

基于酒醋盐炙法探讨赤芍不同炮制品饮片-丸剂物性参数与化学成分的相关性

宋晨鸽¹, 陈天朝^{1,2*}, 马彦江², 王娇¹, 贾晴晴¹, 李瑞颖³, 位玉蝶¹ (1.河南中医药大学, 郑州 450008; 2.河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000; 3.许昌市中医院药械科, 河南 许昌 461000)

摘要: **目的** 探讨赤芍不同炮制品饮片-丸剂物性参数与化学成分的相关性。**方法** 通过泛制法制备赤芍不同炮制品丸剂, 测定赤芍不同炮制品饮片及丸剂物性参数(相对密度、pH 值、氧化值), HPLC 测定芍药苷含量; 紫外分光光度法测定淀粉含量; 测定丸剂体外溶出度, Weibull 拟合丸剂溶出方程; 运用 SPSS 20.0 结合 MATLAB 及 Graphad prims 6.0 进行物性参数与化学成分间相关性分析, 建立回归模型。**结果** 赤芍不同炮制品饮片及丸剂物性参数 pH 值、芍药苷、淀粉含量具有显著相关性; 依据相关性拟合回归模型, 均与物性参数 pH 值相关, 拟合程度较好, 所得 R^2 均 >0.9 , 因此可选用 pH 值作为丸剂酒醋盐炮制质量控制的指标; 溶出度结果表明酒醋盐炙法炮制对丸剂溶出具有一定的促进作用。**结论** 该研究选取物性参数、大分子(淀粉)、小分子(芍药苷)三者进行综合考察, 揭示了物性参数与化学成分的变化规律, 物性参数 pH 值与化学成分含量之间的回归模型, 诠释了饮片制备成丸剂物性参数与化学成分含量之间的动态变化过程, 可用于分析预测赤芍不同炮制品饮片制备所得丸剂的质量, 为其丸剂的质量控制提供一定参考。

关键词: 赤芍; 炮制品; 丸剂; 物性参数; 化学成分; 溶出; 回归模型

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2021)05-0548-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.05.007

引用本文: 宋晨鸽, 陈天朝, 马彦江, 等. 基于酒醋盐炙法探讨赤芍不同炮制品饮片-丸剂物性参数与化学成分的相关性[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(5): 548-554.

Correlation Between Physical Parameters and Chemical Components of Prepared Slices and Pills of Different Processed Products of *Paeoniae Radix Rubra* Based on the Method of Baking with Wine, Vinegar or Salt

SONG Chengel¹, CHEN Tianchao^{1,2*}, MA Yanjiang², WANG Jiao¹, JIA Qingqing¹, LI Ruiying³, WEI Yudie¹ (1.Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China; 2.The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 3.Department of Drug and Equipment, Xuchang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuchang 461000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the correlation between physical parameters and chemical components of prepared slices and pills of different processed products of *Paeoniae Radix Rubra*. **METHODS** Pills of different processed products of *Paeoniae Radix Rubra* were prepared by general method. Physical parameters(relative density, pH value and oxidation value) of different processed products and pills were determined. The content of paeoniflorin and starch was determined by HPLC and UV, respectively. *In vitro* dissolution of pills was fitted used Weibull equation. SPSS20.0 combined with Matlab and Graphad prims 6.0 was used to analyze the correlation between physical parameters and chemical components, and the regression model was established. **RESULTS** The physical parameters, pH value, the content of paeoniflorin and starch had significant correlation between different processed products of *Paeoniae Radix Rubra* and their pills. According to the correlation fitting regression model, all of them were related to the pH value. The fitting degree was good, and the R^2 was >0.9 . Therefore, the pH value could be selected as index for the quality control of the different processed products of *Paeoniae Radix Rubra* and their pills. The results of dissolution experiment showed that the processed products prepared by wine, vinegar or salt had certain promoting effect on the dissolution of pills. **CONCLUSION** The study selects physical parameters, macromolecules(starch), and small molecules(paeoniflorin) to conduct a comprehensive investigation, revealing the changing laws of physical parameters and chemical components. The regression model between physical parameters(pH value) and chemical components explains the dynamic change process from processed products to pills, analyze and predict the quality of pills prepared from different processed products of *Paeoniae Radix Rubra*, and provide reference for the quality control of their pills.

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: 宋晨鸽, 女, 硕士生 Tel: 15736757026 E-mail: scg15736757026@163.com *通信作者: 陈天朝, 男, 博士, 主任药师, 硕士 Tel: 13700845011 E-mail: ctc661111@163.com

KEYWORDS: Paeoniae Radix Rubra; processed products; pills; physical parameters; chemical composition; dissolution; regression model

赤芍为毛茛科芍药(*Paeonia lactiflora* Pall.)或川赤芍(*Paeonia veitchii* Lynch)的干燥根。芍药最早出自《神农本草经》，被列为中品，其味苦，微寒，归肝经，具有清热凉血，散瘀止痛之功效^[1-2]。现阶段有关赤芍的研究，多偏重于小分子化学成分，多数学者研究发现芍药苷对于赤芍的质控起着颇为重要的作用^[3]。结合中国药典 2015 年版和地方性炮制规范发现，赤芍炮制方法主要有醋制、酒制、盐制、煮制等，其临床常用酒醋盐炮制品以增强活血散瘀、柔肝止痛、强筋骨作用，中药饮片作为制剂的原料，是保证制剂临床疗效的基础，而目前对饮片炮制品的质量判定多凭借主观经验，难以保证炮制品的质量。

