



半夏醇制减毒新方法研究(I)——新方法 及新工艺研究探讨

陶文婷¹, 郁红礼^{1,2,3}, 吴皓^{1,2,3*}, 朱法根¹, 邱韵萦¹, 赵腾斐¹

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏南京 210029;

2. 江苏省中药炮制重点实验室, 江苏南京 210029;

3. 国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心, 江苏南京 210029)

[摘要] 目的:探索半夏醇制减毒新方法和最佳工艺参数。方法:以乙醇润制半夏减毒,采用正交试验设计考察乙醇量、润制时间、乙醇浓度、润制温度4个影响因素,以总游离有机酸含量为化学指标,以大鼠腹腔渗出液中PGE₂含量为毒理指标,综合评分,以家兔眼结膜刺激性试验得分作为减毒的直观验证,优选半夏醇制减毒的最佳工艺,并以药效验证考察醇制工艺的合理性。结果:半夏最佳醇制工艺为生半夏在60℃,用0.5倍量的75%乙醇润制4d,干燥后即得。半夏醇制后保留了半夏的镇咳、祛痰、抗炎作用。结论:该方法简单、可行,可作为半夏减毒存效新方法的研究方向。

[关键词] 半夏;醇制;减毒存效;正交试验

半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎,具有燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结之功效^[1]。半夏生品有毒,具有“戟人咽”的刺激性。《本草经集注》称“令滑尽,不尔戟人咽喉”^[2]。《本草经读》称“其涎甚甚,激刺之力甚猛,故为有毒之品,多服者必有喉痛之患”^[3]。

半夏内服需炮制。2010年版《中国药典》一部收载的半夏炮制品有清半夏、姜半夏及法半夏,其中清半夏、姜半夏均采用白矾炮制解毒^[4]。但经白矾炮制后,饮片中铝残留较高,有研究表明,长期摄入Al³⁺会引起透析性脑病^[5-6]、老年性痴呆、低色素性贫血^[7],故2010年版《中国药典》一部将白矾残留量作为清半夏及姜半夏检查项之一。而到目前为止尚无替代无机盐类炮制半夏生品的高效减毒方法。从宋到清代,半夏有酒姜制、热酒烫后姜汁浸^[8]、酒浸后麸炒^[9]的炮制方法。课题组前期研究表明,乙醇浸润或采用长时间加热的方法均可降低半夏中的毒性成分“毒针晶”的刺激性^[10-11],且半夏醇制前

后,其液相指纹图谱没有太大变化,而清半夏水溶性成分损失较大,故本实验以高浓度乙醇润制半夏,探索半夏减毒存效新方法,优选半夏醇制的最佳工艺,并通过药效研究考察半夏醇制工艺的合理性,为天南星科有毒中药减毒存效新技术及工艺研究提供借鉴。

1 材料

BP211D 电子天平(德国 Sartorius 公司);Phs-3C 型酸度计(上海理达仪器厂);Rotavapor R-114 旋转蒸发仪(Buchi 公司);SP-754PC 型紫外-可见分光光度计(上海光谱仪器有限公司);80-2B 离心机(上海安亭科学仪器厂);5 mL 微量滴定管(天津市天玻玻璃仪器有限公司);超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备有限公司)等。

琥珀酸对照品(分析纯,国药集团化学试剂公司);95%乙醇(分析纯,南京化学试剂有限公司);甲醇(色谱纯,江苏汉邦科技有限公司);苯酚红(广州光华化学厂有限公司);咳必清(天津药业焦作有限公司);阿司匹林肠溶片(南京白敬宇制药有限责任公司);生理盐水(南京小营药业集团有限公司);其他试剂试药均为分析纯。

半夏生品,来源于泰州高港半夏 GAP 种植基地企业江苏泰州高港中药饮片厂,批号 20100829。由南京中医药大学药学院王春根教授鉴定为天南星科半夏属三叶半夏 *P. ternata* 的干燥块茎。醇制半夏

[稿件编号] 20110908013

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30772785,30973939);国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09308-004);江苏省普通高校研究生创新计划

