

- [12] 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.
- [13] 张卫青, 梁伟, 郭洪位, 等. 复方产乳灵颗粒成型工艺优化及其吸湿性研究[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2537-2541.
- [14] 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.
- [15] 吴佳骏, 崔宏艳, 练海应, 等. 黄芩滑石颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(9): 3088-3092.
- [16] 刘杨, 顾晋亿, 沈小宽, 等. 黄芪桂枝五物汤复方颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(2): 569-573.
- [17] 陈琪, 王晓丽, 郭勇, 等. 黄连汤颗粒成型工艺优化及其质量一致性评价[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1313-1318.
- [18] Raymond C R, Paul J S, Marian E Q. Handbook of pharmaceutical excipients[M]. Sixth Edition. London: Pharmaceutical Press, 2009.
- [19] European Pharmacopeia. Dosage forms monographs[S]. 2013.
- [20] 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.
- [21] 曲馨, 张尚智, 薄双琴, 等. 金蕾颗粒成型工艺优化及其物理指纹图谱建立[J]. 中成药, 2023, 45(2): 535-539.
- [22] 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.
- [23] 江婷, 季巧遇, 潘浩敏, 等. 基于确定性筛选设计优化五味消毒饮多成分定量指纹图谱[J]. 中成药, 2023, 45(8): 2680-2686.
- [24] 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.
- [25] 吴玉琼, 金永新, 张红梅, 等. 健脾通气无糖颗粒制备工艺的优化及质量控制[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2788-2793.

肉桂、干姜挥发油提取、包合工艺优化

吴延烧¹, 苏畅², 耿阳丽², 段晓颖¹, 牛晓静^{1*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

摘要: 目的 优化肉桂、干姜挥发油提取、包合工艺。方法 基于质量源于设计(QbD)理念, 以加水量、浸泡时间、提取时间、投料比(挥发油、 β -环糊精)、包合温度、包合时间作为关键工艺参数(CPPs), 挥发油提取率、肉桂醛含量、柠檬醛含量、挥发油包合率、包合物得率、包合物含油率作为关键质量属性(CQAs), 正交试验结合层次分析法-熵权法(AHP-EWM)优化提取、包合工艺, 建立反向传播人工神经网络(BP-ANN), 通过TLC、显微鉴别、红外光谱、差示扫描量热对包合物进行表征。结果 最佳提取工艺为BP-ANN所得, 即加水量9.8倍, 浸泡时间48 min, 提取时间5 h, 综合评分为97.52分。最佳包合工艺为正交试验所得, 即投料比1:6, 包合温度40℃, 包合时间3 h, 综合评分为97.62分。包合物已成功形成。结论 上述方法稳定可行, 可为后期肉桂、干姜挥发油相关制剂的开发与生产奠定基础。

关键词: 肉桂; 干姜; 挥发油; 提取工艺; 包合工艺; 正交试验; 层次分析法-熵权法(AHP-EWM); 反向传播人工神经网络(BP-ANN)

中图分类号: R284.2; R943

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)03-0754-09

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.007

Optimization of extraction and inclusion process for volatile oils from *Cinnamomi Cortex* and *Zingiberis Rhizoma*

WU Yan-rao¹, SU Chang², GENG Yang-li², DUAN Xiao-ying¹, NIU Xiao-jing^{1*}

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

收稿日期: 2025-09-12

基金项目: 国家中医药管理局2022年度张仲景传承与创新专项项目(GZY-KJS-2022-046-2); 河南省中医药科学研究专项课题(2024ZY2021)

作者简介: 吴延烧(1989—), 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为中药制剂及其质量控制。E-mail: wuyan19890212@126.com

*通信作者: 牛晓静(1983—), 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药制剂及其质量控制。E-mail: niuxiaojing314@163.com

KEY WORDS: *Cinnamomi Cortex*; *Zingiberis Rhizoma*; volatile oils; extraction process; inclusion process; orthogonal test; analytic hierarchy process-entropy weight method (AHP-EWM); backpropagation artificial neural network (BP-ANN)

肉桂-干姜是《药性论》《名医别录》《医学启源》等中医古籍中常用的温里散寒药对^[1],前者主要含挥发油、黄酮等成分,具有散寒止痛、补火助阳等功效^[2-3];后者主要含挥发油、姜辣素等成分,具有温中散寒、回阳通脉等功效^[2,4]。上述2味中药的配伍体现了中医“温阳散寒、气血同治”的核心理念,在历代方剂中灵活应用,是治疗虚寒证的重要药对。

质量源于设计(QbD)作为先进的质量控制理念,通过实验设计来确定关键工艺参数(CPPs)等变量,从而使产品质量符合预期^[5-7]。实施QbD的关键在于通过数学模型来系统描述配方、CPPs与关键质量属性(CQAs)之间复杂的多维关系与交互作用,并以此为基础构建科学的设计空间和相应的质量控制策略。层次分析法-熵权法(AHP-EWM)兼顾主客观因素,使结果更准确合理^[8-9]。正交试验可建立自变量与因变量之间的定量关系,但只能优化设定水平组合,具有局限性,而反向传播人工神经网络(BP-ANN)是按误差逆传播算法训练的多层前馈网络,具有处理高度非线性的能力,可通过自主学习来寻找大范围内最佳方案^[10-11]。因此,本实验基于QbD理念,先优化肉桂、干姜挥发油提取工艺,并采用β-环糊精对该类成分进行包合,以期提高其在储存过程中的稳定性^[12-14],再采用正交试验和BP-ANN处理数据,AHP-EWM计算综合评分,优化包合工艺,最后选择较优模型用于实际生产,以期为后续相关制剂开发及工业化生产提供参考。

