(1-2): 306-316.
[12] 丁冬梅, 张振海, 蒋艳荣, 等. 中药磷脂复合物的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(13): 2046-2050.
[13] Kumar A, Habbu P V, Thimmasetty T, *et al*. Phytosomes as novel drug delivery system for herbal medicine-a review[J]. *Sys Rev Pharm*, 2017, 8(1): 5-7.
[14] Kushner J 4th, Schlack H. Commercial scale validation of a process scale-up model for lubricant blending of pharmaceutical powders[J]. *Int J Pharm*, 2014, 475(1-2): 147-155.
[15] Yue P F, Yuan H L, Li X Y, *et al*. Process optimization, characterization and evaluation *in vivo* of oxymatrine-phospholipid complex[J]. *Int J Pharm*, 2010, 387(1-2): 139-146.
[16] 刘 胜, 何丹丹, 刘 艺, 等. 胶态二氧化硅与 β-环糊精固化丁香油比较研究[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(1): 77-80.
[17] Li Z Y, Paulson A T, Gill T A. Encapsulation of bioactive salmon protein hydrolysates with chitosan-coated liposomes[J]. *J Funct Food*, 2015, 19(Pt A): 733-743.
[18] Zhang Z H, Wang X P, Ayman W Y, *et al*. Studies on lactoferrin nanoparticles of gambogic acid for oral delivery[J]. *Drug Deliv*, 2013, 20(2): 86-93.
[19] Wang J N, Wang L L, Zhang L, *et al*. Studies on the curcumin phospholipid complex solidified with Soluplus[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(2): 242-249.

北沙参炮制工艺的优化

王凤娇, 钟凌云*, 钟国跃, 张寿文*
(江西中医药大学, 江西 南昌 330004)

摘要: 目的 优化北沙参炮制工艺。**方法** 以润制时间、切段长度、干燥温度为影响因素, 饮片性状及补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素含有量为评价指标, 正交试验优化生品制备工艺; 以炼蜜与水比例、闷润时间、炒炙温度、炒炙时间为影响因素, 饮片性状及补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素含有量为评价指标, 正交试验优化蜜炙品制备工艺。**结果** 生品最佳制备工艺为润制 24 h 后切 5 mm 短段, 60 ℃下干燥, 其表面呈黄白色, 质坚而脆, 各成分含有量稳定, RSD<1%; 蜜炙品最佳制备工艺为炼蜜与水按 1∶1 比例混合后加入生品, 拌匀, 闷润 40 min 后至锅内, 150 ℃ (锅底温度) 下炒炙 30 min, 其表面呈深黄色, 不粘手, 具有蜜香气, 各成分含有量稳定, RSD<1%。**结论** 该方法可为北沙参炮制工艺提供可行的依据。

关键词: 北沙参; 炮制工艺; 正交试验
中图分类号: R283 **文献标志码**: A **文章编号**: 1001-1528(2020)01-0024-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.01.006

Optimization of processing procedure for *Glehniae Radix*

WANG Feng-jiao, ZHONG Ling-yun*, ZHONG Guo-yue, ZHANG Shou-wen*
(*Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine*, *Nanchang 330004*, *China*)

KEY WORDS: *Glehniae Radix*; processing procedure; orthogonal test

北沙参为伞形科植物珊瑚菜 *Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq 的干燥根, 夏秋二季采挖, 除去须根, 洗净, 稍晾, 置沸水中烫后除去外皮干燥, 或洗净直接干燥[1], 其性甘、微苦、微寒, 归肺、

收稿日期: 2018-12-13
基金项目: 国家中药标准化项目 (ZYBZH-Y-NMG-30)
作者简介: 王凤娇 (1991—), 女, 硕士生, 从事中药炮制机理及质量标准研究。Tel: 13217918627, E-mail: 1942116908@qq.com
*通信作者: 钟凌云 (1971—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药炮制研究。Tel: 138708990930, E-mail: ly1638163@163.com
张寿文 (1971—), 男, 博士, 教授, 从事中药资源开发与利用研究。E-mail: 546572890@qq.com

胃经，具有清肺养阴、润肺止咳、益胃生津等功效[2]，主要化学成分有挥发油、糖苷、香豆素等，还含有淀粉、三萜酸、豆甾醇、磷脂、氨基酸等[3]。其中，香豆素类具有抗炎、抗菌、镇痛等作用[4]，主要包括补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素等[5]。

