

基于基准关联度和 AHP-熵权法综合评价经典名方小续命汤古今提取工艺

代 珊^{1,2}, 李 帅^{2#}, 张爱军^{1,2*}, 毛九州², 朱红梅²

1. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000

2. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041

摘 要: 目的 评价现代工艺与传统工艺产品质量的一致性, 应用基准关联度和层次分析法(AHP)-熵权法筛选小续命汤现代提取工艺参数。方法 以小续命汤中盐酸伪麻黄碱、黄芩苷、芍药苷含量以及指纹图谱相似度和出膏率为评价指标, 选取料液比、提取时间、提取次数为影响因素进行正交试验设计。首次引入基准关联度的概念, 计算不同提取参数的各种评价指标下各样品与基准样品的基准关联度, 采用 AHP-熵权法确定各种评价指标的权重系数, 进行综合评分。结果 基准关联度结合 AHP-熵权法筛选出的小续命汤现代提取工艺参数为全方药材加 12 倍量的水提取 1 h, 6 批验证试验综合评分大于 94.12, RSD 为 1.87%, 且均符合基准样品质量要求, 该提取参数与最终大生产的参数具有一致性。结论 基准关联度和 AHP-熵权法用于筛选经典名方小续命汤的现代提取工艺参数具有可行性, 并能为其他经典名方的现代提取研究提供理论依据。

关键词: 基准关联度; 层次分析法; 信息熵权法; 小续命汤; 提取工艺; 盐酸伪麻黄碱; 黄芩苷; 芍药苷

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)03-0726-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.011

Comprehensive evaluation of ancient and modern extraction process of classic prescription Xiaoxuming Decoction based on standard relation and analytic hierarchy process combined with entropy method

DAI Shan^{1,2}, LI Shuai², ZHANG Ai-jun^{1,2}, MAO Jiu-zhou², ZHU Hong-mei²

1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

2. Sichuan Academy of Chinese Medicine Science, Chengdu 610041, China

Abstract: Objective To evaluate the consistency of product quality between modern technology and traditional technology, to screen the modern extraction process parameters of Xiaoxuming Decoction (XXMD, 小续命汤) by using standard relation and analytic hierarchy process (AHP)-entropy method. **Method** With the content of pseudoephedrine hydrochloride, baicalin, and paeoniflorin in XXMD as well as paste yielding rate and fingerprint similarity as evaluation indexes, orthogonal experiment was used to research extraction process of XXMD after solid-liquid ratio, extraction times and extraction time as factors. The concept of standard relation was introduced for the first time to calculate standard relation between each samples and standard decoction of various indexes of different extraction parameters, while AHP-entropy method was applied to determine the weight of each index for comprehensive score. **Results** The modern extraction process parameters of XXMD, screened by using standard relation and AHP-entropy method, which was compound herbs extracted for 1 h with 12 times the amount of water. Six batches of comprehensive evaluation was greater than 94.12, RSD value was 1.87%, and meet the quality requirements of standard decoction. The parameter was consistent with the final mass production parameters in the actual practice. **Conclusion** The results obtained in this study show the feasibility of standard relation combined with AHP-entropy method in selecting key process parameters, which can provide theoretical reference for the modern extraction research of other classical prescriptions.

Key words: standard relation; analytic hierarchy process; information entropy method; Xiaoxuming Decoction; extraction technology; pseudoephedrine hydrochloride; baicalin; paeoniflorin

收稿日期: 2021-08-24

基金项目: 四川省科技计划重点研发项目(2020YFS0566); 四川省杰出青年科技人才项目(2020JDJQ0063); 四川省中医药科研专项(2021MS207)

作者简介: 代 珊(1995—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药质量分析。Tel: 18202858547 E-mail: 2742903617@qq.com

*通信作者: 张爱军(1968—), 女, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为中药新药研发与基础研究。Tel: 13880898533 E-mail: ajzh33@sohu.com

#共同第一作者: 李 帅(1984—), 女, 工程师, 研究方向为中药制药。Tel: 13880732013 E-mail: 190548369@qq.com

2018 年国家中医药管理局发布了《古代经典名方目录（第一批）》^[1]，经典名方小续命汤也收载于其中，该方出自《备急千金要方》（唐·孙思邈），由麻黄、防己、人参、黄芩、桂心、甘草、芍药、川芎、杏仁各 1 两，附子 1 枚，防风 1 两半，生姜 5 两组成。小续命汤主治卒中欲死、身体缓急、口目不正、舌强不能语、奄奄忽忽、神情闷乱，诸风服之皆验，不令人虚方。目前临床上主要用于治疗中风及中风后遗症、类风湿性关节炎、糖尿病周围神经性病变等疾病。

根据 2021 年 8 月国家药品监督管理局药品审评中心发布的《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》^[2]记载，基准样品是指按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载，研究、制备而得。根据现有资料查阅，通过古今剂量换算，确定了方中 1 两约等于 13.80 g^[3-4]，1 斗为 10 升，1 升为 200 mL^[5-6]，基本确定了经典名方小续命汤的现代提取工艺的部分参数。但是由于经典名方中药复方制剂的开发要以遵古为基本原则，到了大生产上，由于提取容器、火力大小的变化而导致提取时间可能会发生巨大变化，从而导致中试产品与基准样品的质量不一致，所以保证生产工艺与传统工艺两者的产品质量一致是经典名方研究成功的关键。但经典名方要实现传统制法与现代工艺生产的质量一致性尚存在许多问题，比如提取、浓缩、干燥等工艺，其中的提取工艺是一大难点。目前中药提取工艺研究方法常用正交试验、均匀设计、Box-Behnken 响应面法等，但都是以最大限度提取出成分为目的对其进行评价，这与经典名方遵古的要求不符。

