

衢枳壳作为枳壳药用的论证和研究

郑成¹, 赵维良^{1,2*}, 宋剑锋³, 汪丽霞⁴, 张文婷¹(1.浙江省食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室, 杭州 310052; 2.杭州师范大学, 杭州 311121; 3.衢州市食品药品检验研究院, 浙江 衢州 324002; 4.常山县农业特色产业发展中心, 浙江 衢州 324000)

摘要: 目的 证实衢枳壳作为枳壳药用的合理性和科学性, 以恢复其作为枳壳药用的合法地位提供支持。方法 对衢枳壳作为枳壳药用的历史进行考证, 通过形态、抗寒基因特性和基因测序等实验研究和文献著作考证, 对其植物基原进行溯源研究, 对化学成分进行文献考证和实验研究, 并对药效学进行研究, 对衢枳壳的质量和《中国药典》2020年版品种枳壳进行比较研究。结果 衢枳壳作为枳壳药用历史长达三百年左右, 其植物基原为常山柚橙 *Citrus aurantium* ‘Changshan-huyou’, 化学成分与酸橙 *Citrus aurantium* Linn.极为相似, 药效与《中国药典》2020年版品种枳壳一致, 其各项检验指标均符合《中国药典》2020年版的要求, 平均合格率较药典枳壳品种更高。结论 应恢复衢枳壳作为枳壳使用的合法地位, 常山柚橙应作为《中国药典》枳壳的基原之一。

关键词: 衢枳壳; 常山柚橙; 常山胡柚; 枳壳

中图分类号: R282.7

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)16-2096-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.16.008

引用本文: 郑成, 赵维良, 宋剑锋, 等. 衢枳壳作为枳壳药用的论证和研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(16): 2096-2102.

Demonstration and Study of Qu Aurantii Fructus Medicinally Used as Aurantii Fructus

ZHENG Cheng¹, ZHAO Weiliang^{1,2*}, SONG Jianfeng³, WANG Lixia⁴, ZHANG Wenting¹(1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310052, China; 2.Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China; 3.Quzhou Institute for Food and Drug Control, Quzhou 324002, China; 4.Changshan Characteristic Industry Development Center, Quzhou 324000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To confirm the reasonableness and scientificity of Qu Aurantii Fructus medicinally used as Aurantii Fructus, so as to restore its legal status as Aurantii Fructus. **METHODS** A textual research on the history of Qu Aurantii Fructus as the medicinal use of Aurantii Fructus was carried out. Through experimental study and literature research for morphological characteristics, cold resistance gene and gene sequencing were carried out to confirm the plant origin. The traceability of its plant base was studied. The chemical constituents were studied in literature and experiment, and the pharmacodynamics was studied. The quality of Qu Fructus Aurantii and the Aurantii Fructus of Chinese Pharmacopoeia 2020 edition were compared. **RESULTS** Qu Aurantii Fructus had a medicinal history about 300 years. Its plant source was *Citrus aurantium* ‘Changshan-huyou’, and its chemical composition was similar to that of *Citrus aurantium* Linn. The medicinal efficacy of Qu Aurantii Fructus was consistent with that of Aurantii Fructus in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition, and its quality indicators met the requirements of Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition, the average qualified rate was higher than that of Aurantii Fructus in Chinese Pharmacopoeia 2020 Edition. **CONCLUSION** The legal status of Qu Aurantii Fructus medicinally used as Aurantii Fructus should be restored, *Citrus aurantium* ‘Changshan-huyou’ should be used as one of the original plans of Aurantii Fructus in Chinese Pharmacopoeia.

KEYWORDS: Qu Aurantii Fructus; *Citrus aurantium* ‘Changshan-huyou’; Changshan-huyou; Aurantii Fructus

衢枳壳为枳壳的道地药材之一, 其基原植物为芸香科酸橙的栽培变种常山柚橙 *Citrus aurantium* ‘Changshan-huyou’^[1-4], 中文又名常山胡柚, 主产于浙江省衢州市常山县。从明代始^[5], 酸橙及其栽培变种均作为枳壳的基原供药用, 常山柚橙也一直为枳壳的基原之一。《中国药典》2020年版对枳壳的基原规定为酸橙 *C. aurantium* Linn.及其栽培变种, 但《中国药典》1985年版^[6]开始规定了

酸橙栽培变种的具体种类, 有黄皮酸橙 *C. aurantium* ‘Huangpi’、代代花 *C. aurantium* ‘Daidai’、朱栌 *C. aurantium* ‘Chuluan’和塘橙 *C. aurantium* ‘Tangcheng’共4个, 此内容至2020年版^[7]一直未予修订, 由于常山柚橙未收录其中, 导致来源于常山柚橙的枳壳不能继续合法使用。基于“传承精华, 守正创新”的思想, 为解决道地药材衢枳壳的用药问题, 《浙江省中药炮制规

基金项目: 浙江省药品监督管理局科技计划项目(2021001)

