

火钱保肝颗粒提取工艺优化

覃柳娇, 谢佳, 王一垚, 罗渝欢, 李业航, 曾大洋, 陈卫卫*, 谢谭芳*

(广西中医药大学药学院, 广西壮瑶药重点实验室, 广西高校中药制剂共性技术与研发重点实验室, 特色中药民族药广西高校工程研究中心, 广西南宁 530200)

摘要: 目的 优化火钱保肝颗粒提取工艺。方法 基于质量源于设计 (QbD) 理念, 以鞣花酸、总黄酮含量及干膏率为关键质量属性 (CQAs), 采用鱼骨图及失效模式与效应分析 (FMEA) 筛选潜在关键工艺参数 (pCPPs), AHP-CRITIC 混合加权法计算综合评分, 单因素试验结合 Plackett-Burman 设计筛选关键工艺参数 (CPPs), Box-Behnken 设计优化工艺参数范围, 建立设计空间。结果 选择乙醇体积分数、提取时间、提取次数作为 CPPs, 最优设计空间为提取溶剂倍数 14 倍, 乙醇体积分数 57%~70%, 提取时间 50~90 min, 提取次数 2 次。结论 火钱保肝颗粒提取工艺设计空间可靠, 工艺稳定可行, 可为该制剂后续工艺研究及质量控制提供参考。

关键词: 火钱保肝颗粒; 提取工艺; AHP-CRITIC 混合加权法; Box-Behnken 设计; 设计空间; 质量源于设计 (QbD)

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)04-1296-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.033

火钱保肝颗粒是基于壮医“解毒补气调虚”理论^[1]及中医“君臣佐使”配伍原则创立, 临床上用于治疗肝衰竭的壮瑶药制剂。中医认为“湿热”“毒”“瘀”是导致肝功能衰竭的根本病机^[2], 该制剂由白背三七、火炭母、拳卷地钱、美丽胡枝子、锡叶藤、犁头草、蝙蝠草、青钱柳 8 味常用壮瑶药组成, 具有疏肝解郁、清热化湿、消肿化瘀功效, 适用于抗乙型肝炎、抗肝损伤、抗肝纤维化^[3-6]。

质量源于设计 (QbD) 是一种系统化、科学性的用于药品研发生产的质控理念^[7], 通过理解关键工艺参数与关键质量属性之间的关系, 建立稳健的设计空间, 确保产品质量的一致性和可靠性, 近年来在中药复方制剂开发中得到有效应用^[8], 为解决其质量控制和工艺标准化难题提供了有效途径。本实验基于 QbD 理念, 以鞣花酸、总黄酮含量及干膏率为关键质量属性 (CQAs), 采用 AHP-CRITIC 混合加权法计算综合评分, 单因素试验结合 Plackett-Burman 设计筛选关键工艺参数 (CPPs), Box-Behnken 设计优化工艺参数范围, 建立设计空间, 确定各参数最佳操作范围, 以期为火

钱保肝颗粒后续开发生产及质量控制提供参考依据, 并提高该制剂临床用药安全性及有效性, 从而推动其他民族药合理利用。

1 材料

1.1 仪器 LC-2030 Plus 型高效液相色谱仪、UV-2600 型紫外-可见分光光度计 (日本岛津公司); SQP 型电子天平 [万分之一, 赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; RE-5205 型旋转蒸发器 (上海亚荣生化仪器厂); 101-2 型电热鼓风干燥箱 (北京科伟永兴仪器有限公司); DZTW 型电子调温电热套 (北京市永光明医疗仪器有限公司); UPH-IV-20TN 型超纯水仪 (四川优普超纯科技有限公司)。

1.2 试剂与药材 鞣花酸 (批号 MUST-20111705, 纯度 99.44%)、芦丁 (批号 MUST-24012304, 纯度 99.74%) 对照品均购自成都曼思特生物科技有限公司。白背三七、火炭母、拳卷地钱等 8 种药材均购自玉林市天物商贸有限公司, 经广西中医药大学宁小清正高级实验师鉴定为正品, 符合相关质量标准要求^[9-10]。甲醇 (批号 F24OBI211, 上海麦克林生化科技有限公司)、磷酸 (批号 2023091801,

收稿日期: 2025-12-14

基金项目: 广西壮瑶药重点实验室课题 (GXZYKF2023-04)

作者简介: 覃柳娇 (2001—), 女, 硕士在读, 从事药物新剂型、新制剂研究与开发工作。E-mail: 2022786020@qq.com

* 通信作者: 谢谭芳 (1984—), 女, 硕士, 副教授, 硕士生导师, 从事药物新剂型、新制剂研究与开发工作。E-mail: xietanfeng111@163.com

