

## 基于序关系-熵权法和正交设计优选化浊散结除痹方水提工艺

郑卓铭<sup>1</sup>,张 婷<sup>2</sup>,肖 艳<sup>3</sup>,张 镇<sup>1</sup>,林逸凡<sup>4</sup>,黄鸣清<sup>5</sup>,苏友新<sup>3</sup>,陈 鹏<sup>2\*</sup>

(1.福建中医药大学第一临床医学院,福建 福州 350004;

2.福建中医药大学骨伤学院,福建 福州 350122;

3.中医骨伤及运动康复教育部重点实验室,福建 福州 350122;

4.福建省食品药品质量检验研究院,福建 福州 350001;

5.福建中医药大学药学院,福建 福州 350122)

**摘要:** 目的 通过序关系(G1)-熵权法和正交设计优选化浊散结除痹方的水提工艺,为其后续成药制备及其临床转化提供依据。方法 采用高效液相色谱法(HPLC)测定化浊散结除痹方溶液中盐酸黄柏碱、异嗪皮啶、落新妇苷、盐酸小檗碱和迷迭香酸含量。以溶液中5种成分含量及出膏率为评价指标,采用G1-熵权法进行主观观组合赋权,获得综合评分( $P_j$ )。以 $P_j$ 为评价依据,通过 $L_9(3^4)$ 正交试验,考察提取时间、加水量和提取次数对工艺的影响,优选化浊散结除痹方的最佳水提工艺。结果 化浊散结除痹方的最佳水提工艺为加入12倍量水,提取3次,每次2 h。在此工艺下,3批验证实验的 $P_j$ 相对标准偏差(RSD)为1.0%,且出膏率均>30%。结论 优选出的化浊散结除痹方最佳水提工艺稳定可行,可为后续该方的成药性研究提供参考。

**关键词:** 化浊散结除痹方;高效液相色谱;序关系-熵权法;正交设计;提取工艺

痛风性关节炎(gouty arthritis, GA)是一种由于机体嘌呤代谢紊乱,单钠尿酸盐沉积于关节周围诱发局部炎症反应和组织破坏的代谢性关节疾病<sup>[1]</sup>。流行病学研究显示,该病全球患病率已达1%~6.8%,且呈持续上升及显著年轻化趋势<sup>[2]</sup>。其中,慢性痛风性关节炎(chronic gouty arthritis, CGA)是病理损害较严重的一个病理阶段,其核心病理特征在于持续存在的低度炎症状态,这亦是导致痛风反复发作及临床难治的瓶颈所在<sup>[1,3-4]</sup>。然而,当前临床治疗CGA普遍以降尿酸为主,这种干预模式引发的溶晶痛常导致痛风急性发作与治疗失败,临床亟需能兼顾平稳降尿酸与安全调控低度炎症的药物<sup>[5-6]</sup>。基于此,项目组基于对痛风20多年的临床与基础研究,根据CGA证候特征与病理特点,总结CGA核心病机为“脾虚夹湿浊痰瘀热互结”,并据此确立“健脾利湿化浊,清热祛痰活血”的治法,创制化浊散结除痹方。该方不仅能平稳降低CGA血尿酸水平,减少痛风急性发作频次,更能有效遏制患者体内低度炎症状态,疗效确切<sup>[7]</sup>。前期研究中,项目组已筛选出该方主要有效成分,包括盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱、迷迭香酸、异嗪皮啶、落新妇苷等<sup>[8]</sup>。为评价化浊散结除痹方的成药性,本研究以

盐酸黄柏碱、异嗪皮啶、落新妇苷、盐酸小檗碱、迷迭香酸含量和出膏率作为评估指标<sup>[9-14]</sup>,结合序关系(G1)-熵权法对多个指标进行综合评估<sup>[15]</sup>,旨在优选该方稳定且可操作性强的水提工艺参数,从而为化浊散结除痹方的新药开发及临床推广奠定工艺基础。

### 1 仪器与试药

**1.1 仪器** UFLC超快速液相色谱系统(日本Shimadzu公司,型号:Prominence LC-20A);超纯水制备仪(美国Millipore公司,型号:MILLI-Q Direct16);十万分之一电子天平(德国Sartorius公司,型号:CPA225D);电热恒温水浴锅(上海精其仪器有限公司,型号:DK-S12);旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂,型号:RE2000mA);恒温电热套(上海力辰仪器科技有限公司,型号:DZTW);离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司,型号:Heraeus Fresco17)。

