

基于化合物稳定性探讨炮制对含环烯醚萜类成分中药药性及功效影响的研究进展

杜亚朋¹, 王 美^{1#}, 李璐遥¹, 周 坤¹, 白亚军¹, 李 杨¹, 王四旺¹, 王 梅², 赵 晔^{1*}, 郑晓晖^{1*}

1. 西北大学生命科学学院, 国家中医药管理局三级科研实验室, 陕西 西安 710069

2. 莱顿大学生物学院, 欧洲中药和天然产物中心, 荷兰 莱顿 Sylviusweg 72/2333 BE

摘 要: 环烯醚萜类化合物是具有丰富生物活性的重要中药成分, 其在炮制过程中常常发生分解与转化, 可能影响饮片质量、中药药性与药效。为掌握并合理控制含有该类成分中药炮制过程中影响药性与药效的因素, 制定科学的炮制工艺, 有效利用炮制环节的生物转化, 通过本草考证和检索国内外研究文献, 基于环烯醚萜类化合物的结构、性质以及分布分析, 总结影响环烯醚萜类化合物稳定性因素, 梳理炮制前后含有环烯醚萜类化合物中药药性与药效的变化, 发现当 pH 值小于 3、温度高于 45 °C、相对湿度高于 45%、未灭活的酶存在和药材含水量较高时均会促使环烯醚萜类成分分解、转化, 含该类成分的中药炮制后药性由寒转温, 作用由清转补, 此改变的物质基础与炮制过程中环烯醚萜类成分的分解与转化密切相关。因此, 在炒制、炙、蒸煮过程中应以临床用药目的为依据合理控制上述影响因素, 以达到增效目的, 保证中药质量、临床疗效及用药安全。

关键词: 炮制工艺; 环烯醚萜; 稳定性; 中药药性; 生物转化

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)16-5039-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.029

Research progress on effect of processing on properties and efficacy of traditional Chinese medicine containing iridoid terpenoids based on stability of compounds

DU Ya-peng¹, WANG Mei¹, LI Lu-yao¹, ZHOU Kun¹, BAI Ya-jun¹, LI Yang¹, WANG Si-wang¹, WANG Mei², ZHAO Ye¹, ZHENG Xiao-hui¹

1. Three level Scientific Research Laboratory of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Faculty of Life and Health Science, Northwest University, Xi'an 710069, China

2. LU-European Center for Chinese Medicine and Natural Compounds, Institute of Biology, Leiden University, Sylviusweg 72/2333BE, Netherlands

Abstract: Iridoid terpenes are important components of traditional Chinese medicine (TCM) with rich biological activities, and they often decompose and transform during the processing, which may affect the quality of decoction pieces, the properties and efficacy of TCM. In order to master and reasonably control the factors that affect the drug properties and efficacy in the processing of TCM containing iridoid terpenes, scientific processing technology should be formulated, and the biotransformation of processing link should be effectively utilized. Based on the analysis of the structure, properties and distribution of iridoid terpenes, the factors affecting the stability of iridoid terpenes through herbal textual research and retrieval of domestic and foreign research literature were summarized in this paper. Combing the changes of the properties and efficacy of TCM containing iridoid terpenes before and after processing, it was found that when the pH value was less than 3, the temperature was higher than 45 °C, the relative humidity was higher than 45%, the inactivated enzymes and the high water content of medicinal materials all promoted the decomposition and transformation of iridoid

收稿日期: 2021-01-27

基金项目: 教育部创新团队发展计划项目 (IRT_15R55); 陕西省重点研发计划项目 (2017ZDXM-SF-017); 陕西省教育厅重点科学研究计划项目 (17JS128); 陕西省重点科技创新团队计划项目 (2016KCT-24)

作者简介: 杜亚朋 (1995—), 男, 硕士研究生, 主要从事药物分析与代谢研究。Tel: 18602950213 E-mail: dyp0213@163.com

*通信作者: 郑晓晖, 博士生导师, 教授。E-mail: zhengxh318@nwnu.edu.cn

赵 晔, 硕士生导师, 教授。E-mail: zhaoye@nwnu.edu.cn

#并列第一作者: 王 美, 女, 硕士研究生。E-mail: 529453828@qq.com

terpenes. After the processing of TCM containing iridoid terpenes, the properties changed from cold to warm, and the action changed from clearing to tonifying. The material basis of this change is closely related to the decomposition and transformation of iridoid glycosides in the processing process. Therefore, in the process of stir-frying, steaming, the above influencing factors should be reasonably controlled on the basis of the purpose of clinical use, so as to achieve the purpose of increasing efficiency and ensure the quality, clinical efficacy and safety of TCM.

Key words: processing technology; iridoids; stability; properties of traditional Chinese medicine; biotransformation

明代陈嘉谟在《本草蒙筌》中记载“凡药制造，贵在适中，不及则功效难求，太过则气味反失”，可见中药炮制对中药药性与药效至关重要。炮制过程中药材内部化合物比例的改变势必会对其药性与药效产生一定的影响。环烯醚萜类化合物在药材中分布广泛，具有神经保护、保肝利胆、抗癌、抗病毒、保护心血管系统等生物活性，是补肾壮骨类中药的主要有效成分，该类化合物稳定性较差，在炮制过程中会发生不同程度的分解与转化，与中药药性与药效的改变密切相关^[1]。如龙胆经酒制后环烯醚萜苷类成分发生水解，苦寒之力下降，补肝肾作用增强^[2]；栀子经明矾水煮后总环烯醚萜苷、栀子苷、西红花苷 I、西红花苷 II 平均含量均高于生品^[3]，可见研究炮制对含环烯醚萜类中药药性的影响对指导临床用药具有重要意义。本文通过本草考证和检索国内外研究文献，基于环烯醚萜类化合物的结构性质、分布及影响该类化合物稳定性的因素，从含有该类成分中药的炮制方法入手，梳理炮制对药材中环烯醚萜类化合物结构和含量的影响因素，并结合炮制前后药性、药效比较，为科学阐释炮制调整中药药性、药效的物质基础提供参考。

1 环烯醚萜类化合物的稳定性

1.1 环烯醚萜类化合物的结构特点及分布

环烯醚萜类化合物具有环状烯醚与醇羟基结构，基本母核为环烯醚萜醇，在植物的次生代谢过

程中由焦磷酸香叶酯 (geranyl pyrophosphate, GPP) 衍生而成^[4]。GPP 在植物体内先逐步转化成臭蚁二醛，再衍生成环烯醚萜，其 C₄ 甲基经氧化脱羧，形成 4-去甲基环烯醚萜；其 C₇~C₈ 处开环，则形成裂环环烯醚萜，合成途径如图 1 所示。环烯醚萜类化合物的醇羟基属于半缩醛羟基，性质活泼，易与糖结合成苷，天然环烯醚萜苷多为 D-葡萄糖苷，其苷键极易被水解断裂，在酸性条件下或温度过高以及有酶存在时，生成具有半缩醛结构的苷元。根据环戊烷结构是否开合以及是否成苷，可将环烯醚萜类化合物大致分为 6 类，分别为环烯醚萜类、环烯醚萜苷类、裂环环烯醚萜类、裂环环烯醚萜苷类、聚合环烯醚萜苷类以及环烯醚萜酯类^[5]。

环烯醚萜类化合物在常用药用双子叶植物中分布广泛，药用部位包括树皮、叶、根、根茎、花、果实、种子等，代表性中药及其所含环烯醚萜类化合物见表 1。代表性化合物结构式见图 2~5。

1.2 环烯醚萜类化合物稳定性的影响因素

1.2.1 pH 值 酸性条件下环烯醚萜类化合物会发生不同程度的分解。Neri-Numa 等^[23]分析了 *Genipa americana* L. 的提取物，其主要成分为环烯醚萜酯类化合物京尼平、京尼平 1-β-龙胆二糖苷和栀子苷，研究发现这 3 种化合物在 pH 3.0~4.0 下较稳定，在 pH 值 > 4.0 时，京尼平易与伯胺反应形成水溶性蓝颜料^[24]。巴戟天 *Morinda officinalis* How 中的主

