

基于“功效物质-物性参数-工艺参数”关联性分析的桂枝茯苓胶囊制药过程浓缩工序质量控制研究

王佩¹, 孔祥文¹, 张晶宇², 刘文君¹, 曹亮¹, 王振中¹, 王团结¹, 肖伟^{1*}, 牛雪妮^{1*}

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

2. 中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

摘要: 目的 以桂枝茯苓胶囊(Guizhi Fuling Capsules, GFC)制药过程浓缩工艺为研究对象,通过解析“功效物质-物性参数-工艺参数”的相关性,确定关键质量属性与关键工艺参数,探究质量控制指标及其控制范围,挖掘以中间体物性参数为导向的质量控制潜能。方法 系统考察浓缩过程工艺参数(浓缩温度、浓缩终点相对密度)、物性参数(粒径、多分散指数、 ζ 电位、电导率、pH值、黏度、折光率)及功效物质、固体总量的变化规律。利用Pearson相关系数、灰色关联度及偏最小二乘法等化学计量学方法,并通过建立浓缩过程不同工艺参数下功效物质与物性参数的线性模型,阐明功效物质-物性参数-工艺参数的相关性。结果 通过功效物质含量及物性参数分析,发现 ζ 电位、电导率、黏度、固体总量均与功效物质的含量具有较强相关性,如黏度与固体总量呈正相关,苦杏仁苷、芍药苷的含量与固体总量均呈正相关。对不同工艺参数下样品的功效物质与物性参数进行分析,发现浓缩温度为影响功效物质及物性参数相关性的关键因素。结论 通过对工艺参数、物性参数以及功效物质的关联性分析发现,不同的变量之间存在相互作用和动态传递过程,在生产过程中需精准控制浓缩温度以提高浸膏的品质及其批间质量均一性;在一定程度上,可使用黏度、相对密度、折光率、pH值等物性参数反映浓缩工序中间体的质量,为中药提取液浓缩环节在线智能监测提供参考。

关键词: 桂枝茯苓胶囊; 功效物质; 物性参数; 工艺参数; 浓缩工艺; 相关性分析; 苦杏仁苷; 芍药苷

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)13-5069-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.13.011

Research on quality control in concentration process of manufacturing of Guizhi Fuling Capsules based on correlation of effective components, physical properties and process parameters

WANG Pei¹, KONG Xiangwen¹, ZHANG Jingyu², LIU Wenjun¹, CAO Liang¹, WANG Zhenzhong¹, WANG Tuanjie¹, XIAO Wei¹, NIU Xueni¹

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

2. School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective This study focused on the concentration process in the manufacturing of Guizhi Fuling Capsules (GFC, 桂枝茯苓胶囊). By analyzing the correlations among effective components, physical properties, and process parameters, it aimed to identify critical quality attributes (CQAs) and critical process parameters (CPPs), explore quality control indicators and their acceptable ranges, and assess the potential for using physical properties of intermediate to guide its quality control. **Methods** The variations in process parameters (temperature, relative density at endpoint), physical properties (particle size, polydispersity index, ζ potential, conductivity, pH value, viscosity and refractive index), and effective components and total solid content during the concentration process were systematically investigated. Chemometric methods, including Pearson correlation coefficient, grey relational analysis, and partial least

收稿日期: 2026-01-27

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目(2023CSJG1700); 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); 江苏省基础研究计划——青年基金项目(BK20250552); 连云港市重点研发计划(CG2320)

作者简介: 王佩, 助理工程师, 研究方向为中药制药过程质量控制。E-mail: 948496145@qq.com

*通信作者: 牛雪妮, 博士, 工程师, 主要从事中药制药过程质量控制。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: xw_kanion@163.com

squares regression, were applied. Linear models between effective components and physical properties under different process parameters were established to elucidate the correlations among them. **Results** Analysis of effective component content and physical properties revealed strong correlations between effective components and ζ potential, conductivity, viscosity, and total solids content. For instance, viscosity was positively correlated with total solids, and the contents of amygdalin and paeoniflorin were both positively correlated with total solid content. Analysis of the active ingredients and physical property parameters of samples under various process parameters revealed that the concentration temperature is a key factor influencing the correlation between active ingredients and physical property parameters. **Conclusion** Correlation analysis of process parameters, physical properties, and effective components revealed interactive and dynamically linked relationships among these variables. Precise control of the concentration temperature during the manufacturing is essential to improve the quality and batch-to-batch consistency of the extract. To a certain extent, parameters such as viscosity, relative density, refractive index and pH value can reflect the quality of intermediates during concentration, providing a reference for the development of online intelligent monitoring in the concentration process of traditional Chinese medicine extracts.

Key words: Guizhi Fuling Capsules; effective components; physical properties; process parameters; concentration process; correlation analysis; amygdalin; paeoniflorin

桂枝茯苓胶囊 (Guizhi Fuling Capsules, GFC) 源于《金匱要略》桂枝茯苓丸, 收载于《中国药典》2025年版^[1]。本方由桂枝、白芍、牡丹皮、茯苓、桃仁 5 味中药材组成, 配伍严谨, 方中桂枝温通经脉, 与牡丹皮、白芍清热凉血相伍, 体现“温清并用”之法; 桃仁活血配伍茯苓利水, 暗合“血水同治”之旨; 全方攻补兼施, 具有活血、化瘀、消癥之功^[2]。临床上用于妇人瘀血阻络所致癥块、痛经、经闭、产后恶露不尽、子宫肌瘤^[3-5]等; 也可用于女性乳腺囊性增生病属瘀血阻络证, 或用于前列腺增生属瘀阻膀胱证^[2]。

现代借助 UPLC-Q-TOF-MS/MS 等技术, 已从复方中鉴定出 200 余种成分, 涵盖三萜酸、单萜苷、酚酸等。桂枝含桂皮醛、肉桂酸, 茯苓富含茯苓酸等三萜酸, 牡丹皮与白芍含有芍药苷、丹皮酚, 桃仁以苦杏仁苷为代表^[6-8]。这些成分赋予其抗炎、镇痛、抗肿瘤、免疫调节等活性。依据“有效、特有、可测”原则, 结合网络药理学及体内过程研究, 已明确芍药苷、丹皮酚、苦杏仁苷、桂皮醛、肉桂酸等为潜在质量标志物^[9-11], 为建立多成分、多靶点的质量控制体系提供了依据。

浓缩是中药制药过程的关键环节之一, 其工艺参数 (尤其是温度) 不仅决定浸膏的物理特性 (如相对密度、黏度等), 更直接影响功效物质的含量与保留率^[12]。前期研究更多地是考察浓缩方式的影响, 发现减压浓缩较常压浓缩更有利于保护热敏活性成分, 如淫羊藿苷转移率可提高约 22%^[13]。近年来, 研究逐渐聚焦于温度对不同类型成分的影响规律: 酚酸类、三醇型人参皂苷等热敏性成分超过 70 °C 易降解, 需采用低温减压浓缩^[14]; 而黄酮苷

类、环烯醚萜苷类等热稳定性成分在 60~90 °C 可保持较高转移率^[15]。

过程分析技术 (process analytical technology, PAT) 在中药浓缩工艺中的应用已从单一指标检测向多指标同步发展。近红外光谱与化学计量学的结合是最成熟的技术路径, 如摩罗丹浓缩过程, 可实现芍药内酯苷、芍药苷、密度和固含物的同步检测, 校正模型相关系数均大于 0.98^[16]。然而, 目前关于浓缩工序中间体物性参数与功效物质关联性的研究仍较缺乏, 浓缩过程样品物性参数的动态变化规律尚不明确, 其与功效物质之间的多维复杂关系缺乏系统的定量表征方法, 导致工艺控制仍依赖经验判断, 且传统基于浓缩时间、体积的控制方法难以应对药材差异, 导致批间质量均一性较低。本研究首次将浓缩温度、终点相对密度等工艺参数与粒径、黏度、 ζ 电位等多维度物性参数及 12 个功效物质进行系统关联分析, 突破以往单一指标研究的局限, 初步阐释工艺参数与关键质量属性的关系, 确定对浸膏质量有显著影响的关键参数^[17], 建立“功效物质-物性参数-工艺参数”关联模型^[18], 有望结合 PAT 实现精准调控, 提高批间质量均一性。

1 仪器与材料

1.1 仪器

KQ-300 型数控超声清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; R1005 型旋转蒸发器, 无锡申科仪器有限公司; Mettler XS205 型电子分析天平, 梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司; R2002F 型旋转蒸发器, 上海申顺生物科技有限公司; SYG-1-1 型电热恒温水浴锅, 上海本亭仪器有限公司; DHG-9053A 型电热鼓风干燥箱, 上海精宏实验仪器有限公司; pH-22

