

中药炮制机制的现代研究进展*

吴迪,董磊

漯河市中医院,河南 漯河 462000

摘要:中药炮制是一项传统制药技术,是中药区别于天然药物的标志,目前,其研究方向主要集中于中药炮制的炮制机理、传统工艺、历史沿革等。本文梳理探究近些年中药炮制机制研究领域相关成果,分析并研究其中存在的问题,指出研究要注重从药物吸收代谢角度研究中药炮制机制、加强炮制佐料作用机制及注重多维度分析与统计等方面的研究,为中药炮制机制研究提供新思路。

关键词:中药炮制机制;体内吸收代谢;辅料炮制;统计分析;研究进展

DOI:10.16367/j.issn.1003-5028.2023.08.0254

中图分类号:R259 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5028(2023)08-1292-05

Progress in Modern Research Progress in the Processing Mechanism of Chinese Medicinals

WU Di, DONG Lei

Luohe Hospital of Traditional Chinese Medicine, Luohe, Henan, China, 462000

Abstract: Chinese medicinal processing is a unique pharmaceutical technology that distinguishes Chinese medicinal from natural medicines. Current research on Chinese medicinal processing mainly focuses on its processing mechanism, traditional techniques, historical evolution, etc. This paper reviews recent achievements in Chinese medicinal processing mechanism research, analyzes the existing problems, and proposes centering future research on the Chinese medicinal processing mechanism with regard to drug absorption and metabolism. Furthermore, researchers should consider the role of processing adjuvants and apply multi-dimensional analysis and statistical methods to provide new insights into the study of Chinese medicinal processing mechanism.

Keywords: Chinese medicinal processing; absorption and metabolism in vivo; auxiliary materials processing; statistical analysis; research progress

中药炮制是我国中医药学的独有特色,制药如练兵,率未练之兵不能克敌制胜,用未炮之药难得药到病除^[1-2],由此可见炮制在中药中占据着重要角色。炮制不仅能够消除和降低药物毒副作用,还能提高药物的功能、性味。炮制增效、减毒、缓性等原理阐明了部分中药炮制机制,使得其获得显著发展。近些年,随着现代医学技术的发展,新手段和新思路在中药炮制机制研究中得以应用,如体内吸收、肠吸收转运、生物转化及代谢组学等^[3-5]。通过多种新

手段的综合应用,从而丰富中药炮制机制的研究。

1 中药炮制机制研究进展

1.1 从增效角度研究 中药炮制是我国的一项传统制药技术,其能够除去药材中多余的杂质,使药材更纯净;炮制后的药材更便于制作其他剂型且便于贮存,能够降低或彻底消除中药中的毒副作用;还可以增强药物功效。其中增效是中药炮制的主要目的之一,是保障中药饮片临床有效性的有效手段。中药炮制的增效原则具体为炮制用药性相对立的辅料

* 基金项目:河南省医学科技攻关项目(202102284)

来制约中药的偏性或改变药性,如酒制大黄、茺萸制黄连、盐水益智仁。此外,中药炮制还可用药性相似的辅料或某种炮制方法来增强药效,如胆汁炙黄连、盐水制知母/黄柏、酒炙仙茅/阳起石、蜜炙百合/甘草等。随着中药理论不断发展与完善,醋以其独特的性质和优势,在中药炮制领域的应用也愈发广泛,如《太平惠民和剂局方》中记载当时醋淬、醋蒸、醋炙等有关工艺。我国是世界上最早应用谷物酿制为醋的国家,早于《五十二病方》记载“取牢渍醢中,以熨其种处”,提示醋在周朝以前就已普遍应用^[6-7]。此外,名医张仲景将醋记作“苦酒”,名医李时珍将醋记作“酢”,贾思勰更是在其名著《齐民要术》中提出以“黄衣”制成醋的观点。历代医家将醋的功效主要集中在增强止痛、活血行气、散瘀解毒等方面,如魏晋时期认为醋具有消散解毒之功;唐代《本草拾遗》认为醋有行气活血之功;清代《本草备要》增加了醋能够下气消食的观点;《随息居饮食谱》中认为醋具有强筋换骨、开胃养肝的作用^[8]。醋作为炮制辅料已有多年历史,辅料质量对中药质量有着重要影响,而醋制中药更是中药炮制“增效”的典型代表^[9-10]。中药炮制辅料醋均以米醋为主,且其他果醋均不能入药,要求米醋不仅要有温热之性,还需要有全谷物之气。如《新修本草》明确规定辅料的醋必须以米醋为主,《证类本草》也证实:“唯米酒、米醋入药”的观点。现代不少学者也作出相关研究,如孙晓惠等^[11]用正交试验法优化八角莲的醋制工艺,该研究得知最佳条件为醋酸度 4%,用醋量 10%,闷润时间 40 min,炒制时间 10 min,4 种成分总含量为 11.577 9 mg·g⁻¹,证实优选出的醋制八角莲炮制工艺可行,为八角莲后期进行炮制减毒增效研究奠定基础。游修琪等^[12]研究大剂量醋重复炮制对延胡索成分的影响得知,100 g 延胡索用 30 mL 醋炮制其有效成分延胡索乙素和原阿片碱溶出量最高,炮制方法以炒法为佳,大剂量醋重复炮制延胡索使成分减少,长时间醋煮法炮制使成分含量下降。另在诸多研究中发现,米醋所含次生代谢物少,避免了其他原料酿醋中存在其他代谢产物对药材药性功效产生影响的现象^[13-14],这可能也是历代炮制用醋均选用米醋或陈年米醋的原因之一。

