

• 药剂与工艺 •

大黄趁鲜加工工艺：定尺寸饮片的研制及其质量评价

谭 鹏^{1,2}, 张海珠³, 张定堃², 周永峰², 王伽伯^{2*}, 肖小河²

1. 成都市食品药品检验研究院, 四川 成都 610045

2. 中国人民解放军第三〇二医院 全军中医药研究所, 北京 100039

3. 大理大学 药学与化学学院, 云南 大理 671000

摘要: **目的** 探索大黄原药材趁鲜加工成为定尺寸饮片的可行性及其质量评价。**方法** 清洗鲜大黄药材, 主根分离, 去皮, 先纵切成厚度为 5 mm 的薄片, 再将薄片切制为长×宽=8 mm×8 mm 的定尺寸饮片, 将切制好的饮片平铺置于自动恒温鼓风式干燥箱内, 干燥温度设定为 45 ℃, 连续干燥 8 h, 自然冷却, 检定, 即得生大黄定尺寸饮片。采用 UPLC 法测定大黄定尺寸饮片放置 1 年前后总游离蒽醌和番泻苷 A、B 的量, 评价其质量稳定性。测定饮片中黄曲霉毒素、农药残留量、重金属残留量等指标评价其质量安全性。通过测定调剂称量误差范围来评价其调剂精准性。通过测定在水沸腾后煎煮 10 min 内番泻苷 A 的煎煮溶出曲线(煎煮溶出率)来评价其煎煮顺应性。考察了大黄定尺寸饮片炮制成为酒大黄、熟大黄和大黄炭的工艺可行性。**结果** 结果显示, 大黄药材具备趁鲜加工成为定尺寸饮片的工艺可行性。趁鲜加工后游离蒽醌总量和番泻苷 A、B 的保留率分别为 96.92%、93.27%、91.67%, 大黄定尺寸饮片室温放置 1 年后, 游离蒽醌总量和番泻苷 A、B 的保留率分别为 90.47%、86.59%、81.82%, 表明其有效成分的保留率较高。趁鲜加工而成的定尺寸饮片中均未检测出农药残留, 也未见重金属超标。连续称量 6 次大黄定尺寸饮片的 RSD 值为 0.62%, 而连续称量 6 次大黄常规饮片的 RSD 值为 8.56%。箱形图显示, 大黄定尺寸饮片的 6 次称量值的分布范围均匀, 离异值极小。与大黄常规饮片相比, 大黄定尺寸饮片中番泻苷 A 具有快速溶出、溶出率较高的特点。大黄定尺寸饮片可以炮制成为酒大黄、熟大黄和大黄炭。**结论** 大黄药材趁鲜加工成为生大黄定尺寸饮片具备可行性, 可避免由于干燥不及时导致的发霉变质现象, 可降低有效成分的流失, 缩短了生产周期, 并提高了调剂精准性, 质量稳定性良好。以鲜大黄药材趁鲜加工制备而成的定尺寸饮片具有品质地道性、质量稳定性、规格均一性、调剂精准性等特点, 并具备加工成为不同炮制品的可行性。

关键词: 大黄; 趁鲜加工; 定尺寸饮片; 质量评价; 超高效液相色谱法; 游离蒽醌; 番泻苷 A; 黄曲霉毒素; 农药残留量; 重金属残留量; 质量稳定性; 质量安全性; 大黄炮制品

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)12-2407-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.008

Development and evaluation for a new manufacturing technique of fixed size raw rhubarb decoction pieces

TAN Peng^{1,2}, ZHANG Hai-zhu³, ZHANG Ding-kun², ZHOU Yong-feng², WANG Jia-bo², XIAO Xiao-he²

1. Chengdu Institute for Food and Drug Control, Chengdu 610045, China

2. China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital, Beijing 100039, China

3. Department of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Dali 671000, China

Abstract: Objective To explore the feasibility of rhubarb being processed into fixed size decoction pieces. **Methods** Firstly, fresh raw rhubarb was cleaned, and the skin was scraped off. Secondly, it was longitudinally cut up into 5 mm slices, then length × width = 8 mm × 8 mm fixed size decoction pieces. Thirdly, it was put into the automatic constant temperature blower box, and the drying temperature was set at 45 ℃ for 8 h; The fixed size decoction pieces were obtained after quality verification. In order to evaluate its

收稿日期: 2017-02-20

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81403126, 81274026); 成都市食品药品监督管理局项目(2017)

作者简介: 谭 鹏(1987—), 男, 中药学博士, 主要从事中药材质量标准研究。Tel: (010)66933323 E-mail: 2013tanpeng@sina.com

