

• 药剂与工艺 •

基于 QbD 理念的小儿消食颗粒成型工艺优化及质量一致性评价方法研究

谢洽桐^{1,2}, 李海洋^{1,2}, 赵小军^{1,2}, 何 哈^{1,2}, 郭玉凤^{1,2}, 刘 洋^{1,2}, 马世威^{1,2}, 吴志生^{1,2*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

2. 中药制药与新药开发教育部工程研究中心, 北京 102488

摘要: 目的 立足于药食同源产品高质量发展的要求, 以小儿消食颗粒 (Xiaoer Xiaoshi Granules, XXG) 为示范, 基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念建立药食同源颗粒剂的智能驱动式成型工艺优化及质量一致性评价方法。方法 首先, 使用层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP) 对 XXG 的成型关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs) 进行权重分配并通过风险评估法确定关键影响因素; 其次, 在成型关键影响因素的单因素考察后, 通过比较 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 与遗传算法-反向传播神经网络法 (genetic algorithm-backpropagation neural network, GA-BPNN) 优选最佳成型参数组合; 最后, 根据 XXG 药食同源的属性特点, 对其总黄酮含量的化学质量属性和基于电子舌的口感质量属性进行一致性评价研究。结果 确定赋形剂性质、润湿剂乙醇体积分数、润湿剂乙醇用量和辅药比为 XXG 成型关键影响因素, 赋形剂种类及配比为麦芽糊精-甘露醇 2:1、乙醇体积分数 84%、乙醇用量 0.18 mL/g、辅药比 1.5:1 为 XXG 的最佳成型参数组合, 综合评分为 103.88。在有效成分含量方面, 3 批颗粒的总黄酮质量分数依次为 8.46、8.82、8.82 mg/g, RSD 仅为 1.95%。在电子舌智能感官评价方面, 3 批颗粒在电子舌 7 根传感器 (SCS、ANS、CTS、NMS、AHS、PKS 和 CPS) 上响应值的 RSD 均在 3% 以内。结论 优选出的 XXG 最佳成型参数组合稳定可行, 该成型工艺的优化方法能为药食同源产品的开发、中药智能制造的发展提供参考价值。

关键词: 药食同源产品; 成型工艺; 质量源于设计; 遗传算法-反向传播神经网络法; 一致性评价; 小儿消食颗粒; 层次分析法; 关键质量属性; Box-Behnken 设计-响应面法; 总黄酮; 电子舌; 智能制造

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)01-0053-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.007

Research on optimization of granulation process and quality consistency evaluation method for Xiaoer Xiaoshi Granules based on concept of QbD

XIE Qiatong^{1,2}, LI Haiyang^{1,2}, ZHAO Xiaojun^{1,2}, HE Han^{1,2}, GUO Yufeng^{1,2}, LIU Yang^{1,2}, MA Shiwei^{1,2}, WU Zhisheng^{1,2}

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. Engineering Research Center of Chinese Medicine Production and New Drug Development, Ministry of Education, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To meet the requirements for high-quality development of food-medicine homology products, taking Xiaoer Xiaoshi Granules (XXG, 小儿消食颗粒) as an example, this study established an intelligent-driven granulation process optimization and quality consistency evaluation method for food-medicine homology granules based on the quality by design (QbD) concept.

Methods Firstly, the analytic hierarchy process (AHP) was used to assigned weights to critical quality attributes (CQAs) of XXG, with subsequent risk assessment identifying granulation critical influencing factors. Secondly, following single-factor screening of critical influencing factors, the optimal combination of granulation parameters was selected by comparing the Box-Behnken design-

收稿日期: 2025-09-08

基金项目: 京津冀科技创新协同项目 (Z251100005225010); 国家重点研发计划项目 (2022YFC3501902); 国家重点研发计划项目 (2023YFC3504505); 国家自然科学基金项目 (82274110); 北京科技新星交叉项目 (20230484458)

作者简介: 谢洽桐, 硕士研究生, 研究方向为中药制造测量学。E-mail: 15976912103@163.com

*通信作者: 吴志生, 博士, 研究员, 博士生导师, 从事中药智能制造与名方新药创制研究。E-mail: wzs@bucm.edu.cn

response surface methodology (BBD-RSM) and the genetic algorithm-backpropagation neural network (GA-BPNN). Finally, leveraging the medicine-food homology properties of XXG, a quality consistency assessment was performed targeting both chemical attributes (total flavonoid content) and taste quality attribute based on electronic tongue. **Results** The excipient properties, ethanol volume fraction of wetting agent, ethanol amount, and excipient-to-drug ratio were determined as critical influencing factors, the optimal granulation parameters for XXG were determined as follows: an excipient system of maltodextrin to mannitol at a 2:1 ratio, an ethanol concentration of 84%, an ethanol amount of 0.18 mL/g, and an excipient-to-drug ratio of 1.5:1, yielding a comprehensive score of 103.88. Regarding bioactive constituents, the RSD of total flavonoid content across three batches was as low as 1.95%. For instrumental sensory evaluation, the e-tongue response values demonstrated batch-to-batch consistency with RSDs below 3% across all seven sensors. **Conclusion** The optimized granulation parameter set demonstrated stability and feasibility, and this process optimization approach can offer valuable insights for developing medicine-food homology products and advancing intelligent manufacturing in traditional Chinese medicine.

Key words: medicine-food homology products; granulation process; quality by design; genetic algorithm-backpropagation neural network; consistency evaluation; Xiaoer Xiaoshi Granules; analytic hierarchy process; critical quality attributes; Box-Behnken design-response surface methodology; total flavonoids; electronic tongue; smart manufacturing

国务院办公厅于2022年印发了《“十四五”中医药发展规划》^[1]，提出要促进中医药相关产业提质增效，加强中医药大健康产品的高质量发展。药食同源产品的高质量发展是中药智能制造理念与技术在大健康领域的拓展与深化，然而目前由于药食同源产品存在技术开发水平不足、工艺理解不充分等原因^[2-4]，中药传统资源开发成高质量的药食同源产品在一定程度上受限。基于此，本团队创新地提出了中药制造测量学，其中将“中药制造工艺质量源于设计与产品研制”作为中药制造测量学的关键工程技术难题之一，明确以质量源于设计（quality by design, QbD）理念作为产品研发的指导，通过确定目标产品质量概况（quality target product profile, Q TPP），辨识关键质量属性（critical quality attributes, CQAs）、关键物料属性（critical material attributes, CMA）与关键工艺参数（critical process parameters, CPP），建立设计空间（design space, DS）与控制策略（control strategy, CS）等方法为中药产品安全、稳定、有效的开发提供保障^[5]。

成型工艺作为颗粒剂、片剂等剂型的核心共性步骤，是确保相关药食同源产品生产高效、有效成分质量属性与感官质量属性均一稳定的关键环节。在成型环节的工艺参数优化中，常用的实验设计方法为Box-Behnken设计-响应面法（Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM）实验设计^[6-7]，其在实验设计方面具有高效性，但在模型拟合方面主要适用于2次多项式模型，对于复杂的非线性关系的拟合精度可能不足^[8]。而遗传算法-反向传播神经网络法（genetic algorithm-back propagation neural network, GA-BPNN）法具有高精