**1.2 试药** 乙腈、甲醇(色谱纯,HPLC级)购自德国Merck公司;磷酸(HPLC级,上海阿拉丁生化科技股份有限公司);其余试剂均为分析纯,对照品盐酸黄柏碱(批号:112090-202201,质量分数:94.9%)、异嗪皮啶(批号:110837-202009,质量分数:99.8%)、落新妇苷(批号:111798-201805,质量分数:93.6%)、盐酸小檗碱(批号:110713-202015,质量分数:85.9%)和迷迭香酸(批号:111871-202007,质量分数:98.1%)均购自中国食品药品检定研究院,以上对照品均为HPLC级。北苍术(批号:221018003)、土茯苓(批号:221014)、黄柏(批号:220301)、薏苡仁(批号:22112601)、肿节风(批号:21062307)、绵草薹(批号:2202018119)、金钱草(批号:2209019005)、猫爪

收稿日期:2025-07-12;接受日期:2025-08-14

基金项目:国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2022YFC3501200,2022YFC3501205);国家中医药管理局2021年岐黄学者支持项目(国中医药人教函〔2022〕6号);福建省省级财政专项(X2022008-财政专项);2023年技术创新重点攻关及产业化项目(2023XQ013);福建中医药大学苏友新岐黄学者传承工作室项目(闽中医〔2023〕56号)

通信作者:陈鹏,E-mail:87862868@qq.com

DOI:10.13260/j.cnki.fjctm.2026.02004

草(批号:22031208)、马鞭草(批号:221001)和川牛膝(批号:211201)均购自福州闽侯县上街致诚医药商店,经福建中医药大学药学院黄泽豪教授鉴定均符合标准。

## 2 方法

### 2.1 溶液制备

**2.1.1 混合对照品溶液** 精密称取盐酸黄柏碱、异嗪皮啶、落新妇苷、盐酸小檗碱和迷迭香酸对照品适量,加甲醇溶解并定容,制成单一成分储备液。精密量取各储备液适量,用0.2%磷酸水-乙腈(9:1, v/v)混合溶剂稀释并定容,摇匀,即得混合对照品溶液。该溶液中各成分质量浓度分别为:盐酸黄柏碱 59.74  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、异嗪皮啶 60.45  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、落新妇苷 242.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、盐酸小檗碱 143.36  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、迷迭香酸 75.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

**2.1.2 供试品溶液** 按化浊散结除痹方处方比例称取北苍术、土茯苓、黄柏、薏苡仁、肿节风、绵萆薢、金钱草、猫爪草、马鞭草、川牛膝饮片(配比为1:3:1:3:3:2:3:3:2:2,总质量115 g),置于提取容器中,在不同提取时间、加水量和提取次数条件下煎煮得到水提液,将其浓缩定容至1 L。精密吸取适量水提液,加入等体积的0.2%磷酸水-乙腈(9:1, v/v)溶液混匀,10 000 r/min离心10 min,取上清液,经0.22  $\mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤,即得。

**2.2 含量测定方法** 化浊散结除痹方溶液中盐酸黄柏碱、异嗪皮啶、落新妇苷、盐酸小檗碱和迷迭香酸5种成分的含量测定,参照课题组前期已建立并验证的高效液相色谱(HPLC)方法进行<sup>[8]</sup>。该方法专属性强,各成分分离良好,且具有良好重现性、精密度与准确度,线性范围宽,溶液稳定性符合要求。色谱条件为色谱柱:Phenomenex Gemini C<sub>18</sub>柱(4.6 mm  $\times$  250 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相:乙腈(A)-0.2%磷酸水溶液(B),梯度洗脱(0~19 min, 10%A $\rightarrow$ 10.5%A; 19~21 min, 10.5%A $\rightarrow$ 17%A; 21~50 min, 17%A $\rightarrow$ 12%A; 50~52 min, 12%A $\rightarrow$ 20%A; 52~59 min, 20%A $\rightarrow$ 20%A; 59~64 min, 20%A $\rightarrow$ 90%A; 64~68 min, 90%A $\rightarrow$ 90%A; 68~70 min, 90%A $\rightarrow$ 10%A; 70~75 min, 10%A $\rightarrow$ 10%A);流速:0.9 mL/min;进样量:15  $\mu\text{L}$ ;柱温:45  $^{\circ}\text{C}$ ;检测波长:190~390 nm,其中盐酸黄柏碱、异嗪皮啶、落新妇苷、盐酸小檗碱和迷迭香酸的定量波长分别为206、206、290、264、330 nm。

