

“逢子必炒”炮制理论的传统认识与现代研究进展

石 芸¹, 徐长丽², 金俊杰³, 殷放宙¹, 吴 皓¹, 蔡宝昌¹, 秦昆明^{2*}, 李伟东^{1*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

2. 江苏海洋大学药学院, 江苏 连云港 222005

3. 南京海源中药饮片有限公司, 江苏 南京 210061

摘 要:“逢子必炒”是种子类中药临床用药经验的总结, 是中药炮制理论的重要组成部分, 蕴含着丰富的科学内涵。传统认为种子类中药炒制的主要目的包括增效减毒、缓性以及祛除非药用部位等。现代研究发现, 种子类中药炒制后对于成分的溶出、主要成分结构变化、成分的体内吸收和毒效作用等均具有一定的影响, 这些研究成果对于阐明种子类中药“逢子必炒”的科学内涵具有指导意义, 为种子类中药炮制机制研究奠定了基础。提出开展“逢子必炒”炮制机制研究的思路和方法, 为种子类中药炮制机制研究提供借鉴。

关键词: 逢子必炒; 炮制理论; 传统认识; 种子类中药; 科学内涵

中图分类号: R283.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)07-2227-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.07.032

Traditional understanding and modern research progress on processing theory of “seed drugs be stir-fried”

SHI Yun¹, XU Chang-li², JIN Jun-jie³, YIN Fang-zhou¹, WU Hao¹, CAI Bao-chang¹, QIN Kun-ming², LI Wei-dong¹

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. School of Pharmacy, Jiangsu Ocean University, Lianyungang 222005, China

3. Nanjing Haiyuan Prepared Slices of Chinese Crude Drugs Co., Ltd., Nanjing 210061, China

Abstract: “Seed drugs be stir-fried” is an important part of the processing theory of traditional Chinese medicine. It is a summary of the clinical medication experience of seed traditional Chinese medicine and contains the rich scientific connotation. Traditionally, the purpose of frying seed traditional Chinese medicine includes increasing efficiency, reducing toxicity and slowing down drug properties, and removing non medicinal parts. Modern studies have found that the frying of seed traditional Chinese medicine has a certain impact on the dissolution of components, structural changes of main components, *in vivo* absorption and toxic effects of components. These research results have guiding significance for clarifying the scientific connotation of “seed drugs be stir-fried” of seed traditional Chinese medicine, and have laid a foundation for the research on the processing mechanism of seed traditional Chinese medicine. This paper puts forward the ideas and methods of the research on the processing mechanism of “seed drugs be stir-fried”, which provides a reference for the research on the processing mechanism of seed traditional Chinese medicine.

Key words: seed drugs be stir-fried; processing theory; traditional understanding; seed drugs; scientific connotation

中药炮制是我国独有的传统制药技术, 是宝贵的非物质文化遗产, 也是中药区别于天然药物和生药的最主要特点。《中华人民共和国中医药法》明确

要求: “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”。自古至今, 中医

收稿日期: 2021-09-10

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81573603); 国家自然科学基金项目 (81603297); 江苏省高校自然科学研究重大项目 (21KJA360005); 江苏省中医药局科技项目 (YB2020109)

作者简介: 石 芸 (1987—), 女, 副研究员, 中药学博士在读, 主要从事中药炮制机制研究。E-mail: syun1@163.com

*通信作者: 秦昆明 (1985—), 男, 研究员, 硕士生导师, 主要从事中药炮制机制与质量标准研究。E-mail: qinkm123@126.com

李伟东 (1969—), 男, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药炮制机制与质量标准研究。E-mail: liweidong0801@163.com

药界流传着“逢子必炒”的说法，其理论源于明代罗周彦所著的《医宗粹言》：“决明子、萝卜子、芥子、苏子……凡药中用子者，俱要炒过研碎入煎，方得味出，若不碎，如米之在谷，虽煮之终日，米岂能出哉”。此后经过不同历史时期的发展演变和临床实践被继承下来。国家级非遗项目“中药炮制技术”首批代表性传承人、国医大师金世元教授也将“逢子必炒”作为中药炮制的重要理论^[1]。

“逢子必炒”中所谓之“子”，主要是指种子类及部分果实类中药材，该理论是对果实和种子类中药炮制方法的一种规律性的总结，认为种子类及部分果实类药材常炒制后使用（也有极少数品种不需要炒制），如枸杞子、枳椇子、地肤子等。炒法是一种常见的中药炮制方法，种子类中药所用的炒法既包括清炒法，也包括部分加辅料炒法，如砂烫马钱子、盐炙菟丝子、醋炙五味子等。近年来，国内外专家针对种子类中药炒制机制开展了系列研究，取得了一定的进展，如肖永庆教授团队围绕决明子炒制原理开展了系统研究^[2]；王祝举教授团队开展了王不留行、蔓荆子、葶苈子等种子类中药的炒制原理研究^[3]；李向日教授团队开展了菟丝子炮制原理

研究^[4]，为揭示种子类中药“逢子必炒”共性规律奠定了基础。本文围绕“逢子必炒”炮制理论的传统认识与现代研究进行系统论述，旨在为进一步揭示“逢子必炒”炮制理论的科学内涵提供借鉴。

1 “逢子必炒”炮制理论的传统认识

“逢子必炒”理论始于明代，该理论的形成有长期的临床实践作为依据，是中医临床用药经验的总结。种子类中药的炮制方法多为炒法，其中又以清炒法为主。近几十年来，我国出版的各种中药炮制学专著和教材中，在描述种子类药材的炮制要求时，多数为炒至鼓起、炸裂，使质地酥脆易碎等^[5]。对于果实种子类药材的炒制目的，清代徐大椿的《制药论》做了较为全面的总结，基本涵盖了对于“逢子必炒”炮制理论的传统认识^[6]，主要包括：易于煎出有效成分，增强疗效（炒王不留行、炒酸枣仁等）；降低毒性或消除副作用（炒苍耳子、炒牵牛子等）；缓和或改变药性（炒牛蒡子、炒莱菔子等）；除去非药用部位（炒苍耳子、炒蔓荆子等）；去油，炒香矫臭等。对于“逢子必炒”炮制理论的传统认识，还体现在对果实、种子类药材炮制前后功效作用的归纳总结，部分临床常用种子类中药的炒制的传统认识见表 1。

