

层次分析联合 Box-Behnken 响应面法优选复方肉苁蓉合剂提取工艺

祝宇¹, 余世荣¹, 张晓燕¹, 周灿¹, 桂利利², 余惠凡², 魏娟^{1*}[1.十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)药学部, 湖北 十堰 442000; 2.武当特色中药研究湖北省重点实验室, 湖北 十堰 442000]

摘要: 目的 优选复方肉苁蓉合剂的提取工艺。方法 基于单因素试验, 选择料液比、提取时间和浸泡时间为自变量, 以毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸 B 含量的综合评分为响应值, 应用层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)确定各权重系数, 采用 3 因素 3 水平的 Box-Behnken 响应面法确定最佳提取工艺。结果 复方肉苁蓉合剂的最佳提取工艺为液料比 10 : 1, 浸泡 1.8 h, 提取 2 次, 每次 3.0 h。在此条件下, 3 种指标成分含量的综合评分为 95.960 3, 与模型预测值接近。结论 AHP 确定的权重系数客观、真实, 可以反映处方配伍信息; 优选得到的工艺简便、稳定可行, 可为复方肉苁蓉合剂的批量生产提供参考。

关键词: 复方肉苁蓉合剂; 层次分析法; Box-Behnken 响应面法; 提取工艺

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)23-2852-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.23.006

引用本文: 祝宇, 余世荣, 张晓燕, 等. 层次分析联合 Box-Behnken 响应面法优选复方肉苁蓉合剂提取工艺[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(23): 2852-2858.

Optimization of Extraction Process for Compound Roucongrong Mixture by Analytic Hierarchy Process Combined with Box-Behnken Response Surface Methodology

ZHU Yu¹, YU Shirong¹, ZHANG Xiaoyan¹, ZHOU Can¹, GUI Lili², YU Huifan², WEI Juan^{1*}(1.Department of Pharmacy, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China; 2.Hubei Key Laboratory of Wudang Local Chinese Medicine Research, Shiyan 442000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the extraction technology of Compound Roucongrong mixture. **METHODS** Based on single factor experiments, set liquid-to-material ratio, extraction time and soaking time as independent variable, and the comprehensive score of the content of verbascoside, lobetyolin and salvianolic acid B as the response value. The 3-factor 3-level Box-Behnken response surface methodology was used to determine the optimal extraction process, and analytic hierarchy process(AHP) was adopted to determine the weight coefficient. **RESULTS** The optimal extraction technology was as follows: liquid-to-material ratio was 10 : 1, soaking for 1.8 h, extracting twice and 3.0 h each time. Under the optimum extraction technology conditions, comprehensive score was 95.960 3, which was closed to the predictive value of the model. **CONCLUSION** The weight coefficient determined by AHP is objective, real and can reflect the compound compatibility information. The optimized extraction technology is simple, convenient, stable and feasible, which can provide reference for mass production of Compound Roucongrong mixture.

KEYWORDS: Compound Roucongrong mixture; analytic hierarchy process; Box-Behnken response surface methodology; extraction process

复方肉苁蓉合剂处方由肉苁蓉、党参、丹参、远志等 8 味中药组成, 具有补肾填精、益气养血、活血化浊、化痰开窍的功效, 主要用于肾亏气虚兼痰瘀阻络所致的轻中度血管性痴呆症的治疗。原方在临床上长期以汤剂及免煎颗粒形式用于患者, 现拟将其以医院制剂形式开发成合剂, 最大程度方便患者。

鉴于中药复方制剂多是通过多通道、多靶点综合发挥疗效的特点^[1], 本研究采用多指标综合加

权评分法进行处方工艺的优选。权重系数的赋予是综合评分标准是否科学、合理的直接体现, 在提取工艺综合评价中常用的是经验性权重系数确定法, 受研究者的主观因素影响较大。而层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)是研究者在合理的主观判断基础上, 进一步用数学方法处理予以量化, 并对权重进行一致性检验来判断矩阵的可接受性, 实现了权重系数定性到定量的转化, 使之更加科学化^[2-3]。本实验在遵循中药君臣佐使

基金项目: 十堰市科学技术研究与开发项目(17K73, 18Y72)

作者简介: 祝宇, 男, 硕士, 药师 Tel: (0719)8637625
Tel: (0719)8637251 E-mail: 247314073@qq.com

