

- 研究进展[J]. 食品工业, 2022, 43(6): 271-276.
- [2] 李子健, 刘秀丽, 裴乐, 等. 生物活性肽的研究进展[J]. 畜牧与饲料科学, 2019, 40(12): 20-24.
- [3] Sun J T, Chen Y L, Yang Y, *et al.* Research progress on bioactive peptides from animal sources: A comprehensive review[J]. *Food Chem*, 2025, 490: 14006.
- [4] Guo X R, Shen L. Potentials of food-derived peptides as novel antihypertensive agents and their acting mechanisms[J]. *Food Chem*, 2025, 494: 146183.
- [5] 王晓丹, 薛璐, 胡志和, 等. ACE抑制肽构效关系研究进展[J]. 食品科学, 2017, 38(5): 305-310.
- [6] 张月圆, 刘露, 陈佩瑶, 等. 麦芽蛋白质组成分析及其酶解物ACE抑制活性[J]. 中成药, 2018, 40(3): 642-646.
- [7] 华鑫, 孙乐常, 万楚君, 等. 刺参ACE抑制肽制备及降压功效分析[J]. 食品科学, 2018, 39(10): 125-130.
- [8] 李爽, 刘小芳, 李福后, 等. 南极磷虾ACE抑制肽的酶解制备工艺优化及其稳定性研究[J]. 食品工业科技, 2023, 44(21): 243-250.
- [9] 何海艳, 刘梦婷, 杨爱萍, 等. 南瓜籽蛋白源血管紧张素转化酶抑制肽的制备及其降血压活性[J]. 食品科学, 2021, 42(23): 214-220.
- [10] 张璐, 甘雨嫣, 钟玉旺, 等. 青刺果ACE抑制肽的分离纯化、结构鉴定及其体外活性评价[J]. 中国食品学报, 2024, 24(7): 321-331.
- [11] 贾漫雨, 范伟, 李娜, 等. 桑叶蛋白血管紧张素转换酶抑制肽的酶解制备[J]. 蚕业科学, 2021, 47(4): 351-357.
- [12] 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.
- [13] 刘梦, 谢超, 张林松, 等. 响应面法优化金钱白花蛇毒溶蛋白提取工艺[J]. 粮食与油脂, 2023, 36(2): 73-77.
- [14] 吴琼英, 马海乐, 崔恒林, 等. 猪肺血管紧张素转化酶的提取纯化及其性质研究[J]. 食品科学, 2004, 25(9): 71-74.
- [15] Ko J Y, Kang N, Lee J H, *et al.* Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from an enzymatic hydrolysate of flounder fish (*Paralichthys olivaceus*) muscle as a potent anti-hypertensive agent[J]. *Process Biochem*, 2016, 51(4): 535-541.
- [16] 王广慧, 杨志雨, 孟涓涓, 等. 响应面优化超声波预处理辅助酶解法制备金针菇抗氧肽[J]. 中国饲料, 2024(11): 39-46.
- [17] 黄湛媛, 李丽, 熊宇飞, 等. 超声辅助竹节虾头酶解及抗氧化肽分离研究[J]. 核农学报, 2017, 31(8): 1556-1566.
- [18] 张曼, 张国治, 张康逸, 等. 超声辅助酶解法制备小麦ACE抑制肽及其稳定性研究[J]. 轻工学报, 2024, 39(5): 29-39.
- [19] 钟玉旺, 安姝璇, 王雪峰, 等. 超声波辅助酶法制备辣木籽ACE抑制肽工艺优化[J]. 中国油脂, 2023, 48(3): 47-51; 89.
- [20] 杨志雨, 王广慧, 孟涓涓, 等. 响应面优化超声波辅助酶解法制备金针菇ACE抑制肽[J]. 湖北农业科学, 2024, 63(11): 153-159; 167.

生津利咽方提取工艺优化

赵雪琛¹, 方婷婷², 谢凡³, 孙羽亭³, 刘文静³, 杨莉², 谷丽华^{2*}, 李文艳^{3*}

(1. 上海大学医学院, 上海 200444; 2. 上海中医药大学中药研究所中药标准化教育部重点实验室, 国家中医药管理局中药新资源与质量评价重点实验室, 上海 201203; 3. 上海浦东新区公利医院药剂科, 上海 200135)

摘要: 目的 优化生津利咽方提取工艺。方法 在单因素试验基础上, 以加水量、提取时间、提取次数为影响因素, 梓醇、安格洛昔C、哈巴俄昔、甘草昔、甘草酸铵峰面积及浸膏得率的综合评分为评价指标, 层次分析法(AHP)结合Box-Behnken响应面法优化提取工艺。结果 最佳条件为加水量10倍, 提取时间1.5 h, 提取次数3次, 综合评分为85.7分。结论 该方法稳定可行, 可用于提取生津利咽方。