为了解决该问题，课题组首次提出了基准关联度（standard relation, SR）的概念，它可用于评价现代工艺与传统工艺两者产品的质量是否一致，是评价不同样品与基准样品间的相似度的关键参数，该数值越接近 100%，则该样品的现代工艺与传统工艺最接近。本实验采用层次分析法（analytic hierarchy process, AHP）-熵权法确定各个测定指标的权重系数，可将主观赋权法和客观赋权法结合，实现主客观内在统一，使评价结果真实、科学、可信，合理性较高。进一步对不同评价指标下的基准关联度进行综合评分，即可筛选出代替传统工艺的现代提取工艺参数，为后续经典名方小续命汤的工业化生产提供理论依据。本实验建立的基准关联度

结合 AHP-熵权法的评价方法，也为后续如何保证中试工艺、工业生产与基准样品的质量一致性提供了科学的评价依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1260 高效液相色谱仪，美国 Agilent 公司；KQ-300B 超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司；Sorvau ST16R 高速离心机，美国 Thermo Scientific 科技公司；AUW220D 分析天平，日本岛津公司；JY5002 电子天平，上海良平仪器；DB207 电热恒温鼓风干燥箱，成都电烘箱厂。

1.2 试剂

甲醇、乙腈，色谱纯，美国天地公司；甲酸，色谱纯，成都市科隆化工试剂厂；其余试剂均为分析纯。

1.3 药材

麻黄、防己、人参、黄芩、肉桂、甘草、白芍、川芎、苦杏仁、附子、防风、生姜均由四川省中医药科学院方清茂研究员、张美副研究员、周先建副研究员鉴定，麻黄为麻黄科麻黄属植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf，防己为防己科千金藤属植物粉防己 *Stephania tetrandra* S. Moore 的干燥根，人参五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎，黄芩为唇形科黄芩属植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根，肉桂为樟科樟属植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮，甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 干燥根和根茎，白芍为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根，川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎，苦杏仁为蔷薇科杏属植物山杏 *Prunus armeniaca* L. var. *ansu* Maxim 的干燥成熟种子，附子为毛茛科乌头属植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根的加工品，防风为伞形科防风属植物防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk. 的干燥根，生姜为姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rose. 的新鲜根茎。以上药材均按照《中国药典》2020 年版方法炮制成符合要求的饮片。

2 方法与结果

2.1 出膏率的测定

精密量取小续命汤水煎液 50 mL，置于已恒定质量的蒸发皿中，水浴蒸干，于烘箱 105 ℃干燥至恒定质量（5 h），计算出膏率。

出膏率 = $mV/(50M)$

m 为 50 mL 提取液中干浸膏质量, V 为总提取液体积, M 为投料饮片质量

2.2 指纹图谱的测定^[7]

2.2.1 色谱条件 色谱柱为 Agilent C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~55 min, 2%~15%乙腈; 55~70 min, 15%乙腈; 70~75 min, 15%~17%乙腈; 75~95 min, 17%~20%乙腈; 95~110 min, 20%乙腈; 110~120 min, 20%~25%乙腈; 120~140 min, 25%~40%乙腈; 140~170 min, 40%~60%乙腈; 柱温 25℃; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 203 nm; 进样量 10 μL。

2.2.2 供试品溶液的制备 称取小续命汤提取物约 1.4 g, 精密加入 25 mL 50% 甲醇, 混匀, 超声 20 min, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.3 盐酸伪麻黄碱的测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱为 Sepax ME-Ephedrine (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 以甲醇-0.092%磷酸水溶液 (含 0.04% 三乙胺和 0.02% 二正丁胺) (1.5:98.5) 为流动相; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 210 nm; 进样量 10 μL。

2.3.2 对照品溶液的制备 取盐酸伪麻黄碱适量, 精密称定, 加甲醇制成含盐酸伪麻黄碱 60 μg/mL 的对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密称取小续命汤提取物约 0.5 g, 精密加入 1.44% 磷酸水溶液 20 mL, 称定质量, 超声处理 30 min, 放冷, 再称定质量, 用 1.44% 磷酸水溶液补足减失的质量, 摇匀, 8000 r/min 离心 (离心半径 9.9 cm) 5 min, 取上清液, 即得供试品溶液。

2.3.4 专属性试验 按照小续命汤处方, 称取除麻黄外的其余药味, 制备缺麻黄的麻黄阴性提取物, 按“2.3.3”项下方法制备阴性供试品溶液。精密吸取对照品溶液、供试品溶液、阴性供试品溶液 10 μL, 注入液相色谱仪, 按“2.3.1”项下色谱条件测定, 结果如图 1 所示。

