

中药陈化“陈久者佳”的科学内涵

薛澄, 张潇予, 李瑞, 柴欣, 杨静, 王跃飞*

天津中医药大学中医药研究院, 天津市中药化学与分析重点实验室, 天津 301617

摘要: 中药陈化是一种独特的药材处理方法。中药在陈化过程中, 受外界物理、化学、生物因素影响导致其理化性质、活性成分、功能效应发生变化, 陈化后药性缓和、药效增强、毒性降低, 进一步提高中药的安全性、有效性和质量稳定性, 使之更加符合临床用药需求。结合本草文献和现代研究系统总结了中药陈化过程中物理性状、化学成分及功能变化, 探讨了中药陈化机制, 以期对中药陈用理论和陈用方法的研究提供科学依据和研究思路。

关键词: 中药; 陈化; 成分; 毒性; 药效

中图分类号: R285.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)22-5864-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.22.025

Scientific connotation of “the older, the better” for long term-stored Chinese materia medica

XUE Cheng, ZHANG Xiao-yu, LI Rui, CHAI Xin, YANG Jing, WANG Yue-fei

Tianjin Key Laboratory of TCM Chemistry and Analysis, Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Long term-stored method is characteristic for process of Chinese materia medica. Exposed to physical, chemical, and biological factor from surrounding environment during long term-stored, Chinese materia medica became moderate in property, stronger in efficacy and less toxicity, conducing to improvement of safety, effectiveness and quality stability in clinical application. Based on the herbal literature and modern research, the variation of physical property, chemical compounds and efficacy of Chinese materia medica after the long term-stored were systematically summarized, and the mechanism was discussed, in order to provide research ideas and scientific basis for studying long term-stored method for Chinese materia medica.

Key words: Chinese materia medica; long term-stored; components; toxicity; efficacy

针对某些中药在临床应用中出现的问题, 中医先贤们经过不断的探索和实践, 采用中药陈化方法有效地解决了相关问题。中药陈化是一个复杂的过程, 其伴随着物理变化、生物变化和化学反应的过程^[1]。中药陈化是指中药经适当的方法贮存后由新药变为陈药, 其功效发生改变, 从而更好地满足中医临床用药需求^[2]。历代本草皆有关于中药陈化的论述。《珍珠囊指掌补遗药性赋》^[3]记载: “枳壳陈皮半夏齐, 麻黄狼毒及吴萸。六般之药宜陈久, 入药方知奏效齐”。《医方类聚》中记载: “橘皮三四载, 麻黄亦需多年, 大黄日久最堪怜, 荆芥还须

长远, 木贼、芫花、半夏不用新鲜, 吴萸枳壳古来传, 今按先贤正典”。《本草纲目》^[4]记载: “然大黄、木贼、荆芥、芫花、槐花之类, 亦宜陈久, 不独六陈也”。自古以来陈化中药在临床应用广泛, 究其原因主要是很多中药刺激性强、药性峻猛, 陈化后改变其药性以满足临床用药安全、有效的要求。关于中药陈化方法一般采用存陈法, 主要有散失法、风化法、转色法、炮制后存陈法、密存法等^[5]。通过系统综述中药陈化过程中化学成分、功能变化, 以期探究陈化机制, 阐释陈化中药“时间-物质-功能”变化规律, 如图 1 所示。

收稿日期: 2020-02-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81873192)

作者简介: 薛澄 (1994—), 女, 硕士, 主要从事中药药效物质及质量控制研究。Tel: (022)59596366 E-mail: xuechengidk@163.com

*通信作者 王跃飞, 男, 研究员, 主要从事中药药效物质及质量控制研究。Tel: (022)59596366 E-mail: wangyuf0622@tjutcm.edu.cn

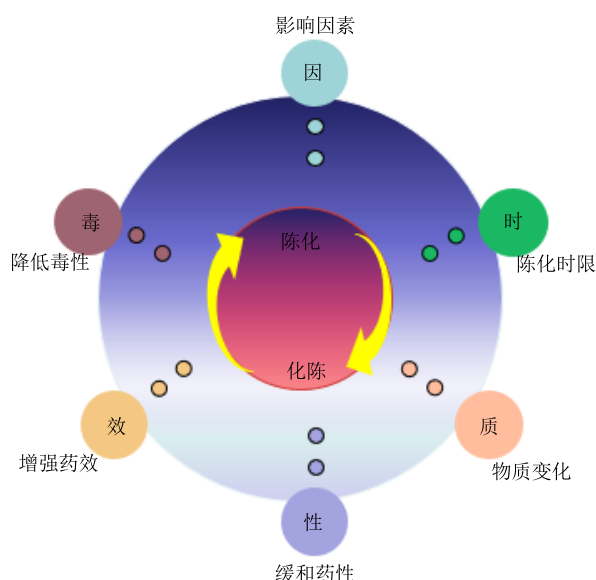


图 1 中药陈化过程中“时间-物质-功能”的变化

Fig. 1 Variation of “time-substance-function” during long term-stored process of Chinese materia medica

