

D-最优设计响应面法结合 UHPLC 优选补骨脂药材炮制工艺

励娜^{1,2}, 张小梅², 姚媛媛², 陈一龙², 范琦^{1*}

1. 重庆医科大学药学院, 重庆 400016

2. 重庆市中药研究院, 重庆 400065

摘要: **目的** 采用 D-最优设计响应面法结合 UHPLC 技术优选补骨脂药材炮制工艺。**方法** 以补骨脂药材炮制工艺的关键参数闷润时间、炒制温度及加盐量为自变量, 进行 D-最优设计; 以 UHPLC 检测获得的补骨脂药材中 9 种主要指标成分补骨脂素、异补骨脂素、新补骨脂异黄酮、补骨脂甲素、补骨脂定、补骨脂乙素、补骨脂宁、补骨脂查耳酮和补骨脂酚炮制前后的质量分数变化为因变量, 进行响应面分析; 并结合单因素试验优化炒制时间, 优选出补骨脂药材炮制工艺。**结果** 补骨脂药材的最佳炮制工艺为在 100 g 补骨脂药材中加入 2.10 g 盐, 闷润 12 h, 在 80 °C 炒制 30 min。**结论** 利用 D-最优设计响应面法结合 UHPLC 能够优选补骨脂药材炮制工艺参数, 提高炮制工艺的稳定性 and 重复性, 为提高补骨脂盐炙品的质量均一性和临床用药安全性提供技术支持。

关键词: 补骨脂; 炮制工艺; D-最优设计响应面法; UHPLC; 补骨脂素; 异补骨脂素; 新补骨脂异黄酮; 补骨脂甲素; 补骨脂定; 补骨脂乙素; 补骨脂宁; 补骨脂查耳酮; 补骨脂酚

中图分类号: R283.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2016)02 - 0233 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.02.010

Optimization of processing technology for *Psoraleae Fructus* by D-optimal response surface methodology with UHPLC

LI Na^{1,2}, ZHANG Xiao-mei², YAO Yuan-yuan², CHEN Yi-long², FAN Qi¹

1. School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

2. Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China

Abstract: Objective To optimize the processing technology for *Psoraleae Fructus* by D-optimal response surface methodology with UHPLC. **Methods** Based on the content variations of nine main constituents (psoralen, isopsoralen, neobavaisoflavone, bavachin, psoralidin, corylifolinin, corylin, bavachalcone, and bakuchiol) determined by UHPLC, the D-optimal response surface methodology combined with single factor experiment was used to optimize the moistened time, stir-fried temperature, salted dosage, and stir-fried time in the processing technology for *Psoraleae Fructus*. **Results** The optimal processing technology for *Psoraleae Fructus* was as follows: 100 g *Psoraleae Fructus* was mixed with 2.10 g salt, moistened for 12 h, and stir-fried for 30 min at 80 °C. **Conclusion** The processing technology for *Psoraleae Fructus* optimized by D-optimal response surface methodology with UHPLC could be used to optimize the process parameters, to promote the stability and repeatability of the processing technology, which provides the technique support for improving the quality uniformity of *Psoraleae Fructus* and safety in clinic application.

Key words: *Psoraleae Fructus*; processing technology; D-optimal response surface methodology; UHPLC; psoralen; isopsoralen; neobavaisoflavone; bavachin; psoralidin; corylifolinin; corylin; bavachalcone; bakuchiol

补骨脂 *Psoraleae Fructus*, 又名破故纸, 为豆科植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* L. 的干燥成熟果实, 具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻的功效^[1],

用作大宗药材已有一千多年的历史。现代研究表明, 补骨脂的指标成分主要包括香豆素类、黄酮类、萜酚类等^[2-3]。在补骨脂的众多炮制方法中, 盐水炒制

收稿日期: 2015-07-29

基金项目: 重庆市“121”科技支撑示范工程项目 (cstc2012jcsf-jfzhX0029); 重庆市基本科研业务费计划项目 (cstc2015ja15-24); 重庆市卫生局中医药科技项目 (ZY20132068)

作者简介: 励娜 (1982—), 女, 硕士在读, 副研究员, 研究方向为药物分析及中药新药开发。Tel: 18983675002 E-mail: lina@cqacmm.com

