

基于物性参数的金振口服液总固体量和功效物质含量预测研究

陈学斌^{1,2}, 徐芳芳^{1,2}, 张永超^{1,2}, 刘佳丽^{1,2}, 李执栋^{1,2}, 章晨峰^{1,2}, 王振中^{1,2}, 李秀梅^{1,2*}, 张 欣^{1,2*}

1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 探究金振口服液 (Jinzen Oral Liquid) 中间体的物性参数与总固体量及功效物质含量之间的关系并建立含量预测模型, 为中间体的快速质量评价提供参考。方法 收集矿植物、人工牛黄 2 种浸膏及制剂过程的热配、冷藏、离心和灌装 4 个关键工序的样本, 测定各中间体的密度、黏度、表面张力、电导率、折光率和 pH 值 6 个物性参数, 以及黄芩苷、汉黄芩苷、甘草酸、没食子酸、猪去氧胆酸和胆酸 6 个功效物质的含量及总固体量, 对物性参数与功效物质含量及总固体量进行相关性分析, 并采用多项式回归方法, 分别构建适用于制剂过程、矿植物浸膏和人工牛黄浸膏的回归模型。结果 相关性分析结果表明, 在制剂全过程中, 多数物性参数与化学成分呈显著性相关, 折光率与总固体量高度相关 ($r=0.845$), 密度与总固体量及黄芩苷的相关系数分别为 0.529 和 0.505。在矿植物浸膏中, 折光率与总固体量的相关系数为 0.525; 在人工牛黄浸膏中, 折光率与总固体量、猪去氧胆酸及胆酸的相关系数分别为 0.759、0.729 和 0.593。基于折光率构建的回归模型在验证实验中表现良好: 制剂全过程总固体量模型的平均相对误差 (mean relative error, MRE) 和平均绝对误差 (mean absolute error, MAE) 分别为 4.04% 和 1.10%; 黄芩苷与汉黄芩苷模型的 MRE 均低于 10%, 且通过 F 检验; 矿植物浸膏与人工牛黄浸膏中, 总固体量模型的 MRE 均低于 6%。结论 金振口服液中间体的折光率与关键功效成分含量及总固体量均具有显著相关性, 采用折光率法预测制剂过程中的总固体量、黄芩苷和汉黄芩苷含量以及 2 种浸膏的总固体量具有可行性, 为金振口服液生产过程的快速质量评价提供新方法, 并为在线折光技术的实际应用提供技术依据。

关键词: 金振口服液; 物性参数; 功效物质; 总固体量; 快速质量评价; 折光率; 黄芩苷; 汉黄芩苷; 甘草酸; 没食子酸; 猪去氧胆酸; 胆酸

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)02-0448-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.02.007

Prediction of total solid content and effective components in Jinzen Oral Liquid based on physical properties

CHEN Xuebin^{1,2}, XU Fangfang^{1,2}, ZHANG Yongchao^{1,2}, LIU Jiali^{1,2}, LI Zhidong^{1,2}, ZHANG Chenfeng^{1,2}, WANG Zhenzhong^{1,2}, LI Xiumei^{1,2}, ZHANG Xin^{1,2}

1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Lianyungang 222001, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the physical properties of Jinzen Oral Liquid (金振口服液) intermediates and their total solid content (TSC) and the contents of effective components, and to establish a content prediction model, thereby providing a reference for rapid quality evaluation of intermediates. **Methods** Samples were collected from two types of extracts (mineral-botanical and artificial cow bezoar) and four key manufacturing steps (hot mixing, refrigeration, centrifugation, and filling). Six physical parameters (density, viscosity, surface tension, electrical conductivity, refractive index, and pH value) were measured, alongside the contents of six effective components (baicalin, wogonoside, glycyrrhizic acid, gallic acid, hyodeoxycholic

收稿日期: 2025-08-08

基金项目: 国家工信部产业基础再造和制造业高质量发展专项 (TC2308068); 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700); 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室开放基金课题 (SKL2023D02003)

作者简介: 陈学斌, 硕士, 研究方向为经济管理与质量管理研究。E-mail: cxbzg@126.com

*通信作者: 李秀梅, 硕士, 研究方向为过程分析技术研究。E-mail: 2136330532@qq.com

张 欣, 博士, 研究方向为中药制药过程新技术。E-mail: zxtem@126.com

acid, and cholic acid) and TSC. Correlation analysis was performed, and polynomial regression models were developed for the overall process, the mineral-botanical extract, and the artificial cow bezoar extract, respectively. **Results** Correlation analysis indicated that most physical parameters were significantly correlated with chemical components throughout the entire preparation process. Refractive index showed a strong correlation with TSC ($r = 0.845$), while density was correlated with TSC and baicalin with coefficients of 0.529 and 0.505, respectively. In mineral-botanical extracts, the correlation coefficient between refractive index and TSC was 0.525. In artificial cow bezoar extracts, refractive index was correlated with TSC, hyodeoxycholic acid, and cholic acid, with coefficients of 0.759, 0.729, and 0.593, respectively. The regression models established based on refractive index performed well in validation: the model for TSC in the full process showed a mean relative error (MRE) of 4.04% and a mean absolute error (MAE) of 1.10%. The MRE values for the baicalin and wogonoside models were both below 10%, and both passed the F -test. The MRE values for the TSC models in both mineral-botanical and artificial cow bezoar extracts were below 6%. **Conclusion** The refractive index of Jinzhen Oral Liquid intermediates shows significant correlation with both TSC and the contents of effective components. The refractive index method is a feasible approach for predicting TSC and the contents of baicalin and wogonoside during the manufacturing process, as well as TSC in both extracts. This study provides a novel strategy for the rapid quality assessment of Jinzhen Oral Liquid production and offers a technical basis for the practical application of online refractometry.

