

基于关键工艺参数的桂枝茯苓胶囊提取液物性及功效物质关联分析

孔祥文, 王 佩, 毛逸桂, 刘文君, 曹 亮, 王振中, 肖 伟*, 牛雪妮*

中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室(江苏康缘药业股份有限公司), 江苏 南京 211112

摘要:目的 以桂枝茯苓胶囊(Guizhi Fuling Capsules, GFC)为研究对象, 探索提取温度、提取时间、料液比等关键工艺参数对醇提液与水提液的物性参数及 12 个功效物质含量的影响, 揭示物性参数与功效物质含量之间的相关性, 为工艺优化与质量控制提供依据。**方法** 采用单因素实验设计, 设置不同提取温度(电热套的设定控制温度)、提取时间和料液比等工艺参数, 制备相应的醇提液和水提液, 并测定各中间体的粒径、多分散指数(polydispersity index, PDI)、 ζ 电位、电导率、pH 值、固体总量和折光率; 利用 UPLC 法对没食子酸、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸乙酯、苯甲酸、1,2,3,4,6-O-五没食子酰葡萄糖、桂皮醛、苦杏仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、肉桂酸和丹皮酚 12 种功效物质进行含量测定, 通过正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)、Pearson 相关性分析、灰色关联度分析及线性回归模型分析解析工艺参数-物性参数-功效成分的关联性。**结果** 工艺参数对 GFC 醇提液和水提液的物性参数和功效物质均存在一定影响, 在醇提工序电热套温度不高于 200 °C, 提取时间 1.5 h, 料液比 1:6~1:8, 水提工序电热套温度 200~250 °C, 提取时间 1.5~2.0 h, 料液比 1:6~1:8 时, 多数功效物质含量较高; OPLS-DA 模型、Pearson 相关性分析、灰色关联度分析及线性回归模型分析结果表明, 不同料液比醇提液的 ζ 电位、电导率、固体总量和苦杏仁苷含量相关, 拟合程度较好($R^2>0.7$), 不同提取温度水提液的粒径、电导率和肉桂酸含量相关, 但拟合效果较差。**结论** 工艺参数通过调控溶液微环境和成分溶出行为, 显著影响提取液的物性参数与功效物质的相关性。电导率、 ζ 电位和固体总量可作为中药制药过程“量-质”传递规律研究的重要依据。

关键词: 物性参数; 过程质量控制; 桂枝茯苓胶囊; 多分散指数; 没食子酸; 4-羟基苯甲酸; 氧化芍药苷; 没食子酸乙酯; 苯甲酸; 1,2,3,4,6-O-五没食子酰葡萄糖; 桂皮醛; 苦杏仁苷; 芍药内酯苷; 芍药苷; 肉桂酸; 丹皮酚; 正交偏最小二乘法-判别分析; Pearson 相关性分析; 灰色关联度分析; 线性回归模型分析

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)03-0911-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.011

Correlation analysis of physical properties and effective components in Guizhi Fuling Capsules extract based on critical process parameters

KONG Xiangwen, WANG Pei, MAO Yigui, LIU Wenjun, CAO Liang, WANG Zhenzhong, XIAO Wei, NIU Xueni

State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd.), Nanjing 211112, China

Abstract: Objective This study investigated the effects of critical process parameters (CPPs, e.g., extraction temperature, time, and solid-liquid ratio) on the physical properties and the content of 12 effective components in both alcoholic and aqueous extracts of Guizhi Fuling Capsules (GFC, 桂枝茯苓胶囊). The correlations between physical properties and effective components were analyzed to provide a basis for process optimization and quality control. **Methods** A single-factor experimental design was adopted. Different process parameters such as extraction temperature (set control temperature of electric heating jacket), extraction time and solid-liquid ratio were set to prepare the corresponding alcohol extract and water extract, and the particle size, polydispersity index (PDI), ζ potential, conductivity, pH value, total solid content and refractive index of each intermediate were determined. The contents of 12

收稿日期: 2025-09-01

基金项目: 江苏省基础研究计划——青年基金项目(BK20250552); 江苏省卓越博士后计划(2024ZB119); 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室定向课题(SK2023D02002)

作者简介: 孔祥文, 助理级工程师, 研究方向为中药制药过程质量控制。E-mail: xiangwenkong1@163.com

***通信作者:** 牛雪妮, 博士, 工程师, 研究方向为中药质量评价及制药过程质量控制。E-mail: niuxueni@outlook.com

肖 伟, 中国工程院院士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新药创制研究。E-mail: kanionlunwen@163.com

effective components (gallic acid, 4-hydroxybenzoic acid, oxypaeoniflorin, ethyl gallate, benzoic acid, 1,2,3,4,6-*O*-pentagalloylglucose, cinnamaldehyde, amygdalin, albiflorin, paeoniflorin, cinnamic acid, paeonol) were quantified by UPLC. Correlations among CPPs, physical parameters, and effective components were analyzed via the chemometric analysis, including orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA), Pearson correlation, grey relational analysis, and linear regression model analysis. **Results** The CPPs exert certain influences on the physical parameters and effective components of GFC alcoholic extracts and aqueous extracts. Specifically, for the alcoholic extraction process, when the temperature of the electric heating mantle is controlled at $\leq 200\text{ }^{\circ}\text{C}$, with an extraction duration of 1.5 h and a solid-liquid ratio ranging from 1:6 to 1:8; and for the aqueous extraction process, when the electric heating mantle temperature is maintained at $200\text{--}250\text{ }^{\circ}\text{C}$, extraction time is set to 1.5—2.0 h and the solid-liquid ratio is 1:6—1:8, the contents of most bioactive substances are relatively high. Furthermore, the chemometric analysis results indicated that ζ potential, conductivity, and total solids correlated well with the content of amygdalin in alcoholic extracts under different solid-liquid ratios (well-fitted, $R^2 > 0.7$). And in aqueous extracts under different temperatures, particle size and conductivity showed some correlation with cinnamic acid content, but with poor fitting. **Conclusion** Critical process parameters significantly influence the correlation between physical properties and effective components by modulating the solution microenvironment and dissolution behavior. Conductivity, ζ potential and total solid content can serve as important bases for the study of the “quantity-quality” transfer law in the process of traditional Chinese medicine manufacturing.

Key words: physical properties; process quality control; Guizhi Fuling Capsules; polydispersity index; gallic acid; 4-hydroxybenzoic acid; oxypaeoniflorin; ethyl gallate; benzoic acid; 1,2,3,4,6-*O*-pentagalloylglucose; cinnamaldehyde; amygdalin; albiflorin; paeoniflorin; cinnamic acid; paeonol; orthogonal partial least squares-discriminant analysis; Pearson correlation analysis; grey relational analysis; linear regression model analysis

中药制剂是传统中医药领域的关键组成部分，也是现代医药产业中不可或缺的一环，其制备过程涉及多步骤、多参数的复杂生产工艺体系。提取工序作为制剂生产的核心环节，直接决定了中间体及终产品的质量属性^[1-2]。在规定范围内精确控制生产过程中的关键工艺参数，对确保中药制剂的质量一致性、稳定性及临床疗效具有重要意义^[3]。此外，提取过程工艺参数的设置直接影响活性成分的溶出效率以及中间体的物理化学性质^[4]。因此，精准把控提取工序的关键工艺参数，如温度、时间、料液比等，并对这些参数进行科学合理的设置与动态调控，是实现工艺优化、提升制剂批间质量一致性的关键^[5]。桂枝茯苓胶囊（Guizhi Fuling Capsules, GFC）源于汉代张仲景《金匱要略》所载经典方，具有活血化瘀、缓消癥块的功效，现代广泛应用于妇科瘀血证的治疗^[6-7]。该制剂由桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍等多味药材组成，成分复杂，尽管目前已有研究表明，部分工艺参数影响其功效物质（如芍药苷、桂皮醛、丹皮酚等）在制药过程中的传递^[8]，但当前生产工艺仍存在关键工艺参数亟待细化的问题，制约了该制剂的现代化与国际化。

物性参数是表征溶液体系物理稳定性和成分分布的重要指标，可与功效物质含量共同构成中间体质量的双重评价体系，并用于揭示“工艺-质量”之间的内在关联^[9]。尽管已有研究关注工艺参数对

