基于遗传算法优化绿豆煮马钱子的加压炮制工艺Δ

王一鸣[1,2,3,4*]，张宏伟[1,2,3,4#]，张红伟[4,5]，张振凌[1,2,3,4]，赵永琪[1,2,3,4]（1.河南中医药大学药学院，郑州 450046；2.河南省中药特色炮制技术工程研究中心，郑州 450046；3.河南省中药生产一体化工程技术研究中心，郑州 450046；4.国家药品监督管理局中药材及饮片质量控制重点实验室，郑州 450018；5.河南省药品医疗器械检验院，郑州 450008）

中图分类号 R283；R917 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）19-2333-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.19.06

摘 要 目的 优选绿豆煮马钱子的加压炮制工艺。**方法** 采用最小二乘法建立炮制时间、炮制压力、绿豆用量和加水量4个因素对士的宁、马钱子碱含量的一元模型函数，通过对一元模型函数进行分析提出多元模型假设；基于正交实验，利用遗传算法对模型中的未定系数进行求解，构建基于士的宁、马钱子碱含量的双目标优化模型，求解模型函数得到最佳工艺，并对其进行验证。**结果** 最佳炮制工艺为：马钱子与绿豆在2.393 MPa饱和蒸汽压力下煮5.5 h，捞出；冲洗除去绿豆，并刮去马钱子皮毛，切顶刀片0.6 mm厚；每500 g马钱子用绿豆180 g、水15 L。**结论** 优化后的加压炮制工艺稳定、可行，可为绿豆煮马钱子炮制工艺优化提供参考。

关键词 绿豆煮马钱子饮片；炮制工艺；最小二乘法；遗传算法

Optimization of the pressurized processing technology of *Strychnos nux-vomica* boiled with mung beans based on genetic algorithm

WANG Yiming[1,2,3,4], ZHANG Hongwei[1,2,3,4], ZHANG Hongwei[4,5], ZHANG Zhenling[1,2,3,4], ZHAO Yongqi[1,2,3,4]（1. School of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine Special Processing Technology, Zhengzhou 450046, China; 3. Henan Provincial Research Center for Integrated Engineering Technology of Traditional Chinese Medicine Production, Zhengzhou 450046, China; 4. Key Laboratory for Quality Control of Traditional Chinese Medicine and Decoction Pieces, State Drug Administration, Zhengzhou 450018, China; 5. Henan Institute for Drug and Medical Device Inspection, Zhengzhou 450008, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To optimize the pressurized processing technology of *Strychnos nux-vomica* boiled with mung beans. **METHODS** The least squares method was used to establish a one-dimensional model for the effects of four factors, namely, processing time, processing pressure, mung bean dosage and water added, on the contents of strychnine and toxiferine, and the multivariate model hypothesis was proposed by analyzing the function of one-dimensional model. Based on the orthogonal experiment, the genetic algorithm was used to solve the undetermined coefficients in the model. A bi-objective optimization model based on strychnine and toxiferine content was constructed according to the actual conditions, and the optimal technology was obtained by solving the model function and validated. **RESULTS** The optimal processing technology was boiling *S. nux-vomica* with mung beans at 2.393 MPa saturated steam pressure for 5.5 h, and then draining; rinsing to remove mung beans, scraping off the bark of *S. nux-vomica* and cutting into slice of 0.6 mm; using 180 g of mung beans and 15 L of water per 500 g of *S. nux-vomica*. **CONCLUSIONS** The optimized pressurized processing technology is stable and feasible, and can provide a reference for the optimization of processing technology of *S. nux-vomica* boiled with mung beans.

