熵权法-层次分析法结合Box-Behnken响应面法优化雪莲益肾方的提取工艺Δ

夏提古丽·塔西买买提[1,2*]，赵　媛[3]，刘　艺[3]，邓德强[3]，阿吉艾克拜尔·艾萨[1]，吴　涛[1#]（1.中国科学院新疆理化技术研究所干旱区植物资源化学重点实验室，乌鲁木齐　830011；2.中国科学院大学化学学院，北京　100049；3.乌鲁木齐市中医医院药学部，乌鲁木齐　830011）

中图分类号　R284.2；R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）15-1858-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.13

摘　要　目的　优选雪莲益肾方的提取工艺。**方法**　以雪莲益肾方中总黄酮、松果菊苷、毛蕊花糖苷含量及出膏率为考察指标，采用熵权法-层次分析法确定各指标的综合权重系数；以提取时间、料液比和提取次数为考察因素，上述各指标的综合评分为评价指标，基于Box-Behnken响应面法设计实验，优化雪莲益肾方的提取工艺。**结果**　雪莲益肾方的最优提取工艺为提取时间2 h、料液比1∶12、提取次数3次。3次验证实验的平均综合评分为96.40分（RSD为0.28%），与模型预测值的偏差为0.98%。**结论**　本研究优化后的工艺稳定可行、重复性好，可为雪莲益肾方的提取工艺提供参考。

关键词　雪莲益肾方；熵权法；层次分析法；Box-Behnken响应面法；提取工艺

Optimization of the extraction process for Xuelian yishen formula by the combination of entropy weight method-analytic hierarchy process with Box-Behnken response surface methodology

Xiatiguli·Taximaimaiti[1,2], ZHAO Yuan[3], LIU Yi[3], DENG Deqiang[3], Haji-akber·Aisa[1], WU Tao[1]（1. Key Laboratory of Plant Resources and Chemistry in Arid Regions, Xinjiang Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Urumqi 830011, China; 2. School of Chemistry, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 3. Dept. of Pharmacy, Urumqi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830011, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To optimize the extraction process of Xuelian yishen formula. **METHODS** The contents of total flavone, echinacoside and acteoside, and extraction yield in Xuelian yishen formula were chosen as indexes, entropy weight method-analytic hierarchy process was adopted to determine the weight coefficient. Box-Behnken response surface methodology was used to optimize the extraction process of Xuelian yishen formula with extraction time, solid-liquid ratio and extraction times as factors, using comprehensive score of above indexes as index. **RESULTS** The optimal extraction process of Xuelian yishen formula was extraction time of 2 h, solid-liquid ratio of 1∶12, extracting for 3 times. Average comprehensive score of 3 validation tests was 96.40 points (RSD=0.28%), the deviation of which with predictive value was 0.98%. **CONCLUSIONS** The optimized extraction process is stable, feasible and reproducible, which can provide reference for the extraction process of Xuelian yishen formula.

KEYWORDS　Xuelian yishen formula; entropy weight method; analytic hierarchy process method; Box-Behnken response surface methodology; extraction process

雪莲益肾方为乌鲁木齐市中医医院的院内制剂，在临床上已应用了十余年，该方由天山雪莲、黄芪、肉苁蓉、积雪草等12味中药组成，具有健脾消肿、清热活血、泄浊渗湿的功效，主要用于治疗糖尿病肾病，尤其是在治疗Ⅲ期糖尿病肾病方面展现出显著疗效。由于该方长期以来多以水煎煮的形式应用于临床，提取工艺中重要的相关参数不明确，故本研究拟对其进行工艺优化，以期提高该方的科学性与严谨性。

现代药理学研究表明，该方臣药肉苁蓉中的苯乙醇苷类化合物具有补肾壮阳的功效，其中松果菊苷和毛蕊花糖苷是研究较多的活性成分之一[1]，这2个活性成分不仅能够减少尿蛋白，减轻肾脏负荷，还能够延缓肾纤

