

益气通脉方中丹参、大黄活性成分醇提工艺优化

任权娜¹, 陈雨晗¹, 汪坤², 杨艳华², 马鸣², 赵旭^{2*}

(1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第二附属医院, 河南 郑州 450002)

摘要: 目的 优化益气通脉方中丹参、大黄活性成分醇提工艺。方法 在单因素试验基础上, 以乙醇体积分数、提取时间、溶剂倍量为影响因素, 丹参酮 II A、芦荟大黄素、大黄素含量及干浸膏得率的综合评分为评价指标, Box-Behnken 响应面法结合 BP 神经网络优化醇提工艺。结果 最佳条件为乙醇体积分数 80%, 提取时间 1 h, 溶剂倍量 8 倍, 提取次数 3 次。结论 该方法稳定可靠, 可用于醇提益气通脉方中丹参、大黄活性成分。

关键词: 益气通脉方; 丹参; 大黄; 活性成分; 醇提工艺; Box-Behnken 响应面法; BP 神经网络

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)02-0562-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.034

动脉粥样硬化 (AS) 是慢性炎症反应性的心脑血管疾病^[1], 病理表现为粥样斑块形成、动脉管壁增厚、管腔狭窄并逐渐失去弹性等^[2], 一直是心血管疾病的主要发病原因及死亡原因。中医认为, 本病相当于中医传统理论中的血瘀证, 主要病理特征表现为虚证, 发病多以头痛、眩晕、胸痛、心悸、健忘、失眠等^[3]。

益气通脉方为河南中医药大学药学院崔应麟教授在长期临床实践中潜心研究拟定的经验方, 此方立“益气通络, 化痰祛浊”之法制定而成^[4], 由人参、三七、丹参、土鳖虫、水蛭、大黄 6 味中药组成, 用于治疗动脉粥样硬化及其引起的脑血管疾病^[5], 其临床多为打粉冲服, 为更好地发挥疗效, 利用现代制剂技术制成益气通脉胶囊, 并对方中的药味进行提取工艺优化。方中人参、三七为贵细药材直接打粉, 土鳖虫、水蛭低温粉碎, 丹参、大黄结合其有效成分的性质, 选用乙醇水浴加热回流提取。本实验运用网络药理学^[6], 阐明中药对疾病的作用机制, 并结合 2020 年版《中国药典》确定其发挥治疗作用的有效成分^[7]。参考相关文献和预实验结果, 以丹参酮 II A、芦荟大黄素、大黄素及干浸膏得率为指标, 熵权法计算综合评分, 采用 Box-Behnken 响应面法试验设计和 BP 神经网络进行最佳工艺筛选, 为益气通脉方后续研究奠定基础。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1260 高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); 电子天平 [万分之一, 赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; 精密天平 (上海上平仪器有限公司); 电子恒温水浴锅 (北京中兴伟业仪器有限公司); 粉碎机 (瑞安市永历制药有限公司); 超声波清洗机 (东莞康士洁超声

波科技有限公司); 电热鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限公司医疗设备厂)。

1.2 试剂与药物 丹参 (批号 22082804, 亳州市先锋中药饮片有限公司)、大黄 (批号 2009033, 安徽普仁中药饮片有限公司) 均由河南省中医院赵旭主任药师鉴定为正品。丹参酮 II A 对照品 (批号 DST220627-011) 由乐美天医药和中科院大化所研究院联合研制; 大黄素、芦荟大黄素对照品 (批号 20211129、20201016, 北京北方伟业计量技术研究院)。甲醇 (色谱纯, 天津四友精细化学品有限公司); 磷酸 (分析纯, 批号 20120322, 天津欧博凯化工有限公司); 纯净水 (批号 20230215, 杭州娃哈哈集团有限公司)。

2 方法与结果

2.1 药物活性成分筛选 通过中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://www.tcmsp.com/tcmsp.php>), 以口服生物利用度 (Oral Bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (Drug Likeness, DL) ≥ 0.10 为条件筛选丹参、大黄主要活性成分, 并利用 UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 将其靶点转化为 UniProt ID^[8-9]。

以动脉粥样硬化 “atherosclerosis” 为关键词, 通过 GeneCards 数据库、OMIM 数据库以及 Venny2.1.0 在线网站得到 TNF、IL6、AKT1、TP53 等 72 个药物-疾病交集靶点^[10-11]。如图 1 所示, 其中丹参与 AS 相交靶点 58 个, 大黄与 AS 相交靶点 30 个, 两者共有靶基因 26 个, 表明丹参、大黄配伍治疗 AS 时既能协同发挥作用, 又可独自作用。将药物活性成分和 72 个药物疾病相交靶点通过 cytoscape3.9.1 软件构建 “丹参、大黄-成分-靶点” 网络

收稿日期: 2023-08-08

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81573919); 河南省中医药科学研究专项 (20-21ZYZD08, 2023ZY1015, 2023ZY2081); 河南省中医药拔尖人才培养项目资助 (豫卫中医函 [2021] 15 号); 河南省重点研发与推广专项 (212102311114)