中药丸剂是药物与辅料的统一体，饮片质量作为丸剂质量的最主要影响因素，经炮制后饮片化学成分、理化性质等均发生变化^[4-5]，必然会同时导致所制得丸剂发生相关的变化。目前，有关赤芍的研究多以芍药苷为评价指标，单一指标缺乏说服力。研究发现药物内部的淀粉大分子与药理活性及制剂质量也存在着密切的关系，淀粉大分子物质既是主成分同时又兼具药物成型的辅料功能，淀粉含量和物理化学性质对丸剂有效成分的溶出具有一定影响^[6]。近年来许多有关赤芍生品及炮制品的化学成分方面的报道，但鲜有从中药物性参数、大分子、小分子三方面出发，探究赤芍酒醋盐炮制品饮片到丸剂制备过程的传递性。本研究制备酒醋盐不同炮制品丸剂，以淀粉、芍药苷、物性参数(pH 值、氧化值、相对密度)为评价指标，测定不同炮制品丸剂的溶出度，对赤芍不同炮制品饮片制备所得丸剂过程中进行物性参数与化学成分含量的相关性研究，以期多角度探究酒醋盐炙法炮制对中药丸剂的影响。

1 材料

1.1 试药

赤芍、酒赤芍、醋赤芍、盐赤芍饮片均购自安徽普仁中药饮片有限公司(批号：1712041)，经河南中医药大学第一附属医院陈天朝主任药师、国家级老药工朱清山鉴定，符合中国药典 2015 年版一部项下的各饮片来源规定。直链淀粉标准品(批号：J17M9M56190)、支链淀粉标准品(批号：

J02M9M60109)、芍药苷(批号：X12ABC33672；纯度≥98%)均购自上海源叶生物科技有限公司。

1.2 仪器

Evolution201 紫外-可见分光光度计(赛默飞世尔科技)；Waters e2695 高效液相色谱仪(Waters 中国有限公司)；pHS-3C 数字酸度计(上海雷磁仪器厂)。

2 方法与结果

2.1 赤芍不同炮制品丸剂的制备

根据实际生产经验及预实验结果，选取泛制时间 t_1 (min)、烘干时间 t_2 (min)、烘干温度 T (°C)作为考察因素，采用多因素多水平均匀设计^[7-9]，选取不同炮制品细粉 500 g，辅料小米 100 g，以泛制法制备不同炮制品丸剂，并进行干燥。依据中国药典 2015 年版四部通则中水分、融变时限、重量差异为评价指标，结果表明制备丸剂质量均合格。

赤芍不同炮制品丸剂制备工艺见表 1。

表 1 赤芍不同炮制品丸剂制备工艺

Tab. 1 Preparation process of different prepared pills of Paeoniae Radix Rubra

剂型	t_1/min	t_2/min	$T/^\circ\text{C}$
赤芍丸	10	780	60
酒赤芍丸	10	660	80
醋赤芍丸	20	720	70
盐赤芍丸	30	780	60

2.2 物性参数的测定

2.2.1 相对密度测定 准确称取赤芍饮片不同炮制品 5.0 g 及不同炮制品丸剂 1.0 g，投入盛放已知体积的液态石蜡液面以下，静止至无气泡，记录体积，计算相对密度^[10]。

2.2.2 pH 值测定 分别称取赤芍饮片不同炮制品 5.0 g 及不同炮制品丸剂 1.0 g，置于 100 mL 纯化水中，室温下浸泡 2 h，过滤，取滤液，用标定后的 pHS-3C 数字酸度计平行测定 3 次，记录相同温度下饮片及丸剂的 pH 值。

2.2.3 氧化值测定 参考文献[11]，准确称取赤芍饮片不同炮制品 5.0 g 及不同炮制品丸剂 1.0 g，测定氧化值。

2.2.4 物性参数测定结果 物性参数(相对密度、pH 值、氧化值)的测定结果见表 2。

表 2 赤芍不同炮制品饮片及丸剂的物性参数测定结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 2 Determination results of physical parameters of prepared slices and pills of different processed products of *Paeoniae Radix Rubra* ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

样品	相对密度/ $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	pH 值	氧化值/ $\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$
赤芍饮片	1.04±0.01	4.74±0.00	7.90±0.81
酒赤芍饮片	0.99±0.08	4.55±0.01	6.42±0.45
醋赤芍饮片	1.01±0.15	4.26±0.01	4.67±0.22
盐赤芍饮片	0.99±0.02	4.76±0.03	5.62±0.10
赤芍丸	0.89±0.09	5.22±0.01	8.75±0.16
酒赤芍丸	0.85±0.05	4.85±0.02	5.54±0.13
醋赤芍丸	1.04±0.07	4.72±0.02	5.55±0.18
盐赤芍丸	0.84±0.05	4.79±0.01	6.66±0.20

