

基于多指标权重分析和正交设计法优选白黄泄热止痢片复方提取工艺

贾成友^{1,3}, 李 微¹, 张传辉³, 王云红³, 蒋 瑶³, 陈 娇¹, 赵凤平¹, 杨荣平^{1,2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 西南大学药学院, 重庆 400715

3. 重庆市中药研究院, 重庆 400065

摘 要: **目的** 确定指标权重, 优选白黄泄热止痢片复方提取工艺, 为其工业化生产提供参考。**方法** 以白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素、东莨菪内酯溶出量和出膏率为评价指标, 采用层次分析法 (AHP)、CRITIC 法及 AHP-CRITIC 混合加权法确定各指标权重系数, 结合正交试验结果优化复方醇提工艺参数。**结果** 白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素和东莨菪内酯分别在 121.1~1211.0、82.2~822.0、22.3~223.0、15.42~154.2、1.6~16.0 $\mu\text{g/mL}$ 内呈良好的线性关系 (r 为 0.999 7~0.999 9), 加样回收率为 99.23%~100.63%, RSD 均小于 3.0%; AHP-CRITIC 混合加权法较 AHP 法和 CRITIC 法科学、合理、稳定, 按照其确定的权重系数进行综合评价确定的复方最佳提取工艺条件为处方药材加 8 倍量 60%乙醇, 提取 3 次, 每次 2.0 h。**结论** AHP-CRITIC 混合加权法确定的权重系数客观、真实, 可以反映处方配伍信息; 优选得到的工艺稳定可行, 重复性好, 可用于工业化生产。

关键词: 白黄泄热止痢片; 指标; 权重分析; 正交设计; 提取工艺; 层次分析法; CRITIC 法; AHP-CRITIC 混合加权法

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)06-0917-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.06.010

Exploration on extraction process of Compound Baihuang Xiere Zhili Tablets based on orthogonal design and multi-index weight analysis

JIA Cheng-you^{1, 3}, LI Wei¹, ZHANG Chuan-hui³, WANG Yun-hong³, JIANG Yao³, CHEN Jiao¹, ZHAO Feng-ping¹, YANG Rong-ping^{1, 2}

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. College of Pharmacy, Southwest University, Chongqing 400715, China

3. Chongqing Academy of Chinese Traditional Materia Medica, Chongqing 400065, China

Abstract: Objective To provide a reference for the industrial production of the extraction process of Compound Baihuang Xiere Zhili Tablets (CBXZT) by exploring the optional extraction process parameters based on determining the index weight. **Methods** With the extraction capacity of anemoside B4, berberine hydrochloride, aesculin, aesculetin, scopoletin, and ratio of extraction as comprehensive evaluation indexes, the weighting coefficient in six synthetic evaluation indexes was determined by Analytic Hierarchy Process (AHP), Criteria importance through intercriteria correlation (CRITIC) method, and mixed weighted AHP-CRITIC. And ethanol-extracting process was optimized by orthogonal test. **Results** The excellent linearity with correlation coefficients were 121.1—1211.0, 82.2—822.0, 22.3—223.0, 15.42—154.2, and 1.6—16.0 $\mu\text{g/mL}$, r of 0.999 7—0.999 9 was obtained, and the average recoveries of the five compounds were 99.23%—100.63% with all RSD values less than 3.0%. Mixed weighted AHP-CRITIC was more scientific, reasonable, and stable than AHP and CRITIC. The optimal process parameters were confirmed to be decocting for thrice with 2 h in each by eight times the amount of 60% ethanol, according to the weight coefficient determined by comprehensive evaluation. **Conclusion** These optimized technologies are stable, feasible, and suitable for standardized production of CBXZT. The weight coefficient determined by mixed weighted AHP-CRITIC was objective, real and could reflect the compound compatibility information. These optimized technologies are stable, feasible and suitable for standardized production of CBXZT.

