

分有新增与减少，但总体变化不大，主要是成分含量上的差异；运用 HCA、PCA 和 OPLS-DA 3 种化学模式识别方法对生杜仲和盐杜仲的共有峰数据进行分析，三者均能有效判别生品与盐炙品。在筛选出的杜仲盐炙前后 7 个差异性成分中指出京尼平苷酸、咖啡酸、京尼平苷和金丝桃苷，其余 3 个成分还待后续实验进一步分析与指认。这些化学成分对杜仲生品和盐炙品分类具有显著影响，是引起杜仲盐炙前后质量差异的主要潜在标志性成分。因此，在建立生盐杜仲饮片质量标准时，此差异标志性成分可以考虑作为指标成分，用以对杜仲及盐杜仲的质量进行控制。

综上所述，本研究通过 HPLC 指纹图谱的建立和化学模式识别方法初步筛选出影响杜仲盐炙前后变化的差异性成分，该方法可对杜仲盐炙前后的质量进行快速比较，为杜仲盐炙前后质量评价提供科学参考，同时也可为生杜仲与盐杜仲药理作用差异的研究建立基础。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2020 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2020.

[2] 孙 夔. 神农本草经 [M]. 北京：中医古籍出版社，1982：114.

[3] 陈启洪，李晓飞，段灿灿，等. 网络药理学探讨杜仲主要活性成分及药理作用机制 [J]. 中药材，2018，41（2）：419-426.

[4] 冯 晗，周宏灏，欧阳冬生. 杜仲的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学，2015，20（6）：713-720.

[5] 张景媛，鞠成国，那红宇，等. 中药盐制法历史沿革研究 [J]. 亚太传统医药，2017，13(21)：36-38.

[6] 刘蓬蓬，张 凡，赵 远，等. 中药盐制研究进展[J]. 中国药房，2013，24(43)：4101-4104.

[7] 刘东方，赵丽娜，李银峰，等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药，2016，47(22)：4085-4094.

[8] 邹纯才，鄢海燕. 我国中药色谱指纹图谱相似度评价方法 30 年（1988-2017 年）研究进展与展望 [J]. 中国中药杂志，2018，43(10)：1969-1977.

[9] 崔小燕，杨惠程，孙千鸿. 化学计量方法在食品安全检测中的应用现状 [J]. 食品安全导刊，2021，15(6)：173-175.

[10] 尹 燕，王 森，阳志强，等. 化学模式识别在中药炮制中的应用 [J]. 中草药，2021，52(17)：5369-5377.

[11] 马向慧，刘 烨，姜恒丽，等. 基于聚类分析和主成分分析的吴茱萸及制吴茱萸指纹图谱研究 [J]. 中草药，2022，53（10）：3171-3177.

[12] 陈 肖，管红梅，陈梦林，等. 基于指纹图谱和多指标成分定量结合化学模式识别法评价不同产地草果质量研究 [J]. 2022，53(1)：3472-3479.

[13] 闫 妍，侯晓琳，宿 莹，等. 基于指纹图谱和化学计量法的生地黄药材质量评价研究 [J]. 中药材，2020，43(10)：2482-2486.

[14] 卜晨琛，李永鹏，张春平，等. 基于指纹图谱和化学计量法比较山茱萸的果肉、果核和果梗的成分差异 [J]. 中国药师，2020，23(11)：2089-2093.

[15] 刘 星，周 欣，周 美，等. 贵州产杜仲高效液相色谱指纹图谱的建立与分析 [J]. 医药导报，2015，34(1)：84-88.

[16] 范彦博，袁明洋，张义生. 四川产杜仲药材高效液相色谱指纹图谱的建立 [J]. 医药导报，2016，35(10)：1121-1124.

[17] 周 妍，刘大鹏，王 薇，等. 恩施产杜仲药材 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 中国药师，2014，17(12)：2071-2074.

[18] 刘 星，王 玲，姚 帅，等. 高效薄层色谱、薄层质谱和 HPLC 指纹图谱联用技术鉴定杜仲不同部位的化学成分差异 [J/OL]. 中草药：1-10 [2022-05-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20220513.1319.004.html>.