作者简介: 郑成, 男, 副主任中药师 E-mail: joeff30@163.com

*通信作者: 赵维良, 男, 硕士, 主任中药师 E-mail: zwl@zjy.org.cn

范》^[8]2015年版收录了衢枳壳。目前常山柚橙来源的衢枳壳产量已占全国枳壳总产量的1/3。为进一步解决衢枳壳在中国范围用药的合法性问题,本研究对衢枳壳用药历史、植物基原、药效作用、化学成分和质量进行了系统的考证和实验研究。

1 栽培和药用历史

1.1 栽培历史

据《常山县志》(1988—2005)考证^[9],康熙辛卯(1711年)秋八月《衢州府志》物产篇记载:“果类,橘,有朱橘,有绿橘,有狮橘,有荳橘,有漆碟红,有金扁,有抚州”“明时唯西安县西航埠二十里栽之,今遍地皆栽”。其中“抚州”一名,即指衢枳壳的基原植物常山柚橙。明弘治十五年《抚州府志》“物产篇”提到:“柚,似橙而大于橘,美观不堪食”,此种柚橙产于该市南丰县,其果实与常山柚橙类似,当地有2种用途,一为做药,煎汤用于治咳嗽和润肺;二为切片,配辣椒炒熟作菜。可见其栽培历史,自明至今,已有600多年。常山居民多从江西抚州南丰一带迁徙而来,常山柚橙也系从该地带来,“抚州”一名来自当地乡音“wuzhou”,与祖居地“抚州”谐音,故古籍称“抚州”,又称“胡州”,其形似柚子而色黄,也称“胡柚”“金柚”,因其产于常山,又称“常山胡柚”,现代因其为酸橙的栽培变种,植物学、药用植物学、药材学著作和文献均称为“常山柚橙”^[1-4,10],“常山胡柚”一名已在民间使用广泛,故将其作为别名。

根据笔者实地考察,衢州市常山县青石镇低铺村、澄潭村和胡家村为部分最早栽培常山柚橙的村庄,目前尚有百年以上树龄的常山柚橙大树。后逐渐向周边地区扩展,形成了庞大的常山柚橙实生群体。1961年浙江农业大学和浙江省农业科学研究院在常山和衢县柑橘资源调查结果也与此相同^[11]。从古至今,该类群均为村民代代相传,一来无农学或园艺介入,二来栽培的区域也很有限,基本在常山县,故种质未见明显变化,目前较大规模栽培的树种,与上述百年以上树龄的老树也未见变化。

1.2 药用历史

关于衢枳壳的药用历史,据《衢州市志》^[12]考证,最早的记载见于清康熙年间(1662—1723年),衢州产的陈皮、枳壳、枳实、白芷和辛夷5种药材,每年向礼部进贡。这是衢州产枳壳供药用的最早文字记载。

1928年曹炳章编著刊印的《增订伪药条辨》

在枳壳项下记载^[13]:“江西沙河出者,细皮肉厚而结,色白气清香而佳,龙虎山出者亦佳。四川出者,名川枳壳,色黄肉厚,味带酸,次之。江浙衢州出者,皮粗色黄,卷口心大肉薄,亦次。浙江黄埠出者,肉松而大,有灯盏之名,更次,洋枳壳者,或即此也”。

《中华本草》记载^[14]:“枳实、枳壳主产于四川江津、綦江,江西新干、清江,湖南沅江,浙江衢县、常山、兰溪等地”。

《新编中国药材学》^[10]枳壳项下收录商品规格衢枳壳,《浙江省中药炮制规范》2015年版^[8]收录衢枳壳,其基原植物均为常山柚橙(常山胡柚),主产地均为浙江衢州常山。

2 植物基原的研究

上述清康熙年间衢州产的枳壳、《增订伪药条辨》中“江浙衢州出者”及《中华本草》记载主产于浙江衢县、常山、兰溪等地的枳壳,直至现在《浙江省中药炮制规范》2015年版收录的、在衢州出产的衢枳壳,经研究考证,其植物基原的形态、PCR扩增结果、全基因组测序和ITS1测序结果均与酸橙非常相似或相同^[3],且抗寒基因特性也与酸橙十分相近,文献、植物分类和药材学著作也将其归属于酸橙的栽培变种^[1-4]。故此得出结论:衢枳壳的基原植物系酸橙的栽培变种常山柚橙 *C.aurantium* ‘Changshan-huyou’ *C.aurantium* cv. Changshan-huyou。具体研究和考证如下。