陈卫卫 (1969—), 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 从事药物新剂型、新制剂研究与开发工作。E-mail: weiweichen2012@sina.com

成都科隆化学试剂有限公司) 均为色谱纯; 其余试剂为分析纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 提取液制备 按3倍日处方量精密称取8种药材, 加入14倍量50%乙醇, 浸泡60 min, 回流提取2次, 每次60 min, 过滤, 合并滤液, 回收溶剂至无醇味, 冷却至室温后用50%乙醇定容至250 mL, 即得, 4℃保存。

2.2 CQAs选择 CQAs关系着产品质量稳健性, 是QbD理念的首要步骤, 通过将模糊的质量转化为具体、可测量的物理、化学、生物等指标, 从而对工艺性能和产品质量进行有效控制^[11]。本实验结合文献[12-15]报道及课题组前期药理活性研究, 选择鞣花酸、总黄酮含量及干膏率作为CQAs。

2.2.1 鞣花酸含量测定 采用HPLC法。

2.2.1.1 色谱条件 Inertsil ODS-3 色谱柱(5 μm, 4.6 mm×250 mm); 流动相甲醇-0.1%磷酸(38:62); 体积流量1.0 mL/min; 柱温35℃; 检测波长253 nm; 进样量10 μL。

2.2.1.2 对照品溶液制备 精密称取鞣花酸对照品适量, 乙醇溶解, 制成质量浓度为0.168 6 mg/mL的溶液, 即得。

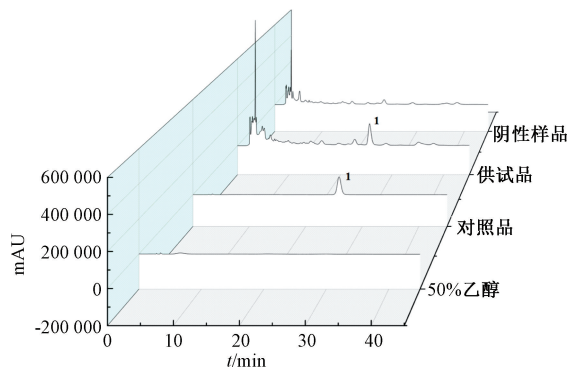
2.2.1.3 供试品溶液制备 精密吸取提取液1 mL, 乙醇定容至2 mL, 10 000 r/min离心5 min, 取上清液, 过滤, 即得。

2.2.1.4 阴性样品溶液制备 称取处方中除火炭母以外的药材, 按“2.1”项下方法制成提取液, 按“2.2.1.3”项下方法制备, 即得。

2.2.1.5 专属性试验 精密吸取50%乙醇及对照品、供试品、阴性样品溶液适量, 在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定, 结果见图1。由此可知, 阴性样品溶液对应保留时间处无鞣花酸色谱峰, 表明阴性无干扰, 该方法专属性良好。

2.2.1.6 线性关系考察 精密吸取对照品溶液适量, 乙醇稀释成6个质量浓度, 在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y)进行回归, 得方程为 $Y=92\,029\,532.463\,7X-58\,682.114\,5$ ($r=0.999\,7$), 在0.006 7~0.168 6 mg/mL范围内线性关系良好。

2.2.1.7 日内精密度试验 取“2.2.1.6”项下0.006 7、0.067 4、0.168 6 mg/mL对照品溶液适量, 同一天内在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定6次, 测得鞣花酸峰面积RSD分别为1.41%、0.31%、0.11%, 平均值为0.61%, 表明仪器日内



1. 鞣花酸

图1 鞣花酸HPLC色谱图

精密度良好。

2.2.1.8 稳定性试验 按“2.2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 于0、2、4、8、12、24 h在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得鞣花酸含量RSD为1.59%, 表明溶液在24 h内稳定性良好。

2.2.1.9 重复性试验 按“2.2.1.3”项下方法平行制备6份供试品溶液, 在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定, 测得鞣花酸含量RSD为1.08%, 表明该方法重复性良好。

2.2.1.10 加样回收率试验 精密吸取鞣花酸含量已知的提取液9份, 每份0.5 mL, 分别按50%、100%、150%水平加入对照品各3份, 按“2.2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.2.1.1”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 鞣花酸平均加样回收率为96.08%, RSD为2.68%。

