

# 基于层次分析-熵权法的经典名方白术散提取工艺优化及其抗炎活性验证

郝凌烽<sup>1</sup>, 刘义豪<sup>1</sup>, 王婷婷<sup>1,2</sup>, 王丹凤<sup>2</sup>, 胡晓红<sup>2</sup>, 臧振中<sup>1</sup>, 吴样明<sup>2</sup>, 朱卫丰<sup>1</sup>, 管咏梅<sup>1,2\*</sup>

1. 江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

2. 经典名方现代中药创制全国重点实验室, 江西 南昌 330004

**摘要:** 目的 优化经典名方白术散 (Baizhu Powder) 的提取工艺, 并通过细胞抗炎活性实验验证其抗炎活性, 为白术散的开发提供依据。方法 建立指标成分葛根素、大豆昔、人参皂昔 Rg<sub>1</sub>、大豆昔元、人参皂昔 Rb<sub>1</sub>、甘草酸铵的 HPLC 检测方法; 以指标成分含量、出膏率和提油量为评价指标, 层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP) - 熵权法确定各指标综合权重系数, 在单因素实验基础上, 采用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 优化白术散提取工艺; 通过脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导人正常结肠上皮 NCM460 细胞炎症模型, 考察白术散抗炎活性, 验证工艺可行性。结果 白术散优化提取工艺为 10 倍量水、浸泡 30 min、提取 2 次、每次提取 90 min, 此条件下, 3 批工艺验证综合评分的均值为 0.974, RSD 值为 1.94%; 白术散药效学验证结果表明, 优化工艺制备的白术散能显著降低 LPS 诱导的 NCM460 细胞炎症模型的炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平, 提高抑炎因子 IL-10 水平, 且与白术散基准样品相比, 无显著性差异。结论 AHP-熵权法结合 BBD-RSM 优选的白术散提取工艺稳定可靠, 可为白术散的后续研究及开发提供依据。

**关键词:** 白术散; Box-Behnken 设计-响应面法; AHP-熵权法; 葛根素; 大豆昔; 人参皂昔 Rg<sub>1</sub>; 大豆昔元; 人参皂昔 Rb<sub>1</sub>; 白细胞介素; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)03-0885-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.009

## Extraction process optimization and anti-inflammatory activity validation of classic prescription Baizhu Powder using analytic hierarchy process-entropy weight method

HAO Lingfeng<sup>1</sup>, LIU Yihao<sup>1</sup>, WANG Tingting<sup>1, 2</sup>, WANG Danfeng<sup>2</sup>, HU Xiaohong<sup>2</sup>, ZANG Zhenzhong<sup>1</sup>, WU Yangming<sup>2</sup>, ZHU Weifeng<sup>1</sup>, GUAN Yongmei<sup>1, 2</sup>

1. Key Laboratory of Modern Chinese Medicine Preparations of the Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. State Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization for Classic Prescriptions, Nanchang 330004, China

**Abstract: Objective** To optimize the extraction process of the classic prescription Baizhu Powder (白术散), and verify its anti-inflammatory activity through cell anti-inflammatory activity experiments, providing a basis for the development of Baizhu Powder.

**Methods** An HPLC detection method was established for the index components puerarin, daidzin, ginsenoside Rg<sub>1</sub>, daidzein, ginsenoside Rb<sub>1</sub>, and ammonium glycyrrhizinate. Taking the content of index components, paste yield and oil extraction volume as evaluation indicators, the comprehensive weights of each index were determined by analytic hierarchy process (AHP)-entropy weight method. Based on the single-factor experiment, the Box-Behnken design-response surface method (BBD-RSM) was adopted to optimize the Baizhu Powder extraction process. The anti-inflammatory activity of Baizhu Powder was investigated by inducing an inflammatory model of human normal colonic epithelial cells (NCM460) with lipopolysaccharide (LPS), and the feasibility of the process was verified. **Results** The optimized extraction process of Baizhu Powder was 10 times the volume of water, soaking for 30

收稿日期: 2025-09-19

基金项目: 全国重点实验室专项 (2023QGZDSYS002); 2024 江西省重点研发项目 (2024BCC31010); 经典名方研发与国际拓展研究 (20232BBH80009)

作者简介: 郝凌烽 (1999—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药新制剂与新技术研究。E-mail: haolingfeng0312@163.com

\*通信作者: 管咏梅 (1979—), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药新制剂与新技术研究。E-mail: guanym2008@163.com

min, extraction time for 90 min, and extraction twice. Under these conditions, the average comprehensive score of the three batches of process validation was 0.974, and the RSD value was 1.94%. The pharmacodynamic verification results of Baizhu Powder indicated that the Baizhu Powder prepared by the optimized process could significantly reduce the levels of inflammatory factors interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the LPS-induced NCM460 cell inflammatory model. The level of the anti-inflammatory factor IL-10 was increased, and there was no significant difference compared with the Baizhu Powder benchmark sample. **Conclusion** The Baizhu Powder extraction process optimized by AHP-entropy weight method combined with BBD-RSM is stable and reliable, which can provide a basis for the subsequent research and development of Baizhu Powder.

**Key words:** Baizhu Powder; Box-Behnken design-response surface method; AHP-entropy weight method; puerarin; daidzin; ginsenoside Rg<sub>1</sub>; daidzein; ginsenoside Rb<sub>1</sub>; interleukin; tumor necrosis factor- $\alpha$

白术散出自《小儿药证直诀》，是补脾养胃的经典名方，现已被收录于《古代经典名方目录（第二批儿科部分）》<sup>[1-2]</sup>。该方由人参、茯苓、白术（土炒）、葛根、广藿香、木香和甘草 7 味中药配伍组成，具有健脾养胃、益气生津之效，主治脾胃虚弱、津虚内热证。白术散含有萜类、皂苷类、黄酮类和苯丙素类等多种活性成分，具有调节肠道微生态、减轻炎症反应、抗病毒、调节血糖、改善胰岛素抵抗、保肝、提高免疫功能、促进细胞新生等药理作用，临床常用于治疗小儿腹泻、肠易激综合征、小儿轮状病毒性肠炎、糖尿病等<sup>[3-5]</sup>。

中药复方的核心在于通过多成分、多靶点实现整体调节。提取工艺作为药材原料与制剂之间的关键桥梁，其优化直接影响活性成分的种类与含量，进而决定临床疗效。经典名方物质基准研究是经方制剂工艺优化和质量评价的重要参考，在优化白术散现代提取工艺时，应以白术散物质基准为标准，对加水量、提取时间、提取次数等影响因素进行研究<sup>[6]</sup>。值得注意的是，《古代经典名方目录》中约 80% 的组方含有挥发性成分，经方原文记载多采用合煎汤剂直接入药，而现代工业化流程（如煎煮、浓缩、干燥与成型）易导致挥发性成分损失或变化，从而影响药效。

白术散组方中的广藿香、木香、白术等药材富含百秋李醇、广藿香酮、去氢木香内酯、木香烃内酯及苍术酮等挥发性成分，这些既是其主要活性成分，也是白术散发挥药效的重要物质基础。因此，在经典名方的开发过程中，挥发性成分的提取、稳定、检测与质控尤为关键。本课题组拟在白术散提取工艺中接入挥发油提取器，单独收集挥发油，并研究其固化技术。后续在成型工艺中，将挥发油固化粉末作为辅料加入，以解决开发过程中挥发性成分损失的问题。基于此，在白术散提取工艺优化中，将挥发油提取量纳入评价指标体系。

中药复方成分复杂，目前针对白术散全成分的工艺优化研究尚属空白<sup>[7-8]</sup>。为此本研究以白术散组方中黄酮类、皂苷类的代表成分，葛根素、大豆苷、大豆苷元、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>(Rg<sub>1</sub>)、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>(Rb<sub>1</sub>)、甘草酸铵的含量以及干膏率和提油量为综合评价指标，并采用层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)-熵权法计算权重系数，通过单因素结合 Box-Behnken 设计-响应面法（Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM）试验优化白术散提取工艺<sup>[9-10]</sup>。

