

- [8] 李素丽, 玄敏, 杨涛, 等. 鹿红方颗粒制备工艺优化及其质量评价[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2477-2483.
- [9] 朱亚苹, 邵孟其, 刘玉鑫, 等. 扶正解毒颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2726-2731.
- [10] 王五兵, 李思琪, 陈凌云. 基于质量源于设计理念优化健脾补气颗粒制备工艺[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4): 881-886.
- [11] 于亚田, 王智群, 冯建安, 等. 基于 Box-Behnken 及 PCA-G1-嫡权法优选青香乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3631-3636.
- [12] 伊博文, 李梦薇, 郑蕊, 等. 辣黄白通便复方颗粒剂处方与生产工艺研究[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2948-2953.
- [13] 刘建, 郑双忠, 邓云峰, 等. 基于 G1 法的应急能力评估指标权重的确定[J]. 中国安全科学学报, 2006, 16(1): 30-33.
- [14] Du Y, Zhang Y, Zhao X, et al. Risk evaluation of bogie system based on extension theory and entropy weight method[J]. *Comput Intell Neurosci*, 2014, 2014: 195752.
- [15] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 中药制剂生产工艺设计空间的建立[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6): 924-929.
- [16] 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌活颗粒成型工艺及其物理指纹图谱研究[J]. 中草药, 2024, 55(3): 787-797.
- [17] 王文哲, 吴志生, 张瀚, 等. 基于 QbD 理念和蒙特卡洛抽样法的小儿消食颗粒提取工艺及成本函数优化研究[J]. 中草药, 2024, 55(17): 5795-5802.
- [18] 兰志岭. 统计过程控制和过程能力指数在药品持续工艺确认中的实践应用[J]. 中国药业, 2023, 32(15): 71-75.
- [19] 徐玉玲, 谢敏, 梁悦, 等. 基于 QbD 理念优选川明参口含片的制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 14-19.
- [20] 周浩, 王亚静, 田倩瑜, 等. 基于质量源于设计理念辨识影响三叶片抗张强度的颗粒关键质量属性与范围[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 9-13.
- [21] 汪盛华, 秦春娟, 安双凤, 等. 水提干法制粒的中药配方颗粒溶化性与粉体物理属性相关性研究[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1439-1448.
- [22] 李燕燕, 周玮玲, 侯寓森, 等. 基于质量源于设计理念优化都梁方渗漉提取工艺[J]. 中草药, 2023, 54(11): 3489-3500.

低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮工艺优化

赵惠茹, 王晨, 许鑫玉, 高奕璠, 王瀚晨, 孙婷婷
(西安医学院药学院, 陕西西安 710021)

摘要: 目的 优化低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮工艺。方法 在单因素试验、Plackett-Burman 设计、最陡爬坡实验基础上, 以低共熔溶剂(1, 2-丙二醇、氯化胆碱)比例、超声时间、液料比为影响因素, 总黄酮提取量为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化提取工艺。结果 最佳条件为低共熔溶剂比例 4.5:1, 含水量 40%, 液料比 55:1, 提取温度 70℃, 超声功率 250 W, 超声时间 44 min, 总黄酮提取量为 81.16 mg/g, 并且高于传统溶剂提取。结论 该方法准确、重复性好, 可用于低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮。

关键词: 枇杷叶; 总黄酮; 低共熔溶剂; 提取工艺; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1645-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.031

枇杷叶为蔷薇科植物枇杷 *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. 的干燥叶, 具有清肺止咳、降逆止呕功效, 总黄酮是其发挥抗炎、抗氧化、降血糖活性的关键成分^[1-2], 但该药材细胞壁致密, 所含黄酮类成分的极性差异较大, 采用传统水煎法或醇提取存在效率低、能耗高、杂质多等问题。低共熔溶剂以其可设计性强、生物相容性好、挥发性低等优势, 为植物来源黄酮类化合物的绿色高效提取提供了新思路^[3-5], 但其组成与提取参数的交互影响

复杂, 需进一步优化。

目前, 对枇杷叶总黄酮传统溶剂提取工艺、药理活性的研究较多, 但鲜有涉及绿色高效提取工艺^[6-7], 更缺乏对其参数的多维协同探讨。因此, 本实验以氯化胆碱-多元醇为低共熔溶剂, 首次将 Plackett-Burman 设计、最陡爬坡实验与 Box-Behnken 响应面法结合, 优化低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮工艺, 从而实现该成分高效溶出与能耗控制同步优化, 不仅为枇杷叶的高值化利用奠定工艺

收稿日期: 2025-08-28

基金项目: 国家级大学生创新训练计划项目(202511840011); 陕西省一流本科课程建设项目——天然药物化学(2023); 陕西省教育厅大学生创新训练计划项目(S202311840068); 西安医学院大学生创新训练计划项目(121525012)

