

• 中药质量标志物专栏 •

中药加工炮制过程中质量标志物的研究进展

孙嘉辰², 李霞¹, 王莹¹, 罗雨家², 高伟建², 高文远^{1*}

1. 天津大学药物科学与技术学院, 天津 300072

2. 天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134

摘要: 中药炮制是一项传统的制药技术, 是连接中医学和中药学的关键点。经过加工炮制以后的中药材发生了复杂的化学变化, 这些物质发生的化学变化正是导致中药炮制前后性味功能改变的重要原因。制约中药现代化发展的一个关键因素就是中药质量控制, 也一直是社会和中医药界研究的热点。2016年, 刘昌孝院士首次提出了“质量标志物(Q-marker)”的新概念, 引起了中医界的热烈讨论。将中药“质量标志物”的研究思路与加工炮制相结合, 阐明中药炮制过程中化学成分发生的变化, 形成具有体现中药炮制特点的质量控制的新思路, 有利于加快中药加工炮制质量控制方法的发展与完善。

关键词: 中药; 加工炮制; 炮制机制; 质量标志物; 质量控制

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)10-2593-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.001

Research progress of quality marker during Chinese materia medica processing

SUN Jia-chen², LI Xia¹, WANG Ying¹, LUO Yu-jia², GAO Wei-jian², GAO Wen-yuan¹

1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2. School of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China

Abstract: As a traditional pharmacy technology, Chinese materia medica processing is the key link between traditional Chinese medicine and Chinese pharmacy. Some complex chemical changes occur in the processed Chinese medicinal materials, and the chemical changes in these materials are the significant causes leading to the changes in the nature and flavor of medicines before and after processing. A key restraint factor of the modernization of Chinese materia medica is the quality control of Chinese materia medica, which has always been a research focus in sociology and traditional Chinese medicine field. A new concept of “Q-marker” was first put forward by academician Chang-xiao Liu in 2016, which prompted a heated discussion in the Chinese medicine community field. Combining the research thinking “Q-marker” with Chinese materia medica processing, clarifying chemical composition changes during Chinese materia medica processing, and forming a new idea of quality control with the characteristic of Chinese materia medica processing are beneficial to accelerate the development and perfection of quality control methods for Chinese materia medica processing.

Key words: Chinese materia medica; processing; processing mechanism; Q-marker; quality control

中药炮制是指药物在应用或制成各种剂型前, 根据医疗、调制、制剂的需要, 而进行必要的加工处理的过程, 它是我国独有的一项中药制药技术。中药产品多成分、多靶点共同发挥药效的特点与单一作用靶点、单一化学结构的化学药相比存在实质的区别, 同时也决定了中药质量标准制定的复杂性。近些年来, 中药质量标准的研究日新月异, 与此同

时也存在许多问题亟待解决。为此, 根据质量标志物(Q-marker)的新概念^[1], 在实验研究的基础上, 将中药“质量标志物”的研究方向与加工炮制自身特点相结合, 探讨了不同研究方向存在的问题, 以供参考。

1 中药加工炮制的研究现状

我国最早的炮制古籍为《五十二病方》, 记载有

收稿日期: 2019-09-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(81803653); 天津市重点研发计划——科技支撑重点项目(19YFZCSY00170, 19YFZCSN00010); 大学生创新创业训练计划(201910069007, 201910069102)

作者简介: 孙嘉辰, 男, 博士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: sjcsunjiachen@foxmail.com

*通信作者 高文远 Tel: (022)87401895 E-mail: pharmgao@tju.edu.cn

净制、切制、水制、火制和水火共制等方法^[2]。《黄帝内经》中《素问·缪刺论》最早记载了制炭的方法^[3]。对有毒中药的炮制方法与机制首次记载于《神农本草经》^[4]中：“凡此七情，和合视之……若有毒宜制，可用相畏相杀着，不尔勿合用也”。唐代《备急千金要方》和《新修本草》补充了更多的炮制方法^[5-6]。元代葛可久所著的《十药神书》首次提出了制炭止血的理论^[7]。明代陈嘉谟所著的《本草蒙筌》首次系统地概括了炮制中辅料的使用原则^[8]。南北朝时期，雷政编撰了我国第 1 部炮制专著《雷公炮炙论》^[9]，记载了拣、去甲土、去粗皮、去节并沫、揩、拭、刷刮、削、剥等净制方法，切挫、捶、舂、捣、研、杵、磨、水飞等切制方法，拭干、阴干、风干、晒干、焙干、炙干、蒸干等干燥方法，浸、煮、煎、炼、炒、熬、炙、焙、炮、煨等水火制法，苦酒浸、蜜涂炙、同糯米炒、酥炒、麻油煮、糯米浸、药汁制等炮制方法。明代缪希雍编撰了我国第 2 部炮制专著《炮制大法》，在前人的基础上系统地总结并概括了中药炮制理论^[10]。第 3 部炮制专著为清代张仲岩编撰的《修事指南》，增加了中药炮制品种、炮制方法和作用特点^[11]。这 3 部论著系统地总结和梳理了中药炮制技术的发展脉络，具有极高的指导意义和参考价值^[12]。

炮制工艺的规范化对中药质量的控制具有重要意义。《中国药典》《全国中药炮制规范》及各地方炮制规范只是规定了炮制方法，而对关键参数（温度和时间等）并没有明确的规定，例如《中国药典》2015 年版对酒当归的描述为“取净当归片，加黄酒拌匀，闷透，置炒制容器内，用文火炒至规定的程度，取出，放凉。每 100 kg 当归用黄酒 10~20 kg”。文献报道中酒当归最佳炮制时间和炮制温度也相差很大，例如炒制时间范围从 10 到 30 min，炒制温度从 90 °C 到 300 °C 不等。总之炮制规范的不统一、质量评价方法的不完善是阻碍中药行业发展的关键问题。随着现代科学技术的发展，薄层扫描、高效液相色谱、气相色谱法等技术被应用于炮制前后主要药效成分、毒性成分变化的研究中^[13]。中药炮制工艺主要是从小分子化合物和药效变化的角度进行研究，缺乏炮制对大分子物质结构和活性影响的研究（例如多糖、多肽等），以及炮制过程中性味-成分-药效关系的系统研究。富含挥发油和多糖的中药，在复杂炮制过程中，炮制条件对中药质量的影响较大，因此进行质量评价和控制时需要更科学、

