

基于模糊层次分析法优选复方黄芪水浸膏提取工艺路线

孙铭忆¹, 李冰韶¹, 王永洁¹, 刘葭¹, 吴清^{1*}, 李园^{2*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102

2. 中日友好医院 中西医结合肿瘤内科, 北京 100029

摘要: **目的** 采用模糊层次分析法优选复方黄芪水浸膏最佳提取工艺路线。**方法** 构造多层次指标评价模型, 分为目标层、准则层、方案层; 选取指标性成分定量测定、药效学指标作为准则层, 方中指标性成分黄芪甲苷转移率、京尼平苷酸转移率、腹水量、腹水中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胸腺指数为方案层, 采用模糊层次分析法 (FAHP) 为指标赋权, 得到各工艺路线加权综合得分。**结果** 方案层指标权重 (ω) 由高到低依次为腹水量 ($\omega=0.255$)、腹水中 VEGF 量 ($\omega=0.215$)、胸腺指数 ($\omega=0.200$)、黄芪甲苷转移率 ($\omega=0.170$)、京尼平苷酸转移率 ($\omega=0.160$)。得到的评分高低顺序为工艺 a>工艺 c>工艺 b, 由此确立复方黄芪水浸膏的最佳提取工艺为工艺 a, 即全方水提。**结论** 选取化学指标结合药效学指标, 通过模糊层次分析法赋权, 优选出复方黄芪水浸膏的提取工艺路线, 为临床经验方研制成药的工艺优选提供研究思路与方法。

关键词: 复方黄芪水浸膏; 模糊层次分析法; 提取工艺路线; 化学指标; 药效学指标

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)02-0325-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.02.010

Optimization of extraction process route of Compound Huangqi Water Extract based on fuzzy analytic hierarchy process evaluation model

SUN Ming-yi¹, LI Bing-shao¹, WANG Yong-jie¹, LIU Jia¹, WU Qing¹, LI Yuan²

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

2. Oncology of Integrative Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To optimize extraction process route of Compound Huangqi Water Extract by using fuzzy analytic hierarchy process (FAHP). **Methods** The multi-level index evaluation model was established and divided into target layer, criterion layer and index layer. The criterion layer included indicative components and pharmacodynamics index. The index layer consisted of transfer rate of astragaloside and geniposidic acid, volume of ascites, content of VEGF in ascites and thymus index. All the indexes were weighted by using FAHP, and the comprehensive score of each extraction process route was obtained. **Results** The important degrees (w) of each index from high to low were: volume of ascites ($w = 0.255$), content of VEGF in ascites ($w = 0.215$), thymus index ($w = 0.200$), transfer rate of Astragaloside ($w = 0.170$), and transfer rate of geniposidic acid ($w = 0.160$). The scores from high to low were: route a > route c > route b. Hence, the optimized extraction process route of Compound Huangqi Water Extract was reflux extraction with water. **Conclusion** This experiment combined chemical index and pharmacodynamics index as evaluation index. Weighting coefficient of all the indexes was decided by FAHP-based evaluation. It can provide research ideas and methods for optimizing extraction process of clinical empirical formula in the development of patent medicine.

Key words: Compound Huangqi Water Extract; fuzzy analytic hierarchy process; extraction process route; chemical index; pharmacodynamics index

提取工艺作为制备中药复方的关键环节, 直接影响中药制剂的质量及临床疗效。选择合理的工艺路线关系到有效成分的提取, 也关系到制剂的稳定

性、有效性、安全性^[1]。基于中药多成分、多靶点、多层次的特点, 设置多指标检测标准已成为优化中药复方制剂提取工艺的重要手段, 而对多指标做出

收稿日期: 2017-08-21

基金项目: 北京市科技计划“十病十药”研发项目 (Z161100001816015)

作者简介: 孙铭忆 (1992—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药新剂型与新技术研究。Tel: 18811788237 E-mail: smyyy008@163.com

*通信作者 吴清, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与新技术研究。Tel: 13301007297 E-mail: qwu@vip.sina.com

