

中图分类号: R94 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2026)02-0055-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2026.02.011



响应面法联合正交试验法优化温脾健胃颗粒(无糖型)制备工艺*

白妮¹, 杨振萍¹, 刘增平², 席海明², 呼延杰¹, 鲁杨¹, 杨建忠^{3Δ}

(1. 陕西省延安市中医医院, 陕西 延安 716000; 2. 陕西省延安市药品检验所, 陕西 延安 716000; 3. 陕西省铜川市耀州区孙思邈中医院, 陕西 铜川 727100)

摘要:目的 优化温脾健胃颗粒(无糖型)的制备工艺。方法 采用高效液相色谱法测定样品含量;以提取时间、提取次数、液料比为影响因素,以干膏率和党参炔苷含量的综合评分为评价指标,采用响应面法优化制剂的水提工艺,并验证;通过平行试验,分别采用常压煮沸(温度 100 °C)浓缩和减压(温度 55 °C,真空度 0.08 MPa)浓缩法,测定干膏率及党参炔苷含量,以确定浓缩工艺;以稀释剂种类、湿润剂体积分数、浸膏与稀释剂用量比为影响因素,以成型率、溶化时间和吸湿率的综合评分为评价指标,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验法优化颗粒的成型工艺,并验证。结果 优化的制备工艺为,加 8 倍量水(mL/g)、提取 2 次、每次 1.5 h;减压浓缩;湿法制粒,稀释剂为糊精,湿润剂为 50% 乙醇,浸膏与稀释剂(糊精)比例为 1:2(m/m)。验证试验表明工艺可行。结论 优化的制备工艺操作简便,专属性好,结果稳定可行,可用于制剂的实际生产。

关键词:温脾健胃颗粒(无糖型);响应面法;正交试验法;制备工艺;优化

Optimization of the Preparation Process of Wenpi Jianwei Granules (Sugar - Free) Using Response Surface Methodology Combined with Orthogonal Test

BAI Ni¹, YANG Zhenping¹, LIU Zengping², XI Haiming², HUYAN Jie¹, LU Yang¹, YANG Jianzhong^{3Δ}

(1. Yan'an Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 2. Yan'an City Drug Inspection Institute, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 3. Yaozhou District Sun Simiao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tongchuan, Shaanxi 727100, China)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Wenpi Jianwei Granules (sugar - free type). **Methods** The high - performance liquid chromatography method was used to determine the sample content; the extraction time, extraction frequency, and liquid - to - material ratio were selected as influencing factors, and the comprehensive score of dry extract yield and lobetyolin content as evaluation indicators. The response surface methodology was used to optimize the water extraction process, and verified. Through parallel test, the atmospheric boiling (temperature 100 °C) concentration and vacuum (temperature 55 °C, vacuum degree 0.08 MPa) concentration methods were used to determine the dry extract yield and lobetyolin content to confirm the concentration process; the type of diluent, volume fraction of wetting agent, and the dosage ratio of extract to diluent were selected as influencing factors, and the comprehensive score of forming rate, dissolution time, and moisture absorption rate as evaluation indicators, the $L_9(3^4)$ orthogonal test was used to optimize the particle forming process, and verified. **Results** The optimized preparation process was as follows: the liquid - to - material ratio was 8:1 (mL / g), extracting twice, 1.5 h each time; vacuum concentration; wet granulation, diluent was dextrin, wetting agent was 50% ethanol, and the ratio of extract to diluent (dextrin) was 1:2 (m / m). The verification test showed that the process was feasible. **Conclusion** The optimized preparation process is simple to operate, highly specific, and the results are stable and feasible, which can be used for the actual production of preparation.

Key words: Wenpi Jianwei Granules (sugar - free); response surface methodology; orthogonal experimental method; preparation process; optimization

慢性萎缩性胃炎是胃黏膜上皮和腺体的反复损伤,严重者伴胃黏膜肠上皮化生和(或)假幽门腺体化生,甚至伴有胃黏膜异型增生^[1]。中医将该病(及其癌前病变)归为“胃痛”“虚痞”“胃脘痛”“嘈杂”等范畴,并总结出其脾胃虚弱证、肝胃气滞证、胃络瘀血证、肝胃郁

