

# 基于层次分析法-熵权法-独立性权法结合正交设计法优选胃病 1 号提取工艺

刘奇<sup>1</sup>, 章越<sup>1</sup>, 盛燕<sup>2</sup>, 胡云莉<sup>1</sup>, 姜慧洁<sup>1</sup>, 慎凯峰<sup>1</sup>, 姜艳<sup>1</sup>, 陈承守<sup>3</sup>, 周丹英<sup>1\*</sup>(1.浙江省中药研究所有限公司, 杭州 310023; 2.浙江省药品化妆品审评中心, 杭州 310012; 3.浙江渭宝药业有限公司, 杭州 310013)

**摘要:** 目的 确定指标权重, 优选胃病 1 号的提取工艺。方法 以加水量、提取时间和提取次数为考察因素, 在单因素试验考察基础上, 选择  $L_9(3^4)$  正交表设计实验, 采用 HPLC 测定绿原酸含量, 紫外分光光度法测定总黄酮含量, 以上两者含量外加干浸膏得率为评价指标, 基于层次分析法-熵权法-独立性权法赋权重多指标综合评分, 结合正交试验设计, 优选最佳提取工艺。结果 经权重后多指标评分更加科学合理, 最终优选的胃病 1 号提取工艺条件为加 8 倍量水, 提取 2 次, 每次 0.5 h。结论 采用层次分析法-熵权法-独立性权法优选的提取工艺合理、可行, 工艺稳定可行, 重复性好, 适用于胃病 1 号的制备, 为后续研发提供参考。

**关键词:** 胃病 1 号; 提取工艺; 层次分析法-熵权法-独立性权法

中图分类号: R283.6 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)21-2998-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20230924

引用本文: 刘奇, 章越, 盛燕, 等. 基于层次分析法-熵权法-独立性权法结合正交设计法优选胃病 1 号提取工艺[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 2998-3004.

## Optimization of Extraction Process of Gastropathy Oral Thick Paste 1 by Orthogonal Design Based on Analytic Hierarchy Process Method-Entropy Weight Method-Independent Weight Method

LIU Qi<sup>1</sup>, ZHANG Yue<sup>1</sup>, SHENG Yan<sup>2</sup>, HU Yunli<sup>1</sup>, JIANG Huijie<sup>1</sup>, SHEN Kaifeng<sup>1</sup>, JIANG Yan<sup>1</sup>, CHEN Chengshou<sup>3</sup>, ZHOU Danying<sup>1\*</sup>(1.Zhejiang Institute of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., Hangzhou 310023, China; 2.Zhejiang Provincial Drug and Cosmetics Evaluation Center, Hangzhou 310012, China; 3.Zhejiang Weibao Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310013, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To determine the index weight, optimize the extraction process of gastropathy oral thick paste 1. **METHODS** Taking the amount of water added, extraction time and extraction times as factors, depend on the single factor experiment,  $L_9(3^4)$  orthogonal table was selected to design the experiment. The content of chlorogenic acid was determined by HPLC and the content of total flavonoids content was determined by ultraviolet spectrophotometry. With the above two contents plus the yield of dry extractum as the evaluation index, the weights were assigned based on the analytic hierarchy process, entropy weight method and independence weight method, and the extraction process was optimized by orthogonal experimental design. **RESULTS** Multi-index scoring was more scientific and reasonable, and the final optimal extraction conditions for gastropathy oral thick paste 1 were as follows: add 8 times the amount of water, extract twice and 0.5 h for each time. **CONCLUSION** The optimized extraction process using analytic hierarchy process, entropy weight method and independence weight method is reasonable, feasible, stable, and reproducible, which is suitable for the preparation of gastropathy oral thick paste 1, providing reference for subsequent research and development.

