

# 基于特征图谱及多指标综合评价的黄白益肺饮纯化工艺研究

王博<sup>1</sup>, 黄雪艳<sup>1</sup>, 刘晓霞<sup>1</sup>, 冯晓莉<sup>1</sup>, 武晓玉<sup>1</sup>, 侯昕阳<sup>1</sup>, 魏舒畅<sup>1,2,3\*</sup> (1. 甘肃中医药大学, 兰州 730000; 2. 甘肃省中药制药工艺工程研究中心, 兰州 730000; 3. 陇药产业创新研究院, 兰州 730000)

**摘要:**目的 建立黄白益肺饮的特征图谱及多成分含量测定方法,并用陶瓷膜超滤技术对提取液的纯化工艺进行研究,建立一种适合于工业生产的纯化工艺。方法 用 HPLC 法建立黄白益肺饮的特征图谱并结合化学模式识别筛选差异性成分,并采用正交设计试验  $L_9(3^4)$ ,以被指认出的成分、总多糖、醇浸出物的保留率及除杂率为工艺评价指标,优化黄白益肺饮水提液的最佳超滤工艺参数。结果 所建立的特征图谱有 19 个共有峰,并指出绿原酸等 4 个成分,筛选出毛蕊异黄酮葡萄糖苷等 11 个差异性成分。最佳超滤工艺条件为膜孔径 20 nm、操作压力 0.12 MPa、料液温度 20 °C、膜面错流速度 4.6 m·s<sup>-1</sup>,总多糖、乙醇浸出物、绿原酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、甘草苷、芦丁保留率分别为 82.86%、84.23%、92.97%、92.54%、92.92%、92.29%,除杂率可达 11.73%。结论 所建立的多成分含量测定方法可靠并且筛选出的超滤精制工艺生产成本低、安全性好、重复性高,有良好的工业化生产前景,可为中药复方水提液的精制提供参考。

**关键词:**黄白益肺饮;特征图谱;化学模式识别;层次分析法;超滤纯化

doi:10.11669/cpj.2025.07.009 中图分类号:R917;R282 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2025)07-0739-08

## Research on the Purification Process of Huangbaiyi Lung Drink Based on Characteristic Map and Multi-Index Comprehensive Evaluation

WANG Bo<sup>1</sup>, HUANG Xueyan<sup>1</sup>, LIU Xiaoxia<sup>1</sup>, FENG Xiaoli<sup>1</sup>, WU Xiaoyu<sup>1</sup>, HOU Xiyang<sup>1</sup>, WEI Shuchang<sup>1,2,3\*</sup> (1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Pharmaceutical Engineering Research Center of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3. Longyao Industry Innovation Research Institute, Lanzhou 730000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish the characteristic map and multi-component content determination method of Huangbaiyi Lung Drink, and to study the purification process of the extract by ceramic membrane ultrafiltration technology, and to establish a purification and refining method for the extraction of Huangbaiyi Lung Drinking Water suitable for industrial production. **METHODS** HPLC was used to establish the characteristic map of Huangbaiyi Lung Drink, combined with chemical pattern recognition to screen the differential components, and the orthogonal design experiment  $L_9(3^4)$  was used to optimize the optimal ultrafiltration process parameters of Huangbaiyi Lung Drinking Water extract with the identification components, the retention rate of total polysaccharides and alcohol extracts and the impurity removal rate were the process evaluation indexes. **RESULTS** There were 19 common peaks in the characteristic map, 4 components such as chlorogenic acid, and 11 differential components such as verbascoside isoflavone glucoside were screened. The optimal ultrafiltration process conditions were as follows: membrane pore size of 20 nm, operating pressure of 0.12 MPa, feed liquid temperature of 20 °C, cross-flow velocity of membrane surface of 4.6 m·s<sup>-1</sup>, the retention rates of total polysaccharides, ethanol extracts, chlorogenic acid, verbasyl isoflavone glucoside, glycyrrhizin and rutin were 82.86%, 84.23%, 92.97%, 92.54%, 92.92% and 92.29%, respectively, and the impurity removal rate was 11.73%. **CONCLUSION** The established method for the determination of multi-component content is reliable, and the selected ultrafiltration refining process has low production cost, good safety and high repeatability, and has a good prospect for industrial production, which can provide a reference for the refining of aqueous extract of traditional Chinese medicine compounds.

**KEY WORDS:** Huangbaiyi Lung Drink; feature map; chemical pattern recognition; analytic hierarchy process; ultrafiltration purification

黄白益肺饮方出张锡纯《医学衷中参西录》,由黄芪、白茅根、炙甘草等药味组成,具有清热润肺、益

气养阴之功效,治肺有劳病,薄受风寒即喘嗽,冬时益甚者。该方经多年临床应用发现,对慢性支气管

基金项目:甘肃省高等学校产业支撑引导项目资助(2019C-02)

作者简介:王博,男,硕士研究生 研究方向:中药制剂工艺  
Tel:(0931)8619911

\* 通讯作者:魏舒畅,男,硕士,教授 研究方向:中药制剂工艺

炎、支气管哮喘等慢性呼吸系统疾病的预防性治疗具有显著疗效<sup>[1]</sup>。

然原膏剂制备较复杂,患者使用、携带多有不便。由于合剂与膏剂生产工艺相似,且不需加热浓缩,可以弥补膏剂的不足,故将膏剂改为合剂。黄白益肺饮水提液中含大量水溶性杂质,其外观、澄明度及溶解性较差,不符合《中国药典》2020年版的規定<sup>[2]</sup>。课题组在前期采用水提醇沉、离心等除杂方法时发现各成分损失较大,均不能达到理想的效果。超滤相对于其他方法来说在保证疗效不变的情况下,可有效除去提取液中悬浮物、淀粉等大分子杂质,具有成本低、绿色环保等诸多优点<sup>[3]</sup>,且无机陶瓷超滤膜耐酸碱、耐氧化<sup>[4,5]</sup>。因此,本实验将超滤技术应用于黄白益肺饮提取液的纯化,将特征图谱、化学模式识别结合多指标综合评价,从定性和定量两个角度综合优化工艺参数从而获得高品质、质量稳定均一的超滤液,为该合剂的开发提供基础。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

