

引用:李跃辉,彭艳梅,王志琪,王银,张莲,彭俊,李鹏辉,吴劲松. 基于 QbD 理念的肺复方颗粒醇提工艺研究[J]. 湖南中医杂志,2021,37(1):155-159.

## 基于 QbD 理念的肺复方颗粒醇提工艺研究

李跃辉<sup>1</sup>, 彭艳梅<sup>1</sup>, 王志琪<sup>2</sup>, 王 银<sup>1</sup>, 张 莲<sup>1</sup>, 彭 俊<sup>1</sup>, 李鹏辉<sup>1</sup>, 吴劲松<sup>1</sup>

(1. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙, 410006;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

**[摘要]** 目的: 基于质量源于设计(QbD)理念对肺复方颗粒醇提工艺进行研究与优化。方法: 以固体物质提取量、重楼总皂苷提取量为关键质量属性(CQAs), 采用单因素和正交试验筛选潜在关键工艺参数(CPPs), 通过 Box-Behnken 设计建立模型, 考察关键工艺参数与关键质量属性之间的交叉作用, 并建立肺复方颗粒醇提工艺的设计空间及空间优化。结果: 方差分析结果显示所建模型具有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 各因素与响应值之间可用所建模型进行函数化。通过设计空间优化得到肺复方颗粒最佳醇提工艺为: 提取 2 次, 提取时间为 2 h/次, 加 75% 乙醇 6~6.8 倍。结论: 基于 QbD 理念研究和开发的肺复方颗粒醇提工艺稳定、可靠, 为其制剂的工艺开发及质量控制提供了参考。

**[关键词]** 质量源于设计; 肺复方; Box-Behnken 设计; 醇提工艺

**[中图分类号]** R285.4 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2021.01.054

### Alcohol extraction process for Feifufang granules based on the quality-by-design concept

LI Yuehui<sup>1</sup>, PENG Yanmei<sup>1</sup>, WANG Zhiqi<sup>2</sup>, WANG Yin<sup>1</sup>, ZHANG Lian<sup>1</sup>, PENG Jun<sup>1</sup>, LI Penghui<sup>1</sup>, WU Jinsong<sup>1</sup>

(1. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

**[Abstract]** Objective: To investigate and optimize the alcohol extraction process for Feifufang granules based on the quality-by-design (QbD) concept. Methods: With the extraction yields of solid substance and Rhizoma Paridis total saponins as critical quality attributes (CQAs), single-factor and orthogonal tests were used to screen out critical process parameters (CPPs), and a model was established based on Box-Behnken design to investigate the interaction between CPPs and CQAs and establish the design space and space optimization of the alcohol extraction process for Feifufang granules. Results: The analysis of variance showed that the model established had statistical significance ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and the relationship between each factor and response value could be functionalized by the model established. Design space optimization showed that the optimal alcohol extraction process for Feifufang granules was extraction twice, an extraction time of 2 hours each time, and 6 - 6.8 times of 75% alcohol. Conclusion: The alcohol extraction process for Feifufang granules developed based on the QbD concept is stable and reliable and provides a reference for the process development and quality control of this preparation.

**[Keywords]** quality-by-design; Feifufang; Box-Behnken design; alcohol extraction process

复方中药因成分复杂且成分间相互交叉作用, 难以阐明有效物质及多靶点等因素, 在使用传统“经验控制质量”时存在主观难度。质量源于设计(QbD)理念是通过试验设计确定生产工艺的关键质量属性(CQAs)与关键工艺参数(CPPs)间的关系模型, 建立能够确保产品质量的生产过程输入及其过程参数的范围, 从而实现产品品质与稳定的可控性<sup>[1-3]</sup>。肺复方系湖南省中医药研究院附属医院协定方,

由重楼、党参等 12 味中药组成, 具有益气养阴、化痰解毒、化痰散结之功效。重楼为方中君药, 重楼皂苷为其主要药效成分, 故拟对其采用乙醇提取。本研究基于 QbD 理念采用单因素结合正交试验筛选肺复方颗粒中重楼醇提工艺的关键参数, 再利用 Box-Behnken 设计优选其提取工艺并建立其工艺的设计空间, 以期对肺复方颗粒醇提工艺提供实验依据。