**KEYWORDS:** gastropathy oral thick paste 1; extraction technology; analytic hierarchy process-entropy weight method-independent weight method

胃病 1 号由民间验方转化而来, 处方中含有山鸡椒根、大血藤、石菖蒲、六月雪、猴头菇、干姜等 12 味中药材, 具有健胃和中、理气止痛等功效, 对胃溃疡、胃痛具有显著疗效。山鸡椒根为本方的主要君药之一, 含有木脂素类、黄酮类等主要有效成分, 有温中理气、抗炎镇痛等功效,

可用于治疗胃及十二指肠溃疡、胃肠炎等<sup>[1-3]</sup>; 大血藤为本方的主要臣药, 含有绿原酸、红景天苷及总酚等主要有效成分, 具有解毒止痛等功效<sup>[4-6]</sup>。鉴于处方中多数药材都含有黄酮类和绿原酸类有效成分, 也均具有较好的抗炎、镇痛效果<sup>[7-8]</sup>。同时中药干浸膏得率常作为中药提取效果的评价指

基金项目: 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2023C03039)

作者简介: 刘奇, 男, 硕士, 工程师 E-mail: liui\_08@126.com

\*通信作者: 周丹英, 女, 正高级工程师 E-mail: 390976058@qq.com

标,故将绿原酸、总黄酮和干浸膏得率作为本研究的考察指标。

传统中药提取工艺中,通常都设定多指标综合评价,而综合评价中各个评价指标的权重系数是否科学、合理直接影响工艺参数的确定。层次分析(analytic hierarchy process, AHP)法为主观赋权法,即通过分析复杂系统中涉及的因素间相互关系,构造复杂系统 AHP 法的结构模型,将要素成对比较,得出某一层次相对比例尺度,建立判断矩阵,以最大特征值和特征向量得到相应排序,从而确定权重向量<sup>[9]</sup>。熵权法为客观赋权法,用于衡量指标的离散程度,离散度越大,指标对综合评价的影响就越大。AHP 法源于决策者的主观抉择,而熵权法侧重于数据本身所蕴含的客观信息,结合独立性权法对客观权重进行改良,能克服熵权法指标间由于相关系数大导致的信息重复等问题<sup>[10-11]</sup>。通过客观评价与主观评价功能相结合,能够应对更多的综合评价,解决当前对中药多成分指标进行客观评价的问题,更适用于中药复方多指标评价的研究。目前胃病 1 号作为医疗机构传统应用制剂,应用范围仅限于医疗机构内部,在临床应用时表现出良好疗效,具有开发成新药的潜力。通过本实验研究,科学确定胃病 1 号提取工艺条件,为了满足后期开发新药要求,适应大生产制备,提供实验数据和研究基础。

## 1 仪器与试剂

1260 Infinity II 型高效液相色谱仪:SPD-20A 紫外检测器、自动进样器、柱温箱、数据工作站(美国 Agilent 公司);EL204 型电子天平(瑞士梅特勒托利多公司);RE-3000 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);PTHW 型电热套(杭州明远仪器有限公司);UV-2550 紫外分光光度计(日本岛津);KQ-500DA 超声仪(昆山市超声仪器有限公司)。

本实验所用药材均由安徽省泽华国药饮片有限公司提供,山鸡椒根(批号:220701,产地:安徽)、石菖蒲(批号:220601,产地:江西)、六月雪(批号:220508,产地:四川)、猴头菇(批号:220401,产地:浙江)、干姜(批号:220801,产地:云南);对照品绿原酸(批号:110753-202119;纯度:96.3%)及对照品芦丁(批号:100080-202012;纯度:91.6%)均购自中国食品药品检定研究院。乙腈(色谱纯,美国霍尼韦尔公司);甲醇(分析纯,天津市永大化学试剂有限公司);磷酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

**2.1.1 胃病 1 号水提液供试品溶液的制备** 依照胃病 1 号处方配比称取山鸡椒根、大血藤、石菖蒲、六月雪、猴头菇、干姜等药材,按照设定不同水提工艺条件进行加热回流提取,滤过,取滤液备用。

**2.1.2 胃病 1 号阴性供试品溶液的制备** 依照胃病 1 号处方配比称取除去大血藤以外的其余饮片,同法进行加热回流提取,滤过,取滤液备用。

### 2.2 绿原酸转移率的测定

**2.2.1 色谱条件<sup>[12]</sup>** 色谱柱:Agilent Extend C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm);柱温:30 °C;流量:1 mL·min<sup>-1</sup>;检测波长:326 nm;流动相:A 为 0.4% 磷酸水溶液,B 为乙腈。梯度洗脱程序见表 1。

表 1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution procedure

时间/min	A: 0.4%磷酸水溶液/%	B: 乙腈/%
0~30	90→90	10→10
30~32	90→10	10→90
32~37	10→90	90→10

