

基于熵权-TOPSIS 模型结合特征图谱的蜜麸枳壳原料产地优选及质量标准提升研究

万理¹, 祝婧^{1*}, 杨明¹, 谌瑞林^{1,2}, 陈泣¹, 易炳学¹, 罗薏¹

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 江西江中中药饮片有限公司, 江西 九江 332300

摘要: 目的 基于工业化生产条件进行蜜麸枳壳质量标准研究, 并优选优势原料产地。方法 参照《中国药典》2020年版方法对 18 批不同产地来源的蜜麸枳壳进行显微、薄层色谱鉴别, 测定水分、总灰分、醇溶性浸出物含量, 通过色差仪测定饮片粉末色度, 采用 HPLC 法测定其中柚皮苷和新橙皮苷含量, 建立了特征图谱, 采用聚类分析、正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discrimination analysis, OPLS-DA) 等方法对结果进行分析, 并利用熵权-逼近理想解排序法 (technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS) 评价各批次蜜麸枳壳质量。结果 蜜麸枳壳各指标结果均符合《中国药典》2020 年版要求, 通过建立的蜜麸枳壳特征图谱, 得到 15 个共有峰, 指认了 6 号峰为柚皮苷, 7 号峰为橙皮苷, 8 号峰为新橙皮苷, 11 号峰为橙皮素, 12 号峰为川陈皮素, 13 号峰为甜橙黄酮, 15 号峰为橘红素, 聚类分析结果表明, 18 批蜜麸枳壳样品可聚为 4 类; 通过 OPLS-DA 法筛选出新橙皮苷、峰 10、橙皮素、川陈皮素、峰 9、峰 5 为主要差异成分。熵权-TOPSIS 法结果表明, 湖南省沅江蜜麸枳壳综合质量最优, 推荐以该地枳壳为生产原料。结论 方法简便易行, 可用于蜜麸枳壳的质量控制; 通过熵权-TOPSIS 模型以评价蜜麸枳壳综合质量, 并反向溯源筛选优势原料产地, 可为蜜麸枳壳产业化生产过程中的质量提升提供参考。

关键词: 蜜麸枳壳; 质量评价; 特征图谱; 熵权法; 逼近理想解排序法; 色度; 柚皮苷; 新橙皮苷; 橙皮素; 川陈皮素
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)01-0068-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.01.009

Preferential selection of raw material production areas and quality standard enhancement of honey bran *Aurantii Fructus* based on entropy weight-TOPSIS model combined with characteristic chromatogram

WAN Li¹, ZHU Jing¹, YANG Ming¹, CHEN Ruilin^{1,2}, CHEN Qi¹, YI Bingxue¹, LUO Yi

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Jiangxi Jiangzhong Traditional Chinese Medicine Pieces Co., Ltd., Jiujiang 332300, China

Abstract: Objective To carry out research on the quality standard of honey bran Zhiqiao (*Aurantii Fructus*, hbAF) based on the production conditions of the enterprise, and prefer advantageous raw material production areas. **Methods** Referring to the method of 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*, 18 batches of hbAF were identified by microscopy and thin-layer chromatography, and the contents of moisture, total ash, alcohol-soluble leachate were determined. The chromaticity of powder was determined by colorimeter, and the contents of naringin and neohesperidin were measured by HPLC. The characteristic chromatogram was established, and the results were analyzed by the methods of clustering analysis, orthogonal partial least squares-discrimination analysis (OPLS-DA), etc., and the entropy weight-TOPSIS method was utilized to evaluate the quality of hbAF of each batch. **Results** The results of all the indicators of hbAF met the requirements of the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*. Through the established

收稿日期: 2023-07-04

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82060716); 江西省中医药标委会 2023 年第一批标准化项目 (2023A23); 江西省中医药管理局科技计划项目 (2020Z018); 江西中医药大学中药学一流学科专项科研基金项目 (JXSYLXK-ZHYAO041); 江西中医药大学博士科研启动基金课题 (2019WBZR007); 中药炮制技术传承创新团队 (CXTD22003); 江西中医药大学研究生创新专项资金项目 (JZC23S54)

作者简介: 万理, 硕士研究生, 从事中药炮制研究。Tel: 17770069049 E-mail: 873269411@qq.com

***通信作者:** 祝婧, 博士, 副教授, 博士生导师, 从事江西樟帮、建昌帮特色饮片质量标准及炮制机制研究。

Tel: (0791)87118995 E-mail: 277836041@qq.com

characteristic chromatogram of hbAF, 15 common peaks were obtained and seven peaks were identified, and the clustering results showed that the 18 batches of samples could be clustered into four classes; Neohesperidin, peak 10, hesperidin, nobiletin, peak 9, and peak 5 were screened as the main differential components by the OPLS-DA method. The results of entropy weight-TOPSIS method showed that the comprehensive quality of hbAF of Hunan Yuanjiang was optimal, and it was recommended to use the local *Aurantii Fructus* as a raw material for production. **Conclusion** The methods are simple and easy for the quality control of hbAF. The entropy weight-TOPSIS model was used to evaluate the comprehensive quality of hbAF, and the reverse traceability to screen the advantageous raw material sources, which can provide a reference for the quality improvement of hbAF in the process of industrialized production of hbAF.

Key words: honey bran *Aurantii Fructus*; quality assessment; characteristic chromatogram; entropy weight method; technique for order preference by similarity to ideal solution; chromaticity; naringin; neohesperidin; hesperidin; nobiletin

枳壳 *Aurantii Fructus* 为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种的干燥未成熟果实, 有行气健脾、宽中除胀的功效。生品辛燥峻烈, 易伤津液^[1], 南方古药帮以蜜麸炒法炮制枳壳, 可综合辅料炼蜜润燥补中, 麦麸减燥赋色作用, 以达减燥增效之功^[2]。前期研究表明, 较之目前临床主流炮制品种枳壳、麸炒枳壳, 蜜麸枳壳作用更强, 燥性更缓和, 蜜麸枳壳为枳壳优势炮制饮片品种^[3]。