KEYWORDS *Strychnos nux-vomica* boiled with mung beans; processing technology; least squares method; genetic algorithm

Δ **基金项目** 国家药品监督管理局中药材及饮片质量控制重点实验室开放课题（No.KF202106）

＊ **第一作者** 硕士。研究方向：中药炮制机制及饮片标准化。E-mail：2893997977@qq.com

通信作者 讲师，博士。研究方向：中药饮片质量及炮制机制。E-mail：zhwandlcx123@163.com

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子[1]，其有大毒，需炮制后入药。现代研究表明，马钱子含有生物碱类、萜类、有机酸类等多种化学成分[2]，其中生物碱类成分士的宁、马钱子碱是马钱子的

药效成分和毒性来源[3]，具有抗肿瘤[4－5]、调节免疫[6]、抗炎镇痛[7－8]等多方面功效。历代本草典籍记载马钱子的炮制方法有油炸、砂烫、甘草制等。清代《净缘一助》记载了马钱子“水泡七日，同绿豆煮一炷香”的炮制方法。2022年版《河南省中药饮片炮制规范》规定绿豆煮马钱子的炮制工艺为：取净马钱子与绿豆同置锅内，加水适量，煮8 h；捞出，除去绿豆，刮去皮毛，微凉，切顶刀片0.6 mm厚，晒干；每500 g马钱子，用绿豆120 g[9]。但是该法存在耗时较长、加水量模糊等问题，且未对毒性成分的含量标准作出规定。本课题组前期预实验发现，加压煮状态下马钱子仍保持原有形态，且士的宁、马钱子碱含量变化所需时间比常压煮更短，因此，探究绿豆煮马钱子的加压工艺对节约时间成本和控制质量具有重要意义。

最小二乘法（又称最小平方法）是一种数学优化技术，其通过最小化误差的平方和寻找数据的最佳函数匹配，找到数据之间的映射关系；遗传算法是一种通过模拟自然进化过程搜索最优解的方法[10]。本研究以2020年版《中国药典》马钱子粉中士的宁、马钱子碱的含量要求为标准，采用正交实验考察炮制压力、炮制时间、绿豆用量、加水量等因素对绿豆煮马钱子炮制工艺的影响，然后结合最小二乘法和遗传算法获取最佳工艺参数，并进行验证，以期为绿豆煮马钱子炮制工艺的优化提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有LDZX-75KBS型立式压力蒸汽灭菌器（上海申安医疗器械厂），BJ-150型高速多功能粉碎机（北京中兴伟业仪器有限公司），LC-20AD型高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司），SA224S-CW型万分之一天平、BT25S型十万分之一天平[赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]，UPT-I型超纯水机（四川优普超纯科技有限公司）。

1.2 药品与试剂

马钱子药材购自河南省新乡市药材公司，经河南中医药大学药学院张振凌教授鉴定为马钱科植物马钱*S. nux-vomica* L.的干燥成熟种子，符合2020年版《中国药典》相关规定；绿豆分别网购于吉林省长春市、山东省济南市、山西省大同市、河南省开封市、云南省昆明市（编号S1～S5），经张振凌教授鉴定为豆科植物绿豆*Vigna radiata*（L.）R. Wilczek的种子，符合《中国植物志》相关描述。马钱子碱、士的宁对照品（批号分别为PS000661、PS000844，纯度均为98.0%）购自成都普思生物科技有限公司；乙腈、庚烷磺酸钠、磷酸二氢钾为色谱纯，氢氧化钠、无水硫酸钠为分析纯，水为实验室自制纯水。

2 方法与结果

2.1 士的宁和马钱子碱的含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱为ZORBAX Eclipse XDB-C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）；以乙腈-0.01 moL/L庚烷磺酸钠与0.02 moL/L磷酸二氢钾等量混合溶液（用10%磷酸调节pH值至2.8）（*V*/*V*，21∶79）为流动相；流速为1.0 mL/min；检测波长为260 nm；柱温为30 ℃；进样量为5 μL。

2.1.2 对照品溶液制备

精密称定士的宁、马钱子碱对照品10.26、11.56 mg，分别置于10 mL量瓶中，加三氯甲烷适量使溶解并稀释至刻度，摇匀，即得上述成分单一对照品溶液。精密量取士的宁对照品溶液2 mL、马钱子对照品溶液1 mL，置于同一10 mL容量瓶中，用甲醇稀释至刻度，摇匀，即得上述成分质量浓度分别为0.205 2 、0.115 6 mg/mL的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液制备

