

不同干燥工艺对参蒲盆炎颗粒浸膏中芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素的影响

刘 丹^{1,2,3}, 刘俊超^{1,2,3}, 王星星^{1,2,3}, 王永香^{1,2,3}, 吴 云^{1,2,3}, 丁 岗^{1,2,3}, 王振中^{1,2,3*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

3. 中药提取精制新技术重点研究室, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 从指标性化学成分变化的角度, 考察不同干燥方式和条件对参蒲盆炎颗粒浸膏质量的影响, 为干燥工艺的优选提供方法依据。方法 参蒲盆炎颗粒浸膏分别采用带式真空干燥、喷雾干燥、板式减压干燥、常压干燥 4 种不同方式进行干燥, 测定各干燥样品含水量及芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素的量, 分别采用方差分析、聚类分析与主成分分析方法比较各组样品中 3 种指标成分量的差异、聚类情况, 确定与干燥工艺参数相关性最大的化学成分。结果 不同干燥方式样品含水量差异小, 芍药苷、虎杖苷、延胡索乙素的量存在较大差异, 以带式真空干燥样品中各成分量最高, 喷雾干燥次之, 100 ℃常压干燥样品最低。其中, 带式真空干燥、喷雾干燥对样品指标性成分破坏较小且聚为一类, 而板式减压干燥、常压干燥对样品指标成分破坏较大, 并各自聚为一类。芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素的量对 4 种干燥工艺的参数变化均较为敏感, 在干燥过程中应重点监测这几类物质的量变化。结论 干燥方式和条件的改变对参蒲盆炎颗粒浸膏质量的影响不容忽视, 指标性化学成分定量测定可作为评价参蒲盆炎颗粒浸膏干燥工艺优选的一种快速检测方法。

关键词: 参蒲盆炎颗粒; 干燥方式; 芍药苷; 虎杖苷; 延胡索乙素; 带式真空干燥; 喷雾干燥; 板式减压干燥; 常压干燥; 含水量; 方差分析; 聚类分析; 主成分分析; 相关性

中图分类号: R283.627 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)03-0474-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.03.010

Effect of different drying methods on index chemical constituents in extracts from Shenpu Penyan Granule

LIU Dan^{1,2,3}, LIU Jun-chao^{1,2,3}, WANG Xing-xing^{1,2,3}, WANG Yong-xiang^{1,2,3}, WU Yun^{1,2,3}, DING Gang^{1,2,3}, WANG Zhen-zhong^{1,2,3}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-tech for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China

3. Key Laboratory for the New Technique Research of TCM Extraction and Purification, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective From the viewpoint of content changes of chemical composition, the effects of different drying methods and conditions on the quality of extracts from Shenpu Penyan Granule (SPG) were investigated. Evidence was provided for the optimization of dessication technology. **Methods** Extracts from SPG were dried by belt vacuum drying, spray drying, plank decompression drying, and drying under normal pressure, respectively. The moisture capacity and contents of peoniflorin, polygonin and tetrahydropulmatine in samples by different drying methods were determined. The content differences of three indexes chemical constituents and the clustering conditions in different groups of samples were compared by analysis of variance and cluster analysis. The maximal correlation between the components and drying technology parameters was determined by principal component analysis. **Results** The moisture capacity of different dry extracts were similar to each other. The contents of peoniflorin, polygonin, and tetrahydropulmatine in samples by different drying methods were obviously different. Those components in samples prepared by belt vacuum drying were the highest, those by spray drying were the second highest, and those by drying under normal pressure at 100 ℃ were the lowest. Cujus, the index chemical constituents in samples were destroyed minorly by belt vacuum drying and spray drying.

收稿日期: 2016-09-07

基金项目: 科学技术部国家重大新药创制项目 (2013ZX09402203)

作者简介: 刘 丹, 女, 硕士, 助理工程师, 研究方向为中药新药研发。E-mail: liudanpiaoyi@163.com

*通信作者 王振中, 男, 博士, 研究员级高级工程师, 研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (0518)81152337 E-mail: kanionlunwen@163.com

while those were destroyed majorly by plank decompression drying and drying under normal pressure. The samples prepared by belt vacuum drying and spray drying were classified in the same group, while those prepared by plank decompression drying and drying under normal pressure were classified respectively in different groups. The contents of peoniflorin, polygonin, and tetrahydropulmatine were sensitive to the technology parameters change of four kinds drying methods, it was important to monitor the content change of the materies. **Conclusion** The effects of different drying methods and conditions on the quality of extracts from SPG should not be ignored. Determination of the index chemical constituents is a rapid detection method to evaluate the optimization of drying technology for extracts from SPG.

Key words: Shenpu Penyan Granule; drying method; peoniflorin; polygonin; tetrahydropulmatine; belt vacuum drying; spray drying; plank decompression drying; drying under normal pressure; moisture capacity; analysis of variance; cluster analysis; principal component analysis; correlation

参蒲盆炎方由赤芍、虎杖、醋延胡索等 10 味中药组成, 具有清热除湿、化瘀止痛之功效, 主治湿热瘀结所致的腹痛、腹坠胀, 慢性盆腔炎见上述证候者, 临床疗效显著^[1]。

浸膏干燥为中药制药过程中非常重要的一个环节, 常用的干燥方式有板式减压干燥、喷雾干燥^[2-3]、带式真空干燥、冷冻干燥等, 在前期的研究中发现, 采用不同的干燥方式得到的干膏中指标性成分变化不同^[4-5], 需进一步研究。