作者简介: 赵惠茹(1972—), 女, 硕士, 教授, 从事天然药物研究开发工作

基础,也为其他富含黄酮类成分中药的绿色提取提供借鉴,对推动药食同源植物的可持续开发具有实际应用价值。

1 材料

1.1 仪器 电子分析天平(型号 ES2055B,天津市德安特传感技术有限公司);紫外分光光度计(型号 TUV-1901,上海佑科仪器仪表有限公司);台式低速离心机(型号 L3-5K,湖南可成仪器设备有限公司);数控超声波清洗器(型号 KQ-500DE,昆山市超声仪器有限公司);集热式恒温加热磁力搅拌器(型号 DF-101S,郑州生化仪器有限公司);电热恒温鼓风干燥箱(型号 DHG-9070A,上海精若科学仪器有限公司);智能数显恒温水浴锅(型号 HH-S4,上海羌强仪器设备有限公司)。

1.2 试剂与药材 芦丁对照品(纯度 $\geq 98\%$,批号 D13HB202516,上海源叶生物科技有限公司)。氯化胆碱(纯度 $>98\%$,上海麦克林生化科技有限公司);1,2-丙二醇(广东光华科技股份有限公司);其他试剂均为分析纯;水为超纯水。枇杷叶购自四川维康大药房,经西安医学院药学院杨黎彬教授鉴定为蔷薇科植物枇杷 *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. 的干燥叶片。

2 方法与结果

2.1 总黄酮含量测定 采用分光光度法。

2.1.1 对照品、供试品溶液制备 精密称取芦丁对照品 20.6 mg,置于 50 mL 量瓶中,加入 70%乙醇溶解定容,即得质量浓度为 0.412 mg/mL 的对照品溶液。另取药材适量,粉碎成粗粉,置于索氏提取器中,加入石油醚脱脂后烘干,精密称取适量粗粉至锥形瓶中,加入适量低共熔溶剂,在一定条件下超声提取后 4 000 r/min 离心 5 min,取上清液,即得。

2.1.2 线性关系考察 分别精密吸取对照品溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL,置于 10 mL 量瓶中,依次加入 0.4 mL 5% NaNO_2 溶液,摇匀,静置 6 min;0.4 mL 10% $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ 溶液,摇匀,静置 6 min,以及 4 mL 4% NaOH 溶液,70%乙醇定容至刻度并摇匀,静置 15 min,以相应试剂为空白对照,在 510 nm 波长处测定吸光度。以对照品质量浓度为横坐标(X),吸光度为纵坐标(A)进行回归,得方程为 $A = 18.903X - 0.0374$ ($r = 0.9992$),在 0.0412~0.2060 mg/mL 范围内线性关系良好。

2.1.3 稳定性试验 取“2.1.1”项下供试品溶液 1.0 mL,于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 按

“2.1.2”项下方法测定吸光度,测得其 RSD 为 1.87%,表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.4 精密度试验 精密吸取 0.412 mg/mL 对照品溶液 2.0 mL,按“2.1.2”项下方法测定吸光度 6 次,测得其 RSD 为 1.54%,表明仪器精密度良好。

2.1.5 重复性试验 精密称取药材粉末 1.0 g,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.1.2”项下方法测定吸光度,平行 6 次,测得其 RSD 为 2.48%,表明该方法重复性良好。

2.1.6 加样回收率试验 精密称取总黄酮含量已知的药材粉末 0.5 g,共 9 份,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,加入低、中、高质量浓度对照品溶液各 3 份,按“2.1.2”项下方法测定吸光度,计算回收率。结果,总黄酮平均加样回收率为 98.81%,RSD 为 2.19%。

2.1.7 测定方法 按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,精密吸取 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,按“2.1.2”项下方法测定吸光度,计算含量 Y ,公式为 $Y = (C \times V \times N) / m$,其中 C 为总黄酮质量浓度, V 为提取液体积, N 为稀释倍数, m 为药材粉末质量。

2.2 低共熔溶剂筛选 以氯化胆碱为氢键受体,乳酸、乙二醇、丙三醇、1,3-丁二醇、1,2-丙二醇、柠檬酸、蔗糖、葡萄糖、尿素、 L -脯氨酸、1,4-丁二醇、1,3-丙二醇为氢键供体,两者按 1:2 比例置于具塞锥形瓶中,80℃水浴磁力搅拌,直至形成澄清透明液体,冷却后加入一定量超纯水使其含水量为 30%,即得低共熔溶剂。