*通信作者 王伽伯, 副研究员, 主要从事中药品质评价研究。Tel: (010)66933323 E-mail: wjb0128@126.com

quality stability, ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) method was used to determine total free anthraquinone derivatives, sennoside A, and sennoside B in rhubarb before and after 1 year. Its quality security, quantitative determination of aflatoxin, pesticide residues, and heavy metal residues in rhubarb were evaluated. Weighing error range was used to evaluate the weighing precision of different rhubarb decoction pieces. Decoction dissolution curve of sennoside A within 10 minutes was used to evaluate its decoction compliance property and explore the feasibility of processing into different processed products. **Results** The results showed that it was feasible for raw rhubarb to become the fixed size decoction pieces. After the fresh processing, the conservation ratios of total free anthraquinones, sennoside A, and sennoside B were 96.92%, 93.27%, and 91.67%, respectively. The conservation ratios of total free anthraquinones, sennoside A, and sennoside B were 90.47%, 86.59%, and 81.82% after 1 year in the room temperature environment, which indicated that the conservation ratio of these bioactive ingredients were higher. No pesticide residues were detected in the fixed size decoction pieces of raw rhubarb, and no heavy metals were found to exceed the prescribed limits. The RSD value of continuous weighing six times for the fixed size raw rhubarb decoction pieces was 0.62%, while the RSD value of conventional raw rhubarb decoction pieces was 8.56%. The box-plot showed that the weighing error of the fixed size raw rhubarb decoction pieces was minimal. Compared with conventional rhubarb decoction pieces, sennoside A in the fixed size raw rhubarb decoction pieces has the characteristics of rapid dissolution and high dissolution rate. The fixed size raw rhubarb decoction pieces could be processed into wine-treated rhubarb, ripe rhubarb, and rhubarb charcoal. **Conclusion** All results show that it has processing feasibility of fresh raw rhubarb, and it can avoid mildew phenomenon, can reduce the loss of active ingredients, shorten the production cycle, enhance the accuracy of the weighing, and is conducive to the quality maintain stable. These fixed size rhubarb decoction pieces have advantage of good quality genuine characteristic, superior quality stability, predominant size uniformity, and it has the good weighing accuracy and feasibility of processing to different rhubarb processed products.

Key words: rhubarb; new manufacturing technique; fixed size decoction pieces; quality evaluation; ultra-high performance liquid chromatography; free anthraquinone; sennoside A; aflatoxin; pesticide residues; heavy metal residues; quality stability; quality safety; rhubarb processed products

大黄又名将军、黄良，始载于《神农本草经》，享有“药中四维”的美誉，临床应用广泛^[1-2]。现代研究表明，大黄及其化学成分具有抗菌^[3]、抗炎^[4]、保肝利胆^[5-6]、保护肾脏^[7-9]、治疗脑缺血^[10]等药理作用。大黄饮片的传统生产工艺需要经历原药材产地初加工和加工厂浸润、切制、干燥、炮制等诸多环节^[11-12]。其传统工艺存在生产周期长、加工过程容易造成饮片品质下降等弊端：①产地干燥时间长。大黄的主产区位于四川、西藏、青海等高海拔山区，采收时节为 9~10 月或初春，气候寒冷，不利于鲜大黄的快速干燥。产地干燥方式多为自然晾干和柴火熏干，自然晾干一般需要耗时 3 个月以上，柴火熏干需要 60 d 左右。②鲜大黄在采收期极易发霉，增加饮片的质量安全性风险。鲜大黄个头较大，且属于肉质多黏液质的根茎类，短时间内难以充分干燥。缓慢干燥过程中容易出现糠心、发霉、变质、变色。某些药农或药商将外部发霉变质的栓皮刮去之后仍然流通于市场，与优质大黄药材的外表几无差别，肉眼很难辨别，这将严重影响大黄饮片临床应用的安全性。③二次加工造成饮片品质下降。产地干燥后的大黄原药材运送至饮片加工厂进一步处理，包括：用水浸润、切片、干燥、加辅料炮制等。

二次浸润过程容易造成番泻苷类、游离蒽醌类等活性成分的损失。④大黄饮片传统生产工艺周期较长，水资源消耗较多，生产成本较高。⑤按照传统工艺生产出来的大黄饮片规格大小不均，造成中药调剂人员的不便，影响调剂的准确性^[13-14]。

大黄饮片传统生产工艺的形成原因可能为大黄主产区多处于高海拔山区，古时交通不便，采挖之后的鲜大黄往往不能及时运出去销售，只能采用先在产地干燥，再运送到加工厂进行二次加工的模式。随着人们对高品质中药饮片的需求，由传统工艺生产出来的大黄饮片已无法满足临床用药的需求，因此，亟需开发一种简单、快速、有利于质量稳定的大黄饮片现代生产工艺。基于前期研究的基础^[15]，课题组开发出了一种大黄原药材趁鲜加工成定尺寸饮片的制备工艺，并利用在四川若尔盖地区采挖的鲜大黄原药材在加工厂进行了试制，以鲜大黄原药材趁鲜加工制备而成的定尺寸饮片具有品质地道性、规格均一性、调剂精准性、煎煮顺应性较好等特点，为大黄饮片制备工艺的发展提供了一种参考模式。