E-mail: fireflieszhuyu@163.com *通信作者: 魏娟, 女, 硕士, 药师

配伍的原则上,以毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸 B 的提取量为考察指标,运用 AHP 结合 Box-Behnken 响应面法优选复方肉苁蓉合剂提取工艺。

1 仪器与材料

1.1 仪器

SHIMADZU LC-20AT 高效液相色谱仪(日本岛津公司);ZA305AS 十万分之一电子分析天平(上海赞衡仪器有限公司);RE-6000 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);KDM 型调温电热套(山东省鄞城永兴仪器厂)。

1.2 材料

本方各味药材均购于湖北神农本草中药饮片有限公司,酒苁蓉(批号:20170501,产地内蒙)、党参片(批号:20170601,产地甘肃)、丹参(批号:20170301,产地湖北)、蜜远志(批号:20170701,产地湖北)、鸡血藤(批号:20170701,产地广东)、枸杞子(批号:20180101,产地宁夏)、石菖蒲(批号:20180101,产地湖北)、甘草(批号:20170501,产地内蒙)经十堰市人民医院药检室张晓燕主任药师鉴定均符合中国药典 2015 年版一部的药用标准。对照品毛蕊花糖苷、党参炔苷、丹酚酸 B 均购自中国食品药品检定研究院,批号分别为 111503-201411, 111732-201206, 111562-201212, 纯度分别为 98.4%, 98.9%, 99.3%; 甲醇为色谱纯,水为屈臣氏纯净水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Wondasil C₁₈-WR 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相:乙腈-0.1%磷酸水溶液(19:81); 流速:1.0 mL·min⁻¹; 检测波长:毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸 B 检测波长分别为 330, 268, 286 nm; 柱温:35 ℃; 进样量:10 μL。

2.2 溶液的制备

①混合对照品溶液:分别精密称取毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸 B 对照品适量,分别用 50% 甲醇定容至 50 mL 量瓶中,过 0.45 μm 微孔滤膜,置于 4 ℃ 冰箱中备用。量取毛蕊花糖苷、党参炔苷、丹酚酸 B 对照品溶液适量进行混合,配制成质量浓度分别为 82.51, 32.76, 168.40 μg·mL⁻¹ 的混合对照品溶液。②供试品溶液的制备:按处方比例称取药材,依据 Box-Behnken 响应面法试验安排分别进行提取,精密量取提取液 5.0 mL,用

水饱和的正丁醇萃取 3 次,每次 15 mL,合并正丁醇萃取液,置旋转蒸发器内蒸干,残渣用适量甲醇溶解,定容至 10 mL 量瓶中,精密吸取 5 mL,定容至 10 mL,摇匀,过 0.45 μm 微孔滤膜,取续滤液,即得。③阴性对照品溶液:按复方肉苁蓉合剂处方比例分别称取除肉苁蓉、党参、丹参以外的其他各味药材,按全方提取工艺进行提取,分别制得缺肉苁蓉、党参、丹参 3 个阴性提取液。再按供试品溶液制备方法,分别制得缺肉苁蓉、党参、丹参阴性对照品溶液。

2.3 专属性考察

精密吸取混合对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各 10 μL 注入高效液相色谱仪按“2.1”项下条件进行测定,结果显示对照品溶液和供试品溶液 3 种成分色谱峰的保留时间一致,且阴性对照品溶液对此无干扰,表明该方法专属性良好,见图 1。

2.4 线性关系考察

精密吸取“2.2”项下制备的混合对照品溶液 1.0, 2.0, 3.0, 6.0, 10.0, 20.0 mL, 分别置于 20 mL 量瓶中,用 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,分别精密吸取 10 μL,注入色谱仪中,按“2.1”项下色谱条件进样分析,以峰面积为纵坐标、对照品质量浓度(μg·mL⁻¹)为横坐标进行回归分析,绘制标准曲线,计算各回归方程,结果见表 1。

2.5 仪器精密度试验

取“2.2”项下混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次,计算毛蕊花糖苷、党参炔苷、丹酚酸 B 峰面积的 RSD 分别为 1.61%, 1.90%, 2.28%, 表明仪器精密度良好。

2.6 稳定性试验

取“2.2”项下制备的供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件,分别于 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 进样测定,计算毛蕊花糖苷、党参炔苷、丹酚酸 B 峰面积的 RSD 分别为 0.81%, 2.15%, 1.41%(n=6)。表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.7 重复性试验

