

参叶补益方的提取工艺优选^Δ

吴延烧^{1,2,3*}, 于明明⁴, 牛晓静^{1,2,3}, 段晓颖^{1,2,3#} (1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450003; 2. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 郑州 450003; 3. 河南省中药临床药学中医药重点实验室, 郑州 450003; 4. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001)

中图分类号 R917;R284.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)12-1573-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.12.09



摘要 **目的** 优选参叶补益方的提取工艺。**方法** 基于质量源于设计理念, 选择芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐含量和出膏率为参叶补益方提取工艺的关键质量属性(CQAs); 采用鱼骨图结合失效模型和效应分析法确定加水量、提取时间和提取次数为关键工艺参数(CPPs)。采用高效液相色谱法检测芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐含量; 采用层次分析-熵权法对芦丁等5种成分的含量及出膏率进行综合赋权。采用Box-Behnken响应面法拟合CQAs与CPPs数学模型, 筛选提取工艺的操作空间并进行验证。**结果** 优选提取工艺的操作空间为加水量9.5~12倍、提取时间1~1.7 h、提取次数3次。经验证, 操作空间内优选提取工艺的综合评分分别为89.79、84.93分。**结论** 所得参叶补益方的提取工艺可用于其颗粒剂的开发与生产。
关键词 参叶补益方; 工艺优选; 关键工艺参数; 关键质量属性; 层次分析-熵权法; Box-Behnken响应面法

Optimization of the extraction process of Shenye buyi formula

WU Yanrao^{1,2,3}, YU Mingming⁴, NIU Xiaojing^{1,2,3}, DUAN Xiaoying^{1,2,3} (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. Henan Provincial Research Center for Clinical Application, Evaluation and Translation Engineering of Traditional Chinese Medicines, Zhengzhou 450003, China; 3. Henan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicines and Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450003, China; 4. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Jiangsu Lianyungang 222001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To optimize the extraction process of Shenye buyi formula. **METHODS** Based on the quality by design (QbD) concept, the contents of rutin, nuciferine, sinapine thiocyanate, liquiritin, and glycyrrhizic acid ammonium salt, as well as the extract yield, were selected as the critical quality attributes (CQAs) for the extraction process of Shenye buyi formula. The fishbone diagram combined with the failure model and effect analysis method was adopted to determine the water addition, extraction time and extraction times as critical process parameters (CPPs). High-performance liquid chromatography was employed to detect the contents of rutin, nuciferine, sinapine thiocyanate, liquiritin, and glycyrrhizic acid ammonium salt. The analytic hierarchy process-entropy weight method was used to comprehensively assign weights to the content of the five components including rutin and the extract yield. The Box-Behnken response surface method was employed to fit the mathematical model between CQAs and CPPs, screen the operational space of the extraction process, and validate it. **RESULTS** The optimal operational space of the extraction process was 9.5 to 12 times the amount of water added, the extraction time was 1 to 1.7 hours, and the extraction times were 3. Upon verification, the comprehensive scores of the optimal extraction process within the operational space were 89.79 and 84.93, respectively. **CONCLUSIONS** The extraction process of the Shenye buyi formula can be applied to the development and production of its granule preparations.

KEYWORDS Shenye buyi formula; process optimization; CPPs; CQAs; AHP-EWM; Box-Behnken response surface method

Δ 基金项目 国家中医药管理局科技项目(No.GZY-KJS-2022-046-2); 河南省国家中医药传承创新中心科研专项(No.2023ZXZX1048); 河南省中医药科学研究专项课题(No.2024ZY2021)

* **第一作者** 主管药师, 硕士。研究方向: 中药制剂及质量控制。
E-mail: wuyan19890212@126.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向: 中药新技术新剂型与新药研发。E-mail: dxy1378@163.com

参叶补益方为河南中医药大学第一附属医院的临床经验方, 由人参、桑叶、荷叶、黄芥子、甘草等10味中药组成, 具有健脾补元、益肺、散风清热的功效。方中, 人参、桑叶和荷叶均为君药, 人参具有改善造血功能、提高免疫力等作用^[1-2]; 桑叶中的芦丁具有抗氧化活性^[3]; 荷

