

中藥炮製傳統工藝“九蒸九曬”的調研、優化及評價

——以根莖類中藥何首烏、黃精及地黃為例（研究報告）

1. 項目背景及研究意義

炮製是中藥的一項特色技術，也是多數中藥發揮獨有療效、減輕副作用的一種中藥手段。“九蒸九曬”技術是一項傳統的中藥炮製工藝，最早見于《本草經集注》：“胡麻……服食家當九蒸、九曝、熬、搗，餌之斷穀，長生、充飢”[1]。歷代本草中對多種中藥“九蒸九曬”的炮製工藝皆有記述，部分藥材的炮製術語，如食用黃精“九蒸九曬”、地黃“古法九遍止”、何首烏“制非九次，勿寢其毒”等，在現代仍耳熟能詳。彭星星等梳理了歷代的“九蒸九曬”工藝，指出以黃精、地黃、何首烏、胡麻、豨薟、大黃、蒼白朮使用該工藝最為普遍，另有吳茱萸等 17 種藥材亦須多次蒸曬 [2]。在當代，少部分的藥材仍然保留了“九蒸九曬”的工藝傳統，其中最有代表性的就是“四大九蒸貨”，即九蒸九曬地黃、黃精、何首烏及槐角 [3]。藥材經過九蒸九曬後可以改善其療效，如九蒸九曬地黃可减少藥物的苦寒之性，增強滋陰補血、益精填髓的功能；九制首烏可增強其補肝腎、益精血的作用。同時，九蒸九曬能够減少某些藥材如生黃精等的刺激性和毒副作用 [4]。現代研究認為九蒸九曬能够改變中藥材的化學組成及含量，從而提高臨床療效 [5]。由此可見，“九蒸九曬”的炮製技術對於當代某些中藥材的應用仍然具有重要的意義。

由於傳統的“九蒸九曬”炮製工藝複雜、程序繁瑣，加之歷代對其流程、輔料使用等記錄不盡統一，現代“九蒸九制”炮製方法往往缺乏一致的標準。這使得某些藥物的炮製不完全，影響其療效和臨床應用。例如，九蒸九曬地黃與現代炮製熟地黃相比，有效成分梓醇和毛蕊花糖苷含量明顯提高 [6]。同時，由于現代對九蒸九曬的工藝研究不深入，對其科學性的解釋不完全，使得當代對大部分藥材的“九蒸九曬”缺乏重視。例如，古代醫藥文獻中的“九”可能具有多重含義，可能是指九次，也泛指多次；其蒸制時間也無定數；又如，同一種中藥的“九蒸九曬”工藝在歷代文獻中可能使用不同的輔料，是否某些輔料具有特別的優勢尚不可完全定論。因此，在一個統一的、可評價的平台的基礎上，對傳統的“九蒸九曬”的工藝進行科學性探索，並在現代科學的指導下對其進行優化，逐步建立起九蒸九曬中藥質控標準及輔料標準控制體系，為其臨床應用提供有效的支撐，是當今中藥炮製研究的重要課題。

中藥化學指紋圖譜，是對具有統計學樣本意義的中藥材或中成藥進行適當處理後，

利用現代分析手段得到的能夠反映藥材或中成藥內在化學特徵的一種技術。由于指紋圖譜技術能夠很好地體現中藥的整體特徵，在許多中藥的有效成分尚未完全明確的今天，它可以為中藥的地道性、安全性和有效性提供一種行之有效的質控模式。美國 FDA 在《植物藥研製指南》（2000 版）明確提出，在植物藥有效成分不明確的情況下，會採用指紋圖譜等來評價藥品的一致性和穩定性 [7]。WTO 和歐洲醫藥評價署 EMEA 在其各自的評價指南中也有相似的論述 [8, 9]。在中國內地和香港，中藥化學指紋圖譜技術已經作為輔助的評價手段納入中藥材或中成藥質量標準。總體而言，中藥色譜指紋圖譜的建立主要包括了譜圖獲取及信息處理兩大部分。通過對供試品溶液製備和系統適應性試驗的考察，建立能夠全面反映受測樣品化學信息的色譜方法；在此基礎上，采用計算機輔助相似度評價法，建立具有統計學意義的數量的樣本的共有指紋圖譜模式。采用化學指紋圖譜技術評價中藥炮製具有相當的優勢。首先，化學指紋圖譜能夠充分反映炮製過程中中藥原有成分的位移和變化；其次，化學指紋圖譜能夠清楚顯示炮製過程中消失的原有成分及引入的新成分；最後，化學指紋圖譜能夠實時在綫監測整個炮製過程，有利于優化炮製的條件和參數。

根據統計，古代醫藥文獻記載的 43 種需要多次蒸曬的中藥品種中，以根類及根莖類中藥最多，佔 44% [2]。其中又以“四大九蒸貨”中的何首烏、黃精、地黃為當代常用的中藥。我們的預實驗建立了生何首烏、蒸製首烏及豆製首烏的化學指紋圖譜（見前期工作基礎圖 1-3），發現生品與蒸製品成分基本相似，但含量有所不同；而豆製首烏有特異性的成分，可以作為區別豆製首烏和其他兩種首烏藥材的標準。因此，在本項目中，我們希望通過文獻研究、實驗研究及市場調研的方法，解決以下兩個方面的問題：（1）“九蒸九曬”藥材傳統和現代炮製工藝不統一；（2）“九蒸九曬”藥材市售炮製品缺乏客觀的質量評價體系。解決這些問題，對於提升中藥行業的技術標準和生產質量具有重要意義。

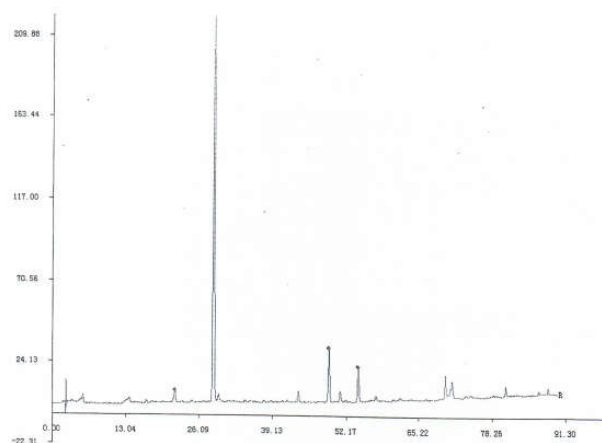


圖 1 何首烏生品色譜指紋圖譜

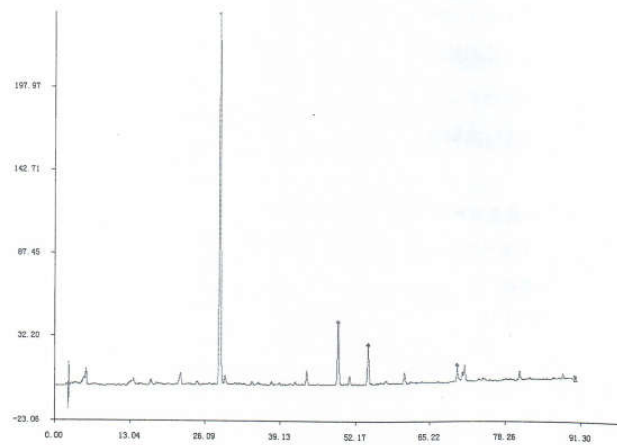


圖 2 何首烏蒸製品色譜指紋圖譜

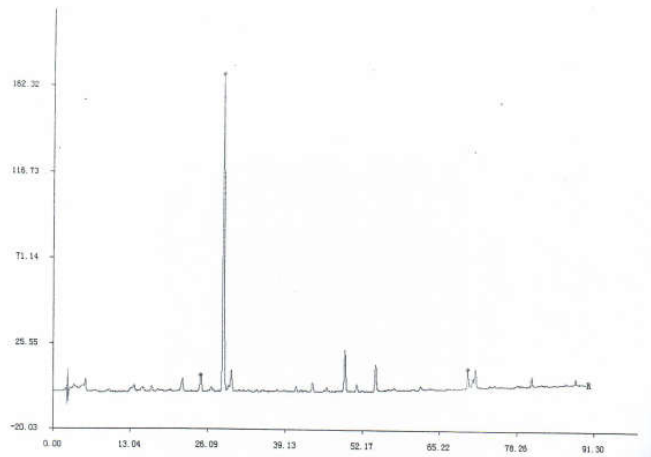


圖 3 何首烏豆汁製品色譜指紋圖譜

2. 項目研究內容

2.1 九蒸九曬古今文獻考證

2.1.1 何首烏

何首烏 (*Polygonum multiflorum* Thunb.) 來源於蓼科植物何首烏的乾燥塊根。何首烏主要炮製工藝經過了由修制、黑豆汁制到九蒸九曬的演變過程。本草中記載，何首烏進行九蒸九曬時加入輔料黑豆的目的不僅可以引藥入腎，還可除去何首烏帶來的毒性，保障服藥的安全性。經現代研究表明，何首烏的九蒸九曬品與其生品的成分及其含量存在很大的差異，且生何首烏經九蒸九曬炮製後的肝毒性明顯降低，故九蒸九曬何首烏與

古代文獻記載上關於其九蒸九曬後減毒的觀點相一致 [6]。現代以來，何首烏炮製工藝逐漸簡化，與傳統九蒸九曬工藝相差較大。近二十年藥典中，何首烏炮製方法并未有大的改動，多用蒸法和燉法，或用黑豆汁拌蒸或燉，并無明確的工藝參數，且少有反覆蒸曬的要求。其傳統九蒸九曬工藝在古代文獻中的記錄整理如表 1 所示。

表 1 何首烏九蒸九曬工藝古代文獻考證

出處	炮製方法
《千金翼方》	“古法九遍止。今但看汁盡色黑，熟蒸三五遍亦得。”
《仙授理傷續斷秘方》	“用黑豆酒煮七次”
《本草圖經》	“米泔浸一宿，曝幹。九蒸九曝，乃可服”
《太平聖惠方》	“九蒸九曝，搗羅為末”、“自米泔浸七日，夏月逐日換水，用竹刀子刮令碎，九蒸九曝”、“大風癘疾：何首烏（大而有花紋者）一斤（米泔浸一七，九蒸九曬），胡麻四兩（九蒸九曬）。為末。”
《重修政和經史證類備用本草》	“春采根，九蒸九曝乃可服”
《本草蒙筌》	“花采九蒸九曝，久服亦容。”
《本草品匯精要》	“九蒸九曝並勿犯鐵器” “用何首烏、赤白各一斤，竹刀刮去粗皮，米泔水浸一夜，切片，用黑豆三升，每次用三升三合三勺，以水泡過，砂鍋內鋪豆一層，首烏一層，重重鋪盡蒸之，豆熟取出去豆，將何首烏曬乾，再以豆蒸，如此九蒸九曬，乃用”
《本草綱目》	“春采根，秋采花。九蒸九曝，乃可服。” “七寶美髯丹.....用赤白何首烏各一斤（米泔水浸三、四日，瓷片刮去皮，用淘淨黑豆二升，以砂鍋木甑，鋪豆及首烏，重重鋪蓋蒸之。豆熟，取出去豆，曝幹，換豆再蒸，如此九次，曝幹為末）.....補骨脂四兩（以黑脂麻炒香）。 ” “制非九次，勿寢其毒。非黑豆，勿殺其勢。”
《本草匯言》	“用竹刀刮去皮，石臼內木杵搗碎，用黑豆減半，拌勻，酒潤三日，乘日曬乾，甑上蒸一次，曬一次，酒潤一次，計九次，去其腥氣入藥用。” “或切片，或搗碎，用黑豆和酒拌蒸九次，取其性氣收澀。”
《本草通玄》	“忌鐵，竹刀刮去皮，米泔浸半日，切片，每赤白各一斤，用黑豆三鬥，每次用三升合以水浸過，以甑內先鋪豆一層，首烏一層，重重鋪完，砂鍋上蒸之，豆熟為度，去豆，曬乾，九次乃佳。”
《醫學入門》	“去皮，黑豆拌，九蒸九曬忌鐵器”

《雷公炮製藥性解》	“去粗皮酒浸，拌黑豆末蒸之，水中複加黑豆及酒，曬乾，九次為度。”
《藥品化義》	“忌鐵器……入黑豆九蒸九曬入藥。”
《成方切用》	“黑大豆拌九蒸九曝法”
《植物名實圖考》	“斷以苦竹刀，蒸曝凡九為。”
《本草備要》	“明嘉靖初，方士邵應節進七寶美髯丹……方用赤、何首烏各一斤，黑豆拌，九蒸曬。”
《本經逢原》	“制法以竹刀刮去皮，拌黑豆九蒸九曬，候用。”
《藥品辨義》	“以竹刀切，米泔浸經宿，同黑豆九蒸九曬木杵臼搗之”
《本草品匯精要》	“一用大棗拌蒸，一用黑豆拌蒸，俱以棗豆熟為度。又法九蒸九暴，並勿犯鐵器
《本草述鉤元》	“生時勿損其皮，烈日曝幹，密器收貯，一月一曝,臨用去皮”、〔修治〕“以竹刀切。米泔浸經宿。同黑豆九蒸九曬。木杵臼搗之。”
《本草撮要》	“黑豆與首烏拌勻鋪柳甌。入砂鍋。九蒸九曬。”
《得配本草》	“竹刀刮去皮切片，以黑豆拌，蒸曬九次用。”
《本草詳節》	“凡使，竹刀刮去黑皮，米泔浸一宿，曬乾，搗碎，黑豆拌，九蒸九曬用。”
《炮炙全書》	“一法用竹刀刮去黑皮，米泔浸二日，切片，每赤白各一斤，用黑豆三鬥，每次用三升三合三勺，以水浸過甌內，鋪豆一層藥一層，重重鋪盡，砂鍋上蒸之，豆熟為度。去豆用，九蒸九曬為佳。”
《本草正義》	“何首烏……若欲其專補下焦，厚重有力，則必以九蒸九曬方能味厚入陰、填塞善守”

何首烏中富含蒽醌類化合物，主要有大黃素，大黃素甲醚以及其苷類等。蒽醌類化合物可分為結合蒽醌和游離蒽醌 [7]。結合蒽醌是導致瀉下作用的物質之一，結合蒽醌在何首烏炮製過程中逐漸減少，水解成為無瀉下作用的游離蒽醌，可能何首烏的滋補功效,在除去其致瀉成份後更為明顯，故中醫一般認為何首烏經炮製後，才有滋補強壯的作用。然而蒽醌類化合物大多易升華，查閱文獻發現在不同的實驗條件下游離蒽醌的含量變化是不同的。葛朝亮等人研究發現游離蒽醌含量在三蒸三曬前先上升，再下降至第七次蒸曬後含量又有一次不顯著的提高 [8]。楊文宇團隊則認為游離蒽醌含量在第七次蒸曬達到最大值後含量緩慢減少 [9]。這提示我們在建立何首烏的指紋圖譜時需要對何首烏九蒸九曬的炮製條件也設定一套完整的標準方案。作為何首烏蒽醌主要成分的大黃素被認為是瀉下作用和肝毒性的原因之一。近年隨著研究的深入發現低劑量的大黃素存在保肝作用，而高劑量的大黃素會抑制肝細胞的生長。除此之外，大黃素被報導具有抑制

