

基于 AHP-熵权法结合 D-最优设计响应面法优化玄参蒸制工艺

曲 彤¹, 袁培培¹, 张 琳², 康 希², 郝慧汇², 周 欣³, 卢焘韬³, 王泽辉¹, 杨荣平^{1,2,3*}

1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

3. 西南大学药学院, 重庆 400715

摘要: 目的 筛选玄参药材最优蒸制工艺参数。方法 采用 HPLC 法同时测定哈巴昔、哈巴俄昔、桃叶珊瑚昔、类叶升麻昔、安格洛昔 C、肉桂酸 6 种成分含量, 以 AHP-熵权法计算权重系数, 多指标综合评分结合 D-最优设计考察浸泡时间、蒸制时间、干燥温度对蒸制玄参药材质量的影响, 优选玄参蒸制工艺。结果 优化所得最佳蒸制工艺参数为浸泡时间 15.63 min、蒸制时间 85 min、干燥温度 60 °C, 综合评分为 97.20 分。考虑实际情况, 对浸泡时间进行微调得出玄参最佳蒸制工艺, 即浸泡时间为 15 min、蒸制时间为 85 min、干燥温度为 60 °C。并通过所得条件平行制备 3 批样品, 计算得综合评分分别为 98.53、99.39、98.86, 其 RSD 为 0.47%。结论 优选的蒸制工艺简单可行, 为规范玄参药材的蒸制工艺提供参考, 建立测定玄参中 6 种成分的方法快速可靠, 可用于玄参饮片的质量控制。

关键词: 玄参; D-最优设计响应面法; 蒸制工艺; 哈巴昔; 哈巴俄昔; 桃叶珊瑚昔; 类叶升麻昔; 安格洛昔 C

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)10-2325-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.011

Optimization of steaming technology for decoction pieces of *Scrophularia ningpoensis* by D-optimal response surface methodology based on AHP-entropy weight method

QU Tong¹, YUAN Pei-pei¹, ZHANG Lin², KANG Xi², HAO Hui-hui², ZHOU Xin³, LU Tao-tao³, WANG Ze-hui¹, YANG Rong-ping^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

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

3. College of Pharmacy, Southwest University, Chongqing 400175, China

Abstract: Objective To determine the weight coefficient and optimize the steaming technology of decoction pieces of *Scrophularia ningpoensis* (SN). **Methods** The contents of harpagide, harpagoside, aucubin, acteoside, angoroside C, and cinnamic acid were simultaneously determined by HPLC. The weight coefficient of each component was evaluated by AHP-entropy (analytic hierarchy process) method. With composite score as index, D-optimal response surface methodology was adopted to investigate the effects of soaking time, steaming time, and drying temperature on the quality of processed products and optimize the processing technology of decoction pieces of SN. **Results** Optimal processing parameters were as follows: soaking time was 15.63 min, steaming time was 85 min, drying temperature was 60 °C, and the synthetical mark was 97.20. Considering the actual situation, the optimum processing technology of SN was obtained by fine-turning the soaking time. The soaking time was 15 min, the steaming time was 85 min, and the drying temperature was 60 °C. Also, the synthetical mark were 98.53, 99.39, 98.86, and its RSD was 0.47% through the obtained conditions in parallel with three batches of samples. **Conclusion** The optimized steaming technology is simple and feasible, which can provide a reference for the steaming of decoction pieces of SN. The method established to simultaneously determine the contents of six components in decoction pieces of SN is rapid and reliable for controlling the quality of decoction pieces of SN.

收稿日期: 2019-02-01

基金项目: 国家中医药管理局中药标准化项目: 枳壳等 4 种中药饮片标准化建设 (ZYBZH-Y-CQ-46)

作者简介: 曲 彤 (1995—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药新制剂、新剂型及新技术的研究与应用。Tel: 17792614646 E-mail: 328127279@qq.com

*通信作者 杨荣平, 女, 博士, 研究员, 硕士生导师, 从事中药新制剂、新剂型及新技术的研究与应用。

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

Key words: *Scrophularia ningpoensis* Hemsl.; D-optimal response surface methodology; steaming technology; harpagide; harpagoside; aucubin; acteoside; angoroside C

玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 为玄参科植物玄参的干燥根，始载于《神农本草经》，是一味常用中药。其味甘、苦、咸，性微寒，归肺、胃、肾经，具有清热凉血、滋阴降火、解毒散结功效^[1]，主要用于热病伤阴、舌绛烦渴、温毒发斑、津伤便秘、骨蒸劳嗽、目赤、咽痛、白喉、痈肿疮痛等症。现代成分研究表明，其主要化学成分含有环烯醚萜苷类、苯丙素类、有机酸类等有效成分^[2-4]。环烯醚萜类成分，如哈巴苷、哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷等，具有保护血管内皮细胞、神经系统、抗肿瘤、保肝、治疗糖尿病及其并发症等药理作用。苯丙素苷类的类叶升麻苷、安格洛苷 C、肉桂酸等成分在抗炎、抑制血小板凝聚、抑制血栓形成等方面有显著疗效^[5-8]。玄参作为临床上常用中药，其炮制品质量却良莠不齐，通过查阅文献发现，在玄参炮制工艺优化方面的文献报道也较少，且包括《中国药典》2015 年版在内的诸多标准，只对环烯醚萜苷类成分哈巴苷、哈巴俄苷的含量进行了检测，不能全面反映炮制品的质量，所以有必要将苯丙素类成分纳入质量控制指标的一部分，从而实现多指标同步质控，反映玄参药材的整体质量^[9-10]。据相关文献报道，玄参炮制方法多以蒸制法为优^[11-13]。因此本实验针对《中国药典》2015 年版中收载玄参药材的“微泡，蒸透，稍晾，切薄片，干燥”蒸制方法，以蒸制过程中浸泡时间、蒸制时间、干燥温度等因素加以考察，并以玄参中 6 种有效成分哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷、哈巴苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、肉桂酸含量的综合评分为指标，采用 AHP-熵权法计算玄参饮片片哈巴苷、哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、肉桂酸的相关权重及复合权重，并结合 D-最优设计响应面法优选玄参蒸制工艺。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Thermo Scientific Dionex UIMate 3000 高效液相色谱仪，配有四元泵，DAD 检测器，美国 Thermo-Fisher 公司；CPA-225D 型十万分之一电子天平、BS224S 型万分之一电子天平，德国 Sartorius 公司；SB-D220 型超声波清洗器，宁波新芝生物科技股份有限公司；DHG-9240A 型电热恒温鼓风干燥箱、予华 HH 恒温水浴锅，巩义市予华仪器有限责任公司。

1.2 试剂

对照品安格洛苷 C (批号 16100901，质量分数 $\geq 98\%$)、哈巴苷 (批号 17071303，质量分数 $\geq 99\%$)、类叶升麻苷 (批号 17051904，质量分数 $\geq 98\%$)、哈巴俄苷 (批号 17083102，质量分数 $\geq 98\%$)、桃叶珊瑚苷 (批号 MUST-16052017，质量分数 99.79%) 均购于深圳菲斯生物科技有限公司；对照品肉桂酸 (批号 110786-20160，质量分数 98.8%) 购于中国食品药品检定研究院；乙腈、甲醇均为色谱纯，美国 Tedia 公司；水为自制超纯水。

1.3 药材

玄参样品，批号 170721，购于四川省中药饮片有限责任公司，经重庆市中药研究院李隆云研究员鉴定为玄参科玄参属植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根，所用药材符合《中国药典》2015 年版要求。

2 方法与结果

2.1 HPLC 含量测定方法的建立^[9-13]

2.1.1 色谱条件 Synchronis C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相为乙腈-0.03%磷酸水溶液，梯度洗脱：0~20 min，5%~20%乙腈；20~45 min，20%~35%乙腈；45~55 min，35%~60%乙腈；体积流量 1 mL/min；柱温 40 ℃；检测波长 210 nm；进样 10 μL，对照品、供试品溶液的 HPLC 图见图 1。