单一类别成分的影响，但对于多类别成分，如酚酸类、单萜苷类、甾苷类等溶出行为与物性参数之间的协同变化规律及其机制仍缺乏系统研究^[10]。尤其在不同提取方式下，提取温度、提取时间、料液比等参数如何通过改变溶液微环境，进而影响成分溶出与物理稳定性，尚未得到充分阐释。因此，本研究采用单因素实验设计，系统考察 GFC 在醇提与水提工序中，关键工艺参数对提取中间体（即提取液）物性参数及 12 个功效物质含量的影响，并结合正交偏最小二乘法-判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA）、Pearson 相关性分析、灰色关联度分析及线性回归建模分析等方法，深入解析物性参数与功效物质之间的关联机制。研究成果旨在为 GFC 提取工艺的优化提供数据支持，并为中药复方制剂生产过程中关键质量属性的精准控制提供理论依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Y-TN-50L 型实验型多功能提取浓缩机组，上海宇研机械设备有限公司；LDR-0.4-220 V/380 V 型全自动加热蒸汽发生器，上海宇研机械设备有限公司；LC-ZNHW-5L 型电热套，上海力辰仪器科技有限公司；Pacific TII7 型超纯水仪，赛默飞世尔科技公司；KFS-C5 型电子称，凯丰集团有限公司；Mettler XS205 型电子分析天平，梅特勒-托利多仪器（上海）

有限公司; Centrifuge 5424 R 型高速离心机, 艾本德(上海)国际贸易有限公司; KQ-300DE 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; Zetasizer Advance-Ultra(red)型纳米粒度电位仪, 英国马尔文仪器有限公司; SGW-731 型全自动折光仪, 上海仪电物理光学仪器有限公司; pH-22 型 pH 计, 日本株式会社堀场制作所; 1260 infinity 型高效液相色谱仪, 美国安捷伦科技公司。

1.2 药材

药材桂枝、牡丹皮、白芍、桃仁、茯苓均由江苏康缘药业股份有限公司生产车间提供, 并经江苏康缘现代中药研究院王振中研究员鉴定, 桂枝(批号 250303)为樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝、牡丹皮(批号 240923)为毛茛科芍药属植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮、白芍(批号 241016)为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根、桃仁(批号 240706)为蔷薇科桃属植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 的干燥成熟种子、茯苓(批号 250403)为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核。所有药材样本均保存于江苏康缘股份有限公司南京研究院药材库。

1.3 对照品及试剂

对照品没食子酸(批号 110831-201906, 质量分数 91.5%)、4-羟基苯甲酸(批号 101149-202405, 质量分数 100%)、苯甲酸(批号 100419-201703, 质量分数 99.9%)、桂皮醛(批号 110710-201619, 质量分数 98.9%)、苦杏仁苷(批号 110820-202410, 质量分数 94.9%)、芍药苷(批号 110736-202447, 质量分数 98.1%)、肉桂酸(批号 110786-201604, 质量分数 98.8%)、丹皮酚(批号 110708-201908, 质量分数 99.9%), 均购自中国食品药品检定研究院; 对照品氧化芍药苷(批号 20638-G250501, 质量分数 98%)、芍药内酯苷(批号 16993, 质量分数 91.1%)、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖(批号 17316, 质量分数 96.4%), 均购自上海诗丹德标准技术有限公司; 对照品没食子酸乙酯(批号 21060303, 质量分数 99.66%)购自成都格利普生物科技有限公司; 无水乙醇, (分析纯, 国药集团化学试剂有限公司); 色谱级甲醇(批号 16115043)、乙腈(批号 16115043), 均购自美国 Tedia 公司; 分析级甲醇、95%乙醇、甲酸, 均购自南京化学试剂股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 样品制备

称取牡丹皮 6 kg, 直通蒸汽提取 5 h, 所得牡丹皮药渣称定质量后, 按生药量 100 g 分装。按照 GFC 处方量, 精密称取桂枝、白芍、桃仁各 100 g, 茯苓 20 g 及牡丹皮药渣(生药量 100 g), 以 90%乙醇回流提取 2 次, 合并醇提液; 醇提药渣以水回流提取 2 次, 合并水提液。将不同工艺参数醇提液和水提液分别命名为 E1~E12 和 W1~W12, 具体工艺参数设计及编号见表 1, 其中本实验所述提取温度均为电热套的设定控制温度, 通过对主要工艺点的监测, 本研究建立了外温与内温的大致对应关系: 当外温设定为 100、150、200、250 °C 时, 醇提过程对应的料液内部沸腾温度分别稳定在 75~77、78~82、85~90、92~96 °C; 当外温设定为 150、200、250、300 °C 时, 水提过程对应的料液内部沸腾温度分别稳定在 100~104、105~107、107~110、112~

表 1 GFC 提取工序不同工艺参数样品编号

Table 1 Sample numbers of different process parameters in extraction process of GFC

工艺	样品编号	电热套设定控制温度/°C	提取时间/h	料液比
醇提	E1	100	2.0	1:4
	E2	150	2.0	1:4
	E3	200	2.0	1:4
	E4	250	2.0	1:4
	E5	150	1.0	1:4
	E6	150	1.5	1:4
	E7	150	2.0	1:4
	E8	150	2.5	1:4
	E9	150	2.0	1:2
	E10	150	2.0	1:4
	E11	150	2.0	1:6
	E12	150	2.0	1:8
水提	W1	150	1.0	1:4
	W2	200	1.0	1:4
	W3	250	1.0	1:4
	W4	300	1.0	1:4
	W5	200	0.5	1:4
	W6	200	1.0	1:4
	W7	200	1.5	1:4
	W8	200	2.0	1:4
	W9	200	1.0	1:2
	W10	200	1.0	1:4
	W11	200	1.0	1:6
	W12	200	1.0	1:8

115 ℃。

2.2 数据统计与分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析, 组间差异性采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 表示有显著性差异; Origin 2021 软件用于 Pearson 相关系数分析及绘图; Microsoft Excel 软件用于灰色关联度分析; SMICA Version 14.1 软件进行 OPLS-DA。

2.3 工艺参数对物性参数的影响

2.3.1 工艺参数对粒径、PDI、 ζ 电位及电导率的影响 粒径、PDI 和 ζ 电位能够反映溶液中颗粒分散状态与体系的均一性和稳定性, 电导率能够反映溶液中的离子浓度, 多种质量属性结合分析对于中药制药过程的质量控制具有重要意义^[11-12]。取不同工艺参数下的提取液各 5 mL, 分别超声处理 (功率 250 W、频率 40 kHz) 5 min, 采用 Zetasizer Advance-Ultra 型纳米粒度电位仪测定粒径、PDI、 ζ 电位和电导率。每个样品平行测量 3 次, 结果见表 2。

随着提取温度的升高, 醇提液颗粒粒径与 PDI 呈先降后升, 200 ℃时粒径最小; ζ 电位无显著规律, 电导率于 150 ℃达峰值, 表明高温促使颗粒聚集与成分降解^[13]。水提液粒径与 PDI 波动较小, ζ 电位在 200 ℃最高, 电导率持续上升, 反映高温促进离子溶出而稳定性降低^[14]。随提取时间延长, 醇提液粒径无显著规律, PDI 于 2.5 h 最低, ζ 电位先降后升, 电导率在 2.0 h 最高, 提示长时间提取引发颗粒聚集。水提液粒径与 PDI 在 2.0 h 最低, ζ 电位于 1.5 h 最高, 电导率在 2.0 h 达峰值, 体系稳定性提升。随料液比增大, 醇提液粒径在 1:4 最小, PDI 渐升、1:2 最低, ζ 电位在 1:4 最高, 电导率持续下降, 说明高料液比诱发颗粒聚集与离子浓度降低。水提液粒径与 PDI 逐渐下降, ζ 电位上升, 电导率降低, 提示高料液比增强稳定性但减少离子溶出。

2.3.2 工艺参数对 pH 值的影响 取“2.1”项下不

表 2 不同工艺参数 GFC 提取液的物性参数测定结果

Table 2 Results of physical property parameter determination of extracts of GFC with different process parameters