结果显示, 赤芍饮片经炮制后 pH 值、相对密度、氧化值呈降低趋势, 其中盐赤芍饮片 pH 值较生品饮片有所升高。饮片制备成丸剂后, 不同炮制品丸剂较生品丸剂相比 pH 值、相对密度、氧化值呈降低趋势, 其中醋赤芍丸剂相对密度较生品丸剂有所升高。

2.3 赤芍不同炮制品饮片及丸剂中淀粉含量测定结果比较

2.3.1 直链淀粉、支链淀粉对照品溶液配制 精密称取直链淀粉和支链淀粉标准品各 0.100 0 g, 加适量无水乙醇润湿, 分别加入浓度为 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钾溶液 10 mL, 加蒸馏水定容至 50 mL, 即得 $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的直链淀粉和支链淀粉标准溶液。

2.3.2 赤芍不同炮制品饮片及丸剂供试品溶液的配制 分别取赤芍不同炮制品饮片及丸剂 3.0 g, 样品处理参考文献[6], 精密称取脱水脱糖样品 0.100 0 g, 用少量无水乙醇润湿, 再加入 10 mL 浓度为 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 KOH 溶液, 沸水浴中分散溶解 15 min, 加蒸馏水定容至 50 mL, 混匀, 备用。

2.3.3 检测波长确定 取 2 mL 直链淀粉标准溶液和 7 mL 支链淀粉标准溶液, 在 400~900 nm 紫外可见光光谱范围内进行扫描, 直链淀粉测定波长、参比波长 481, 610 nm; 支链淀粉测定波长、参比波长 546, 707 nm。结果见图 1。

2.3.4 线性关系考察 分别吸取直链及支链淀粉对照品溶液, 以 $\Delta A_{481} = A_{481} - A_{610}$ 为纵坐标, 直链淀粉浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横坐标绘制标准曲线, 直链淀粉标准曲线可得回归方程: $Y = 0.0026X + 0.0124$, $R^2 = 0.9979$, 表明直链淀粉含量在 $20 \sim 120 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。支链淀粉标准曲线可得回归方程 $Y = 0.0016X + 0.0008$, $R^2 = 0.9983$, 表明支链淀粉含量在 $40 \sim 280 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内呈良好的线性关系。

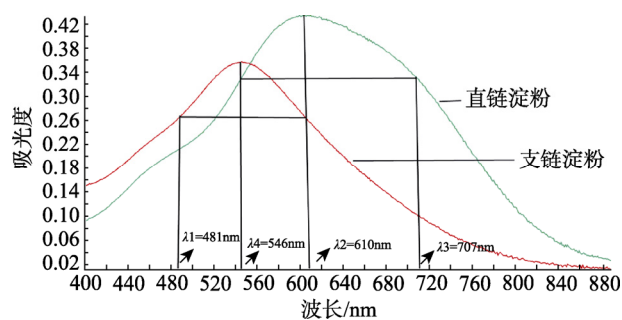


图 1 直链淀粉和支链淀粉全波长扫描图谱

Fig. 1 Full-wavelength scanning spectra of amylose and amylopectin

2.3.5 重复性试验 吸取赤芍不同炮制品饮片及丸剂供试品溶液各 6 份, 测吸光度, 饮片与丸剂直链淀粉与支链淀粉 RSD 值为 0.56%, 1.22%, 0.45%, 0.96%, 表明该方法的重复性良好。

2.3.6 仪器精密度试验 精密吸取“2.3.1”项下直链及支链淀粉对照品溶液适量, 按“2.3.3”项下条件测定, 连续测定 6 次, RSD 值为 0.24%, 0.55%, 表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 吸取赤芍不同炮制品饮片及丸剂供试品溶液 4 mL, 按“2.3.3”项下波长条件测定, 每隔 10 min 测定, 分别进样 6 次, 饮片与丸剂直链淀粉与支链淀粉 RSD 值为 0.56%, 1.22%, 0.93%, 2.71%, 表明样品溶液在 0~60 min 内基本稳定。

2.3.8 加样回收率试验 取赤芍不同炮制品饮片及赤芍丸剂供试品溶液各 6 份, 分别加入直链淀粉、支链淀粉对照品溶液, 测得 RSD 值为 1.75%, 1.35%, 1.10%, 1.24%, 表明加样回收率良好。

2.3.9 含量测定 赤芍不同炮制品饮片及丸剂中淀粉含量测定结果见表 3。结果显示, 赤芍不同炮制品饮片及丸剂中总淀粉含量呈下降趋势, 从饮片到丸剂支链淀粉含量明显下降, 直链淀粉含量有上升趋势, 表明酒醋盐炙法炮制影响了赤芍不同炮制品饮片及丸剂中主成分淀粉的含量。

2.4 赤芍不同炮制品饮片及丸剂中芍药苷含量测定结果比较

2.4.1 色谱条件的选择 色谱柱: Agilent 色谱柱 HC-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-0.05 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液(40:60); 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 柱温 25 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长 230 nm, 进样量 10 μL 。芍药苷液相色谱图见图 2~4。

