蜜糠炒苍术炮制工艺优选及其抗胃溃疡作用研究Δ

朱文婷[1,2*],陆美霞[2],黄瑶洁[2],刘志伟[2],丁　燕[2],施林峰[2],叶喜德[2#](1.江西中医药大学附属医院药学部,南昌 330006;2.江西中医药大学药学院,南昌　330004)

中图分类号　R965;R283　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2023)18-2213-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.18.08

摘　要　目的　优选蜜糠炒苍术的炮制工艺,并对其炮制前后的抗胃溃疡作用进行比较。**方法**　采用$L_9(3^4)$正交实验设计,结合熵权逼近理想解排序(TOPSIS)模型,以苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素含量的综合评分为评价指标,以辅料与药材比例、炒制温度、炒制时间为考察因素,优选蜜糠炒苍术的炮制工艺并验证。以无水乙醇灌胃建立胃溃疡小鼠模型,以复方氢氧化铝片为阳性对照,以血清炎症因子[白细胞介素2(IL-2)、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)]含量、溃疡指数和胃溃疡抑制率为评价指标,比较生苍术和蜜糠炒苍术的抗胃溃疡作用。**结果**　蜜糠炒苍术的最优炮制工艺为辅料与药材比例3∶10(g/g)、炮制温度140 ℃、炒制时间4 min。3次验证实验结果显示,最优工艺炮制所得蜜糠炒苍术中苍术酮等4种成分的含量较为稳定(RSD为3.47%～5.80%,n=3),综合评分为95.53%～95.89%(RSD=0.21%,n=3)。生苍术和蜜糠炒苍术均可不同程度地升高胃溃疡模型小鼠血清IL-2含量,降低其血清IL-6、TNF-α含量,蜜糠炒苍术可显著降低其溃疡指数(P<0.05或P<0.01);蜜糠炒苍术对上述指标的改善作用普遍优于同剂量生苍术(P<0.05或P<0.01);低、中、高剂量生苍术和蜜糠炒苍术对小鼠胃溃疡的抑制率分别为9.18%、19.30%、30.70%和50.32%、61.39%、53.16%。**结论**　优选出的蜜糠炒苍术炮制工艺稳定、可行,且苍术经蜜糠炒制后抗胃溃疡的作用有所增强。

关键词　苍术;蜜糠;炮制工艺;正交实验设计法;熵权法;TOPSIS模型;胃溃疡;药效学

Study on the optimization of processing technology of honey bran-fried Atractylodis Rhizoma and its anti-gastric ulcer effect

ZHU Wenting[1,2], LU Meixia[2], HUANG Yaojie[2], LIU Zhiwei[2], DING Yan[2], SHI Linfeng[2], YE Xide[2] (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China; 2. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To optimize the processing technology of honey bran-fried Atractylodis Rhizoma, and to compare the anti-gastric ulcer effect before and after processing. **METHODS** Combing with entropy-weight and technique for order preference by similarity to ideal solution model, $L_9(3^4)$ orthogonal experiment design was adopted to optimize the processing technology of honey bran-fried Atractylodis Rhizoma using the comprehensive score of the contents of atractylone, β-cineole, atractylenolide Ⅲ and atractylodine as evaluation index, using the ratio of excipients to medicine, frying temperature and frying time as factors. The validation tests were conducted. The gastric ulcer model of mice was induced by intragastrical administration of anhydrous ethanol; using Compound aluminum hydroxide tablet as positive control, anti-gastric ulcer effect of Atractylodis Rhizoma was compared with that of honey bran-fried Atractylodis Rhizoma using the contents of serum inflammatory factors [interleukin-2 (IL-2), IL-6, tumor necrosis factor-α (TNF-α)], ulcer index and inhibitory rate of gastric ulcer as evaluation indexes. **RESULTS** The optimal processing technology of honey bran-fried Atractylodis Rhizoma was as follows: ratio of adjuvant and medicinal materials of 3∶10 (g/g), frying temperature at 140 ℃ and frying time of 4 min. Results of 3 validation tests showed that the contents of 4 components (including atractylone), in honey bran-fried Atractylodis Rhizoma processed by the optimal technology kept stable (RSDs were 3.47%-5.80%, n=3); the comprehensive scores were 95.53%-95.89% (RSD=0.21%, n=3). Atractylodis Rhizoma and honey bran-fried Atractylodis Rhizoma could increase the serum content of IL-2 in mice, but reduce serum contents of IL-6 and TNF-α to varying degrees; honey bran-fried Atractylodis Rhizoma could significantly decrease its ulcer indexes (P<0.05 or P<0.01); the improvement effect of honey bran-fried Atractylodis Rhizoma on the above indicators was generally better than that of the same dosage of Atractylodis Rhizoma (P<0.05 or P<0.01). The inhibitory rates of low-dose, medium-dose and high-dose Atractylodis Rhizoma and honey bran-fried Atractylodis Rhizoma to gastric ulcer in mice were 9.18%, 19.30%, 30.70%, and 50.32%, 61.39%, 53.16%, respectively. **CONCLUSIONS** The optimal processing technology of honey bran-fried Atractylodis Rhizoma is stable