*通信作者 范琦, 女, 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事药物分析研究。Tel: (023)68485161 E-mail: fanqi787@cqmu.edu.cn

法能引药走肾, 增强补骨脂补肾壮阳、固精缩尿的作用, 且成本低廉, 最为常用, 被收载于《中国药典》2015 年版补骨脂炮制制品的制法项下。但是, 该炮制方法未明确工艺参数: 《中国药典》2015 年版四部通则 0213 项下“盐炙法”和各地方性中药炮制规范中的炮制法, 都简单叙述为“加盐水, 以文火炒至微鼓起”。如此定性描述使各地炮制工艺参数不一致, 造成市售补骨脂盐炙品质量参差不齐, 影响临床用药有效性和安全性。

补骨脂炮制工艺的研究, 多以 HPLC 检测补骨脂素、异补骨脂素、香豆素类、黄酮类、萘酚类等指标成分^[4-5], 采用均匀设计、正交设计或星点设计等实验设计方法^[6-8]。D-最优设计是一种优化实验设计方法^[9], 具有重复性好、预测性好、实验次数相对较少等优点, 近年来在制药模型设计和工艺优化中得到越来越多的应用^[10-12]。另一方面, UHPLC 技术以其高速、高灵敏度和高分离度的优点, 被越来越多地应用到了中药材的定量测定中^[13-14], 能在缩短分析时间的同时, 通过减少溶剂用量来降低分析成本。

本实验以 UHPLC 检测补骨脂药材的 9 个主要指标成分 [补骨脂素、异补骨脂素、新补骨脂异黄酮、补骨脂甲素 (补骨脂二氢黄酮)、补骨脂定、补骨脂乙素 (异补骨脂查耳酮)、补骨脂宁、补骨脂查耳酮、补骨脂酚] 炮制前后其量的变化, 采用 D-最优设计响应面法优化炮制工艺关键参数, 建立参数明确、过程可控的补骨脂盐炙工艺, 为提高补骨脂盐炙品的质量均一性和临床用药安全性提供了技术支持。

1 仪器与试剂

Shimadzu LC-30A 超高效液相色谱仪系统, 日本岛津公司, 包括岛津 LC-30AD 送液单元、DGU-20A₅ 在线脱气机、CTO-30A 柱温箱、SIL-30AC 自动进样器、SPD-20A 紫外可见检测器、LabSolutions 工作站; Sartorius CPA225D 型电子天平, 北京赛多利斯科学仪器有限公司; HCJYET HT-8830 型手持式非接触红外测温仪 (-50~550 °C), 广州市宏诚集业电子科技有限公司; Midea C21-SK2101 多功能电磁炉, 2 100 W, 220 V, 广东美的生活电器制造有限公司。

补骨脂素 (批号 110739-200512)、异补骨脂素 (批号 110738-200309) 对照品均由中国食品药品检定研究院提供; 新补骨脂异黄酮 (批号 B0012)、补

骨脂甲素 (批号 B0013) 和补骨脂乙素 (批号 B0010) 对照品均由上海融禾医药科技有限公司提供; 补骨脂酚对照品 (批号 B0011) 由上海盛中医药化工有限公司提供; 补骨脂定 (编号 1208/7-2)、补骨脂宁 (编号 D41004/6-2)、补骨脂查耳酮 (编号 Z5143/4-1) 对照品均由实验室分离得到, 上述对照品质量分数均 ≥98%。乙腈和甲醇, 色谱纯, 由美国 Fisher 公司提供; 其他试剂均为分析纯, 由重庆川东化学品公司提供; 水为超纯水, 由杭州娃哈哈公司提供。

