

补骨脂炮制历史沿革和机制研究进展及质量标志物（Q-Marker）预测

王静宜¹, 吕明月², 殷佳³, 刘慧¹, 刘凡敏¹, 王丽媛¹, 傅春升^{4*}

1. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355
2. 山东中医药大学附属医院药学部, 山东 济南 250014
3. 山东中医药大学附属医院 甲状腺乳腺外科, 山东 济南 250014
4. 山东中医药大学附属医院 科技处, 山东 济南 250014

摘要: 补骨脂 *Psoralea Fructus* 具有温肾壮阳、健脾等功效, 但因辛热而燥, 长用有伤阴之嫌, 炮制可缓和偏燥之性, 在我国传统中医药历史上应用广泛。通过查阅相关医学典籍及文献, 对补骨脂的炮制方法历史沿革及现代炮制机制的研究进展进行总结。从化学成分可测性、成分与传统功效相关性、药动学及体内过程等对补骨脂的质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 进行预测分析, 初步确定补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂二氢黄酮、补骨脂异黄酮、新补骨脂异黄酮、补骨脂酚等为其可能的 Q-Marker, 为补骨脂的炮制工艺传承、质量标准制定以及临床应用提供参考。

关键词: 补骨脂; 炮制; 质量标志物; 补骨脂素; 异补骨脂素; 补骨脂二氢黄酮; 补骨脂异黄酮; 补骨脂酚

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)17-5759-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.029

Research progress on processing historical evolution and mechanism of *Psoralea Fructus* and its quality marker predictive analysis

WANG Jing-yi¹, LYU Ming-yue², YIN Jia³, LIU Hui¹, LIU Fan-min¹, WANG Li-yuan¹, FU Chun-sheng⁴

1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China
2. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China
3. Department of Thyroid Breast Surgery, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China
4. Science and Technology Division, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Buguzhi (*Psoralea Fructus*) has the effect of warming the kidneys, assisting the yang, and strengthening the spleen, but because it is pungent-hot and dry, its prolonged use is suspected of harming yin. It can be tempered by processing and is therefore widely used in traditional Chinese medicine. The historical evolution of processing methods and the research progress of the modern processing mechanism of *Psoralea Fructus* were summarized by consulting the related medical classics and literature. The quality marker (Q-Marker) of *Psoralea Fructus* was predicted in terms of measurable chemical components, the correlation between composition and traditional efficacy, pharmacokinetics, and metabolic processes. Psoralen, isopsoralen, bavachin, corylin, neobavaisoflavone, and bakuchiol are preliminarily identified as possible Q-Markers. This study can provide a reference for the inheritance of the concoction process, quality standard development, and clinical application of *Psoralea Fructus*.

Key words: *Psoralea Fructus*; processing; quality marker; psoralen; isopsoralen; bavachin; corylin; bakuchiol

补骨脂为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* Linn. 的干燥成熟果实, 辛、苦, 温。归肾、脾经。功能主治为温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻; 外用

消风祛斑。用于肾阳不足、阳痿遗精、遗尿尿频、腰膝冷痛、肾虚作喘、五更泄泻; 外用治白癜风、斑秃^[1], 作为临床常用的补阳药, 主要用于阳痿、

收稿日期: 2023-04-20

基金项目: 山东中医药科技发展计划项目 (2019-0079)

作者简介: 王静宜 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂、新工艺。E-mail: jywang117@163.com

*通信作者: 傅春升 (1969—), 男, 主任药师, 从事中药新制剂、新工艺研究。E-mail: yfuchunsheng@163.com

滑精、遗尿、尿频、腰膝酸软等^[2]。补骨脂生用辛热而燥，长时间服用有伤阴之弊，可出现口干、舌燥、喉痛等症状；盐炙能缓和辛窜温燥之性，并可引药走肾，增强补肾纳气，多用于腰膝冷痛、阳痿、遗精等；表明炮制可改变补骨脂的物质基础和功效。由于补骨脂分布地区广泛，各地气候环境生产条件及用药习惯等不同，造成补骨脂炮制工艺及质量标准参差不齐，因而难以保证其临床应用的有效性。基于此，本文对补骨脂的炮制沿革、炮制减毒历史溯源、炮制前后功效转变规律及其机制等方面进行归纳总结，并结合质量标志物（quality marker, Q-Marker）预测分析，为补骨脂的炮制工艺传承、炮制标准制定及临床应用提供参考。

1 炮制历史沿革

1.1 名称考证

补骨脂首次记载于东汉年间成书的《雷公炮制论》。又名破故纸、婆固脂、胡韭子，并非我国原产物种，根据其别称“胡韭子”推断，其应源自于印度。李时珍在《本草纲目》中记载：“胡人呼为婆固脂，而俗讹为破故纸也”，提及它由于外来发音几经误传而造成的用名不统一的问题。

1.2 炮制方法历史沿革

补骨脂的炮制最初记载为酒浸蒸法，见于《雷公炮炙论》^[3]：“凡使，性本大燥毒，用酒浸一宿后，漉出，却用东流水浸三日夜，却蒸，从巳至申出，

日干用。”补骨脂的历史炮制中有净制、切制、炮制、炒制、焙制、盐制、药汁制等方法，其中，净制、盐制和炒制方法沿用至今，其他方法逐渐较少使用。补骨脂炮制方法在历代文献中记载情况见表 1。

1.3 在药典和各地炮制规范中的收载情况

对《中国药典》2020年版、《全国中药炮制规范》及 21 个省市炮制规范中收载的补骨脂炮制工艺进行整理归纳，见表 2。发现《中国药典》2020年版、《全国中药炮制规范》和其他 14 个省市的炮制规范均收载了补骨脂的净制方法，净制的步骤大致集中在除去杂质、洗净、晾干，只有《安徽省中药饮片炮制规范（第 3 版）》中提到用时捣碎。《全国中药炮制规范》和其他 20 个省市的炮制规范记载了补骨脂的盐水炙方法，各地盐水炙的方法大致相同，在细节上仍有差异；如加热时“文火”和“武火”的区别及补骨脂和盐的比例问题，大部分为每 100 kg 补骨脂，用食盐 2 kg，其他也有用食盐 1.0、1.2、2.5 kg。以上的净制法和盐水炙法，是常见的补骨脂炮制方法。此外，也有《湖北省中药饮片炮制规范》记载了补骨脂的清炒方法，《吉林省中药饮片炮制规范》收录了补骨脂的黑芝麻炒方法。

2 炮制减毒历史溯源

2.1 对补骨脂毒性的认识

补骨脂是古代中医临床常用药，根据史料考证，人们对补骨脂毒性的认识经历了漫长的时期。补骨

表 1 历代文献中补骨脂的炮制方法记载

Table 1 Records of processing methods of *Psoraleae Fructus* in ancient literature

方法	出处	炮制描述	文献
净制	《本草图经》	净择去皮洗过，捣筛令细	4
净制	《奇效良方》	拣，洗净	5
炒制	《太平圣惠方》	微炒	6
炒制	《圣济总录》	炒	7
炒制	《证治准绳集要》	炒，研	8
酒炒	《慎斋遗书》	盐酒拌炒或面拌炒	9
酒炒	《本草述钩元》	用破故纸酒浸炒 0.5 kg	10
酒焙	《本经逢原》	盐、酒浸焙干用，与胡麻同炒良	11
酒焙	《本草纲目拾遗》	酒洗焙	12
盐炒	《慎斋遗书》	盐酒拌炒或面拌炒	9
盐炒	《太平惠民和剂局方》	以盐同炒令盐香，去盐用	13
面炒	《慎斋遗书》	盐酒拌炒或面拌炒	9
麻子仁炒	《医学入门》	补肾用麻子仁炒	14
童便炒、乳浸炒	《本草备要》	酒浸蒸用，亦有童便乳浸、盐水炒者；得胡桃、胡麻良	15