1 材料

1.1 仪器 气相色谱仪(型号Agilent 7890A)、自动进样器(型号G4513A)、HP-5色谱柱(型号J&W GC Columns, 30 m×0.32 mm×0.25 μm)(美国Agilent公司);电子天平(型号BSA224S-CW,德国Sartorius公司);偏光显微镜(型号DM1000,德国Leica公司);电子分析天平(型号XS105DU)、差示扫描量热仪(型号DSC1)(瑞士Mettler-Toledo公司);薄层成像仪(型号TLC Visualizer 2,瑞士CAMAG公司);傅里叶红外光谱仪(型号Nicolet IS10,美国Thermo Fisher Scientific);多头磁力搅拌器(型号HJ-28,金坛区西城新瑞仪器厂);调

温型电热套(北京科伟永兴仪器有限公司)。

1.2 试剂与药材 肉桂(批号2312141)、干姜(批号2212231)均购于安徽普仁中药饮片有限公司,经河南中医药大学第一附属医院施钧瀚副主任药师鉴定为正品,符合2020年版《中国药典》一部要求。肉桂醛(批号B16N10C102990,纯度≥98%)、柠檬醛(批号A03LB211275,纯度≥95%)对照品均购于上海源叶生物科技有限公司;β-环糊精(批号7585399)购于上海麦克林生化科技有限公司。无水乙醇、石油醚(60~90℃)、乙酸乙酯、三氯甲烷均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 CPPs、CQAs 筛选 基于QbD理念。

2.1.1 CQAs 依据肉桂、干姜所含挥发油的特性及挥发油的提取特点^[6,15],以挥发油提取率、肉桂醛含量、柠檬醛含量为CQAs。

2.1.2 CPPs 根据课题组前期报道^[6,15],以鱼骨图为风险辨识工具,采用失效模型与效应分析法(FMEA)和风险优先数(RPN)对影响挥发油提取的环境、设备、饮片、提取条件等因素的风险程度进行分析,公式为 $RPN=S \times O \times D$,其中 S 为严重程度, O 为发生频度, D 为检测难易程度,鱼骨图见图1,结果见表1。RPN值>10为高风险因素,即为CPPs,故本实验将浸泡时间、加水倍数、提取时间作为CPPs。

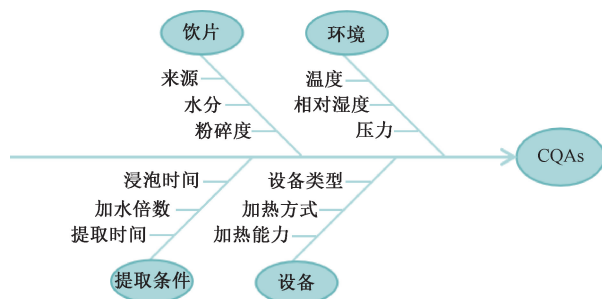


图1 挥发油提取风险因素鱼骨图

Fig. 1 Fishbone diagram of risk factors for volatile oils extraction

2.2 挥发油提取及得率测定 称取肉桂、干姜适量,按照2020年版《中国药典》及文献[16]报道提取挥发油,计算得率,公式为得率=(挥发油体积/饮片质量)×100%。

表 1 挥发油提取 CPPs 风险评估结果

Tab. 1 Results for risk assessment of CPPs for volatile oils extraction

类别	参数	S	O	D	RPN	RPN 等级	说明
环境	温度	2	1	1	2	低	同一实验室,相同实验环境,风险低
	相对湿度	2	1	1	2	低	
	压力	2	1	1	2	低	
设备	设备类型	2	2	1	4	低	采用相同设备,风险较低
	加热方式	2	2	1	4	低	
	加热能力	3	2	1	6	低	
饮片	来源	3	1	1	3	低	所用饮片均为同一批次,均不粉碎,风险较低
	水分	2	2	1	4	低	
	粉碎度	3	2	1	6	低	
提取条件	浸泡时间	3	2	2	12	高	提取条件对药材有效成分溶出的影响较大,风险较高
	加水倍数	4	3	1	12	高	
	提取时间	4	4	1	16	高	

2.3 肉桂醛、柠檬醛含量测定 采用 GC 法。

2.3.1 色谱条件 HP-5 色谱柱 (30 m×0.32 mm, 0.25 μm); 进样口温度 280 ℃; 检测器温度 280 ℃; 氢火焰离子化检测器 (FID); 程序升温 (初始 70 ℃, 保持 5 min, 以 15 ℃/min 升至 200 ℃, 保持 1 min); 载气氮气, 体积流量 1 mL/min; 进样方式分流, 分流比 10:1; 进样量 1 μL。

2.3.2 溶液制备

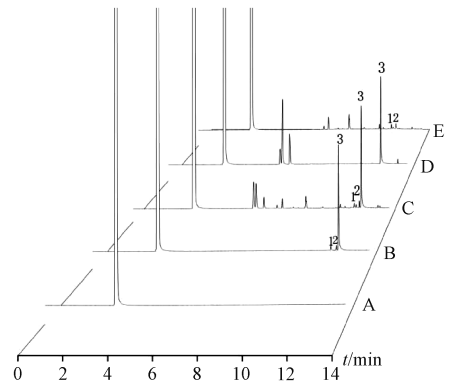
2.3.2.1 对照品溶液 精密称取肉桂醛、柠檬醛对照品适量, 无水乙醇定容, 制成质量浓度分别为 94.65、35.34 mg/mL 的储备液, 精密吸取适量, 置于同一量瓶中, 无水乙醇稀释, 即得 (两者质量浓度分别为 2.271 6、0.155 5 mg/mL)。

