

基于基准关联度和熵权-优劣解距离法综合评价优选经典名方羌活胜湿汤提取工艺

郑文烈^{1,2}, 张强³, 冯飞³, 吴婉芬^{1,2}, 张雯^{1,2}, 谢辉^{1,2}, 王洪兰^{1,2}, 赵晓莉^{1,2*}, 狄留庆^{1,2*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

2. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210023

3. 江苏正大清江制药有限公司, 江苏 淮安 223001

摘要: 目的 应用正交试验设计并结合基准关联度和熵权-优劣解距离 (technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS) 模型筛选羌活胜湿汤现代提取工艺。方法 以加水量、提取时间、提取次数为考察因素进行正交试验设计制备 9 份样品, 以样品中升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯含量和指纹图谱相似度以及干膏率作为评价指标, 计算各样品指标基准关联度, 用于熵权法计算以确定各指标所占权重, 计算综合评分, 采用 TOPSIS 模型计算样品与基准样品的相对接近度, 并进行排序, 结合综合评分筛选最佳提取工艺。结果 通过熵权-TOPSIS 模型确定最佳提取工艺为加 10 倍水, 提取 2 次, 每次提取 30 min, 3 批验证样品综合评分均值为 85.53%, RSD 值为 1.74%, 工艺稳定可行。结论 结合基准关联度和熵权-TOPSIS 模型的综合策略可用于优选经典名方现代提取工艺, 且工艺稳定可靠, 该策略可为其他经典名方制剂研究提供参考。

关键词: 羌活胜湿汤; 基准关联度; 熵权法-TOPSIS 模型; 提取工艺; 升麻素苷; 阿魏酸; 甘草苷; 5-*O*-甲基维斯阿米醇苷; 甘草酸; 羌活醇; 蛇床子素; 二氢欧山芹醇当归酸酯; 指纹图谱

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2024)10-3310-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.10.010

Optimization of extraction process for classical prescription Qianghuo Shengshi Decoction based on standard relation and entropy weight-TOPSIS method

ZHENG Wenlie^{1,2}, ZHANG Qiang³, FENG Fei³, WU Wanfen^{1,2}, ZHANG Wen^{1,2}, XIE Hui^{1,2}, WANG Honglan^{1,2}, ZHAO Xiaoli^{1,2}, DI Liuqing^{1,2}

1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. Jiangsu Chiatai Qingjiang Pharmaceutical Co., Ltd., Huaian 223001, China

Abstract: Objective To apply orthogonal experimental design and combine the standard relation and entropy weight-technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS) model to screen the modern extraction process of Qianghuo Shengshi Decoction (羌活胜湿汤, QSD). **Methods** Nine samples were prepared by orthogonal experimental design with the amount of water, extraction time and frequency as the investigating factors, and the contents of prim-*O*-glucosylcimifugin, ferulic acid, liquiritin, 5-*O*-methylvisammioside, glycyrrhizic acid, notopterol, osthole, columbianadin, and fingerprint similarity, as well as the dry paste rate of the samples, were taken as the evaluating indexes to calculate the standard relation of each sample index, and then used in entropy weighting to determine the weights of the indexes to calculate the composite scores, and then calculated and ranked by the relative proximity of the samples with the standard sample by using the TOPSIS model to screen for the optimal extraction process combined with the composite scores. **Results** The optimal extraction process was determined by the entropy weight-TOPSIS model by adding 10 times water and extracting twice for 30 min each time, the mean value of the combined score of the three batches of validation

收稿日期: 2023-11-30

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82074024); 国家自然科学基金项目 (82104688)

作者简介: 郑文烈 (1999—), 男, 硕士研究生, 专业方向为中药药剂学。E-mail: zhengwenlie@njucm.edu.cn

*通信作者: 狄留庆, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药剂学。E-mail: diliuqing@njucm.edu.cn

赵晓莉, 女, 副研究员, 硕士生导师, 主要从事中药制剂研究与开发。E-mail: Leah_zhao@njucm.edu.cn

samples was 85.53%, the RSD value was 1.74%, and the process was stable and feasible. **Conclusion** An integrated strategy combining standard relation and entropy weight-TOPSIS model can be used to optimize the modern extraction process of classical prescriptions with a stable and reliable process, and this strategy can be used as a reference for the research of other classical prescriptions.

Key words: Qianghuo Shengshi Decoction; standard relation; entropy weight-TOPSIS model; extraction process; prim-O-glucosylcimifugin; ferulic acid; liquiritin; 5-O-methylvisammioside; glycyrrhizic acid; notopterol; osthole; columbianadin; fingerprint

羌活胜湿汤 (Qianghuo Shengshi Decoction, QSD) 最早记载于金代李杲的《内外伤辨惑论》一书, 应用历史悠久, 2018 年被收录于《古代经典名方目录 (第一批)》^[1]。全方由羌活、独活、川芎、藁本、防风、甘草、蔓荆子 7 味药组成, 羌活、独活共为君药, 羌活善祛上部风湿, 独活善祛下部风湿, 两药合用可散周身风湿而止痹痛; 防风、藁本祛风除湿, 散寒止痛, 共为臣药; 川芎疏散周身风邪, 活血行气止痛; 蔓荆子辛散祛风止头痛, 共为佐药; 甘草缓诸药辛散之性, 并调和诸药, 为使药。全方诸药相伍可祛风散寒除湿, 通络止痛。QSD 主治风湿在表之痹证, 临床上多用于治疗头疼、肩痛、关节炎等症^[2-4]。

《内外伤辨惑论》中记载 QSD 处方用法用量为“羌活、独活各一钱, 藁本、防风、甘草 (炙)、川芎各五分, 蔓荆子三分, 上咬咀, 都作一服, 水二盏, 煎至一盏, 去渣, 大温服, 空心食前”, 根据对古代度量衡的考证及 2022 年 9 月发布的《古代经典名方关键信息表 (25 首方剂)》文件^[5], 本方各药味用量折算为现代剂量分别为羌活、独活各 4.13 g, 川芎、藁本、防风、甘草各 2.06 g, 蔓荆子 1.24 g, 用法为粉碎为粗粒, 加水 600 mL, 煎至 300 mL, 去药渣, 饭前温服。

由于方中所用羌活、藁本、甘草和蔓荆子饮片来源为多基原药材, 而经典名方开发需固定药材基原, 因此课题组前期对 4 味药材进行了文献考证、资源评估及各基原药材质量对比, 结果表明, 羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang 质量优于宽叶羌活 *N. franchetii* H. de Boiss., 故确定羌活基原为伞形科羌活属植物羌活 *N. incisum* Ting ex H. T. Chang; 文献考证结果则表明^[6-7], 古方中所用甘草及蔓荆子应为甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 和单叶蔓荆 *Vitex trifolia* L. var. *simplicifolia* Cham., 且单叶蔓荆质量优于蔓荆, 故确定甘草基原为豆科甘草属植物甘草 *G. uralensis* Fisch., 蔓荆子基原为唇形科牡荆属植物单叶蔓荆 *V. trifolia* L. var. *simplicifolia* Cham.; 与藁本 *Ligusticum sinense* Oliv. 相比, 辽藁

