

中图分类号: R932; R283.6; R289.5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)03-0032-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.03.008



# 基于多指标权重综合评分和正交试验的调经养巢膏 提取工艺优选\*

叶欣, 赵燕<sup>△</sup>, 牛童, 金郅力, 赵敏, 陈艳辉

(四川省绵阳市中医医院, 四川 绵阳 621000)

**摘要:**目的 优选调经养巢膏的提取工艺。方法 以加水倍数、提取时间、提取次数为考察因素,以阿魏酸、金丝桃苷、松果菊苷、丹酚酸B、淫羊藿苷的溶出量和出膏率为评价指标,分别采用层次分析(AHP)法、CRITIC法及AHP-CRITIC混合加权法确定各指标的权重系数,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验优选提取工艺。结果 优选工艺为复方中药加水煎煮3次,第1次加7倍量水室温浸泡40 min后,煎煮60 min,第2,3次各加5倍量水,煎煮50 min。3次验证试验测得浓缩液中阿魏酸、金丝桃苷、松果菊苷、丹酚酸B、淫羊藿苷的平均溶出量分别为0.069 1, 0.130 7, 0.873 9, 0.864 5, 0.217 5 mg/mL,平均出膏率为40.35%,综合评分为93.35。结论 优选工艺科学可行、稳定可控,可为后期调经养巢膏的开发利用提供参考。

**关键词:**调经养巢膏;提取工艺;正交试验法;层次分析法;层次分析-CRITIC混合加权法

## Optimization of Extraction Process for Tiaoqing Yangchao Ointment Based on Multi-Index Weight Comprehensive Score and Orthogonal Design Test

YE Xin, ZHAO Yan, NIU Tong, JIN Zhili, ZHAO Min, CHEN Yanhui

(Mianyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, Sichuan, China 621000)

**Abstract: Objective** To optimize the extraction process of Tiaoqing Yangchao Ointment. **Methods** With water addition ratio, extraction time, and extraction times as the evaluation factors, and with the dissolution and extraction rates of ferulic acid, hyperoside, echinacoside, salvianolic acid B, and icariin as the evaluation indexes, the weight coefficient of each index was determined by the Analytic Hierarchy Process (AHP), Criteria Importance Through Intercriteria Correlation (CRITIC) method, and AHP-CRITIC mixed weighting method, respectively. The  $L_9(3^4)$  orthogonal test was used to optimize the extraction process. **Results** The optimal extraction process of the compound traditional Chinese medicine was follows: decocting with water three times; the first time, adding seven times of water, soaking for 40 min under the room temperature, decocting for 60 min; the second and third times, adding five times of water, decocting for 50 min. The average dissolution rates of ferulic acid, hyperoside, echinacoside, salvianolic acid B and icariin in the concentrated solution were 0.069 1, 0.130 7, 0.873 9, 0.864 5, and 0.217 5 mg/mL, respectively, with an average extraction rate of 40.35%, and comprehensive score of 93.35. **Conclusion** The optimal extraction process is scientifically feasible, stable and controllable, which can provide a reference for the development and utilization of Tiaoqing Yangchao Ointment in the later stage.

**Key words:** Tiaoqing Yangchao Ointment; extraction process; orthogonal design test; AHP; AHP-CRITIC

调经养巢膏为四川省绵阳市中医医院陈艳辉教授开发的妇科协定膏方,处方由经方左归丸和四物汤化裁而成,由盐菟丝子、熟地黄、肉苁蓉、当归等15味中药组方,具有补肾益精、养血调气功效,临床用于治疗肾精不足、气血亏虚所致月经过少、月经后期、闭经、卵巢早衰等症。现代药理学研究表明,金丝桃苷为菟丝子雌激素样作用的质量标志物<sup>[1]</sup>,能改善大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴性激素水平,金丝桃苷-淫羊藿苷可促进卵巢颗粒细胞分泌雌二醇和黄体酮<sup>[2]</sup>,改善卵巢的储备功能。松果菊苷为肉苁蓉、熟地黄中含量较高的苯乙醇

苷类成分,具有促进生殖、抗衰老作用<sup>[3]</sup>,为植物性雌激素,可预防绝经后骨质疏松<sup>[4]</sup>。当归、川芎所含阿魏酸可升高大鼠血清雌激素、孕激素水平<sup>[5-6]</sup>,能促进贫血模型小鼠的造血功能恢复,阿魏酸与丹酚酸类成分可显著改善血液流动性,抑制血小板聚集。调经养巢膏药味多、制备工序繁杂,其原料浸泡、煎煮指标暂无明确规定,多依据经验生产,实际制作中工艺相差较大,缺乏统一的生产工艺控制标准。本研究中以金丝桃苷、松果菊苷、阿魏酸、丹酚酸B、淫羊藿苷的溶出量和出膏率<sup>[7-8]</sup>为膏方的评价指标,基于正交试验设计数学模型

