

基于多指标响应曲面法优选醋炙香附炮制工艺及炮制终点量化研究

位玉蝶¹, 李沁¹, 宋晨鸽¹, 陈天朝^{1,2*}, 马彦江^{2*}

1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450008

2. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 将饮片质量评价的主观经验与其化学成分含量的客观指标相结合, 多指标、综合评价醋炙香附的最佳炮制工艺, 并对炮制终点的判断进行量化。方法 基于 Box-Behnken 设计醋炙香附炮制工艺, 通过德尔菲评价对醋香附不同炮制品的外观性状进行打分, 以德尔菲评价的总得分为主观评价指标, 以粗纤维、 α -香附酮、圆柚酮、总黄酮、5-羟甲基糠醛(5-HMF)、总挥发油的含量为客观评价指标, 采用 CRITIC 权重赋值法将主客观指标相结合, 响应面法优选醋炙香附最佳炮制工艺。通过测定饮片的物性参数与色度, 建立物性参数、色度与化学成分含量之间的相关性, 找到与其内在化学成分含量相关性最多的指标, 并用其量化炮制终点。结果 醋炙香附的最佳炮制工艺: 加米醋 25%, 使用带刻度的喷壶均匀喷洒在药材表面, 每次喷洒 5 mL, 喷洒 12 次, 闷润 8 h 至药材内无白心, 140 °C 炮制 7 min。pH 值、氧化值均与色度 L^* 、 b^* 、 ΔE^* (L^* 为亮度, b^* 为黄蓝色度值, ΔE^* 为总色值) 值具有显著负相关, 吸水率与 L^* 、 b^* 、 ΔE^* 值具有显著正相关; 粗纤维含量与 pH 值、氧化值呈显著负相关, 与相对密度呈显著正相关; α -香附酮含量与 pH 值、氧化值呈极显著正相关, 与 L^* 、 b^* 、 ΔE^* 值呈显著负相关; 圆柚酮含量与 pH 值、氧化值呈极显著负相关, 与 L^* 呈显著正相关; 总挥发油含量与 pH 值、氧化值呈显著正相关, 与 L^* 、 b^* 、 ΔE^* 值呈显著负相关。结论 优选的醋香附炮制工艺合理可行; 推测香附在醋炙时将其 pH 值、氧化值分别控制在 4.462~4.678、21.076 8~22.429 2, 醋香附饮片整体状态即可达到最佳。

关键词: 醋香附; 炮制工艺; 响应曲面法; 物性参数; Box-Behnken 设计; 质量评价; 量化; 德尔菲评价; 粗纤维; α -香附酮; 圆柚酮; 黄酮; 5-羟甲基糠醛; 挥发油; CRITIC 权重赋值法; 色度

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)04-0982-11

DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.010

Optimization of processing technology and processing end point of *Cyperi Rhizoma* with vinegar based on multi-index response surface method

WEI Yu-die¹, LI Qin¹, SONG Chen-ge¹, CHEN Tian-chao^{1,2}, MA Yan-jiang²

1. College of Pharmacy, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To combine the subjective experience of quality evaluation of prepared slices with the objective index of chemical composition content to comprehensively evaluate the best processing technology of *Cyperi Rhizoma* processed with vinegar, and to quantify the judgment of processing end point. **Methods** The processing technology of processed *Cyperi Rhizoma* stir-frying with vinegar was designed based on Box-Behnken, and the appearance characters of different processed products were scored by Delphi evaluation. The total score of Delphi evaluation was taken as the subjective evaluation index, and the contents of fiber, α -cyperone, nootkatone, total flavonoids, 5-hydroxymethylfurfural (5-HMF) and total volatile oil were taken as the objective evaluation index. The CRITIC weight assignment method was used to combine the subjective and objective indexes. The best processing technology of *Cyperi Rhizoma* roasted with vinegar was optimized by response surface method. By measuring the

收稿日期: 2020-09-07

基金项目: 国家中医药管理局中药炮制技术传承基地项目(国中医药规财发〔2015〕21号); 河南省中医药管理局国家中医临床研究基地科研专项(2017JDZX007); 河南省中医药科学研究专项课题(2018ZY1006)

作者简介: 位玉蝶(1994—), 女, 硕士研究生, 中药炮制及中药新剂型。Tel: 15290421037 E-mail: weiyd2018@163.com

*通讯作者: 陈天朝(1962—), 男, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药炮制与中药学研究。Tel: 13700845011 E-mail: ctc661111@163.com
马彦江(1983—), 男, 主管中药师, 硕士学位, 从事中药炮制与中药学。Tel: 15237118286 E-mail: 15237118286@163.com

physical property parameters and chromaticity of prepared slices, the correlation between physical parameters, chromaticity and the content of chemical components was established, and the indexes most related to the content of internal chemical components were found and used to quantify the processing end point. **Results** The best processing technology of *Cyperi Rhizoma* processed with vinegar was as follow: add 25% rice vinegar, spray evenly on the surface of the medicinal material with a graduated spray pot with 5 mL for each time for 12 times, moisten for 8 h until no white heart in the medicinal material, and process 7 min at 140 °C. pH value and oxidation value had significant negative correlation with chromaticity L^* , b^* , ΔE^* , water absorption had significant positive correlation with L^* , b^* , ΔE^* . Fiber content had significant negative correlation with pH value, oxidation value, and significant positive correlation with relative density. α -Cyperone content had extremely significant positive correlation with pH value and oxidation value, and significant negative correlation with L^* , b^* , ΔE^* . The content of nootkatone was significantly negatively correlated with pH value and oxidation value, and positively correlated with L^* value, while the total volatile oil content was significantly positively correlated with pH value and oxidation value, and negatively correlated with L^* , b^* , and ΔE^* value. **Conclusion** The optimized processing technology of *Cyperi Rhizoma* is reasonable and feasible, and it is speculated that when the pH and oxidation value of *Cyperi Rhizoma* are controlled in the range of 4.462—4.678 and 21.076 8—22.429 2, the whole state of *Cyperi Rhizoma* can be the best.