此外，白术散具有良好的抗炎活性，能够上调肠道黏膜上皮抑炎因子白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 的表达，抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6 等炎症因子的表达，对于治疗炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 具有良好的应用前景<sup>[11-14]</sup>。本研究将以白术散的抗炎药效作为验证手段，评估所得工艺的稳定性和可靠性，为其后续开发提供依据<sup>[15-17]</sup>。

## 1 仪器与材料

Agilent 1260 型高效液相色谱仪，美国安捷伦科技有限公司；BSA124S 型分析天平，赛多利斯科学仪器（北京）有限公司；DZTW 型调温电热套，北京市永光明医疗仪器有限公司；EPED 型实验室级超纯水机，南京易普易达科技发展有限公司；HH-S6 型恒温水浴锅，郑州长城科工贸有限公司；SB-3200DTS 型超声波清洗仪，宁波新芝生物科技股份有限公司；DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱，上海谷宁仪器有限公司；Tecan sparkTM10 型酶标仪，瑞士帝肯集团公司；SIGMA3-18K 型高速冷冻离心机，德国 Sigma 公司；SPX-150 型智能生化培养箱，浙江托普云农科技股份有限公司；Scientz-12N 型立式冷冻干燥机，宁波新芝生物科技股份有限公司。

茯苓(批号 202402005)、白术(批号 20231004)、甘草(批号 20231003004)、木香(批号 202309001)、

人参(批号202405001)、葛根(批号202403002)、广藿香(批号202406005),所有饮片均购自于亳州市晟畅中药材销售有限公司,所有饮片均经江西中医药大学药学院邓可众教授鉴定,符合《中国药典》2025年版相关要求,人参为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey.的干燥根和根茎;白术为菊科苍术属植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz.的干燥根茎;葛根为豆科葛属植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.的干燥根;广藿香为唇形科藿香属植物广藿香 *Pogostemon cablin* (Blanco) Benth.的干燥地上部分;茯苓为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf.的干燥菌核;木香为菊科云木香属植物木香 *Aucklandia lappa* Decne.的干燥根;甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的干燥根和根茎。

对照品葛根素(批号110752-202217)、大豆昔(批号111738-202305)、Rg<sub>1</sub>(批号110703-202436)、Rb<sub>1</sub>(批号110704-202331)、大豆昔元(批号111502-202304)、甘草酸铵(批号110731-202122)均购自中国食品药品检定研究院,质量分数均 $\geq 98.0\%$ 。

IL-10检测试剂盒(批号C110E50753)、TNF- $\alpha$ 检测试剂盒(批号C182E50734)、IL-6检测试剂盒(批号C106E507422),购自杭州联科生物技术股份有限公司;人正常结肠上皮NCM460细胞,批号250624A001,购自澳培赛生物科技(上海)有限公司;乙腈(批号25016198)、甲醇(批号25026174),色谱纯,安徽天地高纯溶剂有限公司;磷酸,批号231103,分析纯,西陇科学股份有限公司;细胞增殖及毒性检测试剂盒(CCK-8,批号MA0218-Jun-07K)、无血清非程序细胞冻存液(批号MA0405-Apr-15K),购自大连美仑生物技术有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 指标成分的定量测定

**2.1.1 供试品溶液的制备** 称取处方量的白术散:人参3.64 g、茯苓7.29 g、白术7.29 g、广藿香7.29 g、木香2.92 g、甘草1.46 g、葛根7.29 g。加水浸泡30 min,连接挥发油提取器,加热回流提取,趁热滤过,合并提取液,记录提取液体积,精密量取5 mL,50%甲醇定容至25 mL量瓶中,得白术散供试品溶液。

**2.1.2 单一对照品溶液的制备** 分别精密称取对照品葛根素10.00 mg、大豆昔10.00 mg、Rg<sub>1</sub>10.00 mg、大豆昔元10.00 mg、甘草酸铵10.00 mg、Rb<sub>1</sub>10.00

mg,分别置于10 mL量瓶中,加甲醇定容,制备成1.0 mg/mL的单一对照品母液;再用50%甲醇分别稀释至含葛根素0.20 mg/mL、大豆昔0.10 mg/mL、Rg<sub>1</sub>0.20 mg/mL、大豆昔元0.04 mg/mL、甘草酸铵0.20 mg/mL、Rb<sub>1</sub>0.20 mg/mL的单一对照品溶液,备用。

**2.1.3 混合对照品溶液的制备** 精密吸取“2.1.2”项下葛根素对照品溶液1 mL、大豆昔对照品溶液1 mL置于5 mL量瓶中,涡旋混匀;Rg<sub>1</sub>对照品溶液1 mL、Rb<sub>1</sub>对照品溶液1 mL、甘草酸铵对照品溶液1 mL、大豆昔元对照品溶液1 mL置于5 mL量瓶中,涡旋混匀;即分别得到葛根素、大豆昔混合对照品溶液和Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、甘草酸铵、大豆昔元混合对照品溶液,备用。

**2.1.4 大豆昔元、Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、甘草酸铵色谱条件** 色谱柱为Supperfex JX-C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~10 min, 20%乙腈;10~15 min, 20%~22%乙腈;15~17 min, 22%~23%乙腈;17~20 min, 23%~25%乙腈;20~30 min, 25%~35%乙腈;30~35 min, 35%~40%乙腈;35~45 min, 40%~60%乙腈;45~55 min, 60%~70%乙腈;体积流量1 mL/min;进样量10  $\mu$ L;柱温25  $^{\circ}$ C;检测波长203、250 nm, Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>在203 nm下有最大吸收,大豆昔元、甘草酸铵在250 nm下有最大吸收,典型色谱图见图1、2。

**2.1.5 葛根素、大豆昔色谱条件** 色谱柱为Supperfex JX-C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu$ m);流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~15 min, 10%乙腈;15~17 min, 10%~13%乙腈;17~25 min, 13%~15%乙腈;25~30 min, 15%乙腈;体积流量1 mL/min;进样量10  $\mu$ L;柱温25  $^{\circ}$ C;检测波长250 nm。典型色谱图见图3。

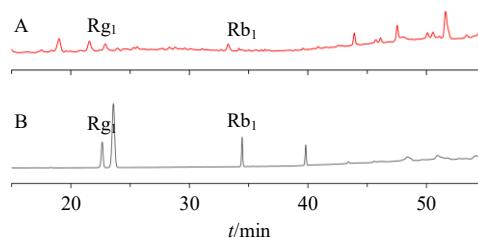


图1 白术散样品(A)及混合对照品(B)203 nm的HPLC图

Fig. 1 HPLC diagrams of Baizhu Powder sample (A) and mixed reference substances (B) at 203 nm

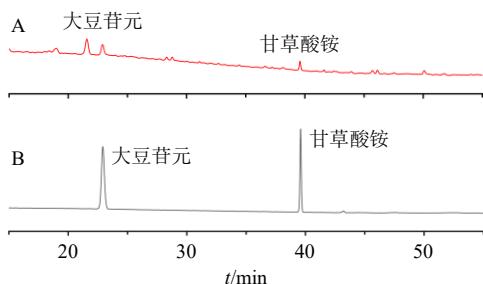


图2 白术散样品 (A) 及混合对照品 (B) 250 nm 的 HPLC 图

Fig. 2 HPLC diagrams of Baizhu Powder sample (A) and mixed reference substances (B) at 250 nm

