

地黄炮制历史沿革及现代研究进展

解杨, 钟凌云*, 王卓, 宋金菊, 李家晴, 王毅彬, 曾妍
(江西中医药大学, 南昌 330004)

[摘要] 地黄为中医常用药,具有滋阴补肾之功,其炮制应用历史悠久,最早见于《金匱要略》,多以蒸法、煮法出现,其辅料多样,除黄酒外,历代典籍还记载了蜜制、砂仁制、乳制、沉香制、红花制等辅料炮制,但随时间演变,特色辅料逐渐消失。笔者从不同辅料入手,查阅本草典籍及各地炮制规范,梳理地黄炮制的历史沿革,且在此基础上发掘新方法、新思路,以使地黄经过炮制后力求发挥最大药效;同时,针对不同辅料炮制对地黄化学成分、药效作用的影响进行剖析。经文献梳理后发现,地黄主要具有清热凉血、养阴生津的功效,其传统炮制一般采用黄酒、砂仁等辅料,且不同辅料炮制对地黄所含梓醇、毛蕊花糖苷、地黄苷D等化学成分及抗炎、抗氧化等药理作用产生的影响各异,可为开展地黄不同炮制品规范化研究提供有益借鉴。

[关键词] 地黄; 历史沿革; 炮制方法; 化学成分; 药理作用; 辅料

[中图分类号] R22;R943.1;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)02-0273-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211546 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210416.1113.001.html>

[网络出版日期] 2021-04-16 17:19

Historical Evolution and Modern Research Progress of Rehmanniae Radix

XIE Yang, ZHONG Ling-yun*, WANG Zhuo, SONG Jin-ju, LI Jia-qing, WANG Yi-bin, ZENG Yan
(Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Rehmanniae Radix is a common medicine of traditional Chinese medicine, which has the function of nourishing Yin and tonifying the kidney, and has a long application history of processing. This medicine was first recorded in *Synopsis of Golden Chamber* (《金匱要略》), which was mainly produced by steaming and boiling. Its processing materials were diverse. In addition to rice wine, honey, Amomi Fructus, milk, Aquilariae Lignum Resinatum, and Carthami Flos were also recorded in ancient books, but with the evolution of time, the characteristic excipients gradually disappeared. Based on this, starting with different excipients, the author consulted the classics of materia medica and processing specifications in various regions, sorted out the historical evolution of Rehmanniae Radix processing, and explored new methods and new ideas to exert the maximum efficacy on this basis. At the same time, the effects of different processing excipients on the chemical components and pharmacodynamic effects of Rehmanniae Radix were analyzed. After literature review, it was found that Rehmanniae Radix mainly had the effects of clearing heat and cooling blood, nourishing Yin and generating fluid. Its traditional processing excipients generally used rice wine, Carthami Flos and others. After processing with different excipients, there was different effects on the chemical components and pharmacological effects of Rehmanniae Radix. In summary, this paper can provide useful reference for standardized research on different processed products of Rehmanniae Radix.

[Keywords] Rehmanniae Radix; historical evolution; processing method; chemical composition; pharmacodynamic effect; excipients

[收稿日期] 20210217(001)

[基金项目] 江西省“双千人才”计划项目(赣才办字[2019]9号)

[第一作者] 解杨,在读硕士,从事中药炮制研究,E-mail:2567711743@qq.com

[通信作者] *钟凌云,博士,教授,博士生导师,从事中药炮制研究,E-mail:ly1638163@163.com

地黄属玄参科多年生草本植物,以块根为入药部位,是著名的“四大怀药”之一。根据不同的加工方法,地黄分为3种规格,即鲜地黄、生地黄、熟地黄^[1]。值得关注的是,古籍与现代炮制品名称有所出入,自宋朝起将地黄分为生地黄和熟地黄,其“生”并非是取“鲜”之意,而是为了区分,以“生”作“干”为意^[2]。鲜地黄味甘、苦,性寒,为清热凉血之品;经简单处理后为生地黄(宋朝以后有记载为干地黄),具有凉血清热的功效,还可生津养阴;继续加热炮制为熟地黄,性转微温,其功效由清转补,以滋阴补血为主^[3]。

地黄的传统炮制大多采用黄酒、陈皮、砂仁等辅料,以蒸、煮、炖等水火共制法为主,从南北朝开始采用黄酒对地黄进行加工,其方法一直沿用至今。自1963年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)开始对熟地黄有了系统总结,但特色辅料炮制的应用逐渐减少。目前,有关不同辅料炮制对地黄的影响尚无系统总结,基于此,笔者拟从辅料着手,贯穿传统炮制与现代炮制沿革,梳理地黄不同炮制方法及其炮制前后物质基础、药效变化,以期对地黄的炮制相关研究提供有益借鉴。

1 炮制历史沿革

1.1 不加辅料制地黄 地黄蒸法早在东汉张仲景的《金匱要略》^[4]中就有提及:“生地黄,蒸,取汁。”到了唐朝,医家孙思邈将地黄炮制分为2种——“造生干地黄法”和“造熟干地黄法”,其在《千金翼方》^[5]对地黄“反复蒸制”提出新见解,记载:“候好晴日便早蒸之,即曝于日中。夜置汁中,以物盖之,明朝又蒸。古法九遍止,今但看汁尽色黑熟,蒸三五遍亦得。”至宋朝以后,对地黄蒸后发挥药效作用有了更详细的说明。据《本草衍义》记载,地黄经蒸制后,药性由凉变温,滋补作用更强。《本草图经》^[6]首次以“熟地黄”作为炮制品,但关于功效的描述未见详细记载^[7]。唐慎微《证类本草》^[8]对熟地黄外观形状进行了描述,记载:“其地黄当光黑如漆,味甘如饴糖。”这一标准沿用至今。

1.2 加辅料制地黄

1.2.1 酒制地黄 酒制是地黄常用的炮制方法,始载于南北朝《雷公炮炙论》^[9],这也是最早记载地黄采用水火共制法,并首次提出酒拌蒸法,但未出现“熟地黄”药名。到了唐宋时期,相继出现用酒浸泡或喷洒的方法,同时将酒洒法应用到九蒸九晒中,说明当时炮制方法日益精细化、复杂化。明清时期大量炮制理论被提出,用黄酒作为炮制辅料开始逐

