

川芎产地加工与饮片炮制一体化工艺研究

吴情梅¹, 刘晓芬¹, 连艳¹, 陈玲¹, 黄凤¹, 黄维², 蒋桂华^{1*}

1. 成都中医药大学 中药材标准化重点实验室 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川成都 611137
2. 都江堰申都中药有限公司, 四川 都江堰 611830

摘要: **目的** 优选川芎产地加工与饮片炮制一体化工艺(简称一体化), 为川芎产地加工与饮片炮制一体化工艺提供依据。**方法** 采用单因素和正交试验法对鲜川芎含水量、切片厚度和烘干温度这 3 个显著影响因素进行考察, 以川芎饮片外观性状和有效成分含量(浸出物、阿魏酸和挥发油)为考察指标, 通过综合加权评分法对一体化工艺进行优选研究; 按照优选出的最佳工艺加工 3 批一体化饮片, 考察工艺的稳定性 and 重复性; 同时按照《中国药典》2015 年版规定方法加工 3 批对应传统饮片, 比较 2 种饮片质量; 采用硝酸甘油复制偏头痛大鼠模型, 通过记录大鼠甩头次数、挠头次数和测定血清中 NO 水平、一氧化氮合酶(NOS)活性 4 个指标来比较 2 种不同加工方式饮片治疗大鼠偏头痛的效果。**结果** 最佳一体化工艺为鲜川芎晾晒至含水量为 28%, 切 2 mm 厚片, 置干燥箱内 50 ℃烘干(约 6 h); 一体化工艺具有良好的稳定性和重复性, 2 种工艺饮片质量接近; 与模型组比较, 2 种工艺川芎饮片均能显著减少大鼠甩头和挠头次数($P < 0.01$ 、 0.001), 降低 NOS 活性($P < 0.01$), 一体化饮片能显著降低血清 NO 水平($P < 0.01$), 2 种工艺饮片药效学作用相似。**结论** 川芎一体化饮片与传统饮片在性状、有效成分含量以及治疗偏头痛方面具有良好的相似性, 而且一体化工艺从源头规范了川芎饮片生产, 在确保饮片质量的前提下缩短生产周期, 节约生产成本, 是一种值得推广的中药饮片生产模式。

关键词: 川芎; 一体化工艺; 传统工艺; 综合加权评分法; 偏头痛; 行为学; NO; 一氧化氮合酶

中图分类号: R283.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)16-3808-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.16.011

Optimization of integration of field processing and crude drugs processing of *Ligusticum chuanxiong*

WU Qing-mei¹, LIU Xiao-fen¹, LIAN Yan¹, CHEN Ling¹, HUANG Feng¹, HUANG Wei², JIANG Gui-hua¹

1. State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research and Development of Traditional Chinese Medicine Resources, Key Laboratory of Standardization Traditional Chinese Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China
2. Dujiangyan Shendu Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Dujiangyan 611830, China

Abstract: **Objective** To optimize the integration technology on field processing and processing crude drugs of *Ligusticum chuanxiong* (LC) and provide the scientific evidence for the integration of LC. **Methods** Single factor test and orthogonal method was used to investigate the three significant influencing factors, which were water content, drying temperature, and slice thickness. Based on the appearance character and active component (ferulic acid, volatile oil, and extract) of LC, the integrated process was selected by comprehensive scoring method. To investigate the stability of the process, three batches of integrated slices were processed according to the optimized integrated process; And three batches of corresponding traditional slices were processed according to the method stipulated in Chinese Pharmacopoeia (2015 edition), and the quality of the two kinds of slices was compared. The rat migraine model was induced by nitroglycerin. The effects of two different processed slices on migraine were compared by recording the times of head flick and head scratching, the level of NO in serum and the activity of NOS in serum of rats. **Results** The optimum integrated process

收稿日期: 2019-05-04

基金项目: 国家自然科学基金(国家基础科学人才培养基金)(J1310034-07); 四川省科技厅应用基础计划课题(2016JY0076); 四川省科技厅应用基础计划课题(2016JY019); 四川省科技厅扶贫资助项目(2018NFP0112)