Key words: Jinzhen Oral Liquid; physical properties; effective components; total solid content; rapid quality evaluation; refractive index; baicalin; wogonoside; glycyrrhizic acid; gallic acid; hyodeoxycholic acid; cholic acid

金振口服液 (Jinzhen Oral Liquid) 由黄芩、大黄、甘草、平贝母、人工牛黄、山羊角、生石膏、青礞石 8 味中药组成, 具有清热解毒、祛痰止咳的功效, 临幊上主要用于治疗小儿支气管炎、小儿支气管肺炎所引起的发热、咳嗽、咳痰等症状^[1-7]。为确保其质量稳定与临床疗效, 需对关键质量属性进行有效监控。本研究选取黄芩苷^[8-10]、汉黄芩苷^[1,11]、甘草酸^[12]、没食子酸^[13]、猪去氧胆酸及胆酸^[14-17]作为代表性功效成分, 兼顾“君臣佐使”配伍特征: 黄芩苷与汉黄芩苷源于君药黄芩, 为黄酮类核心成分, 具有解热、抗炎及抗病毒作用; 猪去氧胆酸与胆酸源自臣药人工牛黄, 体现胆汁酸类成分的豁痰开窍功效; 甘草酸作为使药甘草中的三萜类成分, 具有抗病毒与调和药性的功效; 没食子酸则为多味药材共有成分, 可反映复方整体协同效应。此外, 总固体量作为反映制剂中所有非挥发性成分总量的综合性质量属性, 其控制水平直接关系到药品的批间一致性与工艺稳定性。

目前, 金振口服液中功效成分及总固体量的检测主要采用高效液相色谱法与烘箱法等传统方法。这些方法虽结果准确, 但检测周期长、无法实时反馈, 难以满足生产过程中对质量监控的实时性与高效性要求。近年来, 近红外光谱、中红外光谱等过程分析技术 (process analysis technology, PAT) 因其快速、无损的优势, 被逐步引入中药质控领域^[18-20]。然而, 这些技术在实际应用中存在设备成本高、模型维护复杂、普适性不足等问题^[21], 限制了其在中药工业中的规模化应用。随着工业传感技术的持续

进步, 基于在线物理参数的检测方法逐渐展现出其独特潜力, 具有成本低、操作简便、抗干扰能力强等优点, 为中药质量控制的低成本化与实时化提供了新的技术路径^[22-24]。

已有研究表明, 通过物性参数间接评估总固体量及部分化学成分具备理论可行性^[25-27], 这为开发经济、高效的中药质量过程监测方法奠定了前期基础。本研究以金振口服液制剂过程为研究对象, 分析不同工艺阶段中物性参数与总固体量及功效成分含量之间的关联性, 重点解析折光率与上述关键质量属性之间的定量响应机制, 并评估其作为过程监测指标的预测能力与稳健性。通过相关性分析、多项式回归建模与独立验证集检验, 构建基于折光率的质量预测模型, 旨在为金振口服液的生产质控提供一种低成本、高效率的在线监测新方法, 并为物理传感技术在中药智能制造中的进一步推广与应用提供理论依据与实践支持。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Vanquish Core 型高效液相色谱仪、Finnpipette F3 型移液器, 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司; ALL Chrom ELSD 6100 型蒸发光散射检测器, 广州万谱仪器有限公司; Mettler Toledo XSR205DU 型电子天平、SD 20 型 pH 计, 梅特勒-托利多仪器上海有限公司; H1650-W 型台式高速离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; KQ-500DE 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司。DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司;

DDS-307A 型电导率仪, 上海雷磁有限公司; DC0506N 型恒温浴槽、NDJ-8S 型数字旋转粘度计、QBZY-1 型全自动表面张力仪, 上海方瑞仪器有限公司; WYA-2W 型阿贝折射仪, 上海仪电物理光学仪器有限公司。

1.2 材料

实验样本均由江苏康缘药业股份有限公司提供。样本源自金振口服液的 43 个独立生产批次, 批号分别为 230403、230407、230411、230501、230504、230513、230514、230516、230521、230524、230530、230532、230533、230536、230539、230542、230544、230548、230556、230560、230564、230568、230572、230576、230581、230584、230588、230592、230601、230605、230613、230617、230641、230645、230647、230675、230677、230681、230685、230689、230693、230697、2305104。

取样范围涵盖了人工牛黄浸膏、矿植物浸膏 2 个关键中间体及热配、冷藏、离心、灌装 4 个制剂过程工序。每个批次在以上 6 个环节各采集 1 个样本, 共计获得 258 个样本用于本研究。

对照品黄芩苷(批号 110715-202223, 质量分数 97.2%)、汉黄芩苷(批号 112002-201702, 质量分数 98.5%)、甘草酸铵(批号 110731-202111, 质量分数 94.4%)、没食子酸(批号 110831-201906, 质量分数 91.5%)、猪去氧胆酸(批号 100087-201411, 质量分数 99.7%)、胆酸(批号 100078-201415, 质量分数 98.9%)均购自中国食品药品检定研究院。甲醇, 色谱纯, 美国 Tedia 公司; 甲醇, 分析纯, 南京化学试剂有限公司; 甲酸, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 纯化水, 娃哈哈集团有限公司。

