

- 43(4): 489-494.
- [15] 刘芬. 知母皂苷通过 Nrf2 信号通路改善大鼠胰岛素抵抗的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [16] Feng M, Liu F, Xing J L, et al. Anemarrhena saponins attenuate insulin resistance in rats with high-fat diet-induced obesity via the IRS-1/PI3K/AKT pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277: 114251.
- [17] Li Y C, Wang B Y, Shen J D, et al. Berberine attenuates fructose-induced insulin resistance by stimulating the hepatic LKB1/AMPK/PGC1 α pathway in mice[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 385-392.
- [18] 葛珊, 郑丽霞, 李飒, 等. 龙胆苦苷、木兰花碱对 RA 模型大鼠踝关节组织病理学及血清 PGE₂、Bcl-2 水平的影响[J]. 中兽医医药杂志, 2022, 41(6): 19-24; F0002.
- [19] 顾鹏, 陶维雄, 彭伟, 等. 环氧化酶-2、前列腺素 E₂ 在前列腺癌组织和细胞中的表达及与细胞生物学行为的关系[J]. 中国性科学, 2024, 33(8): 39-43.
- [20] Tian X T, Xu Z, Hu P, et al. Determination of the antidiabetic chemical basis of *Phellodendri Chinensis Cortex* by integrating hepatic disposition *in vivo* and hepatic gluconeogenesis inhibition *in vitro*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263: 113215.
- [21] 罗孟雄, 林桂涛. 黄芪不同溶剂提取物抑制前列腺增生的研究[J]. 山东科学, 2018, 31(3): 23-27.
- [22] 徐薇, 庄田畋. 黄芪及其复方在良性前列腺增生症中的研究进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(2): 93-97.
- [23] 高丽, 白赟, 冯学斌, 等. 黄芪及其药对对气虚盐负荷模型大鼠利尿作用的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(10): 1344-1347.
- [24] 徐福平, 林爱华, 刘奕明, 等. UPLC 同时测定黄柏知母药对中盐酸小檗碱、新芒果苷、芒果苷的含量[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(24): 1951-1953.
- [25] 杨宇峰, 段秀俊. 热性药附子、肉桂、吴茱萸、干姜对寒性药黄连中所含盐酸小檗碱提取量的影响[J]. 中国合理用药探索, 2017, 14(4): 33-35.
- [26] 任钧国, 刘建勋. 肉桂对滋肾丸盐酸小檗碱在正常大鼠前列腺分布动力学的影响[J]. 北京中医药, 2013, 32(11): 826-829.
- [27] 王睿. 甘草配伍对黄连中小檗碱药动学影响的机制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
- [28] 罗子宸, 张雯, 杨瑞, 等. 甘草“调和诸药”生物药剂学机制的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(1): 267-277.

化橘红胎配方颗粒制备及其质量评价

黄可¹, 钟嘉锐^{1,2}, 梁芳瑜¹, 高泽林^{1,3}, 麦宝愉^{1,4}, 余婧婧¹, 黄凤萍¹, 彭晶晶¹, 詹若挺^{1,5}, 陈昱帆^{1,5}, 肖凤霞^{1,5*}

(1. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006; 2. 广东粤和泽药物研究有限公司, 广东 中山 528400; 3. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518000; 4. 香港中文大学深圳研究院, 广东 深圳 518000; 5. 岭南中药资源教育部重点实验室, 广东 广州 510006)

摘要: 目的 制备化橘红胎配方颗粒, 并对其进行质量评价。方法 将标准汤剂制成冻干粉, 再进一步制成配方颗粒。在单因素试验基础上, 以辅料(淀粉:糊精=1:2)与冻干粉比例、乙醇体积分数、乙醇用量为影响因素, 成型率、休止角、吸湿率、溶化率的综合评分为评价指标, Box-Behnken 响应面法优化制备工艺, 测定其水分、干燥失重、浸出物、出膏率、柚皮苷和野漆树苷含量、转移率, 建立 UPLC 指纹图谱。结果 最佳条件为辅料与冻干粉比例 1:1, 乙醇体积分数 40%, 乙醇用量 14%, 甜菊苷用量 1.5%, 烘干温度 50℃, 综合评分为 78.61 分。配方颗粒质量标准为成型率不得少于 85%, 水分不得多于 8%, 干燥失重不得多于 2%, 浸出物不得少于 16.44%, 出膏率 32.46%~60.28%, 每 1 g 含柚皮苷 65~107 mg、野漆树苷 3.4~6.3 mg, 2 种成分从饮片到配方颗粒的转移率分别为 60.76%~112.85%、53.81%~99.94%。18 批样品指纹图谱中有 21 个共有峰, 相似度均大于 0.94, 柚皮苷、野漆树苷、柚皮素、芹菜素, 其中柚皮苷、野漆树苷对制剂质量的影响最大。结论 该工艺稳定可靠, 具有良好的可操作性及重复性, 并且质量评价体系合理, 可用于控制化橘红胎配方颗粒质量。

关键词: 化橘红胎; 配方颗粒; 制备工艺; 质量评价; Box-Behnken 响应面法; UPLC 指纹图谱

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)09-3030-08

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.09.031

收稿日期: 2025-05-14

基金项目: 广东省教育厅项目(2022ZDZX4004); 2020 年广东省农村科技特派员项目(KTP20200136); 2024 年省级乡村振兴专项资金种业振兴行动项目(2024-NPY-00-042); 广东省现代农业产业技术体系创新团队建设项目(2024CXTD24); 广州中医药大学创新创业培养计划(202410572293 号)