2.3.2.2 供试品溶液 精密吸取挥发油 10 μL, 置于 5 mL 量瓶中, 无水乙醇定容, 摇匀, 即得。

2.3.2.3 阴性样品溶液 按“2.2”项下方法分别提取缺肉桂、缺干姜的挥发油, 按“2.3.2.2”项下方法制备, 即得。

2.3.3 专属性试验 取空白溶剂 (无水乙醇) 及“2.3.2”项下溶液适量, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 结果见图 2。由此可知, 各成分色谱峰分离度理想 ($R>1.5$), 空白溶剂及阴性样品均无干扰, 表明该方法专属性良好。

2.3.4 线性关系考察 取对照品溶液适量, 无水乙醇依次稀释 1、2、3、4、5 倍, 得到系列质量浓度溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进行测定。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, 得柠檬醛方程为 $Y = 877.49X -$



注: A~E 分别为空白溶剂、对照品、供试品、缺干姜阴性样品、缺肉桂阴性样品。

1~2. 柠檬醛 3. 肉桂醛

1-2. citral 3. cinnamaldehyde

图 2 各成分 GC 色谱图

Fig. 2 GC chromatograms of various constituents

7.51 ($r = 0.999 2$), 线性范围 0.031 1~0.155 5 mg/mL; 肉桂醛方程为 $Y = 716.43X - 41.814$ ($r = 0.999 7$), 线性范围 0.454 3~2.271 6 mg/mL。

2.3.5 精密度试验 取供试品溶液 (5 号) 适量, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得柠檬醛、肉桂醛峰面积 RSD 分别为 0.95%、0.69%, 表明仪器精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 取 5 号样品适量, 按“2.3.2.2”项下方法制备供试品溶液, 室温下于 0、2、4、6、8、10、12、24 h 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 测得柠檬醛、肉桂醛峰面积 RSD 分别为 2.15%、0.91%, 表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.7 重复性试验 取供试品溶液 (5 号) 6 份,

在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，测得柠檬醛、肉桂醛含量 RSD 分别为 1.26%、2.36%，表明该方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率试验 精密吸取同一份挥发油(5号) 5 μL，平行6份，精密加入 1.1 mL “2.3.2”项下对照品溶液，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，柠檬醛、肉桂醛平均加样回收率分别为 96.40%、103.74%，RSD 分别为 2.70%、2.40%。

2.4 权重计算 参照文献 [8-9] 报道。

2.4.1 层次分析法 (AHP) 确定各评价指标优先顺序为挥发油提取率>肉桂醛含量>柠檬醛含量，构建判断矩阵，见表 2。最终确定，上述 3 个评价指标权重系数 A_i 分别为 0.539 0、0.297 3、0.163 8，一致性比率因子 (CR) = 0.009 < 0.10，通过一致性检验，表明所得权重系数有效。

表 2 各评价指标判断矩阵

Tab. 2 Judgment matrices for various evaluation indices

评价指标	挥发油提取率	肉桂醛含量	柠檬醛含量
挥发油提取率	1	2	3
肉桂醛含量	1/2	1	2
柠檬醛含量	1/3	1/2	1

2.4.2 熵权法 (EWM) 先通过 SPSSPRO 软件对数据进行标准化处理，再采用 EWM 进行客观分析，测得挥发油提取率、肉桂醛含量、柠檬醛含量权重系数 S_i 分别为 0.356 1、0.385 9、0.258 0。

表 3 提取工艺正交试验设计与结果

Tab. 3 Design and results for orthogonal test of extraction process

试验号	A 加水量/倍	B 浸泡时间/ min	C 提取时间/h	D (误差)	含量/(mg·g ⁻¹)		挥发油 提取率/%	Y 综合评分/分
					肉桂醛	柠檬醛		
1	8	0	3	1	5.12	0.48	0.69	65.27
2	8	30	4	2	6.01	0.52	0.72	71.05
3	8	60	5	3	8.80	0.54	1.00	96.23
4	10	0	4	3	6.49	0.54	0.83	79.04
5	10	30	5	1	8.14	0.58	1.06	97.53
6	10	60	3	2	4.97	0.50	0.67	63.72
7	12	0	5	2	7.65	0.57	1.00	92.52
8	12	30	3	3	5.16	0.46	0.72	66.62
9	12	60	4	1	6.35	0.49	0.83	77.43
K_1	77.52	78.94	65.20	80.08	—	—	—	—
K_2	80.10	78.40	75.84	75.76	—	—	—	—
K_3	78.86	79.13	95.43	80.63	—	—	—	—
R	2.58	0.73	30.22	4.87	—	—	—	—

