

新安医家陈嘉谟“入盐走肾脏”的现代研究进展

汪小莉^{1,2,3,4}, 江瑜¹, 范兰兰¹, 吴德玲^{1,3,4}, 韩燕全^{2*}, 金传山^{1,3,4}

1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230031

2. 安徽中医药大学第一附属医院, 国家中医药管理局 中药制剂三级实验室, 安徽 合肥 230031

3. 中药饮片制造新技术安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

4. 安徽省现代中药重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: 新安医家陈嘉谟在《本草蒙筌》中提出“入盐走肾脏”理论, 对中药炮制辅料的临床应用具有重要的指导意义。近十年来, 学者对中药及相关经方盐制前后化学成分及药理作用变化做了大量研究工作, 初步阐释了中药“入盐走肾脏”炮制理论的科学内涵。根据近几年的文献研究, 从化学成分及药理作用变化角度对中药“入盐走肾脏”炮制理论研究进展进行总结和归纳, 并对目前研究中存在问题进行分析, 结合现代的研究手段对中药“入盐走肾脏”的炮制理论提出新的研究思路。

关键词: 入盐走肾脏; 中药; 炮制; 盐制; 盐制饮片品种

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)05-1336-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.033

Modern research on theory of “salt-processing enhancing drug into kidney meridian” proposed by healer Jia-mo Chen from Xinan

WANG Xiao-li^{1,2,3,4}, JIANG Yu¹, FAN Lan-lan¹, WU De-ling^{1,3,4}, HAN Yan-quan², JIN Chuan-shan^{1,3,4}

1. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230031, China

2. Grade Three-level Laboratory of TCM Preparation, State Administration of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

3. Anhui Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces of New Manufacturing Technology, Hefei 230012, China

4. Anhui Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Hefei 230012, China

Abstract: Jia-mo Chen who was a Xinan medical scientist put forward the theory of “Salt-processing enhancing drug into kidney meridian” recorded in “*Enlightening Primer of Materia Medica*”, which has great significance for the clinical application of Chinese medicine processing excipients. In recent years, scholars have done a lot of research work on the chemical composition and pharmacological effect changes of Chinese medicines and related prescriptions before and after salt-processing, and preliminarily explained the scientific connotation of the processing theory of “salt-processing enhancing drug into kidney meridian” of Chinese materia medica (CMM). According to the literatures of recent years studies, the research progress on processing theory of “Salt-processing enhancing drug into kidney meridian” of CMM was summarized and concluded from the perspective of chemical composition and pharmacological effects changes, and the problems of the present study were analyzed, which put forward new research idea for the theory of “salt-processing enhancing drug into kidney meridian” combined with modern research methods.

Key words: salt-processing enhancing drug into kidney meridian; Chinese materia medica; processing; processing with salt-water; varieties of salt prepared slices

明代陈嘉谟在《本草蒙筌》^[1]中指出:“……入百病无不用之。故服补肾药用盐汤者, 咸归肾, 引盐走肾脏…”;《本草纲目》^[2]记载:“盐为百病之主, 药气入本脏也”。“盐炙入肾”的理论已为历代医家

收稿日期: 2019-08-19

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707000); 安徽省自然科学基金项目(1708085MH196); 2015年中医药部门公共卫生专项资金项目: 中药炮制技术传承基地建设; 浙江中医药大学省一流学科(中药学)开放基金资助(Ya 2017013); 安徽中医药大学科研基金自然重点项目(2018 zrzdl4)

作者简介: 汪小莉(1989—), 女, 博士, 主管中药师, 研究方向为中药炮制机制。E-mail: wx1792511843@163.com

***通信作者** 韩燕全(1978—), 男, 主任中药师, 研究方向为中药炮制机制。E-mail: hyquan2003@163.com

所认可。中医传统理论认为,“肾藏精,肾主生殖,肾主骨生髓,肾通于脑”,中药盐制之后,与中医理论“肾”相关的生殖、骨骼、脑等系统疾病的改善作用研究较多,本文从化学成分、药理作用变化角度,结合体内过程,总结中药盐炙物质基础的变化规律以及盐制与“肾”系统变化的相关性,为中药炮制理论科学内涵的研究提供参考。