2.3.5 线性关系考察 取“2.3.2”项下的对照品溶液, 加甲醇稀释成不同质量浓度的对照品溶液, 按“2.3.1”项下条件进样分析, 以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线并进行线性回归分析, 计算线性回归方程, 结果盐酸伪麻黄碱的线性方程为 $Y=21.133\ 3\ X+1.895\ 2$, $r=0.999\ 9$,

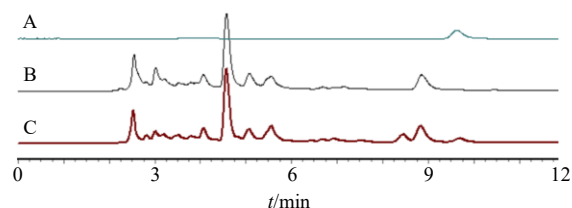


图 1 阴性样品 (A)、盐酸伪麻黄碱对照品 (B) 和小续命汤样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of negative sample (A), pseudoephedrine hydrochloride reference substance (B) and Xiaoxuming Decoction sample (C)

线性范围为 2.13~171.86 μg/mL, 结果表明盐酸伪麻黄碱线性关系良好。

2.3.6 精密度试验 取同一份供试品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件, 连续进样 6 次, 记录盐酸伪麻黄碱峰面积, 计算其 RSD 值, 结果峰面积 RSD 为 0.50%, 结果表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 取同一份供试品溶液, 室温放置, 按“2.3.1”项下色谱条件, 于 0、2、4、6、12、24 h 进样分析, 记录盐酸伪麻黄碱峰面积, 计算其 RSD 值, 结果峰面积 RSD 为 0.40%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.3.8 重复性试验 取同一份小续命汤提取物, 按“2.3.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样分析, 记录盐酸伪麻黄碱峰面积, 结果盐酸伪麻黄碱质量分数 RSD 为 0.85%, 结果表明该方法重复性良好。

2.3.9 加样回收试验 取已知含量的同一份小续命汤提取物共 9 份, 每份约 0.25 g, 分成 3 组, 分别按已知质量浓度的 80%、100%、120% 3 个水平加入各对照品溶液, 按“2.3.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3.1”项下色谱条件进样分析, 记录盐酸伪麻黄碱峰面积, 计算加样回收率。盐酸伪麻黄碱的平均加样回收率为 88.2%, RSD 值为 3.95%, 结果表明该方法准确度良好。

2.4 芍药苷和黄芩苷的测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱为 Phenomenex C₁₈ 柱 (150 mm×4.6 mm, 5 μm), 以甲醇-甲酸 (100:0.05) 溶液为流动相 A, 水-甲酸-乙二胺 (100:0.1:0.1) 溶液为流动相 B, 梯度洗脱: 0~5 min, 18% A; 5~40 min, 18%~40% A; 40~50 min, 40%~80% A; 体积流量 1 mL/min; 检测波长: 0~25 min, 230 nm (芍药苷), 25~50 min, 280 nm (黄芩苷); 进样量 10 μL。

2.4.2 对照品溶液的制备 取芍药苷和黄芩苷对照品适量,精密称定,加甲醇制成分别含芍药苷 239.18 $\mu\text{g/mL}$ 、黄芩苷 111.62 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 精密称取小续命汤提取物约 0.3 g,精密加入 70%乙醇 25 mL,称定质量,超声处理 30 min,放冷,再称定质量,用 70%乙醇补足减失的质量,摇匀,8000 r/min 离心(离心半径 9.9 cm) 5 min,取上清液,即得芍药苷含量测定供试品溶液;芍药苷供试品溶液稀释 10 倍,即得黄芩苷含量测定供试品溶液。

2.4.4 专属性试验 按照小续命汤处方,称取除白芍、黄芩外的其余药味,制备缺白芍、黄芩的阴性提取物,按“2.4.3”项下方法制备阴性供试品溶液。精密吸取对照品溶液、供试品溶液、阴性供试品溶液 10 μL ,注入液相色谱仪,按“2.4.1”项下色谱条件测定,结果见图 2。

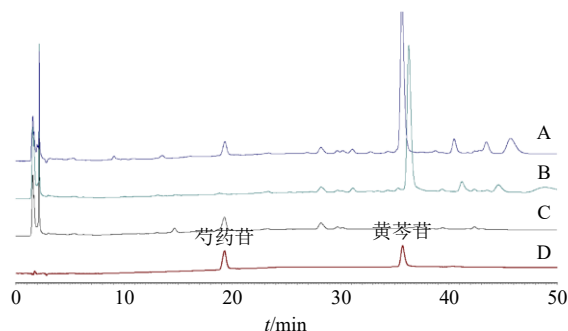


图 2 复方供试品 (A)、缺白芍阴性 (B)、缺黄芩阴性 (C) 和混合对照品 (D) 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of Xiaoxuming Decoction sample (A), negative sample without *Paeoniae Radix Alba* (B), negative sample without *Scutellariae Radix* (C), and mixed reference substances (D)

2.4.5 线性关系考察 取“2.4.2”项下的对照品溶液,加甲醇稀释成不同质量浓度的对照品溶液,按“2.4.1”项下条件进样分析,以质量浓度为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线并进行线性回归分析,计算线性回归方程,结果芍药苷的线性方程为 $Y=13.4908X-1.2848$, $r=0.9998$,线性范围为 4.78~239.18 $\mu\text{g/mL}$,黄芩苷的线性方程为 $Y=33.2824X-15.8445$, $r=0.9997$,结果表明芍药苷、黄芩苷线性关系良好。

