

枳壳炮制历史沿革及炮制品现代研究进展

祝婧, 叶喜德, 吴江峰, 钟凌云*, 童恒力, 张金莲*
(江西中医药大学药学院, 南昌 330004)

[摘要] 枳壳炮制历史悠久,炮制方法较多,除目前主流饮片品种生枳壳与麸炒枳壳外,历代文献还记载有面炒、米炒、炒焦、炒炭、盐制、蜜制、药汁制等17种炮制方法。笔者拟对古今文献进行全面查阅和梳理,通过厘清枳壳的炮制历史沿革,分析枳壳的现代研究现状,总结了产地加工、炮制工艺、炮制前后化学成分和药理作用等现代研究进展,并对枳壳炮制的后续研究工作提出设想,以期为筛选枳壳优势饮片品种、规范特色饮片炮制工艺、阐释炮制科学内涵、提升药材资源利用率提供参考依据。

[关键词] 枳壳; 炮制; 历史沿革; 炮制工艺; 化学成分; 药理作用; 作用机制

[中图分类号] R22;R943.1;R28;G353.11;R926 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)20-0191-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191352

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190317.0941.001.html>

[网络出版时间] 2019-03-19 9:58

Historical Evolution and Modern Research Progress of Processed Products of Aurantii Fructus

ZHU Jing, YE Xi-de, WU Jiang-feng, ZHONG Ling-yun*, TONG Heng-li, ZHANG Jin-lian*
(School of Pharmacy, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] The processing of Aurantii Fructus has a long history and many methods. In addition to the current mainstream varieties of raw products and stir-fried products with bran of Aurantii Fructus, other 17 processing methods, such as stir-fried with rice, processed with salt, honey and medicinal juice, are recorded in the literature of past dynasties. Through a comprehensive review and sorting out of ancient and modern literature, this paper clarifies the historical evolution of the processing of Aurantii Fructus, through clarifying the historical evolution of processing and analyzing the present situation of modern research on Aurantii Fructus, summarizes the modern research progress on processing in production place, processing technology, chemical compositions and pharmacological effects before and after being processed, and puts forward some ideas for the follow-up research on processing of Aurantii Fructus, in order to provide reference for screening the dominant varieties, standardizing the processing technology, explaining the scientific connotation of processing, and improving the utilization ratio of medicinal resources of Aurantii Fructus.

[Key words] Aurantii Fructus; processing; historical evolution; processing technology; chemical composition; pharmacological effect; mechanism of action

[收稿日期] 20181221(018)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2018YFC1707206);江西省自然科学基金项目(20192BAB215055);国家中医药管理局公益性行业科研专项(201507002-2);国家自然科学基金项目(81560651);江西省卫生健康委员会科技计划项目(20195646);江西省中药学一流学科专项科研基金项目(JXSYLXK-ZHYA0041)

[第一作者] 祝婧,博士,讲师,从事中药饮片炮制机制研究,Tel:0791-87118995,E-mail:277836041@qq.com

[通信作者] *钟凌云,博士,教授,博士生导师,从事中药饮片质量标准与炮制机制研究,Tel:0791-87118939,E-mail:ly1638163@163.com;

*张金莲,博士,教授,硕士生导师,从事中药饮片质量标准研究,Tel:0791-87118995,E-mail:173059288@qq.com

枳壳为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* 及其栽培变种的干燥未成熟果实,功效理气宽中、行滞消胀,主治胸胁气滞、胀满疼痛、食积不化等证,以枳实之名始载于《神农本草经》,其中有“主大风在皮肤中……除寒热结,止利,长肌肉,利五脏,益气轻身”的记载^[1],直至《雷公炮炙论》^[2]中首次收载有枳壳,正式将二者进行了区分。枳壳临床应用广泛,历代本草和医籍对枳壳炮制方法的记载颇多,如净制、切制、火制和加辅料制等。现代对于枳壳炮制研究也较为深入,在炮制工艺、炮制前后化学成分及药理作用变化方面均开展了大量工作。本文拟通过系统性地对历代本草医籍、历版《中国药典》、各地方炮制规范以及现代研究文献中枳壳的研究情况进行总结与分析,以期为该药材的临床应用提供思路,并为枳壳炮制的深入研究提供参考。