DZF-6090型真空干燥箱(上海齐欣科学仪器有限公司);WP-UP-WF-20S型微量分析型超纯水机(四川沃特水处理设备有限公司);DD-5M型湘仪离心机(湘仪离心机仪器有限公司);Waters e2695型高效液相色谱仪(美国Waters公司);Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent科技有限公司);SJM-FHM型陶瓷复合膜分离设备(合肥世杰膜工程有限责任公司)。

### 1.2 药材与试剂

无水葡萄糖对照品(批号:190121-201903)、绿原酸对照品(批号:110753-202119)、毛蕊异黄酮葡萄糖苷对照品(批号111920-201505)、甘草苷对照品(批号:111610-201908)、芦丁对照品(批号:100080-202012)(中国食品药品检定研究院);甲醇、乙腈为色谱纯;其余为分析纯。

黄芪、白茅根、炙甘草药材均购于兰州市黄河药材市场,经甘肃中医药大学药学院魏舒畅教授鉴定为正品。

## 2 方法与结果

### 2.1 黄白益肺饮水提液的制备

称取黄芪、白茅根、山药、炙甘草药材1 092 g,加22倍量水回流提取3次,每次50 min,合并滤液,即得提取液。

### 2.2 黄白益肺饮超滤液的制备

取水提液16 L按表3因素水平进行超滤,获得超滤液12 L(超滤设备死体积为4 L),截留液还占比1/4,为尽可能地保留有效成分,对其进行3次稀释,每次加纯水4 L,共得超滤液24 L。

### 2.3 黄白益肺饮特征图谱的建立

**2.3.1 供试品溶液制备** 吸取“2.2”项下各条件的提取液、超滤液各2 mL于5 mL量瓶中,加甲醇定容、摇匀,即得。

**2.3.2 对照品溶液制备** 分别取毛蕊异黄酮葡萄糖苷、绿原酸、甘草苷及芦丁对照品适量置5 mL量瓶中,甲醇定容,制成质量浓度分别为104.36、127.68、107.92和119.36  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液。

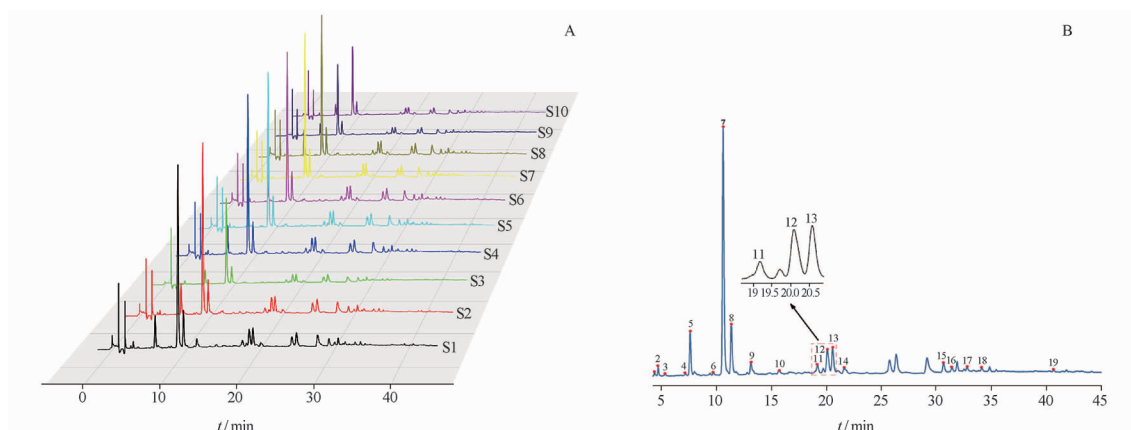
**2.3.3 色谱条件** 色谱柱:Waters Symmebry-C<sub>18</sub>(4.6 mm × 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ )。流动相:0.2%甲酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱:0~15 min,10%~19% B;15~28 min,19%~24% B;28~35 min,24%~42% B;35~40 min,42%~60% B;柱温:32  $^{\circ}\text{C}$ ;进样量:10  $\mu\text{L}$ ;检测波长:320 nm;流速:1.0  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。以“2.3.1”项下色谱峰7、11、12、13计算,理论塔板数应不低于4 000。

**2.3.4 特征图谱的建立及相似度评价<sup>[6]</sup>** 按“2.3.1”项下方法制备供试品,“2.3.3”项下色谱条件进样。将提取液色谱图(S1)数据和超滤液数据共同导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》,生成对照色谱图(R),并进行匹配,建立特征图谱。见图1。经过对照品对比,指认出4个成分,分别是7-绿原酸、11-毛蕊异黄酮葡萄糖苷、12-甘草苷和13-芦丁。9批超滤液与提取液特征图谱相似度在0.83~0.98,可见其中化学成分对应具有一定的差别,表明超滤工艺对提取液中各种成分变化具有一定的影响。

**2.3.5 精密度实验** 精密量取同一超滤液,按“2.3.1”项下制备,按“2.3.3”项下色谱条件重复进样6次,以峰12(甘草苷)为参照峰,计算得各共有峰的峰面积RSD值均<0.75%、各共有峰的相对保留时间RSD值均<0.93%,结果表明,该仪器精密度良好。