样品 编号	粒径/nm	PDI	ζ 电位/mV	电导率/ (S·m ⁻¹)	pH 值	固体总量/ (mg·mL ⁻¹)	折光率
E1	4 560.778±849.625	0.565±0.311	4.654±1.260	0.755±0.028	5.87±0.07	11.56±0.20	1.364 544±0.000 300
E2	4 127.111±544.852	0.223±0.128	3.951±0.777	0.878±0.021	5.83±0.16	12.49±0.24	1.364 547±0.000 213
E3	3 487.000±779.140	0.394±0.109	4.253±0.524	0.834±0.037	5.53±0.13	11.68±0.36	1.364 439±0.000 250
E4	4 856.111±712.650	0.694±0.114	4.221±0.994	0.734±0.034	5.59±0.08	10.56±0.65	1.364 231±0.000 200
E5	3 961.222±695.162	0.513±0.054	5.820±1.123	0.879±0.026	5.61±0.09	11.88±0.15	1.362 821±0.002 423
E6	5 035.222±913.708	0.549±0.076	4.881±0.740	0.904±0.034	5.71±0.10	12.42±0.13	1.364 570±0.000 280
E7	2 993.556±698.740	0.374±0.148	5.002±0.466	0.924±0.045	5.77±0.14	11.06±0.41	1.364 411±0.000 284
E8	4 293.222±353.777	0.279±0.074	5.198±2.467	0.816±0.023	5.78±0.12	10.90±0.26	1.364 368±0.000 301
E9	8 087.778±646.689	0.312±0.077	2.520±0.489	1.483±0.043	5.72±0.15	22.86±0.68	1.366 003±0.000 284
E10	4 056.333±558.709	0.422±0.117	4.708±0.745	0.772±0.014	5.69±0.14	11.18±0.27	1.364 421±0.000 238
E11	8 673.778±4 066.334	0.989±0.033	3.996±0.469	0.572±0.009	5.71±0.20	7.84±0.18	1.363 713±0.000 203
E12	6 268.667±621.514	1.000±0.000	4.533±0.584	0.447±0.009	5.70±0.10	5.77±0.18	1.363 328±0.000 202
W1	463.544±52.611	0.317±0.050	10.270±0.803	7.508±0.291	5.73±0.13	4.55±0.76	1.337 977±0.000 115
W2	547.411±43.607	0.284±0.013	11.441±0.468	7.844±0.117	5.69±0.12	5.62±0.15	1.337 908±0.000 231
W3	426.589±7.424	0.333±0.027	11.119±0.991	7.952±0.223	5.67±0.14	5.50±0.24	1.337 897±0.000 153
W4	457.911±46.502	0.381±0.025	10.677±0.702	8.112±0.096	5.76±0.05	5.07±0.68	1.337 658±0.000 137
W5	536.700±43.317	0.440±0.036	10.570±0.304	8.266±0.286	5.74±0.11	5.04±0.68	1.338 273±0.000 127
W6	579.289±35.120	0.445±0.022	11.246±0.420	8.255±0.160	5.71±0.10	5.03±0.44	1.338 033±0.000 112
W7	467.378±27.737	0.417±0.015	12.759±0.452	8.736±0.112	5.72±0.13	5.80±0.96	1.338 031±0.000 116
W8	458.522±19.807	0.361±0.011	12.421±0.390	9.113±0.043	5.73±0.06	6.24±0.67	1.338 032±0.000 051
W9	749.756±57.764	0.294±0.042	10.628±0.423	10.273±0.103	5.67±0.07	9.17±0.57	1.342 711±0.000 418
W10	449.089±55.375	0.288±0.021	12.844±0.569	8.393±0.105	5.77±0.04	5.48±0.47	1.338 022±0.000 119
W11	307.533±26.315	0.277±0.017	14.390±0.693	6.463±0.064	5.78±0.06	3.73±0.48	1.336 377±0.000 090
W12	241.489±11.607	0.257±0.026	19.295±0.643	5.553±0.102	5.83±0.04	2.73±0.64	1.335 442±0.000 094

同工艺参数提取液样品适量,室温下,以 pH 计测定样品的 pH 值,结果见表 2。不同工艺参数下,醇提液 pH 值为 5.53~5.87,水提液 pH 值为 5.67~5.83,均呈弱酸性。随着提取温度升高,醇提液 pH 值显著降低,可能与丹皮酚的溶出增加有关;水提液 pH 值波动较小,表明提取温度对其离子组成影响有限。随提取时间延长,醇提液 pH 值显著上升,推测因初期酸性成分快速溶出,后期芍药苷等成分溶出逐渐中和氢离子;水提液 pH 值变化仍不明显,反映提取时间对其离子组成影响较小。随着料液比增大,醇提液 pH 值无显著变化,而水提液 pH 值明显升高,这可能与溶液稀释而导致氢离子浓度降低有关。

2.3.3 工艺参数对固体总量与折光率的影响 取“2.1”项下不同工艺参数的提取液样品,于室温条件下,采用全自动折光仪测定折光率,结果见表 2。固体总量与折光率作为中药中间体关键质量属性,分别反映提取物中成分总量与溶液组成,二者显著相关,常用于评价中间体的纯度与一致性^[15]。随着提取温度升高,醇提液固体总量与折光率呈先升后降,于 150 °C 达到峰值,表明适当升温有利于脂溶性成分溶出,而提取温度过高,则引起热敏成分分解;水提液固体总量在 200 °C 时最高,折光率则持续下降,说明该提取温度下茯苓多糖等大分子溶出增加,但进一步升温会导致其水解^[16]。

随提取时间延长,醇提液固体总量与折光率在 1.5 h 时最高,随后下降,反映适度延长时间有助于极性成分溶出,但过度提取引发成分降解或沉淀;水提液固体总量持续上升,折光率变化不显著,反映亲水性成分随着提取时间延长而不断溶出,但可能伴随着杂质增多。随着料液比增大,醇提液与水提液的固体总量与折光率均逐渐降低。料液比过低,易引入过多杂质,过高则可能导致有效成分溶出不足^[17-18]。

2.4 关键工艺参数对功效物质提取效率的影响

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-Aq C₁₈ 柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相为乙腈-0.2%甲酸水溶液;洗脱梯度:0~3 min, 3%乙腈;3~5 min, 3%~10%乙腈;5~9 min, 10%~15%乙腈;9~13 min, 15%~18%乙腈;13~15 min, 18%~20%乙腈;15~18 min, 20%~23%乙腈;18~22 min, 23%~35%乙腈;22~26 min, 35%~43%乙腈;26~28 min, 43%~95%乙腈;28~30 min, 95%

乙腈;体积流量 0.3 mL/min;柱温 30 °C;进样量 2 μL;检测波长为 254 nm。

2.4.2 供试品溶液的制备 取“2.1”项下不同工艺参数下的样品,醇提液以 50%甲醇稀释,水提液无需稀释;随后对各样品超声处理(功率 250 W、频率 40 kHz) 15 min, 14 000 r/min 离心(离心半径 8.40 cm) 15 min, 过 0.22 μm 微孔滤膜,即得供试品溶液。

2.4.3 对照品溶液的制备 分别称取适量各对照品,加无水甲醇定容于 5 mL 量瓶中,得各单一对照品母液。分别精密吸取适量的没食子酸、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸乙酯、苯甲酸、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、桂皮醛单一对照品母液,制备成各质量浓度分别为 936.96、640.00、1 013.32、1 225.82、1 446.55、1 006.42、3 963.91 μg/mL 的混合对照品溶液 1;分别精密吸取适量苦杏仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、肉桂酸、丹皮酚单一对照品母液,制备成各质量浓度分别为 9 504.24、3 625.78、5 868.34、1 011.71、3 988.01 μg/mL 的混合对照品溶液 2。

2.4.4 精密度试验 取按照“2.4.2”项下方法制备的同一批供试品溶液,在“2.4.1”项色谱条件下连续进样测定 6 次,记录峰面积,计算没食子酸、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸乙酯、苯甲酸、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、桂皮醛、苦杏仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、肉桂酸、丹皮酚峰面积的 RSD 分别为 0.25%、1.30%、0.19%、0.76%、1.00%、0.52%、0.52%、1.19%、0.95%、0.29%、0.66%、1.58%,结果表明该仪器精密度良好。

2.4.5 稳定性试验 取按照“2.4.2”项下方法制备的同一批供试品溶液,分别在制备后 0、2、4、6、8、12 h,在“2.4.1”项色谱条件下进样测定,记录峰面积,计算供试品溶液中没食子酸、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸乙酯、苯甲酸、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、桂皮醛、苦杏仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、肉桂酸、丹皮酚峰面积的 RSD 分别为 0.30%、1.73%、0.19%、0.74%、1.41%、1.07%、0.65%、0.78%、1.06%、0.29%、0.74%、1.46%,结果表明该供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.4.6 重复性试验 按照“2.4.2”项下方法分别平行制备 6 份供试品溶液,在“2.4.1”项色谱条件下依次进样分析,记录峰面积,计算没食子酸、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸乙酯、苯甲酸、

1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、桂皮醛、苦杏仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、肉桂酸、丹皮酚质量分数的RSD分别为0.17%、0.53%、0.27%、0.32%、1.61%、0.36%、0.22%、0.20%、0.26%、0.18%、0.21%、0.41%，结果表明该方法重复性良好。

2.4.7 加样回收率试验 精密量取功效物质含量已测知的样品6份，分别加入等量的与已知供试品溶液中各成分质量浓度相当的混合对照品溶液，按照“2.4.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.4.1”项下色谱条件进行测定，没食子酸、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸乙酯、苯甲酸、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、桂皮醛、苦杏仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、肉桂酸、丹皮酚的平均加样回收率分别为99.77%、102.33%、101.14%、100.97%、101.71%、101.19%、98.45%、101.41%、99.25%、99.38%、97.17%、100.37%，RSD分别为3.78%、2.42%、3.06%、2.13%、1.83%、2.99%、2.60%、3.14%、