1 盐制方法的考证

通过查阅古籍及调研文献发现历史上使用的盐制方法多达 40 余种,如盐腌、盐渍、掺盐、盐苕、盐藏、盐杀、盐窖、盐和、盐淹、盐拌、盐涂、盐曝、盐水浸、盐水洒、盐水润、盐水蘸、盐水焙、盐淹焙、盐煮焙、盐蒸焙、盐炙、盐煮炒、盐煨浸炒、盐炒、盐裹烧、和盐烧、盐水泡复炮、盐浸炮、盐水蘸炮、盐捣、盐研、盐水沃、盐水洗、盐水熬、盐水煮、盐煨、盐泡煨、盐捣面煨、拌盐煨等^[3]。盐水制始载于宋代的《雷公炮炙论》^[4],记载了石决明、蓖麻子的盐水制药法。宋代之后,盐制法逐渐发展,增加了盐水浸、盐水炙等盐制法;明清时期盐水制法逐渐发展成体系,增加了盐水润、盐水炒、盐水拌等炮制方法。主要归纳为两大类,分别为有火炮制和无火炮制。《本草纲目》^[2]载:“冬月取干叶,盐水浸软,或取根皮捣烂,傅之皆效”。《明·医学入门》^[5]载:“入下焦用盐水浸,肺燥者,童便浸晒”。《本草纲目》^[2]载:“南人取其未大开者,谓之含胎花,以盐水淹藏入甜糟中,经冬如琥珀色”。《本草衍义》^[6]载:“此物有毒,昔有病腹大,夜间蚯蚓鸣于身,有人教用盐水浸之而愈”。上述古籍中详细记载了中药盐水浸、盐水泡等炮制方法,这些炮制方法不包括加热过程。近现代大部分盐制方法都需要加热炮制,如盐水炒,《得配本草》^[7]载:“补肾气,淡盐水拌炒;盐水拌炒,补肾兼清肾火、清胃火”;《丹溪心法》^[8]载:“黄柏(半斤,盐炒)”;《本草蒙荃》^[1]载:“拌生盐炒泡汤,宿食裹痰者即吐”。目前,在《中国药典》2015 年版^[9]记载的以盐为辅料的炮制方法中,以盐制法为主。《中国药典》规定,盐炙时,用食盐应先加适量水溶解后,滤过,备用。除另有规定外,每 100 千克待炮炙品用食盐 2 kg。除此之外,还有盐水蒸,《中国药典》规定一般 100 kg 待炮炙品,用水或规定的辅料 20~30 kg。

2 盐制饮片品种^[10]

继历朝历代的发展创新,盐制饮片品种有 100 余种。现今沿用盐制方法多为盐水炙、盐水蒸。其

中《中国药典》2015 年版收载盐制中药 18 种:小茴香、车前子、巴戟天、关黄柏、杜仲、沙苑子、补骨脂、附子、知母、泽泻、葫芦巴、荔枝核、韭菜子、益智仁、黄柏、菟丝子、续断、菊核,多以补肾药物和收涩药物为主。《中国药典》2015 年版比 2005 年版多收录了 4 种饮片,分别为关黄柏、沙苑子、附子、续断。

3 盐炙前后化学成分变化

3.1 体外成分变化研究

补骨脂为豆科植物补骨脂的干燥成熟果实,具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻功效,含有多种化学成分,如糖苷、香豆素、黄酮等,由于其生品性燥,故临床用药多用盐制品以减其燥性,增强温补肾阳的作用^[11-15]。赵根华等^[16]使用 HPLC 分析法比较盐水闷润、清炒、盐炙对补骨脂水煎液中补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素含量的影响,结果显示盐水闷润品中苷类成分及总成分溶出较生品均明显降低;盐炙能显著促进补骨脂苷和异补骨脂苷溶出,而对补骨脂素和异补骨脂素无显著影响;清炒显著提高了各成分含量,清炒和盐炙均能显著提高补骨脂水煎液中 4 种成分的总含量。

知母为百合科知母属植物知母的干燥根茎,具有清热泻火、生津润燥等功效,主要化学成分为皂苷类和双苯吡酮类。传统理论认为知母盐炙后能够引药入肾经,增强滋阴降火的作用^[17-18]。季德等^[19]采用超高效液相色谱-四极质谱(UHPLC-MS)同时测定了知母和盐知母的 7 种主要成分,并对其含量变化进行了分析。结果表明,炮制后的紫草素 N、延胡索皂苷 E1、延胡索皂苷 BII 含量均显著下降,延胡索皂苷 BIII 含量显著增加,知母皂苷 AII 和知母皂苷 A 含量无明显变化,共发现 24 个组分是导致知母炮制前后差异的主要因素。

