

玉女煎的用药历史沿革及及其质量评价方法初探

曹漪岚 杨蓉 夏振江 王冰 丁越 张彤 （上海中医药大学 上海 200120）

摘 要 玉女煎出自《景岳全书》，具有清胃泻火、滋阴增液的作用，主治灼热干渴、头痛、牙痛、牙龈出血、舌红苔黄且干，亦治消渴，消谷善饥等。目前玉女煎的临床应用已不局限于张景岳所述之症，而被广泛用于临床各科，该方在临床上常用于治疗牙龈炎、急性口腔炎、舌炎、糖尿病等属阴亏而胃火盛者。玉女煎已被2018年国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录（第一批）》所收录，作为经典名方研究的重点品种，其处方考证、药理作用、质量评价及物质基准研究成为热点。本文检索了近十年有关玉女煎的文献，对其处方来源、剂量考证、化学成分、药理作用及质量控制进行综述，以期为经典名方玉女煎的新药开发提供参考。

关键词 玉女煎；药理作用；历史沿革；物质基准；质量评价

中图分类号:R289.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1008-049X(2021)07-0343-06

DOI:10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.07.028

Medication History and Preliminary Study on Quality Evaluation Method of Yunvjian

Cao Yilan, Yang Rong, Xia Zhenjiang, Wang Bing, Ding Yue, Zhang Tong (Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China)

ABSTRACT Yunvjian was firstly prescribed in the book of *Jingyue Quanshu*, which has the functions of clearing away stomach-heat, purging fire, nourishing yin and increasing fluids. It is mainly used for treating the thirst caused by scorching heat, headache, toothache, bleeding gums, red tongue with yellow and dry fur, emaciation-thirst and rapid digestion of food and polyorexia, etc. The clinical application of Yunvjian is not limited to the symptoms described by Zhang Jingyue, while it is widely used in various clinical departments. The compound is commonly used in the treatment of gingivitis, acute stomatitis, glossitis and diabetes, etc. Yunvjian has been included in the *Catalogue of Ancient Classic Famous Recipes* (first catalogue) published by the State Administration of Traditional Chinese Medicine in 2018. As a key variety of classic famous recipes, the prescription research, pharmacological effects quality evaluation and material standards research on Yunlvjian have become hotspots. This article retrieved the literature about Yunvjian in the past ten years, reviewed its prescription sources, dosage research, chemical components, pharmacological effects and quality controlling in order to provide basis for the modern research.

KEY WORDS Yunvjian; Pharmacological effects; Medication history; Material standards; Quality evaluation

玉女煎为方剂名，出自《景岳全书·新方八阵》^[1]卷五十一方，由生石膏、熟地、麦冬、知母、牛膝组成。方中石膏清胃火之有余，为君药；熟地滋水之不足，为臣药，两药合用，是清火而又壮水之法；知母苦寒质润，助石膏以泻火清胃，无苦燥伤阴之虑；麦冬养胃阴，协熟地以滋肾阴，兼顾其本，均为佐药；牛膝导热引血下行，以降上炎之火，而止上溢之血，

为使药^[2]。诸药合用，共奏清热解毒、滋阴降火之功。因此本方清胃泻火、滋阴增液，主治少阴不足、阳明有余，即所谓胃热阴虚证；如头痛、牙痛、齿松牙衄、烦热干渴、舌红苔黄而干，亦治消渴、消谷善饥等^[3]。随着历史演变，此方逐渐在应用中发生不同的变化，现代临床常用于治疗牙龈炎、糖尿病、急性口腔炎等胃热阴虚者，且有良好的临床效果^[4~7]，有

基金项目:上海市“科技创新行动计划”生物医药专项(编号:20S21902500);国家科技重大专项(编号:2019ZX09201004-002);上海市中医药事业发展三年行动计划[编号:ZY(2018-2020)-CCCX-2001-04]

通信作者:张彤 Tel: (021)51322318 E-mail: zhangtdmj@hotmail.com

57 Budas G, Wu F, Turner S, et al. Characterization of ASK1 signaling in human NASH liver and human hepatic stellate cells[J]. J Hepatol, 2018,68(Suppl):S351

58 Harrison SA,Wong VWS,Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials[J]. J Hepatol,2020,73(1):26-39

59 Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2015, 62: 720-733

60 Ratziu V, Harrison SA, Francque S,et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and- δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening[J]. Gastroenterology,2016,150(5):1147-1159

61 Marra F,Tacke F. Roles for chemokines in liver diseases[J]. Gastroenterology,2014,147(3):577-594

62 Frank T. Cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis[J]. Expert Opin Investig Drugs,2018,27(3):301-311

(2021-02-23 收稿 2021-04-16 修回)

