

川乌的多物料、多流程炮制研究进展

叶协滔¹, 钟凌云^{1*}, 张大永², 杨明^{1*}, 兰泽伦²

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 四川新荷花中药饮片股份有限公司, 成都 611731)

[摘要] 川乌已有2 000多年的临床应用历史,有大毒,民间时有因炮制不当而中毒的事故。早期川乌的炮制目的主要以降低毒性为主,工序简单、辅料单一。自宋朝开始,随着医家对炮制和药性理论认知的加深,川乌炮制过程中工序和物料的应用开始变得复杂,临床应用范围也进一步扩大。发展到现代,川乌的炮制工艺以蒸制和煮制这2种方法为主,与传统炮制方法中使用多物料、多流程的工艺相差甚大。笔者基于川乌多种物料、多种流程炮制的特点,从辅料和工序角度,探讨其炮制方法的变更,以及现代炮制研究情况,为探讨多物料、多流程炮制对川乌质量的影响,揭示其炮制机制奠定科学基础,并为今后建立川乌更为合理、科学的炮制方法提供依据和参考。

[关键词] 川乌; 炮制方法; 多物料; 多流程; 浸泡; 临床应用; 药效

[中图分类号] R22;R283;R943.1;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)18-0202-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200950

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200218.1200.003.html>

[网络出版日期] 2020-2-18 12:10

Research Progress on Multi-material and Multi-process Processing of Aconiti Radix

YE Xie-tao^{1*}, ZHONG Ling-yun^{1*}, ZHANG Da-yong², YANG Ming^{1*}, LAN Ze-lun²

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

2. Sichuan Neautus Chinese Herbal Pieces Co. Ltd., Chengdu 611731, China)

[Abstract] Aconiti Radix is a kind of medicinal material with great toxicity, which has more than 2 000 years of clinical application history, in the folk, there are often poisoning accidents caused by improper processing. The main processing purpose of Aconiti Radix in the early period was to reduce the toxicity with simple procedure and single excipient. Since the Song dynasty, with the deepening of physicians' cognition of processing and the theory of medicinal properties, the application of procedures and materials in the processing of Aconiti Radix began to become complicated, and the scope of clinical application was further expanded. In modern times, the processing technology of Aconiti Radix is mainly based on steaming and boiling, which is quite different from the traditional processing method with multiple materials and multiple processes. Based on the characteristics of many kinds of materials and processes, this paper discusses the change in processing methods of Aconiti Radix from the perspective of excipients and processes, as well as modern processing research, in order to lay a scientific foundation for exploring the effects of many kinds of materials and processes on the quality of Aconiti Radix and revealing its processing mechanism, and provide basis and reference for establishing a more reasonable and scientific processing method for Aconiti Radix in the future.

[Key words] Aconiti Radix; processing methods; multi-material; multi-process; soaking; clinical application; efficacy

[收稿日期] 20191212(019)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1707201)

[第一作者] 叶协滔,在读硕士,从事中药炮制机制及其药效研究,E-mail:752494763@qq.com

[通信作者] *钟凌云,博士,教授,博士生导师,从事中药炮制研究,Tel:0791-87118939,E-mail:ly1638163@163.com;

*杨明,博士,教授,博士生导师,从事中药新制剂研究,E-mail:yangming16@126.com

川乌为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* 的干燥母根,性热,味辛、苦,属温里药,具有祛风除湿、散寒止痛、温经化瘀的药理作用。有大毒,一般炮制后使用^[1]。《得配本草》载:“除寒湿,行经散风,助阳退阴,功同黑附子而稍缓”。《医学入门》曰:“破积除寒热,心腹脐间冷气结,肩胛诸痹目中疼”。自古以来,川乌因其治疗寒疝攻注、胸胁满痛、血气虚弱等疗效显著而备受医家的推崇,而且临床应用时往往针对不同疾病症状使用其不同炮制品种。现代研究也表明不同物料和流程不仅会对其化学成分种类及含量产生影响,在饮片性状、药效等方面也会有所差异^[2-7]。

川乌的传统炮制多采用黑豆、醋、姜、甘草等辅料,并且包括浸泡、炒、熬等步骤,属于中药炮制复制法范畴。宋朝开始根据临床不同病证采用多种物料及工序炮制川乌,并一直沿用到现代。自1985年版《中国药典》开始明确川乌蒸煮工艺后,现代对于传统炮制方法中不同辅料(姜、醋、蜂蜜等)及不同工序(炒、熬、煨等)的应用逐渐减少。目前,对于为何采用多种物料、多道工序进行炮制,不同物料和不同工序会对川乌产生何种影响均未见详细报道,对于川乌是否一定需要多物料和多流程炮制也尚未见系统研究与阐述;同时,通过实地调研和查阅文献后发现,在实际生产过程中,工厂按现行版《中国药典》所载方法制备制川乌,不同设备蒸煮效果不太一致,部分设备按《中国药典》规定参数蒸煮炮制过度,药效成分含量达不到要求。故本文通过分析中医古籍中川乌传统炮制工艺及其应用,从多物料和多流程角度,探讨川乌炮制方法的变迁以及经不同物料及工序炮制后品种的临床应用情况,并展开系统分析,为揭示川乌多物料和多流程的炮制机制奠定基础,并为现代川乌的炮制工艺规范提供参考。