2.1 植物分类和形态鉴别

常山柚橙自古至今无野生分布,均为栽培,从植物分类观点而言,不属于独立种范围,故未被《中国植物志》收录。其为常绿小乔木,高3~5.5 m。树冠呈球形至半球形,除花枝外的枝有刺,幼枝绿色,有棱,无毛,芽鳞有缘毛。单身复叶,叶片革质,椭圆形,长5~9 cm,宽2.3~5.8 cm,先端钝尖,微凹头,基部楔形至宽楔形,全缘或有不明显微浅钝齿,有油点,两面无毛,中脉两面均隆起,侧脉下面隆起;叶柄有倒披针形翅。花单生或为总状花序生于叶腋,有花2~4朵;花萼浅杯状,3~4浅裂,果期宿存;花瓣4~5枚,白色,有油点;雄蕊18~24(~30)枚,花丝扁平,基部合生;子房无毛,柱头大,头状。柑果橙黄色,近球形至梨形,直径6~13 cm,顶端平,偶具一圆铜钱状印纹,近果柄部有沟脊,果皮稍厚,油胞下凹,果皮稍易剥离,果心稍空,瓢囊10~12。种子淡黄白色,有棱,稍

扁;子叶白色,多胚或单胚,乳白色。花期 4~5 月,果期 11 月。

常山柚橙与酸橙的形态十分相似,区别仅为酸橙叶片质地稍厚,花萼在果时增大或增厚,果皮紧贴果肉,不易剥离,果心实;而常山柚橙叶片质地稍薄,花萼在果时不增大或稍增大,果皮稍易剥离,果成熟时不完全充实。

2.2 抗寒性特性

常山柚橙的抗逆性强,适应性广,尤其是耐寒性明显强于柚、甜橙和柑橘。浙江省在 1999 年 12 月曾发生了罕见的大寒,结果导致柚、脐橙、甜橙与柑橘等柑橘属植物的大面积冻害,轻者为 2~3 级,重者达 4~5 级冻害,部分被冻死,而常山柚橙受冻最轻,部分为 2 级左右冻害,基本无 5 级冻害^[15]。由此可见,常山柚橙具有较强的耐寒性基因,耐寒温度-10~-5℃^[16],此与酸橙约-8℃^[17]的耐寒温度相当。而柚、脐橙、甜橙与柑橘的耐寒性均较差。

2.3 DNA 检测和内转录间隔区序列(internally transcribed spacer, ITS)的研究

2.3.1 基因组测序 毛桑隐等^[18]对取自浙江省常山县的常山柚橙(常山胡柚)进行了 DNA 提取、全基因组测序以及数据库 DNA 鉴定分析,确定了常山柚橙(常山胡柚)的 DNA 遗传背景,完成了其基因组的二代和三代等测序数据 100 gb,获得了常山柚橙(常山胡柚)的基因组特征。

利用全基因组水平的单核苷酸多态性 CSNP 形成了 2 451 个区域的 DNA 指纹(条形码),与湖南、江西和重庆等区域的 12 份枳壳样品进行基原比较分析,结果常山柚橙(常山胡柚)的 DNA 主要是酸橙的成分,从全基因组统计数据明确 89%的区域为酸橙区域。与 12 份枳壳样品分析表明,常山柚橙(常山胡柚)和江津酸橙的相似性最高,达到 88.1%。根据基因组测序结果,作出柑橘

属常山柚橙(常山胡柚)近似类群的系统树,结果显示常山柚橙与酸橙的距离最近,见图 1。

2.3.2 ITS 的研究 徐昌杰等^[19]对常山柚橙可能的亲本候选植物进行了 ITS 序列的研究。研究的样本除常山柚橙外,尚有柚、酸橙、甜橙、柑橘和温州蜜柑。根据研究,ITS2 范围和 5.8S、18S、26S 范围均未发现柑橘属植物间序列的变化,故 ITS1 片段是柑橘属植物亲本认定和系统谱研究的主要依据。研究结果显示,在 250 bp 范围内,带有 8 个可变区的 2 个不同 ITS 序列中,分别为酸橙和柚与常山柚橙的序列相同,常山柚橙的 ITS1B 基因片断与酸橙完全相同,ITS1A 与柚相同,与甜橙、柑橘、温州蜜柑的序列均不同,尤其是先前的观点认为可能的亲本甜橙,其 3 条 ITS 序列中均与常山柚橙不同,故可排除甜橙为亲本的可能性。该结果也表明常山柚橙为酸橙的栽培变种。

2.4 文献著作考证

经调查研究和考证^[3],酸橙及其栽培变种的种类和产地直接相关,即枳壳的基原植物基原是由栽培地区所确定的,产地确定了,枳壳的基原也就明确了。浙江省衢州市所产枳壳,习称衢枳壳,其基原植物为常山柚橙(常山胡柚)。分类著作和文献也均将其归为酸橙的栽培变种^[1,3-4]。《法定药用植物志》和《新编中国药材学》^[2,10]均采用这一观点,《浙江省中药炮制规范》2015 年版^[8]收载衢枳壳,植物基原也为该类群。而 Flora of China^[20]则根据大种观念,将常山柚橙、代代花等酸橙的栽培变种全部合并至酸橙项下,相应的拉丁学名 *C.×changshan-huyou* 和 *C.×aurantium* var. *daidai* 等也作为酸橙 *C.×aurantium* Linn. 的异名。历史上在浙江衢州和常山未曾种植过药典枳壳的基原植物酸橙及其常山柚橙以外的栽培变种,也从侧面证明衢枳壳的基原为常山柚橙。

