

# 新世纪 20 年：中药炮制机制研究热点与前沿分析

杨冰, 杨陆, 周滨滨, 杨菊, 郭舒臣, 封亮\*, 贾晓斌\*

(中国药科大学 中药学院, 江苏 南京 211198)

**[摘要]** 中药炮制机制研究是完善中药炮制工艺、制定饮片质量标准、提升中药临床疗效、丰富中药炮制理论、推动中药炮制学科发展的关键与核心基础。新世纪 20 年, 众多科研工作者对中药炮制机制进行了深入研究, 并在炮制过程中的化学成分转化、活性成分的体内过程变化、有毒中药炮制减毒规律、加辅料炮制增效减毒机制及生物医学新技术应用等方面取得了显著进展, 初步阐明了多味中药炮制机制, 极大地促进了中药炮制学科发展。纵观中药炮制机制发展, 发现中药炮制机制研究逐渐将化学成分的体外转化与体内吸收、转运与代谢结合, 将宏观机体生物效应与微观细胞、分子、靶点、通路结合, 且更加注重从整体层面探究炮制机制, 并初步形成了中药炮制机制现代系统研究体系。为进一步统筹推进中药炮制科学发展, 笔者提出中药炮制机制研究需密切结合中药药性、重视疾病状态对药物作用方式及效应强度的影响、顺应中医药临床复方配伍用药的特点及充分利用系统生物学整体观的思路与建议, 并进一步强调从传统中医药理论及中医药临床用药特点深入剖析中药炮制机制。

**[关键词]** 炮制机制; 研究热点; 前沿; 减毒; 增效

## Twenty years in the 21st century: research hotspots and frontier analysis on Chinese medicine processing mechanism

YANG Bing, YANG Lu, ZHOU Bin-bin, YANG Ju, GUO Shu-chen, FENG Liang\*, JIA Xiao-bin\*

(School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

**[Abstract]** The research on the processing mechanism of Chinese medicine is the key and core foundation to improve processing technologies of Chinese medicine, formulate the quality standards of Chinese medicinal pieces, enhance the clinical efficacy of Chinese medicine, enrich Chinese medicine processing theories, and promote the development of Chinese medicine processing. Many researchers have conducted in-depth exploration on the processing mechanism of Chinese medicine in the 20 years in the 21st century. Significant progress has been made in the transformation of chemical components during the processing, the change of active components in the body, the law of toxicity attenuation in the processing of toxic Chinese medicine, the mechanism of efficacy enhancement and toxicity attenuation of processing with auxiliary materials, and the application of new biomedical technologies. At present, the processing mechanism of multiple Chinese medicines has been preliminarily clarified, which has greatly promoted the development of Chinese medicine processing. The development of the processing mechanism of Chinese medicine reveals that the *in vitro* transformation of chemical components is combined with the *in vivo* absorption, transport, and metabolism, and the macroscopic biological effects of the organism are combined with the cells, molecules, targets, and pathways in the study of the processing mechanism of Chinese medicine. More attention has been paid to exploring the processing mechanism from the overall level, and a modern systematic research system on the processing mechanism of Chinese medicine has been initially formed. To further promote the scientific development of Chinese medicine processing, the present study proposed that the research on the processing mechanism of Chinese medicine should take Chinese medicine properties into account, focus on the influence of disease condition on the mode of action and effect strength of the drugs,

**[收稿日期]** 2021-06-26

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2018YFC1706900); 国家自然科学基金项目(81573620); 中国药科大学双一流建设创新团队项目(CPU2018GY11)

**[通信作者]** \*封亮, 博士, 副教授, 博士生导师, E-mail: wenmoxiushi@163.com; \*贾晓斌, 博士, 教授, 博士生导师, E-mail: jiaxiaobin2015@163.com

**[作者简介]** 杨冰, 博士研究生, E-mail: 15751151582@163.com

comply with the characteristics of clinical compound compatibility of Chinese medicine, use the holistic view research strategies of systems bio-logy, and deeply explore the processing mechanism of Chinese medicine from traditional Chinese medicine theories and the characteristics of clinical medication of Chinese medicine.

[Key words] processing mechanism; research hotspots; frontier; toxicity attenuation; efficacy enhancement

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20210902.601

原创中医药科学技术体系为疾病防治和药物发现提供了新的哲学理念和研究选择<sup>[1]</sup>,然而如何用现代科学方法和技术阐释中医药的科学内涵是中医药现代化的核心内容之一<sup>[2-3]</sup>。至今,中国政府推进中医药现代化已经二十余年,极大地发展、提高了中医药科学水平。《中医药健康服务发展规划(2015—2020年)》《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》《“健康中国2030”规划纲要》《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》等纲领性文件的相继出台,预示着中医药事业的发展已上升为国家战略。

中药炮制是我国独特的一项传统制药技术,经过数千年的发展已形成了独特的中药炮制理论,是中医药临床用药的特色与精华。在中药炮制理论的基础上,结合中药炮制减毒、增效的临床实践,综合运用多学科现代化技术剖析中药炮制机制,一直是中药炮制学科研究的重点及热点。笔者基于新世纪20年国家自然科学基金资助的中药炮制学科项目及其产出的代表性成果,深入剖析中药炮制机制的研究热点及前沿,以期阐明中药炮制机制的研究现状,明晰中药炮制机制的未来发展方向,更好地推动中药炮制学科的发展。

## 1 中药炮制机制研究之热点聚焦

纵观新世纪20年,中药炮制机制的研究主要聚焦于5个方面:①基于炮制过程中成分转化的炮制机制研究;②基于体内过程变化的炮制机制研究;③有毒中药炮制减毒机制及共性规律研究;④基于辅料作用的炮制增效减毒机制研究;⑤融合生物医学新技术的炮制机制研究。其中炮制过程中的成分转化及炮制前后成分的体内过程变化是炮制机制研究中的2个关键性环节;减毒增效及辅料作用一直是炮制机制研究的重要内容,贯穿着中药炮制学科的发展;生物医学新技术的引入与应用为进一步揭示中药炮制机制提供了新的研究手段。针对中药炮制机制的研究热点,目前已经基本形成较为完善的研究方法及策略,并取得了较为显著的研究成果,有力地促进了中药炮制的科学内涵的阐释及中药炮制学科发展。