癌細胞分裂和轉移，促進癌細胞離亡的活性 [10]。郜丹等通過建立何首烏炮製前後的譜-毒關係，從中發現二苯乙烯苷和大黃素甲醚和肝毒性存在較大的關聯性 [11]。另外有報導稱大黃酚和大黃酸等成分均可能存在致肝損傷的風險，蒽醌的變化主要與大黃素、大黃素甲醚 2 種成分相關，但是這些成分均隨著炮製過程逐漸減少或消失，因此這也是炮製後何首烏的肝毒性明顯下降的原因 [12]。所以針對蒽醌類化合物，建議將大黃素和大黃素甲醚作為何首烏品質控制的指標。

現代文獻的檢索方法如下，首先在中國知網中點擊高級檢索，然後輸入關鍵詞：“何首烏”；“九蒸九曬炮製工藝”，選取近 5 年來（2018 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日）發表的文獻，下載有詳細記錄九蒸九曬操作步驟的文獻並將其實驗方法歸納總結成表格，如表 2 所示。

表 2 何首烏九蒸九曬工藝現代文獻考證

蒸曬時間	炮製輔料	鑒別成分	品質判別方法	参考文献
蒸制時間4.5 h、烘制時間9 h、烘制溫度66 ℃，反覆炮製9次	黑豆汁	二苯乙烯苷、大黃素、大黃素甲醚	用高效液相色譜法 (HPLC)、紫外分光光度法 (UV)、加權綜合評分法和星點設計-效應面法	[13]
蒸制 4 h，曬制 4 h，蒸曬 11 次	黑豆	二苯乙烯苷、游離蒽醌、結合蒽醌	L9 (3 ⁴) 正交試驗。	[14]
取何首烏飲片 600 g，用黑豆汁拌勻（每 100 kg 何首烏，用黑豆 10 kg），常壓隔水蒸 4 h，曬乾，複蒸 4 h，曬乾，如此反覆 9 次。		二苯乙烯苷、大黃素、大黃素甲醚、大黃素-8-β-D-吡喃葡萄糖苷、沒食子酸、5-羥甲基糠醛	高效液相色譜法 (HPLC)	[15]

何首烏用 80% 黑豆汁（黑豆汁：水 =25% ：55%）拌勻，悶潤 8 h，高壓清蒸 6 h 後，選擇光照好的晴天，將樣品置於室外一天一夜，至幹透，此為一蒸一曬。如此反覆 9 次，即得九蒸九曬及不同蒸曬次數樣品。	大鼠血漿樣品的代謝物	高效液相聯用四級杆串聯飛行時間質譜法 (HPLCLC/Q-TOF/MS)	[16]
按黑豆共蒸法（隔水蒸）炮製，採用川源藥業石氏祖傳的純手工傳統工藝，炮製過程所用器具均遵古法忌用鐵器，而代以銅、竹或木製品，如銅刀、銅鍋、竹制蒸籠、木鏟等，主要工序有原料精選、浸泡、清洗、切制、幹晾、遴選、上籠、蒸制、晾曬等，如此反覆炮製 9 次得到不同蒸曬次數的何首烏。	二苯乙烯苷、游離蒽醌、水分、乙醇浸出物	高效液相色譜法 (HPLC)	[17]
將何首烏與黑豆按 5 ： 1 的比例取用，首次炮製藥材，取生首烏 2000 g，黑豆 400 g；將黑豆先用冷水浸泡 0.5 h，煎煮，保持沸騰 40 min，過濾後得黑豆汁；再將黑豆汁拌悶在生首烏中，使黑豆汁被首烏完全吸盡，悶潤過夜，至首烏斷面無幹心為度；在蒸鍋底部鋪上無菌紗布，將煎煮後的黑豆與何首烏層層均勻平鋪在蒸鍋中，上鍋隔水蒸，“圓汽”後計時，大約蒸制 4 h；蒸好的首烏熄火悶潤約 8 h 後進行	游離蒽醌、二苯乙烯苷	高效液相色譜法 (HPLC)	[12]

晾曬，曬乾後取樣約 100 g。如此進行反覆 9 次的蒸曬。

取何首烏飲片 600 g，用黑豆汁拌勻 (每 100 kg 何首烏，用黑豆 10 kg)，常壓蒸 4 h，曬乾，複蒸 4 h， 曬乾，如此反覆 9 次。	二苯乙烯、蒽醌	高效液相色譜法 (HPLC)	[19]
--	---------	-------------------	------

取黑豆 60 g，加 6000 mL 水煮 4 h，熬汁 900 mL，豆渣再加水 4800 mL 煮 3 h，熬汁 600 mL，合並黑豆汁共 1500 mL。取何首烏飲片 600 g，用黑豆汁拌勻，常壓隔水蒸 4 h，曬乾，複蒸 4 h，曬乾，如此反覆 9 次。	二苯乙烯苷、大黃素、大黃素甲醚、大黃素-8-β-D-吡喃葡萄糖苷、沒食子酸、5-羥甲基糠醛	高效液相色譜法 (HPLC)	[20]
---	---	-------------------	------

取黑豆 270 g 加水浸泡過夜，第 2 天取黑豆汁與何首烏混勻，悶潤至黑豆汁吸盡。轉移至蒸籠中，鋪一層何首烏再鋪一層泡軟的黑豆，層層鋪盡常壓隔水蒸制 6 h 放入 55℃烘箱中乾燥至 6 成幹。留取蒸出液，取 240 g 黑豆與之混合浸泡過夜，將一次蒸制過的何首烏與黑豆汁混勻悶潤至黑豆汁吸幹。轉移至蒸籠分層鋪何首烏和黑豆，常壓隔	二苯乙烯苷	高效液相色譜法 (HPLC)	[21]
--	-------	-------------------	------

水蒸制 5 h，55 °C 烘箱乾燥至 6 成
 幹，如此反覆 9 次。

古法黑豆蒸曬品 稱取 9 份何首烏生品，每份約 300 g，分別加清水拌勻、潤透，置蒸鍋內，一層黑豆生品上鋪何首烏，再鋪一層黑豆，蒸制加熱 8 h，棄去熟黑豆，攤開晾曬 24 h，第 2 天繼續加黑豆生品蒸制 8 h，晾曬 24 h，如此反復操作，9 份生品分別蒸制 8、16、24、32、40、48、56、64、72 h，取出達到蒸制時間的樣品，晾曬，將蒸鍋內的液體濃縮，與蒸曬品拌勻，乾燥（60 °C），得到 9 份“九蒸九曬”樣品。	中大黃素、大黃素甲醚、大黃酸、大黃素-8-O- β -D-葡萄糖苷、大黃素甲醚-8-O- β -D-葡萄糖苷、順式-2,3,5,4'-四羥基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷、反式-2,3,5,4'-四羥基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷、虎杖苷、白藜蘆醇、表兒茶素、蘆丁和金絲桃苷	立超高壓液相三重四極杆質譜（UPLC-QqQ-MS/MS）結合 t 檢驗、主成分分析和正交偏最小二乘法-判別分析 [22]
取何首烏生品適量，加入黑豆汁拌勻吸盡後放入蒸籠，連續蒸制使飲片性狀達到內外均呈棕褐色，符合《藥典》描述，再置於烘箱內，60 °C 烘乾，炮製品符合 2015 年版《中國藥典》規定。取何首烏生品適量，加入濃縮後的黑豆汁拌勻吸盡後，常壓蒸 4 h，悶潤 1 h，曬乾，取 100 g 留樣。複蒸 4 h，悶潤 1 h，曬乾，如此重複 8 次，每蒸曬 1 次，分別取 100 g 留樣。最終得到九蒸九曬成品內外棕黑色，有香氣。	二苯乙烯苷、結合蒽醌、游離蒽醌、總蒽醌、多糖	建立 HPLC 化學指紋圖譜 [23]

取何首烏約 3 kg，稱重，取 1/10	二苯乙烯苷、蒽	HPLC	[24]
----------------------	---------	------	------

留樣拍照，剩餘樣品備用，取 270 g 醃
黑豆，加水浸泡過夜，第 2 天取黑
豆汁與何首烏樣品混勻，悶潤至黑
豆汁吸盡。轉移至蒸籠中，鋪一層
何首烏，再鋪一層泡軟的黑豆，層
層鋪盡，常壓隔水蒸制 6 h，放入
55 °C 烘箱中乾燥至 6 成幹。留取
蒸出液，取 240 g 黑豆與之混合，浸
泡過夜，取 1/9 留樣，剩餘樣品與
前一晚浸泡的黑豆汁混勻，悶潤至
黑豆汁吸盡。轉移至蒸籠中，鋪一
層何首烏，再鋪一層泡軟的黑豆，
層層鋪盡，常壓隔水蒸制 5 h，放入
55 °C 烘箱中乾燥至 6 成幹。留取
蒸出液，取 210 g 黑豆與之混合，
浸泡過夜。如此進行反覆 9 次的蒸
制。

2.1.2 地黃

中藥地黃為玄參科植物地黃 (*Rehmannia glutinosa* Libosch) 的塊根，使用歷史悠久，是著名的“四大懷藥”之一，始載于《神農本草經》，列為上品 [25]。歷代本草對地黃記載頗多，其作為滋補佳品，其炮製方法也記載頗多，強調九蒸九曬炮製品以“光黑如漆，味甘如飴”者為佳，且有“太過則性味發酸”的準則，中醫認為炮製可降低地黃苦寒之性，變成甘溫滋補的佳品。經炮製過的地黃在臨床上主要起到補腎納氣之功效，可與其他溫補腎氣的藥物聯用能發揮較大作用，中醫中常用于補精化氣、滋補陰血，對腎元虧虛、虛氣上逆、衝動心神等證具有較好的療效；也可配伍溫補脾胃的藥物，緩解脾胃虛弱、虛氣鬱滯等證，起到補陰血、養脾胃的效果 [26]。現代以來，地黃的炮製不斷簡化，基本沒有明確統一的工藝參數，也鮮有反復蒸曬的要求 [27]。其傳統九蒸九曬工藝在古代

文獻中的記錄整理如表 3 所示。

表 3 地黃九蒸九曬工藝古代文獻考證

出處	炮製方法
《千金翼方》	“斤數揀擇一準生法，浸訖，候好晴日便早蒸之，即暴于日中，夜置汁中以物蓋之，明朝又蒸，古法九遍止，今但看汁盡色黑熟，蒸三、五遍亦得”
《救荒本草》	“或取根浸洗淨，九蒸九曝，任意服食。”
《本草品匯精要》	“然蒸曝者謂之熟地黃。其制之法，以生地黃去皮，瓷鍋上柳木甑蒸之，攤曬令幹，拌酒再蒸，如此九度，謂之九蒸九曝，乃平易之法耳。”
《本草綱目》	“熟地黃……揀取沉水肥大者，以好酒入縮砂仁末在內，拌勻，柳木甑于挖鍋內蒸令氣透，晾乾。再以砂仁酒拌蒸晾。如此九蒸九曬乃止。蓋地黃性泥，得砂仁之香而竄，合和五臟沖和之氣，歸宿丹田故也。今市中惟以酒煮熟售者，不可用”
《本草述》	“熟地黃……地黃九蒸九曬方熟，每見世人一煮透便以為熟地，誤矣。柄北純陰之性而生，非太陽與烈火交煉則不熟也，所以固本膏雖經日煎熬，比生熟各半用之，即此可以知地黃非一煮遍熟者矣。
《增訂偽藥 條辨》	“一經蒸曬，其色便黑，為熟地黃。以九蒸九曬，透心黑者為佳，中心微黃者次之”
《湯液本草》	“地黃假火力蒸九次，故能補腎中元氣”
《普濟本事方》	“灑酒九蒸九曝，焙乾”
《史載之方》	“蒸九遍用酒製造”

環烯醚萜苷類化合物是地黃的主要活性成分，性質活潑，多形成化合物，在炮製的過程中會有不同程度的降解，其降解程度和結合糖的數目與大小有關。結合糖數越多越穩定 [23]。梓醇是鮮地黃中含量最高的環烯醚萜苷，和益母草苷都屬於環烯醚萜單糖苷類，熱穩定性較差，一起被認為是鮮地黃性寒，清涼補血，養陰生津的主要有效成分和藥效的物質基礎，同時還具有利尿、緩瀉、降血糖、保肝、抗癌及抗衰老等多種藥理活性。梓醇和益母草苷在炮製的過程中由于性質不穩定，會發生降解或者生成其他產物，含量不斷降低 [28]。研究表明，梓醇在酸鹼條件下極不穩定，同時地黃中某些酶的作用也促進了梓醇含量的降低。朱梅芬等人研究發現 5-HMF 和梓醇的含量受到蒸制溫度和液體輔料乙醇體積分數的顯著影響，且梓醇的減少與 5-HMF 的增加具有關聯性，地黃苷 A 屬於環烯醚萜雙糖苷，性質較單糖苷類化合物穩定，地黃苷 D 則屬於三糖苷類，性質更加穩定，在炮製的過程中，其他環烯醚萜類化合物會生成地黃苷 D，使地黃苷 D

和含量有小幅增加[29]。目前地黃經炮製後性寒轉溫功效由清轉補被認為與地黃苷 D 有關。現代文獻的檢索方法如下，首先在中國知網中點擊高級檢索，然後輸入關鍵詞：“地黃”；“九蒸九曬炮製工藝”，選取近 5 年來（2018 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日）發表的文獻，下載有詳細記錄九蒸九曬操作步驟的文獻並將其實驗方法歸納總結成表格，如表 4 所示。

表 4 地黃九蒸九曬工藝現代文獻考證

蒸曬時間	炮製輔料	鑒別成分	品質判別方法	參考文獻
清蒸-九蒸九曬熟地黃：蒸制 6 h，60℃ 乾燥 24 h，反覆蒸制 9 次。酒蒸-九蒸九曬熟地黃：加黃酒拌制，待黃酒吸幹後，按清蒸-九蒸九曬熟地黃制法操作。	塔牌花雕酒	環烯醚萜苷類、糖類、有機酸類、苯乙醇苷類、呋喃醛衍生物	HPLC-MS 法	[30]
清蒸-九蒸九曬熟地黃：蒸制 6 h，60℃ 乾燥 24 h，反覆蒸制 10 次。酒蒸-九蒸九曬熟地黃：加黃酒拌制，待黃酒吸幹後，按清蒸-九蒸九曬熟地黃制法操作。	塔牌花雕酒	毛蕊花糖苷	HPLC 法	[31]
稱取生地黃藥材約 200 g，置於手提式蒸汽壓力滅菌器中於 125 ℃、150 kPa 蒸制 2 次，每次 2 h		梓醇、地黃苷 D、毛蕊花糖苷、異毛蕊花糖苷、多糖	HPLC 法	[32]