Key words: vinegar processed *Cyperi Rhizoma*; processing technology; response surface methodology; physical parameters; Box-Behnken design; quality evaluation; quantification; Delphi evaluation; crude fiber; α -cyperone; nootkatone; flavonoids; 5-hydroxymethylfurfural; volatile oil; CRITIC weight assignment method; chromaticity

香附为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎, 始载于《名医别录》, 经醋制以后, 可增强其疏肝解郁、活血散瘀之功效, 是中药醋制增效理论的代表中药之一^[1-2]。醋香附的炮制方法有醋煮法、醋蒸法、醋煮蒸法、醋炙法等^[3], 但目前临床应用最多、且被《中国药典》2015 年版收载的仅有醋炙香附。香附醋炙后可理气、消积, 《中国药典》2015 年版对醋炙香附炮制工艺的描述较为模糊, 未明确规定炮制时间、炮制温度, 使得醋香附饮片质量不均一、稳定性差, 并且对炮制终点的描述也仅为“表面黑褐色, 微有醋香气”, 主观性较强, 随意性较大, 无法科学准确的判断炮制终点, 而炮制终点的量化是炮制工艺标准化的前提, 因此, 将香附的炮制终点进行量化, 对保证醋香附饮片质量的稳定统一具有极大的促进意义。

中药化学成分复杂, 一般是由有效成分、辅助成分、无效成分、组织成分等构成, 靠一种或几种化学成分难以发挥中药药效, 有时有效成分需与辅助成分及无效成分相结合才能发挥药效或降低毒副作用, 故在香附质量评价时, 不能选择单一成分作为检测指标。香附主要成分为挥发油类, 具有镇静、保护胃黏膜、调血脂、降血糖、抗炎、抗抑郁等药理活性^[4-6], 其中, α -香附酮、圆柚酮为香附挥发油中所含的特征性成分, 是香附调经止痛、疏肝理气的主要有效成分; 非挥发性成分如香附总黄酮具有较好的抗氧化、降血脂及调节葡萄糖转运蛋白的活性, 为香附有效成分之一^[7]; 纤维为香附的组织成

分, 能够调节药物溶出; 研究表明^[8-11], 饮片在炮制过程中, 色泽、气味的变化与 5-羟甲基糠醛(5-HMF) 的含量具有显著相关性, 5-HMF 能防治神经退行性疾病、减轻认知损害和抗心肌缺血, 具有一定的药理活性。因此, 本实验采用响应曲面法, 将粗纤维、总黄酮、 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF、总挥发油含量的客观指标与老药工人为评价的主观经验通过 CRITIC 权重赋值法相结合, 多指标、综合评价醋炙香附的最佳工艺, 并通过建立饮片物性参数、色度与化学成分含量之间的相关性, 确定可用于炮制终点量化的参数, 为醋炙香附炮制工艺的标准化、数字化奠定理论基础。

1 仪器与材料

UliMate3000 高效液相色谱仪、Thermo Evolution 201 紫外可见分光光度计, 美国赛默飞有限公司; CY-25 炒药机, 功率 7 kW, 温州顶历医疗器械有限公司; BSA224S-CW 电子天平、CP225D 电子天平, 德国赛多利斯集团。

香附, 批号 190215, 安徽人民中药饮片有限公司, 经河南中医药大学第一附属医院药学部陈天朝主任药师鉴定, 符合莎草科莎草属植物莎草 *C. rotundus* L. 的干燥根茎。米醋, 批号 A3.021081, 广东厨邦食品有限公司; 对照品芦丁, 质量分数 $\geq 98\%$, 批号 100080-201811, 中国食品药品检定研究院。对照品 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF, 批号分别为 Z08A10L94945、A10J10R79508、H12M9Z61023, 上海源叶生物科技有限公司, 质量分数均 $\geq 98\%$ 。

2 方法与结果

2.1 德尔菲评价

2.1.1 德尔菲评价专家的遴选 国家级老药工：朱清山、河南省非物质文化遗产传承人；河南中医药大学第一附属医院药学部：陈天朝主任药师、施钧瀚主管药师；河南中一经营有限公司：王宏贤副主任药师、沈启良副主任药师。所选专家均具有丰富的中药材鉴别、检验经验。

2.1.2 拟定咨询问卷 在参考《七十六种药材商品规格标准》对生品饮片规格标准制定的基础上,参照各地地方性炮制规范,筛选出表面特征、断面特征、质地、气、味共 5 项指标作为判定饮片等级的依据^[1,12],拟定的咨询表作为专家评分的参考,咨询表的制定具体如表 1 所示。

2.1.3 药物饮片的评定

将饮片的生品与炮制品摆

放于光照强度为 250 lx 的同一区域内,邀请专家组成员进行“盲法”评价和集中会评。将炮制专家评定的饮片的形、色、气、味、质的数值进行整合,得出每种饮片的最终评分,结果见表 2。

2.2 Box-Behnken 设计均匀实验

基于《中国药典》2015年版四部炮制通则及前期预实验结果,确定液体辅料用量(A)10%~30%,炒制温度(B)110~150℃,炒制时间(C)5~30 min,具体见表2。精密称量200.0 g香附饮片,按照药辅比10%、20%、30%称取米醋质量应分别为20.00、40.00、60.00 g,称量后的米醋加水配制成相等质量60 g,摇晃均匀。将配置好的醋液使用带刻度的喷壶均匀喷洒在药材表面,每次喷洒5 mL,喷洒12次,闷润8 h至药材内无白心。将闷润透心的饮片按照表2的工艺参数进行加工炮制,并按《中

表 1 香附炮制品饮片评价咨询表

Table 1 Consultation form for evaluation of prepared slices of *Cyperi Rhizoma*

一级指标	二级指标	赋值说明
形状 (30分)	表面特征	饮片片型整齐,呈纺锤形,略弯曲,有纵皱纹,并有6~10个略隆起的环节,毛须者较光滑,环节不明显(15~10分);形体破碎,节上有未除净的棕色毛须和须根断痕(10~0分)
	断面特征	内皮层环纹明显,中柱色较深,维管束散在(15~10分);内皮层环纹不明显,维管束断裂(10~0分)
颜色 (30分)	表面颜色	表面深褐色或棕褐色,微有焦斑,角质样(15~10分),表面焦黄色、焦黑色或白色(10~0分)
	断面颜色	断面黄白色或黄棕色,无白心,不见或偶见焦斑(15~10分),断面黑色,有白心,可见焦斑(10~0分)
质地 (15分)	表面质地	表面质硬、脆(5~3分),表面质软(3~0分)
	切面质地	断面质硬、脆(5~3分),断面质软(3~0分)
	焦枯	无焦枯(5~3分),有焦枯(3~0分)
气(15分)	气	微有醋香气(15~10分),无醋香气或醋香气极浓(10~0分)
味(10分)	味	味略苦(10~5分),味淡、味极苦或无味(5~0分)

表 2 响应面设计与德尔菲评价结果

Table 2 Response surface design and Delphi evaluation results

实验号	A/%	B/℃	C/min	形	色	质	气	味	总得分
1	10	110	17.5	30	29	15	14	9	97
2	30	110	17.5	29	28	13	15	7	92
3	10	150	17.5	29	25	15	11	8	88
4	30	150	17.5	26	20	13	11	5	75
5	10	130	5.0	29	27	14	15	8	93
6	30	130	5.0	28	22	14	10	6	80
7	10	130	30.0	29	24	13	13	9	88
8	30	130	30.0	27	21	14	12	8	82
9	20	110	5.0	28	19	13	11	5	76