型 pH 计, 日本株式会社堀场制作所; SHK-B95 型水循环真空泵, 无锡申科仪器有限公司; TD-5A 型高速离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; Zetasizer Ultra 型纳米粒度电位仪, 英国马尔文仪器有限公司; ROTAVISC lo-vi 型旋转黏度计, 德国 IKA 集团; SGW-731 型全自动折光仪, 上海仪电物理光学仪器有限公司; 1260-Infinity 型超高效液相色谱仪, 美国安捷伦科技有限公司; 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; LDR0.004-0.4 型全自动加热蒸汽发生器, 张家港市尚亿热能设备有限公司。

1.2 药材

药材桂枝(批号 250303)、白芍(批号 241016)、牡丹皮(批号 240923)、桃仁(批号 240706)、茯苓(批号 250403)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, 桂枝为樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥嫩枝、牡丹皮为毛茛科芍药属植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮、白芍为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根、桃仁为蔷薇科桃属植物桃 *Prunus persica* (L.) Batsch 的干燥成熟种子、茯苓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药业股份有限公司南京研究院药材库。

1.3 对照品及试剂

对照品丹皮酚(批号 110708-201908, 质量分数 99.9%)、芍药苷(批号 110736-202447, 质量分数 98.1%)、苦杏仁苷(批号 110820-202410, 质量分数 94.9%)、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 100.0%)、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%)、肉桂酸(批号 110786-201604, 质量分数 98.8%)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 98.0%)、芍药内酯苷(批号 17016, 质量分数 91.1%)、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖(1,2,3,4,6-penta-*O*-galloyl- β -*D*-glucopyranose, PGG, 批号 17316, 质量分数 96.4%), 均购自上海诗丹德标准技术服务有限公司; 对照品没食子酸乙酯(批号 21060303, 质量分数 99.7%)购自成都格利普生物科技有限公司。

分析级甲醇(批号 170526172E)、95%乙醇(批

号 250507109E)、甲酸(批号 23041809E)购自南京化学试剂股份有限公司; 色谱级甲醇(批号 25066122)、乙腈(批号 25036066)均购自美国 TEDIA 有限公司。

1.4 数据统计与分析

采用 IBM SPSS Statistics 26.0 软件进行多元统计分析, Origin Pro 2021 软件进行 Pearson 相关系数分析及功效物质-物性参数-工艺参数相关性的可视化分析; Microsoft Excel 2019 软件用于灰色关联度分析; SMICA Version 14.1 软件进行偏最小二乘法分析。

2 方法与结果

2.1 浓缩工艺样品制备

取牡丹皮 600 g, 置于提取浓缩机组中, 蒸汽发生器压力 0.4 MPa, 直至冷凝管产生回流水开始计时, 5 h 后放出药液, 得牡丹皮药渣(牡丹皮生药量 600 g 对应药渣 1 247.1 g), 备用。

称取桂枝、白芍、桃仁各 600 g, 茯苓 120 g, 加入牡丹皮药渣(生药量 600 g), 置于圆底烧瓶中; 加 90%乙醇, 提取 2 次, 各 2 h, 提取温度(电热套外温)为 150 °C, 料液温度 78~82 °C; 合并乙醇提取液, 对其进行浓缩后即得醇提浓缩浸膏。醇提后药渣加水, 提取 2 次, 各 1 h, 提取温度(电热套外温)为 200 °C, 料液温度 105~107 °C; 合并水提滤液, 对其进行浓缩后即得水提浓缩浸膏。浓缩过程不同工艺参数设定如下: 浓缩温度 50、60、70 °C, 浓缩终点密度 ρ_1 (1.26~1.27 g/mL)、 ρ_2 (1.27~1.28 g/mL)、 ρ_3 (1.28~1.29 g/mL), 每个参数下制备 3 份平行样品。

2.2 基于 UPLC 法的功效物质含量测定

2.2.1 供试品溶液的制备 称取 GFC 醇提浸膏样品约 0.4 g, 水提浸膏样品约 0.6 g, 分别置于具塞锥形瓶中。精密加入 50%甲醇 50 mL, 超声(功率 250 W、频率 40 kHz)提取 15 min, 放冷, 称定质量, 用 50%甲醇补足减失的质量, 摇匀, 14 000 r/min 离心(离心半径 8.40 cm) 5 min, 取上清液, 过 0.22 μ m 微孔滤膜, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.2.2 混合对照品溶液的制备^[19] 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, 制备成质量浓度分别为 93.696 0、32.000 0、

50.666 0、61.290 9、144.655 2、100.641 6、1 189.173 6 $\mu\text{g/mL}$ 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，使用甲醇制备成各质量浓度分别为 475.211 7、725.156 0、1 467.085 5、101.171 2、997.002 0 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液 2。

2.2.3 色谱条件^[19] 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-Aq C₁₈ 柱 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)；流动相为 0.2%甲酸水溶液-乙腈，梯度洗脱：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；检测波长 254 nm；体积流量 0.3 mL/min；柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ ；进样量 2 μL 。

2.2.4 线性关系考察 取“2.2.2”项下对照品溶液适量，用甲醇逐级稀释，按照“2.2.3”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为纵坐标 (Y)，质量浓度为横坐标 (X)，绘制标准曲线，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，计算检出限与定量限，结果见表 1。

2.2.5 样品测定 将“2.2.2”项下混合对照品溶液

表 1 GFC 浓缩浸膏中 12 个功效物质的线性关系、检出限和定量限

Table 1 Linear relationships, detection limits, and quantitation limits of 12 effective components in GFC concentrated extract

成分	回归方程	<i>r</i>	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
PGG	$Y=8.679 3 X+3.372 5$	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

和按照“2.2.1”项下方法制备的供试品溶液，按照“2.2.3”项下色谱条件进样测定，根据“2.2.4”项下回归方程计算各指标成分含量，结果见表 2。可见，在醇提工序，浓缩终点密度保持一致，浓缩温度为 70 $^{\circ}\text{C}$ 时苦杏仁苷、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 含量较高，60 $^{\circ}\text{C}$ 次之；浓缩终点密度为 1.26~1.29 g/mL，各功效物质含量随浓缩终点密度变化无明显规律。在水提工序，水提浓缩温度为 70 $^{\circ}\text{C}$ 时没食子酸、氧化芍药苷、芍药内酯苷、芍药苷含量较高；随终点密度也无明显变化规律。筛选更为优势的浓缩工艺不能仅依靠浸膏中功效物质含量，也应当关注从提取液到浓缩浸膏的转移率。

2.3 物性参数测定

2.3.1 平均粒径、多分散性指数 (polydispersity index, PDI)、 ζ 电位、电导率 称取桂枝茯苓醇提浸膏样品约 0.4 g、水提浸膏样品约 0.6 g，精密加入 50% 甲醇 50 mL，称定质量；超声 15 min 放冷，用

50% 甲醇补足减失的质量，摇匀后，在 3 500 r/min 下离心 15 min (离心半径 17.0 cm)，取上清液，采用 Zetasizer Ultra 型纳米粒度电位仪对平均粒径、PDI、 ζ 电位、电导率进行测定，测定时的分散溶剂为甲醇，预热时间 30 s，测定 3 次，每个参数平行测定 3 次，结果见表 3。粒径测定结果 (表 3) 表明，同一浓缩温度 (尤其 70 $^{\circ}\text{C}$ 时，粒径测定结果分别为 785.20、4 303.00、899.73 nm) 的条件下，醇提浸膏样品的原药材为同一批次且测定前处理方式完全一致，但不同批次醇提浓缩浸膏的粒径检测结果存在较大差异。剔除异常值 4 303.00 nm 后，各组内平行样品间的粒径差异依然显著，中药浸膏即使剔除极端异常值，其胶体性质仍存在显著的批内变异性，这是由其多分散性、成分分布不均及胶体亚稳态所决定的固有特征^[20]。本研究中 60 $^{\circ}\text{C}$ 组醇提浸膏呈现“高电位 (32~49 mV)-大粒径 (603~1 142 nm)”的非经典组合，与经典 DLVO (Derjaguin-

表2 不同工艺参数下 GFC 浓缩浸膏 12 个功效物质的含量测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Determination results of 12 effective components in GFC concentrated extract under different process parameters ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

