

酒制对“寒性”中药影响的研究进展

白亚亚¹, 张桥^{1*}, 程鸿俊¹, 郑治波¹, 赵重博¹, 宋艺君¹, 王文晓², 乐世俊², 张丽³, 唐于平^{2*}

1. 陕西中医药大学 陕西省中药饮片工程技术中心, 陕西省中药炮制技术传承基地, 陕西 西安 712046

2. 陕西中医药大学 陕西省中医药管理局中药配伍重点研究室, 陕西 西安 712046

3. 南京中医药大学翰林学院, 江苏 泰州 225300

摘要:“寒性”是中药特有的药性之一, 酒制可缓和中药的“寒性”。需酒制的“寒性”中药大多具清热解毒、活血、泻下等功效, 此外, 部分“寒性”中药因“寒性”过偏, 表现出泄泻、腹痛等不良反应。酒制可引药上行、增强疗效, 降低其毒副作用, 使“寒性”中药安全、有效地满足临床需求。通过对酒制改变“寒性”中药的主要功效、物质基础、不良反应等方面进行综述, 并提出可行性研究思路, 为“寒性”中药的临床应用提供科学依据, 亦可为酒制“寒性”中药的进一步研究提供方法借鉴。

关键词: 中药; 酒制; 寒性; 功效; 大黄; 黄芩; 黄连; 丹参

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)17-5773-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.030

Research progress on effect of processing with wine on “cold property” traditional Chinese medicine

BAI Ya-ya¹, ZHANG Qiao¹, CHENG Hong-jun¹, ZHENG Zhi-bo¹, ZHAO Chong-bo¹, SONG Yi-jun¹, WANG Wen-xiao², YUE Shi-jun², ZHANG Li³, TANG Yu-ping²

1. Shaanxi Province Traditional Chinese Medicine Processing Technology Inheritance Base, Engineering Technology Research Center of Shaanxi Administration of Chinese Herbal Pieces, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

2. Key Laboratory of Shaanxi Administration of Traditional Chinese Medicine for TCM Compatibility, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China

3. Hanlin College, Nanjing University of Chinese Medicine, Taizhou 225300, China

Abstract: “cold property” is one of unique Chinese medical properties of traditional Chinese medicine (TCM), and processing with wine can alleviate the “cold property” of TCM. Most of the “cold property” TCM that need to be processed with wine possess the effects of antipyretic with antidote, promoting blood circulation, and purging. In addition, some of the “cold property” TCM have toxic and side effects such as diarrhea and abdominal pain due to excessive “cold property”. Processing with wine can promote the drug upwards, enhance the curative effect, reduce its toxic and side effects, so that “cold property” TCM can be used safely and effectively in clinical needs. This article summarized the influence of processing with wine on the main efficacy, material basis and side effects of “cold property” TCM, and put forward a feasible research idea, which aiming to provide scientific basis for the clinical application of “cold property” TCM, and can also provide a reference for the further research of “cold property” TCM.

Key words: traditional Chinese medicine; processing with wine; cold property; efficacy; *Rhei Radix et Rhizoma*; *Scutellariae Radix*; *Coptidis Rhizoma*; *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*

收稿日期: 2023-03-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82104396); 国家自然科学基金资助项目(81974525); 陕西省中医药管理局科研项目(2021-ZZ-JC012); 陕西省教育厅科研项目(21JK0592); 陕西中医药大学学科创新团队项目(2019-YL10); 省级大学生创新创业训练计划项目(S202210716074, 202110716043)

作者简介: 白亚亚, 硕士研究生, 研究方向为中药饮片炮制原理及标准化。E-mail: y5669922@163.com

*通信作者: 张桥, 讲师, 从事中药炮制与质量分析研究。E-mail: 18700081184@163.com

唐于平, 教授, 从事中药药效物质及配伍研究。E-mail: yupingtang@sntcm.edu.cn

中药炮制是中医临床用药的特色之一,已有数千年历史。酒制是中药炮制常用的方法之一,主要包括酒炙、酒蒸、酒炖等,具有改变药性、降低不良反应、增强药效等作用^[1-2],从而满足临床用药需求。酒为中药炮制辅料之一,《中国药典》2020年版中记载酒制的饮片无特殊规定则使用黄酒^[3]。酒作为医用最早记载于《五十二病方》,以“卒、沃、煮、渍”等多种炮制方法体现^[4]。

清代徐灵胎在《医学源流论·制药论》中记载:“凡物气厚力大者,无有不偏,偏则有利必有害,欲取其利,而去其害,则用法以制之,或以相反为制,或以相资为制,或以相畏为制,或以相恶为制,或以相喜为制”。现代研究表明大多苦寒中药可伤胃(如大黄、黄连),出现泄泻、腹痛、呕吐等不良反应,且与其药物的“寒性”过偏有关^[5-6],而酒制可缓和其“寒性”,减轻不良反应,并引药上行^[7]。酒为辛热之品,用以制约中药“寒性”,属于相反为制。这也是中医治则理论“寒者热之,热者寒之”的重要体现和运用。

贾天柱^[8]在炮制药性变化论中指出“药以治病,因性为能,药性太过必损所及,寒过伤阳,热过伤阴,药性之太过或不急,均可炮以制之,过者抑之,弱者扬之”。表明药性太过会对机体产生一定的不良反应。中药的化学成分决定了其药理作用和毒性,中药饮片经炮制后,必然会引起其化学成分的变化,从而引起药效增强、药性改变及毒副作用降低等^[9]。故本文从酒制改变“寒性”中药的主要功效、物质基础、不良反应等方面进行综述,为酒制“寒性”中药的进一步研究提供思路和方法借鉴。

1 “寒性”中药

王赛等^[10]对《中国药典》2020年版所含中药进行统计,其中标有性大寒药物有2种,性寒药物146种,性微寒药物71种。标注大寒、寒、微寒的药物主要功效为清热解毒(如黄芩、黄连)、利尿利尿(如甘遂、泽泻)、活血(如丹参、白芍)、泻下通便(如大黄)、凉血止血(如地黄、槐角)。本文对《中国药典》2020年版及各省炮制规范标注大寒、寒、微寒的药物进行酒制的统计,见表1。

2 酒制对“寒性”中药影响的古代记载

酒制法自汉代以来,历代均有记载,如汉代《金匱玉函经》曰:“清酒洗,酒浸”;唐代《银海精微》曰:“实者生用,虚者酒蒸”;宋代《小儿药证直决》曰:“酒洗过米下蒸熟”;元代《校注妇人良方》曰:

“酒蒸,蒸熟”、《世医得效方》曰:“酒洗,拌炒”;明代《仁术便览》曰:“有酒浸蒸者,有酒拌干者”;《寿氏保元》曰:“酒蒸九次,极黑;蒸一饭时”;《炮炙大法》曰:“酒薄蜜水蒸一伏时”;《审视瑶函》曰:“芩、连、知、柏之类,制之必以酒炒”;清代《医宗说约》曰:“酒浸蒸熟晒干,如此九次,能上达巅顶”。

酒制可降低部分中药的毒副作用、或引药上行、或增强疗效、或矫臭矫味,使部分中药安全、有效地满足临床需求^[21-22]。如表2所示,通过对“寒性”中药酒制影响的古代文献分析发现,酒制可制约部分“寒性”中药的苦寒之性(如黄连、黄芩等);酒制以升提、引药上行(如大黄、黄芩等);缓和峻烈的泻下作用(如大黄);酒制后用于活血止痛(如当归、白芍)。

