

橘核的研究进展

陈昕¹, 王绿虹¹, 孟江^{1*}, 张英², 林华坚¹, 曹晖^{2*}

(1. 广东药科大学 中药学院, 广州 510006; 2. 暨南大学 药学院, 广州 510006)

[摘要] 橘核为我国传统中药,通过查阅历代本草著作等相关文献资料,笔者对橘核的炮制历史沿革、现代炮制规范记载、性味功效、炮制及服用方法、炮制工艺、质量分析、药理作用进行了梳理与总结。结果发现历代橘核的炮制方法主要有清炒、酒制、酒焙等,现代常用的盐水炙法是在古代青盐拌炒的基础上发展起来的,全国及各省市炮制规范大多数收录了橘核和盐橘核。历代所载性味功效与现代基本相符,其味苦性平,归肝、肾经,具有理气、散结、止痛的功效;橘核含有柠檬苦素类、脂肪酸类、蛋白质和矿物元素等成分,现代常用高效液相色谱法(HPLC),气相色谱-质谱联用法(GC-MS)和薄层色谱法(TLC)等对橘核进行检测与分析。橘核有抗肿瘤、抗炎镇痛、抗菌等活性,炮制会使其化学成分的含量发生一定程度的改变。总之,目前关于橘核的研究还不够深入,有必要进一步分析橘核及其炮制品的药效物质基础,探究炮制前后化学成分的变化规律及其与药效活性的相互关系,以阐明炮制机制,为其规范化炮制、质量控制及临床合理用药提供科学依据。

[关键词] 橘核; 历史沿革; 炮制规范; 炮制工艺; 化学成分; 质量评价; 药理作用

[中图分类号] R22;R943.1;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)06-0226-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202049

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200721.1620.012.html>

[网络出版日期] 2020-7-22 9:06

Research Progress of Citri Reticulatae Semen

CHEN Xin¹, WANG Lyu-hong¹, MENG Jiang^{1*}, ZHANG Ying², LIN Hua-jian¹, CAO Hui^{2*}

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Citri Reticulatae Semen is a traditional Chinese medicine in our country. By referring to the relevant literature and materials such as the works of ancient and modern materia medica, this paper summarizes the historical evolution of processing, quality analysis, pharmacological effects and other aspects of Citri Reticulatae Semen. The results showed that the processing methods of Citri Reticulatae Semen in the past dynasties mainly included stir-frying, processing with wine, baking with wine, etc. The modern stir-baking with salt solution was developed on the basis of the ancient stir-frying with green salt, most of the national and provincial processing standards contained crude and salt-processed products of Citri Reticulatae Semen. The properties and flavors of Citri Reticulatae Semen in the past dynasties were basically consistent with those in modern times. It is bitter in taste and neutral in nature. It belongs to the liver and kidney meridians and has the effects of regulating Qi, dispersing knots and relieving pain. Citri Reticulatae Semen contains limonins, fatty acids, proteins and mineral elements, etc. High performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) and thin layer chromatography (TLC) were commonly used to

[收稿日期] 20200524(009)

[基金项目] 国家药典委员会药品标准制修订研究课题(2018Z006);第六批全国老中医药专家学术经验继承师带徒项目(国中医药人教发[2017]29号);广东省教育厅广东药科大学创新强校工程项目(2018KZDXM040)

[第一作者] 陈昕,在读硕士,从事中药炮制原理与饮片质量标准研究,E-mail:546874503@qq.com

[通信作者] * 孟江,博士,教授,从事中药炮制原理与饮片质量控制,Tel:020-39352175,E-mail:jiangmeng666@126.com;

* 曹晖,教授,博士生导师,从事中药资源及中药炮制研究,E-mail:kovhuicao@aliyun.com

detect and analyze Citri Reticulatae Semen. Citri Reticulatae Semen has anti-tumor, anti-inflammatory, analgesic and antibacterial activities, and processing can change the content of its chemical components to a certain extent. In a word, the current research about Citri Reticulatae Semen is not enough in-depth, it is necessary to further analyze the material basis of efficacy of Citri Reticulatae Semen and its processed products, explore the change law of chemical components before and after processing and the relationship between chemical composition and activity, and clarify the processing mechanism for providing scientific basis for its standardized processing, quality control and clinical rational use.