### 1.1 基于炮制过程中成分转化的炮制机制研究

中药在蒸、煮、焯、炒、烫、煨等炮制过程中由于发生复杂的化学反应而引起的化学成分转化是中药炮制前后性味、功能改变的重要原因<sup>[4]</sup>,因此阐明炮制过程中化学成分转化是中药炮制机制研究的主要内容,也是中药炮制学科研究的热点问题。近些年,国内外研究者对炮制过程中的成分转化开展了大量的研究工作,并取得了一定的进展。既往研究提示结构或性质相近的成分在相同或相近的炮制过程中可能发生同类化学

反应。如黄酮苷、三萜皂苷、甾体皂苷、香豆素苷、蒽醌苷、木脂素苷、二苯乙烯苷及环烯醚萜苷等苷类成分均由苷元及1个或多个糖基组成,在炒制、焯制及蒸煮等炮制中易发生脱糖基水解反应;内酯类、萜类及皂苷类成分在炮制过程中常会发生异构化反应而生成新物质;二萜型生物碱易发生水解反应,毒性较大的双酯型生物碱可水解脱去乙酰基或被脂肪酸酰基置换,产生毒性较小的单酯型/醇胺型生物碱或脂碱;叔胺型生物碱结构中含有1个结合在环内的氮原子,可与酸发生中和反应而生成生物碱盐;部分毒性较大的二萜酯类成分可发生分子内脂肪酰基转移,生成毒性较小的20-酰基酯;含还原糖与氨基酸类成分的中药在炮制过程中可发生美拉德反应;中药内蛋白质可在酸、碱及加热条件下变性生成难以溶解的沉淀性络合物;无机类成分在煅法、煅淬法等炮制中可发生脱水、氧化或分解等化学反应生成无机盐或金属氧化物。

炮制过程中化学成分转化是炮制前后功效变化的实质,但如何对其进行表征是中药炮制机制研究的重要课题。大量的研究提示中药炮制过程涉及水解反应(甘草、淫羊藿等)、脱水反应(柴胡、泽泻等)、异构化反应(人参、肉豆蔻等)、氧化反应(白术、炮姜等)、裂解反应(黄柏、黄连等)、缩合反应(青黛、川芎等)、中和反应(斑蝥、延胡索等)、美拉德反应(地黄、党参等)等多种反应类型,其化学反应类型及成分转化示例,见图1。目前,对于中药炮制过程中化学成分转化研究,除了聚焦生物碱、黄酮、酚酸、皂苷及萜类等小分子成分外<sup>[5-7]</sup>,还逐渐关注中药多糖、动物蛋白及多肽等大分子物质,且辅以大分子物质的活性确证及结构解析<sup>[8]</sup>。对于中药多糖、动物蛋白及多肽等大分子物质,由于其复杂的结构特点,目前仍难以得到较为精准的结构,故对其炮制前后成分转化的研究仅局限于水解反应、糖焦化反应、美拉德反应、氧化反应及异构化反应等反应体系,转化产物的结构仍是待解决的研究难题,有待科研人员继续探索。

### 1.2 基于体内过程变化的炮制机制研究

中药炮制前后化学成分变化研究多集中在炮制过程中成分的量变与质变,往往忽视成分在体内吸收、转运及代谢环节。国家自然科学基金面上项目“ADME/Tox 阐述淫羊藿炮制机制研究”及“ADME/Tox 阐述淫羊藿炮制机制研究(续)”,首次从体内ADME角度研究淫羊藿炮制过程中“热”的作用,并创新性地结合活性成分转化-肠吸收屏障网络耦联,从中药活性成分的吸收代谢角度研究淫羊藿的炮制机制<sup>[9-11]</sup>。研究结果表明,淫羊藿在炮制过程“热”的作用下发生化学成分转化,产