Δ**基金项目**　中国科学院“王宽诚率先人才计划-产研人才扶持项目”（No.新理化所〔2020〕01号）；中国科学院青年创新促进会优秀会员项目（No.Y202086）

＊**第一作者**　博士研究生。研究方向：中药民族药。E-mail：xiatiguli819@163.com

＃**通信作者**　研究员，博士生导师，博士。研究方向：中药民族药。E-mail：wutao@ms.xjb.ac.cn

维化进展[2]。黄酮类化合物是君药天山雪莲[3]、杜仲[4]以及佐药黄芪[5]和积雪草[6]的主要活性成分，具有抗炎、抗氧化、免疫调节以及抗糖尿病等作用。有研究报道，黄芪总黄酮可通过多靶点调控治疗糖尿病肾病[7]，杜仲黄酮对糖尿病肾病模型小鼠的肾脏具有保护作用[8]。浸膏作为中药药效物质基础，出膏率的变化往往会影响活性成分的含量，从而影响中药复方的药效。因此，本研究拟以松果菊苷、毛蕊花糖苷和总黄酮含量以及出膏率为考察指标优化雪莲益肾方的水提工艺。

层次分析（analytic hierarchy process，AHP）法是一种主观赋权法，可将不同指标分成不同层次，并通过数学运算予以量化，建立判断矩阵，使主观判断更加科学、合理[9]。熵权法（entropy weight method，EWM）是一种客观赋权法[10]，可通过熵值判断变量的不确定性，具有精密度高、客观性强的特点。Box-Behnken响应面法具有准确度高、模拟程度好等特点，可精确优化工艺条件[11]。基于此，本研究采用EWM-AHP法结合Box-Behnken响应面法，以提取时间、料液比和提取次数为考察因素，优化雪莲益肾方提取工艺，以期为该方提取工艺优化提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有UV-1800型紫外可见分光光度计、UltiMate 3000型高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司），R-210型旋转蒸发仪（瑞士Buchi公司），DZF-6050型真空干燥箱（上海博迅实业有限公司），Scout SE型万分之一电子天平[奥豪斯仪器（上海）有限公司]，Sartorius BT 25 S型十万分之一电子天平[赛多利斯科学仪器（北京）有限公司]，TGL-20B型高速台式离心机（上海安亭科学仪器厂），DHG-9140A型电热恒温鼓风干燥箱（上海齐欣科学仪器有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

本研究所用天山雪莲、狗脊、川牛膝、杜仲、黄芪、丹参、茯苓、牡丹皮、赤芍、白芍、肉苁蓉、积雪草药材均由乌鲁木齐市中医医院提供，经中国科学院新疆理化技术研究所陈丽副研究员鉴定为真品[12]。松果菊苷、芦丁对照品（批号分别为111670-201907、100080-201610，纯度均不低于98%）均购自中国食品药品检定研究院；毛蕊花糖苷对照品（批号21090906，纯度不低于98%）购自上海纯优生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 松果菊苷、毛蕊花糖苷的含量测定

2.1.1 混合对照品溶液的制备

精密称取松果菊苷和毛蕊花糖苷对照品适量，以50%甲醇制成质量浓度分别为329.0、31.44 μg/mL的混合对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备

按雪莲益肾方处方配比称取1/4处方量的12味中药饮片，共41.25 g，置于圆底烧瓶中，加入12倍量水加热回流3次，每次2 h；滤过，合并滤液，滤液浓缩至适量后，以蒸馏水定容至250 mL，静置；取上清液以0.22 μm微孔滤膜过滤，即得供试品溶液，备用。