中药制剂过程中提取溶媒和工艺路线的改变, 因为涉及到中药制剂的物质基础, 一般被视为有“质的改变”^[6]; 而浓缩、干燥和成型等工艺对中药制剂的质量和药效的影响往往被忽略^[7-8]。本实验从主要指标成分量差异的角度, 研究不同干燥工艺和条件对参蒲盆炎浸膏质量的影响, 为综合评价参蒲盆炎颗粒的浸膏干燥工艺提供依据。

1 仪器与材料

MTVBD01-04-01 真空带式干燥机, 上海朗脉科技有限公司, 传送带长 4 m, 直径 1 m; FZG-15 型真空板式干燥机, 常州宇通干燥设备有限公司; SODA-12 型喷雾干燥机, 上海大川原干燥设备有限公司; Aglient 1260 型高效液相色谱仪, 美国 Aglient 公司; BP211D 型电子分析天平, 德国 Sartorius 公司。对照品芍药苷 (批号 110736-201337, 质量分数 96.5%)、虎杖苷 (批号 111575-200502, 质量分数 100.0%)、延胡索乙素 (批号 110726-201213, 质量分数 99.9%) 均购自中国食品药品检定研究院; 参蒲盆炎颗粒浸膏, 批号 140901, 江苏康缘药业股份有限公司; 乙腈为色谱纯, 水为超纯水, 其他试剂均为分析纯。

2 结果与方法

2.1 浸膏的制备

前期以处方中主要有效成分转移率、出膏率等

作为指标, 经单因素及正交试验优选的浸膏制备工艺为虎杖、醋延胡索加 10 倍量 60% 乙醇回流提取 2 次, 每次 1.5 h^[9], 滤过, 得乙醇提取液, 备用; 赤芍、蒲公英等其余 8 味药材加 10 倍量水煎煮 3 次, 每次 1.5 h^[10], 滤过, 滤液减压浓缩至相对密度为 1.08~1.10 (60 ℃) 的清膏, 加乙醇醇沉至乙醇终体积分数为 60%, 静置过夜, 吸取醇沉上清液与乙醇提取液合并减压浓缩至相对密度为 1.20~1.30 (60 ℃), 得参蒲盆炎颗粒浸膏。

2.2 不同干燥工艺样品的制备

根据生产实际, 取浸膏各 5.0 kg, 平行 4 份, 以浸膏相对密度、干燥时间、干燥温度、真空度等为主要因素, 分别考察常压干燥、板式减压干燥、带式真空干燥和喷雾干燥 4 种干燥方式对参蒲盆炎颗粒浸膏质量的影响。按表 1 中不同的干燥工艺和参数设置, 制得每种干燥方法下各 5 批样品, 研细, 密封, 置干燥器中保存备用。

2.3 不同干燥工艺样品中含水量与指标成分测定

2.3.1 含水量测定 精密称取各干燥工艺和参数下经干燥所得干膏粉约 3.0 g, 按照《中国药典》2015 年版一部附录 IX H 水分测定法中第一法进行测定, 计算干膏含水量。

2.3.2 芍药苷、虎杖苷的测定^[11]

(1) 对照品溶液的制备: 精密称取芍药苷、虎杖苷对照品适量, 分别加甲醇制成质量浓度分别为芍药苷 209.6 μg/mL、虎杖苷 137.5 μg/mL 的溶液, 即得。

(2) 供试品溶液制备: 分别精密称取各试验组下的混合干膏粉约 0.50 g, 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇定容至刻度, 摇匀, 即得。

(3) 阴性供试品溶液制备: 分别取缺赤芍及缺虎杖的其他各味药材, 按“2.3.2 (2)”项下制备方法分别制备缺赤芍、缺虎杖的阴性供试品溶液。

表1 不同干燥方式的工艺参数和样品测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 1 Preparation parameters and assaying results of samples prepared by different drying methods ($\bar{x} \pm s, n=10$)

干燥方式	编号	相对密度	干燥时间/h	干燥温度/℃	真空度/MPa	含水量/%	芍药苷/%	虎杖苷/%	延胡索乙素/%
参蒲盆炎颗粒浸膏	1	1.25	—	—	—	10.51	0.931±0.004	0.696±0.012	0.396±0.007
常压干燥	2	1.25	60.0	60	0.1	3.79	0.868±0.052	0.632±0.043	0.332±0.017
	3	1.25	48.0	70	0.1	3.76	0.865±0.055	0.625±0.042	0.326±0.024
	4	1.25	36.0	80	0.1	3.74	0.859±0.049	0.619±0.047	0.319±0.018
	5	1.25	24.0	90	0.1	3.72	0.847±0.042	0.612±0.045	0.311±0.026
	6	1.25	18.0	100	0.1	3.68	0.838±0.047	0.606±0.044	0.305±0.015
板式减压干燥	7	1.25	60.0	60	-0.09	3.81	0.893±0.025	0.662±0.015	0.363±0.026
	8	1.25	48.0	70	-0.09	3.78	0.885±0.028	0.657±0.021	0.359±0.021
	9	1.25	36.0	80	-0.09	3.71	0.880±0.024	0.651±0.024	0.352±0.027
	10	1.25	24.0	90	-0.09	3.73	0.878±0.034	0.645±0.027	0.346±0.028
	11	1.25	18.0	100	-0.09	3.75	0.872±0.036	0.638±0.023	0.341±0.023
带式真空干燥	12	1.20	2.0	80 ^a	0.001 5	3.76	0.923±0.013	0.689±0.014	0.388±0.014
	13	1.20	2.0	90 ^a	0.001 5	3.74	0.929±0.012	0.693±0.018	0.392±0.008
	14	1.25	1.5	100 ^a	0.001	3.69	0.935±0.015	0.699±0.017	0.397±0.013
	15	1.25	1.5	110 ^a	0.001	3.73	0.931±0.011	0.695±0.012	0.394±0.017
	16	1.30	1.0	120 ^a	0.001	3.71	0.927±0.017	0.691±0.009	0.390±0.015
喷雾干燥	17	1.10	—	160/90 ^b	0.2 ^c	3.80	0.914±0.021	0.675±0.016	0.375±0.023
	18	1.10	—	170/90 ^b	0.2 ^c	3.77	0.920±0.026	0.686±0.022	0.386±0.025
	19	1.10	—	180/90 ^b	0.2 ^c	3.70	0.918±0.027	0.685±0.023	0.385±0.019
	20	1.10	—	170/85 ^b	0.2 ^c	3.75	0.916±0.024	0.682±0.019	0.383±0.022
	21	1.10	—	170/95 ^b	0.2 ^c	3.72	0.912±0.029	0.678±0.026	0.377±0.027

