盐黄柏炮制历史沿革和机制的研究进展及其质量标志物（Q-Marker）预测分析

阙涵韵[1]，罗秋林[1]，王　楠[1]，张　鑫[2]，顾　健[1*]，龚普阳[1*]

1. 西南民族大学药学院，四川 成都　610041
2. 四川省中医药发展服务中心，四川 成都　610011

摘　要：盐黄柏是黄柏 *Phellodendri Chinensis Cortex* 经盐水加工后的炮制品，具有滋阴降火的功效，在我国具有广泛且悠久的应用历史。通过查阅历代本草典籍及现代研究文献报道，梳理盐黄柏的历史沿革，并对其现代炮制机制的研究进展进行归纳。从药性、盐制后化学成分与功效变化、药动学及体内过程相关性等方面对盐黄柏的质量标志物（quality marker，Q-Marker）进行预测分析，初步确定小檗碱、小檗红碱、黄柏碱等为其可能的 Q-Marker，以期为盐黄柏的质量评价、临床有效应用及相关基础研究提供科学依据。

关键词：盐黄柏；历史沿革；炮制机制；质量标志物；小檗碱；小檗红碱；黄柏碱

中图分类号：R283.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2022)22 - 7242 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.22.029

Research progress on processing historical evolution and mechanism of salt-processed *Phellodendri Chinensis Cortex* and predictive analysis on its quality marker (Q-Marker)

QUE Han-yun[1], LUO Qiu-lin[1], WANG Nan[1], ZHANG Xin[2], GU Jian[1], GONG Pu-yang[1]

1. College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China
2. Sichuan Development Service Center for Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610011, China

Abstract: Salt-processed Huangbai (*Phellodendri Chinensis Cortex*) is a processed product of *Phellodendri Chinensis Cortex* after being scorched in salt water, which has the effect of nourishing yin and purging away fire. It has a wide and long application history in China. By reviewing the textual research of ancient herbal books and local Chinese herbal decoction pieces processing specifications, and the historical evolution of salt-processed *Phellodendri Chinensis Cortex* was summarized, and research progress on processing mechanism of it was also summarized. The quality markers (Q-Markers) of salt-processed *Phellodendri Chinensis Cortex* were predicted and analyzed from the aspects of medicinal properties, changes of chemical composition and effect after salt preparation, and pharmacokinetics and *in vivo* process correlation. Berberine, berberrubine, and phellodendrine were preliminarily identified as possible Q-Markers, in order to provide scientific basis for the quality evaluation, clinical effective application and related basic research of salt-processed *Phellodendri Chinensis Cortex.*

Key words: salt-processed *Phellodendri Chinensis Cortex*; historical evolution; processing mechanism; quality marker; berberine; berberrubine; phellodendrine

黄柏是芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid.的干燥树皮，习称“川黄柏”，是一味常用的大宗药材，具有“苦燥”且“性寒而沉”之药性。《本草纲目》[1]记载：“黄檗性寒而沉，生用则降实火，熟用则不伤胃，酒制则治上，盐制则治下，蜜制则治中”，指明了不同炮制方法可纠正黄柏

收稿日期：2022-06-29

基金项目：四川省中医药发展服务中心—中医药产业发展重大项目（第三包）（510201202109711）；西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金项目（2022NYXXS004）

作者简介：阙涵韵（1996—），女，硕士研究生，研究方向为中药药理学。E-mail: 821985085@qq.com

***通信作者：**顾　健（1967—），教授，博士生导师，从事研究方向为中药药理学。E-mail: gujiancd@163.com

龚普阳（1990—），讲师，博士，主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: gongpuyang1990@163.com

的偏性。其中，盐黄柏作为现代临床主要的黄柏炮制品之一，在其悠久的应用历史中衍生出了繁杂多样的炮制方法[2]。尽管历版《中国药典》均收录了盐黄柏的炮制方法，但仍存在各地炮制方法不一而致该饮片临床均一性差、质量难以有效控制等现象。

黄柏盐制可引药入肾，具有滋肾阴、泻相火、清虚退热的功效。然而，黄柏的“盐炙入肾”及“盐制治下”等传统功效内涵并未得到全面且深入的阐释，对其炮制前后功效转变机制亦缺乏现代系统研究。因此，厘清盐黄柏炮制方法的历史沿革，归纳总结其炮制前后药性转变规律，可为其现代炮制工艺的优化提供中医药理论依据。从化学与生物学转变角度系统总结其现代炮制机制的研究进展，并结合质量标志物（quality marker，Q-Marker）理论[3]，预测并分析盐黄柏可能的 Q-Marker，为该饮片的规范炮制和临床的合理应用提供科学依据。

1 历史沿革

1.1 历代盐制方法

据历代典籍记载，黄柏主要有净制、切制、蜜制、酒制、盐制、炭制、乳汁制、童便制等 10 余种炮制方法[4]。经考证，盐黄柏初载于宋代《扁鹊心书》[5]，其中有黄柏“盐水炒”这一用法；随后，在元代《丹溪心法》[6]中记载有“盐酒炒黑”的用法。至明代，陈嘉谟在《本草蒙筌》[7]中提出“入盐走肾”的理论，李梴在《医学入门》[8]中也提出“入肾用盐”，进而使盐制黄柏在该理论的指导下得到了广泛应用。

在继承宋金元时期炮制方法的基础上，明清时期有医家补充了除单用盐炮制黄柏以外，另加 3 种或 3 种以上辅料共制的方法，明代《本草纲目》（活人心统）[1]里有记载“酒蜜汤盐水童便浸蒸”“醇酒盐汤童便浸”以及《审视瑶函》[9]中所提到的“酒盐人乳蜜浸炒”等炮制法。至清代，《串雅内篇》[10]有记载“盐酒人乳蜜制”等诸多辅料共制的炮制方法，可见将“盐”与“酒”合制黄柏在明清时期盛行。

历代记载盐黄柏的炮制条件少见详述，且收载的盐黄柏大多是在方剂中作为组分药材呈现，本文将其历代盐制黄柏的方法归纳如表 1 所示。从古人的炮制方法经验可以看出早期有盐酒合制、盐水泡、人乳童便共制等法，但古书记载盐制黄柏的方法还是以盐水炒占多数，由此可以推断出历代医药学家认为盐水炒能更好地发挥黄柏在临床对应病证的功效，这可能也与“盐制入肾”理论的出现有关。此外，

表 1 黄柏的历代盐制方法

Table 1 Salt processing methods of *Phellodendri Chinensis Cortex* in past dynasties

朝代	盐制方法	古籍出处	文献
宋	盐水炒	《扁鹊心书》	5
	盐酒拌炒赤色	《疮疡经验全书》	11
元	盐酒炒黑（盐酒合制）	《丹溪心法》	6
明	酒蜜汤盐水童便浸蒸	《本草纲目》	1
	醇酒盐汤童便浸		
	酒盐人乳蜜浸炒	《审视瑶函》	9
	盐酒炒	《寿世保元》	12
	盐酒炒	《炮炙大法》	13
	盐酒拌，新瓦上炒褐色	《证治准绳集要》	14
	盐水炒	《景岳全书》	15
	盐水炒	《傅青主女科》	16
清	盐水泡	《医宗金鉴》	17
	盐酒炒	《洞天奥旨》	18
	盐水炒	《本草经解要》	19
	盐水炒	《药性切用》	20
	盐酒人乳蜜制	《串雅内篇》	10

