

徐灵胎制药论的现代研究

田海红*,王瑞菊,赵文军,王 锦*(沈阳军区药品仪器检查检验所,沈阳 110000)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)22-3147-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.22.38

摘要 目的:系统了解徐灵胎制药论的现代研究及应用发展状况。方法:以“徐灵胎”“制药论”等为关键词,在中国期刊全文数据库、维普等检索源中检索相关文献,筛选2004—2014年的有效文献,对近年来有关该制药论的技术应用、辅料应用及药理变化的研究情况进行概述。结果:共查询到相关文献97篇,剔除75篇,得到有效文献22篇。结合徐灵胎的制药原则,可将其概括为相反为制、相资为制、相恶为制、相畏为制、相喜为制;制法主要包括制其形、制其性、制其味、制其质。经整理表明,近年来徐灵胎的制药论依然广泛应用于中药炮制的工艺、辅料及药理研究中。结论:应用徐灵胎的制药原则与制法研制新的炮制辅料与炮制工艺,可为炮制研究提供新的思路 and 方向。同时,将传统制药理论古为今用,充分把握其科学内涵,可让该制药论更好地服务于临床。

关键词 徐灵胎;制药论;研究进展

徐灵胎(公元1693—1771年),原名大椿,曾名大业,灵胎乃其字,学识广博,尤精岐黄^[1];其对《内经》《难经》《伤寒》《本经》及《临证指南医案》均有深入研究,堪称国医大家^[2]。徐灵胎对制药原则的研究,主要记载于《医学源流论》一书。在该书上卷的方药制药论中,徐灵胎明确提出了中药的制药理论:“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,则药性之偏者醇矣。其制之义又各不同,或以相反为制,或以相资为制,或以相恶为制,或以相畏为制,或以相喜为制。而制法又复不同,或制其形,或制其性,或制其味,或制其质……”^[3]。徐灵胎制药论中说明了药物因其固有的性味,大多具有一定的功效,而这些功效除了具有一定的临床治疗作用,同时也会伴有一定的副作用或不良反应。为了使药物能够在更好地发挥疗效的同时还能降低其副作用和不良反应,可以使用一定的制药方法来实现。

徐灵胎制药论中提到的“相反”“相畏”一说,首次见于《神农本草经》中的“七情和合”理论^[4];并且,徐灵胎的制药论也是从长期的用药实践中总结出来的,可指导现代中药的炮制生产和临床应用。但是,目前对于徐灵胎制药论的现代分析鲜有报道,为了较为全面地阐述徐灵胎制药论的现代研究及应用发展状况,笔者以“徐灵胎”“制药论”等为关键词,在中国期刊全文数据库、维普等检索源中检索相关文献,筛选2004—2014年的有效文献,对近年来有关制药论的技术应用、辅料应用及药理变化的研究情况进行概述。结果共查阅到相关文献97篇,剔除75篇,得到有效文献22篇。现依据徐灵胎制药论中的制药原则和制药方法,从不同炮制技术、不同炮制辅料以及炮制后药物的药理药效和毒性变化方面入手,将近年来有关制药论的相关技术应用、辅料应用及药理变化的研究进行介绍。

1 徐灵胎的制药原则

1.1 相反为制

“七情和合”理论中强调的“相反”,是指两药同用能产生毒性反应或副作用^[5];而徐灵胎制药论中的“相反为制”,是指用药性相对立的辅料或中药来炮制,可制约中药的偏性或改

变药性^[6]。可见,徐灵胎制药论中所说的“相反”不同于“七情”中的“相反”。如常用辅料黄酒炮制药物,可改变药性,宣行药势,引药上行。具体来说,如一些药性沉降的苦寒药(黄芩、黄柏、黄连、大黄等),经酒制后,可缓和苦寒之性,借酒上行之力,引药上行。大黄为泻下药,其性味大苦大寒,生用气味重浊,走而不守直达下焦,泻下作用峻烈,易伤胃气;经酒润炒干后可使其力稍缓并借酒升提之性引药上行,起到清上焦实热的作用;经酒炮后泻下作用缓和,活血祛瘀功效增加,以致通达全身,在不同部位起到清热、消炎、活血化瘀的作用^[7]。再如黄连,其炮制历来有多种方法,现今主要用酒炒、姜汁制和吴茱萸制等。吴茱萸辛热,以气盛;黄连苦寒,以味胜。用吴茱萸制黄连,属于相反为制的范畴,一冷一热,阴阳相济,无偏胜之害,使黄连不滞以清气分湿热,散肝胆郁火以和胃气^[8]。