按“2.2”项下方法制备 6 份供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样分析。记录峰面积,计算毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸 B 的平均含量分别为 79.34, 19.02, 109.85 μg·mL⁻¹; RSD 分别为 2.02%, 1.90%, 1.83%(n=6), 结果表明,本法重复性良好。

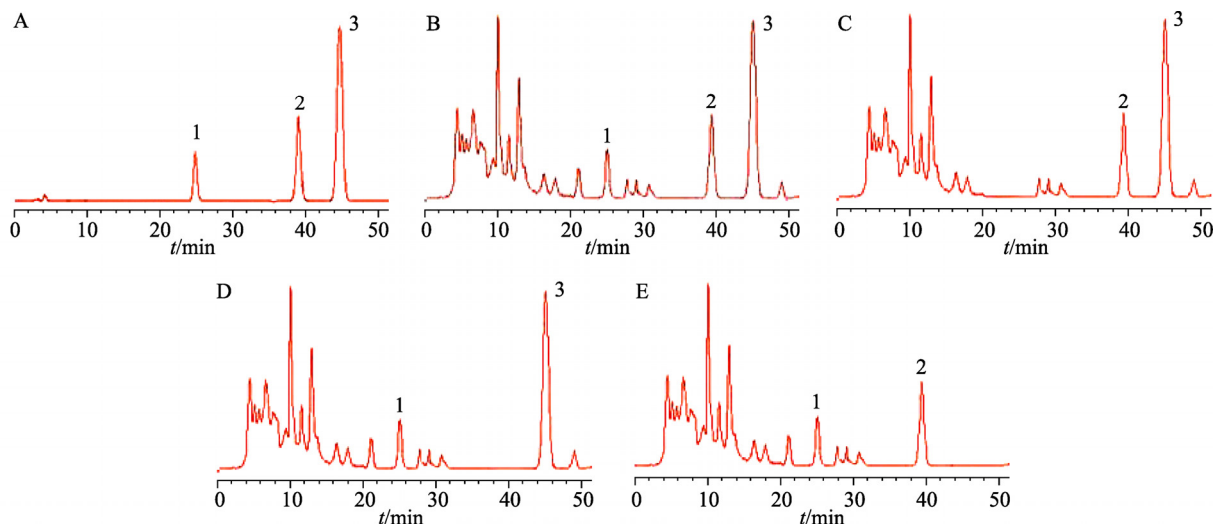


图1 混合对照品溶液(A)、供试品溶液(B)、缺肉苁蓉阴性样品溶液(C)、缺党参阴性样品溶液(D)、缺丹参阴性样品溶液(E)的HPLC图谱

1-毛蕊花糖苷; 2-党参炔苷; 3-丹酚酸B。

Fig. 1 HPLC chromatograms of mixed reference solution(A), sample(B) and negative control of Cistanches Herba(C), Codonopsis Radix(D) and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma(E)

1-verbascoside; 2-lobetyolin; 3-salvianolic acid B.

表1 毛蕊花糖苷、党参炔苷、丹酚酸B线性回归方程

Tab. 1 Linear relationship of verbascoside, lobetyolin and salvianolic acid B

成分	回归方程	线性系数	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
毛蕊花糖苷	$Y=1.63\times 10^3 X+4.63$	$r=0.9999$	4.13~82.51
党参炔苷	$Y=4.39\times 10^6 X-31.79$	$r=0.9998$	1.64~32.76
丹酚酸B	$Y=9.03\times 10^3 X-1.67$	$r=0.9999$	8.42~168.40

2.8 加样回收率试验

取“2.7”项下已知含量的供试品溶液,精密加入适量毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸B,每个平行6份,按“2.2”项下供试品溶液的制备方法制成加样回收供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件测定,计算得毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸B平均加样回收率分别为97.58%,96.94%,97.20%,RSD分别为1.22%,2.17%,1.44%($n=6$)。

2.9 AHP法确定权重

在遵循中药君臣佐使的配伍理论上,根据AHP理论中1~9标度法对3项指标成分进行两两比较评判重要性,获取各指标的相对评分^[4],见表2。毛蕊花糖苷相对于丹酚酸B更重要,故记为5;党参炔苷相对于丹酚酸B略重要,故记为3;毛蕊花糖苷相对于党参炔苷略重要,但其相对权重又低于3,故记为2;反向成对比较时按其对应的倒数,最后得出成对比较矩阵表,见表3。