叶中的荷叶碱、芦丁等成分可抑制脂肪酶活性,发挥抗氧化作用^[4];黄芥子为臣药,其含有的芥子碱类、硫代葡萄糖苷类成分具有抗氧化、镇咳平喘等功效^[5];佐药甘草中的甘草酸、甘草苷具有抗过敏、抗炎等作用^[6-7]。该方在临床中多以汤剂形式使用,存在煎煮过程繁琐、口感较差、携带不便、无质量控制标准等问题。因此,本研究拟将其开发为颗粒剂并优化其提取工艺,以期在保持与原汤剂疗效一致的前提下,克服上述不足,适应工业化生产需求。

质量源于设计(quality by design, QbD)理念以保障产品质量为目的,通过设计科学合理的实验来了解产品属性和控制过程,借助数学模型来探索关键质量属性(critical quality attributes, CQAs)与关键工艺参数(critical process parameters, CPPs)之间的关系,进而建立稳健的设计空间并验证,现已被广泛用于药食领域^[8-9]。层次分析(analytic hierarchy process, AHP)能在一定程度上体现中药复方配伍特点或指标成分含量高低,但易受研究者主观经验影响;熵权法(entropy weight method, EWM)是一种客观赋权法,主要通过评估各指标之间的差异变化程度来确定权重,但易受偶然误差影响;AHP-EWM可将主观赋权和客观赋权相结合,综合确定权重系数,使所得结果更加科学、合理^[10-11]。本研究以QbD理念为指导,筛选参叶补益方提取工艺中的CQAs与CPPs;采用高效液相色谱(HPLC)法检测芦丁、荷叶碱、芥子碱(以芥子碱硫氰酸盐计)、甘草苷、甘草酸(以甘草酸单铵盐计)含量,结合AHP-EWM对参叶补益方的出膏率及上述5种成分的含量进行综合赋权;同时,采用Box-Behnken响应面法拟合CQAs与CPPs的数学模型,筛选最优提取工艺,旨在为参叶补益方的颗粒制剂生产提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Agilent 1260型HPLC仪(美国Agilent公司),XS105DU型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司),JW-2018H型高速离心机(安徽嘉文仪器装备有限公司),HC-C 5002型电子天平(慈溪市华徐衡器实业有限公司),DHG9146A型电热恒温鼓风干燥箱(上海习仁科学仪器有限公司),HH-S6A型电热恒温水浴锅、MH-3000型调温电热套(北京科伟永兴仪器有限公司)等。

1.2 药品与试剂

桑叶(批号2212292,产地安徽,桑科植物桑*Morus alba* L.的干燥叶)、荷叶(批号2209172,产地湖南,睡莲科植物莲*Nelumbo nucifera* Gaertn.的干燥叶)、黄芥子[批号2209033,产地四川,十字花科植物芥*Brassica juncea* (L.) Czern. et Coss.的干燥成熟种子]饮片均购自安徽

普仁中药饮片有限公司;人参(批号220403,产地吉林,五加科植物人参*Panax ginseng* C. A. Mey.的干燥根和根茎)饮片购自安徽人民中药饮片有限公司;甘草(批号220524,产地内蒙古,豆科植物甘草*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的干燥根和根茎)饮片购自河南绿禾药业有限公司。上述饮片经河南中医药大学第一附属医院药学部段晓颖主任药师鉴定均为真品。

芦丁(批号J01IB203749,纯度 $\geq 98\%$)、荷叶碱(批号N06GB166466,纯度 $\geq 98\%$)、芥子碱硫氰酸盐(批号O27GB165515,纯度 $\geq 98\%$)、甘草苷(批号J29IB221288,纯度 $\geq 98\%$)、甘草酸单铵盐(批号M04GB140062,纯度 $\geq 98\%$)对照品均购自上海源叶生物科技有限公司;磷酸、乙腈、甲醇均为色谱纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 提取工艺CQAs的确定