3 酒制对“寒性”中药作用机制的影响

结合上述对“寒性”中药的功效、炮制方法分析、酒制对“寒性”中药影响的古代文献等分析^[11],该部分将主要从酒制对清热解毒、活血、泻下等功效的影响进行综述。

3.1 对清热解毒功效的影响

酒制可用于苦寒清热类中药(如大黄、黄连、黄芩等),能够缓和苦寒之性,并引药上行^[11]。现代药理研究表明,清热解毒的功效主要与抗炎、抗菌等药理作用相关^[42-43]。孙豪杰等^[44]基于粪便代谢组学探讨黄芩酒炙对急性肺损伤小鼠内源性代谢物的影响,发现酒黄芩可以改善模型小鼠肺组织损伤及升高肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、IL-10等表达,且优于生黄芩,其中生黄芩通过影响D-谷氨酰胺与D-谷氨酸代谢通路、鞘脂类代谢通路抑制炎症反应,酒黄芩通过影响苯丙氨酸代谢通路抑制炎症反应,生、酒黄芩干预下的药效差异及对内源性代谢物的差异影响,可能是由于黄芩酒炙“行上焦、清湿热”所致。Huang等^[45]通过ig生、酒黄芩水提物于正常大鼠,采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)-质谱联用技术分析其在大鼠体内的组织分布,结果表明,黄酮类化合物在心脏及肺(上焦相关脏器)中最大吸收浓度(maximum concentration, C_{max})和吸收曲线下面积(area under the curve, AUC)显著增加,而在肝、肾(中、下焦相关脏器)中, C_{max} 和AUC显著降低。李燕等^[46]通过复制大鼠发热模型(20%鲜酵母)评价生、酒大黄的解热作用,发现生、酒

表 1 酒制的“寒性”中药

Table 1 “Cold property” traditional Chinese medicine of processing with wine

中药	主要功效	炮制方法	出处	炮制作用	文献
大黄	泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经	酒炙	《中国药典》2020年版	泻下作用稍缓，引药上行，善清上焦血分热毒	11
		酒蒸		泻下作用缓和，引药上行，活血祛瘀	11
黄连	清热燥湿、泻火解毒	酒炙		引药上行，缓其寒性，善清头目之火	11
黄芩	清热燥湿、泻火解毒	酒炙		入血分，引药上行，缓其寒性、善清上焦之热	11
地黄	清热生津、凉血、止血	酒炖		药性由寒转温，功效由清转补	11
丹参	活血祛瘀、通经止痛	酒炙		寒凉之性缓和，活血祛瘀增强	11
白芍	养血调经、柔肝止痛	酒炙		酸寒之性降低，入血分，善于调经止血	11
豨莶草	祛风湿、利关节	酒炙		转寒为温，活血祛风之性未改、温养之力更加	12
益母草	活血调经、利尿消肿、清热解毒	酒炙	《江西省中药饮片炮制规范》2009年版、《四川省中药饮片炮制规范》2002年版、《陕西省中药饮片标准》2008年版	寒性缓和、活血祛瘀、调经止痛增强	11
龙胆	清热燥湿、泻肝胆火	酒炙	《全国中药炮制规范》1988年版、《吉林省中药饮片炮制规范》2020年版	升提药力，引药上行	11
地龙	清热定惊、通络、平喘、利尿	酒炙	《河北省中药饮片炮制规范》2003年版	利于粉碎、矫味、便于内服	11
常山	涌吐痰涎、截疟	酒炙	《陕西省中药饮片标准》2008年版、《湖北省中药饮片炮制规范》2018年版、《宁夏中药饮片炮制规范》2017年版	降低恶心呕吐	11
黄柏	泻火解毒、清热燥湿	酒炙	《山东省中药饮片炮制规范》2012年版	降低苦寒之性、引药上行、清血分湿热	11
郁金	活血止痛、行气解郁、清心凉血	酒炙	《河南省中药饮片炮制规范》2005年版	增强活血化痰作用	13
知母	清热泻火、生津润燥	酒炙	《陕西省中药饮片标准》2008年版	降低苦寒之性、引药上行	14
栀子	泻火除烦、清热利湿、凉血解毒	酒炙	《河南省中药饮片炮制规范》2005年版	降低苦寒之性、引药上行、清上焦之热	15
柴胡	疏散退热、疏肝解郁、升举阳气	酒炙	《陕西省中药饮片标准》2008年版、《湖北省中药饮片炮制规范》2018年版	活血止痛作用增强	16
升麻	发表透疹、清热解毒、升举阳气	酒炙	《湖南省中药饮片炮制规范》2010年版	缓和寒性、引药上行	17
玄参	清热凉血、滋阴降火、解毒散结	酒炙	《吉林省中药饮片炮制规范》2020年版	缓和寒性	18
赤芍	清热凉血、散瘀止痛	酒炙	《山东省中药饮片炮制规范》2012年版	活血散瘀作用增强	19
牡丹皮	清热凉血、活血化瘀	酒炙	《广东省中药饮片炮制规范》2015年版	增强活血化痰作用	20

大黄对干酵母致发热大鼠均具有一定的解热作用，可能是通过抑制下丘脑中前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 和环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 的产生，从而达到解热效果。崔瑛等^[47]研究发现，地黄可能通过调

节 cAMP 表达，进而起到解热效果，而对于酒蒸前后的解热作用鲜有报道，可能是由于地黄经酒蒸后功效“由清转补”，具补血滋阴、益精填髓的功效，而无解热作用^[48]。

王亚等^[49-50]制备了肺炎链球菌性肺炎模型和乙

表2 酒制对“寒性”中药影响的古代记载

Table 2 Ancient records of effect of processing with wine on “cold property” traditional Chinese medicine

古籍	内容	文献
《雷公炮制论》	凡使，性本大燥，毒，用酒浸1宿后，漉出，却用东流水浸3日夜	23
《备急千金药方》	丹参，熬令紫色，破血下癥	24
《银海精微》	热用酒制黄芩	25
《海药本草》	酒炙来矫正药材的特殊气味	26
《证类本草》	酒，大热，主行药势	27
《医学启源》	大黄，味苦气寒，气味俱厚；沉而降，阴也。用之须酒浸煨熟者，寒因热用	28
《洁古珍珠囊》	酒浸入太阳经，酒洗入阳明经，其余经不用酒，其性走而不守	29
《汤液本草》	酒，行者诸经不止，为导引，可以通行一身之表，至极高之分；如疮痛不可忍者，用寒苦药如黄柏，黄芩，详上下，用根梢，及引经药则可 酒制白芍，酒浸行经，止中部腹痛 当归头能破血、身能养血、尾能行血；用者不分，不如不使；若全用，皆能补血，诸经头痛，俱在细辛条下；惟酒蒸当归，又治头痛，以其诸头痛皆属木 黄芩、黄连，病在头面及皮肤者，须用酒炒之，借酒以上腾也；咽之下、脐之上须用酒洗之	30
《本草发挥》	黄连酒炒则上行	31
《医学入门》	凡火盛不可猛用凉药，必酒炒过，或兼温散甘缓	32
《本草蒙筌》	酒制升提	33
《本草纲目》	制上焦之火，则以酒炒，治消渴，用酒蒸黄连	34
《审视瑶函》	芩、连、知、柏之类，制之必以酒炒	35
《景岳全书》	黄连，火在上炒以酒	36
《医书汇参辑成》	黄芩、黄连酒炒，苦寒俱以酒制为引泻其上热	37
《杂病源流犀烛》	大黄酒煨引苦寒之性下行以止烦热所制大黄以酒为主，而酒气上升故也	38
《医方集解》	芩连用酒炒，非独制其寒，欲其上升也	39
《痧痘集解》	用黄连解毒汤，恐骤用寒凉未免，最为稳当或不得已而用黄连，芩柏亦须酒炒，一以制其寒凉之性，一以助其升提之势，不过借连芩柏以解热毒	40
《握灵本草》	芍药泻脾火，性味酸寒，冬月必以酒炒，凡腹痛多是血脉凝涩，亦必酒炒用	41

酸灼烧创伤性口腔溃疡模型(40%冰乙酸溶液灼烧)大鼠，并在正常大鼠上比较了黄连、大黄酒炙前后对肝脏能量代谢酶 Ca^{2+} -三磷酸腺苷(Ca^{2+} -adenosine triphosphate, Ca^{2+} -ATP)、 Na^+ , K^+ -ATP、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的影响，结果表明，与生品(黄连、大黄)相比，酒黄连、酒大黄可显著降低肺炎大鼠的白细胞和中性粒细胞水平，并降低TNF- α 、IL-6水平，且可缓解口腔溃疡大鼠黏膜组织坏死和炎症程度；但是酒黄连、酒大黄对 Ca^{2+} -ATP及SDH活性的抑制作用弱于生黄连和生大黄组，表明黄连、大黄经酒炙后对上焦病证的治疗作用增强(引药上行，善清上焦之热)，而对肝脏中能量代谢酶活性的抑制作用有减弱趋势(抑制苦寒之性)。李艳玲等^[51]以二甲苯诱导的小鼠耳廓肿胀模型为研究对象，考察黄芩酒炙前后的抗炎