再按几何平均法(根法)计算各指标的权重系数,得到毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸B的权重

系数分别为0.581,0.309,0.110。并对本次求得的各个权重系数进行一致性检验,得到 $CI_{(一致性指标)}=0.0015\neq 0$, $CR_{(随机一致性比率)}=0.003<0.1$,说明评价指标层的判断矩阵和单排序结果通过了一致性检验,所求得的权重系数有效^[5]。

表2 目标树各层次评分标准

Tab. 2 Evaluation standard of target tree at different levels

相对重要性	定义
1	同等重要
3	稍重要
5	明显重要
7	强烈重要
9	绝对重要
2, 4, 6, 8	以上相邻标度重要性的中间值
倒数	若 <i>i</i> 与 <i>j</i> 的重要性之比为 a_{ij} ,则 <i>j</i> 与 <i>i</i> 的重要性之比为 $1/a_{ij}$

表3 3种活性成分成对比较矩阵表

Tab.3 Decision matrix of paired comparison on three active ingredients

指标	毛蕊花糖苷	党参炔苷	丹酚酸B	W'_i	W_i	λ_{\max}	CI
毛蕊花糖苷	1(α_{11})	2(α_{12})	5(α_{13})	1.744	0.581		
党参炔苷	1/2(α_{21})	1(α_{22})	3(α_{23})	0.927	0.309	3.003	0.0015
丹酚酸B	1/5(α_{31})	1/3(α_{32})	1(α_{33})	0.329	0.110		

注:初始权重系数(W'_i)= $(a_{i1}a_{i2}\dots a_{im})^{1/m}$;归一化权重系数(W_i)= $W'_i / \sum_{i=1}^m W'_i$;最大特征根(λ_{\max})= $[\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m (a_{ij}w_j / w_i)] / m$;CR= CI/RI 。
Note: Initial weighting factor(W'_i)= $(a_{i1}a_{i2}\dots a_{im})^{1/m}$; Normalized weighting factor(W_i)= $W'_i / \sum_{i=1}^m W'_i$; The largest eigenvalue (λ_{\max})= $[\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^m (a_{ij}w_j / w_i)] / m$; Random consistency ratio=Constant index/Average random consistency index.

2.10 单因素试验

通过查阅文献资料确定选取液料比(A)、浸泡时间(B)、提取时间(C)3个因素进行单因素考察,以毛蕊花糖苷、党参炔苷、丹酚酸B的含量为提取工艺评价指标,对数据进行归一化之后综合评分,优选出最佳的单因素提取工艺。结果见图2。

2.10.1 液料比 按处方精密称定6份药材,以液料比6:1,8:1,10:1,12:1,14:1,16:1,浸泡时间1h,提取时间1h,提取2次,按“2.2”项下方法制备成样品,测定各含量,计算综合评分。由图2A可知,综合评分随加液料比增加而增加,在10:1时达到最大值,继续增加时,综合评分反而降低,因此最佳液料比为10:1。

2.10.2 浸泡时间 按处方精密称定8份药材,分别加入10倍量水,浸泡时间分别为0,0.5,1,1.5,2,2.5,3,3.5h,提取时间1h,提取2次,按“2.2”项下方法制备成样品,测定各含量,计算综合评分。由图2B可知,综合评分在0~0.5h间增加较快,在0.5~2h间缓慢增加,在2h后缓慢降低,故选取2h作为响应面分析中浸泡时间因素的中心点。