作者简介: 黄可(2000—), 女, 硕士生, 从事中药资源开发、新药研究工作。E-mail: 18189884591@163.com

*通信作者: 肖凤霞(1973—), 女, 博士, 教授, 从事中药资源开发及新药研究、药品科学监管研究工作。E-mail: xfx92@gzucm.edu.cn

化橘红胎为芸香科化州柚 *Citrus grandis* ‘Tomentosa’ 的幼果^[1]，与2020年版《中国药典》中的化橘红^[2]为不同药用部位，两者均为广东化州道地药材。它作为岭南特色药用形式，近年已成为道地产区主流商品规格，本草典籍记载其药用价值更优^[3]。

中药配方颗粒因兼具便捷性与临床适应性，自2001年试点至2021年批准正式生产^[4]，迎来发展契机。2021年，国家药监局发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》^[5]，明确以标准汤剂为临床等效性参照基准，通过出膏率、特征图谱、指标成分含量、转移率等参数，系统评价配方颗粒与标准汤剂的一致性^[6-7]。

2020年，广东省发布化橘红胎的省药材标准^[1]，但针对化橘红胎配方颗粒的系统性研究迄今尚无报道。2023年，国家药监局发布的化橘红（柚）配方颗粒标准，所用药材为柚的外层果皮^[8]。课题组前期完成了化橘红胎标准汤剂的研究^[9]，本实验在此基础上，依据《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》，采用Box-Behnken响应面法优化化橘红胎配方颗粒制备工艺，建立该制剂UPLC指纹图谱，并进行灰色关联度分析，以期为其质量标准制定提供科学依据。

1 材料

1.1 饮片 化橘红胎共18批，经广州中医药大学肖凤霞教授鉴定为化州柚 *Citrus grandis* ‘Tomentosa’ 的干燥幼果化橘红胎，具体见表1。

表1 化橘红胎信息

编号	产地	企业	采集时间	编号	产地	企业	采集时间
S1	化州	TJ	2018年	S10	化州	DH	2017年
S2	化州	SJT	2016年至2017年	S11	化州	DH	2018年
S3	化州	TJ	2014年	S12	化州	DH	2019年
S4	化州	TJ	2017年	S13	化州	DH	2020年
S5	化州	TJ	2015年	S14	化州	QN	2018年
S6	化州	TJ	2016年	S15	化州	QN	2018年
S7	化州	TJ	2020年	S16	化州	QN	2019年
S8	化州	QN	2020年	S17	化州	QN	2018年
S9	化州	DH	2016年	S18	化州	QN	2021年

1.2 试剂 糊精（分析纯，批号20220723），购自天津市百世化工有限公司；可溶性淀粉（分析纯，批号

表2 单因素试验参数

辅料	辅料比例(可溶性淀粉:糊精)	辅料与冻干粉比例	矫味剂用量/%	烘干温度/℃	乙醇体积分数/%	乙醇用量/%
可溶性淀粉	1:1	2:1	1	50	40	10
糊精	1:2	1:1	1.5	60	50	15
可溶性淀粉-糊精混合物(1:1)	1:4	4:1	2	70	60	20

2.3.2 综合评分计算 公式为综合评分 = [(100% - 水分) / (100% - 最小水分)] × 30 + (成型率 / 最大成型率) × 50 + (感官评分 / 最大感官评分) × 20。

2.3.2.1 成型率 采用2020年版《中国药典》通则0982第二法双筛分法，称定配方颗粒总质量，将1、5号筛叠放，收集通过前者但不能通过后的配方颗粒，称定质量，

20220412)，购自福晨（天津）化学试剂有限公司；甜菊苷（批号C12821196，纯度90%），购自上海麦克林生化科技有限公司；无水乙醇（分析纯，批号20210901），购自天津市大茂化学试剂厂。柚皮苷、野漆树苷、芹菜素对照品（批号M0510BS、N1010AS、A0518AS，纯度≥98%、≥98%、≥98%），均购自大连美仑生物科技技术有限公司；柚皮素对照品（批号wkq19020206，纯度≥98%），购自四川省维克奇生物科技有限公司。冰乙酸（色谱纯，批号20210108，纯度≥99.8%），购自天津市科密欧化学试剂有限公司；甲醇（色谱纯，批号11204107213，纯度≥99.8%），购自德国默克公司；其余试剂均为分析纯；水为超纯水。

1.3 仪器 DHG-9240A 电热恒温鼓风干燥箱、DZF-6050 恒温真空干燥箱，均购自上海精宏实验设备有限公司；JY1001T 电子天平（精度0.1 g），购自上海衡平仪器仪表厂；XS225A 电子分析天平（精度0.000 1 g），购自瑞士Precisa公司；BP211D 电子分析天平（精度0.000 01 g），购自德国Sartorius公司；Smart Plus-NET 超纯水仪，购自上海力康有限公司；DQ-103 台式方形中药切片机，购自温岭市林大机械有限公司；真空冷冻干燥机，购自美国Labconco公司；KQ-500DE 数控超声波清洗器，购自昆山市超声仪器有限公司；数显恒温水浴锅，购自上海博讯实业有限公司医疗设备厂；WFH-201B 紫外投射反射仪，购自上海精科实业有限公司；LC-30AD 超高效液相色谱仪，购自日本岛津公司。

