

论藏药“佐太(汞制剂)”的工艺发展历程及研究现状*

豆改杰¹, 魏立新^{2,3}, 周文斌^{2,3**}, 李先加^{1**}

(1. 青海大学藏医学院 西宁 810016; 2. 中国科学院西北高原生物研究所中国科学院藏药研究重点实验室 西宁 810001; 3. 中国科学院西北高原生物研究所青海省藏药药理学和安全性评价研究重点实验室 西宁 810001)

摘要:佐太(汞制剂)是藏药类的珍宝, 享誉“众药王”之称, 具有治疗疾病、解毒、养生补养、增效等作用, 以“佐太”为核心成分的珍宝类藏药复方在临床使用广泛。本文通过搜集与整理藏医药经典著作及近年来的研究文献, 梳理了“佐太”炮制方法的发展历程及其现代应用研究进展。佐太炮制, 主要有三个代表性的方法, 分别为宇妥·元丹贡布(708-833年)所著《四部医典》中的水银炮制法、顿慢逊努嘉措(13世纪)所著《水银炮制经典》中的水银炮制法, 以及新中国成立以来大力传授佐太炮制工艺的措如·才朗(1926-2004年)大师的水银炮制法。此外, 研究人员从现代药物理化、药代动力学和毒理学等方面对“佐太”开展了大量研究。本文综述了藏医药经典古籍中佐太历代的炮制方法及现代药理毒理研究, 为深入理解“佐太”的来龙去脉提供重要的参考价值。

关键词:水银 佐太 炮制 重金属 安全性

doi: 10.11842/wst.20230602007 中图分类号: R291.408 文献标识码: A

佐太是藏语, “佐”指炼制, “太”指灰、粉末, 佐太的意思是煅烧成灰, 是历代藏医通过对剧毒的水银进行特殊炮制加工而得到的具有奇特疗效的制剂。佐太被视为藏药中的至宝, 是珍宝类藏药如七十味珍珠丸、仁青常觉、仁青芒觉、坐珠达西等的主要原料, 也被配伍于普通制剂中以增加药效, 被享为“众药之王”之称, 也叫“甘露精王”。

1 藏药“佐太”炮制工艺的发展历程

1.1 佐太的功效

20世纪末, 在藏医药大师措如·才郎的冶炼笔记中首次出现“佐太”这一名词, 并广泛应用至今。经查阅和整理藏文古籍文献中有关“水银复方”的460多份配方, 发现多出现“水银”“制水银”“甘露”或“制甘露”

等经特殊炮制后的药物名称。水银在藏医药中除部分外用, 通常都必须是经特殊炮制(水银洗炼法)后入药。本文认为现代研究使用的“佐太”是古籍文献中“水银”的衍生词意, 本文中的“水银”均引自古籍文献中对炮制后药物的统称。

据现存的藏医药文献记载, 佐太具有治疗疾病、解毒、养生补养、增效等作用。其中, 治疗疾病的功效在藏医药经典著作《四部医典》中描述为“诸种平息逆反珍宝药, 血胆痰风四百零四病, 头部胸部四肢诸创伤, 水肿臃核喉疽疫症, 龙煞王魔诸类本源障, 珍宝药物不治病无儿, 无病之人服之可摄生”^[1];《水银炮制经典》(དབུ་ཐུག་པའི་འཕྲུལ་པ་ལྟུང་པ་)中描述为“能治其它药物治不好的重大疾病”^[2];藏医古籍《三种水银炮制窍门》(རྩ་ཆེན་དབུ་ཐུག་གི་ཁྲིམས་ལུགས་)中描述为“能治三大基因疾病、癆

收稿日期: 2023-06-02

修回日期: 2023-09-08

* 青海省科学技术厅十大国家级科技创新平台培育建设项目-现代藏药创制全国重点实验室建设(2023-ZJ-J05): 藏药佐太解毒增效作用研究(ZYYSDPT-2023-03), 负责人: 周文斌。

