

“ 中药炮制共性机理与质量标准研究 ”

基于种子类中药逢子必炒探讨中药炮制共性机理及特征性质量标准

蔡宝昌^{1,2,3*}

(1.南京中医药大学,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 210023;2.南京海昌中药集团有限公司,江苏 南京 210061;3.南京海源中药饮片有限公司,江苏 南京 210061)

摘要: 种子类中药逢子必炒的炮制理论具有丰富的科学内涵,但在种子类中药炒制机理研究中,其炒制过程的内在变化过程和变化规律尚不清楚,药效物质不明确,且缺少特征性质量标志物,难以有效控制质量。揭示种子类中药逢子必炒共性规律,对于建立中药饮片特征性质量标准具有指导意义。基于逢子必炒炮制理论的研究,提出采用谱效相关分析的研究方法,研究炒制过程化学成分及药效作用变化,阐明其药效物质基础,揭示炒制过程共性变化规律;同时,结合体内过程研究,阐明炒制过程对药效物质的影响,进而明确中药的体内药效物质基础;在此基础上,采用一测多评技术和液质联用技术等方法,研究建立中药饮片特征性质量标准,指导中药饮片规范化炮制和临床合理使用。

关键词: 逢子必炒;炮制机理;质量标准;中药

中图分类号:R283 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2017)05-0443-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0443

Exploration of the Common Processing Mechanism and Characteristic Quality Standard Based on the Theory of Seed Drugs Be Stir-Heated

CAI Bao-chang^{1,2,3*}

(1. *Engineering Center of State Ministry of Education for Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China*; 2. *Nanjing Haichang Chinese Medicine Group Co., Ltd., Nanjing, 210061, China*; 3. *Nanjing Haiyuan Prepared Slices of Chinese Crude Drugs Co. Ltd., Nanjing, 210061, China*)

A

药都要炒制后才能入煎,考证历代本草,其理论依据始见于明·罗周彦《医宗粹言》诸药制法项下“决明子、萝卜子、芥子、苏子、韭子、青箱子,凡药中用子者,俱要炒过研碎入煎,方得味出,若不碎,如米之在(谷),虽煮之终日,米岂能出哉。”在此后经过若干历史时期的演变和临床实践,通过口耳相传的形式被继承下来。逢子必炒中所谓之“子”,其主体泛指带“子”字的种子类及部分果实类药材。炮制方法多为清炒法,其中又以微炒法为主。近代我国出版的各种中药炮制学专著,中药炮制学教材,在需要炒制的子实类药材项下,大多冠以炒后鼓起、炸裂、质脆易碎、便于煎出有效成分等作用,并注明用时捣碎^[2]。

1 种子类中药逢子必炒炮制机理研究现状

传统中药炮制理论认为,种子类中药炒制的目的可以概括为以下几个方面:①有利于粉碎和有效成分煎出,提高药效。有些种子类中药具有坚韧而厚的果壳或种皮,不利于内部有效成分的煎出,经炒制后果壳疏松酥脆,种皮破裂,有利于溶媒的进入而提高有效成分的煎出。②除去非药用部分,保证药物净度。有些种子类中药在采收时带有果柄、果壳等非药用部分,经炒制后,这些非药用部分由于焦脆易于除去。③降低或消除毒性。有些种子类中药具有较大的毒性,经过炒制,降低或消除其毒性,如马钱子、苍耳子等。在高温条件下,可使一部分毒性成分破坏或转化,降低药物毒性。④改变或缓和性能,减少副作用。有些种子类中药通过炒制可以改变或缓和其性能,减少副作用,扩大应用范围。如牛蒡子有散热、利咽、消毒之功,经炒后能缓和寒滑之性。⑤灭活酶类,减少有效成分分解。有些含有苷类成分的种子类中药,如白芥子、苦杏仁等,炒后可破坏酶而保存苷^[3],从而保证药效,消除或减少了不良反应的发生。上述逢子必炒的炮制理论得到了很多现代科学研究的证实,说明种子类中药逢子必炒具有一定的科学内涵^[4]。

白芥子具有温肺豁痰利气、散结通络止痛的功效,临床常炒制后使用。白芥子中含有多种糖苷类化合物,这些成分本身无刺激性,但酶解生成芥子油,具有辛辣味和刺激性,而炒制过程可以起到杀酶保苷的作用,确保白芥子苷在胃肠道环境中缓慢水解,逐渐释放出芥子油而发挥治疗作用^[5]。采用 HPLC 及 LC-MS 方法定量分析白芥子炮制过程中的成分变化,结果还发现芥子碱的含量在 15 min 开始显著降低,同时分解产生对羟基苯甲酸^[6]。