2 方法

2.1 标准汤剂冻干粉制备 取饮片适量，按照课题组前期工艺^[9]制成标准汤剂，减压浓缩，冷冻干燥，即得。

2.2 配方颗粒制备 取标准汤剂冻干粉适量，按一定比例加入辅料及矫味剂，混合均匀，加入适量乙醇，制成“握之成团，触之即散”的软材，挤压，过16目筛，制粒，烘干，即得。

2.3 制备工艺优化

2.3.1 单因素试验 以辅料类型和比例、辅料与冻干粉比例、矫味剂用量、乙醇体积分数、乙醇用量为因素，具体见表2。

计算成型率，公式为成型率 = (收集配方颗粒质量 / 过筛前配方颗粒总质量) × 100%。

2.3.2.2 水分 采用2020年版《中国药典》通则0832第二法烘干法测定。

2.3.2.3 感官评分 根据《食品感官评价原理与技术》^[10-12]并结合本实验实际情况制定，见表3。

表3 感官评分标准

指标	评分/分	
	0~50	50~100
口感	中药苦味明显,甜味淡或甜腻	中药苦味不明显,甜味适宜
外观	颜色淡,色泽不均匀	颜色深,色泽均匀

2.3.3 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上,采用 Design-expert 软件,以辅料与冻干粉比例(A)、乙醇体积分数(B)、乙醇用量(C)为影响因素,成型率(Y_1)、休止角(Y_2)、吸湿率(Y_3)、溶化率(Y_4)的综合评分(Y)为评价指标,计算公式为 $Y = Y_1 \times 30 + (1 - Y_2/90) \times 30 + (1 - Y_3) \times 30 + Y_4 \times 10$,对三因素三水平设计17个试验点,因素水平见表4。

表4 Box-Behnken 响应面法因素水平

水平	A 辅料与冻干粉比例	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%
-1	1:1	40	10
0	1.5:1	50	13
1	2:1	60	16

2.3.3.1 成型率 按“2.3.2.1”项下方法测定。

2.3.3.2 溶化率 取配方颗粒0.5g,加20mL水,充分搅拌后静置,3500 r/min 离心5min,弃上清液,在80℃下烘干,称定质量,平行3次,计算溶化率。

2.3.3.3 吸湿率 取配方颗粒2g,置于恒重量瓶中(均匀平铺),精密称定质量,移到温度25℃、相对湿度75%的恒温恒湿箱中48h,称定质量,平行3次,计算吸湿率。

2.3.3.4 休止角 采用固体漏斗法,取2只漏斗,串联后固定平放在坐标纸上,高度1cm,从上方漏斗倒入颗粒,直至颗粒锥体顶端触及漏斗下延时停止,记录锥体底部直径,平行3次,计算休止角。

2.4 质量评价

2.4.1 水分 按“2.3.2.2”项下方法测定。

2.4.2 干燥失重 按2020年版《中国药典》通则0831测定。

2.4.3 浸出物 按2020年版《中国药典》通则2201项下醇溶性浸出物测定。

2.4.4 出膏率、柚皮苷和野漆树苷含量、转移率测定

2.4.4.1 出膏率 按“2.1”项下方法制备标准汤剂冻干粉,计算出膏率,公式为出膏率=(干膏质量/饮片质量)×100%。

2.4.4.2 柚皮苷和野漆树苷含量 饮片供试品溶液制备:采用课题组前期建立的方法^[9],即得。

标准汤剂供试品溶液制备:取“2.1”项下标准汤剂冻干粉约0.5g,精密称定,加100mL甲醇,称定质量,超声处理45min,甲醇补足缺失的质量,取2mL,定容至10mL,0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得。

配方颗粒供试品溶液制备:将“2.2”项下配方颗粒研细,过5号筛,取约1g,精密称定,加100mL甲醇,称定质量,超声处理45min,甲醇补足缺失的质量,0.22 μm 微孔滤膜过滤,即得。

对照品溶液制备:精密称取柚皮苷、野漆树苷对照品适量,甲醇制成每1mL分别含两者0.585、0.035mg的溶液,即得。

色谱条件:Shim-pack Scepter C₁₈ 色谱柱(2.1mm×100mm,1.9 μm);流动相甲醇-0.1%冰醋酸,梯度洗脱,程序见表5;体积流量0.2 mL/min;柱温35℃;进样量2 μL。

表5 梯度洗脱程序

时间/min	甲醇/%	0.1%冰醋酸/%
1	20	80
2	35	65
3	42	58
6	55	45
10	65	35
12	80	20
13	100	0
13.5	20	80
15.5	20	80

2.4.4.3 转移率 公式为标准汤剂转移率=(标准汤剂中柚皮苷或野漆树苷含量/饮片中柚皮苷或野漆树苷含量)×100%,配方颗粒转移率=(配方颗粒中柚皮苷或野漆树苷含量/饮片中柚皮苷或野漆树苷含量)×100%。

2.4.5 UPLC 指纹图谱建立 取饮片、标准汤剂、配方颗粒各18批,色谱条件及对照品、供试品溶液制备方法同“2.4.4.2”项,将相关数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012版)进行分析。