** 通讯作者: 李先加, 教授, 主要研究方向: 藏药药理与炮制技术研究; 周文斌, 副研究员, 主要研究方向: 藏药药理与炮制技术研究。

病、止疼、血胆性热病、消炎、脓血黄水等疾病”^[3]。另有文献记载,佐太具有治头部和胸腔脓汁、癌、噎浪症(ཚད་ལྷང་།)、解毒等作用^[4]。水银的解毒作用在藏医古籍《水银炮制经典》中记载为“治疗特别难治的中毒者,没有水银无法消除病根”^[2];龙树菩萨所著的《珍宝类水银方剂》(འཛམ་ཆེན་དབྱལ་མཁའ་མཛུགས་པ།)中记载为“消除毒、食物中毒、乌头与配毒的危害”^[5];佐太还具有补养的功效,文献记载,古印度很多“仙人”都以水银补养的方法来维持生命(根据书中寓意,即成就金刚体),例如,仙人肉贝洛智(དང་ཐོང་རིག་པའི་ལྷ་ཤུལ་)祈祷贝夏瓦日·旺秀(དཔལ་ལྷ་པ་འཛུགས་པ།),使用水银补养法成就金刚体,邪教徒使用各种毒物攻击,也对仙人毫发无损^[3];《四部医典》中记载“无病之人服之可摄生”^[1];龙叔菩萨^[5]所著的《珍宝类水银方剂》中记载,无病之人服用水银,可“抗衰老、消除白发和皱纹、防治失眠与体虚、头发与皮肤发光、防骨质疏松、长寿不老、消除病魔、防疫病、抗毒作用等”。现代药理学研究表明,佐太在临床等效剂量下对受试动物未见不良影响^[6-9],具有镇定安神、促进睡眠、解热抗炎、增强免疫、延长果蝇寿命、抑制Caspase-3表达等药理活性^[10-14]。

1.2 佐太炮制工艺的发展历程

“佐太”的炮制工艺是藏医药学中最具代表性和最具核心位置的藏药炮制实践之一,佐太炮制的最高境界是“未炮制的水银会致命,炮制过后成药王”^[2]。现存的藏文古籍文献中记载了多种水银炮制方法,18世纪著名藏药学家蒂玛尔·丹增彭措在《蒂玛尔·丹增彭措医著选集》(དེད་དམར་གསལ་འགྲེལ་གཞུག་)中汇总出嘎玛岱瓦油水银炮制法、龙树菩萨的两种水银炮制法、郭尖巴·仁青贝(1230~1309年)水银炮制法(欧曲佐珠钦木)、水银强炼法、水银弱炼法、水银水炼法、水银寒炼法、水银平炼法、水银特炼法、水银猛炼法、两种水银咒炼法、水银速炼法、水银石制法等15种水银炮制法、水银热炼法等。

佐太炮制工艺技术由13世纪邬尖巴·仁青贝创立以来,一直到20世纪措如·才朗大师,以师徒相传、口传心授的单传形式传承下来。当时,整个藏医界能够独立主持佐太炮制工艺的人才非常稀缺。新中国成立以后藏药佐太的炮制工艺迅速发展到了一个新的局面。1977年,措如·才朗等人实践了自文革以来的首次佐太炮制工艺^[15]。为了使佐太炮制工艺得到更好的传承,从1981年措如·才朗大师被德格藏医院邀请

在德格藏医院第二次实践佐太炮制至2000年间,白玉格尔唐、青海黄南州藏医院、海南州藏医院、玉树结古镇、甘肃甘南州、昌都、江达、西藏藏医学院等地也多次进行了藏药佐太炮制工艺的实践,并传授于众多青年藏医药人才。据文献报道,1987-2020年,共举办藏药佐太炮制技能传承培训180多次,参加人数3600余人次^[16],培养出了多个佐太炮制传承人,如:青海省首个国医大师尼玛大师、西藏藏医药大学原校长尼玛次仁教授、西藏藏医药大学嘎吾多杰教授、西藏自治区藏医院药厂洛桑多杰老师、措如·才朗大师侄子索朗其美、山南藏医院多杰老师等。

2 三种具有代表性的水银炮制方法

现存藏医药古籍文献中具有代表性的水银炮制方法有3种,包括《四部医典》中的水银服用方法,十三世纪左右郭尖巴·仁青贝水银炮制法传承人顿慢逊努嘉措(བློ་མཁན་གཞན་རུ་བྱ་མཚོ་)所著的《水银炮制经典》中的水银炮制方法,以及当代藏医药大师措如·才朗传下来的水银炮制方法(见表1)。

2.1 《四部医典》中的水银服用法

藏医经典著作《四部医典》中的水银服用法,包括除锈、出毒、软质、引导、摧枯、开脉口、容器、外护、增效,具体如下^[1]:第一步,除锈。用干姜、荜茇、胡椒即三热药研成细粉与水银配伍,装入獐子薄皮或狍鹿皮袋中,袋口扎紧,搓揉至水银无锈,然后在黄牛尿中清洗排除锈汁。第二步,出毒。在寒水石与童子尿中煎煮。第三步,软质。荜茇、胡椒、寒水石、黑矾、不含杂质的碱花等药,称为吮吸药,五药的用量,根据病情适当使用。第四步,引导。火漆与铁线莲配伍,药物剂量要结合病症加配寒热对治的热凉药为宜。第五步,摧枯。水银加两倍沙棘、唾液、黄牛尿,共同搓揉至无小粒久研成泥。第六步,开脉口。服药前要开启脉窍,稀粥中加少许花椒,连续内服数日。第七步,容器。服用任何水银配方,配入铜灰为要,若没有铜灰,服用者水银不易住身,易从毛孔等中流失。在服用水银丸以前,要在数日前结合疾病寒热,服用牦牛奶熔酥油和黄牛奶熔酥油。第八步,外护。热症用肥酥油、寒症用芝麻油涂擦身体。第九步,增强药效。为了提高药效,用发酵后未变酸而浓淡适中的酒送服药丸。另外,进食除野兽和猪肉等非凉性之肉和酒,保暖发汗。如若不懂得这9步配服用法,服用水银配