热证、胃阴不足证及脾胃湿热证 6 种证型^[2-3](可兼有)。温脾健胃颗粒(无糖型)是在陕西省延安市名中医鲍建国主任医师治疗脾胃虚寒之胃脘疼痛、泛酸、腹胀的验方基础上研发的院内制剂。其以党参、白术、茯苓、炙甘草、炮姜、白芍等药材组方,可用于脾胃虚寒所致

* 基金项目:陕西省科学技术协会青年人才托举计划项目[SWYY202202];国家中医药管理局全国中药特色技术传承人才培训项目[国中医药人教函[2023]96号]。

第一作者:白妮,女,硕士,副主任中药师,研究方向为中药制剂质量控制及新制剂研发,(电子信箱)573919765@qq.com。

Δ通信作者:杨建忠,男,大学本科,副主任中药师,研究方向为中药制剂质量控制及新制剂研发,(电子信箱)373272879@qq.com。

胃脘疼痛、纳差食少、泛酸腹胀,以及消化性溃疡和上述表现的慢性萎缩性胃炎患者。基于此,本研究中拟探讨该制剂的最佳制备工艺,以期为制剂的进一步研发应用以及工业化生产提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

YK-160型摇摆式颗粒机(宝鸡忠诚制药机械有限责任公司);CH-200L型槽型混合机、RC-800-2S型振荡筛、CT-C-11型热风循环烘箱,均购自南京飞翔干燥设备有限公司;LC-20AT型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);BP210S型电子天平(德国Sartorius公司,精度为0.1 mg);BPX-272型电热恒温干燥箱(上海博迅医疗生物仪器股份有限公司);KQ-500E型超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司);SHZ-DⅢ型循环水式多用真空泵(巩义市予华仪器有限公司);N-1200B型旋转蒸发仪(上海爱朗仪器有限公司);DZF-6020型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司);M1-L213B型微波炉(中国美的集团)。

1.2 试药

温脾健胃颗粒(无糖型)(延安市中医医院制剂室,批号分别为20240415,20240416,20240417);党参炆苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号为111732-201206,含量为98%);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为娃哈哈纯净水;辅料糊精、可溶性淀粉,均购自天津市大茂化学试剂厂,批号分别为20190301,20200901;药材饮片党参(批号为A240104)、麸炒白芍(批号为A221025)、麸炒白术(批号为A231218)、麸炒枳壳(批号为A231007)、茯苓(批号为A240113)、木香(批号为A240101)、黄芪(批号为A221021)、桂枝(批号为A231229)、蒲公英(批号为A231208)、炮姜(批号为A231202)、醋延胡索(批号为A231214)、煨瓦楞子(批号为A231205)、炙甘草(批号为A240102)、姜半夏(批

号为A240102)、砂仁(批号为A231208)、白及(批号为A231124),均购自安徽亳州永刚饮片有限公司。

2 方法与结果

2.1 含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Shim-pack VP-ODS C₁₈柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相:甲醇-0.1%磷酸水溶液(20:80, V/V);流速:1.0 mL/min;检测波长:二极管阵列检测器(DAD)全波长扫描;柱温:30 °C;进样量:5 μL。

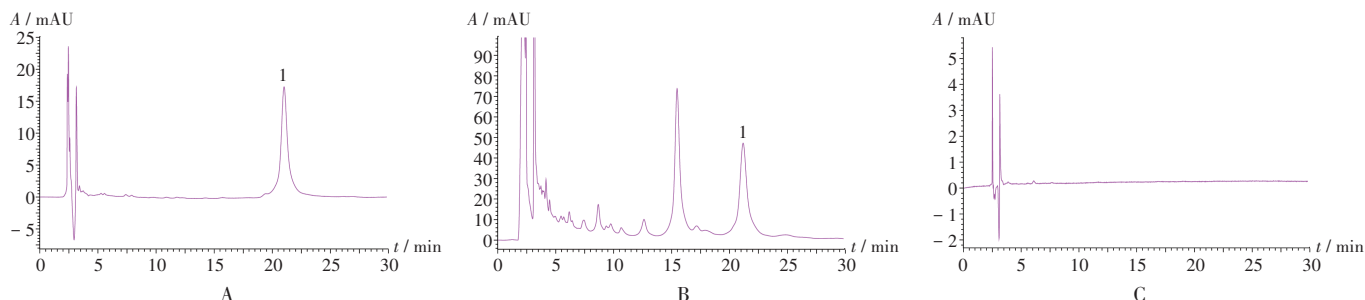
2.1.2 溶液制备

取党参炆苷对照品适量,精密称定,置25 mL容量瓶中,加30%乙醇定容,制成质量浓度为4.74 mg/mL对照品贮备液,用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得对照品溶液。精密量取样品提取液70 mL,置具塞锥形瓶中,再加无水乙醇30 mL,称定质量,超声(功率500 W、频率40 kHz,下同)处理30 min,放冷,用30%乙醇补足减失的质量,0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。另取30%乙醇溶液,用0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得阴性对照品溶液。

