

• 药剂与工艺 •

基于 AHP-熵权法优选黑顺片炮制工艺及生物碱类成分动态变化研究

宫静雯¹, 季 德^{1#}, 徐瑞杰¹, 李 昱¹, 薛 蓉¹, 屈凌芸¹, 毛春芹^{1,2}, 高 波³, 郭志俊³, 胡 雨⁴, 陆兔林^{1,2*}, 张科卫^{1*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
2. 江苏省中医外用开发与应用工程研究中心, 江苏 南京 210023
3. 华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳 518110
4. 安徽华润金蟾药业股份有限公司, 安徽 淮北 235000

摘要: 目的 采用主观评价层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)-熵权法优选黑顺片炮制工艺, 探究炮制过程中生物碱类成分动态变化规律。方法 采用外观性状、水溶性浸出物、苯甲酰新乌头原碱含量、苯甲酰乌头原碱含量、苯甲酰次乌头原碱含量、双酯型生物碱总量作为评价指标, 基于单因素考察结果, 以煮制时间、水漂次数、蒸制时间、干燥温度为主要因素建立正交实验, 通过 AHP-熵权法优选黑顺片最佳炮制工艺参数。采用 HPLC 法对各炮制环节的附子进行含量测定, 分析比较 6 种酯型生物碱的含量变化。结果 在质量分数 20% 以上的胆巴溶液中浸泡能达到防腐的目的, 且浸泡 20 d 以上附子的质量相对稳定。黑顺片炮制的最佳工艺条件为煮制时间 8 min, 水漂次数 4 次, 蒸制时间 3 h, 干燥温度 60 ℃; 炮制过程中双酯型生物碱总量逐渐降低, 泡胆和漂洗过程单酯型生物碱含量降低, 煮制和蒸制过程单酯型生物碱含量升高。结论 实验优化所得的黑顺片炮制工艺合理、稳定、可行, 炮制过程中各环节对酯型生物碱类成分均有不同程度的影响, 可为进一步探讨黑顺片的现代炮制方法提供参考。

关键词: 黑顺片; 主观评价层次分析-熵权法; 炮制工艺; 含量测定; 成分变化; 苯甲酰新乌头原碱; 苯甲酰乌头原碱; 苯甲酰次乌头原碱; 新乌头碱; 次乌头碱; 乌头碱

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)24-7686-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.24.006

Optimization of processing technology of Heishunpian based on AHP-entropy weight method and study on dynamic changes of alkaloids

GONG Jing-wen¹, JI De¹, XU Rui-jie¹, LI Yu¹, XUE Rong¹, QU Ling-yun^{1,2}, MAO Chun-qin^{1,2}, GAO Bo³, GUO Zhi-jun³, HU Yu⁴, LU Tu-lin^{1,2}, ZHANG Ke-wei¹

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Jiangsu Provincial Engineering Research Center of TCM External Medication Development and Application, Nanjing 210023, China
3. China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co., Ltd., Shenzhen 518110, China
4. Anhui Huarun Jinchan Pharmaceutical Co., Ltd., Huaibei 235000, China

Abstract: Objective The subjective evaluation analytical hierarchy process (AHP) and entropy weight method were used to optimize the concoction process of Heishunpian and investigate the dynamic changes of alkaloid components during the concoction process.

收稿日期: 2022-05-26

基金项目: 国家重点研发计划“中药饮片质量识别关键技术研究”项目资助(2018YFC1707000); 2021 年度康缘中药学院创新训练项目“黑顺片炮制工艺及质量标准研究”(kxyysc18)

作者简介: 宫静雯(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: a18848986602@163.com

***通信作者:** 陆兔林, 教授, 博士生导师, 主要从事中药中药炮制与饮片质量研究。Tel: 13951636763 E-mail: ltl2021@njucm.edu.cn

张科卫, 博士, 副教授, 主要从事中药炮制与饮片质量研究。E-mail: kewe@njucm.edu.cn

#共同第一作者: 季 德, 博士, 副教授, 主要从事中药炮制与饮片质量研究。E-mail: de.ji@njucm.edu.cn

Methods Appearance properties, water-soluble extracts, content of benzoylmesaconine, content of benzoyl aconitine, content of benzoylhypaconitine, and total amount of diester diterpenoid alkaloids were used as evaluation indicators. Based on the results of single factor investigation, an orthogonal experiment was established with cooking time, water bleaching times, steaming time and drying temperature as the main factors. The content of aconite in each processing link was determined by HPLC, and the content changes of six ester alkaloids were analyzed and compared. **Results** The soaking in brine solution with a concentration of more than 20% can achieve the purpose of antiseptic, and the quality of aconite soaked for more than 20 days was relatively stable. The optimum process conditions for processing Heishunpian were as follows: cooking time 8 min, water bleaching times 4 times, steaming time 3 h, and drying temperature 60 °C; During the processing, the total amount of diester alkaloids gradually decreased, the content of monoester alkaloids decreased during soaking and rinsing, and the content of monoester alkaloids increased during cooking and steaming. **Conclusion** The processing technology of Heishunpian obtained by the experimental optimization is reasonable, stable and feasible. Each link in the processing process has different degrees of effect on the components of ester alkaloids, which can provide a reference for further discussion of modern processing methods of Heishunpian.