取药材粗粉约 1 g,共 12 份,精密称定,加入 30 mL 低共熔溶剂,在 60℃、300 W 条件下提取 30 min,4 000 r/min 离心 5 min,取上清液,计算总黄酮提取量,结果见图 1。由此可知,总黄酮提取量依次为 1,2-丙二醇 $>$ 1,3-丙二醇 $>$ 乳酸 $>$ 1,3-丁二醇 $>$ 尿素 $>$ 蔗糖 $>$ 1,4-丁二醇 $>$ 乙二醇 $>$ L -脯氨酸 $>$ 柠檬酸 $>$ 甘油 $>$ 葡萄糖,故选择氯化胆碱和 1,2-丙二醇作为低共熔溶剂。

2.3 单因素试验

2.3.1 低共熔溶剂比例 精密称取药材粗粉 1.0 g,置于锥形瓶中,固定含水量 30%,液料比 30:1,提取时间 40 min,超声功率 300 W,提取温度 80℃,分别考察低共熔溶剂比例 1:1、2:1、3:1、4:1、5:1 对总黄酮提取量的影响,平行 3 次。由图 2A 可知,当低共熔溶剂比例为 4:1

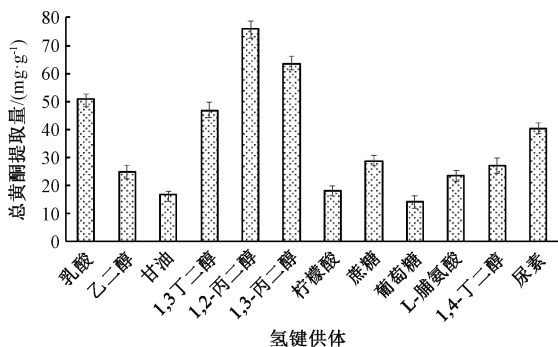


图 1 不同低共熔溶剂对总黄酮提取量的影响 (n=3)

时总黄酮提取量达到最大值,可能是因为氢键受体与氢键供体在合适的低共熔溶剂比例时,体系中氢键、范德华力等作用可与总黄酮极性窗口较好地匹配,有利于后者溶出。

2.3.2 含水量 精密称取药材粗粉 1.0 g,置于锥形瓶中,固定低共熔溶剂比例 4:1,液料比 30:1,提取时间 40 min,超声功率 300 W,提取温度 80 ℃,分别考察含水量 20%、30%、40%、50%、60%对总黄酮提取量的影响,平行 3 次。由图 2B 可知,总黄酮提取量随着含水量增加先升后降,为 40% 时达到最大值,可能是因为是在低共熔溶剂中加入适量水时可调节溶剂极性,降低黏度,增强溶解能力,但过度稀释会破坏氢键网络,使黄酮苷元析出,导致其提取量反而降低。

2.3.3 液料比 精密称取药材粗粉 1.0 g,置于锥形瓶中,固定低共熔溶剂比例 4:1,含水量 40%,提取时间 40 min,超声功率 300 W,提取温度 80 ℃,分别考察液料比 10:1、20:1、30:1、40:1、50:1、60:1 对总黄酮提取量的影响,平行 3 次。由图 2C 可知,液料比为 50:1 时总黄酮提取量达到最大值,可能是因为液料比过低时溶剂不足,总黄酮未完全溶出,适中时传质推动力最大,提取量最高,但过量溶剂会降低单位体积黄酮量,分离过程中损失比例放大,导致其提取量反而降低。

2.3.4 超声时间 精密称取药材粗粉 1.0 g,置于锥形瓶中,固定低共熔溶剂比例 4:1,含水量 40%,液料比 50:1,超声功率 300 W,提取温度 80 ℃,分别考察超声时间 10、20、30、40、50 min 对总黄酮提取量的影响,平行 3 次。由图 2D 可知,超声时间为 40 min 时总黄酮提取量达到最大值,可能是因为是在超声前期空化、机械效应快速破裂细胞,总黄酮大量溶出,但随着时间延长过度空化使气泡屏蔽声波,空化效率下降,导致其提取量反而降低。

2.3.5 超声功率 精密称取药材粗粉 1.0 g,置于锥形瓶中,固定低共熔溶剂比例 4:1,含水量 40%,液料比 50:1,超声时间 40 min,提取温度 80 ℃,分别考察超声功率 200、250、300、350、400、450 W 对总黄酮提取量的影响,平行 3 次。由图 2E 可知,随着超声功率增加总黄酮提取量先升高后降低,为 250 W 时达到最大值,可能是因为功率过低时空化弱,细胞破壁不足,总黄酮提取量较低,而过高时局部高温,部分黄酮结构被破坏。