2.2.2 总黄酮含量测定 采用分光光度法。

2.2.2.1 对照品溶液制备及显色 精密称取芦丁对照品适量, 50%乙醇溶解, 制成质量浓度为0.203 6 mg/mL的溶液, 即得。采用硝酸铝-亚硝酸钠法显色^[16], 即分别精密吸取对照品溶液1 mL、水9 mL, 置于25 mL量瓶中, 混匀, 加入1 mL 5%亚硝酸钠溶液, 摇匀, 静置6 min, 再加入1 mL 10%硝酸铝溶液, 摇匀, 静置6 min, 再加入10 mL 4%氢氧化钠溶液, 摇匀, 静置15 min, 纯水定容至刻度。

2.2.2.2 供试品溶液制备 精密吸取“2.1”项下提取液100 μL, 按“2.2.2.1”项下方法显色, 纯水定容至25 mL, 即得。

2.2.2.3 检测波长选择 在400~800 nm波长处分别对显色后对照品、供试品溶液进行扫描, 发现两者最大吸收波长均为511 nm, 故选择其作为检测波长。

2.2.2.4 线性关系考察 分别精密吸取对照品溶液2、3、4、5、6、7 mL, 置于25 mL量瓶中, 分

别精密加入 8、7、6、5、4、3 mL 水，混匀，按“2.2.2.1”项下方法显色，以相应试剂为空白对照，在 511 nm 波长处测定吸光度。以吸光度为纵坐标 (A)，对照品质量浓度为横坐标 (X) 进行回归，得方程为 $A = 12.665X - 0.0045 (r = 0.9997)$ ，在 0.0163~0.0570 mg/mL 范围内线性关系良好。

2.2.2.5 日内精密度试验 分别精密吸取芦丁对照品 2、4、7 mL，置于 25 mL 量瓶中，分别精密加入 8、6、3 mL 水，混匀，按“2.2.2.1”项下方法显色，同一天内测定 6 次吸光度，测得其 RSD 分别为 0.23%、0.20%、0.09%，平均值为 0.17%，表明仪器日内精密度良好。

2.2.2.6 稳定性试验 按“2.2.2.2”项下方法制备供试品溶液，每隔 10 min 测定 1 次吸光度，测得总黄酮含量 RSD 为 2.15%，表明溶液在 60 min 内稳定性良好。

2.2.2.7 重复性试验 按“2.2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，测定吸光度，测得总黄酮含量 RSD 为 1.35%，表明该方法重复性良好。

2.2.2.8 加样回收率试验 精密吸取总黄酮含量已知的提取液 9 份，每份 50 μL，分别按 50%、100%、150% 水平加入对照品各 3 份，按“2.2.2.2”项下方法显色，测定吸光度，计算回收率。结果，总黄酮平均加样回收率为 99.10%，RSD

为 2.91%。

2.2.3 干膏率测定 精密吸取提取液 25 mL，置于干燥至恒重的蒸发皿中，水浴蒸干，在 105 °C 烘箱中干燥至恒定质量，转移到干燥器中冷却至室温，迅速精密称定质量，计算干膏率，公式为干膏率 = $[(\text{干膏质量}/\text{药材质量}) \times \text{稀释倍数} \times] 100\%$ 。

2.3 CPPs 确定 从药材、溶剂、提取、滤过 4 个方面出发，初步确定提取工艺 pCPPs，绘制鱼骨图，见图 2。再采用 FMEA 对 pCPPs 进行风险评估，通过计算风险优先系数 (RPN)^[17] 来量化评估各类故障发生的风险程度，公式为 $RPN = S \times O \times D$ ，其中 S 为风险严重度，O 为风险发生频度，D 为风险检测度，各因素取值范围设定为 1~3，结果见表 1。结合文献 [18-19] 报道、实际生产经验及 RPN 结果，选择部分中高风险因素提取溶剂、提取溶剂倍数、提取时间、提取次数作为 CPPs 进行后续考察。

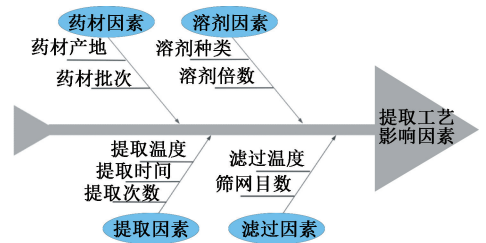


图 2 提取工艺风险因素鱼骨图

表 1 提取工艺潜在 CPPs 风险评估结果

类别	因素	S	O	D	RPN	依据
药材因素	药材产地	3	1	1	3	本研究采用同一批次中药饮片, 风险较小
	药材批次	3	1	1	3	
溶剂因素	溶剂种类	3	3	2	18	本研究使用同套提取设备, 分析人员固定, 溶剂、提取条件可控性强, 且因素对评价指标具有影响, 风险高
	溶剂倍数	2	2	2	8	
提取因素	提取温度	2	2	1	4	
	提取时间	3	3	2	18	
	提取次数	3	3	1	9	
滤过因素	滤过温度	1	1	2	2	本研究采用趁热过滤方式, 固定使用 200 目筛网过滤
	筛网目数	1	1	1	1	