**2.3 出膏率测定** 精密吸取25 mL水提液,置于已干燥至恒重的蒸发皿中,水浴蒸干后,移入105  $^{\circ}\text{C}$ 烘箱内干燥3 h。取出,移至干燥器中冷却30 min,迅速精密称定,根据公式(1)计算出膏率。

$$\text{出膏率} = \frac{(M_1 - M_2) \times V}{M_3 \times 25} \times 100\% \quad (1)$$

其中,  $M_1$  为干膏与蒸发皿质量,  $M_2$  为蒸发皿质

量,  $V$  为水提液总体积,  $M_3$  为药材质量。

**2.4 单因素考察** 为保证中药传统煎煮习惯并确保疗效一致性,本研究拟采用水提法进行工艺优选。以组方出膏率及盐酸黄柏碱、异嗪皮啶、落新妇苷、盐酸小檗碱和迷迭香酸5种成分含量为综合评价指标,分别对提取时间、加水量及提取次数3个关键因素进行单因素试验考察。

**2.4.1 提取时间考察** 精确称取中药饮片,加入10倍纯水浸泡30 min后,分别煎煮1、2、3、4、5 h得到水提液,每个时间点设置3个平行样品,按“2.1.2”项下方法制备成供试品溶液。测定出膏率及5种成分含量,优选最佳提取时间。

**2.4.2 加水量考察** 精确称取中药饮片,分别加入6、8、10、12、14倍纯水,每个加水量水平设置3个平行样品,浸泡30 min后煎煮1 h得到水提液,按“2.1.2”项下方法制备成供试品溶液。测定出膏率及5种成分含量,考察最佳加水量。

**2.4.3 提取次数考察** 精确称取中药饮片,设定提取次数分别为1、2、3、4次,每个次数设置3个平行样品。首次提取前,加入10倍量纯水,浸泡30 min,随后煎煮1.0 h,滤取药液;后续提取时,向药渣中重新加入10倍量纯水,直接煎煮1.0 h,合并各次药液,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液。测定出膏率及5种成分含量,确定最佳提取次数。

### 2.5 评价指标综合赋权

**2.5.1 G1法主观赋权** 本研究依据化浊散结除痹方的功效及其针对CGA病机特点,结合中药复方“君臣佐使”配伍原则及多成分协同作用的特性,对评价指标进行主观赋权。设评价指标集为  $Y = \{y_1, y_2, \dots, y_m\}$ 。确定各评价指标的序关系,记为  $y_1 > y_2 > \dots > y_m$ 。依据参考文献[16]中G1法标度定义,确定相邻2个指标  $y_{k-1}$  与  $y_k$  的重要性程度比( $r_k$ )的赋值标准。在此基础上,结合课题组对该方组方规律的共识,对  $r_k$  进行赋值。首先,确定6个评价指标的序关系为:出膏率( $y_1$ ) > 落新妇苷( $y_2$ ) > 盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱( $y_3$ ) = 异嗪皮啶和迷迭香酸( $y_4$ )。该排序的考量在于:出膏率作为整体浸出物的宏观指标,直接体现方剂物质基础的产出效率,是制剂成型与整体疗效的保障,故置于首位;落新妇苷为君药土茯苓的核心活性成分,故次之;盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱为臣药黄柏成分,异嗪皮啶与迷迭香酸为臣药肿节风成分,均为重要活性成分,但依据“君药为主”原则,其排序次于君药成分,且此2组指标的重要性相同。认定  $y_1$  对于  $y_2$  的重要性为“明显重要”,故取  $r_2 = 1.4$ ;  $y_2$  对于  $y_3$  的重要性为“稍微重要”,故取  $r_3 = 1.2$ ;  $y_3$  与  $y_4$  具有同样重要性,故取  $r_4 = 1.0$ 。最后根据公式(2)计算各指标的主观权重系数( $w_k$ )。

$$w_k = (1 + \sum_{k=2}^m \prod_{i=k}^m r_i)^{-1} \quad (2)$$

其中,  $w_k - 1 = r_k w_k$ ,  $k = m, m - 1, \dots, 2$  ( $m$  为评价指标数量)。

**2.5.2 熵权法客观赋权** 熵权法是依据各指标数据离散程度进行赋权的客观统计方法。该方法可有效抑制人为干预,提升评价结果的客观性与准确性。参考文献[17]进行熵权法客观赋权。

步骤1:构建原始数据矩阵并进行归一化。将所有待评价工艺条件下测得的  $m$  项指标的原始数据及评价对象数量  $n$ , 构成矩阵  $R = (r_{ij})_{n \times m}$ , 并根据公式(3)进行归一化。

