

“入盐走肾”理论的现代研究

李 凯^{1,2}, 周 宁¹, 张振凌^{1,2*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 呼吸疾病诊疗与新药研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘 要: “入盐走肾”理论是指导中药炮制的基本理论之一。近些年来, 学者围绕盐炙中药做了大量研究工作, 有力地推动了对“入盐走肾”炮制理论的科学阐释。从“入盐走肾”角度就近些年来盐炙中药研究进展进行综述, 并对目前研究中存在问题进行分析, 提出了盐炙中药的研究思路。

关键词: 入盐走肾; 盐炙; 中药炮制理论; 饮片; 药性理论

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)24-5281-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.24.034

Modern study on theory of “salt-processing enhancing drug into kidney meridian”

LI Kai^{1,2}, ZHOU Ning¹, ZHANG Zhen-ling^{1,2}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Collaborative Innovation Center for Respiratory Disease Diagnosis and Treatment & Chinese Medicine Development of Henan Province, Zhengzhou 450046, China

Abstract: “Salt-processing enhancing drug into kidney meridian” is one of the basic theories to guide the processing of Chinese materia medica (CMM). In recent years, scholars have done a lot of research work on salt-processing, which has effectively promoted the scientific explanation of the theory. In this paper, recent researches of salt-processed CMM from the perspective of “salt-processing enhancing drug into kidney meridian” were reviewed. Based on the analysis of the existing problems, this review provides a new idea for the mechanism study of salt-processing.

Key words: salt-processing enhancing drug into kidney meridian; salt-processing; processing theory of Chinese materia medica; medicine material crude slices; theory of Chinese materia medica property

“入盐走肾”理论是在中医基本理论“咸入肾”的基础上形成和发展起来的, 由明·陈嘉谟在《本草蒙筌》中首次明确提出, 是指导中药炮制的重要理论之一。明·李梴在《医学入门》中也提出了类似观点, 并认为“入肾用盐”。正是在这些理论的指导下, 历代盐制的中药品种较为丰富, 多达165种^[1], 盐制方法也较多, 如盐炒、盐炙、盐水浸、盐水蒸、盐水煮、盐水洗、盐水淬等^[2]。《中国药典》2015年版中记载的药材盐制方法有盐炙(也有盐水炙、盐水炒的描述)、盐蒸、盐炒等, 其中以盐炙法为主, 包括杜仲、补骨脂、菟丝子、续断、砂仁、酸枣仁、益智仁、小茴香、杜仲叶、蒺藜、吴茱萸、葫芦巴、

陈皮、香附、知母、黄柏、肉苁蓉、酸枣仁、车前子、关黄柏、沙苑子、泽泻、荔枝核、韭菜子、橘核、枸杞子, 共有26种, 临床应用也最多。近些年来, 学者对盐炙药物做了大量研究, 并就盐制中药研究进展进行了总结^[3], 但缺乏对辅料用盐及盐炙历史沿革的深入探析, 也未总结近些年来盐炙药物“入盐走肾”理论的研究概况。故本文从盐及盐炙药物的历史出发, 从“入盐走肾”角度, 对近些年来盐炙药物的研究进行总结。

1 盐与盐炙的历史考证

盐作为中药有悠久的历史。《神农本草经》记载有戎盐^[4], 《五十二病方》中也有“赣戎盐若美

收稿日期: 2017-09-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403102)

作者简介: 李 凯(1982—), 男, 博士, 副教授, 主要从事中药炮制研究。Tel: (0371)86635596 E-mail: cpulikai@163.com

*通信作者 张振凌, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药炮制研究。Tel: (0371)86635596 E-mail: zhangzli6758@163.com

盐”^[5]的描述。由于历史条件限制,盐的来源不一,制作工艺不同,品种极其繁杂。南北朝·陶弘景在《本草经集注》^[6]中将盐分为卤咸、戎盐、大盐,其中戎盐又分9种,包括白盐、食盐、黑盐、胡盐、柔盐、赤盐、驳盐、臭盐、马齿盐,后4种虽不是以药用为主,但药用品种也有7种之多,故明朝李时珍有“不知其为疗体复有优劣否”的解释。宋代是中医药快速发展时期,《图经本草》^[7]除收载食盐(石盐)外,另有戎盐、大盐、卤盐、光明盐、绿盐,其“文具石盐条下”,已有将盐品种合并的趋势。明·《本草纲目》^[8]是在考证历史文献基础上形成的中医药学巨著,书中收载有食盐(又称大盐)、戎盐(又称胡盐、羌盐、青盐、秃登盐、阴土盐、赤盐等)、光明盐(又称石盐、圣石、水晶盐、白盐)等,功效基本相同,区别在于来源及制备工艺不同。随着生产力发展,制盐技术的不断革新,到清·孙星衍版《神农本草经》已将戎盐、大盐、卤盐合并为一,至此中药盐品种方才统一。建国后,除1953、2000、2005年外,其他版《中国药典》均在正文或附录中收载大青盐。

