

凉开三宝之紫雪“方”与“剂”的历史沿革

吕邵娃, 武印奇, 李永吉, 郭玉岩, 孙爽, 杨大宇, 杨志欣*

(黑龙江中医药大学 黑龙江省中药及天然药物药效物质基础研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

[摘要] 紫雪最早详细记载于《千金翼方》,后世医家又将其更名为紫雪散和紫雪丹,为凉开剂的代表方,具有较高的临床应用和研究价值。目前,紫雪的药理作用和临床应用等方面已有较多研究,但历代医书对紫雪记载略有不同,给该复方的临床合理应用及研究带来了一定的难度。加上与古方制法不同的紫雪散上市,使得研究人员对采用何种开发方式才能使经典剂型被合理继承与发扬产生了疑问。笔者通过对紫雪“方”与“剂”的历史沿革进行综述,以明确其历史脉络,为紫雪这个传统处方的现代研究与开发提供参考,也为其他经典剂型的深入挖掘提供新思路。

[关键词] 紫雪; 历史沿革; 工艺; 药物剂量; 剂型; 质量评价; 紫雪散

[中图分类号] R22;R28;R94;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)12-0212-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200657

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191225.1657.001.html>

[网络出版日期] 2019-12-26 10:21

Historical Evolution of "Formula" and "Preparation" of Zixue as One of Three Classic Antipyretic Preparations

LYU Shao-wa, WU Yin-qi, LI Yong-ji, GUO Yu-yan, SUN Shuang, YANG Da-yu, YANG Zhi-xin*

(Heilongjiang Key Laboratory of Pharmacodynamic Material Bases of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Zixue was first recorded in detail in *Qianjin Yifang*, and practitioners of later generations renamed it as Zixuesan and Zixuedan, which is the representative prescription of antipyretic preparations and has high clinical application and research value. At present, there have been many studies on the pharmacological effect and clinical application of Zixue, but the medical books of the past dynasties have slightly different records on Zixue, which has brought some difficulties to the reasonable clinical application and research of this prescription. In addition to the introduction of Zixuesan, which is different from the ancient recipe, the researchers have questions about which development method can reasonably inherit and develop the classical preparation. The authors intend to summarize the historical evolution of "formula" and "preparation" of Zixue, in order to clarify its historical context, which can provide a reference for the modern research and development of this formula, and provide a new ideas for the in-depth exploration of other classic preparations.

[Key words] Zixue; historical evolution; technology; drug dose; dosage form; quality evaluation; Zixuesan

随着非典型肺炎、埃博拉病毒等传染性高热疾病的出现,人们逐渐意识到高热性疾病一旦爆发即

呈现出难以控制的趋势,且其危害性大、致死率高^[1]。婴幼儿高热亦是儿童常见的高热性疾病,常

[收稿日期] 20191012(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81703724);黑龙江中医药大学科研基金项目(2018xy04)

[第一作者] 吕邵娃,博士,教授,从事新药开发与研究工作, Tel:0451-87266916, E-mail: lswa5599@hotmail.com

[通信作者] * 杨志欣,博士,教授,从事新药开发与研究工作, E-mail: 396361488@qq.com

常会引起脑炎、抽搐以及呼吸衰竭,甚至产生急性猝死,成为婴幼儿致死率较高的病症,西医常采用输液和给予激素的治疗方法,虽然效果显著,但会使得婴幼儿免疫力下降,易再次得病^[2]。紫雪是经典的小儿凉开制剂^[3],后世医家又将其更名为紫雪散和紫雪丹,与安宫牛黄丸、至宝丸并称为“凉开三宝”^[4]。紫雪首次详细记载于《千金翼方》,因其状如霜雪,服之犹如服用霜雪般,故得名,可用于治疗高热烦躁、神昏谵语、惊风抽搐以及斑疹吐衄等证^[5],现代常用于治疗小儿高热^[6]、急性脑炎^[7]以及心血管疾病^[8]。本文综述了紫雪处方中药物组成、用量、功效主治和工艺剂型的历史沿革,以期为进一步继承和发扬这一经典制剂提供参考。