Key words: Heishunpian; subjective evaluation AHP-entropy method; processing technology; content determination; composition change; benzoylmesaconine; benzoylaconitine; benzoylhypaconitine; mesaconitine; hypaconitine; aconitine

附子 *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* 为毛茛科乌头属植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 的子根的加工品, 辛、甘, 大热, 有毒。具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛等功效^[1-2], 被誉为“回阳救逆第一品药”。黑顺片作为附子炮制品之一, 具有抗炎、镇痛等功效^[3-4]。目前《中国药典》2020 年版以及各地方炮制规范中尚未规定具体的黑顺片炮制工艺参数, 在现代实际加工中, 常出现加工过程不统一造成市场上流通的黑顺片质量参差不齐, 炮制不及或过度的现象, 对临床用药造成一定的安全隐患, 亟待通过科学的方法, 实现工艺过程规范化和工艺参数客观化。附子的药效与毒性并存, 化学成分复杂, 主要的生物活性成分为单酯型生物碱和双酯型生物碱^[5-6], 且双酯型生物碱的毒性远高于单酯型生物碱^[7], 而炮制后双酯型生物碱质量分数降低, 部分双酯型生物碱转化为单酯型生物碱, 达到“增效减毒”的目的^[8]。但由于黑顺片的炮制工艺环节众多, 目前各炮制环节对附子中生物碱类成分的转化和流失的影响尚未明确。本研究采用主观评价层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP) 结合客观评价熵权法优选黑顺片的炮制工艺参数, 采用 HPLC 法对黑顺片关键炮制节点的样品进行含量测定, 分析 6 种酯型生物碱的动态变化规律, 厘清炮制工艺对生物碱类成分的影响, 为进一步对黑顺片炮制过程的质量变化和药效物质基础提供参考依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1200 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; KQ-500B 型超声波清洗机, 昆山市超声仪器有限公司; DHG-9140A 型电热恒温鼓风干燥箱, 上

海精宏实验设备有限公司; SHZ-D (III) 型循环水式真空泵, 巩义市英峪予华仪器厂; RE-200A 型旋转蒸发仪, 南京科尔仪器设备有限公司; H1650-W 型台式高速离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; MS-105D 型电子天平, 梅特勒-托利多公司; FA1104N 型电子天平, 上海菁海仪器有限公司。

1.2 材料

对照品苯甲酰新乌头原碱 (质量分数 $\geq 99.36\%$, 批号 19062701)、苯甲酰乌头原碱 (质量分数 $\geq 98.75\%$, 批号 20092906)、苯甲酰次乌头原碱 (质量分数 $\geq 98.23\%$, 批号 20091402)、新乌头碱 (质量分数 $\geq 98.84\%$, 批号 20091403)、次乌头碱 (质量分数 $\geq 97.50\%$, 批号 20062404)、乌头碱 (质量分数 $\geq 98.46\%$, 批号 20092804) 均购自南京金益柏生物科技有限公司; 甲醇, 色谱纯, 批号 20201103, 购自永华化学股份有限公司; 乙腈 (批号 JA113030)、四氢呋喃 (批号 11083001023), 色谱纯, 购自默克股份两合公司; 乙酸铵, 批号 20201210, 购自国药集团化学试剂有限公司; 乙酸, 批号 1801101, 购自上海申博化工有限公司。附子, 批号 20210629, 购自华润三九医药股份有限公司, 经南京中医药大学药学院陈建伟教授鉴定为毛茛科乌头属植物乌头 *A. carmichaelii* Debx. 的子根的加工品; 附子炮制用胆巴, 批号 202106032 产品符合川食药监注 [2012] 9 号, 购自四川金卓筒化工科技股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 黑顺片炮制工艺研究

2.1.1 黑顺片的炮制方法 取泥附子, 按大小分别洗净, 浸入胆巴的水溶液中数日, 连同浸液煮至透

心, 捞出, 水浸漂, 纵切成厚度约 0.5 cm 的附子片, 再用水浸漂, 用调色液 (红糖水菜油混合溶液) 使附片染成浓茶色, 取出, 蒸至出现油面、光泽后, 烘至半干, 再晒干或继续烘干, 习称“黑顺片”^[1]。

2.1.2 外观性状评分 参照《中国药典》2020 年版一部黑顺片项下的性状描述, 选择色泽、质地、气味 3 个指标为考察对象, 对制得的黑顺片各批次样品外观性状进行评价, 评价标准见表 1。

表 1 黑顺片外观性状的评分标准

Table 1 Evaluation standard of appearance character of Heishunpian

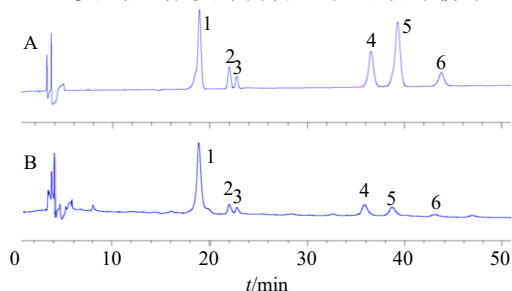
等级	色泽 (评分)	质地 (评分)	气味 (评分)
1	切面灰白色 (1)	质较硬, 呈粉性 (1)	气微, 有麻辣感 (1)
2	切面黄白色 (2)	质硬, 呈粉性 (2)	气微, 微有麻辣感 (2)
3	切面淡黄色 (3)	质地较硬, 略呈粉性 (3)	气微, 有麻舌感 (3)
4	切面黄棕色 (4)	质地硬, 较为酥脆 (4)	气微, 微有麻舌感 (4)
5	切面暗黄色 (5)	质地硬、脆 (5)	气微, 味淡 (5)

2.1.3 水溶性浸出物的测定 临床中, 黑顺片常以水煎为主入药, 以水溶性浸出物为指标, 按《中国药典》2020 年版^[1]浸出物测定法四部通则 (通则 2201) 水溶性浸出物测定, 按干燥品计算水溶性浸出物含量。

2.1.4 单酯型生物碱含量测定

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Purospher® Star LRP₁₈ endcapped (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 参照《中国药典》2020 年版^[1]附子项下含量测定方法, 以乙腈-四氢呋喃 (25:15) 为流动相 A, 以 0.1 mol/L 醋酸铵溶液 (每 1 升加冰醋酸 0.5 mL) 为流动相 B, 梯度洗脱程序: 0~48 min, 15%~26% A; 48~49 min, 26%~35% A; 49~58 min, 35% A; 58~65 min, 35%~15% A; 体积流量 1 mL/min; 柱温 30 °C; 检测波长 235 nm; 进样量 10 μL; 混合对照品和黑顺片样品在 235 nm 波长下的色谱图见图 1。