2.7 验证试验 对“2.5”“2.6”项下优化工艺各进行 3 批验证试验，结果见表 5。由此可知，BP-ANN 所得综合评分略高于正交试验所得，故确定

2.4.3 AHP-EWM 根据公式 $F_i = A_i S_i / \sum_{i=1}^n A_i S_i$ 计算挥发油提取率、肉桂醛含量、柠檬醛含量综合权重系数 F_i ，结果分别为 0.550 1、0.328 8、0.121 1，再计算综合评分，公式为综合评分 = (挥发油提取率/挥发油提取率最大值 × 0.550 1 + 肉桂醛含量/肉桂醛含量最大值 × 0.328 8 + 柠檬醛含量/柠檬醛含量最大值 × 0.121 1) × 100。

2.5 正交试验 以加水量 (A)、浸泡时间 (B)、提取时间 (C) 为影响因素，挥发油提取率、肉桂醛含量、柠檬醛含量的综合评分 (Y) 为评价指标，进行 $L_9(3^4)$ 正交设计，结果见表 3，方差分析见表 4。由此可知，各因素影响程度依次为 $C > A > B$ ；因素 C 有显著影响 ($P < 0.05$)，A、B 无显著影响 ($P > 0.05$)；最优工艺为 $A_1 B_1 C_3$ ，即加水量 8 倍，不浸泡，提取时间 5 h。

2.6 BP-ANN 建立 采用 MATLAB (R2016b) 软件结合文献 [11, 17] 报道，以正交试验中的 CPPs 为输入层，综合评分为输出层建立模型，隐含层神经元数量达到 8 个时，表明网络训练精度良好，见图 3，可知两者数值平均相对误差为 0.004 4，满足要求。再将表 3 数据作为训练组进行训练，得到网络参数，在此基础上输入新的条件，即加水量 8~12 倍 (步长为 0.2)，浸泡时间 0~60 min (步长为 0.2)，提取时间 3~5 h (步长为 0.2)，得到最优工艺为加水量 9.8 倍，浸泡时间 48 min，提取时间 5 h，综合评分为 100.40 分。

前者作为最优提取工艺，即加水量 9.8 倍，浸泡时间 48 min，提取时间 5 h。

表4 提取工艺方差分析结果

Tab. 4 Results for analysis of variance of extraction process

来源	MS(均方差)	f(自由度)	F值	P值
A	9.990	2	0.235	0.810
B	0.857	2	0.020	0.980
C	1 410.226	2	33.107	0.029
D(误差)	42.595	2	—	—

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19$ 。

2.8 包合工艺优化

2.8.1 CPPs、CQAs 筛选 基于 QbD 理念结合课题组前期研究及挥发油包合特点^[6,15], 将挥发油包合率、包合物得率、包合物含油率作为 CQAs, 按

表5 提取工艺验证试验结果 (n=3)

Tab. 5 Results for verification tests of extraction process (n=3)

方法	含量/(mg·g ⁻¹)		挥发油提取率/%	综合评分/分	平均综合评分/分	RSD/%
	肉桂醛	柠檬醛				
正交试验	8.33	0.56	1.00	95.00	95.33	1.72
	8.45	0.57	1.03	97.11		
	7.44	0.59	1.03	93.88		
BP-ANN	8.37	0.65	1.00	97.10	97.52	0.47
	8.11	0.64	1.03	97.44		
	7.87	0.64	1.06	98.01		

“2.1.2”项下方法确定 CPPs, 结果见图4、表6。由此可知, 包合工艺 CPPs 为投料比、包合温度、包合时间。

2.8.2 包合物制备 参照文献 [6, 18] 报道的饱和水溶液法。

2.8.3 评价指标测定 精密吸取挥发油 1 mL, 参照文献 [6] 报道计算挥发油密度, 公式为密度 = (总质量 - 量瓶质量) / 挥发油体积, 结果为 0.937 1 g/mL, RSD 为 0.89%, 计算空白回收率, 公式为

表6 挥发油包合 CPPs 风险评估结果

Tab. 6 Results for risk assessment of CPPs for volatile oils inclusion

类别	参数	S	O	D	RPN	RPN 等级	说明
环境	温度	2	1	1	2	低	同一实验室, 相同实验环境, 风险低
	相对湿度	2	1	1	2	低	
	压力	2	1	1	2	低	
设备	设备类型	2	2	1	4	低	采用相同设备, 风险较低
	加热能力	2	2	1	4	低	
底物	挥发油	2	1	2	4	低	采用同一批挥发油、β-环糊精、溶剂, 风险较低
	β-环糊精	2	1	2	4	低	
	溶剂	2	1	2	4	低	
包合条件	投料比	3	3	3	27	高	包合条件对挥发油包合效果的影响较大, 风险较高
	包合温度	3	3	3	27	高	
	包合时间	3	3	3	27	高	
冷藏条件	冷藏温度	2	1	2	4	低	相同冷藏条件, 风险低
	冷藏时间	2	1	2	4	低	
干燥条件	干燥温度	3	1	2	6	低	相同干燥条件, 风险低
	干燥时间	3	1	2	6	低	