国药典》2015 年版对醋香附饮片进行水分、灰分、醇浸出物测定，均合格。

2.3 香附不同炮制品中 α -香附酮和圆柚酮、5-HMF 的含量测定

2.3.1 对照品溶液的配制 精密称定 α -香附酮、圆柚酮对照品各 5.00、2.16 mg 于 25 mL 量瓶中，加入甲醇溶解，定容，制成含有 α -香附酮 200.0 $\mu\text{g/mL}$ 、圆柚酮 86.4 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

精密称取 5-HMF 对照品 20.0 mg 于 50 mL 量瓶中，加入 80% 甲醇，超声溶解，定容，制成含 5-HMF 400 $\mu\text{g/mL}$ 对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液的配制 精密称定香附不同炮制品粉末 1.0 g (过四号筛) 于锥形瓶中，加入甲醇 25 mL，称定质量，超声处理 (250 W, 40 kHz) 40 min，冷却至室温，称定质量，用甲醇弥补减少的质量，摇匀滤过，取适量续滤液离心 5 min (12 000 r/min，离心半径为 66.5 mm)，取上清液，过 0.45 μm 微孔滤膜，即得供试品溶液^[13-14]。

2.3.3 色谱条件

(1) α -香附酮和圆柚酮：色谱柱为 Agilent HC-C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)；柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ ；流动相为甲醇-水 (68:32)；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 242 nm；进样量 5 μL 。色谱图见图 1。

(2) 5-HMF：色谱柱为 Agilent HC-C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)；柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ ；流动相为甲醇-水 (5:95)；体积流量 1.0 mL/min；检测波长 284 nm；进样量 10 μL 。色谱图见图 2。

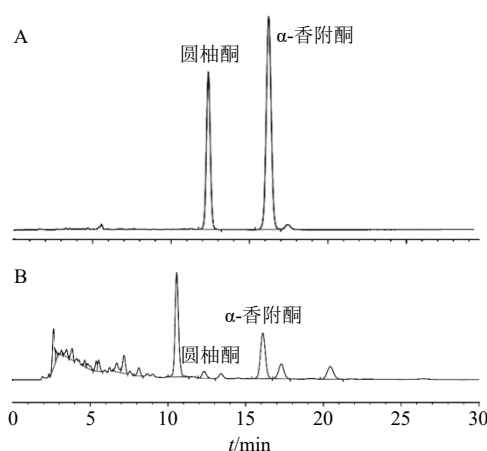


图 1 圆柚酮和 α -香附酮混合对照品 (A) 和醋香附样品(B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of nootkatone and α -cyperone mixed reference substances (A) and vinegar processed *Cyperi Rhizoma* sample (B)

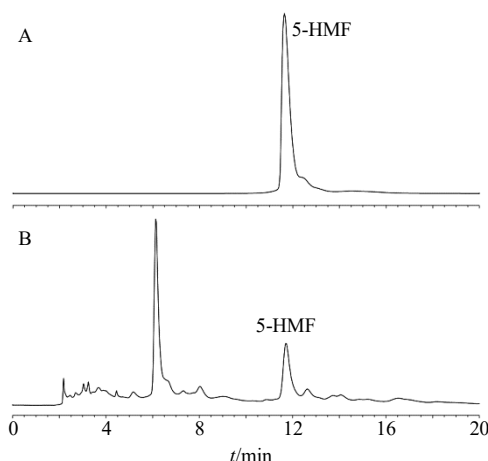


图 2 5-HMF 对照品 (A) 和醋香附样品(B) 的 HPLC 图
Fig. 2 HPLC of 5-HMF reference substances (A) and vinegar processed *Cyperi Rhizoma* sample (B)

2.3.4 线性关系考察 将“2.3.1”项下混合对照品溶液配制成 α -香附酮质量浓度为 8.0、20.0、28.0、40.0、64.0、80.0 $\mu\text{g/mL}$ ，圆柚酮质量浓度为 3.456、8.640、12.100、17.280、27.650、34.560 $\mu\text{g/mL}$ 的系列混合对照品溶液，进样量 5 μL ；5-HMF 对照品溶液配制成 16.0、40.0、160.0、240.0、320.0、400.0 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液，进样量 10 μL ；按“2.3.3”项下色谱条件测定，以对照品溶液的质量浓度为横坐标 (x)，峰面积为纵坐标 (y)，绘制标准曲线，进行线性回归，得回归方程、相关系数 (r) 及线性范围分别为 α -香附酮 $y=14.924x+12.922$ ， $r=0.9998$ ，8.0~80.0 $\mu\text{g/mL}$ ；圆柚酮 $y=20.415x+2.8047$ ， $r=0.9998$ ，3.456~34.560 $\mu\text{g/mL}$ ；5-HMF $y=1210x-20223$ ， $r=0.9998$ ，16.0~400.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3.5 精密度考察 精密吸取 α -香附酮、圆柚酮的混合对照品溶液，5-HMF 对照品溶液，重复进样 6 次，记录峰面积，计算得 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF 峰面积的 RSD 分别为 0.37%、1.23%、1.22%，结果表明该仪器系统精密度良好。

2.3.6 稳定性考察 精密吸取第 10 号香附供试品溶液，按“2.3.2”项下方法于制备后 0、1、4、6、12、24 h 时间点按“2.3.3”项下色谱条件进样分析，测定供试品溶液中 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF 的峰面积，计算得 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF 峰面积的 RSD 分别为 1.15%、1.79%、1.33%，结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.7 重复性考察 精密称取第 10 号香附样品粉末 6 份，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.3.3”项下色谱条件进样分析，记录峰面积，计

算得 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF 质量分数的 RSD 分别为 2.07%、2.18%、2.08%，结果表明该分析方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率考察 精密称定已测知 α -香附酮、圆柚酮含量的香附粉末 0.5 g (精密称定已测知 5-HMF 含量的香附粉末 0.5 g)，共 6 份，分别加入 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF 对照品 200.0、86.4、800.0 μg ，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.3.3”项下色谱条件进样测定，记录峰面积，计

算加样回收率， α -香附酮和圆柚酮、5-HMF 的平均加样回收率分别为 99.58%、99.31%、101.58%，RSD 分别为 0.95%、0.84%、3.13%，结果表明该方法的加样回收率良好。

2.3.9 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF 的含量测定 吸取“2.3.2”项下制备的香附供试品溶液，按照“2.3.3”项下确定的色谱条件，测定样品中 α -香附酮与圆柚酮、5-HMF 峰面积，计算其含量，结果见表 3。

表 3 香附不同炮制品化学成分测定结果

Table 3 Determination results of chemical constituents of different processed products of *Cyperi Rhizoma*