$$r_{ij} = (y_{ij} - y_j^{\min}) / (y_j^{\max} - y_j^{\min}) \quad (3)$$

$y_{ij}$  表示第  $i$  个评价对象的第  $j$  项指标数值;  $y_j^{\max}$ 、 $y_j^{\min}$  分别为  $y_{ij}$  的最大和最小值;  $i = 1, 2, \dots, n$ ;  $j = 1, 2, \dots, m$ 。

步骤2:根据公式(4)计算指标熵值( $s_j$ )。

$$s_j = -k \sum_{i=1}^n f_{ij} \ln f_{ij} \quad (4)$$

其中,  $f_{ij} = r_{ij} / \sum_{i=1}^n r_{ij}$ ,  $k = 1 / \ln n$ , 当  $f_{ij} = 0$  时,  $y_{ij} \ln n = 0$ 。

步骤3:根据公式(5)计算指标权重系数( $w_j$ )。

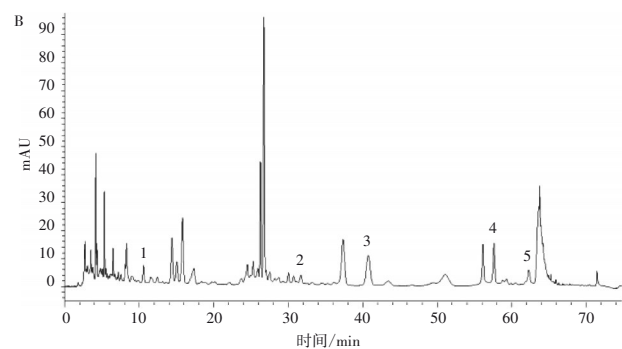
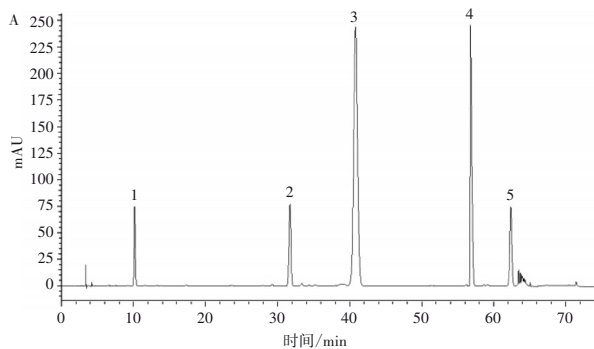
$$w_j = (1 - s_j) / (m - \sum_{j=1}^m s_j) \quad (5)$$

**2.5.3 组合权重的确定** 综合 G1 法主观权重系数 ( $w_1$ ) 和熵权法客观权重系数 ( $w_2$ ) 的权值, 参照公式(6)计算 G1-熵权法组合权重系数 ( $w_j$ ) [18]。

$$w_j = w_1 w_2 / \sum_{j=1}^m w_1 w_2 \quad (6)$$

**2.5.4 综合评价方法** 基于每个指标的组合权重 ( $w_j$ ), 并根据公式(7)计算每个实验条件下的综合评分 ( $P_j$ )。

$$P_j = \sum_{j=1}^m (100 w_j x_j) / x_j^{\max} \quad (7)$$



注: A 混合对照品溶液; B 供试品溶液; 1 盐酸黄柏碱; 2 异嗪皮啶; 3 落新妇苷; 4 盐酸小檗碱; 5 迷迭香酸。

图1 混合对照品溶液和供试品溶液色谱图

### 3.2 单因素考察

**3.2.1 提取时间考察结果** 随着提取时间延长,样品的出膏率呈上升趋势。落新妇苷和迷迭香酸含

**2.6 提取工艺正交试验优化** 经过多种因素分析,确定提取时间(A)、加水量(B)及提取次数(C)为影响提取工艺的关键因素。采用  $L_9(3^4)$  正交表 [19] 对这些因素进行优化,以  $P_j$  作为评价指标。见表1。