1.2 从减毒角度研究 中药材多数生活在山里、土壤、森林里,为了自身生存,部分中药材在生长过程

带有相应毒性,需要通过中药炮制以降低其毒性含量及改变有毒的化学成分。中药炮制是基于中医药理论,根据药物自身性质与辨证施治用药的需要,继而进行不同的炮制技术^[15]。炮制能够减轻药物毒素,虽然目前多数药物炮制减毒机理尚未统一,但是部分中药的炮制减毒机理基本明确,如乌头类中药含有乌头碱的成分,经过蒸煮热处理或水漂处理后能够使乌头碱分解或水解成无毒、低毒的乌头原碱与乌头次碱^[16-17]。又如在炮制过程,半夏的毒性蛋白和草酸钙针晶也被相应破坏,继而降低毒性^[18]。净制去毒是常用的炮制方法之一,其亦是最简单的去毒方式。中药远志净制始于公元 234 年的《华氏中藏经》的“去心”,被历代沿用至今^[19-21]。如张玉莹^[22]选用甘草制远志作为研究对象,并使用 L₉(3⁴) 正交试验法结合超高效液相色谱-三重四极杆-串联质谱定量分析对远志炮制工艺进行优选,并从细胞水平和动物水平层面以减毒增效双重角度对最优炮制工艺进行验证,最终确定甘草制远志的最佳炮制工艺。此外,该研究也证实生远志具有较为强烈的急性毒性和胃肠毒性,经炮制后毒性有所降低,其中甘草 12 g 加水适量,煎煮两次,去渣,合并滤液并浓缩至 40 mL,加净远志 100 g,闷润 30 min 后,300 W 功率下用电磁炉炒至汤吸尽,取出,干燥得到的远志炮制品毒性最低。

1.3 体内吸收代谢研究 中药经炮制后除了会改变药理效应和化学成分外,还可能引起体内吸收代谢过程等一系列复杂变化,因此有学者从化学成分入手,采取血药浓度测定法、血清药物化学法及药理效应法等药代动力学方法深入观察中药炮制前后活性或毒性成分在体内吸收、代谢的变化规律^[23-26],如延胡索炮制品、盐炙益智仁、熟大黄、苦杏仁炮制品等^[27-30]。孙娥等^[30]基于代谢组学整体上研究了淫羊藿炮制后化学成分的变化及其补肾壮阳的增效机制,且从植物代谢组学方面比较研究了淫羊藿炮制前后次生代谢产物的差异,期望找出炙淫羊藿的药效物质基础。从药物代谢组方面研究朝藿定 A、箭藿苷 B、宝藿苷 I 在大鼠体内的代谢产物及其代谢途径,以期寻找淫羊藿炮制后增效物质基础。基于生物代谢组学研究肾阳虚潜在的生物标志物,比较淫羊藿生品与炮制品对肾阳虚大鼠血浆代谢谱的调节作用,以期从整体上评价炙淫羊藿补肾助阳的