实验号	粗纤维/%	总黄酮/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	α -香附酮/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	圆柚酮/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	5-HMF/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)	总挥发油/($\text{mL}\cdot\text{g}^{-1}$)
1	7.901 1	12.001 0	702.62	69.40	0.658 5	0.080
2	5.694 5	12.577 0	710.89	69.66	0.530 9	0.060
3	2.173 5	12.441 0	736.05	76.20	0.737 5	0.062
4	5.224 6	12.807 0	730.04	78.24	0.545 2	0.078
5	6.153 0	12.335 0	683.34	70.91	1.461 5	0.061
6	6.171 4	12.919 0	671.38	65.19	2.308 1	0.060
7	5.932 5	13.083 0	729.63	66.45	0.574 6	0.065
8	3.771 1	12.247 0	976.78	54.34	0.616 1	0.076
9	4.250 2	12.724 0	939.44	60.88	0.623 4	0.070
10	4.238 8	13.108 0	962.15	62.43	0.537 8	0.081
11	3.755 4	13.022 0	715.24	62.95	0.6904	0.076
12	3.330 0	12.0790	741.37	65.35	0.606 8	0.070
13	3.717 2	12.833 0	1 020.18	54.63	1.077 4	0.082
14	3.684 3	12.901 6	1 019.89	55.28	0.984 5	0.081
15	3.855 7	13.002 4	1 018.37	56.37	1.102 1	0.082
16	3.782 4	12.867 5	1 020.06	54.61	0.874 2	0.082
17	3.691 3	12.402 3	1 018.99	54.98	1.058 3	0.082

2.4 香附不同炮制品中总黄酮的含量测定

2.4.1 对照品溶液的制备 精密称定 5.09 mg 芦丁对照品于 50 mL 量瓶中，加 60%乙醇，超声溶解，定容，即得对照品溶液。

2.4.2 供试品溶液的制备 精密称定香附不同炮制品粉末 0.80 g (过四号筛) 于 150 mL 锥形瓶中，加入 60%乙醇 20 mL，80 $^{\circ}\text{C}$ 水浴加热回流提取 2 次，每次 1.5 h，冷却至室温后，滤过，用 60%乙醇冲洗滤渣，合并 2 次滤液，定容于 50 mL 量瓶中，摇匀，即得供试品溶液^[15]。

2.4.3 供试品溶液的处理和测定波长的确定 精密量取香附供试品溶液和芦丁对照品溶液各 2 mL，分别于 10 mL 量瓶中，加 0.5 mL 5%亚硝酸钠溶液，

静置 5 min 后，加入 0.5 mL 10%硝酸铝溶液，静置 5 min，加入 4 mL 5%氢氧化钠溶液，加入 60%乙醇至刻度线，摇晃均匀，静置 10 min，以相应的试剂为空白参比液，在 400~700 nm 进行扫描，结果对照品溶液和供试品溶液在 507 nm 处有最大吸收波长^[16-17]。

2.4.4 线性关系考察 精密吸取芦丁对照品溶液 0.5、1、2、3、4、5 mL 于 10 mL 量瓶中，加入 60%乙醇定容，按“2.4.3”项下方法测定吸光度值，以对照品溶液的质量浓度为横坐标 (x)，吸光度值为纵坐标 (y)，绘制标准曲线，进行线性回归，得回归方程为 $y=0.0168x+0.017$ ， $r=0.9995$ ，结果表明芦丁在 5.09~50.90 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.4.5 精密度考察 精密吸取芦丁对照品溶液 2 mL, 按照“2.4.3”项下方法处理, 平行 6 次测定吸光度值, 计算其 RSD 为 0.15%, 结果表明该方法精密度良好。

2.4.6 稳定性考察 精密量取第 10 号香附供试品溶液 2 mL, 按照“2.4.3”项下供试品溶液处理方法, 室温下于制备后 0、5、10、20、30、60 min 时测定供试品溶液的吸光度, 计算其 RSD 为 0.16%, 结果表明供试品溶液在 60 min 内稳定性良好。

2.4.7 重复性考察 精密称取第 10 号香附供试品粉末 6 份, 按照“2.4.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.4.3”项下供试品溶液的处理方法操作, 测定 6 份样品的吸光度值, 计算其质量分数的 RSD 为 1.55%, 表明该方法重复性良好。

2.4.8 加样回收率考察 精密称取已测知总黄酮含量的香附粉末 0.50 g, 共 6 份, 精密加入质量浓度为 0.807 mg/mL 芦丁对照品溶液 1.5 mL, 按照“2.4.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.4.3”项下供试品溶液的处理方法操作, 测定 6 份样品的吸光度值, 计算加样回收率, 结果芦丁的平均加样回收率为 99.84%, RSD 为 1.42%。

2.4.9 香附不同炮制品中总黄酮的含量测定 取香附不同炮制品粉末, 按照“2.4.2”项下方法制备供试品溶液, 按照“2.4.3”项下供试品溶液的处理方法操作, 测定波长 507 nm 处的吸光度值, 计算总黄酮含量, 结果见表 3。

2.5 香附不同炮制品中粗纤维含量的测定^[18-20]

取滤袋, 质量记为 m_1 , 称量约 1.0 g 干燥至恒定质量的香附粉末装于滤袋中称定质量为 m_2 , 在距离滤袋口边缘 1 cm 左右封口, 将滤袋上端划一小口固定在样品支架上。将香附粉末放入消解罐中, 加入 2000 mL 硫酸水解液进行酸水解, 设定消解时间 45 min, 消解温度 100 °C。

消解时间结束后, 将废液排除, 用超纯水冲洗样品及消解罐, 再用 2000 mL 纯水于 100 °C 水洗 10 min, 重复洗涤至废液 pH 值为中性; 加入 2000 mL 氢氧化钠水解液中进行碱水解, 温度和时间与酸水解一致。

碱水解后, 挤出滤袋中的水分, 加入适量石油醚浸提 30 min 后, 于通风橱中挥干石油醚。将挥干后的样品烘干, 称定质量为 m_3 。取烘干后的样品于恒重的坩埚中, 坩埚恒重质量为 m_4 , 放置在小型电热炉上 350 °C 预先炭化, 将炭化后的样品在马弗炉

中 600 °C 灰化 2 h, 称定质量 m_5 , 计算香附粉末中粗纤维含量 {粗纤维含量 = $[(m_3 - m_1) - (m_5 - m_4)] / (m_2 - m_1)$ }。粗纤维含量测定结果见表 3。