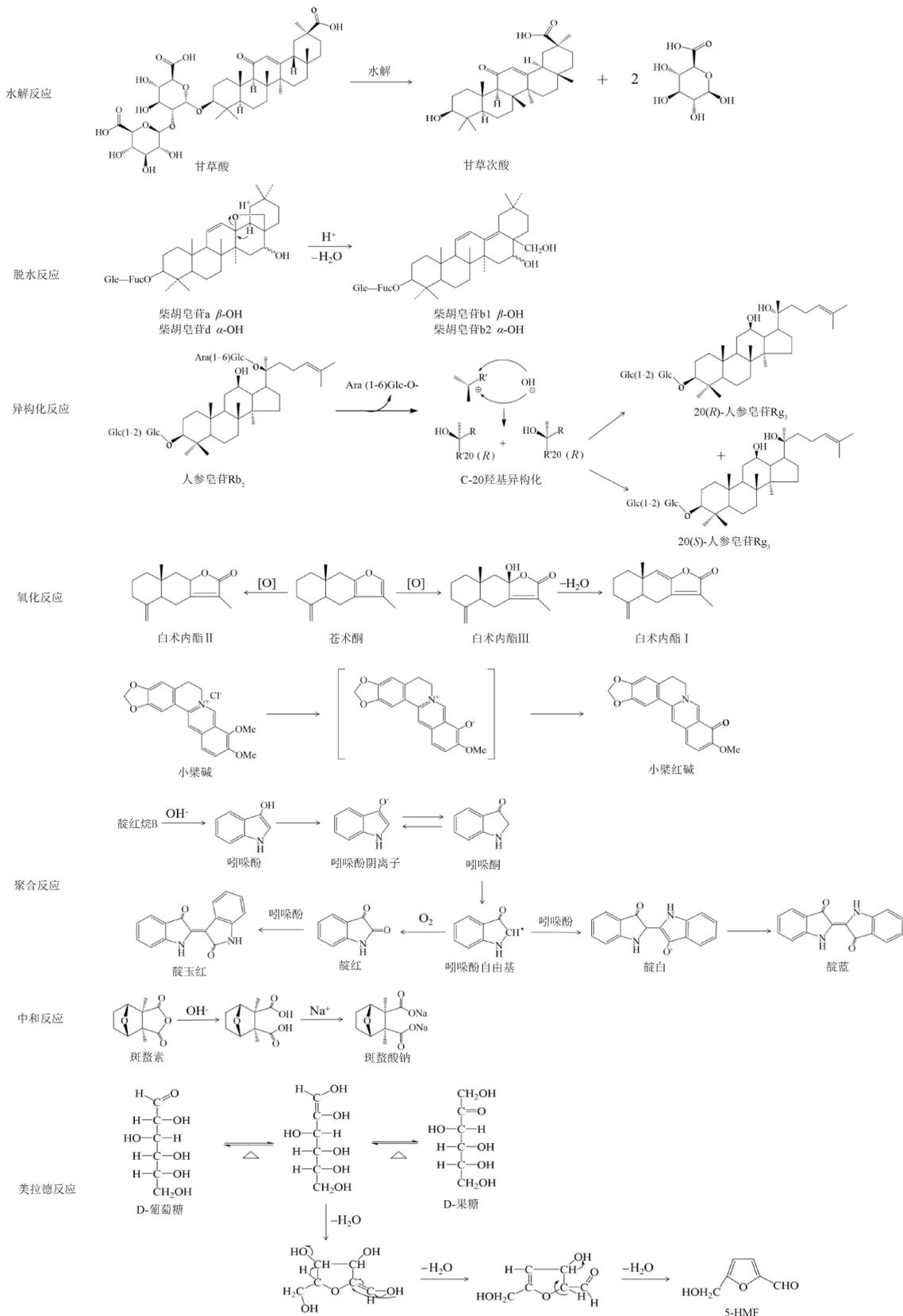


图 1 炮制过程中发生的化学反应类型及成分转化示例

Fig. 1 Types of chemical reactions and conversions between of components during processing

生了更多易于通过肠吸收屏障网络的生物活性黄酮,提高了活性黄酮的生物利用度,从而达到增效的目的。淫羊藿炮制机制的创新性研究为揭示传统炮制理论的科学内涵提供新的思路与方法,且结合体内胃肠吸收转运阐述炮制机制的研究思路也逐步被同行借鉴采纳。

近些年,炮制前后药物的体内吸收转运过程、时量关系、代谢转化等均成为中药炮制机制研究的热点,且在体单向肠灌注、Caco-2细胞模型、外翻肠囊模型、药代动力学及代谢组学技术等方法均成为中药炮制机制研究的常规手段。大量的研究结果提示,中药炮制往往可增加活性成分吸收并延长其滞留时间,进而提高生物利用度,且炮制前后活性成分的吸收差异可能与炮制改变活性成分吸收相关的物理性质、增加溶解度有关<sup>[12-14]</sup>。体内代谢组学研究提示,炮制可引起药物的体内代谢途径改变,部分药物炮制前后对机体能量代谢、脂质代谢、胆酸代谢、脂肪酸代谢、氨基酸代谢、糖代谢及氨基葡萄糖代谢等代谢途径的调节强度不同<sup>[15-20]</sup>格式。另外,从转运体、代谢酶等体内环节阐释炮制机制也逐渐获得关注,研究提示炮制后活性成分的体内吸收情况可能与吸收相关的转运体表达、细胞色素 P450 酶的活性等有关<sup>[21-23]</sup>。炮制前后中药活性成分的吸收、转运与代谢变化与生物效应变化间的关联性研究作为中药炮制机制研究的重要切入点,已经成为中药炮制机制研究的重要方向,但目前有关研究仍相对薄弱,尤其是对于炮制前后中药活性成分的吸收、转运与代谢等研究仍有待深入。

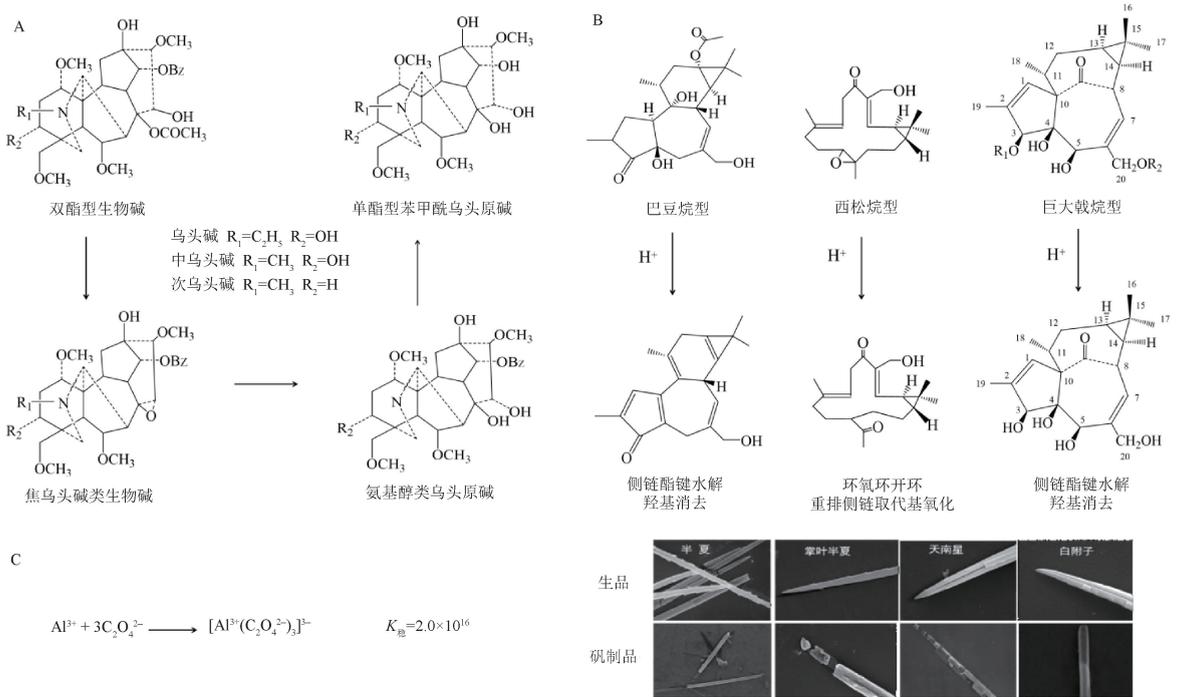
**1.3 有毒中药炮制减毒机制及共性规律研究** 毒性是中药药性理论的重要组成部分,大量的研究表明有毒中药的毒性主要体现在对中枢神经系统、循环系统、消化系统、肝肾功能的刺激性损伤,以及对皮肤、黏膜、肌肉等局部组织的腐蚀性作用。部分有毒中药虽临床疗效显著,但却因毒性而限制了使用,如乌头、附子、大戟、甘遂、半夏、巴豆、斑蝥等,因此有毒中药炮制的主要目的就是降低毒性或减轻有毒中药的不良反映。毒性与药效是药物的2种不同表现形式,有毒中药因毒性与药效并存的特点而成为中药炮制机制研究的热点,如何在兼顾药效的前提下降低毒性,实现“解毒存效”是研究者不断探究有毒中药炮制机制的内在动力与目的。目前,在有毒中药炮制减毒机制研究中,去除毒性部位、降低毒性成分含量、破坏毒性成分结构、强毒成分转化为低毒成分等减毒机制已经逐渐得到共识,但多数有毒中药研究还仅停留在去除毒性部位、降低毒性成分含量等炮制减毒表象研究,对于毒性成分的结构类型及其炮制转化机制、毒性成分与效应成分间的相关性及其转化规律等研究仍需进一步深入推进。

