

基于层次分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选养阴清肺汤加味提取工艺

吴振起¹, 高 畅², 杨 璐², 于 艳¹, 齐兆东²

1. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁 沈阳 110032

2. 辽宁中医药大学研究生学院, 辽宁 沈阳 110847

摘要: 目的 优选养阴清肺汤加味提取工艺。方法 采用 HPLC 法同时测定毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸, 以层次分析法(AHP)计算权重系数, 多指标综合评分结合 Box-Behnken 设计-响应面法考察乙醇体积分数、提取时间、提取次数对养阴清肺汤加味提取工艺的影响, 优选醇提工艺。结果 最佳提取工艺为采用 69%乙醇, 提取 68 min, 提取 1 次。

结论 优选的提取工艺简单可行, 成分提取效率高, 为养阴清肺汤加味提取工艺提供参考。

关键词: 养阴清肺汤加味; Box-Behnken 设计-响应面法; AHP 法; 提取工艺; 毛蕊花糖苷; 丹皮酚; 绿原酸; 甘草酸; HPLC
中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)12-2862-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.018

Optimization of extraction process of Modified Yangyin Qingfei Decoction by Box-Behnken response surface methodology based on analytic hierarchy process

WU Zhen-qi¹, GAO Chang², YANG Lu², YU Yan¹, QI Zhao-dong²

1. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

2. Graduate School of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China

Abstract: Objective To optimize the extraction process of Modified Yangyin Qingfei Decoction (MYQD). **Methods** The effects of ethanol concentration, extraction time and extraction times on the optimization of extraction process of MYQD were investigated by multiple indicators comprehensive scoring and Box-Behnken response surface methodology. The content of verbascoside, chlorogenic acid, paeonol, and glycyrrhizic acid was simultaneously determined by HPLC, and the method of analytic hierarchy process was used to calculate the weight coefficient. **Results** The optimum extraction process was as follow: using 69% ethanol for once extraction for 68 min. **Conclusion** The optimum extraction process is simple and feasible, and the extraction efficiency of components is high, which can provide reference for the extraction process of MYQD.

Key words: Modified Yangyin Qingfei Decoction; Box-Behnken response surface methodology; analytic hierarchy process; extraction process; verbascoside; paeonol; chlorogenic acid; glycyrrhizic acid; HPLC

养阴清肺汤乃《重楼玉钥》之名方, 方中药用生地苦寒之性滋肾水、润肺燥、祛疫毒; 玄参、麦冬甘寒滋阴、养阴清热以解毒; 白芍、丹皮敛阴泄热, 浙贝母清热化痰以润肺, 少许薄荷宣肺利气, 生甘草以清热解毒, 调和诸药。热甚者, 另加金银花、连翘, 增解毒功效; 诸药合用, 共奏养阴清肺、

解毒利咽之效。

Box-Behnken 设计-响应面法是采用多元回归方程拟合因素和效应值之间的函数关系, 通过对其分析来寻求最佳工艺参数, 是解决多变量问题的一种有效统计方法, 广泛应用于多因素优化试验^[1-5]。层次分析(analytic hierarchy process, AHP)法是一

收稿日期: 2019-02-17

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81373687); 国家自然科学基金面上项目(81874490); 第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]24号); 辽宁省“百千万人才工程”人选资助项目(辽人社[2018]47号); 沈阳市中青年科技创新人才支持项目(RC180246)

作者简介: 吴振起(1974—), 男, 辽宁庄河人, 主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向为中医药防治感染性疾病。
E-mail: zhenqiwu@163.com

种解决多目标的复杂问题的定性与定量相结合的决策分析方法, 增强了总体评价结果的科学性及合理性^[6]。本实验以毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸提取量及出膏率为综合评价指标, 运用 Box-Behnken 设计-响应面法优选养阴清肺汤加味 (Modified Yangyin Qingfei Decoction, MYQD) 醇提工艺, 为该课题的后续研究开发奠定基础。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1290 Infinity II 超高效液相色谱仪, 美国安捷伦科技有限公司, 包括二元高压梯度泵、真空脱气机、自动进样器、柱温箱、DAD 检测器、OpenLAB CDS 色谱工作站; CP225D 电子分析天平, 德国赛多利斯公司。