2.4.6 灰色关联度分析 以UPLC 指纹图谱中标定成分的峰面积为指标,对标准汤剂和配方颗粒进行分析,从成分含量的角度评价并校正质量。

3 结果

3.1 单因素试验 表6显示,可溶性淀粉与糊精混合时水分最少,成型率、感官评分、综合评分最高,其中两者比例为1:4时感官评分最低,1:2时成型率、综合评分最高,故选择1:2;甜菊苷用量为1.0%、2.0%时矫味效果不佳,感官评分最低,而为1.5%时甜味适中,综合评分最高,故选择1.5%;烘干温度为70℃时成型率最低,颜色最浅,不符合2020年版《中国药典》要求,而为50℃时综合评分最高,故选择50℃;乙醇体积分数为40%时颜色最浅,感官评分最低,而为50%、60%时色泽深且均匀,综合评分较高,故选择50%、60%;乙醇用量为10%时颜色最浅且不均匀,成型率、综合评分最低,而为15%、20%时综合评分接近,但乙醇用量大,导致水分高,故选择10%~16%;辅料与冻干粉比例为4:1时成型率、感官评分、综合评分最低,而为1:1、2:1时综合评分较高且接近,故选择1:1、2:1。

3.2 Box-Behnken 响应面法 结果见表7。采用 Design-expert 软件进行拟合,得多元线性回归方程为 $Y = 84.038 - 1.388A - 1.803B + 2.768C - 0.507AB - 0.500AC + 0.178BC - 1.939A^2 - 0.095B^2 - 2.452C^2$ 。

表6 单因素试验结果 (n=3)

因素		水分/成型率/		感官评	综合评
		%	%		
辅料种类	淀粉-糊精	6.18	92.50	90.00	99.68
	糊精	8.16	82.80	10.00	76.98
	淀粉	7.17	84.20	80.00	92.66
可溶性淀粉与糊精比例	1:1	8.01	92.20	90.00	99.52
	1:2	7.96	92.50	90.00	99.69
	1:4	7.02	92.10	85.00	98.67
	1.00	7.92	95.50	30.00	87.23
甜菊苷用量/%	1.50	7.08	95.20	80.00	99.84
	2.00	7.09	95.00	30.00	87.24
	50	6.55	94.40	80.00	99.62
烘干温度/℃	60	6.02	92.40	80.00	98.73
	70	5.35	77.50	60.00	86.05
	40	5.81	95.85	80.00	97.29
乙醇体积分数/%	50	6.10	96.69	90.00	99.85
	60	5.65	95.92	90.00	99.60
	10	5.39	84.40	30.00	80.31
乙醇用量/%	15	6.10	96.69	90.00	99.77
	20	6.21	96.08	90.00	99.42
	1:1	6.58	92.16	95.00	97.50
辅料与冻干粉比例	2:1	6.10	96.69	90.00	98.95
	4:1	6.68	64.21	30.00	69.34

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 $P > 0.05$,表明回归方程拟合度高;决定系数 $R^2 = 0.948$,即模型可解释94.8%以上的评价指标;各因素影响程度依次为乙醇用量>乙醇体积分数>辅料与冻干粉比例。

响应面分析见图1。由此可知,降低乙醇体积分数和辅料与冻干粉比例、提高乙醇用量及降低辅料与冻干粉比例、提高乙醇用量及降低乙醇体积分数均可提高综合评分,与方差分析一致。《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》建议,辅料与中间体比例不大于1,故本实验中辅料与冻干粉比例选择最小值。最终确定,最优工艺为辅料与冻干粉比例1:1,乙醇体积分数40%,乙醇用量14%,甜菊苷用量1.5%,烘干温度50℃,综合评分为86.27分。

按上述优化工艺平行制备3批样品,进行验证试验,结果见表9。由此可知,该模型准确度高,工艺稳定可行。

3.3 质量评价

3.3.1 水分、干燥失重、浸出物 如表10所示,水分、干燥失重均符合2020年版《中国药典》要求,浸出物含量为23.48%~31.54%。

表7 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	A 辅料与冻干粉比例	B 乙醇体积分数/%	C 乙醇用量/%	成型率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	溶化率/%	Y 综合评分/分
1	1.5:1	60	16	76.10	26.02	2.42	89.69	82.40
2	1.5:1	50	13	79.90	27.67	2.14	89.05	83.01
3	1.5:1	50	13	82.40	25.57	2.43	88.06	84.27
4	1.5:1	50	13	90.80	27.35	1.58	85.63	86.21
5	2:1	40	13	79.20	26.10	3.03	84.55	82.61
6	1.5:1	50	13	83.50	25.82	3.56	85.12	83.89
7	1.5:1	40	10	73.10	27.06	3.27	90.14	80.94
8	1:1	40	13	89.40	28.51	3.92	87.37	84.88
9	2:1	50	16	75.00	27.19	3.15	84.60	80.95
10	1.5:1	50	13	82.20	28.76	3.04	86.49	82.81
11	2:1	50	10	56.30	25.93	3.10	87.58	76.08
12	1:1	50	16	88.30	28.42	3.73	83.22	84.22
13	1:1	60	13	78.80	26.95	3.39	87.77	82.42
14	1:1	50	10	64.30	28.29	3.31	84.75	77.34
15	1.5:1	40	16	93.60	28.40	3.30	81.54	85.78
16	2:1	60	13	65.40	25.40	3.12	78.99	78.12
17	1.5:1	60	10	61.50	26.48	3.61	83.11	76.85