本 *L. jeholense* Nakai et Kitag. 人工种植和野生资源均更为丰富, 产量大, 可保障经典名方开发所需^[8-9], 因此, 综合考虑后确定藁本基原为伞形科山芎属植物辽藁本 *L. jeholense* Nakai et Kitag.。

以古代医籍中记载的古代经典名方制备方法为依据制备而得的中药药用物质的标准可称为基准样品或基准煎液, 其关键信息由国家中医药管理局发布, 因此需按照国家中医药管理局发布的古代经典名方关键信息表内容依法制备。经典名方中药复方制剂研发过程中需参照基准样品标准, 重点关注制剂和基准样品关键质量属性的一致性, 以确保制剂和基准样品质量基本一致^[10], 尽可能实现尊古的目标, 保证制剂安全有效。然而现代提取工艺与传统煎煮工艺相差甚大, 传统工艺主要使用陶瓷煎药罐煎煮, 煎液在煎煮过程中伴随浓缩过程, 而工业大生产时常使用密闭提取罐进行提取, 并采用蒸汽加热, 且由于工业大生产上生产量较大, 加热至沸腾所需时间相对传统制法大大延长, 这些因素可能会导致提取时间、煎液沸腾状态与传统工艺存在差异, 进而造成复方制剂质量与基准样品不一致, 因此如何实现现代提取工艺与传统煎煮工艺所得煎液关键质量属性一致性是一重要研究内容。

基准关联度 (standard relation, SR) 可用于评价现代提取工艺下各样品关键指标与基准样品是否一致^[11], 该值越接近 100, 则该样品质量与基准样品相似度越高。熵权-优劣解距离 (technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS) 模型是目前常用的综合评价方法, 熵权法可用于客观权重设置, 降低层次分析法等主观赋权法造成的偏差^[12-13]。TOPSIS 法适用于多个方案间比较, 该方法可结合熵权法所获得的客观权重, 计算各研究对象与最优解和最劣解的距离, 并进行排序, 最接近最优解的方案即为最优方案^[14]。本研究采用熵权-TOPSIS 法对正交试验中各方案的基准关联度进行综合评价, 确定最接近传统煎煮工艺的现代提取工艺参数, 保证现代工艺产品质量与基准样品的一致性, 为工业大生产提供决策。

1 仪器与材料

1.1 仪器

岛津 LC-20AD 型高效液相色谱仪, 日本岛津公司; XP6 型电子天平、XS205DU 型电子天平, 瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司; FD115 型干燥箱, 德国宾德公司; HH-4 型数显恒温水浴锅, 常州荣华仪器制造有限公司; Milli-Q synthesis 型超纯水仪, Merck Millipore 科技有限公司。

1.2 材料

羌活、独活、藁本、川芎、防风、炒甘草、蔓荆子饮片批号及产地见表 1, 均由江苏正大清江制药有限公司提供, 经过南京中医药大学药学院陈建伟教授鉴定, 羌活为伞形科羌活属植物羌活 *N. incisum* Ting ex H. T. Chang 的干燥根茎和根, 独活为伞形科当归属植物重齿毛当归 *Angelica pubescens* Maxim. f. *biserrata* Shan et Yuan 的干燥根, 辽藁本为伞形科山芎属植物辽藁本 *L. jeholense* Nakai et Kitag. 的干燥根茎和根, 川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎, 防风为伞形科防风属植物防风 *Saposhnikovia divaricate* (Turcz.) Schischk. 的干燥根, 甘草为豆科甘草属植物甘草 *G. uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎, 蔓荆子为唇形科牡荆属植物单叶蔓荆 *V. trifolia* L. var. *simplicifolia* Cham. 的干燥成熟果实, 符合《中国药典》2020 年版的要求。

对照品羌活醇(批号 111820-201705, 质量分数 99.9%)、蛇床子素(批号 110822-201701, 质量分数 99.5%)、二氢欧山芹醇当归酸酯(批号 111583-201605, 质量分数 98.6%)、阿魏酸(批号 110773-201614, 质量分数 99.0%)、升麻素苷(批号 111522-201913, 质量分数 94.6%)、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷(批号 111523-201610, 质量分数 96.1%)、甘草酸铵(批号 110731-202021, 质量分数 96.2%)、甘草苷(批号 111610-201908, 质量分数 95.0%), 均购自中国食品药品检定研究院; 无水乙醇, 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 甲酸, 色谱纯, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 甲醇, 色谱纯, 淮安恒天工贸有限公司; 乙腈, 色谱纯, 成都市科隆化学品有限公司。

2 方法与结果

2.1 QSD 提取液的制备

称取羌活、独活饮片各 20.65 g, 藁本、川芎、防风、炒甘草饮片各 10.30 g, 蔓荆子 6.20 g, 将 7

表 1 方中各饮片批号与产地

Table 1 Batch numbers and origins of each decoction piece in prescriptions

名称	批号	产地
羌活	Q2020042901~Q2020042915	四川省阿坝藏族羌族自治州松潘县
独活	D2020043001~D2020043005	湖北省宜昌市五峰县
独活	D2020043006~D2020043010	湖北省恩施土家族苗族自治州巴东县
独活	D2020043011~D2020043015	湖北省恩施土家族苗族自治州鹤峰县
辽藁本	G2020042901~G2020042915	辽宁省抚顺市清源满族自治县
川芎	C2020043001~C2020043005	四川省德阳市什邡市
川芎	C2020043006~C2020043010	四川省眉山市彭山区
川芎	C2020043011~C2020043015	四川省成都市彭州市
防风	F2020042901~F2020042904	内蒙古赤峰市科勒沁旗
防风	F2020042905~F2020042906	内蒙古赤峰市宁城县
防风	F2020042907~F2020042910	内蒙古赤峰市林西县
防风	F2020042911~F2020042915	内蒙古赤峰市松山区
炒甘草	G2020052001~G2020052005	内蒙古赤峰市敖汉旗
炒甘草	G2020052006~G2020052010	内蒙古鄂尔多斯市鄂托克前旗
炒甘草	G2020052011~G2020052015	内蒙古鄂尔多斯市杭锦旗
蔓荆子	Z20040216~Z20040220	江西宜春市樟树县
蔓荆子	Z20040221~Z20040225	江西九江市都昌县
蔓荆子	Z20040226~Z20040230	江西南昌市新建区

味饮片投入圆底烧瓶中, 加入一定量水, 加热回流提取, 趁热滤过, 即得 QSD 提取液。

2.2 QSD 基准煎液的制备

根据本课题组前期考证, 确定 QSD 基准煎液制备工艺为称取 1 倍量处方置于陶瓷锅中, 加入 600 mL 饮用水, 在电陶炉上武火煮沸后转至文火煎煮至 300 mL, 趁热滤过, 即得 QSD 基准煎液。将处方饮片按表 2 顺序组合, 制备 15 批 QSD 基准煎液(S1~S15)。