有毒中药炮制减毒机制研究发展至今,单味有毒中药的炮制减毒研究模式逐渐显示出局限性。由于同一科属的有毒中药多具有相同或类似的毒性成分,且多采用相同或类似的炮制技术,因而对于有毒中药减毒机制研究已经逐渐呈现出从单味中药向整个科属及整个毒性成分类型转变的趋势。

其中天南星科半夏、天南星,大戟科甘遂、狼毒、大戟,毛茛科乌头、附子,昆虫类中药芫菁科斑蝥、青娘子等有毒中药炮制机制的研究一直备受关注<sup>[25-28]</sup>。有毒中药的炮制机制研究已经逐渐形成了毛茛科有毒中药炮制解毒共性规律、大戟科有毒中药炮制解毒共性规律及天南星科有毒中药炮制解毒共性规律等研究体系并初步阐明了炮制过程中成分间的共性转化规律<sup>[24]</sup>,见图2。炮制减毒主要是通过化学成分的改变而达到降低有毒中药毒副作用的目的,大量的研究与实践提示共性毒性成分往往存在着共性的炮制方法及减毒规律。目前,有毒中药的毒性成分主要集中于生物碱、萜及内酯类、皂苷类、油脂类、毒蛋白类、毒针晶类及重金属类等成分,且对于上述毒性成分的炮制减毒机制已经有了较为明确的认识。某些毒性生物碱经蒸煮烫等高温处理后,双酯型生物碱转化为亲水性氨基醇类乌头原碱,毒性降低;毒性较大的萜及内酯类成分,醋制后其环氧结构被破坏,形成双键结构,生成毒性较小的衍生物而减低毒副作用<sup>[29]</sup>;毒性皂苷类成分,经醋制后皂苷水解为皂苷元,毒性降低;具有峻烈致泻作用的油脂类成分经制霜后,部分油脂被去除,滑肠致泻作用降低;毒蛋白类成分经加热处理后,毒蛋白受热变性而消除毒性;毒针晶类成分在矾制过程中毒针晶中草酸钙被溶解,毒针晶的针样晶型被破坏,毒性降低;重金属类成分经水飞处理后,去除易溶于水的重金属,毒性降低,见图3。上述研究提示基于同一科属或共性毒性成分的炮制解毒机制及规律研究可能是解析有毒中药炮制机制的可行策略及关键突破口。

**1.4 基于辅料作用的炮制增效减毒机制研究** 中药炮制的传统辅料为“酒醋盐姜蜜,麸米蛤土沙”,其中酒、醋、盐、姜、蜜等炮制辅料在“酒制升提”“醋制入肝”“盐制入肾”“姜炙入肺心经”“蜜炙入脾经”等传统炮制理论的指导下依然在中药炮制领域发挥着重要作用。近二十年,学者重点围绕黄连、大黄等酒制增效机制,莪术、五味子、柴胡等醋制保肝机制,益智仁、补骨脂、知母等盐制入肾规律,甘草、黄芪等蜜制补脾益气机制等开展研究。基于辅料作用的炮制增效机制研究重在阐明加辅料炮制后所引起的成分变化及该变化对药理效应的影响,且研究中逐渐由简单的化学成分变化研究转向集成体内药动学、代谢组学及其药效机制的综合性研究<sup>[30-31]</sup>。

一些重要研究成果提示中药加辅料炮制前后活性成分变化及其体内 ADME 行为改变是引起中药药性和功效改变的根本原因。目前较为明确的加辅料炮制增效减毒机制包含三点。①炮制过程:在辅料与炮制工艺的共同作用下,中药所含成分在“质”和“量”上发生复杂的化学变化。在此过程中辅料的作用多体现为促进成分转化、增加化学成分溶出及利用自身性质“调控”药物炮制温度等<sup>[32-33]</sup>,如大戟醋制过程中醋酸与部分成分发生反应,生成酰化二萜类成分而降大戟的刺激性作用。②制剂过程:炮制辅料与活性成分形



A. 毛茛科; B. 大戟科; C. 天南星科。

图 2 同一科属有毒中药炮制解毒共性规律<sup>[24]</sup>

Fig. 2 Common detoxification rules by the processing of toxic Chinese medicine in the same family<sup>[24]</sup>