\*基金项目:四川省科技计划项目[2021YFS0269];四川中医药高等专科学校中医药重点学科中药化学第一批科研(教改)项目[ZD2020-1]。

第一作者:叶欣,男,硕士,中药师,研究方向为中药新制剂与新技术开发,(电子信箱)yexin2015@139.com。

<sup>△</sup>通信作者:赵燕,女,大学本科,副主任中药师,研究方向为中药制剂工艺与质量标准,(电子信箱)913151794@qq.com。

对提取工艺中的加水倍数、提取时间、提取次数3个影响因素进行考察,分别采用层次分析(AHP)法、CRITIC法及AHP-CRITIC混合加权法确定各指标的权重系数,对正交试验结果进行分析,采用Minitab 21软件对相应权重的综合评分进行方差分析,确定调经养巢膏的最优提取工艺参数,为该制剂的后续研发提供参考。现报道如下。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

1260 Infinity II型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);KQ-500VSM型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率为500 W,频率为35/50 kHz);XSR205DU型电子分析天平(瑞士Mettler Toledo集团,精度为0.01 mg);HZY-B3200型电子天平(华志电子科技有限公司,精度为0.01 g);ZDHW型调温电热套(北京中兴伟业仪器有限公司);RV3型旋转蒸发器(德国IKA集团);DHG-9145A型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

### 1.2 试药

金丝桃苷对照品(批号为MUST-11122003,含量以98.86%计),阿魏酸对照品(批号为MUST-22011214,含量以99.94%计),松果菊苷对照品(批号为MUST-2109220004,含量以98.90%计),淫羊藿苷对照品(批号为MUST-21012411,含量以98.53%计),均购自成都曼斯特生物科技有限公司;丹酚酸B对照品(上海源叶生物科技有限公司,批号为B29M11F11447,含量以98.00%计);盐菟丝子(批号为220101,产地辽宁),熟地黄(批号为220501,产地河南),黄芪(批号为220501,产地甘肃),枸杞子(批号为220501,产地宁夏),淫羊藿(批号为220501,产地四川),盐巴戟天(批号为211001,产地广东),肉苁蓉(批号为220501,产地新疆),紫石英(批号为201201,产地甘肃),鹿角霜(批号为211201,产地吉林),酒川芎(批号为211101,产地四川),当归(批号为211201,产地甘肃),山茱萸(批号为220301,产地四川),丹参(批号为211101,产地四川),鸡血藤(批号为211001,产地广东),均购自绵阳市涪江中药饮片有限责任公司,经李治甫副主任中药师鉴定均为正品;甲醇、乙腈均为色谱纯,水为超纯水;其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶出量测定

#### 2.1.1 色谱条件<sup>[9-10]</sup>

色谱柱:Agilent Zorbax Eclipse XDB-C<sub>18</sub>柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A)-0.1%磷酸溶液(B),梯度洗脱(0~30 min时12%A → 30%A,30~40 min时30%A → 33%A,40~41 min时33%A → 12%A,41~

45 min时12%A);流速:1 mL/min;检测波长:330 nm(松果菊苷),321 nm(阿魏酸),286 nm(丹酚酸B),270 nm(淫羊藿苷),256 nm(金丝桃苷);柱温:30℃;进样量:10 μL。

#### 2.1.2 溶液制备

分别取金丝桃苷、阿魏酸、松果菊苷、丹酚酸B、淫羊藿苷对照品各适量,精密称定,加甲醇,超声使溶解,制成质量浓度分别为金丝桃苷250.0 μg/mL、阿魏酸299.6 μg/mL、松果菊苷218.8 μg/mL、丹酚酸B252.0 μg/mL、淫羊藿苷402.0 μg/mL的对照品贮备液。分别精密吸取上述对照品贮备液各适量,置同一25 mL容量瓶中,加甲醇定容,摇匀,制成上述对照品质量浓度分别为40.0,20.0,80.0,80.0,32.0 μg/mL的混合对照品溶液。

按处方比例称取2日口服量(132.50 g)的处方中药,置圆底烧瓶中,加水煎煮2次,每次加10倍量水,水煎液沸腾后,使其保持微沸状态60 min,取药液,用400目滤布趁热滤过,将2次煎煮液和煎煮后的药渣榨汁合并,滤液浓缩至250 mL,摇匀,即得调经养巢膏浓缩液(每1 mL含生药0.53 g)。精密吸取调经养巢膏浓缩液2 mL,置25 mL容量瓶中,加甲醇定容,充分振摇,滤过,取续滤液,0.45 μm微孔滤膜滤过,即得供试品溶液。