1 紫雪的历史沿革

紫雪首见于《肘后备急方》,但未记载药物及主治。古代医籍中以“紫雪”为名的方剂共13首,其中《重楼玉钥》《外科正宗》及《医宗金鉴》所载方剂为外用,故笔者对10本经典书籍中内服紫雪方中药物组成、主要药物的剂量配比、剂型和功效主治等方面进行比较、排查,以厘清紫雪的历史沿革。

1.1 药物组成 比较组方后发现,10本古籍中有5部为基本蓝本,包括《千金翼方》《外台秘要》(《太平惠民和剂局方》《医学正传》《医方集解》和《霍乱论》内容摘于此),《重订广温热论》(《湿温时疫治疗法》内容摘于此),《小儿药证直诀》与《温病条辨》(这2本书自成蓝本),故本文仅对《千金翼方》《外台秘要》《小儿药证直诀》《温病条辨》和《重订广温热论》这5本医籍中的紫雪组方分析比较,见表1。结果发现这5本医籍中组方均有的药物为石膏、寒水石、羚羊角、沉香、青木香、玄参、升麻、甘草、朱砂、磁石、丁香、麝香12味中药,滑石、犀角、硝石、朴硝、西瓜霜、黄金6味中药则各自出现在不同的医籍中。

《千金翼方》(唐·孙思邈)记载为石膏、寒水石、磁石、犀角、羚羊角、沉香、青木香、玄参、升麻、甘草、丁香、硝石、朴硝、麝香、朱砂和黄金总计16味药^[9]。然而,《外台秘要》卷三十一紫雪散方后注有“《千金翼》有磁石、滑石”,提示可能滑石当时已出现在处方中^[10]。纵观方中药味,虽繁杂但结构仍属严谨,以泻火、解毒、熄风、开窍组方。针对热盛伤津,方中以石膏、寒水石、滑石泻火退热且甘寒生津助泻火,佐以硝石、朴硝泄散热邪;针对热毒郁结,以犀角清心、凉血、解毒,佐以玄参、升麻、炙甘草养阴透阳、解毒;针对狂躁谵语惊风,羚羊角退热熄风,佐以磁石、朱砂、黄金重镇安神助熄风;针对神

表1 紫雪在不同医籍中所用中药对比

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicines used in Zixue from different medical books

紫雪组方的 药味增减	古代医籍				
	《千金翼 方》	《外台秘 要》	《小儿药 证直诀》	《温病条 辨》	《重订广 温热论》
滑石	-	√	√	√	√
犀角	√	√	-	√	√
硝石	√	√	√	√	-
朴硝	√	√	√	√	-
西瓜霜	-	-	-	-	√
黄金	√	√	√	-	√

注:核心药方为石膏、寒水石、羚羊角、沉香、青木香、玄参、升麻、甘草、朱砂、磁石、丁香和麝香。

志昏迷,以麝香开窍,佐以丁香、沉香等行气宣通助开窍。《外台秘要》^[11]记载的紫雪已明确收载滑石,滑石可清热、利水渗湿^[12],不仅助清热药清体内实热,还可协助泻下药将内热泄出体外,大大增强了清热解热之功^[13]。此后诸方皆在《外台秘要》基础之上略加删改。《小儿药证直诀》(宋·钱乙)^[14]较之前去掉了犀角,见表1;其他药量亦有下降,推测原因可能是该书主要为小儿用药所编,犀角寒凉之性强大可能伤及小儿正气,故去之。《温病条辨》(清·吴鞠通)^[15]较《外台秘要》去掉黄金,见表1,所载功效不变。《本草纲目》云:“食金,镇精神,坚骨髓,通利五脏邪气”^[16],可清热解毒止血、重镇安神。《重订广温热论》(清·何廉臣)^[17]在《外台秘要》基础上将硝石和朴硝替换为西瓜霜,其泻下作用较弱,推测患者高热元气受损,硝石和朴硝泻下作用过强可能会损伤患者元气。

综上可知,紫雪组方尽管有变化,但泻火、解毒、熄风、开窍之基本遣方用药法度并未改变。滑石的疑义可能是记载有误;犀角仅在《小儿药证直诀》没有出现,硝石和朴硝仅在《重订广温热论》未出现,而黄金仅在《温病条辨》未出现,以所查阅的10本古医籍作为基数,可见出现的百分比均>80%;西瓜霜则仅出现在《重订广温热论》,占比很低。因此,建议对该复方进行开发时,当以《外台秘要》所记载的药味种类为参考。

