

本文引文格式:郭美美,何碧钻,周贤强,等.基于熵权-TOPSIS 综合评价法结合 Box-Behnken 响应面法优选猫莲护肾颗粒成型工艺及其质量标准初步研究[J].右江民族医学院学报,2026,48(3):327-334.

【论著与临床报道】

基于熵权-TOPSIS 综合评价法结合 Box-Behnken 响应面法 优选猫莲护肾颗粒成型工艺及其质量标准初步研究

郭美美¹,何碧钻¹,周贤强²,温思满¹,张梅凤¹,向建丹¹,张琳佳¹,蒋伟哲¹,付书婕¹

(1. 广西医科大学,广西 南宁 530021;

2. 广西中科智研中医药研究有限公司,广西 南宁 530021)

摘要:目的 采用熵权-TOPSIS 综合评价法结合 Box-Behnken 响应面法优化猫莲护肾颗粒的最佳成型工艺,并构建其质量控制方法。**方法** 选取药辅比、乙醇体积分数和质量分数为考察因素,以成型率、吸湿率及流动性(休止角)为评价指标,采用熵权-TOPSIS 法计算综合评分,结合 Box-Behnken 响应面法确定最佳成型工艺。采用薄层色谱(thin-layer chromatography, TLC)法对猫须草、黄花倒水莲进行定性鉴别;采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法测定迷迭香酸含量。**结果** 筛选得到最佳成型工艺参数为药辅比 1:1、乙醇体积分数 76.5%、乙醇质量分数 26%,该条件下平均综合评分为 79.83 分。TLC 鉴别结果专属性强,斑点清晰且分离效果理想。迷迭香酸在 7.035~201 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度区间内,与峰面积呈现良好的线性关系($r=0.9995$),颗粒中迷迭香酸平均加样回收率为 99.24%。**结论** 基于熵权-TOPSIS 综合评价法结合 Box-Behnken 响应面法优选的成型工艺稳定可行,所建立的 TLC 和 HPLC 方法专属性强、重复性好,可为猫莲护肾颗粒的产业化生产与质量标准化提供可靠支持。

关键词:猫莲护肾颗粒;熵权-TOPSIS 法;Box-Behnken 响应面;成型工艺;质量标准

中图分类号:R284

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2026)03-0327-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.03.001

Preliminary study on optimization of molding technology and quality standard of Maolian Hushen Granules by entropy weight-TOPSIS comprehensive evaluation combined with Box-Behnken response surface methodology

GUO Meimei¹, HE Bizuan¹, ZHOU Xianqiang², WEN Siman¹, ZHANG Meifeng¹,
XIANG Jiandan¹, ZHANG Linjia¹, JIANG Weizhe¹, FU Shujie¹

(1. Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China; 2. Guangxi Zhongke Zhiyan
Traditional Chinese Medicine Research Co., Ltd., Nanning 530021, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To optimize the molding technology of Maolian Hushen Granules and establish its quality control method by using entropy weight-TOPSIS comprehensive evaluation method combined with Box-Behnken response surface methodology. **Methods** The drug-excipient ratio, ethanol volume fraction and ethanol mass fraction were selected as investigation factors. The molding rate, moisture absorption rate and fluidity (angle of repose) were taken as evaluation indices. The comprehensive score was calculated by entropy weight-TOPSIS method, and the optimal molding technology was determined using Box-Behnken response surface methodology. Thin-layer chromatography (TLC) was used for the qualitative identification of Clerodendranthus spicatus and Polygala fallax. High performance liquid chromatography (HPLC) was applied to deter-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82460806)

第一作者:郭美美,在读硕士研究生,研究方向:新药研究与开发,E-mail:3086505609@qq.com

通讯作者:蒋伟哲,教授,博士,硕士研究生导师,研究方向:新药研究与开发,E-mail:jiangweizhe6812@163.com

共同通讯作者:付书婕,副教授,研究方向:中药民族药制剂的研发,E-mail:fsj99331785@126.com

mine the content of rosmarinic acid. **Results** The optimal molding technological parameters were determined as follows: drug-excipient ratio of 1 : 1, ethanol volume fraction of 76.5%, and ethanol mass fraction of 26%. Under these conditions, the average comprehensive score was 79.83. The TLC identification exhibited strong specificity with clear spots and satisfactory separation effect. Rosmarinic acid showed good linearity between concentration and peak area within the concentration range of 7.035—201 $\mu\text{g/mL}$ ($r=0.9995$). The average spike recovery of rosmarinic acid in the granules was 99.24%. **Conclusion** The molding technology optimized by entropy weight-TOPSIS comprehensive evaluation combined with Box-Behnken response surface methodology is stable and feasible. The established TLC and HPLC methods showed high specificity and good repeatability, which can provide reliable support for industrial production and quality standardization of Maolian Hushen Granules.