表1 三种具有代表性水银炮制工艺比较

方法	炮制		时间	药材	实践	特点
《四部医典》水银炮制法	除锈		-	水银、干姜、茺苳、胡椒、黄牛尿	搓揉、洗	历史最长,还有软质、引导、开脉口、容器、外护、增效等服用法,详细且较完整
	出毒		-	水银、寒水石、童子尿	煮	
	摧枯		-	水银、沙棘、唾液、黄牛尿	搓揉	
《水银炮制经典》水银炮制法	除锈	祛锈	1天	水银、干姜、茺苳、胡椒、碱花、盐	搓揉、干磨	郭尖巴·仁青贝把水银炮制方法传入西藏后的第一个比较完整的“佐太”炮制工艺笔记,炮制时最简短
		除锈水	4天	水银、童子尿、黄牛尿、硼砂水、盐水(光明盐、紫硃砂、玄明粉、硼硝、碱花、硝泥)、青稞酒、黑矾水、沙棘汁、砖粉	磨、浸泡、洗	
	“重”和“锐”的煮洗炮制		2-3天	水银、寒水石、沙棘汁、青稞酒、黑矾水、脂肪、乳酪皮、羊脂、骨髓	煮、洗	
			1天	水银、能持八矿、毛盔马先蒿汤、沙棘汁、油	煮、洗	
			0.5天	水银、毒粉(乌头粉)、食油	煮	
	形成		3-5天	水银、硫磺、能持八矿	揉磨	
措如·才朗(1926-2004年)大师的水银炮制法	去锈	擦锈	4天	水银、干姜、茺苳、胡椒、盐、碱	搅炼	目前广泛应用、炮制时间最长、方法最规范的炮制方法
		抛出锈液	14天	水银、三恰拉、沙棘汁、碱水、盐水、青稞酒、酥油、肉、大蒜	搅炼	
	煮炼去毒	大煮	3.5天	水银、寒水石、脂肪、山羊脂肪、旱獭脂肪、牛羊骨髓、奶皮、沙棘汁、青稞酒、黑矾水	煮	
		中煮	2天	水银、能持八矿灰、毛盔马先蒿、沙棘汁、青稞酒、黑矾水、食油	煮	
		小煮	1天	水银、制乌头粉、能持八金灰、巴豆油、食油	煮	
	形成		7天	水银、制硫磺、能持八矿灰、能持八金灰、石榴汁	揉磨	

方如同服毒,危险性很大。

2.2 《水银炮制经典》中的水银炮制方法

以下水银炮制方法是郭尖巴·仁青贝的水银炮制法传承人顿慢逊努嘉措^[2](13世纪)所著《水银炮制经典》中的水银炮制法翻译总结。

第一步,除锈。①祛锈,第1天,水银、干姜、茺苳、胡椒,在麝皮袋或狍皮袋里搓揉半天,然后与碱花或盐干磨半天。②除锈水,第2天,上午将水银在童子尿里磨半天,下午在黄牛尿里磨半天;第3天,用黄牛尿洗半天,用黑矾水洗半天;第4天,硼砂水中泡半天,盐水(光明盐、紫硃砂、玄明粉、硼硝、碱花、硝泥)中洗半天;第5天,上午在青稞酒、黑矾水和沙棘汁中清洗半天,下午将水银在砖粉水中浸泡半天。晚上泡在沙棘汁中过夜,第二天早上用温水及童子尿、黄牛尿等清洗。

第二步,“重”和“锐”的“煮”“洗”炮制。在石锅里放入寒水石,再放水银、沙棘汁、青稞酒和黑矾水,然后放入脂肪、乳酪皮、羊脂和骨髓,煮2-3天。分离石锅中的水银粉末和寒水石,用温水清洗。在石锅里加入水银、能持八矿、毛盔马先蒿汤、沙棘汁和油,煮1天,煮完后用温水清洗。最后,水银和毒粉(乌头

粉),在半锅食油中煮半天,插针或木杆可直立为准。

第三步,用硫磺制成佐太。水银和硫磺,再加能持八矿,揉磨3-5天成佐太为止(蓝黑色粉末漂浮在水面上)。

2.3 措如·才朗传下来的水银炮制方法

以下水银炮制方法是措如·才朗大师在1977-1996年多次开展和指导“水银炮制工艺操作”工作时对全部工艺流程做的详细记录《水银炮制工艺笔记》的翻译总结^[17],并做简要介绍。