表 1 常用种子类中药炒制的传统认识

Table 1 Traditional understanding of stir-frying effect of common seed drugs

种子类中药	生品功效	炒制作用
牛蒡子	疏散风热，解毒散结	炒后缓和寒滑之性，宣散作用更强；长于解毒透疹，利咽散结；有利于煎出有效成分
酸枣仁	养心安神，养肝敛汗	炒后种皮开裂，易于煎出有效成分，增强疗效
王不留行	活血通经，下乳消肿，长于消痈肿	炒后易于煎出有效成分，且走散力强，长于活血通经下乳
苍耳子	散风除湿，通鼻窍，消风止痒力强	炒后降低毒性，长于通鼻窍，祛风湿止痛；除去非药用部位
芥子	温肺豁痰利气，散结通络止痛	炒后易于煎出药效成分，增效药效；长于温肺利气豁痰
决明子	清肝明目，润肠通便	炒后缓和寒泻之性；使质地酥脆，利于粉碎；长于平肝养肾
牵牛子	逐水消肿，杀虫	炒后降低毒性；利于粉碎和成分溶出；长于消食导滞作用
莱菔子	消食除胀、降气化痰，长于涌吐风痰	炒后药性缓和，变升为降；长于消食除胀，降气化痰；有利于粉碎和成分煎出
葶苈子	泻肺降气，祛痰平喘，利水消肿	炒后缓和药性，免伤肺气；增强止咳作用
梔子	泻火利湿，凉血解毒	炒后缓和苦寒之性，减弱对胃的刺激；长于清热除烦
槟榔	祛痰止咳，消食止吐驱虫	炒后可缓和药性，减少不良反应；长于消食导滞

1.1 有利于粉碎和成分煎出，增强药效

有些种子类中药的果壳或种皮比较坚硬，在煎煮时，水分难以渗入到药材内部，导致有效成分难以煎出。在加热炒制过程中，种子的外皮（壳）膨

胀破裂，内部组织变得疏松，在加热煎煮过程中，溶媒易于进入而使有效成分易于煎出。如白芥子、紫苏子、决明子等种子类中药炒制后种皮爆裂，有利于成分的溶出，从而提高药物临床疗效^[7]。由于

部分药物炒制后药效增强与有效成分含量或溶出增加有关^[8],也有观点认为“杀酶保苷”是种子类中药炒制后有效成分含量增加的主要原因。但种子类中药炒制过程中可能发生多种复杂变化,不仅有成分含量升高,也有成分含量降低,在这个复杂的变化过程中,药效作用增强可能与多种成分的含量变化有关^[9]。且目前在“杀酶保苷”研究中,多数水解酶的结构和功能还没有被表征,有待开展深入探索。

1.2 降低或消除药物毒性,缓和药性

有些种子类中药具有较强的毒性,在炒制过程中,可以降低或消除药物毒性。主要原因是在高温条件下,可以使一部分毒性成分被破坏或转化,从而降低药物毒性^[10]。如牵牛子生用有毒,峻下力强,易耗伤正气,炒制后其力缓和,祛痰逐饮作用增强。有研究认为炒制过程可以使部分牵牛子苷受热破坏,缓和峻下作用,降低了牵牛子的毒性^[11];也有观点认为炒制可破坏分解牵牛子苷的酶,使牵牛子苷结构稳定^[12]。有些种子类中药通过炒制可以改变或缓和其性能,减少副作用。如牛蒡子有散热、利咽、消毒之功,经炒制后能缓和其寒滑之性^[13]。由于缺乏系统深入的研究,部分种子类中药“毒性”的科学内涵尚不清楚,在一定程度上制约了对“逢子必炒”炮制理论的阐释。

1.3 除去非药用部分,保证药物洁净度

有些种子类中药在采收时带有果柄、果壳等非药用部分,经过炒制后,这些非药用部分变得焦脆而易于除去,如苍耳子、蔓荆子等。古代对苍耳子去刺比较重视,认为“刺”有小毒,不宜服用,有些炮制方法的本意就是为了去刺,但苍耳子“刺”的毒性问题尚缺乏研究。马钱子的炮制过程需要“去毛”,《外科大成》最早记载了马钱子去毛的问题,认为马钱子“毛毒大,刺咽喉”,通过砂炒法炮制既可以降低毒性,也可以便于去除表面的绒毛^[14]。

2 “逢子必炒”炮制理论的现代研究

对于“逢子必炒”的炮制理论研究,传统认识主要聚焦在理论上的阐释,其中部分观点还是一种推测和假设,缺乏足够的现代科学研究证据支持。在“逢子必炒”炮制理论的现代研究中,主要是采用各种新思路、新方法、新技术,对种子类中药的炮制目的进行验证研究,旨在揭示种子类中药的炒制机制,最终达到传承创新的目标。

2.1 炒制前后成分溶出变化研究

传统炮制理论认为,种子类中药炒制后可以使

种皮开裂,从而促进有效成分溶出,增加有效成分的煎出率。为了证实种子类中药炒制前后成分溶出的变化情况,近年来,有学者针对种子类中药炒制前后成分溶出变化开展了相关研究。决明子炒制后,总浸出物含量增加,但 5 种主要成分的煎出率降低,1 种成分变化不大^[15]。从决明子的情况来看,炒制后有效成分的煎出率并非均升高,这与传统认为炒制可增加有效成分煎出率的观点并不一致,其原因有待于进一步证实。

蔓荆子多采用炒黄法,经炒制后,其辛散之性较为缓和,质地变得酥脆,有利于粉碎和有效成分的煎出。有研究测定了蔓荆子生品和炒制品的主要成分含量,结果发现炒制后水溶性浸出物含量稍有增加,黄酮类成分异荭草素、蔓荆子黄素的水煎煮溶出率均增加,但幅度稍有不同,异荭草素增加 20.6%,而蔓荆子黄素则为 2.2%^[16]。王不留行常炒制后使用,炒制后刺桐碱、王不留行黄酮苷、肥皂草苷、异牡荆素-2"-O-阿拉伯糖苷和王不留行黄酮苷 H 5 个成分的水煎溶出率分别升高了 7.7%、10.2%、10.8%、11.4%、17.8%。说明炮制对王不留行中刺桐碱类成分含量的影响存在一定差异,但炮制后这些成分的水煎溶出率均明显上升^[17]。