2.3.6 超声温度 精密称取药材粗粉 1.0 g,置于锥形瓶中,固定低共熔溶剂比例 4:1,含水量 40%,液料比 50:1,超声时间 40 min,超声功率 250 W,分别考察超声温度 30、40、50、60、70、80 ℃ 对总黄酮提取量的影响,平行 3 次。由图 2F 可知,总黄酮提取量随着超声温度增加先升高后降低,为 70 ℃ 时达到最大值,可能是因为 70 ℃ 前低共熔溶剂黏度和空化阈值降低,分子扩散加快,细胞壁更易破裂,总黄酮提取量升高,而 70 ℃ 后部分总黄酮氧化或降解,并且高温使超声空化效率低下,导致其提取量反而降低。

2.4 Plackett-Burman 设计 在单因素试验基础上,采用 Design-Expert 13 软件设计六因素两水平,以总黄酮提取量 (Y) 为评价指标,重复 3 次,因素水平见表 1,结果见表 2,方差分析见表 3。

表 1 Plackett-Burman 设计因素水平

因素	水平	
	-1	1
A 低共熔溶剂比例	3:1	5:1
B 含水量/%	30	50
C 液料比	40:1	60:1
D 超声时间/min	30	50
E 超声功率/W	200	300
F 超声温度/℃	60	80

对表 2 数据进行回归分析,得方程为 $Y = 70.22 + 11.51A + 3.20B + 3.23C + 3.61D + 1.66E - 1.77F$ 。由表 3 可知,模型 $P < 0.05$,具有高度显著性; $R^2 = 0.9666$, $R^2_{adj} = 0.9266$, $Adeq\ Precision = 13.87$,表明模型拟合程度较高;各因素影响程度依次为 $A > D > C > B > F > E$ 。

再将各因素按影响程度从高到低排列,绘制帕累托图,见图 3。由此可知,因素 A 标准化效应值为 10.56,超过 Bonferroni 校正阈值 4.8819,表明该因素有极显著影响;D、C、B 标准化效应值介于 2 条显著性阈值线之间,表明三者可能有显著影响。为了减少工作量并提高模型精度,使误差估

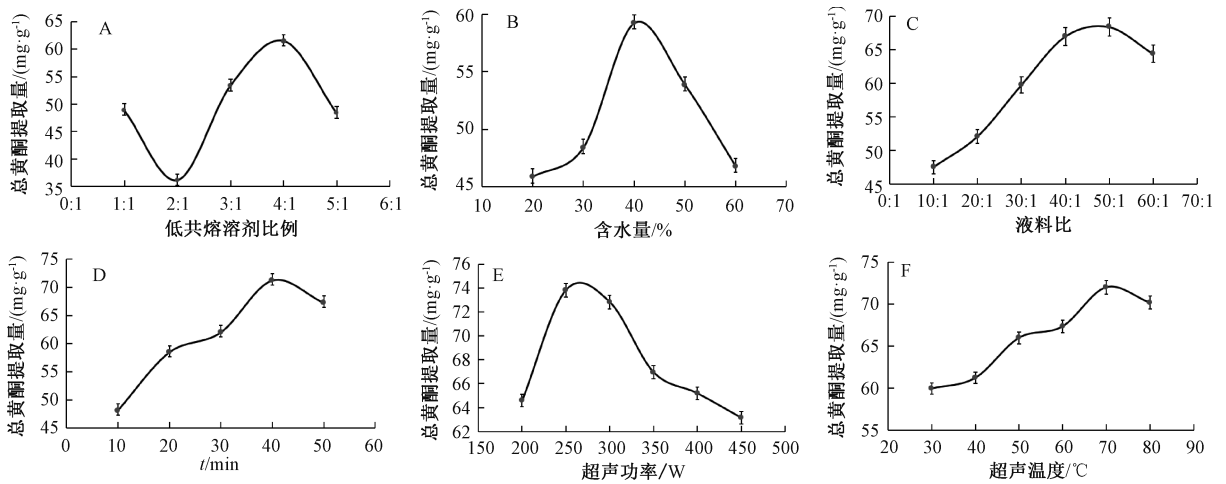


图2 单因素试验结果

表2 Plackett-Burman 设计结果

试验号	因素						Y 总黄酮提取量/ (mg·g ⁻¹)
	A 低共熔溶剂比例	B 含水量/%	C 液料比	D 超声时间/min	E 超声功率/W	F 超声温度/℃	
1	5:1	30	40:1	30	300	60	76.43
2	3:1	50	60:1	50	200	60	65.83
3	3:1	50	40:1	50	300	60	69.49
4	5:1	30	60:1	50	300	60	86.81
5	5:1	50	60:1	30	200	60	85.71
6	5:1	50	40:1	50	300	80	82.08
7	3:1	30	40:1	50	200	80	52.86
8	5:1	30	60:1	50	200	80	85.87
9	3:1	30	60:1	30	300	80	52.48
10	3:1	30	40:1	30	200	60	47.64
11	5:1	50	40:1	30	200	80	73.45
12	3:1	50	60:1	30	300	80	63.97