第一步,去锈。①擦锈,第1-4天水银放置在器皿中,混配干姜、茺苳、胡椒与盐碱进行搅炼;(2)抛出锈液,第5-12天混合三恰拉、沙棘汁、碱水与盐水继续搅炼;第13-18天,混配青稞酒、酥油、肉、大蒜等四物进行搅炼(17世纪达木巴称为“瑜伽师窍门”步骤)。

第二步,煮炼去毒。①大煮,第19-22日中午,在器皿中铺入寒水石、混配脂肪、山羊脂肪、旱獭脂肪、牛羊骨髓、奶皮及三酸提液,进行为期3.5天的昼夜持续煮炼;②中煮,第22-24日中午,混配能持八矿之灰、毛盔马先蒿、三酸提液与食油等进行为期2天的昼夜持续煮炼;③小煮,第24-25日中午,制乌头粉、能持八

金灰、巴豆油及食油中进行为期1天的昼夜持续煮炼。

第三步,成形。第25–32日,混配和水银等量的硫磺(制)、八金八矿灰、石榴汁等进行为期7天的提炼。全部炮制操作过程共需50多种药物的混配,一共持续32天的连续操作流程。

3 佐太的现代研究进展

日本“水俣病”事件和伊拉克“麦粒汞”中毒事件的发生,使得人们“谈汞色变”。佐太的主要成分是 β -硫化汞^[18–19],含佐太复方制剂在临床上的应用受到了极大限制^[20]。为了回应人们对藏药佐太为主的珍宝类制剂安全性的质疑,科研工作者从佐太化学成分、微观结构、质量标准、药理毒理学等方面进行深度研究与阐释。

3.1 化学成分

由于佐太化学成分尚不明确,许多专家学者尝试采用先进的大科学装置检测佐太中的化学元素及成分含量。但佐太炮制工艺较复杂,质量难以控制,样品产地不同、批次不同,各研究团队所使用的仪器不同,导致测出来的化学元素与含量有较大的差异。李岑等^[21]利用EDX和XRF进行佐太元素测定,结果显示,佐太中主要元素为Hg和S,另外还有少量的O、Fe、Al、Cu、K、Ag、Ga、Mg等元素。刘晓娜等^[22]在佐太的LIBS光谱中发现了Hg、Ga、Na、As、Fe、Mg、Al、K、Li、Pb、Ag、Au和S等元素信号,其中Hg、Pb、Ag和Au为重金属元素。阎立峰等^[23–25]采用SEM-EDX、XRD、XRF、XPS等仪器检测佐太,结果发现,佐太主要由Hg、Fe、C、S、O等组成,同时还含有微量的Cl、N、Na、Si、B、Mg、Al、Ga、Se、K、Ba、Cd、Cu和Ni等元素(见表2)。

3.2 微观结构

佐太由水银、硫磺、“八矿灰”和“八金灰”等多种矿物、金属、植物药材炮制而成,其微粒已经达到了纳米级,为阐释佐太的存在形式,研究人员利用X-射线衍射仪分析佐太的微观结构,发现佐太中存在斜方晶系 S_8 、六方晶系C和 Cu_6S_6 、 $Fe_{1.05}S_{0.95}$ 、立方晶系HgS和 $Cu_{1.8}S$ 等,且佐太的无定型态物质约占41%,结晶度约

为59%^[21,26]。佐太的电镜分析结果显示,有部分微粒可达100 nm以下,多数为100–600 nm,这些微粒能够进一步聚集成1–20 μm 的无定型的松散堆聚态颗粒。同时,采用原子力显微镜分析发现,佐太的无定型堆聚颗粒经过超声充分分散成微粒后,其粒度一般分布在33.058–384.838 nm。

3.3 药效学研究

《四部医典》中记载佐太“诸种平息逆反珍宝药,血胆痰风四百零四病,头部胸部四肢诸创伤,水肿臃癰核喉疽疫症,龙煞王魔诸类本源障,珍宝药物不治病无儿,无病之人服之可摄生”^[27]。藏医药学认为治百病的佐太,在现代药效学研究方面也有诸多发现。蒋婀娜等^[11]研究证实,佐太可明显延长小鼠惊厥潜伏期及死亡潜伏期,抑制二甲苯所致的小鼠耳肿胀,降低因伤寒Vi多糖疫苗致热的新西兰兔体温,提高小鼠非特异性免疫功能,在抗惊厥、抗炎、解热及增强免疫力等方面具有显著作用。朱婷等^[14]研究表明,在佐太浓度为0.25 g·L⁻¹和0.125 g·L⁻¹时,人胚肾细胞293出现了明显的增殖,提示佐太在一定浓度时促进人胚肾细胞的生长。牛翠英等^[28]探索了佐太对慢性束缚应激抑郁模型(CRS)小鼠的抗抑郁作用,发现佐太可显著改善CRS模型小鼠的抑郁样行为,可能是通过降低小鼠脑内促炎性细胞因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的分泌而实现的。赵静等^[29]建立了不可预测性慢性温和应激小鼠模型(CUMS),给予佐太能够显著改善小鼠糖水偏爱率的降低,悬尾不动时间的增加,开场实验中运动时间、中央区停留时间的增加等,表现出一定的抗抑郁作用,并且其机制可能与升高5-HT、NE水平和抑制HPA轴亢进有关。杨红霞等^[30]研究发现,佐太DMSO悬液对15种人源肿瘤细胞普遍具有显著的抑制作用。