度预测和全局优化能力，其中BPNN具有良好的非线性拟合能力，但其容易陷入局部最优、收敛慢的问题^[9]，GA则能通过优化BPNN的初始权重和阈值解决BPNN的不足^[10]，因此GA-BPNN能为中药生产工艺的优化提供新的解决方案。在成型环节的质量一致性评价中，由于药食同源产品兼具中药的功能属性和食品的感官属性^[11]，因此对于有效成分含量及口感的评价具有重要意义。黄酮类成分具有消食的作用^[12]，能体现相关消食类产品的促消化功效，而电子舌能在产品开发早期对口感属性进行客观表征^[13]，因此基于总黄酮含量的紫外测定方法及以电子舌为感官评价的方法适用于相关消食类药食同源产品成型工艺的质量一致性评价。

综上，在中药制造测量学理论的指导下，立足于前期已经完成小儿消食颗粒（Xiaoer Xiaoshi Granules, XXG）提取^[14]、浓缩和干燥环节的研究基础，本研究基于QbD理念优化了XXG的成型工艺，在辨识成型关键影响因素及单因素考察的基础上，通过BBD-RSM与GA-BPNN法的比较优选最佳成型参数组合，后基于电子舌传感器信号及总黄酮含量一致性评价验证了最佳成型工艺的稳定性，为药食同源产品的开发及中药智能制造的发展提供了参考。

1 仪器与试药

1.1 仪器

MH-1000型调温型电热套，北京科伟永兴仪器有限公司；KQ-500DE型数控超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司；SOP型电子分析天平，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；DHG-9140AD型电热恒温鼓风烘干箱，上海齐欣科学仪器有限公

司; DZF-6050BZ 型真空恒温干燥箱, 上海仪昕科学仪器有限公司; RV10 digital 型旋转蒸发仪, 德国 IKA 集团; TG18G-II 型高速离心机, 上海仪昕科学仪器有限公司; TU-1900 型紫外可见分光光度仪, 北京普析通用仪器有限责任公司; AP-9925 型真空泵, 天津奥特赛恩斯仪器有限公司; ASTREE II 型电子舌, 配有 48 位自动进样器, 法国 Alpha MOS 公司。

1.2 试药

山药(批号 2105003)、茯苓(批号 2011050)、香橼(批号 2010023)、焦山楂(批号 1910070)、炒莱菔子(批号 1911003)、陈皮(批号 2102040)、鸡内金(批号 2106025), 上述药材均购自北京昊园药业有限公司, 并经北京中医药大学刘春生教授鉴定, 其中, 山药为薯蓣科薯蓣属植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎; 茯苓为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核; 香橼为芸香科柑橘属植物枸橼 *Citrus medica* L. 的干燥成熟果实; 陈皮为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮; 鸡内金为雉科原鸡属动物家鸡 *Gallus gallus domesticus* Brisson 的干燥沙囊内壁; 焦山楂为蔷薇科山楂属植物山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实的炮制加工品; 炒莱菔子为十字花科萝卜属植物萝卜 *Raphanus sativus* L. 的干燥成熟种子的炮制加工品; 上述药材均符合《中国药典》2025 年版一部相关要求。甘露醇, 批号 112412011, 青岛明月海藻集团有限公司; 麦芽糊精, 批号 132502032, 山西西王糖业有限公司; 可溶性淀粉, 批号 0720250119B, 长岭吉隆生物药业有限公司; 微晶纤维素, 批号 20241029, 湖州市菱湖新望化学有限公司; 亚硝酸钠(批号 20230102)、氢氧化钠(批号 20230102), 天津市大茂化学试剂厂; 硝酸铝, 批号 C11555491, 上海麦克林生化科技有限公司; 芦丁对照品, 批号 5932, 质量分数≥98.0%, 上海诗丹德标准技术服务有限公司; 盐酸, 批号 202411, 浓度为 10.07 mmol/L, 国家化学试剂质检中心; 纯净水购于杭州娃哈哈集团有限公司。

2 方法与结果

2.1 XXG 的制备

参考前期探索的提取工艺^[14], 按照处方量取山药、茯苓、香橼、焦山楂、炒莱菔子、陈皮、鸡内金, 加水浸泡 30 min 后煎煮, 共煎煮 2 次, 每次煎

煮时间为 81.4 min, 第 1 次加水量为药材总质量的 13.9 倍, 第 2 次加水量为药材总质量的 11.9 倍。提取完成后, 合并提取液, 滤过, 收集滤液并在 70 °C 下减压浓缩至相对密度为 1.10~1.15 的浸膏, 在 70 °C 下真空干燥、粉碎过五号筛后即得干膏粉。将干膏粉与赋形剂按一定比例充分混合, 加入润湿剂乙醇后制成软材, 于 14 目筛进行湿法制粒, 充分干燥后于 12 目筛整粒, 并收集合格颗粒。

2.2 XXG 成型工艺评价指标的确定

参考相关文献报道^[15]及 XXG 的产品特点, 确定成型 CQAs。成型率会直接影响产品的得率和生产成本, 吸湿率能直观反映原干膏粉高吸湿率的改善情况, 是直接影响颗粒剂物理稳定性和贮藏条件的关键指标, 溶化率则与口感及活性成分溶出和吸收程度有关, 因此, 最终选择成型率、吸湿率和溶化率作为 XXG 成型工艺的 CQAs, 并以三者的综合评分作为评价颗粒质量的指标。

2.2.1 成型率 取颗粒适量并精密称定质量, 后依次通过一号筛及五号筛, 收集能通过一号筛但不能通过五号筛的合格颗粒, 精密称定质量并计算合格的颗粒占总颗粒的比例, 每次成型率的测定平行 3 次实验。

$$\text{成型率} = \frac{\text{合格颗粒质量}}{\text{过筛前颗粒总质量}}$$

2.2.2 吸湿率 取干燥至恒定质量的称量瓶, 置于 (25±1) °C、相对湿度保持在 75% 的干燥器内静置 24 h, 精密称定质量 (m_1); 后取约 1 g 合格颗粒放于称量瓶中, 均匀铺展, 精密称定质量 (m_2), 将敞口的称量瓶与瓶盖置于 (25±1) °C 恒温干燥器中静置 48 h, 精密称定质量 (m_3), 每次吸湿率的测定平行 3 次实验。

$$\text{吸湿率} = \frac{(m_3 - m_1)}{(m_2 - m_1)}$$

2.2.3 溶化率 取合格颗粒约 0.5 g, 置于 15 mL 离心管中, 加入 10 mL 热水溶解并充分搅拌, 以 3 000 r/min 离心 15 min 后弃去上清液, 将不溶物于 80 °C 烘箱中干燥至恒定质量, 后精密称定不溶物的质量。每次溶化率的测定平行 3 次实验。

$$\text{溶化率} = \frac{\text{原颗粒质量} - \text{不溶物的质量}}{\text{原颗粒质量}}$$

2.2.4 综合评分 采用 AHP 法对 XXG 的 3 个 CQAs 进行权重赋值。将 XXG 的成型率、吸湿率、溶化率 3 个 CQAs 作为准则层, 以综合评分作为目标层, 从而构建多层次结构分析模型。采用 1~9 标度法对 3 项指标进行两两比较, 评判重要性, 相应的 CQAs 对比判断优先矩阵见表 1。最终得到成型

