

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.002

古今附子炮制方法变革*

杨 洋¹, 张书亚², 黄 冉¹, 陈希瑜¹, 梅全喜^{1△}

(1. 广东省深圳市宝安纯中医治疗院·金世元国医大师工作室, 广东 深圳 518101; 2. 广东省深圳市宝安区
宝安中医院<集团>, 广东 深圳 518000)

摘要:目的 为开发附子新的炮制方法及规范附子现有炮制方法、炮制流程提供参考。方法 通过查阅文献,简述从古至今附子炮制方法变化的过程及差异。结果与结论 附子炮制方法从古至今几经变化,从生用到火制、水火共制、辅料共制、复合炮制,方法繁多,存在的问题也较多,有待进一步系统研究,以促进附子的临床合理使用。

关键词:附子;炮制方法;历史变革;文献研究

中图分类号:R932;R283

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)12-0005-04

Transformation of Ancient and Modern *Aconitum Carmichaeli* Processing Methods

YANG Yang¹, ZHANG Shuya², HUANG Ran¹, CHEN Xiyu¹, MEI Quanxi¹

(1. Baoan Authentic TCM Therapy Hospital · Jinshiyuan National Chinese Medical Science Master Studio, Shenzhen, Guangdong, China 518101;

2. Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Group, Shenzhen, Guangdong, China 518000)

Abstract: Objective To briefly describe the evolution of ancient and modern *Aconitum carmichaeli* processing methods, in order to provide reference for its processing methods. **Methods** Through literature review, the process and differences of the processing methods of *Aconitum carmichaeli* from ancient times to today were briefly described. **Results and Conclusion** The processing methods of *Aconitum carmichaeli* has changed several times since ancient times, from raw use to fire, water and fire co-production, co-production of auxiliary materials, and compound processing. There are many methods for processing *Aconitum carmichaeli*, but there are also many problems that need to be systematically studied to promote the rational use of *Aconitum carmichaeli*.

Key words: *Aconitum carmichaeli*; processing methods; historical transformation; literature review

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 子根的加工品,味辛、甘,大热,有毒,归心、肾、脾经,具有回阳救逆、补火助阳、逐风寒湿邪的功效,是传统的温里回阳药,治疗阳虚里寒证的首选药材。其药效与毒性并存,难以把控用量及保障用药安全,故附子炮制工艺的优化改良是历代医家研究的重点。为进一步深入研究炮制方法对附子安全用药的影响,规范附子炮制方法,在此以历史演变为线,对古今文献中附子炮制方法及演变过程加以整理及总结。现报道如下。

1 古代炮制方法

生附子有大毒,临床多外用。始载《神农本草经》^[1],列于下品,述“其汁煎之,名射周,杀禽兽。”可见附子毒性极强。有关附子炮制的最早文字见于张仲景《金匱玉

函经》^[2],提出了“蜜炙”的概念,“……以蜜二升煎取一升……熬去皮,不咬咀,水煮去滓,内蜜再煎”,首次标明药材与辅料用量,具体讲述了降低其毒性的方法及用量,初现附子炮制这一概念。此后,医家对其炮制方法各取所长,不断改进。如《华氏中藏经》^[3]记载:“河水浸七日换水,浸去皮尖,切片干之。”首次记载了浸泡附子降低毒性的炮制方法。同时,该书首次出现“酒浸”这一炮制方法,“(乌喙)苦酒渍(洗息肉)外”,目的是以酒助药性,增加其滋补肾阳作用。南齐《刘涓子鬼遗方》^[4]中首次明确提出炮的程度“炮裂”。陶弘景《本草经集注》^[5]记载,“搪灰火炮炙,令微坼”,将“炮”的程度调整至为“微坼”。随后南北朝《雷公炮炙论》^[6]相较于单纯“炮”,首次提出了“炮后再焙”的炮制方法,如“于文武火中炮,

*基金项目:广东省中医药局中医药科研项目[20191354]。

第一作者:杨洋,男,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学及药代动力学,(电子信箱)734179256@qq.com。

△通信作者:梅全喜,男,主任中药师,教授,博士研究生导师,研究方向为药学史及广东地产药材研发,(电子信箱)meiquanxi@163.com。

[18] 南 楠,张甘霖,王笑氏. 鸡血藤抗肿瘤作用研究现状[J].