2.4 单因素试验

2.4.1 评价指标权重确定

2.4.1.1 AHP 法 根据研究者经验结合文献 [20] 报道，确定 CQAs 优先顺序为鞣花酸含量 = 总黄酮含量 > 干膏率，建立判断矩阵，见表 2。再参照文献 [21] 报道，测得鞣花酸、总黄酮含量及干膏率权重系数分别为 0.428 6、0.428 6、0.142 8，CR (CI=0.001, RI=0.525, CR=CI/RI) 为 0.001，显著低于阈值 0.1，通过一致性检验，

表明权重分配合理有效。

表 2 各评价指标两两比较优先判断矩阵

评价指标	鞣花酸含量	总黄酮含量	干膏率
鞣花酸含量	1	1	3
总黄酮含量	1	1	3
干膏率	1/3	1/3	1

注：1 表示 2 个评价指标相比具有相同重要性，3 表示 2 个评价指标相比前者比后者稍微重要，倒数表示 2 个评价指标相反进行比较。

2.4.1.2 CRITIC 法 参照文献 [21] 报道对数据

进行标准化处理, 公式为标准化转化值=(实测值-最小值)/(最大值-最小值), 计算权重。

2.4.1.3 AHP-CRITIC 混合加权法 分别按“2.4.1.1”“2.4.1.2”项下方法计算权重系数 $W_{AHP_{ij}}$ 、 $W_{CRITIC_{ij}}$, 按公式 $W_{AHP-CRITIC} = W_{AHP_{ij}}W_{CRITIC_{ij}} / \sum W_{AHP_{ij}}W_{CRITIC_{ij}}$ 计算综合权重 $W_{AHP-CRITIC}$, 再计算 OD 值, 公式为 OD 值=鞣花酸实测含量/鞣花酸最高含量×鞣花酸含量权重系数+总黄酮实测含量/总黄酮最高含量×总黄酮含量权重系数+实测干膏率/最高干膏率×干膏率权重系数。

2.4.2 提取溶剂考察 称取 3 倍日处方量药材, 分别加入 14 倍量水、40% 乙醇、50% 乙醇、60% 乙醇、70% 乙醇、80% 乙醇浸泡 60 min, 回流提取 2 次, 每次 60 min, 过滤, 合并提取液, 回收溶剂至无醇味, 冷却至室温, 相应溶剂定容至 250 mL, 结果见图 3A。由此可知, 醇提取后鞣花酸含量高于水提取; 以 60% 乙醇提取时, OD 值达到最大值, 但乙醇体积分数进一步增加后两者呈降低趋势, 故最终确定为 60% 乙醇。

2.4.3 提取溶剂倍数考察 称取 3 倍日处方量药材, 分别加入 12、14、16、18、20、22 倍 60% 乙醇浸泡 60 min, 回流提取 2 次, 每次 60 min, 过滤, 合并提取液, 回收溶剂至无醇味, 冷却至室温, 60% 乙醇定容至 250 mL, 结果见图 3B。由此可知, 提取溶剂倍数为 14 倍时 OD 值达到最大值, 故最终确定为 14 倍。

2.4.4 提取时间考察 称取 3 倍日处方量药材, 加入 14 倍 60% 乙醇浸泡 60 min, 回流提取 2 次, 每次分别为 30、60、90、120、150 min, 过滤, 合并提取液, 回收溶剂至无醇味, 冷却至室温, 60% 乙醇定容至 250 mL, 结果见图 3C。由此可知, 随着提取时间延长, OD 值先升高后降低, 为 60 min 时达到最大值, 90 min 后呈降低趋势, 故最终确定为 60 min。

2.4.5 提取次数考察 称取 3 倍日处方量药材, 加入 14 倍 60% 乙醇浸泡 60 min, 分别回流提取 1、2、3 次, 每次 60 min, 过滤, 合并提取液, 回收溶剂至无醇味, 冷却至室温, 60% 乙醇定容至 250 mL, 结果见图 3D。由此可知, 随着提取次数增加, OD 值升高。

