

# 半夏药理作用及其毒性研究进展

黄凤英<sup>1</sup>,高健美<sup>1,2</sup>,龚其海<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>遵义医科大学 基础药理教育部重点实验室暨特色民族药教育部国际合作联合实验室;<sup>2</sup>遵义医科大学药学院,遵义 563000

**摘要:**中药半夏来源于我国传统中药天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎,目前临床上主要用于治疗呕吐、咳嗽、肿瘤等,其不良反应常见报道。毒理学研究表明半夏能导致机体主要靶器官毒性。本文针对半夏的性质和作用靶点,并结合国内外报道综述其主要成分和毒性成分、药理作用、毒性及其毒性作用机制,旨在明确半夏的毒性及其临床合理用药提供理论依据。

**关键词:**半夏;毒性成分;毒理机制;药理作用

中图分类号:R965;R966

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2020)10-1773-09

DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.10.020

## Research progress on pharmacological effects and toxicity of *Pinellia ternata*

HUANG Feng-ying<sup>1</sup>, GAO Jian-mei<sup>1,2</sup>, GONG Qi-hai<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University;

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China

**Abstract:** *Pinellia ternata* derives from the dry tubers of *P. ternate* (Thunb.) Breit, which is a kind of widely used traditional Chinese medicine (TCM) for its therapeutic effects on vomiting, cough, tumor and so on. However, the adverse reactions are widely reported. Toxicological studies have demonstrated that *P. ternate* could cause the toxicity to main target organs of body. Aiming to the properties and targets of *P. ternate*, and based on the research of *P. ternate* at home and abroad, this study systematically reviews the main components, toxic components, pharmacological action, toxicity and the mechanism of *P. ternate*. It will elucidate the toxicity of *Pinelliae Rhizoma*, as well as provide theoretical basis for promoting clinical rational application of *P. ternate*.

**Key words:** *Pinellia ternata*; toxic components; mechanism of toxicity; pharmacological effect

中药半夏来源于天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎,其道地药材产地为贵州、四川、湖北等地。半夏性温,味辛;有毒。归脾、胃、肺经,其功效为燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结<sup>[1]</sup>。《本草纲目》中也记载半夏味辛,平,有毒;多用则泻脾胃,凡用,以汤洗十许过,令滑尽。不尔,有毒戟人咽喉,故列为有毒中药下品<sup>[2]</sup>。现代药理学研究表明半夏具有多种药理活性,主要包括止呕、抗消化性溃疡、镇咳平喘、抗动脉粥样硬化与降压、抗癫痫、抗衰老、抗肿瘤和抗新型冠状病毒肺炎等。临床常用的有生半夏及半夏炮制品如法半夏、姜半夏

和清半夏,主要用于治疗化疗所致呕吐、咳嗽、恶性肿瘤等<sup>[3-5]</sup>。值得注意的是,半夏可作为复方制剂成分之一对新型冠状病毒有抑制作用。但是,近年来半夏在临床应用中出现了部分不良反应,主要包括咽喉疼痛、肝肾毒性、胚胎毒性和致畸作用等<sup>[6]</sup>。因此,本文结合国内外研究报道,综述了半夏的主要成分、药理作用、毒性作用和主要毒性成分及其作用机制,旨在为其临床安全合理应用提供依据。

### 1 半夏主要成分以及与毒性相关的化学成分

半夏的主要成分包括生物碱类、有机酸类、蛋白质类、核苷类、氨基酸类、挥发油类、甾醇类及蛋白质类等等,有研究报道半夏醇提物主要包括琥珀酸、胡萝卜苷、*N*-乙酰谷氨酸、 $\beta$ -谷甾醇、棕榈酸、核苷等<sup>[7]</sup>,据文献报道半夏生物碱是其发挥药理作用的主要成分之一<sup>[8]</sup>。半夏的主要成分具体见表1。

收稿日期:2020-04-03 接受日期:2020-08-19

基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2017YFC1702005);国家重点研发计划社会发展领域后补助项目(SQ2017YFC170204-05)

\*通信作者 Tel:86-851-28642303;E-mail:gqh@zmu.edu.cn

表 1 半夏主要成分

Table 1 Main components of *P. ternata*

主要成分 Main component	组成 Composition	文献 Ref.
生物碱类 Alkaloids	麻黄碱 Ephedrine	9
	胆碱 Choline	9
	葫芦巴碱 Trigonelline	9
有机酸类 Organic acids	琥珀酸(丁二酸) Succinic acid	7
	<i>N</i> -乙酰谷氨酸 <i>N</i> -acetylglutamic acid	7
核苷类 Nuclear glycinics	棕榈酸 Palmitic acid	7
	鸟苷 Guanosine	9
	腺苷 Adenosine	9
氨基酸类 Amino acids	次黄嘌呤核苷 Hypoxanthine nucleoside	9
	天冬氨酸 Aspartic acid	10
	苏氨酸 Threonine	10
	丝氨酸 Serine	10
	谷氨酸 Glutamate	10
	甘氨酸 Glycine	10
	丙氨酸 Alanine	10
	缬氨酸 Valine	10
	蛋氨酸 Methionine	10
	异亮氨酸 Isoleucine	10
挥发油类 Volatile oils	3-乙酰氨基-甲基异唑 3-Acetylamino-methylisozole	11
	丁基乙烯基醚 Butyl-ethylene ether	11
甾醇类 Sterols	茴香脑 Anethole	11
	$\beta$ -谷甾醇 Beta-sitosterol	7
蛋白质类 Proteins	胡萝卜苷 Daucosterol	7
	半夏凝集素 <i>P. ternata</i> lectin	12