1.2 试药

生地、麦冬、玄参、薄荷、浙贝母、丹皮、白芍、生甘草、金银花、连翘药材均购自辽宁中医药大学附属医院, 经辽宁中医药大学中药分析教研室英锡相教授鉴定分别为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的干燥块根; 百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (Linn. f.) Ker-Gawl. 的干燥块根; 玄参科植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. 的干燥根; 唇形科植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的干燥地上部分; 百合科植物浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 的干燥鳞茎; 毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮; 毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根; 豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根茎; 忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾; 木犀科植物连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 的干燥果实, 均符合《中国药典》2015 年版相关要求。

对照品毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸, 均购自四川省维克奇生物科技有限公司, 质量分数均 $\geq 98\%$, 批号分别是 wkq18010503、wkq18042001、wkq18022809、wkq18011803; 乙腈、磷酸、醋酸为色谱纯, Merck 公司; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸的定量测定

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent poroshell SB-C₁₈ 柱 (100 mm $\times$ 4.6 mm, 2.7 μ m)。毛蕊花糖苷: 流动相为乙腈-0.1%醋酸水溶液 (16:84); 体积流

量 1.0 mL/min; 柱温 30 $^{\circ}$ C; 检测波长 334 nm; 分析时间 25 min; 进样量 10 μ L; 理论塔板数按毛蕊花糖苷峰计算应不低于 5 000。丹皮酚、绿原酸、甘草酸: 流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液, 梯度洗脱程序: 0~10 min, 30%~32%乙腈; 10~12 min, 32%~45%乙腈; 12~20 min, 45%~46%乙腈; 20~25 min, 46%~70%乙腈; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 35 $^{\circ}$ C; 检测波长 254 nm; 分析时间 25 min; 进样量 10 μ L; 理论塔板数按丹皮酚峰计算应不低于 5 000, 各成分色谱峰与相邻峰的分度均大于 3.0。色谱图见图 1。

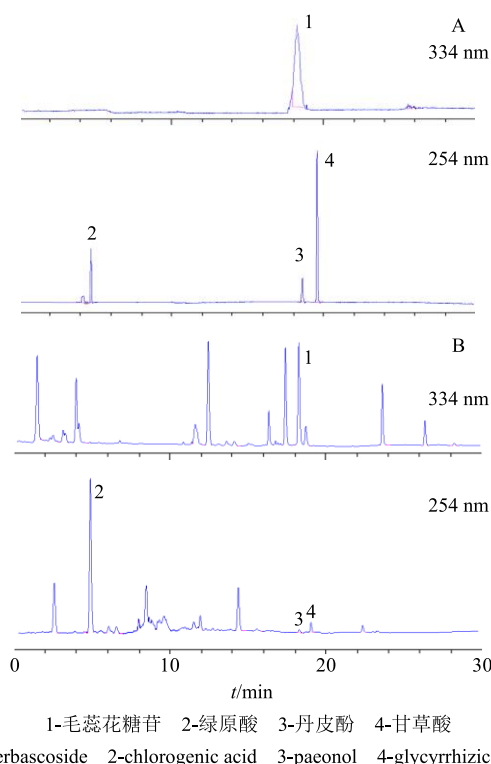


图 1 对照品 (A) 和供试品 1 号 (B) 在 334 nm 和 254 nm 处的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC of reference substances (A) and test sample 1 (B) at 334 nm and 254 nm

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸对照品适量, 加甲醇分别制成含毛蕊花糖苷 10 μ g/mL 的对照品溶液, 以及含有丹皮酚 20 μ g/mL、绿原酸 40 μ g/mL、甘草酸 280 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液制备 精密称取本品粉末 0.07 g 置具塞锥形瓶中, 加入 10 mL 甲醇, 密塞, 称定质量, 超声处理 30 min, 放冷, 再称定质量, 加甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.1.4 线性关系考察 分别精密量取“2.1.2”项下