2.5 Plackett-Burman 设计 在单因素试验基础上, 以乙醇体积分数 (A)、提取溶剂倍数 (B)、提取时间 (C)、提取次数 (D) 为影响因素, OD 值 (鞣花酸、总黄酮含量及干膏率权重系数分别为

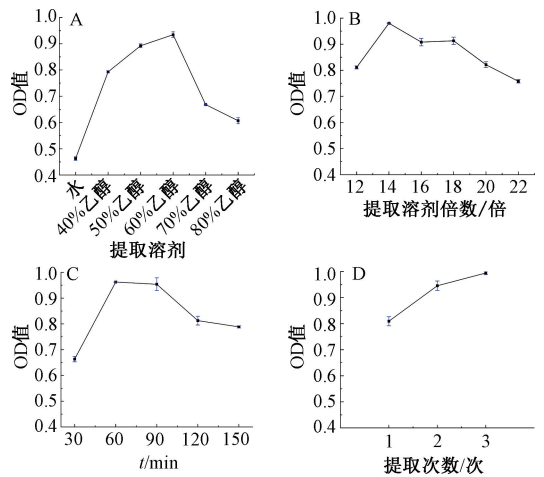


图 3 单因素试验结果 (n=3)

0.580 1、0.302 1、0.117 8) 为评价指标, 采用 Design-Expert 13 软件设计方案, 因素水平见表 3, 结果见表 4。

表 3 Plackett-Burman 设计因素水平

因素	水平	
	-1	1
A 乙醇体积分数/%	40	50
B 提取溶剂倍数/倍	12	14
C 提取时间/min	30	60
D 提取次数/次	1	2

表 4 Plackett-Burman 设计结果

试验号	影响因素				评价指标			OD 值
	A	B	C	D	鞣花酸含量/ (mg·g ⁻¹)	总黄酮含量/ (mg·g ⁻¹)	干膏率/ %	
1	-1	1	1	-1	0.374 8	17.922 3	11.472 7	0.895 8
2	1	-1	-1	-1	0.202 9	14.176 8	10.330 9	0.574 9
3	-1	-1	-1	1	0.311 5	22.256 0	11.970 1	0.854 0
4	-1	-1	1	-1	0.124 3	18.144 0	12.115 1	0.5165
5	-1	-1	-1	-1	0.152 1	14.677 7	9.371 5	0.493 8
6	1	1	1	-1	0.098 4	18.461 6	11.658 8	0.4761
7	1	-1	1	1	0.236 3	13.668 1	8.308 2	0.602 6
8	1	-1	1	1	0.264 4	13.220 4	8.144 3	0.639 4
9	1	1	-1	-1	0.319 1	14.535 2	9.321 8	0.750 2
10	-1	1	1	1	0.141 1	25.310 0	13.277 6	0.638 3
11	-1	1	-1	1	0.292 7	22.853 9	11.849 4	0.830 9
12	1	1	-1	1	0.150 8	12.400 6	8.270 7	0.454 8

通过 Design-Expert 13 软件对表数据进行二次多元回归拟合, 得方程为 OD 值 = 0.643 9 + 0.118 2A + 0.025 2B + 0.046 4C + 0.058 0D (r = 0.958 2, r_{adj} = 0.933 5), 方差分析见表 5, 帕累托图见图 4。由此可知, 模型 P < 0.01, 具有高度显著性; 因素 A、C、D 有显著或极显著影响 (P < 0.05, P < 0.01), B 无显著影响 (P > 0.05); 各因素影响程度依次为 A > D > C > B, 其中前三者可作为

CPPs。同时，设定提取溶剂倍数为14倍，不再进行后续优化。

表5 Plackett-Burman 设计方差分析结果

因素	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
模型	0.241 5	4	19.63	0.000 7
A	0.167 7	1	54.51	0.000 2
B	0.007 6	1	2.49	0.158 9
C	0.025 8	1	8.40	0.023 0
D	0.040 4	1	13.12	0.008 5
残差	0.021 5	7	—	—
总离差	0.263 1	11	—	—