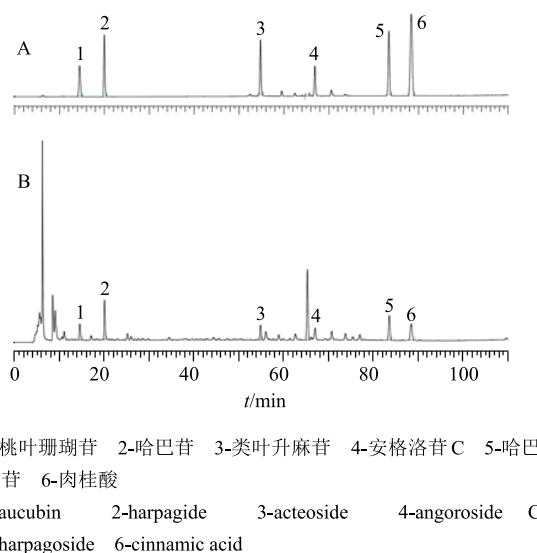


图 1 混合对照品 (A) 和玄参供试品 (B) 的 HPLC 图谱
Fig. 1 HPLC of standards (A) and sample of *S. ningpoensis* (B)

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称取哈巴俄苷、哈巴苷、安格洛苷 C、桃叶珊瑚苷、类叶升麻苷、肉桂酸对照品适量于 10 mL 量瓶中,加 80% 甲醇溶解并定容至刻度,制成含有桃叶珊瑚苷 228 $\mu\text{g/mL}$ 、哈巴苷 413 $\mu\text{g/mL}$ 、类叶升麻苷 90 $\mu\text{g/mL}$ 、安格洛苷 C 333 $\mu\text{g/mL}$ 、哈巴俄苷 95 $\mu\text{g/mL}$ 和肉桂酸 73 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下保存备用。

2.1.3 供试品溶液的制备 取玄参药材粉末(过三号筛)约 0.5 g,精密称定,置于 100 mL 具塞锥形瓶中,精密加入 80% 甲醇 20 mL,密塞,称定质量,浸泡 1 h,超声处理(功率 500 W,频率 40 kHz) 45 min,放冷,称定质量,用 80% 甲醇补足减失的质量,摇匀滤过,取续滤液,过 0.22 μm 滤膜滤过,即得。

2.1.4 线性关系考察 精密吸取“2.1.2”项下混合对照品溶液适量,加 80% 甲醇分别稀释成系列质量浓度混合对照品溶液,其中桃叶珊瑚苷分别为 228.00、114.00、57.00、28.50、14.25、7.13、3.56 $\mu\text{g/mL}$,哈巴苷分别为 413.00、206.50、103.25、51.63、25.82、12.91 $\mu\text{g/mL}$,类叶升麻苷分别为 90.00、45.00、22.50、11.25、5.63、2.82 $\mu\text{g/mL}$,安格洛苷 C 分别为 333.00、166.50、83.25、41.63、20.82、10.41 $\mu\text{g/mL}$,哈巴俄苷分别为 95.00、47.50、23.75、11.88、5.94、2.97 $\mu\text{g/mL}$,肉桂酸分别为 73.00、36.50、18.25、9.13、4.57、2.29 $\mu\text{g/mL}$ 。精密吸取上述混合对照品溶液 10 μL ,按“2.1.1”项下色谱条件测定峰面积。以对照品质量浓度为横坐标(X)、峰面积为纵坐标(Y)绘制标准曲线,得回归方程、线性范围及相关系数(r)分别为桃叶珊瑚苷 $Y_1=2.51 \times 10^{-4} X+2.659\ 28$, $r^2=0.999\ 9$;哈巴苷 $Y_2=3.11 \times 10^{-4} X+1.179\ 80$, $r^2=0.999\ 9$;类叶升麻苷 $Y_3=7.30 \times 10^{-5} X+0.684\ 17$, $r^2=0.999\ 9$;安格洛苷 C $Y_4=7.60 \times 10^{-5} X+2.321\ 92$, $r^2=0.999\ 9$;哈巴俄苷 $Y_5=5.40 \times 10^{-5} X-0.031\ 521$, $r^2=0.999\ 9$;肉桂酸 $Y_6=2.30 \times 10^{-5} X+1.075\ 71$, $r^2=0.999\ 9$;各成分分别在 0.055~0.912、0.099~4.136、0.099~4.138、0.27~3.331、0.023~0.951、0.017~0.731 $\mu\text{g/mL}$ 呈良好的线性关系。