**2.2.2 绿原酸对照品标准母液的制备** 取绿原酸对照品适量,精密称定,加 50%甲醇制成每 mL 约含 0.35 mg 的溶液,即得。

**2.2.3 供试品和阴性溶液的制备** 取“2.1.1”和“2.1.2”项下获得的供试品和阴性供试品 3 mL,精密移取,置于 25 mL 量瓶中,50%甲醇定容,称定质量,超声处理(功率 200 W,频率 53 kHz)40 min,放冷,再称定质量,用 50%甲醇补足减失的质量,摇匀,取上清液,滤过,取续滤液,即得。

**2.2.4 专属性试验** 分别取“2.2.2”“2.2.3”项下各组溶液,按“2.2.1”项下色谱条件各进样 10 μL,结果见图 1。阴性供试品溶液色谱图未出现对照品对应峰,表明阴性无干扰。

**2.2.5 线性关系考察** 配制绿原酸对照品标准母液(浓度约为 0.35 mg·mL<sup>-1</sup>),逐级稀释成一系列溶液,分别按“2.2.1”项下色谱条件进样。以绿原酸浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线。绿原酸在 0.011~0.337 mg·mL<sup>-1</sup> 有较好的线性关系,线性方程为  $Y=14\ 395X-52.404$ ,  $R^2=0.999\ 9$ 。

**2.2.6 仪器精密度考察** 取同一绿原酸对照品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件连续进样 5 次,峰

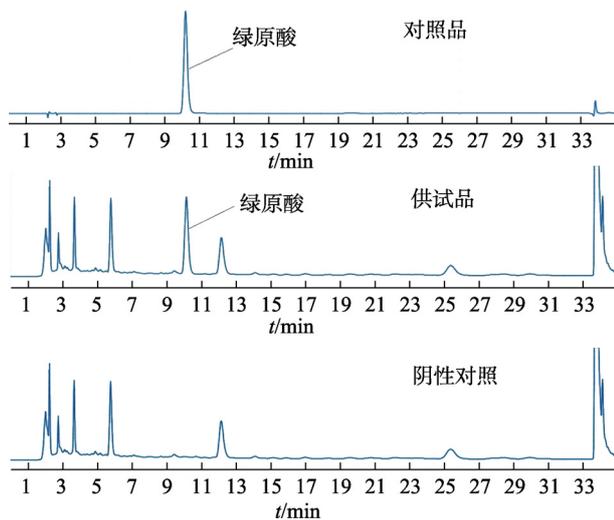


图1 HPLC 色谱图  
Fig. 1 HPLC chromatograms

面积 RSD<2.0%，可见仪器精密度良好。

**2.2.7 重复性考察** 取同一样品，平行制备 6 份供试品溶液，按“2.2.1”项下色谱条件分别进样，计算含量。绿原酸含量 RSD<2.0%，可见该方法重复性良好。

**2.2.8 中间精密度考察** 取同一样品，2 名实验人员平行制备 6 份供试品溶液，在不同的液相色谱仪上按“2.2.1”项下色谱条件分别进样，计算含量。12 针进样结果的绿原酸含量 RSD<2.0%，可见该方法中间精密度良好。

**2.2.9 准确度考察** 取本品约 3 mL，精密移取加入对照品溶液母液 3.0 mL，置具塞锥形瓶中，按“2.2.3”项下供试品溶液制备方法制备 6 份加样溶液，按“2.2.1”项下色谱条件分别进样，计算含量。平均回收率为 98.8%，回收率 RSD 为 0.98%，可见该方法准确度良好。

**2.2.10 稳定性考察** 取重复性 1 号供试品溶液分别放置 0, 2, 8, 12, 24 h 后，按“2.2.1”项下色谱条件分别进样。峰面积 RSD 为 0.98%，说明供试品溶液放置 24 h 内稳定。

**2.2.11 大血藤饮片中绿原酸含量测定** 取大血藤粉末(过 2 号筛)约 0.5 g，精密称定，按中国药典 2020 年版一部大血藤“含量测定”项下方法进行测定，计算绿原酸含量。

**2.2.12 绿原酸转移率计算** 通过测定和折算单位生药量下大血藤药材中绿原酸的含量( $W_1$ )和胃病 1 号水提液中对应单位生药量下大血藤中绿原酸的含量( $W_2$ )，并按公式(1)计算胃病 1 号水提液

中绿原酸的转移率( $Y$ )。

$$Y=(W_2/W_1)\times 100\% \quad (1)$$

### 2.3 总黄酮含量的测定

**2.3.1 芦丁对照品储备液的制备** 准确称取在 102 °C 烘箱中恒重后的芦丁对照品 20.00 mg(精确至 0.01 mg)，加甲醇溶解，并转移至 100 mL 量瓶中，定容至刻度，此溶液浓度为 0.2 mg·mL<sup>-1</sup>。

