

- 2489-2500.
- [6] 杨晓, 何一波, 卢慧敏, 等. 紫草素外敷治疗下肢静脉性溃疡的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5540-5543.
- [7] 高泽纯, 刘恬, 陈盛林, 等. 复方紫草膏组方的体外抑菌实验研究[J]. 山东化工, 2022, 51(23): 54-56.
- [8] 董薇薇, 张建民. 紫草的临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 368-371.
- [9] 郭静, 张毅. 外用中医药制剂治疗烧伤的进展[J]. 中医外治杂志, 2004, 13(4): 38-40.
- [10] 姚青, 刘莹, 王晓芳, 等. 皮肤局部外用制剂体外透皮试验的评价研究[J]. 中国药物评价, 2024, 41(2): 165-171.
- [11] 武余波, 黄乐乐, 卢望丁, 等. 皮肤局部外用制剂Q3等同性研究技术要点解析[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(5): 601-610.
- [12] 苗明三, 刘浩哲, 彭孟凡, 等. 中药外用的现状、存在问题及未来发展思考[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(11): 961-969.
- [13] 李鑫蕊, 张新军, 孙新茹, 等. 中药外用制剂治疗糖尿病足研究进展[J]. 中成药, 2024, 46(7): 2292-2296.
- [14] 杨小瑜, 姜一平, 冯浩维, 等. 紫草外用传统制剂与新型纳米制剂的研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(15): 1909-1914.
- [15] 黄珍珍, 曹晖. 凝胶剂的研究及应用概况[J]. 中南药学, 2019, 17(2): 210-215.
- [16] 雷雅婷, 张也, 刘隆基, 等. 湿疹康凝胶制备工艺优化及质量评价[J]. 中成药, 2022, 44(6): 1745-1750.
- [17] 王敏, 薛晓东. 卡波姆凝胶剂的临床应用研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(6): 1078-1080.
- [18] 付佳宁, 赵氏淳, 郝凌烽, 等. 金银花-蒲公英提取液纳米相态凝胶剂制备及对大鼠痤疮模型的药效评价[J]. 中草药, 2024, 55(24): 8416-8424.
- [19] 宋学忠, 曾丽婧, 闫明, 等. 复方南星止痛凝胶的制备及评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(7): 2256-2265.
- [20] 田斌, 瞿孝兰, 林义平, 等. 蛇黄凝胶处方工艺的优化[J]. 中成药, 2022, 44(5): 1584-1588.
- [21] 彭丽华, 袁铁军, 高进, 等. 麝香舒活灵水凝胶剂的制备与体外评价[J]. 中草药, 2023, 54(1): 92-99.
- [22] 周婷, 朱静, 黄莹, 等. 四方藤凝胶剂处方工艺的Box-Behnken响应面法优化[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 865-868.
- [23] 钟小群, 袁海铭, 李艳. 羌活油凝胶剂制备工艺研究[J]. 江西中医药学院学报, 2013, 25(3): 48-51.
- [24] 王彦, 王子娟. 卡波姆在药剂学中的应用[J]. 中国药事, 2005, 19(6): 361-365.
- [25] 马丽, 冯程程, 徐利娟等. 温通活血乳膏对LPS诱导的RAW264.7巨噬细胞TNF- $\alpha$ 、IL-6、NF- $\kappa$ B表达的影响[J]. 中成药, 2018, 40(9): 2058-2062.

## 糖平衡颗粒成型工艺优化及其HPLC、物理指纹图谱建立

马趣环<sup>1,2</sup>, 王梦凡<sup>1,2</sup>, 安莹娟<sup>3</sup>, 辛安琪<sup>1,2</sup>, 李彬<sup>1,2</sup>, 马中森<sup>3</sup>, 石晓峰<sup>1,2\*</sup>

(1. 甘肃省医学科学研究院, 甘肃兰州 730050; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃兰州 730000; 3. 甘肃省陇西保和堂有限责任公司, 甘肃定西 748100)

**摘要:** 目的 优化糖平衡颗粒成型工艺, 并建立其HPLC、物理指纹图谱。方法 在单因素试验基础上, 以辅料(乳糖、甘露醇)比例、浸膏粉占比、润湿剂(乙醇)体积分数为影响因素, 制粒难易程度、成型率、溶化率、休止角、豪斯纳比、吸湿率的综合评分为评价指标, Box-Behnken响应面法结合AHP-CRITIC混合加权法优化成型工艺。HPLC指纹图谱建立采用Agilent 5 TC-C<sub>18</sub>色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相乙腈-0.2%磷酸;体积流量1.0 mL/min;柱温30℃;检测波长254、330 nm。结果 最佳条件为辅料比例3:1, 浸膏粉占比25%, 润湿剂体积分数85%, 在60℃下干燥30 min, 综合评分为93.19分。9批样品HPLC指纹图谱中有23个共有峰, 相似度均大于0.990。9批样品物理指纹图谱相似度均大于0.99。结论 该方法稳定可行, 可用于评价糖平衡颗粒的质量一致性, 有利于该制剂后续工业化生产。

**关键词:** 糖平衡颗粒; 成型工艺; Box-Behnken响应面法; AHP-CRITIC混合加权法; HPLC指纹图谱; 物理指纹图谱

**中图分类号:** R943

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)01-0215-08

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.031

收稿日期: 2025-06-20

基金项目: 甘肃省科技专员专项(23CXGA0038); 甘肃省中医药管理局重点课题(GZKZ-2024-20)

