

麻杏咳喘颗粒的水提工艺优化^Δ

梁董茜^{1*},王晶晶¹,王欣²,柴天川³,李春花^{1,4,5#}(1.河北中医药大学药学院,石家庄 050200;2.保定市第一中医院脑病科,河北保定 071000;3.河北省中医院制剂室,石家庄 050011;4.河北省中药组方制剂技术创新中心,石家庄 050091;5.河北省高校中药开发与产业化应用技术研发中心,石家庄 050091)

中图分类号 R917;R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)17-2095-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.09



摘要 目的 优选麻杏咳喘颗粒的水提工艺。方法 以药效成分盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷含量及出膏率为考察指标,采用层次分析(AHP)-熵权法确定各指标权重,并计算综合评分作为响应值,在单因素实验的基础上采用 Box-Behnken 响应面法对各指标进行考察,优选麻杏咳喘颗粒的最佳水提工艺,并进行工艺验证。结果 优选出麻杏咳喘颗粒的最佳水提工艺为浸泡时间 40 min,加水量 8 倍,总提取时间 180 min。经 3 次验证实验结果显示,综合评分为 94.82 分(RSD=0.96%, $n=3$),与预测值 94.64 分差异较小。结论 优化后的麻杏咳喘颗粒水提工艺稳定可靠,可为该制剂的进一步开发提供参考。

关键词 麻杏咳喘颗粒;水提工艺;Box-Behnken 响应面法;层次分析;熵权法;权重;综合评分

Optimization of water extraction process of Maxing kechuan granules

LIANG Dongqian¹, WANG Jingjing¹, WANG Xin², CHAI Tianchuan³, LI Chunhua^{1,4,5}(1. College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China; 2. Dept. of Encephalopathy, Baoding First Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Baoding 071000, China; 3. Preparation Room, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China; 4. Hebei Technology Innovation Center of TCM Formula Preparations, Shijiazhuang 050091, China; 5. Hebei Higher Education Applied Technology Research Center of TCM Development and Industrialization, Shijiazhuang 050091, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To optimize the water extraction process of Maxing kechuan granules. **METHODS** With the contents of ephedrine hydrochloride, bergenin, prim-*O*-glucosylcimifugin, 5-*O*-methylvisamin, naringin and hesperidin and the rate of extraction as the evaluation indexes, the weight was determined by the analytic hierarchy process (APH)-entropy weight method, and the comprehensive score was calculated as the response value. Based on the single-factor test, the Box-Behnken response surface method was used to investigate the factors, and the best water extraction process of Maxing kechuan granules was optimized; process validation was also carried out. **RESULTS** The best water extraction process of Maxing kechuan granules optimized was as follows: soaking for 40 minutes, adding 8 times water, and extracting for 180 minutes. After three validation tests, the comprehensive score was 94.82 (RSD=0.96%, $n=3$), which had a small difference from the predicted value of 94.64. **CONCLUSIONS** The water extraction process of Maxing kechuan granules is stable and reliable, which can provide a reference for the development of the preparation.

KEYWORDS Maxing kechuan granules; water extraction process; Box-Behnken response surface method; analytic hierarchy process; entropy weight method; weight; comprehensive score

麻杏咳喘方是河北省中医院治疗“风温肺热病”“哮喘”等疾病的经验方,临床使用近 20 年,疗效确切。该方

由蜜麻黄、炒苦杏仁、蝉蜕、地龙、陈皮、防风、矮地茶、桑白皮、清半夏、厚朴、穿山龙、僵蚕、甘草组成,具有疏风宣肺、止咳平喘之效,主要用于治疗风邪犯肺、肺气失宣所致的咳嗽、咽痒、干咳无痰或少痰等。方中蜜麻黄宣肺平喘,炒苦杏仁润肺止咳,二者共为君药;蝉蜕疏散风热,地龙清热息风平喘,二者均为臣药;陈皮、厚朴理气

Δ 基金项目 河北省重点研发计划项目(No.19272502D)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:中药药剂学。E-mail: xixiliang9637@163.com