表2 补骨脂现代炮制方法及其各地炮制规范

Table 2 Modern processing methods and processing standards of *Psoraleae Fructus*

炮制方法	出处	炮制描述	文献
净制	《中国药典》2020年版	除去杂质	1
	《全国中药炮制规范》1988年版	取原药材, 除去杂质, 洗净, 晒干	16
	《广东省中药炮制规范》1984年版	除去杂质	17
	《浙江省中药炮制规范》1986年版	取原药, 除去杂质, 筛去灰屑, 抢水淘净, 干燥	18
	《福建省中药炮制规范》1988年版	除去杂质	19
	《山东省中药炮制规范》1990年版	除去杂质, 筛去灰屑	20
	《四川省中药饮片炮制规范》2002年版	除去杂质	21
	《河南省中药饮片炮制规范》2005年版	除去杂质	22
	《安徽省中药饮片炮制规范》2005年版	取原药材, 除去杂质。用时捣碎	23
	《重庆市中药饮片炮制规范》2006年版	除去杂质	24
	《广西中药饮片炮制规范》2007年版	除去杂质	25
	《江西省中药饮片炮制规范》2008年版	除去杂质	26
	《陕西省中药饮片标准》2008年版	取药材补骨脂, 去除杂质	27
	《湖北省中药饮片炮制规范》2009年版	除去杂质	28
	《湖南省中药饮片炮制规范》2010年版	取原药材, 除去杂质, 抢水洗净, 干燥	29
盐水炙	《全国中药炮制规范》1988年版	取净补骨脂, 加入盐水拌匀, 闷润后, 置锅内, 用文火加热, 炒至微鼓起, 有香气逸出时, 取出放凉; 每补骨脂 100 kg, 用食盐 2 kg	16
	《广东省中药炮制规范》1984年版	取净补骨脂, 用盐水拌匀, 待盐水被吸尽后, 用武火炒至微鼓起, 并有香气时, 取出, 摊凉; 每补骨脂 100 kg, 用食盐 2 kg	17
	《浙江省中药炮制规范》1986年版	取生补骨脂, 用盐水拌匀, 稍闷, 炒至微鼓起, 有爆裂声, 逸出香气时, 取出摊凉; 每生补骨脂 100 kg, 用食盐 2.5 kg	18
	《贵州省中药饮片炮制规范》1986年版	取原药材, 除去杂质, 筛去灰渣, 加盐水拌匀, 闷透, 放入锅中, 用微火加热, 不断翻炒, 至有大量爆裂声发出时取出, 晾冷; 每补骨脂 1 kg, 用食盐 12 g	30
	《福建省中药炮制规范》1988年版	取净补骨脂, 照盐水炙法炒至微微鼓起	19
	《山东省中药炮制规范》1990年版	将净补骨脂用食盐水拌匀, 闷润, 置锅内, 文火炒至微鼓起, 有香气逸出时, 取出, 放凉; 每补骨脂 100 kg, 用食盐 2 kg	20
	《四川省中药饮片炮制规范》2002年版	取净补骨脂, 照盐水炙法炒至有香气, 微鼓起, 迸裂	21
	《江苏省中药饮片炮制规范》2002年版	取净补骨脂用盐水拌匀, 稍闷, 用文火炒至微焦, 略鼓起时取出; 每补骨脂 100 kg, 用食盐 2 kg	31
	《河南省中药饮片炮制规范》2005年版	取净补骨脂, 照盐水炙法(炮炙通则)炒至微鼓起	22
	《安徽省中药饮片炮制规范》2005年版	取净补骨脂, 照盐炙法炒干, 微鼓起, 香气逸出; 每补骨脂 100 kg, 用食盐 2 kg	23
	《天津市中药饮片炮制规范》2005年版	取原药材, 除去杂质, 置锅内加热, 炒至微鼓起, 及时喷淋盐水, 微干, 取出, 放凉; 每补骨脂 100 kg, 用盐 1 kg	32
	《重庆市中药饮片炮制规范》2006年版	取净补骨脂, 照盐水炙法炒至有香气, 微鼓起、爆裂	24
	《广西中药饮片炮制规范》2007年版	取生补骨脂, 用盐水拌匀, 稍闷, 用文火炒至微鼓起, 取出, 放凉; 每生补骨脂 100 kg, 用食盐 2 kg	25
	《江西省中药饮片炮制规范》2008年版	取净补骨脂, 照盐水炙法, 用文火炒至微鼓起, 取出, 放凉; 每补骨脂 100 kg, 用食盐 2 kg	26

续表 2

炮制方法	出处	炮制描述	文献
盐水炙	《北京市中药饮片炮制规范》2008年版	取净补骨脂，喷淋适量盐水，拌匀，闷润3~6h，至盐水被吸尽，置热锅内，用文火炒至表面微鼓起，并有香气逸出时，取出，晾凉	33
	《陕西省中药饮片标准》2008年版	取饮片补骨脂，照盐炙法，炒至微鼓起	27
	《上海市中药饮片炮制规范》2008年版	将原药去除杂质，洗净，干燥，筛去，筛去灰屑，用定量食盐水趁热拌匀，待吸透涨干后，照盐水炙法，用文火炒至微鼓起，有香气逸出时，取出，筛去灰屑；食盐水制备：每补骨脂100kg，用食盐2kg，加开水5kg，使溶化，滤过	34
	《湖北省中药饮片炮制规范》2009年版	取净补骨脂，照盐水炙法，炒至微鼓起，迸裂并有香气逸出；每补骨脂100kg，用食盐水2kg（适量水溶解）	28
	《湖南省中药饮片炮制规范》2010年版	取补骨脂，照盐水炙法，文火炒至微鼓起，微有香气	29
清炒	《湖北省中药饮片炮制规范》2009年版	取净补骨脂，照炒法，清炒至微鼓起，迸裂并有香气逸出	28
黑芝麻炒	《吉林省中药饮片炮制规范》1986年版	取净黑芝麻，用文火炒至有香气逸出，加净补骨脂，炒至表面微鼓起，无密集爆鸣声，取出，筛出筛去黑芝麻，放凉；每补骨脂100kg，用黑芝麻16kg	35

脂的毒性始载于南北朝《雷公炮炙论》^[3]：“性本大燥，毒。”与此同时，炮制的方法也一同被记载了下来，“凡使，性本大燥毒，用酒浸一宿后，漉出，却用东流水浸三日夜，却蒸，从巳至申出，日干用。”中医认为其性本大燥毒，炮制的目的是增补温肾、降低毒性，缓和辛窜温燥之性。由此可见，医者在较早时期对补骨脂毒性就有明确认识，并运用多种炮制方法矫正补骨脂的偏性，降低毒副作用。在医药发展进程中，也有一些医学古籍中对补骨脂毒性记载为无毒，如宋代《开宝本草》^[36]记载：“味辛，大温，无毒”；明代《本草汇言》^[37]记载：“味辛、气香，性热，无毒”等。随着补骨脂在现代临床上的应用，其毒性逐渐显现出来。如韩国报道了1例绝经后的妇女使用超过常规剂量10倍的补骨脂后发生急性胆汁淤积性肝炎^[38]。

