基于 QbD 理念 - 亚临界水提技术制备北柴胡颗粒及其物理指纹图谱

毕天琛[1]，杨国宁[1]，王　静[1]，赵蕊蕊[1]，朱伟堃[1]，赵文英[2*]
（1. 菏泽市食品药品检验检测研究院，山东菏泽 274032；2. 青岛科技大学化工学院，山东青岛 266042）

摘要：基于质量源于设计（QbD）理念和亚临界水提技术，优化北柴胡颗粒的制备工艺，并采用物理指纹图谱法评价不同批次北柴胡颗粒的物理质量一致性。采用 Box-Behnken 响应面法优化亚临界加压热水提取工艺，再采用多指标综合加权法确定成型工艺参数。以休止角、豪斯纳比、水分、吸湿性、相对均齐度指数、松密度和振实密度为二级物理指标，建立物理指纹图谱。确定北柴胡颗粒的优化制备工艺参数为：料液比 1 ∶ 14、提取时间 40 min、提取温度 131 ℃。采用湿法制粒，以微晶纤维素为填充剂，药辅比为 1 ∶ 1，以 90% 乙醇为润湿剂，所得不同批次颗粒的物理指纹图谱相似度均大于 0.99。优化的北柴胡颗粒制备工艺稳定、可行，提取效率高，所得颗粒物理质量稳定，为中药制剂研发提供了新思路。

关键词：北柴胡颗粒；质量源于设计；亚临界水提技术；物理指纹图谱
中图分类号：R283.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1406-08
引用：毕天琛 , 杨国宁 , 王　静 , 等．基于 QbD 理念 - 亚临界水提技术制备北柴胡颗粒及其物理指纹图谱 [J]．中国医药工业杂志 , 2024, 55(10): 1406-1413．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.013

Preparation and Physical Fingerprint of *Bupleurum chinense* Granules Based on QbD Concept and Subcritical Water Extraction Technology

BI Tianchen[1], YANG Guoning[1], WANG Jing[1], ZHAO Ruirui[1], ZHU Weikun[1], ZHAO Wenying[2*]
(*1. Heze Institute for Food and Drug Control, Heze 274032; 2. College of Chemical Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042*)

ABSTRACT: Based on the quality by design(QbD) concept and subcritical water extraction technology, the preparation process of *Bupleurum chinense* granules was optimized, and the physical quality consistency of different batches of *Bupleurum chinense* granules was evaluated using the physical fingerprint method. The Box-Behnken design-response surface method was adopted to optimize the subcritical hot water extraction technology. Multi-index comprehensive weighting method was used to determine the process parameters of molding. The physical fingerprint of granules was established with repose angle, Hausner ratio, moisture, hygroscopicity, relative homogeneity index, bulk density and tap density as the indexes. The optimized process parameters of *Bupleurum chinense* guanules were determined to be a solid-liquid ratio of 1 ∶ 14, extraction time of 40 min, and extraction temperature of 131 ℃ . The final granules were prepared by wet granulation with microcrystalline cellulose as the filler, a drug to auxiliary ratio of 1 ∶ 1, and 90% ethanol as the humectant. The physical fingerprint similarity of different batches of the granules was higher than 0.99. The results indicated that the optimized preparation process of *Bupleurum chinense* guanules was stable and feasible, with high extraction efficiency, and the physical quality of the prepared granules was stable, which could provide new ideas for the research and development of traditional Chinese medicine preparations.

Key Words: *Bupleurum chinense* granule; quality by design; subcritical water extraction technology; physical fingerprint

ChP 2020 年版记载北柴胡为伞形科植物柴胡（*Bupleurum chinense* DC.）的干燥根，具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气之功效，可用于治疗感冒发热、肝郁气滞、月经不调、胸胁疼痛等。研究[1—4]表明，北柴胡中的主要活性物质包括皂苷类、黄酮类、多糖类、挥发油等，提取物具有抗炎镇痛、保肝、抗氧化、抗肿瘤等活性。北柴胡颗粒是以北柴胡为原料，经提取、浓缩、制粒等工艺制备的单方颗粒剂。目前报道的柴胡提取方法[5—8]多为超声、回流、煎煮等，提取溶剂用量大、时间长、效率低。本研究采用亚临界加压热水提取法[9]，以水为溶剂，既绿色、环保，又能保证与传统提取方法的一致性；同时，加压和升温可提高水对药材中化学成分的溶解和提取能力，实现快速、高效提取。

