葡萄糖酸、半乳糖酸(6.98:16.56:7.25:2.04:

1:4.16);结合傅里叶变换红外光谱和核磁共振波谱法分析发现,PTP是含有 α -构型和 β -构型的吡喃糖,主要为 β -D-半乳糖、 α -D-葡萄糖、 α -D-阿拉伯糖和 β -D-甘露糖。

1.10 蛋白类

半夏蛋白主要由植物蛋白酶抑制剂和半夏凝集素组成。徐陶等^[29]从半夏的鲜汁中分离出一种相对分子量为 4.4×10^4 的半夏蛋白,同时发现它也是一种植物凝集素,并证明半夏凝集素是一种对甘露糖具有专一性结合能力的蛋白。研究者进一步用硫酸铵分级、无离子水沉淀、2.5%三氯乙酸处理、二乙基氨基乙基-葡聚糖凝胶A-50离子交换柱以及胰蛋白酶-琼脂糖凝胶亲和层析得到了相对分子量为 $3.4\times10^4\sim4.08\times10^4$ 的大分子抑制剂,并且发现其只抑制胰蛋白酶对酰胺、酯、血红蛋白和酪蛋白等底物的水解。彭煜策等^[30]使用植物活性蛋白提取试剂盒提取南充产半夏的蛋白,并用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)得到两种相对分子量约为 2.2×10^4 、 1.5×10^4 且含量较高的蛋白。王厚伟等^[31]采用以胰蛋白酶为配体的亲和层析法,从生半夏蛋白粗提液中分离纯化出一种相对分子量为 1.4×10^4 左右的胰蛋白酶抑制剂,其N-端6个氨基酸残基顺序为DPVVDG。

1.11 其他

研究发现,半夏中还含有刺激性化学成分原儿茶醛、2,5-二羟基苯乙酸及其葡萄糖苷、3,4-二羟基苯甲酸及其葡萄糖苷及草酸钙针晶,除此之外还含有大黄酮、烟酰胺和一些无机元素等物质^[19-20,32]。

2 药理作用

2.1 镇咳祛痰

半夏的传统功效为燥湿化痰^[3]。现代药理学研究通过小鼠氨水止咳实验和酚红呼吸道排泄实验发现,半夏生品及其炮制品都具有镇咳祛痰的作用^[33-35]。张科卫等^[36]在对半夏总有机酸的研究中发现,其具有镇咳、祛痰的作用;后又有研究者发现有机酸的含量与镇咳作用具有相关性,证实了有机酸是半夏镇咳祛痰的活性成分之一,并在对半夏水提物采用不同极性溶剂萃取后发现其正丁醇萃取物的镇咳、祛痰效果最好^[37-38]。

2.2 止呕

降逆止呕是半夏的传统功效,目前研究显示,半夏中所含的生物碱、水溶性有机酸类成分以及半夏蛋白、多糖都具有止呕的活性,且半夏生物碱对化疗性呕吐有一定的防治作用。例如研究发现,半夏提取物对顺铂和阿扑吗啡所致的呕吐均有效,说明半夏止呕是中枢性止呕;而半夏还能激活迷走神经的传出活动,说明其止呕作用不仅与中枢抑制有关^[39-41],但其发挥止呕作用的有效成分和作用机制均需要进一步的研究确定。张启龙等^[42]通过观察半夏中生物碱类成分对不同工具药干预下豚鼠离体回肠收缩的影响,探讨半夏防治化疗性恶性

呕吐的机制,结果显示,半夏生物碱对豚鼠回肠的收缩张力有明显的抑制作用,并呈现一定的剂量依赖性,表明半夏生物碱对回肠上的5-羟色胺受体3(5-HT₃)与自然杀伤细胞1(NK1)受体均具有一定的阻断作用,推测可能是其防治化疗性呕吐的作用机制之一。

2.3 抗胃溃疡

半夏被誉为呕家之圣药,其止呕疗效是公认的。在此基础上,时艳等^[43]通过幽门结扎法构建胃溃疡大鼠模型证实了半夏健胃滴丸对大鼠胃黏膜具有保护作用,发现了半夏抗胃溃疡的作用。