a-加热温度 b-进/出风温度 c-风压

a-heating temperatures b-temperature of inlet/outlet c-wind pressure

(4) 色谱条件: Phenomenex Luna C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 乙腈-0.1%磷酸水溶液 (13:87) 为流动相, 检测波长 230、306 nm, 进样 10 μL, 柱温 30 ℃。

2.3.3 延胡索乙素的测定^[9]

(1) 对照品溶液的制备: 取延胡索乙素适量, 精密称定, 加甲醇制成含延胡索乙素 102.7 μg/mL 的对照品溶液。

(2) 供试品溶液的制备: 精密称取混合干膏约 5 g, 置 50 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇定容至刻度, 摇匀, 即得。

(3) 阴性供试品溶液制备: 取缺延胡索其他各味药材, 按“2.3.3 (2)”项下制备方法制备缺醋延胡索供试品溶液。

(4) 色谱条件: Phenomenex Gemini C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 以乙腈-磷酸钠缓冲盐 (精密称取无水磷酸二氢钠 6 g、十二水合磷酸氢二钠约

2 g, 加水 1 000 mL 使溶解, 42:58) 为流动相, 检测波长为 280 nm, 体积流量 1 mL/min, 进样量 10 μL, 柱温 30 ℃。

分别采用外标一点法计算干膏中芍药苷、虎杖苷、延胡索乙素量, 色谱图见图 1、2。

2.4 方法学考察结果

精密称取芍药苷、虎杖苷与延胡索乙素对照品适量, 加甲醇分别制成每毫升含芍药苷 1.048 mg、虎杖苷 0.687 mg、延胡索乙素 1.027 mg 的溶液, 作为储备液。分别精密量取储备液 0.5、1、2、4、6、8 mL 至 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 即得系列浓度对照品溶液。分别精密吸取各浓度混合对照品溶液 10 μL 注入高效液相色谱仪, 以进样量为横坐标, 峰面积平均值为纵坐标进行线性回归。求得芍药苷的线性方程为 $Y=10\,176 X+415\,410$, $r=0.999\,7$, 表明芍药苷在 52.4~838.4 μg/mL 线性关系良好; 虎杖苷的线性方程为 $Y=26\,787 X+235\,762$,

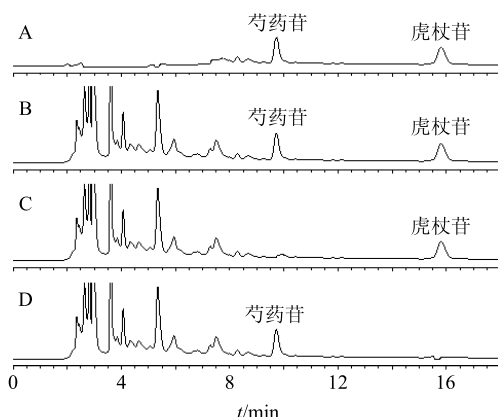


图 1 芍药苷和虎杖苷混合对照品 (A)、供试品 (B)、缺芍阴性供试品 (C) 和缺虎杖阴性供试品 (D) 定量测定 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of paeoniflorin and polygonin mixed reference substances (A), sample (B), negative samples without *Paeoniae Radix Rubra* (C), and without *Polygoni Cuspidati Rhizoma et Radix* (D)

$r=0.999\ 9$, 表明虎杖苷在 $34.4\sim549.6\ \mu\text{g/mL}$ 线性关系良好; 延胡索乙素的回归方程为 $Y=6\ 516\ X+1.967$, $r=0.999\ 6$, 表明延胡索乙素在 $51.35\sim821.60\ \mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。精密度试验、重复性试验、稳定性试验与加样回收率试验均符合要求。

2.5 测定结果

不同干燥工艺样品中含水量、芍药苷、虎杖苷与延胡索乙素量的测定结果见表 1。从各干燥品含水量及各成分测定结果可知, 不同干燥工艺及参数

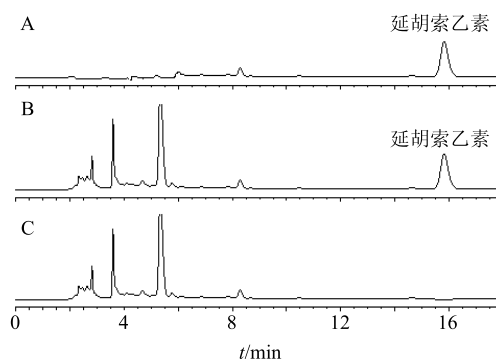


图 2 延胡索乙素对照品 (A)、供试品 (B) 和缺醋延胡索阴性样品 (C) 定量测定 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of tetrahydropalmatine reference substance (A), sample (B), and negative sample without *Vinegar Corydalis Yanhusuo Radix* (C)