表3 Plackett-Burman 设计方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	2 063.32	6	343.89	24.14	0.001 5
A	1 588.84	1	1 588.84	111.53	0.000 1
B	123.14	1	123.14	8.64	0.032 3
C	124.94	1	124.94	8.77	0.031 5
D	155.95	1	155.95	10.95	0.021 3
E	33.00	1	33.00	2.32	0.188 5
F	37.45	1	37.45	2.63	0.165 8
残差	71.23	5	14.25	—	—
总离差	2 134.55	11	—	—	—

计更可靠，后续仅对因素 A、D、C 进行考察。

2.5 最陡爬坡实验 选择低共熔溶剂比例、超声时间、液料比作为影响因素，根据 Plackett-Burman 设计结果确定爬坡方向及步长，设计最佳路径，结果见表4。由此可知，第4组总黄酮提取量最高，为最陡爬坡顶点，故将其作为 Box-Behnken 响应面法中心点。

2.6 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验、Plackett-Burman 设计、最陡爬坡实验基础上，固定

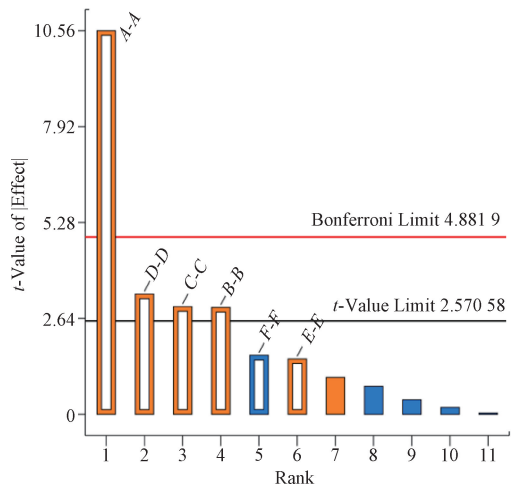


图3 各影响因素帕累托图

含水量、超声温度、超声功率分别为 40%、70℃、250 W，选择低共熔溶剂比例 (X_1)、超声时间 (X_2)、液料比 (X_3) 作为影响因素，总黄酮提取量 (Y) 作为评价指标，采用 Design-Expert 13 软件设计三因素三水平实验，重复 3 次，因素水平见

表4 最陡爬坡实验结果

试验号	低共熔溶剂比例	超声时间/min	液料比	总黄酮提取量/ (mg·g ⁻¹)
1	3 : 1	30	40 : 1	71.64
2	3.5 : 1	35	45 : 1	76.17
3	4 : 1	40	50 : 1	81.22
4	4.5 : 1	45	55 : 1	83.59
5	5 : 1	50	60 : 1	80.03

表5, 结果见表6。

表5 Box-Behnken 响应面法因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
X ₁ 低共熔溶剂比例	4 : 1	4.5 : 1	5 : 1
X ₂ 超声时间/min	40	45	50
X ₃ 液料比	50 : 1	55 : 1	60 : 1

表6 Box-Behnken 响应面法设计与结果

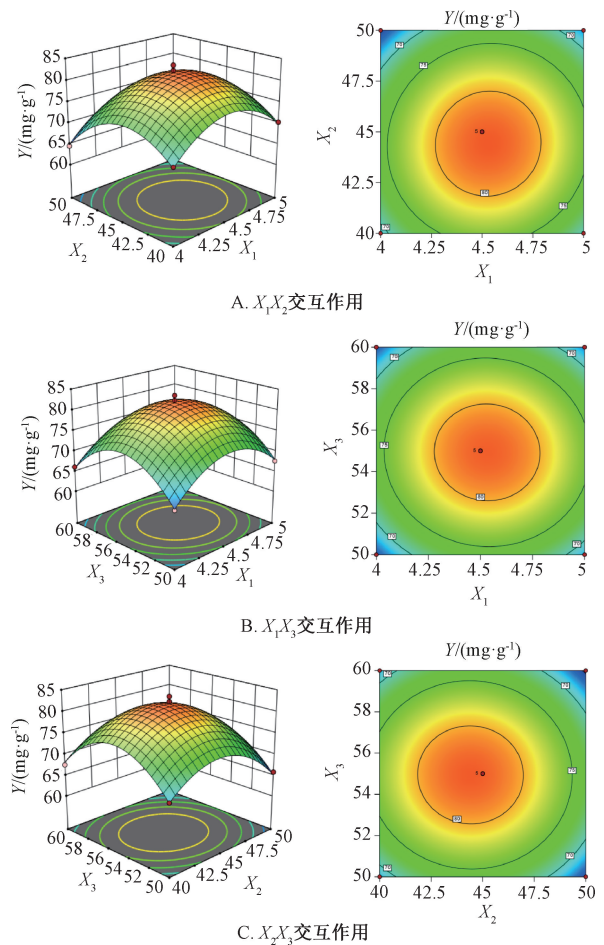
试验号	X ₁	X ₂	X ₃	Y 总黄酮提取量/(mg·g ⁻¹)
1	1	1	0	67.15
2	-1	0	-1	65.40
3	1	0	1	67.32
4	1	0	-1	67.61
5	0	0	0	82.33
6	0	0	0	81.45
7	0	-1	1	67.54
8	-1	-1	0	69.17
9	0	0	0	80.62
10	-1	1	0	65.51
11	1	-1	0	70.27
12	0	0	0	80.89
13	0	1	-1	65.82
14	0	0	0	83.50
15	0	-1	-1	68.24
16	-1	0	1	66.13
17	0	1	1	64.41