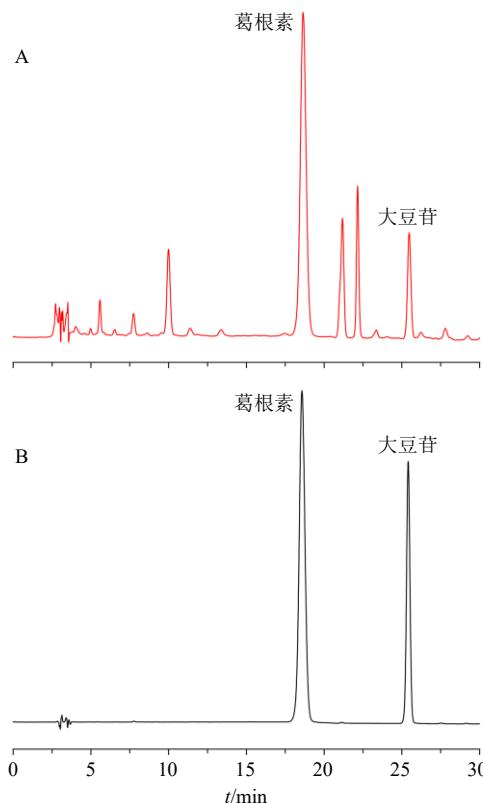


图3 白术散样品 (A) 及混合对照品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 3 HPLC of Baizhu Powder sample (A) and mixed reference substances (B)

**2.1.6 线性关系考察** 取 1.0 mg/mL 葛根素对照品溶液 1 mL, 用 50% 甲醇逐级稀释, 分别配制成 500.00、333.30、250.00、166.70、125.00、111.10、83.30、62.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列质量浓度溶液; 取 1.0 mg/mL 大豆昔对照品溶液 1 mL, 用 50% 甲醇逐级稀释, 分别配制成 75.30、50.20、37.65、25.10、18.85、12.55、9.41、4.71  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列质量浓度溶液; 取 1.0 mg/mL 大豆昔元对照品溶液 1 mL, 用 50% 甲醇逐级稀释, 分别配制成 75.00、50.00、37.50、18.75、16.66、8.30、1.25、0.42  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列质量浓度溶液;

液; 取 1.0 mg/mL  $\text{Rg}_1$  对照品溶液 1 mL, 用 50% 甲醇逐级稀释, 分别配制成 264.50、132.25、117.55、66.13、58.78、33.06、16.66、8.30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列质量浓度溶液; 取 1.0 mg/mL  $\text{Rb}_1$  对照品溶液 1 mL, 用 50% 甲醇逐级稀释, 分别配制成 351.00、175.50、105.50、87.70、52.75、43.80、21.90、10.95  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列质量浓度溶液; 取 1.0 mg/mL 甘草酸铵对照品溶液 1 mL, 用 50% 甲醇逐级稀释, 分别配制成 505.00、336.70、252.50、126.20、63.10、56.10、28.00、12.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的系列质量浓度溶液。

精密吸取适量上述各对照品溶液, 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过, 取续滤液至样品瓶中, 葛根素、大豆昔在“2.1.5”项色谱条件下进样测定, 大豆昔元、 $\text{Rg}_1$ 、 $\text{Rb}_1$ 、甘草酸铵在“2.1.4”项色谱条件下进样测定, 以峰面积对质量浓度进行线性回归并得到线性范围, 结果分别为葛根素  $Y=44.476 X-745.43$ ,  $R^2=0.9995$ , 线性范围 62.50~500.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 大豆昔  $Y=37.187 X-4.3003$ ,  $R^2=1.0000$ , 线性范围 4.71~75.30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 大豆昔元  $Y=66.374 X-39.654$ ,  $R^2=0.9995$ , 线性范围 0.42~75.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $\text{Rg}_1$   $Y=3.3672 X-0.2576$ ,  $R^2=1.0000$ , 线性范围 8.30~264.50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $\text{Rb}_1$   $Y=2.3595 X-0.0892$ ,  $R^2=1.0000$ , 线性范围 10.95~351.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ; 甘草酸铵  $Y=7.195 X-74.241$ ,  $R^2=0.9996$ , 线性范围 12.50~505.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

**2.1.7 精密度考察** 吸取“2.1.3”项下制备的混合对照品溶液, 分别按照“2.1.4”“2.1.5”项下色谱条件, 连续进样 6 次, 记录葛根素、大豆昔、大豆昔元、 $\text{Rg}_1$ 、 $\text{Rb}_1$  与甘草酸铵 6 种成分的峰面积。结果显示, 6 种成分色谱峰面积的 RSD 分别为 0.46%、0.23%、0.56%、0.34%、0.38%、0.30%, 结果表明该仪器精密度良好。

**2.1.8 稳定性考察** 取 1 份白术散供试品溶液, 分别按照“2.1.4”“2.1.5”项下色谱条件, 在制备后 0、4、6、8、12、24、48 h 进样测定, 记录葛根素、大豆昔、大豆昔元、 $\text{Rg}_1$ 、 $\text{Rb}_1$  与甘草酸铵 6 种成分峰面积的 RSD 分别为 0.63%、0.75%、1.99%、1.44%、1.55%、1.57%, 结果表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

**2.1.9 重复性考察** 取 6 份处方量的白术散组方药材饮片, 按照“2.1.1”项下方法平行制备 6 份白术散供试品溶液, 分别在“2.1.4”“2.1.5”项下色谱条件进样检测, 葛根素、大豆昔、大豆昔元、 $\text{Rg}_1$ 、 $\text{Rb}_1$

和甘草酸铵 6 种成分质量分数的 RSD 分别为 0.21%、1.03%、1.85%、1.86%、1.99%、1.77%，结果表明该方法重复性良好。

**2.1.10 加样回收率考察** 取处方量的白术散饮片，加 10 倍量水，浸泡 30 min，加热提取 90 min，提取 2 次，合并滤液，并测定其指标成分含量。取已测知 6 种成分含量的白术散提取液 6 份，每份精密吸取 2.5 mL 至 25 mL 量瓶内，精密加入葛根素对照品溶液 (0.10 mg/mL) 55 μL、大豆昔对照品溶液 (0.05 mg/mL) 9 μL、大豆昔元对照品溶液 (0.001 mg/mL) 40 μL、Rg<sub>1</sub> 对照品溶液 (0.05 mg/mL) 8 μL、Rb<sub>1</sub> 对照品溶液 (0.05 mg/mL) 8.5 μL、甘草酸铵对照品溶液 (0.05 mg/mL) 2 μL，加 50% 甲醇定容至刻度。分别按照“2.1.4”“2.1.5”项下色谱条件进样检测，结果葛根素、大豆昔、大豆昔元、Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub>、甘草酸铵的平均加样回收率分别为 97.81%、101.19%、99.87%、100.35%、100.38%、104.57%，RSD 值分别为 0.40%、0.35%、2.91%、3.57%、2.45%、1.75%。

## 2.2 干膏率的测定

精密量取白术散提取液 15 mL，置于已恒定质量的蒸发皿中，在 100 °C 水浴下蒸干，于 105 °C 烘箱干燥至恒定质量，按公式 (1) 计算出膏率。

$$\text{出膏率} = (M_1 - M_0) V_{\text{总}} / V_{\text{测}} M_{\text{总}} \quad (1)$$

$M_1$  为最终含干膏蒸发皿的质量， $M_0$  为蒸发皿恒定质量后的质量， $M_{\text{总}}$  为白术散处方饮片总量， $V_{\text{总}}$  为煎煮结束后煎液总体积， $V_{\text{测}}$  为 15 mL

## 2.3 提油量的测定

采用《中国药典》2025 年版四部挥发油测定法甲法，按照“2.1.1”项下方法提取，提取结束后，收集挥发油提取器中的挥发油置于量筒中，静置 1 h 后，准确读取挥发油体积。

