

知母产地加工与饮片炮制一体化工艺研究

黄琪^{1,2,4}, 贾鹏晖¹, 吴德玲^{1,2,4*}, 金传山^{1,2,4}, 许凤清^{1,2,4}, 朱月健³, 李保明⁴

1. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012

2. 安徽省现代中药重点实验室, 安徽 合肥 230012

3. 安徽济人药业有限公司, 安徽 亳州 236800

4. 中药饮片制造新技术安徽省重点实验室, 安徽 亳州 236800

摘要:目的 优选知母 *Anemarrhenae Rhizoma* 产地加工与饮片炮制一体化工艺, 为实现知母产地加工与饮片炮制一体化提供科学依据。方法 采用单因素实验结合正交试验法对一体化加工工艺中鲜药的烘制温度、切制时药材含水量、切片厚度、饮片烘干温度 4 个影响因素进行考察, 以知母中指标性成分知母皂苷 B-II、芒果苷含量及饮片外观性状为考察指标, 采用综合评价法进行评价, 优选知母产地加工工艺。以酵母致热大鼠模型体温变化为指标, 比较 2 种工艺所得饮片的解热作用; 以链脲佐菌素 (STZ) 致糖尿病大鼠模型的血糖值、胰岛素含量、糖化血清蛋白含量为指标, 比较 2 种工艺所得饮片的降糖作用。结果 知母于 50 ℃ 条件烘制 11 h (药材含水量 45%~50%), 于滚筒中撞去毛, 脱毛时间 30 min, 切 4 mm 厚片, 于 50 ℃ 条件下烘干为最佳加工工艺; 一体化工艺饮片指标性成分含量及降糖作用与《中国药典》2015 年版传统工艺饮片相比无显著性差异, 解热作用略优于传统饮片。结论 本实验所优选的知母产地加工与饮片炮制一体化工艺切实可行, 适合产业化生产。

关键词: 知母; 正交试验; 产地加工与炮制一体化; 解热; 降糖; 知母皂苷 B-II; 芒果苷

中图分类号: R283.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)20-4760-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.20.008

Technology of combining field processing and crude drug processing of *Anemarrhenae Rhizoma*

HUANG Qi^{1,2,4}, JIA Peng-hui¹, WU De-ling^{1,2,4}, JIN Chuan-shan^{1,2,4}, XU Feng-qing^{1,2,4}, ZHU Yue-jian³, LI Bao-ming⁴

1. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. Anhui Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Hefei 230012, China

3. AnHui Jiren Pharmaceutical Group, Bozhou 236800, China

4. Anhui Province Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Decoction Pieces of New Manufacturing Technology, Bozhou 236800, China

Abstract: Objective To optimize the method for integration of field processing and crude drug preparation of *Anemarrhenae Rhizoma* (AR) and to provide scientific evidence for the procedure of AR. **Methods** Four main factors including drying temperature of the fresh herbal medicine, the water content of the medicine, thickness of the products, and the drying temperature of decoction pieces were studied by using single factor experiment and orthogonal test. The content of timosaponin B-II and mangiferin and the appearance of the products were selected as evaluation indexes to optimize the integral processing of AR by using comprehensive evaluating method. The changing of the body temperature of yeast-induced rat model was used to compare the antipyretic activity between the two processing technologies (the integration technology and traditional technology). The content of the blood glucose, insulin, and glycosylated serum proteins (GSP) in the blood of the STZ-induced diabetic rat model were selected as the evaluation

收稿日期: 2018-03-14

基金项目: 2015 年度中医药行业科研专项项目 (201507002-18); 安徽省高校科研创新平台团队 (中药饮片产地加工与炮制一体化关键技术研究创新团队) 建设项目 (2015TD035); 国家中药标准化建设项目: 白芷等 5 种中药饮片标准化建设 (ZYBZH-Y-AH-02)

作者简介: 黄琪 (1988—), 男, 讲师, 研究方向为中药炮制学、中药化学。Tel: (0551)68129304 E-mail: hq0016@sina.cn

*通信作者 吴德玲 (1973—), 男, 教授, 研究方向为中药质量标准及中药活性成分。Tel: (0551)68129066 E-mail: dlwu7375@sina.com

indexes to compare the hypoglycemic activity between the two processing technologies. **Results** AR was dried at 50 °C for 11 h (water content of medicinal materials was 45%—50%), and then the flosses were knocked off in the drum for 30 min. The results showed that 40—50 °C was the best drying temperature, 45%—50% was the best water content, and then unhairing process were conducted for AR for 30 min. The thickness of the slice was 4 mm and the best drying temperature was 50 °C. There were no significant differences in chemical composition and hypoglycemic activity between the integration technology and traditional technology, while the antipyretic effect of the integrated processing was better than that of the traditional technology. **Conclusion** The technology of integration of field processing and crude drug processing is feasible and it can be used in industrial production.