北沙参的炮制始于近代，《中药炮炙经验集成》中收载有切制、炒黄、蜜炙、米炒等方法，目前临床以切段生用为主，但各地炮制规范中仍有蜜炙存在；2015 年版《中国药典》未收录北沙参饮片含有量的测定方法。本实验同时测定其中补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素 5 种香豆素的含有量，并以其为评价指标对炮制工艺进行优化，以期为该药材规范化生产提供科学依据，也为新版《中国药典》的修订提供参考。

1 材料

1.1 仪器 101-1A 型电热恒温鼓风干燥箱（上海沪粤明科技仪器有限公司）；DFY-400 型摇摆式高速中药粉碎机（温岭市林大机械有限公司）；KQ-500E 型超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；C21-RK2106 型美的多功能电磁炉（广东美的生活电器制造有限公司）；铁锅（浙江苏泊尔股份有限公司）；Raynger ST20 型红外测温仪（美国 Raytek 公司）；SQP 型电子天平［赛多利斯科学仪器（北京）有限公司］；AE240 型电子天平（十万分之一，瑞士 Mettler-Toledo 公司）；UltiMate 3000 型高效液相色谱仪，配置 PDA-3000 型二极管阵列紫外检测器、Chromeleon 工作站（美国 Dionex 公司）。

1.2 试剂与药物 补骨脂素（批号 17061203）、花椒毒素（批号 17072005）、佛手柑内酯（批号 17041303）、欧前胡素（批号 wkq16121908）、异欧前胡素（批号 wkq17050304）对照品（四川省维克奇生物科技有限公司，质量分数≥98%）。北沙参由内蒙古天奇中蒙制药股份有限公司提供，经江西中医药大学中药鉴定学教研室葛菲老师鉴定为伞形科植物珊瑚菜 *Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq 的干燥根。汪氏蜂蜜（江西汪氏蜜蜂园有限公司）。乙腈为色谱纯；甲醇为分析纯；水为娃哈哈纯净水。

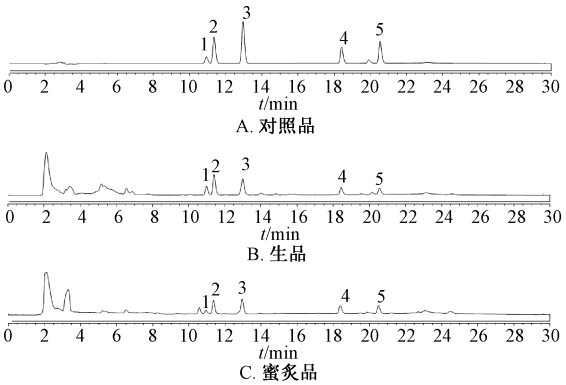
2 方法与结果

2.1 生品制备 取长短粗细相似的药材 9 份，按正交试验方案闷润一段时间、切制一定长度后放入电热恒温鼓风干燥箱中，设置不同温度进行干燥，取出，放凉，即得。

2.2 蜜炙品制备 将蜂蜜置于锅内，加热至徐徐沸腾后改用文火，保持微沸，除去泡沫及上浮蜡质，罗筛或纱布滤去死蜂、杂质，再倾入锅内，加热至 116～118 ℃，当满锅鱼眼泡、用手捻之有黏性、两指间无长白丝出现时迅速出锅，作为炼蜜[1]。取生品各 100 g，按正交试验方案加入含一定比例开水的炼蜜，拌匀，闷润，置于炒药锅中，按设定的不同温度（红外温度仪测定锅温）炒炙一段时间，取出，晾凉，筛去碎屑，即得。

2.3 方法学考察

2.3.1 色谱条件[6-8] Inertsil ODS-3 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈-水，梯度洗脱（0～5 min，40%～45% 乙腈；5～20 min，45%～80% 乙腈；20～30 min，80%～40% 乙腈）；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 310 nm；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。色谱图见图 1。



1. 补骨脂素 2. 花椒毒素 3. 佛手柑内酯 4. 欧前胡素 5. 异欧前胡素

1. psoralen 2. xanthotoxin 3. bergapten 4. imperatorin 5. isoimperatorin

图 1 各成分 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of various consituents

2.3.2 对照品溶液制备[9-10] 精密称取补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素对照品适量，甲醇稀释定容，即得（各成分质量浓度分别为 0.031、0.075、0.065、0.046、0.054 mg/mL）。