研究发现其临证加减对小儿鼻衄^[8]、三叉神经痛^[9]、胃食管反流病症^[10]、泌尿系统疾病^[11,12]、痤疮^[13]、过敏性皮炎^[14]、过敏性紫癜^[15]、抗心室重构等五官科、内科、皮肤科等各科疾病也有治疗效果。玉女煎作为经典名方,已被2018年国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第一批)》所收录。该方无配伍禁忌,适用范围广,对胃热阴虚证疗效显著,临床主要用于治疗口腔溃疡、糖尿病、急性口腔炎等疾病,且在国内尚无上市品种,具有较好的开发前景。目前对于玉女煎的研究文献主要集中在现代临床应用方面,未见对古方历史沿革、剂量考证、化学成分及其药理作用等方面的研究报告。本文针对以上方面进行了梳理总结,以期为今后玉女煎的深入研究提供参考。

1 玉女煎历史沿革

1.1 玉女煎历代处方及应用演变

玉女煎由明代张景岳首创^[1],为清泻胃火、滋阴增液之良方。查阅古籍资料,对历代玉女煎衍生方的名称、药味加减以及应用演变进行了整理,见表1。原方出自《景岳全书》,由“生石膏三五钱,熟地三五钱或一两,麦冬二钱,知母、牛膝各钱半”组成,后代医家多以原方为基础,随证加减以达成不同临床功效:清代《温病条辨》中加减玉女煎、竹叶玉女煎以及近现代《推拿抉微》中加味玉女煎皆将原方中的熟地改为生地,偏重于生地清热之功而非熟地滋阴之效,从而用于治疗临床气血两燔、妇女温病或实火牙痛等热证。清代《重订通俗伤寒论》中新加玉女煎在原方的基础上加紫石英四钱,灵磁石四钱,东白薇四钱,石决明五钱,青盐陈皮一钱,以在清热滋阴的基础上达镇咳之效。中药应用重在组方配伍,以玉女煎为根本,各大历史名家立足此根本进行药味补充,才能扩充玉女煎原有临床应用,使其“枝繁叶茂”、“根深蒂固”。

1.2 处方剂量及用法用量考证

国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第一批)》收录的《景岳全书》中玉女煎的处方为:生石膏三五钱,熟地三五钱或一两,麦冬二钱,知母、牛膝各一钱半,水一盅半,煎七分,温服或冷服。本文依据不同时代度量衡标准的演变以及用法用量的差异,进一步对其处方剂量、处方加水量以及用法用量进行考察。

1.2.1 处方剂量考证 玉女煎出自明代,当时度量衡标准较为统一,根据《中国科学技术史·度量衡卷》^[19,20]考证,清代的衡制承袭明代,由于明代尚无标准原器,清代的单位量值由当时的原器测得:1斤

表 1 玉女煎历代处方与应用演变			
方剂名称	处方出处	原方及药味增减	功效及新增功效
玉女煎	明代《景岳全书》卷五十一 ^[1]	生石膏三五钱,熟地三五钱或一两,麦冬二钱,知母牛膝各一钱半。	胃热阴虚证。少阴不足,阳明有余,水亏火盛之证。
加减玉女煎	清代《温病条辨》卷一 ^[16]	生石膏一两,知母四钱,改熟地黄为细生地,取六钱,麦冬六钱,去牛膝,加玄参四钱。	春温秋燥,壮热口渴,烦躁不宁,苔黄舌绛,或肌肤发斑,或吐血衄血,属气血两燔者。
竹叶玉女煎	清代《温病条辨》卷三 ^[16]	生石膏六钱,改熟地黄为干地黄,取四钱,知母二钱,麦冬四钱,牛膝二钱,加竹叶三钱。	妇女温病
新加玉女煎	清代《重订通俗伤寒论》 ^[17]	加紫石英四钱,灵磁石四钱,东白薇四钱,石决明五钱,青盐陈皮一钱。	肝挟胆火,化火上翔,冲气上而冲心,心中痛热,甚则为气咳,为呃逆,为晕厥,名冲咳、冲呃、冲厥。
加味玉女煎	近现代《推拿抉微》 ^[18]	改熟地为生地,加玄参一钱,骨碎补一钱,甘草一钱。	牙痛由于风火内热者