[19] 平 丽，杨中林，张 丹，等. 杜仲生品及盐炙品 HPLC 指纹图谱比较研究 [J]. 中医药学报，2009，37（6）：65-68；130.

[20] 刘可鑫，周 翎，刘攀峰，等. 盐制对杜仲化学成分含量变化的影响 [J]. 中成药，2011，33(2)：280-284.

神曲炮制探讨

于大猛
(中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京 100700)

摘要：古代神曲的切制，无论罨曲法还是风曲法均是在晾晒后再捣碎，而非现代罨黄后直接切成小方块。古法显然发酵更充分疗效更优。神曲的炒黄法为古代主流，炒焦法晚至清代才出现，二者均以捣碎再炒为佳。炒制的火候以小火为要诀，在此基础上，炒黄与研细的工序先后并无明显区别，但是以前者生产效率更高。生、炒神曲均可煮糊制丸，以前者煮糊粘度较高，成丸效果更好。古人治疗痰证呕吐用神曲炒制半夏后，去半夏用神曲的方法值得借鉴。

关键词：神曲；炮制；捣碎；研细；炒黄；糊丸

中图分类号：R283 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2022)12-4076-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.12.060

收稿日期：2020-10-23
基金项目：中国中医科学院科技创新工程（CI2021A00415）
作者简介：于大猛（1972—），男，博士，研究员，从事本草文献与中药炮制研究。

中药房中四方块状的神曲，其颜色多是黄褐色，这已然成为同仁心中的固化形制，认为古代的神曲就是这个样子。笔者在神曲古代炮制文献的实验史学研究过程中发现，古人在神曲的切制、炒黄、炒焦与现代的认识有着明显的差异，而神曲糊丸及作为药制辅料的经验如今已近湮灭，兹论述如下。

1 捣碎之疑

中药房中的神曲在调剂时并不需要再捣碎。但是，古人的记载是需要捣碎，如隋·雷斅《雷公炮炙论》“曲”载：“曲，凡使，捣作末后，掘地坑，深二尺，用物裹，内坑中至一宿，明出，焙干用”^[1]。文中指出曲要“捣作末”。宋·陈自明《妇人大全良方》“辨识修制药物法度”载：“神曲、半夏曲、麦芽、谷芽，并捣碎炒黄用”^[2]。在明代万历内府彩绘本《补遗雷公炮制便览》中有一幅“制曲图”^[3]，图中对雷公炮制神曲的捣末、掘地坑、焙干 3 个工序均有体现。其中有 1 人站在石臼旁，双手持 1 个带木柄的石杵，用力地将石臼中的曲捣碎。石臼旁散放着 4 块似砖形的长方形曲块。可见古人所用曲确实是需要捣碎的。而曲的形制为长方块，与现代的神曲显然不同。

后世文献中亦能见到类似记载，如明·倪朱谟《本草汇言》“曲”载：“用陈久神曲一斤，捣碎微炒，磨为末”^[4]。文中“捣碎”一语，与《雷公炮炙论》相同。清·文晟《新编六书》卷六《药性摘录》“神曲”载：“陈久者，须炒过，或劈开煨用”。文中“劈开”一语，显然比捣碎更加用力。那么神曲块真的有那么坚硬，需要捣、劈，才能弄碎吗？

古人制作神曲的方法有 2 种。一种是造曲法，又分为罨曲法与风曲法。罨曲法的晾晒方法，北魏·贾思勰《齐民要术》“造神曲并酒”记载的神曲方：“三七日，以麻绳穿之，五十饼为一贯，悬着户内，开户勿令见日。五日后，出著外许，悬之。昼日晒，夜受露霜，不须覆盖。久停亦尔，但不用被雨”^[5]。文中将 50 个曲饼串在一起，这几乎是从屋顶到地面的距离了，悬挂晒干，显然并没有直接切成小块。风曲法的晾晒方法，王好古《医垒元戎》“三奇六神曲法”载：“如作风曲才踏之，用桑叶纸裹发过，悬在风道中，亦须四十九日”^[6]。晾晒的时间为 49 天。明·李时珍《本草纲目》“曲”中记载的风曲法中，大小麦曲法 70 日可用，白曲法 50 日成，米曲法 49 日晒收^[7]。宋·朱肱《北山酒经》“用曲”载：“新曲未经百日，心未干者，须擘破炕焙”^[8]。文中指出新曲的晾晒时间长达百日。