下, 各干燥品的含水量在 $3.68\%\sim3.81\%$, 差异很小; 带式真空干燥和喷雾干燥所得样品的 3 种指标成分量较高, 且相对稳定; 板式减压干燥和常压干燥所得样品, 随着干燥温度的升高, 3 种指标成分量均有下降趋势, $100\ ^\circ\text{C}$ 常压干燥样品指标成分量最低。

2.6 方差分析

各组数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行处理, 采用 One-way ANOVA 法进行多组间比较, 结果如表 2~4 所示。

由表 2~4 可见, 根据 Dunnett 法比较, 真空带式干燥样品中芍药苷、虎杖苷与延胡索乙素的量与参蒲盆炎颗粒浸膏相比, 没有差别; 喷雾干燥样品

表 2 芍药苷最小显著差异法 (LSD) 和多重配对比较 t 检验法 (Dunnett) 多重比较结果 (因变量为芍药苷质量分数)
Table 2 LSD and Dunnett multiple coparison results with paeoniflorin (dependent variable was paeoniflorin concentration)

比较方法	(I) 分组	(J) 分组	均数差值 (I-J)	标准误差	P 值	95%置信区间	
						下限	上限
LSD	参蒲盆炎浸膏	常压干燥	0.071 200*	0.005 585	0.000	0.059 55	0.082 85
		板式减压干燥	0.045 000*	0.005 585	0.000	0.033 35	0.056 65
		带式真空干燥	-0.002 400	0.005 585	0.672	-0.014 05	0.009 25
		喷雾干燥	0.010 600	0.005 585	0.072	-0.001 05	0.022 25
	常压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.071 200*	0.005 585	0.000	-0.082 85	-0.059 55
		板式减压干燥	-0.026 200*	0.005 585	0.000	-0.037 85	-0.014 55
		带式真空干燥	-0.073 600*	0.005 585	0.000	-0.085 25	-0.061 95
		喷雾干燥	-0.060 600*	0.005 585	0.000	-0.072 25	-0.048 95
	板式减压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.045 000*	0.005 585	0.000	-0.056 65	-0.033 35
		常压干燥	0.026 200*	0.005 585	0.000	0.014 55	0.037 85
		带式真空干燥	-0.047 400*	0.005 585	0.000	-0.059 05	-0.035 75
		喷雾干燥	-0.034 400*	0.005 585	0.000	-0.046 05	-0.022 75

续表 2

比较方法	(I) 分组	(J) 分组	均数差值 (I-J)	标准误差	P 值	95%置信区间	
						下限	上限
Dunnett ^a (双侧检验)	带式真空干燥	参蒲盆炎浸膏	0.002 400	0.005 585	0.672	-0.009 25	0.014 05
		常压干燥	0.073 600*	0.005 585	0.000	0.061 95	0.085 25
		板式减压干燥	0.047 400*	0.005 585	0.000	0.035 75	0.059 05
		喷雾干燥	0.013 000*	0.005 585	0.031	0.001 35	0.024 65
	喷雾干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.010 600	0.005 585	0.072	-0.022 25	0.001 05
		常压干燥	0.060 600*	0.005 585	0.000	0.048 95	0.072 25
		板式减压干燥	0.034 400*	0.005 585	0.000	0.022 75	0.046 05
		带式真空干燥	-0.013 000*	0.005 585	0.031	-0.024 65	-0.001 35
	常压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.071 200*	0.005 585	0.000	-0.086 01	-0.056 39
		板式减压干燥	-0.045 000*	0.005 585	0.000	-0.059 81	-0.030 19
		带式真空干燥	0.002 400	0.005 585	0.978	-0.012 41	0.017 21
		喷雾干燥	-0.010 600	0.005 585	0.210	-0.025 41	0.004 21

*均数差值在 $P \leq 0.05$ 时有显著意义 a-多重配对比较 t 检验法以一组作为对照组, 其他所有组与之比较, 表 3、4 同表 2*The mean difference is significant at the 0.05 level, a-Dunnett t -test treat one group as a control, and compare all other groups against it, same as tables 3, 4

表 3 虎杖苷 LSD 和 Dunnett 多重比较结果 (因变量为虎杖苷质量分数)

Table 3 LSD and Dunnett multiple comparison results with polygonin (dependent variable as polygonin concentration)

比较方法	(I) 分组	(J) 分组	均数差值 (I-J)	标准误差	P 值	95%置信区间	
						下限	下限
LSD	参蒲盆炎浸膏	常压干燥	0.071 000*	0.004 679	0.000	0.061 24	0.080 76
		板式减压干燥	0.039 200*	0.004 679	0.000	0.029 44	0.048 96
		带式真空干燥	-0.003 600	0.004 679	0.451	-0.013 36	0.006 16
		喷雾干燥	0.008 600	0.004 679	0.081	-0.001 16	0.018 36
	常压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.071 000*	0.004 679	0.000	-0.080 76	-0.061 24
		板式减压干燥	-0.031 800*	0.004 679	0.000	-0.041 56	-0.022 04
		带式真空干燥	-0.074 600*	0.004 679	0.000	-0.084 36	-0.064 84
		喷雾干燥	-0.062 400*	0.004 679	0.000	-0.072 16	-0.052 64
	板式减压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.039 200*	0.004 679	0.000	-0.048 96	-0.029 44
		常压干燥	0.031 800*	0.004 679	0.000	0.022 04	0.041 56
		带式真空干燥	-0.042 800*	0.004 679	0.000	-0.052 56	-0.033 04
		喷雾干燥	-0.030 600*	0.004 679	0.000	-0.040 36	-0.020 84
	带式真空干燥	参蒲盆炎浸膏	0.003 600	0.004 679	0.451	-0.006 16	0.013 36
		常压干燥	0.074 600*	0.004 679	0.000	0.064 84	0.084 36
		板式减压干燥	0.042 800*	0.004 679	0.000	0.033 04	0.052 56
		喷雾干燥	0.012 200*	0.004 679	0.017	0.002 44	0.021 96
	喷雾干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.008 600	0.004 679	0.081	-0.018 36	0.001 16
		常压干燥	0.062 400*	0.004 679	0.000	0.052 64	0.072 16
		板式减压干燥	0.030 600*	0.004 679	0.000	0.020 84	0.040 36
		带式真空干燥	-0.012 200*	0.004 679	0.017	-0.021 96	-0.002 44
Dunnett ^a (双侧检验)	常压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.071 000*	0.004 679	0.000	-0.083 41	-0.058 59
	板式减压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.039 200*	0.004 679	0.000	-0.051 61	-0.026 79
	带式真空干燥	参蒲盆炎浸膏	0.003 600	0.004 679	0.856	-0.008 81	0.016 01
	喷雾干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.008 600	0.004 679	0.232	-0.021 01	0.003 81

