多指标-响应面法结合熵权法优选酒蒸蛇床子炮制工艺

袁诗农[1,2,3]，贾玉倩[1]，张亚京[1]，王少男[1,2,3]，段绪红[1,2,3*]，郑玉光[2,3,4*](1. 河北中医学院药学院，石家庄 050200；2. 河北省中药炮制技术创新中心，石家庄 050200；3. 河北省中药资源利用与质量评价国际联合研究中心，石家庄 050200；4. 河北化工医药职业技术学院，石家庄 050030)

摘要：目的 优化酒蒸蛇床子的炮制工艺。**方法** 以花椒毒酚、花椒毒素、佛手柑内酯、异佛手柑内酯、欧前胡素和蛇床子素为评价指标，采用响应面设计法结合熵权法，考察加黄酒量、浸润时间和蒸制时间对酒蒸蛇床子炮制工艺的影响，优选最佳炮制工艺。**结果** 酒蒸蛇床子的最佳炮制工艺为 30 g 蛇床子加入黄酒 4 mL，浸润 18.5 h，再蒸制 10 h。**结论** 优选得到的酒蒸工艺稳定可行，建立测定酒蒸蛇床子中 6 种成分的 HPLC 分析方法准确可靠，可用于酒蒸蛇床子饮片的质量控制。

关键词：蛇床子；酒蒸；香豆素类；多指标-响应曲面法；熵权法；炮制工艺

中图分类号：R283.3　　**文献标志码：**B　　**文章编号：**1007-7693(2024)03-0347-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20221575

引用本文：袁诗农, 贾玉倩, 张亚京, 等. 多指标-响应面法结合熵权法优选酒蒸蛇床子炮制工艺[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(3): 347-353.

Process Optimization for Wine Steamed Cnidii Fructus by Multi-index-response Surface Method Combined with Entropy Weight Method

YUAN Shinong[1,2,3], JIA Yuqian[1], ZHANG Yajing[1], WANG Shaonan[1,2,3], DUAN Xuhong[1,2,3*], ZHENG Yuguang[2,3,4*] (*1.College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China; 2.Traditional Chinese Medicine Processing Technology Innovation Center of Hebei Province, Shijiazhuang 050200, China; 3.International Joint Research Center on Resource Utilization and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine of Hebei Province, Shijiazhuang 050200, China; 4.Hebei Chemical and Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050030, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the processing technology of wine steamed Cnidii Fructus. **METHODS** The content of xanthotoxol, xanthotoxin, bergapten, isobergapten, imperatorin and osthole was used as the evaluation index. The response surface methodology combined with entropy weight method was used to investigate the adding amount of rice wine, the soaking time and the steaming time with aim to find the best processing technology. **RESULTS** The best processing technology for Cnidii Fructus with wine steaming was: adding 30 g of rice wine 4 mL for infiltrating 18.5 h, and steaming for 10 h. **CONCLUSION** The optimized wine steaming process is stable and feasible. The establishment of an HPLC analytical method for the determination of 6 components in wine steamed Cnidii Fructus is accurate and reliable, which can be used for the quality control of wine steamed Cnidii Fructus decoction pieces.

KEYWORDS: Cnidii Fructus; steaming with wine; coumarins; multi-index-response surface method; entropy weight method; processing technology

蛇床子为伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss.的干燥成熟果实，始载于《神农本草经》，列为上品[1]。其炮制方法首载于《雷公炮炙论》，明代《证治准绳》明确提出了蛇床子酒蒸的炮制方法，并传承至清代[2]。关于蛇床子的生熟异用，医药学家存在诸多争议。如《本草纲目》云："凡服食，即挼去皮壳，取仁微炒，杀毒。即不辣也。"而《本草述钩元》则认为："蛇床子之用，全在辣甚，炒殊不宜，不若雷公用生地拌蒸之为当。"蛇床子的药品标准多为生品净制，故相应炮制品种缺少质量标准。其炮制研究机理尚不明确，主要集中在不同炮制品中蛇床子素的含量变化上[3-5]。研究表明，蛇床子所含的香豆素类成分具有抗肿瘤、抗骨质疏松等多种药理

基金项目：河北省中医药管理局科研计划项目 (2022099)；2022 年河北中医学院省属高校基本科研业务费项目 (JCYJ2022002)；河北省第二期现代农业产业技术体系创新团队项目 (HBCT2018060205)