1 中药陈化过程中的化学成分变化规律研究

中药陈化过程中受外界物理、化学、生物等因素影响，导致中药中化学成分（挥发性成分、非挥发性成分）随陈化时间发生变化。陈化时间并非越久越好，应根据每味中药的临床应用特点确定其最佳的陈化年限。

张鑫等^[6]研究发现，随着贮藏年份的延长陈皮挥发油含量降低，但形成新的挥发油成分且种类明显增加；非挥发性成分橙皮苷、川陈皮素、总黄酮含量明显增加。张慧芳等^[7]采用 GC-MS 研究了不同贮藏条件下吴茱萸挥发油变化情况，吴茱萸陈化放置后部分挥发性成分含量明显减少，石竹烯、吉马烯 D 等成分含量增加。韦正等^[8]通过研究不同贮藏年限陈皮中辛弗林、总黄酮含量的变化趋势发现，随贮藏年限延长辛弗林、总黄酮含量呈现先增加后降低的趋势。徐杨帆等^[9]采用加速稳定性实验方法研究中药“六陈”的有效成分含量动态变化规律发现：2 个月时狼毒活性成分色原酮含量最高，3 个月时陈皮中橙皮苷、吴茱萸中吴茱萸碱含量达到极大值。陈宇航等^[10]通过研究不同贮藏年限夏枯草有效成分变化规律发现，贮藏过久的夏枯草总黄酮、熊果酸等有效成分含量显著下降。麻黄陈化时限以 3 年为佳，放置过久挥发油成分散失，生物碱含量降低，不利于最大限度发挥疗效^[11]。

中药陈化是一种独特的药材处理方法，中药经

陈化后降低不良反应成分的含量，增加活性成分的含量，发挥了减毒增效的作用，通过陈化处理使之更加符合临床用药要求。但陈化中药“陈久者佳”应建立在系统研究贮藏过程中化学成分变化规律的基础上，严格控制陈化时间，既保障药物临床应用的安全性，又最大限度发挥疾病治疗作用。

2 中药陈化过程中的功能变化研究

中药陈化是在医疗实践中不断凝炼出的行之有效的方法，随着陈化中药研究的不断深入，陈化中药的临床应用也在不断扩大。《神农本草经》提出：“土地所出，真伪陈新，并各有法。”中药治疗作用的关键在于气和味，而新鲜药物皆气味重，刺激性强，中药陈化后其“形色气味性效用”发生变化，药气挥发，药性和缓。中药陈化的目的主要体现在 3 个方面：其一，降低燥性，缓和药性，适用于含挥发油等刺激性成分较多的药物；其二，增强药效；其三，降低或消除不良反应，适用于有毒或药性峻烈的药物。

2.1 降低燥性，缓和药性

含挥发油成分较多的辛烈药物，温而易燥，陈化后气味消失，可达到减缓其辛温燥烈之性的目的。陈皮和枳壳皆为行气化痰或止痛的常用中药，但其鲜药气浓味辛，老年人使用易耗伤阴津、损伤脾胃，陈化处理后药性缓和^[12]。艾灸因“简、便、廉、验”的特点临床使用广泛。《本草纲目》记载：“凡用艾叶，须用陈久者，治令细软，谓之熟艾，若生艾灸火，则易伤人肌脉。”陈艾以 3~5 年为佳，经陈化处理后挥发油降低，使艾条燃烧更加柔和稳定^[13]。麻黄含挥发油，辛温宣散之气极易耗气伤正，宜陈化后使用以去其烈性^[14-15]。