2.6 香附不同炮制品中总挥发油含量的测定

按《中国药典》2015 年版香附挥发油含量测定方法进行测定, 测定结果见表 3。

2.7 醋香附炮制工艺的优化

2.7.1 CRITIC 法确定权重系数 采用 CRITIC 法对香附不同炮制品中的外观性状、化学成分含量进行权重赋值, 以期更客观地反映实验情况, 优选香附炮制工艺。

将表 3 中的数据经线性插值进行标准化处理, 根据 SPSS 20.0 软件处理得到相关系数矩阵, 由 C_j 、 W_j 公式得到粗纤维、总黄酮、 α -香附酮、圆柚酮、5-HMF、总挥发油含量及德尔菲评价总得分 7 项指标的权重系数分别为 0.108 1、0.138 5、0.197 2、0.172 6、0.113 1、0.148 7、0.121 5。以综合评分值 (Y) 对各项结果进行加权。 $Y = (Y_{1i}/Y_{1\max}) \times \text{权重} \times 100 + (Y_{2i}/Y_{2\max}) \times \text{权重} \times 100 + \dots + (Y_{6i}/Y_{6\max}) \times \text{权重} \times 100$, 综合评分值分别为 82.294 7、75.218 3、73.060 0、78.289 4、80.200 4、81.687 8、76.353 5、76.066 4、76.141 9、81.396 8、74.322 9、72.405 0、81.867 2、80.894 5、82.580 2、80.363 9、81.462 5。

$$C_j = \delta_i \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij})$$

$$W_j = C_j / \sum_j C_j$$

δ_i 为标准化之后各列指标的标准差

2.7.2 多元二次效应面回归模型的建立与分析 以综合评分为效应值, 运用 Design Expert 8.0.6 软件进行分析, 拟合出液体辅料 (A)、炮制温度 (B)、炮制时间 (C) 与综合评分 (Y) 的多项式方程为 $Y = 81.43 - 0.081 A - 0.35 B - 2.53 C + 3.08 AB - 0.44 AC - 1.79 BC - 0.85 A^2 - 3.36 B^2 - 2.00 C^2$, 该模型的方差分析及显著性检验见表 4。由表 4 可知, 本模型 $P < 0.01$, 具有显著性意义, 结果中 C 为极显著项, A、B 为不显著项; 在交互项中, AB 为极显著项, BC 为显著项, AC 为不显著项; 在二次项中, B^2 为极显著项, C^2 为显著项, A^2 为不显著项。总模型方程极显著 ($P = 0.004 5 < 0.01$), 失拟项不显著 ($P = 0.062 1 > 0.05$), 相关系数 $R^2 = 0.919 1$, 说明该模型的回归方程拟合度和可信度较好, 实验误差相对较小。

2.7.3 效应面优化和预测 根据上述回归方程, 绘制各影响因素交互作用的三维响应曲面图, 见图 3。

表 4 方差分析结果

Table 4 Results of analysis of variance

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	177.301 5	9	19.700 2	8.835 6	0.004 5
A	0.052 3	1	0.052 3	0.023 4	0.882 6
B	0.998 7	1	0.998 7	0.447 9	0.524 8
C	51.405 1	1	51.405 1	23.055 4	0.002 0
AB	37.857 7	1	37.857 7	16.979 3	0.004 5
AC	0.787 3	1	0.787 3	0.353 1	0.571 1
BC	12.862 7	1	12.862 6	5.768 9	0.047 3
A ²	3.069 7	1	3.069 7	1.376 8	0.279 0
B ²	47.654 3	1	47.654 4	21.373 2	0.002 4
C ²	16.888 8	1	16.888 8	7.574 7	0.028 4
残差	15.607 4	7	2.229 6		
失拟项	12.668 8	3	4.222 9	5.748 2	0.062 1
纯误差	2.938 6	4	0.734 6		
总差	192.908 9	16			

$P < 0.01$, 表明对综合评分值 Y 有极显著影响; $P < 0.05$, 表明对综合评分值 Y 有显著影响

$P < 0.01$, which shows that it has a extremely significant effect on the comprehensive score value Y , and $P < 0.05$, indicates that it has a significant effect on the comprehensive score value Y

综合评分值 Y 受到液体辅料 (A)、炮制温度 (B)、炮制时间 (C) 的共同影响, 炮制时间对综合评分值的影响最显著。根据 Box-Behnken 响应面实验优化结果, 最佳炮制工艺为液体辅料 24.77%、炮制温度 138.84 °C、炮制时间 6.64 min, 考虑到实际可操作性及设备的控温精度, 将最佳工艺调整为液体辅料 25%, 炮制温度 140 °C, 炮制时间 7 min。

2.7.4 工艺验证 取 6 份香附生品, 按上述最佳炮制工艺条件炮制饮片, 得到的醋香附饮片片型规整, 颜色均匀, 表面颜色棕褐色或深褐色, 角质样, 偶有焦斑, 略有醋香气。测得综合评分值均值为 81.50, 与预测值相差较小, 表明该工艺合理可行。工艺验证结果见表 5、6。

2.8 物性参数与色度的测定

2.8.1 相对密度测定^[21] 精密称量 4.0 g 醋香附饮片于盛有 50 mL 液体石蜡的量筒中, 待凹液面稳定时, 记录体积, 平行测定 3 次。饮片相对密度 = 饮片质量/饮片的体积。结果见表 7。

2.8.2 pH 值测定^[21] 精密称量 5.0 g 饮片, 放入 50 mL 纯化水中浸泡 12 h, 滤过, 滤液摇晃均匀, 平行测定 3 次, 求平均值, 即为饮片 pH 值。结果见表 7。

2.8.3 吸水率测定 精密称量 5.0 g 饮片, 放入盛有

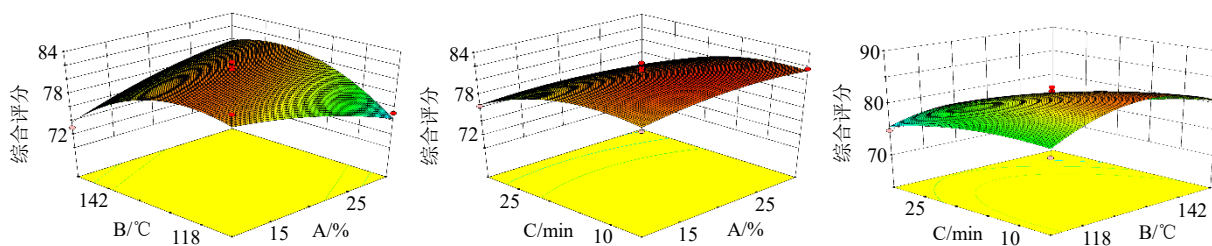


图 3 各因素的三维效应面

Fig. 3 Three-dimensional response surface of various factors

表 5 工艺验证物性参数与色度测定结果

Table 5 Process verification of physical property parameters and chromaticity determination results

实验号	相对密度	pH 值	吸水率/%	氧化值	色度			
					L^*	a^*	b^*	ΔE^*
1	0.967	4.513	13.653 1	21.108 5	52.98	12.01	22.09	58.64
2	0.847	4.536	12.984 5	22.346 2	51.67	12.35	22.10	57.54
3	0.916	4.678	12.932 1	21.076 8	52.34	11.96	21.99	58.02
4	0.889	4.462	13.112 4	21.894 7	53.12	11.87	21.97	58.70
5	0.893	4.625	13.859 6	22.429 2	51.98	12.82	22.21	57.96
6	0.952	4.482	12.546 7	22.361 5	52.57	12.64	22.09	58.51
RSD/%	3.71	1.70	3.38	2.63	0.98	2.92	0.58	0.72

