

• 药剂与工艺 •

微波炮附子炮制工艺影响因素研究

贺亚男¹, 陈露梦¹, 黄伟¹, 刘霖¹, 李楠¹, 许润春¹, 韩丽¹, 张定堃^{1*}, 杨明^{2*}

1. 成都中医药大学药学院 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 江西中医药大学 创新药物与高效节能降耗制药设备国家重点实验室, 江西 南昌 330004

摘要: **目的** 探究微波炮附子炮制过程的主要工艺影响因素, 为工业化开发奠定基础。**方法** 通过水分比、干燥速率及耗能研究微波炮附子的干燥过程, 并以微波炮附子形态以及双酯型生物碱、单酯型生物碱、醇胺型生物碱含量为指标, 考察生附片切片厚度、含水量、微波功率、炮制时间对微波炮附子工艺的影响。**结果** 生附片厚度、复水率、微波功率、炮制时间对微波炮附子炮制过程及生物碱含量均有影响。厚度为 5 mm, 干燥时间短, 干燥速率快, 耗能小, 但是双酯型生物碱含量高, 总生物碱含量损失较大。生附片复水率为 60%时, 干燥时间最短, 平均干燥速率为复水率 100% > 复水率 60% > 复水率 80% > 复水率 40%; 双酯型生物碱含量为复水率 60% > 复水率 100% > 复水率 80% > 复水率 40%; 总生物碱含量为复水率 60% > 复水率 80% ≈ 复水率 100% > 复水率 40%; 复水率对耗能影响不明显。炮制时间相同时, 在微波功率为 550 W 条件下, 微波炮附子干燥时间最短, 干燥速率快, 双酯型乌头碱含量低, 总生物碱含量高, 但是随着炮制时间的增加, 高功率条件下的附子更容易被炮焦。**结论** 适宜的附片厚度、复水率、微波功率以及炮制时间有助于附子充分减毒, 提升微波炮附子产品质量。生附片切片厚度宜选择 3 mm, 复水率为 60%~80%, 炮制时间根据微波功率增加, 适当减小。

关键词: 附子; 生物碱; 微波功率; 复水率; 物料形态; 微波水分比; 干燥速率; 双酯型生物碱; 单酯型生物碱; 醇胺型生物碱; 乌头碱; 炮制减毒

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)12-3157-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.12.006

Study on influence factors of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* by microwave processing technology

HE Ya-nan¹, CHEN Lu-meng¹, HUANG Wei¹, LIU Lin¹, LI Nan¹, XU Run-chun¹, HAN Li¹, ZHANG Ding-kun¹, YANG Ming²

1. State Key Laboratory of Southwest Characteristic Chinese Medicine Resources, College of Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. State Key Laboratory of Innovative Drugs and Efficient Energy Saving and Consumption Reducing Pharmaceutical Equipment, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: **Objective** To explore the influence factors of processing *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* by microwave-drying, so as to lay a foundation for its industrial development. **Methods** The drying process of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* was investigated by water ratio, drying rate and energy consumption analysis. The aconite morphology, contents of diester alkaloids, monoester alkaloids and alkanolamine alkaloids were used as indexes to study the effects of slice thickness, water content, microwave power and processing time on aconite processing. **Results** The thickness, rehydration rate, microwave power and processing time had influence on the processing process and alkaloid content of aconite. When the thickness was 5 mm, the drying process had shorter drying time, faster drying rate and lower the energy consumption, but it had a higher content of diester alkaloids and lower content of the total

收稿日期: 2020-01-28

基金项目: 国家重点研发计划——中医药现代化 (2018YFC1707205)

作者简介: 贺亚男, 女, 博士研究生, 研究方向为中药炮制与制剂。E-mail: 544618578@qq.com

*通信作者 杨明, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药炮制与制剂。E-mail: yangming16@126.com

张定堃, 男, 副教授, 中药学博士、博士后, 研究方向为中药制药与品质评价新技术。E-mail: zhangdingkun@cdutcm.edu.cn

alkaloids. When the rehydration rate of raw aconite slices was 60%, the drying time was the shortest. The order of average drying rate was 100% rehydration rate > 60% rehydration rate > 80% rehydration rate > 40% rehydration rate. The order of content of diester alkaloids was 60% rehydration rate > 100% rehydration rate > 80% rehydration rate > 40% rehydration rate. The order of total alkaloids content was 60% rehydration rate > 80% rehydration rate = 100% rehydration rate > 40% rehydration rate. The influence of rehydration rate on energy consumption was not obvious. When the processing time was the same, the drying process under the microwave power of 550 W had the shortest drying time, the fastest drying rate, the lowest content of diester aconitine and the highest content of total alkaloid. However, with the increase of processing time, the aconite was easier to be burnt under a high microwave power. **Conclusion** The appropriate thickness, moisture content, microwave power and processing time in aconite processing process are helpful to reduce the toxicity of aconite and improve the quality of aconite. Therefore, the thickness of the slices should choose 3 mm, the moisture content should be 60%—80%, and the processing time should be reduced according to the increase of microwave power.