1 枳壳的炮制历史沿革

枳壳的炮制工艺始载于《雷公炮炙论》^[2],其中有“凡用时,先去瓢,以麸炒过,待麸焦黑,遂出,用布拭上焦黑,然后单捣如粉用”的记载,首次提出去瓢、捣粉、麸炒的炮制方法,其中去瓢和麸炒作为枳壳主流炮制工艺在历代本草医籍中均有记载,并一直沿用至今;而在枳壳切制方法方面,此后历代文献记载多以剉、切为大块或薄片为主,未沿用捣粉这一工艺。关于枳壳去瓢的目的,普遍认为有以下两方面,一是通过去瓢而除去非药用部位;二是降低药物的副作用,如明代《本草蒙筌》^[3]中有“去瓢免胀”的论述;经切制后,则有易于药味煎出以保证疗效,且便于临床调剂;关于麸炒的目的,《医宗粹言》^[4]记载“消食去积滞用麸炒,不尔气刚,恐伤元气”,《本草蒙筌》^[3]中亦有“麦麸皮制抑酷性勿伤上膈”的论述,均认为麸炒可缓和药物峻烈之性,免伤元气。《中药炮制经验集成》^[5]中也有“麸炒可降低其燥性和寒性,增强健胃和中作用”的论述。此外,历代文献还记载有清炒、炒焦、炒炭、炮、煨、蒸、面炒、米炒、醋制、盐制、蜜制、浆水制、米泔制、药汁制等 17 种炮制方法,而关于上述炮制方法制药目的,部分可见于文献记载,如清代《本草正义》^[6]中提出了枳壳“苦凉微酸,炒熟性平”的观点,认为清炒后可缓和药性;清代《本草便读》^[7]记载“欲制其燥性,助其消导,可炒黑用之”,认为枳壳炒炭可增强宽中除胀的作用,此观点有别于“炒炭止血”的传统理论;枳壳经醋制被认为可引药入肝“以治妇人之疾”^[8];煨制则擅长宽胸除痞,可“破至高之气”^[4];明代《先醒斋医学广笔记》^[9]收录有“槐花同炒,去槐花”的槐花

制枳壳的方法,可“治肠风下血”;《婴童百问》^[10]所载巴豆制枳壳及《鲁府禁方》^[11]所载巴豆制醋煮枳壳,均可用治小儿痰咳喘满、不进乳食、虫积积热等证;《医学纲目》^[12]中记载了四炒枳壳丸可治气血凝滞、腹内蛊胀。关于枳壳炮制的历史沿革简况见表 1。

2 枳壳现代炮制方法概述

枳壳的现代炮制仍以麸炒法为主流,但各地亦保留了其独具特色的炮制方法。为传承和规范中药饮片炮制工艺,自建国以来,国家与各地方中医药管理部门相继制定颁布了《中国药典》《全国中药炮制规范》^[39]以及各省(市、自治区)中药饮片炮制规范。历版《中国药典》均只收载枳壳与麸炒枳壳,而各地方炮制规范收载的炮制方法有生用、麸炒、发酵、蜜麸(糠)炒、炒焦、炒炭、盐制、蜜制等,对历版《中国药典》及各地方标准收载的枳壳炮制方法概况进行全面梳理,结果见表 2。

3 枳壳炮制品的现代研究

3.1 产地趁鲜切制研究

枳壳一般于每年大暑前后,果皮青绿时采收。传统产地加工方法为将鲜果对半横剖,晒干或低温烘干。经此法处理所得枳壳药材,需经水处理润软后切制,再干燥成为饮片。传统产地加工及炮制生产中反复进行水、热处理,会对枳壳中挥发油、生物碱、黄酮苷等挥发性与水溶性成分造成一定损失。针对中药产地加工与炮制生产环节交叉重复,加工操作繁琐,易导致中药饮片有效成分流失等问题,国家中医药管理局于 2015 年启动了公益性行业专项——“30 种中药饮片产地加工与炮制生产一体化关键技术规范研究”,选择了枳壳等 30 种中药作为研究对象,将中药饮片产地加工与炮制生产相关工序进行有机整合,建立中药产地加工与炮制生产一体化工艺规程,以期优化中药饮片生产环节、提高饮片质量。

在枳壳产地趁鲜切制的研究中,祝婧等^[60]研究发现,枳壳趁鲜切制最佳工艺为鲜枳壳横向对半切,晾晒 3 d,切制厚度 3 cm,50 ℃ 条件下干燥 4 h。在此基础上,王凤娇等^[61]比较了枳壳传统饮片与趁鲜切制饮片主要成分含量的差异,发现江西新干与重庆产枳壳趁鲜切制饮片中柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷及辛弗林含量均高于传统饮片,表明大多数产地枳壳趁鲜切制饮片主要成分含量高于传统饮片。罗雪晴等^[62]以肠推进率、胃排空率、胃泌素、全血黏度等为指标,对枳壳趁鲜切制饮片与传统饮片进行了等效性研究,发现 2 种饮片在促胃肠动力方面差异