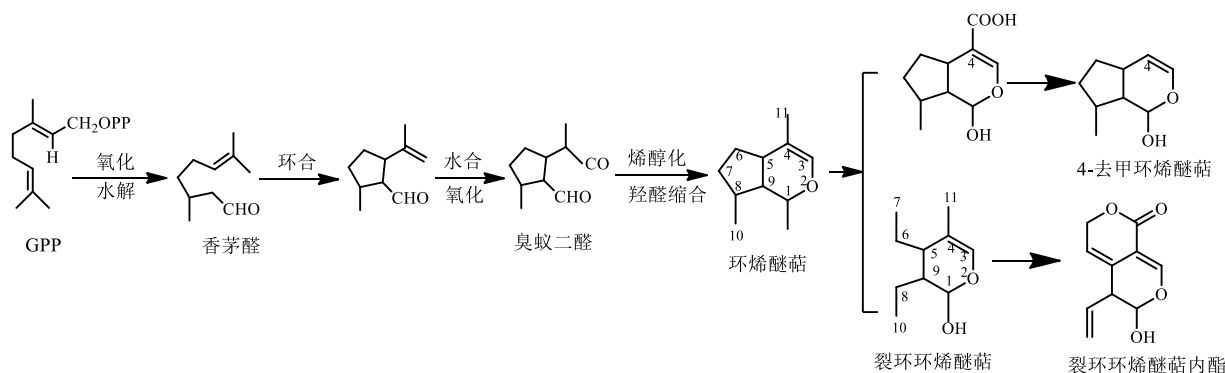


图 1 环烯醚萜类化合物的生物合成途径

Fig. 1 Biosynthesis pathway of iridoid terpenoids

表 1 药用植物中代表性环烯醚萜类化合物
Table 1 Representative iridoid terpenoids in medicinal dicotyledon plants

科	代表中药	结构类型				文献
		环烯醚萜苷类	裂环环烯醚萜苷类	聚合环烯醚萜苷类	环烯醚萜酯类	
鹿蹄草科	鹿衔草	水晶兰苷 (1)	—	—	—	6
杜仲科	杜仲	桃叶珊瑚苷 (2)、京尼平苷酸 (3)	—	京尼平苷四聚体 (36)	车叶草苷 (52)、马钱素 (53)、京尼平苷 (54)、鸡屎藤苷甲酯 (55)、交让木苷 (56)、去乙酰车叶草苷酸甲酯 (57)	7
山茱萸科	山茱萸	马钱苷酸 (4)	山茱萸新苷 (16)、獐芽菜苷 (17)、獐牙菜苦苷 (18)	—	7-O-甲基莫诺苷 (58)、7-O-乙基莫诺苷 (59)、马钱苷、金吉苷 (60)	8
忍冬科	金银花	马钱苷酸	裂环马钱素二甲缩醛 (19)、裂环马前素 (20)、裂环氧化马钱素 (21)	centauroside (37)	马钱素	9
败酱科	蜘蛛香	去乙酰基缬草醛 (5)、11-methoxyviburtinal (6)	8,9-didehydro-7-hydroxy-dolichodial (22)	dioscoridin C (38)	jatamanvaltrate Q (61)、异缬草素 (62)、去乙酰基异缬草素 (63)、缬草醚 F (64)	10
川续断科	续断	马钱苷酸	獐芽菜苷	续断苷 A (39)、林生续断苷 I (40)、续断苷 B (41)	马钱苷	11-12
木犀科	女贞子	—	特女贞苷 (23)	4',5'-(2'-羟基女贞苷酸)二聚体 (42)	8-epikingside (65)、ketologanin (66)	13
唇形科	黄芩	京尼平苷酸、8-表脱氧马钱酸 (7)	—	—	山梔苷甲酯 (67)	14
列当科	肉苁蓉	6-去氧梓醇 (8)、京尼平苷酸、8-表脱氧马钱酸	kankanoside D (24)	—	玉叶金花苷酸甲酯 (68)、京尼平苷、8-epiloganin (69)	15-16
茜草科	巴戟天	京尼平苷酸	jasminodiol (25)、7-O-咖啡酰基断马钱醇酸 (26)、jasminoside A	saprososide A (43)、sanshiside D (44)、randinoside (45)	车叶草苷酸、梔子苷、鸡屎藤苷甲酯、车叶草苷酸乙酯 (70)、6-羟基京尼平苷 (71)	17
龙胆科	龙胆	桃叶珊瑚苷、马钱苷酸、秦艽苷 C (9)	龙胆苦苷 (27)、scabrins G3 (28)、gentiascabraside A (29)、qinjiaoside A (30)	gentionmosides A (46)、rhodanthoside A (47)、septemfidioside (48)	caryoptoside (72)、dihydrocomin (73)、京尼平苷、7-ketologanin (74)	18
马鞭草科	马鞭草	桃叶珊瑚苷、bartsioside (10)	三叶草苷 (31)、vitexoid (32)、negundoside (33)	—	3,4-二氢马鞭草苷 (75)、2'-O-对羟基苯甲酰梔子苷 (76)	19
车前科	车前草	桃叶珊瑚苷、京尼平苷酸、山萝花苷 (11)、梓醇 (12)、plantarenalloside (13)	—	—	大车前草苷 (77)、车叶草苷、10-羟基大车前草苷 (78)	20
玄参科	地黄	地黄苷 A (14)、桃叶珊瑚苷、哈巴苷 (15)	地黄素呋喃 (34)	rehmaglutoside K (49)、rehmachingsioside I (50)、rehmachingsioside G (51)	哈巴俄苷 (79)、rehmaglutoside A (80)、rehmaglutoside D (81)、rehmaglutoside E (82)、rehmaglutoside F (83)	21
马钱科	马钱子	马钱苷酸	断马钱子苷 (35)	—	京尼平苷、马钱素	22

—表示在该科下的药用植物中未找到该类型化合物

— indicates that this type of compound has not been found in the medicinal plants of this family

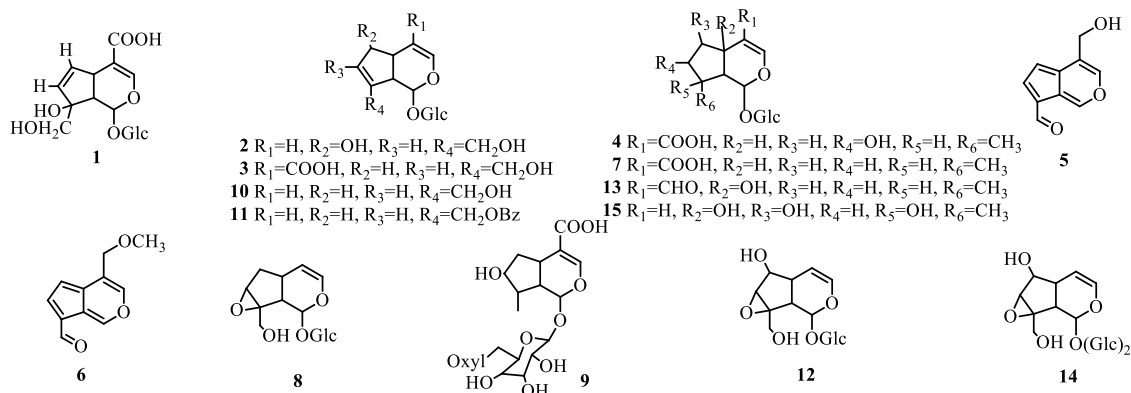


图2 环烯醚萜苷类化合物的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of iridoid glycosides

