

# 中药酒制及其机理研究概述

钮敏洁<sup>1,2</sup> 蔡 皓<sup>1,2</sup> 曹 岗<sup>3\*</sup>

(1. 南京中医药大学药学院 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学国家教育部中药炮制规范化及标准化工程研究中心 江苏 南京 210023; 3. 浙江中医药大学药学院 浙江 杭州 310053)

**摘要** 酒制法起源于战国时期,是传统中药炮制中运用广泛且较为重要的一种中药制备方法,其制备工艺中的重要因素为辅料酒、加热温度以及加热时间等。通过不同酒制条件炮制而成的中药,其成分及药效差别较大,由此造成了酒制品质量良莠不齐的现象。该文综述了酒制的历史沿革、现代研究以及研究中存在的问题,以期深入挖掘与总结酒制法,推动和完善酒制中药饮片的质量标准以及辅料用酒的规范化。

**关键词** 酒制; 辅料; 炮制机理

中图分类号: R283.1/R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1001-4454(2020)11-2837-05

DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2020.11.045

中药酒制法是指在中医药理论的指导下,在药材中加入适量的辅料用酒,经过炙、炖、蒸、淬等方法加工处理后最终达到和满足中医临床用药要求的一种中药炮制技术。自《五十二病方》至《本草纲目》,对于酒疗方及酒制法的记载数不胜数,酒作为中药的炮制辅料是传承千年的精粹。建国以来,已对大黄、黄连、当归、牛膝、川芎、黄芩、黄柏、地黄、黄精、女贞子、五味子、肉苁蓉、山茱萸等中医临床常用中药的酒制问题开展了不同程度的研究,许多研究目前仍有待进一步的深入。本文通过查阅国内外各种文献,从酒制历史沿革和现代研究以及研究中存在的问题展开综述,意在推动和完善酒制中药饮片的质量标准以及辅料用酒的规范化。

## 1 酒制历史沿革研究

我国的酿酒技术最早起源于新石器时代,夏商时期酿酒发展为独立的手工业,随着酒生产技术的发展和优化,酒逐渐被运用于医疗中,“医”繁体字“醫”中的下部“酉”本义是酒器,《说文解字》中解释为“醫,治病工也。毆,惡姿也;醫之性然。得酒而使,从酉”<sup>[1]</sup>。可见酒与医学息息相关。酒用于治病最早记载于《五十二病方》,其中酒疗方 40 首,以酒入药,“卒、沃、煮、渍”等多种炮制方法制成汤剂、丸剂、散剂等外敷内服,治疗伤痍、虫病等内科病以及犬、蛇、毒虫、毒箭等多种外伤<sup>[2]</sup>。

随着酿酒工艺的精进,酒在医学中的应用更加广泛,许多政史杂记和文学书籍中均有记载。《内经》共有十三方,而其中的酒方就占了四方,分别为汤液醪醴、鸡矢醴、左角发酒、寒痹熨法。此外,《内经》全书还涵盖了酒的分类、制备、性质、特点以及

酒对于人体的作用和不良反应等,最早对酒进行了系统的研究分析<sup>[3,4]</sup>,为后世医家对酒的研究奠定了深厚的基础。《神农本草经》中有“药性有宜丸者,宜散者,宜水煮者,宜酒渍者……亦有不可入汤酒者。并随药性,不得违约”的记载<sup>[5]</sup>,出现了“酒蒸”和“酒渍”等制药方法,酒制品种已有 38 种,可见酒在当时已作为辅料开始使用。至北宋时期,酒制方法已基本成型。《太平圣惠方》记载的酒制方法有渍、酿、煮、煨等,应用灵活而广泛<sup>[6]</sup>。

明清时期,酒制理论得到了进一步的发展,《本草纲目》所载的 1 892 种药物中,95% 以上与酒同用。酒制方法包括:酒蒸、酒炒、酒洗、酒浸、酒化、酒拌、酒淋、酒渍、酒腌、酒炙等<sup>[7,8]</sup>。2015 年版中国药典中收载的酒炮制品有 20 余种。现今沿用的酒制法有酒炙、酒蒸(炖)、煨酒淬法和酒浸法。