Key words: Baihuang Xiere Zhili Tablets; index; weight analysis; orthogonal design; extraction process; AHP; CRITIC; AHP-CRITIC

收稿日期: 2015-09-15

作者简介: 贾成友 (1990—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药制剂新剂型和新技术。Tel: 18716329468 E-mail: 421877736@qq.com

*通信作者 杨荣平, 博士, 研究员, 硕士研究生导师, 从事中药制剂新剂型、新技术及其分析研究。

Tel: (023)89029056 E-mail: yangrp@cqacmm.com

白头翁汤出自明代皇甫中《明医指掌》(卷四),由白头翁、黄连、秦皮 3 味药物组成,具有清热解毒、凉血止痢之功效,主治协热自利、小便赤涩^[1],临床疗效显著。白黄泄热止痢片复方是在白头翁汤的基础上加减清虚热药青蒿组合而成的经验方,不仅保留了原处方疗效,而且可治泄泻兼阴虚发热、夜热早凉或低热不退、疟疾寒热等症,尚可佐助黄连解暑,增强白头翁凉血止痢之功,具有较大研究价值。现代药理研究表明,白黄泄热止痢片中白头翁尤善清大肠湿热及血分热毒,对湿热痢疾和热毒血痢有较好的治疗效果,研究多将白头翁皂苷 B4 作为其质量控制的一个重要指标;黄连主要含生物碱,以盐酸小檗碱的量最高(5%~8%),且抗菌、抗炎作用较强^[2-4]。秦皮主含秦皮甲素、秦皮乙素、秦皮苷、秦皮素等香豆素类化合物,其中,秦皮甲素、秦皮乙素对多种肠道病原菌有很强的抑制作用^[5-6],可显著抑制大肠杆菌等病原菌的繁殖。青蒿中东莨菪内酯具有抗菌消炎、祛痰止咳的作用,对正常动物体温及大肠杆菌内毒素致热动物体温均有显著的降低作用^[7-8]。鉴于出膏率常作为中药复方提取效果的评价指标,本研究将上述 5 种成分的溶出量与出膏率作为检测指标,采用层次分析法(AHP)^[9]、CRITIC(criteria importance through intercriteria correlation)法及 AHP-CRITIC 混合加权法确定各指标权重,对正交试验结果进行综合评定,并根据评定结果分析筛选最佳权重系数,进而采用 SPSS 19.0 软件对最佳权重系数所评估分数进行方差分析,确立白黄泄热止痢片复方最佳提取工艺,为白黄泄热止痢片后续研究开发提供参考。

1 仪器与材料

Waters e2695-2998 高效液相色谱仪,美国 Waters 公司;CPA 225D 型电子天平,十万分之一,北京赛多利斯科学仪器有限公司;AW220 型电子天平,万分之一,日本岛津公司;Millipore Synergy UV 型超纯水机,美国 Millipore 公司。

白头翁(批号 140601),四川博仁药业有限责任公司;黄连(批号 131201)、秦皮(批号 130601)、青蒿(批号 140101),重庆慧远药业有限公司。4 味药材经重庆市中药研究院中药种植研究所李隆云研究院鉴定,白头翁为毛茛科植物白头翁 *Pulsatilla chinensis* (Bge.) Regel 的干燥根,黄连为毛茛科植物三角叶黄连 *Coptis deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 的干燥根茎,秦皮为木犀科植物苦枥白蜡树 *Fraxinus*

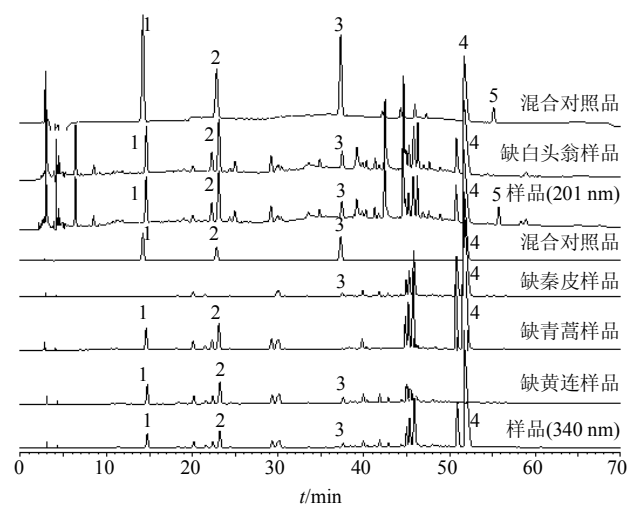
rhynchophylla Hance 的干燥枝皮或干皮,青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的干燥地上部分。对照品白头翁皂苷 B4(批号 111766-200601)、盐酸小檗碱(批号 111895-201303)、秦皮甲素(批号 110740-200104)、秦皮乙素(批号 110741-200506)、东莨菪内酯(批号 110768-200504)均购自中国食品药品检定研究院,经面积归一化法处理,质量分数均>98%;乙腈、甲醇为色谱纯,美国 Tedia 公司;乙醇、磷酸、三乙胺为分析纯,重庆川东化工(集团)有限责任公司;水为自制超纯水。