作者简介: 任权娜 (1995—), 女, 硕士生, 从事中药炮制机理及其饮片标准化研究。Tel: 17739746376, E-mail: 17739746376@163.com

* 通信作者: 赵旭 (1972—), 男, 硕士, 主任药师, 从事中药质量标准及其临床应用研究。Tel: (0371) 60908808, E-mail: zhaoxu0163@163.com

图^[12-13], 见图2, 并根据网络拓扑参数分析可知重要活性成分为大黄素(DH15)、丹参酮II A(DS56)、芦荟大黄素(DH14), 均具有抗动脉粥样硬化作用, 结合2020年版《中国药典》一部, 最终以丹参酮II A、大黄素、芦荟大黄素为指标成分进行后续实验。

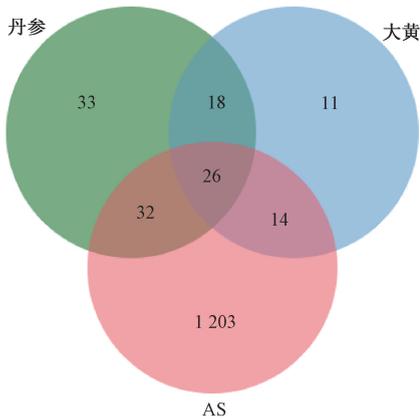


图1 丹参、大黄成分靶点与AS靶点 Venn图

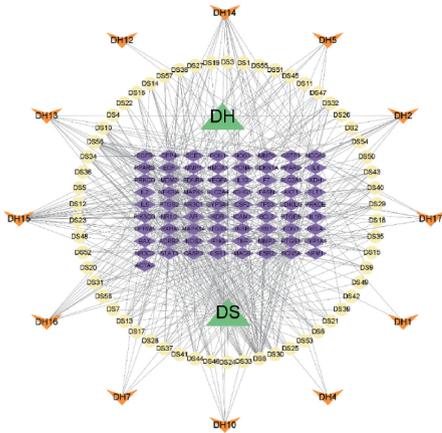
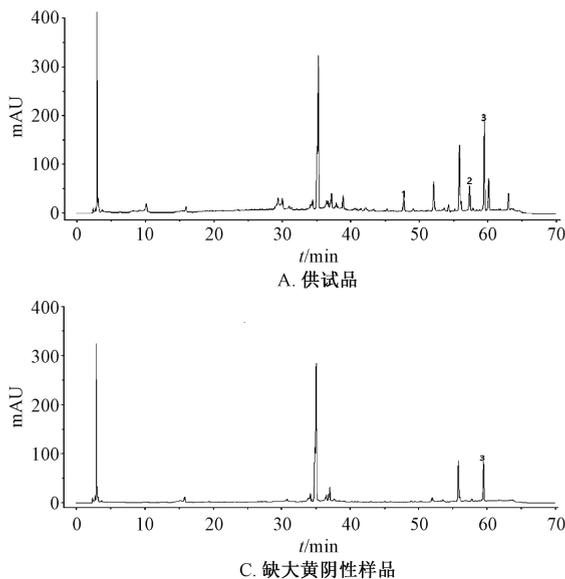


图2 丹参、大黄成分-靶点图



1. 芦荟大黄素 2. 大黄素 3. 丹参酮II A

图3 各成分HPLC色谱图

2.2 丹参酮II A、大黄素、芦荟大黄素含量测定

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取丹参酮II A、大黄素、芦荟大黄素对照品适量, 甲醇制成分别含三者330、320、310 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液制备 取醇提浸膏1 g, 置于150 mL锥形瓶中, 精密加入100 mL甲醇, 称定质量, 超声处理30 min, 冷却, 甲醇补足减失的质量, 摇匀, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 即得。

2.2.3 阴性样品溶液制备 按照醇提工艺处方, 分别称取缺丹参、缺大黄的饮片, 按“2.2.2”项下方法制备, 即得。

2.2.4 色谱条件 Promesil C₁₈-Blo色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相甲醇(A)-0.1%磷酸(B), 梯度洗脱(0~5 min, 5% A; 5~13 min, 5%~15% A; 13~15 min, 15%~24% A; 15~30 min, 24%~45% A; 30~35 min, 35%~60% A; 35~45 min, 60%~70% A; 45~50 min, 70%~80% A; 50~55 min, 80%~85% A; 55~60 min, 85%~95% A; 60~65 min, 95%~5% A; 65~70 min, 5% A); 体积流量1 mL/min; 柱温35 $^{\circ}\text{C}$; 进样量20 μL ; 检测波长272 nm。

2.2.5 专属性试验 在“2.2.4”项色谱条件下依次进样供试品、对照品、阴性样品溶液测定, 见图3。

2.2.6 线性关系考察 精密吸取对照品溶液适量, 甲醇逐级稀释成系列质量浓度, 在“2.2.4”项色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标(X), 峰面积为纵坐标(Y)进行回归, 得到丹参酮II A、大黄素、芦荟大黄素方程分别为 $Y=105.3X+191.81$ ($r=0.9994$)、 $Y=54.167X+149.41$ ($r=0.9998$)、 $Y=29.947X+104.06$ ($r=0.9996$), 分别在5.156~330、5~320、4.844~310 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内线性关系良好。