=16两,约合今596.8g,按明1两=10钱=100分,可得1两=37.3g。原方对于生石膏及熟地黄的用量并未精确定量,查阅资料发现张景岳在使用熟地时会根据剂型及主治病症的不同调整其用量,且不同方剂中差异较大:如主治梅毒的五加皮饮中,熟地用量仅为一钱,主治虚劳的两仪膏及主治遗精的蟠桃果中的熟地用量可达一斤即160两。即使在同一处方中熟地的用量也会根据病情的轻重缓急有所调整:如大补元煎中熟地的用量范围在二钱到三两。各大家家在应用玉女煎时多根据临床症状随证加减:《罗氏会约医镜》中用于治疗胃火旺盛糜烂齿衄取生石膏三五钱、熟地三五钱,但治疗消渴症时,则将熟地的用量增加到五钱至七八钱,以增强滋阴增液之效;《医医偶录》和《笔花医镜》中治疗少阴不足,阳明有余之齿痛者则取石膏三钱,熟地四钱;《验方新编》同样将玉女煎用于治疗阴虚邪火上蒸之牙痛,书中取生石膏三钱,熟地五钱。在《经典名方开发指引》^[21]一书中,张保献等将生石膏及熟地的用量定为四钱。一篇玉女煎实验研究报道指出^[22],按照原方取生石膏五钱,熟地黄一两可显著改善胃热阴虚型血热证模型大鼠烦躁尿黄,牙龈黏膜红肿出血,舌色质红等症状,缓解原模型鼻唇黏膜层增加,胃角质层、黏膜层增加的病情。尽管不同专著和研究对于玉女煎中药物的处方剂量存在偏差,但均在玉女煎原方的剂量范围内,方中知母、麦冬、牛膝的剂量分别为5.6,7.4,5.6g,生石膏及熟地黄的剂量按照生石膏三五钱、熟地黄三五钱或一两计算,换算为生石膏11.19~18.65g、熟地黄11.19~74.6g。其中生石膏和熟地黄的具体数值需要针对具体病情进行分析,或通过实验和临床研究确定。

1.2.2 煎煮加水量考证 中药煎煮加水量过多会导致汤剂有效成分浓度降低,服药量增大,或将影响病患依从性;过少则可能导致有效成分无法全部溶出,药效无法得到全部释放。原记载玉女煎煎煮时加水“一盅半”。根据《清宫档案》记载,容器口径在9 cm以下的,一般记载为“盅”。明清时期,盏和盅为日常饮水用的小容积茶具^[23]，“盅”也是药液的约略计量单位。为了进一步明确明代“盅”的容量,本文查找了北京故宫博物院、上海博物馆、南京博物院及台北故宫博物院官网公示的相关文物馆藏,根据其口径和高度进行体积推算。以上博物馆均无明代盅、盏的馆藏记录,可查找的记录多为茶钟。根据《中国古代器物大词典——器皿》^[24]记载,“钟”也是古代饮茶器具,查阅相关文献发现15~16世纪中韩两国瓷器交流过程中,从明朝传入朝鲜的瓷器包括了1417年暗花粉色茶钟及1429年白磁羚羊茶钟等^[25],故本文推测茶钟与茶盅在明朝并未清晰分类,实为同义词。台北博物院有藏品青花团龙菱花茶钟,清室缮后委员会清点时推测其与《江西大志》中记载的“青花白瓷青龙外团龙菱花茶钟三千”在纹饰、形制、尺寸上均相符,故也将其录为茶盅,进一步佐证了本文观点。通过查找明代茶钟文物相关尺寸数据,结合相邻朝代器皿的数据可知:明代茶钟的容量为149.4~251.7 ml,清代盅的容量从55~257 ml不等,宋朝的盏容量从317~368 ml不等,可知器具容量不随时间推移而改变,具有统一的制器标准,盅、盏的量制也并非恒定统一。明代盅的容量可由宋、清两代的盅、盏容量进行推算,根据其他文献,1盅为150~300 ml^[26],按照现代加水量需没过药材2~3 cm的煎药规范,在实际操作中推算一盅体积约为300 ml,原方中“水一盅半”即原方加水量约为450 ml,约为药材的六倍量,接近于中药复方现代制药的加水量。故按照玉女煎原方记载,推算其加水量按单倍处方量计算,为450 ml。

1.2.3 煎煮方法和服用法考证 原方记载的煎法为“煎七分”,有两种理解方法:一为将药液体积煎至原方加水量的70%,如玉女煎加水量为450 ml,煎至315 ml,即为煎取七分;二为无论加水量多少,统一煎至一碗水的七成。现有中药煎服方法指出^[27],在加入没过药面2~3 cm的洁净水浸泡30 min后,一般对药物进行两次煎煮,煎好后将药汁倒出合并,药量约为200~300 ml(根据药材重量不同而有差异)。第二种理解方法中,一碗水体积约为250 ml,其七成约为175 ml,分两顿服则服用量过少,且此种方法煎煮时间过长,在实际操作中具有一定困难;因此本文认为第一

