

# 马齿苋炭炮制工艺优化及其对痔疮模型大鼠症状的改善作用<sup>Δ</sup>

王炳然\*, 陈晶, 李昕瞳, 蒋常鹏, 张淼, 马启凤, 高红梅<sup>#</sup>(长春中医药大学药学院, 长春 130117)

中图分类号 R283.3;R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)05-0592-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.05.14



**摘要** 目的 优化马齿苋炭的炮制工艺,并探讨其对痔疮模型大鼠的改善作用。方法 采用Box-Behnken设计-响应面法,以鞣质含量、水溶性浸出物含量以及外观性状的综合评分为指标,考察炒制温度、投药量、炒制时间对马齿苋炭炮制工艺的影响,优选出最优工艺参数,并进行验证。以最优炮制工艺制得的马齿苋炭(0.8 g/mL)外敷痔疮模型大鼠,每天给药1次,连续11 d;末次给药后,对大鼠肛周病理情况进行评分,并检测其血清中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 的水平。结果 马齿苋炭最优炮制工艺为炒制温度200℃、投药量150 g、炒制时间14 min。最优炮制工艺的验证实验结果显示,马齿苋炭的综合评分为92.57,与预测值(96.56)的相对误差为-4.13%。经最优炮制工艺制得的马齿苋炭以0.8 g/mL的糊状外敷,可明显促进痔疮模型大鼠创面愈合,显著减少渗出液量,显著降低血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平。结论 优化后的马齿苋炭炮制工艺具有可行性;经最优炮制工艺制得的马齿苋炭对痔疮模型大鼠症状具有良好的改善作用。

**关键词** 马齿苋炭;炮制工艺;工艺优化;痔疮;大鼠

## Optimization of processing technology of *Portulaca oleracea* charcoal and its improvement effect on the symptom of hemorrhoid model rats

WANG Bingran, CHEN Jing, LI Xintong, JIANG Changpeng, ZHANG Miao, MA Qifeng, GAO Hongmei (School of Pharmacy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To optimize the processing technology of *Portulaca oleracea* charcoal, and to investigate its improvement effect on the symptom of hemorrhoid model rats. **METHODS** The effects of roasting temperature, dosage and roasting time on the processing technology of *P. oleracea* charcoal were investigated with Box-Behnken response surface methodology using comprehensive score of tannin content, water-soluble extract content and appearance properties as the index. The optimal process parameters are selected and verified. The hemorrhoid model rats were treated with *P. oleracea* charcoal (0.8 g/mL) prepared by the optimal processing technology, once a day, for 11 days. After last medication, the perianal pathological score of hemorrhoid model rats were performed; serum levels of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) and IL-1 $\beta$  were detected. **RESULTS** The optimal processing technology of *P. oleracea* charcoal included roasting temperature of 200℃, dosage of 150 g and roasting time of 14 min. Results of validation test showed that the comprehensive score of *P. oleracea* charcoal was 92.57, and relative error of it with predicted value (96.59) was -4.13%. External use of *P. oleracea* charcoal 0.8 g/mL prepared by the optimal processing technology could significantly promote the wound healing of hemorrhoid model rats, reduced the amount of exudate, and decreased the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  in serum. **CONCLUSIONS** The optimized processing technology of *P. oleracea* charcoal is feasible. *P. oleracea* charcoal prepared by the optimized processing technology has good curative effect on the symptom of hemorrhoid model rats.

**KEYWORDS** *Portulaca oleracea* charcoal; processing technology; technology optimization; hemorrhoid; rat

马齿苋是马齿苋科植物马齿苋 *Portulaca oleracea* L.的干燥地上部分,其性寒,味酸,具有清热利湿、解毒、止血的功效<sup>[1]</sup>。中医认为脏腑功能失调、风燥湿热下迫、气血瘀滞不行、结而不散、筋脉横解而生痔<sup>[2]</sup>,常使用马齿苋外敷治疗痔疮所导致的出血、红肿、溃疡等<sup>[3]</sup>。制炭作为传统炮制工艺,既可在一定程度上保留生药功效,