## 2 酒制现代研究

**2.1 工艺研究** “凡药制造,贵在适中,不及则功效难求,太过则气味反失”的这句古训对于炮制行业的从业者来说耳熟能详,它强调了炮制程度的重要性。合理和恰当的炮制工艺会直接影响中药饮片的质量,并进而影响其组方的临床疗效。随着炮制设备的进步和炮制理论研究的深入,现代许多学者就中药的炮制工艺展开了大量的研究,使已具有千年历史的酒制法的炮制工艺得到了进一步的传承与创新。

在传承传统炮制工艺的研究中,主要采用正交试验法优选工艺参数。如徐钢等<sup>[9]</sup>通过正交试验法研究了酒制狗脊的炮制工艺,确定了黄酒比例以及浸润时间、蒸制时间和闷润时间的最优参数;田茂

收稿日期: 2020-04-09

基金资助: 国家自然科学基金项目(81773900)

作者简介: 钮敏洁(1996-),女,在读硕士研究生,专业方向: 中药炮制机理研究; Tel: 18260028053, E-mail: minjie\_niu@126.com。

\* 通讯作者: 曹岗, Tel: 15868486269, E-mail: caogang33@163.com。

军等<sup>[10]</sup>以蛇床子素含量为指标,通过正交试验法确定了黄酒体积以及闷润时间和蒸制时间的最佳条件;赵琳琳等<sup>[11]</sup>通过正交试验法优选出了知母的最佳酒制工艺。在创新现代炮制工艺的研究中,许多学者运用了先进的设备或技术,如微波法炮制酒川芎<sup>[12]</sup>、加压酒制山茱萸<sup>[13]</sup>等,在保证饮片质量的同时,又提高了炮制效率。

2.2 增效机理研究 陈嘉谟《本草蒙筌》中记载的“酒制升提”是公认的酒制法炮制目的,但在更早之前的古籍记载中,酒制中药的原始意图是利用酒本身的性质以期改变中药的药性或起到协同作用。《千金方》中提到“凡服药酒,预得酒气相接,无得断绝,绝则不得药力”<sup>[14]</sup>,《汤液本草》中亦有“借酒力以上腾”和“假酒之力则微温大补”<sup>[15]</sup>,以上均说明酒制中药需保证酒的存在,防止酒的挥发,只有酒气不断绝方能发挥效用。

实际上,酒炙和酒蒸在经过加热和晾晒后,酒大部分已挥发,与酒制中药的原始意图相悖。但随着研究的深入,人们对酒作用于中药有了进一步的认识。在辅料用酒与浸、蒸、炒等制备工艺的共同作用和影响下,中药所含成分的“质”和“量”均发生了复杂的化学变化,进而影响到相关的药理作用。因此,增效机理的研究重在阐释和弄清炮制所引起的成分变化以及该变化是如何对药理作用产生影响的。

2.2.1 基于化学成分变化的研究:酒制法包括酒的浸入与加热两个过程,前者可增加化学成分的溶出,后者可引起化学成分“质”变与“量”变。由于加热可以影响酒的挥发,因此在两者的共同作用下,会导致中药饮片化学成分含量的变化或新成分的产生。目前,这种复杂的化学变化可通过新型色谱及高分辨率串联质谱的广泛应用和图谱分析进行评估和解决<sup>[16]</sup>。Sun等<sup>[17]</sup>应用 HPGPC-ELSD、GC、FT-IR 等现代仪器分析了酒制前后黄精中糖类成分的变化,其生品含糖量为 83.28%,酒蒸后减少至 41.43%,组成比例也发生了较大的变化。Lv等<sup>[18]</sup>利用 UHPLC-LTQ-Orbitrap MS<sup>n</sup> 从龙胆提取物中筛选并鉴定出 52 种化合物,在比较了龙胆生品与酒制品的图谱后发现,两者共有 34 个相同的化学成分,龙胆生品的特征成分有 10 个,龙胆酒制品的特征成分有 8 个。通过化学成分鉴定分析可知龙胆化学成分的改变是由于酒制过程中不稳定的化学基团(羟基、糖基、羧基等)的部分丢失和脱落所引起,并且碳-碳双键会在其中被置换或破坏。Gong等<sup>[19]</sup>通过 HPLC-Q-TOF-MS 分析比较了生、熟地黄提取物的化学成分,发现酒地黄中环烯醚萜苷类成分减少,而糠

