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 Dongqian[1], WANG Jingjing[1], WANG Xin[2], CHAI Tianchuan[3], 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”“哮病”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、结果准确度高等特点[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 C_{18}（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 ℃；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

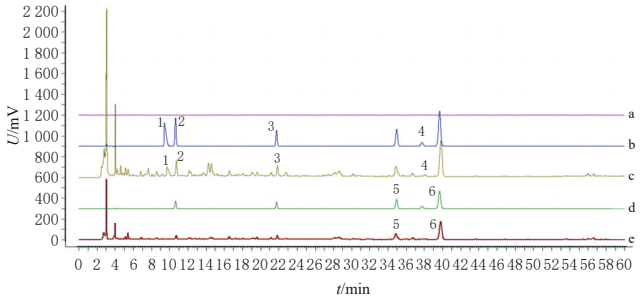
精密称定盐酸麻黄碱、岩白菜素、升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、柚皮苷、橙皮苷对照品适量，分别置于10 mL容量瓶中，以甲醇溶解后定容，制得上述成分质量浓度分别为1.870 0、0.726 0、0.590 0、1.020 0、0.232 0、2.140 0 mg/mL的单一对照品母液。吸取各对照品母液1 mL，置于同一10 mL容量瓶中，以甲醇定容，即得混合对照品溶液。

2.1.4　方法学考察

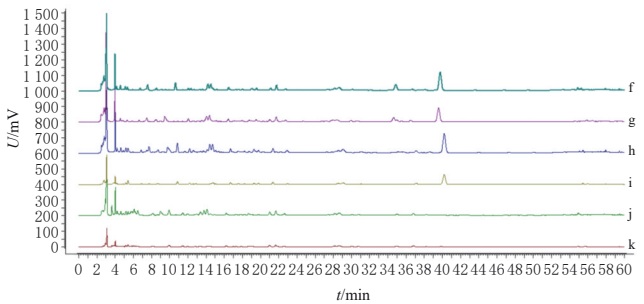
（1）专属性考察：取上述供试品溶液、各阴性样品溶液、混合对照品溶液、甲醇溶液（空白）适量，按上述色谱条件进样，记录色谱图。结果显示，甲醇溶液无干扰，混合对照品溶液和供试品溶液中各指标成分的分离度均大于1.5，专属性良好。结果见图1。

（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. 各缺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W_1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（W_2）。原始数据矩阵为$X=(X_{ij})_{mn}$，其中X_{ij}为正指标，使用公式$Y_{ij}=\dfrac{X_{ij}-\min\left(X_{ij}\right)}{\max\left(X_{ij}\right)-\min\left(X_{ij}\right)}$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$H_j=-\dfrac{1}{\ln m}\sum_{i=1}^{m}P_{ij}\ln P_{ij}$计算各指标熵值（$0\leqslant H_j\leqslant 1$，$P_{ij}=$

$Y_{ij}/\sum Y_{ij}$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×（盐酸麻黄碱含量/盐酸麻黄碱含量最大值×盐酸麻黄碱的$W_{综合}$+岩白菜素含量/岩白菜素含量最大值×岩白菜素的$W_{综合}$+升麻素苷含量/升麻素苷含量最大值×升麻素苷的$W_{综合}$+5-*O*-甲基维斯阿米醇苷含量/5-*O*-甲基维斯阿米醇苷含量最大值×5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的$W_{综合}$+柚皮苷含量/柚皮苷含量最大值×柚皮苷的$W_{综合}$+橙皮苷含量/橙皮苷含量最大值×橙皮苷的$W_{综合}$+出膏率/出膏率最大值×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。

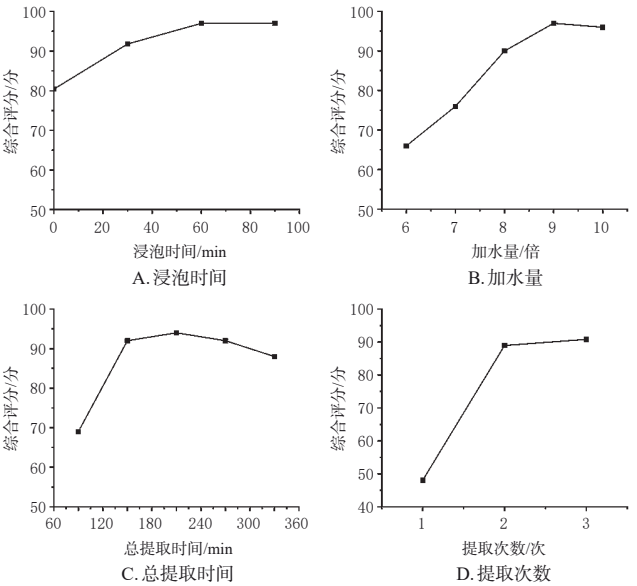


图2　麻杏咳喘颗粒提取工艺参数的单因素考察结果

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A^2、B^2、C^2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。

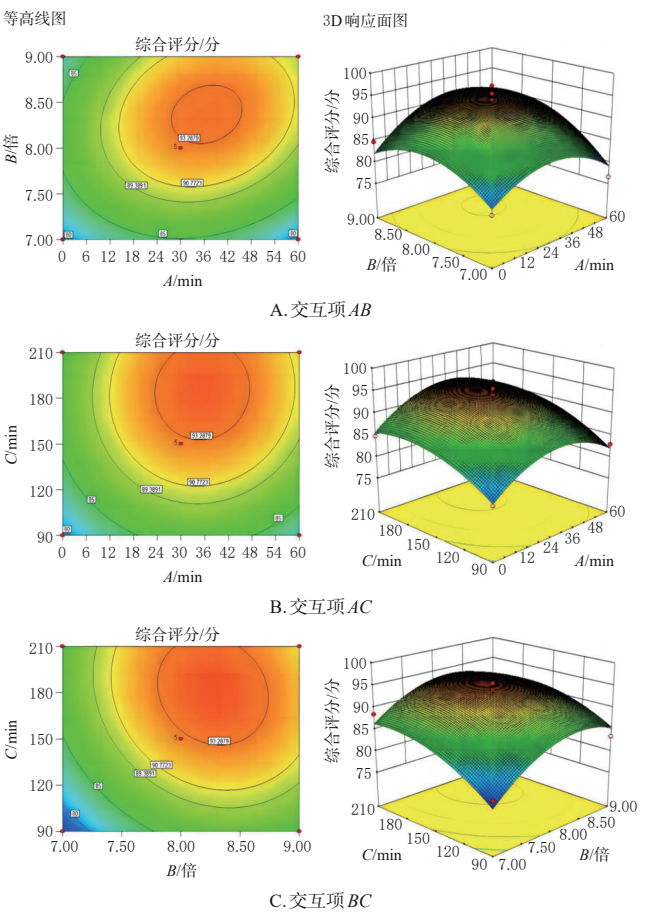


图3　各因素对麻杏咳喘颗粒水提工艺综合评分的影响

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时对实验结果的影响，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效作用和药代特征[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）