增效机制^[2]。

2 中药炮制机制存在的不足与优化策略

2.1 吸收代谢方面 基于上述研究进展分析可以得知,目前对中药炮制机制研究主要采用化学、药理学为主,而生物运化、体内吸收分布这些新手段应用较少^[31-35]。从中药炮制机制研究现状而言,缺乏综合性的深入研究,如在炮制前后中药活血成分吸收代谢方面缺乏详细的阐述^[36-39]。中药活血成分是体内运转过程吸收与代谢的关键环节,更是中药炮制机制的切入点^[40-43]。大部分中药需要克服肠道吸收屏障网络作用才能充分发挥治疗效果,肠吸收屏障网络由化学屏障、生化屏障和物理屏障组成,其是机体重要保护系统,可以阻断毒物及抗原吸收^[44-47]。化学屏障含有各种水解酶,蛋白类和很多中药成分会被肠道化学屏障所破坏^[48-50]。生化屏障可将已进入细胞的相应药物代谢,也可将细胞内相应药物排出细胞外,从而减少细胞内药物浓度^[51]。物理屏障能够保护上皮细胞微绒毛免受化学损伤,亦是药物吸收的障碍。李仁杰等^[47]基于课题组多年来对炙淫羊藿炮制机制的研究实践,集成多学科的理论和技术,初步构建了基于化学成分转化-肠吸收屏障网络耦联作用的中药炮制机制研究体系,形成了“化学成分变化-生物转化-体内外代谢-肠吸收转运-药动学结合药效学-药效机制”的创新研究模式,并结合淫羊藿以及其他中药炮制机制研究的具体实例,对该研究体系的学术思想、研究方法与关键技术进行详细探讨,将有利于系统、深入地挖掘中药炮制的现代科学内涵,丰富中药炮制理论。有学者通过研究机体受外界刺激后内源性小分子物质代谢网络的变化来推断机体的生理或病理状态。由于其具有整体性、全面性、动态性的特点,与中医药的整体观念不谋而合,因此近年来已经在中药炮制领域广泛应用。且也有研究综述了代谢组学技术在中药炮制机制及炮制质量控制方面的应用,并对该技术在传统中药炮制领域的发展前景进行展望。因此,深入研究肠吸收屏障网络对中药炮制前后活性成分或吸收代谢影响有着实际意义,有助于中药炮制理论往科学方向发展^[52-53]。

2.2 辅料炮制机制研究 应用辅料炮制可以增强主要疗效和降低毒性,起到影响主药性味、归经作

用。由于目前辅料炮制原理研究鲜有,均多集中在分析辅料炮制后中药有效成分含量的变化等研究,无法突出辅料炮制特点。中药在炮制过程中辅料附在药物表面,随饮片煎制进入体内,随时影响药物在体内的吸收和代谢情况,而这些变化与炮制品疗效和毒副作用改变紧密关联。因此,加强辅料炮制机制研究应从炮制辅料与炮制过程中加热、冷却等因素进行,同时结合炮制辅料本身性质,注重其化学成分变化及在体内过程的影响,继而丰富辅料炮制的机制^[54-57]。

2.3 多维度与数据统计分析研究 中药炮制机制研究是多维度与高技术密集的工程,应开展药效学、化学、分子生物学、毒理学等多维度进行研究,相辅相成,多指标分析,继而揭示中药炮制前后作用机制与科学内涵。借助互联网技术进行中药炮制机制研究,提高中药炮制机制高效信息收集能力,建立先进数据处理系统,针对不同中药的特点,尝试应用关联规则、聚类分析、主成分分析等多种数据处理方法,对研究结果进行不同维度总结和分析,挖掘潜在信息和规律,探究中药更深层面的炮制机制^[58-59]。

3 结语

中药炮制研究是中药炮制学和中药现代化不可缺少的环节,由于中药在炮制后归经变化、药性及升降沉浮变化机制方面仍为匮乏,满足不了新时代要求,严重制约中药炮制学的发展。因此有待用现代先进手段对其进行深入研究,如在研究中药炮制文献基础上强化对中药炮制经验的研究;加强中药理论在中药炮制上的理论研究;重视辅料炮制作用机制研究;注重多维度与数据统计分析等,进一步阐明中药炮制方法的现代科学内涵,更好发扬和继承中药炮制理论,保持我国传统医药的特色和优势,保证临床用药的安全性和有效性。

参考文献:

[1] 石芸,徐长丽,金俊杰,等.“逢子必炒”炮制理论的传统认识与现代研究进展[J].中草药,2022,53(7):2227-2236.

[2] 杨冰,杨陆,周滨滨,等.新世纪20年:中药炮制机制研究热点与前沿分析[J].中国中药杂志,2022,47(5):1161-1169.

[3] 章晓云,曾浩,李华南,等.痛风性关节炎的发病机制

及中医药治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(11): 256 – 267.