通信作者 教授,博士生导师。研究方向:中药制剂新技术新方法。E-mail:13803369966@163.com

止咳化痰,防风祛风解表,矮地茶化痰止咳,清半夏、桑白皮清肺化痰,穿山龙止咳平喘,僵蚕祛痰止咳,同为佐药;甘草调和诸药为使药。该方为传统中药汤剂,需临用前进行煎煮,质量不易控制,且煎液体积较大、服用不便、不利贮存,故本研究团队拟将其开发为颗粒剂,以便临床使用。

Box-Behnken 响应面法是对实验条件多个因素及水平进行分析的优选方法,具有实验次数少、结果准确度高特点^[1];层次分析(analytic hierarchy process, AHP)-熵权法是对各指标进行赋权的方法,兼具AHP法、熵权法的优点,使所得结果更加真实可靠^[2]。本研究以浸泡时间、加水量、总提取时间为考察因素,以蜜麻黄的有效成分盐酸麻黄碱^[3]、矮地茶的有效成分岩白菜素^[4]、防风的有效成分升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷^[5]、陈皮的有效成分柚皮苷和橙皮苷^[6-7]的含量以及出膏率为考察指标,采用AHP-熵权法对上述7种指标进行赋权,通过Box-Behnken 响应面法筛选出麻杏咳喘颗粒的最佳水提工艺,以期为麻杏咳喘颗粒的开发及应用提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

LC-20A 型高效液相色谱仪购自日本 Shimadzu 公司(包括 LC-20AT 泵、SIL-20A 自动进样器、SPD-M20A 紫外检测器、CTO-20A 柱温箱);SQP 型十万分之一电子天平购自赛多利斯科学仪器(北京)有限公司;TG328B 型万分之一分析天平购自上海精密科学仪器有限公司;TGL-16B 型离心机购自上海安亭科学仪器厂;RE-52 型旋转薄膜蒸发器购自上海亚荣生化仪器厂;SAS67120 型超纯水系统购自美国 Millipore 公司;BGG-9240A 型鼓风干燥箱购自上海一恒科学仪器有限公司。

1.2 药品与试剂

蜜麻黄(产地内蒙古,批号 211201)、炒苦杏仁(产地河北,批号 220501)、蝉蜕(产地河北,批号 220502)、陈皮(产地浙江,批号 21103001)、防风(产地内蒙古,批号 220501)、桑白皮(产地四川,批号 220201)、清半夏(产地河北,批号 D211201)、厚朴(产地四川,批号 220501)、穿山龙(产地河北,批号 220301)、僵蚕(产地四川,批号 220501)、甘草(产地内蒙古,批号 220301)均购于河北药兴药业有限公司,地龙(产地广东,批号 21103001)、矮地茶(产地河北,批号 18032601)购于国药乐仁堂河北药业有限公司,以上饮片经检查均符合 2020 年版《中国药典》(一部)项下相关规定。盐酸麻黄碱(批号 171241-201809,纯度 100.0%)、岩白菜素(批号 111532-202005,纯度 94.4%)、升麻素苷(批号 111522-202214,纯度

95.7%)、5-O-甲基维斯阿米醇苷(批号 111523-202212,纯度 97.8%)、柚皮苷(批号 110722-202116,纯度 93.5%)、橙皮苷(批号 110721-202220,纯度 97.2%)对照品均购于中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈为色谱纯,磷酸为分析纯。

2 方法与结果

2.1 指标成分的含量测定

2.1.1 色谱条件

色谱柱为 Venusil MP C₁₈(2)(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈(A)-0.1% 磷酸溶液(B),梯度洗脱(0~12 min, 10%A→16%A; 12~44 min, 16%A→24%A; 44~55 min, 24%A→35%A; 55~60 min, 35%A→90%A);柱温为 30 °C;检测波长分别为 210 nm(盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、柚皮苷)、283 nm(5-O-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷);流速为 1.0 mL/min;进样量为 10 μL。

2.1.2 供试品溶液和阴性样品溶液的制备

按处方比例称取各味饮片共 59.5 g,加 10 倍量(mL/g)水浸泡 30 min,煎煮 2 h;过滤煎液,离心,取上清液减压浓缩至 119 mL,得浓缩液。取 2 mL 浓缩液置于 10 mL 容量瓶中,以甲醇定容,摇匀,取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜,即得供试品溶液。同法制得分别缺蜜麻黄、矮地茶、防风、陈皮的阴性样品溶液。