目前,研究发现半夏的毒性成分主要包括半夏毒针晶和半夏凝集素蛋白。定性和定量分析结果显示半夏毒针晶主要由草酸钙及少量蛋白质和微量多糖组成,其含量分别为 86.73%、6.084%、0.280%<sup>[13]</sup>,而草酸钙针晶被认为是生半夏产生刺激性不良反应的主要成分<sup>[14]</sup>。有文献报道,半夏凝集素蛋白属于稳定的亲水性蛋白,其二级结构预测含有 150 个随

机卷轴、91 个  $\beta$  折叠和 16 个  $\alpha$  螺旋,功能域预测表明半夏凝集素蛋白还含有两个 B 型凝集素功能域<sup>[15]</sup>。采用超高效液相色谱对半夏化学成分进行定性分析发现,半夏中的溶血磷脂酰胆碱物质可以引起神经元髓鞘脱失和不同程度变性炎症反应<sup>[16]</sup>。半夏的毒性成分见表 2。

表 2 半夏毒性成分

Table 2 Toxic components of *P. ternata*

毒性成分 Toxic component	组成 Composition	文献 Ref.
半夏毒针晶 Banxia poison needle crystal	草酸钙 Calcium oxalate	13
	蛋白质 Protein	13
	多糖 Polysaccharide	13
半夏凝集素 <i>P. ternata</i> lectin	-	15

## 2 半夏的药理作用

### 2.1 止吐、抗消化性溃疡

半夏生物碱可能是半夏产生止吐的有效成分之一,对放化疗引起的恶心呕吐有抑制作用。研究表明半夏生物碱预处理对阿扑吗啡、顺铂引起的水豹呕吐有一定的止吐作用,但对运动或硫酸铜所致的呕吐无效,表明半夏生物碱是通过抑制延髓呕吐中枢神经系统发挥止吐作用<sup>[17]</sup>。姜半夏醇提物(生药计算 10 g/kg)和姜半夏水煎剂(生药计算 15 g/kg)均可显著延长顺铂导致的雄性水豹呕吐潜伏期( $P < 0.05$ )并减少其呕吐频次( $P < 0.01$ )<sup>[18]</sup>。对 208 例肿瘤患者进行临床观察,研究结果显示化疗联合半夏口服液组的呕吐率明显低于单纯的化疗组( $P < 0.01$ )<sup>[19]</sup>,提示半夏口服液对放化疗引起的恶心呕吐可能有抑制作用。以上研究与《中国药典》所记载的半夏具有降逆止呕的功效一致<sup>[1]</sup>。半夏的醇提物(10 mg/kg)可通过抑制大鼠胃酸分泌、降低其胃蛋白酶活性发挥抗消化性溃疡的作用( $P < 0.05$ )<sup>[20]</sup>。此外,半夏泻心汤(4.5、5.0 g/kg)能够明显降低三硝基苯磺酸诱导的小鼠溃疡性结肠炎模型结肠黏膜损伤指数、结肠组织病理学评分、髓过氧化物酶活性并增加紧密连接相关蛋白闭锁小带蛋白-1 和闭锁蛋白表达( $P < 0.05$ ),提示半夏泻心汤能够保护溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜的屏障功能<sup>[21]</sup>,在临床上还广泛用于治疗消化性溃疡或慢性胃炎合并幽门螺杆菌感染的患者,以及能够明显改善脾胃湿热型慢性浅表性胃炎和寒热错杂型慢性胃炎患者的临床症状,且其疗效明显优于西药治疗组( $P < 0.05$ )<sup>[22-25]</sup>。此外,通过网络药理学探讨小半夏汤防治化疗性恶心呕吐机制的研究结果发现,小半夏汤防治化疗性恶心呕吐相关靶点有 148 个,其中与这些靶点有关的小半夏汤有效成分 27 个,其作用机制与调控环腺苷酸信号通路、钙离子信号通路及 Rap1 信号通路有关<sup>[26]</sup>。从半夏泻心汤中筛选出 156 个活性成分,49 个靶点与其抗消化性溃疡作用有关,其作用机制可能与调控磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶(phosphatidylinositol-3-kinases-protein-serine-threonine kinase, PI3K-AKT),表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂耐药等信号通路有关<sup>[27,28]</sup>。