## 2.4 白术散基准样品制备

本课题组前期已建立白术散基准样品的制备工艺，本研究在此基础上，平行制备 3 批白术散基准样品，以各指标成分提取量的平均值（表 1）作为后续工艺优化的参考标准。各指标提取量应符合以下要求（允许偏差±30%）：葛根素 6.662 mg/g、大豆昔 1.262 mg/g、大豆昔元 0.101 mg/g、Rg<sub>1</sub> 1.384 mg/g、Rb<sub>1</sub> 1.937 mg/g、甘草酸铵 0.341 mg/g，出膏率 34.17%。

## 2.5 评价指标综合赋权

### 2.5.1 AHP 法主观权重系数 ( $\omega_{\text{AHP}}$ ) 分析 白术散

表 1 白术散基准样品指标成分含量 ( $n = 3$ )

Table 1 Contents of index components of Baizhu Powder reference benchmark samples ( $n = 3$ )

基准 样品	提取量/(mg·g <sup>-1</sup> )						干膏 率/%
	葛根素	大豆昔	Rg <sub>1</sub>	大豆昔元	Rb <sub>1</sub>	甘草酸铵	
1	6.619	1.264	1.483	0.106	2.091	0.347	33.37
2	6.666	1.270	1.416	0.096	2.014	0.342	34.89
3	6.701	1.250	1.254	0.101	1.706	0.334	34.26
平均值	6.662	1.262	1.384	0.101	1.937	0.341	34.17
RSD/%	0.04	0.01	0.12	0.01	0.20	0.01	0.01

组方中人参为君药，《中国药典》2025 年版规定人参含量测定指标为 Rg<sub>1</sub>、Re、Rb<sub>1</sub>。因 Rg<sub>1</sub>、Rb<sub>1</sub> 含量较高，且为发挥补脾益气、调节肠道功能的主要成分，故将其归为第 1 层次代表性成分<sup>[18-19]</sup>。黄酮类成分为本方抗肠道炎症的重要活性组分，葛根作为佐药，其指标成分葛根素收录于《中国药典》2025 年版；大豆昔与大豆昔元则为葛根和甘草所共有的化学成分，因此将葛根素、大豆昔及大豆昔元共同列为第 2 层次<sup>[20-21]</sup>。甘草在方中为使药，综合考虑甘草昔与甘草酸铵在药理作用上的侧重及其实际可测性，选取甘草酸铵作为第 3 层次代表指标<sup>[22]</sup>。出膏率与挥发油提取量（提油量）在各工艺条件下变化不显著，但二者对后续制剂质量及工艺稳定性具有潜在影响，故共同作为第 4 层次。需要说明的是，本研究已单独收集挥发油，其中木香、广藿香、白术所含的挥发性成分将在后续挥发油固化工艺中另行研究。此外，茯苓发挥抗炎作用的主要活性成分为茯苓三萜酸类成分（如茯苓酸），但由于该类成分在药材中含量较低，且同分异构体较多，故未纳入本次指标评价体系。

依据复方配伍的“君臣佐使”原则，并结合各成分的可测性与稳定性，对 8 项考察指标（葛根素、大豆昔、Rg<sub>1</sub>、大豆昔元、Rb<sub>1</sub>、甘草酸铵的含量以及干膏率与提油量）进行评分。进一步构建各指标间成对比较的判断优先矩阵，并采用 AHP 计算  $\omega_{\text{AHP}}$ ，结果见表 2。经计算，判断优先矩阵的最大特征根 ( $\lambda_{\text{max}}$ ) = 8.216。进一步对各考察指标  $\omega_{\text{AHP}}$  进行一致性检验，得随机一致性比例（consistency ratio, CR）= 0.022 < 0.1，表明判断优先矩阵一致性良好， $\omega_{\text{AHP}}$  合理有效，可用于白术散煎煮工艺优化的综合评分分析。

### 2.5.2 熵权法客观权重系数 ( $\omega_{\text{熵权}}$ ) 分析

(1) 数据标准化处理：白术散提取工艺中各指

表2 白术散指标成分对比较的判断优先矩阵评分情况

Table 2 Scoring situation of judgment priority matrix for pairwise comparison of Baizhu Powder index components

考察指标	判断优先矩阵								$\omega_{AHP}$
	Rb <sub>1</sub>	Rg <sub>1</sub>	葛根素	大豆昔	大豆昔元	甘草酸	干膏率	提油量	
Rb <sub>1</sub>	1	1	3	3	3	5	7	7	0.269 0
Rg <sub>1</sub>	1	1	3	3	3	5	7	7	0.269 0
葛根素	1/3	1/3	1	1	1	3	5	5	0.117 3
大豆昔	1/3	1/3	1	1	1	3	5	5	0.117 3
大豆昔元	1/3	1/3	1	1	1	3	5	5	0.117 3
甘草酸	1/5	1/5	1/3	1/3	1/3	1	3	5	0.055 3
干膏率	1/7	1/7	1/5	1/5	1/5	1/3	1	1	0.027 3
提油量	1/7	1/7	1/5	1/5	1/5	1/3	1	1	0.027 3

标成分含量、出膏率和提油量均为正向指标,按公式(2)进行标准化处理。 $x_{ij}$ 为*i*次试验中*j*指标数值,  $M_i$ 为本组实验最大值,  $m_i$ 为最小值。

$$X_{ij} = (x_{ij} - m_i) / (M_i - m_i) \quad (2)$$

(2) 熵值计算: 按公式(3)(4)计算白术散各考察指标的熵值。

$$P_{ij} = X_{ij} / \sum_{i=1}^n X_{ij} \quad (3)$$

$$E_j = -\sum_{i=1}^n P_{ij} \ln P_{ij} / \ln n \quad (4)$$

(3)  $\omega$  熵权计算: 按公式(5)计算白术散各考察指标  $\omega$  熵权。葛根素、大豆昔、Rg<sub>1</sub>、大豆昔元、Rb<sub>1</sub>、甘草酸铵、干膏率和提油量的  $\omega$  熵权分别为 0.130 3、0.176 5、0.130 4、0.131 1、0.138 8、0.095 1、0.094 0、0.104 0。

$$\omega_{\text{熵权}} = (1 - E_j) / \sum_{i=1}^n (1 - E_i) \quad (5)$$

2.5.3 AHP-熵权法综合权重系数( $\omega$  综合)的计算  $\omega$  综合按照公式(6)计算。葛根素、大豆昔、Rg<sub>1</sub>、大豆昔元、Rb<sub>1</sub>、甘草酸铵、干膏率和提油量的  $\omega$  综合分别为 0.114 3、0.155 1、0.259 5、0.114 2、0.277 1、0.039 5、0.019 1、0.021 2。

$$\omega_{\text{综合}} = \omega_{AHPj} \omega_{\text{熵权}} / \sum_{j=1}^m \omega_{AHPj} \omega_{\text{熵权}} \quad (6)$$

2.5.4 综合评分计算 通过 AHP-熵权法所得  $\omega$  综合对实验结果进行综合评分。

综合评分 = 葛根素含量/葛根素含量的最大值  $\times$  葛根素

$\omega_{\text{综合}} = \text{大豆昔含量/大豆昔含量的最大值} \times \text{大豆昔} \omega_{\text{综合}} + Rg_1 \omega_{\text{综合}} + \text{大豆昔元含量/大豆昔元含量的最大值} \times \text{大豆昔元} \omega_{\text{综合}} + Rb_1 \omega_{\text{综合}} + \text{甘草酸铵含量/甘草酸铵含量的最大值} \times \text{甘草酸铵} \omega_{\text{综合}} + \text{干膏率/干膏率的最大值} \times \text{干膏率} \omega_{\text{综合}} + \text{提油量/提油量的最大值} \times \text{提油量} \omega_{\text{综合}}$