渐广泛使用,相继出现了酒炖、酒煮、酒拌炒等方法,且这些方法简单易操作,具有一定科学性。

1.2.2 砂仁制地黄 砂仁的使用追溯到明清两代。由于地黄制后滋腻之性增强导致脾胃不适,因此,加入辅料砂仁,一方面降低滋腻之性,另一方面可使地黄“甜如饴”味道更好溶出。明代《鲁府禁方》^[10]记载:“用好酒拌炒,锅内蒸熟取出,再用砂仁一两、茯苓二两,二味用绢袋包,藏在地黄内,用酒浸平,慢火煮干,去砂、茯苓二味不用,竹刀切碎,晒干。”采用多种辅料、多种工序对地黄进行加工,同时还出现砂仁与黄酒、沉香、茯苓等搭配合用。清代《本经逢原》^[11]将砂仁末拌入蒸地黄中,使“得砂仁之香窜,而通调五脏冲和之气,归宿丹田也。”同时“令中心熟透,纯黑乃佳”对炮制程度进行描述,对后续熟地黄外观性状研究提供了参考。

1.2.3 生姜制地黄 生姜是古代炮制地黄常用辅料,载有“熟地黄姜汁炒则不泥膈。”宋代对生姜使用逐渐增多,大多以炒制为主,如《太平惠民和剂局方》^[12]提到“净洗,研,以布裂汁留渣,以生姜汁炒地黄渣,以地黄汁炒生姜渣,各至干,堪为末为度。”《传信适用方》^[13]记载:“生地黄(二两)用生姜一两切同炒黄干。”到了明清中药发展鼎盛期,《本草通玄》^[14]以姜汁炒后佐以砂仁、沉香2味芳香理气药,使归肾作用增强。《本草纲目拾遗》^[15]提到“砂仁酒姜三味,拌蒸九晒收,再以瓦焙为炭。”在火制基础上,增加水火共制,丰富了生姜制法。详细记载见表1。

2 现代炮制方法

地黄的现代炮制仍以蒸法为主流,一些地方流派在与现代结合基础上也保留了独具特色的炮制方法。与古代相比,现代地黄炮制方法日益简单化。1963—2020年版《中国药典》收载的方法均为清蒸法和酒炖法。在地方中药饮片炮制规范中,收载的炮制品有不加辅料制地黄、酒制地黄、砂仁制地黄、砂仁陈皮制地黄、砂仁黄酒制地黄、砂仁陈皮黄酒制地黄及食盐水制地黄七类,其中清蒸品和酒制品是收载的常用品种。查阅15个地方的炮制规范发现黄酒的用量大多统一,为100 kg生地黄用黄酒30~50 kg,但在蒸制时间上有所差异,如2008年版《北京市中药饮片炮制规范》(以下简称《北京·2008》),其他省市的炮制规范采用相同简称标记方式)要求先闷润24~48 h再蒸12~24 h,《湖北·2009》先蒸6~8 h,再焖8~12 h,重复2次,《甘肃·2009》酒炖法需加热48 h,酒蒸法隔水加热6~7 h,《广西·

表1 地黄的炮制历史沿革

Table 1 History evolution of processing of Rehmanniae Radix

朝代	著作	炮制方法
汉	《金匱要略》 ^[4]	生地黄二斤, 咬咀, 蒸之如斗米饭久, 以铜器盛其汁, 更绞地黄汁
	《华氏中藏经》 ^[16]	地黄二钱烧醋淬十四次
南北朝	《雷公炮炙论》 ^[9]	采生地黄, 去白皮, 瓷锅上柳木甑蒸之, 摊令气歇, 拌酒再蒸, 又出令干
唐	《千金翼方》 ^[5]	细切, 以淳酒二斗浸经三宿, 出暴令干, 又浸酒中, 直令酒尽
	《食疗本草》 ^[17]	以少蜜煎, 或浸食之, 或煎汤, 或入酒饮, 并炒
宋	《重修政和经史证类 备用本草》 ^[18]	今干之法, 取肥地黄三、二十斤洗净, 更以拣去细根及根节瘦短者, 亦得二、三十斤, 捣绞取汁, 投银、铜器中, 下肥地黄浸漉令淡, 饭上蒸三、四过, 时时浸漉转蒸讫, 又曝使汁尽。其地黄当光黑如漆, 味甘如饴糖, 须瓷器内收之, 以其脂柔喜曝润也
	《太平圣惠方》 ^[19]	五斤捣绞取汁, 入蜜半斤, 以慢火熬成煎
	《博济方》 ^[20]	水洗三五遍, 细切, 晒干; 醋微炒
	《本草图经》 ^[6]	二月、八月采根, 蒸三、二日令烂, 暴干, 谓之熟地黄, 阴干者是生地黄
	《圣济总录》 ^[21]	锉碎, 泥固济入罐子内, 用瓦一片盖口, 炭火十斤烧赤, 放冷, 取出
	《太平惠民和剂局方》 ^[12]	洗净, 研, 以布裂汁留渣, 以生姜汁炒地黄渣, 以地黄汁炒生姜渣, 各至干, 堪为末为度
	《普济本事方》 ^[22]	酒酒九蒸九曝, 焙干
	《传信适用方》 ^[13]	生地黄(二两)用生姜一两切同炒黄干
	《校注妇人良方》 ^[23]	地黄渣: 姜汁炒; 地黄: 研取汁留滓, 与生姜汁用银石器内炒
	《女科百问》 ^[24]	洗净, 研, 以布裂汁留渣, 以生姜汁炒地黄渣, 以地黄汁炒生姜渣, 各至干, 堪为末为度
	《类编朱氏集验医方》 ^[25]	熟地黄九蒸
	元	《世医得效方》 ^[26]
《汤液本草》 ^[27]		地黄借火力蒸九数
明	《普济方》 ^[28]	盐煨浸炒; 洗净细切一斗, 以好酒一斗浸之经宿, 即滤出晒干, 却入酒中浸, 以酒尽为度, 候干; 好酒渍之, 昼曝夜渍, 酒尽则止, 曝干捣筛
	《医学纲目》 ^[29]	撕碎, 蜜拌
	《济阴纲目》 ^[30]	姜汁浸焙, 锉碎, 入砂锅内纸筋盐泥固济, 火煨过; 姜汁炒
	《景岳全书》 ^[31]	酒洗锅内煮烂; 熟地黄: 用茯苓四两打碎, 砂仁二两, 三味同人绢袋中, 好酒三瓶煮干, 去茯苓、砂仁
	《救荒本草》 ^[32]	或取根浸洗净, 九蒸九曝, 任意服食
	《证治准绳》 ^[33]	研取汁连滓拌黄连末和匀, 晒干用; 肥大沉水者, 酒洗净, 瓷碗盛之, 大砂锅内, 竹棒架起, 汤浸过碗底, 原盖盖之, 湿纸糊缝, 勿令泄气, 以火从巳至酉蒸之, 候冷取出, 晒极干
	《本草品汇精要》 ^[34]	其制之法, 以生地黄去皮, 瓷锅上柳木甑蒸之, 摊晒令干, 拌酒再蒸, 如此九度, 谓之九蒸九曝, 乃平易之法耳
	《炮炙大法》 ^[35]	大如大指, 坚实者佳。酒洗晒干, 以手擘之有声为度, 好酒拌匀, 置瓷瓮内包固重汤煮一昼夜, 胜于蒸者, 名熟地黄
	《鲁府禁方》 ^[10]	酒蒸, 生姜汁浸, 焙; 用好酒拌炒, 锅内蒸熟取出, 再用砂仁一两、茯苓二两, 二味用绢袋包, 藏在地黄内, 用酒浸平, 慢火煮干, 去砂、茯苓二味不用, 竹刀切碎, 晒干
	《本草纲目》 ^[36]	酒、砂仁九蒸九曝; 以好酒入缩砂仁末在内, 拌匀, 柳木甑于瓦锅内蒸令气透曝干, 再以砂仁、酒拌蒸(曝), 如此九蒸九(曝)乃止; 生地黄酒炒则不妨胃, 熟地黄姜汁炒则不泥膈
	《医宗必读》 ^[37]	酒浸, 蒸
	《本草通玄》 ^[14]	痰多者, 恐其泥膈, 宜姜汁炒之, 以制其滞。更须佐以砂仁、沉香二味, 皆纳气归肾, 又能疏地黄之滞
	《药品辨义》 ^[38]	生地黄好酒浸三日加砂仁拌蒸, 晒九次; 有痰在膈, 以姜汁拌炒用之
	《古今医统大全》 ^[39]	生地黄: 以砂仁水湿同生地黄炒; 熟地黄: 用无灰酒洗晒干用
	《本草乘雅半偈》 ^[40]	取肥大者三十斤, 洗净晒干, 更以三十斤捣汁相拌蒸之。又曝又蒸, 汁尽为度
	《药鉴》 ^[41]	惟其性寒泥滞, 故用醇酒洗过, 或姜汁炒过, 或同附子用, 不惟行滞
《审视瑶函》 ^[42]	姜汁炒	
	《一草亭目科全书: 异授眼科》 ^[43]	酒洗蒸晒九次, 又酒煮烂捣膏; 酒洗、姜汁炒, 忌铁器