关键词: 生津利咽方; 提取工艺; 层次分析法(AHP); 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)03-0970-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.03.037

收稿日期: 2025-08-24

基金项目: 上海市浦东新区卫生健康委员会临床药学重点学科项目(PWZxk2022-26); 上海市浦东新区中医药科技创新项目(PDZY-2024-1408)

作者简介: 赵雪琛(1999—), 女, 硕士在读, 从事中药分析研究。E-mail: zhaoxc1231@163.com

*通信作者: 李文艳(1971—), 女, 硕士, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药新药、临床药学研究。E-mail: liwenyan_linda@163.com
谷丽华(1980—), 女, 博士, 研究员, 硕士生导师, 从事中药活性成分及其质量标准研究。E-mail: gulihua1228@163.com

生津利咽方为上海市浦东新区公利医院临床经验方,针对脏腑阴虚、虚火上炎、灼伤咽喉所致的慢性咽炎所创立^[1-2],由地黄、玄参、甘草、麦冬、制乌梅按等比例组成,共奏养阴生津、清热化痰之功。方中地黄为君药,主司滋阴补肾^[3];玄参与麦冬均归肺经,具有养阴生津、润肺清心、滋阴降火功效,二者合为臣药^[4-5];制乌梅酸敛生津,常用于肺虚久咳及久泄久痢的患者,为佐药^[6];甘草兼具清热解毒、调和诸药之功,为佐使药^[7-8]。该方原为院内协定方,以沸水冲泡代茶饮,现计划将其开发为颗粒剂,更具有剂量精准、生物利用度高、服用顺应性强等优势,尤其适合长期用药的慢性咽炎患者。

中药方剂组成复杂,其药效发挥源于多成分协同作用。因此,本实验基于“君臣佐使”用药原则,根据生津利咽方各药味核心成分及HPLC法优势,选择君药地黄中的梓醇、臣药玄参中的安格洛昔C和哈巴俄昔、佐使药甘草中的甘草昔和甘草酸铵峰面积及浸膏得率为评价指标,采用层次分析法(AHP)结合专家经验和文献确定权重,克服单一方法的主观性,通过Box-Behnken响应面法来优化提取工艺,以期为该方颗粒剂的研制提供基础。

表1 药材信息

名称	厂家	产地	批号	检验标准
地黄	上海万仕诚国药制品有限公司	河南	20240613-1	2018年版《上海市中药饮片炮制规范》
玄参	上海万仕诚国药制品有限公司	湖北	20240529-1	2020年版《中国药典》
甘草	上海万仕诚国药制品有限公司	甘肃	20240515-1	2018年版《上海市中药饮片炮制规范》
麦冬	上海万仕诚国药制品有限公司	四川	20240613-1	2020年版《中国药典》第一增补本
制乌梅	上海万仕诚国药制品有限公司	四川	20240619-1	2018年版《上海市中药饮片炮制规范》

2 方法与结果

2.1 对照品溶液制备 精密称取梓醇、甘草昔、安格洛昔C、哈巴俄昔、甘草酸铵对照品适量,加20%甲醇制成每1 mL分别含0.830、0.300、0.758、0.785、0.881 mg的母液,吸取适量,置于同一5 mL量瓶中,20%甲醇定容至刻度,摇匀,即得(各成分质量浓度分别为梓醇166.0 μg/mL、甘草昔60.0 μg/mL、安格洛昔C 60.6 μg/mL、哈巴俄昔31.4 μg/mL、甘草酸铵88.1 μg/mL)。

2.2 提取液制备 称取组方药材共50 g,加入适量水浸泡1 h,再加入10倍量水煎煮提取2次,每次1.5 h,过滤,合并2次滤液,浓缩至250 mL(料液比1:5),即得,置于-20℃冰箱中保存。

2.3 供试品溶液制备 精密量取“2.2”项下提取液10 mL,加入等体积无水乙醇,超声处理5 min后,室温静置30 min,5 000 r/min离心

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国Agilent公司);N-1000 旋转蒸发仪(日本EYELA公司);PCD-E9000 水浴锅(上海精宏实验设备有限公司);SHB-III循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);MD-JYC5002 煎药壶(美的集团股份有限公司);Universal 32R 离心机(德国Hettich公司);SQP 电子天平[万分之一,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司];KQ-600KDE 高功率数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