3.4 药代动力学研究

为探究佐太与药物间的相互作用情况,李向阳等^[31]通过给予对照组家兔龙胆苦苷提取液、实验组家兔给予龙胆苦苷和佐太的混合溶液后,采用RP-HPLC法测定血浆中的龙胆苦苷。结果显示,两组的主要药动

表2 不同研究团队检测的佐太成分

研究人	仪器	化学元素	佐太来源
李岑等 ^[21]	EDX、XRF	Hg、S、O、Fe、Al、Cu、K、Ag、Ga、Mg	购自西藏自治区藏药厂
刘晓娜等 ^[22]	LIBS光谱	Hg、Ga、Na、As、Fe、Mg、Al、K、Li、Pb、Ag、Au、S	青海省藏医院药剂科提供
阎立峰等 ^[23–25]	SEM-EDX、XRD、XRF、XPS	Hg、Fe、C、S、O、Cl、N、Na、Si、B、Mg、Al、Ga、Se、K、Ba、Cd、Cu、Ni	青海省玉树州巴麦寺制备、青海省藏医研究院制备

学参数无显著性差异,说明单次给予佐太对龙胆苦苷的药物代谢动力学特征无明显影响。李向阳等^[32]研究佐太给药7天或21天对西红花苷-1在大鼠体内药动学特征的影响,采用RP-HPLC法测定给药后大鼠血浆中西红花苷-1的质量浓度。实验结果显示,给予佐太7天和21天后,西红花苷-1的药动学参数AUC、 C_{max} 和MRT显著增加,CL和Vd显著降低,提示给予佐太西红花苷-1在大鼠体内的吸收明显增多,消除明显减慢。为进一步研究相关机制,李向阳等^[33]开展了佐太对药物代谢酶CYP1A2和NAT2活性及蛋白和基因表达的影响。杨梦等^[34]研究显示,藏药佐太对CYP2C11和CYP2D1的活性,蛋白质及mRNA表达均具有显著升高效果,提示佐太在作为合剂时可诱导肝药酶代谢加快。张斌斌等^[35]研究佐太和HgS对药物代谢酶和转运体基因表达的影响,结果显示,佐太和HgS在300 mg·kg⁻¹的剂量下对肝脏代谢基因的表达没有产生明显的影响,而1/10等汞量的HgCl₂则明显上调或改变I相、II相药物代谢基因和转运体基因的表达。

3.5 毒理学研究

长期以来,“藏药重金属含量高,毒性药材多”的说法在民间流行甚广,尤其是含重金属药物佐太为主的珍宝类制剂,很多人对其安全性持怀疑态度,对珍宝类藏药生产和推广造成了一定程度的负面影响。为了解释佐太的安全性靶向器官和组织,许多专家学者开展了佐太相关的安全性评价研究。张国英等^[8]研究佐太中汞的长期蓄积性,结果显示,给予KM小鼠临床等效剂量佐太4.5个月后,发现汞可在肾脏中产生一定蓄积,脑组织中的汞含量略高于空白组,停药1.5个月后恢复至正常水平,血液、肝脏和脾脏中汞蓄积不明显。张炜等^[36]通过给予SD大鼠不同剂量和不同时间的佐太及含佐太制剂,研究血液和不同器官中总汞和不同价态汞的蓄积情况,结果显示,大鼠灌胃给予佐太和含佐太珍宝类藏成药15或30天后,汞在肾脏、肝脏中和脑组织中产生蓄积,蓄积汞的形态多为二价无机汞,提示服用佐太及含佐太的珍宝类藏成药制剂时应控制剂量和服用周期。向丽等^[37]初步探讨了长期大剂量给予藏药佐太对大鼠肾脏可能存在的潜在损伤,该损伤机制可能与升高Kim-1和MT的mRNA表达水平相关。李岑^[38]等通过佐太的急性毒性试验、亚急性毒性试验、单次给药汞分布试验、长期汞蓄积毒性试验及其复方当佐的临床安全性初步观察,

获得佐太的药用安全数据。试验证实了传统藏药佐太的毒性极低,其临床配伍药用安全性较好,在临床剂量和临床服药周期内对机体无不良作用。此外,在以临床剂量长期服用藏药佐太135天的小鼠中,没有发现异常行为和明显的组织病理学改变^[39]。