表1 AHP法指标成对比较的判断优先矩阵

Table 1 Judgmental prioritization matrix for pairwise comparison of AHP method indicators

指标	判断优先矩阵		
	成型率	吸湿率	溶化率
成型率	1	2	3
吸湿率	1/2	1	2
溶化率	1/3	1/2	1

率、吸湿率及溶化率的权重系数分别为 0.539 9、0.297 1、0.163 0，一致性因子比例为 0.005 3<0.10。在确定各指标的权重系数后，进行每轮实验综合评分的计算，综合评分的计算方法如下式所示。

综合评分=(成型率/每轮实验成型率最大值×0.539 9+每轮实验吸湿率最小值/吸湿率×0.297 1+溶化率/每轮实验溶化率最大值×0.163 0)×100

2.3 XXG 成型关键影响因素的确定

参考文献的方法辨识成型关键影响因素^[16]，其中成型关键影响因素包括 CPP 和 CMA。通过前期预实验，将每个 CQA 与每个潜在成型关键影响因素之间的风险关联评级分为高、中、低 3 个等级，后生成风险评估矩阵，其中影响程度“高”赋予 3 分，影响程度“中”赋予 2 分，影响程度“低”赋予 1 分，具体见表 2。后根据每个潜在成型关键影响因素对每个 CQA 的影响程度，结合“2.2.4”项中得到的 3 个 CQAs 的权重系数，参考公式计算每个潜在成型关键影响因素的综合风险评分并确定成型关键影响因素。由表 2 可得，赋形剂性质、润湿剂乙醇用量、润湿剂乙醇体积分数、辅药比的综合风险评分均大于 2.5，远高于其他参数，最终确定这 4 个参数为成型关键影响因素。

综合风险评分=Σ(潜在成型关键因素对单一 CQA 的风险评分×相应 CQA 的权重系数)

2.4 XXG 成型工艺的单因素考察

2.4.1 单一赋形剂种类考察 取制备的干膏粉，与可溶性淀粉、麦芽糊精、微晶纤维素、甘露醇分别按照“2.1”项下方法进行制粒，干膏粉与赋形剂的

表2 潜在成型关键影响因素与 CQAs 相关的风险评估矩阵及其对 CQAs 的综合风险评分

Table 2 Risk assessment matrix of potential critical forming influencing factors related to CQAs and their comprehensive risk scores for CQAs

潜在关键影响因素	风险评估矩阵			综合风险评分
	成型率	吸湿率	溶化率	
赋形剂性质	3	3	3	3.00
乙醇用量	3	2	2	2.54
乙醇体积分数	3	3	2	2.84
辅药比	3	3	1	2.67
干燥时间	2	1	2	1.70
干燥温度	2	2	2	2.00
混合时间	2	1	1	1.54
环境温度	1	1	1	1.00
环境湿度	1	1	1	1.00
干膏粉粒度	2	2	1	1.84

比例为 1:1，润湿剂为 80% 乙醇，用量为 0.2 mL/g，干燥温度及干燥时间分别为 60 °C 及 60 min，指标计算参考“2.2”项下方法。

在成型率方面，由麦芽糊精制成的颗粒成型率最高，其次为微晶纤维素组和甘露醇组，可溶性淀粉组的成型率最差；在吸湿率方面，由可溶性淀粉与麦芽糊精制成的颗粒吸湿能力较强；在溶化率方面，由甘露醇和麦芽糊精制成的颗粒的溶化率较好，溶液澄清，而微晶纤维素和可溶性淀粉的溶化率较差，在溶解时不溶物较多；最终综合评分的大小顺序为甘露醇组>麦芽糊精组>微晶纤维素组>可溶性淀粉组，相关结果见表 3。综合考虑不同的指标，拟将麦芽糊精与甘露醇复配，并后续探究不同赋形剂的用量比例对综合评分的影响。

2.4.2 赋形剂复配用量考察 选取麦芽糊精与甘露醇的比例，按照 3:1、2:1、1:1、1:2、1:3 依次制粒，其余实验参数同“2.4.1”项下，平行重复 3 次实验，探究不同赋形剂复配用量对综合评分的影响，相关结果见表 4。在赋形剂复配用量考察中，麦芽糊精-甘露醇 2:1 组与麦芽糊精-甘露醇 1:3

表3 赋形剂种类考察 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 3 Investigation of excipient types ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

赋形剂种类	成型率/%	吸湿率/%	溶化率/%	综合评分	性状
可溶性淀粉	62.73±2.17	14.71±0.18	58.38±1.06	74.86	细粉多，溶解后不溶物多
麦芽糊精	80.73±1.76	15.42±0.13	88.90±2.55	91.03	软材软硬适中，溶液澄清
微晶纤维素	73.73±1.52	11.81±1.31	50.31±2.00	86.48	溶液浑浊，有黄色不溶物
甘露醇	71.87±1.80	11.37±0.02	95.74±1.22	94.08	软材软硬适中，溶液澄清

表4 赋形剂复配用量考察 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 4 Investigation of excipient combinations amounts ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

赋形剂复配用量	成型率/%	吸湿率/%	溶化率/%	综合评分
麦芽糊精-甘露醇 3:1	79.20±2.70	15.60±0.16	94.94±1.56	91.64
麦芽糊精-甘露醇 2:1	80.40±0.59	13.65±0.26	96.44±0.57	95.90
麦芽糊精-甘露醇 1:1	73.40±1.23	13.55±0.21	96.73±0.16	91.44
麦芽糊精-甘露醇 1:2	73.33±2.84	12.21±0.63	96.52±0.01	94.20
麦芽糊精-甘露醇 1:3	74.27±2.22	11.79±0.34	95.66±0.74	95.70

组的综合评分接近，但因为麦芽糊精-甘露醇 2:1 时综合评分更高，同时基于成本考虑，麦芽糊精的成本比甘露醇更低，因此，最终确定麦芽糊精-甘露醇 2:1 为最佳赋形剂配比进行后续实验。

2.4.3 润湿剂乙醇体积分数考察 在麦芽糊精-甘露醇 2:1 的赋形剂用量配比下，依次选择体积分数为 75%、80%、85%、90%、95% 的乙醇作为润湿剂分别进行制粒实验，其余实验参数同“2.4.1”项，平行重复 3 次实验，探究不同乙醇体积分数对综合评分的影响。结果表明，当乙醇体积分数为 75% 时，软材硬，出现严重结块的情况，难过筛；当乙醇体积分数为 80%~95% 时，具体综合评分如表 5 所示，综合评分随乙醇体积分数的增加而递减，因此，选择乙醇体积分数为 80% 进行后续的单因素考察，并选择 80%、85%、90% 作为 BBD-RSM 设计的 3 个水平。

表5 润湿剂乙醇体积分数考察 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 5 Investigation of ethanol volume fraction of wetting agent ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