2.2.7 精密度试验 吸取对照品溶液适量,在“2.2.4”项色谱条件下进样测定6次,测得丹参酮II A、大黄素、芦荟大黄素峰面积RSD分别为0.53%、0.62%、0.56%,表明仪器精密度良好。

2.2.8 稳定性试验 吸取供试品溶液适量,于0、2、4、6、8、12、24 h在“2.2.4”项色谱条件下进样测定,测得芦荟大黄素、大黄素、丹参酮II A峰面积RSD分别为1.03%、1.39%、1.07%,表明溶液在24 h内稳定性良好。

2.2.9 重复性试验 取醇提浸膏适量,按“2.2.2”项下方法制备6份供试品溶液,在“2.2.4”项色谱条件下进样测定,测得芦荟大黄素、大黄素、丹参酮II A含量RSD分别为1.74%、1.02%、1.16%,表明该方法重复性良好。

2.3 干浸膏率测定 将提取液减压浓缩成稠浸膏,置于蒸发皿中,水浴蒸干,移到105℃烘箱中继续干燥至恒重,冷却至室温,精密称定质量,减重法计算干浸膏率。

2.4 单因素试验

2.4.1 乙醇体积分数 按药材比例称取丹参、大黄共5

份,适当粉碎,分别加入8倍量不同体积分数乙醇(50%、60%、70%、80%、90%),水浴提取30 min。如图4A所示,当乙醇体积分数为80%时综合评分最高,故选择70%、80%、90%进行后续实验。

2.4.2 提取时间 按药材比例称取丹参、大黄共5份,适当粉碎,加入8倍量80%乙醇,分别水浴提取不同时间(0.5、1、1.5、2、2.5 h)。如图4B所示,当提取时间为1 h时综合评分最高,故选择0.5、1、1.5 h进行后续实验。

2.4.3 溶剂倍量 按药材比例称取丹参、大黄共5份,适当粉碎,分别加入4、6、8、10、12倍量80%乙醇,水浴提取1 h。如图4C所示,当溶剂倍量为8倍时综合评分最高,故选择6、8、10倍量进行后续实验。

2.4.4 提取次数 按药材比例称取丹参、大黄共5份,适当粉碎,加入8倍量的80%乙醇,水浴提取1 h,分别提取1、2、3、4、5次。如图4D显示,当提取次数为3次时综合评分最高,后续不再进行考察。

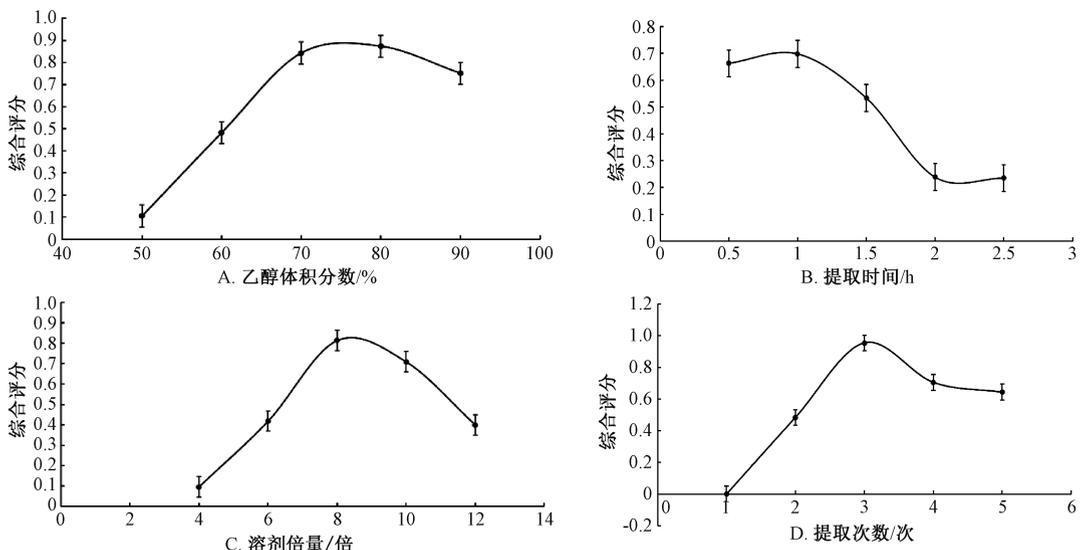


图4 单因素试验结果

2.5 响应面法 利用 Design-Expert 软件,在单因素试验的基础上以乙醇体积分数(X_1)、提取时间(X_2)、溶剂倍量(X_3)为影响因素,因素水平见表1。

表1 响应面法因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
X_1 乙醇体积分数/%	70	80	90
X_2 提取时间/h	0.5	1	1.5
X_3 溶剂倍量/倍	6	8	10