[Key words] Citri Reticulatae Semen; historical evolution; processing specifications; processing technology; chemical composition; quality evaluation; pharmacological effects

橘核为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* 及其栽培变种的干燥成熟种子,味苦,性平,归肝、肾经,具有理气、散结、止痛的功效,用于疝气疼痛、睾丸肿痛、乳痈乳癖^[1]。橘核始载于《日华子本草》^[2]。唐代《千金翼方》^[3]记为“橘仁”;宋代《本草衍义》^[4]记为“橘子核”,《圣济总录》^[5]记为“橘子仁”;明代《本草蒙筌》^[6]记为“金橘子仁”;清代《幼幼集成》^[7]记为“广桔核”,《本草易读》^[8]记为“橘核仁”。故橘核在历代有橘仁、橘子核、橘子仁、金橘子仁、广桔核、橘核仁的处方用名。橘核生品理气散结作用较强,可用于治疗乳痈,经盐制后引药下行,走肾经,疝疝止痛功效增强^[9-10]。目前关于橘核炮制研究较少,主要集中于橘核化学成分和药理作用的研究,故本文从古代炮制历史沿革和现代炮制规范、性味功效和炮制及服用方法考证、炮制工艺、化学成分、质量分析、药理研究方面对橘核及其炮制品进行整理与分析,以为橘核及其炮制品的开发与利用提供参考。

1 炮制历史沿革

1.1 古代炮制历史沿革 《日华子本草》记载的“炒去壳”为最早出现的橘核炮制方法,后世本草记载中橘核炮制方法有净制、炒制、盐制、酒制和盐酒制,具体描述见表 1。结果发现清代以前清炒为常见方法,多为炒制去壳研碎后直接入药,或用酒调服,至清代出现辅料制,如以酒为辅料的酒炒/酒焙、以青盐为辅料的青盐拌炒以及以酒和盐为辅料的盐酒炒。其中历代一直沿用的炒法自清代以后应用较少,从清代出现的盐炙法一直沿用至今。

1.2 《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)和各地炮制规范记载情况 对历版《中国药典》和全国各省市炮制规范中关于橘核及其炮制工艺的内容进行整理与总结,见表 2。关于橘核炮制品种的记载情况为 1963,1977 年版《中国药典》和 8 个地方

表 1 历代橘核炮制的本草记载
Table 1 Records of processing of Citri Reticulatae Semen in past dynasties

方法	年代	本草著作	炮制描述	参考文献
清炒	五代十国	《日华子本草》	炒去壳	[2]
	宋	《证类本草》	炒研为末	[11]
	宋	《严氏济生方》	炒;取仁,炒	[11]
	明	《普济方》	炒令黄色,去壳为末	[11]
	明	《医学入门》	炒去壳为末,酒调服	[11]
	明	《本草纲目》	以新瓦焙香,去壳取仁,研碎入药;炒研	[12]
	明	《炮炙大法》	以新瓦焙香,去壳取仁,研碎入药	[13]
	明	《本草原始》	以新瓦焙香,去壳取仁,研碎入药	[11]
净制	清	《本经逢原》	去壳焙香研碎用	[14]
	清	《本草从新》	去皮	[11]
酒炒	清	《本草撮要》	酒炒良,叶散乳痈	[15]
酒炒、酒焙	清	《类证治裁》	酒炒、酒焙	[11]
盐炙	清	《类证治裁》	青盐拌炒	[11]
盐酒炒	清	《笔花医镜》	盐酒炒	[11]

(北京、吉林、山东、上海、天津、甘肃、黑龙江、浙江)炮制规范仅收录了盐橘核;1990—2020 年版《中国药典》《全国中药炮制规范》和 13 个地方(山西、江西、河南、广西、重庆、四川、宁夏、江苏、湖南、贵州、安徽、陕西、广东)炮制规范均收录了(生)橘核和盐橘核;2018 年版《湖北省中药饮片炮制规范》仅收录炒橘核(清炒法)。

表 2 橘核在《中国药典》及各地炮制规范中的收载情况

Table 2 Records of Citri Reticulatae Semen in *Chinese Pharmacopoeia* and processing specifications