2 方法与结果

2.1 白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素、东莨菪内酯定量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Sapphire C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液(含 0.2%三乙胺);梯度洗脱:0~25 min, 8%~15%乙腈;25~45 min, 15%~28%乙腈;45~70 min, 28%~33%乙腈;体积流量 1.0 mL/min;盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素、东莨菪内酯检测波长为 340 nm,白头翁皂苷 B4 检测波长为 201 nm;柱温 30 ℃;进样量 10 μL,色谱图见图 1。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取置五氧化二磷减压干燥器中干燥 24 h 后的各对照品适量,加甲醇制成分别含白头翁皂苷 B4 1 211.0 μg/mL、盐酸小檗碱 822.0 μg/mL、秦皮甲素 223.0 μg/mL、秦皮乙素 154.2 μg/mL、东莨菪内酯 16.0 μg/mL 的混合对照品溶液。



1-秦皮甲素 2-秦皮乙素 3-东莨菪内酯 4-盐酸小檗碱 5-白头翁皂苷 B4
1-aesculin 2-aesculetin 3-scopoletin 4-berberine hydrochloride 5-anemoside B4

图 1 对照品、供试品、阴性对照的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC of reference substances, samples, and negative samples

2.1.3 供试品溶液的制备

(1) 提取溶剂考察: 精密称取日处方量药材(白头翁 9 g、秦皮 9 g、黄连 9 g、青蒿 6 g, 下同) 共 8 份, 分别加水及 10%、30%、50%、60%、70%、80%、90% 乙醇 264 mL, 回流提取 2.0 h, 滤过, 合并滤液, 加提取溶剂定容至 1.0 L, 得供试液; 取供试液适量, 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液 10 mL, 水浴蒸干, 残渣加甲醇使溶解并定容至 10 mL 量瓶中, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

(2) 正交试验设计供试品溶液的制备: 精密称取日处方量药材共 9 份, 按正交设计表采用 60% 乙醇加热回流提取, 滤过, 合并滤液, 加 60% 乙醇定容至 1.0 L, 得供试液; 取供试液适量, 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液 10 mL, 水浴蒸干, 残渣加甲醇使溶解并定容至 10 mL 量瓶中, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得 9 批供试品溶液, 依次记为 S1~S9。

2.1.4 阴性样品溶液的制备 依次精密称取除白头翁、黄连、秦皮、青蒿外日处方量药材共 4 份, 加 60% 乙醇 264 mL, 回流提取 2.0 h, 滤过, 合并滤液, 加 60% 乙醇定容至 1.0 L, 得各阴性供试液; 分别取各阴性供试液适量, 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液 10 mL, 水浴蒸干, 残渣加甲醇使溶解并定容至 10 mL 量瓶中, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得缺白头翁、黄连、秦皮、青蒿 4 份阴性样品溶液。

2.1.5 线性关系考察 精密移取“2.1.2”项下混合对照品溶液适量, 配成不同系列质量浓度, 精密吸取 10 μL 按“2.1.1”项下色谱条件进样分析, 以对照品进样质量浓度为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y), 进行线性回归, 得到各成分的回归方程、相关系数及线性范围分别为白头翁皂苷 B4 $Y=3\,737.3X+10\,963$, $r=0.999\,9$, $121.1\sim1\,211.0\,\mu\text{g/mL}$; 盐酸小檗碱 $Y=51\,038X-506\,569$, $r=0.999\,9$, $82.2\sim822.0\,\mu\text{g/mL}$; 秦皮甲素 $Y=22\,355X-28\,931$, $r=0.999\,7$, $22.3\sim223.0\,\mu\text{g/mL}$; 秦皮乙素 $Y=32\,825X-54\,155$, $r=0.999\,9$, $15.4\sim154.2\,\mu\text{g/mL}$; 东莨菪内酯 $Y=46\,879X-5\,429$, $r=0.999\,9$, $1.6\sim16.0\,\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.6 精密度试验 精密吸取同一混合对照品溶液(“2.1.2”项下对照品溶液 5 mL $\rightarrow$ 10 mL) 10 μL , 按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 测定各成分色谱峰峰面积。结果白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素和东莨菪内酯峰面积的 RSD 分别为 0.36%、0.21%、0.27%、0.25%、0.34%, 表明仪