Δ **基金项目** 江西省中医药管理局科技计划项目(No.2021B652);江西省中医药中青年骨干人才(第一批)培养计划(No.赣中医药科教字〔2020〕2号)

* **第一作者** 主管中药师,硕士。研究方向:中药炮制。E-mail:1459523369@qq.com

\# **通信作者** 教授,博士生导师,博士。研究方向:中药炮制。E-mail:552376722@qq.com

and feasible, and the anti-gastric ulcer effect of Atractylodis Rhizoma has been enhanced after being fried with honey bran.
KEYWORDS Atractylodis Rhizoma; honey bran; processing technology; orthogonal design method; entropy-weight method; technique for order preference by similarity to ideal solution method; gastric ulcer; pharmacodynamics

苍术来源于菊科多年生植物茅苍术 *Atractylodes lancea*（Thunb.）DC. 或北苍术 *Atractylodes chinensis*（DC.）Koidz. 的干燥根茎，味辛、苦，性温，归脾、胃、肝经，具有燥湿健脾、祛风散寒、明目等功效[1-2]。历代医籍均有记载苍术炮制，但方法各异，如《银海精微》为米泔制，《仙授理伤续断秘方》为醋煮，《重刊本草衍义》为米泔浸后麸炒，《普济方》为制炭、蒸法、茱萸制，《医宗必读》为糠炒等；炮制目的多为去燥，以降低药材的副毒作用[3]。蜜糠炒苍术为江西"建昌帮"特色炮制方法，辅料糠与药材共制可缓和药性，降低药材辛燥之性和刺激性；取糠和蜂蜜拌炒（即蜜糠炒）可增强苍术的健脾和胃之效[4]。

苍术主要含有挥发油、萜类、聚乙烯炔类、三萜及甾体类、芳香族及糖苷类等成分，具有促胃肠道运动、抗溃疡、抗菌、消炎、镇痛、降血糖等多种药理作用，可用于消化道疾病的临床治疗[5-6]。其中，挥发性成分（如β-桉叶醇、苍术素、白术内酯Ⅲ、苍术酮等）为苍术的主要有效成分，具有促进胃排空和小肠运动、防治胃溃疡、保肝、利尿、抗肿瘤等作用；然而，挥发性成分过多会使苍术产生"燥性"，而炮制则有助于减燥增效[7-9]。研究指出，麸炒苍术可通过促进胃动素和胃泌素的分泌来增强生品的抗胃溃疡作用[10]，然而蜜糠炒是否也具有类似增效作用，国内外尚未见报道。

逼近理想解排序（technique for order preference by similarity to ideal solution，TOPSIS）法是一种借助正、负理想解，对多属性决策问题的供选方案进行排序的方法，与中药多指标综合评价的思路相符，是中药多指标炮制工艺优化的新手段[11]。本研究拟采用正交实验设计，以β-桉叶醇、苍术素、白术内酯Ⅲ、苍术酮4种挥发性成分含量为综合评价指标，结合熵权TOPSIS模型优选蜜糠炒苍术的炮制工艺参数；同时，拟通过复制胃溃疡小鼠模型，对苍术炮制前后的抗胃溃疡作用进行比较，旨在为该炮制品的临床应用提供科学依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括1100型高效液相色谱仪（美国Agilent公司）、111B型中药粉碎机（瑞安市永历制药机械有限公司）、CP214型十万分之一分析天平[奥豪斯仪器（上海）有限公司]、Varioskan Flash型多功能酶标仪（美国Thermo Fisher Scientific公司）等。

1.2 主要药品与试剂

生苍术（批号20211201，产地河北）购自安徽亳州药材市场，经江西中医药大学药学院中药鉴定室刘应蛟副教授鉴定为菊科植物北苍术 *A. chinensis*（DC.）Koidz. 的干燥根茎。

苍术素、苍术酮、白术内酯Ⅲ、β-桉叶醇对照品（批号分别为CHB201123、CHB201124、CHB201120、CHB201126）均购自成都克洛玛生物科技有限公司，纯度均不低于98%；复方氢氧化铝片（阳性对照，批号H31020657，规格为氢氧化铝0.245 g、三硅酸铝0.105 g、颠茄流浸膏0.002 6 mL）购自上海青平药业有限公司；白细胞介素2（interleukin-2，IL-2）、IL-6、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor-α，TNF-α）酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒（批号分别为MM-0132M2、MM-0163M2、MM-0701M2）均购自江西阿普斯戴尔生物科技有限公司；糠（批号211213）购自江西圣田实业有限公司；炼蜜（批号153204X22）购自上海冠生园蜂制品有限公司；乙腈、甲醇、磷酸均为色谱纯；水为纯净水。