Key words: *Anemarrhenae Rhizoma*; orthogonal experiment; integration of field processing and crude drug processing; antipyretic; hypoglycemic; timosaponin B-II; mangiferin

知母 *Anemarrhenae Rhizoma* 为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎, 在《神农本草经》中位列中品, 具有清热泻火、滋阴润燥的功效, 用于外感热病、内热消渴等症。现代研究表明知母中主要化学成分为皂苷类和黄酮类等^[1-2], 具有解热、抗炎、改善学习记忆^[3-5]、降血糖和神经保护作用等药理活性^[6-10]。

《中国药典》2015 年版对知母药材和饮片的加工分别进行了描述, 即知母药材为“除去须根和泥沙, 晒干”, 知母饮片(生品)为“知母除去杂质, 洗净, 润透, 切厚片, 干燥, 去毛屑”^[10]。此种加工工艺使得知母从药用植物到饮片需要经过干燥(晒干)、水软化处理、再干燥的复杂过程。知母新鲜药材含水量较高, 依靠自然条件干燥(晒干)需要较长时间, 且在干燥过程中可能会造成药材霉变; 知母药材在水软化处理过程中可能会造成有效成分流失, 上述因素均可影响药材质量。与传统加工工艺相比, 饮片产地加工与炮制一体化工艺可大大缩短加工时间, 节约生产成本, 同时也可减少药材在加工过程中有效成分的流失, 避免知母药材在贮存和运输过程中可能会发生的霉变、腐烂等^[11]。因此, 本实验研究了知母产地加工与饮片炮制一体化加工工艺。

《中国药典》2015 年版记载知母皂苷 B-II、芒果苷为评价知母质量的指标性成分。本实验测定并比较了知母传统工艺饮片和一体化工艺饮片中知母皂苷 B-II 和芒果苷的含量, 采用酵母致热大鼠模型和链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病大鼠模型, 比较了2种工艺饮片的解热和降糖的药效学作用, 进一步探讨并比较2种工艺是否存在差异, 以期为知母产地加工一体化提供科学依据和有益参考。

1 仪器与材料

Agilent Technologies 1260 高效液相色谱仪, Agilent Technologies 1260 二元泵, Agilent

Technologies 1260 DAD、ELSD 检测器, OpenLAB CDS 色谱工作站, 美国 Agilent 公司; KQ-400KDE 型超声清洗仪, 昆山市超声仪公司; FA2004 型万分之一电子天平, 上海精科仪器有限公司; SC69-02C 型水分快速测定仪, 江苏维科特仪器仪表有限公司; Y112M-2 型滚筒式脱毛机、XY-900 型洗药机、HX-2000*2000 型蒸汽炕、Xp-380 型药材切片机均购自康华制药机械有限公司; CT-CIII 型热风循环烘箱, 江阴市龙昌机械制造有限公司。

知母鲜药采于亳州市十九里镇, 经安徽中医药大学刘守金教授鉴定为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的根茎。对照品知母皂苷 B-II(批号 111839-201706, 质量分数 98.6%)、芒果苷(批号 111607-200402, 质量分数 99.3%)均购于南京元宝山色谱试剂有限公司; 乙腈, 色谱纯, Fisher 公司; 超纯水, 实验室自制; 冰醋酸, 分析纯, 天津四友精细化学品有限公司。链脲佐菌素(批号 615K034), Sigma 公司; 酵母、阿司匹林、盐酸二甲双胍片、大鼠胰岛素试剂盒、糖化血清蛋白试剂盒等均购于合肥臻沃生物医药科技有限公司。