(2) 供试品溶液的制备: 取黑顺片粉末 (过三



1-苯甲酰新乌头原碱 2-苯甲酰乌头原碱 3-苯甲酰次乌头原碱
4-新乌头碱 5-次乌头碱 6-乌头碱
1-benzoylmesaconine 2-benzoylaconitine 3-benzoylhypaconitine
4-mesaconitine 5-hypaconitine 6-aconitine

图 1 混合对照品 (A) 和黑顺片样品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and Heishunpian sample (B)

号筛) 约 2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加氨试液 3 mL, 精密加入异丙醇-醋酸乙酯 (1:1) 混合溶液 50 mL, 称定质量, 超声处理 (功率 300 W、频率 40 kHz, 水温在 25 °C 以下) 30 min, 放冷, 再称定质量, 用异丙醇-醋酸乙酯 (1:1) 混合溶液补足减失的质量, 摇匀, 滤过。精密量取续滤液 25 mL, 40 °C 以下减压回收溶剂至干, 残渣精密加入异丙醇-二氯甲烷 (1:1) 混合溶液 3 mL 溶解, 滤过, 取续滤液, 即得。

(3) 对照品溶液的制备: 取苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱对照品适量, 精密称定, 加异丙醇-二氯甲烷 (1:1) 溶液制备成分别含苯甲酰新乌头原碱 70.490 μg/mL、苯甲酰乌头原碱 15.015 μg/mL、苯甲酰次乌头原碱 14.970 μg/mL 的混合对照品溶液。

(4) 含量测定: 取按“2.1.4 (2)”项下方法制备的各黑顺片供试品溶液, 采用“2.1.4 (1)”项下色谱条件测定各成分的峰面积, 按干燥品计算 3 个成分的质量分数。

2.1.5 双酯型生物碱含量测定

(1) 色谱条件: 同“2.1.4 (1)”项下色谱条件。

(2) 供试品溶液的制备: 同“2.1.4 (2)”项下。

(3) 对照品溶液的制备: 取新乌头碱、次乌头碱、乌头碱对照品适量, 精密称定, 加异丙醇-二氯甲烷 (1:1) 溶液, 制备成分别含新乌头碱 14.730 μg/mL、次乌头碱 14.610 μg/mL、乌头碱 6.961 μg/mL 的混合对照品溶液。

(4) 含量测定: 取按“2.1.4 (2)”项下方法制备的各黑顺片供试品溶液, 采用“2.1.5 (1)”项下色谱条件测定各成分的峰面积, 计算双酯型生物碱

的质量分数。

2.1.6 AHP-熵权法计算复合评分

(1) AHP 确定权重系数 (W_j): 层次分析法是 1 种将复杂事件系统化和层次化的分析方法, 其优点是根据主观经验判断各指标先后顺序, 建立目标-指标-方案层次结构模型。通过两两对比的方法确定因素相对于目标的重要性程度, 建立每一层次因素的判断矩阵, 求得合理有效的 W_j ^[9], 可适合中药多指标综合评分中 W_j 的确定。根据文献研究^[10-12]中各指标的重要程度, 将各指标 W_j 予以量化。《中国药典》2020 年版中规定, 3 种单酯型生物碱总量下限和双酯型生物碱的总量上限, 双酯型生物碱是附子及黑顺片的毒性成分, 同时是强心、抗炎镇痛的药效成分^[5-6], 炮制过程中要避免加工过度导致双酯型生物碱完全消失。根据预实验结果, 正交工艺的各组合

中双酯型生物碱含量均符合《中国药典》2020 年版的规定。由于 3 种双酯型生物碱含量较低, 以双酯型生物碱总量作为评价指标并优先排序, 3 种单酯型生物碱分别作为评价指标赋予相同 W_j 。

本实验根据文献研究^[9-11]中以及预实验结果中各指标的重要程度, 将各指标 W_j 予以量化, 确定各指标优先顺序: 双酯型生物碱总量 > 苯甲酰新乌头原碱含量 = 苯甲酰乌头原碱含量 = 苯甲酰次乌头原碱含量 > 水溶性浸出物 > 外观性状, 并赋予各项指标的相对评分, 指标成对比较的判断优先矩阵见表 2, 根据幂法计算各指标的 W_j 。得到 W_j 后需对矩阵进行一致性检验, 得到一致性检验参数 $\lambda_{\max}=6.0$, 一致性指标 (consistency index, CI) = 0.0, 随机一致性比率 (consistency ratio, CR) = 0.0 < 0.1, 表明该矩阵具有一致性。

表 2 6 项评价指标成对比较优先判断矩阵及 W_j

Table 2 Priority judgment matrix and W_j of pairwise comparison of six evaluation indexes

指标成分	外观性状	水溶性浸出物	苯甲酰新乌头原碱含量	苯甲酰乌头原碱含量	苯甲酰次乌头原碱含量	双酯型生物碱总量	W_j
外观性状	1	1/2	1/3	1/3	1/3	1/4	0.060
水溶性浸出物	2	1	1/2	1/2	1/2	1/3	0.097
苯甲酰新乌头原碱含量	3	2	1	1	1	1/2	0.176
苯甲酰乌头原碱含量	3	2	1	1	1	1/2	0.176
苯甲酰次乌头原碱含量	3	2	1	1	1	1/2	0.176
双酯型生物碱总量	4	3	2	2	2	1	0.314

(2) 熵权法确定 W_j : 熵权法相对主观赋权法具有较高的可信度和精确度, 且算法简单, 是 1 种客观赋权法^[13]。将第 i 个试验的 j 个评价指标数据利用离差标准化方法进行数据处理, 得到标准化数据 (Y_{ij}), 计算概率矩阵 (P_{ij})。按下列公式计算指标信息熵 (H_i) 及熵权系数 (W_i)。

$$Y_{ij} = (X_{ij} - X_{\min}) / (X_{\max} - X_{\min})$$

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

$$H_i = -k \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}, \quad k = 1 / \ln n, \quad W_i = (1 - H_i) / \sum_{i=1}^m (1 - H_i),$$

$$0 \leq W_i \leq 1, \quad \sum_{i=1}^m W_i = 1$$

由公式可知, 信息熵越小, 熵权系数越大, 即 X_{ij} 值相差越大, 表明该指标传递的信息量越多, 作用越大, 其权重越大。各指标的 H_i 和 W_i 计算结果见表 3。