醛衍生物增加,结合药效学分析认为,这可能是造成生、熟地黄功效差异和化学机制变化的主要原因。

2.2.2 基于药效学的研究:中药酒制前后药效活性成分的改变是中药药性和功效改变的根本所在。因此,研究中药酒制前后化学成分性质和含量的变化是中药炮制机制研究的重要内容之一。当化学成分存在不够明晰的情况时,通过实验药理学的方法开展中药酒制前后生物活性变化的研究,可在一定程度上揭示炮制机理。孙建之<sup>[20]</sup>建立了大鼠急性肝损伤模型,在分别给予生、酒龙胆水煎液后,发现酒龙胆组大鼠血浆中的 MCP-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子的含量相较于龙胆生品组下降更为显著,即酒龙胆的抗炎作用更强,因此在中医临床中使用酒龙胆治疗肝组织损伤并发炎症的效果更佳。Zhong等<sup>[21]</sup>基于当归挥发油对 PGE<sub>2</sub>、5-HT 和 TNF- $\alpha$  等的释放均有明显的抑制作用从而达到抗炎的效果,比较了不同炮制方法下当归挥发油的抗炎作用,发现酒当归抑制炎症因子的作用更强,抗炎效果明显优于其他组。

2.2.3 基于药动学及组织分布的研究:中药在临床上常以口服形式给药,中药成分在进入机体后经过吸收和分布等一系列过程发挥其药理效应。酒制不仅能引起化学成分及药理效应的改变,同时还会导致体内过程的变化,因此酒制对体内过程的影响亦是炮制机理研究的重要内容。Ning等<sup>[22]</sup>采用 UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS 检测技术分析川芎酒制前后不同组别大鼠血浆中 4 种活性化合物(阿魏酸、丁基苯酚、藁本内酯、洋川芎内酯 A)的药代动力学参数。结果表明,酒制品组中这 4 种活性成分的药时曲线下面积(AUC)值和最大血药浓度( $C_{max}$ )值降低,而表观分布容积(Vd)均显著增加,推测酒制可以促进川芎活性物质的血液循环及分布。Tao等<sup>[23]</sup>比较了川续断酒炙前后马钱素、马钱酸、绿原酸、3,5-二咖啡酰奎宁酸、4-咖啡酰奎宁酸和细辛皂苷 VI 等 6 种活性成分在大鼠体内的组织分布。结果显示,相比于生品组,酒炙品组中这 6 种活性成分在肝脏和肾脏的 AUC 值和  $C_{max}$  值均显著升高,酒炙使肝肾组织中生物活性成分增加,从而增强滋补肝肾的作用。

2.2.4 基于谱效相关研究:尽管单纯考察酒制前后药物化学成分的变化已成为经典的研究模式,但是炮制机理的阐明需要明确在炮制过程中是哪些具体的化学成分变化与药效相关,因此,结合生、制品的药理作用推测炮制机理的研究亦被许多学者广泛采纳。本世纪初出现了“谱效相关”的分析方法,

“谱”即为反映中药成分的特征图谱,而“效”即为药效。通过典型相关分析、多元相关性、灰色关联度分析等分析方法可将“谱”与“效”进行拟合与相关分析,找到特征图谱与药效之间的关联,从而揭示各中药药效的变化与内在化学成分变化的相关性<sup>[24-26]</sup>。