3.21%、2.94%、1.77%、3.52%。

2.4.8 线性关系及灵敏度考察 取“2.4.3”项下对照品溶液适量，用甲醇逐级稀释，按照“2.4.1”项下色谱条件进样，测定各对照品在254 nm下的峰面积，以各对照品峰面积积分值为纵坐标(Y)，各对照品质量浓度为横坐标(X)，用最小二乘法进行线性回归，得到各成分回归方程及线性范围，绘制标准曲线，并计算检出限与定量限，结果见表3。

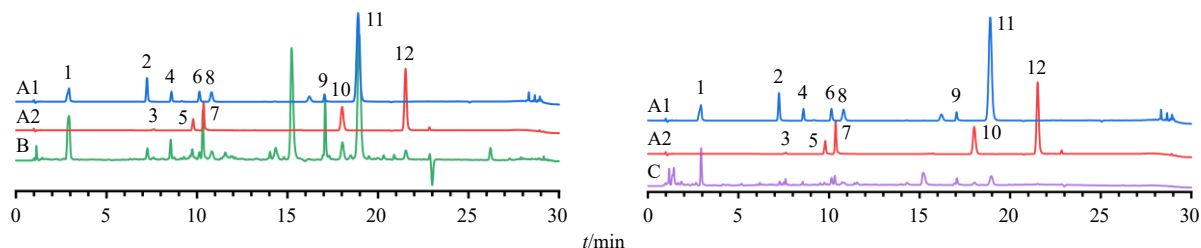
2.4.9 样品含量测定 取不同工艺参数下的醇提液和水提液，按照“2.4.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.4.1”项下色谱条件进样分析，按照“2.4.8”项下线性回归方程计算各功效物质的含量。混合对照品溶液、醇提液供试品溶液、水提液供试品溶液的典型HPLC图见图1。

2.4.10 工艺参数对功效物质提取效率的影响 记录不同工艺参数的提取液样品中没食子酸、4-羟基苯甲酸、苦杏仁苷、氧化芍药苷、芍药内酯苷、没

表3 各功效物质的线性关系、检出限和定量限

Table 3 Linear relationships, detection limits, and quantitation limits of various effective components

成分	回归方程	r	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	检出限/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	定量限/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
没食子酸	$Y=10.655 X+4.813 9$	0.999 8	0.15~93.70	0.027	0.092
4-羟基苯甲酸	$Y=39.231 X+2.485 5$	1.000 0	0.05~32.00	0.004	0.013
氧化芍药苷	$Y=0.162 4 X+0.200 9$	1.000 0	0.08~50.67	0.016	0.053
没食子酸乙酯	$Y=10.030 X+1.089 9$	1.000 0	0.10~61.29	0.029	0.098
苯甲酸	$Y=0.870 X+1.341 4$	1.000 0	0.05~28.93	0.011	0.036
1,2,3,4,6- <i>O</i> -五没食子酰葡萄糖	$Y=8.679 3 X+3.372 5$	0.999 6	0.16~100.64	0.045	0.151
桂皮醛	$Y=0.965 4 X+3.844 7$	0.999 9	0.38~1 189.17	0.073	0.244
苦杏仁苷	$Y=5.679 8 X+0.661 6$	1.000 0	0.76~475.21	0.194	0.647
芍药内酯苷	$Y=3.739 6 X+0.345 1$	0.999 7	1.16~725.16	0.102	0.340
芍药苷	$Y=21.770 X+1.159 7$	1.000 0	0.47~1 467.09	0.087	0.289
肉桂酸	$Y=7.913 7 X+14.674$	1.000 0	0.16~101.17	0.006	0.020
丹皮酚	$Y=5.891 9 X+3.457 6$	0.996 5	0.06~39.88	0.017	0.057



1-没食子酸；2-4-羟基苯甲酸；3-苦杏仁苷；4-氧化芍药苷；5-芍药内酯苷；6-没食子酸乙酯；7-芍药苷；8-苯甲酸；9-1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖；10-肉桂酸；11-桂皮醛；12-丹皮酚。

1-gallic acid; 2-4-hydroxybenzoic acid; 3-amygdalin; 4-oxypaeoniflorin; 5-albiflorin; 6-ethyl gallate; 7-paeoniflorin; 8-benzoic acid; 9-1,2,3,4,6-*O*-pentagalloylglucose; 10-cinnamic acid; 11-cinnamaldehyde; 12-paeonol.

图1 混合对照品溶液1、2 (A1, A2) 及GFC醇提液供试品溶液(B)、水提液供试品溶液(C)的HPLC图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances solution 1, 2 (A1, A2) and alcohol extract test solution (B), water extract test solution (C) of GFC

食子酸乙酯、芍药苷、苯甲酸、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、肉桂酸、桂皮醛、丹皮酚的峰面积,并计算其含量,结果见表 4。

在醇提工艺中,多数功效成分含量随着提取温度升高呈先增后减趋势,于 150~200 °C 达到峰值。其中,芍药苷等成分在 150 °C 时提取量较高;酚酸

表 4 不同工艺参数下 GFC 提取工序中间体 12 个功效物质的含量测定结果

Table 4 Determination results of 12 effective components of intermediates in extraction process of GFC in different process parameters

样品 编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)											
	没食子酸	4-羟基苯甲酸	苦杏仁苷	氧化芍药苷	芍药内酯苷	没食子酸乙酯	芍药苷	苯甲酸	1,2,3,4,6- <i>O</i> -五没食子酰葡萄糖	肉桂酸	桂皮醛	丹皮酚
E1	0.947±0.022	0.036±0.001	1.696±0.027	0.225±0.008	0.961±0.027	0.076±0.008	5.865±0.189	0.362±0.023	2.184±0.081	0.180±0.007	4.160±0.039	0.288±0.030
E2	0.962±0.011	0.037±0.000	1.795±0.076	0.228±0.002	1.005±0.069	0.089±0.003	5.968±0.098	0.363±0.006	2.123±0.283	0.185±0.005	4.369±0.137	0.285±0.013
E3	0.880±0.004	0.034±0.001	1.769±0.033	0.205±0.000	1.014±0.117	0.088±0.002	5.417±0.045	0.334±0.008	2.162±0.094	0.164±0.003	3.868±0.038	0.259±0.010
E4	0.544±0.008	0.020±0.001	2.163±0.391	0.125±0.001	0.989±0.046	0.076±0.004	5.580±0.103	0.337±0.005	1.629±0.044	0.185±0.003	4.357±0.057	0.344±0.008
E5	0.935±0.012	0.036±0.001	1.208±0.092	0.224±0.002	0.917±0.007	0.058±0.003	5.691±0.018	0.336±0.006	2.045±0.034	0.181±0.001	4.396±0.070	0.269±0.001
E6	0.957±0.025	0.037±0.001	1.488±0.146	0.228±0.004	0.906±0.022	0.072±0.009	5.879±0.184	0.348±0.005	2.211±0.098	0.184±0.002	4.422±0.093	0.287±0.013
E7	0.583±0.062	0.020±0.001	3.076±0.177	0.131±0.010	1.024±0.051	0.112±0.012	5.614±0.008	0.348±0.019	1.817±0.045	0.179±0.003	4.254±0.070	0.340±0.001
E8	0.562±0.014	0.021±0.000	2.692±0.435	0.128±0.005	1.074±0.051	0.099±0.002	5.755±0.181	0.350±0.007	1.805±0.059	0.185±0.005	4.413±0.118	0.349±0.008
E9	0.465±0.001	0.017±0.000	2.697±0.023	0.110±0.001	0.947±0.029	0.087±0.005	4.887±0.053	0.300±0.017	1.631±0.022	0.158±0.003	3.467±0.079	0.295±0.009
E10	0.345±0.004	0.013±0.000	1.168±0.038	0.080±0.002	0.738±0.064	0.050±0.003	3.605±0.050	0.211±0.001	1.055±0.013	0.120±0.002	2.914±0.019	0.229±0.005
E11	0.871±0.020	0.033±0.001	1.511±0.162	0.203±0.005	1.097±0.103	0.080±0.006	5.952±0.119	0.351±0.009	1.873±0.108	0.183±0.004	4.619±0.105	0.156±0.010
E12	0.901±0.021	0.033±0.002	1.466±0.109	0.207±0.005	1.051±0.130	0.082±0.007	6.072±0.120	0.364±0.012	1.822±0.040	0.186±0.001	4.757±0.065	0.151±0.005
W1	0.158±0.015	0.004±0.000	1.372±0.052	0.009±0.001	0.088±0.005	0.030±0.002	0.395±0.008	0.006±0.002	0.078±0.006	0.011±0.000	0.123±0.007	0.015±0.007
W2	0.158±0.002	0.004±0.000	1.372±0.029	0.009±0.000	0.088±0.001	0.030±0.001	0.395±0.006	0.006±0.002	0.078±0.008	0.011±0.000	0.123±0.005	0.015±0.001
W3	0.162±0.005	0.004±0.000	1.383±0.027	0.009±0.001	0.088±0.007	0.032±0.001	0.401±0.027	0.003±0.001	0.062±0.003	0.012±0.001	0.119±0.009	0.022±0.002
W4	0.157±0.007	0.003±0.000	1.337±0.019	0.009±0.000	0.085±0.007	0.030±0.001	0.397±0.018	0.003±0.000	0.039±0.011	0.012±0.000	0.120±0.002	0.021±0.002
W5	0.204±0.020	0.005±0.001	1.509±0.101	0.013±0.001	0.113±0.009	0.042±0.008	0.525±0.043	0.009±0.002	0.107±0.070	0.014±0.001	0.158±0.017	0.010±0.003
W6	0.174±0.006	0.004±0.000	1.365±0.023	0.011±0.000	0.086±0.007	0.032±0.004	0.376±0.020	0.007±0.001	0.060±0.027	0.012±0.000	0.125±0.010	0.007±0.001
W7	0.222±0.011	0.005±0.000	1.799±0.107	0.012±0.001	0.109±0.005	0.041±0.003	0.468±0.029	0.008±0.001	0.132±0.036	0.013±0.001	0.124±0.006	0.008±0.000
W8	0.238±0.038	0.005±0.001	1.913±0.256	0.013±0.003	0.114±0.023	0.046±0.011	0.501±0.099	0.040±0.060	0.096±0.060	0.014±0.003	0.121±0.026	0.008±0.002
W9	0.108±0.001	0.003±0.000	1.137±0.003	0.008±0.000	0.077±0.001	0.034±0.000	0.365±0.014	0.003±0.001	0.201±0.013	0.010±0.000	0.112±0.004	0.021±0.002
W10	0.158±0.002	0.004±0.000	1.409±0.032	0.010±0.000	0.089±0.003	0.032±0.001	0.417±0.012	0.002±0.002	0.073±0.029	0.013±0.001	0.125±0.012	0.015±0.012
W11	0.189±0.001	0.004±0.000	1.495±0.008	0.009±0.001	0.091±0.009	0.033±0.001	0.411±0.029	0.006±0.002	0.064±0.013	0.013±0.001	0.142±0.016	0.026±0.005
W12	0.218±0.005	0.004±0.000	1.572±0.041	0.009±0.000	0.094±0.008	0.029±0.002	0.414±0.023	0.005±0.002	0.023±0.035	0.013±0.000	0.149±0.008	0.022±0.001