活性差异，发现黄芩酒炙后其抗炎作用显著优于生品，可能与黄芩酒炙后黄酮类成分的溶出增加有关。贺素容等^[52]采用角叉菜胶溶液诱导的大鼠炎症模型考察黄芩酒炙前后的抗炎活性差异，发现与模型组相比，黄芩酒炙前后对大鼠足肿胀度均有改善，且酒黄芩优于生品。

樊冬丽^[53]基于体外抑菌实验比较了黄连酒炙前后对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、痢疾杆菌的抑制差异，结果表明酒黄连对不同细菌的抑制均强于黄连。此外，亦有研究表明，黄芩经酒炙后对宋氏痢疾杆菌、金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、绿脓杆菌、流感杆菌等的抑制作用强于黄芩^[54]。盛洁静等^[55]研究表明，大黄经酒炙后对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、白色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌及白色念珠菌的抑制活性均优于生品，其中对白色念珠菌抗

菌效果最显著。

通过文献检索发现,酒炙对益母草、龙胆、地龙、黄柏、知母、升麻、玄参等中药清热解毒作用影响研究较少,有待进一步的研究。已有文献研究表明,酒炙可降低或缓和知母、栀子、升麻、玄参中药的“寒性”^[14-15,17-18],黄柏、知母经酒炙后“寒性”降低的可能机制与能量代谢酶(Na^+ , K^+ -ATP和 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP)的抑制减弱有关^[56-57]。

综上,大黄经酒炙后解热作用与生品相当,“寒性”降低;黄芩、黄连、大黄经酒炙后,其抗炎作用、对上焦疾病作用及抑菌活性均优于生品;地黄经酒炖后,功效由“清”转“补”。

3.2 对活血功效的影响

具活血、祛瘀、止痛等功效的中药多用酒制,可能是由于:(1)酒可与药物发挥协同增效的作用;(2)酒制可使药物有效成分易于煎出^[58]。黄政德等^[59]和蒋孟良等^[60]采用盐酸肾上腺素诱导的血瘀大鼠模型评价丹参、大黄酒制前后对血小板功能及抗凝血作用差异,结果表明丹参与酒丹参、大黄与熟大黄均可降低血小板黏附与聚集,延长凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),且酒丹参及熟大黄效果均优于其生品,该研究表明酒炙可增强丹参、大黄活血化瘀的作用。朱诗塔等^[61]采用大鼠急性寒凝血瘀证模型,观察大黄酒制前后活血化瘀作用的差异,发现酒大黄活血化瘀作用最强,熟大黄稍弱,生大黄有一定的活血化瘀作用。赵玲等^[62]基于热凝血瘀模型大鼠比较生、熟大黄活血化瘀作用的差异,结果表明,熟大黄的活血化瘀作用优于生大黄,对血清中血管内皮素、一氧化氮、前列环素 I_2 (prostacyclin I_2 , PGI_2)、血管性血友病因子等水平的调节可能是其活血化瘀的潜在机制。周巧等^[63]采用新西兰白兔考察了丹参酒炙前后对 APTT、PT、TT 和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)的影响差异,结果表明丹参经酒炙后可延长 PT、APTT、TT,降低 FIB 水平,表明丹参酒炙后抗凝血活性增强。彭颖等^[13]采用气滞血瘀模型大鼠,评价了郁金酒前后的活血化瘀作用差异,结果表明与模型组相比,郁金经酒炙后可显著上调一氧化氮、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性,显著提高 PGI_2 /血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)、6-酮-前列腺素 $\text{F}_{1\alpha}/\text{TXB}_2$ 含量。表明酒炙增强郁金活血化瘀作用的机制可能与 NOS/一

氧化氮体系的调控有关。武艳雪等^[19]在正常小鼠上考察了赤芍酒炙前后对小鼠血浆 PT、APTT、TT 的影响差异,结果表明生赤芍和酒赤芍均可显著延长 TT、PT、APTT,且酒赤芍的作用优于生赤芍。

杨帆^[64]通过考察白芍酒炙前后对正常小鼠的抗凝血作用,发现白芍与酒白芍均能显著延长小鼠出血时间及凝血时间,且酒白芍优于其生品,该结果表明白芍经酒炙后抗凝血作用强于其生品;同时采用热尾缩的方法,将小鼠尾部(3 cm)垂直伸入 50 °C 水浴锅中,以尾缩回水面的潜伏期为指标,考察白芍酒炙前后镇痛作用差异,发现白芍与酒白芍均有镇痛作用,且酒白芍镇痛作用强于其生品。

李月等^[16]研究表明柴胡经酒炙后可显著延长急性血瘀模型大鼠 PT、TT、APTT,降低 FIB,而益母草、牡丹皮、柴胡等中药酒炙前后的活血功效差异研究较少,有待进一步的研究。上述研究结果表明具活血功效的中药(丹参、大黄、郁金、赤芍、白芍)经酒制后,可增强其活血功效。

3.3 对泻下功效的影响

大黄作为攻下药的代表之一,具有较强的泻下作用,是实热积滞患者的常用药物之一^[11,65]。朱诗塔等^[66]采用小肠推进探讨大黄酒制前后的泻下作用,发现与正常组小肠推进率(79.27±5.59)%相比,生大黄、熟大黄、酒大黄的小肠推进率分别为(89.89±5.80)%、(81.58±5.46)%、(81.29±4.34)%,表明生大黄的泻下作用最强,熟大黄、酒大黄稍缓;与空白组比较,大黄酒炙前后对大鼠结肠肠壁细胞 Na^+ , K^+ -ATP 酶活性均有明显抑制作用,且生大黄的作用最强,生大黄及酒大黄组均能显著提高大鼠的小肠推进率,表明生大黄的泻下作用最强,而酒大黄作用稍弱。吴晓青等^[67]在热结便秘模型小鼠上,评价了生、熟大黄的泻下作用差异,结果表明生大黄的泻下作用较强,可能是通过增加肠道乙酰胆碱及 P 物质的分泌,增加胞内 Ca^{2+} 浓度,从而引发肠道平滑肌的收缩,而熟大黄的作用较弱,可能是大黄“生泻熟缓”的机制之一。综上,大黄经酒制后,泻下作用得以缓和。

4 酒制对“寒性”中药主要功效成分的影响

4.1 对清热解毒功效成分的影响

文献研究表明“寒性”中药大黄发挥清热解毒药效的成分主要为鞣质及游离蒽醌类成分^[68-70]。大黄经酒制(酒炙和酒蒸)后,游离型蒽醌含量升高(如芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素

甲醚), 结合型蒽醌含量降低(如大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷、芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷), 可能是由于其结合型蒽醌在黄酒及加热条件下结构发生改变, 导致游离型蒽醌含量升高; 大黄经酒制后没食子酸(鞣质类)含量在酒大黄及熟大黄中均升高, 可能是由于大黄中可水解鞣质及含有没食子酰基的苷类成分, 在高温条件下分解所致(如原花青素 B-1-3-O-没食子酸、原花青素 B-2-3'-O-没食子酸、没食子酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、没食子酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷)^[9]。课题组前期对大黄炮制前后 16 种化学成分进行分析, 发现酒大黄中结合型蒽醌类/蒽酮类成分, 除大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷含量升高外, 其余均有所降低, 游离蒽醌类成分, 除大黄酚含量降低外, 其余均有所升高; 熟大黄中结合/游离型蒽醌类及蒽酮类成分含量均有所降低; 而没食子酸含量经酒制后有所升高^[71]。

黄连发挥清热解毒药效的成分主要为生物碱类成分(如小檗碱)^[71-73]。钟凌云等^[74]采用 HPLC 对黄连酒炙前后盐酸小檗碱、盐酸药根碱、盐酸巴马汀进行含量差异分析, 结果显示与黄连相比, 酒黄连中 3 种成分含量均有不同程度增加。白而力^[75]和张帅等^[76]亦得到相似结论, 即盐酸小檗碱在酒黄连中增高幅度较大, 盐酸药根碱及盐酸巴马汀增加幅度较小。龙成燕等^[77]采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱分析了黄连生物碱类成分, 并对其中 6 种生物碱进行了酒炙前后的含量差异分析, 结果表明共鉴定了生物碱类成分 31 种, 其中药根碱、表小檗碱、非洲防己碱、黄连碱、小檗碱、巴马汀含量经酒炙后显著升高。