1 传统川乌炮制工艺中的多物料与多流程分析

1.1 多物料应用 川乌始载于《神农本草经》,现存最早的医方著作《五十二病方》载有其炮制方法^[8]。汉代属炮制技术的起步发展时期,各种药物的炮制理论还未形成体系,许多辅料还未被应用于药材炮制。这时期川乌炮制过程中一般不使用辅料或使用单一辅料(蜜、醋等)。如《金匱要略方论》记载:“熬,去皮,不咬咀,水煮去渣,内蜜在煎”;《刘涓子鬼遗方》记载了“苦酒渍”等方法。到了唐朝时期,医家发现川乌和米拌炒可吸附和降低药物毒性,《仙授理伤续断秘方》提出:乌头“以糯米炒黄为

度”。此外,同时期还新增了山矾灰汁浸泡川乌的炮制方法,这阶段川乌的炮制目的主要以降低毒性为主。

川乌真正的多物料开始应用源于宋朝,此时医家开始重视药物炮制前后的药效变化,炮制辅料对药物的作用,川乌炮制的辅料种类也变得丰富,炮制目的不只是降低毒性,开始使用不同的辅料改变其临床应用。这时期流行将毒性药材与麦麸同制,川乌就属于其中之一。例如,《圣济总录》记载:“盐水浸麸炒”;陈无择在《三因极一病证方论》中提出:“米泔水浸麸炒”等炮制工艺。此外,《类编朱氏集验医方》中载有:“姜汁朱砂乳香南星同煨”;《证类本草》中载有:“清油加盐熬”等多物料炮制方法。

金元、明朝属炮制理论形成时期,但金元时期川乌炮制多物料种类没有明显变化。明朝新增了“姜汁盐水甘草黄连童便煮”“大蒜,乌豆同煮”“姜炒葱片拌”“盐姜共浸”等多辅料联合炮制川乌的方法。清代不仅吸纳了明代的炮制理论,还在之前的基础上进一步发展,这时期制川乌辅料重用童便,新增了甘草童便制、甘草童便盐水制、甘草防风童便制等多物料炮制方法。

1.2 多流程应用 川乌的多流程发展过程与多物料的历史变化密切相关。从汉代到唐朝主要采用炮、熬、煮、炒、浸等单一炮制流程,如《本草经集注》记载:“塘灰中炮坼”;《仙授理伤续断秘方》载:“糯米炒”。且由于川乌生品毒性大,孙思邈在《备急千金要方》中提出:“凡用乌头,皆去皮熬令黑,乃堪用,不然至毒人”。临床应用时,通常使用不同工艺制备的炮制品选择不同的用药方式。浸泡、去皮等简单炮制处理一般外用,炒、炮后川乌毒性明显下降,可用于内服。

宋朝开始使用多种物料结合多道工序炮制川乌。这时期川乌炮制流程中开始注重“浸”这一工序,不同古籍上所用的辅料、浸泡时间和换水次数也不尽相同。《苏沈良方》载:“水浸三日,频换水”;《博济方》曰:“用河水浸半月,三日一换水”;《三因极一病证方论》中有“水浸一宿”“以米泔浸一宿”等不同浸泡方式。临床应用发现仅仅浸泡并不能很好的缓和川乌药性,故这个时期流行采用“浸泡+炒”的炮制流程,分别有盐水浸+麸炒、雪水浸+盐炒、醋浸+盐炒等多物料多流程炮制工艺。同时还存在米泔水浸+黑豆煮、水浸+酒熬等工艺,但使用较少。元代在多流程方面并未进行改革,但在宋朝的工艺基础上进一步阐释了“浸泡+炒”炮制工序的

科学内涵。这时期医学著作《汤液本草》中提出“乌、附、天雄、侧子之属,皆水浸炮裂,去皮脐用之,多有外黄里白,劣性尚在,莫若乘热切作片子,再炒,令表里皆黄,内外一色,劣性皆去,却为良也”的炮制理论,认为川乌在浸泡后炒制,可达到增效减毒的炮制目的。到了明朝新增了“湿纸煨+酒煮”的炮制方法。