2.1.3 黃精

黃精為百合科植物滇黃精（*Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.）、黃精（*Polygonatum sibiricum* Red.）或多花黃精（*Polygonatum cyrtonema* Hua）的乾燥根莖。我國古代文獻多有強調黃精經過九蒸九曬後黃精可改善其“刺入咽喉”之感，使其更容易服用。生品黃精會產生大腦皮層細胞毒性，現代研究證明，這種毒性主要來源于黃精多糖，而經九蒸九制炮製過後，可以減輕黃精刺激咽喉的味道并降低黃精毒性，增強藥物補脾潤肺、補腎之功效，具有調節免疫、抗衰老、提高和改善記憶力、降血脂和血糖、抗動脈粥樣硬化、抗炎抗病毒等多種藥理作用，臨床用于動脈硬化，聯合黑豆治療腎虛腰痛，配伍丁香、百部治療足癬、和體癬等。其傳統九蒸九曬工藝在古代文獻中的記錄

整理如表 5 所示。

表 5 黃精九蒸九曬工藝古代文獻考證

出處	炮製方法
《食療本草》	“餌黃精……可取瓮子，去底，釜上安置，令得所盛黃精，令滿，密蓋，蒸之，令氣溜，即暴之第一遍，蒸之亦如此，九蒸九曝。
《日華子本草》	“單服九蒸九曬，食之駐顏。 入藥生用”
《蜀本草》	“今人服用，以九蒸九曝為勝，而雲陰乾者，恐為爛壞”
《救荒本草》	“山中人采根，九蒸九暴，食甚甘美。其蒸暴：……如此九蒸九暴，令極熟。若不熟，則刺人喉咽，久食長生辟穀。”
《本草蒙筌》	“根如嫩生薑，俗名野生薑。九蒸九曝，可以代糧，又名米脯。”
《本草綱目》	“補肝明目，黃精二斤，蔓菁子一斤淘，同和，九蒸九曬，為末。”
《本草圖經》	“今通八月采，山中人九蒸九曝，作果賣，甚甘美，而黃黑色”
《證類本草》	“今人服用，以九蒸九曝為勝，而雲陰乾者恐為爛壞”。
《日華子諸家本草》	“黃精單服，久蒸九曝，食之駐顏斷穀。”
《食物本草》	“九蒸九暴食之”。
《本草備要》	“俗名山生薑，九蒸九曬用。”
《本草原始》	“先以溪水洗潔淨，用木甑釜內安置得所，入黃精令滿，密蓋，蒸至氣溜，暴之。如此九蒸九暴”。
《本草求真》	“黃精，正極稱讚，久服不饑。九蒸九曬用”
《青陽縣誌》	“以天然黃精為原料，經過九蒸九曬，成品內赤外黃，味香甜，素稱九制黃精”
《本草從新》	“黃精去須，九蒸九曬用，每蒸一次，必半日方透”
《得配本草》	“洗淨砂泥，蒸曬九用”
《醫學入門》	“入藥生用，若單服之，先用滾水焯去苦汁，九蒸九曬”。
《太平聖惠方》	“取生黃精三斤，洗淨，于木臼中搗絞取汁，旋更入酒三升，于銀鍋中以慢火熬成煎”

黃精多糖是黃精發揮臨床作用的主要成分，對免疫系統功能有著明顯提高，據報導，黃精多糖的抗腫瘤作用可能與增強免疫功能有關。黃精多糖對神經系統有著保護作用，研究發現黃精多糖能夠抑制多巴胺神經元凋亡、促進多巴胺神經元再生作用提高大鼠的記憶和學習能力 [33]，通過提高抑鬱小鼠腦內單胺類神經遞質的含量來改善抑鬱症模型小鼠的行為學 [34]。抗氧化活性也是黃精多糖諸多功效之一，王建新的研究中也指出黃

精多糖具有降脂作用可能與其抗氧化損傷并且抑制炎症因數有關 [35]。同時黃精多糖也具有降血糖，抗腫瘤，抗菌以及促進細胞增長等功效，王藝等研究表明黃精多糖能改善糖尿病大鼠胰島素抵抗和症狀 [36]，段華等研究表明黃精多糖通過啟動 Caspase 系統誘導肝癌細胞凋亡 [37]，李志濤等人則發現黃精多糖對大腸杆菌、金黃色葡萄球菌和藤黃球菌均具有明顯的抑制作用[38]。在黃精的炮製過程中，總多糖含量會先增加。但是由於黃精的粘液質多糖會被消耗，同時反覆的蒸曬導致了部分的多糖水解轉化為可溶性單糖造成流失，導致黃精多糖增加後會呈下降趨勢，所以若黃精多糖能夠發揮最大的功效，控制炮製的條件和次數顯得尤為重要，並且應當將黃精多糖作為黃精品質監控標準之一。現代文獻的檢索方法如下，首先在中國知網中點擊高級檢索，然後輸入關鍵詞：“黃精”；“九蒸九曬炮製工藝”，選取近 5 年來（2018 年 1 月 1 日至 2023 年 1 月 1 日）發表的文獻，下載有詳細記錄九蒸九曬操作步驟的文獻並將其實驗方法歸納總結成表格，如表 6 所示。

表 6 黃精九蒸九曬工藝現代文獻考證

中藥名	蒸曬時間	炮製輔料	品質判別方法	參考文獻
多花黃精	從生片開始，每蒸曬一次後取樣，切片，打磨成粉，試驗用電熱恒溫鼓風乾燥箱進行切片的恒溫乾燥或者乾粉儲存，以及冷凍乾燥機進行低溫乾燥。		硫酸－蒽酮測定法 測定多糖含量	[39]
多花黃精	黃精洗淨後放入蒸籠，蒸 12 小時，停火，在蒸籠內煨一夜，第二天取出晾乾，即蒸制一次的樣品 1～9 個樣品。	黃酒	HPLC-MS/MS 法結合聚類分析(CA)和主成分分析(PCA)， 高效液相色譜(HPLC)和氣相色譜(GC)	[40]
黃精	用 20%黃酒拌勻潤透，置蒸鍋中隔水蒸 3h，取出烘至半幹，如此反復 9 次，最終 60℃恒溫乾燥。	黃酒	TLC 法，紫外-分光光度法測定， 高效液相色譜-電噴霧檢測（HPLC-CAD） 法定量	[41]

九華黃精	(1) 第 1 次蒸制、曬乾。將黃酒總量的 20%，與淨選好的生品九華黃精攪拌均勻，並悶潤至黃酒被藥材吸盡，再蒸制 8 h，取出，放在太陽下曬至藥材外皮微幹；(2) 第 2 次至第 8 次蒸制、曬乾。均是將上一步的半成品拌入黃酒總量的 10%，悶潤至黃酒被藥材吸盡，再取出，放在太陽下曬至藥材外皮微幹，反復操作 7 次。(3) 第 9 次蒸制、曬乾。將剩餘 10%黃酒拌入上述經 8 次蒸制、曬乾的半成品中，蒸至表面黑漆色且發亮，取出，曬至表面乾燥，即得九華黃精的九蒸九曬炮製品。	黃酒	以 0.2%蒽酮 - 硫酸溶液為顯色劑，測定波長為 635 nm，採用紫外 - 可見分光光度法測定吸光度，計算樣品中總多糖含量	[42]
九華黃精	取野生和栽培九華黃精生藥材，除去雜質，洗淨，每 100 kg 黃精，用黃酒 20 kg。第 1 次蒸制、曬乾：將黃酒總量的 20%，與淨選好的生品九華黃精攪拌均勻，並悶潤至黃酒被藥材吸盡，再蒸制 8 h，取出，放在太陽下曬至藥材外皮微幹；第 2 次至第 8 次蒸制、曬乾：將上一步的半成品拌入黃酒總量的 10%，悶潤至黃酒被藥材吸盡，再取出，放在太陽下曬至藥材外皮微幹，反復操作 7 次；第 9 次蒸制、曬乾：將剩餘 10%黃酒拌入上述經 8 次蒸制、曬乾的半成品中，蒸至表面黑漆色，表面發亮，取出，曬至表面乾燥，即得九華黃精的九蒸九曬炮製品。	黃酒	採用超聲法提取取樣品，HPLC 法測定 5-羥甲基糠醛的含量；	[43]
九華黃精	取乾燥後的生黃精 200 g，用清水蒸制 7 h，取出放入乾燥箱(65℃)中烘乾 6 h，此步驟重複 9 次，得九蒸九曬黃精 130 g。		水提醇沉、透析純化得到九華黃精生藥材及其炮製品多糖，苯酚硫酸法測定總多糖含量，高效凝膠滲透色譜法、氣相色譜法和紅外光譜法解析炮製前後多糖分子	[44]

2.1.4 其他中藥

中國的中醫中藥文化近年來受到了越來越多人的矚目，然而目前中藥材市場却極為混亂，中藥的品質也參差不齊。在古代，藥材的品質只能靠老藥工的經驗判斷而無準確客觀的評價方式和評價標準。因此要使中藥中醫走向現代化，國際化，需對中藥的品質建立完善的評價機制。中藥的藥效和化學成分有著緊密的聯繫，而中藥的化學成分極其複雜，影響中藥成分的原因也多種多樣。從中藥的源頭出發，中藥的種植及采收的時間地點，不同生長年限都會對中藥材的成分及藥效產生很大影響，管理中藥材的種植與采收是中藥品質評估的關鍵之一。從查閱的古籍來看，中藥材的炮製雖然很受重視，但是其工藝要求卻各不相同。其它中藥傳統九蒸九曬工藝在古代文獻中的記錄整理如表 7 所示。

表 7 其他中藥材九蒸九曬工藝古代文獻考證

中藥材	出處	方法
胡麻	《本草經集注》	“服食家當九蒸、九曝、熬、搗，餌之斷穀，長生充饑。雖易得，世人學者猶不能恒服，而況餘藥耶！蒸不熟，令人發落，其性與茯苓相宜。世方用之甚少，惟時以合湯丸耳”
	《備急千金要方》	“蒸三十遍，治下節。”
	《新修本草》	“九蒸九曝熬搗餌之……蒸不熟令人發落”
	《千金方》	“常服明目洞視。胡麻一石，蒸之三十遍”
	《聖惠方》	“治五臟虛損，羸瘦，益氣力，堅筋骨。巨勝蒸曝各九遍 ”
	《本草圖經》	“…… 食其實，當九蒸暴，熬搗之，可以斷穀。
	《本草原始》	“胡麻取烏色者，九蒸九曬，熬搗餌之，斷穀，長生，充饑……又制方，以水淘去浮者，曬乾，以酒拌蒸熟，舂去皮用。”
	《本草述》	“一味九蒸九曝，加茅山蒼術、乳汁曬三次，作丸，能健脾燥濕益氣。”
	《握靈本草》	“古方胡麻 一味九蒸九曬，棗膏為丸，服之白髮返黑”
豨薟	《本草圖經》	“采其葉……入甑中，層層灑酒與蜜，蒸之又曝，如此九過則已。”

	《證類本草》	“……凡九蒸九曝，不必大燥，但取整為度”
	《本草蒙筌》	“枝葉花實俱用，惟去粗莖，蜜酒層層和灑，九蒸九曝，完全細末研成，蜜丸豆大”
	《本草綱目》	“生搗汁服則令人圖吐，故雲有小毒。九蒸九暴則補人去痹，故雲無毒。”
	《本草求真》	“味苦而辛，性寒不濕。故書載須蒸曬至九”
	《本草述》	“……若內因屬肝腎兩虛，陰血不足者，九制用，不宜生。”
	《本草正義》	“……入甌中，層層灑酒與蜜，蒸之又曝，凡九次”
	《博濟方》	“醋浸兩宿，以竹刀子細切，於甌上蒸九度，研為糊”
大黃	《仁術便覽》	“酒蒸九次，極黑
	《聖濟總錄》	“飯上炊三遍，九蒸九暴幹”
白術	《證治準繩》	“米泔水浸，用山黃土拌蒸九次，曬九次，去土，切片，焙乾。”：
	《本草述》	“去油者，去皮 切片，米泔水 浸透，曬乾，陳壁土裏，蒸曬九次，洗淨，仍曬乾用。”
於術	《本草綱目拾遺》	“于術十斤，百米泔水浸三晝夜，洗淨浮皮，蒸曬十次，有脂沾手為度……治虛弱枯瘦，食而不化。用於術酒浸，九蒸九曬一斤……三日瘡。九制于術一斤。”
側柏葉	《太平聖惠方》	大風癘疾眉發不生、酒毒下血或下痢，九蒸九曝，搗羅為散
	《本草述》	嫩柏葉九蒸九曬，二兩，陳槐花炒焦，一兩
	《外科大成》	酒浸，九蒸九曬
威靈仙	《崔氏海上集》	威靈仙去眾風，通十二經脈……威靈仙一味，洗焙為末，以好酒和……九蒸九曝
	《滇南本草》	過二、三日，又取出，以酒拌濕，如前蒸之。九蒸九曬，如幹膠膝狀
天門冬	《奇效良方》	用柳甌以酒灑之，蒸九次，待幹秤用
	《本草述》	三才丸。用天門冬去心，生地黃二兩，二味用柳甌算以酒灑之，九蒸九曬，待幹秤之……三才丸不用酒灑九蒸九曬，則寒滯為害
女貞子	《先醒齋廣筆記》	酒拌，九蒸九曬
	《本草述》	女貞實一鬥，如法去皮，每鬥用馬料黑豆一鬥。揀淨淘洗，同蒸透，九蒸九曬蒸女貞實，先將上好老酒浸一宿，次日用黑豆蒸，如此者九，以其性寒故也
	《審視瑤函》	陳酒共蜜拌蒸七次，曬七次，露七次
天南星	《衛生寶鑑》	墜痰丸：用天南星九蒸九曬，為末

	《古今錄驗養生必用方》	九制則燥性減除（性烈而燥，須用牛膽九制）
黃柏	《外科症治全生集》	蜜塗治九次，研末
	《本草綱目》	坎離丸：……黃柏（去皮，切）二斤，熟糯米一升，童子小便浸之，九浸九曬，蒸過曬研為末
黃芪	《增廣驗方新編》	二斤，洗淨，切片，烘乾，第一次用木通二兩煎水泡一夜，曬乾。二次升麻一兩，照前。三次丹皮……四次沙參……五次玉竹……六次制附子……無味……八次防風……九次蜜炙三兩拌炒，制完蒸過，七日可服
茺蔚子	《本草逢原》	子，微炒香蒸熟，烈日曝燥，杵去殼拌童便陳酒，九蒸九曬
豆豉	《食醫心鑒》	主風毒，腳膝攣急，骨節痛。豉心五升，九蒸九曝
枸杞子	《聖濟總錄》	九蒸九曝炒黃
苦參	《外科大成》	苦參地黃丸……切片，酒浸濕蒸曬九次為度，炒黃為末
吳茱萸	《類編朱氏集驗醫方》	九蒸九曝
皂角刺	《握靈本草》	崔騎軍得疾，雙眼昏盲，發脫，鼻樑崩壞……一道流授其方曰：皂角刺一二斤，九蒸九曬，研為末
槐角	《良朋彙集》	九蒸
桑葉	《先醒齋廣筆記》	九蒸九曬
牛膝	《得配本草》	黃精汁浸酒拌蒸數十次用
黑大豆	《本草綱目拾遺》	四寶大神丹……能治五勞七傷……馬料豆五升（用混堂油制九次）