对照品溶液 1.0、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0 μL ，用甲醇分别定容于 10 mL 量瓶制备得到 6 个质量浓度的系列对照品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进行测定，以对照品的质量浓度为横坐标 (X)，峰面积值为纵坐标 (Y) 进行线性回归，回归方程、线性范围及相关系数分别为丹皮酚 $Y=13.618 X+0.076 5$ ， $r=0.999 6$ ，线性范围 0.1~0.4 μg ；甘草酸 $Y=89.614 X-16.029$ ， $r=0.999 4$ ，线性范围 1.4~5.6 μg ；绿原酸 $Y=15.838 X-3.135 5$ ， $r=0.999 5$ ，线性范围 0.2~0.8 μg ；毛蕊花糖苷 $Y=81.933 X+6.514 5$ ， $r=0.999 2$ ，线性范围 0.05~0.20 μg 。

2.1.5 精密度试验 精密吸取同一混合对照品溶液 10 μL ，按“2.1.1”项下方法连续进样 6 次，结果毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸日内精密度结果 RSD 分别为 1.09%、0.97%、0.84%、0.90%。

精密吸取上述对照品溶液 10 μL ，连续 4 d 进行进样分析试验，日间精密度结果 RSD 分别为 1.24%、1.06%、1.18%、1.01%，表明仪器精密度良好。

2.1.6 稳定性试验 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液 1 份，于室温放置 0、3、6、12、24、48 h，按“2.1.1”项下色谱条件，以峰面积为指标进样分析。结果毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸 48 h 内峰面积的 RSD 分别为 0.94%、0.45%、0.57%、0.87%，表明供试品溶液在 48 h 内稳定。

2.1.7 重复性试验 取供试品溶液 6 份，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，按“2.1.1”项下色谱条件进行分析。结果毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸的质量分数为 3.50、7.08、603.66、74.75 mg/g，RSD 分别为 1.05%、2.02%、1.39%、1.23%，表明方法重复性良好。

2.2 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提取量作为权重指标予以量化，即将 5 项指标分成 4 个层次，并确定各指标的优先顺序为毛蕊花糖苷>丹皮酚>甘草酸=绿原酸>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 1。根据表 1 评分结果，AHP 法计算得到毛蕊花糖苷、丹皮酚、甘草酸、绿原酸、出膏率 5 项指标权重系数分别为 0.460 0、0.252 7、0.116 5、0.116 5、0.054 3，一致性比例因子 (CR) = 0.044 7<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^[7]。

表 1 指标成对比较的优先判断矩阵

Table 1 Priority judgment matrix for paired comparison of indicators

权重指标	毛蕊花糖苷	丹皮酚	甘草酸	绿原酸	出膏率
毛蕊花糖苷	1	3	4	4	5
丹皮酚	1/3	1	3	3	4
甘草酸	1/4	1/3	1	1	3
绿原酸	1/4	1/3	1	1	3
出膏率	1/5	1/4	1/3	1/3	1

2.3 Box-Behnken 响应面法优化提取工艺

2.3.1 响应面试验设计及结果 根据综合评价指标对醇提工艺的影响，确定综合评分 (Y) = 毛蕊花糖苷 $\times$ 0.460 0/毛蕊花糖苷最大值+丹皮酚 $\times$ 0.252 7/丹皮酚最大值+甘草酸 $\times$ 0.116 5/甘草酸最大值+绿原酸 $\times$ 0.116 5/绿原酸最大值+出膏率 $\times$ 0.054 3/出膏率最大值，以乙醇体积分数 (X_1)、提取时间 (X_2)、提取次数 (X_3) 作为考察指标进行 Box-Behnken 响应面设计，因素及水平见表 2。

采用 Design-Expert 软件设计试验方案，对乙醇体积分数、提取时间、提取次数进行研究，结果见表 2。

2.3.2 试验结果分析 利用方差分析对各因素进行多元二次回归，得到的回归方程 $Y=0.25+0.076 X_1-0.086 X_2-0.16 X_3-0.043 X_1X_2-0.07 X_1X_3+0.057 X_2X_3+0.024 X_1^2+0.048 X_2^2+0.15 X_3^2$ 。

