

冷冻干燥技术在中药领域的研究进展

刘松雨, 黄勤挽, 吴纯洁, 龙宇, 王金艳, 张羽璐, 李丹, 石爱, 于双, 李楠*
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

摘要: 中药是中华民族的瑰宝, 中药的质量成为制约其发展的重要因素, 而干燥技术的现代化是中药发展的重要环节。冷冻干燥技术可较好地保持物料的原有形态及其中含有的营养物质, 获得较高质量的干燥物。介绍了冷冻干燥技术的原理及发展, 着重总结冷冻干燥技术在中药领域的研究进展, 包括冷冻干燥技术应用于中药加工的目的、影响因素, 以及冷冻干燥对药材组织成分的影响, 以期为中药冷冻干燥的系统研究提供新思路。

关键词: 冷冻干燥技术; 中药加工; 天麻; 三七; 地黄

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)03-0930-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.033

Research progress on freeze-drying technology in field of traditional Chinese medicine

LIU Song-yu, HUANG Qin-wan, WU Chun-jie, LONG Yu, WAN Jin-yan, ZHANG Yu-lu, LI Dan, SHI Ai, YU Shuang, LI Nan

State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) is the treasure of the Chinese nation. The quality of TCM has become an important factor restricting its development, and the modernization of drying technology is an important link in the development of TCM. The freeze-drying technology can keep the original form and the nutrients of the materials, and obtain the high-quality dry matter. This paper introduced the principle and development of freeze-drying technology, and summarized the research progress of freeze-drying technology in field of TCM, including the purpose of freeze-drying technology applied in the processing of TCM, the influencing factors, and the influence of freeze-drying on the tissue composition of TCM, so as to provide new ideas for the systematic research of freeze-drying of TCM.

Key words: freeze-drying technology; Chinese medicine processing; *Gastrodiae Rhizoma*; *Notoginseng Radix et Rhizoma*; *Rehmanniae Radix*

历史上有关医药学家对干燥环节的论述屡见不鲜, 如《本草蒙筌》中指出: “凡药藏贮宜提防, 倘阴干、暴干、烘干未尽其湿, 则蛀蚀霉垢朽烂不免为殃”^[1]。唐代孙思邈在著作《千金翼方》中指出: “夫药采取, 不依阴干、曝干, 虽有药名, 终无药实”^[2]。我国具有丰富的中药资源, 而干燥是一个关键环节, 中药材经干燥加工处理后可有效保证其药效, 便于运输储藏。目前中药材大多采用传统干燥方法阴干法或晾晒法等, 存在干燥效率低、产量小、易污染

等问题。随着科技的发展, 一些新兴技术如冷冻干燥、远红外干燥等成为重要干燥手段^[3]。冷冻干燥技术由于是在低温真空条件下进行的, 可有效避免物料所含热敏性成分的破坏^[4]。因此越来越多的学者尝试将其运用于中药领域, 以解决传统干燥法对中药成分的破坏。本文主要对冷冻干燥技术的基本原理、加工目的、影响因素及在中药材与中药制剂中的应用等进行总结, 分析目前冷冻干燥技术在中药领域面临的机遇与挑战, 以期推动中药冷冻干燥

收稿日期: 2021-04-28

基金项目: 国家大学生创新创业训练计划项目 (202110633015); 成都中医药大学校级科研基金资助项目 (QNXX2018018)

作者简介: 刘松雨 (1996—), 女, 硕士研究生, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。Tel: 18384239975 E-mail: 1834423115@qq.com

*通信作者: 李楠 (1981—), 女, 博士, 教授, 从事生物药剂学与药物代谢动力学。Tel: 13880703849 E-mail: 55743198@qq.com

技术的良好发展。

1 基本原理

冷冻干燥也称冷冻升华干燥或真空冷冻干燥,主要包括预冻、升华干燥及解析干燥3个阶段。其工作原理是将被干燥的物料前处理后在低温下快速冻结,使其降到共晶点以下,然后在真空条件下加热,使冻结的水分子升华而逸出物料的过程,见图1。我国于20世纪50年代左右引入该技术,最初应用于生物制品及药品生产中,60年代末期开始应用于食品工业^[5],其应用主要分为以下3个方面:水果蔬菜加工、肉类加工、菌类加工如杏鲍菇^[6]、苦瓜^[7]、番茄^[8]、虾^[9]、乳酸菌制作酸奶以及制作泡菜^[10]等。随后该技术得到快速发展,越来越多的研究者尝试将其应用于中药加工中。