表 4 延胡索乙素 LSD 和 Dunnett 多重比较结果 (因变量为延胡索乙素质量分数)

Table 4 LSD and Dunnett multiple comparison results with tetrahydropalmatine (dependent variable as tetrahydropalmatine concentration)

比较方法	(I) 分组	(J) 分组	均数差值 (I-J)	标准误差	P 值	95%置信区间	
						下限	上限
LSD	参蒲盆炎浸膏	常压干燥	0.069 200*	0.004 700	0.000	0.059 40	0.079 00
		板式减压干燥	0.035 600*	0.004 700	0.000	0.025 80	0.045 40
		带式真空干燥	-0.004 400	0.004 700	0.360	-0.014 20	0.005 40
		喷雾干燥	0.006 600	0.004 700	0.176	-0.003 20	0.016 40
	常压干燥	参蒲盆炎颗粒浸膏	-0.069 200*	0.004 700	0.000	-0.079 00	-0.059 40
		板式减压干燥	-0.033 600*	0.004 700	0.000	-0.043 40	-0.023 80
		带式真空干燥	-0.073 600*	0.004 700	0.000	-0.083 40	-0.063 80
		喷雾干燥	-0.062 600*	0.004 700	0.000	-0.072 40	-0.052 80
	板式减压干燥	参蒲盆炎颗粒浸膏	-0.035 600*	0.004 700	0.000	-0.045 40	-0.025 80
		常压干燥	0.033 600*	0.004 700	0.000	0.023 80	0.043 40
		带式真空干燥	-0.040 000*	0.004 700	0.000	-0.049 80	-0.030 20
		喷雾干燥	-0.029 000*	0.004 700	0.000	-0.038 80	-0.019 20
	带式真空干燥	参蒲盆炎颗粒浸膏	0.004 400	0.004 700	0.360	-0.005 40	0.014 20
		常压干燥	0.073 600*	0.004 700	0.000	0.063 80	0.083 40
		板式减压干燥	0.040 000*	0.004 700	0.000	0.030 20	0.049 80
		喷雾干燥	0.011 000*	0.004 700	0.030	0.001 20	0.020 80
	喷雾干燥	参蒲盆炎颗粒浸膏	-0.006 600	0.004 700	0.176	-0.016 40	0.003 20
		常压干燥	0.062 600*	0.004 700	0.000	0.052 80	0.072 40
		板式减压干燥	0.029 000*	0.004 700	0.000	0.019 20	0.038 80
		带式真空干燥	-0.011 000*	0.004 700	0.030	-0.020 80	-0.001 20
Dunnett ^a (双侧检验)	常压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.069 200*	0.004 700	0.000	-0.081 66	-0.056 74
	板式减压干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.035 600*	0.004 700	0.000	-0.048 06	-0.023 14
	带式真空干燥	参蒲盆炎浸膏	0.004 400	0.004 700	0.757	-0.008 06	0.016 86
	喷雾干燥	参蒲盆炎浸膏	-0.006 600	0.004 700	0.449	-0.019 06	0.005 86

3 种指标成分质量分数较参蒲盆炎颗粒浸膏略有下降, 但没有显著差别; 板式减压干燥和常压干燥样品 3 种指标性成分量较参蒲盆炎颗粒浸膏明显下降 ($P<0.05$)。根据 LSD 法比较, 板式减压干燥、常压干燥样品 3 种指标性成分量显著低于带式真空干燥、喷雾干燥样品 ($P<0.05$), 且常压干燥样品中指标性成分量显著低于板式减压干燥样品 ($P<0.05$); 而喷雾干燥样品中 3 种主要指标成分的量与带式真空干燥样品相比显著降低 ($P<0.05$)。

2.7 不同干燥工艺样品指标成分聚类分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行处理, 以参蒲盆炎颗粒干膏中芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素的量为指标, 采用组平均 (average distance between

clusters) 法对所测 21 个样品进行聚类分析, 所有数据经过标准化处理^[12], 聚类方法采用组间连接法及平方欧式距离, 结果见表 5、图 3。根据表 5 和图 3 可知, 当分组闭值取聚合系数 $\lambda=1.277$ 时, 21 个不同干燥方式和条件下参蒲盆炎颗粒干膏样品可以分成 3 组。

A 组: 包括 1、15、14、13、16、12、17、21、18、19、20, 即参蒲盆炎颗粒浸膏、喷雾干燥和带式真空干燥品, 当 $\lambda=0.128$ 时, 全部带式真空干燥样品与未经干燥处理的 1 号样品首先聚为一小类; 当 $\lambda=0.590$ 时, 全部喷雾干燥样品与带式真空干燥样品聚为一类, 提示尽管带式真空干燥与喷雾干燥条件相差很大, 但对样品指标成分破坏均较小, 具