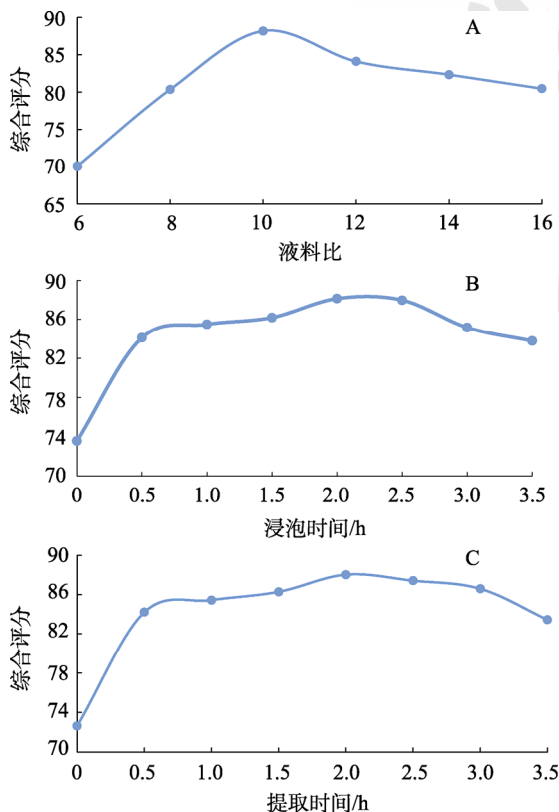


图2 液料比(A)、浸泡时间(B)、提取时间(C)对综合评分的影响

Fig. 2 Effects of liquid-to-material ratio(A), soaking time(B), and extracting time(C) on the comprehensive score

2.10.3 提取时间 按处方精密称定8份药材,分别加入10倍量水,浸泡时间2h,提取时间分别为0,0.5,1,1.5,2,2.5,3,3.5h,提取2次,按“2.2”项下方法制备样品,测定各含量,计算综合评分。由图2C可知,综合评分在0~0.5h间较快增加,在0.5~2h间缓慢增加,在2h后缓慢降低,因此最佳提取时间为2h。

2.11 Box-Behnken 响应面法优化提取工艺

2.11.1 Box-Behnken 响应面法试验设计 分别以各因素在单因素试验中得到的最佳值为中心,围绕最佳值上下各取1个水平作为响应面的水平,固定提取次数为2次,以综合评分=(毛蕊花糖苷含量/毛蕊花糖苷含量最大值) \times 58.1+(党参炔苷含量/党参炔苷含量最大值) \times 30.9+(丹酚酸B含量/丹酚酸B含量最大值) \times 11.0为响应值;根据Box-Behnken 中心组合试验设计原理,采用3因素3水平设定17组响应面试验点进行分析,其中5组为中心点,用以估计整个试验的纯试验误差。各因素和水平见表4,每个试验重复3次,取平均值,试验安排及结果见表5。

表4 Box-Behnken 响应面试验因素与水平表

Tab. 4 Box-Behnken response surface test factors and level tables

水平	因素		
	A-液料比	B-浸泡时间/h	C-提取时间/h
-1	8	0.5	0.5
0	10	2.0	2.0
1	12	3.5	3.5

表5 Box-Behnken 响应面设计方案及结果

Tab. 5 Box-Behnken response surface design and results

试验号	A	B	C	毛蕊花糖苷含量/%	党参炔苷含量/%	丹酚酸B含量/%	综合评分
1	0	1	1	2.21	0.608	3.00	89.95
2	0	-1	-1	2.01	0.636	2.40	84.16
3	0	0	0	2.28	0.758	2.42	95.89
4	0	0	0	2.19	0.714	2.79	93.15
5	0	0	0	2.18	0.758	3.17	95.90
6	-1	0	1	2.12	0.662	2.66	88.74
7	1	0	-1	2.15	0.666	2.94	90.61
8	-1	-1	0	1.97	0.678	2.13	83.80
9	1	0	1	2.21	0.728	2.48	93.02
10	0	-1	1	2.27	0.652	3.02	93.28
11	0	1	-1	2.04	0.648	2.90	87.11
12	0	0	0	2.27	0.670	3.05	94.12
13	-1	0	-1	1.94	0.620	1.93	79.99
14	-1	1	0	1.91	0.656	2.00	80.98
15	1	-1	0	2.06	0.686	2.77	88.60
16	1	1	0	2.15	0.672	2.94	90.85
17	0	0	0	2.22	0.708	2.70	93.33

2.11.2 模型模拟 运用 Design Expert 8.0.6 软件对表 4 中的数据进行回归拟合, 得到 3 个自变量的二次多元试验模型, 其回归方程为综合评分=94.48+3.70A-0.12B+2.89C+1.27AB-1.59AC-1.57B C-4.488A²-3.94B²-1.91C²。对试验模型进行方差分析, 结果见表 6。由表 6 可知, 二次多元模型 $P<0.0001$, 说明该试验拟合的模型具有显著性。失拟项 $P=0.9966>0.05$, 即失拟不显著, 说明其他因素对试验结果的干扰较小, 残差由随机误差引起, 模型能充分反映各自变量与响应值之间的关系。另外, 综合评分回归方程的相关系数 $R\text{-Squared}=0.9813>0.9$, 说明最佳提取条件下的预测值与试验值有较好的相关性, 因此可以用此模型对优化复方肉苁蓉合剂提取工艺结果进行分析和预测。