盐水泡及另加酒、人乳、童便等多种辅料共制的方法已不多见。究其原因，可能是童便、人乳等炮制辅料来源和应用范围受限且合理性仍存在一定争议。

1.2 盐制前后的功效考证

黄柏生品性寒，具有解毒疗疮、泻火除蒸、清热燥湿的功效[21]，且其清热燥湿、泻火解毒之力强。而经盐制后的黄柏功效发生改变，主要功用于肾阴虚火旺所致的症状。食盐性味咸、寒。本身具有清热凉血、软坚散结、润燥、“引火归元”、引药入肾的作用[22-23]。由此可见，两者药性同为寒性，理应发生“相须”作用，寒性增强，药效也亦增强，并借盐引药入肾之功进而增强滋阴泻相火之力。中药炮制中往往有“炒以缓其性”的目的，盐黄柏有经文火炒这一过程，故黄柏盐制后应是增强其寒性还是缓和其偏性，需进一步结合现代研究论证。

至明清时期，黄柏不同炮制品的功能主治才有了不同的论述（表 2）。《药品化义》[25]提到：“盐水炒，使咸以入肾，主降阴火，以救肾水”，提示了黄柏盐制后药性的转变。历代医药学家对盐黄柏功能主治的概括都大致为主降相火，滋肾水，用于阴虚盗汗、梦遗滑精[4]。中医理论认为黄柏自身具有清相火的作用，而相火通常指肾阴不足引起的虚热，

表 2　明清时期盐黄柏功效的总结

Table 2　Summary of effects of salt-water processing *Phellodendri Chinensis Cortex* during Ming and Qing dynasties

朝代	功效	出处	文献
明	黄柏性寒而沉，生用则降实火，熟用则不伤胃，酒制则治上，盐制则治下，蜜制则治中	《本草纲目》	4
	设或阴分之疼，酒炒方效；骨间之痛，盐制乃神；至于湿热不清，酒炒可也；内火燔灼，生用可也；血弱阴虚,童便拌炒可也；此随证制度，又不可不详慎也	《本草汇言》	24
	用盐水制，使盐以入肾，主降阴火以救肾水	《药品化义》	25
清	酒制则治上，盐制则治下，蜜制则治中，生用则降实火，熟用则不伤胃	《本草洞诠》	26
	生用降实火，蜜炙则不伤胃。炒黑能止崩带。酒制治上，蜜制治中，盐制治下	《本草备要》	27
	生用降实火，酒制治阴火上炎，盐制治下焦之火，姜制治中焦痰火，姜汁炒黑治湿热，盐酒炒黑治虚火，阴虚火盛，面赤戴阳，附子汁制	《本经逢原》	28
	用盐水制，使盐以入肾，以救肾水	《山居本草》	29
	生用降实火，炒黑止崩带，酒制治上，蜜制治中，盐制治下	《本草从新》	30
	生用降实火，蜜制治中，盐制治下，酒浸上行，盐制治下，炒黑止崩带，乳调敷冻疮	《类经证治本草》	31
	生用降实火，熟用不伤胃，酒制治上，盐制治下，蜜制治中。酒炒以治血分之痛，盐制去骨间之疼	《本草述钩元》	32
	生用，降实火；蜜炙，治中，不伤胃；炒黑，止崩带；酒制，治上，入血止痛；盐制，治下，入骨	《本草求原》	33

而咸味入肾，盐黄柏的炮制目的“专治下焦之火”正符合该传统理论，相互印证。在《本草求原》中对盐黄柏功效的记载为:“味苦入骨，是以降火”“盐制，治下，入骨”，以及《本草汇言》有云：“骨间之痛，盐制乃神”，中医理论认为咸味入骨，苦味入血。又因肾主骨，其味咸，故有“盐制入骨”的结论。综上，盐制黄柏后主要发挥了引药下行，引药入肾，增强疗效的作用。然而，“盐炙入肾”“盐制治下焦之火”“盐制治下”“入骨”等理论内涵是否在盐黄柏功用中得以体现仍需要借助现代科学技术手段加以证实或阐明。

2　各地炮制规范现状

通过查阅全国各省市中药炮制规范，将有关盐黄柏的炮制规范进行归纳整理，如表 3 所示。各省市主要在炮制辅料使用上存在差异,其中只有 18 个省市对盐黄柏有收录，云南、山西、河北等省市没有盐黄柏的收录。

对比各省炮制规范的黄柏盐制工艺发现，收录的炮制方法分为 2 种，其一为先将黄柏盐水拌匀后再文火炒干取出，其二则是先将黄柏文火炒后喷淋盐水炒干再取出。其中，吉林省炮制规范里处理盐水的过程中有滤过后再浸润药材，其余省市没有滤过盐水这一过程。目前，《中国药典》2020 年版上收录的盐黄柏炮制方法为盐水炙法,即取待炮炙品，加盐水（滤过）拌匀，闷透，置炒制容器内，以文火加热，炒至规定的程度[2]。

盐黄柏在各省炮制规范中的用盐量比例存在差异，其中以贵州、四川、河南省市辅料用量较其他省市有不同，其余省市炮制规范收录的盐黄柏辅料用量比例同《中国药典》2020 年版收录的用量比例一致，即为 100 kg 待炮制品用食盐 2 kg。此外，《中国药典》2020 年版与各地炮制规范收录的盐黄柏同为使用食盐进行炮制，而甘肃省的炮制规范里记载为大青盐。

大部分省市炮制规范对盐黄柏的切片规格要求，同目前药典收录的规格一致，即黄柏丝。但在广西省炮制规范里对盐黄柏切片规格的要求为块或丝，湖南省盐黄柏要求用黄柏丝或片。在炮制品炒制程度的评判上各地炮制规范与《中国药典》2020 年版稍显不同，《中国药典》2020 年版要求盐黄柏达到表面深黄色，偶有焦斑即可，各地炮制规范大都待置黄柏炒至呈深黄色或黄褐色来作为最后的判断标准。

由于盐黄柏各地各法现象仍存在，炮制过程中相关参数难以做到精准可控，该饮片的质量均一性受到影响。此外，黄柏先盐水拌匀后炒干与先炒后喷淋盐水 2 种方法，哪种制法能使盐黄柏发挥更佳效果还需深入研究。为使盐黄柏在临床应用中更具有规范性、均一性、有效性、安全性，防止出现因炮制方法的差异而导致药效的差异，应结合传统炮制方法的启示，对食盐的用量、盐黄柏鉴定标准等进行炮制规范统一，保证临床用药的一致性。

表 3 盐黄柏各地炮制规范概况

Table 3 Processing standards of salt-processed *Phellodendri Chinensis Cortex* in various regions

