

文章编号:1007-2853(2012)07-0020-07

响应面法及其在药学领域中的应用

张 艳¹,李永哲²

(1.吉林化工学院 化学与制药工程学院,吉林 吉林 132022;2.吉林石化公司 电石厂,吉林 吉林 132022)

摘要: 响应面法(Response Surface Methodology, RSM)是利用合理的试验设计方案,采用多元二次回归方程拟合各因素与响应值之间的函数关系,通过对回归方程的分析优化工艺参数,预测响应值的一种统计方法.本文简要介绍响应面法的几种常用设计方案和软件,并对其在药学领域中的应用进行综述.

关键词: 响应面法;多元二次回归;试验设计

中图分类号: R 96

文献标志码: A

响应面法(Response Surface Methodology, RSM)是试验设计、数理统计和最优化技术的一种综合应用,是数学方法与统计方法结合的产物,是用来对所感兴趣的响应受多个变量影响的问题进行建模和分析的,其最终目的是优化该响应值.它是利用统计学的综合试验技术解决复杂系统输入(试验变量)与输出(响应或试验指标)之间关系的一种方法^[1].其基本思路是用显式模型去替代试验变量与试验指标间的隐式功能函数,从而便于优化计算.其主要过程包括:包括试验设计、响应面拟合及优化计算等步骤.首先利用试验设计方法在设计空间中找到试验点,并得到试验变量与试验指标之间的数据.然后利用试验数据拟合出响应面模型并进行显著性等检验,以确定所构造的响应面模型满足设计要求.最后利用优化设置进行寻优计算,找到试验变量的最佳组合及最优响应值.响应面法的特点和优势是通过设计合理的有限次数试验,建立一个包括各显著因素的一次项、平方项和任何两个因素之间的一级交互作用项的数学模型,从而拟合出因素与响应间的全局函数关系,有助于快速建模,缩短优化时间和提高应用可信度.然后通过对函数响应面和等高线的分析,对影响响应值的各因素水平及其交互作用进行优化和评价,快速有效地确定多因素系统的最佳条件^[2].应当指出,在运用响应面法进行过程优化的实践中,一般只考虑两因素间的交

互作用,这样通过试验数据得到的数学模型一般为多元二次回归方程.

响应面法最早出现在20世纪50年代,其历史并不长,但发展迅速,广泛应用于各领域.1951年,响应面法最先由英国的两位学者Box和Wilson年提出,1957年Box和Hunter等人对其又进行了更为深入的研究,1966年,Hill和Hunter对响应面法进行了一些初步应用研究,Box和Draper在1987年把响应面法定义为“一种用于建立经验模型和模型探索的统计方法”,Myers和Montgomery在1995年出版的著作中对响应面法及其应用进行了全面阐述,他们将响应面法定义为“一种用于开发、改进、优化的统计和数学方法”,在1996年,Khuri和Comell又对响应面法进行了比较全面系统的论述^[3].

近十多年来,由于统计学在各个领域中的发展和应用,RSM的应用领域进一步拓宽,对RSM感兴趣的科学工作者也越来越多,许多学者对响应面法进行了研究.RSM的应用领域不再仅仅局限于化学工业,在生物学、医学以及制药领域都获得了广泛应用.同时,食品学、工程学、生态学等方面也都涉及到了响应面法的应用^[4].

1 响应面试验设计方法

响应面试验设计(Design of experiment, DOE)

收稿日期:2012-03-31

作者简介:张 艳(1981-),女,吉林省吉林市人,吉林化工学院讲师,硕士,主要从事药理学方面的研究.

的目的是通过合理布置试验点的位置从而利用少量试验点得到较高精度的响应面. 试验设计的方法多种多样,主要有全因素设计,部分因素设计、中心复合设计和拉丁超立方设计等,而最常用的是中心组合试验设计和 Box-Behnken 试验设计,其中中心组合试验设计是 5 水平试验设计法, Box-Behnken 试验设计是 3 水平的试验设计法^[5].

