

基于 AHP-熵权法及化学计量学的虎力散提取工艺研究

梅佳华^{1,2}, 查学志¹, 柯瑾^{1,3}, 杨蕊萍¹, 杨丽娟¹, 程炳铎¹, 李姓喜¹, 马云淑^{1,3,4,5*}

1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500

2. 云南省南药可持续利用研究重点实验室, 云南 昆明 650500

3. 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南 昆明 650500

4. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南 昆明 650500

5. 云南省药食同源饮片工程中心, 云南 昆明 650500

摘要: 目的 优选虎力散最佳提取工艺, 为其制剂二次开发提供依据。方法 建立指标成分 8-去乙酰滇乌碱 (8-deacetyl yunaconitine, 8DY)、滇乌碱、三七皂苷 R₁ (notoginsenoside R₁, R₁)、人参皂苷 Rg₁ (ginsenoside Rg₁, Rg₁)、人参皂苷 Rb₁ (ginsenoside Rb₁, Rb₁)、告达亭和党参炔苷的 UPLC 测定方法, 以指标成分含量、出膏率为关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs), 采用 AHP-熵权法结合化学计量学确定各指标的综合权重系数, 在单因素实验的基础上, 采用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 优化虎力散提取工艺。结果 BBD-RSM 建立的模型显著, 虎力散最佳提取工艺为加 10 倍量 60%乙醇溶液, 提取时间 2.0 h, 提取 2 次, 此条件下预测综合评分为 0.659 2, 3 批工艺验证结果 (平均综合评分 0.659 5, RSD 为 0.45%) 与模型预测结果相近, 且各指标 RSD 均 < 3%, 表明建立的模型可用于虎力散提取工艺的分析 and 预测。结论 采用 AHP-熵权法结合化学计量学优选虎力散提取工艺, 所建立的模型可靠, 提取工艺稳定可行, 为虎力散制剂二次开发提供依据。

关键词: 虎力散; 提取工艺; AHP; 熵权法; Box-Behnken 设计-响应面法; 化学计量学; 二次开发; UPLC; 8-去乙酰滇乌碱; 滇乌碱; 三七皂苷 R₁; 人参皂苷 Rg₁; 人参皂苷 Rb₁; 告达亭; 党参炔苷; 关键质量属性

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)13-4643-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.009

Research on extraction process of Hulisan based on AHP-entropy weight method and chemometrics

MEI Jiahua^{1,2}, ZHA Xuezhil¹, KE Jin^{1,3}, YANG Ruiping¹, YANG Lijuan¹, CHENG Bingduo¹, LI Xingxi¹, MA Yunshu^{1,3,4,5}

1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. Yunnan Key Laboratory of Southern Medicinal Utilization, Kunming 650500, China

3. Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi medicines, Kunming 650500, China

4. The Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology in University of Yunnan Province, Kunming 650500, China

5. Engineering Research Center for Medicine and Food Homologous Beverage of Yunnan Province, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To optimize extraction process of Hulisan (虎力散) and to provide a basis for the secondary development of its preparation. **Methods** A UPLC method was established for the determination of 8-deacetyl yunaconitine, yunaconitine, notoginsenoside R₁, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Rb₁, caudatin and lobetyolin, with the content of the index components and the rate of paste as the key quality attributes, and the combined weighting coefficients of the indexes were determined by AHP-entropy weight method combined with chemometrics, and the extraction process for Hulisan was optimized by the Box-Behnken response surface

收稿日期: 2025-01-16

基金项目: 云南省科技厅社会发展专项-重点研发计划项目 (202303AC100025); 国家自然科学基金资助项目 (82174065); 云南省科技厅重点研发计划 (202103AC100005); 云南省科技厅重大科技专项 (202102AA310027); 云南省教育厅科学研究基金项目 (2024Y379); 云南省中西医结合慢病防治重点实验室开放基金资助项目 (YPKLG2024-016); 云南省傣医药与彝医药重点实验室资助项目 (2024SS24074)

作者简介: 梅佳华, 博士生, 研究方向为中药新剂型与新制剂。E-mail: Highwaydo@163.com

***通信作者:** 马云淑, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新制剂。E-mail: yunshuma2@126.com

method based on the one-way test. **Results** The model established by Box-Behnken design was significant, and the optimal extraction process of Hulisan was ten-fold volume 60% ethanol solution, extraction time of 2.0 h, and two times of extraction, and the comprehensive score was 0.659 2 under this condition, and the results of three batches process validation (the average comprehensive score is 0.659 5, with an RSD of 0.45%.) were similar to those predicted by the model with an RSD < 3%, indicating that the established model can be used for the analysis and prediction of Hulisan extraction process. **Conclusion** The AHP-entropy weight method combined with chemometrics was used to preferentially select the Hulisan extraction process, and the established model was reliable and the extraction process was stable and feasible, which provides a basis for the secondary development of Hulisan preparations of ethnomedicines.

Key words: Hulisan; extraction process; analytic hierarchy process; entropy weight method; Box-Behnken response surface methodology; chemometrics; secondary development; UPLC; 8-deacetyl yunaconitine; yunaconitine; notoginsenoside R₁; ginsenoside R_{g1}; ginsenoside R_{b1}; caudatin; lobetyolin; critical quality attributes

虎力散^[1] (Hulisan) 是彝族名医曲焕章先生创制的秘方, 收载于《卫生部药品标准中药成方制剂》(第十册), 由制草乌、三七、白云参和断节参 4 味中药组成, 具有驱风除湿、舒筋活络和消肿定痛的功效, 临床用于风湿麻木、筋骨疼痛、跌打损伤和创伤流血, 疗效显著^[2]。现代药理研究表明, 虎力散中 4 味中药在抗炎镇痛方面具有疗效^[3-4], 且制草乌和三七通过抑制破骨细胞和软骨细胞降解、促进成骨细胞增殖等方面发挥抗关节炎作用^[5-6], 可见虎力散具有良好的开发前景。2023 年《膝骨关节炎中西医结合诊疗专家共识》中把虎力散作为推荐中成药, 且临床报道显示, 虎力散内服、外用或内外联合用于膝骨关节炎等疾病, 疗效显著^[7-8]。目前相关剂型仅有虎力散、虎力散片和虎力散胶囊 3 种口服制剂, 临床外用多临时调敷, 缺乏质量稳定可靠的外用制剂, 因此开展虎力散外用制剂研发具有重要意义。本课题组欲将其制成改良型外用新药, 以满足临床用药需求, 同时克服肝脏首关效应、不能随时停止给药等缺点。虎力散以饮片直接打粉入药, 而生药粉不利于经皮吸收, 故本研究拟将虎力散通过乙醇提取以便更大程度地提取药效成分。

根据质量源于设计理念, 中药制剂的开发应该严格选择关键质量属性 (critical quality attributes, CQAs), 以更好地对关键工艺参数 (critical process parameters, CPPs) 进行优化^[9]。根据虎力散化学成分及《中国药典》2020 年版规定, 选择制草乌中 8-去乙酰滇乌碱 (8-deacetyl yunaconitine, 8DY) 和滇乌碱, 三七中三七皂苷 R₁ (notoginsenoside R₁, R₁)、人参皂苷 R_{g1} (ginsenoside R_{g1}, R_{g1}) 和人参皂苷 R_{b1} (ginsenoside R_{b1}, R_{b1}), 白云参中党参炔苷和断节参中告达亭为指标成分。以指标成分提取率和虎力散出膏率为 CQAs, 以乙醇用量、乙醇体积分

