

# 孟河医派大黄煨制工艺优化及炮制后化学成分含量变化研究<sup>△</sup>

薛江林<sup>1\*</sup>, 刘雨欣<sup>1</sup>, 钟佩<sup>1</sup>, 刘产明<sup>1</sup>, 陆兔林<sup>2</sup>, 李林<sup>2</sup>, 颜晓静<sup>3</sup>, 朱月琴<sup>1</sup>, 华丰<sup>1</sup>, 黄玮<sup>1#</sup> (1. 南京中医药大学常州附属医院药学部, 江苏常州 213003; 2. 南京中医药大学药学院, 南京 210023; 3. 南京中医药大学常州附属医院常州市孟河医派人用经验研究与转化重点实验室, 江苏常州 213003)

中图分类号 R283;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)01-0044-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.01.08



**摘要** 目的 优化孟河医派大黄煨制工艺, 并比较炮制前后的化学成分含量差异。方法 以外观性状评分以及没食子酸、5-羟甲基糠醛、番泻苷A+番泻苷B、结合蒽醌、游离蒽醌含量为评价指标, 采用层次分析(AHP)-熵权法计算评价指标的综合评分; 再以文火温度、煨制时间、纸张层数、纸裹时间为考察因素, 采用正交实验优选大黄煨制工艺, 并进行验证。比较按最优工艺制备的煨大黄和生大黄中5种蒽醌类成分(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚)、5种蒽醌苷类成分(芦荟大黄素苷、大黄酸苷、大黄素苷、大黄酚苷和大黄素甲醚苷)、2种番泻苷类成分(番泻苷A、番泻苷B)以及没食子酸和5-羟甲基糠醛的含量变化。结果 大黄的最优煨制工艺为: 每80 g大黄用1层湿纸包裹0.5 h, 大火煨制20 min后转文火140 °C煨制, 总煨制时间2.5 h; 3次验证实验的综合评分均值为94.10(RSD<1.0%)。大黄煨制后, 5种蒽醌苷类成分和2种番泻苷类成分的含量均大幅降低, 而5种游离蒽醌类成分和没食子酸的含量均不同程度升高, 且有新成分5-羟甲基糠醛生成。结论 本研究成功优化了大黄的煨制工艺; 大黄煨制前后化学成分含量差异较大, 其成分变化可阐释煨制对生大黄缓性增效的作用。

**关键词** 煨大黄; 大黄; 层次分析; 熵权法; 正交实验; 成分变化规律; 孟河医派

## Optimization of simmering technology of *Rheum palmatum* from Menghe Medical School and the changes of chemical components after processing

XUE Jianglin<sup>1</sup>, LIU Yuxin<sup>1</sup>, ZHONG Pei<sup>1</sup>, LIU Chanming<sup>1</sup>, LU Tulin<sup>2</sup>, LI Lin<sup>2</sup>, YAN Xiaojing<sup>3</sup>, ZHU Yueqin<sup>1</sup>, HUA Feng<sup>1</sup>, HUANG Wei<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Changzhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Changzhou 213003, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. Changzhou Key Lab for Human Experience Research and Transformation of Menghe Medical School, Changzhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Changzhou 213003, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To optimize the simmering technology of *Rheum palmatum* from Menghe Medical School and compare the difference of chemical components before and after processing. **METHODS** Using appearance score, the contents of gallic acid, 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF), sennoside A+sennoside B, combined anthraquinone and free anthraquinone as indexes, analytic hierarchy process (AHP)-entropy weight method was used to calculate the comprehensive score of evaluation indicators; the orthogonal experiment was designed to optimize the processing technology of simmering *R. palmatum* with fire temperature, simmering time, paper layer number and paper wrapping time as factors; validation test was conducted. The changes in the contents of five anthraquinones (aloe-emodin, rhein, emodin, chrysophanol, physcion), five anthraquinone glycosides (barbaloin, rheinoside, rhubarb glycoside, emodin glycoside, and emodin methyl ether glycoside), two sennosides (sennoside A, sennoside B), gallic acid and 5-HMF were compared between simmered *R. palmatum* prepared by optimized technology and *R.*

**△ 基金项目** 国家中医药管理局中药炮制技术传承创新项目(No. GZY-KJS-2022-050); 国家中药炮制技术传承基地建设项目(No. 财社[2022]45号); 常州市孟河医派传承创新发展项目(No. MH202429); 江苏省研究生实践创新计划项目(No. SJCX23\_0860)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 临床中药学和中药炮制。  
E-mail: xuejiangl@163.com

# 通信作者 主任中医师, 硕士生导师。研究方向: 临床中药学及中药炮制。E-mail: huangwei312@126.com

*palmatum*. **RESULTS** The optimal processing conditions of *R. palmatum* was as follows: each 80 g *R. palmatum* was wrapped with a layer of wet paper for 0.5 h, simmered on high heat for 20 min and then simmered at 140 °C, the total simmering time was 2.5 h. The average comprehensive score of 3 validation tests was 94.10 (RSD<1.0%). After simmering, the contents of five anthraquinones and two sennosides were decreased

significantly, while those of 5 free anthraquinones and gallic acid were increased to different extents; a new component 5-HMF was formed. **CONCLUSIONS** This study successfully optimizes the simmering technology of *R. palmatum*. There is a significant difference in the chemical components before and after processing, which can explain that simmering technology slows down the release of *R. palmatum* and beneficiate it.