更全面的指标，最终确定最佳的炮制工艺。

干燥是中药材加工的关键环节，属于炮制的一种，中药材干燥的过程也是药性形成的过程。传统干燥方法有晒干、风干和阴干，这些方法经济简便、可大批量处理^[14]，例如黄芩、红参和白芷晒干所得的样品品质较佳^[15-17]。传统干燥方法还包括熏、发汗、漂烫后干燥，例如当归烟熏干燥，能有效地保留活性成分^[18]；山药、茯苓、玄参、厚朴发汗后干燥，有利于缩短干燥时间，改善药材的外观，提高有效成分的含量^[19]；山药、菊花常使用漂烫后晒干的方法，其中漂烫可将多酚氧化酶失活，从而减少干燥过程中发生的褐变，具有保色的作用^[20]。过热蒸汽漂烫还被用于胡椒^[21]、辣椒^[22-23]的干燥，有效地保留了样品的颜色。但是漂烫过程会使水溶性活性成分的含量减少，例如山药^[24]经过漂烫后总酚含量会减少，莲藕经过漂烫会破坏的糖结构^[25]。硫熏可使中药材品相美观、质地坚硬，在储藏过程中可以有效地防霉、防蛀，因此在过去几十年中得到了广泛的应用，但是由于硫熏产生的二氧化硫会损害人体健康，还会导致药材气味微酸，质地、化学成分及药效发生变化，目前已经被禁止使用^[26-27]。传统干燥方法时间长、干燥效率低、易受天气等因素的限制，并且极易受环境中尘土及微生物的污染。随着干燥技术的现代化和工业化，热风干燥、红外干燥、微波干燥和真空冷冻干燥等技术在中药材的干燥加工过程中逐步得到了应用^[28]。目前广泛使用的中药材干燥方法仍然是热风干燥。红外干燥和微波干燥因存在较高的干燥强度、常使药材外观和化学成分发生明显改变等问题，没有得到广泛的应用。冷冻干燥是对化学成分最大限度保留的最佳干燥方法，但由于其成本高、处理量有限，目前只用于名贵药材的干燥中。单一干燥方法的使用具有一定的局限性，因此几种干燥方法的联合应用是目前研究的热点，结果表明联合干燥可以明显提高干燥效率和热能的利用率，能提供温和的干燥方式，以达到提高药材外观和内在质量的要求。2 种或多种干燥技术联用已广泛应用于果蔬和谷物等样品的干燥中，在中药材干燥领域也会逐步成为主要的加工方式。

2 中药加工炮制机制的分析

随着对中药材质量要求的提高，药材产地初加工与炮制已经成为中药研究的重要环节，沿用传统中药材产地加工与炮制的方法，具有科学的理论依

据。“蒸煮”“发汗”“烟熏”“杀青”等加工炮制方法除有利于水分去除外，还伴随着药材在后熟期植物组织内部的一些微生物和功能酶系活力的变化，引起药用植物化学成分的生物转化与积累，从而赋予了药材色泽、气味、质地等外观性状及药性的改变。

加热炮制有增强药效的作用，例如葶苈子经炒制后，芥子苷含量明显提高，增强了止咳的作用。山楂炒焦后可以减少有机酸对胃的刺激，增强消化积的作用。加热炮制有杀酶的作用，例如青翘经沸水煮 10 min 左右，可以抑制酶的活性，从而增加

连翘酯苷 A 的含量。加热炮制还有保色的作用，例如山药经蒸汽漂烫或热水漂烫抑制氧化酶的活性，从而减少酶促产生的褐变反应^[26]。牛蒡子在 160 °C 清炒 10 min 后，绿原酸和 3,5-二咖啡酰奎宁酸分解为咖啡酸（图 1）^[29]。人参通过“蒸煮”的加工方法变为红参的过程中，丙二酸单酰基人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd 受热分解，脱去丙二酸形成相应的人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rc、Rd，继续分解生成次级产物，部分天然 *S*-构型的人参皂苷转变成 *R*-构型（图 2）^[30-31]；麦芽糖和共存的氨基酸转化生成红参的补益性成分之一麦芽酚^[32-33]。

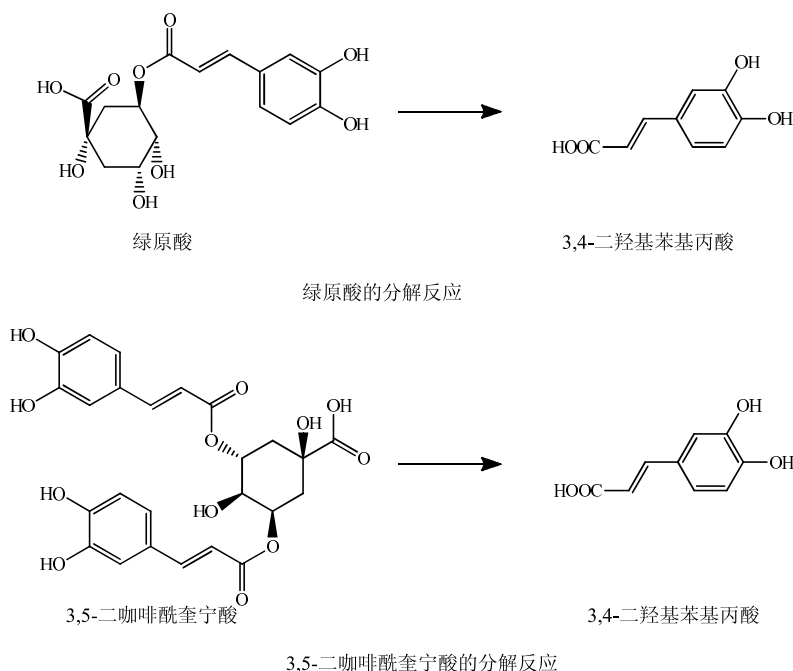


图 1 牛蒡子炮制过程中有效成分发生的化学反应

Fig. 1 Chemical reactions of active components in processing of *Arctii Fructus*

学者们还重点关注了丹参、当归、厚朴、何首乌、天麻、黄精等将产地加工作为关键步骤的中药材，尤其以丹参的研究较为深入。在研究“发汗”及干燥处理对丹参次生代谢产物影响中发现，丹酚酸 B 并不是在生长期和采收前期所合成积累形成的，而是采收后干燥过程中所获得的产物，丹酚酸 B 的产生与丹参水分含量之间存在显著的负相关性，该化合物可能是丹参中重要的抗脱水因子，其作用机制可能与清除氧自由基的能力密切相关^[34]。天麻在“发汗”的过程中，有效成分天麻苷在 β -葡萄糖苷酶的催化下水解生成葡萄糖和天麻素^[35]。菊花产地加工的“杀青”环节，由于蒸汽杀酶而使黄酮和绿原酸的含量增加，氨基酸、可溶性糖和维生素 C 的含量随蒸汽杀酶时间的增加，呈现先升高后