李园, 副主任医师, 博士, 从事中西医结合肿瘤内科研究。Tel: 13611383289 E-mail: ly7821@sina.cn

合理的综合评价则是最终确立提取工艺的关键。层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)通过计算各层次构成要素对于总目标的组合权重,从而得出不同可行方案的综合评价值,为选择最优方案提供依据^[2-3]。模糊层次分析法(fuzzy analytic hierarchy process, FAHP)是将模糊分析法和层次分析法结合形成的一种方法,它可以避免当评价指标较多时一致性检验困难的问题,更好地提高决策的可靠性^[4]。本实验以复方黄芪水浸膏为模型药,研究模糊层次分析法在筛选提取工艺路线中的应用^[5]。

复方黄芪水浸膏由黄芪(君药)、车前子(臣药)、莪术等药组成,是治疗癌性腹水的中药外敷方^[6]。该方经多年临床应用,疗效确切,治疗恶性腹腔积液可有效减少积液量,并可减轻患者症状,提高生活质量^[7]。本实验选择化学指标结合药效学指标作为评价指标,通过模糊层次分析法赋权、确定各因素指标合成权重,得到各工艺路线加权综合得分,进而优选出复方黄芪水浸膏的提取工艺路线,为优选提取工艺提供一种新模式。

1 仪器与材料

LC-10AD 型高效液相色谱仪、SPD1020A 检测器,日本岛津国际贸易有限公司;Agilent1100 型高效液相色谱仪,美国 Agilent 公司;2000ES 蒸发光散射检测器,奥泰公司;RE-52AA 旋转蒸发仪,上海亚荣生化仪器厂;循环水式多用真空泵,上海知信实验仪器技术有限公司;CPA225D/100 型电子天平,北京赛多利斯公司;JY10002 电子天平,上海衡平仪器仪表厂;电热套,天津泰斯特仪器有限公司;TDL-5-A 离心机,上海安亭科学仪器厂;3K15 型离心机,美国 Sigma 公司;OLYMPUS 显微镜,日本 OLYMPUS 公司;HHW21-420 电热恒温水浴锅,上海科恒实业发展有限公司;Thermo MK3 酶标仪,美国 Thermo Scientific 公司。

黄芪、车前子、牵牛子、莪术等药材购自北京本草方源药业有限公司,冰片购自北京同仁堂,经北京中医药大学中药学院刘春生教授鉴定为合格品,其中,君药黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根,臣药车前子为车前科植物车前 *Plantago asiatica* L. 的干燥成熟种子,牵牛子为旋花科植物裂叶牵牛 *Pharbitis nil* (L.) Choisy 的干燥成熟种子,莪术为姜科植物广西莪术 *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 的干燥根茎,定

量测定结果均符合《中国药典》2015 年版一部各药项下要求。黄芪甲苷对照品,上海源叶生物科技有限公司,批号 JA0815TA14,质量分数 $\geq 98\%$;京尼平苷酸对照品,中国食品药品检定研究院,批号 111828-201604,质量分数以 97.4%计;流动相所用甲醇、乙腈,色谱级,美国 Sigma 公司;娃哈哈纯净水,杭州娃哈哈集团有限公司;其余试剂为分析纯。小鼠血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)双抗夹心 ELISA 检测试剂盒购于 Proteintech 公司。

SPF 级昆明小鼠 50 只,体质量 18~22 g,雌雄各半,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号 SCXK(京)2016-0002;H₂₂ 腹水型小鼠 1 只,购自北京大学医学部实验动物部,许可证号 SCXK(京)2016-0010;小鼠均饲养于北京中医药大学动物实验中心,饲养室保持良好通风,饲养环境温度为(25±2)℃,湿度(50±10)%,12 h 循环光照。

2 方法与结果

2.1 提取工艺路线设计

在参考文献报道^[8-12]及前期实验基础上设计各提取路线。

2.1.1 工艺 a 临床用法,全方水提。除冰片外,其余药材加 8 倍量的水回流提取 2 次,每次 2 h,滤过,合并滤液,减压浓缩,用时将冰片以乙醇溶解后迅速加入,混匀,即得。

2.1.2 工艺 b 莪术粉碎为粗粉,加 8 倍量水,水蒸气蒸馏法提取 8 h,蒸馏后的水溶液另器收集;黄芪等其余药味加 8 倍量的水回流提取 2 次,每次 2 h,滤过,合并滤液与蒸馏后的水溶液,减压浓缩,用时将冰片以乙醇溶解后迅速加入,加入挥发油,混匀,即得。