蔓荆子有生用和炒用之分,其炮制目的为除去非药用部位,缓和药性,便于制剂,易于煎出有效物质,从而提高蔓荆子饮片疗效。研究表明,蔓荆子经过炒制,挥发油含量显著下降,而总黄酮含量显著上升,蔓荆子黄素含量变化不显著^[7]。这可能与蔓荆子在加热过程中,挥发油等易挥发的成分减少,而不易挥发的黄酮类成分(如蔓荆子黄素、牡荆素等)相对升高有关。最终达到降低挥发油含量,缓和药性^[8],提高疗效的目的。

牵牛子生用偏于逐水消肿、杀虫。炮制后可降低毒性,缓和药性,易于粉碎和煎出,以消食导滞见长^[9]。现代研究发现,牵牛子经炒制后中咖啡酸含量降低为原来的 10% 左右,且炮制后多种化学成分发生了变化,含量有升有降,并有新成分产生。炒制加热过程可能使具有强烈的泻下作用的苷类分解,如牵牛子苷,起到缓和药性的目的^[10]。

由此可见,逢子必炒理论有长期的中医临床实践作为基础,具有丰富的科学道理。但目前种子类中药炒制机理研究多停留在炮制前后部分化学成分和药效作用的变化,究竟哪些成分的变化引起什么功效的改变?化学成分变化和药效作用变化的相关性如何?这些都没有得到全面的揭示和阐明。因此,对于种子类中药逢子必炒的炮制机理还有待进一步的深入研究。

2 中药炮制过程化学变化共性规律研究现状及存在问题

中药炮制过程化学变化是中药炮制机理研究的一个重要课题。只有阐明中药炮制的机理,才能更好的指导炮制工艺研究和制定中药饮片质量标准^[11]。近年来,很多中药炮制过程的化学机理得以初步阐明。

研究发现,中药在炮制过程中发生了复杂的化学变化,但相同的炮制方法引起的化学变化可能存在一定的共性规律,研究和阐明这些共性规律,对于揭示中药炮制机理具有指导作用。以蒸制法为例,中药在蒸制过程中,其内在成分常发生水解反应,引起成分改变,进而引起临床疗效改变。如人参经高温蒸制后成为红参,具有较好的抗肿瘤活性^[12]。人参中含有大量的皂苷类成分,包括原人参二醇型、三醇型和齐墩果酸型人参皂苷,在蒸制过程中,丙二酸单酰基人参皂苷常发生酯键水解反应;达玛烷型人参皂苷主要发生 20 位糖苷键水解反应;齐墩果酸型人参皂苷多发生酯苷键和醚苷键的水解反应^[13-14]。

生地黄加工蒸制成熟地黄的过程中,环烯醚萜苷类成分存在不同程度的水解反应,其水解程度与糖的数目有关,单糖苷水解最多,其次是双糖苷,而三糖苷几乎不水解^[15]。李松林等^[16]采用UHPLC-QT-OF-MS技术分析地黄蒸制前后的成分变化,结果证实了蒸制过程中存在环烯醚萜苷类成分的水解反应。山茱萸常用酒蒸法炮制,酒蒸后补益肝肾的作用增强。本项目组对山茱萸蒸制前后没食子酸、5-羟甲基糠醛(5-HMF)、莫诺苷和山茱萸新苷等6个成分进行了定量分析,根据这些成分的含量变化规律和结构特点,推测山茱萸蒸制过程中发生了水解反应。这些成分变化也是山茱萸炮制后临床药效改变的基础^[17-18],如5-HMF对肝细胞有保护作用^[19]。

上述研究表明,人参、地黄和山茱萸虽然所含成分各不相同,但在蒸制过程中,都发生了共性反应—水解反应。种子类中药常炒制后使用,并产生了逢子必炒的理论,在炒制过程中发生了复杂的化学变化,但这些内在变化之间是否存在一个共性机理?还有待进一步深入研究。本项目前期研究发现,牛蒡子在炒制过程中,主要化学成分牛蒡苷发生分解反应,含量显著降低,生成牛蒡苷元,这是牛蒡子炒制前后药效变化的重要物质基础。文献报道显示,白芥子在炒制过程中,芥子碱分解产生对羟基苯甲酸^[6],这可能是白芥子炒制前后药效变化的原因之一。苍耳子在高温炒制过程中, β -D-呋喃果糖基- α -D-吡喃葡萄糖苷等糖苷类成分发生分解反应,生成新的化学成分,这也是苍耳子炒制后毒性降低的主要机理^[20]。因此,种子类中药在炒制过程中可能包含着一个共性机理,有必要选择代表性种子类中药进行深入研究,揭示其共性变化和变化规律,进而全面阐明种子类中药逢子必炒的科学内涵。