Key words: *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*; alkaloids; microwave power; rehydration rate; material morphology; microwave; moisture ratio; drying rate; diester alkaloids; monoester alkaloids; alkanolamine alkaloids; aconitine; processing detoxification

炮附子是《伤寒论》中的特色饮片，温脾肾、补命火，主治肾阳不足、寒湿内盛诸证，为补命门真火之要药^[1]。然而，《伤寒论》中仅有“附子一枚，炮，去皮，破八片”的简单记载，如何“炮”，语焉不详，唐宋以后炮附子几乎失传。20 世纪 80 年代后期，杨明教授在复原炮附子过程中发现，传统炮法存在火源不稳、火候火力时间难控、饮片质量不佳等问题^[1]。经过炮制设备与工艺的反复试验，创新性地采用当时极为稀少的微波作为热源，以胆附子为原料，通过退胆、双氧水去皮、蒸制 10 min、晾干，并埋入油砂中，微波照射 15 min，成功制备了符合炮天雄质量要求的新型微波炮附子，拓展深化了传统“炮”法的技术内涵^[1]。

近年来，附子浸胆环节的弊端逐渐显现，超过 70% 以上的生物碱成分流失，炮制环节的水制（浸、漂）与水火共制（蒸、煮），使得强心成分去甲乌药碱、去甲猪毛菜碱等水溶性生物碱大量流失，疗效大打折扣^[2-3]。如何缩短附子炮制工艺流程，尤其是减少水处理环节成为附子存效的关键^[4]。微波炮制具有独特的热力学形态，温度高、升温快、时间短，兼有灭菌作用，成为现代火制法的重要发展^[5-8]。鉴于微波设备与药材要求均已发生显著变化，30 多年前的微波炮制研究工艺已难以指导当今微波炮附子的生产。

因此，基于质量源于设计（quality by design, QbD）理念^[9-10]，本实验以生附片为原料，以实现微波炮制过程中附子淀粉组织的膨化与生物碱受热水解减毒同步完成为目标，以炮附子形态与毒性成分的降解残留为评价指标，对影响微波炮附子的主要工艺因素进行研究，以期对微波炮附子的工业化开发与精细制造奠定基础。

1 仪器与试药

Agilent1260 高效液相色谱仪，美国 Agilent 公司，配有在线脱气机，四元泵，自动进样器；Agilent6460C 三重串联四极杆液质联用仪，美国 Agilent 公司，配有 ESI 离子源；BP211DAG 电子分析天平，德国 Sartorius 司；KQ-300DA 型数控超声波清洗器，中国昆山市超声仪器有限公司；1-L213B 快捷微波炉，美的集团股份有限公司；HT-19 红外成像仪，东莞市鑫泰仪器仪表有限公司。

金龙鱼食用植物调和油购于丰益贸易（中国）有限公司；乙腈、甲醇为色谱纯，购于美国 Thermo Fisher Scientific 公司；甲酸为色谱纯，购于成都市科龙化工试剂厂；水为屈臣氏蒸馏水，购于广州屈臣氏食品饮料有限公司；其余试剂均为分析纯。对照品新乌头碱（批号 CHB180311）、乌头碱（批号 CHB80408）、次乌头碱（批号 CHB180524）、苯甲酰新乌头原碱（批号 CHB180310）、苯甲酰乌头原碱（批号 CHB180309）、苯甲酰次乌头原碱（批号 CHB180307）购于成都克洛玛生物科技有限公司；对照品乌头原碱（批号 MUST-16060306）购于成都曼斯特生物科技有限公司；所有对照品质量分数均 ≥ 98%。生附片于 2019 年购自四川攀西佳能达药业有限公司，经成都中医药大学药学院张定堃副教授鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根加工品。

2 方法

2.1 生附片的选择

选取直径为 1.5~2.0 cm 的生附片作为微波炮附子的加工原料。

2.2 油砂的制备

将粗细一致（过 2 号筛）、干净的河砂倒入锅中，

翻炒加热后, 倒入食用油 (油-砂为 3:100), 翻炒至油烟散尽, 河砂黑亮为宜。

2.3 微波炮附子制备方法

取 50 g 生附片, 平铺于方盘中, 加入一定量蒸馏水, 放置 12 h, 待其自然复水, 埋入油砂中 (生附片-油砂质量比为 2:100), 放入微波炉, 在 550 W 功率下加热 3 min, 放冷至室温, 取出, 筛去油砂, 即得。

2.4 失水过程的测定

取 50 g 生附片, 称定质量, 复水后, 埋入油砂中, 再次称定质量, 并按照预设功率进行炮制, 每隔 1 min 取出样品称定质量。直至样品水分含量小于 2% 为止, 称质量过程在 20 s 内完成。

2.5 生附片厚度对微波炮附子的影响

分别取 3 批 3、5 mm 厚的生附片 (50 g), 复水后, 埋入油砂中, 并按照“2.3”项下预设功率进行炮制, 备用。另外, 按照“2.4”项, 进行微波炮附子失水过程的测定。

2.6 复水率对微波炮附子的影响

取等量 (50 g) 的生附片, 分别吸收 40%、60%、80%、100% 的蒸馏水, 放入微波炉中, 按照“2.3”项进行制备, 分别制备 3 批, 备用。另外, 按照“2.4”项, 进行微波炮附子失水过程的测定。