益智仁具有暖肾固精缩尿、温脾止泻摄涎之功效,中医临床上就益智仁的使用形成了“生品入脾,盐炙入肾,生熟有别”的传统用药经验,因此,临床治疗脾寒泄泻、腹中冷痛、口多唾涎等疾病时多用生品,治疗肾虚遗尿、小便频数、遗精白浊等疾病时多用盐炙品^[20]。孙洪祥等^[21]采用水蒸气蒸馏法提取益智仁挥发油,并运用 GC-MS 联用法对挥发油化学成分进行分析。结果为益智仁经盐炙后,挥发油含量降低,从益智仁盐炙前后的挥发油中分别鉴定出 29 种化学成分,但菖蒲烯、喇叭茶醇、氧化石竹烯和香附子烯仅在生益智仁中检出,而桉叶-11

烯-1 α -醇、9,10-脱氢异长叶烯、古芸烯环氧化物、1 R ,4 R ,7 R ,11 R -1,3,4,7-四甲基三环 [5.3.1.0 (4,11)]-十一-2-烯仅在盐益智仁中检出。

二神丸是临床治疗脾肾阳虚而致五更泄泻的基础方,具有温肾暖脾、涩肠止泻的功效,由补骨脂和肉豆蔻组成。熊瑞等^[22]建立补骨脂炮制前后分别纳入复方二神丸的石油醚提取物的 HPLC 指纹图谱,标定了 20 批次提取物的 28 个共有峰,明确了其中补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚、甲基丁香酚等 6 个成分,主成分分析 (PCA) 和聚类分析可将 20 批提取物很好地分为炮制前和炮制后 2 类,为炮制前后二神丸提取物的质量控制提供了方法依据。

青娥丸^[23]由杜仲 (盐炙)、补骨脂 (盐炙)、大蒜 (蒸熟粉碎成细粉)、核桃仁 (炒后捣烂) 4 味中药组成,具有补肾健骨的作用,主要用于治疗肾虚腰痛、起坐不利、膝软乏力等证。王恒等^[24]建立 HPLC 同时测定青娥丸中 12 种指标成分的方法,研究不同炮制品配伍的青娥丸中指标性成分含量变化,结果显示青娥丸中 12 个成分分离度良好,加样回收率为 96.04%~104.07%,RSD 均小于 2.95%,盐炙品青娥丸中补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂定、补骨脂二氢黄酮甲醚、corlifol A、补骨脂酚、异补骨脂查耳酮 7 种成分含量明显下降,其他成分无明显变化。

3.2 体内过程变化研究

王莉等^[25]研究菟丝子生品与盐炙品提取物中槲皮苷在大鼠血浆的药动学特征,比较炮制对其吸收代谢的影响,结果得出生菟丝子和盐菟丝子提取物 ig 后血浆中槲皮苷的主要药动学参数:药时曲线下面积 ($AUC_{0\sim t}$) 分别为 (10.419 ± 0.376)、(16.485 ± 0.351) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $AUC_{0\sim\infty}$ 分别为 (10.745 ± 0.393)、(18.354 ± 0.715) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, 峰浓度 ($C_{\max}$) 分别为 (5.398 ± 0.202)、(11.465 ± 0.274) $\mu\text{g}/\text{mL}$, 半衰期 ($t_{1/2}$) 分别为 (1.157 ± 0.156)、(1.914 ± 0.299) h,表明槲皮苷药动学行为符合二房室模型,盐炙能促进槲皮苷在体内的吸收,并能延缓其体内消除过程。

吴莹等^[26]建立了测定大鼠血浆中新芒果苷 HPLC 方法,并得出了新芒果苷在知母生品和盐炙品组大鼠体内药动学参数: $AUC_{0\sim t}$ 分别为 (43.913 ± 0.636)、(71.565 ± 1.950) $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$; $AUC_{0\sim\infty}$ 分别为 (44.127 ± 0.673)、(71.805 ± 1.926) $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$; $C_{\max}$ 分别为 (4.539 ± 0.048)、(5.805 ± 0.119) mg/L ; $MRT_{0\sim t}$ 分别为 (8.124 ± 0.246)、(8.650 ± 0.398) h; $MRT_{0\sim\infty}$ 分别为 (8.290 ± 0.321)、(8.761 ± 0.435) h;