乙醇/%	成型率/%	吸湿率/%	溶化率/%	综合评分
80	80.40±0.59	13.65±0.26	96.44±0.57	99.84
85	78.07±0.34	15.79±0.06	97.40±0.07	94.41
90	58.80±3.37	17.01±0.11	97.27±0.24	79.60
95	42.13±3.24	17.10±0.36	97.03±0.32	68.24

2.4.4 润湿剂乙醇用量考察 选择乙醇体积分数为 80%，依次选择 0.10、0.15、0.20、0.25 mL/g 分别进行制粒实验，其余实验参数同“2.4.3”项，平行重复 3 次实验，探究不同乙醇用量对综合评分的影响。当乙醇用量为 0.25 mL/g 时，软材黏性大而难以过筛。当乙醇用量为 0.10~0.20 mL/g 时，具体综合评分如表 6 所示，当乙醇用量为 0.15 mL/g 时，综合评分最高，因此后续选择乙醇用量为 0.15 mL/g 进行辅药比的单因素考察，并选择 0.10、0.15、0.20 mL/g 作为 BBD-RSM 设计的 3 个水平。

2.4.5 辅药比考察 一般而言，颗粒剂辅料用量不

表6 润湿剂乙醇用量考察 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 6 Investigation of ethanol amount of wetting agent ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

乙醇用量/ (mL·g ⁻¹)	成型率/%	吸湿率/%	溶化率/%	综合评分
0.10	68.87±0.50	17.19±0.30	97.52±0.10	81.54
0.15	89.27±0.37	14.96±0.18	96.77±0.38	97.27
0.20	80.40±0.59	13.65±0.26	96.44±0.57	94.45

宜超过干膏量的 2 倍，因此，依次选择赋形剂与干膏粉的比例为 0.5:1、1.0:1、1.5:1、2.0:1 分别进行制粒实验，其余实验参数同“2.4.4”项，平行重复 3 次实验，探究不同辅药比对综合评分的影响。具体结果如表 7 所示。当辅药比为 1.0:1 时，综合评分最高，因此，后续选择辅药比为 0.5:1、1.0:1、1.5:1 作为 BBD-RSM 设计的 3 个水平。

表7 辅药比考察 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)Table 7 Investigation of excipient-to-drug ratio ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

辅药比	成型率/%	吸湿率/%	溶化率/%	综合评分
0.5:1	84.26±1.59	16.64±0.20	97.48±1.57	90.08
1.0:1	89.27±0.37	14.96±0.18	96.77±0.38	95.57
1.5:1	82.53±1.33	13.58±0.17	98.44±0.16	94.36
2.0:1	80.67±0.66	12.87±0.96	98.39±0.69	94.79

2.5 XXG 成型工艺综合考察

2.5.1 BBD-RSM 实验设计与分析 在单因素实验考察的基础上，选择乙醇体积分数 (X_1)、乙醇用量 (X_2) 及辅药比 (X_3 ，以比值表示) 作为 BBD-RSM 设计的 3 个因素，相应的单因素考察结果作为 3 水平进行 BBD-RSM 实验设计，共生成 17 个参数组合，每个参数组合平行重复 3 次实验，具体结果见表 8。后使用 Design-Expert 13.0 软件对乙醇体积分数 (X_1)、乙醇用量 (X_2)、辅药比 (X_3) 与综合评分进行 2 项式拟合，得到的回归方程为综合评分 $Y = 91.60 - 6.38 X_1 + 7.04 X_2 + 3.61 X_3 + 3.25 X_2 X_3 - 4.35 X_1^2 - 4.73 X_2^2$, $R^2 = 0.9486$ ，说明回归方程拟合度好，

表 8 BBD-RSM 实验设计因素水平与响应值 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)
Table 8 BBD-RSM experimental design and response values ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

序号	$X_1/$ %	$X_2/$ (mL·g ⁻¹)	X_3	平均成型 率/%	平均吸湿 率/%	平均溶化 率/%	综合 评分	序号	$X_1/$ %	$X_2/$ (mL·g ⁻¹)	X_3	平均成型 率/%	平均吸湿 率/%	平均溶化 率/%	综合 评分
1	80 (-1)	0.15 (0)	1.5 (+1)	81.87 ± 1.32	13.94 ± 0.05	96.67 ± 0.31	95.60	10	85	0.20	1.5	86.47 ± 0.93	13.82 ± 0.40	97.32 ± 0.17	98.82
2	80	0.15	0.5 (-1)	77.00 ± 1.06	16.15 ± 0.08	94.54 ± 0.91	88.32	11	85	0.10	1.5	53.93 ± 1.16	14.30 ± 0.36	96.97 ± 0.20	77.49
3	80	0.10 (-1)	1.0 (0)	66.87 ± 0.50	14.54 ± 0.09	96.55 ± 0.16	85.04	12	85	0.20	0.5	76.53 ± 1.37	16.18 ± 0.04	95.68 ± 0.08	88.17
4	80	0.20 (+1)	1.0	80.40 ± 0.59	13.27 ± 0.25	96.61 ± 0.37	96.10	13	85	0.15	1.0	78.07 ± 1.36	15.68 ± 0.40	96.38 ± 0.16	90.04
5	90 (+1)	0.10	1.0	45.50 ± 1.15	16.63 ± 0.28	96.17 ± 0.17	68.23	14	85	0.15	1.0	80.73 ± 0.90	15.18 ± 0.27	96.67 ± 0.16	92.57
6	90	0.20	1.0	65.80 ± 0.86	14.83 ± 0.11	96.59 ± 0.09	83.84	15	85	0.15	1.0	80.00 ± 1.50	15.30 ± 0.30	96.67 ± 0.25	91.91
7	90	0.15	1.5	69.53 ± 0.90	14.13 ± 0.23	97.21 ± 0.08	87.61	16	85	0.15	1.0	78.73 ± 0.34	14.02 ± 0.30	96.60 ± 0.18	93.45
8	90	0.15	0.5	58.07 ± 1.09	17.89 ± 0.24	95.74 ± 0.10	74.33	17	85	0.15	1.0	78.60 ± 2.94	14.10 ± 0.60	96.24 ± 0.13	93.16
9	85 (0)	0.10	0.5	65.40 ± 1.61	17.06 ± 0.43	94.87 ± 0.28	79.84								

误差较小；变异系数为 $2.74\% < 10\%$ ，表明实验数据的变异性较小。模型的 P 值 $0.0002 < 0.001$ ，说明模型显著；失拟项的 P 值 $0.0835 > 0.05$ ，不存在显著性，表明可应用此模型来开展预测和研究；1 次项 X_1 、 X_2 、 X_3 、交叉项中 X_2X_3 项、2 次项 X_1^2 、 X_2^2 项 P 值均 < 0.05 ，说明这些参数响应变量对模型有显著影响；根据 F 值大小，1 次项 X_1 、 X_2 、 X_3 对综合评分的影响从大到小依次为 $X_2 > X_1 > X_3$ ，具体结果见表 9。设置不同限定条件进一步构建设计空间，以综合评分 90 分作为下限，同时引入 $\alpha = 0.05$ 的置信区间减少设计空间边缘误差，建立 XXG 成型工艺的设计空间，设计空间见图 1。并在设计空间内外取点进行实验验证，验证结果见表 10。