表 3 赤芍不同炮制品饮片及丸剂中淀粉含量测定结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab. 3 Determination results of starch content in prepared slices and pills of different processed products of *Paconiae Radix Rubra* ($\bar{x} \pm s, n=3$) %

样品	支链淀粉	直链淀粉	总淀粉
赤芍	15.59±0.02	9.55±0.01	25.14±0.02
酒赤芍	15.73±0.01	9.10±0.02	24.84±0.01
醋赤芍	14.16±0.02	6.76±0.01	20.92±0.02
盐赤芍	16.30±0.01	8.70±0.01	25.00±0.01
赤芍丸	10.04±0.01	10.62±0.01	20.66±0.01
酒赤芍丸	7.18±0.01	11.38±0.02	18.56±0.01
醋赤芍丸	7.50±0.03	10.70±0.01	18.20±0.01
盐赤芍丸	6.68±0.02	13.10±0.01	19.78±0.01

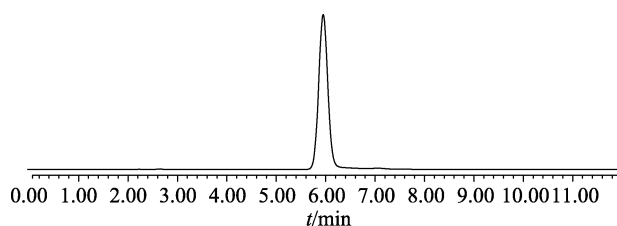


图 2 芍药苷对照品 HPLC 图

Fig. 2 HPLC chromatogram of paeoniflorin

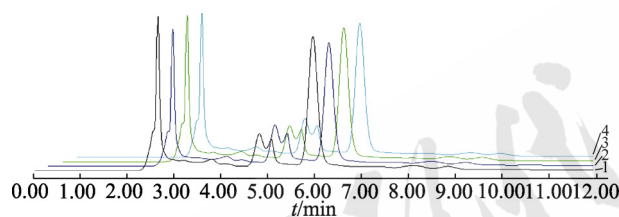


图 3 不同炮制品饮片 HPLC 图

1-盐赤芍; 2-醋赤芍; 3-酒赤芍; 4-赤芍。

Fig. 3 HPLC diagrams of different processed products

1-salt *Paconiae Radix Rubra*; 2-vinegar *Paconiae Radix Rubra*; 3-wine *Paconiae Radix Rubra*; 4-raw *Paconiae Radix Rubra*.

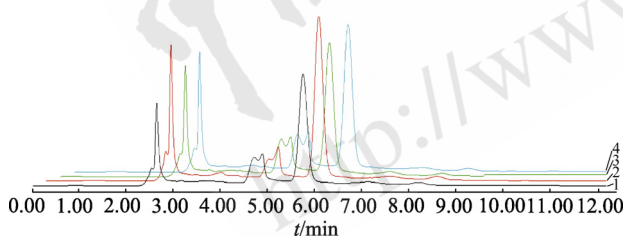


图 4 不同炮制品丸剂 HPLC 图

1-盐赤芍丸; 2-醋赤芍丸; 3-酒赤芍丸; 4-赤芍丸。

Fig. 4 HPLC diagrams of different prepared pills

1-salt *Paconiae Radix Rubra*; 2-vinegar *Paconiae Radix Rubra*; 3-wine *Paconiae Radix Rubra*; 4-raw *Paconiae Radix Rubra*.

2.4.2 对照品溶液的制备 精密称取经烘箱 105 °C, 干燥 12 h 的芍药苷, 加甲醇制成 1.65 mg·mL⁻¹ 的对照品溶液, 摇匀即得。

2.4.3 赤芍不同炮制品饮片及丸剂供试品溶液制备 分别取不同炮制品饮片及丸剂细粉各 0.5 g, 加入甲醇 25 mL, 浸泡 4 h, 超声处理 20 min, 用

甲醇补足减失重量, 取续滤液, 即得。

2.4.4 线性关系考察 取“2.4.2”项下对照品溶液, 分别吸取 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mL, 用甲醇定容至 5 mL, 稀释得系列浓度为 0.16, 0.33, 0.66, 0.99, 1.32 mg·mL⁻¹ 的对照品溶液, 按“2.4.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱峰的面积, 将峰面积 Y 与进样浓度 X 进行线性回归, 得标准曲线方程为: $Y=12\ 461\ 386X-132\ 202$, $R^2=0.999\ 9$, 表明芍药苷在 0.16~1.32 mg·mL⁻¹ 浓度范围内线性关系良好。

2.4.5 重复性试验 取赤芍不同炮制品饮片及丸剂粉末, 按“2.4.3”项下样品处理方法, 按“2.4.1”项下色谱条件, 分别连续进样 6 次, 测得 RSD 值为 1.44%, 0.99%, 表明方法重复性良好。

2.4.6 仪器精密度试验 精密吸取“2.4.2”项下对照品溶液适量, 按“2.4.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 测得芍药苷峰面积的 RSD 值为 0.67%, 表明仪器精密度良好。

2.4.7 稳定性试验 取赤芍不同炮制品饮片及丸剂粉末, 按“2.4.3”项下样品处理方法, 于 0, 3, 6, 9, 12 h, 按“2.4.1”项下色谱条件进样测定, 测得 RSD 值为 0.39%, 0.76%, 表明样品在 24 h 内稳定性良好。