另一种是造酱黄法，如明·李时珍《本草纲目》“神曲”载：“如造酱黄法，待生黄衣，晒收之”。其具体工艺，明·方以智《物理小识》卷 6 载：“煮豆和面，覆楮，生毛，暴躁，曰酱黄”。清·刘灏《御定佩文斋广群芳谱》

卷 17 阐述了酱黄法的细节，原书载：“细白面不拘多少，伏中新汲水和软硬得法。用模踏坚实，切二指厚片，放席上排匀。以黄蒿覆之三七后，遍生黄衣取出，晒极干。入水略湿刷去黄衣净碾为细末，名曰酱黄”。

以上 2 种方法，均在神曲表面生黄衣后，取出，开始晾晒。这时的神曲是比较软的。古人显然并没有趁软即将神曲切成小块，而是直接将其晒干。如明·倪朱谟《本草汇言》“神曲”亦载：“黄衣生，取出日晒燥”。

将黄衣上遍的神曲块，置通风处干燥。大约 1 个月，神曲块完全干燥。这时的神曲块确实非常坚硬，用锤子砸，斧子剁，均比较困难。这也证实古人切制神曲时用“捣”“劈”等词语是准确的。

那么，古人为何不在神曲黄衣上遍时，将较软的神曲直接切成小块呢？这是因为，神曲制作工序至黄衣上遍时，发酵并没有结束。在下一步缓慢晒干过程中，神曲块中的发酵过程仍在进行，直接完全干燥时才终止。

可见，古人所用神曲是将神曲整块晒干后，再捣碎。后世药家过于注意神曲的品相，或是迎合患者。在神曲黄衣上遍时，就进行切制，得到的神曲大小一致，形态规则，品相好看。但是，由于减少了后续的发酵时间，其神曲疗效显然不如神曲块晒干后再捣碎者。

2 炒黄与炒焦

神曲入药一般要求炒黄，从宋·王怀隐《太平圣惠方》中可以发现，神曲的炮制多表述为“微炒令黄色”“炒令微黄”“微炒令黄”，并没有炒焦的记载。明·李时珍《本草纲目》“神曲”载：“凡用须火炒黄，以助土气”。指出炒黄的目的是助脾胃之气，亦即神曲炒黄入中焦脾土。清·刘云密《本草述》“神曲”亦载：“《药性赋》云：神曲养脾进食，使胃气有余。嘉谟曰：入药须炒黄，助人之真气走阳明胃经，即二说，以造神曲之义合之”。

另外，需要注意的是古代还有“熬令黄”的表述。如东晋·葛洪《肘后备急方》卷 4 载：“术二斤，曲一斤，熬令黄，捣蜜丸如梧子大”^[9]。文中的“熬”字是炒的意思。《说文》：“熬，干煎也”。《方言》：“熬，火干也。以火而干五谷之类”。唐·王焘《外台秘要》卷 12 亦有这种表述：“曲末，五合，熬炒令黄”^[10]。亦为炒黄的意思。

关于神曲炒用与生用的区别，明·贾九如《药品化义》“神曲”载：“神曲味甘，炒香，香能醒脾，甘能治胃，以此平胃气，理中焦，用治脾虚难运，霍乱吐逆，寒湿泄泻，孕妇胎动，抢心下血不止。若生用力胜，主消米谷食积，痰滞症结，胸满痞痞，小儿腹坚，皆能奏绩”。从文中可见，神曲生用的药力明显药强于炒制者，与酒曲相近。故清·顾元交《本草汇笺》“神曲”亦载：“炒香则醒脾治胃，生用力胜”。