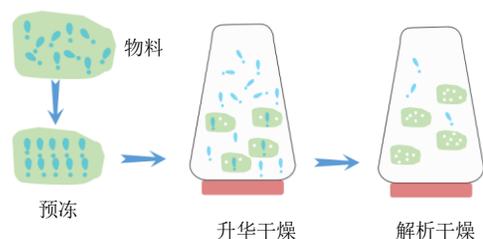


图1 冷冻干燥技术原理

Fig. 1 Schematic diagram of freeze-drying technology

2 加工目的

我国作为中药资源大国,除少数种类可供鲜药入药外,大多数中药都须进行合理的加工干燥。传统干燥法如晒干法、阴干法等往往受外界条件的影响,难以实现方法的统一和标准。现代干燥技术的应用如热风干燥法、远红外干燥法、微波干燥法等为中药的加工干燥提供了更多的选择,但仍有各自存在的不足,如热风干燥法对某些中药材外观品质影响较大;远红外干燥法能量的穿透力有一定限制;微波干燥法不适于含热敏性成分的药物^[3]。冷冻干燥技术在中药领域的应用,为中药的加工干燥提供了新的可能。

2.1 保留原有形态结构

干燥过程使药物的水分子及各类成分所保持的动态平衡状态被打破,易使药物表面出现硬化现象,内部组织塌陷,导致药物最终变形。而经冷冻干燥后的药物不仅可保持物料原有的形态结构,也会使药物内部呈多孔状,粉碎入药更为简单^[11]。如魏庆霞^[12]在比较不同干燥法对黄芪复水比、收缩率及微

观组织结构时发现,真空冷冻干燥所得黄芪复水性能好,复水后可基本恢复至原样,同时干燥后没有出现收缩现象,完好地保留了干燥前的形态。Chumroenphat等^[13]观察了冷冻干燥法与其他干燥法处理的姜黄微观结构,发现冻干组织表面密度较小,细胞结构相对完整,与新鲜组织微观结构最为接近。徐磊等^[14]观察不同方法干燥的天麻内部结构发现,经真空冷冻干燥后,细胞损伤较少,且具有多孔的蜂窝型结构,质地疏松,较脆,利于直接服用。

2.2 保留原有色泽

中药材色泽体现在所含色素成分(叶绿素、类胡萝卜素、花青素等),色素的降解影响药材最终品质,适宜的干燥方法可有效避免降解的发生,提升感官价值。如铁皮石斛经热风干燥和真空干燥后,外观颜色由鲜绿色变为黄褐色,可能是其中的叶绿素受热分解,同时在高温下发生了美拉德反应,而冷冻干燥技术由于是在低温条件下进行,可以使物料很好地保持原有的色泽品质^[15]。同样,西红花苷属于一类水溶性类胡萝卜素,具有抗炎等药理活性,广泛存在于西红花中,Acar等^[16]发现西红花采用冷冻干燥法加工后不仅可以更好地保留热敏性挥发性成分,还可以减少西红花苷的损失,保持原有色泽品质。

2.3 保留原有有效成分

2.3.1 多糖类成分 中药多糖具有促进免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、抗病毒等药理活性,其理化性质及生物活性依赖于空间结构。喻芬等^[17]总结了中药材在干燥过程中的理化性质及机制变化情况,发现多糖含量下降的原因主要包括呼吸作用、高温降解、酶降解及氧化降解。而冷冻干燥因处于低温真空条件下,不仅可减弱呼吸作用,也可抑制高温条件下多糖的氧化变性。Fan等^[18]比较了不同干燥方法对灵芝多糖抗氧化能力的影响,发现真空冷冻干燥相对于热风干燥及真空干燥而言,所得多糖具有更高地清除羟自由基、超氧化物自由基及1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基的能力,显示出更强的抗氧化能力;多糖为川芎的活性成分之一,通过比较不同干燥法所得川芎多糖,发现在外观色泽、气味方面无差异,但冷冻干燥条件下总糖含量最高,可能原因为冷冻干燥可最大限度地保护其生物活性,有效抑制高温条件下因糖结合蛋白变性而引起的多糖构象受损^[19]。因此,冷冻干燥为处理含有多糖成分药物的有效方法之一。