精密称取绿豆煮马钱子样品粉末（过三号筛）约0.6 g，置于具塞锥形瓶中，加氢氧化钠溶液3 mL，放置30 min；精密加入三氯甲烷20 mL，密塞，称定质量；置于水浴条件下回流提取2 h，放冷，再次称定质量；用三氯甲烷补足减失的质量，摇匀，取三氯甲烷部位溶液，滤过；取续滤液3 mL，置于10 mL容量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，即得供试品溶液。

2.1.4 线性关系考察

分别精密量取“2.1.2”项下混合对照品溶液0.5、1、2、3、4 mL至不同5 mL容量瓶中，加甲醇至刻度，摇匀，得系列质量浓度的对照品溶液；分别精密吸取上述系列对照品溶液10 μL，按“2.1.1”项下色谱条件进样测定，以成分质量浓度为横坐标（*x*）、峰面积为纵坐标（*y*），绘制标准曲线，得到回归方程及线性范围，具体见表1。

表1 士的宁、马钱子碱的线性关系考察结果

成分	回归方程	*r*	线性范围/(mg/mL)
士的宁	*y*=10 197 797*x*+4 812.78	0.999 2	0.020 52～0.205 2
马钱子碱	*y*=14 179 298.95*x*+4 000	0.999 6	0.011 56～0.115 6

2.2 炮制工艺的单因素实验

以2022年版《河南省中药饮片炮制规范》中绿豆煮马钱子饮片的炮制工艺为参考，考察因素包括炮制时间、绿豆用量、加水量、炮制压力。

2.2.1 炮制时间考察

参考高压灭菌常用饱和蒸汽绝对压力2.049 MPa、2022年版《河南省中药饮片炮制规范》中每500 g马钱子

用绿豆120 g。取6份生马钱子，每份25 g，加蒸馏水0.5 L、绿豆6 g，于内部饱和蒸汽绝对压力为2.049 MPa的高压灭菌锅内煮4.5、5、5.5、6、6.5、7 h后，捞出；冲洗除去绿豆，并刮去马钱子皮毛，切顶刀片0.6 mm厚，60 ℃干燥24 h。按干燥品计算士的宁、马钱子碱含量，结果见表2。当炮制时间为5～7 h时，样品含量接近2020年版《中国药典》马钱子粉项下士的宁含量为0.78%～0.82%、马钱子碱不低于0.50%的要求。由于6.5、7 h时间较久，不符合缩短炮制时间的优化目的，故本研究将5、5.5、6 h选为正交实验炮制时间的3个水平点。

表2　不同炮制时间考察结果

炮制时间/h	士的宁含量/%	马钱子碱含量/%
4.5	1.09	0.57
5	0.99	0.55
5.5	0.96	0.51
6	0.93	0.47
6.5	0.86	0.43
7	0.82	0.38

由表2可知，炮制时间与士的宁含量呈指数函数关系，由此笔者提出两者的模型函数为$F(x)=a\times e^{(bx)}$，进一步通过最小二乘法求解得到一元模型函数为：

$$F(x)=0.017\ 44e^{-0.107\ 9x} \quad (1)$$

式(1)中，F表示士的宁含量，x表示炮制时间，模型拟合优度$r^2=0.998\ 6$，表明模型具有较高的可靠性。同理可得炮制时间和马钱子碱含量的模型函数为：

$$R(x)=0.005\ 942e^{-\left(\frac{x-3.453}{5.313}\right)^2} \quad (2)$$

式(2)中，R表示士的宁含量，x表示炮制时间，模型拟合优度$r^2=0.997\ 0$。

2.2.2　炮制压力考察

取4份生马钱子，每份25 g，加蒸馏水0.5 L、绿豆6 g，于内部饱和蒸汽绝对压力为1.208、1.691、2.049、2.393 MPa的高压灭菌锅内煮5 h后，捞出；冲洗除去绿豆，并刮去马钱子皮毛，切顶刀片0.6 mm厚，60 ℃干燥24 h。按干燥品计算士的宁、马钱子碱含量，结果见表3。当压力为1.691～2.393 MPa时，马钱子中士的宁、马钱子碱含量较1.208 MPa时更接近2020年版《中国药典》马钱子粉项下相关要求。因此，本研究将1.691、2.049、2.393 MPa选为正交实验炮制压力的3个水平点。