2.4.6 精密度试验 取同一份供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件,连续进样 6 次,记录峰面积,计算其 RSD%,结果芍药苷的峰面积 RSD% 为 1.55%,黄芩苷峰面积 RSD% 为 0.43%,结果表明仪

器精密度良好。

2.4.7 稳定性试验 取同一份供试品溶液,室温放置,按“2.4.1”项下色谱条件,于 0、2、4、6、12、24、48 h 进样分析,记录峰面积,计算其 RSD,结果芍药苷的峰面积 RSD 为 1.12%,黄芩苷峰面积 RSD 为 0.43%,结果表明供试品溶液在 48 h 稳定。

2.4.8 重复性试验 取同一份小续命汤提取物,按“2.4.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积,结果芍药苷质量分数 RSD 为 1.29%,黄芩苷质量分数 RSD 为 1.46%,表明该方法重复性良好。

2.4.9 加样回收试验 取已知含量的同一份小续命汤提取物共 9 份,每份约 0.15 g,分成 3 组,分别按已知质量浓度的 50%、100%、150% 3 个水平加入各对照品溶液,按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,记录峰面积,计算加样回收率。芍药苷的平均加样回收率为 92.44%,RSD 为 2.27%,黄芩苷的平均加样回收率为 103.78%,RSD 为 1.55%,结果表明该方法准确度良好。

2.5 古今提取工艺研究

2.5.1 古法煎煮(传统工艺) 经典名方小续命汤为《古代经典名方目录(第一批)》中的第 32 首方剂,其制法记载为右十二味,咬咀,以水一斗二升,先煮麻黄三沸,去沫,内诸药,煮取三升。对现有文献进行查阅,“咬咀”是指黄豆大小,所以小续命汤的古法煎煮方式为按处方量称取同一批次的小续命汤 12 味药材饮片,将其粉碎为粒径小于 2~6 mm 大小的颗粒^[8],锅中加水 2400 mL,先将麻黄放入锅中煮沸,麻黄三沸,去沫,放入其余药材,煎至药液体积约为 600 mL 即可,即得小续命汤基准样品,样品检测结果见表 1。

2.5.2 正交试验设计 称取与传统工艺相同处方量的同一批的药材饮片,共 9 份,以料液比 (A)、提取时间 (B)、提取次数 (C) 3 个因素为考察对象,以提取物中盐酸伪麻黄碱、黄芩苷、芍药苷含量,指纹图谱相似度以及出膏率为评价指标,按 $L_9(3^4)$ 正交表进行提取,样品检测结果见表 1。

2.6 基准关联度的原理方法

2.6.1 确定评价对象 基准关联度是评价某样品与基准样品的相似度的关键参数,应首先确定样品评价的指标数目 n 和样品数目 m 。本方法的基本路线如图 3 所示,本实验将正交试样 9 个样品和基准样

表 1 正交试验与古法提取结果

Table 1 Results of orthogonal test and ancient extraction

试验号	A	B/h	C	空白 (D)	质量分数/(mg·g ⁻¹)			指纹图谱	出膏率/	综合评分
					盐酸伪麻黄碱	黄芩苷	芍药苷	相似度	%	
1	1 : 8 (1)	0.5 (1)	1 (1)	(1)	4.09	63.87	18.28	0.997	14.48	91.78
2	1 : 8 (1)	1.0 (2)	2 (2)	(2)	7.28	98.86	20.61	0.995	21.17	44.29
3	1 : 8 (1)	1.5 (3)	3 (3)	(3)	9.00	103.16	23.69	0.991	23.32	14.63
4	1 : 10 (2)	0.5 (1)	2 (2)	(3)	5.74	91.59	21.73	0.997	18.89	70.96
5	1 : 10 (2)	1.0 (2)	3 (3)	(1)	10.48	118.50	23.12	0.133	22.78	-12.96
6	1 : 10 (2)	1.5 (3)	1 (1)	(2)	6.28	98.33	17.98	0.996	16.18	64.70
7	1 : 12 (3)	0.5 (1)	3 (3)	(2)	7.80	108.30	21.19	0.996	21.43	34.24
8	1 : 12 (3)	1.0 (2)	1 (1)	(3)	4.17	66.55	14.27	0.994	14.08	93.14
9	1 : 12 (3)	1.5 (3)	2 (2)	(1)	8.81	104.39	19.83	0.991	20.88	20.30
古法煎煮	/	/	/	/	4.46	64.05	12.99	1.000	16.09	

表 2 正交试验的 RD_{ij}Table 2 RD_{ij} of orthogonal test

试验号	RD _{ij}				
	盐酸伪麻黄碱	黄芩苷	芍药苷	指纹图谱相似度	出膏率
1	0.08	0.00	0.41	0.00	0.10
2	0.63	0.54	0.59	0.01	0.32
3	1.02	0.61	0.82	0.01	0.45
4	0.29	0.43	0.67	0.00	0.17
5	1.35	0.85	0.78	0.87	0.42
6	0.41	0.54	0.38	0.00	0.01
7	0.75	0.69	0.63	0.00	0.33
8	0.06	0.04	0.10	0.01	0.12
9	0.98	0.63	0.53	0.01	0.30