降低的趋势^[36]。金银花等药材的“杀青”机制可能与超氧化物歧化酶催化过氧化氢氧化酚类和胺类化合物有关，“杀青”具有消除过氧化氢和酚类、胺类毒性物质的多重作用^[37]。

加辅料炮制会对有效成分的含量产生显著影响。泽泻中三萜类成分 23-乙酰泽泻醇 B，在 70 °C 干燥过程中少量转化为泽泻醇 B 和 24-乙酰泽泻醇 A，而在盐制或麸炒过程中，23-乙酰泽泻醇 B 的转化率较高，并最终生成泽泻醇 A（图 3）^[38]。甘遂在醋制过程中二萜类成分与醋酸发生置换反应，生成酰化二萜，使甘遂的毒性降低，水溶性降低（图 4）^[39]。当归和川芎在酒炙过程中 Z-藁本内酯聚合生成欧当归内酯 A 和 riligustilide（图 5）^[40]。

阐明中药炮制的化学机制，目的是确定中药加工

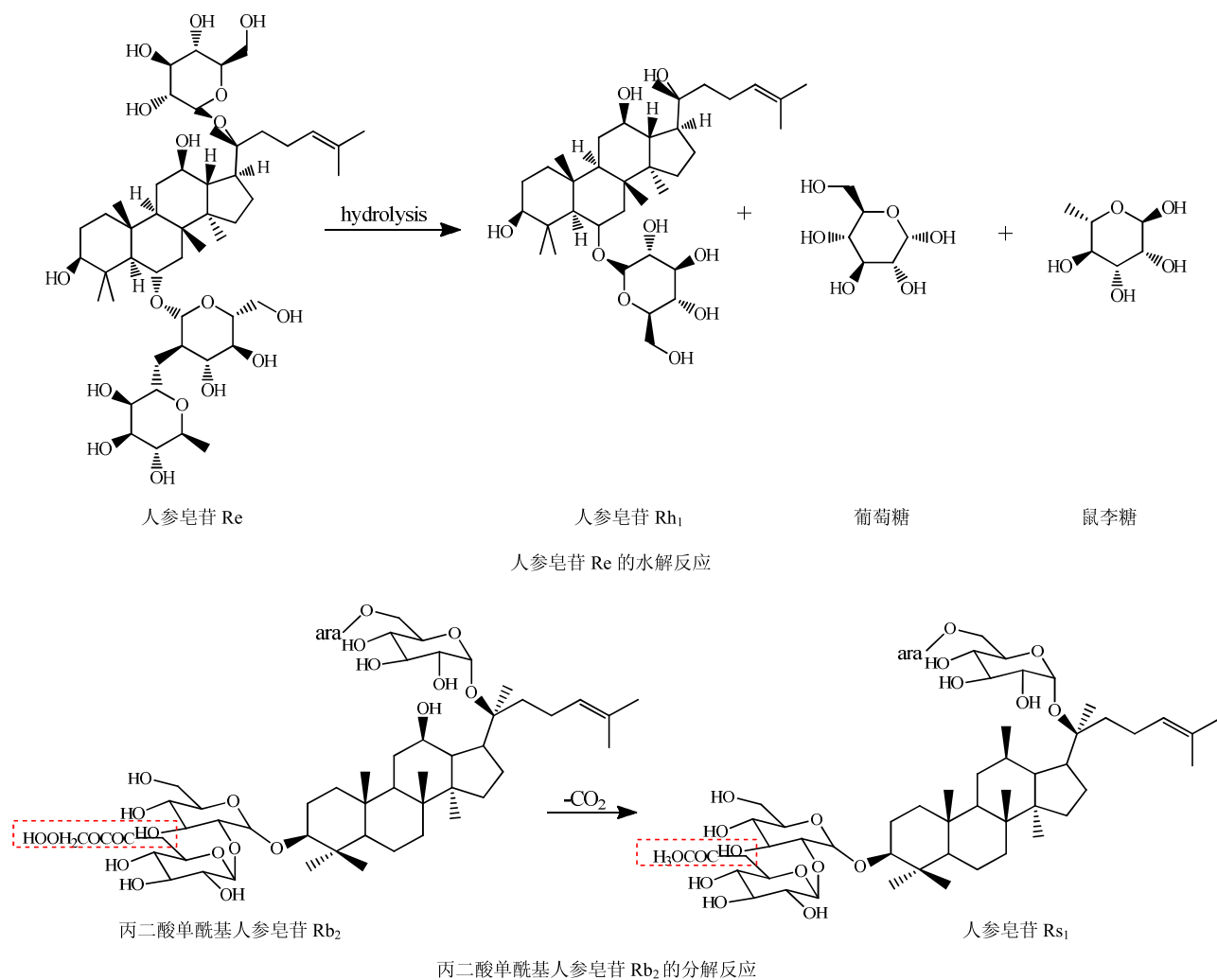


图 2 人参炮制过程中有效成分发生的化学反应

Fig. 2 Chemical reactions of active components in processing of ginseng

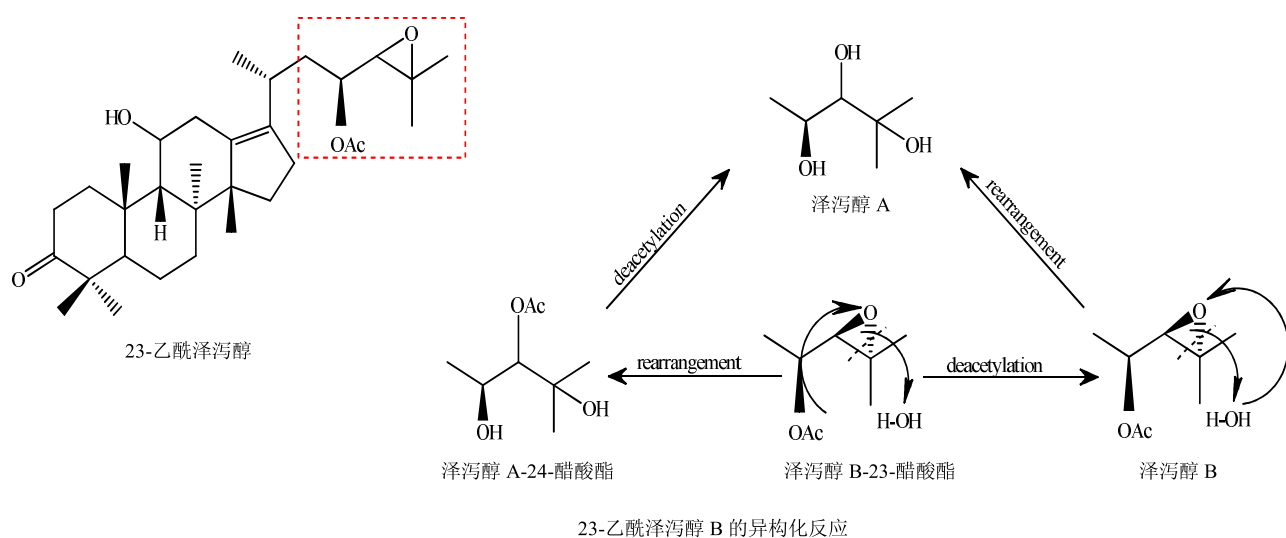


图 3 泽泻炮制过程中有效成分发生的异构化反应

Fig. 3 Isomerization reaction of active ingredients in processing of *Alisma Rhizoma*

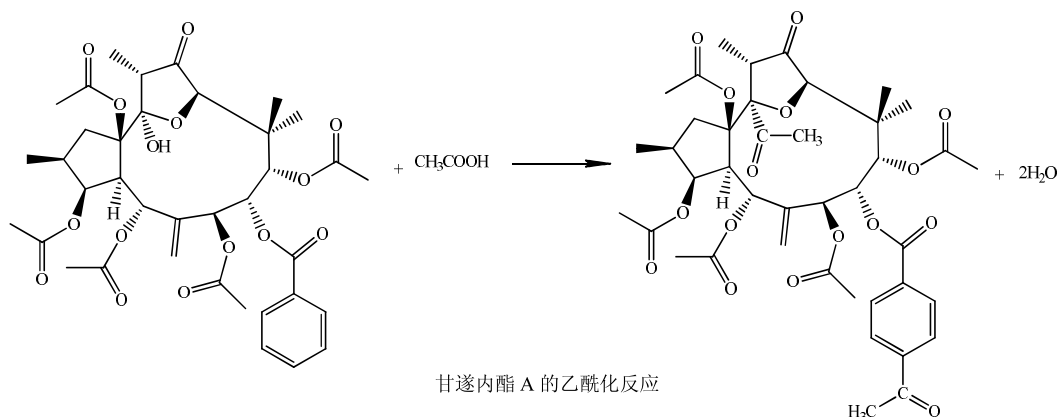


图 4 甘遂炮制过程中有效成分发生的置换反应

Fig. 4 Replacement reaction of active ingredients in processing of *Kansui Radix*

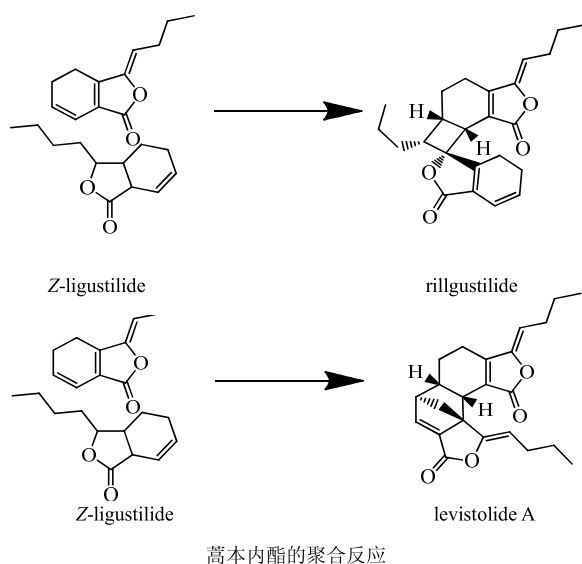


图 5 当归和川芎在炮制过程中有效成分发生的聚合反应

Fig. 5 Polymerization reaction of active ingredients in processing of *Angelicae Sinensis Radix* and *Chuanxiong Rhizoma*