作者简介: 马趣环(1980—), 女, 博士, 副研究员, 从事中药药效及其物质基础研究。E-mail: 641907083@qq.com

\*通信作者: 石晓峰(1964—), 男, 主任药师, 从事中药药效及其物质基础研究。E-mail: shixiaofeng2005@sina.com

糖平衡颗粒由 22 味药食同源中药组成, 是经其泡茶方改进而来, 由于原剂型在应用时不能在短时间内将中药有效成分完全浸出, 而且其质量控制方法与标准尚不明确。因此, 本实验结合方中组方药材性质, 将其研发成颗粒剂(固体饮料)<sup>[1]</sup>。

颗粒性和溶化性是颗粒剂最重要的评价指标, 并且吸湿性、休止角、豪斯纳比等也常作为主要参数。为了保证糖平衡颗粒质量合格, 本实验采用质量源于设计(QbD)理念, 通过 Box-Behnken 响应面法结合 AHP-CRITIC 混合加权法对辅料比例、浸膏粉占比、润湿剂(乙醇)体积分数进行考察, 从制备工艺的源头和过程把控制剂质量, 将其质量控制移至前期的工艺设计和生产过程中<sup>[2-4]</sup>; 以辅料种类、辅料比例、浸膏粉占比、润湿剂体积为关键工艺参数, 成型率、溶化率为质量检查的关键指标, 吸湿率为影响稳定性的重要指标, 休止角、豪斯纳比为影响堆积性和流动性的指标, 反映成型工艺是否合理, 生产和储存是否稳定, 并建立 HPLC 指纹图谱和物理指纹图谱, 以期评价该制剂的质量一致性。

## 1 材料

1.1 试剂与药物 糖平衡方水提物浸膏粉。乳糖(批号 20231213)、甘露醇(批号 20231204)、糊精(批号 20231217)、微晶纤维素(批号 20231124)(天津市大茂化学试剂厂)。葛根素(批号 110752-201514, 纯度  $\geq 95.5\%$ )、菊苣酸(批号 111752-202105, 纯度  $\geq 98.3\%$ )、马钱苷(批号 111660-201808, 纯度  $\geq 99.0\%$ )、莫诺苷(批号 111998-202205, 纯度  $\geq 98.4\%$ )、橙皮苷(批号 110721-201818, 纯度  $\geq 96.2\%$ )对照品(中国食品药品检定研究院); 可食用无水乙醇(批号 20230605, 郑州亿邦实业有限公司); 甲醇(批号 20230608)、乙醇(批号 20230806)、磷酸(批号 2018062602)(天津市百世化工有限公司)。乙腈为色谱纯(批号 JA087530, 德国默克公司); 其他试剂均为分析纯; 水为超纯水。

1.2 仪器 Agilent 1260 Infinity II 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); AE260 型电子分析天平(万分之一, 瑞士 Mettler-Toledo 公司); CP225D 型电子分析天平(十万分之一, 德国 Sartorius 公司); TD5A 型高速离心机(湖南凯达科学仪器有限公司); 药典筛(浙江上虞市金鼎标准筛具厂); BG2-76 型电热鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂)。

## 2 方法与结果

2.1 颗粒制备 将干浸膏粉与辅料粉末过 80 目或 100 目筛, 两者取适量混匀, 润湿剂润湿, 制软材, 遵循“手握成团, 轻触即散”原则制粒, 在 60 ℃下干燥 30 min, 整粒, 包装, 即得。

### 2.2 指标测定

2.2.1 制粒难易程度 由于组方药材含有较多植物多糖, 加入润湿剂后容易出现粘筛、结块现象, 影响制粒过程。因此, 通过易、较易、较难、难 4 个等级对制粒工艺进行评价。

2.2.2 成型率 采用 2020 年版《中国药典》中的双筛分法, 取整粒后颗粒, 称定总质量, 收集能通过 1 号筛但不能通过 5 号筛者作为合格颗粒, 称定质量, 计算成型率, 公式为颗粒成型率 = (合格颗粒质量/颗粒总质量)  $\times 100\%$ 。

2.2.3 溶化率 取“2.2.2”项下合格颗粒 2.5 g, 置于 50 mL 离心管中, 加 50 mL 热水搅拌 5 min 使其完全溶解, 高速离心 5 min, 取 5 mL 上清液, 置于恒重蒸发皿中, 水浴蒸干, 转移至 105 ℃ 烘箱中, 干燥至恒重, 称定质量, 计算溶化率, 公式<sup>[5]</sup>为溶化率 = (溶化颗粒质量/称取颗粒质量)  $\times 100\%$ 。

2.2.4 休止角 采用固定漏斗法, 将 1 只漏斗固定于放有坐标纸的桌面上方 2 cm 处, 将“2.2.2”项下合格颗粒从漏斗上端缓缓倒入, 直至所形成的圆锥尖端接触到下端尖口为止, 测量圆锥体底部半径  $r$ 、高度  $h$ , 计算休止角, 重复 3 次, 取平均值, 公式为休止角 =  $\arctan (h/r)$ 。

2.2.5 吸湿率 取恒重称量瓶, 置于盛有过饱和 NaCl 溶液的干燥器中饱和 24 h, 具塞称定质量  $m$ , 再称取“2.2.2”项下合格颗粒 2 g, 平铺于饱和后的称量瓶中, 具塞称定质量  $m_1$ , 在恒温恒湿(25 ℃、75%)条件下吸湿至质量不变(24 h), 具塞称定质量  $m_2$ , 计算吸湿率, 公式为吸湿率 =  $[ (m_2 - m_1) / (m_1 - m) ] \times 100\%$ 。