表 5 不同干燥方式样品的聚类过程

Table 5 Agglomeration schedule of samples by different drying methods

阶段	聚类组合		系数	首次出现聚类阶段		下一阶段
	聚类 1	聚类 2		聚类 1	聚类 2	
1	1	15	0.005	0	0	6
2	18	19	0.006	0	0	5
3	13	16	0.013	0	0	7
4	17	21	0.018	0	0	13
5	18	20	0.031	2	0	13
6	1	14	0.036	1	0	11
7	12	13	0.049	0	3	11
8	9	10	0.082	0	0	14
9	2	3	0.101	0	0	15
10	7	8	0.112	0	0	17
11	1	12	0.128	6	7	16
12	5	6	0.163	0	0	18
13	17	18	0.185	4	5	16
14	9	11	0.248	8	0	17
15	2	4	0.289	9	0	18
16	1	17	0.590	11	13	20
17	7	9	0.720	10	14	19
18	2	5	1.227	15	12	19
19	2	7	3.556	18	17	20
20	1	2	10.342	16	19	0

有一定的相似性。

B 组：包括 7、8、9、10、11，均是板式减压干燥样品，B 组与 A 组在聚类树上的距离远，提示板式减压干燥样品 3 种指标成分量与带式真空干燥、喷雾干燥差异明显。

C 组包括 2、3、4、5、6，即常压干燥样品，提示常压下，干燥温度高低及时间长短对干燥样品中 3 种指标成分量影响差异不明显。

当 $\lambda=3.556$ 时，C 组与 B 组聚为一类，但在聚类树上距离较远，提示常压干燥对 3 种指标成分量

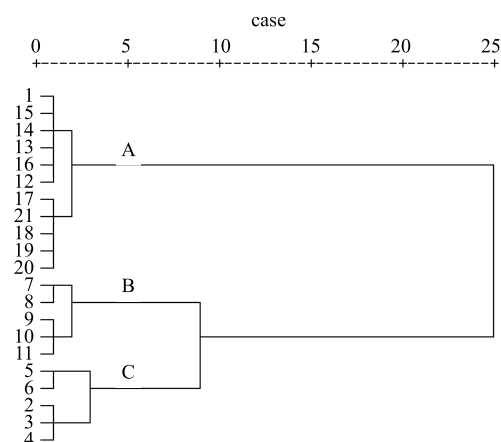


图 3 不同干燥方式样品的聚类分析

Fig. 3 Agglomeration analysis of samples by different drying methods

的影响与板式减压干燥相比，也存在差异。

2.8 干燥工艺参数与样品指标成分量波动关系

由上述结果可见，不同干燥工艺过程对样品指标成分量的影响不同，为了确定与干燥工艺参数相关性最大的成分，并以其为指标，更好地实现对于干燥工艺的评价，采用主成分分析（principal component analysis, PCA）法对干燥工艺过程进行分析，实现对干燥工艺过程的定量评价。

2.8.1 参蒲盆炎颗粒浸膏带式真空干燥样品 将带式真空干燥得到的 5 个样品的芍药苷、虎杖苷、延胡索乙素含量数据作为变量输入 SPSS 16.0 统计软件，根据软件计算出的特征值（eigenvalues）和累计贡献率，列出由标准标量表达的各主成分的关系式。由 PCA 得到结果如表 6、7 所示。

由 PCA 结果可知：主成分 Z_1 代表了原信息的 99.503%。 $Z_1=0.996 X_1+0.998 X_2+0.999 X_3$ （ X_1 = 芍药苷质量分数、 X_2 = 虎杖苷质量分数、 X_3 = 延胡索乙素质量分数）。

由以上结果可知：对于主成分 Z_1 ，因为 Z_1 的贡献率达到 99.503%，对带式真空干燥工艺参数变化具有最大的贡献度，且 $X_1 \sim X_3$ 的系数均在 0.99 以

表 6 带式真空干燥样品 PCA 特征值与贡献率

Table 6 Eigenvalue and contribution rate of PCA in samples by belt vacuum drying

主成分	初始特征值			提取平方和载入		
	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%
Z_1	2.985	99.503	99.503	2.985	99.503	99.503
Z_2	0.013	0.424	99.927	0.013	0.424	99.927
Z_3	0.002	0.073	100.000	0.002	0.073	100.000

表 7 带式真空干燥样品 3 种主成分系数矩阵

Table 7 Coefficient matrix of three principal components

指标	主成分		
	Z_1	Z_2	Z_3
X_1	0.996	0.090	0.009
X_2	0.998	-0.064	0.028
X_3	0.999	-0.026	-0.037

表 8 喷雾干燥样品 PCA 特征值与贡献率

Table 8 Eigenvalue and contribution rate of PCA in samples by spray drying

主成分	初始特征值			提取平方和载入		
	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%
Z_1	2.850	94.984	94.984	2.850	94.984	94.984
Z_2	0.142	4.729	99.713	0.142	4.729	99.713
Z_3	0.009	0.287	100.000	0.009	0.287	100.000

表 9 喷雾干燥样品 3 种主成分系数矩阵

Table 9 Coefficient matrix of three principal components

指标	主成分		
	Z_1	Z_2	Z_3
X_1	0.951	0.310	0.006
X_2	0.983	-0.170	0.063
X_3	0.989	-0.129	-0.068

