

基于质量源于设计理念优化都梁方渗漉提取工艺

李燕燕¹, 周玮玲¹, 侯寓森¹, 赵淋仙¹, 徐纯艺¹, 马川¹, 刘兵², 代文东², 何瑶^{1*}, 胡慧玲^{1*}

1. 西南特色中药资源国家重点实验室, 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 四川全泰堂中药饮片有限公司, 四川 遂宁 629000

摘要: **目的** 基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念, 优化经典组方都梁方的渗漉提取工艺。**方法** 采用鱼骨图结合失效模式与效应分析 (failure mode effects analysis, FMEA) 确定乙醇体积分数、乙醇用量、渗漉体积流量、浸渍时间为关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs); 基于质量标志物 (quality markers, Q-Marker) “五原则” 确定欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 含量及干膏率为关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs), 采用 HPLC 法测定 6 个指标成分的含量; 应用层次分析 (analytic hierarchy process, AHP)-基于指标相关性的权重确定方法 (criteria importance through intercriteria correlation, CRITIC) 混合加权法确定 6 个成分和干膏率的权重系数, 进行综合评分; 通过 Box-Behnken 设计建立 CQAs 和 CPPs 之间的数学模型, 构建都梁方渗漉提取工艺的设计空间并进行工艺验证。**结果** 方差分析结果显示, 2 次项回归模型的方差显著 ($P < 0.01$), 且失拟值不显著, 表明所建模型具有统计学意义; 渗漉提取工艺为乙醇体积分数 50%~55%、乙醇用量为 8~10 倍、渗漉体积流量为 3~4 mL/min、浸渍时间为 12~24 h。**结论** 基于 QbD 理念优化的都梁方渗漉提取工艺合理、可行且稳定可靠, 为其制剂开发的工艺研究及质量控制提供实验基础。

关键词: 质量源于设计; 都梁方; 关键工艺参数; 关键质量属性; 层次分析; CRITIC 分析; 设计空间; 欧前胡素; 异欧前胡素; 佛手柑内酯; 阿魏酸; Z-藁本内酯; 洋川芎内酯 A

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)11-3489-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.011

Optimization of percolation extraction process of Duliang formula based on quality by design concept

LI Yan-yan¹, ZHOU Wei-ling¹, HOU Yu-sen¹, ZHAO Lin-xian¹, XU Chun-yi¹, MA Chuan¹, LIU Bing², DAI Wen-dong², HE Yao¹, HU Hui-ling¹

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China

2. Sichuan Quantaitang Traditional Chinese Medicine Slices Co., Ltd., Suining 629000, China

Abstract: Objective Based on the idea of quality by design (QbD), the percolation extraction process of the classic formula Duliang formula was optimized. **Methods** The fishbone diagram combined with failure mode effects analysis was used to determine the ethanol concentration, ethanol dosage, percolation rate and soaking time as the critical process parameters (CPPs). Based on the "five principles" of quality markers (Q-Marker), the contents of imperatorin, isoimperatorin, bergapten, ferulic acid, Z-ligustilide, senkyunolide A and dry paste rate were determined as critical quality attributes (CQAs). The contents of six index components were determined by HPLC. The weight coefficients of six components and dry paste rate were determined by using analytic hierarchy process mixed with criteria importance through intercriteria correlation for comprehensive scoring. The mathematical model between CQAs and CPPs was established by Box-Behnken design, and the design space of percolation extraction process of Duliang formula was constructed and the process was verified. **Results** The results of variance analysis showed that the variance of the quadratic regression model was significant ($P < 0.01$), and the misfit value was not significant, indicating that the model was statistically significant. The

收稿日期: 2022-11-20

基金项目: 四川省科技计划项目 (2020YFS0567)

作者简介: 李燕燕, 硕士研究生, 主要从事中药新制剂和新剂型研究。E-mail: liyanyan0928@163.com

*通信作者: 何瑶, 副教授, 主要从事新制剂、新剂型、新工艺研究。E-mail: heyao2010@cdutcm.edu.cn

胡慧玲, 教授, 主要从事中药新制剂及体内作用研究。E-mail: huhuilin@cdutcm.edu.cn

optimized percolation extraction process for Duliang formula is as follows: ethanol concentration 50%—55%, ethanol dosage 8—10 times, percolation speed 3—4 mL/min, impregnation time 12—24 h. **Conclusion** The percolation extraction process of Duliang formula based on the idea of QbD is reasonable, feasible, stable and reliable, which provides experimental basis for the technological research and quality control of its preparation development.

Key words: quality by design; Duliang formula; critical process parameters; critical quality attributes; analytic hierarchy process; criteria importance through intercriteria correlation; design space; imperatorin; isoimperatorin; bergapten; ferulic acid; Z-ligustilide; senkyunolide A

都梁方源于宋代王璆集民间验方所著《是斋百一选方》^[1], 由白芷研末加炼蜜为丸而成。后人在此基础上加入川芎作为臣药, 以 4 : 1 的质量配比制成蜜丸剂(《北京市中药成方选集》), 能散风止痛, 主治感冒风寒、头痛眩晕、鼻塞不通、身热倦怠^[2]。方中白芷与川芎配伍, 白芷善入头部, 祛风散寒、通窍止痛, 多用于眉棱骨痛, 治阳明经头痛, 为君药; 川芎乃血中之气药, 能上行头目, 下行血海, 活血行气, 为臣药。二药合用, 共奏祛风散寒、活血止痛之效, 临床上用于风寒瘀血阻滞脉络所致的头痛, 症见头胀痛或刺痛, 痛有定处, 反复发作, 遇风寒诱发或加重。研究表明, 都梁方中白芷、川芎配伍在镇痛、抗炎等方面具有良好的协同作用^[3-4], 醇提部位是其发挥药效的重要部位, 其药效物质基础包括白芷香豆素类成分、川芎苯酞类及有机酸类成分等^[5-7]。都梁方作为经典头痛验方, 研究人员对其进行了不同的剂型改良研究, 如都梁口服液^[8]、都梁颗粒^[9]等。《中国药典》2020 年版收录有都梁丸、都梁软胶囊及都梁滴丸^[10]。然而, 现有的都梁方制剂提取工艺优化往往以方中 1 个或 2 个成分为指标, 且溶剂用量、乙醇体积分数、提取温度等参数范围选择不一^[11-12]。都梁软胶囊和都梁滴丸的提取工艺均采用了乙醇为提取溶媒, 但乙醇的体积分数不一, 工艺参数不明确, 且《中国药典》2020 年版质量标准中仅规定白芷欧前胡素和异欧前胡素为含量测定指标成分, 未对川芎有效成分做定量质量检测要求, 其质量控制和工艺研究有待加强。

中药质量是保证中药功效稳定性及应用安全性的基础, 其规范化、标准化、现代化, 是推动中药走向国际化的重要前提^[13]。近年来国家高度重视中药全过程质量控制体系的建设,《国务院办公厅关于全面加强药品监管能力建设的实施意见》《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》等均明确提出要加强中药全过程质量控制, 促进中药传承创新发展。质量源于设计 (quality by design, QbD) 是一种用于药品研发生产的科学理念, 注重于对源

