

Plackett–Burman联合Box–Behnken法优化桂枝挥发油包合工艺的研究



姜明月^{1, 2}, 齐爽³, 曹继祥^{1, 2}, 刘震远^{1, 2}, 吴天琦^{1, 2}, 王常棋^{1, 2}, 白雪^{1, 2}, 韩培^{1, 2}, 张微^{1, 2}

1. 鲁南制药集团股份有限公司经方与现代中药融合创新全国重点实验室 (山东临沂 276006)
2. 鲁南厚普制药有限公司中药制药共性技术山东省工程研究中心 (山东临沂 276006)
3. 绥化市第一医院药学部 (黑龙江绥化 152000)

【摘要】目的 优选桂枝挥发油的最佳包合工艺, 并优化关键参数。**方法** 以桂枝挥发油的综合评分作为考察指标, 采用 β -环糊精作为包合载体, 结合 Plackett–Burman 试验筛选关键影响因素, 并运用 Box–Behnken 响应面法优化包合工艺参数, 最终确定最优包合条件。**结果** 通过饱和水溶液法制备桂枝挥发油包合物, 最佳工艺参数为: β -环糊精与桂枝挥发油投料比 16 : 1, 包合温度 53℃, 包合时间 30 min。**结论** 本研究建立的包合工艺效果良好, 工艺稳定、重现性好, 适用于工业化生产。

【关键词】 桂枝挥发油; 包合工艺; Plackett–Burman; Box–Behnken 响应面分析

【中图分类号】 R932

【文献标识码】 A

Optimization of inclusion process for *Ramulus cinnamomi* volatile oil using Plackett–Burman design combined with Box–Behnken response surface methodology

JIANG Mingyue^{1,2}, QI Shuang³, CAO Jixiang^{1,2}, LIU Zhenyuan^{1,2}, WU Tianqi^{1,2}, WANG Changqi^{1,2}, BAI Xue^{1,2}, HAN Pei^{1,2}, ZHANG Wei^{1,2}

1. State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, Shandong Province, China

2. Shandong Engineering Research Center of Generic Manufacture Technology of Traditional Chinese Medicine, Lunan Hope Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, Shandong Province, China

3. Department of Pharmacy, The First Hospital of Suihua, Suihua 152000, Heilongjiang Province, China

Corresponding authors: QI Shuang, Email: 18041155273@163.com; ZHANG Wei, Email: zhangxiaowei6578@163.com

【Abstract】Objective To optimize the optimal inclusion process for *Ramulus cinnamomi* volatile oil and optimize key parameters. **Methods** Using the comprehensive evaluation score of *Ramulus cinnamomi* volatile oil as the assessment index, with β -cyclodextrin as the inclusion carrier, the Plackett–Burman design was used to screen key influencing factors and the Box–Behnken response surface methodology was used to optimize the inclusion process parameters, ultimately determining

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202502024

基金项目: 山东省重点研发计划 (竞争性创新平台) 项目 (2024CXPT074); 泰山产业领军人才工程专项 (tscx202312102)

通信作者: 齐爽, 副主任医师, Email: 18041155273@163.com

张微, 硕士, 副主任药师, Email: zhangxiaowei6578@163.com

the optimal inclusion conditions. **Results** *Ramulus cinnamomi* volatile oil was prepared using saturated aqueous solution method, and the optimal process parameters were as follows: the feed ratio of 16 : 1 between β -cyclodextrin and *Ramulus cinnamomi* volatile oil, the inclusion temperature of 53°C, and the inclusion time of 30 minutes. **Conclusion** The inclusion process established in this study has good encapsulation effect, stable process, and good reproducibility, which is suitable for industrial production.

【Keywords】 *Ramulus cinnamomi* volatile oil; Inclusion process; Plackett-Burman; Box-Behnken response surface analysis

桂枝 (*Ramulus cinnamomi*) 为樟科植物肉桂 (*Cinnamomum cassia* Presl.) 的干燥嫩枝, 具有发汗解肌、温通经脉等功效, 在中医临床应用中历史悠久^[1], 该药材主治外感风寒表证及血寒经闭等症, 已被《中国药典 (2020 年版)》一部正式收载^[2]。现代临床常用含桂枝的经典方剂包括桂枝汤、麻黄汤、葛根汤等, 以及小建中系列制剂 (合剂、颗粒、片剂) 等中成药。

桂枝的主要化学成分包括挥发油类、有机酸类和糖苷类等^[3-5]。研究表明, 挥发油作为桂枝的主要活性成分, 约占药材总量的 1%^[6-10], 其中桂皮醛是挥发油中最重要的活性成分, 含量高达 70%~80%^[11]。然而, 中药挥发油存在稳定性差、溶解度低、易挥发和氧化降解等问题^[12]。目前多数制剂采用直接喷洒方式添加挥发油, 这增加了含挥发性成分药品在生产、储存过程中的质量控制难度, 进而影响最终产品质量^[13]。针对上述问题, 挥发性成分包合技术提供了一种有效的解决方案。该技术利用 β -环糊精的空穴结构, 通过范德华力和氢键等分子间作用力将挥发油分子包合^[14], 实现挥发油的分散和固化^[15-19]。该方法显著提高了挥发性成分的利用效率和稳定性, 为含挥发油中药制剂的开发提供了新的技术途径。

近年来, 关于桂枝挥发油包合工艺的研究日益增多, 主要包括单一桂枝挥发油包合研究及其与其他中药挥发油的共包合研究^[20-34]。然而, 现有研究多采用正交试验设计优化工艺参数, 虽部分文献尝试应用响应面法^[35-36], 但普遍存在考察因素有限的不足。相比之下, Plackett-Burman 试验设计能更有效地从多因素中筛选出关键影响因素^[37-38]。在此基础上, 结合 Box-Behnken 响应面法对关键因素进行多项式拟合, 通过回归方程分析实现工艺参数优化。这种将 Plackett-Burman 筛选设计与 Box-Behnken 响应面优化相结合的研究策略^[39-40], 较之单一的正交试验或响应面设计,

能更全面地考察工艺参数间的交互作用, 显著提高工艺优化效率。

1 材料

1.1 主要仪器

e2695-2998 高效液相色谱仪, 包括 VWD B2187E546A 检测器、C21SMC420G 柱温箱等 (美国沃特世科技有限公司); MSP-5C 智能磁力搅拌器 (上海科兴仪器有限公司); XS204 万分之一天平和 XS105 DualRange 十万分之一天平购自瑞士梅特勒-托利多公司。

1.2 主要药品与试剂

桂枝饮片 (河北荷花池药业有限公司, 产地: 广西玉林, 批号: C2852405003) 由经方与现代中药融合创新全国重点实验室范建伟高级工程师鉴定为桂枝; 桂皮醛对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 110710-202223, 纯度 99.6%); β -环糊精 (孟州市华兴生物化工有限责任公司, 批号: 20220402); 无水乙醇 (南京化学试剂股份有限公司, 批号: 210924513K); 乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯, 水为纯化水和饮用水。