2.1.3 方法学考察

专属性试验:取2.1.2项下3种溶液,按2.1.1项下色谱条件进样,记录峰面积。结果供试品溶液在与对照品溶液保留时间相同处有相应色谱峰,阴性对照无干扰。详见图1。

线性关系考察:取2.1.2项下对照品溶液,逐级稀释,得质量浓度分别为0.16, 0.32, 0.64, 1.28, 2.56, 3.20 μg/mL的系列对照品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样,记录峰面积,以峰面积(Y)为纵坐标,党参炆苷进样量(X, μg)为横坐标进行线性回归,得回归方程为 $Y = 21\,275.0X - 35\,673.0$, $r = 0.999\,8$ ($n = 6$)。结果表明,党参炆苷质量浓度在0.16~3.20 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。



1. 党参炆苷
A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 阴性对照品溶液

图1 高效液相色谱图

1. Lobetyolin

A. Reference solution B. Test solution C. Negative reference solution

Fig 1 HPLC Chromatograms

精密度试验:吸取2.1.2项下对照品溶液10 μL,按2.1.1项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积。结果的RSD为1.16%(n=6),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:吸取供试品(批号为20240415)溶液10 μL,分别于室温放置0,2,4,6,8,12,24 h进样测定,记录峰面积。结果的RSD为2.26%(n=7),表明供试品溶液室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验:取同一批样品(批号为20240415),按2.1.2项下方法制备供试品溶液,平行6份,按2.1.1项下色谱条件下进样,记录峰面积,并计算样品含量。结果的RSD为1.43%(n=6),表明方法重复性良好。

加样回收试验:取样品(批号为20240415)适量,精密称定,平行9份,分别置50 mL容量瓶中,分别加入低、中、高剂量对照品溶液适量,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算加样回收率。结果见表1。

表1 加样回收试验结果(n=9)

Tab. 1 Results of the recovery test (n=9)

取样量(g)	样品含量(mg)	加入量(mg)	测得量(mg)	回收率(%)	\bar{X} (%)	RSD(%)
0.5008	0.8013	0.5645	1.3661	100.05		
0.4997	0.7995	0.5645	1.3643	100.05		
0.5003	0.8003	0.5645	1.3653	100.09		
0.5012	0.8002	0.7936	1.5960	100.28		
0.4992	0.7987	0.7936	1.5926	100.04	100.07	0.08
0.5006	0.8010	0.7936	1.5950	100.05		
0.4989	0.7982	0.9420	1.7405	100.03		
0.5015	0.8024	0.9420	1.7448	100.04		
0.5001	0.8002	0.9420	1.7425	100.03		

2.2 水提工艺优化

2.2.1 吸水量确定

按照处方比例称取处方量饮片,共计27.4 g,加水浸渍4 h至药材透芯,过滤,称取吸水后的饮片质量,计算饮片吸水率,结果为140.23%。可知,初次提取应加1.5倍量水,以补充药材的吸水量。

2.2.2 指标检测

1)转移率:取样品适量,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,计算党参炔苷的含量。2)干膏率:取浓缩药液50 mL,加入恒重且编号的干燥蒸发皿中,置水浴锅上恒温100 °C浓缩,得棕褐色稠膏,而后放置烘箱(105 °C)中至浓缩液完全烘干,称取蒸发皿及干膏总质量,计算干膏率,公式为,干膏率=(浸膏质量×总体积)/(总投料质量×取样量)×100%^[4]。

2.2.3 响应面试验

试验设计与结果:依据响应面法试验设计原则,选

取提取时间(因素A, h)、提取次数(因素B, 次)和液料比(因素C, mL/g)为影响因素,以干膏率(Y_1)和党参炔苷含量(Y_2)的综合评分(Y)为评价指标(公式为, $Y = Y_1 / Y_{1max} \times 40 + Y_2 / Y_{2max} \times 60$),进行三因素三水平17个试验点的响应面试验。因素与水平见表2,试验设计与结果见表3。