续表 1

朝代	著作	炮制方法
	《寿世保元》 ^[44]	生/熟地黄:姜汁炒;姜汁浸,焙干;怀生地黄:酒洗净,入砂锅内蒸黑为度。如病胃弱畏滞,再加生姜汁拌匀,再蒸半响取出,用手掐断
	《万病回春》 ^[45]	生地黄:白姜汁浸炒;熟地黄:酒浸蒸用
	《宋氏女科秘书》 ^[46]	熟地黄:酒蒸姜汁炒
清	《良朋汇集经验神方》 ^[47]	酒煮到饴
	《医宗说约》 ^[48]	用生地黄酒浸蒸熟晒干,再浸蒸,如此九次;一法用好酒在砂罐内酒煮一夜,其色如漆则熟矣
	《得配本草》 ^[49]	人乳炒;童便煮;童便拌炒;如无生地,可用干地黄滚水浸透,绞汁冲服,补脾胃炒炭存性;痰多,姜汁炒;降火,童便煮;摄精,金樱子汁煮;补脾胃,炒炭存性
	《本草述钩元》 ^[50]	乳汁浸一宿晒干
	《医方集解》 ^[51]	砂仁酒拌九蒸九晒八两;地黄二两,茯苓砂仁煮去之
	《本草汇》 ^[52]	姜汁浸
	《嵩崖尊生全书》 ^[53]	人乳山药拌蒸
	《外科证治全生集》 ^[54]	水煮至中心透黑,然后每斤入滚陈酒半斤,炒砂仁末一钱,再煮,煮至汁尽,沥起晒干
	《本草纲目拾遗》 ^[15]	砂仁酒姜三味,拌蒸九晒收,再以瓦焙为炭
	《串雅内编》 ^[55]	切断纸包火煨;生地黄汁浸梗米半升,晒干,三浸三晒以米煮粥食一盞
	《笔花医镜》 ^[56]	砂仁拌
	《本草述》 ^[57]	纸包烧存性;生地黄盐自捣和团,以面包煨令烟断去面
	《医醇剩义》 ^[58]	生地黄四钱切片,蛤粉炒;红花制
	《外科大成》 ^[59]	捣膏酒煮;酒浸一宿蒸熟;用人乳浸九次蒸晒
	《本草害利》 ^[60]	掘取鲜根洗净,竹刀切片,或捣汁用
	《本草择要纲目》 ^[61]	生地黄择其沉实者,以陈酒煮小地黄汁,将地黄复入汁内,九蒸九晒,令其脂体柔润者是也
	《成方切用》 ^[62]	怀生地黄,水洗去砂土,柳木甑砂锅上蒸一日,晒干,再蒸再晒,九次为度
	《本经逢原》 ^[11]	制地黄法,择取原株重六七钱者,以好酒浸,入缩砂仁末拌,木甑瓦锅九蒸九晒,得太阳真火入剂,方始得力。盖地黄性泥,得砂仁之香窜,而通调五脏冲和之气,归宿丹田也
	《本草备要》 ^[63]	以好酒拌砂仁末,浸蒸晒九次用
	《续名医类案》 ^[64]	地黄汁与蜜同煮

2007》先蒸1 d再闷一夜。此外,《上海·2018》收录了砂仁拌地黄,《江西·2008》收录了炆地黄,采用砂仁、陈皮作为中间导体,以干糠、木炭等作为加热源;《河南·2005》收录了九蒸熟怀地黄,保留古法、加以创新,《云南·2005》收录了食盐水制地黄,两者都具有鲜明地域性,详见增强出版网络附件材料。