[通信作者] * 吴皓,教授,博士生导师, Tel: (025) 86798254, E-mail: whao5795@vip.sina.com

[作者简介] 陶文婷,硕士研究生, E-mail: taowenting@126.com



由半夏生品用不同浓度乙醇在一定条件下润制后干燥即得。

SD大鼠,雄性,体重200~250g,由上海斯莱克动物有限责任公司提供,合格证SCXK(沪)2007-0005。大耳白兔,雌雄不拘,体重1.5~2.5kg,健康,双眼无红肿,由南京市青龙山动物繁殖场提供,合格证SCXK(苏)2007-0008。ICR小鼠,体重18~22g,由上海斯莱克动物有限责任公司提供,合格证SCXK(沪)2007-0005。

2 方法与结果

2.1 半夏总游离有机酸含量测定

参照2010年版《中国药典》一部,半夏药材项下含量测定项,采用电位返滴定法测定半夏总游离有机酸含量,方法学考察符合要求。

2.2 大鼠腹腔渗出液 PGE₂含量的测定

取各醇制半夏及半夏生品,粉碎成200目。取各样品粉末,精密称定,加生理盐水配制成质量浓度为0.025g·mL⁻¹的半夏粉末混悬液。以空白生理盐水作对照。取大鼠随机分组,每组6只,每只腹腔注射0.8mL样品溶液。4h后处死,腹腔注射生理盐水10mL,轻柔使之混匀。5min内取出全部腹腔液置离心管中,离心。精密吸取各离心腹腔液0.25mL,加入0.5mol·L⁻¹氢氧化钾甲醇溶液2mL,摇匀,于50℃水浴异构化20min,离心,精密吸取上清液2mL,加入甲醇溶液2mL,摇匀,分别以上述溶剂加入步骤配制空白对照溶液,在278nm处测定吸光度A,以A表示PGE₂含量^[12]。

2.3 家兔眼结膜刺激性试验

取各醇制半夏及半夏生品,粉碎成200目。取各样品粉末,精密称定,加生理盐水配制成质量浓度

为0.1g·mL⁻¹的粉末混悬液,各混悬液调节渗透压和pH,备用。以空白生理盐水作对照。家兔随机分组,每组样品用兔眼6只,进行家兔眼结膜刺激性试验^[13]。给药1.5h后观察家兔眼结膜刺激性反应情况,评分并拍照记录结果。

2.4 醇制工艺评分方法

以总游离有机酸含量为化学指标,以大鼠腹腔液PGE₂含量为毒理指标,综合评分,并以家兔眼结膜刺激性试验作为减毒的直观验证,确定最佳炮制工艺。本工艺的主要目的是减毒存效,有机酸含量越高越好,大鼠腹腔渗出液PGE₂含量越低越好,故引用一个综合指标“隶属度”^[14],对于欲达到最大值的指标,其指标隶属度=(指标值-指标最小值)/(指标最大值-指标最小值),对于要进行最小化的指标,其指标隶属度=(指标最大值-指标值)/(指标最大值-指标最小值),0≤指标隶属度≤1。2个指标设定权重均为50%,综合评分=有机酸含量隶属度×50+PGE₂含量隶属度×50,满分为100。以综合评分对半夏醇制工艺影响因素进行筛选,并进行正交试验的直观分析和方差分析。

2.5 半夏醇制工艺影响因素的优选

2.5.1 乙醇浓度对半夏醇制工艺的影响 取半夏生品5份,大小均匀,每份50g,分别加入55%,65%,75%,85%,95%乙醇溶液25mL,30℃下润制3d后,干燥,得不同浓度乙醇醇制半夏。取各浓度乙醇醇制半夏,按2.1项下方法处理样品,测定各样品中总游离有机酸含量,按2.2项下方法处理样品,进行大鼠腹腔试验,测定腹腔渗出液PGE₂含量,结果见表1;按2.3项下方法处理样品,进行家兔眼结膜刺激性试验,结果见表2。