[4] 叶洵, 梁琪, 王丹, 等. 中药饮片质量标准性状数字化研究的进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1240 – 1245.

[5] 孙嘉辰, 李霞, 王莹, 等. 中药加工炮制过程中质量标志物的研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2593 – 2602.

[6] 李昱, 苏联麟, 季德, 等. 炮制辅料醋的历史沿革及现代研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(16): 4083 – 4088.

[7] 李永军. 结合现代药理学研究谈醋的炮制作用[J]. 中国中医药咨讯, 2011, 3(16): 27.

[8] 吴卫东. 醋制中药初探[J]. 天津中医学院学报, 2001, 20(1): 44 – 53.

[9] 张倩, 薛蓉, 徐瑞杰, 等. 中药“醋制入肝”炮制理论的研究进展与探讨[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 4854 – 4862.

[10] 张锦铭, 高成健, 穆萱年. 浅谈中药炮制中的醋制[J]. 河北中医, 2003, 25(11): 872.

[11] 孙晓惠, 梁子聪, 陆锦锐, 等. 黔产八角莲醋制的炮制工艺优化[J]. 黔南民族医学学报, 2023, 36(1): 7 – 9.

[12] 游修琪, 李先端, 顾雪竹, 等. 醋制增效理论实验研究 I: 大剂量醋重复炮制对延胡索成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(2): 11 – 14.

[13] 胡欣燕, 李璐瑒, 郭桂明. 醋制中药古今文献整理研究[J]. 新中医, 2017, 49(9): 150 – 152.

[14] 彭新, 陈晓辉, 周浩, 等. 中药醋制入肝减毒、增效现代研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 190 – 194.

[15] 李东辉, 吴红伟, 李国峰, 等. 中药炮制前后化学成分转化的研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(1): 106 – 114.

[16] 李婷, 张晓乐, 倪文超, 等. 附子古今用量变化浅析[J]. 河南中医, 2022, 42(1): 26 – 28.

[17] 赖长江生, 陈泽炎, 邱子栋, 等. 中药煎煮的化学反应机制研究现状[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 890 – 899.

[18] 杨馥嘉, 陈静, 李海东, 等. 半夏的毒性成分及减毒炮制方法的研究进展[J]. 饲料工业, 2023, 44(7): 94 – 98.

[19] 毛福英, 赵云生, 王建寰. 远志炮制历史沿革及研究进展[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(10): 148 – 150.

[20] 林敬开. 中药远志活性成分与安神性研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.

[21] 翁倩倩, 赵佳琛, 张悦, 等. 经典名方中远志的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1238 – 1244.

[22] 张玉莹. 基于毒效关联的远志炮制工艺研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.

[23] 王波, 王丽, 刘晓峰, 等. 中药甘草成分和药理作用及其现代临床应用的研究进展[J]. 中国医药, 2022, 17(2): 316 – 320.

[24] 杨飞, 王信, 马传江, 等. 天麻加工炮制、成分分析与体内代谢研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(11): 2207 – 2215.

[25] 隗鑫瞳, 王杰, 陈威, 等. 代谢组学在中药炮制领域中的应用概述[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 593 – 602.

[26] 陈志敏, 胡昌江, 郑午, 等. 代谢组学在中药炮制机制研究中的应用概述[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 275 – 279.

[27] 解杨, 钟凌云, 王卓, 等. 现代医药前沿技术在中药炮制中的应用[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(10): 116 – 121.

[28] 姚玲玲, 柯昌强, 刘佳, 等. 不同炮制程度中药饮片蜜炙甘草的次生代谢化学成分组学研究[J]. 药学学报, 2021, 56(5): 1444 – 1452.

[29] 曾林燕, 曾鸿莲, 谭淑仪, 等. 基于 5 – HMF 的产生机理、代谢、生物活性及其在中药加工过程变化的研究概述[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 507 – 514.

[30] 孙娥, 徐凤娟, 张振海, 等. 中药炮制机制研究进展及研究思路探讨[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 363 – 369.

[31] 曹璐靖, 詹淑玉, 姬翔宇, 等. 近五年中药提取物多成分药代动力学研究进展[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(13): 3270 – 3287.

[32] 潘凌云, 徐雯, 王楠, 等. 动物体内过程研究方法在中药炮制领域应用现状分析[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(2): 624 – 627.

[33] 孙娥, 韦英杰, 张振海, 等. 基于黄酮成分吸收代谢的炙淫羊藿炮制机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 383 – 390.