2.4.8 加样回收率试验 取赤芍不同炮制品饮片及丸剂粉末各 6 份, 按“2.4.3”项下样品处理方法, 分别加入适量芍药苷对照品, 按“2.4.1”项下色谱条件, 饮片及丸剂的平均回收率为 99.76%, 99.68%, RSD 值为 1.33%, 1.98%, 表明加样回收率符合要求。

2.4.9 赤芍不同炮制品丸剂芍药苷溶出度测定 称取赤芍不同炮制品丸剂各 15 g, 选择中国药典 2015 年版附录溶出度测定 XC 第二法(桨法)进行溶出度测定, 取纯水 900 mL, 经脱气后作为溶出介质, 转速 100 r·min⁻¹, 温度(37±0.5)°C, 分别于投药后 5, 15, 25, 35, 60, 120, 180, 240, 480 min 时分别取样, 取样后及时补充相应量溶出介质, 经 0.45 μm 滤膜过滤, 按“2.4.1”项下色谱条件进样测定, 累积溶出量: $R_t=C_t \times V_0 + (C_{t-1} + \dots + C_2 + C_1) \times V_t$; 累积溶出百分率 $W_t(\%)=R_t/R_9$ 。

2.4.10 含量测定 赤芍不同炮制品饮片及丸剂中芍药苷含量测定结果见表 4。由结果可知, 酒醋盐炙法炮制对赤芍不同炮制品饮片及丸剂中芍药苷含量影响各不相同, 整体呈下降趋势, 其中盐赤芍饮片及丸剂中芍药苷含量降低最明显。

表 4 赤芍不同炮制品饮片及丸剂中芍药苷含量测定结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 4 Results of paeoniflorin content determination in prepared slices and pills of different processed products of Paeoniae Radix Rubra ($\bar{x} \pm s$, $n=3$) $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$

样品	饮片	丸剂
赤芍	34.47±0.02	30.60±0.01
酒赤芍	30.20±0.01	24.40±0.03
醋赤芍	32.20±0.01	27.86±0.01
盐赤芍	28.58±0.04	20.04±0.01

2.4.11 赤芍不同炮制品丸剂 Weibull 方程拟合结果
根据 Weibull 分布模型 $F=1-\exp[-(t-\alpha)^m/\beta]$, 用 Excel 软件进行数据分析, 将赤芍不同炮制品丸剂溶出时间数值进行拟合, 赤芍不同炮制品丸剂 Weibull 方程拟合结果见表 5, 丸剂芍药苷溶出曲线图见图 5。

表 5 赤芍不同炮制品丸剂 Weibull 方程拟合结果

Tab. 5 Weibull equation fitting results of different prepared pills of Paeoniae Radix Rubra

丸剂类别	Weibull 方程	相关系数 R^2	尺度参数 β	$1 \cdot \text{m}^{-1}$	T_{30}/min	T_d/min
赤芍丸	$F(t)=1-\exp[-(t+3.03)^{0.49}/-5.98]$	0.995 7	5.977 9	2.053 1	6.061	40.291 2
酒赤芍丸	$F(t)=1-\exp[-(t+9.12)^{0.61}/-7.49]$	0.995 8	7.394 0	1.631 3	7.178	27.147 4
醋赤芍丸	$F(t)=1-\exp[-(t+3.83)^{0.54}/-6.20]$	0.998 5	6.203 6	1.857 5	6.604	30.669 7
盐赤芍丸	$F(t)=1-\exp[-(t+5.49)^{0.55}/-8.48]$	0.995 9	8.479 2	1.825 4	5.716	50.502 8

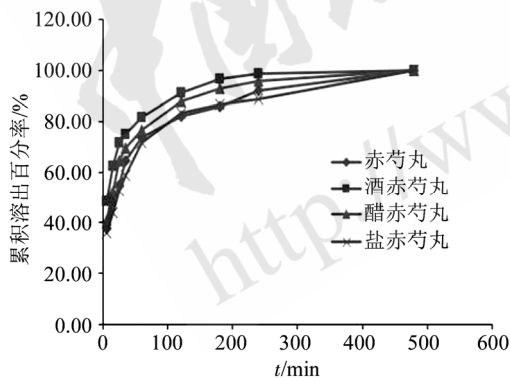


图 5 丸剂芍药苷溶出曲线图

Fig. 5 Dissolution curve of paeoniflorin in pill

结果显示, 芍药苷的相关溶出参数有增大趋势, 所拟合 Weibull 方程 R^2 均 >0.9 , 表明 Weibull 模型拟合丸剂累积溶出率较好, 丸剂芍药苷溶出曲线图显示赤芍经酒醋盐炮制后促进了赤芍丸剂中芍药苷含量的溶出, 其促进能力酒炙大于醋炙, 而盐炙对丸剂中芍药苷的溶出作用较小。