**基金项目:** 湖南省中医药管理局重点项目(201921); 湖南省自然科学基金科药联合项目(2020JJ9013)

**第一作者:** 李跃辉, 女, 研究员, 研究方向: 中药制剂、保健食品的研发与分析

**通讯作者:** 吴劲松, 男, 副主任药师, 研究方向: 中药制剂研究, E-mail: 1878125079@qq.com

1 仪器与试药

高效液相色谱仪(Agilent 1260,美国 Agilent 公司);Hypersil ODS 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm,广州艾欣科学仪器有限公司);YPB500 型电子天平(上海光正医疗仪器有限公司);98-I-B 型电子调温电热套、101-2AB 型电热鼓风干燥箱、DK-98-II 电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司);SQP 型电子天平(精确到 0.0001 g,北京赛多利斯科学仪器有限公司)。重楼等药材购于湖南省自然堂饮片有限公司,经鉴定均符合 2015 年版《中国药典》一部相关药材项下的规定;乙腈(一级色谱纯 Honeywell Burdick & Jackson);重楼皂苷 I(批号:111590-201604,纯度 92.1%)、重楼皂苷 II(批号:111591-201604,纯度 93.4%)、重楼皂苷 VI(批号:111592-201604,纯度 95.1%)、重楼皂苷 VII(批号:111592-201604,纯度 92.5%)对照品均由中国食品药品检定研究院提供;水为重蒸馏水;其他试剂均为分析纯。

2 方 法

2.1 供试品溶液的制备 按日用处方量称取重楼药材,加 75%乙醇回流提取,滤过,滤液合并,浓缩后加 75%乙醇定容至 900 ml,备用于固体物质提取量及重楼总皂苷提取量的测定。

2.2 固体物质提取量的测定 精密吸取上述定容液各 10 ml,置于已恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后置于 105℃干燥箱中干燥 3 h,取出,置于干燥器中冷却 30 min,立即精密称重,计算固体物质提取量(g/g)<sup>[4]</sup>。

2.3 重楼总皂苷提取量的测定

2.3.1 色谱条件 以十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂;以乙腈为流动相 A,以水为流动相 B,按表 1 规定进行梯度洗脱;检测波长为 203nm,进样量:10 μl<sup>[5-6]</sup>。

表 1 梯度洗脱表

| 时间(min) | 流动相 A(%) | 流动相 B(%) |
|---------|----------|----------|
| 0~40    | 30~60    | 70~40    |
| 40~50   | 60~30    | 40~70    |

2.3.2 对照品溶液的制备 分别称取重楼皂苷 I、II、VI、VII对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 ml 各含 0.4 mg 的混合溶液,即得。

2.3.3 供试品溶液的制备 取浓缩液 10 ml,水浴蒸干后,加甲醇 40 ml 溶解后加热回流 1 h,放冷,过滤,取滤液蒸干,加热水 40 ml 使溶解,再用水饱和的正丁醇振摇提取 4 次,每次 40 ml,合并正丁醇液,用氨试液充分洗涤 2 次,每次 40 ml,弃去氨试液,正丁醇液蒸干,残渣加水 10 ml 使溶解,放冷,通过 D101 大孔吸附树脂(内径为 1.5 cm,柱高 12 cm),以水 50 ml 洗脱,弃去水液,再用 40%乙醇 30 ml 洗脱,弃去洗脱液,再用 70%乙醇 80 ml 洗脱,收集洗脱液,蒸干,残渣加甲醇溶解并定容至 5 ml,过滤,即得<sup>[7]</sup>。

3 结 果

3.1 关键质量属性(CQAs)及关键工艺参数(CPPs)水平的初步筛选 综合肺复方颗粒方解及其临床药理活性成分的

研究,将固体物质提取量、重楼总皂苷提取量作为肺复方颗粒醇提工艺的 CQAs<sup>[8-10]</sup>。以工艺可控性较强的溶剂量(A),提取次数(B)和提取时间(C)作为肺复方颗粒醇提工艺的 CPPs,以 2 种 CQAs 为评价指标,通过单因素试验筛选 CPPs 的参数水平。取 10 倍日用处方量的重楼,粉碎成最粗粉,加 75%乙醇浸泡 0.5 h,提取时间为 2 h,溶剂量为 8 倍,考察提取次数为 1、2、3、4 次对 2 种 CQAs 的影响;在浸泡 0.5 h、溶剂量为 8 倍、提取次数为 2 次的条件下,考察提取时间为 1、1.5、2、2.5、3 h 对 2 种 CQAs 的影响;在浸泡 0.5 h、提取时间为 2 h、提取次数为 2 次的条件下,考察溶剂量为 6、7、8、9、10 倍对 2 种 CQAs 的影响。结果见图 1,综合考虑对 2 种 CQAs 的影响,初步确定提取次数为 1~3 次、提取时间为 1.5~2.5 h、溶剂量为 6~8 倍。

