

不同热处理条件对工业大麻中主要大麻素含量的影响

刘 蓓¹, 丁 燕^{1,2}, 庄林武¹, 田 伟³, 萧 伟⁴, 朱靖博^{1,2*}

(1. 大连工业大学食品学院, 辽宁 大连 116034; 2. 大连工业大学植物资源化学与应用研究所, 辽宁 大连 116034; 3. 云南汉素生物科技有限公司, 云南 昆明 650114; 4. 江苏康缘股份药业有限公司, 江苏 连云港 222000)

摘要: **目的** 研究不同热处理条件对工业大麻中大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚含量的影响。**方法** 采用 HPLC-DAD 法测定不同温度、时间、空气下热处理后大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚含量的变化。**结果** 在 100~260 ℃ 氮气环境下热处理 30 min 时, 工业大麻中大麻二酚、四氢大麻酚含量随着温度的升高先增加后下降, 在 160~180 ℃ 时达到最高; 在 180 ℃ 氮气环境下热处理时, 大麻二酚、四氢大麻酚含量在 20~30 min 时达到最大值后开始下降; 高温环境下接触空气会急剧加速大麻二酚、四氢大麻酚降解, 同时四氢大麻酚降解产物大麻酚的含量显著升高。**结论** 在氮气环境中热处理工业大麻时, 大麻二酚、四氢大麻酚含量最高。空气环境下高温会导致大麻二酚和四氢大麻酚降低, 其中四氢大麻酚可以转化为大麻酚。合适的温度和空气量可获得高含量大麻二酚, 并有效降低四氢大麻酚含量。

关键词: 工业大麻; 热处理条件; 大麻二酚; 四氢大麻酚; 大麻酚; HPLC-DAD

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)01-0322-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.01.063

工业大麻为四氢大麻酚含量低于 0.3% 的大麻。四氢大麻酚、大麻二酚、大麻酚是大麻中 3 种主要的大麻素类化合物^[1], 其中四氢大麻酚为大麻中的致幻成瘾性成分, 现代研究证明具有抗肿瘤^[2]、保护心血管^[3]、抗菌^[4]等药用价值; 大麻二酚为工业大麻中最具代表性的非精神活性物质, 具有抗肿瘤^[5]、免疫调节^[6]、神经保护^[7]等活性, 在英国已经成功开发为药品 Epidiolex; 大麻二酚和四氢大麻酚还有协同作用^[8-9], 四氢大麻酚经受热或氧化为大麻酚^[10], 但大麻酚与大麻素受体的亲和性不及四氢大麻酚^[11]。预计 2016 年至 2020 年全球工业大麻市场将翻倍, 而中国是最大的工业大麻生产国之一^[12], 所以充分利用工业大麻中大麻二酚等大麻素的资源是一项紧迫的任务。

从工业大麻中得到大麻二酚和四氢大麻酚的关键步骤

是热处理, 此过程中大麻二酚酸脱羧形成大麻二酚, 同时四氢大麻酚酸也形成四氢大麻酚, 过程见图 1。Wang^[13]等在 110 ℃ 处理大麻提取物时, 大麻二酚酸与四氢大麻酚酸、四氢大麻酚分别有 18.05%、7.94% 的损失, 其他研究也得到了类似的结果^[14], 此外四氢大麻酚容易转化为大麻酚^[10]。现阶段工业大麻加工过程中热处理的温度和时间各不相同, 如何有效得保护大麻二酚并降低四氢大麻酚含量是一个值得研究的问题。基于此, 本研究采用 HPLC-DAD 技术研究了云麻 7 号工业大麻的花在不同条件下热处理后大麻二酚、四氢大麻酚和大麻酚含量的变化, 探讨热处理温度、时间以及空气对三种主要的大麻素类化合物含量的影响, 为工业大麻的中大麻二酚等大麻素类物质的开发提供技术支持和理论依据。