补骨脂药材产地为云南, 经重庆市中药研究院秦松云研究员鉴定为豆科补骨脂属植物补骨脂 *Psoralea corylifolia* Linn. 的干燥成熟果实。

2 方法与结果

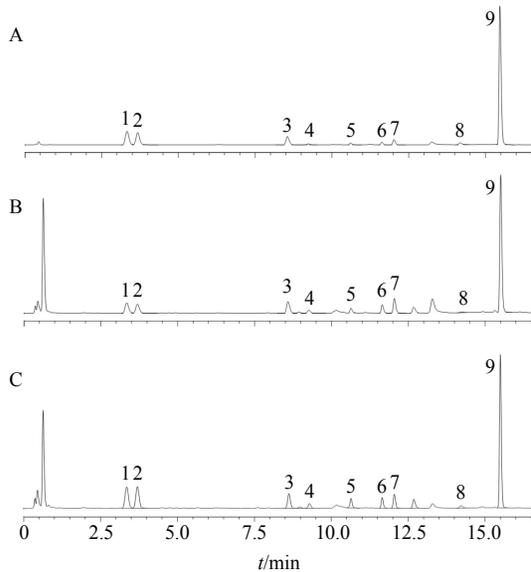
2.1 UHPLC 定量测定方法

本实验采用的 UHPLC 定量测定方法是在文献报道^[15]基础上, 稍作改进得到。

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Shim-pack XR-ODS III 色谱柱 (50 mm×2.0 mm, 1.6 μm; S/N 11122273); 检测波长 246 nm; 柱温 45 °C; 体积流量 0.4 mL/min; 进样量 4 μL; 流动相为乙腈-0.2%冰醋酸水溶液, 梯度洗脱: 0~0.5 min, 23%乙腈; 0.5~1.2 min, 23%~26%乙腈; 1.2~1.9 min, 26%乙腈; 1.9~5.0 min, 26%~35%乙腈; 5.0~8.0 min, 35%~40%乙腈; 8.0~10.0 min, 40%~55%乙腈; 10.0~13.0 min, 55%乙腈; 13.0~13.5 min, 55%~75%乙腈; 13.5~15.8 min, 75%乙腈; 15.8~16.5 min, 75%~95%乙腈; 对照品、药材样品和炮制样品的 UHPLC 色谱图见图 1。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取各对照品适量, 分别用甲醇溶解配制成一定质量浓度的储备液; 精密吸取各对照品储备液适量, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 即得含补骨脂素 0.326 mg/mL、异补骨脂素 0.165 mg/mL、新补骨脂异黄酮 0.371 mg/mL、补骨脂甲素 0.168 mg/mL、补骨脂定 0.213 mg/mL、补骨脂乙素 0.390 mg/mL、补骨脂宁 0.743 mg/mL、补骨脂查耳酮 0.032 mg/mL、补骨脂酚 5.055 mg/mL 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取样品粉末 (过 3 号筛) 约 0.5 g, 精密称定, 置索氏提取器中, 加甲醇适量, 加热回流提取 2 h, 放冷, 转移至 100 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 再取 2 mL 提取液, 用甲醇定容到 10 mL 量瓶中, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得补骨脂药材和炮制样品供试品溶液。



1-补骨脂素 2-异补骨脂素 3-新补骨脂黄酮 4-补骨脂甲素 5-补骨脂定 6-补骨脂乙素 7-补骨脂宁 8-补骨脂查耳酮 9-补骨脂酚
1-psoralen 2-isopsoralen 3-neobavaisoflavone 4-bavachin 5-psoralidin 6-corylifolinin 7-corylin 8-bavachalcone 9-bakuchiol

图 1 混合对照品 (A)、补骨脂药材样品 (B) 和炮制样品 (C) 的 UHPLC 图谱

Fig. 1 UHPLC of mixed reference substances (A), *Psoraleae Fructus* samples (B), and samples of processed product (C)

2.2 炮制工艺优化

根据 *D*-最优设计结合响应曲面法,以影响补骨脂药材炮制的关键因素(闷润时间、炒制温度、加盐量)作为自变量,设计试验;为得到香豆素、黄酮和萘酚 3 类主要有效成分^[2-3]量高的优质盐炙品,以炮制前后 3 类主要成分的变化量作为因变量,以炮制前后 3 类主要成分增量最大为优化目的,进行响应面结果分析,预测出补骨脂药材的最优炮制工艺参数;再结合单因素试验,筛选出补骨脂药材的最佳炮制时间,进而制定补骨脂药材的最佳炮制工艺。