2 方法与结果

2.1 物性参数的测定

2.1.1 密度(ρ) 采用称重法测定, 使用移液器精密吸取 1 mL 样品溶液, 测定其质量, 计算密度, 测定结果见表 1。

2.1.2 酸碱值(pH 值) 采用电极法进行测定, 测定前使用标准缓冲液校正 pH 计, 再将复合电极用纯化水冲洗干净滤纸吸干后, 浸入样品溶液中, 读取 pH 值, 测定结果见表 1。

2.1.3 折光率(n) 将样品溶液温度稳定在 20 ℃, 用纯化水进行仪器校正, 再将溶液滴 3 滴于测定位, 调节视野中交叉点与明暗分界线重合后, 读取示数, 测定结果见表 1。

表 1 矿植物浸膏、人工牛黄浸膏、制剂过程中间体物性参数测定结果

Table 1 Results of physical parameter determination for mineral-botanical extracts, artificial cow gallstone extracts, and manufacturing process intermediates

参数水平	矿植物浸膏					
	$\rho/(g\cdot cm^{-3})$	pH 值	n	μ/cP	$\gamma/(mN\cdot m^{-1})$	$\sigma/(\mu S\cdot cm^{-1})$
最小值	1.024	4.75	1.344 9	7.01	27.4	6.44
下四分位数	1.052	4.85	1.370 4	10.67	37.2	10.86
中位数	1.056	4.87	1.373 5	12.40	39.9	11.18
上四分位数	1.064	4.94	1.375 9	18.79	40.9	12.08
最大值	1.101	5.09	1.383 5	50.38	42.2	14.81
平均值	1.058	4.89	1.372 7	16.17	38.7	11.33

参数水平	人工牛黄浸膏					
	$\rho/(g\cdot cm^{-3})$	pH 值	n	μ/cP	$\gamma/(mN\cdot m^{-1})$	$\sigma/(\mu S\cdot cm^{-1})$
最小值	0.955	9.69	1.328 2	3.86	26.0	12.44
下四分位数	0.972	10.22	1.336 1	4.90	27.7	16.20
中位数	0.985	10.36	1.337 9	5.08	28.4	18.52
上四分位数	0.995	10.46	1.340 0	6.36	28.9	20.92
最大值	1.007	10.62	1.343 0	20.56	34.0	24.40
平均值	0.984	10.32	1.337 6	7.80	28.5	18.43

参数水平	制剂过程中间体					
	$\rho/(g\cdot cm^{-3})$	pH 值	n	μ/cP	$\gamma/(mN\cdot m^{-1})$	$\sigma/(\mu S\cdot cm^{-1})$
最小值	0.987	4.23	1.336 1	4.32	25.0	2.65
下四分位数	1.031	5.51	1.342 0	5.08	35.9	3.11
中位数	1.041	5.96	1.346 1	5.79	38.0	3.28
上四分位数	1.047	6.65	1.348 0	10.44	39.1	3.44
最大值	1.076	8.32	1.359 2	40.07	43.5	4.59
平均值	1.039	6.00	1.345 1	9.32	37.2	3.30

2.1.4 黏度(μ) 采用数字旋转粘度计测定, 将样品溶液温度稳定在 25 ℃并置于适宜器皿中, 选择 1 号转子, 60 r/min 转速组合, 调节升降旋转扭使仪器缓缓下降, 使转子浸入样品溶液内且保证液面与转子上的凹线平齐, 启动控制面板, 读取示数, 以连续 3 次读数的平均值为样品的黏度值, 测定结果见表 1。

2.1.5 表面张力(γ) 采用表面张力测量仪, 将样品溶液温度稳定在 25 ℃, 对仪器进行满量程校准, 将铂金板浸入液体中进行测试, 待显示屏数值稳定后, 读取数值, 连续测量 3 次, 取平均值, 测定结果见表 1。

2.1.6 电导率(σ) 按照电导率仪的使用说明书对仪器进行校正, 设置合适的电极常数, 将铂黑电极浸入样品溶液(25 ℃)中, 待示数稳定后读取数据, 连续测量 3 次, 取平均值, 测定结果见表 1。

2.2 功效物质含量测定

黄芩苷、汉黄芩苷、甘草酸和没食子酸有紫外吸收的成分采用高效液相-紫外检测器法 (HPLC-UVD) 进行含量测定, 猪去氧胆酸和胆酸无紫外吸收的成分采用高效液相-蒸发光散射检测器法 (HPLC-ELSD) 进行含量测定。

2.2.1 色谱条件

(1) HPLC-UVD^[28]: 色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.1%甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~5 min, 8%~25%甲醇; 5~7 min, 25%~30%甲醇; 7~10 min, 30%~40%甲醇; 10~31 min, 40%~60%甲醇; 31~40 min, 60%~70%甲醇; 40~54 min, 70%~100%甲醇; 54~60 min, 100%~8%甲醇; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 °C; 检测波长为 270、254 nm (甘草酸)。

(2) HPLC-ELSD^[28]: 色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.1%甲酸水溶液 (75:25); 柱温 30 °C; ELSD 气体体积流量 2.0 L/min; 漂移管温度 80 °C, 雾化器温度 80 °C, 光池温度 72 °C, 光阱温度 72 °C; 增益值 1.0。