表2 响应面试验因素与水平

Tab. 2 Factors and levels of response surface test

水平	因素A(h)	因素B(次)	因素C(mL/g)
-1	1	1	6
0	1.5	2	8
1	2	3	10

表3 响应面试验设计与结果

Tab. 3 Design and results of response surface test

试验号	因素			干膏率(%)	党参炔苷含量(mg/g)	综合评分
	A	B	C			
1	-1	-1	0	21.43	64.08	74.56
2	1	-1	0	23.07	42.70	68.03
3	-1	1	0	30.85	58.82	91.77
4	1	1	0	24.10	46.37	71.88
5	-1	0	-1	33.55	49.11	92.88
6	1	0	-1	19.97	62.97	71.00
7	-1	0	1	16.79	35.89	51.75
8	1	0	1	21.50	37.20	67.96
9	0	-1	-1	21.43	36.60	61.76
10	0	1	-1	25.67	55.15	79.25
11	0	-1	1	23.38	60.70	77.06
12	0	1	1	23.72	62.55	78.63
13	0	0	0	30.65	46.22	85.48
14	0	0	0	30.20	64.40	93.01
15	0	0	0	29.97	33.02	77.91
16	0	0	0	29.66	38.71	79.92
17	0	0	0	28.91	30.27	74.42

二次回归方程分析:遵循二阶多项式方程,运用Design Expert 10.0.7数据分析软件对表2数据进行分析,并以综合评分为响应值进行多元回归拟合,得二次多项回归方程 $Y = 62.94 + 6.32A + 5.30B + 2.08C + 4.66AB + 4.57AC - 3.79BC - 9.83A^2 - 11.91B^2 - 8.92C^2$ 。回归分析结果见表4。

交互作用:响应曲面图及等高线图见图1。由图1 a可知,提取时间和提取次数有显著交互作用,且提取次数对综合评分的影响大于提取时间;由图1 b可知,提取时间和液料比有显著交互作用,且提取时间对综合评分的影响大于液料比;由图1 c可知,提取次数和液料比之间交互作用显著,提取次数对综合评分的影响大于液料比。

表4 回归分析结果

Tab. 4 Results of regression analysis

方差来源	离差平方和	自由度	F值	P值
模型	2 299.03	9	41.85	< 0.000 1
A	319.41	1	52.33	0.000 2
B	224.40	1	36.76	0.000 5
C	34.44	1	5.64	0.049 2
AB	87.05	1	14.26	0.006 9
AC	83.63	1	13.70	0.007 6
BC	57.53	1	9.43	0.018 1
A ²	406.44	1	66.59	< 0.000 1
B ²	596.75	1	97.77	< 0.000 1
C ²	335.20	1	54.92	0.000 1
残差	42.73	7		
失拟项	34.12	3	5.29	0.070 7
纯误差	8.60	4		
总和	2 341.76	16		

验证试验:根据回归方程模型,以综合评分最大值为优化目标,得到预测的最优条件为,提取时间1.631 h、提取次数为2.238次、液料比为8.2 mL/g,根据实际生产条件修正为,提取时间1.5 h、提取2次、液料比为8:1 (mL/g),在此最优条件下经3次平行试验,取平均值。结果综合评分为97.23分,表明方法可行。

2.3 浓缩工艺优化

考察常压与减压浓缩方式对工艺的影响^[5-7]。按处方放大20倍准确称取各饮片,共计548.0 g,按前述最优提取工艺提取,滤过。滤液分2份,分别采用常压煮沸(温度100℃)浓缩和减压(温度55℃,真空度0.08 MPa)浓缩至相对密度为1.30(50℃),烘干法烘干,测定干膏率及党参炔苷含量,结果常压浓缩时分别为26.23%和26.46 mg/g,减压浓缩时分别为26.35%和27.02 mg/g。可见,2种浓缩方式对干膏率和党参炔苷含量的影响较小,但常压浓缩工艺所需时间及能耗较大,故选用减压浓缩方式,更适合工业化生产。