**KEYWORDS** simmered *Rheum palmatum*; *Rheum palmatum*; analytic hierarchy process; entropy weight method; orthogonal experiment; components change rule; Menghe Medical School

大黄为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.、唐古特大黄 *Rheum tanguticum* Maxim. ex Balf. 或药用大黄 *Rheum officinale* Baill. 的干燥根及根茎,具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄的功效<sup>[1]</sup>。生大黄苦寒之性甚强,泻下作用峻烈,久服易引起腹痛、恶心等胃肠道反应<sup>[2]</sup>,临床常以炮制品入药。煨大黄是孟河医派的特色饮片,大黄经煨制后,泻下作用减弱,且活血化瘀、消肿止痛作用增强,可治疗各类伤症<sup>[3-5]</sup>,而有缓性增效的作用。

传统大黄的煨制方法多以湿纸裹后埋入热火灰中进行加热,由于火候温度不可控,导致煨大黄的质量控制较为困难。现代煨大黄研究常以烘箱作为加热源,采用恒温方式进行加热<sup>[6]</sup>,但烘箱中水分蒸发速率过快,与传统煨制方法存在一定差异。此外,历版《中国药典》以及各地方炮制规范均未收录煨大黄,因此煨大黄的相关炮制方法以及工艺参数尚不明确。基于此,本研究以外观性状评分以及5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF)、没食子酸、番泻苷A+番泻苷B、游离蒽醌、结合蒽醌的含量为评价指标,采用主观评价的层次分析(analytic hierarchy process, AHP)法和客观评价的熵权法结合正交实验<sup>[7]</sup>,优选大黄最优煨制工艺,同时采用高效液相色谱(HPLC)法对大黄煨制前后的5种蒽醌类成分(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚)、5种蒽醌苷类成分(芦荟大黄素苷、大黄酸苷、大黄素苷、大黄酚苷和大黄素甲醚苷)、2种番泻苷类成分(番泻苷A和番泻苷B)以及没食子酸和5-HMF的含量进行对比分析,以期为大黄煨制工艺研究及煨制后化学成分变化规律的阐明提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有 Agilent 1260 II 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), XSR105DU 型十万分之一分析天平、ME204 型万分之一分析天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司), IQ7003 型 Milli-Q 纯水仪(美国 Millipore 公司), R201C 型旋转蒸发器(巩义市英峪高科仪器厂),

DZG-6090 型减压干燥仪(上海培因实验仪器有限公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

大黄饮片(批号 231024,产地甘肃)购自苏州市天灵中药饮片有限公司,经南京中医药大学常州附属医院药理学部主任中药师刘产明鉴定为蓼科植物掌叶大黄 *R. palmatum* L. 的干燥根和根茎。对照品没食子酸、5-HMF、番泻苷 A、番泻苷 B、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚(批号分别为 B20851、B21832、B20380、B20381、B20772、B20245、B20240、B20238、B20242,纯度均大于 97%)均购自上海源叶生物科技有限公司;甲醇、碳酸氢钠、氯仿、磷酸均为分析纯;甲醇、四氢呋喃为色谱纯;水为纯化水。草木灰采自农家土灶,粗草纸购自常州市天宁区农贸市场。

## 2 方法与结果

### 2.1 大黄煨制方法

取大黄饮片 80 g,用湿纸包裹后,放置一定时间,再埋入热火灰中,然后一并置于烤箱中,先以大火(250~300 °C)煨制一定时间后转文火(120~160 °C)煨制,炮制一定时间后取出打开,放凉,即得煨大黄样品。

### 2.2 没食子酸和 5-HMF 的含量测定方法建立

#### 2.2.1 混合对照品溶液的制备

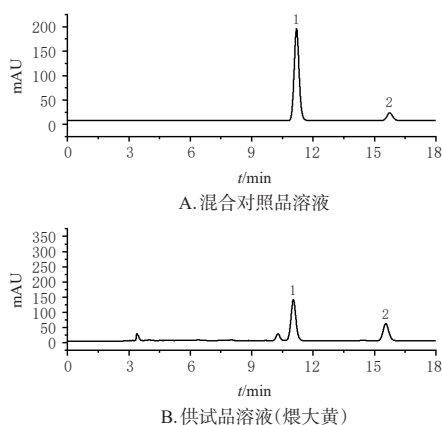
精密称取没食子酸对照品 14.30 mg、5-HMF 对照品 14.60 mg,加 50% 甲醇定容于不同 10 mL 容量瓶中,配制成含没食子酸 1.43 mg/mL、5-HMF 1.46 mg/mL 的对照品储备液;分别精密吸取没食子酸、5-HMF 对照品储备液 3.20、0.28 mL,混合,加 50% 甲醇制成没食子酸和 5-HMF 质量浓度分别为 457.60、40.88 μg/mL 的混合对照品溶液。