又可增强药物的收敛、止血作用<sup>[4]</sup>。马齿苋经武火炒炭后可增强其收敛利湿的作用,促进创面愈合形成焦痂,减少溃疡液渗出,且止血效果优于生品<sup>[5]</sup>。

马齿苋质地疏松,其炒炭过程大多根据人工经验进行控制,具体工艺参数不够明确,无客观、量化的标准,从而导致马齿苋炭的质量差异较大,甚至部分容易出现灰化,不利于马齿苋炭的后续研究及标准化生产。相关研究发现,马齿苋中的鞣质成分不仅具有止血效果,还具有抗炎、抗过敏的作用,是治疗痔疮和溃疡的有效成分<sup>[6]</sup>。同时,马齿苋及其炭品在《中国药典》中暂未规定含量测定项,故水溶性浸出物含量可在一定程度上作为

<sup>Δ</sup> 基金项目:吉林省教育厅科学技术研究项目(No.JJ-KH20210974KJ)

\* 硕士研究生。研究方向:中药炮制关键技术及科学内涵。E-mail:1359219538@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药炮制关键技术及科学内涵。E-mail:gaohm@ccucm.edu.cn

衡量其质量的指标。2020年版《中国药典》(四部)中0213炮制通则规定,制炭应“存性”,即外观及性状是控制炭药质量规范化的重要因素<sup>[1]</sup>。

Box-Behnken设计-响应面法是一种综合设计试验和数学建模的优化方法,通过建立直观的数学模型来表达因素与响应值的联系,可精准地预测最优工艺,更好地体现各因素、指标与效应值之间的关联<sup>[7]</sup>。基于此,笔者采用Box-Behnken设计-响应面法,以鞣质含量、水溶性浸出物含量以及外观性状的综合评分为指标,优化马齿苋炭的炮制工艺,并研究最优炮制工艺制得的马齿苋炭对痔疮模型大鼠症状的改善作用,以期规范马齿苋炭的炮制工艺,为治疗痔疮的新药开发提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有MS-5型炒货机型炒药机、101-3BS型电热鼓风干燥机(常州市金坛迈斯机械有限公司),DE-100型高速万能高速粉碎机(浙江红景天工贸有限公司),UV-2550型紫外分光光度计(日本Shimadzu公司),KQ-250B型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),BT25S型十万分之一电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司),C22-C503型电陶炉(浙江苏泊尔股份有限公司),M200PRO型酶标仪[帝肯(上海)贸易有限公司]。

### 1.2 主要药品与试剂

没食子酸对照品(批号Y19M8C36143,纯度 $\geq 98\%$ )购自上海源叶生物科技有限公司;磷钼钨酸试剂(批号202104031)购自成都艾科达化学试剂有限公司;马应龙痔疮膏(批号210216)购自马应龙药业集团股份有限公司;大鼠肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、IL-1 $\beta$ 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号分别为202109、202109、202106)均购自上海优选生物科技有限公司;马齿苋饮片(批号170112)购自哈尔滨祺功堂中药饮片有限公司,经长春中医药大学药学院蔡广之教授鉴定为马齿苋科植物马齿苋*P. oleracea* L.干燥地上部分。

### 1.3 动物

本研究所用SPF级SD大鼠共40只,雌雄各半,体重180~200 g,购自苏州西山生物科技有限公司,动物生产许可证号为SCXK(辽)2020-0001。

## 2 方法与结果

### 2.1 马齿苋炭样品的制备

参照2020年版《中国药典》(四部)中0213炮制通则项下的炒炭法<sup>[1]</sup>,取马齿苋适量,投入已经预热30 min的炒药机中,炒至表面焦黑色、内部焦褐色时,取出,晾凉。