$t_{1/2}$ 分别为 (4.315 ± 0.472)、(3.989 ± 0.301) h,知母盐炙后促进新芒果苷的吸收,并在一定程度上增加了其生物利用度。

Liu 等^[27]采用 UHPLC-MS/MS 比较 β -蜕皮甾酮、25 R -牛膝蜕皮酮、25 S -牛膝蜕皮酮、人参皂苷 R_0 、柴胡皂苷 IVa 5 个单体成分及生牛膝和盐牛膝中植物蜕皮苷和三萜皂苷的药动学,通过对单体成分、生品和炮制品的 $C_{\max}$ 和 AUC 比较,盐牛膝 > 生牛膝 > 单品,验证了炮制对提高怀牛膝疗效的可行性。

李梦琪等^[28]给大鼠 ig 含盐益智仁的缩泉丸石油醚部位后,通过 HPLC 结合 LC-MS 法比较含药血清和空白血清化学成分,共标定 23 种入血成分,并鉴定出其中 7 种,分别为杨芽黄素、白杨素、益智酮甲、7-表-香科酮、益智醇、圆柚酮及其代谢产物 11,12-二羟基圆柚酮。

3.3 组织分布变化研究

颜翠萍^[29]研究补骨脂盐制前后香豆素成分在大鼠体内组织分布,采用 SD 大鼠,雌雄各半,随机分为 2 组,分别喂食补骨脂生品和盐补骨脂提取物后,不同时间点处死,取大鼠的心、肝、脾、肺、肾以及卵巢和睾丸等组织样品,使用 HPLC-MS/MS 分析各组织中补骨脂素和异补骨脂素的分布差异,结果显示补骨脂盐制组大鼠各组织中香豆素 (补骨脂素和异补骨脂素) 的分布浓度高于补骨脂生品组,尤其是补骨脂素和异补骨脂素在大鼠性器官 (卵巢和睾丸) 中分布变化最为显著。

张凡等^[30]对黄柏不同炮制品中盐酸小檗碱在大鼠体内组织分布进行研究,并采用高效液相色谱法测定大鼠体内组织的盐酸小檗碱含量,结果在大鼠的大肠、小肠、肝、胃、脾、肺、肾、心、胰组织中均可以检测到小檗碱,并在胃肠组织含量较多,通过比较不同炮制品中小檗碱在大鼠不同组织中的含量,发现酒炙品中盐酸小檗碱在上焦组织分布的相对含量要相对于生品有所增加,盐炙品则体现在下焦脏器中相对含量的增加,进而说明了炮制趋向的作用。

史辑等^[31]研究炮制对巴戟天中水晶兰苷在大鼠体内组织分布的影响,分别给予 SD 大鼠 ig 巴戟肉、盐巴戟天、制巴戟天的正丁醇萃取物,采用 HPLC 测定各组织中水晶兰苷的含量,结果显示巴戟肉、盐巴戟天、制巴戟天 ig 给药 60 min 后,水晶兰苷在肾、肺、肝、脾的浓度达到最大,盐巴戟

天组大鼠各组织随代谢时间变化水晶兰苷含量均有增加,心、肝、肺和肾中水晶兰苷含量在 60 min 出现最大值,表明巴戟天经盐制后,能改善水晶兰苷在体内分布、吸收、代谢,促进其在肾组织的吸收,这与“盐制入肾经”的传统理论相符。

4 盐炙前后药理作用变化

“入盐走肾脏”理论是中药炮制的重要理论之一,是由“咸入肾”的理论发展而来,明代陈嘉谟在《本草蒙筌》^[1]中首次提出:“酒制提升,姜制发散,入盐走肾仍仗软坚”。药物经过盐制后,主入肾经,能缓和燥性、滋阴降火,增强补肝肾作用。肾藏“精”,主生殖、主骨生髓、通于脑^[32]。因此,从盐制与肾“藏精,主生殖,主骨生髓,通于脑”的生理功能关系来阐述盐制前后的药理作用变化。

4.1 肾主生殖

肾是人体重要的生殖器官,“肾主生殖”是中医理论对生殖生理的高度概括。其中肾阳是人体阳气之根本,被称为命门之火,主宰人体生长发育和生殖功能。若肾阳虚损,温煦功能失职,则可导致虚寒衰弱诸症及生殖机能的减退^[33]。盐制法作为中药炮制最常见的炮制方法之一,能明显增强药物的补肾作用,改善人体肾阳虚的症状,从而提高人体的生殖功能^[34-37]。

