

黄丝郁金产地加工与饮片炮制工艺的一体化研究[△]

敖明月^{1*}, 彭颖¹, 东宝花¹, 蒋云秀¹, 廖宇娇¹, 余凌英¹, 陈志敏^{1#}, 胡昌江^{1,2} (1. 成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2. 四川新绿色药业科技发展有限公司, 成都 611900)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)02-0172-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.02.08



摘要 目的 优化黄丝郁金产地加工与饮片炮制的一体化工艺(以下简称“一体化炮制工艺”)。方法 按热浸法测定黄丝郁金中醇溶性浸出物的含量,采用高效液相色谱法测定姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素的含量;在确定产地加工工艺的基础上,以醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量的总评归一(OD)值为考察指标,切片含水量、切片厚度、干燥温度为考察因素,以单因素实验结合星点设计-响应面法优化黄丝郁金的炮制工艺并验证,同时与按2020年版《中国药典》(一部)方法制备的黄丝郁金传统饮片进行比较。**结果** 最优一体化炮制工艺为取新鲜黄丝郁金药材,置于沸水中煮5 min,于50℃烘箱中干燥至切片含水量40%,切2 mm片,再置于50℃烘箱中干燥至饮片含水量≤15.0%。经实验验证,醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量的平均OD值(0.811 3, RSD=2.13%)与预测值(0.848 1)的偏差为4.34%。与传统炮制工艺所得饮片比较,一体化炮制工艺所得黄丝郁金饮片中醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量的OD值均较高。**结论** 优化所得一体化炮制工艺操作简便且稳定、可行。

关键词 黄丝郁金;产地加工与饮片炮制工艺一体化;星点设计-响应面法;含量测定;总评归一值

Study on integrated technology of producing area processing and decoction pieces processing of *Curcuma longa*

AO Mingyue¹, PENG Ying¹, DONG Baohua¹, JIANG Yunxiu¹, LIAO Yujiao¹, YU Lingying¹, CHEN Zhimin¹, HU Changjiang^{1,2} (1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China; 2. Neo-Green Pharmaceutical Co., Ltd., Chengdu 611900, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To optimize the integrated technology of producing area processing and decoction pieces processing of *Curcuma longa* (hereinafter refer to “integrated technology”). **METHODS** The content of ethanol-soluble extract in *C. longa* was determined by hot leaching method; the contents of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin were determined by high performance liquid chromatography. On the basis of identification of producing area processing technology, Using overall desirability (OD) value of the contents of ethanol-soluble extract, curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin as evaluation indexes, moisture content, slice thickness and drying temperature as factors, the integrated technology of *C. longa* was optimized by single factor tests combined with central composite design-response surface method, and the validation tests were conducted. At the same time, prepared product was compared with traditional decoction pieces prepared according to 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia* (part I). **RESULTS** The best integrated technology was that the fresh *C. longa* was boiled in boiling water for 5 min, dried at 50℃ to 40% water content, cut into 2 mm thin slices, and dried at 50℃ until moisture content not exceeding 15.0%. After validation, The deviation between the average OD value (0.811 3, RSD=2.13%) and the predicted value (0.848 1) of the contents of ethanol-soluble extract, curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin was 4.34%. OD value of the contents of ethanol-soluble extract, curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin in decoction pieces prepared by integrated technology were all higher than those prepared by traditional technology. **CONCLUSIONS** The process optimized in this study is simple, stable and feasible.

KEYWORDS *Curcuma longa*; integrated technology of producing area processing and decoction pieces processing; central composite design-response surface method; content determination; overall desirability

[△] 基金项目:中国博士后科学基金面上资助项目(No.2020M6735-67XB);四川省科技计划项目(No.20ZDYF1642);成都中医药大学西南特色中药资源重点实验室人才科研提升计划基金资助项目

* 硕士研究生。研究方向:中药药剂学。E-mail:2544114887@qq.com

通信作者:讲师,博士。研究方向:中药炮制。E-mail:chenzhimin@cdutcm.edu.cn

黄丝郁金为姜科植物姜黄 *Curcuma longa* L. 的干燥块根,是著名的川产道地药材,具有活血止痛、行气解郁、清心凉血、利胆退黄之功,主要用于中医治疗胸肋刺痛、胸痹心痛、经闭痛经、乳房胀痛、热病神昏、癫痫发狂、血热吐衄、黄疸尿赤等症^[1]。现代药理研究表明,黄丝郁金具有抗炎、镇痛、抗血小板聚集、抗凝血、抗氧化、

抗抑郁、降血脂和保肝等作用^[2-6]。黄丝郁金主要含有挥发油和姜黄素类等成分。其中,挥发油具有明显的抗氧化、抗感染、抗真菌、抗肿瘤、降血脂、保肝等作用^[7];姜黄素类成分为黄丝郁金的主要活性成分之一,也是目前研究较多的成分^[8-9],以姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素为代表,具有改善血液流变性、抗肿瘤、抗血栓、抗炎等作用^[10-12],