表1 正交试验因素与水平表

水平	因素		
	A/h	B/倍	C/次
1	1	8	1
2	2	10	2
3	3	12	3

**2.7 工艺验证试验** 为了保证正交试验工艺参数的稳定性,准确称取3份化浊散结除痹方10味药材,采用优选水提工艺条件制备为供试品溶液,进行验证。相对标准偏差(RSD) = (标准差/平均值) × 100%, RSD 值越小,说明数据越集中,方法的重复性越好,工艺越稳定。

**2.8 统计学方法** 采用 SPSS Pro 软件进行数据分析。采用极差分析法,计算各因素水平下  $P_j$  的平均值 ( $K$ ) 及极差 ( $R$ ), 判断各因素对提取效果的影响主次顺序及最优水平组合。对  $P_j$  进行多因素方差分析,以检验各工艺因素(提取时间、加水量、提取次数)对结果影响的显著性。方差分析以正交表中的空白列作为误差项进行估计。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 HPLC 色谱行为考察** 取混合对照品溶液和供试品溶液,按“2.2”项色谱条件进样分析。5种目标成分在混合对照品溶液(A)中分离良好;在供试品溶液(B)中,各成分色谱峰形良好,保留时间与对照品一致,且基线平稳。表明该色谱条件适用于本研究所有样品的含量测定。见图1。

量在1~3 h内随时间延长而增加,并均在3 h时达到峰值;盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱含量在2 h时达到峰值;异嗪皮啶含量无明显波动。考虑到主要活

性成分的提取量在 3 h 内已基本达到峰值,且过长的提取时间 (>3 h) 可能导致热敏性成分破坏或无效杂质溶出增加,故为平衡提取效率与成分稳定

性,本研究最终选择 1、2、3 h 的提取时间进行正交试验。见图 2。

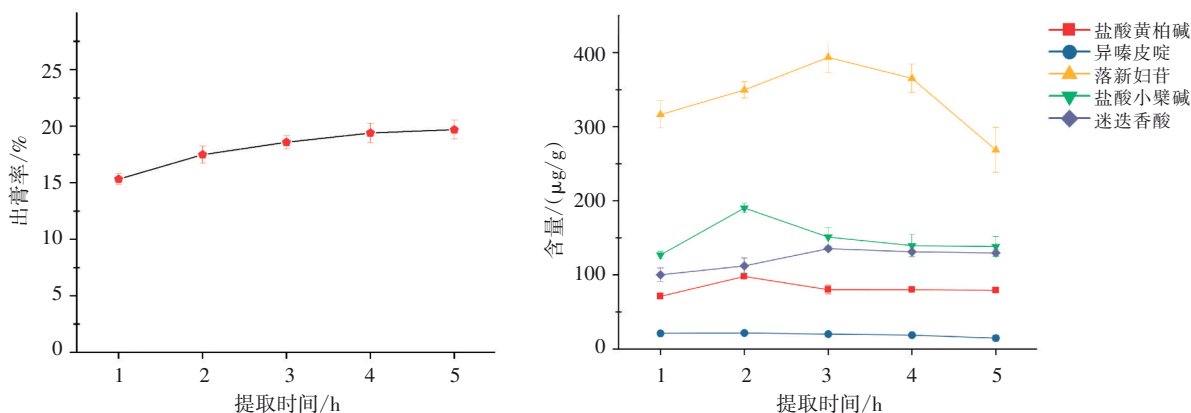


图 2 提取时间考察结果

**3.2.2 加水量考察结果** 随着加水量增加,样品出膏率在加水量为 6~12 倍内呈上升趋势,并在 12 倍时达到峰值。盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱和迷迭香酸的含量在加水量为 8 倍时达到峰值;异嗪皮啶和落

新妇苷的含量在加水量为 6~10 倍内呈上升趋势,并在 10 倍时达到峰值。综合出膏率及含量趋势,本研究最终选择 8、10、12 倍加水量进行正交试验。见图 3。