分别按处方比例称取不含盐菟丝子、当归-酒川芎、肉苁蓉-熟地黄、淫羊藿、丹参的处方药材,按供试品溶液制备方法制备缺此特定药材的阴性对照品溶液。

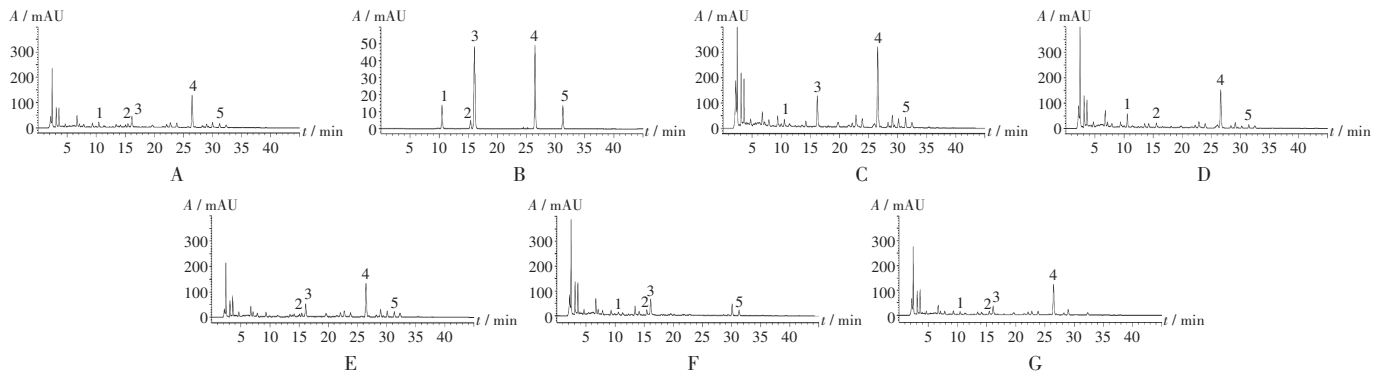
#### 2.1.3 方法学考察

专属性试验:分别吸取2.1.2项下供试品溶液、混合对照品溶液、阴性对照品溶液各适量,按2.1.1项下色谱条件进样测定。结果供试品溶液色谱中,在与混合对照品溶液色谱相同保留时间处有色谱峰出现,各色谱峰的分离度均大于1.5,且阴性对照无干扰。详见图1。

线性关系考察:精密吸取2.1.2项下混合对照品溶液1.00,2.00,4.00,6.00,10.00 mL,分别置10 mL容量瓶中,加甲醇定容,摇匀,即得系列质量浓度的线性关系考察溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,以峰面积(Y)为纵坐标、对照品质量浓度(X, μg/mL)为横坐标进行线性回归。结果见表1,表明各成分在相应质量浓度范围内与峰面积线性关系良好。

精密度试验:精密吸取同一质量浓度的混合对照品溶液适量,按2.1.1项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果见表1,表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取同一份浓缩液适量,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,分别在样品制备好后的0,2,4,8,12,24 h时按2.1.1项下色谱条件进样测定,并记录峰面积。结果见表1,表明该方法制备的溶液放置24 h内稳定性良好。



1. 松果菊苷 2. 金丝桃苷 3. 阿魏酸 4. 丹酚酸B 5. 淫羊藿苷

A. 供试品溶液 B. 混合对照品溶液 C - G. 阴性对照品溶液(分别缺盐菟丝子、当归 - 酒川芎、肉苁蓉 - 熟地黄、丹参、淫羊藿)

图1 高效液相色谱图

1. Echinaside 2. Hyperoside 3. Ferulic acid 4. Salvianolic acid B 5. Icarin

A. Test solution B. Mixed reference solution C - G. Negative reference solution (lacking salt - processed Cuscuta Chinensis, Angelica Sinensis Radix and wine - processed Chuanxiong, Desertliving Cistanche Herb and Radix Rehmannia Praeparata, Root of Red Rooted Salvia, and Epimedium Folium, respectively)