2.2 炮制减毒的意义

补骨脂生品具有较强的温肾壮阳健脾功效，但因辛热而燥，长时间服用或用量较大有伤阴之嫌，可出现口干、舌燥、喉咙痛等阴虚症状；为缓解补骨脂的偏性燥性，古人在医疗实践过程中创造出了多种补骨脂的炮制方法，这些炮制方法的差异主要体现在加工方式和辅料的选取上。《得配本草》^[39]有言：“暖上焦，酒炒蒸。暖肾，盐水炒。恐其性燥，乳拌蒸，恐其热入心脏，童便浸蒸。”补骨脂酒炒后借酒之辛散，可用于肾阳虚弱、寒湿内侵之痹证，盐制后引药入肾经，缓和辛窜温燥之性，增强补肾健脾之功^[40]；炒制后可缓其

苦燥而减其辛窜，功偏于温阳止泻；经黑芝麻炒制后，温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻。乳拌蒸可缓其燥性，童便蒸后可籍童便之咸寒以下行，防止其热入心脏^[41]。可见，炮制对补骨脂的功效具有重要而深远的影响。

随着临床实践的逐步深入和科技的不断进步，人们对补骨脂的肝毒性有了新的认识。补骨脂中的化学成分与肝毒性具有直接的关系，大多数研究者认为补骨脂肝毒性的主要物质基础有补骨脂酚、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂二氢黄酮、补骨脂二氢黄酮甲醚等，且补骨脂的不良反应用与其用量有一定的关联性，长时间或大剂量服用补骨脂会导致不良反应^[42-44]。由于补骨脂具有重要的药用价值，明确补骨脂炮制作用的科学内涵，运用适宜的炮制辅料和先进的炮制技术，有助于补骨脂在中医临床上的安全、广泛应用。

3 炮制对化学成分的影响

研究表明，补骨脂的化学成分主要为香豆素及苯并呋喃类、黄酮类、单萜酚类等。这些成分具有良好的抗肿瘤、抗氧化、抗菌、抗炎、抗抑郁、调节雌激素水平、促进骨生长、肝保护及神经保护作用^[45]。补骨脂素、异补骨脂素是补骨脂的主要活性成分，经炮制后，主要以香豆素类、黄酮类、萜类及微量元素的成分含量发生改变。

3.1 香豆素类

补骨脂素、异补骨脂素是中药补骨脂中重要的药效及毒效成分，有众多实验考察了不同方法炮制

后二者含量的变化情况。郭晏华等^[46]使用高效液相色谱法 (high-performance liquid chromatography, HPLC) 检测补骨脂炮制前后化学成分变化, 发现经盐炙后的补骨脂素、异补骨脂素含量低于生品, 之后的一系列研究皆显示, 补骨脂经不同方法 (盐炙法、雷公法、加热法、加辅料炮制法、酒浸炒法、清炒法、盐炙法炮炙再雷公炮炙法) 炮制后, 补骨脂素、异补骨脂素含量均升高。多项研究表明补骨脂苷、异补骨脂苷在药物的炮制过程中会转化为补骨脂素和异补骨脂素^[47-49], 雷公法、盐炙法、酒炙

法、酒浸炒法 4 种方法炮制后补骨脂苷、异补骨脂苷含量的降低印证了上述结论。补骨脂定含量经过不同的研究方法和炮制方法呈现不同的趋势。总体来说, 雷公法、酒浸炒法、清炒法、《中国药典》4 种方法炮制后, 香豆素成分总含量呈上升趋势。具体情况见表 3。

3.2 黄酮类

现有研究结果显示, 雷公法、盐炙法炮炙再雷公炮炙法、盐炙法、酒炙法 4 种炮制方法均能够降低补骨脂二氢黄酮含量; 盐炙法、酒炙法、清炒法

表 3 炮制对香豆素类含量的影响

Table 3 Effect of processing on coumarins content

炮制方法	化学成分	研究方法	炮制效果	文献
雷公法	补骨脂素、异补骨脂素	HPLC	升高	46,48,50
	补骨脂苷、异补骨脂苷	HPLC	降低	48
	补骨脂定	HPLC	降低	48
	香豆素类总含量	HPLC	升高	51
盐炙法	补骨脂素、异补骨脂素	UPLC-Q-TOF/MS、UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC、HPLC	升高	50-53
	补骨脂素、异补骨脂素	HPLC	降低	46
	补骨脂苷、异补骨脂苷	HPLC	降低	54
	补骨脂定	UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC	升高	51
	补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素的总含量	HPLC	升高	55
酒炙法	补骨脂素、异补骨脂素	HPLC	升高	54
	补骨脂苷、异补骨脂苷	HPLC	降低	54
酒浸炒法	补骨脂素、异补骨脂素	HPLC	升高	48,50
	补骨脂苷、异补骨脂苷	HPLC	降低	48
	香豆素类总含量	UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC	升高	51
清炒法	补骨脂素、异补骨脂素	UPLC-Q-TOF/MS、UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC、HPLC	升高	50-51
	补骨脂定	UPLC-Q-TOF/MS、UHPLC-Q-TOF-MS/MS、HPLC、UHPLC	升高	51
	补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素的总含量	HPLC	升高	55
	香豆素类总含量	UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC	升高	51
	盐炙法炮炙再雷公炮炙法	补骨脂素、异补骨脂素	HPLC	升高
盐蒸法	补骨脂素、异补骨脂素	HPLC	升高	46
《中国药典》法	香豆素类总含量	UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC	升高	51

UHPLC-Q-TOF-MS/MS-超高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术 UPLC-Q-TOF/MS-超高效液相色谱串联四极杆飞行时间质谱法

UHPLC-Q-TOF-MS/MS-ultra-high-performance liquid chromatography-triple/time-of-flight mass spectrometry UPLC-Q-TOF/MS-ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry

可增加 4'-O-甲基补骨脂查耳酮含量。陶益等^[54]通过 HPLC 方法发现酒炙法、盐炙法、盐炙法炮炙再雷公炮炙法可降低补骨脂查耳酮的含量,而陈一龙等^[51]运用 UHPLC-Q-TOF/MS 发现盐炙法和清炒法可使补骨脂查耳酮的含量升高,表明研究方法不同,其盐炙法对补骨脂查耳酮含量的影响呈现不同的结

果。盐炙法可使新补骨脂异黄酮含量增加,而盐炙法炮炙再雷公炮炙法使新补骨脂异黄酮含量降低,由此可见不同炮制方法对黄酮类成分影响不同。另外,盐炙法使补骨脂补骨脂黎酚 A 含量升高,使补骨脂色酚酮含量降低,清炒法可使补骨脂二氢黄酮甲醚含量降低。见表 4。