2.4 成型工艺优化

2.4.1 单因素考察

颗粒成型率:按2020年版《中国药典(四部)》通则0982粒度和粒度分布测定法中第二法筛分法下的双筛分法^[8]¹⁴⁵,取制备好的颗粒过筛,收集能通过1号筛但不能通过5号筛的颗粒,并称定质量,计算颗粒成型率。颗粒成型率(%) = 过筛后颗粒质量 / 过筛前颗粒质量 × 100%。

颗粒吸湿性:将制得的颗粒于105℃干燥至恒重,分别取1.5 g,精密称定,平铺入3个已恒重的称量瓶中,精密称定,再将其放入有KNO₃过饱和溶液的干燥器中(相对湿度为93.5%),并打开称量瓶盖,24 h后称

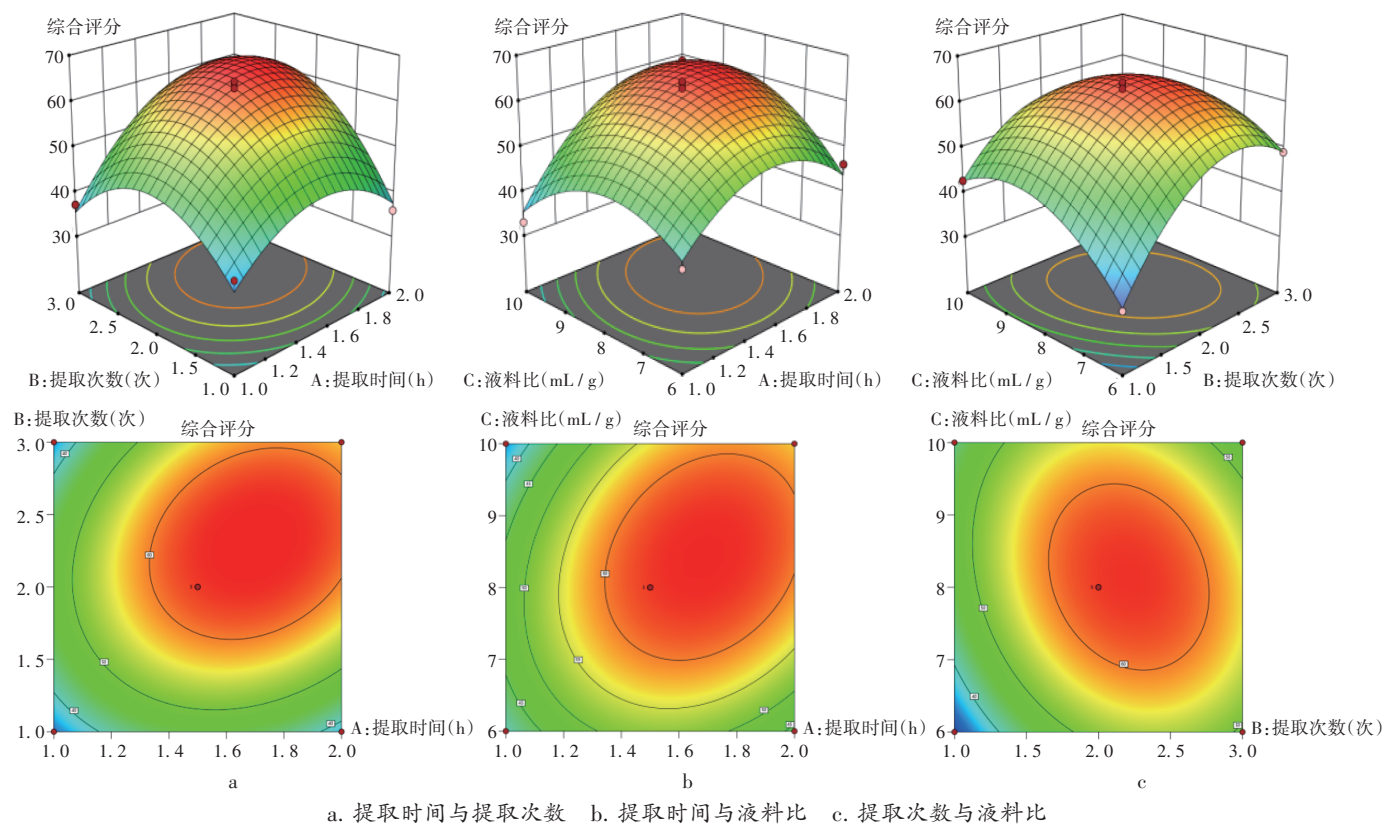


图1 响应曲面图和等高线图

a. Extraction time and extraction frequency b. Extraction time and liquid - to - material ratio c. Extraction frequency and liquid - to - material ratio