Key words: Maolian Hushen Granules; entropy weight-TOPSIS method; Box-Behnken response surface; molding technology; quality standard

猫莲护肾方系南宁壮要方中医医院总结提炼的经验方,主要包括猫须草、黄花倒水莲两味药材,具有利水消肿以保护肾脏的作用,临床上可用于治疗慢性肾衰竭等慢性肾脏疾病。在中医理论中,慢性肾炎的临床表现可归属于“水肿”、“虚劳”、“腰痛”及“血尿”等范畴,脾肺肾虚为本,风寒湿热浊毒瘀血为标,属本虚标实、虚实夹杂之证^[1]。严重者可发展至慢性肾衰,又名“虚劳水气病”^[2],脾肾亏虚、淤血、湿热、浊毒^[3]为该病主要病因及病机。处方中含有猫须草和黄花倒水莲。猫须草又叫肾茶,苦,凉,归肾、膀胱经,具有清热利湿,通淋排石、利尿消肿的作用,为利水通淋专药,主攻下焦湿热^[4]。黄花倒水莲性甘、微苦,平,归肝、肾、脾经,具有补益肝肾,强壮筋骨、健脾化湿、益气养血的作用,为补益肝肾兼祛湿之品,补而不燥,利而不伤^[5]。两者配伍,构成“一清一补,利湿不伤正”的协同组合^[6],主要作用于下焦(肾、膀胱、肝),既祛除病理产物(水湿、结石),又修复脏腑功能(肾主水、肝主筋),符合中医“祛邪不伤正,扶正不留邪”原则^[7],协同增强利水消肿功效。为了克服传统汤剂煎煮繁琐、不易储存和携带不便等缺点,并提高患者的用药依从性,本研究拟将其该复方开发成猫莲护肾颗粒,运用熵权-TOPSIS法结合 Box-Behnken 响应面设计,优化猫莲护肾颗粒的成型工艺参数,对制剂的质量标准控制进行方法学研究,包括通过薄层色谱(thin-layer chromatography, TLC)对猫须草、黄花倒水莲进行定性鉴别,通过高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)对猫须草的活性成分迷迭香酸进行含量测定,建立其质量标准。猫须草在 2025 版《中国药典》及地方标准中均未收录含量测定方法,而现代研究表明,猫须草中主要含有黄酮类、酚酸类、萜类等多种化学成分^[8],其中迷迭香酸、熊果酸、咖啡酸、齐墩果酸等^[9],常作为指标性成分。酚类成分迷迭香酸有抑制和改善草酸钙型肾结石的作用^[10],还能抑制肾小球系膜细胞增殖和肾小球膨胀,起到抗肾炎的作用^[11],故选择迷

迭香酸作为猫莲护肾颗粒含量测定的指标性成分。本研究对猫莲护肾颗粒进行成型工艺优化并构建其质量控制方法,为其后续医疗机构制剂的转化提供助力。

1 仪器与材料

1.1 主要仪器 岛津 SPD-20A 高效液相色谱仪[岛津仪器(苏州)有限公司];CN-HZ6002 电子天平(昆山优科维特电子科技有限公司);FA305PRO 电子天平(上海析牛莱伯仪器有限公司);101-3B 电热鼓风干燥箱(杭州研和实验仪器公司);WFH-203B 三用紫外分析仪(上海仪昕科学仪器有限公司)。

1.2 主要实验试剂与材料 猫须草饮片购自四川国强中药饮片有限公司(批号:230301),黄花倒水莲饮片购自广西玉林利波中药材购销部(批号:241128)。经谢阳姣研究员(广西中医药大学)鉴定为唇形科植物猫须草 *Clerodendranthus spicatus* (Thunb.) C. Y. Wu (CS) 的干燥茎叶、远志科植物黄花倒水莲 *Polygala fallax* Hemsl. (PFH) 的干燥根。迷迭香酸(中国食品药品检定研究院,批号:111871-202408,供含量测定用);猫须草对照药材(中国食品药品检定研究院,批号:121326-201203,供薄层鉴别用);可溶性淀粉(西安天正药用辅料有限公司)。

2 成型工艺优化

2.1 颗粒剂的制备 依据处方量称取各饮片,加 12 倍水浸泡 1 h,水提 3 次(1 小时/次),合并滤液,减压浓缩、干燥、粉碎,过 80 目筛,得干膏粉备用。随后,将干膏粉与规定量辅料混合,以适量乙醇作为润湿剂,采用湿法制粒工艺,经 14 目筛制粒。所得湿颗粒于 70 $^{\circ}\text{C}$ 条件下干燥 30 min,最后经整粒处理,即得目标颗粒。

2.2 评价指标确定

2.2.1 成型率 取干燥后的颗粒称定总重量,再称量能通过一号筛但无法通过五号筛的颗粒重量,根据公式计算成型率。

2.2.2 吸湿率 将 2 g 样品置于相对湿度 75%(饱和

氯化钠溶液平衡)的干燥器中平衡 24 h,通过吸湿前后质量变化计算吸湿率。

2.2.3 休止角 通过串联漏斗使颗粒自然堆积形成圆锥,测量锥体高度与半径,计算休止角以表征流动性。

2.3 熵权-TOPSIS 法计算综合评分 熵权-TOPSIS 法旨在实现客观评价,其核心是结合熵权法(用于客观赋权)与 TOPSIS 法(用于排序),先由熵权法确定指标权重并加权,再由 TOPSIS 法计算相对贴近度,最终依据贴近度高低确定评价对象的优劣次序^[12-13]。