表1 乙醇浓度对醇制半夏总游离有机酸含量及大鼠腹腔渗出液PGE₂含量的影响

Table 1 Effect of different ethanol concentration on the content of total free organic acid and the PGE₂ of rats' abdominal cavity

乙醇/%	有机酸/%	有机酸含量隶属度	PGE ₂ (A)($\bar{x} \pm s, n=6$)	PGE ₂ (A)隶属度	综合评分
55	0.27	1.000 0	0.589 ± 0.086	0.194 0	59.70
65	0.23	0.600 0	0.460 ± 0.057	0.750 0	67.50
75	0.24	0.700 0	0.402 ± 0.057	1.000 0	85.00
85	0.22	0.500 0	0.543 ± 0.074	0.392 2	44.61
95	0.17	0.000 0	0.634 ± 0.061	0.000 0	0.00

由表1可见,65%,75%乙醇醇制半夏组大鼠腹腔渗出液PGE₂含量较低,总游离有机酸含量相对较高,综合评分显示65%及75%乙醇醇制半夏综合

评分高。表2表明,55%~85%乙醇浸润后的半夏刺激性下降,与生半夏比较呈极显著性差异,75%乙醇醇制半夏刺激性最低。故选择65%~75%乙醇



表2 乙醇浓度对醇制半夏家兔眼刺激性得分的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Effect of different ethanol concentration on the score of Draize rabbit eye test($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	质量浓度/g·mL ⁻¹	得分
空白	—	0.00 ± 0.00
55% 醇制半夏	0.1	7.00 ± 0.89 ¹⁾
65% 醇制半夏	0.1	6.50 ± 0.84 ¹⁾
75% 醇制半夏	0.1	4.17 ± 1.47 ¹⁾
85% 醇制半夏	0.1	6.67 ± 0.52 ¹⁾
95% 醇制半夏	0.1	7.67 ± 1.21
生半夏	0.1	8.67 ± 0.82

注:与生品组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

作为半夏醇制正交工艺的乙醇浓度水平。

表3 温度对醇制半夏总游离有机酸含量及大鼠腹腔渗出液 PGE₂含量的影响

Table 3 Effect of different preparing temperature on the content of total free organic acid and the PGE₂ of rats' abdominal cavity

温度/℃	有机酸/%	有机酸含量隶属度	PGE ₂ (A) ($\bar{x} \pm s, n=6$)	PGE ₂ (A)隶属度	综合评分
10	0.17	0.000 0	0.476 ± 0.012	0.000 0	0.00
20	0.17	0.000 0	0.472 ± 0.019	0.046 5	2.33
30	0.18	0.166 7	0.402 ± 0.016	0.860 5	51.36
40	0.19	0.333 3	0.405 ± 0.021	0.825 6	57.95
50	0.23	1.000 0	0.406 ± 0.016	0.814 0	90.70
60	0.23	1.000 0	0.390 ± 0.020	1.000 0	100.00

表4 温度对醇制半夏家兔眼刺激性得分的影响($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effect of different preparing temperature on the score of Draize rabbit eye test($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	质量浓度/g·mL ⁻¹	得分
空白	—	0.00 ± 0.00
10℃ 醇制半夏	0.1	7.83 ± 0.41 ¹⁾
20℃ 醇制半夏	0.1	6.00 ± 0.89 ²⁾
30℃ 醇制半夏	0.1	4.50 ± 1.05 ²⁾
40℃ 醇制半夏	0.1	4.00 ± 0.89 ²⁾
50℃ 醇制半夏	0.1	3.67 ± 0.82 ²⁾
60℃ 醇制半夏	0.1	3.17 ± 0.41 ²⁾
半夏生品	0.1	8.67 ± 0.52

注:与生品组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

2.6 半夏醇制正交工艺研究

以乙醇量、润制时间、乙醇浓度及温度为考察因素,以润透为宜为标准,设定乙醇量及润制时间各3个水平,结合上述醇制工艺影响因素研究的结果,设定乙醇浓度及温度各3个水平,见表5。