年份	盐制方法	规范/标准	文献
2005	取净黄柏丝，照盐炙法①（附录 I），炒干；每 100 千克黄柏，用食盐 2 kg	《安徽省中药饮片炮制规范》	34
2006	取黄柏丝，照盐水炙法炒干	《重庆市中药饮片炮制规范及标准》	35
1988	取黄柏丝，找盐水炙法炒干	《福建省中药炮制规范》	36
1984	取净黄柏，用盐水拌匀，稍闷，用文火微炒至干，取出摊凉；每 100 千克黄柏，用食盐 2 kg；盐炒后呈黑黄色，有焦斑	《广东省中药炮制规范》	37
2007	取生黄柏，用文火炒至深黄色，略有焦斑，喷洒盐水，炒干，取出，放凉；每 100 千克生黄柏，用食盐 2 kg	《广西壮族自治区中药饮片炮制规范》	38
1986	取生黄柏，加盐水拌匀，闷透，放入锅中，用小火炒至黄柏表面微呈焦褐色时取出，晾冷；每 1 千克生黄柏，用食盐 12 g	《贵州省中药饮片炮制规范》	39
2005	取净黄柏丝或块，照盐水炙法（附录一炮制通则）炒至焦黄色	《贵州省中药饮片炮制规范》	40
1980	取黄柏丝用适量盐水拌匀，置锅内用文火炒成微黄色，出锅，晾凉。每 100 千克黄柏，用大青盐 2.5 kg	《甘肃省中药饮片炮制规范》	41
1974	将黄柏丝与盐水拌匀，闷润至盐水尽时，置锅内用文火炒至微带焦斑为度，取出，放凉；每 500 克黄柏丝，用食盐 12 g，加水适量，化开澄清	《河南省中药材炮制规范》（修订本）	42
2005	取黄柏丝，照盐水炙法（炮制通则）炒干	《河南省中药饮片炮制规范》	43
1983	取黄柏片，置锅内炒热，淋洒盐水，炒至外表呈黄褐色，取出，烘干即得；每 100 千克黄柏片，用食盐 5 kg	《湖南省中药材炮制规范》	44
1999	取黄柏片，置锅内炒热，淋洒盐水，炒至外表呈黄褐色，取出，烘干即得；每 100 千克黄柏片，用食盐 5 kg	《湖南省中药材炮制规范》	45
2010	取净黄柏丝片，照盐水炙法（附录 I）炒干；每 100 千克黄柏，用食盐 2 kg	《湖南省中药材炮制规范》	46
2009	取净黄柏丝，照盐水炙法（附录 I）炒干	《湖北省中药饮片炮制规范》	47
1980	取食盐用开水适量溶解，与净黄柏丝拌匀，用文火炒至表面深黄色，略见焦斑，取出，筛去灰屑；每 100 千克黄柏，用食盐 2 kg	《江苏省中药饮片炮制规范》	48
2002	取食盐用开水适量溶解，与净黄柏丝拌匀，用文火炒至表面深黄色，略见焦斑，取出，筛去灰屑；每 100 千克黄柏，用食盐 2 kg	《江苏省中药饮片炮制规范》	49
1991	取黄柏丝或方块，用盐水喷洒拌匀，至药透汁尽，用文火炒至老黄色为度。每 100 千克黄柏，用食盐 2 kg	《江西省中药炮制规范》	50
2008	（1）取黄柏丝或方块，照盐水炙法（附录二）炒干；（2）取黄柏丝或方块，用盐水喷洒拌匀，至药透汁尽，用文火炒至老黄色为度，每 100 千克黄柏，用食盐 2 kg	《江西省中药炮制规范》	51
1986	将盐用水溶解，滤过，取滤液喷淋于黄柏丝内，拌匀，待盐水被吸尽后，置锅中，用文火炒至稍变色时，取出，晾干；每 100 千克黄柏丝用盐 2 kg	《吉林省中药炮制标准》	52
1990	将净黄柏丝用食盐水拌匀，闷润，置锅内，文火炒至色泽加深时，取出，放凉；每 100 千克黄柏丝，用食盐 2 kg	《山东省中药炮制规范》	53
2002	将净黄柏丝用盐水拌匀，闷润至盐水被吸尽，置锅内，文火炒至色泽加深时，取出，放凉。每 100 千克黄柏丝，用食盐 2 kg	《山东省中药炮制规范》	54
2008	取饮片黄柏，照盐炙法（附录 I）炒干	《陕西省中药饮片标准》（第二册）	55
1977	每取刮去粗皮的净黄柏 5000 g，切成小方块，加食盐 100 g，再加水融化，拌匀，待盐水吸尽后，炒至黑黄色为度	《四川省中药饮片炮制规范》	56
2002	取黄柏丝，照盐水炙法炒干。每 100 千克黄柏，用盐 2 kg	《四川省中药饮片炮制规范》	57
2005	取黄柏，置锅内加热，炒至微显火色，及时喷淋盐水，炒至微干，取出，放凉；每 100 千克黄柏，用盐 1 kg	《天津市中药饮片炮制规范》	58
2012	取黄柏，置锅内加热，炒至微显火色，及时喷淋盐水，炒至微干，取出，放凉；每 100 千克黄柏，用盐 1 kg	《天津市中药饮片炮制规范》	59
1986	取生黄柏，用盐水拌匀，稍闷，炒至老黄色，微具焦斑。每 100 千克生黄柏，用食盐 2.5 kg	《浙江省中药炮制规范》	60
2005	取黄柏，与盐水拌匀，稍闷，炒至表面深黄色，微具焦斑时，取出，摊凉；每 100 千克黄柏，用盐 2 kg	《浙江省中药炮制规范》	61

3　炮制机制

基于对盐黄柏炮制方法以及功效考证，提示黄柏盐制前后发生了显著的化学与药理作用变化。本文进一步从化学成分、药理作用 2 个方面总结其炮制机制的研究进展，为揭示这一炮制方法科学内涵及质量控制方法筛选提供参考。

3.1　盐制前后化学成分的变化

研究表明，黄柏的化学成分主要为生物碱类、柠檬苦素类、酚酸类、萜类、苯丙素类、挥发性成分类等[62-63]。这些成分具有抗炎、抑菌、调节代谢、抗氧化等[64-65]药理作用。小檗碱、黄柏碱是黄柏的主要活性成分，经盐制后，主要以生物碱类、柠檬苦素类、苯丙酸类的成分含量发生改变。

3.1.1　生物碱类　21 世纪 80 年代有对黄柏不同炮制品小檗碱含量变化测定的研究，证实不同炮制方法下的黄柏小檗碱含量差异明显，并认为黄柏的寒性与其自身所含的小檗碱含量相关[66-68]。目前在研究黄柏盐制机制过程中发现小檗碱的熔点低，高温炮制后容易被破坏[69]。但有学者将高温条件控制在 160 ℃下进行了盐制黄柏小檗碱的含量测定实验，结果表明盐制有利于黄柏生物碱成分的溶出[70]。

有研究者运用高效液相色谱法（high performance liquid chromatography，HPLC）针对黄柏不同炮制品中的小檗碱与黄柏碱的含量进行测定，结果表明盐黄柏的小檗碱含量比黄柏丝含量高[71]。徐军等[72]研究发现黄柏成分在盐制后，部分盐酸小檗碱发生化学反应转化成盐酸的小檗红碱，盐酸黄柏碱含量也有所增加。

黄柏中含有的生物碱类成分在盐制后会发生量或质的变化。盐制过程中，小檗碱成分会因受热而转化成为小檗红碱[73]，但这种转化并不是完全的有效成分流失，而是由一种活性成分转化成另一种活性成分。在加热炮制的过程中，盐酸小檗碱 C-9 位脱去甲基会生成离子型小檗红碱，但该结构不稳定，继而会发生分子内的结构重排，即生成新的化学成分小檗红碱，且盐黄柏小檗红碱含量较生品高[74]。李丽等[75]采用超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用技术技术分析发现盐炙后的黄柏小檗碱、巴马汀、药根碱、黄柏碱、木兰花碱含量整体呈下降趋势。对药根碱和巴马汀化学成分单体进行了模拟炮制研究，发现黄柏在盐炙过程中药根碱转化为药根红碱，巴马汀转化为巴马红汀[76-78]。黄柏盐制前后生物碱类成分的变化见图 1。