熵权法采用线性极差标准化方法消除干扰,设置 m 个评价对象, n 个评价指标,建立原始数据矩阵(X),设第 i 个样本的第 j 项指标值为 X_{ij} ($i = 1, 2, \dots, m; j = 1, 2, \dots, n$)。

$$X = [X_{ij}]_{m \times n} \tag{1}$$

对原始数据矩阵标准化处理,以消除量纲影响,获得标准化矩阵(Z),进一步构建归一化比重矩阵(P)。

$$Z_{ij} = \frac{X_{ij} - \min_{1 \leq i \leq m} X_{ij}}{\max_{1 \leq i \leq m} X_{ij} - \min_{1 \leq i \leq m} X_{ij}} \tag{2}$$

$$Z = [z_{ij}]_{m \times n} \tag{3}$$

$$p_{ij} = \frac{z_{ij}}{\sum_{i=1}^m z_{ij}} \tag{4}$$

$$P = [p_{ij}]_{m \times n} \tag{5}$$

根据熵的定义,计算第 j 个指标的信息熵(e_j)相应权重系数(W_j)。

$$e_j = -\frac{1}{\ln m} \sum_{i=1}^m p_{ij} \ln p_{ij} \tag{6}$$

$$W_j = (1 - e_j) / \sum_{j=1}^n (1 - e_j) \tag{7}$$

$$\sum_{j=1}^n W_j = 1 \tag{8}$$

TOPSIS 法通过构造加权规范矩阵(R),确定正理想解(R^+)和负理想解(R^-)。

$$R = W_j * Z_{ij} \tag{9}$$

$$R^+ = \max(R_{i1}, R_{i2}, \dots, R_{in}) \tag{10}$$

$$R^- = \min(R_{i1}, R_{i2}, \dots, R_{in}) \tag{11}$$

计算各个评价对象到正理想解和负理想解的欧氏空间距离(d_i^+ 和 d_i^-)。

$$d_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n (R_{ij} - R_j^+)^2} \tag{12}$$

$$d_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n (R_{ij} - R_j^-)^2} \tag{13}$$

最后计算各方案的综合评价值。综合评分=相对接近度 C_i 值 * 100。

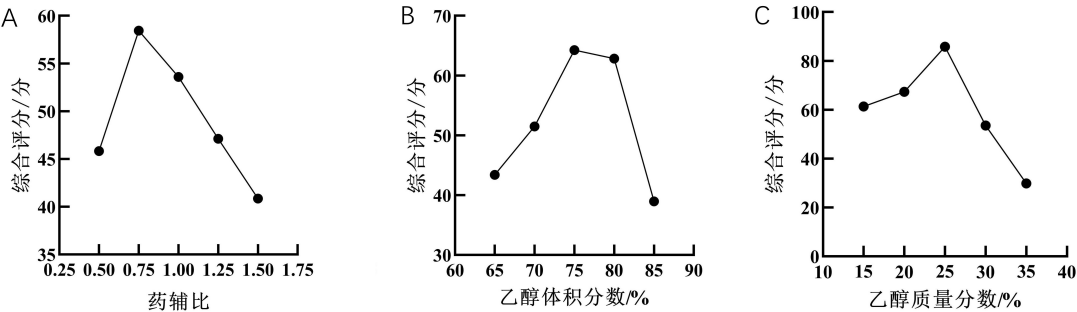
$$C_i = \frac{d_i^-}{d_i^+ + d_i^-} \tag{14}$$

2.4 单因素试验

2.4.1 药辅比 称取适量干膏粉,选取可溶性淀粉作为辅料,固定润湿剂为质量分数 20% 的 75% 乙醇,考察使用不同药辅比(1 : 0.5、1 : 0.75、1 : 1、1 : 1.25、1 : 1.5)进行制粒对于评分的影响,结果见图 1A。由此可知,药辅比位于 1 : 0.75~1 : 1.25 时,综合评分最优,因此选择此范围的药辅比进行响应面试验。

2.4.2 乙醇体积分数 称取适量干膏粉,选取可溶性淀粉作为辅料,固定药辅比为 1 : 1,乙醇质量分数为 20%,考察乙醇体积分数(65%、70%、75%、80%、85%)对制粒综合评分的影响。结果见图 1B。由此可知,乙醇体积分数位于 70%~80% 时,综合评分最优,因此选择此范围的乙醇体积分数进行响应面试验。

2.4.3 乙醇质量分数 称取适量干膏粉,选取可溶性淀粉作为辅料,固定药辅比为 1 : 1,乙醇体积分数为 75%,考察使用不同乙醇质量分数(15%、20%、25%、30%、35%)进行制粒对于评分的影响,结果见图 1C。由此可知,乙醇质量分数位于 15%~25% 时,综合评分最优,但乙醇质量分数为 15% 时软材较干,不易制粒,因此选择 20%~30% 的乙醇质量分数进行响应面试验。