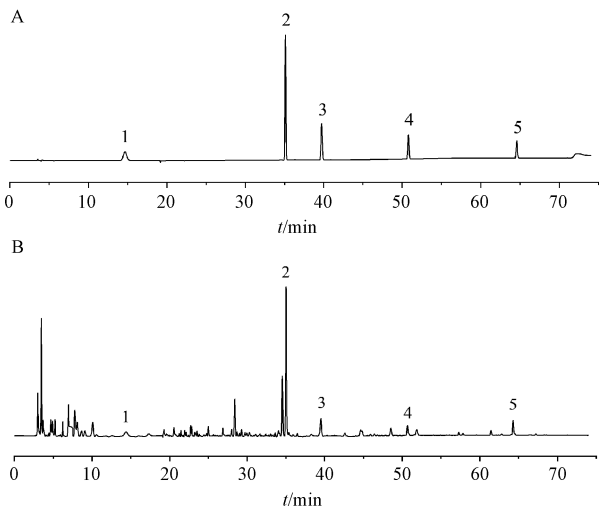
1.2 试剂与药材 梓醇(批号2415-24-9,纯度98%)、安格洛昔C(批号115909-22-3,纯度98%)、哈巴俄昔(批号19210-12-9,纯度98%)、甘草昔(批号551-15-5,纯度98%)、甘草酸铵(批号53956-04-0,纯度98%)对照品均购自成都埃法生物科技有限公司。地黄、玄参、甘草、麦冬、制乌梅均购自上海万仕诚国药制品有限公司,经专家鉴定为正品,具体见表1。色谱级乙腈购自德国默克公司;色谱级磷酸购自上海麦克林生化科技有限公司;其他试剂均为分析纯,购自国药集团化学试剂有限公司。

10 min,取9 mL上清液,60℃水浴蒸至无醇味,加入水并定容至10 mL量瓶中,0.22 μm微孔滤膜过滤,取续滤液,即得。

2.4 色谱条件 Waters XSelect HSS T3 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm);流动相乙腈(A)-0.2%磷酸(B),梯度洗脱(0~8 min,1%~0%A;8~12 min,0%A;12~14 min,0%~4%A;14~17 min,4%~9%A;17~31 min,9%~24%A;31~37 min,24%A;37~74 min,24%~54%A);体积流量0.8 mL/min;柱温40℃;检测波长0~54 min 210 nm,54~74 min 254 nm;进样量5 μL。色谱图见图1。

2.5 方法学考察

2.5.1 线性关系考察 精密称定对照品适量,加入20%甲醇溶解并定容至刻度,摇匀,得到质量浓度分别为梓醇166.0 μg/mL、甘草昔60.0 μg/mL、



注：A 为对照品，B 为供试品。

1. 梓醇 2. 甘草苷 3. 安格洛昔 C 4. 哈巴俄昔 5. 甘草酸铵

图 1 各成分 HPLC 色谱图

安格洛昔 C 151.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、哈巴俄昔 157.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、甘草酸铵 176.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液，倍比稀释法依次稀释 1、2、4、8、10、80 倍，在“2.4”项色谱条件下各进样 10 μL 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，结果见表 2，可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 2 各成分线性关系

成分	回归方程	r	线性范围/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$
梓醇	$Y=3.4686X+2.9773$	0.9999	2.075~166.0
甘草苷	$Y=39.394X+26.941$	0.9997	0.750~60.0
安格洛昔 C	$Y=16.343X+9.6735$	0.9999	1.895~151.6
哈巴俄昔	$Y=18.789X+7.4457$	0.9999	1.962~157.0
甘草酸铵	$Y=8.3107X+0.0869$	0.9999	2.202~176.2

2.5.2 精密度试验 精密吸取“2.5.1”项下稀释 2 倍的对照品溶液 10 μL ，在“2.4”项色谱条件下进样测定 6 次，测得梓醇、甘草苷、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草酸铵峰面积 RSD 分别为 0.19%、0.08%、0.10%、0.71%、0.06%，表明仪器精密度良好。

2.5.3 重复性试验 精密吸取“2.2”项下提取液 10 mL，按“2.3”项下方法制备 6 份供试品溶液，在“2.4”项色谱条件下进样测定，测得梓醇、甘草苷、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草酸铵含量 RSD 分别为 0.67%、0.43%、2.01%、2.70%、1.99%，表明该方法重复性良好。

2.5.4 稳定性试验 取“2.3”项下供试品溶液适量，于 0、2、4、8、12、24 h 在“2.4”项色谱条件下进样测定，测得梓醇、甘草苷、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草酸铵峰面积 RSD 分别为 2.71%、