根据2025年版《中国药典》(一部)和相关文献^[3,5-6],选择芦丁、荷叶碱、芥子碱、甘草苷、甘草酸含量和出膏率为参叶补益方提取工艺的CQAs。

2.2 提取工艺CPPs的确定

采用鱼骨图作为风险辨识工具,对参叶补益方提取过程中涉及的设备、人员、环境、提取工艺、饮片因素进行分析,初步确定影响提取工艺的潜在CPPs(图1)。通过失效模型和效应分析法(failure model and effect analysis, FMEA)对因素进行风险程度(risk priority number, RPN)评估 $[RPN = S \times O \times D]$ (S :严重程度, O :发生频率, D :检测难易程度); $RPN < 40$ 为低级、 $40 \sim 100$ 为中等、 > 100 为高级^[8]。结果显示,人员($RPN = 32$)、设备($27 \leq RPN \leq 36$)和环境因素($24 \leq RPN \leq 32$)的RPN均为低级,饮片因素的RPN为中等($70 \leq RPN \leq 84$),提取工艺因素的RPN为高级($RPN = 210$)。因此,得到参叶补益方提取工艺的CPPs为提取次数、提取时间、加水量^[8,12]。

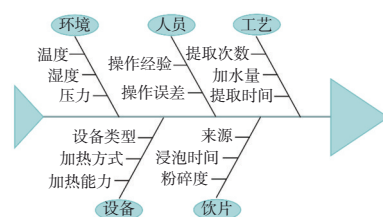


图1 参叶补益方提取工艺CPPs的鱼骨图

2.3 指标性成分的含量测定

2.3.1 色谱条件

以Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μ m)为色谱柱;以乙腈(A)-0.1%磷酸(B)为流动相进行梯度洗脱(0~15 min, 10.5%A; 15~45 min, 10.5%A $\rightarrow$ 13%A; 45~46 min, 13%A $\rightarrow$ 22%A; 46~60 min, 22%A $\rightarrow$ 23%A; 60~61 min, 23%A $\rightarrow$ 32%A; 61~80 min, 32%A $\rightarrow$

40%A);流速为1 mL/min;柱温为30 ℃;检测波长为270 nm(芦丁、荷叶碱、甘草苷和甘草酸)、326 nm(芥子碱);进样量为10 μL。

2.3.2 混合对照品溶液的制备

精密称取芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐对照品适量,置于10 mL容量瓶中,加甲醇定容,即得上述5个成分质量浓度分别为0.100、0.115、0.147、0.035、0.201 mg/mL的混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备

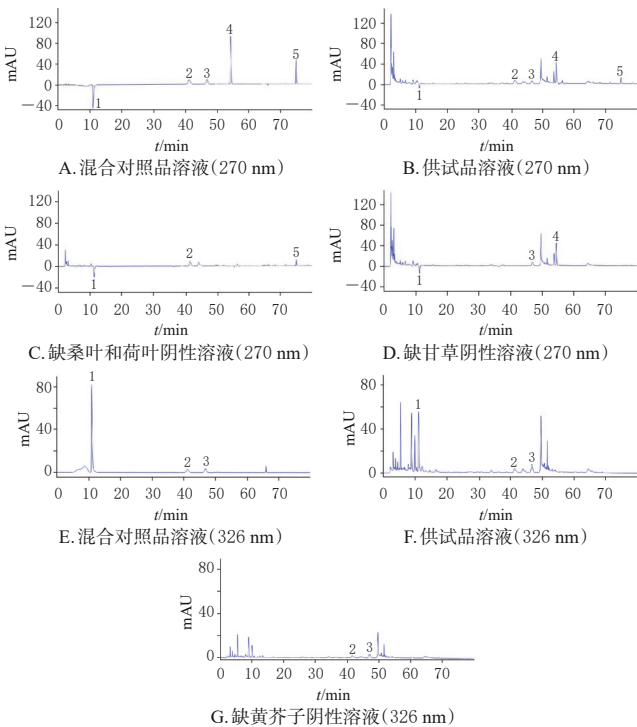
按处方比例称取所有饮片,加适量水,加热回流提取,滤过,得参叶补益方水提液。取上述水提液适量,以12 000 r/min离心10 min,取上清液,经0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3.4 阴性样品溶液的制备

按处方比例分别制备缺桑叶和荷叶、缺黄芥子、缺甘草的阴性水提液,按“2.3.3”项下方法分别制备缺桑叶和荷叶、黄芥子、甘草的阴性样品溶液。

2.3.5 专属性试验

取上述各溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样分析。结果显示,芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐色谱峰与相邻色谱峰的分度度良好(分度度>1.5),阴性样品色谱图相应位置上无干扰峰,空白溶剂(甲醇)对测定无干扰,表明该方法专属性良好。结果见图2。