以表2中17组试验测得的芦荟大黄素、大黄素、丹参

酮含量及干浸膏得率为评价指标,采用信息熵进行客观赋权,计算综合评分(M)^[14],步骤如下。

(1) 若评价系统中评价对象为 m ,评价指标为 n ,则建立原始评价指标矩阵为 $X = (x_{ij})_{mn}$,将其数据根据公式 $x_i^n = \frac{x_i - \min(x_1, x_2, \dots, x_n)}{\max(x_1, x_2, \dots, x_n) - \min(x_1, x_2, \dots, x_n)}$ 进行归一化处理,再根据公式 $P_{ij} = x_{ij} / (\sum_{j=1}^n x_{ij})$ 得概率矩阵(P_{ij}) mn 。

$$x_{ijmn} = \begin{cases} 2.846, 2.727, 2.596, 4.248, 2.542, 3.182, 3.401, 4.228, 2.8, 4.075, \\ 2.392, 4.304, 2.918, 3.763, 2.856, 2.554, 2.857 \\ 2.841, 2.815, 2.264, 4.015, 2.573, 2.693, 2.939, 4.054, 2.645, \\ 3.886, 2.406, 4.102, 3.109, 3.603, 2.825, 2.616, 2.693 \\ 2.814, 2.653, 3.084, 6.936, 7.706, 5.592, 3.028, 6.755, 2.201, \\ 6.482, 7.186, 6.863, 3.032, 6.192, 2.124, 2.175, 6.142 \\ 27.58, 29.53, 41, 52.81, 45.08, 45.2, 39.33, 51.89, 49.22, 49.69, \\ 47.14, 52.14, 30.67, 47.47, 44.19, 33.22, 47.97 \end{cases}$$

$$(P_{ij})_{mn} = \begin{cases} 0.033, 0.025, 0.015, 0.136, 0.011, 0.058, 0.074, 0.135, 0.030, \\ 0.124, 0.000, 0.140, 0.039, 0.101, 0.034, 0.012, 0.034 \\ 0.042, 0.041, 0.000, 0.129, 0.023, 0.032, 0.050, 0.132, 0.028, \\ 0.119, 0.010, 0.135, 0.062, 0.099, 0.041, 0.026, 0.032 \\ 0.015, 0.012, 0.021, 0.107, 0.124, 0.077, 0.020, 0.103, 0.002, \\ 0.097, 0.113, 0.106, 0.020, 0.091, 0.000, 0.001, 0.090 \\ 0.000, 0.007, 0.051, 0.095, 0.066, 0.066, 0.044, 0.092, 0.082, \\ 0.083, 0.074, 0.093, 0.012, 0.075, 0.063, 0.021, 0.077 \end{cases}$$

(2) 应用公式 $H_i = -k \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}$, $k = 1/\ln n$ 计算各指标信息熵, $H_i = [0.880\ 8, 0.899\ 3, 0.864\ 9, 0.935\ 4]$ 。

(3) 应用公式 $W_i = \frac{1 - H_i}{\sum_{j=1}^n (1 - H_i)}$ 计算各指标权重, $W_i = [0.284\ 1, 0.240\ 0, 0.322\ 0, 0.153\ 9]$ 。

(4) 应用公式 $M = \sum [x_i / \max(x_1, x_2, \dots, x_n)]$ 计算综合评分, 即 (芦荟大黄素含量/芦荟大黄素含量最大值) $\times 0.284\ 1 +$ (大黄素含量/大黄素含量最大值) $\times 0.240\ 0 +$ (丹参酮 II A 含量/丹参酮 II A 含量最大值) $\times 0.322\ 0 +$ (干浸膏得率/干浸膏得率最大值) $\times 0.153\ 9$, 结果见表 2。

表 2 响应面法设计与结果

试验号	X_1 乙醇体积 分数/%	X_2 提取 时间/h	X_3 溶剂 倍量/倍	芦荟大黄素/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	大黄素/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	丹参酮 II A/ ($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	干浸膏得率/%	M 综合评分
1	90	1	6	2.846	2.841	2.814	27.58	0.182 6
2	90	1	10	2.727	2.815	2.653	29.53	0.164 1
3	80	0.5	6	2.596	2.264	3.084	41.00	0.167 6
4	80	1	8	4.248	4.015	6.936	52.81	0.935 9
5	70	1	6	2.542	2.573	7.706	45.08	0.491 4
6	70	0.5	8	3.182	2.693	5.592	45.20	0.481 0
7	80	0.5	10	3.401	2.939	3.028	39.33	0.361 9
8	80	1	8	4.228	4.054	6.755	51.89	0.921 9
9	80	1.5	10	2.800	2.645	2.201	49.22	0.246 8
10	80	1	8	4.075	3.886	6.482	49.69	0.848 1
11	70	1	10	2.392	2.406	7.186	47.14	0.429 9
12	80	1	8	4.304	4.102	6.863	52.14	0.947 2
13	90	0.5	8	2.918	3.109	3.032	30.67	0.259 7
14	80	1	8	3.763	3.603	6.192	47.47	0.734 5
15	80	1.5	6	2.856	2.825	2.124	44.19	0.243 5
16	90	1.5	8	2.554	2.616	2.175	33.22	0.107 4
17	70	1.5	8	2.857	2.693	6.142	47.97	0.481 3