黄芩发挥清热解毒药效的成分主要为黄酮及黄酮苷类成分(如黄芩素、黄芩苷)^[78-80]。柴冲冲等^[81]采用液质联用技术分析了黄芩酒炙前后黄酮类成分差异, 定性分析结果显示, 共鉴定出 44 种成分(主要为黄酮类成分), 黄芩酒炙前后化学成分种类不变, 定量分析结果显示, 黄芩经酒炙后黄芩苷、汉黄芩苷、千层纸苷等黄酮苷类成分含量降低, 而相应的黄酮苷元类成分含量增加。胡恋琪等^[82]基于黄芩酒炙前后差异性化学成分, 结合网络药理学与代谢组学, 构建了“差异成分-作用靶点-代谢组学”网络图, 结果表明黄芩苷、千层纸素 A-7-O-葡萄糖醛酸苷为生黄芩潜在质量标志物(quality marker, Q-Marker), 黄芩素、汉黄芩素为酒黄芩潜在的

Q-Marker, 酒炙可促进黄芩中苷元类活性成分的溶解和吸收。罗兰等^[83]和王云等^[84]研究结果也进一步证实黄芩经酒炙后, 黄酮苷类成分(野黄芩苷、黄芩苷、汉黄芩苷等)含量均下降, 而相应的黄酮苷元类成分(黄芩素、汉黄芩素、白杨素、千层纸素 A 等)含量增加。

王敏等^[85]对地黄酒炖前后的化学成分进行分析, 筛选出 26 个差异性成分, 并应用网络药理学发现地黄素 D、桃叶珊瑚苷和梓醇等可能是地黄发挥解热的主要成分。王中华等^[86]研究表明地黄中还原糖可能是地黄滋阴补血的主要活性成分。研究表明地黄经酒炖后还原糖、地黄苷 D 含量升高, 梓醇、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、地黄苷、地黄苷 A 等含量降低^[47,87]。

综上, 黄芩经酒炙后, 黄酮苷类成分(黄芩苷)含量均有所下降, 而其相应的黄酮苷元类成分(黄芩素)含量有所增加; 黄连经酒炙后生物碱类成分(药根碱、表小檗碱、非洲防己碱、黄连碱、小檗碱、巴马汀)含量有所升高; 大黄经酒炙后游离型蒽醌及鞣质类成分(没食子酸)含量有所升高; 结合上述酒制对“寒性”中药清热解毒功效的阐述, 黄芩、黄连、大黄经酒炙后, 其抗炎作用、对上焦疾病作用及抑菌活性增强的原因可能是由于酒大黄中游离型蒽醌及没食子酸含量升高、酒黄连中生物碱类成分含量的升高、酒黄芩中黄酮苷类成分含量的下降及其相应的黄酮苷元类成分含量的升高所导致的, 这可能是此类“寒性”中药经酒炙后引药上行及疗效增强的主要物质基础。地黄经酒炖后环烯醚萜类(梓醇)、毛蕊花糖苷、地黄苷等含量的降低及糖类(还原糖)含量的升高, 可能是地黄经酒炖后功效“由清转补”的主要物质基础。酒制对清热解毒功效及成分的影响见图 1。

4.2 对活血功效成分的影响

有文献报道“寒性”中药大黄发挥活血药效的成分主要为黄酮及黄烷-3-醇类^[68,70]。王云等^[88]研究发现大黄经酒蒸后, 儿茶素含量显著降低。而课题组前期研究发现大黄中儿茶素、虎掌苷等的含量, 经酒蒸后含量明显上升^[71]。祝婷婷^[89]基于谱效关系, 分别从体内、外化学成分差异研究了大黄酒蒸前后活血化瘀的药效物质基础, 结果表明, 大黄酸及其代谢产物大黄酸葡萄糖醛酸酯是熟大黄发挥活血化瘀的主要成分。

丹参发挥活血化瘀药效物质基础的成分主要为

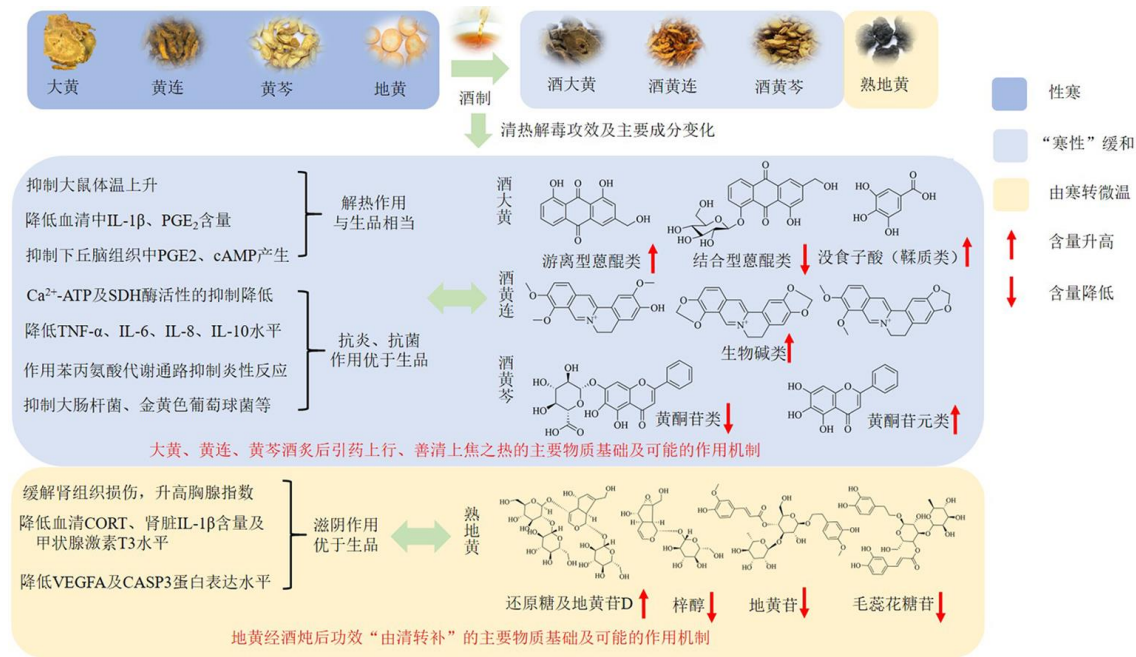


图 1 酒制对清热解酒功效及成分的影响

Fig. 1 Effect of processing with wine on antipyretic with antidote efficacy and components

丹参酮及丹酚酸 2 类^[90-93]。吴鹏等^[94]采用液质联用技术定性分析了丹参酒炙前后主要化学成分的变化, 结果表明, 丹参经酒炙后, 紫草酸、丹参酮 II_B 色谱峰消失, 隐丹参酮、丹参新醌乙、丹参酮 II_A 和丹参新酮等峰面积降低, 而二氢丹参酮 I 和丹参酮 I 的峰面积增加, 推测丹参酮类成分 (如隐丹参酮) 转化成体内更易吸收的活性成分 (丹参酮 II_A) 可能是丹参活血化瘀增强的主要原因。李慧芬等^[95]采用一测多评法测定了丹参酒炙前后 4 种丹参酮类成分的含量变化, 结果表明丹参经酒炙后丹参酮 II_A、丹参酮 I、二氢丹参酮 I 含量升高, 隐丹参酮含量降低。崔伟亮等^[96]以隐丹参酮、丹参酮 II_A、迷迭香酸为研究对象, 进行模拟炮制, 结果表明, 在隐丹参酮模拟炮制后检出了丹参酮 II_A; 在丹参酮 II_A 模拟炮制后检出了二氢丹参酮 I、丹参酮 I; 在迷迭香酸模拟炮制后检出了丹参素、咖啡酸、阿魏酸, 该研究结果与丹参在体内的代谢转化基本一致。

白芍发挥活血止痛药效物质基础的成分主要为单萜及其苷类成分 (如芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷)^[97-100]。刘思静等^[101]比较白芍酒炙前后芍药苷的含量变化, 结果表明, 芍药苷经酒炙后含量降低。黄斐然等^[102]和王慧超等^[103]研究亦得到相同结论。亦有研究表明, 白芍中芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷经酒炙后, 芍药苷及苯甲酰芍药