### 2.2 鞣质的含量测定

参考2020年版《中国药典》(四部)2202鞣质含量测定法<sup>[1]</sup>进行测定。

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取没食子酸对照品2.5 mg,置于50 mL棕色量瓶中,加水定容,摇匀,即得质量浓度为0.05 mg/mL的没食子酸对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取过四号筛的马齿苋炭粉10 g,精密称定,置于250 mL棕色量瓶中,加水定容,密塞;避光静置8 h后,超声(功率250 W,频率40 kHz)提取15 min,放冷后补足减失质量;滤过,取续滤液20 mL置于100 mL棕色量瓶中,加水定容,即得供试品溶液。

2.2.3 检测波长的确定 分别精密量取“2.2.1”“2.2.2”项下对照品、供试品溶液各3 mL,分别置于25 mL棕色量瓶中,加入磷钼钨酸1 mL、水9 mL,再以29%碳酸钠溶液定容,摇匀,静置30 min。以相应试剂为空白,于400~800 nm波长范围内进行紫外全波长扫描。结果显示,对照品溶液和供试品溶液均在760 nm处有最大吸收,因此本研究选择760 nm为检测波长。

2.2.4 线性关系考察 精密吸取对照品溶液0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL,分别置于25 mL棕色量瓶中,加入磷钼钨酸1 mL,再分别加水11.5、11、10、9、8、7 mL,以29%碳酸钠溶液定容,摇匀;静置30 min后,于760 nm波长处测定吸光度。以没食子酸吸光度( $Y$ )为纵坐标、质量浓度( $X$ )为横坐标,绘制标准曲线,得线性回归方程为 $Y=87.34X-0.0524$ ( $r=0.9991$ ),表明没食子酸在0.001~0.01 mg/mL检测质量浓度范围内线性关系良好。

2.2.5 含量测定 精密量取供试品溶液3 mL,置25 mL棕色量瓶中,按“2.2.4”项下“加入磷钼钨酸……于760 nm波长处测定吸光度”方法操作后,根据标准曲线计算供试品溶液中总多酚的含量(以没食子酸计)。精密量取供试品溶液25 mL,加至已盛有0.6 g干酪素的100 mL具塞锥形瓶中,密塞,置于30℃水浴条件下保温1 h;取出振摇混匀,放冷,滤过,精密量取续滤液2 mL,置25 mL棕色量瓶中,按“2.2.4”项下“加入磷钼钨酸……于760 nm波长处测定吸光度”方法操作后,根据标准曲线计算供试品溶液中不被吸附的多酚含量(以没食子酸计)。根据公式计算鞣质含量(鞣质含量=总多酚含量-不被吸附的多酚含量),同时进行空白校正。

2.2.6 精密度试验 精密吸取供试品溶液3.0 mL,按“2.2.5”项下总多酚的含量测定方法测定供试品的吸光度,连续测定6次。结果显示,吸光度的RSD为0.14%( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

2.2.7 重复性试验 取同一批马齿苋炭粉末6份,精密称定,按“2.2.2”项下方法操作,平行制备供试品溶液6份,按“2.2.5”项下方法测定鞣质含量。结果显示,鞣质的平均含量为0.0545%,RSD为0.72%( $n=6$ ),表明该方法重复性良好。

2.2.8 稳定性试验 精密吸取“2.2.2”项下供试品溶液3 mL,于室温放置10、20、30、40、50、60 min后,按“2.2.5”项下总多酚的含量测定方法测定供试品的吸光度。结

果显示,总多酚含量的RSD为1.03% ( $n=6$ ),表明供试品溶液在室温放置60 min内稳定性良好。

2.2.9 加样回收率试验 精密称取已知鞣质含量的马齿苋炭样品粉末6份,分别精密加入没食子酸对照品2.75 mg,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.2.5”项下方法测定鞣质的含量,结果见表1。

表1 鞣质的加样回收率测定结果

称样量/g	样品含量/mg	加入量/mg	测得值/mg	加样回收率/%	平均加样回收率/%	RSD/%
5.000 3	2.73	2.73	5.48	100.73		
5.000 1	2.73	2.73	5.51	101.83		
5.000 3	2.73	2.73	5.38	97.07	100.06	2.18
5.000 2	2.73	2.73	5.42	98.53		
5.000 0	2.73	2.73	5.54	102.93		
4.999 8	2.72	2.73	5.43	99.27		