来源	品种	工艺
1963 年版《中国药典》	盐橘核	取捡净的橘核,与盐水拌匀,稍闷,置锅内用文火炒至微黄色,并有香气为度,取出,晒干,用时捣碎即得。每橘核 100 斤用盐 2~2.5 斤加适量开水化开澄清(1 斤= 500 g)
1977 年版《中国药典》	盐橘核	取净橘核,照盐水炙法(附录 19 页)用盐水炒至微黄色并有香气,用时捣碎
1990 年版《中国药典》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,照盐水炙法(附录 7 页)炒干,用时捣碎
1995—2010 年版《中国药典》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,照盐水炙法(附录 II D)炒干,用时捣碎
2015, 2020 年版《中国药典》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,照盐水炙法(通则 0213)炒干。用时捣碎
1988 年版《全国中药炮制规范》	橘核	取原药材,除去杂质,洗净,干燥
	盐橘核	取净橘核,用盐水拌匀,闷透,置锅内,用文火加热至微黄,并有香气逸出时,取出放凉。每橘核 100 kg,用盐 2 kg
1984 年版《山西中药炮制规范》	橘核	取原药材,除去杂质,洗净,干燥
	盐橘核	取净橘核用盐水拌匀,闷透,置锅内,用文火加热至微黄,并有香气逸出时,取出放凉。每橘核 100 kg,用盐 2 kg
2008 年版《江西省中药饮片炮制规范》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核(盐水炒橘核)	取净橘核,照盐水炙法(附录二)用文火炒至金黄色或微带焦斑、有香气,取出,放凉。用时捣碎。每 100 kg 橘核,用食盐 2 kg
2005 年版《河南省中药饮片炮制规范》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,照盐水炙法(炮制通则)炒至表面呈黄色或微带焦斑。用时捣碎
2007 年版《广西壮族自治区中药饮片炮制规范》	生橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取生橘核,用盐水拌匀,稍闷,置锅内用文火炒至微黄色并有香气,取出,放凉,用时捣碎。每 100 kg 生橘核用食盐 2 kg
2006 年版《重庆市中药饮片炮制规范及标准》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐炙橘核	取净橘核,照盐水炙法炒干,用时捣碎
2002 年版《四川省中药饮片炮制规范》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,照盐水炙法炒干,用时捣碎。每 100 kg 橘核,用盐 2 kg
1997 年版《宁夏中药炮制规范》	橘核	除去杂质,洗净,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,用盐水拌匀,闷透,置锅内,用文火加热至微黄,并有香气逸出时,取出,晾凉。每橘核 100 kg,用食盐 2 kg
2002 年版《江苏省中药饮片炮制规范》	橘核	取原药材,除去杂质,淘净,干燥
	盐橘核	取净橘核,用盐水拌匀,闷透,置锅内,用文火炒至微黄色,并有香气逸出时,取出放凉。每 100 kg 橘核,用食盐 2 kg
2010 年版《湖南省中药饮片炮制规范》	橘核	取原药材,除去杂质,洗净,干燥
	盐橘核	取净药材,照盐水炙法(附录 I)炒干
2005 年版《贵州省中药饮片炮制规范》	橘核	取原药材,除去杂质,洗净,干燥
	盐橘核	取净橘核,照盐水炙法(附录一炮制通则)用文火炒至微黄色、有香气逸出;或取净橘核,加盐水拌匀,闷透,晾干,再照麸炒法(附录一炮制通则)炒至黄色、有香气逸出。每 100 kg 净橘核,用食盐 1.2 kg
2005 年版《安徽省中药饮片炮制规范》	橘核	取原药材,除去杂质,干燥。用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,照盐炙法①(附录 I),炒干,呈微黄色,有香气逸出。每 100 kg 橘核,用食盐 2 kg

续表 2

来源	品种	工艺
2008 年版《陕西省中药饮片标准》(第二册)	橘核	取药材橘核,除去杂质,洗净,干燥
	盐橘核	取饮片橘核,照盐炙法(附录 I)炒干
1984 年版《广东省中药炮制规范》	橘核	除去杂质,用时捣碎
	盐橘核	取净橘核,用盐水拌匀,闷润,待盐水被吸尽后,用文火炒至微黄色,并有香气时,取出,摊凉。每橘核 100 kg,用盐 2 kg
2008 年版《北京市中药饮片炮制规范》	盐橘核	取原药材,除去杂质及干瘪的核,洗净,干燥。取净橘核,喷淋适量盐水,拌匀,闷润 1~2 h,至盐水被吸尽,置热锅内,用文火炒至表面微黄色,并有香气逸出时,取出,晾凉。每 100 kg 净橘核,用食盐 2 kg
1986 年版《吉林省中药炮制标准》	盐橘核	除去灰土等杂质。用适量水将盐溶解并滤过,取滤液喷淋于橘核内,拌匀,稍润,置锅中,用文火炒至变焦黄色时,取出,晾凉。用时捣碎。每 100 kg 橘核,用盐 2 kg
2012 年版《山东省中药饮片炮制规范》	盐橘核	取净橘核,用食盐水拌匀,闷润至盐水被吸尽,置锅内,文火炒至表面微黄色,有香气逸出时,取出,放凉。每 100 kg 橘核,用食盐 2 kg
2008 年版《上海市中药饮片炮制规范》	盐橘核	将原药除去杂质及灰屑,洗净,干燥,用盐水拌匀,稍闷,炒至微具焦斑,并有香气逸出,筛去灰屑。每橘核 100 kg,用食盐 2 kg (加开水 5 kg 溶化)
2012 年版《天津市中药饮片炮制规范》	盐橘核	取原药材,除去杂质,洗净,干燥。置锅内加热,炒至微显火色,随即喷淋盐水,炒至微干,取出,放凉。每橘核 100 kg,用盐 1 kg
1980 年版《甘肃省中药炮制规范》	盐橘核	除去杂质,用盐水拌匀,炒成黄色,出锅,摊开,晾凉。配方时捣碎。每橘核 100 kg,用大青盐 2 kg
2012 年版《黑龙江省中药饮片炮制规范及标准》	盐橘核	取食盐,加适量水溶解,滤过;取盐水与净橘核拌匀,待盐水吸尽,用文火炒至表面微黄,微具焦斑,并有香气逸出时,取出,摊凉,即得。每 100 kg 橘核,用食盐 3 kg
2015 年版《浙江省中药炮制规范》	盐橘核	取橘核饮片,照盐水炙法炒至表面微黄色,微具焦斑时,取出,摊凉。用时捣碎。每橘核 100 kg,用盐 2 kg
2018 年版《湖北省中药饮片炮制规范》	炒橘核	取净橘核,照清炒法(附录 III)炒至表面微黄色或微焦黄色。用时捣碎