表 6 Box-Behnken 响应面方差分析

Tab.6 ANOVA of Box-Behnken response surface design

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	384.65	9	42.74	8.80	<0.0001
A-液料比	109.30	1	109.30	40.89	<0.0001
B-浸泡时间	0.11	1	0.11	104.57	0.7521
C-提取时间	66.82	1	66.82	0.11	<0.0001
AB	6.43	1	6.43	63.93	0.0422
AC	10.05	1	10.05	6.15	0.0173
BC	9.86	1	9.86	9.61	0.0180
A ²	84.42	1	84.42	9.43	<0.0001
B ²	65.45	1	65.45	80.77	<0.0001
C ²	15.36	1	15.36	62.62	0.0064
残差	7.32	7	1.05		
失拟项	0.091	3	0.030	0.017	0.9966
纯误差	7.23	4	1.81		
总误差	391.97	16			

注: $R\text{-Squared}=0.9813$, $Adj\ R\text{-Squared}=0.9573$ 。

Note: $R\text{-Squared}=0.9813$, $Adj\ R\text{-Squared}=0.9573$ 。

同时, 通过方程的一次项系数可以得出, 考察因素 A、C 均呈极显著影响($P<0.01$), 考察因素 B 为不显著项($P=0.7521>0.05$); 影响复方肉苁蓉合剂提取工艺综合评分的因素主次顺序为液料比(A)、提取时间(C)>浸泡时间(B)。二次项中, A²、B²、C²均呈极显著影响($P<0.01$), 表明考察因素与响应面值之间并非简单的线性关系。各交互项 AB、BC、AC 均显著($P<0.05$), 表明各因素之间交

互作用明显。

随着液料比的增大, 综合评分也随之增加, 但当液料比增大到一定程度后, 综合评分有下降的趋势, 表明液料比对综合评分影响较显著, 而浸泡时间的变化对综合评分影响则不显著。同理, 提取时间对综合评分的影响显著。而响应面投射出的各等高线呈椭圆形, 说明各因素之间交互作用显著。结果见图 3。

2.11.3 验证试验 利用 Design-Expert 8.0.6 软件对试验模型进行分析, 得到复方肉苁蓉合剂最佳提取工艺: 液料比 10.55、浸泡时间 1.84 h、提取时间 3.02 h, 模型预测的综合评分为 95.9859。考虑到实际试验和生产的可行性, 将各因素参数调整为液料比 10、提取时间 1.8 h、浸泡时间 3.0 h。

为进一步确定提取次数, 按照上述响应曲面法选定的最佳提取工艺对方药材进行提取, 分别计算每次各成分的提取率, 见表 7。结果显示, 第 3 次提取时, 3 种成分的提取率都比较低, 为了节约生产成本, 确定提取次数为 2 次。

依据最终确定的提取工艺进行 3 批验证试验, 结果见表 8。实际测得复方肉苁蓉合剂提取工艺综合评分为 95.9603, 这与理论预测值(95.9859)相比无显著性差异, 说明试验模型预测的提取工艺稳定、可靠。

表 7 提取次数试验结果

Tab.7 Results of extraction times

提取次数	提取率/%		
	毛蕊花糖苷	党参炔苷	丹酚酸 B
第 1 次	63.19	64.72	65.53
第 2 次	12.78	17.45	16.21
第 3 次	3.52	2.86	4.57

注: 提取率=各次提取的复方肉苁蓉合剂中指标成分含量/药材中指标成分的含量×100%。

Note: Extraction rate=The index component content of compound Roucongong mixture extracted each time/The content of index components in medicinal materials×100%.