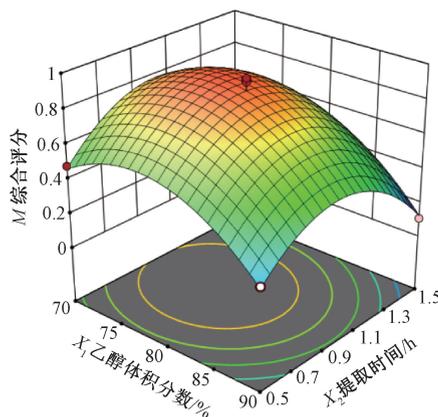
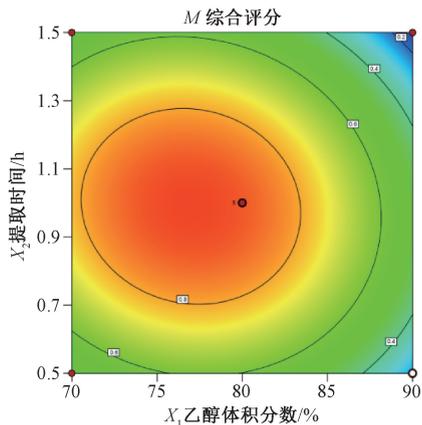
对表 2 结果进行多元拟合分析, 得方程为 $M = 0.877\ 5 - 0.146\ 2A - 0.023\ 9B + 0.014\ 7C - 0.038\ 2AB + 0.010\ 8AC - 0.047\ 8BC - 0.241\ 6A^2 - 0.303\ 6B^2 - 0.319C^2$ 。

由方差分析 (表 3) 可知, $P < 0.001$ 表示该模型极显著; 失拟度不显著 ($P = 0.715\ 6 > 0.05$); $R^2 = 0.998$, $R^2_{\text{adj}} =$

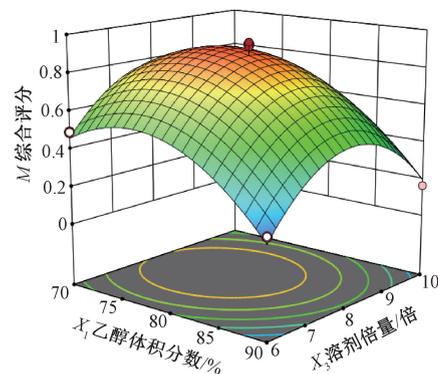
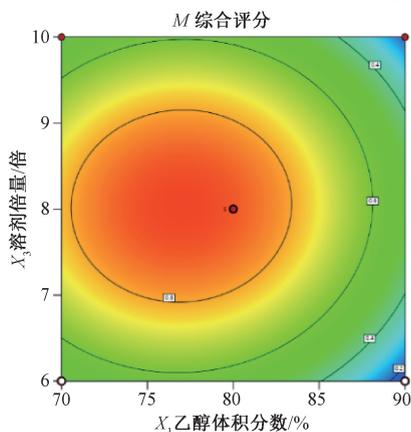
$0.931\ 1$, 表明模型真实可靠, 拟合优度好, 试验误差小, 可用于分析和预测; 一次项 X_1 因素对 M 影响极显著 ($P < 0.01$), X_2, X_3 均不显著; 交互项均不显著; 二次项 X_1^2, X_2^2, X_3^2 影响极显著 ($P < 0.001$); 各因素影响顺序为 X_1 (乙醇体积分数) $> X_2$ (提取时间) $> X_3$ (溶剂倍量)。

利用 Design-Expert 13.0 软件进行响应面分析^[15-16], 结果见图 5。由此可知, 沿 C 轴的响应曲面陡峭程度大于 A 轴, 说明溶剂倍量对综合评分的影响比乙醇体积分数大; 沿 B 轴的响应曲面陡峭程度大于 C 轴, 说明提取时间对综

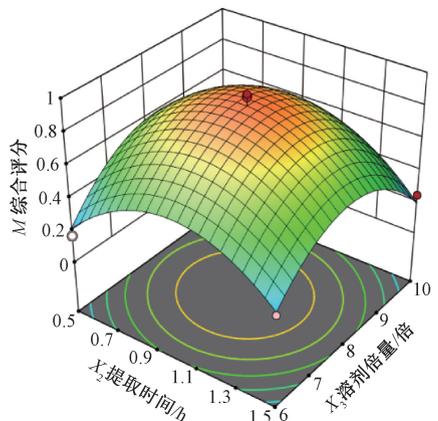
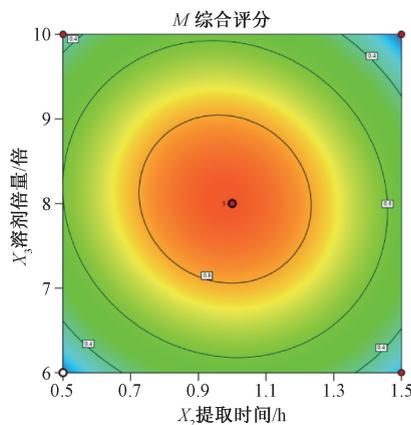
合评分的影响比溶剂倍量大。最终确定, 最优提取工艺为乙醇体积分数 76.995%, 提取时间 0.989 h, 溶剂倍量 8.039 倍, 考虑到可操作性, 将其修正为乙醇体积分数 80%, 提取时间 1 h, 溶剂倍量 8 倍。