表 4 炮制对黄酮类含量的影响

Table 4 Effects of processing on flavonoid content

炮制方法	化学成分	研究方法	炮制效果	文献
雷公法	补骨脂二氢黄酮	HPLC	降低	49
盐炙法	补骨脂二氢黄酮	HPLC	降低	55
	补骨脂查耳酮	HPLC	降低	55
	补骨脂查耳酮	UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC	升高	52
	新补骨脂异黄酮	UPLC-Q-TOF/MS、HPLC	升高	57
	4'-O-甲基补骨脂查耳酮	HPLC	升高	55
	补骨脂黎酚 A	HPLC	升高	55
	补骨脂色酚酮	UPLC-Q-TOF/MS	降低	53
酒炙法	补骨脂二氢黄酮	HPLC	降低	55
	补骨脂查耳酮	HPLC	降低	55
	4'-O-甲基补骨脂查耳酮	HPLC	升高	55
盐炙法炮炙再雷公炮炙法	补骨脂二氢黄酮	HPLC	降低	57
	补骨脂查耳酮	HPLC	降低	57
	新补骨脂异黄酮	HPLC	降低	57
清炒法	补骨脂查耳酮	UHPLC-Q-TOF-MS/MS、UHPLC	升高	52
	4'-O-甲基补骨脂查耳酮	HPLC	升高	32
	异补骨脂查耳酮	HPLC	降低	55
	补骨脂二氢黄酮甲醚	HPLC	降低	55

3.3 萜类

盐炙法、雷公法、盐炙法炮炙再雷公炮炙法、酒炙法 4 种方法炮制后,单萜类成分中的补骨脂酚均呈下降趋势,可能是由于:(1)高温利于药材中挥发油的释放,而补骨脂酚为挥发油主要成分,导致其含量下降;(2)补骨脂酚在生物体内以邻位羟基桂皮酸苷的形式存在,环合成内酯,即为有效成分补骨脂素和异补骨脂素,上述炮制过程可能引起生物体内酶活化及高温的共同作用,促进补骨脂酚转化为补骨脂素和异补骨脂素。此外,油炙法、盐炙法、盐蒸法、雷公法、清炒法均可使倍半萜类成分含量上升,使单萜类含量下降。具体情况见表 5。

3.4 其他成分

中药微量元素可以一定程度上影响药性和药效,并对人体正常生理功能、临床诊疗均有较大意义^[59]。郭晏华等^[60]采用电感耦合等离子体原子发射

光谱法分析补骨脂生品与不同炮制品及对应乙醇提取物中与“肾”关系密切的 Cu、Mn、Ca、Mg、Fe、Zn 6 种微量元素。发现补骨脂生品及雷公炮制品中的 6 种微量元素含量比其对应的乙醇提取物中 6 种微量元素的含量高;在雷公炮制品的乙醇提取物中 Mn、Ca、Mg、Fe、Zn 的含量仅为生品的 1/2~1/3,而 Cu 的含量变化不大。

4 炮制对药理作用的影响

补骨脂炮制常见辅料有酒、盐、醋、药汁等。“酒制升提”“盐制入肾”“醋注肝经”“相资为制”这些传统中医炮制基础理论表明,不同的炮制方法可以引导药效成分进入不同组织脏器,与辅料互相协助发挥不同的药理作用。

4.1 缓和药性

《雷公炮炙论》中记载:“凡使,性本大燥,毒,用酒浸一宿,漉出,却用东流水浸三日夜,却蒸从

表5 炮制对萜类含量的影响
Table 5 Effects of processing on terpenoid content

炮制方法	化学成分	研究方法	炮制效果	文献
盐炙法炮炙再雷公炮炙法	单萜类(补骨脂酚)	HPLC	降低	56
酒炙法	单萜类(补骨脂酚)	HPLC	降低	54
盐炙法	单萜类	UPLC-Q-TOF/MS、UHPLC-Q-TOF-MS/MS、 HPLC、GC-MS、UHPLC	降低	51-54,57-58
	倍半萜类	GC-MS	升高	58
盐蒸法	单萜类	GC-MS	降低	58
	倍半萜类	GC-MS	升高	58
雷公法	单萜类	HPLC、GC-MS	降低	48,58
	倍半萜	GC-MS	升高	58
清炒法	单萜类	GC-MS	降低	58
	倍半萜	GC-MS	升高	58
油炙法	单萜类	GC-MS	降低	58
	倍半萜	GC-MS	升高	58

已至申出，日干用”，通过炮制缓和燥性降低毒性较早时期就被发现。补骨脂盐炙后可以缓和药性，暖脾止泻，对脾肾阳虚泄泻有很好的质量效果。盐炙后的补骨脂和麸煨肉豆蔻组方的“二神丸”，具有较好的治疗大鼠脾肾阳虚泄泻的作用^[61]。胡昌江等^[62-63]通过测算小鼠血浆环磷酸腺苷/环磷酸鸟苷酸的值，计算胸腺、脾、睾丸器官系数，评价补骨脂盐炙前后对正常小鼠和氢化可的松阴虚模型小鼠燥毒的影响，发现补骨脂经盐炙后可缓和生品的燥毒之性，降低其对免疫器官的损害。

4.2 增强药效

在现代医学研究中，有研究者运用组织分布学、细胞培养技术和中药血清药理学等方法评价炮制后补骨脂对大鼠模型的作用，对炮制增效中医基础理论进行验证^[64]。抗菌实验显示，补骨脂炮制后，除雷公法品外，其他炮制品均表现出比生品更有效的抗菌作用，其中酒浸炒品抗菌效果最好^[65]。高倩倩等^[66]发现含药血清体积分数为20%时，补骨脂盐炙品对成骨细胞增殖分化及对成骨细胞矿化的作用优于生品。许妍等^[67]发现相较于生品，补骨脂盐品对去卵巢所致的大鼠骨质疏松症有更好的治疗效果。

炮制前后有效成分含量的变化是炮制增效的关键因素。现有研究表明，炮制过程中有效成分的变化主要集中在2个方面，(1)补骨脂中其他物质转化为有效成分；(2)有效成分溶出量的增加。如在盐炙法炮制过程中，盐水闷润时，低温湿润的环境

可促使补骨脂苷、异补骨脂苷被酶解为补骨脂素和异补骨脂素^[49]；补骨脂经过盐炙后水煎液在大鼠体内血药浓度-时间曲线下面积增加，推测盐炙可能使补骨脂果皮质地变得酥脆，增加了补骨脂有效成分及其他成分的溶出^[68]。

药物在体内作用时间的增加也是炮制增效的重要原因。药动学实验发现^[69]，补骨脂盐炙品配伍的补骨脂丸组比补骨脂生品配伍的补骨脂丸组中补骨脂素、异补骨脂素在大鼠体内的吸收提高，代谢降低，表明盐炙促进了这2种成分的吸收，减缓了有效成分的代谢和消除速度，从而达到增强暖脾止泻作用。施贝等^[68]研究了补骨脂盐炙前后的水煎液在大鼠体内的药动学情况，发现炮制后补骨脂素和异补骨脂素在大鼠体内血药浓度的达峰时间分别延后1.72、3.42 h，平均滞留时间延长，血药浓度-时间曲线下面积增加，说明盐炙能延长作用时间，促进吸收。

4.3 降低毒性

炮制以传统中医药基础理论为指导，通过对中药进行加工处理，降低其毒性，以达到“去邪留正”的目的，是中药防毒控毒的重要方法之一。

宋潇等^[48]研究发现，雷公炮制法可去除补骨脂中50%的毒性成分，而在酒浸炒法中，补骨脂素与异补骨脂素的含量反而增加，表明补骨脂在雷公炮制法过程中有一部分毒性成分是通过酒浸、水浸及水蒸过程而除去。另外，有研究将盐炙法和雷公炮