不同化学形态、价态的汞化合物毒性不同,不宜以HgCl₂或总汞含量对含汞传统药物的安全性进行评价^[40]。夏政华等^[41]开展藏药佐太和甲基汞对神经细胞Neuro-2a的毒性差异比较研究,结果发现,汞含量相同时佐太对神经细胞Neuro-2a的毒性远小于甲基汞。耿卢婧等^[42]比较佐太、β-HgS、HgCl₂对PC12细胞活性和凋亡相关基因表达的影响,结果显示,佐太、β-HgS对PC12细胞的毒性远小于HgCl₂,两者可能对细胞中线粒体凋亡通路的激活有抑制作用,而HgCl₂可能通过激活死亡受体通路诱导细胞凋亡。此外,不同形态汞化合物在幼龄和老龄大鼠中的蓄积和毒性也不同。给予幼龄大鼠和老龄大鼠等汞剂量的佐太、HgS、HgCl₂和1/10剂量MeHg7天后,HgCl₂和MeHg组使大鼠肾脏(kim-1和Ngal)和肝脏(Ho-1)损伤敏感基因表达显著增加,而佐太和HgS组变化轻微或无变化^[43]。此外,HgS的溶解性极低,部分学者也考察了不同结构HgS药物的溶出度及影响HgS药物溶出的因素。郑植元等^[44]比较了朱砂、佐太、α-HgS、β-HgS中的汞在人体胃肠道中的溶出度。实验结果表明,佐太在人工胃液中的汞溶出度均较大,其次是β-HgS,朱砂和α-HgS也有一定的溶出。刘志滔等^[45]研究藏药佐太中单质硫对β-HgS中汞溶出的影响,结果显示,单质硫是造成β-HgS在不含L-半胱氨酸的模拟肠液和含L-半胱氨酸的模拟胃、肠液中溶出的汞浓度显著降低的主要因素,单质硫主要通过生成S²⁻来抑制β-HgS在含L-半胱氨酸的模拟肠液中的汞溶出。

3.6 质量标准

佐太炮制作为藏药炮制工艺的核心,有完整的理论体系和传统的炮制标准。古籍《水银炮制经典》中记载,在煮法祛毒完成后的水银里插小木棍,木棍能在水银里直立说明炼煮成功。以硫磺制成佐太后成为蓝黑色粉末,并且佐太粉末能够漂浮在水面上^[2]。而制定科学的质量标准,加强对佐太质量的控制及监督管理,对促进藏医药生产的标准化、规范化、现代化,保证佐太的质量稳定,保障临床用药安全、有效和合理具有重要的意义。夏振江等^[46]对佐太进行质量标准研

究,包括佐太的性状和理化鉴别方法。性状方面,块状集合体或粒状,呈黑色粉末状或颗粒状,味淡,质脆,无光泽。物理鉴别方面,佐太粉末经盐酸湿润后,在光滑的铜片表面摩擦,显银白色光泽,加热烘烤后,银白色即消失。化学鉴别方面,取佐太粉末 2 g,加 2 mL 盐酸和硝酸的混合溶液溶解,蒸干,残渣加 2 mL 水溶解,过滤,硫氰酸盐容量法用于藏药佐太中的 HgS 含量测定,且规定佐太中的 HgS 含量限度不得少于 50.0%。

综上所述,藏药佐太炮制工艺被措如·才朗大师传授众多弟子是藏药佐太炮制工艺单传到众传的一个突破性进展,其对佐太炮制工艺传承和藏医药发展

有卓越的贡献。但目前佐太炮制人才缺乏,大部分口传心授的老传承人都已年老退休,年轻一代人不愿从事体力活岗位,还有大部分藏医院和藏药厂都不能独立完成佐太炮制。所以,传承好传统水银炮制工艺,保护好“藏医水银洗炼法”国家非物质文化遗产是藏医药工作者的历史使命。此外,魏立新研究员领衔的科研团队开创性提出并系统构建了“五位一体”的重金属安全性评价新模式,包括“剂量-毒/效、结构-毒/效、状态-毒/效、时间-毒/效、配伍-毒/效”,否定了国内外仅以重金属元素含量为唯一标准评价中藏药安全性的片面评价模式^[47],为全面评价藏药佐太的安全性提供新的思路。