1.27%、2.08%、0.72%、1.23%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.5.5 加样回收率试验 取“2.2”项下提取液 5 mL，按 100% 水平加入对照品溶液，按“2.3”项下方法制备供试品溶液，在“2.4”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，梓醇、甘草苷、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草酸铵平均加样回收率分别为 97.79%、96.48%、103.14%、101.59%、101.70%，RSD 分别为 1.10%、0.47%、1.20%、2.49%、1.41%。

2.6 权重计算 本实验依据全方“君臣佐使”配伍规律及各成分药理作用，并结合相关文献报道和预实验结果，采用层次分析法 (AHP) 对梓醇、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草苷、甘草酸铵含量及浸膏得率权重进行量化，以 a_{ij} 表示因素 i 相对于因素 j 的相对评价结果，根据公式 (1) 构建成对比较的判断优先矩阵 $A^{[9]}$ 。

$$A = (a_{ij})_{n \times n} = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \quad (1)$$

前期报道，君药地黄以梓醇为核心指标，是主要生津成分^[10]；臣药玄参所含的安格洛昔 C 和哈巴俄昔均具有良好的抗炎活性^[11-14]，故设定两者权重为次一级；佐使药甘草调和诸药，其中甘草苷、甘草酸铵含量较高，均具有清热解毒功效^[15]，并且前者不仅来源于甘草，同时也是君药地黄代表性成分之一，同时它还具有一定的免疫调节、抗氧化作用^[8]，故其优先级高于甘草酸铵。最终确定，各指标优先顺序为梓醇含量>安格洛昔 C 含量=哈巴俄昔含量>甘草苷含量>甘草酸铵含量>浸膏得率，评分标准^[16]见表 3，判断优先矩阵见表 4。

表 3 评分标准

相对重要程度	对比打分	说明
同等重要	1	两者对目标的贡献相同
略为重要	3	根据经验一个比另一个评价稍有利
基本重要	5	根据经验一个比另一个评价更为有利
确实重要	7	一个比另一个评价更有利， 且在实践中证明
绝对重要	9	重要程度明显
两相邻程度的中间值	2,4,6,8	需要折衷时采用

对判断矩阵 A 中第 i ($i=1, 2, \dots, n$) 个指标因素根据公式 (2) 进行几何平均，得到初始权重系数 W'_i 。

$$W'_i = (a_{i1}a_{i2} \cdots a_{in})^{1/n} \quad (2)$$

表4 各指标判断矩阵

指标	梓醇含量	安格洛昔 C 含量	哈巴俄昔含量	甘草昔含量	甘草酸铵含量	浸膏得率
梓醇含量	1	2	2	7	8	9
安格洛昔 C 含量	1/2	1	1	6	7	8
哈巴俄昔含量	1/2	1	1	6	7	8
甘草昔含量	1/7	1/6	1/6	1	2	3
甘草酸铵含量	1/8	1/7	1/7	1/2	1	2
浸膏得率	1/9	1/8	1/8	1/3	1/2	1

由公式 (3) 得到归一化权重系数 (主观权重系数) W_i^σ 。

$$W_i^\sigma = \frac{W'_i}{\sum_{i=1}^n W'_i} \quad (3)$$

对判断矩阵进行一致性检验, 分别根据公式 (4) 和 (5) 计算矩阵最大特征根 (λ_{\max}) 和一致性指标 (CI)。

$$\lambda_{\max} = \sum_{i=1}^n \frac{\sum_{j=1}^i a_{ji} W'_j / W'_i}{n} \quad (4)$$

$$CI = \frac{\lambda_{\max} - n}{n - 1} \quad (5)$$

结果见表 5, 测得一致性比例因子 $CR = 0.027 < 0.10$, 表明矩阵具有良好的 consistency, 权重系数设置合理有效^[17-18]。再根据公式 (6) 计算综合评分, 其中 $x_1 \sim x_5$ 分别为梓醇、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草昔、甘草酸铵峰面积, x_6 为浸膏得率。 $x_{1\max} \sim x_{6\max}$ 分别为相应指标最大值, 分值越高, 提取越完全。

$$\text{综合评分} = \frac{x_1}{x_{1\max}} W'_i + \frac{x_2}{x_{2\max}} W'_i + \frac{x_3}{x_{3\max}} W'_i + \dots$$

表6 不同加水量对综合评分的影响 ($n=3$)

加水量/倍	峰面积/(mAU·min)					浸膏得率/%	综合评分/分
	梓醇	安格洛昔 C	哈巴俄昔	甘草昔	甘草酸铵		
8	924.0	1 469.7	686.3	7 097.7	1 022.7	48.0	87.9
10	1 244.0	1 445.8	568.7	6 704.4	1 060.9	55.5	93.0
12	1 264.2	1 371.9	549.4	7 689.1	1 382.8	55.2	93.4
14	1 144.4	1 383.9	570.1	7 605.0	1 253.7	38.9	89.5