2 方法与结果

2.1 挥发油的制备

取适量桂枝饮片, 粉碎后过 20 目筛, 精密称定; 加入 7 倍量 (v/w) 饮用水浸泡 2 h 后, 采用水蒸气蒸馏法提取 6 h。收集所得挥发油, 加入等体积无水乙醇混匀, 4°C 冷藏保存备用。

2.2 挥发油饱和水溶液法包合工艺

2.2.1 包合物得率测定

精密称取适量 β -环糊精, 加入纯化水配制饱和溶液。精密量取 1 mL 桂枝挥发油乙醇溶液, 采用逐滴滴加方式加入上述饱和溶液中, 边加边搅拌。滴加完毕后, 4°C 冷藏静置 24 h 使包合完全。抽滤收集沉淀, 用石油醚 (30~60°C) 洗涤 3 次,

40℃真空干燥5 h, 即得白色粉末状包合物。精密称定包合物质量, 按以下公式计算包合物得率:

挥发油包合物得率(%) = 包合物重量 / (β-环糊精投入量 + 挥发油滴入量) × 100%

2.2.2 包封率测定

精密称取“2.2.1”项下制得的包合物适量, 置圆底烧瓶中, 加入纯化水, 连接挥发油提取装置, 加热回流提取至油量不再增加。冷却后, 读取挥发油体积, 按以下公式计算包封率:

挥发油包封率(%) = 实际收油量 / (挥发油滴入量 × 空白回收比率) × 100%

2.2.3 空白回收率测定

精密量取1 mL桂枝挥发油乙醇混合溶液, 参照“2.2.2”项下包封率测定方法进行操作。平行测定3次, 分别记录挥发油回收量, 按以下公式计算空白回收率:

挥发油空白回收率(%) = 回收油体积 / 加入挥发油体积 × 100%

计算得3次空白回收率的平均值为(68.48 ± 0.79)%。

2.3 综合评价指标

综合评价指标(Y) = 0.4X₁ + 0.4X₂ + 0.2X₃ (其中: X₁为包封率, X₂为桂皮醛含量, X₃为包合物得率)。包封率直接反映β-环糊精对挥发油的包合效率, 是评价包合工艺的核心指标, 其体现了主体分子(β-环糊精)对客体分子(挥发油)的包载能力, 故权重定为40%。桂皮醛含量作为桂枝挥发油的特征性活性成分, 其保留率可验证包合过程对热不稳定成分的保护效果, 是评价包合质量的关键指标, 故权重定为40%。包合物得率反映工艺操作的可行性, 表征从投料至成品全过程的物料回收情况, 该指标对工业化生产的成本控制具有参考价值, 故权重定为20%。

2.4 桂皮醛的含量测定

2.4.1 溶液的配制

对照品溶液: 精密称取桂皮醛对照品1.06 mg, 置于100 mL量瓶中, 加甲醇适量超声(功率: 250 W, 频率: 40 kHz) 10 min溶解, 冷却至室温后用甲醇定容至刻度, 摇匀, 即得浓度为10.6 μg/mL的桂皮醛对照品溶液。

供试品溶液和阴性样品溶液: 精密称取样品约100 mg, 置于25 mL量瓶中, 加入10 mL纯化水, 再加一定量甲醇, 超声(功率: 250 W, 频

率: 40 kHz) 10 min, 冷却至室温后, 用甲醇定容至刻度, 摇匀, 经0.45 μm微孔滤膜过滤, 弃去初滤液, 取续滤液作为供试品溶液; 精密称取β-环糊精, 按上述方法配制阴性样品溶液。

2.4.2 色谱条件

采用HPLC法, 色谱柱为DMJK Paitil ODS-002 C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相为1%磷酸水(A) - 乙腈(B), 梯度洗脱(0~30 min, 65%A; 30~31 min, 65%→10%A; 31~35 min, 10%A; 35~36 min, 10%→65%A; 36~45 min, 65%A); 检测波长为280 nm; 柱温为30℃; 流速为1.0 mL/min; 进样量为10 μL^[41-43]。

2.4.3 系统适用性试验

分别精密量取对照品溶液、供试品溶液和阴性样品溶液, 按“2.4.2”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图(图1)。由图可知, 供试品溶液在对照品桂皮醛出峰处有相同色谱峰出现, 但阴性样品在此处无干扰, 表明该色谱条件系统适用性良好。

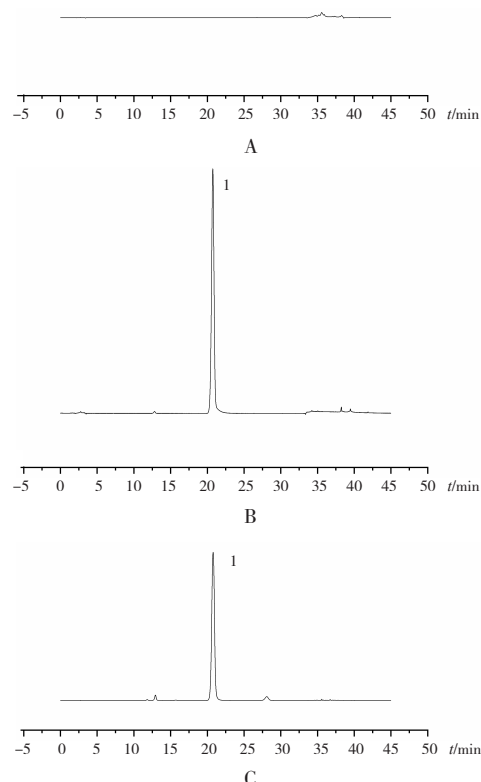


图1 HPLC色谱图

Figure 1. HPLC chromatogram

注: A. 阴性样品溶液; B. 对照品溶液; C. 供试品溶液; 1. 桂皮醛。

2.4.4 线性关系考察

精密量取“2.4.1”项下桂皮醛对照品溶液0.5、1、2、3、4、5 mL, 分别置5 mL量瓶

中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得系列浓度标准工作溶液(1.06、2.12、4.24、6.36、8.48、10.60 $\mu\text{g/mL}$)。按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,以桂皮醛浓度为横坐标(X , $\mu\text{g/mL}$)、相应峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,得回归方程 $Y=104\,063.54X+522.20$ ($r=0.999\,9$)。结果表明,桂皮醛在 1.06~10.60 $\mu\text{g/mL}$ 浓度范围内呈良好的线性关系。

2.4.5 精密密度试验

精密吸取供试品溶液按“2.4.2”项下色谱条件连续进样 6 次,记录色谱图,计算得桂皮醛峰面积的 RSD 为 0.37% ($n=6$),结果表明该仪器精密密度良好。

2.4.6 稳定性试验

将供试品溶液置于室温条件下,分别于 0、2、4、6、12、24 h 按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,计算得桂皮醛峰面积的 RSD 为 0.46% ($n=6$),结果表明该供试品溶液在室温条件下 24 h 内稳定性良好。