古代神曲以炒黄为主流，但是亦有炒焦的记载，如明

· 李中梓《颐生微论》“神曲”载：“陈久者良。研细炒至褐色用。……第须修造如法，收藏陈久，炒令焦色为善”。文中指出炒焦的标准为将神曲研细后，炒至焦褐色。题清·徐大椿《药性切用》“六神曲”则进一步指出炒焦的机制“消食炒研，炒黑则不损胃气”。即炒焦后药性和缓，不伤胃气。这点与神曲炒黄的机制相近。焦神曲的应用主要在清代末期。

取生神曲捣碎，大小分档，用铁锅小火清炒。至神曲表面逐渐变成浅黄色为止。神曲碎块越小越容易炒至浅黄色。相反，越大越不容易炒至浅黄色，颜色反而有些发黑。对火候的要求是一定要小火，勤于翻炒。

神曲炒焦的方法，笔者取市售神曲块，用中火炒至表面黄褐色，掰开里面呈深黄色为火候标准。这种方法难将神曲里外炒至一样的火候。不如先将神曲捣碎，再用小火炒至黄褐色为好。

3 “炒黄研细”与“研细炒黄”

古人在神曲炒黄、研细的顺序上有 2 种观点。第一种是先研细后炒黄。如《太平惠民和剂局方》卷 3 “消食丸”载：“神曲，捣末，炒”^[11]。明·李中梓《医宗必读·本草征要》“神曲”载：“研细炒黄，陈久者良”。第二种是先炒黄后研细。如宋·王怀隐《太平圣惠方》“菊花煎”载：“神曲炒微黄，捣末”。清·顾靖远《顾氏医镜》“神曲”载：“炒黄，研”。

取生神曲用药碾子碾成细粉，用铁锅小火清炒，与民间炒面的火候相近，炒至浅黄色。可见神曲“炒黄研细”与“研细炒黄”两种方法，均可得到浅黄色的细粉。但是，以前者工作效率高，不易焦糊为佳。

神曲炒焦亦可分为“炒焦研细”与“研细炒焦”。前者不易炒至里外一致，不如先将神曲研成细粉，用小火炒至黄褐色为佳。

4 神曲糊丸

古人有用神曲研成细粉，作为赋型剂制作糊丸的经验。其中最为著名的是磁朱丸。该方首载于唐·孙思邈《备急千金要方》，称为神曲丸，原为蜜丸。明·李时珍《本草纲目》“慈石”载：“慈朱丸：治神水宽大渐散，昏如雾露中行，渐睹空花，物成二体，久则光不收，及内障神水淡绿、淡白色者。真慈石火煅醋淬七次二两，朱砂一两，神曲生用三两，为末。更以神曲末一两煮糊加蜜，丸梧子大”^[7]。文中将方中四两神曲分为两部分，其中三两与磁石朱砂共为细粉，另外一两煮糊。宋·陈自明《妇人大全良方》卷 8 “六神丸”载：“治赤白痢疾。神曲（别为末留作糊）、麦芽、茯苓、枳壳、木香（煨，白痢倍之）、黄连（六味等分，赤痢倍之），上为末，用神曲末作糊为丸，如梧子子大，每服五十丸”^[2]。文中所用神曲，并没有留在诸药粉中，而是全部用作糊丸。

用神曲作糊丸的目的，是取其消化积积的作用。如《本草纲目》对磁朱丸中的神曲解释为：“而佐以神曲，消化滞气，生熟并用，温养脾胃发生之气，乃道家黄婆媒合婴姁之理，理方者宜窥造化之奥乎”^[7]。文中神曲“生熟并用”的含义：“生用”指与金石药混合在一起的神曲，而作为赋型剂的生神曲经煮糊后称为“熟用”。明·杜文燮《药鉴》“神曲”载：“作糊丸痰药，治诸痰气如神。作糊丸嗽药，理诸咳嗽最妙。何也？盖痰与嗽，俱因气动上逆而致也，今用此剂为佐使，则气顺而脾胃之津液为之四布矣。气顺而不上逆逼肺，何嗽之有？脾胃之津液四布，而荣筋脉，何疾之有？”。文中指出治疗痰嗽的药物亦制成糊丸，为补土生金之义。