九蒸九曬這一炮製手法體現著我國幾千年來不斷發展進步的中醫智慧，作為中藥炮製方法的特色，在醫藥領域擁有廣闊的發展前景却沒有得到充足的利用。由於市面上九蒸九曬藥材傳統和現代炮製工藝不統一，造成了其品質的不均一，影響治療效果。並且九蒸九曬藥材市售炮製品缺乏客觀的品質評價體系，這都成為了中藥材九蒸九曬走向現代化和國際化的一大障礙。目前國際上認為控制中藥品質可以採取使用中藥指紋圖譜的方法。中藥品質在中藥指紋圖譜中顯示時，能够全面反映藥材所含化學成分的種類和數量，可以專屬、穩定、實用地監控中藥品質。通過指紋圖譜對九蒸九曬的研究，可以對中藥材的成分變化進行全面而準確的分析，有利於清楚中藥在炮製過程中化學成分的

變化,明確中藥在炮製前後的藥效藥理關係,逐步完善並明確九蒸九曬的標準工藝流程、確定中藥品質的控制標準,建立完整的輔料標準控制體系,有助於傳統工藝的改良和傳統文化的傳承。中藥指紋圖譜的建立過程中,普遍採用梯度洗脫的方法,中藥成分複雜,爲了獲取更多指紋資訊,可以逐步提高流動相洗脫能力,從而獲得較多色譜峰。目前構建指紋圖譜的主要方法是高效液相色譜法,液相色譜具有重現性好、穩定性好的優點。其它中藥傳統九蒸九曬工藝在古代文獻中的記錄整理如表 8 所示。

表 8 其他中藥九蒸九曬工藝現代文獻考證

中藥名	蒸曬時間	炮製輔料	品質判別方法
人參	白參是由鮮人參經日光晾曬乾而成,而紅參則是由鮮人參經95~100 °C 蒸製2~3 h後乾燥而成;黑參則需要將白參經重複蒸曝 (在98 °C 蒸製2~3 h後,曝幹) 9次而成。		高效液相色譜結合蒸發光散射檢測器 (HPLC-ELSD)
山茱萸	黃酒用量為藥材的 15%、燜潤時間為 1· 5 h、蒸製時間爲 1· 5 h、蒸製次數爲 9 次	黃酒	均勻設計法
鎖陽	乾燥鎖陽與黃酒,按照10:1 的配比進行拌潤。使黃酒充分被鎖陽吸盡,於第 2 天開始鎖陽的第一次蒸製。時間為 6 h 左右,6 h 後取出,曬乾藥材後進行第 2 次拌潤,蒸制的時間爲 4 h 左右,曬乾。第 3、4、5 次蒸製時間均爲 3 h左右,第 6、7、8、9 次蒸製時間均爲 2 h 左右。	黃酒	HPLC等技術
黑芝麻	常壓蒸 6h,曬乾,複蒸 6h,曬乾,如此反覆 9 次		用柱前衍生 — 高效液相色譜法

黑芝麻	蒸2小時（沸水上，海拔2090 m），然後曬7小時，20-24℃，濕度45-65%，進行1-9次。	掃描電鏡分析；主成分分析（PCA）；SPME-GCMS分析
槐角	取槐角藥材在蒸鍋中蒸 4h，燜 8h 取出曬至外幹內潤。按此法，反覆蒸曬 9 次，蒸至內外黑褐色，有滋潤光澤，口嘗味甜為度。將蒸製合格的蒸槐角，曬至外幹內潤。將中蜜(每 100kg 蒸槐角用煉蜜 10kg) 趁熱加入蒸制合格的蒸槐角，拌勻至充分吸收，晾涼。	HPLC — PITC 衍生法
黃豆	大豆蒸9次2小時，然後乾燥55℃至73℃加熱9次，持續3小時。	

中藥的炮製作為中藥發揮作用的重要環節，對炮製方法進行合理的把控監管顯得極其重要。九蒸九曬在中藥領域中發揮著極其重要的作用，然而現代研究和古代文獻對比來看，即使針對同一藥物而言，沒有一套完整統一的實施方案，導致了古代藥師們及現代的學者對九蒸九曬的理解和操作方式各不相同，得出的藥效結果或分析結果也不盡相同。因此針對特定藥物而言，九蒸九曬之所以能發揮其效用，是有關其蒸制時間的長短還是蒸制的次數，還不完全明確，需要繼續深入研究探討。同時，在中藥材的炮製過程中，中藥的藥效會隨成分的改變而變，現代的研究對其中某些成分的變化並不瞭解，各個學者的意見也不統一，很多都缺少臨床上的依據。例如中藥炮製的過程中往往會通過糖類脫水轉化、糖類成分與酸性物質反應及麥拉德反應生成 5-羥甲基糠醛(5-HMF)，5-HMF 既具有藥理活性，具有抗氧化及改善血液流變學等作用，同時又具有一定刺激性和毒副作用，而 5-HMF 應該控制在什麼範圍卻沒有確定的標準。因此為了中藥材能發揮其最大功效的同時保證其臨床用藥的安全性，需要結合炮製過程中化學成分的變化，來製定其品質控制標準。

2.2 建立九蒸九曬藥材炮製品質量評價平台

目前市售“九蒸九曬”炮製工藝並不統一，這造成了其質量的不均一，影響治療效果。由於缺乏合適的參照藥材，評價“九蒸九曬”炮製品質量十分困難；同時，評價炮製品質量往往難從外觀、氣味等直接區分。因此，在這部分的研究中，我們擬在文獻研究的基礎上，製備“四大九蒸貨”中的根莖類藥材地黃、何首烏和黃精的炮製品的參照藥材，並採用中藥化學指紋圖譜技術，創建三種藥材炮製品的質量評價平臺。同時，我們對市售的地黃、何首烏、黃精藥材炮製品進行調研，通過與參照藥材的比對，對其炮製質量進行評價。具體的研究方法和執行方法如下：

首先，我們從香港本地藥材商購入一批未經炮製的生品藥材，三種藥材均為 600g 獨立袋裝，包裝上標明原產地、批號和生產日期。其中，生何首烏原產地為廣東，生地黃原產地河南，生黃精則產自雲南，全部藥材生品均挑選近半年出產。由香港大學中醫藥學院馮奕斌博士通過觀察外觀、質地、氣味等初步判定為正品，研究團隊再通過高效液相色譜法得出藥材的指紋圖譜，與《香港中藥材標準》比較，符合應有特徵峰要求的藥材保留在香港大學中醫藥學院標本室待用（鑒別報告見圖 4-6）。將三種生藥材或配以輔料充分浸透後蒸制，或直接置於蒸籠內武火燒開，文火蒸製一定的時間，如此反覆九次，得到何首烏、地黃、黃精炮製品參照藥材各三批（每種藥材的具體蒸曬步驟見下文）。記錄藥材的外觀、質地、氣味、味道等宏觀信息，並與傳統和現代文獻進行比對。

其次，我們將建立三種炮製品參照藥材的化學指紋圖譜質量評價模式。我們在預實驗中利用高效液相色譜建立了何首烏生品及兩種炮製品的指紋圖譜（見前期工作基礎圖 1）的色譜條件。在此基礎上，我們將進一步優化三種中藥材何首烏、黃精及地黃炮製品參照藥材的色譜指紋圖譜分析系統適應性。我們將對不同的固定相條件（色譜柱類型及長度）及不同的流動相（溶劑組合和梯度變化）進行優化，獲得最優的分離條件；我們將考察不同的洗脫流速、檢測波長（190-800nm）及預處理條件（萃取、C18固相吸附小柱等）對色譜指紋圖譜化學信息豐度（色譜峰數量）的影響。色譜指紋圖譜分析條件的優化以獲取最優的分離度及最豐富的化學信息為指標。在此基礎上，我們將對供試品溶液的製備條件進行優化，考察不同的提取溶劑（甲醇、乙醇等）及不同的提取方法（超聲提取、回流提取等）對色譜指紋圖譜化學信息的影響；進一步我們將採用正交實驗的

設計，優化提取工藝的參數（溶劑比例、提取次數及提取時間等）。供試品溶液製備的條件優化以獲取最佳的最優的色譜分離度、最豐富的指紋圖譜化學信息及最便利的提取方法為指標。我們也將通過比對化學標準品及樣品色譜峰的保留時間及紫外光譜，鑒定色譜指紋圖譜主要色譜峰的化學信息。

最後，我們對香港本地銷售的地黃、何首烏、黃精炮製品的質量進行調研和評價。對於每一種中藥，我們從三家大學中醫藥學院診所藥房、醫院管理局三方協作中醫診所藥房、中藥材零售商鋪、超級市場袋裝湯料所含藥材等收集炮製品40-50批。所有樣品採用以上優化的分析條件提取後，經高效液相色譜分析，建立色譜指紋圖譜。

三種藥材生品鑒別報告如下：何首烏提取液有4個特徵峰，1號峰為指標成分2,3,5,4'-四羥基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷，3號峰為指標成分大黃素，4號峰為大黃素甲醚（圖4左何首烏生品指紋圖譜，右《香港中藥材標準》何首烏對照指紋圖譜）。質量及格的何首烏指紋圖譜符合應有特徵峰要求。

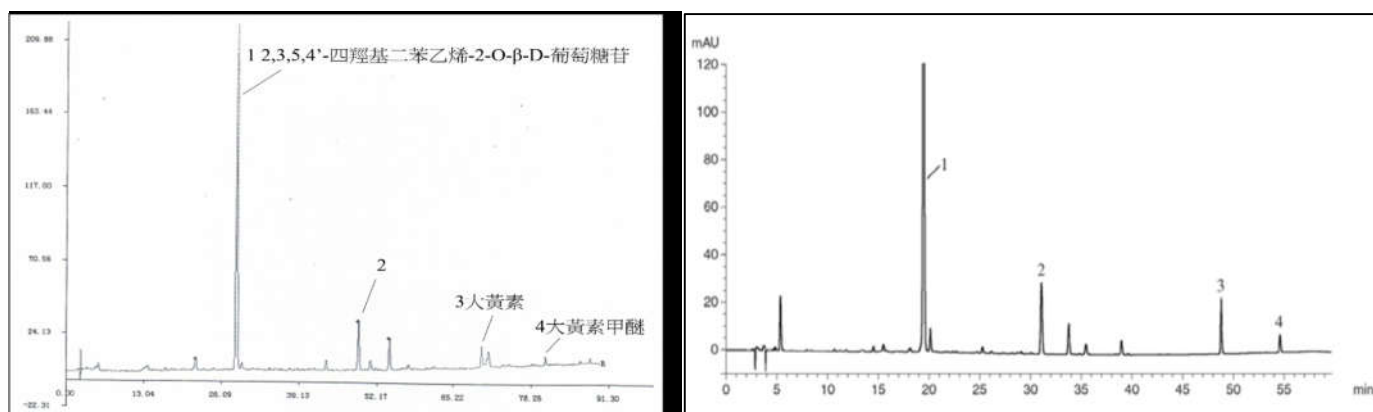


圖4 何首烏生品及《港標》對照指紋圖譜

地黃提取液有6個特徵峰，其中指標成分峰為梓醇（圖5左生地黃色譜指紋圖譜，右《香港中藥材標準》地黃對照指紋圖譜）。質量及格的地黃指紋圖譜符合應有特徵峰要求。

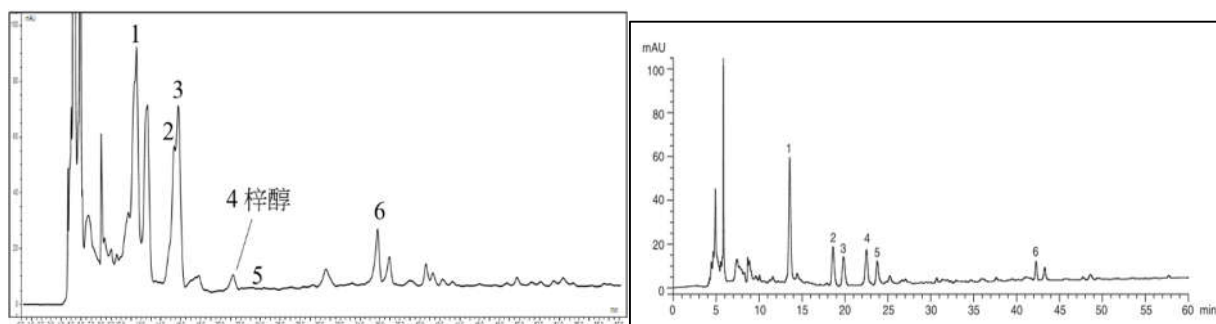


圖 5 生地黃及《港標》對照指紋圖譜

黃精提取液有 3 個特徵峰，其中指標成分峰為葫蘆巴碱（圖 6 左生黃精色譜指紋圖譜，右《香港中藥材標準》黃精對照指紋圖譜）。質量及格的黃精指紋圖譜符合應有特徵峰要求。

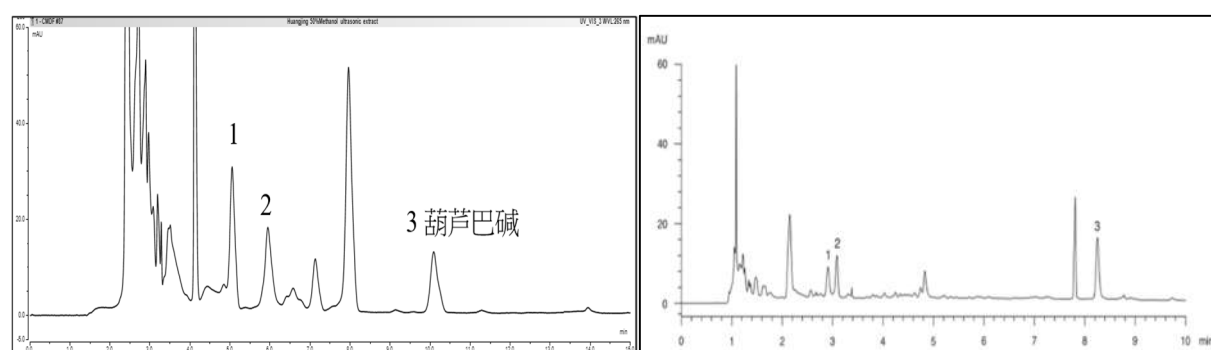


圖 6 生黃精及《港標》對照指紋圖譜

2.2.1 何首烏

參照《中國藥典》中鑒別何首烏的方法，以指標成分二苯乙烯苷（2,3,5,4-四羥基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷）的含量作為衡量提取條件優劣的指標，控制其他變量情況下，乙醇提取出的供試品中二苯乙烯苷含量為 41.7643 mg/L，而甲醇則為 248.6729 mg/L，因此選用甲醇作為溶劑。確定溶劑後，用超純水稀釋得到 10%和 50%的甲醇溶液，控制其他條件不變，濃度為 100%、50%、10%的甲醇提取出的供試品中二苯乙烯苷含量分別為 248.6729、1264.5579、917.0914 mg/L，由此可知濃度為 50%的甲醇提取效率更高。確定溶劑的合適濃度後，控制其他條件不變，超聲 30 min 提取和回流 30 min 提取的供