3.3.2 出膏率、成分含量、转移率

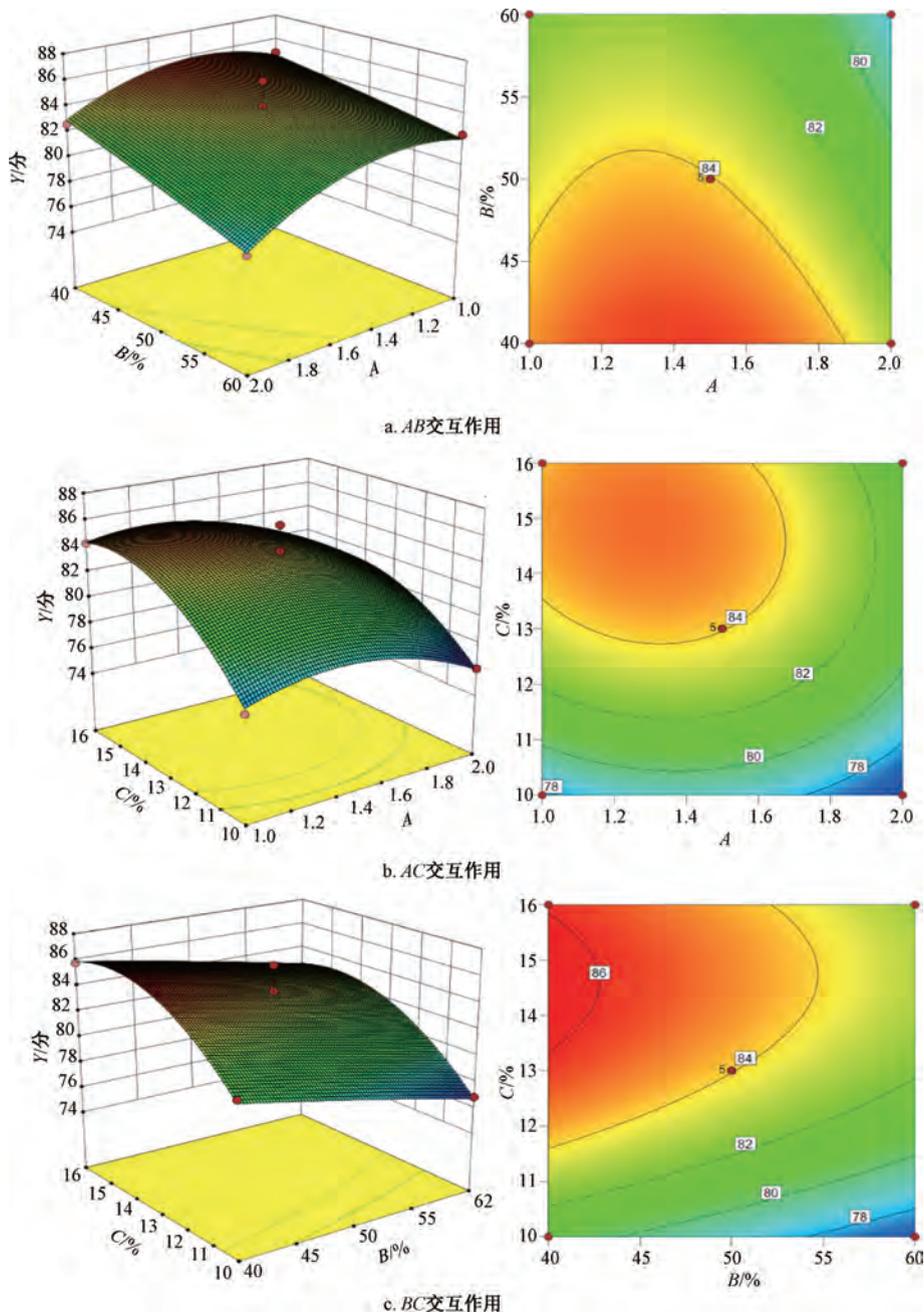
3.3.2.1 方法学考察 线性关系考察:以对照品质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)进行回归,得方程分别为柚皮苷 $Y = 19\ 469X + 119\ 172$ ($r = 0.999\ 8$),在36.562 5~585.000 0 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好;野漆树苷 $Y = 27\ 600.0X + 8\ 494.3$ ($r = 0.999\ 8$),在2.187 5~35.000 0 $\mu\text{g/mL}$ 范围内的线性关系良好。

精密密度、重复性、稳定性试验:精密密度试验中,柚皮苷、野漆树苷峰面积RSD分别为0.05%、0.16%,保留时间RSD分别为0.11%、0.06%;重复性试验中,柚皮苷、

野漆树苷峰面积RSD分别为0.48%、2.28%,保留时间RSD分别为0.08%、0.05%;稳定性(24 h)试验中,柚皮苷、野漆树苷峰面积RSD分别为1.65%、1.47%,保留时间RSD分别为0.64%、0.33%,表明仪器精密密度、方法重复性、溶液24 h内稳定性良好。

加样回收率试验:柚皮苷、野漆树苷平均加样回收率分别为98.41%、97.44%,RSD分别为2.01%、2.02%。

3.3.2.2 出膏率、柚皮苷和野漆树苷含量、转移率 如表11所示,各成分从饮片到配方颗粒的转移率为饮片到标准汤剂的转移率平均值的70%~130%,表明制备工艺合理。



注：A、B、C、Y分别为辅料与冻干粉比例、乙醇体积分数、乙醇用量、综合评分。

图1 各因素响应面图

3.3.3 UPLC 指纹图谱

3.3.3.1 方法学考察 在精密度、稳定性、重复性试验中，以峰7为参照，各共有峰相对保留时间、相对峰面积RSD分别小于0.36%、3.81%，1.27%、3.75%，0.26%、4.00%，相似度均为1.000，表明仪器精密度、方法重复性、溶液24 h内稳定性良好。

3.3.3.2 图谱生成 以S1为参照，设定时间窗宽度为0.1，采用平均数法对共有峰进行Mark峰校正和峰匹配，生成共有模式，见图2。匹配结果显示，共有峰有21个，并指出柚皮苷（7号峰）、野漆树苷（9号峰）、柚皮素（15号峰）、芹菜素（20号峰），见图3。另外，18批样品