作者简介: 吴情梅(1995—), 女, 在读硕士研究生, 专业方向为中药品种、质量及资源开发。Tel: 18408257749 E-mail: 936745086@qq.com

***通信作者** 蒋桂华 Tel: 18980923782 E-mail: 11469413@qq.com

was as follows: drying fresh LC until water content was 28%, cutting 2 mm thick slices, drying at 50 °C in drying box (about 6 h). The integrated process had good stability and repeatability, and the quality of integrated slices was close to that of traditional slices. Compared with the model group, two processed slices could significantly reduce the number of head flick and head scratch ($P < 0.01$, 0.001), and decreased the activity of NOS ($P < 0.01$), and the level of NO decreased significantly ($P < 0.01$). The pharmacodynamics of the two process pieces was similar. **Conclusion** The integrated processing and traditional processing of *Chuanxiong Rhizoma* decoction has good similarity in character, effective component content and treatment of migraine. Moreover, the integrated processing has standardized the production of *Chuanxiong Rhizoma* decoction slices from the source. Under the premise of ensuring the quality of Chinese herbal slices, the production cycle is shortened and the production cost is saved. It is a kind of traditional Chinese medicine slices production mode which is worth popularizing.

Key words: *Ligusticum chuanxiong* Hort.; integration technology; comprehensive scoring method; cephalagra; praxiology; NO; NOS

中药从药用植物到中药饮片,经历了产地加工和饮片炮制 2 个环节。前者的目标产物是中药材,后者的目标产物为中药饮片。近些年,国家加大了中药饮片的监管力度,但问题饮片时有出现,很大程度是由于加工混乱造成的^[1]。因此,一些学者提出中药材产地加工与饮片炮制一体化概念(简称一体化),旨在从源头抓起,杜绝问题隐患,确保饮片质量及临床安全和疗效^[1-4]。

川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,具有活血行气、祛风止痛之功效。川芎始载于《神农本草经》,由于其善治各种头痛,因此被称为治头痛要药。现代研究表明,川芎中主要含酚酸类、苯酞类以及生物碱类成分,这些成分在心脑血管、镇静、镇痛等方面具有良好的生理活性^[5-9]。《中国药典》2015 年版^[10]对川芎的药材加工和饮片加工分别进行了描述,即川芎药材为“夏季当茎上的节盘显著突出,并略带紫色时采挖,除去泥沙,晒后烘干,再去须根”,饮片的炮制则规定为“除去杂质,分开大小,洗净,润透,切厚片,干燥”。传统的加工工艺,从鲜药到饮片需经过 1 次水处理和 2 次干燥过程,增加生产成本的同时,延长了生产周期,复杂了加工程序,甚至损失有效成分。与传统分段加工相比,一体化工艺不仅可简化加工的环节,缩短加工时间,更重要的是它能够规范并量化加工过程,而不是依靠个人经验进行加工,减少了人为因素带来的误差,从而有效保障饮片质量稳定性。

目前,中药材产地加工与饮片炮制一体化引起了行业的高度重视,有研究者对知母^[2]、秦皮^[3]、地黄^[4]、大黄^[11]、何首乌^[12]、苦参^[13]等开展了一体化研究,分别验证了一体化工艺的可行性,发展一体化将成为中药材加工炮制的趋势。川芎作为常用大宗药材之一,却鲜见一体化相关报道。为从源头

保障其品质,避免因加工和炮制过程中产生饮片质量下降的情况,开展川芎一体化研究具有现实意义。本研究采用综合加权评分的方法优选川芎一体化工艺,对比 2 种工艺饮片在药效学上的差异,探讨川芎一体化工艺的可行性。

1 仪器与试药

1200 型高效液相色谱仪,美国安捷伦科技有限公司;CTD-CT 热风循环烘箱,成都通达干燥设备有限公司;SC-10 型水分测定仪,上海良平仪器仪表有限公司;QJXC-200BT 型转盘式切药机,杭州海善制药设备有限公司;XS-750 型循环水洗药机,杭州海善制药设备有限公司;DZG-6090 型真空干燥箱,上海森信实验仪器有限公司;BP121S 型万分之一电子分析天平,赛多利斯科学仪器北京有限公司;KQ-50B 型超声清洗器,昆山市超声仪器有限公司;LDZ5-2 自动平衡离心机,北京京立离心机有限公司;Varioska 型高级多功能酶标仪,美国 Thermo 公司。