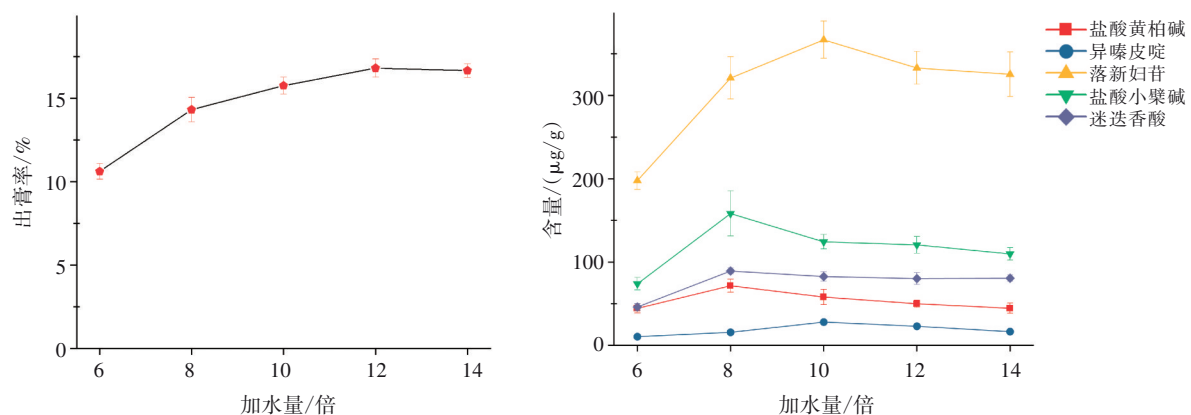


图 3 加水量考察结果

**3.2.3 提取次数考察** 随着提取次数增加,样品的出膏率在提取次数为 1~3 次内呈现上升趋势,并在 3 次时达到峰值。落新妇苷和迷迭香酸的含量在提取 3 次时达到峰值;盐酸小檗碱、盐酸黄柏碱

和异嗪皮啶的含量在提取 2~3 次时即趋于稳定。综合提取效率与成分溶出规律,本研究最终选择 1、2、3 次提取次数进行正交试验。见图 4。

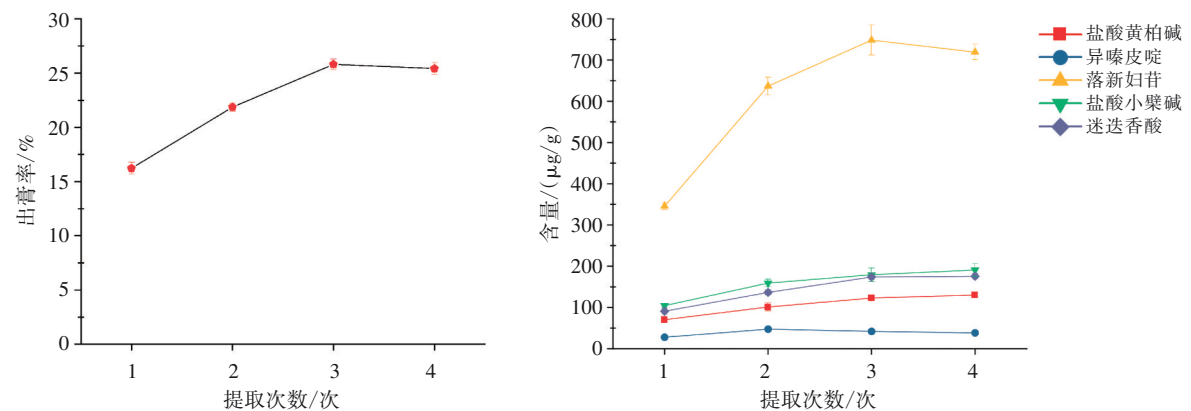


图 4 提取次数考察结果

**3.3 提取工艺评价指标的权重结果** G1法赋予出膏率最高权重,其次为落新妇苷,提示该方重视整体物质基础及君药成分。熵权法赋予盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱最高权重,提示二者含量在不同工艺条件下波动显著,其提取量易受工艺参数改变的影响。G1-熵权法组合权重确定各指标权重排序为:出膏率>落新妇苷>盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱>异嗪皮啶和迷迭香酸。该权重体系既兼顾了传统中医药理论对“君臣佐使”配伍地位的考量,又客观反映了各指标数据的离散规律,为后续正交试验 $P_j$ 的计算提供了可靠依据。见表2。

**3.4 正交试验结果** 极差分析结果显示,各考察

因素对 $P_j$ 的影响程度依次为提取次数(C)>加水量(B)>提取时间(A)。其中, $C_3>C_2>C_1$ ,故最佳水平为 $C_3$ ; $B_3>B_2>B_1$ ,故最佳水平为 $B_3$ ; $A_2>A_3>A_1$ ,故最佳水平为 $A_2$ 。因此,确定最优水平组合为 $A_2B_3C_3$ ,即在组方中加入12倍量的水、提取3次、每次持续2h为最佳提取工艺。见表3。