相似度均大于0.94，表明标准汤剂、配方颗粒相似度较高；但两者相对峰面积RSD较大，表明不同批次饮片中各成分含量存在差异。

3.3.3.3 色谱图比对 18批配方颗粒、标准汤剂对照特征图谱之间的相似度均大于0.9，各共有峰相对峰面积无明显差异，两者差别在于前者多出X号峰（S2除外），并且它与13号峰的保留时间十分相近，可能未区分开，见图4。

3.3.4 灰色关联度分析 以柚皮苷、野漆树苷、柚皮素、芹菜素峰面积最大值为母序列（S0），采用SPSSPRO软件进行数据均值化处理（ $\rho=0.5$ ），计算其与特征序列的灰色关联系数及关联度，并以其为依据排序（数值越大，样品

表8 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	148.71	9	16.52	14.18	0.001 0
A	15.40	1	15.40	13.22	0.008 3
B	26.01	1	26.01	22.32	0.002 1
C	61.29	1	61.29	52.59	0.000 2
AB	1.03	1	1.03	0.88	0.379 2
AC	1.00	1	1.00	0.86	0.385 3
BC	0.13	1	0.13	0.11	0.751 1
A ²	15.83	1	15.83	13.58	0.007 8
B ²	0.04	1	0.04	0.03	0.862 3
C ²	25.31	1	25.31	21.71	0.002 3
残差	8.16	7	1.17	—	—
失拟项	0.79	3	0.26	0.14	0.929 6
误差	7.37	4	1.84	—	—
总和	156.87	16	—	—	—
标准偏差	1.08	—	R ²	0.948 0	—
均值	81.93	—	R ² _{Adj}	0.881 1	—
CV/%	1.32	—	R ² _{Pred}	0.846 4	—
PRESS	24.09	—	Adeq Precision	11.948 0	—

质量越接近S0)。再基于各成分峰面积占比平均值赋权,测得标准汤剂中分别为柚皮苷 0.730、野漆树苷 0.257、柚皮素 0.010、芹菜素 0.003,配方颗粒中分别为柚皮苷 0.732、野漆树苷 0.255、柚皮素 0.010、芹菜素 0.003,结果见表 12,可知标准汤剂 S18、配方颗粒 S17 质量最优。

表9 验证试验结果 (n=3)

颗粒编号	成型率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	溶化率/%	综合评分/分
KL1	91.71	28.50	2.64	88.83	78.34
KL2	88.25	25.83	2.29	88.64	78.32
KL3	94.16	28.72	2.92	86.35	79.16

表10 水分、干燥失重、浸出物测定结果表 (n=3)

颗粒编号	水分/%	干燥失重/%	浸出物/%
KL1	7.68	1.28	26.47
KL2	7.50	1.23	23.48
KL3	6.72	1.30	31.54

表11 化橘红胎饮片、标准汤剂、配方颗粒中出膏率、柚皮苷和野漆树苷含量、转移率测定结果

批号	柚皮苷含量/%			野漆树苷含量/%			出膏率/%		柚皮苷转移率/%		野漆树苷转移率/%	
	饮片	标准汤剂	配方颗粒	饮片	标准汤剂	配方颗粒	柚皮苷	野漆树苷	饮片-标准汤剂	饮片-配方颗粒	饮片-标准汤剂	饮片-配方颗粒
S1	7.81	14.71	7.94	0.49	0.76	0.42	47.5	47.5	96.54	89.48	74.10	81.48
S2	19.33	31.08	16.21	0.77	1.18	0.63	45.9	45.9	76.97	73.78	70.47	75.63
S3	10.80	20.85	10.78	0.90	1.43	0.71	45.4	45.4	90.63	87.66	72.14	72.20
S4	9.10	20.68	10.04	0.55	1.03	0.50	48.4	48.4	106.78	109.94	90.24	87.06
S5	7.79	14.18	7.39	0.78	1.06	0.55	47.3	47.3	89.68	86.11	64.10	66.73
S6	8.28	17.28	8.40	0.73	1.28	0.62	40.6	40.6	82.35	84.72	71.05	68.60
S7	10.23	15.53	8.47	0.49	1.15	0.62	35.6	35.6	58.96	54.06	83.41	90.69
S8	5.49	14.21	8.65	0.49	0.98	0.60	38.8	38.8	122.29	100.41	77.93	95.53
S9	5.32	9.12	5.48	0.43	0.77	0.43	53.6	53.6	110.43	91.93	95.61	107.97
S10	7.12	10.44	5.71	0.50	0.56	0.30	52.7	52.7	84.49	77.28	59.36	64.12
S11	5.55	12.79	6.94	0.42	0.71	0.38	53.2	53.2	133.03	122.52	90.04	97.49
S12	6.61	10.51	5.97	0.72	0.85	0.47	44.3	44.3	80.04	70.47	52.45	57.37
S13	9.21	15.4	8.00	0.47	0.61	0.32	39.7	39.7	68.92	66.34	51.48	53.66
S14	6.17	13.12	6.62	0.53	0.75	0.39	46.8	46.8	100.43	99.56	66.09	67.98
S15	5.66	11.71	6.07	0.53	0.89	0.46	47.8	47.8	102.55	98.86	80.98	83.56
S16	3.51	10.41	5.64	0.27	0.69	0.36	45.4	45.4	145.90	134.60	116.53	122.46
S17	13.70	15.86	7.77	1.15	0.98	0.46	54.1	54.1	61.42	62.64	46.04	43.21
S18	21.77	23.90	12.07	1.08	1.09	0.55	47.5	47.5	52.67	52.16	47.79	47.98
平均值	9.08	15.65	8.23	0.63	0.93	0.49	46.71	46.71	92.45	86.81	72.77	76.87
平均值70%~130%	6.36~11.80	10.96~20.35	5.76~10.70	0.44~0.82	0.65~1.21	0.34~0.63	32.46~60.28	32.46~60.28	64.71~120.18	60.76~112.85	50.94~94.60	53.81~99.94