种理解方法更加合理,即玉女煎最终药液量约为315 ml。方中指导服用方法为温服或冷服,中药汤剂除部分治疗大寒之证或理气通脉等证需要热服,其余多以温服为主,如《伤寒论》中,张仲景特别注明服药温度的仅有桂枝汤、半夏汤等寥寥几方^[28]。温服即将煎好的汤药冷却到35℃左右服用,一方面接近人体内部环境温度,帮助肠胃更好吸收,一方面也可减少口腔及胃黏膜的烫伤;冷服适用于清热剂和性热之病所用寒药。玉女煎用于治疗胃热阴虚证,方中药味除牛膝性平,其余均性属寒凉,故符合冷服标准,亦可冷服。故玉女煎的煎煮方法为取生石膏11.19~18.65 g、熟地黄11.19~74.6 g,知母、牛膝各5.6 g,麦冬7.4 g,加水450 ml,将药液煎至约315 ml,温服或冷服,该方法可作为玉女煎标准煎液的制备的参考方法。

2 玉女煎的药材基源及炮制方法确定

2.1 药材基源

玉女煎所涉及五种药材在中国药典2020年版^[29]中皆为单基源中药。中国药典规定生石膏为硫酸盐类矿物硬石膏族石膏,主含含水硫酸钙($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$);地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根;知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的根茎;麦冬为百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl. 的干燥块根;牛膝是苋科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根。明代玉女煎处方中所用中药与中国药典规定完全一致。

2.2 炮制方法

《景岳全书·新方八阵》中并未对玉女煎五味药材的炮制方法加以说明,故本文查阅了明代这五味药材的炮制方法。生石膏采用切制后研粉,与中国药典所记载的“生石膏为石膏打碎后除去杂石粉碎得到的粗粉”相符。熟地黄历代有酒制、蒸制、碳制、醋制等炮制方法,在明代衍生出不同炮制方法,如砂仁制、蜜拌制、沉香制等,张景岳本人创有茯苓制^[1],取其利水渗湿、健脾宁心之效,但此功效与玉女煎主治病症不符。中国药典记载熟地黄的炮制加工方法有酒炖法和蒸法:酒炖法所制熟地黄性转温,主补血虚^[30],另酒主发散作用,具有引药上行功能,故酒制地黄主要用于病位在上或在外的病症;蒸法所制熟地黄药性则转凉,主补肾虚,结合玉女煎主治胃热阴虚证,阴虚属肾虚的一种,故本文推测此方熟地黄应是生地黄采用蒸法炮制而来。明代知母炮制方法有酒炒、去毛切制和盐制等,原方未对知母进行特殊标注。由于方中知母作为佐药,生知母苦寒之

性更强,泻火更佳,可助石膏泻火清胃,又兼滋阴之效,故玉女煎中所用应为生知母,将知母晒干去毛后切制即可。明代麦冬炮制方法有连心用、蒸制、捣膏、盐炒、姜制等,玉女煎中未进行特殊说明,本方取麦冬清润之性,推断其为直接生用。历史上对麦冬炮制是否需要去心存在争议,梁代陶弘景和宋代唐慎微认为“心”在临床治疗中有“令人烦”的不良反应,麦冬总黄酮能够抗心血管疾病、抗炎、抗肿瘤、增强免疫、抗氧化^[31~34]等,有研究表明去心麦冬中的总黄酮含量远远大于其他麦冬炮制品^[35]。中国药典 1985 年版记载的麦冬的炮制方法需要去心,而 2005 年版至最新的 2020 年版则将麦冬去心规定删除。大多数药材的心被看成非药用部位,有文献显示,在对麦冬的长期应用中,不去心并无不良反应,且对于一般药物,其心所占比重仅为 3%,为了便于运输、减少人力物力,麦冬在现代炮制中不用去心^[36]。因此,玉女煎中麦冬可按照中国药典 2020 年版方法进行炮制,不去心。明代之前牛膝多为生用或酒制,明代炮制方法十分多样,有茶水浸、童便浸、甘草水泡等,但由于原方并未特殊注明,推测方中为生牛膝,由原药材除去杂质后洗净润透,除去芦头,切段干燥得到。故玉女煎中所用生石膏、知母、麦冬、牛膝皆可按照中国药典 2020 年版中饮片炮制方法进行加工处理,熟地黄则按照药典中蒸法进行加工。