2.1.3 阴性对照品溶液的制备

按雪莲益肾方处方配比，称取除肉苁蓉外的饮片，再按“2.1.2”项下方法制备缺肉苁蓉的阴性对照品溶液。

2.1.4 色谱条件

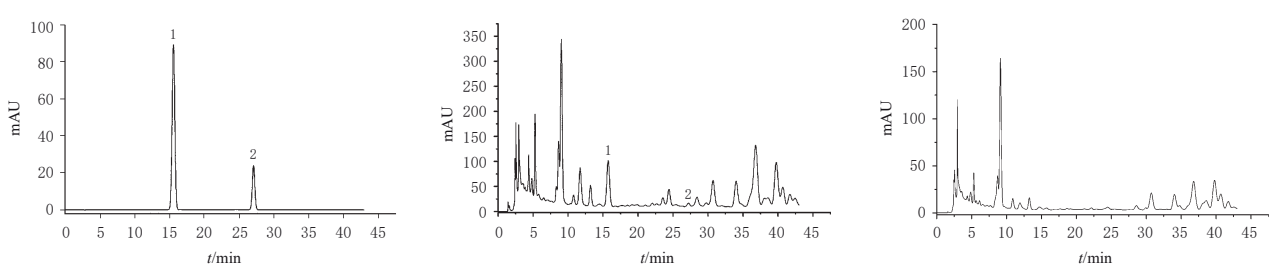
色谱柱为InertSustain-C_{18}（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相为甲醇（A）-0.1%甲酸溶液（B），梯度洗脱（0～10 min，30%A；10～20 min，30%A→35%A；20～40 min，35%A→40%A）；检测波长为330 nm；柱温为30 ℃；流速为1.0 mL/min；混合对照品溶液进样体积为10 μL，供试品溶液进样体积为20 μL。

2.1.5 专属性试验

分别吸取混合对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液适量，按“2.1.4”项下色谱条件进样分析，记录色谱图。结果显示，理论板数按松果菊苷、毛蕊花糖苷计算均不低于6 000，阴性对照品溶液对待测成分的测定均无干扰。结果见图1。

2.1.6 线性关系考察

取“2.1.1”项下质量浓度分别为329.00、31.44 μg/mL的松果菊苷和毛蕊花糖苷混合对照品溶液，以50%甲醇稀释制成松果菊苷质量浓度分别为329.00、164.50、



A.混合对照品溶液　B.供试品溶液　C.阴性对照品溶液

1：松果菊苷；2：毛蕊花糖苷。

图1 雪莲益肾方专属性考察的高效液相色谱图

82.25、41.13、20.56、10.28 μg/mL，毛蕊花糖苷质量浓度分别为31.44、15.72、7.86、3.93、1.96、0.98 μg/mL的系列溶液，然后按“2.1.4”项下色谱条件进样分析，记录峰面积。以各对照品质量浓度为横坐标（X），相应峰面积为纵坐标（Y），分别进行线性回归，得上述2种成分的回归方程分别为Y=0.231 3X+0.171 5（r^2=0.999 9）、Y=0.272 7X−0.001（r^2=0.999 9），线性范围分别为10.28～329.00、0.98～31.44 μg/mL。

2.1.7　精密度试验

取松果菊苷、毛蕊花糖苷质量浓度分别为164.50、31.44 μg/mL的对照品溶液适量，按“2.1.4”项下色谱条件连续进样6次，记录峰面积。结果显示，松果菊苷和毛蕊花糖苷峰面积的RSD分别为0.084%、0.025%（n=6），表明仪器的精密度良好。

2.1.8　重复性试验

取按“2.1.2”项下方法平行制备的6份供试品溶液，再按“2.1.4”项下色谱条件进样测定。结果显示，松果菊苷、毛蕊花糖苷平均含量分别为0.394 1、0.147 6 mg/g，RSD分别为0.038%、0.016%（n=6），表明该方法重复性良好。

2.1.9　稳定性试验

取同一供试品溶液，分别于室温放置0、2、4、8、12、24、36 h时，按“2.1.4”项下色谱条件进样分析。结果显示，松果菊苷和毛蕊花糖苷峰面积的RSD分别为0.890%、0.116%（n=7），表明供试品溶液在室温放置36 h内稳定性良好。