Fig. 1 HPLC chromatograms

表1 方法学考察结果

Tab. 1 Results of the methodology investigation

成分	回归方程	线性范围 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$r$	RSD(% , $n = 6$ )			加样回收试验(% , $n = 6$ )	
				精密度试验	稳定性试验	重复性试验	平均回收率	RSD
松果菊苷	$Y = 1.8753X + 4.8373$	8.0~80.0	0.9994	0.45	2.36	2.80	100.92	2.80
金丝桃苷	$Y = 12.9687X + 10.5636$	4.0~40.0	0.9999	0.29	0.19	2.58	103.97	1.72
阿魏酸	$Y = 25.2073X + 7.0416$	2.0~20.0	1.0000	0.16	2.81	1.84	102.14	2.09
丹酚酸B	$Y = 4.1126X + 6.5277$	8.0~80.0	0.9998	0.76	0.10	2.37	98.79	2.67
淫羊藿苷	$Y = 16.6296X + 8.3236$	3.2~32.0	1.0000	0.34	0.55	1.63	102.82	2.83

重复性试验:取同一份浓缩液适量,按2.1.2项下方法平行制备6份供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果见表1,表明方法重复性良好。

加样回收试验:分别精密吸取同一份已知含量(松果菊苷、金丝桃苷、阿魏酸、丹酚酸B、淫羊藿苷)的质量浓度分别为454.1, 63.9, 30.5, 519.9, 112.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓缩液1.00 mL,置25 mL容量瓶中,按100%比例加入对照品,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,平行6份,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量和加样回收率。结果见表1,表明方法准确度良好。

## 2.2 出膏率测定

按2020年版《中国药典(四部)》通则2201方法<sup>[11]</sup>测定,精密吸取浓缩液10 mL,置已干燥至恒定质量的100 mL蒸发皿中,水浴蒸干,105  $^{\circ}\text{C}$ 干燥3 h,置干燥器中冷却30 min,迅速精密称定质量。按公式计算出膏率,出膏率( $\%$ ) =  $(25 \times W_1 / W) \times 100\%$ 。式中, $W_1$ 为10 mL提取液中干浸膏质量; $W$ 为每份药材的质量。

## 2.3 正交试验设计

调经养巢膏方中,鹿角胶作为膏方的细料药,在收膏时另行兑入,不在煎煮方法的考察范围内。其余饮片

试验时均经过筛选,大小分档,避免因小试处方量较少、饮片质地不均匀导致质量差异较大的问题。前期预试验中按处方比例称取2日口服量(132.50 g)盐菟丝子、熟地黄、肉苁蓉、当归等14味中药,平行试验3次测得的吸水率为 $(113.22 \pm 5.05)\%$ ,故首次煎煮时应多加1倍量水。同时对影响提取工艺的加水倍数、浸泡时间、浸泡温度、提取时间、提取次数等因素进行了预试验考察,结合实际生产需求,本研究中将浸泡时间固定为40 min,室温浸泡,以加水倍数(因素A)、提取时间(因素B)、提取次数(因素C)为考察因素,按 $L_9(3^4)$ 正交试验表设计的工艺条件煎煮,滤液浓缩至250 mL,摇匀,作为调经养巢膏浓缩液样品。每组提取工艺均平行试验3次,取平均值,以减少试验误差。因素与水平见表2,试验设计与结果见表3。

表2 因素与水平

Tab. 2 Factors and their levels

水平	因素A(倍)	因素B(min)	因素C(次)
1	6	20	1
2	8	40	2
3	10	60	3

表3  $L_9(3^4)$ 正交试验设计与结果( $n=3$ )

Tab. 3 Design and results of the  $L_9(3^4)$  orthogonal design test ( $n=3$ )

序号	因素A	因素B	因素C	因素D (误差)	溶出量(mg/mL)					出膏率 (%)
					金丝桃苷	松果菊苷	淫羊藿苷	阿魏酸	丹酚酸B	
1	1	1	1	1	0.0328	0.0683	0.1137	0.1487	0.0892	24.67
2	1	2	2	2	0.0851	0.1168	0.2991	0.2177	0.0607	32.56
3	1	3	3	3	0.1248	0.1352	0.7392	0.4212	0.1055	33.61
4	2	1	2	3	0.0705	0.1218	0.5218	0.3061	0.0710	34.86
5	2	2	3	1	0.0842	0.1277	0.5854	0.3882	0.0735	39.42
6	2	3	1	2	0.0690	0.1012	0.4636	0.3484	0.1241	31.44
7	3	1	3	2	0.0862	0.1300	0.4276	0.5765	0.0899	32.86
8	3	2	1	3	0.0618	0.1008	0.1947	0.2464	0.0579	31.39
9	3	3	2	1	0.0946	0.1206	0.5987	0.3368	0.0926	37.64
$\bar{K}_1$	69.05	67.85	62.06	70.73						
$\bar{K}_2$	77.68	66.62	73.45	74.54						
$\bar{K}_3$	72.76	85.02	83.98	74.22						
R	8.64	18.39	21.92	3.82						