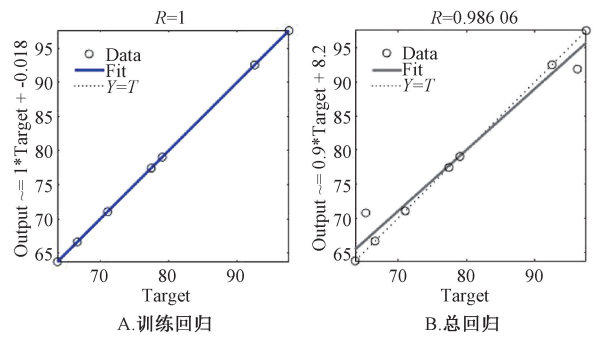


图3 提取工艺 BP-ANN 训练结果

Fig. 3 Results for BP-ANN training of extraction process

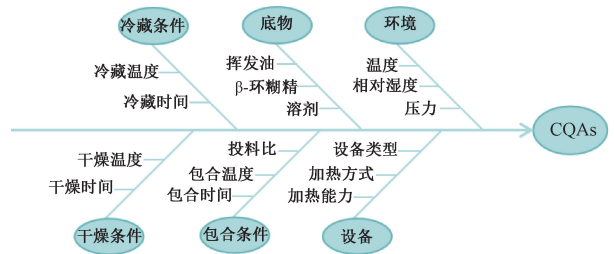


图4 挥发油包合风险因素鱼骨图

Fig. 4 Fishbone diagram of risk factors for volatile oils inclusion

空白回收率 = (挥发油收集量/挥发油加入量) × 100%，结果为 96.00%，RSD 为 1.80%。再计算包合率、包合物得率、包合物含油率，公式分别为包合率 = [包合物中挥发油量 / (空白回收率 × 挥发油加入量)] × 100%、包合物得率 = [包合物质量 / (β-环糊精加入量 + 挥发油密度 × 挥发油加入量)] × 100%、包合物含油率 = (包合物中含油量 × 挥发油密度 / 包合物质量) × 100%

2.9 权重计算 参照文献 [8-9] 报道。
2.9.1 AHP 确定各评价指标优先顺序为挥发油包合率 > 包合物得率 > 包合物含油率，按“2.4.1”项下方法测得三者权重系数 A_j 分别为 0.539 0、0.297 3、0.163 8。
2.9.2 EWM 按“2.4.2”项下方法测得挥发油包合率、包合物得率、包合物含油率权重系数 S_j 分别为 0.357 2、0.368 4、0.274 5。

2.9.3 AHP-EWM 按“2.4.3”项下方法测得挥发油包合率、包合物得率、包合物含油率权重系数 F_j 分别为 0.554 8、0.315 6、0.129 6。再计算综合评分，公式为综合评分 = (挥发油包合率/挥发油包合率最大值 × 0.554 8 + 包合物得率/包合物得率最大值 × 0.315 6 + 包合物含油率/包合物含油率最大值 × 0.129 6) × 100。

2.10 正交试验 以投料比 (A)、包合温度 (B)、包合时间 (C) 为影响因素，挥发油包合率、包合物得率、包合物含油率的综合评分 (Y) 为评价指标，进行 $L_9(3^4)$ 正交设计，结果见表 7，方差分析见表 8。由此可知，各因素影响程度依次为 $C > B > A$ ；因素 B、C 有显著影响 ($P < 0.05$)，A 无显著影响 ($P > 0.05$)；最优工艺为 $A_1B_2C_3$ ，即投料比 1 : 6，包合温度 40 °C，包合时间 3 h。

表 7 包合工艺正交试验设计与结果

Tab. 7 Design and results for orthogonal test of inclusion process

试验号	A 投料比	B 包合温度/°C	C 包合时间/h	D(误差)	挥发油包合率/%	包合物得率/%	包合物含油率/%	Y 综合评分/分
1	1 : 6	30	1	1	70.83	84.36	10.89	88.06
2	1 : 6	40	2	2	72.92	91.50	10.33	91.22
3	1 : 6	50	3	3	72.92	91.00	10.37	91.09
4	1 : 8	30	2	3	77.08	78.68	9.86	88.94
5	1 : 8	40	3	1	85.42	89.69	9.58	97.82
6	1 : 8	50	1	2	75.00	80.19	9.31	87.46
7	1 : 10	30	3	2	83.33	83.04	8.19	92.51
8	1 : 10	40	1	3	77.08	84.54	7.45	88.10
9	1 : 10	50	2	1	72.92	78.46	7.64	83.51
K_1	90.12	89.84	87.87	89.80	—	—	—	—
K_2	91.41	92.38	87.89	90.40	—	—	—	—
K_3	88.04	87.35	93.81	89.38	—	—	—	—
R	3.36	5.02	5.93	1.02	—	—	—	—

表 8 包合工艺方差分析结果

Tab. 8 Results for analysis of variance of inclusion process

来源	MS(均方差)	f(自由度)	F 值	P 值
A	8.661	2	10.985	0.083
B	18.951	2	24.038	0.040
C	35.106	2	44.528	0.022
D(误差)	0.788	2	—	—

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19$ 。

2.11 BP-ANN 建立 按“2.6”项下方法操作，隐含层神经元数量达到 9 个时，表明网络训练精度良好，见图 5，可知两者数值平均相对误差为 -0.010 8，满足要求。再将表 7 数据作为训练组进行训练，得到网络参数，在此基础上输入新的条件，即投料比 1 : 6 ~ 1 : 10 (步长为 0.2)，包合温度 30 ~ 50 °C (步长为 2)，包合时间 1 ~ 3 h (步长为 0.2)，得到最优工艺为投料比 1 : 8.4，包合温度 42 °C，包合