表12 灰色关联度分析结果

排名	标准汤剂				配方颗粒			
	编号	关联度	加权关联度	编号	关联度	编号	加权关联度	
1	S18	0.981	0.979	S17	0.956	S17	0.921	
2	S4	0.885	0.777	S2	0.86	S13	0.739	
3	S1	0.867	0.739	S4	0.859	S4	0.727	
4	S13	0.847	0.729	S13	0.857	S2	0.721	
5	S2	0.842	0.695	S1	0.837	S1	0.683	
6	S10	0.805	0.638	S11	0.791	S10	0.606	
7	S11	0.797	0.603	S10	0.79	S11	0.592	

续表 12

排名	标准汤剂				配方颗粒			
	编号	关联度	加权关联度	编号	关联度	编号	加权关联度	
8	S14	0.775	0.564	S14	0.764	S14	0.541	
9	S17	0.739	0.521	S18	0.729	S18	0.505	
10	S3	0.725	0.465	S16	0.714	S16	0.449	
11	S16	0.72	0.462	S3	0.712	S3	0.441	
12	S8	0.713	0.45	S8	0.695	S8	0.415	
13	S6	0.694	0.416	S7	0.678	S7	0.375	
14	S7	0.691	0.399	S6	0.672	S6	0.374	
15	S5	0.684	0.389	S5	0.672	S5	0.362	
16	S15	0.681	0.381	S15	0.668	S15	0.357	
17	S12	0.668	0.357	S12	0.664	S12	0.346	
18	S9	0.661	0.343	S9	0.66	S9	0.341	

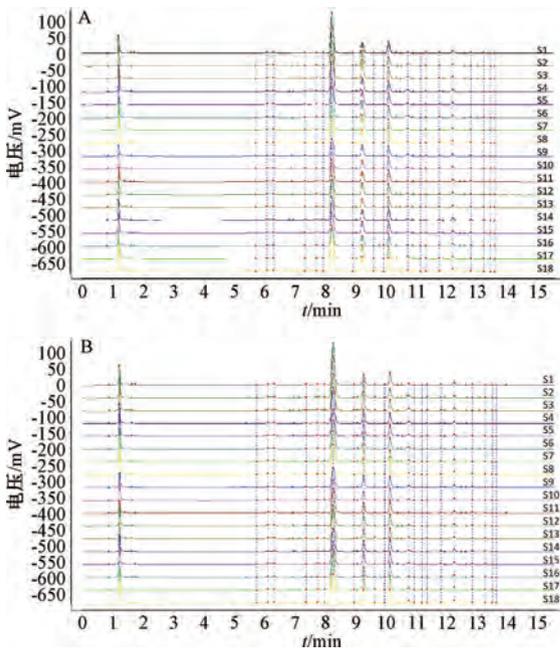


图2 18批化橘红胎标准汤剂 (A)、配方颗粒 (B) UPLC 指纹图谱

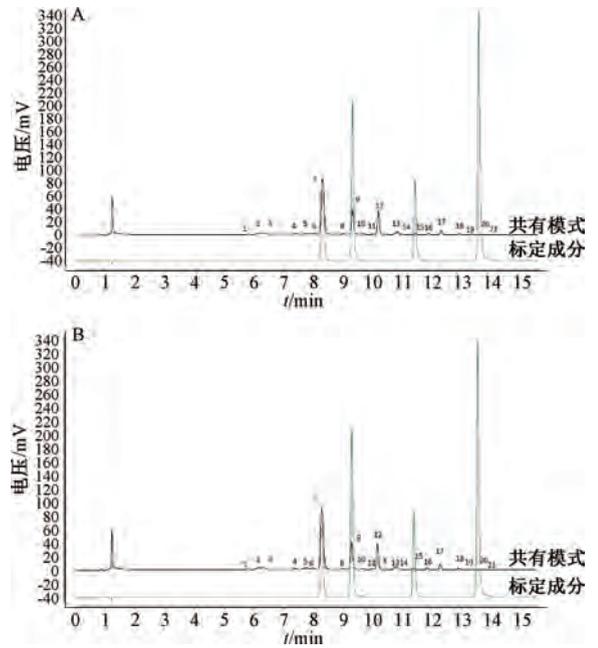


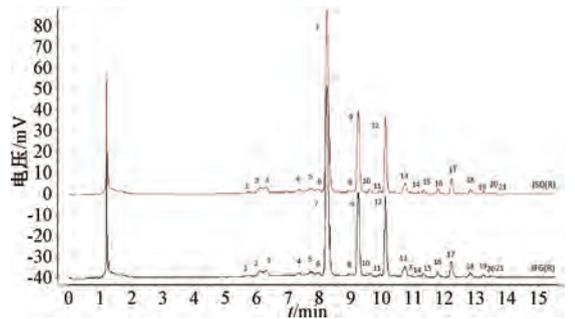
图3 化橘红胎标准汤剂 (A)、配方颗粒 (B) 共有峰色谱图

7. 柚皮苷 9. 野漆树苷 15. 柚皮素 20. 芹菜素

4 讨论与结论

本实验根据《广东省中药材标准》(化橘红胎)^[1]及《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》^[5],结合含量测定结果,制定化橘红胎配方颗粒含量限度为每1g本品含65~107mg柚皮苷、3.4~6.3mg野漆树苷。结果显示,配方颗粒中指标成分含量、转移率与其标准汤剂基本一致,两者UPLC指纹图谱相似度均大于0.94;柚皮苷和野漆树苷在标准汤剂和配方颗粒中均占大部分权重,并且加权灰色关联度更能体现出两者对标准汤剂和配方颗粒质量的影响^[13-14],表明配方颗粒制备工艺合理,能较全面地反映其内在质量^[15]。