2.1.3 工艺 c 莪术粉碎为粗粉,加 8 倍量水,水蒸气蒸馏法提取 8 h,蒸馏后的水溶液另器收集;车前子、牵牛子加 6 倍量的 80%乙醇回流提取 2 次,每次 2 h,滤过,合并滤液,回收乙醇;黄芪等其余药味加 8 倍量的水回流提取 2 次,每次 2 h,滤过,滤液与上述回收乙醇的滤液、蒸馏后的水溶液合并,减压浓缩,用时将冰片以乙醇溶解后迅速加入,加入挥发油,混匀,即得。

2.2 指标性成分定量测定

2.2.1 不同提取工艺路线样品制备 取一定处方生药,按“2.1”项下提取,并减压浓缩至相对密度为

1.05 (60 ℃), 工艺 a: 500 mL, 工艺 b: 500 mL, 工艺 c: 350 mL。

2.2.2 HPLC 测定黄芪甲苷转移率

(1) HPLC 色谱条件^[13]: 色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-水 (30:70); 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 ℃; 进样量 20 μL; 蒸发光散射检测器检测: 漂移管温度 105 ℃; 载气体积流量 2.7 mL/min; 理论板数按黄芪甲苷计算应不低于 4 000。

(2) 对照品溶液制备: 取黄芪甲苷对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成质量浓度为 0.514 mg/mL 的溶液, 即得。

(3) 样品溶液的制备: 工艺 a、b 取 30 mL 浓缩液, 工艺 c 取 20 mL 浓缩液; 分别用水饱和的正丁醇振摇提取 4 次, 每次 40 mL, 合并正丁醇溶液, 用氨试液充分洗涤 2 次, 每次 40 mL, 弃去氨液, 正丁醇蒸干, 残渣加甲醇溶解, 转移至 5 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀即得。

(4) 样品测定: 分别精密吸取对照品溶液 10、20 μL, 样品溶液 20 μL, 注入液相色谱仪, 测定, 用外标两点法对数方程 ($\ln y = k \ln x + b$) 计算, 即得。计算黄芪甲苷转移率 (指标 A), 见表 1。

转移率 = 提取液中指标成分量 / 药材中指标成分量

2.2.3 HPLC 测定京尼平苷酸转移率

(1) HPLC 色谱条件^[13]: 色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.5% 醋酸水溶液, 梯度洗脱: 0~35 min, 6.5% 甲醇; 35~55 min, 80% 甲醇; 55~75 min, 6.5% 甲醇; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 254 nm; 柱温 30 ℃; 进样量 10 μL; 理论板数按京尼平苷酸峰计算应不低于 3 000。

(2) 对照品溶液制备: 取京尼平苷酸对照品适量, 精密称定, 置棕色量瓶中, 加 60% 甲醇制成质量浓度为 0.105 mg/mL 的溶液, 即得。

(3) 样品溶液的制备: 精密称取 5 mL 浓缩液于 25 mL 量瓶中, 60% 甲醇定容至刻度, 摇匀滤过, 取续滤液, 即得。

(4) 样品测定: 分别精密吸取对照品溶液和样品溶液各 10 μL, 注入液相色谱仪, 用外标一点法计算 ($y = kx$), 即得。计算京尼平苷酸转移率 (指标 B), 见表 1。

2.3 药效学实验

2.3.1 制备药物 按“2.1”项下各工艺路线制备,

表 1 指标性成分黄芪甲苷和京尼平苷酸的转移率 ($n = 2$)

Table 1 Transfer rate of astragaloside and geniposidic acid ($n = 2$)

组别	黄芪甲苷/(mg·g ⁻¹)	A/%	京尼平苷酸/(mg·g ⁻¹)	B/%
工艺 a	0.385	75.11	9.12	69.21
工艺 b	0.384	74.93	7.38	56.03
工艺 c	0.410	79.97	3.04	23.09

减压浓缩至每克浸膏含生药 2 g (与临床给药剂量相同)。

2.3.2 建立小鼠 H₂₂ 腹水模型 颈椎脱臼法处死 H₂₂ 腹水小鼠并收集腹水, 1 000 r/min 离心 5 min, 弃上清液, 生理盐水稀释, 调整细胞浓度为 1.0×10^7 /mL。取该悬液 0.2 mL/只, 接种于小鼠腹腔, 建立小鼠腹水动物模型。