以上研究结果提示半夏具有明显的止吐和抗消

化性溃疡作用,但是其作用靶点尚不明确,有待于进一步研究。

### 2.2 镇咳平喘作用

传统中药半夏用于治疗呼吸道疾病历史悠久,在浓氨水致咳的小鼠模型中,半夏及其炮制品(清半夏、姜半夏、法半夏)能明显减少咳嗽次数( $P < 0.01$ ),且止咳效价与半夏的总有机酸含量有关,即总有机酸含量越高,止咳效价越高<sup>[29]</sup>。有研究发现半夏和柑橘的复方制剂(200、400 mg/kg)对吸入卵清蛋白致敏的 Balb/c 小鼠哮喘模型具有明显的治疗作用( $P < 0.05$ ),其作用机制可能与嗜酸性粒细胞浸润、嗜酸性紫杉醇受体、组胺的减少并降低肺组织中 Th2 细胞因子 mRNA 水平有关<sup>[30]</sup>。也有研究发现,生半夏水煎剂和醇提物(6 g/kg)对浓氨水致咳的昆明种小鼠模型具有明显的镇咳作用( $P < 0.01$ )。半夏有机酸是产生止咳作用的主要有效成分之一,半夏 5 种不同溶剂提取物(乙醇、水、石油醚、乙酸乙酯、正丁醇)1.2 g/kg 也具有显著的镇咳作用,并且其水提物的镇咳作用优于醇提物的镇咳作用( $P < 0.01$ )<sup>[31-33]</sup>。在被动吸烟和气管内灌注脂多糖联合诱导的慢性阻塞性肺疾病大鼠模型中,皮质类固醇类激素布地奈德吸入治疗联合吸入半夏(3 g/kg)可以减轻气道炎症和黏液分泌而缓解咳嗽的症状( $P < 0.01$ )。其机制可能与降低糖皮质激素停药后诱导的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),白介素-1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的水平,阻断胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的激活有关<sup>[34]</sup>。临床报道,与对照组比较,小柴胡汤合用半夏厚朴汤治疗顽固性咳嗽患者的临床总有效率分别是 94.29%、74.29% ( $P < 0.05$ ),其作用可能与降低 TNF- $\alpha$ 、白介素-6(interleukin 6, IL-6)等炎症因子有关<sup>[35]</sup>。

以上结果提示半夏具有明显的止咳作用,其作用机制可能与抑制炎症反应有关。

### 2.3 抗动脉粥样硬化与降压作用

有研究表明,半夏(10、20 g/kg)每日灌胃 1 次可明显延缓 Klotho 敲除基因缺陷小鼠衰老及动脉粥样硬化,其机制可能与通过调控 PI3K 和 AKT 信号途径,进而增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活力、降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)及  $\beta$ -半乳糖苷酶水平有关( $P < 0.01$ )<sup>[36]</sup>。临

床研究显示,以半夏为君药的半夏白术天麻汤能够通过降低患者全血高切黏度和改善血液流变学发挥降压作用<sup>[37,38]</sup>。此外,半夏白术天麻汤联合温胆汤既能增进降压作用,又有助于维持患者心率平稳<sup>[39,40]</sup>,其降血压机制可能通过调节神经递质浓度和活性异常来松弛血管、调节炎症因子的产生、抑制炎症反应等来发挥保护血管内皮细胞的药理作用,进而达到治疗高血压的临床疗效<sup>[41]</sup>。但发挥抗动脉粥样硬化与降压作用的主要活性成分尚未可知。

以上研究表明,半夏具有明显的抗动脉粥样硬化与降压作用,但是其作用机制有待于深入研究。

## 2.4 抗癫痫作用

有研究报道,半夏超临界 CO<sub>2</sub> 乙醇萃取物(29.96 g/kg)能够明显延长青霉素诱发的大鼠癫痫潜伏期,减少痫波发放频率及放电最高波幅( $P < 0.05$ ),其作用机制可能与降低大鼠海马兴奋性氨基酸谷氨酸,增加大鼠海马  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)的水平,提高 GABA 功能有关<sup>[42]</sup>。半夏总生物碱还可调节毛果芸香碱诱导的癫痫大鼠海马中的 GABA 神经系统,其抗癫痫的机制可能通过调节海马中 GABA 水平,谷氨酸脱羧酶 65、GABA 转运体 1、GABA 转氨酶和 GABA 受体各亚型的蛋白和 mRNA 表达水平<sup>[43]</sup>。

以上研究结果表明半夏提取物及半夏生物碱的抗癫痫作用与降低兴奋性氨基酸的毒性和调节海马中 GABA 水平有关。

## 2.5 抗衰老的作用

有研究指出掌叶半夏和半夏总生物碱能够改善帕金森模型大鼠和 *D*-半乳糖引起的衰老大鼠模型的学习记忆功能障碍并能升高 SOD 和乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)的活性,降低 MDA 含量( $P < 0.01$ );其作用机制与上调大鼠中脑黑质热休克蛋白 70 的表达,清除自由基,提高总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC),调控 SIRT1/FOXO3a/p53 信号途径有关<sup>[44-47]</sup>。现代药理学认为,阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)的发病机制与体内氧化应激密切相关,而半夏也存在于治疗 AD 的经典方剂中,有研究发现半夏以及三种炮制半夏(法半夏、清半夏、姜半夏)具有助眠的作用,而且采用高效液相色谱法分析发现半夏以及半夏炮制品中均含有一种相同的抗氧化物质,具体成分还

尚未可知<sup>[48]</sup>。

以上研究结果提示半夏及半夏生物碱改善学习记忆障碍作用可能与其抗氧化作用有关。

## 2.6 抗肿瘤作用

研究表明不同浓度的半夏总生物碱(10、20、40 mg/L)能够明显抑制人胃癌细胞 SGC-7901 细胞株的增殖( $P < 0.05$ )<sup>[49]</sup>。以半夏为君药的半夏泻心汤(3 g/mL)能够显著降低 *N*-甲基-*N*-硝基-亚硝基胍结合情志刺激或饥饱失常法导致的雄性 SD 大鼠胃黏膜 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白表达,进而诱导细胞凋亡,从而发挥逆转胃癌前病变作用<sup>[50]</sup>。半夏提取物能够通过调节免疫作用恢复人乳头状瘤病毒模型小鼠肿瘤相关树突细胞的免疫功能,改善免疫微环境发挥抗肿瘤作用<sup>[51,52]</sup>。在临床上,半夏泻心汤联合 mFOLFOX6 方案可改善结直肠癌患者症状并提高其生活质量<sup>[53]</sup>。