盐作为盐炮制辅料在南北朝时期就有记载,如《雷公炮炙论》记载:“茺莢……凡修事十两,用盐二两”、“修事白垩二两,用白盐一分”^[9]。宋代首次出现盐炙方法记载,如“黄(芪),盐水炒”^[10],与现行盐炙方法基本一致。历史上,除个别药物外,大多盐制未详细记载所用盐品种,考虑当时医药未严重分化,中药盐也应作为炮制辅料使用。但建国后《中国药典》规定炮制辅料用盐均为食盐,同时也收载了大青盐,也就是说中药盐和炮制用盐并不一致,这与传统似有不同。关于盐制辅料用量,历史上大多也未详细列明,至《中国药典》1963年版才出现:“参照多数地区的经验加以规定,有的并留有幅度”,一般为100 kg药物用2.8~3.0 kg食盐,《中国药典》1977年版及之后版本对盐的用量规定为“除另有规定外,每100 kg药物用食盐2 kg,个别用量3 kg(吴茺莢)”。目前研究虽多认可这一规定^[11],但也认为个别药物的用盐量应稍增加^[12]。

2 “入盐走肾”理论的验证

有学者认为“入盐走肾”原意在于配伍药用,提高疗效,以及利用盐的物理化学性质处理药物使其便于应用等^[13]。概括起来“入盐走肾”可以理解为引药入肾:①增强补肾作用;②增强疗疝止痛缩尿之效;③增强滋阴清火润燥作用;④拮抗或调整

药用以适应特定的临床需要。研究也多围绕这4个方面进行。

2.1 增强补肾作用

验证盐炙后药物具有增强补肾作用,主要是从盐炙与肾“藏精,主生殖,主骨生髓,通于脑”的生理功能关系进行研究。如补骨脂盐炙后增强了含药血清促进成骨细胞增殖、分化和矿化的活性^[14]。在复方中,盐补骨脂配伍二神丸在治疗小鼠脾肾虚腹泻时优于生品配伍^[15]。盐补骨脂、盐杜仲配伍青娥丸对大鼠去卵巢所致的骨质疏松症治疗效果明显增强,这与盐炙可以增强中药温肾壮阳的功效的传统认识一致^[16]。益智仁盐炙前后其挥发油均能抑制乙酰胆碱酯酶活性,这与其治疗老年痴呆作用密切相关,且盐炙后可除去潜在的毒性成分喇叭茶醇^[17]。其他药物如盐韭菜子在提高血浆促肾上腺皮质激素量,以及提高初级精母细胞、次级精母细胞和精子数量的作用方面强于生品,提示盐炙对韭菜子温补肾阳作用具有协同增效关系^[18]。

2.2 增强疗疝止痛、缩尿作用

莫书蓉等^[19]研究结果显示橘核盐炙品对醋酸所致疼痛的止痛效果较生品强。缩尿方面,益智仁盐炙能显著降低水负荷多尿模型大鼠6 h排泄率,降低大鼠血清中精氨酸加压素的量,增强益智仁缩尿作用^[20]。此外,益智仁盐炙后也能明显改善腺嘌呤所致肾阳虚多尿模型大鼠肾脏指数和病理指标^[21]。在复方中,盐益智仁配伍缩泉丸能较好地改善模型大鼠的肾脏功能和水通道蛋白-2的表达,且盐炙后作用明显增强,证实了缩泉丸中益智仁盐炙后可增强疗效的科学性^[22]。这些研究成果从肾“主水”角度验证了“盐炙入肾”的中药炮制基本理论。