1.芥子碱硫氰酸盐;2.甘草苷;3.芦丁;4.荷叶碱;5.甘草酸单铵盐。
图2 混合对照品溶液、供试品溶液、阴性样品溶液的HPLC图

2.3.6 线性关系考察

按“2.3.2”项下方法制得芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐质量浓度分别为0.243 2、0.064 4、0.126 8、0.063 2、0.122 0 mg/mL的混合对照品母液。精密量取上述混合对照品母液0.5、1、2、3、4、5 mL,加甲醇定容至5 mL,制得系列对照品溶液。取上述系列溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样分析。以各成分质量浓度为横坐标(X)、峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归分析。结果见表1。

表1 各成分的线性关系考察结果

指标成分	回归方程	r	线性范围/(mg/mL)
芦丁	$Y=3\,816X-15\,921$	0.999 7	0.024 3~0.243 2
荷叶碱	$Y=14\,249X-4\,584\,9$	0.999 6	0.006 4~0.064 4
芥子碱硫氰酸盐	$Y=11\,482X+4\,776$	0.999 7	0.012 7~0.126 8
甘草苷	$Y=13\,821X-18\,21$	0.999 3	0.006 3~0.063 2
甘草酸单铵盐	$Y=3\,051.1X-19\,96$	0.999 3	0.012 2~0.122 0

2.3.7 精密度试验

取“2.3.3”项下供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积。结果显示,芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐峰面积的RSD分别为1.35%、1.71%、0.49%、1.94%、1.80%(n=6),表明方法精密度良好。

2.3.8 稳定性试验

取“2.3.3”项下供试品溶液,分别于室温下制备后0、2、4、6、8、24 h时按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积。结果显示,芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐峰面积的RSD分别为1.88%、1.75%、1.14%、1.70%、1.72%(n=6),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.3.9 重复性试验

取“2.3.3”项下供试品溶液,共6份,按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并按线性回归方程计算含量。结果显示,芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐含量的RSD分别为1.92%、1.55%、1.41%、1.45%、1.82%(n=6),表明方法重复性良好。

2.3.10 加样回收率试验

精密量取已知含量的“2.3.3”项下参叶补益方水提液2.5 mL,置于5 mL容量瓶中,分别精密加入芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐质量浓度依次为0.418、0.240、0.507、0.391、0.324 mg/mL的对照品溶液(以甲醇为溶剂配制)0.505、0.488、0.195、0.182、0.506 mL,加甲醇定容,按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液(共6份),再按“2.3.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积并计算加样回收率。结果显示,芦丁、荷叶碱、芥子碱硫氰酸盐、甘草苷、甘草酸单铵盐的平均加样回收率分别为100.8%、100.0%、97.25%、102.3%、99.47%,RSD分别为3.34%、1.88%、3.54%、1.78%、1.38%(n=6),表明方法准确可靠。

2.4 出膏率测定

精密量取“2.3.3”项下参叶补益方水提液 25 mL,置于干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干,再置于 105 ℃干燥箱内干燥 3 h,然后于干燥器中冷却 30 min,迅速称定,计算出膏率:出膏率=(W_3-W_2) $\times V/25\times W_1\times 100\%$ (式中, W_1 、 W_2 、 W_3 分别为饮片质量、空蒸发皿质量、干膏与蒸发皿总质量, V 为参叶补益方水提液总体积)^[13]。

2.5 AHP-EWM综合赋权各指标的权重

2.5.1 AHP法确定各指标权重

根据处方配伍规律与各指标成分含量,本研究确定各指标的优先顺序为芦丁含量>荷叶碱含量>芥子碱硫氰酸盐含量>甘草苷含量 $\approx$ 甘草酸单铵盐含量>出膏率,由此构建判断优先矩阵^[10],见表2。经SPSS Pro软件分析确定,芦丁含量、荷叶碱含量、芥子碱硫氰酸盐含量、甘草苷含量、甘草酸单铵盐含量和出膏率的主观权重系数(A_i)分别为46.275%、24.338%、11.297%、6.903%、6.903%、4.284%,一致性比率因子(consistency ratio,CR)为0.022(<0.1),通过一致性检验,表明AHP法赋权合理^[10]。