甲醇、乙腈为色谱纯,购自美国 Fisher 公司;超纯水为怡宝纯净水。对照品阿魏酸,批号 MUST-17010908,购自成都曼斯特生物科技有限公司,质量分数大于 98%。鲜川芎由都江堰申都中药材公司提供,于 2018 年 5 月采于都江堰石羊镇 GAP 基地,经成都中医药大学蒋桂华教授鉴定为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的新鲜根茎。传统川芎饮片水提物和一体化川芎饮片水提物均为自制。盐酸氟桂利嗪胶囊,商品名西比灵,西安杨森制药有限公司,批号 161109721;硝酸甘油注射液,北京益民药业有限公司,批号 20180521;NO 测试盒(批号 20190319)、一氧化氮合酶(NOS)测试盒(批号 20190320)均购自南京建成生物工程研究所。

SPF 级 SD 雄性大鼠,体质量(200±20)g,

购自成都达硕实验动物有限公司, 许可证号 SCXK(川)2015-030, 实验室温度 20~26 ℃, 湿度 40%~70%, 12 h 明暗光照, 自由进食水。

2 方法与结果

2.1 一体化工艺的优选

2.1.1 外观性状评分 《中国药典》2015 年版川芎项下对川芎饮片的性状描述为“不规则厚片, 外表皮灰褐色或褐色, 有皱缩纹。切面黄白色或灰黄色, 具有明显波状环纹或多角形纹理, 散生黄棕色油点。质坚实。气浓香, 味苦、辛, 微甜”。对川芎饮片的外观性状评价标准包括翘片程度、完整度(碎屑比例)、质地是否坚实, 以此来评价川芎饮片外观性状优劣。川芎外观性状评分标准见表 1。

2.1.2 水分 按照《中国药典》2015 年版四部附录 0832 水分测定法第四法测定。

2.1.3 有效成分含量 按照《中国药典》2015 年版一部川芎项下方法进行浸出物和阿魏酸的含量测定; 按照《中国药典》2015 年版四部附录 2204 挥发油测定甲法对挥发油进行含量测定。

2.1.4 综合加权评分(OD)标准 以饮片外观性状、浸出物、阿魏酸和挥发油为指标进行考察, 其中外观性状和有效成分含量的权重系数分别为 0.3 和 0.7, 有效成分浸出物、阿魏酸和挥发油含量的权重

表 1 川芎外观性状评分标准

Table 1 Scoring criteria for appearance traits of *L. chuanxiong*

性状考察指标		评分
翘片比例	易翘片(约占 70%)	0.4
	稍翘片(约占 50%)	0.6
	极少翘片(约占 30%)	0.8
	不翘片	1.0
碎片比例	多碎片(约占 70%)	0.4
	稍多碎片(约占 50%)	0.6
	极少碎片(约占 30%)	0.8
	无碎片	1.0
质地	疏松	0.5
	坚实	1.0

翘片比例: 随机取饮片 30 片, 计算翘片比例(翘片率=翘片数/30), 重复 3 次; 碎屑比例: 随机取饮片 30 片, 计算碎片比例(碎片率=碎片数/30), 重复 3 次

Percentage of curling pieces: randomly take 30 pieces, calculate percentage of curling pieces (percentage of curling pieces = number of curling pieces/30), repeat three times; Percentage of fragment: randomly take 30 pieces, calculate percentage of fragment (percentage of fragment = number of fragment/30), repeat three times