2.7.2 提取时间 称取组方药材 4 份, 每份 50 g, 浸泡 1 h 后, 加 10 倍量水, 煎煮提取 2 次, 每次分别为 0.5、1、1.5、2 h, 药液过滤, 浓缩至 250 mL (料液比 1:5), 计算综合评分, 结果见表 7。由此可知, 随着提取时间延长, 综合评分呈现先升高后降低的趋势, 为 1.5 h 时达到最大值, 并且与 1 h 相比存在明显差异, 基于评分最大化原则, 选择 1、1.5、2 h 进行后续实验。

2.7.3 提取次数 称取组方药材 4 份, 每份 50 g, 浸泡 1 h 后, 加 10 倍量水, 分别提取 1、2、3、4

$$\frac{x_4}{x_{4\max}} W'_i + \frac{x_5}{x_{5\max}} W'_i + \frac{x_6}{x_{6\max}} W'_i \quad (6)$$

表5 权重计算结果

指标	特征向量	W'_i	λ_{\max}	CI
梓醇含量	2.262	0.377 1	6.167	0.033
安格洛昔 C 含量	1.482	0.247 0		
哈巴俄昔含量	1.482	0.247 0		
甘草昔含量	0.356	0.059 7		
甘草酸铵含量	0.245	0.040 8		
浸膏得率	0.171	0.028 5		

2.7 单因素试验 参照文献 [19-21] 报道和预实验结果, 选择提取时间、提取次数、加水量进行单因素实验。

2.7.1 加水量 称取组方药材 4 份, 每份 50 g, 浸泡 1 h 后, 分别加 8、10、12、14 倍量水, 煎煮提取 2 次, 每次 1.5 h, 药液过滤后浓缩至 250 mL (料液比 1:5), 计算综合评分, 结果见表 6。由此可知, 随着加水量增加, 综合评分呈现先升后降的趋势, 为 12 倍时达到最大值, 但 10 和 12 倍之间无明显差异, 综合考虑实验室操作便利及工厂生产效益, 选择 8、10、12 倍进行后续实验。

次, 每次 1.5 h, 过滤, 药液浓缩至 250 mL (料液比 1:5), 计算综合评分, 结果见表 8。综合考虑工厂生产效益, 选择 2、3、4 次进行后续实验。

2.8 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上, 以加水量 (A)、提取时间 (B)、提取次数 (C) 为影响因素, 梓醇、安格洛昔 C、哈巴俄昔、甘草昔、甘草酸铵峰面积及浸膏得率的综合评分 (Y) 为评价指标, 进行三因素三水平设计, 因素水平见表 9, 结果见表 10。

表7 不同提取时间对综合评分的影响 (n=3)

提取时间/h	峰面积/(mAU·min)					浸膏得率/%	综合评分/分
	梓醇	安格洛昔 C	哈巴俄昔	甘草昔	甘草酸铵		
0.5 h	1 007.3	1 245.5	664.9	5 903.5	978.3	21.8	79.2
1 h	884.2	1 535.5	885.3	4 910.6	971.8	47.1	86.7
1.5 h	1 244.0	1 445.8	568.7	6 704.4	1 060.9	55.5	89.7
2 h	997.5	1 175.9	504.9	6 738.3	655.9	48.1	74.2

表8 不同提取次数对综合评分的影响 (n=3)

提取次数/次	峰面积/(mAU·min)					浸膏得率/%	综合评分/分
	梓醇	安格洛昔 C	哈巴俄昔	甘草昔	甘草酸铵		
1	829.3	1 245.0	560.2	6 072.3	771.5	40.3	67.4
2	1 244.0	1 445.8	568.7	6 704.4	1 060.9	55.5	85.0
3	1 112.9	1 498.5	735.9	7 391.9	1 197.1	52.9	87.2
4	1 257.9	1 666.5	877.0	7 918.3	1 865.6	53.7	99.9

表9 Box-Behnken 响应面法因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
A 加水量/倍	8	10	12
B 提取时间/h	1.0	1.5	2.0
C 提取次数/次	2	3	4

通过 Design-Expert 13.0 软件对表 10 数据进行回归, 得方程为 $Y = 86.62 + 1.93A + 1.98B + 1.77C - 0.1250AB + 1.38AC + 1.63BC - 8.60A^2 - 5.80B^2 - 2.00C^2$, 方差分析见表 11。由此可知, 模型 $P < 0.01$, 具有高度显著性; 失拟项 $P > 0.05$, 表明实验结果受未知因素的影响较小; $R^2 = 0.9755$;