质量源于设计（quality by design，QbD）是以预先定义的目标为起点，强调对生产过程的理解，“以终为始”，通过深入解析产品质量属性与工艺参数之间的关系，设计生产工艺以得到过程可控且质量稳定的产品[10—12]。本研究基于 QbD 理念，采用 Box-Behnken 响应面法优化亚临界加压热水提取工艺，再采用多指标综合加权法确定成型工艺参数，通过物理指纹图谱法对颗粒的物理质量属性进行综合表征，以期为制备工艺稳定、质量可控的优质中药颗粒剂提供参考。

1 仪器与试药

UV2700 型紫外 - 可见分光光度计（日本 Shimadzu 公司）；XS105 型十万分之一分析天平、AB104-S 型万分之一分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

柴胡皂苷 a 对照品（含量 94.8%，批号 110777-201912）；北柴胡饮片（亳州市永刚饮片厂有限公司，批号 A220616，经菏泽市食品药品检验检测研究院赵丹彤主任中药师鉴定为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 的干燥根）；甲醇为色谱纯，其余试剂均为分析纯。

收稿日期：2024-04-27

作者简介：毕天琛（1992—），女，主管药师，从事药物制剂工艺和质量评价研究。

通信作者：赵文英（1969—），女，副教授，硕士生导师，从事中药制剂现代化研究与开发。

E-mail：wyzhao@qust.edu.cn

2 方法与结果

2.1 柴胡总皂苷测定方法的建立

2.1.1 溶液配制

对照品溶液：取柴胡皂苷 a 对照品适量，精密称定，加甲醇制成 1.25 mg/mL 的对照品溶液。

供试品溶液：准确称取北柴胡饮片适量，置加压提取装置中，根据试验方案设定料液比、提取压力和温度，加入适量水，封闭加压设备，当温度达到设定温度后，开始计时，达到设定时间后关闭设备，冷却后取出滤液，稀释、摇匀，即得。

2.1.2 检测波长的确定

精密量取“**2.1.1**”项下对照品溶液 200 μL，挥干溶剂，加入 5% 香草醛 - 冰乙酸溶液（临用新制）200 μL 和高氯酸 800 μL，于 60 ℃水浴中放置 15 min。取出后迅速冷却至室温，加入冰乙酸 5.0 mL，摇匀，用紫外分光光度计在 400 ～ 800 nm 进行紫外扫描[13]。另以甲醇为空白对照，同法操作。结果表明，该样品在 607 nm 处具有最大吸收，故选作检测波长。

2.1.3 标准曲线的绘制

精密量取对照品溶液 100、200、300、400、500 μL，在水浴中挥干溶剂，按照“**2.1.2**”项下方法进行操作，在 607 nm 处测定吸光度。分别以质量浓度 c 为横坐标、吸光度 D 为纵坐标，绘制标准曲线，所得线性方程为 D=29.667c+0.086，r^2=0.999 1，表明 c 与 D 在 20.83 ～ 104.17 μg/mL 具有较良好的线性关系。

2.1.4 柴胡总皂苷得率的计算

精密量取“**2.1.1**”项下供试品溶液 200 μL，照“**2.1.2**”项下方法操作，在 607 nm 处测定吸光度，计算柴胡总皂苷浓度，并照下式计算柴胡总皂苷得率。

$$柴胡总皂苷得率=(c\times V)/m\times 100\%$$

式中：c 为供试品溶液中柴胡总皂苷浓度，V 为加入溶剂体积，m 为北柴胡饮片质量。

2.2 提取工艺的优化

根据 Box-Behnken 设计 - 响应面法，以提取压力、料液比、提取温度、提取时间为考察因素，以柴胡总皂苷得率为评价指标，对亚临界加压热水提取法

提取柴胡总皂苷工艺参数进行优化。（柴胡总皂苷是北柴胡最主要的药效成分，包括柴胡皂苷 a、d、c 等，且水提过程中多种柴胡皂苷组分会发生转化，例如柴胡皂苷 a、d、c 分别会转化为柴胡皂苷 b1、b2、f；这些组分都是药效成分，只用柴胡皂苷 a 来衡量不够全面，所以用柴胡总皂苷来进行评价。）

2.2.1　单因素试验

2.2.1.1　提取压力的考察

在料液比 1 ∶ 10、提取时间 30 min、提取温度 120 ℃的条件下，考察提取压力对柴胡总皂苷得率的影响。结果如图 1A 所示，随着压力的变化，柴胡总皂苷得率随提取压力的变化幅度并不显著。故综合考虑，提取压力将不作为响应面法优化时的拟合因素。