蜜麸枳壳为地方特色饮片品种, 历代药典均未记载, 仅被《上海市中药饮片炮制规范》及《湖北省中药饮片炮制规范》记载。目前, 存在现行标准较低、缺乏特征性质量控制指标等问题, 不能全面、综合地控制饮片质量, 同时也限制了在全国范围的推广使用。基于此, 明确蜜麸枳壳特征性质量控制指标, 对蜜麸枳壳饮片产业化生产过程中质量控制具有重要意义。为更加全面地控制蜜麸枳壳饮片质量, 保障临床药效, 本研究参考《中国药典》2020年版一部枳壳项下方法对 18 批蜜麸枳壳各质控指标进行测定, 新增醇溶性浸出物指标并建立了蜜麸枳壳特征图谱, 为蜜麸枳壳专属性质量标准的制定提供科学依据。

熵权-逼近理想解排序法 (technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS) 法模型是一种多指标决策法, 相较层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP)、Z 分法、聚类分析等方法, 具有较强的客观性, 可提高多目标决策分析的科学性和准确性^[4], 常用于中药饮片综合质量评价研究。枳壳作为一种常用的中药材, 其产地众多且来源广泛。然而不同地区的枳壳质量存在一定差异^[5], 这直接影响蜜麸枳壳饮片的质量。因此, 本研究结合熵权-TOPSIS 法对不同产地批次蜜麸枳壳质量进行综合评价, 反向溯源筛选出优势原料产地, 为蜜麸枳壳道地药材的推广提供科学依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Yf-111B 型中药粉碎机, 瑞安市永历制药机械有限公司; GZX-9076MBE 型电热鼓风干燥箱, 上海博讯实业有限公司医疗设备厂; HH-6 型数显恒温水浴锅, 国华电气有限公司; Waters e2695 型高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; BX53+DP73 型正置显微镜, 日本 Olympus 公司; CP214 型万分之一天平, 美国 Ohaus 公司。

1.2 试剂

对照品柚皮苷 (批号 CHB201202)、新橙皮苷 (批号 CHB201120), 质量分数均 $\geq 98\%$, 均购自成都克洛玛生物科技有限公司。甲醇 (美国 Tedia 试剂有限公司) 及磷酸 (阿拉丁试剂) 为色谱纯, 甲醇、乙醇、三氯甲烷试剂 (均为西陇科学股份有限公司)、三氯化铝 (阿拉丁试剂) 为分析纯, 水为娃哈哈纯净水。18 批枳壳购自江西江中中药饮片有限公司, 经江西中医药大学中药炮制教研室龚千锋教授鉴定为芸香科植物酸橙 *C. aurantium* L. 及其栽培变种的干燥未成熟果实, 产地信息见表 1。

2 方法与结果

2.1 蜜麸枳壳的制备

称取一定量炼蜜, 加入水 (水-炼蜜 42:100), 拌匀, 倒入麦麸中 (蜜水-麦麸 30:100), 搅拌均匀

表 1 枳壳产地信息

Table 1 Origin information of *Aurantii Fructus*

编号	产地	编号	产地	编号	产地
S1	江西丰城	S7	江西吉安	S13	四川眉山
S2	江西新干	S8	四川巴中	S14	湖南益阳
S3	江西樟树	S9	四川绵阳	S15	湖南常德
S4	江西新余	S10	四川宜宾	S16	湖南怀化
S5	江西赣南	S11	四川南充	S17	湖南沅江
S6	江西宜春	S12	四川达州	S18	浙江衢州