試品中二苯乙烯苷含量分別為 1264.5579 和 930.5671 mg/L，即超聲比回流的提取效率更高。同樣，確定最佳溶劑、濃度及提取方法後控制其他條件不變，經 C18 固相吸附小柱預處理和萃取的供試品含量分別為 0.2907 和 1264.5579 mg/L(表 9)。因此，以 50%甲醇超聲萃取後的提取效率最高(圖 4)。在此基礎上，考察是三因素三水平的最優組合，在提取一次，提取時間 60 min，料液比 1:10 條件下二苯乙烯苷含量最高，為 1815.9842 mg/L(表 10)。因此，以 50%甲醇，料液比 1:10 超聲 60 min，提取一次為最佳供試品製備條件。

表 9 何首烏供試品不同製備條件的比較

溶液	濃度	提取方法	預處理條件	二苯乙烯苷 (mg/L)
乙醇	100%	超聲 30min	萃取	41.7643
甲醇	100%	超聲 30min	萃取	248.6729
甲醇	50%	超聲 30min	萃取	1264.5579
甲醇	10%	超聲 30min	萃取	917.0914
甲醇	50%	超聲 30min	C18 固相吸附小柱	0.2907
甲醇	50%	回流 30min	萃取	930.5671

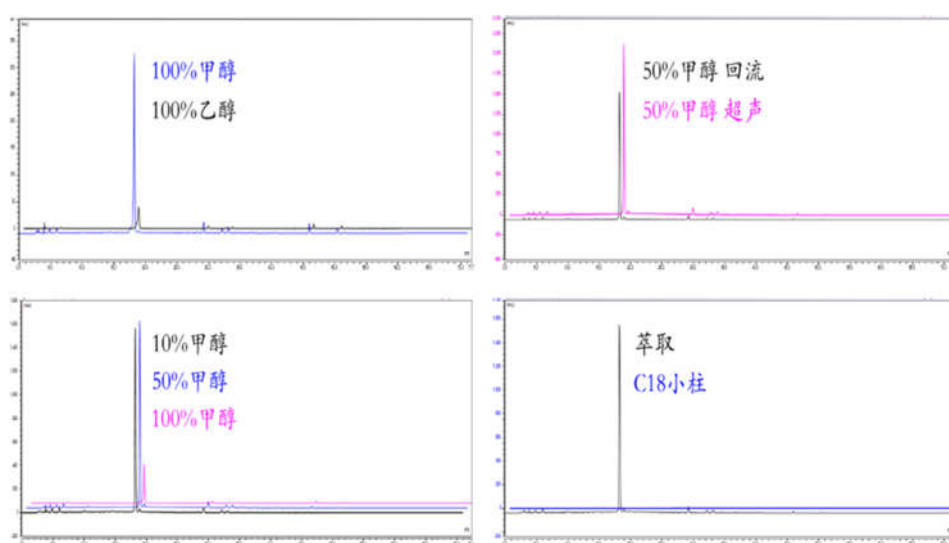


圖 7 何首烏供試品不同製備條件比較

表 10 何首烏提取條件三因素三水平正交試驗結果

序號	提取次數	提取時間	料液比	二苯乙烯苷含量 (mg/L)
1	1	15 min	1:5	1584.8239
2	1	30 min	1:20	1221.1967
3	1	60 min	1:10	1815.9842

4	2	15 min	1:20	1809.8448
5	2	30 min	1:10	1490.1732
6	2	60 min	1:5	1601.5456
7	3	15 min	1:10	1565.7961
8	3	30 min	1:5	1671.2448
9	3	60 min	1:20	1320.6336

2.2.2 地黃

未經炮製的地黃於本港一家藥材公司購入，為 600g 獨立包裝，包裝上標明原產地（河南省）、批號和生產日期，挑選近半年出產地黃，用中藥打粉機將其製備成粉，按如下方法準備不同測試液：

（1）比較不同溶劑：取地黃粉末 5g，加入 10 倍體積的甲醇或乙醇溶液，稱重，超聲提取 30 min，補足原來重量，搖勻，過 0.45 μ m 微孔濾膜後收集濾液於進樣小瓶中待檢測。

（2）比較溶劑的不同濃度：取地黃粉末 5g，加入濃度為 100%、50%、10%的優選溶劑，稱重，超聲提取 30 min，補足原來體重，搖勻，過 0.45 μ m 微孔濾膜後收集濾液於進樣小瓶中待檢測。

（3）比較不同提取方法：取地黃粉末 5g，加入 10 倍優選溶劑，稱重，分別超聲或回流提取 30 min 後放涼，補足原來體重，搖勻，過 0.45 μ m 微孔濾膜後收集濾液於進樣小瓶中待檢測。

（4）比較不同提取次數、時間、溶劑比例：取地黃粉末 5g，加入 5 倍、10 倍、20 倍的優選溶劑，稱重後超聲提取 15min、30 min、60 min，補足原來重量，收集第 1 次、2 次、3 次的樣品，補足原來體重，搖勻，過 0.45 μ m 微孔濾膜後收集濾液於進樣小瓶中待檢測。參照《中國藥典》中鑒別地黃的方法，以指標成分梓醇的含量作為衡量提取條件優劣的指標，由峰高可得，10%甲醇超聲萃取後的提取效率最高（圖 5）。

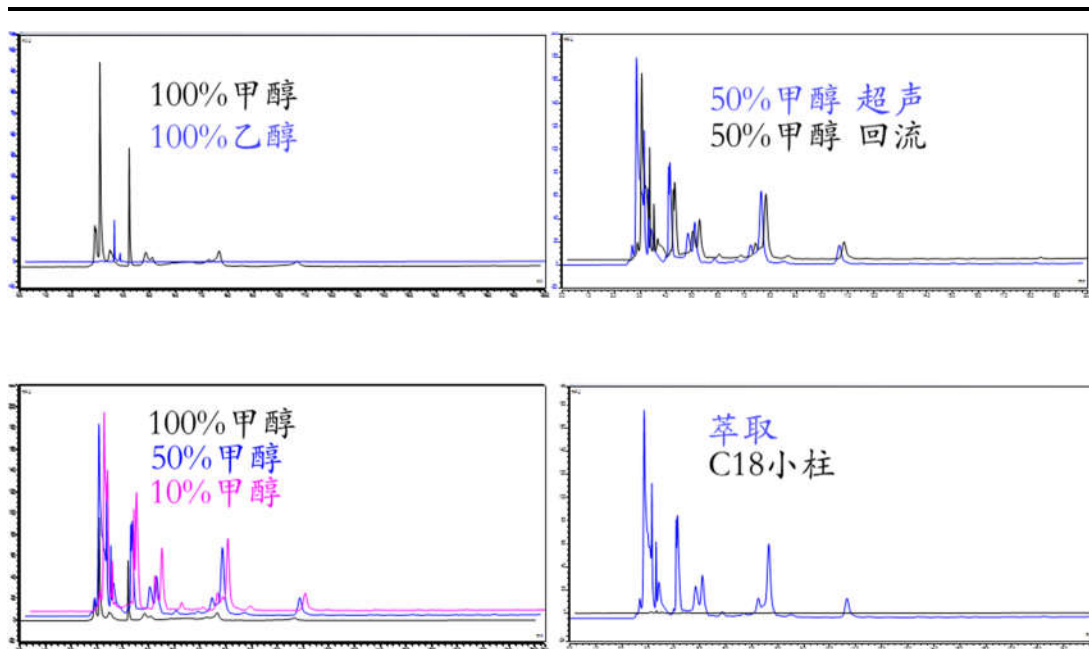


圖 8 地黃供試品不同製備條件（溶劑、溶劑濃度、提取方法、預處理條件）比較

表 11 地黃提取條件三因素三水平正交試驗結果

序號	提取次數	提取時間	料液比	梓醇含量 (mAU*min)
1	1	15 min	1:5	4.6837
2	1	30 min	1:20	3.2000
3	1	60 min	1:10	13.4452
4	2	15 min	1:20	8.3261
5	2	30 min	1:10	6.1767
6	2	60 min	1:5	5.8589
7	3	15 min	1:10	5.69367
8	3	30 min	1:5	8.6427
9	3	60 min	1:20	0

2.2.3 黃精

參照《中國藥典》中鑒別黃精的方法，以指標成分葫蘆巴碱的含量作為衡量提取條件優劣的指標，由峰高可得，50%甲醇超聲萃取後的提取效率最高（圖 6）。在此基礎上，考察是三因素三水平的最優組合，在提取一次，提取時間 60 min，料液比 1:10 條件下二葫蘆巴碱含量最高，為 48.5847 mg/L (表 11)。因此，以 50%甲醇，料液比 1:10 超聲 60 min，提取一次為最佳供試品製備條件。

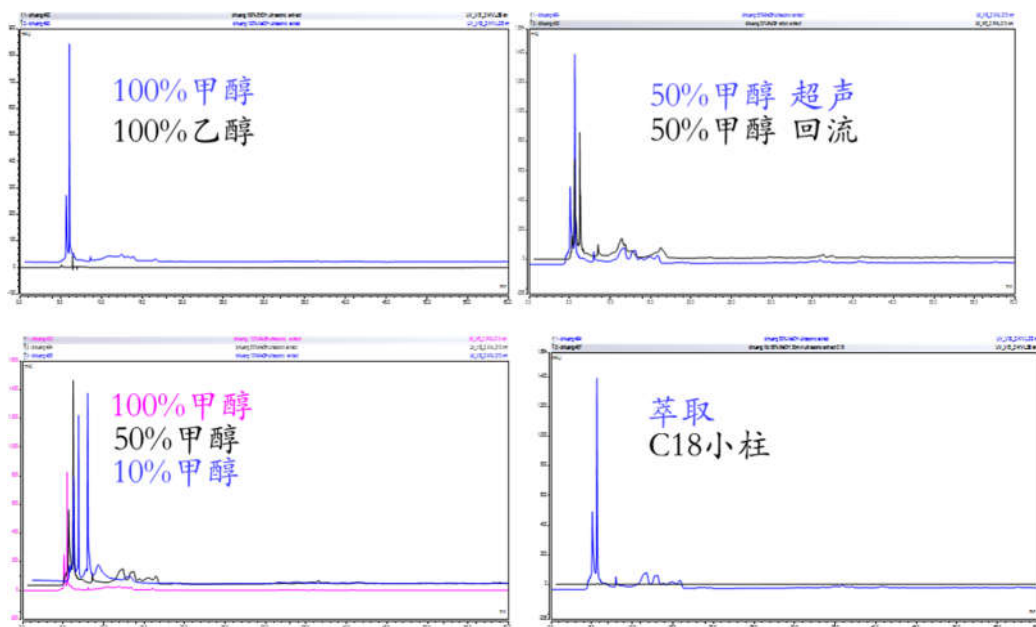


圖 9 黃精供試品不同製備條件比較

表 12 黃精提取條件三因素三水平正交試驗結果

序號	提取次數	提取時間	料液比	葫蘆巴城含量 (mg/L)
1	1	15 min	1:5	15.1125
2	1	30 min	1:20	3.3145
3	1	60 min	1:10	48.5847
4	2	15 min	1:20	6.896
5	2	30 min	1:10	4.1248
6	2	60 min	1:5	14.6828
7	3	15 min	1:10	7.2045
8	3	30 min	1:5	5.5515
9	3	60 min	1:20	3.1125

2.3 三種藥材有效成分標準品測定

2.3.1 何首烏

按照何首烏最佳製備條件，即以 50% 甲醇，料液比 1:10 超聲 60 min，提取一次上樣並記錄數據，色譜峰面積為 Y 縱坐標，二苯乙烯苷進樣量 X (μg) 為橫坐標，繪製標準曲線，得回歸方程 $y=0.2937x-0.042$ ， $R^2=0.99974$ ，表明 0.0103~3.9940 μg 範圍內線性關係良好（圖 7）。而另一成分大黃素的回歸方程為 $y=0.2937x-0.042$ ， $R^2=0.99678$ ，線性範圍為 0.0005~0.0148 μg（圖 8）。

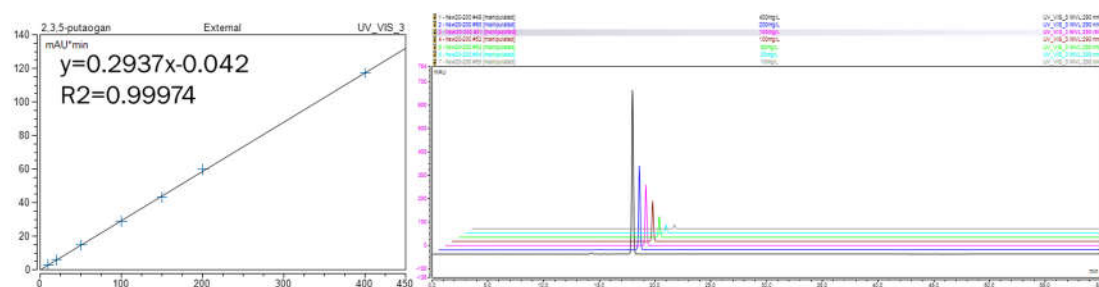


圖 10 何首烏有效成分二苯乙烯苷測定

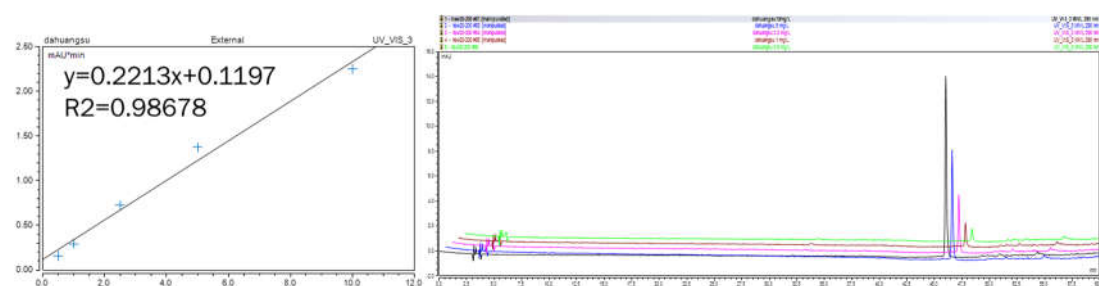


圖 11 何首烏有效成分大黃素測定

2.3.2 地黃

用中藥打粉機將地黃塊製備成粉，取 5g，加入 10 倍體積的 50% 甲醇溶液，稱重，超聲提取 30 min，補足原來重量，搖勻，過 0.45μm 微孔濾膜後收集濾液於進樣小瓶中待檢測。按照地黃最佳製備條件上樣並記錄數據，色譜峰面積為 Y 縱坐標，梓醇進樣量 X (μg) 為橫坐標，繪製標準曲線，如圖線性關係良好（圖 9）。