3 玉女煎中各药味化学成分与其药理作用相关性

中药复方成分复杂,对其进行物质基础、作用机制和质量控制研究时,相较于单一成分的药品,难度更高。本文总结玉女煎中各味药材中主要化学成分和相关的药理作用,将有助于推测其主要活性成分,并选择合适的指标成分,为开展质量控制和制剂工艺优化提供数据支持。生石膏在玉女煎方中起到清泻胃火的作用,现代药理研究表明,石膏可通过抑制体温调节中枢亢进而产生解热作用,其解热作用与其所含 Ca^{2+} 和多种微量元素包括 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Pb^{2+} 和 Hg^{2+} 等相关^[37],如向大鼠脑室内灌注 Ca^{2+} 可使体温迅速下降^[38,39]; Zn^{2+} 参与发热中枢中的正负调节过程,还可能同时参与了消除炎症反应控制感染等免疫过程,从而起到退热作用。故中国药典对生石膏的含量测定要求为含水硫酸钙含量不少于 95.0%^[29]。熟地黄在方中为滋阴之药,现代药理显示熟地黄的水提液具有抗焦虑、抗肿瘤、促进内皮细胞增殖以及增强学习记忆力等作用;其醇提液具有抗衰老,促进红细胞新生的作用^[40];其中抗氧化、抗突变以及增强机体免疫力等作用与熟地黄多糖相

关^[41]; 5-羟甲基糠醛可以增强大鼠红细胞变形性^[42,43]; 梓醇、二氢梓醇、毛蕊花糖苷等则可以预防糖尿病大鼠的骨质流失^[44]。知母性苦寒,在方中助石膏清胃火,兼滋阴之效,知母中的皂苷类及黄酮类是其主要的药理活性成分^[45]。芒果苷及其葡萄糖苷使知母在胰岛素耐受试验中能够降低血糖水平^[31]; 知母皂苷 B Ⅲ (timosaponin-B Ⅲ, TB Ⅲ) 和反式异扁柏脂素 (trans-hinokiresinol, t-HL) 能够对神经炎症相关的神经生成性疾病有治疗意义^[33]。知母皂苷 B Ⅱ 作为知母的主要活性成分和指标性成分,约占知母总皂苷的 74%^[46],对老年痴呆症、脑缺血、抗血小板凝集、抗氧化、降血压、降血糖、抗骨质疏松、抗抑郁、降脂等具有一定作用,对大鼠脑缺血导致的学习和记忆障碍具有显著的改善作用。麦冬养胃阴,亦可助熟地滋肾阴,其块根中富含有多糖、皂苷、黄酮等有效成分,具有强心、利尿、抗菌等药理作用,临床可用于抗炎、抗心血管疾病、抗肿瘤、抗衰老、免疫调节^[50,51]等,在治疗心律失常、糖尿病、久咳不愈等方面具有良好的效果^[52~54]。Li 等^[55] 研究发现麦冬多糖 (MDG-1) 可治疗心血管疾病,同时麦冬多糖还能降血糖^[56]、降血脂^[57]、对免疫系统起到调节作用^[58]、对心肌缺血起到保护作用^[59]; 麦冬甾体皂苷对多柔比星诱导的慢性心力衰竭具有心脏保护作用^[60]; 甲基麦冬黄酮 A 具有抗氧化的作用^[61]。牛膝在方中可引热下行,现代药理学研究发现其具有降血压、抗炎^[62]、镇痛、调节免疫、抗肿瘤、抗衰老等方面的药理作用,牛膝中的甾酮类物质对成骨样细胞增殖有促进作用^[62],为牛膝补肝肾、强筋骨提供了有力依据;牛膝多肽可减少炎症介质的产生,为其作为一种具有明确机制的神经保护剂开发提供了新思路和新靶点^[63]; β -蜕皮甾酮可以预防泼尼松龙和地塞米松诱导的骨质疏松,可为治疗人类骨质疏松症提供策略^[64,65]。

4 质量研究

中药复方化学成分众多,各成分之间的相互作用,给分析测定带来困难,需要采用多组分、多指标的全面质量控制技术和方法来研究其药品质量的均一性。在玉女煎经典名方新药研究中,可按照中国药典中与其药材含量相关的指标成分要求进行制剂工艺中转移率的研究和质量控制研究。如玉女煎所涉及的五味药材在中国药典 2015 年版中含量测定的指标分别为含水硫酸钙、毛蕊花糖苷、芒果苷、知母皂苷 B Ⅱ、鲁斯可皂苷元以及 β -蜕皮甾酮。由于药理学实验证明地黄苷 D 具有滋阴、补血及降血糖活性,且其水溶性好、热稳定强,在生地、熟地中均