2.1.3 混合对照品溶液的制备

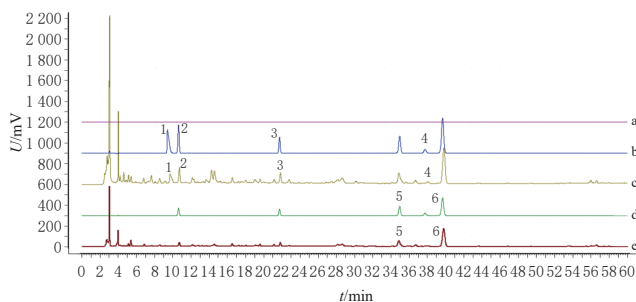
精密称定盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷对照品适量,分别置于 10 mL 容量瓶中,以甲醇溶解后定容,制得上述成分质量浓度分别为 1.870 0、0.726 0、0.590 0、1.020 0、0.232 0、2.140 0 mg/mL 的单一对照品母液。吸取各对照品母液 1 mL,置于同一 10 mL 容量瓶中,以甲醇定容,即得混合对照品溶液。

2.1.4 方法学考察

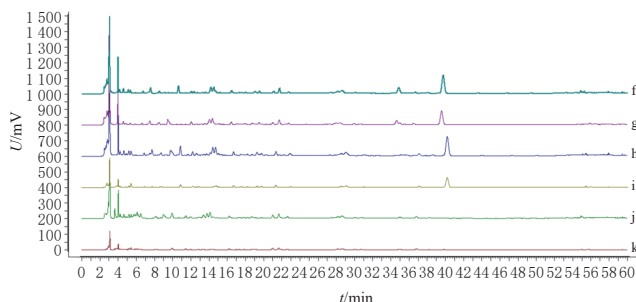
(1)专属性考察:取上述供试品溶液、各阴性样品溶液、混合对照品溶液、甲醇溶液(空白)适量,按上述色谱条件进样,记录色谱图。结果显示,甲醇溶液无干扰,混合对照品溶液和供试品溶液中各指标成分的分离度均大于 1.5,专属性良好。结果见图 1。

(2)线性关系考察:取“2.1.3”项下混合对照品溶液,加甲醇逐级稀释,得各成分不同质量浓度的对照品溶液,按上述色谱条件进样分析,以质量浓度为横坐标(x)、以峰面积为纵坐标(y)进行线性回归。结果见表 1。

(3)精密度试验:取“2.1.3”项下混合对照品溶液,按上述色谱条件连续进样 6 次,记录峰面积,得盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮



A. 甲醇溶液+混合对照品溶液+供试品溶液



B. 各味药材阴性样品溶液

a: 甲醇溶液; b: 混合对照品溶液(210 nm波长处); c: 供试品溶液(210 nm波长处); d: 混合对照品溶液(283 nm波长处); e: 供试品溶液(283 nm波长处); f: 缺蜜麻黄阴性样品溶液(210 nm波长处); g: 缺矮地茶阴性样品溶液(210 nm波长处); h: 缺防风阴性样品溶液(210 nm波长处); i: 缺防风阴性样品溶液(283 nm波长处); j: 缺陈皮阴性样品溶液(210 nm波长处); k: 缺陈皮阴性样品溶液(283 nm波长处); 1: 盐酸麻黄碱; 2: 岩白菜素; 3: 升麻素苷; 4: 柚皮苷; 5: 5-O-甲基维斯阿米醇苷; 6: 橙皮苷。

图1 专属性考察结果的色谱图

表1 各指标成分的线性关系考察结果

指标成分	回归方程	R ²	线性范围/(μg/mL)
盐酸麻黄碱	y=18 254x+49 971	0.999 2	3.74~187
岩白菜素	y=38 652x+32 034	0.999 9	1.452~242
升麻素苷	y=26 816x+20 487	0.999 8	1.18~118
5-O-甲基维斯阿米醇苷	y=12 673x+19 924	0.999 7	2.04~204
柚皮苷	y=26 158x+20 664	0.999 1	0.464~46.4
橙皮苷	y=13 671x+50 351	0.999 8	4.28~428