2.5 赤芍不同炮制品饮片及丸剂物性参数与化学成分相关性

2.5.1 赤芍不同炮制品饮片及丸剂物性参数相关性
丸剂 pH 值与饮片 pH 值、相对密度、氧化值具有显著正相关, 结果见表 6。

表 6 赤芍不同炮制品饮片及丸剂物性参数相关性

Tab. 6 Correlation of physical parameters of prepared slices and pills of different processed products of Paeoniae Radix Rubra

参数	饮片相对密度	饮片氧化值	饮片 pH 值	丸剂相对密度	丸剂氧化值	丸剂 pH 值
饮片相对密度	1	0.429	-0.074	-0.472	-0.238	0.584 ¹⁾
饮片氧化值	0.429	1	0.670 ¹⁾	-0.315	0.377	0.952 ²⁾
饮片 pH 值	-0.074	0.670 ¹⁾	1	-0.31	0.182	0.581 ¹⁾
丸剂相对密度	-0.472	-0.315	-0.31	1	0.462	-0.506
丸剂氧化值	-0.238	0.377	0.182	0.462	1	0.104
丸剂 pH 值	0.584 ¹⁾	0.952 ²⁾	0.581 ¹⁾	-0.506	0.104	1

注: ¹⁾表示 $P<0.05$ 水平(双侧)上显著相关; ²⁾表示 $P<0.01$ 水平(双侧)上显著相关。

Note: ¹⁾indicated a significant correlation at the $P<0.05$ level(bilateral); ²⁾indicated significant correlation at the $P<0.01$ level(bilateral).

2.5.2 化学成分相关性
赤芍饮片与丸剂中化学成分含量的相关性结果见表 7~8。

表 7 赤芍饮片与丸剂中化学成分含量相关性

Tab. 7 Correlation of chemical components in decoction pieces of Paeoniae Radix Rubra

成分	饮片总淀粉	丸剂总淀粉	饮片芍药苷	丸剂芍药苷
饮片总淀粉	1	0.693 ¹⁾	-0.160	-0.280
丸剂总淀粉	0.693 ¹⁾	1	0.180	0.167
饮片芍药苷	-0.160	0.180	1	0.701 ¹⁾
丸剂芍药苷	-0.280	0.167	0.701 ¹⁾	1

注: ¹⁾表示 $P<0.05$ 水平(双侧)上显著相关。

Note: ¹⁾indicated a significant correlation at the $P<0.05$ level (bilateral).

表 8 赤芍饮片与丸剂中淀粉含量相关性

Tab. 8 Correlation of starch content between decoction pieces of Paeoniae Radix Rubra and pills

成分	饮片总淀粉含量	饮片支链淀粉	饮片直链淀粉	丸剂总淀粉	丸剂支链淀粉	丸剂直链淀粉
饮片总淀粉	1	0.973 ²⁾	0.966 ²⁾	0.693 ¹⁾	0.207	0.419
饮片支链淀粉	0.973 ²⁾	1	0.888 ²⁾	0.715 ²⁾	0.092	0.134
饮片直链淀粉	0.966 ²⁾	0.888 ²⁾	1	0.719 ²⁾	0.415	0.170
丸剂总淀粉	0.693 ¹⁾	0.715 ²⁾	0.719 ²⁾	1	0.654 ¹⁾	0.591 ¹⁾
丸剂支链淀粉	0.207	0.092	0.415	0.654 ¹⁾	1	-0.655 ¹⁾
丸剂直链淀粉	0.419	0.134	0.170	0.591 ¹⁾	-0.655 ¹⁾	1

注: ¹⁾表示 $P<0.05$ 水平(双侧)上显著相关; ²⁾表示 $P<0.01$ 水平(双侧)上显著相关。

Note: ¹⁾indicated a significant correlation at the $P<0.05$ level(bilateral); ²⁾indicated significant correlation at the $P<0.01$ level(bilateral).

运用 SPSS 20.0 分析,饮片与丸剂中化学成分含量具有显著相关性,相关系数 $P<0.05$,饮片中总淀粉量、芍药苷与丸剂中总淀粉量、芍药苷呈正相关,表明饮片与丸剂中化学成分具有良好的传递性,饮片总淀粉含量与饮片直链淀粉及饮片支链淀粉含量具有显著相关性,均呈正相关,丸剂总淀粉含量与丸剂直链淀粉及支链淀粉含量具有显著相关性,且均与丸剂总淀粉量呈正相关。进一步回归分析建立饮片总淀粉与饮片中支链淀粉及直链淀粉回归方程, $Y_1=0.453X+4.674$, $R^2=0.9469$ 。 $Y_2=0.582X-5.414$, $R^2=0.9329$ (Y_1 为支链淀粉, Y_2 为直链淀粉)。丸剂总淀粉含量与丸剂中支链淀粉及直链淀粉模型分析, $Y_3=-4.999+0.804X-0.043X^2+0.008X^3$, $R^2=0.9953$, $Y_4=4.503-0.725X+0.039X^2-0.007X^3$, $R^2=0.9966$ (Y_3 为支链淀粉, Y_4 为直链淀粉)。

2.5.3 赤芍饮片与丸剂中物性参数与化学成分间的相关性 赤芍饮片与丸剂中物性参数与化学成分间进行相关性分析,结果显示饮片与丸剂的化学成分含量与 pH 值均具有显著相关性,见图 7。