2.2.2 混合对照品溶液的配制 精密称取黄芩苷、汉黄芩苷、甘草酸铵 (甘草酸=甘草酸铵/1.0207)、没食子酸对照品适量, 加甲醇溶解并稀释制成含黄芩苷 427.00 μg/mL、汉黄芩苷 104.00 μg/mL、甘草酸 102.00 μg/mL、没食子酸 62.50 μg/mL 的 HPLC-UVD 对照品溶液。

精密称取猪去氧胆酸、胆酸对照品适量, 加甲醇溶解并稀释制成含猪去氧胆酸 746.55 μg/mL、胆酸 589.13 μg/mL 的 HPLC-ELSD 对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 分别精密吸取矿植物浸膏样品 1 mL 置于 50 mL 量瓶中, 热配、冷藏、离心和灌装 4 个工序的样品 1 mL, 置于 2 mL 量瓶中, 用纯化水溶解、稀释并定容至刻度, 摆匀, 12 000 r/min 条件下离心 (离心半径 6 cm) 5 min, 取上清液, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得 HPLC-UVD 供试品溶液。

精密吸取人工牛黄浸膏样品 1 mL, 置于 50 mL 量瓶中, 用纯化水溶解、稀释并定容至刻度, 摆匀, 分别吸取热配、冷藏、离心和灌装 4 个工序的样品不稀释, 12 000 r/min 条件下离心 (离心半径 6 cm) 5 min, 取上清液, 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得 HPLC-ELSD 供试品溶液。

2.2.4 样品测定 在“2.2.1”项色谱条件下, 待仪

器稳定、基线平稳后, 分别精密吸取 HPLC-UVD 对照品溶液与 HPLC-UVD 供试品溶液各 5 μL, 注入 HPLC-UVD 进行测定。用外标一点法计算样品中黄芩苷、汉黄芩苷、甘草酸、没食子酸的含量。色谱图见图 1-A。

在“2.2.1”项色谱条件下, 待仪器稳定基线平稳后, 分别精密吸取 HPLC-ELSD 对照品溶液 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 μL 与 HPLC-ELSD 供试品溶液 5 μL, 注入 HPLC-ELSD 进行测定。用外标五点法对数方程计算样品中猪去氧胆酸、胆酸的含量。色谱图见图 1-B。

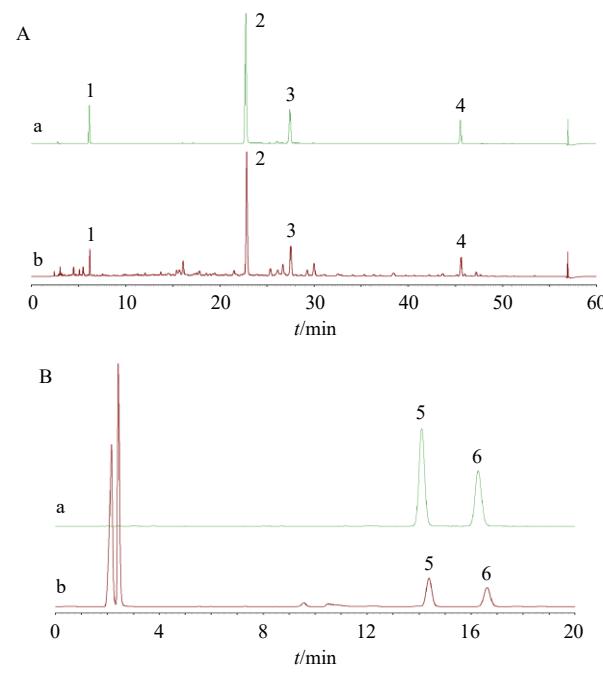


图 1 混合对照品溶液 (a) 与供试品溶液 (b) 在 UVD (A) 和 ELSD (B) 检测器下的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances solution (a) and test solution (b) obtained using ultraviolet detector (A) and evaporative light-scattering detector (B)

2.2.5 功效物质含量测定结果 功效物质含量测定结果见表 2。由结果可知, 矿植物浸膏与人工牛黄浸膏是制剂中功效物质的主要来源。其中, 矿植物浸膏以黄酮类 (如黄芩苷、汉黄芩苷)、酚酸及苷类 (如没食子酸、甘草酸) 成分为主, 而人工牛黄浸膏以胆酸类成分 (如胆酸、猪去氧胆酸) 为主。2 类浸膏及其在制剂过程中的成分含量差异显著, 后续研究将分别对 2 类浸膏及制剂过程进行物性参

表2 矿植物浸膏、人工牛黄浸膏、制剂过程中间体中功效物质含量测定结果

Table 2 Content determination results of effective components in mineral-botanical extracts, artificial cow gallstone extracts, and manufacturing process intermediates