炮制过程中的 Q-marker, 从而为中药加工炮制的质量标准提供理论依据。因此在中药加工炮制质量标志物的研究中, 对化学成分的分析 and 药效机制的研究二者必不可少, 既能全面详细地展示出中药炮制过程中发生的化学反应及化学成分的变化, 又能够系统地阐明这些成分变化对中药质量的影响^[41]。

3 中药加工炮制质量标志物的研究进展

《中国药典》具有科学性、先进性、规范性和权威性, 不仅能保证药品的质量, 而且着力解决中药质量与安全的突出问题。中药产品的生产企业必须严格按照《中国药典》的要求去执行, 因此《中国药典》的不断更新与完善也标志着我国药品质量整体水平的提高。随着《中国药典》质量标准整体水

平的提高, 中药质量标准的研究也应该同步前进, 将更多的新理念、新方法、新技术运用到当前的质量控制方法中, 从而增强《中国药典》的完整性, 完善中药质量标准的制定。中药经过炮制加工后, 具有明显的增效减毒作用, 无论是外在形状还是内在品质, 中药炮制加工后的药性与中药材相比均发生了本质的变化。因此, 将药材的质量标准运用到中药加工炮制品并不恰当。针对上述问题, 需建立中药炮制加工品化学成分的“全息”表征方法, 用来研究加工炮制方法对中药材整体品质的影响规律。

高效液相色谱是以液体溶剂作为流动相的色谱技术, 具有选择性高、分离效能高、分析速度快和检测灵敏度高的特点。在目前所掌握的中药成分分析方法中, HPLC 技术具有十分重要的应用价值, 这项技术能够更加准确地定量分析中药中的化学成分, 是进行中药炮制机制深入研究的重要手段之一。将山茱萸炮制前后的指纹图谱运用 HPLC 技术进行分析, 结果显示山茱萸经过黄酒加热蒸制后其中的主要成分均发生了明显的变化^[42], 其中 5-羟甲基糠醛 (5-HMF) 的含量明显增加, 其药效与这些成分含量的变化密切相关, 也是山茱萸炮制机制的一部分。

高效毛细管电泳是以高压电场为驱动力, 毛细管为分离通道, 依据样品中各组分之间的淌度和分配行为上的差异而实现分离的一类液相分离技术, 具有所需样品少、分离效率高、溶剂消耗少等特点。HPCE 技术广泛的应用于生物碱、酚类、黄酮、香豆素、有机酸及其他成分的分离、含量测定和鉴别^[43]。通过建立毛细管区带电泳法研究黄柏、黄连炮制前后小檗碱的含量变化, 发现黄柏和黄连药材经炮制后, 盐酸小檗碱的含量都有一定程度下降, 原因可能是因为小檗碱在炮制过程中因温度上升而被分解^[44]。