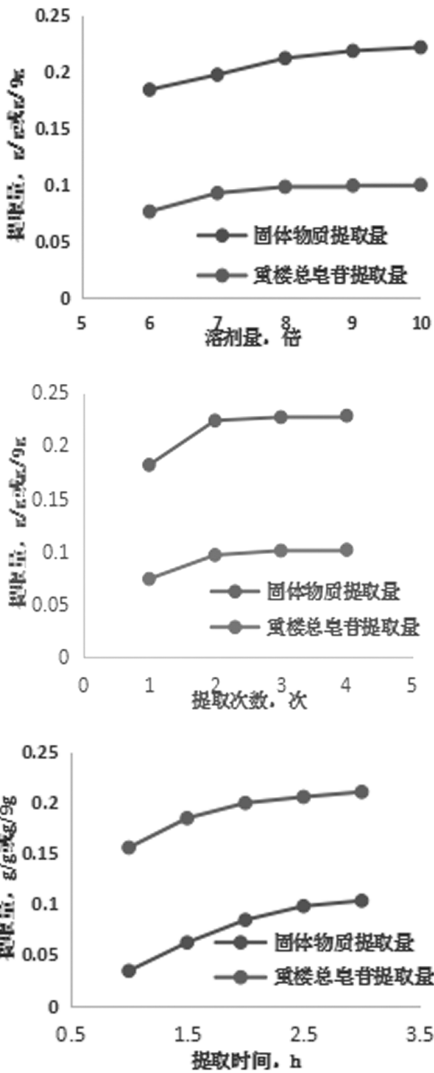


图 1 单因素试验考察结果

3.2 关键质量属性的筛选 为确定肺复方颗粒醇提工艺的 CQAs,采用正交试验设计<sup>[11-12]</sup>,对 2 种 CQAs 进行了测定,结果见表 2。对正交试验数据进行方差分析,结果见表 3、4,结果提示提取次数对浸膏得率具有显著影响

( $P<0.05$ );加水量与提取次数对重楼总皂苷提取量具有显著影响( $P<0.05$ );其他 CPPs 与 CQAs 间并未见显著关联。

表 2 正交试验设计表

| 试验号   | 溶剂量<br>(倍) | 提取时间<br>(h) | 提取次数<br>(次) | 固体物质提取<br>量(g/g) | 重楼总皂苷提取<br>量(g/9 g) |
|-------|------------|-------------|-------------|------------------|---------------------|
| 1     | 6          | 1.5         | 1           | 0.1208           | 0.0401              |
| 2     | 6          | 2           | 2           | 0.1836           | 0.0763              |
| 3     | 6          | 2.5         | 3           | 0.2059           | 0.0931              |
| 4     | 7          | 1.5         | 2           | 0.1538           | 0.0794              |
| 5     | 7          | 2           | 3           | 0.2217           | 0.1213              |
| 6     | 7          | 2.5         | 1           | 0.1429           | 0.0722              |
| 7     | 8          | 1.5         | 3           | 0.2065           | 0.1008              |
| 8     | 8          | 2           | 1           | 0.1815           | 0.0736              |
| 9     | 8          | 2.5         | 2           | 0.2258           | 0.0981              |
| 固体物质重 | I j        | 0.51        | 0.48        | 0.45             | 0.57                |
|       | II j       | 0.52        | 0.59        | 0.56             | 0.53                |
|       | III j      | 0.61        | 0.57        | 0.63             | 0.54                |
|       | R          | 0.1035      | 0.1057      | 0.1889           | 0.0353              |
| 楼总皂苷  | I j        | 0.21        | 0.22        | 0.19             | 0.26                |
|       | II j       | 0.27        | 0.27        | 0.25             | 0.25                |
|       | III j      | 0.27        | 0.26        | 0.32             | 0.25                |
|       | R          | 0.0634      | 0.0431      | 0.1293           | 0.0102              |