苷含量降低, 芍药内酯苷含量增加^[104-105]。于定荣等^[106]以 HPLC 法测定了白芍酒炙前后没食子酸、氧化芍药苷、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、苯甲酸、丹皮酚等 9 个成分的含量差异, 结果表明, 与白芍生品相比, 除苯甲酰芍药苷含量升高外, 其余各成分都有不同程度的降低。杨艳玲等^[107]研究发现芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷经酒炙后, 芍药苷含量降低, 芍药内酯苷及苯甲酰芍药苷含量增加, 分析可能是因为芍药苷受热不稳定, 其在炮制过程中可能会转化为芍药内酯苷和苯甲酰芍药苷。

赤芍活血化瘀的功效成分主要是单萜苷类 (如芍药苷、苯甲酰芍药苷), 段文娟^[108]研究表明, 赤芍经酒炙后, 芍药苷、苯甲酰芍药苷等含量有所降低。胡锦涛等^[109]分析了赤芍酒蒸前后的成分差异, 结果表明, 萜类、黄酮类成分峰度有所降低, 且芍药苷含量降低。周慧等^[110]研究亦证实, 赤芍中芍药苷经酒炙后含量降低。钟永翠等^[20]采用指纹图谱技术分析了牡丹皮酒炙前后的成分差异, 牡丹皮经酒炙后有 2 个峰面积明显增加, 其可能是牡丹皮经酒炙后活血化瘀增强的物质基础, 但并未对 2 个增加的峰进行鉴定。柴胡、郁金等酒炙前后的成分变化研究较少, 有待进一步的研究。

综上, 大黄经酒蒸后, 黄酮类成分 (虎掌苷) 及游离蒽醌类成分 (大黄酸) 含量增加; 丹参经酒

炙后隐丹参酮及迷迭香酸含量降低，丹参酮 II_A、丹参酮 I、二氢丹参酮 I 含量升高，降低的成分可能转化为体内易吸收的成分；而白芍经酒炙后芍药苷含量降低，芍药内酯苷含量增加。结合上述酒制对“寒性”中药活血功效的阐述，大黄、丹参、白芍经酒制后，活血作用增强的原因可能是由于熟大黄中虎

掌苷及大黄酸含量增加、酒丹参中丹参酮 II_A、丹参酮 I 含量升高及降低成分转化为体内易吸收成分、酒白芍中芍药苷含量降低及芍药内酯苷含量增加所导致的，这可能是此类“寒性”中药经酒制后活血作用增强的主要物质基础。酒制对活血功效及成分的影响见图 2。

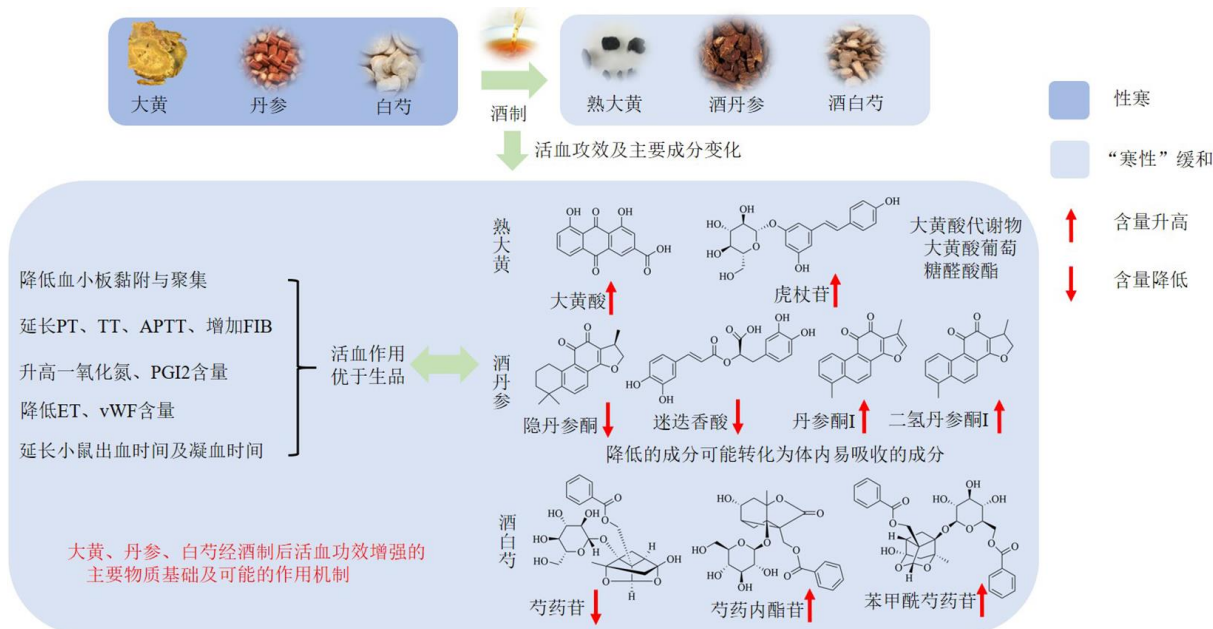


图 2 酒制对活血功效及成分的影响

Fig. 2 Effect of processing with wine on promoting blood circulation efficacy and components

4.3 对泻下功效成分的影响

已有研究表明，大黄中的结合型蒽醌及蒽酮类成分是发挥泻下作用的主要成分^[9]。如上述酒制对大黄清热解毒功效成分影响所述，大黄经酒炙和酒蒸后，游离型蒽醌含量升高，结合型蒽醌含量降低，蒽酮类成分（番泻苷 A、B）含量显著下降^[71]。宋亚南等^[111]研究表明，大黄经酒蒸后，结合型蒽醌的降低、游离型蒽醌的上升及番泻苷结构的破坏可能是大黄酒蒸后泻下作用缓和、活血作用增强的主要原因。结合文献综述及上述酒制对“寒性”中药泻下功效的阐述，酒大黄、熟大黄泻下作用缓和的物质基础是结合型蒽醌类成分及蒽酮类成分含量降低所导致（图 3）。

综上，酒制可制约药物“寒性”（大黄、黄连等）；引药上行，善清上焦之热（大黄、黄芩、黄连等）；增强活血功效（大黄、丹参、白芍等）；缓和地黄峻烈的泻下功效；酒炖改变药效（地黄），扩大用药范围。

5 酒制对“寒性”中药不良反应及其成分的影响

大黄“寒性”过偏，泻下作用峻烈，表现出腹泻、腹痛的不良反应，而酒制可缓和其腹泻、腹痛的不良反应^[11]。李飞艳^[6]通过一次性 ig 最大耐受量的大黄水煎液于正常小鼠，发现小鼠的活动减少，并伴有明显的腹泻情况。章从恩^[112]研究结果表明 ig 大黄 6.60 g/kg 于胆汁淤积性肝炎模型大鼠的疗效最佳，同时从粪便含水率分析其在发挥药效时伴有一定程度的腹泻。但是，现有研究未能清晰阐释大黄引起腹泻、腹痛的不良反应机制，有待进一步研究。

黄连、黄芩味苦性寒，久服易伤脾胃^[113-114]。上述文献中的“胃”不仅是指解剖意义上的胃，还包括大、小肠等消化系统。正如《灵枢·本输》曰：“大肠小肠皆属于胃”。李飞艳^[6]研究发现黄连可显著降低正常小鼠胃组织中胃动素含量，增高胃泌素含量，对胃组织表现出一定的损伤作用。但炮制降低黄连不良反应的作用机制，未有明确报道。

