

引用:徐艳蕊,李铮,肖瑶,江娅霓,王艳敏,张振鸿,王晶娟.基于AHP-EWM复合加权法和中心组合设计-响应面法优化大承气汤提取工艺[J].中医药导报,2025,31(3):77-82.

基于AHP-EWM复合加权法和中心组合设计-响应面法优化大承气汤提取工艺*

徐艳蕊¹,李 铮²,肖 瑶¹,江娅霓¹,王艳敏¹,张振鸿¹,王晶娟¹

(1.北京中医药大学中药学院,北京 102488;2.北京市药品检验所,北京 102206)

[摘要] 目的:优选大承气汤的最佳提取工艺。方法:采用高效液相色谱法测定厚朴酚、和厚朴酚、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、橙皮素10种成分的含量,以上述成分的含量及出膏率为考察指标,通过层次分析法(AHP)-熵权法(EWM)复合加权确定各指标的权重系数,利用中心组合设计(CCD)-响应面法对大承气汤提取工艺进行优化。结果:方法学考察结果均符合要求,优选出大承气汤的最佳提取工艺为:厚朴、枳实饮片加8倍量水,浸泡30 min,提取1 h,滤液倒入大黄饮片中,浸泡20 min,提取20 min,过滤;厚朴、枳实药渣加6倍量水,提取1 h,滤液倒入大黄药渣中,提取20 min,过滤;合并2次滤液,趁热加入芒硝。结论:建立的含量测定方法准确可靠,优选的大承气汤最佳提取工艺稳定可行。

[关键词] 大承气汤;提取工艺优化;多指标成分;层次分析法-熵权法;复合加权法;中心组合设计-响应面法

[中图分类号] R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)03-0077-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.03.013

Optimization of Extraction Conditions for Dachengqi Decoction (大承气汤) Based on AHP-EWM Composite Weighting Method and Response Surface Methodology

XU Yanrui¹, LI Zheng², XIAO Yao¹, JIANG Yani¹, WANG Yanmin¹, ZHANG Zhenhong¹, WANG Jingjuan¹

(1.School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2.Beijing Institute for Drug Control, Beijing 102206, China)

[Abstract] Objective: To optimize the extraction process of Dachengqi Decoction. Methods: The contents of 10 components, including magnolol, honokiol, rhein, emodin, aloe-emodin, chrysophanol, naringin, hesperidin, neohesperidin, and hesperetin, were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). The content of these components and the extract yield were used as evaluation indicators. The weight coefficients of each indicator were determined using the analytic hierarchy process (AHP)-entropy weight method (EWM) composite weighting. The extraction process of Dachengqi Decoction was optimized using central composite design (CCD)-response surface methodology (RSM). Results: The methodological investigation met all requirements. The optimal extraction process for Dachengqi Decoction was determined as follows: add 8 times the amount of water to Houpu (Magnolia officinalis) and Zhishi (Citrus aurantium) decoction pieces, soak for 30 minutes, extract for 1 hour, and filter. Pour the filtrate into Dahuang (Rheum palmatum) decoction pieces, soak for 20 minutes, extract for 20 minutes, and filter. Add 6 times the amount of water to the residue of Houpu (Magnolia officinalis) and Zhishi (Citrus aurantium), extract for 1 hour, pour the filtrate into the residue of Dahuang (Rheum palmatum), extract for 20 minutes, and filter. Combine the two filtrates and add Mangxiao (Mirabilite) while hot. Conclusion: The established content determination method is accurate and reliable, and the optimized extraction process for Dachengqi Decoction is stable and feasible.

[Keywords] Dachengqi Decoction; extraction process optimization; multi-component indicators; AHP-EWM; composite weighting method; central composite design (CCD)-response surface methodology (RSM)

*基金项目:北京市自然科学基金项目(7242225)

通信作者:王晶娟,女,教授,研究方向为中药物质基础与质量评价、民族药开发

大承气汤始载于张仲景所撰《伤寒杂病论》，全方由大黄、厚朴、枳实及芒硝组成，具有峻下热结、行气散结、消积化滞的功效^[1-2]。大承气汤药简力专、疗效显著，是攻里通下的代表方剂，主治阳明腑实证、热结旁流证及里热实证之热厥、痉病或发狂等^[3-4]。研究表明，大承气汤中含有多种蒽醌类、黄酮类、木脂素类及挥发油类等化学成分^[5-6]，具有泻下、抗菌、抗内毒素、解毒、解热、调节胃肠功能、降低细胞炎症因子及调节免疫功能等作用，现代应用主要集中于急性胰腺炎、肠梗阻及脓毒症等疾病的治疗^[7-11]。