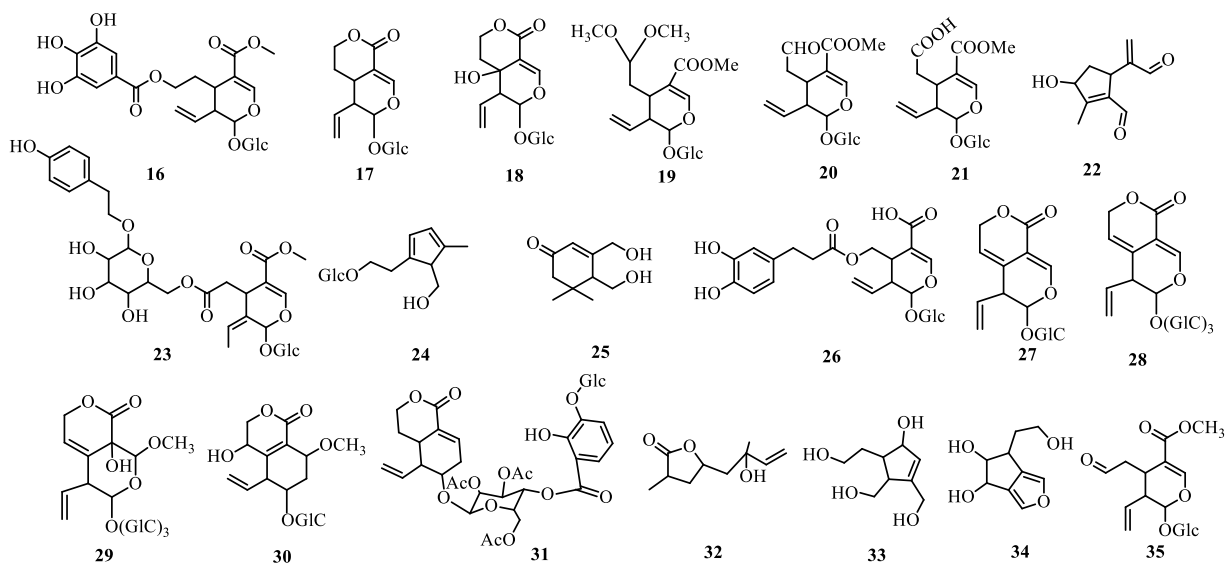


图3 裂环环烯醚萜苷类化合物的化学结构

Fig. 3 Chemical structures of secoiridoid glycosides

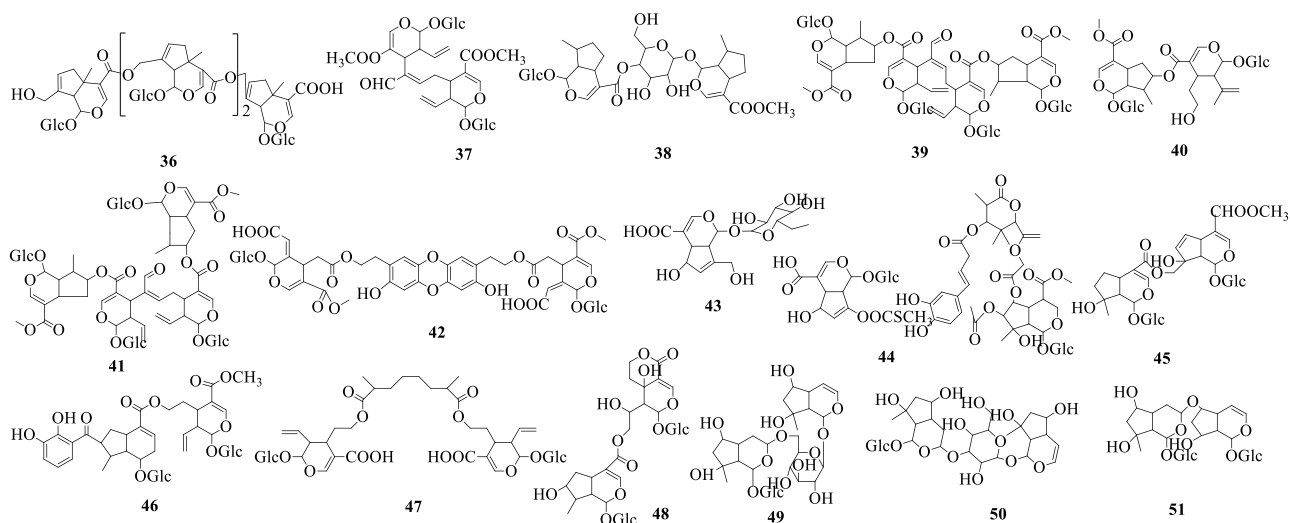


图4 聚合环烯醚萜苷类化合物结构

Fig. 4 Chemical structures of polyiridoid terpenes

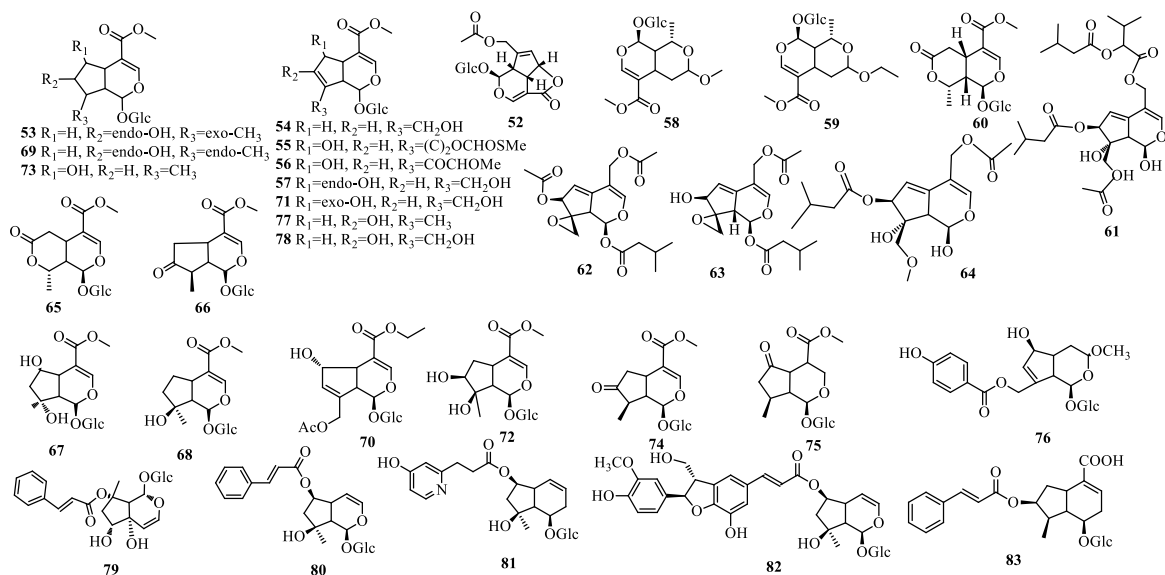


图5 环烯醚萜酯类化合物的化学结构

Fig. 5 Chemical structures of iridoid terpene esters

要活性成分环烯醚萜苷类化合物水晶兰苷是发挥骨保护作用的有效成分之一^[25-26], 王玉磊等^[27]研究发现水晶兰苷五元环的烯丙醇和邻二醇在中性和偏碱性环境中是稳定的, 在酸性条件下易转化成其同分异构体去乙酰基车叶草苷酸, 此同分异构体在较宽的 pH 范围内均可稳定存在 (图6), 酸性条件下水晶兰苷的糖苷键未发生水解断裂, 可见环烯醚萜类化合物 C₈ 位烯丙醇和邻二醇结构可避免 C₁ 位糖苷键的断裂。裂环环烯醚萜类化合物龙胆苦苷为龙胆的重要活性成分, 龙胆苦苷在酸性水溶液 (pH 1) 中糖苷键发生断裂, 烯醚键打开并发生进一步的环合, 内酯环也会裂解开环并进一步发生脱羧、氧化、环合等一系列反应, 10 h 内可完全分解转化为 4-羟基-1-茚酮、红白金花内酯、龙胆苦醛等 17 种化合

物 (图7)。裂环环烯醚萜类化合物獐牙菜苦苷也会发生相似的分解转化^[28]。可见酸性条件下环烯醚萜类化合物分子内糖苷键、环烯醚结构以及裂环环烯醚萜类化合物的内酯键均会发生裂解与转化, 而其特殊的半缩醛结构在弱碱性条件下较为稳定。因此采用辅料炮制时应根据成分的性质选择合适的辅料并控制酸碱度。

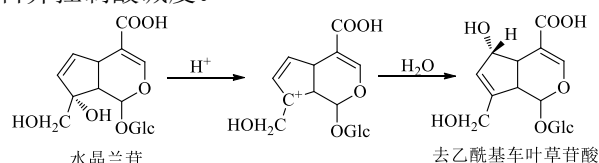


图6 水晶兰苷和去乙酰基车叶草苷酸的转化

Fig. 6 Transformation of monotropein and deacetylasperulosidic acid

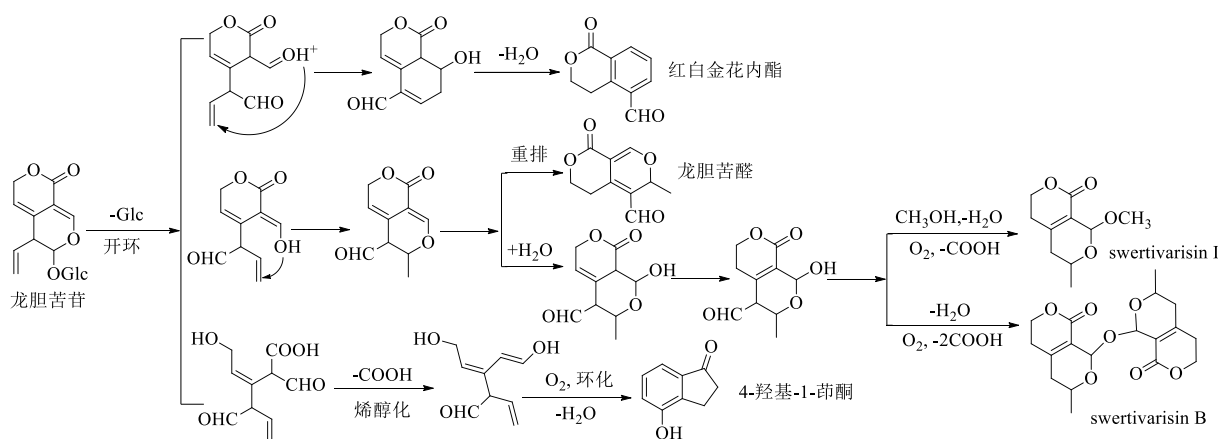


图7 酸性条件下龙胆苦苷转化路线

Fig. 7 Transformation route of gentiopicoside under acidic condition

1.2.2 温度 不同结构类型环烯醚萜类化合物对温度的敏感性不同。白花蛇舌草为茜草科植物白花蛇舌草 *Hedyotis diffusa* Willd. 的干燥全草, 在 40 °C 下存放 18 h, 其中环烯醚萜苷成分去乙酰基车叶草苷酸、环烯醚萜酯鸡屎藤苷甲酯的含量无变化, 而在 60 °C 下存放 6 h 后各成分含量开始降低, 18 h 后含量降低 50%^[29]。橄榄苦苷和羟基酪醇能够诱导癌细胞凋亡, 抑制癌细胞扩散, 且对糖尿病具有较好的疗效。研究表明橄榄苦苷在机体内分解成具有较强活性的酚羟基化合物羟基酪醇, 橄榄苦苷用沸水煎煮 2 h 时开始发生转化, 14 h 后完全转化, 橄榄苦苷的羟基酪醇与母核之间的酯键水解、糖苷键断裂、C₈ 位双键被氧化成较为稳定的醛基, 生成 oleuroside、hydroxytyrosyl methylether、methylenolate、丁香脂素 4 个极性较小的化合物^[30], 见图 8。地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的