表3　不同炮制压力考察结果

炮制压力/MPa	士的宁含量/%	马钱子碱含量/%
1.208	1.62	0.72
1.691	1.04	0.57
2.049	0.99	0.55
2.393	0.91	0.49

同理，参考炮制时间的建模方法，分别建立炮制压力与士的宁、马钱子碱含量关系的模型函数：

$$F(a)=0.017\ 19a^{-4.588}+0.008\ 97 \quad (3)$$

$$R(a)=0.004\ 434a^{-1.628}+0.003\ 926 \quad (4)$$

式(3)、(4)中F、R分别表示士的宁、马钱子碱的含量，a表示炮制压力，模型拟合优度r^2分别为0.996 2、0.995 1。

2.2.3　绿豆用量考察

取5份生马钱子，每份25 g，分别加蒸馏水0.5 L及绿豆3、4.5、6、7.5、9 g，于内部饱和蒸汽绝对压力为2.049 MPa的高压灭菌锅内煮5 h后，捞出；冲洗除去绿豆，并刮去马钱子皮毛，切顶刀片0.6 mm厚，60 ℃干燥24 h。按干燥品计算士的宁、马钱子碱含量，结果见表4。当加入绿豆6～9 g时，马钱子中士的宁、马钱子碱含量接近2020年版《中国药典》马钱子粉项下相关要求。因此，本研究将6、7.5、9 g选为正交实验绿豆用量的3个水平点。

表4　不同绿豆用量考察结果

绿豆用量/g	士的宁含量/%	马钱子碱含量/%
3	1.05	0.63
4.5	1.02	0.57
6	0.99	0.55
7.5	0.96	0.51
9	0.92	0.49

同理，参考炮制时间的建模方法，分别建立绿豆用量与士的宁、马钱子碱含量关系的模型函数：

$$F(y)=0.011\ 32e^{-\left(\frac{y+6.315}{33.73}\right)^2} \quad (5)$$

$$R(y)=0.008\ 058y^{-0.224\ 1} \quad (6)$$

式(5)、(6)中F、R分别表示士的宁、马钱子碱的含量，y表示绿豆用量，模型拟合优度r^2分别为0.979 6、0.990 7。

2.2.4　加水量考察

取5份生马钱子，每份25 g，加蒸馏水0.25、0.375、0.5、0.625、0.75 L及绿豆6 g，于内部饱和蒸汽绝对压力为2.049 MPa的高压灭菌锅内煮5 h后，捞出；冲洗除去绿豆，并刮去马钱子皮毛，切顶刀片0.6 mm厚，60 ℃干燥24 h。按干燥品计算士的宁、马钱子碱含量，结果见表5。当加水量为0.5～0.75 L时，马钱子中士的宁、马钱子碱含量接近2020年版《中国药典》马钱子粉项下相关要求，故本研究将0.5、0.625、0.75 L选为正交实验加水量的3个水平点。

同理，参考炮制时间的建模方法，分别建立加水量与士的宁、马钱子碱含量关系的模型函数：

$$F(z)=0.008\ 851z^{-0.154\ 8} \quad (7)$$

$$R(z)=0.005\ 953e^{-\left(\frac{z+0.039\ 71}{1.769}\right)^2} \quad (8)$$

表5　不同加水量考察结果

加水量/L	士的宁含量/%	马钱子碱含量/%
0.25	1.09	0.58
0.375	1.04	0.56
0.5	0.99	0.55
0.625	0.95	0.51
0.75	0.92	0.49

式(7)、(8)中，F、R分别表示士的宁、马钱子碱的含量，z表示加水量，模型拟合优度r^2分别为0.984 8、0.988 4。

2.3　正交实验设计

根据“2.2”项下对炮制时间、炮制压力、绿豆用量、加水量的单因素考察结果，确定设计因素范围，采用$L_9(3^4)$正交表设计实验。正交实验及结果见表6。

表6　正交实验设计及结果

序号	炮制时间/h	炮制压力/MPa	绿豆用量/g	加水量/L	士的宁含量/%	马钱子碱含量/%
1	5	1.691	6	0.5	1.27	0.58
2	5.5	2.049	7.5	0.5	0.94	0.48
3	6	2.393	9	0.5	0.79	0.37
4	5	2.049	9	0.625	0.91	0.49
5	5.5	2.393	6	0.625	0.82	0.39
6	6	1.691	7.5	0.625	1.09	0.46
7	5	2.393	7.5	0.75	0.87	0.45
8	5.5	1.691	9	0.75	1.08	0.48
9	6	2.049	6	0.75	0.90	0.43