**2.3.6 重复性实验** 精密量取同一超滤液,按“2.3.1”项下方法平行处理得6份供试品溶液进样,以峰12(甘草苷)为参照峰,计算得各共有峰的峰面积RSD值均<1.57%、各共有峰的相对保留时间RSD值均<1.42%,表明该方法重复性良好。

**2.3.7 稳定性实验** 精密量取同一超滤液分别在第0、2、4、8、12、24、48小时进样,以峰12(甘草苷)



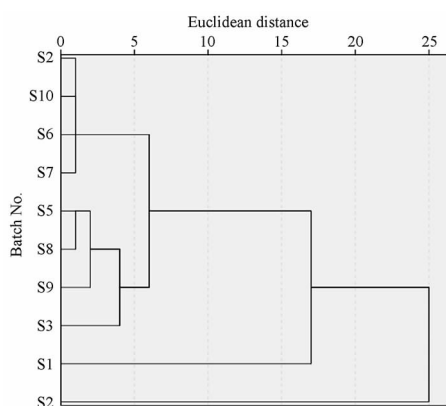
S1 - 提取液; S2 - S10 - 超滤液; 7 - 绿原酸; 11 - 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 12 - 甘草苷; 13 - 芦丁; 1 ~ 6, 8 ~ 10, 14 ~ 19 - 未知峰。  
 S1 - extract; S2 - S10 - ultrafiltrate; 7 - Chlorogenic acid; 11 - Calypin glucoside; 12 - Glycyrrhizin; 13 - Rutin; 1 - 6, 8 - 10, 14 - 19 - unknown peaks.

**图 1** 黄白益肺饮提取液与 9 批超滤液的特征图谱 (A) 和高效液相色谱 (HPLC) 图 (B)  
**Fig. 1** Characteristic map of extracted solution and 9 batches of ultrafiltrate (A) and HPLC diagram of Huangbaiyi Lung Drink (B)

为参照峰, 计算得各共有峰的峰面积 RSD 值均 < 1.04%、各共有峰的相对保留时间 RSD 值均 < 1.31%, 结果表明, 所制备的供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

## 2.4 化学模式识别

**2.4.1 聚类分析** 将 10 批黄白益肺饮提取液的 19 个共有峰面积导入 SPSS 26.0 软件中, 采用组间联接、平方欧式距离法进行系统聚类分析, 当欧氏距离为 10 时, 样品可聚为 3 类, 见图 2。其中提取液 (S1) 聚为第 1 类, 超滤液 (S2) 聚为第 2 类, 其余批次聚为第 3 类, 表明 S1、S2 与 S3 ~ S10 存在差异, S3 ~ S10 质量相近。



**图 2** 黄白益肺饮的系统聚类分析图  
**Fig. 2** Systematic cluster analysis of Huangbaiyi Lung Drink

**2.4.2 主成分分析** 将 10 批不同处理方法的黄白益肺饮特征图谱导入 SPSS 26.0 软件中, 以 19 个共有峰的峰面积为变量进行主成分分析。以特征值 > 1 为标准进行提取, 结果共得到 3 个主要成分, 累计方

差贡献率可达 93.936% (表 1), 说明这 3 个成分可代表提取液中的化学成分, 评价提取液的质量<sup>[7]</sup>。

**表 1** 黄白益肺饮特征值及方差贡献率

**Tab. 1** Characteristic values and variance contribution rate of Huangbaiyi Lung Drink

Principal component factor	Eigen value	Percent variance/%	Cumulative variance contribution value / %
1	12.368	65.093	65.093
2	3.170	16.682	81.775
3	2.311	12.161	93.936

因子载荷矩阵可反映共有峰与各主成分之间的关系, 见表 2, 结果说明, 主成分 1 代表峰 5、7、10、12 ~ 19, 主成分 2 代表峰 1、2、4、9, 主成分 3 代表峰 3、6、8、11。

运用 SPSS 26.0 软件计算 10 批样品的主成分得分, 以各主成分对应的贡献率为权重系数计算综合得分, 并将其排序, 见表 3。前三位分别为 S1、S2、S3。可得 S1、S2、S3 的质量较好。

将 10 批不同处理方法的黄白益肺饮特征图谱导入 SIMCA 14.1 的软件中, 以 19 个共有峰的峰面积为变量, 生成 PCA 得分图, 见图 3。结果显示 16 批样品被分为三类, S1 为一类, S2 为一类, 其他批次分为一类, 与聚类分析结果一致。

**2.4.3 正交偏最小二乘法判别分析 (OPLS-DA)** 将 10 批不同处理方法的黄白益肺饮特征图谱导入 SIMCA 14.1 的软件中, 以 19 个共有峰的峰面积为变量, 进行 OPLS-DA 分析。结果见图 4 ~ 5。由 VIP 可以看出, 2、4、9、11 (毛蕊异黄酮葡萄糖苷)、17、19、15、12 (甘草苷)、13 (芦丁)、14、5 号峰均大于 1,

表2 黄白益肺饮的共有峰与各主成分之间的因子载荷矩阵

Tab. 2 Factor load matrix between common peaks and principal components of Huangbaiyi Lung Drink