中药提取是复方制剂的关键环节，大承气汤复方目前使用方式多为传统水煎。《伤寒论》^[12]中描述为“以水一斗，先煮二物，取五升，去滓，内大黄，更煮取二升，去滓，内芒硝，更上微火一两沸”。大承气汤提取方式为厚朴、枳实先煎，大黄后下。目前临床及实验研究多采用大黄后下的煎煮方法^[13-15]，但提取工艺参数尚未统一和明确，制剂质量不稳定，限制了其应用推广。谢瑞芳等^[16]采用响应面法对大承气汤提取工艺进行优化，但测定指标成分较少无法有效地评价制剂整体质量。目前尚未见有研究采用多指标成分和多维度评价方法对大承气汤提取工艺进行优化。因此，本研究对大承气汤最佳提取工艺进行优化。

本研究以厚朴酚、和厚朴酚、大黄酸、大黄素、芦荟大黄素、大黄酚、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、橙皮素共10种成分的含量及出膏率为考察指标，利用层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)-熵权法(entropy weight method, EWM)复合加权^[17]，计算各考察指标的权重系数，并在单因素试验的基础上，结合中心组合设计(central composite design, CCD)-响应面试验优选出最佳的大承气汤提取工艺，建立大承气汤中10种有效成分含量的分析方法，旨在为其质量控制提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器 ME104E型万分之一电子分析天平(瑞士梅特勒托利多公司)；HH-S6A型电热恒温水浴锅(北京科伟永兴仪器有限公司)；DZF-6022型真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司)；Sigma 1-14型离心机(德国赛多利斯公司)；SHB-Ⅲ型循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司)；KQ-500DE型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)；DZTW型电子调温电热套(北京市永光明医疗仪器有限公司)；Thermo Ultimate 3000型高效液相色谱仪及DAD检测器[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]；10型多功能炒货机(迈斯机械有限公司)。

1.2 药物与试剂 大黄饮片(批号：23091102，产地为甘肃)购自北京人卫中药饮片有限公司；姜厚朴饮片(批号：2301022，产地为四川)、麸炒枳实饮片(批号：2307046，产地为江西)均购自北京市双桥燕京中药饮片厂。经北京中医药大学中药资源与鉴定系王晶娟教授鉴定，大黄饮片为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L.的干燥根和根茎，姜厚朴饮片为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.的干燥干皮，麸炒枳实饮片为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L.的干燥幼果。对照品大黄酸(批号：D31HB205274)、大黄素(批号：M29IB216001)、芦荟大黄素(批号：A17GB145379)、大黄酚(批号：

A12HB191461)、厚朴酚(批号：J22HB189358)、和厚朴酚(批号：J02HB179506)、橙皮苷(批号：S23IB227067)、新橙皮苷(批号：G10S11L123540)、柚皮苷(批号：H24N9Z75896)、橙皮素(批号：C03F6Y1)均购自上海源叶有限公司，质量分数均为98%。乙腈(批号：F2407M201)、甲醇(批号：211769)均为色谱级，购自美国费舍尔公司；甲酸(批号C16759511)为色谱纯，购自上海麦克林生化科技有限责任公司；纯净水(娃哈哈集团有限公司，批号：310714TJ)；黄酒(中国绍兴黄酒集团有限公司，批号：20201205D)。