通过现代研究表明,相反为制是有其科学依据的。从药物化学成分的变化可以看出吴茱萸制黄连的合理性。如蒋俊等^[9]采用高效液相色谱(HPLC)-二极管阵列检测器法检测黄连饮片和萸黄连饮片中中原小檗碱型生物碱类成分的含量,同时还对吴茱萸饮片、炮制辅料吴茱萸汁、萸黄连饮片中酚酸类、苦味素类和生物碱类组分的含量进行检测。结果发现,萸黄连饮片中黄连本身所含的生物碱类成分并无显著变化,但是增加了炮制辅料吴茱萸汁含有的多种成分;其中萸黄连饮片中绿原酸、吴茱萸内酯、吴茱萸碱、吴茱萸次碱的含量分别为3.37、1.49、0.12和0.12 mg/g,说明吴茱萸制黄连确实吸纳了吴茱萸的某些成分。徐江等^[10]采用高效液相-电喷雾-三重四级杆质谱法同时测定3批萸黄连饮片中绿原酸、药根碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱、吴茱萸内酯、吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量。结果也显示在3批萸黄连饮片中均检测到黄连饮片及吴茱萸饮片中的多种成分,进一步验证了黄连经吴茱萸制后吸收了吴茱萸饮片中的多种成分,进而起到了“相反为制”改变药性的作用。王荣^[11]对黄连不同炮制品进行了体外抗菌试验,结果显示酒黄连、姜黄连和萸黄连的抗菌作用比黄连略有增强。其中,萸黄连对沙门氏菌和变形杆菌的最低抑菌浓度分别为0.01、0.03 g/ml,明显低于生黄连的0.03、0.05 g/ml。蒋俊等^[12]选用昆明种小鼠,分别给予黄连和萸黄连,依据动物行为的趋向性,考察黄连和萸黄连对小鼠温度趋向性的影响,进而研究萸黄连“相反为制”前后寒热药性的差异。实验结果显示,黄连和萸黄连组小鼠均出现趋热性,但是黄连组小鼠较萸

* 主管药师。研究方向:药物分析。电话:024-28869576。E-mail:2562512767@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:药物分析。电话:024-28869577。E-mail:syjqwanglin@163.com

黄连组小鼠趋热性更强,说明黄黄较之黄连“寒性”确实有所降低。上述实例从现代研究及应用发展方面印证了“相反为制”传统制药理论的合理性。

1.2 相资为制

相资为制是指用药性相似的辅料或中药来炮制,以增强药效,相当于中药配伍中的“相须”“相使”^[6]。比如,在炮制中辅料盐可起到引药下行、增强疗效、缓和药性的作用,如用其炮制苦寒的知母、黄柏,可增强知母、黄柏滋阴降火的作用。

通过现代研究发现,药物经盐制后,盐水对中药细胞具有较强的穿透力,可增强药物成分的溶解度,起到很好的增溶作用,进而增强药物成分的煎出量,起到增强疗效的目的。李习平等^[13]采用HPLC法对不同炮制方法中知母的芒果苷含量进行测定,结果显示,盐知母中芒果苷的含量为3.06%,炒知母中含量为2.97%,酒知母中含量为2.76%,麸炒知母中含量为2.44%,生知母中含量为2.16%。由此可见,盐制知母与其他炮制方法比较,确实增加了知母中芒果苷的溶出率。炮制常用辅料——酒是较好的溶解剂,药物的有效成分在酒中易于溶解,利于有效成分的溶出,也能提高药效。如白芍经酒炒后,白芍水溶性多糖和鞣质含量较生品及白芍其他炮制品显著增加^[14]。吴茱萸制黄连时,吴茱萸中的有机酸与黄连中的生物碱发生化学反应,生成生物碱盐,增大了其在水中的溶解度,从而增强了其制酸和止呕作用^[8]。延胡索中的生物碱以游离状态存在,难溶于水;经加醋炮制后,游离生物碱转化为生物碱盐而易溶于水。有研究显示,延胡索水浸总生物碱的浸出率为0.32%左右;而用醋炮制后,其总生物碱的浸出率上升到0.5%,因此增强了延胡索的临床疗效^[15]。隋峰等^[16]采用酵母菌致热建立大鼠发热模型,用以比较生大黄、酒大黄、熟大黄、大黄炭的解热作用。结果显示,酒大黄的解热作用明显强于生品及其他炮制品,并且解热作用持续时间也最长。可见,酒对黄连的药理效果具有协同作用。总体来看,上述药物的炮制都是遵循了“相资为制”的炮制原则而实现了增强疗效的作用。