数、提取时间和提取次数为 CPPs, 采用主观评价层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP) 和熵权法^[10-11], 结合层次聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和偏最小二乘-判别分析 (partial least-squares discrimination analysis, PLS-DA) 等化学计量学方法^[12], 从主观和客观 2 个维度确定各指标的综合权重, 利用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 进行模型预测, 以期得到合理、稳定、可靠的提取工艺, 为虎力散外用制剂的开发和质量控制研究提供实验依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1290 Series 型超高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; R2000-30 型万分之一电子天平, 奥豪斯仪器有限公司; MH-2000 型电热套, 北京中兴伟业仪器有限公司; 1000 型克摇摆式高速多功能粉碎机, 温岭市林大机械有限公司; UPR-II-10TNZP 型超纯水机, 四川优普超纯科技有限公司; GL16M 型高速冷冻离心机, 湖南迈达仪器有限公司; 101-2AB 型电热鼓风干燥箱, 天津市泰斯特仪器股份有限公司。

1.2 药材

饮片制草乌 (批号 202311)、三七 (批号 202312)、白云参 (批号 202311)、断节参 (批号 202311) 由云南云河药业股份有限公司提供, 经云南中医药大学张洁教授鉴定, 制草乌为毛茛科乌头属植物黄草乌 *Aconitum vilomriniannum* Kom. 的干燥块根的炮制加工品, 白云参为桔梗科金钱豹属植物大花金钱豹 *Campanumoea javanica* Bl. 的干燥根, 三七为五加科人参属植物三七 *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根和根茎, 断节参为萝藦科鹅绒藤属植

物昆明杯藤 *Cynanchum wallichii* Wight 的干燥根。

1.3 试药

对照品滇乌碱(批号 DST220425-058, 质量分数 98.89%)、8DY(批号 DST230131-369, 质量分数 98.46%), 均购自成都乐美天医药科技有限公司; 对照品 R₁(批号 110745-202322)、R_{g1}(批号 110703-202235)、R_{b1}(批号 110704-202331), 均购自中国食品药品检定研究院, 质量分数均≥98.00%; 对照品告达亨(批号 070148-202308, 质量分数 99.46%)、党参炔苷(批号 040019-202301, 质量分数 99.19%), 均购自江西森岚科技有限公司。乙腈、甲醇、磷酸、三乙胺, 色谱级, 美国 Thermo Scientific 公司; 无水乙醇, 分析纯, 天津致远化学试剂有限公司; 超纯水, 由 UPR-II-10TNZP 型超纯水仪制备。

2 方法与结果

2.1 虎力散提取液的制备

称取制草乌 70 g, 三七 10 g, 白云参 15 g, 断节参 5 g, 置于 2 L 圆底烧瓶中, 加 10 倍量 60% 乙醇, 加热回流提取, 以 100 目滤布滤过, 即得虎力散提取液。

2.2 滇乌碱和 8DY 定量测定

2.2.1 色谱条件 采用 Infinity Lab Poroshell HPH-C₁₈ (150 mm×2.1 mm, 2.7 μm) 色谱柱; 流动相为乙腈-0.2% 三乙胺溶液(磷酸调节 pH 值至 5.0), 梯度洗脱: 0~5 min, 15%~26% 乙腈; 5~7 min, 26%~35% 乙腈; 7~10 min, 35% 乙腈; 柱温 35 °C; 体积流量 0.6 mL/min; 进样量 10.0 μL; 检测波长 206 nm。

2.2.2 对照品溶液的制备 分别精密称取滇乌碱、8DY 对照品适量, 加甲醇溶解制成质量浓度分别为 13.38、7.99 mg/mL 的储备液, 分别精密吸取储备液 1.0 mL, 置于同一 10 mL 量瓶中, 甲醇稀释定容至刻度, 即得混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 吸取虎力散提取液适量, 置于 1 mL 离心管中, 10 000 r/min 离心 5 min, 取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜, 取续滤液, 即得供试品溶液。

2.2.4 阴性样品溶液的制备 按处方量称取缺制草乌的其余各饮片, 按照“2.1”项下方法制备提取液, 按照“2.2.3”项下方法制备缺制草乌阴性样品溶液。

2.2.5 专属性考察 分别精密吸取缺制草乌阴性样品溶液、滇乌碱和 8DY 混合对照品溶液及虎力散供试品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 结

果见图 1。供试品溶液色谱在与混合对照品溶液色谱相应的保留时间处有相同的色谱峰, 且阴性样品在相对应出峰处无干扰, 表明该方法专属性良好。

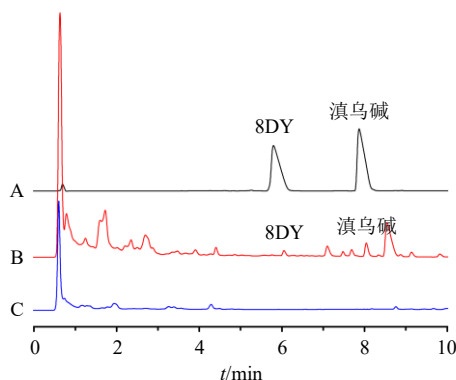


图 1 8DY 和滇乌碱混合对照品溶液 (A)、虎力散供试品溶液 (B) 和缺制草乌阴性样品溶液 (C) 的 UPLC 图
Fig. 1 UPLC chromatograms of 8DY and yunaconitine mixed reference substances (A), Hulisan test solution (B) and negative sample solution without processed *Aconitum Kusnezoffii* (C)

2.2.6 线性关系考察 取“2.2.2”项下混合对照品溶液适量, 逐级稀释, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样检测, 以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得回归方程分别为滇乌碱 $Y=43\ 001 X+39.748$, $r=0.999\ 9$, 线性范围 3.3~418.1 μg/mL; 8DY $Y=17\ 579 X-63.619$, $r=0.999\ 4$, 线性范围 1.95~249.70 μg/mL; 结果表明, 2 种成分在各自质量浓度范围内线性关系良好。

2.2.7 精密度考察 取“2.2.2”项下混合对照品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 测得滇乌碱、8DY 峰面积的 RSD 分别为 0.29%、0.25%, 结果表明该仪器精密度良好。

2.2.8 稳定性考察 取“2.2.3”项下供试品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件分别在放置 0、2、4、6、8、10、12、24 h 进样分析, 测得滇乌碱、8DY 峰面积的 RSD 分别为 3.62%、0.53%, 结果表明虎力散供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.9 重复性考察 精密称定同一批虎力散提取液 6 份, 按照“2.2.3”项下方法制备 6 份供试品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样检测, 测得滇乌碱、8DY 质量分数的 RSD 分别为 0.43%、3.55%, 表明该方法重复性良好。

2.2.10 加样回收率考察 精密量取同一批已测知指标成分滇乌碱和 8DY 含量的虎力散提取液 0.5 mL, 加入“2.2.2”项下对照品溶液 0.5 mL, 摇匀,

按照“2.2.3”项下方法制备供试品溶液,过 0.22 μm 微孔滤膜,按照“2.2.1”项下色谱条件进样分析,计算加样回收率,结果滇乌碱、8DY 的平均加样回收率分别为 99.63%、99.76%,RSD 分别为 0.68%、0.98%,表明该方法准确度良好。

2.3 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 定量测定

2.3.1 色谱条件 采用 InfinityLab Poroshell HPH- C_{18} (150 mm $\times$ 2.1 mm, 2.7 μm) 色谱柱;流动相为乙腈-水,梯度洗脱:0~5 min, 18%~26%乙腈;5~9 min, 26%~45%乙腈;9~12 min, 45%乙腈;柱温 35 $^{\circ}\text{C}$;体积流量 0.3 mL/min;进样量 5 μL ;检测波长 203 nm。