## 2.4 各考察指标权重系数确定

### 2.4.1 AHP法确定权重<sup>[12-14]</sup>

AHP法的基本思想是指标两两比较,通过判断矩阵推算出权重。调经养巢膏提取工艺的评价目标以指标性成分溶出量和出膏率反映,其中指标性成分以松果菊苷、金丝桃苷、阿魏酸、丹酚酸B和淫羊藿苷5个目标反映。建立的调经养巢膏提取工艺评价目标树图见图2。

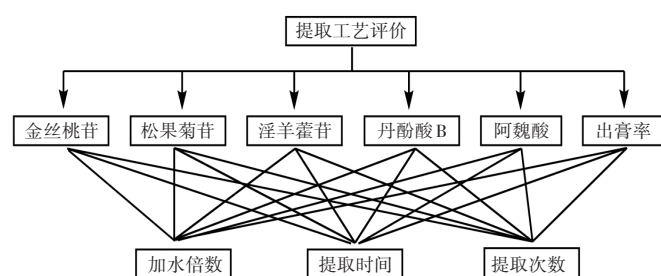


图2 调经养巢膏提取工艺评价目标树图

Fig. 2 Target tree for evaluating the extraction process of Tiaojing Yangchao Ointment

根据中医辨证论治理论,主要药味君臣佐使组方规律、各成分药理作用强弱<sup>[13-14]</sup>、与成品量密切相关的出膏率因素均为重要的权重评定指标。本研究中将5个成分的溶出量和出膏率作为权重指标予以量化,比较上述6项指标的相对重要性,即将6项指标分为5个层次,并确定各指标的优先顺序为金丝桃苷溶出量>松果菊苷溶出量>淫羊藿苷溶出量=出膏率>阿魏酸溶出量>丹酚酸B溶出量,构建成对比较的判断优先矩阵,赋予各项指标间的相对评分。指标成对比较的判断优先矩阵见表4。

表4 指标成对比较判断优先矩阵

Tab. 4 Priority matrix for paired comparison of indexes

目标	金丝桃苷 溶出量	松果菊苷 溶出量	淫羊藿苷 溶出量	出膏率	阿魏酸 溶出量	丹酚酸B 溶出量
金丝桃苷溶出量	1	2	3	3	4	5
松果菊苷溶出量	1/2	1	2	2	3	4
淫羊藿苷溶出量	1/3	1/2	1	2	3	3
出膏率	1/3	1/2	1/2	1	3	3
阿魏酸溶出量	1/4	1/3	1/3	1/3	1	4
丹酚酸B溶出量	1/5	1/4	1/3	1/3	1/4	1

参考文献[9],对表4中的优先矩阵,按公式计算初始权重系数( $W_1'$ ),  $W_1' = \sqrt[6]{a_1 \times a_2 \times a_3 \times a_4 \times a_5 \times a_6}$ 。式中, $a_1 - a_6$ 为矩阵两两比较的评分,经计算各指标成分初始权重系数分别为3.2453, 1.1882, 1.2457, 0.9440, 0.5173, 0.2682。加权后的权重系数( $W$ )分别为金丝桃苷0.4002, 松果菊苷0.2329, 淫羊藿苷0.1536, 出膏率0.1164, 阿魏酸0.0638, 丹酚酸B 0.0331。经一致性检验计算权重系数的一致性比率( $CR$ ),最大特征值( $\lambda_{max}$ )为6.3770,随机一致性指标( $RI$ )为1.24,则按公式 $[CI = (\lambda_{max} - n) / (n - 1)]$ 计算得 $CI$ 为0.0754,按公式 $(CR = CI / RI)$ 计算得 $CR$ 为0.0608 < 0.10。表明6项指标优先比较矩阵满足一致性要求,所得相应权重有效。

### 2.4.2 CRITIC法确定权重

CRITIC法是一种基于数据波动性的客观赋权法<sup>[15]</sup>,其特点是从实际数据出发,利用指标值所反映的客观信息确定权重。对表3中各指标采用正向归一化法进行无量纲化处理,  $X_{ij}' = [X_{ij} - \min(X_j)] / [\max(X_j) - \min(X_j)]$ 。式中, $X_{ij}$ 为第*i*个样本第*j*项评价指标的数值, $X_{ij}'$ 为标准化后的数据。采用SPSS PRO软件对正向标准化后的数据进行分析,得到波动性( $S_j$ )、冲突性( $A_j$ )、信息量( $C_j$ )、权重( $W_j$ )。详见表5。相关权重系数( $W$ )分别为金丝桃苷溶出量0.1300, 松果菊苷溶出量0.1194, 淫羊藿苷溶出量0.3205, 出膏率0.1632, 阿魏酸溶出量0.1169, 丹酚酸B溶出量0.1500。