干燥块根, 具有滋阴泻火的功效, 其主要活性成分梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D 等随着浸提温度上升含量逐渐下降, 当温度在 60~80 °C 时降解程度地黄苷 D>梓醇>地黄苷 A, 当温度在 80~100 °C 时, 降解程度梓醇>地黄苷 D>地黄苷 A, 3 种成分的含量在 2~6 h 下降最快, 6 h 后趋于平缓, 提示具有双糖苷结构的地黄苷 A 对热的稳定性高于环烯醚萜类单糖苷, 地黄的最佳提取温度为 40 °C^[31]。桃叶珊瑚苷广泛存在于玄参科、车前科、山茱萸科、杜仲科、忍冬科等多种植物中, 具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤、神经营养等作用。采用热重分析发现桃叶珊瑚苷在 43~86、164~190 °C 2 个阶段迅速分解为黑色物质, 失重最为明显, 其失重的表观活化能为 138.75 kJ/mol。提示在提取分离以及储存桃叶珊瑚苷过程中应尽量保持在 43 °C 下, 以免发生分解^[32]。因此为保持环烯醚萜苷成分的稳定,

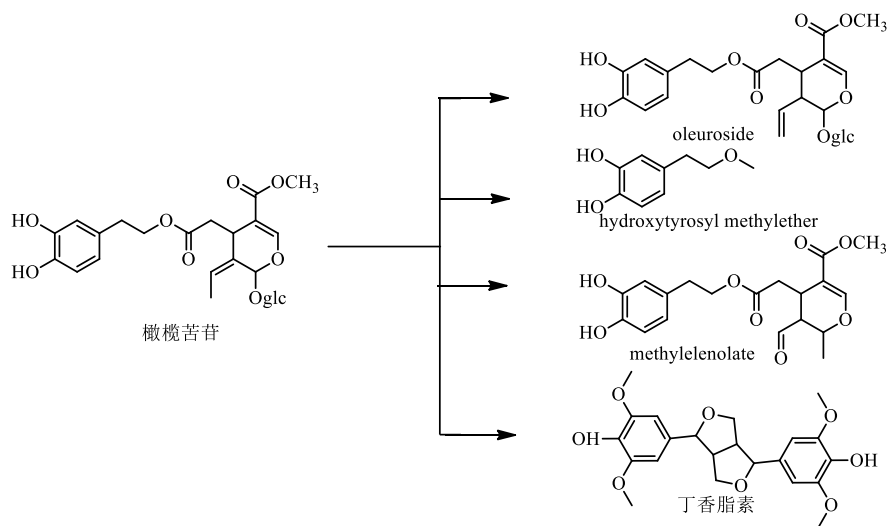


图 8 橄榄苦苷的转化过程

Fig. 8 Transformation process of oleuropein

药材的炮制温度不宜超过 45 °C。

1.2.3 酶 植物内生菌能产生几丁质酶和 β -1,3-葡聚糖酶等, 可诱导植物产生特有结构化合物^[33]。 β -葡萄糖苷酶会促使环烯醚萜糖苷键断裂, 龙胆苦苷可被内生真菌壳青霉菌 2T01Y01 中的 β -葡萄糖苷酶水解形成不稳定的半缩醛糖苷配基, 或进一步发生分子内环化、脱羧、氢化等一系列复杂的反应, 见图 9^[34]。酶会促使桃叶珊瑚苷的葡萄糖苷键水解, 李杨^[35]应用考马斯亮蓝法和 3,5-二硝基水杨酸法分别测定 9 种酶对桃叶珊瑚苷的水解效力, 发现来源于苦杏仁的 β -葡萄糖苷酶水解桃叶珊瑚苷的效力最高, 其酶活力值可达到 174.21 U/mg。有的酶解产物

比原形成分具有更强的生物活性, 如环烯醚萜苷哈巴苷和环烯醚萜酯哈巴俄苷经过 β -葡萄糖苷酶水解后糖苷键断裂, 并开环形成半缩醛结构, 哈巴俄苷的 C₈ 位酯键也会发生水解, 体外活性实验研究表明这 2 种化合物水解后的苷元在 2.5~100 μ mol/L 时具有明显的抑制环氧合酶活性, 且呈浓度相关性, 而原形分子不显示此活性, 其原因是水解产物具备新的五元环和 2 个侧链, 所具有的疏水键和氢键能够很好的与环氧合酶活性区域结合, 可见酶的存在是哈巴苷和哈巴俄苷产生抑制环氧合酶活性的主要影响因素^[36]。因此, 为保证环烯醚萜苷的稳定性, 需采取工艺抑制酶的活性。

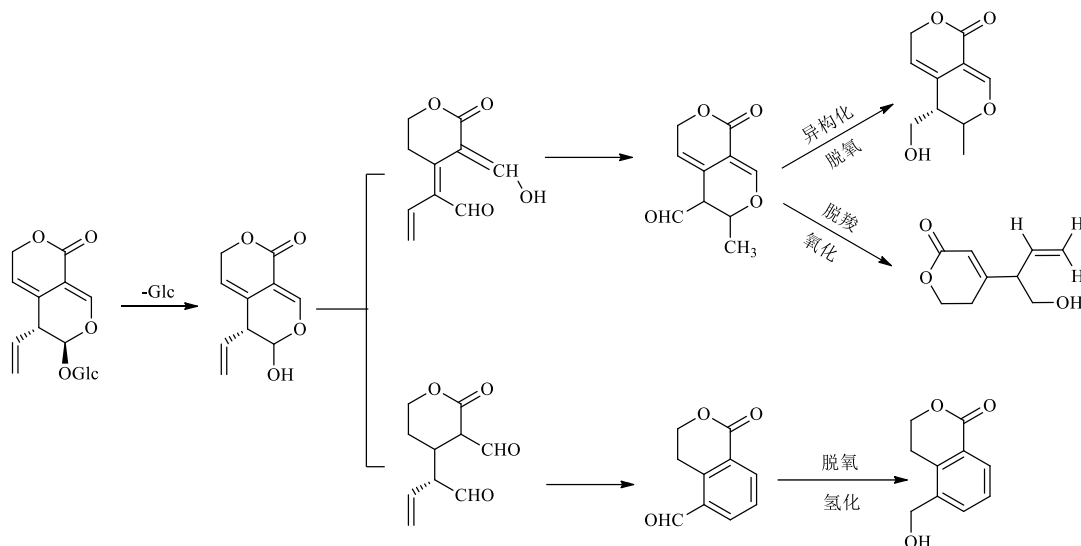


图9 龙胆苦苷在内生真菌存在下的转化途径

Fig. 9 Transformation pathway of gentiopicroside in the presence of endophytic fungi

1.2.4 水分 水分的存在是环烯醚萜类化合物分解的重要条件。车前草为车前科植物车前 *Plantago asiatica* L.或平车前 *P. depressa* Wild.的干燥全草，其含有的环烯醚萜类活性成分主要为桃叶珊瑚苷、梓醇、车前苷等，Gonda 等^[37]将干燥的车前草叶片在 23 ℃、相对湿度 75%的条件下暴露 24 周后，叶片严重褐变，经毛细管电泳和薄层色谱测定叶片中桃叶珊瑚苷、梓醇的含量分别降低了 95.7%、97%，而暴露在相对湿度 45%和 0%的条件下成分变化不明显。“发汗”是杜仲、玄参、地黄等药材产地加工的主要加工工序，即将鲜药材微火加热或烘至半干后，堆置发热，使得药材内部水分向外蒸发凝结成水珠，“发汗”后药材颜色、质地、药性等均发生了改变，梓醇和桃叶珊瑚苷的烯醚结构和缩醛基团分解，失去糖基并进行重排，或发生亲核反应生成黑色物质，