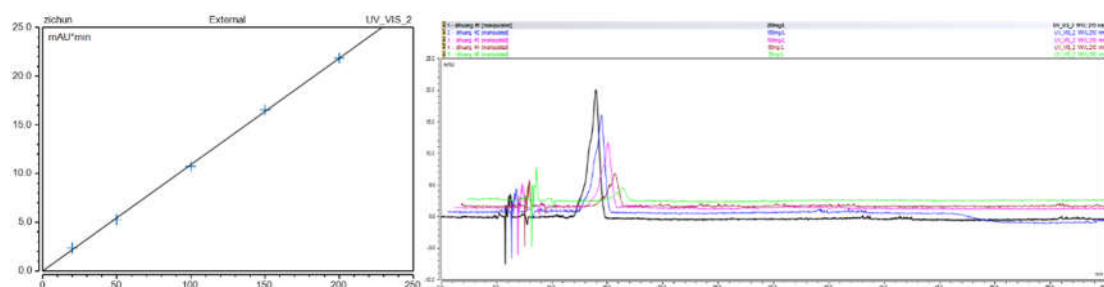


圖 12 地黃有效成分梓醇測定

2.3.3 黃精

按照黃精最佳製備條件上樣並記錄數據，色譜峰面積為 Y 縱坐標，葫蘆巴碱進樣量 X (μg) 為橫坐標，繪製標準曲線，得回歸方程 $y=0.1636x+0.2577$ ， $R^2=0.99668$ （圖 10）。而另一成分 5-羥甲基糠醛的回歸方程為 $y=801.6692x+0.268$ ， $R^2=0.9999$ （圖 11）。

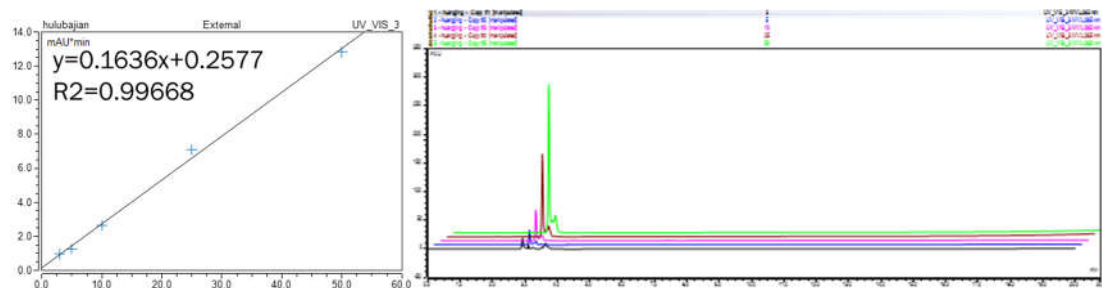


圖 13 黃精有效成分葫蘆巴碱測定

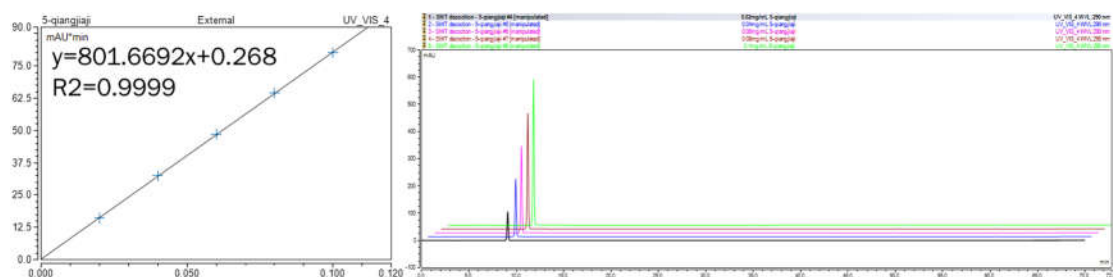


圖 14 黃精有效成分 5-羥甲基糠醛測定

2.4 三種藥材九蒸九曬炮製品製備

根據以上數據庫的分析，結合現代炮製的實際情況，我們得出何首烏、黃精、地黃三種“九蒸九曬貨”現代“仿古”的最佳炮製條件如下：

2.4.1 何首烏

何首烏（以 2 公斤計算）：取 200 g 黑豆（購自香港百佳超市，包裝如圖 12 所示，有 ECOCERT 有機認證字樣）于冷水浸泡 30 min，後加水至 4000 mL，煮 4h，過濾濃縮至 2000 mL。選取 2kg 完整且無黴變的生何首烏塊浸泡於冷卻後的黑豆汁中過夜（18h），次日將其撈出置於蒸籠，大火蒸 4 小時後 55℃ 烘乾，此為一蒸一曬品，拍照記錄並取

部分留樣。添加新鮮黑豆汁，剩餘藥材繼續浸泡過夜，次日繼續蒸煮烘乾，如是反覆九次，製成何首烏九蒸九曬炮製品。一共完成 3 批獨立試驗。



圖 15 百佳超市購入黑豆外包裝



圖 16 何首烏九蒸九曬炮製品外觀（第一批）



圖 17 何首烏九蒸九曬炮製品外觀（第二批）



圖 18 何首烏九蒸九曬炮製品外觀（第三批）

何首烏生品表面呈棕黃色，經黑豆汁浸泡過夜及蒸曬一次後，表面呈棕褐色，但其截面顏色仍未完全加深，經第三到六次蒸曬後，表面烏黑，截面棕黑，隨著蒸曬次數增加，何首烏顏色不斷加深，待蒸曬到七到九次，表面和截面已經完全烏黑發亮（圖 13-15），藥材逐漸變脆，且散發焦香味。

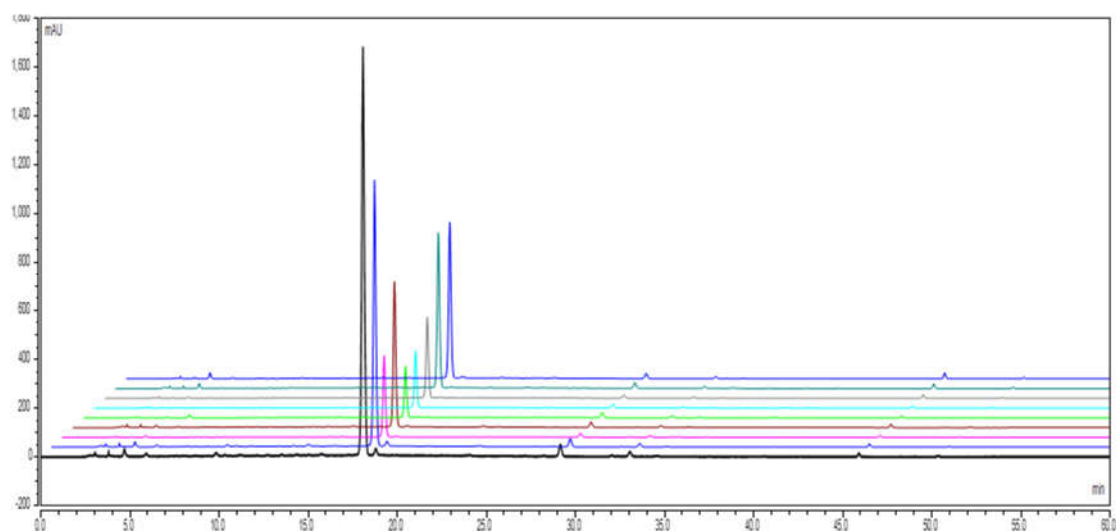


圖 19 何首烏中二苯乙烯苷含量測定 HPLC 圖譜

表 13 何首烏不同蒸曬次數炮製品質量比較

蒸曬次數	二苯乙烯苷含量 (mg/L)	大黃素相對峰面積 (mAU*min)	大黃素甲醚相對峰面積 (mAU*min)
何首烏生品	1815.9842	4.9437	1.5924
一蒸一曬	989.7981	2.0226	0.6513
二蒸二曬	620.9155	1.9122	0.5204
三蒸三曬	183.8813	1.2971	0.3644

四蒸四曬	332.4386	2.0752	0.4493
五蒸五曬	114.8801	1.2461	0.3204
六蒸六曬	125.2882	1.4728	0.4062
七蒸七曬	180.9874	2.0624	0.6009
八蒸八曬	349.8279	2.7493	0.7416
九蒸九曬	349.8924	3.4812	0.8532

何首烏生品的二苯乙炔苷含量最高，為 1815.9842 mg/L，經一蒸一曬後含量下降至原來的 78.272%，隨著蒸曬次數增多，二苯乙炔苷含量也呈下降趨勢，第五次蒸曬品含量最低，下降至生品含量的 6.326%，為 114.8801 mg/L，但偶有波動，在第八九次蒸曬時稍有回升，達到原來生品的 27.669%；何首烏生品的游離蒽醌成分如大黃素和大黃素甲醚，經蒸曬炮製後整體含量變化不大，均呈先下降後回升的趨勢（表 12）。

二苯乙炔苷含量隨蒸曬次數先下降後稍有回升，中間偶有波動。這可能歸因于二苯乙炔苷穩定性差，經受熱水解成苷元或進一步水解為酚類物質 [16-17]；而二苯乙炔苷含量的回升可能與黑豆汁的多糖有關，在蒸曬過程中不斷添換新鮮黑豆汁，使何首烏吸收的多糖也不斷積累，經蒸制後多糖除了能充分發揮補益和抗氧化功效，還能保護二苯乙炔苷 [4]。至於游離蒽醌類化合物在蒸曬過程中變化不大，九蒸九曬品比一蒸一曬品稍有增多，這可能因為經過黑豆汁浸泡及反覆蒸曬後，何首烏中的結合蒽醌類物質轉化為游離蒽醌，因此減弱了滑腸下瀉的副作用。因此何首烏九蒸九曬品能發揮更優藥效。

2.4.2 地黃

地黃（以 2 公斤計算）：地黃加入花雕酒浸泡過夜，大火蒸 6 小時，55 攝氏度烘乾，如此反復，共 9 次且獨立三次重複試驗。



圖 20 地黃九蒸九曬炮製品外觀（第一批）

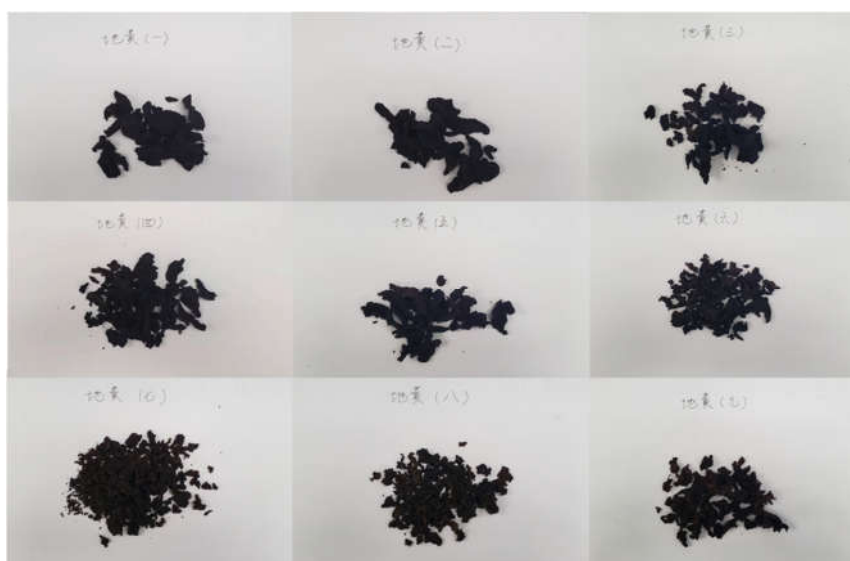


圖 21 地黃九蒸九曬炮製品外觀（第二批）

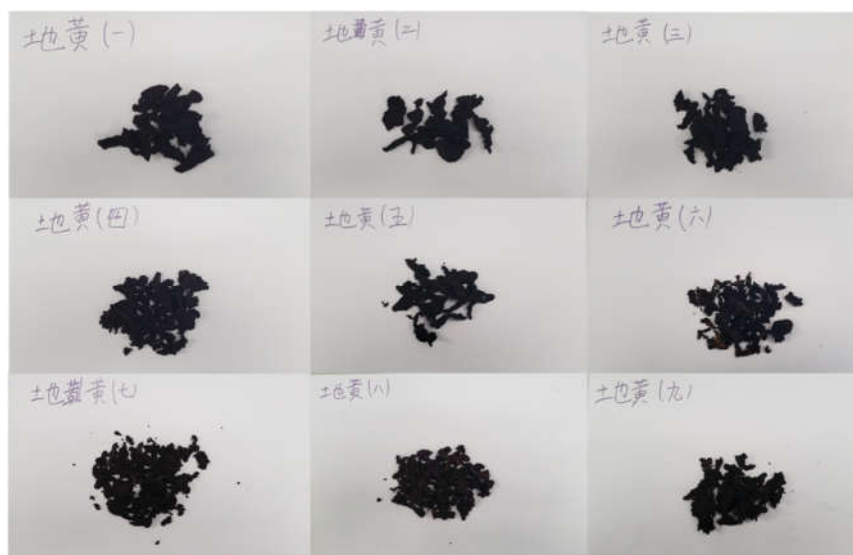


圖 22 地黃九蒸九曬炮製品外觀（第三批）

表 14 地黃不同蒸曬次數炮製品質量比較（210 nm）

蒸曬次數	4 號峰相對峰面積 (mAU*min)
一蒸一曬	0.24
二蒸二曬	3.38
三蒸三曬	3.53
四蒸四曬	10.29
五蒸五曬	6.44
六蒸六曬	3.90
七蒸七曬	5.61
八蒸八曬	7.77
九蒸九曬	4.99

地黃生品表面呈棕褐色，經花雕酒浸泡過夜及蒸曬一次後，表面呈黑色，隨著蒸曬次數增加，地黃表面和截面已經完全烏黑發亮，且變得乾脆易碎成粒粉狀(圖 17-19)，散發濃郁的焦香酒味。

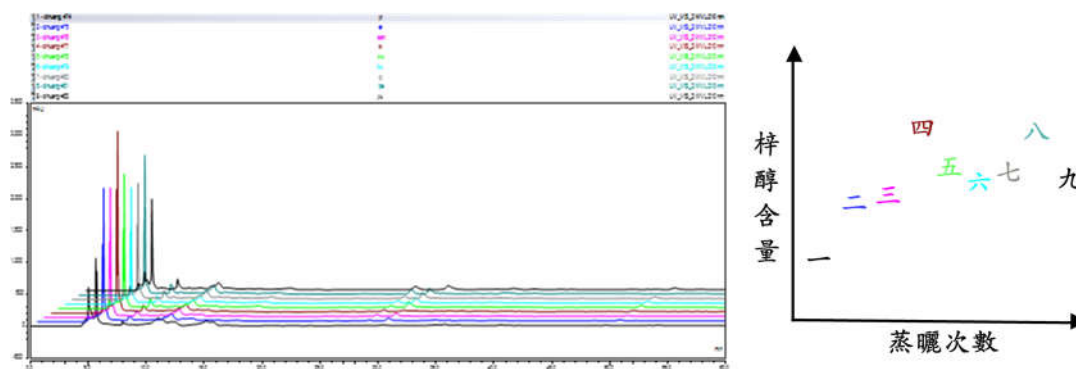


圖 23 地黃中梓醇含量測定 HPLC 圖譜

如結果顯示，地黃一蒸一曬品中的梓醇含量最低，隨著蒸曬次數增多，梓醇含量也升高，到四蒸四曬時達到最高值，五蒸五曬到九蒸九曬的地黃炮製品中梓醇含量略有波幅，由此可知，梓醇含量并非與蒸曬次數呈綫性關係，地黃四蒸四曬便可達最佳藥效(圖 20)。