表 1 枳壳炮制的历史沿革简况

Table 1 Progress of historical evolution of Aurantii Fructus processing

朝代	品名	炮制方法	出处
南北朝	麸炒枳壳	凡用时,先去瓢,以麸炒过,待麸焦黑,遂出,用布拭上焦黑,然后单捣如粉用	《雷公炮炙论》 ^[2]
唐	枳壳	用当去核及瓢乃佳	《新修本草》 ^[13]
	炒枳壳	炒令焦黄	《经效产宝》 ^[14]
	麸炒枳壳	麸炒去皮瓢	《颅凶经》 ^[15]
宋	枳壳	去瓢子皮膜	《博济方》 ^[16]
	枳壳	入药浸软剉	《重修政和经史证类备用本草》 ^[17]
	枳壳	去瓢薄切	《传信适用方》 ^[18]
	炒枳壳	慢火炒令变紫黑色	《类编朱氏集验医方》 ^[19]
	枳壳炭	烧成黑灰存性	《博济方》 ^[16]
	炮枳壳	炮,去瓢	《类编朱氏集验医方》 ^[19]
	麸炒枳壳	以麸炒焦,候香熟为度	《太平惠民和剂局方》 ^[20]
	米泔制麸炒枳壳	米泔浸三宿,逐日换水,去瓢,再浸一宿控干,麸炒	《圣济总录》 ^[21]
	面炒枳壳	面炒去瓢	《产育宝庆集》 ^[22]
	醋制枳壳	麸炒微黄,去瓢,捣罗为末,以米醋一升,慢火熬如汤	《太平圣惠方》 ^[8]
酒制枳壳	针扎于灯上烧存性,入酒中浸过	《圣济总录》 ^[21]	
元	枳壳	去白瓢	《世医得效方》 ^[23]
	枳壳	捣细	《卫生宝鉴》 ^[24]
	煨枳壳	去瓢,面裹煨	《瑞竹堂经验方》 ^[25]
	面炒油润枳壳	剉片麦面炒过,仍以清油润透一宿焙开	《活幼心书》 ^[26]
	面炒枳壳	面炒	《世医得效方》 ^[23]
明	枳壳	不去白、去瓢净	《普济方》 ^[27]
	枳壳	切片晒干,勿炒,为末	《本草纲目》 ^[28]
	炒枳壳	熬炒微黄	《普济方》 ^[27]
	煨枳壳	热水浸一时,取起晾干,慢火煨透热即起,切片用	《医宗粹言》 ^[4]
	麸炒枳壳	以小麦麸炒至麸焦,去麸用	《本草纲目》 ^[28]
	米炒枳壳	陈粟米同炒令黄赤,米不用。用糯米浸,控干,炒赤色	《普济方》 ^[27]
	泔水制面炒枳壳	泔水浸,面炒	《保婴撮要》 ^[29]
	萝卜制枳壳	萝卜汁浸,炒	《奇效良方》 ^[30]
	巴豆制枳壳	以水润之,以巴豆四十九粒去皮同炒,去巴豆	《婴童百问》 ^[10]
	槐花制枳壳	槐花同炒,去槐花	《先醒斋医学广笔记》 ^[9]
	醋制枳壳	用巴豆七粒,去壳入内,十字缚定,好醋反复煮软,去巴豆切片焙干	《鲁府禁方》 ^[11]
	四炒枳壳丸	四两,去穰,切作指面大块,分四处。一两,用苍术一两同炒黄,去苍术;一两,用萝卜子一两同炒黄,去萝卜子;一两,用干漆一两同炒黄,去干漆;一两,用茴香一两同炒黄,去茴香。止用枳壳为细末	《医学纲目》 ^[12]
清	枳壳	剉去内中瓢	《幼幼集成》 ^[31]
	炒枳壳	炒	《医方集解》 ^[32]
	枳壳炭	烧黑存性	《本草述》 ^[33]
	麸炒枳壳	麸炒去瓢	《医宗金鉴》 ^[34]
	醋枳壳	醋炒	《医宗金鉴》 ^[34]
	酒枳壳	火酒煮、切片,炒	《医学从众录》 ^[35]
	盐枳壳	盐炙	《妇科玉尺》 ^[36]
	蜜枳壳	蜜水炒	《医醇贍义》 ^[37]
	蒸枳壳	蒸、饭上蒸	《良朋汇集经验神方》 ^[38]