2.4 凝血

半夏凝集素是一种对甘露糖具有专一性结合能力的蛋白,具有凝血作用,并且与已知的多种凝集素一样存在动物种属的专一性。研究发现,其对兔血红蛋白有专一的血凝活力,同时对羊、狗、猫、豚鼠、大鼠、小鼠和鸽的红细胞也具有凝集作用,但对人、猴、猪、鸡、鸭、鹅、龟、蟾蜍、鳝的红细胞不产生上述凝集作用^[29]。

2.5 抗肿瘤

研究发现,半夏可用于治疗多种癌症,包括胃癌、食道癌、恶性淋巴瘤等,而半夏生物碱、有机酸、多糖、蛋白等多种成分都表现出对癌细胞的抑制作用^[31,44-45]。

郭萌^[46]通过生半夏及法半夏水提液对肿瘤细胞K562处理后发现,其可通过诱导细胞凋亡,延长K562细胞G₀/G₁期,干扰DNA的合成,使进入DNA合成期(即S期)的细胞减少,导致细胞增殖周期延长,从而抑制K562细胞增殖。赵永娟等^[44]对半夏多糖抗肿瘤作用及机制进行了研究,发现半夏多糖对小鼠S180瘤、小鼠肝癌H22瘤、小鼠艾氏腹水瘤均有抑制作用,并在体外试验发现半夏多糖能诱导人神经母瘤细胞SH-SY5Y和鼠肾上腺嗜铬细胞PC12凋亡,推测半夏具有抗肿瘤作用机制。也有研究者从半夏多糖的抗肿瘤作用与其抗氧化作用进行相关性研究,发现半夏多糖不仅可以增强机体的免疫功能,提高免疫器官脾的质量,还能直接对肿瘤细胞进行杀伤,同时也可提高机体内酶的活力,清除多余的自由基^[25]。Li X等^[45]也证实了半夏多糖可抑制艾氏腹水癌细胞在小鼠体内生长,延长荷瘤小鼠的存活时间,并认为半夏多糖抗肿瘤作用可能与提高荷瘤小鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶水平,增强机体清除过多自由基的能力有关。

2.6 抗菌

在许多体外抑菌试验中,半夏都表现出良好的抑菌作用。例如有研究表明,半夏水煎液对多种真菌都具有抑制作用,并推测半夏中的3,4-二羟基甲醛可能是产生抗菌作用的有效成分^[47]。Chen JH等^[23]从半夏中提取的脑苷类化合物半夏苷亦能够抑制白色假丝酵母菌的生长。半夏凝集素则不仅对真菌如新月弯孢菌、离蠕孢菌和细交链孢菌生长具有抑制作用,也能抑制细菌如金黄

色葡萄球菌、大肠埃希菌^[48]。还有研究者发现,半夏蛋白对金黄色链球菌的抑制效果明显,而对大肠埃希菌的抑制效果一般,推测半夏凝集素的抑菌作用可能是其特异性结合细胞壁表面的糖复合物,从而导致真菌细胞壁及菌体结构形态的改变;其抑菌效果的差异可能是由于其对甘露糖特异性结合导致的,而细菌表面的糖链成分不同则其抑菌效果随之不同^[48-49]。

2.7 抗炎

半夏酒糊外用能够显著抑制蛋清致大鼠足跖肿胀和二甲苯致小鼠耳廓肿胀^[49]。有文献报道,半夏有糖皮质激素样作用,并推测其可能是半夏抗炎作用的机制之一^[50]。半夏生物碱对于二甲苯所致的耳廓肿胀、腹腔注射醋酸所致的小鼠毛细血管通透性增加以及大鼠棉肉芽肿的形成均有明显的抑制作用,推测其机制可能与抑制炎症因子前列腺素E₂的产生和释放有关^[51]。

2.8 抗氧化

半夏还具有抗氧化的作用,例如对半夏多糖的体外抗氧化实验显示,其对氧自由基和DPPH均有清除作用^[51]。唐瑛等^[52]还发现,半夏生物碱对D-半乳糖所致的衰老模型小鼠的学习记忆障碍有改善作用,能显著提高小鼠脑组织中SOD活性,显著降低丙二醛(MDA)含量,并在中高剂量时可显著减少乙酰胆碱酯酶(AChE)的含量,推测其与半夏生物碱的抗氧化作用及抑制乙酰胆碱酯酶的活性有关。