1.2 主要药味用量 药物剂量的大小对整个处方而言是非常重要的,其不仅决定方剂的临床疗效,也体现出组方内涵及治疗法则。然而,随着朝代的更替,中药剂量标准亦随之变化,这给探究紫雪丹处方剂量变化规律带来了一定难度。紫雪所涉及

医籍分别出自于唐、宋、清及民国时期,因此,笔者将在这 4 个时期的质量及体积单位折算依据统一的基础上,对紫雪剂量变化之规律加以研究。

1.2.1 古代剂量折算依据 古今剂量折算对于古方的研究与运用格外重要,但众多学者观点各异,因此考证难度极大^[18],然而仍有大量得到共识的结论予以参考。据《中国科学技术史·度量衡卷》^[19]中考证结论,唐代时期主要采用的质量单位为分、厘、钱、两和斤,其中 10 厘=1 分,10 分=1 钱,10 钱=1 两,16 两=1 斤,其中 1 斤约 667 g,1 两=41.68 g,1 钱=4.168 g。宋代至民国时期,其所采用的质量单位和重量单位换算关系均保持一致,但每种重量单位对应的质量与唐代有所不同。在宋代时期,一斤约为 596 g,一两=37.3 g,一钱=3.73 g,清代和民国时期一斤约为 600 g,一两=37.5 g,一钱=3.75 g。在体积换算上,自汉代至民国初一直遵循“一斛为十斗,一斗为十升,一升为十合”的进制规则,然每个朝代

对于同种单位对应的体积量又略有不同。在唐代,一升约为现在的 580 mL,宋代时期,一升约为现在的 660 mL,而在清代至民国初期时,一升约为现在的 1 035 mL。

1.2.2 主要药物用量及功能主治 紫雪处方在治疗上是以泻火、解毒、息风以及开窍这四个方面功效发挥作用,多用于古代瘟疫爆发之时,由于用量较大,因此在生产上常采用批量生产的方式。通过对紫雪处方组成进行分析,得出紫雪中参与泻火作用的药物为寒水石、石膏、滑石、朴硝以及硝石,参与解毒作用的药物为犀角、升麻、玄参和炙甘草,参与息风镇静作用的药物为羚羊角、朱砂、磁石以及黄金,参与开窍作用的药物为麝香、木香、沉香以及丁香,四方面功效对应的药物剂量发生变化,紫雪处方的整体功效亦会发生一定改变。基于 1.2.1 项下剂量折算依据,计算泻火、解毒、熄风、开窍所用药味剂量变化折算结果,见表 2。

表 2 不同医书中紫雪主要药物用量的比较
Table 2 Comparison of main drug dosages of Zixue in different medical books g

古代 医籍	石膏	寒水石	磁石	滑石	犀角	羚羊角	沉香	木香	玄参	升麻	甘草	丁香	硝石	朴硝	麝香	朱砂	黄金	西瓜霜
1	2 000	2 000	2 000	-	208	208	208	208	667	667	333	42	1 334	1 334	21	125	667	-
2	667	667	667	667	62	62	62	62	167	90	83	12	960	2 000	15	30	1 334	-
3	1 770	1 770	1 770	1 770	184.5	184.5	184.5	184.5	590	590	295	37.3	1 180	5 900	46.6	110	3 690	-
4	1 770	1 770	1 770	1 770	-	184.5	184.5	184.5	590	590	295	37.3	1 180	5 900	46.6	110	3 690	-
5	1 194	1 194	1 194	1 194	186.5	186.5	186.5	186.5	596.8	596.8	298.4	37.3	1 194	5 921	46.6	112	3 730	-
6	600	600	1 200	600	177.5	177.5	177.5	177.5	600	600	300	3.75	1 200	1 200	44.76	112	-	-
7	1 800	1 800	1 800	1 800	177.5	177.5	177.5	177.5	600	600	300	3.75	2 400	6 000	44.76	112	3 750	-
8	1 800	1 800	1 800	1 800	177.5	177.5	177.5	177.5	600	600	298.4	75	-	-	44.76	86.5	10 ¹⁾	125
9	1 800	1 800	1 800	1 800	17.8	17.8	177.5	177.5	600	600	298.4	75	-	-	44.76	86.5	10 ¹⁾	125

