

- 2421-2425.
- [15] 韦献雅, 殷丽琴, 钟 成, 等. DPPH 法评价抗氧化活性研究进展[J]. 食品科学, 2014, 35(9): 317-322.
- [16] 和法涛, 刘光鹏, 朱凤涛, 等. 微波超声波组合提取猴头菇多糖工艺优化及其抗氧化活性[J]. 食品与生物技术学报, 2019, 38(1): 74-82.
- [17] 宋思圆, 苏 平, 王丽娟, 等. 响应面试验优化超声提取黄秋葵花果胶多糖工艺及其体外抗氧化活性[J]. 食品科学, 2017, 38(2): 283-289.
- [18] 应瑞峰, 黄梅桂, 王耀松, 等. 超声波微波协同提取青钱柳超微粉多糖及活性研究[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(23): 32-37.
- [19] 杜晓平, 郑明珠, 刘景圣. 超声波破壁提取松花粉多糖的工艺研究[J]. 食品科学, 2007, 28(9): 308-311.
- [20] 鞠兴荣, 税 丹, 何 荣, 等. 响应面分析法优化菜籽多糖酸法提取工艺的研究[J]. 中国粮油学报, 2012, 27(3): 89-93.
- [21] 周 吉, 陈章元, 蔡 芹, 等. 响应面法优化黄连-罗汉果药对中降糖成分的超声提取工艺研究[J]. 化学研究与应用, 2019, 31(6): 1021-1027.
- [22] 杨 雨, 欧阳 臻, 常 钰, 等. 桑叶不同组分降血糖作用研究[J]. 食品科学, 2007, 28(8): 454-456.
- [23] 王婷婷, 马天宇, 李 琪, 等. 桑叶化学成分及生物活性研究进展[J]. 食品与药品, 2018, 20(5): 390-393.

## 黄连膏提取工艺优化及其体外抗炎活性

王远茜<sup>1</sup>, 韩 冰<sup>1</sup>, 王 丹<sup>2</sup>, 王思明<sup>1</sup>, 李 娜<sup>1\*</sup>, 赵大庆<sup>1\*</sup>

(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 长春金赛药业股份有限公司, 吉林 长春 130012)

**摘要:** 目的 优化黄连膏提取工艺, 并评价其体外抗炎活性。方法 以药材粒度、煎炸时间、煎炸温度、浸泡时间为影响因素, 姜黄素总量为评价指标, 正交试验优化提取工艺。检测黄连膏提取油(0.05、0.5、1 μL/mL)对Hacat细胞中TARC、MDC、RANTES、IL-8水平的抑制作用。结果 最佳工艺为饮片不浸泡而直接投入5倍量香油中, 200℃下煎炸4h, 姜黄素总量为1.198g。黄连膏提取油降低了TARC、MDC、RANTES、IL-8水平, 并呈剂量依赖性( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。结论 该方法稳定可行, 可用于提取体外抗炎活性较强的黄连膏。

**关键词:** 黄连膏; 提取; 体外抗炎活性; 正交试验; 炎症因子; Hacat细胞

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)08-1977-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.08.003

## Extraction process optimization and *in vitro* anti-inflammatory activity of Huanglian Ointment

WANG Yuan-xi<sup>1</sup>, HAN Bing<sup>1</sup>, WANG Dan<sup>2</sup>, WANG Si-ming<sup>1</sup>, LI Na<sup>1\*</sup>, ZHAO Da-qing<sup>1\*</sup>

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2. Changchun Jinsai Pharmaceutical Co., Ltd., Changchun 130012, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To optimize the extraction process for Huanglian Ointment and to evaluate the *in vitro* anti-inflammatory activity. **METHODS** With particle size of medicinal material, frying time, frying temperature and soaking time as influencing factors, total amount of curcumin as an evaluation index, the extraction process was optimized by orthogonal test. The inhibitory effects of Huanglian Ointment extract oils (0.05, 0.5, 1 μL/mL) on TARC, MDC, RANTES and IL-8 levels in Hacat cells were detected. **RESULTS** The optimal process was determined that decoction pieces were directly put into 5 times amount of sesame oil without soaking and fried for 4 h at 200 °C, the total amount of curcumin was 1.198 g. The Huanglian Ointment extract oils decreased TARC,

收稿日期: 2020-03-06

基金项目: 吉林省科技发展计划项目(20190304097YY)

作者简介: 王远茜(1994—), 女, 硕士生, 从事中药药效物质基础研究。Tel: 18043918086, E-mail: Wangyx011@163.com

\* 通信作者: 李 娜(1978—), 女, 博士, 研究员, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: lhln@botmail.com

赵大庆(1963—), 男, 博士, 研究员, 从事中药有效成分研究与开发。E-mail: zhaodaqing1963@163.com

MDC, RANTES and IL-8 levels in a dose-dependent manner ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). **CONCLUSION** This stable and feasible method can be used for the extraction of Huanglian Ointment with strong *in vitro* anti-inflammatory activity.