器精密度良好。

2.1.7 稳定性试验 取供试品溶液 S3, 分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 精密吸取 10 μL 进样分析, 测定各成分峰面积。结果白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素和东莨菪内酯峰面积的 RSD 分别为 0.52%、0.34%、0.33%、0.41%、0.81%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.1.8 重复性试验 精密称取日处方量药材共 6 份, 每份加 60% 乙醇 264 mL, 加热回流提取 3 次, 每次 2.0 h, 滤过, 合并滤液, 加 60% 乙醇定容至 1.0 L, 得供试液。取各供试液依法制备供试品溶液, 精密吸取供试品溶液 10 μL 进样分析, 测定各成分峰面积, 并计算其质量分数。结果白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素和东莨菪内酯质量分数的 RSD 分别为 1.02%、0.61%、1.33%、1.26%、1.44%, 表明该方法重复性良好。

2.1.9 加样回收率试验 分别精密吸取已测定的供试品溶液 S3 (白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素和东莨菪内酯质量浓度依次为 609.4、382.3、91.5、6.15、60.4 $\mu\text{g/mL}$) 2.5 mL, 共 6 份, 分别置于 5 mL 量瓶中, 分别精密加入对照品溶液(白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素和东莨菪内酯质量浓度依次为 605.5、406.0、111.5、8.0、77.1 $\mu\text{g/mL}$) 2.5 mL, 依法测定峰面积并计算各成分加样回收率。

结果白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素和东莨菪内酯加样回收率分别为 101.31%、99.76%、99.23%、100.63%、100.19%; RSD 分别为 0.37%、0.19%、0.26%、0.42%、0.51%; 表明该方法回收率良好。

2.2 出膏率测定

精密吸取供试品溶液 20.0 mL, 置已恒定质量的蒸发皿中, 水浴蒸干, 于 105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 3 h, 取出, 置干燥器中冷却 30 min, 精密称定质量, 根据公式(出膏率=干膏质量 $\times$ 50/药材质量)计算出膏率。

2.3 提取溶剂考察结果及正交试验设计

单因素考察不同提取溶剂加热回流提取时复方中 5 种指标性成分溶出量的变化, 结果见表 1。60% 乙醇作为提取溶媒, 5 种指标性成分溶出量相对较高, 因此, 选取 60% 乙醇作为提取溶剂。

根据药物性质并结合生产实际, 以溶剂用量(A)、提取时间(B)和提取次数(C)为考察因素, 安排 $L_9(3^4)$ 正交试验, 因素水平见表 2。

表 1 不同提取溶剂考察结果

Table 1 Determination of different extraction solvents

提取溶剂	溶出量/(mg·g ⁻¹)					提取溶剂	溶出量/(mg·g ⁻¹)				
	白头翁皂苷 B4	盐酸小檗碱	秦皮甲素	东莨菪内酯	秦皮乙素		白头翁皂苷 B4	盐酸小檗碱	秦皮甲素	东莨菪内酯	秦皮乙素
水	52.613	19.875	9.625	0.902	3.512	60%乙醇	70.084	40.248	9.776	1.398	7.124
10%乙醇	55.195	25.742	9.416	0.923	3.907	70%乙醇	61.937	35.614	8.504	1.125	6.487
30%乙醇	59.606	31.421	9.531	1.120	5.097	80%乙醇	52.211	35.786	7.613	1.102	6.203
50%乙醇	67.379	38.017	7.914	1.217	6.202	90%乙醇	42.335	32.132	5.728	0.835	5.397