作者简介：袁诗农，女，硕士生　E-mail: 1278771338@qq.com　*通信作者：段绪红，男，博士，副主任中药师　E-mail: duanxuhong@126.com　郑玉光，男，博士，教授，博导　E-mail: zyg314@163.com

作用[6-8]，如蛇床子素能显著改善骨代谢[9]，佛手柑内酯具有明显抗骨质疏松活性[10]，欧前胡素可以通过提高自噬水平恢复内源性骨髓间充质干细胞成骨能力，治疗雌激素缺乏性骨质疏松[11]，花椒毒酚与花椒毒素具有抗肿瘤作用[12-13]，而异佛手柑内酯具有较好的抗胆碱酯酶活性等[14]。因此，蛇床子素单一化学成分的含量变化，不能从整体上反映蛇床子炮制前后的质量与临床疗效。

传统认为蛇床子酒制后可增强其温肾壮阳的作用[15]。而蛇床子酒蒸后香豆素类活性成分的含量变化是否能增强其“温肾壮阳”功效，相关研究国内外尚未见报道。本实验以酒蒸蛇床子中含量较高、药理活性较好的 6 种香豆素类成分的综合加权评分作为评价指标，在单因素试验基础上，采用响应面法结合熵权法，优化酒蒸蛇床子炮制工艺，期望为酒蒸蛇床子炮制规范化及其饮片质量标准的建立提供实验依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC-20AD 型高效液相色谱仪 (日本岛津公司)；JP-060S 型超声波清洁仪 (深圳市洁盟清洗设备有限公司，功率 300 W，频率 40 kHz)；YP2002 型电子天平 (十万分之一，上海津平科学仪器有限公司)；Milli-Q 型超纯水机 (Millipore 公司)；KWA102T 电磁炉 (美的)；5418 型高速离心机 [Eppendorf(中国) 有限公司]。

1.2 试剂

蛇床子饮片 (河北翰捷药业有限公司，产地：河北；批号：20201721，20201732，20201830)，经河北中医学院药学院侯芳洁副教授鉴定，为伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss.的干燥成熟果实；花雕酒 (绍兴未庄酒业有限公司，批号：GBIT13662；酒精度：12%)；花椒毒酚 (批号：PRF10080844)、花椒毒素 (批号：PRF10040422)、佛手柑内酯 (批号：PRF10010401)、异佛手柑内酯 (批号：PRF10050409)、欧前胡素 (批号：PRF 10080502) 和蛇床子素 (批号：PRF21020321) 均购于成都普瑞法科技开发有限公司，质量分数均≥98.5%；甲醇和乙腈均为色谱纯 (美国 Tedia 公司)。

2 方法与结果

2.1 6 个香豆素类成分含量测定

2.1.1 色谱条件　色谱柱：Thermo Acclaim 120 C_{18}(4.6 mm× 250 mm，5 μm)；流动相：乙腈 (A)-水 (B)；梯度洗脱程序为 0~5 min，10%→25%A；5~15 min，25%→40%A；15~30 min，40%→60%A；30~45 min，60%A；体积流量 1 mL·min^{-1}；进样量 5 μL；柱温 30 ℃；检测波长 220 nm。色谱图见图 1。

2.1.2 对照品溶液的制备　分别精密称取花椒毒酚、花椒毒素、佛手柑内酯、异佛手柑内酯、欧前胡素、蛇床子素对照品适量，于 5 mL 量瓶中，加甲醇定容至刻度，配置成质量浓度分别为 0.978，1.080，0.864，1.200，0.980，1.068 mg·mL^{-1} 的混合对照品母液，冷藏备用。

2.1.3 供试品溶液的制备　取酒蒸蛇床子粉末约 0.02 g，精密称定，置 5 mL EP 管中，精密加入甲醇 2 mL，称定质量，超声提取 1 h，静置 24 h，再次称定质量，甲醇补足减失质量，14 549 ×*g* 离心 10 min，上清液过 0.22 μm 滤膜，取续滤液，即得。