2.2.1.2　料液比的考察

在提取时间 30 min、提取温度 120 ℃、提取压力 0.5 MPa 的条件下，观察到随着料液比的增加，柴胡总皂苷得率下降；当料液比为 10 ～ 15 g/mL 时，柴胡总皂苷得率下降较为缓慢。由图 1B 可见，当料液比为 5 g/mL 时，柴胡总皂苷得率较高，但料液比太小时试验可操作性差、提取液少，综上考虑，选择料液比 1 ∶ 10。

2.2.1.3　提取温度的考察

在料液比 1 ∶ 10、提取时间 20 min、提取压力 0.5 MPa 的条件下，观察到随着提取温度的升高，柴胡总皂苷得率不断上升。当温度大于 120 ℃时，柴胡总皂苷得率显著升高（图 1C）。但过高的温度会造成北柴胡中的化学成分不稳定，故提取温度选择为 130 ℃。

2.2.1.4　提取时间的考察

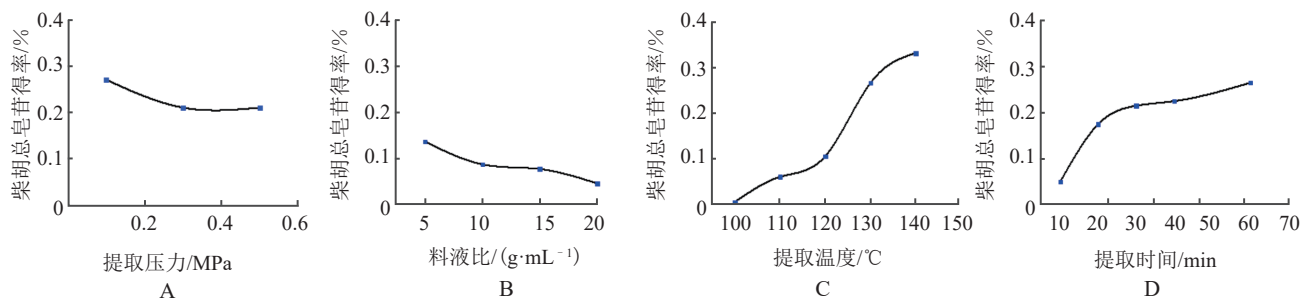
在料液比 1 ∶ 10、提取温度 120 ℃、提取压力 0.5 MPa 的条件下，观察到随着提取时间的增长，柴胡总皂苷得率增长；但当提取时间大于 30 min 时，柴胡总皂苷得率的增长较缓慢（图 1D）。考虑到时间成本以及柴胡皂苷的稳定性，提取时间选择为 30 min。

2.2.2　响应面试验法

基于单因素试验结果，选择提取时间（*A*）、提取温度（*B*）、料液比（*C*）为考察因素，以柴胡总皂苷得率（*Y*）为响应值，采用 Design-Expert 12.0 软件设计三因素三水平试验，试验设计与结果如表 1 所示。

采用 Design Expert 12.0 软件对试验结果进行回归分析，得到二次回归方程如下：Y=3.78+0.601 3A+0.845 0B+0.256 3C－0.410 0AB+0.242 5AC－0.475 0BC+0.602 7A^2－0.684 8B^2－0.142 3C^2（R^2=0.983 4，R^2_{Adj}=0.962 0，R^2_{Pred}=0.796 9）。该二次回归方程的模型拟合程度和相关度均良好（F=46.00，P<0.000 1），失拟项不显著（F=3.75，P<0.117 1），说明具有较好的预测性；3 个单次项 A、B、C，二次项 A^2、B^2 及交互项 AB、BC 对柴胡总皂苷得率的影响均极显著（P<0.01），交互项 AC 影响显著（P<0.05）。对柴胡总皂苷得率的影响程度为 B>A>C。所得响应面图如图 2 所示。

根据柴胡总皂苷得率达到最大的要求，并结合回归模型的拟合结果，预测最优提取工艺为：料液



A—提取压力；B—料液比；C—提取温度；D—提取时间。

图 1　单因素试验结果

Fig.1　Results of the Single Factor Test

表 1 响应面试验法设计与结果

Tab.1 Design and Results of Response Surface Method

试验号	考察因素			*Y*/%
	A/min	*B*/℃	*C*/(g·mL^{-1})	
1	20	120	10	1.73
2	40	120	10	4.04
3	20	140	10	4.18
4	40	140	10	4.85
5	20	130	5	3.80
6	40	130	5	4.23
7	20	130	15	3.77
8	40	130	15	5.17
9	30	120	5	1.32
10	30	140	5	4.02
11	30	120	15	2.84
12	30	140	15	3.64
13	30	130	10	3.69
14	30	130	10	3.76
15	30	130	10	3.88
16	30	130	10	3.94
17	30	130	10	3.64