头、过程的控制, 将药品质量控制从成品检验移至前期工艺设计、生产过程当中, 从设计层次保证药品质量。QbD 的核心在于建立设计空间, 其本质在于获得一个参数操作和原料质量波动的优化范围, 各因素在可接受的范围内变动, 均不会影响工艺所得产物的质量稳定性。在中药制剂工艺环节中, 提取工艺是中药复方药效物质与质量控制领域的核心环节, 优化中药复方提取工艺参数, 是高效充分提取药效物质, 保障临床有效性的前提, 也是影响中药制剂质量的关键因素^[14]。因而, 本实验在 QbD 理念下明确关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs) 和关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs), 以白芷中欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯和川芎中阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 为指标成分, 采用 Box-Behnken 实验优化渗漉提取工艺, 建立设计空间并进行验证, 以保证都梁方渗漉提取工艺的稳定性, 为促进都梁方制剂质量控制水平提升及其改良型新药开发奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Thermo Ultimate 3000 型高效液相色谱仪, 8321033DAD 型检测器, 7120988 型四元泵, 8738269 型自动进样器, 6280773 型柱温箱, 美国 Thermo Fisher 公司; PS-100A 型超声清洗机, 深圳洁康超声波清洗器有限公司; SQP 型十万分之一电子天平, 赛多利斯科学仪器有限公司; UPK-I-10T 型优普系列超纯水器, 四川优普超纯科技有限公司; 800A 型佰好佳多功能粉碎机, 永康市红太阳机电有限公司; DZKW-4 型电子恒温水浴锅, 北京中兴伟业仪器有限公司; 101-2B 型电热恒温干燥箱, 尚诚仪器制造有限责任公司。

1.2 试药

白芷饮片 (批号 21110103) 购自四川翼方中药饮片有限公司, 执行《中国药典》2020 年版标准; 酒川芎饮片 (批号 210701) 购自四川德仁堂中药科技股份有限公司, 执行《四川省中药饮片炮制规范》

2015 年版标准。经成都中医药大学中药鉴定专业刘薇副教授鉴定，白芷为伞形科当归属植物杭白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. var. *formosana* (Boiss.) Shan et Yuan 的干燥根，川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎。

对照品欧前胡素（批号 21070702）、异欧前胡素（批号 21091802）、佛手柑内酯（批号 21031001）、阿魏酸（批号 22032207）、Z-藁本内酯（批号 wkq20051709）、洋川芎内酯 A（批号 22021701），质量分数均≥98%，购自成都普菲德对照品科技有限公司。色谱纯冰乙酸（批号 2021092701）、分析纯乙醇（批号 2022091501）购自成都市科隆化学品有限公司；色谱纯甲醇（批号 WXBD8013V）购自西格玛奥德里奇贸易有限公司。

2 方法与结果

2.1 都梁方的提取工艺

称取白芷粗粉 40.0 g，川芎粗粉 10.0 g，采用渗漉法提取。加适量一定体积分数的乙醇，浸渍一定时间后，以适宜的速度渗漉，收集渗漉液，调整体积至 500 mL（饮片量 0.1 g/mL）。

2.2 CPPs 和 CQAs 的确定

2.2.1 CPPs 的筛选及风险评估 都梁方采用渗漉法提取过程中主要受 4 个方面的因素影响：环境、设备、饮片和提取条件，将以上 4 个因素细化，绘制成鱼骨图，初步确定潜在关键工艺参数（potential critical process parameters, pCPPs），结果见图 1。采用失效模式及效应分析（failure modes and effect analysis, FMEA），根据鱼骨图提供的 pCPPs 进行筛选，通过严重程度（S）、发生概率（O）和检测难易程度（D）对工艺参数的风险进行量化，评分细则见表 1。结合文献调研和前期研究基础，对各工艺参数的 S、O 及 D 赋值并计算风险优先系数

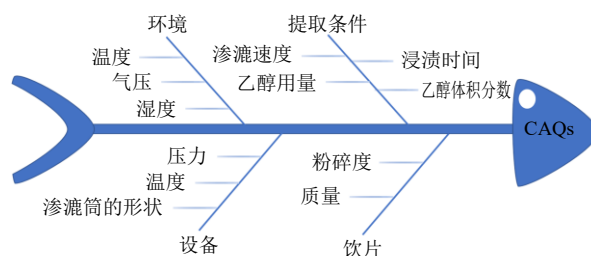


图 1 都梁方提取工艺参数风险辨识鱼骨图

Fig. 1 Fishbone diagram for risk identification of Duliang formula extraction process parameters

表 1 都梁方渗漉提取工艺 S、O 及 D 的评分原则

Table 1 Scoring principles of S, O and D in percolation extraction process of Duliang formula

评分等级	S=严重程度	O=发生概率	D=检测难易程度
4	参数小的波动就能对工艺产生严重影响	持续性失效	发生异常时，很难被检测到
3	参数在较大范围内波动时会对工艺产生严重影响	经常性失效	发生异常时，偶尔能检测到
2	参数的波动对工艺的影响始终较小	相对较少发生失效	发生异常时，经常能检测到
1	参数的波动对工艺几乎无影响	失效不太可能发生，始终很稳定	只要发生异常，就能检测到

（risk priority number, RPN）， $RPN=S \times O \times D$ 。根据 RPN 值高低确定 CPPs，每个参数的 RPN 值见表 2，当 RPN 值大于 10 时，认定其为都梁方渗漉提取过程中的高风险因素，将被识别为 CPPs。由 FMEA 风险评估结果可知，乙醇体积分数、乙醇用量、渗漉体积流量、浸渍时间的 RPN 值较大，因此，选定乙醇体积分数、乙醇用量、渗漉体积流量、浸渍时间为影响都梁方渗漉提取工艺的 CPPs。

2.2.2 CQAs 的确定 根据刘昌孝院士^[15]提出的质量标志物（quality markers, Q-Marker）概念，基于有效性、特有性、质量传递与溯源、可测性和复方配伍的“五原则”，通过文献研究预测欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 为都梁方的质量标志物^[4,16-20]。同时，考

虑中药提取物的干膏率，最终将 6 个成分的提取量（ $Y_1 \sim Y_6$ ）和干膏率作为都梁方提取工艺的 CQAs。

2.3 都梁方中 6 个 CQAs 成分含量测定方法的建立

2.3.1 混合对照品溶液的制备 分别精密称取对照品欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 对照品 2.92、1.08、0.46、0.82、7.93、9.20 mg，加入甲醇定容到 10 mL，溶解制成质量浓度分别为 292、108、46、82、793、920 μg/mL 的混合对照品储备溶液，混匀备用。

2.3.2 供试品溶液的制备 称取白芷粗粉 40.0 g、川芎粗粉 10.0 g，加入一定量一定体积分数的乙醇溶液，以适宜的渗漉速度提取，收集渗漉液，调整体积至 500 mL（饮片量 0.1 g/mL），混匀，0.22 μm 滤膜滤过，即得。

表 2 都梁方渗漉提取工艺 FMEA 风险评估结果

Table 2 FMEA risk assessment results of percolation extraction process in Duliang formula

类别	因素	S	O	D	RPN	备注
环境	温度	2	1	2	4	实验环境统一: 温度 24~26
	气压	1	1	2	2	℃, 相对湿度 45%~50%
	湿度	1	1	2	2	
设备	形状	3	2	1	6	设备统一: 均为直筒型渗漉
	温度	4	2	1	8	罐, 常温常压, 风险较低
	压力	4	2	1	8	
饮片	质量	3	2	1	6	采用同一批饮片提取, 粉碎
	粉碎度	3	1	2	6	度均为粗粉, 风险较低
提取条件	乙醇体积分数	3	3	2	18	工艺参数的改变, 直接影响
	乙醇用量	3	2	2	12	提取液的质量, 且均属于
	渗漉体积流量	3	2	2	12	实验过程中的可控因素,
	浸渍时间	4	2	2	16	因此本实验重点考虑