响应面结果的方差分析见表 3， $P<0.05$ 为显著项、 $P<0.01$ 为极显著项，可以看出提取工艺考察的 3 个因素中，提取次数 (X_3) 为极显著项，提取时间 (X_2) 为显著项，乙醇体积分数 (X_1) 为不显著项， $P=0.065 2$ ；2 次项中， X_3^2 ($P=0.016 0$) 为显著项，表明考察因素与响应面值之间并非简单的线性关系；各交互项之间均不显著，表明各因素之间交互作用不明显。模型整体具有较好的显著性 ($P=0.019 7$)，且失拟合程度不显著 ($P=0.051 3$)，表明模型能较好的反映乙醇体积分数 (X_1)、提取时间 (X_2)、提取次数 (X_3) 与毛蕊花糖苷、丹皮酚、甘草酸、绿原酸、出膏率的加权得分 (Y) 之间的变化关系，能够预测和分析养阴清肺汤加味的醇提工艺。

按照所得模型绘制的乙醇体积分数、提取时间、提取次数的交互作用对养阴清肺汤加味的醇提工艺影响的 3D 响应面图和等高线图见图 2，从图 2 中可以看出，考察的 3 个对象 3 者交互作用不明显。软

表 2 Box-Behnken 响应面设计试验设计及结果
Table 2 Design and results of response surface methodology

序号	$X_1/\%$	X_2/h	$X_3/\text{次}$	毛蕊花糖苷/(mg·g ⁻¹)	丹皮酚/(mg·g ⁻¹)	甘草酸/(mg·g ⁻¹)	绿原酸/(mg·g ⁻¹)	出膏率/%	Y
1	30 (-1)	2 (0)	1 (-1)	10.18	20.63	5.30	2 067.13	6.58	0.418 6
2	50 (0)	1 (-1)	3 (+1)	10.19	0.50	98.28	971.52	14.52	0.364 3
3	30	3 (+1)	2 (0)	3.47	1.70	304.93	601.26	16.21	0.268 1
4	50	2	2	3.29	13.23	175.15	830.31	15.92	0.257 0
5	50	1	1	17.16	34.45	122.03	2 604.52	6.77	0.699 6
6	50	2	2	3.75	14.20	225.65	884.33	18.65	0.298 6
7	50	2	2	3.99	19.21	209.85	904.35	18.93	0.314 4
8	50	2	2	3.07	7.51	136.74	630.01	15.28	0.211 5
9	70 (+1)	2	1	18.67	87.68	61.70	2 221.58	6.26	0.848 9
10	50	2	2	3.02	12.46	104.15	552.09	13.95	0.190 1
11	70	1	2	4.77	4.66	46.52	2 219.57	9.02	0.468 9
12	50	3	1	10.83	23.81	58.72	1 223.17	7.85	0.429 3
13	50	3	3	6.01	3.61	225.16	479.02	25.67	0.320 1
14	70	3	2	3.49	7.08	74.79	603.66	16.35	0.196 6
15	70	2	3	3.69	31.69	97.59	773.62	21.78	0.300 3
16	30	1	2	7.81	9.21	170.00	1 586.92	7.33	0.370 4
17	30	2	3	2.06	2.23	68.31	500.58	20.97	0.150 1

表 3 方差分析
Table 3 Analysis of variance

来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.460	9	0.051	5.27	0.019 7*	X_1^2	0.002	1	0.002	0.25	0.632 9
X_1	0.046	1	0.046	4.77	0.065 2	X_2^2	0.010	1	0.010	0.99	0.351 9
X_2	0.059	1	0.059	6.14	0.042 3*	X_3^2	0.096	1	0.096	9.97	0.016 0*
X_3	0.200	1	0.200	20.59	0.002 7**	残差	0.068	7	0.010		
X_1X_2	0.007	1	0.007	0.75	0.415 8	失拟项	0.056	3	0.019	6.48	0.051 3
X_1X_3	0.020	1	0.020	2.03	0.197 2	纯误差	0.012	4	0.003		
X_2X_3	0.013	1	0.013	1.32	0.287 9	校正总和	0.530	16			

