

四物汤不同制备工艺出膏率比较研究[※]

严霞* 岳国超 肖晏婴

摘要 目的:比较分析三种不同的制备工艺及各方法采取不同干燥时间所测定的四物汤出膏率的差异。方法:采用 $L_9(3^4)$ 正交表,利用方差分析比较三种不同的制备工艺所得干膏在105℃干燥箱干燥3h,及同一方法所得干膏分别干燥3h、干燥至恒重时出膏率的差异。结果:不同方法间方差分析结果为 $P>0.05$, $F<F-crit$,提示三种制备工艺及各方法采用不同干燥时间所测得的出膏率无明显差别。结论:方法I可减少能源耗费,并提高工作效率;方法II和方法III测得值要比实际出膏率稍低,浓缩过程亦造成了较大的能源耗费,在中药研究中应根据实际需要进行选择。

关键词 四物汤;制备工艺;出膏率;差异

中药出膏率对于剂型选择、制备工艺以及给药方案具有重要意义。中成药质量标准包含了有效成分的含量测定,而出膏率的高低波动对含量有极大影响^[1]。实际生产中,出膏率是在一定范围内浮动的,可以用出膏率的浮动范围来监控生产以及保证半成品质量。

四物汤首见于《仙授理伤续断秘方》,经由历代扩充功效及衍生成为活血补血的方剂^[2],由熟地、当归、白芍、川芎四味药组成。四物汤中含有多糖、寡糖、单双糖成分,其主要活性成分为芍药苷、阿魏酸、川芎嗪、果糖以及葡萄糖等^[3-4]。凡一切血证病变,如妇女的经、带、胎、产、乳诸疾,均可用之,为临床常用方剂。本研究以四物汤为研究对象,采用文献常用的三种制备工艺,对正交试验优选中药提取工艺研究中常用评价指标之一的出膏率进行了测定,对不同方法所得出膏率及同一方法采用不同干燥时间所得出膏率分别进行了比较分析。

1 材料、设备与仪器

1.1 处方饮片 熟地、当归、白芍、川芎各25g(购自湖北同仁恒康中药饮片有限公司)。

1.2 设备与仪器 ME204E电子天平(梅特勒-托利多仪器[上海]有限公司);DHG-9076A型电热恒温鼓

风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);KDM型控温电热套(鄞城华鲁电热仪器有限公司);25 mL移液管(上海宇灿生物科技有限公司)。

2 方法与结果

本研究采用 $L_9(3^4)$ 正交表进行试验,因素水平表见表1。

表1 正交试验因素水平表

因素水平	A加水量	B提取次数 (次)	C提取时间 (min)	D空白
1	1:6	1	60	
2	1:8	2	90	
3	1:10	3	120	

2.1 方法I 取药材两份,按既定工艺提取,合并所有提取液,提取液用蒸馏水补足至提取时所用溶剂的量,精密量取滤液25 mL,置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后,置105℃干燥箱中分别干燥3h、干燥至恒重后,称定重量,计算出膏率。出膏率(%)=干膏重/药材重×稀释倍数×100%。

2.2 方法II 取药材两份,按既定工艺提取浓缩至200 mL,量取25 mL,置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,置105℃干燥箱中分别干燥3h、干燥至恒重后,称定重量,计算出膏率。出膏率(%)=干膏重/药材重×稀释倍数×100%。

2.3 方法III 取药材两份,按既定工艺提取浓缩至稠膏状,置已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,置105℃干燥箱中分别干燥3h、干燥至恒重后,称定重量,计算出膏率。出膏率(%)=干膏重/药材重×100%。

2.4 三种制备工艺所得出膏率比较 上述三种方法

※ 基金项目 全国中药特色技术传承人才培养项目(No. T20184828005);2019年襄阳市重点科技计划项目(No.2019YL05)

* 作者简介 严霞,女,副主任中药师。研究方向:中药制剂生产及质量控制。E-mail:xiangfanyx@163.com

• 作者单位 襄阳市中医医院(襄阳市中医药研究所)(湖北 襄阳 441000)

根据正交试验表试验设计安排,将所得干膏于105℃干燥3 h,计算出膏率。试验结果见表2;分析结果见表3。

表2 L₉(3⁴)正交试验方案与三种方法出膏率(%)

实验编号	A	B	C	D	方法I	方法II	方法III
1	1	1	1	1	33.31	31.93	33.74
2	1	2	2	2	46.88	46.12	44.61
3	1	3	3	3	52.86	52.61	50.18
4	2	1	2	3	37.61	36.43	38.82
5	2	2	3	1	50.13	48.94	47.95
6	2	3	1	2	51.58	50.50	49.46
7	3	1	3	2	39.91	37.56	39.72
8	3	2	1	3	49.42	49.95	48.77
9	3	3	2	1	53.16	52.65	52.36