#### 2.2.2 供试品溶液的制备

取生大黄(或煨大黄)粉末 0.3 g(过四号筛),精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入 50% 甲醇 25 mL,密塞,称定质量;超声(功率 500 W,频率 40 kHz,下同)提取 30 min,放冷,再称定质量;以 50% 甲醇补足减失质量,摇匀,滤过,取续滤液过 0.22 μm 微孔滤膜,即得。

### 2.2.3 色谱条件、系统适用性试验与方法学考察

本实验色谱条件参考文献[8]设置,以Agilent Zorbax ODS C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱,以甲醇-0.1%磷酸溶液(V/V, 8:92)为流动相进行等度洗脱,流速为0.8 mL/min;柱温为25 °C,检测波长为273 nm,进样量为10 μL,洗脱时间为18 min。分别吸取空白对照溶液(50% 甲醇)和“2.2.1”“2.2.2”项下混合对照品溶液、煨大黄供试品溶液适量进样测定,记录色谱图。结果显示,各成分分离度均大于1.5,理论板数按没食子酸峰计均不低于10 000,空白对照溶液对测定无干扰,具体见图1(空白对照溶液图略)。参考2020年版《中国药典》(三部)9101分析方法验证指导原则<sup>[9]</sup>进行方法学考察。结果显示,没食子酸和5-HMF的回归方程分别为 $Y=36.025X-120.490$ 、 $Y=72.793X-2.000$ ( $r\geq 0.9992$ ),线性范围分别为3.575~457.600、0.320~40.880 μg/mL;精密密度试验、重复性试验、稳定性试验(24 h)的RSD均小于2.00%( $n=6$ );平均加样回收率分别为103.3%、98.75%(RSD分别为0.44%、0.36%, $n=6$ )。以上均符合指导原则相关要求。



1:没食子酸;2:5-HMF。

图1 没食子酸和5-HMF的系统适用性试验HPLC图

### 2.3 番泻苷A和番泻苷B的含量测定方法建立

#### 2.3.1 混合对照品溶液制备

精密称取番泻苷A对照品7.06 mg和番泻苷B对照品8.59 mg,加0.1%碳酸氢钠溶液定容于不同10 mL容量瓶中,配制成含番泻苷A 0.706 mg/mL、番泻苷B 0.859 mg/mL的对照品储备液;分别精密吸取番泻苷A、番泻苷B对照品储备液1.40、0.60 mL,混合,加0.1%碳酸氢钠溶液制成番泻苷A、番泻苷B质量浓度分别为98.84、51.54 μg/mL的混合对照品溶液。

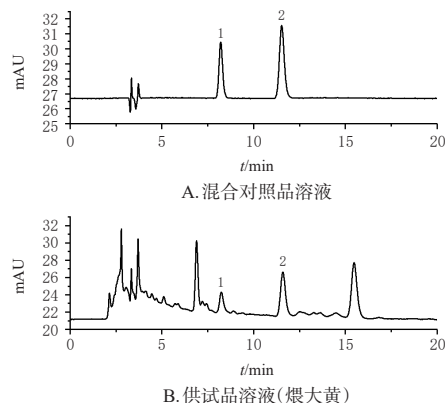
#### 2.3.2 供试品溶液制备

取生大黄(或煨大黄)粉末约0.5 g(过四号筛),精密称定,置于具塞锥形瓶中,加0.1%碳酸氢钠溶液25 mL,

称定质量;超声提取30 min,取出放冷后补足减失质量,摇匀,滤过,取续滤液,过0.22 μm微孔滤膜,即得。

### 2.3.3 色谱条件、系统适用性试验与方法学考察

本实验色谱条件参考文献[10]设置。以Agilent Zorbax ODS C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱,以四氢呋喃-水-乙酸(V/V/V, 2:80:1.5)为流动相进行等度洗脱,检测波长为380 nm,流速为0.8 mL/min,柱温为30 °C,进样量为10 μL,洗脱时间为20 min。分别吸取空白对照溶液(0.1%碳酸氢钠溶液)和“2.3.1”“2.3.2”项下混合对照品溶液和供试品溶液(煨大黄)适量进样测定,记录色谱图。结果显示,各成分分离度均大于1.5,理论板数按番泻苷B峰计均不低于7 000,空白对照溶液对测定无干扰,具体见图2(空白对照溶液图略)。参考2020年版《中国药典》(三部)9101分析方法验证指导原则<sup>[9]</sup>进行方法学考察。结果显示,番泻苷A和番泻苷B的回归方程分别为 $Y=7.6407X-1.9066$ 、 $Y=8.5195X-1.3115$ ( $r\geq 0.9999$ ),线性范围分别为3.090~98.840、1.610~51.540 μg/mL;精密密度试验、重复性试验、稳定性试验(24 h)的RSD均小于2.00%( $n=6$ );平均加样回收率分别为99.11%、97.12%(RSD分别为1.79%、1.32%, $n=6$ )。以上均符合指导原则相关要求。