黄丝郁金从新鲜药材到饮片需要经过产地加工、饮片炮制两个环节,其中产地加工由种植农户完成,即在冬季茎叶枯萎后采挖,除去泥沙和细根,蒸或煮至透心,干燥;饮片炮制则由生产企业将经产地加工后的黄丝郁金药材再洗净、润透、切薄片、干燥。上述过程主要存在以下问题:(1)农户产地加工过程无明确的工艺参数标准,操作随意性较大;(2)药材质地坚硬、不易润透,易出现外软内硬、皮心分离等现象;(3)重复水处理、干燥过程易造成有效成分损失,严重影响饮片质量;(4)市场上只有极少数的黄丝郁金饮片能满足2020年版《中国药典》(一部)中切薄片(厚度1~2 mm)的要求,大多为厚片、不规则碎块等,不利于炒黄丝郁金、醋黄丝郁金、酒黄丝郁金等炮制品的生产,并可能会影响黄丝郁金及其炮制品中有效成分的含量^[13]。

为了进一步提高黄丝郁金饮片的质量,减少炮制加工过程中的重复环节,规范炮制加工工艺,减少有效成分损失,可将黄丝郁金的产地加工与饮片炮制工艺进行整合(以下简称“一体化炮制工艺”),即在产地采收黄丝郁金后由企业直接趁鲜蒸或煮,再烘干、切片、干燥。基于此,本研究采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法测定了黄丝郁金饮片中姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量;在单因素实验的基础上,以姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素及醇溶性浸出物含量的总评归一(overall desirability, OD)值为考察指标,以切片含水量、切片厚度、干燥温度为考察因素,采用星点设计-效应面法^[14]优化黄丝郁金的一体化炮制工艺并进行验证;将所得一体化炮制饮片的浸出物、姜黄素类成分的含量与按2020年版《中国药典》(一部)方法^[1]制得的黄丝郁金传统饮片进行比较,旨在为黄丝郁金饮片的一体化炮制工艺提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有ZULC-203型HPLC仪(日本Shimadzu公司)、BP110S型十万分之一分析天平(德国Sartorius公司)、DHS-10A型快速水分测定仪[邦西仪器科技(上海)有限公司]、TW-2000W型可控调温电炉(郸县永信电器厂)、DHG-9240型电热鼓风干燥箱(上海

索谱仪器有限公司)、HH-S8型电热恒温水浴锅(北京科伟永兴仪器有限公司)、KQ-300E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)、ST-815型转盘式切药机(瑞安市赛特机电有限公司)等。

1.2 主要药品与试剂

姜黄素对照品(批号CHB190127)、去甲氧基姜黄素对照品(批号CHB181226)、双去甲氧基姜黄素对照品(批号CHB190121)均购自成都克洛玛生物科技有限公司,纯度均大于98%;乙腈、冰醋酸均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯净水。

新鲜黄丝郁金药材于2020年3月采自四川省双流区金桥镇舟渡村,经成都中医药大学药学院胡昌江教授鉴定为姜科植物姜黄*C. longa* L.的块根。

2 方法与结果

2.1 黄丝郁金的炮制

2.1.1 传统黄丝郁金饮片 取新鲜黄丝郁金药材,蒸或煮至透心,干燥,润透,切薄片,再干燥,即得^[1]。

2.1.2 黄丝郁金一体化炮制饮片 取新鲜黄丝郁金药材,蒸或煮至透心,干燥至七八成干^[15],切薄片,再干燥,即得。

2.2 醇溶性浸出物的含量测定

以稀乙醇(取乙醇529 mL,加水稀释至1 000 mL)为溶剂,按2020年版《中国药典》(四部)通则“2201 浸出物测定法”项下热浸法操作,测定样品中醇溶性浸出物的含量^[16]。

2.3 姜黄素类成分的含量测定

2.3.1 色谱条件 以YMC C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱,以乙腈-1%冰醋酸溶液(60:40, V/V)为流动相;检测波长为420 nm;柱温为30 ℃;流速为1.0 mL/min;进样量为10 μL^[17]。

2.3.2 混合对照品溶液的制备 分别精密称取姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素对照品适量,置于10 mL棕色量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制得上述成分质量浓度分别为1.035、0.634、1.184 mg/mL的单一对照品贮备液。分别吸取上述各单一对照品贮备液193、78、42 μL,置于5 mL棕色量瓶中,加甲醇定容,摇匀,即得上述成分质量浓度分别为0.039 9、0.009 9、0.009 9 mg/mL的混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 取黄丝郁金饮片粉末(过三号筛)1 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入甲醇25 mL,称定质量,超声(功率600 W,频率40 kHz)处理30 min,取出,冷却,再次称定质量,用甲醇补足缺失的质量,摇匀,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3.4 专属性考察 取空白溶液(甲醇)、混合对照品溶