2.4　多元模型优选工艺参数

2.4.1　基于士的宁含量的多元模型建立

根据式(1)、(3)、(5)、(7)，合并同类函数项，乘以修正系数，建立士的宁含量多元模型：

$$F(x,a,y,z)=m_1e^{-0.107\,9x-\left(\frac{y+6.315}{33.73}\right)^2}a^{-4.588}z^{-0.154\,8}+m_2e^{-0.107\,9x-\left(\frac{y+6.315}{33.73}\right)^2}z^{-0.154\,8}+m_3 \quad (9)$$

式(9)中，m_1～m_3为常量，具体值由各工艺参数共同决定。

2.4.2　基于马钱子碱含量的多元模型建立

根据式(2)、(4)、(6)、(8)，合并同类函数项，乘以修正系数，建立马钱子碱含量多元模型：

$$R(x,a,y,z)=n_1e^{-\left(\frac{x-3.453}{5.313}\right)^2-\left(\frac{z+0.039\,71}{1.769}\right)^2}a^{-1.628}y^{-0.224\,1}+n_2e^{-\left(\frac{x-3.453}{5.313}\right)^2-\left(\frac{z+0.039\,71}{1.769}\right)^2}y^{-0.224\,1}+n_3 \quad (10)$$

式(10)中，n_1～n_3为常量，具体值由各工艺参数共同决定。

2.4.3　多元模型求解

基于正交实验的结果，利用遗传算法对多元模型中的待定系数进行求解。式(11)为个体适应度函数，等于多元模型的模拟值和正交实验实测值的最小方差。

$$F_{it1}=min\left[\sum_{i=1}^{n}\left(A_i-A_{it}\right)^2\right] \quad (11)$$

式(11)中，A_i为多元模型模拟值，A_{it}为实验值。

通过遗传算法对未定参数进行优化求解，获得士的宁和马钱子碱含量的多元模型[如式(12)、式(13)所示]。基于正交实验第2、4、6、8组样品含量对所得模型进行验证，结果显示士的宁含量相对误差分别为3.21%、1.02%、0.92%、0.46%，马钱子碱含量相对误差分别为2.19%、2.39%、0.09%、0.28%，表明模型可靠。

$$F(x,a,y,z)=0.026\ 34e^{-0.107\,9x-\left(\frac{y+6.315}{33.73}\right)^2}a^{-4.588}z^{-0.154\,8}+0.013\ 04e^{-0.107\,9x-\left(\frac{y+6.315}{33.73}\right)^2}z^{-0.154\,8}+0.001\ 042 \quad (12)$$

$$R(x,a,y,z)=0.007\ 521e^{-\left(\frac{x-3.453}{5.313}\right)^2-\left(\frac{z+0.039\,71}{1.769}\right)^2}a^{-1.628}y^{-0.224\,1}+0.007\ 084e^{-\left(\frac{x-3.453}{5.313}\right)^2-\left(\frac{z+0.039\,71}{1.769}\right)^2}y^{-0.224\,1}+0.000\ 133\ 2 \quad (13)$$

2.4.4　双目标优化模型

基于士的宁含量、马钱子碱含量的多元模型，结合实际条件建立如式(14)所示的双目标优化模型，并导入MATLAB R2021b软件构建模型示意图，结果见图1。

$$F(x,a,y,z)=0.026\ 34e^{-0.107\,9x-\left(\frac{y+6.315}{33.73}\right)^2}a^{-4.588}z^{-0.154\,8}+0.013\ 04e^{-0.107\,9x-\left(\frac{y+6.315}{33.73}\right)^2}z^{-0.154\,8}+0.001\ 042=0.78\%\sim0.82\% \quad (14)$$