雄性 SD 大鼠, 体质量 180~220 g, 动物许可证号 SCXK(皖)2011-002, 购于安徽医科大学实验动物中心。

2 方法与结果

2.1 一体化工艺优选

2.1.1 知母药材前处理 取新鲜知母, 除去须根及地上部分, 抢水洗去泥沙杂质, 晾干, 即得。

2.1.2 指标性成分含量测定方法 知母皂苷 B-II 及芒果苷含量均采用《中国药典》2015 年版知母“含量测定”项下有关内容进行。即采用以乙腈-水(25:75)为流动相, 采用高效液相色谱法蒸发光散射检测器(HPLC-ELSD)检测知母皂苷 B-II 的含量, 以乙腈-0.2%冰醋酸水溶液(15:85)为流动相, 在检测波长为 258 nm(HPLC-UV)条件下测定芒果

苷的含量。对照品溶液及供试品溶液液相色谱图见图 1、2。

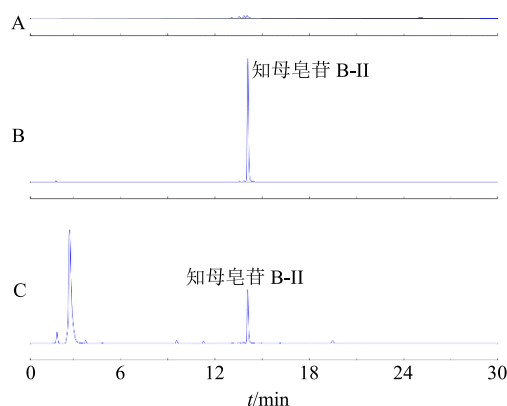


图 1 空白溶剂 (A)、知母皂苷 B-II 对照品溶液 (B)、知母供试品溶液 (C) 的 HPLC-ELSD 图

Fig.1 HPLC-ELSD of blank solution (A), reference of Anemnonin B-II solution (B), and AR solution (C)

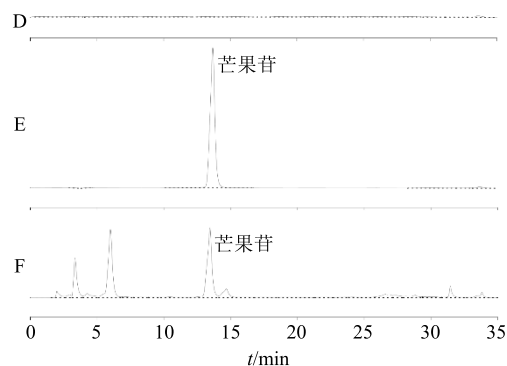


图 2 空白溶剂 (D)、芒果苷对照品溶液 (E)、知母供试品溶液 (F) 的 HPLC-UV 图

Fig.2 HPLC-UV of blank solution (D), reference of solution Mangiferin (E), and AR solution (F)

2.1.3 对照品溶液制备 取知母皂苷 B-II 对照品适量, 精密称定, 用 30% 丙酮溶解, 定容, 配制质量浓度为 0.992 mg/mL 知母皂苷 B-II 对照品溶液。另取芒果苷对照品适量, 精密称定, 用甲醇超声溶解, 最后定容, 配制成质量浓度为 0.94 mg/mL 的芒果苷对照品溶液。

2.1.4 线性关系的考察 取上述知母皂苷 B-II 对照品溶液, 将其分别稀释 2、4、8、10、20 倍, 取 10 μ L, 注入液相色谱仪, 以知母皂苷 B-II 进样质量的对数值为横坐标 (X), 峰面积的对数值为纵坐标 (Y), 进行线性回归分析, 得线性方程 $Y=1.9158X+4.4422$, $r=0.9995$, 表明知母皂苷 B-II 在 0.496~4.96 μ g 与峰面积线性关系良好。取上述芒果苷对照品溶液, 将其稀释 2、4、5、8、10、20

倍, 分别注入液相色谱仪, 进样体积为 20 μ L, 以芒果苷进样质量为横坐标 (X), 以峰面积为纵坐标 (Y), 进行线性回归, 得线性方程 $Y=3586234.84X+931454$, $r=0.9996$, 表明芒果苷在 0.94~5.66 μ g 与峰面积线性关系良好。

2.1.5 供试品溶液的制备 精密称取知母粉末 0.15 g, 加入 25 mL 30% 丙酮, 称定质量, 超声提取 30 min, 补足减失的质量, 滤过, 取续滤液过 0.22 μ m 微孔滤膜, 供测定知母皂苷 B-II 用。精密称取知母粉末 0.1 g, 加入 50% 乙醇 25 mL, 称定质量, 超声提取 30 min, 用提取溶剂补足减失的质量, 滤过, 取续滤液, 过 0.22 μ m 微孔滤膜, 即得, 供测定芒果苷含量用。