由表 2 可知,全国及各省市炮制规范记载的橘核炮制工艺基本相同,大多数为盐炙法(拌润炒法),个别省份有所不同,如 2012 年版《天津市中药饮片炮制规范》记载为喷炒法,2005 年版《贵州省中药饮片炮制规范》除记载盐炙法(拌润炒法)外,另有盐水拌润麸炒法;2018 年版《湖北省中药饮片炮制规范》则记载为清炒法。橘核炮制所使用盐的种类,除 1980 年版《甘肃省中药炮制规范》为大青盐外,其余均采用食盐;橘核与盐用量比多为 100:2,少数不同,如 1963 年版《中国药典》记为 100:2~2.5,2012 年版《黑龙江省中药饮片炮制规范及标准》记为 100:3,2005 年版《贵州省中药饮片炮制规范》记为 100:1.2,2012 年版《天津市中药饮片炮制规范》记为 100:1。关于橘核炮制程度的判断,1963,1977 年版《中国药典》,1988 年版《全国中药炮制规范》和 12 个地方(山西、江西、广西、宁夏、江苏、贵州、安徽、北京、山东、上海、黑龙江、广东)的炮制规范中规定为用文火炒至微黄色(或略带焦斑)并有香气;5 个地方(河南、浙江、吉林、甘肃、湖北)炮制规范的

炮制程度记为文火炒至颜色加深(焦黄色或微黄色、微具焦斑);1990—2020 年版《中国药典》和 4 个地方(重庆、四川、湖南、陕西)炮制规范中仅规定炒干即可;此外,2008 年版《北京市中药饮片炮制规范》还规定了闷润时间在 1~2 h。综上分析,在历版《中国药典》和各地炮制规范中,橘核炮制品主要有橘核和盐橘核。橘核的炮制工艺为除去杂质,洗净,干燥;盐橘核的炮制工艺多为取净橘核用盐水拌匀,闷透,置锅内,用文火加热至微黄,并有香气逸出时,取出放凉。每橘核 100 kg,用盐 2 kg。

2 橘核性味功效、炮制及服用方法考证

橘核性味最早是李时珍在《本草纲目》中提出:“味苦,平,无毒”^[12]。后又增加了“苦温”的描述,如明·缪希雍在《本草经疏》^[16]记载:“味苦温而下气”,清·张璐《本经逢原》^[14]:“苦温无毒”。关于橘核功效的描述最早为理气、止痛,如《日华子本草》记载:“治腰痛,膀胱气,肾疼”^[2],明·李时珍《本草纲目》记载“主治肾疝腰痛,膀胱气痛,肾冷”^[12]。明代后期又增加了疏肝的功效,如倪朱谟《本草汇言》记载:

“疏肝、散逆气、下寒疝”^[17],清·陈其瑞《本草撮要》记载:“行肝气,消肿散毒,腰肾疼痛”^[15]。关于橘核的服用方法主要在明代记载,多为酒服之,认为酒能够提高其药效,如《本草纲目》记载:“炒研,每温酒服一钱,或酒煎服之;炒研,每服一钱,胡桃肉一个,搗酒服,以知为度;炒研五钱,老酒煎服,或酒糊丸服,甚效”,《本草汇言》“取橘核数两作末,每早、

中、晚各服一次,每次用药末一两,食前酒调下;白水煎服”。总而言之,橘核性味功效、炮制及服用方法的多记载于明清时期的本草著作,历代本草对橘核的性味描述为“味苦平、温、无毒”,古人认为苦能泄、能燥、能坚阴,故而认为橘核有疏肝、疏逆气、润肾坚肾等作用;平/温药性平和,温偏于治寒证,认为橘核可治寒疝、腰肾冷痛等。见表 3。

表 3 历代本草所载橘核性味功效、炮制及服用方法
Table 3 Nature, flavour, efficacy, processing and taking methods of Citri Reticulatae Semen recorded in ancient herbal medicine literature

朝代	本草著作	性味	功效	炮制及服用方法
五代十国	《日华子本草》 ^[2]	-	治腰痛,膀胱气,肾疼	-
明	《本草纲目》 ^[12]	味苦,平,无毒	主治肾疝腰痛,膀胱气痛,肾冷	炒研,每温酒服一钱,或酒煎服之;炒研,每服一钱,胡桃肉一个,搗酒服,以知为度;炒研五钱,老酒煎服,或酒糊丸服,甚效
明	《本草经疏》 ^[16]	味苦温而下气	入肾与膀胱,除阴寒所生之病也	-
明	《本草汇言》 ^[17]	-	疏肝、散逆气、下寒疝	取橘核数两作末,每早、中、晚各服一次,每次用药末一两,食前酒调下;白水煎服
清	《本草易读》 ^[8]	苦,平,无毒	消阴卵之肿痛,除小肠之疝气,止肾疝之腰痛,疔酒之风鼻	水煎
清	《本经逢原》 ^[14]	苦温无毒	治腰痛疝在下之病	去壳焙香研碎用
清	《本草撮要》 ^[15]	味苦	功专行肝气,消肿散毒,腰肾疼痛	酒炒良,叶散乳痈
清	《本草崇原》 ^[18]	气味苦平,无毒	主治肾疝腰痛,膀胱气痛,肾冷	-
清	《本草分经》 ^[19]	-	治疝痛、腰肾冷痛	-
清	《本草便读》 ^[20]	-	核乃入肝疔疝	-
清	《本草择要纲目》 ^[21]	苦平无毒	治腰痛溃疝在下之病	凡用须以新瓦焙香,去壳取仁,研碎入药
清	《医林纂要》 ^[22]	-	润肾、坚肾	-
清	《本草备要》 ^[23]	-	行肝气,消肿散毒	-