**KEY WORDS:** Huanglian Ointment; extraction; *in vitro* anti-inflammatory activity; orthogonal test; inflammatory factors; HaCaT cells

黄连膏出自清代吴谦的《医宗金鉴》，是用于治疗皮肤创面疾病的中医经典名方，原配方为当归尾五钱、黄连三钱、黄柏三钱、生地一两、姜黄三钱，按照清代度量衡制度结合2015年版《中国药典》计量单位，将其换算为黄连11.175 g、当归尾18.625 g、生地黄37.250 g、黄柏11.175 g、姜黄11.175 g，总生药量89.4 g。方中姜黄破血行气，当归活血养血，生地清热生津、凉血养阴润燥，黄连清热燥湿，黄柏泻火解毒<sup>[1]</sup>，攻效清热疔肿、清热解毒、溃疡创伤，主要用于治疗肺经壅热、上攻鼻窍，致生鼻疮、干燥肿痛等，对皮肤湿疹、水火烫伤、红肿热疮、乳头碎痛也有理想疗效。近年来，该方在治疗新生儿红臀、痔疮、烧烫伤、压疮、粉刺等也呈现了良好作用，堪称中医外科之“圣药”<sup>[2-3]</sup>。

黄连膏以清利湿热为组方原则，对湿疹的治疗有着悠久历史<sup>[4]</sup>。湿疹是由多种因素引起真皮浅层、表皮炎症的皮肤病，目前市面上常用药物以西药为主，但大多含有激素类成分，具有较大的不良反应；中药膏剂治疗湿疹具有不良反应小、疗效好、不易复发的优势，可通过皮肤涂抹使药物直达病所，不仅能透达腠理来发挥局部治疗作用，还可经过肌肤、毛窍而深入脏腑，从而起到内外合治的目的<sup>[5-6]</sup>。本实验将优化黄连膏提取工艺，并选择人永生角质形成细胞（HaCat细胞）作为对象对该方体外抗炎作用进行研究，以期为今后相关机制的考察提供依据。

## 1 材料

1.1 仪器 细胞培养箱（美国Thermo公司，型号3131）；酶标仪（瑞士Tecan公司，型号infinite M200 PRO）；电子天平（瑞士梅特勒-托利多公司，型号AL204）；粉碎机（北京锐捷玉诚机械设备有限公司，型号GS-05）；高效液相色谱仪（美国Agilent公司，型号1100）。

1.2 试剂与药物 姜黄、当归、生地、黄连、黄柏均购自宏检大药房，经长春中医药大学中药鉴定学教研室王哲副教授鉴定为正品。香油（燕庄牌）。MEM培养基（美国HyClone公司，货号SH30022.01）；胎牛血清（货号04-002-1ACS）、

1%双抗（货号03-031-1B）（美国BI公司）；0.25%胰酶-EDTA（美国MRC公司，货号CC830031.02）；MTT试剂盒（北京Solarbio公司，货号M8180）；反转录试剂盒（日本TaKaRa公司，货号PR047A）；TRIzol（美国罗氏公司，货号11667165001）；人肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）、人干扰素- $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）细胞因子（美国Biolegend公司，货号300-01A-10、300-02-20）；胸腺活化调节趋化因子（TARC）、巨噬细胞源性趋化因子（MDC）、调节活化T细胞表达和分泌因子（RANTES）、白细胞介素-8（IL-8）ELISA试剂盒（上海朗顿生物科技有限公司，货号BPE10052、BPE10132、BPE10120、BPE10139）。

1.3 细胞株 人正常表皮永生角质形成细胞系HaCat细胞（武汉普诺赛生命科技有限公司）。

## 2 方法与结果

2.1 姜黄素总量测定 姜黄为黄连膏君药，其药理作用广泛，无毒，耐受性好，具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗氧化等作用<sup>[7]</sup>，主要有效成分为姜黄素，在治疗炎症介导的疾病中有着重要地位，并且《中国药典》相关检测方法实用性强，易于操作。因此，本实验选择姜黄素作为指标成分<sup>[8]</sup>。