神曲煮糊多用清水，但是亦有其它液体者。酒，如宋·王怀隐《太平圣惠方》卷 70 载：“焙干，捣细罗为末。以酒煮神曲末，和溲为丸如梧桐子大”。姜汁，如明·李时珍《本草纲目》“毕澄茄”载：“脾胃虚弱，胸膈不快，不进饮食。用毕澄茄为末，姜汁打神曲糊丸梧子大”^[7]。醋，如《本草纲目》“神曲”载：“暴泄不止：神曲炒二两，茱萸汤泡炒半两为末，醋糊丸梧子大”^[7]。《普济方》卷 195 载：“右为细末，神曲醋煮作糊丸”。

由于神曲糊的黏度要逊于面糊，为了解决这个问题，古人有两种方法。第一是加入蜂蜜。以蜂蜜增加粘度，如前述磁朱丸。第二是将神曲糊与药粉混合后再捣。如宋·王怀隐《太平圣惠方》卷 6 载：“右件药捣罗为末，用神曲末煮作糊，和捣三二百杵，圆如梧桐子大”。文中捣三二百杵，类似于紫金錠的制作方法，使神曲糊与药粉充分混合，黏度与柔韧性增加，更容易搓丸。

为了验证古人神曲糊丸的制作，笔者重复《本草纲目》所载左金丸的制作过程。原书载：“左金丸：用黄连六两，茱萸一两，同炒为末，神曲糊丸梧子大。每服三四十丸，白汤下”^[7]。左金丸为朱丹溪所创，原方为水丸或蒸饼丸。文中改为神曲糊丸。取黄连 300 g，吴茱萸 50 g，混合后，置铁锅内，中火炒颜色加深，共研为细粉。取生神曲少许，研细粉，加适量水搅匀，置不锈钢盆中文火加热，其间不断用小勺贴着锅底搅拌，以免焦糊。待锅中冒小泡，质黏稠时，神曲糊即已做好。将适量神曲糊倒入药粉中，搅拌，揉成团。均发 15 min 后，再次揉。用手拇指与食指将药团团为梧桐子大小的药丸，色深黄。为了对比用炒神曲制做糊丸的效果，用生神曲捣碎，大小分档，炒黄，研细粉。加适量水煮神曲糊，混合药粉揉成团，制成梧桐子大小的药丸。与前述生神曲糊丸比较，药丸的粘度略差，比较松散。可见，生神曲煮糊的效果要优于炒神曲。

5 药制辅料

古人有用神曲同他药同制的经验。如宋·朱佐《类编朱氏集验医方》卷 4 “如神汤”载：“如神汤治痰证呕吐，

连日不效。半夏子（炒）、神曲（不拘多少，炒黄色，去半夏，留神曲）、丁香”^[12]。文中治疗痰证呕吐，用神曲炒制半夏后，去半夏用神曲的方法颇有新意。同书卷3“复元丸”载：“治钩肠病。川楝子（二十五个，剉肉，作五份。一份茴香炒，一钱；一份陈皮炒，二钱；一份黑牵牛炒，二钱；一份神曲炒，二钱；一份巴豆五粒炒，除去巴豆）破故纸（二钱，代用）”^[12]。文中用神曲炒川楝子后，去神曲。

明·李时珍《本草纲目》“神曲”载：“闪挫腰痛者，煨过淬酒温服有效。……食积心痛：陈神曲一块烧红，淬酒二大碗服之”。文中神曲火烧酒淬后，神曲舍去不用，饮用温酒。取神曲两小块，置漏勺上，于火上烧，神曲颜色逐渐变黑，并燃烧。神曲的边缘会出现短暂的红色，没有出现全红的情况。将其放入黄酒中，神曲没有散开，黄酒颜色无改变。

6 结论

综上所述，古代神曲的切制，无论罨曲法还是风曲法均是在晾晒后再捣碎，而非现代罨黄后直接切成小方块。古法显然发酵更充分疗效更优。神曲的炒黄法为古代主流，炒焦法只是清代才出现，二者均以捣碎再炒为佳。炒制火候以小火为要诀，在此基础上，炒黄与研细的工序先后并无明显区别，但是以前者生产效率更高。生、炒神曲均可煮糊制丸，但是前者煮糊粘度较高，成丸效果更好。古人治疗痰证呕吐用神曲炒制半夏后去半夏用神曲的方法值得借鉴。关于神曲的炮制，有以下几点值得注意。