制法结合炮制补骨脂, 观察补骨脂炮制前后成分变化和肝毒性情况, 发现在小鼠肝毒性实验中相同剂量时间下, 该炮制方法能够有效降低生补骨脂肝毒性, 炮制使补骨脂素和异补骨脂素的含量保持在有效剂量范围内, 其他成分大大降低, 保障了补骨脂用药的安全性和有效性^[56]。宋迪等^[70]以3D培养的人源肝脏类器官为模型, 评价补骨脂不同炮制品的减毒效果, 结果表明《雷公炮炙论》记载的酒浸水漂法可有效降低补骨脂的潜在肝毒性。

5 Q-Marker的预测分析

刘昌孝院士^[71-74]在中药化学成分特性基础上提出Q-Marker的概念, 为建立中药全过程质量评价体系, 确保其规范化和标准化提供理论基础。

5.1 化学成分可测性

化学成分可测性决定了质量标志性成分在具体检测操作中是否能得到落实, 准确完善便捷的鉴定和含量测定方法在中药质量控制中至关重要。

胡万弟等^[75]通过UHPLC-Q-TOF-MS技术对补骨脂中的11种香豆素类成分(补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂苷、补骨脂定等)、58种黄酮类(异补骨脂二氢黄酮、补骨脂二氢黄酮、补骨脂异黄酮、补骨脂黎酚A等)、4种萜酚类(补骨脂酚或同分异构体、3-羟基补骨脂酚或同分异构体等)、10种其他类(对氨基苯甲酸或同分异构体、环补骨脂酚C或同分异构体、补骨脂醚萜A或同分异构体等)化学成分进行快速定性分析。吴金倩^[76]通过分离富集模式的反相二维色谱方法建立了补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂定、补骨脂酚等14个标志性化学成分指纹图谱。谭鹏等^[77]建立了一测多评法, 以异补骨脂为内参, 对香豆素类、黄酮类等16个化学成分进行了高效全面的鉴定分析和测定。补骨脂中挥发油成分[醋酸乙酯(1.61%)、芳樟醇(3.56%)、反式-石竹烯(26.8%)、白菖油烯(4.48%)、 α -葎草烯(3.28%)、1S-顺-卡拉烯(3.16%)、石竹烯氧化物(9.83%)和异补骨脂素(3.02%)]可通过顶空气相色谱质谱联用技术进行分析^[78]。

通过化学成分可测性筛选发现, 香豆素类、黄酮类和萜酚类是补骨脂化学成分可测性Q-Marker的重要选择。

5.2 传统药性

中药的性味归经是中药的基本属性, 也是对症下药及Q-Marker确定的重要依据之一。盐补骨脂辛、苦, 温。归肾、脾经, 性属阳, 主沉降。现代

药理研究表明, 以苷类、香豆素类、木脂素类、萜类、挥发油为物质基础的中药药味偏于“辛味”。以生物碱、苷类、黄酮类、萜类, 有机酸类为物质基础的中药药味偏于“苦味”。据以上分析结合补骨脂化学成分对比, 盐补骨脂“辛味”主要来源于香豆素类、萜类物质, “苦味”主要来源于黄酮类物质^[79]。因此, 可将香豆素类、黄酮类、萜类成分作为补骨脂Q-Marker选择的重要参考依据。

5.3 成分与传统功效相关性

补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂异黄酮可保护心血管; 补骨脂异黄酮可改善肺损伤; 补骨脂酚可保护肝细胞、改善肾损伤、减轻心肌氧化损伤的功效与治疗“五劳七伤”一致^[80-84]; 肾虚虚衰与现代医学的神经内分泌系统有关, 补骨脂素、异补骨脂素对神经系统的保护作用与调理肾阳虚衰功效相符; 补骨脂二氢黄酮甲醚阻断诱导哮喘发生的二型辅助性T细胞相关因子, 调控与哮喘进展密切相关的GATA结合蛋白3的表达, 与温肺平喘的传统功效相对应^[85]。补骨脂酚通过对雌激素受体激活介导的磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)和细胞外信号调节激酶1/2信号通路, 增强损伤软骨的重构^[86]; 新补骨脂异黄酮可改善内侧副韧带诱导的骨关节炎, 阻断核因子- κ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)介导的外源性肿瘤坏死因子受体相关因子、c-Src、丝裂原活化蛋白激酶、核因子- κ B和Akt抑制破骨细胞形成^[87-88]; 补骨脂素、8-甲氧基补骨脂素可通过调控酪氨酸酶的活性, 促进黑色素的生成达到治疗白癜风的作用, 与补骨脂外用消风祛斑功效一致^[89]。补骨脂素和补骨脂酚通过抑制Akt和激活蛋白-1的激活, 改善巨噬细胞集落刺激因子和RANKL诱导的破骨细胞分化和骨吸收^[90]; 补骨脂二氢黄酮甲醚对导致人体骨质疏松的破骨细胞具有明显的抑制作用; 补骨脂二氢黄酮可以促进成骨细胞增殖分化, 从而达到促进骨生长的作用^[91-92]; 这与补骨脂“止腰膝酸疼、补髓添精、使元阳坚固、骨髓充实”的中医基础理论中功效相符。因此结合补骨脂中药药性和中药理论的相关性, 其所含香豆素类、黄酮类成分和萜类可作为补骨脂Q-Marker的重要参考。

5.4 不同加工炮制方式

中药炮制加工从中药物质基础的微观层面上影响有效成分含量, 从中医药理论宏观层面影响中药

的药性归经等。补骨脂炮制前后成分变化是增效减毒和药性变化的主要原因,因此明确与炮制加工相关化合物变化是中药质量控制的关键。

补骨脂炮制方法种类丰富,主要包括盐炙法、酒炙法、雷公法、清炒法、盐炙法炮炙再雷公炮炙法、药汁制法,不同炮制方法可显著影响补骨脂中各类成分的含量。毋启桐等^[49]采用 HPLC-MS/MS 法测定补骨脂丸及 3 种不同炮制方法制备的补骨脂丸模拟品水煎液中 13 个代表性成分的含量差异,发现盐炙可以促进黄酮类含量的溶出。王增绘等^[52]发现盐炙后补骨脂查耳酮及补骨脂二氢黄酮含量明显增加,可作为区分盐炙品与生品的指标成分。与生品相比盐炙品中补骨脂二氢黄酮甲醚含量降低,可能是 2 种炮制品临床疗效产生差异的主要原因,可作为炮制前后的差异化标志物^[54]。陈一龙等^[51]应用 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对补骨脂生品和炮制品(清炒品、盐炙品)进行定性定量分析,发现补

骨脂酚、补骨脂素、补骨脂异黄酮、新补骨脂异黄酮可以作为补骨脂生品和炮制品(清炒品和盐炙品)的差异标志物。方艳夕等^[50]和宋潇等^[48]发现雷公法炮制可显著提升补骨脂中香豆素类成分补骨脂素、异补骨脂素的含量。陶益等^[54]发现补骨脂清炒、盐炙、酒炙后补骨脂素、异补骨脂素、4'-O-甲基补骨脂查耳酮含量显著升高。黄婷等^[93]通过 HPLC 梯度洗脱的方法,测得以五味子、枸杞、菟丝子、核桃仁为辅料的药汁制补骨脂中,补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂二氢黄酮、异补骨脂查耳酮含量较生品有所提高。洪丽等^[56]发现补骨脂经盐炙法炮炙再雷公法炮制后其毒效成分补骨脂素和异补骨脂素的含量相较于生品分别提升 117.03%、127.70%。张健等^[94]检测了不同炮制方法对抗骨质疏松指标性成分含量的影响,发现酒浸法可提高补骨脂素和异补骨脂素的含量。表明不同炮制方法对应的 Q-Marker 不同,见表 6。