表 3 6 个评价指标的 H_i 和 W_i

Table 3 H_i and W_i of six evaluation indexes

指标	H_i	W_i
外观性状	0.92	0.115
水溶性浸出物	0.89	0.163
苯甲酰新乌头原碱含量	0.91	0.129
苯甲酰乌头原碱含量	0.92	0.116
苯甲酰次乌头原碱含量	0.86	0.211
双酯型生物碱总量	0.82	0.265

(3) AHP-熵权法计算复合评分: AHP 法属于主观赋值法, 在根据决策者意图确定权重方面比客观赋权法 (熵权法) 具有更大的优势, 但存在主观因素对整个过程中影响较大的问题; 采用熵权法有着客观优势, 但不能反映出参与决策者对不同指标重视程度。因此, 采用 AHP 和熵权法相结合的组合赋权方法, 能够弥补单一赋权带来的不足^[14-15]。按照下

列公式计算指标的复合权重系数 (Z_j)。外观性状、水溶性浸出物、苯甲酰新乌头原碱含量、苯甲酰乌头原碱含量、苯甲酰次乌头原碱含量、双酯型生物碱总量的 Z_j 分别为 0.037、0.085、0.122、0.110、0.200、0.447。根据 Z_j , 得到综合评分 (M)。

$$Z_i = W_j W_i / \sum_{i=1}^m W_j W_i$$

$M = 0.037 \times 100 \times (\text{外观性状}/\text{外观性状最大值}) + 0.085 \times 100 \times (\text{水溶性浸出物含量}/\text{水溶性浸出物含量最大值}) + 0.122 \times 100 \times (\text{苯甲酰新乌头原碱含量}/\text{苯甲酰新乌头原碱含量最大值}) + 0.110 \times 100 \times (\text{苯甲酰乌头原碱含量}/\text{苯甲酰乌头原碱含量最大值}) + 0.200 \times 100 \times (\text{苯甲酰次乌头原碱含量}/\text{苯甲酰次乌头原碱含量最大值}) + 0.447 \times 100 \times (\text{双酯型生物碱总量}/\text{双酯型生物碱总量最大值})$

2.1.7 单因素考察 传统的黑顺片炮制过程中, 泡胆、蒸煮等因素都会影响黑顺片中的 6 种酯型生物碱含量, 以性状、单酯型生物碱与双酯型生物碱含量及比值^[16]等指标, 对胆巴质量分数、浸泡时间、煮制时间、水漂次数、蒸制时间、干燥温度进行单因素考察, 每个单因素考察试验平行考察 3 次, 取单酯型生物碱和双酯型生物碱含量的均值作为测定结果。

(1) 泡胆工艺: 考察附子浸泡的胆巴质量分数 (10%、20%、30%、40%) 和浸泡天数 (10、15、20、25、30 d) 对附子防腐效果和生物碱含量的影响, 结果见表 4, 结果显示低质量分数的胆巴溶液 (10%、20%) 在室温下分别于 7、10 d 出现霉菌, 因此选择质量分数 20% 以上的胆巴溶液进行泡胆可达到防止腐烂的目的; 30%、40% 胆巴溶液浸泡后单酯型生物碱含量下降趋势明显, 10 d 后趋于稳定, 降低率达到 92.9%、90.6%; 双酯型生物碱含量 20 d 后趋于稳定, 降低率达到 38.7%、39.0%。因此后期实验均选择质量分数 30% 的胆巴溶液浸泡 20 d 的附子进行实验。

(2) 煮制时间: 经实地调研, 选择煮制时间为 5、10、15、20 min 进行单因素实验, 观察附子性状特征, 测定生物碱含量变化, 结果见表 5。结果表明, 煮制时间对单酯型和双酯型生物碱含量的变化影响很小。以《中国药典》2020 年版中规定的煮制终点“透心”为指标, 煮制 5 min 后尚未透心, 煮制 20 min 后药材“伤水”; 煮制 10~15 min 符合性状要求。因此, 选择 10 min 作为最佳煮制时间。

(3) 水浸漂次数: 确定煮制时间 10 min, 设置

表 4 泡胆工艺对黑顺片中生物碱含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 4 Effect of bile infusion process on alkaloid content in Heishunpian ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

胆巴/%	浸泡天数/d	单酯型生物碱 总量/(mg·g ⁻¹)	双酯型生物碱 总量/(mg·g ⁻¹)
10	10	0.203 ± 0.005	2.470 ± 0.071
	15	0.141 ± 0.004	1.470 ± 0.043
	20	0.095 ± 0.002	0.721 ± 0.021
	25	0.124 ± 0.003	1.450 ± 0.042
	30	0.163 ± 0.004	0.926 ± 0.027
20	10	0.139 ± 0.004	1.650 ± 0.045
	15	0.084 ± 0.002	0.981 ± 0.028
	20	0.117 ± 0.003	0.431 ± 0.012
	25	0.113 ± 0.003	0.853 ± 0.025
	30	0.060 ± 0.001	0.533 ± 0.019
30	10	0.062 ± 0.002	1.350 ± 0.041
	15	0.083 ± 0.003	0.852 ± 0.025
	20	0.097 ± 0.003	0.413 ± 0.012
	25	0.098 ± 0.002	0.841 ± 0.025
	30	0.093 ± 0.002	0.552 ± 0.016
40	10	0.082 ± 0.002	2.060 ± 0.053
	15	0.051 ± 0.001	1.140 ± 0.034
	20	0.076 ± 0.002	0.411 ± 0.012
	25	0.117 ± 0.003	0.926 ± 0.026
	30	0.027 ± 0.008	0.306 ± 0.009

表 5 煮制时间对黑顺片性状及其生物碱含量的影响

($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 5 Effect of cooking time on properties of Heishunpian and their alkaloid content ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