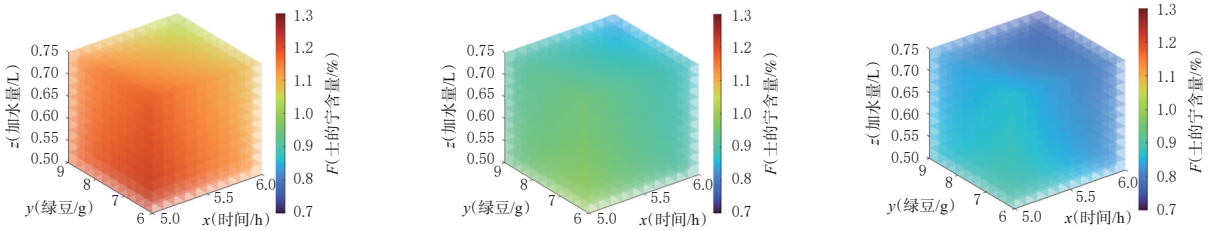
$$R(x,a,y,z)=0.007\ 521e^{-\left(\frac{x-3.453}{5.313}\right)^2-\left(\frac{z+0.039\,71}{1.769}\right)^2}a^{-1.628}y^{-0.224\,1}+0.007\ 084e^{-\left(\frac{x-3.453}{5.313}\right)^2-\left(\frac{z+0.039\,71}{1.769}\right)^2}y^{-0.224\,1}+0.000\ 133\ 2\rightarrow0.5\% \quad (15)$$

式(14)和(15)中，x为5～6 h，a为1.691、2.049、2.393 MPa，y为6～9 g，z为0.5～0.75 L。

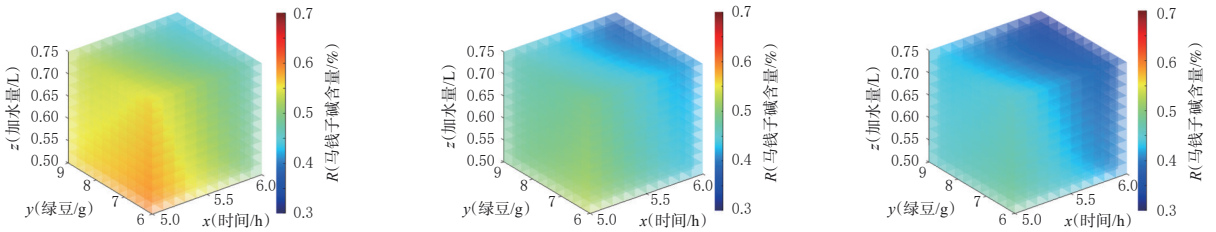
根据2020年版《中国药典》马钱子粉项下标准，士的宁含量应为0.78%～0.82%，马钱子碱含量应不低于0.50%，本研究以F为0.78%～0.82%、R≥0.5%求解双目标模型，结果无解。这表明不能同时满足F为0.78%～0.82%、R≥0.5%。以F=0.78%～0.82%求解双目标模型，得到炮制时间最短且R接近0.5%的工艺参数为x=5.5 h、a=2.393 MPa、y=9 g、z=0.75 L，此工艺参数下F=0.82%、R=0.38%。以R≥0.5%求解双目标模型，得到炮制时间最短且F接近0.78%～0.82%的工艺参数为x=5 h、a=2.393 MPa、y=6 g、z=0.48 L，此工艺参数下F=0.92%、R=0.51%。为保证用药安全有效，选择x=5.5 h、a=2.393 MPa、y=9 g、z=0.75 L作为最佳工艺，即马钱子与绿豆在2.393 MPa饱和蒸汽绝对压力下煮5.5 h后，捞出；冲洗除去绿豆，并刮去马钱子皮毛，切顶刀片0.6 mm厚；每500 g马钱子用绿豆180 g、水15 L。

2.5　最佳工艺验证

取生马钱子及不同批次的绿豆，按最佳工艺条件平行制备5份样品(S1～S5)，然后进行含量测定。结果显示，每份样品中士的宁、马钱子碱含量均符合相应要求(具体见表7)，RSD均小于3.0 %，表明工艺稳定、可行。