液、供试品溶液适量,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,各成分分离度均大于1.5,理论板数按姜黄素峰计均不低于10 000,空白溶液对测定无干扰。结果见图1。

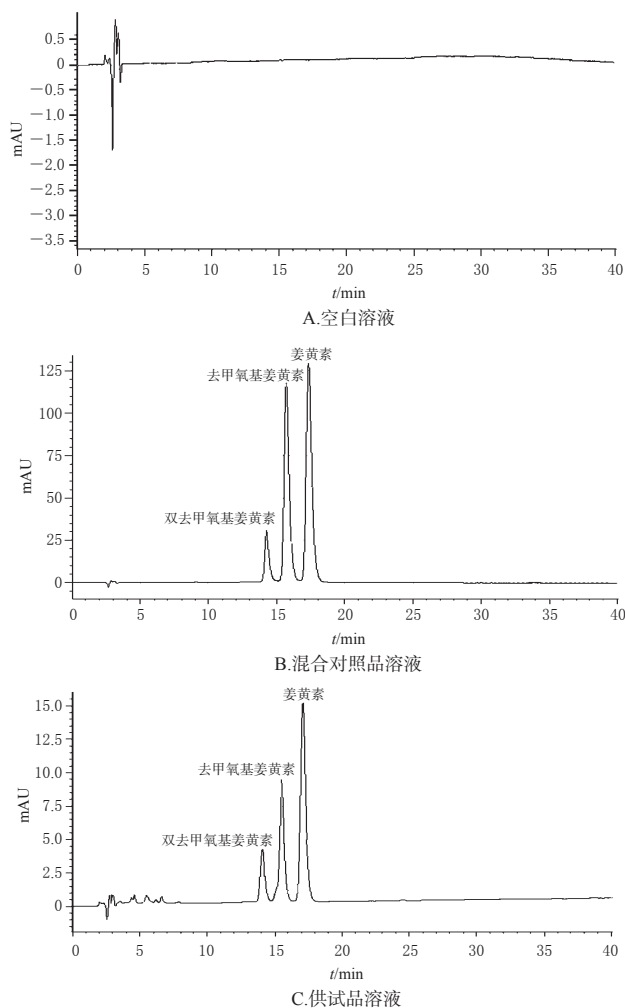


图1 姜黄素等3种成分定量分析专属性考察的HPLC图

2.3.5 线性关系考察 取“2.3.2”项下混合对照品溶液适量,按“2.3.1”项下色谱条件分别进样1、5、10、15、20、30 μL ,记录峰面积。以各待测成分进样量($X, \mu\text{g}$)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表1。

表1 姜黄素等3种成分的回归方程与线性范围

待测成分	回归方程	R^2	线性范围/ μg
姜黄素	$Y=167.22X-0.0468$	0.999 9	0.039 9~1.197 0
去甲氧基姜黄素	$Y=156.52X+0.0322$	0.999 9	0.009 9~0.297 0
双去甲氧基姜黄素	$Y=159.37X+0.0304$	0.999 9	0.009 9~0.297 0

2.3.6 精密度试验 取“2.3.2”项下混合对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果显示,姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素峰面积的RSD分别为0.08%、0.14%、0.11% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 取“2.3.3”项下供试品溶液,分别于

室温下放置0、2、6、8、12、16、24 h时按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示,姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素峰面积的RSD分别为1.02%、1.27%、1.05% ($n=7$),表明供试品溶液于室温下放置24 h内稳定性良好。

2.3.8 重复性试验 取黄丝郁金饮片粉末1 g,共6份,精密称定,按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按标准曲线法计算样品的含量。结果显示,姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量的RSD分别为2.42%、1.22%、2.00% ($n=6$),表明方法重复性良好。

2.3.9 加样回收率试验 取已知含量的黄丝郁金饮片粉末,每份0.5 g,共6份,精密称定,分别加入“2.3.2”项下各单一对照品贮备液,按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率。结果见表2。

表2 姜黄素等3种成分的加样回收率试验结果($n=6$)