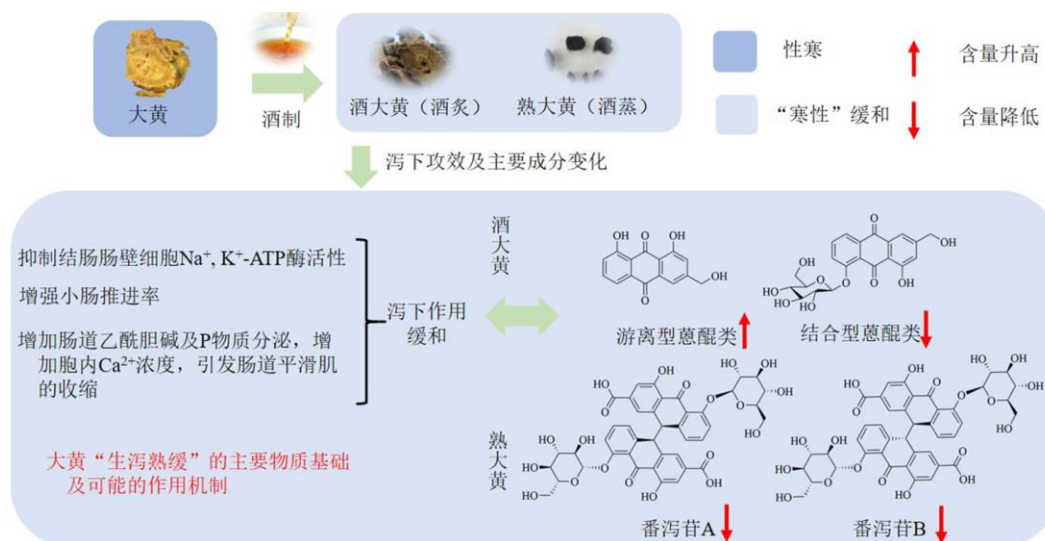


图3 酒制对泻下功效及成分的影响

Fig. 3 Effect of processing with wine on purging efficacy and components

课题组前期以正常小鼠为研究对象, 采用 16S rRNA 技术比较大黄酒蒸前后对血清炎症因子及肠道菌群的作用差异^[15], 进而研究酒蒸缓和大黄不良反应(腹泻)的潜在作用机制, 结果表明, 与大黄组相比, 熟大黄可降低小鼠粪便含水率, 降低血清中 TNF- α 、IL-6 及 γ -干扰素水平, 降低链球菌属、志贺氏菌属丰度; 此外生大黄可降低乳杆菌属丰度, 而熟大黄对其没有显著性。该研究结果表明大黄引起腹泻的原因可能主要是由肠道菌群的失调及炎症因子水平异常所导致, 熟大黄能够在一定程度上缓解肠道菌群的失调, 抑制炎症因子的表达, 进而缓解生大黄所致腹泻的不良反应, 该结果可为酒制缓和“寒性”中药的研究提供思路和方法借鉴。

综上, 表明“寒性”中药大黄、黄连等的不良反应主要集中在对胃、肠组织的损伤, 经酒制后, 其损伤程度有不同程度的降低; 虽然已有研究者从小肠菌群及炎症因子角度对酒制缓和大黄的不良反应进行研究, 但是确切的作用机制还有待继续阐释。此外, 对于大黄、黄连等苦寒伤胃的“寒性”中药, 其不良反应物质基础未见明确报道, 有待进一步研究。

6 结语与展望

通过文献综述, 发现需酒制的“寒性”中药且具清热解毒、活血、泻下等功效的主要为大黄、丹参、白芍、黄芩、黄连、地黄等; 因“寒性”过偏, 易对机体产生不良反应(胃肠组织损伤及腹泻)的主要为大黄、黄连等。

从酒制对“寒性”中药主要功效及成分影响来看, 酒制可制约引药上行, 善清上焦之热(如大黄、黄芩、黄连), 主要是因为酒大黄中游离型蒽醌及没食子酸含量升高、酒黄连中生物碱类成分含量的升高、酒黄芩中黄酮苷类成分含量的降低, 而其相应的黄酮苷元类成分含量的升高, 对于该类中药功效改变及成分变化的相关性分析; 大黄经酒蒸后, 结合型蒽醌降低, 游离型蒽醌上升, 番泻苷结构破坏可能是大黄酒蒸后泻下作用缓和, 活血作用增强的主要原因; 大多研究者得出的结论基本一致; 而对酒制增强大黄、丹参、白芍等活血功效而言, 除丹参外, 熟大黄、酒白芍活血功效增强及成分变化的相关性研究, 仍存在一定争议。如有文献报道中药大黄发挥活血药效的成分主要为黄酮及黄烷-3-醇^[70], 但是有学者提出大黄酸及其代谢产物是其主要的活性成分^[89], 而对于大黄酸及其代谢产物而言, 有的认为其是泻下功效的主要成分^[65], 此外对于黄酮及黄烷-3-醇类成分的变化, 有的认为是经酒制后下降, 有的认为是经酒制后上升。而对于酒赤芍而言, 当前赤芍酒炙前后的成分研究不能够完全阐释酒赤芍活血功效增强的物质基础。因此, 对于上述问题, 可以从以下 3 个方面进行进一步思考和研究, (1) 明确酒制前后体外的化学成分差异, 再结合网络药理学及分子对接技术, 将差异性成分与相应靶蛋白进行体外研究; (2) 在相应病证模型下, 考察其酒制前后的入血成分差异; (3) 将差异性成分与效应指标进行“谱效”关联; 明确酒制前后成

分与功效的变化关系,阐释“寒性”中药经酒制后药效增强的物质基础,为酒制增强药效的科学性提供数据支撑。

从酒制对“寒性”中药不良反应及其成分影响来看,研究主要集中在酒制前后对胃肠组织损伤及粪便含水率的影响,且对毒副作用成分研究较少。通过对古籍文献的查阅发现,《素问·咳论》记载:“感于寒则受病,微则为咳,甚则为泄为痛”;《素问·举痛论》中记载:“寒气客于小肠,小肠不得成聚,故后泄腹痛矣。”,由此可知,机体“感于寒气”后,小肠的生理、病理性变化,是腹泻、腹痛发生的主要原因^[115]。肠道菌群在维持宿主体内稳态和健康方面具有重要作用,在正常情况下,肠道菌群种类及比例处于稳态,具有强大的生理功能,与宿主间相互作用发挥代谢、免疫、维持肠道稳态的功能^[116-117];在病理状态下,稳态系统遭到破坏,大肠杆菌、梭杆菌等致病菌数量增多,双歧杆菌、乳酸菌等数量较少,进而加重疾病的发生与发展^[118]。此外,肠道菌群失调与腹泻的发生、发展密切相关,有益菌的缺失和某些病原体(如大肠杆菌和志贺氏菌)的过度生长可能是腹泻症状的重要发病机制之一^[119]。

基于此,课题组以大黄为例,在正常及便秘模型动物上提出以下研究思路:(1)考察酒蒸前后对腹泻表征指标(如粪便含水率、排便时间及间隔等)及能量代谢酶的影响;(2)评价酒制前后对小肠组织损伤、免疫细胞(辅助性T细胞17、CD4⁺T淋巴细胞等)、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)及核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)蛋白表达,及对下游炎症因子(γ -干扰素、TNF- α 等)的影响;(3)采用宏基因组测序技术,分析酒蒸前后对小鼠小肠肠道菌群结构的影响,筛选差异菌属;(4)通过实验验证差异性菌属对小鼠TLR4/NF- κ B通路的影响,确证大黄引起腹泻、腹痛等不良反应与小肠菌群及免疫功能改变的关系;(5)整合代谢组学、血清药物化学、网络药理学等手段,阐释大黄酒蒸前后的物质基础差异,再根据效应指标进行谱效分析,以期阐释大黄酒蒸的科学内涵,为酒制降低“寒性”中药不良反应提供可行性方法与思路。