A. 1.691 MPa下士的宁含量模型图　B. 2.049 MPa下士的宁含量模型图　C. 2.393 MPa下士的宁含量模型图



D. 1.691 MPa下马钱子碱含量模型图　E. 2.049 MPa下马钱子碱含量模型图　F. 2.393 MPa下马钱子碱含量模型图

图1　不同压力条件下两种成分含量的模型图

表7　工艺验证实验结果(n=5)

绿豆产地	士的宁含量/%	马钱子碱含量/%
S1	0.80	0.38
S2	0.82	0.40
S3	0.79	0.38
S4	0.80	0.38
S5	0.82	0.39

3　讨论

马钱子的毒性为药效物质导致的固有毒性[11-12]，其炮制工艺研究需使药效成分含量控制在一定范围内，降低毒性的同时不损失药性。2020年版《中国药典》收载有3种马钱子饮片规格（共2种含量标准）：如生马钱子、制马钱子干燥品含士的宁应为1.20%～2.20%，马钱子碱不得少于0.80%；马钱子粉干燥品含士的宁应为0.78%～0.82%，马钱子碱不得少于0.50%。但2020年版《中国药典》同时也注明，马钱子不宜生用，应炮制后入丸散用，而制马钱子因毒性较大在临床很少直接使用，通常将其粉碎后加淀粉制成毒性更低但仍有药效的马钱子粉使用。因此，本研究以马钱子粉含量标准作为炮制工艺评价参照，以期在保证绿豆煮马钱子饮片药效的同时，使其安全性更高，且在粉碎后可直接用于临床，不必再加入淀粉稀释。在工艺优化过程中，笔者发现，无论是实验结果还是数学模拟运算结果，当士的宁质量分数为0.78%～0.82%时，马钱子碱质量分数都会低于0.50%，即无法同时满足样品中士的宁质量分数为0.78%～0.82%、马钱子碱质量分数不低于0.50%。在单因素实验中，马钱子碱质量分数下降速率大于士的宁质量分数下降速率，故笔者推测可能是因为砂烫法与绿豆煮法的炮制原理不同，从而使得到的饮片有所差异。

笔者查阅相关文献发现，士的宁的毒性较马钱子碱大[13-14]，因此，为了保证用药安全，士的宁质量分数应控制在0.78%～0.82%。代入工艺模型函数得最佳炮制工艺：马钱子与绿豆在2.393 MPa饱和蒸汽绝对压力下煮5.5 h后，捞出；冲洗除去绿豆，并刮去马钱子皮毛，切顶刀片0.6 mm厚；每500 g马钱子用绿豆180 g、水15 L。此工艺得到的饮片中士的宁质量分数为0.78%～0.82%、马钱子碱质量分数为0.38%～0.40%。有研究显示，马钱子碱以0.12 mg/kg的剂量灌胃大鼠时具有药效[15]，按照动物与人体间的等效剂量及马钱子饮片单次口服剂量（0.3 g），换算出饮片中马钱子碱质量分数应为0.38%。本研究最佳炮制工艺得到的饮片中马钱子碱平均质量分数为0.38%，说明该工艺饮片虽未达到《中国药典》马钱子粉项下含量标准，但仍具有一定药效。

综上所述，本研究所优化的炮制工艺有利于绿豆煮马钱子饮片的质量控制，可为马钱子炮制品的生产和应用提供参考。

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，2020：52.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia：Volume Ⅰ[M]. 2020 edition. Beijing：China Medical Science and Technology Press，2020：52.

[2] 解宝仙，唐文照，王利红，等. 马钱子化学成分研究[J]. 中药材，2016，39(1)：86-89.
XIE B X，TANG W Z，WANG L H，et al. Study on the chemical constituents of *Strychnos nurvomica*[J]. J Chin Med Mater，2016，39(1)：86-89.

[3] 秦贝贝，贾泽菲，王佳莉，等. 马钱子化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物（Q-Marker）预测分析[J]. 中草药，2022，53(18)：5920-5933.
QIN B B，JIA Z F，WANG J L，et al. Research progress on

chemical components and pharmacological effects of Strychni Semen and prediction and analysis of its quality markers[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(18): 5920-5933.