以上结果提示半夏或半夏生物碱具有一定的抗肿瘤作用,但是具体的作用靶点未见相关报道,有待进一步研究。

## 2.7 抗新型冠状病毒肺炎作用

最新研究发现,半夏可作为复方制剂的主要成分,用于防治新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)。在 COVID-19 的恢复期,处于肺脾气虚阶段,中医根据“培土生金”的理论,通过补脾益肺法进行防治,在推荐处方(法半夏 9 g、陈皮 10 g、党参 15 g、炙黄芪 30 g、茯苓 15 g、藿香 10 g、砂仁 6 g)中法半夏作为君药发挥主要作用<sup>[54]</sup>。在国家卫生健康委员会和国家中医药管理局推荐各地在中西医结合救治新冠肺炎中使用的清肺排毒汤(麻黄 9 g、炙甘草 6 g、杏仁 9 g、生石膏 15~30 g(先煎)、桂枝 9 g、泽泻 9 g、猪苓 9 g、白术 9 g、茯苓 15 g、柴胡 16 g、黄芩 6 g、姜半夏 9 g、生姜 9 g、紫菀 9 g、冬花 9 g、射干 9 g、细辛 6 g、山药 12 g、枳实 6 g、陈皮 6 g、藿香 9 g)中,姜半夏在方中发挥重要作用。基于计算机辅助药物设计、网络药理学和分子对接技术初步探索得出清肺排毒汤中多种化合物对 COVID-19 的 3C 类似蛋白酶、血管紧张素转换酶 2、IL-6 受体和水通道蛋白等蛋白具有较强的亲和力,从而发挥排毒、抑制炎症风暴、利尿渗湿的作用<sup>[55-58]</sup>。

以上研究表明半夏通过作用 COVID-19 的 3C 类似蛋白酶、血管紧张素转换酶 2、IL-6 受体和水通

道蛋白等靶点而产生抗 COVID-19 的作用。但是,半夏在抗 COVID-19 中更深入的作用机制尚不清楚,值得进一步探索。

综上,半夏具有良好的止吐和抗消化性溃疡作用、镇咳平喘作用、抗动脉粥样硬化和降压作用、抗癫痫作用和抗衰老、抗肿瘤以及抗新型冠状病毒肺炎的作用等。但是,其作用靶点有待于进一步研究。

### 3 毒性及其相关机制

#### 3.1 肝脏毒性

据《雷公炮炙论》记载:“半夏,上有隙涎,令人气逆,肝气怒满”,表明半夏具有一定的肝毒性。毒理学研究显示,不同剂量(2.68、2.14、1.72、1.37、1.10、0.88 g/kg)的半夏酸水渗漉液或不同剂量(82.5、70.1、59.6、50.7、43.1、36.6 g/kg)的半夏水提物可导致小鼠急性肝毒性,显著升高血清天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶值( $P < 0.05$ ),并呈时间-剂量依赖性<sup>[59,60]</sup>。有研究发现,半夏凝集素(50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )能够激活 NF- $\kappa\text{B}$  信号通路,促进炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的释放,进而导致炎症;同时,半夏可引起细胞产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),即含有氧气的一类性质活泼的化学物质,主要包括羟基自由基、氧自由基、过氧化氢和单线态氧等,导致氧化应激损伤,产生肝毒性<sup>[61,62]</sup>。最近研究发现,以半夏为主要成分的复方制剂在临床治疗 COVID-19 可能存在肝毒性。通过网络药理学研究技术,发现半夏导致肝损伤主要与 DDX5、REL、YEHAG 等 51 个靶点有关。对以上靶点进行 GO 分析和 Pathway 分析发现,半夏导致肝损伤的机制主要与 Glypican 途径、蛋白聚糖辛聚糖介导的信号转导、胰岛素途径等通路有关<sup>[57]</sup>。由于以半夏为成分的复方制剂存在肝毒性,能否用于治疗 COVID-19 的治疗仍然存在一些争议,但是临床应用半夏治疗 COVID-19 需要权衡利弊,阐明半夏在治疗 COVID-19 过程中可能发生的毒性反应,可为临床合理应用半夏,预防其毒性靶器官的损伤提供依据。

以上研究结果表明,半夏具有一定的肝毒性,其毒性作用机制可能与 Glypican 途径、蛋白聚糖辛聚糖介导的信号转导、胰岛素途径等通路有关,但是其具体作用靶点有待于进一步深入探索。

#### 3.2 消化道毒性

有研究发现未经处理的生半夏对皮肤、口腔和

胃肠黏膜有强烈的刺激性,导致口舌麻木,刺激声带导致失音,刺激消化道黏膜导致呕吐或腹泻等常见不良反应<sup>[63]</sup>。姜矾煮半夏和姜汁煮半夏可减弱大鼠肠胃运动但对大鼠胃液中胃蛋白酶的活性和前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 的含量无明显影响。而生半夏(0.5 g/kg)可显著促进大鼠胃肠的运动并降低胃液中 PGE2 的含量、胃酸的分泌和胃蛋白酶的活性( $P < 0.01$ ),从而导致胃粘膜的损伤<sup>[64]</sup>。半夏的不同提取组分(半夏全组分、水提组分和醇提组分)对小鼠的急性毒性研究发现,半夏全组分和水提组分的最大给药量分别为 34.8 g/kg 和 300.0 g/kg,醇提组分的最大耐受量为 99.2 g/kg,分别相当于临床常用量的 270.7 倍、2 333.3 倍和 771.6 倍。半夏醇提组分的毒性大于全组分和水提组分,说明半夏的毒性成分主要存在于醇溶部位,水溶部位仅存在少量毒性成分<sup>[65]</sup>。但也有研究报道结果与此相反,采用半夏生药混悬液和半夏醇提物分别给小鼠灌胃 7 天后,半夏生药组小鼠体重、胸腺、脾脏、肝脏等器官指数均有所下降,而醇提物组对以上指标无影响<sup>[66]</sup>。