表3 三种方法出膏率方差分析

差异源	SS	df	MS	F	P-value	F-crit
组间	5.703	2	2.852	0.056	0.946	3.403
组内	1231.497	24	51.312			
总计	1237.200	26				

注:组间比较,P>0.05,F<F-crit

2.5 同一方法不同干燥时间所得出膏率比较 根据正交试验表试验设计安排,对上述三种方法水浴蒸干后所得稠膏于105℃分别干燥3 h、干燥至恒重,并分别计算出膏率。结果见表4;对各方法进行组间的比较分析,结果见表5。

3 讨论与结论

3.1 不同制备工艺及不同干燥时间的出膏率差异比较 通过上述结果表明,无充分证据说明三种制备工艺所测得的出膏率确有差别,亦无充分证据说明各方法采用不同干燥时间所得出膏率确有差别。方法II和方法III在浓缩过程中,因容器壁有残留,故均有损

失,测算值要比实际出膏率稍低;同时,浓缩过程造成了较大的能源耗费。综合分析,认为在测定中药出膏率时,应视具体情况而确定制备工艺:用于中药研究及工艺筛选时,可采用方法I,以减少能源耗费,并提高工作效率;制定具体生产工艺时,则应当考虑实际操作过程中的损耗,尽可能遵从实际操作流程,采用方法II或方法III,以获取最接近真实值的出膏率。

3.2 干燥时间的选择 105℃干燥箱中干燥3 h与干燥至恒重所测得的出膏率差异亦不明显。干燥至恒重所需时间在6 h左右,水分挥发更彻底,故测得值较干燥3 h为低,但此差异不明显,无实际指导意义。同上所述,从节约能耗角度出发,用于工艺比较或实验室方案筛选时,完全可采用105℃干燥3 h的方案,可大大地提高工作效率。此外,现有研究表明,利用微波加热技术测定出膏率,可使测定效率较传统的烘箱加热法提高数十倍,从而提高了工作效率^[5],此种方法简便快捷,亦值得在工作中加以借鉴。

3.3 关于推算出膏率 现有报导,通过已测得的单味中药饮片的理论出膏率,推算复方的理论出膏率^[6]。而笔者认为,同一复方的出膏率受多种因素影响,除加水量、煎煮次数、煎煮时间外,饮片的厚度亦有直接影响。如林杰等发现白芍饮片的标准汤剂出膏率和各成分转移率与白芍饮片厚度成反比^[7];同时,由于配伍作用,导致在煎煮过程中药物的各种成分发生反应,进行重新整合^[8],改变了煎液中药物成分溶出情况,故实际出膏率与理论值相比,会有较大出入。

3.4 出膏率应结合其它指标确定生产工艺 出膏率是目前评价制剂工艺的基本指标,但不是唯一指标,也并非越高越好^[9]。如吴文辉等研究发现,韭菜子最大出膏率经过加热炒制明显增加,但是长时间的高热会使其主要有效成分尿嘧啶和肌苷含量大大降低,对临床疗效造成一定影响^[10]。故使用出膏率结合有

表4 三种方法分别干燥3h、干燥至恒重所得出膏率(%)

试验号	方法I		方法II		方法III	
	干燥3h	干燥至恒重	干燥3h	干燥至恒重	干燥3h	干燥至恒重
1	33.31	32.76	31.93	30.41	33.74	32.56
2	46.88	45.81	46.12	45.00	44.61	44.01
3	52.86	51.12	52.61	51.60	50.18	48.77
4	37.61	36.90	36.43	35.19	38.82	37.28
5	50.13	49.54	48.94	48.26	47.95	45.83
6	51.58	50.22	50.50	49.53	49.46	46.86
7	39.91	38.08	37.56	35.48	39.72	38.12
8	49.42	47.28	49.95	48.19	48.77	47.90
9	53.16	52.66	52.65	50.17	52.36	51.42

表 5 三种方法不同干燥时间所得出膏率方差分析

差异源	SS	df	MS	F	P-value	F crit
组间 I	6.127	1	6.127	0.117	0.737	4.494
组间 II	9.204	1	9.204	0.150	0.704	4.494
组间 III	9.172	1	9.172	0.233	0.636	4.494

注:三种方法组间比较, $P > 0.05$, $F < F_{crit}$

效部位含量或有效成分转移率作为筛选依据来制定最佳生产工艺,更能确保制剂的质量和疗效。

3.5 三种制备工艺的选择应用 出膏率是一个相对概念,是对于半成品清膏而言的,可衡量一定量的药材经提取、浓缩到所要求比重的清膏的多少。此项研究对象为四物汤,在针对经方六味地黄汤、补中益气汤的研究中,发现此三种方法所得出膏率差异亦不明显,可供中药研究人员在中药研究中参考应用,以充分利用资源,减少能耗,提高效率。

参考文献

[1]张为亮.浅谈中药提取的出膏率控制[J].中国中药杂志,2008,33(7):849-850.