清代的炮制流程对现代川乌炮制工艺产生了很大的影响,主要采用“浸泡+煮”的炮制流程,其中浸制工序喜用童便浸泡。杨时泰在《本草述钩元》中提出:“凡乌、附、天雄,须用童便浸透,煮过,以杀其毒,并助下行之力,入盐少许尤好。”此外,同时期医家还提出了“童便浸后米汁煮”“童便浸,甘草汁煮”等炮制方法。历代炮制方法详情见表1。

表1 川乌的传统炮制方法

Table 1 Traditional processing methods of Aconiti Radix

朝代	炮制方法	出处	朝代	炮制方法	出处
汉	治	《五十二病方》 ^[8]	宋	麻油煎	《类编朱氏集验医方》 ^[22]
	炮	《金匱要略方论》 ^[9]		姜汁朱砂乳香南星同煨	
	熬		金元	陈壁土糊水浸	《丹溪心法》 ^[23]
	蜜煎			水浸,切片炒黄	《汤液本草》 ^[24]
	河水浸七日,换水浸去皮尖	《华氏中藏经》 ^[10]		细针砂炒	《儒门事亲》 ^[25]
	南北朝	塘灰中炮拆		莽面炒	
	苦酒渍	《雷公炮炙论》 ^[11]		大麦炒	
	唐	糯米炒		姜炒葱片拌和	《普济方》 ^[26]
	醋煮	《仙授理伤续断秘方》 ^[13]	明	大蒜乌豆煮	
	山矾灰汁浸			巴豆煮	
	烧	《备急千金要方》 ^[14]		油炒	
宋	黑豆煮	《太平圣惠方》 ^[15]		醋炒	
	酒炒			盐姜共浸	
	吴茱萸加醋制			甘草盐水姜汁童便煮	《先醒斋医学广笔记》 ^[27]
	童便浸			湿纸煨酒煮	
	大豆炒			姜汁盐水甘草黄连童便煮	《本草蒙筌》
	清炒			酒淬	《证治准绳》 ^[28]
	牵牛子炒	《博济方》 ^[16]		生熟汤(新汲水、开水)浸	《本草纲目》 ^[29]
	姜汁浸			盐酒浸	《医学入门》 ^[30]
	麸炒			姜渣包夹外裹面煨	
	面炒		清	盐淹	《本草崇原》 ^[31]
	盐炒			甘草汁煎	《握灵本草》 ^[32]
	酒煮	《扁鹊心书》 ^[17]		甘草童便制	
	雪水浸盐炒	《圣济总录》 ^[18]		甘草童便盐水制	
	盐水浸麸炒			甘草防风童便制	《医门法律》 ^[33]
	米泔水浸			绿豆煮	《外科证治全生集》 ^[34]
	酒浸			童便米泔制	《增广验方新编》 ^[35]
	黑豆炒			黑豆,酒煮	《炮炙全书》 ^[36]
盐炒		细辛、黑豆煮		《本经逢原》 ^[37]	
米泔水浸麸炒	《三因极一病证方论》 ^[19]	甘草煮			
米泔水浸,切片,加盐炒黄		蜜煮	《本草思辨录》 ^[38]		
清油炒	《妇人大全良方》 ^[20]	蜜炙	《医学集成》 ^[39]		
蚌粉炒	《太平惠民和剂局方》 ^[21]	生姜煮	《奇方类编》 ^[40]		
米泔水浸盐炒					

1.3 不同物料及流程制川乌的传统应用分析 传统炮制理论认为药材经不同辅料和不同流程炮制后具有改变性味归经、增效减毒、扩大临床应用范围的功效。陈嘉谟在《本草蒙筌》中就有相关论述：“酒制升提，姜制发散……羊酥油、猪脂油涂烧，咸渗骨容易脆断”。古代医家在临床应用川乌治疗疾病时就会针对不同病证使用不同的炮制方法。

1.3.1 外用 川乌生用可令人中毒，严重者甚至危害生命，故“净制”“浸泡”等简单炮制处理一般外用。《太平圣惠方》中有“川乌头(三分去皮脐生用)上捣细罗为散，以酃醕调涂于故帛上敷之，须臾痛止”的论述，认为其外用可治湿痹疼痛，酃醕本身具有散瘀止痛的作用，与川乌合用后可增强其散寒止痛的功效，其捣碎煎汁后温洗皮肤还能治疗疥癣。《备急千金要方》中认为川乌削至枣核大小塞至耳里，可治耳鸣、耳痒等症状，这可能与川乌可刺激皮肤黏膜的感觉神经末梢使其出现兴奋现象，继而达到局部麻醉的作用，从而抑制因神经正常活动的微弱信号被感知所产生的响度重震达到治疗耳鸣的作用^[41]有关。《古今录验》记载：“乌头五枚，以苦酒三升，渍三日，洗之，日夜三、四度”可治痈攻肿及有息肉突出者。