2.3 干膏率测定

精密移取 25 mL QSD 煎液/提取液于干燥至恒定质量的蒸发皿中, 水浴蒸干, 于 105 °C 烘箱干燥 3 h, 取出于干燥器中冷却 0.5 h, 称定质量, 计算干膏率。

干膏率 = $mV/25M$
 m 为 25 mL 煎液/提取液所得干膏质量, V 为煎液/提取液总体积, M 为投料饮片总质量

2.4 升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷含量测定

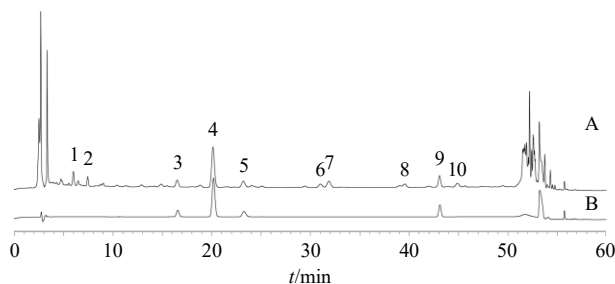
2.4.1 色谱条件 1 色谱柱为 Waters XBridge C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.2%甲

表 2 15 批饮片与 QSD 基准煎液和正交试验样品的对应关系

Table 2 Corresponding relationship between 15 batches of decoction pieces and QSD benchmark decoction and orthogonal experimental samples

样品编号	批号						
	羌活	独活	辽藁本	川芎	防风	炒甘草	蔓荆子
S1	Q2020042915	D2020043007	G2020042912	C2020043015	F2020042912	G2020052002	Z20040219
S2	Q2020042909	D2020043014	G2020042913	C2020043011	F2020042906	G2020052010	Z20040222
S3	Q2020042912	D2020043005	G2020042907	C2020043004	F2020042913	G2020052011	Z20040217
S4	Q2020042907	D2020043002	G2020042908	C2020043006	F2020042905	G2020052003	Z20040223
S5	Q2020042911	D2020043013	G2020042910	C2020043007	F2020042909	G2020052004	Z20040230
S6	Q2020042908	D2020043009	G2020042905	C2020043014	F2020042904	G2020052015	Z20040216
S7	Q2020042905	D2020043006	G2020042915	C2020043003	F2020042903	G2020052001	Z20040218
S8	Q2020042901	D2020043015	G2020042909	C2020043008	F2020042908	G2020052007	Z20040229
S9	Q2020042904	D2020043010	G2020042901	C2020043010	F2020042910	G2020052006	Z20040221
S10	Q2020042903	D2020043011	G2020042914	C2020043012	F2020042907	G2020052008	Z20040226
S11	Q2020042906	D2020043003	G2020042902	C2020043001	F2020042902	G2020052012	Z20040225
S12	Q2020042913	D2020043001	G2020042903	C2020043002	F2020042901	G2020052009	Z20040227
S13	Q2020042902	D2020043012	G2020042911	C2020043009	F2020042915	G2020052014	Z20040220
S14	Q2020042910	D2020043004	G2020042904	C2020043013	F2020042914	G2020052013	Z20040228
S15	Q2020042914	D2020043008	G2020042906	C2020043005	F2020042911	G2020052005	Z20040224
QSD1	Q2020042902	D2020043005	G2020042906	C2020043003	F2020042909	G2020052012	Z20040228
正交试验	Q2020042902	D2020043005	G2020042906	C2020043003	F2020042909	G2020052012	Z20040228

酸水溶液,梯度洗脱程序: 0~5 min, 12%乙腈; 5~30 min, 12%~14%乙腈; 30~45 min, 14%~20%乙腈; 45~47 min, 20%~85%乙腈; 47~54 min, 85%乙腈; 54~55 min, 85%~12%乙腈; 55~60 min, 12%乙腈; 柱温 35 ℃; 体积流量 1 mL/min; 检测波长: 0~18.5 min, 254 nm; 18.5~35.0 min, 320 nm; 35.0~60.0 min, 254 nm; 进样体积 20 μ L; 供试品溶液及混合对照品溶液的 HPLC 图见图 1。



3-升麻素苷; 4-阿魏酸; 5-甘草苷; 9-5-O-甲基维斯阿米醇苷。
3-prim-O-glucosylcimifugin; 4-ferulic acid; 5-liquiritin; 9-5-O-methylvisammioside.

图 1 QSD 样品 (A) 及混合对照品 (B) 在色谱条件 1 下的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of QSD test sample (A) and mixed reference substances (B) under chromatographic condition 1

2.4.2 对照品溶液的制备 取升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷对照品溶液适量,加甲醇-水制成质量浓度分别为 6.49、14.59、15.74、10.79 μ g/mL 的混合对照品溶液 A1 以及质量浓度分别为 6.31、18.64、16.21、10.53 μ g/mL 的混合对照品溶液 A2。混合对照品溶液 A1、A2 与供试品溶液于同一进样序列进样分析,用于含量测定。

2.4.3 供试品溶液的制备

(1) 正交试验考察项供试品溶液的制备: 精密移取各考察项下提取液 5 mL 至 10 mL 量瓶中,加纯水定容至刻度,再精密移取 5 mL 稀释液至 10 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,制成 50%甲醇溶液,摇匀,0.22 μ m 微孔滤膜滤过,即得。

(2) 基准煎液供试品溶液的制备: 精密移取基准煎液 5 mL 至 10 mL 量瓶中,加甲醇定容至刻度,制成 50%甲醇溶液,摇匀,0.22 μ m 微孔滤膜滤过,即得。

2.4.4 线性关系考察 精密称取升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷对照品适量,加甲醇分别制成质量浓度分别为 151.83、357.24、365.09、212.81 μ g/mL 的对照品母液。取 4 种对照品母液制

成不同质量浓度的混合对照品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件进样分析,以对照品质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,计算回归方程,结果分别为升麻素苷 $Y=37\,744.00 X-217.03$, $r=1.000$,线性范围 $0.95\sim 18.98\,\mu\text{g/mL}$;阿魏酸 $Y=107\,259.00 X+2\,866.20$, $r=1.000$,线性范围 $1.79\sim 35.72\,\mu\text{g/mL}$;5- O -甲基维斯阿米醇苷 $Y=37\,818.00 X-134.25$, $r=1.000$,线性范围 $1.06\sim 21.28\,\mu\text{g/mL}$;甘草苷 $Y=15\,945.00 X-1\,250.80$, $r=1.000$,线性范围 $1.83\sim 36.51\,\mu\text{g/mL}$ 。

2.4.5 精密度考察 按“2.2”项下方法制备 1 份基准煎液(QSD1),按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件连续进样 6 次,计算 4 个成分峰面积的 RSD 值,计算得升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5- O -甲基维斯阿米醇苷峰面积的 RSD 分别为 0.09%、0.25%、0.19%、0.12%,结果表明仪器精密度良好。