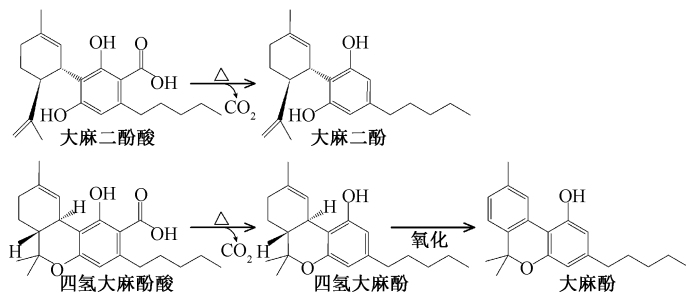


图 1 工业大麻热处理过程中发生的化学反应

1 材料

1.1 仪器与试剂 大麻二酚、 Δ^9 -四氢大麻酚、大麻酚由

云南汉素生物科技有限公司提供, -20 ℃ 避光保存。Bomex C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 购自大连博

收稿日期: 2020-07-29

作者简介: 刘 蓓 (1995—), 女, 硕士生, 从事天然产物化学研究。Tel: 17866512891; E-mail: Liu_bei_1@163.com

* 通信作者: 朱靖博 (1963—), 男, 博士, 博士生导师, 研究方向为植物资源化学与利用。Tel: (0411) 86332109, E-mail: 2817638020@qq.com

迈科技发展有限公司。S6000 高效液相色谱系统（华谱科仪科技有限公司）；BS224S 型电子天平（美国戴安公司）。乙腈为色谱纯，购自天津康科德科技有限公司；乙醇、乙酸为分析纯，购自天津大茂化学试剂厂；去离子水由 MDF 水净化系统（大连美德环保设备有限公司）制备。

1.2 药材 工业大麻为云麻 7 号花序，由云南汉素生物科技有限公司提供，花序被磨成粉末并过 50 目筛，在 4℃ 下避光保藏。

2 方法

2.1 热处理条件分析

2.1.1 温度 工业大麻在不同温度下热处理的实验装置见图 2A，将 0.600 g 样品置于两头均有筛板的不锈钢物料柱（4.6 mm×100 mm）内，打开控制阀 1 通入 0.1 L/min 的氮气 2 min 排除氧气，然后关闭控制阀 1。将物料柱在 25、100、120、140、160、180、200、220、240、260℃ 下油浴热处理 30 min，待冷却到室温后将物料柱连接到泵（图 2B），50 mL 乙醇通过渗漉法提取工业大麻中大麻素，体积流量为 1.5 mL/min，最后将提取液定容到 50 mL，将提取液过滤并进行 HPLC 分析。

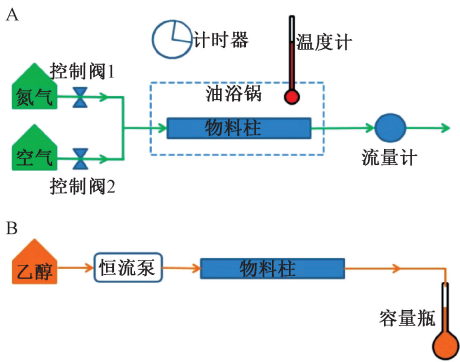


图 2 工业大麻热处理、大麻素提取装置

2.1.2 时间 实验装置见图 2A，将 0.600 g 工业大麻粉排除氧气后，在 180℃ 下分别热处理 0、10、20、30、60、90、120 min，按“2.1.1”项下方法提取大麻素，并进行 HPLC 分析。

2.1.3 空气 实验装置见图 2A，打开控制阀 2 接通空气，使其以 0.1 L/min 的体积流量持续流过工业大麻粉末，在 25、100、120、140、160℃ 下热处理 60 min 后，按“2.1.1”项下方法提取大麻素，并进行 HPLC 分析。再以氮气为对照同法操作。

2.2 HPLC-DAD 测定大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚含量

2.2.1 色谱条件 参照文献 [15] 方法并修改。C₁₈ 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相 0.1% 乙酸（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0~50 min，55%~75% B；50~60 min，75%~85% B）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 30℃；检测波长 220 nm；进样量 10 μL。

2.2.2 线性关系考察 甲醇溶解大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚对照品，制成质量浓度为 1.0 mg/mL 的溶液，在“2.2.1”项色谱条件下各进样测定 3 次。以对照品质量浓

度为横坐标（X），峰面积为纵坐标（Y）进行回归，结果见表 1，可知在各自范围内线性关系良好。

表 1 大麻二酚、四氢大麻酚、大麻酚线性关系

成分	回归方程	R ²	线性范围/(mg·mL ⁻¹)
大麻二酚	Y=33 096X+221.5	0.999 8	0.02~1.0
四氢大麻酚	Y=32 455X+217.2	0.998 9	0.001~0.1
大麻酚	Y=56 677X+379.4	0.998 5	0.001~0.1