2.1.1 色谱条件 Agilent C<sub>18</sub>色谱柱（4.6 mm×250 mm，5  $\mu$ m），填充剂十八烷基硅烷键合硅胶；流动相乙腈-4%冰醋酸（48：52）；体积流量1 mL/min；检测波长430 nm；进样量5  $\mu$ L。理论塔板数按姜黄素峰计算，应不低于4 000<sup>[9]</sup>。

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取姜黄素对照品1.20 mg，甲醇制成每1 mL含12  $\mu$ g该成分的溶液，摇匀，即得。

2.1.3 供试品溶液制备 精密称取黄连膏提取油5.0 g，置于具塞锥形瓶中，精密加入20 mL甲醇，称定质量，75  $^{\circ}$ C水浴加热回流提取30 min，放冷，甲醇补足减失的质量，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.1.4 线性关系考察 精密吸取对照品溶液2.5、5、7.5、10、12.5  $\mu$ L，在“2.1.1”项色谱条件下进样测定。以姜黄素进样量为横坐标（X），峰面积积分值为纵坐标（Y）进行回归，得方程为

$Y = 3\ 509.2X - 3.293\ 3$  ( $r = 0.999\ 8$ ), 在  $0.036 \sim 0.216\ \mu\text{g}$  范围内线性关系良好。

2.1.5 精密度试验 精密称取黄连膏提取油  $5.0\ \text{g}$ , 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 每次  $5\ \mu\text{L}$ , 测得姜黄素峰面积 RSD 为  $0.56\%$ , 表明仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验 吸取同一份供试品溶液, 于  $0、2、4、6、8、12、24\ \text{h}$  在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 每次  $5\ \mu\text{L}$ , 测得姜黄素峰面积 RSD 为  $0.72\%$ , 表明溶液在  $24\ \text{h}$  内稳定性良好。

2.1.7 重复性试验 精密称取同一批黄连膏提取油 6 份, 每份  $5.0\ \text{g}$ , 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 各吸取  $5\ \mu\text{L}$ , 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得姜黄素总量 RSD 为  $1.28\%$ , 表明该方法重复性良好。

2.1.8 加样回收率试验 精密称取黄连膏提取油  $5.0\ \text{g}$ , 共 6 份, 精密加入等量对照品溶液, 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得姜黄素平均加样回收率为  $99.1\%$ , RSD 为  $0.51\%$ 。

2.2 提取工艺优化 依据《医宗金鉴》提取工艺, 取香油十二两 (即加入 5 倍量香油, 每个处方  $447\ \text{g}$ ), 将药“燥枯”后捞去渣, 选择药材粒度、煎炸时间、煎炸温度、浸泡时间作为影响因素, 姜黄素总量作为评价指标, 在前期单因素试验基础上采用正交试验优化工艺<sup>[10]</sup>。因素水平见表 1, 结果见表 2。

表 1 因素水平

Tab. 1 Factors and levels

水平	因素			
	A 药材粒度	B 煎炸时间/h	C 煎炸温度/°C	D 浸泡时间/h
1	饮片	3	180	0
2	最粗粉	4	200	24
3	粗粉	5	220	48

注:最粗粉是指能全部通过 1 号筛,但混有不超过 20% 能通过 3 号筛的粉末;粗粉是指能全部通过 2 号筛,但混有不超过 40% 能通过 4 号筛的粉末。

方差分析见表 3, 可知因素 B、C 对提取有显著影响 ( $P < 0.05$ ), 而因素 A、D 无显著影响 ( $P > 0.05$ ); 各因素影响程度依次为  $B > C > A > D$ , 故确定 D 作为误差项。由表 2 可知, 最优工艺为  $A_1B_2C_2D_2$ , 为了节省成本, 缩短生产周期, 最终确定为  $A_1B_2C_2D_1$ , 即饮片不浸泡而直接投入 5 倍量香油中,  $200\ ^\circ\text{C}$  下煎炸  $4\ \text{h}$ 。