图 1 中暗黄色区域（图中 A 区域）表示风险区域，亮黄色区域（图中 B 区域）表示 95% 置信度的

表 9 回归模型方差分析
Table 9 ANOVA of regression model

方差来源	偏差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1 076.91	9	119.66	24.96	0.0002
X_1	325.76	1	325.76	67.95	<0.0001
X_2	396.63	1	396.63	82.74	<0.0001
X_3	104.11	1	104.11	21.72	0.0023
X_1X_2	5.18	1	5.18	1.08	0.3333
X_1X_3	9.00	1	9.00	1.88	0.2130
X_2X_3	42.25	1	42.25	8.81	0.0208
X_1^2	76.74	1	76.74	16.01	0.0052
X_2^2	91.21	1	91.21	19.03	0.0033
X_3^2	9.37	1	9.37	1.95	0.2048
残差	33.56	7	4.79		
失拟项	26.19	3	8.73	4.74	0.0835
纯误差	7.37	4	1.84		
总差	1 110.47	16			

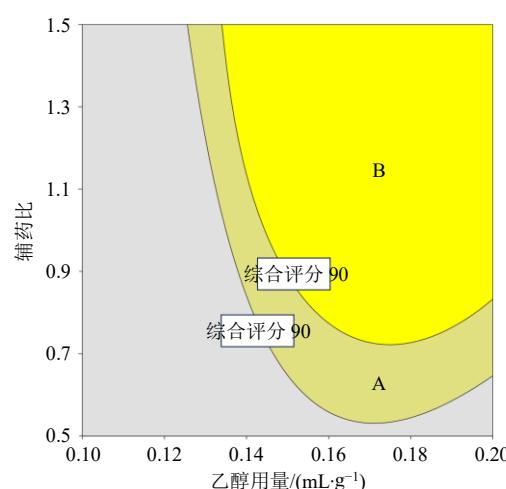


图 1 XXG 成型工艺设计空间
Fig. 1 Design space of XXG formulation process

表 10 设计空间验证

Table 10 Design space verification

序号	乙醇/ %	乙醇用量/ (mL·g ⁻¹)	辅药比	取点位置	综合 评分
1	85	0.11	1.0	设计空间外	87.98
2	85	0.15	1.2	设计空间内	93.91
3	85	0.17	1.0	设计空间内	94.16

控制空间；实验验证结果表明，设计空间建立成功（空间内的 2 个点的综合评分均满足 > 90 分，空间外的点的综合评分满足 < 90 分），说明利用 BBD-RSM 法优化得到的 XXG 的成型工艺稳定可靠，设计空间稳健。最终 BBD-RSM 拟合出的最优成型参数组合，按照工业实际生产要求修正为乙醇体积分数 85%，乙醇用量 0.18 mL/g，辅药比 1.5 : 1。

2.5.2 BPNN 的构建 设定乙醇体积分数、乙醇用量、辅药比为输入层，综合评分 (Y) 为输出层，将 BBD-RSM 实验设计得到的 51 组数据通过划分训

练集和测试集后利用 mapminmax 函数对数据进行归一化处理, 后参考文献方法^[17], 通过公式计算隐含层节点数的推荐范围。

$$\text{hiddennum} = (\text{inputnum} + \text{outputnum})^{1/2} + a$$

hiddennum 为隐含层节点数, inputnum 为输入层节点数, outputnum 为输出层节点数, a 为常规参数 (取值为 1~10)

随后, 依次选取该范围内的每 1 个值, 使用 newff 函数构建 1 个前馈神经网络; 再设置网络参数, 其中最大训练次数为 1 000、学习速率为 0.01 和训练目标最小误差为 1×10^{-6} , 使用训练数据对网络进行训练。后将训练好的网络进行仿真, 计算均方误差 (mean squared error, MSE), 并更新最佳隐含层节点数。最终得到最优的隐含层节点为 4, 均方误差为 1.1271×10^{-3} , 由此构建 1 个 3-4-1 型的网络结构。以最优神经网络结构进行模型训练, 综合所有数据进行评估并得到模型的总体回归拟合效果。图 2 展示了神经网络的训练过程, 通过多次迭代优化模型性能, 模型预测结果与实际值之间的

均方误差逐步降低。经 3 次迭代训练后, 模型在 3 组数据集上的预测误差均降至最低, 在验证集上的均方误差仅为 0.0027587, 表明模型的预测性能此时已至最佳状态。图 3 展示了人工神经网络模型回