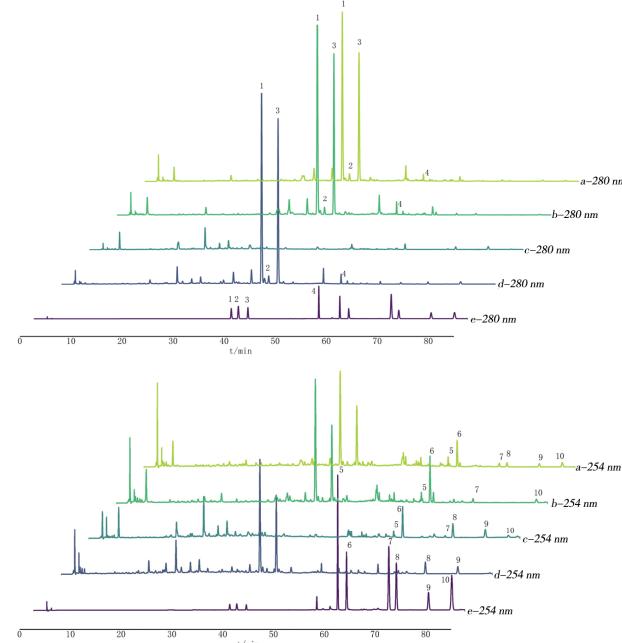
2 方法与结果

2.1 酒洗大黄饮片制备 根据《贵州省中药饮片炮制规范2005年版》^[18]，大黄与黄酒质量比例为100:15，黄酒均匀喷洒在大黄上，焖润1 h，置于通风处晾干。

2.2 大承气汤药液的制备 按照处方量称取饮片13份，按照响应面试验表中条件进行提取，滤过，合并滤液，定容至500 mL量瓶中，即得13批提取液，备用，记为DCQT-1~13。按照同样方法制备各单味药阴性药液。

2.3 大承气汤指标成分的含量测定

2.3.1 色谱条件 色谱柱为Agilent ZORBAX SB-C₁₈(4.6 mm×250.0 mm, 5.0 μm)柱；流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)，梯度洗脱(0~15 min, 5%~12%A；15~36 min, 12%~21%A；36~45 min, 21%~26%A；45~48 min, 26%~32%A；48~57 min, 32%~48%A；57~75 min, 48%~55%A；75~85 min, 55%~61%A)；流速为1.0 mL/min，柱温为30℃；进样量为10 μL；检测波长为280 nm和254 nm。对照品、供试品高效液相色谱图见图1。



注：a.DCQT；b.厚朴阴性溶液；c.枳实阴性溶液；d.大黄阴性溶液；e.标准品。1.柚皮苷；2.橙皮苷；3.新橙皮苷；4.橙皮素；5.芦荟大黄素；6.大黄酸；7.大黄素；8.和厚朴酚；9.厚朴酚；10.大黄酚。

2.3.2 对照品溶液的制备

精密称取厚朴酚对照品10.4 mg、和厚朴酚对照品10.2 mg、大黄酸对照品5.3 mg、大黄素对照品

5.1 mg、芦荟大黄素对照品5.6 mg、大黄酚对照品5.3 mg、柚皮苷对照品13.8 mg、橙皮苷对照品10.7 mg、新橙皮苷对照品13.1 mg、橙皮素对照品9.1 mg,用甲醇溶解后,定容至10 mL。配成质量浓度分别为1.04、1.02、0.53、0.51、0.56、0.53、1.38、1.07、1.31、0.91 mg/mL的对照品溶液,将各标准品溶液取适量混合,过0.22 μm滤膜即得混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 分别精密移取“2.2”项下DCQT-1~13提取液3 mL于10 mL容量瓶中,加甲醇定容至10 mL,超声处理(功率200 W,频率40 kHz)10 min,13 000 r/min(离心半径为6.60 cm)离心10 min,取上清液过0.22 μm微孔滤膜,即得供试品溶液。

2.3.4 专属性考察 取对照品溶液、供试品溶液、各单味药阴性溶液分别进样分析。结果见图1,可见方法专属性良好。

2.3.5 线性关系考察 精密移取“2.3.2”项下混合对照品溶液,按比例稀释成系列混合对照品溶液,按“2.3.1”项下色谱条件分别进样检测,记录峰面积。以各对照品质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)绘制标准曲线,进行线性回归分析。结果见表1。

表1 线性关系考察

成分	回归方程	R ²	线性范围/(μg/mL)
橙皮苷	$Y=0.249\ 0X+1.020\ 4$	0.999 8	12.840~1 070.000
橙皮素	$Y=0.462\ 2X+0.215\ 1$	1.000 0	2.275~182.000
芦荟大黄素	$Y=0.639\ 6X+0.712\ 3$	0.999 8	3.390~135.600
大黄酸	$Y=0.532\ 7X-0.488\ 2$	0.999 8	1.500~60.000
大黄素	$Y=0.588\ 6X-0.336\ 5$	0.999 8	1.515~121.200
和厚朴酚	$Y=0.397\ 8X-0.179\ 4$	1.000 0	1.530~1 020.000
厚朴酚	$Y=0.183\ 7X+0.322\ 7$	0.999 9	1.560~1 040.000
大黄酚	$Y=0.643\ 0X+0.117\ 0$	0.999 9	1.590~63.600
柚皮苷	$Y=0.256\ 5X+0.024\ 7$	1.000 0	3.450~1 380.000
新橙皮苷	$Y=0.269\ 3X+0.023\ 3$	1.000 0	3.275~1 310.000