2.2.1 *D*-最优设计方案 选择闷润时间、炒制温度和加盐量作为自变量,设计因素水平分布为闷润时间(A) 0~12 h;炒制温度(B) 80~300 °C;加盐量(C) 0~4%;采用 Design expert 8.0 统计软件进行 *D*-最优设计,试验安排见表 1。

2.2.2 *D*-最优设计结果 分别取同一批补骨脂药材各 100 g,按表 1 中试验设计进行炮制,药材及其炮制品分别按“2.1”项中 UHPLC 法进行测定,并将测得的 9 种主要成分划分为香豆素(补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂宁、补骨脂定)、黄酮(新补骨

表 1 *D*-最优设计方案与结果 (*n* = 3)

Table 1 Design and results of *D*-optimal response surface methodology (*n* = 3)

试验号	A/h	B/°C	C/%	Y_1 /%	Y_2 /%	Y_3 /%
1	0	80	0	-0.574	44.828	10.031
2	12	80	4	12.141	70.042	21.961
3	6	190	4	11.462	61.992	20.844
4	6	300	0	6.257	57.853	15.159
5	12	300	2	14.325	67.830	22.149
6	12	80	0	9.720	76.748	21.278
7	0	80	4	6.147	58.056	19.731
8	9	190	1	8.997	62.320	22.186
9	6	80	2	15.195	64.222	23.348
10	12	80	2	23.717	79.727	28.872
11	0	80	0	-1.584	34.695	9.883
12	6	300	0	-2.118	57.899	9.714
13	0	190	2	7.078	54.995	12.848
14	0	80	2	10.070	60.760	26.578
15	6	80	4	10.049	64.057	22.793
16	0	80	4	7.488	51.206	20.125
17	12	80	0	11.285	70.902	21.634
18	12	300	4	11.654	57.754	23.196
19	0	300	4	7.937	59.058	11.990
20	0	300	4	7.243	56.728	11.304

脂黄酮、补骨脂甲素、补骨脂乙素、补骨脂查耳酮)和萘酚(补骨脂酚) 3 类,测得各成分的量见表 2。分别以香豆素类成分变化百分比(Y_1)、黄酮类成分变化百分比(Y_2)和萘酚类成分变化百分比(Y_3)作为因变量,计算各类成分变化百分比[(炮制后成分量-生药材成分量)/生药材成分量]。结果见表 1。

2.2.3 模型拟合与响应面分析 应用 Design expert 8.0 对表 1 中数据进行模型拟合,结果表明因变量 Y_1 、 Y_3 与自变量以 2 次项方程拟合时, r 最大;而 Y_2 与自变量以 2 项式交互作用拟合时 r 最大。拟合方程分别为 $Y_1=4.04+1.54 A-0.08 B+8.97 C-1.57 \times 10^{-3} AB-0.10 AC+4.72 \times 10^{-3} BC-0.03 A^2+1.79 \times 10^{-4} B^2-1.86 C^2, r=0.944 7$; $Y_2=40.52+3.11 A+0.03 B+4.28 C-4.95 \times 10^{-3} AB-0.37 AC-6.66 \times 10^{-3} BC, r=0.913 6$; $Y_3=14.71+1.30 A-0.09 B+7.43 C+2.89 \times 10^{-3} AB-0.17 AC+2.06 \times 10^{-3} BC-0.06 A^2+1.19 \times 10^{-4} B^2-1.31 C^2, r=0.937 3$ 。

对各因变量进行的方差分析结果表明(表 3~

表 2 9 种成分 UHPLC 测定结果 (n = 3)

Table 2 Determination of nine constituents by UHPLC (n = 3)