2.2.6 松密度 称取“2.2.2”项下合格颗粒 2 g, 缓慢倒入 10 mL 量筒中, 上下轻摇至颗粒表面平整, 记录体积  $V_{\text{松}}$ , 计算松密度, 公式为松密度 = 颗粒质量/ $V_{\text{松}}$ 。

2.2.7 振实密度 称取“2.2.2”项下合格颗粒 2 g, 缓慢倒入 10 mL 量筒中, 上下振荡 200 次至体积不再减少, 记录体积  $V_{\text{实}}$ , 计算振实密度, 公式为振实密度 = 颗粒质量/ $V_{\text{实}}$ 。

2.2.8 豪斯纳比 公式为豪斯纳比 = 振实密度/松

装密度, 大于 1.5 时流动性和填充性较差, 小于 1.2 时两者良好。

### 2.3 权重计算

2.3.1 AHP 法 将成型率、溶化率、吸湿率、休止角、豪斯纳比进行量化, 分为 5 个层次<sup>[6]</sup>, 优先顺序为成型率>溶化率>吸湿率>休止角>豪斯纳比, 各评价指标成对比较判断矩阵见表 1, 测得其权重系数分别为 0.412 0、0.271 0、0.158 6、0.097 0、0.061 5。另外, 一致性因子比例为 0.028<0.10, 表明权重系数有效。

表 1 各评价指标成对比较判断矩阵

评价指标	成型率	溶化率	吸湿率	休止角	豪斯纳比
成型率	1	2	3	4	5
溶化率	1/2	1	2	3	4
吸湿率	1/3	1/2	1	2	3
休止角	1/4	1/3	1/2	1	2
豪斯纳比	1/5	1/4	1/3	1/2	1

2.3.2 CRITIC 法 成型率和溶化率与颗粒评价呈正相关, 即数值越大越好; 其余 3 个评价指标与颗粒评价呈负相关, 即数值越小越好<sup>[7-8]</sup>, 再进行无量纲化处理, 公式分别为正相关数据 =  $(X - X_{\min}) / (X_{\max} - X_{\min})$ 、负相关数据 =  $(X_{\max} - X) / (X_{\max} - X_{\min})$ , 其中  $X_{\max}$ 、 $X_{\min}$  分别表示同一组评价指标的最大值、最小值。然后, 通过 SPSSAU 软件进行分

析, 得到成型率、溶化率、吸湿率、休止角、豪斯纳比权重系数分别为 0.211 2、0.137 2、0.202 3、0.238 5、0.210 7。

2.3.3 AHP-CRITIC 混合加权法 AHP-CRITIC 混合加权法从主观、客观 2 个方面加以考虑, 信息量更全面, 所得综合评分更接近实际情况<sup>[9-10]</sup>, 具有可行性, 因此, 本实验采用 AHP-CRITIC 混合加权法计算综合评分 ( $Y$ ), 代入公式  $\omega_{\text{AHP-CRITIC}} = \omega_{\text{AHP}} \omega_{\text{CRITIC}} / (\sum \omega_{\text{AHP}} \omega_{\text{CRITIC}})$  得到混合权重系数<sup>[11]</sup>, 结果成型率、溶化率、吸湿率、休止角、豪斯纳比的分别为 0.452 4、0.193 2、0.166 7、0.120 2、0.067 4。

### 2.4 单因素试验

2.4.1 辅料种类 由于颗粒功效为降血糖, 故不考虑含糖辅料; 由于中药干浸膏粉具有较强的吸湿性, 而黄芪、枸杞等组方药材含有多糖类成分, 吸湿性更强, 故本实验选择糊精、乳糖、甘露醇、微晶纤维素作为辅料来降低吸湿性, 便于制粒。取干浸膏粉与各辅料适量, 以浸膏粉占比 10% 混合均匀, 80% 乙醇为润湿剂制粒, 在 60 ℃ 下烘干 30 min 后整粒, 结果见表 2。由此可知, 各辅料所得颗粒的休止角均不超过 30°, 而且吸湿率相差不大; 辅料为糊精、微晶纤维素时均较难制粒, 细粉较多, 颗粒较小; 微晶纤维素所得颗粒的溶化率较低, 故确定为乳糖和甘露醇。

表 2 不同辅料种类对制粒情况的影响

种类	制粒难易程度	成型率/%	溶化率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	豪斯纳比	综合评分/分
糊精	较难	85.47	74.64	23.96	6.813	1.212	55.13
微晶纤维素	较难	81.20	62.52	21.80	7.028	1.186	50.66
乳糖	较易	91.50	88.11	19.98	6.695	1.167	61.99
甘露醇	较易	94.17	84.32	21.80	6.350	1.148	62.59

2.4.2 辅料比例 以浸膏粉占比 10% 混合均匀, 80% 乙醇为润湿剂制粒, 在 60 ℃ 下烘干 30 min 后整粒, 分别考察乳糖与甘露醇比例 3:1、2:1、1:1、1:2、1:3 对制粒情况的影响, 结果见表 3。由此可知, 两者不同比例所得颗粒均具有较高

的溶化率, 吸湿率相差不明显, 休止角均小于 30°, 表明流动性良好; 随着乳糖比例增加溶化率逐渐升高, 成型率先升高后降低, 两者比例为 1:1 时成型率最高, 其次为 3:1, 故确定为 3:1、2:1、1:1。