苷、橙皮苷峰面积的RSD分别为2.06%、2.42%、2.70%、1.56%、1.95%、0.69%(n=6),表明仪器精密度良好。

(4)重复性试验:按“2.1.2”项下制备方法,平行制备供试品溶液6份,按上述色谱条件进样,记录峰面积,根据外标法计算各成分含量,得盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷含量的RSD分别为1.73%、2.28%、1.82%、1.56%、0.62%、2.61%(n=6),表明该方法重复性良好。

(5)稳定性试验:取同一供试品溶液,于室温放置0、4、8、12、16、24 h时,分别按上述色谱条件进样,记录峰面积,得盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷峰面积的RSD分别为1.04%、2.01%、2.76%、1.89%、1.42%、1.47%(n=6),表明供试品溶液在室温放置24 h内稳定。

(6)加样回收率试验:取已知各成分含量的浓缩液1 mL,共6份,精密加入与各成分含量成1:1(m/m)比例的盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷对照品各适量,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按上述色谱条件进样测定,并计算加样回收率。结果显示,盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷的平均加样回收率分别为101.54%、100.73%、101.80%、97.47%、98.86%、101.67%,RSD分别为2.46%、2.38%、1.62%、1.52%、1.25%、2.39%(n=6),表明该方法准确度良好。

2.2 出膏率的测定

精密量取浓缩液适量,置于干燥、恒重的蒸发皿中,采用烘箱于105 ℃下干燥至恒重;取出,放入干燥器中冷却30 min,称重,采用减重法计算出膏率^[8]。

2.3 综合评分相关指标的权重确定

2.3.1 AHP法主观赋权

采用AHP法对设定的各项指标进行主观赋权^[2],根据麻杏咳喘颗粒处方中各味药的君臣佐使关系及用量,对各指标进行层次划分,顺序为盐酸麻黄碱=岩白菜素>橙皮苷=柚皮苷>升麻素苷=5-O-甲基维斯阿米醇苷>出膏率,由此构建优先判断矩阵,见表2。计算得盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷、出膏率的主观权重系数W₁分别为0.250 8、0.250 8、0.084 6、0.084 6、0.145 5、0.145 5、0.038 1,一致性比率为0.009 1(<0.10),表明所计算的指标权重系数可靠、有效。

表2 各指标的优先判断矩阵

权重指标	盐酸麻黄碱	岩白菜素	橙皮苷	柚皮苷	升麻素苷	5-O-甲基维斯阿米醇苷	出膏率
盐酸麻黄碱	1	1	2	2	3	3	5
岩白菜素	1	1	2	2	3	3	5
橙皮苷	1/2	1/2	1	1	2	2	4
柚皮苷	1/2	1/2	1	1	2	2	4
升麻素苷	1/3	1/3	1/2	1/2	1	1	3
5-O-甲基维斯阿米醇苷	1/3	1/3	1/2	1/2	1	1	3
出膏率	1/5	1/5	1/4	1/4	1/3	1/3	1

2.3.2 熵权法客观赋权

采用熵权法对设定的各项指标进行客观赋权^[2],运用极值法无量纲化处理所得数据,以熵值法确定各指标权重系数(W₂)。原始数据矩阵为X=(X_{ij})_{nm},其中X_{ij}为正指标,使用公式 $Y_{ij} = \frac{X_{ij} - \min(X_{ij})}{\max(X_{ij}) - \min(X_{ij})}$ 对已知数据进行处理,得标准化数据,所得数据均向右平移0.000 01个单位以消除0的影响。采用公式 $H_j = -\frac{1}{\ln m} \sum_{i=1}^m P_{ij} \ln P_{ij}$ 计算各指标熵值(0≤H_j≤1, P_{ij}=

$Y_{ij}/\sum Y_{ij}$ 为概率矩阵)。采用公式 $W_2 = \frac{1-H_j}{\sum_{j=1}^n (1-H_j)}$ 计

算各指标客观权重系数。

2.3.3 综合权重系数确定及综合评分计算

将AHP法、熵权法确定的各指标权重系数 W_1 、 W_2 相

结合,计算综合权重系数($W_{综合}$): $W_{综合} = \frac{W_{1j}W_{2j}}{\sum_{j=1}^n W_{1j}W_{2j}}$ [2]。