3 炮制工艺研究

关于橘核的盐炙炮制工艺报道较少,有研究选择醇溶性浸出物和柠檬苦素、诺米林的含量为评价指标,采用正交试验综合评分法优选得到盐橘核最佳炮制工艺为净橘核加入食盐水(水与盐用量比为 10∶1)拌匀,闷润 30 min,于 100 ℃炒至微黄色(每 100 kg 橘核用盐 2 kg)^[24]。也有学者以橙皮苷含量和水浸出物含量为评价指标,通过正交试验优选其盐制工艺为橘核加盐水浸润 0.5 h,于(160±10) ℃炒制 4 min,盐用量为药材质量的 1%^[25]。说明目前盐橘核炮制工艺研究都是选择个别化学指标进行评价,优选的工艺各不相同,且均为实验室小试,未进行药效学验证和放大工艺验证,不能真正反映大生产的实际情况。

4 化学成分研究

橘核的化学成分主要有柠檬苦素类、脂肪酸类、蛋白质和矿物元素(Ca, Fe, Zn, Cu, Pb)等^[26-32],

部分化学成分信息见表 4。

5 质量分析研究

5.1 液相色谱技术 高效液相色谱法(HPLC)可用于化学成分的检测,且结果准确可靠。已有研究采用 HPLC 同时测定多批橘核中多个化学成分的含量,从而建立了橘核中柠檬苦素、诺米林和黄柏酮的质量分数分别不低于 0.57%, 0.36%, 0.05% 的质量控制标准^[33-34];通过分别建立橘核 HPLC 和超高效液相色谱法(UPLC)指纹图谱,确定了 17 个共有峰,指认了其中 5 个成分(柚皮苷、橙皮苷、柠檬苦素、诺米林、黄柏酮),并通过聚类分析、主成分分析和偏最小二乘法-判别分析找到黄柏酮、柠檬苦素、诺米林为样品间特征成分标记物^[28, 35]。还有研究表明橘核炮制后柠檬苦素和诺米林的含量均有所下降,不同炮制方法的下降程度排序为盐炙>清炒>麸炒^[33, 36]。采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法(UPLC-Q-TOF/MS)比较橘核盐制前后的

表4 橘核的部分化学成分信息

Table 4 Information of some chemical compositions in Citri Reticulatae Semen

种类	名称	分子式	CAS	参考文献
柠檬苦素	柠檬苦素	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	1180-71-8	[26]
	柠檬酸	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₀	99026-99-0	[26]
	黄柏酮	C ₂₆ H ₃₀ O ₇	751-03-1	[26]
	诺米林	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	1063-77-0	[26]
	去乙酰诺米林	C ₂₆ H ₃₂ O ₈	3264-90-2	[26]
核苷	腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	58-61-7	[26]
黄酮	橙皮苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	520-26-3	[26]
	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	480-41-1	[27]
	橙皮素	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	520-33-2	[27]
	柚皮苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	10236-47-2	[28]
植物甾醇	β-谷甾醇	C ₂₉ H ₅₀ O	83-46-5	[26]
脂肪酸	单棕榈酸甘油	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	542-44-9	[26]
	棕榈油酸	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	373-49-9	[29-31]
	棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	57-10-3	[29-31]
	十七烷酸	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	506-12-7	[29,31]
	亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	60-33-3	[29-31]
	油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	112-80-1	[29-31]
	硬脂酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	57-11-4	[29-31]
	花生四烯酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	506-32-1	[29]
	花生酸	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	506-30-9	[29-31]

成分时,发现盐制(闷润加热烘干)后圣草枸橼苷、柠檬苦素、诺米林、黄柏酮含量升高,且柠檬苦素、黄柏酮、诺米林炮制前后差异较大^[37]。

5.2 气相色谱-质谱联用法(GC-MS) 应用GC-MS分别对橘核油、不同产地不同采收年份茶枝柑橘核油脂进行分析,结果鉴定得到了10种脂肪酸,包括6种共有成分,其中饱和脂肪酸质量分数达81.02%,主要为亚油酸和油酸^[29-30];还有研究利用超声波辅助提取得到橘核油,鉴定出了7种脂肪酸,其中总饱和脂肪酸质量分数达59.85%^[31];此外,还有研究利用GC-MS检测了橘核中粗脂肪和粗蛋白,以及钙、铁、锌等矿元素含量^[32]。