通过查阅历版《中国药典》及15个地方的炮制规范,发现所载熟地黄炮制方法大致可分为蒸法、炖法、拌法3种。在地方炮制规范中收录蒸法主要以清蒸和酒蒸为主,分别有7部和4部。另外有3部记载砂仁、黄酒蒸,2部记载砂仁、陈皮、黄酒蒸,1部记载砂仁、陈皮蒸,1部记载食盐水蒸;炖法以黄酒炖为主,共计10部;拌法以砂仁为主,共计2部。综上所述,说明清蒸、酒蒸及酒炖3种炮制方法为地方主流,其辅料主要以黄酒、砂仁为主,这可能与地黄本身滋腻碍胃相关。

3 地黄炮制品现代研究

3.1 不加辅料炮制地黄

3.1.1 不加辅料对地黄化学成分的影响 地黄中环烯醚萜苷类是重要活性物质,其毛蕊花糖苷、梓醇、地黄苷A等成分常作为考察指标。地黄经加热处理后,在外观、口感和性味上均发生改变,其在于还原糖会与游离氨基化合物之间发生非酶促褐变反应,即美拉德反应^[65]。通过比较不同蒸制工艺对地黄有效成分毛蕊花糖苷含量的影响时发现,蒸制品均使毛蕊花糖苷的含量降低,而地黄饮片较地黄个子下降速率减慢,故推测药材的表面积与成分含量的变化速率呈一定比例关系^[66]。有研究者认为这可能是毛蕊花糖苷在炮制过程中部分转化为异毛蕊花糖苷^[67],两者变化具有相关性。亦有研究证实,在炮制过程中,毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷酯键断裂脱落,生成的咖啡酸和羟基酪酸含有羰基,

可参与美拉德反应^[68]。地黄苷A与梓醇的含量相当,且性质稳定,被认为可作为熟地黄质量控制的指标成分之一。

临床上含地黄的复方众多,地黄多糖是主要活性成分,由蔗糖、棉子糖、水苏糖等低聚糖组成,其治疗糖尿病和炎症等方面有不可替代的作用。经研究发现,采用不同方法炮制的地黄,其果糖、半乳糖+葡萄糖、蔗糖、甘露三糖含量连续上升,但果糖含量在80℃烘干后才开始增加,棉子糖、蔗糖蒸制2h后逐渐消失^[69]。张文婷等^[70]研究发现,随着炮制时间的变化,糖类成分存在明显差异,这可能与受热过程中加热使其分解有关。此外,熟地黄含有15个氨基酸,且丙氨酸含量最高^[71]。地黄经加工炮制后,总氨基酸和游离氨基酸均降低,还原糖与氨基酸发生美拉德反应,使含量进一步下降^[72],下降最多的4种氨基酸依次为赖氨酸、精氨酸、谷氨酸和丝氨酸^[73]。

3.1.2 不加辅料对地黄药效的影响 甲氨蝶呤是常见的抗代谢类药物,高剂量会出现肠黏膜炎症。有研究发现,蒸地黄单独使用可在一定程度上降低肠道损伤评分和绒毛长度,对化疗引起的胃黏膜损伤提供保护作用,这一系列反应可能与美拉德有关^[74]。通过对凝血指标等因素考察,发现熟地黄还可以降低凝血因子,发挥止血作用^[75]。陶怡等^[76]发现熟地黄单用或合用淫羊藿可在不同程度上预防糖尿病骨质疏松。清蒸熟地黄主要以转化生长因子- β (TGF- β)依赖方式增加胶质肿瘤相关癌基因同源物1(Gli1)细胞对骨和软骨形成的贡献来促进骨折愈合^[77]。T细胞是发挥免疫作用的重要细胞成分,赵秋振等^[78]发现地黄多糖可调节CD4⁺与CD8⁺的比值,从而促进机体恢复。生地黄和熟地黄均能减轻小鼠肺部炎症,抑制肺纤维化水平,这可能与增强小鼠抗氧化损伤能力和抑制TGF- β_1 /Smads通路信号传导作用有关^[79]。从熟地黄中提取新成分5-羟甲基糠醛,结果发现其可有效增强红细胞的变形性,有利于使末梢毛细血管进行微循环灌溉和发挥营养作用^[80]。

3.2 酒制及九蒸九晒制地黄 药材经过黄酒炮制后,有效成分容易渗入到药材组织内部,参与主成分变化,从而改变中药组织的状态。九蒸九晒作为古法炮制,可追溯至唐代,载有“古法九遍止,今但看汁尽色黑,熟蒸三五遍亦得。”通过查阅其他医书古籍,发现“九”字在古籍中有多重含义,有时指具体9次,有时可能指>9次,其蒸晒次数以药材的外观

色泽、形态进行评判,而地黄九蒸九晒品应属于多次蒸晒,并非一定要达9次^[81]。在相关文献查阅中发现酒制与九蒸九晒制两者大多以黄酒为辅料,以蒸制为主要加热方法,故将两者共同陈述。

3.2.1 黄酒对地黄化学成分的影响 环烯醚萜苷类是地黄的主要物质基础,大多研究选择梓醇、毛蕊花糖苷、地黄苷D为评价指标。梓醇在90~100℃时结构会发生变化,为排除温度对其的影响,有学者在40℃对酒浸地黄烘干,结果发现样品中该成分含量高于生品,这可能是因为在适宜温度下黄酒的加入更容易使有效成分溶出^[82]。九蒸九晒作为古法传承,一直是研究的重点。“九”又通“久”,一般是在符合质量标准下进行多次蒸晒,但具体炮制次数还有待商榷。梓醇、益母草苷两者均属单糖苷,热稳定性差,随着蒸制次数的增加而含量下降^[83-84]。加入黄酒后,梓醇、益母草苷均下降,但地黄苷A和D均增加,一定程度上说明黄酒的加入对有效成分影响较小^[85]。孟祥龙等^[86]通过液质联用技术结合网络药理学探讨地黄九蒸九晒炮制机制,结果发现加入黄酒的炮制品能加速地黄苷A,益母草苷及毛蕊花糖苷转化为葡萄糖等单糖,从而含量降低;其“甜”味代表谷氨酸含量高于清蒸品,这可能与地黄多次蒸晒后变甜有关。另有研究表明地黄由棕褐色转变为乌黑色,可能是使大部分苷类和氨基酸类发生降解,同时产生5-羟甲基糠醛,并随着炮制次数增加而逐渐升高,其可能是糖类成分在加热过程中发生美拉德反应产生的新成分^[87]。

