

# CRITIC法结合Box-Behnken响应面法优化健脾调糖丸的制备工艺



付蓉, 石弯弯, 董历华

乐平市中医医院制剂室 (江西乐平 333300)

**【摘要】目的** 研究健脾调糖丸制备工艺。**方法** 以加水量、煎煮时间、煎煮次数为影响因素, 干膏率及盐酸小檗碱转移率为评价指标, 采用CRITIC法结合Box-Behnken响应面法确定最佳提取工艺。以出粉率、浓缩密度、干燥温度、干燥时间为影响因素, 成型性、水分、溶散时限、裂解率为评价指标, 采用单因素试验确定最佳成型工艺。**结果** 健脾调糖丸优选制备工艺为: 牡丹皮、炒薏苡仁、炒麦芽混合粉碎, 过100目筛, 其余药材水煎煮3次, 每次1h, 第1次加11倍量水、第2次加10倍水、第3次加9倍量水, 合并提取液, 滤过, 减压浓缩至相对密度1.20~1.25 (80℃), 泛丸, 湿丸置烘箱70℃干燥12h, 即得。**结论** 该制备方法稳定可靠, 为后续健脾调糖丸的工业化生产及质量控制奠定科学依据。

**【关键词】** 健脾调糖丸; 制备工艺; CRITIC法; Box-Behnken响应面法

**【中图分类号】** R283

**【文献标识码】** A

Optimization of the preparation process for Jianpi Tiaotang pills based on the CRITIC method combined with Box-Behnken response surface methodology

FU Rong, SHI Wanwan, DONG Lihua

Preparation Room of Leping Traditional Chinese Medicine Hospital, Leping 333300, Jiangxi Province, China

Corresponding author: FU Rong, Email: league1989@sina.com

**【Abstract】Objective** To investigate the preparation process of Jianpi Tiaotang pills. **Methods** The extraction process was optimized using the CRITIC method combined with the Box-Behnken response surface method. The influencing factors were water addition, decoction time, and decoction frequency, while the evaluation criteria were dry extract yield and berberine hydrochloride transfer rate. For the pill-forming process, the effects of fine powder ratio, extract concentration density, drying temperature, and drying time were investigated, with formability, moisture content, disintegration time, and cracking rate as evaluation indexes. The molding process was optimized and determined via single-factor experiments. **Results** The preferred preparation process of Jianpi Tiaotang pills was as follows: *Paeonia suffruticosa*, stir-fried *Coicis Semen*, and stir-fried *Hordeum Vulgare* were mixed, pulverized, and passed through a 100-mesh sieve. For the remaining medicinal materials, perform water decoctions 3 times, each for 1 hour. Add 11 times the amount of water for the first decoction, 10 times for the second, and 9 times for the third. The extracted liquids were combined, filtered, and concentrated under reduced pressure to a relative

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605005

基金项目: 江西省中医药管理局中医药科技计划项目 (2024D011)

通信作者: 付蓉, 硕士, 副主任中药师, Email: league1989@sina.com

<https://yxqy.whuzhmedj.com>

density of 1.20-1.25 (80 °C). The mass was formed into pills and dried in an oven at 70 °C for 12 h to obtain the final product. **Conclusion** This preparation method is stable and reliable, providing a scientific basis for the industrial production and quality control of Jianpi Tiaotang pills.

**【Keywords】** Jianpi Tiaotang pills; Preparation process; CRITIC method; Box-Behnken response surface methodology

健脾调糖丸为乐平市中医医院临方制剂，源自《伤寒论》“半夏泻心汤”与“大黄黄连泻心汤”合方加减，基于“毒损胃络”病机，主治糖尿病胃轻瘫。方中黄连为君，泻心胃之火、清热燥湿；知母、牡丹皮为臣，滋阴泻火、凉血散瘀；酒大黄、荔枝核助君药清上焦血分热毒，兼制君臣苦寒之性，麸炒苍术、白术、山楂、炒麦芽健脾消食，以缓解胃热消谷之症，共为佐；炒薏苡仁既防苦寒败胃，又引药下行、导热外出，用以为使<sup>[1-3]</sup>。全方共奏清热滋阴、健脾降糖、消食化积之功，临床运用多年，疗效确切。

目前原方多以汤剂或水泛丸形式使用，存在服用量大、患者长期治疗依从性差等问题，限制了其推广<sup>[4]</sup>。浓缩丸具有载药量大、无需添加辅料、生产设备简单等优势，同时契合“三小、五方便”的中药制剂发展方向，适宜作为健脾调糖丸的优化剂型<sup>[5]</sup>。根据处方药材特性及传统中药制剂工艺要求，拟将黄连、知母、酒大黄、荔枝核、麸炒苍术、白术、山楂以水煎煮提取入药，而将含热不稳定成分或含淀粉较多的牡丹皮、炒麦芽、炒薏苡仁直接粉碎入药，以兼顾有效成分保留与制剂稳定性<sup>[6]</sup>。