1 仪器与材料

Acquity 超高效液相色谱仪，美国 Waters 公司，

配有二极管阵列检测器, 自动进样器, Empower 2 色谱工作站; Waters e2695 高效液相色谱仪, Waters post column reaction module, Waters 2475 Multi λ Fluorescence Detector; XS-205 电子天平、AL-204 电子天平, 瑞士 Mettler Toledo 公司; 超声仪, 500 W, 40 kHz, 南京新辰生物科技有限公司; Milli-Q 超纯水制备系统, 美国 Millipore 公司。

对照品芦荟大黄素(批号 CHB150305, 质量分数 98.49%)、大黄酸(批号 CHB151211, 质量分数 99.08%)、大黄素(批号 CHB150422, 质量分数 99.11%)、大黄酚(批号 CHB151223, 质量分数 99.87%)、大黄素甲醚(批号 CHB140820, 质量分数 99.20%)、番泻苷 A(批号 CHB150827, 质量分数 99.01%)、番泻苷 B(批号 CHB150612, 质量分数 98.48%), 由成都克洛玛生物科技公司提供。乙腈、甲醇、磷酸均为色谱纯, 美国 Fisher 公司; 其余试剂为分析纯。

鲜大黄原药材采自于四川若尔盖地区, 经中国人民解放军第三〇二医院全军中医药研究所肖小河研究员鉴定为蓼科大黄属植物唐古特大黄 *Rheum*

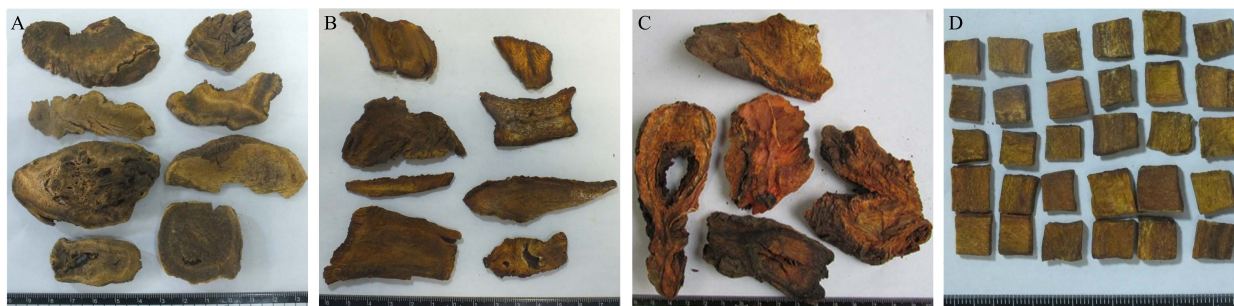
tanguticum Maxim. ex Balf.

2 方法与结果

2.1 大黄“定尺寸”饮片的制备工艺

鲜大黄原药材趁鲜加工成定尺寸饮片的制备工艺: (1) 采挖生长年限为 5 年的唐古特大黄, 除去地面部分, 抖去泥沙, 用不锈钢刀将主根和根茎分离, 收集根和根茎。(2) 将大黄根和根茎放入转筒式清洗机清洗至表面无泥沙, 将清洗干净的根和根茎取出, 通风处晾晒 1 h。(3) 用不锈钢刀或者不锈钢刮皮器将大黄根和根茎的栓皮刮去, 放置过夜(约 12 h)。(4) 将放置过夜的大黄根和根茎先纵切成厚度为 5 mm 的薄片, 再将薄片切制为长 $\times$ 宽=8 mm $\times$ 8 mm 的定尺寸饮片。(5) 将切制好的定尺寸饮片平铺置于自动恒温鼓风式干燥箱内, 干燥温度设定为 45 $^{\circ}$ C, 连续干燥 8 h, 在干燥箱内自然冷却。(6) 取出干燥后的饮片, 质量检定, 包装, 即得。

按照传统制备工艺生产的生大黄饮片(常规饮片)和按照趁鲜加工工艺生产的定尺寸饮片见图 1。从外观性状来看, 定尺寸饮片的规格均一性显著优于常规大黄饮片。



A~C-传统工艺生产的大黄饮片 D-趁鲜加工生产的定尺寸饮片
A—C-the conventional raw rhubarb decoction pieces D-the fixed size raw rhubarb decoction pieces