表 2 枳壳的现代炮制概况

Table 2 Progress of modern processing of *Aurantii Fructus*

来源	饮片名称	炮制方法
1985, 1990, 1995, 2000, 2005, 2010, 2015 年版《中国药典》	枳壳	除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核
	麸炒枳壳	取枳壳片,照麸炒法炒至色变深
1977 年版《中国药典》	枳壳	除去杂质,洗净,润透,切片,干燥后筛去碎落的瓢核
	炒枳壳	取枳壳片,照麸炒法(附录 18 页)炒至色变深
1963 年版《中国药典》	枳壳	挖去瓢核,用水洗净,捞出,润至发软用手能捏对折为度,切片,干燥即得
	炒枳壳	将麸皮撒于加热的锅内,待烟冒出时,加入枳壳片,炒至淡黄色,取出,筛去麸皮,放凉即得
1988 年版《全国中药炮制规范》 ^[39]	枳壳	取原药材,除去杂质,洗净、润透、切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核
	麸炒枳壳	取麸皮撒入热锅内,用中火加热,待冒烟时,加入枳壳片。迅速拌炒至深黄色。麸皮呈焦黄色时,取出,筛去焦麸皮,放凉。每枳壳片 100 kg,用麸皮 10 kg
2015 年版《浙江省中药饮片炮制规范》 ^[40]	麸枳壳	取枳壳饮片,照麸炒法用蜜炙麸皮迅速翻炒至表面深黄色时,取出,筛去麸皮,摊凉。每枳壳 100 kg,用蜜炙麸皮 10 kg
	蜜枳壳	取枳壳饮片,照蜜炙法炒至不黏手时,取出,摊凉。每枳壳 100 kg,用炼蜜 15~20 kg
	枳壳炭	取枳壳饮片,照炒炭法炒至浓烟上冒,表面焦黑色、内部棕褐色,微喷水,灭尽火星,取出,晾干
2005 年版《安徽省中药饮片炮制规范》 ^[41]	枳壳	取原药材,除去杂质,洗净,润透,除去瓢核,切薄片,干燥,筛去碎屑
	麸炒枳壳	取净枳壳片,照麸炒法(附录 I)炒至表面深黄色。每 100 kg 枳壳,用麦麸 10 kg
2008 年版《北京市中药饮片炮制规范》 ^[42]	麸炒枳壳	取原药材,除去瓢,浸泡 1~2 h,取出,闷润 24~48 h,至内外湿度一致,切薄片,干燥,筛去碎屑。取麸皮,撒入热锅内,待冒烟时,加入枳壳片,迅速翻动,用中火炒至表面黄色,取出,筛去麸皮,晾凉。每 100 kg 枳壳片,用麸皮 10 kg
2006 年版《重庆市中药饮片炮制规范及标准》 ^[43]	枳壳	除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核
	麸炒枳壳	取净枳壳片,照麸炒法炒至黄色
2012 年版《福建省中药饮片炮制规范》 ^[44]	盐枳壳	除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核。取枳壳片,照盐炙法(附录 II)炒至盐水被均匀吸收,取出,放凉
	炒枳壳	除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核。取枳壳片,照清炒法(附录 II)炒至色略深
1986 年版《吉林省中药炮制标准》 ^[45]	枳壳片	除去瓢核,洗净,喷水,润透,切 2 mm 片,阴干或晒干
	炒枳壳片	取麦麸撒入热锅,待冒浓烟时加入枳壳片,不断翻动炒至变黄时,取出,筛去麦麸。每 100 kg 枳壳片,用麦麸 10 kg
2008 年版《上海市中药饮片炮制规范》 ^[46]	生枳壳	将原药除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥,筛去灰屑及脱落的瓢核
	蜜麸炒枳壳	取生枳壳,照麸炒法(附录 I)用蜜炙麸皮炒至淡黄色,筛去蜜炙麸皮及脱落的瓢核
	枳壳炭	取生枳壳,照清炒法(附录 I)炒至外呈黑褐色,内棕褐色,筛去灰屑及脱落的瓢核
2002 年版《江苏省中药饮片炮制规范》 ^[47]	枳壳	取原药材,除去杂质及霉烂变黑者,洗净,润透,切薄片,干燥,筛去灰屑
	麸炒枳壳	取麸皮置锅内,武火加热,待冒烟时,迅速加入净枳壳片,炒至表面呈深黄色,麸皮呈焦黄色时,取出,筛去麸皮。每 100 kg 枳壳,用麸皮 10 kg
2005 年版《贵州省中药饮片炮制规范》 ^[48]	枳壳	取原药材,除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥,筛去碎落的瓢核
	麸炒枳壳	取净枳壳片,照麸炒法(附录一炮制通则)炒至色变深

续表 2

来源	饮片名称	炮制方法
1977 年版《四川省中药饮片炮制规范》 ^[49]	麸炒枳壳	取枳壳,去瓢,用水微泡(夏、秋泡 1~2 h,春、冬泡 3~4 h),捞起,润透,切成薄片,干燥,用麸炒法,炒至淡黄色为度
2018 年版《天津市中药饮片炮制规范》 ^[50]	炒枳壳	取原药材,洗净,润透,切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核。另将锅加热,投入麸皮,待冒烟时将枳壳片投入锅中,迅速翻炒至显火色,取出,放凉,筛去麸皮。每净枳壳 100 kg,用麸皮 3 kg
2008 年版《江西省中药饮片炮制规范》 ^[51]	枳壳	除去杂质,洗净,润透,切薄片,低温干燥后,筛去碎落的瓢核
	风眼枳壳片	取原药,挖去内瓢,洗净,润软,向内对折,用枳壳夹压扁,装入枳壳榨内榨紧定型,3~4 d 至表皮水分干燥,两边紧叠为度,横切为人字片,低温干燥
1975 年版《辽宁省中药炮制规范》 ^[52]	麸炒枳壳	取枳壳片,照麸炒法(附录二)用麦麸或谷糠炒至色转微黄。每 100 kg 枳壳,用麦麸或谷糠 20 kg
	枳壳	拣净杂质,洗净,润透,切片,晒或烘干
1986 年版《云南省中药饮片炮制规范》 ^[53]	炒枳壳	将麦麸撒于加热的锅内,待冒烟时,投入枳壳片,炒至淡黄色,取出,筛去麦麸。枳壳片每 100 kg 用麦麸 5~10 kg
	枳壳	取原药拣净杂质,大小分开,用水浸泡,大个冬春浸泡约 4 h,小个浸泡约 2 h,捞出,大个吸润约 18 h,小个吸润约 24~30 h;夏秋大个浸泡约 2 h,小个浸泡 1 h,捞出,大个吸润约 24~30 h,小个吸润约 12~16 h;吸透心后,取出,刨成厚约 1.5~2 mm 的薄片,晒干
2007 年版《广西壮族自治区中药饮片炮制规范》 ^[54]	麸炒枳壳	取生枳壳片,每 50 kg 用炙麦麸 5 kg,撒入锅内,待冒白烟时,将药片倒入锅内,迅速炒至呈淡黄色时,取出,稍湿,筛去麸皮,即可
	枳壳	除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核
1980 年版《甘肃省中药饮片炮制规范》 ^[55]	麸炒枳壳	取麦麸,撒在热锅内,加热至冒烟时,加入生枳壳,炒至黄色,取出,筛去麸皮,放凉。每 100 kg 生枳壳用麦麸 5~10 kg
	枳壳	除去杂质,挖去内瓢,用清水浸泡 2 h 左右,捞出,润透,压扁,切片,晾干
2010 年版《湖南省中药饮片炮制规范》 ^[56]	炒枳壳	将锅用武火烧热,撒入麸皮,再取枳壳片倒入,立即搅拌,炒成黄色时,出国,放凉,筛去麸皮。每枳壳 100 kg,用麸皮 10 kg
	焦枳壳	将枳壳片用武火炒成深黄色时,出锅,摊开,放凉
1990 年版《山东省中药炮制规范》 ^[57]	枳壳	取原药材,除去杂质,洗净,润透,切薄片,干燥后筛去碎落的瓢核
	麸炒枳壳	取净枳壳,照麸炒法(附录 I)炒至颜色变黄或加深
1979 年版《湖北中草药物炮制规范》 ^[58]	枳壳	除去瓢核及杂质,略泡,洗净,润透,切薄片,干燥
	麸炒枳壳	先将锅用武火加热,均匀撒入麦麸皮,待冒烟时,投入净枳壳片,急翻速搅,熏炒至呈黄色时,及时取出,筛去焦麦麸,放凉。每 100 kg 枳壳片,用麸皮 10 kg
1974 年版《河南省中药材炮制规范》 ^[59]	枳壳	拣去杂质,洗净,沥干,置适宜容器内,润透后切薄片,晒干或低温烘干,筛去瓢核
	麸炒枳壳	将锅烧至微红,撒入麸皮,待起烟时投入枳壳片,不断翻动,炒至黄色,取出,筛去麸皮。每枳壳 1 斤(500 g),用麸皮 2 两(62.5 g)
	枳壳	拣去杂质,挖去瓢核,清水洗净,捞出,润透后,切片 1 mm 厚,晒干
	麸炒枳壳	先将麸皮撒于锅内,待麸皮冒烟时,倒入枳壳片,用中火炒至表面呈黄色为度,取出,除去麸皮,放凉。每 500 g 枳壳,用麸皮 60 g