将各指标的 $W_{综合}$ 代入公式,计算综合评分,综合评分 = $100 \times (\text{盐酸麻黄碱含量}/\text{盐酸麻黄碱含量最大值} \times \text{盐酸麻黄碱的 } W_{综合} + \text{岩白菜素含量}/\text{岩白菜素含量最大值} \times \text{岩白菜素的 } W_{综合} + \text{升麻素苷含量}/\text{升麻素苷含量最大值} \times \text{升麻素苷的 } W_{综合} + \text{5-O-甲基维斯阿米醇苷含量}/\text{5-O-甲基维斯阿米醇苷含量最大值} \times \text{5-O-甲基维斯阿米醇苷的 } W_{综合} + \text{柚皮苷含量}/\text{柚皮苷含量最大值} \times \text{柚皮苷的 } W_{综合} + \text{橙皮苷含量}/\text{橙皮苷含量最大值} \times \text{橙皮苷的 } W_{综合} + \text{出膏率}/\text{出膏率最大值} \times \text{出膏率的 } W_{综合})$ 。

2.4 麻杏咳喘颗粒水提工艺参数的单因素实验

本研究考察了浸泡时间、加水量、总提取时间、提取次数4个因素对提取效果的影响^[8]。按“2.3”项下方法计算盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷和出膏率的综合权重,发现当考察因素为浸泡时间时,各指标的 $W_{综合}$ 分别为0.205 4、0.233 5、0.073 0、0.101 4、0.208 0、0.146 4、0.032 2;考察因素为加水量时,各指标的 $W_{综合}$ 分别为0.235 5、0.258 6、0.079 5、0.094 8、0.118 7、0.179 0、0.033 9;考察因素为总提取时间时,各指标的 $W_{综合}$ 分别为0.198 7、0.200 6、0.077 1、0.096 9、0.240 1、0.149 5、0.037 1;考察因素为提取次数时,各指标的 $W_{综合}$ 分别为0.246 1、0.269 0、0.070 7、0.086 0、0.140 1、0.145 5、0.042 7。以7项指标的综合评分作为指标,在固定其他3个条件不变的前提下,分别对浸泡时间(0、30、60、90 min)、加水量(6、7、8、9、10倍)、总提取时间(90、150、210、270、330 min)、提取次数(1、2、3次)进行单因素考察,各平行3次。结果见图2。

由图2可知,图2A的曲线呈上升-平稳趋势,图2B、图2C的曲线均呈上升-下降趋势;由于提取次数为不连续因素,故不作为Box-Behnken响应面实验的考察因素。另外,图2D中曲线呈上升趋势,提取次数为2、3次时的综合评分分别为88.95、90.82分,数值差距小,且差异无统计学意义($P=0.450$),故固定提取次数为2次。因此,根据实验数据及生产实际,选取浸泡时间30 min、加水量8倍、总提取时间150 min作为Box-Behnken响应面实验优化的中心点。

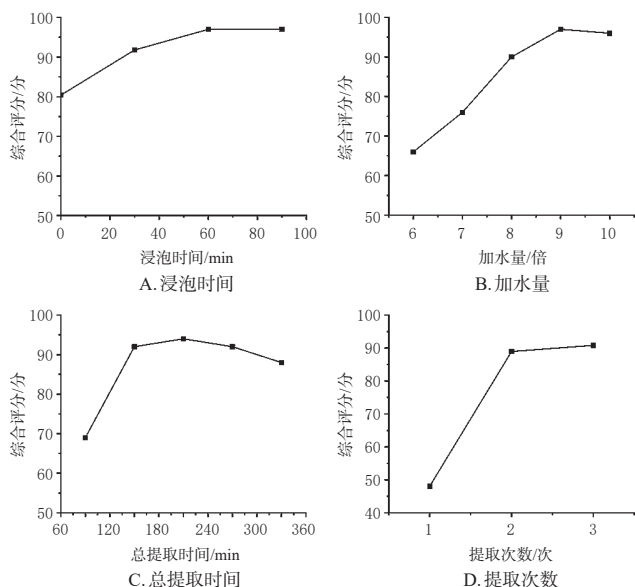


图2 麻杏咳喘颗粒提取工艺参数的单因素考察结果

2.5 Box-Behnken 响应面法优化麻杏咳喘颗粒的水提工艺

2.5.1 Box-Behnken 响应面实验设计

参照单因素实验结果,应用Design-Expert V8.0.6.1软件进行Box-Behnken响应面实验设计^[1],固定提取次数为2次,以综合评分为响应值,考察浸泡时间(A)、加水量(B)、总提取时间(C)对水提工艺的影响。具体因素与水平见表3。