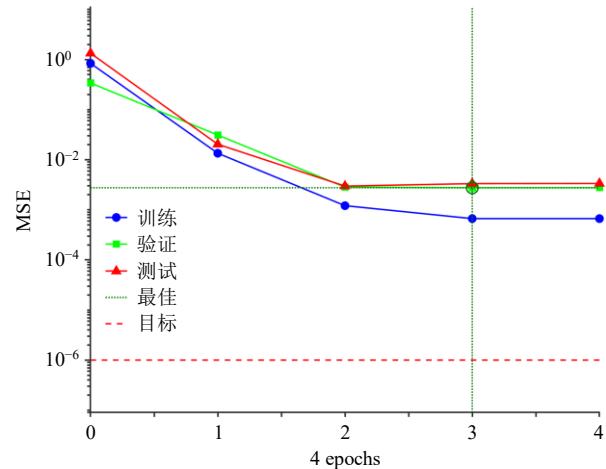


图 2 神经网络误差下降曲线

Fig. 2 Error descent curve of neural network

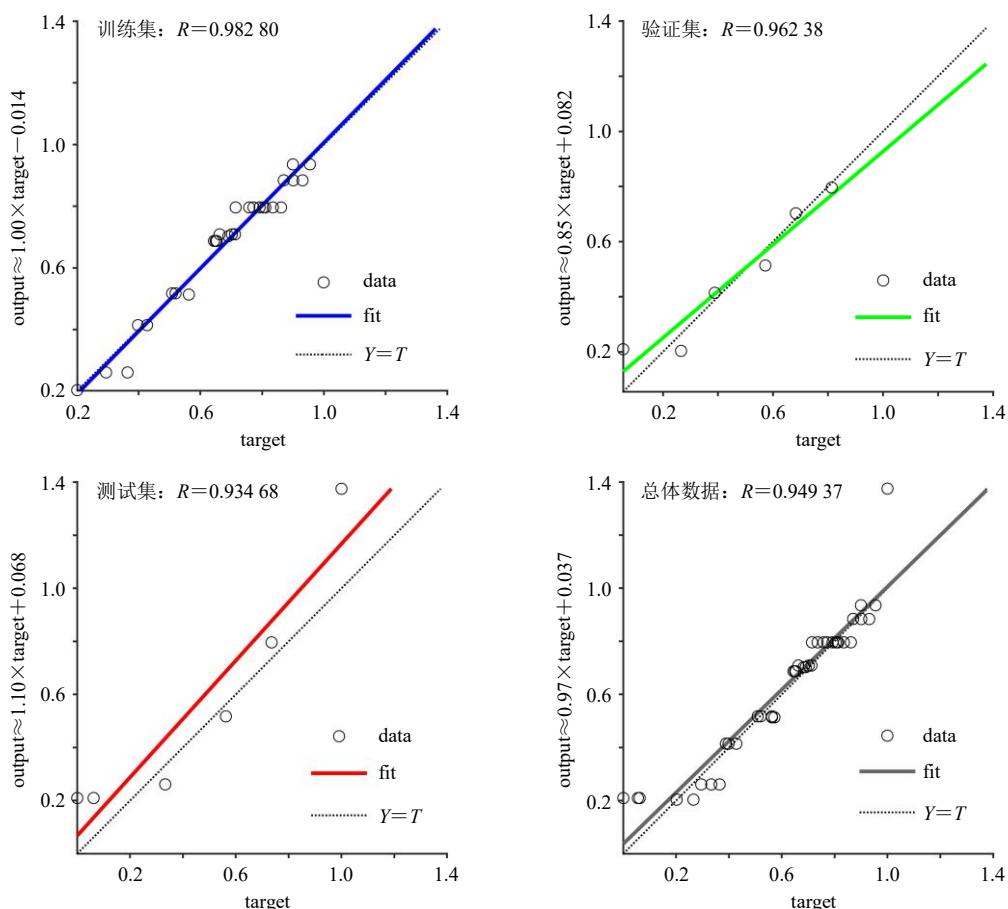


图 3 人工神经网络模型在训练集、验证集、测试集、总体数据上的回归拟合结果及回归系数

Fig. 3 Regression fitting results and coefficients of artificial neural network model on training set, validation set, test set and overall data

归拟合结果，其中模型在训练集、验证集、测试集上的 R^2 依次为0.982 80、0.962 38、0.934 68，表现均较好，但模型的预测能力仍有提升空间。

2.5.3 GA-BPNN 的构建 首先根据数据集样本数量设置遗传代数为50，种群规模为15，根据神经网络的结构计算优化参数个数，并设置优化变量边界(bounds)为[-1, 1]。后设置GA相关参数，其中选择函数参数normGeomSelect=0.09、交叉函数参数arithXover=2，以及变异函数参数nonUnifMutation的衰减系数设为2，衰减周期为3代，最后调用initializega函数生成初始种群(initPpp)，为遗传算法的运行提供了初始解集。后以bounds、评价函数gabpEval、initPpp以及遗传算法的参数作为输入，输出包括最优个体(Bestpop)、最终种群(endPop)等。

在得到最优个体后，利用gadecod函数将其解码为神经网络的实际参数，包括输入层到隐藏层的权重 W_1 、偏置 B_1 ，以及隐藏层到输出层的权重 W_2 和偏置 B_2 。将解码后的参数分别赋值给神经网络的相应位置，使神经网络配置好遗传算法优化后的参数。最后，为了进一步提升神经网络的性能，使用训练数据集 p_{train} 和目标数据集 t_{train} 对神经网络进行训练。利用训练好的神经网络对训练集和测试集进行了仿真测试，得到了预测输出 t_{sim1} 和 t_{sim2} ，后进行数据反归一化处理将这些预测输出转换回原始数据的尺度。

为了量化模型的预测性能，将均方根误差(root mean square error, RMSE)作为主要的误差指标。同时，还计算了其他相关指标，如决定系数(R^2)、平均绝对误差(mean absolute error, MAE)和平均偏差误差(mean bias error, MBE)，其中MAE是预测值与实际值之间差的绝对值的平均值，MBE是预测值与实际值之间差的平均值。图4及表11进一步验证了优化后的模型的有效性和泛化能力，其中训练集数据的 R^2 为0.983 5，测试集数据的 R^2 为0.974 8，相较于原模型有所提升，模型预测能力有所增强；训练集和测试集数据的MAE、MBE和RMSE均较小，说明总体上优化后的模型的泛化能力较强。

2.5.4 GA 寻找最优成型工艺参数组合 定义目标函数fun，其从工作空间中获取优化后BP神经网络的权重和偏置，通过进行数据归一化、神经网络预测和反归一化等操作，计算预测值并返回预测值作

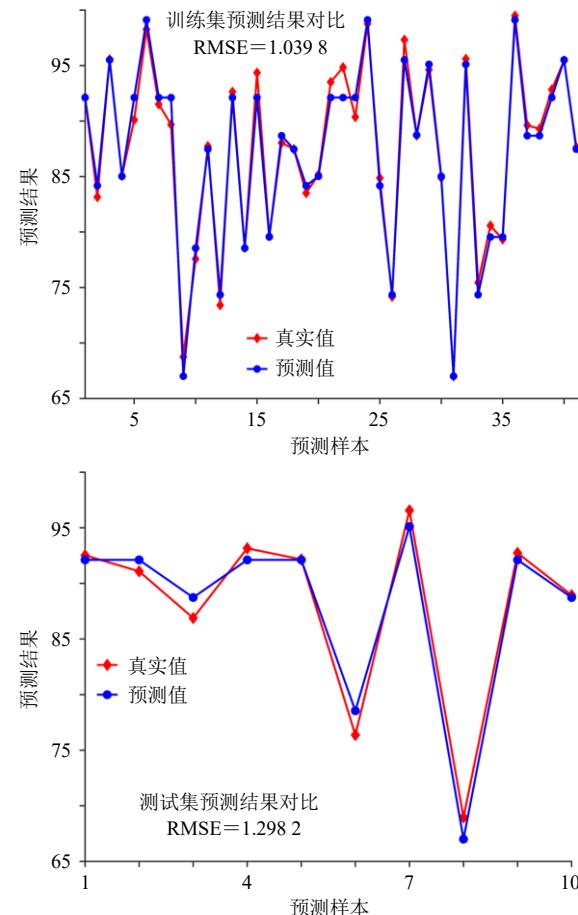


图4 优化后模型在训练集和测试集上的预测结果对比

Fig. 4 Comparison of prediction results of optimized model on training set and testing set

表11 优化后的模型相关指标

Table 11 Performance metrics of optimized model

指标	R^2	RMSE	MAE	MBE
训练集	0.983 5	1.039 8	0.747 41	-0.094 843
测试集	0.974 8	1.298 2	1.078 50	-0.066 901

为适应度函数的输出。后GA利用这些适应度值进行选择、交叉和变异操作，寻找最优解。设置GA的最大迭代次数为100，记录每一代中的最优个体及其目标函数值，直至达到最大迭代次数，最终选择具有最高目标函数值的个体作为最优解。

由图5可知，随着迭代次数增加种群适应度呈不断升高趋势，随后接近最优值并逐渐平稳；当GA迭代至第84次时，到达100.28附近；当GA迭代至100次时寻优停止，并输出最优适应度对应的工艺参数。最优成型工艺参数组合按照工业实际生产要求修正为乙醇体积分数84%、乙醇用量0.18 mL/g、辅药比1.5:1。

