

• 药剂与工艺 •

基于质量源于设计理念和层级分析法-熵权法优化经典名方地黄饮子挥发油提取与包合工艺

王旭龙^{1,2}, 景彩芳^{1,2}, 辛彦利^{1,2}, 刘艳^{1,2}, 李钦青^{1,2*}, 贺文彬^{1,2*}, 张俊龙^{1,2}

1. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619

2. 山西中医药大学 气血稳态系统调控山西省重点实验室 国家分子中医药学国际联合研究中心, 山西 晋中 030619

摘要: 目的 基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念和层级分析法 (analytical hierarchy process, AHP)-熵权法优化经典名方地黄饮子挥发油的提取与 β -环糊精 (β -cyclodextrin, β -CD) 包合工艺。方法 运用失效模式与效应分析对挥发油提取过程进行风险辨识, 确定加热时间、料液比及浸泡时间为关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs), 以桂皮醛含量、 β -细辛醚含量及挥发油提取率为关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs)。在单因素试验基础上, 采用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 进行工艺优化, 结合 AHP-熵权法计算各 CQAs 的综合评分, 建立优化设计空间并完成验证。采用饱和水溶液法研究挥发油包合工艺, 通过正交法结合 AHP-熵权法对包合条件进行多指标综合优化, 最终确定最佳包合工艺参数并进行验证。结果 优化所得挥发油的最佳提取工艺为浸泡 30~45 min, 加水量为 9~10 倍, 提取 3.0~3.5 h。挥发油的最佳包合工艺为包合时间 2.0 h、 β -CD 与挥发油比例 10:1、包合温度 30 °C。结论 基于 QbD 理念与 AHP-熵权法优化的挥发油提取与包合工艺, 可稳定保障挥发油提取率及关键有效成分含量, 且所获包合物质量优良, 为相关中药制剂的工业化生产与研发提供了可靠的数据支撑与工艺基础, 同时为经典名方的现代制剂开发提供了可行路径。

关键词: 质量源于设计; AHP-熵权法; 地黄饮子; 挥发油; 包合; 桂皮醛; β -细辛醚

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)11-4124-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.11.005

Optimization of volatile oil extraction and inclusion process from classical formula Dihuang Yinzi based on QbD and AHP-entropy weight method

WANG Xulong^{1,2}, JING Caifang^{1,2}, XIN Yanli^{1,2}, LIU Yan^{1,2}, LI Qinqing^{1,2}, HE Wenbin^{1,2}, ZHANG Junlong^{1,2}

1. College of Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

2. Shanxi Key Laboratory of Integrative Systemic Regulation for Qi-Blood Homeostasis, National Molecular Chinese Medicine International Joint Research Center, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

Abstract: Objective To optimize the extraction and β -cyclodextrin (β -CD) inclusion process for the volatile oil from the classical formula Dihuang Yinzi (地黄饮子) based on the quality by design (QbD) concept and the analytic hierarchy process-entropy weight (AHP-entropy) method. **Methods** Failure mode and effects analysis (FMEA) was employed for risk identification in the volatile oil extraction process. Heating time, material-to-liquid ratio, and soaking time were determined as the critical process parameters (CPPs), while cinnamaldehyde content, β -asarone content, and volatile oil extraction yield were defined as the critical quality attributes (CQAs). On the basis of single-factor tests, the Box-Behnken design-response surface methodology (BBD-RSM) was used for process optimization. The AHP-entropy weight method was applied to calculate a comprehensive score for the CQAs, which was then used to

收稿日期: 2025-12-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82274388); 国家自然科学基金项目 (82574905); 国家中医药管理局科技项目 (GZY-KJS-2025-110)

作者简介: 王旭龙 (1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药制剂技术研究与质量评价。E-mail: 1251909112@qq.com

*通信作者: 李钦青 (1978—), 男, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中药药效物质基础与新产品研发。E-mail: Liqq@sxtcm.edu.cn

贺文彬 (1977—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理及健康产品研发。E-mail: hewb@sxtcm.edu.cn

establish and validate an optimized design space. The inclusion process of volatile oil was investigated using the saturated aqueous solution method. The inclusion conditions were comprehensively optimized through orthogonal experimental design combined with the AHP-entropy weight method for multi-index evaluation. Finally, the optimal inclusion process parameters were determined and validated. **Results** The optimized volatile oil extraction process was as follows: soaking for 30 to 45 min, adding 9- to 10-fold volume of water, and extracting for 3.0 to 3.5 h. The optimal inclusion process parameters were: inclusion time of 2.0 h, β -cyclodextrin to volatile oil ratio of 10:1, and inclusion temperature of 30 °C. **Conclusion** The volatile oil extraction and inclusion processes optimized based on the QbD concept and the AHP-entropy weight method can reliably ensure a stable extraction yield and consistent content of key active components. The resulting inclusion complex exhibits excellent quality. This study provides reliable data support and a solid process foundation for the industrial production and development of related Chinese medicinal preparations, while also offering a feasible pathway for the modern dosage form development of classical formulas.

Key words: quality by design (QbD); AHP-entropy weight method; Dihuang Yinzi; volatile oil; inclusion; cinnamaldehyde; β -asarone

经典名方制剂的研发, 主要依据相关指导原则与专家共识, 已经确立了从“物质基准”研究到制剂成型的基本研发路径^[1]。其中明确要求, 制剂剂型除汤剂可开发为颗粒剂外, 原则上应与古代医籍记载相一致^[2]。然而, 将传统汤剂转化为现代颗粒剂时, 浓缩、干燥及制粒等关键环节常导致挥发性成分难以保留。因此, 如何有效收集与保留复方中的挥发性成分, 已成为影响经典名方制剂疗效传承的关键工艺挑战之一^[3]。

地黄饮子已被收录于国家中医药管理局颁布的《古代经典名方目录(第一批)》中^[4], 全方由熟地黄、巴戟天、黑顺片、肉桂、石菖蒲等 15 味药组成, 是“滋肾阴、补肾阳、开窍化痰”的代表方剂, 功擅治疗下元虚衰、痰浊上泛所致之“暗瘵”证。该证主要表现为语言謇涩、足废不用, 其症状特征与现代神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、血管性痴呆)所常见的认知障碍、运动功能减退等临床表现具有高度相关性。尤为关键的是, 其“开窍化痰”这一核心功效的发挥, 与方中多味药材所含的挥发性成分密切相关, 例如, 肉桂温补真元的药效物质基础有桂皮醛、肉桂酸、邻甲氧基肉桂醛^[5]; 石菖蒲开痰化窍的药效物质基础主要是细辛醚^[6]; 薄荷辛散以助解郁开窍的物质基础主要为 *L*-薄荷酮^[7]; 生姜调阴阳和气血的药效物质基础主要为姜酚类成分^[8]。因此, 在地黄饮子制剂现代化开发中, 优化挥发油提取及包合工艺, 对于保障该方关键药效物质的足量留存, 从而实现其传统疗效的现代再现, 具有至关重要的意义。

本研究整体遵循“质量源于设计”(quality by design, QbD)的理念框架。QbD 作为一种系统化的研发理念, 其要义在于事先明确目标产品的关键属性, 并基于实验设计及建模分析等手段, 阐明关