5.3 其他 除上述技术,还有其它方法可应用于橘核化学成分的检测,如薄层色谱法(TLC)等^[34]。在研究橘核饮片质量标准时,按2015年版《中国药典》对橘核盐制前后进行性状描述,显微鉴别,TLC鉴别,水分测定,浸出物含量测定,HPLC测定指纹图谱、柠檬苦素和诺米林含量测定,制定了橘核生品及盐炙品的质量标准草案,为橘核饮片的质量控制提供了有效手段^[38-39]。

6 药理研究

6.1 抗肿瘤作用 橘核中柠檬苦素类化合物抗肿瘤活性显著。柠檬苦素、诺米林可激活肝脏及小肠黏膜上谷胱甘肽(GSH)转移酶,作为解毒酶的诱导剂从而有效抑制苯并芘诱导的肿瘤^[40]。柠檬苦素和黄柏酮对化学诱导的大鼠结肠癌具有化学预防作用,抑制结肠肿瘤的概率达65%~92%^[41-42]。通过对二羟甲基丁酸(DMBA)诱导颊囊肿瘤田鼠肿瘤标志物组织多肽抗原(TPA)的测定,证明柠檬苦素可有效抑制田鼠颊囊肿瘤细胞增殖^[43]。柠檬苦素在体内能显著抑制人乳腺癌细胞MCF-7的生长,且存在剂量效应关系^[44];还可有效抑制人肝癌细胞株SMMC-7721细胞生长,且呈明显时效和量效关系^[45];亦有研究表明其可能通过诱导半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase)-7活性的增加而预防雌激素敏感的乳腺癌^[46]。柠檬苦素、诺米林和柚皮苷具有促宫颈癌细胞HeLa凋亡的作用,且能明显抑制HeLa细胞增殖和迁移^[47]。

6.2 镇痛抗炎作用 橘核有较好的镇痛抗炎作用。通过小鼠耳廓肿胀模型和角叉菜胶致大鼠足肿胀模型动物实验,证实柠檬苦素类物质具有显著抗炎作用,而小鼠福尔马林实验和扭体实验则说明其具有镇痛作用^[48]。橘核生品及盐炙品均能显著减少用乙酸、热板法刺激引起的小鼠扭体次数,表明二者均具有显著镇痛作用,且证实了盐制品镇痛作用较生品强^[49-50];对二甲苯致小鼠耳肿胀所致的炎症模型均具显著抑制作用,且盐橘核作用强度较生品明显增强,提示橘核盐炙后抗炎镇痛作用增强^[50]。

6.3 抗菌作用 橘核的有效活性成分柠檬苦素具有较强的抗菌效果。通过对柑桔中柠檬苦素和诺米林化合物进行抗菌活性试验可知,其具有较强的抗真菌活性,但对细菌生长的抑制作用非常微弱^[51];柠檬苦素化合物对枯草芽孢杆菌和地衣芽孢杆菌的生长有一定抑制作用^[52];橘核中柠檬苦素化合物还可有效抑制落花生柄锈菌^[53]。

6.4 其他 橘核中柠檬苦素、诺米林和黄柏酮均具有较强昆虫拒食活性^[54]、杀灭幼虫^[55]、抗人类免疫缺陷病毒(HIV)^[56]和抗氧化作用^[51,57]。柠檬苦素和诺米林具有较好的抗氧化能力^[58]。诺米林还可降低骨吸收活性,对体外破骨细胞分化有明显的抑制作用,表明含诺米林的中药制剂在预防骨代谢疾病方面有潜在应用价值^[59]。

7 总结与展望

历代本草中橘核的炮制方法包括清炒、酒炙和

盐炒等,但沿用下来的仅有盐炙法,即现今的盐炙法,2020年版《中国药典》及全国各省市炮制规范均记载了盐橘核,说明盐橘核具有较长的临床应用历史和较好的临床效果。但目前关于盐橘核炮制方面的研究相对较少,且相关研究也仅限于比较炮制前后个别成分的含量变化及其抗炎镇痛的药效比较,研究不太深入,致使橘核盐炙前后药效物质不明确、炮制机制不清晰,因此有必要加强橘核的炮制机制研究。笔者认为应充分利用现代先进技术手段如柱色谱法、制备液相、高速逆流色谱(HSCC)等分离手段,在药效指导下进行化学成分的分析、鉴定和制备;采用谱效相关、亲和超滤、成分敲除等技术确定药效物质基础。在药效物质明确的前提下,利用LC-MS等检测手段分析橘核炮制前后化学成分的差异以及其成分发生量变、质变的机制,结合成分体内吸收作用过程和药效的相关性,找出橘核炮制前后的质量标志物。再根据成分变化引起其所作用的机体靶蛋白表达水平和机体自身内源性生物标志物的改变,进而影响相关信号通路而达到治疗作用,最终阐明炮制原理和作用机制。