2.9 抗癫痫

半夏具有抗癫痫的作用,临床上也有半夏粉治疗癫痫的成功案例^[53-54]。有学者研究半夏总生物碱对癫痫模型大鼠的作用,结果发现半夏总生物碱能有效延长大鼠癫痫发作的潜伏期,显著降低其大脑皮层诱发电位的振幅,明显对抗青霉素慢性点燃模型大鼠引起的癫痫发作;同时,推测其机制可能是增加大鼠脑内γ-氨基丁酸A型受体(GABAA)mRNA的表达,上调GABAA受体数量,使大鼠脑功能受到抑制^[55-56]。

2.10 其他

半夏还具有抗腹泻的作用,对腹泻模型小鼠给予清半夏制剂进行治疗可显著降低其排便频率,表明半夏具有抗腹泻的作用^[41]。这与《本草经集注》中记载的半夏可治疗“肠鸣”^[57]一致。方媚媚等^[58]研究发现,半夏对小鼠具有镇静作用,且生品效果优于炮制品;在停药1周后与空白组对比,生半夏高剂量组仍能观察到小鼠白昼自主活动次数减少的现象。除此之外,半夏还有抗心律失常、调节血脂以及糖皮质激素样作用^[40]。

3 毒性

半夏有毒是古今共识,例如《新修本草》中记载了“半夏生令人吐,熟令人下,生寒熟温”,亦有“用之皆汤洗十许过,令滑不尽,不尔戟人咽喉”的描述;《雷公炮制论》中有:“半夏,上有隙涎,令人气逆,肝气怒满”;《本草

蒙筌》中写道“孕妇忌用,恐堕胎元”。现代药理研究将其毒性归纳总结为黏膜刺激性、肝肾毒性以及妊娠毒性^[59]。目前,对于半夏刺激性毒性的研究较多,近年来认可度较高的观点是半夏中的草酸钙针晶及其凝集素蛋白为其主要的刺激性毒性成分,并认为草酸钙针晶可以通过机械压力和黏液细胞的作用力刺入组织,引起刺激性;其上附着的半夏凝集素蛋白随之进入机体组织,刺激巨噬细胞过量生成大量的活性氧(ROS)和炎症因子白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子释放,从而引起炎症反应^[60]。在对其作用机制的研究中发现,半夏凝集素蛋白是通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和炎症小体(NLRP3)信号通路,促进炎症的发展^[60]。而关于其肝肾毒性及妊娠毒性的研究较少且存在争议,其毒性物质基础和作用机制仍需进一步研究^[59]。现代药理学研究也指出,半夏具有遗传毒性,推测其可能与半夏干预糖类的合成、降低胆固醇含量及影响胆汁酸代谢等有关^[61]。

4 结语

本文从半夏的化学成分、药理作用及其机制、毒性的角度出发,对半夏的研究进展进行了系统的归纳和总结。半夏植物资源丰富、分布广泛,对半夏的有效成分及其作用机制进行深入研究,可为进一步研究其药理作用和安全用药打下基础,为充分发挥其药用价值及合理开发利用提供理论依据。半夏作为常用的化痰止咳平喘药,出现在各种中药方剂中,但目前对于半夏的研究多集中在经典名方的药效验证、有效部位确定及初步药理研究,而对于半夏单味药的有效化学成分及其作用机制的研究较少,且缺乏系统性。后续研究可对半夏的药效物质基础及毒性物质基础进行更加深入的研究,明确其有效活性成分及毒性成分;进一步开展半夏炮制减毒的研究,开发更安全有效的炮制方法,扩大半夏应用范围,制定更加完善的质量评价标准。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:119.
- [2] 樊德春,李兰周.张仲景对半夏的应用[J].河南中医,2004,24(11):4-5.
- [3] 钟赣生.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2013:298-299.
- [4] 龚道锋,王甫成,纪东汉,等.中药半夏化学成分及其药理、毒理活性研究进展[J].长江大学学报(自然科学版),2015,12(18):77-79.
- [5] 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.
- [6] 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.