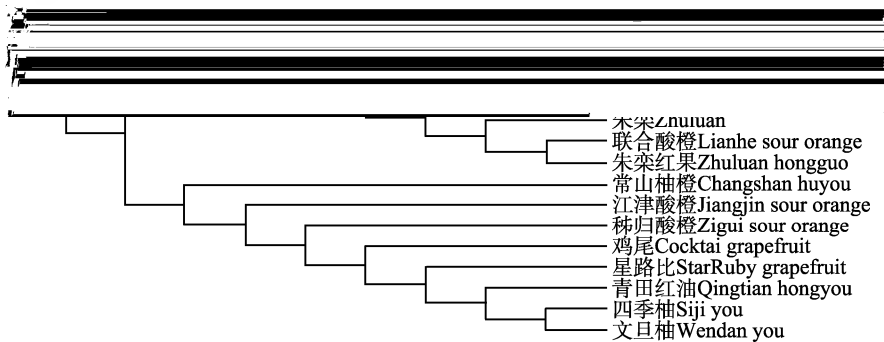


图 1 常山柚橙近似类群的系统树^[18]

Fig. 1 System tree of approximate groups of *C. aurantium* 'Changshan-huyou' ^[18]

3 化学成分

据文献报道,常山柚橙和酸橙的化学成分非常接近,均含黄酮类、三萜类、甾体类、酚酸类、香豆素类^[21-23]和挥发油类^[24-26]成分。其中黄酮类两者均含橙皮苷^[27-28]、柚皮素^[22,29]、川陈皮素^[27,30-31],柚皮素-7-*O*-葡萄糖苷^[30,32]、柚皮苷^[22,28-29]和新橙皮苷^[29,31,33];三萜类两者均含柠檬苦素^[24,30];甾体类两者均含胡萝卜苷^[23,34];酚酸类两者分别含异阿魏酸^[33]和阿魏酸^[23]。当然两者成分亦有少许差别,如酸橙含少量生物碱类^[35],而常山柚橙尚未见报道含生物碱成分,大类成分中的单体成分亦有某

些区别。

另笔者团队采用 LC-MS/MS 技术对酸橙和常山柚橙的物质基础进行研究,结果表明药典品种酸橙含有的芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、法箏枝苷、析圣草枸橼苷、野漆树苷、异野漆树苷、橙皮内酯水合物、枸橼苷、橙皮素、橙皮内酯、川陈皮素、3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮、橘皮素和葡萄内酯等十余个主要成分均为衢枳壳所含有,见图 2。HPLC 含量测定结果亦证实常山柚橙与枳壳化学成分含量无显著性差异^[31,36-38],见表 1。