## 2.3 水溶性浸出物的含量测定

根据2020年版《中国药典》(四部)浸出物测定法项下热浸法(通则2201)<sup>[1]</sup>测定马齿苋炭水溶性浸出物含量。

## 2.4 马齿苋炒炭条件的筛选

“炒炭存性”指药材在制炭时只可部分炭化,未炭化部分仍应保留其固有气味<sup>[8]</sup>。基于此,笔者参考文献[9]方法,对马齿苋炭的外观性状进行评分(评分标准见表2),以初步筛选马齿苋炒炭条件(炒制温度、炒制时间、投药量)。

表2 马齿苋炭外观性状的评分标准

表面颜色	评分	断面颜色	评分	硬度	评分
焦黑色	2	焦褐色	2	质地脆	3
焦褐色	1.5	焦黑色	1	质地酥脆	2
焦黄色	1	灰色或黄色	0	质地稍脆	1
黄褐色或黄色	0.5			质地坚实或细腻	0
灰色	0				
饮片形状	评分	气味	评分		
部分炭化,仍可清晰辨别饮片原形	2	明显焦香气味	1		
全部炭化,可部分辨别饮片原形	1	香气不明显	0		
灰化,不可辨别饮片原形或未炭化	0				

2.4.1 炒制温度的考察 取马齿苋饮片约200 g,共5份,投入已经预热30 min的炒药机中,分别于180、190、200、210、220 °C条件下炒制15 min,取出,晾凉,再进行外观评分。结果显示,当炒制温度为200 °C时,马齿苋炭的外观性状最优,评分为9分。

2.4.2 投药量的考察 取马齿苋饮片约100、200、300、400、500 g,分别投入已经预热30 min的炒药机中,于200 °C条件下炒制15 min,取出,晾凉,再进行外观评分。结果显示,当投药量为200 g时,马齿苋炭的外观性状最优,评分为9分。

2.4.3 炒制时间的考察 取马齿苋饮片约200 g,共5份,投入已经预热30 min的炒药机中,分别于200 °C条件下炒制5、10、15、20、25 min,取出,晾凉,再进行外观评分。结果显示,当炒制时间为15 min时,马齿苋炭的外观性状最优,评分为9分。

## 2.5 Box-Behnken设计-响应面法优化马齿苋炭的炮制工艺

2.5.1 Box-Behnken设计-响应面法实验与结果 基于“2.4”项下炒炭条件筛选结果,为更全面地评价马齿苋炭的质量,笔者以鞣质含量、外观性状以及水溶性浸出物含量的综合评分(参考文献[10-11]方法,设置上述3个指标的权重分别为40%、40%、20%,然后计算综合评分,综合评分=鞣质含量/鞣质含量最大值×40+外观性状评分/外观性状评分最大值×40+水溶性浸出物含量/水溶性浸出物含量最大值×20)为指标,采用Box-Behnken设计-响应面法综合评价炒制温度(A)、投药量(B)、炒制时间(C)对马齿苋炭炮制工艺的影响。Box-Behnken设计-响应面法的因素与水平见表3,实验设计与结果见表4,方差分析结果见表5。

表3 Box-Behnken设计-响应面法的因素与水平

水平	A/°C	B/g	C/min
-1	190	100	10
0	200	200	15
1	210	300	20

表4 Box-Behnken设计-响应面法实验设计与结果

试验号	因素与水平			指标结果			
	A/°C	B/g	C/min	鞣质含量/%	外观性状/分	水溶性浸出物含量/%	综合评分/分
1	210	100	15	0.076 7	6	24.97	83.95
2	200	100	20	0.033 8	7.5	27.41	69.94
3	200	300	20	0	0	26.64	18.44
4	210	300	15	0	0	21.29	14.74
5	200	200	15	0.064 2	9	27.06	92.21
6	200	300	10	0.056 4	3.5	28.89	64.97
7	200	200	15	0.065 4	9	27.38	93.06
8	200	200	15	0.061 2	9	27.12	90.69
9	190	300	15	0.051 0	5.5	28.31	70.64
10	200	100	10	0.058 2	7	27.39	80.42
11	190	100	15	0.068 3	2	27.24	63.37
12	190	200	20	0.059 4	5	27.14	71.99
13	200	200	15	0.056 3	9	27.32	88.27
14	210	200	10	0.031 4	8	25.99	69.92
15	190	200	10	0.061 8	3	28.76	65.47
16	210	200	20	0	0	23.52	16.28
17	200	200	15	0.063 0	9	27.16	91.66