Common peak number	Load		
	Principal component 1	Principal component 2	Principal component 3
X1	0.170 026	0.376 415	-0.001 770
X2	0.055 412	0.515 975	0.031 490
X3	0.190 910	-0.104 439	0.388 755
X4	-0.019 670	-0.492 617	-0.029 710
X5	0.276 878	-0.082 044	-0.069 750
X6	0.120 453	0.172 390	-0.520 340
X7	0.278 911	-0.005 559	0.115 043
X8	0.187 848	0.094 069	0.467 396
X9	0.229 155	0.296 297	-0.103 440
X10	0.277 863	-0.004 733	-0.106 960
X11	0.164 425	0.116 014	0.505 223
X12	0.282 170	-0.032 585	-0.044 900
X13	0.280 799	-0.033 471	-0.076 920
X14	0.280 208	-0.029 356	-0.072 480
X15	0.271 533	0.085 267	-0.117 960
X16	0.272 568	-0.091 249	-0.087 730
X17	0.222 138	-0.332 702	-0.080 800
X18	0.273 019	-0.075 890	-0.123 960
X19	0.247 570	-0.238 341	0.074 814

表3 黄白益肺饮的主成分因子得分和排序

Tab. 3 Principal component factor scores and rankings of Huangbaiyi Lung Drink

ID	Score				Sort
	y1	y2	y3	Composite score	
S1	9.733 78	0.858 56	0.549 08	612.603 4	1
S2	2.744 65	4.660 24	0.515 84	250.127 3	2
S3	1.481 84	0.078 03	0.573 95	104.738 8	3
S4	1.069 71	0.221 51	0.889 18	76.748 24	6
S5	0.999 44	0.232 03	1.483 31	79.223 83	5
S6	1.114 53	1.190 23	1.244 29	67.824 02	7
S7	1.368 70	1.463 42	0.084 05	65.702 75	8
S8	1.237 09	0.769 66	1.013 04	80.005 9	4
S9	0.191 99	0.452 36	2.370 50	-48.869 8	9
S10	0.090 18	1.267 63	2.950 58	-62.897 4	10

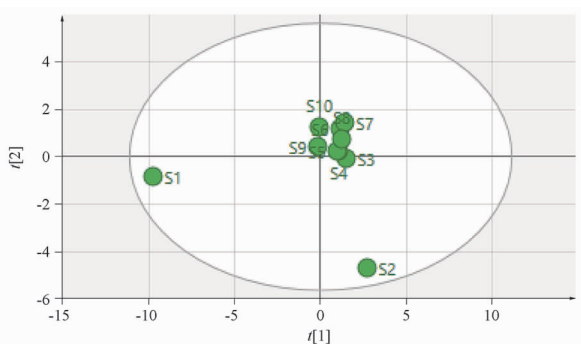


图3 10批黄白益肺饮的主成分得分矩阵图

Fig. 3 Principal component score matrix of 10 batches of Huangbaiyi Lung Drink

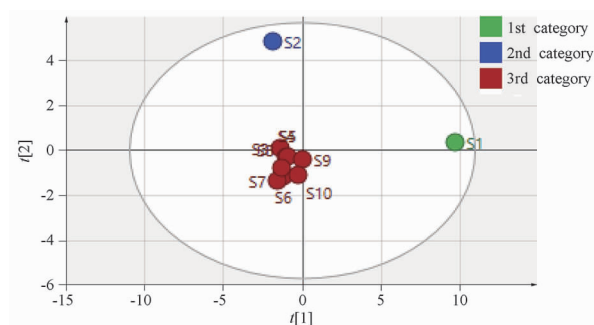


图4 10批黄白益肺饮正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)图

Fig. 4 OPLS-DA diagram of 10 batches of Huangbaiyi Lung Drink

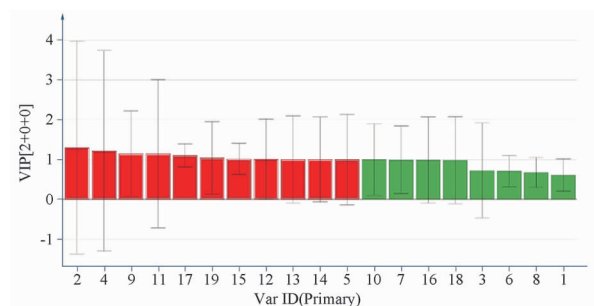


图5 黄白益肺饮中各成分变量重要性投影值(VIP)图。n=3

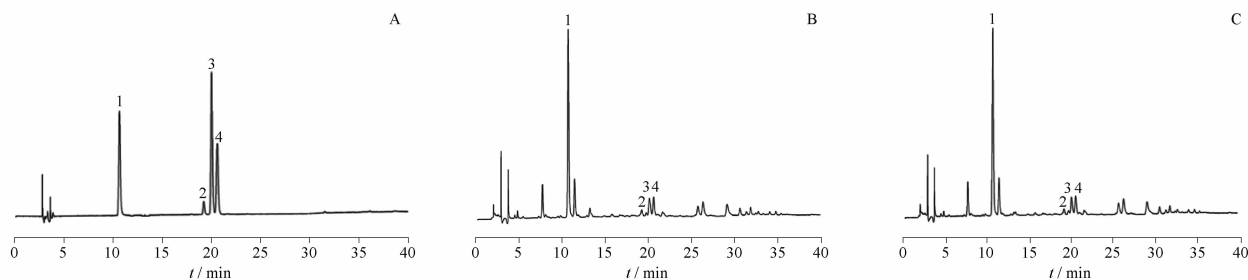
Fig. 5 VIP diagram of each component in Huangbaiyi Lung Drink. n=3

表明该 11 种成分是其成分差异的主要标志物。在黄白益肺饮提取和除杂过程中,对其品质评价应重点关注这些成分,并为后续制剂的成型及质量标准的建立提供参考。

## 2.5 多成分含量测定

2.5.1 毛蕊异黄酮葡萄糖苷、绿原酸、甘草苷和芦丁的含量测定<sup>[6,8]</sup> 按“2.3.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.3.2”项下方法制备对照品溶液,按“2.3.3”项下色谱条件进样,色谱图见图6。