表 8 工艺验证试验结果(n=3)

Tab.8 Verification results(n=3)

组别	毛蕊花糖苷含量/%	党参炔苷含量/%	丹酚酸 B 含量/%	综合评分值
1	2.28	0.715	3.08	96.024
2	2.31	0.701	2.94	95.9439
3	2.32	0.692	3.03	95.9129
平均值	2.30	0.703	3.02	95.9603
RSD/%	0.90	1.650	2.35	0.06

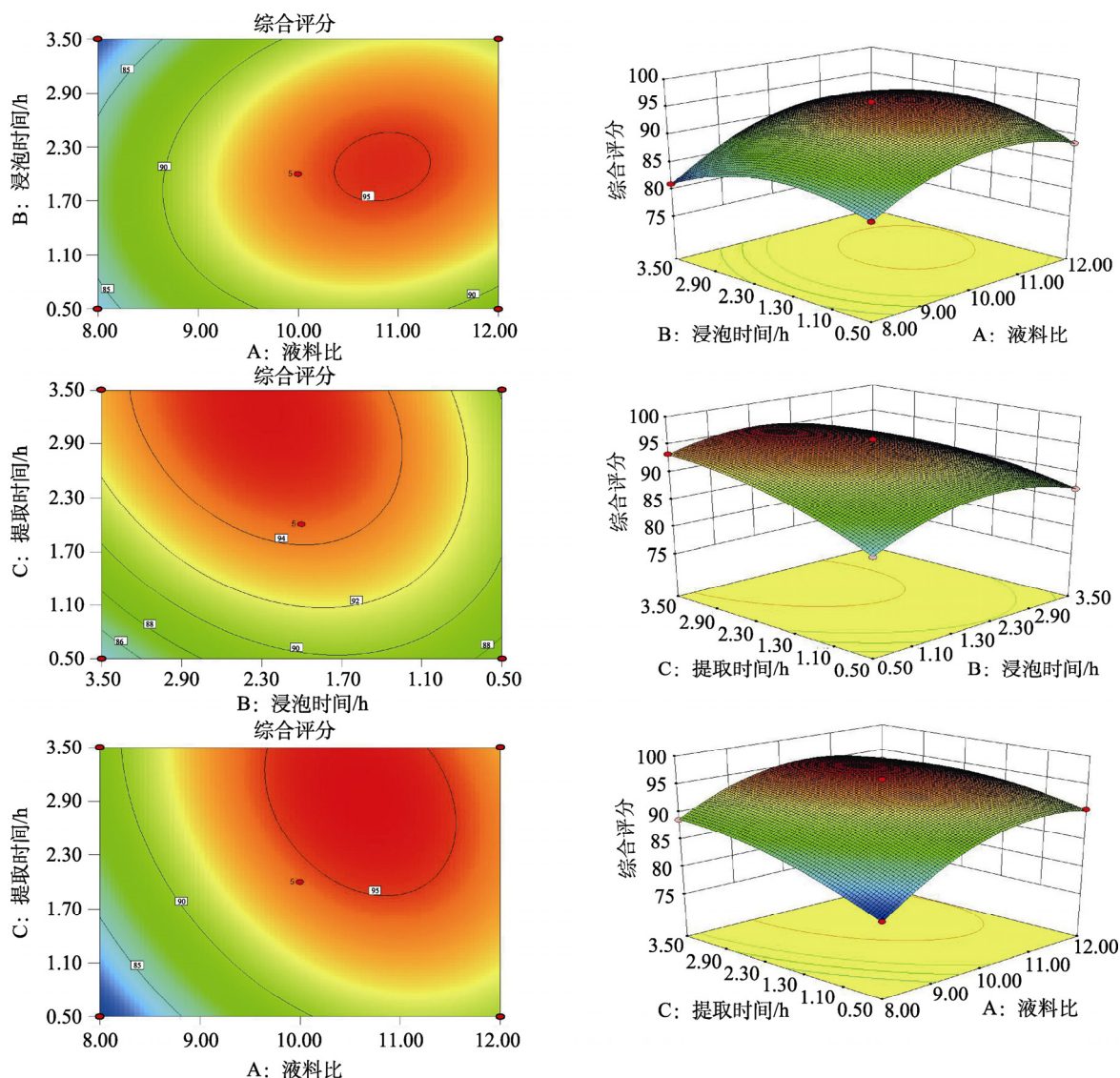


图3 各因素间交互作用的等高线及响应面图
Fig. 3 Contours and response surfaces for interaction between factors