图 1 2 种不同制备工艺生产的大黄饮片的对比

Fig. 1 Comparison on two types of raw rhubarb decoction pieces

2.2 质量稳定性评价

由于大黄为典型的多基原药材, 为了尽可能保证批次间饮片质量一致性, 课题组在实际生产过程中采用固定基原、固定产区、固定栽培方式、固定生长年限的大黄原药材。本实验中优选产于四川若尔盖地区栽培 5 年的唐古特鲜大黄作为原药材, 具有品质道地性的特征。实验过程中通过定量测定大黄定尺寸饮片放置 1 年前后总游离蒽醌和番泻苷 A、B 的量来评价其质量稳定性, 即将上述刚刚试制的大黄定尺寸饮片进行总游离蒽醌和番泻苷 A、B 量测定, 其余保存于中国人民解放军第三〇二医

院全军中医药研究所的样品库房(温度为室温, 相对湿度为 15%~30%)中, 1 年后取出, 再次进行总游离蒽醌和番泻苷 A、B 定量测定。

2.2.1 总游离蒽醌的定量测定

(1) 色谱条件: 参照文献方法^[16-17]。色谱柱为 Acquity UPLC BEH C_{18} (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m), Van Guard Pre-Column (50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m), 柱温为 28 $^{\circ}$ C, 柱平衡时间为 5 min; 以甲醇-0.1%磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱程序为 0~2 min, 77%~78%甲醇; 2~4 min, 78%甲醇; 4~9 min, 78%~88%甲醇; 体积流量为 0.2 mL/min; 检

测波长为 254 nm; 理论板数按大黄素峰计算不低于 7 000。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚对照品适量, 加甲醇分别制成含芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚各 16 $\mu\text{g/mL}$, 大黄素甲醚 8 $\mu\text{g/mL}$ 的混合溶液, 即得对照品溶液。

(3) 供试品溶液的制备: 取本品粉末(过 4 号筛)约 0.15 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, 加热回流 1 h, 放冷, 再称定质量, 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, 置分液漏斗中, 用少量三氯甲烷洗涤容器, 并入分液漏斗中, 分取三氯甲烷层, 酸液再用三氯甲烷提取 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 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

(4) 供试品分析: 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 2 μL , 注入超高效液相色谱仪测定, 即得。测定结果见表 1, 典型的 UPLC-UV 图见图 2。

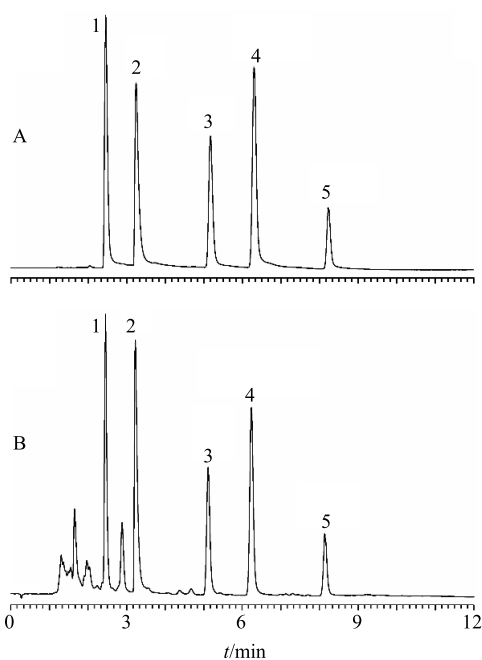
2.2.2 番泻苷 A、B 的定量测定

(1) 色谱条件: 参照文献方法^[18-19]。色谱柱为 Acquity UPLC BEH C_{18} 柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm), 预柱 Van Guard Pre-Column (50 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm), 柱温为 30 $^{\circ}\text{C}$, 柱平衡时间为 5 min; 以乙腈-0.1% 磷酸水溶液为流动相, 梯度洗脱程序为 0~5.00 min, 8%~12% 乙腈; 5.01~10.00 min, 12%~13% 乙腈; 10.01~15.00 min, 13%~15% 乙腈。

表 1 总游离蒽醌和番泻苷 A、B 的定量测定结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=2$)

Table 1 Results of quantitative determination of total free anthraquinone derivatives, sennoside A, and sennoside B ($\bar{x} \pm s$, $n=2$)

样品	质量分数/%		
	总游离蒽醌	番泻苷 A	番泻苷 B
鲜药材 (刚采挖后)	1.95	1.04	0.48
定尺寸饮片 (趁鲜加工)	1.89	0.97	0.44
定尺寸饮片 (放置 1 年后)	1.71	0.84	0.36
常规饮片 (浸泡后)	1.77	0.81	0.39
常规饮片 (刚生产后)	1.66	0.43	0.18
常规饮片 (放置 1 年后)	1.51	0.32	0.11