类成分(如没食子酸与 4-羟基苯甲酸)在 150 °C 时溶出最佳,而桂皮醛、丹皮酚、肉桂酸等成分在 100~200 °C 显著降解,250 °C 时又显著升高。水提工艺中,多数成分在 200~250 °C 时提取量较高,超过 250 °C 后部分成分提取量开始下降。水溶性苷类成分在 200~250 °C 时提取量较高,丹皮酚在 250~300 °C 时仍保持较高水平,酚酸类成分则以 250 °C 为最优。综上,醇提温度建议不高于 200 °C,水提温度以 200~250 °C 为宜。

对于提取时间,醇提液中大部分成分提取量在 1.5 h 时达到峰值,进一步延长提取时间将导致部分成分降解。芍药苷与氧化芍药苷在 1.5 h 时提取量

较高,而 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖提取量在 2.0 h 后下降,可能与氧化或聚合有关^[9]。水提液中多数成分在 1.5~2.0 h 时提取量较高,氧化芍药苷与芍药内酯苷提取量在 2.0 h 达到最大值。建议醇提时间控制在 1.5 h,水提时间以 1.5~2.0 h 为宜。

随着料液比提高,醇提液中多数成分提取量呈先降后升趋势,在 1:6~1:8 时达到最高。桂皮醛在 1:2~1:4 时提取量较低,1:6~1:8 时显著提高;芍药苷等极性成分在 1:8 时提取量仍维持在较高水平,显示其溶出对溶剂体积依赖较强。水提液中,各成分的提取量总体随着料液比升高而增加,在 1:6~1:8 时多数成分达峰值;而 1,2,3,4,6-

O-五没食子酰葡萄糖提取量随着料液比升高而减小, 桂皮醛等脂溶性成分提取量受料液比影响较小。醇提与水提的适宜料液比均为 1:6~1:8。

2.5 工艺因素对物性参数与功效物质的影响

2.5.1 参数编号 为便于分析, 对物性参数与功效物质含量进行编号: P1-粒径、P2-PDI、P3- ζ 电位、P4-电导率、P5-pH 值、P6-固体总量、P7-折光率; C1-没食子酸、C2-4-羟基苯甲酸、C3-苦杏仁苷、C4-氧化芍药苷、C5-芍药内酯苷、C6-没食子酸乙酯、C7-芍药苷、C8-苯甲酸、C9-1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、C10-肉桂酸、C11-桂皮醛、C12-丹皮酚。

2.5.2 OPLS-DA 为探究不同工艺参数对 GFC 提取液物性参数与功效成分提取量的影响, 本研究采用 OPLS-DA 方法构建多变量解析模型。如图 2、3 所示, 不同工艺条件下的醇提液与水提液模型, 均表现出良好的解释与预测能力: 醇提液模型的 R^2_X 、 R^2_Y 和 Q^2 分别达 0.934~0.997、0.958~0.983 和

0.611~0.686; 水提液模型相应参数 R^2_X 、 R^2_Y 和 Q^2 分别为 0.993~0.996、0.939~0.961 和 0.593~0.684, 所有 Q^2 值均高于 0.55, 表明模型可靠。置换检验结果显示, 所有模型 R^2 均大于 0, Q^2 均小于 0, 证实无过拟合现象, 可用于后续分析。模型分析结果表明, 部分工艺参数组合下样品间离散度较低, 如醇提液在提取温度为 100 °C 与 150 °C、提取时间为 1.0 h 与 1.5 h、料液比为 1:6 与 1:8 时; 而其他参数变化则对物性参数与功效物质含量产生不同程度影响。

为进一步分析不同工艺参数对提取液的物性参数与功效物质提取量的影响, 本研究进行了变量投影重要性 (variable importance in projection, VIP) 分析。VIP 值可反映各物性参数和功效物质对模型分类的贡献程度, 衡量各组分对样本分类判别的影响强度和解释能力, VIP 值越大其贡献率越大, 通常将 VIP>1 作为筛选差异物质的标准。由图 2、3