## 2.6 单因素考察白术散提取工艺

2.6.1 加水量考察 取处方量的白术散组方药材饮片, 加水浸泡 30 min, 按照“2.1.1”项下方法, 分别加入 6、8、10、12、14 倍处方量的去离子水进行提取, 提取 90 min, 提取 2 次。结果如表 3 所示, 随着加水量的增加, 综合评分呈先上升后下降趋势, 超过 12 倍量水时综合评分开始下降。

2.6.2 提取时间考察 取处方量的白术散组方药材饮片, 加 10 倍处方量的去离子水, 浸泡 30 min, 按照“2.1.1”项下方法, 分别提取 30、45、60、90、120 min, 提取 2 次。结果如表 4 所示, 随着提取时间的延长, 综合评分值呈上升趋势, 提取时间超过 60 min 后综合评分值显著上升。

## 2.7 BBD-RSM 试验优化白术散提取工艺

2.7.1 BBD-RSM 试验设计与结果 在单因素试验的基础上, 设置提取时间( $X_1$ )分别以 60、90、120 min 为低、中、高水平; 加水量( $X_2$ )分别以 10、

表3 加水量对白术散中各考察指标成分及综合评分的影响( $n = 3$ )Table 3 Effects of water addition on each index component and comprehensive score in Baizhu Powder ( $n = 3$ )

加水量/ 倍	提取量/(mg·g <sup>-1</sup> )						干膏率/ %	提油量/ mL	综合 评分
	葛根素	大豆昔	Rg <sub>1</sub>	大豆昔元	Rb <sub>1</sub>	甘草酸铵			
6	5.588	1.223	1.531	0.051	0.959	0.163	28.55	0.15	0.675
8	6.159	1.306	1.366	0.055	1.388	0.303	31.77	0.15	0.760
10	6.250	1.251	1.733	0.063	1.463	0.460	32.79	0.20	0.839
12	7.709	1.648	1.930	0.070	1.653	0.711	34.42	0.25	0.993
14	8.010	1.618	1.950	0.070	1.069	0.446	33.87	0.25	0.884

表4 提取时间对白术散中各考察指标成分及综合评分的影响 (n=3)

Table 4 Effects of extraction time on each index component and comprehensive score in Baizhu Powder (n=3)

提取时间/ min	提取量/(mg·g <sup>-1</sup> )						干膏率/ %	提油量/ mL	综合 评分
	葛根素	大豆昔	R <sub>g1</sub>	大豆昔元	R <sub>b1</sub>	甘草酸铵			
30	6.818	1.195	1.261	0.057	0.977	0.374	28.69	0.10	0.616
45	6.807	1.344	1.571	0.053	0.961	0.478	31.21	0.10	0.686
60	7.542	1.400	1.259	0.065	1.221	0.232	30.23	0.15	0.684
90	5.919	1.205	1.693	0.061	1.432	0.448	32.79	0.25	0.756
120	6.080	1.591	1.516	0.085	1.605	0.557	35.13	0.25	0.821

12、14倍为低、中、高水平。基于生产需要和研究经验, 提取次数( $X_3$ )分别以1、2、3次为低、中、高水平。通过 BBD-RSM 模型设计3因素3水平17组试验, 因素水平设计、试验安排与结果见表5。

通过 Design-Expert 13 软件对表5试验数据进行统计分析, 得出综合评分=0.7546+0.0064 $X_1$ —

0.0577 $X_2$ +0.1737 $X_3$ -0.0205 $X_1X_2$ +0.0526 $X_1X_3$ -0.0574 $X_2X_3$ -0.7260 $X_1^2$ -0.0248 $X_2^2$ -0.1015 $X_3^2$ 。结果显示, 该模型  $P<0.0001$ , 失拟项  $>0.05$ , 表明试验的真实情况可以用此模型来拟合。 $R^2=0.9807$ 、 $R_{adj}^2=0.9560$ , 表明该模型拟合和线性程度高, 可用于白术散煎煮工艺优化, 结果见表6。

表5 BBD-RSM 试验因素水平设计、试验安排与结果 (n=3)  
Table 5 BBD-RSM test factor level design, test arrangement and results (n=3)

序号	$X_1$ /min	$X_2$ /倍	$X_3$ /次	提取量/(mg·g <sup>-1</sup> )					干膏率/ %	提油量/ mL	综合 评分	
				葛根素	大豆昔	R <sub>g1</sub>	大豆昔元	R <sub>b1</sub>				
S1	60 (-1)	10 (-1)	2 (0)	8.383	1.602	1.676	0.064	1.135	0.267	31.72	0.10	0.707
S2	120 (+1)	10	2	7.494	1.362	1.602	0.044	1.561	0.368	33.77	0.30	0.730
S3	60	14 (+1)	2	8.394	1.553	0.995	0.062	1.061	0.342	34.04	0.25	0.622
S4	120	14	2	5.578	1.562	1.124	0.058	0.892	0.208	36.26	0.15	0.564
S5	60	12 (0)	1 (-1)	7.037	1.228	0.939	0.048	0.387	0.252	23.07	0.15	0.438
S6	120	12	1	5.261	1.157	0.608	0.028	0.541	0.224	8.92	0.15	0.375
S7	60	12	3 (+1)	8.434	1.649	1.307	0.061	1.119	0.411	35.78	0.25	0.678
S8	120	12	3	7.929	1.850	1.539	0.067	1.788	0.327	39.65	0.25	0.826
S9	90 (0)	10	1	5.952	1.080	0.887	0.042	0.668	0.169	23.96	0.25	0.449
S10	90	14	1	6.604	1.208	0.708	0.040	0.742	0.218	27.44	0.25	0.459
S11	90	10	3	9.481	1.693	2.189	0.075	1.718	0.471	37.40	0.30	0.913
S12	90	14	3	8.819	1.604	0.645	0.109	1.419	0.214	37.41	0.25	0.693
S13	90	12	2	8.966	1.424	1.002	0.109	1.308	0.143	33.35	0.25	0.736
S14	90	12	2	7.711	1.449	1.803	0.081	1.699	0.417	30.85	0.20	0.817
S15	90	12	2	8.027	1.732	1.339	0.091	1.268	0.189	33.91	0.25	0.739
S16	90	12	2	8.368	1.711	1.469	0.057	1.360	0.100	34.79	0.25	0.726
S17	90	12	2	8.670	1.337	1.639	0.098	1.255	0.430	34.74	0.25	0.754

通过 Design-Expert 13 软件得出提取时间( $X_1$ )、加水量( $X_2$ )、提取次数( $X_3$ )对综合评分影响的3D曲面图, 结果见图4, 可知3因素交互作用显著, 在一定范围内对综合评分产生影响, 其中煎煮次数( $X_3$ )对综合评分值影响最大, 加水量( $X_2$ )、煎煮时间( $X_1$ )次之。根据 BBD-RSM 实验设计与响应面分析结果, 白术散提取工艺的理论最优参数为10.2808倍量水、浸泡30 min、提取94.0192 min、提取2.9330次。然而, 由于持续加热时间延长可能