试验号	补骨脂素/%	异补骨脂素/%	补骨脂定/%	补骨脂宁/%	香豆素类/%	新补骨脂异黄酮/%	补骨脂甲素/%	补骨脂乙素/%	补骨脂查耳酮/%	黄酮类/%	补骨脂酚(萜酚类)/%
1	0.245	0.243	0.363	0.631	1.482	0.338	0.254	0.450	0.055	1.098	6.182
2	0.321	0.385	0.394	0.572	1.672	0.393	0.284	0.522	0.091	1.289	6.852
3	0.312	0.314	0.382	0.653	1.662	0.379	0.275	0.494	0.079	1.228	6.789
4	0.282	0.269	0.361	0.673	1.584	0.368	0.275	0.490	0.064	1.197	6.470
5	0.339	0.328	0.375	0.663	1.705	0.393	0.275	0.510	0.094	1.272	6.862
6	0.291	0.317	0.398	0.630	1.636	0.405	0.285	0.514	0.136	1.340	6.813
7	0.288	0.316	0.372	0.607	1.583	0.375	0.254	0.465	0.103	1.198	6.726
8	0.323	0.312	0.354	0.637	1.625	0.376	0.277	0.467	0.110	1.230	6.864
9	0.339	0.354	0.387	0.638	1.718	0.376	0.284	0.476	0.109	1.245	6.930
10	0.400	0.383	0.394	0.667	1.845	0.395	0.282	0.508	0.177	1.362	7.240
11	0.233	0.249	0.357	0.628	1.467	0.313	0.231	0.421	0.056	1.021	6.173
12	0.270	0.257	0.350	0.583	1.459	0.362	0.273	0.496	0.066	1.197	6.164
13	0.294	0.287	0.360	0.655	1.597	0.359	0.268	0.489	0.059	1.175	6.340
14	0.316	0.320	0.380	0.625	1.641	0.379	0.257	0.479	0.103	1.219	7.111
15	0.292	0.298	0.377	0.674	1.641	0.382	0.277	0.509	0.075	1.244	6.899
16	0.290	0.312	0.374	0.627	1.603	0.351	0.247	0.455	0.092	1.146	6.749
17	0.241	0.335	0.418	0.665	1.659	0.375	0.276	0.519	0.125	1.295	6.833
18	0.312	0.322	0.382	0.639	1.655	0.381	0.235	0.451	0.129	1.196	6.921
19	0.296	0.337	0.378	0.599	1.609	0.371	0.243	0.477	0.115	1.206	6.292
20	0.297	0.326	0.367	0.609	1.599	0.373	0.241	0.466	0.108	1.188	6.253
药材	0.252	0.294	0.360	0.585	1.491	0.249	0.153	0.306	0.050	0.758	5.618

表 3 香豆素类分量变化回归模型方差分析

Table 3 Analysis of variance for quantity variation regression model of coumarins

方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值	方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值
模型	595.09	9	9.22	0.000 9	A ²	3.40	1	0.47	0.506 7
A	153.44	1	21.40	0.000 9	B ²	9.31	1	1.30	0.281 1
B	23.40	1	3.26	0.101 0	C ²	181.13	1	25.26	0.000 5
C	154.17	1	21.50	0.000 9	残差	71.70	10	—	—
AB	8.80	1	1.23	0.293 9	失拟项	33.76	5	0.89	0.549 4
AC	9.69	1	1.35	0.272 1	纯误差	37.94	5	—	—
BC	8.40	1	1.17	0.304 5	总离差	666.80	19	—	—

5), Y_1 、 Y_2 、 Y_3 的拟合模型均具有显著性差异 ($P < 0.01$), 并且根据 P 值可知自变量对 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 产生影响的顺序为闷润时间 (A) > 加盐量 (C) > 炒制温度 (B)。

由于 3 类成分均为补骨脂药材中主要指标成分, 为得到其量高的优质炮制品, 故均按得到 Y_1 、 Y_2 和 Y_3 的最大值进行优化, 并绘制三维响应面图

(图 2)。预测最优条件为 A=12、B=80、C=2.10, 即闷润时间 12 h、炒制温度 80 °C、加盐量 2.10%; 预测结果 $Y_1=19.92\%$ 、 $Y_2=73.80\%$ 、 $Y_3=27.30\%$, 即香豆素类分量增加 19.92%、黄酮类分量增加 73.80%、萜酚类分量增加 27.30% (Solution Desirability 值 0.878)。

2.2.4 验证试验 对筛选出的最优炮制工艺进行验

表 4 黄酮类成分量变化回归模型方差分析

Table 4 Analysis of variance for quantity variation regression model of flavonoids