表2 AHP判断优先矩阵

评价指标	芦丁含量	荷叶碱含量	芥子碱硫氰酸盐含量	甘草苷含量	甘草酸单铵盐含量	出膏率
芦丁含量	1	3	5	6	6	7
荷叶碱含量	1/3	1	3	4	4	5
芥子碱含量	1/5	1/3	1	2	2	3
甘草苷含量	1/6	1/4	1/2	1	1	2
甘草酸含量	1/6	1/4	1/2	1	1	2
出膏率	1/7	1/5	1/3	1/2	1/2	1

2.5.2 EWM确定各指标权重

EWM能够利用各指标离散程度确定各指标权重,对各指标成分含量及出膏率进行离差标准化处理,再以标准化矩阵将标准化矩阵转化为概率矩阵^[14]。经EWM计算得到芦丁含量、荷叶碱含量、芥子碱硫氰酸盐含量、甘草苷含量、甘草酸单铵盐含量和出膏率的客观权重系数(S_i)分别为19.328%、16.282%、15.442%、18.405%、17.465%、13.077%。

2.5.3 AHP-EWM综合赋权及综合评分计算

结合“2.5.1”“2.5.2”所得各指标的权重,根据公式 $F_i=A_iS_i/\sum_{j=1}^n A_jS_j$,计算得到芦丁含量、荷叶碱含量、芥子碱硫氰酸盐含量、甘草苷含量、甘草酸单铵盐含量和出膏率的组合权重系数(F_i)分别为50.57%、22.40%、9.86%、7.18%、6.82%、3.17%。进一步计算综合评分:综合评分=(芦丁含量/芦丁含量最大值 $\times 50.57\%$ +荷叶碱含量/荷叶碱含量最大值 $\times 22.40\%$ +芥子碱硫氰酸盐含量/芥子碱硫氰酸盐含量最大值 $\times 9.86\%$ +甘草苷含量/甘草苷含量最大值 $\times 7.18\%$ +甘草酸单铵盐含量/甘草酸单铵盐含量最大值 $\times 6.82\%$ +出膏率/出膏率最大值 $\times 3.17\%$) $\times 100$ 。

2.6 Box-Behnken响应面法优化提取工艺参数

以AHP-EWM赋权CQAs计算所得综合评分为响应值,以加水量(A)、提取时间(B)和提取次数(C)这3个提

取工艺CPPs为考察因素,采用Box-Behnken响应面法设计试验。提取工艺的因素与水平见表3,实验方案与结果见表4,方差分析结果见表5。

表3 提取工艺的因素与水平

水平	A/倍	B/h	C/次
-1	8	1	1
0	10	1.5	2
1	12	2	3

表4 Box-Behnken响应面法实验方案与结果

实验号	A	B	C	芦丁/ mg	荷叶碱/ mg	芥子碱硫氰酸盐/ mg	甘草苷/ mg	甘草酸单铵盐/ mg	出膏率/ %	综合评分/ 分
1	8	1.5	1	112.88	35.26	52.07	26.50	53.61	11.66	39.52
2	10	2	3	185.17	131.27	88.66	79.76	203.07	21.50	82.00
3	10	2	1	114.70	48.27	56.30	32.13	61.67	13.99	43.11
4	8	1	2	159.63	76.30	86.34	50.83	110.15	17.86	62.96
5	10	1	1	124.20	41.69	61.63	24.88	68.08	12.78	44.14
6	8	2	2	147.05	91.06	66.12	51.65	126.99	17.67	61.00
7	12	1	2	204.98	121.77	106.70	58.54	160.97	20.77	83.41
8	8	1.5	3	191.28	119.14	93.92	44.41	135.90	19.96	76.86
9	10	1.5	2	194.23	105.03	100.51	57.25	151.90	20.19	77.78
10	10	1.5	2	192.52	117.16	104.26	63.91	143.95	19.98	79.71
11	12	2	3	176.26	131.79	100.11	81.85	195.13	21.16	81.02
12	12	1.5	2	217.81	164.37	113.39	78.94	233.15	22.71	96.77
13	10	1.5	2	190.25	117.03	100.26	59.27	131.03	20.12	78.08
14	12	1.5	1	126.30	63.06	71.94	32.39	100.65	14.30	50.23
15	10	1.5	2	202.35	102.86	100.30	60.87	164.30	19.91	79.88
16	10	1	3	231.43	141.22	111.22	70.09	208.92	22.18	94.84
17	10	1.5	2	178.28	113.41	102.38	60.77	145.80	20.09	75.71