2.5.2 线性关系考察 精密量取混合对照品溶液 0.1、0.5、1.0、2.0、5.0 mL,用甲醇定容于 10 mL 量瓶中。按“2.3.3”项下色谱条件测定,每个浓度测定 3 次。以对照品浓度为横坐标(X),峰面积的平均值为纵坐标(Y),绘制标准曲线。得毛蕊异黄酮葡萄糖苷回归方程为  $Y = 4.384 8X + 7.557 2$  ( $r^2 = 0.999 4$ ),线性范围为  $1.04 \sim 52.18 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;绿原酸回归方程为  $Y = 32.94X + 61.513$  ( $r^2 = 0.999 9$ ),线性范围为  $1.28 \sim 63.84 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;甘草苷回归方程为  $Y = 8.321 3X + 46.801$  ( $r^2 = 0.999 6$ ),线性范围为  $1.08 \sim 53.96 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;芦丁回归方程为  $Y = 12.334X + 96.134$  ( $r^2 = 0.999 1$ ),线性范围为  $1.19 \sim 59.68 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。



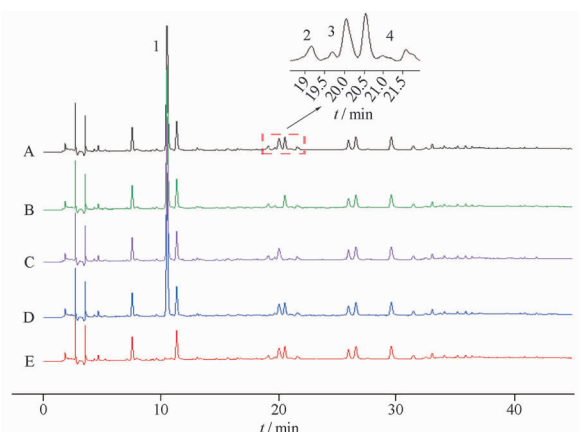
1 - 绿原酸; 2 - 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 3 - 甘草苷; 4 - 芦丁。

1 - Chlorogenic acid; 2 - Calycosin glucopyranoside; 3 - Liquiritin; 4 - Rutin.

图6 黄白益肺饮混合对照品(A)、提取液(B)和超滤液(C)的HPLC色谱图

Fig. 6 HPLC chromatogram of mixed control (A), extract (B) and ultrafiltrate (C) of Huangbaiyi Lung Drink

**2.5.3 专属性考察** 分别取黄白益肺饮基准供试品溶液、缺甘草阴性样品溶液、缺桑叶阴性样品溶液、缺黄芪阴性样品溶液、缺金银花阴性样品溶液进样分析,记录色谱图,见图7。黄白益肺饮阴性样品溶液均在相应的色谱峰位置无响应,表明方法专属性良好。



A - 黄白益肺饮基准供试品溶液; B - 缺甘草阴性样品溶液; C - 缺桑叶阴性样品溶液; D - 缺黄芪阴性样品溶液; E - 缺金银花阴性样品溶液; 1 - 绿原酸; 2 - 毛蕊异黄酮葡萄糖苷; 3 - 甘草苷; 4 - 芦丁。

A - Huangbai Yifeiyin benchmark test product solution; B - liquorice negative sample solution; C - lack of mulberry leaf negative sample solution; D - lack of astragalus negative sample solution; E - lack of honeysuckle negative sample solution; 1 - Chlorogenic acid; 2 - Calycosin glucopyranoside; 3 - Liquiritin; 4 - Rutin.

图7 黄白益肺饮专属性考察

Fig. 7 Specificity investigation of Huangbaiyi Lung Drink

**2.5.4 耐用性考察** 取同一供试品溶液在 Waters e2695、Agilent 1260 高效液相设备,采用 Waters Symmetry-C<sub>18</sub> 色谱柱,考察不同仪器的分离效果,测得绿原酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、甘草苷、芦丁相对保留时间的 RSD 为 0.67% ~ 1.42%。将 Waters Symmetry-C<sub>18</sub> 与 Agilent 5 TC-C<sub>18</sub> 色谱柱进行比较,计算得以上 4 种成分的保留时间 RSD 在 1.63% ~ 1.96%。取同一供试品溶液,分别考察柱温为

28 ~ 34 °C 和流速为 0.9 ~ 1.1 mL · min<sup>-1</sup> 时的样品分离效果,计算得以上 4 种成分的保留时间 RSD 在 0.93% ~ 2.65%,柱温和流速在一定范围内变化满足系统适用性要求,耐用性较好。

## 2.6 总多糖含量测定<sup>[9-10]</sup>

**2.6.1 对照品溶液的制备** 精密称取葡萄糖对照品适量置 10 mL 量瓶中,加纯水制成 0.505 mg · mL<sup>-1</sup> 对照品溶液。

**2.6.2 供试品溶液制备** 吸取各因素下的提取液、超滤液各 20 mL,加乙醇适量,离心 (3 000 r · min<sup>-1</sup>, 15 min),取上清液再加乙醇使其含醇量为 80%,离心 15 min,取沉淀加纯水溶解定容至 25 mL 量瓶中,备用。