匀, 烘干, 得蜜麸^[6]。将蜜麸均匀撒布于热锅中, 待烟起后投入枳壳, 炒至枳壳颜色加深至切面色泽微黄时, 迅速出锅, 冷却后筛去蜜麸, 即得。

2.2 蜜麸枳壳的鉴别

2.2.1 显微鉴别 参照《中国药典》2020年版一部枳壳中显微鉴别方法进行鉴别, 结果见图1。可见

本品粉末呈黄色, 中果皮细胞呈类圆形或不规则形状, 汁囊组织呈淡黄色, 可见草酸钙方晶及分泌物, 导管多为螺纹导管, 较少见网纹导管, 草酸钙方晶较多。

2.2.2 薄层鉴别 参照《中国药典》2020年版一部枳壳中薄层鉴别及四部通则 0502 薄层色谱法对 18

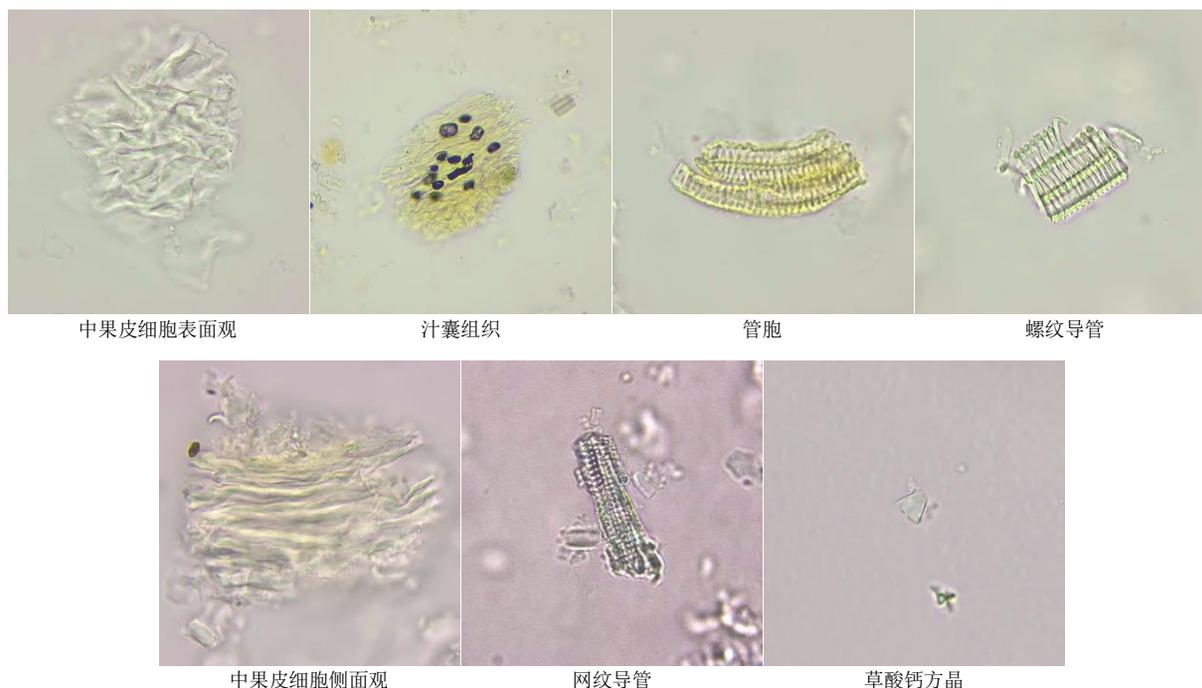


图1 蜜麸枳壳显微特征

Fig. 1 Microscopic characteristics of honey bran *Aurantii Fructus*

批蜜麸枳壳进行薄层鉴别, 结果见图2。18批蜜麸枳壳供试品与对照品荧光斑点颜色相同。

2.3 蜜麸枳壳的水分、总灰分和醇溶性浸出物检查

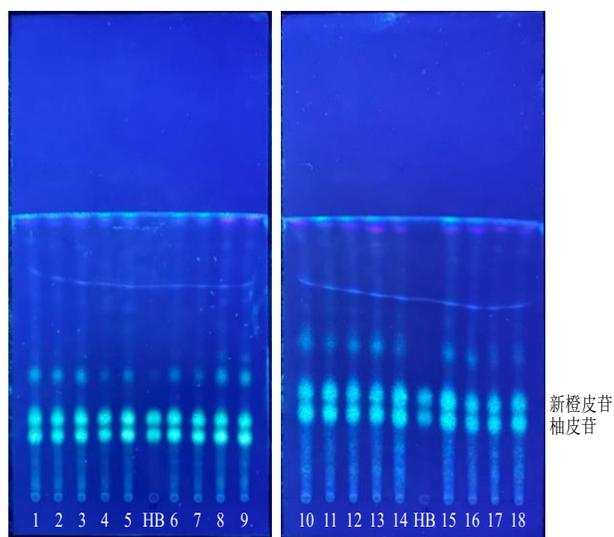
2.3.1 水分 参照《中国药典》2020年版四部通则 0832 水分测定法项下甲苯法进行测定, 计算蜜麸枳壳中含水量, 结果见表2。18批蜜麸枳壳水分含量为 4.80%~7.13%, 平均含量为 6.16%。

2.3.2 总灰分 参照《中国药典》2020年版四部通则 2302 灰分测定法进行测定, 计算蜜麸枳壳中总灰分含量, 结果见表2。18批蜜麸枳壳总灰分含量为 3.61%~4.35%, 平均含量为 3.97%。

2.3.3 醇溶性浸出物 参照《中国药典》2020年版四部通则 2201 浸出物测定法项下热浸法进行测定, 计算蜜麸枳壳醇溶性浸出物含量, 结果见表2。18批蜜麸枳壳醇溶性浸出物含量为 26.65%~35.62%, 平均含量为 31.74%。

2.4 蜜麸枳壳的色度测定

在色差仪中 L^* 、 a^* 、 b^* 是该物体的色空间坐标,



1~18-蜜麸枳壳 (S1~S18); HB-柚皮苷、新橙皮苷混合对照品。
1—18-honey bran *Aurantii Fructus* (S1—S18); HB-naringin, neohesperidin mixed reference substances.

图2 18批蜜麸枳壳薄层鉴别

Fig. 2 Thin layer identification of 18 batches of honey bran *Aurantii Fructus*

表 2 18 批蜜麸枳壳的水分、总灰分、醇溶性浸出物、色度、柚皮苷、新橙皮苷及与特征图谱相似度的测定
Table 2 Determination of moisture, total ash, alcoholic leachate, chromaticity, and naringin, neohesperidin contents, and similarity to characteristic profiles of 18 batches of honey bran *Aurantii Fructus*

编号	水分/%	总灰分/%	醇溶性浸出物/%	色度				柚皮苷/%	新橙皮苷/%	相似度
				L^*	a^*	b^*	E_{ab}^*			
S1	7.13	4.05	30.68	63.29	12.10	30.46	71.27	6.70	4.55	0.993
S2	6.90	4.05	31.35	64.26	11.70	29.84	71.81	6.48	5.09	0.998
S3	7.03	4.12	30.58	61.67	12.53	31.35	70.31	6.62	5.14	0.999
S4	6.86	3.99	32.02	63.52	12.25	31.04	71.75	6.40	4.82	0.997
S5	4.88	4.17	33.15	66.55	11.95	30.72	74.27	6.03	5.08	0.993
S6	4.78	3.97	35.37	68.04	11.24	29.15	74.87	6.43	4.83	0.991
S7	5.23	4.05	29.66	65.74	12.84	29.70	73.27	6.41	4.32	0.995
S8	6.98	3.74	27.18	63.67	12.47	30.88	71.85	5.52	5.77	0.975
S9	6.46	3.65	31.02	65.95	11.16	28.87	72.85	5.75	5.51	0.993
S10	7.11	3.68	27.84	63.17	12.11	29.79	70.88	5.77	5.53	0.980
S11	6.55	3.64	26.65	64.92	11.79	30.01	72.49	6.27	6.19	0.978
S12	6.69	3.61	28.08	65.99	11.60	29.95	73.39	5.91	5.89	0.978
S13	4.80	4.20	30.74	68.82	11.93	29.92	75.98	5.55	5.26	0.984
S14	6.52	4.30	35.62	62.05	11.94	31.20	70.47	8.42	5.30	0.985
S15	6.53	4.31	35.59	61.87	12.60	32.53	71.03	7.59	4.71	0.983
S16	6.59	4.35	35.50	61.50	12.36	32.36	70.58	7.75	4.96	0.984
S17	4.82	3.69	35.57	67.08	11.40	31.00	74.77	8.05	4.37	0.979
S18	4.98	3.88	32.87	70.80	10.59	28.55	77.07	5.71	4.34	0.971

代表物体颜色的色度值，其中 L^* 代表明暗度，其值越大，表明越亮； a^* 表示从红到绿色的范围，其值越大，表明颜色越红； b^* 表示从蓝色到黄色的范围，其值越大，说明颜色越黄。 E_{ab}^* 为总色度值，由 L^* 、 a^* 、 b^* 值计算可得^[7]。取一定量蜜麸枳壳粉末（过 3 号筛），置于测量槽中，将色差仪设定到标样测量界面，测量获得标样样品的 L^* 、 a^* 、 b^* 值，计算总色值 [E_{ab}^* , $E_{ab}^* = (L^{*2} + a^{*2} + b^{*2})^{1/2}$]；按上述方式每组样品平行测量 3 次，取其平均值为每组蜜麸枳壳试样的颜色数据，结果见表 2。18 批蜜麸枳壳色度值 E_{ab}^* 为 70.31~77.07，平均值为 72.72。