键质量属性(critical quality attributes, CQAs)与关键工艺参数(critical process parameters, CPPs)之间的内在关联, 从而确定能够持续保障最终产品质量的工艺参数范围^[9-10]。本研究采用 Box-Behnken 设计-响应面法(Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM)构建模型, 通过响应面图对响应变量和影响因素之间的关系进行可视化分析。为综合专家经验的主观判断与数据离散度所反映的客观信息, 本研究引入层级分析法(analytical hierarchy process, AHP)与熵权法。其中, AHP 通过构建层次模型, 依赖专家知识对指标进行主观赋权; 熵权法则依据信息熵原理, 基于指标数据的离散程度进行客观权重分配。二者结合实现了主观经验判断与客观数据信息的互补, 有效提升了评价结果的可靠度与解释力^[11-13]。

目前, 尽管 QbD 理念在化学药和生物制品领域已形成了成熟范式, 在中药制剂研发中的应用亦呈现出增长趋势, 但当前实践多集中于单一活性成分或组分相对简单的复方。主要原因在于这类研究模型清晰, 变量相对可控, 易于构建明确的“CQAs-CPPs”关联。然而在中药经典名方中, 如地黄饮子, 其物质基础复杂, 所含挥发性成分热不稳定、易逸散, 且需在提取与后续固载环节中实现高效转移与稳定保留。在现有研究中, 针对此类多成分协同、多步骤衔接的关键工艺, 能够基于风险分析, 并系统性整合实验设计、多指标综合评价与设计空间构建的 QbD 实践, 仍较为欠缺。因此, 本研究基于 QbD 理念, 并综合运用 AHP-熵权法进行评价。对地黄饮子挥发油的提取与 β -环糊精(β -cyclodextrin, β -CD)包合这 2 个核心关联步骤, 分别采用 BBD-RSM 和正交试验法进行工艺优化与优选。这不仅是对 QbD 在中药复杂体系中方法学适用的具体验证,

亦是为解决经典名方现代化进程中“古今衔接”这一共性难题提供一种研究思路,为该经典名方的现代制剂开发提供关键的工艺依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

色谱柱 Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ (200 mm×4.6 mm, 5 μm)、Waters e2695 型高效液相色谱仪、2998 PDA 检测器,美国 Waters 公司; OS40-SLED 型数显顶置式强力电子搅拌器,湖南赛门生物科技有限公司; AB135-S 型电子天平,瑞士 Mettler Toledo 公司; DZF-6030A 型真空干燥箱,上海一恒科学仪器有限公司; ZNHW 型电热套,上海豫康科教仪器设备有限公司; HH-4 型数显恒温水浴锅,金坛区西城新瑞仪器厂; OlympusCK40 型显微镜,上海蔡康光学仪器有限公司; UV9000 型紫外分光光度计,上海元析仪器有限公司; DSC8500 型差示扫描量热仪,美国 PerkinElmer 公司。

1.2 饮片

饮片肉桂(广西玉林,批号 2023030965)、石菖蒲(安徽安庆,批号 2022120575)、薄荷(安徽亳州,批号 2023010315),购自安徽盛海堂中药饮

片有限公司,经山西中医药大学中药学院裴香萍教授鉴定,肉桂为樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮,石菖蒲为天南星科菖蒲属植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎,薄荷为唇形科薄荷属植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的干燥地上部分。

1.3 试剂

对照品桂皮醛(批号 110710-201821,质量分数 99.5%)、β-细辛醚(批号 112018-201802,质量分数 99.3%),购自中国食品药品检定研究院;β-CD,批号 20240515,山东科源生化有限公司;无水乙醇,分析纯,批号 20240601,天津市天力化学试剂有限公司;色谱级甲醇、乙腈,德国默克公司。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取工艺研究

2.1.1 CPPs 的确定 CPPs 是指对产品质量具有重要影响的工艺变量,需通过系统的风险评估予以识别。结合生产经验与文献调研,本研究将影响挥发油提取的因素归纳为设备、药材、环境、工艺和人员 5 大类,并进一步细分为 14 个具体的影响因素,结果见图 1。

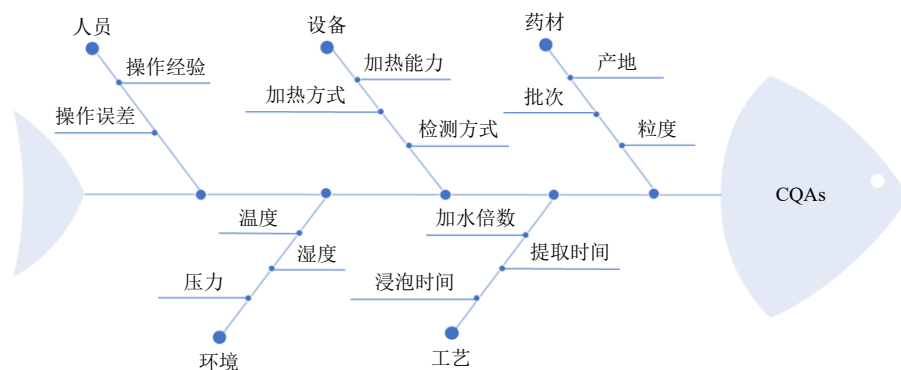


图 1 挥发油提取工艺参数风险辨识鱼骨图

Fig. 1 Fishbone diagram for risk identification of volatile oil extraction process parameters

在此基础上,运用失效模式与效应分析(failure mode and effect analysis, FMEA)进行定量风险评估^[14],从严重程度(*S*)、发生率(*O*)、可检测性(*D*) 3 个方面进行分档评估,每个参数的取值范围设定为 1~5,分别代表了风险的高低,越高代表 CPPs 风险越大($RPN=S \times O \times D$, 低水平: $RPN < 10$; 中等水平: $10 \leq RPN < 20$; 高水平: $RPN \geq 20$),结果见表 1。最终将提取时间、浸泡时间、加水倍数确定为挥发油提取的 CPPs。

2.1.2 CQAs 的确定 以地黄饮子“滋肾阴、补肾阳、开窍化痰”功效相关的药效物质为基础,利用

中药药味活性成分对实验结果进行表征。经过研究相关文献,确定石菖蒲中的细辛醚,肉桂中的桂皮醛为承载此功效的关键药效物质^[15-16]。据此,将β-细辛醚含量、桂皮醛含量及挥发油提取率确立为 CQAs。

2.1.3 挥发油的提取 按照处方比例称取薄荷 9 g、肉桂 9.3 g、石菖蒲 9.3 g、生姜 45.0 g,置于圆底烧瓶中,加 8 倍量水,浸泡 60 min,连接挥发油提取装置,参照《中国药典》2025 年版四部挥发油测定甲法^[17]提取 4 h,收集挥发油,并计算挥发油得率。