2.4.6 稳定性考察 取 QSD1 供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件于制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样分析,记录各成分峰面积,计算得升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5- O -甲基维斯阿米醇苷峰面积的 RSD 分别为 0.21%、0.40%、0.48%、0.22%,结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

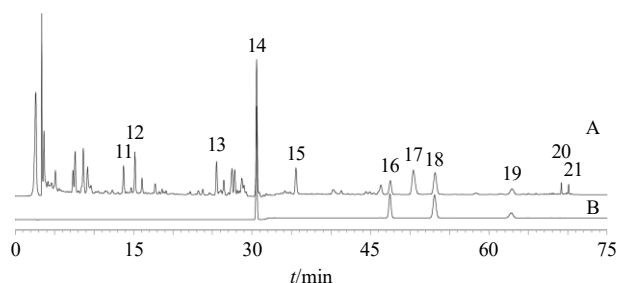
2.4.7 重复性试验 取 QSD1 基准煎液,按“2.4.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按“2.4.1”项下色谱条件分别进样分析,计算得升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5- O -甲基维斯阿米醇苷质量浓度的 RSD 分别为 0.20%、0.24%、0.39%、0.35%,表明方法重复性良好。

2.4.8 加样回收率试验 取已知各成分含量的 QSD1 基准煎液 5 mL,加入相当于煎液中所含成分含量 50%、100%、150%的各对照品溶液,按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液,每个加样量平行制备 3 份,按“2.4.1”项下色谱条件分别进样分析,记录 9 份供试品溶液中 4 个成分峰面积,计算加样回收率,结果升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5- O -甲基维斯阿米醇苷的平均加样回收率分别为 98.70%、99.78%、100.51%、99.94%,RSD 分别为 1.46%、1.77%、2.36%、1.98%。

2.5 甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯含量测定

2.5.1 色谱条件 2 色谱柱为 Waters XBridge C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.2%甲

酸水溶液,梯度洗脱程序:0~5 min, 20%~22%乙腈;5~18 min, 22%~34%乙腈;18~36 min, 34%~45%乙腈;36~57 min, 45%乙腈;57~62 min, 45%~70%乙腈;62~64 min, 70%~95%乙腈;64~68 min, 95%~20%乙腈;68~75 min, 20%乙腈;柱温 25 $^{\circ}\text{C}$;体积流量 1 mL/min;检测波长:0~27 min, 360 nm;27~33 min, 254 nm;33~75 min, 320 nm;进样体积 50 μL ;供试品溶液及混合对照品溶液的 HPLC 图见图 2。



14-甘草酸; 16-羌活醇; 18-蛇床子素; 19-二氢欧山芹醇当归酸酯。
14-glycyrrhizic acid; 16-notopterol; 18-osthole; 19-columbianadin.

图 2 QSD 样品 (A) 及混合对照品 (B) 在色谱条件 2 下的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC of QSD test sample (A) and mixed reference substances (B) under chromatographic condition 2

2.5.2 对照品溶液的制备 取甘草酸铵、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯对照品溶液适量,加甲醇-水配制成质量浓度分别为 35.63、5.57、5.11、1.61 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液 B1 以及质量浓度分别为 34.65、5.73、5.09、1.68 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液 B2 (甘草酸质量=甘草酸铵质量/1.0207)。混合对照品溶液 B1、B2 与供试品溶液于同一进样序列进样,用于含量测定。

2.5.3 供试品溶液的制备 同“2.4.3”项下供试品溶液的制备方法。

2.5.4 线性关系考察 精密称取甘草酸铵、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯对照品适量,加甲醇分别制成质量浓度为 2 260.35、110.60、107.48、33.90 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品母液。取 4 种对照品母液制成不同质量浓度的混合对照品溶液,按“2.5.1”项下色谱条件进样,以对照品质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,计算回归方程,结果分别为甘草酸 $Y=43\,576.00 X+1\,284.30$, $r=1.000$,线性范围 $4.87\sim 97.45\,\mu\text{g/mL}$;羌活醇 $Y=101\,680.00 X-400.38$, $r=1.000$,线性范围 $0.41\sim 8.30\,\mu\text{g/mL}$;蛇床子素 $Y=180\,434.00 X-391.38$, $r=$

1.000, 线性范围 0.59~11.82 $\mu\text{g/mL}$; 二氢欧山芹醇当归酸酯 $Y=134\,480.00X-2\,632.20$, $r=1.000$, 线性范围 0.25~5.09 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.5.5 精密度考察 取同 1 份供试品溶液(QSD1), 按“2.5.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 计算 4 个成分峰面积的 RSD 值, 计算得甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯峰面积的 RSD 分别为 0.04%、0.09%、0.09%、0.10%, 表明仪器精密度良好。

2.5.6 稳定性考察 取同 1 份供试品溶液(QSD1), 按“2.5.1”项下色谱条件于制备后 0、2.5、5.0、7.5、10.0、15.0、25.0 h 进样分析, 记录各成分峰面积, 计算得甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯峰面积的 RSD 分别为 0.21%、0.21%、0.19%、0.19%, 结果表明供试品溶液在 25 h 内稳定性良好。

2.5.7 重复性考察 取同 1 份基准煎液(QSD1), 按“2.4.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件分别进样分析, 计算得甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯质量浓度的 RSD 分别为 0.65%、2.01%、1.93%、1.97%, 表明方法重复性良好。

2.5.8 加样回收率考察 取已测定各指标成分含量的基准煎液(QSD1) 5 mL, 加入相当于煎液中所含成分含量 50%、100%、150%的各对照品溶液, 按“2.4.3”项方法制备供试品溶液, 每个加样量平行制备 3 份, 按“2.5.1”项下色谱条件分别进样分析, 记录 9 份供试品溶液中 4 个指标成分峰面积, 计算其加样回收率, 结果甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯的平均加样回收率分别为 100.64%、98.71%、100.17%、99.53%, RSD 分别为 1.75%、2.48%、2.63%、2.26%。

2.6 指纹图谱测定

2.6.1 供试品溶液的制备 同“2.4.3”项下供试品溶液的制备方法。

2.6.2 色谱条件 同“2.4.1”和“2.5.1”项下色谱条件, 供试品溶液及混合对照品溶液的 HPLC 图见图 1、2。

2.6.3 精密度考察 取同 1 份供试品溶液(QSD1), 分别按“2.4.1”和“2.5.1”项下条件连续进样 6 次, 记录色谱图。色谱条件 1 以阿魏酸为参照峰, 色谱条件 2 以甘草酸为参照峰, 计算各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.03%~0.10%, 相对峰面积的 RSD

为 0.02%~1.12%, 表明仪器精密度良好。

2.6.4 稳定性考察 取同 1 份供试品溶液(QSD1), 按“2.4.1”项下色谱条件于制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样分析, 按“2.5.1”项下色谱条件于 0、2.5、5.0、7.5、10.0、15.0、25.0 h 进样分析, 记录色谱图。色谱条件 1 以阿魏酸为参照峰, 色谱条件 2 以甘草酸为参照峰, 计算各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.01%~0.09%, 相对峰面积的 RSD 为 0.04%~2.15%, 表明供试品溶液稳定性良好。