2.1.6 因素水平选择、一体化工艺优选及结果分析 课题组前期通过单因素实验, 确定知母药材切制前的最佳烘制温度为 50 $^{\circ}$ C, 药材最佳含水量为 40%, 切片厚度为 4 mm, 切制后饮片烘干温度为 50 $^{\circ}$ C。为客观反映加工工艺中各环节对知母饮片 (生品) 质量的影响, 采用以外观性状 (平整率)、知母皂苷 B-II 含量、芒果苷含量为指标, 综合评分法进行评价。其中外观性状 (平整率)、知母皂苷 B-II 含量、芒果苷含量权重系数分别为 0.2、0.4、0.4, 同时运用 SPSS 20.0 对实验结果进行方差分析, 综合评分计算公式: 综合评分 = (芒果苷含量/芒果苷含量最大值) $\times$ 0.4 + (知母皂苷 B-II 含量/知母皂苷 B-II 含量最大值) $\times$ 0.4 + (平整率/平整率最大值) $\times$ 0.2。考察加工过程中药材烘制温度 (A)、药材含水量 (B)、切片厚度 (C)、烘干温度 (D) 4 个因素, 采用正交试验优选最佳加工工艺。实验设计与结果见表 1, 方差分析见表 2。

本实验为 4 因素 3 水平正交试验, 采用 $L_9(3^4)$ 正交实验设计, 由于没有空列, 在进行方差分析时以最小变异因素 C (切片厚度) 为误差变异来源进行方差分析^[12]。方差分析结果显示药材烘制温度 (A)、药材含水量 (B) 对知母饮片一体化加工工艺产生显著性影响 ($P<0.05$), 饮片干燥温度对实验结果无显著性影响。

因此由正交试验分析得出的一体化加工最佳鲜药烘制温度为 60 $^{\circ}$ C, 药材最佳含水量为 40%。因切片厚度 (因素 C) 变异最小, 饮片干燥温度 (因素 D) 对实验结果无显著性影响, 结合实验室前期单因素实验结果, 确定最佳切片厚度为 4 mm, 最佳饮片干燥温度为 50 $^{\circ}$ C。然而知母鲜药在 60 $^{\circ}$ C 条

表 1 知母产地加工与炮制一体化工艺正交试验设计与结果

试验号	A/℃	B/%	C/mm	D/℃	知母皂苷 B-II/%	芒果苷/%	平整率/%	综合评分
1	40 (1)	30 (1)	3 (1)	40 (1)	9.33	1.05	62	0.73
2	40	40 (2)	4 (2)	50 (2)	8.42	0.89	82	0.71
3	40	50 (3)	5 (3)	60 (3)	8.83	0.91	32	0.61
4	50 (2)	30	4	60	8.96	1.30	66	0.80
5	50	40	5	40	10.17	1.34	78	0.87
6	50	50	3	50	11.29	0.91	26	0.68
7	60 (3)	30	5	50	9.23	1.36	64	0.81
8	60	40	3	60	9.91	1.62	73	0.92
9	60	50	4	40	10.23	1.64	28	0.83
K_1	2.05	2.34	2.33	2.43				
K_2	2.35	2.50	2.34	2.20				
K_3	2.56	2.12	2.29	2.33				
R	0.51	0.38	0.05	0.23				

表 2 方差分析

方差来源	偏差平方和	自由度	F 值	显著性
A	0.043 800 00	2	93.856 5	$P<0.05$
B	0.024 266 67	2	51.999 6	$P<0.05$
C (误差)	0.000 466 67	2	1.000 0	
D	0.008 866 67	2	18.999 9	

件下烘制会使药材断面颜色加深,即出现“溏心”现象,故将最佳工艺调整为将知母鲜药在 50℃条件下烘至药材含水量 40%,切 4 mm 纵片,于 50℃条件下烘干。

2.2 中试生产

在实验室研究基础上,结合饮片生产企业(安徽济人药业有限公司)拥有的低温烘干设备的实际情况,以鲜知母(去须根后)45~50℃低温烘制,使药材含水量达到 45%~50%,考察其鲜药烘制温度与烘制时间、切片厚度及切片后饮片的烘干温度,同时考察知母去须根、去毛的时间,以建立知母产地加工与炮制一体化的产业化生产工艺。经反复试验,确定生产工艺。