2.3.3 供试品溶液制备[11-13] 取生品、蜜炙品粉末（过 40 目）各约 1 g，精密称定，置于具塞锥形瓶中，加甲醇 20 mL，称定质量，超声 30 min，放冷，甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，0.45 μm微孔滤膜过滤，即得。

2.3.4 线性关系考察 精密吸取对照品溶液 0.5、1、2、4、5、8 mL 至 10 mL 量瓶中，甲醇稀释定容至刻度，摇匀，精密吸取 10 μL，在“2.3.1”

项色谱条件下进样测定。以溶液质量浓度为横坐标（X）、峰面积为纵坐标（Y）进行回归，得方程分别为补骨脂素 $Y=0.302\ 3X-0.198\ 1$（$r=0.999\ 2$），线性范围 0.496～7.44 μg/mL；花椒毒素 $Y=1.183\ 2X-0.995\ 9$（$r=0.999\ 4$），线性范围 1.2～18 μg/mL；佛手柑内酯 $Y=1.686\ 8X-1.043\ 3$（$r=0.999\ 3$），线性范围 1.04～15.6 μg/mL；欧前胡素 $Y=0.707X-0.507\ 7$（$r=0.999\ 2$），线性范围 0.736～11.04 μg/mL；异欧前胡素 $Y=0.973\ 1X-0.693\ 5$（$r=0.999\ 1$），线性范围 0.864～12.96 μg/mL。

2.3.5 精密度试验 精密吸取“2.3.2”项下对照品溶液 10 μL，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素峰面积 RSD 分别为 0.76%、0.23%、0.12%、0.39%、0.42%，表明仪器精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 取同一供试品溶液 10 μL，于 0、2、4、12、24 h 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，测得补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素峰面积 RSD 分别为 0.57%、0.34%、0.25%、0.31%、0.52%，表明溶液在24 h内稳定性良好。

2.3.7 重复性试验 精密称取同一生品粉末 6 份，按“2.3.3”项下方法制备 6 份供试品溶液，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，测得补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素含有量 RSD 分别为 0.68%、0.53%、0.34%、0.29%、0.46%，表明该方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率试验 取含有量已知的生品、蜜炙品粉末各约 1 g，各精密称定 6 份，精密加入等量对照品溶液，按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，生品中补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素平均加样回收率（RSD）分别为 99.6%（0.63%）、99.8%（0.54%）、100.3%（0.32%）、98.8%（0.28%）、97.8%（0.46%），蜜炙品中分别为 99.2%（0.64%）、99.8%（0.54%）、101.2%（0.33%）、98.7%（0.27%）、97.9%（0.48%）。

2.4 炮制工艺优化 以润制时间（A）、切段长度（B）、干燥温度（C）为影响因素，正交试验优化生品制备工艺，因素水平见表 1；以炼蜜与水比例（A）、闷润时间（B）、炒炙温度（C）、炒炙时间（D）为影响因素，正交试验优化蜜炙品制备工艺，因素水平见表 2。

表 1 生品因素水平

Tab. 1 Factors and levels for raw products

A 润制时间/h	B 切段长度/mm	C 干燥温度/℃
20	5	40
24	7	50
28	10	60

表 2 蜜炙品因素水平

Tab. 2 Factors and levels for honey-fried products

A 炼蜜与水比例	B 闷润时间/min	C 炒炙温度/℃	D 炒炙时间/min
2∶1	30	110	25
1∶1	40	130	30
2∶3	50	150	35

选择饮片性状及补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素含有量作为生品评价指标。参照 2015 年版《中国药典》北沙参性状项下规定，将饮片性状评分标准确定为表面黄白色 80～100 分，表面淡黄白色 50～70 分，总分 100 分；精密吸取对照品溶液及生品 1～9 号供试品溶液各 10 μL，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，计算各成分含有量。再计算综合评分[14]，满分 100 分，公式为：综合评分=饮片性状评分×0.5+补骨脂素含有量×0.1+花椒毒素含有量×0.1+佛手柑内酯含有量×0.1+欧前胡素含有量×0.1+异欧前胡素含有量×0.1，结果见表 3，方差分析见表 4。由此可知，因素 B（切段长度）对试验结果有显著影响（$P<0.05$）；最优工艺为 $A_2B_1C_3$，即润制 24 h后切制 5 mm 短段，60 ℃下干燥，烘干，取出，放凉，筛去碎屑。