表 6 工艺验证含量测定结果

Table 6 Process verification content determination results

实验号	粗纤维/%	总黄酮/(mg·g ⁻¹)	α -香附酮/(μ g·g ⁻¹)	圆柚酮/(μ g·g ⁻¹)	5-HMF/(mg·g ⁻¹)	总挥发油/(mL·g ⁻¹)	德尔菲	综合评分
1	4.336 7	12.983 3	959.15	64.34	0.528 7	0.081	95	81.5643
2	4.459 5	12.754 6	958.06	62.70	0.512 9	0.081	96	81.1557
3	4.415 0	12.708 1	949.89	68.26	0.518 4	0.081	96	82.1412
4	4.510 7	13.100 7	961.31	60.95	0.540 3	0.080	96	81.2211
5	4.341 0	13.100 6	950.34	63.01	0.543 5	0.082	93	81.2338
6	4.318 1	12.535 7	966.02	65.80	0.531 1	0.082	95	81.7138
RSD/%	1.77	1.81	0.66	4.02	2.26	0.93	1.23	0.47

50 mL 纯化水的量筒中,于 24 h 后将饮片取出,测定其吸水率。饮片吸水率=饮片吸取水的质量/饮片质量。结果见表 7。

2.8.4 氧化值的测定^[22] 参考文献方法^[22],精密称取香附炮制品 4.0 g,测定氧化值。结果见表 7。

2.8.5 饮片色度的测定 取中药饮片将其均匀的铺在透明玻璃板上,放置在薄层成像仪下,调至透色光模式,拍照,将拍好的照片经过用 Adobe Photoshop CS6 软件打开,选取拾色器,随机多次取点,并记录 L^* 、 a^* 、 b^* 的平均值,并用公式计算总

色差 (E^*) 值^[23-24]。色差公式为 $\Delta E^*=(L^{*2}+a^{*2}+b^{*2})^{1/2}$ 。结果见表 7。

2.9 化学成分与物性参数、色度之间的相关性分析

运用 SPSS 20.0 软件,对物性参数、饮片色度与化学成分之间进行秩检验相关性分析,相关性数据见表 8~10。结果表明,色度 L^* 值、色度 ΔE^* 值都与吸水率呈显著正相关,与 pH 值、氧化值呈极显著负相关;色度 b^* 值与吸水率呈显著正相关,与 pH 值呈极显著负相关,与氧化值呈显著负相关。纤维含量与 pH 值呈显著负相关,与氧化值呈极显著

表 7 香附不同炮炙品物性参数与色度测定结果

Table 7 Determination results of physical parameters and chromaticity of different processed products

实验号	相对密度	pH 值	吸水率/%	氧化值	色度				实验号	相对密度	pH 值	吸水率/%	氧化值	色度			
					L^*	a^*	b^*	ΔE^*						L^*	a^*	b^*	ΔE^*
1	0.902	4.250	9.914	12.691	57.12	11.00	21.00	61.91	10	0.811	4.517	13.816	22.236	53.67	12.00	22.00	59.41
2	0.988	4.357	11.834	13.973	49.67	13.00	19.67	55.02	11	0.835	4.441	23.041	18.890	47.08	14.33	21.67	53.90
3	0.776	4.333	20.448	17.834	65.33	8.67	19.33	68.73	12	0.827	4.387	9.901	33.033	45.02	12.33	20.67	51.09
4	0.871	4.360	16.437	10.281	54.33	11.67	20.67	59.44	13	0.830	4.562	9.855	23.756	42.00	12.67	16.00	46.95
5	0.887	4.181	26.956	17.379	52.01	14.67	23.00	58.84	14	0.833	4.565	9.855	23.756	42.12	12.63	16.15	46.84
6	0.807	4.250	7.926	16.276	52.67	10.67	23.00	58.60	15	0.831	4.560	9.855	23.756	41.98	12.66	16.12	46.72
7	0.919	4.372	19.789	16.627	45.67	16.67	19.67	52.53	16	0.835	4.563	9.856	23.756	42.08	12.64	16.14	46.81
8	0.787	4.321	22.427	18.524	54.33	13.33	23.00	60.61	17	0.832	4.561	9.855	23.756	42.10	12.68	16.13	46.83
9	1.011	4.480	19.041	21.136	68.33	9.00	21.67	72.27									

表 8 物性参数与色度之间的相关性

Table 8 Correlation between physical parameters and chromaticity

色度	相对密度	pH 值	吸水率	氧化值
L^*	$r=0.070$ ($P=0.790$)	$r=-0.654^{**}$ ($P=0.004$)	$r=0.568^*$ ($P=0.017$)	$r=-0.663^{**}$ ($P=0.004$)
a^*	$r=0.238$ ($P=0.358$)	$r=0.040$ ($P=0.877$)	$r=0.293$ ($P=0.254$)	$r=0.064$ ($P=0.808$)
b^*	$r=-0.010$ ($P=0.968$)	$r=-0.690^{**}$ ($P=0.002$)	$r=0.523^*$ ($P=0.031$)	$r=-0.489^*$ ($P=0.047$)
ΔE^*	$r=0.059$ ($P=0.822$)	$r=-0.666^{**}$ ($P=0.004$)	$r=0.606^{**}$ ($P=0.010$)	$r=-0.635^{**}$ ($P=0.006$)

*代表具有显著性相关 ($P<0.05$), **代表具有极显著性相关 ($P<0.01$), 下同

* representations have significant correlation ($P<0.05$), and ** representations have extremely significant correlation ($P<0.01$), same as below tables

表 9 物性参数与化学成分之间的相关性

Table 9 Correlation between physical parameters and chemical composition

化学成分	相对密度	pH 值	吸水率	氧化值
粗纤维	$r=0.532^*$ ($P=0.028$)	$r=-0.555^*$ ($P=0.021$)	$r=0.061$ ($P=0.851$)	$r=-0.684^{**}$ ($P=0.002$)
总黄酮	$r=-0.017$ ($P=0.948$)	$r=0.439$ ($P=0.078$)	$r=-0.162$ ($P=0.535$)	$r=0.140$ ($P=0.593$)
α -香附酮	$r=-0.286$ ($P=0.266$)	$r=0.853^{**}$ ($P=0.000$)	$r=-0.405$ ($P=0.107$)	$r=0.772^{**}$ ($P=0.000$)
圆柚酮	$r=0.281$ ($P=0.275$)	$r=-0.646^{**}$ ($P=0.005$)	$r=0.418$ ($P=0.095$)	$r=-0.672^{**}$ ($P=0.003$)
5-HMF	$r=-0.267$ ($P=0.300$)	$r=0.092$ ($P=0.726$)	$r=-0.384$ ($P=0.128$)	$r=0.297$ ($P=0.248$)
总挥发油	$r=-0.140$ ($P=0.593$)	$r=0.759^*$ ($P=0.000$)	$r=-0.465$ ($P=0.060$)	$r=0.593^*$ ($P=0.012$)