参考文献

- 1 宇妥·元丹贡布. 四部医典. 拉萨: 西藏人民出版社, 2015:595.
- 2 顿慢逊努嘉措. 水银炮制经典. 青海省藏医药研究院汇编. 藏医药大典(第58卷). 北京: 民族出版社, 2011:419.
- 3 仙人肉贝洛智. 三种水银炮制窍门. 青海省藏医药研究院汇编. 藏医药大典(第58卷). 北京: 民族出版社, 2011:260.
- 4 牟彭盖勒南杰. 论药物味效化味. 青海省藏医药研究院汇编. 本草药库. 北京: 民族出版社, 2005:328.
- 5 龙叔菩萨. 珍宝类水银方剂. 青海省藏医药研究院汇编. 藏医药大典(第58卷). 北京: 民族出版社, 2011:363.
- 6 斗嘎. “佐太”及其配伍的藏成药毒性评析. 青海师专学报 教育科学, 2005, 25(4):72-75.
- 7 杨宝寿, 江吉村, 降拥, 等. 藏药“佐塔”中汞的作用特点和安全性研究. 西藏研究, 2004, 1:74-80.
- 8 张国英, 王东平, 李岑, 等. 藏药佐太中汞的长期蓄积性实验研究. 时珍国医国药, 2012, 23(9):2146-2147.
- 9 朱洪梅, 魏立新, 杜玉枝, 等. 藏药佐太长期给药对小鼠毒性的初步研究. 时珍国医国药, 2013, 24(8):2022-2024.
- 10 曾勇, 何毓敏, 刘颖, 等. 藏药“佐塔”对中枢神经系统的部分药理作用研究. 四川中医, 2005, 23(11):36-37.
- 11 蒋婀娜, 张春光, 王建华, 等. 藏药“佐太”主要药效学研究. 时珍国医国药, 2009, 20(8):2113-2114.
- 12 洛桑多吉, 贡嘎罗布. 一种藏药材炮制物的指控方法及其新用途. CN101396371A, 2009.
- 13 陈忠杰, 朴香兰, 李文虎, 等. 藏药“佐塔”对果蝇寿命的影响. 时珍国医国药, 2011, 22(2):422-423.
- 14 朱婷, 沈蓓, 王新为, 等. 藏药“佐太”通过抑制 caspase-3 促进 293 细胞增殖. 中国民族医药杂志, 2013, 19(5):47-49.
- 15 才旦久美, 旦正多杰. 门孜康建院一百年佐太炮制工艺传承史研究. 拉萨门孜康建院 100 周年国际学术论文集, 2016. 8.
- 16 班玛才仁, 周毛吉, 杜连平, 等. 藏药“佐太”炮制技艺传承现状调查研究. 青海科技, 2022, 29(1):66-69.
- 17 多杰. 水银炼制及珍宝药配制文献汇集. 北京: 民族出版社, 2022: 404-462.
- 18 Li C, Xu W, Chu S, et al. The chemical speciation, spatial distribution and toxicity of mercury from Tibetan medicine Zuotai, β -HgS and HgCl₂ in mouse kidney. *J Trace Elem Med Biol*, 2018, 45:104-113.
- 19 热增才旦, 热毛先, 周加本, 等. 佐太及其主要辅料中无机元素分析. 中成药, 2021, 43(5):1253-1258.
- 20 旦增巴珍, 次旺欧珠, 张瑜, 等. 含佐太藏药复方制剂的研究. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(12):1412-1416, 1420.
- 21 李岑, 张明, 杨红霞, 等. 藏药佐太的化学成分、汞配位结构及微观形貌分析. 光谱学与光谱分析, 2015, 35(4):1072-1078.
- 22 刘晓娜, 史新元, 贾帅芸, 等. 基于 LIBS 技术的藏药“佐太”快速元素分析研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(12):2582-2585.
- 23 阎立峰, 马小科, 朱清时. 藏药佐太无机成分分析. 中国中药杂志, 2007, 32(2):159-160.
- 24 阎立峰. 藏药“佐太”的微结构与成分分析. 中国藏学, 2007, 3: 150-152, 174.
- 25 阎立峰, 马小科. 藏药佐太中碳的化学与结构分析. 中国民族民间医药, 2010, 19(9):1-2.
- 26 黄海波, 王新为, 边巴次仁, 等. 藏药“左太”的化学成分分析. 中药材, 2013, 36(4):583-585.
- 27 宇妥·元丹贡布. 四部医典. 北京: 人民卫生出版社, 1983:433.
- 28 牛翠英, 赵静, 耿卢婧, 等. 佐太对慢性束缚应激抑郁模型小鼠的行为学影响. 中药药理与临床, 2016, 32(6): 179-183.
- 29 赵静, 魏立新, 杜玉枝, 等. 藏药佐太的抗抑郁抗焦虑作用研究. 药物评价研究, 2016, 39(4): 522-530.
- 30 杨红霞, 李梦园, 袁发荣, 等. 经典藏药佐太对 15 种人源肿瘤细胞系的体外增殖抑制研究. 青海科技, 2022, 29(4):115-129.
- 31 李向阳, 冯伟力, 袁明, 等. 藏药佐太对秦艽中龙胆苦苷药物流学的影响. 华西药理学杂志, 2008, 23(6):668-670.
- 32 李向阳, 冯伟力, 朱俊博, 等. 藏药佐太对西红花苷-1 大鼠体内药