表 3 不同辅料比例对制粒情况的影响

乳糖与甘露醇比例	制粒难易程度	成型率/%	溶化率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	豪斯纳比	综合评分/分
3:1	较易	96.44	98.32	19.98	4.460	1.148	65.85
2:1	较易	95.29	97.72	18.43	4.670	1.069	65.06
1:1	较易	97.60	97.08	21.80	4.740	1.103	66.40
1:2	较易	93.74	96.96	18.43	4.530	1.148	64.19
1:3	较易	96.41	95.32	18.43	4.555	1.115	65.09

2.4.3 浸膏粉占比 选择辅料比例 1:1, 以 80% 乙醇为润湿剂制粒, 在 60 ℃ 下烘干 30 min 后整粒,

分别考察浸膏粉占比 10%、15%、20%、25%、30%、35% 对制粒情况的影响, 结果见表 4。由此可

表4 不同浸膏粉占比对制粒情况的影响

浸膏占比/%	制粒难易程度	成型率/%	溶化率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	豪斯纳比	综合评分/分
10	较易	97.60	97.88	21.80	4.740	1.103	64.36
15	较易	97.49	94.60	18.43	5.295	1.111	64.56
20	较易	95.65	96.40	14.93	6.250	1.120	64.81
25	较易	97.14	92.96	18.43	6.665	1.125	65.32
30	较难	95.39	92.40	15.95	7.150	1.304	64.76
35	很难	82.33	92.24	12.53	7.305	1.182	57.88

知, 溶化率随着浸膏粉占比增加而降低, 为 20%、25%、30% 时综合评分较高, 故确定为 20%、25%、30%。

2.4.4 润湿剂体积分数 选择辅料比例 1:1, 浸膏粉占比 20%、25%、30%, 在 60 ℃下烘干 30 min 后整粒, 分别考察乙醇体积分数 90%、85%、80%、75% 对制粒情况的影响, 结果见表 5。由此

可知, 不同体积分数乙醇所得颗粒的溶化率、吸湿率、休止角不明显, 而随着其减小成型率先升后降, 其中为 80%、85% 时软材适中; 90% 时容易制粒, 但细粉较多, 颗粒较小; 75% 时较难制粒, 存在粘筛现象; 为 80%~90% 时综合评分较高, 故确定为 80%、85%、90%。

表5 不同润湿剂体积分数对制粒情况的影响

乙醇体积分数/%	制粒难易程度	成型率/%	溶化率/%	休止角/(°)	吸湿率/%	豪斯纳比	综合评分/分
90	较难	92.73	92.36	18.43	8.890	1.21	62.61
85	较易	94.35	91.24	17.80	8.560	1.23	60.58
80	较易	95.39	93.40	15.95	7.150	1.30	65.76
75	较难	87.41	91.20	19.98	7.965	1.23	56.73

2.5 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验基础上, 以辅料比例 (A)、浸膏粉占比 (B)、润湿剂体积分数 (C) 为影响因素, 成型率、溶化率、休止角、吸湿率、豪斯纳比的综合评分 (Y) 为评价指标, 采用 Design-Expert 软件进行三因素三水平设计<sup>[12]</sup>, 因素水平见表 6, 结果见表 7。

表6 Box-Behnken 响应面法因素水平

水平	A 辅料比例	B 浸膏粉占比/%	C 润湿剂体积分数/%
-1	3:1	20	90
0	2:1	25	85
1	1:1	30	80

表7 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	A 辅料比例	B 浸膏粉占比/%	C 润湿剂体积分数/%	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	豪斯纳比	Y 综合评分/分
1	3:1	20	85	94.70	95.84	5.48	15.95	1.13	81.52
2	1:1	25	80	94.51	97.48	5.65	17.10	1.24	86.95
3	1:1	20	85	93.50	92.84	7.00	18.43	1.32	85.79
4	1:1	30	85	94.64	94.44	6.89	14.93	1.19	89.69
5	2:1	25	85	93.24	95.16	5.99	17.10	1.21	82.27
6	2:1	30	80	91.13	95.00	6.44	18.43	1.33	90.00
7	2:1	25	85	91.90	92.84	5.77	15.95	1.28	84.08
8	3:1	25	80	88.57	97.60	5.51	19.98	1.26	89.93
9	2:1	20	90	90.62	94.40	5.14	18.43	1.25	83.06
10	2:1	25	85	90.23	92.52	6.22	17.10	1.22	89.81
11	2:1	20	80	87.79	95.92	4.67	19.98	1.18	85.15
12	3:1	30	85	93.44	91.56	6.54	18.43	1.11	88.35
13	1:1	25	90	95.31	94.60	6.04	17.10	1.25	90.81
14	2:1	25	85	94.12	94.92	6.19	18.43	1.20	89.49
15	2:1	25	85	94.65	95.60	5.79	17.10	1.20	88.51
16	3:1	25	90	96.33	96.88	5.49	18.43	1.22	91.44
17	2:1	30	90	96.47	96.44	5.52	17.10	1.21	93.16

通过 Design-Expert 软件对表 7 数据进行多元回归分析, 得方程为  $Y=90.68+2.86A+2.12B+0.29C-0.38AB-0.47AC-0.89BC-2.36A^2-2.34B^2-$

$1.75C^2$ , 方差分析见表 8。由此可知, 模型  $P < 0.01$ , 具有高度显著性; 差异系数为 1.74%, 相关系数  $R^2=0.9135$ , 失拟项  $P > 0.05$ , 表明模型相

关性良好, 可真实反映各因素对综合评分的影响; 因素 A、B 有极显著影响 ( $P<0.01$ ), C 无显著影响 ( $P>0.05$ ); 各因素影响程度依次为  $A>B>C$ 。