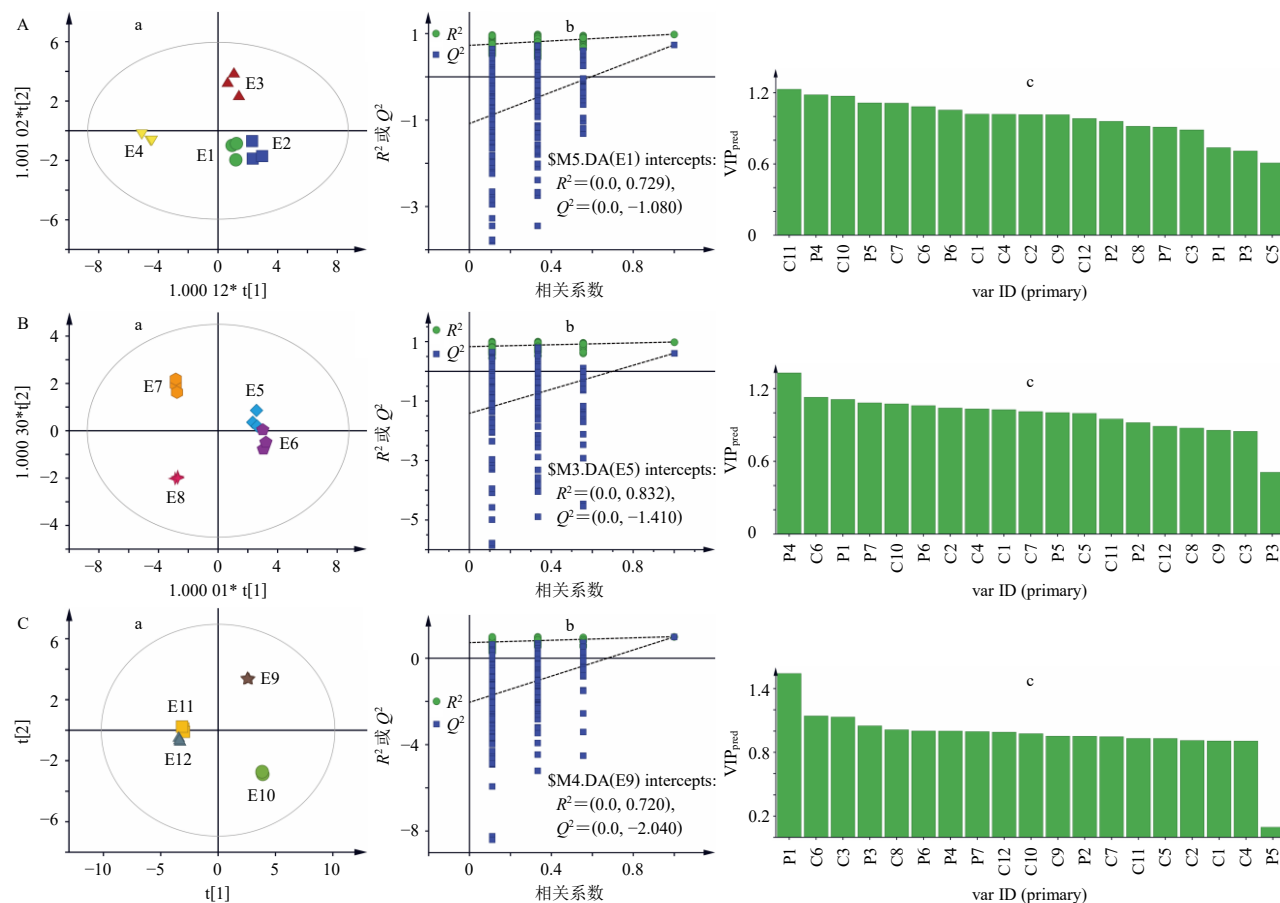


图 2 不同提取温度 (A)、提取时间 (B) 和料液比 (C) 参数下 GFC 醇提液的物性参数和功效物质含量的 OPLS-DA 得分图 (a)、200 次置换检验结果 (b) 和 VIP 图 (c)

Fig. 2 OPLS-DA score plot (a), 200 displacement test results (b), and VIP plot (c) of physical properties and contents of functional substances in alcohol extracts of GFC with different extraction temperatures (A), extraction time (B) and solid-liquid ratios (C)

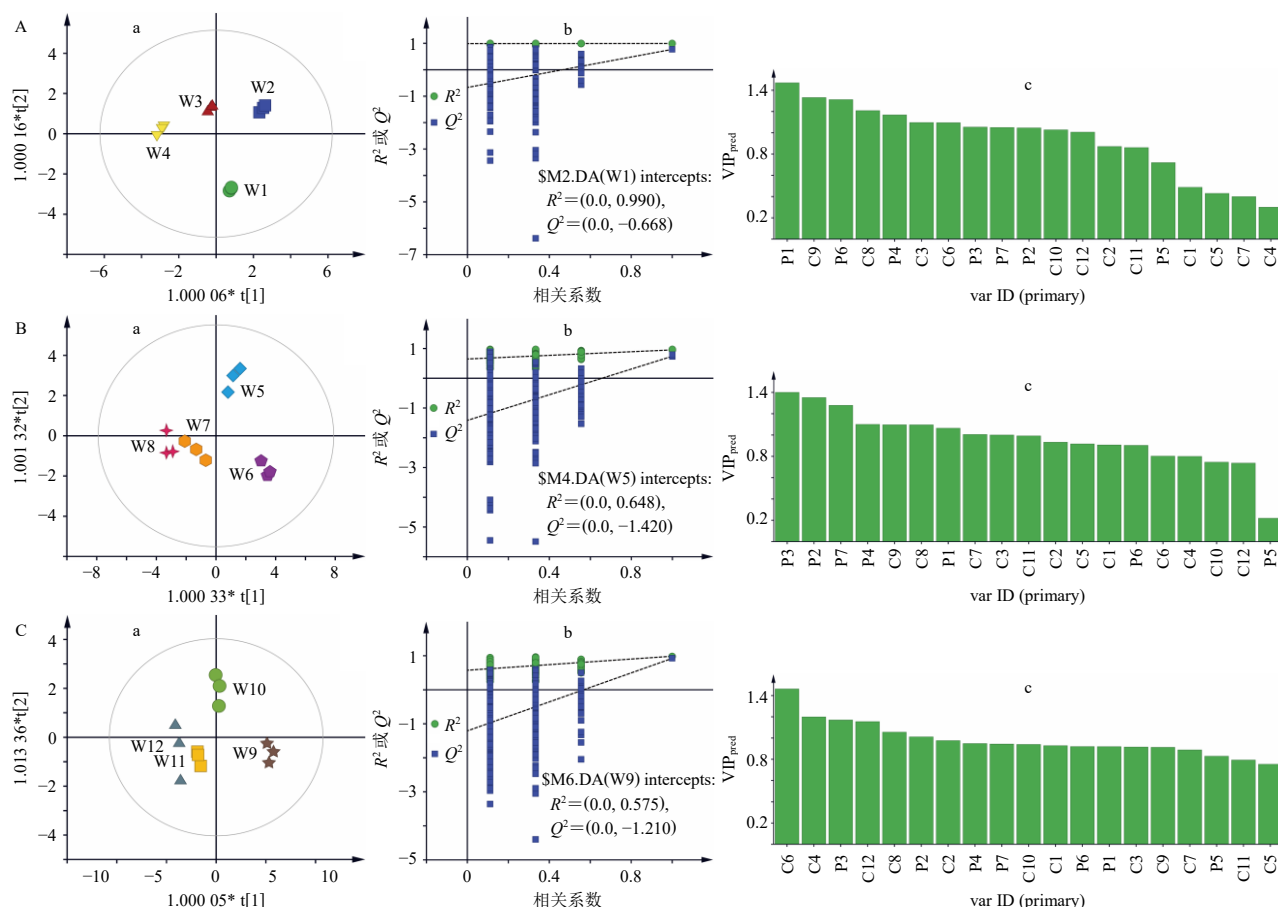


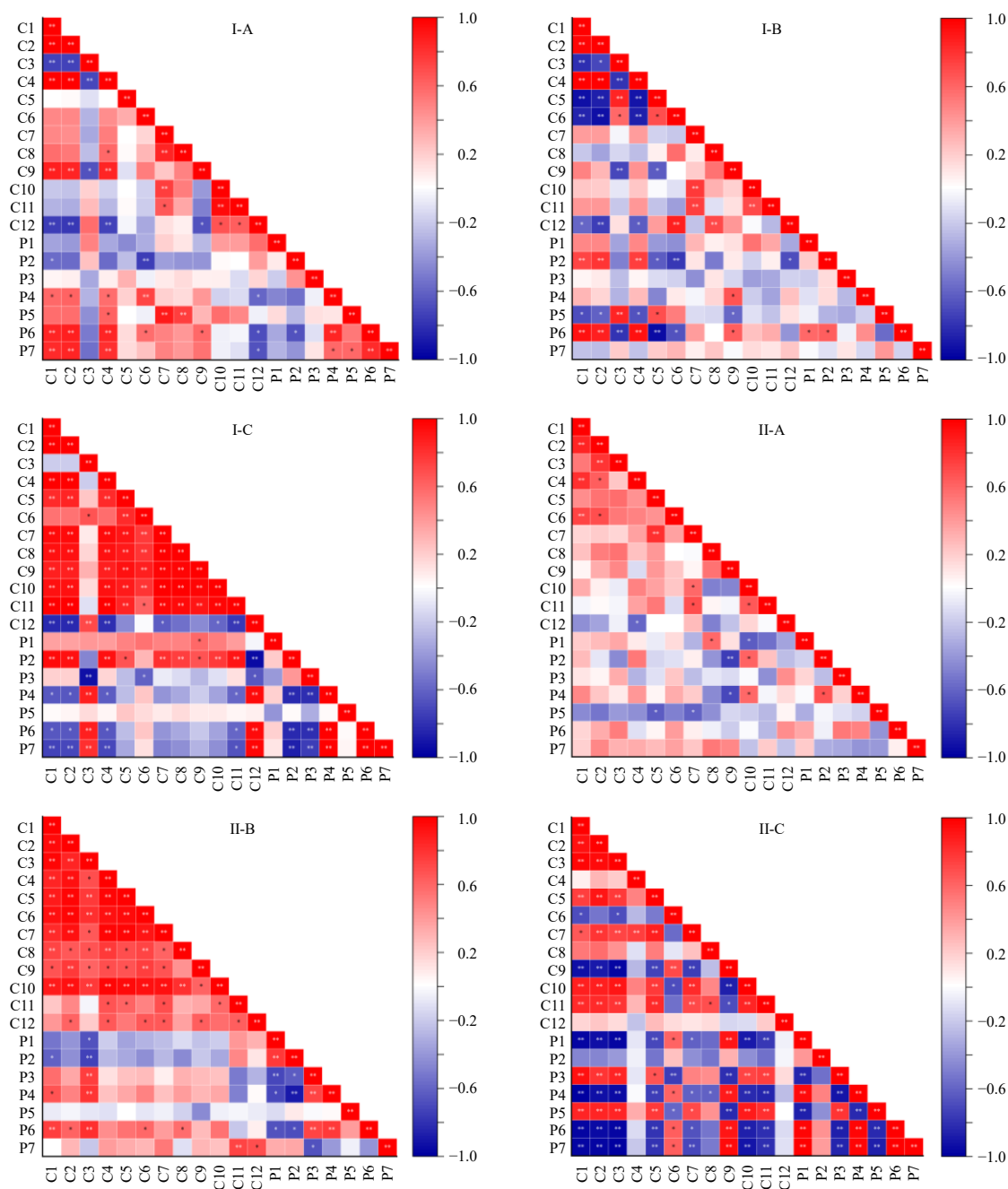
图 3 不同提取温度 (A)、提取时间 (B) 和料液比 (C) 参数下 GFC 水提液的物性参数和功效物质含量的 OPLS-DA 得分图 (a)、200 次置换检验结果 (b) 和 VIP 图 (c)