表3 因素与水平表

水平	A/min	B/倍	C/min
-1	0	7	90(60+30)
0	30	8	150(90+60)
1	60	9	210(120+90)

2.5.2 Box-Behnken 响应面实验方案及结果

按“2.3.2”项下方法计算得盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷含量和出膏率的熵值分别为0.889 1、0.911 9、0.921 9、0.908 0、0.913 8、0.909 6、0.917 0;客观权重系数 W_2 分别为0.176 4、0.140 2、0.124 3、0.146 3、0.137 1、0.143 8、0.132 0。AHP法所得主观权重系数 W_1 不变,以AHP-熵权法综合赋权计算得盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷含量和出膏率的 $W_{综合}$ 分别为0.298 5、0.237 2、0.071 0、0.083 6、0.134 6、0.141 2、0.033 9。按“2.3.3”项下公式计算不同Box-Behnken响应面实验方案所得综合评分,结果见表4。

2.5.3 Box-Behnken 响应面实验结果分析

采用Design-Expert V8.0.6.1软件多元拟合分析17组实验所得综合评分,得多元二次回归方程:综合评分 =

表4 Box-Behnken 响应面实验方案及结果

编号	A/min	B/倍	C/min	指标成分含量/(mg/g)						出膏率/%	综合评分/分
				盐酸麻黄碱	岩白菜素	升麻素苷	5-O-甲基维斯阿米醇苷	柚皮苷	橙皮苷		
1	30	8	150	1.21	0.55	0.61	0.85	0.25	2.38	20.18	92.50
2	30	9	90	1.08	0.51	0.55	0.74	0.23	2.09	18.06	83.45
3	60	8	210	1.18	0.53	0.63	0.84	0.27	2.08	19.18	90.44
4	0	7	150	1.09	0.50	0.48	0.57	0.19	1.86	18.23	78.08
5	30	8	150	1.24	0.57	0.54	1.08	0.21	2.84	21.24	95.52
6	60	7	150	1.07	0.48	0.47	0.58	0.18	1.89	19.31	76.56
7	0	9	150	1.12	0.52	0.57	0.84	0.19	2.23	18.92	84.65
8	60	9	150	1.18	0.50	0.59	0.88	0.26	2.43	21.12	90.61
9	60	8	90	1.13	0.49	0.55	0.73	0.22	1.98	19.47	82.91
10	30	9	210	1.20	0.51	0.53	1.02	0.20	2.41	21.53	88.91
11	30	8	150	1.21	0.54	0.65	0.89	0.22	2.45	20.00	91.65
12	30	8	150	1.25	0.56	0.56	0.93	0.25	2.43	19.71	94.12
13	0	8	90	1.06	0.49	0.51	0.65	0.19	2.06	17.94	78.84
14	0	8	210	1.07	0.55	0.51	0.67	0.23	2.22	19.41	84.76
15	30	7	210	1.14	0.55	0.55	0.94	0.21	2.29	20.53	88.48
16	30	8	150	1.22	0.55	0.54	0.86	0.23	2.42	19.47	91.14
17	30	7	90	1.08	0.49	0.49	0.59	0.20	1.94	18.82	78.68

$92.99+1.77A+3.23B+3.59C+1.87AB+0.4AC-1.09BC-5.58A^2-4.93B^2-3.17C^2$ 。方差分析结果见表5。

表5 Box-Behnken 响应面实验的方差分析结果

差异来源	平方和	自由度	均方	F	P	显著性
模型	536.96	9	59.66	8.93	0.004 3	显著
A	25.17	1	25.17	3.77	0.093 5	
B	83.33	1	83.33	12.47	0.009 6	
C	103.03	1	103.03	15.41	0.005 7	
AB	13.99	1	13.99	2.09	0.191 3	
AC	0.65	1	0.65	0.097	0.764 6	
BC	4.71	1	4.71	0.70	0.429 0	
A ²	130.95	1	130.95	19.59	0.003 1	
B ²	102.51	1	102.51	15.34	0.005 8	
C ²	42.36	1	42.36	6.34	0.040 0	
残差	46.79	7	6.68			
失拟项	33.66	3	11.22	3.42	0.133 1	不显著
纯误差	13.14	4	3.28			
总差异	583.75	16				