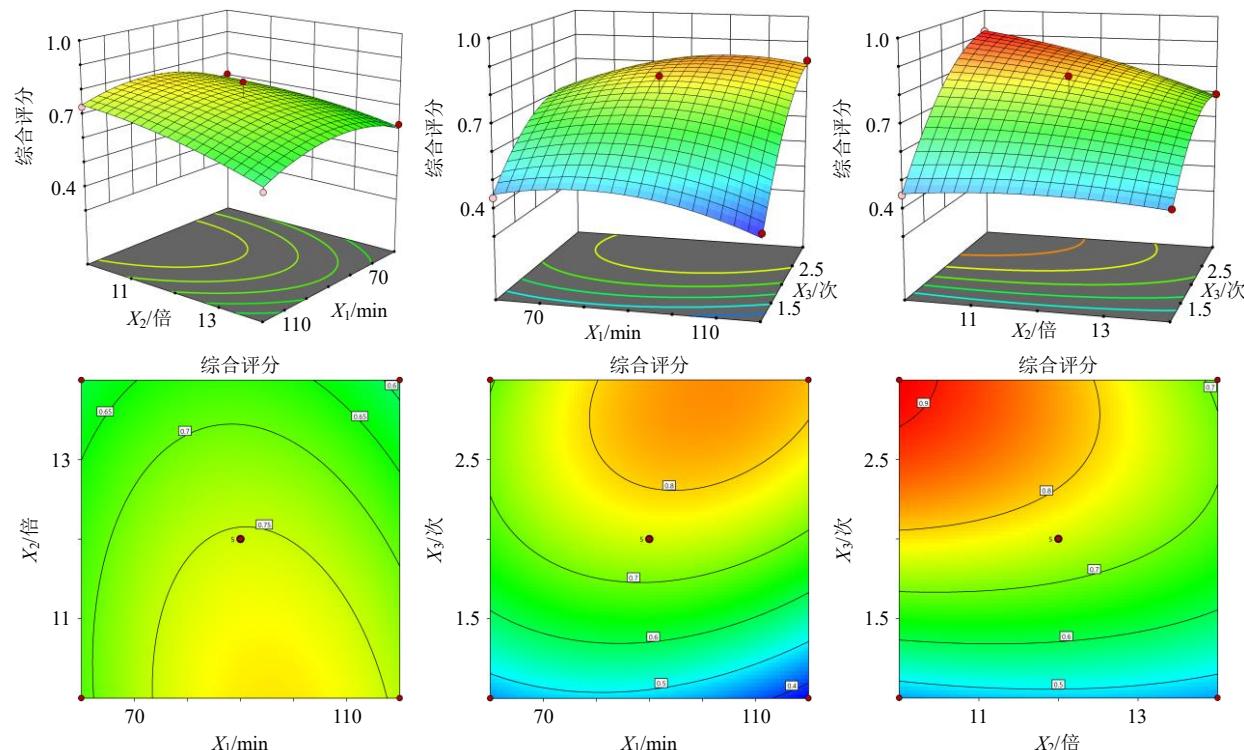
导致热敏性成分(如大豆昔元)含量降低, 因此在确定最终工艺时, 综合考量以下多维度因素对参数进行了优化: 提取过程中各指标成分的动态变化、“遵吉”理论的指导原则、随行基准样品的含量标准, 以及工艺放大与产业化的可行性。最终确定白术散的最佳提取工艺为10倍量水、浸泡30 min、提取2次、每次提取90 min。

**2.7.2 优化工艺的验证** 根据最终确定的提取工艺参数进行验证, 重复试验3次, 测定葛根素、大豆

表 6 BBD-RSM 试验方差分析结果

Table 6 Analysis of variance results of BBD-RSM trial

误差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	0.368 9	9	0.041 0	39.600 0	<0.000 1
$X_1$	0.000 3	1	0.000 3	0.319 0	0.589 8
$X_2$	0.026 7	1	0.026 7	25.770 0	0.001 4
$X_3$	0.241 3	1	0.241 3	233.100 0	<0.000 1
$X_1X_2$	0.001 7	1	0.001 7	1.630 0	0.242 2
$X_1X_3$	0.011 1	1	0.011 1	10.690 0	0.013 7
$X_2X_3$	0.013 2	1	0.013 2	12.730 0	0.009 1
$X_1^2$	0.022 8	1	0.022 8	22.010 0	0.002 2
$X_2^2$	0.002 6	1	0.002 6	2.500 0	0.157 7
$X_3^2$	0.043 3	1	0.043 3	41.870 0	0.000 3
残差	0.007 2	7	0.001 0		
失拟项	0.002 0	3	0.000 7	0.501 5	0.701 3
误差	0.005 3	4	0.001 3		
总离差	0.376 2	16			

图 4  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  对综合评分影响的 3D 曲面图和等高线图Fig. 4 3D surface diagrams and contour diagrams of influence of  $X_1$ ,  $X_2$ , and  $X_3$  on comprehensive score表 7 白术散提取工艺验证 ( $n = 3$ )Table 7 Verification of Baizhu Powder extraction process ( $n = 3$ )

试验号	提取量/(mg·g <sup>-1</sup> )							较基准样品/%							干膏率/较基准 提油量/综合		
	葛根素	大豆昔	Rg <sub>1</sub>	大豆昔元	Rb <sub>1</sub>	甘草酸铵	葛根素	大豆昔	Rg <sub>1</sub>	大豆昔元	Rb <sub>1</sub>	甘草酸铵	%	样品/%	mL	评分	
1	9.342	1.609	1.586	0.062	1.530	0.366	140.23	127.54	114.61	61.03	78.98	107.32	37.20	108.86	0.25	0.954	
2	9.553	1.672	1.576	0.066	1.550	0.385	143.40	132.45	113.89	65.84	80.02	112.97	37.20	108.86	0.25	0.975	
3	9.453	1.639	1.743	0.066	1.552	0.360	141.90	129.90	125.89	65.13	80.09	105.54	37.10	108.57	0.25	0.992	

提取液进行冷冻干燥，备用。

**2.8.2 白术散提取物对细胞存活率的影响** 取对数生长期的NCM460细胞，以 $5\times10^4$ 个/mL密度接种于96孔板中，每孔100 $\mu\text{L}$ ，培养24 h。设置空白组、对照组和药物组，空白组不加入细胞，加入完全培养基后不作任何处理；对照组加入细胞，用完全培养基培养；药物组加入细胞及100 $\mu\text{L}$ 终质量浓度分别为25、50、100、200、300、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的白术散提取物，培养24 h，采用CCK-8法检测细胞存活率。结果见表8，对照组中NCM460细胞的存活率为102.60%；而在质量浓度为25、50、100、200、300、500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的白术散药物组中，细胞存活率分别为98.02%、94.21%、81.00%、70.20%、71.85%、62.73%。与对照组相比，当白术散提取物质量浓度超过100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时，细胞存活率显著下降至80%以下。因此，在后续实验中，白术散提取物的使用质量浓度应控制在100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以内。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{药物}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

$A_{\text{药物}}$ 、 $A_{\text{空白}}$ 、 $A_{\text{对照}}$ 分别为药物组、空白组、对照组的吸光度

**表8 不同质量浓度白术散提取物对细胞存活率的影响**  
( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

**Table 8 Effects of different mass concentrations of Baizhu Powder extracts on cell survival rate ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )**

组别	质量浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	A值	细胞存活率/%
空白	—	0.217	—
对照	—	0.321	102.60 $\pm$ 2.19
白术散提取物	25	0.320	98.02 $\pm$ 3.81
	50	0.317	94.21 $\pm$ 0.38**
	100	0.304	81.00 $\pm$ 1.67***
	200	0.293	70.20 $\pm$ 3.94***
	300	0.295	71.85 $\pm$ 2.62***
	500	0.286	62.73 $\pm$ 1.38***

与对照组比较：\*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ 。

\*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$  vs control group.