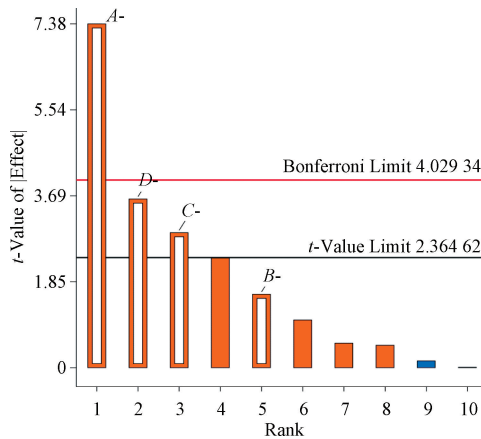


图4 Plackett-Burman 设计帕累托图

2.6 Box-Behnken 设计 在单因素试验、Plackett-Burman 设计基础上，选择乙醇体积分数 (A)、提取时间 (B)、提取次数 (C) 为 CPPs，OD 值 (鞣花酸、总黄酮含量及干膏率权重系数分别为 0.595 8、0.307 3、0.096 9) 为评价指标，采用 Design-Expert 13 软件设计方案，因素水平见表 6，结果见表 7。

表6 Box-Behnken 设计因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
A 乙醇体积分数/%	50	60	70
B 提取时间/min	30	60	90
C 提取次数/次	1	2	3

将表 7 数据导入 Design-Expert 13 软件进行二次多元回归拟合，得方程为 $OD = 0.825 4 + 0.060 4A + 0.022 5B + 0.081 2C + 0.004 3AB - 0.014 2AC - 0.008 9BC - 0.086 0A^2 - 0.025 4B^2 - 0.093 2C^2$ ($r = 0.972 0$, $r_{adj} = 0.934 7$)，方差分析见表 8。由此可知，模型 $P < 0.01$ ，具有高度显著性；失拟项 $P > 0.05$ ，表明模型预测性良好；因素 A、C、 A^2 、 C^2 有极显著影响 ($P < 0.01$)，其余因素无显著影响 ($P > 0.05$)；各因素影响程度依次为 $C > A > B$ 。响应面分析见图 5~7。

表7 Box-Behnken 设计结果

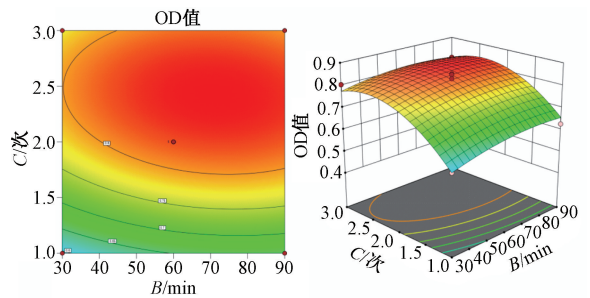
试验号	影响因素			评价指标			
	A	B	C	鞣花酸含量/(mg·g ⁻¹)	总黄酮含量/(mg·g ⁻¹)	干膏率/%	OD 值
1	-1	-1	0	0.198 2	21.255 6	11.65	0.601 0
2	1	-1	0	0.361 2	13.940 8	9.01	0.753 4
3	-1	1	0	0.175 8	29.683 5	13.34	0.666 0
4	1	1	0	0.393 8	16.181 2	10.39	0.835 5
5	-1	0	-1	0.186 2	17.183 7	9.49	0.525 5
6	1	0	-1	0.304 9	11.623 1	7.60	0.634 5
7	-1	0	1	0.205 5	26.910 1	13.94	0.686 4
8	1	0	1	0.316 1	18.015 3	10.61	0.738 4
9	0	-1	-1	0.267 4	13.126 7	7.62	0.593 5
10	0	1	-1	0.260 4	16.555 5	8.96	0.627 6
11	0	-1	1	0.297 2	25.730 8	12.65	0.803 9
12	0	1	1	0.284 8	26.545 3	13.90	0.802 3
13	0	0	0	0.331 6	21.575 0	11.93	0.807 9
14	0	0	0	0.362 1	21.209 7	12.10	0.851 6
15	0	0	0	0.311 5	22.345 0	12.36	0.788 6
16	0	0	0	0.348 2	22.853 5	12.22	0.848 4
17	0	0	0	0.361 5	19.648 2	11.53	0.830 5

2.7 设计空间建立 根据 Box-Behnken 设计结果，采用 Design-Expert 13 软件设定综合评分 $\geq 0.729 1$ 为优化目标，建立提取工艺设计空间，同时为了避免设计空间边缘的不确定性，引入 $\alpha = 0.05$ 的置信区间^[22]，结果见图 8。另外，由于所得设计空间不规则，为了方便实际生产，降低操作风险，将各

项参数均取整数，同时考虑到经济效益与能源消耗，固定提取次数 2 次。最终确定，最优设计空间为提取溶剂倍数 14 倍，乙醇体积分数 57%~70%，提取时间 50~90 min，提取次数 2 次，即图 8 红色框线内部分。