2.5 含量测定

2.5.1 含量测定及方法学考察

参照《中国药典》2020 年版枳壳项下含量测定方法^[1]对 18 批蜜麸枳壳柚皮苷和新橙皮苷含量进行测定，结果见图 3 和表 2。18 批蜜麸枳壳柚皮苷、新橙皮苷平均质量分数分别为 6.52% 和 5.09%。并进行了方法学考察，其中精密度 RSD 分别为 1.57%、1.55%，稳定性 RSD 分别为 2.85%、2.61%，重复性 RSD 分别为 1.83%、1.66%，加样回收实验中平均回收率分别为 98.33%、

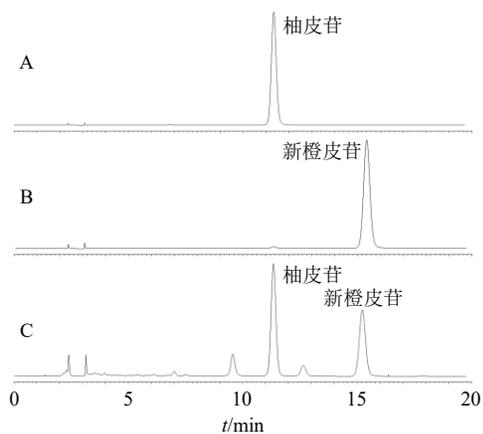


图 3 柚皮苷和新橙皮苷对照品溶液 (A, B) 和蜜麸枳壳样品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 3 HPLC of naringin and neohesperidin reference substances (A, B) and honey bran *Aurantii Fructus* sample solutions (C)

100.83%，RSD 分别为 0.83%、2.83%。

2.5.2 线性关系考察

精密称取柚皮苷和新橙皮苷对照品适量，加入甲醇，配制并稀释为 6 个不同质量浓度的溶液，各质量浓度对照品溶液进样 1 次，每次 10 μ L，记录峰面积，以峰面积为纵坐标 (Y)，

质量浓度为横坐标 (X), 绘制标准曲线, 进行线性回归, 得回归方程: 柚皮苷 $Y=15\ 699\ 877.62 X-29\ 581.05$, $R^2=0.999\ 4$; 新橙皮苷 $Y=17\ 807\ 823.92 X-30\ 125.50$, $R^2=0.999\ 7$; 结果表明柚皮苷线性范围为 $45.63\sim 456.30\ \mu\text{g/mL}$, 新橙皮苷线性范围为 $20.43\sim 204\ 30.00\ \mu\text{g/mL}$ 。

2.6 特征图谱研究

2.6.1 供试品溶液的制备 取蜜麸枳壳粗粉约 $0.5\ \text{g}$, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 $50\ \text{mL}$, 加热回流 $1.5\ \text{h}$, 滤过, 滤液置于 $50\ \text{mL}$ 量瓶中, 定容, 即得供试品溶液。

2.6.2 对照品溶液的制备 取适量柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷、川陈皮素、橙皮素、橘红素、柚皮黄素、去甲基川陈皮素对照品, 精密称定, 置 $10\ \text{mL}$ 量瓶中, 加入甲醇溶解, 配制成混合对照品溶液。

2.6.3 色谱条件 色谱柱为 Diamonsil C_{18} 柱 ($250\ \text{mm}\times 4.6\ \text{mm}$, $5\ \mu\text{m}$), 以甲醇- 0.1% 磷酸水溶液为流动相, 进行梯度洗脱: $0\sim 10\ \text{min}$, $20\%\sim 30\%$ 甲醇; $10\sim 25\ \text{min}$, $30\%\sim 40\%$ 甲醇; $25\sim 45\ \text{min}$, $40\%\sim 65\%$ 甲醇; $45\sim 55\ \text{min}$, $65\%\sim 85\%$ 甲醇; $55\sim 60\ \text{min}$, $85\%\sim 100\%$ 甲醇; 检测波长 $320\ \text{nm}$; 柱温 $35\ ^\circ\text{C}$; 进样量 $10\ \mu\text{L}$ 。

2.6.4 精密度试验 精密吸取供试品溶液 (S2), 按“2.6.3”项下色谱条件重复进样 6 次, 以峰 6 为参照峰, 保留时间及峰面积 RSD 均小于 3% 。

2.6.5 稳定性试验 取供试品溶液 (S2), 分别于制备后 0 、 2 、 4 、 8 、 12 、 $24\ \text{h}$ 进样分析, 以峰 6 为参

照峰, 保留时间及峰面积 RSD 均小于 3% 。

2.6.6 重复性试验 取蜜麸枳壳粉末 (S2), 按“2.6.1”项下方法平行制备 6 次, 并进样分析, 以峰 6 为参照峰, 保留时间及峰面积 RSD 均小于 3% 。

2.6.7 特征图谱的建立及相似度评价 取蜜麸枳壳粉末 (S1~S18), 制备供试品溶液, 并按“2.6.3”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图。将所得 18 批样品的色谱图导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件 (2012 130723) 版本进行分析。设 S1 为参照图谱, 采用中位数法, 建立特征图谱; 运用多点校正 Mark 峰匹配, 建立蜜麸枳壳饮片的特征图谱并计算相似度。18 批蜜麸枳壳 (S1~S18) 得 15 个共有峰, 相似度在 $0.971\sim 0.999$, 平均值为 0.986 , 结果见图 4 和表 2。

2.6.8 蜜麸枳壳共有峰成分指认 对 18 批蜜麸枳壳饮片共有峰进行指认, 通过与对照品对比, 共指认出 7 个共有峰, 其中 6 号峰为柚皮苷, 7 号峰为橙皮苷, 8 号峰为新橙皮苷, 11 号峰为橙皮素, 12 号峰为川陈皮素, 13 号峰为甜橙黄酮, 15 号峰为橘红素。混合对照品 HPLC 图谱见图 5。