2.3.6 精密度考察 取同一供试品,连续进样测定6次。芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、和厚朴酚、厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷及橙皮素峰面积RSD分别为3.67%、1.06%、0.30%、0.44%、1.30%、0.45%、0.24%、0.25%、0.28%、0.47%,表明仪器精密度良好。

2.3.7 稳定性考察 取同一供试品,于0、3、6、9、12、24 h进样。

芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、和厚朴酚、厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷及橙皮素峰面积RSD分别为0.86%、0.11%、0.65%、1.05%、1.63%、0.93%、0.42%、0.42%、3.01%、0.32%,表明样品24 h内稳定性良好。

2.3.8 重复性考察 取同一批样品6份,进样检测。芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、和厚朴酚、厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷及橙皮素峰面积RSD分别为3.25%、0.65%、0.52%、1.16%、1.56%、0.62%、0.35%、0.37%、3.34%、0.24%,表明样品重复性良好。

2.3.9 加样回收率考察 取已知各指标成分含量的大黄、厚朴、枳实共6份,进样测定,记录峰面积。芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、和厚朴酚、厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷及橙皮素的平均加样回收率分别为97.9%、98.3%、98.0%、100.0%、99.7%、97.5%、100.7%、100.7%、99.9%、98.9%,RSD分别为2.41%、0.84%、0.23%、2.50%、0.26%、1.91%、1.43%、0.45%、4.30%、0.56%,表明所建立含量测定方法准确度良好。

2.4 出膏率的测定 精密量取DCQT 45 mL置于已干燥至质量恒定的蒸发皿中,置于水浴锅上蒸干,于烘箱中105 ℃减压干燥3 h,待完全冷却后,称定质量。出膏率=[(干膏质量×大承气汤提取液体积)/(饮片质量×取样体积)]×100%。

2.5 AHP-EWM复合权重计算

2.5.1 AHP法主观赋权 综合复方配伍的君臣佐使原则与各成分药理作用将大承气汤成分指标分为3个层次。芦荟大黄素=大黄酸=和厚朴酚=柚皮苷>厚朴酚=橙皮苷=新橙皮苷=橙皮素>出膏率,分别赋予各项指标相对评分,并构建成比较的优先判断矩阵。出膏率在一定程度上反映了未知成分的溶出,所以也将其纳入指标。(见表2)

经一致性检验,一致性比率(CR)=0.006<0.100。表明指标优先判断矩阵一致性通过,所得权重系数一致有效。芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、和厚朴酚、厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷、橙皮素、出膏率的权重分别为0.134、0.134、0.072、0.072、0.134、0.072、0.134、0.072、0.072、0.032。

2.5.2 EWM法客观赋权 首先将各指标数据通过公式(1)进行原始数据无量纲化处理消除单位量纲。

$$x_{new} = \frac{x - x_{min}}{x_{max} - x_{min}} \quad \text{公式(1)}$$

表2 大承气汤评价指标成对比较的优先判断矩阵

指标	出膏率	橙皮素	新橙皮苷	橙皮苷	大黄素	大黄酚	厚朴酚	和厚朴酚	柚皮苷	大黄酸	芦荟大黄素
出膏率	1	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3	1/3
橙皮素	3	1	1	1	1	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2
新橙皮苷	3	1	1	1	1	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2
橙皮苷	3	1	1	1	1	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2
大黄素	3	1	1	1	1	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2
大黄酚	3	1	1	1	1	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2
厚朴酚	3	1	1	1	1	1	1	1/2	1/2	1/2	1/2
和厚朴酚	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
柚皮苷	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
大黄酸	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1
芦荟大黄素	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1

利用SPSSPRO网站(<https://www.spsspro.com/>)采用EWM法计算各指标权重系数。柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷、橙皮素、出膏率为正向指标,大黄酸、大黄素、大黄酚、芦荟大黄素为负向指标。结果显示芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、和厚朴酚、厚朴酚、柚皮苷、新橙皮苷、橙皮苷、橙皮素、出膏率的权重分别为0.0802、0.0851、0.0668、0.0447、0.0908、0.1059、0.0462、0.0722、0.1521、0.1858、0.0703。