2.1.4 挥发油中指标成分含量测定

表 1 FMEA 风险评估结果

Table 1 Results of FMEA risk assessment

类别	工艺参数	S	O	D	RPN	RPN等级	说明
药材	产地	4	3	1	12	中	实验所用药材均为同一厂家同一批次药材,
	批次	3	2	1	6	低	并根据《古代经典名方关键信息表》进行
	粒度	2	2	1	4	低	粉碎及粒度检查, 风险较低
环境	温度	2	1	1	2	低	环境因素为可控因素, 温度22~25 °C,
	湿度	2	1	1	2	低	湿度55%~60%, 风险较低
	压力	2	1	1	2	低	
设备	加热方式	4	3	1	12	中	提取及检测都使用相同设备, 风险较低
	加热能力	2	2	1	4	低	
	检测方式	3	1	1	3	低	
人员	操作误差	3	2	2	12	中	同一人操作, 实验风险较低
	操作经验	2	1	2	4	低	
工艺	浸泡时间	5	3	2	30	高	提取工艺对实验结果影响较大, 风险较高
	加水倍数	5	4	1	20	高	
	提取时间	5	4	1	20	高	

(1) 对照品溶液的制备: 精密称取桂皮醛、β-细辛醚对照品适量, 甲醇定容, 配制对照品溶液, 质量浓度分别为 24.29、22.19 μg/mL, 备用。

(2) 供试品溶液的制备: 精密称取“2.1.3”项下制备的挥发油约 0.2 mL, 加甲醇定容至 10 mL 量瓶中, 摇匀后经 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

(3) HPLC 色谱条件: 色谱柱为 Zorbax Eclipse XDB-C₁₈ 柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水 (45 : 55); 检测波长 257 nm, 柱温为 30 °C; 体积流量为 1 mL/min; 进样量为 10 μL。

(4) 系统专属性考察: 分别准备桂皮醛、β-细辛醚混合对照品溶液、供试品溶液和空白溶剂, 按照“2.1.4 (3)”项下色谱条件进样测定, 结果见图 2。在该色谱条件下, 各色谱峰均可实现基线分离, 并且具有良好的分离度 ($R>1.5$), 符合检测要求。

(5) 线性范围考察: 分别精密量取“2.1.4 (1)”

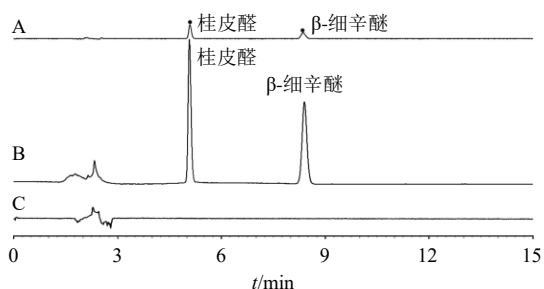


图 2 挥发油样品 (A)、混合对照品 (B)、空白溶剂 (C) 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of essential oil sample (A), mixed reference substances (B), and blank solvent (C)

项下对照品溶液 0.2、0.4、0.8、1.0、1.5 mL, 置于 5 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 即获得 5 个不同质量浓度的系列对照品溶液。按照“2.1.4 (3)”项下色谱条件进行分析, 以进样质量浓度为横坐标 (X), 峰面积积分为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 计算线性回归方程, 结果分别为桂皮醛 $Y=12\,468.0X-3\,935.6$, $r=0.999\,5$, 线性范围为 0.10~24.29 μg/mL; β-细辛醚 $Y=45\,841.0X-2\,689.5$, $r=0.999\,7$, 线性范围为 0.09~22.19 μg/mL; 结果表明桂皮醛和 β-细辛醚线性关系良好。

(6) 精密密度考察: 取“2.1.4 (1)”项下对照品溶液, 按照“2.1.4 (3)”项下色谱条件连续进样测定 6 次, 记录桂皮醛和 β-细辛醚的峰面积, 计算其 RSD 分别为 0.07% 和 0.75%, 结果表明该方法精密密度良好。

(7) 稳定性考察: 按照“2.1.4 (2)”项下方法制备供试品溶液, 分别在制备后 0、2、4、8、12、24 h 进样分析, 按照“2.1.4 (3)”项下色谱条件测定峰面积, 计算得桂皮醛和 β-细辛醚峰面积的 RSD 值分别为 0.61% 和 0.57%, 均 < 3%, 表明在 24 h 内供试品溶液具有良好的稳定性。

(8) 重复性考察: 按照“2.1.4 (2)”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.1.4 (3)”项下色谱条件进样测定, 计算得挥发油中桂皮醛、β-细辛醚质量分数的 RSD 分别为 0.81%、0.68%, 其 RSD 值均 < 3%, 结果表明该方法重复性良好。

(9) 加样回收率考察: 取已知指标成分含量的

样品 6 份, 每份精密加入与样品溶液中桂皮醛和 β-细辛醚含量相当的混合对照品溶液, 按“2.1.4 (2)”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1.4 (3)”项色谱条件下进样测定, 记录峰面积, 计算 β-细辛醚的加样回收率及 RSD 值。结果 β-细辛醚的平均加样回收率为 97.2%, RSD 为 0.40%; 桂皮醛的平均加样回收率为 94.3%, RSD 为 1.08%。表明该方法准确度良好。

2.1.5 综合赋权法计算 CQAs 综合评分

(1) AHP 法计算主观权重系数 (W_j^s): 结合各指标的影响程度及含量高低采用 AHP 1~9 标度法构成判断优先矩阵^[18], 综合考虑确定其先后顺序为挥发油提油率 > 桂皮醛 > β-细辛醚, 建立判断优先矩阵, 结果见表 2。采用算术平均法进行计算, 得提取工艺各指标 W_j^s 分别为 53.90%、29.73%、16.38%。结果显示一致性比率 (consistency ratio, CR) < 0.1, 表明判断矩阵一致性检验通过, 主观赋权合理。

表 2 CQAs 的判断优先矩阵

指标	判断优先矩阵		
	β-细辛醚含量	桂皮醛含量	挥发油提取率
β-细辛醚含量	1	1/2	1/3
桂皮醛含量	2	1	1/2
挥发油提取率	3	2	1

(2) 熵权法计算客观权重系数 (W_j^o): 采用熵权法^[19]对各指标进行客观赋权分析, 通过对各指标数据进行标准化、平移及归一化处理获得 (P_{ij})、进而计算信息熵 (H_i), 构建评价指标矩阵。最终计算得到挥发油提油率、桂皮醛和 β-细辛醚的 W_j^o 分别为 37.63%、32.24%、30.13%。

(3) AHP-熵权法确定综合权重系数 (W_j): 将 AHP 法和熵权法所得权重系数 W_j^s 和 W_j^o 结合, 计算各 CQAs 的 W_j , 并将 W_j 带入计算公式, 计算各 CQAs 的综合评分。

$$W_j = W_j^s W_j^o / \sum_{j=1}^n W_j^s W_j^o$$

综合评分 = (挥发油提取率/挥发油提取率最大值 × $W_{挥发油提取率}$ + 桂皮醛含量/桂皮醛含量最大值 × $W_{桂皮醛含量}$ + β-细辛醚含量/β-细辛醚含量最大值 × $W_{β-细辛醚含量}$) × 100