且反应速率与含水量成正相关^[38]。杜仲产地“发汗”后变黑，其中桃叶珊瑚苷量由生品的 5.03 mg/g 降低为 2.30 mg/g^[39-40]，研究发现桃叶珊瑚苷在水中的降解产物是苷元和其戊二醛的平衡共存体系，降解半衰期为 3.6 d^[41-42]。玄参中的哈巴俄苷在“发汗”过程中肉桂酰基水解，产生哈巴苷和肉桂酸，同时亦可发生开环、聚合反应形成聚合体而使药材颜色加深，转化途径见图 10^[38]。因此，环烯醚萜类化合物适宜在干燥条件下存放。

1.2.5 其他因素 杜仲叶在不避光条件下贮藏 18 个月后，主要成分京尼平苷酸、京尼平苷的含量分别下降了 4.46%、13.96%^[43]。紫外线会使橄榄苦苷酯键发生分解进一步生成羟基酚醇和烯酚酸^[44]。金属离子与环烯醚萜类化合物反应生成络合物，橄榄苦苷在 pH 3.5 条件下与 Fe^{3+} 生成绿色络合物，添加

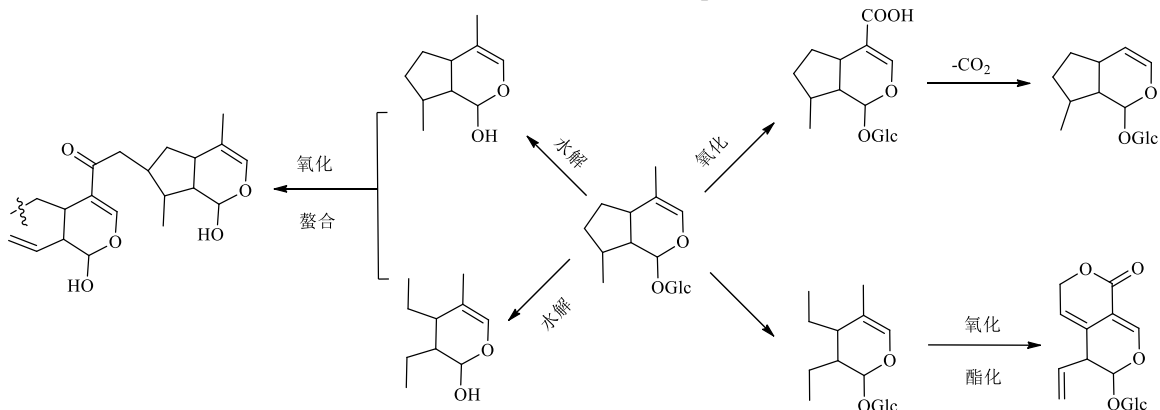


图10 玄参和地黄中环烯醚萜类化合物转化途径

Fig. 10 Conversion pathways of iridoids in *Scrophularia ningpoensis* and *R. glutinosa*

乙二胺四乙酸后恢复无色;在 pH 值升到 5.5 时,与 Fe^{3+} 按 1:1 反应生成可溶性蓝灰色络合物,增加 Fe^{3+} 浓度络合加剧生成沉淀;在 pH 7.4 时则形成了不溶性的暗灰色复合物,在 pH 3.5、5.5、7.4 条件下,橄榄苦苷与 Fe^{2+} 不发生反应^[45],这也是传统医学认为采用铜、铁制容器炮制药材可能会降低药效,或引起中毒的原因之一。

2 含环烯醚萜苷类化合物中药炮制前后药性及功效变化

中药炮制前后药性与药效的变化是其精髓所在,而研究炮制前后中药药性与药效相关物质变化对于阐明寒、热、温、凉等药性的作用机制以及炮制机制具有重要意义。现代研究认为寒凉药具有清热、抗菌、抗病毒以及抗癌作用,主要以生物碱、挥发油、蒽醌及皂苷类物质为主,其中在含有苷类物质中药中寒凉药占 30%~60%,而温热药主要以多糖、激素类似物及微量元素为主,如寒性中药大黄中多糖含量为 41.41%,大青叶仅为 15.68%,而温热药附子中总含糖量高达 88.66%,且大多数热性中药的总含糖量都达到 40%^[46],也有学者认为相对分子质量在 250 以上者多表现为寒性,反之则表现为温补作用,可见中药药性与药材中有关物质的含量密切相关。

含环烯醚萜苷类化合物中药多为补虚强筋骨药、活血化瘀药、利水渗湿药以及清热药,其味多甘、苦而性寒,炮制后寒性降低而滋补作用增强,其原因可能是由于炮制过程中表现为寒凉药性的环烯醚萜苷类物质糖苷键断裂,糖基掉落后母核发生进一步分解并转化为具有温补作用的小分子化合物,基于此总结了含有环烯醚萜苷类化合物炮制前后药性、药效及相关成分的变化,见表 2。

从表 2 中可以看出,含有环烯醚萜类化合物中药药性以寒凉或温性居多,经过炮制后药材中寒性物质如苷类和生物碱类物质含量降低,而具有温补作用的氨基酸类、多糖类物质含量明显升高,同时并伴随有温补作用小分子化合物生成(如酪醇、羟基酪醇、肉桂酸、5-羟甲基糠醛等)。可见炮制过程中环烯醚萜苷类化合物的分解与转化与含有该类成分中药炮制后药性与药效的改变密切相关。

3 炮制方法对中药中环烯醚萜类化合物稳定性及药性与功效的影响

《修事指南》中记载:“炮制不明,药性不确,则汤方无准而病症无验也”,传统医学认为中药有四

气五味,升降浮沉,须炮制以纠其偏性方可入药,而中药炮制过程集合了多种因素共同作用的物理和化学反应,因此合适的炮制方法及合理的炮制工艺是保证中药药性与药效的关键所在。

3.1 炒法

炒法多讲究火力与火候,即炮制的温度及程度,随着温度的升高以及时间的延长,环烯醚萜类化合物的分解与转化也会加剧。

环烯醚萜类化合物是中药栀子清热泻火除烦的主要活性成分,炒制时采用文火炒至黄褐色为止,栀子炒炭后使得药材部分炭化,具有止血作用的鞣质类成分增加,未炭化部分仍保留栀子的固有性味功能,即“存性”。如龙胆泻肝汤中以酒炒栀子为臣药,以其苦寒之性泻肝胆之火,酒制过程中环烯醚萜类成分溶出增加,使得泻火除烦之力更甚。研究发现栀子中京尼平苷、京尼平-1- β -D-龙胆二糖苷、6"-对香豆酰基京尼平龙胆双糖苷在炒制温度低于 140 °C 时较稳定,160~200 °C 时含量略微降低,随着温度的升高含量加速降低,高于 220 °C 时含量急剧下降,到 250 °C 时仅存有少量的京尼平苷,栀子炮制成焦栀子和栀子炭后约有 30% 环烯醚萜苷类成分分解,余下的 70% 仍发挥炭药“存性”的药效,这与传统医学认为栀子炒炭泻火之力减弱而止血作用增强理论相吻合^[57-58]。吴刚等^[59]将栀子与水、姜汁或黄酒以 5~10 g/mL 拌匀,置于微波发生器中,采用 200~800 W 处理 10~60 s,140~150 °C 炒制 4~8 min,炒至表面黄褐色为止,其中栀子苷、绿原酸、西红花苷 I 含量显著高于传统工艺。

因此,含有环烯醚萜类中药炒制过程中,若以保留中药苦寒泄泻之力为炮制目的,建议炮制温度小于 200 °C,若以降低或去除苦寒之力为目的则建议炮制温度可高于 200 °C,如栀子炭炮制最佳温度为 290~390 °C^[57]。

3.2 炙法

与炒法不同,炙法多采用盐水、酒、醋等液体辅料,多采用文火且加热时间较长。明代陈嘉谟在《本草蒙筌》中指出“入盐走肾脏仍仗软坚”“盐引药入肾,助其补肾健腰,强筋骨”^[60]。

杜仲传统炮制以断丝为终点,不同炮制方法对药材中活性成分桃叶珊瑚苷、京尼平苷及京尼平苷酸等含量均有一定影响。杜仲盐炙后桃叶珊瑚苷、京尼平苷、杜仲醇、京尼平苷酸的含量均低于生品,其中京尼平、京尼平苷和京尼平苷酸质量分数分别

表 2 含有环烯醚萜苷类化合物炮制前后药性、药效及相关成分变化

Table 2 Changes of properties, efficacy and related components of TCM iridoid glycosides before and after processing