2.4.7 重复性试验

同一批次包合物分取 6 份,各 1 g,精密称定,按“2.4.1”项下方法制备供试品溶液,并按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,计算得桂皮醛的平均含量为 5.89 $\mu\text{g/mL}$, RSD 为 0.47% ($n=6$),结果表明该方法重复性良好。

2.4.8 加样回收率试验

精密称取已知含量的包合物样品 6 份,每份 0.5 g,分别加入“2.4.1”项下对照品溶液 5 mL,并按供试品溶液的制备方法制备加样回收率的供试品溶液;按“2.4.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,计算得桂皮醛的平均回收率为 100.54%, RSD 为 0.67% ($n=6$),结果表明该方法准确度良好。

2.5 包合工艺的单因素考察

2.5.1 β -环糊精-挥发油投料比

精密称取不同质量的 β -环糊精(β -环糊精-挥发油比例分别为 5:1、10:1、15:1、20:1、25:1)溶于适量纯化水中,在 600 r/min 搅拌条件下,以 3 min/mL 的恒定速率滴加桂枝挥发油溶液,保持包合温度 50℃、包合时间 30 min,反应完成后 4℃冷藏 24 h 使包合完全,通过综合评分结果确定最佳投料比例。图 2 结果表明, β -环糊精与挥发油的比例在 5:1 至 15:1 范围内,综合

评分呈上升趋势,并在 15:1 时达到峰值;而当比例从 15:1 增至 25:1 时,综合评分则逐渐下降。基于此变化规律,选取最高点(15:1)两侧的 10:1 和 20:1 作为 Plackett-Burman 试验中 β -环糊精-挥发油比例的低、高两个水平进行后续试验。

2.5.2 包合温度

按 β -环糊精-挥发油比例 15:1 精密称取一定量的 β -环糊精溶于适量纯化水中,在 600 r/min 搅拌条件下,以 3 min/mL 的恒定速率滴加桂枝挥发油溶液,分别考察 30、40、50、60、70℃ 5 个不同温度的包合效果,固定包合时间为 30 min,反应完成后 4℃冷藏 24 h 使包合完全,通过综合评分结果确定最佳包合温度。图 3 结果表明,随着包合温度从 30℃ 升至 50℃,综合评分持续上升,并在 50℃ 时达到峰值;而当温度继续升高至 70℃ 时,综合评分则逐渐下降。基于此变化趋势,选取最高点(50℃)两侧的 40℃ 和 60℃ 作为 Plackett-Burman 试验中包含温度的低、高两个水平进行后续试验。

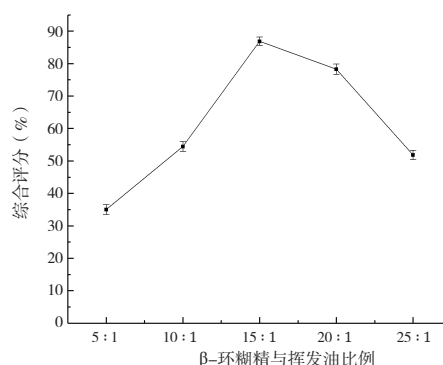


图2 β -环糊精-挥发油比例考察结果 ($n=3$)

Figure 2. Investigation results of β -cyclodextrin and volatile oil ratio ($n=3$)

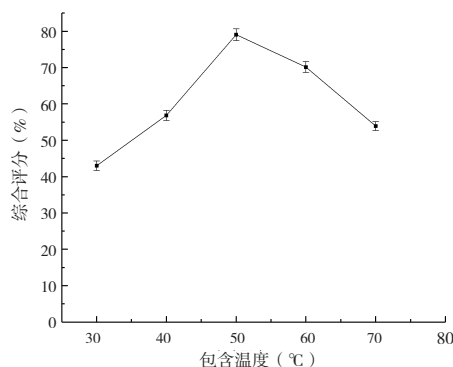


图3 包合温度考察结果 ($n=3$)

Figure 3. Investigation results of packaging temperature ($n=3$)

2.5.3 包合时间

按 β -环糊精-挥发油比例15:1精密称取一定量的 β -环糊精溶于适量纯化水中,在600 r/min搅拌条件下,以3 min/mL的恒定速率滴加桂枝挥发油溶液,保持包合温度50℃,分别考察10、20、30、40、50 min,5个不同包合时间的包合效果,通过综合评分结果确定最佳包合时间。图4结果表明,随着包合时间从10 min延长至30 min,综合评分呈现上升趋势,并在30 min时达到峰值;而当包合时间继续增加至50 min时,综合评分则逐渐下降。基于此变化趋势,选取峰值点(30 min)两侧的20 min和40 min作为Plackett-Burman试验中包合时间的低、高两个水平进行后续试验。

2.5.4 滴加速度

按 β -环糊精-挥发油比例15:1精密称取一定量的 β -环糊精溶于适量纯化水中,在600 r/min搅拌条件下,分别考察1、2、3、4、5 mL/min 5个滴加桂枝挥发油溶液的速度,保持包合温度50℃、包合时间30 min,反应完成后4℃冷藏24 h使包合完全,通过综合评分结果确定最佳滴加速度。图5结果表明,当滴加速度从1 mL/min提升至3 mL/min时,包合物的综合评分呈现显著上升趋势,并在3 mL/min时达到峰值;然而,当滴加速度继续增加至5 mL/min时,综合评分出现明显下降趋势。基于此变化趋势,选取最优滴加速度(3 mL/min)两侧的2 mL/min和4 mL/min作为Plackett-Burman试验中滴加速度的低、高两个水平进行后续试验。

2.5.5 搅拌速度

按 β -环糊精-挥发油比例15:1精密称取一定量的 β -环糊精溶于适量纯化水中,分别考察200、400、600、800、1 000 r/min 5个不同搅拌条件,以3 min/mL的恒定速率滴加桂枝挥发油溶液,保持包合温度50℃、包合时间30 min,反应完成后4℃冷藏24 h使包合完全,通过综合评分结果确定最佳搅拌速度。图6结果表明,搅拌速度在200~600 r/min范围内,综合评分随转速提升呈显著上升趋势,并于600 r/min时达到最大值;当转速继续提升至1 000 r/min时,综合评分反而呈现下降趋势。基于此变化趋势,选取最优转速(600 r/min)两侧的400 r/min和800 r/min作为Plackett-Burman试验中搅拌速度的低、高两个水平进行后续试验。

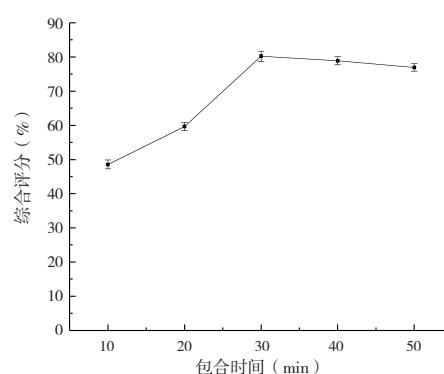


图4 包合时间考察结果 ($n=3$)