黄柏盐制后化学成分发生变化可能与黄柏中盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱的存在状态及结构相关，可能在提取时与盐中的金属离子如 Na^+、Mg^{2+}、Al^{3+} 等形成可溶性盐而增加溶出[71]，进而证实了黄柏盐制后生物碱含量的增加。所以，黄柏经盐制后，生物碱类成分小檗碱、巴马汀、药根碱等含量的减少可能是因为加热过程中转化为新的化学成分。

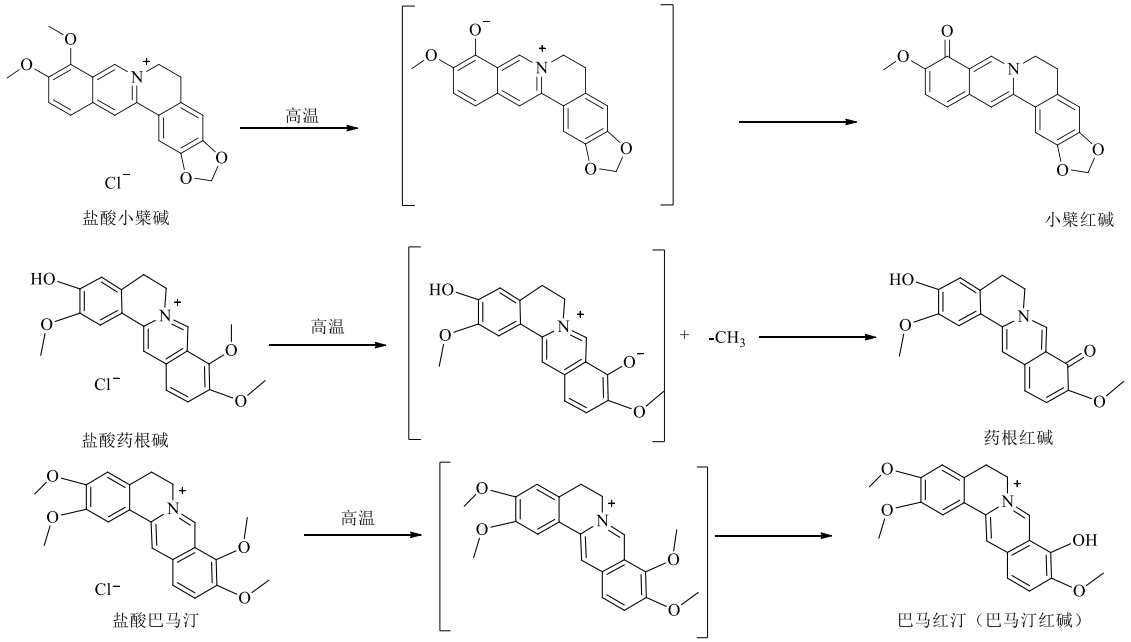

图 1　黄柏盐制前后生物碱类成分的变化

Fig. 1　Changes of alkaloids of *Phellodendri Chinensis Cortex* before and after salt processing

3.1.2 柠檬苦素类与苯丙酸类 除生物碱类成分之外，有学者通过 HPLC 指纹图谱对比黄柏丝与盐黄柏的化学成分发现盐黄柏中绿原酸含量较黄柏丝的低[79]。另有研究通过 HPLC 法测定盐黄柏中柠檬苦素类化合物含量，发现当炮制温度达到 160 ℃以上时，在相应炮制温度下的直接烘制品和水润烘制品中柠檬苦素类成分含量未见明显差异，盐水润烘制品中小檗碱和柠檬苦素类成分总和较生品的明显增多[80]。

因此，盐黄柏中苯丙素类化合物绿原酸在炮制过程中含量逐渐下降的原因尚未有相关的研究，可能在生品中含量少，盐制加热过程中被分解掉。而柠檬苦素类成分黄柏内酯、黄柏酮盐制后较生品增多，故有研究认为盐炙黄柏可增强其苦味，因而清热燥湿作用较强[80]。

3.2 盐制前后功效及药理作用变化

盐制后黄柏可入肾经，进而达到增强滋养肾阴、泻肾火的作用。肾藏精，为先天之本，受五脏六腑之精而藏之；肾主生长、发育与生殖；肾主水，肾主骨，藏骨髓之气，肾开窍于耳，在志为恐等。从现代生理学的角度来看，这些功能包括了泌尿、内分泌与生殖等多系统的功能，远超出了现代解剖学肾脏的概念[81-82]。因此，盐黄柏“盐制入肾”的炮制机制可能涉及多器官、多组织、多层次的功效或药理作用变化。

3.2.1 滋阴降火 盐黄柏传统功效研究主要是基于肾阴虚的现代病理与生理学基础。肾阴为命门之水，其生理作用是促进机体的滋润以制约阳热，若肾阴不足，则津液分泌不足，阴不制阳，新陈代谢相对亢进，出现热象。

黄文慧等[83]通过建立甲亢大鼠模型模拟肾阴虚证，考察盐黄柏对肾阴虚大鼠甲状腺和肾上腺皮质功能的影响，提示黄柏经盐制后其滋阴效果有所增强[84]。临床上阴虚证患者的主要症状表现为手足多汗、脸红、性情急躁等，血浆中的相关指标环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）、cAMP/ 环磷酸鸟苷酸（cyclic guanosine monophosphate，cGMP）水平升高，cGMP 降低[85]。林彬[86]通过给大鼠 ig 甲状腺片混悬液 300 mg/kg 建立阴虚模型，检测不同炮制品对阴虚大鼠血浆中 cAMP、cGMP、cAMP/cGMP 水平的影响，结果表明盐黄柏具有能改善阴虚模型大鼠的环核苷酸系统，提示有滋阴作用。

热证大鼠能量代谢作用规律的研究发现，盐黄柏能够进一步改善热证大鼠的能量代谢，且与甲状腺途径有关，可以有效降低热证大鼠的血浆中甲状腺功能轴和肝组织中能量代谢的指标，并能增加热证大鼠肝组织中糖原含量[87-88]。代谢抑制的活性也被认为是盐黄柏滋阴功用的药理学体现，说明经盐炮制后黄柏滋阴功用加强。有实验通过比较黄柏生品及其炮制品酒黄柏、盐黄柏对大鼠宏观体征（体质量、肛温）、物质代谢、能量代谢等 17 种指标来考察黄柏炮制前后寒热药性的变化情况，进而阐释黄柏的炮制机制，通过实验动物生理生化指标变化的寒热药性共性特征分析，认为黄柏是寒性中药，能抑制代谢，盐水为寒性辅料，故使黄柏寒性增强，属于“寒者益寒”[89-90]。然而，亦有研究指出黄柏盐制为缓和其苦寒之性[72]。因此，盐制对黄柏“寒性”的调节作用如何仍需系统研究及表征。

综上所述，现有研究主要针对甲状腺、能量代谢、改善热证（动物体温）以及基于抗利尿激素（arginine vasopressin，AVP）-cAMP-水通道蛋白 2（aquaporin 2，AQP2）这几个方面来评估盐黄柏滋肾阴的功效。这些研究部分说明了盐黄柏具有滋肾阴之效，其中滋阴药理作用的物质基础及深入的作用机制仍不明确。推测可能是由于生物碱类化学成分发生变化，部分小檗碱转化为小檗红碱，而且黄柏碱的含量同样发生了变化，这种质变和量变使黄柏生制品中生物碱成分的含量比例发生了改变，与盐黄柏滋肾阴作用的增强可能相关。