1.3 实验动物

SPF级雄性昆明种小鼠90只，体重18～20 g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，动物生产许可证号为SCXK（湘）2019-0004。所有动物均自由进食、饮水，适应性喂养1周后进行后续实验。本研究的动物实验方案经江西中医药大学实验动物伦理委员会审查批准，受理编号为JZLLSC20220493。

2 方法与结果

2.1 蜜糠炒苍术的制备

按如下步骤制备蜜糠：将一定量的炼蜜和沸水倒入容器内，搅拌，得蜜水溶液；用文火将净糠炒热后，淋入蜜水溶液，迅速拌匀并不断翻炒，炒至糠表皮光亮、色泽稍微加深、微粘手，取出摊凉，即得蜜糠。每100 kg糠，用炼蜜20 kg、沸水4 kg。

按如下步骤炮制蜜糠炒苍术：用武火将锅底烧至一定温度（炒制全程均控制在一定温度范围内），倒入蜜糠迅速翻炒至冒青烟时，将蜜糠收拢铺平锅底，并向周围铺开；立刻倒入干燥生苍术（蜜糠和药材按一定比例）并用周围的蜜糠覆盖，快速炝火翻炒一定时间至生苍术转微黄或黄色后，迅速出锅，筛去蜜糠，晾凉，即得。

2.2 蜜糠炒苍术中4种指标成分的含量测定

2.2.1 对照品溶液的制备

分别精密称取苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素对照品适量，加入甲醇定容，制成上述4种成分质量浓度分别为0.640、0.220、0.785、0.960 mg/mL的混合对照品溶液，备用。

2.2.2 供试品溶液的制备

称取蜜糠炒苍术样品1 g，精密加入甲醇10 mL，混匀，称重后超声处理30 min，取出晾凉，再次称重并用甲醇补足失重。同法连续提取2次，合并提取液，移至25

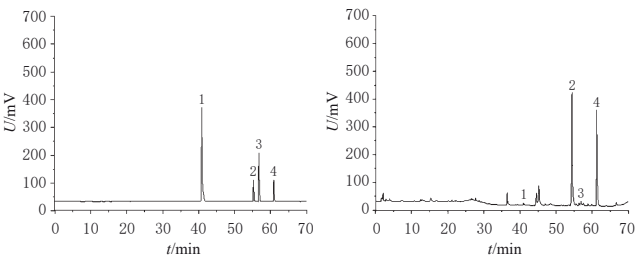
mL容量瓶中，用甲醇定容。取上述溶液适量，离心10 min后过0.22 μm微孔滤膜，取滤液，即得。

2.2.3　色谱条件

以Diamonsil C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）为色谱柱，乙腈（A）-0.1%磷酸溶液（B）为流动相进行梯度洗脱（0～10 min，5%A→10%A；10～20 min，10%A→15%A；20～30 min，15%A→45%A；30～50 min，45%A→65%A；50～55 min，65%A→90%A；55～60 min，90%A→100%A；60～70 min，100%A→5%A）；流速为1 mL/min；柱温为25 ℃；检测波长为220 nm；进样量为10 μL。

2.2.4　系统适用性考察

分别吸取空白对照溶液（甲醇）、混合对照品溶液和供试品溶液[所用蜜糠炒苍术的炮制温度为160 ℃，辅料与药材比例为1∶2（g/g），炒制时间为5 min，下同]，按“2.2.3”项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果显示，供试品溶液在对照品相应保留时间处有对应色谱峰，各成分分离度良好，空白对照溶液对4种成分的测定无干扰。结果见图1（空白对照溶液图略）。



A.混合对照溶液　　B.供试品溶液

1：白术内酯Ⅲ；2：苍术素；3：β-桉叶醇；4：苍术酮。

图1　混合对照品溶液和供试品溶液的高效液相色谱图

2.2.5　线性关系考察

分别吸取“2.2.1”项下混合对照品溶液100、200、300、400、500 μL，置于5 mL容量瓶中，用甲醇定容，制成不同质量浓度的系列混合对照品溶液，按“2.2.3”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。以各待测成分质量浓度为横坐标（X）、峰面积为纵坐标（Y）进行线性回归。结果见表1。

表1　苍术酮等4种指标成分的回归方程和线性范围

待测成分	回归方程	R^2	线性范围/(μg/mL)
苍术酮	Y=29 935X−40.951	0.996 9	12.8～64.0
β-桉叶醇	Y=24 641X−1.832 6	0.999 8	4.4～22.0
白术内酯Ⅲ	Y=27 844X−128.06	0.998 4	15.7～78.5
苍术素	Y=31 388X+91.103	0.999 8	19.2～96.0