参数水平	矿植物浸膏			人工牛黄浸膏			制剂过程中间体					
	黄芩苷/ (mg·mL ⁻¹)	汉黄芩苷/ (mg·mL ⁻¹)	甘草酸/ (mg·mL ⁻¹)	没食子酸/ (mg·mL ⁻¹)	猪去氧胆酸/ (mg·mL ⁻¹)	胆酸/ (mg·mL ⁻¹)	黄芩苷/ (mg·mL ⁻¹)	汉黄芩苷/ (mg·mL ⁻¹)	甘草酸/ (mg·mL ⁻¹)	没食子酸/ (mg·mL ⁻¹)	猪去氧胆酸/ (mg·mL ⁻¹)	胆酸/ (mg·mL ⁻¹)
最小值	8.235	0.120	0.201	1.079	10.547	6.453	0.467	0.110	0.052	0.000	0.009	0.030
下四分位数	13.539	3.101	2.543	1.444	14.099	10.415	0.817	0.175	0.174	0.013	0.096	0.077
中位数	15.949	3.498	2.985	1.523	16.040	13.422	0.933	0.196	0.202	0.032	0.114	0.095
上四分位数	18.486	3.959	3.903	1.758	18.694	14.869	1.013	0.220	0.231	0.058	0.138	0.117
最大值	24.645	5.176	5.496	2.019	22.204	21.135	1.233	0.279	0.290	0.094	0.248	0.175
平均值	16.060	3.346	3.201	1.579	16.177	12.806	0.907	0.195	0.204	0.036	0.114	0.097

数与功效物质含量的关联分析。

2.3 总固体量的测定

精密称取 5 g 样品溶液, 置已干燥至恒定质量 (X_0) 的蒸发皿中, 称定质量 (X_1), 置水浴上蒸干后, 在 105 ℃ 条件下烘至恒定质量, 移置干燥器中, 冷却 30 min, 迅速称定质量 (X_2), 按下列公式计算总固体量, 测定结果见表 3。

$$\text{总固体量} = (X_2 - X_0) / (X_1 - X_0)$$

表3 矿植物浸膏、人工牛黄浸膏、制剂过程中间体中总固体量测定结果

Table 3 Determination results of total solids in mineral-botanical extracts, artificial cow gallstone extracts, and manufacturing process intermediates

参数水平	总固体量/%		
	矿植物浸膏	人工牛黄浸膏	制剂过程
最小值	27.24	9.78	13.13
下四分位数	30.84	12.59	20.17
中位数	31.55	13.56	23.42
上四分位数	33.36	14.97	24.31
最大值	40.22	18.25	33.60
平均值	32.03	13.80	22.71

2.4 物性参数与功效物质和总固体量相关性分析

本研究通过斯皮尔曼相关性分析, 系统考察了金振口服液制剂过程中矿植物浸膏、人工牛黄浸膏以及制剂过程样本的 6 个物性参数与总固体量及主要功效成分含量之间的关联性, 结果如表 4 所示。

在制剂全过程中, 多数物性参数与化学成分呈显著相关。密度与所有检测指标均呈显著正相关, 其中与总固体量及黄芩苷的相关性最强 ($r=0.529$ 和 $r=0.505$)。折光率与总固体量高度相关 ($r=0.845$), 与各功效成分的相关系数均大于 0.389。pH

值与多数成分呈显著正相关, 其中与猪去氧胆酸的相关性最高 ($r=0.532$)。表面张力与所有检测指标均呈负相关。电导率与总固体量及功效成分含量呈负相关。黏度与所有测定指标均无显著相关性。

在矿植物浸膏阶段, 相关模式发生明显变化。密度与总固体量、没食子酸及黄芩苷呈显著正相关; 折光率仅与总固体量和没食子酸保持极显著正相关; pH 值与汉黄芩苷呈显著负相关 ($r=-0.315$), 与全过程分析结果相反; 表面张力与所有测定指标均无显著相关性; 电导率则与汉黄芩苷呈显著正相关 ($r=0.350$)。在人工牛黄浸膏阶段, 折光率与总固体量、猪去氧胆酸及胆酸呈显著正相关, 相关系数分别为 0.759、0.729 和 0.593, 其他物性参数与各指标均无显著相关。

通过分阶段相关性分析可知, 折光率在制剂全过程及各浸膏阶段均与总固体量及功效成分含量保持较强相关性, 因此可进一步采用回归分析方法, 基于折光率构建预测模型, 实现对总固体量及功效成分含量的快速预测。

2.5 物性参数与功效物质、总固体量回归分析

2.5.1 样本划分 对收集的 43 批样品, 随机抽取 8 批作为验证批次, 批号分别为 230513、230532、230544、230568、230588、230617、230677、2305144。

2.5.2 物性参数与功效物质和总固体量回归分析 基于物性参数与功效成分、总固体量的显著相关性, 本研究采用多项式回归方法构建折光率 (x) 与化学指标 (y) 的模型, 并筛选出各指标最优且具统计学意义的拟合方程, 方程的表达式与对应的回归统计结果分别见表 5 和表 6。折光率与总固体量、黄芩苷和汉黄芩苷含量之间存在明确的数学关系, 其具体形式因成分种类及工艺阶段而异。

表4 矿植物浸膏、人工牛黄浸膏、制剂过程中间体的物性参数与功效物质、总固体量相关性
Table 4 Correlation of physical parameters with effective components and total solids in mineral-botanical extracts, artificial cow gallstone extracts, and manufacturing process intermediates