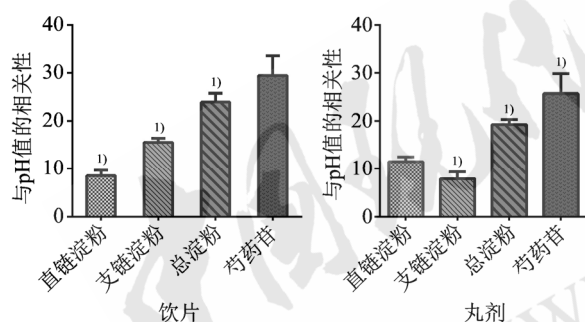


图 7 赤芍饮片与丸剂中物性参数与成分间进行相关性分析
¹⁾表示成分与 pH 值呈正相关 $P<0.05$ 。

Fig. 7 Correlation analysis of physical parameters and components in decoction pieces and pills of Paeoniae Radix Rubra

¹⁾indicated positive correlation between ingredients and pH $P<0.05$.

2.5.4 赤芍饮片与丸剂物性参数与成分含量分别进行双变量相关性分析 赤芍饮片中物性参数 pH 值与氧化值呈正相关,饮片总淀粉量与饮片氧化值、pH 呈正相关,饮片支链淀粉与饮片 pH 值呈正相关,饮片直链淀粉与饮片氧化值、pH 值呈正相关。进一步回归分析建立回归模型, $Y_1=0.597+1.246X-1.050X^2-0.586X^3$, $R^2=0.9960$; $Y_2=0.369+1.353X-0.752X^2-0.515X^3$, $R^2=0.9750$ (Y_1 为总淀粉含量, Y_2 为支链淀粉含量, X 为赤芍饮片 pH 值)。芍药苷丸剂中丸剂总淀粉量与丸剂 pH 值呈正相

关,丸剂芍药苷与丸剂 pH 值呈正相关,丸剂支链淀粉与丸剂 pH 值呈正相关。 $Y_3=-0.497+0.699X+0.801X^2-0.262X^3$, $R^2=0.9680$; $Y_4=-8.385+6.706X-2.010X^2+0.267X^3-0.013X^4$, $R^2=0.9382$; $Y_5=2.892-2.304X+0.688X^2-0.091X^3+0.005X^4$, $R^2=0.9252$ (Y_3 为直链淀粉含量, Y_4 为总淀粉含量, Y_5 为芍药苷含量, X 为丸剂 pH 值)。由结果可知,饮片或丸剂的 pH 值与成分含量间相关性回归模型经优化后, R^2 值变为最优,最优模型预测为三次方模型。

3 讨论

3.1 物性参数与成分含量相关性探讨

中药饮片质量直接影响制剂的临床疗效,根据各地方炮制规范与临床常见赤芍炮制品发现,常用的赤芍炮制品为酒醋盐炙品,因此本研究选取赤芍酒醋盐炮制品通过物性参数、大分子和小分子三者综合考察酒醋盐炙法炮制对丸剂质量的影响,研究发现赤芍不同炮制品饮片制备所得丸剂的质量,物性可作为评价的重要指标,炮制过程中饮片发生氧化,伴随美拉德反应,进而影响物性参数^[12-13]。本课题通过物性参数及化学成分含量的互动关系,多角度客观化评价饮片-丸剂的物性传递与变化规律,探讨酒醋盐炙法炮制后是否产生共性变化规律。赤芍经炮制后不同炮制品饮片及丸剂 pH 值、相对密度、氧化值呈降低趋势,炮制期间离子解离度增大,游离 H^+ 增多,增加了细胞的通透性,成分含量发生变化,经酒醋盐炮制后增加了有效成分的溶出,化学成分方面,芍药苷含量降低,总淀粉含量逐渐减少,支链淀粉的含量减少,可能是经加热过程受热分解而被破坏,也可能是在制备成丸时进一步加热而被破坏,其中直链淀粉的含量增加,说明酒醋盐炙后化学成分相对稳定,经加热后大分子与小分子之间存在相互转化,可能导致含量升高。研究发现物性相关性分析中 pH 值与相对密度、氧化值相关,因此可选择 pH 值、相对密度、氧化值作为丸剂酒醋盐炮制的质量参考指标。饮片至丸剂传递规律中发现,赤芍饮片与丸剂的芍药苷、总淀粉含量均具有显著相关性,表明饮片至丸剂过程中化学成分具有一定的传递性;饮片总淀粉含量与直链淀粉、支链淀粉含量均呈线性变化,丸剂中总淀粉含量与直链淀粉、支链淀粉含量呈非线性变化,可能原因为丸剂进一步加热,且受辅料酸碱性影响使含量比例发生变化;赤芍饮片与丸剂物性参

数与成分含量分别进行双变量相关性分析结果显示具有显著相关性,发现赤芍不同炮制品饮片及丸剂的物性参数(pH 值与氧化值)与化学成分具有一定的相关性,进一步阐明可选用物性参数、淀粉、芍药苷三者综合考察,进行丸剂的质量控制研究。本研究中,无论饮片或丸剂化学成分含量经建立回归模型,均与物性参数 pH 值相关,拟合度良好,所建立回归模型中 pH 值与化学成分相关性分析中,模型前半段具有实际参考价值,后半段不具有实际参考意义。