2.1.4 线性关系考察　精密吸取“2.1.2”下混合对照品母液，加甲醇稀释成不同浓度的混合对照品溶液，按“2.1.1”下色谱条件进样 5 μL，以对

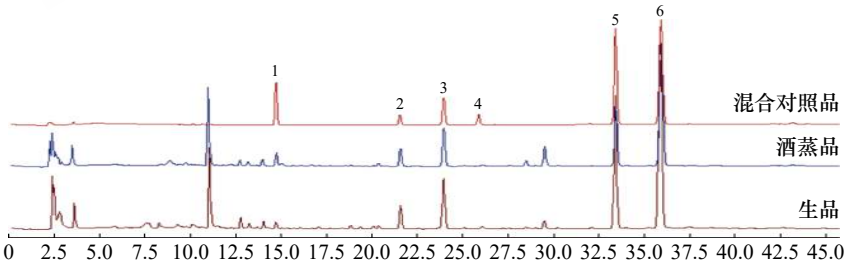

图 1 混合对照品溶液、生蛇床子和酒蒸蛇床子供试品溶液的高效液相色谱图

1–花椒毒酚；2–花椒毒素；3–佛手柑内酯；4–异佛手柑内酯；5–欧前胡素；6–蛇床子素。

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed standards solution, sample solution of raw Cnidii Fructus and wine steamed Cnidii Fructus

1–xanthotoxol; 2–xanthotoxin; 3–bergapten; 4–isobergapten; 5–imperatorin; 6–osthole.

照品溶液的浓度 (X) 为横坐标，峰面积 (Y) 为纵坐标，绘制标准曲线，得到回归方程，并进行回归分析。结果见表 1。

表 1 6 种成分线性关系考察结果

Tab. 1 Linear relationship inspection results of the 6 constituents

化学成分	回归方程	r	线性范围/μg·mL^{-1}
花椒毒酚	Y=26 360X–1 245.8	0.999 4	1.222~15.281
花椒毒素	Y=27 601X+15 031	0.999 4	0.675~16.785
佛手柑内酯	Y=30 773X–8 028.3	0.999 5	1.080~27.000
异佛手柑内酯	Y=1 993.7X–3 117.5	0.999 9	6.000~60.000
欧前胡素	Y=29 241X–24 946	0.999 2	6.125~61.250
蛇床子素	Y=15 594X–14 325	0.999 9	6.675~267.000

2.1.5 方法学考察 精密吸取“2.1.2”项下混合对照品溶液 5 μL，按“2.1.1”项下色谱条件连续进样 6 次，记录峰面积，计算 6 种成分的峰面积 RSD 值分别为 0.48%，0.72%，0.46%，0.54%，0.34% 和 0.97%，表明仪器精密度良好；取同一份酒蒸蛇床子样品按“2.1.3”项下方法，平行制备 6 份样品，进样测定，计算 6 种成分峰面积的 RSD 值分别为 1.92%，1.62%，1.55%，1.91%，1.53% 和 1.70%，表明该方法的重复性良好；取“2.1.3”项下供试品溶液，室温条件下于 0，4，8，12，18 和 24 h 进样测定，计算 6 种成分峰面积的 RSD 值分别为 1.19%，1.27%，1.03%，1.06%，1.02% 和 1.09%，表明样品溶液在 24 h 内稳定性良好；精密称取已知成分含量的酒蒸蛇床子饮片粉末 6 份，每份 0.02 g，再分别精密加入已知含量的混合对照品溶液，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，进样测定，结果花椒毒酚、花椒毒素、佛手柑内酯、异佛手柑内酯、欧前胡素和蛇床子素的加样回收率平均值分别为 97.11%(RSD=1.00%)，99.40%(RSD=1.67%)，98.10%(RSD=1.70%)，96.14%(RSD=1.30%)，99.92%(RSD=1.42%)，98.72%(RSD=0.88%)，表示该方法的加样回收率良好。

2.2 综合评价指标的确定

2.2.1 层次分析法 (analytic hierarchy process，AHP) 计算权重 AHP 是一种主观确定权重的方法。其优点可以根据人的主观经验判断各项指标在实验过程中的重要程度，并排列出先后顺序，构建判断矩阵，建立层次结构模型，进而计算各指标主观权重[16]。本实验选取的 6 个定量指标中，蛇床子素具备抗肿瘤、抗炎、抗骨质疏松、增强学习记忆能力等诸多药理活性，在蛇床子药材中含量最高，且为中国药典 2020 年版蛇床子药材标准中的含量测定指标成分，故将其重要性排第 1 位；欧前胡素和佛手柑内酯的药理活性也相对明确，尤其是抗骨质疏松等，根据含量高低，分别排在第 2，3 位；而异佛手柑内酯、花椒毒素及花椒毒酚的药理作用研究相对较少，且 3 种成分的含量依次递减，但花椒毒酚和花椒毒素的含量在炮制过程中有呈现明显上升趋势，可能对炮制品质量有影响，故判断三者的重要程度顺序为花椒毒素>花椒毒酚>异佛手柑内酯。综上，对 6 种香豆素类指标成分的重要程度排序为蛇床子素>欧前胡素>佛手柑内酯>花椒毒素>花椒毒酚>异佛手柑内酯。依照重要程度构建层次分析矩阵并计算权重，结果见表 2。矩阵的一致性比例因子 CI= 0.041，一致性比率 CR= 0.032，均<0.1，表明该矩阵具有一致性。