表 6 补骨脂不同炮制法对应的 Q-Marker

Table 6 Q-Marker corresponding to different processing methods of *Psoraleae Fructus*

炮制方法	Q-Marker 预测
盐炙法	补骨脂查耳酮、异补骨脂查耳酮、补骨脂二氢黄酮、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂酚、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂异黄酮、新补骨脂异黄酮
雷公法	补骨脂素、异补骨脂素
酒炙法	补骨脂素、异补骨脂素
清炒法	补骨脂酚、补骨脂素、补骨脂异黄酮、新补骨脂异黄酮
药汁制法	补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂二氢黄酮、异补骨脂查耳酮
盐炙法炮炙再雷公炮炙法	补骨脂素、异补骨脂素
酒浸法	补骨脂素、异补骨脂素

5.5 药动学

中药发挥药效涉及化学成分在体内吸收、分布、代谢、排泄的药动学过程。李晶晶等^[95]用 UPLC-MS/MS 测定 ig 补骨脂提取物后的大鼠血浆发现,大鼠含药血浆中有 10 个入血成分,其中 7 个可以定性的成分为补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂素和异补骨脂素的单羟基硫酸酯结合物、补骨脂葡萄糖苷、异补骨脂葡萄糖苷、6-羧甲基-7-羟基香豆素。时潇丽等^[96]通过 HPLC-MS 技术分析含补骨脂成分的鹿角方,通过与标准品、保留时间、离子碎片化信息比对,发现补骨脂素、异补骨脂素能以原型入血,且随剂量的上升,其相对峰面积与剂量呈线性关系,推测其为补骨脂药动学的主要标志物。何亮亮等^[97]

发现补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素、异补骨脂二氢黄酮、新补骨脂异黄酮、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂定、异补骨脂查耳酮、补骨脂黎酚 A、补骨脂酚均可吸收入血,并建立了高效快速的 UPLC 指纹图谱。补骨脂素、异补骨脂素、5,7,4'-三羟基黄酮、5,7,4'-三羟基异黄酮、补骨脂宁、新补骨脂异黄酮、补骨脂甲素、补骨脂二氢黄酮甲醚、补骨脂苷、异补骨脂苷是 ig 补骨脂水提取物于比格犬后血浆中的活性成分,这些成分可用 UPLC-MS/MS 分析方法同时高效测定^[98]。

综上,对补骨脂炮制后给药原型成分及其代谢产物,通过药动学筛选出 6 个黄酮类(补骨脂查耳酮、异补骨脂查耳酮、补骨脂二氢黄酮、补骨脂异

黄酮、新补骨脂异黄酮、补骨脂二氢黄酮甲醚)、2个香豆素类(补骨脂素和异补骨脂素)及1个萘酚类(补骨脂酚)作为补骨脂的 Q-Marker 参考指标。

基于以上分析,通过对补骨脂化学成分可测性、传统药性、成分与传统功效相关性、不同加工炮制方式

方式及药动学的分析可将补骨脂的 Q-Marker 预测分析总结归纳见图 1。

6 结语与展望

近年来,补骨脂的炮制问题一直深受医药工作者的重视,本文对补骨脂历代炮制方法,辅料做出

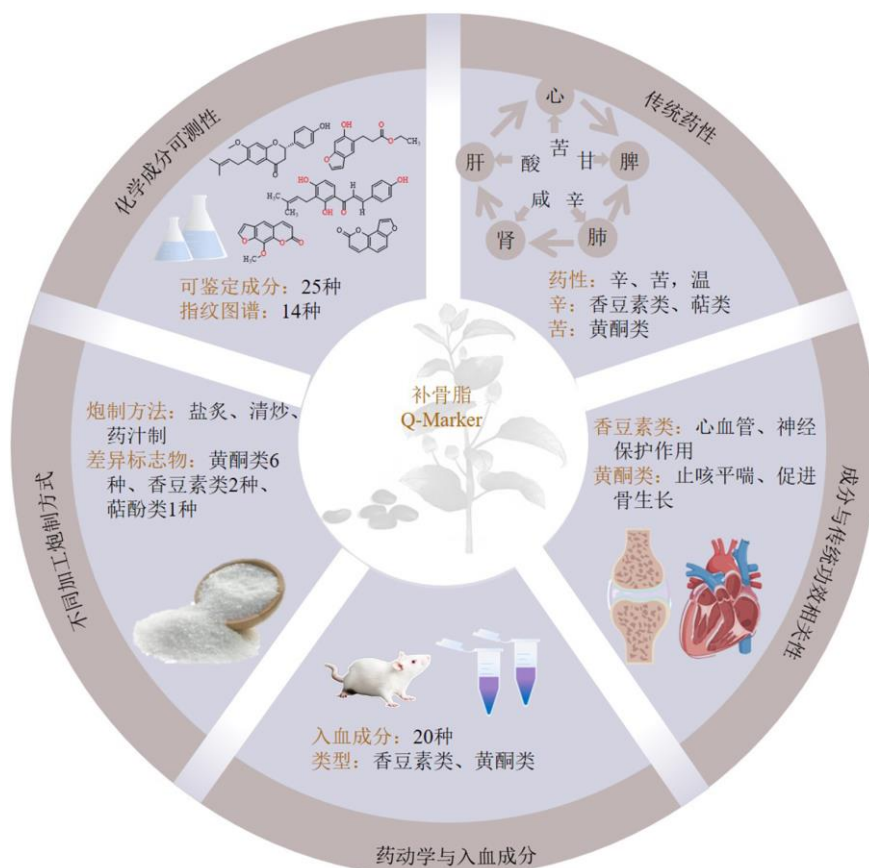


图 1 补骨脂 Q-Marker 分析图

Fig. 1 Q-Marker analysis diagram of *Psoralea Fructus*

梳理,发现补骨脂的炮制方法有净制、切制、炮制、炒制、焙制、盐制、药汁制等。不同地区在炮制工艺上也存在一定的差异。清代用的童便炒、乳浸炒等方法至今已经沿用不多,现代各地炮制规范中的方法主要是净制、盐水炙、清炒、黑芝麻炒等方法。《得配本草》《本草备要》等多部古籍均记载补骨脂“得胡桃,胡麻良”,后续可深入了解二者对补骨脂功效的影响。补骨脂毒性的认识过程,推动了古代炮制技术的发展,促使人们研究减毒的有效方法,这些方法从不同角度解释补骨脂的炮制机制,为现代中药炮制技术的深入研究和发掘提供了理论基础。目前,炮制对化学成分和药理作用影响的研究较为详尽,对化学成分的影响主要涵盖香豆素、黄酮类、单萘酚类及微量元素;对药理作用的影响主

要集中在增强疗效、缓和药性、降低毒性 3 个方面。值得一提的是,补骨脂化学成分炮制前后的变化由于研究方法、炮制方法、研究者的不同,所呈现的结果也会有明显的区别,如何控制化学成分为单一变量,对不同研究方法造成的结果差异做横向对比还需更加深入的研究。

本文在补骨脂历代炮制方法、功效变化的基础上结合现代各地炮制规范总结了炮制工艺对药理作用的影响。基于现有的补骨脂研究进展,以 Q-Marker 的理论为指导对补骨脂 Q-Marker 进行可行性预测分析,从化学成分可测性、传统药性、成分与功效相关性、不同加工炮制方式、药动学 5 个维度综合评估,建议将香豆素类成分补骨脂素、异补骨脂素,黄酮类成分补骨脂二氢黄酮甲醚、补