中间体	指标	相关系数					
		密度	pH值	折光率	黏度	表面张力	电导率
制剂过程中间体	总固体量	0.529**	0.435**	0.845**	0.086	-0.318**	-0.373**
	没食子酸	0.377**	0.447**	0.489**	-0.158*	-0.353**	-0.313**
	黄芩苷	0.505**	0.228**	0.599**	0.010	-0.265**	-0.292**
	汉黄芩苷	0.465**	0.304**	0.537**	-0.054	-0.359**	-0.165*
	甘草酸	0.430**	0.348**	0.468**	0.013	-0.194*	-0.306**
	猪去氧胆酸	0.315**	0.532**	0.456**	0.035	-0.422**	-0.218**
	胆酸	0.241**	0.219**	0.389**	0.049	-0.173*	-0.206**
矿植物浸膏	总固体量	0.326*	0.123	0.525**	0.334*	0.012	-0.201
	没食子酸	0.472**	-0.149	0.472**	-0.047	0.033	-0.237
	黄芩苷	0.408**	-0.208	0.236	0.099	0.128	0.274
	汉黄芩苷	0.313*	-0.315*	0.174	0.146	0.268	0.350*
	甘草酸	0.363*	-0.040	0.102	-0.205	-0.101	0.188
人工牛黄浸膏	总固体量	0.089	0.192	0.759**	0.055	-0.029	0.363*
	猪去氧胆酸	-0.101	-0.084	0.729**	-0.017	0.039	0.095
	胆酸	-0.121	-0.234	0.593**	0.017	0.071	-0.042

*、**分别在0.05、0.01级别(双尾)相关性显著。

* and ** are significantly correlated at 0.05 and 0.01 levels (two tails) respectively.

表5 多项式回归方程

Table 5 Polynomial regression equations

中间体	指标	参数	值	标准误差	t值	P值	多项式拟合方程
制剂过程中间体	总固体量	截距	-311.780 08	93.34	-3.34	0.00	$y=-311.780 08+458.974 64x-168.771 89x^2$
		B1	458.974 64	138.85	3.31	0.00	
		B2	-168.771 89	51.64	-3.27	0.00	
黄芩苷	截距	-1 848.598 81	745.16	-2.48	0.01	$y=-1 848.598 81+2 727.010 80x-1 005.135 40x^2$	
		B1	2 727.010 80	1 108.50	2.46	0.02	
		B2	-1 005.135 40	412.25	-2.44	0.02	
汉黄芩苷	截距	-446.404 46	168.67	-2.65	0.01	$y=-446.404 46+659.700 53x-243.609 51x^2$	
		B1	659.700 53	250.91	2.63	0.01	
		B2	-243.609 51	93.31	-2.61	0.01	
矿植物浸膏	总固体量	截距	275.793 37	79.96	3.45	0.00	$y=275.793 37-403.789 71x+147.960 87x^2$
		B1	-403.789 71	116.97	-3.45	0.00	
		B2	147.960 87	42.77	3.46	0.00	
人工牛黄浸膏	总固体量	截距	-6.595 56	0.94	-7.05	0.00	$y=-6.595 56+5.034 55x$
		B1	5.034 55	0.70	7.20	0.00	

B1和B2分别是多项式回归方程中1次项和2次项的回归系数。

B1 and B2 are regression coefficients of the first-order term and the second-order term in the polynomial regression equation, respectively.

在制剂全过程模型中, 折光率对上述指标均表现出良好的表征能力, 所有回归模型均具有统计学显著性($P<0.05$)。总固体量模型的拟合效果最优, 调整后 R^2 为0.702, 模型整体显著($F=164.75$, $P<0.0001$), 对应方程为 $y=-311.78+458.97x-168.77x^2$ 。黄芩苷与汉黄芩苷的模型均为非线性且具有显

著性($P<0.05$), 拟合优度分别为 $R^2=0.460$ 和 $R^2=0.377$ 。在矿植物浸膏阶段, 总固体量模型仍具统计学意义($P=0.0031$), 但拟合优度明显降低(调整后 $R^2=0.260$), 其方程为 $y=275.79-403.79x+147.96x^2$ 。在人工牛黄浸膏阶段, 折光率与总固体量之间呈线性关系, 模型为 $y=-6.60+5.03x$, 回归

表6 多项式回归统计结果

Table 6 Statistical results of polynomial regression analysis

中间体	指标	模型平方和	误差平方和	R ²	调整后 R ²	F 值	P 值
制剂过程中间体	总固体量	0.069 92	0.029 07	0.706 32	0.702 03	164.746 31	<0.000 1
	黄芩苷	1.578 73	1.852 99	0.460 04	0.452 16	58.361 51	<0.000 1
	汉黄芩苷	0.059 78	0.094 93	0.377 44	0.377 44	43.136 25	<0.000 1
矿植物浸膏	总固体量	0.006 38	0.014 66	0.303 08	0.259 52	6.958 00	0.003 1
人工牛黄浸膏	总固体量	0.010 13	0.006 45	0.610 98	0.599 19	51.828 22	<0.000 1

系数极显著 ($P<0.000 1$), 调整后 R^2 为 0.599, 模型可解释总固体量约 60% 的变异。

本研究成功构建了基于折光率的关键质量属性预测模型, 但回归分析中评价指标 R^2 易受数据自身变异范围影响, 因此在模型评价中不宜片面追求高 R^2 值, 而应结合独立验证集, 采用平均相对误差 (mean relative error, MRE) 和平均绝对误差 (mean absolute error, MAE) 等能够直观反映预测偏差的指标, 综合评估模型的实际预测能力与适用性。

2.5.3 回归模型验证 为评估所建立的多项式回归模型的预测性能, 本研究采用验证集样本对模型进行检验, 通过计算预测值与实测值之间的 MRE 和 MAE 评估模型的预测准确性, 结果如表 7 所示。