注:A 为不同药辅比进行制粒的评分结果;B 为乙醇体积分数对制粒综合的评分结果;C 为不同乙醇质量分数进行制粒的评分结果。

图 1 各因素对综合评分的影响

2.5 Box-Behnken 响应面法 在单因素试验的基础上,以药辅比(A)、乙醇体积分数(B)、乙醇质量分数(C)作为影响因素,综合评分(Y)为评价指标,采用 Design-Expert 13 软件设计响应面法实验并分析结果,见表 1、表 2。得到二元多项式回归方程式: $Y=77.818-0.13375A+6.28625B+4.6625C-5.49AB+0.3975AC+6.1975BC-18.384A^2-13.659B^2-12.7415C^2$,如表 3 方差分析结果所示,该模型回归效果显著($P<0.001$)。方差分析结果表明,模型失拟项 P 值为 0.5346,于统计上不显著,未知因素对实验结果的影响较小,模型预测能力强,可扩展应用于后续分析;相关因素 $R^2=0.9741$,表明方程拟和程度较好,相关性好,且 R^2_{adj} 和 R^2_{pre} 差值 <0.2 ,表明该模型可充分说明工艺过程;差异系数(CV)=6.85%,说明实验的

可信度和精确度高。在本研究中,因素 B、C、 A^2 、 B^2 和 C^2 对结果的影响显著($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$)。3 个因素对综合评分的响应面图如图 2 所示,分析得出最佳的药辅比为 1:1、乙醇体积分数为 76.5%,乙醇质量分数为 26%的最佳配方,综合得分 79.35。由熵值法对 3 个评价指标客观赋权,结果见表 4。

表 1 Box-Behnken 响应面法因素水平

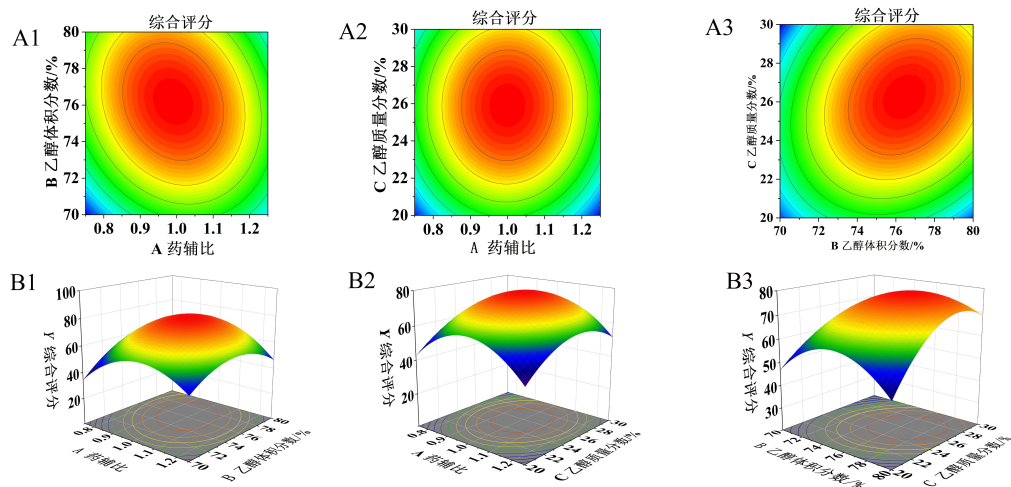
水平	A 药辅比	B 乙醇体 积分数/%	C 乙醇质 量分数/%
-1	1:0.75	70	20
0	1:1	75	25
1	1:1.25	80	30

表 2 Box-Behnken 响应面法设计及结果

实验号	药辅比	乙醇体 积分数/%	乙醇质 量分数/%	Y_1 成型率/%	Y_2 吸湿率/%	Y_3 休止角/°	Y 综 合评分/分
1	1:1	75	25	92.03	2.83	25.94	76.01
2	1:0.75	70	25	76.08	5.92	24.66	36.35
3	1:0.75	75	20	86.66	5.67	26.43	39.61
4	1:1.25	75	20	83.13	6.48	23.62	42.75
5	1:1	75	25	94.79	3.38	25.69	76.44
6	1:1	70	20	85.63	4.83	26.46	47.40
7	1:1	75	25	92.87	3.57	24.46	80.63
8	1:1	70	30	85.52	6.97	23.44	42.63
9	1:1.25	75	30	94.86	5.20	26.32	54.57
10	1:1	75	25	93.28	3.41	24.44	83.08
11	1:1	75	25	92.05	2.66	26.50	72.93
12	1:1	80	30	89.51	4.42	23.96	67.83
13	1:0.75	75	30	95.92	5.86	26.22	49.84
14	1:1.25	70	25	82.65	4.77	26.80	42.86
15	1:1	80	20	92.72	4.71	28.67	47.81
16	1:1.25	80	25	83.11	4.77	26.62	44.22
17	1:0.75	80	25	84.83	4.67	23.80	59.67

表 3 方差分析结果

来源	SS	f	MS	F	P
模型	3984.48	9	442.72	29.27	<0.001
A-A	0.14	1	0.14	0.01	0.925
B-B	316.14	1	316.14	20.90	0.003
C-C	173.91	1	173.91	11.50	0.012
AB	120.56	1	120.56	7.97	0.026
AC	0.63	1	0.63	0.04	0.844
BC	153.64	1	153.64	10.16	0.015
A^2	1423.04	1	1423.04	94.09	<0.001
B^2	785.55	1	785.55	51.94	<0.001
C^2	683.56	1	683.56	45.20	<0.001
残差	105.87	7	15.12	—	—
失拟项	41.21	3	13.74	0.85	0.535
纯误差	64.66	4	16.16	—	—
总误差	4090.34	16	—	—	—