2.5.3 AHP-EWM复合加权法确定权重系数 通过AHP法及EWM法得到各指标相关权重,计算复合权见公式(2)。

$$\omega_{AHP-EWM} = \frac{\omega_{AHP} \omega_{EWM}}{\sum \omega_{AHP} \omega_{EWM}} \quad \text{公式(2)}$$

芦荟大黄素(Y_1)、大黄酸(Y_2)、大黄素(Y_3)、大黄酚(Y_4)、和厚朴酚(Y_5)、厚朴酚(Y_6)、柚皮苷(Y_7)、新橙皮苷(Y_8)、橙皮苷(Y_9)、橙皮素(Y_{10})、出膏率(Y_{11})的权重分别为0.1261、0.1338、0.0564、0.0378、0.1427、0.0894、0.0726、0.0610、0.1285、0.1569、0.0264。AHP法与EWM法所得权重系数之间相关系数为0.02, $P > 0.05$, 说明两者所反映的信息不具有叠加性。DCQT提取条件综合评分公式为 $Y = (0.1261 \times Y_1/Y_{1max} + 0.1338 \times Y_2/Y_{2max} + 0.0564 \times Y_3/Y_{3max} + 0.0378 \times Y_4/Y_{4max} + 0.1427 \times Y_5/Y_{5max} + 0.0894 \times Y_6/Y_{6max} + 0.0726 \times Y_7/Y_{7max} + 0.0610 \times Y_8/Y_{8max} + 0.1285 \times Y_9/Y_{9max} + 0.1569 \times Y_{10}/Y_{10max} + 0.0264 \times Y_{11}/Y_{11max}) \times 100$ 。 $Y_1 \sim Y_{11}$ 是指各指标含量测定值, $Y_{1max} \sim Y_{11max}$ 是指各结果中最大值。

2.6 单因素试验 取处方量厚朴、枳实、大黄饮片,分别浸泡10、20、30、40 min。结果表明厚朴、枳实饮片浸泡时间为30 min时饮片即可被浸润至中心。由于大黄为热浸,20 min即可渗透,因此固定厚朴、枳实浸泡时间为30 min,大黄为20 min,提取次数固定为2次,第1次加8倍量水,第2次加6倍量水,重点考查厚朴、枳实提取时间及大黄后下时间。取处方量大黄饮片,平行8份,分别回流提取5、10、15、20、25、30、35、40 min,提取2次;取处方量厚朴、枳实饮片,平行6份,分别回流提取30、40、50、60、70、90 min,提取2次。结果见图2,综合考虑因素对各指标成分影响,确定厚朴、枳实提取时间为40~60 min,大黄提取时间为20~40 min。

2.7 CCD-响应面法优选大承气汤提取工艺参数 利用Design-Expert 13软件,以厚朴、枳实提取时间(A),大黄提取时间(B)为自变量,以综合评分为因变量,生成试验方案,根据响应面方案进行试验,计算各指标成分具体含量,根据“2.5.3”项下计算各权重系数,得到大承气汤提取工艺的综合评分。工艺优化响应面因素与水平见表3,试验设计方案见表4,各指标成分含量见表5。