1.1 中心组合试验设计

中心组合试验设计(Centra composite design, CCD)是由 Box 和 Wilson 开发的、国际上较为常用的响应面试验设计方法,可以通过最少的试验来拟合响应模型,每个因素通常设置 5 个水平. 该法能够在有限的试验次数下,对影响结果的因素及其交互作用进行评价,而且还能对各因素进行优化,以获得影响过程的最佳条件. 中心组合设计是响应曲面中最常用的二阶设计,它由 3 部分组成:立方体点、中心点和星点^[5].

1.2 Box-Behnken 试验设计

Box-Behnken 试验设计(Box-Behnken design, BBD)是响应面优化法常用的一种试验设计方法. 是由 Box 和 Behnken 在 1960 开发,它可以提供多因素(一般 3~7 个)3 水平的试验设计及分析,采用多元二次方程来拟合因素和响应值之间的函数关系,通过对回归方程的分析来寻求最优工艺参数,解决多变量问题的一种统计方法^[6]. Box-Behnken 设计的优点是每个因素只有 3 水平. $k=3$ 的 Box-Behnken 设计十分经济, $k=4$ 有 27 个设计点, $k=5$ 时,比要求的最小次数 21 多出 21 次. 由于一般不使用比要求的最小次数大很多的二阶设计,因此当 $k>5$ 时,推荐一般不再采用 Box-Behnken 设计^[5].

1.3 Plackett-Burman 试验设计

Plackett-Burman 设计(Plackett-Burman design, PBD)由 Plackett 和 Burman 于 1946 年提出,它建立在不平衡板块原理的基础上,通过 IV 个试验至多可以研究(N-1)个变量(IV 一般为 4 的倍数). Plackett-Burman 试验设计是一种两水平的试验设计方法^[7]. 该方法试图用最少的试验次数使因素的主效果得到尽可能精确地估计,适用于从众多的考察因素中快速有效地筛选出最重要的几

个因素,常用在响应面法分析前筛选显著因素,减少考察的因素和试验次数,供进一步的响应面法优化研究用^[5].

2 常用的响应面分析软件

2.1 MATLAB

MATLAB 的含义是矩阵试验室(MATRIX LABORATORY),由于其完整的专业体系和先进的设计开发思路,使得 MATLAB 在多种领域都有广阔的应用空间,特别是在 MATLAB 的主要应用方向:科学计算、建模仿真以及信息工程系统的设计开发上已经成为行业内的首选设计工具. MATLAB 提供了方便的插值(interpolation)和拟合(curve-fitting)的功能函数, MATLAB 提供的 Statistics Toolbox(统计工具箱)和 Optimization Toolbox(优化工具箱),是稳定的统计算法与交互式图形界面相结合,提供了许多用于统计分析的工具. 交互图形显示使你能够方便一致地应用统计方法,同时 MATLAB 编程功能使你能够建立自己的统计方法进行分析. 这两者的结合允许通过命令行方式自由访问底层函数一如概率函数和 ANOVA,或通过交互界面学习和实践工具箱提供的可视化工具和分析工具. 可执行参数估计和拟合、假设检验、方差分析(ANOVA)、多重回归(Multipleregression)、逐步回归、MonteCarlo 仿真、曲线拟合和置信区间、统计过程控制、试验设计(Design of experiments)、响应面模型(Response surface emodeling)等操作. 在 Matlab 统计工具箱中,用 ccdesign 函数进行中心组合设计,用 bbdesign 函数进行 Box-Behnken 设计^[8].