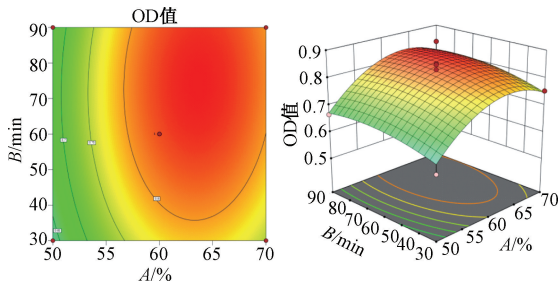
表8 Box-Behnken 设计方差分析结果

因素	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
模型	0.164 0	9	13.30	0.001 3
A	0.029 2	1	21.29	0.002 4
B	0.004 0	1	2.95	0.129 8
C	0.052 8	1	38.55	0.000 4
AB	0.000 1	1	0.053 4	0.823 8
AC	0.000 8	1	0.591 8	0.466 9
BC	0.000 3	1	0.232 6	0.644 3
A ²	0.031 2	1	22.74	0.002 0
B ²	0.002 7	1	1.98	0.202 0
C ²	0.036 5	1	26.68	0.001 3
残差	0.006 7	3	3.07	0.153 2
纯误差	0.002 9	4	—	—
总离差	0.173 5	16	—	—



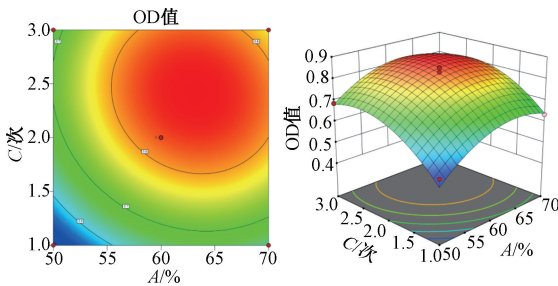
注：B、C 分别为提取时间、提取次数。左图为等高线图，右图为三维曲面图。

图7 提取时间、提取次数响应面图



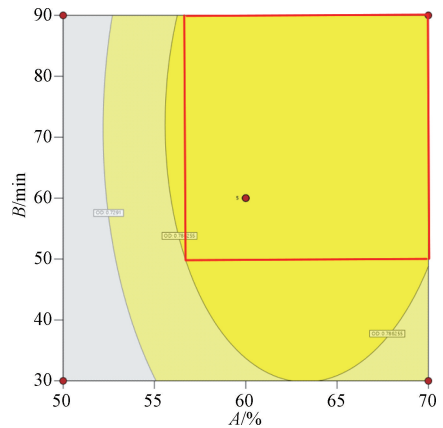
注：A、B 分别为乙醇体积分数、提取时间。左图为等高线图，右图为三维曲面图。

图5 乙醇体积分数、提取时间响应面图



注：A、C 分别为乙醇体积分数、提取次数。左图为等高线图，右图为三维曲面图。

图6 乙醇体积分数、提取次数响应面图



注：A、B 分别为乙醇体积分数、提取时间。暗黄色区域为置信区间设计空间边界，亮黄色区域为优化后设计空间。

图8 提取工艺设计空间

再随机选取设计空间内外各 2 个点进行验证试验，平行 3 次，结果见表 9。由此可知，1、2 号（空间内）试验点综合评分均符合优化目标值，而 3、4 号（空间外）均未达到目标值，表明该设计空间可靠，在上述参数范围内操作能有效保证提取达到预期效果。

表9 验证试验结果 (n=4)

试验号	乙醇体积分数/%	提取时间/min	鞣花酸含量/(mg·g ⁻¹)	总黄酮含量/(mg·g ⁻¹)	干膏率/%	OD 值
1(空间内)	60	80	0.348 1	26.920 6	12.79	0.894 3
2(空间内)	60	60	0.327 5	28.825 4	12.72	0.882 4
3(空间外)	55	40	0.241 8	25.950 9	12.33	0.720 1
4(空间外)	50	50	0.199 9	28.845 8	13.31	0.693 6

3 讨论与结论

火钱保肝颗粒中白背三七为君药，疏肝解郁；火炭母、拳卷地钱、蝙蝠草和美丽胡枝子为臣药，清热除湿；锡叶藤、青钱柳和犁头草为佐药，消肿化痰。另外，火钱保肝颗粒中君药白背三七所含成分与多味药材相同，在含量测定中存在阴性干扰，