注:1)10 张金箔,单位不是 g。古代医籍 1~9 分别为《千金翼方》《外台秘要》《太平惠民和剂局方》《小儿药证直诀》《医学正传》《温病条辨》《霍乱论》《重订广温热论》《湿温时疫治疗法》。

紫雪首次详细记载于《千金翼方》卷十八·杂病中,在同朝代另一本医学著作《外台秘要》也将紫雪记载其中。初看记载,时间相差百年剂量仍似有较大差别,但细查方中主药(犀角、羚羊角、寒水石和磁石)剂量在这 2 本医籍中整体差 3 倍左右,在《外台秘要》中,玄参、升麻、甘草的剂量大为减少,朴硝的用量较原方的相对比例而言有所增大,并首次加入滑石,故而全方功效重心有一定改变,加大了泻热之力,并重用黄金达 2 斤(约 1 334 g)和麝香二钱半(约 15 g),此两药在方中比重增加,可加大方中镇静、开窍之力,其治疗病证为“邪热内陷心包引起的高热烦躁,神昏谵语以及四肢抽搐”。

《太平惠民和剂局方》^[20]卷六将紫雪记载其中,与《千金翼方》比较,方中朴硝、黄金和麝香的用量显著增加,其泻热、镇静及开窍之力大增,对热病的治疗效果显著增强,自此被医书广为收载,成为后世用药加减的基础方。例如,《小儿药证直诀》中就基本沿用了《太平惠民和剂局方》的药物和剂量,仅去掉犀角。《医学正传》^[21]相比于《太平惠民和剂局方》在矿石类泻热药的用量上减少了 1/3,处方的泻热能力有所降低。《温病条辨》中紫雪所用的泻热药剂量达到了史上最低,可能是医家吴鞠通在编写此书时主要将此方用于治疗温病,而温病在中医理论中是温邪侵入机体导致的外感发热流行病。相比

于热邪和燥邪,温邪的产热能力较小,常与风邪一同侵害机体,由于风邪易侵害头部,因此温病证多有抽搐、昏晕等症。在治疗温病时,着重在于开窍与息风止惊,这也是《温病条辨》中紫雪的开窍和息风药比重偏大的关键原因。

《霍乱论》^[22]则大量使用泻热药,其用量达到了这10本医书中的最高。对于犀角屑、羚羊角屑、青木香、沉香使用5斤的说法,后世医家大多都认为有误。石顽止认为:“犀角、羚羊角、青木香、沉香用五两,按斤字恐是两字之讹”^[23]。通过与其他书进行比较后发现,这4味药在其他9本书中的最大用量为五两,该书中的5斤可能是个笔误,因此笔者把这个方中的这4味药的用量按五两进行换算。之所以在本方中大量使用泻火药,可能是考虑到该书主要治疗霍乱类疾病,在中医理论中,霍乱分寒热2种类型,而紫雪主要治疗由暑热火炽之毒引起的急性热霍乱疾病,因此大大增加了泻火类药物,以解热毒之症。

在《重订广温热论》中将紫雪所用的硝石和朴硝换成了西瓜硝(现代称之为西瓜霜),使得泻火之功有所减弱。在该书的后世著作《湿温时疫治疗法》^[24]中也沿用了此书中对紫雪所用药物的记载,只是在犀角和羚羊角的剂量上为《重订广温热论》所记载用量的1/10,其他药量均与之相符。分析造成此药量变化的原因是《湿温时疫治疗法》主要记载由湿温环境所致疾病的治疗方法,湿温两邪致病时,其热证较轻,故无需大量清热药物,但湿邪易阻滞筋脉,导致气血瘀滞、四肢拘挛以及少腹疼痛等证^[25],因此,开窍行气作用的药物用量没有减少。

综合分析,虽紫雪组方的药量历代均有较大变化,但功效上仍主要以清热泻火、熄风止痉为主。其中《千金翼方》和《霍乱论》偏于清热泻火,《外台秘要》《小儿药证直诀》《医学正传》《温病条辨》《湿温时疫治疗法》以及《重订广温热论》偏于熄风止痉,而《太平惠民和剂局方》中的紫雪则在这2个功效上无明显的偏向性,故而认为《太平惠民和剂局方》中的药量为基础药量,其他医书在此基础上加减各有侧重。