2.3 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理，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。以 $P<0.05$ 为差异且有统计学意义。绘图通过 Origin 2017 软件完成。

3 结果

3.1 温度对大麻二酚、四氢大麻酚含量的影响 图 3A~3B 显示，工业大麻中大麻二酚、四氢大麻酚含量在 100~260℃ 时随着温度的升高先升后降，两者分别在 160~180℃、160~200℃ 时最高，分别为（71.36±3.18）、（2.49±0.07）mg/g；当温度进一步升高时，两者含量开始缓慢降低，以大麻二酚更明显；在 260℃ 下，两者含量分别仅为最大值的 42.17%、55.61%。

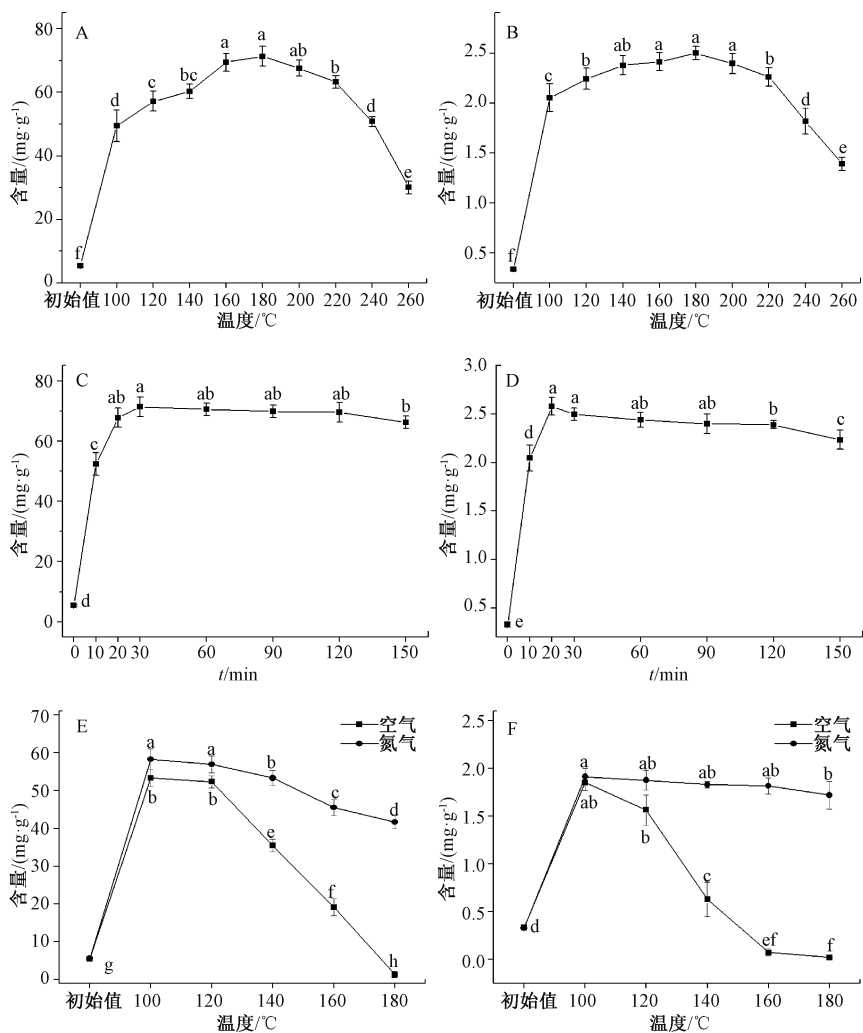
3.2 时间 图 3C~3D 显示，在 180℃ 下热处理时，大麻二酚、四氢大麻酚含量在 0~150 min 内随着时间延长而升高，分别在 30、20~30 min 时达到最大值，分别为（71.36±3.18）、（2.58±0.09）mg/g；但在 150 min 后两者含量有所降低，分别为最大值的 92.82%、86.58%。