1.3.2 内服 古人发现川乌经“炒、熬、煮”等加热处理后毒性显著下降，可用于内服，与现代炮制机制认为其主要毒性为双酯型乌头碱可通过加热水解降低毒性相一致。《外台秘要》中提出：“治头风头痛，腊月乌头一升，炒令黄，末之，绢袋盛，酒三升浸，温服”，认为川乌经炒黄后降低毒性，酒浸后可引药上行从而治疗头风头痛；《本草纲目》中有“童便浸”不仅具有治一切冷气，去风痰的疗效，还能益元气、强精力、固精益髓，令人少病的记载；《梅师方》提出“川乌加清油和盐，熬令裂”同时配伍五灵脂可治妇女体寒虚冷，或四肢烦热，或头部肿麻。《药性切用》中有“痹症气实者姜汁炒或生用”的描述，认为姜汁炒制川乌能增强其治疗寒疝攻注的作用；这可能与生姜中水溶性成分可以增加川乌中乌头类生物碱溶出有关^[42]。《经验后方》中还有将川乌用柴火烧至烟尽，用酒制成蜡丸治疗痢疾的描述，但现代药理研究主要集中在抗炎镇痛、强心等方面，临床应用其治疗痢疾的案例暂未见报道，其是否具有抗痢功效还有待进一步研究。

2 现代炮制工艺研究进展

2.1 现代多物料多流程应用 1963年版《中国药典》收录了川乌现代炮制工艺——清水浸泡后加入

甘草、黑豆煎汤与川乌共煮。至1977年版《中国药典》开始直接用清水煮制，但浸泡过程中除了用清水浸泡还新加了用饱和生石灰水浸泡的方法。1985—2015年版《中国药典》开始明确制川乌方法为加水浸泡至内无干心，然后蒸制或煮制至口尝稍有麻舌感。

同时，蒸制川乌也是从1985年版《中国药典》开始使用。《中国药典》中制川乌方法的改变可能与现代研究认为，川乌中所含双酯型生物碱是其造成毒性损伤的主要物质，可通过加热使双酯型生物碱水解而达到减毒增效的作用有关。因此从1977年版《中国药典》开始流行不添加辅料的方式炮制，但许多省市炮制规范还保留着使用黑豆、甘草、皂角等辅料来炮制川乌的方法，详情见表2。

2.2 浸泡流程对川乌质量的影响 现代炮制研究认为川乌炮制过程中减毒增效的主要机制是双酯型乌头碱受热水解生成单酯型乌头碱。因此，有学者舍去了浸泡这一工序，采用高压蒸制^[2]、高温烘制^[3]、微波^[4]等方法直接炮制川乌，生物碱可达现行版《中国药典》的标准。王哲等^[5]研究发现浸泡也会对乌头类生物碱产生影响，根据浸泡时间的不同双酯型乌头碱最高损失44.9%，单酯型最高损失40%。且浸泡时间过短，川乌饮片会出现干心，切制时掉边；浸泡时间过长，饮片水分含量过高，切制时易碎；浸泡时间合适，饮片易于切制，断面平坦，提示浸泡至内无干心还是具有一定的科学性的。另有研究表明^[43]浸泡不仅会降低酯型生物碱，同时川乌中总生物碱含量也会显著下降，且下降程度与浸泡时间成正比。

2.3 不同加热流程及物料对川乌质量的影响 随着科技的发展，对炮制理论研究的加深，有更多新的炮制设备用于川乌的炮制。川乌现代炮制工艺加热方式目前除了传统蒸制、煮制^[44]外，还新增了加压蒸制、微波加热、高温烘制等不同加热方式，主要的炮制目的是通过加热使毒性成分减少。从化学成分方面来看，川乌在60%微波火力只需炮制18~20 min即可达到当时现行版《中国药典》规定的生物碱类成分的含量要求^[4]。而高压蒸制(111 °C, 0.05 MPa)^[2]，高温烘制(110 °C)^[3]，蒸制(600 W)^[45]以及煮制^[45]达到当时现行版《中国药典》所定标准所需时间分别为1, 8, 5, 7 h。提示单从生物碱成分的含量来表征川乌饮片质量优劣可采用微波加热方法，炮制时间只需18~20 min。梁泽华等^[46]研究发现黑豆法与煮制法制川乌中双酯型生物碱含量

表2 《中国药典》及地方炮制规范记载的川乌炮制方法

Table 2 Processing methods of Aconiti Radix recorded in Chinese Pharmacopoeia and local processing specifications