大黄是中医临床“生熟异治”的典型代表。生大黄苦寒峻下,酒制后苦寒之性得以缓和,泻下作用减弱,并增加了活血祛瘀之功。吴晓青<sup>[27]</sup>采用 UPLC-Q-TOF-MS 对于生、熟大黄的活性成分进行研究,共鉴定分析了 46 种成分。并在此基础上,开展了生、熟大黄泻下作用差异的谱效相关研究。选取泻下指数、水通道蛋白 3、血管内皮素等与泻下及活血祛瘀相关的药效学指标,通过灰色关联度分析建立谱-效关系,找出大黄药效的变化与大黄炮制前后化学成分变化的相关性,从而揭示大黄“生熟异治”的炮制机理。结果表明,大黄素甲醚-8-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷和番泻苷是大黄炮制前后泻下及活血祛瘀的关键成分,其他相关度较高的成分多为二蒽酮苷及蒽醌苷类化合物,这与图谱显示的相关泻下的化学成分在大黄炮制前后明显不同的结果完全吻合。

2.2.5 基于代谢组学研究:虽然“谱-效”模型能够反映中药多组分和多靶点的特征,但在具体的实验过程中,药效实验数据的获取往往存在不可控性,药效指标的选择与确定在一定程度上会直接影响实验结果。近年来,代谢组学已逐渐被应用于中药炮制机理的研究。代谢组学涉及内源性代谢物的全貌概况分析以及对内源性和外源性因素的动态响应,可用于识别生物系统、药物和疾病之间的复杂相互作用<sup>[28]</sup>,具有整体性和动态性的特点。该研究方法通过对生物体血液、尿液、脑脊液、粪便中代谢物变化的检测,运用数据统计分析,可获得中药的有效活性成分并阐明发挥药效的作用机制。基于此,可通过检测中药炮制前后对生物体代谢途径和作用网络的变化深入探究中药炮制机理<sup>[29,30]</sup>。

黄芩具有清热燥湿和泻火解毒之功,通过酒制的引药上行,可增强其清肺热之效。Hu 等<sup>[31]</sup>在研究黄芩酒制机理的过程中,应用代谢组学技术检测了生、酒黄芩组大鼠的血浆,发现了 16 种生物标志物,经分析得出如下结论:生黄芩可能是通过调节异常的鞘脂代谢途径来治疗大鼠急性肺损伤(ALI),而酒黄芩则是通过逆转视黄醇代谢和色氨酸代谢途径的异常来治愈 ALI。并通过 LPS 诱导的 ALI 模型,分别给予生、酒黄芩水煎液,比较生、酒黄芩对 ALI 的干预作用,发现黄芩酒制品在降低炎症因子(NO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-8)水平方面优于黄芩生品。

钟立甲<sup>[32]</sup>采用基于 LC-Q/TOF-MS 的代谢组学方法,结合 OPLS-DA 统计分析,对生当归组、酒当归组与血瘀证模型组进行差异代谢物筛选,发现生当归干预血瘀证主要涉及甘油磷脂代谢和酪氨酸代谢,而酒当归干预血瘀证主要涉及牛磺酸亚和牛磺酸代谢以及硒代氨基酸代谢等多种代谢途径,从代谢途径变化的角度阐释了当归酒制增强活血散瘀之功的原理。

### 3 酒制存在的共性问题

3.1 炮制用酒无统一标准 据古籍记载,酒制法中的用“酒”为黄酒(米酒)或白酒。传统酿造技术以曲酿造米酒,唐代《新修本草》中首载“药之用酒,惟米酒入药”的规定,此处的米酒即黄酒。黄酒是以优质米、麦曲为原料发酵而成的原汁酒。而白酒,如《本草纲目》言“烧酒非古法也,自元时创其法”,除发酵外,还需蒸馏和贮存老熟,亦称烧酒、蒸馏酒。

中国药典中记载酒制的饮片无特殊规定则使用黄酒,待炮制的药材每 100 kg,黄酒的用量为 10~20 kg<sup>[33]</sup>,然而对于所需黄酒的具体用量、黄酒的品种、黄酒的乙醇量等重要因素并未见明确要求。黄酒作为炮制辅料目前尚未有国家药品标准,现多以国家食品标准为指导,部分地区也出台了地方黄酒质量标准,导致了市售不同品牌 and 不同批次的黄酒在乙醇浓度、含糖量、总酸等各方面参差不齐。