选择饮片性状及补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素含有量作为蜜炙品评价指标。参照 2015 年版《中国药典》北沙参性状项下规定，将饮片性状评分标准[15]确定为深黄色有光泽 40 分，黄色略有光泽 30 分，黄白色无光泽 20 分；不黏手 30 分，略黏手 20 分，黏手 10 分；蜜香味浓 30 分，有蜜香味 20 分，蜜香味淡 10 分，满分 100 分，再同法计算各成分含有量和综合评分，结果见表 5，方差分析见表 6。由此可知，因素 A（炼蜜与水比例）、C（温度）对试验结果有显著影响（$P<0.05$）；最优工艺为 $A_2B_2C_3D_2$，即炼蜜与水按 1∶1 比例混合后加入干净饮片，拌匀，闷润 40 min，150 ℃（锅底温度）下炒炙 30 min，取出，放凉，筛去碎屑，每 100 kg 饮片加炼蜜 25 kg。

表 3 生品试验设计与结果

Tab. 3 Design and results of tests for raw products

试验号	因素				饮片性状评分	补骨脂素/(mg·g^{-1})	花椒毒素/(mg·g^{-1})	佛手柑内酯/(mg·g^{-1})	欧前胡素/(mg·g^{-1})	异欧前胡素/(mg·g^{-1})	综合评分
	A	*B*	*C*	*D*(误差)							
1	1	1	1	1	80	0.005 6	0.010 6	0.009 1	0.008 1	0.010 5	83.48
2	1	2	2	2	70	0.001 5	0.007 3	0.007 9	0.007 0	0.007 8	64.44
3	1	3	3	3	60	0.004 3	0.008 3	0.007 4	0.007 6	0.008 3	65.51
4	2	1	2	3	100	0.001 2	0.006 9	0.007 7	0.005 8	0.007 7	77.22
5	2	2	3	1	80	0.001 9	0.009 0	0.008 7	0.008 3	0.008 5	73.81
6	2	3	1	2	70	0.001 0	0.007 4	0.007 8	0.006 2	0.009 4	64.26
7	3	1	3	2	80	0.002 5	0.019 1	0.009 9	0.010 2	0.009 1	84.02
8	3	2	1	3	70	0.001 4	0.008 8	0.008 7	0.007 1	0.009 9	68.09
9	3	3	2	1	60	0.001 3	0.009 5	0.008 1	0.006 5	0.009 0	61.19
k_1	71.143	81.573	71.943	—	—	—	—	—	—	—	—
k_2	71.763	68.780	67.617	—	—	—	—	—	—	—	—
k_3	71.100	63.653	74.447	—	—	—	—	—	—	—	—
R	0.663	17.920	6.830	—	—	—	—	—	—	—	—

表 4 生品方差分析

Tab. 4 Analysis of variance for raw products

来源	离均差平方和	自由度	*F* 值	*P* 值
A	0.826	2	0.078	>0.05
B	511.078	2	448.183	<0.05
C	71.636	2	6.754	>0.05
D(误差)	10.607	2	—	—

表 5 蜜炙品试验设计与结果

Tab. 5 Design and results of tests for honey-fried products

试验号	因素				饮片性状评分	补骨脂素/(mg·g^{-1})	花椒毒素/(mg·g^{-1})	佛手柑内酯/(mg·g^{-1})	欧前胡素/(mg·g^{-1})	异欧前胡素/(mg·g^{-1})	综合评分
	A	*B*	*C*	*D*(误差)							
1	1	1	1	1	100	0.002	0.004	0.003	0.003	0.006	72.18
2	1	2	2	2	60	0.005	0.011	0.006	0.005	0.009	62.82
3	1	3	3	3	80	0.004	0.008	0.005	0.005	0.010	69.97
4	2	1	2	3	60	0.003	0.007	0.004	0.004	0.008	61.15
5	2	2	3	1	80	0.032	0.020	0.007	0.004	0.008	85.46
6	2	3	1	2	100	0.006	0.013	0.005	0.005	0.009	83.60
7	3	1	3	2	80	0.005	0.010	0.005	0.004	0.008	69.39
8	3	2	1	3	100	0.004	0.005	0.003	0.004	0.004	69.03
9	3	3	2	1	60	0.003	0.007	0.004	0.004	0.007	55.98
k_1	68.323	67.573	74.937	71.207	—	—	—	—	—	—	—
k_2	76.737	72.437	59.982	71.937	—	—	—	—	—	—	—
k_3	64.800	69.850	74.940	66.717	—	—	—	—	—	—	—
R	11.937	4.864	14.958	5.220	—	—	—	—	—	—	—