骨脂二氢黄酮、补骨脂异黄酮、新补骨脂异黄酮及单萜酚类成分补骨脂酚作为补骨脂 Q-Marker 的参考^[99]。采用核磁共振技术、液质联用技术或气质联用技术等技术,以不同炮制品的物质基础差异,结合系统生物学、网络药理学、代谢组学和蛋白组学展开深入的研究,运用血清药物化学和现代分离技术进行补骨脂药效基础研究,有助于阐明补骨脂炮制原理,发现炮制新技术,为临床安全用药提供理论保障。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 195.
- [2] 古丽, 沙代提. 补阳药的功能对比探讨 [J]. 新疆中医药, 2002, 20(3): 56-57.
- [3] 雷敦. 雷公炮炙论 [M]. 张骥补辑, 施仲安校注. 南京: 江苏科学技术出版社, 1985: 56.
- [4] 苏颂. 本草图经辑校本 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 学苑出版社, 2017: 247.
- [5] 董宿. 奇效良方 [M]. 方贤续补, 田代华, 张晓杰, 何永点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 102.
- [6] 王怀隐. 太平圣惠方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 3142.
- [7] 赵佶. 圣济总录 [M]. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 1739.
- [8] 王肯堂. 症治准绳 [M]. 上海: 上海古籍出版社, 1991: 771.
- [9] 周慎斋. 慎斋遗书 [M]. 新 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 59.
- [10] 杨时泰. 《本草述钩元》释义 [M]. 黄雄, 崔晓艳释义. 太原: 山西科学技术出版社, 2009: 244.
- [11] 张璐. 本经逢原 [M]. 刘从明校注. 北京: 中医古籍出版社, 2017: 64.
- [12] 赵学敏. 本草纲目拾遗 [M]. 闫冰校注. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 317.
- [13] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方 [M]. 刘景源点校. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 175.
- [14] 李挺. 医学入门 [M]. 田代华, 金丽, 何永点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 449.
- [15] 汪昂. 本草备要 [M]. 王效菊点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 93.
- [16] 中华人民共和国药政管理局. 全国中药炮制规范: 1988 年版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 158.
- [17] 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: 133.
- [18] 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: 229.
- [19] 王岳宝. 福建省中药炮制规范 [M]. 福州: 福建科学技术出版社, 1988: 257.
- [20] 山东省卫生厅. 山东省中药炮制规范: 1990 年版 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 1991: 120.
- [21] 四川省药品监督管理局. 四川中药饮片炮制规范: 2002 年版 [M]. 成都: 四川省药品监督管理局, 2002: 46.
- [22] 河南省食品药品监督管理局. 河南省中药饮片炮制规范 [M]. 郑州: 河南人民出版社, 2005: 1993.
- [23] 安徽省食品药品监督管理局. 安徽省中药饮片炮制规范: 2005 年版 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2006: 373.
- [24] 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: 28.
- [25] 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: 2007 年版 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2007: 186.
- [26] 江西省食品药品监督管理局. 江西省中药饮片炮制规范: 2008 年版 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 306.
- [27] 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: 106.
- [28] 湖北省食品药品监督管理局. 湖北省中药饮片炮制规范: 2009 年版 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2009: 357.
- [29] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药饮片炮制规范: 2010 年版 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2010: 223.
- [30] 贵州省卫生厅. 贵州省中药饮片炮制规范: 1986 年版 [M]. 贵阳: 贵州人民出版社, 1986: 117.
- [31] 江苏省药品监督管理局. 江苏省中药饮片炮制规范: 2002 年版 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2002: 324.
- [32] 天津市市场和质量管理委员会. 天津市中药饮片炮制规范 [M]. 天津: 天津市市场和质量管理委员会, 2005: 122.
- [33] 北京市药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范 (2008 年版) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 265.
- [34] 上海市食品药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范: 2008 年版 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 194.
- [35] 吉林省药品监督管理局. 吉林省中药饮片炮制规范 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2020: 146.
- [36] 卢多逊. 开宝本草 [M]. 尚志钧辑校. 合肥: 安徽科学

- 技术出版社, 1998: 217.
- [37] 倪朱谟. 本草汇言 [M]. 戴慎, 陈仁寿, 虞舜点校. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 164.
- [38] Nam S W, Baek J T, Lee D S, *et al.* A case of acute cholestatic hepatitis associated with the seeds of *Psoralea corylifolia* (boh-gol-zhee) [J]. *Clin Toxicol*, 2005, 43(6): 589-591.
- [39] 严洁. 得配本草 [M]. 姜典华校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 59.
- [40] 夏亚楠. 补骨脂盐炙缓和燥毒之性的物质基础研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [41] 陈沛沛. 有感于陈筱宝“适事为故”的思辨观 [A] // 中华中医药学会医古文分会成立30周年暨第二十次学术交流会议论文集 [C]. 成都: 中华全国中医药学会医古文分会, 2011: 217-220.
- [42] 张婧茜, 曲晓琳, 殷佳, 等. 补骨脂致肝损伤的研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2022, 41(5): 576-582.
- [43] 王晓艳, 李伟霞, 张辉, 等. 补骨脂及其主要成分对人正常肝细胞 L02 的损伤作用研究 [J]. 中医研究, 2020, 33(4): 59-63.
- [44] Guo Z J, Li P, Wang C G, *et al.* Five constituents contributed to the psoraleae fructus-induced hepatotoxicity via mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 682823.
- [45] 张莹, 吕惠子. 补骨脂的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(30): 195.
- [46] 郭晏华, 罗志冬, 贾天柱. 补骨脂炮制前后补骨脂素和异补骨脂素的变化 [J]. 中草药, 2006, 37(11): 1652-1654.
- [47] 王浩, 胡冲, 张亚中, 等. 补骨脂素苷与苷元的转化规律及补骨脂药材质量评价方法的研究 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(10): 1823-1828.
- [48] 宋潇, 戚爱棣, 王跃飞, 等. 不同炮制方法对补骨脂中4类化学成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2071-2075.
- [49] 毋启桐, 王金金, 杨安南, 等. 基于盐炙前后成分煎出差异与止泻作用相关性探讨补骨脂丸增效机制 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6493-6500.
- [50] 方艳夕, 谭志静, 俞浩, 等. 不同炮制方法对补骨脂中补骨脂素和异补骨脂素含量的影响 [J]. 中药材, 2010, 33(7): 1062-1064.
- [51] 陈一龙, 郭延垒, 励娜, 等. 补骨脂不同炮制饮片炮制前后化学成分定性定量分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(12): 2113-2122.
- [52] 王增绘, 付娟, 武拉斌, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的补骨脂盐炙前后化学成分变化研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 51-55.
- [53] 张志宇, 龚又明. 高效液相色谱法测定盐炙补骨脂炮制前后三种主要成分的变化 [J]. 北方药学, 2013, 10(8): 61-62.
- [54] 陶益, 蒋妍慧, 李伟东, 等. 炮制对补骨脂中12种化学成分含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 6-9.
- [55] 赵根华, 刘玲, 王恒, 等. 3种补骨脂炮制品水煎液中4种成分含量的比较 [J]. 中成药, 2017, 39(9): 1896-1899.
- [56] 洪丽, 王哲, 汤小涵, 等. 基于雷公法结合盐炙法对补骨脂的炮制及肝毒性评价 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6983-6989.
- [57] 李娜, 颜冬梅, 张金莲, 等. 炮制方法对补骨脂中抗骨质疏松效应成分含量的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2017, 19(1): 127-132.
- [58] 李红伟, 曹彦刚, 田连起, 等. 5种炮制方法对补骨脂脂溶性和挥发性成分的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2418-2427.
- [59] 李倩华, 孙淑军, 王洋, 等. 金属元素在中医药研究中的现状 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(4): 901-906.
- [60] 郭晏华, 罗志冬, 贾天柱. 补骨脂炮制前后化学成分的变化 [J]. 中药材, 2006(11): 1142-1144.
- [61] 陈志敏, 潘新, 张美, 等. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和 UCP2 基因表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 6-9.
- [62] 胡昌江, 余凌英, 帅小翠, 等. 补骨脂盐炙前后对正常小鼠和阴虚模型小鼠 LDH 和器官影响的研究 [A] // 2010 中药炮制技术、学术交流暨产业发展高峰论坛论文集 [C]. 成都: 中华中医药学会, 2010: 459-462.
- [63] 胡昌江, 帅小翠, 余凌英, 等. 补骨脂盐炙前后对正常小鼠和氢化可的松致阴虚模型小鼠燥毒的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(3): 66-68.
- [64] 范冰冰, 郭晏华, 黄婷. 基于组织分布学特征评价补骨脂炮制工艺研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 56-58.
- [65] 余建清, 雷嘉川, 何光明, 等. 补骨脂不同炮制品抗菌作用的研究 [J]. 中医药学报, 1997, 25(4): 29.
- [66] 高倩倩, 颜翠萍, 翁泽斌, 等. 补骨脂盐炙前后含药血清对人成骨细胞的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(7): 1402-1406.
- [67] 许妍, 吴育, 谢辉, 等. 补骨脂盐炙前后对去卵巢大鼠的骨保护作用及其机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022,