中药	代表环烯醚萜类化合物	炮制前后药性变化	炮制前后功效变化	炮制前后成分变化	文献
栀子	京尼平苷、京尼平苷酸、京尼平龙胆二糖苷	味苦，性寒，归心、肺、三焦经。生品、炒栀子、焦栀子、栀子炭炮制品寒性依次递减，生用走气分而炒黑入血分	生品泻火解毒，清热利尿，炒制后苦寒之性减弱，对胃的刺激减小，焦栀子较炒栀子苦寒之性略弱，炒栀子一般热较甚者用，脾胃虚弱者用焦栀子，栀子炭长于凉血止血	京尼平苷含量：生栀子>炒栀子>姜栀子>焦栀子>栀子炭；京尼平龙胆二糖苷含量：姜栀子>生栀子>焦栀子>炒栀子>栀子炭；京尼平苷酸含量：焦栀子>栀子炭>生栀子>炒栀子>姜栀子	47
龙胆	獐芽菜苷、獐牙菜苦苷、龙胆苦苷、秦艽苷 C	味苦，性寒，归肝、胆经。酒制可缓和苦寒之性且能引药上行	龙胆生品味苦性寒，善于清热泻火，燥湿。酒制后用于肝胆实火所致的目赤、咽痛等症	獐芽菜苷含量：生龙胆>酒龙胆>醋龙胆>盐龙胆，龙胆苦苷、獐牙菜苦苷、马钱苷酸含量：生龙胆>酒龙胆>醋龙胆>盐龙胆	48
玄参	哈巴苷、哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷、6-O-甲基梓醇、8-O-香豆酰基哈巴俄苷	味甘、苦、咸，性微寒，归肺、胃、肾经，炮制后寒性降低，盐制后补肾作用增强	生品清热解力强，多用于目赤咽痛，痈疽疮毒。清蒸后可缓和其寒性，便于软化切制，盐制后引药入肾，滋阴益精作用增强，油蜜制后润燥滑肠作用增强	桃叶珊瑚苷、6-O-甲基梓醇、8-O-香豆酰基哈巴俄苷、8-O-阿魏酰基哈巴俄苷含量降低，哈巴苷、哈巴俄苷同分异构体、6''-O- α -D-半乳糖哈巴俄苷、6-O- α -D-半乳糖哈巴俄苷含量增加	49
杜仲	桃叶珊瑚苷、京尼平苷	味甘性温，归肝、肾经，生品偏燥盐制可引药下行，温而不燥	生品适用于肾虚而兼夹风湿的腰痛和腰背伤痛，盐炙后补肝肾作用增强	相较于生品，盐制品中总氨基酸含量增加了 24.23%，总多糖增加了 78.17%，而京尼平苷、京尼平苷酸、绿原酸、松脂醇二葡萄糖苷这 4 种化学成分的质量分数分别降低了 50.66%、21.92%、18.41%、32.92%	50
女贞子	女贞苷、特女贞苷	味甘、苦，性凉，归肝、肾经，炮制后苦寒之性下降而温补作用增强	女贞子生用滋阴润燥，用于肝热目眩，大便秘结。制后补肝肾作用增强，用于头晕，耳鸣，视物不清，须发早白	女贞子在酒蒸过程中，特女贞苷、松果菊苷、毛蕊花糖苷含量降低，芦丁含量略有下降，红景天苷和酪醇含量升高	51
山茱萸	山茱萸新苷、獐芽菜苷	味酸、涩，性微温，归肝、肾经，酒制后收引之力缓和而温补作用增强	生用敛阴止汗，酒蒸后可温补肝肾作用增强，酸性降低，多用于腰膝酸痛，头昏耳鸣，遗精	酒茱萸肉中莫诺苷、马钱苷及还原糖的质量分数较生品分别减少了 5.90%、3.90%、11.70%，新生成 5-羟甲基糠醛	52
续断	续断苷 A、B、獐芽菜苷	味苦、甘、辛，性微温，归肝、肾经，酒制温补作用增强，盐制引药下行	生用以补肝肾、通血脉为主，酒炙后通血脉、强筋骨作用增强，盐炙后补肾强腰作用增强	酒炙品各苷类化合物含量明显高于盐炙品、清炒品及生品，而环烯醚萜类化合物 dimethyl secologanol 在盐炙品中含量最高	53
巴戟天	鸡屎藤苷甲酯	味苦，性微温，归肝、胆经，炮制后温而不燥	生品以祛风除湿力胜，盐制后补肾助阳、强筋健骨作用增强，甘草制后补肾助阳、益气养血作用增强，酒制后祛风湿作用增强	炮制品中环烯醚萜苷类成分含量较生品低，而 5-羟甲基糠醛含量明显增高	54
地黄	地黄苷 A、哈巴苷、梓醇	鲜地黄、干地黄性寒味苦，炮制后药性由寒转温，味由苦转甜	生品以清热凉血，养阴生津为主，炮制后由清转补，以滋阴补血，益精填髓为主，加酒蒸制后药势可借酒力行散，以通血脉，更有利于补血，并使之补而不腻	梓醇、地黄苷 A 和毛蕊花糖苷的含量下降，5-羟甲基糠醛和葡萄糖的含量逐渐增加	55
益母草	益母草苷	味苦、辛，性微寒、归肝、心包、膀胱经，经酒制后，其寒性缓和	炮制后活血祛瘀、调经止痛的作用增强，用于月经不调，痛经，经闭，恶露不尽，水肿尿少等病症	益母草药材经过炮制后生物碱及黄酮类化合物含量明显降低	56

降低 25%、40%、40%，杜仲炒炭后各成分质量分数分别降低 98%、70%、70%，而炮制后多糖与氨基酸类化合物含量升高^[50,61]，药理学研究证明，盐炙杜仲的补肾壮骨作用明显优于生品^[62]，巴戟天盐制后水晶兰苷在肾组织与肝组织中分布大于其他炮制品，这与巴戟天盐制入肾理论相吻合^[63]。

女贞子为滋补肝肾之要药，具有抗衰老、保肝利胆、提高免疫、抗骨质疏松、抗肿瘤等作用，酒制或醋制可缓和生品苦寒之性增加其温补作用，生品与不同炮制品中特女贞苷的质量分数高低依次为盐制女贞子（2.00%）>女贞子生品（1.60%）>酒制女贞子（1.15%）>醋制女贞子（0.90%）^[64]，其原因可能是酒制和醋制使特女贞苷分解成次级苷红景天苷所致，女贞子酒制后酪醇和羟基酪醇的质量分数分别升高了 5%、40%^[65]。黄龙涛等^[66]在干燥的女贞子中加入 20% 15° 黄酒拌匀，闷润 30~60 min，于 0.15~0.20 mPa 压力下蒸制 60~90 min，所得饮片特女贞苷含量高于传统工艺（闷润 2 h，蒸制压力 0.1 mPa，温度 100~120 °C 蒸制 240 min）所得炮制品。

龙胆经酒炙后龙胆苦苷、獐芽菜苦苷和獐芽菜苷溶出率、含量及比例均有所增加^[67]。药效学研究证明酒制可使龙胆苦寒之性下降，改善其对大鼠生长、物质代谢和能量代谢的抑制作用，以及减轻其对大鼠胃黏膜的刺激作用，对 ig α -萘异硫氰酸酯溶液所致的大鼠黄疸的消除作用明显优于生品，酒制后环烯醚萜类化合物在上焦脏器（心、肝、肺）中分布增加，这与传统医学认为酒制龙胆可以热制寒、缓和生龙胆苦寒之性并能“引药上行”的理论相吻合^[68-69]，因此龙胆泻肝汤中以酒龙胆为君药，既能清利肝胆实火，又能清利肝经湿热，代谢组学研究也证明龙胆泻肝汤代谢产物以环烯醚萜类成分居多，很有可能该类化合物是其作用物质基础之一^[70]。

由于盐能够增加细胞通透性，使得药材中的成分更易溶出被提取出来，炮制过程中极性较大的苷类物质分解为极性较小的苷元，脂溶性增加，生物利用度提高。故盐炙与酒制均会增加环烯醚萜类化合物的溶出率，并会促进糖苷键的水解，而炒法所用辅料醋会促使部分裂环环烯醚萜苷（如特女贞苷、龙胆苦苷）母核发生裂解产生具有温补作用的新化合物。因此若以环烯醚萜苷类化合物原型或其苷元为主要活性物质，则建议采用盐或酒炙以增加其生物利用度，若以分解后小分子化合物为主要活性物

质则建议采用醋炙以促进其分解与转化。

3.3 蒸煮法

蒸煮法是采用水火共制的炮制方法，该方法会使得部分环烯醚萜苷的糖苷键和裂环环烯醚萜苷的酯键发生水解断裂，产物会继续反应生成饮片中“增效”物质。

女贞子中新女贞苷、新女贞苷 A、女贞苷 G₁₃、女贞次苷等经清蒸、酒蒸、酒炖炮制后苷键水解，生成红景天苷，再进一步水解生成苷元-酪醇，女贞子中橄榄苦苷在炮制过程中酯键水解生成羟基酪醇^[71]，药理学研究发现羟基酪醇具有明显的抗氧化、抗癌、抗衰老以及抑制成骨细胞凋亡的作用^[72-75]，这是女贞子酒制后滋补作用增强的主要原因。