1:番泻苷B;2:番泻苷A。

图2 番泻苷A和番泻苷B的系统适用性试验HPLC图

### 2.4 游离蒽醌和结合蒽醌的含量测定方法建立

游离蒽醌和总蒽醌的含量均以芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚5种成分的总量计,结合蒽醌的含量以芦荟大黄素苷、大黄酸苷、大黄素苷、大黄酚苷和大黄素甲醚苷5种成分的总量计(但定量分析时,各蒽醌苷类成分含量以对应苷元含量计),其中结合蒽醌含量=总蒽醌含量-游离蒽醌含量。

#### 2.4.1 混合对照品溶液的制备

精密称取芦荟大黄素对照品0.40 mg、大黄酸对照品0.84 mg、大黄素对照品0.52 mg、大黄酚对照品1.84 mg、大黄素甲醚对照品0.44 mg,加甲醇定容至同一

10 mL 容量瓶中,制成含芦荟大黄素 0.040 mg/mL、大黄酸 0.084 mg/mL、大黄素 0.052 mg/mL、大黄酚 0.184 mg/mL、大黄素甲醚 0.044 mg/mL 的混合对照品溶液。

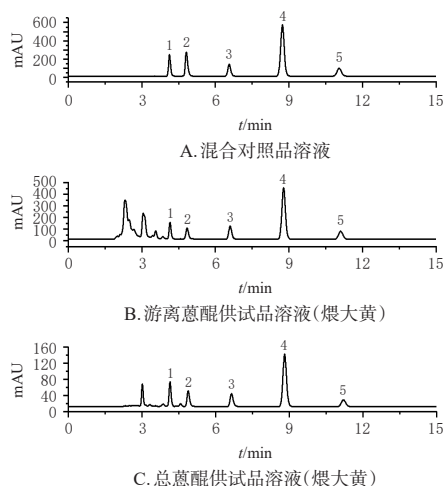
#### 2.4.2 供试品溶液制备

(1)游离蒽醌供试品溶液的制备:取生大黄(或煨大黄)粉末约 0.5 g(过四号筛),精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,称定质量;加热回流 1 h,放冷,再次称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,过 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜,即得。(2)总蒽醌供试品溶液的制备:取生大黄(或煨大黄)粉末约 0.15 g(过四号筛),精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,称定质量;加热回流 1 h,放冷,再次称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,滤过;精密量取续滤液 5 mL,置于烧瓶中,挥去溶剂,加 8% 盐酸溶液 10 mL,超声处理 2 min;再加三氯甲烷 10 mL,加热回流 1 h,放冷,置于分液漏斗中,再用少量三氯甲烷洗涤容器,洗涤液并入分液漏斗中,取三氯甲烷层;再用三氯甲烷提取 3 次,每次 10 mL,合并三氯甲烷液,减压回收溶剂至干;残渣加甲醇使溶解,转移至 10 mL 容量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,过 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜,即得。

#### 2.4.3 色谱条件、系统适用性试验与方法学考察

本实验色谱条件参考文献[11]设置。以 Agilent Zorbax ODS  $\text{C}_{18}$  (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) 为色谱柱,以甲醇-0.1% 磷酸溶液(V/V, 85:15) 为流动相进行等度洗脱,检测波长为 254 nm,流速为 1.0 mL/min,柱温为 30  $^{\circ}\text{C}$ ,进样量为 10  $\mu\text{L}$ ,洗脱时间为 15 min。分别吸取空白对照溶液(甲醇)和“2.4.1”“2.4.2”项下混合对照品溶液、煨大黄游离蒽醌和总蒽醌供试品溶液适量进样测定,记录色谱图。结果显示,各成分分离度均大于 1.5,理论板数按大黄酸峰计均不低于 9 000,空白对照溶液对测定无干扰,具体见图 3(空白对照溶液图略)。参考 2020 年版《中国药典》(三部)9101 分析方法验证指导原则<sup>[9]</sup>进行方法学考察,结果显示,芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚的回归方程分别为  $Y=44.288X+4.203$ 、 $Y=28.356X+1.587$ 、 $Y=27.553X+1.356$ 、 $Y=39.703X+20.806$ 、 $Y=32.660X+1.431$  ( $r\geq 0.999\ 9$ ),线性范围分别为 0.020~0.480、0.042~1.008、0.026~0.624、0.092~2.208、0.022~0.528  $\mu\text{g}$ ;精密密度试验、游离蒽醌的重复性试验和稳定性试验(24 h)、总蒽醌的重复性试验和稳定性试验(24 h)的 RSD 均小于 3.00% ( $n=6$ );游离蒽醌的平均加样回收率分别为 97.35%、101.94%、100.89%、98.40%、99.50% (RSD 分别为 0.69%、3.05%、1.85%、0.66%、0.87%,  $n=6$ );总蒽醌的平均加样回收率

分别为 98.01%、100.97%、97.16%、98.59%、97.38% (RSD 分别为 1.02%、3.32%、2.28%、0.65%、1.27%,  $n=6$ )。以上均符合指导原则相关要求。



