

基于信息熵理论的正交设计优化消乳增胶囊的提取工艺

陈丽津², 汤浩^{1*}, 石磊¹, 钱倩¹, 蒲君峰¹

1. 甘肃省人民医院 药剂科, 甘肃 兰州 730000

2. 甘肃中医药大学药学院, 甘肃 兰州 730000

摘要: 目的 优选消乳增胶囊中 7 味药材的提取工艺参数。方法 采用 HPLC 测定芍药苷、阿魏酸、橙皮苷、欧前胡素、藁本内酯的含量, 以此 5 种指标成分的提取率、药材提取的干膏得率和提取物指纹图谱相似度为综合评价指标, 通过正交试验考察乙醇浓度、提取溶剂倍量、提取时间和提取次数对提取工艺的影响, 采用信息熵赋权法确定各指标的客观权重, 优选消乳增胶囊中 7 味药材的提取工艺参数。结果 根据综合评分结果, 确定该制剂最佳提取工艺为选用 6 倍量的 50%乙醇, 煎煮 2 次, 每次 2 h。3 批验证综合评分均值为 99.72, RSD 为 0.24%。结论 优选后的工艺提取率高、稳定性和重复性好, 适用于该制剂的大批量生产。

关键词: 消乳增胶囊; 指纹图谱; 正交试验; 信息熵; 提取工艺; 芍药苷; 阿魏酸; 橙皮苷; 欧前胡素; 藁本内酯

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)14-3345-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.14.012

Optimization of extraction process of Xiaoruzeng Capsules based on orthogonal design in information entropy theory

CHEN Li-jin², TANG Hao¹, SHI Lei¹, QIAN Qian¹, PU Jun-feng¹

1. Department of Pharmacy, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

2. Faculty of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

Abstract: Objective To optimize the extraction process parameters of seven herbs in Xiaoruzeng Capsules (XC). **Methods** The content of paeoniflorin, ferulic acid, hesperidin, imperatorin and ligustilide was determined by HPLC. The extraction rate of five kinds of index components, the dry extract yield of extracted herbs and the fingerprint similarity of extracts were comprehensively evaluated. The orthogonal experiment was carried out to investigate the effects of ethanol concentration, extraction solvent, extraction time and extraction times on the extraction process. The information entropy weighting method was used to determine the objective weight of each index, and the extraction process parameters of seven herbs in XC were optimized. **Results** According to the comprehensive scoring results, it was determined that the best extraction process of the preparation was to add six times the amount of 50% ethanol, and decocted two times for 2 h each time. The average score of the three batches of verification scores was 99.72, and the RSD was 0.24%. **Conclusion** The preferred process has high extraction rate, with good stability and repeatability, which is suitable for mass production of the preparation.

Key words: Xiaoruzeng Capsules; fingerprint; orthogonal test; information entropy theory; extraction process; paeoniflorin; ferulic acid; hesperidin; imperatorin; ligustilide

消乳增胶囊(Xiaoruzeng Capsules, XC)由当归、白芷、白芍、陈皮、青皮、丹参等共 18 味药材配伍而成, 具有疏肝理气、通络止痛的功能, 临床上用于治疗乳痛、乳腺增生症。XC 的制剂工艺是将处方中的白芍、白芷、当归、陈皮、青皮、元胡、甘草这 7 味药材直接打粉, 再跟方中剩余药材的水

提物干燥粉末混合制成胶囊。该工艺因多味药材直接粉碎产生约 70 g 粉末, 致使出现临床服用量大(18 粒/d)的问题, 导致患者的依从性降低, 并且增加其治疗成本。因此, 本研究针对制剂中的这 7 味药材进行提取工艺研究。

中药成分复杂, 提取工艺优化时一般需要测定

收稿日期: 2019-03-20

作者简介: 陈丽津(1991—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药制剂工艺研究。Tel: 18893729386 E-mail: 97413101@qq.com