2.3.2 对照品溶液的制备 分别精密称取 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 对照品适量,加甲醇制成质量浓度分别为 5.24、5.67、5.63 mg/mL 的储备液,分别精密吸取储备液 1.0 mL,置于同一 10 mL 量瓶中,甲醇稀释定容至刻度,即得混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 按照“2.2.3”项下方法制备供试品溶液。

2.3.4 阴性样品溶液的制备 按处方量称取缺三七的其余各饮片,按照“2.1”项下方法制备提取液,按照“2.2.3”项下方法制备缺三七阴性样品溶液。

2.3.5 专属性考察 分别精密吸取缺三七阴性样品溶液, R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 混合对照品溶液及虎力散供试品溶液,按照“2.3.1”项下色谱条件进样测定,结果见图 2。供试品溶液色谱在与混合对照品溶液色谱相应的保留时间处有相同的色谱峰,且阴性样品在相对应出峰处无干扰,结果表明该方法专属性良好。

2.3.6 线性关系考察 取“2.3.2”项下混合对照品

溶液,逐级稀释,按照“2.3.1”项下色谱条件进样分析,以质量浓度为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归,得回归方程分别为 $R_1 Y=4\,601.3 X+71.359\,8$, $R^2=0.999\,3$,线性范围 3.4~1\,746.7 $\mu\text{g/mL}$; $R_{g1} Y=4\,953.6 X+73.236$, $R^2=0.999\,6$,线性范围 3.7~1\,890.0 $\mu\text{g/mL}$; $R_{b1} Y=3\,830.1 X+42.362$, $R^2=0.999\,5$,线性范围 3.7~1\,876.7 $\mu\text{g/mL}$;结果表明,3 种成分在各自质量浓度范围内线性关系良好。

2.3.7 精密度考察 取“2.3.2”项下混合对照品溶液,连续进样分析 6 次,测得 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 峰面积的 RSD 分别为 0.36%、0.37%、0.36%,结果表明该仪器精密度良好。

2.3.8 稳定性考察 取“2.3.3”项下供试品溶液,分别在放置 0、2、4、6、8、10、12、24 h,按照“2.3.1”项下色谱条件进样分析,测得 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 峰面积的 RSD 分别为 1.33%、0.62%、0.41%,结果表明虎力散供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.9 重复性考察 精密称定虎力散提取液 6 份,按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,按照“2.3.1”项下色谱条件进样检测,测得 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 质量分数的 RSD 分别为 2.00%、0.99%、1.96%,结果表明该方法重复性良好。

2.3.10 加样回收率考察 精密量取已测知 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 含量的虎力散提取液 0.5 mL,加入“2.3.2”项下混合对照品溶液 0.5 mL,摇匀,按照“2.3.3”项下方法制备供试品溶液,过 0.22 μm 微孔滤膜,按照“2.3.1”项下色谱条件进样分析,结果 R_1 、 R_{g1} 、 R_{b1} 的平均加样回收率分别为 99.27%、99.72%、98.23%,RSD 分别为 0.74%、0.52%、0.92%,表明该方法准确度良好。

2.4 告达亭和党参炔苷定量测定

2.4.1 色谱条件 采用 InfinityLab Poroshell HPH- C_{18} (150 mm $\times$ 2.1 mm, 2.7 μm) 色谱柱;流动相为乙腈-水,梯度洗脱:0~2 min, 25%~29%乙腈;2~4 min, 29%乙腈;4~5 min, 29%~50%乙腈;5~12 min, 50%乙腈;柱温 30 $^{\circ}\text{C}$;体积流量 0.2 mL/min;进样量 5.0 μL ,检测波长 220 nm。

2.4.2 对照品溶液的制备 分别精密称取告达亭、党参炔苷对照品适量,加甲醇制成质量浓度分别为 7.55、6.76 mg/mL 的储备液,分别精密吸取储备液 1.0 mL,置于同一 10 mL 量瓶中,甲醇稀释定容至刻度,即得混合对照品溶液。

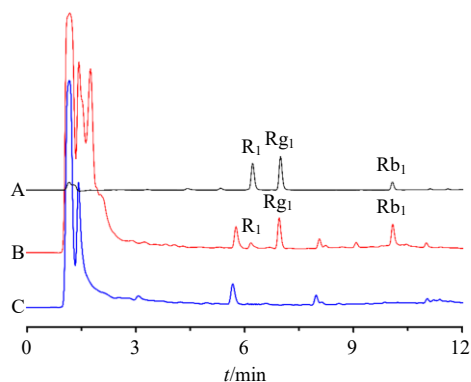


图 2 R_1 、 R_{g1} 和 R_{b1} 混合对照品溶液 (A)、虎力散供试品溶液 (B) 和缺三七阴性样品溶液 (C) 的 UPLC 图

Fig. 2 UPLC chromatograms of R_1 , R_{g1} and R_{b1} mixed reference substances (A), Hulusan test solution (B) and negative sample solution without *Panax Notoginseng* (C)

2.4.3 供试品溶液的制备 同“2.2.3”项下方法制备供试品溶液。

2.4.4 阴性样品溶液的制备 按处方量称取缺白云参和断节参的其余各饮片，按照“2.1”项下方法制备提取液，按照“2.2.3”项下方法制备缺白云参和断节参阴性样品溶液。

2.4.5 专属性考察 分别精密吸取缺白云参和断节参阴性样品溶液、告达亭和党参炔苷混合对照品溶液及虎力散供试品溶液，按照“2.4.1”项下色谱条件进样测定，结果见图 3。供试品溶液色谱在与混合对照品溶液色谱相应的保留时间处有相同的色谱峰，且阴性样品在相对应出峰处无干扰，表明该方法专属性良好。

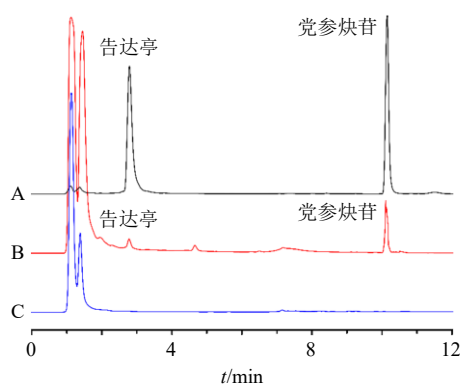


图 3 告达亭和党参炔苷混合对照品溶液 (A)、虎力散供试品溶液 (B) 和缺白云参和断节参阴性样品溶液 (C) 的 UPLC 图

Fig. 3 UPLC chromatograms of caudatin and lobetyolin mixed reference substances solution (A), Hulisan test solution (B) and negative sample solution without *Cynanchum wolfei* (C)

2.4.6 线性关系考察 取“2.4.2”项下混合对照品溶液，逐级稀释，按照“2.4.1”项下色谱条件进样分析，以质量浓度为横坐标 (X)，峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归，得回归方程分别为告达亭 $Y=29\,377X+34.877$, $R^2=0.999\,4$ ，线性范围 $0.9\sim118.0\,\mu\text{g/mL}$ ，党参炔苷 $Y=32\,661X+45.569$, $R^2=0.999\,6$ ，线性范围 $0.150\sim0.114\,\mu\text{g/mL}$ ；结果表明，2 种成分在各自质量浓度范围内线性关系良好。