不显著,而血液流变性指标差异显著,综合分析,确定趁鲜切制饮片与传统饮片在胃肠动力效应方面具

有等效性。

3.2 炮制工艺研究 2015 年版《中国药典》收载有

枳壳与麸炒枳壳 2 个饮片品种,明确了二者的炮制方法,但未完全规范炮制工艺技术参数,不利于推进枳壳饮片的标准化生产。为进一步规范枳壳炮制工艺,建立枳壳各饮片品种生产标准操作规程(SOP),目前在优选枳壳炮制工艺方面已开展了大量研究。如生品切制研究方面,张水寒等^[63]采用 Box-Behnken 效应面法考察浸泡时间、闷润时间、饮片厚度和干燥温度对枳壳饮片质量的影响,结果表明枳壳切制的最佳工艺参数为药材浸泡 2 h,闷润 2 h 后切成 2 mm 薄片,55 ℃干燥后筛去碎落的瓢核。魏玲等^[64]采用正交试验,以枳壳饮片中的药效成分橙皮内酯水合物、马尔敏、川陈皮素、红橘素和葡萄内酯的总量、醇溶性浸出物含量、挥发油含量、饮片性状和肠推进率为指标,对枳壳饮片麸炒工艺进行研究,确定最佳工艺条件为温度 190 ℃,加麸量 10%,时间 9 min。在对枳壳特色饮片炮制工艺研究方面,张金莲等^[65]采用正交试验对蜜麸枳壳炮制工艺进行研究,结果表明枳壳蜜麸炒最佳工艺为温度 200 ℃,时间 120 s,加麸量 10%,加蜜量 15%。宁希鲜等^[66]以柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷及醇溶性浸出物含量的综合评分为指标,对江西特色蜜糠枳壳的炮制工艺进行了优选,确定最佳炮制工艺为炒制时间 80 s,加蜜糠量 0.10 g·g⁻¹,炮制温度 240 ℃。发酵枳壳为江西及岭南地区的特色炮制方法,张栋健等^[67]通过研究发现,枳壳饮片经发酵后可产生新成分、提升部分原有活性成分含量,并选取所产生的新成分作为指标优选枳壳发酵工艺,确定最佳工艺为在温度 30 ℃,相对湿度 70%的条件下发酵 7 d。

3.3 炮制前后的化学成分研究 枳壳中化学成分复杂,目前普遍认为含有挥发油、生物碱、黄酮、三萜内酯、香豆素、维生素、果胶等成分,围绕炮制前后成分所发生的量变或质变情况,目前已开展了以下研究。施学骄等^[68]通过比较枳壳果皮与核瓢中有效成分含量,发现果皮中辛弗林、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷等成分含量均大于核瓢,且核瓢因含水量高而极易发霉变质,故认为传统炮制除去核瓢具有一定科学性;但因为核瓢中存在有效成分,建议考虑对其进行进一步综合利用。张金莲等^[69]利用 RP-HPLC 研究了不同炮制方法对枳壳中活性成分的影响,发现枳壳经麦麸或蜜麸炒制可使黄酮苷类成分含量增加,脂溶性成分含量减少;经发酵后黄酮苷类成分含量减少,脂溶性成分含量增加。在对枳壳不同炮制品中挥发性成分研究方面,于欢等^[70]分析后发现,与生品相比,麸炒枳壳产生了新化合物