1.3 工艺及剂型 通过查阅历代文献,紫雪的工艺以及剂型发展共分为3个阶段:①紫雪最先的制备方法是将药材煎煮后用硝石重结晶而制成的,这种制法被后世大多数医书所采纳,其中以《太平惠民和剂局方》记载最为详细;②在《重楼玉钥》和《外科正宗》中命名为紫雪散,将紫雪制备成散剂进行

储存;③在《温病条辨》中将紫雪制成丸状,并命名为紫雪丹。笔者选取这3个阶段的代表医书《太平惠民和剂局方》《外科正宗》和《温病条辨》对紫雪的制备工艺以及剂型发展进行详细梳理,以厘清紫雪工艺及剂型的历史沿革。

1.3.1 《太平惠民和剂局方》 在中药的传统剂型中,雪剂堪称是其中最具有特点的剂型,由于在制作过程中会产生像雪花样的结晶,因此将此剂型称为“雪”^[26]。在该书中紫雪的制法就是按照雪剂的传统制法进行制备的,制作方法也是格外复杂。书中记载为“石膏、寒水石、滑石、黄金以及磁石,以上五味,捣碎,水一斛,煮至四斗,去滓入下项:犀角、羚羊角、沉香、青木香、玄参、甘草、丁香和升麻,以上八味药入前药汁再煮,取一斗五升,去滓,入下项,朴硝和硝石,以上二味入前药汁中,微火上煎,柳木篦搅不住手,候有七升,投在木盆中,半日欲凝,入下项:麝香当门子、朱砂,以上两味药入前药汁中,搅调令匀,寒之二日,上件药成霜雪紫色。”此方法为紫雪的传统制法,不仅具有很好的疗效,而且能长时间保存,因此被后世广为流传。

1.3.2 《外科正宗》^[27] 在此书中所记载的紫雪制备方法为“水五碗,升麻、寒水石、石膏、犀角、羚羊角、玄参、沉香、木香、甘草,同药煎至五碗,滤清再煎滚,投提净朴硝,微火漫煎,水气将尽欲凝结之时,倾入碗内,下朱砂、冰片以及金箔粉,各预研细和匀,碗顿水内,候冷凝成雪也,木勺抠出,研磨成粉同淡竹叶、灯芯汤服用。”此制备方法较传统的紫雪制法要简单一些,在煎煮过程中并没有将矿石类药物分开煎煮,而是一同煎煮。并且将难溶于水且昂贵的黄金放在最后一步加入,大大提高了黄金的利用率。最后将晶体研成细粉作为散剂使用,使得此方保存起来相对容易^[28]。

1.3.3 《温病条辨》 该书在煎煮方法上仍然沿用《太平惠民和剂局方》的方法,只不过在最后加入朱砂、麝香之后需用“木勺抠出,轻揉成球,蜜蜡封之,至寒处存”。其“以散为丹”^[29]的制备方法加上蜜蜡封存,使得药物的稳定性明显提高。

2 现代紫雪在不同方面的改革

2.1 组方 在2015年版《中国药典》^[30]中也记载着紫雪的处方,其处方主要源自《太平惠民和剂局方》,在所用药物及药物用量上,除了将黄金这味药删去以及将犀角更换为水牛角以外,其他药物均无较大区别。任鲁华等^[31]认为将黄金去掉的原因可能是因其是一种惰性金属,溶在水中的量极少,