3 中药饮片特征性质量控制标准研究存在的问题

中药材经炮制后得到的饮片,既可直接用于临床配方,又可用于中药制剂的生产,其质量优劣直接影响到临床疗效的好坏。目前,《中国药典》和各省、市、自治区地方炮制规范共同形成了中药饮片的质量标准体系。由于中药饮片化学成分十分复杂,采用当前的质量评价方法与质量控制标准,尚存在一定的缺陷,亟待研究建立更加科学、合理、可控的中药饮片质量评价标准^[21]。

现行的中药饮片质量标准忽略了炮制前后饮片发生的变化,不能全面体现炮制的作用。如地黄具有清热凉血、养阴生津的功效,临床主要用于热入营

血、温毒发斑、热病伤阴、骨蒸劳热等;经酒蒸制法炮制成为熟地黄后,功效都发生了变化,具有滋阴补血、益精填髓的功效,临床主要用于血虚萎黄,心悸怔忡,月经不调,内热消渴等。2015年版《中国药典》中,生地黄以梓醇和毛蕊花糖苷作为检测指标,熟地黄以毛蕊花糖苷作为检测指标。地黄炮制前后的性味归经和功能主治是有区别的,但质量控制中采用基本相同的评价指标和检测方法显然是不合理的,因此,需要深入研究建立能体现炮制前后饮片特点的质量标准。

中药经过炮制后发生的变化极其复杂,包括量变和质变,有些成分含量增加,有些成分含量降低,也会形成新的成分,而真正起药效作用的不一定是原来存在于药材中的成分,有可能是炮制后产生的新成分。因此,中药饮片的质量标准应该区别于中药材的质量标准,制定切合实际和符合中医药用药理论的中药饮片质量标准。在中药饮片质量标准制定过程中,应深入研究炮制前后含量显著变化的成分和炮制后产生的新成分,建立更加科学、合理、有专属性的中药饮片质量标准^[22]。

中药经过加工炮制后化学成分发生了复杂变化,而这些成分中只有直接被人体吸收的直接有效成分才是质量控制的关键。它能准确反映饮片的内在质量和中药炮制的目的^[23]。以含苷类中药为例:大部分含苷类成分的中药经口服后,苷类成分并不能直接被人体吸收,只有将苷转化成苷元后,才能被吸收从而发挥疗效。因此,中药饮片不能简单以主要(指标)成分含量作为质量控制标准,而应在体内吸收过程研究的基础上,将能直接发挥药效的成分作为中药饮片的质控指标,这样才能建立与药效相关的中药饮片质量标准。

4 中药炮制共性机理研究技术及展望

谱效关系是在中医药理论现代研究的基础上,以中药指纹图谱为基础,以效应学为主要内容,应用生物信息学方法,建立中药指纹图谱与中药药效内在关系的一门学科。近年来,国内外学者探索建立了谱效关系的研究模式,并在单味药及复方的药效物质研究、组分配伍研究、工艺优化研究及中药炮制机理研究中得到了较好应用,本项目组前期已经进行了系统综述^[24],比较有代表性的研究工作,如Chen C等^[25]采用GC-MS结合药理学研究方法建立了川芎的谱效关系研究方法,确定了川芎的主要药效物质基础。

体内过程研究主要揭示中药在体内的药效成分和毒性成分的变化过程和变化规律。在中药炮制研究中,通过体内过程研究可以阐明炮制过程对中药成分体内过程的影响,为中药炮制机理研究奠定基础。王萍等^[26]研究发现延胡索醋炙能加快延胡索乙素和去氢紫堇碱在体内的吸收,同时延缓二者的消除。房敏峰等^[27]研究发现,苦杏仁生品和炮制品灌胃给药后均未检测到原型成分,其代谢产物经质谱鉴定为野樱苷;且炮制后代谢产物野樱苷在大鼠体内的药时曲线与生品有明显不同。