表 2 指标成分的 AHP 层次分析矩阵

Tab. 2 AHP hierarchy matrix of index components

成分	蛇床子素	欧前胡素	佛手柑内酯	花椒毒素	花椒毒酚	异佛手柑内酯	主观熵权
蛇床子素	1	2	3	4	5	6	0.379
欧前胡素	1/2	1	2	3	4	5	0.249
佛手柑内酯	1/3	1/2	1	2	3	4	0.160
花椒毒素	1/4	1/3	1/2	1	2	3	0.102
花椒毒酚	1/5	1/4	1/3	1/2	1	2	0.065
异佛手柑内酯	1/6	1/5	1/4	1/3	1/2	1	0.043

注：λ_{max}=6.123，CI=0.041，CR=0.032<0.1，符合一致性检验。

Note: λ_{max} = 6.123, CI=0.041, CR = 0.032 < 0.1, conform to consistency check.

2.2.2 熵权法计算权重 ①对原始数据进行标准化处理，由于实验所选指标成分含量越高越好，因此采用正向指标处理方法，将测定数据代入公式 $Y_{ij}=[X_{ij}-\min(X_i)]/[\max(X_i)-\min(X_i)]$。$Y_{ij}$ 为 j 指标下第 i 个数值的标准化值，X_{ij} 表示第 i 次试验时第 j 个指标的测定值。②将标准化数据矩阵 (Y_{ij}) 转化为概率矩阵 (P_{ij})，$P_{ij}=Y_{ij}/\sum_{i=1}^{n}Y_{ij}$，即求各指标在各个方案下的比值。③求各指标的信息熵 (E_i)，$E_i=-\ln(n)-1\sum_{i=1}^{n}P_{ij}\ln P_{ij}$，其中 $E_i\geqslant 0$，若 $P_{ij}=0$ 则定义 $E_i=0$。④通过信息熵计算各指标的权重 (w_j)：$w_j=1-E_i/\sum_{i=1}^{n}1-E_i$。

2.2.3 综合权重及评分的确定 将运用 AHP 层次分析得到主观熵权 w_A，运用信息熵权法对所得数据进行客观赋权，得权重 w_j，代入公式 $w=w_A\times w_j/$

$\sum_{j=1}^{n} w_A \times w_j$，得综合权重 w。并以综合权重 w 代入公式：$Z=100\times\sum_{i=1}^{n} w\times X_i/\max X_i$ 计算得综合评分。结果见表 3。

表 3 各指标成分的权重数据
Tab. 3 Weight value of each indicator component

权重	花椒毒酚	花椒毒素	佛手柑内酯	异佛手柑内酯	欧前胡素	蛇床子素
w_j	0.170	0.169	0.170	0.153	0.169	0.170
w_A	0.065	0.102	0.160	0.043	0.249	0.379
w	0.066	0.103	0.163	0.040	0.251	0.383

2.3 单因素考察

选取加酒量 (A)、浸润时间 (B)、蒸制时间 (C) 为考察因素，以蛇床子中 6 种指标成分赋权，计算所得的综合评分为因变量，绘制曲线，并选择响应面法设计范围。结果见图 2。

2.3.1 加酒量　取蛇床子生品 5 份，每份 30 g，分别加入 2，6，10，15，20 mL 的黄酒，浸润 4 h，蒸制 2 h，50 ℃ 烘干，粉碎后过 65 目筛，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，以“2.1.1”项下条件进行梯度洗脱，测定含量，计算综合得分。结果发现，随着加酒量的增多，综合评分呈现先上升后下降趋势，在加酒量 6 mL 时达最大值。故选取加酒量 4~8 mL 用响应面法进行下一步研究。