2.7 微波功率与时间对微波炮附子的影响

取 3 mm 厚生附片 (50 g), 复水后, 埋入油砂, 放入微波炉中分别使用 400、550 W 功率加热 1、2、3、4 min, 放冷至室温, 取出, 分别制备 3 批备用, 且制备过程中采用红外成像仪监测炮制温度。另外, 按照“2.4”项, 进行微波炮附子失水过程的测定。

2.8 干燥参数的计算

2.8.1 水分比 (moisture ratio, MR) 与干燥速率 (drying rate, DR) MR 用于表示一定干燥条件下物料中剩余水分率^[11-12]。整个干燥过程, 微波炮附子 MR 通过公式 (1) 计算。

$$MR = (M_t - M_e) / (M_0 - M_e) \quad (1)$$

M_0 为微波炮附子初始干基含水量, M_t 为微波炮附子在 t 时刻的干基含水量, M_e 为微波炮附子平衡干基含水量

由于微波炮制强度较大, 假设微波炮附子在炮制终点时, 平衡干基含水量为 0^[13], 实验过程中不同时刻微波炮附子的 MR 可简化为公式 (2)。

$$MR = M_t / M_0 \quad (2)$$

DR 由公式 (3) 求得。

$$DR = (M_{t+\Delta t} - M_t) / t \quad (3)$$

$M_{t+\Delta t}$ 为微波炮附子在 $t+\Delta t$ 时刻的干基含水量, t 为干燥时间

2.8.2 微波干燥效能 微波干燥时, 不同切片厚度、含水量及微波功率对于微波干燥效能的影响可通过单位能耗 (E_s) 表示。 E_s 可由公式 (4) 进行计算, 即蒸发单位量水分所消耗的能量。

$$E_s = Pt' / (10^6 m_w) \quad (4)$$

E_s 为单位能耗 (kJ/g), 即从物料中蒸发 1 g 水的能耗, m_w 为蒸发的水蒸气质量, P 为射频输出功率, t' 为间隔时间

2.9 色谱及质谱条件

2.9.1 色谱条件 菲罗门 Gemini C₁₈ 色谱柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为 0.1% 甲酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱, 0~1 min, 2%~20% 乙腈; 1~5 min, 20%~50% 乙腈; 5~10 min, 50%~75% 乙腈; 10~15 min, 75%~100% 乙腈; 体积流量为 0.45 mL/min; 柱温 25 °C; 进样量 5 μL。

2.9.2 质谱条件 采用 ESI 源, 正离子模式检测; 脱溶剂温度 300 °C; 脱溶剂气 N₂ 体积流量 11 L/min; 雾化器压力 15 psi (1 psi=6.895 kPa); 毛细管电压 4 000 V; 扫描方式为 MRM 检测; 7 个化合物测定的离子对、碎裂电压和碰撞能量见表 1。

表 1 7 个生物碱的质谱数据

Table 1 Mass spectrometry data of seven alkaloids

名称	m/z	碎裂电压/V	碰撞能量/eV
乌头碱	646.3/105.1	180	50
新乌头碱	632.3/105.1	180	46
次乌头碱	616.3/105.0	180	46
苯甲酰乌头原碱	604.3/105.0	180	45
苯甲酰新乌头原碱	590.3/105.0	205	46
苯甲酰次乌头原碱	574.3/105.0	200	46
乌头原碱	500.3/58.1	180	48

2.9.3 对照品溶液的配制 分别取各对照品适量, 精密称定, 用甲醇配制成含 147 μg/mL 乌头碱、121 μg/mL 新乌头碱、248 μg/mL 次乌头碱、97 μg/mL 苯甲酰乌头原碱、156 μg/mL 苯甲酰新乌头原碱、107 μg/mL 苯甲酰次乌头原碱、112 μg/mL 乌头原碱的对照品溶液。

2.9.4 供试品溶液的制备 取微波炮附子粉末 (过三号筛) 0.2 g, 精密称定, 置 10 mL 量瓶中, 甲醇溶解定容至刻度, 称定质量, 超声提取 30 min, 取出, 放冷, 精密称定, 补足减失的质量, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 即得供试品溶液^[14]。

2.9.5 方法学验证 取对照品储备液适量, 甲醇稀释为不同质量浓度梯度的对照品溶液, 在拟定的 HPLC-MS/MS 条件下测定。以待测物的质量浓度为横坐标 (X), 待测物的峰面积为纵坐标 (Y), 绘制

标准曲线, 计算回归方程及相关系数; 同时测定各待测物的定量限 (LOD, $S/N=10$) 和检测限 (LOQ, $S/N=3$), 结果见表 2。其余方法学已在前期研究中进行详细考察^[15]。

表 2 7 种生物碱的回归方程、相关系数、线性范围、LOD 和 LOQ

Table 2 Regression equation, correlation coefficient, linear range, LOD and LOQ of seven alkaloids