不适宜作为质量控制指标；总黄酮^[5,12]及臣药火炭母中的鞣花酸^[9-11]是该制剂发挥抗肝损伤作用的主要有效成分，故将其作为指标成分具有合理性。

本实验考察提取溶剂种类时发现，鞣花酸及黄酮类成分在乙醇中的溶解度较高，故在提取工艺优化中选择醇提取，并考察不同体积分数乙醇的影

响。同时,考虑到工业生产过程中提取次数很少有超过3次,为了节省能源,本实验将其固定在1~3次进行考察。

综上所述,本实验基于QbD理念,通过鱼骨图、FMEA确定CPPs,单因素试验、Plackett-Burman设计、Box-Behnken设计等结合AHP-CRITIC混合加权法优化火钱保肝颗粒提取工艺,并建立该制剂设计空间,从而由1个固定值扩大到某个符合要求的参数范围,为其后续开发生产及质量控制提供了参考依据。

参考文献:

[1] 刘永顺,阮清发.基于康氏疫郁理论治疗慢加(亚)急性肝衰竭后肝纤维化经验[J].中医药临床杂志,2024,36(11):2140-2143.

[2] 吴凤兰,毛德文,王明刚,等.基于“湿毒瘀”病机理论探讨细胞焦亡在肝衰竭免疫炎症发病机制中的作用[J].辽宁中医杂志,2024,51(10):8-11.

[3] 高雅,朱华.火炭母醇提物对大鼠急性肝损伤的保护作用研究[J].华西药学杂志,2012,27(3):283-284.

[4] 杨雯琪,朱华,罗静,等.蝙蝠草醇提物对D-GalN/LPS所致小鼠急性肝功能衰竭的影响[J].中成药,2023,45(6):2002-2006.

[5] 梁爽,朱华,黄健军,等.拳卷地钱总黄酮抗小鼠肝纤维化的作用及机制研究[J].中国药房,2021,32(19):2363-2370.

[6] 李平凤,黎理,谢凤凤,等.拳卷地钱乙醇提取物HPLC指纹图谱与其抗急性肝损伤的谱效关系[J].中成药,2021,43(2):524-527.

[7] 皮桐昊,代英辉,王东凯.质量源于设计在制剂设计中的应用研究进展[J].中国药剂学杂志(网络版),2022,20(4):129-138.

[8] 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.

[9] 广西壮族自治区药品监督管理局.广西壮族自治区瑶药材质量标准(第二卷)[S].南宁:广西科学技术出版社,2022:92;103;139;252.

[10] 广西壮族自治区药品监督管理局.广西壮药质量标准(第二卷)[S].南宁:广西科学技术出版社,2011:307.

[11] 张凯旋,蒋建兰,孙露,等.QbD理念在苦参总碱提取工艺优化中的应用[J].中药材,2019,42(8):1871-1875.

[12] 徐璐,李伟,陈淑仪,等.鞣花酸的护肝作用及机制研究进展[J].中国食品添加剂,2023,34(3):321-332.

[13] 郝志清,谢婧,李丽华.鞣花酸对纳米二氧化钛颗粒诱导肝损伤的保护作用及其机制[J].遵义医科大学学报,2024,47(6):577-586.

[14] 谢凤凤,朱华.火炭母化学成分及药理作用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(4):182-192.

[15] 叶馨源,吴建明,杨杰,等.白背三七化学成分及代表性成分质谱裂解特征的研究进展[J].中草药,2021,52(21):6687-6700.

[16] 黄潇,刘婧,彭水梅,等.响应面法优化栀子中总多酚、总黄酮的提取工艺[J].中国药房,2017,28(28):3964-3968.

[17] 管敏,施敏.基于质量源于设计(QbD)理念的滋肾通胶囊醇提工艺质量控制研究[J].现代中药研究与实践,2021,35(6):57-63.

[18] 陆慧玲,邹苏兰,郭志华,等.失效模式分析结合Box-Behnken优化大孔吸附树脂分离纯化益心泰总皂苷工艺[J].中国新药杂志,2023,32(1):57-64.

[19] 姜慧洁,黄薇,胡林水,等.基于质量源于设计(QbD)理念的延胡索醇提工艺质量控制研究[J].中草药,2020,51(2):372-380.

[20] 王强,张湛,杨彬,等.基于AHP-CRITIC混合加权法的正交试验优选神气汤提取工艺[J].中国药业,2021,30(19):51-55.

[21] 谢谭芳,何结思,程哲,等.滇桂艾纳香配方颗粒喷雾干燥工艺的优化[J].中成药,2022,44(5):1575-1579.

[22] 苏畅,耿阳丽,牛晓静,等.益元补气方提取工艺设计空间优化[J].中成药,2025,47(6):1804-1810.