2.2 SAS

SAS 系统的全称为 Statistical Analysis System^[9],意为统计分析系统,是由美国北卡罗来纳州州立大学 1966 年开发的统计分析软件. SAS 是一个模块化、集成化的大型应用软件系统. 它由数十个专用模块构成,功能包括数据访问、数据储存及管理、应用开发、图形处理、数据分析、报告编制、运筹学方法、计量经学与预测等. SAS 系统基本上可以分为四大部分:SAS 数据库部分;SAS 分析核心;SAS 开发呈现工具;SAS 对分布处理模式

的支持及其数据库设计. SAS 系统主要完成以数据为中心的四大任务:数据访问、数据管理、数据呈现、数据分析. SAS 的设计思想是为统计学家和科学家提供工具, SAS 是数据管理和分析软件包,能完成各种统计分析,矩阵运算和绘图等. SAS 功能由功能模块完成,共分为以下模块:(1)基础模块(BASE):进行数据存储,调入、修改、追加、拷贝和文件处理;编写打印报告,打印图表等. BASE 模块为 SAS 系统的核心模块.(2)统计模块(STAT):提供高度可靠,完整的统计分析过程.如方差分析,线性相关回归分析,非线性回归分析,多变数分析,共计 26 个过程. STAT 模块是 SAS 的核心和精华.(3)绘图模块(GRAPH)绘制图形.(4)全屏幕操作模块(FSP),为交互式全屏幕软件.(5)矩阵运算模块(IML)进行矩阵运算.

2.3 Design-Expert

Design-Expert 是目前使用最广的试验设计软件,是美国 Stat-ease 公司产品,其特点是非常容易使用^[6].在 Design-Expert 软件中,有一个专门的模块是针对响应面法,包含 BBD, CCD 等方法,其影响因素可达十个.虽然这个模块的功能不如 SAS 强大,但是其可以很好的进行二次多项式类的曲面分析,一些操作比 SAS 更为方便,其三维做图的效果比 SAS 更为直观.响应面分析的优化结果,可以由软件自动获得,而无需将曲面方程使用 MATLAB 之类数学工具的进行求解,是非专业人士进行响应面试验设计和分析的首选.(1)试验设计:常用的是中心组合试验设计或 Box-Behnken 试验设计.当然,还有其他试验设计方法可以选取,试验设计中因素可以编码或不编码.(2)分析:完成相应的非线性数据拟合、方差分析之类的统计分析,获得相应的曲面方程,并对拟合的效果及其有效性进行评估.(3)优化:在该模块中,可以对优化要求进行设置;软件依据设置自动算出预测的试验最优值,并且提供最优结果下的一种或多种试验条件.

3 响应面法在药学领域中的应用

传统的单变量优化试验存在不考虑各因素之

间交互作用的不足,虽然全因素试验可以解决这一问题,但费时费力.而响应面法的试验设计是一种优化过程的综合技术,具有试验次数少、周期短、精度高等特点,采用该法不仅可以建立连续变量曲面模型,对影响过程的因素及其交互作用进行评价,确定最佳水平范围,而且所需的试验组数相对较少,可节省人力物力.且由于响应面法仿真过程看成一个黑匣子,能够较为简便地与随机仿真和确定性仿真问题结合起来,所以得到了非常广泛的应用.

3.1 响应面法在提取药物活性成分中的应用

白术为菊科植物白术的干燥根茎,是“浙八味”药材之一,白术的药效成分主要是挥发油和多糖两部分,而白术内酯Ⅲ是挥发油中的主要成分之一,且性质稳定.卢时勇等^[10]以水作溶剂,用超声波强化白术有效成分的提取,研究了超声波条件下影响浸提的几个因素,包括料液比、超声功率、超声时间、浸泡时间、粒度等,并通过响应面法优化工艺条件.结果表明,当白术颗粒度为 0.1 mm,提取次数为 3 次,超声前浸泡时间为 30 min,液固比为 10:1,超声后浸泡时间为 2.6 h,超声时间为 15.5 min,超声功率为 531 W 时,白术有效成分提取效果最佳,通过响应面法得到一个能较好预测试验结果的模型方程.