表10 Box-Behnken 响应面法设计与结果 (n=3)

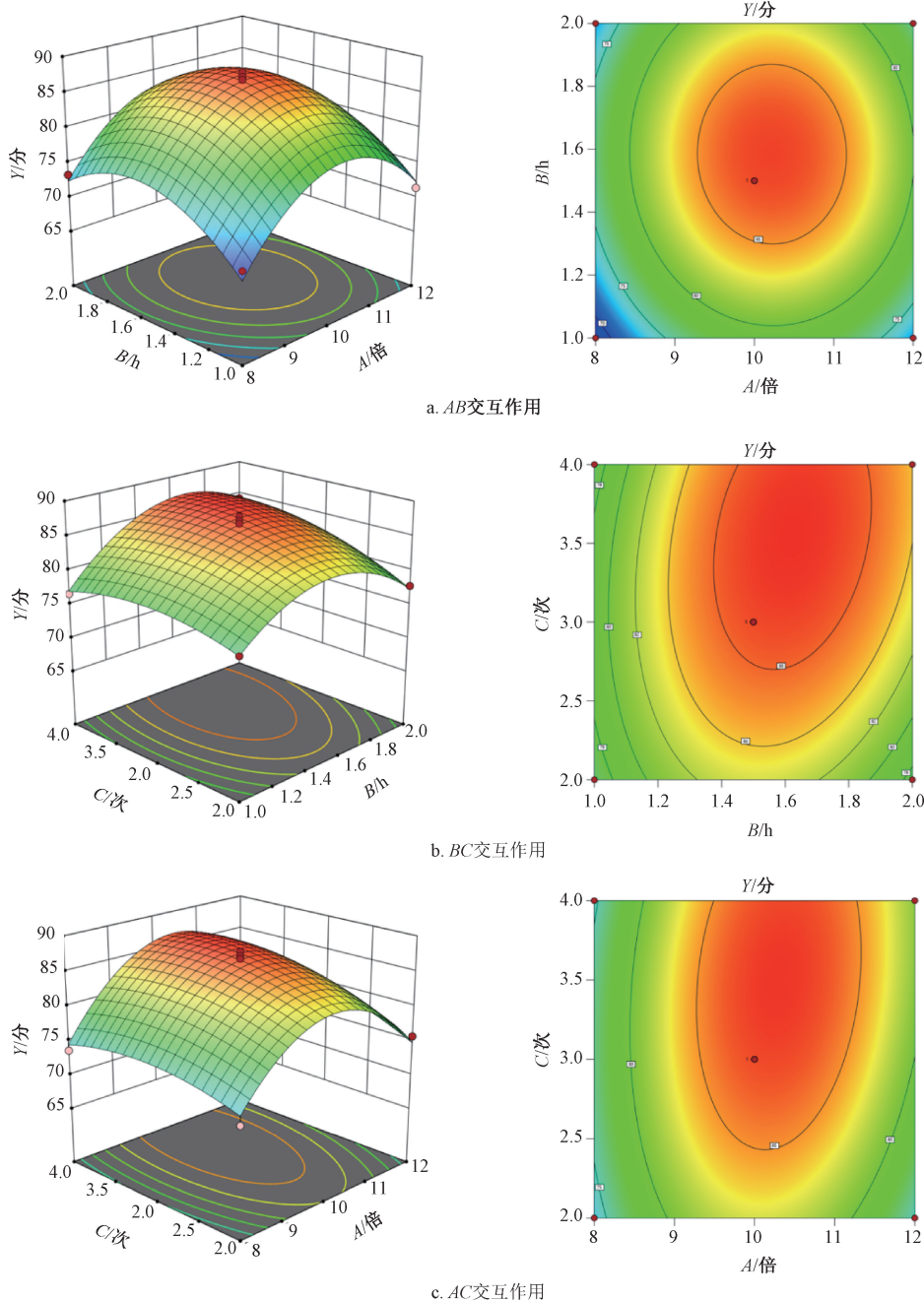
试验号	A	B	C	峰面积/(mAU·min)					浸膏得率/%	综合评分/分
				梓醇	安格洛昔 C	哈巴俄昔	甘草昔	甘草酸铵		
1	-1	-1	0	876.9	1 334.6	589.8	5 275.4	322.8	45.6	69.5
2	1	-1	0	947.7	1 301.9	614.3	5 048.5	368.5	39.2	71.4
3	-1	1	0	1 115.3	1 164.5	566.8	5 344.7	256.6	52.9	73.3
4	1	1	0	817.5	1 448.4	676.4	7 935.5	390.2	56.6	74.7
5	-1	0	-1	883.4	1 319.9	605.4	8 300.5	402.5	47.1	72.4
6	1	0	-1	938.9	1 429.0	632.2	8 107.7	398.6	35.4	75.7
7	-1	0	1	937.3	1 335.6	610.0	8 282.3	361.7	36.5	73.6
8	1	0	1	884.2	1 535.5	885.3	4 910.6	971.8	37.5	82.4
9	0	-1	-1	1 161.5	1 147.2	613.2	6 055.9	719.2	37.4	76.7
10	0	1	-1	943.9	1 506.9	611.4	8 323.5	441.2	55.2	77.8
11	0	-1	1	939.0	1 437.8	677.7	7 802.5	386.8	30.6	76.6
12	0	1	1	1 317.8	1 303.2	621.0	7 521.5	503.3	36.5	84.2
13	0	0	0	1 244.4	1 514.4	750.9	5 841.2	365.4	43.6	87.8
14	0	0	0	1 255.5	1 439.5	679.3	7 801.4	681.8	41.3	87.2
15	0	0	0	1 119.1	1 524.4	753.9	8 395.8	444.3	44.3	86.5
16	0	0	0	1 264.2	1 371.9	549.4	7 689.1	1 382.8	43.1	84.8
17	0	0	0	1 112.9	1 498.5	735.9	7 391.9	1 197.1	40.5	86.8