2.6.1 正交试验设计及方差分析 利用 L₉(3)⁴ 正交表安排试验,综合评分结果和以综合分数作为总

2.5.2 温度对半夏醇制工艺的影响 取半夏生品6份,大小均匀,每份50g,均加入75%乙醇溶液25mL,分别在10,20,30,40,50,60℃下润制3d,干燥,得不同温度醇制半夏。取各温度醇制半夏,测定各样品中总游离有机酸和腹腔渗出液 PGE₂的含量,进行家兔眼结膜刺激性试验,结果见表3,4。随着温度的升高,大鼠腹腔渗出液 PGE₂含量降低,而半夏总游离有机酸含量呈升高趋势,40~60℃温度下75%乙醇润制半夏,综合评分较高。20~60℃温度下75%乙醇润制半夏的刺激性均显著下降,且随着温度升高,刺激性降低。故选择40~60℃作为研究半夏醇制正交工艺的润制温度的水平。

表5 半夏醇制工艺正交试验因素水平表

Table 5 Factors and levels for the preparation technology of Pinellia Rhizoma

	A	B	C	D
水平	乙醇量 /倍	润制时间 /d	乙醇浓度 /%	温度 /℃
1	0.3	3	65	40
2	0.4	4	70	50
3	0.5	5	75	60

指标进行的直观分析见表6,方差分析结果见表7。

直观分析表明,在炮制过程中各因素对醇制工艺的影响程度为 $D > C > A > B$ 。由表6可以看出,因素B影响最小,故选择B为误差列。方差分析结果表明,因素D有显著性影响,而因素A,B,C均无显著影响。半夏的最佳醇制工艺为 A₃B₂C₃D₃,即生半夏在60℃条件下,用0.5倍75%乙醇溶液润制4d,干燥后即得。

2.6.2 工艺验证 根据此工艺进行3批验证试验,测得总游离有机酸含量均为0.23%,与生品含量



表6 半夏醇制工艺正交试验

Table 6 Orthogonal experimental results of the preparation technology of Pinellia Rhizoma

No.	有机酸/%	有机酸含量隶属度	PGE ₂ (A)	PGE ₂ (A)隶属度	综合评分
1	0.21	0.000 0	0.447 ± 0.035	0.000 0	0.00
2	0.22	0.500 0	0.414 ± 0.018	0.134 1	31.71
3	0.23	1.000 0	0.207 ± 0.037	0.975 6	98.78
4	0.23	1.000 0	0.308 ± 0.011	0.565 0	78.25
5	0.22	0.500 0	0.378 ± 0.010	0.280 5	39.02
6	0.22	0.500 0	0.415 ± 0.047	0.130 1	31.50
7	0.21	0.000 0	0.201 ± 0.025	1.000 0	50.00
8	0.23	1.000 0	0.216 ± 0.019	0.939 0	96.95
9	0.22	0.500 0	0.412 ± 0.029	0.182 9	32.11

表7 半夏醇制工艺方差分析

Table 7 Variance analysis of the preparation technology of Pinellia Rhizoma

因素	偏差平方和	F	P
A	401.187	1.314	
B	305.361	1.000	
C	644.351	2.110	
D	7 640.649	25.022	<0.05
误差	305.36		

注: $f=2, F_{(2,2)}=19.000$ 。

0.19% 比较略有升高, 并进行家兔眼结膜刺激性试验, 均无刺激性, 说明该醇制工艺达到了减毒存效的目的且稳定可行。

2.7 药效研究^[15]

2.7.1 对小鼠氨水引咳的镇咳作用的影响 取小鼠80只, 每组10只, 雌雄各半, 随机分为8组: 空白对照组, 咳必清组, 半夏高、低剂量组, 醇制半夏高、低剂量组, 清半夏高、低剂量组。各组按剂量灌胃给药, 每只0.02 mL · g⁻¹, 每日1次, 连续3 d。末次给药前12 h 禁食不禁水, 末次给药30 min 后将小鼠放入超声雾化器内, 加入30% 氨水雾化25 s 致咳, 立即取出小鼠, 记录小鼠的咳嗽潜伏期和3 min 内的咳嗽, 见表8。半夏、醇制半夏、清半夏均可明显减少氨水引发小鼠咳嗽次数, 延长小鼠咳嗽潜伏期。各样品高剂量组之间对氨水引发小鼠咳嗽次数及潜伏期的影响无显著性差异, 各样品低剂量组之间该作用亦无显著性差异, 表明半夏醇制后仍具有镇咳作用。