2.2 增强药效

中药陈化处理后有效成分含量增加，药物功效增强。厚朴中厚朴酚随陈放年限延长而含量增长，且提高了厚朴的抗菌、抗溃疡作用^[16]。陈皮在陈化过程中挥发油含量逐渐降低，刺激性减弱，祛痰效果更好^[17-19]；且陈皮贮存时间延长，橙皮苷、川陈皮素、总黄酮含量增加，抗氧化、清除体内自由基能力增强^[20-21]。曹臣等^[22]系统评价了不同陈化时间陈皮药效作用发现，陈化 18 个月的陈皮祛痰解痉疗效最佳。制半夏经炮制后陈放使炮制辅料渗透更完全，药物疗效增强^[23]。

2.3 降低或消除不良反应

中药陈化处理不仅能改变药性，增强疗效，而且某些毒性中药经陈化处理后可以明显降低其不良

反应,提高了临床用药的安全性。吴茱萸味苦性温,有小毒,陈化处理后其挥发性成分下降,药性和缓,毒性减小^[24-25]。文献报道狼毒、吴茱萸、芫花、半夏等药物性猛烈且有毒,陈化处理后毒性均降低^[5]。

3 中药陈化的机制研究

中药陈化过程复杂,伴随物理因素(光照、温

度、湿度等)、化学因素(氧气、臭氧等)、生物因素(微生物、酶等)等影响,挥发性成分散失,并且在氧气、微生物、酶等介导下发生化合物降解反应、氧化反应、聚合反应等,致使陈化中药的药效物质及功效发生改变^[26],其可能的陈化机制如图 2 所示。

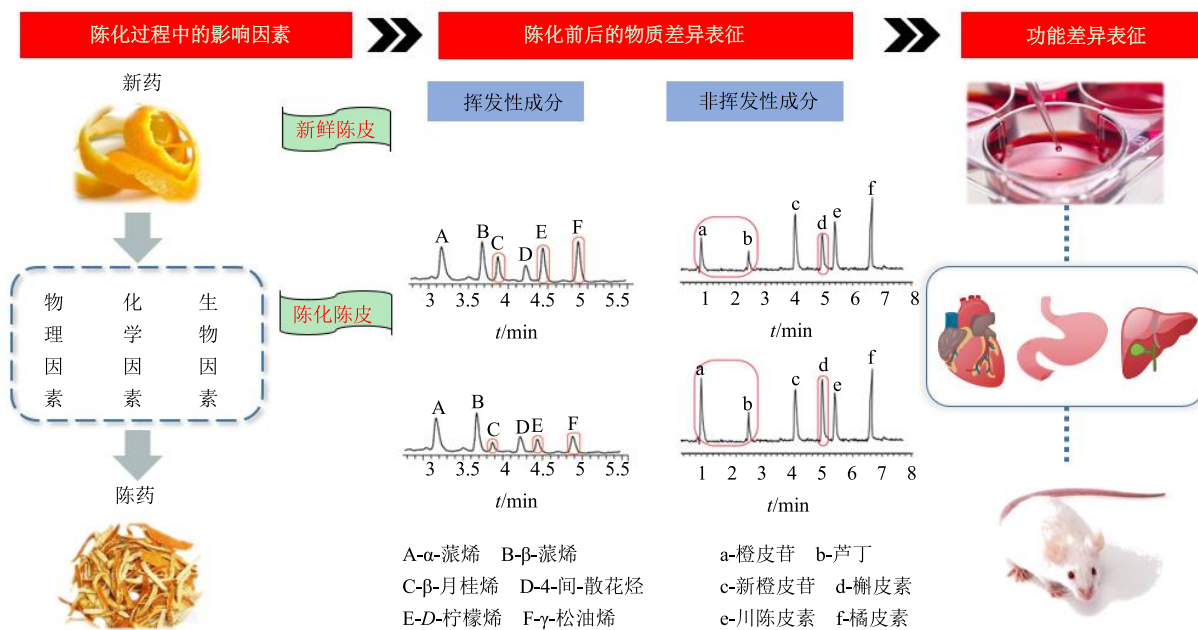


图 2 中药陈化的机制研究

Fig. 2 Mechanism of Chinese materia medica with long term-stored process

部分中药采收后自然陈放,受温度、湿度、光照等物理因素影响其化学成分发生明显变化^[27]。化学成分改变的种类和程度不仅与外界因素有关,也与成分自身的稳定性相关,不饱和醇、烯、萜等挥发油成分对温度和光照较敏感导致成分含量明显降低,达到中药减缓辛温燥烈的目的^[23]。陈皮存放一段时间后,燥性挥发油成分 *D*-柠檬烯含量逐渐减少,使得气味香气纯正^[28]。中药陈化过程中化学成分的氧化、聚合也是重要机制之一。陈化过程中挥发油成分在光照、氧气等因素作用下易发生氧化反应。周欣等^[29]通过研究不同陈化年限的陈皮红外指纹特征谱,揭示了随陈化时间延长陈皮挥发油中含氧化合物含量明显增加,有机酸、有机酯类化合物也明显增加。陈有根等^[30-31]采用 GC-MS 法研究不同陈化年限的陈皮也进一步证实了陈化过程中挥发油成分发生了聚合和氧化反应。何正有等^[32]通过分析鲜艾与陈艾挥发油化学成分的差异研究,发现陈