3 讨论

复方肉苁蓉合剂处方中肉苁蓉质润多液，既补肾阴又补肾阳之功效，为君药；党参既可补老年气血之亏虚，又可生精养血，为臣药；丹参活血行瘀，又可辅佐君药填补肾精，为佐药。现代药理学研究发现，毛蕊花糖苷、丹酚酸 B 能显著改善脑老化模型小鼠的学习、记忆功能，升高脑组织的 SOD 活性^[6]；党参水煎液具有抗氧化、抗衰老的功效^[7]；丹酚酸 B 能够抑制糖氧剥夺损伤造成的海马神经干细胞凋亡，不同浓度的丹酚酸 B 还具有诱导海马神经干细胞向神经元增殖、分化的作用^[8]。因此，选择毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸的含量作为考察指标。

常用的均匀设计、正交设计只能对单个的点

进行分析，不能分析连续的变量，同时也不能较好地观察各因素间的交互作用，造成试验优化的结果精度不高^[9]。Box-Behnken 响应面法可以连续对试验的各个水平进行分析，建立起多元二次响应面回归模型。通过对方程的回归拟合，得到各因素水平的响应值，找出预测的最佳响应值和相应的最优实验条件；此外，各因素间交互作用及对响应值的影响也能从等高线和三维响应曲面中直观反映出来^[10]。

本实验采用 HPLC 同时测定复方肉苁蓉合剂中毛蕊花糖苷、党参炔苷和丹酚酸 B 的含量，运用 AHP 法确定该 3 指标性成分的权重系数分别为 0.581, 0.309, 0.110，既遵循了复方肉苁蓉合剂中的配伍理论，又较为全面地分析各项指标间的内

在客观联系及相互影响, 从而确保复方肉苁蓉合剂提取工艺的科学性和准确性。同时, 采用 AHP 联合 Box-Behnken 响面法对复方肉苁蓉合剂的提取工艺进行优化, 确定了提取工艺中显著影响因素分别为料液比、提取时间及其最佳参数; 按最佳提取工艺验证试验, 结果发现实测值与预测值偏差较小, 表明该优化工艺稳定可行, 可为复方肉苁蓉合剂的批量生产提供参考。

REFERENCES

- [1] LI B, PIAO J H. Study on the quality control of bioactivity in traditional Chinese medicine [J]. Drug Stand China(中国药品标准), 2012, 13(1): 5-8.
- [2] DENG X, LI J M, ZENG H J, et al. Research on computation methods of AHP wight vector and its applications [J]. Math Pract Theor(数学的实践与认识), 2012, 42(7): 93-100.
- [3] 石振武, 赵敏. 运用层次分析法确定指标的权重[J]. 科技和产业, 2008, 8(2): 23-25.
- [4] LI H, LIU Q N, ZHANG L, et al. Optimization of processing technology of *Ligustri Lucidi Fructus* stewed with wine based on analytic hierarchy process and multi-index orthogonal test [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2016, 47(16): 2832-2837.

- [5] LIU Y X, LIU S, WANG W Y. Computation of weight in AHP and its application [J]. J Shenyang Univ: Nat Sci(沈阳大学学报:自然科学版), 2014, 26(5): 372-375.
- [6] BJÖRK E, ISAKSSON U, EDMAN P, et al. Starch microspheres induce pulsatile delivery of drugs and peptides across the epithelial barrier by reversible separation of the tight junctions [J]. J Drug Target, 1995, 2(6): 501-507.
- [7] ZHANG X, LI J K, ZHAO Y J, et al. Analysis of chemical constituents in *Codonopsis Radix* and its *in vitro* antioxidant activities [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(24): 53-59.
- [8] LI D F, MIAO L J, LI N, et al. Salvianolic acid B effects on the proliferation, differentiation and apoptosis of hippocampal neural stem cells in rats following oxygen-glucose deprivation [J]. Chin J Tissue Eng Res(中国组织工程研究), 2017, 21(17): 2735-2740.
- [9] LIU L, GUAN F, ZHANG X Y, et al. Optimization of extraction technique of anthocyanins from *Schisandra chinensis* Baill. by Box-Behnken design [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med(辽宁中医药大学学报), 2019, 21(1): 66-69.
- [10] LI L, FAN W X, WANG L, et al. Optimization of steaming process for *Pinellia ternata* by Box-Behnken response surface methodology [J]. J Chin Med Mater(中药材), 2018, 41(10): 2329-2334.

收稿日期: 2019-10-23

(本文责编: 曹粤锋)