化橘红具有抗氧化、降血糖血脂、镇咳祛痰等药理作用^[16-20],素有“南方人参”的美誉。随着2023年化橘红胎地方食用标准的正式颁布^[21],以及2024年列入国家药食同源目录^[22]并纳入地方特色食品范畴,化橘红胎作为化橘



7. 柚皮苷 9. 野漆树苷 15. 柚皮素 20. 芹菜素

图4 化橘红胎标准汤剂、配方颗粒对照图谱的共有模式

红的一种商品规格,其深度开发与应用价值日益凸显。本实验研制化橘红胎配方颗粒,可为该药材现代化应用提供了科学依据,适应了产业需求,对推动岭南道地药材产业化及中药配方颗粒高质量发展具有重要意义。

参考文献:

- [1] 广东省药品检验所. 广东省地方中药材化橘红胎(化橘红珠)质量标准[EB/OL]. 2020.
- [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: 76.
- [3] 李泮霖, 彭维, 吴灏, 等. 化橘红药典标准的修改建议及其等级标准的建立[J]. 中山大学学报(自然科学版), 2019, 58(6): 1-13.
- [4] 国家药品监督管理局, 国家中医药管理局, 国家卫生健康委员会, 等. 国家药监局国家中医药局国家卫生健康委国家医保局关于结束中药配方颗粒试点工作的公告: 国家药监局公告2021年第22号[EB/OL]. [2021-08-15]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/14/content_5587068.htm.
- [5] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于发布《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求》的通告(2021年第16号)[EB/OL]. [2021-02-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-02/11/content_5586817.htm.
- [6] 刘燎原, 曾昭君, 张雪兰, 等. 基于标准汤剂的鲜鱼腥草配方颗粒质量标准研究[J]. 中药材, 2020, 43(4): 920-926.
- [7] 胡坪, 桑情妮, 牛丽源, 等. 栀子标准汤剂的量值传递规律[J]. 中成药, 2019, 41(12): 2863-2868.
- [8] 国家药典委员会. 关于转发第四批48个中药配方颗粒国家药品标准的通知[EB/OL]. [2023-02-01]. <https://www.chp.org.cn/#/newsDetail?id=17577>.
- [9] 张晓营, 文廷芳, 张雅洁, 等. 橘红胎饮片标准汤剂质量评价研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(3): 406-413.
- [10] 方忠详. 食品感官评定[M]. 北京: 中国农业出版社, 2010: 4-5.
- [11] 余国胜, 孙晓燕, 姚金. 杞菊明目配方颗粒成型工艺研究[J]. 中药材, 2021, 44(4): 940-942.
- [12] Chen G N, Netzel M E, Mantilla S M O, et al. Quality assessment of Burdekin plum (*Pleiogonium timoriense*) during ambient storage[J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1608.
- [13] 范耀耀, 罗宇琴, 李国卫, 等. 基于灰色关联度分析与TOPSIS模型的不同产地射干标准汤剂质量评价[J]. 中药材, 2022, 45(3): 659-663.
- [14] 李珍, 乔向东, 杨洋, 等. 熵权法结合灰色关联度法评价白芷饮片质量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 61-67.
- [15] 张小艺, 刘久石, 高石曼, 等. 中药谱效关系的研究方法及应用进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4405-4411.
- [16] 陈南迪, 方妙玉, 于超凡, 等. 毛橘红总黄酮指纹图谱与其抗氧化活性的谱效关系研究[J]. 广州中医药大学学报, 2012, 29(6): 702-706.
- [17] Kong F S, Ding Z D, Zhang K, et al. Optimization of extraction flavonoids from *Exocarpium Citri Grandis* and evaluation its hypoglycemic and hypolipidemic activities[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262: 113-178.
- [18] Li P L, Liu M H, Hu J H, et al. Systematic chemical profiling of *Citrus grandis* 'Tomentosa' by ultra-fast liquid chromatography/diode-array detector/quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. *J PharmBiomed Anal*, 2014, 90: 167-179.
- [19] 袁旭江, 林励. 化橘红中野漆树苷的含量测定[J]. 中草药, 2003, 34(8): 95-96.
- [20] Su Z P, Qin Y R, Zhang K, et al. Inclusion complex of exocarpium *Citri grandis* essential oil with β -cyclodextrin: characterization, stability, and antioxidant activity[J]. *J Food Sci*, 2019, 84(6): 1592-1599.
- [21] 广东省卫生健康委员会. 广东省食品安全地方标准 化橘红胎[S]. 2023.
- [22] 国家卫生健康委. 关于地黄等4种按照传统既是食品又是中药材的物质的公告(2024年第4号)[EB/OL]. [2024-08-12]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7890/202408/01f4b82eff294f4182102cf43e2e898e.shtml>.