表 2 试验设计与结果

Tab. 2 Design and results of tests

试验号	因素				姜黄素/mg
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	88.36
2	1	2	2	2	115.07
3	1	3	3	3	86.59
4	2	1	2	3	100.41
5	2	2	3	1	97.57
6	2	3	1	2	83.83
7	3	1	3	2	84.16
8	3	2	1	3	95.34
9	3	3	2	1	92.00
$K_1$	290.02	272.93	267.53	277.93	—
$K_2$	281.81	307.98	307.48	283.06	—
$K_3$	271.50	262.42	268.32	282.34	—
R	6.17	15.19	13.32	1.71	—

表 3 方差分析

Tab. 3 Analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	57.410 1	2	28.705 0	11.163 6	>0.05
B	379.408 5	2	189.704 2	73.777 6	<0.05
C	347.792 5	2	173.896 2	67.629 7	<0.05
D(误差)	5.142 6	2	2.571 3	1.000 0	—

再进行 3 批验证试验。按处方取 10 倍量饮片, 共 3 份, 按上述优化工艺提取, 捞出炸枯的药渣, 滤过, 测定提取油质量和姜黄素总量, 结果见表 4, 可知工艺稳定可靠。

表 4 验证试验结果 ( $n=3$ )

Tab. 4 Results of verification tests ( $n=3$ )

试验号	提取油/g	姜黄素/g
1	2 988	1.188
2	3 010	1.214
3	2 994	1.192
平均值	2 997	1.198

### 2.3 体外抗炎活性研究

2.3.1 细胞培养及模型建立 采用含 1% 双抗、15% 胎牛血清的 MEM/EBSS 液体培养基, 将 HaCat 细胞置于  $25\ \text{cm}^2$  培养瓶中, 在饱和湿度培养箱 ( $37\ ^\circ\text{C}$ 、 $5\% \text{CO}_2$ ) 中培养,  $24\ \text{h}$  后更换培养液, 除去未贴壁细胞, 每隔  $1 \sim 2\ \text{d}$  更换 1 次培养液至细胞生长融合, 待细胞贴壁达到  $70\% \sim 80\%$  时, 用  $0.25\% \text{EDTA}$ -胰蛋白酶消化液消化细胞, 并进行传代<sup>[11]</sup>。

由于血清可诱导细胞因子的分泌, 从而影响体外湿疹模型的建立, 故采用血清饥饿法建立体外湿疹炎症模型<sup>[12]</sup>。取对数生长期的 HaCat 细胞, 按每孔  $4\ 000$  个细胞量均匀接种于 96 孔板中, 置于

37 °C、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养 24 h，待细胞贴壁后换无血清空白培养基饥饿细胞 6 h，再更换含有不同造模浓度细胞因子的培养基中培养 24 h。设置空白培养基组、10 ng/mL TNF-α+10 ng/mL IFN-γ 组、20 ng/mL TNF-α+20 ng/mL IFN-γ 组、30 ng/mL TNF-α+30 ng/mL IFN-γ 组、40 ng/mL TNF-α+40 ng/mL IFN-γ 组，每组设 6 个副孔，培养结束后加入 5 mg/mL MTT 溶液 20 μL，置于 37 °C 培养箱中培养 4 h 后吸去培养基，每孔加入 150 μL DMSO，酶标仪在 490 nm 波长处检测光密度 (OD)，计算细胞存活率，公式为存活率 = OD<sub>药物</sub>/OD<sub>空白</sub> × 100%，筛选 LD<sub>50</sub> 时的造模浓度<sup>[13]</sup>。

采用重复测量设计的方差分析，发现不同造模浓度 TNF-α、IFN-γ 对 HaCat 细胞存活率影响的差异有统计学意义 (P<0.05)，并随着造模浓度升高而逐渐降低 (P<0.05)。图 1 显示，当造模浓度为 20 ng/mL 时，细胞存活率为 50%，即为 LD<sub>50</sub>。

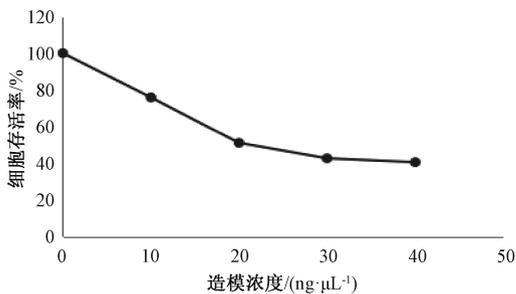
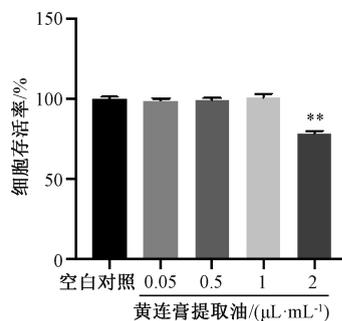