2.2.6　精密度试验

取同一供试品溶液，按“2.2.3”项下色谱条件连续进样测定6次，记录峰面积。结果显示，苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素峰面积的RSD分别为1.29%、1.37%、1.24%、1.21%（n=6），表明本方法精密度良好。

2.2.7　重复性试验

取同一炮制方法下的蜜糠炒苍术样品，共6份，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，再按“2.2.3”项下色谱条件进样测定，记录峰面积并按外标法计算苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素含量。结果显示，上述4种成分含量的RSD分别为1.27%、1.37%、1.43%、1.25%（n=6），表明本方法重复性良好。

2.2.8　稳定性试验

取同一炮制方法下的蜜糠炒苍术样品，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，分别于室温下放置0、2、4、8、12、24 h时按“2.2.3”项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果显示，苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素峰面积的RSD分别为1.15%、1.44%、1.03%、1.47%（n=6），表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.2.9　加样回收率试验

称取已知含量的蜜糠炒苍术样品，共6份，分别加入与已知量相等的苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素对照品，按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，再按“2.2.3”项下色谱条件进样测定，记录峰面积并计算加样回收率。结果显示，苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素的平均加样回收率分别为100.34%、101.12%、98.13%、99.67%，RSD分别为1.40%、1.34%、1.23%、1.80%（n=6）。

2.3　蜜糠炒苍术的工艺优化

2.3.1　工艺评价综合评分计算

熵权法是根据多项评价指标的信息，确定各指标权重的客观赋权法。若因素信息量越大、熵值越小，说明其对综合评价的贡献越大，权重也越大[11]。首先，建立原始评价指标矩阵，对数据进行归一化处理，得概率矩阵（P^*_{ij}）；随后，计算各指标信息熵（S_j）及权重系数（W_j），得到苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素的W_j分别为0.210 5、0.252 0、0.299 8、0.237 7；最后，按下式计算综合评分：综合评分＝[0.210 5×$Y_1/Y_{1(max)}$+0.252 0×$Y_2/Y_{2(max)}$+0.299 8×$Y_3/Y_{3(max)}$+0.237 7×$Y_4/Y_{4(max)}$]×100%[式中，Y_1～Y_4分别为苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素的实测含量；$Y_{1(max)}$～$Y_{4(max)}$分别为上述成分实测含量的最大值]。

2.3.2　单因素实验

（1）辅料用量考察：取生苍术5份，每份100 g，固定炮制时间5 min、炮制温度160 ℃，考察不同蜜糠用量（20、30、40、50、60 g）对综合评分的影响。结果（表2）显示，当蜜糠为30 g时，所得综合评分最高。

表2　辅料用量对指标成分综合评分的影响

辅料用量/g	苍术酮/%	β-桉叶醇/%	白术内酯Ⅲ/%	苍术素/%	综合评分/%
20	0.614	0.025	0.023	0.670	81.65
30	0.595	0.041	0.024	0.741	94.21
40	0.641	0.030	0.018	0.599	77.98
50	0.562	0.013	0.028	0.681	78.27
60	0.535	0.011	0.023	0.578	67.50

（2）炒制温度考察：取生苍术5份，每份100 g，固定炮制时间5 min、蜜糠用量50 g，考察不同炮制温度（120、140、160、180、200 ℃）对综合评分的影响。结果（表3）显示，当炒制温度为140 ℃时，所得综合评分最高。

表3　炒制温度对指标成分综合评分的影响

炒制温度/℃	苍术酮/%	β-桉叶醇/%	白术内酯Ⅲ/%	苍术素/%	综合评分/%
120	0.257	0.014	0.029	0.359	69.03
140	0.436	0.027	0.026	0.579	94.93
160	0.481	0.011	0.026	0.526	79.79
180	0.211	0.019	0.018	0.331	59.16
200	0.141	0.015	0.018	0.367	53.85

（3）炒制时间考察：取生苍术5份，每份100 g，固定蜜糠用量50 g、炮制温度160 ℃，考察不同炮制时间（2、3、4、5、6 min）对综合评分的影响。结果（表4）显示，当炮制时间为3 min时，所得综合评分最高。

表4　炒制时间对指标成分综合评分的影响

炒制时间/min	苍术酮/%	β-桉叶醇/%	白术内酯Ⅲ/%	苍术素/%	综合评分/%
2	0.534	0.017	0.028	0.432	68.79
3	0.552	0.054	0.024	0.600	89.83
4	0.590	0.039	0.027	0.489	82.43
5	0.517	0.035	0.034	0.369	79.38
6	0.351	0.020	0.027	0.326	58.58