**2.3.2 线性关系考察** 分别精密吸取“2.3.1”项下芦丁对照品储备液 0.0, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0 mL，分别置于 25 mL 量瓶中，加水至 6 mL，加入 5%亚硝酸钠溶液 1 mL，摇匀，放置 6 min，加 10%硝酸铝溶液 1 mL，摇匀，放置 6 min，加氢氧化钠试液 10 mL，摇匀，再加水至刻度，摇匀，放置 15 min，制成芦丁质量浓度分别为 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48 μg·mL<sup>-1</sup>的对照品系列工作液。以 0 mL 对照品储备液制得的溶剂为空白，在波长 510 nm 处分别测定吸光度值，以吸光度为纵坐标( $Y$ )，对照品浓度为横坐标( $X$ )，绘制标准曲线。芦丁在 0~48 μg·mL<sup>-1</sup> 有较好的线性关系，线性方程为  $Y=13.764X-0.0106$ ， $R^2=0.9989$ 。

**2.3.3 供试品处理方法** 取“2.1.1”项下供试品溶液，按“2.3.2”项下步骤测定其吸光度。

**2.3.4 测定方法** 精密吸取供试品溶液 2 mL，至 25 mL 量瓶中；按“2.3.2”项下方法在 510 nm 波长处测定吸光度，同法操作。从标准曲线上读出供试品溶液中含总黄酮的浓度，计算样品中总黄酮的含量。

**2.3.5 仪器精密度考察** 取同一芦丁对照品溶液 3.0 mL，置于 25 mL 量瓶中，参照总黄酮测定方法，在 510 nm 波长处测定吸光度，重复测定 6 次，RSD<2.0%，可见仪器精密度良好。

**2.3.6 重复性考察** 取同一批样品，参照总黄酮测定方法，平行制备 6 份供试品溶液，在 510 nm 波长处测定吸光度，计算含量。RSD<2.0%，可见该方法重复性良好。

**2.3.7 准确度考察** 取 6 份样品，精密称定，精密加入芦丁对照品，按照总黄酮测定方法制备供试品溶液，分别于 510 nm 处测定吸光度，计算含量。平均回收率为 96.5%，RSD 为 1.50%，可见该方法准确度良好。

**2.3.8 稳定性考察** 取重复性 1 号供试品溶液分别放置 0, 0.5, 1, 1.5, 2 h 后，参照总黄酮测定方法，于 510 nm 处测定吸光度。RSD 为 1.39%，可见说明供试品溶液放置 2 h 内稳定。

## 2.4 干浸膏得率的测定

精密吸取“2.1”项下供试品溶液 10 mL 于干燥至恒重蒸发皿中水浴蒸干, 置 105 °C 的烘箱中干燥 3 h, 取出置于干燥器中冷却 30 min 后精密称定干浸膏的质量。按公式(2)计算干浸膏得率:

$$\text{干浸膏得率}(\%) = (\text{干浸膏总质量} / \text{饮片总质量}) \times 100\% \quad (2)$$

## 2.5 多指标组合赋权

**2.5.1 AHP 法** 通过层次分析软件 Yaahp V12.9.8 167, 采用 1~9 标度法对 3 个权重指标进行两两比较, 确定指标成对比较的判断优先矩阵<sup>[13-14]</sup>, 见表 2。根据处方配伍规律, 在遵循君臣佐使配伍理论基础, 着重参考专属性更强的液相指标, 对 3 种评价指标予以权重量化, 干浸膏得率为 1, 总黄酮含量相对于干浸膏得率略重要, 故记为 2; 绿原酸转移率相对于总黄酮含量略重要, 故记为 3; 然后根据和积法计算各指标的权重  $W_{ij}$ , 一致性比例因子  $CR=0.009(CR<0.10)$ , 即指标优先比较判断矩阵具有满意的一致性, 权重系数有效, 得到各权重分别为干浸膏得率  $W_{31}=0.1638$ 、总黄酮含量  $W_{21}=0.2973$ 、绿原酸转移率  $W_{11}=0.5389$ 。结果见表 3。