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	172.93	9	19.21	8.22	0.005 6
A	65.57	1	65.57	28.04	0.001 1
B	35.95	1	35.95	15.37	0.005 7
C	0.70	1	0.70	0.30	0.602 6
AB	0.58	1	0.58	0.25	0.633 2
AC	0.89	1	0.89	0.38	0.556 4
BC	3.13	1	3.13	1.34	0.284 9
$A^2$	23.39	1	23.39	10.00	0.015 9
$B^2$	22.96	1	22.96	9.82	0.016 5
$C^2$	12.95	1	12.95	5.54	0.050 8
残差	16.73	7	2.34	—	—
失拟项	3.49	3	1.16	0.36	0.785 0
纯误差	12.87	4	3.22	—	—
总和	12.87	16	—	—	—

响应面分析见图 1, 可知各因素交互作用的影响程度依次为  $BC>AC>AB$ 。采用 Design-Expert 软件, 确定最优工艺为辅料比例 2.58 : 1, 浸膏粉占比 27.13%, 润湿剂体积分数 84.49%, 综合评分为 91.95 分, 考虑到实际操作可行性, 将其修正为辅料比例 3 : 1, 浸膏粉占比 25%, 润湿剂体积分数 85%。

表 9 验证试验结果 ( $n=3$ )

试验号	成型率/%	溶化率/%	吸湿率/%	休止角/(°)	豪斯纳比	综合评分/分
1	93.03	95.52	5.79	17.10	1.12	93.21
2	92.04	95.24	5.77	17.10	1.12	92.72
3	93.36	95.60	5.99	15.95	1.12	93.69
平均值	92.81	95.45	5.85	16.72	1.12	93.19

### 3 HPLC、物理指纹图谱建立

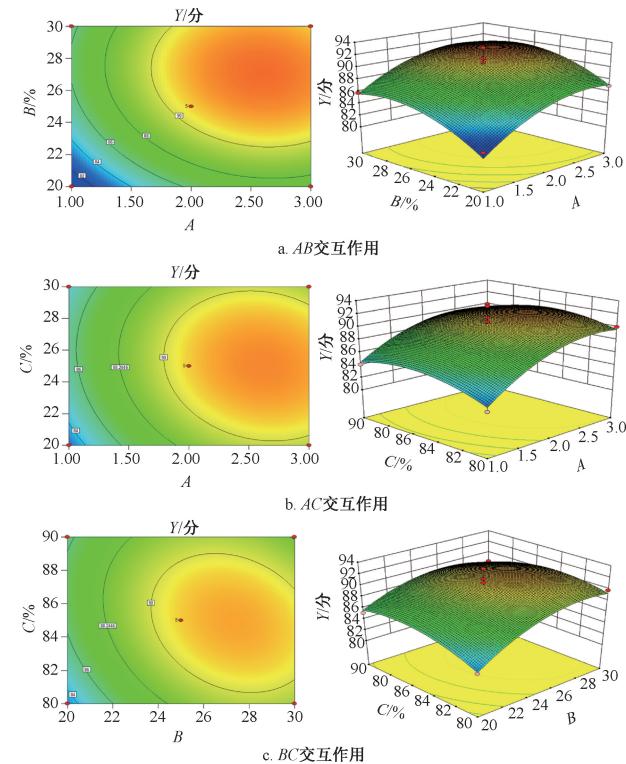
3.1 颗粒制备 按“2.1”项下方法制备, 即得, 共 9 批 (S1~S9)。

#### 3.2 HPLC 指纹图谱建立

##### 3.2.1 溶液制备

3.2.1.1 供试品溶液 精密称取本品 5 g, 置于圆底烧瓶中, 加入 30 mL 水回流提取 30 min, 放冷, 过滤, 精密量取 10 mL 滤液, 加入 15 mL 无水乙醇, 离心, 精密量取 20 mL 上清液至蒸发皿中, 蒸干, 残留物用 50% 甲醇复溶, 定容至 10 mL 量瓶中, 过 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜, 即得。

3.2.1.2 对照品溶液 分别精密称取对照品莫诺昔 12.45 mg、马钱昔 2.41 mg、葛根素 2.59 mg、菊苣酸 3.22 mg、橙皮昔 1.67 mg, 加入 50% 甲醇溶解, 制成各成分质量浓度分别为 6.225、2.41、2.59、3.22、1.67 mg/mL 的溶液, 即得。



注: A~C、Y 分别为辅料比例、浸膏粉占比、润湿剂体积分数、综合评分。

图 1 各因素响应面图

按上述优化工艺进行 3 批验证试验, 结果见表 9。由此可知, 综合评分 RSD 为 0.42%, 表明该工艺稳定可行。

表 9 验证试验结果 ( $n=3$ )

##### 3.2.2 方法学考察

3.2.2.1 色谱条件 Agilent 5 TC-C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相乙腈 (A) - 0.2% 磷酸 (B), 梯度洗脱 (0~25 min, 5%~10% A; 25~40 min, 10%~10.5% A; 40~55 min, 10.5%~12% A; 55~70 min, 12%~13.5% A; 70~80 min, 13.5%~19% A; 80~100 min, 19% A; 100~105 min, 19%~19.5% A); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 254 nm (0~80 min, 莫诺昔、马钱昔、葛根素)、330 nm (80~105 min, 橙皮昔、菊苣酸); 进样量 20  $\mu\text{L}$ 。

3.2.2.2 精密度试验 取对照品溶液适量, 在“3.2.2.1”项色谱条件下各进样测定 6 次, 每次 20  $\mu\text{L}$ , 测得莫诺昔、马钱昔、葛根素、菊苣酸、橙皮昔峰面积 RSD 分别为 2.08%、2.10%、1.78%、1.98%、1.74%, 表明仪器精密度良好。