2.1.6 CPPs 范围筛选 按处方比例, 称取薄荷、生姜、肉桂、石菖蒲, 置于圆底烧瓶中, 连接挥发油提取装置, 采用水蒸气蒸馏法提取挥发油。通过单因素试验分别考察 3 种 CPPs 对挥发油提取率、桂皮

醛和 β-细辛醚含量的影响。分别固定提取时间 4 h、料液比 1 : 8、浸泡 60 min, 3 个参数中的 2 个参数, 另 1 个参数作为考察变量, 按照“2.1.5”项下方法计算挥发油提取率、桂皮醛含量、β-细辛醚含量的综合评分。结果如表 3~5 所示, 提取时间、加水量及浸泡时间对综合评分的影响均呈现先升后降的趋势。其中, 综合评分在提取时间 4 h、加水量 10 倍、浸泡时间 60 min 时分别达到峰值, 随后略有下降。故选择提取时间 (X_1) 3、4、5 h, 加水量 (X_2) 8、10、12 倍, 浸泡时间 (X_3) 30、60、90 min 作进一步考察。

2.1.7 BBD-RSM 优化挥发油的提取工艺

(1) 试验设计与结果: 基于“2.1.6”项下所得单因素试验结果, 选取 3 项 CQAs (X_1 、 X_2 、 X_3) 的

表 3 提取时间对地黄饮子挥发油提取工艺的影响

Table 3 Effects of extraction time on volatile oil extraction process of Dihuang Yinzi

提取时间/h	质量分数/(mg·g ⁻¹)		挥发油提取率/%	综合评分
	桂皮醛	β-细辛醚		
1	2.61	2.11	0.53	48.97
2	3.43	2.33	0.76	66.46
3	4.66	3.15	0.97	86.78
4	4.81	3.66	0.97	88.74
5	4.88	3.69	0.90	86.06

表 4 加水量对地黄饮子挥发油提取工艺的影响

Table 4 Effects of water-to-material ratio on volatile oil extraction process of Dihuang Yinzi

加水量/倍	质量分数/(mg·g ⁻¹)		挥发油提取率/%	综合评分
	桂皮醛	β-细辛醚		
4	3.86	2.57	0.83	73.24
6	4.93	3.20	0.90	84.75
8	4.81	3.32	1.01	90.66
10	5.27	3.13	1.05	94.66
12	4.60	3.04	0.97	86.24

表 5 浸泡时间对地黄饮子挥发油提取工艺的影响

Table 5 Effects of soaking time on volatile oil extraction process of Dihuang Yinzi

浸泡时间/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)		挥发油提取率/%	综合评分
	桂皮醛	β-细辛醚		
0	2.61	1.56	0.89	66.69
30	3.07	2.67	1.03	80.10
60	5.85	3.71	0.96	94.67
90	5.12	3.38	0.96	90.07
120	4.99	3.29	0.89	84.93

综合评分作为评价指标,采用 Design-Expert 软件设计包含 3 因素 3 水平共计 17 个试验点的响应面分析方案。具体因素水平设计见表 6。

表 6 BBD-RSM 试验因素水平、设计方案与结果
Table 6 Factor levels, design matrix and experimental results of BBD-RSM

序号	X_1/h	$X_2/倍$	X_3/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)		挥发油提 取率/%	综合 评分
				桂皮醛	β -细辛醚		
1	3(-1)	8(-1)	60(0)	4.96	2.35	0.96	85.63
2	5(+1)	10(0)	60	3.69	1.99	0.99	80.24
3	3	12(+1)	60	5.98	1.60	0.83	83.50
4	5	12	60	2.23	2.64	0.90	73.59
5	3	10	30(-1)	5.59	1.46	0.96	84.55
6	5	10	30	1.66	2.52	1.10	79.39
7	3	10	90(+1)	2.48	2.00	0.96	74.46
8	5	10	90	1.09	1.79	0.90	65.03
9	4(0)	8	30	2.75	2.07	0.96	75.84
10	4	12	30	3.65	3.07	0.84	80.09
11	4	8	90	1.42	3.51	0.96	76.34
12	4	12	90	1.26	2.12	0.83	64.24
13	4	10	60	1.60	1.98	0.84	65.83
14	4	10	60	1.63	1.89	0.83	64.99
15	4	10	60	1.81	2.09	0.90	69.39
16	4	10	60	1.84	1.96	0.84	66.70
17	4	10	60	1.77	1.93	0.84	66.30

按照“2.1.4(3)”项下色谱条件测定各成分含量,按照“2.1.5”项下方法计算 BBD-RSM 实验中挥发油提取率、桂皮醛含量、 β -细辛醚含量的综合权重系数分别为 22.96%、49.37%、27.67%,计算综合评分,结果见表 6。

(2) 模型的建立与方差分析: 使用 Design-Expert 13 软件对 BBD-RSM 设计中的实验数据进行多元回归拟合,得到方程 $Y=66.64-3.74 X_1-2.08 X_2-4.97 X_3-1.13 X_1X_2-1.07 X_1X_3-4.09 X_2X_3+7.92 X_1^2+6.18 X_2^2+1.30 X_3^2$ 。方差分析如表 7 所示,结果表明所建模型显著性极高 ($P<0.0001$),而失拟项不显著 ($P=0.3981$),表明模型拟合良好。模型的决定系数与调整决定系数,可以有效反映响应值与预测值之间得关联性,在本次 BBD-RSM 试验所建立的模型中,决定系数 $R^2=0.9763$,调整决定系数 $R^2=0.9458$,两者均大于 0.9,表明模型能够可靠地预测综合评分的变化。此外,根据各因素的 F 值大小可判断其影响程度,其顺序依次为浸泡时间 (X_3) > 提取时间 (X_1) > 加水量 (X_2)。且 X_3 和

表 7 BBD-RSM 实验设计方差分析

Table 7 ANOVA results for BBD-RSM design

误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	886.82	9	98.54	32.02	<0.0001
X_1	111.65	1	111.65	36.28	0.0005
X_2	34.55	1	34.55	11.23	0.0122
X_3	197.95	1	197.95	64.33	<0.0001
X_1X_2	5.10	1	5.10	1.66	0.2388
X_1X_3	4.56	1	4.56	1.48	0.2628
X_2X_3	66.76	1	66.76	21.70	0.0023
X_1^2	263.88	1	263.88	85.75	<0.0001
X_2^2	161.00	1	161.00	52.32	0.0002
X_3^2	7.13	1	7.13	2.32	0.1717
残差	21.54	7	3.08		
失拟项	10.50	3	3.50	1.27	0.3981
纯误差	11.04	4	2.76		
总离差	908.36	16			

X_1 对综合评分影响极显著 ($P<0.001$),各因素三维响应面图及等高线图见图 3。

2.1.8 设计空间的建立 基于上述验证有效的 2 次回归模型,采用 Design-Expert 软件中的优化模块进行数值求解,以综合评分最大化为目标,得到挥发油提取工艺的理论最优参数为提取时间 3.08 h、加水量 9.65 倍、浸泡时间 31.65 min。