**2.6.3 线性关系考察** 精密吸取“2.4.1”项下对照品溶液适量,置 5 mL 量瓶内纯水定容,制成质量浓度为 25.25、50.50、75.75、101.00、126.25 μg · mL<sup>-1</sup> 的对照品溶液。各吸取 1 mL 置试管中,加入 5% 苯酚 1 mL、83.3% 浓硫酸 5 mL,振摇,沸水浴 30 min,冰浴 5 min,以纯水为空白,用紫外分析仪在 488 nm 波长处测定吸光度。以吸光度为纵坐标 (Y),质量浓度为横坐标 (X),建立回归方程为:  $Y = 6.58 \times 10^{-3} X + 0.2381$  ( $r = 0.9993$ ),线性范围为 25.25 ~ 126.25 μg · mL<sup>-1</sup>。

## 2.7 醇溶性浸出物含量测定

精密量取提取液和不同工艺条件下提取液超滤液适量,置真空干燥箱中干燥,取干膏适量,加入 45 倍量的无水乙醇,称重,超声 45 min,放置至室温称重,离心 (3 000 r · min<sup>-1</sup>, 10 min),取上清液水浴蒸干,105 °C 干燥称重,计算其含量。

## 2.8 除杂率(Q)及保留率(P)

按公式 1 和 2 计算 Q 和 P。

$$Q\% = (Q_1 - Q_2) / Q_1 \times 100\% \quad \text{公式(1)}$$

$$P\% = (P_2 / P_1) \times 100\% \quad \text{公式(2)}$$

其中  $Q_1$  为提取液固形物含量,  $Q_2$  为超滤液固形物含量。其中  $P_1$  为提取液有效成分含量,  $P_2$  为超滤液有效成分含量。

## 2.9 层次分析法确定权重<sup>[11-12]</sup>

将总多糖保留率( $y_1$ )、醇浸出物保留率( $y_2$ )、绿原酸保留率( $y_3$ )、毛蕊异黄酮葡萄糖苷保留率( $y_4$ )、甘草苷保留率( $y_5$ )、芦丁保留率( $y_6$ )和除杂率( $y_7$ )7种指标成分作为权重予以量化。 $y_1$ 和 $y_2$ 可宏观地了解方中小分子物质保留情况,认为 $y_1$ 和 $y_2$ 比其他的指标重要, $y_3$ 、 $y_4$ 、 $y_5$ 和 $y_6$ 为君药和臣药的指标成分,故认为其比 $y_7$ 重要。因此将7项指标分成3个层次,各指标的排序为:总多糖=醇浸出物>绿原酸=毛蕊异黄酮葡萄糖苷=甘草苷=芦丁>除杂率。构建各评价指标的判断优先矩阵见表4。

表4 黄白益肺饮的指标成对比较矩阵表

Tab. 4 Pairwise comparison matrix of indicators of Huangbaiyi Lung Drink

Index	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$	$y_7$
$y_1$	1	1	3	3	3	3	5
$y_2$	1	1	3	3	3	3	5
$y_3$	1/3	1/3	1	1	1	1	3
$y_4$	1/3	1/3	1	1	1	1	3
$y_5$	1/3	1/3	1	1	1	1	3
$y_6$	1/3	1/3	1	1	1	1	3
$y_7$	1/5	1/5	1/3	1/3	1/3	1/3	1

根据公式3~4计算各指标的权重系数( $w_i$ ),得到 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $y_3$ 、 $y_4$ 、 $y_5$ 、 $y_6$ 及 $y_7$ 的权重系数分别为0.2778、0.2778、0.1009、0.1009、0.1009、0.1009和0.0408。

$$w_i = (a_1 a_2 a_3 \cdots a_m)^{1/m} \quad \text{公式(3)}$$

$$w_i = w_i / \sum_{i=1}^m w_i \quad \text{公式(4)}$$

根据公式5~7对所得权重系数进行一致性检验,结果随机一致性比率(CR) < 0.1,表明优先比较矩阵一致性良好,权重系数合理有效。

$$CR = CI/RI \quad \text{公式(5)}$$

$$CI = (\lambda_{\max} - m) / (m - 1) \quad \text{公式(6)}$$

$$\lambda_{\max} = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m (a_{ij} w_j / w_i) m \quad \text{公式(7)}$$

CR为随机一致比例因子,RI为相应的平均随机一致性指标,CI为一致性指标, $\lambda_{\max}$ 为最大特征根。

## 2.10 超滤纯化工艺研究

2.10.1 最佳膜孔径的筛选 膜孔径、操作压力、药液温度、膜面错流速度等是影响超滤纯化效果的主要因素,课题组在前期单因素实验中发现,操作压

力0.1 MPa、料液温度25℃、膜面错流速度4.6 m·s<sup>-1</sup>时效果最佳。因此,将后三者参数固定,以 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $y_3$ 、 $y_4$ 、 $y_5$ 、 $y_6$ 、 $y_7$ 为评价指标,并根据权重系数计算出综合评分(Y)。于50、20、10 nm 3种膜孔径中优选最佳膜孔径。结果见表5。当孔径为10 nm时, $y_7$ 高于50和20 nm孔径,但超滤速度较慢。孔径为50 nm时,虽然超滤速度较快,但 $y_7$ 较低且超滤效果不理想。结合水提液澄清度和超滤速度考虑,最终选择孔径为20 nm的陶瓷膜。

表5 黄白益肺饮的不同膜孔径下各评价指标测定结果。n=3

Tab. 5 Results of evaluation indexes under different membrane pore sizes of Huangbaiyi Lung Drink. n=3

Membrane aperture/nm	$y_1$ /%	$y_2$ /%	$y_3$ /%	$y_4$ /%	$y_5$ /%	$y_6$ /%	$y_7$ /%	Y
10	53.37	70.35	89.35	89.91	87.84	86.79	15.21	91.68
20	56.60	74.09	92.52	91.24	90.23	89.36	13.44	95.05
50	61.22	75.41	95.38	96.35	96.68	92.85	10.40	98.70