1-芦荟大黄素 2-大黄酸 3-大黄素 4-大黄酚 5-大黄素甲醚
1-aloe-emodin 2-rhein 3-emodin 4-chrysophanol 5-phycion

图 2 游离蒽醌混合对照品溶液 (A) 和供试品溶液 (B) 的典型 UPLC-UV 图

Fig. 2 Typical UPLC-UV of standard solution (A) and sample solution (B)

腈; 15.01~20.00 min, 15%~17% 乙腈; 20.01~25.00 min, 17%~21% 乙腈; 25.01~30.00 min, 21%~60% 乙腈; 体积流量为 0.2 mL/min; 检测波长为 340 nm; 理论板数按番泻苷 A 峰计算不低于 6 000。

(2) 对照品溶液的制备: 精密称取番泻苷 A、B 对照品适量, 置于 25 mL 棕色量瓶中, 用含有 40% 甲醇的 0.1% NaHCO_3 水溶液溶解至刻度, 配制成含番泻苷 A 74.00 $\mu\text{g/mL}$ 、番泻苷 B 46.00 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

(3) 供试品溶液的制备: 准确称取本品粉末 200.0~210.0 mg (过 4 号筛), 置于 50 mL 棕色量瓶中, 加入 25 mL 40% 甲醇的 0.1% NaHCO_3 水溶液, 超声处理 40 min (500 W, 40 kHz), 离心, 取上清液用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

(4) 供试品分析: 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 2 μL , 注入超高效液相色谱仪测定, 即得。测定结果见表 1, 典型的 UPLC-UV 图见图 3。

测定结果显示, 同一批次鲜大黄按照传统工艺生产, 在加工厂进行浸润后, 游离蒽醌总量和番泻苷 A、B 的保留率分别为 90.77%、77.88%、81.25%,

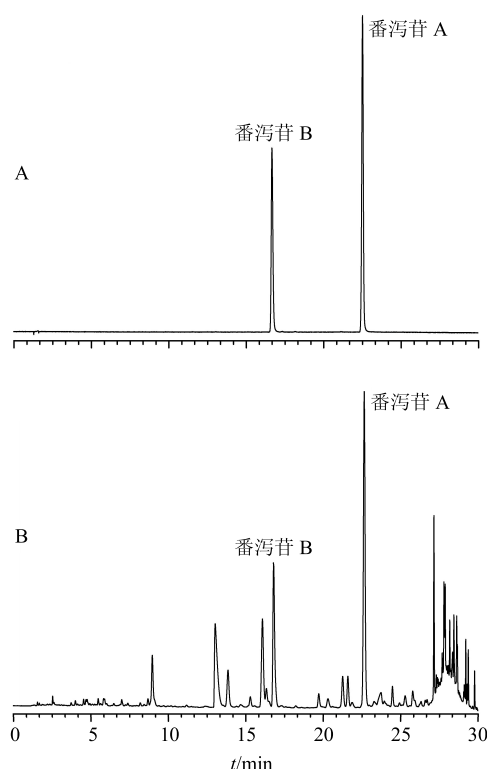


图 3 番泻苷 A、B 混合对照品溶液 (A) 和供试品溶液 (B) 典型的 UPLC-UV 图

Fig. 3 Typical UPLC-UV of standard solution (A) and sample solution (B)

表明浸润过程对番泻苷 A、B 的损失较多；切制、干燥后游离蒽醌总量和番泻苷 A、B 的保留率分别为 85.13%、41.35%、37.50%，表明切制、干燥过程对番泻苷 A、B 的损失较多；常规饮片放置 1 年后游离蒽醌总量和番泻苷 A、B 的保留率分别为 90.96%、74.42%、61.11%。

测定结果显示，大黄药材趁鲜加工成为定尺寸饮片后，游离蒽醌总量和番泻苷 A、B 的保留率分别为 96.92%、93.27%、91.67%，大黄定尺寸饮片室温放置 1 年后，游离蒽醌总量和番泻苷 A、B 的保留率分别为 90.47%、86.59%、81.82%，表明其有效成分的保留率较高。从药材中主要活性成分的量保留率的角度来看，大黄定尺寸饮片的质量稳定性显著优于常规大黄饮片。

2.3 质量安全性评价

实验过程中通过测定饮片中黄曲霉毒素、农药残留量、重金属残留量等来评价大黄定尺寸饮片的质量安全性。按照《中国药典》2015 年版四部通则黄曲霉毒素测定法（第一法 碘衍生法）、农药残留量测定法（第一法 9 种有机氯类农药残留量测定

法）和铅、镉、砷、汞、铜测定法对趁鲜加工而成的定尺寸饮片、产地初加工时已发霉的大黄药材和常规饮片进行黄曲霉毒素、有机氯类农药残留量、重金属残留量的测定。测定结果见表 2、3。