表 10 色度与化学成分之间的相关性

Table 10 Correlation between chromaticity and chemical composition

化学成分	L^*	a^*	b^*	ΔE^*
粗纤维	$r=0.325$ ($P=0.203$)	$r=0.049$ ($P=0.852$)	$r=0.478$ ($P=0.053$)	$r=0.316$ ($P=0.216$)
总黄酮	$r=-0.31$ ($P=0.224$)	$r=0.118$ ($P=0.653$)	$r=-0.124$ ($P=0.635$)	$r=-0.336$ ($P=0.188$)
α -香附酮	$r=-0.531^*$ ($P=0.028$)	$r=0.020$ ($P=0.940$)	$r=-0.649^{**}$ ($P=0.005$)	$r=-0.507^*$ ($P=0.038$)
圆柚酮	$r=0.488^*$ ($P=0.047$)	$r=-0.199$ ($P=0.445$)	$r=0.273$ ($P=0.289$)	$r=0.475$ ($P=0.054$)
5-HMF	$r=-0.389$ ($P=0.123$)	$r=0.007$ ($P=0.978$)	$r=-0.188$ ($P=0.469$)	$r=-0.373$ ($P=0.141$)
总挥发油	$r=-0.540^*$ ($P=0.025$)	$r=0.022$ ($P=0.932$)	$r=-0.592^*$ ($P=0.012$)	$r=-0.530^*$ ($P=0.029$)

负相关,与相对密度呈显著正相关; α -香附酮含量与 pH 值、氧化值呈极显著正相关;圆柚酮含量与 pH 值、氧化值呈极显著负相关。 α -香附酮含量与 L^* 值、 ΔE^* 值呈显著负相关,与 b^* 值呈极显著负相关;圆柚酮含量与 L^* 值呈显著正相关;总挥发油含量与 L^* 值、 b^* 值、 ΔE^* 值呈显著负相关。

2.10 醋炙香附炮制终点的量化

通过以上相关性分析可知,pH 值、氧化值是与醋香附内在化学成分相关性最多、最显著的两个参数,说明 pH 值、氧化值与醋香附内在质量具有一定的关联性,因此,使用 SPSS 20.0 进一步进行线性回归,得 pH 值(y_1)、氧化值(y_2)与粗纤维(x_1)、总黄酮(x_2)、 α -香附酮(x_3)、圆柚酮(x_4)、5-HMF(x_5)、总挥发油(x_6)之间的多元线性回归方程为 $y_1=2.709-0.022 x_1+0.118 x_2-0.002 x_4-0.036 x_5+3.510 x_6$ ($R^2=0.868$), $y_2=103.146-2.23 x_1-2.819 x_2-0.012 x_3-0.473 x_4+0.531 x_5+32.642 x_6$ ($R^2=0.624$)。

且在工艺验证时,按最优工艺炮制得到的 6 份醋香附饮片的 pH 值、氧化值范围为 4.462~4.678、21.076 8~22.429 2,故推测,若香附在醋炙时将其 pH 值、氧化值控制在此范围内,醋香附整体状态即可达到最佳,但此结论仅由实验室理论数据得出,且批次较少,仅为醋香附炮制终点的量化进行理论

探索,后期会进行多批次、工艺放大实验,更加科学合理的判定炮制终点,使醋香附的炮制工艺在生产实践时真正做到标准化、数字化、可控化。

3 结论与讨论

3.1 醋炙香附评价指标的选择

古人、老药工对药材及饮片的质量评价,主要是通过通过对药材及饮片的“形、色、气、味”来实现,根据药材外观性状所表现出的特点,来判断药材的真、伪、优、劣,此法虽简便易行,但主观性较强。现行中药质量控制主要是通过单一的化学分析手段,即化学定性鉴别与指标成分检测,然而中药化学成分复杂,作用靶点较多,以一种或多种活性成分作为检测指标还不能完全满足中药质量评价的需求。因此,本实验从整体观念出发,以“外观形状、内在质量”共同评价不同炮制工艺对醋炙香附整体质量的影响。

德尔菲法,又称专家调查法,特别适合各种经验评价指标体系的继承整理和规范化研究,目前在中药传统性状鉴别领域得到了广泛应用^[12]。让老药工对醋香附不同炮制品从“形状、颜色、气味、质地、断面”等感官指标进行打分,全面反映药材的外观性状。香附内在化学成分复杂,现代研究提示单用 α -香附酮或木犀草素等黄酮类成分难以准确表征香附特征,更无法准确评价香附的质量^[14]。故本

课题从组织成分(粗纤维)、挥发性成分(α -香附酮、圆柚酮)、非挥发性成分(总黄酮)以及炮制过程中 Maillard 反应的产物 5-HMF, 多种指标共同表达香附炮制过后的内在质量。通过 CRITIC 客观权重赋值, 将主观评价即外观性状与客观评价即内在质量相结合, 多指标、综合性、整体性的来评价醋炙香附不同炮制品, 从而优选出醋炙香附最佳炮制工艺。

Maillard 反应与中药炮制息息相关, 蒸、煮、煨、烫、煅、炒等工艺方法均可导致 Maillard 反应的发生。5-HMF 是 Maillard 反应的标志性产物^[23], 虽具有刺激性毒性但又具有抗氧化^[25]、抑制肿瘤细胞增殖^[26]等药理活性。研究表明, 5-HMF 的含量与中药炮制过程中的颜色变化具有显著相关性, 也是“焦香”气味的来源之一, 将 5-HMF 作为中药炮制品的评价指标对炮制工艺及炮制机制的探究具有重要意义。

3.2 物性参数、饮片色度与化学成分含量的相关性分析

药物经炮制后, 其化学成分及形色气味质等表观指标均有变化, 而物性作为物质的固有属性, 是传统经验术语的客观化, 因此, 本实验选取 pH 值、相对密度、吸水率、过氧化值 4 种常见并能明显彰显出饮片炮制前后差异性的物性指标。