$R_{Adj}^2 = 0.9440$, 表明模型拟合情况良好, 可用于预测分析^[22-24]; 各因素影响程度依次为 $A > B > C$ 。

响应面分析^[25]见图 2。由此可知, 因素 B、C 交互效应呈现显著非线性动态特征, 其响应曲面表现为先升后降, 并且椭圆形等高线分布表明两者具有显著协同效应, 对综合评分产生决定性调控作用; 因素 A、B 近圆形等高线特征反映两者交互强度有限, 对综合评分的调控作用较弱。最终确定,

最优工艺为加水量 10.316 倍, 提取时间 1.626 h, 提取次数 4 次, 综合评分为 87.556 分, 根据实际操作可行性, 将其修正为加水量 10 倍, 提取时间 1.5 h, 提取次数 3 次。

按上述优化工艺进行 3 批验证试验, 结果见表 12。由此可知, 平均综合评分 (RSD 为 1.08%) 与预测值 87.556 分接近 (相对误差为 2.21%), 表明工艺参数准确可靠。



注：A、B、C、Y分别为加水量、提取时间、提取次数、综合评分。

图2 各因素响应面图

3 讨论与结论

本实验将 AHP 法与 Box-Behnken 响应面法相结合，克服了传统的正交试验在单因素优化中忽略变量交互作用的局限性，构建了生津利咽方提取工艺多目标优化方案。首先，基于中药组方“君臣佐使”理论，采用 AHP 法构建各评价指标权重矩阵，科学量化了该理论在工艺决策中的指导价值。然后，通过单因素试验来考察加水量、提取时间、提取次数对提取效果的影响，并结合其权重值计算综合评分，为响应面方案设计提供依据。最后，采

用 Box-Behnken 响应面法对数据进行二次多项式回归拟合，构建数学模型，并通过三维曲面图与等高线图来直观呈现各因素之间的交互作用及其非线性影响关系，从而实现对工艺参数的系统优化。最终确定，生津利咽方最优提取工艺为加水量 10 倍，提取时间 1.5 h，提取次数 4 次，并鉴于工业化生产中需兼顾效率与成本，将提取次数修正为 3 次，表明 AHP 法结合 Box-Behnken 响应面法科学稳定，可为该方颗粒剂的后续开发与生产应用提供依据。

表 11 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	613.54	9	68.17	30.97	<0.000 1
A	29.65	1	29.65	13.47	0.008 0
B	31.21	1	31.21	14.18	0.007 0
C	25.21	1	25.21	11.45	0.011 7
AB	0.062 5	1	0.062 5	0.028 4	0.871 0
AC	7.56	1	7.56	3.44	0.106 2
BC	10.56	1	10.56	4.80	0.064 6
A ²	311.23	1	311.23	141.39	<0.000 1
B ²	141.52	1	141.52	64.29	<0.000 1
C ²	16.80	1	16.80	7.63	0.028 0
残差	15.41	7	2.20	—	—
失拟项	10.32	3	3.44	2.70	0.180 3
纯误差	5.09	4	1.27	—	—
总差	628.95	16	—	—	—

表 12 验证试验结果 (n=3)

试验号	峰面积/(mAU·min)					浸膏得率/%	综合评分/分
	梓醇	安格洛昔 C	哈巴俄昔	甘草苷	甘草酸铵		
1	1116.2	1623.1	613.5	8427.1	524.0	65.8	85.4
2	1103.0	1606.4	615.9	8508.2	522.0	64.9	84.9
3	1138.5	1633.1	631.7	8373.6	524.2	65.9	86.7
平均值	1119.2	1620.9	620.4	8436.3	523.4	65.5	85.7

参考文献:

[1] 刘霖卫. 生津利咽饮联合醌酮灌顶针刺法治疗虚火上炎型慢喉痹的临床研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.