2.2.1 烘制温度的考察 取新鲜知母 3 份,每份 50 kg,分别在 40、50、60℃烘至药材含水量为 45%~50%,固定切片厚度为 4 mm,考察烘制温度对知母鲜药的干燥时间、含水量、药材断面颜色的影响。实验结果见表 3。

由实验结果可知,烘制温度为 60℃时,药材断面出现颜色加深现象(呈棕褐色),同时在切制过程中出现碎屑,与鲜药烘制温度过高,药材含水量偏低有关。当烘制温度为 40℃或 50℃时,药材外观性状和内在质量均符合《中国药典》2015 年版标准,然而当烘干温度为 40℃时,烘到适宜含水量的时间较长,能耗较大,不符合企业生产要求,故选定鲜药烘制温度为 50℃,烘制时间 11 h。

2.2.2 去须根及去毛方式的优化 根据饮片生产企业生产经验结合实验结果,选定知母鲜药烘制 11 h 后,于滚筒中“撞去毛”,选定脱毛时间为 30 min。

2.2.3 知母饮片(生品)不同干燥温度的考察 取新鲜知母 3 份,每份 50 kg,于 50℃条件下烘制 11 h(药材含水量约 45%),确定切片厚度为 4 mm,考察不同干燥温度对知母饮片的影响。结果见表 4。

表 3 中试生产知母鲜药烘制温度考察

烘制温度/℃	烘制时间/h	药材含水量/%	断面外观性状	知母皂苷 B-II/%	芒果苷/%
40	15	48	黄白色,平整	8.63	1.12
50	11	45	黄白色,平整	8.55	1.25
60	8	43	棕褐色,平整,有碎屑	7.96	0.96

表 4 不同干燥温度对知母饮片的影响

Table 4 Effects of different drying temperatures on *A. asphodeloides*

干燥温度/℃	干燥时间/h	外观性状	知母皂苷 B-II/%	芒果苷/%	水分/%
40	13	黄白色, 平整	8.49	1.32	10.51
50	10	黄白色, 平整	7.63	1.15	10.23
60	8	棕黄色 (偏暗), 部分翘片	8.21	1.04	9.65

由实验结果可知, 当烘干温度为 40 ℃时, 药材干燥时间较长, 干燥温度为 60 ℃时, 药材出现翘片现象, 可能为干燥温度较高, 药材表面水分散失过快所致。故选定干燥温度为 50 ℃, 干燥时间 10 h。

2.2.4 知母产地加工与炮制一体化产业化加工工艺确定 取知母鲜药材, 抢水洗净泥土杂质, 除去地上部分, 于 50 ℃条件烘制约 11 h (药材含水量 45%~50%), 于滚筒中撞去毛, 脱毛时间 30 min, 切 4 mm 厚片, 于 50 ℃条件下烘干。

2.2.5 一体化最佳工艺验证及与传统工艺的比较 取大小均匀的新鲜知母 50 kg, 分别按照所优选的最佳工艺和《中国药典》2015 年版一部中规定方法加工知母饮片。对 2 种工艺制得知母中知母皂苷 B-II 和芒果苷进行含量测定, 验证一体化工艺的合理性。结果见表 5。由 2 个成分含量可知, 2 种工艺之间无显著性差异 ($P>0.05$); 实验结果表明该工艺切实可行, 可操作性强。

表 5 最佳工艺验证及与传统工艺比较

Table 5 Results of integration technology and traditional technology

工艺	知母皂苷 B-II/%	芒果苷/%	平整率/%	综合评分
验证 1	9.06	1.03	93	0.83
验证 2	10.30	1.48	92	0.99
验证 3	8.68	1.29	94	0.89
传统 1	9.25	1.34	90	0.98
传统 2	8.67	1.18	87	0.90
传统 3	8.19	1.39	92	0.95

2.3 一体化工艺饮片和传统工艺饮片对酵母致热大鼠模型体温调节的影响^[13]

随机取雄性 SD 大鼠 (体质量 180~220 g) 若干, 每只背部 sc 15% 的干酵母混悬液 (10 mL/kg), 5 h 以后基础体温上升 1 ℃以上的视为造模成功。将发热大鼠随机分为 6 组, 每组 8 只, 分别为模型组, 阿司匹林阳性对照组 (250 mg/kg), 一体化工艺饮片低、中、高剂量 (0.7、1.4、2.8 g/kg) 组, 传统工艺饮片组 (2.8 g/kg)。另随机取大鼠 8 只,