待测成分	取样量/ g	已知量/ mg	加入量/ mg	测定量/ mg	加样回收率/ %	平均加样回 收率/%	RSD/ %
姜黄素	0.508 8	0.468 9	0.500 0	0.970 8	100.39	100.58	2.02
	0.508 1	0.468 1	0.500 0	0.975 6	101.49		
	0.509 9	0.470 4	0.500 0	0.988 6	103.63		
	0.501 6	0.462 8	0.500 0	0.950 8	97.60		
	0.503 3	0.464 3	0.500 0	0.961 2	99.37		
	0.505 6	0.466 5	0.500 0	0.971 5	101.01		
去甲氧基姜黄素	0.508 8	0.327 3	0.328 0	0.659 2	101.19	100.56	1.61
	0.508 1	0.326 8	0.328 0	0.655 6	100.25		
	0.509 9	0.328 4	0.328 0	0.667 5	103.39		
	0.501 6	0.323 0	0.328 0	0.646 3	98.56		
	0.503 3	0.324 1	0.328 0	0.651 6	99.84		
	0.505 6	0.325 6	0.328 0	0.654 1	100.15		
双去甲氧基姜黄素	0.508 8	0.103 3	0.105 2	0.210 9	102.28	101.51	1.63
	0.508 1	0.103 1	0.105 2	0.210 9	102.47		
	0.509 9	0.103 6	0.105 2	0.212 4	103.41		
	0.501 6	0.101 9	0.105 2	0.205 8	98.76		
	0.503 3	0.102 3	0.105 2	0.208 0	100.48		
	0.505 6	0.102 7	0.105 2	0.209 6	101.62		

2.3.10 含量测定 取黄丝郁金饮片,按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并按标准曲线法计算样品的含量。每样品平行测定3次,取平均值。

2.4 OD值的计算

为了使实验结果能够较为全面地反映黄丝郁金的质量,本研究利用Hassan法^[18]对测得的姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素及醇溶性浸出物含量进行归一化处理[将各成分含量的数值标准化为0~1]后,以其OD值作为评价指标进行后续实验。 $d_i=(y_i-y_{\min})/(y_{\max}-y_{\min})$, $OD=(d_1 \times d_2 \times \dots \times d_n)^{1/n}$ 。式中, d_i 表示某指标成分归一化后的含量, y_i 表示某成分归一化前的含量,

y_{\min} 表示某成分归一化前的最小含量, y_{\max} 表示某成分归一化前的最大含量。OD值越高,表示黄丝郁金的质量越好^[19]。

2.5 产地加工方式的确定

新鲜黄丝郁金的传统产地加工方式为蒸或煮至透心。本课题组前期在道地产区(四川双流、崇州)调研发现,煮法较蒸法常用,一般煮1 h可至透心。通过前期预实验对鲜切、蒸法、煮法等3种不同加工方式进行比较后发现,蒸法与煮法的OD值相差不大,且黄丝郁金中姜黄素等有效成分的含量均比鲜切高,结合生产实际,煮法较蒸法更简便易行,故选择产地加工方式为煮法。随后,本研究进一步考察了不同沸水煮制时间(5、15、30、45、60 min)对黄丝郁金饮片质量的影响。结果显示,随着煮制时间的延长,OD值总体呈逐渐降低的趋势,在煮制5 min时,OD值最高。为了减少有效成分的损失,本研究选择沸水煮制5 min。结果见表3。

表3 不同沸水煮制时间的考察结果

煮制时间/ min	醇溶性浸出物/ %	姜黄素/ (mg/g)	去甲氧基姜黄/ (mg/g)	双去甲氧基姜黄素/ (mg/g)	OD值
5	18.42	0.22	0.07	0.17	0.857
15	17.23	0.19	0.06	0.14	0.652
30	14.49	0.13	0.04	0.09	0.231
45	15.01	0.18	0.05	0.10	0.364
60	14.86	0.14	0.05	0.09	0.310

2.6 炮制工艺的优化

2.6.1 单因素实验 本课题组前期调研及预实验结果显示,新鲜黄丝郁金药材的切片含水量、切片厚度、烘干温度对其有效成分姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素及醇溶性浸出物含量的影响较大,故选择上述3个因素进行单因素实验。

(1)切片含水量:由于新鲜黄丝郁金药材的含水量较高,故在切片前需要干燥1次,以防止发霉、变质,便于储藏,但干燥又不宜彻底,以免造成后续切片困难。经前期预实验结果显示,使用快速水分测定仪(下同)测得新鲜黄丝郁金药材的含水量为60%左右,故本研究选择切片含水量60%、50%、40%、30%、20%进行单因素实验。取新鲜黄丝郁金药材适量,置于沸水中煮5 min,于50℃烘箱中干燥至含水量分别为60%、50%、40%、30%、20%时取出,置于切药机中切2 mm薄片,再置于50℃烘箱中干燥至饮片含水量 $\leq 15.0\%$ ^[1]。取上述经不同工艺炮制的黄丝郁金饮片样品适量,粉碎,过三号筛,取粉末,按“2.2”“2.3.10”“2.4”项下方法测定醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量并计算OD值。结果显示,不同切片含水量的黄丝郁金饮片的OD值分别为0.525、0.582、0.625、0.707、0.734,表明随着切片含水量的降低,OD值逐渐增大,当切片含