1.3 相恶为制

在中药“七情”之中相恶是指两药配伍,一种中药能降低另一种中药的功效,属于配伍禁忌。而在中药炮制中相恶为制是指用某种辅料或中药来炮制,以减弱某些中药的副作用。实际上相恶为制是中药配伍中相恶内容在炮制中的延伸应用。如苍术由于含有苍术醇、苍术酮等挥发油成分,对脾胃的刺激性极大,不利于临床用药,在炮制中可采用米泔水制来缓和其这一副作用。苍术经米泔水制后,由于米泔水本身的吸附作用,再加上高热炒,使苍术中的挥发油被破坏或减少,从而降低了副作用^[17]。生苍术的燥性还可通过麸炒来降低,经麸炒之后苍术的辛散力减弱,气变芳香,健脾燥湿的作用增强。许腊英等^[18]采用薄层鉴别的方法考察了苍术麸制品及其辅料麦麸的变化,从薄层图谱中可以看到炒后麦麸与苍术有一个相同斑点,而生麦麸无此斑点,麸炒过程中麦麸增加的成分就是苍术失去的成分,说明麸炒苍术后确实起到相恶为制的效果,降低了苍术中部分挥发油的含量而缓和了其燥性。

1.4 相畏为制

“畏”,惧也(《广雅》)。相畏为制是指用某种辅料或中药来炮制,以制约另一种中药的毒副作用,相当于中药配伍中的

“相畏”“相杀”。如半夏、南星为有毒中药,炮制中常选用生姜降低其毒性。另外一些辅料,古代医药著作在论述配伍问题时虽未言及,但在炮制有毒中药时常用到,因此也应列为相畏为制的内容。如用白矾、石灰、皂荚、生姜制半夏、南星;黑豆、甘草、豆腐制川乌等^[6]。通过小鼠腹腔刺激性实验发现,单用半夏对小鼠腹腔刺激性明显;加用生姜后刺激性得以降低。由此可见,生姜可以减轻或抑制半夏对小鼠的炎症反应,起到减毒的作用^[19]。天南星中的毒类成分毒芹碱经生姜炮制后,含量大大降低,进而起到了降低毒性的作用。这些都在一定程度上验证了“半夏畏生姜,南星畏生姜”的合理性。现在对半夏的炮制法中多使用白矾。研究表明,半夏经过白矾炮制后,不仅可以消除其麻辣刺激性,其水浸出物含量也显著增加,进而起到了减毒增效的作用^[19]。马钱子具有通络散结、消肿定痛之功,但其有效成分土的宁和马钱子碱同时又是有毒物质。经研究发现,在马钱子中这二者的含量大致相等,药理作用也相似,但马钱子碱的疗效只有土的宁的1/40,毒性却是土的宁的1/20。经过砂烫或油炸之后的马钱子,马钱子碱被大量破坏,而土的宁仅部分被破坏,同时生成异马钱子碱和异土的宁的氮化合物等毒性小的生物碱,从而起到了既降低毒性又尽量保留有效成分的作用^[20]。有学者利用电喷雾串联质谱法分析了甘草炮制前、后附子的化学成分变化,结果显示甘草中的成分可与附子中的有毒成分双酯型生物碱及其热解产物发生脂交换反应,生成毒性更小的脂类生物碱;同时还发现,附子中有少量的双酯型生物碱与甘草中的化合物形成了难溶性的沉淀,从而达到减毒的目的^[21]。