系数分别为 0.2、0.3 和 0.2。按外观性状评分= $(W_1/W_{1\max}) \times 0.3$ 计算外观性状评分, W_1 是某次评定中外观性状的得分值, $W_{1\max}$ 是指 9 次评定中外观性状评分最高值; 按浸出物含量评分= $(W_2/W_{2\max}) \times 0.2$ 计算浸出物评分, W_2 是某次测量中浸出物含量, $W_{2\max}$ 是指 9 次测量中浸出物含量最高值; 按阿魏酸含量评分= $(W_3/W_{3\max}) \times 0.3$ 计算阿魏酸评分, W_3 是某次测量中阿魏酸含量, $W_{3\max}$ 是指 9 次测量中阿魏酸含量最高值; 按挥发油含量评分= $(W_4/W_{4\max}) \times 0.2$ 计算挥发油评分, W_4 是某次测量中挥发油含量, $W_{4\max}$ 是指 9 次测量中挥发油含量最高值; 按 OD=(外观性状评分+浸出物含量评分+阿魏酸含量评分+挥发油含量评分) $\times 100$ 计算 OD, OD 较高者为好。

2.1.5 单因素试验考察鲜川芎切制的最佳含水量 新鲜川芎根茎, 快速淋洗, 除去泥沙和非药用部位, 摊晾在阴凉通风处, 间隔一定时间采用快速水分测定仪测定川芎含水量。将不同含水量的川芎置转盘式切药机中切 3 mm 厚片, 于鼓风干燥箱中 50 ℃ 干燥至水分 $\leq 12.0\%$, 筛去碎屑, 即得。共制备 6 批饮片。按照“2.1.1”项下方法对川芎饮片的外观性状评分, 按照“2.1.2”项下方法对川芎饮片中水分进行检查, 按照“2.1.3”项下方法对川芎饮片的有效成分进行含量测定, 按照“2.1.4”项下方法对川芎饮片进行综合加权评分, 确定切制鲜川芎的最佳含水量, 结果见表 2。由表 2 综合评分结果可知, 将鲜川芎晾晒至含水量为 28% 时再进行切片, 所得川芎饮片的综合评分最高, 为后期正交试验因素水平选择提供依据。从外观性状得分和浸出物含量来看, 随着鲜川芎含水量降低, 饮片外观性状和浸出物含量呈现先增后趋于稳定的趋势, 因此鲜川芎不宜在含水量高于 43% 时进行切制。

2.1.6 正交试验 根据单因素试验结果, 按照正交组合的原则, 选出由鲜川芎最佳含水量(A)组成的 3 个水平分别为 35%、28%、20%; 基于《中国药典》2015 年版对川芎饮片厚度(B)要求, 设定川芎切片厚度 3 个水平分别为 2、3、4 mm; 由于川芎含挥发油, 药材烘干温度(C)不能超过 60 ℃, 因此设定烘干温度 40、50、60 ℃ 3 个水平; 建立 $L_9(3^4)$ 正交试验表, 共制备 9 批饮片, 正交因素及水平设计见表 3。

对加工制备的 9 批饮片分别按照“2.1.1”项下方法进行外观性状评分, 按照“2.1.2”项下方法对水分进行检查, 按照“2.1.3”项下方法对有效成分

表 2 单因素试验设计及结果

Table 2 Design and results of single factor experiment

试验号	含水量/%	外观性状/分	水分/%	浸出物/%	阿魏酸/%	挥发油/%	综合评分
A-1	58	1.7	10.0	13.2	0.29	1.28	69
A-2	50	1.7	7.0	18.8	0.32	1.66	79
A-3	43	1.8	7.0	30.6	0.33	1.33	85
A-4	36	2.2	6.5	30.9	0.36	1.33	93
A-5	28	2.4	11.0	31.1	0.35	1.28	94
A-6	20	2.4	11.0	31.2	0.31	1.17	89

表 3 一体化工艺 $L_9(3^4)$ 正交试验设计及结果Table 3 $L_9(3^4)$ orthogonal experimental design and results of integrated process