脂肪油在种子类药材中普遍存在且含量较高,其中含有的部分饱和脂肪酸是人体需要的脂肪酸。研究发现,王不留行、决明子、酸枣仁 3 种子类药材生品脂肪油提取率分别为 3.34%、6.16%、20.66%,炒制品脂肪油提取率分别为 4.67%、7.40%、26.35%。说明炒制能提高脂肪油的提取率,炒制后 3 种药材脂肪油的组成出现了一些共性变化,饱和脂肪酸总相对质量分数均略有下降,饱和脂肪酸总相对质量分数均略有上升^[18]。

2.2 炒制过程成分结构变化研究

种子类中药炒制具有增效、减毒及缓和药性作用,常与其物质基础相关,在炒制过程中,多种与药效或毒性相关的成分发生了结构改变,导致部分成分含量降低,部分成分含量升高,或者产生了新的成分,这些复杂的化学成分变化,导致种子类中药炒制前后药效或毒性改变。

牛蒡子生品具有疏散风热、宣肺透疹、利咽散结、解毒消肿的功效,经过炒制后,可缓和其寒滑之性,宣散作用更强。研究发现,牛蒡子炮制后牛蒡苷含量下降,咖啡酸和牛蒡苷元含量上升,推测牛蒡子在炒制过程中,高温使绿原酸酯键断裂分解为咖啡

酸,牛蒡苷的糖苷键断裂分解产生牛蒡苷元^[19]。牛蒡苷元具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等活性,是牛蒡子清热解毒、消肿散结的重要物质基础。综上所述,牛蒡子炒制过程主要成分发生分解反应,可能是牛蒡子炒制后增效及缓和药性的重要机制^[20],反应过程如图 1 所示。

皂苷类成分在中药中广泛存在,具有多种药理活性,部分含皂苷类成分的种子类中药,在高温加热炒制过程中,会发生化学成分结构变化,进而引起药效作用改变。蒺藜具有平肝解郁、活血祛风、明目止痒的功效,临床常炒制后使用,研究表明,

蒺藜在炒制过程中,蒺藜皂苷 D 会发生逐级脱糖反应,生成 4 种次级苷和海柯皂苷元。蒺藜皂苷 D 脱糖生成海柯皂苷元不是一步完成的,而是优先发生在糖链的末端糖,随后自外向内依次脱去糖链上的多个糖基,最后生成苷元^[21]。蒺藜皂苷 I 在炮制中发生脱羟基反应,分别转化生成含有 C₂₀-C₂₂ 位双键的蒺藜呋甾皂苷 B 和蒺藜皂苷 K,从而使两者含量升高(图 2);蒺藜呋甾皂苷 B 和蒺藜皂苷 K 的 C-3 和 C-26 位含有糖链,在炮制中发生脱糖反应生成单糖链皂苷和短糖链皂苷,从而使两者含量降低^[22]。

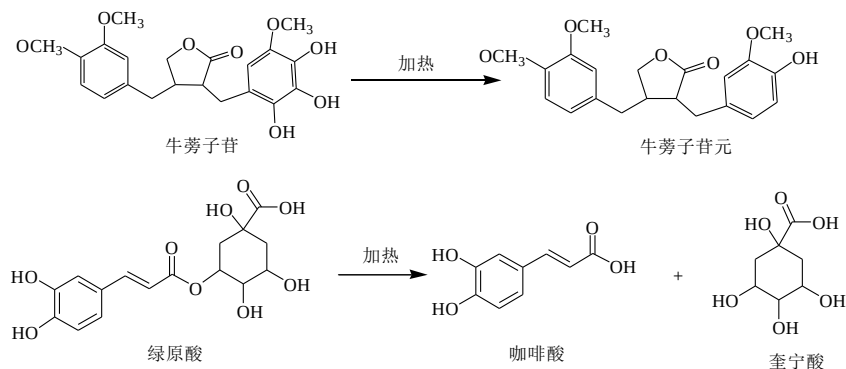


图 1 牛蒡子炒制过程中化学成分的分解反应

Fig. 1 Decomposition reaction of chemical constituents in *Arctii Fructus* during frying

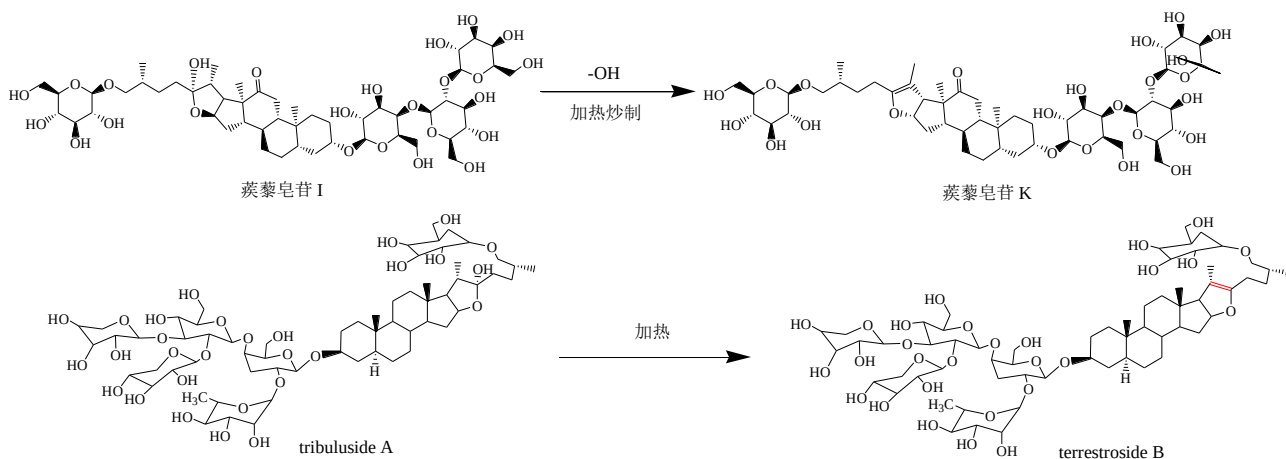


图 2 蒺藜双糖链皂苷炒制过程中可能存在的转化过程^[17]

Fig. 2 Possible transformation process of disaccharide chain saponins in *Tribuli Fructus* during frying^[17]