煮制时 间/min	性状特征	单酯型生物碱 总量/(mg·g ⁻¹)	双酯型生物碱 总量/(mg·g ⁻¹)
5	未透心	0.130 ± 0.003	0.315 ± 0.009
10	透心	0.181 ± 0.005	0.389 ± 0.011
15	透心	0.136 ± 0.004	0.314 ± 0.009
20	伤水	0.123 ± 0.003	0.295 ± 0.008

24 h 内水漂次数分别为 1、2、3、4、5、6 次, 考察水漂次数对浸泡液中 Ca²⁺ 含量及黑顺片中单酯型生物碱与双酯型生物碱含量的影响, 结果见表 6。下降率计算公式为下降率 = (下降前的含量数值 - 下降后的数值) / 下降前的数值。相较第 1 次漂洗, 漂洗 2 次后浸泡液中 Ca²⁺ 含量下降 13.3%, 第 3、4、5 次下降率, 分别为 86%、87%、90%, 漂洗 3~5 次均可基本漂尽盐分; 随着水漂次数的增加, 单酯型生

表 6 水漂次数对浸泡液中 Ca^{2+} 含量及黑顺片中单酯型生物碱与双酯型生物碱含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 6 Effect of number of water rinses on Ca^{2+} content of soaking solution and content of mono- and diester type alkaloids in Heishunpian ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

水浸漂 次数	$\text{Ca}^{2+}/$ ($\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	单酯型生物碱 总量/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	双酯型生物碱 总量/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)
1	1.430 ± 0.042	—	—
2	1.240 ± 0.038	—	—
3	0.201 ± 0.059	0.054 ± 0.002	0.065 ± 0.002
4	0.191 ± 0.057	0.045 ± 0.002	0.054 ± 0.001
5	0.136 ± 0.028	0.038 ± 0.001	0.052 ± 0.001
“—” 未检出 “—” not detected			

物碱含量和双酯型生物碱含量均逐渐降低。

(4) 蒸制时间：设置蒸制时间分别为 2、3、4、5 h，考察蒸制时间对黑顺片中单酯型生物碱与双酯型生物碱含量的影响，结果见表 7。经实验发现，蒸制 2 h 后均符合“油面、有光泽”的性状要求；蒸制过程中，主要是双酯型生物碱向单酯型生物碱转化过程，以达到炮制减毒的目的，且双酯型生物碱的含量随蒸制时间的增加而减小，单酯型生物碱含量先上升后下降。单一比较单酯型生物碱和双酯型生物碱含量难以客观全面反映黑顺片质量，根据文献研究^[16]计算 3 种单酯型生物碱总含量与 3 种双酯型生物碱总含量的比值，比值越大，可认为其品质也相对更优。因此，以单酯型生物碱与双酯型生物碱含量比值为指标进行蒸制时间的选择。蒸制 2~3 h 单酯型生物碱与双酯型生物碱含量比值呈上升趋势，3~5 h 呈下降趋势，在蒸制 3 h 时达到最大值。因此，选择 3 h 作为最佳蒸制时间。

(5) 干燥温度：设置干燥温度分别为 55、60、65、70、75 $^{\circ}\text{C}$ ，考察干燥温度对单酯型生物碱与双

表 7 蒸制时间对黑顺片中单酯型生物碱与双酯型生物碱含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 7 Effect of steaming time on content of monoester alkaloids and diester alkaloids ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

蒸制 时间/h	单酯型生物碱 总量/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	双酯型生物碱 总量/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)	单酯与双酯型 生物碱含量比
2	0.164 ± 0.004	8.85 ± 0.30	19
3	0.167 ± 0.005	7.73 ± 0.20	22
4	0.159 ± 0.004	7.50 ± 0.20	21
5	0.151 ± 0.004	7.40 ± 0.20	20

酯型生物碱质量分数比值的影响，结果见表 8。结果显示，干燥后的黑顺片性状、含量测定及水分等检查项均符合《中国药典》2020 年版规定，且不同温度下酯型生物碱含量差别不大；55~60 $^{\circ}\text{C}$ 时单酯型生物碱与双酯型生物碱的含量比呈上升趋势，60~75 $^{\circ}\text{C}$ 时含量比逐渐下降，干燥温度为 60 $^{\circ}\text{C}$ 时含量比最大。因此，选择 60 $^{\circ}\text{C}$ 作为最佳干燥温度。

表 8 干燥温度对质量分数比值的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 8 Effect of drying temperature on content ratio ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

干燥温 度/ $^{\circ}\text{C}$	单酯型生物碱 总量/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	双酯型生物碱 总量/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)	单酯与双酯型 生物碱含量比
55	0.186 ± 0.005	8.00 ± 0.20	23.25
60	0.275 ± 0.008	6.20 ± 0.30	44.35
65	0.176 ± 0.005	5.20 ± 0.10	33.84
70	0.221 ± 0.007	7.00 ± 0.40	31.57
75	0.239 ± 0.007	8.10 ± 0.20	29.51

2.1.8 正交试验设计及复合评分结果分析 取附子药材 9 份，每份 500 g，浸泡在胆巴水溶液中数日后，连同浸液煮至透心，捞出，水浸漂，纵切成厚度约为 0.5 cm 的附子片，再用水浸漂，用调色液（红糖水菜油混合溶液）使附片染成浓茶色，取出，蒸至出现油面、光泽后，烘至半干，再晒干或继续烘干。根据文献研究^[17-18]及前期单因素实验，将煮制时间（A）分别设定为 8、10、12 min，切片后 24 h 内水浸漂次数（B）分别设定为 3、4、5 次，蒸制时间（C）分别设定为 2、3、4 h，干燥温度（D）分别设定为 55、60、65 $^{\circ}\text{C}$ 。按表 9 进行试验设计并测定各项指标成分含量，试验结果见表 9，正交试验直观分析结果见 10，方差分析结果见表 11。

方差结果显示，黑顺片炮制工艺中各因素对 AHP-熵权法影响程度大小为 $C > A > D > B$ ，根据方差分析与直观分析，最佳炮制工艺为 $A_1B_2C_2D_2$ ，即煮制 8 min，24 h 内水浸漂 4 次，蒸制 3 h，60 $^{\circ}\text{C}$ 干燥 7.5 h。