试验号	A/%	B/mm	C/℃	D (误差)	外观性状/分	水分/%	浸出物/%	阿魏酸/%	挥发油/%	综合评分
1	35 (1)	2 (1)	40 (1)	(1)	2.2	9.0	31.77	0.37	1.16	85
2	35 (1)	3 (2)	50 (2)	(2)	2.2	8.0	33.66	0.33	0.91	81
3	35 (1)	4 (3)	60 (3)	(3)	2.2	7.0	32.19	0.33	1.83	89
4	28 (2)	2 (1)	50 (2)	(3)	2.6	8.0	32.18	0.35	1.66	94
5	28 (2)	3 (2)	60 (3)	(1)	2.4	8.0	33.26	0.34	1.16	86
6	28 (2)	4 (3)	40 (1)	(2)	2.4	9.0	33.04	0.39	1.00	88
7	20 (3)	2 (1)	60 (3)	(2)	2.4	9.5	32.97	0.30	1.41	85
8	20 (3)	3 (2)	40 (1)	(3)	2.4	9.0	31.30	0.33	1.08	83
9	20 (3)	4 (3)	50 (2)	(1)	2.6	10.0	31.29	0.34	1.25	88
K_1	255	264	256	259						
K_2	268	250	263	254						
K_3	256	265	260	266						
R	13	15	7	12						

进行含量测定,按照“2.1.4”项下方法进行综合加权评分,结果见表 3。同时运用 SPSS 16.0 软件对所得结果进行方差分析,结果见表 4。

从表 3 中综合评分结果可知, $A_2B_1C_2$ 综合得分最高;由直观分析可知 $A_2B_3C_2$ 为最佳工艺参数。方差分析结果(表 4)显示,因素 A、B、C 对外观性状得分、阿魏酸、挥发油和浸出物质量分数无显著性影响。依据综合评分结果和直观分析结果,结合实际生产情况综合考虑,最后选择 $A_2B_1C_2$ 为最佳优

化工艺,即“新鲜川芎洗净,晾晒至含水量为 28%,切 2 mm 厚片,置于干燥箱内 50 ℃烘近 6 h,即得。”

2.1.7 最佳工艺的验证及与传统工艺的比较 为保证该工艺的重复性、稳定性,取大小均匀的新鲜川芎 50 kg,按优选出的最佳工艺“川芎新鲜药用部位,除去杂质和非药用部位,快速淋洗,放置于阴凉通风处,晾晒至鲜川芎含水量约为 28%时,切 2 mm 片,50 ℃鼓风干燥约 6 h,筛去碎屑,即得。”在都江堰申都中药饮片公司分别进行 3 次重复验证试验,以验证该工艺的稳定性 and 重复性,分别制得 3 批川芎一体化饮片;同时,按《中国药典》2015 年版一部中规定方法“将新鲜川芎药用部位除去杂质和非药用部位,置阴凉通风处阴干,成为川芎药材。将川芎干燥药材快速淋洗,除去泥沙及杂质,加水闷润至透心,切厚片,干燥,筛去碎屑,即得。”分别炮制 3 批传统川芎饮片。分别对 2 种工艺加工的川芎饮片按照上述方法进行质量对比,结果见表 5。

表 4 方差分析

Table 4 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	34.888 9	2	1.440 4	无
B	46.888 9	2	1.935 8	无
C	8.222 2	2	0.339 4	无
D (误差)	24.222 2	2		

表 5 川芎一体化饮片与传统饮片质量比较

Table 5 Comparison of quality between integrated technology pieces and traditional technology slices of *L. chuanxiong*

川芎	外观性状/分	浸出物/%	阿魏酸/%	挥发油/%	综合评分	加工耗时/d
一体化饮片	YT-1	2.6	30.11	0.35	1.55	95
	YT-2	2.4	31.45	0.38	1.41	94
	YT-3	2.6	32.74	0.37	1.41	96
	均值	2.5	31.43	0.37	1.46	95
传统饮片	CT-1	2.4	33.88	0.32	1.50	92
	CT-2	2.4	32.16	0.34	1.58	94
	CT-3	2.6	32.23	0.32	1.17	89
	均值	2.5	32.75	0.33	1.42	92