表5 Box-Behnken设计-响应面法方差分析结果

来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	11 076.91	9	1 230.77	142.03	<0.000 1
A	937.01	1	937.01	108.13	<0.000 1
B	2 076.58	1	2 076.58	239.64	<0.000 1
C	1 355.38	1	1 355.38	156.41	<0.000 1
AB	1 462.30	1	1 462.30	168.75	<0.000 1
AC	904.81	1	904.81	104.42	<0.000 1
BC	324.90	1	324.90	37.49	0.000 5
A <sup>2</sup>	1 328.86	1	1 328.86	153.35	<0.000 1
B <sup>2</sup>	977.64	1	977.64	112.82	<0.000 1
C <sup>2</sup>	1 289.14	1	1 289.14	148.77	<0.000 1
残差	60.66	7	8.67		
失拟项	47.12	3	15.71	4.64	0.0861
绝对误差	13.53	4	3.38		
总和	11 137.57	16			

2.5.2 模型分析 通过 Design-Expert V8.0.6 软件对各因素回归拟合后建立多元二次响应面回归模型,得到多元回归方程为  $Z=91.18-10.82A-16.11B-13.02C-19.12AB-15.04AC-9.01BC-17.77A^2-15.24B^2-17.50C^2$ 。根据回归分析结果作响应面图和等高线图(图1)。根据表5可知,模型组  $P<0.0001$ (具有显著性),失拟项  $P=0.0861$ (无显著性),表明该模型具有较好的拟合度和可信度,可精准预测马齿苋炭的炮制工艺;一次项  $A、B、C$  为显著项,表明各因素对马齿苋炭的综合评分均影响显著;交互项  $AB、AC、BC$  为显著项,表明这3种因素交互作用显著。相关研究表明,二维等高线图中心点为椭圆形时,表示两因素交互作用明显;三维曲面倾斜程度越强、颜色越深,表明两因素的综合影响越大<sup>[12]</sup>。由图1可知, $A、B、C$  的三维曲面倾斜程度均强且相似,二维等高线图中心点均为椭圆,表明3种因素对综合评分均具有显著影响且交互作用显著,这与表5结果一致。