地黄在蒸制过程中,还原糖含量随蒸制时间和次数的延长相应增加,在清蒸24h和反复蒸晒7次含量最高^[88],但有研究发现在第8次蒸晒含量最高,这可能与实验温度、时间及蒸制压力等变量因素有关^[89]。加黄酒和不加黄酒的九蒸九晒制地黄,其果糖、葡萄糖、甘露三糖均增加^[85]。地黄多糖的增加是熟地黄的主要标志。有研究发现,地黄多糖含量为九蒸九晒品>现代炮制品>生地黄,这可能是由于不同工艺影响下,多糖所含的单糖组成不同导致水解速率存在差异^[90]。在研究黄酒对糖类成分影响时,发现蔗糖、棉子糖、水苏糖均在酒炖后含量降低,其原因可能是在加工过程中,多糖苷和寡糖类物质水解生成单糖,导致酒炖地黄低聚糖含量下降,单糖含量上升^[91],其单糖和寡糖类成分的比例变化也可作为熟地黄质量的判定标准。

通过总结对比发现,酒制品和九蒸九晒品经过加热处理后,其主要成分梓醇、毛蕊花糖苷、地黄

苷D会在一定程度上受热分解,致使含量降低,但多糖成分含量增加。其中九蒸九晒品多糖含量高于生地黄和其他炮制品,这可能与炮制前后部分多糖水解生成低聚糖类成分有关^[92]。

3.2.2 黄酒对地黄药效的影响 增液汤用于润肠通便,通过考察生品、清蒸品、酒炖品、砂仁蒸品4种地黄炮制品组方后的药效,发现清蒸品和酒炖品明显强于其他2种,其通便机制可能与增加肠道水分,促进蠕动有关^[93]。崔瑛等^[94]采用2种不同方法构建的血虚小鼠,结果发现酒炖熟地黄不仅可以有效升高外周血红细胞数,还可以升高外周血红蛋白,效果最优。地黄九蒸九晒品的药效研究主要是由于多糖成分的增加而发挥药效。林好等^[95]发现与其他地黄炮制品比较,九蒸九晒品可在一定程度上促进卵巢颗粒细胞增殖,促进排卵,提高清除1,1-二苯基-2-苦基苯肼(DPPH)自由基的能力,这可能是因为多次蒸晒后多糖相对分子质量变小,更容易被机体吸收。多流程加工后含有的地黄多糖能有效抑制Lewis肺癌细胞增殖,这可能与诱发凋亡蛋白和增强免疫应答等因素有关^[96]。近期有科研团队发现地黄九蒸九晒品中的一种新生物碱成分,即地黄新碱A,其对脂多糖诱导的NRK-52E细胞损伤具有保护作用^[97]。

3.2.3 黄酒对地黄的降腻增效作用 早在南北朝就出现了用黄酒炮制地黄,其生熟异用,生品寒凉而滋腻,脾虚痰多气郁慎用,经热性黄酒炮制后,阴药阳制,除弊增效。黄酒有活血通络、祛风散寒、行药势之功,主要由乙醇、糖类、有机酸等成分组成。黄酒多糖是一类由10个以上的单糖通过糖苷键连接而成的生物大分子,具有抗氧化、降血脂等功能。黄酒多糖作为一种高分子碳水化合物,很难被小肠吸收,并可抵抗胃酸与 α -淀粉酶的水解,使其直接到达结肠被微生物酵解,从而维持肠道菌群平衡,发挥治疗胃肠道疾病的作用。地黄所含的水苏糖等低聚糖,属于难消化性糖,经黄酒加工作用后,有利于调节肠道菌群,降低滋腻碍胃不良反应。同时,借黄酒辛和大热之性,有助于地黄有效成分的溶出而增强疗效。为更好地研究辅料对地黄益精填髓等药理作用的影响,在九蒸九晒熟地黄中加入3个不同辅料,探讨对苦寒泻下兼劳倦过度脾虚症状的影响,结果发现3个样品均可在一定程度上增加胃泌素、胃动素含量,缓解胃肠运动,此外,加辅料炮制还可以缓解滋腻之性^[98]。

3.3 砂仁制地黄及炆地黄 《本草备要》认为砂仁

有“引诸药归宿丹田”之功,地黄经砂仁的芳香之性制后,使气下行以引熟地黄入肾,滋补肾阴,更好地发挥药效。而另一种观点认为,经砂仁制后可增强行气健脾功效,《幼幼集成》:“古以地黄丸为补剂,今则实为凉剂矣。此药用于阴虚枯燥者,诚为得宜,倘儿肌肥面白,脾弱多痰者服此,必致腻膈,变生他证,其害不小,非方之不良,由今禀受愈薄也。予故为之斟酌其炮制,以使地黄阴凝之质稍近阳和,不致沉寒互,始能安腻膈损脾之患矣。”建昌帮作为我国主要炮制流派之一,其炆地黄在砂仁制基础上,加入陈皮、黄酒,三者相互作用能稳定和控制毛蕊花糖苷含量的下降,使得地黄滋腻之性降低更甚。

3.3.1 砂仁对地黄化学成分的影响 关于砂仁制地黄的化学成分研究,主要集中于毛蕊花糖苷。王中华等^[99]采用砂仁拌和砂仁蒸2种方式,结果发现砂仁拌对毛蕊花糖苷含量影响不显著,但经加热处理后含量差异具有统计学意义,说明砂仁本身对毛蕊花糖苷影响不大,但由于加热时间、温度等因素的变化,经砂仁炮制后不管是在性状还是指标性成分上都明显优于常规炮制熟地黄。此外,地黄炮制时大多砂仁与黄酒搭配使用,在炮制过程中,随着温度升高,其褐变速度加快,在高压蒸制过程中,压力越大,美拉德反应速率也越快^[100]。糖类是地黄中重要的活性成分。有研究发现地黄采用炆法炮制后,其单糖含量升高,但低聚糖含量降低。这可能是在加热过程中生品的部分多糖苷和低聚糖类物质水解生成单糖^[101-102]。为了对地黄进行全面研究,有学者选择13个特征峰构建了炆地黄的指纹图谱,结果发现同一产地样品的共有峰相对保留时间基本一致,但相对峰面积有所差异,这可能与工艺参数有关,并且辅料的加入改变了熟地黄本身的药效物质组成^[103]。