2.3.3 阴性供试品溶液的制备 分别称取缺白芷、川芎的粗粉, 按照“2.3.2”项下方法制备缺白芷和缺川芎阴性供试品溶液。

2.3.4 色谱条件 色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5.0 μm); 流动相为甲醇-1%醋酸水溶液, 梯度洗脱: 0~8 min, 35%~75%甲醇; 8~23 min, 75%甲醇; 检测波长为 300 nm; 柱温为 30 ℃; 进样量 10 μL; 体积流量 1 mL/min。

2.3.5 专属性试验 精密移取“2.3.1”项下混合对照品溶液、“2.3.2”项下供试品溶液、“2.3.3”项下阴性供试品溶液各 10 μL, 按“2.3.4”项下色谱条件进样测定。结果表明, 供试品溶液中欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 分别与对照品色谱峰的保留时间对应一致, 各色谱峰均能较好分离 ($R>1.5$), 阴性对照无明显干扰, 色谱图见图 2。

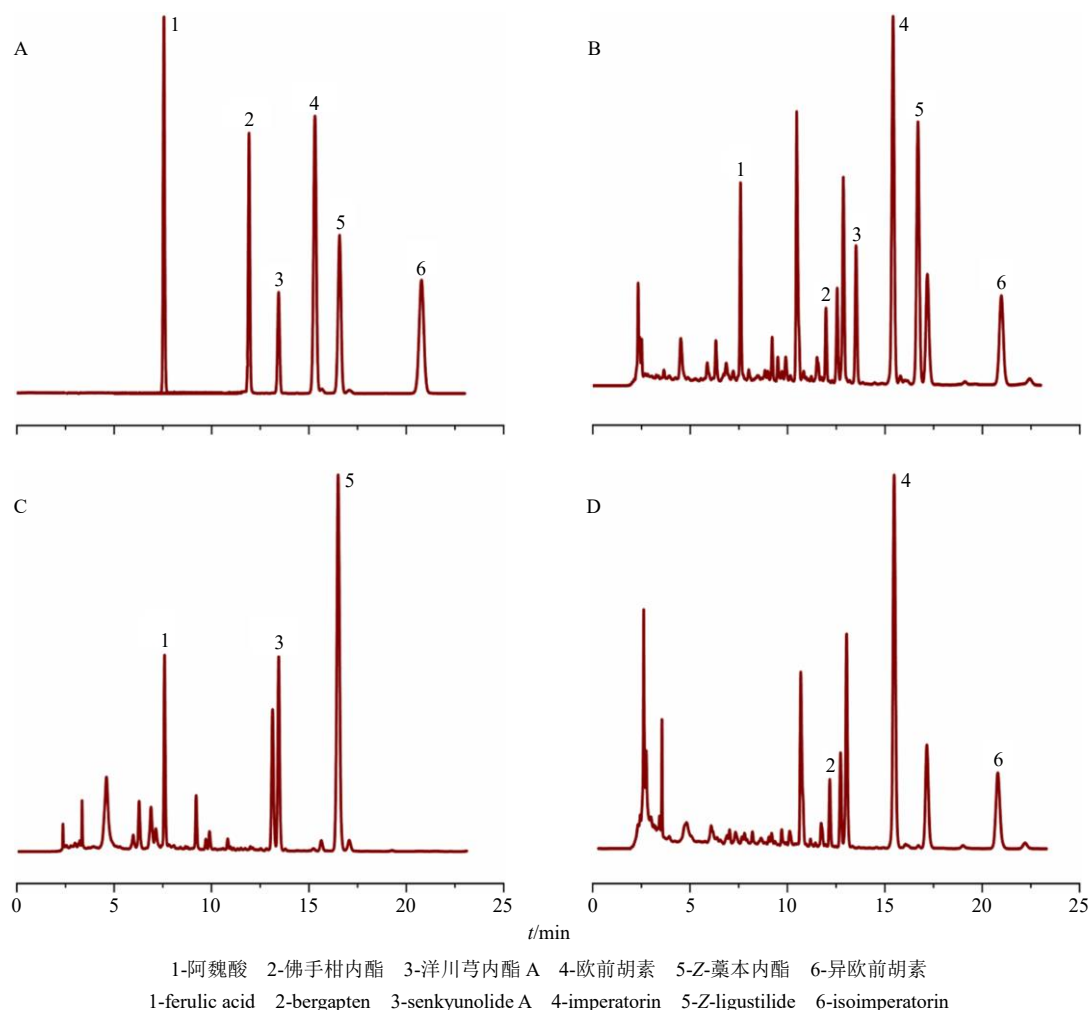


图 2 6 种成分的混合对照品溶液 (A)、都梁方供试品溶液 (B)、缺白芷阴性样品 (C)、缺川芎阴性样品 (D) 的 HPLC 图
Fig. 2 HPLC diagrams of six components mixed reference solution (A), Duliang formula sample solution (B), negative sample without *Angelicae Dahuricae Radix* (C) and negative sample without *Chuanxiong Rhizoma* (D)

2.3.6 线性关系考察 取“2.3.1”项下混合对照品储备溶液,用甲醇制得系列质量浓度的混合对照品溶液,按“2.3.4”项下色谱条件分别测定不同质量浓度下欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 的色谱峰峰面积,以对照品溶液质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),分别对欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 质量浓度进行线性回归,得到回归方程分别为欧前胡素 $Y=453.58 X-0.761 8$, $R^2=0.999 8$; 异欧前胡素 $Y=458.36 X-0.084 1$, $R^2=0.999 8$; 佛手柑内酯 $Y=539.26 X-0.049 1$, $R^2=0.999 8$; 阿魏酸 $Y=728.41 X-0.453 9$, $R^2=0.999 9$; Z-藁本内酯 $Y=200.75 X+0.082 1$, $R^2=0.999 7$; 洋川芎内酯 A $Y=64.306 X-0.764 3$, $R^2=0.999 5$ 。结果表明,欧前胡素在 18.250~292.000 $\mu\text{g/mL}$, 异欧前胡素在 6.750~108.000 $\mu\text{g/mL}$, 佛手柑内酯在 2.875~46.000 $\mu\text{g/mL}$, 阿魏酸在 5.125~82.000 $\mu\text{g/mL}$, Z-藁本内酯在 49.612~793.800 $\mu\text{g/mL}$, 洋川芎内酯 A 在 57.500~920.000 $\mu\text{g/mL}$ 与峰面积线性关系良好。

2.3.7 精密度试验 取“2.3.2”项下供试品溶液 1 份,按“2.3.4”项下色谱条件连续进样 6 次,分别计算欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 的峰面积 RSD 值为 0.64%、0.74%、0.69%、0.48%、0.65%、0.63%,结果表明仪器精密度良好。

2.3.8 稳定性试验 取“2.3.2”项下供试品溶液 1 份,按“2.3.4”项下色谱条件分别在制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样测定,分别计算欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 的峰面积 RSD 值为 1.06%、0.95%、1.11%、0.96%、1.09%、1.23%,结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.9 重复性试验 依据“2.3.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按“2.3.4”项下色谱条件进行测定,分别计算欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 质量分数的 RSD 值为 1.29%、1.60%、1.42%、1.59%、1.18%、1.17%,结果表明方法重复性良好。

2.3.10 加样回收率试验 依据“2.3.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,分别加入与供试品溶液中相应成分含量约 1:1 的对照品溶液,按“2.3.4”项下色谱条件进行测定,计算得到供试品溶液中欧前

胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 的平均加样回收率分别为 102.09%、102.69%、101.20%、107.67%、105.69%、104.13%,RSD 分别为 3.48%、4.06%、1.49%、1.79%、1.18%、1.60%,符合试验要求。

2.3.11 样品测定 按照“2.3.2”项方法制备供试品溶液,按照“2.3.4”项色谱条件进行测定,计算各指标成分的含量(各指标成分质量/总投药量)。

2.4 干膏率的测定

按干燥失重法进行测定,精密量取都梁方渗漉液 25 mL 于已恒定质量的蒸发皿中,水浴蒸干,于 105 $^{\circ}\text{C}$ 电热鼓风干燥箱中干燥 3 h,置干燥器中冷却 30 min,迅速称定质量,再于 105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 1 h,冷却称定质量,反复干燥至恒定质量(即 $\pm 0.3 \text{ mg}$),计算干膏得率。

$$\text{干膏得率} = mV/25M$$

m 为 25 mL 提取液中干浸膏质量, V 为提取液总体积, M 为总投药量

2.5 CPPs 与 CQAs 的相关性研究

2.5.1 Box-Behnken 实验设计与结果 为探讨都梁方醇提工艺中 CPPs [乙醇体积分数(A)、乙醇用量(B)、渗漉体积流量(C)、浸渍时间(D)] 与 CQAs [欧前胡素(Y_1)、异欧前胡素(Y_2)、佛手柑内酯(Y_3)、阿魏酸(Y_4)、Z-藁本内酯(Y_5)、洋川芎内酯 A (Y_6) 含量和干膏率] 的相关性,设计 4 因素 3 水平的 Box-Behnken 实验,Box-Behnken 实验设计与响应值见表 3。

2.5.2 综合评价指标权重的确立

(1) 层次分析(analytic hierarchy process, AHP) 法: AHP 是主观确定权重的方法^[21]。现代研究表明,欧前胡素、异欧前胡素是君药白芷中重要的香豆素类成分,具有镇痛作用,是其关键药效物质;阿魏酸、Z-藁本内酯是臣药川芎发挥活血止痛的关键药效成分。故根据都梁方药味君臣配伍、各成分药效作用的重要性以及各成分含量的多少,将这 6 种指标成分及干膏率作为权重指标予以量化,即将 7 项指标分成 7 个层次,并确定各指标的优先顺序:欧前胡素=异欧前胡素>佛手柑内酯>阿魏酸=Z-藁本内酯>洋川芎内酯 A=干膏率,以此构成成对比较的判断优先矩阵,并获得各项指标的相对评分,指标成对比较的判断优先矩阵见表 4。根据表 4 评分结果,AHP 法计算得到欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A

表 3 都梁方渗漉提取工艺 Box-Behnken 响应面实验设计及结果

Table 3 Box-Behnken response surface experimental design and results of Duliang formula percolation extraction process

试验号	因素				质量分数/(mg·g ⁻¹)						干膏率/%
	A/%	B/倍	C/(mL·min ⁻¹)	D/h	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	
1	50	10	5	24	1.467 1	0.520 3	0.136 0	0.365 5	3.773 2	2.591 6	21.976 0
2	50	8	4	24	1.403 9	0.496 5	0.130 7	0.350 8	3.541 3	2.450 8	21.737 3
3	40	8	4	12	1.392 5	0.396 4	0.132 3	0.350 6	3.353 2	2.495 5	23.505 0
4	50	8	5	36	1.510 9	0.515 8	0.140 8	0.305 3	2.959 5	2.937 7	20.108 0
5	50	8	4	24	1.439 6	0.507 1	0.133 1	0.360 0	3.655 0	2.529 3	22.834 0
6	50	10	4	36	1.450 3	0.527 3	0.134 5	0.345 9	2.918 7	2.794 9	19.778 0
7	40	8	3	24	1.345 4	0.390 9	0.128 5	0.340 6	2.684 3	2.769 3	20.440 0
8	50	6	5	24	1.425 5	0.495 8	0.131 4	0.346 0	2.881 6	2.813 8	18.355 3
9	60	8	3	24	1.440 0	0.532 0	0.132 5	0.326 0	2.865 8	2.709 8	17.206 0
10	50	8	3	12	1.577 3	0.568 9	0.145 3	0.393 0	3.300 6	3.126 6	20.630 0
11	60	10	4	24	1.493 9	0.543 0	0.138 8	0.299 3	2.992 4	2.897 9	20.937 0
12	50	6	3	24	1.335 2	0.466 2	0.125 3	0.317 3	2.760 8	2.766 4	19.256 0
13	50	10	3	24	1.485 6	0.526 1	0.137 1	0.337 1	2.955 5	2.904 0	20.749 0
14	50	8	5	12	1.472 9	0.496 3	0.135 0	0.325 4	2.808 1	2.813 2	19.469 0
15	50	6	4	12	1.419 9	0.484 6	0.129 9	0.324 7	2.669 3	2.650 9	17.922 8
16	60	8	4	12	1.496 2	0.543 9	0.136 6	0.326 5	2.998 6	2.935 8	18.114 0
17	60	6	4	24	1.344 1	0.475 4	0.121 1	0.253 1	2.588 4	2.558 8	16.413 3
18	50	8	4	24	1.484 5	0.528 6	0.137 3	0.347 4	2.937 7	2.841 7	19.281 3
19	40	8	5	24	1.326 7	0.353 4	0.129 1	0.324 8	2.509 1	2.711 2	21.014 0
20	50	8	4	24	1.478 1	0.502 8	0.135 6	0.282 8	2.880 1	2.850 2	20.016 0
21	50	8	4	24	1.482 9	0.505 5	0.137 9	0.284 9	2.866 6	2.840 4	19.386 0
22	40	8	4	36	1.284 1	0.356 6	0.123 6	0.340 1	3.051 4	2.341 9	22.386 0
23	60	8	5	24	1.429 9	0.519 2	0.130 5	0.259 9	2.894 3	2.821 7	18.390 0
24	50	6	4	36	1.425 9	0.478 9	0.133 0	0.283 4	2.726 4	2.759 9	18.328 5
25	40	10	4	24	1.327 7	0.402 3	0.127 7	0.316 9	2.654 8	2.724 0	20.792 0
26	50	8	3	36	1.470 1	0.506 7	0.138 3	0.300 1	2.874 8	2.853 1	20.208 0
27	40	6	4	24	1.111 9	0.296 8	0.112 7	0.296 2	2.172 9	2.443 2	18.900 0
28	60	8	4	36	1.439 5	0.515 9	0.132 9	0.267 2	2.857 7	2.783 9	18.872 0
29	50	10	4	12	1.509 4	0.527 4	0.136 4	0.284 3	3.031 9	2.992 5	21.317 0

表 4 AHP 法指标成对比较的判断优先矩阵

Table 4 Judgment priority matrix of AHP index comparison in pairs

权重指标	欧前胡素	异欧前胡素	佛手柑内酯	阿魏酸	Z-藁本内酯	洋川芎内酯 A	干膏率
欧前胡素	1	1	2	4	4	8	8
异欧前胡素	1	1	2	4	4	8	8
佛手柑内酯	1/2	1/2	1	2	2	4	4
阿魏酸	1/4	1/4	1/2	1	1	2	2
Z-藁本内酯	1/4	1/4	1/2	1	1	2	2
洋川芎内酯 A	1/8	1/8	1/4	1/2	1/2	1	1
干膏率	1/8	1/8	1/4	1/2	1/2	1	1