2.5.5 最优成型工艺的验证 将2种方法得到的最

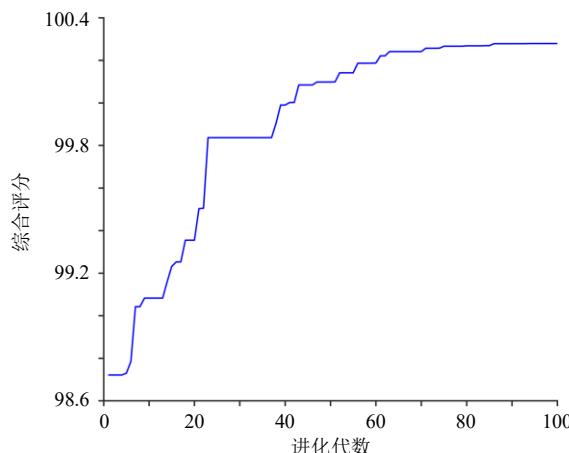


图 5 最佳适应度曲线

Fig. 5 Optimal fitness curve

优成型参数组合, 分别制备 3 批颗粒进行实验验证, 其结果见表 12。根据表 12 的结果可知, BBD-RSM 法得到的最佳成型参数组合的平均综合评分为 101.28, RSD 值为 0.58%。GA-BPNN 法得到的最佳成型参数组合的平均综合评分为 103.88, RSD 值为 0.40%。与 BBD-RSM 法相比, GA-BPNN 法的最佳成型参数组合的综合评分提升了 2.60 分, 同时 RSD 更小, 因此, 最后选择 GA-BPNN 法拟合得到的最优成型参数组合作为 XXG 的最佳成型参数组合。

表 12 2 种模型拟合方法的最优成型工艺验证

Table 12 Verification of optimal forming process using two model fitting methods

拟合方法	样品号	综合评分	平均综合评分	RSD/%
BBD-RSM 法	1	101.57	101.28	0.58
	2	100.60		
	3	101.66		
GA-BPNN 法	1	103.68	103.88	0.40
	2	103.60		
	3	104.36		

2.6 基于有效成分的 XXG 质量一致性评价

根据 XXG 的方解理论及相关中药的临床研究结果^[18-20], 同时由于前期提取、浓缩、干燥环节选择总黄酮作为评价指标, 以及目前已有相关文献发现总黄酮具有促消食作用^[21-22], 因此, 选择总黄酮含量作为有效成分含量的一致性评价指标。

采用亚硝酸钠-硝酸铝比色法测定不同批次样品中总黄酮含量。以芦丁作为对照品建立标准曲线, 最终建立的黄酮标准曲线为 $Y = 10.518 X + 0.0001$, 线性范围 $0.02 \sim 0.08 \text{ mg/mL}$, $R^2 = 0.9993$; 取最优成型参数组合制备的 3 批 XXG 各 0.5 g, 加

入 50 mL 的蒸馏水后超声助溶, 超声功率 500 W, 超声时间为 10 min。后各取 4 mL 置于 10 mL 量瓶中, 加入 5% 亚硝酸钠溶液 0.4 mL, 摆匀静置 6 min 后加入 10% 硝酸铝溶液 0.4 mL, 摆匀静置 6 min, 再加入 4% 氢氧化钠溶液 4 mL, 摆匀静置 15 min 后, 置于 510 nm 下测定吸光度 (A) 值, 平行测定 3 次后代入标准曲线计算 3 批颗粒中的总黄酮含量及 RSD 值。由表 13 可得, 3 批最优参数组合制备的颗粒的总黄酮质量分数依次为 8.46、8.82、8.82 mg/g, RSD 为 1.95%, 小于 3%, 说明不同批次的 XXG 在有效成分含量的指标上具有一致性。

表 13 3 批颗粒的总黄酮含量测定结果

Table 13 Determination results of total flavonoid content in three batches of granules

样品	A 值	总黄酮/(mg·g ⁻¹)	RSD/%
XXG-1	0.356	8.46	1.95
XXG-2	0.371	8.82	
XXG-3	0.371	8.82	

2.7 基于口感评价的颗粒质量一致性评价

首先, 取纯净水与 0.01 mol/L 盐酸溶液对电子舌进行预平衡及常规校准。当预平衡、常规校准程序通过后, 取基于最佳成型参数组合制备的 3 批的 XXG 各 0.5 g, 加入 50 mL 蒸馏水后超声助溶, 后依次取 25 mL 于烧杯中, 并将烧杯放置于自动进样器的样品盘中。设定总采集时间为 120 s, 采集间隔为 1 次/s, 相同的样品重复进行 8 次实验, 每个测试样品间放入纯净水避免交叉污染。

根据电子舌全部 7 根传感器的响应值波动情况, 选取测定时间为 101~120 s、测定次数为 5~8 次的数据进行智能感官评价。最终以 SCS、ANS、CTS、NMS、AHS、PKS 和 CPS 这 7 根传感器的平均响应值为检测指标绘制雷达图, 并探究不同批次样品在 7 根传感器响应值上的 RSD。由图 6 可知, 3 批颗粒的响应值在雷达图上接近, 通过计算 7 根传感器的响应值可得, 7 根传感器的 RSD 依次为 0.72%、1.81%、2.07%、0.91%、0.74%、1.22%、0.59%, 均小于 3%, 说明 3 批颗粒在口感上具有一致性。

3 讨论

小儿消食方目前在临幊上促进儿童消化的疗效较好, 其原剂型为汤剂, 但汤剂不利于长时间的存储和运输, 制成颗粒剂后便于携带, 同时也便于服用。同时, 由于原方所用的 7 味中药均为药食同源中药, 具有一定的养生保健功效, 因此其具有开发

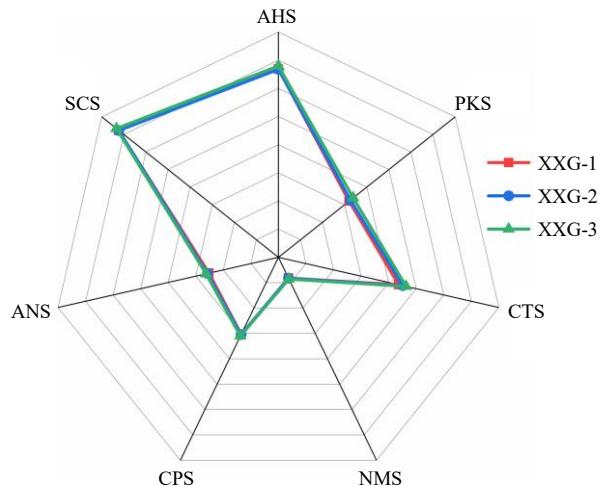


图 6 3 批颗粒的电子舌滋味雷达图

Fig. 6 Electronic tongue taste radar chart for three batches of granules

成药食同源产品的潜力。

本研究重点关注成型参数优化及质量一致性评价环节。在成型参数的优化中, 本研究通过 BBD-RSM 法与 GA-BPNN 法优化得到了 2 种成型工艺参数组合, 后通过真实实验比较优选出麦芽糊精-甘露醇 2 : 1、乙醇体积分数 84%、乙醇用量 0.18 mL/g、辅药比 1.5 : 1 作为 XXG 的最佳成型工艺参数组合, GA-BPNN 法的最优成型参数组合的综合评分相较于 BBD-RSM 法提升了 2.60 分。