栀子苦寒,具有泻火除烦、利湿退黄之功效,炮制后苦寒之性减弱,对胃的刺激减小。研究发现,栀子炮制后止血和退热作用消失,抗炎和抑制胃酸分泌的作用减弱,护肝作用降低,但对痢疾杆菌的作用增强。栀子中含有大量环烯醚萜苷类成分,经过炒制后京尼平苷含量下降,栀子苷含量随温度增高递减,超过熔点温度(162~164 °C)时,栀子苷

分解严重(图 3)^[23]。这些化学成分结构变化与其药效作用改变密切相关。

决明子具有清热明目、润肠通便的作用,在炒制过程中,决明子苷、决明子苷 B₂、决明子苷 C 及红链霉素-龙胆二糖苷等苷类成分含量显著降低,大黄酚及大黄素甲醚等苷元含量明显升高。研究发现,在炒制过程中,苷类成分含量下降与糖苷酶无关^[24]。炒制过

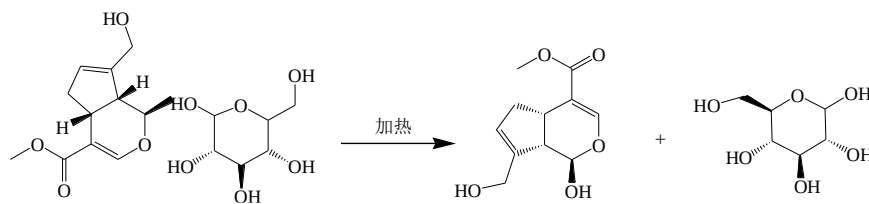


图 3 栀子炒制过程栀子苷的受热分解变化

Fig. 3 Thermal decomposition of geniposide in *Gardeniae Fructus* during frying

程中真正引起苷类成分含量降低, 苷元含量升高的原因是高温条件下苷键断裂分解产生对应的苷元^[25]。

酸枣仁具有养心安神、敛汗生津的功效, 临床常炒制后使用, 采用 UHPLC-Q-TOF-MS 分析技术检测生、炒酸枣仁水煎液中的化学成分, 发现炒酸枣仁中有 12 种成分的相对含量较生品高, 7 种成分含量相对下降。含量上升的 12 种成分主要是黄酮类和皂苷类成分, 主要原因是在炒制过程中, 生酸枣仁的种皮开裂, 使活性成分在煎煮过程中溶解更多。此外, 经过炒制后, 具有镇静催眠作用的酸枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B 含量升高, 这可能是在炒制过程中其他具有相似母核的成分发生了转化^[26]。

沙苑子具有固精缩尿、养肝明目的作用, 其主要药效成分为黄酮类成分。有研究测定了沙苑子炮制前后 7 个黄酮类化合物的含量, 包括杨梅素-3-O-β-D-葡萄糖苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、沙苑子苷 B 和沙苑子苷 A 4 个黄酮苷及其所对应的苷元毛蕊异黄酮、芒柄花素、鼠李柠檬素。结果显示, 沙苑子炮制后 4 个黄酮苷类成分均呈下降趋势, 其质量分数分别下降了 23.29%、35.71%、15.17%、8.81%。而 3 个黄酮苷元均呈上升趋势, 其质量分数分别上升了 5.05%、7.89%、22.93%^[27]。由此推测, 沙苑子炒制过程中, 黄酮苷类成分受热分解为黄酮苷元 (图 4)。

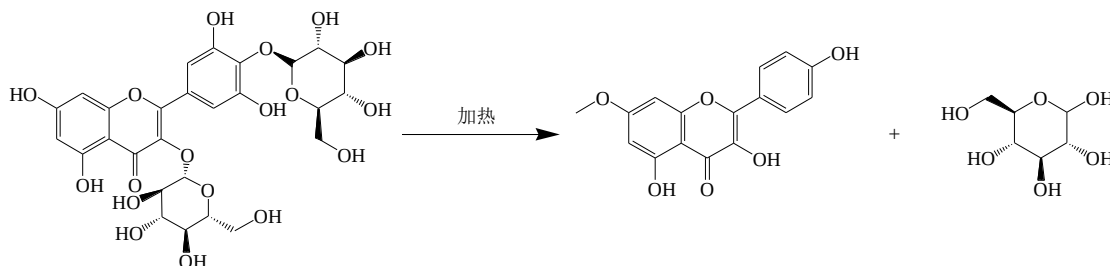


图 4 沙苑子炒制过程沙苑子苷 A 的受热分解变化

Fig. 4 Thermal decomposition of complanatoside A in *Astragali Complanati Semen* during frying

女贞子具有补益肝肾、清虚热的功效, 常采用酒制法炮制。研究发现女贞子中 4 种环烯醚萜苷类成分在有水、加热条件下均产生橄榄酸, 且 4 种环烯醚萜苷类成分在模拟清蒸品中均检测到各自对应的苯乙醇类成分^[28]。说明女贞子中特女贞苷、新女贞苷、橄榄苦苷、女贞苷等成分性质不稳定, 在有水存在条件下, 通过加热 (100 °C) 可使其裂环上的酯键和环烯醚萜部分的氧苷键水解断裂, 生成其次级苷或者苷元。其中与红景天苷、酪醇或羟基酪醇等相连的酯键断裂产生苯乙醇类化合物, 而断裂的另一部分氧化生成橄榄酸 (图 5)^[29]。

2.3 炒制前后毒效作用变化研究

部分种子类中药炒制起到增效减毒作用, 但这

一观点通常基于临床经验, 缺乏全面系统的实验验证。为了深入揭示种子类中药炒制前后毒效作用变化, 通过开展整体动物、细胞和分子水平的药效和毒理研究, 有助于更加全面地阐明种子类中药“逢子必炒”的炮制机制。

菟丝子经过炒制后, 槲皮素的含量明显增加, 是生品的 23 倍。通过药效学研究发现, 炒菟丝子对单核巨噬细胞 RAW264.7 具有较强的抗炎活性, 对 2 种乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 MCF-7 具有较强的抗增殖活性^[30]。根据实验结果推测菟丝子炒制后抗炎和抗增殖活性增强, 与槲皮素含量增加相关。五味子炒制后可以增强保肝作用, Su 等^[31]研究了五味子炒制前后对细胞色素 P450 (cytochrome