表 2 L₉(3⁴) 正交试验设计与结果Table 2 Design and results of L₉(3⁴) orthogonal test

编号	A/倍	B/h	C/次	D(空白)	溶出量/(mg·g ⁻¹)					出膏率/%	综合评分
					白头翁皂苷 B4	盐酸小檗碱	秦皮甲素	东莨菪内酯	秦皮乙素		
1	6 (1)	1.0 (1)	1 (1)	(1)	27.020	16.489	3.159	0.432	3.116	9.17	36.18
2	6 (1)	1.5 (2)	2 (2)	(2)	57.671	30.212	3.942	1.262	6.087	15.61	69.27
3	6 (1)	2.0 (3)	3 (3)	(3)	67.709	42.473	10.166	1.025	6.709	17.67	91.45
4	8 (2)	1.0 (1)	2 (2)	(3)	62.411	39.777	9.816	1.127	6.191	15.46	86.55
5	8 (2)	1.5 (2)	3 (3)	(1)	71.020	41.323	10.033	1.502	6.236	17.63	93.59
6	8 (2)	2.0 (3)	1 (1)	(2)	49.620	30.213	3.616	0.668	6.781	12.74	63.42
7	10 (3)	1.0 (1)	3 (3)	(2)	65.716	38.990	8.861	0.938	5.028	16.61	81.09
8	10 (3)	1.5 (2)	1 (1)	(3)	45.567	23.177	5.642	0.538	5.100	11.52	57.34
9	10 (3)	2.0 (3)	2 (2)	(1)	63.287	38.431	11.199	1.240	7.443	18.31	93.84

2.4 溶出量测定及出膏率计算

精密吸取“2.1.3 (2)”项下供试品溶液 10 μL, 按“2.1.1”项下色谱条件进样分析, 依法测定药材中 5 种成分的溶出量和出膏率, 结果见表 2。

2.5 指标权重的确立

2.5.1 AHP 法确定权重 根据复方中药味君臣佐使配伍规律及各成分药理作用强弱, 本实验将出膏率和指标性成分溶出量作为权重指标予以量化, 即将 6 项指标分成 5 个层次, 并确定各指标的优先顺序: 白头翁皂苷 B4>盐酸小檗碱>秦皮甲素=秦皮乙素>东莨菪内酯>出膏率, 构建成对比较的判断优先矩阵, 赋予各项指标间的相对评分, 指标成分比较的优先矩阵见表 3。

根据表 3 评分结果, AHP 法计算得到白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素、东莨菪内酯和出膏率 6 项指标权重系数分别为 0.365 7、0.234 5、0.139 6、0.078 3、0.139 6、0.042 4, 一致性比例因子 (CR)=0.013<0.10, 即指标优先比较判断矩阵具有满意的一致性, 权重系数有效^[10]。

2.5.2 CRITIC 法确定权重 中药复方在提取过程中配伍的变化及成分间的相互作用致使各指标性成分对复方总体提取效果的贡献不同, 主观确定其权重系数有失偏颇。考虑到 CRITIC 法是一种以评价指标间的对比强度及冲突性作为基础, 通过计算标准差将对对比强度体现出来的客观反映指标权重值的计算方法, 本研究欲采用 CRITIC 法确定各指标间

表 3 指标成对比较的判断优先矩阵

Table 3 Priority matrix for comparison on index pairs

权重指标	白头翁皂苷 B4	盐酸小檗碱	秦皮甲素	东莨菪内酯	秦皮乙素	出膏率
白头翁皂苷 B4	1	2	3	4	3	6
盐酸小檗碱	1/2	1	2	3	2	5
秦皮甲素	1/3	1/2	1	2	1	4
东莨菪内酯	1/4	1/3	1/2	1	1/2	2
秦皮乙素	1/3	1/2	1	2	1	4
出膏率	1/6	1/5	1/4	1/2	1/4	1

权重,通过与 AHP 法和 AHP-CRITIC 法的分析比较,说明各权重确定方法间的一致性和差异性。将表 3 中试验数据经线性插值处理[指标成分值=(实测值-最小值)/(最大值-最小值)×100],消除单位量纲后,计算各指标对比强度(s_i)、冲突性(δ_i)、综合权重(c_i)与权重(ω_i)^[11-12],结果见表 4。

表 4 相关计算数据

Table 4 Relevant calculation data

考察指标	白头翁皂苷 B4	盐酸小檗碱	秦皮甲素	东莨菪内酯	秦皮乙素	出膏率
s_i	31.527 3	34.772 8	40.384 0	33.650 7	29.659 8	34.463 0
δ_i	0.705 0	0.737 0	1.333 0	1.207 0	1.653 0	0.661 0
c_i	22.226 7	25.627 6	53.831 8	40.616 3	49.027 6	22.780 0
ω_i	0.103 8	0.119 7	0.251 4	0.189 7	0.229 0	0.106 4

由表 4 可知,白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、东莨菪内酯、秦皮乙素、出膏率 6 项指标经 CRITIC 法计算得到的权重系数分别为 0.103 8、0.119 7、0.251 4、0.189 7、0.229 0、0.106 4。