2.3.3 分组及给药方式 将 50 只小鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组、模型组、工艺 a 组、工艺 b 组、工艺 c 组。第 1 天腹部剃毛; 第 2 天模型组和各工艺路线组注射 H₂₂ 腹水细胞悬液、空白对照组注射等体积的生理盐水; 第 3 天采用外敷的方式给药。根据外用给药等效面积、等效浓度折算方法, 小鼠每日外敷药物 7.6 mg/g, 外用保鲜膜和纱布包扎, 每日 1 次, 1 次 8 h, 给药结束后清除腹部药物。连续给药 7 d。

2.3.4 动物取材 第 10 天动物取材。颈椎脱臼法处死小鼠, 用无菌注射器收集腹水, 计量 (指标 C), 静置后 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清液-20 ℃保存。解剖小鼠, 取出小鼠胸腺组织。

2.3.5 ELISA 法检测小鼠腹水中 VEGF 量 检测时按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作。计算出每份标本的 VEGF 质量浓度 (指标 D)。结果见表 2。

2.3.6 小鼠胸腺指数计算 将取出的胸腺用生理盐水清洗, 滤纸吸干, 称定质量并计算胸腺指数 (指标 E)。结果见表 2。

胸腺指数 = 胸腺质量 / 体质量

表 2 药效学指标结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Results of pharmacodynamic indexes ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	C/mL	D/(pg·mL ⁻¹)	E/(mg·g ⁻¹)
空白对照	—	—	3.69 ± 0.84****
模型	4.32 ± 0.20	804.74 ± 57.56	1.06 ± 0.36
工艺 a	2.62 ± 0.30****	688.75 ± 164.42	1.60 ± 0.53
工艺 b	3.24 ± 1.01***	759.37 ± 145.44	1.34 ± 0.66
工艺 c	2.72 ± 0.63****	769.55 ± 152.42	1.55 ± 0.67

与模型组比较: *** $P < 0.001$ **** $P < 0.000 1$

*** $P < 0.001$ **** $P < 0.000 1$ vs model group

2.3.7 统计方法 采用 SAS 8.2 统计软件进行数据分析,统计学处理用方差分析和 t 检验,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

2.4 数据标准化处理

数据标准化采用最小-最大标准化处理。对于指标 A、B、E,若值越大,则目标值越优,新数据 = (原数据 - 最小值) / (最大值 - 最小值)。对于指标 C、D,若值越小,则目标值越优,新数据 = (最大值 - 原数据) / (最大值 - 最小值)。结果见表 3。

表 3 标准化数据

Table 3 Standard data

组别	A	B	C	D	E
工艺 a	0.036	1.000	0.394	0.144	0.205
工艺 b	0.000	0.714	0.250	0.056	0.106
工艺 c	1.000	0.000	0.370	0.044	0.186

2.5 模糊层次分析法为方案层赋权

2.5.1 构造评价指标层次模型 本实验将评价系统设计为 3 层,分别为目标层(1 级指标,即复方黄芪水浸膏提取工艺路线筛选)、准则层(2 级指标,包括化学指标和药效学指标)和方案层(3 级指标,包括黄芪甲苷转移率、京尼平苷酸转移率、腹水量、腹水中 VEGF 量和胸腺指数)。

2.5.2 构造模糊互补判断矩阵 各指标成分的评分标度见表 4。比较同一层次指标的相对重要性,构成两两比较模糊互补判断矩阵,见表 5。

2.5.3 构造模糊一致矩阵 根据公式 1、2 转变为模糊一致矩阵 $R' = (\gamma_{ij})_{n \times n}$,根据得到的模糊一致矩阵和公式(3),计算各 3 级指标权重。3 级指标的模糊一致矩阵及权重见表 6。由表 6 可知,权重由高到低依次为腹水量、腹水中 VEGF 量、胸腺指数、

表 4 评分数量标度

Table 4 Criterion of calibrator

重要性标度	含义
0.1	2 个元素相比,后者比前者极端重要
0.2	2 个元素相比,后者比前者强烈重要
0.3	2 个元素相比,后者比前者相当重要
0.4	2 个元素相比,后者比前者稍重要
0.5	2 个元素相比,具有同等重要性
0.6	2 个元素相比,前者比后者稍重要
0.7	2 个元素相比,前者比后者相当重要
0.8	2 个元素相比,前者比后者强烈重要
0.9	2 个元素相比,前者比后者极端重要