质谱分析是根据对样品离子的强度和质量进行测定,对结构和化学成分分析的一种实验方法。质谱这项技术能够显示出有机化合物的碎片离子、相对分子质量和分子式,还能够表达出有机分子结构类型关系的规律性和生成碎片离子的裂解方式。目前最常见的是三级四极杆串联质谱,此项实验技术使质谱的应用范围不断扩大,尤其是在分析中药成分方面具有很大的优势^[45],在研究中药炮制机制时也有着更加广阔的应用范围。乌头是一味有毒中药,其毒性成分主要为双酯型生物碱,例如乌头碱、次乌头碱和中乌头碱,但经过炮制后乌头的毒性明显降低。将炮制前后的乌头样品分别进行质谱分析,结果发现未炮制的乌头中乌头碱(AC, m/z 646)、中乌头碱(MA, m/z 632)和次乌头碱(HA, m/z 616) 3 种主要毒性成分含量很高;而在水加热处理后得到的水煎液中,3 种毒性成分含量明显降低,而苯甲酰乌头原碱(BA, m/z 604)、苯甲酰中乌头原碱(BM, m/z 590)和苯甲酰次乌头原碱(BH, m/z 574)的含量明显升高^[46]。使用质谱技术对北五味子生品及其炮制品之间的差异成分进行了深入研究,实验结果发现五味子酯乙、6-*O*-苯甲酰戈米辛 O、五味子酯丁、五味子酯丙和新南五味子酸在生品中的含量最高;五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素、戈米辛 D 及戈米辛 T 在酒制品中的含量最高;五味子酯甲和五味子醇甲在醋制品中含量最高,因此炮制(酒制、醋制)过程会使五味子的化学成分发生显著变化^[47]。

NMR 技术是利用原子核的自旋性质使其在外磁场作用下,吸收射频辐射而产生能级跃迁的一门波谱学技术,是目前鉴定化合物结构的方法之一。随着 NMR 技术不断被拓展到不同的研究领域,已经被应用于中药鉴别^[48]、中药成分分析^[49]的工作中。目前利用 NMR 技术研究中药炮制机制仍存在局限性,应用范围仅适用于对炮制前后差异成分的结构鉴定方面^[50]。为了研究人参加热蒸制前后化学成分的变化,通过利用 1D-NMR 和 2D-NMR 技术对加热蒸制后人参的化学成分进行结构鉴定,发现并得到 27 个达玛烷型三萜类化合物,其中 4 个化合物为蒸制过程中新产生的糖苷类成分,表明人参蒸制过程中会产生新的化学成分。利用 NMR 代谢组学技术以及多元统计分析方法比较分析白芍及其两种醋制品的化学成分,分析出 30 余种化学成分,多元统计结果显示白芍、陈醋制白芍和米醋制白芍之间的化学成分存在明显差异^[51]。随着 NMR 技术的探索与发展,不断拓展在中药研究中的应用领域,不

仅大幅提升化合物结构鉴定的速度和准确度,同时也在中药炮制机制研究中也创造更大的价值。

刘昌孝院士团队从中药 Q-marker 的研究思路出发,对延胡索^[52]、元胡止痛滴丸^[53]、益母草和赶黄草^[54]的 Q-marker 进行了大量深入的研究,使得目前的质量标准趋于完善。以延胡索乙素、延胡索甲素、黄连碱、去氢延胡索甲素、巴马汀、*D*-四氢药根碱以及原阿片碱 7 个生物碱类化合物作为“质量标志物”,建立了延胡索多指标成分定量测定及指纹图谱分析的方法。根据中药 Q-marker 的研究模式,从药效物质基础、化学成分专属性、生物活性、化学结构和指纹图谱 5 个方面,对赶黄草和益母草的 Q-marker 进行了研究。结果发现,赶黄草酮 B (penchinone B, G2) 等化合物可作为赶黄草代表性的 Q-marker; 益母草碱 (leonurine, Y14) 等化合物可作为益母草代表性的 Q-marker, 这些化合物符合中药 Q-marker 的基本要求。通过建立中药药效物质基础、作用机制及 Q-marker 的研究策略和研究模式,以元胡止痛滴丸为研究对象,确定延胡索甲素、延胡索乙素、欧前胡素、原阿片碱和异欧前胡素为质量标志物。通过对陈皮、枳壳、枳实 3 种中药药效、药理、药性作用进行研究,以及对化学成分的特异性、化学成分的含量、生源途径等方面进行分析,研究人员对陈皮、枳壳、枳实的 Q-marker 进行了预测,结果表明橙皮苷、辛弗林、川陈皮素可作为陈皮的 Q-marker; 新橙皮苷、辛弗林、柚皮苷、芸香柚皮苷可作为枳实、枳壳的 Q-marker^[55]。

4 中药加工炮制过程中 Q-marker 的研究策略

中药能够发挥药效的基础是其中所含有的化学成分,炮制前后化学成分含量和种类的变化是中药炮制机理研究的核心。现阶段中药炮制前后物质基础变化的研究,主要关注次生代谢物含量的变化。然而中药成分复杂,传统的天然药物化学法和全成分表征对比法耗时费力,因此中药炮制学的研究进展一直比较缓慢^[56]。为了解决以上问题,刘昌孝院士等^[57]提出“中药质量标志物”的新概念,这是对中药指标成分更加深刻的理解和认识。中药质量标志物是存在于中药产品和中药材(中成药制剂等、中药提取物、中药煎剂、饮片)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,是作为反映中药有效性和安全性的标示性物质。中药加工炮制过程 Q-marker 研究的关键步骤如图 6 所示,针对中药不同的加工炮制品,首先制