中华中医药杂志,2014,29(8):2563-2566.

[19] 邓 博,贾立群,程志强,等. 鸡血藤干预奥沙利铂致周围神经毒性的Meta分析[J]. 中华中医药学刊,2016,34(1):20-26.

[20] 陈姗姗. 黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂周围神经毒性的系

统评价及Meta分析[D]. 南京:南京中医药大学,2018.

[21] 郭征兵. 中药地龙的药理作用及活性成分分析[J]. 当代医学,2017,23(19):199-200.

[22] 周 杰,万朝霞,马龙飞,等. 穿山甲对晚期原发性肝癌作用机制的研究概述[J]. 中医药导报,2019,25(18):104-107.

(收稿日期:2020-02-13)

令教诉者去之……至明取出,焙干用”,详细描述了附子炮制的过程及操作方法。以此为基础,逐渐发展出炮后再煮等炮制方法,如宋《圣济总录》^[7]中“炮,水煮三五沸,去皮”,明《本草纲目》^[8]中提出炮后炒,“炮令发拆……乘热切片再炒”,也是为了更有效地降低附子的毒性。

宋《三因极一病证方论》^[9]中首次提出盐水制,“以盐水浸再炮……”,先用盐水浸泡降低毒性后再炮制,以提高炮制效率。此为后世制盐附子的理论依据,也是现代胆巴炮制的雏形,金元时期出现了盐水、童便浸后再煮等。同时《雷公炮炙论》^[6]中首次出现使用辅料进行附子炮制的相关记载,“用黑豆汁浸……即生去尖皮底了,薄切”,介绍了去皮可降低毒性,说明了药材与黑豆汁的比例。首次出现混合辅料炮制的方法,是孙思邈《备急千金要方》^[10]和《千金翼方》^[11]中用醋及明旦和猪脂合煎的炮制方式,“明旦以猪脂五两煎之,附子色黄”“附子末和醋涂,治疗疮肿甚者”,在此基础上后世发展出姜汁制、醋制、朱砂制、黑豆汁制等加辅料的炮制方法。这些方法均属于水火共制类别,与现代加辅料炙的原理相同,均是利用辅料的相关特性,以降低附子的毒性。宋《苏沈良方》^[12]提出“纸裹煨”这一炮制方法:“假纸裹煨。”《三因极一病证方论》^[9]中记载有“煨熟,新水浸一时久,去皮脐,焙干”一法,其目的与炮后再焙相同,在煨后用水加以浸泡后再焙干。总的来说,就是在保障临床疗效的同时,持续降低附子中毒性成分的含量。无论是“生去皮脐,刻作瓮……面裹煨熟,去面不用”,还是《本草备要》^[13]中“水浸面裹煨……乘热切片炒黄,去火毒用”,以及清《玉楸药解》^[14]中“煨去皮脐,切片,隔纸焙干,稍生服之,则麻木昏晕”,煨作为炮制方法降低毒性的同时使辅料更易与药材结合,而“面裹”能使附子受热均匀,更易于控制其炮制程度。现代药理学研究认为,附子去毒的关键在于加热过程中毒性成分的水解,与辅料的使用无关。在这种思想的影响下,现今附子的辅料炮制仅有沿用甘草、黑豆等辅料共制。后世医家所用附子概不离上述炮制范畴。