2.6.5 重复性试验 取同 1 份基准煎液(QSD1), 按“2.4.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.4.1”和“2.5.1”项下色谱条件分别进样分析, 记录色谱图。色谱条件 1 以阿魏酸为参照峰, 色谱条件 2 以甘草酸为参照峰, 计算各共有峰相对保留时间的 RSD 为 0.02%~0.13%, 相对峰面积的 RSD 为 0.21%~3.09%, 表明方法重复性良好。

2.6.6 指纹图谱的建立及相似度评价 将 QSD 基准煎液(S1~S15)按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.4.1”和“2.5.1”项下色谱条件分别进样分析, 记录色谱图, 15 批 QSD 基准煎液(S1~S15)共标定了 21 个共有峰。采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 版)”软件, 以 S1 的色谱图为参照图谱, 采用中位数法, 设置时间窗宽度为 0.1 s, 进行 Mark 峰匹配, 生成 15 批 QSD 基准煎液叠加指纹图谱及其对照指纹图谱(R1、R2, 图 3、4)。并分别进行相似度评价, 指纹图谱 1 中 S1~S15 相似度分别为 0.998、1.000、0.997、1.000、1.000、0.998、1.000、1.000、0.999、0.999、0.999、1.000、0.998、0.999、0.999; 指纹图谱 2 中 S1~S15 相似度分别为 0.999、1.000、0.999、1.000、0.997、0.999、0.999、0.999、1.000、0.999、0.999、0.999、0.999、0.999、0.998。

2.7 提取工艺研究

称取 9 份 5 倍处方量的同批饮片, 以加水倍数(A)、提取时间(B)、提取次数(C)3 个因素为考察对象, 以提取液中升麻素苷(Y_1)、阿魏酸(Y_2)、甘草苷(Y_3)、5-O-甲基维斯阿米醇苷(Y_4)、甘草酸(Y_5)、羌活醇(Y_6)、蛇床子素(Y_7)、二氢欧山芹醇当归酸酯(Y_8)质量分数、干膏率(Y_9)以及分别以 R1、R2 为对照图谱计算得到的色谱条件 1 指纹图谱相似度(Y_{10})和色谱条件 2 指纹图谱相似度(Y_{11})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 3。

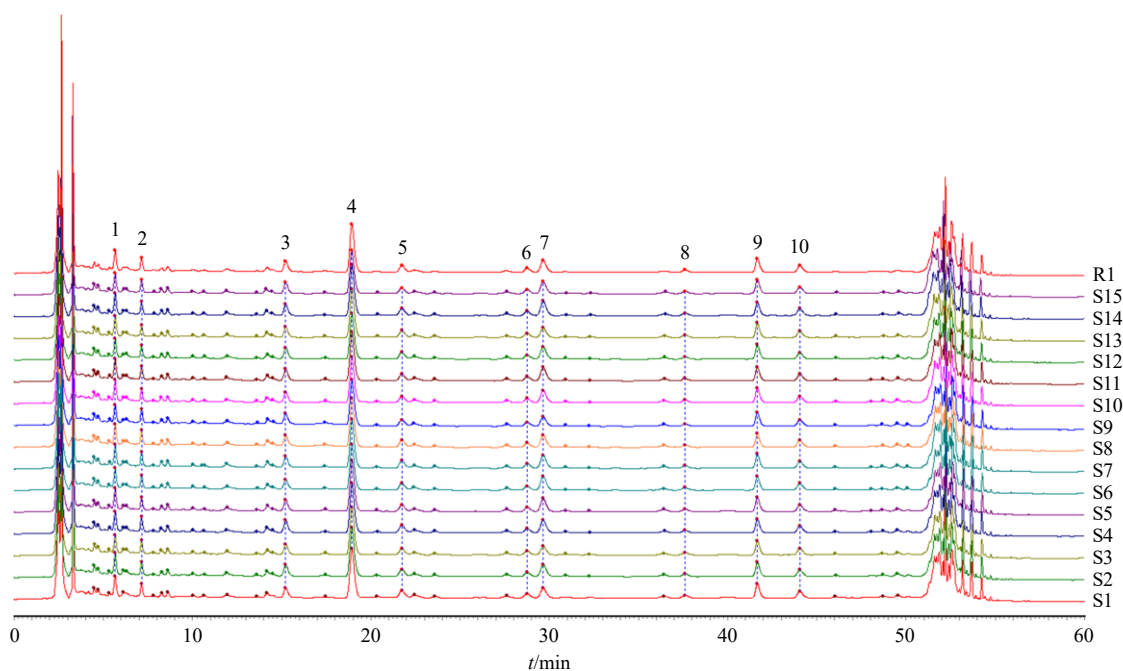


图 3 15 批 QSD 基准煎液的指纹图谱 1 (S1~S15) 及其对照指纹图谱 (R1)

Fig. 3 Fingerprints 1 (S1—S15) of 15 batches of QSD benchmark decoction and their control fingerprints (R1)

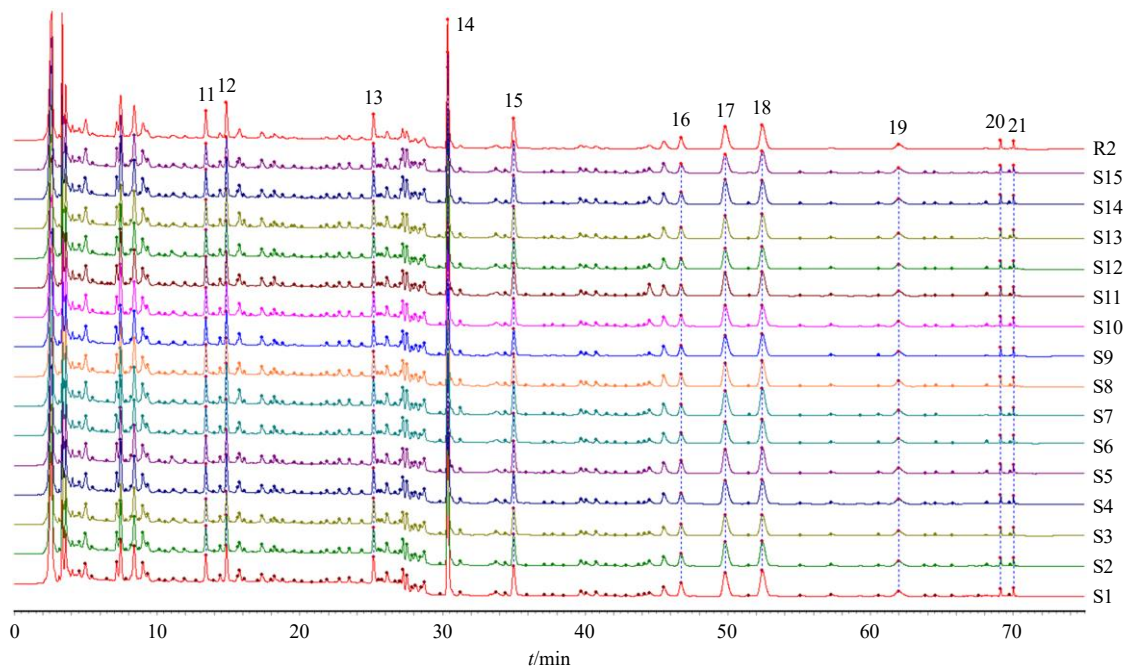


图 4 15 批 QSD 基准煎液的指纹图谱 2 (S1~S15) 及其对照指纹图谱 (R2)