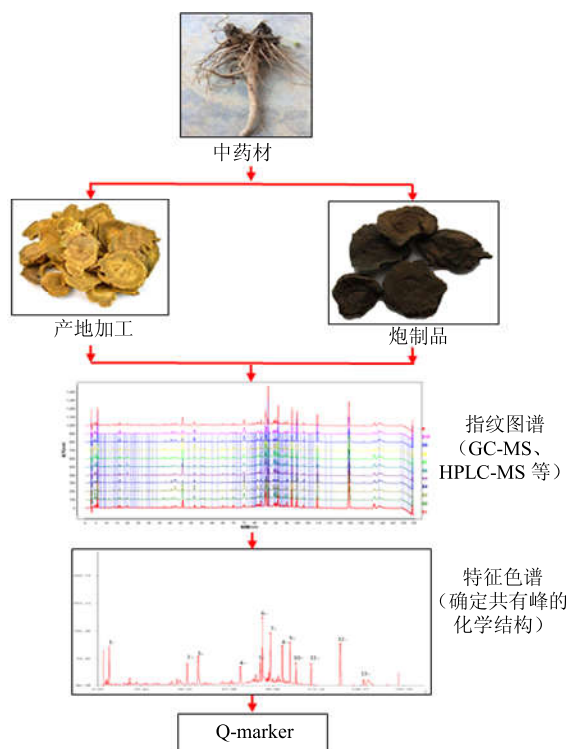


图 6 中药加工炮制 Q-marker 研究的关键步骤

Fig. 6 Key steps of research on Q-marker in processing of Chinese materia medica

备其标准提取物，建立标准指纹图谱和特征图谱，通过 GC-MS、HPLC-MS 等技术识别共有峰，最终确定 Q-marker。

通过对甘肃道地药材大黄产地加工现状进行调研的基础上，对目前大黄产地加工几种常用的方法制备的大黄样品进行比较性研究^[58]，研究思路如图 7 所示。将大黄趁鲜切制，并采用晾干法、晒干法及烘干法进行加工，并与传统的熏干法进行比较，探讨不同加工炮制方法对大黄药材质量的影响。采用“一测多评”的分析方法，对不同加工方法的大黄样品进行化学成分含量的比较，研究表明熏干法制备的大黄样品化学成分总含量最高，其次是烘干法 50 ℃，烘干法 100 ℃ 含量最低。大黄具有明显的泻下、活血化瘀、抑菌等活性。泻下与 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶活性降低有直接的关系^[59-61]。在血栓性疾病中，凝血酶可以导致血块形成^[62]。因此，抑制凝血酶的活性对于治疗血栓类疾病已经变得非常有效^[63-64]。碱性磷酸酶是人和动物生理过程中一种非常重要的酶，它与改善肠道炎症、调节肠道微生物群的组成存在密切的关系^[65]。因此在化学成分含量研究的基础上，对不同方法制备的大黄样品的

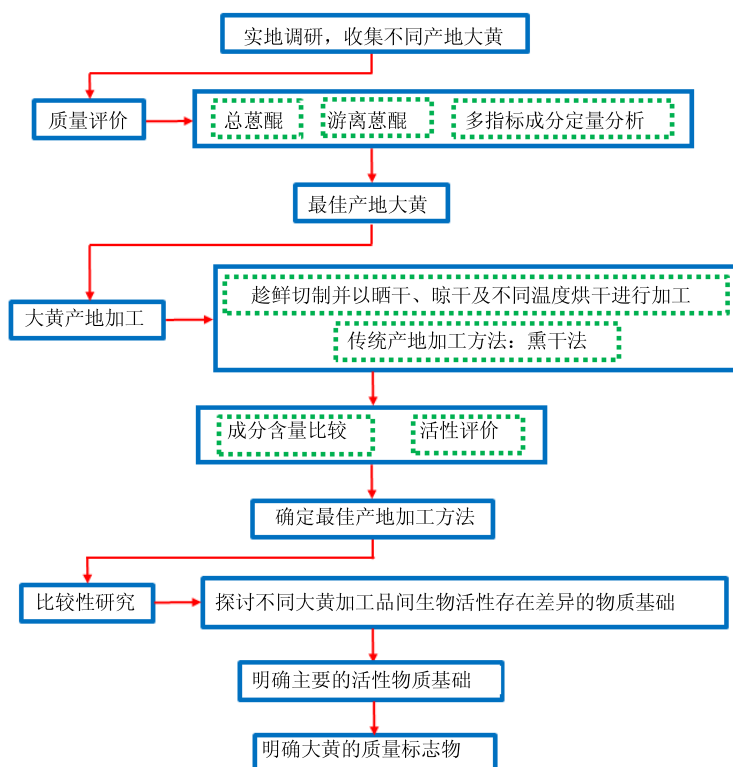


图 7 大黄加工炮制质量标志物的研究思路

Fig. 7 Research idea on Q-marker of rhubarb processing

生物活性进行了比较性研究。结果显示经熏干法加工的大黄药材在物质含量和生物活性方面均有明显优势。一般而言,药用植物中的生物活性成分在采收前大量积聚,在采收后的干燥过程中含量会降低。随着温度的升高,化学成分含量的降幅会更大^[66]。因此,药用植物干燥方法研究的基本目标是如何最大限度地保留生物活性成分的含量^[67]。然而,新采收的植物材料,特别是根,仍然具有生命活力,干燥过程会对根造成明显的脱水胁迫,导致正常的新陈代谢失调,诱导出一系列的抗脱水机制,包括产生新的代谢物或增加根中次生代谢物的含量^[68]。通过前期的研究发现熏干法会增加大黄中生物活性物质的含量。在干旱、缺氧或低温等应激条件下,植物体内氧自由基的形成速率会超过其自身的抗氧化能力^[69]。烟熏会降低环境中的氧含量,从而增加氧自由基的形成。在干燥加工的早期,根仍具有生理活性,会继续合成次生代谢物,以对抗氧自由基对植物造成的伤害^[70]。此外,较低的干燥温度也可以防止活性成分的降解。以上结果可以解释为:活性化合物是植物体内清除氧自由基的物质基础,这些物质的存在使得植物免受脱水作用的危害。研究表明,提高干燥过程的温度和持续时间会降低药用植物有效成分的含量^[71-72]。因此,使用烟熏干燥的大黄可以更好地保留和提高活性化合物的含量。另一些报道表明,在适当的温度范围内提高温度可以对这些活性成分的含量产生积极的影响^[73]。经过实验研究证明,经熏干后的当归中有效成分的含量均明显高于其他干燥方法^[74],且经过加工后的药材呈现出浓郁的芳香气味和均匀的色泽,进一步证明了传统产地加工方法的科学合理性。不同大黄样品间活性成分含量差异较为明显,与抑制 Na^+ , K^+ -ATP 酶作用相关性最高的是萜醌类物质,与抑制凝血酶作用相关性最高的是没食子酸、其次是酚类物质,与抑制碱性磷酸酶作用相关性最强的是没食子酸、其次是酚类物质。以上结果证明了这些化学成分可以影响大黄的品质,并可以作为反映大黄有效性的质量标志物,为大黄质量标准的提升,提供科学合理的依据。

5 展望

中药炮制是中国医药遗产的组成部分,数千年来对中国人民防病治病起到了重要的作用,保证了中医临床用药的安全有效。中药炮制学反映了历代中药炮制理论、炮制方法及中药炮制品的临床应用,现阶段