色度的 a^* 和 b^* 值决定了香附的色泽基调, 而 L^* 值的变化决定了色泽的深浅。 ΔE^* 值是上述 3 个值的综合表达, 体现了人眼能够鉴别色泽差异的能力^[27]。醋香附的 pH 值、吸水率、氧化值与色度 L^* 、 b^* 、 ΔE^* 具有显著相关性, 与 a^* 值无显著相关性, 说明 pH 值、吸水率、氧化值对香附的黄蓝色值以及色泽深浅影响较大, 对香附的红绿色值影响较小。炮制过程中, 辅料醋的引入使香附的 pH 值发生改变, 酸碱度的变化和高温加热促使美拉德反应的发生, 在这一反应中, 伴随羰氨缩合及分子重排生成呈色呈香类物质, 故其氧化值、色泽发生变化, 也是炙法炮制产生焦香气味的原因。因此, pH 值、吸水率、氧化值与色泽具有相关性, Maillard 反应为其主要缘由。由表 10 可知, 美拉德反应的标志性产物 5-HMF 与色泽之间并无显著相关性, 查阅文献, 其原因可能有以下两方面导致, 一方面, 前期研究发现炮制辅料米醋中含有 5-HMF^[28], 李震宇等^[29]对米醋进行 $^1\text{H-NMR}$ 分析, 发现米醋中含有大量氨基酸、有机酸、糖类等, 醋炙过程中, 醋中的部分成分也会被药材所吸收, 故推测香附醋炙过程中

5-HMF 的来源途径有 2 个, 一为来源于米醋^[3], 二为香附药材中的游离氨基化合物(氨基酸、蛋白质、生物碱)与羰基化合物(还原糖、脂质、黄酮、挥发油等)在高温加热时发生 Maillard 反应, 产生 5-HMF。另一方面, 本实验通过薄层成像仪测定饮片表面色泽, 而饮片表面色泽与饮片内部色泽是有区别的, 所以本实验未能统计出色泽与 5-HMF 含量之间的相关性。

pH 值、氧化值与 α -香附酮含量呈极显著正相关, 与圆柚酮含量呈极显著负相关; 色泽 L^* 、 b^* 、 ΔE^* 与 α -香附酮呈显著负相关, 色泽 L^* 与圆柚酮呈显著正相关。说明 α -香附酮、圆柚酮的含量受 pH 值、氧化值、色泽的影响, 在一定程度上, 可建立 pH 值、氧化值、色泽与 α -香附酮、圆柚酮的数学模型, 用以指征 α -香附酮、圆柚酮的含量高低。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曲晓兰, 曲宝仁, 刘克, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优选醋香附炮制工艺 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 102-104.
- [2] 盛菲亚, 周莉江, 严鑫, 等. 香附醋制前后对肝气郁滞模型大鼠的影响 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 156-159.
- [3] 宋晓, 袁芮, 许晶晶, 等. 基于多元统计分析比较香附的 4 种醋制方法 [J]. 中药材, 2020, 43(4): 842-846.
- [4] Mohamed-Ibrahim S R, Mohamed G A, Abdullah Khayat M T, et al. Anti-inflammatory terpenoids from *Cyperus rotundus* rhizomes [J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(4(Supplementary)): 1449-1456.
- [5] Zhou Z L, Yin W Q, Yang Y M, et al. New iridoid glycosides with antidepressant activity isolated from *Cyperus rotundus* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2016, 64(1): 73-77.
- [6] 贾红梅, 唐策, 刘欢, 等. 基于网络药理学的香附抗抑郁作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 49-56.
- [7] 罗嘉, 黄佳. 香附总黄酮对糖尿病大鼠血糖血脂及抗氧化活性的影响 [J]. 解剖学研究, 2017, 39(6): 437-440.
- [8] 王淳, 宋志前, 宁张弛, 等. 黄精炮制二氯甲烷组分 Maillard 反应产物及抗氧化活性研究 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 604-610.
- [9] 吴翠, 徐靓, 马玉翠, 等. 不同色泽红参与水分和 5-羟甲基糠醛含量的相关性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 136-140.
- [10] 李恩灿, 贺玖明, 靳洪涛, 等. 5-羟甲基糠醛的药理和毒理研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2018, 15(4):

- 210-215.
- [11] 杨丽, 龚焱婷, 许铭珊, 等. 基于“表里关联”的大黄炭炮制过程颜色和成分变化关系研究 [J]. 中草药, 2020, 51(22): 5705-5713.
- [12] 王浩, 陈力潇, 黄璐琦, 等. 基于德尔菲法对中药白术商品规格等级划分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 802-805.
- [13] 季宁平, 卢君蓉, 李文兵, 等. 不同醋制方法对香附中指标成分含量的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 5-7.
- [14] 王世宇, 李文兵, 卢君蓉, 等. HPLC 法同时测定不同产地香附药材中香附烯酮、圆柚酮和 α -香附酮 [J]. 中成药, 2015, 37(3): 588-591.
- [15] 刘忠全. 醋炙法炮制香附增强疗效的作用研究 [J]. 西部中医药, 2014, 27(9): 27-29.
- [16] 曹玫, 欧阳露. 不同产地香附中总黄酮含量比较研究 [J]. 中国药师, 2015, 18(5): 773-774.
- [17] 李英霞, 韩丽, 罗藤月, 等. 正交实验法优选香附总黄酮的提取工艺 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(11): 2883-2884.
- [18] 陈天朝, 马兰兰, 王小生, 等. 纤维类中药对水丸溶出度影响的试验研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 21-23.
- [19] 董晓丽, 李为喜, 王步军. 酶重量法测定鲜食玉米中膳食纤维含量的研究 [J]. 农产品质量与安全, 2017(1): 79-82.
- [20] 王长文, 马洪波, 谢思澜. 4 种山野菜中粗纤维和矿物质的含量测定 [J]. 吉林医药学院学报, 2011, 32(6): 336-338.
- [21] 陈天朝, 王娇, 李瑞颖, 等. 基于清炒法对党参物性及有效成分含量变化的研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(2): 236-241.
- [22] 陈天朝, 程思卿, 李瑞颖, 等. 桑寄生清炒炮制前后物料性质及有效成分含量的变化研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(1): 16-19.
- [23] 贡济宇, 赵凌, 曹雪, 等. 基于复合质量常数结合色度指标的甘草饮片等级标准研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 870-874.
- [24] 柴冲冲, 毛民, 袁金凤, 等. 不同方法软化切制后的黄芩饮片颜色与 5 种黄酮类成分含量的相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4467-4475.
- [25] Li M M, Wu L Y, Zhao T, *et al.* The protective role of 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) against acute hypobaric hypoxia [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2011, 16(5): 529-537.
- [26] Zhao L, Chen J, Su J, *et al.* *In vitro* antioxidant and antiproliferative activities of 5-hydroxymethylfurfural [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(44): 10604-1061.
- [27] 吴翠, 徐靓, 马玉翠, 等. 生山楂和炒山楂中 5-羟甲基糠醛含量的差异及与色泽的相关性 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(4): 733-739.
- [28] 孟辉, 袁芮, 苏彤, 等. 市售炮制辅料醋中 5-羟甲基糠醛含量的比较 [J]. 药学研究, 2019, 38(1): 16-18.
- [29] 李震宇, 范玛莉, 秦雪梅. 基于 NMR 代谢组学技术的白芍及其醋制品的化学比较 [J]. 药学报, 2015, 50(2): 211-217.

[责任编辑 郑礼胜]