Fig. 4 Fingerprints 2 (S1—S15) of 15 batches of QSD benchmark decoction and their control fingerprints (R2)

2.8 基准关联度的原理方法^[11]

2.8.1 确定评价对象 基准关联度为评价样品与基准样品一致性程度的参数, 首先确定样品数目 (m) 和样品评价的指标数目 (n), 本研究将正交试验 9 个样品和基准样品进行比较。以升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯质量分数, 2 个

色谱条件的指纹图谱相似度以及干膏率共 11 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。

2.8.2 计算相对偏差 (relative deviation, RD_{ij}) 值 本研究通过公式 (1) 计算 x_{ij} 相对于 S_j 的 RD_{ij} 值,

表 3 正交试验设计及结果

Table 3 Orthogonal experimental design and results

试验号	A/h	B/倍	C/次	D(空白)	质量分数/(mg·g ⁻¹)								Y ₉ /%	Y ₁₀	Y ₁₁	综合 评分
					Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈				
1	0.5 (1)	8 (1)	1 (1)	(1)	17.05	31.53	24.30	21.36	52.56	5.73	5.97	2.51	19.88	0.996	0.987	62.68
2	0.5 (1)	10 (2)	2 (2)	(2)	27.65	54.91	50.16	36.12	126.32	11.08	12.15	6.29	30.51	0.999	0.987	91.62
3	0.5 (1)	12 (3)	3 (3)	(3)	34.35	67.98	63.99	48.28	169.76	17.43	21.28	7.18	36.83	0.996	0.962	70.23
4	1.0 (2)	8 (1)	2 (2)	(3)	29.23	58.25	59.31	39.81	133.69	7.68	11.08	4.33	31.27	0.998	0.996	83.48
5	1.0 (2)	10 (2)	3 (3)	(1)	36.19	73.64	69.97	49.37	170.06	8.36	17.60	5.24	36.25	0.996	0.989	71.51
6	1.0 (2)	12 (3)	1 (1)	(2)	23.92	44.88	38.36	33.56	86.67	5.65	9.04	3.06	25.02	0.996	0.993	79.56
7	1.5 (3)	8 (1)	3 (3)	(2)	35.13	65.47	65.86	45.29	183.31	7.63	18.94	5.80	36.35	0.996	0.985	74.13
8	1.5 (3)	10 (2)	1 (1)	(3)	22.20	39.51	38.21	31.04	81.42	4.55	7.55	3.54	24.29	0.995	0.992	76.14
9	1.5 (3)	12 (3)	2 (2)	(1)	32.20	61.85	64.66	46.38	163.80	7.13	13.68	6.63	34.68	0.996	0.986	80.41
基准煎液					23.92	52.59	57.64	31.94	151.09	11.68	14.11	6.41	28.28	1.000	1.000	

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, ..., *m*)个样本的第*j* (*j*=1, 2, ..., *n*)个指标下的相对偏差。计算结果见表 4, 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。

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

2.8.3 计算基准关联度(standard relation, SR_{ij}) 在计算得到 RD_{ij}后, 根据公式(2)计算 SR_{ij}即可。SR_{ij}表示第*i* (*i*=1, 2, ..., *m*)个样品的第*j* (*j*=1, 2, ..., *n*)个指标下的基准关联度。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 4。

表 4 正交试验样品各指标的 RD_{ij}值和 SR_{ij}值

Table 4 RD_{ij} values and SR_{ij} values of each index of orthogonal experimental samples

试验号	RD _{ij} 值											SR _{ij} 值										
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	Y ₁₁	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀	Y ₁₁
1	28.72	40.05	57.84	33.14	65.21	50.94	57.66	60.82	29.70	0.40	1.30	71.28	59.95	42.16	66.86	34.79	49.06	42.34	39.18	70.30	99.60	98.70
2	15.63	4.42	12.97	13.07	16.40	5.15	13.89	1.94	7.88	0.10	1.30	84.37	95.58	87.03	86.93	83.60	94.85	86.11	98.06	92.12	99.90	98.70
3	43.61	29.26	11.02	51.13	12.36	49.16	50.75	11.87	30.21	0.40	3.80	56.39	70.74	88.98	48.87	87.64	50.84	49.25	88.13	69.79	99.60	96.20
4	22.23	10.76	2.89	24.63	11.51	34.30	21.51	32.51	10.57	0.20	0.40	77.77	89.24	97.11	75.37	88.49	65.70	78.49	67.49	89.43	99.80	99.60
5	51.33	40.03	21.40	54.55	12.56	28.42	24.70	18.31	28.17	0.40	1.10	48.67	59.97	78.60	45.45	87.44	71.58	75.30	81.69	71.83	99.60	98.90
6	0.01	14.67	33.45	5.06	42.64	51.68	35.98	52.25	11.55	0.40	0.70	99.99	85.33	66.55	94.94	57.36	48.32	64.02	47.75	88.45	99.60	99.30
7	46.90	24.48	14.26	41.77	21.32	34.73	34.18	9.62	28.52	0.40	1.50	53.10	75.52	85.74	58.23	78.68	65.27	65.82	90.38	71.48	99.60	98.50
8	7.19	24.87	33.70	2.82	46.11	61.05	46.48	44.85	14.11	0.50	0.80	92.81	75.13	66.30	97.18	53.89	38.95	53.52	55.15	85.89	99.50	99.20
9	34.64	17.60	12.18	45.20	8.42	38.94	3.04	3.35	22.61	0.40	1.40	65.36	82.40	87.82	54.80	91.58	61.06	96.96	96.65	77.39	99.60	98.60

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

基准关联度最大值和最小值。

$$y_{ij} = [SR_{ij} - \min(SR_j)] / [\max(SR_j) - \min(SR_j)] + 0.000 \quad (3)$$

2.9 熵权-TOPSIS 法分析

2.9.1 数据归一化处理 根据公式(2)计算得到 SR_{ij}值后, 首先对其进行归一化处理, 由于 SR_{ij}值越大, 样品与基准样品相似度越高, 为正向指标, 故采用公式(3)对 SR_{ij}值进行数据归一化处理^[15], y_{ij}表示归一化后第*i* (*i*=1, 2, ..., *m*)个样品的第*j* (*j*=1, 2, ..., *n*)个指标下的 SR_{ij}值, max(SR_j)、min(SR_j) 分别为第*j* (*j*=1, 2, ..., *n*)个指标下的