本文通过酒制对“寒性”中药主要功效、不良反应及化学成分影响等3方面进行综述和讨论,并对现阶段研究存在的问题,提出了可行的研究思路。该综述可为辅料(酒)炮制“寒性”中药的研究提供依据和方法借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 欧则民,李新健,张冰冰,等.中药酒制法的研究现状及展望[J].中华中医药学刊,2021,39(12):28-32.
- [2] 孙嘉辰,李霞,王莹,等.中药加工炮制过程中质量标志物的研究进展[J].中草药,2020,51(10):2593-2602.
- [3] 中国药典[S].四部.2020:31.
- [4] 钮敏洁,蔡皓,曹岗.中药酒制及其机理研究概述[J].中药材,2020,43(11):2837-2841.
- [5] 李希新.对苦寒药伤胃的理论探讨[J].中国中药杂志,2001,26(11):792-794.
- [6] 李飞艳.从苦寒药伤胃看常用苦寒药一般毒性及对胃肠运动影响的实验研究[D].长沙:湖南中医药大学,2005.
- [7] 盛政,赵焕君,何紫涵,等.酒制升提理论的形成发展和临床应用[J].亚太传统医药,2020,16(11):198-201.
- [8] 贾天柱.中药炮制药性变化论[J].中成药,2019,41(2):470-471.
- [9] 李丽.大黄炮制前后物质基础变化规律研究[D].北京:中国中医科学院,2011.
- [10] 王赛,谢逸轩,田硕,等.中药组分-药性-药效关系探讨[J].中药药理与临床,2023,39(4):125-128.
- [11] 钟凌云.中药炮制学[M].5版.北京:中国中医药出版社,2021:180-203.
- [12] 任伟光,武拉斌,降雪,等.豨莶草及其酒炙品UPLC-Q-TOF/MS分析[J].中草药,2014,45(2):181-187.
- [13] 彭颖,敖明月,权亮,等.炮制对川产郁金活血化瘀作用影响研究[J].中华中医药学刊,2022,40(5):180-183.
- [14] 白浩东,张子东,苏慧琳,等.炮制对知母化学成分及药理作用影响的研究进展[J].中国药房,2021,32(17):2159-2163.
- [15] 李苏运,于欢,温柔,等.变异系数法-AHP综合加权结合响应面法优选酒栀子炮制工艺[J].时珍国医国药,2022,33(3):617-622.
- [16] 李月,李想,董晓茜.酒柴胡对急性血瘀大鼠模型的影响[J].四川中医,2021,39(5):45-47.
- [17] 余永红,杨德泉,吉林芳.HPLC法测定酒升麻饮片中异阿魏酸的含量[J].药品评价,2022,19(2):73-76.
- [18] 张发科,吕青涛,孙秀梅,等.玄参炮制历史沿革的探析[J].山东中医杂志,2007,26(5):337-339.
- [19] 武艳雪,陈天丽,侯晓琳,等.酒赤芍炮制工艺优化及其体外抗凝血作用考察[J].中国药房,2021,32(21):2613-2618.
- [20] 钟永翠,别甜甜,翟文泽,等.牡丹皮炮制前后HPLC指纹图谱比较[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(10):71-75.

- [21] 钟凌云, 崔美娜, 杨明, 等. 炮制影响中药药性的现代研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(23): 5109-5113.
- [22] 刘慧敏, 刘雪梅, 江雨柔, 等. 酒在中药制药与用药过程中的古今研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3538-3549.
- [23] 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: 145.
- [24] 孙思邈. 备急千金要方 [M]. 魏启亮, 郭瑞华点校. 北京: 中医古籍出版社, 1999: 33-37.
- [25] 孙思邈. 银海精微: 中医眼科 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956: 70.
- [26] 李珣原. 海药本草 [M]. 尚志钧辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 114.
- [27] 唐慎微. 证类本草: 重修政和经史证类备急本草 [M]. 尚志钧校点. 北京: 华夏出版社, 1993: 587.
- [28] 张元素. 医学启源 [M]. 任应秋点校. 北京: 人民卫生出版社, 1978: 200.
- [29] 郑金生. 中华大典·医药卫生典·药学分典 [M]. 成都: 巴蜀书社, 2013.
- [30] 崔扫麈. 汤液本草 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 33-80.
- [31] 徐彦纯. 本草发挥 [M]. 宋咏梅, 李军伟校注. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 41.
- [32] 李梴. 医学入门 [M]. 金嫣莉校注. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 175.
- [33] 陈嘉谟. 本草蒙筌 [M]. 张印生, 韩学杰, 赵慧玲主校. 北京: 中医古籍出版社, 2009: 14.
- [34] 钱超尘. 《本草纲目》详译 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 1999: 613.
- [35] 傅仁宇. 审视瑶函 [M]. 图娅点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 12.
- [36] 张景岳. 景岳全书 [M]. 长沙: 湖南科技技术出版社, 2014: 2573.
- [37] 蔡宗玉. 医书汇参辑成 [M]. 谷峰校注. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 12.
- [38] 沈金鳌. 杂病源流犀烛 [M]. 李占永, 李晓林校注. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 178.
- [39] 汪昂. 医方集解 [M]. 鲍玉琴, 杨德利校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 57.
- [40] 俞天池. 痧痘集解 [M]. 南京: 松寿堂, 1876: 25.
- [41] 王翊. 握灵本草 [M]. 叶新苗校注. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 67.
- [42] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4821-4837.
- [43] 张婷, 宋厚盼, 林也, 等. 黄连解毒汤之“清热解毒”药效与作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 135-139.
- [44] 孙豪杰, 王雅琪, 胡婷婷, 等. 基于粪便代谢组学的黄芩酒炙改善急性肺损伤的作用机制研究 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5589-5598.
- [45] Huang P, Tan S Z, Zhang Y X, et al. The effects of wine-processing on ascending and descending: The distribution of flavonoids in rat tissues after oral administration of crude and wine-processed *Radix scutellariae* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 649-664.
- [46] 李燕, 闫美娟, 隋峰, 等. 大黄不同炮制品醇提物解热作用及机制的比对研究 [J]. 中药材, 2012, 35(8): 1224-1227.
- [47] 崔瑛, 王君明, 冯志毅, 等. 地黄对家兔阴虚热盛证型发热的解热作用 [J]. 河南中医, 2007, 27(1): 31-34.
- [48] 胡昌江, 余凌英. “生清热补”的地黄 [J]. 中医健康养生, 2022, 8(10): 45-46.
- [49] 王亚, 杨军辉, 芮天奇, 等. 酒炙前后对上焦病症及肝脏能量代谢酶活性的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(4): 335-339.
- [50] 王亚, 芮天奇, 杨军辉, 等. 酒炙对大黄作用于上焦炎症及肝脏能量代谢的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(1): 53-57.
- [51] 李艳玲, 樊克峰, 汤法银, 等. 黄芩不同炮制品抗炎镇痛作用比较研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2010, 29(3): 51-52.
- [52] 贺素容, 杜远东, 王晶, 等. 黄芩酒炙工艺的优化及其抗炎活性 [J]. 中成药, 2020, 42(7): 1681-1687.
- [53] 樊冬丽. 基于热力学表达的黄连炮制与配伍变化的生物活性差异及化学表征研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2006.
- [54] 黄琪, 张村, 吴德玲, 等. 酒黄芩炮制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 364-369.
- [55] 盛洁静, 杨硕. 大黄炮制前后体外抗菌活性比较 [J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2019, 35(6): 643-644.
- [56] 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.
- [57] 王琳. 酒知母药效物质基础研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [58] 刘江亭, 李慧芬, 崔伟亮, 等. 酒丹参研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(5): 432-434.
- [59] 黄政德, 蒋孟良, 易延逵, 等. 酒制丹参、大黄对大鼠血小板功能及抗凝血作用的研究 [J]. 中成药, 2001, 23(5): 341-342.
- [60] 蒋孟良, 黄政德, 易延逵, 等. 酒制丹参、大黄对大鼠血液流变学影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(11): 783-785.
- [61] 朱诗塔, 李新中, 文晓丽, 等. 大黄不同炮制品活血化