第一是神曲的切制时间。据《卫生部药品标准中药成方制剂》第19册记载的六神曲的制作方法：“自然发酵至表面遍生黄白色或灰白色霉衣，取出，粉碎，干燥，即得”^[13]。文中所载神曲黄衣上遍后即进行切制，然后干燥。其发酵时间较短，显然并不符合古法。

第二是神曲的外观。上述部颁标准中对神曲的外观描述为：“本品为不规则细小块状或粗颗粒状物”。而笔者在药房中未曾见过粗颗粒状的神曲，可能是药厂将生产中产生的碎神曲作为投料用了。实际上，粗颗粒状即是古人捣碎后神曲的形制，这样的神曲才能炒黄。而市售块状的神曲并不能将其炒至里外一致的黄色，焦神曲的炒制亦是一样的情况。

第三是神曲炒焦。从大量的古代文献看，神曲炒黄一直是药界的主流，以其炒后色黄，与脾色相应。而炒焦法清代才出现。而现代同仁开具神曲就写焦神曲，或简单地写焦三仙，甚至认为神曲只有这一规格，显然对古人炒神曲的应用历史并不了解。

第四是麸炒神曲。现代甘肃、北京、河南、山东、江

西等地的炮制规范^[14]，均有麸炒神曲的规格。而现代神曲的配方（辣蓼、苍耳草、青蒿、白面、麦麸、苦杏仁、赤小豆）中已有白面与麦麸。用麦麸炒神曲，颇有做馒头馅包子的意思，没有实际意义。其实，古人鲜有麸炒神曲的记载。麸炒神曲掰开后，内部仍是灰白色的原色，说明仅是将神曲表面熏炒成黄色，内部并没有改变。笔者推测，麸炒神曲很可能是因为块状的生神曲清炒难以炒至均匀的黄色，药家为了迎合顾客对品相的要求，在不捣碎神曲的情况下，用麦麸熏染上色，并没有什么实际意义。

第五是神曲糊丸的应用。神曲煮糊为丸，神曲既作为药物亦为赋型剂，与现代制丸所用糊精不同。1990版《中国药典》“磁朱丸”载：“以上三味，朱砂水飞成极细粉，磁石、六神曲分别粉碎成细粉；将上述粉末配研，过筛，混匀，用水泛丸，干燥，即得”^[15]。文中神曲作为药物研粉混于诸药中，水泛为丸。显然并没有用到神曲煮糊制丸，而朱砂、磁石均为金石类药物，并无黏性，所制水丸亦较困难，且不符合古法。

参考文献：

[1] 雷 敦. 雷公炮炙论[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：683.

[2] 陈自明. 妇人大全良方[M]. 北京：中国中医药出版社，2005.

[3] 郑金生. 中华大典·医药卫生典·药学分典·彩绘图卷[M]. 成都：四川出版集团，2008：653.

[4] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 北京：中国古籍出版社，2005：544.

[5] 贾思勰. 齐民要术[M]. 北京：中华书局，2015：815.

[6] 王好古. 医垒元戎[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：180.

[7] 李时珍. 本草纲目研究[M]. 北京：华夏出版社，2009：411，539，1037，1039，1247.

[8] 朱 肱. 酒经[M]. 上海：上海古籍出版社，2010：58.

[9] 葛 洪. 肘后备急方[M]. 北京：人民卫生出版社，2016：172.

[10] 王 焘. 外台秘要方[M]. 北京：中国中医药出版社，2006：302.

[11] 陈 承、裴宗元，陈师文. 太平惠民和剂局方[M]. 沈阳：辽宁科学技术出版社，1997：28.

[12] 朱 佐. 类编朱氏集验医方[M]. 北京：人民卫生出版社，1983：45，57.

[13] 国家药典委员会. 卫生部药品标准中药成方制剂：第19册[S]. 北京：中国医药科技出版社，1998：36.

[14] 曹 晖，付 静. 全国中药炮制经验与规范集成[M]. 北京：北京科学技术出版社，2017：995.

[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：1990年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，1990：526.