表5 CRITIC法相关系数

Tab. 5 Correlation coefficients of the CRITIC method

目标	$S_j$	$A_j$	$C_j$	$W_j$
金丝桃苷溶出量	0.310	1.784	0.552	0.1300
松果菊苷溶出量	0.325	1.562	0.507	0.1194
淫羊藿苷溶出量	0.325	4.192	1.361	0.3205
出膏率	0.285	2.435	0.693	0.1630
阿魏酸溶出量	0.273	1.816	0.496	0.1169
丹酚酸B溶出量	0.293	2.173	0.637	0.1500

### 2.4.3 AHP-CRITIC混合加权法确定权重

根据调经养巢膏处方君臣佐使的配伍关系及各药

味对症的药理强弱关系,采用AHP法量化了指标两两成对比较的判断优先的信息,基本体现了各指标的主次顺序;在消除量纲后,得到各指标的客观权重系数。在中医药理论的系统指导下,采用的现代提取工艺可将两者相结合,评价其综合权重<sup>[16-17]</sup>,按公式定义综合权重( $W_{ij}$ 综合), $W_{ij}$ 综合 =  $[W_{ij}(AHP) \times W_{ij}(CRITIC)] / \sum_j W_{ij}(AHP) \times W_{ij}(CRITIC)$ 。经计算得权重系数( $W$ )分别为金丝桃苷溶出量0.324 3,松果菊苷溶出量0.173 2,淫羊藿苷溶出量0.306 9,出膏率0.118 3,阿魏酸溶出量0.046 5,丹酚酸B溶出量0.030 9。

#### 2.4.4 综合评分法评分体系建立

根据工艺考察金丝桃苷、松果菊苷、淫羊藿苷、阿魏酸、丹酚酸B的溶出量,出膏率,加权的权重系数建立综合评分法评分体系。综合评分 = (金丝桃苷溶出量 / 金丝桃苷溶出量<sub>max</sub>) × 100 ×  $W_{\text{金丝桃苷}}$  + (松果菊苷溶出量 / 松果菊苷溶出量<sub>max</sub>) × 100 ×  $W_{\text{松果菊苷}}$  + (淫羊藿苷溶出量 / 淫羊藿苷溶出量<sub>max</sub>) × 100 ×  $W_{\text{淫羊藿苷}}$  + (出膏率 / 出膏率<sub>max</sub>) × 100 ×  $W_{\text{出膏率}}$  + (阿魏酸溶出量 / 阿魏酸溶出量<sub>max</sub>) × 100 ×  $W_{\text{阿魏酸}}$  + (丹酚酸B溶出量 / 丹酚酸B溶出量<sub>max</sub>) × 100 ×  $W_{\text{丹酚酸B}}$ 。分别按上述3种赋权法的权重系数对试验结果进行综合评分,结果3种赋权法综合评分的差异较小。详见表6。采用Minitab 21软件进行相关系数分析,AHP法与CRITIC法间的相关系数为0.948 4,AHP法与AHP-CRITIC混合加权法间的相关系数为0.990 5,CRITIC法与AHP-CRITIC混合加权法间的相关系数为0.977 3,三者具有较强的相关性,表明这3种赋权法得到的评分一致性较好。同时对3种权重系数进行相关性分析,AHP法与CRITIC法间的相关系数为-0.122 8,二者呈负相关,相关性不显著( $P > 0.05$ ),所反映信息不具叠加性。

表6 3种赋权法综合评分

Tab. 6 Comprehensive scoring results of three weighting methods

序号	AHP法	CRITIC法	AHP-CRITIC混合加权法
1	44.65	48.57	50.51
2	66.73	58.83	64.13
3	95.09	88.73	92.82
4	76.96	67.47	73.75
5	83.53	75.02	79.58
6	74.75	77.80	79.70
7	80.51	79.29	79.59
8	56.98	52.96	56.08
9	83.92	78.38	82.48