水量为20%时,OD值为最高,故选择后续实验的切片含水量为20%~60%。

(2)切片厚度:2020年版《中国药典》(一部)规定,黄丝郁金应切薄片(厚度1~2 mm)^[1],而多地炮制规范中有黄丝郁金切厚片(2~4 mm)的规定^[20-23],故本研究选择切片厚度1、2、3、4 mm进行单因素实验。取新鲜黄丝郁金药材适量,置于沸水中煮5 min,于50℃烘箱中干燥至切片含水量为20%,再分别置于切药机中切成1、2、3、4 mm的药片,随后于50℃烘箱中干燥至饮片含水量 $\leq 15.0\%$ ^[1]。取上述经不同工艺炮制的黄丝郁金饮片样品适量,粉碎,过三号筛,取粉末,按“2.2”“2.3.10”“2.4”项下方法测定醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量并计算OD值。结果显示,不同切片厚度的黄丝郁金饮片的OD值分别为0.904、0.702、0.197、0.239,表明随着切片厚度的增加,OD值有所降低,当切片厚度为1 mm时,OD值为最高,故选择后续实验的切片厚度为1~3 mm。

(3)干燥温度:由于黄丝郁金药材中含有挥发油,因此干燥温度不宜超过60℃^[24],故本研究选择干燥温度为30、40、50、60℃进行单因素实验。取新鲜黄丝郁金药材适量,置于沸水中煮制5 min,于50℃烘箱中干燥至切片含水量为20%,置于切片机中切2 mm薄片,再分别于30、40、50、60℃烘箱中干燥至饮片含水量 $\leq 15.0\%$ ^[1]。取上述经不同工艺炮制的黄丝郁金饮片样品适量,粉碎,过三号筛,取粉末,按“2.2”“2.3.10”“2.4”项下方法测定醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量并计算OD值。结果显示,不同干燥温度所得黄丝郁金饮片的OD值分别为0.731、0.709、0.812、0.869,表明随着干燥温度的增加,OD值逐渐增大,当干燥温度为60℃时,OD值为最高,故选择后续实验的干燥温度为40~60℃。

2.6.2 星点设计-响应面优化实验 对上述单因素实验中筛选出的可能会影响黄丝郁金饮片炮制工艺的因素进行优化,以醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量的OD值为考察指标,切片含水量(A)、切片厚度(B)和干燥温度(C)为考察因素,每个因素选取3个水平,采用3因素3水平星点设计实验,利用Design-Expert 8.0.6软件对黄丝郁金饮片的一体化炮制工艺进行优化。黄丝郁金饮片炮制工艺的因素与水平见表4,实验设计方案与结果见表5。

表4 黄丝郁金饮片炮制工艺的因素与水平

水平	A/%	B/mm	C/℃
-1	20	1	40
0	40	2	50
1	60	3	60

表5 黄丝郁金饮片炮制工艺的实验设计方案与结果

试验号	A	B	C	醇溶性浸出物/ %	姜黄素/ (mg/g)	去甲氧基姜黄素/ (mg/g)	双去甲氧基姜黄素/ (mg/g)	OD值
1	0	1	1	17.99	1.13	0.76	0.25	0.686 4
2	0	-1	-1	16.34	1.30	0.88	0.30	0.364 6
3	0	0	0	17.64	1.26	0.83	0.29	0.834 5
4	-1	0	-1	17.39	1.05	0.73	0.27	0.576 6
5	1	0	1	17.31	1.13	0.73	0.24	0.546 5
6	0	0	0	17.66	1.26	0.83	0.29	0.846 0
7	0	0	0	17.54	1.26	0.83	0.29	0.821 1
8	1	1	0	17.34	1.14	0.76	0.27	0.748 1
9	0	-1	1	17.44	0.83	0.52	0.18	0.105 8
10	-1	1	0	17.21	1.06	0.71	0.24	0.497 2
11	0	0	0	17.77	1.26	0.83	0.29	0.847 5
12	-1	0	1	17.33	1.06	0.69	0.22	0.433 6
13	0	1	-1	17.27	0.94	0.61	0.22	0.230 4
14	1	-1	0	17.57	0.97	0.65	0.23	0.221 4
15	-1	-1	0	17.76	1.30	0.91	0.31	0.655 3
16	0	0	0	17.40	1.26	0.83	0.29	0.847 3
17	1	0	-1	17.00	0.96	0.66	0.21	0.319 7

利用 Design Expert 8.0.6 软件对切片含水量、切片厚度和干燥温度进行二项式拟合,得拟合方程为 $OD = 0.843 - 0.041A + 0.116B + 0.035C + 0.170AB + 0.092AC + 0.184BC - 0.093A^2 - 0.227B^2 - 0.284C^2$ 。该二项式拟合方程的相关系数(R^2)为 0.992 9,模型的 $P < 0.000 1$,表明拟合的模型能够对黄丝郁金饮片的炮制工艺优化进行分析、预测;拟合方程的失拟项检验差异无统计学意义($P = 0.052 2 > 0.05$),表明模型的拟合度良好,残差可能由随机误差产生。3个因素的1次项A、B、C,二次项 A^2 、 B^2 、 C^2 对OD值的影响均有统计学意义($P < 0.01$),表明各因素对OD值的影响并不是简单的线性关系。结果见表6。