辅料	炮制方法	出处
甘草、黑豆	取净川乌,用凉水浸漂,每日换水2~3次,泡至口尝无麻舌感为度,取出。用甘草、黑豆煎汤共煮透,至内无白心为止,取出,除去甘草、黑豆,干燥,即得。每100斤川乌,用甘草5斤,黑豆10斤(1斤=500g)	1963年版《中国药典》
生石灰	取净川乌,大小个分开,用水或饱和的生石灰水浸泡至内无干心,取出,加水煮沸4~6h,至取大个及实心者切开内无白心、口尝稍有麻舌感时,取出,晾至六成干或闷润后切片,干燥	1977年版《中国药典》
-	取川乌,大小个分开,用水浸泡至内无干心,取出,加水煮沸4~6h(或蒸6~8h)至取大个及实心者切开内无白心,口尝微有麻舌感时,取出,晾至六成干,切片,干燥	1985—2015年版《中国药典》
甘草、金银花	取原药材,除去杂质,大小分开,浸泡10~12d,每天换水2次,每3天倒缸1次,泡至口尝无麻辣感为度,洗净,取出,加甘草银花水,用武火煮3~4h,随时翻动,至内无干心为度,取出,晒4~5成干,切厚片,干燥,筛去碎屑	2008年版《北京市中药饮片炮制规范》
生姜、甘草、皂角	取净川乌片,加捣碎的生姜、皂角、甘草同泡(水淹过药面)至透心,连同辅料和浸液共煮至浸液吸干,内无白心微带麻味时取出,除去辅料,切厚片,干燥。每100kg川乌,用生姜、甘草、皂角各6.24kg 取净川乌,泡1~2d(每天换水1次),取出,切厚片。另取生姜、皂角、甘草捣绒煎汁过滤,滤液拌浸川乌2~3d,至容器内蒸4~8h,内无白心微具麻味为度。取出干燥	2006年版《重庆市中药饮片炮制规范及标准》
鲜姜、甘草	取净川乌,按大、小个分开,分别放入水中浸泡,春秋约7d,每天换水2次;夏季浸泡时间可适当缩短(防晒),每天换水3次;冬季浸泡时间可适当延长(防冻),每天换水1次,浸泡至内无干心时,捞出 另取鲜姜、甘草共置锅内,加适量水熬汁,去渣。放入浸泡好的川乌,先用武火煮沸后,改用文火加热保持沸腾,并不断翻动,煮至大个及实心者切开内无白心,口尝微有麻舌感时,取出。晒至六成干,回润透,切1.5mm片,晒干。每100kg川乌,用甘草5kg,鲜姜2kg	1986年版《吉林省中药饮片炮制规范》
豆腐	取生川乌,大小分档,水漂3~7d,待内无干心,洗净,与豆腐加水共煮3~4h,至口尝微有麻舌感时,取出,晾至六、七成干,切片,干燥。每生川乌100kg,用豆腐25kg	2015年版《浙江省中药饮片炮制规范》
黑豆、生姜	取净川乌大小分档,分别浸漂,夏秋5~7d,冬春7~10d,每天换水1~2次,至稍有麻辣感,捞出,与黑豆、生姜共煮,至无白心,取出,拣去黑豆、生姜残渣,晒至半干,切薄片,干燥。每川乌100kg,用黑豆10kg,生姜12.5kg	1980年版《江苏省中药饮片炮制规范》
甘草	取净川乌,大小个分开,用水浸泡至内无干心,取出。另取净甘草加水煎煮2次,将2次煎煮液合并与浸好的川乌共煮至内无生心,口尝微有麻舌感时,取出,晾至软硬适宜时,切薄片,干燥,即可。每川乌100kg,用甘草6.25kg	2012年版《天津市中药饮片炮制规范》
生姜	取净川乌,大小个分开,用清水漂7~10d,每天换水2~3次,取出晾干后,加入生姜汁拌匀、润透,取出,入甑内用武火蒸6~8h,取大个及实心者切开内无白心,口尝稍有麻舌感时,取出晾至六成干,切或刨薄片,干燥。每100kg川乌,用生姜25kg	2008年版《江西省中药饮片炮制规范》
白矾	川乌拣去杂质,用凉水浸泡,每天换水2~3次,泡至水面不见泡沫,初尝不麻舌,久嚼稍有麻舌感为度,取出,用矾水煮透,稍加晾晒,闷润后切片,晒或烘干。每100kg川乌用白矾20kg	1975年版《辽宁省中药炮制规范》
生姜、甘草、黑豆、白矾	将生川乌大小分档,用水浸泡,夏秋季泡10d左右,每天换水3次;春冬季泡15d左右,每天换水2次。泡至口尝微有麻辣感为度,捞出,移至锅内,加生姜、甘草、黑豆、白矾同煮,煮透为度,取出,除去黑豆、甘草、生姜,晾至半干,切顺刀片,干燥。每100kg川乌,用黑豆12kg,甘草和生姜各3kg	2005年版《河南省中药饮片炮制规范》
甘草、醋	将生川乌大小个分开,与甘草同置水中浸泡,夏秋季泡10d左右,每天换水3次;春冬季泡15d左右,每天换水2次。泡至口尝微有麻辣感为度,捞出,移至锅内,加醋与水适量同煮,煮至中央无白心为度,取出,晾至半干,切顺刀片,干燥。每100kg川乌,用甘草6kg,醋18kg	