相较于传统成型工艺中常用的 BBD-RSM 法, GA-BPNN 法具有以下优势: (1) 在模型拟合方面, 传统 BBD-RSM 法的模型基础通常是 2 次多项式, 对于高度复杂、非线性的工艺关系拟合能力有限, 而 GA-BPNN 法具有强大的非线性映射能力, 理论上能以任意精度逼近任何复杂函数关系。(2) 在全局优化能力方面, BBD-RSM 法在寻找最优解时, 依赖于对 2 次多项式模型求导, 这种方法容易陷入局部最优解。而 GA-BPNN 法中的 GA 能通过种群搜索、选择、交叉、变异等操作, 能有效避免陷入局部最优, 从而在全域范围内搜索到更优的工艺参数组合。因此, GA-BPNN 能为中药生产工艺的优化提供新的解决方案。

在质量一致性评价方面, 相较于常规的检测指标, 本研究除了考察有效成分含量外, 还创新性地将口感也纳入到考察指标中。有效成分含量的质量一致性评价中, 目前已有相关实验证明总黄酮具有良好的促消化效果, 潘赟等^[21]通过随机临床实验发现奥兰替胃康片(枳实总黄酮片)在治疗功能性消

化不良上与阳性药多潘立酮的治疗效果没有显著性差异; 郑洋滨等^[22]在给予功能性消化不良的大鼠不同剂量的枳实总黄酮后, 发现总黄酮高、中、低剂量组的胃残留率显著低于模型组, 小肠推进率显著高于模型对照组, 并且随着剂量的增加, 消化不良大鼠的小肠推进率增加, 胃残留率降低, 因此最终选择总黄酮作为 XXG 的有效成分, 3 批颗粒总黄酮含量的 RSD 小于 3%, 说明 3 批颗粒具有有效成分含量一致性。在口感一致性评价方面, 本研究选择电子舌进行智能感官评价, 3 批颗粒在电子舌 7 根传感器上响应值的 RSD 均在 3% 以内, 说明 3 批颗粒具有口感一致性。目前常见的口感评价方法为人口尝评价, 但其具有主观性, 同时基于实验室小试环节生产的样品在口尝时具有安全风险, 而电子舌通过传感器的响应值能对于口感进行客观量化, 其评价结果具有较好的重现性^[13], 因此能选择电子舌进行未经消毒的实验室小试样品的口感一致性评价。

本研究通过建立基于 QbD 理念的药食同源颗粒剂的成型优化及一致性评价策略, 成功实现了 XXG 的小试成型工艺优化, 为药食同源产品的开发提供了参考, 但也存在一些局限, 如虽然通过 BBD-RSM 结合 GA-BPNN 法实现了 XXG 的小试成型工艺的优化, 但由于实验条件限制, 未探究该方法在设备更加复杂、工艺风险性增加的中试放大环节的适应性, 同时目前实验室小试环节生产的颗粒进行人口尝评价具有安全风险, 后续会进行工艺中试环节的放大考察并基于生产合格的颗粒进行人机交互的颗粒口感质量一致性评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发“十四五”中医药发展规划的通知 [EB/OL]. (2022-03-29) [2025-07-25]. https://www.gov.cn/zhengce/content/2022-03/29/content_5682255.html.
- [2] 程建明, 薛峰, 张云羽, 等. 药食同源产品研发现状、技术关键与对策 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(9): 814-826.
- [3] 唐雪阳, 谢果珍, 周融融, 等. 药食同源的发展与应用概况 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(9): 1428-1433.
- [4] 吴志生, 乔延江, 肖伟, 等. 论中药制造测量学之 4 个关键工程技术难题 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(11): 2841-2855.
- [5] 吴志生, 乔延江. 中药制造测量学 [M]. 北京: 科学出

- 版社, 2022: 1-4.
- [6] 丁涵, 徐忠坤, 王振中, 等. 基于 AHP-CRITIC 混合加权法和 Box-Behnken 设计-响应面法优化羌芩颗粒成型工艺及其物理指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 787-797.
- [7] Teng K X, Fu H, Wu G L, et al. QbD-guided traditional Chinese medicine manufacturing process: Development and optimization of fluid-bed granulation and drying processes for Xiaochaihu Capsules [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2023, 24(7): 210.
- [8] Ko S J, Lee J H, Kang C Y, et al. Granulation development in batch-to-batch and continuous processes from a quality by design perspective [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2018, 46: 34-45.
- [9] 张驰, 郭媛, 黎明. 人工神经网络模型发展及应用综述 [J]. 计算机工程与应用, 2021, 57(11): 57-69.
- [10] 黄鹏程, 金伟锋, 万海同, 等. 遗传神经网络与遗传算法优选黄芪皂苷微波提取工艺条件 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3815-3823.
- [11] 袁璐璐, 李明爽, 陆影, 等. 益气清心颗粒矫味配方优化及其补血等效性评价 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志, (2025-06-23) [2025-07-07]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251762>.
- [12] 梅振英, 张荣菲, 赵志敏, 等. 陈皮多甲氧基黄酮类成分组成、提取纯化及生物活性研究进展 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2709-2715.
- [13] 郭新雨, 吴志生, 陆影, 等. 基于人感官与电子舌的川贝枇杷糖浆滋味关键质量属性辨识及配方优化 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3073-3080.
- [14] 王文哲, 吴志生, 张瀚, 等. 基于 QbD 理念和蒙特卡洛抽样法的小儿消食颗粒提取工艺及成本函数优化研究 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 5795-5802.
- [15] 邓锐涵, 彭健波, 吴文健, 等. 肿节风三清颗粒成型工艺与中试生产研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(4): 1233-1240.
- [16] Saker R, Regdon G Jr, Ludasi K, et al. Quality by design-based methodology for development of titanate nanotubes specified for pharmaceutical applications based on risk assessment and artificial neural network modeling [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(1): 47.
- [17] Wang L Z, Li C, Li C Y. A Short-term wind speed prediction method based on the DGA-BP neural network [J]. *IAENG Int J Computer Sci*, 2024, 51(5): 496-505.
- [18] 徐健, 曾万祥, 王晓东, 等. 陈皮的化学成分与药理学作用研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2022, 41(10): 72-76.
- [19] 严辉, 高明亮, 查玉玲, 等. 香橼化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物预测分析 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(7): 976-988.
- [20] 孙飞, 吴相亲, 戚悦, 等. 基于偏最小二乘算法探究山楂和焦山楂消食健脾功效成分 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(4): 958-965.
- [21] 潘赟, 闫欣, 孙健民, 等. 以多潘立酮片为阳性对照评价奥兰替胃康片治疗功能性消化不良的临床疗效研究 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(2): 235-237.
- [22] 郑洋滨, 杨毅生, 朱艳艳, 等. 枳实提取物对功能性消化不良大鼠的促消化作用研究 [J]. 药品评价, 2024, 21(6): 673-676.

[责任编辑 郑礼胜]