在单味药方面,夏亚楠等^[38]通过探讨盐炙法对肾阳虚动物模型的影响,比较不同剂量补骨脂生品和盐炙品对氢化可的松所致大鼠肾阳虚模型的主要脏器指数、血清环磷酸腺苷(cAMP)/环磷酸鸟苷(cGMP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 Na^+ , K^+ -ATP 酶含量表明,补骨脂盐炙后可缓和其燥性,增强补骨脂的补肾作用,并且此作用随着剂量的增强而增强;李文兵等^[39]研究益智仁盐炙前后对肾阳虚多尿模型大鼠脏器指数和肾脏病理变化的影响,采用腺嘌呤致大鼠肾阳虚多尿模型,比较益智仁盐炙前后石油醚部位对大鼠尿量,肾上腺、肾脏、脾脏、胸腺指数及肾脏病理变化的影响表明,益智仁盐炙后可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变化,这说明益智仁盐制后可增强其温肾固精缩尿作用。

在复方研究方面,缩泉丸由益智仁、山药和乌药 3 味药组成,具有温肾驱寒、缩尿止遗的作用,常在临床上用于治疗小便频数或遗尿不止^[40-41]。益智仁作为方中君药,盐炙后可增强缩泉丸的缩尿作用,赵永峰等^[42]比较益智仁盐炙前后分别组成缩泉

丸对大鼠下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴功能的影响,发现缩泉丸中益智仁盐炙对肾阳虚模型的甲状腺功能有明显的改善作用,说明缩泉丸中益智仁用盐炙品的合理性;陈志敏等^[43]从能量代谢的角度分析二神丸中补骨脂、肉豆蔻炮制前后对脾肾阳虚泄泻大鼠的调控效应,结果表明盐炙补骨脂和麸煨肉豆蔻配伍组的 Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶及琥珀酸脱氢酶(SDH)活性明显升高,乳酸脱氢酶(LDH)活性明显降低,这表明盐补骨脂配伍二神丸在治疗脾肾阳虚泄泻时优于生品配伍。

4.2 肾主骨生髓

药物盐制后能增强其“入肾经”的作用,而中医又认为肾藏精,精生髓,髓滋养骨^[44]。因此,药物经盐炙后入肾而增强其补肾健骨的作用。

在单味药方面,高倩倩等^[45]利用绝经后妇女股骨松质骨分离得到的成骨细胞比较补骨脂盐炙前后含药血清对成骨细胞增殖、分化和矿化的影响。结果显示补骨脂盐炙品含药血清能明显促进人成骨细胞的增殖,提高碱性磷酸酶的活性,并且在血清体积分数为 20%时,补骨脂盐炙品含药血清对成骨细胞增殖、分化的促进作用显著优于生品,除此之外补骨脂含药血清还能促进成骨细胞矿化。这说明盐补骨脂含药血清能有效促进人成骨细胞增殖、分化和矿化;翁泽斌等^[46]以盐炙前后的杜仲及其富含的 4 种环烯醚萜类成分为研究对象,观察了分别 ig 给予 2 种不同炮制品杜仲的大鼠含药血清和 4 种单体成分对绝经后妇女成骨细胞增殖和分化,结果显示盐炙品含药血清能明显促进人成骨细胞的增殖,提高碱性磷酸酶的活性,当血清浓度为 20%时,杜仲盐炙品含药血清对成骨细胞增殖、分化的促进作用显著优于生品。并且杜仲盐制后 4 种环烯醚萜类成分含量增加,杜仲的补肾强骨作用增强,这说明杜仲盐制后通过增加了环烯醚萜类成分的含量而增强补肾强骨作用。赵亮等^[47]通过建立 D-半乳糖致老年性骨质疏松(SOP)大鼠模型,探讨盐炙杜仲治疗 SOP 过程中对骨组织骨形态发生蛋白-2(BMP-2)的影响,结果证明盐炙杜仲能够提高骨组织 BMP-2 活性,升高骨密度(BMD),促进成骨细胞代谢,有利于骨质矿化,从而治疗老年性骨质疏松症。张宏伟^[48]通过检测佐剂性关节炎大鼠一般药效学指标、血清 TNF- α 和白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平,探讨盐炙关黄柏多糖组分、生物碱组分、非生物碱组分及醋酸乙酯组分对佐剂性关节炎的治疗作用。

盐炙关黄柏多糖组分、生物碱组分及醋酸乙酯组分对大鼠佐剂型关节炎具有一定的治疗作用,作用机制可能与其降低佐剂型关节炎大鼠外周血 TNF- α 和 IL-1 β 水平有关。