炮制方法“烧”首次出现于晋代葛洪《肘后备急方》^[15]中“炭火内烧令黑勿令药过……”,首先提出炮制时的程度“黑”。宋《太平圣惠方》^[16]、宋《圣济总录》^[7]中亦有相同记载:“去脐皮,烧令烟尽。”指出炮制程度的判断标准是“烧令烟尽”,与清《类证治裁》^[17]中“烧灰存性”及现今的“炒炭存性”异曲同工。煅法温度较高,能大幅减少其毒性成分,但需注意“存性”方能获得较好的疗效,该法始见于宋代《小儿卫生总微论方》^[18]。明《普济方》^[19]中首先提出“炒”这一炮制方法。明《寿世保元》^[20]中进一步优化了这种炮制方法,“炒,去心”。《景岳全书》^[21]在此基础上又明确了炒的程度,“切,略炒燥”。但不同时期对

附子“炒”的炮制程度要求不同。清《本草述》^[22]中“剉碎炒黄”,提出炮制后炒制品颜色,为“黄”。《温病条辨》^[23]中记载“炒”的炮制程度为“生附子炒黑”。

由于附子具有独特的药效学作用,历代医家对其炮制方法均较重视,并积极改进。宋、明时期多为醃醃腌制法;明末出现盐腌制炮制法,在降低毒性的同时,增加了附子的保存时间,至清代盛行一时;清末、民国出于节约成本和除其毒性的考虑,将盐腌制法改为胆巴腌制炮制法。1941年《四川省彰明县概况》最早用文字记载了附子胆巴腌制炮制法,“用胆腌足二十日”,目前《中国药典》中收录的附子胆巴腌制加工方法即源于此^[24]。此时已有医家认识到,附子炮制的目的不仅仅是为了解毒,也是将去毒与治疗相结合。现代药理学研究认为,干热法在降低附子的毒性成分含量的同时,避免了有效成分的流失,但也有局限性,去毒程度难以掌控,所有炮制过程更多依靠经验,无系统、科学的标准。因此,势必进一步筛选优化传统炮制工艺,减少有效成分在加工过程中的流失。

2 现代炮制方法

2015年版《中国药典(一部)》中,附子炮制品主要有盐附子、黑顺片、白附片、淡附片、炮附片等。附片的炮制工艺持续改进^[25],包括计量单位的优化、炮附片炮制工艺的更新、炮制过程中浸泡所需辅料的更换、煮制标准和炮制程度的明确、将“厚片”量化等;具体体现在将“厚片”量化为“0.5 cm”,片型标明为“纵切片”,删除了稀盐渍水浸泡、熏硫等工艺,更加规范附子的炮制方法,更加注重临床使用安全。

在某些地方原卫生局/卫生厅等发布的规范中保留有具有当地特色的附子炮制方法,如《云南省中药饮片炮制规范》(1974版)中的胆汁炙法,《北京市中药饮片炮制规范》(1974版)中的煮制法,《天津市中药饮片炮制规范》(1975版)中的甘草煮制法、黑豆煮法,《辽宁省中药炮制规范》(1975版)中的矾水煮制法,《黑龙江省中药饮片炮制规范及标准》(1975版)中的甘草、黑豆煮麦麸吸干法,《内蒙古自治区中药饮片切制规范》(1977版)中的甘草、黑豆矾水制法,《广东省中药饮片炮制规范》(1977版)中的生姜汁蒸法,《河北中药手册》(1979版)中的沸水煮后蒸制法,还有《上海市中药饮片炮制规范》(1980版)中的豆腐煮制法,《河南省中药炮制规范(修订本)》(1983版)、《湖南省中药饮片炮制规范》(1983版)中的蒸制法,以及《湖南省中药饮片炮制规范》(1983版)中的烤制法等。在发展各地方独有的附子炮制方法外,浙江省药检所结合现代仪器设备进行了加压蒸制和单一煮制的附子炮制方法试验,结果显示,高压蒸制后的附子外观性状与胆巴炮制后的附子相似,

但其总生物碱含量远高于后者^[26]。进一步研究发现,炒制法、蒸制法炮制的附子样品中3种单酯型生物碱含量及总和明显高于按《中国药典》方法炮制的饮片和生附片。现代的蒸制法、炒制法与2015年版《中国药典(一部)》所收载的附子炮制方法比较,前二者中的苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱等有效成分的含量明显高于后者收载的黑顺片、白附片、淡附片、炮附片,推测这也是临床疗效较优的主要原因^[27]。