2.3.3　正交实验

根据上述单因素实验结果，本研究以辅料与药材比例（*A*）、炒制温度（*B*）、炒制时间（*C*）为因素，苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素含量的综合评分为评价指标，利用$L_9(3^4)$正交设计实验对蜜糠炒苍术的炮制工艺进行优化，并采用SPSS 21.0软件对结果进行方差分析。正交实验的因素与水平见表5，实验方案与结果见表6，方差分析结果见表7。由表5～表7可见，各因素对综合评分的影响由大到小依次为*B*＞*A*＞*C*，且上述因素的影响均有统计学意义（$P<0.05$）；最优炮制工艺为$A_2B_2C_3$，即辅料与药材比例3∶10，炮制温度140 ℃，炒制时间4 min。

表5　蜜糠炒苍术炮制工艺优化的因素与水平

水平	*A*/(g/g)	*B*/℃	*C*/min
1	2∶10	120	2
2	3∶10	140	3
3	4∶10	160	4

表6　蜜糠炒苍术炮制工艺优化的正交实验方案与结果

序号	*A*	*B*	*C*	*D*(误差)	苍术酮/%	β-桉叶醇/%	白术内酯Ⅲ/%	苍术素/%	综合评分/%
S1	1	1	1	1	0.420	0.016	0.031	0.539	71.77
S2	2	1	2	2	0.556	0.017	0.029	0.676	78.94
S3	3	1	3	3	0.601	0.019	0.025	0.764	80.69
S4	1	2	2	3	0.495	0.026	0.023	0.580	75.45
S5	2	2	3	1	0.686	0.032	0.021	0.786	90.33
S6	3	2	1	2	0.524	0.027	0.020	0.615	75.28
S7	1	3	3	2	0.438	0.023	0.022	0.606	71.16
S8	2	3	1	3	0.500	0.024	0.022	0.596	73.54
S9	3	3	2	1	0.487	0.019	0.021	0.575	67.60
K_1	72.79	77.13	73.53						
K_2	80.94	80.35	74.00						
K_3	74.52	70.77	80.73						
R	8.15	9.58	7.20						

2.3.4　优化工艺的熵权TOPSIS模型建立及聚类分析

采用Excel软件对优化工艺进行熵权TOPSIS模型分析。正理想解距离是设想的最优解，负理想解距离是设想的最劣解；欧氏贴近度（C_i）表示各方案与正理想解距离、负理想解距离之间的加权，可反映各方案与最优方案的接近程度，其值越大则方案越优，反之越劣[12]。本研究参考相关文献[13]，通过建立初始化决策矩阵、归一化决策矩阵、加权决策矩阵，对9批蜜糠炒苍术正交组（表6中的S1～S9）进行熵权TOPSIS模型分析并进行综合评分排序。结果（表8）显示，蜜糠炒苍术最优炮制工艺为S5号对应的$A_2B_2C_3$组合，与正交实验优化结果一致。

表7　蜜糠炒苍术炮制工艺优化正交实验的方差分析结果

方差来源	离差平方和	自由度	均方	*F*	*P*
A	110.438	2	55.219	26.753	<0.05
B	142.807	2	71.404	34.594	<0.05
C	97.303	2	48.651	23.571	<0.05
D(误差)	4.128	2	2.064		

表8　蜜糠炒苍术炮制优化工艺的熵权TOPSIS模型分析

序号	*A*/(g/g)	*B*/℃	*C*/min	D_i^+	D_i^-	C_i
S1	2∶10	120	2	0.395	0.300	0.432
S2	3∶10	120	3	0.297	0.299	0.501
S3	4∶10	120	4	0.282	0.295	0.512
S4	2∶10	140	3	0.346	0.186	0.350
S5	3∶10	140	4	0.273	0.406	0.598
S6	4∶10	140	2	0.375	0.201	0.349
S7	2∶10	160	4	0.389	0.132	0.254
S8	3∶10	160	2	0.365	0.154	0.297
S9	4∶10	160	3	0.434	0.077	0.150

D_i^+：每批样品评价指标与正理想解的距离；D_i^-：每批样品评价指标与负理想解的距离。

本研究进一步采用SPSS 21.0软件对9批蜜糠炒苍术正交组（表6中的S1～S9）进行系统聚类分析。结果（图2）显示，当距离为20时，所有样品可聚为两大类，熵权TOPSIS模型综合评分前2位的正交组（S3、S5）聚为Ⅰ类，其余（S1～S2、S4、S6～S9）聚为Ⅱ类，与熵权TOPSIS模型分析结果基本一致，说明本研究建立的熵权TOPSIS模型可靠、准确，能用于蜜糠炒苍术炮制工艺的优选。