方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值	方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值
模型	1 661.45	6	10.94	0.000 2	BC	24.96	1	0.99	0.338 7
A	776.76	1	30.70	<0.000 1	残差	328.93	13	—	—
B	41.23	1	1.63	0.224 1	失拟项	234.32	8	1.55	0.327 2
C	30.81	1	1.22	0.289 8	纯误差	94.61	5	—	—
AB	91.56	1	3.62	0.079 5	总离差	1 661.45	6	—	—
AC	149.82	1	5.92	0.030 1					

表 5 萜酚类成分量变化回归模型方差分析

Table 5 Analysis of variance for quantity variation regression model of phenolic monoterpene

方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值	方差来源	平方和	自由度	F 值	P 值
模型	581.38	9	8.04	0.001 6	A ²	9.03	1	1.12	0.314 0
A	258.74	1	32.19	0.000 2	B ²	4.11	1	0.51	0.491 0
B	115.80	1	14.41	0.003 5	C ²	89.38	1	11.12	0.007 6
C	109.13	1	13.58	0.004 2	残差	80.37	10	—	—
AB	29.82	1	3.71	0.083 0	失拟项	65.16	5	4.28	0.068 1
AC	31.43	1	3.91	0.076 2	纯误差	15.21	5	—	—
BC	1.59	1	0.20	0.665 5	总离差	661.75	19	—	—