2.6.9 聚类分析 对 18 批蜜麸枳壳共有峰进行分析, 将结果导入 SPSS 21.0 中, 以系统聚类法进行分析。结果 (图 6) 发现, 当聚类距离为 6 时, 可聚为 4 类, S14~S17 (湖南) 为一类, S1~S5、S7 (江西) 为一类, S8~S13 (四川) 为一类, S6 (江西宜春)、S18 (浙江衢州) 为一类。以上结果表明聚类分析可在一定程度上区分不同产地蜜麸枳壳,

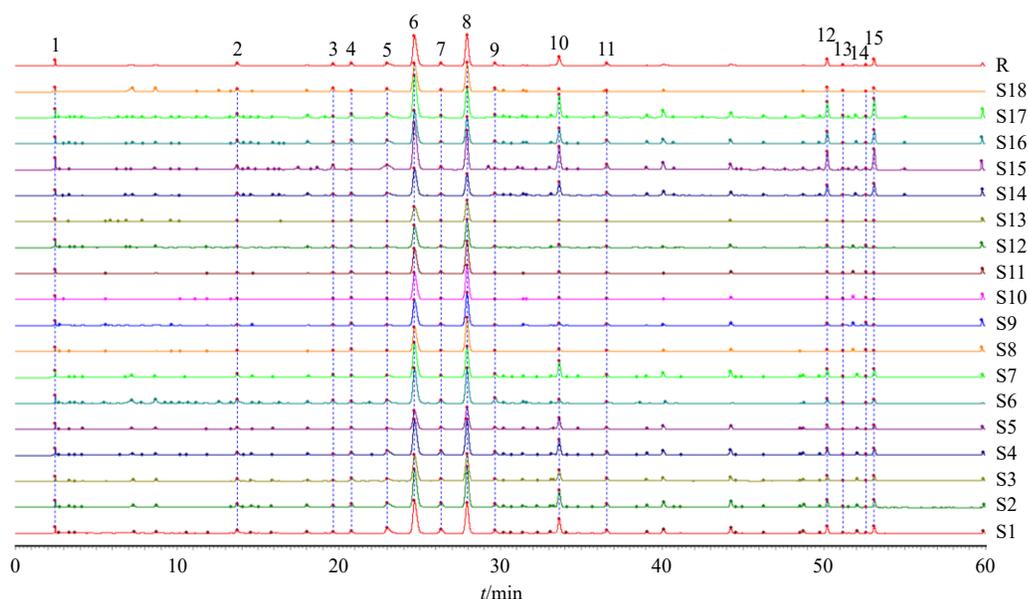
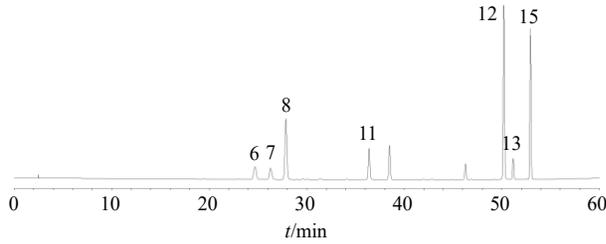


图 4 18 批蜜麸枳壳样品 (S1~S18) 的特征图谱叠加图和对照特征图谱 (R)

Fig. 4 Overlapping HPLC characteristic chromatogram of 18 batches of samples (S1—S18) and comparison feature map (R)



6-柚皮苷; 7-橙皮苷; 8-新橙皮苷; 11-橙皮素; 12-川陈皮素; 13-甜橙黄酮; 15-橘红素。
6-naringin; 7-hesperidin; 8-neohesperidin; 11-hesperetin; 12-nobiletin; 13-sinensetin; 15-tangeretin.

图5 混合对照品色谱图

Fig. 5 HPLC of mixed reference substances

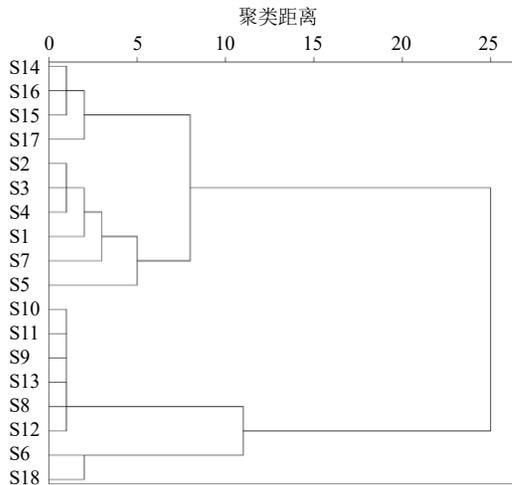


图6 18批蜜麸枳壳聚类分析图

Fig. 6 Cluster analysis of 18 batches of honey bran *Aurantii Fructus*

聚类效果良好。其中S6产地数据偏离度较高,推测可能与采收时间、气候、储存等因素有关。

2.6.10 正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discrimination analysis, OPLS-DA) 将蜜麸枳壳 15 个共有峰峰面积数据导入至 SIMCA 14.0 软件中,进行监督模式下的 OPLS-DA,建立模型,结果见图 7。结果发现,4 个道地产区的样品均可各自聚为一类,该结果与聚类分析结果基本一致;以投影变量重要性 (variable importance for the projection, VIP) > 1 为条件筛选差异性化合物,结果见图 8,即在 15 个成分中,筛选出新橙皮苷、峰 10、橙皮素、川陈皮素、峰 9、峰 5 共 6 个差异性成分。