野菊花为菊科植物野菊、北野菊或岩香菊的头状花序.秋冬二季花初开放时采摘,晒干或蒸后晒干入药,性凉,味苦、辛,归肺肝经,具有疏风清热、消肿解毒的功效,是一种临床历史长达上千年的常用中药.野菊花中蕴含着丰富的生物类黄酮化合物,体现出野菊花在降血压,改善心血管循环,清除超氧阴离子自由基抗衰老,防护紫外线等方面的功效.王振忠等^[11]在分析单因素的基础上,以野菊花总黄酮得率为响应值,采用响应面实验设计方法对其提取工艺进行研究.结果表明,最佳工艺参数为乙醇浓度 56.6%,提取温度 80℃,液固比为 19.6,提取时间为 3.2 h,提取 1 次,该工艺条件可使总黄酮得率达 4.64%.该工艺条件可为工业生产提供参考数据,响应面试验设计法可在连续范围内进行分析,优于现在普遍采用的只能分析离散条件的正交实验设计.

新疆紫草是我国传统中药之一,其根入药,具

有凉血活血,解毒透疹之功用.紫草萘醌类化合物作为是紫草的主要有效成分,具有抗炎、抗氧、抗肿瘤、抗病毒等多种生理活性,具有很好的开发应用前景.杨磊等^[12]研究适合以新疆紫草为原料提取萘醌类化合物的方法,并对其提取方法工艺条件进行了优化,考察了匀浆提取时间、乙醇体积分数、料液比和提取次数等因素对提取工艺的影响,并在单因素试验基础上,根据中心组合试验设计原理采用3因素、3水平的响应面分析法进行工艺优化.结果表明,得到提取过程优化的工艺条件:提取时间为3.99 min,料液比为1:9.99,乙醇体积分数为80.2%,紫草总萘醌的实际得率可达0.75%,质量分数为30.33%,提取次数为2次,回收率可达81%.

3.2 响应面法在合成药物活性成分中的应用

茶多酚是茶叶中最主要的活性成分,被认为是最出色的天然抗氧化剂之一.研究表明具有抗癌、抗衰老、抗辐射、降血糖、降血脂等一系列生物活性.孙达等^[13]运用响应面设计研究了反应物料配比、反应温度、反应时间对脂溶性茶多酚合成反应的影响,并对合成工艺进行优化,同时探讨了其抗油脂自动氧化的特性.结果表明:反应物料配比、反应温度、温度与时间的交互作用、酰氯量的平方、反应温度的平方对合成的脂溶性茶多酚抗脂质过氧化有显著性的影响($p < 0.05$),最佳工艺条件为茶多酚与酰氯质量比为1:3.5,反应温度55℃,反应时间5h,合成的脂溶性茶多酚能很好的延缓菜籽毛油的脂质过氧化.

7'-Br-脱水长春碱是合成长春瑞滨及长春氟宁等其它新型长春花属抗肿瘤药物最重要的中间体之一.李硕等^[14]采用响应面分析方法,对以脱水长春碱为原料合成7'-Br-脱水长春碱过程进行最佳工艺条件的探索.在单因素实验基础上,根据Box-Benhnken实验设计原理,采用三因素三水平的响应面分析法,研究了各个因素及其交互作用后,得到了合成7'-Br-脱水长春碱的最佳工艺条件:以二氯甲烷为溶剂,采用NBS为溴代剂,其用量与底物的物质的量比为1.07:1,TFA的加入量22 mL/L,在-68℃下反应90 min,终止反应后,得到卤代产物.产物经过缩环反应得到长春瑞滨,总收率达到70.56%,高于文献报道最大值.

γ -谷氨酰甲胺是一种具有降血压功能的特殊氨基酸.李伟桥等^[15]利用单因素实验及响应面分析方法对 γ -谷氨酰转肽酶合成 γ -谷氨酰甲胺的条件进行优化,确定了最优合成条件为:酶活力为0.5 U/mL反应时间为5 h,反应温度为37℃,底物 γ -谷氨酰胺浓度为0.34 mol/L底物甲胺和 γ -谷氨酰胺摩尔比为5.23,反应pH值为10.62.在此条件下, γ -谷氨酰甲胺的最大合成量为23.95 g/L.