生物碱	回归方程	r^2	线性范围/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	LOD/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	LOQ/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$
乌头碱	$Y=10\,546X+4\,170.6$	0.990 4	0.073 5~ 5.880 0	0.79	3.20
新乌头碱	$Y=24\,505X+6\,020.6$	0.994 2	0.060 5~ 9.920 0	0.77	3.02
次乌头碱	$Y=24\,275X+16\,008$	0.990 0	0.124 0~ 4.960 0	0.70	2.70
苯甲酰乌头原碱	$Y=16\,315X+10\,144$	0.998 0	0.097 0~ 7.760 0	0.71	2.91
苯甲酰新乌头原碱	$Y=23\,972X+15\,539$	0.995 5	0.156 0~ 12.480 0	0.74	3.09
苯甲酰次乌头原碱	$Y=64\,349X+13\,304$	0.994 8	0.053 5~ 2.140 0	0.87	3.37
乌头原碱	$Y=10\,063X+4\,323.3$	0.991 9	0.112 0~ 4.480 0	0.54	2.27

3 结果

3.1 生附片厚度对微波炮附子干燥膨化过程与减毒效果的影响

干燥膨化过程研究结果见图 1, 7 个生物碱的含量测定结果见表 3。由图 1 可知, 随着干燥时间的增加, 微波炮附子 MR 呈现降低趋势, 且厚度越大, 达到平衡水所需时间越短。其中切片厚度分别为 3、5 mm 时, 干燥时间分别为 8、11 min (图 1-A)。微波炮附子的 DR 随着 MR 的增加呈现先上升后下

降趋势, 且切片厚度为 5 mm 时的 DR 上升速率趋势大于 3 mm (图 1-B)。比较不同切片厚度对于 E_s 的影响, 发现切片厚度为 3 mm 和 5 mm 平均 E_s 分别为 1.08 kJ/g 和 0.68 kJ/g, 且微波炮制过程中 E_s 增加主要集中在 MR 较大或较小时 (图 1-C)。比较切片厚度对微波炮附子性状的影响, 生附片越厚, 微波炮制过程中越容易炮焦。

由表 3 可知, 5 mm 厚度生附片中双酯型生物碱 (乌头碱、新乌头碱、次乌头碱) 及醇胺型生物

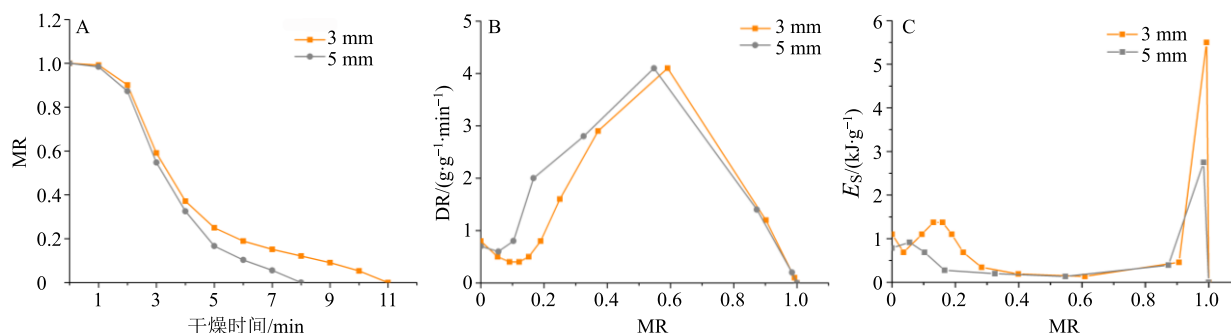


图 1 切片厚度对微波炮附子 MR (A)、DR (B) 和 E_s (C) 的影响

Fig. 1 Effects of slices thickness on moisture ratio (A), drying rate (B) and energy consumption (C) of microwave-processed aconite

表 3 生附片厚度对生物碱含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Table 3 Effect of aconite slices thickness on alkaloid content ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

生附片 厚度/mm	质量分数/ $(\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1})$						
	乌头碱	新乌头碱	次乌头碱	苯甲酰乌头原碱	苯甲酰新乌头原碱	苯甲酰次乌头原碱	乌头原碱
3	6.56 ± 0.21	15.26 ± 0.78	46.15 ± 2.29	40.50 ± 1.46	166.56 ± 7.16	36.93 ± 1.41	0.47 ± 0.03
5	$12.05 \pm 0.95^{**}$	$52.60 \pm 4.07^{**}$	$20.43 \pm 4.62^{**}$	$22.22 \pm 0.07^{**}$	$138.05 \pm 11.16^{**}$	$4.54 \pm 0.46^{**}$	$0.63 \pm 0.19^{**}$

与 3 mm 比较: $^{**}P < 0.01$

$^{**}P < 0.01$ vs 3 mm

碱（乌头原碱）含量高于 3 mm 厚度生附片，说明厚度对减毒效果有影响；而单酯型生物碱（苯甲酰乌头原碱、苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱）含量低于 3 mm 厚度生附片。从外观性状与生物碱转化两方面评价，生附片厚度为 3 mm 时更佳。

3.2 不同复水率对微波炮附子干燥膨化过程与减毒效果的影响

干燥膨化过程研究结果见图 2，7 个生物碱的含量测定结果见表 4。生附片复水率分别为 40%、60%、80%、100% 时，干燥时间分别为 9、8、11、11 min