山茱萸肉为山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et. Zucc. 的干燥成熟果肉，生品敛汗固脱之力胜，经酒制后补肝肾作用增强，用以治疗腰膝酸痛等肝肾亏虚症，醋制之后收涩之力增强，补肾的同时兼有收涩止遗之功效。王丽灵等^[76]研究发现山茱萸肉酒蒸品、酒炖品以及加压酒蒸品中环烯醚萜苷类化合物（莫诺苷）、环烯醚萜酯类化合物（马钱苷、7-O- α -甲基莫诺苷、7-O- β -甲基莫诺苷、7-O- β -乙基莫诺苷、山茱萸苷）以及裂环环烯醚萜苷类化合物（獐芽菜苷）的含量均比生品增加了 0.2~7 倍，同时还产生 1 个新环烯醚萜苷类化合物 7-O- α -乙基莫诺苷，以及 1 个具有滋补作用的呋喃化合物 5-羟甲基糠醛，这些成分的增加与山茱萸肉酒制后补肝肾作用增强密切相关^[77]，如六味地黄丸中以含有丰富环烯醚萜类的熟地黄为君药、酒茱萸肉为臣药，益精填髓，补益肝肾，血清药理学研究发现服用六味地黄丸后血清中检测出大量环烯醚萜类化合物如莫诺苷、马钱苷、去氧梓醇、獐芽菜苷、山茱萸新苷以及环烯醚萜类化合物相关代谢产物^[78]。

采用蒸煮法炮制过程中往往会引入酒、醋等辅料，且炮制时间较长，使得环烯醚萜类化合物在水分、高温及不同辅料的综合作用下彻底分解与转化，因此对于以炮制后环烯醚萜类化合物分解的中间产物或最终产物为主要活性成分的中药，建议采用蒸煮法。

4 结语与展望

中药炮制理论是传统医药学家根据临床需求并经过上千年实践而形成的宝贵经验的总结与升华，中药炮制“不及则功效难求，太过则气味反失”，因此制定科学合理的炮制工艺对于保证中药药性与药

效具有重要意义。含环烯醚萜类化合物中药炮制后苦寒之力下降、作用由清转补,该现象与炮制后环烯醚萜类成分本身的变化及与它成分之间相对比例的改变密切相关。pH 值、温度、水分、酶是影响环烯醚萜类化合物稳定性的关键因素,当 pH 值小于 3、温度高于 45 ℃、相对湿度高于 45%、未灭活的酶存在以及药材含水量较高时均会促使环烯醚萜类化合物糖苷键、环烯醚结构以及酯键等发生断裂、开环并进一步转化,这也是含有该类化合物中药炮制后药性与药效改变的物质基础之一。

中药炮制过程中化合物的分解与转化导致炮制后药材中相关化合物含量比例的变化以及新化合物的生成是中药炮制的关键及精髓与魅力所在,然而如何利用现代手段准确的解释这种变化机制,并进一步控制其向有利于“增效减毒”的方向发展,是揭示中药炮制理论的关键问题。

近年来随着基因组学、蛋白质组学、代谢组学等系统组学与网络药理学技术的发展,为揭示药物作用机制及疾病相关靶点研究做出了巨大贡献,而中药作为一个复杂的“巨系统”,在炮制过程中,其各个成分之间以及各成分与相应疾病作用靶点之间构成一个复杂的网络。基于此可以以中医理论为指导,从复杂化学成分(群)表征辨识-定量代谢组学、整体药效评价-药动与药效相关性分析角度,借助多组学和网络药理学技术,分析炮制前后成分-药性-药效变化的相关性,结合对转化产物的结构鉴定、含量变化、药性比较和药效研究进行科学的综合评价,将药材中与药性、药效相关成分及不稳定成分纳入炮制工艺评价指标,科学解释并优化炮制工艺,制定科学评价指标,将模糊的、难以重现的传统炮制方法的操作经验进行科学量化和控制,实现炮制工艺的标准化、规范化、可控化,应用现代技术手段解决中药特有的炮制技术传承问题,以提升中药品质保证药效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Inostroza-Brito K E, Collin E C, Majkowska A, *et al.* Cross-linking of a biopolymer-peptide co-assembling system [J]. *Acta Biomater*, 2017, 58: 80-89.
- [2] 孙建之, 吕新, 徐士钊, 等. 龙胆酒制前后保肝作用研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 2968-2971.
- [3] 唐维维, 王娅平, 雷敬卫, 等. 基于化学模式识别法评价明矾炮制不同果形栀子药材的质量 [J]. *中药材*, 2020, doi: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.07.012.
- [4] 杨然, 方磊, 李佳, 等. 环烯醚萜类生物合成途径及相关酶的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(10): 2482-2488.
- [5] 王菲菲, 张丰梅, 郑笑为, 等. 环烯醚萜类化合物的结构和生物学活性研究进展 [J]. *中国药事*, 2019, 33(3): 323-330.
- [6] 刘蕾, 陈玉平, 万喆, 等. 鹿蹄草化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2007, 32(17): 1762-1765.
- [7] 左月明, 张忠立, 王彦彦, 等. 杜仲叶环烯醚萜类化学成分研究 [J]. *中药材*, 2014, 37(2): 252-254.
- [8] Wang X, Liu C H, Li J J, *et al.* Iridoid glycosides from the fruits of *Cornus officinalis* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2018, 20(10): 934-942.
- [9] 刘玉峰, 李鲁盼, 马海燕, 等. 金银花化学成分及药理作用的研究进展 [J]. *辽宁大学学报: 自然科学版*, 2018, 45(3): 255-262.
- [10] 刘欢, 吴佳慧, 刘丹, 等. 蜘蛛香中的环烯醚萜类成分及其抗流感病毒活性研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(11): 2886-2894.
- [11] Tao Y, Chen L, Yan J. Traditional uses, processing methods, phytochemistry, pharmacology and quality control of *Dipsacus asper* Wall. ex C. B. Clarke: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112912-112922.
- [12] 洪智慧, 杜伟锋, 杨莹, 等. 基于 UPLC-Triple-TOF/MS 分析续断“发汗”前后化学成分 [J]. *中草药*, 2020, 51(5): 1233-1241.
- [13] 刘美红, 李帅岚, 张莲, 等. 女贞属植物的化学成分和药理活性研究进展 [J]. *中草药*, 2020, 51(12): 3337-3348.
- [14] Dogan Z, Ishiuchi K, Makino T, *et al.* New acylated iridoid glucosides from *Scutellaria glaphyrostachys* Rech. f. and chemotaxonomic importance for the genus *Scutellaria* [J]. *Phytochem Lett*, 2019, 32: 157-161.
- [15] 毕萃萃, 刘银路, 魏芬芬, 等. 肉苁蓉的主要化学成分及生物活性研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(9): 1896-1900.
- [16] 宋青青. 中药肉苁蓉的化学成分组及抗血管性痴呆的体内药效物质研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [17] 廖铁松, 闵建新, 潘玲玲, 等. 茜草科植物环烯醚萜类化合物的研究进展 [J]. *中草药*, 2018, 49(6): 1437-1450.
- [18] 董丽萍, 倪梁红, 赵志礼, 等. 龙胆属环烯醚萜类化学成分研究进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(10): 2116-2128.
- [19] Bello M O, Zaki A A, Aloko S, *et al.* The genus *Vitex*: An overview of iridoids as chemotaxonomic marker [J]. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*, 2018, 7(4): 414-419.