38 种、蜜糠枳壳产生了新化合物 48 种、蜜麸炒枳壳产生了新化合物 77 种,其中柠檬烯,γ-萜品烯,β-月桂烯,α-松油醇,3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇,(-)-斯巴醇等成分变化较大。张栋健等^[71]利用 UHPLC-Q-TOF-MS 检测并比较了枳壳炮制前后化学成分变化情况,发现枳壳发酵后可产生圣草酚-7-O-葡糖苷、橙皮素-7-O-葡萄糖苷和 5-去甲基川陈皮素 3 个新成分,并显著增加柚皮素和橙皮素含量;麸炒枳壳和蒸枳壳无新增成分,反而使原有成分含量降低,故而推测发酵法可提升枳壳的生物活性和生物利用率。

3.4 炮制前后的药理作用研究 传统中医药理论认为,枳壳生品燥性较强,经炮制后可缓和辛燥之性,并增强理气健脾的功效。基于上述传统用药经验,刘孝乐^[72]通过研究枳壳生、炒品的药理作用,发现枳壳水煎液对兔离体肠管具有抑制作用,对兔离体子宫具有兴奋作用,并可促进小鼠胃肠推进运动;经麸炒后作用强度较生品缓和,符合炮制降低燥性的传统理论。

现代中药研究中,挥发油被普遍认为是中药燥性成分的主要物质基础之一。张金莲等^[73]分别研究了枳壳和樟帮发酵枳壳挥发油的急性毒性,结果发现枳壳挥发油为低毒,而樟帮发酵枳壳挥发油为无毒,推测 2 种挥发油化学成分种类及含量的差异,可能是造成其毒性差异的原因。祝婧等^[74]以大鼠饮水量、排尿量、肾水通道蛋白 3(AQP3)含量、血清环磷酸腺苷(cAMP)与血清环磷酸鸟苷(cGMP)比值为评价指标,考察了枳壳生品、麸炒枳壳、蜜麸枳壳的燥性;以大鼠胃残留率和小肠推进率,血清胃动素(MTL),血管活性肠肽(VIP),降钙素基因相关肽(CGRP)含量为指标,评价炮制对功能性消化不良(FD)大鼠胃肠功能的影响。结果发现麸制可缓和生品伤津之弊,以蜜麸枳壳作用最佳;枳壳生、制品均能恢复 FD 大鼠胃肠功能,麸炒枳壳治疗作用最佳。在药效学研究结果的基础上,祝婧等^[75]进一步研究了枳壳生、制品对正常大鼠胃窦、结肠酪氨酸激酶膜受体基因(c-kit)和干细胞因子(SCF)mRNA 表达的影响,发现长期高剂量服用枳壳生品能显著抑制正常大鼠胃肠道 c-kit 和 SCF mRNA 的表达,进而影响胃肠道 Cajal 间质细胞的数量和功能,从而造成肠燥便秘;麸炒枳壳与蜜麸枳壳均能减少生品所产生的肠道燥性效应,且蜜麸炒品所表现出的肠道燥性最小。

4 讨论

枳壳临床应用广泛、炮制方法众多。由表 1 可知,枳壳炮制历史沿革收录的炮制方法有 17 种,尤以净制去瓢和麸炒法贯穿于各个历史时期并传承至今,2015 年版《中国药典》记载有去瓢生品和麸炒枳壳。由表 2 可知,除上述炮制方法外,各地方炮制规范中还记载有蜜麸炒枳壳、糠炒枳壳、凤眼枳壳片等地方特色饮片品种。

在炮制工艺方面,因 2015 年版《中国药典》以及各地方炮制规范中对工艺参数和火候的表述过于广泛,缺乏量化指标和完整统一的饮片质量标准,对于饮片生产的实际参考价值不大。为解决上述问题,推进研究成果的应用转化力度,已有众多学者对趁鲜切制枳壳、麸炒枳壳、蜜麸(糠)炒枳壳等饮片的炮制工艺进行研究,优选出了定性、定量的工艺参数,对于指导饮片生产具有积极意义。但上述文献中关于炮制工艺的研究,通常选取有效成分或浸出物含量作为评价指标,加权后优选工艺参数。但枳壳中化学成分复杂,药效可能为其中若干种成分共同作用的结果,在暂未明确枳壳质量标志物(Q-Marker)的前提下,仅靠随机选择一种或数种成分作为工艺优选指标,无法全面衡量药物质量。笔者认为在进行炮制工艺优选时,还应结合与枳壳理气健脾、行气宽中等功效相关的药效指标进行综合加权,建立“成分-药效”关联评价体系,为优选枳壳炮制工艺提供全面支撑。此外,产地趁鲜切制与加工炮制一体化作为未来饮片生产的趋势,对于枳壳趁鲜切制工艺的研究亦为当前的热点,目前已有文献报道主要集中在工艺优选及其与传统枳壳饮片部分化学成分与部分药效指标的比较方面,研究指标不够全面,且未能引入合理的数理统计方法对 2 种饮片进行等量性与等效性的换算,无法全面分析枳壳传统饮片与趁鲜切制饮片的量效关系。在后续研究中,应在进一步明确枳壳物质基础甚至是 Q-Marker 的基础上,结合现代统计学方法综合考察 2 种饮片的等量性与等效性,为枳壳趁鲜切制饮片的中医临床应用提供支撑。