2.2 最佳炮制工艺验证

取附子药材按大小分别洗净，浸入胆巴的水溶液中数日，连同浸液煮制 8 min 后达到透心，捞出后水漂，纵切成厚约 0.5 cm，24 h 内水浸漂 4 次，用调色液使附片染成浓茶色，取出，蒸制 3 h 出现油面、光泽后，取出，在 60 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下干燥 7.5 h，即得。按照优选出的黑顺片最佳炮制工艺条件平行

表 9 正交试验设计与结果

Table 9 Design and results of orthogonal experiment

实验号	A/min	B/次	C/h	D/℃	外观性 状得分	水溶性浸 出物/%	苯甲酰新 乌头原碱/ (mg·g ⁻¹)	苯甲酰乌 头原碱/ (μg·g ⁻¹)	苯甲酰次 乌头原碱/ (μg·g ⁻¹)	双酯型 生物碱/ (μg·g ⁻¹)	AHP 综 合评分	熵权法 综合评分	AHP-熵权 综合评分
1	8 (1)	3 (1)	2 (1)	55 (1)	10	21.3	0.175	60.10	42.50	3.88	87.627	86.989	90.679
2	8 (1)	4 (2)	3 (2)	60 (2)	12	23.3	0.195	69.60	49.70	3.48	92.428	92.963	92.710
3	8 (1)	5 (3)	4 (3)	65 (3)	14	22.9	0.108	39.50	34.20	2.04	61.888	68.088	60.962
4	10 (2)	3 (1)	3 (2)	65 (3)	14	22.0	0.209	78.30	39.00	2.53	84.414	84.841	79.566
5	10 (2)	4 (2)	4 (3)	55 (1)	12	21.6	0.168	63.90	36.40	2.66	76.837	78.046	74.930
6	10 (2)	5 (3)	2 (1)	60 (2)	12	23.9	0.152	58.40	31.50	2.66	73.452	75.732	72.069
7	12 (3)	3 (1)	4 (3)	60 (2)	13	22.6	0.131	50.60	28.00	2.61	68.187	71.387	67.565
8	12 (3)	4 (2)	2 (1)	65 (3)	14	23.2	0.168	60.70	31.20	2.45	74.083	76.664	71.066
9	12 (3)	5 (3)	3 (2)	55 (1)	12	23.2	0.156	60.40	33.00	2.24	71.086	73.566	68.100

表 10 正交试验直观分析

Table 10 Visual analysis of orthogonal experiment

水平	AHP 法				熵权法				AHP-熵权法			
K ₁	241.942	240.228	235.161	235.550	248.041	243.218	239.385	238.601	244.352	237.810	233.815	233.709
K ₂	234.703	243.348	247.928	234.066	238.618	247.672	251.370	240.082	226.565	238.706	240.376	236.675
K ₃	213.356	206.425	206.912	220.386	221.617	217.386	217.521	229.593	206.731	201.132	203.458	211.594
R	28.586	36.922	41.017	15.164	26.424	30.287	33.849	10.489	37.621	37.575	36.918	25.081

表 11 方差分析

Table 11 Variance analysis

误差来源	AHP 法				熵权法				AHP-熵权法			
A	147.253	2.000	73.627	3.161	119.565	2.000	59.782	5.566	236.122	2.000	118.061	1.000
B	279.511	2.000	139.756	5.999	178.270	2.000	89.135	8.299	306.439	2.000	153.220	1.298
C	293.713	2.000	146.857	6.304	196.375	2.000	98.187	9.141	258.618	2.000	129.309	1.095
D	46.589	2.000	23.295	1.000	21.482	2.000	10.741	1.000	779.378	2.000	389.689	3.301

制备 3 份样品,分别测定各指标的含量及外观性状, RSD 值均小于 3.0%,说明该工艺合理可行,结果如表 12 所示。

2.3 黑顺片炮制过程中 6 种生物碱变化分析

2.3.1 样品制备 根据 AHP-熵权法优选出的黑顺片炮制工艺参数,分别称取炮制过程各节点(生附

子、胆附子、煮附子、漂附片、蒸附片、黑顺片)样品干燥打粉。

2.3.2 色谱条件 同“2.1.4 (1)”项下色谱条件。

2.3.3 供试品溶液的制备 同“2.1.4 (2)”项下。

2.3.4 对照品溶液的制备 精密称取苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、新乌

表 12 黑顺片炮制工艺正交验证结果

Table 12 Results of orthogonal validation of concoction process of Heishunpian

实验号	外观性 状得分	水溶性 浸出物/%	苯甲酰新乌头 原碱/(mg·g ⁻¹)	苯甲酰乌头 原碱/(μg·g ⁻¹)	苯甲酰次乌头 原碱/(μg·g ⁻¹)	双酯型生物 碱/(μg·g ⁻¹)
1	14	34.3	0.143	44.70	40.20	13.40
2	14	35.7	0.145	42.60	40.80	13.80
3	14	34.1	0.140	43.30	41.90	13.00
RSD/%	0	2.48	1.76	2.46	2.10	2.98

头碱、次乌头碱、乌头碱对照品适量，加异丙醇-二氯甲烷（1：1）溶液制成上述 6 种成分的混合对照品溶液。

2.3.5 含量测定 取各炮制节点样品粉末，按“2.1.4

（2）”项下方法制备各样品对应的供试品溶液，采用“2.3.2”项色谱条件测定各成分峰面积，计算 6 种酯型生物碱的含量，结果见表 13。

（1）苯甲酰新乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、

表 13 各炮制节点附子样品中 6 种生物碱成分含量测定结果 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 13 Results of content determination of six alkaloid components in samples of each concoction node of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