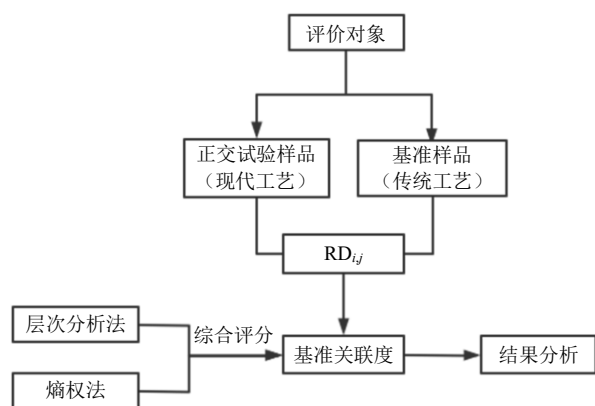


图 3 方法流程图

Fig. 3 Flow chart of algorithm

品进行对比,以盐酸伪麻黄碱、黄芩苷、芍药苷的含量和指纹图谱相似度以及出膏率 5 个指标为评价指标,以 X_{ij} 、 S_j 为评价对象, X_{ij} 表示正交试验的第 i ($i=1, 2, \dots, m$) 个样本的第 j ($j=1, 2, \dots, n$) 个指标下的测量值, S_j 表示基准样品的第 j ($j=1, 2, \dots, n$) 个指标下的测量值。

2.6.2 计算相对偏差 (relative deviation, RD_{ij}) 值其基本计算原理源于《按古代经典方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则 (试行)》文件要求,基准样品处在均值的 70%~130%,都是符合质量标准的。所以本研究通过公式 (1) 计算 X_{ij} 相对于 S_j 的 RD_{ij} 值,更科学全面地分析了不同样品与基准样品的相似度。 RD_{ij} 表示第 i ($i=1, 2, \dots, m$) 个样本的第 j ($j=1, 2, \dots, n$) 个指标下的相对偏差。计算结果见表 2, RD_{ij} 越小,代表 X_{ij} 相对于 S_j 的偏差越小,即该样品与基准样品相似度越高。结果表明,当以盐酸伪麻黄碱和芍药苷含量为评价

指标,与古法接近的试验号为 8,以黄芩苷和指纹图谱相似度为评价指标,与古法接近的试验号为 1,以出膏率为评价指标,与古法接近的试验号为 6,因此需进行综合评分后才确定相关提取工艺参数。

$$RD_{ij} = |X_{ij} - S_j| / S_j \quad (1)$$

2.6.3 定义并计算基准关联度 (standard relation, SR_{ij}) 由于 RD_{ij} 无法进行综合评分,于是课题组采用了一种方法给予每个评价对象 1 个评价,即 SR_{ij} 。该方法是根据表 2 中各指标下正交试验各样品与基准样品的 RD_{ij} ,然后根据公式 (2) 计算 SR_{ij} 即可。 SR_{ij} 表示第 i ($i=1, 2, \dots, m$) 个样本的第 j ($j=1, 2, \dots, n$) 个指标下的基准关联度。因此最终课题组将基准关联度定义为以按古籍记载内容制备的基准样品质量为标准值 (S),以现代工艺参

数制得的样品质量为测得值 (X), 以不同的指标为评价指标, 按公式 (3) 计算所得数值, 称为基准关联度, 此数值越接近 100% 说明在该指标下的现代工艺参数制得的样品与基准样品相似度越高。计算结果见表 3, 因此下一步即可采用 AHP-熵权法确定各指标的权重系数, 进行综合评分。

$$SR_{ij} = 1 - RD_{ij} \quad (2)$$

$$SR_{ij} = 1 - |X_{ij} - S_j|/S_j \quad (3)$$

表 3 正交试验的 SR_{ij}
Table 3 SR_{ij} of orthogonal test

试验号	SR_{ij}				
	盐酸伪麻黄碱	黄芩苷	芍药苷	指纹图谱相似度	出膏率
1	91.74	99.71	59.36	99.70	89.99
2	36.56	45.66	41.36	99.50	68.43
3	-2.02	38.94	17.67	99.10	55.07
4	71.11	57.01	32.75	99.70	82.60
5	-35.20	15.00	22.04	13.30	58.42
6	59.08	46.49	61.66	99.60	99.44
7	24.85	30.91	36.96	99.60	66.81
8	93.62	96.10	90.21	99.40	87.51
9	2.28	37.03	47.36	99.10	70.23