酒制法仍有部分沿用烧酒(白酒)炮制,例如云南、四川等地从古至今多用白酒作为辅料,樟树帮遵循古法采用糯米酒作为辅料<sup>[34]</sup>。陈凯等<sup>[35]</sup>比较了不同种类酒炮制黄连对其主要有效成分的影响,发现高粱酒使其含量增加最为显著。张振凌等<sup>[36]</sup>研究发现,白酒炮制的牛膝补肝肾强筋骨的作用更胜一筹。由于黄酒制赋予药材的色、香、味是白酒制所不可替代,因此,炮制用酒需要进一步深入研究。

3.2 酒制工艺参数差异显著 在饮片酒制工艺研究中,通常选择一个或多个成分作为评价指标,优选炮制工艺参数。例如,山茱萸酒蒸品选择不同的评价指标,建立的炮制工艺参数差异显著。宋艺君等<sup>[37]</sup>采用总评归一化法优选了山茱萸酒蒸最佳工艺为 25% 的黄酒闷润 2 h 后再蒸制 4 h。鞠成国等<sup>[38]</sup>以没食子酸、5-羟甲基糠醛、莫诺苷、当药苷、马钱苷、山茱萸新苷 I 的含量以及浸出物的含量为指标进行综合加权评分优化工艺参数,确定酒萸肉的最佳蒸制工艺为每 100 kg 净山萸肉加黄酒 20 kg,闷润 1 h,蒸制 8 h,60 ℃烘 6 h 至干燥。许甜甜等<sup>[13]</sup>以马钱苷、莫诺苷、熊果酸、齐墩果酸的质量分数为评价指标,确定最佳山茱萸加压酒制工艺为黄

酒用量 25% ,闷制时间 30 min ,蒸制时间 60 min ,蒸制温度 115 ℃。因此在优化建立酒制工艺参数时 ,评价指标不仅仅是化学成分 ,还应从炮制机理的角度出发 ,同时要结合药效学的研究 ,要能从反映中药整体性的视角确定饮片的最佳炮制工艺。

3.3 酒的必要性 酒制法的两个条件是酒与加热 ,两者相辅相成。许多成分由于受热不稳定 ,发生降解或转化为其他成分。例如 ,酒蒸可增强山茱萸的补肝肾作用 ,酒制后新生成了 5-羟甲基糠醛 ,环烯醚萜苷类成分的含量也发生了改变<sup>[39,40]</sup> ,前者可通过苷类、多糖及寡糖去糖基化释放充足的吡喃葡萄糖基及呋喃果糖基产生<sup>[41]</sup> ,而后者受热不稳定 ,均只能反映出加热产生的影响 ,是否可以省去酒作为辅料尚未见有明确的文献报道。也有学者认为 ,在酒制加热的过程中 ,酒可以和某些物质发生反应 ,但目前也未见有专门的研究报道。

#### 4 总结与展望

酒制法是传统中药饮片炮制中应用广泛且较为重要的一种炮制方法 ,在酿酒技术及炮制设备不断发展的今天 ,中药饮片的酒制变得更加多样化 ,但在酒制工艺创新的同时也存在许多不容忽视的问题 ,如用酒标准不明、考察指标不同等造成了同一种中药有不同的酒制工艺参数。此外 ,酒制是一个动态的过程 ,从加入辅料酒开始直到加热的过程中 ,中药饮片的内在物理结构和化学成分都会发生动态的变化 ,而现代炮制技术以及智能化和信息化的现代炮制设备已能在一定程度上监控和记录这样的动态变化 ,更有助于酒制法饮片质量标准的建立。

在增效机制研究方面 ,多学科交叉和多种技术方法的融合已能基本厘清化学成分的变化以及成分变化对药理作用的影响。然而仅以一种药理模型或几个药效指标来开展研究又有悖于中药多成分和多靶点的特征 ,该问题近几年已得到有关学者的高度重视 ,组分结构理论<sup>[42]</sup>和整体质效评价<sup>[43]</sup>等新的理论和评价方法进一步拓展了研究模式。