1.5 相喜为制

是指利用“五味入五脏”的关系,也就是五脏与五味相喜来炮制。酸味在五行中归于五脏中的肝,因此入肝经药多用醋制以增效,如醋炙柴胡、延胡索等。咸味在五行中归于五脏中的肾,因此入肾经药多以盐制,起到引药入肾的作用,如盐炙菟丝子、杜仲等。采用相喜为制,是为了使药物既能够引药入经,又能增强药物疗效^[6]。

2 徐灵胎的制药方法

2.1 制其形

是指通过炮制改变中药的外观形态^[6]。有些药物药用部位功效有异,因此需分开入药,如麻黄、当归等。有一些动物或昆虫类毒性中药,也可通过直接将含有毒性的非药用部位除去,起到降毒作用。如昆虫类青娘子、红娘子等多去头、足、翅;动物类蛤蚧去头、足、鳞片。再如胶类药物中的阿胶,质黏腻,且有腥臭味,不利于服用,炮制中多采用蛤粉炒。经蛤粉炒后的阿胶质地变得酥脆易碎,不仅降低了滋腻之性,而且起到了矫味矫臭的作用。

2.2 制其性

是指通过炮制缓和或改变中药的性能。通过炮制,或抑制中药过偏之性,免伤正气;或增强中药的寒热温凉之性,或改变中药的升、降、浮、沉等性质^[6]。如生地黄性寒,具清热生津、凉血、止血的作用,制成熟地后药性由寒转温,可达到补血滋阴的目的,同时滋腻之性也甚于生地黄。又如知母,为寒凉药,归肺、胃、肾经,具有清热降火、生津润燥的作用。盐制后引药下行,专于入肾,增强了其滋阴降火的作用。药物酒制升提,如大黄药材气味重浊,直达下焦,酒制后则可引药上行,清

上焦湿热。黄柏本清下焦湿热,酒制后引药上行,则可清上焦热。黄芪生用适于表虚不固的自汗或疮疡久不愈合的治疗,经蜜炙后补中益气、扶脾生血的作用增强,适用于气虚血弱的患者。莱菔子生用有升散作用,炒后则主要用来降气化痰、消食除胀^[22]。由此可见,遵循制其性的制法,药物通过炮制的确可使其寒热温凉、升降浮沉等性能发生改变而起到一定的治疗作用。

2.3 制其味

是指通过炮制调整中药的五味。根据临床用药要求,用不同的方法炮制,特别是用辅料炮制,可达到“制其太过,扶其不足”的目的;或通过某些辅料或方法来矫正中药本身的不良气味,增加某种香味,利于患者接受^[6]。如酒炙乌梢蛇、醋炒五灵脂、麸炒僵蚕、滑石粉烫刺猬皮等。动物药的腥膻气味来自三甲胺、胺基戊醛类等成分,因此炮制中多采用酒制方法。经酒制后此类成分可随酒挥发去除。酒中还含有酯类等醇香物质,同时起到矫臭矫味作用^[9]。麦麸具有引药入脾经的作用,故凡具有补脾开胃功效的药物,经麸炒后可产生焦香气,给人以良好刺激,既增进食欲,又增强醒脾和胃的功效。中药芡实经麸炒后可产生香气,提高补脾止泻、温肾固精的作用。山药、薏苡仁、神曲等经麸炒后,亦有相同效果。再如僵蚕药材,本身气味腥臭,不利于服用,而经麸炒后借麦麸香气矫正僵蚕不良气味,同时借助麦麸的吸附和炒制时的高温,可除去僵蚕身上的菌丝分泌物,既降低僵蚕对胃的刺激性,又利于贮存。

2.4 制其质

是指通过炮制改变中药的质地。许多中药质地坚硬,若改变中药的质地,有利于最大限度地发挥其疗效。如王不留行炒至爆花,穿山甲砂炒至膨胀鼓起,龟甲、鳖甲砂炒至酥脆,矿物药煅或淬等,均有利于煎出有效成分或易于粉碎,起到更好地服务于临床的作用^[9]。