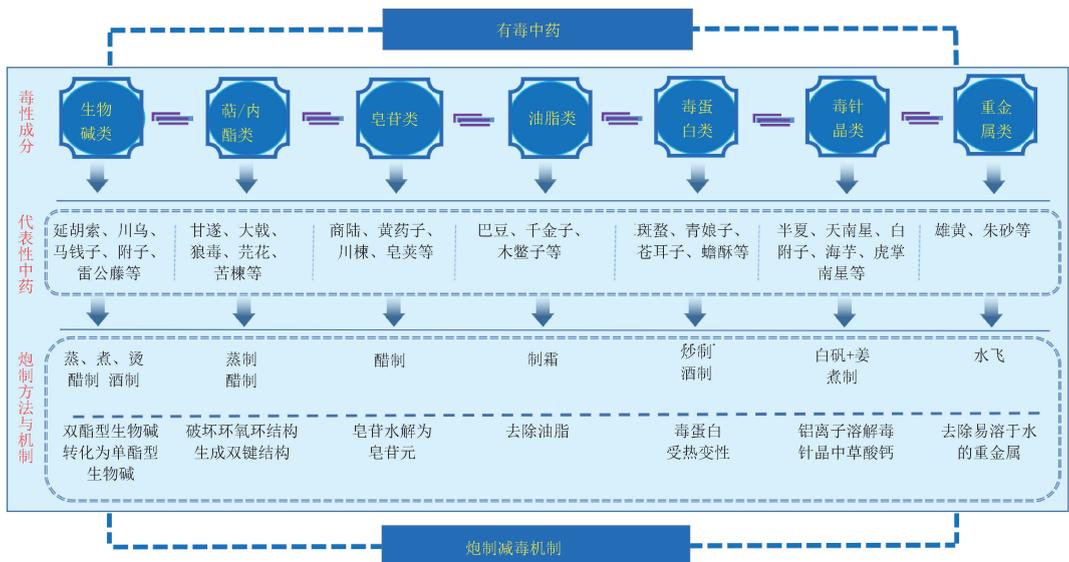


图 3 共性毒性成分的炮制减毒规律

Fig. 3 Law of toxicity attenuation by the processing of the same type of toxic components

成某种特殊形态,改变活性成分的溶解度、渗透性及肠吸收转运,发挥增效减毒作用。国家自然科学基金面上项目“基于体内自组装胶束形成机制的羊脂油炙淫羊藿增效机制研究”从制剂学角度阐述炮制辅料对淫羊藿的作用及增效机制,研究发现羊脂油可促进纳米胶束的自组装形成,改善活

性黄酮的溶解度及渗透性,促进活性黄酮的肠吸收转运,从而发挥增效作用<sup>[34-35]</sup>。③生物药剂学过程:在辅料作用下某些成分的体内吸收、转运代谢等行为发生变化,进而改变生物利用度及靶器官的组织分布<sup>[36-39]</sup>。有学者认为辅料与某些器官组织间具有某种特殊的“亲和力”,而这种“亲和力”

可增加活性成分在靶器官的浓度,如肾脏的生理特点决定其对 $\text{Na}^+$ 有特殊重吸收作用,盐制品中大量的活性成分伴随着 $\text{Na}^+$ 的重吸收而被肾脏再次吸收,从而引起活性成分在肾脏中高浓度富集现象<sup>[40]</sup>。

**1.5 融合生物医学新技术的炮制机制研究** 由于中药成分繁多,且其在炮制过程中还会发生复杂的成分变化,致使中药炮制机制研究艰难而复杂。目前,中药炮制机制研究逐渐融合高分辨质谱辨识、高通量筛选、体内代谢过程分析、系统生物学、组学技术及计算机虚拟筛选等生物医学新技术,并在研究过程中形成了一系列新型的研究手段及策略,整体呈现出从体外到体内,从宏观效应到微观机制的探索趋势。如采用多组学技术、系统生物学与生物信息学技术等解析中药多途径、多环节、多靶点的特点<sup>[41-42]</sup>;采用基因芯片、分子对接或反向虚拟筛选等技术探寻中药潜在的作用靶点。

融合生物医学新技术,中药炮制学科逐渐形成了肠道菌群介导的炮制机制研究,结合代谢组学技术的炮制机制探究等中药炮制领域新型研究模式。自2016年中药炮制学科首次出现从肠道菌群角度探究中药的炮制机制的项目后,逐渐迎来了肠道菌群研究的热潮。目前,大量的研究提示肠道菌群与机体的生理及病理状态密切相关,且肠道菌群在碳水化合物发酵过程中产生的短链脂肪酸,对宿主产生“扶正”的有利作用<sup>[43]</sup>。代谢组学技术可将体内成分分布与机体应答相呼应,将体内外活性物质与药理效应相结合,进而达到从机体应答的角度阐释中药炮制机制的目的。自代谢组学技术引入后,中药炮制领域逐渐形成了集成生物体血液、尿液的代谢组学特征分析、化学计量学数据挖掘及内源性代谢物谱监测等技术的中药炮制机制研究的新模式,为进一步揭示中

药炮制机制提供了新的研究方向及策略。

## 2 中药炮制机制现代系统研究体系

系统分析中药炮制机制研究现状,发现中药炮制机制的研究主要从药物及机体2个角度开展,并初步总结出以药物变化及机体应答为主线的中药炮制机制现代系统研究体系。以药物为研究对象时,中药炮制机制研究呈现出由体外到体内的研究趋势,见图4。由于化学成分的质变或量变是中药炮制前后功效改变的根本原因,所以体外研究主要聚焦炮制过程中辅料及炮制工艺引起的成分在“质”和“量”上的变化,即采用现代分析手段研究炮制过程中化学成分的特征性变化及化学成分间的相互转化,理清已知成分的质变及量变规律。除炮制过程外,制剂过程作为中药炮制与药物临床给药的中间环节也在炮制机制研究中发挥着重要作用,但在既往的中药炮制机制研究中往往被忽视,本课题组创新性地从制剂学角度开展中药炮制机制研究,初步研究结果提示炮制辅料的特殊制剂学特性可使辅料与活性成分间形成某种特殊形态,改变活性成分的溶解度及渗透性,进而影响活性成分的肠吸收行为<sup>[34-35]</sup>。口服中药在胃肠道的吸收、转运等生物药剂学过程是其产生生物效应的重要环节,而中药口服后需克服化学屏障、物理屏障和生物学屏障等胃肠道吸收屏障网络才能被吸收,因此中药炮制后化学成分在体内的转化过程也是影响药效的关键因素<sup>[44]</sup>。在体外化学成分变化的基础上,通过体内研究进一步剖析胃肠道吸收屏障网络及肠道菌群对化学成分吸收、转运、代谢的影响,多方位探究药物的体内变化规律;只有将体外化学成分的质变及量变与体内成分吸收、转运及代谢等结合,才能避免炮制后成分增减与其药效相悖的悖论,实现从体内外药物综合变化角度诠释炮制增效减毒机制的目的。