比 1 ∶ 13.6、提取时间 39.9 min、提取温度 130.6 ℃。

2.2.3 验证试验

根据上述最优工艺，并结合实际操作，确定优化提取工艺为料液比 1 ∶ 14、提取时间 40 min、提取温度 131 ℃。以优化条件平行试验 3 次，计算柴胡总皂苷的平均得率为 5.367%，与理论预测值（5.258%）仅相差 0.109%，可见模型有较好的拟合性和预测性，选用的优化提取工艺重复性和稳定性较好。

2.2.4 与传统水煎煮提取法对比

采用传统水煎煮法提取柴胡总皂苷。提取工艺如下：以水为溶剂，料液比 1 ∶ 14，提取温度 100 ℃，提取时间 60 min，提取 2 次。平行试验 3 次，计算柴胡总皂苷的平均得率为 1.792%。对比可见，亚临界加压热水提取法的得率为传统水煎煮法的 3 倍，具有提取效率高、提取时间短、提取溶剂用量少的优点。

2.2.5 北柴胡干膏粉的制备

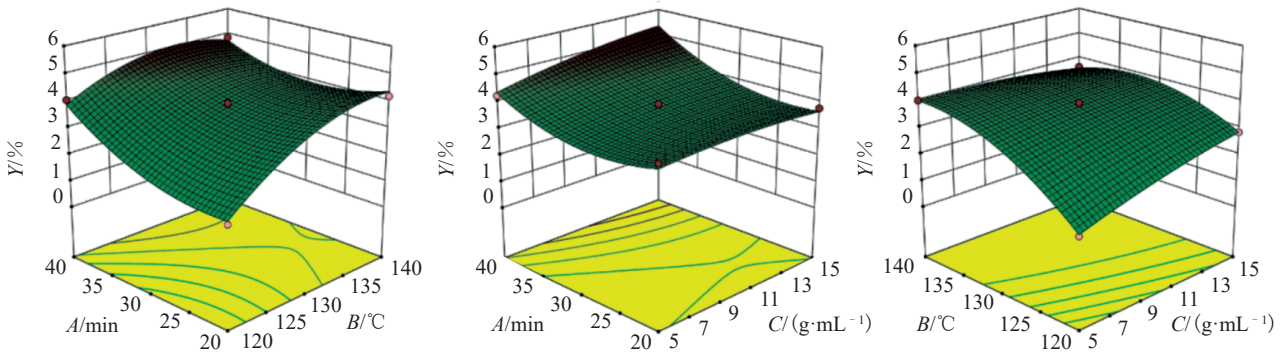
根据“**2.2.3**”确定的提取工艺，对北柴胡饮片进行提取，所得提取液减压浓缩为稠膏后于 -45 ℃减压干燥至干，最终得到北柴胡加压提取干膏粉。

2.3 成型工艺优化

2.3.1 辅料种类的选择

前期研究表明，北柴胡颗粒易吸潮，对稳定性、有效性影响较大。因此，本研究以吸湿率为指标，对比糊精、微晶纤维素、淀粉、蔗糖、麦芽糊精、甘露醇 6 种填充剂的效果。

取北柴胡干膏粉适量，分别与 6 种辅料照 1 ∶ 1 的质量比混匀，并置干燥至恒重的称量瓶中。将各称量瓶开盖脱湿 48 h，放入盛有氯化钠过饱和溶液的干燥器中，分别于 1、4、8、12、24、48、72、96、120、144、168 h 时取出，迅速精密称定，计算吸湿率。以时间为横坐标、吸湿率为纵坐标，绘制吸湿率 - 时间曲线。结果如图 3 所示。