Figure 4. Investigation results of packaging time ($n=3$)

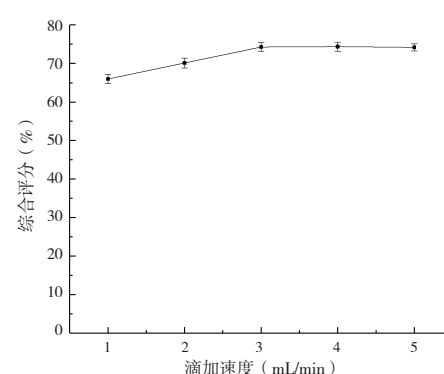


图5 滴加速度考察结果 ($n=3$)

Figure 5. Investigation results of dropping speed ($n=3$)

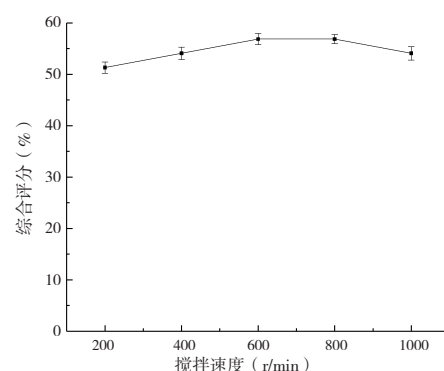


图6 搅拌速度考察结果 ($n=3$)

Figure 6. Investigation results of stirring speed ($n=3$)

2.5.6 冷藏时间

按 β -环糊精-挥发油比例15:1精密称取一定量的 β -环糊精溶于适量纯化水中,在600 r/min搅拌条件下,以3 min/mL的恒定速率滴加桂枝挥发油溶液,保持包合温度50℃、包合时间30 min,反应完成后4℃分别冷藏6、12、24、36、48 h,通过综合评分结果确定最佳冷藏时间。图7结果表明,冷藏时间在6~24 h范围内,综合评分随冷藏时间延长呈上升趋势,并于24 h

达到峰值；但当冷藏时间延长至 48 h 时，综合评分反而降低。基于此变化趋势，选取最佳冷藏时间（24 h）两侧的 12 h 和 36 h 作为 Plackett–Burman 试验中冷藏时间的低、高两个水平进行后续试验。

2.6 Plackett–Burman试验设计筛选

根据单因素考察结果，选取投料比（A）、包合温度（B）、包合时间（C）、滴加速度（D）、搅拌速度（E）、冷藏时间（F）6 个因素，采用 Plackett–Burman 设计试验，确定每个单因素结果的最高值，选取其上下两个条件定为每个因素的高、低水平。以包封率、包合物得率、桂皮醛含量为指标，筛选出具有显著性影响的因素^[44–45]，

因素水平、试验设计与结果、方差分析、因素显著性柏拉图分别见表 1~ 表 3、图 8。

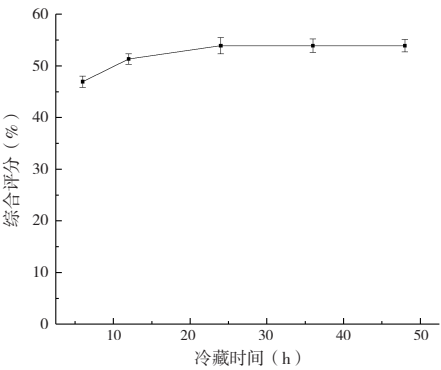


图7 冷藏时间考察结果（n=3）

Figure 7. Investigation results of refrigeration time (n=3)

表1 Plackett–Burman 试验设计因素水平

Table 1. Experimental design factor levels of Plackett–Burman

水平	A	B (℃)	C (min)	D (mL/min)	E (r/min)	F (h)
–1	10 : 1	40	20	2	400	12
1	20 : 1	60	40	4	800	36

表2 Plackett–Burman试验设计与结果

Table 2. Experimental design and experimental outcomes of Plackett–Burman

序号	A	B (℃)	C (min)	D (mL/min)	E (r/min)	F (h)	Y (%)
1	10 : 1	60	20	4	800	12	77.08
2	10 : 1	40	40	2	800	36	67.31
3	20 : 1	60	20	2	400	36	80.43
4	10 : 1	60	40	4	400	12	83.55
5	20 : 1	40	40	4	400	36	84.10
6	20 : 1	40	40	4	800	12	82.58
7	10 : 1	60	40	2	800	36	81.14
8	10 : 1	40	20	4	400	36	67.17
9	20 : 1	60	40	2	400	12	88.76
10	20 : 1	40	20	2	800	12	77.60
11	20 : 1	60	20	4	800	36	85.06
12	10 : 1	40	20	2	400	12	66.24

表3 Plackett–Burman 试验方差分析结果

Table 3. Variance analysis of Plackett–Burman test

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	610.55	6.00	101.76	17.93	<0.000 1
A	261.50	1.00	261.50	46.08	<0.000 1
B	216.93	1.00	216.93	38.23	<0.000 1
C	95.58	1.00	95.58	16.84	0.01
D	27.14	1.00	27.14	4.78	0.08
E	0.02	1.00	0.02	0.00	0.95
F	9.37	1.00	9.37	1.65	0.26
残差	28.37	5.00	5.67		
总离差	638.92	11.00			

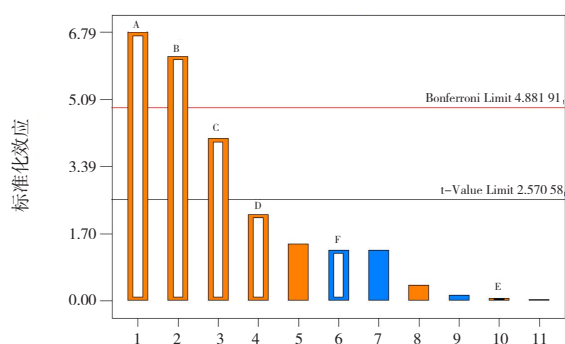


图8 因素显著性柏拉图

Figure 8. Pareto chart of significance of factors

Y 与 A、B、C、D、E、F 之间的关联性可用方程 $Y=78.42+4.67A+4.25B+2.82C+1.50D+0.043E-0.88F$ 解释；模型的 $P<0.05$ ，证明该模型准确有效，能筛选出具有显著性影响的因素。从表3和图2可以看出，A、B、C 3个因素均具有极显著性影响，而D、E、F 3个因素无显著性影响。 $R^2=0.9556$ ，调整 $R^2=0.9023$ ，表明该模型拟合和线性程度高，Adeq（信号噪声比）=12.908，信号响应充足，均代表此模型适用桂枝挥发油包合工艺中显著因素的筛选。