[34] 陆兔林, 苏联麟, 季德, 等. CYP450 酶与中药代谢相互作用及酶活性测定的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(18): 3524 – 3529.

[35] 周鸿, 黄含含, 张静泽, 等. 川芎 – 当归药对研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(1): 184 – 188.

[36] 陈锐娥, 申东艳, 李鹏, 等. 中药药对的系统研究

(V): 丹参三七药对研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2012, 14(2): 1342–1348.

[37] 王元清, 严建业, 龚力民, 等. 淫藤骨痹康方挥发油活血药效物质基础研究[J]. 中药材, 2014, 37(8): 1425–1429.

[38] 钟伟, 王永刚, 李彩虹, 等. 益气活血类中药干预心肌能量代谢的实验研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(3): 689–691.

[39] 王恒和, 王苗森, 吕双宏, 等. 基于“证治代谢组学”假说探讨中药(单体/复方)药效物质基础的研究思路与实践[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2021, 23(1): 7–12.

[40] 莫枢, 孙柯煊, 崔琰, 等. 补肾活血中药复方含药血清通过调节 NCC 和 CLC-5 对高盐诱导的体外 NRK-52E 细胞发挥保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(5): 898–908.

[41] 韩杨杨, 王海娟, 韩玉洁, 等. 基于网络药理学及实验验证探讨益气温阳活血利水中药组分配伍防治慢性心力衰竭作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(4): 677–692.

[42] 俞佳峰, 吴先昊, 胡翠, 等. 平性活血化瘀中药及其化学成分抗血小板聚集作用机制的研究进展[J]. 江西化工, 2023, 39(2): 6–9.

[43] 孙立亚, 奚悦. 中药通过调控骨代谢相关信号通路治疗糖尿病骨质疏松的研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2580–2586.

[44] 谭晓斌, 贾晓斌, 陈彦, 等. 从肠吸收屏障网络进行中药基础研究的思路及探索[J]. 中草药, 2009, 40(10): 1520–1524.

[45] 代伟. 中药炮制机制研究进展及研究思路探讨[J]. 医药前沿, 2015(13): 17–18.

[46] 刘青春, 赵军宁, 彭伟, 等. 药物 ADME 体外筛选模型及其在中药研究中的应用[J]. 中成药, 2009, 31(3): 453–457.

[47] 李仁杰, 贾晓斌, 兰雪莲, 等. 脂质体载体促进淫羊藿苷元透过肠道膜屏障的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(4): 304–306.

[48] 李芸霞, 彭成. 中药口服吸收屏障研究方法[J]. 中药与临床, 2010, 1(3): 55–58.

[49] 高春华, 王亚娟, 张亚秋, 等. 中药透皮吸收促进剂的研究概况[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 852–853.

[50] 任小娟, 吕书勤, 邓皖利. 中药对肠黏膜屏障保护的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(5): 78–79.

[51] 高涛, 刘蕾, 吴燕, 等. 传统中药王氏保赤丸的临床前毒理研究(英文)[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2022, 31(1): 31–46.

[52] 决利利, 梁婧, 李晓婷, 等. 松果菊苷固体脂质纳米粒的制备及其在体肠吸收特性、体内药动学研究[J]. 中成药, 2022, 44(8): 2429–2434.

[53] 周悦, 马丽霞, 陈军, 等. 中药复方口服制剂肠吸收评价方法研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(8): 2126–2130.

[54] 陈青青, 任蓉蓉, 张青青, 等. 桔梗多糖对桔梗皂苷 D 在体肠吸收的影响[J]. 中成药, 2021, 43(3): 569–574.

[55] 黄同德, 周贵枝. 辅料在中药炮制中的作用机制[J]. 实用医技杂志, 2005, 12(13): 1733–1734.

[56] 李小宁, 龚千锋, 于欢, 等. 液体炮制辅料应用概况[J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(2): 117–121.

[57] 马冬妮, 李芸, 杨秀娟, 等. 肉苁蓉产地采收加工及炮制方法的研究进展[J]. 中国药房, 2019, 30(6): 839–841.

[58] 林源, 朱雪艳, 黄豆豆, 等. 基于 UPLC-MS 法及网络药理学预测紫红参质量标志物[J]. 中成药, 2023, 45(2): 613–619.

[59] 武旭, 王晶, 邹婷, 等. 基于网络药理学的制天南星炮制增效研究[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(2): 357–366.

收稿日期: 2023-02-26

作者简介: 吴迪(1988-), 女, 河南漯河人, 医学学士, 主管中药师。

(编辑: 孙亚萍)