2.1.5 精密度试验 精密吸取“2.1.2”项下的对照品溶液 10 μL ,按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次,记录峰面积。测得桃叶珊瑚苷、哈巴苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸峰面积 RSD

分别为 0.089%、0.310%、1.026%、0.301%、0.138%、0.142%,6 种成分的峰面积 RSD<2%,表明仪器具有良好的精密度。

2.1.6 稳定性试验 取同一份供试品溶液,分别于配制后的 0、4、8、12、24、48 h 进样 10 μL 测定,记录桃叶珊瑚苷、哈巴苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸的峰面积,结果桃叶珊瑚苷、哈巴苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸峰面积的 RSD 分别为 1.79%、1.05%、0.92%、1.07%、0.57%、1.14%,表示供试品溶液在 48 h 内稳定。

2.1.7 重复性试验 按“2.1.3”项下制备供试品溶液,精密吸取 10 μL ,并按照“2.1.1”项下色谱条件进行检测,桃叶珊瑚苷、哈巴苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸 6 种成分质量分数 RSD 分别为 1.48%、1.13%、1.96%、1.47%、2.59%、1.57%,均小于 3%,表明此方法的重复性良好。

2.1.8 加样回收率试验 取同一批已测定各成分含量的玄参药材粉末 6 份,每份精密称定 0.5 g,分别加入已知含量的对照品溶液,按“2.1.3”项下制备供试品溶液。再按“2.1.1”项下色谱条件进行检测,所得结果为桃叶珊瑚苷、哈巴苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、哈巴俄苷、肉桂酸的平均回收率分别为 101.14%、98.25%、99.45%、98.08%、96.81%、103.57%,RSD 分别为 1.12%、1.08%、1.36%、1.48%、1.08%、0.81%,加样回收率符合要求。

2.2 综合评分

2.2.1 熵权法计算权重^[14-16] 信息熵是系统不确定性和无序程度的度量,除了度量数据包含的信息量,还可用于在多指标评价系统中用来确定各指标权重。该法是将每个评价指标作为 1 个随机变量,计算该指标的熵权系数,其取值变异程度越大,越无序,提供的信息量越多,该指标就越重要;反之该指标就越不重要。用熵权法确定权重的计算步骤如下。

(1) 原始数据矩阵归一化,建立原始评价指标矩阵;设 m 个评价指标 n 个评价对象的原始数据矩阵为 $A=(a_{ij})_{mn}$,对其归一化后得到 $R=(x_{ij})_{mn}$,对大者为优的指标而言,按照以下公式归一化: $X_{ij}=(a_{ij}-\min\{a_{ij}\})/(\max\{a_{ij}\}-\min\{a_{ij}\})$ 。 X_{ij} 表示第 i 次试验时第 j 个评价指标的取值, $i=1, 2, 3, \dots, m$; $j=1, 2, 3, \dots, n$ 。

(2) 将原始数据阵 $(X_{ij})_{mn}$ 转换为概率矩阵

$(P_{ij})_{mn}$; 在信息熵公式中 P_i 为某个信息的概率, 满足 $0 \leq P_i \leq 1$, 因此必须先对矩阵 $(X_{ij})_{mn}$ 做归一化处理, 经处理后的矩阵可视为指标的概率矩阵。其中 P_{ij} 表示第 j 次试验在第 i 个评价指标下的概率。

$$P_{ij} = X_{ij} / \sum_{j=1}^n X_{ij}$$

(3) 计算指标的熵值, 确定第 i 个评价指标的信息熵 (H_i)。

$$H_i = -k \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}, \quad k = 1/\ln n$$

(4) 计算指标的熵权系数 (W_j)。

$$W_j = 1 - H_j / \sum_{i=1}^m (1 - H_i), \quad 0 \leq W_j \leq 1, \quad \sum_{j=1}^m W_j = 1$$

由此公式可知, 当信息熵值越小, 熵权系数越大, 即当 X_{ij} 值相差越大, 表明该指标传递的信息量越多, 作用越大, 其权重值越大。通过计算, 结果见表 1。