2.1.10　加样回收率试验

精密称取已知松果菊苷和毛蕊花糖苷含量的供试品溶液2.0 mL，共6份，分别加入与上述成分相同含量的对照品溶液适量，按“2.1.4”项下色谱条件进样测定，并计算松果菊苷和毛蕊花糖苷的加样回收率。结果显示，松果菊苷和毛蕊花糖苷的平均加样回收率分别为100.93%、97.16%，RSD分别为0.76%、1.87%（n=6），表明该方法准确可靠。

2.2　出膏率的测定

精密量取“2.1.2”项下供试品溶液25 mL，置于干燥至恒重的蒸发皿（记为M_1）中，于水浴条件下蒸发水分，转移至烘箱，在105 ℃干燥至恒重，冷却，精密称定质量（M_2），计算出膏率[12]，出膏率=（M_2−M_1）/4.125×100%。

2.3　总黄酮的含量测定

2.3.1　芦丁对照品溶液的制备

精密称取芦丁对照品10.18 mg，置于25 mL容量瓶中，加50%甲醇溶解，超声（频率40 kHz，功率700 W）至其完全溶解，冷却，加入50%甲醇定容至刻度，摇匀，冷藏备用。

2.3.2　供试品溶液的制备

按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液。

2.3.3　芦丁标准曲线的绘制

精密量取不同体积（0、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0 mL）的“2.3.1”项下芦丁对照品溶液，分别置于25 mL容量瓶中，按硝酸铝显色法[13]制备待测溶液。以相应溶剂为空白对照，采用紫外分光光度法于493 nm波长处测定吸光度。以吸光度为纵坐标（Y），质量浓度为横坐标（X）绘制标准曲线，得芦丁的回归方程为Y=0.010 7X−0.033 3（r^2=0.998 1），线性范围为16.288～81.440 μg/mL。

2.3.4　精密度试验

精密吸取芦丁对照品溶液2.0 mL至具塞试管中，精密加水至5 mL，按硝酸铝显色法[13]操作，采用紫外分光光度法于493 nm波长处连续测定吸光度6次。结果显示，芦丁吸光度的RSD为0.002%（n=6），表明仪器精密度良好。

2.3.5　重复性试验

精密吸取“2.3.2”项下供试品溶液1.0 mL，共6份，按硝酸铝显色法[13]操作，采用紫外分光光度法于493 nm波长处测定吸光度。结果显示，芦丁平均含量为23.59 mg/g，RSD为1.56%（n=6），表明方法重复性良好。

2.3.6　稳定性试验

精密吸取“2.3.2”项下供试品溶液适量，按硝酸铝显色法[13]操作结束后，分别于室温放置0、0.5、1、1.5、2、2.5、3 h时，采用紫外分光光度法于493 nm波长处测定吸光度。结果显示，芦丁吸光度的RSD为0.011%（n=7），表明供试品溶液显色反应后在室温放置3 h内稳定。

2.3.7　加样回收率试验

分别精密吸取已知质量浓度的供试品溶液1.0 mL，共6份，置于具塞试管中，加入已知质量浓度为56.0 μg/mL的芦丁对照品溶液2.0 mL，按硝酸铝显色法[13]操作，采用紫外分光光度法于493 nm波长处测定吸光度。结果显示，总黄酮的平均加样回收率为100.79%，RSD为1.70%（n=6），表明该方法准确可靠。

2.4　EWM-AHP法确定综合权重系数

2.4.1　AHP法确定权重系数

结合雪莲益肾方各药味的配伍规律与作用强弱，将4个指标分成4个层次，确定其先后次序为总黄酮含量＞松果菊苷含量＝毛蕊花糖苷含量＞出膏率，建立优先判断矩阵，并进行层次分析[14]。结果显示，总黄酮、松果菊苷、毛蕊花糖苷和出膏率的权重系数（w_{iAHP}）分别为0.444 4、0.222 2、0.222 2、0.111 1，一致性比例因子（consistent ratio，CR）小于0.10，表明权重系数有效。