由表5可知,拟合模型的P值为0.004 3(<0.01),表明模型显著;失拟项的P值为0.133 1(>0.05),表明失拟不显著,提示其他未明原因对实验结果影响较小,模型可靠。 R^2 、 R_{adj}^2 分别为0.919 8、0.816 8,表明81.68%的响应值变化可被模型解释; r 为0.919 8,表明所选变量可造成91.98%的响应值变化。变异系数为2.99%(<10%),表明实验重复性、模型拟合度均良好。由此可知,该模型可用于分析并预测麻杏咳喘颗粒的水提工艺。一次项A为不显著影响,B、C为显著影响,3个因素对综合评分的影响程度依次为C>B>A,即总提取时间>加水量>浸泡时间;交互项的影响均不显著;二次项A²、B²、C²均为显著影响。

经软件处理数据后,得到反映因素间交互强弱的等高线图和响应面图,具体见图3。等高线图中闭合曲线形状越趋向于正圆形时交互作用越弱,闭合曲线越趋向

于椭圆形时交互作用越强;响应面图中曲面越陡、坡度越大,则因素间交互作用对综合评分的影响越大。由图3A可知,闭合曲线为更接近于圆形的椭圆形,曲面坡度变化较小,表明综合评分变化不明显,AB交互作用不显著;由图3B可知,椭圆形闭合曲线更接近于圆形,曲面坡度变化小,表明综合评分变化不明显,AC交互作用不显著;由图3C可知,闭合曲线接近于圆形,曲面坡度变化较小,表明综合评分变化不明显,BC交互作用不显著。将响应面图中的曲面坡度变化进行比较后发现,图3A中B曲面比A曲面坡度变化大,图3B中C曲面较陡峭,图3C中C曲面较B曲面更陡峭,由此可知,3个因素对综合评分的影响程度与方差分析结果相同。

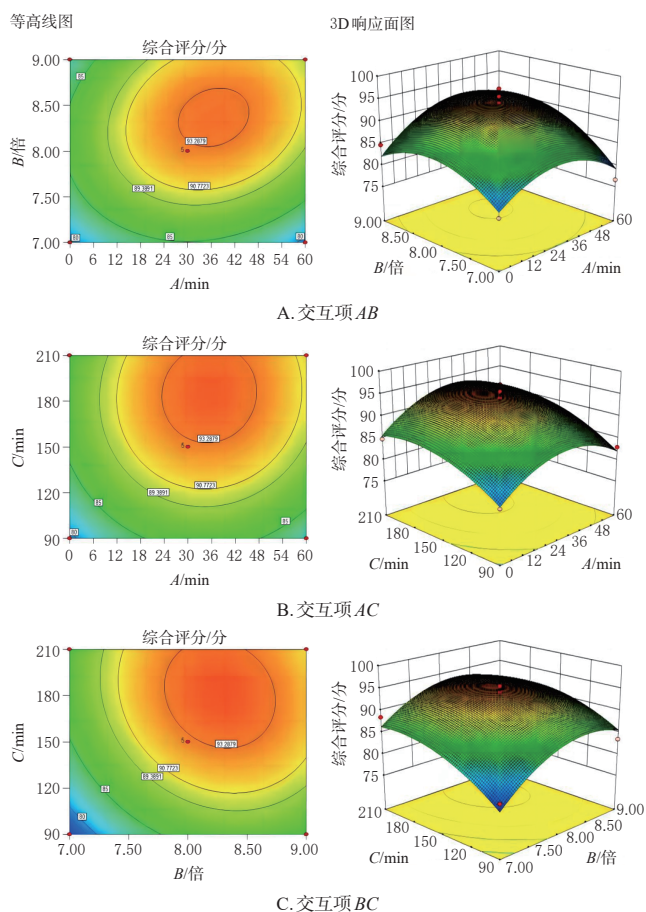


图3 各因素对麻杏咳喘颗粒水提工艺综合评分的影响

进一步利用软件预测麻杏咳喘颗粒的最佳水提工艺参数为:浸泡时间36.93 min,加水量8.31倍,总提取时间181.65 min。结合实际生产操作的可行性,将参数调整为:浸泡时间40 min,加水量8倍,总提取时间180 min(即第1次提取120 min,第2次提取60 min)。