表 2 各层次评分标准

Tab. 2 Scoring standards at all levels

相对重要	定义
1	同等重要
3	较重要
5	明显重要
7	强烈重要
9	绝对重要
2, 4, 6, 8	以上相邻标度重要性的中间值
倒数	若 $i$ 与 $j$ 的重要性之比为 $a_{ij}$ , 则 $j$ 与 $i$ 的重要性之比为 $1/a_{ji}$

表 3 成对比较矩阵表

Tab. 3 Paired comparison matrix table

指标	绿原酸转移率	总黄酮含量	干浸膏得率	$W_i$	CI	CR
绿原酸转移率	1	2	3	0.5389		
总黄酮含量	1/2	1	2	0.2973	0.005	0.009
干浸膏得率	1/3	1/2	1	0.1638		

**2.5.2 熵权法** 熵权法是一种基于信息熵的多属性决策方法, 根据一项指标的变化程度决定权重。指标的变异程度越小, 其反映出的信息量越小, 所对应的权重越小<sup>[15]</sup>。运用 Eva Gear Version 2.1.7486 软件计算 3 个评价指标的权重系数  $W_{i2}$ , 得到各权重结果(干浸膏得率  $W_{32}=40.02\%$ 、总黄酮  $W_{22}=42.64\%$ 、绿原酸  $W_{12}=14.37\%$ )。

**2.5.3 独立性权法** 独立性权法是一种利用指标之间的共线性强弱来确定权重的客观赋权法。其计算方式是使用回归分析得到的复相关系数  $R$  值来表示共线性强弱(即相关性强弱), 如果某指标与其他指标的相关性很强, 说明信息有着较大的重叠, 意味着该指标的权重会比较低; 反之指标应该赋予更高的权重。运用 Eva Gear Version 2.1.7486 软件计算 3 个评价指标的权重系数  $W_{j3}$ , 得到各权重(干浸膏得率  $W_{33}=30.34\%$ 、总黄酮  $W_{23}=30.08\%$ 、绿原酸  $W_{13}=39.58\%$ )。

**2.5.4 组合权重的确定** 根据主观权重  $W_{j1}$ , 以及客观权重  $W_{j2}$ 、 $W_{j3}$ , 组合权重  $W_j$  按照公式(3)进行计算:

$$W_j = \frac{W_{j1} \times W_{j2} \times W_{j3}}{\sum_{j=1}^n W_{j1} \times W_{j2} \times W_{j3}} \quad (n \text{ 为评价指标个数}) \quad (3)$$

结果绿原酸、总黄酮、干浸膏得率的组合权重系数分别为 38.93%, 40.14%, 20.93%。

将 AHP 法、熵权法、独立性权法以及组合权重法获得的 4 种权重系数应用于指标绿原酸、总黄酮、干浸膏得率的综合评价, 按照公式(4)进行计算:

$$Y = 100 \times \sum_{j=1}^n \frac{W_j \times y_j}{y_{j\max}} \quad (4)$$

式中,  $W_j$  代表指标组合权重系数, 即  $W_1$  为绿原酸转移率指标组合权重系数,  $W_2$  为总黄酮含量指标组合权重系数,  $W_3$  为干浸膏得率指标组合权重系数;  $y_j$  代表指标值, 即  $y_1$  为绿原酸转移率指标值,  $y_2$  为总黄酮含量指标值,  $y_3$  为干浸膏得率指标值;  $y_{j\max}$  为指标值的最大项, 即  $y_{1\max}$  为绿原酸转移率最大值,  $y_{2\max}$  为总黄酮含量最大值,  $y_{3\max}$  为干浸膏得率最大值;  $Y$  代表总评分。结果显示, 4 种方式的评价结果趋势较为一致, 见图 2。为了进一步探索不同方式综合评价数值之间的关系, 通过线性计算 AHP-组合权重、熵权法-组合权重、独立性权重-组合权重的相关性, 相关系数分别为 0.9872, 0.9775, 0.9983, 可见四者的相关系数较高。为了更加全面、科学地对多指标进行综合评价, 本研究选择了组合权重作为最终的方式。