2.4.2　EWM确定权重系数

参考文献[15]方法，按照EWM赋权步骤，通过数据标准化、原始数据转换为概率、确认指标熵值等计算过

程，最终计算得总黄酮、松果菊苷、毛蕊花糖苷和出膏率的权重系数（w_{iEWM}）分别为0.302 3、0.225 3、0.213 3、0.259 2。

2.4.3 综合权重系数确定

将AHP、EWM法得到的权重系数按公式（1）计算综合权重系数（$w_{综合}$）[10]。结果显示，总黄酮、松果菊苷、毛蕊花糖苷和出膏率的$w_{综合}$分别为0.515 5、0.192 1、0.181 9、0.110 5。

$$w_{综合}=\frac{w_{iAHP}\times w_{iEWM}}{\sum_{i=1}^{m}w_{iAHP}\times w_{iEWM}} \quad \text{公式（1）}$$

2.5 雪莲益肾方提取工艺的优化

2.5.1 Box-Behnken响应面实验设计及结果

根据前期单因素实验结果，选择提取时间（A，1、1.5、2 h）、料液比（B，1∶10、1∶12、1∶14）、提取次数（C，1、2、3次）3个因素的3个水平，以总黄酮、松果菊苷、毛蕊花糖苷含量及出膏率的综合评分作为评价指标，应用Design-Expert 12.0软件设计Box-Behnken响应面提取工艺实验方案[16]。综合评分（S）具体计算公式为S＝（总黄酮含量/总黄酮含量最大值）×$w_{总黄酮综合}$+（松果菊苷含量/松果菊苷含量最大值）×$w_{松果菊苷综合}$+（毛蕊花糖苷含量/毛蕊花糖苷含量最大值）×$w_{毛蕊花糖苷综合}$+（出膏率/出膏率最大值）×$w_{出膏率综合}$，具体因素与水平设计见表1，具体实验结果见表2。

表1 Box-Behnken响应面实验因素与水平表

水平	A/h	B	C/次
−1	1	1:10	1
0	1.5	1:12	2
1	2	1:14	3

表2 Box-Behnken响应面法实验方案及结果

序号	因素			指标				
	A/h	B	C/次	总黄酮含量/(mg/mL)	松果菊苷含量/(mg/mL)	毛蕊花糖苷含量/(mg/mL)	出膏率/%	综合评分
1	1.5	1:14	1	19.89	0.287 4	0.012 0	25.77	62.07
2	1.5	1:12	2	28.31	0.377 9	0.017 1	33.86	86.38
3	1	1:12	1	22.23	0.296 0	0.008 7	27.55	64.37
4	1	1:14	2	25.29	0.389 8	0.016 1	34.05	80.86
5	2	1:12	3	28.67	0.514 4	0.021 3	35.44	95.76
6	1.5	1:12	2	25.17	0.348 1	0.015 7	34.63	78.99
7	1.5	1:12	2	26.29	0.349 9	0.016 2	33.44	81.03
8	2	1:14	2	27.03	0.397 8	0.013 1	34.87	82.04
9	2	1:10	2	25.95	0.416 4	0.014 2	34.89	81.72
10	1	1:10	2	25.16	0.329 2	0.014 1	33.56	76.70
11	1.5	1:10	1	19.07	0.265 9	0.008 2	27.20	57.30
12	1.5	1:12	2	29.80	0.449 0	0.012 9	36.02	88.89
13	2	1:12	1	21.99	0.315 4	0.015 8	25.47	69.62
14	1.5	1:12	2	29.34	0.395 2	0.017 6	35.41	89.65
15	1	1:12	3	27.82	0.448 0	0.019 0	36.64	90.42
16	1.5	1:10	3	29.04	0.450 3	0.019 8	36.32	93.14
17	1.5	1:14	3	27.49	0.527 1	0.018 9	36.80	92.70