有较高的含量^[66],在加工炮制过程中几乎不分解,其药效作用亦与中医临床传统用药相符合,故中国药典 2020 年版增加地黄苷 D 作为熟地黄饮片的含量测定指标,删去了毛蕊花糖苷指标,因此,对于地黄药材以及玉女煎经典名方的研究中,需要将地黄苷 D 作为重要的指标。中药指纹图谱能较为全面地反映中药及其制剂中所含化学成分的种类与数量,进而对其质量进行整体描述和评价,现有张彦森等^[67]建立的玉女煎的标准汤液指纹图谱,共有 25 个共有峰,其中峰 1、2、4、8、12、14、19、20、24 来自熟地,峰 1~11、13、15~17、20~23、25 来自知母,峰 2、13、22 来自麦冬,峰 2、8、18、20、22、24 来自牛膝,并指认了包括 5-deoxylamiol、芒果苷、新芒果苷、β-蜕皮甾酮、毛蕊花糖苷在内的 12 个特征峰,为建立玉女煎较为全面的质量控制方法打下了基础,但是该文中未指出地黄苷 D 以及异毛蕊花糖苷特征峰,因此可对此方法进一步改善。在指纹图谱研究的基础上,还可以采用多组分含量测定技术同时对其多成分进行定量测定,如熟地黄中的毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、5-羟甲基糠醛以及地黄苷 D、知母中的芒果苷、新芒果苷、知母皂苷 B II 以及牛膝中的 β-蜕皮甾酮均可按照中国药典 2020 年版中方法进行定量分析,可解决玉女煎制剂工艺和质量控制中的问题。此外玉女煎复方的质量控制还存在以下问题:如本方中生石膏的药效成分为 Ca²⁺、Zn²⁺ 等微量元素,有研究表明水中的 Ca²⁺ 含量可通过气动雾化进样-微波等离子体炬质谱法测得^[68],但由于中药水煎液中成分复杂, Ca²⁺、Zn²⁺ 的精准测定需要进一步的研究;麦冬中麦冬甲基黄烷酮 A 和 B 均可能作为玉女煎的指标控制成分和指纹图谱特征峰的选择,但由于其含量较低,峰面积较小,在实际操作中仍需对检测方法进行优化和改进。

5 总结与展望

本文对古代经典名方玉女煎的处方应用历史沿革进行了研究,确定了玉女煎中知母、麦冬、牛膝三味药材的剂量,并对生石膏以及熟地黄两味剂量不明确的中药进行剂量范围考证,明确了“一盅半”在明代对应的加水量、整方的剂量换算标准及相应的用法考证,梳理了药材基源及炮制方法,为玉女煎新药研究及明代古方研究提供了一些参考。本文对方中五味药的化学成分与药理作用的相关性进行了初步探讨,为玉女煎的临床应用以及其药理作用机制提供参考,并且为玉女煎的质量控制指标性成分的选择提供了方向。从对玉女煎的现有研究来看,对其物质基础及制剂的研究报道较少,且面临的技术

难点较多。中药复方药性复杂、药味繁多,使含量测定及指纹图谱研究中指标性成分的确定成为一大难题。由于对中药的药理研究还不够充分,也会出现含量测定的指标性成分并非药效活性成分的问题,因此在后续研究中,应当加强各学科之间的联动,更加重视对玉女煎的药效物质基础研究,为推动新药开发做出贡献。

参 考 文 献

- 1 明·张介宾. 景岳全书[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:997
- 2 范愈燕,王向东,锡林,等. 玉女煎加味治疗遗传性出血性毛细血管扩张症的疗效观察[J],中医耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(3):128-131
- 3 叶兴法,韩鹏,陈剑. 玉女煎中药配方颗粒与传统汤剂中石膏的含量对比研究[J],海峡药学,2017,29(8):56-58
- 4 邓中甲. 方剂学[M]. 中国中医药出版社,2010:116-117
- 5 陈谦明,周曾同. 口腔黏膜病学. 第3版. [M]. 北京:人民卫生出版社,2008:58
- 6 曹采方. 牙周病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:115
- 7 陈红梅,扈腾腾,陈凯. 玉女煎加味方治疗胃热炽盛型 2 型糖尿病 60 例临床疗效观察[J],中医临床研究,2014,6(15):50-51,54
- 8 孙秉奎. 云南白药联合玉女煎治疗小儿鼻衄临床分析[J]. 国医学工程,2013,21(6):103
- 9 文先惠. 加减玉女煎治疗原发性三叉神经痛 72 例总结[J]. 湖南中医杂志,2001,17(6):12
- 10 牛晓玲,孙志广,王大光. 玉女煎加减治疗胃火阴虚证胃食管反流病临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(3):120-122
- 11 孙静. 玉女煎加味在尿失禁治疗中的应用[J]. 福建中医药,2007,38(3):34
- 12 张友安. 玉女煎的临床应用举隅[J]. 贵阳中医学院学报,2001,22(4):46
- 13 刘丽丽,宋卓敏. 玉女煎加减治疗青春期痤疮 43 例[J]. 天津中医药,2008,25(1):68
- 14 高中嵩,黎良元. 玉女煎临床应用心得[J]. 陕西中医,2005,26(9):971-972
- 15 惠乃玲,段俊红. 玉女煎临床新用举隅[J]. 实用中医药杂志,2003,19(11):596
- 16 清·吴塘. 温病条辨[M]. 福州:福建科学技术出版社,2010:114
- 17 清·俞根初. 重订通俗伤寒论[M]. 北京:中国中医药出版社,2011:99
- 18 涂蔚生. 推拿抉微[M]. 上海千顷堂书局,1928:126
- 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,2001:115-116
- 20 颜文强. 历代中药度量衡演变考论[J]. 老子学刊,2016,7(1):37-144
- 21 陈士林,刘安. 经典名方开发指引[M]. 北京:科学出版社,2020:577-580
- 22 李莉,王晓东,李波,等. 玉女煎对大鼠胃热阴虚型血热证候的疗效作用机制研究[J]. 中药药理与临床,2014,30(1):16-19
- 23 熊寥,熊薇. 中国陶瓷古籍集成[M]. 上海:上海文化出版社,2006:39
- 24 陆锡兴. 中国古代器物大词典——器皿[M]. 石家庄:河北教育出版社,2001:566
- 25 曹周妍. 从韩国文献看 15~16 世纪中韩两国的瓷器交流[J]. 南方文物,2012,1(3):117-124,111,209,216
- 26 罗国钢(振召)编. 罗氏会约医镜[M]. 北京:中国中医药出版