2.7 质量标准提升建议

基于上述研究结果,对蜜麸枳壳质量标准提出以下提升建议:以《中国药典》2020 年版枳壳项下各检测指标为基础,增加醇溶性浸出物和特征图谱。

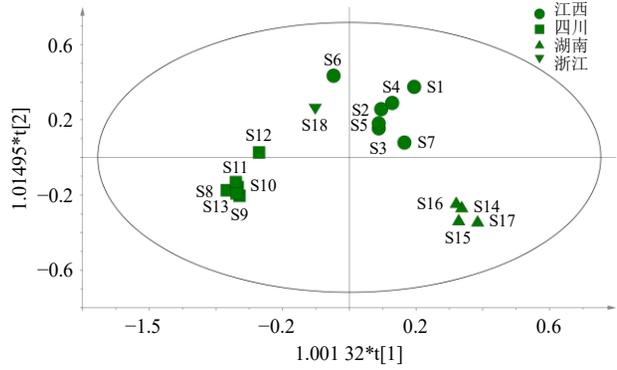


图7 OPLS-DA 得分散点图

Fig. 7 Scatterplot of OPLS-DA scores

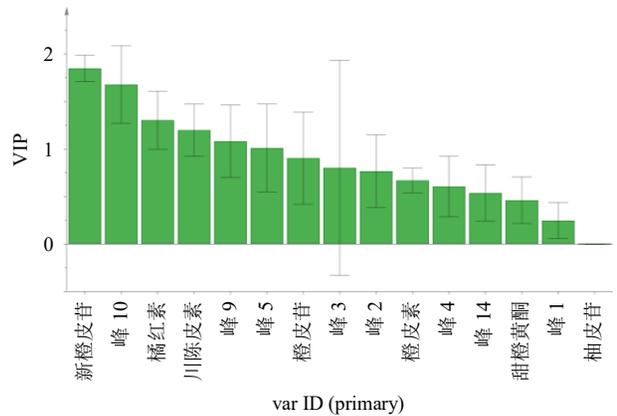


图8 各成分 VIP 值

Fig. 8 VIP value of each component

根据规定^[8],以各项指标结果平均值为基准,上下浮动 20%:暂定本品水分含量不超过 8.0%,总灰分含量不超过 5.0%,醇溶性浸出物含量不低于 25%,色度值范围以 E_{ab}^* 计为 58.176~87.364,柚皮苷、新橙皮苷质量分数不低于 5.2%、4.1%,特征图谱相似度不低于 0.80。

2.8 熵权分析^[9]

2.8.1 无量纲处理 对 18 批蜜麸枳壳的质量控制指标进行数据标准化,其中醇溶性浸出物、柚皮苷及新橙皮苷含量、特征图谱相似度越大越优,为正向指标,按公式 (1) 计算;水分、灰分越小越优,为负向指标,按公式 (2) 计算;色度为范围值,是适度指标,按公式 (3) 计算。 X_{ij} 为第 i 批次样品中 j 指标试验值, m_j 为该组试验值中的最小值, M_j 为该组试验值中的最大值。结果见表 3。

$$X_{ij} = (x_{ij} - m_j) / (M_j - m_j) \quad (1)$$

$$X_{ij} = (M_j - x_{ij}) / (M_j - m_j) \quad (2)$$

$$X_{ij} = 1 - |x_{ij} - b_{best}| / \max |x_{ij} - b_{best}| \quad (3)$$

b_{best} 为确定的标准值

2.8.2 清零处理 由于无量纲化处理后数据最小值

表3 各指标无量纲化处理结果

Table 3 Results of dimensionless processing of each index

编号	水分	总灰分	醇溶性 浸出物	E_{ab}^*	柚皮苷	新橙皮苷	相似度	编号	水分	总灰分	醇溶性 浸出物	E_{ab}^*	柚皮苷	新橙皮苷	相似度
S1	0.000	0.405	0.449	0.667	0.407	0.123	0.786	S10	0.009	0.905	0.133	0.577	0.086	0.647	0.250
S2	0.098	0.405	0.524	0.791	0.331	0.412	0.964	S11	0.247	0.959	0.000	1.053	0.259	1.000	0.250
S3	0.043	0.311	0.438	0.446	0.379	0.439	1.000	S12	0.187	1.000	0.159	1.154	0.134	0.840	0.464
S4	0.115	0.486	0.599	0.777	0.303	0.267	0.929	S13	0.991	0.203	0.456	0.251	0.010	0.503	0.500
S5	0.957	0.243	0.725	0.644	0.176	0.406	0.786	S14	0.260	0.068	1.000	1.517	1.000	0.524	0.429
S6	1.000	0.514	0.972	1.494	0.314	0.273	0.714	S15	0.255	0.054	0.997	1.389	0.714	0.209	0.464
S7	0.809	0.405	0.336	1.126	0.307	0.000	0.857	S16	0.230	0.000	0.987	1.492	0.769	0.342	0.286
S8	0.064	0.824	0.059	0.800	0.000	0.775	0.143	S17	0.983	0.892	0.994	0.529	0.872	0.027	0.000
S9	0.285	0.946	0.487	1.030	0.079	0.636	0.321	S18	0.915	0.635	0.693	0.000	0.066	0.011	0.643

为 0，为使数据运算处理有意义，需将数据正向平移，进行消零处理，按公式（4）计算。 α 为最接近试验值 X_{ij} 的最小值，为保证数据准确性，取 $\alpha=0.0001$ 。

$$X = X_{ij} + \alpha \tag{4}$$

2.8.3 熵权计算 计算各批次蜜麸枳壳的指标值占全部品种指标值之和的特征比重 (P_{ij})。 P_{ij} 为第 i 批次样品在 j 评价指标下的概率， m 为样品数。

$$P_{ij} = X_{ij} / \sum_{i=1}^m X_{ij} \tag{5}$$

计算各项指标的信息熵 (e_j)，按公式（6）计算，结果见表 4。

$$e_j = - \sum_{i=1}^n P_{ij} \ln P_{ij} / \ln n, 0 \leq e_j \leq 1 \tag{6}$$

计算各项指标差异系数 (g_j)，按公式（7）计算，结果见表 4。

$$g_j = 1 - e_j \tag{7}$$

计算各项指标的熵权 (W_j)，按公式（8）计算。 n 为指标数，结果见表 4。

$$W_j = g_j / \sum_{i=1}^m g_j, j = 1, 2, 3, \dots, m \tag{8}$$

表4 各指标的 e_j 、 g_j 和 W_j

Table 4 e_j, g_j and W_j of each index

指标	e_j	g_j	W_j
水分	0.843 4	0.156 6	0.240 3
总灰分	0.915 5	0.084 5	0.129 7
醇溶性浸出物	0.925 1	0.074 9	0.114 9
E_{ab}^*	0.949 2	0.050 8	0.077 9
柚皮苷	0.872 2	0.127 8	0.196 2
新橙皮苷	0.903 3	0.096 7	0.148 4
相似度	0.939 6	0.060 4	0.092 6