2.3.2 挥发性成分 挥发油广泛存在于解表类及芳

香化湿类中药中,其含量的高低直接影响了药物的疗效。干燥在一定条件下会影响挥发油的挥发程度、结构分解及变异程度。高温对挥发性成分的影响较大,唐文文等^[20]研究发现随着温度的升高当归挥发油的成分及含量发生显著变化。研究表明冷冻干燥中成分的损失较大可能与水分的升华有关,不适用于含挥发性成分药物的干燥^[21]。但也有一些学者比较了冷冻干燥法与其他干燥法对含挥发性成分药物的影响,发现冷冻干燥法所得挥发油含量最高,如比较不同干燥方式对红花玉兰花蕾挥发油含量及成分的影响,发现冷冻干燥花蕾的挥发油萃取率最高,且挥发油的抗氧化活性由高到低依次为冷冻干燥>阴干>晒干>55℃烘干^[22]。因此对于冷冻干燥技术在含挥发性成分药物的应用中,还需进一步研究。

2.3.3 黄酮类成分 黄酮类化合物是存在于药用植物中最受关注和最重要的抗氧化剂,该功能与其结构有关,含有大量酚羟基^[23]。温度越高,黄酮类物质越易被氧化、分解,尤其是化合物中含有醛基基团时,高温可导致其结构发生转变,损失越多,冷冻干燥可阻止氧化过程,实验研究表明冷冻干燥沙棘提取物中总黄酮质量分数(47.35 mg/g)远高于低温烘干(29.04 mg/g)或高温烘干(23.37 mg/g)^[24]。分析桑叶干燥过程中黄酮类成分动态变化发现,不同干燥条件对黄酮类成分含量具有显著影响,黄酮类化合物由高到低的烘干方法依次为冷冻干燥>阴干>烘干>晒干>微波干燥>红外干燥^[25]。

2.3.4 其他成分 冷冻干燥也可更好地保留苷类、蛋白质等其他成分。如冷冻干燥技术可降低酶的活性抑制水解的发生,李敏^[26]通过测定冻干地黄、生地、鲜地中毛蕊花糖苷的含量,发现冻干地黄中含量最高,对临床提高药用价值有重要意义。比较冷冻干燥和其他干燥法对姜黄中姜黄素及其他化学成分的影响时发现,冷冻干燥法所制备的姜黄中姜黄素及酚醛类含量最高,可能原因为多酚氧化酶活性随着温度的降低而降低,在0℃以下及真空环境可有效抑制其活性^[13]。部分蛋白为热敏性蛋白,易受温度影响,在较高的干燥温度下发生结构上的变化^[27]。地龙的主要活性成分为蛋白质,采用真空冷冻干燥工艺可最大程度保留其有效活性成分,可溶性蛋白的含量与原料无明显差别^[28]。

3 影响因素

3.1 药物因素

3.1.1 厚度与堆砌厚度 药物本身厚度与堆砌厚

度都可在一定程度上影响中药冷冻干燥效果。首先药物厚度与内部水分扩散至表面的时间有关。厚度过大时,水蒸气的溢出阻力增加,延长干燥时间,进而降低干燥效率,同时也会导致物料受热时间过长进而破坏热敏性成分。厚度过小时,虽可以使内部水分快速达到药物表面,但同样水分干燥时会伴随大量有效成分的散失,在操作及真空包装过程中易破碎^[29]。周国燕等^[30]对三七真空冷冻干燥工艺进行优化时,发现当切片厚度为3 mm时,人参皂苷Rg₁含量最高。因此物料的切片厚度可在一定程度上影响冷冻干燥后的效果,在药物进行冷冻干燥时需注意物料切片厚度。除此之外,药物的堆砌厚度也可直接影响冷冻干燥的效率,因此应选择合适的堆砌厚度与均匀的布料方法以保证冷冻干燥的效果^[31]。

3.1.2 切片方式 在前期处理药材时,冷冻干燥效果不仅受药物厚度的影响,切片方式也会在一定程度上影响最终干燥效果。如在药物处理时片状表明平整优于块状,而一般横切片呈规则的类圆形,斜切片为不规则状,纵切片对于某些药材而言较长,干燥后易碎,不易储运,因此在药物切片过程中一般选择横切^[32-33]。