a. X_1X_2 交互作用



b. X_1X_3 交互作用



c. X_2X_3 交互作用

注: 左图为等高线图, 右图为三维曲面图。

图 5 各因素响应面图

2.6 BP 神经网络建模及优寻 在响应面试验的基础上进行神经网络训练及仿真^[17], 采用 17 组数据进行训练, 其中输入层为 3, 即乙醇体积分数、提取时间、溶剂倍量; 输出层为 1 层, 即综合评分, 通过多次建立模型, 最终确定隐藏层为 45 层。训练函数、学习函数、激活函数均为默

认, 建立人工神经网络。网络迭代次数为 100 000, 精度为 0.000 001, 学习率为 0.005。将 17 组试验数据同时作为训练数据和测试数据, 通过误差值判断模型发现 17 组数据当迭代次数为 1 149 时达到迭代精度, 此时可达到最好的网络验证性能, 预测误差平均值为 0.047, 表明有良好的精度。

表3 方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	1.38	9	0.153 1	25.02	0.000 2
X_1	0.1711	1	0.171 1	27.96	0.001 1
X_2	4.6×10^{-3}	1	0.004 6	0.746 9	0.416 1
X_3	1.7×10^{-3}	1	0.001 7	0.282 5	0.611 5
X_1X_2	5.8×10^{-3}	1	0.005 8	0.951 5	0.361 8
X_1X_3	0.5×10^{-3}	1	0.000 5	0.075 5	0.791 4
X_2X_3	9.1×10^{-3}	1	0.009 1	1.49	0.261 6
X_1^2	0.245 7	1	0.245 7	40.16	0.000 4
X_2^2	0.388 1	1	0.388 1	63.43	<0.000 1
X_3^2	0.428 4	1	0.428 4	70.01	<0.000 1
残差	0.042 8	7	0.006 1	—	—
失拟度	0.011 3	3	0.003 8	0.476 5	0.715 6
纯误差	0.031 6	4	0.007 9	—	—
总差异	1.42	16	—	—	—

将 17 组试验值和预测值作图进行比较, 结果如图 6 所示, 再将此 17 组数据作为训练组得到的网络参数, 在响应面法的基础上输入新条件, 即乙醇体积分数为 70%~90% (步长 5%), 提取时间为 0.5~1.5 h (步长 0.2 h), 溶剂倍

量为 6~10 倍 (步长 1 倍), 结果见表 4。由此可知, BP 神经网络预测的最佳提取工艺为乙醇体积分数 80%, 提取时间 0.9 h, 溶剂倍量 9 倍。

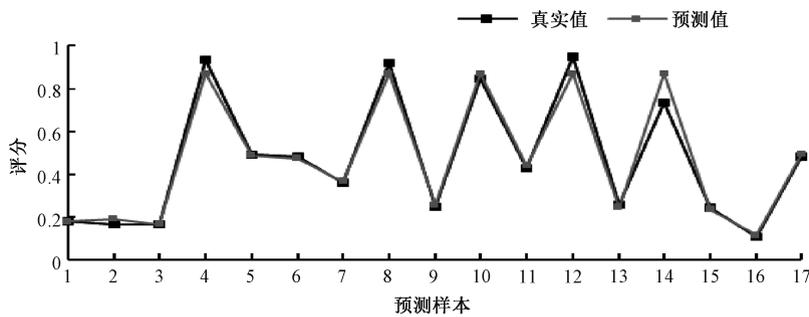


图6 真实值和预测值比较结果

表4 BP神经网络预测结果

试验号	乙醇体积分数/%	提取时间/h	溶剂倍量/倍	综合评分
1	70	0.5	6	0.219 2
2	70	0.7	6	0.377 6
3	70	0.9	6	0.471 3
4	70	1.1	6	0.493 5
5	70	1.3	6	0.497 2
6	70	1.5	6	0.497 3
...
67	80	0.5	7	0.698 4
68	80	0.7	7	0.814 0
69	80	0.9	7	0.815 7
70	80	1.1	7	0.640 0
71	80	1.3	7	0.355 8
72	80	1.5	7	0.075 1
...
133	90	0.5	8	0.250 1
134	90	0.7	8	0.192 4
135	90	0.9	8	0.182 9
136	90	1.1	8	0.242 4
137	90	1.3	8	0.350 6
138	90	1.5	8	0.393 2
...