图 1 造模浓度对 HaCat 细胞存活率的影响

Fig. 1 Effect of modeling concentration on the survival rate of HaCat Cells

2.3.2 细胞毒性试验 0.25% EDTA-胰蛋白酶消化 HaCat 细胞后，MEM 完全培养基吹打稀释成浓度为 4×10<sup>4</sup>/mL 的细胞悬液，以每孔 100 μL 的体积加到 96 孔板中，置于 5% CO<sub>2</sub>、37 °C 恒温培养箱中培养。细胞贴壁后弃去完全培养基，加入空白培养基饥饿培养 6 h，再加入含 0.05、0.5、1、2 μL/mL 黄连膏提取油的 MEM 空白培养基各 100 μL，以 MEM 空白培养基为空白对照组<sup>[14]</sup>，每组平行设置 6 个副孔，作用 24 h 后每孔加入 5 mg/mL MTT 溶液 20 μL，继续培养 4 h，弃去原培养液，加入 150 μL DMSO 溶解，振荡 3 min 使结晶物充分溶解，在 490 nm 波长处检测吸光度 (OD)，计算细胞存活率，结果见图 2。由此可知，提取油浓度为 2 μL/mL 时对细胞生长有抑制作用 (P<0.01)，存活率为 77%，而在 0.05~1 μL/mL 时无细胞毒性，故最终选择 0.05、0.5、1 μL/mL

作为实验浓度。

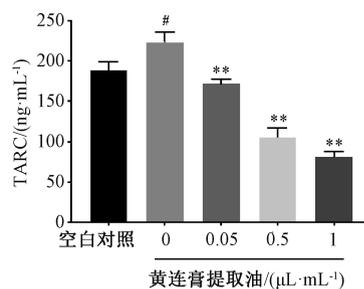


注：与空白对照组比较，\*\*P<0.01。

图 2 黄连膏提取油对 HaCat 细胞存活率的影响

Fig. 2 Effect of Huanglian Ointment extract oils on the survival rate of HaCat cells

2.3.3 TARC、MDC、RANTES、IL-8 水平检测 取对数生长期的 HaCat 细胞，接种于 6 孔板中 (每孔 7×10<sup>4</sup> 个) 培养 24 h，待细胞贴壁后更换无血清培养基饥饿细胞 4 h，弃去空白培养基，以 MEM 空白培养基为空白对照组，加入含“2.3.1”项造模浓度 TNF-α、IFN-γ 及 0.05、0.5、1 μL/mL 黄连膏提取油的无血清培养基，处理细胞 24 h，收集每孔上清培养基，1 000 r/min 离心 5 min 以去除细胞碎片，ELISA 法检测上清培养基中 TARC、MDC、RANTES、IL-8 水平<sup>[15]</sup>。图 3 显示，TNF-α、IFN-γ 处理 HaCat 细胞后 TARC 水平高于空白对照组 (P<0.05)，而黄连膏提取油对其水平有较强的抑制作用，并呈剂量依赖性 (P<0.01)。



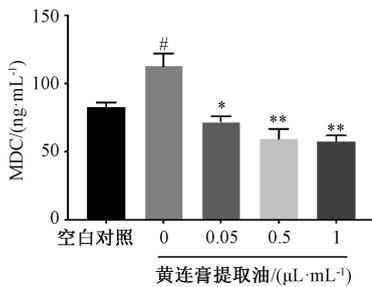
注：与空白对照组比较，#P<0.05；与未加黄连膏提取油 (0 μL/mL) 比较，\*\*P<0.01。

图 3 黄连膏提取油对 TARC 水平的影响

Fig. 3 Effect of Huanglian Ointment extract oils on TARC level

图 4 显示，TNF-α、IFN-γ 处理 HaCat 细胞后 MDC 水平高于空白对照组 (P<0.05)，而黄连膏提取油对其水平有较强的抑制作用 (P<0.05，P<0.01)，以 1 μL/mL 更明显。