因此黄金所能发挥的药效也是有限的,且删去可降低成本。但笔者认为黄金在方中的作用还有待深入研究确认;水牛角与犀角功效接近,故亦可替代。

2.2 工艺与剂型方面 基于紫雪的处方,现代中成药有紫雪散、紫雪颗粒以及减味紫雪口服液^[32],然而紫雪颗粒和减味紫雪口服液的制备工艺研究未见报道。紫雪散收载于2015年版《中国药典》,相比于传统紫雪,现代紫雪散在工艺中简化了传统制药步骤,省略了贵稀药材羚羊角的煎煮以及药物结晶析出的过程。具体是先将石膏、寒水石、滑石以及磁石加水煎煮3次,再将玄参、木香、沉香、升麻、甘草、丁香用上述煎液煎煮3次,滤过,浓缩成膏后将芒硝和硝石粉碎后兑入膏中,干燥后分成细粉,再将羚羊角、朱砂、麝香和水牛角浓缩粉进行混合^[30],可见其工艺完全按现代散剂的制备方法进行制备。这种改革大大简化了紫雪的制备工艺,提高了生产效率。在药材利用率上,直接采用散剂的制备方法使得羚羊角等贵稀药材的损失有所下降,生产成本也会随之降低。从制剂储存角度上,传统制法制得的药物为结晶形态,由于其中存在结晶水,这对药品储藏的环境提出了更高的要求^[33]。采用散剂的制法,其制剂的稳定性会有所增加,降低了制剂储备的环境要求。

2.3 质量评价方法 古法评价紫雪,唯一的标准就是形如“紫色霜雪”为最佳,即从外观性状来评价,显然该方法存在较大误差。2015年版《中国药典》^[30]记载了紫雪散的质量标准,除了传统的外观法和火试法以外,还加入了薄层色谱法和气相色谱法等现代检测方法。其中以甘草和升麻为对照药材,并分别以三氯甲烷-甲醇(8:2)和甲苯-三氯甲烷-冰乙酸(6:1:0.5)为展开剂建立了紫雪散的薄层色谱鉴别方法。以麝香酮为对照品,建立了紫雪散的气相色谱鉴别方法,确保紫雪散所用药物种类和含量符合标准。在2015年版《中国药典》中还加入了重金属的限量检测,要求铅不得过 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,镉不得过 $0.3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,砷不得过 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,铜不得过 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,从而确保紫雪散用药的安全性。

随着现代检测手段的不断发展,借助现代精密仪器提高对紫雪的质量控制已成为必然趋势,关于紫雪的质量控制研究的文献报道逐渐增多。有研究者考察了紫雪散中甘草和木香的薄层色谱展开条件,得出木香的最佳展开条件为以三氯甲烷-环己烷-乙酸乙酯(6:6:1)为展开剂,以5%香草醛硫酸溶液为显色剂,在 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下加热显色;甘草的最佳展开

条件为选择三氯甲烷-甲醇-水(30:10:1)为展开剂,喷以10%硫酸乙醇溶液,于温度 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热至斑点显色^[34]。曾赞昀等^[35]考察了紫雪颗粒中玄参的薄层色谱展开条件,得出的最佳条件为以三氯甲烷-甲醇-水(5:1:0.1)为展开剂,香草醛硫酸试液为显色剂,经 $105\text{ }^{\circ}\text{C}$ 加热至斑点显色。此外,时永明等^[36]建立减味紫雪口服液中甘草次酸的HPLC含量测定方法。欧妮等^[37]建立了紫雪散中麝香酮的含量测定方法,可用于控制紫雪散中人工麝香的麝香酮含量,实现了紫雪散的定量控制。

3 讨论及展望

近些年来,随着人们对于中医药的重视程度逐渐加深,经典名方的开发也逐渐成为研究热点。在经典名方的研发过程中,首当其冲的问题便是处方药味、剂量以及所用剂型的问题。本文通过对紫雪的药味、用量、剂型的历史沿革以及现代紫雪在组方、工艺、剂型、质量评价方法上的改革进行综述,得到了一些启示,可为紫雪的现代开发与质量控制提供参考。

通过对紫雪药味、用量及剂型的历史沿革进行梳理后发现,紫雪所用药物应为石膏、寒水石、滑石、羚羊角、犀角、沉香、青木香、玄参、升麻、甘草、朱砂、磁石、丁香、麝香、硝石、朴硝以及黄金组成。在剂量上建议采用《太平惠民和剂局方》所记载的药量。在剂型上,传统紫雪多以雪剂作为主要剂型进行制备,后世虽称其为紫雪散和紫雪丹,但制备工艺仍遵循传统紫雪的制备方法,因此二者所采用的剂型并非传统意义上的散剂和丹剂。