**3.2.2.3 稳定性试验** 精密吸取同一份供试品溶液,于0、6、12、18、24、36 h在“3.2.2.1”项色谱条件下进样测定,测得莫诺昔、马钱昔、葛根素、菊苣酸、橙皮昔含量 RSD 分别为 0.27%、1.81%、0.80%、2.63%、1.76%,表明溶液在36 h内稳定性良好。

**3.2.2.4 重复性试验** 取本品适量,按“3.2.1.1”项下方法平行制备6份供试品溶液,在“3.2.2.1”项色谱条件下进样测定,测得莫诺昔、马钱昔、葛根素、菊苣酸、橙皮昔含量 RSD 分别为 0.27%、1.81%、0.80%、2.63%、1.76%,

表明该方法重复性良好。

**3.2.3 图谱生成及相似度评价** 参照文献[13]报道,将9批样品色谱数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012.130723版),以S5为参照,见图2,发现23个共有峰,其中峰1为莫诺昔,峰2为马钱昔,峰3为葛根素,峰4为菊苣酸,峰5为橙皮昔,见图3,相似度分别为0.999、0.999、0.998、0.998、0.997、0.998、0.998、0.997、0.998,即均大于0.990,表明不同批次样品所含成分基本一致,工艺可靠,并且指纹图谱具有代表性,可用于制剂质量控制。

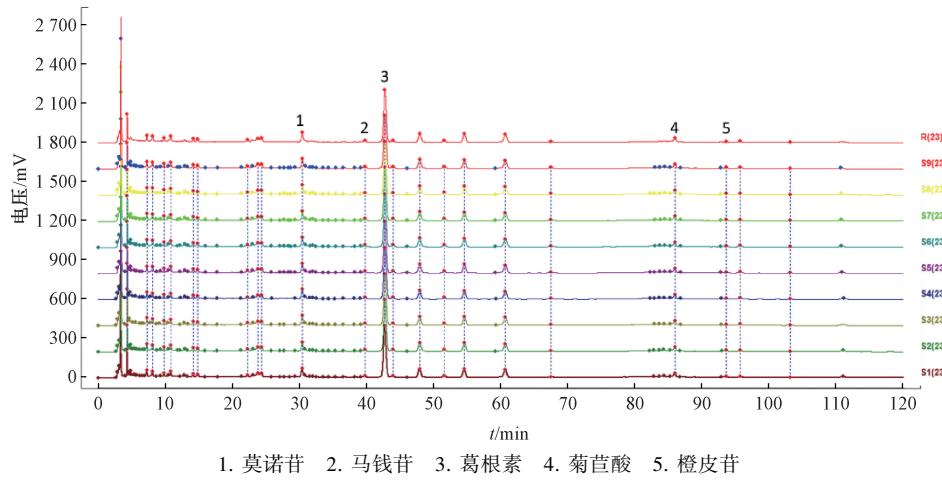


图2 9批糖平衡颗粒 HPLC 指纹图谱

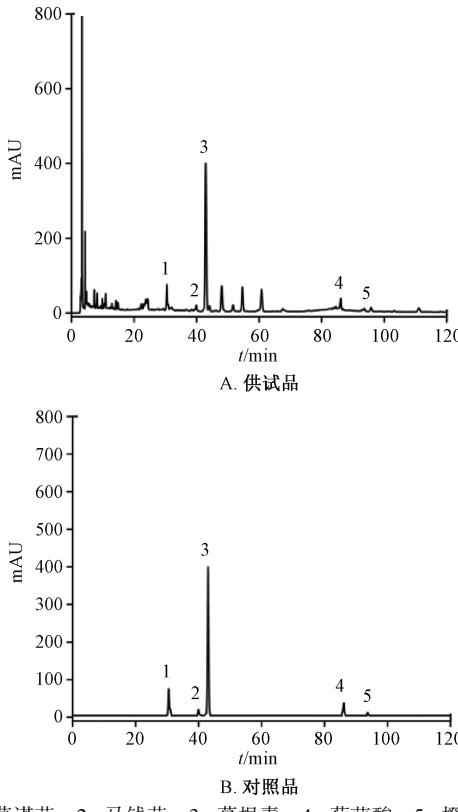


图3 各成分 HPLC 色谱图

### 3.3 物理指纹图谱建立

**3.3.1 物理质量指标确定及标准化转换** 以溶化性、堆积性、流动性、稳定性为一级物理指标,再参照文献[14-15]报道及生产经验<sup>[16]</sup>,以溶化率为溶化性二级物理指标,松密度、振实密度为堆积性二级物理指标,豪斯纳比、休止角为流动性二级物理指标,水分、吸湿性为稳定性二级物理指标,转换公式见表10。

表10 物理指纹图谱物理质量指标及其标准化转换

一级指标	二级指标	单位	数值范围	转换公式
堆积性	松密度	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	$10x$
	振实密度	$g \cdot mL^{-1}$	0~1	$10x$
流动性	豪斯纳比	—	3~1	$(30-10x)/2$
	休止角	°	50~0	$10-(x/5)$
稳定性	水分	%	10~0	$10-x$
	吸湿率	%	20~0	$10-(x/2)$