表5 Box-Behnken响应面法实验方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	4 962.500	9	551.390	98.920	<0.000 1
A	631.720	1	631.720	113.330	<0.000 1
B	41.500	1	41.500	7.440	0.029 4
C	3 761.480	1	3 761.480	674.780	<0.000 1
AB	0.046	1	0.046	0.008	0.930 0
AC	21.160	1	21.160	3.800	0.092 4
BC	34.870	1	34.870	6.260	0.040 9
A ²	41.940	1	41.940	7.520	0.028 8
B ²	37.350	1	37.350	6.700	0.036 0
C ²	358.780	1	358.780	64.360	<0.000 1
失拟项	27.530	3	9.180	3.200	0.145 6

采用Design-Expert 11软件对表4结果进行拟合,得到二元多次回归方程 $Y=78.23+8.89A-2.28B+21.68C-0.107\ 5AB+2.30AC-2.95BC-3.16A^2-2.98B^2-9.23C^2$ 。由表5可知,该模型方差显著($P<0.01$),失拟项不显著($P>0.05$),表明该模型拟合优度高,可反映提取工艺CPPs与综合评分之间的函数关系;拟合相关系数 R^2 为99.22%,调整决定系数 R_{adj}^2 为98.22%,表明该模型实测值和预测值拟合度较好,可用于综合评分预测。因素A、因素C、因素B、交互项BC均对综合评分有显著影响($P<0.01$ 或 $P<0.05$),交互项AB、AC对综合评分无显著影响($P>0.05$),表明提取时间和提取次数存在显著交互作用。综合评分的等高线及3D图见图3。