3.3 空气 图 3E~3F 显示，相比于氮气，在空气中热处理时大麻二酚、四氢大麻酚含量显著降低，而且温度越高越显著，其中在 180℃ 下热处理 60 min 后，两者含量分别仅为（1.34±0.76）、（0.02±0.02）mg/g，分别是在同一温度、时间下氮气中热处理的 3.22%、1.24%，即在高温下对空气不稳定。工业大麻中几乎不含大麻酚，在无氧 180℃ 下热处理 60 min 时，大麻酚含量低于检测线；在空气中 180℃ 下热处理 60 min 时，四氢大麻酚转化为降解产物大麻酚，后者含量显著升高，为 0.05 mg/g，见图 4。因此，在工业大麻热处理过程中合适的空气通入是降低四氢大麻酚含量的有效方法，但同时也要注意大麻二酚也会有被破坏的风险。

4 讨论

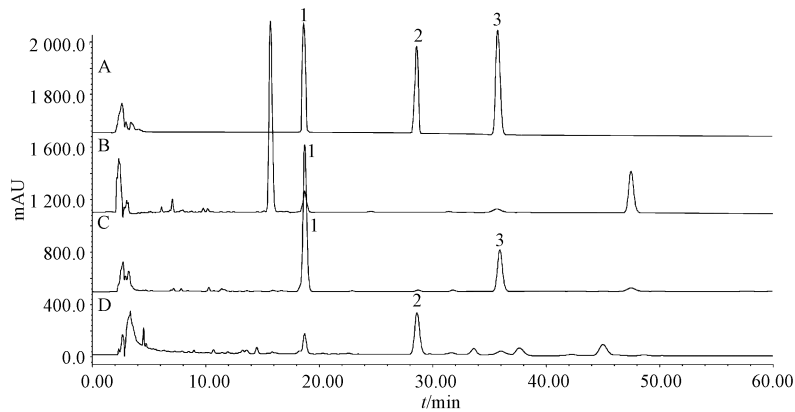
热处理是利用工业大麻中大麻素资源的必要加工步骤。关于这一过程的研究多集中在热处理过程中的大麻二酚酸^[14]和四氢大麻酚酸^[16]脱去羧基的反应动力学，本研究则分别探讨了温度、时间和空气对热处理过程中大麻二酚和四氢大麻酚含量的影响方式及程度。为了更全面得了解含量变化的规律，实验中热处理温度和时间均有所增加，也增加了工业大麻接触空气的总量。

工业大麻在受热时，随着温度的升高脱羧基的反应速率加快，在 30 min 内生成的大麻二酚和四氢大麻酚量逐渐增多。但这两者在高温下的稳定性较差，温度越高越有利于降解^[17-18]。在本研究中，温度高于 200℃ 后大麻二酚和



注：A 为在不同温度下热处理 30 min（大麻二酚），B 为在不同温度下热处理 30 min（四氢大麻酚），C 为在 180 ℃下热处理不同时间（大麻二酚），D 为在 180 ℃下热处理不同时间（四氢大麻酚），E 为在空气、氮气中热处理 60 min（大麻二酚），F 为在空气、氮气中热处理 60 min（四氢大麻酚）。不同小写字母之间两两比较，差异具有统计学意义（ $P<0.05$ ）。

图 3 不同热处理条件下大麻二酚、四氢大麻酚含量变化



注：A 为对照品，B 为工业大麻提取物，C 为工业大麻在无氧 180 ℃下热处理 60 min，D 为工业大麻在空气中 180 ℃下热处理 60 min。

1. 大麻二酚 2. 大麻酚 3. 四氢大麻酚

图 4 不同热处理条件下工业大麻色谱图

四氢大麻酚的含量开始显著下降，因此在工业大麻的热处理过程中，可以适当提高温度来加快脱羧基的速率，但温度不宜超过 200 ℃。本研究在 180 ℃无氧条件下热处理工业大麻时，大麻二酚和四氢大麻酚的含量在 20~30 min 达

到最大值后开始下降。可见热处理工业大麻的温度和时间不同，大麻二酚和四氢大麻酚的含量则不同。

相比于氮气，充足的空气使得工业大麻热处理过程中大麻二酚和四氢大麻酚的含量急剧减少，可见高温下这两者对空气中的氧气稳定性非常差，并且四氢大麻酚的降解产物大麻酚的含量从低于检测线提高到 0.05 mg/g，含量显著增加。因此在工业大麻的热处理过程中，保持适量空气的接触来降低工业大麻中的四氢大麻酚是重要的。