图 5 显示，TNF-α、IFN-γ 处理后 RANTES 水

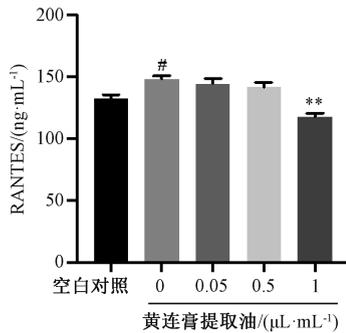


注：与空白对照组比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ ；与未加黄莲膏提取油（0  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ）比较，<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ，<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

图4 黄莲膏提取油对MDC水平的影响

Fig. 4 Effect of Huanglian Ointment extract oils on MDC level

平高于空白对照组 ( $P < 0.05$ )，而 1  $\mu\text{L}/\text{mL}$  黄莲膏提取油对其水平有较强的抑制作用 ( $P < 0.01$ )。

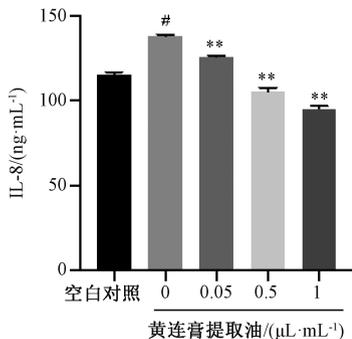


注：与空白对照组比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ ；与未加黄莲膏提取油（0  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ）比较，<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

图5 黄莲膏提取油对RANTES水平的影响

Fig. 5 Effect of Huanglian Ointment extract oils on RANTES level

图6显示，TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  处理后 IL-8 水平高于空白对照组 ( $P < 0.05$ )，而 0.05、0.5、1  $\mu\text{L}/\text{mL}$  黄莲膏提取油对其水平有较强的抑制作用 ( $P < 0.01$ )。



注：与空白对照组比较，<sup>#</sup> $P < 0.05$ ；与未加黄莲膏提取油（0  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ）比较，<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

图6 黄莲膏提取油对IL-8水平的影响

Fig. 6 Effect of Huanglian Ointment extract oils on IL-8 level

### 3 讨论

传统上，皮质类固醇（软膏、乳膏或注射剂）被认为是治疗湿疹最有效的方法<sup>[16]</sup>，但其长期应用会引起不良反应，导致临床上受到限制<sup>[17-18]</sup>，故迫切需要开发相关新型药物。湿疹发病机制与角质形成细胞作用的失调有关，促炎细胞因子对后者的刺激可引起炎症趋化因子产生，可专门用于招募效应细胞（如单核细胞、粒细胞、T淋巴细胞），从而促进皮损炎症反应的发展<sup>[19-20]</sup>。

本实验采用正交试验对黄莲膏提取工艺进行优化，发现各因素对姜黄素总量的影响程度依次为煎炸时间>煎炸温度>药材粒度>浸泡时间，其中煎炸时间、煎炸温度更显著；由直观分析结果可知，最优提取工艺为将药材饮片直接投入5倍量香油中，200℃下煎炸4h。验证试验显示，该工艺准确度高，稳定可行，具有实际利用价值，可使古方工艺中的“将药燥枯”操作标准化，为经典名方黄莲膏的新剂型开发打下坚实基础。

体外抗炎活性实验结果表明，炎症趋化因子TARC、MDC水平随着黄莲膏提取油浓度升高而降低，并呈现剂量依赖性，同时高浓度（1  $\mu\text{L}/\text{mL}$ ）下IL-8、RANTES水平基本恢复正常。由此可知，黄莲膏可明显抑制炎症介质释放，减轻表皮细胞炎症反应，促进皮肤屏障恢复<sup>[21]</sup>。

### 参考文献:

- [1] 季光琼, 邓衍清, 谈发明, 等. 黄莲软膏的研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(3): 55-57.
- [2] 王素梅, 李博骥. 利湿清热方加减治疗湿热证急性湿疹的疗效[J]. 求医问药(下半月), 2012, 10(8): 148-149.
- [3] 陈庆梅. 应用黄莲软膏治疗婴儿湿疹300例临床观察[J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(4): 878.
- [4] 陈天朝, 瞿来超, 赵新红. 黄莲膏的历史及临床应用考证[J]. 河南中医, 2010, 30(5): 514-516.
- [5] 宋飞妮, 余土根. 湿疹的中医辨证治疗[J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(8): 587-589.
- [6] 张妩云. 湿疹中医治法及方剂配伍规律探析[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(2): 83-84.
- [7] 黄慧敏, 王红梅, 张斌强, 等. 四氢黄连碱体外抗炎作用及机理研究[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(1): 98-104.
- [8] 张荣榕, 赵武, 马翠霞, 等. 外用制剂金鉴灵软膏的提取工艺及初步药效研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1372-1377.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 61.
- [10] 宋瑜, 何强. 黄莲膏的稳定性考察[J]. 新疆中医药, 1981