- [7] CHEN P, LI C, LIANG SB, et al. Characterization and quantification of eight water-soluble constituents in tubers of *Pinellia ternata* and in tea granules from the Chinese multiherb remedy Xiaochaihu-tang[J]. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, 843(2):183-193.
- [8] 徐剑锟,张天龙,易国卿,等.半夏化学成分的分选与鉴定[J].沈阳药科大学学报,2010,27(6):429-433.
- [9] 徐文英,刘春生,冯孟鑫,等.反相-混合柱色谱串联MS法探索中药半夏的化学成分[J].西北药学杂志,2015,30(4):354-357.
- [10] WU YY, HUANG, ZHANG MY, et al. Chemical constituents from the tubers of *Pinellia ternata* (Araceae) and their chemotaxonomic interest[J]. *Biochem Syst Ecol*, 2015. DOI: 10.1016/j.bse.2015.09.002.
- [11] 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.
- [12] 吴皓,张科卫,李伟,等.半夏的化学成分研究[J].中草药,2003,34(7):20-21.
- [13] 李先端,胡世林,杨连菊.半夏类药材氨基酸和无机元素分析[J].中国药学杂志,1990,15(10):37-38.
- [14] 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.
- [15] 季文兰,杨权海.不同种质半夏氨基酸含量测定[J].时珍国药研究,1997,8(6):554.
- [16] 莫炫永.不同产地半夏的氨基酸分析[J].药物分析杂志,2010,30(1):145-148.
- [17] 张浩波,陈晖,彭晓霞,等.不同加工方法对半夏中氨基酸含量的影响[J].湖南农业科学,2016,46(6):68-70.
- [18] HAN MH, YANG XW, ZHANG M. Phytochemical study of the Rhizome of *Pinellia ternata* and quantification of phenylpropanoids in commercial *Pinellia* tuber by RP-LC[J]. *Chromatography*, 2006, 64(11/12):647-653.
- [19] JI X, HUANG B, WANG G, et al. The ethnobotanical, phytochemical and pharmacological profile of the genus *Pinellia*[J]. *Fitoterapia*, 2014. DOI: 10.1016/j.fitote.2013.12.010.
- [20] 何萍,李帅,王素娟,等.半夏化学成分的研究[J].中国中药杂志,2005,30(9):671-674.
- [21] 王锐,倪京满,马蓉.中药半夏挥发油成分的研究[J].中国药学杂志,1995,30(8):457-459.
- [22] 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.
- [23] CHEN JH, CUI GY, LIU JY, et al. Pinelloside, an antimicrobial cerebroside from *Pinellia ternata*[J]. *Phytochemistry*, 2003, 64(4):903-906.
- [24] 蔡世珍,邹忠梅,徐丽珍,等.半夏属药用植物的研究进展[J].国外医学中医中药分册,2004,26(1):17-24.
- [25] 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.