Fig. 3 OPLS-DA score plot (a), 200 displacement test results (b), and VIP plot (c) of physical properties and contents of functional substances in aqueous extracts of GFC with different extraction temperatures (A), extraction time (B) and solid-liquid ratios (C)

可知, 在醇提液中, 提取温度参数下的显著变量包括桂皮醛、电导率、肉桂酸、pH 值、芍药苷、没食子酸乙酯、固体总量、没食子酸、氧化芍药苷、4-羟基苯甲酸和 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖; 提取时间参数下的显著变量包括电导率、没食子酸乙酯、粒径、折光率、肉桂酸、固体总量、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸、芍药苷、pH 值和芍药内酯苷; 料液比参数下的显著变量包括粒径、没食子酸乙酯、苦杏仁苷、 ζ 电位、苯甲酸、固体总量、电导率和折光率。在水提液中, 提取温度参数下的显著变量包括粒径、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、固体总量、苯甲酸、电导率、苦杏仁苷、没食子酸乙酯、 ζ 电位、折光率、PDI、肉桂酸和丹皮酚; 提取时间参数下的显著变量包括 ζ 电位、PDI、折光率、电导率、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、苯甲酸、粒径、芍药苷、苦杏仁苷和桂皮醛; 料液比参数下

的显著变量包括没食子酸乙酯、氧化芍药苷、 ζ 电位、丹皮酚、苯甲酸和 PDI。

2.5.3 Pearson 相关系数 为进一步明确 GFC 提取工艺中物性参数与功效成分的关联性, 本研究通过 Pearson 相关性分析重点考察了对 OPLS-DA 模型贡献显著的变量间关系, 结果见图 4。在不同提取温度下, 醇提液电导率与没食子酸、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷及没食子酸乙酯的提取量呈显著正相关; 固体总量则与上述 4 种成分及 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖的提取量显著正相关。在不同提取时间下, 醇提液电导率与 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖的提取量显著正相关; pH 值与芍药内酯苷的提取量正相关, 而与没食子酸、4-羟基苯甲酸及氧化芍药苷的提取量负相关; 固体总量与没食子酸等成分的提取量正相关, 与芍药内酯苷和没食子酸乙酯的提取量负相关。在料液比参数中, 醇提液粒径与



*, **分别表示各指标在 0.05、0.01 水平下显著相关。

* and ** indicate that the indicators are significantly correlated at the level of 0.05 and 0.01 respectively.

图 4 不同提取温度 (A)、提取时间 (B) 和料液比 (C) 参数下 GFC 醇提液 (I) 和水提液 (II) 的提取工序中间体物性参数和功效物质相关系数分析

Fig. 4 Correlation coefficient analysis of physical properties and chemical composition of intermediates in extraction process of GFC alcohol extracts (I) and aqueous extracts (II) with different extraction temperatures (A), extraction time (B) and solid-liquid ratios (C)

1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖的提取量正相关; ζ 电位与苦杏仁苷及没食子酸乙酯的提取量负相关; 电导率及固体总量均与苦杏仁苷的提取量正相关。

不同温度参数下水提液的粒径与苯甲酸的提取量正相关, 与肉桂酸的提取量负相关; PDI 和电

导率与肉桂酸的提取量正相关, 与 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖的提取量负相关。不同时间参数下水提液的粒径和 PDI 与苦杏仁苷的提取量负相关, ζ 电位和电导率与其正相关; 折光率与桂皮醛的提取量正相关。料液比参数中水提液的 ζ 电位与没食子

酸乙酯的提取量呈显著负相关。上述结果系统揭示了不同提取条件下, 物性参数与功效物质间的稳定关联模式, 为建立基于关键物性指标的质量预测模型与“量-质”传递规律研究提供了可靠依据。

2.5.4 灰色关联度 基于文献方法^[20], 采用灰色关联度分析, 以物性参数为参考序列、功效物质为比

较序列, 分辨系数 ρ 取 0.5, 评估功效物质对物性参数的贡献度, 并筛选对 OPLS-DA 模型具有高贡献度的物性参数与功效物质进行分析。分析结果(表 5)表明, 在醇提工艺中, 不同提取温度条件下, 电导率与芍药苷的提取量关联紧密, 固体总量则与芍药苷、肉桂酸及桂皮醛的提取量均呈现较强关联;

表 5 不同工艺参数下 GFC 醇提液的物性参数与功效物质含量灰色关联度分析

Table 5 Grey correlation analysis of physical property parameters and chemical component content of GFC ethanolic extract with different process parameters

提取因素	参考序列	功效物质	关联度	参考序列	功效物质	关联度	参考序列	功效物质	关联度	参考序列	功效物质	关联度
提取温度	P4	C8	0.850 7	P6	C7	0.849 4						
		C7	0.841 0		C10	0.842 1						
		C5	0.823 2		C11	0.840 0						
		C11	0.812 9		C8	0.833 1						
		C10	0.806 6		C5	0.815 6						
		C3	0.745 2		C6	0.748 4						
		C6	0.714 4		C3	0.700 4						
		C12	0.689 2		C12	0.681 3						
		C9	0.6237		C9	0.6800						
		C1	0.541 9		C1	0.606 6						
		C4	0.537 0		C4	0.601 9						
		C2	0.523 6		C2	0.585 9						
提取时间	P4	C7	0.940 6	P5	C7	0.935 4	P6	C10	0.932 6			
		C10	0.936 4		C10	0.931 4		C11	0.928 2			
		C11	0.934 1		C11	0.927 5		C7	0.917 8			
		C8	0.925 8		C8	0.921 9		C8	0.917 6			
		C5	0.833 8		C5	0.835 2		C5	0.810 9			
		C9	0.794 7		C9	0.794 3		C9	0.784 5			
		C12	0.729 1		C12	0.729 9		C12	0.729 2			
		C6	0.601 8		C6	0.603 4		C6	0.587 6			
		C1	0.578 4		C1	0.580 0		C1	0.563 6			
		C4	0.552 5		C4	0.554 1		C4	0.537 7			
		C2	0.534 9		C2	0.536 5		C2	0.520 2			
		C3	0.491 6		C3	0.493 7		C3	0.469 6			
料液比	P1	C10	0.734 7	P3	C3	0.658 9	P4	C3	0.639 6	P6	C3	0.674 3
		C9	0.727 4		C12	0.640 2		C2	0.635 2		C2	0.672 1
		C7	0.723 9		C9	0.620 5		C1	0.634 1		C1	0.671 3
		C8	0.715 9		C6	0.619 2		C4	0.632 9		C4	0.670 3
		C6	0.710 6		C1	0.616 4		C12	0.617 8		C12	0.657 3
		C11	0.700 0		C2	0.615 6		C11	0.601 7		C9	0.644 1
		C5	0.661 9		C8	0.613 5		C9	0.601 7		C11	0.644 0
		C12	0.566 7		C4	0.611 5		C6	0.601 6		C6	0.644 0
		C4	0.499 0		C7	0.610 4		C8	0.601 2		C8	0.643 7
		C1	0.495 0		C11	0.607 4		C7	0.600 9		C7	0.643 4
		C2	0.493 8		C5	0.598 7		C5	0.598 9		C5	0.641 6
		C3	0.474 9		C10	0.598 0		C10	0.597 8		C10	0.640 7

献度物性参数与功效成分的 Pearson 相关与灰色关联度分析,本研究筛选出醇提工序中与料液比显著相关的物性参数组合(ζ 电位、电导率、固体总量)及其关联成分苦杏仁苷,以及水提工序中与温度显著相关的物性参数(粒径、电导率)及其关联成分肉桂酸。为进一步量化上述参数间的内在关系并建立预测模型,分别构建了线性回归方程。由表 7、8 可知,不同料液比下醇提工序中 ζ 电位、电导率及

固体总量与苦杏仁苷的提取量的拟合方程 R^2 均大于 0.7,表明模型拟合良好,上述物性参数可作为苦杏仁苷含量的有效预测指标。相比之下,水提工序中粒径、电导率与肉桂酸的提取量的回归模型拟合度较低,预测能力有限。