浓缩 工序	工艺 因素	参数	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
醇提	温度	50 °C	0.811±0.126	0.034±0.005	1.556±0.004	0.182±0.058	0.890±0.166	0.124±0.020
		60 °C	0.637±0.014	0.020±0.001	2.071±0.039	0.152±0.003	1.089±0.030	0.104±0.004
		70 °C	0.746±0.082	0.026±0.005	2.120±0.293	0.187±0.032	1.178±0.092	0.094±0.016
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	1.239±0.145	0.047±0.002	2.302±0.020	0.321±0.038	1.575±0.035	0.125±0.037
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	0.745±0.014	0.024±0.001	2.425±0.029	0.178±0.003	1.353±0.084	0.124±0.004
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	0.841±0.136	0.028±0.006	2.520±0.114	0.209±0.046	1.374±0.032	0.112±0.009
水提	温度	50 °C	0.125±0.005	0.001±0.001	1.327±0.069	0.011±0.001	0.061±0.006	0.033±0.003
		60 °C	0.188±0.007	0.004±0.001	1.256±0.036	0.013±0.001	0.077±0.003	0.035±0.001
		70 °C	0.205±0.013	0.004±0.000	1.224±0.015	0.016±0.001	0.084±0.006	0.037±0.003
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	0.209±0.013	0.004±0.000	1.293±0.180	0.017±0.001	0.083±0.006	0.036±0.003
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	0.148±0.007	0.003±0.000	1.301±0.054	0.009±0.000	0.071±0.004	0.036±0.001
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	0.141±0.007	0.003±0.000	1.308±0.062	0.009±0.000	0.074±0.004	0.035±0.001

浓缩 工序	工艺 因素	参数	质量分数/(mg·g ⁻¹)					
			芍药苷	苯甲酸	PGG	肉桂酸	桂皮醛	丹皮酚
醇提	温度	50 °C	3.935±0.768	0.253±0.000	1.376±0.121	0.185±0.092	1.558±0.653	0.561±0.444
		60 °C	4.985±0.112	0.080±0.004	1.540±0.072	0.164±0.010	1.616±0.090	0.324±0.023
		70 °C	5.115±0.474	0.084±0.002	1.782±0.090	0.188±0.040	1.781±0.375	0.466±0.142
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	6.476±0.178	0.110±0.067	2.067±0.083	0.243±0.111	2.176±0.841	0.677±0.535
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	5.868±0.109	0.094±0.005	1.801±0.070	0.193±0.010	1.862±0.082	0.381±0.025
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	6.015±0.099	0.097±0.009	2.111±0.048	0.226±0.025	2.119±0.233	0.408±0.006
水提	温度	50 °C	0.328±0.019	0.030±0.004	0.225±0.000	0.015±0.001	0.001±0.002	0.000±0.000
		60 °C	0.324±0.011	0.025±0.001	0.016±0.001	0.016±0.001	0.001±0.002	0.001±0.000
		70 °C	0.334±0.014	0.024±0.002	0.045±0.003	0.014±0.001	0.001±0.000	0.000±0.000
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	0.320±0.025	0.027±0.005	0.016±0.005	0.016±0.001	0.000±0.000	0.000±0.001
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	0.342±0.015	0.028±0.001	0.057±0.013	0.018±0.001	0.001±0.000	0.000±0.003
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	0.362±0.015	0.027±0.001	0.078±0.009	0.013±0.001	0.000±0.000	0.000±0.000

表3 不同工艺参数下 GFC 浓缩浸膏的物性参数测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 3 Measurement results of physical property parameters of GFC concentrated extract with different process parameters ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

浓缩 工序	工艺 因素	参数	平均粒径/nm	PDI	ζ电位/mV	电导率/ (mS·cm ⁻¹)	固体总量/ (mg·mL ⁻¹)	折光率/nD	pH值	黏度/(mPa·s)
醇提	温度	50 °C	710.611±62.564	0.263±0.058	27.902±10.079	0.096±0.028	82.15±6.38	1.336 767±0.007 096	4.78±0.02	3 435.00±937.23
		60 °C	927.600±253.801	0.390±0.082	39.871±7.321	0.086±0.010	81.80±4.30	1.341 060±0.000 023	4.81±0.02	4 364.33±1 409.23
		70 °C	1 995.978±2 076.271	0.601±0.274	19.936±5.251	0.102±0.021	84.18±1.76	1.341 347±0.000 335	4.90±0.05	4 844.33±2 054.61
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	778.022±36.136	0.331±0.078	22.359±8.824	0.110±0.027	83.85±1.32	1.341 173±0.000 108	4.80±0.08	1 153.00±68.69
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	911.533±121.795	0.310±0.107	19.397±2.310	0.132±0.001	83.12±3.29	1.341 384±0.000 080	5.05±0.01	5 099.00±1 016.16
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	956.389±143.559	0.298±0.087	19.496±5.867	0.136±0.002	83.44±1.32	1.341 449±0.000 027	5.01±0.02	4 734.00±304.59
水提	温度	50 °C	1 762.222±30.120	0.208±0.073	20.980±1.474	0.481±0.015	38.45±0.16	1.341 034±0.000 059	6.34±0.03	6 519.00±879.30
		60 °C	1 462.556±82.959	0.392±0.098	20.648±1.339	0.515±0.018	42.23±2.90	1.341 260±0.000 023	6.28±0.03	7 709.00±1 005.34
		70 °C	1 475.889±349.889	0.423±0.072	19.723±0.910	0.485±0.007	43.42±1.36	1.341 213±0.000 072	6.26±0.03	3 954.67±1 388.07
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	1 211.111±209.732	0.368±0.102	20.954±1.643	0.481±0.020	46.73±3.55	1.341 152±0.000 200	6.24±0.02	10 663.67±679.58
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	1 683.889±204.710	0.373±0.158	22.441±1.551	0.530±0.018	50.17±1.01	1.341 351±0.000 105	6.36±0.01	8 889.00±971.69
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	1 457.000±134.209	0.330±0.063	21.724±1.335	0.542±0.010	51.97±4.13	1.341 457±0.000 055	6.31±0.00	9 099.00±761.07

Landau-Verwey-Overbeek)理论高电位应抑制聚集、粒径减小现象不符^[21],这一矛盾表明,经典DLVO理论的静电稳定模型,并不适用于中药浸膏这类富含大分子的复杂体系。

在不同浓缩温度下,水提浸膏的粒径在50℃时最大,ζ电位在3个浓缩温度下的RSD值为3.18%,无明显变化,PDI值随着浓缩温度的升高逐渐升高,可能是因为糖类(如葡萄糖、乳糖)在高温下易发生焦化反应,导致溶液黏度增加或形成沉淀,破坏颗粒的稳定性^[22-23],高温也可增加蛋白质的溶解性使得粒径降低^[24-25],但中药浸膏的成分复杂,本身即呈多分散性,PDI在0.2~0.5仍能维持一定的物理稳定性^[26],本研究在不同浓缩温度下PDI为0.20~0.45。当浓缩终点密度为1.26~1.27 g/mL时,粒径最低,提示在此浓度下成分溶解性较好,颗粒聚集程度较低。ζ电位未呈现随着密度变化的规律性趋势;电导率随着密度的升高而升高。

2.3.2 pH值 取“2.3.1”项下样品,使用笔式pH-22型pH计测定其pH值。结果(表3)表明,溶液体系呈现弱酸性,醇提浸膏稀释液pH值随着温度升高而呈上升趋势,可能与没食子酸、苯甲酸、丹皮酚等酸性成分挥发有关,含量测定(表2)计算结果亦证实,50℃条件下没食子酸、4-羟基苯甲酸、丹皮酚、苯甲酸的含量均高于60、70℃;水提浸膏稀释液pH值随着温度升高而降低,水提液中含有大量蛋白质类成分,高温导致蛋白质类成分变性^[27]、果糖等分解^[28]及溶液中离子(蛋白质、多糖、有机酸、生物碱等)解离度增大^[29]等,可能是体系中氢离子浓度增加、体系pH值降低的主要原因;醇提及水提浸膏稀释液在浓缩终点密度为1.26~1.27 g/mL时,pH值低于其他终点密度下的样品,且浓缩时间较短,酸性挥发类成分的挥发较少。

2.3.3 折光率 取“2.3.1”项下样品,室温下使用SGW-731型全自动折光仪测定折光率,每份样品测定3次。结果(表3)表明,醇提及水提浸膏稀释液的折光率随终点密度的升高而升高;终点密度升高,功效物质浓度增加,体系色度加深,使得折光率升高。醇提浸膏折光率随温度的升高而升高,而水提浸膏折光率随温度变化无明显规律。