2.3.2 浸润时间　取蛇床子生品 6 份，每份 30 g，加入 20 mL 黄酒，分别浸润 4，6，8，10，12，24 h，再蒸制 2 h，50 ℃ 烘干，粉碎后过 65 目筛，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，以“2.1.1”项下条件进行梯度洗脱，测定含量，计算综合得分。结果发现，浸润时间在 12~24 h 时，综合评分趋于平缓。因此选择浸润 12~24 h 用响应面法进行下一步研究。

2.3.3 蒸制时间　取蛇床子生品 6 份，每份 30 g，加入 20 mL 黄酒，闷润 4 h，分别蒸制 2，4，6，8，10，12 h，50 ℃ 烘干，粉碎后过 65 目筛，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，按“2.1.1”项下条件进行梯度洗脱，测定含量，计算综合得分。结果发现，蒸制时间 10 h 时，综合评分达到最高值，若继续增加蒸制时间，综合评分反而呈下降趋势。故选择蒸制 9~11 h 用响应面法进行下一步研究。

2.4 Box-Behnken 响应面法优化蛇床子酒蒸炮制工艺

2.4.1 Box-Behnken 试验设计　在单因素试验的基础上，利用 Design Expert 8.0.6 软件进行 Box-Behnken 响应面试验设计法，以加酒量、浸润时间和蒸制时间为因素，建立 3 因素 3 水平试验方案。

取同一批号蛇床子生品 17 份，每份 30 g，按“2.1.3”项下方法制备酒蒸蛇床子供试品，按“2.1.1”项下条件，测定样品中 6 个香豆素类成分的含量，并计算综合得分。结果见表 4。

2.4.2 数据处理与分析　利用 Design Expert 10.0.1 软件对实验数据进行方差分析及二次多项回归拟合，进一步预测最佳工艺参数。得二次多项式方程为 $Z=-850.614\,82+1.190\,16A+23.909\,28B+140.655\,88C-0.352\,23AB+1.122\,00AC-0.734\,21BC-0.812\,92A^2-0.399\,73B^2-6.395\,20C^2$，$R^2=0.956>0.9$。

由方差分析可知，$P<0.05$，拟合模型具有显著性，失拟项 $P=0.053\,9$，不显著，表明实验过程中未知因素干扰较小，所拟合实验模型可以充分反映 3 个自变量与响应值之间的关系，具备合理性，见表 5。由回归模型方差分析结果可知，浸润时间 (B) 和蒸制时间 (C) 均为极显著 ($P<0.01$)，3 个因素对综合评分的影响程度从大到小依次为浸润时间 (B)>蒸制时间 (C)>加酒量 (A)，且蒸制时间 (C) 和浸润时间 (B) 之间的交互作用显著。

响应面图及等高线图可以直观地反映加酒量、浸润时间、蒸制时间的交互作用见，结果见图 3。响应曲面越陡，说明两因素间的交互作用越

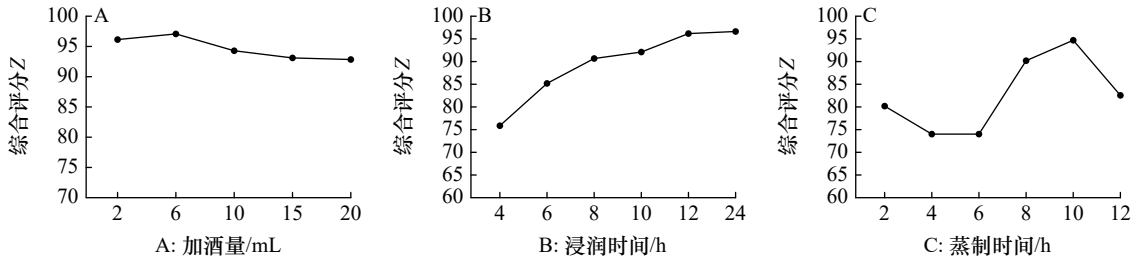

图 2 加酒量 (A)、浸润时间 (B)、蒸制时间 (C) 对综合评分的影响
Fig. 2 Effects of added alcohol(A), dipping time(B), steaming time(C) on the composite score