3.3.2 砂仁对地黄药效的影响 地黄常用于治疗糖尿病^[1]。有研究人员比较了地黄砂仁制品、酒制品、蒸制品和盐酸二甲双胍对小鼠糖脂代谢的影响,结果发现砂仁制后能有效降血糖、降血脂和改善糖耐量异常,且效果均优于酒制品和蒸制品,这不仅与地黄本身含有的梓醇和糖类有关,还与多种辅料成分的共同作用密切相关^[104]。

3.3.3 砂仁对地黄的降腻增效作用 《本草通玄》记载:“熟地性滞,痰多者,恐其泥膈,宜姜汁炒之,以制其滞。更须佐以砂仁、沉香二味,皆纳气归肾,又能疏地黄之滞,此用药之权衡也。”砂仁本身性

温,味辛,具有化湿开胃、理气安胎的作用,其所含乙酸龙脑酯对胃肠运动有双向调节作用,高浓度的砂仁挥发油对胃排空有抑制作用,并有助于促进P物质及胃动素的释放^[105]。地黄中的水苏糖、棉子糖、毛蕊花糖均为 α 型低聚半乳糖,分子中的1~3个半乳糖不能被人体内 β -半乳糖苷酶、蔗糖酶所分解,属难消化糖,消化功能下降者慎用。经砂仁加工后,两者一收一散,一补一通,在胃动力促进下,难消化的低聚糖逐渐分解成易消化的单糖,可用于治疗脾虚不食^[102]。

3.4 米制地黄

3.4.1 米对地黄化学成分的影响 在海昏侯墓出土的样品中发现了熟地黄(非2020年版《中国药典》收载品种),通过超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱法(UHPLC-Q-TOF-MS)识别出9个峰,分别为5-氧-L-脯氨酸,亮氨酸,rehmaglutin A,硬脂酸,花生四烯酸,蔗糖,咖啡酸,rehmaglutoside B和9,12,13-三羟基-10-十八碳烯酸。其中rehmaglutoside B是地黄属的特征化合物;通过层次聚类分析(HCA)比对,发现该样品可能是用大米蒸制而成,且添加大米可以保护免受铁容器的漂白效应和潜在的铁催化效应^[106]。目前在2020年版《中国药典》及各地炮制规范中均未出现此辅料炮制地黄,考古的发现在一定程度上对地黄的研究打开了新视角。

3.4.2 米影响地黄降腻增效的作用机制 目前尚无大米对地黄炮制的相关研究。在常规炮制中一般采用大米为佳,普通粳米或小米均可,其性甘平,具有补中益气、辅助脾胃消化等作用,主要成分为蛋白质和淀粉类。大米淀粉对胃肠消化功能具有推动作用,有研究表明经过加热处理后的淀粉其消化性远远高于生米,且质地富有弹性,通过炮制后可提高药物补气之效,同时降低药物刺激性和不良反应^[107]。地黄经过炮制后滞气呆运、助湿生痰,利用大米的健脾和胃、促进胃肠道消化作用能在一定程度降低熟地黄的滋腻、腻膈生痰之弊。

4 结论与展望

地黄炮制历史悠久,先后经历了单一蒸制、多辅料蒸煮、多辅料多流程炮制几个阶段。其中酒蒸法沿用至今,而盐制、蜜制、米蒸等方法逐渐消失。目前在化学成分方面,主要对历版《中国药典》所规定的成分进行分析,对于炮制后生成的5-羟甲基糠醛是否有毒性作用仍具较大争议,其机制需进一步探究。药效方面的研究发现,地黄在提高免疫力和

记忆力、改善血液流变学性质、降血糖、降血脂、治疗骨质疏松等方面疗效显著,可作为滋补品应用。

虽然在地黄物质基础、药理作用等方面的研究已取得一定成果,但仍有较多问题亟需解决:①对地黄炮制机制的研究较片面化。地黄用砂仁、黄酒、陈皮等辅料进行加工炮制,仅研究了辅料对地黄成分的影响,未充分考虑引入辅料后,其成分对熟地黄降腻增效机制的影响,致使炮制机制阐释不明。②特色品种继承较少且研究简单。对于一些地方特色的炮制品种,如江西建昌帮炆地黄、云南盐地黄等,只有简单的文献记载,在药效、化学成分等方面一直缺乏研究。九蒸九晒并非一定需要炮制9次,其性状一般符合“黑如漆,明如镜,甜如饴”且避免“太过则性味发酸”要求即可。研究表明经过反复炮制的地黄较其他炮制品疗效更好,可降低滋腻之性。现代炮制工艺为了提高生产效率、节约成本常采用高压或热压蒸制,建议应进一步传承九蒸九晒法,但可根据炮制过程中的温度、压力、时间等不定性因素进行相应调节。③目前针对米制地黄的研究甚少,米作为地黄的炮制辅料是否具有一定科学性还有待深入研究,这为地黄特色炮制品种开发提供了一个新思路。目前大量研究表明,砂仁、黄酒等辅料炮制和清蒸法均可缓和地黄滋腻碍胃的偏性,但两者之间的化学成分和药效转化机制是否存在共性还有待进一步研究。针对地黄的炮制原理研究,应基于中药多成分、多靶点的特点,利用液质联用、核磁共振等技术,以地黄的物质基础变化规律为主线,结合系统生物学、高通量测序或蛋白质组学等手段,从蛋白和基因水平展开深入研究,为揭示地黄炮制原理,阐明其治疗疾病的分子机制奠定基础。

[参考文献]

- [1] 李艳英,陈建红,李雪梅. 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的相关性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 146-155.
- [2] 徐军,傅喆喆. 地黄炮制品名历史沿革及功效考辨探讨[J]. 中成药, 2017, 39(9): 1913-1916.
- [3] 张丽萍,李军,张振凌,等. 熟地黄炮制方法的历史沿革[J]. 河南中医学院学报, 2005, 20(2): 69-71.
- [4] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1997: 13.
- [5] 孙思邈. 千金翼方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955: 164.
- [6] 苏颂. 本草图经[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社,