（图 2-A）。

微波炮附子的 DR 随着 MR 的增加呈现先上升后下降趋势，且 MR 在 0.6 时 DR 最快。不同复水率微波炮附子平均 DR 为复水率 100% > 复水率 60% > 复水率 80% > 复水率 40%（图 2-B）。不同复水率的微波炮附子耗能规律同不同切片厚度的耗能规律一致， E_s 增加主要集中在水分较大或较小时（图 2-C）。不同复水率微波炮附子平均 E_s 为 1.12、1.12、1.08、1.10 kJ/g，说明复水率对微波炮附子过程中的 E_s 影响不大。

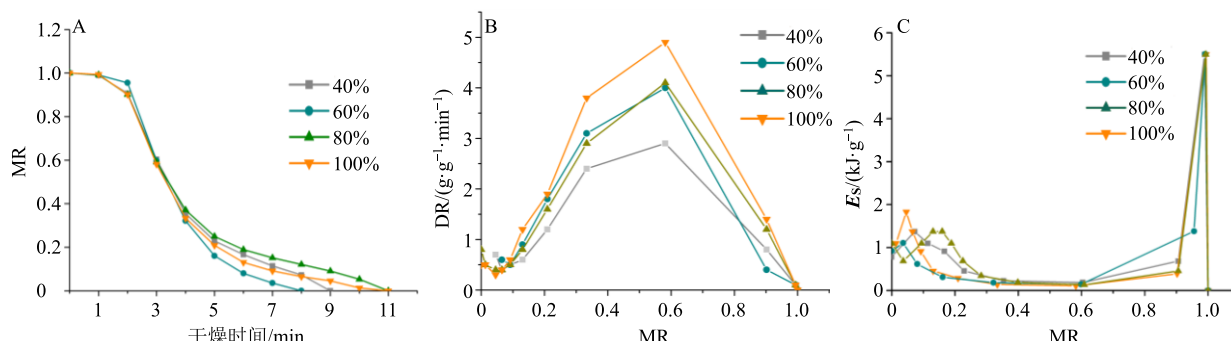


图 2 复水率对微波炮附子 MR (A)、DR (B) 和 E_s (C) 的影响

Fig. 2 Effects of water content on moisture ratio (A), drying rate (B) and energy consumption (C) of microwave-processed aconite

表 4 不同复水率对微波炮附子生物碱含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of different rehydration rates on alkaloid content of microwave-processed aconite ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

复水率/ %	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)						
	乌头碱	新乌头碱	次乌头碱	苯甲酰乌头原碱	苯甲酰新乌头原碱	苯甲酰次乌头原碱	乌头原碱
40	1.24 ± 0.06	2.27 ± 0.10	11.69 ± 0.74	49.02 ± 2.276	214.60 ± 9.03	75.71 ± 3.18	0.74 ± 0.01
60	6.00 ± 0.18**	21.80 ± 1.05**	88.84 ± 2.72**	73.85 ± 2.93**	299.93 ± 9.06**	80.81 ± 3.13**	1.19 ± 0.05**
80	6.56 ± 2.13**&	15.26 ± 0.78**&	46.15 ± 2.29**&	40.50 ± 1.46**&	166.56 ± 7.16**&	36.93 ± 1.41**&	0.47 ± 0.04**&
100	6.00 ± 0.21**	12.73 ± 0.78**&##	72.57 ± 3.70**&##	27.36 ± 1.40**&##	136.55 ± 4.92**&##	41.82 ± 2.54**&##	0.59 ± 0.04**&##

与复水率 40% 比较: ** $P < 0.01$; 与复水率 60% 比较: & $P < 0.01$; 与复水率 80% 比较: ## $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs 40% rehydration rate; & $P < 0.01$ vs 60% rehydration rate; ## $P < 0.01$ vs 80% rehydration rate

微波功率固定在 550 W，生附片的复水率分别设置为 40%、60%、80% 及 100%。实验结果表明生附片复水率越低，越易炮焦，含水量越高，不易炮焦，且复水率对微波炮附子生物碱影响较大。微波炮附子中的总生物碱含量为复水率 60% > 复水率 80% ≈ 复水率 100% > 复水率 40%，双酯型生物碱含量为复水率 60% > 复水率 100% > 复水率 80% > 复水率 40%。

3.3 考察不同微波功率与炮制时间对微波炮附子的影响

不同微波功率作用下，微波炮附子干燥时间分

别为 11 min 和 15 min（图 3-A）。微波炮附子的 DR 随着 MR 的增加呈现先上升后下降趋势，且微波功率在 550 W 时其 DR 大于 350 W 的 DR（图 3-B）。对于 E_s 的影响，微波功率大者明显高于微波功率小者，平均 E_s 分别为 1.08、0.83 kJ/g。

利用红外成像仪探究微波炮附子过程中微波功率与温度的关系，发现微波功率越高，升温越快，且随着时间的增加，升温幅度逐渐下降（图 4）。另外，生附片在不同功率下炮制相同时间，微波功率较高的更容易炮过，出现炮焦现象。