分别将上述 3 份川芎一体化饮片和传统饮片混匀, 备用 (药效学比较) [14]。

由外观性状和有效成分质量分数可知, 2 种工艺之间无显著性差异 ($P>0.05$); 由综合评分结果分析可知, 川芎一体化工艺饮片平均得分为 95, 传统工艺饮片平均得分为 92。由此可知, 川芎一体化工艺饮片与传统分段加工饮片质量相近。加工川芎一体化饮片的平均耗时为 15 d, 而加工一批传统饮片的平均耗时为 30 d。相较于传统饮片, 一体化饮片能够省时一半, 效率更高。以上结果表明一体化工艺切实可行, 工艺简便, 节约时间, 可操作性强。

2.2 一体化工艺与传统工艺川芎饮片对偏头痛模型大鼠的影响

2.2.1 分组、造模与给药 90 只大鼠随机分为 9 组, 分别以 60 kg 成人临床日用量 (生药 9 g/60 kg) 的 15 倍 (高)、10 倍 (中) 和 5 倍 (低) 3 个剂量组 ig 给药, 剂量分别为生药 11.81 g/kg、生药 6.00 g/kg、生药 2.95 g/kg, 模型组、正常组大鼠 ig 给予等体积蒸馏水, 西比灵组按 2.1 mg/kg ig 西比灵, 连续给药 10 d。末次给药 30 min 后, 除正常组外其余各组 sc 硝酸甘油 10 mg/kg, 正常组 sc 等量生理盐水。

2.2.2 硝酸甘油致大鼠偏头痛行为学观察 造模后以出现双耳发红, 甩头、前肢频繁挠头、爬笼次数增多为指标 [15-17], 观察 2.5 h 内大鼠甩头及挠头次数, 结果见表 6。

2.2.3 血清中 NO 水平和 NOS 活性检测 偏头痛行为学观察后, 各组大鼠 10% 水合氯醛麻醉, 腹主动脉取血, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清, -20°C 保存备用 [18]。按试剂盒说明书分别测定血清中 NO 水平和 NOS 活性, 结果见表 7。

2.2.4 统计学处理 实验数据采用 SPSS 16.0 软件

表 6 偏头痛模型大鼠造模后 2.5 h 内甩头及挠头次数 ($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 6 Frequency of head flick and head scratching in migraine model rats within 2.5 h after modeling ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	2.5 h 内甩头次数	2.5 h 内挠头次数
正常	—	1.09±0.18	2.35±0.46
模型	—	20.82±3.20	36.73±2.49
西比灵	0.002 1	7.64±1.22*	23.36±2.39*
传统饮片	2.95	6.73±1.48*	28.82±3.10
	6.00	3.33±1.33**	16.50±1.80***
	11.81	5.70±2.08	14.44±1.02***
一体化饮片	2.95	10.00±1.93	21.18±4.36
	6.00	8.00±1.61	14.80±2.83***
	11.81	2.90±0.84**	7.78±1.83***

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs model group

系统进行统计分析, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 满足正态分布, 方差齐时, 组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA); 方差不齐时, 使用 Dunnett's T3 检验。

2.2.5 结果

(1) 不同工艺川芎饮片对偏头痛模型大鼠行为学的影响: 大鼠甩头及挠头次数结果见表 6。由结果可知, 川芎一体化饮片高剂量组和传统饮片低剂量组、中剂量组大鼠 2.5 h 内甩头较模型组显著减少 ($P<0.05$ 、0.01), 川芎一体化饮片中剂量组、高剂量组和传统饮片中剂量组、高剂量组大鼠 2.5 h 内挠头次数较模型组显著减少 ($P<0.001$), 均呈一定的剂量依赖性; 2 种加工方式同剂量给药组, 川芎一体化饮片相较于川芎传统饮片低、中剂量组甩头次数增加, 低、中和高挠头次数有所减少, 但不显著 ($P>0.05$)。以上结果表明, 2 种工艺饮片治疗偏头