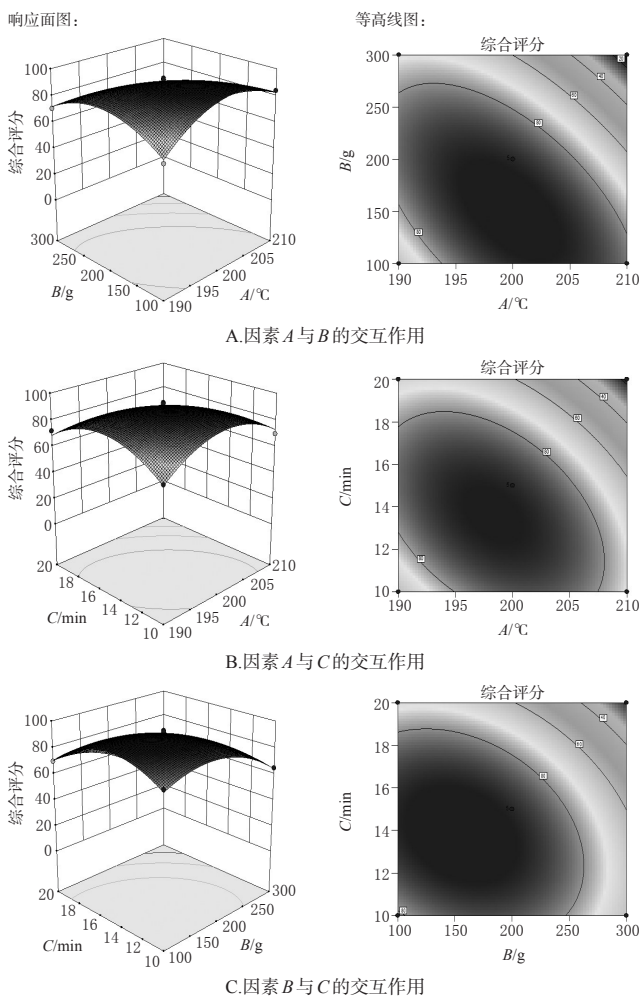


图1 各因素对马齿苋炭综合评分的影响

## 2.6 马齿苋炭最优炮制工艺的确定及验证

根据上述方法得出马齿苋炭最优炮制工艺为炒制温度  $200.80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、投药量  $150.38\text{ g}$ 、炒制时间  $13.61\text{ min}$ ,在此条件下综合评分理论值为  $96.56$ 。结合实际操作,拟定最优炮制工艺为炒制温度  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、投药量  $150\text{ g}$ 、炒制

时间  $14\text{ min}$ 。

分别取马齿苋饮片3份,每份  $150\text{ g}$ ,投入已经预热  $30\text{ min}$  的炒药机中,于  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下炒制  $14\text{ min}$ ,取出,晾凉,计算综合评分。结果显示,马齿苋炭的综合评分分别为  $93.44、92.12、92.15$ ,平均分数为  $92.57$ ,与预测值的相对误差为  $-4.13\%$ ,表明此工艺具有可行性。

## 3 马齿苋炭对痔疮模型大鼠的影响考察

### 3.1 马齿苋炭糊的制备

取  $150\text{ g}$  马齿苋于  $200\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下炒制  $14\text{ min}$ ,粉碎,过筛,加蒸馏水搅拌成糊状,制备成质量浓度为  $0.8\text{ g/mL}$  的马齿苋炭糊。

### 3.2 造模、分组及给药

取SD大鼠40只,适应性饲养3d后,随机取10只作为空白组;其余大鼠以生理盐水清洗肛周,将浸有  $99.0\%$  醋酸溶液的滤纸片(直径为  $6\text{ mm}$ )放至大鼠肛门,并于  $0.5、1\text{ min}$  时更换1次滤纸片,  $24\text{ h}$  后大鼠肛周出现白色溃疡面、肿胀并有渗出性炎症则表明造模成功<sup>[13]</sup>。将造模成功的大鼠分为模型组、马齿苋炭组、阳性对照组,模型组和空白组肛周外涂生理盐水,马齿苋炭组在肛周外涂马齿苋炭糊 ( $1\text{ g/cm}^2$ )<sup>[14]</sup>,阳性对照组在肛周外涂等量马应龙痔疮膏;大鼠给药后单笼饲养,每天给药1次,连续  $11\text{ d}$ 。

### 3.3 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验;等级资料采用Ridit检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

### 3.4 大鼠肛周的病理评分

末次给药  $1\text{ h}$  后,清洗各组大鼠肛周,并进行肛周病理评分(具体评分标准:较多渗出液 I 分,微量渗出液 II 分,无渗出液 III 分,形成焦痂 IV 分,基本愈合 V 分,完全愈合 VI 分)<sup>[15]</sup>。结果显示,与空白组相比,模型组大鼠肛周仍有明显白色溃疡面及大量渗出液 ( $P<0.01$ );与模型组相比,马齿苋炭组和阳性对照组大鼠肛周的渗出液量显著减少,创面愈合较好 ( $P<0.01$ )。结果见表6、图2。

表6 马齿苋炭外敷对大鼠肛周病理评分的影响(只)