*通信作者 汤浩(1975—), 女, 主任药师, 硕士生导师, 从事医院药学、药物质量控制、中草药及中药复方的药效物质基础研究。

Tel: 13919256570 E-mail: gsy_th@163.com

多个指标成分,再根据权重系数确定综合评分,进而得到最佳工艺方案。其中,权重系数是反映提取工艺参数的重要性指标,熵权法是评定客观权重系数的方法之一^[1-3],其依据熵的概念和性质,通过量化各种指标信息,得到指标权重系数的一种方法^[4-5]。指纹图谱是一种借助于分析技术获得中药化学成分的谱图,能较为全面地反映研究对象的化学成分组成信息,有利于中药复方制剂内在整体质量表征、综合评价和全面控制,适用于成分分析和质量控制研究^[6-11]。

本研究以乙醇作为提取溶剂,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验,以乙醇体积分数、提取溶剂倍量、提取时间和提取次数为考察因素,以药效成分(芍药苷、阿魏酸、橙皮苷、欧前胡素、藁本内酯)的提取率、药材提取的干膏得率和提取物指纹图谱相似度为评价指标;基于信息熵理论对各指标赋权重分析,获得客观权重,根据综合评分得到最佳提取工艺参数,为该制剂的后续药理药效研究提供依据。

1 材料与仪器

1.1 仪器与试剂

BSA2245-CW 分析天平,德国 Sartorius 公司; PTHW 型调温电热套,巩义市予华仪器有限责任公司; RE-2000B 旋转蒸发器,郑州市亚荣仪器有限公司; AISET YLD-2000 真空干燥箱,上海亚泰仪表有限公司; SHZ-95P 循环水式多用真空泵,郑州市亚荣仪器有限公司; 超声波清洗器,上海科导超声仪器有限公司; Agilent 1200 高效液相色谱仪,美国安捷伦公司; 提取用乙醇为无水乙醇,分析纯; 用水为一级水,实验室自制; 甲醇、甲酸、乙腈,色谱纯,美国天地公司。

1.2 试药

白芍 *Paeoniae Radix Alba* (批号 170710)、白芷 *Angelicae Dahuricae Radix* (批号 170605)、当归 *Angelicae Sinensis Radix* (批号 170908)、陈皮 *Citri Reticulatae Pericarpium* (批号 170723)、青皮 *Citri Reticulatae Pericarpium Viride* (批号 170810)、元胡 *Corydalis Rhizoma* (批号 170820)、甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (批号 170825) 均购自于甘肃冠兰中药饮片有限公司。经甘肃中医药大学中药鉴定教研室杨扶德副教授鉴定分别为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根、伞形科当归属植物白芷 *Angelica dahurica* (Fisch. ex Hoffm.) Benth. et Hook. f. 的干燥根、伞形科当归属植物当

归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根、芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 的干燥成熟果皮、芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 的干燥幼果及未成熟果实的果皮、罂粟科紫堇属植物延胡索 *Corrydalis yanhusuo* W. T. Wang 的干燥块茎、豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎,均符合《中国药典》2015 年版有关规定。

对照品芍药苷(批号 110736-201842,规格 25 mg,质量分数 97.4%)、欧前胡素(批号 110826-201616,规格 25 mg,质量分数 99.6%)、阿魏酸(批号 110773-201614,规格 50 mg,质量分数 99.0%)、橙皮苷(批号 110721-201818,规格 20 mg,质量分数 96.2%)均购自中国食品药品检定研究院;对照品藁本内酯(批号 110825,规格 20 mg,质量分数 98%),购自上海融禾医药科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

称取处方量的当归、白芷、白芍、陈皮、青皮、元胡、甘草,共 9 份,粉碎成小碎块后置于圆底烧瓶中,用提取溶剂浸泡 30 min,按正交表安排的条件进行提取,滤过,合并滤液,减压回收乙醇,浓缩至 250 mL,待用,样品依次编号 S1~S9。