对表6数据进行拟合, 得三元二次多项式回归方程为 $Y = 81.76 + 0.8925X_1 - 1.67X_2 - 0.2087X_3 + 0.3850X_1X_2 - 0.1775X_2X_3 - 0.2550X_1X_3 - 6.94X_1^2 - 7.05X_2^2 - 8.21X_3^2$, 方差分析见表7。由此可知, 模型 $P < 0.01$, 具有高度显著性; 失拟项 $P > 0.05$, 表明模型合理, 无显著遗漏因素或误差; 因素 X_1 、 X_2 、 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 有显著或极显著影响 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); $R^2 = 0.9914$, $R^2_{adj} = 0.9805$, $Adeq Precision = 22.64$, 表明该工艺合理可行。

响应面分析见图4。由此可知, 响应面呈陡峭的凸形, 表明当单独改变影响因素时响应值变化较大, 即主效应显著; 等高线均接近圆形, 表明各影响因素交互作用对总黄酮提取量的影响较小, 与方差分析一致。

表7 Box-Behnken 响应面法方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	806.32	9	89.59	90.18	<0.0001
X ₁	6.37	1	6.37	6.41	0.0391
X ₂	22.21	1	22.21	22.36	0.0021
X ₃	0.3486	1	0.3486	0.3509	0.5722
X ₁ X ₂	0.5929	1	0.5929	0.5968	0.4651
X ₁ X ₃	0.2601	1	0.2601	0.2618	0.6246
X ₂ X ₃	0.1260	1	0.1260	0.1269	0.7322
X ₁ ²	202.52	1	202.52	203.86	<0.0001
X ₂ ²	209.14	1	209.14	210.52	<0.0001
X ₃ ²	283.65	1	283.65	285.53	<0.0001
残差	6.95	7	0.9934	—	—
失拟项	1.45	3	0.4830	0.3509	0.7920
纯误差	5.51	4	1.38	—	—
总和	813.27	16	—	—	—



注: X₁、X₂、X₃、Y 分别为低共熔溶剂比例、超声时间、液料比、总黄酮提取量。左边小图为三维曲面图, 右边小图为等高线图。

图4 各因素响应面图

2.7 验证试验 最优工艺为低共熔溶剂比例 4.529 : 1, 超声时间 44.351 min, 液料比 54.888 : 1, 总黄酮提取量为 82.752 mg/g, 考虑到实际操作简便性, 将其修正为低共熔溶剂比例 4.5 : 1, 超声时间 44 min, 液料比 55 : 1。按上述优化工艺

进行3批验证试验,测得总黄酮提取量分别为82.07、79.49、81.92 mg/g,平均值为81.16 mg/g,与预测值82.752 mg/g的相对误差仅为-1.92%,表明该工艺稳定可靠。

再分别以水、70%甲醇、70%乙醇、低共熔溶剂(1,2-丙二醇与氯化胆碱比例4.5:1,含水量40%)为溶剂,在优化工艺下提取总黄酮,平行3次,结果见表8。由此可知,低共熔溶剂提取时总黄酮提取量明显高于其他3种溶剂提取时。

表8 总黄酮提取量比较(n=3)

溶剂	试验号	总黄酮提取量/ (mg·g ⁻¹)	平均提取量/ (mg·g ⁻¹)	RSD/%
水	1	64.11	64.05	2.75
	2	62.26		
	3	65.78		
70% 甲醇	1	74.04	74.21	1.72
	2	75.56		
	3	73.02		
70% 乙醇	1	72.13	73.95	2.56
	2	73.81		
	3	75.90		
低共熔溶剂	1	82.07	81.16	1.78
	2	79.49		
	3	81.92		