2.7 验证试验 分别将2种分析方法得到的最佳提取工艺进行验证,根据熵权法计算综合评分,结果见表5。由此可

知,响应面试验的综合评分平均值大于BP反向神经网络的,故最终确定最优提取工艺为8倍量80%乙醇提取1h。

表5 验证试验结果 (n=3)

方法	芦荟大黄素/ (mg·g ⁻¹)	大黄素/ (mg·g ⁻¹)	丹参酮II A/ (mg·g ⁻¹)	干浸膏得率/%	综合评分	综合评分 平均值	RSD/%
响应面试验	4.135	3.942	6.401	47.72	0.9819	0.9695	2.79
	3.715	4.052	6.502	48.42	0.9671		
	3.770	3.931	6.453	47.92	0.9596		
BP反向神经网络	2.990	2.722	5.376	48.83	0.9393	0.9594	3.86
	3.081	2.932	5.929	49.50	0.9969		
	3.035	2.708	5.406	48.25	0.9421		

3 讨论

目前,中药复方制剂的提取工艺研究多以多个化学成分分为指标^[18],但确定这些成分的依据多为文献,其是否为有效活性成分并未得到充分的研究。故本实验采用网络药理学对益气通脉方中丹参、大黄治疗动脉粥样硬化的成分进行预测分析,发现可能是丹参酮II A、芦荟大黄素、大黄酸等有效成分发挥治疗作用,结合文献和2020年版《中国药典》丹参、大黄项下的指标性成分,最终确定以丹参酮II A、芦荟大黄素和大黄酸为本实验的指标性成分。

本实验采用Box-Behnken响应面法^[19-21]建立回归方程拟合因素和响应值之间的关系,根据回归方程,优选工艺参数。此方法具有准确度高、模型预测性高等优点。采用BP神经网络^[22-23]对响应面法中得到的17组数据进行处理,因其具有自主学习的能力,可通过17组数据不断进行训练以获取理想的实验参数组合,预测最佳醇提工艺。再通过熵权法信息熵理论对各指标进行客观赋权,来评价各指标的权重系数,进而优选出最佳醇提工艺,提高了实验的精确性和科学性^[24-25]。

根据上述2种建模方法的预测结果可知,Box-Behnken响应面法方法下的各指标综合评分的预测结果要优于BP神经网络法。根据2种建模方法下的最优预测结果可知响应面法更节省溶剂,其验证试验平均值也优于BP神经网络法,故益气通脉方中丹参、大黄最佳醇提工艺条件为8倍量80%乙醇提取1h,共3次,经试验验证该提取方法稳定可靠,将现代技术与传统中药领域有效结合,具有良好的参考价值,可为进一步的醇提工艺研究奠定基础。

参考文献:

[1] Zhu Y H, Xian X M, Wang Z Z, et al. Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation [J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.

[2] Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways [J]. *Physiol Rev*, 2006, 86(2): 515-581.

[3] 汤紫薇,谷依檬,薛梅.基于免疫炎症学说中医药防治动脉粥样硬化研究[J].中国中医基础医学杂志,2022,28

(7): 1192-1198.

[4] 宋鹏鹏.益气通脉方对缺血性中风恢复期(气虚血瘀痰阻型)的临床疗效分析及评价[D].郑州:河南中医药大学,2020.

[5] 郝俊海,吴敏,骆新兰,等.特发性扩张型心脏病患者冠状动脉粥样硬化的早期病理特征[J].广东医学,2020,41(12): 1219-1223.

[6] 蒲立立,徐伟,范润勇,等.基于熵权法结合Box-Behnken响应面法优化大黄牡丹颗粒提取工艺[J].中国现代中药,2023,25(2): 375-381.

[7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020.

[8] 周昊言,孙若岚,季千惠,等.基于网络药理学-分子对接解析川芎-赤芍药对干预脑缺血的作用机制[J].中国中药杂志,2021,46(12): 3007-3015.

[9] 胡钟姣,郑露露,许光亚,等.基于网络药理学和质量源于设计理念的栀子豉汤提取工艺研究[J].中草药,2022,53(7): 1973-1982.

[10] Pan L Y, Peng C, Wang L, et al. Network pharmacology and experimental validation-based approach to understand the effect and mechanism of Taohong Siwu Decoction against ischemic stroke[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 294: 115339.

[11] Liu M N, Luo G, Dong L, et al. Network pharmacology and *in vitro* experimental verification reveal the mechanism of the hirudin in suppressing myocardial hypertrophy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 914518.

[12] He S, Wang T Q, Shi C W, et al. Network pharmacology-based approach to understand the effect and mechanism of Danshen against anemia[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 282: 114615.

[13] Han J X, Hou J Y, Liu Y, et al. Using network pharmacology to explore the mechanism of *Panax notoginseng* in the treatment of myocardial fibrosis[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 8895950.

[14] 李素丽,曹岚岚,周泉,等.鹿茸方颗粒提取工艺的优化[J].中成药,2022,44(11): 3619-3622.

[15] 黄光强,郑飘雪,梁洁,等.Box-Behnken响应面法结合多指标综合评分法优化龙眼叶提取工艺[J].中国药房,2022,33(14): 1688-1693.