表 1 2021 年产样品全项检验结果表

Tab. 1 Inspection results in all items of samples produced in 2021

序号	样品编号	基原	产地及采集时间	性状	显微鉴别 TLC	检查/%		含量测定/%	
						水分 (限度≤12.0%)	总灰分 (限度≤7.0%)	柚皮苷 (限度≥4.0%)	新橙皮苷 (限度≥3.0%)
1	Y20210001	常山柚橙	浙江江山四都 2021.7.21	√	√	3.5	4.2	3.5	3.6
2	Y20210002	臭橙	江西新干三湖 2021.7.21	√	√	5.1	1.2	5.4	4.8
3	Y20210003	臭橙	江西宜春刘公庙 2021.7.21	√	√	3.9	4.6	4.7	5.4
4	Y20210004	臭橙	江西樟树阁山 2021.7.21	√	√	5.7	4.5	3.7	3.8
5	Y20210005	黄皮酸橙	湖南沅江新湾 2021.7.23	√	√	4.5	4.1	6	4.3
6	Y20210006	酸橙	重庆江津嘉平 2021.7.25	√	√	5	4.5	5	5.1
7	Y20210007	酸橙	重庆江津嘉平 2021.7.25	√	√	5.2	4.9	4.9	3.6
8	Y20210008	臭橙	江西宜春义成 2021.7.22	√	√	6.7	4.1	7.8	7.2
9	Y20210009	酸橙	四川南充 2021.7.26	√	√	5.9	5.2	3.4	3.8
10	Y20210010	酸橙	四川武胜宝箏寨 2021.7.26	√	√	6	4	6.7	7.3
11	Y20210011	代代花	浙江兰溪黄店 2021.8.2	√	√	4.4	4.6	9.3	7.1
12	Y20210012	代代花	浙江龙游模环 2021.8.2	√	√	3	4.7	5.4	3.5
13	Y20210013	朱栾	浙江温州洞头东屏 2021.8.10	√	√	5.3	4.3	0.1	0.1
14	Y20210014	常山柚橙	浙江常山青石 2021.7.19	√	√	3.2	4	3.9	2.7
15	Y20210015	常山柚橙	浙江常山东案 2021.7.19	√	√	4.5	4.1	5	3.5
16	Y20210016	常山柚橙	浙江常山青石 2021.7.19	√	√	5.6	4.4	4	3.3
17	Y20210017	常山柚橙	浙江常山东案 2021.7.19	√	√	4.2	4.1	4.5	3.7
18	Y20210018	常山柚橙	浙江常山招贤 2021.7.19	√	√	6.3	3.8	4.9	4.2
19	Y20210019	常山柚橙	浙江常山青石 2021.7.19	√	√	6.7	3.7	4.5	4.3
20	Y20210020	常山柚橙	浙江常山青石 2021.7.19	√	√	6.2	3.5	5.2	4.9
21	Y20210021	常山柚橙	浙江常山泉目山 2021.7.19	√	√	8.1	3.8	4.1	3.1
22	Y20210022	常山柚橙	浙江常山招贤 2021.7.19	√	√	5.1	4	5.2	4.3
23	Y20210023	常山柚橙	浙江常山青石 2021.7.19	√	√	6.5	4.2	4.6	3.5
24	Y20210024	常山柚橙	浙江常山招贤 2021.7.19	√	√	5.1	3.8	4.9	4.3
25	Y20210025	常山柚橙	浙江常山 2021.7.19	√	√	6.5	4.1	4.3	3.9
26	Y20210026	常山柚橙	浙江常山东案 2021.7.19	√	√	6.7	4	6.1	4.3
27	Y20210027	常山柚橙	浙江常山大桥 2021.7.19	√	√	8.8	4.2	5.3	4.3
28	Y20210028	常山柚橙	浙江常山大桥 2021.7.19	√	√	5.8	3.9	5.4	4.3
29	Y20210029	常山柚橙	浙江常山东案 2021.7.19	√	√	5	4.1	4.3	3.9
30	Y20210030	常山柚橙	浙江常山青石 2021.7.19	√	√	9	3.9	4.5	3.1
31	Y20210031	常山柚橙	浙江常山大桥 2021.7.19	√	√	3.9	3.5	5.7	5.2
32	Y20210032	常山柚橙	浙江常山招贤 2021.7.19	√	√	4.2	4.2	5.1	4
33	Y20210033	常山柚橙	浙江常山招贤 2021.7.19	√	√	6.1	4.1	4.8	4.2
34	Y20210034	常山柚橙	浙江常山球川 2021.7.19	√	√	4.2	4.2	5.1	4.5
35	Y20210035	塘橙	浙江金华兰溪 2019.7.10	√	√	9.1	4.7	6	3.4
36	Y20210036	代代花	浙江常山同弓 2021.8.8	√	√	9.8	4.2	5.9	4.7
37	Y20210037	常山柚橙	浙江常山青石阁底 2021.8.8	√	√	10.3	5.9	4.7	4.7

注:“√”为符合规定。

Note: “√”referred to compliance with regulation.

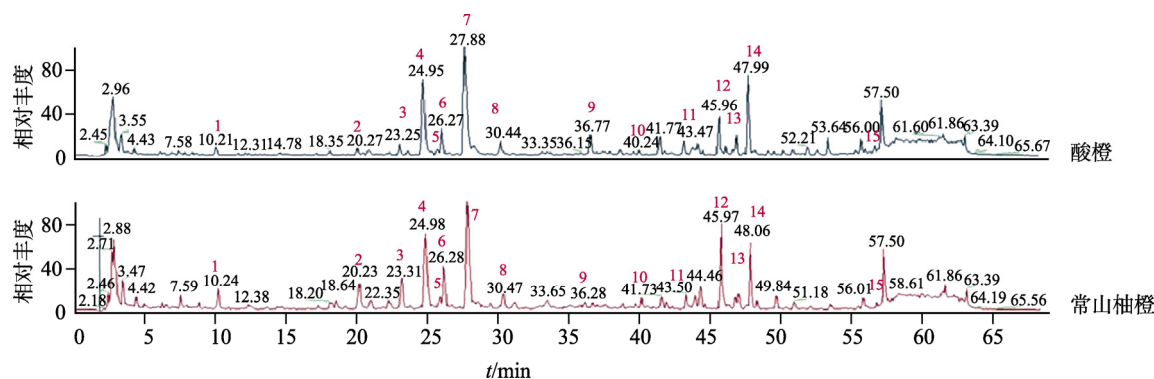


图2 酸橙及常山柚橙的总离子流图及质谱解析结果

1-法箬枝苷; 2-析圣草枸橼苷; 3-芸香柚皮苷; 4-柚皮苷; 5-野漆树苷; 异野漆树苷; 6-橙皮苷; 7-新橙皮苷; 8-橙皮内酯水合物; 9-枸橼苷; 10-橙皮素; 11-橙皮内酯; 12-川陈皮素; 13-3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮; 14-橘皮素; 15-葡萄糖内酯。

Fig. 2 Total ion flow and mass spectrum analysis results of *C. aurantium* 'Changshan-huyou' and *C. aurantium*

1-fabiatrin; 2-neoericiotin; 3-narirutin; 4-naringin; 5-rhoifolin and isorhoifolin; 6-hesperidin; 7-neohesperidin; 8-meranzin hydrate; 9-poncirin; 10-hesperetin; 11-meranzin; 12-nobiletin; 13-3,5,6,7,8,3',4'-heptamethoxyflavone; 14-tangeretin; 15-glucuronolacton.