3 结语

通过对徐灵胎制药论现代应用研究文献的梳理,不难发现其是对中药炮制理论的一次高度总结。开展徐灵胎制药论的现代研究,既要注重研究制药原则和制药方法,更要注重联系实际的观点,全面把握制药论的科学内涵,这样才能更好地将传统理论古为今用。

中药炮制学是一项传统的制药技术,有着悠久的历史。有效继承中药炮制学的传统理论,是中药炮制领域发展创新的源泉和基础。尽管徐灵胎制药论有着丰富的理论经验和广阔的产业前景,但是当前的发展现状还是不能很好地满足现代炮制的需求,因此必须在继承的基础上不断创新。在基础理论、研究方法、实践应用等方面不断实现自主创新,以满足当今中医药发展的需要。

徐灵胎的制药论作为中药炮制学的核心理论,对医药行业降低饮片成本、保证饮片疗效发挥了极为有利的作用。从目前各版《炮制规范》《中药炮制学》等书籍中也不难发现,该制药论中阐明的基本观点,今天仍然在指导中药炮制的生产与应用。但是,随着时代变迁和科学技术的迅猛发展,利用现代科学技术解析传统炮制理论也显得尤为重要。应用徐灵胎的制药原则与制法研制新的炮制辅料与炮制工艺将是未来研究的一个新方向与新思路,进而为中药炮制更好地应用于临

床提供更有有效的帮助。

参考文献

- [1] 陈曦.重评徐灵胎、缪希雍的运气观[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(7):485.
- [2] 周贻谋.清代名医徐灵胎的养生之道[J].现代养生,2005(3):17.
- [3] [清]徐大椿.医学源流论[M].万芳,整理.北京:人民卫生出版社,2007:37.
- [4] 覃骊兰.试论中药配伍与中医阴阳学说[J].吉林中医药,2008,28(6):399.
- [5] 杨丽.论药物七情在方剂组成原则中的运用[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(9):67.
- [6] 贾天柱.中药炮制学[M].上海:上海科学技术出版社,2013:14-15.
- [7] 邹明畅.中药酒制法的研究进展[J].世界临床药物,2007,28(5):313.
- [8] 徐美华,鄢连和,汤召峰.黄连不同炮制方法对临床功用的影响[J].中国药业,2008,17(10):69.
- [9] 蒋俊,徐江,贾晓斌,等.萸黄连饮片“反制”前后物质基础差异性研究[J].药物分析杂志,2011,31(1):43.
- [10] 徐江,蒋欣,贾晓斌,等. HPLC-ESI-MS 同时分析萸黄连饮片及其制剂中的活性成分[J].中草药,2012,43(3):279.
- [11] 王荣.不同炮制方法对黄连主成分含量及抗菌活性的影响[J].中国医药导报,2012,9(1):58.
- [12] 蒋俊,贾晓斌,李平,等.基于动物行为学考察萸黄连“反制”前后的药性差异研究[J].中华中医药杂志,2011,26(12):2974.
- [13] 李习平,杨梓懿,石继连,等.不同炮制方法对知母中芒果苷含量的影响[J].时珍国医国药,2011,22(10):2502.
- [14] 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.
- [15] 李红霞.中药炮制与药物的安全有效性[J].中国现代药物应用,2009,3(1):183.
- [16] 隋峰,闫美娟,林娜,等.大黄不同炮制品解热作用及机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(15):167.
- [17] 赵殿华.谈含有挥发性成分中药的炮制[J].中国医药导报,2009,6(6):116.
- [18] 许腊英,陈绍文,毛翼,等.苍术炮制品及其辅料麦麸的薄层鉴别研究[J].湖北中医学院学报,2006,8(3):17.
- [19] 罗俊萍.半夏炮制解毒的研究[J].临床合理用药,2014,7(10):61.
- [20] 王迎超,韩俊流.毒性中药的炮制[J].湖北中医杂志,2008,30(3):61.
- [21] 越皓,皮子凤,赵宇峰,等.电喷雾串联质谱分析附子炮制中的化学成分变化[J].分析化学,2007,35(7):959.
- [22] 龙顺伯.中药炮制对药物性能功效及理化性质的影响[J].中国药业,2008,17(10):63.

(收稿日期:2014-11-27 修回日期:2015-04-10)

(编辑:杨小军)