A—因素 *A* 和 *B* 对 *Y* 的影响；B—因素 *A* 和 *C* 对 *Y* 的影响；C—因素 *B* 和 *C* 对 *Y* 的影响。

图 2 三维响应面图

Fig.2 3D Response Surface Plots

结果表明，只有提取物与微晶纤维素的混合物吸湿率低于纯浸膏，说明其余 5 种填充剂不能改善北柴胡提取物的吸湿性，故选择微晶纤维素作为制备北柴胡配方颗粒的填充剂。

2.3.2　药辅比的选择

取北柴胡干膏粉适量，与微晶纤维素以一定质量比混合，以 90% 乙醇为润湿剂制软材，过 14 目筛（孔径 1.40 mm）湿法制粒，于 60 ℃干燥 2 h 后，整粒。以休止角、成型率、堆密度和吸湿率为指标[14—17]，采用多指标综合加权法，筛选微晶纤维素的添加比例。对于北柴胡颗粒的制备，吸湿率和成型率影响较大，权重分别设为 0.5 和 0.3，堆密度和休止角权重均设为 0.1。按式①计算综合评分。结果如表 2 所示。（颗粒成型率是颗粒最基本、最重要的性能指标，另前期研究表明目前市售的北柴胡配方颗粒存在的较大问题是易吸潮，所以为了更好地改善此问题，将成型率和吸湿率的权重设置得较大。）

综合评分 =（成型率 / 最大成型率 ×0.5+ 最小吸湿率 / 吸湿率 ×0.3+ 最小休止角 / 休止角 ×0.1+ 堆密度 / 最大堆密度 ×0.1）×100%　①

结果表明，当北柴胡干膏粉与微晶纤维素质量比大于 1 时，混合物黏度过大，无法过筛；比例小于 0.4 时，混合物松散，软材无法握成团。由表 2 可见，当北柴胡干膏粉与微晶纤维素质量比为 1 ∶ 1 时，所得颗粒的综合评分较高，故选用。

2.3.3　润湿剂体积分数的选择

照处方比例分别取干膏粉和微晶纤维素，各 5 份，混合均匀后，喷洒等量、不同体积分数（80%、85%、90%、95%、100%）的乙醇溶液，制软材、制粒、干燥、整粒。根据制粒过程中软材性状、过筛难易程度以及颗粒成型率为评价指标，对润湿剂体积分数进行筛选。结果表明，当乙醇体积分数高于 95% 时，软材松散无法握成团，当乙醇体积分数

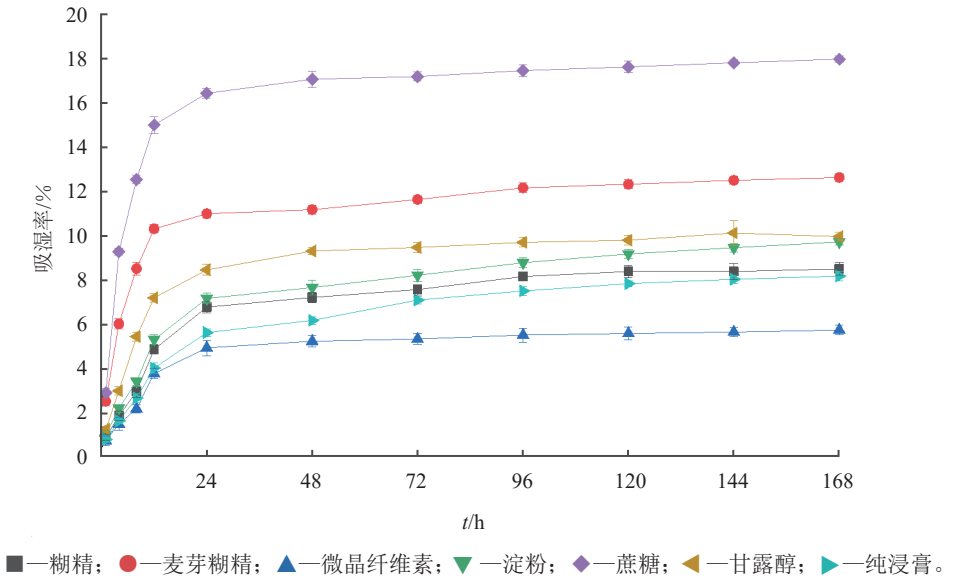


图 3　北柴胡提取物与不同填充剂的混合物的吸湿曲线

Fig.3　Hygroscopic Curves of the Mixture of *Bupleurum chinense* Extraction and Different Fillers