4 药效学研究

笔者团队通过比较衢枳壳与3种中国药典品种的枳壳(酸橙、代代花和朱栾)在理气和宽中功能方面的药效差异,探讨衢枳壳作为枳壳习用品使用的理气宽中和行滞消胀作用的药理基础^[39]。实验用90只ICR小鼠随机分为正常组、常山柚橙组、酸橙组、代代花组和朱栾组,各设置高、低2个剂量(2.0, 0.6 g·kg⁻¹),共9组,每组10只,制备小鼠气管酚红排泌和小肠炭末推进模型,口服给药。造模结束后,分别测定酚红样品液吸光度A和小肠推进率。并取成年豚鼠的离体气管和离体回肠,制备离体气管平滑肌收缩和离体回肠收缩模型,在营养液上加药,设置高、中、低3个剂量组(2.50, 1.25, 0.50 g·L⁻¹),造模结束后,分别测定效应值。结果与正常组比较,常山柚橙与酸橙、代代花和朱栾均能显著增加小鼠气管酚红排泌量,均能显著抑制豚鼠离体气管平滑肌的自主收缩($P<0.05$),显著提高正常小鼠的小肠炭末推进率($P<0.05$),显著抑制豚鼠离体回肠的自主收缩($P<0.05$),常山柚橙和3个中国药典品种的枳壳样品在同一剂量组间比较,均无显著差异。本研究结果表明,常山柚橙(常山胡柚)与3个不同来源的枳壳在理气宽中和行滞消胀功能方面的药效均无显著差异。近年来,又陆续有研究发现衢枳壳有显著降血脂等药理作用,证明了衢枳壳有着良好的临床应用价值^[40]。

5 药材和饮片质量研究

5.1 药材质量研究

收集的药材样品包含常山柚橙、臭橙及中国

药典2020年版规定的全部5种植物基原,共64批。第一类样品为2021年所产,共37批,按中国药典2020年版全检,其中常山柚橙样品23批,代代花3批,塘橙1批,朱栾1批,臭橙4批,黄皮酸橙1批,酸橙4批;样品具体产地等信息和检验结果见表1。第二类样品为2020年以前所产,共27批,按中国药典2020年版检验检查、含量测定2项,或含量测定1项,其中常山柚橙17批,朱栾1批,臭橙、酸橙、黄皮酸橙和伪品枳壳(香圆 *C. wilsonii* Tanaka, 为柚的杂交种)各1批,中国药典品种枳壳5批,从市场收集,具体信息及检验结果见笔者团队发表的文献^[31,36-37]。

从上述检验结果可知,衢枳壳质量基本符合中国药典2020年版规定,其中性状、鉴别、水分和总灰分4个项目全部符合规定,故样品的合格率完全取决于含量测定(柚皮苷/新橙皮苷),共40批样品,含量测定(柚皮苷/新橙皮苷)合格的36批,不合格的4批,合格率为90%,其中产于常山县的平均合格率为97%。而产于四川、重庆、湖南、江西和浙江的各类衢枳壳以外的枳壳样品(伪品枳壳1批未计入)以及产地、植物基原不明的药典品种枳壳样品共23批,合格的18批,不合格的5批,平均合格率为78%,如去除朱栾样品,则合格率为86%,其中朱栾的不合格率为100%。衢枳壳的平均合格率较药典品种枳壳更高。

分析衢枳壳个别样品含量不符合规定的原因有二:一是产地,常山县以外地区所产常山柚橙,样品不合格率较高。二是采收季节,经对产于常山县不同生长期常山柚橙果实中柚皮苷和新橙皮

苷等成分含量的动态变化进行研究^[41],当采收期为5—8月和10月时,柚皮苷的含量分别为5.2%,10.9%,5.2%,2.5%和1.2%,新橙皮苷含量分别为21.9%,8.3%,4.3%,2.0%和0.8%,即柚皮苷含量先升后降,新橙皮苷含量先高后低,2种成分5—7月3个月采集的样品均符合规定。按当地习惯,枳壳的采收时间为节气小暑和大暑前后,刚好为7月份,此时采收的样品既能保证产量,又能符合药典规定;如果采收季节推迟,含量就会下降,尤其是采收时间推迟到8月中旬以后,不合格率会大幅升高。所以,对于产于常山县的常山柚橙,只要采集时间合适,就几乎可以做到样品含量全部合格。