** $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

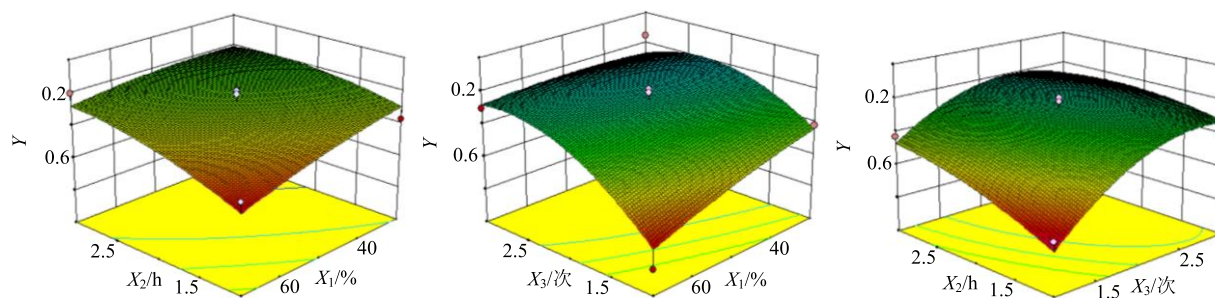


图 2 乙醇体积分数 (X_1)、提取时间 (X_2)、提取次数 (X_3) 交互作用的三维响应面图

Fig. 2 3D response surface of ethanol concentration (X_1), extraction time (X_2), and extraction times (X_3) for their mutual interaction

件得出养阴清肺汤加味醇提工艺为乙醇体积分数 68.83%、提取时间 1.136 h、提取次数 1.061 次, 结合实际生产所需, 将最佳醇提工艺确定为 69%乙醇, 提取 68 min, 提取 1 次。

2.4 验证试验

按照最佳醇提工艺, 进行 3 次平行验证试验, 毛蕊花糖苷、丹皮酚、甘草酸、绿原酸的平均提取率分别为 18.03%、88.34%、60.04%、2 409.29 mg/g, RSD 分别为 0.72%、1.03%、1.57%、2.48%, 说明优选的提取工艺合理可行。

3 讨论

养阴清肺汤原为梅润为白喉所设, 该方滋肾水、补肺阴、润肺燥、祛疫毒, 被广泛应用于临床治疗肺肾阴虚之证, 加减化裁, 收获颇丰^[8-10]。方中生地黄、玄参为君药, 研究表明毛蕊花糖苷为地黄的代表性成分, 具有抗炎、抗氧化多种作用^[11]。而丹皮及白芍中均含有丹皮酚, 且具有抗菌消炎、调节免疫功能的作用^[12-13]; 绿原酸是金银花的指标性成分, 具有抗炎、抑制免疫等多种作用^[14-15]; 甘草酸为甘草中主要活性成分之一^[16-17]。因此从有效成份充分提取的角度考虑, 根据该制剂特点及临床疗效, 结合该方的君、臣、佐、使配伍关系, 分别以毛蕊花糖苷、丹皮酚、甘草酸、绿原酸含量作为考察指标。建立 HPLC 测定 4 种成分含量的方法, 采用波长切换法, 色谱图中显示丹皮酚、甘草酸、绿原酸的最大吸收波长分别为 274、237、327 nm, 由于丹皮酚、甘草酸、绿原酸均在 254 nm 处吸收峰峰形较佳, 且分离度也符合要求, 为使操作简便易行, 选择在 254 nm 处进行检测, 而色谱图中未显示毛蕊花糖苷吸收峰, 根据《中国药典》2015 年版选择乙腈-0.1%醋酸水溶液 (16:84) 为流动相, 波长为 334 nm 进行检测。出膏率对药效及制剂工艺均有一定影响, 故同样选为评价指标。

本实验选择 AHP 法为多指标进行赋权, 该法介于主客观赋权之间, 有学者认为, 采用主观客观结合的赋权法确定权重^[18-19], 不仅考虑了主观意识对各项指标的重视程度, 又考虑了各项指标原始数据之间的相互联系及影响, 增强了总体评价结果的科学性及合理性。由此确定了毛蕊花糖苷、丹皮酚、甘草酸、绿原酸、出膏率 5 项指标权重系数分别为 0.460 0、0.252 7、0.116 5、0.116 5、0.054 3。在处理实验数据时, 采用综合评分法对试验结果进行科学量化, 避免了以单一指标做质量控制的局限性,