吴佩衡先生认为,“附子一药不在于制透而在于煮透”,并结合时代特点制出“附子膏”,即将附子洗净用加水蒸制滤过,将滤液浓缩成膏状体,用药时将附子膏代替附片使用^[28]。由于现代仪器设备的不断改进,王龙虎等^[29]利用现代仪器设备,创新提出微波附子,即将生附子洗净去皮后,浸泡1日,再换水浸漂数日,如此反复多次后隔水蒸制,蒸透后干燥,选用高频微波机进行辐射干燥,制得微波附子;以该法制得的附子毒性低,药效好,生产效率高,工艺简单。温瑞卿等^[30]发现,不经过胆巴蒸制或炒制的无胆附片中的单酯型生物碱含量明显高于2015年版《中国药典(一部)》规定;同时其毒性生物碱含量远低于规定标准。单纯加热炮制对附子总生物碱含量影响较小,王昌利等^[31]研究发现,附子炮制过程中成分流失主要在泡、漂、浸环节,但蒸煮法能明显减小附子毒性,特别是加压后在节省时间的同时提高了效率,简化了工艺。高桥真太郎^[32]首先提出以110~115℃及1.5 kg/cm²条件下蒸附子40 min,通过破坏酯键的方式降低毒性,同时避免生物碱的流失。以此为基础,1990年出现了高压蒸煮的炮制方法,在胆巴水中将生附子浸泡数日,漂洗后切片,高温高压下蒸30 min、干燥,工艺简单,过程可控,在有效地减少毒性生物碱含量的同时避免了有效成分的流失。张荣等^[33]进一步优化了高温高压炮制法,发现伴随蒸汽压力的增大和蒸制时间的延长,附子中的乌头类生物碱含量逐渐降低,但这种炮制法对药效的影响还需做进一步药理学实验证实。为考察加压蒸制附子的安全性,张丽萍^[34]在0.245 MPa条件下蒸制药材1.5 h,测定最大给药量,结果发现,当最大给药量为临床最大用量的数百倍时仍未见相关毒性反应,表明该炮制方法炮制的附子临床用药安全性高。李志勇等^[35]研究了高温高压炮制法对附子药效关系的影响,发现附子改善心功能的作用受炮制时间的影响。

随着科技的进步,相继出现了运用现代工艺制作的附子颗粒剂^[36]、微波附子等新的炮制品。先将泥附子制成淡附片后,蒸制晾干,用微波干燥,可制成含水量低于10%的附片^[28]。相关研究显示,微波炮制的附片与其他炮制品相比,毒性成分双酯型乌头碱含量基本无变化,但水溶物和石油醚溶出物增多,表明微波炮制能增加有

效成分溶出,还可有效去除其他无活性成分,增加饮片稳定性,便于贮存,使用方便;在保持原有药效的同时增加了多项有效指标水平,明显提高了附子的有效性和药用价值^[37]。

现代附子的大规模炮制加工方式源于四川江油地区,通过洗净、胆巴泡、煮、剥皮、切片、漂、蒸、晒等系列流程进行炮制。各地方现行的附子炮制规范大多如此,炮制工艺差异较大的方面主要表现在辅料和工艺的不同,辅料的不同于辅料材料,如甘草汁、豆腐、甘草黑豆汁,其原因为各地区附子应用历史的不同;工艺的不同在于有以辅料汁共煮或先煮后蒸。现在可购买的附子炮制品有10余种,除2015年版《中国药典(一部)》收录的品种外,其他炮制品的使用并不广泛,仅在特定地区作为特殊用途使用,如四川炮天雄产量极少,多用于高端保健饮片。总的来说,现行2015年版《中国药典(一部)》收载的方法能利用现代设备较为精确地控制附片炮制过程,但工艺较烦琐。虽有部分现代药学工作者在不影响药效的前提下,以传统炮制方法为基础,研究出了部分省工省时、操作程序简便的现代附子炮制法,逐步完善炮制工艺,但这些工艺大多需配备要求较高的机器设备,并缺乏现代化大生产的工艺技术参数和相关经验,以及相应质量标准,目前临床使用较少。