表 2　颗粒综合评分结果

Tab.2　Comprehensive Score Results of the Particles

提取物与微晶纤维素的质量比	成型率 /%	吸湿率 /%	休止角 /(°)	堆密度 /(g·mL^{-1})	综合评分
1 ∶ 2.5	99.38	5.50	37.07	0.33	89.37
1 ∶ 2	90.10	4.69	28.18	0.26	89.12
1 ∶ 1.7	95.20	5.12	26.57	0.30	90.62
1 ∶ 1.4	95.98	5.22	25.64	0.39	93.02
1 ∶ 1	97.32	4.68	20.73	0.40	98.96

低于 85%时，软材黏度增大，不易过筛，制得的颗粒较大，且大小不均匀。当乙醇体积分数为 90%时，软材性状理想，制得的颗粒形态均匀，成型率较高，故选择 90%乙醇溶液为润湿剂。

2.3.4 验证试验

根据上述研究结果，最终确定北柴胡配方颗粒的制备工艺为：以微晶纤维素为填充剂，北柴胡干膏粉与微晶纤维素质量为 1 ∶ 1，以 90%乙醇为润湿剂，过 14 目筛（孔径 1.40 mm）制粒，60 ℃干燥 2 h，整粒，即得。

分别称取北柴胡加压提取干膏粉 3 份，照上述确定的工艺进行 3 次重复验证试验，结果如表 3 所示。可见 3 批颗粒成型率、吸湿率、休止角和堆密度良好，工艺稳定、可靠。

表 3 验证试验结果（*n*=3）

Tab.3 The Results of Verification Test (*n*=3)

试验编号	成型率 /%	吸湿率 /%	休止角 /(°)	堆密度 /(g·mL^{-1})
1	97.51	4.61	20.68	0.39
2	98.19	4.67	20.49	0.39
3	97.84	4.58	20.73	0.41
平均值	97.85	4.62	20.63	0.40
RSD/%	0.35	1.00	0.62	2.91

2.4 临界相对湿度的测定

将“**2.3.4**”项下所得的北柴胡颗粒干燥至恒重后，每份称取 2 g，共 7 份，分别平铺于已恒重的称量瓶中，开盖放于 25 ℃下盛有 7 种过饱和盐溶液（乙酸钾、氯化镁、碳酸钾、硝酸镁、碘化钾、溴化钾、硝酸钾）的干燥器内，定时精密称定，计算吸湿率。以相对湿度为横坐标、吸湿率为纵坐标作图，并作曲线两端的切线，切线交点对应的横坐标即为临界相对湿度，结果如图 4 所示。

结果表明，所得颗粒的临界相对湿度为 72%，提示在北柴胡颗粒制备、运输和贮存等过程中，环境相对湿度应控制在 72%以下。

2.5 北柴胡颗粒的物理指纹图谱研究

2.5.1 物理质量属性确定和标准化转换

根据颗粒的物理及粉体学性质，将物理质量属性分为 4 个方面，即流动性、稳定性、均一性和堆积性，作为一级指标[14]。并筛选 7 个物理指标参数作为二级指标，分别为休止角、豪斯纳比、水分、吸湿性、相对均齐度指数、松密度和振实密度[12]。由于二级指标的量纲不同，为保证评价结果的准确性，对二级指标进行标准化转换至同一尺度 0 ～ 10。物理指标的测定和标准化转换方法参考相关文献[18—19]，各二级物理指标的标准化转换方法如表 4 所示。

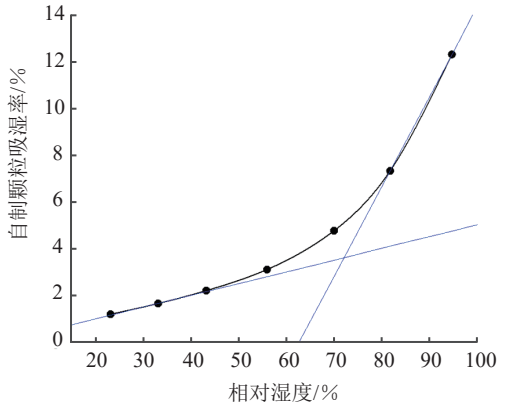


图 4 颗粒吸湿曲线

Fig.4 Relative Humidity Curve

表 4 二级指标的标准转换公式

Tab.4 Standard Conversion Formulas of Secondary Physical Indexes

一级指标	二级指标	范围	转换公式[1)]
流动性	休止角	50° ～ 0°	10 - (*X*/5)
	豪斯纳比	3 ～ 1	(30 - 10*X*)/2
稳定性	水分	8%～ 0	10 - *X*
	吸湿性	20%～ 0	10 - (*X*/2)
均一性	相对均齐度指数	0 ～ 0.02	500*X*
堆积性	松密度	0 ～ 1 g/mL	10*X*
	振实密度	0 ～ 1 g/mL	10*X*