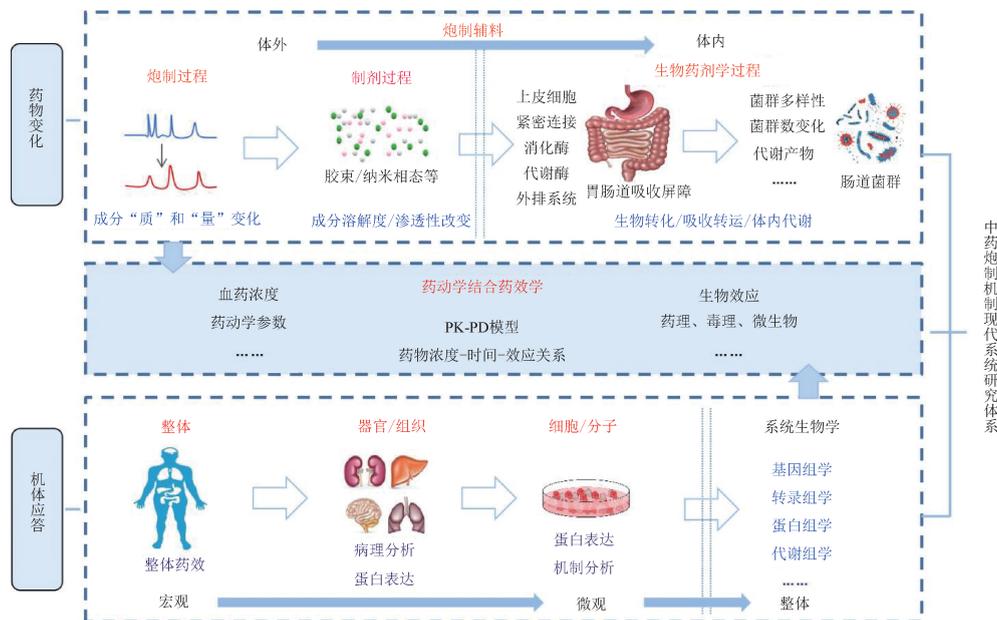


图4 中药炮制机制现代系统研究体系

Fig. 4 Modern systematic research system of processing mechanism of Chinese medicine

中药炮制后的药效趋势及其作用机制需要从机体层面及药理学角度揭示。纵观中药炮制机制研究,发现以机体为研究对象时,机体应答研究涵盖了宏观的整体生物效应及微观的细胞/分子机制,并呈现出从宏观的整体生物效应向微观的细胞/分子机制转化的阶梯型研究模式。研究中主要采用在体动物模型、离体组织模型及体外细胞模型等整体动物、组织器官、细胞、分子以及基因等不同水平,揭示中药炮制增效、减毒或缓性的作用机制。但随着研究的逐渐深入,研究内容逐渐脱离了中医药整体观的研究特色,过度聚焦活性成分对机体局部调节机制,而系统生物学技术的引入再次将中药炮制机制的研究重心聚焦整体层面,将组学技术应用用于机体复杂应答系统的解析,初步建立了从整体层面阐释炮制机制的研究策略。药物变化与机体应答的关联性研究是阐明中药炮制机制的关键环节,中药炮制机制现代系统研究体系以药动学及药效学为桥梁将化学成分变化、生物转化、体内代谢、肠吸收转运、药效机制等多环节相连接,采用药动学-药效学(PK-PD)结合模型,深入探讨药物浓度-时间-效应三者之间的关系,初步形成了“化学成分变化-生物转化-体内外代谢-肠吸收转运-药动学结合药效学-药效机制”的研究模式,为中药炮制机制的研究提供了一种全方位、多层次的研究体系。

### 3 中药炮制机制研究之前沿分析

目前中药炮制机制研究仍存在以下不足:①炮制对中药药性的影响及其相关机制仍未得到清晰阐释;②忽视疾病对药物作用方式及效应强度的影响;③脱离中医临床复方配伍用药的特点;④基于系统生物学整体观的研究相对薄弱。为统筹推进中药炮制科学基础研究,笔者认为后续中药炮制机制的研究需重点围绕上述 4 个方面开展深入研究。

**3.1 基于药性改变的中药炮制机制研究** 传统中医理论认为中药药性包括四气五味、归经、升降浮沉及有无毒性。中药经过炮制,其性味、归经、升降沉浮、毒性等都可能发生变化,进而实现“寒者益寒、热者益热”,以及“以热制寒、以寒制热”的炮制目的。另外,在中药炮制中常以“升者引之以咸寒,则沉而直达下焦,沉者引之以酒,则浮而上至颠顶”<sup>[45]</sup>等药性理论引导中药炮制。2008 年资助的项目“炮制改变大黄药性的科学内涵变化规律研究”前瞻性地聚焦中药药性,探究炮制对药性的影响以及炮制过程中中药药性的变化规律,为中药炮制机制研究提出了一条新的研究方向。近些年,炮制前后中药药性改变逐渐得到重视,科研人员从炮制方法、化学成分、药效、生物热力学及能量代谢等多方位对中药药性开展研究,试图从不同角度和维度探讨炮制对药性的影响<sup>[46]</sup>。但目前炮制对中药药性的影响及其相关机制仍未得到清晰阐释,研究中虽重视成分变化和药效变化对药性的影响,并采用生物学效应表征药性改变,但各部分研究仍相对独立,缺乏“炮制方法-化学成分-药性-药效”间的系统性及相关性研究<sup>[47-48]</sup>,因此为进一步阐明炮制对中药药性的影响及

其变化规律,有必要深度聚焦中药药性,探究炮制改性的科学内涵。

**3.2 基于疾病状态的中药炮制机制研究** 《黄帝内经·素问》提出了“有故无殒,亦无殒也”的辨证思想,即“有病则病受之”“无病则体受之”,提示在用药过程中应充分考虑到机体状态或疾病状态的变化。尽管现代医学的基因测序对指导中药临床用药具有重要价值,但临床上疾病的发生不仅局限在基因水平,还与机体病证状态及组织细胞微环境等密切相关。中药临床应用中,传统中医药理论强调机体病证状态对药物疗效的影响,而近现代药物研究只注重研究药物对疾病的影响,往往忽视疾病对药物作用方式及效应强度的影响。目前,大量的研究显示中药在一定剂量范围内可呈现出“有故无殒”现象<sup>[49-50]</sup>,不但为“有故无殒亦无殒”的传统理论提供了现代研究支撑,也为建立基于病证状态的中药炮制机制研究提供了新思路、新方法。另外,国家自然科学基金面上项目“醋甘遂泻水逐饮效应物质基础”及“‘有故无殒’作用机制研究”作为经典案例,为基于疾病状态的中药炮制机制研究提供了范例。因此笔者认为在疾病状态下研究体内成分转化及毒效变化规律可能是阐释中药炮制机制的一个重要方向,也是中药炮制学科研究的重点内容。