3.3 响应面法在纯化药物活性成分中的应用

苦豆子系豆科槐属多年生草本植物,主要分布在我国西北部干旱荒漠区.苦豆子全株味苦,性寒,药用根、茎、全草和种子,具有清热解毒、祛风燥湿、止痛杀虫等作用.研究发现,苦豆子多糖其具有明显的抗肿瘤作用.单晓菊等^[16]以活性炭添加量(W/V)、脱色时间、脱色温度为考察因素,通过单因素试验(以脱色率、多糖损失率为指标)和响应面法(以脱色率为指标)优化苦豆子多糖活性炭脱色工艺.结果表明:最佳脱色工艺为活性炭添加量(W/V)占0.99%,时间59.6 min,温度为40.3℃,其脱色率可达到66.4%.响应面法优化苦豆子多糖脱色工艺适合工业化生产.

超氧化物歧化酶是生物体内氧自由基的天然清除剂,具有广泛的医用价值,可作为药品、食品及日用化工产品的添加剂.于颖等^[17]采用中心试验组合设计和响应面分析法对沉淀剂的体积比、沉淀剂与溶血液的体积比和沉淀时间对羊血红蛋白去除效果的影响进行了研究,确定了最优除蛋白工艺参数,得出的最优组合为A2B2C2,即沉淀剂为95%的乙醇与丙酮、沉淀剂与溶血液,体积比均为1:1,沉淀时间为30 min.用响应面法工艺除羊血红蛋白后得到的SOD粗酶液,活性为302.59 U/mg.

刺山柑为白菜花科山柑属,又名老鼠瓜,野西瓜,维吾尔等民族称其结果藤.它的医学性能在远古时代就被发现,其果实、根、叶子用来治疗痛风,在传统的伊朗医学中用来作为利尿剂、收敛剂和滋补品.李国庆等^[18]采用响应面法建立树脂法纯化刺山柑叶总黄酮二次多项回归模型方程,并进行回归分析.结果表明:吸附最佳工艺条件为:吸附速率:1.5 mL/min,pH值为3.3,上样液浓度1 mg/mL;解吸最佳工艺条件为:乙醇浓度

70.00%, pH 值为 6.7, 解吸剂量为 6BV. 经超声波辅助提取并通过大孔吸附树脂纯化后, 刺山柑叶产品中总黄酮含量可达 65%. 该方法简单可行, 精制效果好, 适合于工业化生产.

3.4 响应面法在药剂学中的应用

淫羊藿主要成分为黄酮类化合物, 淫羊藿总黄酮是从小檗科淫羊藿属植物茎叶中提取的总黄酮类成分, 在心血管系统、中枢神经系统、血液系统、免疫系统、抗炎、抗骨质疏松、抗衰老、抗肿瘤等均有作用. 冉建明等^[19]采用溶剂挥发法制备淫羊藿黄酮磷脂复合物, 以药物与磷脂的结合率为评估标准, 采用 Plackett-Burman 设计对淫羊藿黄酮磷脂复合物制备工艺影响因素的重要性进行考察, 用 Box-Behnken 设计对重要影响因素的水平进行优化, 并且进行多元线性回归与二项式方程拟合, 用效应面法预测最佳工艺结果: 投料比例、反应时间与反应温度对磷脂复合物形成影响具有显著性意义; 二项式方程拟合度高, 预测性好, 复相关系数 $r=0.988$, 效应面法优选出的最佳工艺为磷脂与淫羊藿总黄酮提取物以 3.6:1 投料, 反应温度 38 °C, 反应时间 24 h, 主药浓度 10 g/L, 最佳工艺试验验证结果与二项式拟合方程预测结果相差 <2%. 应用响应面法优化得到的淫羊藿黄酮磷脂复合物最佳制备工艺稳定可行, 可用于工业生产.