传统炮制理论认为“减燥增效”为枳壳主要炮制目的,但是对于枳壳炮制机制的阐释,目前大多停留在该过程的两端,即成分变化和药效变化层面,而对将这两方面有机关联的关键环节研究不够深入,更是缺乏对药效作用进行必要的生物学功能验证,难以深入阐释枳壳作用机制以及炮制内涵。笔者认为,枳壳在炮制中经过加热、发酵或加入辅料后,其

效应成分会发生量变和质变,成分的变化会引起其所作用的机体靶蛋白表达水平发生改变,进而影响相关信号通路而发挥“减燥增效”的炮制目的,上述假说是否合理,尚需进行相关研究进行论证。

通过梳理现代研究文献可知^[64-67],目前已初步开展了对于江西特色枳壳凤眼片、蜜麸枳壳、蜜糠枳壳以及岭南特色发酵枳壳的研究工作,在对研究结果进行综合分析后发现,上述特色炮制品较之麸炒枳壳在物质基础、药效作用或缓和药性等方面更具一种或数种优势,甚至可能具备更高的临床应用价值,但受限于炮制工艺较为复杂,加之炮制机制不明确、炮制规范缺乏而导致技术濒临失传,无法满足中医临床独特用药需求。因此,在枳壳炮制的后续研究中,应充分挖掘枳壳特色饮片品种的临床应用价值,在明确原始炮制意图的基础上去伪存真,采用数理统计学方法将主要成分及药效指标进行有机关联,筛选优势饮片品种。在此基础上,规范枳壳优势饮片的炮制工艺参数,结合现代分析检测手段阐释炮制原理,并制定饮片质量标准,为传承特色炮制技艺与提升枳壳药材资源的利用率奠定科学基础。

[参考文献]

- [1] 马继兴. 神农本草经辑注[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:285-286.
- [2] 雷敦. 雷公炮炙论[M]. 王兴法,辑校. 上海:上海中医药大学出版社,1986:76.
- [3] 明·陈嘉谟. 本草蒙筌[M]. 王淑民,点校. 北京:人民卫生出版社,1988:221-222.
- [4] 明·吴崑. 医宗粹言[M]. 台北:新文丰出版公司,1978:49.
- [5] 中国中医研究院中药研究所. 中药炮制经验集成[M]. 北京:人民卫生出版社,1969:193.
- [6] 清·张德裕. 本草正义[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:231.
- [7] 清·张秉成. 本草便读[M]. 上海:上海科学技术出版社,1957:36.
- [8] 宋·王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:278.
- [9] 明·缪希雍. 先醒斋医学广笔记[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:29.
- [10] 明·鲁伯嗣. 婴童百问[M]. 北京:人民卫生出版社,1961:72.
- [11] 明·龚廷贤. 鲁府禁方[M]. 上海:世界书局,1937:86.
- [12] 明·楼英. 医学纲目[M]. 上海:世界书局,1937:155.
- [13] 唐·苏敬. 新修本草[M]. 上海:群联出版社,1955:129.