杖苷质量分数、 X_3 =延胡索乙素质量分数)。

由以上结果可见：对于主成分 Z_1 和 Z_2 ，因为 Z_1 和 Z_2 的贡献率总和达到 99.713%，对于喷雾干燥工艺参数变化影响具有极大的贡献度，所以综合考虑主成分 Z_1 和 Z_2 ；对于 Z_1 ， X_1 、 X_2 、 X_3 的系数均在 0.95 以上，芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素质量分

上，提示带式真空干燥对各主要指标成分量的影响较为均衡。

2.8.2 参蒲盆炎颗粒浸膏喷雾干燥样品 由 PCA 得到结果如表 8、9 所示。由 PCA 得到，2 个主成分 Z_1 、 Z_2 分别代表了原信息的 94.984%、4.729%。 $Z_1=0.951 X_1+0.983 X_2+0.989 X_3$ ， $Z_2=0.310 X_1-0.170 X_2-0.129 X_3$ (X_1 =芍药苷质量分数、 X_2 =虎

数对主成分 Z_1 贡献度较大；对于 Z_2 ， X_1 的系数 0.31，芍药苷质量分数对主成分的贡献度较大；由 Z_2 的数据变化可见，喷雾干燥条件对芍药苷质量分数具有一定的影响。因此喷雾干燥过程对工艺参数变化比较敏感的化学组分是芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素。

2.8.3 参蒲盆炎颗粒浸膏板式减压干燥样品 由 PCA 得到结果如表 10、11 所示。PCA 结果表明，主成分 Z_1 、 Z_2 代表了原信息的 98.648%、1.248%。 $Z_1=0.987 X_1+0.997 X_2+0.995 X_3$ ， $Z_2=0.158 X_1-0.066 X_2-0.091 X_3$ (X_1 =芍药苷质量分数、 X_2 =虎杖苷质量分数、 X_3 =延胡索乙素质量分数)。

由上述结果分析：对于主成分 Z_1 和 Z_2 ，因为 Z_1 、 Z_2 的贡献率高达 99.869%，对板式减压干燥工

表 10 板式减压干燥样品 PCA 特征值与贡献率

Table 10 Eigenvalue and contribution rate of PCA in samples by plank decompression drying

主成分	初始特征值			提取平方和载入		
	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%
Z_1	2.959	98.648	98.648	2.959	98.648	98.648
Z_2	0.037	1.248	99.896	0.037	1.248	99.896
Z_3	0.003	0.104	100.000	0.003	0.104	100.000

表 11 板式减压干燥样品 3 种主成分系数矩阵

Table 11 Coefficient matrix of three principal components

指标	主成分		
	Z_1	Z_2	Z_3
X_1	0.987	0.158	0.004
X_2	0.997	-0.066	-0.041
X_3	0.995	-0.091	0.037

艺参数变化贡献度最大；由于 Z_1 ， X_1 、 X_2 、 X_3 的系数都在 0.98 以上，因此，芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素量对于主成分 Z_1 产生了主要影响；对于 Z_2 ，芍药苷量对主成分的贡献度较大。

故此，在板式减压干燥工艺中，受到影响较大的化学组分是芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素，其量变化对主成分的贡献度最大。

2.8.4 参蒲盆炎颗粒浸膏常压干燥样品 由 PCA 得到结果如表 12、13 所示。

PCA 结果表明, 主成分 Z_1 代表了原信息的 99.043%。 $Z_1=0.991 X_1+0.996 X_2+0.999 X_3$ (X_1 =芍药苷质量分数、 X_2 =虎杖苷质量分数、 X_3 =延胡索乙素质量分数)。

表 12 常压干燥样品 PCA 特征值与贡献率

Table 12 Eigenvalue and contribution rate of PCA in samples by drying under normal pressure

主成分	初始特征值			提取平方和载入		
	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%	合计	方差贡献率/%	累积贡献率/%
Z_1	2.971	99.043	99.043	2.971	99.043	99.043
Z_1	0.028	0.934	99.977	0.028	0.934	99.977
Z_1	0.001	0.023	100.000	0.001	0.023	100.000

表 13 常压干燥样品 3 种主成分系数矩阵

Table 13 Coefficient matrix of three principal components

指标	主成分		
	Z_1	Z_2	Z_3
X_1	0.991	0.135	0.003
X_2	0.996	-0.085	0.017
X_3	0.999	-0.050	-0.020

3 讨论

中药制剂浓缩干燥和成型过程不只是纯物理的蒸发、蒸馏或物料之间的简单混合, 还存在氧化、还原、水解、聚合、异构化等一系列复杂的化学变化^[13], 涉及到药物各成分间的相互作用、药物与辅料的相互作用、物料物理稳定性、化学稳定性与生物学稳定性的改变等, 不仅使中药制剂外观性状和内在质量发生不同程度的改变, 更进一步影响到其临床疗效^[14-17]。

本研究采用方差分析, 结果表明, 不同干燥方式样品中芍药苷、虎杖苷、延胡索乙素的量存在较大差异, 以带式真空干燥样品中各指标成分量最高, 喷雾干燥次之, 100 °C 常压干燥样品指标成分量最低, 提示带式真空干燥、喷雾干燥对样品指标成分破坏较小, 而板式减压干燥和常压干燥对样品指标成分破坏较大, 干燥方式和条件的改变对参蒲盆炎颗粒浸膏干燥质量的影响不容忽视。板式减压干燥可能由于真空度的存在, 降低含氧量和相对湿度, 缩短干燥时间, 其主要指标成分变化几率较常压干燥降低; 而喷雾干燥过程可能由于干燥温度高, 压缩空气中含氧量较高, 主要指标成分损失较带式