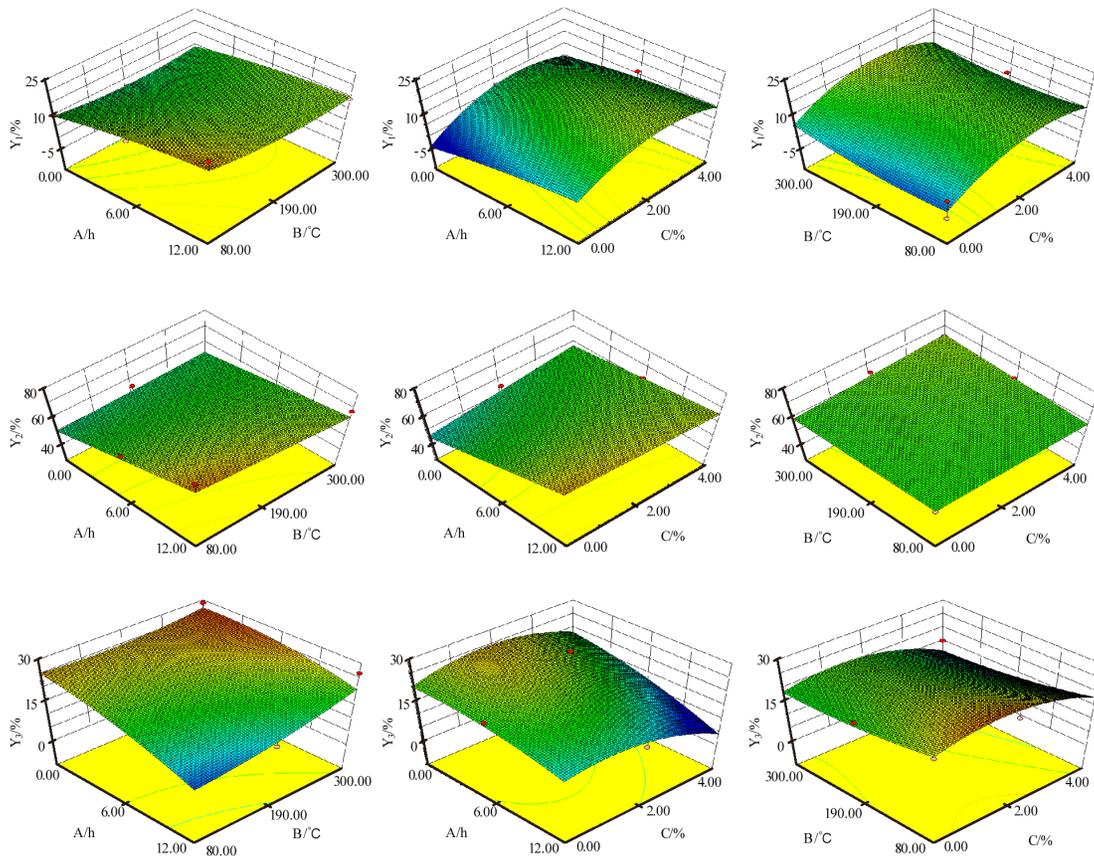


图 2 3D 响应面图

Fig. 2 3D response surface

证试验。精密称取 6 份补骨脂药材样品按筛选出的最优工艺参数进行炮制, 结果测得香豆素类成分量增加平均值为 19.95%、黄酮类成分量增加平均值为 72.48%、萜酚类成分量增加平均值为 26.73%。

验证值与预测值之间的 RSD 较小, 分别为 1.52%、1.06%、2.67%, 数学模型预测性好, 说明了 *D*-最优设计响应面法适用于补骨脂的炮制工艺优化, 其建立的炮制工艺稳定, 重复性好, 可操作性强, 具有实际应用价值。

2.2.5 炮制终点的确定 为规范工艺中对炮制终点的控制, 在 *D*-最优设计筛选出闷润时间、炒制温度及加盐量的最佳工艺参数后, 本实验对炒制时间进行了单因素考察。分别取同一批补骨脂药材各 100 g, 按“2.2.3”项中所优化炮制工艺参数炒制 10、20、30、40、50、60 min, 按“2.1”项中 UHPLC 法进行定量测定, 其香豆素类、黄酮类和萜酚类成分量变化百分比见图 3。结果表明, 在炮制时间为 30 min 时, 3 类成分成分量增加最大, 故炮制时间确定为 30 min。最终炮制工艺为 100 g 补骨脂药材中加入 2.10 g 盐, 闷润 12 h 后, 在 80 °C 下炒制 30 min 即可。

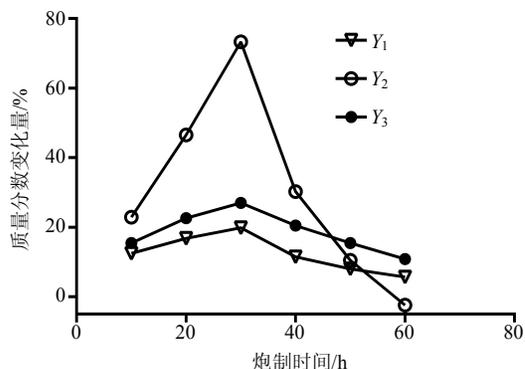


图 3 炮制时间与质量分数变化曲线

Fig. 3 Curves of stir-fried time and mass fraction variation

3 讨论

3.1 炮制时间

在补骨脂的炮制工艺中, 闷润时间、炒制温度、加盐量和炒制时间被视为直接影响盐炙品质量的关键参数, 故本实验主要对上述 4 个参数进行了优化。但是, 如果同时针对上述 4 个因素进行 *D*-最优设计, 所建立的实验模型中会包含过高温度和过长加热时间的炮制试验, 导致补骨脂在炮制过程中发生焦化、碳化, 致使药材中主要成分的量急剧下降 (如图 3 中 30 min 以后的量)。所以本实验首先针对闷润时

间、炒制温度和加盐量 3 个因素进行 *D*-最优设计, 并暂以《中国药典》2015 年版和各地方性中药炮制规范中对补骨脂盐炙终点的描述“炒至微鼓起”作为实验终点; 再针对炮制时间进行单因素考察以确定炮制终点, 完成补骨脂炮制工艺的优化。

3.2 自变量取值范围

由于补骨脂的炮制工艺在《中国药典》2015 年版和全国 26 个省、市、自治区所颁布的地方性中药炮制规范中均仅作出了描述性规定: “加盐水拌匀, 闷透, 以文火加热, 炒至微鼓起; 每 100 kg 待炮炙品用食盐 2 kg”, 并无明确的参数规定。本实验在自变量取值范围的选择上, 以上述描述为依据进行设定: 由预试验可知, 在不同环境温湿度的影响下, 补骨脂药材在闷润 5~8 h 后即可透心, 故闷润时间选择在 0~12 h 来考察闷润对炮制结果的影响; 规定补骨脂药材要“以文火加热”, 文火应不超过 200 °C, 故将炒制温度选择范围设定在 80~300 °C; 《中国药典》2015 年版和各地方性中药炮制规范中加盐量为“每 100 kg 待炮炙品用食盐 2 kg”, 故选择加盐量的考察范围为 0~4%。