2.7.2 对小鼠祛痰作用的影响 取小鼠80只, 每组10只, 雌雄各半, 分组同2.7.1项。各组按剂量灌胃给药, 每只0.02 mL · g⁻¹, 每日1次, 连续3 d。

表8 半夏、醇制半夏及清半夏对氨水所致小鼠咳嗽的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 8 Effect of Pinellia Rhizoma, Pinellia Rhizoma prepared by ethanol and Pinellia Rhizoma prepared by alumen on cough mice induced by ammonia ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	咳嗽潜伏期 /s	3 min 咳嗽次数
空白	-	31.7 ± 6.1	33.2 ± 6.3
咳必清	0.02	54.9 ± 12.5 ²⁾	14.1 ± 4.0 ²⁾
半夏高剂量	6	49.7 ± 11.2 ²⁾	14.0 ± 5.3 ²⁾
半夏低剂量	3	43.0 ± 9.0 ²⁾	17.7 ± 5.0 ²⁾
醇制半夏高剂量	6	47.4 ± 9.6 ²⁾	15.6 ± 3.5 ²⁾
醇制半夏低剂量	3	41.2 ± 7.0 ²⁾	18.0 ± 6.8 ²⁾
清半夏高剂量	6	44.7 ± 8.2 ²⁾	17.0 ± 5.3 ²⁾
清半夏低剂量	3	40.3 ± 7.9 ¹⁾	19.4 ± 6.2 ²⁾

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

末次给药后30 min 腹腔注射5% 酚红生理盐水0.01 mL · g⁻¹, 30 min 后处死小鼠并分离气管, 剪下相同长度气管, 放入盛有2 mL 生理盐水的试管中, 加1 mol · L⁻¹ 的NaOH溶液0.1 mL, 摇匀。放置4 h 后, 于分光光度计上在558 nm 处测定吸收度, 并从标准曲线上查出酚红浓度, 结果见表9。半夏、醇制半夏、清半夏高剂量组给药后与空白对照组相比均可见显著的祛痰作用, 且醇制半夏高剂量组与半夏、清半夏高剂量组比较, 祛痰作用显著增强。醇制半夏、半夏低剂量组祛痰作用显著, 而清半夏低剂量组祛痰作用不明显, 表明醇制半夏具有较强的祛痰作用。

2.7.3 对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀的影响 取雄性小鼠80只, 每组10只, 分组同2.7.1项。各组按剂量灌胃给药, 每只0.02 mL · g⁻¹, 每日1次, 连续3 d。末次给药30 min 后, 在小鼠右耳的前后两面涂



表9 半夏、醇制半夏及清半夏对呼吸道酚红分泌的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 9 Effect of Pinellia Rhizoma, Pinellia Rhizoma prepared by ethanol and Pinellia Rhizoma prepared by alumen on phenol-sulfonphthalein secretion from respiratory tract ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g · kg ⁻¹	酚红排量/mg · L ⁻¹
空白	-	1.55 ± 0.36
氯化铵组	1	2.87 ± 0.68 ²⁾
半夏高剂量	6	3.48 ± 0.83 ^{2,3)}
半夏低剂量	3	2.03 ± 0.41 ¹⁾
醇制半夏高剂量	6	5.17 ± 1.10 ²⁾
醇制半夏低剂量	3	2.30 ± 0.40 ²⁾
清半夏高剂量	6	3.14 ± 0.64 ^{2,3)}
清半夏低剂量	3	1.91 ± 0.61

注:与空白组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与醇制半夏高剂量组相比³⁾ $P < 0.01$ 。