表 6 蜜炙品方差分析

Tab. 6 Analysis of variance for honey-fried products

来源	离均差平方和	自由度	*F* 值	*P* 值
A	225.682	2	10.671	<0.05
B	35.526	2	1.325	>0.05
C	447.304	2	15.753	<0.05
D(误差)	47.941	2	1.99	>0.05

2.5 验证试验 取 3 份粗细大小均匀的药材，按“2.4”项下优化工艺制备生品，发现其表面呈黄白色，质坚而脆，各成分含有量稳定，RSD（$n=3$）< 1%；取 3 份生品，每份 100 g，按“2.4”项下优化工艺制备蜜炙品，发现其表面呈深黄色，不粘手，具有蜜香气，各成分含有量稳定，RSD（$n=3$）<1%。

3 讨论

本实验所选取的外观性状指标是较直观的色泽、气味等，可通过眼观、鼻闻、手触等传统饮片质量鉴别方法进行考察，可避免单纯以化学指标定质量的不足，从而可更全面地对北沙参质量进行判断。另外，北沙参中补骨脂素、花椒毒素、欧前胡素、异欧前胡素具有镇痛、抗炎、抗菌作用，而佛手柑内酯具有抗肿瘤作用，同时这 5 种香豆素又为该药材主要化学成分，故以其为评价指标考察炮制工艺。

正交试验考察指标时采用了综合评分，将外观性状和内在质量相结合，可较客观地反映各因素之间的关系，以及因素水平对北沙参生品、蜜炙品质量的影响。本实验通过该方法筛选出北沙参最佳炮制工艺，在闷润时间、切制长度、干燥温度方面确定了生品具体参数，而在炼蜜与水比例、闷润时间、炒炙温度、炒炙时间方面确定了蜜炙品的具体参数，可为规范药材炮制、指导企业生产、保证饮片质量提供参考依据。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2015 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：246.
[2] 李 蒙，陈燕平，韩 笑，等. 北沙参研究进展[J]. 食品与药品，2018，20(3)：247-252.
[3] 刘 伟，李中燕，田 艳，等. 北沙参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 国际药学研究杂志，2013，40(3)：291-294.
[4] 蔡建明. 参梅养胃颗粒制备工艺优化及质量标准研究[D]. 镇江：江苏大学，2016.
[5] 高 萌. 北沙参—麦冬配伍体内外化学成分研究[D]. 石家庄：河北医科大学，2016.
[6] 冯子晋，卢小玲，张建鹏，等. 北沙参中香豆素的提取工艺研究[J]. 时珍国医国药，2014，25(2)：282-283.
[7] 李德强，肖媛媛，戴荣源，等. 加压溶剂提取-HPLC 法测定北沙参中 6 种香豆素类化合物[J]. 中国临床药理学杂志，2015，31(24)：2433-2436.
[8] 冯子晋，卢小玲，张建鹏，等. 北沙参中香豆素类与聚炔类成分的含量测定研究[J]. 中国海洋药物，2014，33(3)：20-26.
[9] 李宝国，石俊英. HPLC 法测定不同产地北沙参药材中香豆素的含量[J]. 中药材，2005，28(6)：475-476.
[10] 董 芳，刘汉柱，辛 华. 不同生长年份北沙参中香豆素含量的比较研究[J]. 中国农学通报，2009，25(19)：295-297.
[11] 牛 韬. HPLC 法测定硫磺熏蒸与未熏蒸北沙参中 5 种香豆素类成分的含量[J]. 中国药房，2015，26(27)：3836-3838.
[12] 王 平，吴赵云，吴树华，等. 不同产地北沙参中欧前胡素和异欧前胡素含量分析[J]. 上海中医药杂志，2011，45(2)：72-74.
[13] 钟晓明，黄 真，毛庆秋. 正交试验法优选北沙参欧前胡素的提取工艺[J]. 中成药，2006，28(5)：749-750.
[14] 张慧芳，戴衍朋. 正交试验设计优选升麻最佳蜜炙工艺[J]. 中国医院药学杂志，2014，34(7)：520-523.
[15] 周 倩，张 泰，石典花，等. 正交试验法优选甘草最佳蜜炙工艺[J]. 中成药，2010，32(3)：447-450.