1: 芦荟大黄素; 2: 大黄酸; 3: 大黄素; 4: 大黄酚; 5: 大黄素甲醚。

图3 游离蒽醌和总蒽醌的系统适用性试验 HPLC 图

#### 2.5 外观性状评价标准

笔者根据古籍中“大黄湿纸裹煨勿令焦”“大黄湿纸包,煨令香熟”“湿纸裹煨至纸焦”等相关描述,并参考相关文献的评分方法<sup>[6,11]</sup>,对煨大黄的纸张性状、饮片气味、颜色以及质地进行评分,具体标准为:当饮片浓香、较硬、呈深棕黄色且纸焦时,记为 3 分;当饮片清香、较软、呈黄褐色且纸干时,记为 2 分;当饮片焦香、轻脆、呈焦褐色且纸湿时,记为 1 分。

#### 2.6 AHP-熵权法计算煨大黄的综合评分

##### 2.6.1 AHP 确定权重 $r_j$

煨大黄作为古代应用普遍但现代已经失传的炮制品种,外观性状特征对其质量评价具有重要作用,因此在 AHP 中设置最高权重;游离蒽醌是 2020 年版《中国药典》中大黄质量评价的重要指标,也是大黄发挥活血化瘀作用的主要药效成分<sup>[12]</sup>;结合蒽醌和番泻苷类是大黄及其炮制品发挥泻下作用的主要药效成分<sup>[13-14]</sup>;没食子酸是大黄发挥收敛止血、抗炎作用的主要药效成分,且大黄煨制后该成分含量变化较大<sup>[15]</sup>;5-HMF 具有多种药理活性但有一定毒副作用<sup>[16]</sup>,故在 AHP 中设置最低权重。最终确认各指标重要程度依次为外观形状评分 > 游离蒽醌含量 = 结合蒽醌含量 > 番泻苷 A + 番泻苷 B 含量 > 没食子酸含量 > 5-HMF 含量,构建各指标的优先判断矩阵,并根据方根法计算各指标的  $r_j$ ,具体见表 1。进一步对矩阵进行一致性检验发现,一致性参数  $\lambda_{\text{max}}=6.072$ ,一致性指标 = 0.014,一致性比率 = 0.011 < 0.1,表明矩阵合理有效,权重系数可靠。

表1 6项评价指标成对比较优先判断矩阵及 $r_j$ 计算结果

指标	5-HMF含量	没食子酸含量	番泻苷A+番泻苷B含量	结合蒽醌含量	游离蒽醌含量	外观性状评分	$r_j$
5-HMF含量	1	1/2	1/3	1/4	1/4	1/5	0.049
没食子酸含量	2	1	1/2	1/3	1/3	1/4	0.075
番泻苷A+番泻苷B含量	3	2	1	1/2	1/2	1/3	0.122
结合蒽醌含量	4	3	2	1	1	1/2	0.207
游离蒽醌含量	4	3	2	1	1	1/2	0.207
外观性状评分	5	4	3	2	2	1	0.341

2.6.2 熵权法确定权重 $w_j$

将测得数据代入相应公式计算,其中,正向指标代入 $Y_{ij}=(X_{ij}-X_{\min})/(X_{\max}-X_{\min})$ ,负向指标代入 $Y_{ij}=(X_{\max}-X_{ij})/(X_{\max}-X_{\min})$ 中,式中, $Y_{ij}$ 为 $j$ 指标下第 $i$ 个数值的标准值, $X_{ij}$ 为第 $i$ 次实验时第 $j$ 个指标的测定值, $X_{\min}$ 为该组测定值中的最小值, $X_{\max}$ 为该组测定值中的最大值。将标准化数据矩阵( $Y_{ij}$ )转化为概率矩阵( $P_{ij}$ ), $P_{ij}=Y_{ij}/\sum_{i=1}^n Y_{ij}$ ;

再求各指标信息熵( $H_j$ ), $H_j=-k\sum_{i=1}^n P_{ij}\ln P_{ij}$ , $k=1/\ln n$ ( $n$ 为样本量);然后采用熵权法计算各指标权重 $w_j$ , $w_j=(1-H_j)/\sum_{j=1}^m (1-H_j)$ 。

2.6.3 综合评分的计算方法

用AHP法得到的 $r_j$ 、熵权法得到的 $w_j$ ,计算综合权重( $F_j$ ), $F_j=r_jw_j/\sum_{j=1}^m r_jw_j$ 。结果显示,外观性状评分和5-HMF、没食子酸、番泻苷A+番泻苷B、游离蒽醌、结合蒽醌含量的 $F_j$ 分别为0.235、0.115、0.068、0.182、0.156、0.244,然后计算综合评分( $M$ ), $M=0.235\times 100\times$ 外观性状评分/外观性状评分最大值+0.115 $\times 100\times$ 5-HMF含量/5-HMF含量最大值+0.068 $\times 100\times$ 没食子酸含量/没食子酸含量最大值+0.182 $\times 100\times$ (番泻苷A+番泻苷B)含量最小值/(番泻苷A+番泻苷B)含量+0.156 $\times 100\times$ 游离蒽醌含量/游离蒽醌含量最大值+0.244 $\times 100\times$ 结合蒽醌含量最小值/结合蒽醌含量。