表 2 黄曲霉毒素测定结果 (n = 2)

Table 2 Determination results of aflatoxin (n = 2)

毒素名称	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)			
	黄曲霉毒素 G2	黄曲霉毒素 G1	黄曲霉毒素 B2	黄曲霉毒素 B1
定尺寸饮片 1	ND	ND	ND	ND
定尺寸饮片 2	ND	ND	ND	ND
发霉药材 1	3	2	1	2
发霉药材 2	1	1	2	1

ND-未检出，表 3 同

ND-not detected, same as Table 3

表 3 重金属和 9 种农药残留量测定结果 (n = 2)

Table 3 Determination results of pesticide residues and heavy metal residues (n = 2)

样品	质量分数/($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)		
	重金属	砷盐	9 种有机氯农药残留
标准限度*	10	5	参考人参标准
定尺寸饮片 1	2	ND	ND
定尺寸饮片 2	3	ND	ND
常规饮片 1	4	ND	ND
常规饮片 2	4	ND	ND

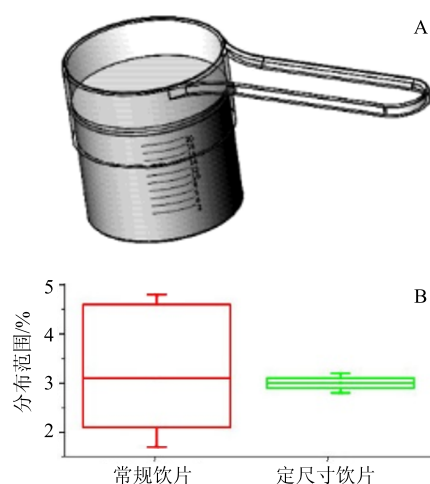
*参考《中国药典》2015 年版一部

*according to the 2015 edition of "Chinese Pharmacopoeia"

测定结果显示，大黄常规饮片和趁鲜加工而成的定尺寸饮片中均未检测出农药残留，也未见重金属超标，这表明大黄药材的质量安全性较好。但黄曲霉毒素测定结果显示，在产地收集的已经发霉的大黄原药材中检出了微量黄曲霉毒素，而趁鲜加工的大黄定尺寸饮片中未检出黄曲霉毒素，表明大黄原药材存在一定的质量安全性风险，也证明了鲜大黄应及时加工成饮片，以防止发霉变质的重要性。

2.4 调剂精准性评价

实验过程中通过测定调剂称量误差范围来评价大黄定尺寸饮片的调剂精准性。采用课题组前期研制的中药饮片定量调剂容器（图 4-A），准确称取大黄定尺寸饮片和大黄常规饮片各 5.0 g，重复称取 6 次，计算 RSD 值，以箱形图评价称量值的准确性情况，结果见图 4-B。



A-课题组研制的中药饮片精准调剂容器 B-2 种不同规格饮片连续称量 6 次的误差分布箱形图

A-the invented weighing apparatus for Chinese medicinal decoction pieces B-the box-plot of the results of weighing six times of two types of rhubarb decoction pieces

图 4 2 种不同规格生大黄饮片称量准确性对比图

Fig. 4 Comparison of weighing accuracy between two types of rhubarb decoction pieces

测定结果显示,连续称量 6 次大黄定尺寸饮片的 RSD 值为 0.62%,而连续称量 6 次大黄常规饮片的 RSD 值为 8.56%。箱形图显示,大黄定尺寸饮片的 6 次称量值的分布范围均匀,离异值极小;而大黄常规饮片 6 次称量值的分布范围较广,离异值较大;也即表明采用定量容器连续多次称量大黄定尺寸饮片的准确性显著优于大黄常规饮片。

2.5 煎煮顺应性评价

实验过程中通过测定在水沸腾后煎煮 10 min 内番泻苷 A 的煎煮溶出曲线(煎煮溶出率)来评价大黄定尺寸饮片的煎煮顺应性。取 250 mL 圆底烧瓶 2 个,分别准确加入 100 mL 热水,置于电热套上加热至沸腾,准确称取定尺寸饮片和常规饮片各 5.0 g,加入沸腾的热水中煎煮 10 min,每隔 1 min 吸取 1.0 mL 进行番泻苷 A 的量测定,测定结果见图 5。结果表明,相同剂量的 2 种不同规格大黄饮片在 10 min 内番泻苷 A 的煎煮溶出曲线呈现出较大差异。大黄定尺寸饮片加入沸水中能够快速溶出番泻苷 A,4 min 即达到最大煎煮溶出,溶出率较高(78.83%),随着煎煮时间的增加,溶液中番泻苷 A 的量快速降低。与之相反,大黄常规饮片加入沸水后,需要约 7 min 才能达到最大煎煮溶出,且溶出率较低(40.17%)。大黄临床用于泻下通便时,在煎煮的时候需要后下且不宜久煎,这是由于