注:1 为药辅比 vs 乙醇体积分数;2 为药辅比 vs 乙醇质量分数;3 为乙醇体积分数 vs 乙醇质量分数。

图 2 各因素交互作用的等高线图(A)和响应面图(B)

表 4 各评价指标权重		
评价指标	信息熵(e)	权重系数(W)
成型率	0.9569	0.2934
吸湿性	0.9395	0.4115
休止角	0.9566	0.2950

2.6 验证试验 按“2.5”部分拟定的最佳工艺条件平行制备 3 批样品,完成工艺验证。根据表 4 权重,计算综合评分,具体结果见表 5。数据显示,实际测得的平均综合评分为 79.83 分,与模型预测值 79.35 分相比,相对误差为 0.60%,该模型预测准确性好,且所建立的成型工艺重复性良好,具备实际生产的可行性与稳定性。

表 5 验证试验结果							
试验批号	成型率/%	吸湿率/%	休止角/°	实际综合评分/分	平均综合评分/分	预测综合评分/分	相对偏差/%
25011901	93.27	3.84	24.37	77.96	79.83	79.35	0.60
25011902	92.97	3.62	24.15	81.45			
25011903	92.53	3.41	24.82	80.09			

3 TLC 鉴别

3.1 猫须草鉴别

3.1.1 溶液制备 分别精密称取对照药材(猫须草对照药材粉末 1 g)、供试品(猫莲护肾颗粒粉末 4 g)、阴性对照(缺猫须草阴性颗粒粉末 4 g),各样品依次经以下步骤处理:加入 25 mL 甲醇,超声处理 30 min 后滤过^[14],即得相应溶液。精密称取适量迷迭香酸标准品,加入甲醇制成浓度为 50 μg/mL 的标准品溶液。

3.1.2 展开剂的筛选 分别以环己烷—乙酸乙酯—甲酸(6:5:1)、甲苯—乙酸乙酯—甲酸(4:2.5:1)、甲苯—乙酸乙酯—甲酸(5:4:0.1)为展开剂,于硅胶 G 板上展开,结果 Rf 值分别为 0.31、0.31、0.12,确定甲苯—乙酸乙酯—甲酸(4:2.5:1)体系的分离效果最为理想,蓝色荧光斑点清晰,阴性无干扰,无拖尾现象,见图 3A。

3.1.3 不同薄层板的考察 分别在硅胶 G 板、硅胶 H 板、硅胶 GF254 板、硅胶 HF254 板上,使用甲苯—

乙酸乙酯—甲酸(4:2.5:1)作为展开剂,结果 Rf 值分别为 0.39、0.48、0.17、0.47,其中,硅胶 H 板斑点轮廓清晰,Rf 值适中,见图 3B。

3.1.4 不同温度的考察 分别在 4℃、25℃、30℃、40℃ 的条件下,使用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(4:2.5:1)体系于硅胶 H 板上展开,结果 Rf 值分别为 0.47、0.39、0.36、0.32,表明在 4℃、25℃、30℃、40℃ 下,温度对猫须草 TLC 鉴别影响较小,见图 3C。

3.1.5 不同湿度的考察 分别在相对湿度为 18%、32%、58%、72% 条件下,使用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(4:2.5:1)为展开剂,在硅胶 H 板上对样品进行展开。结果 Rf 值分别为 0.34、0.39、0.36、0.34,表明在 18%、32%、58%、72% 下,湿度对猫须草 TLC 结果无明显影响,见图 3D。

3.1.6 重复性 配制 3 批次样品溶液,各溶液点样量为 6 μL,在温度 25℃、相对湿度 58% 下,使用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(4:2.5:1)为展开剂,于硅胶 H 板