黄连为方中君药，且用量最大，盐酸小檗碱为其主要活性成分<sup>[7]</sup>及《中国药典》<sup>[8]</sup>规定的质控成分。课题组前期网络药理学研究亦提示，盐酸小檗碱为该方发挥降糖与抗炎作用的核心成分。CRITIC (criteria importance through intercriteria correlation) 法是根据指标数据自身的波动大小和指标之间的重复性来确定各指标的客观权重，波动越大且重复性越小的指标权重越高<sup>[9]</sup>，能够客观表征样本数据信息，保障制剂工艺综合评价的科学性<sup>[10-11]</sup>。基于此，本研究以干膏率与盐酸小檗碱转移率为综合评价指标，采用CRITIC法结合Box-Behnken响应面法优化健脾调糖丸的提取工艺，并通过单因素试验优化成型工艺，旨在建立稳定、可控的健脾调糖丸制备工艺，为后续工业化生产及质量控制提供依据。

## 1 仪器与材料

### 1.1 主要仪器

Agilent1260 高效液相色谱仪 (美国安捷伦科技有限公司)，JA302G 电子天平 (上海析牛莱柏仪器有限公司)；XU-PS-30A 超声波清洗器 (上海析牛莱柏仪器有限公司)；RE3000A 旋转蒸发器 (上海析牛莱柏仪器有限公司)；YJDJ08 微压循环煎药机 (长沙卓成医疗器械有限公司)；KF25 流水式粉碎机 (瑞安康源药机有限公司)；DZF6050B 真空干燥箱 (上海艾析艾捷仪器有限公司)；CT-C-I 热风循环烘箱 (常州春来制药机械有限公司)；BY-800 荸荠式包衣锅 (上海中药机械厂)。

### 1.2 主要药品与试剂

黄连 (产地：四川广元，批号：2405192/2501085)、山楂 (产地：山东临沂，批号：2509271)、炒麦芽 (产地：安徽亳州，批号：2509041)、炒薏苡仁 (产地：河北安国，批号：2504042) 购于安徽群康药业科技有限公司；知母 (产地：安徽亳州，批号：20250101)、酒大黄 (产地：甘肃玉门，批号：20250701)、麸炒苍术 (产地：内蒙古通辽，批号：20250201)、荔枝核 (产地：广西玉林，批号：20250501) 购于江西碧福源中药饮片有限公司；牡丹皮 (产地：安徽亳州，批号：01250608)、白术 (产地：浙江绍兴，批号：01250710) 购于安徽九洲方圆制药有限公司；上述药材经乐平市中医医院董历华中药师鉴定，均符合《中国药典》2025年版要求。

盐酸小檗碱对照品 (中国食品药品检定研究院，批号：110713-202316，纯度91%)。乙腈、甲醇、磷酸为色谱纯；其他试剂均为分析纯；水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 吸水率考察

按1倍处方量称取提取药材饮片180 g，置于烧

杯中，加水量高出饮片 5 cm，每隔一定时间测定饮片浸透情况，直至透心。按以下公式计算吸水率：

$$\text{吸水率}(\%) = \frac{G_1 - G_2}{G_2} \times 100\%$$

式中， $G_1$ 为吸水后饮片质量， $G_2$ 为吸水前饮片质量。结果测得提取药材 6 h 后吸水率无明显变化，平均吸水率为 125.98%，RSD 为 1.85%，见图 1。

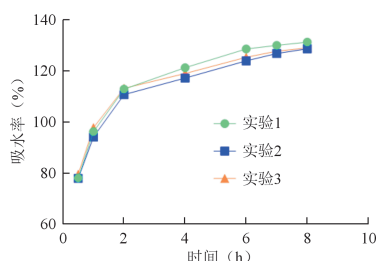


图 1 吸水率测定

Figure 1. Determination of water absorption rate

## 2.2 提取方法

平行称取 1 倍处方量提取药材，置于微压循环煎药机内，按响应面因素水平执行加水倍数、煎煮时间以及煎药次数，浸泡时间统一设置为 30 min 后进入煎煮程序，合并提取液，滤过 ( $\geq 90^\circ\text{C}$ )，除去药渣及悬浮杂质。