表 3 固体物质提取量方差分析表

| 方差来源 | 离差平均和  | 自由度 | 均方     | F 值   | P 值   |
|------|--------|-----|--------|-------|-------|
| A    | 0.0022 | 2   | 0.0011 | 9.71  | >0.05 |
| B    | 0.0022 | 2   | 0.0011 | 9.80  | >0.05 |
| C    | 0.0061 | 2   | 0.0030 | 26.68 | <0.05 |
| D    | 0.0002 | 2   | 0.0001 |       |       |

表 4 重楼总皂苷提取量方差分析表

| 方差来源 | 离差平均和  | 自由度 | 均方     | F 值   | P 值   |
|------|--------|-----|--------|-------|-------|
| A    | 0.0009 | 2   | 0.0005 | 27.19 | <0.05 |
| B    | 0.0005 | 2   | 0.0003 | 15.35 | >0.05 |
| C    | 0.0028 | 2   | 0.0014 | 85.42 | <0.05 |
| D    | 0.0000 | 2   | 0.0000 |       |       |

3.3 关键质量属性的确定及关系模型的建立 为进一步确定肺复方颗粒醇提工艺的 CQAs,利用软件 Design-Expert 8.0.6 设计 3 因素 3 水平的 17 次试验(中心点重复 5 次试验),Box-Behnken 试验设计安排及结果见表 5,方差分析见表 6。由表 6 可知,固体物质提取量的一项式和二项式回归总模型具有显著性意义( $P<0.05$ ),且同时失拟值不显著,但一次项模型的  $R^2$  为 0.3996,二次项模型  $R^2$  为 0.9258,因此选择二次项模型;重楼总皂苷提取量的一次项回归模型方差不显著,而二项式回归总模型方差显著( $P<0.01$ ),失拟值不显著,表明所建二次项模型有统计学意义,故各因素与响应值之间的关系可以用此模型函数化。采用二项式回归和一项式回归模型对 2 个 CQAs(固

体物质提取量、重楼总皂苷提取量)及对应的 CPPs(加水量、提取次数、提取时间)分别进行拟合,回归方程如下:固体物质提取量 =  $0.20 + 0.004288A + 0.007763B + 0.031C + 0.002875AB + 0.0019AC - 0.0077BC + 0.011A^2 + 0.007452B^2 - 0.039C^2$ ;重楼总皂苷提取量 =  $0.098 - 0.0058A - 0.0046B + 0.016C - 0.00195AB - 0.00965AC + 0.00165BC + 0.00522A^2 - 0.022B^2 - 0.013C^2$ ;采用回归类型对其结果进行方差分析,固体物质提取量和重楼总皂苷提取量的二项式回归总模型方差显著( $P<0.01$ ),失拟值不显著,表明所建模型有统计学意义。模型的信噪比  $S/N>4$ ,表明模型预测精密度良好,可开发过程设计空间。固体物质提取量和重楼总皂苷提取量二方程的拟合相关系数  $R^2$  分别是 0.9258、0.9081,  $R_{adj}^2$  分别为 0.8304、0.7900,表明该回归模型具有较好的拟合度。