以上研究表明半夏对消化道黏膜具有明显的刺激性毒性,且与降低胃液中 PGE2 的含量、胃酸的分泌和胃蛋白酶的活性有关。但是其产生毒性的具体成分是否仅为半夏草酸钙针晶和凝集素蛋白及毒性机制仍需进一步深入的研究证实。

#### 3.3 心脏毒性

有研究表明,半夏的水提物(0.4 g/mL)可显著升高 SD 大鼠血清肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酐激酶同工酶(creatinine kinase isoenzyme, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)含量( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )<sup>[67,68]</sup>。此外,通过 HE 染色法观察生半夏和制半夏对心脏的组织损伤程度,结果显示生半夏和制半夏给药组较正常组的组织结构无明显变化,而生化指标 CK、CK-MB、LDH 含量明显升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),原因可能与半夏的毒性首先反映在生化参数的变化上有关。且生半夏能够通过阻断 mTOR 信号通路和激活 TGF- $\beta$ 1 信号通路而导致心脏毒性,而通过炮制可以使生半夏毒性降低,可能与自由基的清除有关。此外,生半夏还可显著增加血清中五羟色胺(serotonin, 5-HT)含量,有文献报道 5-HT 通过激活 TGF- $\beta$ 1 信号途径,上调

TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达而诱导细胞凋亡,继而产生心脏毒性<sup>[69,70]</sup>。

以上研究提示半夏具有明显的心脏毒性,其机制可能与升高血清中 CK、CK-MB、LDH 含量,也能阻断 mTOR 信号通路或增加 5-HT 含量来激活 TGF- $\beta$ 1 信号通路,但是其作用靶点有待进一步研究发现。

### 3.4 肾脏毒性

据《本草新编》记载:“半夏燥气之药,再耗肾中之气,气一耗,则火动水燥,不生精而生痰,势所必至,不特无益,反害之矣”,提示半夏具有一定的肾脏毒性。而现代药理研究也发现生半夏(2.275 g/kg)连续给药 14 天,小鼠体质量增重显著降低( $P < 0.05$ )、导致小鼠多数肾小管上皮细胞水肿变性,肾脏毒性明显( $P < 0.05$ )。有研究表明生半夏(2.25、4.5、9 g/kg)可引起小鼠肾脏代偿性增大,甚至死亡( $P < 0.05$ )<sup>[71,72]</sup>。此外,有文献报道半夏水煎液(25 g/kg)可引起小鼠肾脏实质内散在的淋巴细胞灶性浸润,肾小管内管型形成( $P < 0.05$ )<sup>[73]</sup>。但也有研究报道,生半夏混悬液(6 g/kg)对大鼠血液中 CK、尿素氮和肾脏组织结构无明显影响,提示此剂量的半夏对肾没有产生明显毒性<sup>[67]</sup>。

以上研究提示半夏会剂量依赖性的引起肾小管上皮细胞水肿变性、肾脏实质内散在的淋巴细胞灶性浸润而产生肾脏毒性,但是其导致肾脏毒性的毒性成分及其机制仍需进一步研究。

### 3.5 生殖毒性和神经毒性

半夏除了会对机体的主要脏器产生毒性之外,还会对其他器官产生影响。近年来研究发现半夏对妊娠大鼠和胚胎亦具有明显毒性,主要是胚胎毒性和致突变毒性。最近研究发现,生半夏和制半夏会引起孕鼠阴道出血、产生胚胎毒性和畸形等。使用代谢组学的方法来评价生半夏和姜半夏对孕鼠胎盘和羊水代谢的影响的研究结果表明,半夏及姜半夏(1.434 g/kg)对妊娠大鼠的甘油磷脂代谢、氨基酸代谢和碳水化合物代谢均有不同程度的干扰而产生毒性作用( $P < 0.05$ )<sup>[74]</sup>。有研究结果显示,低剂量的姜半夏(10 g/kg)即可造成 DNA 的损伤,导致母体细胞遗传物质的改变,产生致畸作用<sup>[75]</sup>。值得注意的是,受孕小鼠从受孕第 6 天至第 8 天灌胃 2.275 g/kg 的生半夏混悬液可能会引起智力发育障

碍。有研究采用蛋白组学检测小鼠胚胎中与神经系统发育有关的蛋白变化的结果也发现,半夏给药组有 37 种蛋白与对照组比较具有显著差异( $P < 0.05$ )<sup>[76]</sup>,如扭转原肠胚形成同源物 1、脑富含膜附着信号蛋白 1 和抑丝蛋白 1 等,这些蛋白可能与半夏产生的神经毒性有关。

以上研究提示半夏不仅会造成孕鼠的遗传物质 DNA 的损伤,而且也会干扰母体的甘油磷脂代谢、氨基酸代谢和碳水化合物代谢而产生生殖毒性。通过对扭转原肠胚形成同源物 1、脑富含膜附着信号蛋白 1 和抑丝蛋白 1 等蛋白的影响对神经系统的发育也有一定的影响。