2.4.7 精密度考察 取“2.4.2”项下混合对照品溶液，按照“2.4.1”项下色谱条件连续进样 6 次，测得告达亭、党参炔苷峰面积的 RSD 分别为 1.10%、0.14%，结果表明该仪器精密度良好。

2.4.8 稳定性考察 取“2.4.3”项下供试品溶液，按照“2.4.1”项下色谱条件分别在放置 0、2、4、

6、8、10、12、24 h 进样分析，测得告达亭、党参炔苷峰面积的 RSD 分别为 1.46%、1.50%，结果表明虎力散供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.9 重复性考察 精密称定虎力散提取液 6 份，按照“2.4.3”项下方法制备供试品溶液，按照“2.4.1”项下色谱条件进样检测，测得告达亭、党参炔苷质量分数的 RSD 分别为 1.44%、1.23%，结果表明该方法重复性良好。

2.4.10 加样回收率考察 精密量取已测知告达亭和党参炔苷含量的虎力散提取液 0.5 mL，加入“2.4.2”项下混合对照品溶液 0.5 mL，摇匀，按照“2.4.3”项下方法制备供试品溶液，过 $0.22\,\mu\text{m}$ 微孔滤膜，按照“2.4.1”项下色谱条件进样分析，计算得告达亭、党参炔苷的平均加样回收率分别为 98.72%、98.11%，RSD 分别为 2.73%、2.60%，表明该方法准确度良好。

2.5 出膏率的测定

取干燥至恒定质量的蒸发皿，记录质量 (M_1)；精密量取虎力散提取液 50 mL，置于蒸发皿中，水浴蒸干，于 $105\,^{\circ}\text{C}$ 烘箱干燥至恒定质量，取出放入干燥器中，待冷却后称定质量，记录质量 (M_2)，按公式 (1) 计算出膏率。

$$\text{出膏率} = (M_1 - M_2 \times \text{总体积}) / (50 \times \text{药材质量}) \quad (1)$$

2.6 单因素考察

2.6.1 乙醇用量 取虎力散组方饮片 100 g，置于 2 L 圆底烧瓶中，分别加入 6、8、10、12、14 倍量 70% 乙醇，回流提取 2.0 h，测定各指标成分的提取率和出膏率。由表 1 可知，各指标成分提取率和出膏率呈先升高后降低的趋势，其中 8DY、滇乌碱、 R_1 、告达亭和党参炔苷在 10 倍时达到峰值， R_{g1} 和 R_{b1} 在 8 倍时达到峰值；在 12 倍条件下，各指标成分提取率和出膏率均高于 6 倍和 14 倍，故选择 8、10、12 倍进行响应面实验。

2.6.2 乙醇体积分数 取虎力散组方饮片 100 g，置于 2 L 圆底烧瓶中，分别加入 10 倍量 40%、50%、60%、70%、80% 乙醇，回流提取 2.0 h 后检测，由表 2 可知，各指标成分提取率及出膏率均呈现出先升高后降低的趋势，其中 8DY、 R_{b1} 在 50% 乙醇时达到峰值，滇乌碱、 R_1 、 R_{g1} 、告达亭和党参炔苷在 60% 乙醇时达到最大值；相较于 40% 乙醇，各指标成分提取率和出膏率均在 70% 时更优，故选择 50%、60%、70% 进行响应面实验。

2.6.3 提取时间 取虎力散组方饮片 100 g，置于

表 1 乙醇用量对虎力散提取工艺的影响

Table 1 Effect of ethanol dosage on Hulisan extraction process

乙醇用量/ 倍	提取率/(mg·g ⁻¹)							出膏率/ %
	8DY	滇乌碱	R ₁	Rg ₁	Rb ₁	告达亭	党参炔苷	
6	0.084 2	0.049 4	5.881 0	25.553 8	21.160 7	1.623 3	0.204 7	25.11
8	0.121 9	0.064 6	7.094 8	28.432 7	24.795 5	3.151 0	0.219 3	26.00
10	0.127 8	0.080 3	8.074 2	27.733 4	20.938 8	4.050 8	0.293 8	29.90
12	0.123 7	0.077 7	5.894 5	27.494 3	21.753 5	3.709 9	0.283 9	28.66
14	0.123 6	0.071 7	5.195 2	24.294 3	19.868 8	3.207 6	0.122 3	27.39

表 2 乙醇体积分数对虎力散提取工艺的影响

Table 2 Effect of ethanol volume fraction on Hulisan extraction process

乙醇体积 分数/%	提取率/(mg·g ⁻¹)							出膏率/ %
	8DY	滇乌碱	R ₁	Rg ₁	Rb ₁	告达亭	党参炔苷	
40	0.131 4	0.065 1	3.491 3	28.280 6	25.273 1	2.641 1	0.153 4	26.80
50	0.154 0	0.074 0	4.386 1	28.731 0	26.512 2	2.741 1	0.166 2	29.83
60	0.153 8	0.075 9	6.045 3	29.440 6	24.338 7	3.332 8	0.186 7	38.21
70	0.118 0	0.075 6	6.006 2	29.272 7	23.778 6	2.846 9	0.174 9	38.98
80	0.128 4	0.048 8	6.199 9	28.329 6	22.202 0	3.153 4	0.186 4	35.31

2 L 圆底烧瓶中,加 10 倍量 60%乙醇,分别回流提取 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 h 后检测,由表 3 可知,各指标成分提取率和出膏率均在 2.0 h 时达到峰值,整体呈现先升高后趋于平稳的趋势,故选择 1.5、2.0、2.5 h 进行响应面实验。

2.6.4 提取次数 取虎力散组方饮片 100 g,置于 2 L 圆底烧瓶中,加 10 倍量 70%乙醇,提取 2.0 h,分别提取 1、2、3 次后检测,由表 4 可知,8DY、Rg₁ 提取率和出膏率随着提取次数增加,呈升高趋势,滇乌碱、R₁、Rb₁、告达亭和党参炔苷呈现出先升高后趋于平稳的趋势。整体相比,提取 2 次优于

提取 3 次,故提取次数确定为 2 次。

2.7 BBD-RSM 优选提取工艺

在单因素考察的基础上,固定提取次数为 2 次,以乙醇用量(X_1)、乙醇体积分数(X_2)和提取时间(X_3)为考察因素,以 8DY、滇乌碱、R₁、Rg₁、Rb₁、告达亭和党参炔苷提取率及出膏率 8 个指标的综合评分(Y)为响应值,利用 Design-Expert 11 软件设计 3 因素 3 水平的 BBD-RSM 实验,17 次实验设计及结果见表 5。

2.8 化学计量学研究

2.8.1 HCA 采用 SPSS 26.0 软件,以不同提取方

表 3 提取时间对虎力散提取工艺的影响

Table 3 Effect of extraction time on Hulisan extraction process

提取时间/ h	提取率/(mg·g ⁻¹)							出膏率/ %
	8DY	滇乌碱	R ₁	Rg ₁	Rb ₁	告达亭	党参炔苷	
1.0	0.146 1	0.084 7	6.402 4	26.241 3	19.771 4	2.959 2	0.187 9	20.67
1.5	0.147 1	0.089 1	6.067 4	26.846 0	22.122 9	3.080 5	0.213 0	25.12
2.0	0.154 0	0.100 1	6.580 0	28.904 0	24.824 0	3.145 4	0.223 8	32.73
2.5	0.140 4	0.065 0	6.560 2	28.632 3	21.784 4	2.931 3	0.206 4	32.41
3.0	0.105 8	0.053 5	6.679 3	29.295 9	23.476 7	2.883 7	0.206 0	32.29