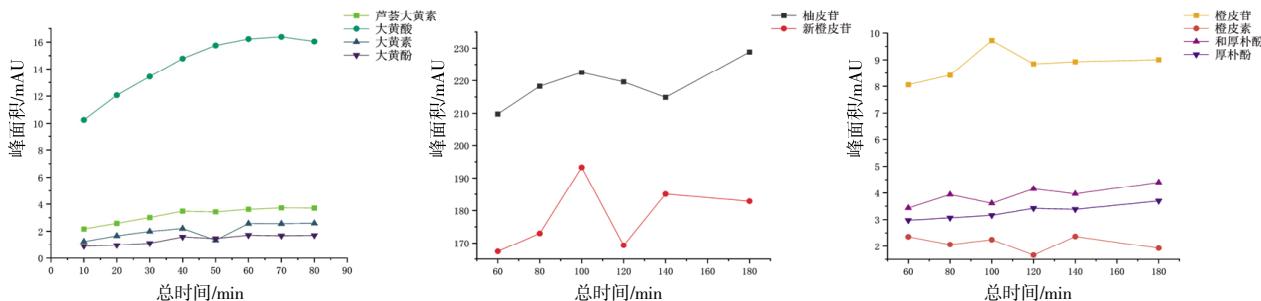


图2 不同提取时间对指标成分含量的影响

表3 CCD-响应面设计的因素与水平

水平	A (厚朴、枳实提取时间)/min	B (大黄提取时间)/min
-1	30	20
0	45	30
1	60	40

表4 CCD-响应面设计的试验安排与结果

序号	A	B	综合评分/分
1	-1	-1	76.66
2	1	-1	99.79
3	-1	1	76.01
4	1	1	77.93
5	-1	0	77.19
6	1	0	92.26
7	0	-1	88.68
8	0	1	77.06
9	0	0	83.99
10	0	0	82.50
11	0	0	80.85
12	0	0	80.67
13	0	0	80.86

利用Design-Expert 13软件对自变量 A 、 B 和因变量综合评分进行二项式拟合,得到拟合方程为 $Y = 82.65 + 6.69A - 5.69B - 5.30AB$ 。方差分析结果见表6。各因素交互作用对综合评分的影响见图3。 $P < 0.0001$,模型具有高度显著性,回归系数 R^2 为0.9614,调整后 R^2 为0.9485,表明模型能解释94.85%响应值的变化,可靠性较高;因素 A 、 B 、 AB 均有高度显著影响($P < 0.0001$)。上述拟合方程能够较好地反映出厚朴、枳实提取时间,大黄提取时间与综合评分之间的关系。

表6 模型拟合的方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	574.88	3	191.63	74.64	<0.0001
A	268.27	1	268.27	104.50	<0.0001
B	194.14	1	194.14	75.62	<0.0001
AB	112.47	1	112.47	43.81	<0.0001
残差	23.11	9	2.57		
失拟项	14.76	5	2.95	1.41	0.3794
误差	8.35	4	2.09		
总离差	597.98	12			

表5 大承气汤各指标成分直观分析

编号	质量分数/(mg/g)									出膏率(Y_{11})	
	芦荟大黄素(Y_1)	大黄酸(Y_2)	大黄素(Y_3)	大黄酚(Y_4)	和厚朴酚(Y_5)	厚朴酚(Y_6)	柚皮苷(Y_7)	新橙皮苷(Y_8)	橙皮苷(Y_9)	橙皮素(Y_{10})	
DCQT-1	0.684	3.339	0.621	0.826	0.537	0.640	116.330	81.344	3.146	0.430	0.241
DCQT-2	0.786	4.647	0.839	1.144	0.730	0.792	130.488	95.092	5.540	0.543	0.234
DCQT-3	0.522	3.071	0.486	0.713	0.593	0.750	117.941	86.722	3.447	0.449	0.234
DCQT-4	0.704	3.676	0.678	0.876	0.526	0.628	118.067	80.570	2.993	0.435	0.240
DCQT-5	0.647	3.003	0.862	0.771	0.537	0.646	120.507	85.077	3.296	0.426	0.240
DCQT-6	0.708	3.422	0.726	0.922	0.642	0.794	120.032	83.762	5.145	0.636	0.256
DCQT-7	0.744	4.567	0.623	1.088	0.538	0.733	117.473	90.217	3.694	0.583	0.237
DCQT-8	0.698	3.635	0.675	0.872	0.515	0.623	117.745	80.336	2.983	0.432	0.220
DCQT-9	0.791	4.719	0.770	0.873	0.515	0.615	116.704	88.682	3.534	0.430	0.237
DCQT-10	0.617	4.295	0.927	0.878	0.515	0.684	108.742	78.279	3.566	0.510	0.219
DCQT-11	0.615	3.981	0.701	0.867	0.552	0.711	122.489	84.639	3.494	0.448	0.236
DCQT-12	0.690	3.576	0.664	0.900	0.475	0.675	115.393	86.299	3.623	0.523	0.228
DCQT-13	0.589	2.703	0.869	0.931	0.657	0.758	114.766	88.716	3.376	0.468	0.254