## 2.3 干膏率测定

提取液置于旋转蒸发器减压浓缩至一定程度，转至恒重蒸发皿，水浴蒸干，并真空干燥 ( $60^\circ\text{C}$ ) 至恒重。精密称定干膏粉质量，按以下公式计算干膏率：

$$\text{干膏率} = \frac{M_1 - M_2}{M} \times 100\%$$

式中， $M_1$ 、 $M_2$ 分别为恒重总质量、蒸发皿质量， $M$ 为提取药材质量。

## 2.4 含量测定

### 2.4.1 色谱条件

采用 HPLC 法。色谱柱为 Phenomenex Luna  $C_{18}$  柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ )；以乙腈-0.05 mol/L 磷酸二氢钾溶液 (50 : 50) (每 100 mL 中加十二烷基硫酸钠 0.4 g，再以磷酸调节 pH 至 4.0) 为流动相；检测波长：345 nm；柱温：30  $^\circ\text{C}$ ；流速：1.0 mL/min；进样量：10  $\mu\text{L}$ 。

### 2.4.2 溶液的制备

(1) 供试品溶液：精密称取干膏粉 2 g 置入锥形瓶中，加甲醇-盐酸 (100 : 1) 混合溶液 50 mL，密塞，称定质量，超声处理 (功率：250 W，频

率：40 kHz) 30 min，冷却，再次称取质量，减少部分用甲醇补足，滤取滤液 2 mL 至 10 mL 量瓶中，再用甲醇补足刻度，滤取滤液，即得。

(2) 阴性样品溶液：取不含黄连的提取药材，按上述方法制备干膏，取干膏粉 2 g 同法制备阴性样品溶液。

(3) 对照品溶液：取盐酸小檗碱对照品 10.82 mg，加甲醇制成 393.85  $\mu\text{g/mL}$  的对照品储备液，精密量取 5 mL 至 20 mL 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，得到 98.462  $\mu\text{g/mL}$  的对照品溶液。

### 2.4.3 系统适用性试验

分别精密吸取供试品溶液、阴性样品溶液及对照品溶液适量，注入液相色谱仪，按“2.4.1”项下色谱条件测定，记录色谱图 (图 2)。结果显示，在该色谱条件下，阴性无干扰，供试品与对照品中盐酸小檗碱出峰时间一致，与相邻峰分离度较好，理论塔板数按盐酸小檗碱计不低于 5 000，表明该方法专属性良好，符合含量测定要求。

### 2.4.4 线性关系考察

精密吸取对照品溶液 1、3、5、8、10、12  $\mu\text{L}$  注入液相仪，在上述色谱条件下测定。以峰面积为纵坐标 (Y)、浓度为横坐标 (X)、建立标准曲线。结果得线性回归方程  $Y=4.406 \times 10^4 X - 2.456 \times 10^4$ ， $r=0.999 5$ ，盐酸小檗碱在 0.098~1.182  $\mu\text{g/mL}$  范围内线性关系良好。

### 2.4.5 精密度试验

取对照品溶液适量，在上述色谱条件下重复进样 6 次，结果盐酸小檗碱峰面积 RSD 为 1.79%

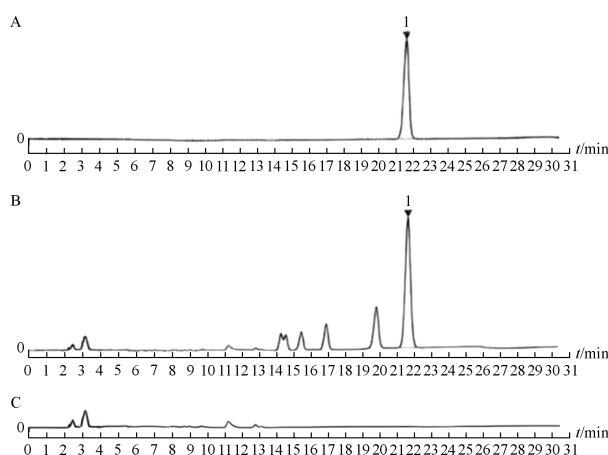


图 2 盐酸小檗碱 HPLC 色谱图

Figure 2. HPLC diagram of berberine hydrochloride

注：A. 对照品溶液；B. 供试品溶液；C. 阴性样品溶液；1. 盐酸小檗碱。

( $n=6$ ), 表明仪器精密度良好。

#### 2.4.6 重复性试验

精密称取干膏粉适量, 平行制备供试品溶液6份, 在上述色谱条件下测定, 结果盐酸小檗碱平均含量为34.27mg/g,  $RSD$ 为1.44% ( $n=6$ ), 表明方法重复性良好。

#### 2.4.7 稳定性试验

精密吸取供试品溶液适量, 分别在室温条件下放置0、4、8、12、18、24 h后进样测定, 结果盐酸小檗碱峰面积 $RSD$ 为0.85% ( $n=6$ ), 表明溶液在24 h内稳定性良好。