表 4 提取次数对虎力散提取工艺的影响

Table 4 Effect of number of extractions on Hulisan extraction process

提取次数/ 次	提取率/(mg·g ⁻¹)							出膏率/ %
	8DY	滇乌碱	R ₁	Rg ₁	Rb ₁	告达亭	党参炔苷	
1	0.107 0	0.059 7	6.489 9	26.390 3	20.976 8	1.735 7	0.035 8	32.80
2	0.186 2	0.070 9	6.890 2	28.225 0	25.689 9	2.658 3	0.035 5	37.90
3	0.194 8	0.060 4	6.533 6	28.315 0	22.502 8	2.460 6	0.032 2	40.71

表 5 BBD-RSM 实验设计及结果
 Table 5 Design and results of BBD-RSM experiment

序号	X_1 /倍	X_2 /%	X_3 /h	提取率/(mg·g ⁻¹)							出膏率/%	综合评分
				8DY	滇乌碱	R ₁	R _{g1}	R _{b1}	告达亭	党参炔苷		
S1	10 (0)	70 (+1)	1.5 (-1)	0.180 9	0.066 8	4.563 9	33.149 5	29.650 0	1.907 1	0.129 6	39.66	0.315 9
S2	12 (+1)	70 (+1)	2.0 (0)	0.261 0	0.062 1	4.803 3	32.238 6	27.034 6	1.813 1	0.128 4	37.88	0.640 3
S3	10 (0)	60 (0)	2.0 (0)	0.210 9	0.068 0	4.890 8	32.971 3	31.091 7	2.847 5	0.155 1	45.80	0.647 5
S4	10 (0)	60 (0)	2.0 (0)	0.200 6	0.068 9	4.874 5	31.049 7	33.522 0	2.967 3	0.148 9	43.02	0.591 1
S5	12 (+1)	60 (0)	2.5 (+1)	0.221 4	0.063 4	4.630 7	29.525 9	26.028 2	2.090 3	0.125 8	39.39	0.380 9
S6	10 (0)	50 (-1)	1.5 (-1)	0.174 5	0.067 6	4.334 4	32.499 8	26.531 2	2.190 1	0.103 3	40.44	0.200 7
S7	10 (0)	60 (0)	2.0 (0)	0.212 3	0.067 2	4.911 0	33.802 4	32.338 2	3.054 3	0.146 1	42.58	0.695 7
S8	8 (-1)	70 (+1)	2.0 (0)	0.191 2	0.071 6	4.515 1	29.593 9	26.134 1	2.975 3	0.122 7	39.78	0.339 9
S9	8 (-1)	50 (-1)	2.0 (0)	0.195 3	0.071 0	4.647 8	31.609 9	30.251 9	2.500 5	0.145 1	43.85	0.461 5
S10	10 (0)	60 (0)	2.0 (0)	0.209 8	0.075 5	4.684 7	33.738 2	32.046 4	3.010 9	0.133 3	44.31	0.670 1
S11	12 (+1)	60 (0)	1.5 (-1)	0.197 9	0.058 5	4.753 0	30.244 2	26.265 6	1.853 9	0.111 2	43.21	0.268 6
S12	12 (+1)	50 (-1)	2.0 (0)	0.174 1	0.052 3	4.610 9	29.826 0	27.801 5	1.795 1	0.120 9	42.47	0.108 8
S13	8 (-1)	60 (0)	2.5 (+1)	0.189 6	0.071 5	4.548 0	31.878 3	26.947 5	1.742 8	0.138 1	43.24	0.310 0
S14	10 (0)	50 (-1)	2.5 (+1)	0.190 5	0.065 9	4.392 5	31.668 4	31.270 8	1.851 7	0.100 6	46.04	0.301 0
S15	10 (0)	60 (0)	2.0 (0)	0.215 6	0.065 6	4.956 0	32.746 6	32.974 3	2.971 3	0.146 7	43.91	0.691 5
S16	10 (0)	70 (+1)	2.5 (+1)	0.184 2	0.067 3	4.667 4	31.646 2	30.259 8	1.894 9	0.118 7	43.41	0.327 4
S17	8 (-1)	60 (0)	1.5 (-1)	0.183 6	0.069 9	4.609 7	31.895 2	28.246 4	2.227 2	0.143 3	44.22	0.350 5

法所得各指标成分提取率为变量，采用组间联接的聚类方式，以平方欧氏距离为样品间距离进行 HCA。由图 4 可知，当平方欧氏距离为 15 时，虎力散提取液聚为 2 类，S4、S14~S16 为一类，其余为另一类；当平方欧氏距离为 10 时，响应面实验所得 17 种虎力散提取液聚为 3 类，S1、S2、S6、S9、S11、S13、S17 为第 1 类，S3、S5、S7、S8、S10、S12 为第 2 类，S4、S14~S16 为第 3 类。结果表明不同提取工艺之间存在差异，对提取结果具有一定的影响。

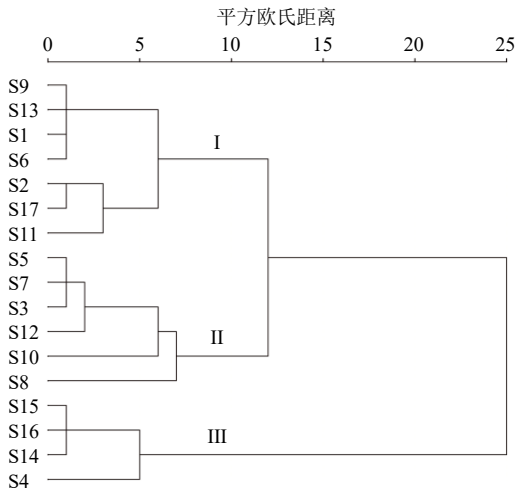


图 4 17 种提取工艺获得的虎力散提取液 HCA 树状图
 Fig. 4 HCA tree diagram of 17 batches of extraction methods

2.8.2 PCA 采用 SIMCA 14.1 软件，以不同提取方法所得各指标成分提取率为变量进行分析。其中主成分 1 的特征值为 3.071，方差贡献率为 33.90%，主成分 2 的特征值为 2.548，方差贡献率为 30.99%，主成分 3 的特征值为 1.321，方差贡献率为 22.45%，前 3 个主成分的累积贡献率为 87.34%，可见前 3 个主成分为关键主成分。由图 5 可知，17 批虎力散提取液均在置信区间内，表明各批次样品具有较好的一致性，且结果可大致聚为 3 类，与 HCA 结果一致。

2.8.3 PLS-DA 采用 SIMCA 14.1 软件，以 17 种提取工艺得到的虎力散提取液中各指标成分提取率为变量进行 OPLS-DA，建立 OPLS-DA 模型，该模

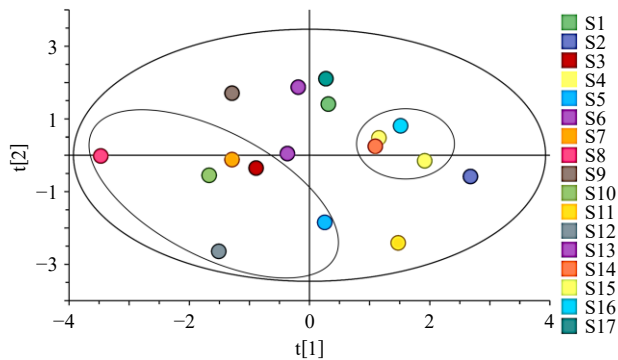


图 5 17 种提取工艺获得的虎力散提取液 PCA 得分图
 Fig. 5 PCA score chart of Hulisan extraction solution obtained by 17 different extraction methods