基于 QbD 理念,参考相关文献并对数据进行分析^[20]。以综合评分 ≥ 72.78 (85%综合评分最大值) 目标,在确定设计空间内加入 95%置信区间进行优化。选取 X_1X_2 与 X_2X_3 显著交互项,利用 Design-Expert 软件的 Graphical 功能在此范围内,选取满足条件的子集并加入 95%的置信区间 ($\alpha=0.05$),结果见图 4,在设计的工艺参数空间内,搜索符合优化目标的子集,最终形成优化目标的控制空间为加水量 9~10 倍,提取时间 3.0~3.5 h,浸泡时间 30~45 min。

2.1.9 设计空间的验证 在设计空间中选择不同的点进行工艺验证,结果详见表 8。结果表明,设计空间内所有点都能满足综合评分 ≥ 72.78 的预设目标;另空间外的点不符合预设目标,说明挥发油的提取工艺采用响应面法进行优化,其所得最优工艺稳定可靠。

2.2 地黄饮子挥发油包含工艺

2.2.1 CQAs 及 CPPs 的确定 根据文献研究,将包合物得率、包含率、包合物中的含油率确定为挥发油包含的 CQAs,投料比 (β -CD 与挥发油质量比)、

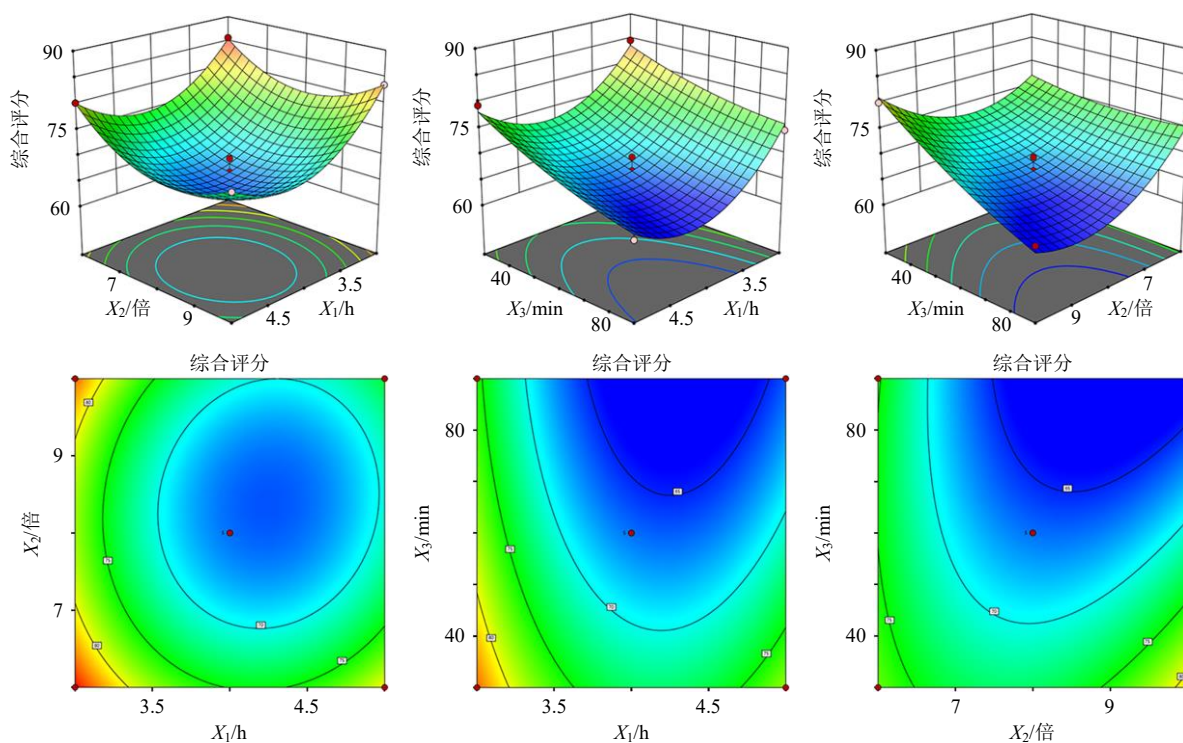


图3 各因素三维响应面图及等高线图

Fig. 3 3D response surface plots with contour plots

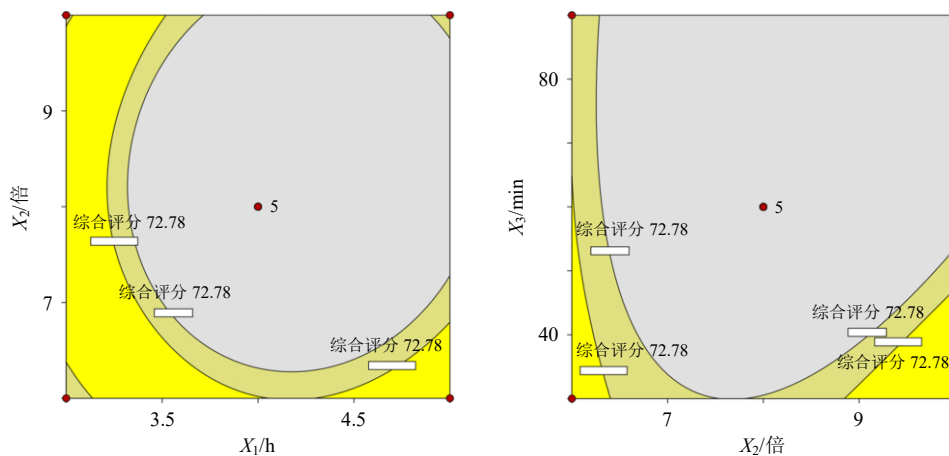


图4 挥发油提取工艺设计空间

Fig. 4 Design space for volatile oil extraction

表8 设计空间验证结果

Table 8 Design space validation results

实验编号	X_1/h	$X_2/倍$	X_3/min	综合评分
1 (空间内)	3.5	9	30	87.75
2 (空间内)	3.0	9	40	87.42
3 (空间外)	5.0	6	90	70.35
4 (空间外)	4.5	8	80	71.38
5 (置信区间)	4.0	10	45	85.96

包合温度、包合时间作为挥发油包合的 CPPs^[21]。

2.2.2 饱和水溶液法

(1) 包合物的制备：称取 β -CD 10 g，加水 100 mL 加热使其溶解，并冷却至恒温备用。将 2 mL 的挥发油与 2 mL 的乙醇缓缓加入至溶解液中，通过水浴锅精准控温至 40 °C，搅拌器搅拌 3 h，放冷 24 h，对所得混合物进行抽滤，并加入 10 mL 乙醇洗涤，最后在 40 °C 干燥箱中进行干燥，去除未包合的残留挥发油，即得。

(2) 空白回收率的测定：精确量取地黄饮子总挥发油 1 mL，加入挥发油提取器中，参照“2.1.3”项下操作提取 5.0 h，冷却后读取所得挥发油体积，

平行测定 3 次。根据公式计算挥发油空白回收率。结果显示,平均挥发油空白回收率为 89.43%, RSD 为 1.135%。

空白回收率=测得挥发油体积/加入挥发油体积

(3)挥发油包合 CQAs 的测定:按照“2.2.2(2)”项下方法,将已称定质量的包合物,置于圆底烧瓶中,进行提取并计算 CQAs,计算公式如下。

包合率=包合物中提取挥发油量/(挥发油加入量×空白回收率)