3 讨论

附子的药理作用较多且效果独特,不同炮制品对应不同的适应证。淡附片药力较和缓,长于回阳救逆、散寒止痛,黑顺片与炮附片药效几近相同,白附片则药力稍逊于上述品种^[38]。谭茂兰^[39]使用黑顺片改善了模型动物病理状态,表明炮制后附子的补火助阳功效增加,散寒止痛功效降低。熊秋韵等^[40]以附子不同炮制品作用于室颤模型小鼠,结果表明,炮制附子抗炎镇痛作用强于生附子。上述研究均证明了炮制法会影响附子的药效,如对炎症疼痛,选用炒附片较好;对抗免疫抑制时,选用黑顺片、淡附片和蒸附片较好^[41]。上述研究均表明,应根据病情的不同选择不同的炮制品。

目前市面上的附子炮制品有黑顺片、白附片、淡附片、炮附片、挂片、刨附片、熟附片、黄附片等10余种,主要使用范围为医疗和养生保健。如当代四川“火神派”名医善用附子尤以擅用超大剂量附子为突出特点,但因其附子使用剂量大,保障其药效的均一稳定显得十分重要。传统附子炮制工艺主要使用辅料、水等通过浸制、煮、水漂等方法,促进有毒生物碱发生水解,降低有毒生物碱含量后应用于临床。但在这种加工过程中,大量有效成分流失,炮制程度不可控^[42]。而现行的附子炮制方法普遍存在炮制太过情况,虽确保了临床使用安全,但药效常难达到预期。现行2015年版《中国药典(一部)》

对附子的炮制方法、炮制过程无明确规定,不同厂家、不同地区因其实际情况的不同,炮制过程中浸泡时间、煎煮时间、温度等关键参数不同,致使附子炮制品的药效作用和毒性各不相同,甚至存在不同产地加工的附子的有效成分含量相差 10 余倍^[43]。由此看来,缺乏规范的炮制工艺使炮制过程中炮制工序、时间、温度不统一,影响了对附子的临床疗效和用药安全,毒性中药饮片炮制过度难以保证临床用药的有效性,炮制不足则存在安全用药风险,因此有必要规范化附子的炮制方法、炮制流程。

古今附子的炮制方法众多,但其毒理、药效、炮制的工艺及其物质基础等尚不清楚,也无全面反映附子炮制质量的指纹图谱和质量标准,临床无法根据患者用药要求的不同选择使用相适宜的附子炮制品(甚至是否需要炮制)。对于传统医学,我们既要传承,更要创新。本课题组发掘、整理附子炮制的传统工艺与现代工艺,其目的是确保附子临床用药安全有效,为开发附子新的炮制方法,规范附子现有炮制方法、炮制流程提供参考。但目前关于附子炮制存在很多的问题,如炮制方法对附子药效的影响范围,如何根据附子的炮制方法确定其临床使用范围,如何制订科学规范的附子炮制方法,亟待解决。

参考文献:

- [1] 佚名. 神农本草经[M]. 北京:商务印书馆,1955:90.
- [2] 张仲景. 金匱玉函经[M]. 北京:学苑出版社,2005:116.
- [3] 华佗. 华氏中藏经[M]. 北京:人民卫生出版社,1963:43.
- [4] 刘涓子,龚庆宣. 刘涓子鬼遗方[M]. 影印本. 北京:人民卫生出版社,1956:37.
- [5] 陶弘景. 本草经集注[M]. 影印本. 北京:人民卫生出版社,1982:260.
- [6] 雷敫. 雷公炮炙论[M]. 南京:江苏科学技术出版社,1985:55.
- [7] 赵佶. 圣济总录[M]. 北京:人民卫生出版社,1962:173.
- [8] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社,1957:461.
- [9] 陈言. 三因极一病证方论[M]. 北京:人民卫生出版社,1957:317.
- [10] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京刻本. 北京:人民卫生出版社,1955.
- [11] 孙思邈. 千金翼方校注[M]. 朱邦贤,陈文国,校注. 上海:上海古籍出版社,1999:16.
- [12] 沈括,苏轼. 苏沈良方[M]. 北京:中华书局,1985:42.
- [13] 汪昂. 本草备要[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:187.
- [14] 黄元御. 玉楸药解[M]. 济南:齐鲁书社,1997:120.
- [15] 葛洪. 肘后备急方[M]. 北京:人民卫生出版社,1956:42.
- [16] 王怀隐. 太平圣惠方(上下)[M]. 北京:人民卫生出版社,1958:337.
- [17] 林佩琴. 类证治裁[M]. 上海:上海古籍出版社,1995:67.
- [18] 佚名. 小儿卫生总微论方[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:331.
- [19] 朱橚. 普济方[M]. 北京:人民卫生出版社,1959:137.
- [20] 龚廷贤. 寿世保元[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:235.
- [21] 张介宾. 景岳全书[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:541.
- [22] 刘若金. 本草述校注[M]. 北京:中医古籍出版社,2005:325.
- [23] 吴塘. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社,1964:47.
- [24] 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,2015:191.
- [25] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:化学工业出版社,2000:137.
- [26] 马兴民. 新编中药炮制法(增订本)[M]. 西安:陕西科学技术出版社,1984:102.
- [27] 周林,任玉珍,杜杰,等. 附子不同炮制方法比较分析[J]. 中国现代中药,2013,15(2):135-139.
- [28] 吴荣祖. 附子传统加工工艺的创新研究[J]. 云南中医中药杂志,2005,26(4):17-18.
- [29] 王龙虎,杜杰,周海燕,等. 附子炮制研究进展[J]. 中国现代中药,2007,9(8):28-31.
- [30] 温瑞卿,李东辉,赵昕,等. 基于化学分析的毒性中药附子炮制方法的合理性研究[J]. 药学学报,2013,48(2):286-290.
- [31] 王昌利,雷建林,张军武,等. 炮制条件对附子总生物碱及酯型生物碱含量影响的动态研究[J]. 陕西中医学院学报,2009,32(2):62.
- [32] 高桥真太郎. 生药乌头的减毒处理实验研究[J]. 日本东洋医学会志,1961(2):318-371.
- [33] 张荣,方庆. 川乌加压炮制对乌头类生物碱含量的影响研究[J]. 中医药学刊,2003,21(1):156.
- [34] 张丽萍. 加压炮制附子急性毒性实验研究[J]. 中外健康文摘,2008,5(6):401.
- [35] 李志勇,孙建宁,张硕峰,等. 不同炮制时间附子饮片对水合氯醛麻醉大鼠心功能的影响[J]. 山东中医药大学学报,2009,33(5):431-433.
- [36] 舒晓燕,赵祥升,侯大斌,等. 两种炮制方法对附子品质的影响[J]. 湖北农业科学,2009,48(3):706.
- [37] 沈玉巧,林华,邓广海,等. 不同炮制工艺附子煎煮液的急性毒性探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(12):121-124.
- [38] 杨建萍. 毒性中药附子及其不同炮制规格的鉴别区分和使用[J]. 医学信息,2015,28(51):348-349.
- [39] 谭茂兰. 黑顺片炮制过程中成分、热性、药效和毒性的变化研究[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
- [40] 熊秋韵,李梦婷,缪璐琳,等. 附子不同炮制品抗炎、镇痛和提高免疫功能作用的比较研究[J]. 中药药理与临床,2017(1):125-129.
- [41] 李东伟. 火神派的学术思想与附子的临床合理使用[J]. 中国误诊学杂志,2009,9(30):7385-7386.
- [42] 万德光,彭成,赵军宁. 四川道地中药材志[M]. 成都:四川科学技术出版社,2005:348.
- [43] 杜贵友,方文贤. 有毒中药现代研究与合理应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:559.

(收稿日期:2019-12-11)