#### 2.4.8 加样回收率试验

精密称取已知含量的干膏粉6份, 每份1g, 加入对照品适量, 按“2.4.2”项下方法制备供试品溶液, 在上述色谱条件下测定, 计算回收率。结果盐酸小檗碱平均回收率为98.55%,  $RSD$ 为0.79% ( $n=6$ ), 表明方法准确度良好。

### 2.5 转移率测定

根据“2.4”项下方法测得盐酸小檗碱含量, 按以下公式计算盐酸小檗碱的转移率:

$$\text{转移率}(\%) = \frac{C_a \times X}{C_s} \times 100\%$$

式中,  $C_a$ 为干膏中盐酸小檗碱的含量,  $X$ 为干膏率,  $C_s$ 为提取药材中盐酸小檗碱的含量。

### 2.6 CRITIC法赋权

将试验原始数据导入SPSSAU软件进行归一化处理, 计算得到各指标权重系数分别为: 干膏率0.5579、盐酸小檗碱转移率0.4421。按以下公式计算综合评分:

$$\text{综合评分} = \sum_{k=1}^n \frac{Z \times W}{Z_{\max}} \times 100$$

式中,  $Z$ 、 $W$ 为第 $k$ 个指标的试验结果及权重系数,  $Z_{\max}$ 为其结果最大值。

### 2.7 Box-Behnken响应面试验

#### 2.7.1 试验设计及结果

基于前期预试验结果并参考相关文献<sup>[12-13]</sup>, 以加水量(A)、煎煮时间(B)、煎煮次数(C)为影响因素, 采用Box-Behnken响应面法设计三因素三水平试验(表1), 考查各因素对综合评分的影响, 结果见表2。

表1 响应面因素水平

Table 1. Factors and levels for the response surface method

水平	因素		
	A加水量(倍)	B煎煮时间(h)	C煎煮次数
-1	8	1	1
0	10	1.5	2
1	12	2	3

表2 响应面试验设计与结果

Table 2. Response surface experimental design and results

序号	A加水量(倍)	B煎煮时间(h)	C煎煮次数	干膏率(%)	盐酸小檗碱转移率(%)	综合评分
1	8	1.5	1	15.21	22.30	45.51
2	8	1	2	26.04	44.26	82.77
3	10	1.5	2	26.20	49.31	87.10
4	10	2	1	16.02	27.72	51.31
5	12	2	2	29.92	38.04	84.85
6	10	1	1	16.60	29.33	53.66
7	12	1.5	1	16.32	26.04	50.52
8	10	1.5	2	26.60	42.07	82.04
9	10	1.5	2	25.47	41.67	79.66
10	8	2	2	28.46	40.83	84.43
11	10	2	3	24.08	42.20	77.56
12	12	1.5	3	28.41	45.44	88.03
13	8	1.5	3	28.55	40.98	84.71
14	10	1.5	2	24.81	55.26	89.34
15	12	1	2	30.67	42.84	90.06
16	10	1.5	2	25.26	42.97	80.32
17	10	1	3	27.13	45.28	86.57

### 2.7.2 试验分析

采用 Design-Expert13 软件对表 2 数据进行多元二次方程拟合, 综合评分 (Y) = 83.69 + 2.01A - 1.86B + 16.98C - 1.72AB - 0.422 5AC - 1.66BC + 0.876 5A<sup>2</sup> + 0.959B<sup>2</sup> - 17.38C<sup>2</sup>, 方差分析见表 3。由此可知, 模型拟合度高, 预测值与实际值相关性良好 ( $R^2 = 0.968 3$ ,  $R^2_{Adj} = 0.927 5 > 0.9$ ), 模型具有显著性 ( $P = 0.000 2 < 0.01$ ), 失拟项不显著 ( $P = 0.541 3 > 0.5$ ), 试验误差较小。各因素对提取工艺的影响大小为煎煮次数 > 加水量 ≈ 煎煮时间, 仅煎煮次数影响具有显著性, 且各因素交互

作用均不显著 (图 3)。最优提取工艺为加水量 11.772 倍, 煎煮时间 1.125 h, 煎煮 2.715 次, 预测综合评分为 93.116。结合药材吸水率, 加水量可适当减少。最终确定提取工艺为: 煎煮 3 次, 每次 1 h, 第 1 次加 11 倍量水、第 2 次加 10 量倍水、第 3 次加 9 倍量水。

### 2.7.3 工艺验证

按上述工艺进行 3 批验证试验, 结果干膏率分别为 34.6%、33.32%、34.27%, 盐酸小檗碱转移率分别为 45.06%、44.3%、44.81%, 综合评分分别为 91.84、91.23、91.64 分, 平均评分为