型 $R_X^2=0.912$, $R_Y^2=0.883$, $Q^2=0.775$, 均大于 0.5, 表明该模型稳定可行, 可用于 17 种提取工艺得到的虎力散提取液中差异标志物分析, OPLS-DA 得分图见图 6。17 批虎力散提取液可大致聚为 3 类, 与 PCA 结果一致。

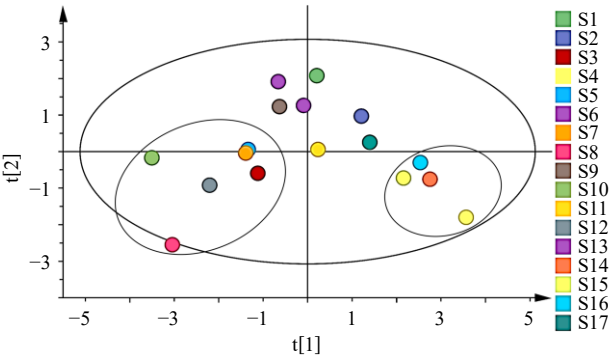


图 6 17 种提取工艺获得的虎力散提取液 OPLS-DA 得分图
Fig. 6 OPLS-DA plot obtained by 17 different extraction methods

指标的变量重要性投影值 (variable importance for the projection, VIP) 越大, 其对模型的贡献越高。以 VIP 值 > 1 为指标, 筛选得到 2 种关键成分, VIP 值由高到低依次为 Rb_1 和 Rg_1 , 均来源于虎力散组方中的臣药三七, 表明以上 2 种成分可能是引起 17 种提取工艺得到的虎力散提取液质量差异的主要特征成分, 同时, 三七对全方提取液质量的影响较大, 结果见图 7。

2.9 AHP-熵权法组合赋权

2.9.1 AHP 法计算评价指标主观权重系数 (w_1) 根据君臣佐使原则, 将方中有效成分 Rb_1 、 Rg_1 、告达亭、 R_1 、8DY、党参炔苷和滇乌碱提取率及出膏率作为评价指标, 依据化学计量学分析, Rb_1 和 Rg_1 同等重要, 二者优于告达亭和 R_1 , 滇乌碱具有毒性, 而 8DY 是制草乌炮制后产生的无毒且有效的成分, 因此 8DY 优于滇乌碱, 和党参炔苷同等重要, 同时

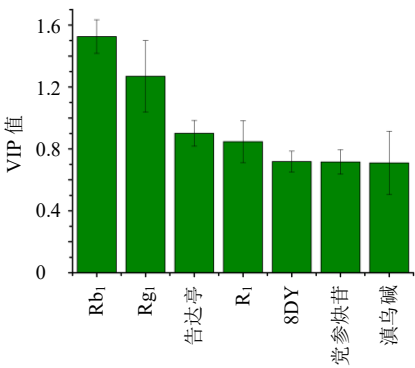


图 7 17 种提取方式获得虎力散提取液中 7 种指标成分 VIP 图
Fig. 7 VIP plot of seven components in each Hulusan extract obtained by 17 extraction methods

实验结果发现各个水平的出膏率差异不明显, 故 8 个评价指标的优先顺序为 Rb_1 提取率 = Rg_1 提取率 > 告达亭提取率 > R_1 提取率 > 8DY 提取率 = 党参炔苷提取率 > 滇乌碱提取率 > 出膏率, 构建成对比较的判断优先矩阵, 结果见表 6。

按公式 (2) 计算初始权重系数 (w_{1i}'), 并按公式 (3) 计算归一化权重系数 (w_{1i}), 结果见表 7。一致性比率 (consistency ratio, CR) 用公式 (4) 计算, 来衡量权重系数是否合理, 经计算 $CR=0.050$ $1 < 0.1$, 满足一致性要求, 表明评价指标合理可行。

$$w_{1i}' = (a_1 a_2 a_3 \cdots a_m)^{1/m} \tag{2}$$

$$w_{1i} = w_{1i}' / \sum_{i=1}^m w_{1i}' \tag{3}$$

$$CR = CI / RI \tag{4}$$

2.9.2 熵权法计算评价指标客观权重系数 (w_2)

(1) 数据标准化处理: 标准化处理试验中指标成分提取率和出膏率, 其数值越大越好, 均为正向指标, 为使数据处理更有意义, 可将标准化处理后的数据全部平移一个最小单位值, 以满足运算要求, 但以不破坏原始数据内在规律为原则, 其取值

表 6 指标成对比较优先判断矩阵

Table 6 Pairwise comparison priority judgement matrix of indicators

评价指标	Rb_1 提取率	Rg_1 提取率	告达亭提取率	R_1 提取率	8DY提取率	党参炔苷提取率	滇乌碱提取率	出膏率
Rb_1 提取率	1	1	3	4	5	5	6	7
Rg_1 提取率	1	1	3	4	5	5	6	7
告达亭提取率	1/3	1/3	1	3	4	4	5	6
R_1 提取率	1/4	1/4	1/3	1	2	2	4	5
8DY提取率	1/5	1/5	1/4	1/2	1	1	2	5
党参炔苷提取率	1/5	1/5	1/4	1/2	1	1	2	5
滇乌碱提取率	1/6	1/6	1/5	1/4	1/2	1/2	1	3
出膏率	1/7	1/7	1/6	1/5	1/5	1/5	1/3	1

表 7 各指标的 w_1 、 w_2 、 w

Table 7 w_1 , w_2 and w of each indicator

指标	w_1	w_2	w
Rb ₁ 提取率	0.276 6	0.170 1	0.402 1
Rg ₁ 提取率	0.276 6	0.050 6	0.119 6
告达亭提取率	0.164 9	0.085 1	0.119 8
R ₁ 提取率	0.095 1	0.120 2	0.097 7
8DY提取率	0.062 5	0.186 7	0.099 8
党参炔苷提取率	0.062 5	0.213 4	0.114 0
滇乌碱提取率	0.039 1	0.094 5	0.031 6
出膏率	0.022 7	0.079 4	0.015 4

a 应尽可能的小, 故本实验取 $a=0.000\ 1$ 。按公式 (5) 计算, 式中 x_{ij} 为 i 次试验中 j 指标试验值, M_i 为该组试验中最大值, m_i 为最小值。

$$X_{ij}=(x_{ij}-m_i)/(M_i-m_i) \quad (5)$$

(2) 熵值计算: 根据信息熵定义, 按公式 (6) (7) 计算各指标的熵值。

$$P_{ij}=X_{ij}/\sum_{i=1}^n X_{ij} \quad (6)$$

$$E_j=-\sum_{i=1}^n P_{ij}\ln P_{ij}/\ln n \quad (7)$$

(3) w_2 计算: 按公式 (8) 计算指标 w_2 , 结果见表 7。

$$w_{2j}=(1-E_j)/\sum_{i=1}^n (1-E_j) \quad (8)$$

2.9.3 AHP-熵权法组合权重系数 (w) 的计算 设主观权重为 w_1 , 客观权重为 w_2 , 则 w 按公式 (9) 计算, 结果见表 7。

$$w=w_1/w_{2j}/\sum_{j=1}^m w_1/w_{2j} \quad (9)$$

2.9.4 综合评分计算 用 AHP-熵权法所得 w 对

BBD-RSM 实验结果进行综合评分, 按公式 (10) 计算, 结果见表 5。

$$\text{综合评分}=\sum_{j=1}^n m_j w_j \quad (10)$$

m_j 代表 Rb₁、Rg₁、告达亭、R₁、8DY、党参炔苷和滇乌碱的提取率及虎力散出膏率各指标测定的结果, w_j 代表 Rb₁、Rg₁、告达亭、R₁、8DY、党参炔苷和滇乌碱的提取率及虎力散出膏率各指标的 w