2.7 Box-Behnken试验优化包合工艺

选取 Plackett-Burman 试验设计得出能显著影响挥发油包合的因素，分别为 A、B、C 3个因素。再利用 DesignExpert.V8.0.6.1 软件中 Box-Behnken 设计筛选出挥发油包合条件，并以包封率、包合物得率、桂皮醛含量的综合评价作为考察指标。因素水平、试验设计与结果、方差分析、3D 响应面图分别见表4~表6、图9。

根据表6可以得出 $Y=96.65+3.01A+4.36B+3.57C+3.79AB-3.11AC-0.60BC-8.19A^2-8.14B^2-$

$11.80C^2$ 。模型 $P<0.05$ 、失拟项 $P>0.05$ ，体现出此模型真实可靠；一次项对 Y 的影响程度均具有极显著性差异，AC 交互作用具有显著性差异，二次项 A^2 、 B^2 、 C^2 均具有极显著性差异。其中 $R^2=0.9838$ ，调整 $R^2=0.9631$ ，表明该模型拟合程度高，信号噪声比=19.372，表明信号响应充足，二者均证明此模型可用于桂枝挥发油包合工艺筛选。

表4 Box-Behnken试验设计因素水平表

Table 4. Factor level table of Box-Behnken experimental design

水平	A	B (°C)	C (min)
-1	10 : 1	40	20
0	15 : 1	50	30
1	20 : 1	60	40

表5 Box-Behnken 试验设计与结果
Table 5. Experimental design and results of Box-Behnken

序号	A	B (°C)	C (min)	Y (%)
1	20 : 1	40	30	75.28
2	15 : 1	50	30	96.09
3	15 : 1	50	30	97.05
4	10 : 1	40	30	74.62
5	15 : 1	40	40	78.29
6	10 : 1	60	30	77.79
7	15 : 1	40	20	68.45
8	15 : 1	50	30	98.51
9	15 : 1	60	40	83.76
10	20 : 1	50	20	78.84
11	15 : 1	60	20	76.33
12	15 : 1	50	30	95.87
13	20 : 1	50	40	78.28
14	20 : 1	60	30	93.60
15	10 : 1	50	20	68.82
16	10 : 1	50	40	80.69
17	15 : 1	50	30	95.72

表6 Box-Behnken 试验方差分析结果

Table 6. Variance analysis results of the Box-Behnken test

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	1700.25	9.00	188.92	47.34	<0.0001
A	72.42	1.00	72.42	18.15	0.0037
B	151.79	1.00	151.79	38.03	0.0005
C	102.21	1.00	102.21	25.61	0.0015
AB	57.36	1.00	57.36	14.37	0.0068
AC	38.66	1.00	38.66	9.69	0.0170
BC	1.45	1.00	1.45	0.36	0.5654
A ²	282.32	1.00	282.32	70.74	<0.0001
B ²	278.82	1.00	278.82	69.86	<0.0001
C ²	586.43	1.00	586.43	146.94	<0.0001
残差	27.94	7.00	3.99		
失拟项	22.51	3.00	7.50	5.54	0.0659
误差项	5.42	4.00	1.36		
总和	1728.18	16.00			

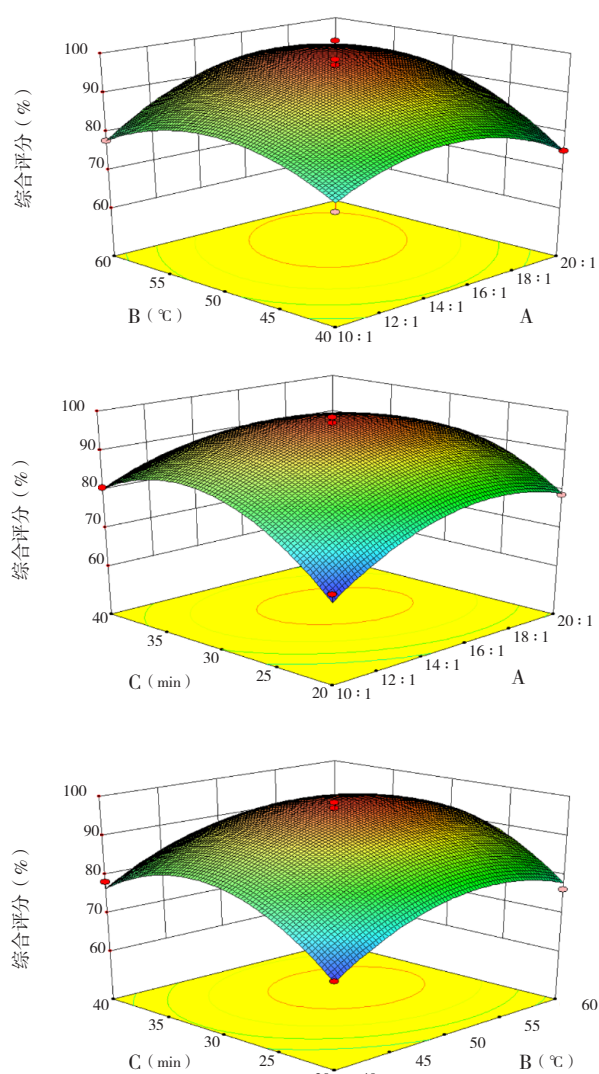


图9 3D 响应面图

Figure 9. 3D response surface plot

2.8 验证试验

通过响应面法优化获得理论最佳工艺参数为： β -环糊精-挥发油投料比 16.18 : 1，包合温度 53.19 $^{\circ}\text{C}$ ，包合时间 31.12 min，此时综合评分达 97.90%。基于实际生产可行性考虑，将工艺参数调整为：投料比 16 : 1、包合温度 53 $^{\circ}\text{C}$ 、包合时间 30 min。

按优化后的最佳工艺条件平行制备 3 批包合物，综合评分测定结果分别为：96.86%、95.37%、95.02%，平均值为 95.75%。与模型预测值相比，相对误差为 2.146%，符合工艺验证可接受标准 ($\leq 3\%$)。

3 讨论

本研究采用 β -环糊精包合技术有效解决了桂

枝挥发油稳定性差、易氧化等关键技术难题。通过整合 Plackett-Burman 试验设计与 Box-Behnken 响应面法，成功优化了桂枝挥发油的包合工艺参数。Plackett-Burman 设计以其多因素、少水平的优势，能够通过少量试验筛选出显著性影响因素；而 Box-Behnken 响应面法则通过数据建模实现了工艺参数的精确优化。两种方法的联合应用显著提高了研究结果的准确性和可靠性^[46-49]。

尽管本研究设计科学合理，但仍存在若干需要完善之处：首先，虽然现有综合评价指标能够满足基本工艺需求，但其权重分配的精确性较熵值法等客观赋权方法有所不足，后续研究可采用更精确的赋权方法^[50-51]；其次，在获得最佳包合工艺后，需进一步建立完善的质量控制体系，建议采用气相色谱指纹图谱结合化学计量学方法，建立科学的质量控制标准；最后，虽然包合工艺显著提高了挥发油的稳定性，但包合物长期稳定性的系统评价仍是工艺研究的关键环节，这将作为本课题组后续重点研究方向。