在复方研究方面,青娥丸为补肾健骨良方,其由杜仲、补骨脂、大蒜(蒸熟)、核桃仁(炒)4味中药组成^[49],方中君药杜仲和臣药补骨脂均需盐炙后方能入药。翁泽斌等^[50]比较杜仲、补骨脂盐炙后入药的青娥丸和未经盐炙入药的青娥丸的含药血清对人成骨细胞增殖、分化及矿化的影响。结果显示盐炙品入药的青娥丸对提高成骨细胞增殖、分化及矿化活性的作用较未经盐炙入药品的作用强,这说明对于骨质疏松症的治疗作用与其能显著提高成骨细胞功能有关。颜翠萍等^[51]研究不同炮制品配伍的青娥丸对去卵巢大鼠诱导的骨质疏松症的治疗作用发现,经盐炙的青娥丸增强了其治疗大鼠去卵巢引起的抗骨质疏松症的作用。并且盐炙品配伍青娥丸在治疗剂量范围内均没有引起子宫病变。

4.3 肾通于脑

孙洪祥等^[52]通过对临床常用治疗老年痴呆方剂中的益智仁盐炙前后挥发油的化学成分进行比较,益智仁盐炙前后其挥发油均会发生部分变化,且均可以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,益智仁生品中存在喇叭茶醇,其能影响中枢神经系统,最初引起精神运动性兴奋,接着产生癫痫、痉挛、瘫痪、呼吸困难,甚至死亡。盐炙后可除去潜在的倍半萜类毒性成分喇叭茶醇。

杜仲的木脂素类化学成分能够通过舒张血管而降低血压,临床上对自发性高血压大鼠(SHRsp)脑卒中有一定的控制和治疗作用^[53-55]。张寒等^[56]比较盐制炒杜仲、盐制烘杜仲及生杜仲中提取的木脂素类成分的舒张血管作用。结果表明,杜仲盐炙烘制品对大鼠肠系膜上动脉血管环舒张作用最强,其作用机制为杜仲木脂素通过内皮依赖途径(促进NO释放)和非内皮依赖途径(激活内向整流K⁺通道)促进肠系膜上动脉的舒张。

5 结语与展望

《中医药法》明确指出:“国家保护中药饮片传统炮制技术和工艺,支持应用传统工艺炮制中药饮片,鼓励运用现代科学技术开展中药饮片炮制技术研究”。中药炮制越来越受到国家重视,古老而又年轻的炮制理论,在中医药事业发展的道路上发挥着越来越重要的作用,对传统炮制理论进行系统整理、

深入挖掘,对促进中医药事业发展意义重大。

中药炮制是中医临证用药的一大特色,是提高临床疗效的重要手段,是保证临床用药安全、有效的措施。近年来,中医药事业发展迅速,学科越分越细,出现了医药分家“药不知医用,医不知药情”的情况。一部分临床中医工作者,特别是一些年轻的中医师,在处方时对炮制品的应用逐渐淡化,对千变万化的病情不能正确地选用炮制品,达不到理想的疗效,更不能体现中医的“理、法、方、药”整体观理念。中医药如果失去了临床疗效,中医的生存和发展将会受到严重威胁。

本文重点阐述了中药“入盐走肾脏”的中医炮制理论,综述了近几年科学工作者对中药“入盐走肾脏”以及“肾藏精,主生殖、主骨生髓、通于脑”的炮制理论的现代研究进展,目前关于盐炙入肾的研究对象主要集中在益智仁、补骨脂、杜仲、菟丝子、知母等中药,药理作用主要包括其对骨质疏松的治疗作用、对中枢神经系统的调控作用、对能量代谢的调控作用以及补肾阳作用等。研究方法和思路主要包括:(1)应用高效液相技术对炮制前后中药化学成分进行定性定量分析;(2)应用液质联用技术对炮制前后入血成分进行药动学研究;(3)建立动物模型,考察炮制前后药理药效指标的变化。但变化的化学成分是否为药效变化的物质基础,该部分研究较少,后期建议应用谱效相关、PK/PD模型等方法对炮制前后化学成分与药效进行相关性分析,筛选出炮制后发挥药效的物质基础。

目前关于“入盐走肾脏”理论的研究主要集中在对生殖系统、骨骼系统、中枢神经系统的初步研究,关于“肾通于脑”理论方面,有必要开展益智仁盐制后对血脑屏障的影响研究,检测脑脊液中是否有益智仁的效应成分;关于“肾主生殖”理论方面,大部分研究的药理模型均为男性生殖方面,关于女性由于肾虚引起的先兆流产、滑胎、多囊卵巢综合征等疾病研究较少,有必要开展该方面的研究,以菟丝子为例,《中国药典》2015年版记载的炮制品为盐菟丝子,临床上大部分使用的都是盐菟丝子,在妇科安胎方面具有明显的临床疗效,因此有必要开展盐制后安胎方面的研究。

参考文献

- [1] 陈嘉谟. 本草蒙筌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988.
- [2] 李时珍. 本草纲目 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2014.