2.8.4 确定矩阵 (Z) 的最优向量 (Z^+) 和最劣向量 (Z^-) 在熵权法的基础上，利用计算出的评价指标熵权，构造规范化加权矩阵，并计算每个评价对象的 Z^+ 和 Z^- 。结果见表 5。

$$Z^+ = (z_1^+, z_2^+, \dots, z_m^+), Z_j^+ = \max(z_{1j}^+, z_{2j}^+, \dots, z_{mj}^+) \tag{9}$$

$$Z^- = (z_1^-, z_2^-, \dots, z_m^-), Z_j^- = \max(z_{1j}^-, z_{2j}^-, \dots, z_{mj}^-) \tag{10}$$

2.8.5 计算相对接近度 通过计算加权决策矩阵的 Z^+ 和 Z^- ，使用欧氏距离计算公式（11）计算每个方法的正理想解 (D_i^+) 和负理想解 (D_i^-)。运用 $A_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-)$ 计算最优解的相对接近度 (A_i)，相对

表5 熵权 TOPSIS 模型评价结果

Table 5 Comprehensive assessment results from entropy weight-TOPSIS mode

编号	D_i^+	D_i^-	A_i	排名	编号	D_i^+	D_i^-	A_i	排名	编号	D_i^+	D_i^-	A_i	排名
S1	0.320 8	0.141 9	0.306 6	18	S7	0.235 6	0.244 2	0.508 9	5	S13	0.263 9	0.261 3	0.497 5	6
S2	0.289 8	0.163 3	0.360 4	13	S8	0.334 4	0.170 3	0.337 4	15	S14	0.232 5	0.278 0	0.544 5	4
S3	0.306 3	0.154 4	0.335 1	16	S9	0.272 0	0.198 4	0.421 8	12	S15	0.258 0	0.225 9	0.466 9	9
S4	0.292 7	0.160 2	0.353 7	14	S10	0.334 5	0.161 5	0.325 6	17	S16	0.258 9	0.235 5	0.476 3	8
S5	0.222 9	0.271 1	0.548 8	3	S11	0.270 7	0.225 5	0.454 5	10	S17	0.190 3	0.336 5	0.638 8	1
S6	0.185 7	0.313 0	0.627 7	2	S12	0.283 1	0.212 9	0.429 3	11	S18	0.272 3	0.255 3	0.483 9	7

接近度越大表明评价质量越优，最终确定 18 批蜜麸枳壳饮片的质量优劣综合排序，结果见表 5。在熵权-TOPSIS 中，各批次的 A_i 得分为 0.272 7~0.702 0，批次 S17（湖南沅江）样品的 A_i 得分最高，评为最佳对象，表明该产地蜜麸枳壳综合质量最佳；样品 S3（江西丰城）的 A_i 得分最低。

$$D_i^+ = \left[\sum_{j=1}^m W_j (Z_{ij} - Z_j^+)^2 \right]^{1/2}, \quad D_i^- = \left[\sum_{j=1}^m W_j (Z_{ij} - Z_j^-)^2 \right]^{1/2},$$

$$i=1, 2, \dots, n \quad (11)$$

3 讨论

3.1 指标成分的选择

现代研究表明，柚皮苷有抗炎、抗氧化活性，对高血压、糖尿病、骨质疏松、胃溃疡、溃疡性结肠炎等多种疾病均有疗效^[10]；新橙皮苷具多种生物活性，如抗炎^[11]、抗过敏^[12]、抗肿瘤^[13]、促细胞分化^[14]、促胃肠动力^[15]等；以上生物活性与蜜麸枳壳促胃肠动力等作用相符。柚皮苷、新橙皮苷为《中国药典》2020 年版规定的指标性成分，故本课题组最终选择二者作为蜜麸枳壳含量的指标成分。

3.2 特征图谱分析

课题组前期研究表明，较目前临床主流炮制品种枳壳、麸炒枳壳，蜜麸枳壳宽中除胀作用更强，燥性更缓和^[16]。目前对蜜麸枳壳的研究多聚焦于药理药效等方面，对蜜麸枳壳质量标准规范较为缺失，且未建立专属性鉴别方法。

特征图谱技术在中药质量控制方面具有十分重要的作用，一定程度上反映中药从原药材到中药饮片到中成药生产全过程的质量传递情况^[17]，主要用于评价中药材以及中药饮片质量的真实性、优良性和稳定性^[18]。本实验收集了 4 大道地产区多批次枳壳，通过炮制得蜜麸枳壳，并建立了蜜麸枳壳特征图谱。得到了 15 个共有峰，并指认了柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、橙皮素、川陈皮素、甜橙黄酮、橘红素共 7 个峰。这些成分均具有广泛的生物活性及药效作用，其中柚皮苷与新橙皮苷为枳壳主要药效成分，橙皮苷、川陈皮素有抗炎、抗癌、抗氧化、抗病毒等多种活性^[19]，甜橙黄酮有抗菌、抗肥胖、抗痴呆和血管松弛活性等作用^[20]，橘红素具有抗炎、抗肿瘤、保肝和神经保护等活性^[21]。通过聚类及 OPLS-DA 结果可知，18 批蜜麸枳壳可聚为 4 类，结果与原料来源产区相符合。其中 S6（江西宜春）与其他产地距离较大，这种差异可能与采收时间、当地气候等因素有关。

3.3 综合质量评价结果分析

熵权法可根据指标信息熵的大小对指标客观赋值^[22]，TOPSIS 法能充分利用原始数据的信息，精确地反映各样本之间的差距。二者相结合可实现基于多种指标的中药饮片的综合性评价^[23]，可极大地排除人工主观干扰因素，具有较强的客观性和科学性。因此，课题组选择熵权-TOPSIS 模型结合各项指标，对 18 批不同产地蜜麸枳壳质量进行综合分析。结果表明，18 批蜜麸枳壳中湖南沅江排名最高，表明其综合质量最好。4 大产区排名分别为江西为 2、3、5、13、14、16、18，四川为 6、10、11、12、15、17，湖南为 1、4、9、10 浙江排名 7。综合上述结果，湖南产区枳壳综合质量较好，其中以湖南沅江综合质量最优，推荐以湖南沅江产区枳壳为蜜麸枳壳生产原料。