#### 2.5 提取工艺确认

根据正交试验设计原理,采用AHP-CRITIC混合加权法对金丝桃苷、松果菊苷、淫羊藿苷等成分的溶出

量和出膏率进行加权评分,优选调经养巢膏提取工艺,极差分析结果见表3。利用Minitab 21软件对正交试验结果进行分析,其方差分析结果见表7,综合评分与三因素的主效应图见图3。可见,因素A的 $P > 0.05$ ,即加水倍数不具有显著差异;因素B和因素C的 $P < 0.05$ ,表明提取时间与提取次数均有显著差异。剔除因素A重新对因素B和因素C进行方差分析,结果 $P$ 值分别为0.031,0.025。由极差分析综合评分指标与三因素的主效应图可知,3个因素对综合评分影响的主次关系为提取次数 > 提取时间 > 加水倍数,表明调经养巢膏的制作中适当增加提取次数最重要,即煎药要煎透,但需兼顾提取成本。综合考虑方差分析、极差分析和生产实际需求,第一优选方案为 $A_1B_3C_3$ 。前期预试验中测定药材煎煮吸水率时,药材浸泡40 min的吸水率约为1倍,这符合中药煎煮过程中需浸泡和头煎比二煎多加水的原则,同时二煎时间也相应缩短,即第一优选提取方案设定为复方中药加水煎煮3次,第1次加7倍量水,室温浸泡40 min,煎煮60 min,第2,3次各加5倍量水,煎煮50 min。

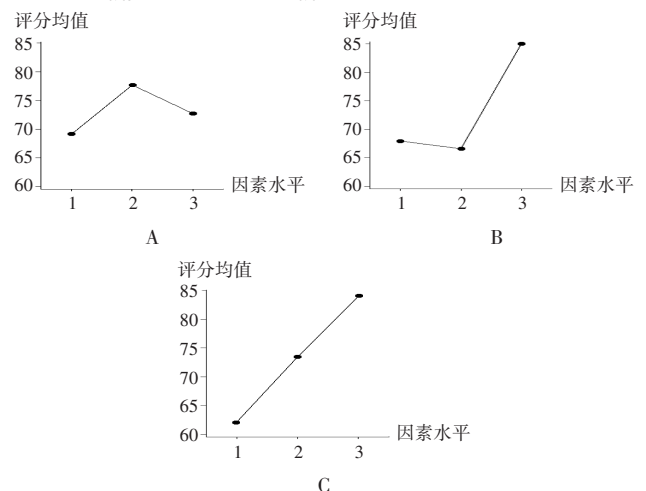
表7 提取工艺的方差分析结果

Tab. 7 Analysis of variance results of the extraction process

方差来源	自由度	平方和	均方	F值	P值
因素A	2	109.87	54.94	4.50	0.182
因素B	2	631.33	315.66	25.85	0.037
因素C	2	719.58	359.79	29.47	0.033
因素D(误差)	2	24.42	12.21		

注: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

Note: $F_{0.05}(2,2) = 19.00, F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。



A. 加水倍数 B. 提取时间 C. 提取次数

图3 综合评分与三因素的主效应图

A. Water addition ratio B. Extraction time C. Extraction times

Fig. 3 Main effect relationship of comprehensive score and three factors

#### 2.6 提取工艺验证试验

平行称取处方量药材3份,按第一优选方案进行提取,平行3份,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,按

2.1.1项下色谱条件和2.2项下方法分别测定溶出量和出膏率。结果综合评分均超过90,表明该提取工艺稳定可行,可作为后期中试放大生产的参考依据。详见表8。

表8 提取工艺验证试验结果(n=3)

Tab. 8 Results of the validation test of the extraction process (n = 3)

序号	溶出量(mg/mL)					出膏率 (%)	综合评分
	阿魏酸	金丝桃苷	松果菊苷	丹酚酸B	淫羊藿苷		
1	0.0688	0.1309	0.8852	0.8731	0.2219	40.67	94.34
2	0.0708	0.1289	0.8622	0.8566	0.2144	40.37	92.23
3	0.0677	0.1323	0.8744	0.8636	0.2164	40.02	93.48
$\bar{x}$	0.0691	0.1307	0.8739	0.8645	0.2175	40.35	93.35

### 3 讨论

中药复方制剂具有多成分、多途径、多靶点作用的特点<sup>[18]</sup>。医疗机构膏方制剂的临床安全、合理应用离不开严格的制剂工艺配制规范和质量控制标准<sup>[19]</sup>。由文献<sup>[12-17]</sup>可知,中药复方制剂提取工艺标准的建立多通过建立数学模型,以有较强药理学活性的有效部位、有效成分、浸出物含量作为考察指标,反映复方的整体性、复杂性和有效性。多指标综合评分的关键是权重系数的确定,也是中药提取工艺多指标评价需考虑的问题。在考察提取工艺时,采用综合赋权法能综合2种赋权法的优点,使建立的数据模型更有参照意义。