2.2 含量测定

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax SB C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 柱温 40 ℃; 流动相为 0.1%甲酸水溶液-乙腈; DAD 检测器,检测波长 280 nm; 体积流量 1.0 mL/min,样品进样量 10 μL。理论塔板数应不低于 3 000。梯度洗脱程序: 0~4 min, 8%~20%乙腈; 4~10 min, 20%~23%乙腈; 10~20 min, 23%~50%乙腈; 20~25 min, 50%~55%乙腈; 25~30 min, 55%~80%乙腈; 30~35 min, 80%~100%乙腈; 35~40 min, 100%乙腈。

2.2.2 供试品溶液的配制 精密量取“2.1”项下各提取液 2 mL 置于 10 mL 量瓶中,加甲醇至近刻度线,摇匀,超声 30 min,放冷后定容至刻度线,微孔滤膜滤过,取续滤液即得供试品溶液。

2.2.3 混合对照品溶液的制备 精密称取芍药苷、阿魏酸、橙皮苷、欧前胡素、藁本内酯的对照品适量,加甲醇溶解,配制成质量浓度分别为 0.046、0.030、0.128、0.012、0.165 mg/mL 的混合对照品溶液,备用。

2.2.4 系统适应性试验与专属性考察 按“2.2.1”

项下色谱条件, 分别进样分析混合对照品溶液、供试品溶液, 色谱结果显示, 5 种活性成分与其相邻色谱峰的分度度均大于 1.5, 并且各组分互不干扰, 理论塔板数大于 3 000, 表明该方法专属性较好。色谱图见图 1。

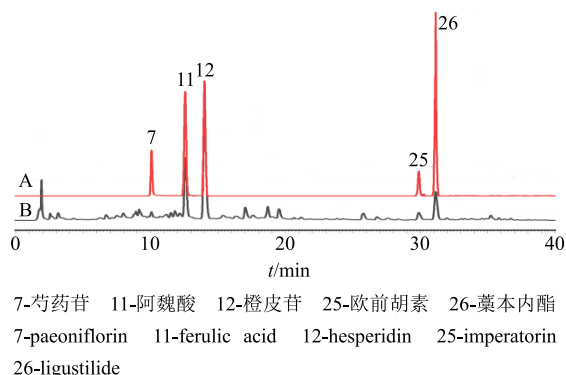


图 1 混合对照品 (A) 和 XC 供试品 (B) 的 HPLC 图
Fig. 1 HPLC diagram of mixed reference (A) and XC sample (B)

2.2.5 线性关系考察 精密量取混合对照品溶液 2、3、1、1、1 mL, 分别置于 5、10、5、10、25 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度线, 摇匀, 即得各质量浓度梯度混合对照品溶液。按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y), 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得各成分线性回归方程、相关系数 (r) 及线性范围分别为芍药苷 $Y=918\ 436.4 X+1\ 923.9$, $r=1.000\ 0$, 线性范围 $1.84\sim 18.40\ \mu\text{g}$; 阿魏酸 $Y=3\ 769\ 472.1 X+416.6$, $r=1.000\ 0$, 线性范围 $1.2\sim 12.0\ \mu\text{g}$; 橙皮苷 $Y=342\ 376\ 328.0 X-417\ 195.8$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 $0.051\ 2\sim 0.512\ \mu\text{g}$; 欧前胡素 $Y=17\ 516\ 388.8 X+2\ 599.5$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 $0.048\sim 0.48\ \mu\text{g}$; 藁本内酯 $Y=14\ 555\ 642.0 X+52\ 932.9$, $r=1.000\ 0$, 线性范围 $0.66\sim 6.60\ \mu\text{g}$ 。结果表明, 在相应进样量范围内各成分线性关系良好。

2.2.6 精密度试验 按“2.2.1”项下色谱条件, 连续测定混合对照品溶液 6 次, 记录峰面积。结果显示 5 个成分的峰面积 RSD 在 $0.35\%\sim 0.86\%$, 表示该仪器精密度良好。

2.2.7 重复性试验 在相同提取条件下, 按“2.1”项下的方法平行制备 6 份 S1 样品, 标号 I~VI, 分别根据“2.2.2”项下方法制成供试品溶液, 在“2.2.1”项下色谱条件测定, 记录峰面积并计算质量分数。结果显示 5 个成分的质量分数 RSD 在 $0.37\%\sim 1.13\%$, 说明该方法重复性良好。