含量及干膏率 7 项指标权重系数分别为 0.304 5、0.304 5、0.152 2、0.076 1、0.076 1、0.052 8、0.038 1，一致性比例因子 ($CR=CI/RI$ ，其中， CR 为随机一致性比率， CI 为一致性指标， RI 为平均随机一致性指标) $=0.037/1.36=0.027<0.10$ ，即指标成对比较判断矩阵具有满意的一致性，权重系数有效^[22]。

(2) 基于指标相关性的权重确定方法 (criteria importance through intercriteria correlation, CRITIC) 法：中药复方在提取过程中配伍的变化及成分间的相互作用致使各指标性成分对复方总体提取效果的贡献不同，主观确定其权重系数有失偏颇。CRITIC 法是一种以评价指标间的对比强度及冲突性作为基础综合衡量的客观赋权分析法，对比强度以标准差的形式来表现，即标准差的大小表明在同一指标内，各方法取值差距的大小；而各指标间的冲突性是以指标之间的相关性为基础。故 CRITIC 法既考虑了指标变异大小对权重的影响，又考虑了各指标间的冲突性。采用 CRITIC 法计算各指标权重系数，首先需要对数据进行标准化处理，即评价指标值 $= (\text{实测值} - \text{最小值}) / (\text{最大值} - \text{最小值}) \times 100$ ，用 SPSS 在线统计软件处理无量纲化数据，计算得到欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 含量及干膏率 7 项指标权重系数分别为 0.127 8、0.212 9、0.090 0、0.130 6、0.213 5、0.097 4、0.127 9。

(3) AHP-CRITIC 混合加权法：根据都梁方功能主治及君臣佐使的分析，AHP 法量化了评价指标两两间比较判断的优先信息，得到了以主观信息为基础的权重系数 (ω_{AHP})，基本体现了都梁方各指标的主次顺序及君臣佐使的顺序；同时采用 CRITIC

法求得相应指标的客观权重系数 (ω_{CRITIC})，这不仅考虑到了各样本数据的变异性及指标间的相关性对赋权的影响，而且避免了主观赋权存在的偏颇。但评价权重既要注重客观又要不失主观，故而将二者结合起来，计算综合权重系数 ($\omega_{复合}$)，即 $\omega_{复合ij} = \omega_{AHPij} \omega_{CRITICij} / \sum \omega_{AHPij} \omega_{CRITICij}$ ，以期评价结果更加客观、真实^[23]。通过计算得欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、Z-藁本内酯、洋川芎内酯 A 含量及干膏率 7 项指标的综合权重系数分别为 0.254 2、0.423 4、0.089 5、0.064 9、0.106 1、0.033 6、0.028 2。

(4) 综合评价结果的比较：分别采用经 AHP 法、CRITIC 法及 AHP-CRITIC 混合加权法分析得到的权重系数对实验结果进行综合评分比较，结果见表 5。通过相关系数分析，AHP 法与 CRITIC 法之间的相关系数为 0.933，AHP 法与 AHP-CRITIC 混合加权法的相关系数为 0.997，CRITIC 法与 AHP-CRITIC 混合加权法之间的相关系数为 0.921，三者相关性显著 ($P<0.05$)，说明 3 种权重法得到的评分结果具有一致性。从权重系数分析，CRITIC 法与 AHP 法的相关系数为 0.289，相关性不显著 ($P=0.529>0.05$)，说明二者所反映信息不具有叠加性。相比之下，AHP-CRITIC 混合加权法是从主观和客观 2 个方面加以考虑，所体现的信息量也就更为全面^[24]，所得综合评分结果更为科学、合理、更接近实际情况，因此本研究采用 AHP-CRITIC 法计算综合评分。

2.5.3 CQAs 的回归模型及方差分析结果 利用 Design-Expert.V8.0.6 软件对 AHP-CRITIC 综合评分结果进行 2 次多元回归拟合，得到 4 个自变量的 2

表 5 AHP、CRITIC、AHP-CRITIC 3 种赋权法的综合评分结果

Table 5 Comprehensive scoring results of AHP, CRITIC and AHP-CRITIC three weighting methods

编号	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC	编号	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC	编号	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC
1	92.635 6	93.307 1	92.820 8	11	92.172 6	88.317 4	92.027 2	21	89.007 2	84.557 3	88.166 0
2	88.562 5	89.206 9	88.629 7	12	83.007 7	81.287 4	82.227 6	22	76.733 3	79.446 3	74.254 1
3	83.101 8	85.498 3	80.820 6	13	91.575 8	88.479 4	91.039 9	23	87.341 7	82.909 0	87.402 1
4	91.251 4	87.247 5	90.350 2	14	88.651 8	84.928 4	87.625 3	24	85.369 8	81.125 6	84.331 0
5	90.768 6	91.832 3	90.827 9	15	85.676 7	81.587 1	84.823 0	25	79.619 8	79.073 6	77.333 5
6	90.453 7	87.290 9	90.205 2	16	92.237 9	87.757 2	92.167 8	26	89.316 3	85.559 7	88.457 0
7	79.973 8	79.740 2	77.296 8	17	80.881 9	76.142 0	80.689 0	27	66.120 1	67.130 2	62.854 0
8	87.719 2	84.797 6	87.016 1	18	91.546 1	87.818 5	91.088 3	28	87.670 3	83.189 4	87.489 1
9	89.291 5	84.633 7	89.385 6	19	77.003 9	76.844 5	73.499 8	29	91.388 2	87.935 9	90.976 5
10	98.632 2	95.771 6	98.325 0	20	88.625 4	84.654 7	87.834 5				

次多元回归模型,其回归方程:综合评分=89.31+6.93 A+4.37 B-0.67 C-1.64 D-0.79 AB+0.45 AC+0.47 AD-0.75 BC-0.07 BD+3.15 CD-7.89 A²-2.75 B²+0.88 C²+1.43 D²,回归模型方差分析结果见表 6。

表 6 Box-Behnken 响应面实验的方差分析结果

Table 6 Analysis of variance results of Box-Behnken response surface experiment

差异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	差异来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1 403.350	14	100.240	14.110	<0.000 1	A ²	404.270	1	404.270	56.920	<0.000 1
A	575.500	1	575.500	81.020	<0.000 1	B ²	49.200	1	49.200	6.930	0.019 7
B	229.360	1	229.360	32.290	<0.000 1	C ²	5.070	1	5.070	0.710	0.412 6
C	5.360	1	5.360	0.750	0.399 8	D ²	13.280	1	13.280	1.870	0.193 0
D	32.180	1	32.180	4.530	0.051 5	残差	99.440	14	7.100		
AB	2.470	1	2.470	0.350	0.565 0	失拟项	90.020	10	9.000	3.820	0.103 9
AC	0.820	1	0.820	0.120	0.738 7	纯误差	9.410	4	2.350		
AD	0.890	1	0.890	0.130	0.728 5	总差	1 502.790	28			
BC	2.260	1	2.260	0.320	0.581 5	R ²	0.934				
BD	0.020	1	0.020	0.003	0.959 0	R _{adj} ²	0.868				
CD	39.650	1	39.650	5.580	0.033 2						

拟合效果良好,因此,可用此模型进行预测和分析。提取工艺考察的 4 个因素中,乙醇体积分数 A ($P<0.000 1$) 和乙醇用量 B ($P<0.000 1$) 为极显著项,渗漉体积流量 C ($P=0.399 8$) 以及浸渍时间 D ($P=0.051 5$) 为不显著项;二次项中, A² ($P<0.000 1$) 和 B² ($P=0.019 7$) 为显著项, C² ($P=0.412 6$) 和 D² ($P=0.193 0$) 为不显著项,表明所选因素与响应值并非简单的线性关系;交互项 CD ($P=0.033 2$) 显著,其交互作用不明显。根据各因素 F 值大小,各因素对综合评分的影响为 A>B>D>C。