2.3.4 黏度 取浓缩浸膏30 mL,置于预热后的水浴锅(温度为80℃)中,使用黏度计的4号转子,调节转速为40 r/min,记录黏度数据。结果(表3)表明,醇提浸膏黏度受温度与终点密度双重影响:

一方面,升高温度可使粒径及PDI增大,颗粒聚集程度增强^[30],且升高加剧了分子热运动及内摩擦^[31]进而导致黏度上升;另一方面,提高浓缩终点密度亦能显著增加黏度。

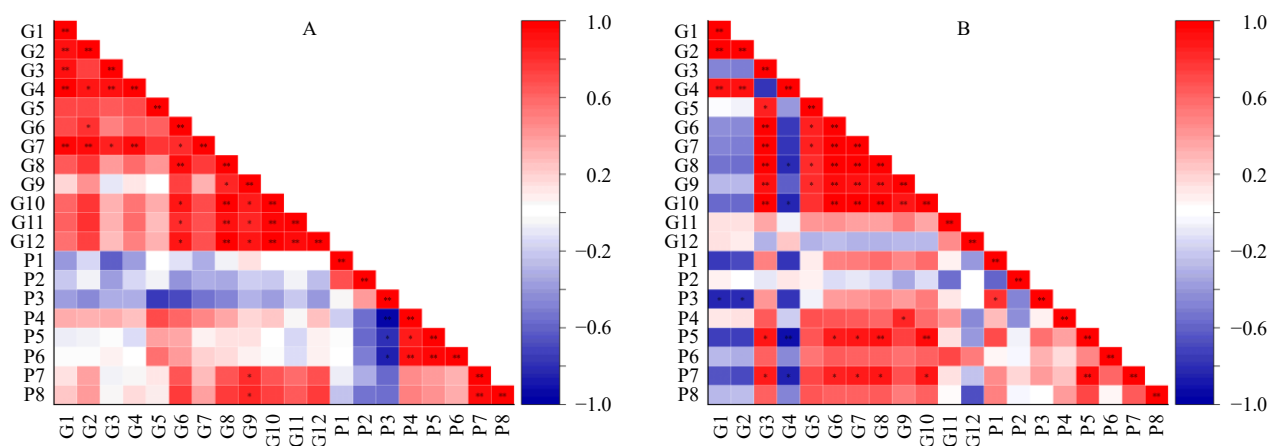
水提浸膏的黏度随着浓缩温度变化,呈现先升高后降低的趋势;从热力学角度,黏度随着温度的变化可用阿伦尼乌斯(Arrhenius)方程描述:温度升高使分子热运动加剧,分子间相互作用相对降低,故黏度在70℃时较60℃有所回落^[27]。本研究中黏度测定在恒定剪切速率(40 r/min)下进行,排除了剪切条件差异对测定结果的干扰。观察到的黏度随着浓缩温度非线性变化(60℃升高、70℃回落),反映了温度对体系内分子间相互作用与聚集结构的双重影响,与假塑性流体在不同温度下的流变行为特征一致^[32]。浓缩终点密度为1.26~1.27 g/mL时黏度较高,其机制不明确,这也体现了中药浸膏复杂的流变体系。

2.3.5 固体总量 固体总量采用《中国药典》2025年版3101固体总量测定法项下105℃干烤法进行测定。精密称取1 g浓缩浸膏样品,置于恒定质量后的扁形瓶中,105℃烘干至恒定质量,再称定质量。结果(表3)表明,醇提浸膏的固体总量在不同工艺参数影响下均无显著性变化。随着浓缩温度的升高,水提浸膏的固体总量显著升高,随着浓缩终点密度的升高,水提浸膏的固体总量逐渐升高。

2.4 功效物质与物性参数相关性分析

2.4.1 Pearson 相关系数计算 因功效物质及物性参数较多,为便于作图分析,分别对其进行编号处理:G1-没食子酸、G2-4-羟基苯甲酸、G3-苦杏仁苷、G4-氧化芍药苷、G5-芍药内酯苷、G6-没食子酸乙酯、G7-芍药苷、G8-苯甲酸、G9-PGG、G10-肉桂酸、G11-桂皮醛、G12-丹皮酚;P1-粒径、P2-PDI、P3-ζ电位、P4-电导率、P5-折光率、P6-pH值、P7-固体总量、P8-黏度。

将浓缩温度恒定60℃、终点密度控制在1.27~1.28 g/mL条件下,制得的醇提浸膏与水提浸膏(各6个平行样),利用Origin Pro 2021软件计算醇提液与水提液的浓缩浸膏($n=6$)功效物质含量与物性参数的Pearson相关系数,建立二者的相关性热图,结果见图1。结果表明,在醇提浓缩浸膏中,ζ电位与电导率、折光率、pH值呈负相关($P<0.05$);电导率与折光率、pH值呈正相关($P<0.05$);折光率与pH值呈显著正相关($P<0.01$);固体总量与黏度



*、**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 1 GFC 醇提 (A) 和水提 (B) 浓缩浸膏功效物质与物性参数相关系数分析

Fig. 1 Correlation analysis of effective components and physical property parameters of GFC ethanol-extracted (A) and water-extracted (B) concentrated extracts

呈显著正相关 ($P < 0.01$)。在水提浓缩中, 粒径、 ζ 电位呈正相关 ($P < 0.05$); 折光率与固体总量呈显著正相关 ($P < 0.01$)。

2.4.2 灰色关联度分析 依据文献方法^[33], 采用 Excel 2019 软件进行灰色关联度分析, 以样品的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。根据相对关联度的大小, 确定各功效物质对物性参数贡献的大小, 结果见表 4。

结合 Pearson 相关系数及灰色关联度, 找到显著性相关的物性参数与功效物质。在醇提液的浓缩工序中, 功效物质 PGG (G9) 对黏度的贡献值最大 (关联度为 0.823 5), 且与黏度呈正相关性 ($P < 0.05$), G9 对固体总量的贡献值排名前 3, 且呈正相关 ($P < 0.05$)。G9 属于鞣质类成分, 其可能的原因为其相对分子质量较高且富含酚羟基, 根据马克-霍温克-樱田方程 (Mark-Houwink-Sakurada equation-Mark-Houwink)^[34], 高相对分子质量及分子链刚性, 使其在溶液中具有较大的流体力学体积, 从而贡献了较高的黏度。同时, G9 的多酚羟基结构, 可通过氢键与水分子形成强烈的相互作用, 进一步增加体系的流动阻力, 强化其增黏效应^[35]。

在水提液的浓缩工序中, 没食子酸 (G1)、4-羟甲基苯甲酸 (G2) 对 ζ 电位贡献值较大, 呈负相关性 ($P < 0.05$); PGG (G9) 对电导率值贡献值较大, 呈正相关性 ($P < 0.05$); G1、G2、G9 相比较其他成分, 同时含有游离羧基和 3 个相邻酚羟基, 对其 ζ 电位及电导率的贡献值高于其他成分。苦杏仁苷 (G3)、氧化芍药苷 (G4)、没食子酸乙酯 (G6)、芍

药苷 (G7)、苯甲酸 (G8)、肉桂酸 (G10) 对固体总量的贡献值均较大 (关联度均大于 0.999), 除氧化芍药苷外, 均呈正相关性 ($P < 0.05$)。苦杏仁苷 (G3)、没食子酸乙酯 (G6)、芍药苷 (G7)、苯甲酸 (G8)、肉桂酸 (G10)、氧化芍药苷 (G4) 对折光率贡献值较大 (关联度均大于 0.999), 氧化芍药苷 (G4) 与折光率成负相关 ($P \leq 0.01$), 其余与折光率呈正相关 ($P \leq 0.01$)。不同官能团对摩尔折射度 (折光率与摩尔折射率呈现出正相关性) 的贡献存在差异^[36], 而 G3、G6、G7、G8、G10 等含苯环或共轭体系的成分对折光率产生正贡献 ($P \leq 0.01$)。由此可见, 黏度、 ζ 电位、固体总量、电导率、折光率为可反映功效成分含量的关键物性参数。

2.4.3 关键物性参数与功效物质含量线性回归曲线模型 使用 SPSS 26.0 软件, 以多元逐步回归方法在物性参数与功效物质之间建立线性回归模型, 探究功效物质与物性参数的线性关系。在醇提液及水提液的浓缩浸膏中, 关键物性参数与功效物质含量回归方程及单因素方差分析如表 5、6 所示。