2.7 大黄煨制工艺的优选

结合本研究前期预实验,选取文火温度、煨制时间、纸张层数、纸裹时间为考察因素,以外观性状评分以及没食子酸、5-HMF、番泻苷A+番泻苷B、结合蒽醌、游离蒽醌含量为评价指标,采用AHP-熵权法计算综合评分 $M$ ,再根据正交实验优选大黄煨制工艺。

2.7.1 正交实验设计与结果

根据预实验中不同煨大黄饮片的外观性状筛选出部分适宜条件:固定大火温度加热时间为20 min,文火温度( $A$ )取120、140、160℃3个水平,煨制时间( $B$ )取1.5、2、2.5 h 3个水平,纸张层数( $C$ )取1、2、3层3个水平,

纸裹时间( $D$ )取0、0.5、1 h 3个水平,进行4因素3水平的 $L_9(3^4)$ 正交实验。具体方案与结果见表2,方差分析结果见表3。

表2 正交实验设计与结果

试验号	因素(水平)				外观性状评分/分	含量/%					综合评分/分
	A/℃	B/h	C/层	D/h		没食子酸	5-HMF	番泻苷A+番泻苷B	结合蒽醌	游离蒽醌	
1	120(1)	1.5(1)	1(1)	0(1)	9	0.512	0.005	0.171	1.315	1.146	62.74
2	120(1)	2.0(2)	2(2)	0.5(2)	7	0.528	0.016	0.206	1.297	1.220	59.56
3	120(1)	2.5(3)	3(3)	1(3)	7	0.586	0.005	0.150	1.172	1.239	63.49
4	140(2)	1.5(1)	2(2)	1(3)	10	0.503	0.006	0.183	1.258	1.247	66.31
5	140(2)	2.0(2)	3(3)	0(1)	9	0.547	0.018	0.205	1.281	1.288	65.25
6	140(2)	2.5(3)	1(1)	0.5(2)	11	0.565	0.124	0.081	0.949	1.417	95.89
7	160(3)	1.5(1)	3(3)	0.5(2)	7	0.513	0.006	0.202	1.146	1.261	61.37
8	160(3)	2.0(2)	1(1)	1(3)	6	0.567	0.101	0.065	1.201	1.173	78.91
9	160(3)	2.5(3)	2(2)	0(1)	5	0.529	0.127	0.068	1.016	1.339	83.19
$K_1$	61.93	63.47	79.18	70.39							
$K_2$	75.82	67.91	69.69	72.27							
$K_3$	74.49	80.86	63.37	69.57							
R	13.89	17.38	15.81	2.70							

表3 方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度	F	P
A	352.353	2	30.586	<0.05
B	489.537	2	42.495	<0.05
C	397.980	2	32.984	<0.05
D	11.520	2	1.000	
误差	11.520			

由表2、表3可知,各因素影响大小顺序为 $B>C>A>D$ ,且因素A、B、C对煨大黄质量均有显著影响,因此最终确定最优的工艺为 $A_2B_3C_1D_2$ ,即每80 g大药用1层湿纸包裹0.5 h,大火煨制20 min后转文火140℃煨制,总煨制时间2.5 h。

2.7.2 验证实验

按“2.7.1”项下最优工艺制备煨大黄样品,进行3次验证实验。结果显示,3次验证实验的综合评分均值为94.10,RSD小于1.0%,表明优化工艺稳定、可行。验证实验结果见表4。

表4 验证实验结果

试验号	外观性状评分/分	含量/%					综合评分/分
		没食子酸	5-HMF	番泻苷A+番泻苷B	结合蒽醌	游离蒽醌	
1	11	0.561	0.135	0.088	0.883	1.445	95.03
2	11	0.565	0.129	0.096	0.773	1.431	93.88
3	11	0.563	0.132	0.100	0.824	1.414	93.38

2.8 大黄煨制后化学成分变化研究

取生大黄饮片及“2.7.1”项下按最优工艺制备煨大黄饮片适量,按“2.2”~“2.4”项下方法测定其中5种蒽醌类成分、5种蒽醌苷类成分、2种番泻苷类成分以及没食子酸和5-HMF的含量(平行测定3次),并分析含量变化情况[含量变化=(炮制后成分含量-炮制前成分含量)/炮制前成分含量 $\times 100\%$ ]。结果显示,大黄煨制后5种蒽醌苷类成分和2种番泻苷类成分的含量均大幅降低,

而5种游离蒽醌类成分和没食子酸含量均不同程度升高,且新生成了5-HMF,表明煨制过程会导致大黄的化学成分发生转化。结果见表5。

表5 大黄煨制前后各成分的含量比较(n=3)