这些改进方向将有助于推动桂枝挥发油包合工艺从实验室研究向产业化应用的转化，为中药挥发油制剂的质量控制提供更可靠的技术支持。

参考文献

- 1 许源, 宿树兰, 王团结, 等. 桂枝的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(4): 674-678. [Xu Y, Su SL, Wang TJ, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Ramulus cinnamomi[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2013, 36(4): 674-678.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2013.04.031.
- 2 中国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020: 288-289.
- 3 李雪, 赵婧含, 吴文轩, 等. 桂枝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(5): 111-114. [Li X, Zhao JH, Wu WX, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of Ramulus cinnamomi[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2023, 51(5): 111-114.] DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.230114.
- 4 叶铁林, 刘雪妮, 史传奎. 桂枝汤药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(2): 390-396. [Ye TL, Liu XN, Shi CK. Research progress on pharmacological mechanism of Guizhi decoction[J]. Drug Evaluation Research, 2022, 45(2): 390-396.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.027.
- 5 朱华, 秦丽, 杜沛霖, 等. 桂枝药理活性及其临床应用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(22): 61-65. [Zhu H, Qin L, Du PL, et al. Research progress of pharmacological activity and clinical application of Guizhi[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2017, 26(22): 61-65.] DOI: 10.3969/

- j.issn.1007-8517.2017.22.zgmzmjyyzz201722020.
- 6 刘蓉, 苟玲, 于柳, 等. 桂枝挥发油与桂皮醛对病毒性肺炎小鼠死亡保护作用及TLR/IFN 信号机制研究[J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 33-36. [Liu R, Gou L, Yu L, et al. The effects of the volatile oil of *Ramulus cinnamomi* and cinnamaldehyde on death protection rate in H1N1-infected mice and mechanism of TLR/IFN signal pathway[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2013, 29(4): 33-36.] DOI: [10.13412/j.cnki.zyyl.2013.04.050](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.2013.04.050).
 - 7 宋宗辉, 张艺雯, 王玲洁, 等. 肉桂醛的药理活性及其研究进展[J]. 解放军药学报, 2018, 34(6): 550-554. [Song ZH, Zhang YW, Wang LJ, et al. Pharmacological activities and research progress of cinnamaldehyde[J]. *Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army*, 2018, 34(6): 550-554.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-9926.2018.06.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9926.2018.06.021).
 - 8 张利青, 张占刚, 付岩, 等. 桂皮醛药理作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(23): 4568-4572. [Zhang LQ, Zhang ZG, Fu Y, et al. Research progress of trans-cinnamaldehyde pharmacological effects[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2015, 40(23): 4568-4572.] DOI: [10.4268/jcjmm.20152308](https://doi.org/10.4268/jcjmm.20152308).
 - 9 徐锋, 王德健, 曾南. 桂枝挥发油化学成分的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(3): 532-541. [Xu F, Wang DJ, Zeng N. Review on chemical components of *Rimulus cinnamon* essential oil[J]. *Natural Product Research and Development*, 2017, 29(3): 532-541.] DOI: [10.16333/j.1001-6880.2017.3.028](https://doi.org/10.16333/j.1001-6880.2017.3.028).
 - 10 李丽萍. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究[J]. 中国医药指南, 2017, 15(4): 180-181. [Li LP. Analysis of pharmacological effects and clinical applications of *Ramulus cinnamomi*[J]. *Guide of China Medicine*, 2017, 15(4): 180-181.] DOI: [10.15912/j.cnki.gocm.2017.04.153](https://doi.org/10.15912/j.cnki.gocm.2017.04.153).
 - 11 许利平, 张强, 沈映君. 桂枝挥发油中桂皮醛的气相色谱定量分析[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(3): 193-195. [Xu LP, Zhang Q, Shen YJ. Quantitative analysis of cinnamaldehyde in distilled oil of *Ramulus cinnamomi* by gas chromatography[J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2006, 29(3): 193-195.] DOI: [10.3321/j.issn:1006-2157.2006.03.013](https://doi.org/10.3321/j.issn:1006-2157.2006.03.013).
 - 12 El Asbahani A, Miladi K, Badri W, et al. Essential oils: from extraction to encapsulation[J]. *Int J Pharm*, 2015, 483(1-2): 220-243. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2014.12.069](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.12.069).
 - 13 邢丽媛, 李慧婷, 万娜, 等. 中药精油在临床应用中的风险控制问题分析[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2458-2464. [Xing LY, Li HT, Wan N, et al. Analysis on risk control of traditional Chinese medicine essential oil in clinical application[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2021, 52(8): 2458-2464.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.031](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.08.031).
 - 14 殷亚星, 解菊, 刁国旺. 环糊精及其衍生物包合作用的理论研究进展[J]. 化学通报, 2009, 72(4): 320-325. [Yin YX, Xie J, Diao GW. Progress of theoretical studies on the inclusion complexes of cyclodextrin and its derivatives[J]. *Chemistry*, 2009, 72(4): 320-325.] DOI: [10.14159/j.cnki.0441-3776.2009.04.013](https://doi.org/10.14159/j.cnki.0441-3776.2009.04.013).
 - 15 周桂芝, 吴珏, 杨雪晗, 等. 水飞蓟素-磺丁基-β-环糊精包合物的制备[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4100-4107. [Zhou GZ, Wu J, Yang XH, et al. Preparation of silymarin-SBE-β-CD inclusion complex[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2019, 50(17): 4100-4107.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.014](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2019.17.014).
 - 16 孙勇兵, 黄花, 胡律江, 等. β-环糊精聚乙二醇羟基喜树碱高聚物的合成及其载药量研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(8): 1859-1864. [Sun YB, Huang H, Hu LJ, et al. Synthesis of polymer β-CD-PEG-HCPT and its drug loading capacity[J]. *Drugs & Clinic*, 2018, 33(8): 1859-1864.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.001](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.001).
 - 17 蒋征, 王红, 吴启南. PB 试验结合 BBD 响应面法优化浮萍多糖的提取工艺研究[J]. 中药材, 2015, 38(6): 1283-1286. [Jiang Z, Wang H, Wu QN. Optimization of polysaccharide extraction from *Spirodela polyrrhiza* by Plackett-Burman design combined with Box-Behnken response surface methodology[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2015, 38(6): 1283-1286.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2015.06.043](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2015.06.043).
 - 18 段涵怡, 郭美霞, 谭军, 等. 基于 Plackett-Burman 与 Box-Behnken 法优化桑叶降胆固醇肽的提取工艺[J]. 粮食与油脂, 2024, 37(12): 103-108, 147. [Duan HY, Guo MX, Tan J, et al. Optimization of extraction process for cholesterol-lowering peptides from Mulberry leaves based on Plackett-Burman and Box-Behnken methods[J]. *Cereals & Oils*, 2024, 37(12): 103-108, 147.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-9578.2024.12.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-9578.2024.12.016).
 - 19 吴颜杰, 罗双群, 崔胜文, 等. Plackett-Burman 和 Box-Behnken 试验优化萌发藜麦黄酮超声提取工艺及其体外降血糖活性研究[J]. 食品科技, 2024, 49(8): 238-246. [Wu YJ, Luo SQ, Cui SW, et al. Optimization of ultrasonic extraction of flavonoids from *Chenopodium quinoa* after germination by Plackett-Burman and Box-Behnken experiment and its hypoglycemic activity *in vitro*[J]. *Food Science and Technology*, 2024, 49(8): 238-246.] DOI: [10.13684/j.cnki.spkj.2024.08.040](https://doi.org/10.13684/j.cnki.spkj.2024.08.040).
 - 20 王红芳, 张静宜, 侯芳洁, 等. 葶苈生脉方中挥发油的羟丙基-β-环糊精包合工艺[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(6): 1327-1330. [Wang HF, Zhang JY, Hou FJ, et al. Inclusion process of volatile oil in Tingli Shengmai formula with hydroxypropyl-β-cyclodextrin[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(6): 1327-1330.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-9202.2017.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-9202.2017.06.010).
 - 21 周晶, 李玲, 崔冬雪, 等. 正交试验法优选葛根复方中挥发油的β-环糊精包合工艺[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 105-108. [Zhou J, Li L, Cui DX, et al. Optimization of β-cyclodextrin inclusion technology of volatile oil from *Pueraria* compound by orthogonal design[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2017, 28(1): 105-108. DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2017.01.036](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2017.01.036).
 - 22 相聪坤, 张静宜, 李佳佳, 等. 白术、桂枝挥发油β-环糊精包合工艺研究及其包合物评价[J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(1): 46-51. [Xiang CK, Zhang JY, Li JJ, et al. Preparation and evaluation of *Rhizoma atractylodis macrocephalae* and *Ramulus cinnamomi* oil-β-cyclodextrin inclusion complex[J]. *Natural Product Research and Development*, 2017, 29(1): 46-51.] DOI: [10.16333/j.1001-6880.2017.1.008](https://doi.org/10.16333/j.1001-6880.2017.1.008).
 - 23 李春花, 张静宜, 张华潭, 等. β-环糊精包合葶苈生脉方