2.2.2 AHP 法计算权重^[17] AHP 法又名层次分析

法, 是主观确定权重的方法。这种方法的优点在于人为根据经验判断并比较出各指标的先后顺序, 进而构造判断矩阵, 建立层次结构模型, 再用软件计算各指标权重。根据玄参中各指标成分的含量多少, 本实验将玄参饮片中哈巴苷、哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷、安格洛苷 C、类叶升麻苷、肉桂酸的优先顺序作为权重值表予以量化, 构建成对比较的判断优先矩阵, 各指标的优先顺序: 哈巴苷 > 哈巴俄苷 > 桃叶珊瑚苷 > 安格洛苷 C > 类叶升麻苷 > 肉桂酸, 并赋予各项指标的相对评分。各项指标经层次分析后得到的权重系数结果见表 2。

表 1 各成分相关指标数据

Table 1 Relevant index data of components

成分	H_i	W_j	成分	H_i	W_j
桃叶珊瑚苷	0.87	0.10	安格洛苷 C	0.89	0.09
哈巴苷	0.94	0.05	哈巴俄苷	0.96	0.03
类叶升麻苷	0.91	0.07	肉桂酸	0.13	0.66

表 2 指标成对比较的判断优先矩阵

Table 2 Priority matrix for comparison on index pairs

指标成分	哈巴苷	哈巴俄苷	桃叶珊瑚苷	安格洛苷 C	类叶升麻苷	肉桂酸	权重 (A_j)
哈巴苷	1	2	3	4	5	6	0.39
哈巴俄苷	1/2	1	2	3	4	5	0.25
桃叶珊瑚苷	1/3	1/2	1	2	3	4	0.16
安格洛苷 C	1/4	1/3	1/2	1	2	3	0.10
类叶升麻苷	1/5	1/4	1/3	1/2	1	2	0.06
肉桂酸	1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	1	0.04
一致性检验	$\Lambda_{\max} = 6.127, CI = 0.025, CR = 0.020 < 0.1$, 符合一致性检验						

2.2.3 AHP-熵权法计算复合权重^[17-19] 通过熵权法和 AHP 法分别计算得到玄参饮片中哈巴苷、哈巴俄苷、桃叶珊瑚苷、安格洛苷 C、类叶升麻苷、肉桂酸的相关权重, 复合权重, 按公式计算 6 种成分的复合权重 (ω_j) 分别为 0.38、0.13、0.11、0.09、0.02、0.27。

$$\omega_j = W_j A_j / \sum_{i=1}^m W_j A_j$$

2.3 D-最优设计优选玄参饮片炮制工艺^[20-22]

2.3.1 D-最优设计方案及结果 结合相关文献报道^[11-12], 对浸泡时间、蒸制时间、干燥温度进行单因素实验考察, 确定设计因素水平范围为浸泡时间 (A) 15~25 min, 蒸制时间 (B) 75~85 min, 干燥温度 (C) 40~60 °C, 以玄参中 6 种成分质量分

数综合评分 (Y_j) 为因变量。分别取同一批玄参药材 50 g, 置于烧杯中, 量取适量蒸馏水进行浸泡, 按表 3 中实验参数进行炮制。按“2.1.1”项下色谱条件测定 6 种成分的含量, 实验设计及结果见表 3。

$$Y_j = \sum_{i=1}^m (100 \omega_j X_j) / X_{j\max}$$

2.3.2 数据处理与分析 运用 Design-Expert 8.0.6.1 软件对表中的数据进行了 2 次多元回归拟合分析 (表 4), 得到浸泡时间、蒸制时间、干燥温度与综合评分之间的 2 次多元回归模型方程: $Y = 80.01 + 1.36 A + 2.40 B + 2.88 C - 3.49 AB - 7.60 AC + 0.82 BC - 5.58 A^2 + 6.14 B^2 + 0.70 C^2$ 。由方差分析可知, 以综合评分为响应值时 $P < 0.05$, 表明此回归方程显著, 而失拟项 $P = 0.220$, 不显著, 表示未知因素对实

表 3 D-最优设计方案与结果
Table 3 Design and results of D-optimal response surface methodology