酒制法的传承与创新任重而道远 ,合理的饮片质量标准制定以及辅料用酒的标准化和规范化需要科研工作者的共同努力。

#### 参 考 文 献

- [1] 汉·许慎撰.说文解字[M].上海:上海古籍出版社,2007:746.
- [2] 杨天仁,刘云平.《五十二病方》中酒疗法的运用浅析[J].中医药信息,2012,29(3):122-123.
- [3] 丁艳,郝小伟.浅析《黄帝内经》《伤寒杂病论》酒之论

- [J].浙江中医药大学学报,2019,43(3):219-221,231.
- [4] 吴振.《内经》关于酒的研究[D].济南:山东中医药大学,2016.
- [5] 魏·吴普述.神农本草经[M].南宁:广西科学技术出版社,2016:158.
- [6] 丁娟,李文林,陈涤平.《太平圣惠方》中酒剂的应用与现代研究价值简析[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(10):140-141.
- [7] 韩涛.《本草纲目》用酒浅析[J].新疆中医药,1997,15(3):36-37.
- [8] 王明军,鲍红娟,王青.评析《本草纲目》之酒论[J].时珍国医国药,2019,30(5):1281-1282.
- [9] 徐钢,鞠成国,周远征,等.正交试验优选酒制狗脊的炮制工艺[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(6):15-18.
- [10] 田茂军,彭敬东,张晶.酒制蛇床子炮制工艺的正交试验法优选[J].时珍国医国药,2015,26(8):1898-1899.
- [11] 赵琳琳,赵云平,魏静娜,等.正交试验优选知母酒制工艺[J].药物分析杂志,2018,38(11):2038-2043.
- [12] 李滨萍,冯倩茹,区炳雄,等.正交试验法优选酒制川芎的微波炮制工艺[J].中药新药与临床药理,2012,23(3):347-349.
- [13] 许甜甜,聂松柳,沈炳香,等.正交试验优选加压酒制山茱萸炮制工艺[J].中草药,2014,45(16):2339-2343.
- [14] 唐·孙思邈著.备急千金要方[M].北京:人民卫生出版社,1982:236.
- [15] 元·王好古撰.崔扫塵,尤荣辑点校.汤液本草[M].太原:山西科学技术出版社,1987:85.
- [16] Jing J, Ren WC, Chen SB, et al. Advances in analytical technologies to evaluate the quality of traditional Chinese medicines[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2013, 44: 39-45.
- [17] Sun TT, Zhang H, Li Y, et al. Physicochemical properties and immunological activities of polysaccharides from both crude and wine-processed *Polygonatum sibiricum* [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 143: 255-264.
- [18] Lv X, Sun JZ, Xu SZ, et al. Rapid characterization and identification of chemical constituents in *Gentiana* radix before and after Wine-Processed by UHPLC-LTQ-Orbitrap MS<sup>n</sup> [J]. Molecules, 2018, 23(12): 3222.
- [19] Gong PY, Tian YS, Guo YJ, et al. Comparisons of antithrombosis, hematopoietic effects and chemical profiles of dried and rice wine-processed *Rehmanniae Radix* extracts [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2019, 231: 394-402.
- [20] 孙建之.龙胆酒制前后化学成分和药效学差异研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2019.
- [21] Zhong LJ, Hua YL, Ji P, et al. Evaluation of the anti-inflammatory effects of volatile oils from processed products