2.7 AHP-熵权法组合权重的计算

2.7.1 AHP 主观赋权^[9]

(1) 构建判断矩阵: 主要根据君臣佐使原则^[10], 小续命汤方中麻黄为君药, 具有祛风寒邪, 发汗解表的作用, 与防风、川芎、桂枝、防己、附子辛以散风, 诸药合用, 辛散之性强烈, 故佐以黄芩之苦, 人参、白芍之甘, 既能防止辛散之品伤津耗气, 又能益气养血, 扶正以达邪^[11-13]。故此, 本研究结合《中药新药质量标准研究技术指导原则 (试行)》要求^[14], 根据小续命汤的处方组成, 首选君药中的有效成分为含量测定指标, 同时考虑到与制备工艺、稳定性的相关性, 有针对性地选择并确定质量标准控制指标, 故测定了麻黄中的盐酸伪麻黄碱、黄芩中的黄芩苷、白芍中的芍药苷, 同时辅以指纹图谱和出膏率作为质量控制手段, 虽然指纹图谱能反映小分子成分轮廓和定性特质, 但与含量测定的指标成分相比, 其所包含的质量信息仍较少^[15], 故将其重要程度与出膏率视为同等重要。故按照盐酸伪麻黄碱 > 黄芩苷 > 芍药苷 > 指纹图谱相似度 ≈ 出膏率的顺序, 然后根据 AHP 理论判断矩阵 1~9 标度

法, 按同一层次内 n 个指标的相对重要程度进行打分, 参照表 4 进行。盐酸伪麻黄碱为处方中的君药的主要药效成分, 相对于黄芩中的黄芩苷较明显重要, 故标为 4, 相对芍药中的芍药苷明显重要, 标为 5, 相对于指纹图谱相似度和出膏率明显更为重要, 标为 6, 以此类推, 根据公式 (4) 构建判断矩阵 A , 数据见表 5, 用 a_{ef} 表示因素 e 相对于因素 f 的比较结果。

$$A = (a_{ef})_{n \times n} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \quad (4)$$

表 4 AHP 构建判断矩阵的标准

Table 4 Criterion of constructing judgment matrix of AHP

标度	含义
1	表示 2 个因素相比, 具有相同重要性
3	表示 2 个因素相比, 前者比后者稍重要
5	表示 2 个因素相比, 前者比后者明显重要
7	表示 2 个因素相比, 前者比后者强烈重要
9	表示 2 个因素相比, 前者比后者极端重要
2、4、6、8	表示上述相邻判断的中间值
倒数	若因素 e 与因素 f 的重要性之比为 a_{ef} , 那么因素 f 与因素 e 重要性之比为 $a_{fe}=1/a_{ef}$

表 5 指标成对比较的判断优先矩阵

Table 5 Decision matrix of paired comparison on indexes

评价指标	盐酸伪麻黄碱	黄芩苷	芍药苷	指纹图谱相似度	出膏率
盐酸伪麻黄碱	1	4	5	6	6
黄芩苷	1/4	1	3	4	4
芍药苷	1/5	1/3	1	2	2
指纹图谱相似度	1/6	1/4	1/2	1	1
出膏率	1/6	1/4	1/2	1	1

(2) 计算权重: 首先对判断矩阵 A 进行几何平均 (方根法), 按公式 (5) 计算得到初始权重系数 W_j' , a_{jn} 表示表示第 j ($j=1, 2, \cdots, n$) 个指标因素对第 n ($n=1, 2, \cdots, j$) 个指标因素的比较结果, 然后按照公式 (6) 计算归一化权重系数 W_j^S , 得到 5 个指标的权重系数依次为 0.53、0.23、0.10、0.07、0.07。

$$W_j' = (a_{j1}a_{j2}\cdots a_{jn})^{1/n} \quad (5)$$

$$W_j^S = W_j' / \sum_{j=1}^n W_j' \quad (6)$$

(3) 一致性检验: 得到权重系数后需对矩阵进行一致性检验, 计算一致性指标 (consistency Index, CI) 和一致性比例 (consistency ratio, CR)。首先根据公式 (7) 计算最大特征根 $\lambda_{\max}$, 然后根据公式 (8) 计算 CI, 得到一致性指标 CI 为 0.04, 一致性比例 CR (CR=CI/RI, 在这里, RI 是自由度指标) 为 0.03, 均小于 0.1, 表明该矩阵具有一致性。

$$\lambda_{\max} = \left[\sum_{j=1}^n \left(\sum_{i=1}^n a_{ij} W_j / W_j^0 \right) \right] / n \quad (7)$$

$$CI = (\lambda_{\max} - n) / (n - 1) \quad (8)$$

2.7.2 信息熵客观赋权

(1) 建立正交试验原始数据矩阵: 现有 m 个样本, n 个评价指标, 原始数据矩阵 $R = (X_{ij})_{m \times n}$, 根据现有文献报道的方法^[16-17], 以盐酸伪麻黄碱、黄芩苷、芍药苷含量, 指纹图谱相似度以及出膏率 5 个指标为评价指标, 建立原始数据矩阵 R 。