中药饮片采用单一成分难以有效控制其质量,采用多指标和多成分进行质量评价的检测成本及技术要求高,难以推广应用。近年来,王智民等^[28]提出“一测多评”法,通过测定一个成分含量,结合校正因子计算,实现对多个成分含量测定的方法。目前,2010年版《中国药典》一部中,已经收载该方法测定黄连中小檫碱、巴马汀、黄连碱、表小檫碱、药根碱等5个成分的含量。近年来,国内多个课题组都在开展该方法的研究,该方法对于建立中药炮制前后特征性质量标准具有重要参考价值。

种子类中药逢子必炒炮制理论具有丰富的科学内涵,在炒制过程中可能存在共性规律,有待开展系统研究揭示。在进行种子类中药逢子必炒共性机理研究中,应该探索采用谱效关系的研究方法,揭示种子类中药炒制过程化学和药效变化,阐明其药效物质基础。在此基础上,针对炮制前后主要化学成分进行体内过程分析研究,进一步研究其体内变化过程和变化规律,明确种子类中药炒制过程体内药效物质基础。最后,综合采用一测多评法、液质联用技术和化学计量学方法,系统研究建立种子类中药炮制前后特征性(专属性)质量标准,有效控制饮片质量,规范中药饮片加工炮制,指导临床合理用药。

参考文献:

[1] 蔡宝昌. 中药炮制学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009:1-3.
CAI BC. Science of Chinese Processing Medicine [M]. Beijing: China press of traditional Chinese medicine, 2009:1-3.

[2] 郭建民. “逢子必炒”之探索[J]. 贵阳中医学院学报, 1994, 16(3):59-60.
GUO JM. Exploration of seed drugs be stir-heated[J]. J Guiyang Coll Tradit Chin, 1994, 16(3):59-60.

[3] ZHAO ZZ, LIANG ZT, CHAN K, et al. A unique issue in the standardization of Chinese materia medica; processing[J]. Planta Med, 2010, 76:1975-1986.

[4] 刘斌. 中药炮制过程中化学成分的变化及其机理[J]. 中草药, 1997, 28:566-568.

LIU B. The changes in chemical composition and the mechanism during processing of Chinese medicine [J]. Chin Herb Med, 1997, 28:566-568.

[5] 郁露, 孙素琴, 周群, 等. 白芥子炒制过程的红外及二维相关光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2006, 26(12): 2181-2185.
YU L, SUN SQ, ZHOU Q, et al. Research on parching procedure of white mustard seed with fourier transform infrared spectroscopy and two-dimensional IR correlation spectroscopy [J] Spectrosc Spectr Anal, 2006, 26(12), 2181-2185.

[6] LIU LF, ZHOU H, SUN SQ, et al. The effects of Chinese traditional processing method on components in *Semen Sinapis Albae* [J]. Am J Biochem Biotech, 2005, 1: 64-68.

[7] 王坤, 张桂菊, 王宏. 不同地区炒蔓荆子中蔓荆子黄酮的含量 [J]. 中药材, 2009, 32(9):1372-1373.
WANG K, ZHANG GJ, WANG H. Determination the Vitexicarpin Content in Different Regions of Parched Medicinal Materials of *Vitex trifolia L* [J]. J Chin Med Mater, 2009, 32(9): 1372-1373.

[8] 郭长强, 程立方, 赵正红, 等. 蔓荆子及其不同程度炒制品总黄酮含量测定[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(5):30-32.
GUO CQ, CHENG LF, ZHAO ZH, et al. Determine the Total Flavone Content in Different Kinds of Parched Medicinal Materials of *Vitex trifolia L* [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Tech, 2005, 7(5):30-32.

[9] 王初, 孙建宇. 炮制对牵牛子有效成分及药效的影响[J]. 医药导报, 2008, 27(7):781-782.
WANG C, SUN JY. The effect of processing on the effective composition and pharmacodynamic effect of *Semen Pharbitidis* [J]. Her Med, 2008, 27(7):781-782.

[10] 田连起, 郑玉丽, 白吉星, 等. 牵牛子炮制前后咖啡酸的含量比较研究[J]. 中医学报, 2011, 26(5):595-597.
TIAN LQ, ZHENG YL, BAI JX, et al. Comparative study of Coffee Acid Content of *Pharbitis nil Choisy* before and after processing [J]. China J Chin Med, 2011, 26(5):595-597.

[11] 毛淑杰. 中药炮制机理初探[J]. 世界科学技术, 2003, 5(5):59-61.
MAO SJ. On the processing mechanism of traditional Chinese medicine [J]. World Sci Tech, 2003, 5(5):59-61.

[12] WANG CZ, AUNG HH, ZHANG B, et al. Chemopreventive effects of heat-processed *Panax quinquefolius* root on human breast cancer cells [J]. Anticancer Res, 2008, 28(5A): 2545-2551.