2.5.3 AHP-CRITIC 混合加权法确定权重 根据白黄泄热止痢片治疗肠热泄泻、小便赤涩的特点,AHP 法量化了评价指标两两间比较判断的优先信息,得到了以主观评价为基础的权重系数,基本体现了白黄泄热止痢片治疗肠热泄泻、小便赤涩的各指标的主次顺序;又采用 CRITIC 法求得相应指标的客观权重系数,这不仅考虑到了各样本数据的变异性及指标间的相关性对赋权的影响,而且避免了主观赋权存在的偏颇。但评估权重既要注重客观,又要不失主观,故而将二者结合起来,计算综合权重($\omega_{\text{综合}ij}$)= $\omega_{\text{AHP}ij}\omega_{\text{CRITIC}ij}/\sum \omega_{\text{AHP}ij}\omega_{\text{CRITIC}ij}$,以期评价结果更加客观、真实。按上述公式计算得白头翁皂苷 B4、盐酸小檗碱、秦皮甲素、东莨菪内酯、秦皮乙素、出膏率 6 项指标综合权重系数分别为 0.249 0、0.184 1、0.230 2、0.0974、0.209 7、0.029 6。

2.6 综合评价结果的比较

分别采用经 AHP 法、CRITIC 法及 AHP-CRITIC 混合加权法分析得到的权重系数对实验结果进行综合评分,结果见表 5。直观分析,3 种评分方法结果间差异较小;通过相关系数分析,AHP 法与 CRITIC 法之间的相关系数为 0.991,AHP 法与混合加权法之间的相关系数为 0.997,CRITIC 法与混合加权法之间的相关系数为 0.997,三者相关性显著($P<0.05$),即 3 种赋权法得到的评分结果具备一致性。

表 5 3 种赋权法综合评分结果

Table 5 Synthetical scores of three methods applying weighted coefficient

试验号	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC
1	37.17	36.06	36.18
2	72.90	69.53	69.27
3	93.01	88.54	91.45
4	87.40	84.63	86.55
5	95.50	92.95	93.59
6	65.89	60.59	63.42
7	84.58	77.45	81.09
8	58.33	55.04	57.34
9	92.43	94.42	93.84

但是从权重系数分析,AHP 法与 CRITIC 法之间的相关系数为-0.371,二者呈负相关,相关性不显著($P>0.05$),所反映的信息不具叠加性。相比之下,AHP-CRITIC 混合加权法从主、客观 2 个方面加以考虑,所体现的信息量也就更为全面,因此综合评分结果更为科学、合理,更接近实际情况。

2.7 提取工艺的确定

采用 AHP-CRITIC 混合加权法得到的权重系数对实验结果进行综合评分(表 5);利用 SPSS 19.0 对正交试验结果进行分析,直观分析结果见表 6,方差分析结果见表 7。直观分析可知,各因素对白黄泄热止痢片醇提工艺作用主次为 $C>A>B$,方差分析表明,C 因素对试验结果具有显著影响($P<0.05$)。取各因素较高水平的组合,得最佳工艺参数 $A_2B_3C_3$,即 8 倍量 60%乙醇加热回流提取 3 次,每次 2.0 h。

表 6 直观分析

Table 6 Intuitive analysis

考察指标	A	B	C	D(空白)
K_1	196.90	203.82	156.94	223.61
K_2	243.56	220.20	249.66	213.78
K_3	232.27	248.71	266.13	235.34
R	46.66	44.89	109.19	21.56

表 7 方差分析

Table 7 Analyses of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	395.073	2	5.086	
B	344.026	2	4.429	
C	2 310.079	2	29.741	$P<0.05$
D(误差)	77.673	2		

$F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ $F_{0.01}(2, 2) = 99.00$

2.8 验证试验

精密称取处方量药材 3 份,按最佳工艺 A₂B₃C₃ 条件进行提取,测定白头翁皂苷 B₄、盐酸小檗碱、秦皮甲素、秦皮乙素、东莨菪内酯的溶出量,计算出膏率,结果见表 8。

由表 8 可知,3 批验证试验综合评分均达 97.56 以上,RSD 为 0.432%,且 3 批样品各指标性成分溶出量 RSD 均小于 2.051%,组间无显著性差异,表明该工艺稳定可行,重复性良好,可用于白黄泄热止痢片工业化提取。