2.2.8 稳定性试验 精密量取“2.2.2”项下 S1 供试品溶液适量, 室温放置, 分别于 0、3、6、12、18、24、36 h, 经 HPLC 测定, 记录峰面积。结果显示 5 个峰面积 RSD 在 $0.58\%\sim 1.02\%$, 说明室温下供试品溶液在 36 h 内基本稳定。

2.2.9 加样回收率试验 精密吸取 6 份“2.1”项下已知含量的 S1 样品浓缩提取液, 每份 1 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 每份精密加入欧前胡素、阿魏酸、藁本内酯、芍药苷、橙皮苷混合对照品溶液各 1 mL, 加甲醇至近刻度线, 摇匀, 超声 30 min, 放冷后定容至刻度线, 微孔滤膜滤过。每份续滤液精密吸取 $10\ \mu\text{L}$ 进样, 按“2.2.1”项下色谱条件测定, 计算加样回收率, 结果 5 个成分的平均回收率分别为 99.81% 、 101.02% 、 100.52% 、 98.97% 、 101.40% , RSD 分别为 1.06% 、 0.89% 、 1.20% 、 0.77% 、 0.95% 。

2.3 干膏得率的测定

精密量取“2.1”项下各提取液 20 mL 分别置于已干燥至恒定质量的蒸发皿中, 放置真空干燥箱 ($55\ ^\circ\text{C}$) 中至恒定质量, 取出, 先置于干燥器中冷却 30 min 后迅速精密称量, 计算干膏得率 [Y_G , $Y_G=(\text{干浸膏质量}\times 250/\text{药材质量}\times 20)$], 结果见表 1。

2.4 正交设计优化 XC 提取工艺

2.4.1 正交试验方案 影响提取效率的实验因素主要包括^[12-13]: 乙醇体积分数(A)、提取溶剂倍量(B)、提取时间(C)、提取次数(D), 以此 4 个因素建立 4 因素 3 水平正交设计, 选用 $L_9(3^4)$ 安排正交试验, 因素水平见表 1。

2.4.2 正交试验结果 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录峰面积, 计算各成分的提取率 (提取率=浸膏中相应指标的质量/药材中相应指标的质量, 芍药苷、阿魏酸、橙皮苷、欧前胡素、藁本内酯的提取率依次以 $Y_1\sim Y_5$ 表示), 药材中指标成分含量依饮片检验报告得到, 结果见表 1。

2.4.3 指纹图谱的建立及相似度评价 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图 (图 2), 并以 CDF 文件格式导出, 指纹图谱采用药典委员会推荐的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012.130723 版)对图谱进行初步分析, 以 S1 为参考图谱, 时间窗宽度设为 $0.1\ \text{min}$, 经全谱匹配共确立 28 个共有峰, 并得到对照指纹图谱 (R), 按照平均数法建立对照特征图谱, 并计算出相似度 (K)。结果见表 1 和图 2。