表 4 Box-Behnken 响应面设计结果

Tab. 4 Box-Behnken response surface results

编号	加酒量/mL	浸润/h	蒸制/h	质量分数/mg·g^{-1}						综合评分
				花椒毒酚	花椒毒素	佛手柑内酯	异佛手柑内酯	欧前胡素	蛇床子素	
1	6	18	10	0.462	0.581	1.123	1.029	2.298	10.329	91.52
2	6	12	9	0.253	0.310	0.856	1.035	1.298	6.127	56.40
3	6	18	10	0.426	0.569	1.147	1.172	2.313	10.476	92.22
4	8	24	10	0.256	0.379	0.895	0.937	1.540	6.349	61.81
5	6	24	9	0.360	0.499	1.051	1.056	1.382	8.034	71.21
6	8	12	10	0.299	0.374	0.957	1.057	1.824	6.644	74.75
7	6	18	10	0.449	0.618	1.171	1.053	2.261	10.280	92.08
8	4	18	9	0.313	0.543	1.153	1.129	2.746	8.953	88.41
9	8	18	11	0.344	0.522	1.099	1.297	2.279	8.182	81.33
10	8	18	9	0.307	0.421	0.885	0.953	1.485	7.858	67.15
11	4	18	11	0.393	0.614	1.360	1.206	2.138	10.503	93.62
12	4	12	10	0.459	0.505	1.117	1.286	1.771	8.375	79.00
13	6	12	11	0.416	0.536	1.098	0.970	1.914	8.810	80.58
14	6	24	11	0.405	0.337	1.143	1.009	1.958	8.718	77.77
15	6	18	10	0.406	0.558	1.145	1.169	2.218	10.240	89.98
16	4	24	10	0.438	0.505	0.894	1.054	2.118	9.604	82.97
17	6	18	10	0.452	0.576	1.171	1.176	2.625	10.415	95.58

表 5 回归模型方差分析

Tab. 5 ANOVA for regression model

方差来源	平方和	自由度	均方	*F*值	*P*值	显著性
模型	2 089.43	9	232.16	16.91	0.000 6	显著
A-加酒量	0.16	1	0.16	0.011	0.917 6	不显著
B-浸润时间	572.85	1	572.85	41.73	0.000 3	显著
C-蒸制时间	201.38	1	201.38	14.69	0.006 7	显著
AB	71.46	1	71.46	5.21	0.056 5	不显著
AC	20.14	1	20.14	1.47	0.265 1	不显著
BC	77.62	1	77.62	5.65	0.049 0	显著
A^2	44.52	1	44.52	3.24	0.114 7	不显著
B^2	871.95	1	871.94	63.52	<0.000 1	显著
C^2	172.20	1	172.20	12.55	0.009 4	显著
失拟项	79.29	3	26.43	6.29	0.053 9	不显著
纯误差	16.80	4	4.20			
总离差	2 185.52	16				

强；等高线越趋向椭圆，说明因素间交互作用越强。结果显示浸润时间 (B) 与蒸制时间 (C) 之间有较强的交互作用，而加酒量 (A) 与浸润时间 (B)、加酒量 (A) 与蒸制时间 (C) 之间的交互作用相对较弱。

2.4.3 最佳炮制工艺的确定　基于 Design Expert 10.0.1 软件对所建模型进行参数最优分析，根据模型拟合结果，预测酒蒸蛇床子的最佳工艺条件为加黄酒 4.000 mL，浸润 18.707 h，蒸制 10.274 h，综合评分 97.216。结合操作实际，确定最佳炮制工艺为每 30 g 蛇床子，加黄酒 4 mL，浸润 18.5 h，再蒸制 10 h。

2.4.4 最佳工艺验证及酒蒸前后成分含量对比　取 3 批次蛇床子样品，按“2.4.3”项下最佳炮制工艺制备酒蒸蛇床子样品，所得酒蒸蛇床子均外表呈深棕色，具有酒香气。生品及酒蒸品再按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，以“2.1.1”项下条件进行梯度洗脱，测定含量，计算综合得分。结果表明，3 次验证试验的平均综合得分为 97.43，与预测评分之间相差<1%，表明该模型预测性良好。RSD 值为 1.25%，表明优化后的酒蒸蛇床子工艺稳定可行，在实际应用中具有较好的参考价值。结果见表 6。

3 讨论

蛇床子现代炮制工艺的研究多以蛇床子素单一成分为考察指标，而忽略了具有药理活性、含量亦较高的香豆素类成分在炮制过程中所引起种类及含量方面的变化，从而不能从整体上评价炮制工艺参数。因此，本实验采用了 HPLC，同时测定花椒毒酚、花椒毒素、佛手柑内酯、异佛手柑内酯、欧前胡素和蛇床子素 6 个香豆素类成分的