表 5 Box-Behnken 试验设计表

| Run | A  | B  | C  | 溶剂量<br>(倍) | 提取时间<br>(h) | 提取次数<br>(次) | 固体物质<br>提取量(g/g) | 重楼总皂苷<br>提取量(g/9 g) |
|-----|----|----|----|------------|-------------|-------------|------------------|---------------------|
| 1   | 0  | 0  | 0  | 7          | 2.00        | 2.00        | 0.2078           | 0.1090              |
| 2   | 1  | -1 | 0  | 8          | 1.50        | 2.00        | 0.2112           | 0.0791              |
| 3   | 1  | 1  | 0  | 8          | 2.50        | 2.00        | 0.2319           | 0.0674              |
| 4   | 0  | 0  | 0  | 7          | 2.00        | 2.00        | 0.1888           | 0.0859              |
| 5   | 1  | 0  | -1 | 8          | 2.00        | 1.00        | 0.1414           | 0.0776              |
| 6   | -1 | 1  | 0  | 6          | 2.50        | 2.00        | 0.2092           | 0.0868              |
| 7   | -1 | 0  | 1  | 6          | 2.00        | 3.00        | 0.1873           | 0.1225              |
| 8   | 0  | -1 | 1  | 7          | 1.50        | 3.00        | 0.2017           | 0.0801              |
| 9   | 0  | -1 | -1 | 7          | 1.50        | 1.00        | 0.1086           | 0.0561              |
| 10  | 0  | 1  | -1 | 7          | 2.50        | 1.00        | 0.1401           | 0.0422              |
| 11  | 0  | 0  | 0  | 7          | 2.00        | 2.00        | 0.2037           | 0.1012              |
| 12  | 0  | 1  | 1  | 7          | 2.50        | 3.00        | 0.2024           | 0.0728              |
| 13  | 1  | 0  | 1  | 8          | 2.00        | 3.00        | 0.1913           | 0.0955              |
| 14  | 0  | 0  | 0  | 7          | 2.00        | 2.00        | 0.1756           | 0.0888              |
| 15  | -1 | 0  | -1 | 6          | 2.00        | 1.00        | 0.1450           | 0.0660              |
| 16  | -1 | -1 | 0  | 6          | 1.50        | 2.00        | 0.2000           | 0.0907              |
| 17  | 0  | 0  | 0  | 7          | 2.00        | 2.00        | 0.1997           | 0.1059              |

表 6 Box-Behnken 设计方差分析

| 模型类型           | 固体物质提取量 |        | 重楼总皂苷提取量 |        |
|----------------|---------|--------|----------|--------|
|                | 一项式回归   | 二项式回归  | 一项式回归    | 二项式回归  |
| 总模型            | 0.0279  | 0.0040 | 0.0821   | 0.0042 |
| A              | 0.9496  | 0.4059 | 0.7705   | 0.0967 |
| B              | 0.0035  | 0.1534 | 0.0026   | 0.1702 |
| C              | 0.3996  | 0.0004 | 0.8499   | 0.0011 |
| AB             | -       | 0.6876 | -        | 0.6631 |
| AC             | -       | 0.7897 | -        | 0.0582 |
| BC             | -       | 0.2985 | -        | 0.7062 |
| A <sup>2</sup> | -       | 0.1601 | -        | 0.2506 |
| B <sup>2</sup> | -       | 0.3016 | -        | 0.0010 |
| C <sup>2</sup> | -       | 0.0006 | -        | 0.0169 |
| 失拟值            | 0.3996  | 0.3996 | 0.1132   | 0.8499 |

3.4 基于设计空间对肺复方颗粒工艺的确定及验证 选取上述性能较优的二项式模型,以最优参数水平 2 次为提取次数,建立固体物质提取量和重楼总皂苷提取量的响应面(见图 2)。由等高线密度分析可知,提取时间对固体物质提取量及重楼总皂苷提取率的影响较大。进一步设定固体物质提取量的优化目标为  $\geq 0.1988\text{ g/g}$ ,重楼总皂苷提取量  $\geq 0.082\text{ g/9 g}$ ,设定设计空间的置信区间  $\alpha$  为 0.05,建立提取工艺控制空间,用 overlay plot 展示<sup>[13-15]</sup>(见图 3)。其中亮黄色区域为置信度  $\alpha$  为 0.05 的控制空间,暗黄色区域为风险区域。在图 3 中选取 4 个不同区域内的点来进行验证,4 点的选取及验证试验结果见表 7。由表 7 可知,设计空间及置信区间内的点均满足预设目标;固体物质提取量  $\geq 0.1988\text{ g/g}$ ,重楼总皂苷提取量  $\geq 0.082\text{ g/9 g}$ ,而空间外的点均不满足,表明在设计空间内操作能保证醇提工艺达到预期目标。