2.4.3 黃精

黃精（以 2 公斤計算）：地黃加入黃酒浸泡過夜，大火蒸 8 小時，55 攝氏度烘乾，如此反復，共 9 次且獨立三次重複試驗。

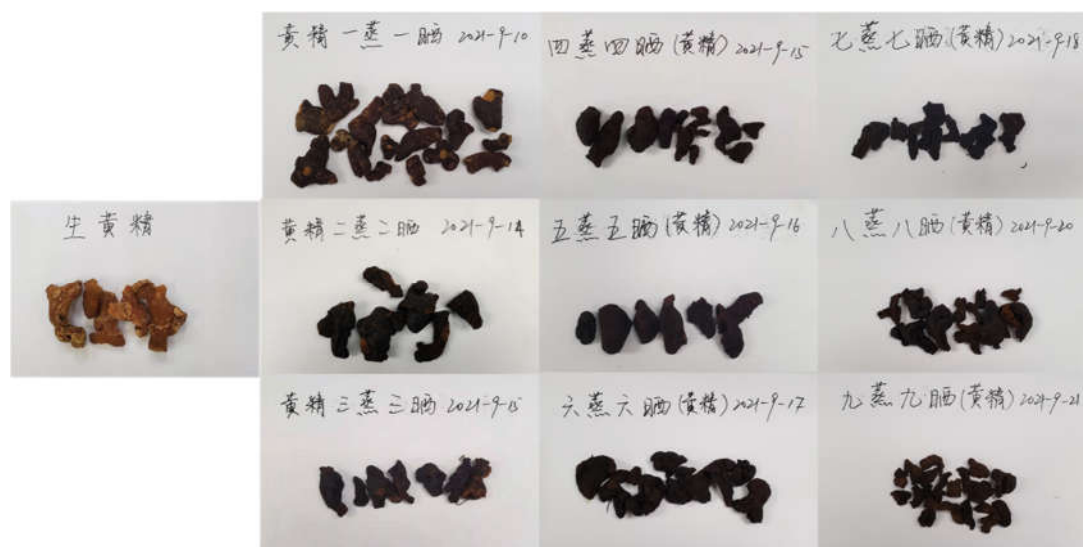


圖 24 黃精九蒸九曬炮製品外觀（第一批）

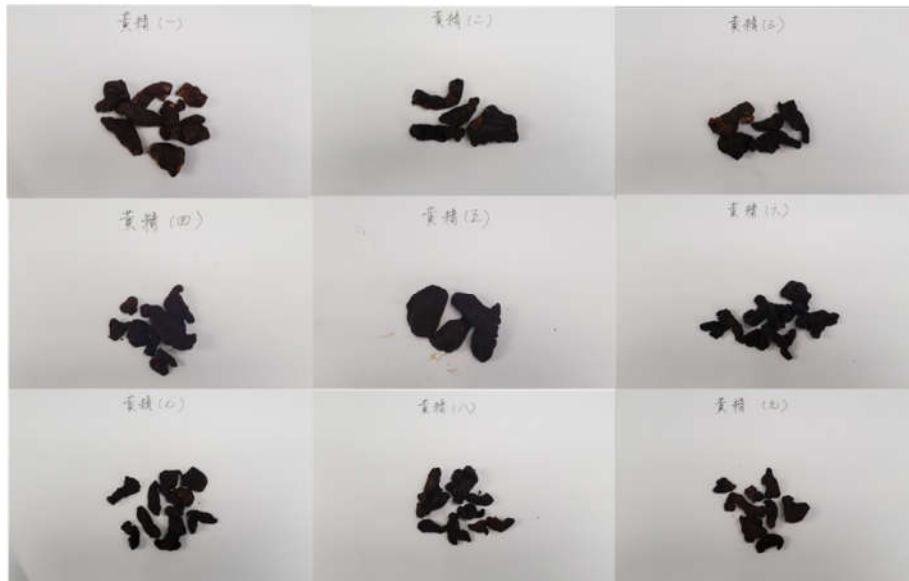


圖 25 黃精九蒸九曬炮製品外觀（第二批）



圖 26 黃精九蒸九曬炮製品外觀（第三批）

黃精生品表面呈薑黃色，經花雕酒浸泡過夜及蒸曬一次後，表面呈黑色，隨著蒸曬次數增加，黃精表面和截面已經完全烏黑發亮，且變得乾脆易碎成粒粉狀（圖 21-23），且散發濃郁焦香酒味。

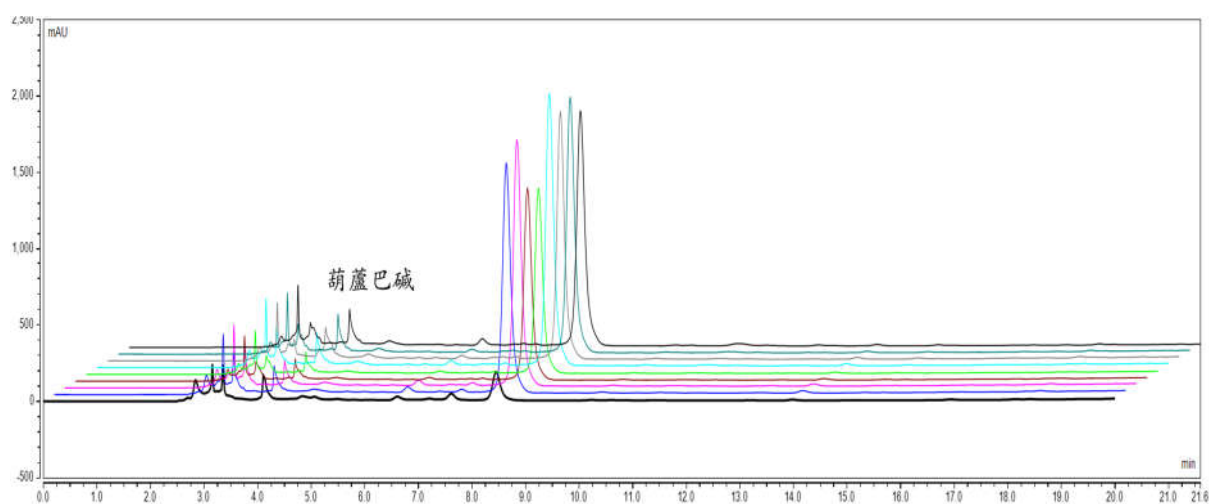


圖 27 黃精中葫蘆巴碱含量測定 HPLC 圖譜

表 15 黃精不同蒸曬次數炮製品質量比較（265 nm）

炮製次數	葫蘆巴城含量（mg/L）	2 號峰相對峰面積
一蒸一曬	76.3607	33.6408
二蒸二曬	14.6267	280.4808
三蒸三曬	15.9781	309.9063
四蒸死曬	10.2528	237.4142
五蒸五曬	9.9152	227.7245
六蒸六曬	16.7041	346.1692
七蒸七曬	13.7835	295.9071
八蒸八曬	12.1325	319.4922
九蒸九曬	12.1349	300.2023

黃精生品的葫蘆巴碱含量偏低，為 48.5847 mg/L，經一蒸一曬後含量稍有下降，為 33.6408 mg/L，在二蒸二曬後葫蘆巴碱的含量激增到 280.4808 mg/L，隨著蒸曬次數增多直至九蒸九曬，黃精中葫蘆巴碱含量並沒有太大波動，值得一提的是在第六次蒸曬時葫蘆巴碱含量最高，達 346.1692 mg/L。因此，為節省時間成本并獲得更好的藥材效果，黃精無需九次蒸曬，經花雕酒六蒸六曬便是最佳炮製條件（圖 24，表 13）。

2.5 三種藥材市售各五十批質量調研

2.5.1 何首烏

表 16 市售 50 批不同產地何首烏中二苯乙烯苷含量測定 (290 nm)

產地	序號	產品批號	生產日期	含量 (mg/L)	中位數
香港	1	0401025702		1361.693	
	2			868.6152	868.6152
	3			119.2924	
四川	4			527.8486	
	5	01c0717	2021/07/17	1117.442	
	6	01c1011	2021/10/11	909.7944	
	7	01c911	2021/09/11	743.4099	
	8	01c0510	2021/05/10	629.6377	629.6337
	9	01c0529	2021/05/29	599.4913	
	10	01c0419	2021/04/19	544.945	
	11	01c0821	2021/08/21	129.5488	
貴州	12			119.6969	119.6969
廣西	13	211009	2021/10/15	1511.087	
	14			1225.037	
	15			1056.585	
	16			327.7622	
	17	210515	2021/5/22	149.9788	
	18	210330	2021/4/6	125.8733	
	19	210526	2021/5/28	96.3028	
	20	210526	2021/5/28	96.3028	
	21	202201	2022/1/5	72.1275	
	22	210116	2021/1/23	45.0439	
	23			44.8229	44.8229
	24	CC1229		35.6814	
	25	16-041B	2022/2/8	32.2601	
	26	211101	2021/11/22	31.0449	
	27			28.8698	

	28			27.8176	
	29			21.5841	
	30	200601	2020/6/12	21.301	
	31	210401	2021/4/3	8.8684	
	32	200826		3.7907	
	33			3.6268	
	34	210502	2021/5/5	3.6144	
廣東	35	112101	2021/11/21	1095.375	
	36			1039.677	
	37			236.6172	
	38			119.1694	
	39	BH0401B	2021/5/12	547.2027	
	40		2020/12/8	468.4045	
	41	BH0401B	2021/3/12	452.4181	
	42	BH0401B	2021/7/5	410.1539	236.6172
	43		2021/11/25	349.8924	
	44	220103	2022/1/7	194.0748	
	45	210422	2021/10/8	181.0702	
	46	E210601	2021/6/22	123.1163	
	47	210801	2021/8/22	8.4533	
	48	220301	2022/3/2	5.3998	
	49	E210601		4.0131	
甘肅	50			237.0588	237.0588

表 17 市售 50 批不同產地何首烏中大黃素含量測定 (290 nm)

產地	序號	產品批號	生產日期	相對峰面積	中位數
----	----	------	------	-------	-----

香港	1			5.8674	
	2			0.1796	
	3			0	0.0898
	4	0401025702		0	
四川	5	01c0821		17.0813	
	6	01c0529		8.4989	
	7	01c0717		7.3344	
	8	01c0510		6.9223	6.9223
	9	01c0419		6.772	
	10	01c911		6.4652	
	11	01c1011		6.3419	
貴州	12			0	0
廣西	13	16-041B	2022-02-08	1.1808	
	14	210401	2021-04-03	1.1107	
	15	211101	2021-11-22	1.0398	
	16	210116	2021-01-23	0.8018	
	17			0.2884	
	18	CC1229		0.2055	0.0707
	19			0.1884	
	20			0.1779	
	21	200601	2020-06-12	0.1735	
	22			0.1512	
	23			0.1414	
	24	210330	2021-04-06	0	
	25	210515	2021-05-22	0	
	26	210526	2021-05-28	0	
	27	210526	2021-05-28	0	
	28	211009	2021-10-15	0	
	29	200826		0	
	30	210502	2021-05-05	0	

	31			0	
	32			0	
	33			0	
	34	202201	2022-01-05	0	
	35	BH0401B	2021-05-12	8.9268	
	36	BH0401B	2021-07-05	8.18	
	37	BH0401B	2020-12-08	6.8339	
	38	BH0401B	2021-03-12	6.1956	
	39	220301	2022-03-02	0.298	
	40	210422	2021-10-08	0.2806	
	41	220103	2022-01-07	0.1418	
廣東	42	E210601	2021-06-22	0	0
	43	E210601		0	
	44	210801	2021-08-22	0	
	45	112101	2021-11-21	0	
	46			0	
	47			0	
	48			0	
	49		2021-11-25	0	
甘肅	50			0.0649	0.0649

市售五十批何首烏藥材中，二苯乙炔苷含量中位數由高到低分別是香港（868.6152 mg/L）、四川（629.6337 mg/L）、甘肅（237.0588 mg/L）、廣東（236.6172 mg/L）、貴州（119.6969 mg/L）、廣西（44.8229 mg/L）（表 14）；大黃素含量中位數由高到低分別是四川（6.9223 mg/L）、香港（0.0898 mg/L）、廣西（0.0707 mg/L）、甘肅（0.0649 mg/L）、廣東（0）、貴州（0）（表 15）。本次調研購買的何首烏中最多產自廣西，達 22 批，但質量較為參差，二苯乙炔苷含量最高和最低均來自廣西；而香港和四川質量較為穩定；甘肅和貴州各有一批暫不具有代表性。

2.5.2 地黃

表 18 市售 50 批地黃中梓醇含量測定（210 nm）

產地	序號	產品批號	生產日期	梓醇含量（mg/L）	中位數
	1			446.4505	

	2			97.2723	
香港	3			71.2475	71.2475
	4	0401026502	2021-09-21	64.0159	
	5			44.8979	
廣東	6			0	0
廣西	7	61292012		0	0
	8	201001	2020-10-23	0	
甘肅	9			1387.3001	1387.3001
	10	20210121	2021-01-15	138.2905	
	11	406		127.7015	
	12	BD0801C	2021-06-24	120.222	
	13		2021-05-12	87.6146	
	14			86.6259	
	15	CC0419		83.9458	
	16	16-037	2022-05-19	66.6042	
	17			63.5338	
	18	210415	2021-06-30	57.7995	
	19	200910	2021-01-15	55.6236	
	20	210415	2021-06-12	53.2668	
	21	BD0801C	2021-06-04	43.5599	
	22	201223	2021-03-30	40.498	
	23			38.2636	
	24	210607	2021-09-28	36.2716	
河南	25	20210325		32.691	
	26			31.0739	
	27			26.8124	
	28	BD0801C	2021-01-15	22.164	
	29			16.4379	

30			13.3363	
31	20210425		11.0065	
32			10.0287	
33			9.9133	
34	4501705	2022-05-05	9.2579	
35			5.1371	
36	E211101	2021-11-03	2.3448	13.3363
37	220321	2022-03-21	0.7787	
38			0.7251	
39		2021-08-02	0	
40	20210808	2021-08-08	0	
41	210415	2021-06-30	0	
42	20210824	2021-08-24	0	
43	20211024	2021-10-24	0	
44			0	
45			0	
46			0	
47			0	
48			0	
49	211201	2021-12-03	0	
50	200601	2020-06-05	0	

市售五十批地黃藥材中，梓醇含量中位數由高到低分別是甘肅（1387.3001 mg/L）、香港（71.2475 mg/L）、河南（13.3363 mg/L）、廣東（0mg/L）、廣西（0 mg/L）、（表 16）。本次調研購買的地黃中最多產自河南，達 41 批，但質量較為參差，其中梓醇含量最高為 138.2905 mg/L，然而還有 12 批檢測不到梓醇；而廣東和廣西所購批次較少，各只有一批且檢測含量均為 0；甘肅產地地黃的梓醇含量最高，但只購入一批，暫不具有代表性；香港產地的地黃梓醇含量中位數較高，且每批較為差異不大。

2.5.3 黃精

表 19 市售 50 批黃精中葫蘆巴城含量測定 (265 nm)