3.2.2 “盐制治下” 现有研究表明，盐黄柏所含盐酸小檗碱成分分布在大鼠体内大肠、小肠、肝、胃、脾、肺、肾、心、胰组织中[91]，这提示小檗碱在下焦脏器中相对含量增加，进而说明黄柏经盐炙后的趋向作用。在此基础上，有学者通过大鼠肾组织对盐黄柏有效成分的吸收差异，对其“盐制入肾”的理论进行验证发现黄柏中的生物碱类成分黄柏碱、木兰花碱、药根碱、巴马汀以及小檗碱类，经过盐制之后，更加趋向于肾组织脏器的分布[92]。

而黄柏经过盐制后如何使其生物碱类成分在肾组织吸收效率提高，还需要从有效成分与肾组织的靶标以及生物碱类成分与肾小管上皮细胞的透过率进行深入研究。研究表明，“盐制入肾”现象主要是由于黄柏经盐水炙法后，其体内生物碱在肾脏的排泄能力减弱所致，所以盐黄柏中的生物碱类成分大都集中在了肾脏部位，从而达到了“盐炙入肾”的效果[93]，其研究思路见图 2。

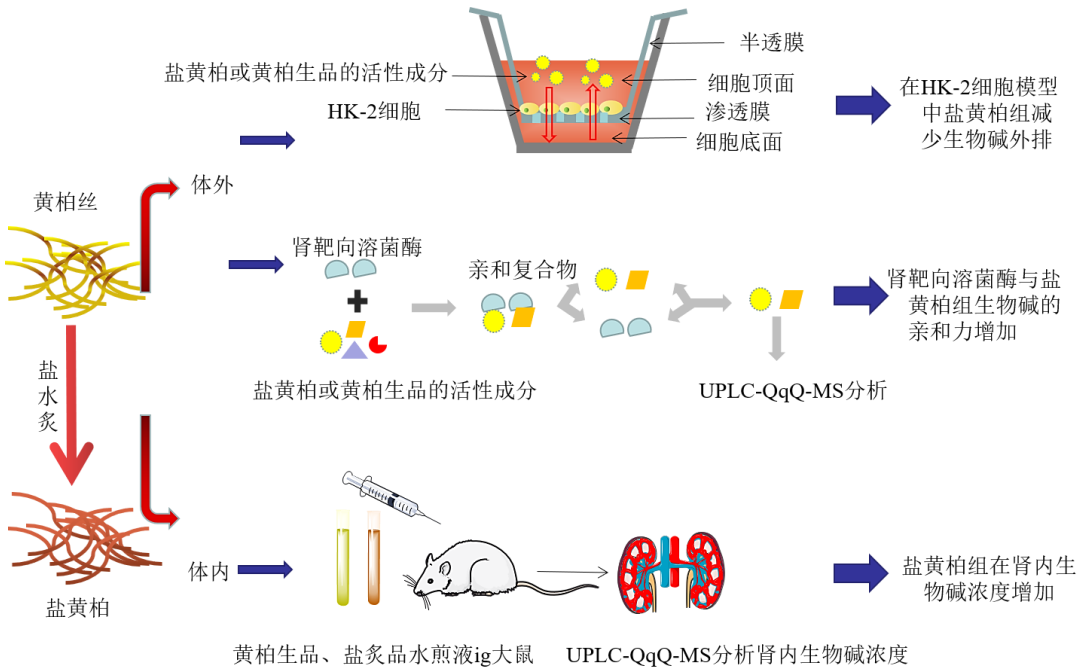

图 2　验证盐黄柏促进其主要生物碱在肾脏吸收的方法

Fig. 2　Verification methods of promoting absorption of its major alkaloids in kidney by salt-water processing *Phellodendri Chinensis Cortex*

杨澄等[94]以小鼠血清尿酸水平和肝脏黄嘌呤氧化酶活性为指标，评价黄柏生品和盐制品抗痛风作用，但实验结果未能揭示黄柏盐制“治下”，反而生品抗痛风作用优于盐制品。因为痛风属于中医的“热痹”范畴，中药治疗痛风应用由来已久，多采用祛湿、止痛、滋阴利水的中药治疗，其中黄柏是治疗痛风常用中药，但是盐黄柏的效果不明显，这可能与其成分炮制后变化差异有相关性。黄柏在盐制后，小檗碱转化生成了小檗红碱，并且炮制过程中还有部分成分流失，因此仍需深入探讨。另外，“治下”的原因还可能是因为食盐，其主要含 NaCl 及微量 $MgCl_2$、$CaCl_2$、KCl、NaI 等，NaCl 是维持人体组织正常渗透压必不可少的物质，进入胃部能促进胃液分泌并且能促进蛋白质的吸收。因而推断盐由胃肠吸收入血而走肾脏，使肾脏之泌尿机能旺盛，宣化膀胱使利尿作用增加[95]。

虽然现有研究部分解释了“盐制入肾”理论的作用机制，在一定程度上揭示了盐黄柏生物碱类成分含量在下焦脏器中增加的现象，进而说明了炮制具有趋向作用，为后续研究工作者提供了新的思路与可靠的理论依据。

3.2.3　抗炎、抗氧化　小檗红碱是黄柏盐炙加热过程中新生成的化合物，目前国内外对其的研究较多，发现其具有抗癌、抗炎、抗神经系统疾病、抗心血管疾病、抗真菌、抗糖尿病的药理作用，同时还有针对其结构进行修饰改良的研究[96]。

巴马红汀是在盐黄柏中首次发现的新化合物，且巴马红汀对脂多糖刺激下的小鼠单核巨噬细胞白血病 RAW264.7 细胞有很好的抗炎作用[77]。而药根红碱也是盐黄柏中发现的新化合物，具有很好的巨噬细胞吞噬作用，有免疫作用，可用于制备免疫调节的药物[78]。

4　Q-Marker 的预测分析

中药 Q-Marker 是刘昌孝院士[3,97-100]提出的关于中药质量控制的概念，其定义是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，作为反映中药安全性和有效性的标示性物质进行质量控制。目前大部分研究以黄柏生品作为 Q-Marker 的预测分析对象，何巧玉等[101]基于网络药理学和指纹图谱对黄柏进行 Q-Marker 预测分析，选择以黄柏碱、4-*O*-阿魏酰奎宁酸、小檗碱进行定量分析，确定其 Q-Marker 成分。然而，对盐黄柏的质量目前缺乏科学客观的评价且没有专一性。并且《中国药典》2020 年版只收录了黄柏的含量测定成

分，难以反映盐黄柏的质量标准。故根据 Q-Marker 的核心理念，将中药 Q-Marker 的研究思路与盐黄柏的传统功效、传统药性、炮制前后成分差异以及药动学与体内相关性相结合对其 Q-Marker 进行预测，有利于建立盐黄柏饮片科学的质量控制方法。

4.1 基于传统药性的 Q-Marker 预测分析

中药药性是对中药作用的基本性质和特征的高度概括，中药的性味归经不仅是中药的基本属性，也是临症治法、遣药组方的重要依据，理当作为 Q-Marker 确定的依据之一[102]。