- 中白术桂枝混合挥发油的工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2167–2170. [Li CH, Zhang JY, Zhang HT, et al. Study on β -cyclodextrin inclusion process of volatile oil from *Atractylodes rhizome* and *Ramulus cinnamomi* from Tingli Shengmai decoction[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2016, 27(9): 2167–2170.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2016.09.041.
- 24 张静宜. 葶苈生脉方中白术、桂枝挥发油的提取与包合工艺研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016. DOI: 10.7666/d.D844844.
- 25 苏娟. 桂甘滴丸的药学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10633-1014172318.htm>.
- 26 杜帆, 夏新华, 赵碧清, 等. β -环糊精包合桂枝、当归混合挥发油的工艺研究[J]. 中成药, 2012, 34(8): 1604–1606. [Du F, Xia XH, Zhao BQ, et al. Study on β -cyclodextrin inclusion process of mixed volatile oils from *Ramulus cinnamomi* and *Angelica sinensis*[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2012, 34(8): 1604–1606.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2012.08.045.
- 27 蔡盛康. 桂枝解郁胶囊的药学研究[D]. 广州: 广东药学院, 2012. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10573-1014009402.htm>.
- 28 徐媛, 戚志华, 王庆伟, 等. 桂枝挥发油 β 环糊精包合工艺研究[J]. 医药导报, 2010, 29(11): 1474–1476. [Xu Y, Qi ZH, Wang QW, et al. Study on β -cyclodextrin inclusion process of volatile oil from *Ramulus cinnamomi*[J]. Herald of Medicine, 2010, 29(11): 1474–1476.] DOI: 10.3870/yydb.2010.11.028.
- 29 赵小飞, 毛婷婷. 黄芪健胃颗粒中挥发油的提取与 β -环糊精包合工艺的研究[J]. 中国中医药科技, 2009, 16(3): 207–208. [Zhao XF, Mao TT. Study on extraction and β -cyclodextrin inclusion process of volatile oil in Huangqi Jianwei granules[J]. Chinese Journal of Traditional Medical Science and Technology, 2009, 16(3): 207–208.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-7072.2009.03.021.
- 30 姚琳. 麻杏咳嗽平缓释胶囊的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2008. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-90023-2009023689.htm>.
- 31 何伟, 袁万瑞, 李勇. 复方怡神胶囊中桂枝挥发油包合物制备工艺的研究[J]. 食品与药品, 2007, 9(12): 13–15. [He W, Yuan WR, Li Y. Study on preparation process of volatile oil inclusion from *Ramulus cinnamomi* in compound Yishen capsules[J]. Food and Drug, 2007, 9(12): 13–15.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-979X.2007.12.005.
- 32 钟玲, 尹蓉莉, 杜素娟, 等. 五苓散颗粒中挥发油的 β -环糊精包合物的制备工艺研究[J]. 中成药, 2006, 28(11): 1656–1657. [Zhong L, Yin RL, Du SJ, et al. Study on preparation process of β -cyclodextrin inclusion complex for volatile oil in Wuling San granules[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2006, 28(11): 1656–1657.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2006.11.033.
- 33 顾维, 许美娟, 陈玉俊, 等. 桂枝挥发油 β -环糊精包合物研究[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(3): 203–204. [Gu W, Xu MJ, Chen YJ, et al. The study of β -cyclodextrin inclusion compound for Guizhi volatile oil[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2001, 12(3): 203–204.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2001.03.008.
- 34 杜帆. 骨愈颗粒的制备工艺研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2012. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10541-1016306868.htm>.
- 35 路丽, 关琴笑, 赵路, 等. 桂枝茯苓复方中桂枝挥发油提取及其包合工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(1): 20–22. [Lu L, Guan QX, Zhao L, et al. Study on the technological process of the extraction and the β -cyclodextrin inclusion of the volatile oil in Guizhifuling compound[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2015, 11(1): 20–22.] DOI: 10.11954/ytctyy.201501011.
- 36 施明毅, 李建利, 谢燕, 等. 冠心康胶囊挥发油 β -环糊精包合物的制备工艺优选[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 47–50. [Shi MY, Li JL, Xie Y, et al. Optimization of preparation technology of β -cyclodextrin inclusion complexes for volatile oil in Guanxinkang capsule[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(1): 47–50.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfx.2013.01.001.
- 37 张婷, 邹献亮, 邓钢, 等. Plackett–Burman 设计法优化牡丹皮中丹皮酚的提取及包合工艺[J]. 中国药物经济学, 2024, 19(6): 92–96. [Zhang T, Zou XL, Deng G, et al. Optimization of extraction and inclusion process for paeonol from Moutan cortex using Plackett–Burman design[J]. China Journal of Pharmaceutical Economics, 2024, 19(6): 92–96.] DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2024.06.019.
- 38 谭玉柱, 童婷婷, 谢运飞, 等. Plackett–Burman 实验设计联用星点设计效应面法优选大黄地上部位蒽醌类成分提取工艺[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(6): 410–414. [Tan YZ, Tong TT, Xie YF, et al. Extraction optimization of anthraquinone from aerial part of *Rheum officinale* baill based on Plackett–Burman design combined with CCD response surface methodology[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2012, 47(6): 410–414.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZGYX201206005.htm>.
- 39 曹辉, 覃辉. 星点设计–响应面法优化绞股蓝总皂苷提取工艺[J]. 中国药师, 2019, 22(6): 1043–1046, 1058. [Cao H, Qin H. Extraction optimization of total ginsenoside in *Gynostemma pentaphyllum* Makino. by central composite design–response surface methodology[J]. China Pharmacist, 2019, 22(6): 1043–1046, 1058.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.06.013.
- 40 覃辉. 星点设计–响应面法优选苦参总生物碱水提醇沉工艺[J]. 中国现代中药, 2019, 21(8): 1084–1088. [Qin H. Optimazation of water extraction and alcohol precipitation total alkaloid in *Sophora flavescens* by star point design–response surface method[J]. Modern Chinese Medicine, 2019, 21(8): 1084–1088.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20181107007.
- 41 陈发贵, 李翠华, 庾洋, 等. 基于 CRITIC 结合 Box–Behnken 响应面法优选桂枝炒制工艺[J]. 中药材, 2022, 45(8): 1848–1852. [Chen FG, Li CH, Yu Y, et al. Optimization of the baked drying technology of *Cinnamomi ramulus* based on CRITIC combined with Box–Behnken response surface method[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2022, 45(8): 1848–1852.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.08.012.
- 42 黄玉宇, 陈汀, 沈夕坤, 等. 当归建中汤加水量参数的多