作为对照组 (生理盐水)。各组大鼠 ig 给药。分别于致热前, 致热后, 给药后 0.5、1、2、3、4 h 测量大鼠肛温, 通过致热后与给药后各时间点的体温进行组间 *t* 检验, 比较各组之间的差异, 结果见表 6。实验结果表明, 各药物均有不同程度的解热效果, 在给药后 2 h 后大鼠体温均有降低, 与同组致热后及模型组比较具有显著性差异 ($P<0.05$), 且一体化工艺饮片低、中、高剂量组解热效果呈递增趋势。一体化饮片中剂量与传统工艺饮片表现出相同的解热作用, 表明知母一体化工艺饮片的解热效果与传统加工品相同。

体温上升率=(致热后体温-致热前体温)/致热后体温

2.4 一体化工艺饮片和传统工艺饮片对糖尿病大鼠血糖的影响^[14]

取雄性 SD 大鼠 (体质量 180~220 g), 适应性饲养 5 d 后, 造模前禁食 12 h, 随机选取大鼠若干, 一次性 ip STZ (65 mg/kg), 72 h 后进行眼眶取血, 测空腹血糖值 (FBG), 选取造模后 FBG 大于 16.7 mmol/L 的大鼠作为实验动物模型。将造模成功的大鼠随机分为 6 组, 每组 8 只, 分别为模型组, 盐酸二甲双胍阳性对照组 (150 mg/kg), 知母一体化工艺饮片高、中、低剂量 (2.8、1.4、0.7 g/kg) 组, 知母传统工艺饮片组 (2.8 g/kg)。取 8 只正常大鼠, 每只 ip 等量的柠檬酸钠缓冲液, 作为对照组。将以上各组大鼠分别按照对应给药剂量连续给药 15 d, 对照组与模型组给予相应体积的生理盐水。每 5 天测量 1 次 FBG。与同组给药前及模型组比较, 结果见表 7。给药 15 d 后将大鼠麻醉, 腹主动脉取血, 血液置于 1.5 mL 离心管中, 室温静置 30 min, 5 000 r/min 离心 (4 ℃) 10 min 取血清, 分别测定各实验组大鼠血清中糖化血清蛋白及胰岛素含量。实验结果见表 8。

由表 7 可知, 在给药 15 d 后, 一体化饮片高、中、低剂量均能降低糖尿病大鼠的血糖值, 与模型组相比有显著性差异, 说明知母药材具有一定的降糖作用, 与文献研究结果一致^[15-16]。由表 8 可知, 知母传统工艺饮片组和一体化工艺饮片高、中剂量

表 6 知母一体化工艺饮片与传统工艺饮片对大鼠体温的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 6 Effects of two different products of AR on body temperature of fever rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体温/℃ (体温上升率/%)						
		致热前	致热后	给药后 0.5 h	给药后 1 h	给药后 2 h	给药后 3 h	给药后 4 h
对照	—	37.90±0.27	37.85±0.19 (-0.13±0.55)	37.83±0.34 (0.00±0.00)	38.03±0.15 (0.00±0.01)	37.98±0.10 (0.00±0.01)	37.70±0.08 (-0.01±0.01)	37.80±0.22 (0.00±0.01)
模型	—	37.88±0.30	38.93±0.25 (2.77±0.47)	39.33±0.35 (3.83±0.46)	39.40±0.16 (4.03±0.43)	39.50±0.27 (4.29±0.35)	39.30±0.18 (3.76±0.53)	39.18±0.25 (3.44±1.22)
阿司匹林	0.25	37.95±0.13	39.30±0.22 (3.56±0.63)	39.38±0.25 (0.04±0.01) ^a	39.50±0.14 (0.04±0.01)	37.90±0.28 ^{ab} (0.00±0.01) ^{ab}	38.18±0.43 ^{ab} (0.01±0.01) ^b	38.10±0.54 ^{ab} (0.00±0.01) ^b
传统饮片	2.80	37.93±0.26	39.03±0.25 (2.90±0.58)	38.95±0.44 (2.70±0.92)	39.10±0.50 (3.10±1.62)	38.70±0.63 ^a (2.05±2.11)	38.40±0.37 ^{ab} (1.25±2.11) ^a	38.38±0.17 ^{ab} (1.19±0.91) ^b
一体化饮片	0.70	38.05±0.17	39.03±0.24 (2.56±0.88)	38.88±0.58 (2.17±0.55)	39.53±0.17 (3.88±0.14)	39.03±0.15 ^a (2.56±0.77) ^a	38.13±0.46 ^{ab} (0.46±1.59) ^a	38.35±0.26 ^{ab} (0.79±0.57)
	1.40	37.90±0.26	39.15±0.13 (3.30±0.36)	39.35±0.57 (3.84±2.11)	39.20±0.29 (3.44±1.44)	38.95±0.57 (2.78±2.10)	38.43±0.41 ^{ab} (1.39±0.82) ^b	38.35±0.17 ^{ab} (1.19±0.71) ^b
	2.80	37.91±0.18	39.08±0.33 (3.09±0.46)	39.40±0.52 (3.94±1.35)	39.50±0.38 (4.21±1.19)	38.98±0.31 (2.83±1.09) ^{ab}	38.60±0.22 ^a (1.84±1.00) ^a	38.50±0.24 ^{ab} (1.54±0.93)