盐酸丁螺环酮是美国用于临床的第一个新型的抗焦虑药物, 它具有和 BDZ 类药物相当的抗焦虑作用, 但无催眠、抗痉挛和肌松弛效应, 被称为“选择性抗焦虑剂”. 惠尉等^[20]用拟合响应曲面法对盐酸丁螺环酮的制备工艺进行改良, 并考察其体外释放. 以聚乳酸羟基乙酸为载体, 采用复乳-溶剂挥发法制备盐酸丁螺环酮 PLGA 微球. 结果微球颗粒圆整, 大小均匀, 观察其体外释放, 在 2~11d 微球持续恒速释放药物. 所制微球具有很好的缓释作用, 操作方便, 工艺稳定, 有利于工业化生产.

替硝唑是硝基咪唑类抗菌药物, 对原虫(溶组织阿米巴、阴道滴虫等)和厌氧菌有良好活性, 常用于呼吸道感染、妇科感染和口腔感染的治疗. 邹国省等^[21]以响应面法优化替硝唑-β-环糊精的制备工艺. 以包合物收率和药物包合率作为评价

指标, 采用 Box-Behnken 响应面设计法筛选处方配比及制备工艺, 以 Design-Expert 软件进行数据拟合并与实际结果比较. 结果最佳制备条件: 温度为 37 °C, 环糊精-TNZ 摩尔比为 2:1, 搅拌时间 1.8 h; 替硝唑-β-环糊精包合物收率与药物的包合率分别为 52.42% 和 57.61%, 与理论计算值偏差均小于 10%. 结论经 Box-Behnken 响应面法优选的替硝唑-β-环糊精包合物, 理化性质稳定, 各项指标与理论值均能较好地吻合, 模型选用合理有效.

3.5 响应面法在生物药学中的应用

谷胱甘肽由于具有解毒、抗衰老和抗氧化等重要生理功能, 故而在医药和食品工业中的应用前景十分广阔. 廖鲜艳等^[22]通过响应面分析法和典型性分析得出重组大肠杆菌酶法合成谷胱甘肽的最优条件: 菌体量 249 mg/mL, 磷酸钾缓冲液为 145 mmol/L, MgCl 为 243 mmol/L 和 ATP 为 34 mmol/L, 预测谷胱甘肽最大量为 16.50 mmol/L. 验证性实验证明在优化条件下, 重组大肠杆菌酶法合成谷胱甘肽达 16.42 mmol/L. 响应面分析还表明, 在重组大肠杆菌酶法合成谷胱甘肽各因素中, MgCl₂ 和 ATP, 以及菌体量与磷酸钾缓冲液之间的交互作用较显著. 谷胱粉又称为活性面筋蛋白, 是小麦淀粉生产的副产物, 通过复合蛋白酶水解谷胱粉, 可制备具有一定抗氧化能力的生物活性肽.

生物活性肽是蛋白质中 25 个天然氨基酸以不同组成和排列方式构成的从二肽到复杂的线性、环形结构的不同肽类的总称, 是源于蛋白质的多功能化合物. 活性肽具有多种人体代谢和生理调节功能, 易消化吸收, 有促进免疫、激素调节、抗菌、抗病毒、降血压、降血脂等作用. 蒲首丞等^[23]以谷胱粉为原料, 用复合蛋白酶水解, 制备生物活性肽, 并对其水解工艺进行优化. 在单因素实验基础上以水解度、肽含量和还原力为响应值设计了 4 因素(酶浓度、时间、温度和 pH 值)3 水平的响应面实验. 通过响应面实验得到最佳水解条件: 时间为 3 h, pH 值为 7.3、温度为 54 °C、酶浓度是 35 mg/g 和谷胱粉质量分数 3%. 此时水解度为 7.5%, 还原力达到最大值 0.573, 肽含量为 0.148 mg/mL.