试验号	A/min	B/min	C/℃	质量分数/(mg·g ⁻¹)						综合评分
				桃叶珊瑚苷	哈巴苷	类叶升麻苷	安格洛苷 C	哈巴俄苷	肉桂酸	
1	15.00	80.00	50.00	2.95	7.56	0.79	3.46	0.92	0.42	70.32
2	25.00	75.00	60.00	2.92	7.36	0.75	3.25	0.87	0.31	78.59
3	25.00	85.00	40.00	2.93	7.42	0.76	3.36	0.88	0.32	86.69
4	15.00	75.00	60.00	3.27	7.58	0.77	3.41	0.91	0.35	81.75
5	25.00	75.00	40.00	3.07	7.66	0.78	3.30	0.90	0.33	88.36
6	20.00	85.00	50.00	3.25	7.58	0.89	3.23	0.96	0.32	90.64
7	15.00	85.00	40.00	2.95	7.45	0.82	3.39	0.92	0.34	72.49
8	15.00	85.00	40.00	2.97	7.45	0.81	3.39	0.91	0.33	76.39
9	20.00	80.00	60.00	3.28	7.55	0.76	3.42	0.93	0.36	83.52
10	25.00	85.00	60.00	2.93	7.38	0.79	3.32	0.88	0.33	75.36
11	20.00	75.00	40.00	2.96	7.43	0.77	3.36	0.89	0.34	80.23
12	25.00	85.00	60.00	2.94	7.39	0.78	3.33	0.87	0.33	77.68
13	25.00	80.00	40.00	2.93	7.41	0.76	3.36	0.88	0.32	82.03
14	20.00	85.00	40.00	3.13	7.42	0.83	3.37	0.93	0.41	83.69
15	15.00	75.00	40.00	3.16	7.49	0.81	3.02	0.88	0.31	67.39
16	15.00	85.00	60.00	3.28	7.51	0.76	3.94	0.85	0.38	98.56
17	25.00	75.00	50.00	3.02	7.45	0.86	3.65	0.89	0.37	83.69
18	15.00	85.00	60.00	3.29	7.52	0.85	3.98	0.89	0.39	96.58
19	20.00	80.00	60.00	3.28	7.54	0.82	3.98	0.86	0.39	85.59
20	15.00	75.00	60.00	3.07	7.38	0.76	3.38	0.88	0.33	84.57

表 4 回归模型方差分析
Table 4 ANOVA for regression model

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性	方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	1143.30	9	127.03	22.43	<0.000 1	极显著	A ²	104.74	1	104.74	18.49	0.001 6	
A	26.34	1	26.34	4.65	0.056 4		B ²	104.74	1	104.74	18.49	0.001 6	
B	87.52	1	87.52	15.45	0.002 8	显著	C ²	1.18	1	1.18	0.21	0.657 6	
C	131.52	1	131.52	23.22	0.000 7	显著	失拟项	38.26	5	7.65	2.08	0.220 0	不显著
AB	148.93	1	148.93	26.30	0.000 4	显著	纯误差	18.38	5	3.68			
AC	711.16	1	711.16	125.57	<0.000 1	极显著	总离差	1 199.94	19				
BC	9.11	1	9.11	1.61	0.233 3								

验干扰性小。各因素对蒸制玄参饮片炮制工艺影响的主次顺序为 C（干燥温度）>B（蒸制时间）>A（浸泡时间）。利用 Design-Expert 8.0.6.1 软件得到 2 次回归方程等高线及响应曲面图评价试验因素之间的交互强度，来确定最佳炮制工艺参数。等高线的形状可以反映出交互效应的强弱，越趋向椭圆表示交互作用越强，越趋向圆形则交互作用越弱，结果见图 2。根据模型拟合结果，预测玄参饮片最优炮制工艺为浸泡 15.63 min，蒸制 85.00 min，60.00 ℃

干燥，综合评分 97.20 分。

2.4 炮制工艺验证

根据软件拟合的最优炮制工艺条件进行验证实验，精密称取 3 份同一批玄参药材 50 g，置于烧杯中，量取适量蒸馏水浸泡，按优选的最优工艺参数进行炮制，考虑到实际操作情况，将预测的最优工艺参数微调为浸泡 15 min，蒸制 85 min，在 60 ℃ 下于恒温鼓风干燥箱干燥，实验结果见表 5。验证值与预测值之间的 RSD 为 1.33%，模型预测性好，