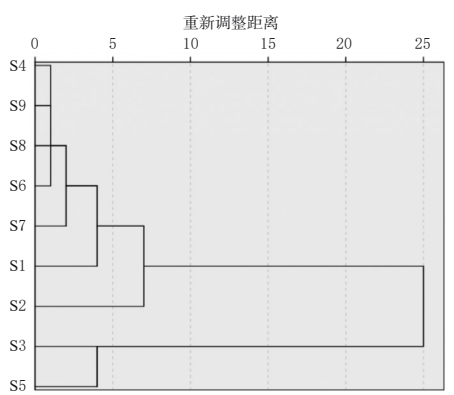


图2　蜜糠炒苍术炮制优化工艺的聚类分析结果

2.3.5　工艺验证

取生苍术300 g，按上述最优工艺炮制蜜糠炒苍术，平行3份，按前述方法测定炮制品中苍术酮、β-桉叶醇、

白术内酯Ⅲ、苍术素的含量并计算综合评分。结果(表9)显示,4种成分含量均较稳定(RSD为3.47%～5.80%,n=3),综合评分为95.53%～95.89%(RSD=0.21%,n=3),说明优选出的炮制工艺稳定、可行。

表9　蜜糠炒苍术炮制优化工艺的验证实验

序号	苍术酮/%	β-桉叶醇/%	白术内酯Ⅲ/%	苍术素/%	综合评分/%
1	0.581	0.026	0.024	0.717	95.53
2	0.542	0.025	0.026	0.728	95.89
3	0.564	0.028	0.024	0.681	95.54
RSD/%	3.48	5.80	4.68	3.47	0.21

2.4　苍术炮制前后抗胃溃疡作用比较

2.4.1　药液的制备

分别取生苍术和按最优工艺制备的蜜糠炒苍术样品适量,加入3倍量的70%乙醇,回流提取1.5 h×3次,过滤;合并3次提取液,浓缩至无醇味,加水定容,得质量浓度均为1 g/mL(按生药量计)的醇提液,备用。取复方氢氧化铝片适量,研磨,加水,制成质量浓度为0.8 g/mL(按片重计)的混悬液,备用。

2.4.2　分组、造模与给药

将昆明种小鼠随机分为空白组,模型组,阳性对照组(复方氢氧化铝片,1.0 g/kg),生苍术低、中、高剂量组(1.0、1.5、2.0 g/kg,按生药量计,下同)和蜜糠炒苍术低、中、高剂量组(1.0、1.5、2.0 g/kg,按生药量计,下同),每组10只。各药物组灌胃相应药液(剂量参考相关文献[14—15]和前期预实验结果设置),空白组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水,每天1次,连续7 d。末次给药60 min后,除空白组外,其余各组小鼠均灌胃无水乙醇0.008 mL/g建立胃溃疡模型(以观察到胃黏膜出血并可见暗红色、条索状溃疡为造模成功)[16]。

2.4.3　各组小鼠血清炎症因子比较

造模后1 h,各组小鼠摘眼球取血,血样于4 ℃静置1 h后,以4 000 r/min离心10 min,分离上层血清,按相应试剂盒说明书操作,采用ELISA法以酶标仪检测各组小鼠血清中IL-2、IL-6、TNF-α含量。采用SPSS 21.0软件对数据进行统计分析。结果以$\bar{x}\pm s$表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD-t检验。检验水准α=0.05(统计方法下同)。

结果(表10)显示,与空白组比较,模型组小鼠血清IL-2含量显著降低,IL-6、TNF-α含量均显著升高(P<0.05或P<0.01);与模型组比较,阳性对照组、生苍术高剂量组、蜜糠炒苍术中/高剂量组小鼠血清IL-2含量均显著升高,阳性对照组、生苍术高剂量组、蜜糠炒苍术高剂量组小鼠血清IL-6含量以及阳性对照组、生苍术高剂量组、蜜糠炒苍术中/高剂量组小鼠血清TNF-α含量均显著降低(P<0.05或P<0.01),且蜜糠炒苍术高剂量组IL-2含量显著高于同剂量生苍术组,蜜糠炒苍术中/高剂量组TNF-α含量均显著低于同剂量生苍术组(P<0.05)。

表10　生苍术和蜜糠炒苍术对胃溃疡模型小鼠血清炎症因子的影响($\bar{x}\pm s$,n=10,pg/mL)

组别	IL-2	IL-6	TNF-α
空白组	1 154.50±61.57	96.84±17.34	647.31±86.81
模型组	953.39±188.75[a]	108.87±23.26[b]	769.64±99.92[b]
阳性对照组	1 128.19±257.68[c]	88.04±18.12[d]	605.33±87.20[d]
生苍术低剂量组	961.39±82.65	106.12±17.62	746.17±146.89
生苍术中剂量组	990.10±197.58	103.26±16.83	737.20±118.43
生苍术高剂量组	1 108.12±246.53[c]	99.65±15.21[d]	718.85±90.53[d]
蜜糠炒苍术低剂量组	964.15±191.64	102.82±22.49	722.64±148.90
蜜糠炒苍术中剂量组	1 022.15±91.64[d]	98.87±22.02	671.41±130.93[de]
蜜糠炒苍术高剂量组	1 206.80±46.58[ce]	94.62±15.10[d]	621.22±145.59[de]

a:与空白组比较,P<0.01;b:与空白组比较,P<0.05;c:与模型组比较,P<0.01;d:与模型组比较,P<0.05;e:与同剂量生苍术组比较,P<0.05。