通过软件绘制各因素对都梁方渗漉提取工艺综合评分影响的 3D 响应面图,如图 3 所示。乙醇体积分数(A)、乙醇用量(B)对都梁方渗漉提取工艺综合评分影响较大,形成的 3D 响应面曲线图较陡峭。从图的颜色变化可以初步判定,变化趋势增加,其颜色也呈加深趋势,颜色越接近红色表明综合评分越高。运用 Design-Expert.V8.0.6 软件优化所得的都梁方渗漉提取最佳工艺的预测值为乙醇体积分数 51.48%,乙醇用量 7.98 倍,渗漉体积流量为 3.00 mL/min、浸渍时间为 12.02 h,在此条件下欧前胡素为 1.577 2 mg/g,异欧前胡素为 0.568 9 mg/g,佛手柑内酯为 0.144 2 mg/g,阿魏酸为 0.377 1 mg/g, Z-藜本内酯为 3.244 4 mg/g,洋川芎内酯 A 3.081 9 mg/g,干膏率为 20.190 6%,综合评分为 97.728 9

根据方差分析结果,2 次多元模型极显著 ($P<0.000 1$),失拟项不显著 ($P=0.103 9>0.05$),说明该模型具有统计学意义,可用于表示各因素与响应值之间的关系。方程的拟合相关系数 $R^2=0.933 8$, $R_{adj}^2=0.867 7$,变异系数(CV)=3.10%,表明模型

分。结合实际,响应面实验中所提取工艺参数最优值为乙醇体积分数 52%,乙醇用量 8 倍,渗漉体积流量为 3 mL/min、浸渍时间为 12 h。

2.6 设计空间的建立

由于工业生产最佳提取条件具有一定的局限性,故根据 Box-Behnken 实验所得结果,设定综合评分 ≥ 88 分为优化目标,建立设计空间,为工业生产确定提取条件范围,以满足生产的实际需要。由于根据模型建立的设计空间是一个动态的设计空间,乙醇体积分数、乙醇用量、渗漉体积流量、浸渍时间都是调节设计空间的因子,任一因子的改变都会造成设计空间范围的波动。故有必要协调 4 个因子之间的关系以获得较好的实验结果。但是平面设计空间仅能体现 2 个因子,故选择渗漉体积流量、浸渍时间为固定因子,构建影响显著的乙醇体积分数、溶剂用量的设计空间。

结合实际,分别选择满足优化目标的渗漉体积流量 4、3 mL/min 和浸渍时间 12、24 h 为固定水平,建立都梁方提取工艺参数的设计空间。由于模型的预测值与真实值存在一定差异,使设计空间的边界具有不确定性,因此在定义设计空间参数时加入置信水平 $\alpha=0.05$ 的置信区间,对设计空间进行优化,通过 Overlay plot 展示,黄色部分即为设计空间,结果见图 4。实际生产过程中,考虑到对渗漉