2.3 增强滋阴清火润燥作用

吴莹等^[23]比较了知母、盐知母对甲亢阴虚大鼠的影响,与生知母组大鼠相比,盐知母组大鼠游离三碘甲状腺原氨酸、游离甲状腺素、17-羟皮质类固醇的量显著降低,提示盐炙后知母滋阴作用显著增强。张爽等^[24]利用体外结肠癌Caco-2细胞研究知母盐炙前后降糖作用的变化,也得出类似结论。徐珊等^[25]以热证大鼠肛温及血浆中三碘甲腺原氨酸、四碘甲腺原氨酸、促甲状腺激素、促甲状腺激素释放激素、肝组织中乳酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、肝糖原、 $\text{Na}^+,\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶和 $\text{Ca}^{2+},\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶的量指标,研究黄柏、酒黄柏及盐黄柏对热证大鼠能量代谢的作用规律,结果显示盐炙后黄柏苦寒之性增强,能

进一步缓解热证大鼠的生理生化指标, 增强黄柏清热之功。从缓和燥性方面, 补骨脂盐炙后改善了氢化可的松所致的阴虚模型小鼠乳酸脱氢酶的量 and 器官系数等生理指标, 显示盐炙可缓和补骨脂燥毒之性^[26-27]。

2.4 拮抗或调整药用以适应特定的临床需要

此方面研究较少, 有文献报道益智仁盐炙后可除去喇叭茶醇这一潜在的毒性倍半萜类成分, 更好地适用于临床^[17]。

3 盐炙入肾机制研究

目前的研究大多从成分入手对于盐炙入肾的机制进行研究, 主要是考察炮制前、后药物化学成分变化及其在体内的吸收分布变化情况。

3.1 盐炙对药物化学成分的影响

盐炙对药物化学成分变化影响的研究较多, 季德等^[28]研究知母盐炙前、后 8 种成分量的变化情况, 发现盐炙后呋甾型且 C-22 位存在羟基的皂苷类成分知母皂苷 E1、知母皂苷 BII、知母皂苷 I 的量均有所下降, C-22 位不存在羟基的知母皂苷 BIII 的量上升, 并认为与呋甾型皂苷 C-22 位羟基不稳定有关。李凯等^[29]发现, 盐炙的过程对补骨脂中香豆素类和黄酮类成分的影响是“先降后升再降”的动态过程, 推测可能与加热引起的成分转化有关。曹柳等^[30]研究发现盐泽泻中 23-乙酰泽泻醇 B 的量明显降低, 而泽泻醇 A、24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 B 的量均增加, 其中以 24-乙酰泽泻醇 A 量的增加最显著, 可能是在炮制过程中, 23-乙酰泽泻醇 B 在高温下更有利于转化成 24-乙酰泽泻醇 A。

有学者也研究了盐炙前、后配伍组方中盐炙药物化学成分的变化。盐杜仲、盐续断制成的杜仲丸药效部位溶出并不是单味药成分的简单相加, 而是总黄酮、总多糖增加, 总皂苷降低^[31]。李梦琪等^[32-33]发现益智仁盐炙后可使某些峰面积变为原来的近 3 倍, 使得缩泉丸的温肾缩尿作用明显增强, 进一步研究发现盐炙益智仁中 7-表香科酮可能是通过拮抗磷酸组胺的 H1 受体释放从而抑制豚鼠膀胱逼尿肌收缩张力。但也有学者研究发现盐炙药物配伍后, 指标成分的量降低, 如盐炙品配伍的青娥丸中指标分量明显下降, 不能合理解释青娥丸盐炙品的抗骨质疏松药效优于生品的前期研究结果, 推测量降低的成分可能不是青娥丸的活性成分或者有效成分在体内存在相互作用及转化, 从而影响药效成分的吸收^[34]。

3.2 盐炙对药物药动学的影响

目前研究认为, 盐炙能改变药物的吸收及分布情况, 这与其增强了与“肾”相关的功能密切相关。如补骨脂盐炙能促进补骨脂主要成分补骨脂素和异补骨脂素的吸收, 改变其吸收特性, 并推测可能是钙、镁、铁、锌等有益元素总量的增加促进了补骨脂在胃肠道的吸收, 提高了其生物活性^[35-36]。其他研究也得出了类似的结论^[37-39]。在改善盐炙药物在体内分布情况方面, 张凡等^[40]的研究结果显示黄柏盐炙品中盐酸小檗碱的量在下焦脏器肾、大肠、小肠中增加, 进而说明了盐炙“引药入肾”的作用。目前, 药物盐炙前、后药理活性与成分变化之间的直接联系研究较少, 有研究显示青娥丸中京尼平苷酸、补骨脂素的药-时曲线和时-效曲线具有良好的相关性, 且与生品相比, 青娥丸盐炙品中二者的相关性更高^[41]。