**3.3.2 图谱生成及相似度评价** 取9批样品,按表10测定物理质量指标并进行标准化转换,结果见表11,再以各二级指标平均值绘制雷达图并以其为对照(R),见图4。

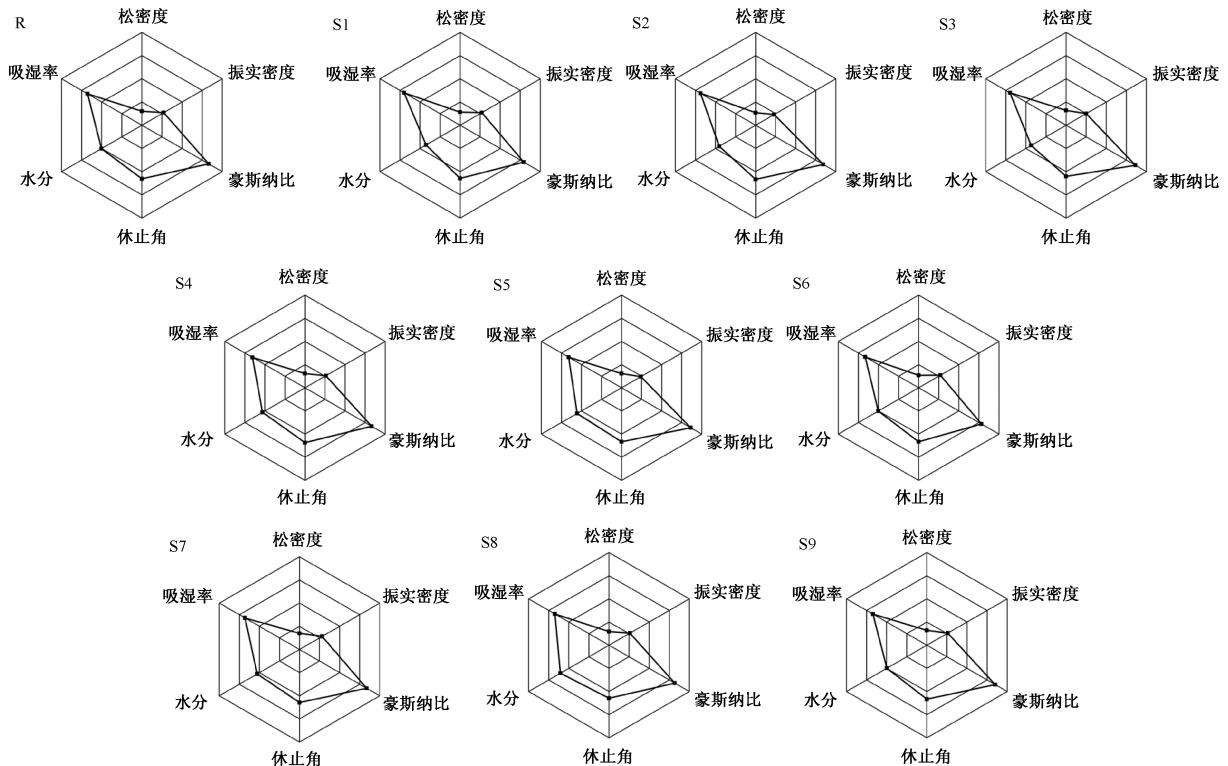


图 4 9 批糖平衡颗粒物理指纹图谱

表 11 物理质量指标标准化转换结果

编号	松密度	振实密度	豪斯纳比	休止角	水分	吸湿率
1	3.125	4.167	8.35	6.580	5.40	7.59
2	3.077	3.846	8.75	6.662	5.63	7.50
3	3.279	4.000	8.90	6.408	5.48	7.58
4	3.226	4.082	8.65	6.736	6.24	7.24
5	3.226	3.922	8.90	6.662	6.44	7.28
6	3.077	4.167	8.25	6.662	6.02	7.32
7	3.390	4.255	8.70	6.580	6.22	7.44
8	3.175	4.082	8.55	6.580	6.84	7.39
9	3.279	4.082	8.80	6.662	5.98	7.37
R	3.206	4.167	8.65	6.614	6.03	7.41

然后,采用SPSS软件中的余弦夹角法<sup>[17]</sup>测定相似度,其数值越接近1,物理性质越相似。结果,9批样品物理指纹图谱相似度分别为0.999、0.999、0.999、1.000、0.999、1.000、1.000、0.999、1.000,即均大于0.99,表明其物理属性一致性良好,性质稳定。

#### 4 讨论与结论

中药配方颗粒的制备大多采用湿法制粒,通过挤压软材使其成型,再进行高温烘干,也是实验室常用方法<sup>[18-19]</sup>。本实验将糖平衡方水提物浸膏粉与辅料混合均匀,加入润湿剂,制成具有辅助降糖功能的颗粒,并且由于使用人群的特殊性,选择辅料时需遵循无糖原则<sup>[20-21]</sup>。

综上所述,本实验以成型率、溶化率、休止

角、吸湿率、豪斯纳比为评价指标,采用AHP-CRITIC组合赋权法计算权重,将多指标综合成单一的度量标准,Box-Behnken响应面法建立湿法制粒的关键工艺参数,以及关键质量属性与评价指标之间的关联模型,可为糖平衡颗粒质量控制提供参考,评价该制剂质量一致性,有利于其后续工业化生产。

#### 参考文献:

- [1] 田琦,汤旗,陈钧,等.食药同源健脾开胃物质及其成方制剂研究与应用进展[J].中草药,2024,55(6):2101-2112.
- [2] 施文婷,杨贊,冯倩仪,等.基于QbD理念和层次分析-熵权法优化小承气颗粒的喷雾干燥工艺[J].中国医药工业杂志,2024,55(9):1229-1235.
- [3] 袁袁,阮佳,詹雁,等.基于QbD的二冬汤颗粒制备工艺及质量控制[J].中国现代应用药学,2024,41(8):1075-1083.
- [4] 曹秋芳,蒋青香,郑玲玲,等.基于质量源于设计理念结合模糊层次分析法-熵权法优化羟丙甲基纤维素改善栀子水提物可压性研究[J].中草药,2024,55(16):5448-5458.
- [5] 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.
- [6] 黄莉,杨磊,金凯,等.AHP-CRITIC综合加权联用响应面法的蜜百合炮制工艺优选及颜色相关性分析[J].中草药,2024,55(18):6174-6185.