表 3 方差分析结果

Table 3. Results for analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
模型	3 662.41	9	406.93	23.73	0.000 2
A	32.16	1	32.16	1.88	0.213 2
B	27.79	1	27.79	1.62	0.243 7
C	2 307.58	1	2 307.58	134.56	< 0.000 1
AB	11.80	1	11.80	0.688 0	0.434 2
AC	0.714 0	1	0.714 0	0.041 6	0.844 1
BC	11.09	1	11.09	0.646 6	0.447 8
A <sup>2</sup>	3.23	1	3.23	0.188 6	0.677 1
B <sup>2</sup>	3.87	1	3.87	0.225 8	0.649 1
C <sup>2</sup>	1 271.26	1	1 271.26	74.13	< 0.000 1
残差	120.04	7	17.15		
失拟项	46.17	3	15.39	0.833 4	0.541 3
纯误差	73.87	4	18.47		
总离差	3 782.46	16			

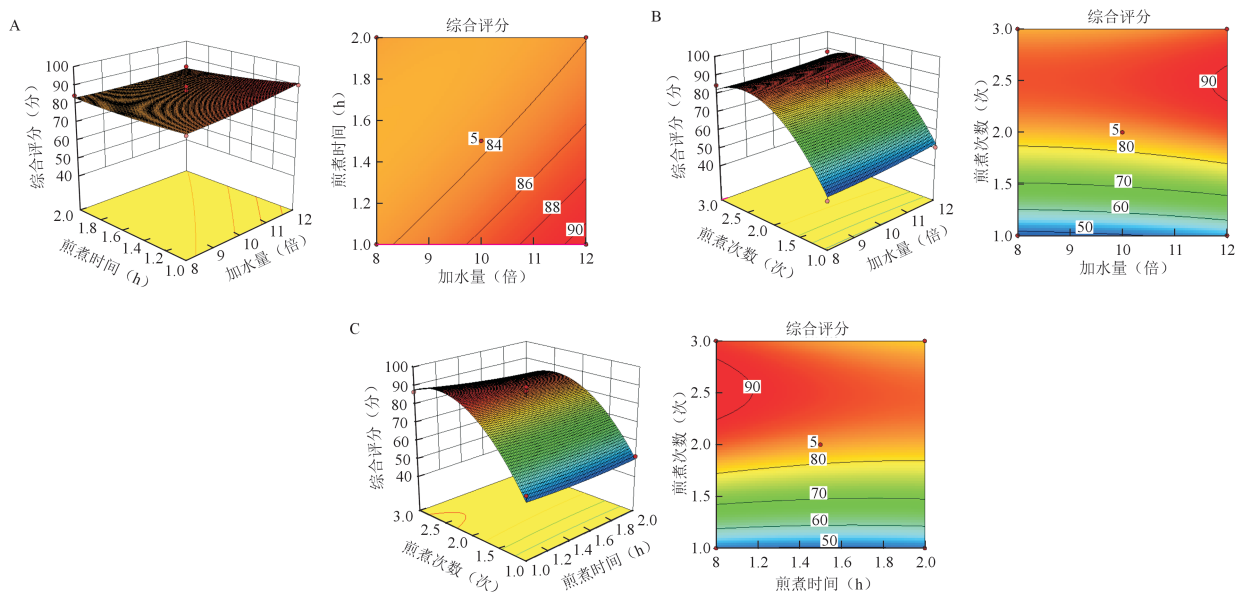


图 3 各因素交互作用响应面图

Figure 3. Response surface diagram of the interaction between various factors

注: A. 加水量和煎煮时间; B. 加水量和煎煮次数; C. 煎煮时间和煎煮次数。

(91.57 ± 0.34) 分, 与理论预测值接近, 证明该工艺参数制定合理, 方法稳定可靠。

## 2.8 成型工艺研究

### 2.8.1 出粉率考察

为提高粉碎效率, 保证投药量准确, 对粉碎

药材进行了出粉率考察。分别称取牡丹皮、炒薏苡仁和炒麦芽各 50 g, 单独或混合粉碎为细粉过 100 目筛, 出粉率见表 4。3 种药材的单独出粉率与混合出粉率结果无明显差异, 为节约时间提高效率, 采取混合粉碎方式。

表 4 粉碎药材出粉率

Table 4. Results of the powder yield of decoction pieces

饮片名称	饮片质量 (g)	细粉质量 (g)	出粉率 (%)	平均出粉率 (%)
牡丹皮	50	47.9	95.8	94.7
牡丹皮	50	47.0	94.0	
牡丹皮	50	47.2	94.4	
炒薏苡仁	50	47.3	94.6	95.3
炒薏苡仁	50	48.1	96.2	
炒薏苡仁	50	47.6	95.2	
炒麦芽	50	45.1	90.2	89.4
炒麦芽	50	44.2	88.4	
炒麦芽	50	44.8	89.6	
混合粉碎	150	141.5	94.3	94.1
混合粉碎	150	140.9	93.9	
混合粉碎	150	141.2	94.1	