表 8 验证试验结果
Table 8 Verification testing results

批次	溶出量/(mg·g ⁻¹)					出膏率/%	综合评分
	白头翁皂苷 B ₄	盐酸小檗碱	秦皮甲素	东莨菪内酯	秦皮乙素		
1	71.712	42.591	11.092	1.543	6.789	17.59	98.38
2	71.331	42.359	11.132	1.481	6.682	17.82	97.56
3	71.813	42.431	11.017	1.511	6.864	17.38	98.16
RSD/%	0.355	0.280	0.527	2.051	1.349	1.251	0.432

3 讨论

中药复方以中医药理论为指导,充分体现了中医整体论治的思想,也逐渐形成了生物活性物质为其主成分群的观点。基于此,本研究将复方中药效确切、研究较多的白头翁皂苷 B₄、盐酸小檗碱、秦皮甲素、东莨菪内酯、秦皮乙素 5 种成分与出膏率共同作为检测指标进行评定,以多指标综合加权评分法优选白黄泄热止痢片提取工艺,具有可行性。

权重系数的确立一直是中药提取工艺多指标评价需要考虑的问题。查阅文献发现,应用较多的是主观赋权法、AHP 赋权法。值得肯定的是,此类方法在一定程度上体现了中药复方的配伍特点,但主观性也较强,易受专家或学者知识深度和广度的影响,仅凭专家个人判断,难免带有片面性而忽略了实际样本数据的信息。相比之下,CRITIC 法能体现客观数据信息,却往往忽视指标间的轻重关系。鉴于中药复方配伍存在“君臣佐使”,CRITIC 法就表现出对样本的区分度不够,可见 CRITIC 法没有 AHP 法赋权合理。而 AHP-CRITIC 混合加权法融合了不同类型赋权方法的优点,在保持权重稳定性的同时,更能区分样本数据,保证数据点均匀分散,实验结果稳定可靠。因此,本研究结合中药复方提取工艺的特点和实际情况,采用 AHP-CRITIC 混合加权法赋权,建立了科学、合理的综合评价指标,经 SPSS 19.0 方差分析筛选出稳定、可行、高效的白黄泄热止痢片醇提工艺,为以后制剂成型和工业化大生产提供了数据支撑,具有较大实际应用价值。

参考文献

[1] 黄甫中. 明医指掌 (订补本) [M]. 北京: 人民卫生出版

社, 1982.

- [2] 杨 勇, 叶小利, 李学刚. 4 种黄连生物碱的抑菌作用 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3013-3014.
- [3] Gu L L, Li N, Li Q R, *et al.* The effect of berberine *in vitro* on tight junctions in human Caco-2 intestinal epithelial cells [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(4): 241-248.
- [4] Cheng Z F, Zhang Y Q, Liu F C. Berberine against gastrointestinal peptides elevation and mucous secretion in hyperthyroid diarrheic rats [J]. *Regul Peptide*, 2009, 155(1): 145-149.
- [5] Zhou L, Kang J, Fan L, *et al.* Simultaneous analysis of coumarins and secoiridoids in *Cortex Fraxini* by high-performance liquid chromatography-diode array detection-electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed*, 2008, 47(1): 39-46.
- [6] Duncan S H, Flint H J, Stewart C S. Inhibitory activity of gut bacteria against *Escherichia coli* O157 mediated by dietary plant metabolites [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 1998, 164(2): 283-288.
- [7] 杨 柯, 林启云, 赵 一, 等. 东莨菪素对家兔体温的影响 [J]. 广西中医药, 2005, 28(1): 62.
- [8] 杨 柯, 曾春晖. 莨菪亭解热作用机理实验研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2006(3): 24-27.
- [9] 李 军, 于 翔, 龚 元, 等. 正交试验法优选菲牛蛭饲料配方研究 [J]. 中草药, 2014, 45(6): 782-785.
- [10] 石振武, 赵 敏. 运用层次分析法确定指标的权值 [J]. 科技和产业, 2008, 8(2): 23-25.
- [11] 贺 佳, 高尔生. 综合评价中权重系数及标准化方法的研究 [J]. 中国公共卫生, 2001, 17(11): 1048-1050.
- [12] 郭 真, 于丽红, 兰庆高. 村镇银行可持续发展评价指标体系的构建——基于对湖南湘乡市村镇银行的调查 [J]. 金融理论与实践, 2011(5): 53-56.