上展开。于 365 nm 紫外光下,观察荧光斑点。结果 Rf 值均为 0.43,均显蓝色荧光斑点,阴性无干扰。结果表明,该方法重复性好,见图 3E。

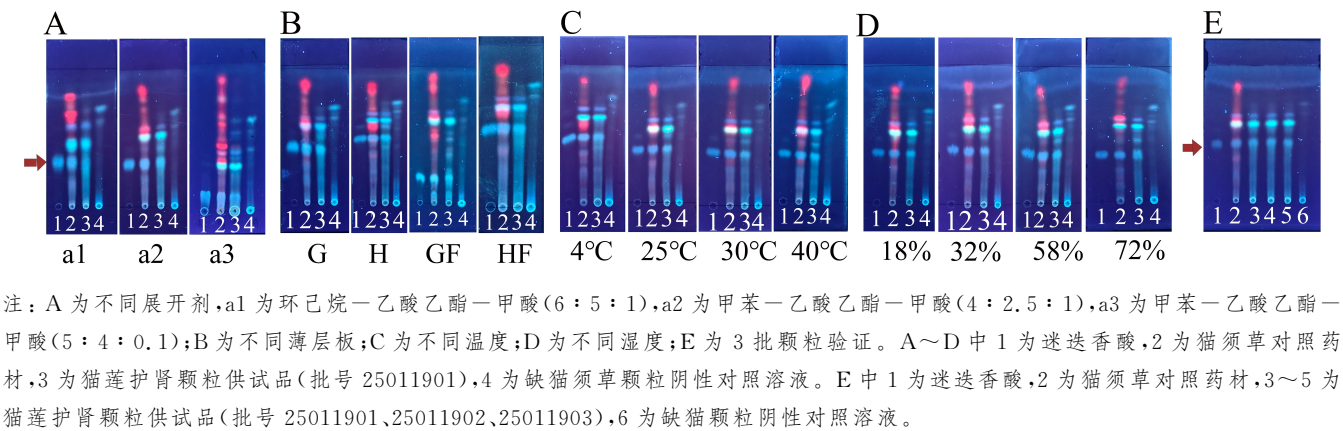


图 3 猫须草薄层图

3.2 黄花倒水莲鉴别

3.2.1 溶液制备 分别精密称取对照药材(黄花倒水莲药材粉末 1 g)、供试品(猫莲护肾颗粒粉末 4 g)、阴性对照(缺黄花倒水莲阴性颗粒粉末 4 g)。各样品依次经以下步骤处理:加入 10 mL 三氯甲烷超声 15 min,滤过并蒸干;残渣以 1 mL 水润湿后,加 10 mL 水饱和和正丁醇溶解,滤过,再次蒸干;最终残渣以 1 mL 甲醇溶解,分别制得相应溶液。

3.2.2 展开剂的筛选 在硅胶 G 板上,分别采用 3 种不同配比的甲苯—乙酸乙酯—甲酸体系(6 : 4 : 0.1、5 : 4 : 1、5 : 4 : 0.1)作为展开剂进行展开,并于 254 nm 紫外光下检视。结果 Rf 值依次为 0.63、0.64、0.67,当展开剂比例为 5 : 4 : 0.1 和 6 : 4 : 0.1 时,蓝绿色荧光斑点清晰,分离效果理想,不受阴性对照的干扰,见图 4A。

3.2.3 不同薄层板的考察 分别在硅胶 G 板、H 板、GF254 板、HF254 板上,使用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(5 : 4 : 0.1)体系来展开,G/H 板和 GF254/HF254 板分别在 254 nm 与 365 nm 紫外光灯下进行检视。结

果 Rf 值分别为 0.58、0.63、0.65、0.68,其中,硅胶 G 板和 H 板更为清晰,见图 4B。

3.2.4 不同温度的考察 分别在 4 °C、25 °C、30 °C、40 °C 的条件下,使用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(5 : 4 : 0.1)体系于硅胶 G 板上展开。结果 Rf 值分别为 0.38、0.59、0.66、0.62,表明在 4 °C、25 °C、30 °C、40 °C 下,温度越高,Rf 值越高,见图 4C。

3.2.5 不同湿度的考察 分别在相对湿度为 18%、32%、58%、72% 条件下,使用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(5 : 4 : 0.1)体系于硅胶 G 板上展开,结果 Rf 值分别为 0.64、0.67、0.72、0.68,表明在 18%、32%、58%、72% 下,湿度对黄花倒水莲鉴别影响不大,见图 4D。

3.2.6 重复性 配制 3 批次样品溶液,各溶液点样量为 14 μL,在温度 25 °C、相对湿度 58% 的条件下,使用甲苯—乙酸乙酯—甲酸(5 : 4 : 0.1)体系于硅胶 G 板上展开,254 nm 紫外光条件下观察。结果 Rf 值均为 0.67,均显蓝绿色荧光斑点,表明该方法具有重复性,见图 4E。