表2 提取工艺评价指标的权重

评价指标	$w_1$	$w_2$	$w_j$
出膏率	0.344 3	0.243 5	0.335 3
落新妇苷	0.245 9	0.272 2	0.267 8
盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱	0.204 9	0.307 5	0.252 0
异嗪皮啶和迷迭香酸	0.204 9	0.176 8	0.144 9

表3 正交试验设计表

编号	A	B	C	D(空白)	出膏率/%	落新妇苷/ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	盐酸小檗碱和盐酸 黄柏碱/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	异嗪皮啶和迷迭 香酸/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$P_j$
1	1	1	1	1	14.99	349.28	179.77	123.27	44.27
2	1	2	2	2	22.66	243.18	372.23	198.73	63.21
3	1	3	3	3	25.92	778.69	464.60	238.86	92.22
4	2	1	2	3	25.74	580.11	291.11	196.76	73.63
5	2	2	3	1	30.12	673.00	405.80	225.66	89.27
6	2	3	1	2	19.53	639.92	200.47	188.62	63.64
7	3	1	3	2	31.00	395.39	406.07	283.61	83.64
8	3	2	1	3	17.41	351.80	227.87	182.99	52.64
9	3	3	2	1	28.77	457.09	437.04	246.42	83.13
$K_1$	66.57	67.18	53.52	72.22					
$K_2$	75.51	68.37	73.32	70.16					
$K_3$	73.14	79.66	88.38	72.83					
R	8.95	12.48	34.86	2.67					

注:A为提取时间;B为加水量;C为提取次数; $K_1$ 、 $K_2$ 、 $K_3$ 分别为A、B、C因素在同一水平下综合评分的平均值;R为各因素K值的极差,用以衡量该因素对结果的影响程度,R值越大,影响越显著。

多因素方差分析显示,以 $P_j$ 为因变量,因素B和C对 $P_j$ 有显著影响( $P<0.05$ ),且因素C的F值高于其他因素,表明提取次数是影响该复方提取效率的核心关键因素。统计学结论与极差分析所得主次顺序一致。见表4。

**3.5 验证试验结果** 3次重复试验的 $P_j$ 为(98.27±0.99),RSD为1.00%,表明本研究所优选的工艺参数稳定可靠,见表5。

表4 提取工艺方差分析

因素	平方和	自由度	均方	F值	P值
A	128.86	2	64.43	10.99	>0.05
B	284.72	2	142.36	24.29	<0.05
C	1 834.13	2	917.06	156.46	<0.05
D(误差)	11.72	2	5.86		

注: $F_{0.05}(2,2)=19.00$ , $F_{0.01}(2,2)=99.00$ 。

表5 正交试验验证结果

批次	出膏率/%	落新妇苷/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	异嗪皮啶和迷迭香酸/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$P_j$
1	30.17	551.83	480.88	286.55	97.52
2	31.05	565.34	496.14	276.75	99.39
3	30.42	543.10	498.45	279.18	97.89
RSD/%	1.48	2.02	1.94	1.81	1.00

## 4 讨论

化浊散结除痹方中,君药土茯苓除湿利浊,通利关节,其主要活性成分为落新妇苷,具有抗炎、镇痛、抗水肿等作用<sup>[20-21]</sup>;臣药黄柏清热燥湿,泻火除蒸,主要药效成分为盐酸小檗碱和盐酸黄柏碱,具有抗炎、抗肿瘤、镇痛等作用<sup>[22-23]</sup>;肿节风祛风除湿,活血止痛,含有异嗪皮啶和迷迭香酸,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用<sup>[24-27]</sup>。课题组前期已建立了以盐酸黄柏碱、异嗪皮啶、落新妇苷、盐酸小檗碱和迷迭香酸5个指标成分含量作为化浊散结除痹方工艺评价指标的HPLC检测方法,同时进行了方法学验证,该方法专属性强,各成分色谱峰分离良好,无干扰,具有良好重现性、精密度与准确度,线性范围宽,溶液稳定性符合要求,为化浊散结除痹方的提取工艺评价、质量控制及后续剂型研究提供了可靠的科学依据<sup>[8]</sup>。本研究含量测定即采用上述已验证方法,重点考察了该方法的专属性,确认在本研究样品中,各目标成分分离良好,无干扰。