3 讨论

低共熔溶剂具有绿色安全、高效经济、可设计等优点,广泛用于天然药物化学成分的提取^[8-10]。本实验以氯化胆碱为氢键受体,通过改变它与氢键供体种类、比例和含水量来精准匹配枇杷叶总黄酮的极性范围,减少杂质溶出,发现低共熔溶剂与传统溶剂水、甲醇、乙醇比较,总黄酮提取量分别提高了26.7%、9.37%、9.75%,可能是因为黄酮分子中的酚羟基、糖苷羟基能与它形成多点氢键网络,降低溶解能垒^[11-12]。

Plackett-Burman设计是两水平部分析因实验^[13-16],本实验筛选出对枇杷叶总黄酮提取量具有显著影响的3个关键因素,即低共熔溶剂比例、超声时间和液料比,剔除其余3个非显著因素,大大减少了操作次数。最陡爬坡实验是沿着响应值变化最快的方向,以合适的步长连续改变这3个因素的水平,从而快速逼近响应面优化的最佳区域^[17-19]。Box-Behnken响应面实验是在已锁定的关键小区域内,精确定位并量化各显著因素及其交互作用对响应值的影响^[20-22],不仅弥补了Plackett-Burman设计与最陡爬坡实验只能给出趋势而不能给出曲面的不足,还可建立连续可预测的数学模型,进而确定低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮工艺的

最优参数。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 204.
- [2] 张园娇, 张越, 陈雨萱, 等. 枇杷叶不同组分提取物在多种疾病中的作用及机制研究(英文)[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 467-471.
- [3] 赵惠茹, 张硕, 王晴, 等. 金银花总黄酮低共熔溶剂提取工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(5): 1465-1470.
- [4] Shang X C, Zhang M M, Hu J, et al. Chemical compositions, extraction optimizations, and *in vitro* bioactivities of flavonoids from *Perilla* leaves (*Perillae folium*) by microwave-assisted natural deep eutectic solvents[J]. *Ind Crop Prod*, 2023, 204: 114966.
- [5] 唐小强, 何小艳, 张海全, 等. 超声波辅助低共熔溶剂提取枇杷叶总黄酮的工艺研究[J]. 广州化工, 2023, 51(3): 96-99.
- [6] 玉澜, 黄宏清, 吴承武, 等. 超声波辅助双水相提取枇杷叶中的黄酮及其抗氧化研究[J]. 饲料研究, 2022, 45(1): 67-71.
- [7] 杨渊, 谈相云, 邱振鹏, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨中药枇杷叶抑制三阴性乳腺癌的分子机制[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(4): 408-416; 440.
- [8] Li Y B, Pan Z C, Wang B S, et al. Ultrasound-assisted extraction of bioactive alkaloids from *Phellodendri amurenensis* Cortex using deep eutectic solvent aqueous solutions[J]. *New J Chem*, 2020, 44(22): 9172-9178.
- [9] Shahida A S, Ali R, Molla A S, et al. Factors affecting the extraction of (poly) phenols from natural resources using deep eutectic solvents combined with ultrasound-assisted extraction[J]. *Crit Rev Anal Chem*, 2025, 55(1): 139-160.
- [10] 雷秋茹, 王晓军, 洪一楠, 等. 人参总皂苷超声辅助低共熔溶剂提取工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(10): 3426-3430.
- [11] 于德涵, 黎莉, 苏适. 天然低共熔溶剂提取黄酮类化合物的研究进展[J]. 食品工业科技, 2023, 44(24): 367-375.
- [12] 冯海燕, 孙耀冉, 陈硕, 等. 三白草总黄酮低共熔溶剂超声提取工艺优化[J]. 中成药, 2025, 47(6): 1811-1816.
- [13] 李洁, 石晓峰, 叶倩女, 等. Plackett-Burman设计结合Box-Behnken响应面法优化紫斑牡丹籽壳中低聚芪类和单萜苷类化合物的超声提取工艺[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 68-74.
- [14] 黄樱华, 李丹涛. Plackett-Burman试验法结合星点设计-响应面法优化侧柏叶的纯化工艺[J]. 中药材, 2020, 43(3): 682-686.
- [15] Kumar R, Flint-Garcia S, Salazar Vidal M N, et al. Optimization of polyphenol extraction from *Purple Corn Pericarp* using glycerol/lactic acid-based deep eutectic solvent in combination with ultrasound-assisted extraction[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 14(1): 9.
- [16] 王志远, 莫美, 张文楠, 等. 脊痛宁片醇沉工艺优化[J]. 中成药, 2025, 47(3): 745-753.
- [17] 杨洪飞, 卢雨菲, 葛婷婷, 等. 星点设计-效应面法优化超声

提取桂籽中三萜化合物的工艺研究[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2024, 38(3): 214-220.