注：[1)]*X* 指 10 批样品测得实际值，采用转换公式转换为统一尺度以便于对比。

2.5.2 图谱生成

取照优化工艺制备的北柴胡颗粒 10 批（编号 S1 ～ S10），分别测定 7 个二级物理指标值，将其标准化后绘制雷达图，建立物理指纹图谱；再以二级指标标准化转换后的平均值绘制雷达图，作为对照指纹图谱（R）[12,14,20]。结果如表 5 和图 5 所示。

2.5.3 相似度分析

采用 SPSS 22.0 软件 Pearson 相关系数法对各批

次样品进行相似度分析，并计算与其对照指纹图谱相似度。结果显示，样品 S1 ～ S10 与对照指纹图谱相似度分别为0.998、0.997、0.997、0.996、0.999、0.993、0.997、0.993、0.997、0.996，各批次样品相似度较高，表明 10 批次样品物理质量具有较高的一致性，制备工艺稳定可行。

3　讨论

3.1　提取工艺的研究

采用单因素试验与 Box-Behnken 试验相结合，以柴胡总皂苷得率作为评价指标，确定优化工艺参数为料液比 1 ∶ 14、提取时间 40 min、提取温度 131 ℃。照优化提取工艺操作，柴胡总皂苷得率为 5.367%，约为普通水煎煮法得率（1.792%）的 3 倍。优化的亚临界加压热水提取法不仅保证了与传统汤剂有效成分物质基础一致性，同时减少了提取溶剂，缩短了提取和浓缩时间，提高了提取效率，减少了长时间加热对有效成分的影响。

3.2　成型工艺的研究

颗粒的成型率是质量考察的关键指标，用以评价颗粒的得率和均匀性；吸湿率是影响颗粒质量稳定性的重要因素；堆密度和休止角为辅助评价因素，与颗粒的质量和剂量的准确性相关。故以休止角、成型率、堆密度和吸湿率为指标，采用多指标综合加权法，确定成型工艺为以微晶纤维素为辅料，干膏粉与微晶纤维素质量为 1 ∶ 1，以 90% 乙醇为润湿剂，过 14 目筛（孔径 1.40 mm）湿法制粒，60 ℃干燥 2 h。制备的颗粒临界相对湿度为 72%，易于控制，说明优化的制备工艺对于工业生产具有实际应用价值。

3.3　物理指纹图谱的研究

根据颗粒的物理及粉体学性质，筛选 4 个一级指标和 7 个二级指标作为评价指标，以评价颗粒的物理质量属性。照优化工艺制备 10 批次样品，并建立其物理指纹图谱，样品与对照物理指纹图谱相似度均大于 0.99，说明制品物理质量稳定、可控，优选的制备工艺合理、可行。

表 5　二级物理指标的测定结果

Tab.5　Measurement Results of Secondary Physical Indexes

编号	休止角		豪斯纳比		水分		吸湿性		相对均齐度指数		松密度		振实密度	
	测定值 /(°)	转换后数值	测定值	转换后数值	测定值 /%	转换后数值	测定值 /%	转换后数值	测定值 /($\times10^{-2}$)	转换后数值	测定值 /($g\cdot mL^{-1}$)	转换后数值	测定值 /($g\cdot mL^{-1}$)	转换后数值
S1	20.09	5.98	1.31	8.43	4.46	5.54	4.75	7.63	0.39	1.95	0.31	3.06	0.40	4.02
S2	22.13	5.57	1.36	8.19	4.19	5.81	4.52	7.74	0.44	2.20	0.33	3.13	0.43	4.26
S3	20.84	5.83	1.19	9.03	4.25	5.75	4.73	7.64	0.33	1.65	0.33	3.29	0.39	3.93
S4	21.63	5.67	1.38	8.08	4.26	5.74	4.58	7.71	0.46	2.30	0.33	3.31	0.46	4.58
S5	20.81	5.84	1.30	8.49	4.32	5.68	4.63	7.69	0.39	1.95	0.32	3.18	0.41	4.14
S6	23.67	5.27	1.22	8.89	4.37	5.63	4.66	7.67	0.49	2.45	0.33	3.34	0.41	4.08
S7	22.37	5.53	1.18	9.12	4.18	5.82	4.52	7.74	0.42	2.10	0.33	3.28	0.39	3.86
S8	22.47	5.51	1.22	8.89	4.12	5.88	5.03	7.49	0.49	2.45	0.31	3.07	0.38	3.75
S9	20.61	5.88	1.29	8.55	4.34	5.66	4.59	7.71	0.32	1.60	0.32	3.20	0.41	4.13
S10	20.36	5.93	1.38	8.09	4.31	5.69	4.63	7.69	0.45	2.25	0.31	3.09	0.43	4.27