炮制 节点	质量分数/($\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$)							
	苯甲酰新 乌头原碱	苯甲酰乌 头原碱	苯甲酰次 乌头原碱	单酯型 生物碱	新乌头碱	次乌头碱	乌头碱	双酯型 生物碱
生附子	614.0 $\pm$ 18.0	180.0 $\pm$ 5.1	74.1 $\pm$ 2.1	868.1 $\pm$ 26.0	180.1 $\pm$ 5.1	383.0 $\pm$ 11.0	111.2 $\pm$ 2.9	674.0 $\pm$ 21.0
胆附子	84.0 $\pm$ 2.2	10.6 $\pm$ 0.3	23.0 $\pm$ 0.5	117.6 $\pm$ 3.5	143.0 $\pm$ 4.2	211.0 $\pm$ 6.3	172.1 $\pm$ 5.1	526.0 $\pm$ 15.0
煮附子	149.0 $\pm$ 4.3	17.9 $\pm$ 0.5	14.3 $\pm$ 0.4	181.2 $\pm$ 4.6	137.0 $\pm$ 4.1	183.0 $\pm$ 5.4	145.3 $\pm$ 4.3	465.0 $\pm$ 13.0
漂附片	35.5 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.1	4.4 $\pm$ 0.1	44.7 $\pm$ 1.1	21.1 $\pm$ 0.6	22.1 $\pm$ 0.6	11.0 $\pm$ 0.3	54.2 $\pm$ 1.6
蒸附片	141.5 $\pm$ 3.6	13.4 $\pm$ 0.4	9.4 $\pm$ 0.2	164.3 $\pm$ 4.7	8.0 $\pm$ 0.2	—	—	8.0 $\pm$ 0.2
黑顺片	97.0 $\pm$ 2.5	70.3 $\pm$ 2.1	9.2 $\pm$ 0.2	176.5 $\pm$ 4.8	4.3 $\pm$ 0.1	—	—	4.3 $\pm$ 0.1

“—”表示低于检测限，下表同

“—” means below detection limit, same as below tables

苯甲酰乌头原碱含量变化规律：由表 13 可知，泡胆工艺和漂洗工艺后 3 种单酯型生物碱含量下降；煮制和蒸制之后，3 种单酯型生物碱含量增加。

（2）新乌头碱、次乌头碱、乌头碱含量变化规律：由表 13 可知，炮制过程中新乌头碱、次乌头碱含量呈下降趋势；乌头碱含量在煮制后呈下降趋势。

（3）单酯型生物碱和双酯型生物碱含量变化规律：由表 13 可知，在黑顺片的炮制过程中，生附子单酯型生物碱与双酯型生物碱含量最高；3 种双酯型生物碱含量变化呈现逐渐降低的趋势，泡胆和漂洗降低单酯型生物碱含量，煮制和蒸制升高单酯型生物碱含量。泡胆后，单酯型生物碱比生附子降低 86.3%，双酯型生物碱比生附子降低 22.0%；煮制后对比胆附子，单酯型生物碱增长 54.2%，双酯型生物碱降低 11.6%；清水浸漂后，相比煮附子，单酯型生物碱和双酯型生物碱分别降低 75.3%、88.3%；蒸制后发现，与上一步骤相比单酯型生物碱增长 267.5%，双酯型生物碱降低 85.2%。

3 讨论

附子中单酯型生物碱药效活性较强，双酯型生物碱是活性成分兼毒性成分^[19-20]，需炮制后入药。传统的黑顺片炮制工艺加工步骤繁琐，多炮制工序对生物碱类成分的变化都均有不同程度的影响。研究发现，泡胆时间和泡胆质量分数都对附子质量有一定的影响。

从实验结果发现，不同质量分数胆巴溶液下，双酯型生物碱在浸泡 10 d 时呈升高趋势，浸泡 15 d 时逐渐下降，在浸泡 20 d 时含量基本稳定。根据文献研究^[21-22]，推测在胆巴浸泡的湿热环境下，附子酯型生物碱成分结构不稳定，容易发生转化，导致双酯型生物碱成分含量异常。新鲜的附子易腐烂，产地采收加工时需胆巴浸泡防腐保鲜。但胆巴中所含大量钙、镁等金属离子，对人体消化系统、心血管系统和泌尿系统有一定毒性和刺激作用，需在后续工艺中漂洗去胆。

本实验研究发现，泡胆和漂洗工艺均导致单酯型生物碱和双酯型生物碱流失严重，经胆巴炮制后的附子常温清水冲洗也会导致附子中的有效成分流失；且随着漂洗次数的增多，胆巴残留量和酯型生物碱含量也逐渐降低。文献研究^[23-25]发现，以无胆炮制工艺也能够较好的保留有效成分、降低毒性成分，“去毒存性”能力较好。在解决附子产地加工防腐问题的前提下，没有胆巴浸泡的黑顺片炮制工艺可以进行更好的推广，从而提升黑顺片在临床应用的药效。通过产地调研及文献研究发现，胆巴浸泡的主要原因是防止新鲜附子的腐烂。本研究结果发现，新鲜的附子在质量分数 30% 的胆巴溶液浸泡 20 d 能够达到较好的防腐效果，能够对实际生产中胆巴用量及浸泡时间起到一定的指导作用，有效规范黑顺片泡胆过程，保证黑顺片炮制规范，质量可控，

便于后期运用在加工生产中。

在煮制和蒸制过程中单酯型生物碱含量上升,原因可能是在加热条件下双酯型生物碱易水解为低毒或无毒的单酯型生物碱或醇胺型生物碱;而在双酯型生物碱含量较低的情况下,单酯型生物碱含量蒸制后仍旧提升显著,与谭茂兰等^[26]基于酯型生物碱含量变化选择蒸制附片的研究发现相同,说明单酯型生物碱的不完全来自于双酯型生物碱,也可能有其他的转化途径。后续可通过 UPLC-Q-TOF-MS 分析对比蒸制前后的化学成分动态变化,进一步挖掘单酯型生物碱的生成途径。研究表明,蒸制工艺在黑顺片的炮制工艺中是关键一环,叶强等^[27]研究发现蒸制工艺能够提高附子中酯型生物碱的含量,但蒸制时间过长也可能造成生物碱成分的流失,因此选择合适的蒸制工艺参数对附子的炮制能够起到更优的效果。