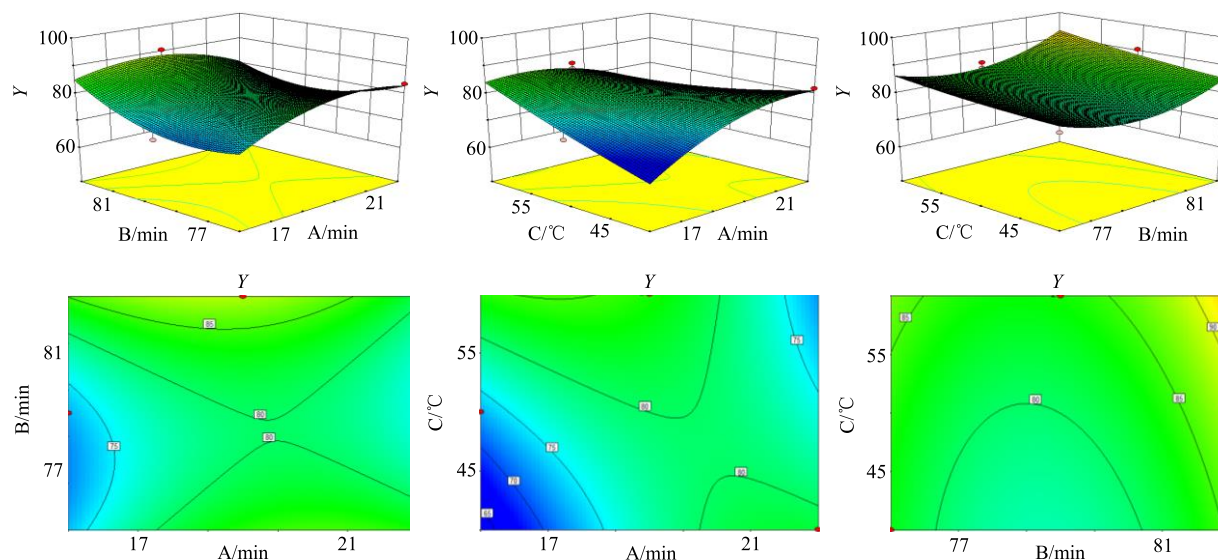


图 2 3D 响应面图及等高线图

Fig. 2 3D response surface and contour map

表 5 工艺验证结果

Table 5 Process validation results

编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)						综合评分
	桃叶珊瑚苷	哈巴苷	类叶升麻苷	安格洛苷 C	哈巴俄苷	肉桂酸	
1	3.29	7.53	0.81	3.98	0.87	0.35	98.53
2	3.28	7.50	0.86	3.95	0.89	0.36	99.39
3	3.26	7.51	0.83	3.96	0.86	0.38	98.66
平均值	3.28	7.51	0.83	3.96	0.87	0.36	98.86
RSD/%	0.47	0.20	3.02	0.39	1.75	4.20	0.47

说明 *D*-最优设计响应面法适用于玄参饮片的蒸制工艺优化,其建立的蒸制工艺稳定和重复性较好,可操作性强,具有一定的实际应用价值。

3 讨论

本实验建立了 HPLC 法同时测定玄参药材中桃叶珊瑚苷、哈巴苷、哈巴俄苷、类叶升麻苷、安格洛苷 C、肉桂酸 6 种有效成分含量的方法,此法简便、灵敏度高、分离效果好,在《中国药典》2015 年版基础上,新增加了 4 个有效成分,符合中药多成分的特征,用于优化玄参蒸制工艺,能够较为全面的优选其最优蒸制工艺条件。

在研究多指标成分含量变化时,首先需要确定各指标的权重。确定权重的方法通过对各指标重要性进行比较大致分为 2 类:主观赋权法和客观赋权法,主观赋权法是基于决策者的经验通过对各指标重要性进行比较而赋权的方法,带有一定的主观随意性。客观赋权法则是从实际数据出发,利用指标