通过对现代紫雪在组方、工艺、剂型以及质量评价方法上的对比发现,在组方上,现代紫雪将黄金删掉,并将犀角更换为水牛角,在工艺、剂型上省略了贵稀药材羚羊角的煎煮以及结晶析出的过程,将剂型完全按照散剂的制作方法进行制备,使得处方在成本、人力投入以及制作时间上都有一定的缩减。在评价方法上也引入了现代检测手段,实现了处方质量上的精准把控。

紫雪作为凉开剂的经典名方,虽已被制成中成药广泛应用,但其快速高效的解热抗炎作用机制的研究却略显滞后,使得许多疑问至今未得到解决。首先,黄金这味药是否必备,其存在意义仍值得商榷。众所周知,黄金极难溶于水,经过长时间的煎煮也只有微量可溶解于水中。但金元素是人体微量元素,极少量的变化也有可能给人体带来一定影响^[38]。张鑫等^[39]研究表明,金元素可与溶液中

的蛋白类药物通过氢键或者静电作用结合在一起,形成类似于金纳米粒或者是金溶胶的物质,其可轻松穿过细胞膜,从而加快药物起效的速度。笔者推测这可能是紫雪发挥速效作用的途径之一,因此黄金在方中有何作用值得深入研究。其次,传统紫雪所采用的剂型与其速效退热作用之间的关联还需深入探究。通过历代医书的查阅,有关雪剂的处方,如红雪、碧雪等均是良好的速效退热药。通过雪剂制备出来的药物呈现结晶状,这与现代纳米结晶技术相似。目前,纳米结晶制剂是现代药剂学的潮流,其良好的靶向性和速效性深受研究者的喜爱^[40]。近些年来,越来越多的研究者将中药与纳米制剂相结合,LI等^[41]经过研究将黄连素与黄酮苷类药物通过天然自组装的方式形成了结晶状纳米制剂,使其具有载药量高和靶向性好的特点。LYU等^[42]研究发现白虎汤中存在大量纳米粒子,这些纳米粒子可吸附大量难溶性成分,从而增加其溶解度,并且白虎汤中的纳米粒子可透过血脑屏障,对脑部和肺部具有很好的靶向性。那么传统紫雪中朴硝等矿物药结晶方式与纳米结晶制剂可能有着异曲同工之特点,其剂型或许也是该药物能穿越血脑屏障和大剂量载药之关键点。另外,芳香类药物的使用可能对于血脑屏障的穿越和引药上行可能也有一定作用,这些不仅对紫雪的传承与发展具有重要意义,而且还可以为现代药剂学的研究提供新思路。

综上所述,紫雪具有很强的退热作用,其作用机制值得深究,并且该方在脑炎、心血管疾病以及类风湿性关节炎等疾病的作用机制方面还存在着众多的研究方向和着眼点,有待于研究工作者深入挖掘,通过对紫雪的深入研究,能够让这个传统制剂历久弥新,服务于人类健康事业。

[参考文献]