布二甲苯 0.03 mL/只,左耳不做任何处理。30 min 后处死小鼠,沿耳廓基线剪下双耳,用 6 mm 直径打孔器分别在同一部位打下圆耳片,即时称定质量。肿胀度 = $m_{\text{右耳片}} - m_{\text{左耳片}}$,肿胀抑制率 = (对照组肿胀度 - 给药组肿胀度)/对照组肿胀度 × 100%。结果见表 10。

表10 半夏、醇制半夏及清半夏对二甲苯所致小鼠耳肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 10 Effect of Pinellia Rhizoma, Pinellia Rhizoma prepared by ethanol and Pinellia Rhizoma prepared by alumen on auris-swell induced by dimethylbenzene in mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g · kg ⁻¹	肿胀度/mg	抑制率/%
模型	-	19.79 ± 4.36	-
阿司匹林	0.2	13.66 ± 3.88 ²⁾	30.94
半夏高剂量	20	14.04 ± 1.83 ²⁾	29.06
半夏低剂量	10	16.89 ± 1.58	14.63
醇制半夏高剂量	20	14.15 ± 2.31 ²⁾	28.50
醇制半夏低剂量	10	17.01 ± 2.15	14.01
清半夏高剂量	20	13.56 ± 2.81 ²⁾	31.45
清半夏低剂量	10	16.30 ± 2.74 ¹⁾	17.63

注:与模型组相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

实验结果表明,半夏、醇制半夏、清半夏高剂量组均能显著抑制二甲苯所致小鼠耳肿胀,而低剂量组未见明显的抑制作用。醇制半夏高剂量组与半夏、清半夏高剂量组比较,小鼠耳肿胀度无差异,说明半夏醇制后仍具有抗炎作用。

3 讨论

课题组前期实验证实了半夏的刺激性毒性的物质基础是主要由草酸钙、蛋白形成的具有特殊晶体结构的毒针晶^[16-17],其致炎机制在于半夏中的毒针晶刺入机体,凝集素蛋白带入机体诱发显著的炎症反应而产生强烈的接触性炎症毒性^[13]。半夏醇制减毒机制可能与乙醇使得半夏蛋白变性相关。天南星科其他有毒中药天南星、白附子、虎掌南星的毒性成分与半夏相同,半夏醇制减毒工艺的研究将为天南星科其他有毒中药减毒存效新方法的建立提供研究思路及方法借鉴。

半夏生品粉末及毒针晶均可导致家兔眼结膜产生严重的炎性肿胀,腹腔注射可使小鼠腹腔渗出液增加,渗出液中炎症介质 PGE₂ 含量显著升高^[18]。故本实验选取家兔眼结膜刺激性试验得分及大鼠腹腔渗出液中 PGE₂ 含量作为工艺优化的毒理指标。半夏中总游离有机酸具有止咳、化痰及抑制胃癌细胞的作用,为半夏及炮制品的有效成分之一^[19-20],被收载于 2010 年版《中国药典》半夏及其炮制品含量测定项下。故本实验选取总游离有机酸含量作为考察半夏醇制工艺的化学指标。

姜半夏、清半夏炮制过程中均采用长时间白矾水浸泡、水浸泡或水浸泡后煎煮的方法,有效成分易于流失。且由于半夏中含有较多的淀粉、多糖,在夏天高温条件下,长时间水浸泡易引起霉变、发臭的情况。而本实验以乙醇润透为宜,半夏有效成分不易流失,乙醇亦具有防腐作用,用量较低,价格低廉,且避免了辅料白矾的使用,对人体无害,显著缩短炮制时间,同时达到降低半夏毒性的目的,有益效果多。

本实验表明醇制可减半夏毒,半夏醇制后保留了半夏的镇咳、祛痰、抗炎作用,且祛痰作用增强,课题组前期研究发现半夏醇制前后,其液相指纹图谱没有太大变化,表明工艺可行。

[参考文献]

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2010: 78.
- [2] 陶弘景. 本草经集注[M]. 上海:群联出版社, 1955: 11.
- [3] 佟欣. 半夏毒性及其解毒方法研究[J]. 中医药信息, 2009, 26(3): 12.
- [4] 吴皓, 钟凌云, 李伟, 等. 半夏炮制解毒机制的研究 I[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1402.
- [5] 梁峰. 铝与人类疾病研究现状[J]. 微量元素与健康研究, 2006, 23(1): 64.
- [6] 王劲. 铝的生物学作用研究概况[J]. 卫生研究, 2002, 31