Fig. 1 Response surface and contour maps

定质量^[9],计算吸湿率,吸湿率(%)=(吸湿后颗粒质量-吸湿前颗粒质量)/吸湿前颗粒质量×100%(测定2次,计算平均值)。

颗粒的溶化性:按2020年版《中国药典(四部)》制剂通则0104颗粒剂(可溶颗粒)检查法^{[8]6},称取颗粒2.5g,加热水100mL,搅拌,秒表记录至颗粒完全溶化所需时间(允许有轻微浑浊)。

润湿剂与稀释剂选择:试验中润湿剂选择水或60%乙醇,稀释剂选择可溶性淀粉或糊精(两者单用或按比例组合使用),前述3个指标进行考察。结果见表5。

表5 单因素考察结果

Tab. 5 Results of single factor investigation

润湿剂	稀释剂	成型率		溶化时间		吸湿率		总分 (分)
		数值 (%)	得分 (分)	数值 (s)	得分 (分)	数值 (%)	得分 (分)	
水	可溶性淀粉	38.50	16.60	342	6.93	9.33	17.14	40.66
	糊精	85.21	36.74	79	30.00	9.33	17.14	83.88
	可溶性淀粉-糊精(1:1,m/m)	65.80	28.37	176	13.47	8.67	18.44	60.29
	可溶性淀粉-糊精(2:1,m/m)	63.22	27.26	160	14.81	8.00	19.99	62.06
	可溶性淀粉-糊精(3:1,m/m)	56.73	24.46	148	16.01	8.67	18.44	58.93
	可溶性淀粉-糊精(1:2,m/m)	81.18	35.01	117	20.26	8.00	19.99	75.25
60%乙醇	可溶性淀粉	55.32	23.85	170	13.94	7.33	21.81	59.60
	糊精	92.76	40.00	87	27.24	6.67	23.97	91.23
	可溶性淀粉-糊精(1:1,m/m)	83.36	35.94	142	16.69	8.00	19.99	72.62
	可溶性淀粉-糊精(2:1,m/m)	61.50	26.52	163	14.54	6.00	26.65	67.71
	可溶性淀粉-糊精(3:1,m/m)	57.02	24.59	179	13.24	6.67	23.97	61.82
	可溶性淀粉-糊精(1:2,m/m)	87.14	37.58	126	18.81	5.33	30.00	86.37
可溶性淀粉-糊精(1:3,m/m)	89.73	38.69	93	25.48	7.33	21.81	85.98	

综合评分=成型率/成型率最大值×40+溶化时间最小值/溶化时间×30+吸湿率最小值/吸湿率×30^[10]。可见,以60%乙醇为润湿剂制粒的效果整体好于以水为润湿剂,且糊精用量大于可溶性淀粉时,制得软材较好。分别以糊精或糊精与可溶性淀粉不同配比作为稀释剂,以乙醇为湿润剂,以颗粒成型率、溶化性、吸湿性为考察指标,采用正交试验法优选成型工艺。

2.4.2 正交试验

试验设计与结果:根据单因素试验结果,选择对成型工艺影响较大的稀释剂种类(因素A'),润湿剂体积分数(因素B',%),浸膏与稀释剂用量比(因素C',m/m)为影响因素,以成型率、溶化性和吸湿率的综合评分为评价指标进行三因素三水平正交试验。因素与水平见表6,试验设计与结果见表7,方差分析结果见表8。

由表6可知,各因素对颗粒成型的影响大小为C' > A' > B',由表7可知,仅因素C'对颗粒成型工艺有显著影响。故最佳成型工艺为A₁B₁C₃,即稀释剂为糊精,润

表6 正交试验因素与水平

Tab. 6 Factors and levels of orthogonal test

水平	因素A'	因素B'(%)	因素C'(m/m)
1	糊精	50	1:1
2	糊精-可溶性淀粉(2:1,m/m)	60	1:1.5
3	糊精-可溶性淀粉(3:1,m/m)	70	1:2