4 结论

传统蜜麸枳壳质量评价，常直接套用《中国药典》中枳壳的指标限度，难以全面真实的反应蜜麸枳壳饮片质量。因此，本研究以中药饮片工业化生产需求为导向，基于工业化生产实际环境炮制加工得到不同批次蜜麸枳壳，以药典法对不同批次蜜麸枳壳的相关指标进行测定，同时新增醇溶性浸出物及色度指标，并建立特征图谱，填补了蜜麸枳壳缺乏特征性质控指标的空白。此外，本研究还采用熵权-TOPSIS 法为各指标赋值，建立了蜜麸枳壳质量综合评价方法，此方法专属性强，操作准确简便，为蜜麸枳壳专属性质量标准的建立奠定了基础。

中药具有“一药多效”的特点，因而仅凭测定某一特征成分的含量来控制其质量缺乏科学性，蜜麸枳壳有效成分多为黄酮和黄酮苷类等醇溶性成分，测定蜜麸枳壳醇溶性浸出物含量可较好的反应蜜麸枳壳有效成分的多寡；枳壳经蜜麸炒制后颜色加深，已有研究证实饮片炮制过程中饮片表征颜色变化与内在成分的变化具有关联性^[24]；中药饮片经炮制后内在成分类别及含量均发生一定变化，一般技术难以实现生制饮片精准鉴别，借助中药特征图谱整体性的特点，可较全面的反应蜜麸枳壳成分特征。因此，本研究在《中国药典》2020 年版指标项的基础上增加了蜜麸枳壳醇溶性浸出物及粉末色度指标，建立特征图谱。

本研究基于熵权-TOPSIS 模型，在结合《中国药典》2020 年版各质控指标的基础上，创新性加入了醇溶性浸出物、色度、特征图谱及相似度指标，

并首次建立了蜜麸枳壳多指标质量综合性评价方法, 筛选出了优势道地原料产地, 为蜜麸枳壳质量评价体系的建立提供科学依据及参考, 对枳壳道地药材推广具有积极意义。

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: 257.
- [2] Zhu J, Tong H L, Ye X D, *et al.* The effects of low-dose and high-dose decoctions of *Fructus Aurantii* in a rat model of functional dyspepsia [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919815.
- [3] 祝婧, 黄艺, 袁恩, 等. “宽中除胀”功效关联的樟帮蜜麸枳壳饮片质量标志物 (Q-marker) 成分库预测分析 [J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4713-4728.
- [4] 于桂芳, 胡军华, 周茆, 等. 散寒化湿颗粒 HPLC 特征图谱研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(13): 4168-4176.
- [5] 陈慧轩, 李翔, 杨健, 等. 4 种来源枳壳中 14 种黄酮类成分的 UPLC-MS/MS 同时含量测定及化学计量学分析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25(2): 519-526.
- [6] 罗慧, 祝婧, 刘璐, 等. 变异系数法-AHP 综合加权联用星点设计-效应面法优选樟帮特色炮制辅料蜜麸制备工艺 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(2): 341-344.
- [7] 杨丽, 龚隼婷, 许铭珊, 等. 基于“表里关联”的大黄炭炮制过程颜色和成分变化关系研究 [J]. *中草药*, 2020, 51(22): 5705-5713.
- [8] 杨贵香, 吴莹莹, 马雪, 等. 毛大丁草药材的质量标准提升 [J]. *中国药房*, 2022, 33(4): 408-412.
- [9] 王喆, 董志浩, 郑好, 等. 针刺干预偏头痛优势方案构建研究: 基于熵权 TOPSIS 法 [J]. *中国全科医学*, 2023, 26(34): 4336-4342.
- [10] Bharti S, Rani N, Krishnamurthy B, *et al.* Preclinical evidence for the pharmacological actions of naringin: A review [J]. *Planta Med*, 2014, 80(6): 437-451.
- [11] Wang X H, Dai C, Wang J, *et al.* Therapeutic effect of neohesperidin on TNF- α -stimulated human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(10): 741-749.
- [12] Zhao T T, Hu S L, Ma P Y, *et al.* Neohesperidin suppresses IgE-mediated anaphylactic reactions and mast cell activation via Lyn-PLC-Ca²⁺ pathway [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(8): 2034-2043.
- [13] Gong Y L, Dong R, Gao X M, *et al.* Neohesperidin prevents colorectal tumorigenesis by altering the gut microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104460.
- [14] Chang Y W, Zhu W J, Gu W, *et al.* Neohesperidin promotes the osteogenic differentiation of bone mesenchymal stem cells by activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 334.
- [15] Zhu J, Luo Y, Tong H L, *et al.* “Drying effect” of *Fructus Aurantii* components and the mechanism of action based on network pharmacology and *in vitro* pharmacodynamic validation [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1114010.
- [16] 祝婧. 江西特色枳壳炮制品比较及蜜麸枳壳炮制机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [17] 赵剑锋, 张雪, 祁进, 等. 指纹图谱与特征图谱技术在中药配方颗粒国家标准中的应用回顾性分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(9): 1278-1281.
- [18] 田桂玉, 伍红菊, 刘玉琦, 等. 经典名方开心散基准样品 HPLC 特征图谱研究 [J]. *中国现代中药*, 2023, 25(6): 1311-1318.
- [19] Pyrzynska K. Hesperidin: A review on extraction methods, stability and biological activities [J]. *Nutrients*, 2022, 14(12): 2387.
- [20] Lee H J, Jantan I, Yusoff S D, *et al.* Sinensetin: An insight on its pharmacological activities, mechanisms of action and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 553404.
- [21] Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Mohammadinejad R, *et al.* Tangeretin: A mechanistic review of its pharmacological and therapeutic effects [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020, doi: 10.1515/jbcpp-2019-0191.
- [22] 石双慧, 王梦琳, 魏晓彤, 等. AHP-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选黄精酒制工艺及其炮制前后药效对比研究 [J]. *中草药*, 2023, 54(14): 4467-4480.
- [23] 刘梦云, 秦祎苒, 刘秋怡, 等. 基于正交试验设计-熵权逼近理想解排序法 (TOPSIS) 优选巴戟天酒炙工艺及炮制前后药效对比研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(20): 6208-6215.
- [24] 黄瑶, 陈巧华, 方朝缙, 等. 基于 UPLC 指纹图谱结合色度值的槐花炮制前后变化规律研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(7): 657-668.

[责任编辑 郑礼胜]