指标	生大黄饮片/(mg/g)	煨大黄饮片/(mg/g)	含量变化/%
没食子酸	4.25±0.13	5.65±0.10	32.94
5-HMF	-	1.24±0.13	-
番泻苷A	1.61±0.40	0.57±0.07	-64.60
番泻苷B	0.74±0.17	0.21±0.02	-71.62
芦荟大黄素苷	1.74±0.51	1.17±0.05	-32.76
大黄酸苷	1.81±0.59	1.05±0.14	-41.99
大黄素苷	2.42±0.34	2.00±0.54	-17.36
大黄酚苷	5.33±0.86	4.41±0.63	-17.26
大黄素甲醚苷	1.22±0.20	0.86±0.12	-29.51
芦荟大黄素	1.08±0.03	1.32±0.05	22.22
大黄酸	1.41±0.09	2.14±0.07	51.77
大黄素	1.90±0.06	2.13±0.09	12.11
大黄酚	6.43±0.21	7.10±0.12	10.42
大黄素甲醚	1.34±0.03	1.49±0.03	11.19
结合蒽醌	12.52±2.41	9.49±1.40	-24.20
游离蒽醌	12.12±0.36	14.17±0.20	16.91

### 3 讨论

《通俗文》记载的“热灰谓之煨”，是将药物包裹后置于炭火或柴火的余烬中缓慢加热至一定程度的炮制方法。孟河医派古籍中也以“热火灰煨”或“煨火煨”描述煨法。这种煨制方法工艺繁琐,条件不易控制,且有安全隐患,不适于现代生产。本课题组前期比较了目前主流的湿纸裹煨法、湿纸裹后烘箱直接加热法以及热沙煨制法<sup>[6,17]</sup>,发现这些方法煨制的大黄与古籍中煨大黄的性状记载均有较大差异,因此本研究选择保温保湿性能较好的热火灰,用烤箱代替火源,并模拟古法炮制真实的温度变化,采取先大火加热后文火加热的方式进行煨制,并在此基础上对大黄的煨制工艺进行优化,结果显示,大黄的最优煨制工艺为:每80 g大黄用1层湿纸包裹0.5 h,大火煨制20 min后转文火140 °C煨制,总煨制时间2.5 h。

大黄煨制后5种蒽醌类成分、5种蒽醌苷类成分、2种番泻苷类成分以及没食子酸和5-HMF的含量均发生明显变化,其中蒽醌苷类和番泻苷类成分含量大幅降低,而游离蒽醌含量升高,这可能是由于大黄煨制过程中,番泻苷类成分结构被破坏,蒽醌苷类成分受热易分解为相应的苷元;没食子酸含量的升高可能是大黄中缩合鞣质与可水解鞣质的化学键在高温下断裂形成了单体成分没食子酸<sup>[18]</sup>。5-HMF是大黄中糖类成分发生焦糖化反应的产物,一定程度上可以反映炮制程度和产品质量,且具有抗氧化、改善血液流变学等药理活性<sup>[8,16]</sup>。研究表明,蒽醌类成分中的糖苷键可以保护苷元不被小肠水解吸收以顺利进入结肠,刺激肠道而致泻<sup>[19]</sup>;番泻

苷A可通过调控肠道菌群和水通道蛋白表达发挥泻下作用<sup>[20]</sup>;大黄素、芦荟大黄素、大黄素甲醚等可作用于内皮型一氧化氮合酶等关键靶点,发挥活血化瘀作用<sup>[21]</sup>;没食子酸对角叉菜胶诱导的急性炎症大鼠具有良好的抗炎消肿止痛作用<sup>[21]</sup>。由此表明,大黄煨制过程中,蒽醌苷类和番泻苷类成分的分解和破坏可能是煨大黄苦寒泻下作用减轻的主要原因,而没食子酸和游离蒽醌含量的升高可能是煨大黄发挥活血化瘀作用的物质基础,这也与煨大黄在孟河医派中的临床应用一致。

综上所述,本研究成功优化了大黄的煨制工艺,并分析了大黄煨制后的化学成分含量变化,可为大黄煨制工艺的深入研究及煨制过程中化学成分变化规律的阐明奠定基础。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 2020年版. 北京:中国医药科技出版社,2020:24.  
National Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia: part I [M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020:24.
- [2] 李瑛,刘伏友. 大黄的毒副作用研究[J]. 中国药房,2006,17(9):710-712.  
LI Y, LIU F Y. Study on toxic and side effects of rhubarb [J]. China Pharm, 2006, 17(9):710-712.
- [3] 朱雄华. 孟河四家医集[M]. 南京:东南大学出版社,2006:935.  
ZHU X H. Menghe four medical collections[M]. Nanjing: Southeast University Press, 2006:935.
- [4] 王肯堂. 证治准绳[M]. 北京:中国中医药出版社,1997:1235.  
WANG K T. Standards for diagnosis and treatment[M]. Beijing: China Traditional Chinese Medicine Press, 1997:1235.
- [5] 蔡定芳. 恽铁樵全集[M]. 上海:上海科学技术出版社,2018:364.  
CAI D F. The complete works of Yun Tieqiao[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2018:364.
- [6] 张志,李听弦,姚楠,等. 多指标正交试验优化大黄的湿纸煨制工艺[J]. 中国药房,2018,29(7):964-967.  
ZHANG Z, LI T X, YAO N, et al. Optimization of wet paper roasting technology of *Rheum palmatum* by multi-index orthogonal test[J]. China Pharm, 2018, 29 (7):964-967.
- [7] 宫静雯,季德,徐瑞杰,等. 基于AHP-熵权法优选黑顺片炮制工艺及生物碱类成分动态变化研究[J]. 中草药,2022,53(24):7686-7695.