与中药复方的多组成、多靶点作用特点相吻合^[20]。

响应面结果表明, 提取次数对有效成分提取有着显著的影响, 提取时间次之, 而乙醇体积分数无显著影响, 这可能与选择的乙醇体积分数区间相关, 且考察的各因素之间交互作用不明显。本研究采取 Box-Behnken 设计-响应面法, 通过 HPLC 波长切换法进行检测, 考察乙醇体积分数、提取时间、提取次数对养阴清肺汤加味中毛蕊花糖苷、丹皮酚、绿原酸、甘草酸含量及出膏率的影响, 通过层次分析法确定权重综合评分进行工艺优化。计算得出醇提工艺为乙醇体积分数 68.83%、提取时间 1.136 h、提取次数 1.061 次, 结合实际生产所需, 将最佳醇提工艺确定为 69%乙醇, 提取 68 min, 提取 1 次。经验证实验表明该工艺稳定可行, 为养阴清肺汤加味临床应用及相关研究提供了科学的实验依据。

参考文献

- [1] 徐玲霞, 刘水婷, 刘 骏, 等. Box-Behnken 效应面法优化吴茱萸次碱脂质体液晶纳米粒的处方研究 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5076-5081.
- [2] 黄 潇, 刘 婧, 彭水梅, 等. 响应面法优化栀子中总多酚、总黄酮的提取工艺 [J]. 中国药房, 2017, 28(28): 3964-3968.
- [3] 王 冲, 赵明芬, 陈 良, 等. Box-Behnken 响应面法优化排罔宗阳颗粒提取工艺 [J]. 中国药师, 2019, 22(1): 151-155.
- [4] 宋 燕, 冉 姗, 孙方方, 等. Box-Behnken 设计-响应面法优化木鳖子霜炮制工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 382-387.
- [5] 万 丹, 张水寒, 肖 娟, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优选酒黄连炮制工艺 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(4): 341-345.
- [6] 刘小妹, 程中琴, 施崇精, 等. 基于 AHP-CRITIC 法的正交设计优选参膝口服液提取工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2577-2583.
- [7] 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.
- [8] 李 炜. 养阴清肺汤联合孟鲁司特治疗小儿支原体肺炎致慢性咳嗽临床研究 [J]. 新中医, 2019, 51(1): 70-73.
- [9] 付慧玲. 中西医结合治疗儿童肺炎支原体肺炎疗效观察 [J]. 中国民间疗法, 2016, 24(10): 76-77.
- [10] 刘宪宾. 养阴清肺汤加味联合金嗓散结丸对慢性咽炎患者症状及免疫功能的影响 [J]. 河南医学研究, 2018, 27(18): 3362-3363.
- [11] Pastore S, Lulli D, Fidanza P, et al. Plant polyphenols regulate chemokine expression and tissue repair in human

- keratinocytes through interaction with cytoplasmic and nuclear components of epidermal growth factor receptor system [J]. *Antioxid Redox Sign*, 2012, 16(4): 314-328.
- [12] 蒋丽丽, 张彦龙, 王春杰, 等. 牡丹皮中有效成分丹皮酚的药理活性研究进展 [J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(22): 4223-4224.
- [13] 崔虹, 朱佳茜, 冯秋芳, 等. 中药白芍化学成分及生物活性研究进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29(9): 1-5.
- [14] 魏明, 杨晓梅, 刘佳红, 等. 绿原酸的药理作用研究进展 [J]. 陕西中医, 2016, 37(4): 511-512.
- [15] 严永旺, 肖兰, 周旭, 等. 绿原酸的药理作用及药用研发对策 [J]. 中国药房, 2017, 28(19): 2729-2732.
- [16] 张明发, 沈雅琴. 甘草及其活性成分抗炎与抗炎机制的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 261-268.
- [17] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 147-148.
- [18] 蔡志明, 刘颜, 王光明, 等. 医院绩效评估指标体系权重研究 [J]. 中国卫生经济, 2004, 23(8): 34-35.
- [19] 陈勇, 陈明, 王钧, 等. 基于灰色关联分析法辨识中药生产过程关键工艺参数 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 582-587.
- [20] 时维静, 王海侠, 卜先峰, 等. 综合评分法优化白头翁汤提取工艺 [J]. 中国中医药科技, 2009, 16(1): 44-45.