## 4 展望

中药半夏药理作用广泛,在临床上使用量较大,具有重要的研究价值和市场开发前景。但因其不良反应较多尤其是毒性反应,限制了其临床应用。本文结合国内外研究进展综述了半夏的药理作用及其对肝脏、胃肠、心脏、肾脏等常见器官毒性和神经、生殖毒性及其毒性机制。在临床使用半夏的过程中要注意其使用的剂量是否合理及其对肝脏、胃肠、心脏、肾脏等器官的毒性作用,尤其是其致畸作用和神经毒性作用。而且,妊娠期女性、婴幼儿也应谨慎使用半夏。目前关于半夏的毒性研究尤其是神经毒性和生殖毒性的研究甚少且不够深入,结合半夏的广泛药理作用,后续研究从分子水平、细胞水平和基因水平进一步明确其毒理机制,对指导临床合理用药,如何增加半夏的治疗作用并降低其毒性具有重要意义。

## 参考文献

- 1 Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol I (中华人民共和国药典:第一部) [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015:119.
- 2 Li SZ. Compendium of Materia Medica (本草纲目) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2016: 531-532.
- 3 Li R, et al. Textual research on processing methods of Pinelliae Rhizoma in successive dynasties [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2019, 25: 194-205.
- 4 Wu JJ, et al. Pinelliae Rhizoma, a toxic Chinese herb, can significantly inhibit CYP3A activity in rats [J]. Molecules,

- 2015,20:792-806.
- 5 Ji X, et al. The ethnobotanical, phytochemical and pharmacological profile of the genus *Pinellia* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93:1-17.
  - 6 Xu JY, et al. Different effects of Rhizoma *Pinelliae* processed by ginger or decocting on gestation and embryonic development of mice [J]. *J Nanjing Univ TCM* (南京中医药大学学报), 2013, 29:255-258.
  - 7 Wu H, et al. Studies on the chemical constituents of *Pinellia ternate* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34:593-594.
  - 8 Liu YH, et al. Research progress on alkaloids from *Pinellia ternate* [J]. *J Northwest A & F Univ; Nat Sci* (西北农林科技大学学报: 自科版), 2015, 43:171-177.
  - 9 Xiao Q, et al. Research progress on the influencing factors and pharmacological action of total alkaloids in *Pinellia ternate* [J]. *Chin Pharm* (中国药业), 2009, 18:3-5.
  - 10 Li XD. Analysis of amino acids and inorganic elements in *Pinellia* [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1990, 10:37-38.
  - 11 Wang R. Study on the constituents of essential oil from *Pinellia ternate* [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1995, 30:457-459.
  - 12 Sun GX. Purification and analysis of lectin a from *Pinellia palmata* [J]. *Fudan Univ J Med Sci* (上海医科大学学报), 1995, 22:299-302.
  - 13 Ge XY. Analysis of the composition of poisonous raphides in araceae plant [J]. *J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2010, 30:190-193.
  - 14 Zhong LY, et al. Study on the stimulating effect of calcium oxalate crystal in *Pinellia ternata* [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2006, 31:1706-1710.
  - 15 Gao Y, et al. Structure prediction of pinellia ternate lectin [J]. *J Zhejiang Sci-Tech Univ; Nat Sci* (浙江理工大学学报: 自科版), 2015, 33:269-275.
  - 16 Zhai XY, et al. Chemical components in *Pinelliae* Rhizoma by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2019, 25:173-183.
  - 17 Wang L, et al. Determination of the total alkaloids of pinellia tuber and its anti-vomiting study [J]. *Chin Pharmacol Bull* (中国药理学通报), 2005, 21:864-866.
  - 18 Zhang XN. Clinical and experimental study of *Pinellia ternate* on antiemetic and antitumor [D]. Qingdao: Qingdao University (青岛大学), 2003.
  - 19 Zhang XN, et al. Clinical study on banxia oral liquid in the treatment of emesis caused by radiotherapy and chemotherapy [J]. *Shandong Med J* (山东医药), 2008, 48:68-69.
  - 20 Liu SY, et al. Experimental study on the anti-ulcer effect of *Pinellia ternate* [J]. *Chin Med Pharmacol Clin* (中药药理与临床), 1993, 9:27-29.
  - 21 Xu F, et al. Protective effect of Banxia Xiexin decoction on intestinal mucosal barrier function and expression of ZO-1 and occludin in mice with ulcerative colitis [J]. *J Basic Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 2019, 25:44-47.
  - 22 Han M, et al. Banxia xiexin decoction for patients with peptic ulcer or chronic gastritis infected with *Helicobacter pylori* [J]. *J Tradit Chin Med Sci*, 2019, 6:122-130.
  - 23 Li YA. 60 cases of chronic superficial gastritis with *Helicobacter pylori* treated with banxia xiexin decoction [J]. *Nei Mongol J Tradit Chin Med* (内蒙古中医药), 2017, 36:14-15.
  - 24 Qiu LS, et al. Analysis of the therapeutic effect of Banxia xiexin decoction on chronic superficial gastritis of spleen stomach damp heat type [J]. *J Electrocardiogram* (心电图杂志), 2019, 8:24-25.
  - 25 Xiang LL. Clinical observation of banxia xiexin decoction in the treatment of chronic gastritis [J]. *Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med* (中西医结合心血管病电子杂志), 2019, 7:177-181.
  - 26 Chen SQ, et al. Mechanism of xiao banxiatang in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting based on network pharmacology [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2020, 26:156-165.
  - 27 Peng CW, et al. Study on the mechanism of Banxia Xiexin tang for anti-peptic ulcer based on network pharmacology [J]. *Tradit Chin Drug Res Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2019, 30:1479-1484.
  - 28 Zhang Y, et al. Mechanism of *Pinellia-Scutellaria-Coptis* in treating *Helicobacter pylori*-related gastritis based on network pharmacology [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2020, 32:592-599.
  - 29 Yang BY, et al. Methodological study on quality evaluation of crude and processed *Pinelliae* Rhizoma based on antitussive bioassay [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2015, 46:2586-2592.
  - 30 Ok IS, et al. *Pinellia ternata*, *Citrus reticulata*, and their combinational prescription inhibit eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness by suppressing CCR3 + and Th2 cytokines production in the ovalbumin-induced asthma model [J]. *Mediators Inflamm*, 2009:413270.