微波功率和炮制时间对生物碱含量的影响结果

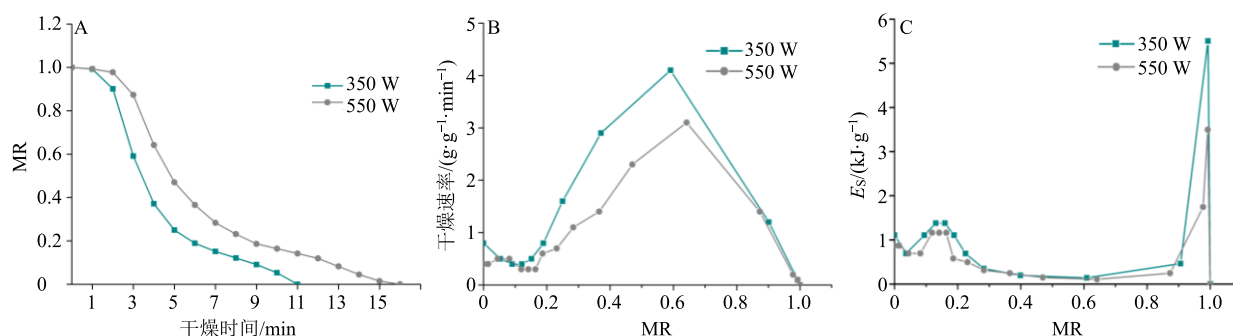


图3 微波功率对微波炮附子MR(A)、DR(B)和Es(C)的影响

Fig. 3 Effect of microwave power on moisture ratio (A), drying rate (B) and energy consumption (C) of microwave-processed aconite

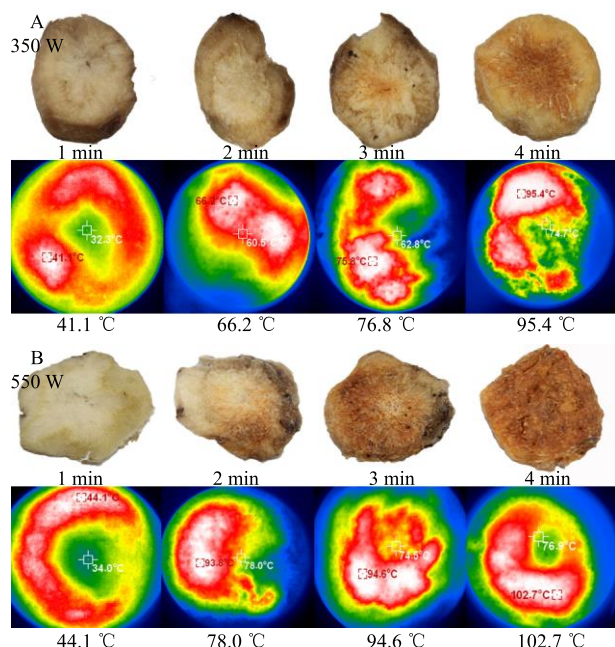


图4 微波功率与炮制时间对微波炮附子外观的影响

Fig. 4 Effect of microwave power and processing time on appearance of microwave-processed aconite

见表5。随着炮制时间的增加，双酯型乌头碱含量整体呈下降趋势，在前2 min 双酯型乌头碱水解较为剧烈，随后含量下降趋于稳定；单酯型生物和醇胺型乌头碱含量整体呈上升趋势。另外，在较低功率（350 W）下，双酯型乌头碱水解趋于稳定需要3 min 左右；在550 W 功率下，其水解趋于稳定时间约2 min。

4 讨论

微波加热是利用物质中的极性分子，在微波作用下使原有的随机分布取向变为有序排列，并在高频电磁场作用下，以同样速度随交变电磁场的变化作电场极性运动引起分子运动和转动，导致分子间频繁碰撞产生大量摩擦热，并以热的形式在物料内表现出来，从而使物料在短时间内加热、干燥或熟化^[16]。物料中的水分子是强吸收微波的物质，915 MHz 的微波可使水分子运动达每秒 18.3 亿次，致使分子急剧摩擦碰撞，使物料产生热化、膨化、降解等一系列过程^[17-18]。微波炮附子是利用微波内部

表5 微波功率和炮制时间对生物碱含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)Table 5 Effect of microwave power and processing time on alkaloid content ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