3 讨论

本研究通过系统解析 GFC 提取过程中“工艺参数-物性参数-功效物质”的内在联系,揭示了中药复

表 7 不同料液比参数下 GFC 醇提液的 ζ 电位、电导率、固体总量和苦杏仁苷含量的回归方程

Table 7 Regression equations of ζ potential, conductivity, total solid content and amygdalin content of alcohol extract of GFC under different solid-liquid ratio parameters

因素	模型	非标准化系数 B	标准误差	标准系数 β	t 值	P 值	回归方程	R	R^2	调整后 R^2	标准估计的误差
料液比	常量	1 678.43	132.83		12.64	0.00	$Y=1\,678.43\,X-244.07$	0.920	0.847	0.832	106.80
	P3	-244.07	32.80	-0.92	-7.44	0.00					
	常量	278.50	90.53		3.08	0.01	$Y=514.76\,X-226.40$	0.863	0.744	0.719	138.09
	P4	5 357.20	993.06	0.83	5.40	0.00					
	常量	329.38	82.25		4.00	0.00	$Y=329.38\,X+32.53$	0.862	0.744	0.718	138.20
	P6	32.53	6.04	0.86	5.39	0.00					

表 8 不同温度参数下 GFC 水提液的粒径、电导率和肉桂酸含量的回归方程

Table 8 Regression equations of particle size, conductivity and cinnamic acid content of aqueous extract of GFC under different temperature parameters

因素	模型	非标准化系数 B	标准误差	标准系数 β	t 值	P 值	回归方程	R	R^2	调整后 R^2	标准估计的误差
提取温度	常量	6.13	0.49		12.54	0.00	$Y=6.13\,X$	0.638	0.408	0.348	0.21
	P1	-0.00	0.00	-0.64	-2.62	0.03					
	常量	0.63	1.81		0.35	0.73	$Y=0.63\,X+5.37$	0.594	0.352	0.288	0.22
	P4	5.37	2.30	0.59	2.33	0.04					

杂体系的“量-质”传递规律。与已有研究相比^[21],本工作的创新之处在于建立了物性参数与多成分含量之间的量化关联模型,为中药生产过程的质量控制提供了新思路。

物性参数的变化规律揭示了成分溶出及其存在状态的内在机制。电导率等物性参数的动态变化反映了提取过程中成分溶出与降解的复杂平衡,而 ζ 电位等参数的变化则体现了体系稳定性的调控规律。这些发现为将物性参数作为过程分析技术工具提供理论依据,相比于传统的单一化学成分监控^[22],更能全面反映体系的整体质量属性。不同类别化学成分对工艺参数的差异化响应揭示了其各自的热稳定性与溶出动力学特征。

苯丙素类成分的热敏特性与其结构特征密切相关^[23-24],而鞣质类成分的时变规律则反映了其在热溶液中的转化过程。这些发现不仅深化了对成分行为规律的认识,更重要的是为针对性优化特定成

分的提取工艺提供了分子层面的理论指导,同时也为建立基于物性参数的过程质量控制策略奠定了坚实基础。

本研究建立的“物性-化学”关联模型在不同体系中表现出差异性预测能力。醇提体系中较强的相关性,反映了该体系相对简单的溶出机制;而水提体系的复杂胶体特性则降低了模型的预测精度。这一对比恰恰说明了中药提取体系的复杂性,提示未来研究需要结合更多的界面化学参数,以构建更完善的质量预测体系。基于本研究发现的物性参数与关键质量属性间的内在联系,建议在产业转化中采取分步实施策略,即首先在现有设备上验证关键物性参数的在线监测可行性,进而建立基于机器学习的动态调控模型。同时,需要系统研究不同药材基原和批次对物性参数的影响规律,建立具有足够弹性的质量控制空间,最终实现从“参数控制”到“状态控制”的产业升级。

综上,本研究发现工艺因素不仅对物性参数与功效物质具有复杂的调控作用,更通过溶液微环境介导两者之间的动态耦合。这一研究不仅为GFC的工艺优化提供了具体方案,也为中药制药过程的“量-质”传递规律研究提供了新视角,更为中药复方制剂的质量控制从“经验驱动”向“数据驱动”转变提供了参考。未来,本研究团队将会对其他生产工序工艺参数下的样品物性参数和功效物质关联性进行解析,为制药过程“物性-化学”双指标质控提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 梅佳华, 查学志, 柯瑾, 等. 基于 AHP-熵权法及化学计量学的虎力散提取工艺研究 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4643-4653.
- [2] 王清勇, 韩伟, 安海, 等. 不同提取工艺的丹参制剂对气滞血瘀模型大鼠的药理作用影响分析 [J]. 贵州医药, 2025, 49(4): 516-525.
- [3] 陈勇, 陈明, 王钧, 等. 基于灰色关联分析法辨识中药生产过程关键工艺参数 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 582-587.
- [4] 白波, 徐明月. 中药提取工艺技术分析 [J]. 黑龙江科技信息, 2012(19): 76.
- [5] 徐小彬. 中药提取工艺优化及有效成分评价 [J]. 化工设计通讯, 2023, 49(12): 214-216.
- [6] 仲云熙, 孙建国, 王广基. 桂枝茯苓胶囊药理作用与临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3115-3120.
- [7] 金彬, 胡桂洲, 任国庆, 等. 基于细胞代谢组学技术探讨桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的作用机制 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(5): 1103-1113.
- [8] 王正宽, 刘圆, 石晓滕, 等. 动态循环提取法优化桂枝茯苓胶囊的提取终点研究 [J]. 中药材, 2017, 40(7): 1675-1678.
- [9] 李蒙恩, 马彦江, 陈天朝, 等. 黄芩不同炮制品饮片与汤剂物性参数及化学成分含量的相关性分析 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(4): 869-872.
- [10] 单东杰, 罗秀明, 常艳丽, 等. 基于化学计量学研究莪术-三棱药对水煎液物理参数与化学成分的相关性 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5363-5378.
- [11] 孙飞, 詹书怡, 郭宁, 等. 基于多模块偏最小二乘的中药制药过程系统建模研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3270-3278.
- [12] 邵玉琴, 舒靖能. 电磁流量计在制药生产过程控制中的应用研究 [J]. 中国高新技术企业, 2015, (12): 50-51.
- [13] 刘杰. 红茶中微纳米胶粒对茶汤滋味影响的探索性研究 [D]. 杭州: 浙江工商大学, 2017.
- [14] 黄浩洲, 姜红, 林俊芝, 等. 非均相液体制剂沉降稳定性的预测方法研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2017, 52(16): 1381-1386.
- [15] 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.
- [16] 陈莉. 茯苓多糖提取工艺的优化及开发利用研究 [D]. 贵阳: 贵州大学, 2007.
- [17] 刘坤, 张婉月, 李会宣, 等. 树舌灵芝多酚提取工艺优化、成分分析及抗氧化活性研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(10): 1787-1796.
- [18] 王珍娜姆, 庞道然, 吴丽丹, 等. 凌霄花醇提取物制备工艺优化及其抗氧化、美白活性评价 [J]. 中成药, 2025, 47(8): 2710-2715.
- [19] Zhu Y W, Ma W Z, Zhang T Y, *et al.* Green extraction of polyphenol compound from walnut green husk by microwave-assisted choline chloride-based deep eutectic solvents: Identification, kinetic, comparison and bioactivity [J]. *Food Chem*, 2025, 492(Pt 2): 145438.
- [20] 于萍, 李克. 使用 Microsoft Excel 进行数据的灰关联分析 [J]. 微型电脑应用, 2011, 27(3): 29-30.
- [21] Zhang Z W, Chen L K, Li X, *et al.* A quality control system of Chinese medicine preparation based on fingerprint identification technology, chemometrics and network pharmacology, using the Yixinshu Capsule as an example [J]. *Talanta*, 2025, 292: 128015.
- [22] Tittipina N K, Katragunta K, Avula B, *et al.* Strategy for the quality control of herbal preparations made of *Sarcocephalus latifolius*: Development and validation of a UHPLC-PDA method for quantification of angustoline and strictosamide and chemical profiling using LC-QToF [J]. *Phytochem Anal*, 2023, 34(1): 105-126.
- [23] Li L, Wang N, Fan X L, *et al.* A preparation technology of volatile components in Linggui Zhugan Decoction based on the transfer of cinnamaldehyde and its anti-gastric ulcer effect [J]. *Saudi Pharm J*, 2023, 31(12): 101833.
- [24] Adki K M, Kulkarni Y A. Chemistry, pharmacokinetics, pharmacology and recent novel drug delivery systems of paeonol [J]. *Life Sci*, 2020, 250: 117544.

[责任编辑 郑礼胜]