### 2.8.2 浓缩密度考察

为提高效率, 便于成型, 采取提取液为润湿剂的泛丸方式。浓缩密度不仅影响提取液与药粉比例, 更直接影响丸粒成型速度及硬度<sup>[14]</sup>。取 4 倍处方量药材按上述工艺提取, 合并滤液初步浓缩至 4 L, 平均分为 4 份, 分别减压浓缩至不同相对密度, 与 1 倍处方量粉碎药材细粉泛丸, 软材成型结果见表 5, 提取液浓缩相对密度为 1.20~1.25 (80 °C), 提取液与药粉比例合适, 泛丸易成型。

### 2.8.3 干燥条件考察

将泛制好的湿丸置烘箱中干燥, 干燥条件见表 6, 每隔一定时间取样, 以水分、溶散时限、丸剂裂解率为评价指标, 对丸剂的干燥条件进行考察。结果表明, 70 °C 与 75 °C 干燥时, 水分及溶

散时限降低幅度一致, 且干燥 12 h 以上变化趋于平缓, 裂解率增加。考虑节约能源, 采用 70 °C 干燥 12 h 即可达到浓缩丸水分限度 ≤ 9.0%。

## 2.9 中试试验验证

按照上述优化的制备工艺开展 3 批 10 倍处方的放大中试试验验证 (表 7)。结果表明健脾调糖丸制备工艺合理可行, 产品质量符合内控制剂标准规定。

表 6 不同干燥条件考察结果

Table 6. Experimental results of different drying conditions

编号	干燥条件		检测指标		
	温度 (°C)	时间 (h)	水分 (%)	溶散时限 (min)	裂解率 (%)
1	65	6	12.0	115	0.11
2	65	9	10.0	109	0.18
3	65	12	8.9	100	0.22
4	65	15	8.1	95	0.24
5	70	6	11.0	108	0.12
6	70	9	8.6	96	0.15
7	70	12	6.2	84	0.19
8	70	15	6.1	82	0.26
9	75	6	10.0	105	0.14
10	75	9	8.4	94	0.19
11	75	12	6.1	83	0.21
12	75	15	6.0	81	0.28

表 5 泛丸成型结果

Table 5. Pills molding results

浓缩液相对密度	实际加粉量 (g)	软材成丸状态
1.10	95.0	米糊状, 不成型, 浓缩液剩余
1.15	95.0	难成型, 粘手严重, 浓缩液剩余
1.20	95.0	浓缩液与药粉适宜, 软材疏松成丸
1.25	88.3	粉略有剩余, 喷水继续泛丸, 软材疏松成丸
1.30	76.9	粉剩余量大, 喷水继续泛丸, 软材干硬成丸

表 7 中试试验验证结果  
Table 7. Pilot-scale validation results

批号	投药总量 (g)	提取药材总量 (g)	粉碎药材总量 (g)	稠膏量 (g)	理论得丸量 (g)	实际得丸量 (g)	得丸率 (%)	水分 (%)	溶散时限 (min)	盐酸小檗碱转移率 (%)	盐酸小檗碱含量 (%)
20251101	2 750	1 800	950	890	1 538	1 373	89.28	6.5	85	48.70	1.087
20251102	2 750	1 800	950	895	1 538	1 380	89.74	6.7	83	48.19	1.074
20251103	2 750	1 800	950	892	1 538	1 403	91.25	7.0	82	45.81	1.021

### 3 讨论

健脾调糖丸为本院治疗糖尿病胃轻瘫的临方制剂，在补气养阴、健脾降糖及改善胃肠功能方面疗效独特。中药浓缩丸具有一定的缓释特性，更符合糖尿病胃轻瘫患者用药特点<sup>[15]</sup>。在工艺设计阶段，考虑到处方中苍术也含有挥发油等热不敏感性成分，但本方所用为麸炒苍术，炮制后挥发油含量降低、水溶性成分溶出率增加；同时因出粉率低，原方剂量少等因素，结合临床疗效论证，本研究未采取同类复方常见的“挥发油药材全部粉碎入药”模式，而是采用水提入药，以保证复方整体药效。在干膏率测定时，针对浸膏黏度大、部分成分热敏性较强的问题，采取减压干燥至恒重的方式更易于物料转移。在工艺筛选过程中发现，过滤温度对盐酸小檗碱转移率影响显著。盐酸小檗碱作为一种半极性生物碱，在传统水煎液中溶解有限，具有放冷易析出的特点<sup>[16]</sup>。为避免这个问题，本研究采取了水煎液趁热过滤的方式，有效防止其在室温放置过程中析出，从而保证盐酸小檗碱的转移率与制剂质量稳定。