- 指标正交试验优选[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1892–1894. [Huang YY, Chen T, Shen XK, et al. Optimization of water addition parameters in Danggui Jianzhong Tang using multi-index orthogonal test[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2020, 31(8): 1892–1894.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2020.08.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2020.08.032).
- 43 张祺嘉钰, 孙毅, 冉娟, 等. 不同炮制方法对不同产地桂枝中有效成分含量及抗氧化作用的影响[J]. 中南药学, 2019, 17(7): 1018–1023. [Zhang QJY, Sun Y, Ran J, et al. Content of active components and antioxidation effect of Cassia twig from different places by various processing methods[J]. Central South Pharmacy, 2019, 17(7): 1018–1023. DOI: [10.7539/j.issn.1672-2981.2019.07.009](https://doi.org/10.7539/j.issn.1672-2981.2019.07.009).
- 44 郝晓卓, 姜国志, 李军山. Box-Behnken 响应面法优化荆芥穗挥发油 β -环糊精包合物的高速剪切包合工艺[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(6): 1454–1459. [Hao XZ, Jiang GZ, Li JS. Optimization of high-speed shear inclusion process on Schizonepetae spica volatile oil- β -cyclodextrin inclusion complex by Box-Behnken response surface method[J]. Drugs & Clinic, 2024, 39(6): 1454–1459. DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.011](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.011).
- 45 张志威, 周文喜, 孟晶晶, 等. Plackett-Burman 法优化荞麦多糖提取工艺及体外抗氧化活性研究[J]. 农产品加工, 2023, (21): 67–73. [Zhang ZW, Zhou WX, Meng JJ, et al. Optimization of extraction process of buckwheat polysaccharide by Plackett-Burman method and *in vitro* antioxidant activity evaluation[J]. Agricultural Products Processing, 2023, (21), 67–73.] DOI: [10.16693/j.cnki.1671-9646\(X\).2023.11.015](https://doi.org/10.16693/j.cnki.1671-9646(X).2023.11.015).
- 46 方哲正, 黄味子, 戚建平, 等. 星点设计-效应面优化法在国内制剂处方优化中的应用进展[J]. 药科学报, 2021, 56(1): 169–177. [Fang ZZ, Huang WZ, Qi JP, et al. Progress on application of central composite design-response surface methodology in optimization of preparations in China[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2021, 56(1): 169–177.] DOI: [10.16438/j.0513-4870.2020-1244](https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-1244).
- 47 程艳刚, 谭金燕, 叶文冲, 等. 基于 Plackett-Burman 设计和 Box-Behnken 响应面法优化仙鹤草总黄酮超声提取工艺及其抗氧化抗肿瘤活性研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(10): 2414–2419. [Cheng YG, Tan JY, Ye WC, et al. Optimization of extraction technology for total flavonoids from Agrimonia pilosa led by Plackett-Burman design combined with Box-Behnken response surface methodology and study on its antioxidant and antitumor activities[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2018, 36(10): 2414–2419.] DOI: [10.13193/j.issn.1673-7717.2018.10.028](https://doi.org/10.13193/j.issn.1673-7717.2018.10.028).
- 48 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. [Deng YW, Liu MS, Li XN, et al. Screen the volatile oil β -cyclodextrin infused process of the classic prescription recipe Sanhua decoction based on Plackett-Burman combined with Box-Behnken[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2023, 40(19): 2669–2676.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223429](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223429).
- 49 张卫敏, 贾莉, 赵鲁亚, 等. Plackett-Burman 联用星点设计-效应面法优化龙胆苦苷脂质体制备工艺的研究[J]. 药品评价, 2023, 20(7): 811–815. [Zhang WM, Jia L, Zhao LY, et al. Optimization of gentiopicroside liposome preparation process by Plackett-Burman combined with star design-effect surface method[J]. Drug Evaluation, 2023, 20(7): 811–815. DOI: [10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.07.08](https://doi.org/10.19939/j.cnki.1672-2809.2023.07.08).
- 50 许玲, 岳亚楠, 牛晓静, 等. 基于 AHP-熵权法与 Box-Behnken 优化陈皮挥发油提取及包合工艺[J]. 亚太传统医药, 2024, 20(3): 53–59. [Xu L, Yue YN, Niu XJ, et al. Optimizing of extraction technology and inclusion process of volatile oil for Citrus reticulata blanco based on AHP-entropy weight method and Box-Behnken[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2024, 20(3): 53–59.] DOI: [10.11954/ytctyy.202403011](https://doi.org/10.11954/ytctyy.202403011).
- 51 储烟圃, 王德勤, 匡艳辉, 等. 基于 Box-Behnken 响应面设计结合熵权法优选当归四逆汤挥发油提取工艺[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(7): 927–934. [Chu YT, Wang DQ, Kuang YH, et al. Optimization of volatile oil extraction from Danggui Sini decoction using Box-Behnken response surface design combined with entropy weight method[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2023, 40(7): 927–934. DOI: [10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.1054](https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2021.1054).

收稿日期: 2025 年 02 月 12 日 修回日期: 2025 年 05 月 08 日
本文编辑: 钟巧妮 李 阳