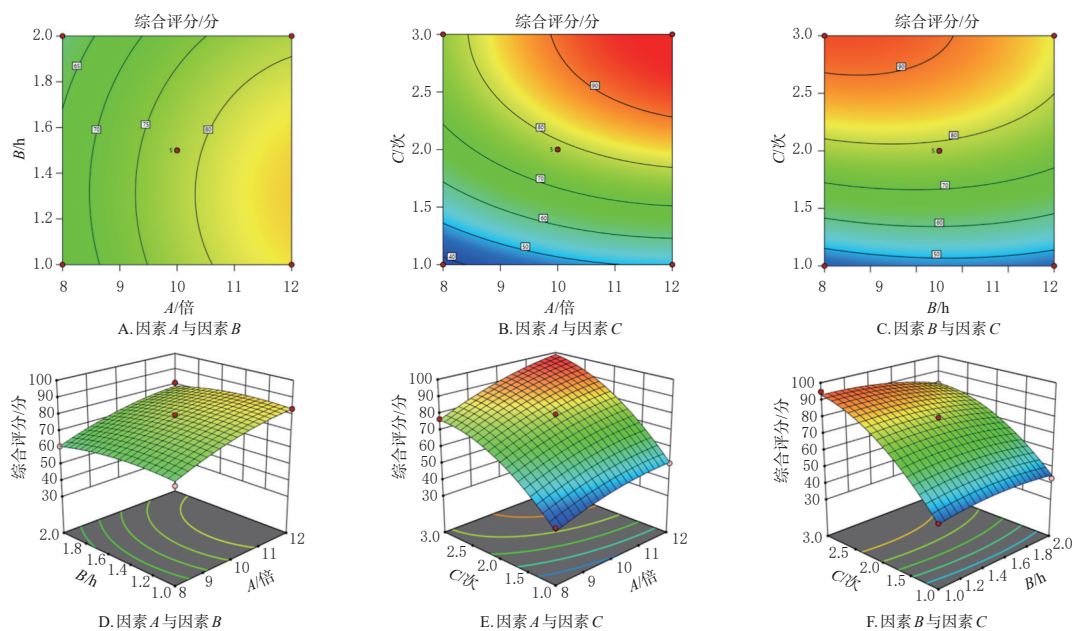


图3 Box-Behnken响应面法实验的等高线图及3D图

2.7 提取工艺的设计空间建立与验证

本研究参考文献[15-16]的方法:首先建立综合评分 ≥ 82.30 (85% 综合评分最大值)的设计空间(根据Box-Behnken响应面法所得工艺参数范围构建),由于模型的实测值和预测值可能存在差异,且该设计空间的边界存在不确定性,因此纳入该工艺参数的95%置信区间;然后,在设计空间内选择规则区域构成操作空间以方便实际生产;最后,得到提取工艺的操作空间为加水量9.5~12倍、提取时间1~1.7 h、提取次数3次。结果见图4(图中,亮黄色部分为优化后的设计空间,其中的矩形为操作空间;蓝色部分为风险区域,有5%的概率无法满足目标;灰色部分为不能实现优化目标区域)。

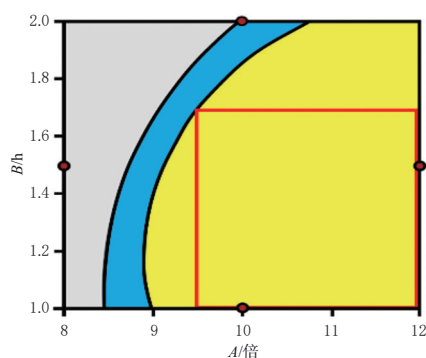


图4 提取工艺的设计空间

为了验证上述操作空间的可靠性,在操作空间内外取3个不同点进行验证:按表6中3个空间对应的CPPs制备参叶补益方水提液,按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定指标性成分的含量,按“2.4”项下方法测定出膏率,然后按“2.5.3”项下公式计算得到综合评分实测值,通过Design-Expert 11软

件得到综合评分预测值。结果(表6)显示,操作空间内的综合评分预测值和实测值均大于82.30,操作空间外的综合评分预测值和实测值均小于82.30,表明操作空间内的提取工艺可行^[17]。

表6 工艺验证结果

实验号	A/倍	B/h	C/次	综合评分预测值/分	综合评分实测值/分
1(操作空间外)	10	1.7	1	47.11	48.90
2(操作空间内)	10.5	1.5	3	93.28	89.79
3(操作空间内)	11	2	3	87.23	84.93

3 讨论

3.1 CQAs的确定

CQAs选择需兼顾药效代表性与检测可行性。尽管人参为君药,但因处方中人参用量少,在水提液中的含量低且分离度较差,故未将其纳入CQAs。在AHP赋权中,芦丁为君药桑叶与荷叶的共有成分,可同时反映两者的提取情况;出膏率可在一定程度上反映整体药效成分提取情况。依据配伍规律与成分含量,确定CQAs优先顺序为芦丁含量>荷叶碱含量>芥子碱硫酸盐含量>甘草苷含量 $\approx$ 甘草酸单铵盐含量>出膏率。

3.2 检测波长的确定

本课题组前期发现,芥子碱硫酸盐在270 nm波长处出现倒峰,荷叶碱、甘草酸单铵盐在326 nm波长处无响应且芦丁、甘草苷吸收峰衰减,故采用270 nm检测芦丁、荷叶碱、甘草苷、甘草酸单铵盐,326 nm检测芥子碱硫酸盐。

3.3 提取工艺优化模式的转变与应用

本研究采用鱼骨图与FMEA结合筛选CPPs,可以实现CPPs半定量风险排序,使筛选的CPPs更加全面、

合理。Box-Behnken 响应面法可以构建非线性模型,能直观反映 CPPs 之间的交互作用,避免了传统正交实验或均匀设计实验寻找“最佳操作点”,而导致的在大生产中因扰动,引起的 CQAs 超标^[18]的现象。本研究在 Box-Behnken 响应面法实验中发现,很多工艺条件的综合评分均大于 82.30(85% 综合评分最大值),而非某一固定的工艺条件,因此以 Box-Behnken 响应面法所得工艺参数的 95% 置信区间来构建设计空间,最终得到提取工艺的操作空间为加水量 9.5~12 倍、提取时间 1~1.7 h、提取次数 3 次。验证结果显示,操作空间内的综合评分预测值和实测值均大于 82.30,提示所得工艺参数准确、灵活,能够实现从“最优”到“稳健”的模式转变,利于实际大生产^[19-20]。