- [26] LI Y, LI D, CHEN J, et al. A polysaccharide from *Pinellia ternata* inhibits cell proliferation and metastasis in human cholangiocarcinoma cells by targeting of Cdc42 and 67kDa Laminin Receptor (LR) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93(Pt A): 520–525.
- [27] MO X, LIU Y, LI T, et al. Extraction optimization and characterization of polysaccharide antioxidants from *Pinellia ternata* b*re*it rhizome [J]. *Trop J Pharm Res*, 2017. DOI: 10.4314/tjpr.v16i5.22.
- [28] TIAN WT, ZHANG XW, LIU HP, et al. Structural characterization of an acid polysaccharide from *Pinellia ternata* and its induction effect on apoptosis of HepG2 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020. DOI.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.02.219.
- [29] 徐陶, 杜娟, 谢丽霞, 等. 半夏蛋白及其基因研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2557–2559.
- [30] 彭煜策, 赵梅, 吴淑菲, 等. 南充产半夏的蛋白质提取与鉴定研究 [J]. 科技资讯, 2018, 16(18): 223–224, 226.
- [31] 王厚伟, 田景振. 半夏胰蛋白酶抑制剂的纯化与部分性质研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(5): 844–848.
- [32] 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.
- [33] 苏彬, 李书渊, 陈艳芬, 等. 半夏及其炮制品镇咳祛痰作用的比较 [J]. 广东药学院学报, 2013, 29(2): 181–184.
- [34] 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.
- [35] 熊凤兰, 杨靖红. 贵州省 2 个不同产地半夏镇咳作用的实验研究 [J]. 中兽医学杂志, 2015, 58(9): 16–17.
- [36] 张科卫, 吴皓, 沈绣红. 半夏中总游离有机酸的作用研究 [J]. 南京中医药大学学报 (自然科学版), 2001, 43(3): 159–161.
- [37] 杨冰月. 基于物质基础和生物活性对半夏及其炮制品功效的相关性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [38] 柯昌毅. 半夏 5 种不同溶剂提取物对小鼠祛痰镇咳作用的研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(39): 3652–3654.
- [39] 王蕾, 赵永娟, 张向农, 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.
- [40] 李鹏英, 俞年军, 李勇, 等. 半夏在神经系统疾病中的应用的研究进展 [J]. 中国现代中药, 2016, 18(3): 390–395.
- [41] 张明发, 沈雅琴. 半夏提取物对呼吸和消化系统药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2017, 14(8): 1457–1462.
- [42] 张启龙, 巩丽丽, 李贵生, 等. 半夏生物碱对豚鼠离体回肠 5-HT₃ 受体与 NK₁ 受体的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(5): 466–468.
- [43] 时艳, 高钦. 半夏健胃滴丸抗大鼠幽门结扎型胃溃疡实验研究 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(12): 14–15.
- [44] 赵永娟, 王蕾, 侯琳, 等. 半夏多糖抗肿瘤作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(3): 368–371.
- [45] LI X, LU P, ZHANG W, et al. Study on anti-Ehrlich ascites tumor effect of *Pinellia ternata* polysaccharide in vivo [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(5): 380–385.
- [46] 郭萌. 半夏水提取液诱导人白血病 K562 细胞凋亡的初步研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [47] 王桂芳. 半夏有效部位提取物对常见细菌及酵母样真菌的体外抑菌实验的研究 [J]. 临床医药实践, 2009, 18(11): 1588–1589.
- [48] 杨雁卓. 半夏凝集素的表达、纯化及抗菌性质研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [49] 史晶晶, 苗明三, 时博. 半夏外用的抗炎镇痛作用 [J]. 河南中医, 2011, 31(9): 991–993.
- [50] 周倩, 吴皓, 王倩如, 等. 半夏药材中总生物碱部位抗炎作用的研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(2): 86–88.
- [51] 杨有林, 齐武强. 半夏多糖提取工艺优化及其抗氧化作用研究 [J]. 西部中医药, 2016, 29(7): 37–41.
- [52] 唐瑛, 雷呈祥, 段凯, 等. 半夏总生物碱对 D-半乳糖所致衰老小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 224–227.
- [53] 王玉平, 郭杰. 半夏粉治癫痫 [J]. 中医杂志, 2001, 42(2): 73.
- [54] 曾莲英, 李文炜. 半夏胶囊治疗小儿癫痫 58 例 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2004, 25(4): 408.
- [55] 马永刚. 半夏生物总碱对癫痫大鼠 EcoG、CEP 及脑内 GABA 受体和 Glu 受体的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2007.
- [56] 古艳婷, 马永刚, 王明正, 等. 半夏生物总碱对癫痫大鼠海马氨基酸含量和 GABA_A 受体 mRNA 表达的影响 [J]. 中国药学 (英文版), 2009, 18(3): 252–256.
- [57] 何华康. 半夏的化学成分及其药理作用的研究进展 [J]. 当代医药论丛, 2020, 18(7): 18–20.
- [58] 方媚媚, 林思思, 袁拯忠. 不同半夏炮制品对小鼠镇静作用的比较 [J]. 医学研究杂志, 2016, 45(2): 71–75.
- [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] 毛善虎. 基于 ROS-MAPK/NLRP3-IL-1 β 信号通路研究半夏、掌叶半夏致炎毒性机制及生姜解毒机理 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [61] 申士富, 单进军, 谢辉辉. 基于代谢组学方法研究生半夏和姜半夏对 BeWo 细胞的毒性机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(3): 295–300.

(收稿日期: 2020-08-04 修回日期: 2020-09-28)

(编辑: 罗 瑞)