在醇提液的浓缩浸膏中, 固体总量与 PGG 含量的线性回归关系为 $Y = 0.322 X + 34.827$, $R^2 = 0.678$, $P < 0.05$, 线性回归显著; 固体总量与黏度的线性回归关系为 $Y = 0.002 X + 73.654$, $R^2 = 0.908$, $P < 0.05$, 线性回归显著。

在水提液的浓缩浸膏中, 苦杏仁苷含量与 pH 值的线性回归关系为 $Y = 396.506 X - 2\ 320.147$, $R^2 = 0.808$, $P < 0.05$, 线性回归显著; 芍药苷含量与 pH 值的线性回归关系为 $Y = 113.499 X - 668.909$, $R^2 =$

表4 GFC浓缩浸膏物性参数与功效物质浓度灰色关联度分析

Table 4 Grey relational analysis of physical property parameters and effective components concentration of GFC concentrated extracts

醇提															
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				
P1	G12	0.750 0	P3	G12	0.552 6	P5	G3	0.904 6	P7	G1	0.848 5				
	G5	0.748 4		G5	0.552 2		G4	0.895 2		G4	0.848 0				
	G10	0.748 0		G10	0.550 8		G1	0.889 6		G9	0.847 9				
	G8	0.747 7		G8	0.550 5		G7	0.880 6		G3	0.845 1				
	G11	0.747 2		G11	0.550 2		G2	0.854 0		G7	0.844 7				
	G9	0.746 2		G9	0.549 5		G5	0.851 2		G2	0.833 1				
	G6	0.745 8		G6	0.548 9		G9	0.849 1		G5	0.819 5				
	G2	0.744 8		G2	0.548 1		G6	0.824 8		G6	0.803 5				
	G7	0.744 5		G7	0.547 8		G11	0.773 0		G11	0.766 3				
	G1	0.744 4		G1	0.547 7		G8	0.765 3		G8	0.758 8				
P2	G4	0.744 4	P4	G4	0.547 7	P6	G10	0.758 9	P8	G10	0.752 1				
	G3	0.744 2		G3	0.547 6		G12	0.733 0		G12	0.725 5				
	G12	0.593 4		G12	0.635 0		G3	0.923 1		G9	0.823 5				
	G5	0.589 1		G5	0.629 1		G1	0.911 9		G2	0.809 4				
	G10	0.588 9		G10	0.629 0		G4	0.909 4		G7	0.804 4				
	G8	0.588 2		G8	0.628 1		G7	0.902 9		G1	0.803 4				
	G11	0.587 2		G11	0.626 6		G2	0.874 7		G4	0.803 1				
	G9	0.584 9		G9	0.623 5		G6	0.843 6		G3	0.801 0				
	G6	0.584 2		G6	0.622 7		G5	0.819 7		G5	0.800 7				
	G2	0.582 1		G2	0.619 8		G9	0.802 6		G6	0.790 2				
P3	G7	0.581 2	P5	G7	0.618 7	P7	G11	0.791 3	P8	G11	0.784 6				
	G1	0.581 1		G1	0.618 5		G8	0.783 1		G8	0.776 9				
	G4	0.581 0		G4	0.618 4		G10	0.777 1		G10	0.769 4				
	G3	0.580 6		G3	0.617 9		G12	0.751 3		G12	0.740 8				
	水提														
	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
	P1	G2		0.999 7	P3		G5	0.999 7		P5	G1	0.999 4	P7	G2	0.999 7
		G5		0.999 7			G2	0.999 7			G2	0.999 4		G5	0.999 7
		G1		0.999 7			G1	0.999 7			G5	0.999 4		G1	0.999 7
		G6		0.999 5			G6	0.999 5			G3	0.999 3		G6	0.999 5
G3		0.999 4	G3	0.999 4		G6	0.999 3	G3	0.999 4						
G7		0.999 4	G7	0.999 4		G7	0.999 3	G7	0.999 4						
G4		0.999 3	G4	0.999 3		G10	0.999 2	G4	0.999 3						
G10		0.999 3	G10	0.999 3		G4	0.999 2	G10	0.999 3						
G8		0.999 2	G8	0.999 2		G8	0.999 1	G8	0.999 2						
G11		0.998 8	G11	0.998 8		G11	0.998 7	G11	0.998 8						
P2	G9	0.997 3	P4	G9	0.997 2	P6	G9	0.997 1	P8	G9	0.997 3				
	G12	0.668 1		G12	0.668 1		G12	0.667 8		G12	0.668 1				
	G8	0.998 8		G1	0.999 7		G2	0.999 7		G5	0.999 5				
	G10	0.998 8		G2	0.999 7		G1	0.999 7		G2	0.999 5				
	G4	0.998 8		G5	0.999 6		G5	0.999 7		G1	0.999 5				
	G7	0.998 8		G6	0.999 5		G6	0.999 5		G6	0.999 4				
	G3	0.998 8		G3	0.999 4		G3	0.999 4		G3	0.999 4				
	G6	0.998 8		G7	0.999 4		G7	0.999 4		G7	0.999 4				
	G1	0.998 8		G4	0.999 3		G4	0.999 3		G4	0.999 3				
	G2	0.998 8		G10	0.999 3		G10	0.999 3		G10	0.999 3				
P3	G5	0.998 8	P5	G8	0.999 2	P7	G8	0.999 1	P8	G8	0.999 2				
	G11	0.998 6		G11	0.998 8		G11	0.998 7		G11	0.998 8				
	G9	0.997 2		G9	0.997 3		G9	0.997 1		G9	0.997 3				
	G12	0.667 6		G12	0.668 3		G12	0.668 2		G12	0.667 9				

表5 醇提液浓缩浸膏及水提浓缩浸膏模型关键物性参数与功效物质含量回归方程

Table 5 Regression equations of key physical property parameters and effective components contents of concentrated extracts from alcohol-extracted and water-extracted

浓缩工序	常量	因变量	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
醇提	PGG	固体总量	34.827	16.443	0.823	2.118	0.044	$Y=0.322 X+34.827$	0.823	0.678	0.597
		黏度	82.493	1.541	0.105	53.550	0.000	$Y=0.002 X+73.654$	0.105	0.011	-0.051
水提	pH值	苦杏仁苷	396.506	96.561	0.899	4.106	0.015	$Y=396.506 X-2\ 320.147$	0.899	0.808	0.760
		pH值	芍药苷	113.499	28.191	0.896	4.026	0.016	$Y=113.499 X-668.909$	0.896	0.802

表6 醇提液浓缩浸膏及水提浓缩浸膏模型关键物性参数与功效物质含量单因素方差分析

Table 6 ANOVA for key physical property parameters and effective components contents of concentrated extracts from alcohol-extracted and water-extracted

浓缩工序	常量	因变量	统计结果	平方和	自由度	均方	F值	P值	浓缩工序	常量	因变量	统计结果	平方和	自由度	均方	F值	P值
醇提	PGG	固体总量	回归	17.700	1	17.700	8.404	0.044	水提	pH值	苦杏仁苷	回归	1 616.713	1	1 616.713	16.861	0.015
			残差	8.425	4	2.106	残差	383.531				4	95.883				
			总计	26.125	5		总计	2 000.244				5					
	黏度	固体总量	回归	23.732	1	23.732	39.680	0.003	pH值	芍药苷		回归	132.470	1	132.470	16.209	0.016
			残差	2.392	4	0.598	残差	32.690				4	8.173				
			总计	26.125	5		总计	165.160				5					

0.802, $P < 0.05$, 线性回归显著。

在以上模型中, 回归诊断决定系数 (R^2) 显示, 模型拟合效果可接受, 但相关结论仍需在扩大样本量后进一步验证。 R^2 越接近于 1, 模型预测越准确。在醇提液的浓缩体系中, 可用 PGG 含量及黏度值预测固体总量, 从而提高浓缩浸膏质量控制效率。在水提液的浓缩体系中, 可用 pH 值预测苦杏仁苷及芍药苷含量, 节约检测时间, 更快确定浓缩终点。

2.5 工艺因素对物性参数与功效物质的影响

2.5.1 工艺因素对功效物质的影响

本研究对工艺因素及功效物质转移率 (转移率 = GFC 浓缩浸膏含量 / 浸膏对应提取液含量) 进行相关性分析, 转移率用于量化中药功效物质从药材到成品的留存比例, 是评估工艺效率的关键指标; 转移率能精准识别导致成分损失的关键工艺环节, 优化提取纯化参数; 结果如表 7 所示。在醇提液的浓缩工序中, 氧化芍药苷 (G4)、苦杏仁苷 (G3)、没食子酸乙酯 (G6)、丹皮酚 (G12) 转移率在 60 °C 较高; PGG (G9)、没食子酸 (G1)、芍药内酯苷 (G5) 在 60 °C 及 70 °C 转移率相当, 均高于 50 °C; 4-羟基苯甲酸 (G2)、苯甲酸 (G8)、肉桂酸 (G10) 等脂溶性挥发类成分在 50 °C 转移率较高。考虑到减少成分挥发, 60 °C 为更适宜的浓缩温度。在水提液的浓缩工序中, 没食子酸 (G1)、4-羟基苯甲酸 (G2)、芍药内酯苷