组别	I分	II分	III分	IV分	V分	VI分
空白组						10
模型组		4	5	1		
马齿苋炭组				3	4	3
阳性对照组					4	6

### 3.5 大鼠血清中炎症因子水平的检测

末次给药  $6\text{ h}$  后,以  $10\%$  水合氯醛麻醉大鼠,腹主动脉取血,离心取上清液,并严格按照ELISA试剂盒说明书操作,检测大鼠血清中  $\text{TNF-}\alpha、\text{IL-6、IL-}\beta$  水平。结果显示,与空白组相比,模型组大鼠血清中  $\text{TNF-}\alpha、\text{IL-6、IL-}\beta$  水平显著升高 ( $P<0.01$ );与模型组相比,马齿苋炭组和阳性对照组大鼠血清中上述指标水平均显著降低 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。结果见表7。

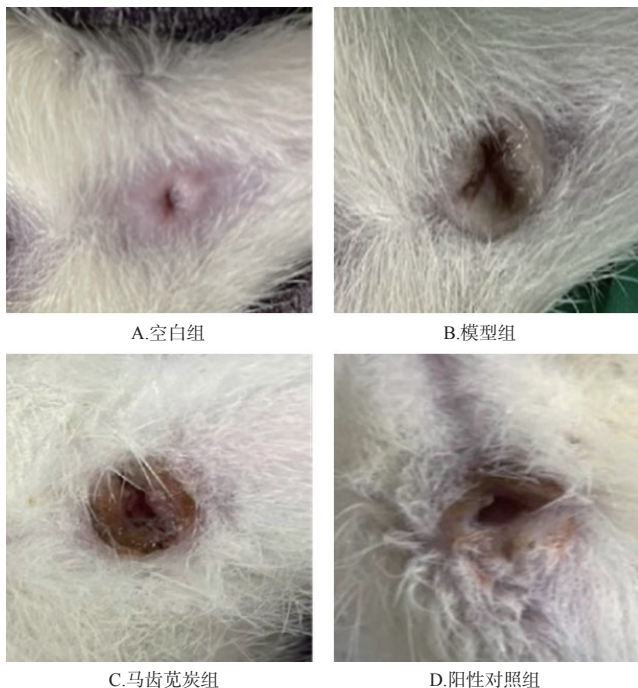


图2 各组大鼠末次给药后肛周表观观察结果

表7 各组大鼠血清中炎症因子水平的检测结果( $n=10, \text{ng/mL}$ )

组别	IL-6	IL- $\beta$	TNF- $\alpha$
空白组	279.54 $\pm$ 8.48	177.11 $\pm$ 1.24	367.47 $\pm$ 6.65
模型组	318.64 $\pm$ 15.36 <sup>a</sup>	214.67 $\pm$ 11.55 <sup>a</sup>	449.38 $\pm$ 13.17 <sup>a</sup>
马齿苋炭组	274.34 $\pm$ 15.60 <sup>b</sup>	202.88 $\pm$ 9.50 <sup>b</sup>	410.18 $\pm$ 9.24 <sup>b</sup>
阳性对照组	268.54 $\pm$ 11.67 <sup>b</sup>	189.43 $\pm$ 7.09 <sup>b</sup>	377.53 $\pm$ 9.02 <sup>b</sup>

a: 与空白组比较,  $P < 0.01$ ; b: 与模型组比较,  $P < 0.01$ ; c: 与模型组比较,  $P < 0.05$

#### 4 讨论

马齿苋质地疏松,对炮制条件的要求极为苛刻,其中炮制温度、炮制时间以及投药量均对其影响较大,特别是投药量过多时,可使热量积聚从而导致马齿苋灰化,因此在实际炮制过程中可考虑采用扣锅煨法,以防止空气进入导致的灰化。

本实验运用Box-Behnken设计-响应面法,确定马齿苋炭最优炮制工艺条件为炒制温度200℃、投药量150g、炒制时间14min,经实验验证后也表明优化后的炮制工艺具有可行性,适用于马齿苋炭的制备。