差别不大,但米醋法中含量明显高于另外2种方法。陈敬苏等^[47]通过对比醋炙、清炒、酒制、蒸制川乌中生物碱的含量发现醋炙含量最高,其次分别为清炒、酒制、蒸制。说明用醋炮制川乌可提高其生物碱的含量,可能与醋会抑制单酯型生物碱的水解有关^[48]。

在药效方面,杨蕾等^[6]利用急性毒性实验、热板法镇痛实验、醋酸扭体实验、二甲苯耳肿胀实验比较了生川乌、蒸制品(蒸6h)、煮制品(煮2h)与加压蒸制品(127℃,0.15MPa蒸2h)之间的药效作用差

异,发现川乌经炮制后毒性显著下降,毒性排序为生品>煮制品>加压蒸制品>蒸制品,同时生品与煮制品镇痛作用显著,加压蒸制品与蒸制品则无此作用,提示川乌中毒性作用与镇痛作用可能存在一定联系;抗炎作用的排序为煮制品>生川乌>加压蒸制品>蒸制品;综合来看,川乌煮制既可降低其毒性,又能增强抗炎镇痛的作用。吴刚刚等^[7]则对比了川乌生品、醋制品、煮制品、黑豆制品的毒性及抗炎镇痛作用差异,这4组的半数致死量(LD₅₀)分别为5.36,56.77~72.09,57.15,83.95g·kg⁻¹,提示黑豆制川

乌可显著降低其毒性,镇痛效果排序为黑豆制品>醋制品>煮制品>生品,同时黑豆制品的抗炎作用也优于其他炮制品。另有研究表明蜜制川乌与当时现行版《中国药典》所载炮制方法(药典法)相比更能抑制染色体畸变,在抗遗传突变上优势明显,且蜜煮川乌在总生物碱及双酯型生物碱含量上都高于药典法,能够达到降毒存效的目的^[49-50]。表明蒸煮确实可明显降低川乌的毒性成分,但若在此基础上再加入辅料进行蒸煮,可进一步减少其毒性反应,甚至可大剂量临床使用,以促进其有效成分的协同作用,提高临床疗效。

2.4 多物料多流程制川乌的现代应用分析

2.4.1 处方中制川乌应用分析 自1985年版《中国药典》提出清水浸泡后蒸/煮的川乌炮制工艺后,现代临床应用多以使用药典法制川乌为主。中医临床治疗疾病通常选用复方,以多成分、多靶点的机制治疗疾病,故笔者查阅了200个含有川乌的中成药处方,发现处方中除了生川乌和药典法制川乌外,还有醋制川乌(参茸壮骨丸)和甘草银花炙川乌(复方小活络丸、药酒丸、透骨镇风丸等)2种添加物料的炮制工艺。其中醋制川乌主要用于肝肾不足所致风寒痹阻、腰膝冷痛。传统炮制理论认为醋制可引药入肝,具有增强川乌活血止痛的作用,现代研究表明米醋可促进川乌中双酯型生物碱(毒性成分)水解,抑制单酯型生物碱(主要药效成分)的水解,从而达到增效减毒的炮制目的^[48]。而甘草银花炙川乌主要用于疏风散寒、温通经络。孙思邈在《备急千金要方》中提出:“甘草,解百药毒,有人中巴豆、乌头毒,甘草入腹即定”,说明早在唐朝医家就发现甘草可缓和川乌毒性。同时,现代研究表明在煎煮过程中甘草的酸性成分可与生物碱络合成盐沉淀,在体内代谢过程中甘草成分可加快生物碱体内代谢和直接拮抗生物碱的毒性作用等3个方面来降低川乌毒性^[51]。而金银花本身具有清热解毒、疏散风热的功效,临床在治疗川乌中毒患者时,亦有给患者服用甘草、银花、生姜、绿豆水煎液的方法解毒^[52],表明甘草银花炙川乌在减少其毒副作用,增强川乌温通经络、疏风散寒功效方面具有一定的科学依据。

2.4.2 地方用制川乌应用分析 除处方中根据临床病证的不同,选择不同工艺炮制川乌外,不同地区根据地方用药特色的不同也存在多种川乌炮制方法。张的风等^[53]通过比较樟帮特色川乌炮制品(选用生姜、甘草、皂角为辅料进行漂煮)与药典法