2.10.2 正交实验 本实验选用孔径20 nm的超滤膜,采用L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)正交实验设计,以操作压力(A)、料液温度(B)、膜面错流速度(C)为考察因素,以 $y_1$ 、 $y_2$ 、 $y_3$ 、 $y_4$ 、 $y_5$ 、 $y_6$ 、 $y_7$ 为评价指标,并根据权重系数计算出综合评分(Y)优选最佳超滤工艺参数,因素水平见表6。

表6 黄白益肺饮正交实验因素水平表。n=3

Tab. 6 Factors and levels of orthogonal experiment of Huangbaiyi Lung Drink. n=3

Level	Factor		
	A/MPa	B/°C	C/m·s <sup>-1</sup>
1	0.08	20	1.2
2	0.1	25	2.9
3	0.12	30	4.6

由正交(表7)及方差分析结果(表8)可知,药液温度(因素B)对黄白益肺饮提取液超滤纯化工艺实验结果有极显著影响,操作压力(因素A)、膜面错流速度(因素C)对正交实验结果有显著影响。结果显示,较高的膜面错流速度及压力可带走膜表面的部分溶质和颗粒,有效降低浓差极化,提高超滤速率;料液温度接近室温,溶液不易变质<sup>[13]</sup>。综合考虑,优选出最佳超滤工艺为A3B1C3,即操作压力0.12 MPa,药液温度20℃,膜面错流速度4.6 m·s<sup>-1</sup>。

2.10.3 验证实验 为了验证工艺的稳定性,按A3B1C3的条件平行超滤3次,各指标RSD均<3%,说明该超滤纯化工艺稳定可靠,科学合理。见表9。

表7 黄白益肺饮提取液超滤纯化工艺的正交实验结果

Tab. 7 Orthogonal test results of ultrafiltration purification process of extract of Huangbaiyi Lung Drink

Serial number	A	B	C	D(Blank)	$y_1$	$y_2$	$y_3$	$y_4$	$y_5$	$y_6$	$y_7$	$Y$
1	1	1	1	1	64.37	89.84	86.66	93.35	94.62	93.97	12.42	92.22
2	1	2	2	2	60.85	87.63	90.05	81.36	82.35	83.35	10.79	86.48
3	1	3	3	3	62.96	88.72	96.04	83.65	88.62	86.26	9.02	88.78
4	2	1	2	3	76.89	85.49	92.41	95.69	94.68	90.64	11.49	95.20
5	2	2	3	1	72.75	89.21	95.47	80.32	81.42	86.27	9.47	91.15
6	2	3	1	2	74.08	77.49	95.67	93.32	92.58	90.74	8.38	90.66
7	3	1	3	2	83.97	85.76	93.70	95.92	92.68	90.58	11.03	97.42
8	3	2	1	3	77.31	81.14	92.15	80.71	84.64	85.46	9.18	90.01
9	3	3	2	1	69.38	89.90	96.23	81.75	85.27	81.51	7.89	89.85
$K_1$	267.48	281.63	272.89	273.22								
$K_2$	277.01	264.16	271.53	274.56								
$K_3$	277.28	257.73	277.35	273.99								
$R$	9.8	23.90	5.82	1.34								

表8 黄白益肺饮的纯化工艺方差分析表

Tab. 8 Variance analysis table of purification process of Huangbaiyi Lung Drink

Source of variance	Sum of squares of deviation	Degree of freedom	Mean square	$F$	$P$ -value
A	20.770	2	10.385	68.893	0.014
B	60.041	2	30.020	199.147	0.005
C	6.179	2	3.090	20.496	0.047
Error	0.301	2	0.151		

表9 黄白益肺饮最佳超滤纯化工艺验证

Tab. 9 Optimal purification process validations of Huangbaiyi Lung Drink

Test number	$y_1/\%$	$y_2/\%$	$y_3/\%$	$y_4/\%$	$y_5/\%$	$y_6/\%$	$y_7/\%$
1	82.14	82.91	91.08	92.82	91.85	91.86	12.01
2	81.75	84.48	93.52	90.97	93.94	92.87	11.77
3	84.69	85.31	94.31	93.84	92.97	92.14	11.43
RSD/ $\%$	1.93	1.44	1.81	1.57	1.12	0.56	2.48

### 3 讨论

黄白益肺饮具有清热润肺、益气养阴之功效,适用于风寒感冒后出现咳嗽不缓解等症状,是防治肺病气管炎之冬季哮喘发作的良方。但其水提液中含大量水溶性淀粉、蛋白质等大分子物质,料液黏度较大,使其外观、澄明度及溶解性均不理想。与水提醇沉相比,超滤具有纯化时间短、过程无相变、不带入工艺杂质的优点。由于陶瓷超滤膜具有耐高温、耐酸碱等优势<sup>[14]</sup>,本实验采用陶瓷膜纯化水提液。超滤过程中的浓差极化现象<sup>[15]</sup>致使膜通量降低。较高的膜面错流速度可有效消减浓差极化现象并有效提高膜通量<sup>[16,21]</sup>,该工艺参数作为考察因素在相关研究中少有提及,本实验选用膜面错流速度作为重要参数加以优化。

本实验所建立的特征图谱相似度均大于

0.98,检测到19个共有峰,识别出4个特征成分分别是绿原酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、甘草苷和芦丁,经过化学模式识别筛选出毛蕊异黄酮葡萄糖苷等11个差异性成分。同时建立多成分含量测定的方法。从定性和定量两个角度综合评价黄白益肺饮的质量。