微波功率/W	炮制时间/min	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)							
		乌头碱	新乌头碱	次乌头碱	苯甲酰乌头原碱	苯甲酰新乌头原碱	苯甲酰次乌头原碱	乌头原碱	
350	0	156.03 $\pm$ 11.37	527.49 $\pm$ 37.99	373.53 $\pm$ 21.97	22.70 $\pm$ 0.35	100.50 $\pm$ 2.76	33.79 $\pm$ 0.49	0.67 $\pm$ 0.05	
	1	27.94 $\pm$ 1.59	149.08 $\pm$ 8.42	72.38 $\pm$ 4.48	12.70 $\pm$ 2.60	53.08 $\pm$ 13.82	7.32 $\pm$ 0.77	0.17 $\pm$ 0.01	
	2	32.04 $\pm$ 2.88	136.31 $\pm$ 11.61	107.14 $\pm$ 8.53	24.45 $\pm$ 2.39	76.24 $\pm$ 10.05	10.27 $\pm$ 0.36	0.24 $\pm$ 0.03	
	3	10.35 $\pm$ 1.30	24.30 $\pm$ 2.62	37.38 $\pm$ 2.67	26.06 $\pm$ 0.76	104.07 $\pm$ 1.54	15.56 $\pm$ 3.19	0.31 $\pm$ 0.03	
	4	2.37 $\pm$ 0.10	3.96 $\pm$ 0.14	21.25 $\pm$ 0.92	28.59 $\pm$ 5.56	81.92 $\pm$ 12.95	21.91 $\pm$ 4.82	0.35 $\pm$ 0.02	
550	0	156.03 $\pm$ 11.37	527.49 $\pm$ 37.99	373.53 $\pm$ 21.97	22.70 $\pm$ 0.35	100.50 $\pm$ 2.76	33.79 $\pm$ 0.49	0.67 $\pm$ 0.05	
	1	114.60 $\pm$ 7.44	247.16 $\pm$ 14.75	91.72 $\pm$ 6.74	28.84 $\pm$ 1.15	102.74 $\pm$ 4.44	19.54 $\pm$ 0.73	0.34 $\pm$ 0.01	
	2	6.51 $\pm$ 0.41	26.53 $\pm$ 1.45	28.91 $\pm$ 1.72	30.66 $\pm$ 5.02	111.91 $\pm$ 5.79	21.72 $\pm$ 0.70	0.41 $\pm$ 0.01	
	3	6.30 $\pm$ 0.26	15.57 $\pm$ 0.56	23.31 $\pm$ 0.61	33.65 $\pm$ 1.35	113.62 $\pm$ 19.44	25.33 $\pm$ 4.16	0.51 $\pm$ 0.04	
	4	0.49 $\pm$ 0.03	0.71 $\pm$ 0.08	2.88 $\pm$ 0.11	43.36 $\pm$ 2.53	134.48 $\pm$ 10.96	27.97 $\pm$ 1.72	0.24 $\pm$ 0.01	

加热特性,使生附片内部迅速升温产生大量蒸汽,形成压力梯度使蒸汽向外挤压,从而使生附片形成无数微小孔道,组织蓬松,呈现蜂巢结构。同时,在微波作用下,水分子的高频振动以及与周围分子的剧烈碰撞摩擦,产生大量热能致使生附片中的双酯型生物碱水解,达到安全减毒目的。

研究表明,电磁波透过介质由表到里传播时,其所携带的能量以指数递减^[19]。微波属于电磁波的一种,具有较强的穿透力。但是,当物料的厚度、体积超过微波最大穿透能力时,微波很难达到物料中心,只能依靠外部向内部传热。同时,微波的能量还易聚集在物料表面和尖角部位,使其温度快速上升,常导致过度加热,甚至在其中心部分尚未熟透时表面或尖角部位就会产生焦糊现象。微波炮制过程是先将生附片均匀埋入油砂中再开始炮制。因此当生附片较厚时,微波不能有效穿透生附片,能量聚集在油砂和生附片表面,再通过热传导向附片内传递,从而造成了生附片表面已经炮焦,内部还未炮熟,双酯型生物碱水解不充分的现象。为保证微波炮附子的产品质量,应合理选择生附片的切片厚度。同时,还应该对油砂在微波炮附子中的作用进行进一步研究。

复水率在微波炮附子过程中非常重要。物料中一般含有自由水和结合水。研究表明,自由水和结合水的损耗因子不同^[20]。在加热过程刚开始时,物料含水量高,自由水分子占多数,此时其介电常数为负温度系数;即温度升高,介电常数下降;当温度较低时,介电常数大,吸收能量多,随着温度升高,介电常数下降,吸收的微波功率自动减少,这种调节有利于物质均匀传热^[21-22]。但在干燥后期,自由水已经大部分蒸发,剩下的主要是结合水,此时介电常数变成正温度系数,即温度越高,介电常数越大,吸收能量越多。随着温度不断升高,吸收能量随之增多,易出现“热失控”风险,导致温度急剧上升,造成过热,使产品烧焦,严重时甚至着火^[23]。合理控制生附片复水率,有助于提高微波炮附子的产品质量。

双酯型生物碱是附子中主要的毒性成分和药效成分,其在炮制过程中的水解变化关系到炮制品的安全性和有效性。以乌头碱为代表的剧毒双酯型生物碱,水解温度一般为 50~60 ℃。红外成像数据结果表明,微波加热 1 min 后,整个反应体系温度低于 50 ℃,而含量测定结果表明,该时间段内双

酯型生物碱含量显著减低,发生了水解转化。其原因可能是因微波和电磁场作用造成生物碱与水分子之间剧烈振动和频繁碰撞,从而导致双酯型生物碱发生水解。

文献表明,双酯型生物碱在加热过程种主要转化为单酯型生物碱及醇胺型生物碱^[24-25];也有文献报道,不同条件下双酯型生物碱还可转化为焦乌头碱、8-乙氧基乌头碱以及脱水乌头原碱等产物^[26-27]。实验结果表明,双酯型生物碱在 0~2 min 时大量水解,而单酯型生物碱及醇胺型生物碱的含量并未立即增加甚至有所下降,2 min 后,单酯型生物碱开始剧烈增加。该结果表明,双酯型乌头碱在转化为单酯型乌头碱过程中,可能存在中间产物。另外,乌头原碱含量变化趋势不明显可能与它在附片中含量较低有关,且由于缺乏新乌头原碱及次乌头原碱 2 种醇胺型生物碱对照品,尚不能确定双酯型乌头碱是否转化。因此,对于微波条件下双酯型乌头碱水解规律有待做进一步研究。