中药炮制的水平与研究成果,内容丰富,具有一定的深度、广度和高度,并且还在不断发展,为中药炮制的科学研究和临床应用,提供了可靠的理论依据。今后应充分借鉴现代科学技术,应用新的理论和方法,探索中药炮制的机制,研究中药炮制过程中发生的化学反应以及化学成分变化,进而揭示中药加工炮制品的质量标志物。相信随着社会的发展和科技的进步,中药加工炮制质量标志物的研究将会取得更大的成就,并且为人民群众服用安全有效、质量可控的中药炮制品提供有力的保障。

参考文献

- [1] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [2] 马王堆汉墓帛书整理小组. 五十二病方 [M]. 北京: 文物出版社, 1979.
- [3] 山东中医学院, 河北医学院. 黄帝内经素问校释 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [4] 魏·吴普. 神农本草经 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1963.
- [5] 孙思邈. 备急千金要方. [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982.
- [6] 唐·苏敬撰, 尚志钧辑校. 新修本草 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 1962.
- [7] 张胜. 《十药神书》学术价值浅探 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(2): 178.
- [8] 明·陈嘉谟撰 陈, 周超凡(点校). 本草蒙筌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988.
- [9] 南北朝·雷敫. 雷公炮制论 [M]. 上海: 上海中医学院出版社, 1986.
- [10] 周锡龙, 江一平. 缪希雍《炮炙大法》初探 [J]. 中国中药杂志, 1988, 13(4): 20-22.
- [11] 周德生, 喻嵘. 《修事指南》释义 [M]. 太原: 山西科技出版社, 2014.
- [12] 田桂云. 浅谈中药炮制的沿革及进展 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(7): 623.
- [13] 王琦, 王龙虎. 现代中药炮制与质量控制技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2005.
- [14] Torki-Harchegani M, Ghanbarian D, Pirbalouti A G, et al. Dehydration behaviour, mathematical modelling, energy efficiency and essential oil yield of peppermint leaves undergoing microwave and hot air treatments [J]. *Renew Sustain Energy Rev*, 2016, 58: 407-418.
- [15] 周冰, 刘培, 鲁学军, 等. 禹白芷适宜干燥加工方式的优选研究 [J]. 中药材, 2016, 39(7): 1509-1515.
- [16] Ning X, Lee J, Han C. Drying characteristics and quality of red ginseng using far-infrared rays [J]. *J Ginseng Res*,

- 2015, 39(4): 371-375.
- [17] 张 榕, 李 焱, 周铜水. 晒干过程中黄芩药材黄酮类成分的动态变化 [J]. 复旦学报: 自然科学版, 2010, 49(5): 575-581.
- [18] 郭 玫, 李应东, 邵 晶, 等. 不同干燥方式对当归质量的影响 [J]. 中成药, 2004, 26(1): 36-37.
- [19] 刘红亮, 晏仁义, 邵爱娟, 等. 中药材“发汗”对药材质量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 349-352.
- [20] 赵喜亭, 赵月丽, 王 苗, 等. 铁棍山药 POD 特性及褐变抑制研究 [J]. 河南农业科学, 2011, 40(1): 107-111.
- [21] Wang J, Fang X M, Mujumdar A S, *et al.* Effect of high-humidity hot air impingement blanching (HHAIB) on drying and quality of red pepper (*Capsicum annuum* L.) [J]. *Food Chem*, 2017, 220: 145-152.
- [22] Yang X H, Deng L Z, Mujumdar A S, *et al.* Evolution and modeling of colour changes of red pepper (*Capsicum annuum* L.) during hot air drying [J]. *J Food Engineer*, 2018, 231(3): 101-108.
- [23] Vengaiah P C, Pandey J P. Dehydration kinetics of sweet pepper (*Capsicum annum* L.) [J]. *J Food Engineer*, 2007, 81(2): 282-286.
- [24] Chen X, Lu J, Xia L, *et al.* Effect of blanching and drying temperatures on starch-related physicochemical properties, bioactive components and antioxidant activities of yam flours [J]. *LWT-Food Sci Technol*, 2017, 82: 303-310.
- [25] Zhao W, Wei X, Du S, *et al.* Changes in physicochemical properties related to the texture of lotus rhizomes subjected to heat blanching and calcium immersion [J]. *Food Chem*, 2016, 211: 409-414.
- [26] Chen X, Li X, Mao X, *et al.* Effects of drying processes on starch-related physicochemical properties, bioactive components and antioxidant properties of yam flours [J]. *Food Chem*, 2017, 224: 224-232.
- [27] 刘静静, 刘 晓, 李松林, 等. 硫磺熏蒸中药材及饮片的研究现状 [J]. 中草药, 2010, 41(8): 1403-1406.
- [28] Yue P F, Wan J, Wang Y, *et al.* d-Alpha-tocopherol acid polyethylene glycol 1000 succinate, an effective stabilizer during solidification transformation of baicalin nanosuspensions [J]. *Int J Pharm*, 2013, 443(1/2): 279-287.
- [29] Li S L, Yan R, Tam Y K, *et al.* Post-harvest alteration of the main chemical ingredients in *Ligusticum chuanxiong* HoRT. (*Rhizoma Chuanxiong*) [J]. *Chem Pharm Bull*, 2007, 55(1): 140-144.
- [30] Wang C Z, Aung H H, Ni M, *et al.* Red American ginseng: Ginsenoside constituents and antiproliferative activities of heat-processed *Panax quinquefolius* roots [J]. *Planta Medica*, 2007, 73(7): 669-674.
- [31] Wang C Z, Zhang B, Song W X, *et al.* Steamed American ginseng berry: Ginsenoside analyses and anticancer activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2006, 54(26): 9936-9942.
- [32] Park I H, Piao L Z, Kwon S W, *et al.* Cytotoxic dammarane glycosides from processed ginseng [J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(4): 538-540.
- [33] Kim W Y, Kim J M, Han S B, *et al.* Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(12): 1702-1704.
- [34] Li X B, Wang W, Zhou G J, *et al.* Production of salvianolic acid B in roots of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) during the post-harvest drying process [J]. *Molecules*, 2012, 17(3): 2388-2407.
- [35] 段金廛, 宿树兰, 严 辉, 等. 药材初加工“发汗”过程及其酶促反应与化学转化机制探讨 [J]. 中草药, 2013, 44(10): 1219-1225.
- [36] 段金廛, 宿树兰, 严 辉, 等. 药材初加工“杀青”环节与药材品质形成的探讨 [J]. 中药材, 2011, 34(1): 1-4.
- [37] 刘娜娜. 金银花中多酚氧化酶和过氧化物酶的分离纯化及特性研究 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2013.
- [38] 张振凌, 石延榜, 周 艳. 茜草不同部位饮片炒炭前后总蒽醌含量比较 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(8): 700-701.
- [39] 李 军, 张丽萍, 张振凌, 等. 熟地黄清蒸和酒炖不同时间还原糖含量测定 [J]. 中成药, 2006, 28(4): 513-515.
- [40] 张红伟, 张振凌. 炮制对中药 5-羟甲基糠醛成分的影响 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(15): 149-151.
- [41] 张 村, 李 丽, 肖永庆. 中药炮制学科的发展与创新 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 180-184.
- [42] Du W, Cai H, Wang M, *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(1): 194-197.
- [43] Li S P, Li P, Dong T T X, *et al.* Determination of nucleosides in natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps mycelia* by capillary electrophoresis [J]. *Electrophoresis*, 2001, 22(1): 144-150.
- [44] 高言明, 王建科, 李 健, 等. 毛细管区带电泳法测定黄连, 黄柏炮制前后小檗碱的含量 [J]. 贵阳医学院学报, 2008, 33(4): 371-373.
- [45] Yang M, Sun J, Lu Z, *et al.* Phytochemical analysis of traditional Chinese medicine using liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2045-2062.
- [46] Wang Y, Shi L, Song F, *et al.* Exploring the