本研究基于相关文献<sup>[17-18]</sup>筛选出槲皮素、山柰酚及盐酸小檗碱作为健脾调糖丸的核心成分。但预试验结果显示，槲皮素与山柰酚水提溶出量低，工艺区间内波动不显著，难以准确评价工艺差异。研究显示，盐酸小檗碱可以加速胃排空，具有多巴胺2受体拮抗剂和5羟色胺1受体激动剂的特征<sup>[19]</sup>，因此选取盐酸小檗碱（特征药效成分）与干膏率（成品率与工艺稳定性指标）作为综合评价指标。参照《中国药典》2025年版“黄连”项下HPLC法<sup>[8]</sup>完成盐酸小檗碱含量测定的方法学摸索，结果显示色谱峰峰形良好，分离度与理论塔板数符合规定，保障了指标检测的准确性。

工艺筛选结果显示，煎煮次数是影响提取效果的核心因素，加水量与煎煮时间影响较弱，且

各因素交互作用不显著，该结果符合盐酸小檗碱水溶性溶出规律：多次煎煮可逐步溶出药材中结合态生物碱，提升整体转移率，而工艺区间内加水量与煎煮时间的调控增益有限<sup>[20]</sup>。在成型工艺中，干燥条件对盐酸小檗碱含量无显著影响，无法有效区分干燥工艺优劣，因此本研究以成品合格率为导向，选取水分、溶散时限、丸剂裂解率作为干燥工艺的综合评价指标。后续中试试验验证证实，全套制备工艺稳定可行，成品质量符合内控标准，具备产业化应用潜力。

本研究仍存在一定局限性：其一，工艺评价仅以盐酸小檗碱和干膏率为指标，未覆盖全部预测活性成分；其二，仅从理化指标评价工艺，未开展体内药效实验，缺乏药理学层面的工艺优势佐证。后续课题组将进一步优化多成分同步检测方法，拓展工艺考察维度，完善多因素协同作用规律探究；同时开展动物药效验证，对比优化后制剂与原方的药效差异，为该制剂的标准化生产与临床推广提供更全面的科学依据。

### 参考文献

- 王海芳, 陈文祥, 程红杰. 《伤寒论》泻心汤类方立法及对胃癌论治[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(5): 58-60. [Wang HF, Chen WX, Cheng HJ. Principle of xiexin decoction associated prescriptions in treatise on *Cold Pathogenic Diseases* in the treatment of gastric cancer[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2022, 20(5): 58-60.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2022.05.023.
- 文雯, 赵唯含. 大黄黄连泻心汤治疗消化系统疾病研究进展[J]. 西部中医药, 2024, 37(7): 68-71. [Wen W, Zhao WH. Research Progress of Dahuang Huanglian Xiexin Tang in Treating Digestive System Diseases[J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024, 37(7): 68-71.] DOI: 10.12174/j.issn.2096-9600.2024.07.16.
- 唐洪梅, 冯敬文, 刘翠玲. 中药临方加工与合理使用专家共识[J]. 今日药学, 2025, 35(9): 641-652. [Tang HM, Feng JW, Liu CL. Expert Consensus on Individualized Preparation and Rational Use of Chinese Medicine[J]. Pharmacy Today, 2025, 35(9): 641-652.] DOI: 10.12048/j.issn.1674-229X.2025.09.001.
- 郑敏悦, 薛爱乐, 任永亮, 等. 基于中药饮片物料分类及吸水率的中药临方水丸加水量预测模型研究[J]. 上海中医药大学学报, 2026, 40(2): 60-69. [Zheng MY, Xue AL, Ren YL, et al. Research