- of *Angelica sinensis* radix by GC-MS-based metabolomics [J]. *Journal of Ethnopharmacology* 2016 ,191: 195-205.
- [22] Ning Y ,Pei K ,Cao G *et al.* Comparative study on pharmacokinetics of four active compounds in rat plasma after oral administration of raw and wine processed Chuanxiong Rhizoma [J]. *Molecules* 2020 25( 1) : 93.
- [23] Tao Y ,Du YS ,Li WD *et al.* Integrating UHPLC-MS/MS quantification and DAS analysis to investigate the effects of wine-processing on the tissue distributions of bioactive constituents of herbs in rats: Exemplarily shown for *Dipsacus asper* [J]. *Journal of Chromatography B* 2017 ,1055-1056: 135-143.
- [24] Haidy AG ,Sherweit HE ,Mohamed IA *et al.* Application of chemometrics in authentication of herbal medicines: A review [J]. *Phytochemical Analysis* 2013 24( 1) : 1-24.
- [25] 秦昆明 ,郑礼娟 ,沈保家 ,等 . 谱效关系在中药研究中的应用及相关思考 [J]. 中国中药杂志 2013 ,38( 1) : 26-31.
- [26] 邓书鸿 ,聂磊 . 中药谱效关系的分析方法及数据处理技术研究进展 [J]. 中药材 2010 33( 11) : 1819-1823.
- [27] 吴晓青 . 生、熟大黄“生泻熟缓、生熟异治”炮制机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学 2015.
- [28] Wang XJ ,Sun H ,Zhang AH *et al.* Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: As pillars of the bridge between Chinese and Western medicine [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2011 55( 5) : 859-868.
- [29] 陈志敏 ,胡昌江 ,郑午 ,等 . 代谢组学在中药炮制机制研究中的应用概述 [J]. 中华中医药学刊 2018 36( 2) : 275-279.
- [30] 秦昆明 ,王彬 ,陈林伟 ,等 . 代谢组学在中药现代研究的应用与展望 [J]. 中国中药杂志 2014 39( 16) : 3010-3017.
- [31] Hu LQ ,Wang YQ ,Sun HJ *et al.* An untargeted metabolomics approach to investigate the wine-processed mechanism of *Scutellariae Radix* in acute lung injury [J]. *Journal of Ethnopharmacology* 2020 253: 112665.
- [32] 钟立甲 . 基于代谢组学的生当归、当归炭、酒当归活血化痰作用机制研究 [D]. 兰州: 甘肃农业大学 2016.
- [33] 国家药典委员会 . 中华人民共和国药典 [S]. 一部 . 北京: 中国医药科技出版社 2015.
- [34] 黄政德 ,蒋孟良 ,易延遼 ,等 . 酒制丹参、大黄对大鼠血小板功能及抗凝血作用的研究 [J]. 中成药 2001 23( 5) : 341-342.
- [35] 陈凯 ,袁建勇 . 不同种类酒炮制黄连对生物碱类主要成分的影响 [J]. 分析化学进展 2016 6( 1) : 14-19.
- [36] 张振凌 ,吴国学 ,许真真 ,等 . 不同种类酒炮炙对牛膝饮片蜕皮甾酮含量的影响 [J]. 中药材 2009 32( 9) : 1369-1371.
- [37] 宋艺君 ,王志彦 ,李积秀 ,等 . 总评归一化法优选山茱萸酒蒸炮制工艺 [J]. 中药材 2018 41( 2) : 325-329.
- [38] 鞠成国 ,高陆 ,姜文月 ,等 . 多指标综合加权评分法优选酒萸肉蒸制工艺 [J]. 辽宁中医杂志 2019 46( 11) : 2387-2390.
- [39] Cai H ,Cao G ,Cai BC. Rapid simultaneous identification and determination of the multiple compounds in crude *Fructus Corni* and its processed products by HPLC-MS/MS with multiple reaction monitoring mode [J]. *Pharmaceutical Biology* 2013 51( 3) : 273-278.
- [40] Cao G ,Zhang CR ,Zhang Y *et al.* Global detection and identification of components from crude and processed traditional Chinese medicine by liquid chromatography connected with hybrid ion trap and time-of-flight-mass spectrometry [J]. *Journal of Separation Science* 2011 34( 15) : 1845-1852.
- [41] 阚旭辉 ,郭红英 ,谭兴和 ,等 . 食品中 5-羟甲基糠醛的研究进展 [J]. 食品工业 2017 38( 3) : 251-255.
- [42] Zhou MM ,Hong YL ,Lin X *et al.* Recent pharmaceutical evidence on the compatibility rationality of traditional Chinese medicine [J]. *Journal of Ethnopharmacology* 2017 , 206: 363-375.
- [43] 周丽 . 基于整体观的地黄“九蒸九制”质/效评价研究 [D]. 南京: 南京中医药大学 2017.