4 结语与展望

近些年来, 学者围绕盐炙药物做了大量而丰富的研究工作, 并对“入盐走肾”理论进行了深入的研究, 由相对单一的文献整理和继承、炮制工艺量化及改进拓展到化学成分改变与药效学、药动学行为的综合研究, 取得了一定的成果, 有力推动了“入盐走肾”炮制理论的科学阐释。但“入盐走肾”炮制理论研究也存在着以下问题。

4.1 盐炙用盐品种的选择

目前从研究结果看, 盐是盐炙“入肾”的关键因素。历史上中药盐的品种繁多, 受历史条件的限制, 中药用盐和炮制用盐似为一致; 而目前中药用盐指大青盐, 炮制用盐为精制后食盐^[3], 这与历史炮制用盐不一致。明·李时珍在描述纯度较高的光明盐时指出其“功同戎盐, 但力差之”^[8], 精制后纯度较高的食盐作为辅料用盐是否合适, 还需要进一步考证和研究, 并从盐在盐炙中的作用入手, 科学制定辅料用盐的质量标准。

4.2 盐炙辅料用量的确定

由于历史盐炙药物多无辅料用量描述, 目前沿用的“每 100 千克药物用食盐 2 kg”标准为近代经验总结, 缺乏文献和科学数据支撑, 需要根据药物自身特点, 在考证药效学的基础上, 分别优化药物盐炙辅料用量。

4.3 盐炙作用机制的研究

目前研究已经证明药物盐炙后在药效学及体内吸收、分布上有“入盐走肾”的作用, 但是何原因

导致了这种改变还缺乏直接的研究。另外, 药理活性与成分变化之间相关性研究仍显单薄。

因此, 笔者认为可在确证辅料盐品种及用量的基础上, 采用“复方-多指标化学成分-多模型药理指标-中医‘肾’药物代谢动力学”模式, 综合分析盐炙过程中的“盐效应”和“热效应”, 并进行相关性分析, 以期系统解释盐炙“入盐走肾”的机制。总之, 近些年来在盐炙研究方面已经取得很大成绩, 但在阐释盐炙中药炮制原理的道路上仍然任重道远。