- 瘀作用的比较研究 [J]. 药学实践杂志, 2010, 28(5): 354-355.
- [62] 赵玲, 胡昌江, 潘新, 等. 生大黄和熟大黄对热结血瘀模型大鼠血管内皮细胞及微循环的影响 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2895-2896.
- [63] 周巧, 张智慧, 张学兰, 等. 基于谱效相关法探究酒炙丹参增强抗凝血活性的物质基础 [J]. 中成药, 2021, 43(4): 954-958.
- [64] 杨帆. 酒白芍的炮制工艺、质量控制及其药效学研究 [D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [65] 张晶. 基于药代动力学研究大黄生、熟饮片的向位药性差异 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [66] 朱诗塔, 雷鹏, 李新中, 等. 掌叶大黄不同炮制品泻下、止血作用的比较研究 [J]. 中药材, 2008(2): 199-201.
- [67] 吴晓青, 胡昌江, 赵玲, 等. 生、熟大黄泻下作用及其机制研究 [J]. 中药材, 2014, 37(9): 1562-1565.
- [68] 陈艳琰, 唐于平, 陈嘉倩, 等. 大黄资源化学研究进展与利用策略 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5170-5178.
- [69] 王立雪. 基于生物活性的大黄质量控制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [70] Chen J Q, Li D W, Chen Y Y, *et al.* Elucidating dosage-effect relationship of different efficacy of rhubarb in constipation model rats by factor analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111868.
- [71] 张桥, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 大黄及其不同炮制品中 16 种化学成分的含量变化研究 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1036-1040.
- [72] 王丽, 胡樱凡, 童东, 等. 黄连碱对内毒素发热大鼠解热作用的 PK-PD 研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(4): 552-556.
- [73] 沈晓庆, 张凡, 贾天柱. 黄连胆汁炙前后的解热作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(2): 118-120.
- [74] 钟凌云, 杨金梅, 龚千锋, 等. 不同辅料炮制对黄连生物碱类成分的影响 [J]. 中药材, 2010, 33(2): 195-198.
- [75] 白而力. 不同辅料炮制对黄连生物碱类成分含量的影响 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(13): 38-39.
- [76] 张帅, 赵宏冰, 何芳, 等. 不同炮制方法对黄连 5 种生物碱含量的影响研究 [J]. 中国药师, 2013, 16(1): 19-21.
- [77] 龙成燕, 杨焱, 黄思行, 等. 基于高分辨质谱数据库的黄连炮制前后生物碱变化规律 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 5972-5979.
- [78] 熊优, 王雅琪, 焦姣姣, 等. 黄芩酒炙过程中化学成分含量变化及其与药效的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 1-6.
- [79] 姜希红, 刘树民. 黄芩药理作用及其化学物质基础研究 [J]. 中国药师, 2020, 23(10): 2004-2010.
- [80] 孟庆刚, 王微, 李强, 等. 黄芩解热作用的谱效关系研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(6): 379-383.
- [81] 柴冲冲, 曹妍, 毛民, 等. 基于 HPLC 特征图谱、UPLC-Q-TOF/MS 定性及多成分定量的黄芩酒炙前后化学成分变化研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2436-2447.
- [82] 胡恋琪, 孙豪杰, 熊优, 等. 基于“成分-靶点-代谢”预测分析黄芩酒炙前后质量标志物 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2618-2626.
- [83] 罗兰, 魏劲恒, 张英, 等. UPLC 法比较黄芩不同炮制品中 5 种黄酮类成分 [J]. 中成药, 2021, 43(4): 966-970.
- [84] 王云, 陈影, 黄琪, 等. 基于一测多评法研究黄芩酒炙前后 12 个黄酮类成分的含量变化 [J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1233-1239.
- [85] 王敏, 刘欢欢, 张婷, 等. 基于化学特征和核心功效的经典名方清胃散中地黄炮制品研究 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 3940-3952.
- [86] 王中华, 陈涛, 王远志, 等. 还原糖含量对陈皮及砂仁制熟地黄炮制终点的指示性研究 [J]. 中国药师, 2020, 23(11): 2269-2273.
- [87] 卢兴美, 钟凌云, 王硕, 等. 基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap MS 分析不同炮制工艺对地黄化学成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(2): 399-414.
- [88] 王云, 李丽, 张村, 等. 大黄 5 种饮片中没食子酸和儿茶素的含量比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(17): 2267-2269.
- [89] 祝婷婷. 基于谱效相关方法研究熟大黄活血化瘀作用的物质基础 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [90] 冯科冉, 李伟霞, 王晓艳, 等. 丹参化学成分、药理作用及其质量标志物 (Q-Marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 609-618.
- [91] 赖莉, 蒋正阳, 冯宇鹏, 等. 丹参活性成分生物可及性分析 [J]. 药学学报, 2022, 57(8): 2435-2444.
- [92] Du G H, Song J K, Du L D, *et al.* Chemical and pharmacological research on the polyphenol acids isolated from Danshen: A review of salvianolic acids [J]. *Adv Pharmacol*. 2020, 87: 1-41.
- [93] Jiang Z Q, Gao W, Huang L Q. Tanshinones, critical pharmacological components in *Salvia miltiorrhiza* [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 202.
- [94] 吴鹏, 李慧芬, 张学兰, 等. HPLC-TOF/MS 分析丹参酒炙前后化学成分的变化 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 6-9.
- [95] 李慧芬, 宋梦晗, 崔伟亮, 等. 一测多评法测定丹参酒炙前后 4 种丹参酮类成分的含量 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(5): 416-419.
- [96] 崔伟亮, 李慧芬, 张学兰, 等. UPLC-QE/MS 法分析丹参酒炙前后 5 种质变化合物 [J]. 中成药, 2019, 41(4):

- 844-849.
- [97] 陈琪, 何祥玉, 周曼佳, 等. 白芍的化学成分、药理作用和临床应用研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(11): 187-189.
- [98] 徐佳新. 白芍药性物质基础及质量标准研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [99] Yin D, Liu Y Y, Wang T X, *et al.* Paeoniflorin exerts analgesic and hypnotic effects via adenosine A1 receptors in a mouse neuropathic pain model [J]. *Psychopharmacol*, 2016, 233(2): 281-293.
- [100] Ye S S, Mao B Y, Yang L, *et al.* Thrombosis recanalization by paeoniflorin through the upregulation of urokinase-type plasminogen activator via the MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4593-4598.
- [101] 刘思静, 金传山, 吴德玲, 等. 白芍不同炮制品化学成分含量比较 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(5): 41-43.
- [102] 黄斐然, 张泽国, 徐富菊, 等. 不同加工炮制方法对白芍质量的影响研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2015, 34(4): 31-33.
- [103] 王慧超, 张威, 李铁军, 等. 不同炮制法白芍制品的芍药苷含量检测对比及其镇痛效果研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(5): 672-674.
- [104] 刘素香, 黎阳, 丰晶, 等. 不同炮制方法对白芍质量的影响 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(2): 125-128.
- [105] 吴国学. 不同炮制方法对白芍中多种化学成分的影响分析 [J]. 国医论坛, 2018, 33(4): 62-63.
- [106] 于定荣, 邓志灏, 翁小刚, 等. 炮制加工对白芍中 9 个成分含量的影响 [J]. 中药材, 2020, 43(12): 2909-2913.
- [107] 杨艳玲, 刘彩凤, 黄嘉怡, 等. 基于 HPLC 指纹图谱的白芍及酒白芍比较分析 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(8): 1374-1379.
- [108] 段文娟. 赤芍的化学成分研究及炮制品中主要化学成分的含量测定 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [109] 胡锦涛, 翁丽丽, 武艳雪, 等. 赤芍酒制前后化学成分差异及镇痛作用研究 [J]. 中国药房, 2022, 33(22): 2738-2742.
- [110] 周慧, 宋凤瑞, 刘志强, 等. ESI-MS 和 HPLC-UV 法研究大黄、黄柏、赤芍炮制前后化学成分变化 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(6): 883-888.
- [111] 宋亚南, 王云, 高雅, 等. 基于“表里关联”的大黄酒蒸过程质量传递规律分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 157-164.
- [112] 章从恩. 中药证 (病)-量关系研究: 以大黄为例 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [113] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [114] 杨伟鹏, 王怡薇, 王彦礼, 等. 吴茱萸汁炮制对黄连抗炎药效和苦寒药性的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(8): 42-44.
- [115] 张桥, 赵重博, 宋艺君, 等. 大黄酒蒸前后对正常小鼠血清炎症因子及肠道菌群的影响 [J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(2): 43-52.
- [116] Zhang Q, Yue S J, Wang W X, *et al.* Potential role of gut microbiota in traditional Chinese medicine against COVID-19 [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(4): 785-803.
- [117] Guo S J, Jiang D J, Zhang Q, *et al.* Diverse role of gut microbiota on reduction of ascites and intestinal injury in malignant ascites effusion rats treated with *Euphorbia kansui* stir-fried with vinegar [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113489.
- [118] Yue S J, Wang W X, Yu J G, *et al.* Gut microbiota modulation with traditional Chinese medicine: A system biology-driven approach [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104453.
- [119] 张桥, 乐世俊, 陈艳琰, 等. 中药调节肠道菌群治疗慢性腹泻的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2539-2549.

[责任编辑 赵慧亮]