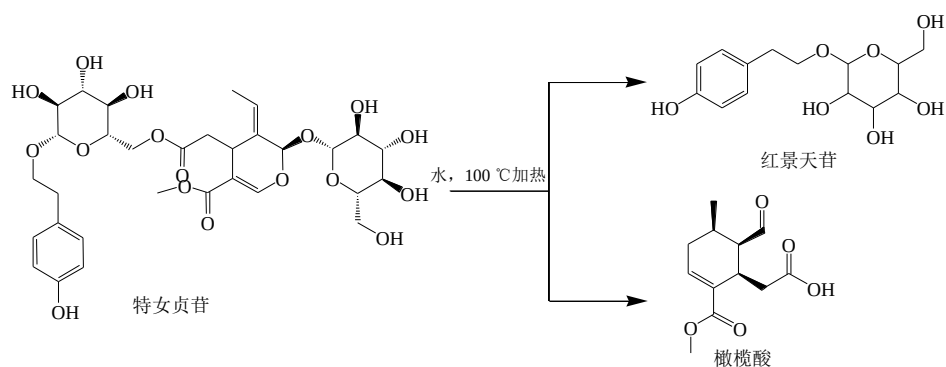


图 5 女贞子炮制过程中特女贞苷的受热变化

Fig. 5 Thermal changes of specnuezhenide in *Ligustri Lucidi Fructus* during frying

P450, CYP450) 活性的影响, 结果显示, 五味子生品可以诱导大鼠 CYP3A4 酶活性和抑制 CYP1A2 酶活性, 经过炮制后, 对 CYP1A2 酶的抑制作用比生品更强。

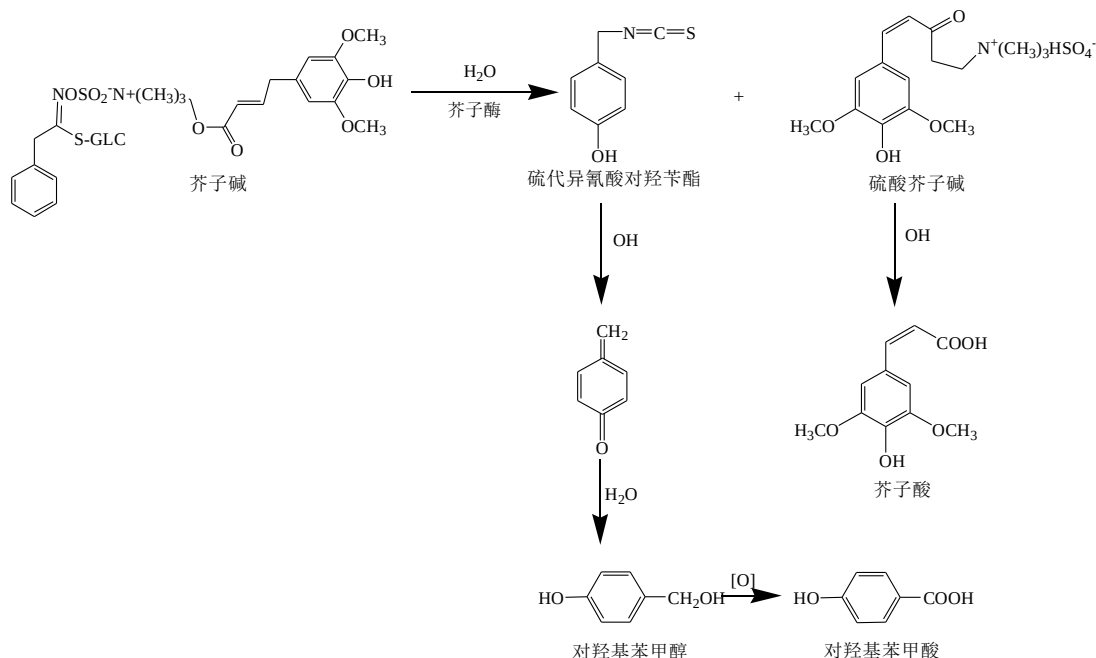
马钱子是一味有毒中药, 通过砂炒法可以降低毒性。研究发现, 马钱子生品的半数致死量 (LD_{50}) 为 1.973 mg/kg, 砂烫炮制品和牛奶炮制品按最大给药剂量 (2.70 mg/kg) 给药后, 小鼠均未出现死亡, 由此可见, 砂烫、牛奶炮制能够降低马钱子毒性, 提高用药的安全性^[32]。此外, 传统认为马钱子炮制过程去毛可以降低毒性, 但现代研究发现, 马钱子毛本身所含毒性成分含量不高, 去毛与否不会导致毒性变化^[14]。

葶苈子为清热化痰药, 具有祛痰定喘、泻肺行水的功效, 炒制后有利于药效成分的煎出。葶苈子

生品或炮制品均可以提高细胞抗氧化酶总超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平, 降低细胞氧化损伤产物丙二醛水平, 且炮制品对细胞氧化损伤产物丙二醛水平的作用优于生品^[33]。结果表明, 葶苈子炮制后可以增强改善细胞氧化应激的能力。白芥子中主要成分芥子碱在炒制过程中含量发生了显著的变化, 生成了新成分对羟基苯甲酸 (*p*-hydroxybenzoic acid)^[34], 这可能是白芥子炒制后药效变化的主要机制, 反应过程如图 6 所示。

2.4 炒制过程“杀酶保苷”研究

苷类是苷元和糖缩合 (失水) 而成的环状缩醛衍生物。含苷类成分的种子类中药细胞中往往还含有相应的水解酶。酶是一种多肽类活性物质, 在一定温度和湿度下会将相应的苷水解, 生成苷元 (或

图 6 白芥子炒制过程中对羟基苯甲酸的生成过程^[31]Fig. 6 Formation process of *p*-hydroxybenzoic acid in *Sinapis Albae Semen* during frying^[31]

次级苷)和糖。含有苷类成分的种子类中药经炒制后,可破坏分解苷类的酶,保存苷类成分,利于药物的贮存及保证药物疗效,即“杀酶保苷”。在种子类中药炮制机制研究中,“杀酶保苷”的观点已经在莱菔子、白芥子、苦杏仁^[35]等中药研究中得到证实,说明开展“杀酶保苷”作用机制研究,有助于阐释种子类中药“逢子必炒”的科学内涵。