2.9.2 熵权法计算评估指标权重 度量提取工艺时会用到多个指标, 一个指标的信息熵越小, 则意味着能够提供更多的信息, 其在进行提取工艺评估时能发挥的作用也越大, 因此就要赋予该指标更大的权重^[16-18]。熵权法利用这样的思路来进行计算。

将各指标数据归一化后, 根据公式(4)计算第

j ($i=1, 2, \dots, n$) 项指标下第 i ($i=1, 2, \dots, m$) 个样本值占该指标的比重 (P_{ij})。

$$P_{ij}=y_{ij}/\sum_{i=1}^m y_{ij} \quad (4)$$

根据公式 (5) 计算各指标 SR_{ij} 信息熵 (E_j), $Y_1 \sim Y_{11}$ 依次为 0.858、0.855、0.931、0.844、0.921、0.872、0.879、0.889、0.784、0.858、0.943。

$$E_j=-\sum_{i=1}^m P_{ij} \ln P_{ij} / \ln m \quad (5)$$

根据公式 (6) 计算各考察指标 SR_{ij} 权重 (w_j), $Y_1 \sim Y_{11}$ 依次为 10.42%、10.62%、5.08%、11.40%、5.81%、9.34%、8.85%、8.09%、15.81%、10.39%、4.21%。

$$w_j=(1-E_j)/\sum_{j=1}^n (1-E_j) \quad (6)$$

2.9.3 综合评分 根据公式 (6) 所得各指标 SR_{ij} 权重结果可得综合评分计算公式, 见式 (7), 根据此公式计算得正交试验各组综合评分, 结果见表 3。根据结果可知, 试验 2 获得最高综合评分, 表明通过综合评分判断, 最佳工艺参数为 $A_1B_2C_2$, 即提取 0.5 h, 加 10 倍水, 提取 2 次。

$$\begin{aligned} \text{综合评分} = & SR_{i, \text{升麻素昔}} \times 10.42\% + SR_{i, \text{阿魏酸}} \times 10.62\% + SR_{i, \text{甘草昔}} \times 5.08\% + \\ & SR_{i, 5-O\text{-甲基维斯阿米醇昔}} \times 11.40\% + SR_{i, \text{甘草酸}} \times 5.81\% + \\ & SR_{i, \text{羌活醇}} \times 9.34\% + SR_{i, \text{蛇床子素}} \times 8.85\% + SR_{i, \text{二氢欧山芹醇当归酸酯}} \times \\ & 8.09\% + SR_{i, \text{干膏率}} \times 15.81\% + SR_{i, \text{相似度 1}} \times 10.39\% + SR_{i, \text{相似度 2}} \times \\ & 4.21\% \end{aligned} \quad (7)$$

2.9.4 构建 TOPSIS 模型^[19-21] 根据式 (6) 中所得权重, 对经过式 (3) 规范化后的数据赋予权重, 从而得到决策矩阵 (V)。

$$V=(v_{ij})_{m \times n} = \begin{vmatrix} w_1 y_{11} & w_2 y_{12} & \cdots & w_n y_{1n} \\ w_1 y_{21} & w_2 y_{22} & \cdots & w_n y_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ w_1 y_{m1} & w_2 y_{m2} & \cdots & w_n y_{mn} \end{vmatrix} \quad (8)$$

2.9.5 确定正负理想解 根据公式 (9)、(10) 计算各评价指标 SR_{ij} 正负理想解, V^+ 表示正理想解, V^- 表示负理想解。

$$V^+=(v_1^+, v_2^+, \dots, v_n^+)=\{\max v_{ij} | j=1, 2, 3, \dots, n\} \quad (9)$$

$$V^-=(v_1^-, v_2^-, \dots, v_n^-)=\{\min v_{ij} | j=1, 2, 3, \dots, n\} \quad (10)$$

2.9.6 欧氏贴近度计算 运用式 (11) (12) 计算评价指标 SR_{ij} 到正理想解的欧氏贴近度 (D_i^+) 和到负理想解的欧氏贴近度 (D_i^-), 结果见表 5。

表 5 欧氏贴近度和相对接近度评价结果

Table 5 Results of euclidean nearness degree and relative proximity evaluation

试验号	D_i^+	D_i^-	S_i	排序
1	0.274 5	0.079 1	0.223 7	9
2	0.045 8	0.293 5	0.864 9	1
3	0.262 9	0.108 8	0.292 8	8
4	0.103 8	0.234 9	0.693 5	2
5	0.255 8	0.123 5	0.325 6	7
6	0.153 0	0.225 2	0.595 5	3
7	0.230 2	0.128 9	0.359 0	6
8	0.190 1	0.197 8	0.510 0	4
9	0.188 6	0.176 3	0.483 1	5

$$D_i^+=[\sum_{j=1}^n (v_{ij}-v_j^+)^2]^{1/2} (i=1, 2, \dots, m) \quad (11)$$

$$D_i^-=[\sum_{j=1}^n (v_{ij}-v_j^-)^2]^{1/2} (i=1, 2, \dots, m) \quad (12)$$

2.9.7 计算相对接近度 (S_i) 根据公式 (13) 计算评价指标 SR_{ij} 与最优解与最劣解的相对接近度 S_i , $0 \leq S_i \leq 1$ ($i=1, 2, \dots, m$), 结果见表 5。 S_i 越大, 表明评价指标越接近最优理想解, 工艺越佳^[22]。结果显示试验 2 的 S_i 值最大, 表明该样品对应的工艺: 提取 0.5 h, 加 10 倍水, 提取 2 次为最佳工艺, 所获得样品质量与基准样品质量最接近, 此结果与通过综合评分判断得到的工艺相同, 进一步证明方法可行性。

$$S_i=D_i^-/(D_i^++D_i^-) \quad (13)$$

2.10 工艺验证

按优选出的最佳提取工艺进行验证, 制备 3 份样品, 测定各指标成分含量、干膏率、色谱条件 1, 2 相似度, 结果见表 6。3 批验证样品综合评分均值为 85.53%, RSD 值为 1.74%, 表明工艺稳定可行。

3 讨论

经典名方复方制剂研究中, 要求按现代工艺制得的制剂质量属性符合基准样品标准, 但传统工艺与现代工艺在设备、提取方式和加热方式等方面都相差甚大, 且经典名方研发需测定的指标众多, 如多成分含量、干膏率、指纹图谱或特征图谱等, 如何汇总多方面因素评价制剂与基准样品之间质量一致性是其中的难点。“基准关联度”概念的提出为这个问题提供了一种可行的解决方案: 将按照现代工艺制得样品的各质量属性数据转化为描述与基准样品关联程度的数据, 使两者质量一致性程度数据化,