表6 黄丝郁金饮片炮制工艺的方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度	F	P
模型	0.990	9	250.52	<0.000 1
A	0.013	1	30.33	0.000 9
B	0.083	1	188.42	<0.000 1
C	9.870×10^{-3}	1	22.40	0.002 1
AB	0.120	1	266.05	<0.000 1
AC	0.034	1	77.58	<0.000 1
BC	0.130	1	289.87	<0.000 1
A^2	0.037	1	83.07	<0.000 1
B^2	0.200	1	443.91	<0.000 1
C^2	0.320	1	732.84	<0.000 1
残差	3.085×10^{-3}	7		
失拟项	2.554×10^{-3}	3	6.42	0.052 2
误差	5.304×10^{-4}	4		
总离差	1.000	16		

采用 Design Expert 8.0.6 软件绘制任意2个因素对OD值影响的响应面图,详见图2。结果显示,因素A与因素B、因素A与因素C、因素B与因素C的交互作用显著。

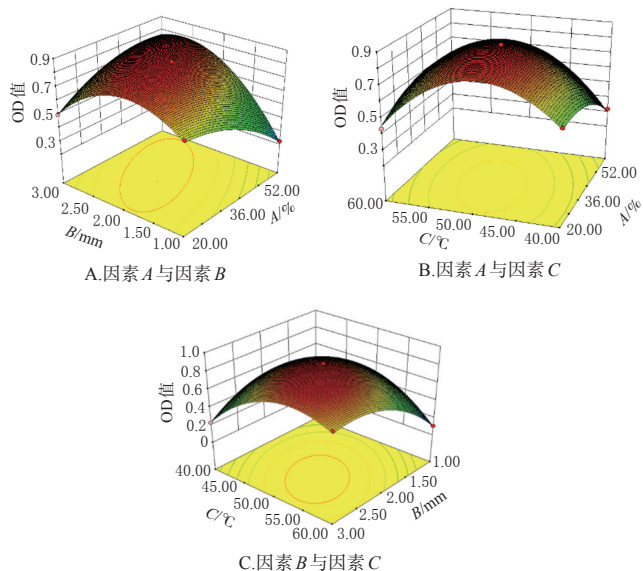


图2 各因素交互作用的响应面图

2.6.3 最优炮制工艺的确定 采用 Design Expert 8.0.6 软件对拟合方程进行求解,得到黄丝郁金的炮制工艺为切片含水量 38.89%、切片厚度 2.09 mm、干燥温度 50.04 °C,预测OD值为 0.848 1。根据实际操作,最终确定最优炮制工艺为切片含水量 40%、切片厚度 2 mm、干燥温度 50 °C。最优一体化炮制工艺为取新鲜黄丝郁金药材,置于沸水中煮 5 min后,于 50 °C烘箱中干燥至切片含水量 40%,切 2 mm片,再于 50 °C烘箱中干燥至切片含水量 $\leq 15.0\%$ 。

2.6.4 验证实验 取新鲜黄丝郁金药材,按“2.6.3”项下最优一体化炮制工艺平行制备 3批黄丝郁金饮片适量,粉碎,过三号筛,取粉末,按“2.2”“2.3.10”“2.4”项下方法测定醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量并计算OD值,详见表7。由表7可知,一体化炮制工艺所得黄丝郁金饮片中4种成分含量的平均OD值(0.811 3)与预测值(0.848 1)的偏差为 4.34% ($RSD = 2.13\%$) [偏差 = (预测值 - 实测值) / 预测值 $\times 100\%$],表明所得一体化炮制工艺可靠、稳定、重现性好。

表7 黄丝郁金饮片的一体化炮制工艺验证结果

批次	醇溶性浸出物/%	姜黄素/(mg/g)	去甲氧基姜黄/(mg/g)	双去甲氧基姜黄/(mg/g)	OD值
S1	17.74	0.949 3	0.632 6	0.198 8	0.829 0
S2	16.78	1.005 5	0.666 3	0.208 7	0.810 4
S3	17.33	1.019 4	0.652 4	0.202 9	0.794 5
平均值	17.28	0.991 4	0.650 4	0.203 5	0.811 3
RSD, %	2.78	3.74	2.60	2.44	2.13

2.7 一体化炮制工艺与传统工艺的比较

取新鲜黄丝郁金药材,按“2.6.3”项下最优一体化炮制工艺制备 3批黄丝郁金饮片(编号YT-1~YT-3),共耗时 27 h;同时,按 2020年版《中国药典》(一部)郁金项下