3.2 冷冻干燥条件

3.2.1 时间 冷冻干燥的不同阶段所需时间不同,首先是预冻时间的选择,预冻时间的长短应根据冻干机的性能选择,以保证在抽真空之前所选物料均已冻结^[34]。预冻时间的长短将直接影响药物的质量,时间过短,药物难以产生冰晶,物料局部易沸腾,起泡,使物料结构发生变化;时间过长,不仅所需能耗高,有效成分也可能被氧化分解,影响药物药效。在升华干燥及解析干燥过程中,物料随着时间的延长,复水率一般呈现先升高后降低的趋势,同时随着时间的延长,物料在干燥过程中会发生一系列复杂的生物化学及物理化学变化,影响最终质量。因此在整个干燥阶段,须合理地控制时间以保证干燥物料的效果^[31]。

3.2.2 温度 温度在整个冷冻干燥工艺中占重要地位,首先是预冻阶段温度的控制(预冻温度),预冻温度常以物料共晶点为依据,须低于物料的共晶点温度,以保证物料中的水分能全部冻结,一般预冻温度需比共晶温度低5~10℃^[35]。其次是升华干燥时隔板温度的控制,此过程要求物料中的水分处于冻结状态,温度一般要求接近而又必须低于共熔点,温度过高,物料中的冰晶会融化,导致加热过

程太快,造成物料颜色加深,发黏,密度加深等影响^[36];温度太低,物料难以得到足够的热量,内部传质推动力太小,水蒸气逸出困难,冷冻干燥效果差^[37]。最后是解析干燥过程中温度的控制,解析干燥时所需要的温度较高,以便物料内部与外部形成较高温度差而利于剩余水分的逸出^[38]。

3.2.3 压强 干燥速率受干燥压强的影响,随干燥室压强的增加干燥速率呈现先升后降的现象,增大干燥室压强有利于传热不利于传质,使水分在低温条件下汽化,但干燥室压强的增大使物料切片的面积收缩率也逐渐增大,进而影响干燥后物料的形状;降低干燥室压强有利于传质不利于传热,使得传入物料内部的热量不足以冰的升华,降低干燥效率。因此应根据物料的特性综合考虑干燥室压强^[37-38]。

4 在中药材领域的应用

冷冻干燥法在食品、生物药品的良好发展为其中药材领域的应用提供了可能。采用冷冻干燥技术可较好地保持中药材的颜色、气味、外观等性状和品质,避免热敏性成分的氧化分解,最大限度地保持药物的活性,拥有其他干燥技术无可比拟的优越性^[39]。

4.1 三七

三七常用的干燥方法为爆干或烘房烘干等,但此方法温度较高,三七中的皂苷、三七素、挥发油等主要有效成分易在高温下分解,已无法满足人们对三七药材品质的需求,因此寻找三七新的干燥加工工艺成为行业迫切需要解决的技术瓶颈。刘勇等^[40]比较不同干燥方法对三七药材外观性状与内在结构及其品质的影响时发现,冻干法干燥的药材有效成分皂苷成分和三七素含量最高,总灰分也最高,可能原因为低温抑制了药材的呼吸作用,减缓了内部淀粉与糖分的分解。同样,刘胜男等^[41]在优化三七真空冷冻干燥工艺时发现,所得样品内部细胞及组织结构发生了极小程度的热损伤,而且感官品质最佳,这可能是样品所处条件相对温和。

4.2 地黄

鲜地黄、生地黄、熟地黄是临床地黄常用品,在炮制过程中环烯醚萜苷类成分易水解^[42-43],同时炮制后变得坚韧,难折断,限制了临床使用^[33]。而冷冻干燥技术可有效解决此问题,冷冻干燥后可抑制有效成分环烯醚萜苷类成分的水解,保持颜色鲜明,质地疏松^[26]。谭丽媛等^[44]通过分析冻干地黄、生地黄 HPLC 指纹图谱发现,两者之间的差异主要

在于化学成分含有量的不同,表明冻干地黄比生地黄能够有效保留活性成分。梓醇作为环烯醚萜苷类化合物代表性成分之一,在抽真空冷冻条件下的鲜地黄中质量分数最高^[42],因此为最大程度保留有效成分,提高药效,应在真空低温条件下加工干燥地黄,这从侧面佐证了真空冷冻干燥技术的优势。

4.3 人参

人参作为我国珍贵的中药材,目前常用的干燥方法为晒干或烘干,但晒干受自然条件的影响,且水分去除不足,烘干因在温度较高的环境下,其药效成分易分解流失^[45]。研究表明冷冻干燥人参相较于其他干燥方法,不仅形、色、气、味优于生晒参及红参,而且可使生物形状及组织内部中的内含物保持完整,营养成分损失小^[3]。钱骅等^[46]对鲜人参冻干工艺及皂苷成分变化研究,结果表明以冻干方式脱水处理后的人参片,其皂苷类成分与鲜品相比基本保持不变。