《中国药典》2020 年版记载黄柏经盐制后，味极苦、微咸。“苦”“咸”的物质基础首先是应具有苦味与咸味的味觉特征；同时，还应具有“苦”“咸”的功能属性。苦味中药具有清热、燥湿、坚阴的功效，结合中药药理理论分析，苦味成分就是苦味中药的物质基础，即生物碱、苷类等成分[103]。现代研究表明盐黄柏中小檗碱和柠檬苦素类成分总和较生品明显增多，小檗碱与柠檬苦素类成分（主要以黄柏内酯、黄柏酮为主）或许是盐黄柏增强苦味的主要原因，也是清热燥湿作用增强的原因[80]。

《黄帝内经》记载：“谷味咸，先走肾”“咸生肾”“咸先入肾”的说法，在临床治疗用药上也可以看出多用盐引药气“入肾”以治其病[104-105]。黄柏经盐制后滋肾阴作用增强，且是典型的寒凉药，其药理作用主要体现为抑制性，能抑制热证患者多个系统功能的病理性兴奋[106]。其药性相关研究表明盐黄柏能抑制神经-内分泌系统如使异常 cAMP/cGMP 的值趋向正常；能够进一步改善热证大鼠的能量代谢，且与甲状腺途径即甲状腺功能轴（三碘甲腺原氨酸、甲状腺素、促甲状腺激素释放激素、促甲状腺激素）有关[89-90]。

另外有学者采用 HPLC 法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，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，发现盐制品入药比生品入药更能溶出多的生物碱成分[107]，并且盐黄柏在肾脏中的成分主要以生物碱成分小檗碱与黄柏碱为主[92-93]，说明盐制后的黄柏治疗下焦的趋向性增强与盐制过程中生物碱成分的析出有关。

根据以上分析，盐黄柏中的生物碱成分盐酸小檗碱、黄柏碱以及柠檬苦素类成分黄柏内酯、黄柏酮应是其“药性”的主要物质基础，故应作为盐黄柏的 Q-Marker 选择的重要参考依据。

4.2 基于盐制后化学成分与功效变化的 Q-Marker 预测分析

在盐黄柏的历史沿革及现代研究进展的基础上，发现其炮制前后的化学成分差异与传统功效的转变具有关联性。黄柏经盐制后，“入肾”功效增强，主要表现为“滋肾阴”“泻相火”。现代与盐黄柏功效相关的药理研究多集中在神经内分泌免疫方面，其具有改善能量代谢、调节神经内分泌系统紊乱的作用[87-90]。

黄柏经盐制后，生物碱类成分发生变化，小檗碱受热转化为小檗红碱，黄柏碱含量增多，这种质变和量变使黄柏盐制品中生物碱成分的含量比例发生了改变[108]。盐黄柏滋肾阴、泻相火作用增强可能与其成分变化相关。

中医理论认为肾为先天之本，发生免疫缺陷或免疫抑制性疾病时也和先天肝肾气血不足有很大关系，小檗碱、小檗红碱、黄柏碱均具有免疫抑制作用[109-112]。其中，小檗碱对脂多糖所诱导的小鼠 RAW264.7 细胞[111]和人慢性髓系白血病 K562 细胞[112]增殖也有明显的抑制作用。小檗碱在多发性硬化、类风湿性关节炎、肾小管间质性肾炎和结肠炎等自身免疫性疾病中发挥治疗作用[115]。

从现代医学的角度看，西医糖尿病的特点与中医消渴病基本一致，《实用中医内科学》将其定义为“消渴是指因禀赋不足、饮食失节、情志失调及劳欲过度等导致肺、胃（脾）、肾功能失调，出现阴虚燥热，久则气阴、阴阳两虚或兼血瘀所引起的以多饮、多食、多尿、形体消瘦，或尿有甜味为特征的病证”。其中气阴两虚是发病因素之一[116]，盐黄柏滋阴降火功效增强与之相关。而小檗红碱具有减少肝脏糖异生、降低血糖的作用[117-118]，其抗糖尿病机制与活化蛋白激酶的激活、葡萄糖转运蛋白的葡萄糖转运活性急性启动以及培养细胞中胰岛素抵抗肌管中胰岛素信号转导改善相关[119]。

因此，小檗碱、小檗红碱、黄柏碱是黄柏盐制后的主要变量，联系传统功效的变化，可能是其发挥主要药效的物质基础，根据以上分析，推测黄柏盐制后发挥药理作用的物质基础可能是小檗碱、小檗红碱及黄柏碱，也可能是盐黄柏 Q-Marker 筛选主要途径和重要依据。

4.3 基于药动学及体内过程相关性的 Q-Marker 预测分析

根据“盐制治下焦之火”以及“盐制入肾”理

论，聚焦于黄柏炮制前后其特征性化学成分在体内的吸收、分布、代谢及排泄差异，可为盐黄柏 Q-Marker 预测提供一定依据。

目前有研究者已证实盐黄柏中生物碱是肾脏的主要吸收成分，并且黄柏碱与小檗碱在肾靶向结合实验（体外模拟肾脏对生物碱成分吸收差异）中，结合率高于木兰碱、药根碱和巴马汀等成分，这揭示黄柏经盐制后，在肾脏中对生物碱成分具有选择性作用[92-93]。另有体内实验表明盐黄柏在大鼠肾组织脏器中的生物碱（黄柏碱、小檗碱）含药浓度较高，证明盐制后各组分有增强趋向肾组织作用效果[91]。故可将生物碱类成分以黄柏碱、小檗碱为主作为筛选盐黄柏 Q-Marker 的重要参考。

雷雪霏[107]研究表明，黄柏经盐制后明显增加黄柏内酯、黄柏酮、木兰碱的血药峰浓度和血浆药物浓度-时间曲线下面积，表明盐制黄柏可增加 3 者的生物利用度，其中黄柏内酯与黄柏酮是柠檬苦素类成分，木兰碱作为异阿朴啡型生物碱成分，在药动学上表现为药时曲线出现双峰现象，故上述 3 种成分在体内存在肝肠循环。后有研究者发现少部分生物碱如巴马汀、小檗碱在大鼠 ig 给药约 6 h 后其浓度又有小幅升高，故推测黄柏生物碱成分在大鼠体内的吸收可能也是存在肝肠循环的原因[92]。从另一方面也揭示了黄柏盐炙后有效成分在体内的分布都主要集中在“下焦”，与“盐制治下”理论相呼应。

综上对分析黄柏盐炙给药后原型成分及其代谢产物，通过药动学筛选出盐黄柏主要活性成分黄柏碱、小檗碱作为进入体内的药效成分，并将其作为 Q-Marker 的参考指标。

5 结语

盐黄柏是从古至今仍应用广泛的经典炮制品，具有泻相火之力，多用于肾阴不足而致的虚火上炎、阴虚盗汗、梦遗滑精等证，临床疗效确切，现今多出现在处方之中用以配伍。

“盐制入肾”现象主要是黄柏经盐制后，促使体内生物碱成分在肾脏的排泄能力减弱，致使盐黄柏中的活性成分在肾脏中滞留从而被充分吸收在一定程度上阐释了其“盐制入肾”的科学内涵。盐黄柏成分复杂，其研究仍存在诸多问题，如对其寒性增强或减弱存在歧义，另外有关其单体成分的药效研究也不够深入，缺乏毒理学和药动学的相关研究，并且其安全性及药效物质也有待进一步的验证与挖掘，还应重点围绕“滋阴降火”经典功效，强化盐黄柏的药效物质基础和作用机制研究，并加强产品开发，提升其炮制品资源的利用。