(G5)、苯甲酸 (G8)、PGG (G9)、桂皮醛 (G11) 转移率在 70 °C 较高, 苦杏仁苷 (G3)、氧化芍药苷 (G4)、没食子酸乙酯 (G6)、芍药苷 (G7)、肉桂酸 (G10) 转移率在 50 °C 及 70 °C 时相当, 但多数成分在 60 °C 转移率显著降低, 考虑到水提液低温浓缩耗时较长, 使用 70 °C 浓缩为宜; 肉桂酸 (G10) 在终点密度为 1.27~1.28 g/mL 时转移率较高, 苯甲酸在终点密度 1.26~1.27 g/mL 转移率较高, 其他成分在终点密度 1.28~1.29 g/mL 时转移率较高, 但无显著性差异, 因此浓缩终点的终点密度为 1.27~1.29 g/mL 均可。需要注意的是, 在水提浓缩过程的浓缩温度为 50 °C 时, PGG (G9) 数据差异较大, 剔除最大值及最小值后保留中间值, 表 7 中转移率为剔除异常值后的数据。

2.5.2 工艺因素对物性参数与功效物质的相关性分析

利用偏最小二乘法揭示功效物质-物性参数-工艺参数三者的相关性, 结果如图 2、3 所示。本研究的 R^2 与 Q^2 相关数据均表明模型具有较好解释与预测能力。在醇提液的浓缩过程中, 浓缩温度与终点密度不同时离散度明显, 表明以上参数改变对溶液功效物质及物性参数均有不同程度的影响; 在水提液的浓缩过程中, 浓缩温度不同时离散度明显, 终点密度不同时, 样品离散度也较为明显。进行变量投影重要性 (variable importance in projection, VIP)

表7 GFC浓缩过程不同工艺参数下样品中功效物质的转移率

Table 7 Transfer rates of effective components in GFC concentrated samples under different process parameters

浓缩 工序	工艺 因素	参数	转移率/%						
			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	
醇提	温度	50 °C	64.25 ± 15.73	63.55 ± 7.95	75.00 ± 25.45	61.43 ± 18.77	88.89 ± 24.87	102.67 ± 32.88	
		60 °C	76.42 ± 1.36	57.99 ± 1.36	132.75 ± 3.48	77.90 ± 1.27	110.42 ± 4.89	105.97 ± 3.58	
		70 °C	79.29 ± 21.85	59.23 ± 18.39	124.98 ± 13.54	76.41 ± 24.73	125.46 ± 6.46	96.26 ± 11.68	
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	117.93 ± 1.46	102.87 ± 9.52	109.04 ± 12.19	117.31 ± 2.43	165.43 ± 26.09	106.79 ± 39.39	
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	112.47 ± 3.10	85.69 ± 2.64	98.28 ± 14.43	105.78 ± 2.28	145.92 ± 12.76	112.32 ± 6.28	
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	120.01 ± 8.83	92.14 ± 5.78	111.19 ± 4.10	116.71 ± 8.01	165.10 ± 15.93	109.59 ± 6.16	
	水提	温度	50 °C	74.41 ± 2.90	30.12 ± 16.13	91.15 ± 4.13	103.00 ± 5.70	99.62 ± 9.68	101.01 ± 10.79
			60 °C	69.77 ± 2.14	50.82 ± 1.78	70.69 ± 1.70	43.62 ± 1.25	43.86 ± 1.58	72.61 ± 2.00
			70 °C	113.20 ± 21.50	97.71 ± 21.27	89.93 ± 13.48	113.15 ± 32.15	117.80 ± 19.91	105.29 ± 24.40
终点密度		1.26~1.27 g·mL ⁻¹	103.91 ± 6.00	85.01 ± 6.76	86.64 ± 7.08	97.19 ± 17.25	98.75 ± 18.72	95.93 ± 0.15	
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	99.67 ± 10.81	88.43 ± 14.88	94.19 ± 2.83	92.27 ± 20.20	101.82 ± 6.70	106.88 ± 2.55	
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	110.61 ± 15.20	103.70 ± 19.93	98.77 ± 3.82	134.57 ± 35.56	120.91 ± 8.11	110.18 ± 3.75	

浓缩 工序	工艺 因素	参数	转移率/%					
			芍药苷	苯甲酸	PGG	肉桂酸	桂皮醛	丹皮酚
醇提	温度	50 °C	70.36 ± 15.79	22.79 ± 18.35	37.01 ± 20.09	122.20 ± 13.12	52.28 ± 39.80	128.87 ± 85.08
		60 °C	85.14 ± 1.77	21.27 ± 1.03	69.35 ± 1.24	88.22 ± 4.40	39.18 ± 1.96	205.47 ± 12.54
		70 °C	92.34 ± 6.00	17.77 ± 3.54	71.30 ± 13.38	94.79 ± 23.65	43.45 ± 7.77	78.00 ± 20.08
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	118.39 ± 7.78	14.96 ± 8.51	72.31 ± 8.99	108.90 ± 51.18	46.54 ± 18.01	90.05 ± 49.21
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	109.82 ± 3.35	10.87 ± 0.64	74.66 ± 2.26	98.66 ± 6.30	39.30 ± 2.14	76.33 ± 5.85
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	118.69 ± 9.98	10.66 ± 0.51	89.83 ± 7.08	110.09 ± 11.61	47.53 ± 7.44	89.85 ± 10.77
水提	温度	50 °C	97.70 ± 5.16	33.60 ± 6.21	23.74 ± 0.00	93.93 ± 3.38	0.38 ± 0.97	0.21 ± 3.89
		60 °C	37.99 ± 1.08	29.46 ± 1.88	12.45 ± 7.80	65.08 ± 1.89	0.41 ± 0.14	1.04 ± 0.47
		70 °C	94.29 ± 14.16	34.29 ± 4.54	56.83 ± 40.11	91.70 ± 10.56	0.85 ± 0.10	-2.11 ± 3.69
	终点密度	1.26~1.27 g·mL ⁻¹	81.99 ± 5.85	44.07 ± 25.02	25.83 ± 13.67	84.53 ± 7.59	-0.05 ± 0.33	-3.36 ± 3.68
		1.27~1.28 g·mL ⁻¹	95.37 ± 2.94	31.48 ± 1.69	77.17 ± 16.05	123.60 ± 7.05	0.51 ± 0.11	-4.43 ± 13.40
		1.28~1.29 g·mL ⁻¹	111.59 ± 3.70	29.57 ± 0.86	113.58 ± 27.89	82.86 ± 5.81	0.10 ± 0.33	-4.83 ± 13.62

分析, VIP 值 (大于 1 被认为有显著贡献) 判断功效物质含量及物性参数对工艺因素的贡献程度, 结果发现在醇提液的浓缩工序中, 浓缩温度下, 样品的显著变量为 4-羟基苯甲酸、苦杏仁苷、氧化芍药苷、没食子酸、芍药苷、芍药内酯苷、PGG 等 7 个功效物质及 ζ 电位、pH 值、折光率等 3 个物性参数; 浓缩终点密度下, 样品的显著变量为 PGG、4-羟基苯甲酸、氧化芍药苷、没食子酸、芍药苷、苦杏仁苷等 6 个功效物质及电导率、折光率 2 个物性参数。在水提液的浓缩工序中, 浓缩温度下, 样品的显著变量为肉桂酸、氧化芍药苷、没食子酸、4-羟基苯甲酸、芍药内酯苷等 5 个功效物质及电导率、pH 值、固体总量等 3 个物性参数; 浓缩终点密度下的显著变量为芍药内酯苷、芍药苷、氧化芍药苷、没食子酸乙酯、PGG、没食子酸、苦杏仁苷、肉桂