羊肚菌隶属于囊菌亚门盘菌纲盘菌目羊肚菌科羊肚菌,是一类大型的食用兼药用真菌,在我国最早收载于《本草纲目》:“甘寒无毒,益肠胃,化痰理气”。药理学实验证明:羊肚菌多糖具有抑制肿瘤细胞生长、增强机体免疫功能、降血脂和抗菌等功效。崔华丽等^[24]为以羊肚菌 GIM 5.69 为研究对象,首先对影响羊肚菌发酵产生胞外多糖的诸多外界因素进行 Plackett-Burman 设计试验,筛选出主要影响因素,然后采取响应面法,用 Box-Behnken 设计试验探寻各影响因素的最佳水平。结果表:羊肚菌胞外多糖的最佳液体发酵培养条件为:蔗糖为 3.98%,培养时间为 5.98 d,转速为 217.44 r/min。此条件下的验证试验表明:此时胞外多糖的得率为 53.04%,与理论值基本吻合,误差仅为 1.64%。响应面法对羊肚菌多糖的开发与应用有重要意义。

3.6 响应面法在中药炮制中的应用

当归为伞形科植物当归的干燥根,是临床常用中药。具有补血活血、调经止痛、润肠通便的功效。周桂芬等^[25]采用响应面法筛选当归最佳切制工艺。以阿魏酸含量结合药材水分为评价指标,选择润制时间、烘制温度和烘制时间 3 个因素进行 Box-Behnken 中心组合设计,利用响应面分析法优选当归切制工艺参数。通过优化并经实验验证,得出当归的最佳切制工艺:润制时间为 4 h,干燥温度 60℃和干燥时间 4 h,为进一步规范当归饮片的切制工艺提供了参考依据。

4 结 论

在药学研究领域应用较多的传统的设计方法有正交设计和均匀设计等。正交设计注重如何科学合理地安排试验,可同时考虑几种因素,寻找最佳因素水平组合,但它不能在给出的整个区域上找到因素和响应值之间的一个明确的函数表达式即回归方程,且不能全面地研究各因素之间的交互作用。均匀设计以牺牲部分正交性、最大化地追求均匀性来达到减少试验次数为目的,当试验次数少于因素个数时,采用多重回归的方法来研究响应变量随自变量的变化的回归方程就不是唯一的,而且其在试验设计时没有考虑全部交互作用,

只有通过回归分析时引入因素之间的交叉乘积项等来进行探索,因此其结果不够稳定。

响应面法是一种有效的统计方法,它利用实验数据,通过建立数学模型来解决受多因素影响的最优组合问题,可以在更广泛的范围内考虑因素的组合、预测响应值,比一次次的单因素分析方法更有效。响应面分析法由于试验次数少,试验精度高,并适合于多因素、多水平的试验,比正交设计试验法更简化,比均匀设计更全面,且得到的关系式可以确定在试验范围内的任何试验点的预测值,因而显示出突出的优势。总之,响应面法在实验设计中将起到越来越重要的作用,在药学领域中的应用将会更加广泛。

参考文献:

- [1] Zhao LC, Liang J, Li W, et al. The use of response surface methodology to optimize the ultrasound-assisted extraction of five anthraquinones from *Rheum palmatum* L [J]. *Molecules*, 2011, 16(7): 5928-5937.
- [2] Zhao W, Yu Z, Liu J, et al. Optimized extraction of polysaccharides from corn silk by pulsed electric field and response surface quadratic design [J]. *J Sci Food Agric*, 2011, 91(12): 2201-2209.
- [3] Mao WH, Han LJ, Shi B. Optimization of microwave-assisted extraction of flavonoid from *Radix Astragali* using response surface methodology [J]. *Sep. Sci. Technol*, 2008, 43(12): 671-681.
- [4] Liu W, Yu Y, Yang R, et al. Optimization of Total Flavonoid Compound Extraction from *Gynura medica* Leaf Using Response Surface Methodology and Chemical Composition Analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2010, 11(11): 4750-4763.
- [5] 栾军. 现代试验设计优化方法 [M]. 上海: 上海交通大学出版社, 1995.
- [6] 杨文雄, 高彦祥. 响应面法及其在食品工业中的应用 [J]. *中国食品添加剂*, 2005(2): 68-71.
- [7] 田洪源, 李瑞芳. 响应面法在生物过程优化中的应用 [J]. 2010(2): 8-11.
- [8] 王永菲, 王成国. 响应面法的理论与应用 [J]. *中央民族大学学报: 自然科学版*, 2005, 14(3): 236-240.
- [9] 邓祖新. SAS 系统和数据分析 [M]. 北京: 电子工业出版社, 2002.
- [10] 卢时勇, 钱俊青, 邹小明. 响应面法优化超声提取白