**2.8.3 白术散提取物对LPS诱导的NCM460细胞损伤模型细胞存活率的影响** 取对数生长期的NCM460细胞，以 $5\times10^4$ 个/mL密度接种于96孔板中，每孔100 $\mu\text{L}$ ，培养24 h。设置空白组、对照组、LPS组和药物组，空白组不加入细胞，加入完全培养基后不作任何处理；对照组加入细胞，用完全培养基培养；LPS组和给药组加入细胞及终质量浓度为10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的LPS，培养24 h后给药组再分别加入终质量浓度分别为25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的白术散提取物，再培养24 h后采用CCK-8法检测细

胞存活率。NCM460细胞的存活率结果如表9所示。对照组细胞存活率为100.21%，而经LPS处理后，存活率显著下降至69.84% ( $P < 0.001$ )。相比之下，25、50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的白术散提取物表现出显著的抗炎保护作用，能够以剂量相关方式将细胞存活率分别提升至80.28% ( $P < 0.01$ )与105.32% ( $P < 0.001$ )。由于白术散中富含皂苷类成分，其在高质量浓度下可能产生一定的细胞抑制作用。在100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的白术散给药组中，细胞同时受到LPS诱导的炎症损伤与药物本身潜在的细胞刺激性影响，导致存活率进一步下降至44.17%。基于上述结果，本研究最终将50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 确定为后续实验的白术散使用剂量。

**表9 不同质量浓度白术散提取物对LPS诱导的NCM460细胞损伤模型细胞存活率的影响** ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

**Table 9 Effects of different mass concentrations of Baizhu Powder extracts on cell survival rate in LPS-induced NCM460 cell injury model ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )**

组别	质量浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	A值	细胞存活率/%
空白	—	0.234	—
对照	—	0.305	100.21 $\pm$ 0.20
LPS	10	0.285	69.84 $\pm$ 3.22***
LPS+白术散	10+25	0.293	80.28 $\pm$ 1.85##
提取物	10+50	0.311	105.32 $\pm$ 5.20###
	10+100	0.266	44.17 $\pm$ 0.34###

与对照组比较：\*\*\* $P < 0.001$ ；与LPS组比较：## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$ 。

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs LPS group.

**2.8.4 ELISA法检测NCM460细胞培养上清中IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10含量变化** 根据“2.8.3”项下CCK-8实验结果，将细胞分为对照组、模型组(LPS 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、白术散基准样品组(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、白术散最优工艺组(50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。除对照组外，其余组细胞先用LPS诱导24 h，药物组加入药物干预24 h，收集细胞培养上清液，采用IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 试剂盒检测含量。结果如表10所示，与对照组相比，LPS处理的NCM460细胞上清液中炎症因子IL-6和TNF- $\alpha$ 含量显著升高( $P < 0.001$ )，而抑炎因子IL-10含量则显著降低( $P < 0.001$ )。在加入白术散提取物后，基准样品组和最优工艺组均能显著降低IL-6( $P < 0.001$ )和TNF- $\alpha$ ( $P < 0.001$ )水平，并提高IL-10含量( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )，2组之间各指标均无显著性差异。以上结果表明，白术散具有良好的抗炎潜力，且最优工艺所制备的白术散样品在抗炎效果上与基准样品相当，符合质量要求，说明本优化方法

表 10 白术散基准样品与最优工艺对 LPS 诱导 NCM460 细胞上清液中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 含量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )  
**Table 10 Effects of reference benchmark sample of Baizhu Powder and optimal process on contents of IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-10 in supernatant of LPS-induced NCM460 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )**

样品	质量浓度/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	IL-6/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	TNF- $\alpha$ /( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	IL-10/( $\text{pg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )
对照	—	0.91 $\pm$ 0.80	35.79 $\pm$ 1.72	6.18 $\pm$ 0.25
LPS	10	8.40 $\pm$ 1.00***	67.02 $\pm$ 3.43***	3.40 $\pm$ 0.32***
LPS+基准样品	10+50	4.06 $\pm$ 0.46##	49.88 $\pm$ 1.93##	4.25 $\pm$ 0.21#
LPS+最优工艺	10+50	4.52 $\pm$ 0.36##	48.70 $\pm$ 0.65##	4.41 $\pm$ 0.31##

与对照组比较: \*\*\* $P < 0.001$ ; 与 LPS 组比较: # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$ 。

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; # $P < 0.05$  ## $P < 0.01$  ### $P < 0.001$  vs LPS group.

稳定可靠。

### 3 讨论

白术散是补脾养胃的经典名方, 临床治疗腹泻、炎症性肠病等疗效颇为显著。然而, 当前白术散临床仍以汤剂为主, 患者服用体验、便捷性和质量标准化等问题突出, 一定程度上限制了白术散在临床的广泛应用。鉴于此, 本课题组围绕白术散开展经典名方制剂开发研究, 将白术散制备为颗粒剂, 旨在填补当前白术散在制剂领域的空白, 拓展其临床应用形式。在前期综述资料研究中发现, 白术散含有挥发性成分, 且是其发挥疗效的物质基础, 为防止在制剂工艺中损失本类成分, 设计在提取时单独收集挥发油, 之后通过  $\beta$ -CD 技术将挥发油固化, 作为药用辅料加入颗粒剂中, 力求通过优化提取工艺, 稳定白术散制剂的临床疗效。

#### 3.1 评价指标的选择

人参作为白术散组方中的君药, 具有补脾益气功效, 皂苷类成分是其主要的活性成分, 其中  $\text{Rg}_1$ 、 $\text{Rb}_1$  含量占比最高, 具有改善肠道形态、调节肠道微生态、抑制肠道炎症因子表达的药理作用<sup>[23]</sup>。大豆苷和大豆苷元为葛根和甘草的共同成分, 以及葛根中的葛根素, 同属于异黄酮类成分, 其具有很强的抗炎作用, 能够抑制核因子- $\kappa\text{B}$  (nuclear factor- $\kappa\text{B}$ , NF- $\kappa\text{B}$ ) 通路的激活, 降低 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等炎症因子水平, 从而发挥减轻肠道炎症、补益脾胃的作用<sup>[24-27]</sup>。

甘草在中医临床实践中被广泛使用, 并对治疗溃疡性结肠炎具有疗效, 其中的甘草酸铵具有修复肠道黏膜、抗肠道炎症的药理作用<sup>[28-30]</sup>, 而甘草苷的药理作用侧重于抗氧化和调节代谢等。本研究对白术散提取过程中收集的挥发性成分 (木香烃内酯、去氢木香烃内酯和百秋李醇等), 在挥发油固化工艺中进行了分析研究。因此, 本研究选择葛根素、

大豆苷、 $\text{Rg}_1$ 、大豆苷元、 $\text{Rb}_1$ 、甘草酸铵的含量、干膏率和提油量为提取工艺的考察指标进行质量控制。

AHP 法是一种基于专家经验与主观判断的赋权方法, 能够对多指标问题进行层次清晰的结构化分析; 然而, 其权重结果在很大程度上依赖于评估者的主观认知, 存在较强的主观局限性。相比之下, 熵权法不依赖任何人为赋值, 具备充分的数学理论基础与高度的客观性, 但其权重完全由数据离散程度决定, 未考虑中药复方中各指标成分间的内在关联, 可能导致权重分配偏离专业常识, 甚至出现失真情况。AHP-熵权法通过融合主观权重与客观权重, 实现了协同赋权, 特别适用于中药复方成分复杂、各药味对整体功效贡献不一的情形, 并在应对“多指标耦合”与“主客观信息融合”等工艺优化关键难题方面展现出较强的普适性, 相关方法已成功应用于黄连解毒汤、虎力散等经典名方的提取工艺优化中<sup>[31-33]</sup>。

本研究以白术散为研究对象, 选取指标成分含量、出膏率及提油量作为评价指标, 将 AHP 的主观评价能力与熵权法的客观分析优势相结合, 对各指标进行综合权重赋值。该方法既体现了中药复方“君臣佐使”理论所蕴含的专业认知, 又充分尊重实验数据所揭示的客观规律, 实现了主客观信息的有机结合, 从而为多指标工艺优化提供了更为科学、合理的权重分配方案。

#### 3.2 最佳提取工艺及细胞抗炎活性验证

本研究以课题组前期开展的白术散基准样品研究为标准, 基于 AHP-熵权法确定 8 个评价指标权重, 计算各指标的综合评分, 并以 BBD-RSM 建立了白术散提取工艺综合评价模型, 在“遵古”的基础上, 依据企业的节能减耗和可生产性优化制备方法, 以此得出了白术散的提取工艺参数, 10 倍量