- (4):320.
- [7] 吴延琉. 铅对神经系统的毒性及防治[J]. 药物流行病学杂志, 1994, 3(3):141.
- [8] 王袞. 博济方[M]. 上海:商务印书馆, 1959:71.
- [9] 李炳文, 胡雪桔. 中药半夏炮制历史沿革初步探讨[J]. 中华医学实践杂志, 2007, 6(6):524.
- [10] 郁红礼, 朱法根, 吴皓. 半夏及掌叶半夏毒针晶中共性毒蛋白的研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(5):1037.
- [11] 郁红礼, 吴皓, 张兴德, 等. 半夏及其毒针晶刺激性毒性的稳定性研究[J]. 中药材, 2010, 33(6):903.
- [12] 史闰均, 吴皓, 郁红礼, 等. 生姜解半夏毒的研究——生姜对半夏毒针晶所致炎症反应的影响[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4):42.
- [13] 吴皓, 郁红礼, 史闰均, 等. 凝集素:半夏及掌叶半夏毒针晶中的化学刺激性毒性成分[C]. 成都:中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛, 2010:161.
- [14] 胡容峰, 朱家璧, 彭代银, 等. 综合评价法优化复方丹参口腔速溶片制剂处方[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(5):380.
- [15] 熊玥. 清半夏饮片止咳化痰作用及质量标准研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2010.
- [16] 钟凌云, 吴皓, 张科卫, 等. 生半夏中草酸钙针晶的刺激性作用研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(20):1706.
- [17] 吴皓, 李伟, 韩洪滔, 等. 半夏刺激性成分的研究[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(12):725.
- [18] 吴皓, 李睿, 叶定江. 半夏刺激性(动物实验)量化指标的研究[J]. 中成药, 2000, 22(6):419.
- [19] 张科卫, 吴皓, 沈绣红. 半夏中总游离有机酸的作用[J]. 南京中医药大学学报, 2001, 17(3):159.
- [20] 何凌云, 吴皓, 沈绣红, 等. 半夏药材中琥珀酸含量测定[J]. 中成药, 2002, 24(4):290.

Study on new toxicity-reducing methods of *Pinellia Rhizoma* prepared by ethanol (I)-new methods and technology

TAO Wenting¹, YU Hongli^{1,2,3}, WU Hao^{1,2,3*}, ZHU Fageng¹, QIU Yunying¹, Zhao Tengfei¹

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;

2. Jiangsu Key Laboratory of Processing Preparing of Chinese Medicines, Nanjing 210029, China;

3. Engineering Center of State Ministry of Education for Standardization of Chinese Medicine Processing, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore new toxicity-reducing methods of *Pinellia Rhizoma* prepared by ethanol and the latest technical parameters. **Method:** *Pinellia Rhizoma* is prepared with ethanol. The orthogonal experimental design was adopted for investigating amount of ethanol, preparing time, ethanol concentration and preparing temperature. The optimal technology was determined by the comprehensive score of toxicological indicators of PGE₂ content of rat celiac percolate, with the rabbit conjunctival irritation test as the intuitive validation on toxicology reduction. The pharmacodynamics validation was used to determine the reasonability of the preparation process. **Result:** The optimal technology was that *Pinellia Rhizoma* was prepared by 75% ethanol at the temperature of 60 °C by 4 days, and then dried. The effect of relieving cough, reducing sputum and anti-inflammatory of *Pinellia Rhizoma* is not reduced after prepared by ethanol. **Conclusion:** The optimal technology of *Pinellia Rhizoma* prepared by ethanol is simple and reasonable that it can be used as the new method to reduce toxicity and keep efficacy of *Pinellia Rhizoma*.

[Key words] *Pinellia Rhizoma*; alcohol process; reduce toxicity and keep efficacy; orthogonal test

doi:10.4268/cjmm20120621

[责任编辑 马超一]