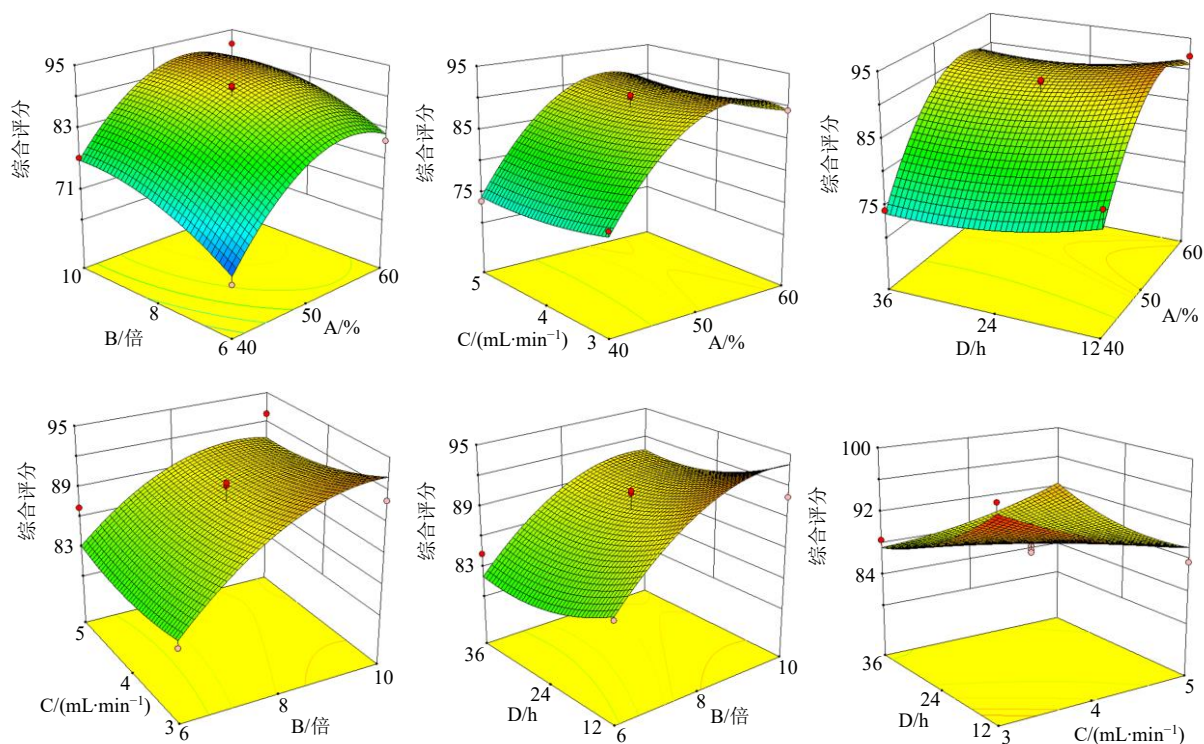


图3 4因素对综合评分的响应面图

Fig. 3 Response surface of four factors to comprehensive score

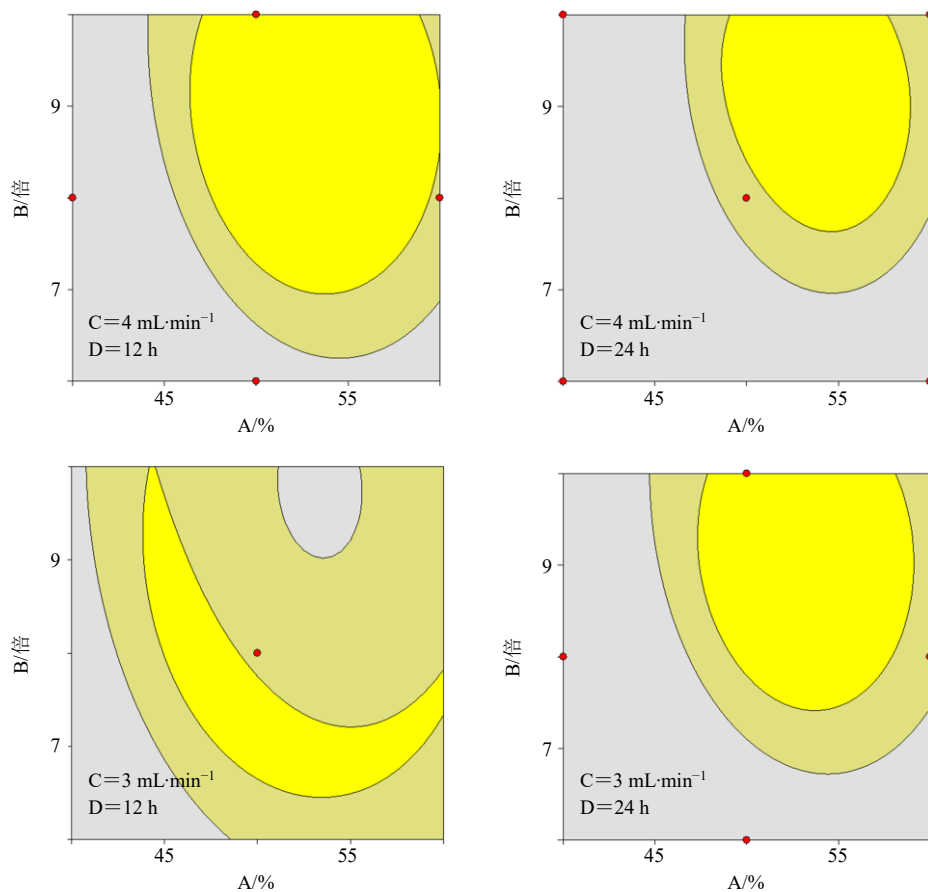


图4 都梁方提取工艺设计空间图

Fig. 4 Space diagram of extraction process design of Duliang formula

液质量进行控制的难易程度以及适用于工业化大生产, 因此最终确定操作空间为乙醇体积分数 50%~55%、乙醇用量为 8~10 倍、渗漉体积流量为 3~4 mL/min、浸渍时间为 12~24 h。

2.7 控制空间的验证

为了验证所建立模型的有效性以及设计空间的可靠性, 随机选取设计空间 4 个点进行验证, 其中 1~2 号在空间内, 3 号在置信区间, 4 号在空间外, 实验条件的选取见表 7, 验证结果见表 8。结果显示, 实际值与预测值之间的偏差均小于 5%, 可见模型具有良好的预测能力; 设计空间及置信区间内实

验点综合评分均达到要求, 而设计空间外的点均不达标, 表明在设计空间内操作能保证提取工艺的稳定可靠。

表 7 设计空间验证试验点的选取

Table 7 Selection of verification test sites in design space

试验号	A/%	B/倍	C/(mL·min ⁻¹)	D/h
1 (空间内)	55	9	4	24
2 (空间内)	50	10	4	12
3 (置信区间)	50	8	4	24
4 (空间外)	45	7	4	12

表 8 设计空间验证试验结果

Table 8 Results of space verification test

试验号	质量分数/(mg·g ⁻¹)						干膏率/%	综合评分
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆		
1 (空间内)	1.484 9	0.537 3	0.143 4	0.253 7	3.003 7	2.955 8	19.916 0	90.958 5
2 (空间内)	1.546 9	0.545 5	0.146 1	0.284 2	3.115 2	3.075 7	21.268 0	93.846 0
3 (置信区间)	1.501 9	0.543 4	0.138 4	0.349 0	2.967 6	2.861 0	19.545 0	92.707 4
4 (空间外)	1.328 7	0.422 4	0.129 7	0.278 9	2.769 2	2.842 0	19.772 0	78.666 6

3 讨论

3.1 提取方法的选择与确定

国家药品监督管理局药品审评中心发布的《中药复方制剂生产工艺研究指导原则(试行)》^[25]中, 明确指出中药复方制剂生产工艺研究应基于“质量源于设计”的理念以及体现复方整体质量特性。目前, QbD 理念在中药提取工艺优化^[26]、中药制备及制剂优化^[27-28]、中药分离纯化^[29]中研究较多, 旨在提高工艺稳健性和产品质量可控性, 故本研究采用 QbD 理念优化都梁方提取工艺。都梁方由白芷、川芎 2 味组成, 其中白芷主要药效成分为香豆素、挥发油等^[30], 川芎主要药效成分为挥发油、有机酸、生物碱等^[18]。白芷香豆素虽可溶于沸水, 但其中欧前胡素和异欧前胡素受热不稳定, 前者易发生 Claisen 烯丙基重排, 生成别欧前胡素, 即使在真空中加热也会如此^[31], 故长时间较高温度的提取不利于香豆素类成分的提取。渗漉法是一种动态浸出方法, 提取率高, 一般在常温下进行, 尤为适用于热不稳定成分的提取, 在中药生产中应用广泛。有学者认为借鉴 QbD 理念对渗漉工艺进行优化, 是今后的发展趋势^[32]。因此, 本研究采用乙醇渗漉法提取都梁方, 能较好地保留其有效成分, 充分发挥其临床疗效。

关于乙醇体积分数的选择, 前期单因素实验发现 6 个指标成分含量均在 50%乙醇处出现极大值。在 30%~90%乙醇时, 阿魏酸提取量在 50%乙醇处取得最优水平, 而后随着乙醇体积分数的升高其含量逐渐降低; 欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、Z-藜本内酯、洋川芎内酯 A 这 5 个成分含量随着乙醇体积分数的变化趋势整体一致, 在 30%~50%乙醇时均随着乙醇体积分数的升高而升高, 在 50%乙醇处取得较优水平, 而后随着乙醇体积分数的升高其含量先降低后升高, 在 90%乙醇处的含量非常接近于 50%乙醇水平。可能是以 50%乙醇为提取溶媒时, 提取液中成分丰富、各成分间产生“助溶”现象。故本研究以 50%乙醇为 0 水平进行响应面优化。

3.2 CQAs 的选择及综合评价指标的赋权

本研究基于刘昌孝院士提出的中药质量标志物(Q-Marker)的有效性、特有性、质量传递与溯源、可测性和复方配伍“五原则”, 进行 CQAs 的筛选。“有效”是 Q-Marker 的核心要素。研究表明, 香豆素类成分是治疗偏头痛的药效物质基础^[16-17], 欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯为君药白芷中香豆素类成分, 具有镇痛抗炎的作用, 能明显降低偏头痛模型大鼠血和脑中一氧化氮水平。Z-藜本内酯、洋川芎内酯 A 为臣药川芎中苯酚类成分, 具有扩血

管、镇痛等药理作用^[18]。阿魏酸也来源于臣药川芎，具有抗凝血、抗炎镇痛等作用^[19]。

从质量传递与溯源的角度，血中的效应成分是质量传递体系的最终环节，也是中药 Q-Marker 确定的重要依据。有研究对都梁丸的入血成分进行分析研究^[20]，通过对照品鉴别出欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯、阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A 等原型入血成分，表明这 6 个成分都可入血，可作为都梁方质量控制的重要参考。复方配伍方面，有研究发现川芎作为臣药可以促进君药白芷中香豆素类化合物欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯等的吸收，同时减缓其在体内的消除速率，提高其生物利用度^[4]。最后，这 6 个成分均具有可测性。因而选择这 6 个成分作为 Q-Marker 进行含量控制。

在加权评分方面，欧前胡素、异欧前胡素为都梁滴丸和都梁软胶囊在《中国药典》2020 年版的含量测定指标成分，且都梁方渗漉液中佛手柑内酯含量低于欧前胡素、异欧前胡素，故 AHP 法赋权时君药白芷中 3 个指标成分的优先顺序为欧前胡素=异欧前胡素>佛手柑内酯。Z-藁本内酯含量高且镇痛作用较强，阿魏酸为偏头痛药效成分之一，且为川芎在《中国药典》2020 年版的质量评价指标成分，故 AHP 法赋权时臣药川芎中 3 个指标成分的优先顺序为阿魏酸=Z-藁本内酯>洋川芎内酯 A。同时，根据中药制剂特性，将干膏率纳入质量评价体系。