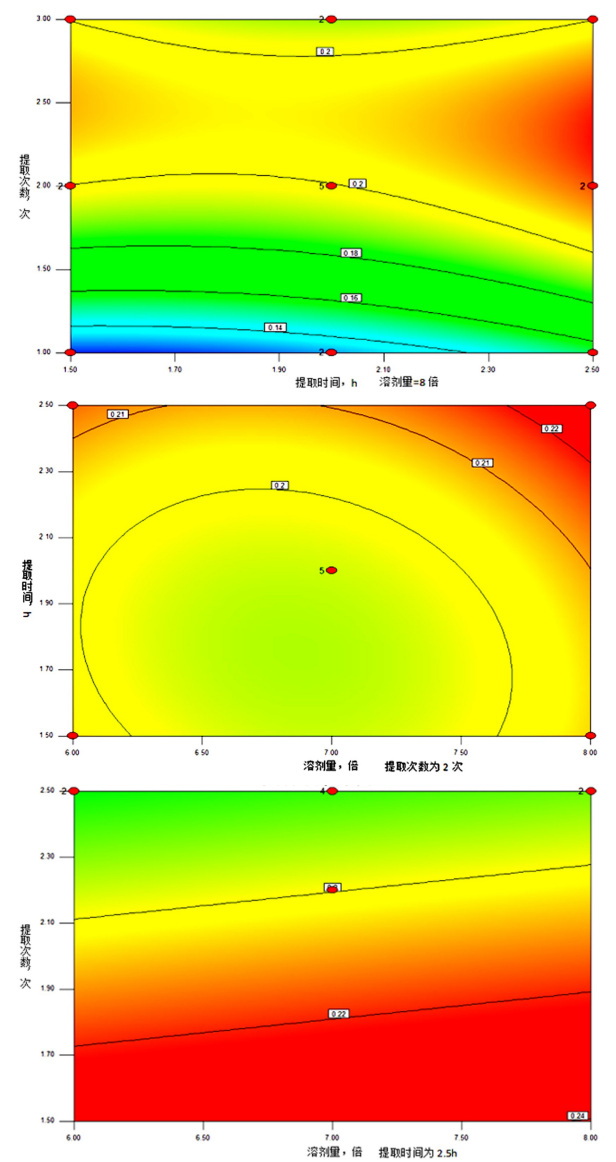


图 2-1 溶剂量、提取次数、提取时间  
对固体物质提取量的响应面

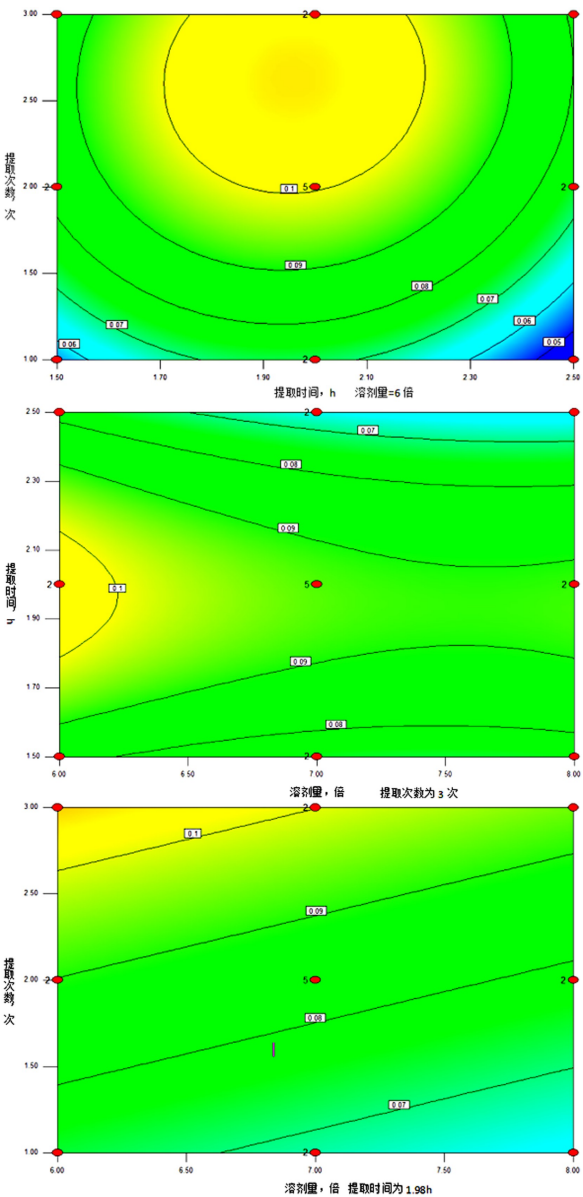


图 2-2 溶剂量、提取次数、提取时间  
对重楼总皂苷提取量的响应面

图 2 固体物质提取物和重楼总皂苷提取量的响应面图

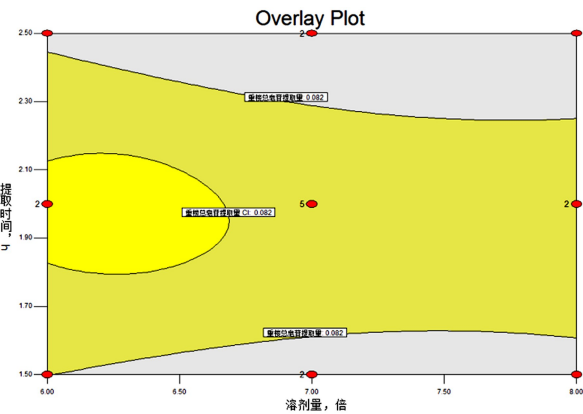


图 3 提取工艺设计空间图

表 7 验证试验设计表

| 试验号 | 提取次数<br>(次) | 提取时间<br>(h) | 溶剂<br>(倍) | 固体物质<br>提取量(g/g) | 重楼总皂苷<br>提取量(g/9 g) |
|-----|-------------|-------------|-----------|------------------|---------------------|
| 1   | 2           | 2.1         | 6         | 0.2046           | 0.1003              |
| 2   | 2           | 1.9         | 6.5       | 0.2103           | 0.1046              |
| 3   | 2           | 1           | 5         | 0.1674           | 0.0735              |
| 4   | 2           | 1.5         | 6         | 0.1845           | 0.0703              |

#### 4 讨 论

本研究基于 QbD 理念,采用单因素和正交试验筛选肺复方颗粒中的醇提工艺参数,进一步采用 Box-Behnken 设计优化肺复方颗粒的醇提工艺,建立设计空间,并结合实际确定最佳醇提工艺范围为:提取次数为 2 次,溶剂量为 6~6.8 倍,提取时间 1.8~2.2 h。验证试验表明,当工艺参数在建立的设计空间内改变时,产品能达到预期目标。为了进一步验证与完善实验室生产工艺的合理性,以达到大生产的可操作性,按处方配方,对优选的最佳工艺条件进行了三批放大试验。结果表明产品的浸膏得率、干膏性质基本稳定,质量合格,说明工艺基本合理、稳定可行。