包合物含油率=包合物中提取挥发油质量/包合物质量

包合物得率=所得包合物质量/(β-CD 质量+挥发油质量)

2.2.3 综合赋权法计算包合工艺 CQAs 综合评分

(1) AHP 法:按照“2.1.5(1)”项下方法,对挥发油包合工艺的 CQAs 进行客观赋权分析,基于包合率>包合物得率>包合物含油率的重要性排序,建立相应的优先判断矩阵。计算得包合工艺各指标 W_j^s 分别为 53.90%、29.73%、16.38%,一致性检验结果显示, $CR < 0.1$,通过一致性检验,主观赋权合理。

(2) 熵权法:按照“2.1.5(2)”项下方法,运用熵权法对挥发油包合工艺的 CQAs 进行客观赋权分析,计算得 3 项 CQAs 的 W_j^o 分别为包合率 32.61%、包合物得率 33.61%、包合物含油率 33.78%。

(3) 综合评分:按照“2.1.5(3)”项下方法,将 AHP 法和熵权法所得 W_j^s 和 W_j^o 结合,计算各指标综合权重 W_j 。将挥发油包合 CQAs 的综合权重带入“2.1.5(3)”项下的公式,计算综合评分。

2.2.4 包合工艺单因素试验 取地黄饮子总挥发油 2 mL,按照“2.2.2(1)”项下包合物制备方法,通过单因素试验分别考察 3 种 CPPs 对 3 种 CQAs 的影响,并用 AHP-熵权法计算综合评分,分别固定 CPPs 中包合温度(50 °C)、包合时间(2.0 h)、投料比(β-CD 与挥发油质量比, 10:1) 3 个参数中的 2 个参数,另 1 个参数作为考察变量,进行挥发油包合试验,确定包合工艺各 CPPs 范围。按照“2.2.2(3)”项下方法计算包合率、包合物得率、包合物含油率的综合评分,结果见表 9~11。由表可知,以综合评分为评价指标,包合时间、投料比及包合温度对挥发油包合工艺的影响,均呈现先升后降的趋势。其中,综合评分分别在包合时间 2.0 h、投料比 10:1、包合温度 40 °C 时达到峰值,随后逐渐下降。因此选择包合温度 30、40、50 °C,投料比 8:1、

表 9 包合时间对地黄饮子挥发油包合工艺的影响

Table 9 Effects of inclusion time on volatile oil inclusion process of Dihuang Yinzi

包合时间/h	包合物得率/%	包合率/%	含油率/%	综合评分
1.0	83.08	64.64	6.32	87.94
1.5	78.97	72.05	7.53	94.28
2.0	74.23	75.57	8.29	96.68
2.5	77.09	69.34	7.45	91.45
3.0	72.60	62.44	7.01	83.93

表 10 投料比(β-CD-挥发油)对地黄饮子挥发油包合工艺的影响

Table 10 Effects of feeding ratio (β-CD-volatile oil) on volatile oil inclusion process of Dihuang Yinzi

投料比	包合物得率/%	包合率/%	含油率/%	综合评分
6:1	76.47	46.71	7.91	74.79
8:1	78.83	57.53	7.26	82.71
10:1	77.12	69.58	7.34	91.45
12:1	78.59	67.94	5.95	88.30
14:1	84.13	67.30	4.78	87.67

表 11 包合温度对地黄饮子挥发油包合工艺的影响

Table 11 Effects of inclusion temperature on volatile oil inclusion process of Dihuang Yinzi

包合温度/°C	包合物得率/%	包合率/%	含油率/%	综合评分
30	74.44	61.81	6.76	83.63
40	77.47	72.60	7.63	94.37
50	75.15	69.49	7.53	91.04
60	74.27	62.52	6.84	84.27
70	76.55	56.15	5.97	78.68

10:1、12:1,包合时间 1.5、2.0、2.5 h 进行正交试验,以进一步筛选和确定最佳包合工艺。

2.2.5 正交实验优化包合工艺

(1) 试验设计与结果:在单因素试验的基础上,以 CPPs 中的 3 个因素包合温度(A)、投料比(β-CD 与挥发油质量比,B)、包合时间(C)为自变量,以 3 种 CQAs 的综合评分为评价指标(计算方法见“2.2.3”项),设计 3 因素 3 水平正交试验表,结果见表 12。按照“2.2.2(3)”项下方法测定各实验组的包合率、包合物得率、包合物含油率,并计算综合评分,结果见表 12。

(2) 正交试验结果与数据分析:根据表 12 中的直观分析结果,各考察因素对综合评分的影响主次顺序为投料比(B)>包合时间(C)>包合温度(A)。通过正交试验所筛选出的理论最佳工艺为包合温度 30 °C、投料比 10:1、包合时间 2.0 h。方差分析结

表 12 正交试验设计与结果

Table 12 Orthogonal experimental design and results for inclusion process

序号	A/℃	B	C/h	误差 (D)	包合物 得率/%	包合率/ %	含油率/ %	综合 评分
1	30 (1)	8 : 1 (1)	1.5 (1)	(1)	83.66	52.60	6.22	73.94
2	30 (1)	10 : 1 (2)	2.0 (2)	(2)	81.54	77.37	7.72	93.59
3	30 (1)	12 : 1 (3)	2.5 (3)	(3)	79.99	74.36	6.56	87.12
4	40 (2)	8 : 1 (1)	2.0 (2)	(3)	83.62	52.42	6.23	76.20
5	40 (2)	10 : 1 (2)	2.5 (3)	(1)	79.12	72.82	7.50	89.51
6	40 (2)	12 : 1 (3)	1.5 (1)	(2)	74.28	73.34	6.56	81.42
7	50 (3)	8 : 1 (1)	2.5 (3)	(2)	85.41	54.69	6.37	74.19
8	50 (3)	10 : 1 (2)	1.5 (1)	(3)	79.11	74.48	7.66	88.63
9	50 (3)	12 : 1 (3)	2.0 (2)	(1)	75.08	74.73	6.85	87.81
K_1	84.88	74.78	81.33	83.75				
K_2	82.38	90.58	85.87	83.07				
K_3	83.54	85.45	83.61	83.98				
R	2.50	15.80	4.54	0.91				

果见详见表 13, 结果进一步表明, 投料比对结果具有极显著的影响 ($P < 0.01$), 包合时间的影响显著 ($P < 0.05$), 而包合温度的影响未达到显著性水平 ($P > 0.05$)。

2.2.6 包合工艺的验证 按照“2.2.5”项下所确定的挥发油最佳包合工艺进行 3 批工艺验证, 试验结果见表 14。3 批试验结果显示, 3 种 CQAs 及综合评分的 RSD 均 $< 3\%$, 可见该条件下的包合物得率、包合率及含油率都比较稳定, 可操作性较高。表明

表 13 正交试验方差分析

Table 13 ANOVA results for orthogonal design

误差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	显著性
A	9.20	2	4.60	8.21	
B	389.60	2	194.80	347.78	$P < 0.01$
C	30.63	2	15.32	27.34	$P < 0.05$
D(误差)	1.12	2	0.56		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$ 。