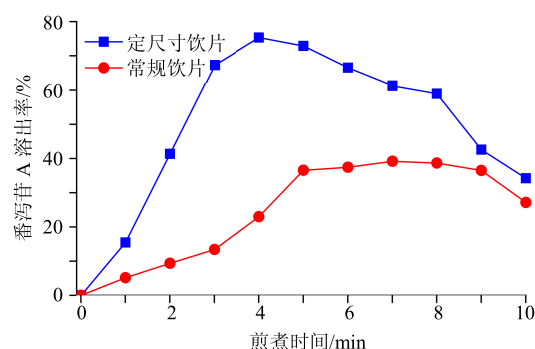


图 5 2 种不同规格生大黄饮片 10 min 内番泻苷 A 的煎煮溶出曲线

Fig. 5 Decoction dissolution curves of sennoside A in two types of raw rhubarb decoction pieces in 10 min

大黄中泻下通便的主要活性成分番泻苷类成分的耐热性较差。因此最理想的大黄饮片应该满足在较短时间内快速煎煮溶出番泻苷类成分,且具有较高的煎煮溶出率,以便保证达到发挥药效的有效浓度。测定结果表明,与大黄常规饮片相比,大黄定尺寸饮片具有有效成分(番泻苷 A)快速溶出、溶出率较高的特点,即煎煮顺应性较好。

2.6 大黄定尺寸炮制品的加工可行性评价

根据临床用途的不同,生大黄常常需要炮制成为不同的炮制品。实验过程中考察了大黄定尺寸饮片炮制成为酒大黄、熟大黄和大黄炭的工艺可行性。课题组将上述大黄定尺寸饮片委托北京市一家中药饮片生产企业按照《中国药典》2015 年版大黄项下规定炮制成为酒大黄、熟大黄和大黄炭。结果表明,大黄定尺寸饮片具备炮制成为酒大黄、熟大黄和大黄炭的可行性。定尺寸酒大黄饮片、定尺寸熟大黄饮片和定尺寸大黄炭饮片见图 6。

3 讨论

作为一种临床常用的中药,大黄饮片品质的优劣将直接影响临床应用的安全性和有效性。大黄药材在初加工过程容易发霉变质是一个不容忽视的现象,真菌毒素的存在将严重影响饮片临床使用的安全性,趁鲜加工^[20-21]是解决这一困境的有效手段。以鲜大黄趁鲜加工制备而成的定尺寸饮片具有品质地道性、质量稳定性、规格均一性、调剂精准性等特点:①能够避免鲜大黄在产地干燥过程中产生霉菌,降低质量安全风险;②能够降低大黄药材常规二次加工过程中有效成分的损失,保证质量稳定性;③能够缩短生产周期,提高生产效率;④饮片规格大小均一,有利于中药调剂人员的快速、准确调剂,



A-酒大黄 B-熟大黄 C-大黄炭
A-wine-treated rhubarb B-ripe rhubarb C-rhubarb charcoal

图 6 大黄定尺寸饮片不同炮制品

Fig. 6 Different processed products of fixed size decoction pieces

降低称量误差；⑤经过 1 年的稳定性考察，大黄定尺寸饮片室温放置 1 年后，其有效成分（以游离蒽醌总量和番泻苷 A 计）的量仍然保持在 88.64% 以上，表明其具有较好的质量稳定性。鉴于大黄是典型的多基原、多炮制品、多功效药材，基原、产地、生长方式、生长年限的固定，对于饮片临床应用的疗效稳定性具有重要的现实意义。

鲜大黄经过产地初加工而形成的药材商品规格多达 10 余种^[15]，初加工方式的不同使得药材形状差异巨大，导致后续二次切制的生大黄饮片规格差异较大，进而造成饮片调剂过程误差较大。纵观传统中药炮制加工方式，其中不乏趁鲜加工的药材，例如茯苓^[22]、葛根、山药^[23]等。趁鲜切制方式作为一种简单、快速、高效的工艺，不但能够促进饮片的快速干燥，最大限度地降低饮片干燥过程发霉的风险，更能够保证饮片规格的均一性。本课题组在继承传统炮制工艺的同时，也要善于发现其不足之处，并利用现代科学技术发展新的炮制加工技术。2016 年 12 月公布的《中华人民共和国中医药法》，其中第三章（中药保护与发展）第二十七条规定，鼓励运用现代科学技术开展中药饮片炮制技术研究，为大黄饮片的传统生产工艺向趁鲜加工工艺的转变提供了法律依据。