方法^[1]制备3批传统饮片(编号CT-1~CT-3),共耗时85 h。取上述6批黄丝郁金饮片样品适量,粉碎,过三号筛,取粉末,按“2.2”“2.3.10”“2.4”项下方法测定醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素的含量并计算OD值。结果见图3、表8。



A.一体化炮制工艺饮片

B.传统工艺饮片

图3 黄丝郁金一体化炮制工艺饮片与传统饮片的外观比较

表8 黄丝郁金一体化炮制工艺饮片与传统饮片中相关指标的含量测定结果比较(n=3)

方式	编号	醇溶性浸出物/ %	姜黄素/ (mg/g)	去甲氧基姜黄/ (mg/g)	双去甲氧基姜黄/ (mg/g)	OD值
一体化炮制工艺	YT-1	17.12	0.988 2	0.651 1	0.200 7	0.809 4
	YT-2	17.28	0.941 7	0.620 5	0.206 4	0.795 3
	YT-3	17.64	1.002 5	0.649 3	0.210 9	0.834 8
	平均值	17.35	0.977 5	0.640 3	0.206 0	0.813 2
	RSD, %	1.54	3.25	2.68	2.48	2.46
传统炮制工艺	CT-1	15.64	0.786 2	0.533 5	0.156 6	0.348 6
	CT-2	15.50	0.758 7	0.533 1	0.157 2	0.332 2
	CT-3	15.32	0.775 9	0.539 9	0.159 2	0.338 0
	平均值	15.49	0.773 6	0.535 5	0.157 7	0.339 6
	RSD, %	1.04	1.80	0.71	0.86	2.45

由表8可知,与传统炮制工艺所得饮片比较,一体化炮制工艺所得黄丝郁金饮片中醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量的OD值均较高,表明一体化炮制工艺可行。

3 讨论

近年来,中药材产地加工与饮片炮制工艺的一体化研究越来越受到学者们的关注,目前已有关于川芎、黄芪、虎杖、黄精、大黄等的一体化炮制研究^[24-28],均验证了一体化炮制工艺的可行性,提示发展一体化炮制工艺势必成为一种趋势。黄丝郁金作为著名川产道地药材,现有研究主要集中在其炮制工艺、化学成分和药效学等方面^[29-30],为从源头上保证黄丝郁金饮片的质量,对其进行产地加工与饮片炮制工艺的一体化研究具有现实指导意义。

新鲜黄丝郁金含水量丰富,易腐烂,不易长时间放置,经蒸或煮后存放时间可延长。本课题组前期调研发现,黄丝郁金产地加工条件相对落后,干燥方式主要为露天晒干,干燥时间视天气情况而定,一般需要10~15

d,若遇阴雨天气,则需要更长时间,故2020年版《中国药典》(一部)中“蒸或煮至透心”是为防止干燥过程中药材发霉、变质而制定的。本研究也发现,随着煮制时间延长,黄丝郁金中有效成分含量逐渐降低,故为能最大限度地保存药材的有效成分,最终确定产地加工方式为将新鲜黄丝郁金药材以沸水煮5 min,最优炮制工艺为切片含水量40%、切片厚度2 mm、干燥温度50℃。经验证,优化后黄丝郁金饮片中姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素及醇溶性浸出物含量的平均OD值(0.811 3, RSD=2.13%)与预测值(0.848 1)的偏差为4.34%,表明优化所得一体化炮制工艺稳定、可行。与传统炮制工艺所得饮片比较,一体化炮制工艺所得黄丝郁金饮片中醇溶性浸出物及姜黄素、去甲氧基姜黄素、双去甲氧基姜黄素含量的OD值均较高,表明一体化炮制工艺较传统工艺更好,主要体现在以下几方面:(1)一体化炮制工艺可明显缩短加工周期,仅为传统工艺的1/3;(2)一体化炮制工艺制备的饮片片型、颜色均优于传统工艺饮片,碎片较少。一体化炮制工艺不仅明确了具体的工艺参数,还提高了饮片生产过程的可控性,为黄丝郁金饮片生产模式的改进提供了科学依据,也为其后期化学成分含量、药效学等相关研究的开展奠定了基础。由于受实验条件的限制,本研究选择的黄丝郁金药材比较单一、局限,其一体化炮制工艺是否适用于郁金其余3个品种(温郁金、桂郁金、绿丝郁金)仍有待进一步验证;此外,本研究结果是在实验室小批量背景下确定的,所得一体化炮制工艺是否适用于工业化、大规模生产尚有待进一步考察。