表7 正交试验设计与结果

Tab. 7 Design and Results of orthogonal test

编号	因素				综合评分
	A'	B'	C'	D(空白)	
1	1	1	1	1	69.38
2	1	2	2	2	87.04
3	1	3	3	3	81.50
4	2	1	2	3	78.23
5	2	2	3	1	79.82
6	2	3	1	2	60.10
7	3	1	3	2	87.56
8	3	2	1	3	50.94
9	3	3	2	1	77.89
K ₁	79.307	78.390	60.140	75.697	
K ₂	72.717	72.600	81.053	78.233	
K ₃	72.130	73.160	82.960	70.233	
R	7.177	5.790	22.820	8.010	

表8 正交试验方差分析结果

Tab. 8 Results of variance analysis

因素	离差平方和	自由度	F _比	F _{临界值}	P
A'	71.435	2	1.116	9	> 0.05
B'	57.006	2	0.891	9	> 0.05
C'	682.674	2	10.664	9	< 0.05
误差	64.02	2			

注:F_{0.05}(2,2)=19.00,F_{0.01}(2,2)=99.00。

Note:F_{0.05}(2,2)=19.00,F_{0.01}(2,2)=99.00。

湿剂为50%乙醇,浸膏与稀释剂用量比为1:2(m/m)。

验证试验:按处方量比例,称取各单味药材3份,按上述最佳工艺成型。结果综合评分分别为88.95分、87.76分和88.36分,平均88.36分,RSD为0.39%,表明该成型工艺稳定、可靠,符合工业化生产实际要求,成型工艺可行。

3 讨论

温脾健胃颗粒有益气健脾、温中止痛功效,其中党参为君药,味甘、性平,归脾、肺经,具有补脾益肺,养血生津功效,为补中益气之良药,用于治疗脾气虚弱、倦怠乏力、食少便溏等证。白术、茯苓、黄芪共为臣药,可增强君药的健脾益气、祛湿升阳之效,构建补气健脾核心框架;炮姜、桂枝、白芍等共为佐药,分别发挥温中散寒、理气止痛、护膜制酸等作用,兼顾寒热调和与兼症

改善;炙甘草为使药,调和诸药药性,缓急止痛。党参化学成分主要包括黄酮类、生物碱类、糖类、皂苷类、甾体类、氨基酸类等,主要有增强免疫、改善胃肠道功能,抗炎、抗肿瘤、改善学习记忆能力、调节心脑血管系统和延缓衰老等药理作用^[11-12]。党参炔苷为党参的主要活性成分,属聚乙炔糖苷,有抵抗组织氧化,缓解急慢性痛风症状,治疗心律失常,预防心脏纤维化,抵抗疟疾感染,减轻胃酸伤害和保护胃黏膜等药理作用。近年来,党参炔苷被发现有很好的癌症防治效果,能抑制多种癌细胞的增殖和迁移,促进细胞凋亡^[13]。党参水煎醇沉液能调节胃肠运动、抗溃疡。党参水煎液能刺激胃泌素释放。党参多糖能促进双歧杆菌的生长,调节肠道菌群比例失调^[14]。

响应面试验精度、准确度更高,预测值也更接近真实值水平,适用于多因素的连续性试验分析,且可与多水平因子分析结合,优化处方预测性良好^[15-17]。本研究中以经济性好的饮用水为提取溶剂,以提取时间、提取次数和液料比为影响因素,以党参炔苷含量和干膏率为考察指标进行水提工艺优选,既突出君药的核心作用,又兼顾复方制剂多成分协同起效的特点,符合中医整体辨证论治观念。试验结果(提取时间1.5 h,提取2次,液料比为8 mL/g)综合评分高,模型拟合度高,验证试验数据稳定,优选的结果可作为该颗粒剂提取工艺用于实际生产。

蔗糖、糊精由于成本较低,在颗粒剂的生产中常用作稀释剂。有研究表明^[10],通过限制甜食的健康指导,可控制或减少发病次数,提高慢性胃炎及消化性溃疡的治愈率。因此,本研究中进一步考察颗粒剂制备时的辅料种类与用量^[18-24],分别以糊精或糊精与可溶性淀粉不同配比作为稀释剂,以水及乙醇为湿润剂,以颗粒成型率、溶化性、吸湿率为考察指标,进行单因素考察和正交试验优选成型工艺。正交试验则凭借“均衡分散、整齐可比”特性,以较少试验次数(9次)高效筛选出稀释剂种类、润湿剂浓度等关键成型因素,明确以糊精为稀释剂,50%乙醇为润湿剂,浸膏与稀释剂比例为1:2(m/m)为成型工艺的核心影响因素。