- [20] 杨亚军, 周秋贵, 曾红, 等. 车前草化学成分及新生物活性研究进展 [J]. 中成药, 2011, 33(10): 1771-1776.
- [21] 周婕. 湖北地黄化学成分研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [22] 解宝仙, 唐文照, 王利红, 等. 马钱子化学成分研究 [J]. 中药材, 2016, 39(1): 86-89.
- [23] Neri-Numa I A, Angolini C F F, Bicas J L, *et al.* Iridoid blue-based pigments of *Genipa americana* L. (Rubiaceae) extract: Influence of pH and temperature on color stability and antioxidant capacity during *in vitro* simulated digestion [J]. *Food Chem*, 2018, 263: 300-306.
- [24] Neri-Numa I A, Pessoa M G, Paulino B N, *et al.* Genipin: A natural blue pigment for food and health purposes [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2017, 67: 271-279.
- [25] Xia T S, Dong X, Lin L Y, *et al.* Metabolomics profiling provides valuable insights into the underlying mechanisms of *Morinda officinalis* on protecting glucocorticoid-induced osteoporosis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 166: 336-346.
- [26] Zhang Z G, Zhang Q Y, Yang H, *et al.* Monotropein isolated from the roots of *Morinda officinalis* increases osteoblastic bone formation and prevents bone loss in ovariectomized mice [J]. *Fitoterapia*, 2016, 110: 166-172.
- [27] 王玉磊, 黄世敬, 迟德军, 等. 巴戟天中主要环烯醚萜苷的稳定性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 65-68.
- [28] 李进. 龙胆苦苷在酸性条件下热转化的物质基础研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2014.
- [29] 李存满, 徐青, 薛兴亚, 等. 白花蛇舌草中环烯醚萜苷类化合物的稳定性研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(4): 51-55.
- [30] 刘飞飞. 裂环环烯醚萜型化合物橄榄苦苷的转化产物研究 [D]. 昆明: 云南中医学院, 2015.
- [31] 党娟丽, 郭东艳, 史亚军, 等. 响应面法优化生地黄中4种环烯醚萜苷提取工艺及热稳定性考察 [J]. 中南药学, 2017, 15(6): 745-749.
- [32] 赵晔, 杨腊虎, 孙文基. 桃叶珊瑚苷的热稳定性研究 [J]. 药物分析杂志, 2006, 26(6): 734-736.
- [33] Rodriguez R, Redman R. More than 400 million years of evolution and some plants still can't make it on their own: Plant stress tolerance via fungal symbiosis [J]. *J Exp Bot*, 2008, 59(5): 1109-1114.
- [34] Zeng W L, Li W K, Han H, *et al.* Microbial biotransformation of gentiopicroside by the endophytic fungus *Penicillium crustosum* 2T01Y01 [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(1): 184-192.
- [35] 李杨. 杜仲籽中桃叶珊瑚苷的生物转化及药代动力学研究 [D]. 西安: 西北大学, 2008.
- [36] Zhang L Q, Feng L, Jia Q, *et al.* Effects of β -glucosidase hydrolyzed products of harpagide and harpagoside on cyclooxygenase-2 (COX-2) *in vitro* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(16): 4882-4886.
- [37] Gonda S, Tóth L, Gyémánt G, *et al.* Effect of high relative humidity on dried *Plantago lanceolata* L. leaves during long-term storage: Effects on chemical composition, colour and microbiological quality [J]. *Phytochem Anal*, 2012, 23(1): 88-93.
- [38] 段金彪, 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.
- [39] 严颖. 杜仲药材的品质评价研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [40] Zeng X C, Guo F, Ouyang D S. A review of the pharmacology and toxicology of aucubin [J]. *Fitoterapia*, 2020, 140: 104443.
- [41] Kim D H, Kim B R, Kim J Y, *et al.* Mechanism of covalent adduct formation of aucubin to proteins [J]. *Toxicol Lett*, 2000, 114(1/2/3): 181-188.
- [42] Davini E, Iavarone C, Trogolo C. Iridoid glucosides as sources of cyclopentanoid 1,5-dialdehydes: Conversion of aucubigenin to aucommial and eucommiol [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26(5): 1449-1451.
- [43] 宣志红, 寿辉, 姚琥, 等. 不同干燥加工与贮藏方法对杜仲叶药材质量变化的研究 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1431-1434.
- [44] Longo E, Morozova K, Scampicchio M. Effect of light irradiation on the antioxidant stability of oleuropein [J]. *Food Chem*, 2017, 237: 91-97.
- [45] Paiva-Martins F, Gordon M H. Interactions of ferric ions with olive oil phenolic compounds [J]. *J Agric Food Chem*, 2005, 53(7): 2704-2709.
- [46] 周正礼, 李峰, 李佳. 20种中药总糖含量与寒热药性关系探讨 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(1): 5-8.
- [47] 刘静婷. 栀子不同炮制品化学成分变化与肝肾损伤的关联性分析研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.
- [48] 董晓蕾, 张霁, 赵艳丽, 等. 龙胆炮制前后化学成分变化的比较研究 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35(4): 620-626.
- [49] 王静哲, 刘震, 马立满, 等. 基于 UPLC-Q-TOF MS 分析加工炮制对玄参化学成分的影响 [J]. 质谱学报, 2016, 37(1): 1-9.
- [50] 邓翀, 韩磊, 张亚强, 等. 杜仲盐制前后化学成分的变化 [J]. 中成药, 2015, 37(11): 2464-2468.
- [51] 徐文娟, 董海鹏, 韩婷, 等. 蒸制工艺对酒女贞子外观

- 性状和主要成分的影响 [J]. 中国现代中药, 2021, doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20200929001.
- [52] 鲁静, 陈天朝, 马彦江, 等. 炮制对山茱萸有效成分含量的影响 [J]. 中医药信息, 2020, 37(2): 43-46.
- [53] 王强, 刘二伟, 王磊, 等. LC-MS 法测定不同炮制工艺对续断化学成分含量影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(20): 18-20.
- [54] 任晓航, 石梦鸽, 刘博男, 等. UPLC-QQQ-MS 法测定巴戟天炮制前后 10 种成分的含量 [J]. 中药材, 2019, 42(3): 588-593.
- [55] 沈丽琴, 杨晗, 李胜华, 等. 地黄不同工艺炮制过程中主要活性成分的变化规律研究 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(10): 75-79.
- [56] 程轩轩, 桑雪雨, 杨全, 等. 不同炮制方法及提取溶剂对益母草有效成分含量的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1850-1852.
- [57] 吕辰子, 张晓燕, 苏晓娟, 等. 基于热分析技术及综合评价的栀子炭炮制工艺研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5253-5259.
- [58] 姚蓝. 基于栀子炒炭存性的物质基础内涵研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [59] 吴刚, 袁佳, 朱文英. 一种栀子的炮制方法: 中国, CN107536888 B [P]. 2020-09-08.
- [60] 汪小莉, 江瑜, 范兰兰, 等. 新安医家陈嘉谟“入盐走肾脏”的现代研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1336-1342.
- [61] 陶益, 盛辰, 李伟东, 等. 杜仲不同炮制品化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22): 4352-4355.
- [62] 翁泽斌, 颜翠萍, 吴育, 等. 盐制对杜仲治疗去卵巢大鼠骨质疏松症影响的研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(12): 1457-1463.
- [63] 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.
- [64] 肖薇, 黄健, 陈志峰, 等. 不同炮制方法对女贞子化学成分的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 27(7): 82-85.
- [65] 霍雨佳, 岳琳, 刘颖, 等. 酒制对女贞子饮片主要化学成分含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(1): 26-30.
- [66] 黄龙涛, 叶振江, 方晓凤. 一种酒女贞子的炮制工艺: 中国, CN109260267 A [P]. 2019-01-25.
- [67] 吕新, 孙建之, 徐士钊, 等. HPLC 法同时测定不同产地龙胆酒炙前后 3 种环烯醚萜苷 [J]. 中成药, 2019, 41(5): 1106-1109.
- [68] 孙建之. 龙胆酒制前后化学成分和药效学差异研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [69] 吕新. 基于体内化学成分差异的龙胆酒制机理研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [70] 孙宇佳. 龙胆泻肝汤体内直接作用物质及清肝胆湿热作用机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [71] 张学兰, 宋梦晗, 姜秋, 等. 女贞子炮制前后环烯醚萜苷类成分转化机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(12): 2602-2604.
- [72] Lopez-Huertas E, Fonolla J. Hydroxytyrosol supplementation increases vitamin C levels *in vivo*. A human volunteer trial [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 384-389.
- [73] Goldsmith C D, Bond D R, Jankowski H, *et al*. The olive biophenols oleuropein and hydroxytyrosol selectively reduce proliferation, influence the cell cycle, and induce apoptosis in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): E1937.
- [74] Navarro M, Morales F J, Ramos S. Olive leaf extract concentrated in hydroxytyrosol attenuates protein carbonylation and the formation of advanced glycation end products in a hepatic cell line (HepG2) [J]. *Food Funct*, 2017, 8(3): 944-953.
- [75] Cai W J, Chen Y, Shi L X, *et al*. AKT-GSK3 β signaling pathway regulates mitochondrial dysfunction-associated OPA1 cleavage contributing to osteoblast apoptosis: Preventative effects of hydroxytyrosol [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2019, 2019: 1-20.
- [76] 王丽灵, 庞会明, 郑啸, 等. 山茱萸肉炮制前后 11 种成分的变化 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(4): 624-631.
- [77] 于莉, 吴晓毅, 梁曜华, 等. 山茱萸肉不同仓储时间与 5-羟甲基糠醛含量的相关性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(6): 95-98.
- [78] 朱东亮, 张海, 田文君, 等. 基于“成分-药效”关联分析的六味地黄丸质量控制方法 [J]. 中国科学: 化学, 2010, 40(6): 786-793.

[责任编辑 崔艳丽]