目前,胆巴浸泡为现行国家标准中收录的黑顺片炮制步骤,且由于采收期、生产设备及要求的限制,附子防腐问题尚未得到很好地解决,黑顺片产地加工仍需要泡胆储存。传统的黑顺片炮制工艺没有明确统一的工艺参数,影响临床用药的安全性和有效性。如何以最优化的炮制工艺在减毒的同时保证有效性是黑顺片炮制工艺必须面对的问题。本研究以 3 种单酯型生物碱含量和双酯型生物碱总量作为评价指标,结合 AHP-熵权法实现主客观内在统一,削弱主观评价的随机性和客观评价的局限性^[28],优选出的黑顺片炮制工艺,既能够符合《中国药典》2020 年版中对于黑顺片含量测定的要求,又在降低毒性的前提下保留双酯型生物碱成分。同时采用 HPLC 法测定黑顺片炮制工艺中各关键节点,探讨 6 种酯型生物碱成分动态变化规律,分析各炮制工艺对酯型生物碱类含量的影响,以期后续现代炮制工艺的优化和改进提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 200.
- [2] 咎珂, 过立农, 马双成, 等. 附子质量控制研究进展 [J]. 中国药事, 2019, 33(7): 767-773.
- [3] 蓝鲜艳, 周畅均, 毛敏, 等. 附子不同炮制品的相关差异及临床合理选用探讨 [J]. 中成药, 2021, 43(4): 994-997.
- [4] 熊秋韵, 李梦婷, 缪璐琳, 等. 附子不同炮制品抗炎、镇痛和提高免疫功能作用的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(1): 123-127.
- [5] 陈思, 李武宏, 陈啸飞, 等. 附子生物碱化学成分和质量控制的研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(10): 1709-1717.
- [6] 熊亮, 彭成, 缪璐琳, 等. 基于“毒-效整合分析思路”探讨有毒中药附子的物质基础 [J]. 世界中医药, 2017, 12(11): 2568-2578.
- [7] 杨洋, 杨光义, 冯光军, 等. 附子炮制前后化学成分及药效毒理学研究 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(11): 2724-2727.
- [8] 陆浩伟, 郑琴, 郝伟伟, 等. 乌头类双酯型生物碱水解转化规律研究 [A] // 2010 年全国中药学术研讨会暨中药标准化战略与产学研合作发展论坛论文集 [C]. 武汉: 广州医院集团, 2010: 107-111.
- [9] 肖晓燕, 苏联麟, 陈鹏, 等. 基于正交试验及 AHP-综合评分法优选酒黄精炮制工艺及调节免疫作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(23): 6391-6398.
- [10] 夏飞, 曹静静, 冯婕, 等. 无胆附子炮制工艺开发及其抗氧化活性研究 [J]. 陕西科技大学学报, 2021, 39(3): 54-60.
- [11] 马学梅, 王玉真, 高爽, 等. 多指标综合加权评价优选麻黄附子细辛汤的提取纯化工艺 [J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11): 2391-2396.
- [12] 林华, 方莉, 龚义明, 等. 附子高温烘制工艺的正交试验追加法优选 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1382-1385.
- [13] 迪丽美合·迪力夏提, 杨梅, 陈良, 等. 基于熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优选二陈桑贝止咳颗粒提取工艺 [J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(3): 74-79.
- [14] 张桂梅, 岳珠珠, 王慧楠, 等. 基于 AHP-熵权法结合色差原理评价不同辅料大米对米炒党参饮片的影响 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7447-7454.
- [15] 钱怡洁, 皮文霞, 朱广飞, 等. 基于熵权法结合层次分析法和反向传播神经网络优选酒黄肉蒸制工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(22): 6816-6824.
- [16] 张定堃, 王伽伯, 杨明, 等. 中药品质整合评控实践: 附子品质综合指数 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(13): 2582-2588.
- [17] 王涵, 高盼盼, 李天, 等. 隶属度法优化黑顺片炮制工艺研究 [J]. 陕西理工大学学报: 自然科学版, 2021, 37(3): 26-33.
- [18] 侯新莲, 刘杰, 周鑫, 等. 泡胆和漂洗炮制环节对黑顺片质量影响研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1626-1628.
- [19] Liu H, Shao S, Xia H, et al. Denudatine-type diterpenoid alkaloids from an aqueous extract of the lateral root of *Aconitum carmichaelii* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2021, 23(7): 615-626.

- [20] Luo C M, Yi F L, Xia Y L, *et al.* Comprehensive quality evaluation of the lateral root of *Aconitum carmichaelii* Debx. (Fuzi): Simultaneous determination of nine alkaloids and chemical fingerprinting coupled with chemometric analysis [J]. *J Sep Sci*, 2019, 42(5): 980-990.
- [21] 赵纳, 侯大斌, 刘向鸿. 不同炮制方法对附子中乌头总碱和双酯型生物碱含量的影响 [J]. *中药材*, 2011, 34(1): 39-42.
- [22] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子炮制减毒的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(15): 237-241.
- [23] 侯新莲, 刘杰, 周鑫, 等. 泡胆和漂洗炮制环节对黑顺片质量影响研究 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(7): 1626-1628.
- [24] 夏飞, 曹静静, 冯婕, 等. 无胆附子炮制工艺开发及其抗氧化活性研究 [J]. *陕西科技大学学报*, 2021, 39(3): 54-60.
- [25] 刘雨诗, 刘红梅, 叶强, 等. 胆巴炮制对附子生物碱类成分的影响研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2019, 30(4): 472-477.
- [26] 谭茂兰, 黄勤挽, 肖芳, 等. 基于酯型生物碱含量变化选择蒸制附片 [J]. *中成药*, 2016, 38(2): 366-372.
- [27] 叶强, 刘雨诗, 刘红梅, 等. 不同炮制工艺对附子生物碱类成分的影响 [J]. *中成药*, 2019, 41(3): 601-607.
- [28] 代珊, 李帅, 张爱军, 等. 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 [J]. *中草药*, 2022, 53(3): 726-734.

[责任编辑 郑礼胜]