表 6 验证结果
Table 6 Verification results

试验号	指标成分质量分数/(mg·g ⁻¹)								Y ₉ /%	Y ₁₀	Y ₁₁	综合 评分	RSD/ %
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈					
1	29.50	58.86	53.85	39.15	143.02	13.96	17.69	6.60	32.89	0.998	0.975	86.09	1.74
2	30.61	62.95	53.74	40.39	143.20	14.75	16.95	6.64	33.35	0.996	0.978	83.85	
3	30.90	59.70	54.81	38.47	131.22	14.72	15.94	6.52	31.30	0.999	0.974	86.66	
基准样品	23.92	52.59	57.64	31.94	151.09	11.68	14.11	6.41	28.28	1.000	1.000		

即基准关联度这一直观数据,通过数据高低便可比较一致性程度。在此基础上,结合正交试验设计、Box-Behnken 设计-响应面法等工艺研究方法和各类综合评价方法便可优选出与传统工艺最为接近的工艺。如赵玥瑛等^[10]、代珊等^[11]和季文莹等^[23]将 Box-Behnken 设计-响应面法、正交试验设计与基准关联度及层次分析法(AHP)-熵权法、熵权-TOPSIS 法等综合评价方法结合以优化中药处方提取工艺,可获得稳定可靠的提取工艺参数,为工业生产提供数据支撑。

QSD 在治疗类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等方面疗效良好,因此亟待对其进行制剂开发,以方便临床使用,但目前尚未见 QSD 制剂相关研究,本文结合基准关联度和熵权-TOPSIS 模型优选 QSD 提取工艺,确定了可制得最接近基准样品的提取工艺,为后续制剂研究提供科学依据。本研究选用正交试验设计进行工艺筛选,此方法简单易行,不需要复杂的数学模型,通过较少的试验即可获得较全面的信息,相比其他工艺研究方法,如需要较多试验的响应面法,正交试验设计可以有效节约资源和实验成本,提高效率。研究中选择升麻素苷、阿魏酸、甘草苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、甘草酸、羌活醇、蛇床子素、二氢欧山芹醇当归酸酯含量、指纹图谱相似度及干膏率作为质量属性指标,建立质量控制体系,以提取时间、加水量、提取次数作为关键工艺参数,通过正交试验设计考察 QSD 的提取工艺。

不同于单纯选择指标成分含量等最高的工艺,本研究计算了各工艺下质量属性指标的基准关联度,采用熵权-TOPSIS 模型对工艺进行综合评价。熵权法可进行客观赋权,获得各质量属性指标权重,确定各指标在总体中的重要性程度。而后结合 TOPSIS 法优选出 S_i 最高的工艺,即与基准样品质量最接近的工艺,最终确定 QSD 现代提取工艺参

数为加 10 倍水,提取 2 次,每次 30 min,提取液浓缩至相对密度为 1.15 左右。该工艺稳定可行,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,使传统工艺得以向工业化生产转化,为经典名方复方制剂后续开发打下基础。

基于本研究可优选出实验室小试阶段的最佳提取工艺,为大生产提供决策。研究中使用圆底烧瓶进行回流提取,圆底烧瓶提取和大生产的提取罐提取在提取原理、方式上具有相似性,可为大生产提供一定参考,但因两者提取效率存在较大差异,因此后续需采用生产设备对该工艺进行放大,以实际生产条件制备提取液与基准样品比对,判断两者质量一致性程度,并根据放大结果对工艺进行调整优化,获得最适合大生产的工艺条件,适应生产需求,从而通过生产设备生产出与基准样品质量一致性高的产品。

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]. (2018-04-13) [2023-11-25]. <http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [2] 谭志强,熊和平,易腾达,等. 羌活胜湿汤功能主治衍变与剂量变化关联考证 [J]. 中医学报, 2021, 36(6): 1350-1356.
- [3] 董燕,侯西娟,李莎莎,等. 经典名方羌活胜湿汤的古代文献分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 1-5.
- [4] 陈明玉,黎勇,李琼. 浮针联合羌活胜湿汤加葛根汤加减治疗颈肩腰腿痛的效果研究 [J]. 中国医学创新, 2023, 20(21): 88-92.
- [5] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局办公室 国家药品监督管理局综合和规划财务司关于发布《古代经典名方关键信息表(25 首方剂)》的通知 [EB/OL]. (2022-09-16) [2023-11-25]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2022-09-27/27803.html>.
- [6] 赵佳琛,王艺涵,翁倩倩,等. 经典名方中甘草的本草

- 考证[J]. 中国现代中药, 2020, 22(8): 1162-1174.
- [7] 张卫, 王嘉伦, 唐力英, 等. 经典名方中蔓荆子本草考证[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5503-5507.
- [8] 王亚鹏, 王艺涵, 詹志来, 等. 经典名方中藁本的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10): 68-81.
- [9] 宋奇, 梁勇满, 许亮, 等. 藁本的本草考证及资源研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(19): 147-149.
- [10] 赵玥瑛, 王昌海, 张泽康, 等. Box-Behnken 设计-响应面法结合基准关联度和 AHP-熵权法优化经典名方小承气汤的提取工艺 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6472-6480.
- [11] 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.
- [12] 杨青松, 王继森, 高天慧, 等. 基于熵权-TOPSIS 模型优选三棱醋制方法 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7414-7420.
- [13] 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.
- [14] 黄连琴, 刘明玥, 梁晨. 基于熵权 TOPSIS 法的公司绿色治理观测指标与评价研究 [J]. 电子科技大学学报: 社科版, 2023, 25(2): 95-106.
- [15] 卢建秋, 曹越. 基于熵权 TOPSIS 模型的自贡市水资源承载力评价 [J]. 吉林水利, 2022(8): 15-19.
- [16] 吴斯宇, 胡立志, 唐聘, 等. 清利咽喉方水提工艺的 AHP-熵权法-独立性权法结合正交试验优化 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(10): 2400-2403.
- [17] 牛江进, 熊丹, 袁淼, 等. 基于熵权法结合重复正交试验优选祛疤止痒洗剂提取工艺研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(20): 147-150.
- [18] 王继龙, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 基于 G1-熵权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 596-603.
- [19] 石依姗, 万青, 汪秋兰, 等. 基于熵权 TOPSIS 法和灰色关联度分析的藤茶药材等级研究 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5504-5512.
- [20] 何宝峰, 马新换, 徐志伟, 等. 基于改进熵权法联合 TOPSIS 模型和 BPNN 建模优化甘草糖类成分提取工艺 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(8): 675-682.
- [21] 史丛晶, 白浩东, 李雨昕, 等. 基于熵权法结合灰色关联法和 TOPSIS 法不同产地知母及盐知母质量评价研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(7): 873-880.
- [22] 李雨昕, 邢娜, 白浩东, 等. 基于熵权法的灰色关联法-TOPSIS 法对不同产地三七及其炮制品质量的评价研究 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1252-1259.
- [23] 季文莹, 王睿, 李季文, 等. 熵权 TOPSIS 法结合正交试验优选双活风湿凝胶贴膏提取工艺[J]. 中兽医医药杂志, 2023, 42(1): 18-25.

[责任编辑 郑礼胜]