- ester-exchange reactions of diester-diterpenoid alkaloids in the aconite decoction process by electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rap Com Mass Spec*, 2003, 17(4): 279-284.
- [47] 李 伟, 宋永贵, 刘匡一, 等. UHPLC-QTOF/MS^E 与代谢组学技术对北五味子炮制前后化学成分迁移研究 [J]. *药学报*, 2016, 51(9): 1445-1450.
- [48] Kang J, Choi M Y, Kang S, *et al.* Application of a 1H nuclear magnetic resonance (NMR) metabolomics approach combined with orthogonal projections to latent structure-discriminant analysis as an efficient tool for discriminating between Korean and Chinese herbal medicines [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(24): 11589-11595.
- [49] Li C Y, Xu H X, Han Q B, *et al.* Quality assessment of *Radix Codonopsis* by quantitative nuclear magnetic resonance [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2124-2129.
- [50] Liao P Y, Wang D, Zhang Y J, *et al.* Dammarane-type glycosides from steamed notoginseng [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(5): 1751-1756.
- [51] 李震宇, 范玛莉, 秦雪梅. 基于 NMR 代谢组学技术的白芍及其醋制品的化学比较 [J]. *药学报*, 2015, 50(2): 211-217.
- [52] 张铁军, 许 浚, 韩彦琪, 等. 中药质量标志物 (Q-marker) 研究: 延胡索质量评价及质量标准研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1458-1467.
- [53] 张铁军, 许 浚, 申秀萍, 等. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的元胡止痛滴丸的“性-效-物”三元关系和作用机制研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2199-2211.
- [54] 熊 亮, 彭 成. 基于中药质量标志物 (Q-Marker) 的基本条件研究益母草和赶黄草的 Q-Marker [J]. *中草药*, 2016, 47(13): 2212-2220.
- [55] 许姗姗, 许 浚, 张笑敏, 等. 常用中药陈皮、枳实和枳壳的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中草药*, 2018, 49(1): 35-44.
- [56] 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.
- [57] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. *中草药*, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [58] Sun J, Wu Y, Dong S, *et al.* Influence of the drying method on the bioactive compounds and pharmacological activities of rhubarb [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 98(9): 3551-3562.
- [59] Rachmilewitz D, Karmeli F, Sharon P. Decreased colonic Na-K-ATPase activity in active ulcerative colitis [J]. *Israel J Med Sci*, 1984, 20(8): 681-684.
- [60] Allgayer H, Kruis W, Paumgartner G, *et al.* Inverse relationship between colonic (Na⁺ + K⁺)-ATPase activity and degree of mucosal inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Digest Diseases Sci*, 1988, 33(4): 417-422.
- [61] Ejderhamn J, Finkel Y, Strandvik B. Na, K-ATPase activity in rectal mucosa of children with ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Scand J Gastr*, 1989, 24(9): 1121-1125.
- [62] Weitz J I. A novel approach to thrombin inhibition [J]. *Thrombosis Res*, 2003, 109: S17-S22.
- [63] Weitz J I, Crowther M. Direct thrombin inhibitors [J]. *Thromb Res*, 2002, 106(3): V275-V284.
- [64] Hanessian S, Simard D, Bayrakdarian M, *et al.* Design, synthesis, and thrombin-inhibitory activity of pyridin-2-ones as P2/P3 core motifs [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18, 6: 1972-1976.
- [65] Lallès J P. Intestinal alkaline phosphatase: Novel functions and protective effects [J]. *Nutr Rev*, 2014, 72(2): 82-94.
- [66] Yabar E, Pedreschi R, Chirinos R, *et al.* Glucosinolate content and myrosinase activity evolution in three maca (*Lepidium meyenii* Walp.) ecotypes during preharvest, harvest and postharvest drying [J]. *Food Chem*, 2011, 127(4): 1576-1583.
- [67] Abascal K, Ganora L, Yarnell E. The effect of freeze-drying and its implications for botanical medicine: A review [J]. *Phytoth Res*, 2005, 19(8): 655-660.
- [68] Briskin D P. Medicinal plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health [J]. *Plant Physiol*, 2000, 124(2): 507-514.
- [69] Popovich D G, Hu C, Durance T D, *et al.* Retention of ginsenosides in dried ginseng root: Comparison of drying methods [J]. *J Food Sci*, 2005, 70(2): 355-358.
- [70] Hartmann T. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(22/24): 2831-2846.
- [71] Tankoa H, Carriera D J, Duana L, *et al.* Pre-and post-harvest processing of medicinal plants [J]. *Plant Gen Res*, 2005, 3(2): 304-313.
- [72] Bruni R, Sacchetti G. Factors affecting polyphenol biosynthesis in wild and field grown St. John's Wort (*Hypericum perforatum* L. Hypericaceae/Guttiferae) [J]. *Molecules*, 2009, 14(2): 682-725.
- [73] Stuart D L, Wills R B H. Effect of drying temperature on alkylamide and cichoric acid concentrations of *Echinacea purpurea* [J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(6): 1608-1610.
- [74] 郭 玫, 李应东, 邵 晶, 等. 不同干燥方式对当归质量的影响 [J]. *中成药*, 2004, 26(1): 36-37.