- 1994:372.
- [7] 郑文杰,王振国.地黄常用品名及异名文献考略[J].中药材,2019,42(11):2716-2720.
- [8] 唐慎微.证类本草[M].北京:中国中医药出版社,2011:436.
- [9] 雷教.雷公炮炙论[M].上海:上海中医学院出版社,1986:76.
- [10] 龚廷贤.鲁府禁方[M].北京:中国中医药出版社,1992:41.
- [11] 张璐.本经逢原[M].北京:中国中医药出版社,1996:266.
- [12] 太平惠民和剂局.太平惠民和剂局方[M].北京:人民卫生出版社,2007:305-311.
- [13] 吴彦夔.传信适用方[M].上海:上海科学技术出版社,2003:97.
- [14] 李中梓.本草通玄[M].北京:中国中医药出版社,2015:501-531.
- [15] 赵学敏.本草纲目拾遗[M].北京:人民卫生出版社,1963:294.
- [16] 华佗.华氏中藏经[M].北京:商务印书馆,1956:57.
- [17] 孟诜.食疗本草[M].北京:中国商业出版社,1992:113.
- [18] 唐慎微.重修政和经史证类备用本草[M].北京:人民卫生出版社,1982:532.
- [19] 王怀隐.太平圣惠方[M].北京:人民卫生出版社,1958:337.
- [20] 王焘.博济方[M].北京:商务印书馆,1959:79.
- [21] 赵佶.圣济总录:下册[M].北京:人民卫生出版社,1962:2037.
- [22] 许叔微.普济本事方[M].上海:上海科学技术出版社,1963:7.
- [23] 陈自明.校注妇人良方:卷十九[M].上海:上海卫生出版社,1956:3.
- [24] 齐仲甫.女科百问[M].北京:中国书店,1986:103.
- [25] 朱佐.类编朱氏集验医方[M].北京:商务印书馆,1956:41.
- [26] 危亦林.世医得效方[M].北京:中国中医药出版社,2009:469.
- [27] 王好古.汤液本草[M].北京:人民卫生出版社,1987:68.
- [28] 朱橚,滕硕,刘醇,等.普济方[M].北京:人民卫生出版社,1959:137.
- [29] 楼英.医学纲目[M].北京:中国中医药出版社,1996:194.
- [30] 武之望.济阴纲目[M].北京:人民卫生出版社,2006:35.
- [31] 张介宾.景岳全书[M].上海:上海科学技术出版社,1959:541.
- [32] 朱橚.救荒本草[M].北京:中医古籍出版社,2007:239.
- [33] 王肯堂.证治准绳[M].北京:中国中医药出版社,1997:226.
- [34] 刘文泰.本草品汇精要[M].北京:人民卫生出版社,1982:326.
- [35] 缪希雍.炮炙大法[M].太原:山西科学技术出版社,2009:34.
- [36] 李时珍.本草纲目[M].北京:人民卫生出版社,1999:1712.
- [37] 李中梓.医宗必读[M].天津:天津科学技术出版社,1999:386.
- [38] 贾所学.药品辨义[M].北京:华夏出版社,1999:447.
- [39] 徐春甫.古今医统大全:下册[M].北京:人民卫生出版社,1991:1284.
- [40] 卢之颐.本草乘雅半偈[M].北京:中国中医药出版社,2016:31.
- [41] 杜文燮.药鉴[M].北京:中国中医药出版社,2016:46.
- [42] 傅仁宇.审视瑶函[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:64.
- [43] 邓苑.一草亭目科全书:异授眼科[M].上海:上海科学技术出版社,1985:11.
- [44] 龚廷贤.寿世保元[M].天津:天津科学技术出版社,1999:71.
- [45] 龚廷贤.万病回春[M].天津:天津科学技术出版社,1993:205.
- [46] 宋林皋.宋氏女科秘书[M].上海:上海中医书局,1955:12.
- [47] 孙伟.良朋汇集经验神方[M].北京:中医古籍出版社,1993:189.
- [48] 蒋示吉.医宗说约[M].北京:中国中医药出版社,2004:28.
- [49] 严西亭.得配本草[M].北京:人民卫生出版社,2007:238-239.
- [50] 杨时泰.本草述钩元[M].上海:科技卫生出版社,1958:210.
- [51] 汪昂.医方集解[M].上海:上海科学技术出版社,1959:1.
- [52] 郭佩兰.本草汇[M].北京:中国中医药出版社,2015:480.
- [53] 景东旸.嵩崖尊生全书[M].北京:中国中医药出版社,2015:1.
- [54] 王维德.外科证治全生集[M].北京:人民卫生出版社,2006:1-2.
- [55] 赵学敏.串雅内编[M].北京:人民卫生出版社,1956:56-57.