时间 3 h，综合评分为 93.74 分。

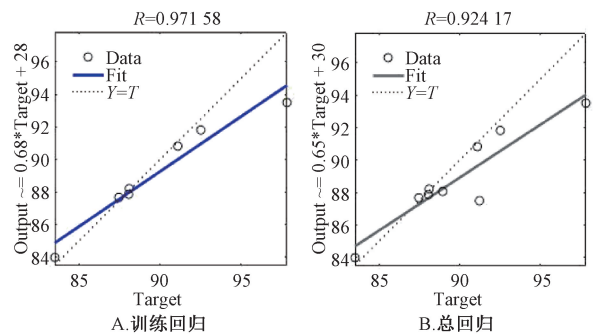


图 5 包合工艺 BP-ANN 训练结果

Fig. 5 Results for BP-ANN training of inclusion process

2.12 验证试验 对“2.10”“2.11”项下优化工艺各进行 3 批验证试验，结果见表 9。由此可知，正交试验所得综合评分略高于 BP-ANN，故确

定前者作为最优提取工艺，即投料比 1 : 6，包含 温度 40 ℃，包含时间 3 h。

表 9 包含工艺验证试验结果 (n=3)

Tab. 9 Results for verification tests for inclusion process (n=3)

方法	包含率/%	包合物得率/%	包合物含油率/%	综合评分/分	平均综合评分/分	RSD/%
正交试验	83.33	95.47	11.28	100.48	97.62	2.54
	78.13	95.67	10.57	96.33		
	78.13	94.33	10.73	96.05		
BP-ANN	83.33	90.75	8.85	95.96	95.85	2.66
	85.42	94.13	8.73	98.34		
	79.17	92.91	8.21	93.24		

2.13 包合物质量评价

2.13.1 显微鉴别 根据课题组前期报道^[6,15]，取挥发油、β-环糊精、包合物适量，制成水装片，在光学显微镜下观察，结果见图 6。由此可知，β-环糊精为较大的半透明板块状结晶；包合物呈团块或点状的不规则黑色物质，表明其基本形成。

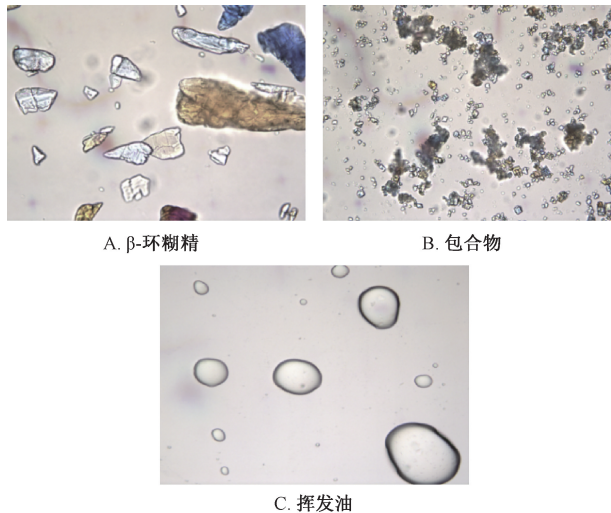
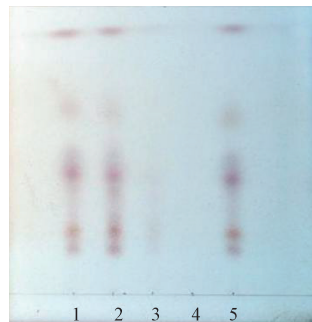


图 6 各样品光学显微镜图 (×400)

Fig. 6 Optical microscope images of various samples (×400)

2.13.2 TLC 定性鉴别 根据课题组前期报道^[6,15]，取游离挥发油、包合物中挥发油、包合物、β-环糊精、物理混合物适量，制成相应样品溶液 1~5，在同一硅胶 G 薄层板上各点样 2 μL，以石油醚 (60~90 ℃) -乙酸乙酯-三氯甲烷 (15 : 1 : 1) 为展开剂，展开，5% 香草醛硫酸溶液显色，结果见图 7。由此可知，游离挥发油、包合物中挥发油、物理混合物出现相同斑点，而包合物、β-环糊精无斑点，表明包合物基本形成，并且包含前后成分无明显变化。

2.13.3 红外光谱 参照文献 [19-20] 报道，对挥发油、β-环糊精、物理混合物、包合物进行表征，结果见图 8。由此可知，挥发油图谱在 2 900、

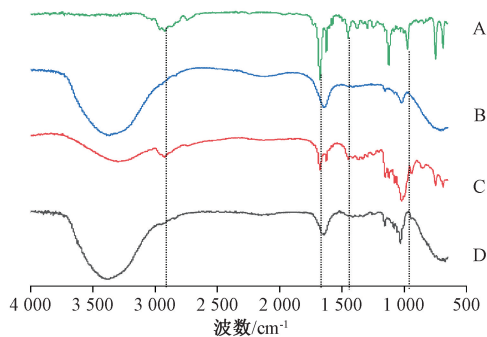


注：1~5 分别为游离挥发油、包合物中挥发油、包合物、β-环糊精、物理混合物。

图 7 各样品 TLC 色谱图

Fig. 7 TLC chromatogram of various samples

1 675、1 380、950 cm^{-1} 处呈现特征吸收峰，分别归属于 -C-H 伸缩振动、-C=C-吸收、-CH₃ 面内弯曲振动、芳香环振动，可能来自肉桂醛、柠檬醛等芳香类化合物；包合物图谱中上述特征峰强度显著减弱甚至消失，表明挥发油已被包进 β-环糊精空腔结构内；物理混合物图谱同时包含挥发油、β-环糊精原有的特征吸收峰。综上所述，挥发油与 β-环糊精成功形成包合物，而且并非简单的物理混合。