2.4.4 信息熵方法对数据的分析 设一个评价指标

表 1 L₉(3⁴) 正交试验设计与结果

Table 1 Design and results of L₉(3⁴) orthogonal test

试验号	A/%	B/倍	C/h	D/次	Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /%	Y ₄ /%	Y ₅ /%	干浸膏质量/g	Y _G /%	K	M
1	40 (1)	6 (1)	1.0 (1)	1 (1)	9.00	19.20	2.55	0.59	2.93	0.91	16.25	0.973	32.35
2	40 (1)	8 (2)	1.5 (2)	2 (2)	33.86	49.39	5.09	1.46	4.44	1.62	28.93	0.963	72.19
3	40 (1)	10 (3)	2.0 (3)	3 (3)	35.51	51.88	4.70	1.57	2.86	1.54	27.50	0.966	69.72
4	50 (2)	6 (1)	1.5 (2)	3 (3)	32.00	56.62	8.93	1.55	5.77	1.56	27.86	0.740	85.25
5	50 (2)	8 (2)	1.0 (1)	1 (1)	31.12	55.04	10.23	1.86	6.87	1.67	29.82	0.695	92.25
6	50 (2)	10 (3)	2.0 (3)	2 (2)	17.89	27.26	4.45	0.94	3.08	1.07	19.11	0.985	47.35
7	60 (3)	6 (1)	2.0 (3)	2 (2)	36.47	62.33	11.08	1.44	5.25	1.60	28.57	0.992	93.44
8	60 (3)	8 (2)	1.0 (1)	1 (1)	18.40	34.93	6.49	1.50	6.73	1.20	21.43	0.978	66.94
9	60 (3)	10 (3)	1.5 (2)	3 (3)	33.69	54.32	5.62	1.42	4.74	1.59	28.39	0.978	75.03
K ₁	174.26	211.04	146.64	199.63									
K ₂	224.85	231.38	232.47	212.98									
K ₃	235.41	192.10	255.41	221.91									
R	61.15	39.28	108.77	22.28									

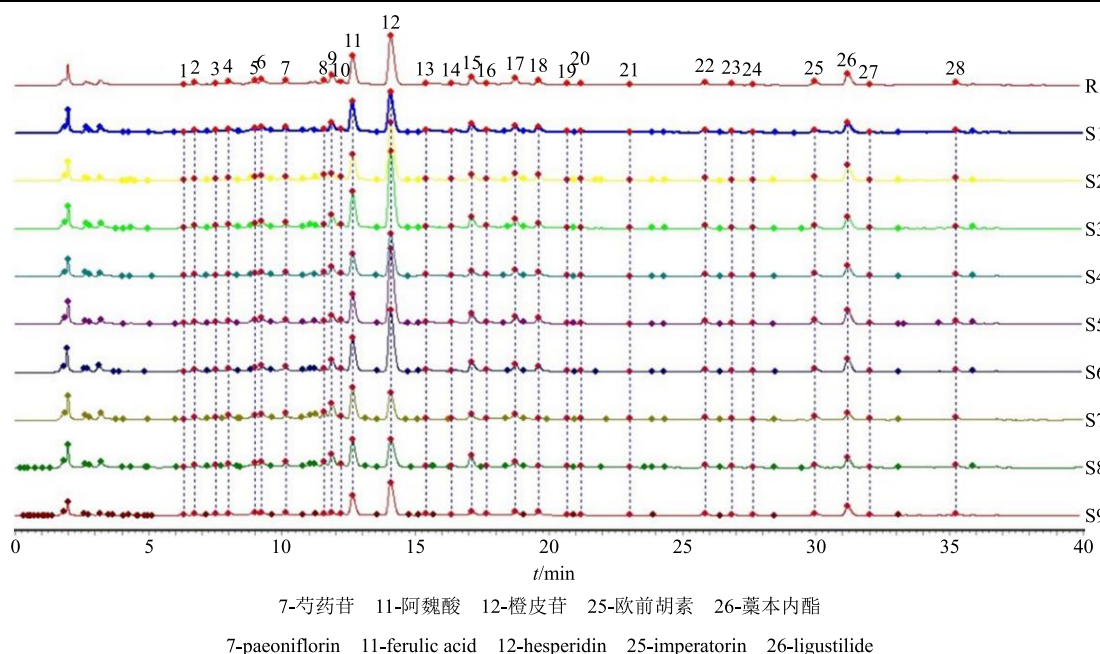


图 2 不同提取条件下 XC 中 7 种药材的 HPLC 指纹图谱

Fig. 2 HPLC fingerprint of seven herbs in XC under different extraction conditions

系统中有 m 个评价对象, n 个评价指标, 所形成的原始指标数据矩阵为 $X=(X_{ij})_{mn}$ 。对于某项评价指标 i , 若得分越大, 即概率 (P_i) 越大, 信息熵 (H_i) 就会越小, 权重系数 (W_i) 就会越大, 表明 i 指标处于“无序”状态, 在评价中所起的作用越大; 反之, 若 P_i 值相等, 则表示 i 指标处于“有序”状态, 在综合评价中不起作用。因此, 可利用信息熵计算各指标的权重, 为中药多指标提取的综合评价提供依据^[14-15]。