- [ 7 ] 陈凤, 张小燕, 张跃进, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法结合响应曲面法多指标优选天麻鲜切片加工工艺[J]. 中草药, 2024, 55(13): 4338-4349.
- [ 8 ] Ma Y F, Feng Y, Yao L L, et al. Optimization of the Zhou Tian Formula extraction technology based on AHP-CRITIC method and analysis of transfer efficiency of key components based on HPLC fingerprinting[J]. *Phytochem Anal*, 2024, 35(4): 873-888.
- [ 9 ] 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.
- [ 10 ] 欧则民, 王锦玉, 张冰冰, 等. 基于 AHP-CRITIC 优选苁蓉舒痉颗粒的提取工艺[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3481-3487.
- [ 11 ] 王杰, 冉淳莹, 邹渝林, 等. 基于 AHP-CRITIC 结合 Box-Behken 响应面法的佛手丝趁鲜加工与炮制一体化工艺研究[J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(7): 1298-1309.
- [ 12 ] 袁楚, 刘想, 高如汐, 等. 基于多指标-响应面法优化土炒白术的炮制工艺[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(14): 1956-1964.
- [ 13 ] 刘伟朋, 邱智东, 石羽文, 等. 参莲草颗粒成型工艺优化及其理化指纹图谱建立[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1110-1118.
- [ 14 ] 李航, 周恩丽, 汪盛华, 等. 茯葛颗粒干法制粒工艺优  
化及其物理指纹图谱建立[J]. 中成药, 2025, 47(2): 401-407.
- [ 15 ] 谭培姚, 张蓓, 王莉, 等. 强肝消脂颗粒制备工艺优化及其物理指纹图谱建立[J]. 中南药学, 2025, 23(2): 495-500.
- [ 16 ] 刘宇浩, 刀会仙, 谢纪园, 等. 傣心舒颗粒制备工艺优化及其物理指纹图谱建立[J]. 中成药, 2025, 47(1): 222-228.
- [ 17 ] 王晶晶, 徐忠坤, 付娟, 等. Box-Behnken 设计-响应面法结合 BP 神经网络法优化经典名方泻白颗粒成型工艺[J/OL]. 南京中医药大学学报, 2025(10): 1333-13432025-06-03 [2025-06-19]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1247.R.20250530.1514.002.html>.
- [ 18 ] 潘力, 谢泽宇, 陈吉生. 五味消毒颗粒成型工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(10): 3431-3434.
- [ 19 ] 朱亚萍, 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.
- [ 20 ] 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人工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.
- [ 21 ] 缪妍, 胡丽琴, 张珂, 等. 药用辅料在中药制剂中的应用研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(6): 734-741.

## 云南沙棘总三萜提取工艺优化及其抑菌活性评价

刘青松<sup>1</sup>, 刘子微<sup>1</sup>, 金惠雅<sup>1</sup>, 鲁东泽<sup>1</sup>, 罗小亚<sup>1</sup>, 袁小敏<sup>1</sup>, 钟政昌<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 西藏农牧学院食品科学学院, 西藏 林芝 860000; 2. 西藏野生生物资源评价与利用实验室, 西藏 林芝 860000; 3. 西藏特色农牧资源研发省部共建协同创新中心, 西藏 林芝 860000)

**摘要:** 目的 优化云南沙棘总三萜提取工艺, 并评价其抑菌活性。方法 在单因素试验基础上, 以料液比、乙醇体积分数、超声时间为影响因素, 总三萜提取率为评价指标, 混合水平均匀设计优化提取工艺。测定大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌最小抑菌浓度 (MIC), 通过  $\beta$ -半乳糖苷酶细胞膜通透性评估总三萜对细菌细胞膜的影响。结果 最佳条件为乙醇体积分数 61%, 超声时间 30 min, 液料比 40:1, 超声温度 57 °C, 总三萜提取率为 10.26%。总三萜对 3 种细菌的 MIC 分别为 62.5、250、1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 大肠杆菌、金黄色葡萄球菌的  $\beta$ -半乳糖苷酶相对活性分别为 35.11%、32.64%。结论 该方法稳定可靠, 可用于提取具有较强抑菌活性的云南沙棘总三萜, 从而为该资源进一步开发利用提供科学依据。

**关键词:** 云南沙棘; 总三萜; 提取工艺; 抑菌活性; 混合水平均匀设计

**中图分类号:** R284.2

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-1528(2026)01-0222-07

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.01.032

收稿日期: 2025-05-23

基金项目: 西藏自治区科技计划项目 (XZ202201ZD0001N); 西藏农牧学院研究生创新计划项目 (YJS2024-52)

作者简介: 刘青松 (1998—), 男, 硕士在读, 研究方向为果蔬加工。E-mail: 1662264382@qq.com

\* 通信作者: 钟政昌 (1975—), 男, 硕士, 教授, 研究方向为果蔬加工。E-mail: zhongzhengchang@xza.edu.cn