2.10 模型拟合

利用 Design-Expert 11 软件对 AHP-熵权法综合评分结果进行工艺参数优化, 建立 3 个考察因素 X_1 、 X_2 、 X_3 的二次回归模型方程为 $Y=-6.650\ 5+0.005\ 5 X_1+0.121\ 8 X_2+3.394\ 5 X_3+0.008\ 2 X_1 X_2+0.038\ 2 X_1 X_3-0.004\ 4 X_2 X_3-0.028\ 8 X_1^2-0.001\ 6 X_2^2-0.866\ 0 X_3^2$, 对实验模型进行方差分析, 结果见表 8。乙醇体积分数 (X_2) 的 P 值 <0.05 , 表明该因素对虎力散的提取工艺有显著影响。该模型的 F 值为 25.740 ($P=0.000\ 1<0.05$), 具有统计学意义, 且失拟项 $0.299\ 2>0.05$, 不显著, 表明该模型具有可靠性。同时, 调整决定系数 $R^2_{\text{adj}}=0.932\ 9$, 表明虎力散提取工艺 AHP-熵权法综合评分有 93.29%来自于 X_1 、 X_2 和 X_3 。总决定系数 $R^2=0.970\ 7$, 表明二次模型拟合度较好, 实验值与预测值之间相关性较好, 可用于虎力散提取工艺的分析 and 预测。

响应面图圆形表示两因素交互作用较弱, 椭圆表示两因素交互作用较强, 因素交互作用结果 (图 8) 表明, X_1 和 X_2 的交互作用对综合评分具有显著影响。以综合评分最大值为优化目标, 预测最佳提取工艺为乙醇用量 10 倍, 乙醇体积分数 60%, 提取时间 2.0 h, 综合评分为 0.659 2。

表 8 二次多项式模型方差分析

Table 8 Variance of analysis of quadratic polynomial equation model

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性	方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	0.551 7	9	0.023 7	25.740 1	0.000 1	显著	X_1^2	0.055 8	1	0.055 8	23.442 4	0.001 9	
X_1	0.000 5	1	0.000 5	0.210 6	0.660 2		X_2^2	0.103 0	1	0.103 0	43.254 7	0.000 3	
X_2	0.038 0	1	0.038 0	15.963 3	0.005 2		X_3^2	0.197 4	1	0.197 4	82.874 3	$<0.000\ 1$	
X_3	0.004 2	1	0.004 2	1.773 4	0.225 3		残差	0.016 7	7	0.002 5			
$X_1 X_2$	0.106 7	1	0.106 7	44.798 0	0.000 3		失拟项	0.009 4	3	0.003 1	1.734 0	0.299 2	不显著
$X_1 X_3$	0.005 8	1	0.005 8	2.451 5	0.161 4		纯误差	0.007 3	4	0.004 6			
$X_2 X_3$	0.002 0	1	0.002 0	0.828 7	0.392 9		总和	0.568 3	16				

2.11 工艺验证

应用软件预测虎力散提取工艺的理论最佳条件为乙醇用量 10 倍, 乙醇体积分数 60%, 提取时间 2.0

h, 综合评分为 0.659 2。按最佳工艺进行 3 批工艺验证, 结果见表 9, 平均综合评分为 0.659 5, RSD 为 0.45%, 表明预测结果与实际结果有良好的相关性。

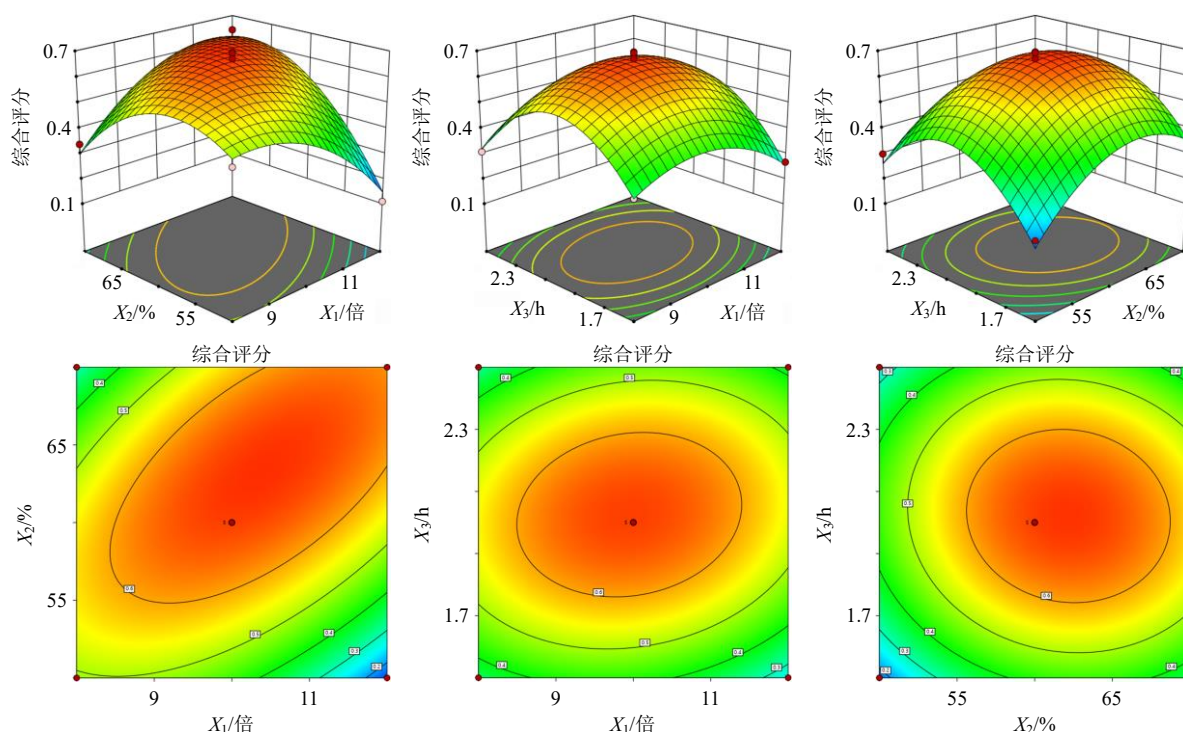


图 8 各因素交互作用的三维响应面图

Fig. 8 3D response surface plots of interaction effects among various factors

表 9 工艺验证试验结果

Table 9 Process validation tests results

序号	提取率/(mg·g ⁻¹)							出膏率/%	综合评分
	8DY	滇乌碱	R ₁	Rg ₁	Rb ₁	告达亨	党参炔苷		
1	0.202 4	0.065 5	5.234 9	31.024 0	33.279 3	3.011 6	0.181 7	43.21	0.670 9
2	0.202 4	0.066 4	5.214 4	30.988 8	33.024 5	2.853 0	0.183 9	43.94	0.656 2
3	0.200 9	0.066 8	5.210 0	30.868 2	32.714 8	2.945 2	0.183 8	43.92	0.651 5
平均值	0.201 9	0.066 2	5.219 8	30.960 3	33.006 2	2.936 6	0.183 1	43.69	0.659 5
RSD/%	0.45	1.03	0.30	0.25	0.85	2.71	0.68	0.96	0.45