- [1] 丁玥,曹泽或,柯志鹏,等. 埃博拉病毒及其药物研究进展[J]. 中草药,2015,46(6):912-922.
- [2] CHIAPPINI E, PRINCIPI N, LONGHI R. Management of fever in children: summary of the Italian pediatric society guidelines [J]. Clin Ther, 2009,31(8):1826-1843.
- [3] 宋麦芬,陈腾飞. 吴鞠通应用紫雪丹救治急重症经验探析[J]. 北京中医药,2017,36(4):343-344.
- [4] 李洪涛. 紫雪丹出处考[J]. 安徽中医药大学学报, 1983(3):49-50.
- [5] 李云谷,董玉秀,郭占峰,等. 紫雪散质量标准及药理作用的研究[J]. 中成药研究,1985(1):17-19.
- [6] 王志兰. 紫雪散在小儿外感发热疾患中的应用[J]. 中国中药杂志,1990,15(3):59.
- [7] 刘燕,李春胜,赵永烈. 基于聚类分析的中医药治疗偏头痛用药规律探讨[J]. 中国中医急症,2019,28(7):1147-1151.
- [8] 崔番瑜,杨少琴. 中医药治疗血管淤阻型冠心病心绞痛的临床研究进展[J]. 医学研究与教育,2014,31(3):66-71.
- [9] 唐·孙思邈. 千金翼方[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:211.
- [10] 姜兴俊. 紫雪丹出处考[J]. 中医文献杂志, 1996(4):22.
- [11] 唐·王焘. 外台秘要[J]. 北京:中国医药科技出版社,2011:13.
- [12] 刘宁,赵进喜,贾海忠,等. 茯苓泽泻,淡渗降浊;猪苓滑石,利水清热[J]. 环球中医药,2019,12(7):1043-1045.
- [13] 戴福春,翁晓红. 论“三宝”组方欠全面[J]. 中国中药杂志,2000,25(3):188-189.
- [14] 宋·钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:97.
- [15] 清·吴鞠通. 温病条辨[M]. 北京:中国医药科技出版社,2016:259-260.
- [16] 明·李时珍. 本草纲目[M]. 北京:光明日报出版社,2013:681.
- [17] 清·何廉臣. 重订广温热论[M]. 福州:福建科学技术出版社,2005:364.
- [18] 许国振. 古今中药剂量换算的考证[J]. 中医文献杂志,2010,28(2):23-24.
- [19] 丘光明,邱隆,杨平. 中国科学技术史·度量衡卷[M]. 北京:科学出版社,2001:217,447.
- [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,2017:243-244.
- [21] 明·虞抟. 医学正传[M]. 北京:中国古籍出版社,2002:113.
- [22] 清·王孟英. 霍乱论[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:134.
- [23] 张瑞贤,芦琴,张卫,等. 宋代药物衡量单位的考察[J]. 中国中药杂志,2008,33(19):2267-2270.
- [24] 绍兴医学会. 湿温时疫治疗法[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:193.
- [25] 于斌,邓力,张丽. 湿邪致病现代机理研究进展[J]. 广州中医药大学学报,2015,32(1):174-177.
- [26] 赵一帆. 北京同仁堂紫雪散的由来[J]. 首都医药,2014,21(17):37-38.
- [27] 明·陈实功. 外科正宗[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:142.

- [28] 胡小苏,赵立杰,张续全,等. 中国散剂的历史沿革与发展趋势[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(4):496-500.
- [29] 王家骅,邢刚. 为丹剂正名[J]. 中国中药杂志,1999,24(2):123.
- [30] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:1587-1588.
- [31] 任鲁华,李强,吕育齐. 增加难溶性药物溶解度方法新进展[J]. 黑龙江医药,2007,20(1):25-27.
- [32] 张红梅,李长玲,郭胜昔,等. 紫雪散及改良方的药效学比较[J]. 中国药学杂志,1999,34(8):529-531.
- [33] 刘童,翟华强,张田,等. 《伤寒论》中药药嘱初步分析[J]. 中国中药杂志,2015,40(4):744-748.
- [34] 戴兰. 紫雪丹的质量控制[J]. 药学与临床研究,2015,23(1):42-44.
- [35] 曾赞昀,彭中芳. 紫雪颗粒中甘草、玄参的薄层鉴别[J]. 今日药学,2008,18(2):32-33.
- [36] 时永明,徐国英,李强. 高效液相色谱法测定减味紫雪口服液中甘草次酸含量[J]. 延安大学学报:医学科学版,2010,8(3):7,9.
- [37] 欧妮,陈少萍,梁慧敏. 气相色谱法测定紫雪散中麝香酮的含量[J]. 中国民族民间医药,2019,28(5):31-34.
- [38] 孙长峰,郭娜. 微量元素铁的生理功能及对人体健康的影响[J]. 食品研究与开发,2012,33(5):222-225.
- [39] 张鑫,刘颖,冯年平. 载药金纳米粒的研究进展[J]. 药学实践杂志,2016,34(3):196-200.
- [40] 魏丽莎,季艳霞,康振桥,等. 肿瘤靶向纳米制剂研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2014,41(1):68-74.
- [41] LI T, WANG P L, GUO W B, et al. Natural berberine-based Chinese herb medicine assembled nanostructures with modified antibacterial application[J]. ACS Nano, 2019,13(6):6770-6781.
- [42] LYU S W, SU H, SUN S, et al. Isolation and characterization of nanometre aggregates from a Bai-Hu-Tang decoction and their antipyretic effect[J]. Sci Rep, 2018,8(1):12209.
- [责任编辑 刘德文]