- 31 Bai Q, et al. Study on expectorant and antitussive effects of *Pinellia ternate* in Nanchong, Sichuan Province [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2004, 10: 50-52.
- 32 Ke CY. Sputum removing and cough relieving effects of 5 different solvent extracts of *Pinellia ternata* on mice[J]. J Chin Pharm(中国药房), 2012, 23:3652-3654.
- 33 Zhang JK, et al. Study on the effect of total free organic acids in *Pinellia ternate*[J]. J Nanjing Univ TCM(南京中医药大学学报), 2001, 17:159-161.
- 34 De W, et al. *Pinellia ternata* attenuates mucus secretion and airway inflammation after inhaled corticosteroid withdrawal in COPD rats[J]. Am J Chin Med, 2016, 44:1027-1041.
- 35 Luo RJ. Clinical observation of xiaochaihu decoction and Banxiahoupu decoction in the treatment of intractable cough [J]. Guangming J Chin Med(光明中医), 2018, 33:3357-3359.
- 36 Xiong FL, et al. Experimental study on antitussive effect of *Pinellia ternate* from two different places in Guizhou Province [J]. Chin J Tradit Vet Sci(中兽医学杂志), 2015, 9:16-17.
- 37 Sun YN, et al. Effects of citrus and pinellia on the levels of PI3K-Akt pathway, SOD, MDA, SA-sap-gal in atherosclerosis mice[J]. J Capital Med Univ(首都医科大学学报), 2018, 39:805-809.
- 38 Yu ZY, et al. Observation on the effect of Alisma decoction combined with pinellia atracylodes rhizome and gastrodia decoction on hypertension[J]. Heilongjiang Med Pharm(黑龙江医药科学), 2019, 42:196-197.
- 39 Peng LL. 45 cases of hypertension treated with pinelliae and atracylodos macrocephalae and gastrodiae decoction [J]. Smart Healthcare(智慧健康), 2019, 5:91-92.
- 40 Jin CW. Treatment of banxia baizhu tianma decoction combined with wendan decoction study on the clinical effect of hypertension[J]. Gansu Sci Technol(甘肃科技), 2019, 35:110-111.
- 41 Xu N, et al. Molecular mechanism of Banxia Baizhu Tianma tang in treating hypertension based on integrated pharmacological platform[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2019, 25:109-117.
- 42 Yang R, et al. The effects of supercritical-CO<sub>2</sub> alcohol fluid extractions of pinellia tuber on the epileptiform discharge and related neurotransmitters in hippocampus in seizure rats induced by penicillin localized injected in cortex [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2009, 27:2108-2110.
- 43 Deng CX, et al. Pinellia total alkaloids modulate the GABAergic system in hippocampal formation on pilocarpine-induced epileptic rats[J]. Chin J Integr Med, 2019, 241:1-8.
- 44 Zhou F, et al. Effect of total alkaloid derived from *Pinellia ternata* on learning and memory and preliminary study of its mechanism in rats with Parkinson disease [J]. Chin J Clin Neurosurg(中国临床神经外科杂志), 2011, 16:413-416.
- 45 Zhang N, et al. Study on extraction methods and antioxidant activity of alkaloids from *Pinellia ternate*[J]. Exp Tech Manage(实验技术与管理), 2019, 36:61-64.
- 46 Feng XH. Study on the anti-aging activity and mechanism of *Pinellia palmata* extract[D]. Wuhan: Hubei Univ Chin Med(湖北中医药大学), 2016.
- 47 Tang Y, et al. Effects of total alkaloids from *Pinellia ternate* on learning and memory in aging mice induced by D-galactose[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2012, 18:234-227.
- 48 Shen H. Analysis of difference components in *Pinellia ternata* and its processed products and pilot study on the mechanism of their anti-senile dementia activities [D]. Wuhan: Hubei Univ Chin Med(湖北中医药大学), 2018.
- 49 Chen YL, et al. Inhibitive effect of total alkaloids from *Pinellia ternate* on the proliferation of human gastric cancer cells [J]. J Navy Med(海军医学杂志), 2014, 35:179-182.
- 50 Fu JW, et al. Effect of Banxia Xiexin decoction on expression of B-cell lymphoma-2 and epidermal growth factor receptor in gastric mucosa for rats with precancerous lesion [J]. J Sichuan Tradit Chin Med(四川中医), 2018, 36:50-53.
- 51 Huang HX, et al. Immune modulation of a lipid-soluble extract of *Pinellia pedatisecta* Schott in the tumor microenvironment of an HPV<sup>+</sup> tumor-burdened mouse model[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 225:103-115.
- 52 Wang YM, et al. A lipid-soluble extract of *Pinellia pedatisecta* Schott enhances antitumor T cell responses by restoring tumor-associated dendritic cell activation and maturation [J]. J Ethnopharmacol, 2019, 241:111980.
- 53 Wang JT, et al. Clinical study of Banxia Xiexin decoction combined with mFOLFOX6 chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer[J]. Inform Tradit Chin Med(中医药信息), 2019, 36:34-37.
- 54 Li XJY, et al. Pharmacovigilance and protective medication for drug-induced liver injury in treatment of COVID-19[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51:851-859.