值所反映的客观信息确定权重的一种方法,此法利用数据的客观信息,忽视了决策者的经验,2 种方法各有千秋。因此本实验首次将 AHP 法(主观)和熵权法(客观)组合运用计算综合权重优选蒸制工艺,主客观并重,组合赋权法计算出的权重亦具有稳定性和可靠性,综合评价实验结果也更赋有科学性和合理性。

本实验选用 *D*-最优设计响应面法,这个模型各个参数预测精度高,还可以可实现多指标同步优化。经过模型筛选,建议采用多元 2 次回归方程拟合因素水平与响应值之间的函数关系,预测优化各因素水平的趋势,从而优化工艺参数。响应面分析的结果表明该数据模型显著,表明该模型可用,失拟项不显著,说明实验未知因素干扰小。本实验将 *D*-最优设计响应面法与 AHP-熵权法结合,优选出玄参最优炮制工艺,为玄参蒸制工艺的标准化提供了参考。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 许福泉, 许旭东, 陈士林. 玄参化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(9): 752-759.
- [3] 谢小艳, 夏春森. 中药玄参的化学成分及药理研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2010, 6(5): 121-124.
- [4] Li J, Huang X, Du X, *et al.* Study of chemical composition and antimicrobial activity of leaves and roots of *Scrophularia ningpoensis* [J]. *Nat Prod Res*, 2009, 23(8): 775-780.
- [5] 伍小艳, 周 军, 石 伟, 等. 红景天玄参组合物对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤保护作用的研究 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 353-358.
- [6] 田金凤, 尚远宏, 李学刚. 玄参中化学成分的分离鉴定及其降糖活性研究 [J]. 食品工业科技, 2017, 38(13): 25-29.
- [7] 张召强, 李 明. 玄参的化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(26): 49-51.
- [8] 张刘强, 李医明. 近 10 年玄参属植物化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2011, 42(11): 2360-2368.
- [9] 张雪梅, 王 瑞, 安 睿, 等. HPLC 同时测定玄参中 5 种成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(6): 709-711.
- [10] 闫 丹, 江敏瑜, 王云红, 等. 一测多评法在玄参药材质量控制中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4892-4898.
- [11] 曹 岗, 季金玉, 丛晓东, 等. 正交试验优选玄参蒸制中试工艺的研究 [J]. 中成药, 2012, 34(11): 2186-2189.
- [12] 张传辉, 陈小川, 傅 亚, 等. 建立并利用一测多评法优化玄参饮片润透工艺的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(1): 254-260.
- [13] 周文杰, 傅 亚, 王云红, 等. 中心复合设计-效应面法优化玄参的炮制工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 10-14.
- [14] 李 淼, 王星星, 康小东, 等. 基于信息熵理论的哮喘方水提取工艺优选研究 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2113-2117.
- [15] 杨红梅, 曹 蕾, 单丽芳, 等. 多指标正交试验优选双黄二仙颗粒的提取工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 28-30.
- [16] 王仁杰, 李 淼, 闫 明, 等. 信息熵理论在热毒宁口服制剂中金银花与栀子提取工艺优选中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(5): 683-687.
- [17] 张 琳, 周 欣, 闫 丹, 等. 基于 CRITIC-AHP 权重分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选陈皮饮片炮制工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3829-3834.
- [18] 张婷婷, 李艺丹, 郑凯旋, 等. 多指标综合加权评分法结合 D-最优设计响应面法优选酒川芎的炮制工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3639-3644.
- [19] 杨 铭, 周 昕, 谢瑞芳, 等. 用层次分析法结合 CRITIC 法研究复方自身清颗粒提取工艺的多指标权重 [J]. 药学服务与研究, 2009, 9(1): 36-39.
- [20] 朱承科, 胡夏逢, 周 诚. Box-Behnken 效应面法优化川芎中川芎嗪的提取工艺 [J]. 中药材, 2016, 39(9): 2078-2080.
- [21] 孙莉君, 马 婧, 杨 静, 等. Box-Behnken 效应面法优化玄参的提取工艺 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(20): 11-13.
- [22] 黄光建, 徐学锋, 郭梅君, 等. D-最优混料设计在豉香型白酒香醅优化中的应用 [J]. 华南农业大学学报, 2013, 34(3): 427-430.