酸、苯甲酸、4-羟基苯甲酸等 10 个功效物质及电导率、折光率等 2 个物性参数。

2.5.3 关键物性参数与功效物质含量在工艺参数调控下的相关性分析 对关键物性参数、功效物质含量与工艺因素进行相关性分析, 结果如表 8 所示。结合“2.4”项下物性参数与功效物质相关性分析结果, 在水提液的浓缩浸膏中, 氧化芍药苷 (G4)、没食子酸乙酯 (G6) 与固体总量随温度的升高而呈现上升趋势, 然而在前期研究中发现, 氧化芍药苷 (G4) 与固体总量呈现负相关, 推测在温度较高时, 糖类及蛋白质类成分在瓶底残留较少, 且能充分溶解在体系中, 因此体系固体总量值有所增加。苯甲酸 (G8) 与固体总量随温度升高呈现负相关, 此与前期研究结果相反, 可能是由于温度升高, 导致苯甲酸挥发。由此可见, 关键物性参数与功效物质含

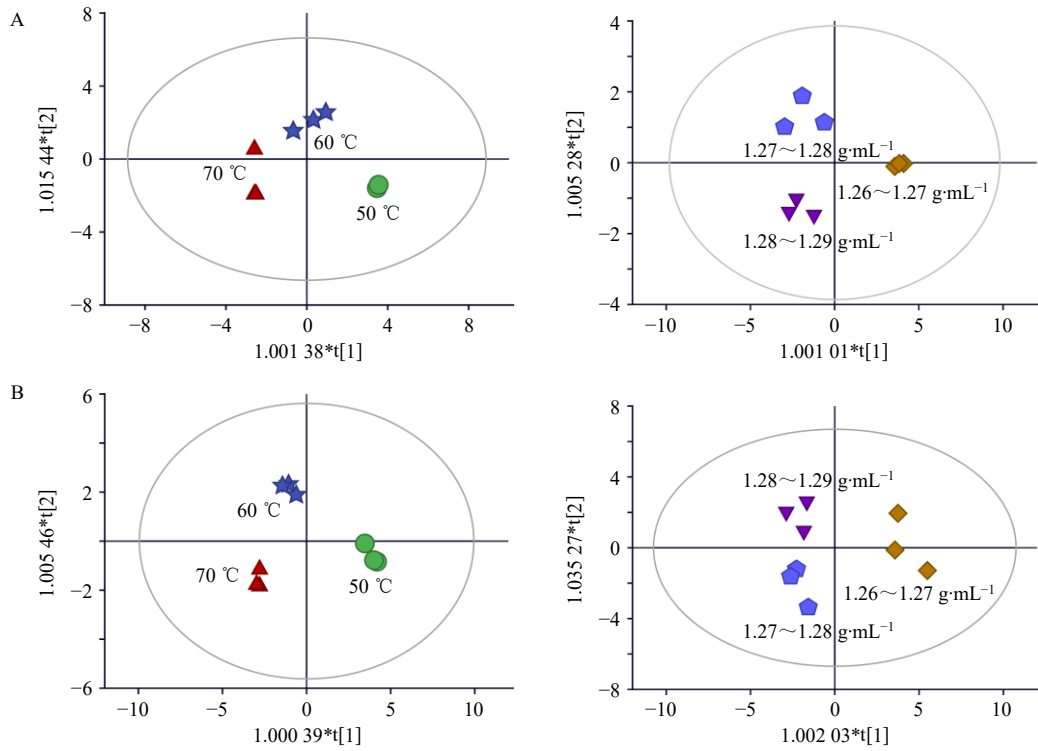


图2 基于OPLS-DA的GFC醇提(A)及水提(B)浓缩工序不同工艺参数-物性参数-功效物质相关性分析
 Fig.2 Correlation analysis of different process parameters, physical property parameters, and effective components in concentration process of GFC alcohol extraction (A) and water extraction (B) based on OPLS-DA

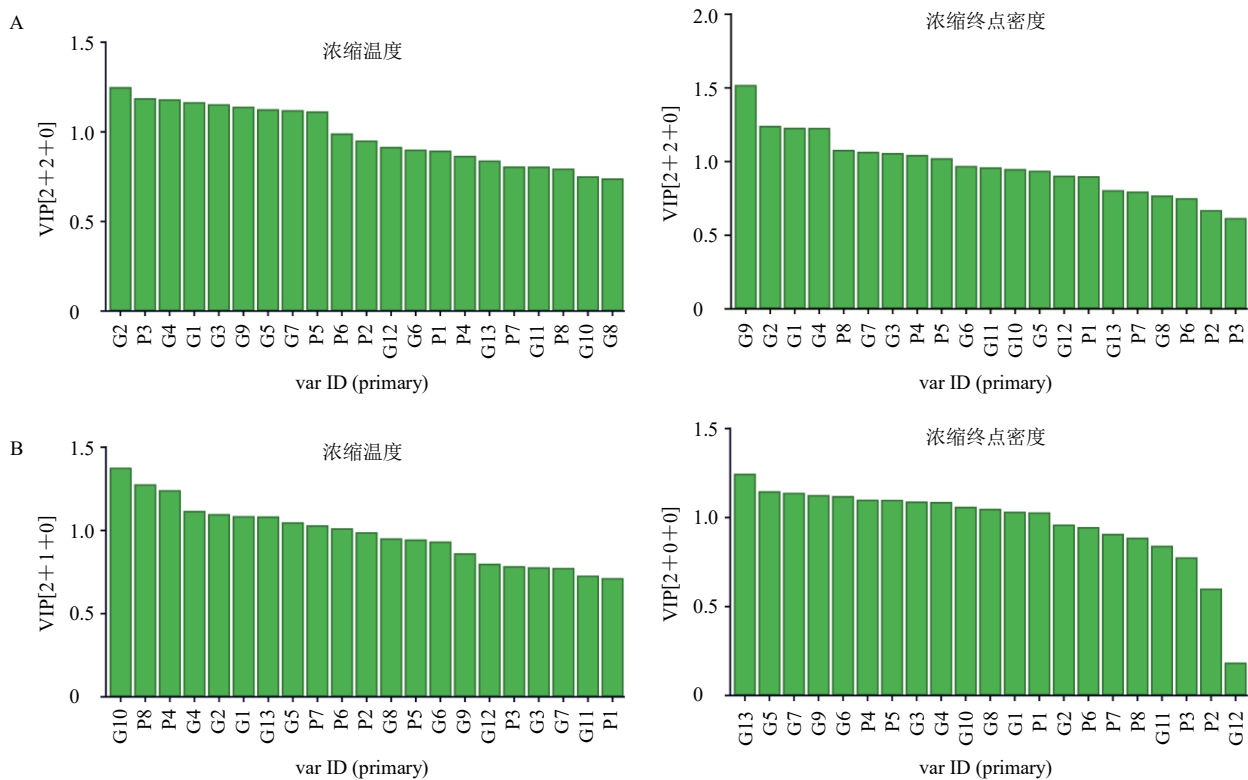


图3 基于OPLS-DA的GFC醇提(A)及水提(B)浓缩工序不同工艺参数-物性参数-功效物质相关性所得VIP值
 Fig.3 VIP values from OPLS-DA for correlation analysis of process parameters, physicochemical properties, and effective components during concentration of GFC alcohol extract (A) and water extract (B)

表8 关键物性参数与功效物质含量

Table 8 Key physical property parameters and effective components contents

水提浓缩 工序参数	质量浓度/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			固体总量/ ($\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
	氧化芍药苷	没食子酸乙酯	苯甲酸	
50 °C	1.406 0	4.233 0	3.819 5	38.45
60 °C	1.741 1	4.714 2	3.390 2	42.23
70 °C	2.098 5	4.950 0	3.232 7	43.42

量相关性在工艺参数调控下有所差异,且苯甲酸、肉桂酸等小分子挥发性成分的含量受浓缩温度及终点密度的影响较强,难以与物性参数建立相关性分析。因此物性参数与功效物质相关性分析及回归曲线应在相同且可控的工艺参数下建立。

3 讨论

3.1 预测模型性能与体系复杂性的关系

前述关联性分析,初步揭示了浓缩工艺参数与浸膏质量属性之间的相关性规律。然而,中药提取物成分复杂、相互作用多样,浓缩过程涉及多组分、多相态的非线性叠加效应,在此类复杂体系下,本研究所构建的线性回归模型,在预测能力上存在局限,样本量较小限制了统计效能,纳入的自变量集中于少数物性参数,难以全面反映体系状态变化。