通过对橘核炮制历史沿革及现代炮制规范的整理,发现橘核古代炮制多去壳为末、炒去壳为末,而历版《中国药典》及全国各省市炮制规范中则记载为用时捣碎,现代的捣碎是否和古代的去壳为末效果一致,还有待进一步研究。同时历版《中国药典》和全国各省市炮制规范中对盐橘核炮制工艺参数和火候的表述过于广泛,缺乏量化指标和参数,且目前盐橘核炮制工艺优选的评价指标较为单一,无法科学衡量工艺的优劣,故有必要结合盐橘核功效相关的药效指标进行综合评价,建立“成分-药效”关联评价体系,比较古代去壳/炒去壳为末和现代捣碎的关系,科学合理地优选盐橘核炮制工艺。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:396.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:897.
- [3] 孙思邈. 千金翼方[M]. 钱婷婷,沈澍农,点校. 北京:中华书局,2013:162.
- [4] 寇宗奭. 本草衍义[M]. 颜正华,点校. 北京:人民卫生出版社,1990:133.
- [5] 赵佶. 圣济总录[M]. 程林,余瀛鳌,点校. 北京:科学出版社,1998:569.
- [6] 陈嘉谟. 本草蒙筌[M]. 北京:人民卫生出版社,

- 1988.
- [7] 陈复正. 幼幼集成[M]. 北京:人民卫生出版社,2006.
- [8] 汪诃庵. 本草易读[M]. 北京:人民卫生出版社,1987.
- [9] 张春玲,王晓军. 食盐及盐炙法在中药炮制中的应用[J]. 甘肃中医学院学报,2003,20(4):46-47.
- [10] 贾天柱. 中药炮制学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2008:150.
- [11] 王孝涛. 历代中药炮制法汇典[M]. 南昌:江西科学技术出版社,1998:349.
- [12] 李时珍. 本草纲目[M]. 陈贵廷,点校. 北京:中医古籍出版社,1994:158.
- [13] 张志国,黄开颜. <炮炙大法>释义[M]. 缪希雍,原著. 太原:山西科学技术出版社,2009:169.
- [14] 张璐. 本经逢原[M]. 赵小青,裴晓峰,校注. 北京:中国中医药出版社,1996:161.
- [15] 陈其瑞. 本草撮要[M]. 陈蕙亭,点校. 上海:上海科学技术出版社,1985:49.
- [16] 缪希雍. 本草经疏[M]. 郑金生,校注. 北京:中医古籍出版社,2002:667.
- [17] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 上海:上海科学技术出版社,2005:571-572.
- [18] 张志聪. 本草崇原[M]. 刘小平,点校. 北京:中国中医药出版社,1992:28-29.
- [19] 姚澜. 本草分经[M]. 陈熠,校注. 上海:上海科学技术出版社,1989:148.
- [20] 张秉成. 本草便读[M]. 上海:上海卫生出版社,1958:70-71.
- [21] 蒋介繁. 本草择要纲目[M]. 北京:人民卫生出版社,1990.
- [22] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社,2013.
- [23] 汪昂. 本草备要[M]. 陈赞育,点校. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:52.
- [24] 王晓清,别甜甜,孙飞,等. 多指标正交试验法优选橘核的盐制工艺[J]. 中成药,2014,36(9):1933-1936.
- [25] 周滢,舒承倩,段恒. 橘核盐制工艺的正交设计法优选[J]. 时珍国医国药,2016,27(2):361-362.
- [26] 杨艳. 橘络和橘核的化学成分研究[D]. 昆明:云南中医学院,2015.
- [27] 刘兴赋,郁林娜,付洋,等. UPLC法同时测定橘核中7种成分含量[J]. 食品研究与开发,2020,41(3):179-182,201.
- [28] 郁林娜,付洋,程盛勇,等. 橘核UPLC指纹图谱研究[J]. 中药材,2019,42(1):122-125.
- [29] 焦士蓉,李燕平,谢贞建,等. 橘核成分及油脂脂肪酸组成的GC-MS分析[J]. 粮油食品科技,2007,15(5):32-34.