產地	序號	產品批號	生產日期	葫蘆巴城含量 (mg/L)	中位數
貴州	1	220314	2022-06-23	128.7193	13.4483
	2	21021011	2021-11-03	16.8642	
	3	AE08RA50G210312	2021-03-22	15.5181	
	4	60582108	2021-08-02	11.3784	
	5			0	
	6	210901	2021-09-20	0	
廣西	7	210915	2021-10-09	142.0723	17.2254
	8			64.0877	
	9	180105	2018-03-10	51.6223	
	10			22.7668	
	11	210331	2021-05-26	22.2398	
	12	52601	2021-05-26	21.5115	
	13	211113	2021-12-03	17.4778	
	14	61601	2021-06-16	16.973	
	15			10.3596	
	16			1.0282	
	17	220118	2022-01-18	0	
	18			0	
	19			0	
	20			0	
香港	21			87.4666	0
	22		2021-10-22	33.8822	
	23			0	
	24			0	
	25			0	

	26	20210329	2021-03-09	0	
雲南	27	BH1404A	2021-06-09	0	0
	28	BH1404A	2021-08-01	0	
山東	29			60.7256	60.7256
陝西	30			31.2395	31.2395
四川	31			24.2725	24.2725
浙江	32			0.6091	0.6091
	33			95.9424	
	34			24.4814	
河北	35	CC0416		18.1455	9.3102
	36			0.4749	
	37	18-118	2021-09-20	0	
	38			0	
河南	39	CC0220		29.0092	29.0092
	40			65.6328	
湖北	41			42.2322	53.9325
	42	20210824	2021-08-24	26.0485	
	43	20210927	2021-09-27	24.0462	
	44			16.4769	
	45	21016516	2021-08-18	1.8282	
湖南	46	20210711	2021-07-11	0	0
	47	210702	2021-07-10	0	
	48			0	
	49			0	
	50			0	

市售五十批黃精藥材中，葫蘆巴碱含量中位數由高到低分別是山東(60.7256 mg/L)、湖北(53.9325 mg/L)、陝西(31.2395 mg/L)、河南(29.0092 mg/L)、四川(24.2725 mg/L)、

廣西 (17.2254 mg/L)、貴州 (13.4483 mg/L)、河北 (9.3102 mg/L)、香港 (0 mg/L)、湖南 (0 mg/L)、雲南 (0 mg/L) (表 17)。本次調研購買的黃精中產地較為分散，其中梓醇含量最高 142.0723 mg/L，來自廣西；最低為 0，以雲南為原產地的所有批次均測不到葫蘆巴碱。

3. 項目總結

我們團隊結合傳統和現代的中醫藥典籍，以及實驗驗證建立了當代最優的何首烏九蒸九曬工藝，並且利用高效液相色譜法分析評價何首烏炮製品的質量（詳見上文）。另外，對市售 50 批不同產地的制何首烏、地黃、黃精進行了調研，結果顯示何首烏以香港為產地的批次藥效成分含量最高，這可能因為炮製後沒有經歷長途運輸，存放時間不長，因此質量更佳。另外在高溫高濕的南方地區如廣東、廣西出產的何首烏批次較多，不乏有部分質量好的藥材，二苯乙炔苷含量最高的一批來自廣西，但因批次較多，所以質量參差。而四川產的何首烏大黃素含量最高，結果提示，產地的氣候對藥材亦有影響，高溫高濕可能利於二苯乙炔苷生成，溫濕差度大則利於蒽醌類成分的積累。而地黃的產地較為集中，以河南產的批次最多，50 批中佔 41 批，但質量參差；而廣東廣西兩地產的地黃均檢測不到梓醇含量；至於黃精產地較為分散，在全國多省多氣候條件下均有出產，但南方地區產地如湖南、雲南、香港檢測出的葫蘆巴碱含量均低，可能南方地區對地黃中的梓醇及黃精中的葫蘆巴碱的產生有一定影響，或者高溫高濕氣候環境不利於藥材儲存。

參考文獻

- [1] 唐慎微. 證類本草. 北京:中國中醫藥出版社,2011.
- [2] 彭星星, 王得群, 彭華勝. 歷代本草中“九蒸九曬”藥材加工的沿革與變遷淺談. 皖西醫學院學報, 2018, 34(2): 92.
- [3] 鄧飛. 炮製對中藥化學成分及藥性的影響. 實用中醫藥雜誌, 2017, 33(3): 312.
- [4] 王武英. 中藥炮製對藥性的影響. 中國醫藥指南, 2017, 15(36): 186.
- [5] 趙暉, 苗艷艷, 苗明三. 中藥九蒸九曬的分析與思考. 時珍國醫國藥, 2018, 29(11): 2713.
- [6] 孟祥龍, 馬俊楠, 張朔生, 等. 熟地黃炮製(九蒸九曬)過程中藥效化學成分變化及炮製輔料對其影響研究. 中草藥, 2016, 47(5): 141.
- [7] ODER of FDA. Guidance for Industry-Botanical Drug Product (Draft Guidance). Rockville. 2000, p.4.
- [8] WHO. Guidelines for the Assessment of Herbal Medicines. Geneva. 1996. P.3.
- [9] EMEA. Note for Guidance on quality of Herbal Medicine Products. London. 2001.9.6.
- [10] 劉振麗, 李林福, 宋志前, 等. 何首烏炮製前後高效液相圖譜的變化[J]. 中草藥, 2005(11): 1644-1646.
- [11] 嚴秀珍. 何首烏中二苯乙烯甙的分離與鑒定[J]. 上海第一醫學院學報, 1981(02): 123-126.
- [12] 葛朝亮, 程鋼, 餘劍萍, 等. “九蒸九曬”傳統炮製對何首烏主要化學成分的影響[J]. 現代中藥研究與實踐, 2017, 31(3): 43-47.
- [13] 蒲俊安, 張思敏, 劉夢嬌, 等. 何首烏九蒸九曬炮製工藝的優化研究[J]. 中國藥房, 2020, 31(22): 2713-2719.
- [14] 劉夢嬌, 蒲俊安, 戴冰, 等. 何首烏“九蒸九曬”炮製工藝優選及對 L02 肝細胞生長的影響[J]. 中國中醫藥信息雜誌, 2020, 4: 70-73.
- [15] 楊磊, 張曼華, 陳文明, 等. 基于經典與現代炮製方法對何首烏主要化學成分變化規律研究[J]. 中華中醫藥雜誌, 2018, 33(2): 770-772.
- [16] 李曉菲. 基于質—效—用一體化評控的何首烏炮製減毒研究[D]. 山東中醫藥大學, 2015.
- [17] 楊文字, 陳祥貴, 石泓, 等. 何首烏九蒸九曬炮製過程中質量指標的變化[J]. 時珍國醫國藥, 2015, 26(10): 2414-2418.

- [19] 張曼華. 何首烏九蒸九曬炮製工藝與質量標準研究[D]. 湖南中醫藥大學, 2018.
- [20] 楊磊, 劉夢嬌, 陳文明, 等. 2 種炮製方法對何首烏中 6 種成分變化的影響[J]. 中成藥, 2019, 1.
- [21] 路麗, 張洪坤, 林欽賢, 等. 何首烏九蒸九曬炮製工藝研究[J]. 安徽農業科學, 2019, 15.
- [22] 汪穎舒, 朱廣灝, 王冰, 等. 古法黑豆蒸曬與藥典黑豆汁連續蒸對何首烏中 12 個成分含量的影響[J]. 中草藥, 2020, 51(19): 4972-4982.
- [23] 成顏芬, 聶欣, 譚睿, 等. 基于經典 “九蒸九曬” 法不同炮製程度何首烏的化學質量概貌評價[J]. 中國中藥雜誌, 2019, 23.
- [24] 周楊靜, 高峰, 衛培峰, 等. 何首烏九蒸九曬歷史沿革及主要化學成分變化研究進展[J]. 遼寧中醫藥大學學報, 2020.
- [25] 苗明三, 方曉豔. 制何首烏多糖對衰老模型小鼠抗氧化作用的研究[J]. 中藥藥理與臨床, 2002(05):23-24.
- [26] 張超, 張瑞晨, 孫震曉. 何首烏生品與炮製品對大鼠肝臟的毒理學研究[J]. 中藥材, 2013, 36(09):1416-1419.
- [27] 郭志燁, 韓麗, 楊明, 等. 制何首烏中二苯乙烯苷對光和熱的不穩定性[J]. 中成藥, 2014, 36(11):2280-2285.
- [28] 孫秀梅, 張兆旺. 談地黃炮製的現代研究[J]. 長春中醫學院學報, 1994(03):48-49.
- [29] 王勃, 呂辰子, 何美菁, 等. 熟地黃炮製的研究進展[J]. 世界科學技術-中醫藥現代化, 2018, 20(06):1010-1017.
- [30] 孟祥龍, 馬俊楠, 張朔生, 等. 熟地黃炮製 (九蒸九曬) 過程中藥效化學成分量變化及炮製輔料對其影響 研究[J]. Molecules, 2017, 22(7).
- [31] 蔡超. HPLC 測定熟地黃有效成分毛蕊花糖苷在九蒸九制過程中的含量變化[J]. 海峽藥學, 2020.
- [32] 屠萬倩, 周志敏, 張留記, 等. 多指標綜合評分正交試驗法優化熟地黃的炮製工藝[J]. 中國藥房, 2017, 28(22): 3121-3124.
- [33] 朱梅芬, 劉向前, 吳柱熹, 等. 地黃的炮製對梓醇和 5-羥甲基糠醛含量的影響[J]. 中國中藥雜誌, 2007(12):1155-1157.
- [34] 耿放, 王喜軍. 5-羥甲基-2-糠醛(5-HMF)在中藥複方中的研究現狀及相關藥效探討

- [J]. 世界科學技術,2005(06):52-56.
- [35] 朱丹妮, 李志明, 嚴永清, 等. 生脉散複方化學的動態變化與藥效關係的研究——生脈散複方化學的研究(II)[J]. 中國中藥雜誌,1998(05):3-5.
- [36] 陳娟, 李友元, 田偉, 等. 黃精多糖對帕金森病大鼠腦組織中PPAR- γ 表達的影響[J]. 現代生物醫學進展,2010,10(05):814-817.
- [37] 陳辰, 徐維平, 魏偉, 等. 黃精多糖對慢性應激抑鬱小鼠模型行為學及腦內5-HT的影響[J]. 山東醫藥,2009,49(04):39-41.
- [38] 王建新. 黃精降糖降脂作用的實驗研究[J]. 中國中醫藥現代遠端教育,2009,7(01):93-94.
- [39] 陳瑞瑞, 祖艷紅, 石丁夫, 等. 多花黃精從生粉到九蒸九晒過程中多糖的變化[J]. 安徽農業科學, 2019, 18.
- [40] 徐如靜, 梁娟, 俞年軍, 等. 九華黃精炮製前後多糖類成分結構變化研究[J]. 安徽中醫學院學報, 2021, 040(002):91-96.
- [41] 鄭曉倩, 金傳山, 張亞中, 等. 黃精九蒸九晒炮製過程中糖類成分動態變化[J]. 中成藥, 2020, 42(7):5. DOI:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.07.031.
- [42] 胡葉青, 胡雲飛, 吳其國. 九華黃精九蒸九晒炮製過程中總多糖的含量變化研究[J]. 佛山科學技術學院學報: 自然科學版, 2019, 37(6):5.
- [43] 胡葉青, 胡雲飛, 祝凌麗, 等. 九華黃精"九蒸九晒"炮製過程中5-羥甲基糠醛的含量變化[J]. 德州學院學報, 2019, 35(4):4.
- [44] 孫向紅, 孫玉維, 李紅, 等. 何首烏主要成分大黃素、大黃酸和二苯乙烯苷對肝細胞、肝癌細胞的影響[J]. 現代中西醫結合雜誌,2010,19(11):1315-1317.
- [45] 郜丹, 李曉菲, 尹萍, 等. 基於炮製減毒思想的何首烏肝毒性物質基礎初步研究[J]. 中草藥,2017,48(10):2044-2050.
- [46] 羅益遠, 劉娟秀, 劉廷, 等. UPLC-MS/MS法同時測定何首烏中二苯乙烯、蒽醌、黃酮及酚酸類成分[J]. 質譜學報,2016,37(04):327-335.
- [47] 許愛霞, 王彩琴, 楊社華, 等. 何首烏多糖和枸杞多糖的協同抗衰老作用機制的實驗研究[J]. 蘭州大學學報(醫學版),2005(02):13-16.
- [48] 邱建國. 熟地黃炮製的淵源及炮製終點判斷依據研究進展[J]. 中草藥,2012,43(08):1656-1660.

- [49] 郭建華，田成旺，劉曉，等. 中藥環烯醚萜類化合物研究進展[J]. 藥物評價研究,2011,34(04):293-297.
- [50] 杜紅光. 地黃不同炮製品中梓醇的含量測定研究[J]. 時珍國醫國藥,2004(09):582-583.
- [51] 朱梅芬，劉向前，吳柱熹，等. 地黃的炮製對梓醇和5-羥甲基糠醛含量的影響[J]. 中國中藥雜誌,2007(12):1155-1157.
- [52] 崔瑛. 地黃多糖藥理研究進展[J]. 中國自然醫學雜誌,2000(03):186-188.
- [53] 張麗萍，李軍，張振凌，等. 熟地黃清蒸和九蒸九曬炮製品中還原糖含量測定[J]. 河南中醫學院學報,2005(04):22-23.
- [54] Jimenez C, Riguera R. Phenylethanoid glycosides in plants: structure and biological activity[J]. Nat Prod Rep,1994,11(6):591-606.
- [55] 王宏潔，金亞紅，李鵬躍，等. 鮮、生、熟地黃藥材中3種活性成分含量的比較[J]. 中國中藥雜誌,2008(15):1923-1925.
- [56] 郭豔霞. 美拉德反應與地黃炮製機理的關係研究[D]. 山東大學,2012.
- [57] 段華，王保奇，張躍文. 黃精多糖對肝癌H₂₂移植瘤小鼠的抑瘤作用及機制研究[J]. 中藥新藥與臨床藥理,2014,25(01):5-7.
- [58] 李志濤，孫金旭，朱會霞，等. 黃精多糖的提取及其抑菌性研究[J]. 食品研究與開發,2017,38(15):36-38
- [59] 王瑩，辜冬琳，範晶，楊建波，劉越，王雪婷，汪祺，金紅宇，魏鋒，馬雙成. 九蒸九曬炮製過程何首烏中5-羥甲基糠醛和二苯乙烯苷含量變化分析[J]. 中國藥物警戒, 2022,19(12):1291-1294.
- [60] 郭志輝，韓麗，楊明，劉李梅，何婧，鄒文銓. 制何首烏中二苯乙烯苷對光和熱的不穩定性[J]. 中成藥,2014,36(11):2280-2285.
- [61] 劉麗花. 何首烏炮製的研究進展[J]. 光明中醫,2021,36(20):3450-3452.
- [62] 李欣，孟磊，魏勝利，祁曉娟，卓冰雨. 不同產地何首烏藥材質量及差異研究[J]. 中國現代中藥, 2020,22(03):384-390