5 结 论

本实验研究了工业大麻的热处理过程中温度、时间和空气等因素对大麻二酚和四氢大麻酚含量的影响。工业大麻热处理过程中，大麻二酚和四氢大麻酚的含量随着温度和时间增加而呈现先增加后下降的趋势；相比于氮气，空气会使高温条件下大麻二酚和四氢大麻酚含量的降低的速度加快，且使大麻酚的含量显著增加。研究结果表明，工业大麻植物原料在无氧条件下，热处理温度 160~180 ℃、时间 20~30 min 时大麻二酚和四氢大麻酚的含量达到最大值。适量的空气能降低四氢大麻酚的含量，但也会损失一定量的大麻二酚。

参考文献:

[1] 孙维来, 郑晓雨, 赵彦彪, 等. 大麻组分检测及化学分型研究进展[J]. 中成药, 2019, 41(2): 402-411.

[2] Preet A, Ganju R K, Groopman J E. Δ9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung cancer cell migration *in vitro* as well as its growth and metastasis *in vivo*[J]. *Oncogene*, 2008, 27(3): 339-346.

[3] Steffens S, Veillard N R, Arnaud C, *et al.* Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice[J]. *Nature*, 2005, 434(7034): 782-786.

[4] Appendino G, Gibbons S, Giana A, *et al.* Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: a structure-activity study [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(8): 1427-1430.

[5] Paola M, Marta S, Valentina C, *et al.* Cannabidiol as potential anticancer drug[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 75(2): 303-312.

[6] Kozela E, Juknat A, Kaushansky N, *et al.* Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid, leads to EGR2-dependent anergy in activated encephalitogenic T cells [J]. *J Neuroinflamm*, 2015, 12: 52.

[7] Alline C, Manoela F, Andreza S, *et al.* Cannabidiol,

neuroprotection and neuropsychiatric disorders [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 112: 119-127.

[8] Russo E, Guy G W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol[J]. *Med Hypotheses*, 2006, 66(2): 234-246.

[9] Mechoulam R, Peters M. Cannabidiol-recent advances [J]. *Chem Biodivers*, 2007, 4(8): 1678-1692.

[10] Harvey D J. Stability of cannabinoids in dried samples of cannabis dating from around 1896-1905[J]. *J Ethnopharmacol*, 1990, 28(1): 117-128.

[11] Iannotti F A, Hill C L, Leo A, *et al.* Nonpsychotropic plant cannabinoids, cannabidivarin (CBDV) and cannabidiol (CBD), activate and desensitize transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels *in vitro*; Potentialfor the treatment of neuronal hyperexcitability[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2014, 5(11): 1131-1141.

[12] Schluttenhofer C, Yuan L. Challenges towards revitalizing hemp: a multifaceted crop [J]. *Trends Plant Sci*, 2017, 22(11): 917-929.

[13] Wang M, Wang Y H, Avula B. *et al.* Decarboxylation study of acidic cannabinoids: a novel approach using ultra-high-performance supercritical fluid chromatography/photodiode array-mass spectrometry [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2016, 1(1): 262-271.

[14] Citti C, Pacchetti B, Vandelli M A, *et al.* Analysis of cannabinoids in commercial hemp seed oil and decarboxylation kinetics studies of cannabidiolic acid (CBDA) [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2017, 149(5): 532-540.

[15] Waseem G, Shahbaz W G, Radwan M M, *et al.* Determination of 11 cannabinoids in biomass and extracts of different varieties of cannabis using high-performance liquid chromatography. [J]. *J AOAC Int*, 2015, 98(6): 1523-1528.

[16] Perrotin-Brunel H, Buijs W, Spronsen J V, *et al.* Decarboxylation of Δ9-tetrahydrocannabinol: kinetics and molecular modeling [J]. *J Mol Struct*, 2010, 987(1-3): 67-73.

[17] Iqbal M S, Khan M U A, Akbar J, *et al.* Isoconversional thermal and pyrolytic GC-MS analysis of street samples of hashish[J]. *J Anal Appl Pyrol*, 2016, 122: 175-182.

[18] Repka M A, Munjal M, Elsohly M A, *et al.* Temperature stability and bioadhesive properties of Δ9-tetrahydrocannabinol incorporated hydroxypropylcellulose polymer matrix systems[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2006, 32(1): 21-32.