莱菔子生品特有的气味主要源自 2 种异硫氰酸酯类化合物(异硫氰酸-4-甲基己酯、异硫氰酸己酯),为硫代葡萄糖苷酶解产生的次生产物,具有抗癌、抑制微生物生长等药理活性。生莱菔子研末温水调服,使种子中酶类物质发挥作用,促使硫代葡萄糖苷酶解产生异硫氰酸酯,从而产生对胃的刺激或致呕作用^[36]。研究发现,炒莱菔子中无此类成分,因为炒制过程有“杀酶保苷”效应,抑制了硫代葡萄糖苷酶解产生异硫氰酸酯,从而部分消除了这种不良反应^[37]。

白芥子味辛、性温,具有温肺化痰、利气散结的功效,可以生用和炒用,经炒后可缓和辛温之性,以

免助热伤阴,并易于煎出有效成分。现代研究认为,白芥子的有效成分主要是白芥子苷,本身无刺激性,但经芥子酶作用后可以生成芥子油,具有辛辣味和刺激性。白芥子炒制主要是破坏芥子酶,从而起到“杀酶保苷”的作用,确保白芥子苷在胃肠道环境中缓慢水解,逐渐释放出芥子油而发挥治疗作用^[38]。

2.5 炒制前后药动学研究

种子类中药炒制前后的药效作用变化,与其炒制过程物质基础变化有关。这种变化不仅体现在药物层面,还体现在药物炒制前后的体内过程差异。近年来,在种子类中药“逢子必炒”炮制机制研究中,有研究先后开展了苍耳子、决明子、葶苈子等炒制前后多成分体内药动学研究,发现炒制对种子类中药主要成分的体内过程具有显著影响,主要包括:促进成分的体内吸收、延长成分起效时间、延缓成分的体内消除等。但也有研究发现,有的种子类中药炒制后,主要成分体内过程变化不大,说明这些成分是否为与药效相关的关键成分,还有待进一步研究确证。

表 2 代表性种子类中药炒制前后药动学变化

Table 2 Pharmacokinetic changes of representative seed traditional Chinese medicines before and after stir-frying

种子类中药	目标成分	检测方法	药动学变化	文献
苍耳子	绿原酸、4-咖啡酰奎宁酸、1,5-二咖啡酰奎宁酸	UPLC-QqQ-MS	炒制可以延长绿原酸、1,5-二咖啡酰奎宁酸的起效时间,促进 4-咖啡酰奎宁酸、芹菜素的吸收	39
决明子	橙黄决明素、大黄素、大黄酚、大黄酸等 9 个成分	UHPLC-MS/MS	炒制后,大黄素、大黄酚和芦荟大黄素等成分的吸收速度加快,达峰时间缩短	40
葶苈子	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖-7-O-β-D-龙胆双糖苷、芥子酸	UPLC-MS/MS	炒制后,芥子酸曲线下面积显著升高,平均驻留时间延长	41
菟丝子	金丝桃苷、紫云英苷、绿原酸等 6 个成分	HPLC-MS/MS	炮制能促进紫云英苷在体内的吸收,并提高其生物利用度	42
王不留行	王不留行黄酮苷、肥皂草苷和异牡荆素-2"-O-阿拉伯糖	LC-MS/MS	炮制后王不留行黄酮苷和肥皂草苷的排泄加快;异牡荆素-2"-O-阿拉伯糖苷吸收增加,排泄时间加快	43
蔓荆子	蔓荆子黄素、异荭草素	LC-MS/MS	炮制前后,蔓荆子黄素和异荭草素的药代动力学参数无显著差异	43

3 “逢子必炒”炮制理论研究的思考与展望

3.1 从组分配伍角度挖掘“逢子必炒”共性规律

种子类中药炮制的主要目的包括增效减毒、缓和药性等,其基本原理就是通过炮制使药物的物质基础发生变化。如泽泻在盐炙过程中,三萜组分中多种成分结构发生结构变化。进一步研究发现,当泽泻中三萜组分 23-乙酰泽泻醇 B、泽泻醇 B、24-乙酰泽泻醇 A、泽泻醇 A、23-乙酰泽泻醇 C 的组成比例为 7.2:0.6:2.8:3.0:6.4 时,利尿作用最佳^[44],

而盐炙过程恰恰使这 5 个成分的含量接近最佳比例,从而产生更好的药效。由此可见,在种子类中药炒制过程中,多种成分发生结构和含量变化,导致组分结构发生改变,进而引起不同炮制品具有不同的药效^[45]。因此,可将种子类中药炮制过程看成是组分结构发生变化的过程(图 7)。通过开展种子类中药炒制过程多组分配伍变化规律研究,阐明炒制过程成分动态变化与药效改变的相关性,有助于更好地揭示“逢子必炒”的共性规律。

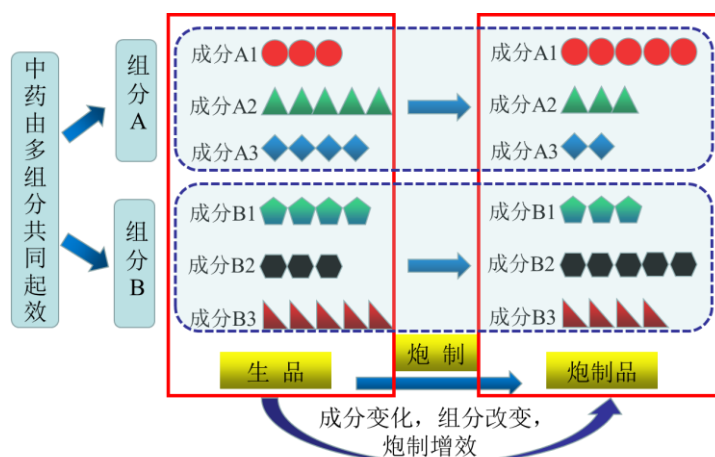


图 7 炮制过程引起药物组分结构改变示意图

Fig. 7 Schematic diagram of structural changes of drug components caused by processing