重楼为肺复方中的君药,主要成分为甾体皂苷类,其总皂苷灌服及腹腔注射均能明显抑制 H22 瘤细胞的生长<sup>[16]</sup>。肺复方处方曾以汤剂形式临床使用,故试验曾考察重楼水提取后重楼总皂苷含量,结果转移率很低,为尽可能提取其药效成分,也保持原有汤剂效果,最终确定重楼的提取工艺为醇提后药渣采用继续水提取 1 次,以保证临床疗效。

#### 参考文献

- [1] 苏娴,高云佳. QbD 理念在药品研发中的应用[J]. 中国医药导报,2017,14(29):1334-1340.
- [2] 姜慧洁,黄薇,胡林水,等. 基于质量源于设计(QbD)理念的延胡索醇提工艺质量控制研究[J]. 中草药,2020,51(2):372-380.

(上接第 146 页)

#### 参考文献

- [1] 张丽华. 益气活血、化痰通络之中药对肾间质纤维化的作用研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2008.
- [2] 张武德. 刘宝厚教授学术经验整理及温肾健脾泄浊法治疗慢性肾衰竭临床研究[D]. 北京:中国中医科学院,2019.
- [3] 远方,叶任高. 叶任高治疗慢性肾功能衰竭经验集要[J]. 辽宁中医杂志,2001,28(6):336-337.
- [4] 李兆杰. 海带岩藻聚糖硫酸酯的测定方法及其抗氧化、抗肿瘤活性的研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2001.
- [5] SUGAWARA ISAMU, ISHIZAKA SHIGEAKI. Polysaccharides with sulfate groups are human t-cell mitogens and murine poly-clonal b-cell activators(pbas):I. fucoidan and heparin[J]. Cellular Immunology,1982,74(1):162-171.
- [6] 徐杰. 羊栖菜岩藻聚糖硫酸酯的结构研究[D]. 青岛:中国海洋大学,2003.
- [7] 程忠玲. 海带中褐藻多糖硫酸酯的提取及抗凝血活性的测试[J]. 承德石油高等专科学校学报,2003,5(3):27-29,34.