## 2.6 单因素试验

**2.6.1 加水倍数考察** 按胃病 1 号处方比例称取药材, 提取 2 次, 标示的加水量为 1 次提取时的加水倍量, 第 2 次提取时, 扣除饱和和吸水量(2 倍

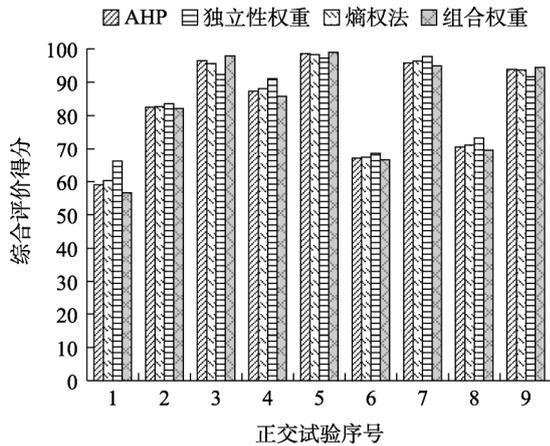


图2 各权重比较

Fig. 2 Comparison of each weight

量)。第1次提取时间为2 h,第2次提取时间为1 h,过滤,合并滤液,测定绿原酸转移率、总黄酮含量和干浸膏得率。结果当加水量在6倍时,各项指标已较高,结合煎煮效率和成本综合考虑,正交试验中,设置溶剂用量为6,8,10倍。

**2.6.2 提取时间考察** 考察提取时间分别为0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 h,第1次提取加入8倍量水,第2次加入6倍量水。合并提取滤液,测定各项指标,结果提取时间在0.5 h以后,指标增幅较小,结合提取效率和成本综合考虑,正交试验中,设置煎煮时间为0.5, 1.0, 1.5 h。

**2.6.3 提取次数考察** 按胃病1号处方比例称取药材,考察提取次数分别为1, 2, 3, 4次,第1次提取加入8倍量水,第2次加入6倍量水,提取时间为0.5 h。合并提取滤液,测定各项指标,结果提取时间在3次以后,指标增幅较小,结合提取效率和成本综合考虑,正交试验中,设置煎煮次数为1, 2, 3次。

表5  $L_9(3^4)$ 试验安排及结果

Tab. 5  $L_9(3^4)$  experimental arrangement and result

序号	因素				干浸膏得率/%	绿原酸转移率/%	总黄酮含量/mg·g <sup>-1</sup> 生药	总评分
	A/倍	B/h	C/次	D				
1	6	0.5	1	1	6.50	55.34	8.65	70.41
2	6	1.0	2	2	7.38	57.61	11.78	82.49
3	6	1.5	3	3	9.89	55.84	13.34	91.20
4	8	0.5	2	3	9.36	65.96	12.88	95.26
5	8	1.0	3	1	9.65	62.76	13.99	96.55
6	8	1.5	1	2	6.75	47.63	9.68	69.39
7	10	0.5	3	2	9.15	67.10	14.14	98.43
8	10	1.0	1	3	7.00	52.76	10.27	74.58
9	10	1.5	2	1	9.23	57.08	13.55	91.12
$K_1$	81.37	88.04	71.46	86.03				
$K_2$	87.07	84.54	89.62	83.44				
$K_3$	88.04	83.90	95.40	87.01				
R	6.67	4.13	23.93	3.57				

## 2.7 正交试验

**2.7.1 正交试验因素与水平** 依照胃病1号处方称取药材,首先加水后考察饱和吸水量和最小加水量,经试验确定饱和吸水量为2倍,最小加水量为4倍,因此自第2次提取时少加入2倍量水进行考察,标示加水量为第1次加水量。以加水量(A)、提取时间(B)、提取次数(C)为考察因素,设计 $L_9(3^4)$ 的正交试验,以绿原酸、总黄酮和干浸膏得率为考察指标,运用AHP-熵权法-独立性权法进行综合评价,优选最佳提取工艺。因素水平见表4。