若元素 α_i 和元素 α_j 相比较得到判断 γ_{ij} , 则元素 α_j 和元素 α_i 相比较得到判断为 $\gamma_{ji} = 1 - \gamma_{ij}$

If γ_{ij} is obtained by comparison with α_i and α_j , then to the contrary, $\gamma_{ji} = 1 - \gamma_{ij}$ is obtained by comparison with α_j and α_i

表 5 模糊判断矩阵

Table 5 Fuzzy judgment matrix

γ_{ij}	A	B	C	D	E	γ_i
A	0.5	0.6	0.2	0.3	0.3	1.9
B	0.4	0.5	0.2	0.3	0.3	1.7
C	0.8	0.8	0.5	0.7	0.8	3.6
D	0.7	0.7	0.3	0.5	0.6	2.8
E	0.7	0.7	0.2	0.4	0.5	2.5

表 6 模糊一致矩阵

Table 6 Fuzzy consistent matrix

γ_{ij}	A	B	C	D	E	ω_i
A	0.50	0.52	0.33	0.41	0.44	0.170
B	0.48	0.50	0.31	0.39	0.42	0.160
C	0.67	0.69	0.50	0.58	0.61	0.255
D	0.59	0.61	0.42	0.50	0.53	0.215
E	0.56	0.58	0.39	0.47	0.50	0.200

黄芪甲苷转移率、京尼平苷酸转移率。

$$\gamma_i = \sum_{j=1}^n \alpha_{ij} \quad (1)$$

$$\gamma_{ij} = (\gamma_i - \gamma_j) / (2n + 0.5) \quad (n \text{ 为 } R \text{ 的阶数}) \quad (2)$$

$$\omega_i = 1/n - 1/2\alpha + 1/n\alpha \sum_{j=1}^n \gamma_{ij}, \quad \alpha = (n-1)/2 \quad (3)$$

2.5.4 一致性检验 若矩阵检验满足任意指定两行所对应元素之差为常数,则该矩阵为模糊一致矩阵。结果表明,对任意指定的 2 行其所对应元素之差为常数,该矩阵满足一致性检验。

2.6 各因素指标合成权重的确定

将准则层与 3 级指标权重相乘,得到各因素相对于总评价目标的总权重,在复方黄芪水浸膏提取工艺路线筛选中,药效学指标比化学成分的转移率更能代表工艺路线的有效性,故选择药效学指标权重为 0.7,指标性成分定量测定占权重 0.3。结果见表 7。

2.7 各工艺路线加权综合得分及排序

结果见表 8。结果表明工艺路线 a 为综合评价优选的最佳提取工艺路线,即临床用法,全方水提。

3 讨论

选取化学指标结合药效学指标评价提取工艺路线,除了可以综合各自优点,还可以避免单一饮片

表 7 合成权重及排序

Table 7 Synthetic weight and order

指标	合成权重	排序	指标	合成权重	排序
A	0.051	4	D	0.151	2
B	0.048	5	E	0.140	3
C	0.179	1			

表 8 各工艺路线加权综合得分及排序
Table 8 Scores and rankings to each routing

组别	综合得分	排序
工艺 a	0.171	1
工艺 b	0.102	3
工艺 c	0.150	2

的活性成分与中药复方临床疗效的主要活性成分不符、高提取率指标性成分的疗效不确定性等问题^[14],更好地从中药复方的整体角度有效评价和筛选提取工艺路线,确保实验方案的合理可行。基于已有文献研究^[8-12]和前期实验基础,本实验在化学指标上,选取与临床疗效相关的活性成分——黄芪甲苷(君药成分)、京尼平苷酸(臣药成分)作为代表复方黄芪水浸膏的有效成分指标。在药效学指标上^[15-16],选取与癌性腹水相关的腹水量、腹水中 VEGF 量以及胸腺指数作为筛选不同提取工艺路线的指标。结果表明,黄芪甲苷转移率高低顺序为工艺 c>工艺 a≈工艺 b,京尼平苷酸转移率高低顺序为工艺 a>工艺 b>工艺 c,虽然工艺 c 中黄芪甲苷的转移率略高于其他两条工艺路线,但京尼平苷酸的转移率远低于工艺 a、b(表 1)。在提取过程中发现以水为溶媒能够使种子类药材破壁从而增加了有效成分的溶出,但醇提未使种子破壁,可能这是造成京尼平苷酸量差别的原因。在药效实验中,3 条工艺路线的腹水量指标与模型组比较均有差异性($P<0.001$ 或 $P<0.000\ 1$),腹水量由低到高顺序为工艺 a<工艺 c<工艺 b;3 条工艺路线中腹水量、腹水中 VEGF 量均低于模型组,胸腺指数均高于模型组(表 2)。基于 FAHP 得到的评分高低顺序为工艺 a>工艺 c>工艺 b,由此确立复方黄芪水浸膏的最佳提取工艺路线为全方水提。结果表明,全方水提即临床用法综合评分最高,可见此工艺路线能最大程度发挥此复方的药效物质基础。