参考文献

- [1] 田圣志. 中药盐制沿革初探 [J]. 中成药研究, 1987, 9(7): 16-17.
- [2] 张景媛, 鞠成国, 那宁红, 等. 中药盐制法历史沿革进展 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(21): 36-38.
- [3] 刘蓬蓬, 张凡, 赵远, 等. 中药盐制研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24(43): 4101-4104.
- [4] 魏·吴普等述, 清·孙星衍辑, 石学文点校. 神农本草经 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997.
- [5] 严健民. 五十二病方补译 [M]. 北京: 中国古籍出版社, 2005.
- [6] 南北朝·陶弘景撰, 尚志钧, 尚元胜辑校. 本草经集注辑校本 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994.
- [7] 宋·苏颂撰, 胡乃长, 王致谱辑注. 图经本草辑复本 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1988.
- [8] 明·李时珍撰. 本草纲目 [M]. 武汉: 崇文书局, 2017.
- [9] 南北朝·雷敫撰, 清·张骥补辑, 施仲安校注. 雷公炮炙论 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1985.
- [10] 宋·陈自明撰, 明·薛己校注. 外科精要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [11] 李春雨, 赵国斌, 张玉红, 等. 均匀设计优化菟丝子的盐炙工艺研究 [J]. 中草药, 2011, 42(8): 1537-1540.
- [12] 李春雨, 郭晓伟, 王树, 等. 正交设计优选菟丝子盐炙工艺 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2941-2942.
- [13] 吕文海, 冯宝麟. 从中药盐制沿革看盐制的作用及原意 [J]. 中国中药杂志, 1990, 15(1): 25-26.
- [14] 高倩倩, 颜翠萍, 翁泽斌, 等. 补骨脂盐炙前后含药血清对人成骨细胞的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(7): 1402-1406.
- [15] 陈杰, 胡昌江, 余凌英, 等. 补骨脂盐炙前后对二神丸止泻作用的研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2009, 32(1): 91-92.
- [16] 颜翠萍, 翁泽斌, 吴育, 等. 青娥丸盐炙品与生品抗去卵巢诱导的骨质疏松效应的比较研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(5): 438-442.
- [17] 孙洪祥, 陈萍, 焦泽沼, 等. 益智仁盐炙前后挥发油的 GC-MS 分析及抗乙酰胆碱酯酶活性测定 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2015, 53(12): 27-32.
- [18] 刘俊达. 韭菜子盐炙前后温补肾阳的机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [19] 莫书蓉, 朱慧, 缪舒益, 等. 中药橘核不同炮制品镇痛抗炎作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 141-142.
- [20] 李文兵, 胡昌江, 吴珊珊, 等. 益智仁盐炙对水负荷多尿模型大鼠缩尿作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 261-264.
- [21] 李文兵, 胡昌江, 吴珊珊, 等. 益智仁盐炙前后对肾虚多尿大鼠肾脏改善作用研究 [J]. 中成药, 2012, 34(9): 1767-1769.
- [22] 吴珊珊, 龚晓猛, 张美, 等. 缩泉丸中益智仁盐炙前后对肾虚大鼠肾脏功能的改善作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(5): 1-4.
- [23] 吴莹, 宋泽璧, 徐月, 等. 知母盐炙前后滋阴作用比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 211-214.
- [24] 张爽, 高雁, 王晓婷, 等. 知母盐炙前后体外降血糖作用的研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1883-1886.
- [25] 徐珊, 张凡, 刘蓬蓬, 等. 黄柏及其酒和盐炙品改善热证大鼠能量代谢及其机制的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12): 1334-1339.
- [26] 徐志毅, 胡昌江, 余凌英, 等. 补骨脂盐炙前后对正常小鼠和阴虚模型小鼠乳酸脱氢酶和器官系数的研究 [J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(1): 66-69.
- [27] 夏亚楠, 余凌英, 王德健, 等. 补骨脂盐炙对肾虚、脾虚模型动物燥性影响研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(4): 5-8.
- [28] 季德, 苏晓楠, 黄紫炎, 等. HPLC-MS 法测定知母盐炙前后 8 种成分变化 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1784-1790.
- [29] 李凯, 许梦莹, 周宁, 等. 炮制时间对盐补骨脂中 10 种化学成分的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 710-713.
- [30] 曹柳, 李青苗, 方清茂, 等. 3 种炮制方法对泽泻中 4 种三萜类成分的影响 [J]. 中成药, 2016, 38(9): 1994-1998.
- [31] 侯惺, 吕志强, 赵才政, 等. 盐炙与配伍对杜仲丸的 3 种药效部位含量的比较分析 [J]. 中成药, 2010, 32(8): 1442-1444.
- [32] 李梦琪, 吴珊珊, 龚晓猛, 等. 益智仁盐炙前后缩泉丸指纹图谱的比较 [J]. 中成药, 2017, 39(7): 1460-1463.
- [33] 龚晓猛, 李梦琪, 吴珊珊, 等. 盐炙益智仁石油醚部位缩尿成分分离与药效学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 13-18.
- [34] 王恒, 李伟东, 高倩倩, 等. 不同炮制品配伍的青娥丸中 12 种指标成分含量变化研究 [J]. 中药新药与临

- 床药理, 2016, 27(5): 684-688.
- [35] 冯 亮, 胡昌江. 盐炙对补骨脂吸收特性的影响 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(10): 766-770.
- [36] Gao Q Q, Yan C P, Xu Z S, *et al.* Evaluation of the influence of salt processing on pharmacokinetics of psoralen and isopsoralen in *Psoralea corylifolia* L. [J]. *Biom Chromatogr*, 2016, 30(4): 528-535.
- [37] 高倩倩, 翁泽斌, 赵根华, 等. 盐炙对杜仲中京尼平苷酸体内药代动力学的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(5): 453-456.
- [38] 吴珊珊, 李梦琪, 郑凯旋, 等. 益智仁盐炙有效部位中圆柚酮大鼠在体肠吸收 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 65-68.
- [39] 吴 莹, 张 爽, 高 慧. 盐炙对知母中新芒果苷体内药代动力学的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(7): 1442-1444.
- [40] 张 凡, 林桂梅, 沈晓庆, 等. 黄柏不同炮制品中盐酸小檗碱在大鼠体内组织分布的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1547-1549.
- [41] 刘 玲, 翁泽斌, 王 恒, 等. 青娥丸方有效成分药动学-药效学相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4436-4441.