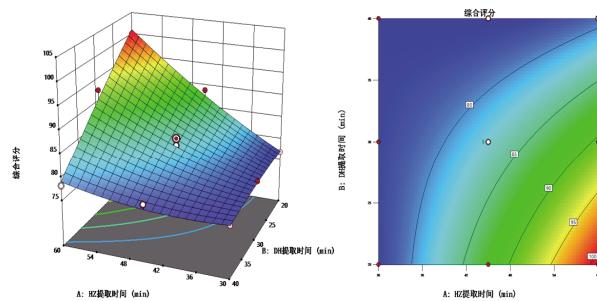


图3 各因素交互作用对综合评分影响的响应面图

采用Design-Expert 13软件对拟合方程进行求解,得到大承气汤提取最佳工艺为厚朴、枳实提取时间60 min,大黄提取时间20 min,提取2次,预测综合评分为100.328。

2.8 工艺验证 平行取3份处方量饮片,进行3次验证试验,综合评分平均值为101.404, RSD为0.77%,与模型预测值的偏差为1.07%,说明该工艺可靠,稳定性、重复性良好。

3 讨论

本研究主要从两方面优化大承气汤提取条件,一是指标成分的选择,二是复合加权方法的选择。本研究选取的10个指标成分分别属于大黄、厚朴、枳实。大黄中的大黄酸、大黄素、芦荟大黄素及大黄酚具有抗菌、抗炎、抗肿瘤、保护心血管及抗氧化等药理作用;厚朴中的厚朴酚及和厚朴酚具有抗菌、抗炎及调节胃肠道运动等药理作用;枳实中的柚皮苷及橙皮苷等成分具有抗炎、抗病毒、抗菌及抗氧化等作用^[19-21]。这些成分可抑制急性胰腺炎早期的全身过度炎症反应,改善急性胰腺炎的肠黏膜屏障功能、脓毒症造成的器官损伤,调节胃肠道运动^[22-24]。上述成分与大承气汤功效贴合度高,代表性强。本研究以有效成分为导向,综合选取上述10种成分及出膏率作为指标。

中药复方治疗疾病的物质基础不是各单味药化学成分简单叠加的结果,而是化学成分的综合作用体现^[25]。单凭主观经验或者客观数据来评价提取工艺的优劣过于片面。AHP法是一种主观赋权法,基于决策者的主观经验,人为判断各指

标的重要性顺序,并通过考察指标进行两两比较,确定考察指标重要程度的权重计算方法。其优点是能较好地反映决策者的主观意愿,而缺点是仅凭主观意愿决定考察指标的权重易导致结果产生偏差,从而影响结果的准确性^[26]。EWM法为客观赋权法,可通过指标变化差异的程度来确定权重占比。其优点是能够客观分析样品数据,提取样品信息,确定各成分贡献度,而缺点是易忽略指标本身的重要程度,导致一些重要指标得到低权重^[27]。因此,本研究采用AHP-EWM复合加权确定各指标权重系数,首先依据各指标与大承气汤功效的贴合度对其重要程度进行排序,构建判断优先矩阵。大黄酸、芦荟大黄素、和厚朴酚及柚皮苷分别为大黄、厚朴和枳实抗炎、抑菌、调节胃肠道运动的代表性成分,因此排列在第一层次,其余成分排列在第二层次。出膏率既能反映药效物质基础的溶出情况,又能反映提取工艺的稳定性,故本研究将其列为评价指标,排列在第三层次。利用AHP法与用EWM法得到的权重系数复合加权,能使最终得到的结果更加科学、全面。

本研究建立的大承气汤含量测定方法准确可靠,且优选的大承气汤最佳提取工艺稳定可行。

参考文献

- [1] 高翔,刘梅梅,姚琪琪,等.大承气汤联合奥曲肽治疗急性重症胰腺炎的临床研究[J].中华中医药学刊,2023,41(2):238-242.
- [2] 廖淳,樊倩红,骆昱煜,等.大承气汤保留灌肠联合甘遂末内服治疗急性胰腺炎的临床疗效观察[J].中国中西医结合消化杂志,2024,32(8):711-715.
- [3] 肖勇,魏伯丞,丁舸.试论大承气汤核心药组配伍的合理性[J].现代中医药,2013,33(5):74-76.
- [4] 李袁袁,钟旋,刘磊,等.大承气汤通过内源性抗菌肽mCRAMP对脓毒症小鼠肠屏障的保护作用及机制[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(6):20-28.
- [5] 金丽霞,金丽军,栾仲秋,等.大黄的化学成分和药理研究