社,2015;167-168

27 杨艳环,赵瑞华. 中药煎服方法研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(1):30-32

28 郑亚琳.《伤寒论》服药方法理论研究[D]. 北京:北京中医药大学硕士学位论文,2007

29 中国药典[S]. 2020 年版. 四部. 74,98,130,162-163,222-223

30 张丽萍,李 军,张振凌,等. 熟地黄炮制方法的历史沿革[J]. 河南中医学院学报, 2005,20(2):69-71

31 Han J, Yang N,Zhang F, et al. Rhizoma Anemarrhenae extract ameliorates hyperglycemia and insulin resistance via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic rodents [J]. J Ethnopharmacol, 2015,172:368-376

32 孙兴欢,张宇伟,黄雪峰. 知母的化学成分和药效研究进展[J]. 海峡药学, 2015,27(3):6-12

33 Wang Z,Cai JF,Fu Q, et al. Anti-Inflammatory Activities of Compounds Isolated from the Rhizome of Anemarrhena asphodeloides [J]. Molecules (Basel, Switzerland),2018,23(10):2631

34 颜景峰,李金平,寇俊萍,等. 鲁斯可皂苷元对小鼠脑缺血缺氧的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2010,21(4):331-334

35 宋金春,曾本富,蔡鸿生. 麦冬不同炮制品中总黄酮含量分析[J]. 中药材,1989,12(12):36-37

36 杨梓懿,余晓涛. 中药净制去心的作用理论探讨[J]. 中成药, 1997,19(2):23-24

37 Peplow PV, 姜远英. 改变钠、钾、钙、镁及微量元素的饮食摄入量对花生四烯酸代谢的影响[J]. 国外医学药学分册,1993,20(1):37-38

38 Feldberg W,Veale WL. Perfusions form cerebral Ventricle to cisterna magna in the unanesthetized cat effect of calcium on body temperature [J]. J Physiol,1970,207(2):403 -416

39 李菁,张穗梅,王达安,等. 内毒素、IL-1 β 对家兔下丘脑神经细胞内游离钙浓度的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2000,16(7):623-626

40 朱妍,徐畅. 熟地黄活性成分药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2011,7(11):173-175

41 Li Xu,Minseok Kwak,Wei Zhang,et al. Rehmannia glutinosa polysaccharide induces toll-like receptor 4 dependent spleen dendritic cell maturation and anti-cancer immunity[J]. Onco Immunol,2017,6(7):1-12

42 张鸣. 玉女煎加减方治疗 2 型糖尿病临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2008,14(7):54-56

43 Wright M,Sim D,Alonso-Galicia M,et al. Protection of Microvascular Liver Perfusion with 5-Hydroxymethylfurfural in Sickle Cell Disease Mice Following Hypoxia-Induced Vasoocclusion[J]. Blood,2015,126:23

44 Gong W, Zhang N,Cheng G, et al. Rehmannia glutinosa Libosch Extracts Prevent Bone Loss and Architectural Deterioration and Enhance Osteoblastic Bone Formation by Regulating the IGF-1/PI3K/mTOR Pathway in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats[J]. Int J Mol Sci, 2019,20(16):3964

45 于文娜,张振凌,张颖,等. 地黄炮制过程中异毛蕊花糖苷含量的动态变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017,23(18):22-26