表4 试验因素水平表

Tab. 4 Test factor level table

水平	因素		
	加水倍数(A)(第1次)/倍	提取时间(B)/h	提取次数(C)/次
1	6	0.5	1
2	8	1.0	2
3	10	1.5	3

**2.7.2 正交试验结果** 采用AHP-熵权法-独立性权法对评价指标进行综合评分(Y),Y依据公式(4)进行计算。正交试验结果见表5,方差分析见表6。

由方差分析可知,对综合评分的影响以提取次数(C)、溶剂用量(A)、提取时间(B)的顺序依次递减,提取次数(C)为主要的影响因素( $P<0.05$ )。直观分析表明,对于溶剂用量, $K_3>K_2>K_1$ , $K_2$ 明显高于 $K_1$ ,但是 $K_3$ 与 $K_2$ 的数值较为接近,从节约成本的角度,考虑加水倍数(第1次)为8倍;对于提取时间, $K_1>K_2>K_3$ ,表明提取时间越短,综合评分越高,选择0.5 h作为提取时间;对于提取次数, $K_3>K_2>K_1$ ,但是 $K_2$ 到 $K_1$ 的增长幅度远大于 $K_3$ 到 $K_2$ 的增长幅度,从实际生产操纵角度考虑,为了提高生产效率,节约能源,降低生产成本,

表 6 综合评分方差分析结果

Tab. 6 Results of comprehensive score analysis of variance

误差来源	偏差平方和	自由度	S	F 比	显著性
A	78.01	2.00	39.00	3.81	>0.05
B	29.74	2.00	14.87	1.45	>0.05
C	936.05	2.00	468.02	45.76	<0.05
误差	20.46	2.00	10.23		

考虑提取次数为 2 次。综合以上正交试验结果,建议生产中提取工艺为溶剂用量 8 倍,提取时间为 0.5 h,提取次数为 2 次。

## 2.8 验证试验

为进一步验证正交试验得出的最佳提取工艺,按照处方量称取 3 份中药,提取 2 次,首次加入 8 倍水,提取 0.5 h,第 2 次加入 6 倍水,提取 0.5 h,进行验证试验,结果见下表。从结果可以看出 3 组验证试验的评价指标[干浸膏得率(%),绿原酸转移率(%),总黄酮含量( $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$  生药)]的 RSD 均 <3%,可见工艺稳定,结果见表 7。

表 7 验证试验结果

Tab. 7 Results of verification test

试验号	干浸膏得率/%	绿原酸转移率/%	总黄酮含量/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 生药
1	9.54	65.84	12.76
2	9.58	65.79	12.95
3	9.23	66.12	12.74
平均值	9.45	65.58	12.18
RSD/%	2.03	1.07	2.02

## 3 讨论

### 3.1 指标成分的选择

中药成分复杂,靶点众多,其临床疗效往往是多种成分协同作用的结果,以单个成分作为指标评价复方的提取工艺会有失偏颇,而以多成分作评价指标更能客观体现复方的多样性、整体性和有效性<sup>[16]</sup>。本研究依据处方药味特点,复方中总黄酮类成分、绿原酸、槲皮素等成分具有抗炎、镇痛的药理作用,选取了绿原酸、总黄酮作为指标成分,干浸膏得率作为中药水提工艺常规指标,兼顾考察。在单因素试验基础上,采用正交试验,并结合层次分析法-熵权法-独立权法客观评价各指标权重,使得试验结果更具客观性和可行性。

### 3.2 权重系数的选择

本研究利用 AHP、熵值法、独立性权重对指标进行赋权。独立性分析通常使用  $\chi^2$  检验来计算变量之间的独立性,能够快速地发现数据中的异

常值和异常关系,适用于数据量较小的情景。通过独立性分析的结果是干浸膏得率  $W_{33}=30.34\%$ ,总黄酮  $W_{23}=30.08\%$ ,绿原酸  $W_{13}=39.58\%$ ,三者较为接近。熵值法能够考虑到每个因素之间的差异性,更加灵活。不过,熵值法也存在一些缺陷,如需要进行复杂的计算,而且对于数据质量要求较高,容易受到噪声的影响。通过熵值法的结果是干浸膏得率  $W_{32}=40.02\%$ 、总黄酮  $W_{22}=42.64\%$ 、绿原酸  $W_{12}=14.37\%$ ,可见总黄酮在正交试验各组分含量变化最显著。AHP 能够考虑到不同因素之间的相对重要程度,适用于复杂的决策问题。其结果为干浸膏得率  $W_{11}=0.1638$ 、总黄酮含量  $W_{21}=0.2973$ 、绿原酸转移率  $W_{31}=0.5389$ 。不过,AHP 法也存在一些缺陷,容易受到主观因素的影响。本研究将 3 种方法相结合获得复合权重,综合了主观权重和客观权重的优势,可以使指标权重合理化、科学化。