**3.3 基于中药复方的中药炮制机制研究** 中药炮制机制的研究对象可大致分为单味中药、药对、中药复方等类型,但研究中多以单味中药为主,且研究内容也多集中于单味中药炮制本身,较少研究中药炮制品在整体复方中的作用,脱离了中医药临床复方配伍用药的特点。随着科研人员对中药方剂配伍用药的深刻认识,近些年以药对及复方为研究对象的研究热度不断增强,但对于中药复方的研究多以药味少、功效明确的经典方剂研究为主,如青蛾丸、白术芍药散、四逆散等,仍未真正建立以中药复方为研究对象的炮制机制研究体系。《中医药发展“十三五”规划》明确指出了开展中药复方药效物质基础研究的战略需求,这提示整个中药领域的研究对象需逐渐从单味中药向中药复方转变,并重点围绕临床有确切疗效的中药复方,设立前瞻性项目并系统开展中药复方相关的基础性研究<sup>[51]</sup>。作为中药炮制研究的核心问题,中药炮制机制研究也应紧跟国家战略需求,揭示炮制前后的中药复方临床疗效变化及其炮制机制,建立以中药复方为研究对象的炮制机制研究体系。

**3.4 基于系统生物学的中药炮制机制研究** 与化药单一成分针对特定靶标发挥作用的药物作用模式不同,中药多表现为多种成分对疾病的整体调节作用。目前,随着大数据技术、生物信息学及多组学技术的发展,借鉴系统生物学的研究思路,研究中药内复杂成分与人体复杂系统之间的相互作用,已经逐渐成为中药研究的重要途径,也为中药炮制机制的研究带来了新的技术及方法。然而,目前除代谢组学技术外,基因组学、转录组学及蛋白组学技术在中药炮制机制研究中尚未普及应用,且基于系统生物学整体观的中药炮制机

制研究似乎并未得到重视,仍存在与中药传统理论融合度不高,研究思路不成熟等问题<sup>[52]</sup>。在21世纪建设健康中国的大背景下,如何结合系统生物学的技术优势挖掘中药炮制机制,快速推动中药炮制学科发展是科研人员必须思考的问题。

#### 4 展望

中医药是我国独具自主知识产权及原创优势的科技资源,大力促进其基础研究是中医药事业传承精华、守正创新的源头<sup>[53]</sup>。为推进中药炮制学科发展,科研工作者需立足于原始创新,凝练中药炮制的科学问题,并借助多学科交叉技术改进传统中药炮制研究策略,深入探索中药炮制的科学内涵。新世纪20年,中药炮制机制研究炮制过程中化学成分转化、炮制前后活性成分的体内过程变化、在炮制减毒共性规律、辅料炮制减毒增效机制及生物医学新技术引用等方面取得了众多成果,为指导临床安全、有效用药提供了有力保障。在后续中药机制的研究中,研究者应遵循中药源于临床并服务于临床的宗旨,充分考虑中医药临床需求,积极推动中药炮制学科发展,并在炮制机制解析的基础上实现中药饮片的产业化及现代化,为中医药的发展做出贡献。

#### [参考文献]

[1] 王永炎,田金洲.新形势下的中医药传承与创新[J].北京中医药大学学报,2018,41(7):533.

[2] 刘燕华.中医药现代化国家科技发展战略[J].世界科学技术(中医药现代化),2005,7(5):1.

[3] 张伯礼,张俊华.中医药现代化研究20年回顾与展望[J].中国中药杂志,2015,40(17):3331.

[4] 蔡宝昌,秦昆明,吴皓,等.中药炮制过程化学机制研究[J].化学进展,2012,24(4):637.

[5] 侯会平,赵士博,于康平,等.北柴胡不同产地、不同采收期和不同炮制品中6种柴胡皂苷的含量测定[J].药学学报,2018,53(11):1887.

[6] 李征军,李媛,高兰,等.甘遂不同炮制品中二萜类成分的变化研究[J].中成药,2011,33(12):2122.

[7] GUO N, ZHU L, SONG J, et al. A new simple and fast approach to analyze chemical composition on white, red, and black ginseng[J]. Ind Crop Prod, 2019, 134: 185.

[8] 单雪莲,郁红礼,吴皓,等.巴豆不同炮制品肠道毒性差异及炮制对巴豆脂肪油、总蛋白的影响[J].中国中药杂志,2018,43(23):4652.

[9] 侯健,李杰,孙娥,等.基于体内自组装胶束形成机制探究羊脂油炙淫羊藿对大鼠温肾助阳的增效作用[J].中国中药杂志,2016,41(14):2633.

[10] 孙娥,徐凤娟,张振海,等.基于化学成分转化-肠吸收屏障网络耦联作用的中药炮制机制研究体系的构建[J].中国中药杂志,2014,39(3):370.

[11] 孙娥,张振海,崔莉,等.基于体内自组装胶束形成机制的羊脂油炙淫羊藿增效机制研究思路与探讨[J].中国中药杂志,2014,39(3):378.

[12] 郑娟娟.炮制对白术芍药散化学成分、药动学及药效学影响的研究[D].南京:南京中医药大学,2014.

[13] 谭丽霞.麦芽“炒香”对成分含量及其肠吸收的影响研究[D].南昌:江西中医药大学,2019.

[14] 毛茜.基于化学成分差异性和主要药效成分胃肠吸收差异性研究川木香煨制机制[D].成都:成都中医药大学,2012.

[15] 刘育含.基于LC-MS的苍术炮制前后主要成分尿排泄动力学和尿液代谢组学研究[D].大连:辽宁中医药大学,2018.

[16] 薛子钰,华永丽,李锦霞,等.当归不同炮制品挥发油给大鼠的尿液代谢组学研究[J].中国中药杂志,2016,41(5):928.