- [3] 张凯旋,蒋建兰,孙露,等. QbD 理念在苦参总碱提取工艺优化中的应用[J]. 中药材,2019,42(8):1871-1875.
- [4] 吴志生,石涵芬,曾敬其,等. QbD 理念的名医方创研:脱敏定喘颗粒工艺优化研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(20):4322-4328.
- [5] 刘斌,黄良永,叶方,等. 鄂西北地区重楼质量控制与品质评价研究[J]. 中南药学,2019,17(2):226-232.
- [6] 杨金霞,叶方,陈黎,等. 武当山区野生转家种重楼中 4 种皂苷含量分析[J]. 中国药师,2016,19(8):1594-1596.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:302.
- [8] 杨丽,黄兴国,路志正,等. QbD 理念的国医大师路志正名方研究:美颜舒气方提取工艺及颗粒成型工艺优化研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(20):4336-4341.
- [9] 黄兴国,张静,杜文慧,等. QbD 理念的经典名方研究:四物汤加减方的提取工艺优化研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(20):4329-4335.
- [10] 丁瑞雪,何雁,田香,等. 基于质量源于设计理念的地格达 4 味汤提取工艺研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(13):2799-2805.
- [11] 黄可儿,李东晓,罗艳,等. 正交试验法优选茛菪颗粒的提取工艺[J]. 中国药师,2017,20(11):1976-1979.
- [12] 卢伟,杨光义,叶方,等. 正交试验设计优选重楼总皂苷提取工艺[J]. 中国药师,2015,18(9):1484-1487.
- [13] 王永洁,陈桢,邓莉莉,等. 基于质量源于设计理念的红花颗粒制备工艺及物理指纹图谱研究[J]. 中草药,2019,50(17):4123-4130.
- [14] 王星星,张艳军,朱秀辉,等. 基于质量源于设计理念优化参蒲盆炎颗粒喷雾干燥工艺[J]. 中草药,2019,50(3):1334-1340.
- [15] 蔡淑洁,吕华伟,蒋靛萍,等. 基于 QbD 理念的雷公藤总三萜微波提取工艺研究[J]. 发酵科技通讯,2018,47(1):16-20.
- [16] 郑占虎,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用第四卷[M]. 北京:学苑出版社,1998:3409. (收稿日期:2020-07-08)

- [8] 李智恩,徐祖洪,王珞. 褐藻多糖硫酸酯抗凝血的研究[C]//中国海洋湖沼学会. 中国第五届海洋湖沼药物学术开发研讨会论文集. 青岛:中国海洋湖沼学会,1998:87-90.
- [9] 雷鸣宇,迪丽努尔. 中医各医家对慢性肾衰竭的认识及中医药治疗经验概述[J]. 新疆中医药,2019,37(1):160-162.
- [10] 魏红,马卓娅,焦洋,等. 难治性肾病综合征患者谷胱甘肽硫转移酶活性和基因多态性研究[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(2):132-135.
- [11] 刘钰,方敬爱. 慢性肾衰竭患者微炎症的研究概况[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(55):52-53.
- [12] 鲁庆红,丁瑞,曹雪莹,等. 先天性肾上腺皮质增生症伴慢性肾衰竭 1 例[J]. 中华肾病研究电子杂志,2013,2(2):103-104.
- [13] 刘琨. 日本厚叶海带岩藻聚糖硫酸酯的纯化及抗肿瘤活性研究[D]. 大连:大连海洋大学,2016.
- [14] 赵海红,李荣山. 血管内皮细胞生长因子在缺血-再灌注肾损害中的研究进展[J]. 国际移植与血液净化杂志,2010,8(6):1-4.
- [15] 周光. 下丘脑室旁核 WNT-RAS 信号通路对肾脏纤维化调控作用的研究[D]. 广州:南方医科大学,2019.

(收稿日期:2020-06-12)