- [3] 张景媛, 鞠成国, 那红宇, 等. 中药盐制法历史沿革研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(21): 36-38.
- [4] 雷公. 雷公炮炙论 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1985.
- [5] 李梴. 医学入门 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [6] 寇宗奭. 本草衍义 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012.
- [7] 严西亭. 得配本草 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2009.
- [8] 朱震亨. 丹溪心法 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2014.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [10] 李凯, 周宁, 田连起, 等. 中药盐及盐制法历史沿革 [J]. 中药材, 2018, 7(41): 1757-1762.
- [11] 王增绘, 付娟, 武拉斌, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的补骨脂盐炙前后化学成分变化研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 51-55.
- [12] Kim Y J, Shim S H. Quantitative analysis of chemical constituents in *Psoraleae Semen* and the processed *Psoraleae Semen* [J]. *Korean J Pharmacog*, 2010, 41(1): 54-57.
- [13] Li W D, Yan C P, Wu Y, *et al.* Osteoblasts proliferation and differentiation stimulating activities of the main components of *Fructus Psoraleae corylifoliae* [J]. *Phytomed Int J Phytother Phytopharmacol*, 2013, 21(4): 400-405.
- [14] Yang J J, Yang J, Du J, *et al.* General survey of *Fructus Psoraleae* from the different origins and chemical identification of the roasted from raw *Fructus Psoraleae* [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(2): 807-814.
- [15] Ying C, Xiang Q, Chen Z. Simultaneous and highly sensitive quantification of five bioactive components in *Fructus Psoraleae* and in rat plasma by HPLC with fluorescence detection [J]. *Anal Methods*, 2013, 6(1): 269-275.
- [16] 赵根华, 刘玲, 王恒, 等. 3 种补骨脂炮制品水煎液中 4 种成分含量的比较 [J]. 中成药, 2017, 39(9): 1896-1899.
- [17] Ji D, Su X N, Huang Z Y, *et al.* Analysis of chemical variations between crude and salt-processed *Anemarrhenae Rhizoma* using ultra-high-performance liquid chromatography-mass spectrometry methods [J]. *Molecules*, 2017, 23(1): 23-36.
- [18] Shan L L, Wu Y Y, Yuan L, *et al.* Rapid screening of chemical constituents in *Rhizoma Anemarrhenae* by UPLC-Q-TOF/MS combined with data postprocessing techniques [J]. *Evidence-Based Compl Alternat Med*, 2017, 2017: 1-14.
- [19] 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.
- [20] 苏胃豪, 何月云, 梁华伦, 等. 不同产地盐益智仁炮制前后白杨素的含量测定 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(11): 14-16.
- [21] 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, 2015, 53(12): 27-32.
- [22] 熊瑞, 李艺丹, 张婷婷, 等. 补骨脂炮制前后纳入复方二神丸的提取物 HPLC 指纹图谱的建立及多种模式识别分析 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3977-3985.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 王莉, 张学兰, 赵资堂, 等. 菟丝子生制品提取物中槲皮苷在大鼠血浆的药动学特征比较 [J]. 中成药, 2014, 36(2): 401-404.
- [26] 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.
- [27] Liu Y, Hai J, Yan M L, *et al.* Comparison of pharmacokinetics of phytoecdysones and triterpenoid saponins of monomer, crude and processed *Radix Achyranthis Bidentatae* by UHPLC-MS/MS [J]. *Xenobiotica*, 2019, doi: 10.1080/00498254.2019.1579946.
- [28] 李梦琪, 龚晓猛, 吴珊珊, 等. 益智仁盐炙后缩泉丸入血成分的分析 [J]. 中成药, 2017, 39(8): 1675-1678.
- [29] 颜翠萍. 盐制增强补骨脂抗骨质疏松药效炮制机理的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [30] 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, 23(7): 1547-1549.
- [31] 史辑, 景海漪, 黄玉秋, 等. 巴戟天不同炮制品中水晶兰苷的大鼠体内血药浓度及组织分布研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(5): 76-81.
- [32] 李凯, 周宁, 张振凌. “入盐走肾”理论的现代研究 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5281-5285.
- [33] 苏洁, 陈素红, 吕圭源, 等. 杜仲及菟丝子对肾阳虚大鼠生殖力及性激素的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(9): 1087-1090.
- [34] Wang W, Zhang X. Identification of the sex-biased gene expression and putative sex-associated genes in *Eucommia ulmoides* Oliver using comparative