[17] 苏联麟.基于UPLC-Q-TOF/MS技术的生、醋五味子抗肝损伤效应物质基础及代谢组学研究[D].南京:南京中医药大学,2017.

[18] 梁东蕊.基于物理性质变化与转运体表达调控的乳香醋炙增效机制研究[D].北京:中国中医科学院,2020.

[19] ZHANG C E, NIU M, LI Q, et al. Urine metabolomics study on the liver injury in rats induced by raw and processed *Polygonum multiflorum* integrated with pattern recognition and pathways analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 299.

[20] JIA F, XU T, QI Y, et al. A study on the holistic efficacy of different Radix Aconiti Preparata for treating rheumatic arthritis in rats based on the urinary metabonomic method using UPLC-Q-TOF-HDMS[J]. Anal Methods, 2016, 8: 3088.

[21] 王菊,陆兔林,毛春芹,等. Cocktail 探针药物法评价生、醋莪术对CYP450酶亚型的影响[J].中国药理学通报,2012,28(11):1562.

[22] 成颖,黄寅,田媛,等.探针药物法评价柴胡生品及醋炙品对细胞色素P450酶的影响[J].中国天然药物,2013,11(3):302.

[23] ZHAO R Z, LIU L J, WANG Y J, et al. Vinegar-baked Radix Bupleuri modulates the cell membrane constituents and inhibits the P-gp activity in rat hepatocytes[J]. BMC Complem Altern Med, 2014, 14: 357.

[24] 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.

[25] 葛秀允.天南星科有毒中药刺激性毒性成分及矾制解毒共性机制研究[D].南京:南京中医药大学,2009.

[26] 刘玉梅,惠蓉蓉,何翠翠,等.基于<sup>1</sup>H-NMR的代谢组学方法对醋制甘遂解毒作用的研究[J].中国中药杂志,2014,39(2):322.

[27] 张景珍,崔日新,王思雨,等.基于熵权法对千金子-甘草不同配伍比例的化学成分变化及体外肝毒性研究[J].中国现代中药,2020,22(3):433.

[28] 包勒朝鲁,那生桑.大戟属药用植物的毒性及炮制减毒增效研究进展[J].世界科学技术(中医药现代化),2018,20(4):585.

[29] 邱韵紫,郁红礼,吴皓.大戟科大戟属根类中药的毒性研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(23):259.

[30] 彭新,陈晓辉,周浩,等.中药醋制入肝减毒、增效现代研究[J].中华中医药学刊,2020,38(9):190.

[31] 郁红礼,王卫,吴皓,等.炮制对天南星科4种有毒中药毒性成

- 分凝集素蛋白的影响[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5398.
- [32] LV X, SUN J Z, XU S Z, et al. Rapid characterization and identification of chemical constituents in *Gentiana Radix* before and after wine-processed by UHPLC-LTQ-Orbitrap MS<sup>n</sup> [J]. *Molecules*, 2018, 23(12): 3222.
- [33] GONG P Y, TIAN Y S, GUO Y J, et al. Comparisons of anti-thrombosis, hematopoietic effects and chemical profiles of dried and rice wine-processed *Rehmanniae Radix* extracts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 394.
- [34] 孙娥, 韦英杰, 张振海, 等. 基于黄酮成分吸收代谢的炙淫羊藿炮制机制研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 383.
- [35] CUI L, SUN E, ZHANG Z H, et al. Enhancement of *Epimedium* fried with suet oil based on *in vivo* formation of self-assembled flavonoid compound nanomicelles [J]. *Molecules*, 2012, 17: 12984.
- [36] 顾雪竹, 游修琪, 李先端, 等. 醋制增效理论试验研究 II——延胡索生品醋制品中延胡索乙素在大鼠血浆及脏器中分布的比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(10): 36.
- [37] TAO Y, SU D, LI W, et al. Pharmacokinetic comparisons of six components from raw and vinegar-processed *Daphne genkwa* aqueous extracts following oral administration in rats by employing UHPLC-MS/MS approaches [J]. *J Chromatogr B*, 2018, 1079: 34.
- [38] 陈鸿平. 土炒白术健脾止泻作用增强的机理研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [39] HUANG P, TAN S, ZHANG Y, 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: 649.
- [40] 王蕾, 燕彩云, 乐智勇, 等. 盐制法及炮制辅料盐的炮制历史沿革研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3880.
- [41] 陈君, 林朝展, 付剑江, 等. 2013 年国家自然科学基金“中药药效物质”研究方向项目申请与资助情况述评[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2014, 16(2): 211.
- [42] 张雅婷, 蔡皓, 段煜, 等. 基于代谢组学探究炮制与配伍对四逆散抗抑郁作用的贡献[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(19): 4993.
- [43] MARTEAU P. Butyrate-producing bacteria as pharmabiotics for inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2013, 62(12): 1673.
- [44] 谭晓斌, 贾晓斌, 陈彦, 等. 从肠吸收屏障网络进行中药基础研究的思路及探索[J]. 中草药, 2009, 40(10): 1520.
- [45] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [46] 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.
- [47] 柴冲冲. 基于颜色、滋味、成分、代谢的黄芩酒炙前后药性变化的科学内涵研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [48] 张晶. 基于药代动力学研究大黄生、熟炮片的向位药性差异[D]. 北京: 中国中医科学院, 2020.
- [49] 王艳辉, 赵海平, 王伽伯, 等. 基于“有故无殒”思想的熟大黄对肝脏量-毒/效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(15): 2918.
- [50] 曾灵娜. 基于“有故无殒”思想的大黄对肾脏保护与损伤双向作用的研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2012.
- [51] 罗浩铭, 刘学伟, 张凤珠, 等. 从国家自然科学基金资助项目浅析中药药效[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(13): 3233.
- [52] 王露露, 王圳伊, 张晶. 基于“整体观”系统生物学技术在中药研究中的应用进展[J]. 中草药, 2020, 51(19): 5053.
- [53] 中华人民共和国国务院. 中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见[EB/OL]. (2019-10-26) [2021-06-26]. [http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content\\_5445336.htm](http://www.gov.cn/zhengce/2019-10/26/content_5445336.htm).

[责任编辑 丁广治]