4.4 天麻

天麻现代加工方式多采用蒸制法或水煮法,此方法温度较高,导致天麻外观出现卷曲皱缩现象,使其主要有效成分天麻素大量损失,影响应用效果,而天麻素的含量与热敏性成分及易氧化成分有关^[47],真空冷冻干燥法采用低温条件可有效避免热敏性成分及易氧化成分的变质。陈衍男等^[48]在比较不同干燥方式对天麻品质影响时发现,相对于其他干燥方法,冻干样品外形较好,组织原有结构不会发生改变,天麻素含量也最高。除此之外,天麻中的多糖含量也是衡量天麻品质的重要指标,肖国鑫等^[49]以不同炮制方法对天麻中天麻素及多糖的提取率进行分析研究,结果表明真空冷冻干燥优于其他方法,天麻素及多糖含量均最高,食用方便,为天麻提供良好的市场开发前景。

4.5 其他

除上述中药外,冷冻干燥技术在其他中药材领域的应用见表1。

5 在中药制剂中的应用

冷冻干燥技术除在中药材干燥领域有了良好的发展前景外,也为中药制剂的发展提供了可能,可有效提高制剂的稳定性。

5.1 冻干粉针

冻干粉针的出现解决了某些需要静脉注射但在水中不稳定的中药复方或单方在临床应用上的问题,同时质地疏松,加水后可迅速溶解。如银杏叶

表 1 冷冻干燥技术在其他中药材领域的应用

Table 1 Research overview of freeze-drying technology in traditional Chinese medicine

中药名称	研究结果	文献
黑果枸杞	果型膨大、中空、质轻、易研磨；酥脆，入口即化；含水量最低	50
杜仲叶	活性成分（桃叶珊瑚苷、京尼平苷酸、绿原酸、京尼平苷）含量与鲜叶样品最接近	51
白芍	芍药苷、单萜苷类成分较其他干燥方法（晒干、阴干、热风干燥、微波干燥、远红外干燥）所得含量最高	52
黄柏叶	冷冻干燥法对总酚含量及抗氧化活性的降解最低	53
冬虫夏草	冻干法中核苷类成分的总含量高于晒干法	54
地龙	与真空减压干燥和微波干燥相比，降低氨基酸类成分的损失率，为地龙氨基酸提取物较适宜的干燥方法	55

提取物制备成冻干粉针，并在高温、高湿等条件下连续放置 10 d，研究表明各项指标均无明显变化^[56]。注射用苦参素被制成苦参素冻干粉针剂不仅可提高稳定性，也可减少杂质含量，提高产品合格率^[57]。湛鑫^[58]以总有机酸和总香豆素变化为指标比较了肿节风冻干粉针与注射液的稳定性，发现冻干粉针品质更稳定，但因具有较高的光敏感性，因此须保存在棕色瓶中。

5.2 脂质体

药物制备成脂质体后一般为液态，性质不稳定，在贮存过程中易发生聚集、融合，导致粒径增长及药物渗漏，同时天然磷脂易氧化、水解，难以满足药物制剂长期稳定性的需求^[59]。目前，真空冷冻干燥技术是解决脂质体稳定性的最佳方法，也可在一定程度上降低不良反应^[60]。如将葛根总黄酮纳米混悬液制备成冻干粉，可显著提高其溶解性、稳定性和生物利用度^[61]；将斑蝥素制备成脂质体冻干粉，其结构疏松，外形饱满，色泽均匀，复水性较好^[62]。但在冷冻干燥时也会对脂质体磷脂双分子层有一定的破坏，因此需选择适宜的冻干保护剂，如糖类因本身含有许多羟基结构，可代替失去的水分子，与磷脂极性基团相结合形成氢键，对脂质体形成保护^[63]。Kannan 等^[64]评价了蔗糖对冻干过程中紫杉醇脂质体的药物渗漏和囊泡大小的保护作用，发现蔗糖的加入可显著降低游离紫杉醇的浓度和囊泡的变化程度。

5.3 其他制剂

姜汁作为中药炮制常用辅料，因其易变质的特性，一般现用现配，为有效解决此问题，实现其长期保存及成分量化，杨春雨等^[65]优化了姜汁的冻干工艺并进行相关稳定性考察，发现总体上可与原姜汁成分保持一致，初步证明姜汁冻干的可行性。基