46 高莉,彭晓明,霍仕霞,等. 毛蕊花糖苷改善 D-半乳糖致亚急性衰老小鼠脑损伤的作用[J]. 中草药, 2014,45(01):81-85

47 Miura T, Ichiki H,Iwamoto N,et al. Antidiabetic Activity of the Rhizoma of Anemarrhena asphodeloides and Active Components Man-giferin and Its Glucoside[J]. Biol Pharm Bull,2001,24(9):1009-1011

48 许重远. 知母皂苷 B-II 的药代动力学及代谢机制研究[D]. 上

海;第二军医大学博士学位论文,2013

49 Guo CG, Li L,Yang XL,et al. Protective effects of timosapo-nin B-II on high glucose-induced apoptosis in human umbilical vein endothelial cells [J]. Environ Toxicol Pharmacol,2014,37(1):37-44

50 Yu XW,Du HZ,Sun L,et al. Research progress on the pharmacological effects of Ophiopogonins[J]. Prog Pharm Sci, 2014,38:279-84

51 陈屏,徐东铭,雷军. 麦冬化学成分及药理作用的研究现状[J]. 长春中医学院学报, 2004,20(1):35-36

52 饶小娟,吴毓敏,王彦. 麦冬皂苷介导 AMPK/Akt/mTOR 通路对糖尿病大鼠心肌细胞自噬的影响[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(11):1362-1367

53 施吉祥,朱 菁,徐希明,等. 麦冬多糖多囊脂质体的制备及其抗 2 型糖尿病活性的研究[J]. 中医药信息, 2018,35(5):54-60

54 Ishibashi H,Mochidome T,Okai J,et al. Activation of potassium conductance by ophiopogonin-D in acutely dissociated rat paratracheal neurons[J]. Br J Pharmacol,2001,132(2):461-466

55 Li LC, Wang ZW, Hu XP,et al. MDG-1inhibits H2O2-induced apoptosis and inflammation in human umbilical vein endothelial cells [J]. Mol Med Rep,2017,16(3):3673-3679

56 Zhu Y,Cong W,Shen L,et al. Fecal metabonomic study of a polysaccharide,MDG-1 from Ophiopogon japonicus on diabetic mice based on gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry (GC TOF/MS) [J]. Mol Biosyst,2014,10(2):302-304

57 Wang X,Shi L,Sun J,et al. MDG-1, a potential regulator of PPAR α and PPAR γ ,ameliorates dyslipidemia in mice[J]. Int J Mol Sci, 2017,18(9):1930-1943

58 Fan Y,Ma X,Zhang J,et al. Ophiopogon polysaccharide li- posome can enhance the non-specific and specific immune response in chickens. [J]. Carbohydr Polym,2015,119:219-227

59 袁春丽,孙 立,袁胜涛,等. 麦冬有效成分的药理活性及作用机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013,22(21):2496-2502

60 Wu ZW ,Zhao XK ,Miyamoto A,et al. Effects of steroidal saponins extract from Ophiopogon japonicus root ameliorates doxorubicin-induced chronic heart failure by inhibiting oxidative stress and inflammatory response. [J]. Pharmaceutical Biology, 2019,57(1):176-183

61 Lin MB, Sun W,Gong W,et al. Methylophiopogonanone A Protects against Cerebral Ischemia \Reperfusion Injury and Attenuates Blood-Brain Barrier Disruption In Vitro [J]. PLoS One, 2017, 10(4):e0124558

62 孙奋勇,潘秋辉,洪岸. 牛膝促进成骨细胞增殖的作用与机理研究[J]. 中药材,2004,27(4):264-265

63 Cheng Q,Shen YT,Cheng ZG,et al. Achyranthes bidentata polypeptide k suppresses neuroinflammation in BV2 microglia through Nrf2-dependent mechanism. [J]. Ann Transl Med,2019,7(20):575

64 Tang YH,Yue ZS,Xin DW,et al. β -Ecdysterone promotes autophagy and inhibits apoptosis in osteoporotic rats. [J]. Mol Med Rep,2018,17(1):1591-1598

65 汤祥华,辛大伟,岳振双,等. β -蜕皮甾酮介导 β 链蛋白信号转导通路对膝骨关节炎小鼠关节软骨损伤的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020,36(1):47-49

66 李更生,王慧森. HPLC 法测定地黄中地黄苷 D 含量[J]. 中草药, 2003,34(8):752-754

67 张彦森,高桂琴. 一种玉女煎标准汤的 HPLC 指纹图谱测定方法[P]. 天津市:CN107643343B,2020-06-16

68 杨美玲,钟 涛,裴妙荣,等. 气动雾化进样-微波等离子体炬质谱法快速测定水样中的钙离子[J]. 岩矿测试,2015,34(5):586-591

(2020-10-20 收稿 2021-02-18 修回)