3.3 评价指标

本实验采用 UHPLC 同时测定样品中 9 种成分的量, 并将 9 种成分以 3 类结构类型作为评价指标; 以该 3 类成分量变化百分比作为因变量进行响应面分析, 以突出炮制前后成分量的变化, 更直观有效地评价炮制工艺。

3.4 *D*-最优设计与结果分析

D-最优设计可以使拟合模型回归系数方差最小化, 从而提高回归模型的预测精度; 与传统的正交设计、均匀设计等方法相比, 具有实验次数少、信息量充分、参数预测精度高、能够实现多目标同步优化等特点, 更适合多因素, 多水平的实验设计建模分析。

同时, 与正交设计、均匀设计、星点设计等方法相比, *D*-最优设计筛选出的炮制工艺更符合传统盐炙法、《中国药典》2015 年版盐炙法以及各地方性炮制规范中补骨脂药材盐炙法的描述, 并使粗略的定性描述得到了量化, 可建立参数明确、过程可控、稳定性高、重复性好的补骨脂盐炙工艺, 满足 GMP 生产要求, 更有利于全国炮制标准的统一。

本实验首次将 *D*-最优设计与响应面分析法结合, 对药材的炮制工艺进行优化, 有效地筛选出最佳工艺参数, 提升炮制品内在质量, 为提高补骨脂

盐炙品的质量均一性和临床用药安全性提供了技术支持。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 梁建军, 徐亚莉, 田树喜, 等. 补骨脂研究现状及前景 [J]. 河北中医, 2013, 35(12): 1904-1906.
- [3] 邱蓉丽, 李 璘, 乐 巍, 补骨脂的化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2010, 33(10): 1656-1659.
- [4] Pandey A, Niranjana A, Misra P, *et al.* Simultaneous separation and quantification of targeted group of compounds in *Psoralea corylifolia* L. using HPLC-PDA-MS-MS [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2012, 35(18): 2567-2583.
- [5] 张志宇, 龚又明. 高效液相色谱法测定盐炙补骨脂炮制前后三种主要成分的变化 [J]. 北方药学, 2013, 10(8): 61-62.
- [6] 殷放宙, 李 林, 李伟东, 等. 多指标正交法优选补骨脂饮片的炮制工艺 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 346-349.
- [7] 郭晏华, 贾天柱, 林桂海. 均匀设计和回归分析优化补骨脂微波炮制工艺 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(12): 1167-1170.
- [8] 丁黎艳, 郭晏华, 黄 婷, 等. 星点设计-效应面法优化补骨脂炮制工艺 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(1): 56-59.
- [9] 史永刚, 粟 斌, 田高友, 等. 化学计量学方法及MATLAB实现 [M]. 北京: 中国石化出版社, 2010.
- [10] 晋兴华, 张 慧, 赵振宇, 等. D-最优混料设计优化尼莫地平骨架片的处方 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(7): 516-520.
- [11] 高丽琼, 舒文娟, 高 缘, 等. D-最优混料设计优化阿莫罗芬自乳化基质乳膏及乳膏流变学研究 [J]. 中南药学, 2010, 8(7): 481-486.
- [12] 丁俊杰, 焦 正, 王 艺. 基于 D-最优设计的最大后验贝叶斯法估算个体药动学参数 [J]. 药学学报, 2011, 46(12): 1493-1500.
- [13] 邵 军, 陈伟康, 马双成, 等. UHPLC 法同时测定裸花紫珠中 5 种类黄酮类成分 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1473-1476.
- [14] 单鸣秋, 高 静, 丁安伟. 超高效液相色谱法测定侧柏炭中 5 个黄酮类成分 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 282-284.
- [15] 陈小川, 李紫微, 唐慧娴, 等. 基于 UHPLC 技术的补骨脂指纹图谱研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(4): 865-868.