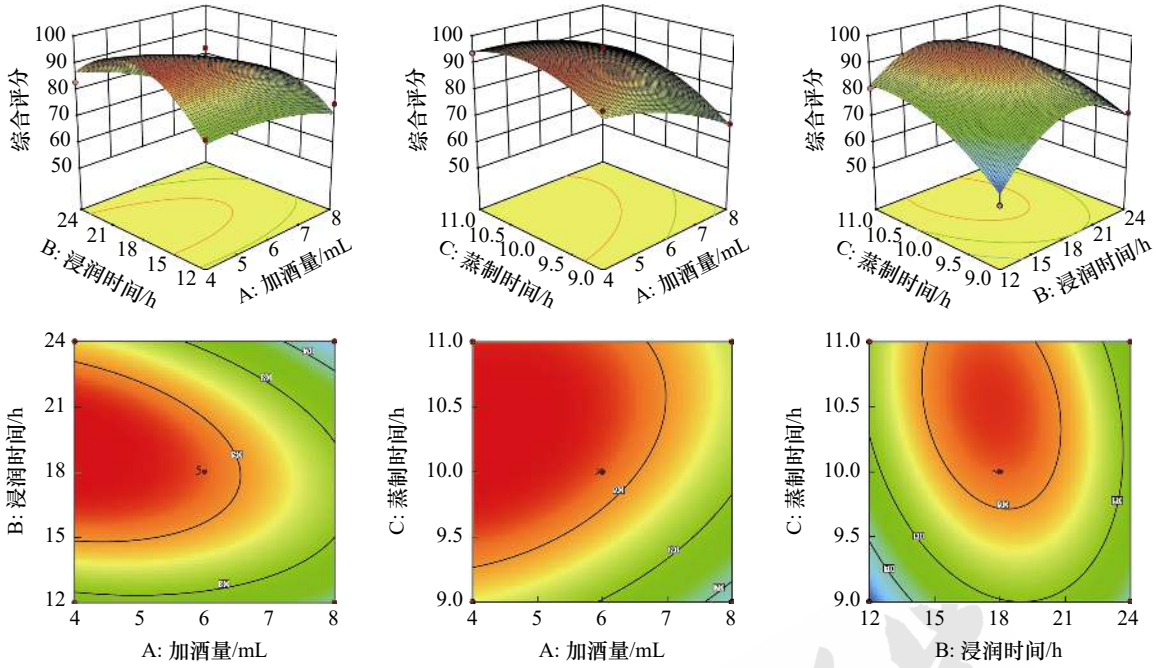

图 3 3D 响应面及等高线图

Fig. 3 3D response surface and contour map

表 6 工艺验证结果及酒蒸前 (S1~S3)、后 (J1~J3)6 个成分含量对比

Tab. 6 Process validation results and comparison of 6 components before(S1-S3) and after(J1-J3) steaming

序号	含量/mg·g^{-1}						综合评分	RSD值/%
	花椒毒酚	花椒毒素	佛手柑内酯	异佛手柑内酯	欧前胡素	蛇床子素		
J1	0.459	0.590	1.270	1.083	2.579	10.522	96.03	
J2	0.473	0.619	1.326	1.161	2.590	10.661	98.22	1.25
J3	0.467	0.608	1.270	1.242	2.712	10.486	98.03	
平均值	0.466	0.606	1.289	1.162	2.627	10.556		
S1	0.242	0.422	1.398	1.159	4.009	12.323	91.72	
S2	0.232	0.464	1.430	1.198	3.737	12.481	91.56	1.59
S3	0.247	0.465	1.435	1.263	3.939	12.772	94.18	
平均值	0.240	0.450	1.421	1.207	3.895	12.525		

含量，从多个指标变化综合评价的角度，利用响应面法结合熵权法对酒蒸蛇床子工艺参数进行优化，使得评价更为科学合理。通过测定蛇床子及酒蒸品中 6 个香豆素类成分含量，发现花椒毒酚和花椒毒素的含量在酒蒸后明显增加，而佛手柑内酯、欧前胡素及蛇床子素的含量则呈现下降趋势。尤其质控指标成分蛇床子素的含量下降 18.65%，与文献报道的蛇床子炮制后蛇床子素含量降低，从而达到“改变其燥性”的推论相符[3]，此外，蛇床子素还具有一定的细胞毒性[17]，其含量的降低也体现了炮制降低毒性作用；而其他成分含量增加或降低，是否与增强药效或降低毒性有关，具体作用机制有待进一步研究。