- 进展[J].中医药信息,2020,37(1):121-126.
- [6] 陆杰,王婷婷,梁琨,等.UPLC-LTQ-Orbitrap-MS法分析大承气汤化学成分[J].中成药,2020,42(12):3275-3280.
- [7] 李素梅,陈伟韬,毕晓黎,等.基于UPLC指纹图谱的大承气汤单煎液与合煎液对比研究[J].广东药科大学学报,2023,39(5):68-74.
- [8] 吴月,王启蒙,孔婧,等.基于Nrf2/HO-1通路探讨大承气汤治疗小鼠重症急性胰腺炎并发急性肾损伤作用机制[J].中国中医药信息杂志,2024,31(5):55-60.
- [9] 吕小雁,方卫.大承气汤加减联合肠内营养支持对胃癌根治术后患者胃肠功能、免疫功能及营养状况的影响[J].辽宁中医杂志,2024,51(3):104-107.
- [10] 钟旋,李袁袁,林荣锋,等.大承气汤对肠源性脓毒症小鼠的保护作用及机制[J].中国药房,2023,34(17):2101-2106.
- [11] YAO J Q, ZHU L, MIAO Y F, et al. Optimal dosing time of Dachengqi decoction for protection of extrapancreatic organs in rats with experimental acute pancreatitis [J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(22):3056-3075.
- [12] 张仲景.伤寒论:用耳朵学中医系列丛书[M].张立军,主编.北京:中国中医药出版社,2009:104.
- [13] 何朝,张唯佳,张彤,等.基于病证结合特点构建寒热错杂型溃疡性结肠炎大鼠模型的实验研究[J].上海中医药杂志,2024,58(8):88-96.
- [14] 陆景荣,陆梅元,曾海生,等.基于生/醋大黄的大承气汤对实热壅滞证胎粪性腹膜炎小鼠血清ET、NO和TNF- α 的影响[J].西部中医药,2024,37(1):5-8.
- [15] 贾妙柱,薛丽君,赵大勇.桃红四物汤合大承气汤联合肠内营养对结直肠癌术后患者肠道菌群及疼痛因子的影响[J].四川中医,2023,41(4):77-80.
- [16] 谢瑞芳,石志娜,李毅民,等.大承气汤传统煎煮工艺的优
化[J].中成药,2014,36(7):1407-1412.
- [17] 彭紫薇,杨艳玲,李花花,等.基于网络药理学结合层次分析法-熵权法和正交实验研究正骨洗药提取工艺[J].中国新药杂志,2024,33(17):1813-1823.
- [18] 贵州省食品药品监督管理局.贵州省中药饮片炮制规范2005年版[M].贵阳:贵州科出社,2005.
- [19] 王亦君,冯舒涵,程锦堂,等.大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(13):227-234.
- [20] 范丁兴,任鑫悦,王宇航,等.和厚朴酚治疗脓毒症器官损伤作用机制研究进展[J].中草药,2024,55(13):4633-4642.
- [21] 杨新荣,窦霞,李国峰,等.柚皮苷药理作用及机制的研究进展[J].中草药,2022,53(10):3226-3240.
- [22] 魏巍,张明发,沈雅琴.厚朴酚及和厚朴酚的胃肠道药理作用及其机制的研究进展[J].药物评价研究,2022,45(9):1914-1921.
- [23] 段玲婧,庄倩,陈立,等.大黄游离蒽醌对J774A.1巨噬细胞焦亡的影响及机制研究[J].中国中药杂志,2024,49(8):2210-2221.
- [24] 杨思雨,史汶龙,路平,等.枳实化学成分及药理作用研究进展[J].中成药,2023,45(7):2292-2299.
- [25] 字磊,李艳娟,李艳芹,等.中药复方配伍机制研究方法/策略进展[J].中国药房,2023,34(11):1393-1398.
- [26] 祁玉芳,范星晨,汪思晨,等.基于AHP-CRITIC复合加权法优选厚朴姜炙工艺及姜炙前后化学成分变化研究[J].中国中药杂志,2023,48(14):3806-3814.
- [27] 贺方良,程显隆,李明华,等.权重赋值法在多指标综合评价中的研究进展及其在中药质量评价中的应用展望[J].中国现代中药,2024,26(1):224-232.

(收稿日期:2024-10-23 编辑:蒋凯彪)