- [30] 吴永成,甘伟发,黄庆华,等. 茶枝柑橘核油脂的脂肪酸分析[J]. 广东药学院学报,2012,28(5):515-518.
- [31] 杨凡,杜静,周舒,等. 超声波辅助提取橘核油工艺及脂肪酸组成研究[J]. 中国油脂,2016,41(8):1-4.
- [32] 谢贞建,焦士蓉,李燕平. 柑橘籽粉中化学组成的分析[J]. 西华大学学报:自然科学版,2007,26(2):43-44.
- [33] 何中燕. 橘核质量及柠檬苦素类似物纯化工艺的研究[D]. 成都:成都中医药大学,2012.
- [34] 彭智祥. 中药橘核和橘络的质量标准提高研究[D]. 昆明:云南中医学院,2017.
- [35] 罗静,何中燕,裴瑾,等. 橘核的HPLC指纹图谱研究及聚类分析[J]. 中国药房,2015,26(3):419-421.
- [36] 罗静,何中燕,裴瑾,等. 橘核中柠檬苦素类物质纯化工艺[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(20):13-16.
- [37] 曾锐,付娟,武拉斌,等. UPLC-Q-TOF/MS分析橘核盐制前后成分差异[J]. 中国中药杂志,2013,38(14):2318-2320.
- [38] 王晓清,王淑美,孟江,等. 盐橘核中柠檬苦素和诺米林的含量测定[A]. 中华中医药学会. 中华中医药学会第七次中药分析学术交流会会议论文集[C]. 广州:出版社不详,2014:231-233.
- [39] 王晓清. 盐橘核、醋没药炮制工艺及饮片质量标准研究[D]. 广州:广东药学院,2015.
- [40] LAM L K, HASEGAWA S. Inhibition of benzo [a] pyrene-induced forestomach neoplasia in mice by citrus limonoids[J]. Nutr Cancer, 1989, 12(1):43-47.
- [41] TANAKA T, MAEDA M, KOHNO H, et al. Inhibition of azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats by the citrus limonoids obacunone and limonin[J]. Carcinogenesis, 2001, 22(1):193-198.
- [42] TANAKA T, KOHNO H, TSUKIO Y, et al. Citrus limonoids obacunone and limonin inhibit azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats[J]. BioFactors, 2000, 13(1/4):213-218.
- [43] MILLER E G, FANOUS R, RIVERA-HIDALGO F, et al. The effects of citrus limonoids on hamster buccal pouch carcinogenesis[J]. Carcinogenesis, 1989, 10(8):1535.
- [44] 唐莉莉,田庆国,丁霄霖,等. 柠檬苦素类化合物对人乳腺癌细胞(MCF-7)的生长抑制及细胞周期动力学的影响[J]. 食品与生物技术学报,2001,20(2):205-207.
- [45] 张娟娟,罗刚,何玲,等. 柠檬苦素对人肝癌细胞SMMC-7721的体外抑制作用[J]. 四川生理科学杂志,2007,29(4):157-160.
- [46] KIM J, JAYAPRAKASHA G K, PATIL B S. Limonoids and their anti-proliferative and anti-aromatase properties in human breast cancer cells[J]. Food Funct, 2013, 4(2):258-265.
- [47] 毕静莹,李华,王华. 柑橘中苦味物质对HeLa细胞增殖与凋亡的作用机制[J]. 食品科学,2019,40(19):224-230.
- [48] 施英,徐玉娟,吴娱明,等. 桔核中柠檬苦素类物质消炎镇痛作用的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2007(B11):456-458.
- [49] 高扣宝. 橘核不同炮制品镇痛作用研究[J]. 南京中医药大学学报,2001,17(6):364-364.
- [50] 莫书蓉,朱慧,缪舒益,等. 中药橘核不同炮制品镇痛抗炎作用研究[J]. 中药药理与临床,2007,23(5):141-142.
- [51] 孙崇德. 柑桔柠檬苦素、诺米林、吡啶酮的检测及相关含量与生物活性研究[D]. 杭州:浙江大学,2006.
- [52] 罗水忠,潘利华,何建军,等. 柑橘籽中柠檬苦素的提取与抑菌性研究[J]. 农产品加工·学刊,2006(10):105-107.
- [53] GOVINDACHARI T R, SURESH G, BANUMATHY B, et al. Antifungal activity of some B, D-seco limonoids from two Meliaceae plants[J]. J Chem Ecol, 1999, 25(4):923-933.
- [54] RUBERTO G, RENDA A, TRINGALI C, et al. Citrus limonoids and their semisynthetic derivatives as antifeedant agents against *Spodoptera frugiperda* larvae. A structure-activity relationship study[J]. J Agric Food Chem, 2002, 50(23):6766-6774.
- [55] BILAL H, AKRAM W, ALI-HASSAN S. Larvicidal activity of Citrus limonoids against *Aedes albopictus* larvae[J]. J Arthropod Borne Dis, 2012, 6(2):104-111.
- [56] BATTINELLI L, MENGONI F, LICHTNER M, et al. Effect of limonin and nomilin on HIV-1 replication on infected human mononuclear cells[J]. Planta Med, 2003, 69(10):910-913.
- [57] YU J, WANG L M, WALZEM R L, et al. Antioxidant activity of citrus limonoids, flavonoids, and coumarins[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(6):2009-2014.
- [58] SUN C D, CHEN K S, CHEN Y, et al. Contents and antioxidant capacity of limonin and nomilin in different tissues of citrus fruit of four cultivars during fruit growth and maturation[J]. Food Chem, 2006, 93(4):599-605.
- [59] KIMIRA Y, TANIUCHI Y, NAKATANI S, et al. Citrus limonoid nomilin inhibits osteoclastogenesis *in vitro* by suppression of NFATc1 and MAPK signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2015, 22(12):1120-1124.

[责任编辑 刘德文]