3.2 丸剂溶出分析

丸剂中所含中药物料既是药物成分,又兼具制剂辅料功能,即中药物料具有“药辅统一”性质,课题组前期研究发现,大分子物质淀粉对中药丸剂溶出具有促进作用^[14],其机制可能为中药物料中存在亲水性淀粉,形成无数个不规则的毛细管和孔隙,使水分迅速进入丸粒内部加速溶出。淀粉可分为直链淀粉和支链淀粉,直链淀粉又称为糖淀粉,其理化性质具有亲水性,支链淀粉又称胶淀粉,难溶于水,在温水中形成胶体溶液,将丸剂放入水中经一定时间膨胀,丸剂层与层之间形成糊状物堵塞毛细管道而抑制丸剂有效成分的溶出。对于淀粉类物料而言,二者的含量比例不同会对淀粉的理化性质产生影响,进而影响丸剂的溶出。根据前期实验预测饮片经液体辅料酒醋盐炙后,化学成分淀粉类物质可能因酸碱性影响其支链淀粉与直链淀粉二者的含量而影响丸剂的溶出。本研究中发现炙法炮制后饮片-丸剂直链淀粉含量大于支链淀粉含量,可进一步阐明直链淀粉含量有所上升,支链淀粉含量下降,可能是促进丸剂溶出的原因。此外研究中通过物性参数与化学成分的相关性分析建立 pH 值与淀粉化学成分的回归模型,可为临床丸剂质量控制提供一定的参考。

研究中建立物性参数与化学成分间的回归模型,对赤芍饮片-丸剂物性参数与化学成分含量的相关性研究具有一定的指导意义,揭示出物性参数与化学成分的变化规律,为临床丸剂质量把控提供一定的参考,但因实验样本量较少,建立回归模型的准确性需后期进一步研究。

REFERENCES

[1] LIU P. Herbal textural research on *Paeonia lactiflora*, Radix

Paeoniae Alba and Radix *Paeoniae Rubra*[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2018, 33(12): 5662-5665.

[2] LU X H, MA X, WANG J, et al. Research progress on chemical constituents of *Paeoniae Rubra Radix* and their pharmacological effects[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2015, 46(4): 595-602.

[3] LIU W, LI D D, YANG H S, et al. Determination of oleanic acid and paeoniflorin in *Paeonia lactiflora* by ultrasound-assisted ionic liquid-reversed phase liquid chromatography[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2015, 40(3): 443-449.

[4] DENG Y L, REN H M, YE X W, et al. Progress of historical evolution of processing, chemical composition and pharmacological effect of *Platycodonis Radix*[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*(中国实验方剂学杂志), 2020, 26(2): 190-202.

[5] ZHOU H, SONG F R, LIU Z Q, et al. Studies on the components of unprocessed and processed Radix et Rhizoma Rhei, Cortex Phellodendri and Radix *Paeoniae Rubra* by HPLC-UV and ESI-MS[J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志), 2009, 29(6): 883-888.

[6] LI L. Classification of traditional Chinese medicine materials based on the unification of drug materials[D]. Zhengzhou: Henan University of Traditional Chinese Medicine, 2016.

[7] YU Z B, PAN H C, LI Q W, et al. Optimization of processing technology of *Angelica dahurica* by uniform design[J]. *J Mod Med Heal*(现代医药卫生), 2017, 33(18): 2780-2781, 2784.

[8] PU Z H, WANG Q, SUN X C, et al. Uniform design method for optimizing the extraction technology of salidroside[J]. *J Mianyang Teach Coll*(绵阳师范学院学报), 2016, 35(8): 11-15.

[9] HE F L, TAN M Y, LI C J, et al. Optimization of extraction process for polysaccharides from *Bletilla striata* using uniform design[J]. *Hunan J Tradit Chin Med*(湖南中医杂志), 2015, 31(3): 156-157.

[10] CHEN T C, WANG J, LI R Y, et al. Effect of frying preparation on physical properties and active ingredients of *Codonopsis pilosula*[J]. *Mod Chin Med*(中国现代中药), 2019, 21(2): 236-241.

[11] XIAO Z J, LI G R, ZHAO B, et al. Determination of oxidation value of vinegars and its application[J]. *China Condiment*(中国调味品), 2012, 37(8): 11-14.

[12] GONG R Z, HUO X H, ZHANG L, et al. Advances in effects and regulation of Maillard reaction on quality of Chinese materia medica[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2019, 50(1): 243-251.

[13] LIU L J, XU B, ZHANG Q, et al. Maillard reaction and content changes of paeoniflorin in the processing of Radix *Paeoniae Alba*[J/OL]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊): 1-10 [2020-02-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20190814.1710.132.html>.

[14] MA Y J, WANG J, LIU R X, et al. Study on the effects of different proportions of pills on dissolution *in vitro*[J]. *Mod Tradit Chin Med Mater Med - World Sci Technol*(世界科学技术-中医药现代化), 2019, 21(6): 1209-1215.

收稿日期: 2020-02-07

(本文责编: 曹粤锋)