化后艾叶挥发油总量减少,产生了新的氧化产物,陈艾燃烧温和持久,达到慢火细灸的目的。

陈化过程中微生物因素对中药品质具有重要影响,环境温度、湿度直接影响霉菌等微生物生长,微生物分泌特定的酶转化中药中的化学成分使有效成分含量增加,达到增效的目的;但陈化过程中也可能发生有害霉菌代谢生成有害代谢物,导致药材品质下降。陈皮在陈化过程中黑曲霉分泌特定的酶代谢转化化合物,增加了橙皮苷、川陈皮素、总黄酮含量,生成了新的化学成分,其抗氧化、祛痰作用明显增强^[33-35]。Zhang 等^[36]发现黑曲霉具有抑制黄曲霉生长的作用,同时能够降解黄曲霉毒素。叶迪^[37]研究发现龙眼叶陈化过程中微生物发酵促进了化学成分的转化,加速了陈化过程。同时,陈化过程中应重点关注黄曲霉等有害真菌的污染。陈皮陈化过程中黄曲霉等真菌,易代谢转化成黄曲霉毒素^[38],黄曲霉毒素^[39-40]是高毒性的代谢产物,因此,

《中国药典》2010年版首次增加了陈皮的黄曲霉毒素检查,有利于保障陈皮临床应用的安全性。

4 结语

中药陈化是中医药先贤们通过不断的实践和总结,在统筹兼顾中药的安全性、有效性、质量可控性的基础上得出的独特的、行之有效的药材处理方法,陈化过程中伴随着物理、化学、生物等因素的影响使中药的化学物质和功能发生了显著变化而达到临床药用的要求。应进一步深入开展中药陈化过程中“时间-物质-功能”的协同变化研究,深刻揭示中药陈化的科学内涵及其陈化机制,科学防控有害霉菌的污染,全方位保障陈化中药临床应用的安全性和有效性。