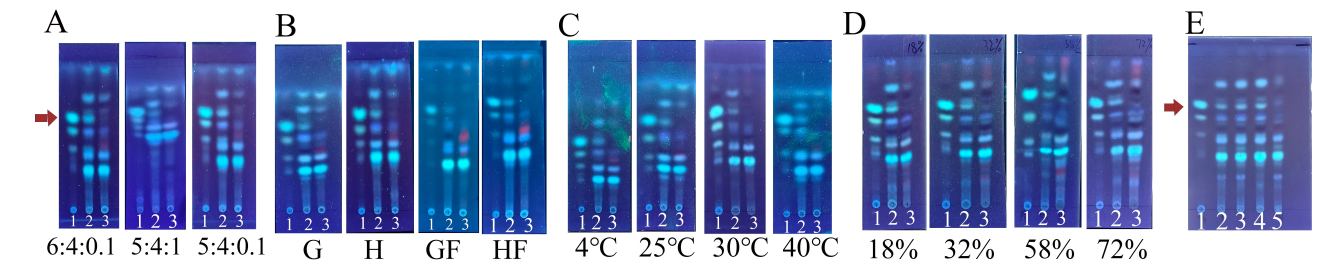


图 4 黄花倒水莲薄层图

3.3 迷迭香酸含量测定

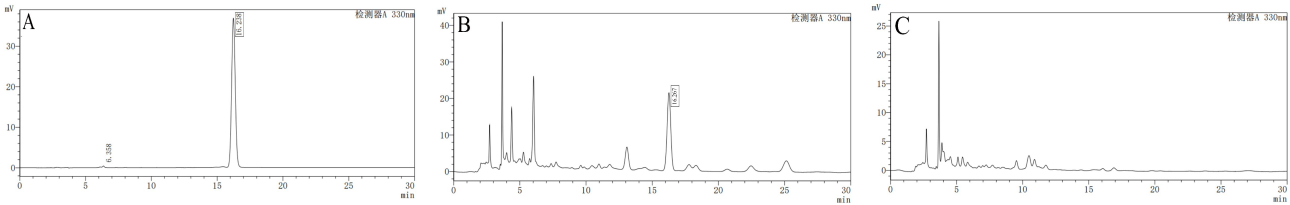
3.3.1 色谱条件 色谱条件^[15]见表 6。

表 6 迷迭香酸色谱条件参数

项目	参数/条件
色谱柱	Inertsil ODS-3(250 mm×4.6 mm,5 μm)
流动相	乙腈-0.1%磷酸溶液(23 : 77)
检测波长	330 nm
流速	1 mL/min
柱温	35 ℃
进样量	10 μL

3.3.2 溶液的制备 迷迭香酸对照品溶液:精密称取迷迭香酸标准品适量,以 50% 甲醇为溶剂,配制成浓度为 1 005 μg/mL 的对照品储备液,再稀释至适当浓度,作为对照品溶液。供试品溶液:称取 0.5 g 猫莲护肾颗粒细粉(批号:24122901),加 50% 甲醇 25 mL,超声 30 min,滤过,即得。同时,将缺猫须草的阴性颗粒磨成粉末,同法操作,即得阴性对照溶液。

3.3.3 专属性试验 取“3.3.2 项”下溶液,按“3.3.1 项”下色谱条件测定,结果显示供试品中迷迭香酸色谱峰保留时间为 16.2 min,分离度>1.5 且阴性无干扰,方法专属性好,见图 5。



注:A 为迷迭香酸;B 为供试品颗粒溶液;C 为阴性颗粒对照溶液。

图 5 迷迭香酸含量测定 HPLC 色谱图

3.3.4 线性关系考察 配制浓度分别为 201 μg/mL、100.5 μg/mL、50.25 μg/mL、25.125 μg/mL、13.065 μg/mL、7.035 μg/mL 的迷迭香酸对照品溶液,按“3.3.1 项”下色谱条件进行测定。横坐标(X)为浓度,纵坐标(Y)为峰面积,进行线性回归,得方程为 $Y=30674X-105478(r=0.9995)$,结果可知在 7.035~201 μg/mL 范围内,迷迭香酸浓度与峰面积线性关系良好。

3.3.5 精密度试验 将同一份迷迭香酸对照品溶液在“3.3.1 项”下色谱条件注入液相色谱仪,连续测定 6 次,结果表明,RSD 为 0.50%,仪器精密度良好。

3.3.6 重复性试验 取同一批颗粒剂 6 份,每份 0.5

g,精密称定,按“3.3.2 项”下方法制备供试品溶液,在“3.3.1 项”下色谱条件下进样测定。结果表明,迷迭香酸含量 RSD 为 0.91%,方法重复性较好。

3.3.7 稳定性试验 按“3.3.2 项”下的方法配置供试品溶液,于 0 h、2 h、4 h、8 h、10 h、12 h、24 h 时间点,依照“3.3.1 项”下的色谱条件进样测定。结果表明,RSD 为 0.26%,溶液在 24 h 内稳定性良好。

3.3.8 加样回收率试验 取 6 份已知迷迭香酸含量的猫莲护肾颗粒粉末,每份 0.25 g,定量加入迷迭香酸对照品溶液,按“3.3.2 项”方法制备样品,按“3.3.1 项”条件测定峰面积,计算加样回收率。结果见表 7,样品中迷迭香酸回收率良好,符合方法学要求。

表 7 迷迭香酸加样回收试验结果

序号	颗粒量/g	迷迭香酸 含量/mg	加入迷迭香酸 对照品量/mg	测得 量/mg	回收 率/%	平均 回收率/%	RSD/%
1	0.2506	0.2077	0.2010	0.4050	99.09	99.24	1.19
2	0.2507	0.2078	0.2010	0.4076	99.69		
3	0.2507	0.2078	0.2010	0.4073	99.62		
4	0.2508	0.2079	0.2010	0.4117	100.69		
5	0.2510	0.2081	0.2010	0.3972	97.10		
6	0.2500	0.2073	0.2010	0.4053	99.27		

3.3.9 制剂含量测定结果 取 3 批次猫莲护肾颗粒(批号为 25011901、25011902、25011903),依照“3.3.2 项”下的方法制备样品溶液,按照“3.3.1 项”下色谱条

件下进样测定,计算含量结果见表 8。每 0.5 g 样品中迷迭香酸含量均值为 2.58 mg/g,RSD 为 0.80%,可知均符合 2025 年《中国药典》标准。

表 8 迷迭香酸含量测定结果

批号	取样 量/g	含量/ (mg·g ⁻¹)	平均含量/ (mg·g ⁻¹)	RSD/%
25011901	0.5034	2.60	2.58	0.80
25011902	0.5026	2.56		
25011903	0.5047	2.57		