- [14] 唐·咎殷. 经效产宝[M]. 北京:人民卫生出版社, 1955:28.
- [15] 唐·佚名. 颅囟经[M]. 北京:人民卫生出版社, 1956:43.
- [16] 宋·王衮. 博济方[M]. 上海:商务印书馆, 1959:79.
- [17] 宋·唐慎微. 重修政和经史证类备用本草[M]. 北京:人民卫生出版社, 1957:13, 323.
- [18] 宋·吴彦夔. 传信适用方. 卷三[M]. 北京:人民卫生出版社, 1956:37.
- [19] 宋·朱佐. 类编朱氏集验医方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1983:74.
- [20] 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, 1959:154.
- [21] 宋·赵佶. 圣济总录[M]. 北京:人民卫生出版社, 1962:87.
- [22] 宋·李师圣. 敦稽中. 产育宝庆集[M]. 武汉:湖北崇文书局, 清同治十年辛未.
- [23] 元·危亦林. 世医得效方[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1964:223.
- [24] 元·罗天益. 卫生宝鉴[M]. 上海:商务印书馆, 1959:67.
- [25] 元·沙图穆苏. 瑞竹堂经验方[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1959:41.
- [26] 元·曾世荣. 活幼心书[M]. 武汉:武昌医馆据艺风堂藏至元刻本重稿刊, 清宣统二年.
- [27] 明·朱棣. 普济方[M]. 北京:人民卫生出版社, 1959:168.
- [28] 明·李时珍. 本草纲目[M]. 王育杰, 整理. 北京:人民卫生出版社, 1999:1712.
- [29] 明·薛铠, 薛己. 保婴撮要[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016:307.
- [30] 明·方贤. 奇效良方[M]. 上海:商务印书馆, 1955:291.
- [31] 清·陈复正. 幼幼集成[M]. 上海:上海卫生出版社, 1956:312.
- [32] 清·汪昂. 医方集解[M]. 北京:科技卫生出版社, 1957:212.
- [33] 清·刘若金. 本草述[M]. 北京:中医古籍出版社, 2005:301.
- [34] 清·吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京:人民卫生出版社, 1957:1808.
- [35] 清·陈念祖. 医学从众录[M]. 北京:中国中医药出版社, 1996:198.
- [36] 清·沈金鳌. 妇科玉尺[M]. 上海:上海卫生出版社, 1958:65.
- [37] 清·费伯雄. 医醇贍义. 卷二[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1963:17.
- [38] 清·孙伟. 良朋汇集经验神方[M]. 北京:中医古籍出版社, 1993:189.
- [39] 中华人民共和国药政管理局. 全国中药炮制规范[M]. 北京:人民卫生出版社, 1988:326-327.
- [40] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药饮片炮制规范[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:173.
- [41] 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, 2006:380.
- [42] 北京市药品监督管理局. 北京市中药饮片炮制规范[M]. 北京:化学工业出版社, 2008:263.
- [43] 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, 2006:407.
- [44] 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, 2013:51.
- [45] 吉林省卫生厅. 吉林省中药炮制标准[M]. 长春:吉林科学技术出版社, 1987:76.
- [46] 上海市食品药品监督管理局. 上海市中药饮片炮制规范[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2008:211.
- [47] 江苏省食品药品监督管理局. 江苏省中药饮片炮制规范[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2003:342.
- [48] 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:贵州科学技术出版社, 2005:180.
- [49] 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, 1977:183.
- [50] 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, 2018:77.
- [51] 江西省食品药品监督管理局. 江西省中药饮片炮制规范[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2009:324.
- [52] 辽宁省卫生局. 辽宁省中药炮制规范[M]. 沈阳:辽宁省卫生局, 1975:80.
- [53] 云南省卫生厅. 云南省中药饮片炮制规范[M]. 昆明:云南科技出版社, 1986:163.
- [54] 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, 2007:250.
- [55] 甘肃省食品药品监督管理局. 甘肃省中药饮片炮制规范[M]. 兰州:甘肃文化出版社, 1980:141.
- [56] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药饮片炮制规范[M]. 长沙:湖南科技出版社, 2010:631.
- [57] 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, 1990:127.
- [58] 湖北省革命委员会卫生局. 湖北中草药炮制规范[M]. 武汉:湖北人民出版社, 1979:128.
- [59] 河南省卫生厅. 河南省中药材炮制规范[M]. 郑州:河南人民出版社, 1974:240.
- [60] 祝婧, 钟凌云, 张金莲, 等. 枳壳产地加工与炮制生产一体化工艺研究[J]. 江西中医药, 2017, 48(9):

- 58-61.
- [61] 王凤娇,钟凌云,祝婧. 枳壳不同产地传统与一体化饮片主要成分含量比较[J]. 江西中医药,2018,49(7):60-62.
- [62] 罗雪晴,张金莲,颜冬梅,等. 枳壳趁鲜切制工艺优选及药效研究[J]. 中草药,2018,49(20):4743-4747.
- [63] 张水寒,黄惠勇,肖娟,等. Box-Behnken 效应面法优选枳壳切制工艺[J]. 中药材,2014,37(8):1359-1364.
- [64] 魏玲,陈海芳,袁金斌,等. 枳壳饮片麸炒工艺研究[J]. 中药材,2010,33(6):879-882.
- [65] 张金莲,何敏,谢一辉,等. 正交法优选蜜麸炒樟帮枳壳炮制工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):8-14.
- [66] 宁希鲜,陈泣,于欢,等. 正交试验法优选蜜糠炒枳壳炮制工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(23):28-31.
- [67] 张栋健,李薇,梁之桃,等. 枳壳发酵炮制前后的成分变化及工艺优化[J]. 中国药房,2017,28(7):971-974.
- [68] 施学骄,黄伟,刘友平. 枳壳果皮、核瓢有效成分的比较研究[J]. 中国药房,2012,23(27):2537-2537.
- [69] 张金莲,何敏,谢一辉,等. 正交法优选蜜麸炒樟帮枳壳炮制工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):8-14.
- [70] 于欢,宁希鲜,陈泣,等. 江枳壳炮制品挥发油的 GC-MS 分析[J]. 中成药,2015,37(3):592-598.
- [71] 张栋健,李薇,何庆文. UHPLC-Q-TOF-MS 分析枳壳炮制前后成分变化[J]. 中国中药杂志,2016,41(11):2070-2080.
- [72] 刘孝乐. 炮制对枳壳药理作用的影响[J]. 中成药研究,1987(10):17-18.
- [73] 张金莲,刘明贵,颜冬梅,等. 药典法与樟帮法枳壳生品饮片挥发油的急性毒性研究及 GC-MS 成分分析[J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):689-693.
- [74] 祝婧,钟凌云,叶喜德,等. 枳壳不同炮制品的燥性比较及其对功能性消化不良大鼠胃肠功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):20-26.
- [75] 祝婧,钟凌云,童恒力,等. 基于调控大鼠胃肠 c-kit 和 SCF mRNA 表达的枳壳燥性及炮制减燥机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(19):10-15.

[责任编辑 刘德文]