- 术有效成分的研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(7):549-552.
- [11] 王振忠, 武文洁. 野菊花总黄酮提取工艺的响应面设计优化[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3):648-650.
- [12] 杨磊, 刘婷婷, 卫蔚, 等. 响应面法优选新疆紫草总萘醌的匀浆提取工艺研究[J]. 中草药, 2010, 41(4):568-573.
- [13] 孙达. 响应面设计优化脂溶性茶多酚合成工艺的研究[J]. 中国茶叶加工, 2011(4):37-46.
- [14] 李硕, 赵春芳, 吴泽强, 等. 应面分析法优化7'-Br-脱水长春碱合成工艺[J]. 化工进展, 2007, 26(10):1470-1474.
- [15] 李伟桥, 沐万孟, 江波, 等. 响应面优化 γ -谷氨酰甲胺酶法合成条件的研究[J]. 食品工业科技, 2011, 31(1):215-218.
- [16] 单晓菊, 邸明磊, 张岩, 等. 响应面法优选苦豆子多糖活性炭脱色工艺[J]. 中国药房, 2011, 22(47):4443-4446.
- [17] 于颖, 徐桂华, 张洁. 响应面法优化提取羊血SOD除血红蛋白工艺研究[J]. 农业科学研究, 2009, 30(4):42-44.
- [18] 李国庆, 李佳, 顾晶晶, 等. 响应面法纯化刺山柑叶黄酮的研究[J]. 中成药, 2007, 18(3):1363-1367.
- [19] 冉建明, 张发森. 响应面法优化淫羊藿黄酮磷脂复合物制备工艺[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4):69-73.
- [20] 惠尉, 陈国广, 唐俊, 等. 响应面分析法优化盐酸丁螺环酮微球制备工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(9):2268-2271.
- [21] 邹国省, 关浩彬, 秦凌浩. Box-Behnken 响应面设计法优化替硝唑环糊精包合物的制备工艺[J]. 广东药学院学报, 2009, 25(5):444-448.
- [22] 廖鲜艳, 朱至, 陈坚, 等. 响应面分析法优化重组大肠杆菌生物合成谷胱甘肽的条件[J]. 2007, 37(6):21-24.
- [23] 蒲首丞, 王金水, 王亚平. 响应面法对酶水解谷朊粉制备生物活性肽的优化研究[J]. 粮食与饲料工业, 2005(5):23-25.
- [24] 崔华丽, 刘增武, 方玉明, 等. 响应面法优化羊肚菌胞外多糖的发酵条件[J]. 中药材, 2011, 34(5):782-786.
- [25] 周桂芬, 吕圭源, 陈素红. 响应面分析法优选当归切制工艺的研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2):426-428.

Response surface methodology and its application in pharmacy domain

ZHANG Yan¹, LI Yong-zhe²

(1. College of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Jilin Institute of Chemical Technology, Jilin City 132022, China;
2. Carbide Factory, Jilin Petrochemical Company, Jilin City 132022, China)

Abstract: Response Surface Methodology is a statistical method with optimization of process parameters by analysis of the regression equation. It makes use of reasonable trial design and functional relationship between the multivariate regression equation fitting each factor and response values. Several kinds of common design programs and software of Response Surface Methodology were presented and the applications in the pharmaceutical field are summarized.

Key words: Response Surface Methodology; multivariate quadratic regression; experimental design