[2] 周思平, 张勇辉, 张 倩, 等. 生津利咽饮治疗阴虚型慢性咽炎的临床效果[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(3): 338-340; 345.

[3] 张紫怡, 张来宾, 吕洁丽. 地黄的主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(10): 979-986.

[4] 彭 婉, 马 骁, 王 建, 等. 麦冬化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(2): 477-488.

[5] 刘依茹, 刘考铎, 秦路平, 等. 中药玄参的化学成分、药理活性、炮制及临床应用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4302-4319.

[6] 杨亚焯, 王 瑞, 钱程程, 等. 乌梅化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测[J]. 中成药, 2023, 45(5): 1583-1588.

[7] 高雪岩, 王文全, 魏胜利, 等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2695-2700.

[8] 陈 琴, 郑文惠, 白海英, 等. 甘草抗炎活性质量标志物筛选[J]. 中成药, 2024, 46(9): 2841-2850.

[9] 兰 群, 程 怡, 李子安, 等. AHP-CRITIC 混合加权法、灰色关联度分析与反向传播神经网络在芪志方提取工艺优化中的综合应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(8): 176-186.

[10] 赵婧含, 李 雪, 吴文轩, 等. 生地黄提取物及其有效成分的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2024, 47(10):

2443-2448.

[11] Diaz A M, Abad M J, Fernández L, et al. Phenylpropanoid glycosides from *Scrophularia scorodonia*: *In vitro* anti-inflammatory activity[J]. *Life Sci*, 2004, 74(20): 2515-2526.

[12] Huang T H W, Tran V H, Duke R K, et al. Harpagoside suppresses lipopolysaccharide-induced iNOS and COX-2 expression through inhibition of NF-kappa B activation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104(1-2): 149-155.

[13] Boeckenholt C, Begrow F, Verspohl E J. Effect of silymarin and harpagoside on inflammation reaction of BEAS-2B cells, on ciliary beat frequency (CBF) of trachea explants and on mucociliary clearance (MCC) [J]. *Planta Med*, 2012, 78(8): 761-766.

[14] Ahmed B, Al-rehaily A J, Al-howiriny T A, et al. Scropolioside-D2 and harpagoside-B; two new iridoid glycosides from *Scrophularia deserti* and their antidiabetic and antiinflammatory activity[J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(4): 462-467.

[15] Kim J K, Oh S M, Kwon H S, et al. Anti-inflammatory effect of roasted licorice extracts on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in murine macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 345(3): 1215-1223.

[16] 汪应洛. 系统工程[M]. 3 版. 北京: 机械工业出版社, 2003.

[17] 任爱农, 卢爱玲, 田耀洲, 等. 层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 372-374.

[18] 刘莹昕, 刘 飒, 王威尧. 层次分析法的权重计算及其应用[J]. 沈阳大学学报(自然科学版), 2014, 26(5): 372-375.

[19] 唐 茜, 韩云凤, 石 懿, 等. 视力舒颗粒制备工艺优化及其物理指纹图谱建立[J]. 中成药, 2023, 45(11): 3729-3735.

[20] 杨秋琛, 张琼琼, 王桂群, 等. 基于UPLC 四神丸方中 19 种有效成分定量测定以及提取工艺优化研究[J]. 中草药, 2024, 55(11): 3679-3688.

[21] 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.

[22] 宋亚南, 王 云, 杨洪军, 等. 辣木叶标准汤剂的煎煮工艺优化及质量标准建立[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 151-159.

[23] 何 瑶, 江华娟, 成颜芬, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法与质量综合评价优化经典名方桃红四物汤煎煮工艺[J]. 中草药, 2021, 52(22): 6845-6855.

[24] 殷倩倩, 邓秀平, 钟雨虹, 等. 基于 Box-Behnken 响应面设计优选中药复方便乃通的提取工艺[J]. 天津中医药, 2024, 41(6): 789-794.

[25] 程旺开, 许月明, 张冬冬. 响应面优化黄秋葵叶多糖的提取工艺及其抗氧化活性考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(4): 38-42.