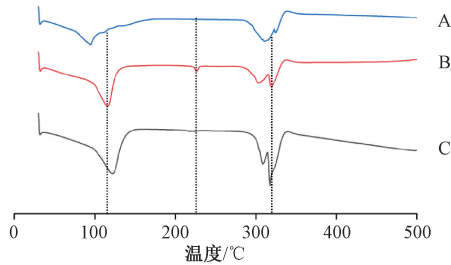
注：A~D 分别为挥发油、β-环糊精、物理混合物、包合物。

图 8 各样品红外光谱图

Fig. 8 Infrared spectrograms of various samples

2.13.4 差示扫描量热 参照文献 [20-21] 报道，

对 β -环糊精、物理混合物、包合物进行表征,结果见图9。由此可知, β -环糊精及物理混合物均在115、225、320 $^{\circ}\text{C}$ 附近出现特征吸收峰,分别对应空腔结晶水蒸发、熔融、分解过程;包合物在115 $^{\circ}\text{C}$ 左右的吸热峰显著减弱,可能是由挥发油进入 β -环糊精空腔并置换出结晶水所致,同时225 $^{\circ}\text{C}$ 熔融峰消失,320 $^{\circ}\text{C}$ 分解峰也趋于平缓,表明包合物改变了 β -环糊精热行为,并可能提高了后者热稳定性,证实包合成功。



注: A~C 分别为包合物、物理混合物、 β -环糊精。

图9 各样品差示扫描量热图

Fig.9 Differential scanning calorimetry patterns for various samples

3 讨论与结论

药理研究表明,肉桂、干姜挥发油均具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗氧化等作用^[22-23],为了充分发挥两者药效,本实验对其进行提取与包合。肉桂醛、柠檬醛分别是肉桂、干姜挥发油主要成分,其中后者是由柠檬醛 α 、柠檬醛 β 这2种几何异构体组成的混合物,故以两者峰面积之和计算其含量。另外,采用AHP法对CQAs进行主观赋权时,考虑到挥发油得率是衡量提取效率的核心指标,会直接影响提取工艺的经济效益和资源利用率,故其优先顺序最大,同时肉桂醛含量远高于柠檬醛含量,故两者优先顺序为肉桂醛含量>柠檬醛含量。

本实验基于QbD理念优化肉桂、干姜挥发油提取、包合工艺,首先采用FMEA筛选影响上述2种工艺的CPPs,为了提高效率并降低成本,再采用正交试验、BP-ANN建立CPPs与CQAs之间的定量关系,最后采用AHP-EWM计算综合评分。结果,正交试验、BP-ANN优化效果均良好,最优提取工艺为加9.8倍量水浸泡48 min,提取5 h;最优包合工艺为投料比1:6,在40 $^{\circ}\text{C}$ 下包合3 h。TLC、显微鉴别、红外光谱、差示扫描量热表征显示,包合物包合成功,稳定性良好,并且包合前后挥发油性质无显著变化,可为后期肉桂、干姜挥发油相关制剂的开发与生产提供参考。

参考文献:

- [1] 来凌云. 基于网络药理学探究肉桂干姜药对改善寒痛的作用机制[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [2] 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: 15; 142.
- [3] 高铭哲, 李 婷, 田晨琪, 等. 肉桂化学成分与药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(11): 201-205.
- [4] 杨秀娟, 王佳佳, 郭晶晶, 等. 生姜、干姜、炮姜的性效考证及其化学成分、药理活性的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(4): 595-605.
- [5] 石 倩, 赵 琪, 省布么你呷, 等. 基于质量源于设计理念优化沙棘利咽含片中余甘子和甘草的提取工艺[J]. 中药材, 2024, 47(4): 957-962.
- [6] 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.
- [7] 廖正根, 李龚龙, 温佳豪, 等. 基于质量源于设计理念与基准关联度的经典名方苓桂术甘汤的提取工艺研究[J]. 江西中医药, 2024, 55(7): 64-69.
- [8] 王 博, 王 瑞, 王 佳, 等. 基于层次分析-熵权法优选温肺平喘汤的提取工艺[J]. 中国现代中药, 2024, 26(2): 364-369.
- [9] 岳亚楠, 牛晓静, 吴延烧, 等. AHP-熵权法结合均匀设计优选毅力含片的醇提工艺[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(1): 108-112.
- [10] 石国琳, 徐 冰, 林兆洲, 等. 中药质量源于设计方法和应用: 工艺建模[J]. 世界中医药, 2018, 13(3): 543-549.
- [11] 王宝才. BP-ANN结合正交试验设计优化白及多糖提取工艺研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(5): 501-504.
- [12] 陈海清, 李后如, 谢俊俊. 肉桂挥发油 β -环糊精包合工艺优选及特征鉴别[J]. 药品评价, 2022, 19(8): 453-456.
- [13] 罗 群, 任桂林, 蒲清荣, 等. 扶正辟邪颗粒挥发油提取及包合工艺研究[J]. 大理大学学报, 2024, 9(2): 4-7.
- [14] 施 靖, 梁 婕, 赵宇波, 等. 连翘与陈皮混合挥发油提取与包合工艺优化[J]. 中国药业, 2024, 33(16): 73-78.
- [15] 张 聪, 金唯唯, 曾结林, 等. 基于质量源于设计理念优化柳叶蜡梅挥发油包合物制备工艺[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(9): 4639-4643.
- [16] 许 玲, 岳亚楠, 牛晓静, 等. 基于AHP-熵权法与Box-Behnken优化陈皮挥发油提取及包合工艺[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(3): 53-59.
- [17] 徐志伟, 毕映燕, 冯芸梅, 等. 基于BP-ANN结合CRITIC法优化当归尾提取工艺参数[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(8): 1416-1421.
- [18] 陈海清, 李后如, 谢俊俊. 肉桂挥发油 β -环糊精包合工艺优选及特征鉴别[J]. 药品评价, 2022, 19(8): 453-456.
- [19] 王炳琪, 李国文, 周振华, 等. 芪术颗粒挥发油 β -环糊精包合物的制备及表征[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(16): 1690-1696.
- [20] 张雨萌, 徐 芳, 姚雨含, 等. 小茴香挥发油 β -环糊精包合物的制备、表征及稳定性研究[J]. 食品与机械, 2024,