[4] 孟霜,冯振宇,周晓荣,等. 马钱子生物碱单体化合物的体外抗肿瘤活性[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1191-1193.
MENG S, FENG Z Y, ZHOU X R, et al. Anti-tumor activity *in vitro* of *Strychnos nurvomica* alkaloid monomer compound[J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(3): 1191-1193.

[5] 孙全,王立娟,唐菱,等. 基于多成分定量结合化学计量学评价青黛的质量[J]. 中国药房, 2023, 34(8): 941-945.
SUN Q, WANG L J, TANG L, et al. Quality evaluation of Indigo Naturalis based on multi-component quantification combined with chemometrics[J]. China Pharm, 2023, 34(8): 941-945.

[6] 王立杰,蔡宝昌,陈军,等. 马钱子碱对小鼠免疫功能的影响[J]. 现代中药研究与实践, 2008, 22(6): 42-44.
WANG L J, CAI B C, CHEN J, et al. Effect of brucine on immune function in mice[J]. Res Pract Chin Med, 2008, 22(6): 42-44.

[7] 唐迎雪,刘烨,梁晓东. 马钱子配伍白芍对佐剂性关节炎模型大鼠抗炎免疫影响及其机制分析[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(8): 660-662.
TANG Y X, LIU Y, LIANG X D, et al. Effect of compatibility of nux vomica and Radix paeoniae alba on anti-inflammatory and immune of adjuvant arthritis rats and mechanism analysis[J]. Shandong J Tradit Chin Med, 2014, 33(8): 660-662.

[8] 李新雨,楚尧娟,豆萌萌,等. 苦参素对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的改善作用及机制[J]. 中国药房, 2023, 34(10): 1177-1181.
LI X Y, CHU Y J, DOU M M, et al. Improvement effect and mechanism of matrine on experimental autoimmune encephalomyelitis mice[J]. China Pharm, 2023, 34(10): 1177-1181.

[9] 河南省食品药品监督管理局. 河南省中药饮片炮制规范[M]. 2022年版. 郑州: 河南人民出版社, 2022: 150-151.
Henan Food and Drug Administration. Specification for the processing of traditional Chinese medicine pieces in Henan province[M]. 2022 edition. Zhengzhou: Henan Science and Technology Press, 2005: 150-151.

[10] 郑树泉,王倩,武智霞. 工业智能技术与应用[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2019: 58.
ZHENG S Q, WANG Q, WU Z X. Industrial intelligent technology and application[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 2019: 58.

[11] 习媛,贺心宁,刘玉鉴,等. 玉屏风加味鼻喷剂对AR模型大鼠鼻黏膜损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国药房, 2023, 34(10): 1204-1210.
XI Y, HE X N, LIU Y Y, et al. Study on protective effect and mechanism of modified Yupingfeng nasal spray on nasal mucosal injury in AR model rats[J]. China Pharm, 2023, 34(10): 1204-1210.

[12] 柏兆方,王伽伯,肖小河. 中药毒性认知创新与安全精准用药[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2557-2564.
BAI Z F, WANG J B, XIAO X H. Cognition innovation of toxicity of Chinese medicine and safe and precise medication[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(10): 2557-2564.

[13] 姜媛. 马钱子毒性成分士的宁致大鼠神经毒性易感蛋白的研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
JIANG Y. Study on the susceptibility protein to neurotoxicity in rats caused by strychnine, a toxic component of Strychni Semen[D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2021.

[14] ZHOU Z Y, LIN Y K, GAO L, et al. Cyp3a11 metabolism-based chronotoxicity of brucine in mice[J]. Toxicol Lett, 2019, 313: 188-195.

[15] 刘雅敏,陈庆,杨艳娇,等. 热痹清片中马钱子碱和士的宁在大鼠体内的药动学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 79-83.
LIU Y M, CHEN Q, YANG Y J, et al. Pharmacokinetics analysis of brucine and strychnine from rebiqing tablets in rats[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2016, 22(6): 79-83.

（收稿日期：2023-03-30　修回日期：2023-08-14）
（编辑：唐晓莲）