- [56] 江涵曦. 笔花医镜[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:33.
- [57] 刘若金. 本草述[M]. 北京:中医古籍出版社, 2005:301.
- [58] 费伯雄. 医醇剩义[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:67.
- [59] 祁坤. 外科大成[M]. 上海:科技卫生出版社, 1958:150.
- [60] 凌奂. 本草害利[M]. 北京:中医古籍出版社, 1982:78.
- [61] 蒋介繁. 本草择要纲目[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985:56.
- [62] 吴仪洛. 成方切用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:288.
- [63] 汪昂. 本草备要[M]. 北京:中国中医药出版社, 1998:59.
- [64] 魏之琇. 续名医类案[M]. 北京:人民卫生出版社, 1957:259.
- [65] 吴正善. 美拉德反应对地黄成分及生理活性的影响[D]. 福州:福州大学, 2010.
- [66] 单国顺, 赵启苗, 李睿, 等. 地黄炮制过程中毛蕊花糖苷含量动态研究[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(3): 37-39.
- [67] 尚伟庆, 贺清辉, 张建军. 地黄炮制过程中毛蕊花糖苷变化的研究[J]. 新中医, 2014, 46(5): 209-211.
- [68] 郭艳霞. 美拉德反应与地黄炮制机理的关系研究[D]. 济南:山东大学, 2012.
- [69] 罗东玲. 鲜地黄加工炮制后新成分含量变化研究[J]. 海峡药学, 2016, 28(3): 80-81.
- [70] 张文婷, 岳超, 黄琴伟, 等. 地黄生品与炮制品中8个糖类成分及不同炮制时间点其量变化分析[J]. 中草药, 2016, 47(7): 1132-1136.
- [71] 陈思琦, 李佳欣, 吴鑫宇, 等. 熟地黄的药理学研究进展[J]. 化学工程师, 2019, 33(11): 46-50.
- [72] 高观祯, 周建武, 汪惠勤, 等. 地黄炮制过程氨基酸组分分析[J]. 氨基酸和生物资源, 2010, 32(3): 52-54.
- [73] 刘钦松, 张留记, 屠万倩. 地黄的研究进展[C]//中国药学会. 第十届全国中药和天然药物学术研讨会论文集: 2009年卷. 洛阳:中国药学会, 2009: 39-42.
- [74] SHI C J, WEN X S, GAO H F, et al. Steamed root of *Rehmannia glutinosa* Libosch (Plantaginaceae) alleviates methotrexate-induced intestinal mucositis in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 183: 143-150.
- [75] 李娴, 王娜, 卫向龙. 熟地黄炭补血止血作用的炮制机制探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 29-33.
- [76] 陶怡, 沈涛, 马晖. 熟地黄及其不同配伍药对治疗糖尿病大鼠骨质疏松的药效比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 249-251.
- [77] XU R, LUO C, GE Q, et al. Radix Rehmanniae Praeparata promotes bone fracture healing through activation of TGF- β signaling in mesenchymal progenitors [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 130: 110581.
- [78] 赵秋振, 王莹, 刘华, 等. 地黄多糖对创面愈合小鼠脾脏的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2014(4): 83-85.
- [79] 谢鑫锋. 地黄对博来霉素致小鼠肺纤维化防治效果探究[D]. 扬州:扬州大学, 2018.
- [80] 姜旭. 熟地黄中的5-羟甲基糠醛可增强大鼠红细胞变形性[J]. 国外医学:中医中药分册, 2005, 27(2): 105-106.
- [81] 彭星星, 王德群, 彭华胜. 历代本草中“九蒸九晒”药材加工的沿革与变迁浅谈[J]. 皖西学院学报, 2018, 34(2): 92-99.
- [82] 杨昌庆, 殷秀丽, 宋海荣, 等. RP-HPLC法测定生地黄和酒地黄不同提取方法中梓醇的含量[J]. 广东化工, 2016, 43(20): 162-164.
- [83] 朱逸超, 任娟, 仇雪, 等. 酒地黄炮制过程中4种活性成分含量变化[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(2): 1-5.
- [84] 刘明, 李更生, 王慧森, 等. 地黄九蒸九晒炮制过程中益母草苷的含量测定及其动态变化[J]. 中国药学杂志, 2009, 44(9): 658-660.
- [85] 孟祥龙, 马俊楠, 张朔生, 等. 熟地黄炮制(九蒸九晒)过程中药效化学成分量变化及炮制辅料对其影响研究[J]. 中草药, 2016, 47(5): 752-759.
- [86] 孟祥龙, 王勃, 胡聪, 等. 基于HPLC-MS及网络药理学探讨熟地黄炮制过程与美拉德反应的相关性[J]. 中药材, 2020, 43(1): 61-70.
- [87] 徐定华. 地黄的加工炮制工艺及质量评价研究[D]. 洛阳:河南科技大学, 2011.
- [88] 张丽萍, 李军, 张振凌, 等. 熟地黄清蒸和九蒸九晒炮制品中还原糖含量测定[J]. 河南中医学院学报, 2005, 20(4): 22-23.
- [89] 马灵珍, 沈嘉慧. 九蒸九制熟地黄内还原糖变化规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 59-62.
- [90] 林好. 不同炮制工艺熟地黄主要成分分析及对大鼠卵巢颗粒细胞的活性影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2019.
- [91] 胡志方, 王小平, 郭慧玲, 等. 地黄不同炮制品中低聚糖含量的HPLC-ELSD测定[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 877-879.
- [92] 薛淑娟, 陈随清. 基于代谢组学分析不同蒸制次数熟地黄中糖类成分的变化规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 1-5.
- [93] 帕曲斯, 吴建民, 尹丽华, 等. 不同地黄炮制品对增殖

- 汤的药效影响[J]. 江苏药学与临床研究, 2005, 13(4):21-23.
- [94] 崔瑛, 房晓娜, 王会霞, 等. 地黄不同炮制品补血作用研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(1):20-22.
- [95] 林好, 桂蜀华, 于兵兵, 等. 不同炮制工艺熟地黄多糖单糖分析及其对卵巢颗粒细胞的影响[J]. 中成药, 2019, 41(12):2958-2963.
- [96] 李娟, 李姗姗, 王新新, 等. 九蒸九晒熟地黄多糖影响 Lewis 肺癌荷瘤小鼠细胞凋亡发生机制的研究[J]. 中药材, 2018, 41(12):2795-2801.
- [97] 吕锦锦, 张靖柯, 张贝贝, 等. 九蒸九晒熟地黄中的一个新生物碱[J]. 药学报, 2020, 55(2):289-293.
- [98] 李娟, 汪庆飞, 王新新, 等. 地黄不同炮制品对苦寒泻下合并劳倦过度型脾虚大鼠胃肠运动功能的影响[J]. 中草药, 2018, 49(24):5843-5848.
- [99] 王中华, 窦志英, 王洋, 等. 基于毛蕊花糖苷含量分析陈皮和砂仁在熟地黄炮制中的影响性研究[J]. 天津中医药, 2019, 36(12):1234-1240.
- [100] 周逸群, 贺福元, 杨岩涛, 等. 美拉德反应研究现状及对中药炮制和制剂工艺研究方法的影响[J]. 中草药, 2014, 45(1):125-130.
- [101] 胡志方, 王小平, 陈建章. HPLC-ELSD测定地黄不同炮制品中单糖含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(13):72-74.
- [102] 胡志方, 王小平, 郭慧玲, 等. 地黄不同炮制品中低聚糖含量的 HPLC-ELSD 测定[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4):877-879.
- [103] 胡律江, 胡志方, 王小平, 等. 江西建昌帮炒熟地黄的 HPLC 指纹图谱[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23):33-36.
- [104] 龚普阳, 谭睿, 李佳川, 等. 地黄合剂中不同地黄炮制品对小鼠糖脂代谢的影响[J]. 中药材, 2014, 37(12):2182-2185.
- [105] 李丽丽, 田文仓, 刘茵, 等. 砂仁中化学成分及其药理作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22):4390-4396.
- [106] ZHU H, PENG H S, HUANG L Q, et al. Chinese ancient herbal processing: evidence of rice-steaming as the processing method of *Rehmannia* in Han dynasty [J]. Sci Bull, 2021, 66(4):307-309.
- [107] 李培燕. 大米在不同蒸煮条件下淀粉消化性差异的相关因子解析[D]. 天津: 天津科技大学, 2017.

[责任编辑 刘德文]