参考文献：

[1]　任倩倩，高　朋，马致静，等．响应面法优化超声辅助提取北柴胡黄酮工艺及抗氧化活性 [J]．北方园艺，2023，(5)：93-100．

[2]　石淑源．北柴胡多糖制备、结构表征及抗肿瘤活性的研究 [D]．天津：天津科技大学硕士学位论文，2022．

[3]　杨奇涛，汪玉馨，吴殷囡，等．北柴胡水提液中 13 种化学成分分析及其肝损伤保护作用研究 [J]．中南药学，2022，**20**(1)：74-79．

[4]　颜美玲，杨　柳，侯阿娇，等．柴胡化学成分及药理作用研究进展 [J]．中医药信息，2018，**35**(5)：103-109．

[5]　彭依晴，刘　爽，康泽鹏，等．柴胡皂苷提取工艺及其含量测定研究 [J]．化学试剂，2021，**43**(12)：1677-1682．

[6]　黎　强，孙明辉．应用 Box-Behnken 设计优化柴胡总皂苷的超声提取工艺 [J]．中国药师，2022，**25**(12)：2229-2233．

[7]　谭天宇，冯军军，景正义，等．超声辅助低共熔溶剂提取柴胡皂苷工艺及其抗氧化活性研究 [J]．山东农业科学，2022，**54**(10)：127-134．



图 5 10 批样品物理指纹图谱及其对照指纹图谱（R）

Fig.5 Physical Fingerpints of 10 Batches of Sample and the Control Fingerprint (R)

[8] 刘天舒. 柴胡配方颗粒研制及质量标准的研究 [D]. 长春: 吉林大学硕士学位论文, 2021.

[9] 李 玮, 蒋珍珍, 李 菡, 等. 利用在线加压溶剂提取 - 超高效液相色谱 - 离子阱 - 飞行时间 - 质谱法定性分析片仔癀化学成分组 [J]. 色谱, 2021, **39**(5): 478-487.

[10] 徐 冰, 史新元, 吴志生, 等. 论中药质量源于设计 [J]. 中国中药杂志, 2017, **42**(6): 1015-1024.

[11] 徐玉玲, 谢 敏, 梁 悦, 等. 基于 QbD 理念优选川明参口含片的制备工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, **24**(17): 14-19.

[12] 曲 馨, 张尚智, 薄双琴, 等. 金蕾颗粒成型工艺优化及其物理指纹图谱建立 [J]. 中成药, 2023, **45**(2): 535-539.

[13] 姬海刚, 杨秀芳, 惠昱昱, 等. 响应曲面法优化提取柴胡总皂苷的工艺 [J]. 应用化工, 2020, **49**(11): 2787-2790.

[14] 唐 玉, 张爱军, 李 帅, 等. 基于 QbD 理念的七味蟾参颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究 [J]. 中药材, 2021, **44**(1): 146-152.

[15] 吴佳骏, 崔宏艳, 练海应, 等. 黄芩滑石颗粒成型工艺优化 [J/OL]. 中成药. (2023-08-01) [2023-08-11]. https://kns.cnki.net/kcms2/detail/31.1368.R.20230731.1906.002.html.

[16] 马天翔, 马转霞, 许爱霞, 等. 消风止痒颗粒成型工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, **44**(8): 2161-2164.

[17] 冯禹壮, 徐 伟, 肖春萍, 等. 三仁颗粒制备及质量控制研究 [J]. 中草药, 2023, **54**(10): 3512-3523.

[18] 刘 毅, 刘均正, 金 晨, 等. 保元汤颗粒剂制备工艺和质量控制 [J]. 医药导报, 2023, **42**(2): 235-242.

[19] 张 毅, 徐 冰, 孙 飞, 等. 中药提取物粉末物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2016, **41**(12): 2221-2227.

[20] 陈 琪, 王晓丽, 郭 勇, 等. 黄连汤颗粒成型工艺优化及其质量一致性评价 [J]. 中成药, 2024, **46**(4): 1313-1318.