表 7 2 种工艺川芎饮片对偏头痛模型大鼠血清中 NO 水平和 NOS 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 7 Effects of two kinds of processing *Ligusticum chuanxiong* decoction on NO level and NOS activity in serum of migraine model rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	NOS/(μmol·L ⁻¹)
正常	—	44.55 ± 3.37	23.11 ± 0.77
模型	—	111.93 ± 6.42 ^{###}	27.30 ± 0.76
西比灵	0.002 1	89.42 ± 9.34 ^{**}	24.18 ± 0.42
传统饮片	2.95	101.91 ± 7.60	22.05 ± 0.59 ^{**}
	6.00	107.49 ± 2.17	22.46 ± 0.37 ^{**}
	11.81	101.06 ± 4.56	17.18 ± 0.74 ^{***}
一体化饮片	2.95	95.38 ± 3.95 [*]	16.29 ± 0.68 ^{***}
	6.00	89.11 ± 4.68 ^{**}	17.16 ± 0.65 ^{***}
	11.81	92.02 ± 4.86 ^{**}	17.51 ± 0.51 ^{***}

与正常组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{***} $P < 0.001$

^{###} $P < 0.001$ vs normal group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$

vs model group

痛的效果相当。

(2) 不同工艺川芎饮片对大鼠血清中 NO 水平和 NOS 活性的影响: 不同工艺川芎饮片对大鼠血清中 NO 水平和 NOS 活性的影响结果见表 7。结果显示, 与正常组比较, 模型组大鼠血清 NO 水平显著增高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 西比灵组和川芎一体化饮片高、中、低剂量组可显著降低 NO 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 而传统饮片对血清中 NO 水平影响不明显; 与模型组比较, 传统饮片和一体化饮片各组均能显著降低 NOS 活性 ($P < 0.01$ 、 0.001)。2 种加工方式同剂量组, 川芎一体化饮片相较于传统饮片更能降低血清中 NO 水平和 NOS 活性, 但降低程度不显著 ($P > 0.05$)。

3 讨论

在单因素试验过程中, 笔者发现鲜川芎含水量越高对饮片外观性状影响越大, 尤其影响饮片的平整度和质地, 分析可能是由于饮片在含水量较高的情况下失水较快, 所以出现翘片; 水分流失较多, 因此质地比较轻泡。随着鲜川芎含水量降低, 饮片平整度变好。另一方面, 鲜川芎含水量对浸出物影响也较大, 含水量高, 浸出物含量低, 不能满足《中国药典》2015 年版要求, 分析可能是由于鲜川芎在干燥成川芎药材期间, 存在川芎有效成分积累和转化的过程, 如果鲜切则不利于其有效物质的积累和转化, 所以浸出物含量低; 但是当干燥到一定程度,

其有效成分积累和转化速率降低。有研究表明中药材干燥过程实际就是一个强烈干旱胁迫的过程, 而作为中药材有效成分的植物次生代谢产物通常是在水分、温度等环境胁迫下产生的^[19]。因此川芎不宜趁鲜切制, 应适当干燥才能切片。

在正交试验切片过程中, 发现当鲜川芎晾晒至含水量约为 20% 时切片, 饮片不易成形, 碎屑较多, 可能是由川芎表面过于干燥引起的, 因此鲜川芎不宜晾晒过长时间, 当鲜川芎含水量为 28% 时切制最佳。由正交试验结果可知不同条件下对川芎饮片中浸出物、阿魏酸和挥发油含量均有一定影响, 尤其是挥发油, 分析可能是与挥发油本身易挥发的性质有关。由正交试验结果可知, 当含水量相同时, 烘干温度越高, 切片厚度越低, 饮片的挥发油含量相对更高, 分析可能是由于在干燥温度越高, 饮片切片厚度越低的情况下, 饮片干燥时间相对减少, 从而减少挥发油的损失, 挥发油含量更高。因此, 建议在川芎饮片的干燥过程中不宜长时间干燥。由正交试验方差分析结果可知, 鲜川芎切制时的含水量和切片厚度对川芎饮片综合质量影响较大。