外敷法是中医治疗痔疮的传统手段之一,使药物与肛周患处直接作用,从而调节阴阳、扶正祛邪,达到消除症状的效果<sup>[16]</sup>。由于肛周局部面积受限,外用药物的量效关系并不明显,一般认为将药物充分均匀地覆盖患处即可;另外,由于皮肤对药物的吸收有限,给药量的提高仅仅增加了药物厚度,并不会加强药物对患处的作用<sup>[17]</sup>。中药固体粉末一般加以赋形剂,或采用胶布等工具固定,以确保外敷药物与患处紧密接触进而充分发挥疗效。痔疮发病位置特殊,既为患处又为排泄处,长时间用工具固定,会导致排便不畅、肛周破损,加重病情。笔者前期实验发现,将马齿苋炭制成质量浓度小于0.6

g/mL的糊状时,易呈流体状,难以附着;制成质量浓度大于1.0g/mL的糊状时,易呈固体状,给药后易脱落。基于此,为保证马齿苋炭紧密接触患处,笔者选用质量浓度为0.8g/mL的马齿苋炭糊涂抹于大鼠肛周。进一步进行肛周病理观察发现,经马齿苋炭干预后,大鼠肛周的渗出液量显著减少,创面愈合较好,且血清中TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL- $\beta$ 水平均显著降低,这提示经最优工艺炮制出的马齿苋炭以0.8g/mL的糊状外敷,对痔疮模型大鼠症状具有良好的改善作用。

综上所述,本研究优化了马齿苋炭的炮制工艺,经最优炮制工艺制得的马齿苋炭对痔疮模型大鼠症状具有良好的改善作用。

#### 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,2020:31,51,232.
- [2] 梁县宗.痔的中医外治法研究进展[J].实用中医药杂志,2016,32(2):193-195.
- [3] 张兆峰.马齿苋外敷治痔疮[J].四川中医,1991,9(7):40.
- [4] 平瑞月,梅丽冰,莫秀梅,等.陈达灿运用炒炭中药治疗皮肤病经验举隅[J].中华中医药杂志,2021,36(4):2118-2120.
- [5] 李香,高玉梅,汪巍,等.马齿苋止血作用的药效学活性部位研究及炮制方法筛选[J].中药材,2019,42(3):549-551.
- [6] 杨凤琼,李梅丽.川桑葚中鞣酸的提取及纯化工艺研究[J].粮食与油脂,2018,31(5):92-96.
- [7] 宋燕,冉姗,孙方方,等.Box-Behnken设计-响应面法优化木鳖子霜炮制工艺[J].中草药,2019,50(2):382-387.
- [8] 秦小东,宋敏,袁宏佳.炭类中药浅谈[J].实用中医药杂志,2017,33(5):583-584.
- [9] 苏文龙,曹文正,李函阳,等.响应面法优选黄芩炭炮制工艺研究[J].中华中医药学刊,2020,38(11):214-217,293.
- [10] 梁志毅,徐杰,程学仁,等.熟地黄酒炖法炮制工艺研究[J].亚太传统医药,2020,16(4):54-58.
- [11] 杨雪晴,徐伟,肖春萍,等.米泔水制北苍术炮制工艺及其抗腹泻药效作用研究[J].中草药,2022,53(1):78-86.
- [12] 庞荔丹,魏娇娇,苗壮,等.基于Box-Behnken响应面法优化莱菔子炒制工艺及对离体十二指肠运动的影响[J].中成药,2021,43(4):959-965.
- [13] 中华中医药学会中药实验药理专业委员会.中药痔疮动物模型制备规范:草案[J].中药药理与临床,2017,33(5):211-212.
- [14] 高祖梅,薛菊兰,张玲.马齿苋炭外敷治疗Ⅲ期压疮效果观察[J].护理学杂志,2005,20(4):24-25.
- [15] 娄鑫,白明,田硕,等.生姜外用对大、小鼠痔疮模型的影响[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(4):23-28.
- [16] 羊少艺,贺平.中医内外治疗痔疮研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(16):92-94.
- [17] 苗明三,尹俊涛,缪君娴,等.中药外用药理实验存在问题及解决思路[J].时珍国医国药,2008,19(12):2945-2946.

(收稿日期:2021-09-03 修回日期:2022-01-14)

(编辑:唐晓莲)