采用AHP法进行综合评分时,方差分析仅提取次数有显著差异,极差分析加水倍数为8倍时的响应值较高,结合实际生产,可得到第二优选方案A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>,即复方中药加水煎煮3次,第1次加9倍量水,先浸泡40 min,煎煮40 min,第2,3次各加7倍量水,煎煮35 min。总加水倍数为23倍,总煎煮时间为110 min,综合评分超过90。本研究中第一优选方案总加水倍数为17倍,总煎煮时间为160 min。提示采用正交试验考察中药复方制剂水提取工艺时,结合实际需求,可考虑追加1~3种优选方案进行验证,使生产提取工艺质控参数既能保证临床安全、有效,也应考虑生产成本的控制,不应仅以最大提取率为目标<sup>[20-21]</sup>。结合后续的浓缩收膏工艺研究,本研究中选取以第一优选提取方案作为中试放大的工艺参考标准。本研究中采用AHP-CRITIC混合加权法对指标成分进行赋权,体现的信息更全面,结合极差分析和方差分析结果优选了调经养巢膏的提取工艺,该方法科学稳定、结果可靠,可为后续膏方制剂的生产研究提供参考。

### 参考文献

[1] 孙向明,宋辉,阎新佳,等. 菟丝子雌激素样作用质量标志物的筛选及含量测定[J]. 中草药,2020,51(10):2671-2679.  
[2] NIE X, SHENG W, HOU D, et al. Effect of Hyperin and Icaria on steroid hormone secretion in rat ovarian granulosa cells[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495: 646-651.

[3] 李洋,洪莉,刘成,等. 松果菊苷药理作用研究进展[J]. 医药导报,2017,36(1):56-60.  
[4] LI F, YANG XL, YANG YN, et al. Antiosteoporotic activity of echinacoside in ovariectomized rats [J]. Phytomedicine, 2013, 20(6):549-557.  
[5] 崔丽霞,石丹宁,焦世红,等. 基于G蛋白偶联雌激素受体介导的EGFR/PI3K途径探讨四物汤对MC3T3-E1细胞增殖的影响[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(11):923-933.  
[6] SABRY MM, ABDEL-RAHMAN RF, EL-SHENAWY SM, et al. Estrogenic activity of Sage (*Salvia officinalis* L.) aerial parts and its isolated ferulic acid in immature ovariectomized female rats[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 282: 114579.  
[7] 黄雨威,张义生,徐惠芳,等. 膏方制备工艺与质量标准研究[J]. 中国药房,2017,28(22):3157-3160.  
[8] 黄亚博,霍介格,罗兴洪. 江苏中医膏方临床应用专家共识(2021)[J]. 江苏中医药,2022,54(1):1-13.  
[9] 李文龙,刘满军,曹小平,等. HPLC法同时测定坤安膏中药药苷、丹酚酸B、淫羊藿苷含量[J]. 亚太传统医药,2019, 15(4):48-51.  
[10] 施崇精,李希,冯建安,等. 古代经典名方济川煎物质基准HPLC特征指纹图谱研究[J]. 中草药,2020,51(15):3930-3936.  
[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:232.  
[12] 任爱农,卢爱玲,田耀洲,等. 层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(4):372-374.  
[13] 覃翔,李婉铭,韦金彩,等. 基于层次分析法的正交试验优选坐浴安散提取工艺[J]. 中国药业,2023,32(3):55-62.  
[14] 陈旭,陈丹,宋洪涛. 基于层次分析和正交设计法优选白龙清热胶囊的提取工艺[J]. 中国医院药学杂志, 2018,38(10):1059-1064.  
[15] 柯仲成,林传燕,贾晓斌. 基于代表性成分辨识的中药组分整体生物药剂学性质表征探讨[J]. 中国中药杂志, 2018,43(23):4592-4598.  
[16] 王强,张湛,杨彬,等. 基于AHP-CRITIC混合加权法的正交试验优选神气汤提取工艺[J]. 中国药业, 2021,30(19):51-55.  
[17] 欧则民,王锦玉,张冰冰,等. 基于AHP-CRITIC优选茯苓舒痉颗粒的提取工艺[J]. 中国中药杂志,2022,47(13):3481-3487.  
[18] 郭圣璇,胡思源. 《基于人用经验的中药复方制剂新药临床研发指导原则》的应用思考[J]. 天津中医药,2022,39(11):1399-1403.  
[19] 楼招欢,张光霖,石森林. 中药膏方制备工艺传承与发展[J]. 中华中医药杂志,2019,34(9):4161-4163.  
[20] 郭静,玄振玉,岑俊,等. 药效学实验结合正交设计优化消疹止痛凝胶提取工艺[J]. 中草药,2021,52(14):4210-4216.  
[21] 刘艳,章军,陈士林,等. 经典名方复方制剂研发策略[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(24):166-172.

(收稿日期:2023-10-30;修回日期:2024-08-13)