综上所述,本研所得参叶补益方提取工艺可用于其颗粒剂的生产。

参考文献

- [1] 杨珊,赵暖暖,杨鑫,等. 人参活性成分及药理作用研究进展[J]. 中医药导报,2023,29(1):105-107,116.
- [2] 刘伟,刘永博,王梓,等. 人参的化学成分与转化机理研究进展[J]. 吉林农业大学学报,2023,45(6):664-673.
- [3] 范书生,王乐,王秀环,等. 桑叶抗氧化活性与芦丁量效关系分析[J]. 中成药,2020,42(3):783-787.
- [4] 李亦龙,尚铂昊,王建辉,等. 荷叶活性成分及其药理功能研究进展[J]. 食品与机械,2022,38(12):218-225.
- [5] 张青山,王卓,孔铭,等. 芥子中芥子碱类和硫代葡萄糖苷类成分化学稳定性和质量评价研究进展[J]. 中草药,2015,46(1):148-156.
- [6] 贾梦楠,李天娇,包永睿,等. 基于“质-量”双标的甘草质量分析方法研究[J]. 中草药,2023,54(22):7306-7312.
- [7] 牟文清,徐广,赵佳,等. 甘草活性成分对抗抑郁药诱导的肝损伤的防治作用[J]. 中国中药杂志,2022,47(22):6146-6154.
- [8] 孙萌,刘雪纯,赵玥瑛,等. 基于 QbD 理念的散偏汤提取工艺设计空间预测[J]. 中国现代中药,2024,26(2):348-356.
- [9] 黄耀磊,陈晓兰,徐剑,等. 基于质量源于设计理念优化梔黄消肿贴膏提取工艺[J]. 医药导报,2025,44(8):1329-1335.
- [10] 卢新颖,毕嘉谣,李明慧,等. Box-Behnken 响应面法结合基准关联度和 AHP-EWM 优化经典名方易黄汤的提取工艺[J]. 中国中药杂志,2023,48(21):5798-5808.
- [11] 韩云凤,唐茜,石懿,等. 基于熵权法-层次分析法结合响应面法优化养阴润目颗粒的提取工艺[J]. 中国现代应用药学,2022,39(7):896-903.
- [12] 陈希宇,张庆明,张兴德,等. 基于质量源于设计理念优化黄柏提取工艺[J]. 现代中药研究与实践,2023,37(3):76-82.
- [13] 彭金清,魏江存,吴郴欣,等. AHP-熵值法结合正交设计优化清毒止带合剂的提取工艺[J]. 中南药学,2025,23(9):2514-2520.
- [14] 宫静雯,季德,徐瑞杰,等. 基于 AHP-熵权法优选黑顺片炮制工艺及生物碱类成分动态变化研究[J]. 中草药,2022,53(24):7686-7695.
- [15] 雷卉艳,牛晓静,吴延娆,等. 基于 QbD 与 AHP-熵权法优化白芷、陈皮、干姜挥发油提取与包合工艺研究[J]. 中华中医药杂志,2025,40(6):3125-3130.
- [16] 苏畅,耿阳丽,牛晓静,等. 基于质量源于设计理念与 AHP-熵权法优化佛手、香橼、陈皮、薄荷挥发油提取与包合工艺[J]. 中华中医药学刊,2025,43(9):42-49,272-273.
- [17] 于明明,牛晓静,吴延娆,等. 香薷挥发油提取、包合工艺优化[J]. 中成药,2025,47(1):232-238.
- [18] 王晴,韩冰晶,霍志鹏,等. 试验设计方法及其在中药新产品工艺优化中的应用进展[J]. 中国现代中药,2025,27(12):2395-2402.
- [19] 刘玉娟,王永洁,邓莉莉,等. 基于质量源于设计理念的中药制剂工艺研究进展[J]. 中国现代中药,2022,24(3):523-528.
- [20] 张东阁. 基于 QbD 理念的感冒清热颗粒挥发油提取与包合工艺研究[D]. 承德:承德医学院,2022.
(收稿日期:2026-01-29 修回日期:2026-06-05)
(本文责编:陈 宏)