4 讨论

本研究优化了猫莲护肾颗粒的成型工艺。在前期研究已对辅料种类进行筛选,以甘露醇作为辅料时,软材潮湿不成形,以乳糖作为辅料时软材结块发硬,难以制粒;以糊精、可溶性淀粉、玉米淀粉作为辅料时,可溶性淀粉和玉米淀粉成型率较高,且可溶性淀粉溶化性更佳,吸湿性较低,最终确定以可溶性淀粉作为辅料探究最佳成型工艺。在考察过程中,药辅比、乙醇体积分数、乙醇质量分数对颗粒的成型率有较大影响,遂对此进行单因素考察,并在此基础上,采用熵权-TOPSIS 法结合 Box-Behnken 响应面法优化猫莲护肾颗粒的最佳成型工艺并进行验证,所得颗粒外观均匀、硬度适中、综合评分较高。

本研究进行了猫莲护肾颗粒的质量标准初步研究。建立了猫须草和黄花倒水莲的 TLC 鉴别方法及迷迭香酸含量测定方法,以对猫莲护肾颗粒进行质量控制。TLC 鉴别分别考察了不同展开剂、不同薄层板、不同温度、不同湿度对于鉴定方法的影响,确保方法稳定可行,易于重复。由于中国食品药品检定研究院目前没有黄花倒水莲对照药材,所以选择实验室内现有黄花倒水莲药材进行对照。当前关于黄花倒水莲 TLC 的文献极少,本研究对此方面进行了一些补充。前期实验对黄花倒水莲中 Reinoside C^[16]、远志皂苷元^[17]、细叶远志皂苷^[18]、芦丁^[18] 进行含量控制时发现,溶液配制方法步骤繁琐、误差大,依赖特殊检测器,重现性低,人员操作影响显著,且对低含量样品分析能力有限,难以适配大规模生产的质量控制要求,所以仅以猫须草中迷迭香酸作为含量测定指标,方法简单,重现性好,结果可靠。

本研究确定了猫莲护肾颗粒的成型工艺,并进行了工艺验证,结果表明该工艺具有较好的稳定性和可重复性。同时,研究构建了猫莲护肾颗粒的质量评价方法:TLC 专属性强,色谱斑点分离效果理想,易于鉴别;HPLC 方法简单,分析结果可靠,实验结果易于重现,为该制剂的工业化生产提供科学依据。

参考文献:

[1] 陈程,张宽才. 肾炎病因病机的相关研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(36):187-189.

[2] 卞蓉,郭玲,王圣治,郭恩绵治疗虚劳水气病常用药对举隅[J]. 中医药导报,2019,25(21):109-110,119.

[3] 高旋,李唯尊,邓德强. 慢性肾衰竭的中医治疗进展[J]. 新疆中医药,2023,41(3):112-115.

[4] 洪霖,邹小燕,张禧燕,等. 肾茶及其活性提取物治疗肾脏相关疾病现代研究进展[J]. 中草药,2022,53(24):7970-7979.

[5] 赖云霞,刘青,刘燕. 赣南野生黄花倒水莲抗炎作用及其作用机制的初步研究[J]. 临床合理用药,2024,17(22):21-25.

[6] 王超,余葱葱,徐黎青,等. 基于虚实同观、一清一补法运用舒肝解郁胶囊治疗郁证的中医理论探究[J]. 四川中医,2023,41(6):53-55.

[7] 覃骊兰,马淑然. 润燥药性理论探析[J]. 吉林中医药,2011,31(12):1233-1234.

[8] 张永怡,吴家超,李水萍,等. 民族药肾茶的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中医学报,2021,49(1):112-120.

[9] 顾永哲. 肾茶化学成分及质量标准初步研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2023.

[10] 黄幼霞,黄荣桂,郑兴中. 迷迭香酸对大鼠肾草酸钙结石形成的影响[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(14):1196-1199.

[11] 李珂. 迷迭香酸生物学作用研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(9):1032-1036.

[12] 任泳帆,荆子安,王吉康. 基于熵权法与 TOPSIS 的金融科技企业创新能力综合评价模型研究[J]. 商展经济,2025(21):182-186.

[13] 毕美月. 基于熵权 TOPSIS 法的比亚迪集团财务风险评价与控制研究[D]. 石家庄:河北地质大学,2022.

[14] 林青华,张永怡,周慧,等. 肾茶饮片的质量标准研究[J]. 中国民族民间医药,2022,31(14):57-60.

[15] 梁永娟,覃小燕,陈清,等. 肾茶饮片标准汤剂的质量标准研究[J]. 食品与药品,2024,26(4):295-300.

[16] 农璐蔚,陈松. 黄花倒水莲研究进展[J]. 亚太传统医药,2022,18(7):227-231.

[17] 林敬开,闫小平,官仕杰,等. 远志不同炮制品皂苷类成分含量的比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(11):89-91.

[18] 陆梅元,廖国富,雷虹,等. 黄花倒水莲 3 种成分含量测定及抗炎、调血脂作用研究[J]. 药物评价研究,2024,47(1):79-86.

收稿日期:2026-03-17;修回日期:2026-03-25

(本文编辑 覃黎黎)