水、浸泡 30 min、提取时间 90 min、提取 2 次。

验证结果表明,采用优化后的白术散加热回流提取工艺,所得提取物中各指标成分的含量与基准样品偏差较小,整体符合白术散基准样品的质控要求。其中,大豆苷元的含量略低于基准样品,推测是由于其在加热回流过程中持续受热,导致部分苷元类成分发生热分解,引起化学键断裂与结构破坏所致。尽管大豆苷元含量略有下降,但通过对文献进行分析,单大豆苷元的含量降低不会对白术散的整体药效产生显著影响<sup>[34]</sup>。中药复方的药效发挥依赖于多组分间的协同作用,而非单一成分的独立贡献。白术散中所含的其他异黄酮类成分在体内可经微生物转化作用发生代谢转化,例如结合型糖苷类前体物质可在肠道中被水解转化为大豆苷元,从而在一定程度上补偿其在提取过程中的损失。因此,大豆苷元的含量轻微偏低,在白术散工艺优化中具有可接受的合理性<sup>[35]</sup>。白术散是治疗 IBD 的有效方剂,对于抑制肠道炎症具有良好的药效,故本研究考察最优工艺制备的白术散抗炎活性,并与白术散基准样品进行比较。实验结果表明最优工艺提取的白术散具有良好的抗炎活性,与基准样品无显著差异,进一步验证了优选的白术散提取工艺的合理性。本研究完成了白术散由基准样品向工业化生产的关键跨越,符合经典名方“遵古”的原则,为其后续研发和产业化打下了基础,同时能够为古代经典名方制剂的开发提供依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 1 陆跃, 陈仁寿. 经典名方白术散的古代文献分析和考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(8): 150-160.
- 2 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- 3 管咏梅, 郝凌峰, 王智权, 等. 经典名方白术散化学成分、药理作用、临床应用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(12): 5-14.
- 4 黎舒婷, 税典奎. 七味白术散在消化系统疾病中的应用及药理作用研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(17): 1928-1933.
- 5 姜丽, 张文彤, 肖彤, 等. 参苓白术散抗溃疡性结肠炎的物质基础、作用机制及安全性评价 [J]. 武汉大学学报: 理学版, 2024, 70(2): 236-252.
- 6 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- 7 唐圆, 黄莉莉, 谭周进, 等. 响应面法优化七味白术散总苷提取工艺 [J]. 湖南农业科学, 2021(5): 80-83.
- 8 唐圆, 刘海会, 黄莉莉, 等. 七味白术散总苷含量测定方法的探索与优化 [J]. 湖南农业科学, 2021(4): 96-99.
- 9 董珂旭, 张媛, 高如汐, 等. AHP-熵权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选枸杞汁制巴戟天炮制工艺 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2301-2311.
- 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 Shao X X, Xu Y, Xiao H Y, et al. Higenamine improves DSS-induced ulcerative colitis in mice through the Galectin-3/TLR4/NF-κB pathway [J]. *Tissue Cell*, 2023, 82: 102111.
- 12 Jiang Y W, Xu H C, Wu J L, et al. A hierarchically assembled oral formulation with drug-convertible carriers for targeted ulcerative colitis therapy through a three-pronged strategy [J]. *Adv Compos Hybrid Mater*, 2025, 8(4): 280.
- 13 Tan C, Xiang Z X, Wang S, et al. Diosmin alleviates colitis by inhibiting PAN optosis of intestinal epithelial cells and regulating gut microbiota and metabolites [J]. *Phytomedicine*, 2025, 141: 156671.
- 14 谢佳辰, 杨艺, 李昆蔚, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学技术探究药根碱治疗溃疡性结肠炎模型小鼠的作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1617-1627.
- 15 李美慧, 黄友, 付豪, 等. 广藿香酮对溃疡性结肠炎的抗炎作用及其作用机制研究 [J]. 成都大学学报: 自然科学版, 2025, 44(1): 1-8.
- 16 宋洁, 郭瑞芳, 聂虹, 等. 木香烃内酯对溃疡性结肠炎小鼠肠道免疫炎症的影响及其机制 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(12): 2300-2305.
- 17 方瑞康, 张冬娜, 李菁菁, 等. 白术内酯III在小鼠慢性炎性肠病模型中通过抑制 STAT3 信号维持 Th17/Treg 平衡 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(12): 2336-2342.
- 18 Zhu Y, Zhang K X, Bu Q Y, et al. Ginsenosides from *Panax ginseng* improves hepatic lipid metabolism disorders in HFD-fed rats by regulating gut microbiota and cholesterol metabolism signaling pathways [J]. *Phytother Res*, 2024, 39(2): 714-732.
- 19 张睿. ADSCs 移植治疗 DSS 诱导的炎症性肠病模型及人参皂苷 Rg1 的协同作用 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- 20 孟晓伟, 郭风梅, 王倩倩, 等. 葛根素的药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(11): 2954-2968.
- 21 赵慧颖, 余诗强, 蒋林树, 等. 大豆异黄酮的代谢及其对动物肠道保护机制的研究进展 [J]. 动物营养学报, 2022, 34(7): 4132-4142.

- [22] 冯永波, 周忠海, 高玉华, 等. 甘草泻心汤治疗溃疡性结肠炎的疗效及患者肠道菌群、炎症免疫细胞因子变化研究 [J]. 吉林中医药, 2023, 43(8): 940-944.
- [23] 张莉, 胡卫东, 杜林, 等. 人参皂苷 Rg1、Re 对脂多糖诱导的肠道屏障损伤的保护作用 [J]. 中国兽医学报, 2024, 44(3): 527-535.
- [24] 李欢, 张相安. 葛根在治疗炎症性肠病中的作用机制和应用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1428-1439.
- [25] 张钰异, 王浩, 王思琳, 等. 中医药调控 NF-κB 相关信号通路干预溃疡性结肠炎相关性癌变的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(6): 1455-1466.
- [26] 石海杰, 文萍. 葛根提取物对溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜损伤影响及机制 [J]. 中国公共卫生, 2019, 35(8): 1038-1042.
- [27] 杨万荷, 崔路佳, 张东艳, 等. 九味白术汤对急性溃疡性结肠炎大鼠肠黏膜免疫屏障及 miR-155/SOCS-1 轴的影响 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2393-2397.
- [28] 高广森, 杨玲玲, 杨秀娟, 等. 甘草有效成分及复方治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 264-274.
- [29] 姚建国. 复方甘草酸苷联合美沙拉嗪治疗慢性溃疡性结肠炎的临床研究 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(13): 2316-2318.
- [30] 衡宇. 甘草酸调节紧密连接蛋白修复溃疡性结肠炎肠黏膜屏障损伤的药理作用研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [31] 梅佳华, 查学志, 柯瑾, 等. 基于 AHP-熵权法及化学计量学的虎力散提取工艺研究 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4643-4653.
- [32] 朱月, 陈燕, 钟芙蓉, 等. 基于层次分析-熵权法的经典名方黄连解毒汤提取工艺优化及其抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2025, 56(7): 2291-2300.
- [33] 卢新颖, 毕嘉谣, 李明慧, 等. Box-Behnken 响应面法结合基准关联度和 AHP-EWM 优化经典名方易黄汤的提取工艺 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5798-5808.
- [34] 管咏梅, 万鑫浩, 邹斌, 等. 基于“自洽调节”的葛根异黄酮类成分对葛根素溶解性及渗透性影响研究 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7138-7147.
- [35] Zou P R, Chen S X, Otero P, et al. Advances on resource, biosynthesis pathway, bioavailability, and bioactivity of dihydrodaidzein [J]. Phytochem Rev, 2025, 24(5): 3915-3940.

[责任编辑 郑礼胜]