3 批次工艺验证各指标成分提取率及出膏率的 RSD 均小于 3%，表明试验模型预测的工艺稳定、可行。

3 讨论

在临床应用中，虎力散多直接外敷于患者的疼痛部位，疗效颇为显著。然而，当前虎力散仅有散剂、片剂以及胶囊剂这 3 种口服制剂。鉴于此，课题组计划开展相关研究，将虎力散制成外用制剂，旨在弥补目前虎力散外用制剂领域的空白，进一步拓展其临床应用形式。值得注意的是，若全方打粉入药，以中药粉作为原料药制备的外用制剂，其经皮吸收效果相较于提取物明显欠佳。这将成为课题组在研发过程中重点考量和攻克的关键问题之一，力求通过优化制备工艺等手段，提升虎力散外用制剂的整体性能。故前期以 7 种有效成分提取率为考察指标，采用薄层色谱和液相色谱 2 种方法，考察

乙醇回流提取、乙醇超声提取和水提的影响，结果显示乙醇回流提取对 7 种成分的提取率更高，且更符合现代化大生产的要求，因此采用乙醇回流提取对虎力散提取工艺进行优化。

虎力散中制草乌能祛风通络、散寒除湿，滇乌碱和 8DY 是主要活性成分，其中 8DY 是草乌炮制后滇乌碱降解产生的单酯型生物碱，毒性降低^[13]但仍具有镇痛活性^[14]。三七在活血、止血、抗炎等方面均具有作用，《中国药典》2020 年版规定三七含量测定指标成分为 R₁、Rg₁ 和 Rb₁，其中 R₁ 抗炎和调节免疫功能等作用^[15]；Rg₁ 能够抑制软骨细胞凋亡和炎症介质活性^[16-17]，同时通过抑制 NF- κ B 通路来发挥软骨保护作用^[18]；Rb₁ 通过抑制炎症细胞因子的表达来保护关节软骨，同时通过 Notch、NF- κ B 等信号通路来发挥治疗关节炎的作用^[19]。断节参和

白云参补肝肾、强筋骨,其中告达亭和党参炔苷分别是其中定量测定的指标成分,4 味中药组方科学、标本兼治、祛邪扶正,共奏祛风除湿、舒筋活络、活血化瘀、消肿止痛之功。因此,本研究选择虎力散中 4 味中药的指标成分进行提取工艺质量控制。

本研究采用单因素考察和 BBD-RSM 优化,考察乙醇用量、乙醇体积分数和提取时间对虎力散提取工艺的影响,同时基于 AHP-熵权法及化学计量学的方法建立虎力散提取工艺评估模型,以指标成分 8DY、滇乌碱、R₁、R_{g1}、R_{b1}、告达亭和党参炔苷提取率对提取工艺进行评价,能够快速、准确地筛选出 CPPs,为后续制剂生产过程中的质量控制奠定基础,实现全过程质量统一监控。以出膏率评价全方质量,保证制剂持续生产安全有效。

将 AHP 主观评价和熵权法客观评价相结合,赋权各指标权重系数,计算 8 个指标的综合评分,分析各因素间的交互作用,更清晰和客观地分析各成分在不同提取条件下的变化规律,避免指标间的相互影响,筛选出最佳提取工艺为乙醇用量 10 倍,乙醇体积分数 60%,提取时间 2.0 h,提取次数 2 次。工艺验证表明,预测结果和实际结果相近,各指标 RSD 均 < 3%,建立的模型可用于虎力散提取工艺的分析 and 预测,可为虎力散制剂二次开发提供实验数据参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘剑. 一种虎力散外用制剂及其制备方法: 中国, CN103816241A [P]. 2014-05-28.
- [2] 伏敏睿, 何丽芳, 吕健, 等. 虎力散胶囊治疗膝关节炎有效性与安全性的 Meta 分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5365-5374.
- [3] Li M, He J, Jiang L L, *et al.* The anti-arthritic effects of *Aconitum vilmorinianum*, a folk herbal medicine in Southwestern China [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 122-127.
- [4] Kim M K, Kang H, Baek C W, *et al.* Antinociceptive and anti-inflammatory effects of ginsenoside R_f in a rat model of incisional pain [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(2): 183-191.
- [5] Huang L, Li Q. Notoginsenoside R₁ promotes differentiation of human alveolar osteoblasts in inflammatory microenvironment through inhibiting NF- κ B pathway and activating Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4754-4762.
- [6] Ma X N, Zhang X, Kong Y H, *et al.* Therapeutic effects of *Panax notoginseng* saponins in rheumatoid arthritis: Network pharmacology and experimental validation [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(6): 14438-14449.
- [7] 张家雯, 袁云东, 王艳君, 等. 虎力散内服外用治疗寒湿阻络型膝骨关节炎的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(21): 75-78.
- [8] 张清, 白云静, 纪泉, 等. 虎力散胶囊外敷治疗膝骨关节炎的有效性与安全性研究 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2015, 9(5): 603-607.
- [9] 牛成琳, 殷洪梅, 宋明明, 等. 基于改进 AHP-熵权-关联度及化学计量学的经典名方一贯煎提取工艺研究 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1178-1188.
- [10] 王晓丽, 沈哲苑, 李丽萍, 等. 基于正交试验结合基准关联度和 AHP-熵权法优化经典名方黄连汤提取工艺 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 4804-4811.
- [11] 虬蕾, 何红杰, 冯晓莉, 等. 基于响应面法结合 AHP-熵权法及指纹图谱的黄芪纳滤浓缩浸膏真空干燥工艺研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(6): 1375-1379.
- [12] 汪杰, 刘宇洁, 张静, 等. 基于化学计量法和指纹图谱对生姜不同处理方法的成分差异研究 [J]. 中草药, 2024, 55(9): 3107-3115.
- [13] 黎虽宇, 刘小赞, 唐春萍, 等. 黄草乌炮制前后生物碱含量及心脏毒性差异研究 [J]. 中草药, 2018, 49(23): 5588-5593.
- [14] 陈聚峰, 苏东雪, 黄华珍, 等. 不同炮制工艺制黄草乌毒性及镇痛作用的初步考察 [J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(22): 2471-2477.
- [15] Huang Y M, Wu D Y, Fan W M. Protection of ginsenoside R_{g1} on chondrocyte from IL-1 β -induced mitochondria-activated apoptosis through PI3K/akt signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 392(1): 249-257.
- [16] Cheng W D, Jing J H, Wang Z, *et al.* Chondroprotective effects of ginsenoside R_{g1} in human osteoarthritis chondrocytes and a rat model of anterior cruciate ligament transection [J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 263.
- [17] 段超, 彭锐, 熊勇, 等. 人参皂苷 R_{g1} 对兔膝早期骨性关节炎软骨细胞增殖影响的体内实验研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(1): 19-23.
- [18] Aravinthan A, Hossain M A, Kim B, *et al.* Ginsenoside R_{b1} inhibits monoiodoacetate-induced osteoarthritis in postmenopausal rats through prevention of cartilage degradation [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(2): 287-294.
- [19] Hossain M A, Alam M J, Kim B, *et al.* Ginsenoside-R_{b1} prevents bone cartilage destruction through down-regulation of p-Akt, p-P38, and p-P65 signaling in rabbit [J]. *Phytomedicine*, 2022, 100: 154039.

[责任编辑 郑礼胜]