综上所述,微波炮附子具有干燥速度快、受热均匀、工艺简便、毒性可控等优势,在炮制过程还应注意切片厚度、水分含量以及功率对微波炮附子产品质量的影响。

参考文献

- [1] 杨明,徐楚江,张为亮.炮附子的文献探讨[J].中国中药杂志,1994,19(11):664-666.
- [2] 刘红梅.胆巴炮制对附子化学成分及神经毒性影响[D].成都:成都中医药大学,2018.
- [3] 周林,李飞,任玉珍,等.附子中生物碱含量与在胆巴液中浸泡时间变化规律的研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(10):44-47.
- [4] 张定堃,赵志浩,李春雨,等.基于生物毒效检测的附子不同炮制品质量评价研究[J].药科学报,2019,54(12):2169-2177.
- [5] 黄潇,刘婧,付小梅,等.基于 CRITIC 法计算权重系数的 Box-Behnken 响应面法优化栀子炭微波炮制工艺研究[J].中草药,2017,48(6):1133-1138.
- [6] Moneghini M, Bellich B, Baxa P, et al. Microwave generated solid dispersions containing Ibuprofen [J]. *Int J Pharm*, 2008, 361(1): 125-130.
- [7] 宋艺君,郭涛,孙志强,等.响应面法优化醋延胡索微波炮制工艺研究[J].中草药,2017,48(20):4261-4267.
- [8] 魏文龙,付娟,李文涛,等.基于 UPLC 方法的酒当归微波炮制工艺研究[J].药物评价研究,2014,37(2):

- 150-154.
- [9] 王永洁, 陈 桧, 邓莉莉, 等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2019, 50(17): 4123-4130.
- [10] 姜慧洁, 黄 薇, 胡林水, 等. 基于质量源于设计(QbD)理念的延胡索醇提工艺质量控制研究 [J]. 中草药, 2020, 50(2): 372-380.
- [11] 曾目成, 毕金峰, 陈芹芹, 等. 猕猴桃切片中短波红外干燥特性及动力学模型 [J]. 现代食品科技, 2014, 30(1): 153-159.
- [12] 巨浩羽, 赵士豪, 赵海燕, 等. 干燥介质相对湿度对西洋参根干燥特性和品质的影响 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 631-638.
- [13] 宋树杰, 王 蒙. 熟化紫薯片微波干燥特性及数学模型 [J]. 食品与发酵工业, 2020, 46(2): 85-93.
- [14] He Y N, Ou S P, Xiong X, *et al.* Stems and leaves of *Aconitum carmichaelii* Debx. as potential herbal resources for treating rheumatoid arthritis: Chemical analysis, toxicity and activity evaluation [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(9): 641-650.
- [15] 贺亚男, 熊 茜, 林俊芝, 等. HPLC-MS/MS 多组分检测结合化学计量学追踪附片液制备环节生物碱的传递规律 [J]. 中国新药杂志, 2018, 27(24): 2954-2961.
- [16] 丁泽智, 杨晚生. 微波干燥技术的研究发展现状 [J]. 应用能源技术, 2019, 256(4): 44-47.
- [17] Menéndez J A, Arenillas A, Fidalgo B, *et al.* Microwave heating processes involving carbon materials [J]. *Fuel Process Technol*, 2009, 91(1): 1-8.
- [18] Kubra I R, Kumar D, Rao L J M. Emerging trends in microwave processing of spices and herbs [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(13): 2160-2173.
- [19] Auriemma G, Del Gaudio P, Barba A A, *et al.* A combined technique based on prilling and microwave assisted treatments for the production of ketoprofen controlled release dosage forms [J]. *Int J Pharm*, 2011, 415(1): 196-205.
- [20] Jain D, Tang J, Pedrow P D, *et al.* Effect of changes in salt content and food thickness on electromagnetic heating of rice, mashed potatoes and peas in 915 MHz single mode microwave cavity [J]. *Food Res Int*, 2019, 119: 584-595.
- [21] Loh Z H, Liew C V, Lee C C, *et al.* Microwave-assisted drying of pharmaceutical granules and its impact on drug stability [J]. *Int J Pharm*, 2008, 359(1/2): 53-62.
- [22] 张雪冰, 时念秋, 杨志强, 等. 微波辐射技术在药物制剂领域的应用 [J]. 药学报, 2014, 49(3): 303-309.
- [23] Jiang H, Liu Z, Wang S. Microwave processing: Effects and impacts on food components [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2018, 58(14): 2476-2489.
- [24] 黄勤安, 张聿梅, 何 轶, 等. 乌头碱水解转化规律的研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(20): 2143-2145.
- [25] 付 玲, 戴丽莉, 赵翡翠, 等. 新疆准噶尔乌头中乌头碱及脱氧乌头碱水解机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(24): 5794-5802.
- [26] 谭 鹏, 刘永刚, 关 君, 等. 高效液相色谱-质谱联用结合量子化学计算发现乌头碱一新水解产物 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(15): 2099-2101.
- [27] 王峰峰, 宋兆辉, 张兰兰, 等. 乌头碱、新乌头碱、次乌头碱水解和醇解产物的研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1564-1569.