[2]曾柳庭,刘慧萍,杨凯麟,等.四物汤有效成分的关联性分析[J].中成药,2017,39(3):576-582.

[3]LIANG QD, XIAO CR, MA ZC, et al. Serum fructose concentration in rats after single dose oral administration of Si-Wu-Tang[J]. Drug Discov Ther, 2010, 4(3):175-178.

[4]梁乾德,朱力军,谭洪玲,等.四物汤中糖类物质对辐射小鼠造血功能的影响[J].中草药,2006,37(2):226-229.

[5]袁珂.微波加热快速测定中药提取物的干重及出膏率[J].河南科学,1998,16(1):111-112.

[6]朱田密,陈树和,闫斌,等.25种动物和矿物类中药饮片水煎液密度与出膏率相关性研究[J].医药导报,2020,39(7):970-974.

[7]林杰,梁德勤,罗云,等.白芍饮片厚度对其损耗及标准汤剂转移率和出膏率的影响[J].安徽中医药大学学报,2020,39(1):74-78.

[8]霍利民,黄春赋,刘莹.不同浸泡时间对半夏泻心汤出膏率和有效成分含量的影响[J].山西中医,2017,33(5):54-56.

[9]陈燕芬,陈丽娟,谢文健.出膏率在控制膏方煎煮方面的正交研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(11):11-12.

[10]吴文辉,刘霞,郭小红,等.加热炒制对韭菜子出膏率、粉碎率及6种核苷类物质含量动态影响的研究[J].现代中药研究与实践,2021,35(3):47-50.

(收稿日期:2021-11-09)

(本文编辑:黄明愉)

(上接第 11 页)

要大论》)之用药原则,结合相关的疾病流行状态,拟定了白虎汤、桂苓甘露饮、桂苓白术散、益元散(桂府滑石二两烧红,甘草一两)、竹叶石膏汤、化痰玉壶丸(生南星、生半夏、天麻各一两,白面三两)、四君子汤、白术散、小柴胡汤、升麻葛根汤等方药,以供临床治疗相关病证时选择。

6.5 “阳明之胜”所致病证临床用药 张氏遵循“阳明之胜,治以酸温,佐以辛甘,以苦泄之”(《素问·至真要大论》)之用药原则,结合相关的疾病流行状态,拟定了脾约丸、润肠丸(麻仁、桃仁(去皮、尖)、羌活、当归、大黄各半两)、当归润燥汤(升麻、当归、生地黄、甘草、干地黄、桃仁、麻仁、红花、大黄)、橘杏丸(橘皮、杏仁)、七宣丸(柴胡、桃仁、枳实、诃子皮、木香、大黄、甘草)、麻仁丸、神功丸(大黄、麻仁、人参、诃子皮)、浓朴汤(厚朴、白术、半夏、枳壳、陈皮)、七圣丸(川芎、肉桂、木香、大黄、羌活、郁李仁、槟榔)、犀角丸(黄连、犀角、人参、大黄、黑牵牛)等方药,以供临床治疗相关病证时选择。

6.6 “太阳之胜”所致病证临床用药 张氏遵循“太阳之胜,治以甘热,佐以辛酸,以咸泻之”(《素问·至真要大论》)之用药原则,结合相关的疾病流行状态,拟定了大己寒丸(干姜、高良姜、肉桂、葶苈)、四逆汤、附子理中丸、胡椒理中丸(胡椒、葶苈、干姜、款冬花、甘

草、陈皮、高良姜、细辛、白术)、理中丸、桂附丸(川乌头、附子、干姜、赤石脂、桂、蜀椒)、姜附汤(干姜、附子、甘草)、加减白通汤(附子、干姜、官桂、白术、草豆蔻、甘草、人参、半夏)、二姜丸(高良姜、干姜)、术附汤(黑附子、白术、甘草)等方药,以供临床治疗相关病证时选择。

综上所述的六气司天、在泉、胜气、复气临床应用模型,以及张陈二人的临床用药经验,都是前人依据运气理论指导临床治疗用药的实践结晶。由于时间的变迁,气运特点也会有所区别,因此在临床应用前人的经验时,要遵循“善言天者,必有验于人;善言古者,必有合于今;善言人者,必有厌于己”(《素问·举痛论》)的学习方法和要求,灵活对待,不可拘执。当今山东临沂擅长应用陈无择运气方治疗疑难病证的专家李玲主任,于此颇有心得^[1],说明上述理论和经验仍有现实意义和临床使用价值,这也是本课题研究的目的。

参考文献

[1]张登本.五运六气解读[M].北京:中国医药科技出版社,2020:3.

(收稿日期:2021-07-20)

(本文编辑:金冠羽)