于冷冻干燥制备的剂型多具有疏松多孔的结构，因此将其应用于口腔崩解片的制备中，可显著提高崩解速率^[66]：如吴茜等^[67]采用冷冻干燥法制备地龙提取物口腔崩解片，外观良好，崩解时间小于 10 s，微观结构排列有序，入口即化。姜黄素因水溶性差稳定性低限制了临床应用，将其制备为环糊精包合物并通过冷冻干燥处理可显著改善其水溶性及稳定性，为眼部给药提供了可能^[68]。

6 结语与展望

冷冻干燥技术已有 300 多年的发展历史，在生物制品、药品、食品等领域广泛应用。本文通过总结冷冻干燥技术在中药领域的研究进展，发现冷冻干燥技术在一定程度上可解决其他干燥法尤其是传统干燥法所带来的问题，所得产品脱水彻底，热敏性成分不易被破坏，物料色泽、气味等都能很好的保留，复水性好，具有特有的优势。但在实际生产过程中，除考虑药物经干燥后的质量因素外，还需同时考虑成本、周期、简便性等因素。冷冻干燥因是在真空和低温条件下进行，所需成本高，而且干燥过程复杂，需特定设备和受过专业训练的人员参与，存在干燥时间长、能耗高和设备投资大等缺点，目前大多数有关冷冻干燥技术在中药领域的研究仅停留于基础研究，有关其机制缺乏，工业化生产还存在一定障碍。因此未来可不断对设备进行改良，优化干燥工艺，深入研究其干燥机制，以更好地提高中药质量，助推其现代化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 清·陈嘉谟. 本草蒙筌 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 2.
- [2] 唐·孙思邈. 千金翼方 [M]. 影印本. 北京: 人民卫生