综上所述,优化所得黄丝郁金的一体化炮制工艺操作简便且稳定、可行。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:217.
- [2] 李灵,陈健,郭炜,等.基于网络药理学中药郁金治疗抑郁症作用机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(2):121-125.
- [3] 石典花,苏本正,张军,等.郁金4种基源饮片的止痛作用及其水提物中莪术烯醇含量的比较研究[J].中国药房,2020,31(18):2209-2213.
- [4] 刘雯雪,王昭懿,赵崇军,等.黄丝郁金挥发油含量测定及指纹图谱的建立[J].中草药,2018,49(24):5923-5928.
- [5] 张尚霞,王宇红,龙红萍,等.基于UPLC-Q-TOF-MS法的郁金水提物的化学成分研究[J].中南药学,2021,19(5):820-826.
- [6] CHEN Z M, HU L, LIAO Y J, et al. Different processed

- products of curcumae Radix regulate pain-related substances in a rat model of qi stagnation and blood stasis[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 242.
- [7] 哈斯毕力格,阿拉腾其木格.姜黄挥发油的研究进展[J]. *中国民族医药杂志*, 2015, 21(6): 43-46.
- [8] 刘雯雪.中药黄丝郁金的质量控制及其抗炎活性的初步研究[D].北京:北京中医药大学, 2019.
- [9] 仇瑜,张洪兵,郭虹,等.姜黄的研究进展及质量标志物: Q-Marker 的预测分析[J]. *中草药*, 2021, 52(15): 4700-4710.
- [10] SUN W, WANG S, ZHAO W W, et al. Chemical constituents and biological research on plants in the genus *Curcuma*[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(7): 1451-1523.
- [11] MEMARZIA A, KHAZDAIR M R, BEHROUZ S, et al. Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Curcuma longa* and curcumin, an updated and comprehensive review [J]. *Biofactors*, 2021, 47(3): 311-350.
- [12] KEIHANIAN F, SAEIDINIA A, BAGHERI R K, et al. Curcumin, hemostasis, thrombosis, and coagulation[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(6): 4497-4511.
- [13] 陈志敏,权亮,周海婷,等.郁金炮制沿革及质量评价方法研究现状[J]. *中草药*, 2018, 49(16): 3969-3976.
- [14] 郭振宇,张毅,张正锋,等.星点设计-响应面法优化川党参产地加工炮制一体化工艺研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(11): 1385-1390.
- [15] 赵永峰.郁金标准化及其药效学研究[D].成都:成都中医药大学, 2018.
- [16] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社, 2020: 202.
- [17] 李文兵,卢君蓉,胡麟,等.一测多评法测定姜黄中姜黄素、去甲氧基姜黄素和双去甲氧基姜黄素[J]. *中草药*, 2017, 48(3): 573-577.
- [18] 赵重博,王晶,吴建华,等.响应面法优化秦皮产地加工与饮片炮制一体化工艺研究[J]. *中草药*, 2018, 49(20): 4753-4759.
- [19] 吴伟,崔光华,陆彬.实验设计中多指标的优化:星点设计和总评“归一值”的应用[J]. *中国药理学杂志*, 2000, 35(8): 530-533.
- [20] 北京市药品监督管理局.北京市中药饮片炮制规范:2008年版[S].北京:化学工业出版社, 2010: 64.
- [21] 吉林省卫生厅.吉林省中药炮制标准[S].长春:吉林科学技术出版社, 1987: 25.
- [22] 浙江省食品药品监督管理局.浙江省中药炮制规范:2015年版[S].北京:中国医药科技出版社, 2016: 91.
- [23] 林亚平,贵州省食品药品监督管理局.贵州省中药饮片炮制规范:2005版[S].贵阳:贵州科技出版社, 2005: 152.
- [24] 吴情梅,刘晓芬,连艳,等.川芎产地加工与饮片炮制一体化工艺研究[J]. *中草药*, 2019, 50(16): 3808-3814.
- [25] 吴红伟,李东辉,边甜甜,等.基于响应面法结合熵权法多指标优选黄芪药材产地加工炮制一体化工艺[J]. *中草药*, 2021, 52(19): 5854-5861.
- [26] 朱映睿.虎杖产地加工与炮制生产一体化关键技术研究[D].武汉:湖北中医药大学, 2021.
- [27] 李瑞.黄精产地加工-炮制一体化研究[D].长沙:湖南中医药大学, 2020.
- [28] 辛二旦,司昕蕾,边甜甜,等.基于响应面法的大黄产地加工炮制一体化工艺研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(5): 53-57.
- [29] 赵永峰,陈志敏,权亮,等.多指标层次分析法结合 D-最优设计响应面法优化黄丝郁金酒炙工艺[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(5): 67-70.
- [30] 权亮,赵永峰,陈志敏,等.基于信息熵赋值法的正交联用 Box-Behnken 设计-响应面法优化黄丝郁金醋炙工艺研究[J]. *中草药*, 2018, 49(8): 1823-1828.

(收稿日期:2021-08-14 修回日期:2021-12-03)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