9.00 33.86 35.51 32.00 31.12 17.89 36.47 18.40 33.69
19.20 49.39 51.88 56.62 55.04 27.26 62.33 34.93 54.32
2.55 5.09 4.70 8.93 10.23 4.45 11.08 6.49 5.62
 $X=$ 0.59 1.46 1.57 1.55 1.86 0.94 1.44 1.50 1.42
2.93 4.44 2.86 5.77 6.87 3.08 5.25 6.73 4.74
16.25 28.93 27.50 27.86 29.82 19.11 28.57 21.43 28.39
0.973 0.963 0.966 0.74 0.695 0.985 0.992 0.978 0.978

本研究有 9 个评价对象, 7 个评价指标, 将正交试验所得的结果数据建立成原始数据矩阵, 包含

9 次试验所得的 5 个指标成分提取率、药材提取的干膏得率、指纹图谱相似度的结果。具体计算步骤如下^[16]。

(1) 建立原始评价指标矩阵 $(X_{ij})_{mn}$ 。

	0.036 3	0.136 6	0.143 2	0.129 1	0.125 5	0.072 2	0.147 1	0.074 2	0.135 9
	0.046 7	0.120 2	0.126 2	0.137 8	0.133 9	0.066 3	0.151 7	0.085 0	0.132 2
	0.043 1	0.086 1	0.079 4	0.151 0	0.173 0	0.075 2	0.187 4	0.109 8	0.095 0
$P=$	0.048 2	0.118 2	0.127 5	0.125 4	0.150 5	0.076 4	0.117 2	0.121 7	0.115 0
	0.068 7	0.104 2	0.066 9	0.135 2	0.161 1	0.072 1	0.122 9	0.157 8	0.111 1
	0.071 3	0.127 0	0.120 7	0.122 3	0.130 9	0.083 9	0.125 4	0.094 0	0.124 6
	0.117 7	0.116 4	0.116 8	0.089 5	0.084 0	0.119 1	0.120 0	0.118 3	0.118 3

(3) 计算每项指标的 H_i , 结果 $H_i=(0.969\ 9, 0.975\ 9, 0.960\ 9, 0.982\ 7, 0.977\ 6, 0.991\ 6, 0.996\ 6)$ 。

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

(4) 计算每项指标的 W_i , 结果 $W_i=(0.207\ 7, 0.166\ 2, 0.270\ 1, 0.119\ 6, 0.154\ 8, 0.058\ 4, 0.023\ 3)$ 。

$$W_i = (1 - H_i) / \sum_{j=1}^m (1 - H_j)$$

(5) 根据各指标的权重, 计算出综合评价指标, 对正交试验数据进行综合分析。

从表 2 结果可知, 橙皮苷提取量的 W_i 最大, 则其 H_i 最小, 说明在不同试验条件下, 橙皮苷提取量变化最大, 是需要重点考察的指标, 其次是芍药苷。相似度的 W_i 最小, 说明在不同的试验条件下, 相似度的数值变化不明显。

对原始矩阵的数据进行加权处理得综合评价指标 $[M, M=(Y_1/Y_{1\max} \times 0.207\ 7 + Y_2/Y_{2\max} \times 0.166\ 2 + Y_3/Y_{3\max} \times 0.270\ 1 + Y_4/Y_{4\max} \times 0.119\ 6 + Y_5/Y_{5\max} \times 0.154\ 8 + Y_G/Y_{G\max} \times 0.058\ 4 + K/K_{\max} \times 0.023\ 3) \times 100]$, 综合评分结果见表 1。

将综合评分作为数据, 把 A、B、C、D 因素中均方最小值的因素 D (提取次数) 作为误差项^[17-18], 利用 SPSS 20.0 进行方差分析, 计算结果见表 3。由方差分析结果可知, 各因素对综合指标的影响主次顺序为 $C > A > B$, 即提取时间 $>$ 乙醇体积分数 $>$ 提