衢枳壳以外枳壳样品含量不符合规定的原因除产地和采收季节外,与枳壳样品的植物基原关系密切,根据上述检验结果,结合日常检测数据分析,中国药典2020年版枳壳的基原之一的朱栌,在任何时间采收,均不符合规定,故其逐渐为市场所淘汰;另外各类混淆品的含量也基本不符合规定^[36-38]。除了上述中国药典2020年版规定的项目外,并进一步采用HPLC开展了指纹图谱研究^[42],结果表明衢枳壳指纹图谱相似度为0.995~1.000。

5.2 饮片质量研究

从市场收集生饮片和炮制饮片样品共20批,按中国药典检验检查及含量测定项,其中衢枳壳生饮片和麸炒、药典品种枳壳生饮片和麸炒饮片各5批,具体信息及检验结果见笔者团队的研究文献^[37]。从检验研究结果可知,衢枳壳生饮片和麸炒饮片与药典枳壳的生饮片和麸炒饮片均符合中国药典2020年版的规定,而药典品种枳壳有一批不符合规定。这与笔者日常检验的结果相符,枳壳的饮片和炮制品其检查项的检验数据与药材相比较基本相同,而含量测定数据较药材稍降低,但基本能符合中国药典2020年版的限度要求。

6 讨论

浙江衢州所产常山柚橙的未成熟果实加工作为药材枳壳,有300年的药用历史,根据植物分类、抗寒特性、DNA全基因组测序结果和ITS测序的研究,均证明其基原为酸橙的栽培变种,化学成分和药效作用与酸橙基本相同,符合中国药典对枳壳的基原要求,是道地药材“衢枳壳”的唯一基原,只是1985年版中国药典在枳壳项下人

为地附注酸橙栽培变种的具体基原,又未将常山柚橙收入,才造成其不能继续合法在全国范围使用的局面。浙江省标准收载衢枳壳已有一定时间,目前枳壳的商品中,其所占的比重很大,质量符合中国药典2020年版的要求。故认为常山柚橙应该作为枳壳的基原之一,收载于中国药典2020年版,使能继续作为枳壳正常合法药用。

REFERENCES

- [1] 陈征海. 浙江植物志(第6卷)[M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2021: 305-307.
- [2] 赵维良. 法定药用植物志(华东篇第三册)[M]. 北京: 科学出版社, 2019: 1353-1356.
- [3] ZHAO W L, GUO Z X, ZHANG W T, et al. Study on original plant species and geographical distribution of *Fructus Aurantii*[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2018, 43(21): 4361-4364.
- [4] ZHAO W L, HUANG Q W, ZHANG W T, et al. Research for the original plant of Chinese medicinal materials *Qu Aurantii Fructus*[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2019, 36(13): 1652-1655.
- [5] XIE Z W. Research on duration and changes of Zhi Shi and Zhi Qiao as ancient and present drugs[J]. *Res Tradit Chin Med*(中医药研究), 1991(1): 19-22.
- [6] 中国药典. 1985年版[S]. 1985: 196.
- [7] 中国药典. 一部[S]. 2020: 257.
- [8] 浙江省食品药品监督管理局. 浙江省中药炮制规范 2015年版[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2016: 180-182.
- [9] 常山县地方志编纂委员会. 常山县志(1988—2005)[M]. 杭州: 西泠印社出版社, 2008: 489-491.
- [10] 黄璐琦, 吴启楠, 李萍. 新编中国药材学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 271-275.
- [11] YU R L, CHEN X J, YE X Y, et al. Study on origin and cultivation of *Citrus Changshan-Huyou*[J]. *J Zhejiang For Sci Technol*(浙江林业科技), 2006, 26(3): 83-86.
- [12] 衢州市志编纂委员会. 衢州市志(1994年版)[M]. 杭州: 浙江人民出版社, 1994: 143.
- [13] 曹炳章. 增订伪药条辨[M]. 刘德荣点校. 福州: 福建科学技术出版社, 2004: 73.
- [14] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草-4[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 880-883.
- [15] 刘联友. 一九九一年柑桔冻害专题报导[J]. *浙江柑桔*, 1992(2): 8-9.
- [16] 温明霞, 林媚, 聂振朋, 等. 胡柚及其芽变品系抗寒性研究初报[J]. *福建果树*, 2008(2): 18-19.
- [17] MA W T, FAN W G. Determination and comprehensive evaluation on cold-tolerance of wild *Citrus* from Guizhou[J]. *Acta Bot Boreal*(西北植物学报), 2014, 34(10): 2063-2069.
- [18] 毛桑隐, 汪丽霞, 宋剑锋, 等. 常山胡柚的遗传鉴定[J]. *果树学报*, 2022, 39(7): 1141-1150.
- [19] XU C J, BAO L, ZHANG B, et al. Parentage analysis of *Huyou* (*Citrus Changshanensis*) based on internal transcribed spacer sequences[J]. *Plant Breed*, 2006, 125(5): 519-522.