2.4.4　各组小鼠溃疡指数和胃溃疡抑制率比较

取血后,脱颈椎处死各组小鼠,取其胃组织,以生理盐水冲洗,记录其溃疡灶数量并测量其长度,以溃疡长度之和的平均值作为其溃疡指数,并按下式计算胃溃疡抑制率:胃溃疡抑制率=(模型组小鼠胃溃疡指数-药物组小鼠胃溃疡指数)/模型组小鼠胃溃疡指数×100%。

结果(表11)显示,与空白组比较,模型组小鼠的溃疡指数显著升高(P<0.01);与模型组比较,阳性对照组和蜜糠炒苍术低、中、高剂量组小鼠的溃疡指数均显著降低(P<0.05或P<0.01),且蜜糠炒苍术各剂量组均显著低于同剂量生苍术组(P<0.05)。生苍术低、中、高剂量组小鼠胃溃疡抑制率分别为9.18%、19.30%、30.70%,蜜糠炒苍术低、中、高剂量组分别为50.32%、61.39%、53.16%。

表11　生苍术和蜜糠炒苍术对胃溃疡模型小鼠溃疡指数和胃溃疡抑制率的影响($\bar{x}\pm s$,n=10)

组别	溃疡指数/mm	胃溃疡抑制率/%
空白组	0	
模型组	3.16±1.27[a]	
阳性对照组	0.75±0.63[b]	76.27
生苍术低剂量组	2.87±1.57	9.18
生苍术中剂量组	2.55±1.53	19.30
生苍术高剂量组	2.19±0.83	30.70
蜜糠炒苍术低剂量组	1.57±1.49[cd]	50.32
蜜糠炒苍术中剂量组	1.22±1.09[bd]	61.39
蜜糠炒苍术高剂量组	1.48±1.21[bd]	53.16

a:与空白组比较,P<0.01;b:与模型组比较,P<0.01;c:与模型组比较,P<0.05;d:与同剂量生苍术组比较,P<0.05。

3　讨论

3.1　指标性成分的选择

研究表明,苍术中的苍术酮、苍术素、白术内酯Ⅲ具有利尿、保肝、抗炎等作用[16—18],β-桉叶醇具有双向调节肠胃功能的作用[19]。2020年版《中国药典》(一部)"苍术"项下以苍术素含量作为药材的质量控制指标[1]。考虑到单一成分无法全面反映药材质量,故本研究选取苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素作为苍术炮制工艺的指标性成分。

3.2 蜜糠炒苍术炮制工艺的筛选方法

熵权TOPSIS模型可根据多个评价指标与理想化目标的接近程度，对现有对象进行相对优劣的评价，具有计算简便、评估合理、应用灵活等优点[20-21]。本研究采用熵权法对各指标性成分含量进行客观赋值，并建立熵权TOPSIS模型进行综合评价，避免了主观偏好，使分析更为合理。炮制工艺验证实验结果表明，在辅料与药材比例3∶10、炮制温度140 ℃、炒制时间4 min的工艺条件下，苍术酮、β-桉叶醇、白术内酯Ⅲ、苍术素4种成分及综合评分较稳定（RSD≤5.80%），与熵权TOPSIS模型和聚类分析结果基本一致，说明该模型可用于蜜糠炒苍术的炮制工艺优选，所得最优工艺稳定、可行。

3.3 药效检测指标的选择

胃溃疡的发生会伴随着一系列炎症因子的变化。其中，TNF-α是一种促炎因子，可在炎症各阶段调整多种炎症因子（如IL-6、IL-2）的表达，是导致多种组织炎症损伤和癌变的重要因素之一[22]；IL-6可诱导黏膜血管出血及损伤，促进胃溃疡的发生[23]；IL-2是一种多功能免疫调节细胞因子，可通过刺激效应T细胞而增强免疫作用，可用于评估机体免疫功能[24]。因此，本研究药效学实验选择了TNF-α、IL-6、IL-2这3个指标进行检测。结果显示，生苍术和蜜糠炒苍术均可不同程度地降低小鼠血清TNF-α、IL-6含量，升高血清IL-2含量，且蜜糠炒苍术的效果较同剂量生苍术更明显；同时，低、中、高剂量生苍术对小鼠胃溃疡抑制率分别为9.18%、19.30%、30.70%，低、中、高剂量蜜糠炒苍术对其抑制率分别为50.32%、61.39%、53.16%。这提示生苍术和蜜糠炒苍术均可通过抑制TNF-α、IL-6的释放，增加IL-2的分泌，从而发挥对胃黏膜损伤的改善作用；经蜜糠炒后，苍术的抗溃疡作用更加明显。

综上所述，本研究优选的蜜糠炒苍术炮制工艺稳定、可行；苍术经蜜糠炒制后，抗溃疡作用有所增强。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：168.