对于主成分 Z_1 , 其贡献率高达 99.043%, 对常压干燥工艺具有极大的贡献度, 且 $X_1 \sim X_3$ 的系数都非常高, 3 种指标成分的量均发生了较大变化, 表明常压干燥对于参蒲盆炎颗粒中主要化学组分均产生了较明显的影响, 亦即在相当的干燥条件下参蒲盆炎颗粒中主要化学组分均比较敏感。

真空干燥多。

干燥工艺从带式真空干燥、喷雾干燥转变成板式减压干燥及常压干燥时, 芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素的量显著降低, 提示带式真空干燥、喷雾干燥对样品指标成分破坏较小, 而板式减压干燥和常压干燥对样品指标成分破坏较大, 可能存在影响参蒲盆炎颗粒药效的质量变化, 须注意其干燥工艺是否存在质的改变。

采用聚类分析, 结果表明, 蒲盆炎颗粒浸膏、喷雾干燥和带式真空干燥品聚为一类, 板式减压干燥样品聚为一类, 常压干燥样品聚为一类; 可能由于带式真空干燥在较低温度、真空度下进行且干燥时间短, 对样品中所测 3 种指标成分破坏较小, 化学成分的量与参蒲盆炎颗粒浸膏最为接近, 而喷雾干燥与带式真空干燥虽条件相差很大, 但对样品指标性成分破坏均较小, 具有一定的相似性; 板式减压干燥样品与喷雾干燥、带式真空干燥、常压干燥在聚类树上的距离均较远, 提示板式减压干燥样品 3 种指标性成分量与带式真空干燥、喷雾干燥、常压干燥差异明显, 不同干燥方式对指标性化学成分的影响不同。采用 PCA 研究表明, 芍药苷、虎杖苷和延胡索乙素的量对 4 种干燥工艺的参数变化均较为敏感, 在干燥过程中应重点监测这几类物质质量的变化。

由于中药成分的复杂性及化学检测手段的局限性, 不可能对所有指标性化学成分进行分析^[18-19], 而浓缩干燥和成型工艺的改变, 对有效成分或指标性成分量的变化有时不明显, 但却会产生显著的物理或物化性质的改变^[20-22], 进而影响其生物利用度

及临床疗效^[23]。以上研究表明, 指标性化学成分定量测定作为参蒲盆炎颗粒浸膏干燥工艺优选的一种快速评价方法, 具有一定参考价值。

参考文献

- [1] 刘 丹, 何凤军, 刘长龙, 等. 响应面法优选妇科IV颗粒一步制粒工艺 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(1): 75-82.
- [2] 丁冬梅, 张振海, 蒋艳荣, 等. 丹参酮 II_A 喷雾干燥粉体药剂学性质的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1398-1401.
- [3] 周 扬, 刘 力, 徐德生, 等. 纳米喷雾干燥技术用于生地黄低聚糖微粉的制备工艺研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 65-71.
- [4] 刘 霖, 刘汉清, 刘 嘉, 等. 黄葵胶囊中间体稠膏不同干燥方法的对比研究 [J]. 中成药, 2014, 36(1): 195-198.
- [5] 罗 云. 中药制剂工艺有无实质性改变的早期快速检测(I)—板蓝根水提液不同干燥工艺的差异性研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2007.
- [6] 董娟娥, 龚明贵, 梁宗锁, 等. 干燥方法和提取温度对板蓝根、大青叶有效成分的影响 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 111-114.
- [7] 胡彦君, 王雅琪, 李冰涛, 等. 板蓝根制剂制备过程中成分变化及其药效相关性研究 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1515-1519.
- [8] 王学成, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药丸剂干燥工艺、装备应用现状及问题分析 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2365-2372.
- [9] 刘长龙, 李云霞, 钱 俊, 等. 响应面法优化十味盆安颗粒虎杖醋延胡索的提取工艺研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(9): 1602-1608.
- [10] 刘长龙, 李云霞, 钱 俊, 等. 响应面法优化十味盆安颗粒真空带式干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1914-1919.
- [11] 钱 俊, 林 夏, 王星星, 等. 双波长 HPLC 法同时测定妇科 IV 颗粒剂中芍药苷和虎杖苷的含量 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(3): 219-221.
- [12] 董 燕, 贾李蓉, 张竹绿. 中医药数据标准化现状与数据元研究 [J]. 中国数字医学, 2012, 7(1): 44-47.
- [13] 苏子仁, 陈建南. 中药制剂工艺过程的物理化学变化研究 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(11): 671-674.
- [14] 李润美. 岗梅总皂昔及其制剂的制备工艺研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [15] 韦熹苑, 俞洁东, 卢小玲. 不同干燥工艺虎杖提取物 UPLC 指纹图谱的研究 [J]. 广东化工, 2016, 43(6): 26-27.
- [16] 肖小河, 金 城, 赵中振, 等. 论中药含量控制与评价模式的创新与发展 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14): 1377-1381.
- [17] 徐 冰. 中药制剂生产过程全程优化方法学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [18] 贺 帅, 姚育法, 周本杰, 等. 不同干燥工艺对热毒清颗粒中指标成分保留率的影响 [J]. 中国药房, 2013, 24(31): 2916-2919.
- [19] 洪 伟. 玄参干燥过程主要活性成分的变化 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [20] 叶殷殷. 大黄配方颗粒制备工艺及含量标准的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [21] 金 城. 基于理化-生物关联检测的中药 (板蓝根) 生产过程含量控制方法初步研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2009.
- [22] 王 强. 中药制剂工艺有无实质性改变的早期快速检测(II)-不同干燥工艺大黄水提物理化性质和生物活性考察 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2008.
- [23] 刘长龙, 李云霞, 钱 俊, 等. 响应面法优化十味盆安颗粒真空带式干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2015, 46(13): 1914-1919.