本实验将 AHP 主观赋权法与客观赋权法相结合，充分参考香豆素类成分药理活性及炮制过程中的变化情况，结合各指标的信息熵值，主观和客观并重，所得综合评分真实可信。响应面法可定量估计各因素对整体工艺的影响程度，是降低工艺成本，提高产品质量的一种有效可靠的方法[18]。本实验在单因素试验的基础上，采用 Box-Behnken 设计-响应面法，预测得到的蛇床子最佳酒蒸炮制工艺，验证结果表明该工艺稳定可行，能为后续酒蒸蛇床子的炮制工艺研究提供参考。

REFERENCES

[1] WANG Z S, XUE H. Shennong’s Herbal Classic[M]. Chengdu: Sichuan Scientific & Technical Publishers, 2008: 109.

[2] ZHI S J, LENG J, LIU X, et al. A contrastive study on processing history evolution and modern processing research progress of Shechuangzi(Fructus Cnidii)[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2020, 26(10): 130-133.

[3] SHEN D, CHEN J H, ZHU X F. Influence of different processing methods on the physicochemical properties and content of osthole in Fructus Cnidii[J]. Cardiovasc Dis J Integr Tradit Chin West Med(中西医结合心血管病电子杂志), 2017, 5(36): 13-14,16.

[4] SHI J L, HE Q, YANG Z Y, et al. Infuence of different processing methods on the content of osthole in Fructus Cnidii[J]. China Pharm(中国药师), 2007, 10(1): 44-46.

[5] TIAN M J, LI Y, WANG Y H. Optimization of processing

technology of Cnidium Fruit in the treatise on(Lei Gong Pao Zhi Lun)[J]. Shandong Chem Ind(山东化工), 2020, 49(24): 56-58.

[6] HUANG Y, LUO M, WANG Y, et al. Progress in plant biology research of Fructus Cnidii[J]. J Trop Subtrop Bot(热带亚热带植物学报), 2020, 28(6): 644-650.

[7] DING L J, ZHAO D D, LIU B, et al. Osthole improves learning and memory in vascular dementia rats by inhibiting microglia activation[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2021, 40(6): 470-475.

[8] ASHRAFIZADEH M, MOHAMMADINEJAD R, SAMARGHANDIAN S, et al. Anti-tumor effects of osthole on different malignant tissues: A review of molecular mechanisms[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(8): 918-931.

[9] LI L, WANG F, LIU N, et al. Regulation effect and mechanism of osthole on bone metabolism in rats with postmenopausal osteoporosis[J]. Chin J Osteoporos(中国骨质疏松杂志), 2022, 28(2): 224-229.

[10] HE Y, ZISAN Z, LU Z H, et al. Bergapten alleviates osteoarthritis by regulating the ANP32A/ATM signaling pathway[J]. FEBS Open Bio, 2019, 9(6): 1144-1152.

[11] TAN L, WANG X J, XIAO W. Imperatorin ameliorates estrogen deficiency induced-osteoporosis through elevation of autophagy in rats[J]. Basic Clin Med(基础医学与临床), 2016, 36(11): 1542-1547.

[12] WU G Y, LI H, HUANG S S, et al. Bioactivities and pharmacological properties of xanthotoxol[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2017, 35(1): 62-64.

[13] ZHANG X J, HE L J, LU T. Studies of xanthotoxin on apoptosis of SGC-7901 cells inducing through the death receptor pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2016, 32(2): 35-39.

[14] ORHAN I, TOSUN F, SENER B. Coumarin, anthroquinone and stilbene derivatives with anticholinesterase activity[J]. Z Naturforsch C J Biosci, 2008, 63(5/6): 366-370.

[15] OU Z M, LI X J, ZHANG B B, et al. Research status and prospect of Chinese medicine wine processing[J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2021, 39(12): 28-32.

[16] LIU L P, LIU H P, XIE J R, et al. Association analysis on effective components in Zhuanggu Zhitong Prescription[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2018, 49(6): 1451-1460.

[17] CHEN J, LI Y L, BAO Y Q, et al. Study on toxic effects and mechanism of osthole on L02 cells[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(6): 859-863.

[18] 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.

收稿日期：2023-01-29
(本文责编：曹粤锋)

http://www.chinjmap.com