为提高预测效果,后续研究已在生产线上部署,将通过增加样本量、测定更多批次数据以减小误差;同时测定更多物性参数(如浓缩终点密度、浊度、色度、近红外等)及功效物质(多糖、多肽等大分子及小分子总类成分),以扩大自变量范围,并建立功效物质与物性参数间的关联;此外,还将尝试更多化学计量学方法,探索更优的建模策略,以获得更好的预测效果。本研究团队已围绕其他品种的浓缩动力学开展了前期探索^[37],建立了乙醇与水等2种溶液体系下浓缩浸膏的黏度与功效物质的传质模型。后续将在本研究所建立的“功效物质-物性参数-工艺参数”关联框架基础上,进一步探讨GFC浓缩过程中的传质变化规律,以期为中药浓缩工序的过程控制提供更系统的理论支撑。

3.2 在线检测技术优势与应用前景

本研究发现,醇提液浓缩浸膏的固体总量与黏度显著相关,水提液浓缩浸膏的苦杏仁苷、芍药苷含量与pH值线性回归显著。上述关联提示,物性参数可作为功效物质含量的间接表征指标。相较于传统离线取样检测,在线pH计、折光仪、黏度计及终点密度计可实现连续实时监测,具有响应快

速、无需样品预处理、避免人为误差等优势。建议在生产过程中引入上述仪器,作为过程分析技术的关键手段,依据实时物性数据间接评价浓缩液质量,精准判断浓缩终点。该策略有助于推动浓缩工序的智能化控制转变,提升批间质量均一性和全过程控制。

3.3 本研究结果的创新性和可靠性

与前期同类研究相比,本研究实现了从“二元研究”到“三元关联”的突破。前期研究多聚焦于工艺参数对功效物质含量的单向影响^[38],或物性参数与功效物质的二元相关性^[39],较少将“工艺参数-功效物质-物性参数”三者置于同一框架下进行系统分析。然而,中药制剂的稳定性不仅取决于功效成分的含量,更取决于中间体的物理存在状态。基于此,本研究构建了“功效物质-物性参数-工艺参数”三元关联框架,系统考察了浓缩温度、终点密度对浸膏质量属性的影响,并揭示了物性参数与功效物质间的内在关联机制。在方法学上,本研究同时采用Pearson相关性分析与灰色关联度分析,2种方法互补验证,增强了结论的可靠性。在结果层面,本研究首次将 ζ 电位引入浓缩工序质量评价,同时发现与已有研究^[39](如折光率-总固体量高关联)高度一致,验证了本研究的可靠性,在中药物性参数表征的深度和广度上实现了拓展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 1478.
- [2] 王书云,毛绘娟,萧伟,等. GG-MS 分析桂枝茯苓胶囊及组方药材挥发油成分 [J]. 石河子大学学报:自然科学版, 2013, 31(3): 359-364.
- [3] 谭颖,黄叶芳,杨蕾蕾,等. 基于“温阳消积”指导HIFU联合桂枝茯苓胶囊治疗子宫肌瘤的多中心随机对照临床研究 [J]. 中药药理与临床, 2026, 42(3): 119-124.
- [4] 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.
- [5] 翟一阳,翟俊英,纽红丽,等. 桂枝茯苓胶囊联合多西环素治疗慢性子宫内膜炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(3): 725-729.
- [6] 杨慧敏,杨彪,胡玉梅,等. 基于UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS技术的桂枝茯苓胶囊化学成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 861-877.
- [7] 杨鹏飞,王振中,王洪庆,等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2012, 43(3): 463-466.

- [8] 张宏达, 谢雪, 刘莉娜, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (VII) [J]. 中草药, 2020, 51(16): 4113-4116.
- [9] 张莉野, 田成旺, 刘素香, 等. 桂枝茯苓方的化学成分、药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 265-272.
- [10] 卞晓坤. 桂枝茯苓胶囊中桂枝和桃仁质量标志物的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [11] 赵秋龙. 桂枝茯苓胶囊中茯苓、牡丹皮及白芍质量标志物研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [12] 孟庆卿. 丹参提取、浓缩及喷雾干燥过程的工艺研究与相关参数分析 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [13] 李昕沛, 吕琴琴, 刘建峰, 等. 祛风壮骨颗粒浓缩工艺及质量评价研究 [J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(6): 110-114.
- [14] 王瀛峰, 冯怡, 阮克锋, 等. 以三七益肾颗粒中热敏性成分指示浓缩工艺可靠性的研究 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(19): 2266-2270.
- [15] 邱越, 赵春草, 吴飞, 等. 术桔和胃方浓缩过程中热稳定性考察 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1): 104-109.
- [16] 吴春艳, 杜文俊, 张伟东, 等. 基于近红外光谱技术的摩罗丹水提液浓缩过程的多指标快速检测 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 87-92.
- [17] Sacks D, Baxter B, Campbell B C V, *et al.* Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(6): E61-E76.
- [18] 赵璇, 李沁, 马彦江, 等. 延胡索醋炙工艺、物性参数及成分含量的相关性研究及回归分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(1): 61-66.
- [19] 孔祥文, 王佩, 毛逸桂, 等. 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 [J]. 中草药, 2026, 57(3): 911-924.
- [20] 王琪, 郭小萌, 倪乾坤, 等. 中药水煎液自组装聚集体研究面临的问题初探 [J]. 药科学报, 2024, 59(1): 94-104.
- [21] 罗雅雪. 基于 Hofmeister 效应的土粒相互作用及其对土壤水分入渗的影响 [D]. 重庆: 西南大学, 2019.
- [22] Schubert S, Delaney J, Schubert W. Acidic degradation products of sugars and polysaccharides lead to particle aggregation in PLGA nanoparticle formulations [J]. *Int J Pharm*, 2017, 530(1/2): 1-6.
- [23] 刘哲, 葛艳争, 石爱民, 等. 复合喷雾干燥剂对花生分离蛋白粉理化和乳化性的影响 [J]. 中国食品学报, 2025, 25(3): 229-238.
- [24] Tao Y Z, Xu W L. Microwave-assisted solubilization and solution properties of hyperbranched polysaccharide [J]. *Carbohydr Res*, 2008, 343(18): 3071-3078.
- [25] 程建军, 任为聪, 王帅, 等. 物理方法提高高温变性豆粕可溶性蛋白质的方法 [J]. 食品科学技术学报, 2014, 32(3): 23-31.
- [26] 杜谦, 李兴业, 崔博, 等. 载体对甲维盐固体纳米制剂的性能影响 [J]. 精细化工, 2022, 39(2): 352-357.
- [27] Solís-Mendiola S, Gutiérrez-González L H, Arroyo-Reyna A, *et al.* pH dependence of the activation parameters for chymopapain unfolding: Influence of ion pairs on the kinetic stability of proteins [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1388(2): 363-372.
- [28] 梁美婷, 贝家欣, 王可欣, 等. 非淀粉型结晶果糖注射液高温高压灭菌前后 5-羟甲基糠醛及 pH 的变化 [J]. 中国药业, 2019, 28(5): 11-14.
- [29] 林娜. 不同 Ph 对板蓝根汤剂生物活性及胶体性质的影响 [D]. 福州: 福州大学, 2011.
- [30] 谢三都, 陈惠卿, 陈奎. 基于数学模型的木瓜浓缩汁流变学特性研究 [J]. 福建轻纺, 2020(1): 12-17.
- [31] 何中秋. 浓缩蓝莓汁加工及其物性参数变化规律研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2015.
- [32] 刘友锦, 郑瑜宁, 郑宝东, 等. 金柑汁浓缩过程流变特性及其动力学模型的研究 [J]. 热带作物学报, 2014, 35(3): 590-594.
- [33] 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.
- [34] 高天明, 王平粤, 黄茂芳, 等. 用 Mark-Houwink 方程描述环氧化天然橡胶复数粘度与相对分子质量的关系 [J]. 橡胶工业, 2011, 58(1): 47-50.
- [35] Deaville E R, Green R J, Mueller-Harvey I, *et al.* Hydrolyzable tannin structures influence relative globular and random coil protein binding strengths [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(11): 4554-4561.
- [36] Naef R, Acree W E Jr. Revision and extension of a generally applicable group additivity method for the calculation of the refractivity and polarizability of organic molecules at 298.15 K [J]. *Liquids*, 2022, 2(4): 327-377.
- [37] Niu X N, Luan T T, Kong X W, *et al.* Study on the process kinetics during the concentration of medicinal food extracts [J]. *J Food Eng*, 2026, 410: 112929.
- [38] 骆艺珠, 李婷, 刘云, 等. 基于客观赋权法结合正交优选玉女煎提取工艺 [J]. 中草药, 2024, 55(2): 460-469.
- [39] 陈学斌, 徐芳芳, 张永超, 等. 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 [J]. 中草药, 2026, 57(2): 448-456.

[责任编辑 郑礼胜]