本文在盐黄柏历代的炮制方法、功效变化的基础上结合现代各地炮制规范总结出炮制工艺对临床的影响。基于现有盐黄柏的研究进展，以中药 Q-Marker 的理论为指导对盐黄柏 Q-Marker 进行可行性预测分析，建议将生物碱类成分小檗碱、黄柏碱、小檗红碱以及柠檬苦素类成分黄柏内酯、黄柏酮作为盐黄柏 Q-Marker 的参考。但其 Q-Marker 及其炮制机制，还有待更深入系统的研究及确证。盐黄柏 Q-Marker 的预测，为建立质量控制方法奠定了基础，保证了盐黄柏在临床使用的一致性，对其产业良性的发展具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 李时珍. 本草纲目 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 1824.
[2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 318.
[3] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.
[4] 金业全. 黄柏炮制历史沿革探讨 [J]. 时珍国医国药, 1998, 9(6): 559.
[5] 窦材. 扁鹊心书 [M]. 北京: 中国医药, 2018: 98.
[6] 朱震亨. 丹溪心法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 162.
[7] 陈嘉谟. 本草蒙筌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 5.
[8] 李梴. 医学入门 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 130.
[9] 傅仁宇. 审视瑶函 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1977: 186.
[10] 长春中医学院《〈串雅内编〉选注》编写组写. 《串雅内编》选注 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1980: 86.
[11] 窦汉卿. 疮疡经验全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 200.
[12] 龚廷贤. 寿世保元 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 117.
[13] 缪希雍. 炮炙大法 [M]. 太原: 山西科技出版社, 2009: 133.
[14] 王肯堂. 证治准绳集要 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2007: 210.
[15] 张介宾. 景岳全书 (上册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 683-684.
[16] 傅山. 傅青主女科 [M]. 上海: 上海人民出版社, 1978: 3.
[17] 吴谦. 医宗金鉴 [M]. 北京: 中国医药科技出版社,

2022: 24.

[18] 陈士铎. 洞天奥旨 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 213.

[19] 姚球. 本草经解要 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 104-105.

[20] 徐大椿. 神农本草经百种录 [M]. 北京: 学苑出版社, 2011: 130.

[21] 李先宽, 冯杉, 郑艳超, 等. 黄柏与关黄柏的化学成分及生物活性研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 1033-1037.

[22] 周雅倩, 石磊, 林上阳, 等. 中药盐炙机理现代研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(10): 2774-2778.

[23] 李凯, 周宁, 田连起, 等. 中药盐及盐制法历史沿革 [J]. 中药材, 2018, 41(7): 1757-1762.

[24] 倪朱谟. 本草汇言 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2005: 354.

[25] 贾所学. 药品化义 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 162.

[26] 沈穆. 本草洞诠 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 234.

[27] 汪昂. 本草备要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 180.

[28] 张璐. 本经逢源 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2017: 184.

[29] 程履新. 山居本草 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 544.

[30] 李艳丽, 徐长卿. 本草从新 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2017: 84.

[31] 吴钢. 类经证治本草 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 123.

[32] 杨时泰. 《本草述钩元》释义 [M]. 太原: 山西科学教育出版社, 2009: 644-647.

[33] 赵其光. 本草求原 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 214.

[34] 安徽省食品药品监督管理局. 安徽省中药饮片炮制规范 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2005: 204.

[35] 重庆市食品药品监督管理局. 重庆市中药饮片炮制规范及标准 [M]. 重庆: 重庆市食品药品监督管理局, 2006: 145.

[36] 福建省食品药品监督管理局. 福建省中药饮片炮制规范 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1998: 420.

[37] 广东省卫生厅. 广东省中药炮制规范 [M]. 广州: 广东省卫生厅, 1984: 250.

[38] 广西壮族自治区食品药品监督管理局. 广西壮族自治区中药饮片炮制规范 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2007: 313.

[39] 贵州省食品药品监督管理局. 贵州省中药饮片炮制规范 [M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 1986: 220.

[40] 贵州省食品药品监督管理局. 贵州省中药饮片炮制规范 [M]. 贵阳: 贵州科技出版社, 2005: 223.

[41] 甘肃省卫生厅. 中药饮片炮制规范 [M]. 兰州: 甘肃省卫生厅, 1980: 266.

[42] 河南省革命委员会卫生局. 河南省中药材炮制规范 [M]. 郑州: 河南人民出版社, 1974: 436.

[43] 河南省卫生厅. 河南省中饮片炮制规范 [M]. 郑州:河南人民出版社, 2005: 408.

[44] 湖南省革命委员会卫生局. 湖南省中药材炮制规范 [M]. 长沙: 湖南人民出版社, 1983: 261.

[45] 湖南省革命委员会卫生局. 湖南省中药材炮制规范 [M]. 长沙: 湖南人民出版社, 1999: 261.

[46] 湖南省革命委员会卫生局编. 湖南省中药材炮制规范 [M]. 长沙: 湖南人民出版社, 2010: 395.

[47] 湖北省食品药品监督管理局. 湖北省中药饮片炮制规范 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2009: 446.

[48] 江苏省卫生局. 江苏省中药饮片炮制规范: 1980 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1980: 148.

[49] 江苏省药品监督管理局. 江苏省中药饮片炮制规范 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2002: 165.

[50] 江西省卫生厅药政管理局. 江西省中药炮制规范 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1991: 138.

[51] 江西省卫生厅药政管理局. 江西省中药炮制规范 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 167.

[52] 吉林省药监局. 吉林省中药饮片炮制规范 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 1986: 97.

[53] 山东省卫生厅. 山东省中药炮制规范 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1990: 222.

[54] 山东省卫生厅. 山东省中药炮制规范 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 394.

[55] 陕西省食品药品监督管理局. 陕西省中药饮片标准 [S]. 西安:陕西科学技术出版社, 2008: 183.

[56] 四川省卫生局. 四川省中药饮片炮制规范 [M]. 成都: 四川人民出版社, 1977: 165.

[57] 四川省卫生局. 四川中药饮片炮制规范 [M]. 成都: 四川人民出版社, 2002: 165.

[58] 天津市市场和质量监督管理委员会. 天津市中药饮片炮制规范 [M]. 天津: 天津市市场和质量监督管理委员会, 2005: 263.

[59] 天津市市场和质量监督管理委员会. 天津市中药饮片炮制规范 [M]. 天津: 天津市市场和质量监督管理委员会, 2012: 250.

[60] 浙江省卫生厅. 浙江省中药炮制规范 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 1986: 493.

[61] 浙江省卫生厅. 浙江省中药炮制规范 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2005: 333.

[62] 廉莲, 咸晓燕, 楚冬海, 等. 川黄柏的化学成分研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 149-152.

[63] Sun H, Wang H Y, Zhang A H, *et al*. Chemical discrimination of *Cortex Phellodendri Amurensis* and *Cortex Phellodendri Chinensis* by multivariate analysis approach [J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(45): 41-49.

[64] 王玲, 杜潇, 祝华莲, 等. 黄柏有效成分的药理作用研究进展 [J]. 江苏中医药, 2022, 54(4): 77-81.

[65] Sun Y, Lenon G B, Yang A W H. *Phellodendri cortex*: A phytochemical, pharmacological, and pharmacokinetic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 7621929.

[66] 李忠. 炮制黄柏小檗碱含量的变化 [J]. 广东医学: 祖国医学版, 1964(4): 26-27.

[67] 冯飞. 炮制对黄柏小檗碱含量的影响 [J]. 中药材, 1995, 18(11): 566.

[68] 郝书文. 黄柏的炮制研究 (简报) [J]. 中药通报, 1988, 13(10): 27-28.