- transcriptome analyses [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2255-2277.
- [35] Li Q, Feng Y X, He W, *et al.* Post-screening characterisation and *in vivo* evaluation of an anti-inflammatory polysaccharide fraction from *Eucommia ulmoides* [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 169: 304-314.
- [36] Qi S S, Zheng H X, Chen C, *et al.* Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* Oliv.) cortex extract alleviates lead acetate-induced bone loss in rats [J]. *Biol Trace Element Res*, 2019, 187(1): 171-180.
- [37] Wang J Y, Chen X J, Zhang L, *et al.* Comparative studies of different extracts from *Eucommia ulmoides* Oliv. against rheumatoid arthritis in CIA rats [J]. *Evid-Based Compl Altern Med*, doi: 10.1155/2018/7379893.
- [38] 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.
- [39] 李文兵, 胡昌江, 吴珊珊, 等. 益智仁盐炙前后对肾阳虚多尿大鼠肾脏改善作用研究 [J]. 中草药, 2012, 33(9): 1767-1769.
- [40] 于冬梅, 王依新. 缩泉丸加味治疗小儿遗尿证 [J]. 吉林中医药, 2004, 24(6): 25.
- [41] 高改宏. 缩泉丸配以菖蒲远志治疗小儿遗尿 [J]. 内蒙古中医药, 2016(5): 40-41.
- [42] 赵永峰, 郑凯旋, 李艺丹, 等. 益智仁盐炙前后分别组成缩泉丸对大鼠 HPT 轴功能的影响 [J]. 中药与临床, 2017, 8(5): 30-32.
- [43] 陈志敏, 胡昌江, 潘新, 等. 补骨脂和肉豆蔻炮制对脾肾阳虚泄泻大鼠能量代谢的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(6): 1298-1301.
- [44] 时振声. 时氏中医肾脏病学 [M]. 北京: 中国科技出版社, 1997.
- [45] 高倩倩, 颜翠萍, 翁泽斌, 等. 补骨脂盐炙前后含药血清对成人成骨细胞的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(7): 1402-1406.
- [46] 翁泽斌, 颜翠萍, 高倩倩, 等. 不同炮制品的杜仲含药血清及其环烯醚萜类成分对绝经后妇女成骨细胞增殖与分化的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(11): 2636-2638.
- [47] 赵亮, 张劲, 范彦博. 盐炙杜仲对老年性骨质疏松模型大鼠骨组织 BMP-2 的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(5): 27-30.
- [48] 张宏伟, 王嘉琪, 张婕, 等. 盐炙关黄柏拆分组分对佐剂型关节炎大鼠的影响研究 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7): 1577-1580.
- [49] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [50] 翁泽斌, 颜翠萍, 张志杰, 等. 不同炮制品入药的青娥丸含药血清对人成骨细胞增殖、分化及矿化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 165-168.
- [51] 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.
- [52] 孙洪祥, 陈萍, 焦泽滔, 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]. 山东中医药大学学报: 医学版, 2015, 53(12): 27-32.
- [53] 刘微, 秦海翔, 黄晓东, 等. 杜仲木质素对自发性高血压大鼠脑卒中的治疗作用 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(24): 5487-5488.
- [54] He B S, Xu F X, Xiao F, *et al.* Neuroprotective effects of nootkatone from *Alpiniae oxyphyllae* fructus against amyloid- β -induced cognitive impairment [J]. *Metab Brain Dis*, 2018, 33(1): 251-259.
- [55] Wang Y L, Wang M S, Fan K Y, *et al.* Protective effects of *Alpiniae Oxyphyllae Fructus* extracts on lipopolysaccharide-induced animal model of Alzheimer's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 217(10): 98-106.
- [56] 张寒, 蒋义鑫, 刘欢欢, 等. 杜仲不同炮制品舒张血管作用比较及作用机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(5): 98-103.