- 55 Mao J, et al. Discussion on COVID-19 treated by Qing-Fei-Pai-Du-Tang from theory of traditional Chinese medicine [J/OL]. J Pract Tradit Chin Intern Med(实用中医内科杂志), 2020;1-7[2020-07-23]. <https://doi.org/10.13729/j.issn.1671-7813.Z20200264>.
- 56 Li CB, et al. The theory of traditional Chinese medicine and the mechanism of modern pharmacology of Qingfei Paidu decoction in the treatment of new coronavirus pneumonia [J/OL]. J Tradit Chin Med(中医杂志), 2020, 61:1299-1302.
- 57 Jin XJ, et al. Exploration on material basis of qingfei paidu decoction with multi-target system against COVID-19 based on CADD[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2020, 51:1984-1995.
- 58 Wu H, et al. Preliminary exploration of the novel coronavirus pneumonia mechanism of Qingfei detoxification decoction based on network pharmacology and molecular docking technology[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2020, 55:374-383.
- 59 Zhang YN, et al. Experimental study on the "dosage-time-toxicity" relationship of acute hepatotoxicity induced by percolation liquid of acid from Rhizoma Pinelliae in mice[J]. Chin J Pharmacov(中国药物警戒), 2011, 8:15-19.
- 60 Zhang LM, et al. Experimental study on the "dosage-time-toxicity" relationship of acute hepatotoxicity induced by water extraction from Rhizoma Pinelliae in mice[J]. Chin J Pharmacov(中国药物警戒), 2011, 8:11-15.
- 61 Mao SH. Study on the mechanism of inflammation and detoxification of *Pinellia ternata* and *Pinellia palmata* based on ROS-MAPK/NLRP3-IL-1 $\beta$  signaling pathway[D]. Nanjing: Nanjing Univ tradit Chin Med(南京中医药大学), 2018.
- 62 Yu HL, et al. Pinellia ternata lectin exerts a pro-inflammatory effect on macrophages by inducing the release of pro-inflammatory cytokines, the activation of the nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway and the overproduction of reactive oxygen species[J]. Int J Mol Med, 2015, 36:1127-1135.
- 63 Jin XQ, et al. Toxic components and processing mechanism of Rhizoma Pinelliae[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2019, 30:1717-1720.
- 64 Wu H, et al. Effect of *Pinellia ternata* ginger on gastrointestinal function in animals[J]. Chin J Chin Mater Med(中国中药杂志), 1994, 19:535-537.
- 65 Lu YH, et al. Comparative study on acute toxicity of different components of Rhizoma Pinelliae in mice[J]. Chin J Pharmacov(中国药物警戒), 2010, 7:646-649.
- 66 Shi YN, et al. The study of the Rhizoma Pinelliae Cordatae and Rhizoma Pinelliae against *Agkistrodon acutus*(Guenther) snake venom poisoning[J]. J Snake(蛇志), 2012, 24:233-236.
- 67 Zhao TF. Study on the toxic mechanism of *Pinellia ternate* and the antidote of *Pinellia ternate* by ginger[D]. Nanjing: Nanjing Univ tradit Chin Med(南京中医药大学), 2013.
- 68 Zhang ZH, et al. Metabonomic study of biochemical changes in the rat urine induced by *Pinellia ternata*(Thunb.) Berit[J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 85:186-193.
- 69 Su T, et al. Metabolomics reveals the mechanisms for the cardiotoxicity of Pinelliae Rhizoma and the toxicity-reducing effect of processing[J]. Sci Rep, 2016, 6:34692.
- 70 Jian B, et al. Progression of aortic valve stenosis; TGF-beta1 is present in calcified aortic valve cusps and promotes aortic valve interstitial cell calcification via apoptosis[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 75:457-465.
- 71 Xu JY, et al. Effects of raw *Pinellia ternate* and Ganjiang renshen banxia pill on reproductive related toxicity of mice[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2017, 32:3154-3157.
- 72 Yang SY, et al. Study on acute, subacute and cumulative toxicity of *Pinellia ternate* to mice before and after processing[J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 1988, 12:18-19.
- 73 Yan XY, et al. Study on the toxicity of decoction of *Pinellia ternate*[J]. Inform Tradit Chin Med(中医药信息), 2012, 29:102-105.
- 74 Xie HH, et al. Effects of *Pinellia ternata*(Thunb.) Berit. on the metabolomic profiles of placenta and amniotic fluid in pregnant rats[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 183:38-45.
- 75 Wang XH, et al. Experimental study on mutagenicity of *Pinellia ternate*[J]. Jiangsu J Tradit Chin Med(江苏中医药), 2002, 23:42-43.
- 76 Xu JY, et al. Determination of the effect of *Pinellia ternata*(Thunb.) Breit. on nervous system development by proteomics[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 213:221-229.