- 出版社, 1955: 1.
- [3] 赵润怀, 段金廛, 高振江, 等. 中药材产地加工过程传统与现代干燥技术方法的分析评价 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(12): 1026-1035.
- [4] 刘苗苗, 叶利春, 陈立军, 等. 真空冷冻干燥技术在中药研究中的应用 [J]. 中药材, 2014, 37(5): 909-911.
- [5] 李斐. 果蔬真空冷冻干燥工艺参数试验研究 [D]. 太谷: 山西农业大学, 2014.
- [6] Li X, Feng T, Zhou F, *et al.* Effects of drying methods on the tasty compounds of *Pleurotus eryngii* [J]. *Food Chem*, 2015, 166: 358-364.
- [7] Yan J K, Wu L X, Qiao Z R, *et al.* Effect of different drying methods on the product quality and bioactive polysaccharides of bitter melon (*Momordica charantia* L.) slices [J]. *Food Chem*, 2019, 271: 588-596.
- [8] Manabe H, Murakami Y, El-Aasr M, *et al.* Content variations of the tomato saponin esculoside A in various processed tomatoes [J]. *J Nat Med*, 2011, 65(1): 176-179.
- [9] Li D Y, Zhou D Y, Yin F W, *et al.* Impact of different drying processes on the lipid deterioration and color characteristics of *Perna vannamei* [J]. *J Sci Food Agric*, 2020, 100(6): 2544-2553.
- [10] Fonseca F, Cenard S, Passot S. Freeze-drying of lactic acid bacteria [J]. *Methods Mol Biol*, 2015, 1257: 477-488.
- [11] Khraisheh M A M, McMinn W A M, Magee T R A. Quality and structural changes in starchy foods during microwave and convective drying [J]. *Food Res Int*, 2004, 37(5): 497-503.
- [12] 魏庆霞. 黄芪真空冷冻干燥试验研究 [D]. 太谷: 山西农业大学, 2015.
- [13] Chumroenphat T, Somboonwatthanakul I, Saensouk S, *et al.* Changes in curcuminoids and chemical components of turmeric (*Curcuma longa* L.) under freeze-drying and low-temperature drying methods [J]. *Food Chem*, 2021, 339: 128121.
- [14] 徐磊, 熊吟, 崔秀明, 等. 真空冷冻干燥工艺中天麻干燥特性和活性成分的变化规律研究及其质量评价 [J]. 中药材, 2018, 41(7): 1678-1683.
- [15] 周伟, 李汴生, 阮征, 等. 不同干燥方式对铁皮石斛失水特性及品质的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2016, 42(2): 135-139.
- [16] Acar B, Sadikoglu H, Doymaz I. Freeze-drying kinetics and diffusion modeling of saffron (*Crocus sativus* L.) [J]. *J Food Process Preserv*, 2015, 39(2): 142-149.
- [17] 喻芬, 万娜, 李远辉, 等. 中药材干燥过程中的理化性质变化规律与机制分析 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 2144-2153.
- [18] Fan L P, Li J W, Deng K Q, *et al.* Effects of drying methods on the antioxidant activities of polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum* [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 87(2): 1849-1854.
- [19] 陈欢, 姜媛媛, 徐峰, 等. 不同干燥方式对川芎多糖理化性质及抗氧化活性的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 173-177.
- [20] 唐文文, 李国琴, 晋小军. 不同干燥方法对当归挥发油成分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 9-12.
- [21] Chua, Chua, Figiel, *et al.* Characterisation of the convective hot-air drying and vacuum microwave drying of *Cassia alata*: Antioxidant activity, essential oil volatile composition and quality studies [J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1625.
- [22] 程嘉莉, 马江, 肖爱华, 等. 不同干燥方式对红花玉兰花蕾挥发油成分及抗氧化、抗菌活性的影响 [J]. 食品科学, 2020, 41(19): 132-139.
- [23] 李朋亮. 枸杞干制中黄酮类化合物变化规律及其抗氧化活性研究 [D]. 银川: 宁夏大学, 2014.
- [24] 李治芳, 温奎申, 赵建军, 等. 不同干燥方法对沙棘提取物中活性成分含量的影响 [J]. 安徽农业科学, 2020, 48(4): 175-177.
- [25] 白永亮, 段金廛, 宿树兰, 等. 桑叶干燥过程中黄酮类和生物碱类成分动态变化分析 [J]. 中药材, 2014, 37(7): 1158-1163.
- [26] 李敏. 地黄冷冻干燥工艺、冻干地黄质量标准及其降糖有效部位初步筛选研究 [D]. 太原: 山西中医学院, 2016.
- [27] 钱正明, 樊娇娇, 李春红, 等. 不同干燥条件对冬虫夏草蛋白质成分的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(10): 1983-1988.
- [28] 石召华, 陈立军, 黄文芳, 等. 地龙活性组分提取物干燥方式的筛选 [J]. 中药材, 2015, 38(7): 1363-1365.
- [29] 沈岚, 冯怡, 徐德生, 等. 比色法测定三七花中总皂苷的含量 [J]. 中成药, 2007, 29(9): 1368-1370.
- [30] 周国燕, 张建军, 桑迎迎, 等. 三七真空冷冻干燥工艺研究 [J]. 中成药, 2013, 35(11): 2525-2528.
- [31] 崔楠楠. 霍山石斛生物碱提取纯化及真空冷冻干燥加工工艺研究 [D]. 合肥: 安徽农业大学, 2013.
- [32] 谭丽媛, 翟康欣, 卫春红, 等. 地黄真空冷冻干燥工艺的优化 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 2845-2847.
- [33] 杨浩, 赵虎军, 陈宗良, 等. 天麻真空冷冻干燥的工艺研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(17): 42-44.
- [34] 郭树国. 人参真空冷冻干燥工艺参数试验研究 [D]. 沈阳: 沈阳农业大学, 2012.
- [35] 刘春晖. 黑枣真空冷冻干燥工艺研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2015.
- [36] 刘娟娟. 鱿鱼真空冷冻干燥加工工艺研究 [D]. 舟山: 浙江海洋学院, 2013.
- [37] 邹晓霜, 李佳妮, 姜楠, 等. 响应面法优化豆腐真空冷