表7 回归模型验证结果

Table 7 Validation results of regression model

中间体	指标	MAE	MRE/%
制剂过程中间体	总固体量	1.10%	4.04
	黄芩苷	0.08 mg·mL ⁻¹	8.79
	汉黄芩苷	0.02 mg·mL ⁻¹	9.76
矿植物浸膏	总固体量	1.71%	5.57
人工牛黄浸膏	总固体量	0.66%	4.93

在制剂全过程模型中, 总固体量模型的预测 MRE 为 4.04%, MAE 为 1.10%, 满足实际应用的精度要求, 该模型可用于制剂过程中总固体量的快速、准确监测。对于功效成分, 黄芩苷与汉黄芩苷的预测 MRE 分别为 8.79% 和 9.76%, 模型的预测性能均处于可接受范围。矿植物浸膏与人工牛黄浸膏的总固体量模型均表现良好, MRE 分别为 5.57% 和 4.93%, 可用于总固体量的快速评估。

验证结果表明, 基于折光率的预测模型具备较高的准确性与稳健性。总固体量、黄芩苷和汉黄芩苷的预测 MRE 均低于 10%, 其中制剂全过程和人工牛黄浸膏阶段的总固体量预测精度尤为突出, MRE 小于 5%。本研究成功将物性参数与化学成分的关联性转化为具备实际应用价值的预测工具, 为

在金振口服液生产中推行以折光率为核心的过程分析技术提供了数据与模型基础。

3 讨论

本研究以金振口服液为研究对象, 系统探讨了制剂过程中物理参数与化学指标间的内在联系。基于相关性分析, 筛选出折光率作为关键质量属性的有效预测指标, 并构建其与总固体量及多种功效成分的回归模型, 验证其预测性能。折光率作为一种整体性物理指标, 在不同制剂阶段均能稳定、灵敏地响应总固体量的变化, 并对黄芩苷、汉黄芩苷等特定功效成分展现出良好的指示作用, 为实现以在线折光仪替代或补充传统高成本、高维护性的过程分析技术提供了坚实依据, 为中药生产过程监控提供了一种高效、经济且可靠的新路径。

3.1 物性参数与化学指标的关联机制

物性参数与化学指标的关联机制在不同工艺阶段呈现显著差异。在制剂全过程中, 折光率与总固体量的高度相关, 其物理机制主要源于溶解性固体引起的光学性质变化。表面张力与所有指标均呈负相关, 说明随着溶解性固体及离子型成分浓度的升高, 溶液表面活性增强, 表面张力相应降低。电导率与总固体量及功效成分含量呈负相关, 该现象与简单电解质溶液的理论预期不符。其原因可能在于: 随着总固体量增加, 溶液中大量多糖、蛋白质等非离子型大分子导致微黏度升高, 限制了离子迁移; 同时, 有机离子可能与反离子形成离子对, 降低了有效离子浓度。

上述抑制效应可能共同作用, 超过离子浓度升高对电导率的正向贡献, 导致电导率随成分浓度升高而下降。此外, 黏度与所有指标无显著相关性, 提示该体系的流变特性可能主要受其他未被检测的高分子或胶体组分控制。

在矿植物浸膏阶段, 相关模式发生显著变化, 表明该阶段影响界面性质与导电行为的关键因素已发生转变。在人工牛黄浸膏阶段, 折光率与总固

体量及胆汁酸类成分的呈现强相关性，而其他参数相关性则显著减弱，证实了折光率在此特定阶段用于监测关键质量属性具有高度可靠性。

3.2 预测模型性能与体系复杂性的关系

回归分析揭示了折光率预测模型的形式与性能均受体系复杂性规律性影响。在成分复杂的全过程模型中，总固体量模型的二次项系数为负，表明总固体量随折光率增加呈先快速上升后增速趋缓的抛物线趋势，提示在高浓度条件下，溶质间的相互作用可能改变了折光率的响应行为。而在成分简化的矿植物浸膏阶段，总固体量模型的二次项系数为正，与全过程模型趋势相反，表明主导因素发生转变。至成分最简单的人工牛黄浸膏阶段，二者则呈现稳健的线性关系。这一规律表明，模型由非线性向线性的转变，与体系的逐步简化直接相关。同时，折光率对总固体量的预测精度始终优于单一功效成分，这可能与中药体系的复杂性与折光率作为整体性物理参数的特性有关，其对单一成分的预测受到共存成分干扰。

3.3 在线折光仪技术优势与应用前景

在线折光仪在中药工业中相较于近红外光谱等技术展现出多方面的应用优势。首先，该技术具备良好的经济性，硬件成本低、结构简单且维护需求少，同时对环境振动与温度波动具有较强的鲁棒性。其次，在线折光仪响应迅速，可实现实时测量，且所测折光率与总固体量等关键指标之间通常呈现明确的数学关系（如线性或低阶非线性），模型构建简便，避免了光谱技术中复杂的化学计量学建模与维护问题。此外，在实用性方面，尽管在线折光仪对复杂基质中单一微量成分的特异性识别能力有限，但在总固体量及高含量、结构明确的功效成分群的预测中，可满足过程监控的精度要求，因此可在相关场景中有效替代光谱技术。