[2] 陈天阳，张萍，成扬. 苍术酮含量测定方法、燥性及药理作用的研究进展[J]. 中成药，2022，44(6)：1902-1905.

[3] 王孝涛. 历代中药炮制法汇典：现代部分[M]. 南昌：江西科学技术出版社，1998：25-26.

[4] 邓怡芳，祝婧，钟凌云，等. 建昌帮特色辅料蜜糠的应用现状及研究进展[J]. 江西中医药大学学报，2021，33(6)：116-119.

[5] 邓爱平，李颖，吴志涛，等. 苍术化学成分和药理的研究进展[J]. 中国中药杂志，2016，41(21)：3904-3913.

[6] 张明发，沈雅琴. 中药苍术炮制前后药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学，2017，14(3)：481-485.

[7] KIMURA Y, SUMIYOSHI M. Effects of an *Atractylodes lancea* rhizome extract and a volatile component β-eudesmol on gastrointestinal motility in mice[J]. J Ethnopharmacol，2012，141(1)：530-536.

[8] 张明发，沈雅琴. 苍术及其活性成分β-桉叶醇的神经药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学，2017，14(1)：6-11.

[9] PLENGSURIYAKARN T, MATSUDA N, KARBWANG J, et al. Anticancer activity of *Atractylodes lancea*（Thunb.）DC in a hamster model and application of PET-CT for early detection and monitoring progression of cholangiocarcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev，2015，16(15)：6279-6284.

[10] 于艳，袁媛，贾天柱，等. 茅苍术麸炒前后对乙酸致胃溃疡大鼠胃动素和胃泌素的影响[J]. 药物分析杂志，2016，36(6)：968-973.

[11] 吴红伟，李东辉，边甜甜，等. 基于响应面法结合熵权法多指标优选黄芪药材产地加工炮制一体化工艺[J]. 中草药，2021，52(19)：5854-5861.

[12] 冯晓莉，李成义，魏舒畅，等. 基于主观赋值结合熵权TOPSIS法综合评价不同产地黄花菜质量[J]. 中国现代应用药学，2022，39(22)：2927-2934.

[13] 吴红伟，李东辉，张育贵，等. 基于熵权TOPSIS模型对不同加工方式黄芪药材质量的综合评价[J]. 中国药学杂志，2021，56(16)：1325-1331.

[14] 魏伟，吴希美，李元建. 药理实验方法学：第4版[M]. 北京：人民卫生出版社，2010：69-73.

[15] 杨雪晴，徐伟，肖春萍，等. 米泔水制北苍术炮制工艺及其抗腹泻药效作用研究[J]. 中草药，2022，53(1)：78-86.

[16] 赵玉霞. 樟帮特色米泔漂苍术工艺及药效学研究[D]. 南昌：江西中医药大学，2019.

[17] WEN Z, YOU X K, LIU B, et al. Formation of atractylone liposomes by rapid expansion from supercritical to surfactant solution[J]. Asia Pac J Chem Eng，2011，6(4)：624-630.

[18] XUE Q X, ZHOU Z J, YIN X, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Atractylodes chinensis*[C]//2020 2nd International Conference on Medical Sciences and Biological Engineering，London：Francis Academic Press，2020：88-91.

[19] HAN N R, MOON P D, NAM S Y, et al. Inhibitory effects of atractylone on mast cell-mediated allergic reactions[J]. Chem Biol Interact，2016，258：59-68.

[20] 刘梦云，秦祎苒，刘秋怡，等. 基于正交试验设计-熵权逼近理想解排序法（TOPSIS）优选巴戟天酒炙工艺及炮制前后药效对比研究[J]. 中草药，2021，52(20)：6208-6215.

[21] 朱卫东，杜承勇，吴勇. 一种基于相关系数矩阵的TOPSIS决策方法[J]. 数学的实践与认识，2014，44(4)：33-38.

[22] YU Y, JIA T Z, CAI Q, et al. Comparison of the anti-ulcer activity between the crude and bran-processed *Atractylodes lancea* in the rat model of gastric ulcer induced by acetic acid[J]. J Ethnopharmacol，2015，160：211-218.

[23] XU L, SONG X L, SU L L, et al. New therapeutic strategies based on IL-2 to modulate Treg cells for autoimmune diseases[J]. Int Immunopharmacol，2019，72：322-329.

[24] 于艳，贾天柱，才谦. 茅苍术及其麸炒品对胃溃疡大鼠抗炎作用的比较研究[J]. 中国中药杂志，2016，41(4)：705-710.

（收稿日期：2023-04-03　修回日期：2023-07-18）

（编辑：张元媛）