- 动学的影响. 中草药, 2009, 40(9):1425-1428.
- 33 李向阳, 刘永年, 李永平, 等. 藏药佐太对 CYP1A2 和 NAT2 的活性及蛋白和 mRNA 表达的影响. 药学报, 2014, 49(2):267-272.
 - 34 杨梦, 年永琼, 周雪姣, 等. 藏药佐太对药物代谢酶 CYP2C11 和 CYP2D1 的活性及蛋白和 mRNA 表达的影响. 中国高原医学与生物学杂志, 2017, 38(3):176-182, 205.
 - 35 张斌斌, 徐尚福, 徐亚沙, 等. 佐太和 HgS 对药物代谢酶和转运体基因表达的影响. 中国中药杂志, 2017, 42(21):4195-4200.
 - 36 张炜, 刘海青, 骆桂法, 等. 佐太及珍宝类藏成药中汞在大鼠体内的蓄积研究. 中国药事, 2020, 34(2):195-201.
 - 37 向丽, 林波, 张艳, 等. 藏药“佐太”长期用药对大鼠肾脏 Kim-1、MT 及相应 mRNA 表达水平的影响. 中药药理与临床, 2014, 30(6):154-158.
 - 38 李岑, 王东平, 多杰, 等. 藏药佐太安全性研究及其复方当佐的临床安全观察初探. 中国中药杂志, 2014, 39(13):2573-2582.
 - 39 He Q, Ma J, Kalavagunta P K, *et al.* HgS inhibits oxidative stress caused by hypoxia through regulation of 5-HT metabolism pathway. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1364.
 - 40 Liu J, Zhang F, Ravikanth V, *et al.* Chemical Compositions of Metals in Bhasmas and Tibetan Zuotai Are a Major Determinant of Their Therapeutic Effects and Toxicity. *Evid-based Compl Alt*. 2019, Article ID 1697804.
 - 41 夏政华, 李岑, 毕宏涛, 等. 藏药佐太和甲基汞对神经细胞 Neuro-2a 毒性的差异比较. 甘肃农业大学学报, 2021, 56(1):29-36.
 - 42 耿卢婧, 李岑, 夏政华, 等. 佐太、 β -HgS、HgCl₂ 对 PC12 细胞活性和凋亡相关基因表达影响的比较. 中成药, 2019, 41(3):543-548.
 - 43 Zhang B B, Li W K, Hou W Y, *et al.* Zuotai and HgS differ from HgCl₂ and methyl mercury in Hg accumulation and toxicity in weanling and aged rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 331:76-84.
 - 44 郑植元, 李岑, 张明, 等. 含 HgS 传统药物朱砂和佐太中汞的胃肠道溶出及吸收蓄积研究. 中国中药杂志, 2015, 40(12):2455-2460.
 - 45 刘志滔, 张明, 耿卢婧, 等. 藏药佐太中单质硫对 β -HgS 中汞溶出的影响. 甘肃农业大学学报, 2020, 55(6):19-25, 33.
 - 46 夏振江, 魏立新, 王东平, 等. 藏药炮制品“佐太”的质量标准研究. 中药材, 2010, 33(5):688-690.
 - 47 魏立新, 张伯礼. 含重金属传统药物安全性研究进展. 药学进展, 2020, 44(10):759-765.

Process Development and Research Status of Tibetan Medicine Zuotai (Mercury Preparation)

Dou Gaijie¹, Wei Lixin^{2,3}, Zhou Wenbin^{2,3}, Li Xianjia¹

(1. Tibetan Medical College, Qinghai University, Xining 810016, China; 2. CAS Key Laboratory of Tibetan Medicine Research, Northwest Institute of Plateau Biology of Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China; 3. Qinghai Key Laboratory of Tibetan Medicine Pharmacology and Safety Evaluation, Northwest Institute of Plateau Biology of Chinese Academy of Sciences, Xining 810001, China)

Abstract: Zuotai (mercury preparation) is considered the treasure of Tibetan medicine and is commonly referred to as the "King of Medicines". It is widely utilized in clinical practice as a core ingredient in the precious Tibetan medicine compounds, which possesses multiple therapeutic properties such as disease treatment, detoxification, health maintenance, and tonic effect. This paper conducted a comprehensive review of the classical Tibetan medical literature and recent research literature to elucidate the historical development and modern applications of the "Zuotai" concoction method. There are three main representative approaches of Zuotai concoction, including the mercury concoction method in the "Four Medical Tantras" by Udo-Yundan Pao (708-833), the concoction method in the "Mercury Concoction Classics" by Dongshun Nu Gyatso (13th century), and the mercury concoction method by Master Tsuru Tsering (1926-2004), who has imparted the Zuotai concoction process since the establishment of New China. In addition, Zuotai has been extensively studied by researchers in the fields of modern pharmacochemistry, pharmacokinetics, and toxicology. Overall, this paper provides a comprehensive review of the concoction methods of "Zuotai" in the classical Tibetan medical literature and modern pharmacological and toxicological research, so as to provide important reference value for in-depth understanding of the origin and history of "Zuotai".

Keywords: Mercury, Zuotai, Concoction, Heavy metal, Safety

(责任编辑: 李青)