(2) 将原始数据转化为概率矩阵: 根据公式 (9) 将原始数据矩阵 R 转化为概率矩阵 P , P_{ij} 表示在第 j 个指标下第 i 个样本的概率。

$$P_{ij} = X_{ij} / \sum_{j=1}^m X_{ij} \quad (9)$$

2.7.3 计算各指标的信息熵和权重系数 按照公式 (10) 计算各指标的信息熵 (H_j) 依次为 0.979 9、0.991 9、0.995 6、0.969 0、0.993 0, H_j 越小代表 j 指标下的数据离散程度较高, 那么其所提供的信息量就越大, 按照公式 (11) 计算各指标权重系数 (W_j^0) 依次为 0.29、0.11、0.06、0.44、0.10。

$$H_j = -k \sum_{j=1}^m P_{ij} \ln P_{ij}, k = 1 / \ln m \quad (10)$$

$$W_j^0 = (1 - H_j) / \sum_{j=1}^n (1 - H_j) \quad (11)$$

(3) 组合权重的确定: 采用 AHP 得到主观权

重系数, 熵权法得到客观权重系数, 根据公式 (12) 计算各指标组合权重系数, 结果见表 6。

$$W_j = W_j^S W_j^O / \sum_{j=1}^n W_j^S W_j^O \quad (12)$$

表 6 组合权重

Table 6 Weight value of indices

评价指标	W_j^S	W_j^O	W_j
盐酸伪麻黄碱	0.53	0.29	0.68
黄芩苷	0.23	0.11	0.12
芍药苷	0.11	0.06	0.03
指纹图谱相似度	0.07	0.44	0.14
出膏率	0.07	0.10	0.03

2.8 综合评分

通过 AHP-熵权法得到的综合权重系数可知, 盐酸伪麻黄碱指标占比 68%, 黄芩苷占比 12%, 指纹图谱相似度占比 14%, 芍药苷和出膏率均占比 3%, 因此根据公式 (13) 计算综合评分, 结果见表 1。由表 1 中结果可知, 试验 8 综合评分最高, 结果表示与古法最相似的现代工艺参数为 A₃B₂C₁, 即以 12 倍量的水煎煮 1 h 得到的样品与基准样品的质量最为一致。

$$\text{综合评分} = \text{SR}_{i, \text{盐酸伪麻黄碱}} \times 68\% + \text{SR}_{i, \text{黄芩苷}} \times 12\% + \text{SR}_{i, \text{芍药苷}} \times 3\% + \text{SR}_{i, \text{出膏率}} \times 3\% + \text{SR}_{i, \text{指纹图谱相似度}} \times 14\% \quad (13)$$

2.9 验证试验

根据最终确定的提取工艺参数进行 6 批现代工艺参数与传统工艺参数的验证试验, 测定盐酸伪麻黄碱、黄芩苷、芍药苷的含量, 指纹图谱相似度及出膏率, 6 批传统工艺所得基准样品的测得值以平均值表示, 计算综合评分, 结果见表 7, 可见 6 批样品综合评分的 RSD 值均在 5% 以内, 表明所确定的提取工艺稳定可行, 重复性高。

表 7 验证试验结果

Table 7 Results of verification test

序号	质量分数/(mg·g ⁻¹)			指纹图谱相似度	出膏率	综合评分	RSD/%
	盐酸伪麻黄碱	黄芩苷	芍药苷				
1	4.23	66.80	14.00	0.994	15.23	98.72	1.87
2	4.48	64.84	13.35	0.996	15.14	94.12	
3	4.32	65.69	14.69	0.996	14.66	97.02	
4	4.31	66.70	14.51	0.997	15.83	97.31	
5	4.01	68.41	14.34	0.995	15.34	97.27	
6	4.17	67.91	13.74	0.996	14.94	99.40	
基准样品	4.16	66.95	14.73	1.000	15.09	14.37	/

3 讨论

对《古代经典名方目录（第一批）》中的 100 首经典名方的制法及剂型进行分析，对比分析了现代工艺与传统工艺在提取方式、提取时间、投料方式、煎煮容器 4 个方面的主要区别，结果如表 8 所示。在 100 首经典名方中，共有汤剂 73 首，煮散剂 23 首，散剂 3 首，膏剂 1 首，其中共有 55 首汤剂和 19 首煮散剂记载了传统工艺制法^[1]。因此当经典名方在确定了关键信息后，严格按照传统制法制备而得的基准样品的质量是衡量中试产品以及商业化

规模产品质量的标准。经典名方小续命汤的煎煮方法按照古籍记载，药材饮片需咬咀，即粉碎成一定大小的颗粒，以水为提取溶剂，最终根据失水量来确定提取时间，而现代工艺大多是以饮片投料，提取方式大多为“封闭性”的回流提取方式，与工业生产的实际不符。因此传统工艺应与工业生产的实际进行充分对比，以基准样品的质量为指标整体评价提取工艺，对提取时间、提取次数、加水量深入进行考察，确定与传统工艺基本一致的现代提取工艺参数。

表 8 现代工艺与传统工艺的特点

Table 8 Characteristics of modern and traditional process

考察对象	现代工艺	传统工艺
提取方式	煎煮法、浸渍法、渗漉法、超声波提取法等	煎煮法
煎煮时间	以小续命汤为例，1 h；煎煮时间易控制	以小续命汤为例，约 2.5 h；以煎煮水量来判定煎煮时间，难易控制
投料方式	饮片直接投料	经典名方 100 首中有共有 30 首涉及“咬咀”“粗末”“细末”“锉散”等前处理过程 ^[18] ，共有 26 首无详细工艺制法的表述
提取容器	不锈钢锅	砂锅、煎药壶