- 28(7): 948-952.
- [68] 施贝, 唐昌娟, 张丹. 炮制对补骨脂在大鼠体内药动学特性的影响 [A]// 中华中医药学会中药炮制分会 2011 年学术年会论文集 [C]. 贵阳: 中华中医药学会, 2011: 628-632.
- [69] 周宁, 王金金, 李红伟, 等. 盐炙对补骨脂丸中 2 种成分在脾肾虚泄泻大鼠体内药动学的影响 [J]. 中成药, 2022, 44(11): 3422-3427.
- [70] 宋迪, 陈帅帅, 李朋彦, 等. 补骨脂潜在肝毒性的修制减毒方法研究: 酒浸水漂法 [J]. 药科学报, 2020, 55(2): 276-282.
- [71] 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.
- [72] 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.
- [73] 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.
- [74] 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.
- [75] 胡万弟, 王诗雨, 徐翱昌, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS 技术的中药补骨脂化学成分表征与鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(11): 2989-2999.
- [76] 吴金倩. 补骨脂标志性化学成分及质量评价方法研究 [D]. 大连: 大连工业大学, 2020.
- [77] 谭鹏, 许莉, 牛明, 等. 一测多评法同时测定补骨脂中 16 种化学成分的含量 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3937-3946.
- [78] 杨再波, 钟才宁, 邓维先, 等. 顶空气相色谱-质谱法分析补骨脂挥发油化学成分 [J]. 分析实验室, 2008, 27(4): 87-90.
- [79] 纪玉佳. 中药药性与其基原属性相关性研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [80] Ma W S, Guo W G, Shang F J, *et al.* Bakuchiol alleviates hyperglycemia-induced diabetic cardiomyopathy by reducing myocardial oxidative stress via activating the SIRT1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1-15.
- [81] Wang J Z, Luo M, Shen J F, *et al.* Bakuchiol from *Psoralea corylifolia* L. Ameliorates acute kidney injury and improves survival in experimental polymicrobial sepsis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89: 107000.
- [82] Park E J, Zhao Y Z, Kim Y C, *et al.* Protective effect of (S)-bakuchiol from *Psoralea corylifolia* on rat liver injury *in vitro* and *in vivo* [J]. *Planta Med*, 2005, 71(6): 508-513.
- [83] Chen I C, Wang S C, Chen Y T, *et al.* Corylin ameliorates LPS-induced acute lung injury via suppressing the MAPKs and IL-6/STAT3 signaling pathways [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(10): 1046.
- [84] Chen C C, Li H Y, Leu Y L, *et al.* Corylin inhibits vascular cell inflammation, proliferation and migration and reduces atherosclerosis in *ApoE*-deficient mice [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(4): 275.
- [85] 杨阔, 高茸, 马亚中, 等. 补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 289-298.
- [86] Xu K, Sha Y Q, Wang S X, *et al.* Effects of Bakuchiol on chondrocyte proliferation via the PI3K-Akt and ERK1/2 pathways mediated by the estrogen receptor for promotion of the regeneration of knee articular cartilage defects [J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(5): e12666.
- [87] Bai J, Liu T, Ren M, *et al.* Neobavaisoflavone improves medial collateral ligament-induced osteoarthritis through repressing the nuclear factor- κ B/hypoxia-inducible factor-2 α axis [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73(5): 645-657.
- [88] Chen H W, Fang C, Zhi X, *et al.* Neobavaisoflavone inhibits osteoclastogenesis through blocking RANKL signalling-mediated TRAF6 and c-Src recruitment and NF- κ B, MAPK and Akt pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9067-9084.
- [89] 刘国良, 于英君, 姚远, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚对 A375 细胞黑素合成及 ER/MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国医药导报, 2015, 12(36): 4-8.
- [90] Chai L J, Zhou K, Wang S X, *et al.* Psoralen and bakuchiol ameliorate M-CSF plus RANKL-induced osteoclast differentiation and bone resorption via inhibition of Akt and AP-1 pathways *in vitro* [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(5): 2123-2133.
- [91] 魏晨旭, 朱星宇, 陆金兰, 等. 补骨脂二氢黄酮甲醚对破骨细胞分化的影响及机制 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(7): 942-947.
- [92] 韩宇, 郭晏华, 于艳. 补骨脂甲素介导 cAMP/PKA/CREB 信号通路调控促进骨髓 MSC 成骨分化作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(7): 1597-1600.

- [93] 黄婷, 郭晏华, 丁黎艳, 等. 药汁制补骨脂对其抗 OP 化学成分影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(5): 60-62.
- [94] 张健, 张伟. 不同炮制方法对补骨脂中抗骨质疏松成分含量水平的影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(11): 1649-1652.
- [95] 李晶晶, 鹿秀梅, 李发美, 等. 补骨脂的化学及代谢成分的超高效液相色谱串联质谱法鉴定 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2235-2238.
- [96] 时潇丽, 马静雅, 刘力. 基于LC-MS/MS分析鹿角方的入血移行成分 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(18): 1827-1832.
- [97] 何亮亮, 姚志红, 吴肖蒙, 等. 仙灵骨葆胶囊 UPLC-PDA 指纹图谱研究 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(18): 1551-1556.
- [98] 魏蒙蒙. 复杂生物样品中多物质一同检测及技术应用 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [99] 陈成龙, 姜欣洋, 刘兰玲, 等. 基于整合网络毒理学和分子对接的补骨脂酚致肝毒性机制探讨 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 251-258.

[责任编辑 赵慧亮]