## 4 结论

中药具有多成分、多靶点特征,能发挥出临床疗效并不是依靠单一成分,通常为多种有效物质联合作用的结果。在考察提取工艺时,确定的多指标成分符合中药多组分发挥药效特色,本实验通过单因素试验确定考察因素水平,利用正交试验设计结合 AHP 法-熵权法-独立性权法进行综合评价,最终优选了胃病 1 号提取工艺:加 8 倍量水、提取 2 次、每次 0.5 h,为胃病 1 号制剂研究及大生产工艺开发提供了参考。

## REFERENCES

- [1] LU M L, PAN Q M, WANG B L, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological activities and clinical applications of *Litsea cubeba*[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2022, 53(17): 5565-5581.
- [2] YU L Y, JIA D, SHEN H, et al. Anti-inflammatory study on 9,9'-O-di-(E)-feruloyl-meso-5,5'-dimethoxyseco-isolariciresinol(LCA), an active ingredient in *Litsea cubeba* (Lour.) Pers[J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2020, 38(3): 216-220.
- [3] ZHU C L, YANG P M. Isolation and structure identification of chemical constituents from the root of *Litsea cubeba*[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2007, 38(8): 558-560.
- [4] LIU Y W, YIN H M, ZOU Y H. Simultaneous determination of salidroside and chlorogenic acid in *Sargentodoxa cueata* by HPLC[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(10): 947-949.
- [5] ZHANG W, ZHOU S, SUN C P, et al. Studies on chemical constituents of *Sargentodoxa stem*[J]. Shanghai J Tradit Chin Med(上海中医药杂志), 2020, 54(11): 85-88.
- [6] XU F, HUANG X L, ZHANG M, et al. Study on anti-

- inflammatory mechanism of *Sargentodoxa cuneata* based on network pharmacology[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2020, 38(8): 249-253, 287.
- [7] ZHAO J R, YANG W T, HU J H, et al. Research progress on molecular mechanism of anti-inflammatory effect of flavonoids[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2023, 41(7): 10-14.
- [8] WANG Q H, DU T T, ZHANG Z H, et al. Advances in research on the pharmacological effects and mechanism of action of chlorogenic acid[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2020, 55(10): 2273-2280.
- [9] ZHAO Y L, ZHANG S Q, LU W X, et al. Exploration on extraction processes of compound Ruyi Jinhuang Powder based on orthogonal design and multi-index weight analysis[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2021, 30(15): 1428-1434.
- [10] WANG X H, XU D Q, CHEN Y Y, et al. Optimization of extraction process of *Coptidis rhizoma-euodiae fructus* based on analytic hierarchy process and multi-index orthogonal test[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2022, 45(8): 1935-1938.
- [11] LIN Y M, ZHI H X, SUN J X. Optimization of the ultrasonic extraction process of *Acanthopanax senticosus* multiple components based on a coupling methodology of analytic hierarchy process and entropy weight method[J/OL]. Sci Technol Food Indust(食品工业科技), 2023-03-29. <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022120137>.
- [12] 中国药典. 一部[S]. 2020: 230-232.
- [13] QIN X, LI W M, WEI J C, et al. Optimization of extraction technology of Zuoyuan Powder by orthogonal test based on analytic hierarchy process[J]. China Pharm(中国药业), 2023, 32(3): 55-62.
- [14] HAN Y F, TANG X, SHI Y, et al. Optimization of extraction process for Yangyin Runmu granules by Box-Behnken design based on entropy weight method-analytic hierarchy process method[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(7): 896-903.
- [15] YU Y P, LI L, ZHANG T, et al. Optimization of processing technology of *Salvia miltiorrhiza* from pig heart based on AHP- entropy weight method and color difference principle[J]. Res Pract Chin Med(现代中药研究与实践), 2022, 36(6): 61-66.
- [16] REN A N, LU A L, TIAN Y Z, et al. AHP application to study of weighted coefficient on multicriteria optimization of extraction technology about Chinese traditional compound drugs[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2008, 33(4): 372-374.

收稿日期: 2023-04-07  
(本文责编: 陈怡心)