通过构建折光率预测模型，能够将实时物理信号转化为关键质量属性的量化信息，从而实现对中间体质量的数字化表征。在此基础上，通过设定折光率的动态阈值，可用于过程质量放行与工艺调控，有效提升产品批间一致性与质量均一性。本研究验证了采用折光率表征中间体质量的有效性，但也需正视其局限性。未来应深入探究中药复杂体系中成分相互作用对宏观物性的影响机制，以开发更具物理意义、预测特异性更强且更稳健的模型，进一步推动在线分析技术的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张嘉颖, 李海波, 刘苓娴, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的金振口服液在大鼠体内外源物表征 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 2956-2967.
- [2] 李玉霞, 胡迎丽. 金振口服液联合孟鲁司特钠治疗小儿支气管炎伴慢性咳嗽的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(9): 147-149.
- [3] 张贺, 冀虎, 安红娇, 等. 金振口服液联合米诺环素治疗儿童难治性肺炎支原体肺炎的疗效及对血清 IL-6、TNF- α 水平的影响 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(6): 1606-1612.
- [4] 李蓉. 金振口服液联合氨溴特罗治疗小儿急性支气管炎的临床研究 [J]. 临床研究, 2021, 29(2): 107-109.
- [5] 段永彬, 叶丽红, 张俊霞. 金振口服液联合美洛西林治疗小儿急性支气管炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5): 1036-1039.
- [6] 申广红, 王锐, 王鑫纳, 等. 金振口服液联合注射用炎琥宁治疗小儿病毒性肺炎的临床疗效及对症状体征评分、炎症因子和肺功能的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(2): 143-146.
- [7] 洪倩, 陈昌秀, 刘艳侠, 等. 金振口服液退热作用机制动物实验研究 [J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(2): 1-4.
- [8] 董佳裕, 刘鑫, 苏真真, 等. 金振口服液治疗支气管哮喘的药效作用和分子机制 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(7): 1486-1501.
- [9] 张毓娴, 李静, 齐薛浩, 等. 黄芩汤对支气管哮喘大鼠外周血淋巴细胞 CaN 活性与淋巴细胞增殖及气道炎症影响 [J]. 四川中医, 2019, 37(4): 44-47.
- [10] 吴世满, 武永杰, 刘丽, 等. 黄芩苷和川芎嗪对哮喘大鼠气道壁重构的影响与机制探讨 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2009, 38(4): 491-494.
- [11] 高霞, 王善丽, 王佳佳, 等. 金振口服液的 2 种成分在大鼠体内的药动学 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(5): 522-530.
- [12] 吕小华, 陈科, 刘钰瑜, 等. 甘草酸对慢性哮喘小鼠骨代谢的影响 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 110-111.
- [13] Wang X H, Zhao H Q, Ma C H, et al. Gallic acid attenuates allergic airway inflammation via suppressed interleukin-33 and group 2 innate lymphoid cells in ovalbumin-induced asthma in mice [J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2018, 8(11): 1284-1290.
- [14] Lin C H, Wang Y S, Le M Q, et al. Recent progress in bile acid-based antimicrobials [J]. Bioconjug Chem, 2021, 32(3): 395-410.
- [15] Wu J, Yu T T, Kuppusamy R, et al. Cholic acid-based antimicrobial peptide mimics as antibacterial agents [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4623.

- [16] Han J Y, Jeong H I, Park C W, *et al*. Cholic acid attenuates ER stress-induced cell death in coxsackievirus-B3 infection [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2018, 28(1): 109-114.
- [17] Rashid S A, Norman N, Teo S H, *et al*. Cholic acid: A novel steroidal uncompetitive inhibitor against β -lactamase produced by multidrug-resistant isolates [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2021, 37(9): 152.
- [18] 童枫, 徐芳芳, 闫逸伦, 等. 热毒宁注射液金银花和青蒿(金青)萃取过程中固形物含量近红外光谱在线监测模型的建立及萃取终点判断研究 [J]. 中草药, 2024, 55(19): 6555-6565.
- [19] 龙若兰, 冯丹, 罗西, 等. 藏药五脉绿绒蒿提取过程的在线近红外光谱质量控制研究 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 920-929.
- [20] 张文婷, 王凯君, 路亚梅, 等. 中药甘青青兰提取过程的近红外及紫外可见双光谱在线监测 [J]. 分析测试学报, 2024, 43(5): 746-754.
- [21] 褚小立, 陈瀑, 李敬岩, 等. 近红外光谱分析技术的最新进展与展望 [J]. 分析测试学报, 2020, 39(10): 1181-1188.
- [22] 冷胡峰, 龙勇涛, 万小伟. 中药智能提取在线检测技术的应用 [J]. 机电信息, 2022(2): 63-65.
- [23] 山东英维思测控科技有限公司. 在线浮力式密度计: 中国, CN201821466580.3 [P]. 2019-04-02.
- [24] 刘冉, 赵海波, 王冰玥, 等. 浅谈电导率仪的发展和计量方法的研究 [J]. 分析仪器, 2021(3): 112-116.
- [25] 马家骅, 李霞, 张明令, 等. 当归补血汤主要活性成分与其理化参数的关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(15): 1953-1956.
- [26] 史可, 王春燕, 位玉蝶, 等. 白附子标准汤剂的物性参数与化学成分相关性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(6): 146-153.
- [27] 张永超, 刘佳丽, 李执栋, 等. 基于近红外光谱法和折光率法的热毒宁注射液金银花提取和浓缩工序中间体总固体量快速检测研究 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1587-1595.
- [28] 李秀梅, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于近红外光谱和中红外光谱技术的金振口服液中间体含量预测模型研究 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8007-8017.

[责任编辑 郑礼胜]