2.5.2 模型拟合

采用Design-Expert 12.0软件对表2中的Box-Behnken响应面实验结果进行多元二次回归，以提取时间（A）、料液比（B）和提取次数（C）为自变量，以综合评分（S）为响应值，得到回归方程为S＝84.58+2.1A+1.1B+14.83C－0.96AB+0.022 5AC－1.3BC－0.255 0A^2－4.0B^2－4.28C^2。对模型进行方差分析，结果见表3。

表3 回归模型的方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方差	F	P
模型	1 970.03	9	218.89	11.11	0.002 2
A	35.24	1	35.24	1.79	0.222 9
B	9.70	1	9.70	0.492 4	0.505 5
C	1 760.02	1	1 760.02	89.33	<0.000 1
AB	3.69	1	3.69	0.187 1	0.678 4
AC	0.002 0	1	0.002 0	0.000 1	0.992 2
BC	6.79	1	6.79	0.344 4	0.575 7
A^2	0.273 8	1	0.273 8	0.013 9	0.909 5
B^2	67.20	1	67.20	3.41	0.107 3
C^2	77.22	1	77.22	3.92	0.088 2
残差	137.92	7	19.70		
失拟项	27.90	3	9.30	0.338 1	0.800 1
纯误差	110.02	4	27.50		
总误差	2 107.95	16			

如表3所示，模型P值为0.002 2＜0.01，说明拟合的模型具有显著性；失拟项P值为0.800 1＞0.05，即失拟度没有显著性差异，说明实验数据受到未知因素的影响相对较小，可应用此模型来开展预测与研究；相关系数R^2＝0.934 6，表明方程拟合程度较好，相关度良好，实验误差小，预测$R_{pre}{}^2$＝0.850 5与调整$R_{adj}{}^2$＝0.706 7基本一致，说明该模型可以预测雪莲益肾方的提取过程；差异系数（CV）＝5.51%，说明本研究的可信度和准确度高。同时，由表3中的F值可知，模型的一次项C具有显著影响（P＜0.01），这表明提取次数是雪莲益肾方水提取过程中的关键变量。各因素对综合评分影响程度从大到小依次为C＞A＞B。

进一步通过Design-Expert 12.0软件获得二次回归方程等高线与响应面图，进而确认相关因素的交互强度，合理确认最优的工艺参数。等高线的形状可判断其中的交互效应，当其形状接近椭圆时意味着交互效应显著，当其形状接近圆形时意味着交互效应相对偏弱，具体见图2。根据Design-Expert 12.0软件拟合的雪莲益肾方最优提取工艺条件，并且与实际操作情况相结合，对预测的最优提取工艺参数进行微调，即得提取时间为2 h、料液比为1∶12、提取次数为3次的最优工艺参数。

2.5.3 验证实验

按雪莲益肾方处方称取1/4处方量的12味中药饮片，置于烧瓶中，按优选的最优工艺参数进行3次验证实验。结果显示，3次验证实验的平均综合评分为96.40分（RSD＝0.28%，n＝3），与模型预测值的偏差为0.98%，表明模型预测性较好。

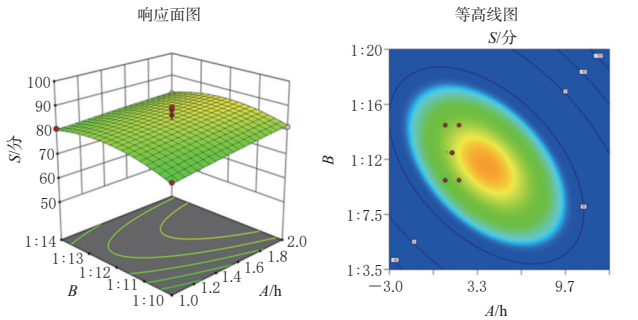


图2　各因素间相互作用的响应面图及等高线图

3　讨论

雪莲益肾方具有良好的临床疗效，其原制剂工艺为：取方中12味药材适量，加水量约高出饮片2 cm，置于炉上煎煮，先以武火煎煮至沸腾后转为文火，文火煎煮15～20 min，趁热过滤；再加水煎煮10～15 min，过滤；合并两次滤液，即得。因此，本研究在优化提取工艺时，仍然沿用水提取的方式，以最大限度地保证药效物质基础的一致性。