(2) 计算 P_{ij} , 将原始评价矩阵转为概率矩阵。

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

P_{ij} 表示第 j 次实验在第 i 个评价指标下的概率, $0 \leq P_i \leq 1$

表 3 方差分析结果

Table 3 Analysis of variance

变异来源	离均差平方和	自由度	F 值	显著性
A	712.242 7	2	8.497 4	
B	257.262 0	2	3.069 3	
C	2 191.549 5	2	26.146 4	$P < 0.05$
D (误差)	83.818 4	2		

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

取溶剂倍量。其中因素 C (提取时间) 具有显著性差异 ($P < 0.05$), 其他因素无显著性差异 ($P > 0.05$)。根据综合评分和方差分析结果, 确定采用的最佳提取工艺条件为 $A_2B_1C_3D_2$, 即最佳提取工艺条件为 6 倍量的 50% 乙醇, 提取时间为 2 h, 提取 2 次。

2.5 最佳工艺验证

按处方量称取药材, 共 3 份, 根据最佳提取工艺条件进行验证试验, 平行操作 3 次, 所得结果见表 4。5 种活性成分的提取率和出膏率 RSD 值在 1.5% 之内, 综合评分稳定, 说明该工艺可行性高, 稳定性好, 切实可行。

3 讨论

XC 是多味中药材组成的复方制剂, 因需要工艺改造的 7 味药材有效成分大部分为醇溶性成分, 选用乙醇作为提取溶剂, 并通过正交设计结合指纹图谱对其提取工艺进行优化。现代药理研究表明, 白芍中的芍药苷具有降血糖、免疫调节、抗肿瘤、扩张血管、改善微循环等药理作用^[19]; 当归中阿魏酸具有抗氧化、抗血栓、调血脂、抗菌、抗病毒、防癌等作用^[20]; 藁本内酯具有神经保护、舒张血管、抗肿瘤、镇痛、消炎作用^[21]; 陈皮和青皮中的橙皮苷具有抗炎、抗菌、抗氧化、抗癌、调节免疫力等作用^[22]; 白芷中的欧前胡素具有镇痛、抗炎、抗菌、抗肿瘤作用^[23]。这 5 种成分的药理作用与 XC 发挥

表 2 根据公式计算出的 W_i 及其排名

Table 2 W_i ranking table calculated by formula

指标	W_i	排名	指标	W_i	排名
Y_1	0.207 7	2	Y_5	0.154 8	4
Y_2	0.166 2	3	Y_G	0.058 4	6
Y_3	0.270 1	1	K	0.023 3	7
Y_4	0.119 6	5			

表 4 最佳提取工艺验证结果

Table 4 Verification results of extraction process

编号	Y ₁ /%	Y ₂ /%	Y ₃ /%	Y ₄ /%	Y ₅ /%	干浸膏质量/g	Y _G /%	K	M
1	36.07	62.15	10.95	1.72	6.37	1.63	29.11	0.966	99.90
2	35.92	62.2	10.94	1.69	6.34	1.60	28.57	0.972	99.46
3	36.04	62.13	10.97	1.71	6.35	1.61	28.75	0.974	99.78
RSD/%	0.22	0.06	0.14	0.90	0.24	0.95	0.95	0.43	0.24

疏肝理气、通络止痛、解毒散结药效作用有关。延胡索乙素是元胡的主要活性成分，具有活血化瘀、理气止痛的功效，而制剂处方中元胡的用量较少，提取条件和色谱条件的设定使 HPLC 检测出的延胡索乙素含量较低，低于定量检测限，这与延胡索乙素测定相关的文献报道相符^[24-25]，为了减少误差，本研究未将元胡中的延胡索乙素作为指标成分。