综上所述,响应面试验与正交试验两种方法协同应用,分别适配提取工艺的连续变量优化与成型工艺的离散变量筛选,构建了科学高效的全流程制备工艺优化体系。优化的制备工艺操作简便,专属性好,结果稳定可行,可用于温脾健胃颗粒的实际生产。

参考文献

[1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:354-357.
[2] 赵雷. 徐景藩教授三型论治慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效观察及其对生活质量的影响[D]. 南京:南京中医药大学,

2011.

[3] 左巧云,傅雨娟,王倩倩,等. 芪竹健胃方治疗慢性萎缩性胃炎及癌前病变临床研究[J]. 现代中医药,2024,44(6):69-75.
[4] 田明鑫,倪昌荣,周洪亮,等. 昆葵保肾颗粒提取工艺优化[J]. 中成药,2023,45(12):4066-4070.
[5] 郭志辉,杨明,韩丽,等. 肤立乐颗粒水提部分制备工艺研究[J]. 中药与临床,2015,6(3):26-30.
[6] 万琴,高欢,齐娅汝,等. 中药浸膏干燥技术及干燥机制的研究进展与发展趋势[J]. 中草药,2023,54(23):7884-7894.
[7] 何文江,韩乐,赵志霞,等. 多指标评价干燥温度对党参药材质量的影响[J]. 中国野生植物资源,2022,41(7):5-10.
[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
[9] 白雨鑫. 虎杖解毒颗粒(无糖型)的研制[D]. 泸州:西南医科大学,2016.
[10] 王涛,卢春生,李伟. 慢性胃炎及消化性溃疡患者的健康指导[J]. 吉林医药学院学报,2006(3):164-165.
[11] 廖江敏,朱彤,杨雪峰,等. 基于网络药理学的党参抗氧化损伤研究[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(12):2110-2118.
[12] WANG JX, TONG X, LI PB, et al. Bioactive components on immuno-enhancement effects in the traditional Chinese medicine Shenqi Fuzheng Injection based on relevance analysis between chemical HPLC fingerprints and *in vivo* biological effects[J]. J Ethnopharmacol,2014,155(1):405-415.
[13] 向施,张文文,陈慧,等. 党参炔苷药理作用机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2024,66(10):169-173.
[14] 钟赣生. 中药学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社, 2016:8.
[15] 付美丽,严铭铭,邵帅,等. 新扶正除疫颗粒剂的成型性工艺[J]. 中成药,2016,38(3):692-694.
[16] 吕建伟,黄庆,黎丽群,等. 正交试验法优选芪石升降归元颗粒一步制粒工艺[J]. 中国药业,2024,33(16):52-55.
[17] 龙翊婷. 慈航颗粒(无糖型)的研究与开发[D]. 南宁:广西医科大学,2019.
[18] 林晓,秦昌金,谢晓燕,等. 银花感冒颗粒(无糖型)的成型制备工艺研究[J]. 药学研究,2021,40(11):735-738.
[19] 刘本涛,梁旭华,赵艳艳,等. 无糖型银花感冒颗粒的成型工艺[J]. 医药导报,2020,39(2):202-207.
[20] 钱芳,陈煜. 正交试验法优选抗早颗粒提取及成型工艺[J]. 中国药业,2022,31(13):62-66.
[21] 唐勇琛,张亚洲,吕建伟. 正交试验优选复方痛风颗粒处方工艺[J]. 中国药业,2022,31(16):45-48.
[22] 周坤,付永莉,罗婷,等. Box-Behnken响应面法优选紫斑牡丹中丹皮酚和芍药苷提取工艺[J]. 中国药业, 2024,33(3):68-73.
[23] 郑文丽,魏艳婷,李佳佳,等. Box-Behnken响应面法结合信息熵法优化葛枳汤提取工艺[J]. 中国药业,2023,32(11): 57-62.
[24] 张秀秀,杨洁,何洁,等. 淫羊藿药材中黄酮类成分提取工艺优选[J]. 中国药业,2023,32(14):67-72.

(收稿日期:2025-02-17;修回日期:2025-10-29)