- [20] Editorial Committee of "Flora of China". Flora of China(Vol. 11)[M]. Beijing: Science Press, St. Louis: Missouri Botanical Garden Press, 2008.
- [21] ZHAO X M, YE X, ZHU D Y. Isolation and identification of chemical constituents from peels of Citrus Changshan-Huyou Y. B. Chang[J]. J Peking Univ(Health Sci)(北京大学学报: 医学版), 2009, 41(41): 575-577.
- [22] ZHANG Y Y, YE W C, FAN C L, et al. A new coumarin glucoside from the fruits of *Citrus aurantium*[J]. Chin J Nat Med(中国天然药物), 2005, 3(3): 141-143.
- [23] DENG K Z, DING Y Q, ZHOU B, et al. Isolation and structural identification of chemical constituents from Aurantii Fructus[J]. Chin J Experim Trad Med Form(中国实验方剂学杂志), 2015, 21(14): 36-38.
- [24] ZHAO X M, YE X Q, ZHU D Y. Study on the volatile oils and volatile components in the rind of Chanshan Huyou pomelo cultivar[J]. J Fruit Sci(果树学报), 2007, 24(1): 109-112.
- [25] 黄爱华, 吴波, 曾元儿, 等. 酸橙幼果中挥发油的 GC-MS 分析[J]. 中药材, 2010, 33(11): 1748-1750.
- [26] YUAN W M, WU Q D, WU X R. Analysis of the constituents of volatile oil from Fructus Aurantii Immaturus by GC-MS[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2011, 34(7): 1067-1069.
- [27] ZHAO X M, YE X Q, XI Y F, et al. Flavonoids in peels of Citrus Changshan-Huyou[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2003, 34(1): 11-13.
- [28] ZHOU D Y, XU Q, XUE X Y, et al. Analysis of flavonoid glycosides in fructus aurantii by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry[J]. Chin J Anal Chem(分析化学), 2006, 34(S1): 31-35.
- [29] ZHAO X M, YE X Q, XI Y F, et al. Isolation and identification of effective constituents from the peels of Citrus paradise cv. Changshan Huyou and their pharmacological activities[J]. J Fruit Sci(果树学报), 2006, 23(3): 458-461.
- [30] DING Y Q, XIONG Y, ZHOU B, et al. Isolation and structural identification of flavonoids from Aurantii Fructus[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2015, 40(12): 2352-2356.
- [31] HUANG W K, YUE C, SONG J F, et al. Simultaneous determination of seven constituents in Citrus Changshan Huyou Y. B. Chang by HPLC[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(3): 404-407.
- [32] LI C M, ZHONG Z H, DOU H L, et al. Separation and identification of two flavonones from peels of Citrus Changshan-huyou[J]. Food Science(食品科学), 2006, 27(6): 161-164.
- [33] ZHAO X M, YE X Q, ZHU D Y. A novel compound isolated from the peels of Citrus Changshan-Huyou[J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2008, 43(12): 1208-1210.
- [34] MIN P, ZHAO Q C, GAO Y J, et al. The chemical constituents of Citrus Changshan-Huyou Y. B. Chang[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2010, 20(2): 129-132.
- [35] ARBO M D, LARENTIS E R, LINCK V M, et al. Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of Citrus species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of *Citrus aurantium* extract and p-synephrine[J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(8): 2770-2775.
- [36] GUO Z X, LI W T, LI Z K. Determination of naringin and neohesperidin in Aurantii Fructus from different habitats[J]. Chin Trad Herb Drug(中草药), 2012, 43(7): 1347-1348.
- [37] SONG J F, FENG J Q, XU L P, et al. Quality evaluation of fructus aurantii and Citrus Changshan-Huyou with their processed products[J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(30): 4258-4261.
- [38] SONG J F, FENG J Q, HU W N, et al. Investigation on the present condition of the quality of Fructus Aurantii in terminal market[J]. China Pharm(中国药房), 2015(16): 2276-2278.
- [39] XU L P, SONG J F, ZHAO S Q, et al. Pharmacodynamic comparison of qi regulating and depression dispersing between Citrus Changshan-Huyou and Aurantii Fructus from different sources[J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(7): 156-160.
- [40] YE A Q, JIANG J P, LI R, et al. Study on hypolipidemic effect of pure total flavonoids from Qu Aurantii Fructus on golden hamsters of hyperlipidemia and its potential mechanism[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(16): 1938-1946.
- [41] SONG J F, FENG J Q, HU J H, et al. Study on the dynamic changes of three contents in Citrus Changshan Huyou fruit in different growth periods[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(12): 1474-1478.
- [42] YUE C, MA L K, SONG J F, et al. Establishment of the HPLC fingerprints of Citrus Changshan-huyou and analysis of its characteristic components[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(8): 1217-1220.

收稿日期: 2022-02-09

(本文责编: 曹粤锋)