- GONG J W, JI D, XU R J, et al. Optimization of processing technology of Heishunpian based on AHP-entropy weight method and study on dynamic changes of alkaloids[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(24): 7686-7695.
- [8] 林世和, 柯常胜, 徐海星, 等. HPLC法同时测定大黄炭中没食子酸和5-羟甲基糠醛的含量[J]. *中国药师*, 2019, 22(6): 1177-1179.
- LIN S H, KE C S, XU H X, et al. Simultaneous determination of gallic acid and 5-hydroxymethylfurfural in rhubarb charcoal by HPLC[J]. *China Pharm*, 2019, 22(6): 1177-1179.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 三部[M]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 682.
- National Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia: part III [M]. 2020 edition. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 682.
- [10] 李勉, 丁艳霞, 詹传红. HPLC法测定不同产地大黄中番泻苷A和番泻苷B的含量[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2013, 32(2): 105-108.
- LI M, DING Y X, ZHAN C H. Determination of sennoside A and sennoside B in Rhubarb from different areas by HPLC[J]. *J Henan Univ Med Sci*, 2013, 32(2): 105-108.
- [11] 王玥, 吕露阳, 李莹, 等. Box-Behnken 响应面法优化彝药蜜酒同制大黄工艺[J]. *中草药*, 2019, 50(4): 844-851.
- WANG Y, LYU L Y, LI Y, et al. Optimization of Yi medicine processing technology for honeyed wine rhubarb by Box-Behnken design response surface methodology[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(4): 844-851.
- [12] ZHANG Y R, LIU Y R, TANG Z S, et al. *Rheum officinale* Baill. treats zebrafish embryo thrombosis by regulating NOS3 expression in the arginine biosynthesis pathway[J]. *Phytomedicine*, 2022, 99: 153967.
- [13] CAO Y J, PU Z J, TANG Y P, et al. Advances in bioactive constituents, pharmacology and clinical applications of rhubarb[J]. *Chin Med*, 2017, 12: 36.
- [14] 张桥, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 大黄炮制的历史沿革及对化学成分、传统药理作用影响的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(3): 539-551.
- ZHANG Q, CHEN Y Y, LE S J, et al. Research progress on processing history evolution as well as effect on chemical compositions and traditional pharmacological effects of *Rhei Radix et Rhizoma*[J]. *China J Chin Mater Med*, 2021, 46(3): 539-551.
- [15] ZHU H, LIU X, ZHU T T, et al. UHPLC-MS/MS method for the simultaneous quantitation of five anthraquinones and gallic acid in rat plasma after oral administration of prepared rhubarb decoction and its application to a pharmacokinetic study in normal and acute blood stasis rats[J]. *J Sep Sci*, 2017, 40(11): 2382-2389.
- [16] 曾林燕, 曾鸿莲, 谭淑仪, 等. 基于5-HMF的产生机理、代谢、生物活性及其在中药加工过程变化的研究概述[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(3): 507-514.
- ZENG L Y, ZENG H L, TAN S Y, et al. Overview of study on production mechanism, metabolism, biological activity of 5-HMF and its changes in Chinese medicine processing[J]. *J Basic Chin Med*, 2023, 29(3): 507-514.
- [17] 罗婷, 王佳琪, 江宇勤, 等. 生姜纸煨工艺的优化[J]. *中成药*, 2019, 41(8): 1950-1953.
- LUO T, WANG J Q, JIANG Y Q, et al. Optimization of ginger paper simmering technology[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2019, 41(8): 1950-1953.
- [18] 杨丽, 温雅心, 刘洋, 等. 大黄炭加热过程颜色特征与14种化学成分含量变化关系研究[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(17): 4230-4237.
- YANG L, WEN Y X, LIU Y, et al. Study on relationship between color characteristics of rhubarb charcoal in heating process and contents of 14 chemical components[J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(17): 4230-4237.
- [19] 赵琦, 陈艳琰, 徐顶巧, 等. 甘草缓大黄峻烈之性的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(7): 2134-2143.
- ZHAO Q, CHEN Y Y, XU D Q, et al. Research progress on *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* alleviating drastic purgation of *Rhei Radix et Rhizoma*[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2021, 52(7): 2134-2143.
- [20] ZHANG M M, GONG Z C, ZHAO Q, et al. Time-dependent laxative effect of sennoside A, the core functional component of rhubarb, is attributed to gut microbiota and aquaporins[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 311: 116431.
- [21] WU Y, LI K Y, ZENG M L, et al. Serum metabolomics analysis of the anti-inflammatory effects of gallic acid on rats with acute inflammation[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 830439.

(收稿日期: 2024-06-13 修回日期: 2024-12-05)

(编辑: 唐晓莲)