雪莲益肾方由12味药材组成，化学成分多而复杂，故在选择专属性指标成分时较为困难。如君药天山雪莲和佐药赤芍、白芍的指标成分绿原酸、芦丁、芍药苷在该复方中均存在阴性干扰；佐药黄芪的指标成分黄芪甲苷须采用蒸发光散射器才可检测，检测过程较为复杂，误差较大；佐药积雪草、使药川牛膝的指标成分积雪草苷和杯苋甾酮未能达到检出限等。故本研究综合考虑实验的稳定性、专属性以及重复性等因素，选择总黄酮、松果菊苷、毛蕊花糖苷和出膏率为指标成分。进一步结合EWM-AHP法和Box-Behnken响应面法对雪莲益肾方的提取工艺进行优化。结果显示，最优提取工艺为提取时间2 h、料液比1∶12、提取次数3次；经验证发现，模型预测性较好，该提取工艺稳定可行、重复性好。

综上所述，本研究优化后的工艺稳定可行、重复性好，可为雪莲益肾方的提取工艺提供参考。

参考文献

[1] 马晓晴，王捷，胡君萍，等. 肉苁蓉苯乙醇总苷对庆大霉素诱导急性肾损伤大鼠的药效学研究[J]. 新疆医科大学学报，2020，43(7)：942-946，950.

[2] 郑帅，杨敏. 毛蕊花糖苷治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 医学综述，2018，24(16)：3232-3236，3241.

[3] 王晓玲，李启发，丁立生. 天山雪莲的化学成分研究[J]. 中草药，2007，38(12)：1795-1797.

[4] 钟淑娟，杨欣，李静，等. 杜仲不同部位总黄酮含量及抗氧化活性研究[J]. 中国药房，2017，28(13)：1787-1790.

[5] 周鸿缘，张贤，王萌，等. 黄芪总黄酮体外抗炎作用及对MAPKs信号通路的调控[J]. 中国兽医学报，2020，40(12)：2392-2397.

[6] 赵王镭，朱晓玲. 积雪草及其复方防治肾纤维化的研究[J]. 长春中医药大学学报，2014，30(2)：227-229.

[7] 魏秋芳，王惠霞. 黄芪总黄酮多靶点调控治疗糖尿病及其并发症的研究进展[J]. 中南药学，2020，18(8)：1348-1356.

[8] 许碧琪，戴燕青，傅倩云，等. 杜仲黄酮对糖尿病肾病小鼠Nrf2/HO-1氧化应激信号通路的影响[J]. 吉林中医药，2020，40(6)：788-791.

[9] 孙水根，耿赛龙，羊健，等. 基于层次分析法综合评分优选芪灵消积颗粒的提取工艺[J]. 中国药师，2022，25(10)：1740-1745.

[10] 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.

[11] 谭娥玉，王贤儿，林信亨，等. 基于层次分析法结合Box-Behnken响应面法优选陈皮麻黄饮水提工艺[J]. 中医药导报，2021，27(9)：60-64.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：233.

[13] 罗强，龙晓英，邱日想，等. 留兰香总黄酮含量测定方法的建立[J]. 中兽医医药杂志，2019，38(2)：70-73.

[14] 陈振东，施洋，樊登峰，等. 层次分析法结合响应面法优化新疆一枝蒿的提取工艺[J]. 药物流行病学杂志，2023，32(4)：426-433.

[15] 曾海蓉，李婷娜，冉倩，等. 基于熵权法结合Box-Behnken响应面法优化桂枝芍药知母颗粒复方提取工艺[J]. 中草药，2020，51(1)：84-90.

[16] 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.

（收稿日期：2023-02-10　修回日期：2023-06-21）

（编辑：唐晓莲）