- 2013, 31(2): 40-41.
- [11] Qi X F, Teng Y C, Yoon Y S, *et al.* Reactive oxygen species are involved in the IFN- $\gamma$ -stimulated production of Th2 chemokines in HaCaT keratinocytes[J]. *J Cell Physiol*, 2011, 226(1): 58-65.
- [12] 刘中建. 血清饥饿对 U251 细胞氧化磷酸化活性的影响及其分子机制研究[D]. 昆明: 云南大学, 2015.
- [13] 郁 博, 何 威, 张 斌, 等. TNF- $\alpha$  对 HaCaT 细胞核因子- $\kappa$ B/I $\kappa$ B $\alpha$  表达的调节作用[J]. *中华皮肤科杂志*, 2010, 43(11): 811-813.
- [14] 胡 静, 朱全刚, 张娟娟, 等. 川芎挥发油对 HaCaT 细胞和皮肤的刺激性研究[J]. *第二军医大学学报*, 2013, 34(5): 573-576.
- [15] Lim H S, Ha H, Lee M Y, *et al.* *Saussurea lappa* alleviates inflammatory chemokine production in HaCaT cells and house dust mite-induced atopic-like dermatitis in Nc/Nga mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 63: 212-220.
- [16] Nakagawa H. Comparison of the efficacy and safety of 0.1% Tacrolimus Ointment with topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis: review of randomised, double-blind clinical studies conducted in Japan [J]. *Clin Drug Investig*, 2006, 26(5): 235-246.
- [17] Berke R, Singh A, Guralnick M. Atopic dermatitis: an overview[J]. *Am Fam Physician*, 2012, 86(1): 35-42.
- [18] Wooltorton E. Eczema drugs tacrolimus (Protopic) and pimecrolimus (Elidel): cancer concerns[J]. *Can Med Assoc J*, 2005, 172(9): 1179-1180.
- [19] Albanesi C. Keratinocytes in allergic skin diseases[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010, 10(5): 452-456.
- [20] Carmi-Levy I, Homey B, Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2011, 41(3): 245-253.
- [21] Williams C M M, Rahman S, Hubeau C, *et al.* Cytokine pathways in allergic disease [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(2): 205-215.

## 仙曲片粉体学性质考察及处方设计

韩天燕, 刘 强, 张万年, 杨建宏\*  
(宁夏医科大学药学院, 宁夏 银川 750004)

**摘要:** 目的 考察仙曲片粉体学性质, 并进行处方设计。方法 在质量源于设计 (QbD) 理念的基础上, 确定颗粒流动性、可压性作为关键质量属性, 原料吸湿性、流动性、压缩成型性及颗粒含水量作为关键物料属性, 进行合理的处方设计。结果 原料易吸湿, 流动性差, 可压性良好, 故处方设计时将片剂中原料含有量提高至 90%。湿法制粒后, 颗粒成型率高, 粒度分布均匀, 流动性、压缩成型性良好, 吸湿率显著降低。结论 将 QbD 理念应用到仙曲片粉体学性质考察中时, 可在确定原料物理特性的同时为处方设计提供参考, 而且辅料用量减少, 处方重复性良好。

**关键词:** 仙曲片; 粉体学性质; 处方设计; 质量源于设计 (QbD)

中图分类号: R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2020)08-1982-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2020.08.004

## Powder property investigation and formulation design of Xianqu Tablets

HAN Tian-yan, LIU Qiang, ZHANG Wan-nian, YANG Jian-hong\*

(College of Pharmacy, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

**KEY WORDS:** Xianqu Tablets; powder properties; formulation design; quality by design (QbD)

收稿日期: 2019-07-22

基金项目: 宁夏回族自治区科技惠民项目 (2014KJHM16)

作者简介: 韩天燕 (1990—), 女, 硕士生, 研究方向为药物新技术与新剂型。Tel: 18295200816, E-mail: 1169808753@qq.com

\*通信作者: 杨建宏 (1974—), 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为药物新技术与新剂型。Tel: 18809580768, E-mail: yangjianh217@163.com