3.2 多种技术融合揭示“逢子必炒”的科学内涵

近年来,国内外专家已经探索采用中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker)、代谢组学、肠道菌群、热分析和色度分析等新技术,开展种子类中药“逢子必炒”科学内涵的研究,取得了一定的进展,为开展更多种子类中药炮制机制研究奠定了基础。如陆兔林教授团队提出基于中药 Q-Marker 思路开展中药饮片质量标准研究,通过研究阐明种子类中药炮制过程潜在的 Q-Marker 变化规律,有助于揭示炮制机制^[46]。Zhuang 等^[47]采用代谢组学方法开展了苍耳子炒制后治疗过敏性鼻炎的作用机制研究,通过主成分分析和偏最小二乘判别分析,发现了 20 个潜在的生物标志物。Zhang 等^[48]通过代谢组学方法研究发现,炒栀子通过参与甘油磷脂代谢,从而发挥解热作用。Song 等^[49]采用肠道菌群方法研究五味子炮制前后药效变化,结果显示,五味子炮制品有助于失调的肠道菌群恢复正常,逆转焦虑模型大鼠肠道菌群的变化,从而改善焦虑和抑郁样行为。张村教授团队^[50]采用色度分析方法,研究焦栀子、栀子炭炮制过程中表观颜色与其主要成分含量变化的相关性,为研究炮制过程物质基础变化提供新方法。张朔生教授团队^[51]运用热分析技术开展种子类中药炮制过程热解特性研究,取得了一系列研究成果。由此可见,充分吸收借鉴多学科研究方法和技术,将中药炮制研究与化学、生物学、矿物学、物理学等学科结合,有助于形成新的研究思路和方法,更好地揭示“逢子必炒”的炮制机制。

3.3 基于关键信号通路阐明“增效减毒”炮制机制

随着中药炮制增效减毒作用机制研究逐步深入,越来越多的研究开始聚焦与药效或毒性相关的关键信号通路,旨在从分子生物学层面揭示炮制增效减毒的科学内涵。如颜晓静等^[52]基于磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 凋亡信号通路,开展孟河医派特色炮制猪心血丹参及其他炮制品抗脑缺血作用比较研究,旨在阐明其抗脑缺血分子机制。在种子类中药“逢子必炒”炮制机制研究中,已有专家开展了相关研究工作,如刘静婷^[53]基于核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 通路,初步探讨了栀子不同炮制品对正常大鼠肝毒性的作用机制。目前,多数种子类中药炒制后增效减毒的分子机制尚不清楚,究竟作用于哪些关键信号通路尚不明确,还有待进一步研究。由此可见,基于关键信号通路开展“逢子必炒”炮制研究,有助于揭示中药炮制增效减毒的机制,从而更好地指导临床合理用药,也有助于发现种子类中药炮制前后关键药效成分及其作用机制,为“逢子必炒”炮制机制研究提供新的思路和方法。

4 结语

中药炮制历史悠久,是祖先留下的珍贵遗产。“逢子必炒”炮制理论长期指导临床实践,蕴含着丰富的科学内涵。近年来,国内外专家开展了大量关于“逢子必炒”炮制机制研究工作,取得了很大的进展,但还有很多科学问题亟待研究。种子类中药

作为临床常用的一大类中药材品种,数量众多,临床应用广泛,通过开展“逢子必炒”炮制理论的传统认识和现代科学研究,有助于更好地继承和发扬传统炮制技术,阐明种子类中药的中医临床用药的特点。通过采用现代科学技术对“逢子必炒”炮制理论进行发掘和探索研究,有助于推动中药炮制研究不断取得新的成果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 孔祥文, 孙文军, 蔡悦萍, 等. 金世元传统中药炮制技艺探析 [J]. 北京中医药, 2018, 37(11): 1073-1075.
- [2] 李丽, 张村, 肖永庆. 基于炒制原理的决明子饮片质量评价研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(6): 413-416.
- [3] 周国洪, 唐力英, 寇真真, 等. 炮制对王不留行中王不留行环肽 A, B, E 含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 29-31.
- [4] 杨颂, 蒯丹平, 李莎莎, 等. 菟丝子生品及 3 种炮制品中总黄酮含量的比较研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 178-181.
- [5] 蔡宝昌. 中药炮制学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 25.
- [6] 李建林, 胡佳玲. 结合清代徐大椿《制药论》浅议中药炮制目的 [J]. 天津药学, 2019, 31(6): 72-74.
- [7] 金世元, 王琦. 中药饮片炮制研究与临床应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 370.
- [8] 唐雪梅, 魏琪, 陈璐, 等. SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分析五种种子类中药炒制前后蛋白质成分的变化 [J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(1): 66-70.
- [9] 蔡宝昌. 基于种子类中药逢子必炒探讨中药炮制共性机理及特征性质量标准 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(5): 443-447.
- [10] 王卫, 王奎龙, 单雪莲, 等. 有毒中药的炮制解毒技术及共性解毒机制 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(5): 448-462.
- [11] 贺晓丽, 于蕾, 杨秀颖, 等. 中药牵牛子毒的历史考证与现代研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 194-196.
- [12] 庄延双, 秦昆明, 蔡皓, 等. 种子类中药炮制前后质量标准研究现状及几点思考 [J]. 中药材, 2018, 41(1): 228-232.
- [13] 秦昆明. 牛蒡子质量评价及炮制过程化学成分变化规律研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [14] 李祥. 马钱子不同炮制方法的研究进展 [J]. 中国处方药, 2021, 19(7): 25-27.
- [15] 寇真真, 唐力英, 周国洪, 等. 炮制对决明子主要成分煎出率的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 1-4.
- [16] 王婷, 唐力英, 郭日新, 等. 炮制对蔓荆子中主要黄酮