与同组致热后体温或体温上升率比较: ^a $P < 0.05$; 与模型组比较: ^b $P < 0.05$ ^a $P < 0.05$ vs the same group after pyrogenicity; ^b $P < 0.05$ vs model group表 7 不同工艺知母饮片对链脲佐菌素所致糖尿病大鼠 FBG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)Table 7 Effects of two different products of AR on blood glucose in diabetic rats induced by STZ ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	造模前血糖/(mmol·L ⁻¹)	造模后血糖/(mmol·L ⁻¹)	给药后空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)		
				5 d	10 d	15 d
对照	—	5.21±0.50	5.06±0.33	4.97±0.22	5.17±0.39	5.14±0.33
模型	—	4.98±0.35	18.82±1.86	18.63±1.07	20.42±3.49	22.22±2.81
二甲双胍	0.15	5.04±0.42	18.13±1.49	16.94±1.38	16.86±0.91 ^b	14.21±2.01 ^{ab}
传统饮片	2.80	4.66±0.55	18.34±0.64	17.36±1.61	17.74±0.99	14.42±2.39 ^{ab}
一体化饮片	2.80	4.87±0.59	18.95±1.88	16.72±3.26	17.07±1.74	15.32±1.86 ^b
	1.40	4.57±0.75	18.17±2.51	16.40±1.46	17.48±1.52	15.13±2.74 ^b
	0.70	4.60±0.53	18.76±1.74	16.54±1.40	17.74±1.30	15.62±1.44 ^{ab}

与同组给药前比较: ^a $P < 0.05$; 与模型组比较: ^b $P < 0.05$ ^a $P < 0.05$ vs the same group before administration; ^b $P < 0.05$ vs model group

均能降低血清中糖化血清蛋白和血清胰岛素的含量,一体化饮片低剂量未表现出显著的降糖作用。上述实验结果表明一体化工艺饮片和传统工艺饮片降糖作用无显著性差异,说明一体化工艺饮片与传统工艺饮片在药效上具有等效性。

3 讨论

本实验以正交设计法优选出知母产地加工与炮制一体化工艺,继而于饮片生产企业进行中试生产,最终确定知母产地加工与炮制一体化加工工艺,实验结果表明该工艺可用于产业化生产,本实验结果

具有一定的实际指导意义。一体化工艺饮片与传统加工工艺饮片的定量分析结果显示,一体化工艺饮片知母皂苷 B-II 与芒果苷的含量与传统加工工艺含量无显著性差异。

酵母致热大鼠模型体温调节实验结果表明,一体化工艺饮片水提物高、中、低剂量均能降低发热大鼠模型体温,与模型组相比均有显著性差异($P < 0.05$),且一体化工艺饮片的解热作用有高于传统工艺饮片的趋势,可能与动物降低体内相关炎症因子有关^[17],其解热机制尚需进一步研究。文献研究表

表8 不同工艺知母饮片对链脲佐菌素所致糖尿病大鼠糖化血清蛋白和血清胰岛素含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 8 Effects of two different products of AR on content of Glycated serum protein and insulin in diabetic rats induced by STZ ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	糖化血清蛋白/ (mmol·L ⁻¹)	血清胰岛素/ (mU·L ⁻¹)
对照	—	0.491 0±0.049 2	16.940±2.999
模型	—	0.700 0±0.051 9 ^a	23.400±2.489 ^a
二甲双胍	0.25	0.552 0±0.099 9 ^c	17.160±2.223 ^c
传统饮片	2.80	0.594 0±0.125 0 ^b	18.180±3.012 ^c
一体化饮片	0.70	0.648 0±0.131 0	22.900±3.095
	1.40	0.598 0±0.099 2 ^b	18.370±3.340 ^c
	2.80	0.569 0±0.111 0 ^c	17.600±4.552 ^c