本研究以小续命汤为对象进行的传统工艺与现代工艺的对比研究，选用了现代中药提取研究常用的正交试验，大大节省了时间，提高了工作效率。本研究首次提出了基准关联度的概念，按照该方法将数据转化为可以进行综合评价的最优向量即基准关联度，建立了传统工艺与现代工艺之间的关键评价参数。该方法简单易懂，为传统工艺向现代工艺的转化搭建了桥梁，实现经典名方向现代工艺生产转化的关键一步。

AHP 是一种主观赋权法，是人为的确定评价指标的重要程度，但不同的人可能会有不同的观点，所以人为影响因素较大；熵权法是一种客观赋权法，它是根据数据的变化规律得出最终的权重系数，但是不能体现中药的君臣佐使关系。本研究采用的 AHP-熵权法是将主观赋权法与客观赋权法结合，综合确定权重系数，所得数据具备系统性和全面性，目前已广泛应用于药品^[19]、农业^[20]、电力^[21]、军事^[22]等方面。通过 AHP-熵权法对质量评价指标进行赋权，科学地处理了 5 个指标在质量控制体系中的所占比重，即可通过综合评分确定与古法最接近的现代提取工艺参数，由此确定了小续命汤的现代工艺生产参数。

基于基准关联度和 AHP-熵权法的综合评价方法，是以历代医籍记载为依据，按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载，确定了药材基原、药用部位、炮制规格、折算剂量，研究、制备了小续命汤基准样品。并基于遵古而不泥古的原则，以现行标准规范为参照，衔接古籍记载和现行规范^[23]，建立了以盐酸伪麻黄碱、黄芩苷、芍药苷、指纹图谱和出膏率为主的质量控制体系。以此得出的小续命汤现代提取工艺参数，符合经典名方“传承精华、古为今用、古今衔接”的基本研究原则，不仅能指导小续命汤的现代工艺大生产，并能为其它经典名方尤其是以汤剂和煮散剂为代表的经典名方的现代提取研究提供理论依据。同时也为目前工业生产中如何保证所制备的中间体或对应实物与基准样品间的一致性以及经典名方的制剂研究与基准样品间的一致性提供了评价方法^[18]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录（第一批）》的通知[EB/OL]. (2018-04-17) [2021-11-04]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.

- [2] 国家药品监督管理局药品审评中心.《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》[EB/OL]. (2021-08-31) [2021-11-04]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.html.
- [3] 张林, 曾凤.《千金要方》开心散剂量的文献考证 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(8): 641-644.
- [4] 张鹏, 刘安, 邬兰, 等. 经典名方概述与开发探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(15): 183-194.
- [5] 韩金润, 魏文峰, 王慧, 等. 栀子柏皮汤经方溯源及其剂量古今度量衡考证 [J]. 中医药学报, 2020, 48(8): 4-7.
- [6] 吴承洛. 中国度量衡史 [M]. 影印本. 北京: 商务印书馆, 1993: 139.
- [7] 张爱军, 代珊, 李帅, 等. 一种小续命汤基准样品的指纹图谱的测定方法: 中国, CN113884595A [P]. 2022-01-04.
- [8] 张小会, 李彦玲, 刘艳, 等. 经典名方温经汤的处方考证和临床应用研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 44-55.
- [9] 李慧, 刘其南, 张丽, 等. 基于层次分析法及多指标正交试验优选酒炖女贞子炮制工艺 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2832-2837.
- [10] 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.
- [11] 熊兴江.《千金要方》小续命汤治疗面神经炎、四肢无力、颈椎病、急性脊髓炎、急性神经根炎、格林巴利综合征、多发性硬化、重症肌无力、运动神经元病、皮肤炎体会 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2735-2751.
- [12] 王庆, 冯文昌, 马碧涛, 等. 小续命汤“从风论治”思想对骨痹辨治的启示 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(4): 6-9.
- [13] 王烨燃. 方剂组方法则研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药质量标准研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-10-12) [2021-11-04]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfo?page?zdyzIdCODE=b30261779e4848579b15cf34608a06e7.html>.
- [15] 王智民, 刘菊妍, 王德勤, 等. 关于经典名方研发的一些重要关键信息和科学问题的几点看法 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 212-217.
- [16] 黄玉宇, 陈汀, 沈晗, 等. 茵陈蒿汤煎煮工艺的优化 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1135-1140.
- [17] 涂正伟, 刘洪斌, 韩忠耀, 等. 基于信息熵赋权法的正交试验优化番石榴叶总黄酮提取工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5260-5265.
- [18] 高喜梅, 贾萌, 赵晓莉, 等. 经典名方传统制法向现代生产工艺转化关键问题探索 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 601-605.
- [19] 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.
- [20] 高金花, 高晓珊, 廉冀宁, 等. 基于 AHP-熵权法的农业节水技术综合效益评价 [J]. 农机化研究, 2019, 41(12): 58-63.
- [21] 黄廷城, 叶琳浩, 张勇军. 基于 AHP-熵权法的配电网用电可靠性综合评估 [J]. 广东电力, 2018, 31(1): 44-50.
- [22] 孔尚萍, 张海瑞, 廖选平, 等. 基于 AHP 与熵权法的空中目标威胁评估方法 [J]. 战术导弹技术, 2018(1): 79-84.
- [23] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7 首方剂)》的通知 [EB/OL]. (2020-11-10) [2021-11-04]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2020-11-10/18132.html>.

[责任编辑 郑礼胜]