[13] PARK IH, PIAO LZ, KWON SW, et al. Cytotoxic dammarane glycosides from processed ginseng [J]. Chem Pharm Bull, 2002, 50: 538-540.

[14] KIM WY, KIM JM, HAN SB, et al. Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity [J]. J Nat Prod, 2000, 63: 1702-1704.

[15] KITAGAWA I, FUKUDA Y, TANIYAMA T, et al. Chemical studies on crude drug processing. VIII. on the constituents of

- Rehmanniae Radix.(2); absolute stereostructures of rehmaglutin C and glutinoid isolated from Chinese *Rehmanniae Radix*, the dried root of *Rehmannia glutinosa* Libosch[J]. Chem Pharm Bull, 1995, 43: 1096-1100.
- [16] LI SL, SONG JZ, QIAO CF, et al. A novel strategy to rapidly explore potential chemical markers for the discrimination between raw and processed *Radix Rehmanniae* by UHPLC-TOFMS with multivariate statistical analysis[J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 51: 812-823.
- [17] DU WF, CAI H, WANG MY, et al. Simultaneous determination of six active components in crude and processed *Fructus Corni* by high performance liquid chromatography[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48: 194-197.
- [18] CAO G, ZHANG Y, FENG J, et al. A rapid and sensitive assay for determining the main components in processed fructus corni by UPLC-Q-TOF-MS[J]. Chromatographia, 2011, 73: 135-141.
- [19] DING X, WANG MY, YAO YX, et al. Protective effect of 5-hydroxymethylfurfural derived from processed *Fructus Corni* on human hepatocyte LO₂ injured by hydrogen peroxide and its mechanism[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128: 373-376.
- [20] RUAN G, LI GK. The study on the chromatographic fingerprint of *Fructus xanthii* by microwave assisted extraction coupled with GC-MS[J]. J Chromatogr B, 2007, 850: 241-248.
- [21] 蔡皓, 秦昆明, 刘晓, 等. 中药饮片质量标准的研究现状及相关思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2011, 13(3):450-456. CAI H, QIN KM, LIU X, et al. Current Research Status and Relevant Thoughts on Quality Standardization of Chinese Herbal Pieces[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Tech, 2011, 13(3):450-456.
- [22] 秦昆明, 蔡宝昌. 中药饮片质量标准研究中的几个关键问题[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(3):519-525. QIN KM, CAI BC. Some Key Problems during Quality Standard Research of Pieces of Chinese Crude Drugs[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Tech, 2014, 16(3):519-525.
- [23] 陆兔林, 李金慈, 于江泳, 等. 中药标准物质在中药饮片质量控制中的应用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1):149-152. LU TL, LI JC, YU JY, et al. Application of traditional Chinese medicine reference standards in quality control of Chinese herbal pieces[J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(1):149-152.
- [24] 秦昆明, 郑礼娟, 沈保家, 等. 谱效关系在中药研究中的应用及相关思考[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(1):15-20. QIN KM, ZHENG LJ, SHEN BJ, et al. Application of spectrum-effect relationship in Chinese medicine research and related thinking[J]. China J Chin Mater Med, 2013, 38(1):15-20.
- [25] CHEN C, CHEN JX, WU HW, et al. Identification of key constituents in volatile oil of *Ligusticum chuanxiong* based on data mining approaches[J]. Pharmaceut Biol, 2011, 49(5): 445-455.
- [26] 王萍, 窦志英, 曹柳. 延胡索炮制品在大鼠血浆中的药动学研究[J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(13): 1013-1018. WANG P, DOU ZY, CAO L. Pharmacokinetics of processed products of *Rhizoma Corydalis* in rat plasma[J]. China J Chin Mater Med, 2009, 44(13): 1013-1018.
- [27] 房敏峰, 付志玲, 王启林, 等. 炮制对苦杏仁中苦杏仁苷在大鼠体内代谢的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(20):2684-2688. FANG MF, FU ZL, WANG QL, et al. Effect of processing on metabolism of amygdalin from bitter almond in rat [J]. China J Chin Mater Med, 2010, 35(20):2684-2688.
- [28] 王智民, 高慧敏, 付雪涛, 等. “一测多评”法中药质量评价模式方法学研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(23):1925-1930. WANG ZM, GAO HM, FU XT, et al. Multi-components quantitation by one marker new method for quality evaluation of Chinese herbal medicine[J]. China J Chin Mater Med, 2006, 31(23):1925-1930.

(编辑:董宇)