[16] 乱蕾,何红杰,冯晓莉,等.基于响应面法结合AHP-熵权

- 法及指纹图谱的黄芪纳滤浓缩浸膏真空干燥工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(06): 1375-1379.
- [17] 王唱唱, 左蓓磊, 彭新, 等. 基于熵权法结合层次分析法和反向传播神经网络优选大皂角油制工艺[J]. 中草药, 2022, 53(15): 4687-4697.
- [18] 雷欣荷, 陈昕, 孟江, 等. 熵权法结合星点设计-响应面法优化橘核的盐炙工艺[J]. 中国药房, 2022, 33(2): 165-171.
- [19] 李潮, 于欢, 温柔, 等. 基于AHP-CRITIC混合加权法和响应面法的盐车前子炮制工艺优选及其利尿作用考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(20): 124-131.
- [20] 林龙, 先蕊, 赵璐璐, 等. 基于响应面法结合总评归一法优化泽泻趁鲜切制加工工艺[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(10): 1755-1765.
- [21] 廖予菲, 王萍, 张瑞瑞, 等. 基于主成分分析和响应面法优化夏枯草活性成分超声提取工艺[J]. 化学与生物工程, 2023, 40(6): 44-50.
- [22] 黄莉, 邹纯才, 鄢海燕, 等. 基于指纹图谱的Box-Behnken响应面法结合BP神经网络多指标优化决明子总蒽醌提取工艺[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(7): 619-631.
- [23] 徐闪, 陈思邈, 陈冰, 等. 基于R语言的水蛭中抗凝活性物质的提取优化工艺研究[J]. 中药材, 2021, 44(10): 2396-2399.
- [24] 黄昱曦, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析-熵权法的气血和胶囊质量标志物研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11): 2710-2717.
- [25] 王晶晶, 程媛, 忻晓东, 等. Box-Behnken响应面法优化大黄泻浊颗粒提取工艺[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1886-1889.

黄芪桂枝五物汤复方颗粒成型工艺优化

刘杨^{1,2}, 顾晋亿¹, 沈小宽¹, 葛胜宇¹, 金莉莉², 关皎^{1*}, 朱鹤云^{1*}
(1. 吉林医药学院药学院, 吉林 吉林 132013; 2. 延边大学药学院, 吉林 延边 133002)

摘要: 目的 优化黄芪桂枝五物汤复方颗粒成型工艺。方法 以制软材难易程度、制粒难易程度、颗粒性状、颗粒成型率、颗粒溶化性为评价指标, 优化颗粒稀释剂及其配比; 以颗粒吸湿性、成型性、堆密度、休止角、溶化性为评价指标, 正交试验优化成型工艺。结果 最优制粒浸膏密度为 1.27 g/mL, 稀释剂为可溶性淀粉, 浸膏与可溶性淀粉的比例为 1:2.5; 润湿剂为 70% 乙醇, 用量为 20%。结论 该方法合理可行, 可为制备黄芪桂枝五物汤复方颗粒提供科学依据。

关键词: 黄芪桂枝五物汤复方颗粒; 成型工艺; 正交试验

中图分类号: R944

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)02-0569-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.035

黄芪桂枝五物汤是汉代名医张仲景所著《金匮要略》中治疗血痹症的经典方剂, 记载“血痹阴阳俱微, 寸口关上微, 尺中小紧, 外证身体不仁, 如风痹状, 黄芪桂枝五物汤主之”^[1], 由黄芪、桂枝、白芍、生姜和大枣共 5 味药材组成, 由桂枝汤的基础上去甘草加黄芪而成, 主用黄芪益气补卫, 得其桂枝, 固表而不留邪, 桂枝得黄芪, 散邪不伤正, 且通脉温阳之力大增, 该方具有温经益气、通痹和营的效果^[2-3], 现代研究表明其对糖尿病周围神经病

变、糖尿病血管功能障碍、脑梗死、冠心病、腰椎管狭窄症、硬皮病等均具有治疗作用^[4-13]。但该汤剂存在携带不便、不易储存、煎煮耗时等缺点, 因此本实验将其制备成颗粒剂, 使之便于携带、利于保存, 同时提高了患者服药的依从性^[14-15], 同时遵循古法提取的传统工艺, 将汤剂进一步浓缩为浸膏, 再以颗粒的溶化性、成型性为指标考察稀释剂种类与用量、润湿剂体积分数及用量, 并筛选最佳的黄芪桂枝五物汤复方颗粒剂制备工艺。

收稿日期: 2023-10-13

基金项目: 吉林省科技厅项目 (YDZJ202101ZYTS074, YDZJ202301ZYTS188); 吉林省人社厅项目 (2023QN35); 吉林省教育厅项目 (JKH20230546KJ); 吉林省大学生创新创业训练计划项目 (X202213706009)

作者简介: 刘杨 (1997—), 女, 硕士生, 从事中药复方颗粒制备工艺研究。Tel: (0432) 64561064, E-mail: 15124661299@163.com

* **通信作者:** 关皎 (1983—), 女, 博士, 副教授, 从事中药质量控制及其药动学研究。Tel: (0432) 64561064, E-mail: rainbowguan_jiao@163.com

朱鹤云 (1982—), 男, 博士, 教授, 从事中药药效物质基础研究。Tel: (0432) 64561064, E-mail: zhy19820903@126.com