随着现代交通的改善，从大黄原产地运输到饮片生产车间仅需几天的时间，物流交通的快速发展给大黄趁鲜加工的模式创造了条件。随着现代工业的发展，切丁机的出现也为药材趁鲜的快速加工提供了技术可行性，既可以根据实际需要设定不同的尺寸大小，又能大大提高饮片的切制速度。鼓风式可控温度干燥箱为饮片的低温快速干燥提供了保障^[24]，既能减少饮片干燥过程活性成分的损失，又能避免饮片发霉的风险。

参考文献

- [1] 神农本草经. 卷四 (影印本) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1955.
- [2] 中国药典 [S]. 一部, 2015.
- [3] Agarwal S K, Sudhir S S, Sushma V, *et al.* Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodin* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 72(2): 43-46.
- [4] 高红刚, 周菊华. 大黄素抗炎作用及相关机制研究进展 [J]. 济宁医学院学报, 2016, 39(5): 348-352.
- [5] Zhao Y L, Wang J B, Zhou G D, *et al.* Investigations of free anthraquinones from *Rhubarb* against α -naphthylisothiocyanate-induced cholestatic liver injury in rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2009, 104(6): 463-469.
- [6] Dong G Z, Lee Y I, Jeong J H, *et al.* Stilbenoids from *Rheum undulatum* protect hepatocytes against oxidative stress through AMPK activation [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(10): 1605-1609.
- [7] Zhang Z H, Vaziri N D, Wei F, *et al.* An integrated lipidomics and metabolomics reveal nephroprotective effect and biochemical mechanism of *Rheum officinale* in chronic renal failure [J]. *Sci Rep*, 2016, doi: 10.1038/srep22151.
- [8] 郑玲. 大黄治疗慢性肾功能衰竭的研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(69): 133-134.
- [9] 李会会, 胡娜平, 刘美佑, 等. 大黄酸和羟基红花黄色素 A 单用及配伍对慢性肾病的保护作用研究 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(6): 607-611.
- [10] 吴纯伟, 宿爱山, 陈超, 等. 基于支持向量机的 5 种大黄苷元治疗脑缺血的配伍研究 [J]. 中草药, 2015, 46(22): 3377-3381.
- [11] 何凯, 张三元. 大黄的初加工 [J]. 中国中药杂志, 1991, 16(7): 413-414.
- [12] 代婉莹, 孙维宏, 李先端, 等. 铨水大黄产地加工方法研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 90-93.

- [13] 王伽伯, 刘斐斐, 肖小河, 等. 中药调剂规范化研究 (I): 大黄不同调剂处理的化学同质性及条件优选 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(12): 1587-1590.
- [14] 刘斐斐, 王伽伯, 肖小河, 等. 中药调剂规范化研究 (II): 大黄不同调剂处理的等效性比较及条件优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15): 10-13.
- [15] 张学儒. 大黄药材商品规格评价与合理用药的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.
- [16] Wang J B, Li H, Xiao X H, *et al.* Development and validation of a UPLC method for quality control of rhubarb-based medicine: fast simultaneous determination of five anthraquinone derivatives [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2008, 47(4/5): 765-770.
- [17] Wang Z, Ma P, Xu L J, *et al.* Evaluation of the content variation of anthraquinone glycosides in rhubarb by UPLC-PDA [J]. *Chem Cent J*, 2013, 7: 170-181.
- [18] Tan P, Zhao Y L, Xiao X H, *et al.* Development and validation of ultra-highperformance liquid chromatography for the determination of sennoside A and sennoside B in laxatives based on optimal chromatographic parameters [J]. *Anal Methods*, 2015, 7: 9817-9824.
- [19] Tan P, Xiao X H, Wang J B, *et al.* A practical method for the simultaneous quantitative determination of twelve anthraquinone derivatives in rhubarb by a single marker based on ultra-performance liquid chromatography and chemometric analysis [J]. *Anal Methods*, 2016, 8: 3927-3934.
- [20] 李帅锋, 丁安伟, 张 丽, 等. 何首乌产地加工与饮片炮制一体化工艺研究 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3003-3008.
- [21] 寇婉青, 金传山, 胡 雨, 等. 传统及趁鲜加工工艺对何首乌饮片质量的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2016, 35(3): 86-88.
- [22] 刘文山. 茯苓产地炮制方法研究及主要有害物质分析 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2009.
- [23] 闫沛沛, 赵华叶, 杨文华, 等. 山药的产地加工及炮制研究进展 [A] // 2014 年全国中药炮制学术年会暨中药饮片创新发展论坛及协同创新联盟会议会议讲义 [C]. 南京: 南京中医药大学出版社, 2014.
- [24] 崔 莉, 宋双双, 杜利平, 等. 低温鼓风干燥过程中皱皮木瓜的褐变及其活性成分变化研究 [J]. 食品与机械, 2015, 31(6): 70-74.