[18] 严凌斌, 张祝兰, 陈洲琴, 等. 响应面法优化子囊霉素发酵工艺[J]. 化学与生物工程, 2022, 39(2): 32-36.

[19] 高玉萍, 杨秀芳, 苏小琴, 等. 基于 Plackett-Burman 及 Box-Behnken 的复合天然保鲜剂开发及应用[J]. 食品科技, 2023, 48(11): 239-245.

[20] 左蓓磊, 王唱唱, 周宁, 等. 基于 Box-Behnken 响应面法和 BP 神经网络的补骨脂磷脂提取工艺优化研究[J]. 中国

医院药学杂志, 2023, 43(6): 601-606.

[21] González-de-Peredo A V, Vázquez-Espinosa M, Espada-Bellido E, et al. Development of optimized ultrasound-assisted extraction methods for the recovery of total phenolic compounds and anthocyanins from onion bulbs[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(11): 1755.

[22] 辛彦利, 景彩芳, 王旭龙, 等. 基于 AHP-EWM 结合 Box-Behnken 响应面法优化六经头痛复方的提取工艺[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(6): 976-984.

仲景药物先煎理论探析

李明¹, 张颖¹, 王荣¹, 陶晓华^{2*}

(1. 济宁医学院中西医结合学院, 山东 济宁 272067; 2. 北京中医药大学中医学院, 北京 100488)

摘要: 先煎为仲景著作中常见的药物煎煮方法, 本文结合古今文献与现代研究对其进行阐释。结果显示, 仲景先煎的药物种类与现代临床差异较大; 增效减毒、和中护胃、改变药性、兼顾后下为药物先煎的主要原因; 煎汤代水法为仲景药物先煎时独特的方法, 适用于质轻量大、药性平和的药材; 中药的性能特点与主治病证的病机属性决定了药物的先煎时间。上述研究对保证方剂疗效、减少毒副作用、促进临床合理安全用药有重要意义, 可为其他古代经典名方的开发提供借鉴与参考。

关键词: 药物; 先煎; 仲景著作; 煎汤代水; 经典名方

中图分类号: R289

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1651-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.032

《伤寒论》为中医经典著作, 自成书以来, 研习者, 代不乏贤; 施用者, 屡起陈疴。仲景之方, 配伍严谨, 法度森严, 方后注解清晰明了, 对药物先煎、后下等煎煮方法的描述更是不厌其详、字字珠玉。先煎是指将药物首先煎煮一定时间后再与其他药物共煎的一种煎药技术, 为中药汤剂一大特色。现代临床中, 有毒中药与贝壳、矿石、角甲类等质地坚硬的中药为常见的先煎药物^[1]。

然翻阅《伤寒论》与《金匱要略》, 附子、石膏、龙骨、牡蛎等药物均未注明先煎。麻黄、葛根、茵陈、瓜蒌、酸枣仁、芦根、茯苓、栀子、蜀漆等药物则明确标示先煎, 但其机理较少探究, 操作流程较少提及。本文结合古今文献与现代研究, 对仲景著作中药物先煎的论述进行阐释, 以期为现代临床用药及经典名方开发提供一定的借鉴与参考。

1 先煎药物与方剂

在《伤寒论》与《金匱要略》中, 共有 17 种

药物在 50 首方剂中明确提及先煎, 常见先煎药物及代表方剂见表 1。先煎药物种类大多为无毒的植物, 麻黄为仲景常用药物, 共见于 29 个方剂中, 其中明确标示先煎去沫的有 22 个, 频次最高。

2 先煎机理

徐大椿在《医学源流论》^[2]中云: “煎药之法, 最宜深讲, 药之效不效, 全在乎此”。煎药之法为方剂取效的关键要素之一, 仲景药物先煎机理主要体现在以下 5 个方面。

2.1 先煎去毒, 防止烦呕 麻黄先煎去沫为历代本草与方剂学中的共识, 《肘后备急方》^[3]载: “用麻黄即去节, 先煮三五沸, 掠去沫后, 乃入余药”。《备急千金要方》^[4]云: “凡麻黄, 去节, 先别煮两三沸, 掠去沫, 更益水如本数, 乃纳余药, 不尔令人烦”。因此, 先煎、掠去沫为麻黄的特殊煎煮方式, 其目的是为了防止产生烦闷等副作用。《金匱玉函经·卷七》云: “凡煎药, 皆去沫, 沫浊

收稿日期: 2025-09-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(82305012); 国家语委科研项目(ZDA145-21); 山东省中医药科技项目(M20245101)

作者简介: 李明(1988—), 男, 博士, 讲师, 从事仲景杂病辨治规律研究

*通信作者: 陶晓华(1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事伤寒论六经辨治规律研究。E-mail: xhtao1963@126.com