中药复方中单一指标性成分难以反映其整体药效,因此选择评价指标时应尽可能全面。本实验在选择4种单体标示成分的基础之上,还将总多糖、乙醇浸出物和除杂率也纳入评价指标,以期全面、科学的评价超滤工艺。

课题组在前期对黄白益肺饮提取工艺进行优化,使绿原酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、甘草苷、芦丁、总多糖、醇浸出物平均提取率均达到1.24、0.31、0.47、0.28、32.15、35.59  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 以上,再经过超滤

技术纯化既显著改善提取液的澄明度、黏度等问题,又能最大程度保留方中原有有效成分。通过验证实验结果显示,所建立的黄白益肺饮超滤纯化工艺方法稳定可靠,绿色经济,可为黄白益肺饮合剂的开发及工业化生产提供理论参考。

## REFERENCES

- [ 1 ] SUN S Z. Clinical observation of modified Huangqi paste combined with western medicine in the treatment of pediatric bronchial asthma[J]. *Chin Folk Ther*(中国民间疗法), 2018, 26(3): 53-54.
- [ 2 ] *Ch. P* (2020). Vol IV(中国药典 2020 年版. 四部)[S]. 2020;26.
- [ 3 ] RAN X, WAN L J, LI J T, *et al.* Study on the extraction of Huangqi and the purification of the extract by ceramic membrane ultrafiltration[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2022, 53(19):6035-6043.
- [ 4 ] SHI P Q, LIU X X, SUN X Y, *et al.* Optimization of the preparation process of glycyrrhizin by coupling ultrafiltration and complex extraction and stripping technology by Box-Behnken response surface methodology[J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2019, 50(23):5739-5744.
- [ 5 ] WEI X J, CHEN Z L, SUN C R, *et al.* Study on the process of ultrafiltration purification of Lianhua Qingwen Granules by inorganic ceramic membrane [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2010, 21(1): 166-168.
- [ 6 ] DUAN T H, XU R R, LI R, *et al.* Establishment of UPLC fingerprint and its antioxidant spectral effect relationship between *Angelica chinensis* [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2024, 59(10):896-903.
- [ 7 ] LIU Y R, LEI R, SU J, *et al.* UPLC-MS/MS method was used to determine the multi-index components of Red Ginseng, and the quality of ginseng grains was evaluated by chemometrics and entropy weight solution distance method [J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2024, 59(15):1445-1452.
- [ 8 ] WEI S C, YUAN W J, YU Y, *et al.* Study on ultrafiltration purification process of Red Astragalus extract [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药), 2011, 33(4): 599-603.
- [ 9 ] WAN L J, HE H J, WANG B, *et al.* Study on nanofiltration process of ultrafiltrate of *Astragalus membranaceus* and drying method of nanofiltrate[J]. *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2024, 33(7):722-729.
- [10] DING M, WANG L L, QIN Y C, *et al.* Study on water extraction process of chlorogenic acid from Honeysuckle[J]. *Zhejiang For Sci Technol*(浙江林业科技), 2022, 42(2):15-20.
- [11] CHEN H W, TIAN P P, HE X H, *et al.* Optimization of extraction process of Wenxin Decoction by multi-index comprehensive scoring method[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(20):25-31.
- [12] WANG D D, LIU S J, BAI S X, *et al.* Optimization of spray drying process of Liange Xiaoke extract based on multi-index comprehensive scoring method[J]. *Chin Mod Appl Pharm* (中国现代应用药学), 2022, 39(15):1962-1966.
- [13] ZHU Y H, LIU X X, WANG J L, *et al.* Study on the purification process of licorice glycoside by ammonia extraction combined with ceramic membrane ultrafiltration technology [J]. *J Chin Tradit Med Inf* (中国中医药信息杂志), 2017, 24(6): 71-74.
- [14] ZHU Y H, LIU X X, WANG J L, *et al.* Study on the simultaneous extraction and purification process of glycyrrhizic acid and licorice glycoside based on ceramic membrane ultrafiltration technology [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2016, 47(23): 4173-4178.
- [15] YAN Z P, WU R J. Application progress of ultrafiltration membrane separation technology in the production of traditional Chinese medicine preparations [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2018, 40(7): 1571-1575.
- [16] ZHU M Y, CHEN S L. Research on pollution and prevention of ultrafiltration technology and ultrafiltration membrane [J]. *Mech Elec Inf*(机电信息), 2018(35): 14-19.
- [17] LIU B B, LI J, SU Y, *et al.* Study on membrane fouling of lactic acid fermentation broth clarified by rotary ultrafiltration membrane assembly [C]//China Membrane Industry Association, Beijing University of Technology. Proceedings of the Fourth China Membrane Science and Technology Conference. Proceedings of the Fourth China Membrane Science and Technology Conference, 2010:495-500.
- [18] ZHANG Z H, LI L, ZHAO S K, *et al.* Application of ceramic flat membrane ultrafiltration in treating low-temperature and low-turbidity water [J]. *Clean World*(清洗世界), 2023, 39(6): 22-24.
- [19] WEI L, YUE H. Application of ceramic ultrafiltration membrane in chemical wastewater [J]. *Ceram Sci Art*(陶瓷科学与艺术), 2023, 57(3):58.
- [20] NIU S F, LI L. Feasibility study of small-pore ceramic ultrafiltration membrane in inulin extraction process [J]. *Chem Manag* (化工管理), 2021(6):164-165, 184.
- [21] FENG X N, XIONG R H, MA W J, *et al.* Study on membrane fouling of ceramic ultrafiltration membrane for separation of natural organic matter in water[J]. *Water Wastewater*(给水排水), 2020, 56(S2): 136-141.

(收稿日期:2024-08-13)