- on prediction model for water addition of water pills of personalized traditional Chinese medicine based on material classification and water absorption rate of Chinese herbal pieces[J]. Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2026, 40(2): 60–69.] DOI: 10.16306/j.1008-861x.2026.02.008.
- 5 王小君, 罗晓健, 张英明, 等. 热风干燥对六味地黄浓缩丸结构及水分迁移特点的影响[J]. 中国药学杂志, 2025, 60(23): 2505–2514. [Wang XJ, Luo XJ, Zhang YM, et al. Investigation of Liuwei Dihuang concentration pills' structure and water migration properties using hot air drying [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2025, 60(23): 2505–2514.] DOI: 10.11669/cpj.2025.23.007.
  - 6 薛爱乐, 田文秀, 李文杰, 等. 含热不稳定成分的中药临方浓缩水丸制备工艺选择研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(3): 618–624. [Xue AL, Tian WX, Li WJ, et al. Preparation process selection of personalized traditional Chinese medicine concentrated watered pills containing heat-unstable components [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49(3): 618–624.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20231127.303.
  - 7 王茂旭, 赵跃刚, 王俐颖, 等. 基于能量代谢的半夏泻心汤辛开、苦降组寒热属性及配伍意义[J]. 应用化学, 2025, 42(10): 1386–1403. [Wang MX, Zhao YG, Wang LY, et al. Nature of cold and heat and the meaning of compounding within the acrid opening and bitter downbearing groups of Banxia Xiexin decoction based on energy metabolism[J]. Chinese Journal of Applied Chemistry, 2025, 42 (10): 1386–1403.] DOI: 10.19894/j.issn.1000-0518.240416.
  - 8 中国药典 2025 年版. 一部[S]. 2025: 325–326.
  - 9 刘绍姜, 钟凌云, 张弘毅, 等. 基于 AHP-CRITIC 法结合 Box-Behnken 设计响应面法优选盐麸泻泻炮制工艺及药效研究[J]. 中草药, 2025, 56(8): 2773–2785. [Liu SJ, Zhong LY, Zhang HT, et al. Study on optimization of processing technique and pharmacological effects of *Alismatis Rhizoma* with salt bran, bran using AHP-CRITIC method combined with response surface methodology[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2025, 56 (8): 2773–2785.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.08.014.
  - 10 崔琳琳, 李蔚群, 曹玲, 等. 基于 AHP-熵权 CRITIC 结合响应面法的川芎饮片乙醇灭菌工艺优化及多维度质量评价[J]. 中国现代中药, 2026, 28(4): 789–797. [Cui LL, Li WQ, Cao L, et al. Multidimensional evaluation and optimization for ethanol sterilization process of *Chuanxiong Rhizoma* decoction pieces based on AHP-entropy weight CRITIC method combined with response surface methodology[J]. Modern Chinese Medicine, 2026, 28(4): 789–797.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20250909004.
  - 11 魏伟, 祁玉宁, 陈卫英, 等. 基于 CRITIC 权重法的肉苁蓉多指标综合质量评价研究[J]. 中兽医医药杂志, 2025, 44(6): 52–57. [Wei W, Qi YN, Chen WY, et al. Research on multi-index comprehensive quality evaluation of *Herba Cistanches* based on CRITIC weight method[J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2025, 44(6): 52–57.] DOI: 10.13823/j.cnki.jtcvm.2025.069.
  - 12 鲁静, 曹英杰, 牛晓静. 瘰疬净合剂制备工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2732–2736. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.08.039.
  - 13 付蓉, 王万林, 董细姿, 等. 基于多指标综合评价法优化通脑康方传统制备工艺研究[J]. 光明中医, 2024, 39(1): 82–85. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2024.01.23.
  - 14 席庆菊, 张艳平, 刘庚, 等. 苦楝皮丸提取及制备工艺研究[J]. 中国处方药, 2022, 20(11): 32–36. [Xi QJ, Zhang YP, Liu G, et al. Study on extraction and preparation technology of Kuliampi pill[J]. Chinese Journal of Prescription Drugs, 2022, 20(11): 32–36.] DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2022.11.010.
  - 15 詹婷, 张晓倩, 邢承洁, 等. 安神定志丸制备工艺优化及药效学研究[J]. 中草药, 2026, 57(3): 871–884. [Zhan T, Zhang XQ, Xing CJ, et al. Optimization of preparation process and pharmacodynamics research of Anshen Dingzhi pills[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2026, 57(3): 871–884.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.008.
  - 16 周泽琴, 蔡延渠, 张雄飞, 等. 中药水提取有效成分转移率低的问题分析[J]. 中草药, 2014, 45(23): 3478–3485. [Zhou ZQ, Cai YQ, Zhang XF, et al. Analysis on low transfer rate of active constituents by water extracting from Chinese materia medica[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2014, 45(23): 3478–3485.] DOI: 10.7501/J.ISSN.0253-2670.2014.23.023.
  - 17 Yang Y, Chen Z, Zhao X, et al. Mechanisms of kaempferol in the treatment of diabetes: a comprehensive and latest review[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 990299. DOI: 10.3389/fendo.2022.990299.
  - 18 Xu T, Kuang T, Du H, et al. Magnoflorine: a review of its pharmacology, pharmacokinetics and toxicity[J]. Pharmacol Res, 2020, 152: 104632. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104632.
  - 19 Lee TH, Kim KH, Lee SO, et al. Tetrahydroberberine, an isoquinoline alkaloid isolated from corydalis tuber, enhances gastrointestinal motor function[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 338(3): 917–924. DOI: 10.1124/JPET.111.182048.
  - 20 梁晓, 赵锦, 马文龙. 不同煎煮条件下黄连解毒汤中小檗碱溶出率考察[J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(3): 76–77. DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2012.03.029.

收稿日期: 2026 年 05 月 06 日 修回日期: 2026 年 06 月 15 日  
 本文编辑: 周璐敏 沈静怡