参考文献

- [1] 刘东洋. 烤烟在陈化过程中的生物化学变化及影响因素的研究 [D]. 郑州: 河南农业大学, 2003.
- [2] 王瑾, 黄勤挽, 张玉莉, 等. 中药陈药研究现状及思路探讨 [J]. 中国药房, 2012, 23(15): 1433-1435.
- [3] 李杲, 马继兴, 周慎. 珍珠囊指掌补遗药性赋 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1999.
- [4] 李时珍. 本草纲目 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1999.
- [5] 宋捷民, 罗靖, 陈玮. 略论中药存陈法 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(5): 305-307.
- [6] 张鑫, 贺仪, 刘素娟, 等. 陈皮“陈久者良”原因探究 [J]. 食品科技, 2017, 42(1): 90-95.
- [7] 张慧芳, 张志杰, 武露凌, 等. GC-MS 分析不同贮藏条件对吴茱萸挥发油成分的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(3): 205-209.
- [8] 韦正, 陈鸿平, 杨丽, 等. 不同贮藏年限广陈皮中辛弗林及总黄酮含量变化规律研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(5): 982-985.
- [9] 徐杨帆, 王凯, 黄章倍, 等. 采用加速试验设计研究“六陈”中药的化学成分动态变化规律 [J]. 海峡药学, 2014, 26(1): 18-21.
- [10] 陈宇航, 郭巧生, 刘丽, 等. 贮藏年限及药材分级对夏枯草药材品质的影响 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 882-886.
- [11] 陶乃贵, 张振英. 中药“六陈”并非陈者良 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(10): 714.
- [12] 王发渭, 郝爱真, 王治宽. 试论老年人疾病特点和中医用药原则 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(4): 203-206.
- [13] 邓玉霞. 家有三年艾 郎中不用来——成语“三年之艾”释疑 [N]. 中国中医药报, 2018-01-12.
- [14] 牛波, 秦岩. 论中药陈用 [J]. 山东中医杂志, 1998, 17(11): 3-5.
- [15] 李勇枝. 试论中药“六陈” [J]. 青海医学院学报, 1990, 11(2): 141-143.
- [16] 吕达, 斯金平, 童再康, 等. 厚朴贮存年限与厚朴酚类含量关系的研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(17): 2087-2089.
- [17] 杨锡仓, 王晓莉, 王雨灵, 等. 不同贮存年限的陈皮药效比较 [J]. 甘肃中医学院学报, 2001, 18(4): 22-23.
- [18] 黄敏, 陈有根, 叶小勇, 等. 陈皮贮存期及其功效关系的研究(II)不同贮存期陈皮理气作用的药理研究 [J]. 中国野生植物资源, 1999, 18(1): 3-5.
- [19] 罗琼. 贮存时间及炮制方法对陈皮质量的影响 [J]. 中医药学报, 2003, 31(1): 27-28.
- [20] 林林, 林子夏, 莫云燕, 等. 不同年份新会陈皮总黄酮及橙皮苷含量动态分析 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(6): 1432-1433.
- [21] 郑国栋, 蒋林, 杨雪, 等. 不同贮藏年限广陈皮黄酮类成分的变化规律研究 [J]. 中成药, 2010, 32(6): 977-980.
- [22] 曹臣, 袁梦石, 黄开颜. “陈皮须用隔年陈”之探讨 [J]. 中医药导报, 2006, 12(6): 92-93.
- [23] 黄章倍, 何厚罗, 辛海量. 中药“六陈”现代研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2009, 25(5): 117-119.
- [24] 徐国钧, 徐珞珊. 常用中药材品种整理和质量研究 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1994.
- [25] 张晓凤, 高南南, 刘红玉, 等. 吴茱萸炮制前后挥发油成分及毒性的比较研究 [J]. 解放军药学报, 2011, 27(3): 229-232.
- [26] 吴启南, 钱大玮, 段金殿. 中药材贮藏过程中的质量变化机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1904-1908.
- [27] 李俊萍, 周福军, 贾建伟, 等. 不同贮藏条件对地黄中梓醇含量的影响 [J]. 中草药, 2003, 34(3): 273.
- [28] 易伦朝, 谢培山, 梁逸曾, 等. GC/MS 和 HPLC 对陈皮“陈久者良”的验证 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(21): 1610-1612.
- [29] 周欣, 孙素琴, 黄庆华. 陈皮储存年限的分析与鉴定 [J]. 光谱学与光谱分析, 2008, 28(1): 72-74.
- [30] 陈有根, 黄敏, 徐向红. 不同贮存期的陈皮化学成分比较研究(I) [J]. 中国药业, 1998, 7(9): 33-34.
- [31] 陈有根, 黄敏, 成维玲. 不同贮存期的陈皮化学成分比较研究(II) [J]. 中国药业, 1998, 7(11): 32.
- [32] 何正有, 张艳红, 魏冬, 等. 湖北产鲜艾与陈艾挥发油的化学成分 [J]. 中成药, 2009, 31(7): 1079-1082.
- [33] 王福, 张鑫, 卢俊宇, 等. 陈皮“陈久者良”之黄酮类成分增加原因探究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(24): 4890-4896.
- [34] 刘素娟, 张鑫, 王智磊, 等. 陈皮表面优势真菌的分离鉴定及其对药效物质的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(4): 618-622.
- [35] 张鑫. 基于真菌与陈皮药效物质相关性研究陈皮陈化机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [36] Zhang W, Xue B B, Li M M, et al. Screening a strain of *Aspergillus niger* and optimization of fermentation conditions for degradation of aflatoxin B₁ [J]. *Toxins* (Basel), 2014, 6(11): 3157-3172.
- [37] 叶迪. 微生物发酵对龙眼叶陈化影响及龙眼叶降结石效果的研究 [D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- [38] 王帆, 乙引, 杨占南, 等. 陈皮中黄曲霉毒素测定及其安全评价 [J]. 广东农业科学, 2012, 39(3): 84-86.
- [39] Leontopoulos D, Sifafa A, Markaki P. Black olives as substrate for *Aspergillus parasiticus* growth and aflatoxin B₁ production [J]. *Food Microbiol*, 2003, 20(1): 119-126.
- [40] Diener U L, Cole R J, Sanders T H, et al. Epidemiology of aflatoxin formation by *Aspergillus flavus** [J]. *Annu Rev Phytopathol*, 1987, 25(1): 249-270.