2.5.4 工艺验证

按比例称取处方饮片119 g,平行3份,按上述最佳预测工艺进行验证实验,得综合评分为94.82分(RSD=0.96%,n=3),与预测值94.64分差异较小,表明预测、优化后所得工艺均稳定可行。

3 讨论

笔者在前期预实验中通过高效液相色谱法检测出了苦杏仁苷、甘草苷,但两者分离度较低,经更换流动相、调整流动相比例后,仍未能提高其分离度,故本研究不将其列为指标成分。

笔者参考2020年版《中国药典》对各单味药材进行含量测定时,考察了以甲醇-水、甲醇-0.1%磷酸溶液、乙腈-水、乙腈-0.05%磷酸溶液、乙腈-0.1%磷酸溶液作为流动相对实验结果的影响,结果发现,当流动相为乙腈-0.1%磷酸溶液时,色谱峰分离度良好、基线平稳。采用DAD检测器在190~800 nm波长范围内对供试品溶液进行全波长扫描后发现,盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、柚皮苷在210 nm波长处的紫外吸收较强,5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷在283 nm波长处的紫外吸收较强,故本研究选择双波长对供试品进行测定。

本研究选用主、客观赋权相结合的AHP-熵权法确定各指标权重,相比于仅用AHP法或熵权法赋权更加科学合理。AHP法由研究者赋权各指标,能考虑到组方药材间关系、用量、疗效,但忽视了实际实验数据,主观性强^[9];熵权法根据实际得到的数据赋权各指标,消除了主观影响,却忽略了各指标间的主次轻重^[10]。因此,AHP-熵权法能兼具二者的优点,使结果更合理可靠。

本研究以AHP-熵权法赋权计算盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷含量和出膏率的综合评分,采用Box-Behnken响应面法对麻杏咳喘颗粒的水提工艺进行优化,方法科学可靠,筛选出麻杏咳喘颗粒的最佳水提工艺为浸泡时间40 min,加水量8倍,总提取时间180 min。经验证,该方法可行,可为麻杏咳喘颗粒的进一步开发提供参考。

参考文献

[1] 黄光强,郑飘雪,梁洁,等. Box-Behnken响应面法结合

多指标综合评分法优化龙眼叶提取工艺[J]. 中国药房, 2022,33(14):1688-1693.

- [2] 韩云凤,唐茜,石懿,等. 基于熵权法-层次分析法结合响应面法优化养阴润目颗粒的提取工艺[J]. 中国现代应用药学,2022,39(7):896-903.
- [3] 田楠楠,杨茜和,朱雅暄,等. 麻黄的化学成分及其药理学作用和药代特征[J]. 中国中药杂志,2022,47(13):3409-3424.
- [4] ZENG Q, ZHOU T T, ZHAO F Y, et al. p62-Nrf2 regulatory loop mediates the anti-pulmonary fibrosis effect of bergenin[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2):307.
- [5] 常潞,荆文光,程显隆,等. 防风化学成分药理学作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中国现代中药,2022,24(10):2026-2039.
- [6] DE SOUZA A B F, DE MATOS N A, CASTRO T F, et al. Effects *in vitro* and *in vivo* of hesperidin administration in an experimental model of acute lung inflammation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 180:253-262.
- [7] ALAM M, AHSAN F, MAHMOOD T, et al. Meticulous parade on naringin respecting its pharmacological activities and novel formulations[J]. *Avicenna J Phytomed*, 2022, 12(5):457-474.
- [8] 王晶晶,程媛,忻晓东,等. Box-Behnken响应面法优化大黄泄浊颗粒提取工艺[J]. 时珍国医国药,2022,33(8):1886-1889.
- [9] 殷锦锦,杜培丽,谭湘萍,等. 基于AHP-TOPSIS法的阿托西班临床合理用药评价标准的建立与应用[J]. 中国药房,2023,34(1):86-90.
- [10] 卢英,邓攀,刘勇. 熵权法结合Box-Behnken响应面法优化肿节风药材的提取工艺[J]. 中国药房,2023,34(9):1071-1075.

(收稿日期:2023-03-16 修回日期:2023-07-28)

(编辑:唐晓莲)