制川乌,发现前者的酯型生物碱和总生物碱降低更显著,在临床应用过程中安全性更好。而云南白族有将乌头当作补药服用的习俗,一般用酒浸泡后可外用;菜油炸至黄心后,研成粉,可内服。此外,还有与猪肉、羊肉或狗肉(有时加生姜)炖至口尝无麻味后食用,可以达到祛风除湿、强筋健骨、有病治病以及无病强身的功效^[54]。黄琴伟等^[55]针对2015年版《浙江省中药炮制规范》中采用川乌与豆腐共煮的方法进行了研究,认为豆腐中所含的两性蛋白质可使生物碱沉淀而降低毒性,同时蒸煮后豆腐呈蜂窝状,表面积增大,有良好的吸附作用,进而吸附毒性成分,进一步降低毒性。

3 结语

从古至今,川乌的炮制方法的演变先后经历过单物料单流程、多物料多流程、无物料多流程(药典法)这几个阶段。现行版《中国药典》采用的炮制方法可能与现代研究^[56]认为其炮制机制为双酯型生物碱加热水解脱去乙酸生成单酯型生物碱(毒性约减少200倍),单酯型生物碱进一步脱去苯甲酸生成醇胺型生物碱(毒性约降低2000倍)有关。本课题组通过文献分析和实地调研发现制川乌实际生产过程中不同设备蒸煮效果不一样,部分设备按现行版《中国药典》时间蒸煮炮制过度,药效成分含量达不到要求。笔者认为这可能与未明确规定其工艺参数有关,且内无干心、口尝微有麻舌感这些性状指标存在主观意识影响。同时,大部分制川乌工艺优化都以6种生物碱含量变化为主,但有学者使用GC-MS和HPLC/ESI-MS等检测手段发现除了这6种生物碱,还在其他生物碱、挥发性成分、多糖等方面都有明显的种类及含量变化^[57-59]。

在药效方面研究发现,传统炮制理论认为加入不同辅料炮制川乌不仅可以增强其祛风除湿、温经散寒的作用,还能改变其性味归经,扩大临床应用范围。现代研究也表明加入辅料后不仅可显著降低川乌毒性,药效方面也更具优势。

综上所述,对于川乌炮制过程中是否添加辅料还有待商榷,对于古籍中为何采用多种辅料炮制川乌的目的及机制也有待进一步研究。同时,在川乌成分研究方面,应该抓住中药治病的优势(通过多成分、多靶点作用于机体),选择液质联用技术或气质联用技术揭示不同物料对川乌中化学成分含量及种类的影响。在药效研究方面可结合系统生物学、网络药理学或代谢组学等研究手段,深入研究川乌作用于疾病的分子机制,为今后建立更为合理