3.3 设计空间的建立

QbD 理念的核心在于设计空间的建立。常规中药提取工艺多采用单因素实验结合正交实验优选出最佳的工艺参数，并采取固定的提取工艺参数进行生产，易导致不同批次或同一批次间质量波动范围较大。设计空间的构建则是基于风险思维确定 CPPs 的可接受范围，在设计空间范围内可根据生产设备条件、原料药材的质量以及不同的环境对工艺参数进行灵活调节，保证中间体、最终产品的质量稳定性。本研究在定义设计空间参数时加入置信水平 $\alpha=0.05$ 的置信区间，建立显著影响因素 A、B 的设计空间，分别固定另 2 个因素。当固定渗漉体积流量在 5 mL/min 时，在浸渍时间 12~20 h 过程中设计空间面积随浸泡时间增加的变化幅度明显，而浸泡时间 20~36 h 过程中，设计空间面积随浸泡时间增加的变化幅度较缓和。当固定渗漉体积流量在 4 mL/min 时，在浸渍时间 12~24 h 过程中设计空间面积随浸泡时间增加的变化幅度较缓和；当固定

渗漉体积流量在 3 mL/min 时，在浸渍时间 16~20 h 过程中设计空间面积随浸泡时间增加的变化幅度较缓和。

以综合评分 88 分为下限，发现 Box-Behnken 实验中满足条件的以渗漉体积流量 4、3 mL/min 为绝大多数，浸渍时间 12、24 h 为绝大多数，另外在实际实验中渗漉体积流量为 5 mL/min 不易控制，渗漉提取工艺参数中的浸渍时间多数为 12~48 h^[32]。故选择渗漉体积流量 4、3 mL/min，浸渍时间 12、24 h 分别构建 A、B 的设计空间，确定 A、B 的操作空间分别为 50%~55%、8~10 倍。同时，选择 A、B 为固定因素，分别以 A 为 50%、55%和 B 为 8 倍、10 倍为固定水平，构建影响不显著的渗漉体积流量和浸渍时间的设计空间，结果表明浸渍时间在 12~24 h 均可满足优化目标。故结合实际确定最佳提取工艺范围为乙醇体积分数 50%~55%、乙醇用量为 8~10 倍、渗漉体积流量为 3~4 mL/min、浸渍时间为 12~24 h。验证实验结果与预测值符合良好，表明在设计空间内操作能保证都梁方渗漉提取液质量的均一可控；设计空间法运用于都梁方渗漉提取工艺稳定可行，为实际大生产中工艺参数的筛选提供思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 宋·王彦原辑. 刘耀等点校. 是斋百一选方 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 163.
- [2] 北京市公共卫生局. 北京市中药成方选集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1961: 34.
- [3] 覃文玉, 杨丹淇, 张源文, 等. 白芷-川芎药对镇痛作用研究 [J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(1): 17-19.
- [4] 刘力榕, 贾志鑫, 闫晓宁, 等. 川芎对白芷中 4 种香豆素类化合物吸收及清除的影响 [J]. 药学学报, 2021, 56(7): 1804-1810.
- [5] Sun J B, Li H, Sun J H, et al. Chemical composition and antimigraine activity of essential oil of *Angelica Dahuricae Radix* [J]. *J Med Food*, 2017, 20(8): 797-803.
- [6] Wu S P, Wang N, Li J, et al. Ligustilide ameliorates the permeability of the blood-brain barrier model *in vitro* during oxygen-glucose deprivation injury through HIF/VEGF pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5): 316-325.
- [7] 柴金秀, 张禹, 吕永旭, 等. 川芎治疗偏头痛的药理机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 102-106.
- [8] 王隶书, 金向群, 程东岩. 都梁口服液质量控制方法的

- 研究 [J]. 中国中药杂志, 1995, 20(4): 227-228.
- [9] 刘文, 韩笑, 江天俊, 等. 都梁丸剂型改革研究 [J]. 贵阳中医学院学报, 2002, 24(4): 50-51.
- [10] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 1428-1429.
- [11] 饶倩, 刘新, 林於. 正交试验法优选都梁凝胶贴剂的提取工艺 [J]. 光谱实验室, 2013, 30(5): 2577-2581.
- [12] 朱宇超, 韦小翠, 程建明, 等. 都梁方中挥发油质量控制方法初步研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 100-102.
- [13] 李天娇, 包永睿, 王帅, 等. 中药质量控制与评价创新方法研究进展及应用 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6319-6327.
- [14] 周刚. 中药复方新药研发中工艺研究需关注的问题 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(16): 1865-1867.
- [15] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [16] Chen L, Yang H Y, Yu C C, *et al.* High hepatic exposure of furanocoumarins in *Radix Angelica Dahuricae* is associated with transporter mediated active uptake [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 212: 74-85.
- [17] 倪红霞, 王春梅. 白芷总香豆素联合白芷挥发油对大鼠偏头痛的预防作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2018, 44(3): 487-492.
- [18] Chen Z J, Zhang C, Gao F, *et al.* A systematic review on the rhizome of *Ligusticum chuanxiong* Hort. (Chuanxiong) [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 309-325.
- [19] Li D, Rui Y X, Guo S D, *et al.* Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives [J]. *Life Sci*, 2021, 284: 119921.
- [20] 朱春璐, 王静, 乔宇航, 等. 都梁丸的血清药物化学研究 [J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 443-446.
- [21] 吴振起, 高畅, 杨璐, 等. 基于层次分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选养阴清肺汤加味提取工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2862-2867.
- [22] 李潮, 于欢, 温柔, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和响应面法的盐车前子炮制工艺优选及其利尿作用考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 124-131.
- [23] 高如汐, 赵启苗, 郑威, 等. 白矾减压煅制工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2324-2330.
- [24] 常占瑛, 古丽巴哈尔·卡吾力, 王梅, 等. 基于多指标权重分析和正交设计法优选复方必清颗粒的提取工艺 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 64-68.
- [25] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药复方制剂生产工艺研究技术指导原则(试行)》的通告(2020 年第 43 号) [EB/OL]. [2020-12-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201204153840138.html>.
- [26] 赵玥瑛, 王昌海, 张泽康, 等. Box-Behnken 设计-响应面法结合基准关联度和 AHP-熵权法优化经典名方小承气汤的提取工艺 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6472-6480.
- [27] 李姿锐, 王一婷, 兰帆, 等. 基于质量源于设计(QbD)理念的黄芪甲苷 PLGA 纳米粒制备工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(15): 4678-4686.
- [28] 崔向龙, 徐冰, 张毅, 等. 质量源于设计在银杏叶片粒工艺中的应用 (I): 颗粒粉体学性质综合评价 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1037-1042.
- [29] 蒋建兰, 单潇潇, 孙露, 等. 基于 QbD 理念优化苦参生物碱的分离工艺 [J]. 天津大学学报: 自然科学与工程技术版, 2020, 53(11): 1204-1210.
- [30] Zhao H, Feng Y L, Wang M, *et al.* The *Angelica dahurica*: A review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 896637.
- [31] 裴月湖, 娄红祥. 天然药物化学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 104-110.
- [32] 王婉莹, 瞿海斌, 龚行楚. 中药渗漉提取工艺研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1039-1046.

[责任编辑 郑礼胜]