- 40(3): 203-209.
- [21] 郝佳旭, 查丽春, 范晓, 等. 基于信息熵权法优选香果槲消片挥发油羟丙基- β -环糊精包合工艺及其表征[J]. 中草药, 2022, 53(13): 3962-3971.
- [22] 李雪, 马艳春, 赵婧含, 等. 肉桂的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药学研究, 2024, 43(10): 1015-1020.
- [23] 吴萍, 蒯梦妮, 李乐, 等. 干姜化学成分和药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(11): 242-246.

黄连汁制炉甘石工艺优化

杨辛欣¹, 葛松奇¹, 洪禹昕¹, 黄梓骏¹, 康爽¹, 徐天艺¹, 孟玲彬^{2*}, 于澎^{1*}
(1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117; 2. 四平正和制药有限公司, 吉林 四平 136000)

摘要: 目的 优化黄连汁制炉甘石工艺。方法 在正交试验基础上, 以药材(煅炉甘石、黄连)用量比、药液用量、干燥温度为影响因素, 氧化锌含量、盐酸小檗碱含量、外观性状评分的综合评分为评价指标, 星点设计-响应面法优化黄连汁制工艺。通过粒度分析、扫描电子显微镜、X射线衍射、电感耦合等离子体发射光谱对不同炮制品进行理化特性表征, 低场核磁共振分析其水合作用, 体外抑菌实验评价其抗菌(金黄色葡萄球菌、大肠杆菌)活性。结果 最佳条件为药材用量比100:13, 药液用量95 mL, 干燥温度80℃, 氧化锌含量为56.314%, 盐酸小檗碱含量为3.706%, 外观性状评分为86.08分。黄连汁制品中位径小于传统煅制品, 粉体分布均匀, 孔隙水比例升高, 粉末质地细腻, 其质量浓度为1 g/mL时对金黄色葡萄球菌的抑制作用最强, 抑菌圈直径为25.2 mm。在炮制过程中, 碳酸锌向氧化锌转化, 重金属(Pb、Cd、As)含量降低。结论 上述方法稳定可行, 可将传统的黄连汁制炉甘石工艺参数化、标准化, 从而为该药材收湿功效评价和工业化生产提供技术支撑。

关键词: 炉甘石; 黄连汁制工艺; 星点设计-响应面法; 理化特性; 水合作用; 抗菌活性

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)03-0762-10

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.008

Optimization of *Coptidis Rhizoma* juice-processed technology for *Calamina*

YANG Xin-xin¹, GE Song-qi¹, HONG Yu-xin¹, HUANG Zi-jun¹, KANG Shuang¹, XU Tian-yi¹, MENG Ling-bin^{2*}, YU Peng^{1*}

(1. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2. Siping Zhenghe Pharmaceutical Co., Ltd., Siping 136000, China)

KEY WORDS: *Calamina*; *Coptidis Rhizoma* juice-processed technology; central composite design-response surface method; physicochemical properties; hydration effect; anti-bacterial activity

炉甘石为常用矿物药, 始载于《外丹本草》^[1], 主要含有碳酸锌, 功效解毒明目、燥湿止痒、收敛生肌, 用于治疗目赤肿痛、湿疮瘙痒等, 其炮制方法多样, 其中“煅过, 净水飞”^[2]沿用至今, 它有助于粉碎及提升收敛、创面保护作用, 已被历版《中国药典》收载^[3], 同时古籍也有记载黄连汁制炉甘石。现代研究显示, 黄连具有显著的抑菌、抗炎活性^[4], 与矿物基质可能存在协同作

用, 但黄连汁制炉甘石尚未被纳入药典, 缺乏标准化, 导致临床应用时存在质量不均、难以评价的问题。

为了解决上述不足, 本实验在传统工艺基础上引入锆球水飞技术^[5], 构建“煅制—水飞—黄连汁拌制”流程, 并通过正交试验、星点设计-响应面法实现参数化控制, 旨在由经验性操作转向可量化、可放大、可复制的标准工艺体系。同时, 本实

收稿日期: 2025-11-13

基金项目: 吉林省自然科学基金资助项目(YDZJ202501ZYTS271)

作者简介: 杨辛欣(1980—), 女, 硕士, 副教授, 从事中药炮制研究。E-mail: yangxx@ccucm.edu.cn

*通信作者: 孟玲彬(1975—), 男, 高级工程师, 从事药剂学研究。E-mail: 412499239@qq.com

于澎(1978—), 男, 硕士, 教授, 从事中药炮制研究。E-mail: yupengczy@163.com