最终，本研究选择以上 5 种代表活性成分结合干膏得率、相似度作为检验指标。根据熵权法所得各指标的权重系数，其中橙皮苷的权重系数最大为 0.270 1，最小的是相似度 0.023 3，说明在该提取工艺评价系统中橙皮苷的变化最显著，影响最大，其次是芍药苷提取率，影响力最小的是相似度。综合评分结果经方差分析后得到的最佳提取工艺为：药材加入 6 倍量的 50%乙醇，提取 2 次，每次 2 h，浓缩后减压干燥得到干浸膏。验证试验表明该提取工艺简单可行、稳定性较好，为该制剂进一步的药效研究提供了数据支持。

参考文献

- [1] 倪少凯. 7 种确定评估指标权重方法的比较 [J]. 华南预防医学, 2002, 28(6): 54-55.
- [2] 曲 彤, 袁培培, 张 琳, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2325-2331.
- [3] 李锐华, 孙增涛, 王永香, 等. 运用 AHP 结合熵权法优化疏风定喘颗粒炙麻黄组的醇沉工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(20): 1-5.
- [4] 陈方圆, 王继龙, 魏舒畅, 等. 基于 Box-Behnken 响应面法结合 G1-熵权法的黄芩百合颗粒浸膏减压干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5100-5106.
- [5] 张 东, 张 宁. 物理学中的熵理论及其应用研究 [J]. 北京联合大学学报: 自然科学版, 2007, 21(1): 4-8.
- [6] 李 强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3095-3104.
- [7] 秦建平, 吴建雄, 郎 悦, 等. 痛宁凝胶的 HPLC-MS 指纹图谱研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(4): 427-430.
- [8] Gao S M, Liu J S, Wang M, et al. Quantitative and HPLC fingerprint analysis combined with chemometrics for

quality evaluation of *Codonopsis Radix* processed with different methods [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(2): 160-168.

- [9] 陈林伟, 秦昆明, 徐雪松, 等. 中药指纹图谱数据库的研究现状及展望 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3041-3047.
- [10] 张海龙. 指纹图谱技术在中药、民族药中的应用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(78): 130.
- [11] 周桂荣, 李 响, 赵桂铃, 等. 橘叶 UPLC 指纹图谱和化学模式识别研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2237-2241.
- [12] 李佳慧, 拱健婷, 赵丽莹, 等. 黄蜀葵花总黄酮提取工艺 [J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(2): 370-373.
- [13] 冯丽莉, 田民强, 张东星, 等. 多指标综合优化复方柴胡颗粒提取工艺及其颗粒剂制备研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2670-2672.
- [14] 张少艳. 信息熵在教学质量分析中的应用 [J]. 红河学院学报, 2007, 5(2): 77-79.
- [15] 罗 进. 利用信息熵计算评价指标权重原理及实例 [J]. 武汉纺织大学学报, 2014, 27(6): 86-89.
- [16] 吴 璐, 杨华生. 基于信息熵理论的中药提取工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 29-31.
- [17] 王 政, 魏 莉. 利用 SPSS 软件实现药理学实验中正交设计的方差分析 [J]. 数理医药学杂志, 2014, 27(1): 99-102.
- [18] 吴 璐, 杨华生. 基于信息熵理论的中药提取工艺优选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 29-31.
- [19] 胡 南, 许惠玉, 陈志伟, 等. 芍药苷的药理学研究进展 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2007, 28(9): 1093-1095.
- [20] 欧仕益, 包惠燕, 蓝志东. 阿魏酸及其衍生物的药理作用研究进展 [J]. 中药材, 2001, 24(3): 220-221.
- [21] 左爱华, 王 莉, 肖红斌. 藁本内酯药理学和药代动力学研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(22): 3350-3353.
- [22] 钱俊臻, 王伯初. 橙皮苷的药理作用研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2010, 22(1): 176-180.
- [23] 杨小花, 胡 晓. 欧前胡素与异欧前胡素的药理学研究进展 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(3): 95-97.
- [24] 商小金, 钱俊青, 郭 辉. 响应面法优化延胡索生物碱乙醇提取工艺研究 [J]. 林产化学与工业, 2010, 30(2): 32-36.
- [25] 杨尚军, 王晓静, 高德海, 等. 高效液相色谱法测定元胡中延胡索乙素的含量 [J]. 时珍国医国药, 2004, 15(3): 137-138.