表 14 包合工艺验证试验 ($n = 3$)

Table 14 Process validation experiment for volatile oil inclusion ($n = 3$)

编号	包合率/ %	包合物含 油率/%	包合物 得率/%	综合 评分
1	72.36	7.47	78.35	94.03
2	73.78	7.60	79.22	95.51
3	75.64	7.77	79.18	97.01
平均值	73.93	7.61	78.92	95.52
RSD/%	2.23	1.97	0.62	1.56

该包合工艺稳定可行。

2.2.7 包合物表征

(1) 显微镜观察: 在 40 倍显微镜下观察 β -CD、物理混合物及包合物的形态, 结果见图 5。可见, β -CD 呈块状结晶; 物理混合物形态与 β -CD 相近, 但表面附着细微油滴; 包合物则表现为黑色不规则团块, 与前两者明显不同。该形态差异表明包合物已形成^[22]。

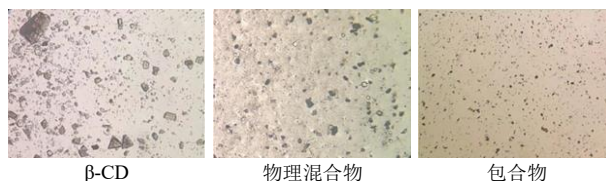


图 5 β -CD、物理混合物、包合物的显微观察图 ($\times 40$)

Fig. 5 β -CD, physical mixture, photomicrographs of inclusion complex ($\times 40$)

(2) 差热分析: 分别准确称取 β -CD、挥发油及其包合物各 5 mg, 置于铝坩埚中, 使用差示扫描量热仪进行分析。测试分析条件为氮气体积流量 40 mL/min, 升温速率 10 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$, 升温范围 25~500 $^{\circ}\text{C}$, 记录并得到各样品对应的热失重曲线。结果如图 6 所示, 包合物中 β -CD 的最大分解温度(270 $^{\circ}\text{C}$) 较纯 β -CD 降低约 30 $^{\circ}\text{C}$ 。该变化可能是因为挥发油分子进入 β -CD 空腔, 影响了 β -CD 的热稳定性, 从而表明两者已形成包合物^[23]。

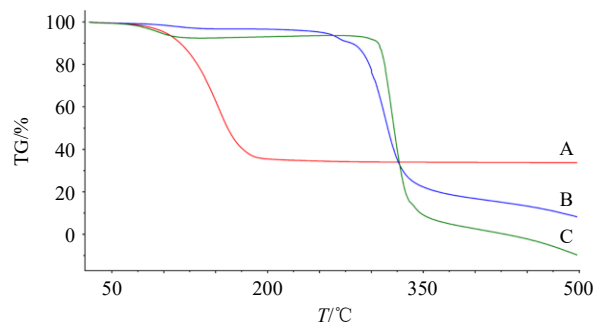


图 6 挥发油 (A)、包合物 (B)、 β -CD (C) 的热重分析曲线图

Fig. 6 Thermogravimetric (TG) analysis curves of volatile oil (A), inclusion complex (B), and β -CD (C)

(3) 紫外分光光度法: 取地黄饮子总挥发油、包合物中提取挥发油、包合物、 β -CD 及物理混合物适量, 分别用无水乙醇配制成供试液, 在 200~400 nm 波长范围内进行检测, 结果见图 7。图中 β -CD 和包合物均未出现挥发油的特征吸收峰, 而物理混合物中可见该吸收峰; 包合前后挥发油的吸收光谱基本一致, 表明挥发油性质并未因包合的过程而发

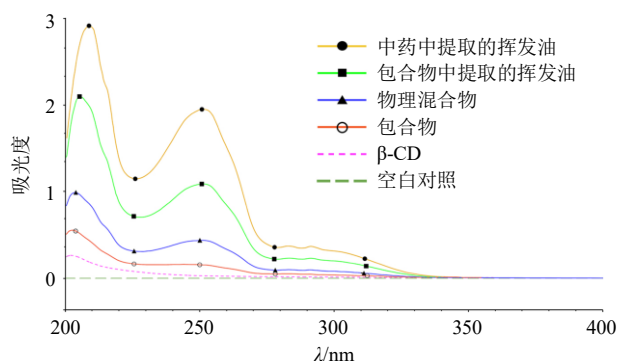


图7 紫外吸收光谱图

Fig. 7 UV absorption spectrum

生改变, 可知地黄饮子挥发油已与 β -CD 形成稳定的包合物, 包合工艺稳定可靠。

3 讨论

地黄饮子传统剂型为汤剂, 虽疗效确切, 但在临用现制、携带不便等问题。根据经典名方现代制剂开发的《指导原则》和专家共识, 将其转化为方便、稳定的颗粒剂是必然趋势。然而在向现代固体剂型转化的过程中, 挥发性成分极易在煎煮、浓缩及干燥等环节因受热、暴露而大量逸散或分解, 存在关键药效物质基础受损的风险^[24]。因此, 构建一套能精准提取并稳定固载挥发油的工艺体系, 是实现该经典名方“古今衔接”的实质核心。

针对上述工艺挑战, 当前中药挥发油的研究在技术选择与策略上呈现出不同的侧重点: 国际上该领域的研究更侧重于“精准解析与创新递送”, 其核心在于运用 GC-MS 等技术对挥发油成分进行全面解析与鉴定, 并采用超临界流体萃取、液相微萃取、冷等离子体等绿色提取技术以及纳米脂质体等先进递送系统, 在环保性与技术前沿性上优势明显, 但对复杂天然体系进行化学标准化本身存在困难, 加之这些技术往往成本高昂、工艺复杂, 因而产业化进程缓慢^[25-27]。

相比之下, 国内在该领域的研究中, 更注重“整体保真与工艺稳健”, 通常优先采用与传统制备经验衔接紧密的水蒸气蒸馏、环糊精包合等技术路径, 核心目标是保障制剂质量的整体性、批间稳定性及大生产的可行性^[28-30]。其优势在于技术继承性好、转化风险低, 但在系统整合环保工艺与突破性递送技术方面, 仍有提升空间。

本研究立足国内经典名方现代化转化的实际需求, 严格遵循“传承精华、古为今用”这一核心指导思想。利用 QbD 理念内在的统计学原理, 系统

构建了地黄饮子挥发油提取与包合的工艺研究体系。本研究首先运用鱼骨图与失效模式及效应分析 (failure mode & effect analysis, FMEA) 系统识别挥发油提取工艺中的潜在风险, 进而精准界定 CPPs 与 CQAs。在单因素试验基础上, 引入 AHP-熵权法构建综合权重模型, 以此科学整合多指标评价体系中的主客观信息, 有效克服了传统赋权方法的局限, 并为后续优化确定了合理的参数范围。提取工艺采用 BBD-RSM 进行建模和优化, 最终以模型预测为基础, 构建了具有一定操作容错弹性的工艺设计空间。针对挥发油易挥发、不稳定的特性, 选用操作简便、环保且重现性好的饱和水溶液法进行 β -CD 包合, 并通过设计正交试验, 确定了地黄饮子挥发油包合的最佳条件。采用差示扫描量热法、紫外光谱及显微形态学分析, 确证了包合物的成功形成, 验证了包合工艺的可靠性与产物的有效性。