与对照组比较: ^a $P<0.01$; 与模型组比较: ^b $P<0.05$ ^c $P<0.01$

^a $P<0.01$ vs control group; ^b $P<0.05$ ^c $P<0.01$ vs model group

明知母提取物及其有效成分具有降血糖作用^[18], 而且芒果苷可促进糖尿病小鼠肌、肝糖原的合成和胰岛素的分泌^[19]从而发挥降糖作用, 实验结果显示一体化工艺所得饮片降糖作用与传统工艺所得饮片降糖作用相比无显著性差异, 这与含量测定结果具有一致性。

综上所述, 一体化工艺饮片与传统工艺饮片相比在指标性化学成分上无显著性差异, 说明一体化工艺饮片与传统工艺饮片在化学组成上具有等量性; 药效方面, 2 种工艺均有一定的解热和降糖作用, 一体化工艺饮片与传统工艺饮片解热、降糖作用无显著性差异, 说明一体化工艺饮片与传统工艺饮片在药效上具有等效性。同时, 一体化工艺参数可适用于产业化生产, 与传统工艺相比, 降低了劳动时间, 节约能耗, 本实验结果为知母产地加工与炮制一体化提供一定的科学依据和理论参考。

参考文献

- [1] 钟可, 王文全, 靳风云, 等. 知母的 HPLC-ELSD 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2747-2750.
- [2] Peng Y, Zhang Y J, Ma Z Q, et al. Two new saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bge. [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(2): 171-174.
- [3] 明继阳, 李洋, 丁彦, 等. 知母在白虎汤中解热作用的研究 [J]. 中医药信息, 2017, 34(3): 47-50.
- [4] 刘卓, 隋海娟, 闫恩志, 等. 知母皂苷对脂多糖引起星形胶质细胞炎症因子释放的影响及机制 [J]. 中国药

理学通报, 2012, 28(7): 970-974.

- [5] 隋海娟, 马瑞国, 刘卓, 等. 知母皂苷对 AD 模型大鼠学习记忆能力及磷酸化 Tau 蛋白和胆碱乙酰基转移酶表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 71-73.
- [6] 吴莹, 高慧, 宋泽璧. 盐知母不同有效部位改善链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠糖代谢的研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(3): 280-283.
- [7] 刘健, 喻凯, 王明奎, 等. 知母中 officinalisinin I 降糖机制及中枢神经保护研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2): 782-785.
- [8] 芮雯, 吴妍, 吉星, 等. 知母降糖有效部位的提取工艺优选及成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 4-8.
- [9] 张爽, 高雁, 王晓婷, 等. 知母盐炙前后体外降血糖作用的研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(12): 1883-1886.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [11] 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.
- [12] 张春华, 严云良. 医药数理统计 [M]. 北京: 科学出版社, 2001.
- [13] 刘静, 马莉, 陆洁, 等. 疏风解毒胶囊解热作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2040-2043.
- [14] 张宝宝, 吴梅佳, 陈平, 等. 复方健肾颗粒对糖尿病肾病大鼠的初步药效学研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3431-3439.
- [15] 钟艳梅, 钟静君, 朱建成, 等. 知母有效组分的安全性及其对 2 型糖尿病大鼠血糖血脂水平的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 594-599.
- [16] 林华, 牛艳芬, 王芳, 等. 芒果苷对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(6): 41-44.
- [17] 王东琴, 李晓伟, 张福生, 等. 基于 GC-MS 代谢组学技术的狭叶柴胡解热作用研究 [J]. 中草药, 2013, 44(5): 574-580.
- [18] Yuan Y L, Guo C R, Cui L L, et al. Timosaponin B-II ameliorates diabetic nephropathy via TXNIP, mTOR, and NF-κB signaling pathways in alloxan-induced mice [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015, 9(11): 6247-6258.
- [19] Wang X, Gao L, Lin H, et al. Mangiferin prevents diabetic nephropathy progression and protects podocyte function via autophagy in diabetic rat glomeruli. [J]. *Eur J Pharm*, 2018, 2(11): 170-178.