[69] 廉莲. 黄柏炮制原理研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2008.

[70] 史黎萍, 纪峰, 年华. 黄柏不同炮制品生物碱类成分含量测定 [J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(9): 981-985.

[71] 刘英波, 冯华, 谭怀美, 等. 炮制方法对川黄柏中盐酸小檗碱与盐酸黄柏碱的影响 [J]. 中国西部科技, 2015, 14(8): 5-8.

[72] 徐军, 纪峰, 胡昭君. 黄柏炮制后化学成分变化及质量标准研究 [J]. 四川中医, 2017, 35(10): 138-141.

[73] 张凡, 刘蓬蓬, 徐珊, 等. 黄柏系统炮制学研究 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(24): 21-23.

[74] 贾天柱. 中药炮制化学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2015: 414-416.

[75] 李丽, 张超, 郑威, 等. 基于 UPLC-QqQ-MS 技术的黄柏生品及其盐炙品中 10 种成分量的变化 [J]. 中成药, 2021, 43(11): 3082-3088.

[76] 张凡, 李丽, 降雪, 等. 一种源于黄柏盐炙品的巴马红汀及其分离制备方法和用途: 中国, CN112538081A [P]. 2021-03-23.

[77] 张凡, 刘蓬蓬, 贾天柱, 等. 一种源于黄柏炮制品的药根红碱及其分离制备方法和用途: 中国, CN105541831B [P]. 2017-05-17.

[78] 张凡, 高慧, 徐钢, 等. 黄柏炮制过程中生物碱成分含量变化的研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(1): 43-45.

[79] 吴琦, 张凡, 鞠成国, 等. 黄柏及其不同炮制品的指纹图谱研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(20): 31-36.

[80] 刘蓬蓬, 徐珊, 张凡, 等. 黄柏炮制前后生物碱和柠檬苦素类成分的变化研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 18-23.

[81] 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.

[82] 杨海发, 姜殿德, 王洪霞. 中西医“肾”的比较 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(11): 26-27.

[83] 黄文慧, 张莉莉, 郭伊霖, 等. 肾阴虚证模型的构建及实验研究进展 [J]. 中国药业, 2017, 26(10): 1-7.

[84] 张凡, 徐珊, 刘蓬蓬, 等. 黄柏不同炮制品对甲亢型肾阴虚模型大鼠甲状腺和肾上腺皮质功能的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(1): 27-30.

[85] 廉莲, 贾天柱. 基于 AVP-cAMP-AQP2 探讨黄柏及其不同炮制品的滋阴作用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(5): 400-404.

[86] 林彬. 黄柏生品与各种炮制品滋阴及抗痛风作用比较 [J]. 医学理论与实践, 2016, 29(19): 3304-3305.

[87] 徐珊, 张凡, 刘蓬蓬, 等. 黄柏及其酒和盐炙品改善热证大鼠能量代谢及其机制的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(12): 1334-1339.

[88] 黄江荣, 李祥华, 张家均, 等. 六味地黄丸对甲状腺功能亢进肾阴虚型小鼠 cAMP、cGMP 含量和 Na^+,K^+-ATP 酶活性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(6): 1-3.

[89] 徐珊, 张凡, 贾天柱. 黄柏生制品对热证大鼠药效学的影响 [A] // 2014 年全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议讲义 [C]. 南京: 中华中医药学会, 2014: 202.

[90] 徐珊, 张凡, 刘蓬蓬, 等. 基于大鼠物质、能量代谢研究炮制对黄柏药性的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(9): 1835-1841.

[91] 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, 31(7): 1547-1549.

[92] 张凡, 孟莉, 刘蓬蓬, 等. 黄柏生品与盐炙品中生物碱类成分在大鼠肾组织脏器中的吸收差异 [J]. 中成药, 2020, 42(11): 2954-2959.

[93] Zhang F, Li L, Zhao J H, *et al*. The effects of salt-water processing of *Phellodendri Chinensis Cortex* on the enhancement of kidney absorption of the main alkaloids [J]. *Nat Prod Commun*, 2022, 17(2): 4101-4104.

[94] 杨澄, 朱继孝, 王颖, 等. 盐制对黄柏抗痛风作用的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(2): 145-148.

[95] 张春玲, 王晓军. 食盐及盐炙法在中药炮制中的应用 [J]. 甘肃中医学院学报, 2003, 20(4): 46-47.

[96] 齐飞, 王国胜. 小檗红碱药理作用及其结构修饰研究进展 [J]. 药学研究, 2021, 40(5): 324-328.

[97] 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.

[98] Wang Y L, Cui T, Li Y Z, *et al*. Prediction of quality markers of traditional Chinese medicines based on network pharmacology [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 349-356.

[99] 刘昌孝. 中药质量标志物（Q-Marker）研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.

[100] Liu C X, Cheng Y Y, Guo D A, *et al*. A new concept on quality marker for quality assessment and process control of Chinese medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2017, 9(1): 3-13.

[101] 何巧玉, 刘静, 李春霞, 等. 基于网络药理学和指纹图谱的黄柏质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(16): 4931-4941.

[102] 姜程曦, 张铁军, 陈常青, 等. 黄精的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 1-16.

[103] 尚明越, 王嘉乐, 代国娜, 等. 草果化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3251-3268.

[104] 刘锋, 周宜, 徐姗姗, 等. 论《黄帝内经》之“咸入肾”[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(10): 1996.

[105] 李玉忠, 孔祥英. 论苦味“坚阴”[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(12): 826-828.

[106] 孙建宁, 彭成. 中药药理学专论 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 71.

[107] 雷雪霏. 黄柏炮制前后药代动力学及质变成分药效作用研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.

[108] 祁东利. 黄柏炮制原理及质量标准研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2010.

[109] 常兰, 戴岳. 异喹啉类生物碱的免疫调节作用 [J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3): 198-201.

[110] Ehteshamfar S M, Akhbari M, Afshari J T, *et al*. Anti-inflammatory and immune-modulatory impacts of berberine on activation of autoreactive T cells in autoimmune inflammation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13573-13588.

[111] Kulkarni S K, Dhir A. Berberine: A plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(3): 317-324.

[112] Sun R B, Kong B, Yang N, *et al*. The hypoglycemic effect of berberine and berberrubine involves modulation of intestinal farnesoid X receptor signaling pathway and inhibition of hepatic gluconeogenesis [J]. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(3): 276-286.

[113] 毛秋娴, 龙启才. 盐酸小檗碱对 LPS 诱导的小鼠 RAW264.7 细胞 PGE_2、COX-2 表达的影响 [J]. 现代医院, 2008, 8(12): 7-9.

[114] 金琳, 廖红娟, 张美英, 等. 小檗碱对 K562 细胞分化及凋亡的影响 [J]. 中药材, 2009, 32(3): 384-388.

[115] 邢宇, 刘鑫, 林园, 等. 小檗碱药理作用及其临床应用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2017, 31(6): 491-502.

[116] 钟伟才, 朱国福, 李文龙, 等. 消渴病病因病机探讨 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1770-1772.

[117] 饶近秋, 王凯, 张婷婷, 等. 小檗红碱及其衍生物的研究进展 [J]. 中国药物化学杂志, 2021, 31(5): 369-377.

[118] 黄娟, 胡维, 林湘东. 盐酸小檗碱对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的改善作用及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4130-4132.

[119] 张梦奇. 虚热证中医文献及方药证治规律研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.

[责任编辑 崔艳丽]