本研究形成了一套从风险辨识、数学模型建立、多指标综合评判到实验验证的系统方法, 所确定的提取与包合工艺能有效保障关键活性成分的提取率与包合稳定性, 显著改善了挥发油在制剂生产中的损失问题。但必须指出, 若置于经典名方“从汤剂到制剂”的完整转化链条中来看, 仍存在若干需要继续衔接与深化的环节, 例如, 本研究确定的挥发油提取 CQAs (桂皮醛、 β -细辛醚) 虽为核心药效成分, 但地黄饮子挥发油为一个复杂体系, 其中其他未知或微量协同成分的作用未能全面评价。未来可借助气相色谱-质谱联用等非靶向分析技术, 更全面地解析挥发油化学组成, 并将其整体指纹图谱纳入质量控制标准之中。其次, 工艺优化均在实验室规模下完成, 其放大至中试及工业生产规模时的工艺稳健性仍需进一步验证, 后续研究应关注规模放大过程中关键参数的传递规律。

综上, 本研究为开发地黄饮子现代制剂提供切实可行的工艺参数与质控依据, 也为同类含挥发性成分的经典名方研究提供了方法学参考, 为地黄饮子相关制剂的工业化生产提供了关键数据支持与工艺基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高喜梅, 贾萌, 赵晓莉, 等. 经典名方传统制法向现代生产工艺转化关键问题探索 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 601-605.
- [2] 国家药品监督管理局. 总局办公厅公开征求《中药经典

- 名方复方制剂简化注册审批管理规定 (征求意见稿)》及申报资料要求 (征求意见稿) 意见 [EB/OL]. (2020-09-24) [2025-09-12]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/zhqyj/zhqyjyp/20171009175201197.html>.
- [3] 程媛, 王晶晶, 贾玉倩, 等. 优选超声辅助提取-共沸精馏耦合技术提取经典名方乌药汤总挥发油工艺 [J]. 中药材, 2022, 45(2): 414-418.
- [4] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录 (第一批)》的通知 [EB/OL]. (2018-04-16) [2025-09-12]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [5] 侯小涛, 陈晓璐, 郝二伟, 等. 基于谱效关系的肉桂改善肾阳虚作用的质量标志物 (Q-Marker) 研究 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2597-2607.
- [6] 李鹏辉, 孙瑜, 冯小龙, 等. 指纹图谱结合化学模式识别及网络药理学的石菖蒲质量标志物预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(11): 1174-1184.
- [7] 陈晓思, 梁洁, 林婧, 等. 薄荷的化学成分、药理作用和质量标志物预测研究概况 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(3): 213-217.
- [8] 刘怡妙, 凌悦, 徐旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2912-2928.
- [9] 丁水涵, 王东凯. 质量源于设计在药物制剂设计中的应用 [J]. 中国药理学杂志: 网络版, 2024, 22(3): 83-89.
- [10] 万静, 高雍, 查钦, 等. 基于质量源于设计理念结合熵权法优化天麻-苦荞的提取工艺 [J]. 粮食与油脂, 2025, 38(5): 140-145.
- [11] 吴作敏, 白淑贤, 宁萌, 等. 开心颗粒的水提工艺优化 [J]. 中国药房, 2025, 36(22): 2790-2795.
- [12] 胡嘉琦, 林智慧, 刘禹希, 等. Box-Behnken 响应面法结合层次分析-熵权法优化小儿健脾汤的提取工艺 [J]. 中药材, 2025, 48(9): 2312-2317.
- [13] 赵艳丽, 苏锁财, 李婧媛, 等. AHP-EWM 结合 Box-Behnken 响应面法优化重楼-三七药对的提取工艺 [J]. 中药材, 2025, 48(8): 2037-2043.
- [14] 耿阳丽, 苏畅, 牛晓静, 等. 基于 QbD 理念和 AHP-熵权法优化陈皮、生姜挥发提取工艺及包合工艺 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(16): 2794-2805.
- [15] Jiao P P, An Y F, Wu S H, *et al.* Cinnamaldehyde attenuates the expression of IBA1 and GFAP to inhibit glial cell activation and inflammation in the MPTP-induced acute Parkinson's disease model [J]. *Park Dis*, 2024, 2024(1): 9973140.
- [16] Du X Y, Cao Y S, Yang J, *et al.* Preclinical evidence and possible mechanisms of β -asarone for rats and mice with Alzheimer's disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 956746.
- [17] 中国药典 [S]. 四部. 2025: 308.
- [18] 王晓杰, 张晓清, 李希, 等. 基于多指标的 AHP-EWM 复合权重法结合 BBD 响应面法优选活膝祛风酒提取工艺 [J]. 中药材, 2024, 47(11): 2829-2834.
- [19] 王云龙, 陈盛虎, 陈诗, 等. 层次分析联合熵权法的艾叶挥发油质量标志物研究 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(5): 743-753.
- [20] 雷卉艳, 牛晓静, 吴延娆, 等. 基于 QbD 与 AHP-熵权法优化白芷、陈皮、干姜挥发油提取与包合工艺研究 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(6): 3125-3130.
- [21] 刘明杰, 王存才, 陈喜莹, 等. 山苍子精油- β -环糊精包合物的制备、表征及体外抑菌性能研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2025, 52(7): 3330-3343.
- [22] 邓亚伟, 刘明松, 李欣浓, 等. 基于 Plackett-Burman 结合 Box-Behnken 优选经典名方三化汤挥发油 β -环糊精包合工艺 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(19): 2669-2676.
- [23] 管祺临, 明良山, 钟志坚, 等. 中药挥发油稳定化机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2026, 51(2): 400-412.
- [24] 张潇文, 黄俊峰, 谢子鸿, 等. 中药挥发油稳定化技术及其制剂应用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5258-5266.
- [25] Zhao J H, Quinto M, Zakia F, *et al.* Microextraction of essential oils: A review [J]. *J Chromatogr A*, 2023, 1708: 464357.
- [26] Heydari M, Carbone K, Gervasi F, *et al.* Cold plasma-assisted extraction of phytochemicals: A review [J]. *Foods*, 2023, 12(17): 3181.
- [27] Bo Y P, Zhao Q, Shi Z, *et al.* Breakthroughs in extraction and encapsulation of volatile oil and essential oil for superior functionalities [J]. *Mater Today*, 2025, 89: 477-501.
- [28] 李航飞. 温胆汤中挥发油的提取包合工艺及成型研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2023.
- [29] 刘文君, 冷佳蕾, 王智权, 等. 中药挥发油的稳定化技术研究现状 [J/OL]. 中华中医药学刊, (2025-09-12) [2026-02-06]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250912.1305.026>.
- [30] 刘富梅, 郑昊卓, 侯景, 等. 植物源中药挥发油的提取和药理活性研究进展 [J]. 江西化工, 2025, 41(4): 10-15.

[责任编辑 郑礼胜]