- 成分水溶出率的影响 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(4): 215-217, 241.
- [17] 周国洪, 唐力英, 寇真真, 等. 炮制对王不留行中刺桐碱及黄酮苷类成分含量及溶出率的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(22): 18-21.
- [18] 蔡瑾瑾, 陈璐. GC-MS 分析王不留行、决明子、酸枣仁炒制前后脂肪油成分的变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15): 31-34.
- [19] Qin K M, Wang B, Li W D, *et al.* Quality assessment of raw and processed *Arctium lappa* L. through multicomponent quantification, chromatographic fingerprint, and related chemometric analysis [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(9): 1491-1498.
- [20] Liu Q D, Qin K M, Shen B J, *et al.* Optimization of the processing technology of *Fructus Arctii* by response surface methodology [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(3): 222-231.
- [21] Zhang C, Wang S Y, Guo F, *et al.* Analysis of variations in the contents of steroidal saponins in *Fructus Tribuli* during stir-frying treatment [J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(4): e4794.
- [22] 袁芮, 王丽丽, 张龙霏, 等. 蒺藜炒制过程中蒺藜呋甙皂苷 B 和蒺藜皂苷 K 的变化规律及机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(15): 3297-3304.
- [23] Li H, Yang H, Xue X J, *et al.* A metabolomics approach to study the dual modulation by characterization of chemical alteration during processing of *Gardeniae Fructus* using UPLC-ESI-QTOF [J]. *Anal Methods*, 2016, 8(17): 3629-3635.
- [24] 郭日新, 于现阔, 张晓, 等. 决明子炮制过程化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(15): 3145-3149.
- [25] Yang B, Hu J, Zhu X C, *et al.* Qualitative analysis of multiple compounds in raw and prepared *Semen Cassiae* coupled with multiple statistical strategies [J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(24): 4718-4729.
- [26] Zhu X C, Liu X, Pei K, *et al.* Development of an analytical strategy to identify and classify the global chemical constituents of *Ziziphi Spinosae Semen* by using UHPLC with quadrupole time-of-flight mass spectrometry combined with multiple data-processing approaches [J]. *J Sep Sci*, 2018, 41(17): 3389-3396.
- [27] 于现阔, 许梦莹, 罗寒燕, 等. 炮制对沙苑子中黄酮类成分含量的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1508-1511.
- [28] 宋梦晗, 张学兰, 李慧芬, 等. LC-TOF/MS 快速鉴定女贞子 4 种环烯醚萜苷类化合物模拟清蒸品的化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(16): 14-17.
- [29] Shang Z P, Xu L L, Zhang Y Q, *et al.* An integrated

- approach to reveal the chemical changes of *Ligustri Lucidi Fructus* during wine steaming processing [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 193: 113667.
- [30] Lee M S, Chen C J, Wan L, *et al.* Quercetin is increased in heat-processed *Cuscuta campestris* seeds, which enhances the seed's anti-inflammatory and anti-proliferative activities [J]. *Process Biochem*, 2011, 46(12): 2248-2254.
- [31] Su T, Mao C Q, Yin F Z, *et al.* Effects of unprocessed versus vinegar-processed *Schisandra chinensis* on the activity and mRNA expression of CYP1A2, CYP2E1 and CYP3A4 enzymes in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(3): 734-743.
- [32] 卢军, 刘兆龙, 赵翡翠, 等. 马钱子生品、炮制品中马钱子碱和土的宁的含量测定及毒性实验研究 [J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(4): 506-509.
- [33] 王慧慧, 张莉, 杨方方, 等. 北葶苈子炮制前后对 H₂O₂ 诱导的 H9c2 心肌细胞损伤保护作用 [J]. 中成药, 2020, 42(8): 2018-2024.
- [34] 张村, 李丽, 肖永庆, 等. 白芥子炒制前后 HPLC 指纹图谱的比较分析 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2842-2845.
- [35] 辛洁萍, 王海丽, 王敏, 等. 炒苦杏仁炮制原理研究及对炒苦杏仁质量标准的思考 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7): 4249-4252.
- [36] 朱立俏, 于绍华, 张茜, 等. 基于 HPLC-DAD 特征图谱分析莱菔子饮片酶解过程中化学成分的变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 140-145.
- [37] Wang G C, Farnham M, Jeffery E H. Impact of thermal processing on sulforaphane yield from broccoli (*Brassica oleracea* L. ssp. *italica*) [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(27): 6743-6748.
- [38] 胡静, 童黄锦, 曾庆琪, 等. 种子类中药炒制过程化学成分变化机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2548-2556.
- [39] Zhuang Y S, Qin K M, Liu X, *et al.* Ultra-high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry method for determination of four compounds in rat plasma after oral administration of *Xanthii Fructus* and stir-fried *Xanthii Fructus* extracts [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, 33(4): e4464.
- [40] Yang B, Xie L, Peng S Y, *et al.* Nine components pharmacokinetic study of rat plasma after oral administration raw and prepared *Semen Cassiae* in normal and acute liver injury rats [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(14): 2341-2350.
- [41] 于现阔, 罗寒燕, 鲁亚奇, 等. 炮制对葶苈子的指标成分在大鼠体内药代动力学的影响研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4947-4952.
- [42] Liu J, Zou S H, Liu W, *et al.* An established HPLC-MS/MS method for evaluation of the influence of salt processing on pharmacokinetics of six compounds in *Cuscutae Semen* [J]. *Molecules*, 2019, 24(13): 2502.
- [43] 于现阔. 炮制对 4 味种子类中药的药代动力学影响研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- [44] Zhang X, Li X Y, Lin N, *et al.* Diuretic activity of compatible triterpene components of *Alismatis Rhizoma* [J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1459.
- [45] 秦昆明, 曹岗, 杨冰, 等. 基于组分结构理论的中药炮制现代研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2019, 49(2): 129-139.
- [46] 彭任, 陆兔林, 胡立宏, 等. 中药饮片质量标志物 (Q-Marker) 研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2603-2610.
- [47] Zhuang Y S, Qin K M, Yu B B, *et al.* A metabolomics research based on UHPLC-ESI-Q-TOF-MS coupled with metabolic pathway analysis: Treatment effects of stir-frying *Xanthii Fructus* on allergic rhinitis in mice model [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(12): e4352.
- [48] Zhang X, Wang Y, Li S J, *et al.* The potential antipyretic mechanism of gardeniae fructus and its heat-processed products with plasma metabolomics using rats with yeast-induced fever [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 491.
- [49] Song Y G, Shan B X, Zeng S F, *et al.* Raw and wine processed *Schisandra chinensis* attenuate anxiety like behavior via modulating gut microbiota and lipid metabolism pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113426.
- [50] 李晓庆, 王云, 张雪, 等. 基于表里关联的栀子饮片炮制过程中表观颜色变化与其内在成分含量的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 1-5.
- [51] 吕辰子, 张晓燕, 苏晓娟, 等. 基于热分析及综合评价的栀子炭炮制工艺研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5253-5259.
- [52] 颜晓静, 曹琰, 黄玮, 等. 孟河医派特色炮制猪心血丹参及其他炮制品对大鼠脑缺血保护及 PI3K/AKT 信号通路的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 669.
- [53] 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.

[责任编辑 潘明佳]