在川芎一体化工艺重复验证试验中, 所制备的 3 批川芎一体化饮片质量差异不显著, 表明该工艺稳定性和重复性良好; 一体化饮片与传统饮片的质量对比结果显示, 2 种工艺饮片质量接近; 2 种工艺加工耗时结果显示, 传统加工周期约为一体化加工的 2 倍, 其中鲜川芎干燥成川芎药材阶段费时较长。这是由于鲜川芎在晾晒过程中, 随鲜川芎含水量不断降低, 干燥程度增加, 内部水分向外散失速率降低, 因此加工周期大大延长, 并且增加长时间暴露在空气中二次污染的风险, 相较而言, 一体化饮片安全性更高。

本研究由硝酸甘油引起大鼠偏头痛, 通过记录大鼠在 2.5 h 内甩头次数和挠头次数, 检测大鼠血清中 NO 水平和 NOS 活性, 发现模型组甩头次数和挠头次数以及 NO 水平远大于对照组和给药组, 川芎一体化饮片较传统饮片更能降低 NO 含量, 抑制 NOS 的活性, 但差异不显著, 提示两种加工方式的川芎饮片药效学作用相似。文献研究表明, 内源性 NO 是在 NOS 的参与下合成的, 不但激发偏头痛, 而且对于保持偏头痛的状态很重要^[20]。除此之外, NO 还可促进外周伤害性冲动向丘脑及皮质的传递而加重头痛^[21]。因此, 选择以上 2 个指标作为评价指标具有科学性。

综上所述,川芎一体化工艺稳定性、重复性好、可操作性强,与传统饮片质量和治疗偏头痛的药效相近,因此初步认定川芎一体化加工工艺具有可行性,是一种值得推广的中药饮片生产模式。

参考文献

- [1] 杨俊杰,李平,郝敏,等. 中药材产地加工与炮制一体化的现代研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4726-4730.
- [2] 黄琪,贾鹏晖,吴德玲,等. 知母产地加工与饮片炮制一体化工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4760-4766.
- [3] 赵重博,王晶,吴建华,等. 响应面法优化秦皮产地加工与饮片炮制一体化工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4753-4759.
- [4] 张振凌,吴若男,于文娜,等. 生地黄产地加工炮制一体化工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4767-4772.
- [5] 杜旌畅,谢晓芳,熊亮,等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4328-4333.
- [6] 韩炜. 川芎的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2017, 19(9): 1341-1349.
- [7] 韦园诗,朱黎霞,黄星星,等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的丹参-川芎对局灶性脑缺血大鼠保护作用的脂质组学研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 408-417.
- [8] 彭川. 磷酸川芎嗪注射液联合阿替普酶治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 308-312.
- [9] 晏妮,李振龙. 川芎嗪对高糖诱导的人视网膜血管内皮细胞增殖的影响 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1414-1417.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [11] 谭鹏,张海珠,张定堃,等. 大黄趁鲜加工工艺: 定尺寸饮片的研制及其质量评价 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2407-2414.
- [12] 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.
- [13] 岳琳,王岚,刘颖,等. 产地加工与饮片炮制一体化对苦参饮片主要功效的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12): 23-27.
- [14] 邱明鸣. 商陆产地加工与炮制一体化研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [15] 刘建林,彭成,潘媛,等. 元胡止痛胶囊对偏头痛模型大鼠的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 11-13.
- [16] 柯国韩,刘明平,韦品清,等. 川芎-天麻不同配比在血瘀型偏头痛大鼠中的药动学行为 [J]. 中成药, 2018, 40(12): 153-156.
- [17] 黄琳,崔应麟,陈亚奇,等. 加味散偏汤对硝酸甘油致偏头痛大鼠行为学症状、血浆 NO, NOS, CGRP 及三叉神经脊束核 NOS₁、CGRP 含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2016, 32(12): 2890-2892.
- [18] 黄志云,苏洁贞,刘明平,等. 川芎-天麻治疗偏头痛肝阳上亢证大鼠的作用机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(5): 609-613.
- [19] Hartmann T. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(22/24): 2831-2846.
- [20] 杜艳芬,王纪佐. 偏头痛发病机制研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2002, 10(3): 314-317.
- [21] Snyder S H, Bredt D S. Nitric oxide as a neuronal messenger [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12(4): 125-128.