- 冻干燥工艺 [J]. 食品科学, 2017, 38(18): 200-207.
- [38] 董秀丽. 黄秋葵真空冷冻干燥的工艺研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2016.
- [39] 詹娟娟, 伍振峰, 王雅琪, 等. 中药材及制剂干燥工艺与装备现状及问题分析 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4715-4720.
- [40] 刘勇, 徐娜, 陈骏飞, 等. 不同干燥方法对三七药材外观性状与内在结构及其品质的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(23): 5714-5723.
- [41] 刘胜男, 王承满, 杨野, 等. 三七真空冷冻干燥工艺优化及对活性成分影响的研究 [J]. 华东理工大学学报: 自然科学版, 2020, 46(4): 517-525.
- [42] 张科, 郭建华, 田成旺, 等. 不同处理方法及影响因素对地黄中梓醇量的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(7): 896-899.
- [43] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [44] 谭丽媛, 陈瑾, 王旭文, 等. 冻干地黄、生地黄 HPLC 指纹图谱 [J]. 中成药, 2020, 42(9): 2520-2523.
- [45] 郝建勋. 人参产品的质量评价及其影响因素 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2012.
- [46] 钱骅, 赵伯涛, 张卫明, 等. 人参冻干及对皂苷含量的影响 [J]. 中成药, 2007, 29(2): 238-241.
- [47] 雍武, 赵寅生, 顾月华. 不同干燥方法对天麻质量影响的比较研究 [J]. 中成药, 2005, 27(6): 673-676.
- [48] 陈衍男, 卢恒, 郑秀花, 等. 不同干燥方式对天麻多指标成分含量的影响 [J]. 山东科学, 2019, 32(1): 14-20.
- [49] 肖国鑫, 朱琳, 周亮, 等. 真空冷冻干燥炮制法对藏天麻活性成分提取的影响 [J]. 经济林研究, 2016, 34(1): 164-167.
- [50] 张霞, 张芳, 高晓娟, 等. 不同干燥方法对黑果枸杞中活性成分含量及其抗氧化活性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3926-3931.
- [51] 郑艳萍, 潘艳琼, 秦昆明, 等. 不同干燥方式对杜仲叶 4 种活性成分含量的影响 [J]. 中国药房, 2017, 28(28): 3973-3976.
- [52] 吴忠旺, 吴一超, 王丽, 等. 不同干燥方法对白芍中 6 种化学成分的影响与评价 [J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(11): 1764-1770.
- [53] Oh H K F, Siow L F, Lim Y Y. Approach to preserve phenolics in *Thunbergia laurifolia* leaves by different drying treatments [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(7): e12856.
- [54] 管珂, 赵磊, 过立农, 等. 基于多指标成分含量的冬虫夏草冻干和晒干法比较 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(10): 1974-1977.
- [55] 石召华, 黄文芳, 陈立军, 等. 不同干燥方式对地龙提取物中 17 种氨基酸的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(5): 1135-1138.
- [56] 吴竹. 银杏叶提取物冻干粉针的制备 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2017.
- [57] 李全学, 廖孝曙, 逯佩荣, 等. 一种苦参素冻干粉针剂的制备方法: 中国, CN104922082A [P]. 2015-09-23.
- [58] 湛鑫. 中药肿节风冻干粉针的制备以及分析鉴定 [D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
- [59] Yang S B, Liu C M, Liu W, *et al.* Preparation and characterization of nanoliposomes entrapping medium-chain fatty acids and vitamin C by lyophilization [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10): 19763-19773.
- [60] 王小宁, 贾慧婷, 李伟泽, 等. 水飞蓟宾前体脂质体的制备及其质量评价 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1314-1320.
- [61] 王治平, 周群, 樊化, 等. 口服葛根总黄酮纳米混悬液冻干粉的制备及其 4 种有效成分溶出度考察 [J]. 中草药, 2014, 45(5): 635-641.
- [62] 乔勇, 唐颖楠, 周莉莉, 等. 斑蝥素半乳糖化脂质体冷冻干燥工艺及性质研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(10): 70-75.
- [63] Fonte P, Soares S, Sousa F, *et al.* Stability study perspective of the effect of freeze-drying using cryoprotectants on the structure of insulin loaded into PLGA nanoparticles [J]. *Biomacromolecules*, 2014, 15(10): 3753-3765.
- [64] Kannan V, Balabathula P, Thoma L A, *et al.* Effect of sucrose as a lyoprotectant on the integrity of paclitaxel-loaded liposomes during lyophilization [J]. *J Liposome Res*, 2015, 25(4): 270-278.
- [65] 杨春雨, 郭凤倩, 藏琛, 等. 中药炮制用辅料姜汁的冻干工艺优化及冻干粉稳定性考察 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(3): 520-526.
- [66] Liew K B, Odeniyi M A, Peh K K. Application of freeze-drying technology in manufacturing orally disintegrating films [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(3): 346-353.
- [67] 吴茜, 李红鑫, 李聘, 等. 地龙提取物冻干口崩片的制备工艺研究 [J]. 中南药学, 2021, 19(3): 426-430.
- [68] Maria D N, Mishra S R, Wang L, *et al.* Water-soluble complex of curcumin with cyclodextrins: Enhanced physical properties for ocular drug delivery [J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14(6): 875-886.

[责任编辑 崔艳丽]