层次分析法是美国运筹学家 Saaty 于 1977 年提出的一种系统分析方法,是将与决策有关的元素分解成目标、准则、方案等层次,在此基础上进行定性和定量分析的决策方法^[17]。模糊层次分析法可以避免层次分析法需要经过多次调整检验才能满足判断矩阵具有一致性的缺点,更加简便和准确^[18-19]。本实验采用模糊层次分析法,将评价系统分为目标层、准则层、方案层,构造模糊互补判断矩阵和模糊一致矩阵,得到权重值,利用权重值求出各方案的优劣次序。这样既考虑了人们主观上对各指标的重

视程度,又考虑了各项指标原始数据之间的相互联系及其影响,增强了总体评价结果的合理性和科学性,为优选中药复方提取工艺研究提供新的思路与方法。

参考文献

- [1] 殷明阳,刘素香,张铁军,等.复方中药提取工艺研究概况[J].中草药,2015,46(21):3279-3283.
- [2] 贾品,李晓斌,王金秀.几种典型综合评价方法的比较[J].中国医院统计,2008,15(4):351-353.
- [3] 任爱农,卢爱玲,田耀洲,等.层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究[J].中国中药杂志,2008,33(4):372-374.
- [4] 张吉军.模糊层次分析法(FAHP)[J].模糊系统与数学,2000,14(2):80-88.
- [5] 刘艳,邓博,邱玥,等.基于模糊层次分析法优选红花通络方最佳提取工艺路线[J].中草药,2016,47(17):3009-3015.
- [6] 李佩文,王素芬.中药消水方外敷治疗癌性腹水的研究[J].中医杂志,1991(7):28-30.
- [7] 刘猛,贾立群.李佩文教授中医外治肿瘤并发症的临证经验初探[J].中国中西医结合杂志,2014,34(11):1390-1391.
- [8] 张蕾,高文远,满淑丽.黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(21):3203-3207.
- [9] 郭璐.黄芪中皂苷类成分及黄芪甲苷结构修饰的研究[D].成都:西南交通大学,2014.
- [10] 王颖,郭兰萍,黄璐琦,等.姜黄、莪术、郁金的化学成分与药理作用研究进展[J].中国药房,2013,24(35):3338-3341.
- [11] 敖冬梅,魏群.牵牛子研究进展[J].中国中医药信息杂志,2003,10(4):77-80.
- [12] Ozaslan M, Didem K I, Kalender M E, et al. In vivo antitumoral effect of *Plantago major* L. extract on Balb/C mouse with Ehrlich ascites tumor[J]. *Am J Chin Med*, 2007, 35(5): 841-851.
- [13] 中国药典[S].一部.2015.
- [14] 汪海鸿,狄留庆,赵晓莉,等.中药制剂中间提取物制备工艺路线设计思路探讨——通塞脉微丸中间提取物制备工艺比较研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2011,13(2):232-239.
- [15] Ayantunde A A, Parsons S L. Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(5): 945-949.
- [16] 武建毅,沈清,金赞洁,等.黄芪甲苷对 BALB/C 小鼠肝癌 H22 腹水瘤抑制作用及机制[J].中国药物警戒,2016,13(3):138-142.
- [17] Saaty T L. *The Analytic Hierarchy Process* [M]. New York: McGraw Hill Inc., 1980.
- [18] 马瑞娟,苗明三.一种中药药效的多指标评价新方法——综合权重法[J].中药新药与临床药理,2011(5):569-572.
- [19] 陈丽,汪思应,黄德武.综合评价方法在药学研究中的应用[J].中国医药工业杂志,2012,43(7):610-615.