的川乌炮制工艺以及扩大其临床应用奠定基础。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:39-40.
- [2] 涂瑶生, 全智慧, 孙冬梅, 等. 川乌炮制工艺优化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5):13-16.
- [3] 林华, 方莉, 邓广海, 等. 川乌高温烘制工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(15):51-54.
- [4] 区炳雄, 龚又明, 林华, 等. 川乌微波炮制工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1):39-42.
- [5] 王哲, 谭鹏, 刘红玉, 等. 浸泡程度对川乌炮制品传统质量及生物碱成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(11):7-9.
- [6] 杨蕾, 陈裕明, 刘启福, 等. 川乌饮片急毒及药效学的实验比较[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(2):20-21.
- [7] 吴刚刚, 章小菁, 梁泽华. 川乌炮制品减毒增效的实验研究[J]. 绿色科技, 2011(6):163-165, 168.
- [8] 马王堆汉墓帛书整理小组. 五十二病方[M]. 北京:文物出版社, 1979.
- [9] 张仲景. 金匱要略方论[M]. 北京:人民卫生出版社, 1956.
- [10] 华佗. 华氏中藏经[M]. 北京:学苑出版社, 2007.
- [11] 雷教. 雷公炮炙论[M]. 上海:上海中医学院出版社, 1986.
- [12] 龚庆宣. 刘涓子鬼遗方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1956.
- [13] 蔺道人. 仙授理伤续断秘方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1957.
- [14] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1957.
- [15] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1956.
- [16] 王袞. 博济方[M]. 北京:商务印书馆, 1959.
- [17] 窦材. 扁鹊心书[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011.
- [18] 赵佶. 圣济总录[M]. 北京:人民出版社, 1962.
- [19] 陈无择. 三因极一病证方论[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007.
- [20] 陈自明. 妇人大全良方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1992.
- [21] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1985.
- [22] 朱佐. 类编朱氏集验医方[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2003.
- [23] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1959.
- [24] 王好古. 汤液本草[M]. 北京:人民卫生出版社, 1987.
- [25] 张从正. 儒门事亲[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 1997.
- [26] 朱橚. 普济方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1959.
- [27] 缪希雍. 先醒斋医学广笔记[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011.
- [28] 王肯堂. 证治准绳[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 2007.
- [29] 李时珍. 本草纲目[M]. 太原:山西科学技术出版社, 2014.
- [30] 李梴. 医学入门[M]. 北京:中国中医药出版社, 1995.
- [31] 张志聪. 本草崇原[M]. 北京:中国中医药出版社, 1992.
- [32] 王翊. 握灵本草[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012.
- [33] 喻昌. 医门法律[M]. 北京:中医古籍出版社, 2002.
- [34] 王维德. 外科证治全生集[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1964.
- [35] 鲍相璈. 增广验方新编[M]. 上海:上海锦章书局, 1940.
- [36] 稻生宣义. 炮炙全书[M]. 北京:中医古籍出版社, 1981.
- [37] 张璐. 本经逢原[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011.
- [38] 周岩. 本草思辨录[M]. 北京:人民军医出版社, 2015.
- [39] 刘仕廉. 医学集成[M]. 北京:中国中医药出版社, 2015.
- [40] 吴世昌. 奇方类编[M]. 北京:中医古籍出版社, 1988.
- [41] 郭裕, 祁方, 何宗德. 《耳鸣滴剂》治疗神经性耳鸣的临床观察[A]. 中国中西医结合学会耳鼻咽喉科专业委员会. 第四届全国中西医结合耳鼻咽喉科学术会论文汇编[C]. 北京:中国中西医结合学会, 2003:3.
- [42] 符纯清, 武桐, 吴伯伶, 等. 附子与干姜配伍研究的科学内涵探析[J]. 首都食品与医药, 2016, 23(16):80-81.
- [43] 李飞, 李东辉. 浸泡时间, 加热方式对川乌饮片质量的影响[J]. 北京中医药大学学报, 1995, 18(3):58-59.
- [44] 王瑞娟, 刘耀武. 药典法制川乌生物碱类成分的时量变化关系研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1):99-102.
- [45] 代堃, 孟凡, 王月, 等. 制川乌蒸煮法炮制工艺的优化[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(6):48-52.
- [46] 梁泽华, 尹丽娜, 杨燕, 等. 不同炮制方法对川乌双酯型生物碱含量的影响[J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(4):288-291.
- [47] 陈敬苏, 薛薇. 几种常见中药炮制工艺的摸索[J]. 中国医药指南, 2015, 13(36):35-36.20
- [48] 秦语欣, 谭鹏, 国伟, 等. 米醋对制川乌生物碱的影响[J]. 中成药, 2015, 37(4):828-831.

- [49] 黄青,刘启福,李飞,等.川乌不同炮制品提取物的致突变与抗突变作用研究[J].北京中医药大学学报,2002,25(2):41-43.
- [50] 李飞,刘曦,杨蕾.乌头蜜制的工艺研究及主要生物碱的含量测定[J].北京中医药大学学报,2003,26(6):57-60.
- [51] 马丽娜,叶祖光,张广平.从体外成分变化-体内代谢-生物效应拮抗解析附子甘草配伍减毒作用机制[J].中国中药杂志,2019,44(19):4165-4170.
- [52] 王朝晖.乌头附子中毒的护理[J].护理学杂志,1989,4(1):33-35.
- [53] 张的风,朱小华.川乌炮制工艺研究[J].江西中医药大学学报,2001,13(3):113.
- [54] 何可群,李相兴.特殊的补药——乌头、附子在白族民间的应用调查[J].中国民间疗法,2017,25(4):68-69.
- [55] 黄琴伟,郭增喜,马临科,等.《浙江省中药炮制规范》2015年版中常用毒性中药饮片炮制方法浅析[J].中国现代应用药学,2016,33(6):786-789.
- [56] 洪波,仇永清.附子中双酯型乌头碱类成分水解减毒机理的密度泛函理论研究[J].分子科学学报,2008,24(3):216-219.
- [57] 王加,王淼,翁琰,等.GC-MS法分析川乌炮制前后挥发性成分[J].沈阳药科大学学报,2014,31(8):622-628.
- [58] 王蕾,张语凡,王鑫,等.生川乌片炮制过程中5-HMF含量随炮制时间的变化规律研究[J].中医药信息,2017,34(3):17-20.
- [59] 林宏英,苏畅,段天璇,等.基于HPLC/ESI-MS技术的川乌加热前后化学成分变化[J].中国现代中药,2015,17(3):208-211.

[责任编辑 刘德文]