在化浊散结除痹方提取纯化工工艺多指标决策中,权重问题的研究占有重要地位,其合理性直接影响着多指标决策排序的准确性。目前确定权重的方法主要有主观赋权法和客观赋权法。主观赋权法主要由决策者根据经验主观判断来确定评价指标的权重及排序,中药领域应用较多的是经验法和层次分析(AHP)法,此类赋权法高度依赖专家经验,虽具备较强的中医理论解释力,但受主观意志干扰较大。G1法是对AHP法进行改进的一种主观赋权法,其在保留主观专业判断的同时,具备计算简便、无需一致性检验及良好的保序等技术优势。客观赋权法则是依据指标测评过程中原始数据间的联系,采用一定数理方法来计算权重,中药领域多采用熵权法,该类赋权法的决策准确性和可靠性较强,但有时会与实际相悖,难以对所得结果给出合理解释,尤其是对存在“君臣佐使”配伍规律的中药复方难以体现足够的样本区分度。针对上述主观或客观赋权法的局限性,本研究采用基于G1-熵权法的主客观组合赋权方法,可同时兼顾决策者的主观性和待评价对象各指标的内在联系,从而使化浊散结除痹方的工艺优化评价体系更具科学性与临床适用性。此外,本研究在G1法主观赋权中将“出膏率”置于首位,主要基于以下3点原因:①该方所治CGA的核心病机为“脾虚夹湿浊痰瘀热互结”,治疗首重“健脾利湿化浊”。出膏率作为水提工艺中水溶性浸出物总量的宏观指标,直接反映了方药“利湿化浊”物质基础的产出效率。②中药复方发挥疗效通常是多成分、多靶点的协同作用,已知的5个活性成分虽重要,但难以完全代表处方的整体化学物质群与药效。出膏率在一定限

度上表征了这种整体物质基础的转移量,保障了“君臣佐使”各药味贡献的完整性。③在制剂工艺开发的初级阶段,稳定、合理的出膏率是后续浓缩、干燥、成型等工序可行的基础,直接影响制剂的载药量、规格设定及生产可行性。因此,在追求特定成分高转移率的同时,必须兼顾整体浸出物的得率,以确保工艺的实用性与制剂的可开发性。

本研究在采用水提工艺提取化浊散结除痹方有效成分的过程中,首先对影响水提效果的3个主要工艺因素(提取时间、加水量、提取次数)进行单因素实验考察,确定各因素的取值范围;其次利用G1-熵权法和正交设计找出3个因素的最优工艺参数,通过上述系统研究,建立了重现性较好的化浊散结除痹方水提工艺,所得组分活性成分含量高,质量稳定。

## 参考文献

- [1] CABĀU G, CRIȘAN T O, KLÜCK V, et al. Urate-induced immune programming: consequences for gouty arthritis and hyperuricemia [J]. *Immunol Rev*, 2020, 294(1): 92-105.
- [2] DEHLIN M, JACOBSSON L, RODDY E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 380-390.
- [3] SONG J, JIN C Y, SHAN Z Y, et al. Prevalence and risk factors of hyperuricemia and gout: a cross-sectional survey from 31 provinces in mainland China [J]. *J Transl Int Med*, 2022, 10(2): 134-145.
- [4] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout [J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1843-1855.
- [5] SCHLESINGER N, THIELE R G. The pathogenesis of bone erosions in gouty arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(11): 1907-1912.
- [6] RAGAB G, ELSHAHALY M, BARDIN T. Gout: an old disease in new perspective—a review [J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 495-511.
- [7] 郭洁梅, 张英杰, 肖艳, 等. 化浊散结除痹方及其联合别嘌醇治疗慢性痛风性关节炎疗效观察[J]. *福建中医药*, 2024, 55(3): 4-7, 12.
- [8] 张英杰, 张婷, 陈小华, 等. HPLC法同时测定化浊散结除痹方中5个成分[J]. *福建中医药*, 2025, 56(2): 16-20.
- [9] 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: 19.
- [10] SUN X, YANG L, SUN H, et al. TCM and related active compounds in the treatment of gout: the regulation of signaling pathway and urate transporter [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1275974.
- [11] 曹雯, 张文娟, 潘金凤, 等. 迷迭香酸药理作用的研究进展[J]. *广西中医药*, 2019, 42(1): 54-58.
- [12] 王荣. 川黄柏的化学成分及药理活性研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(1): 173-174.
- [13] 杨志富, 于海波, 曾磊, 等. 落新妇苷的药理作用研究进展[J]. *广东化工*, 2021, 48(16): 135-135, 139.
- [14] GUAN H Q, LUO W B, BAO B H, et al. A comprehensive review of rosmarinic acid: from phytochemistry to pharmacology and its new insight [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3292.
- [15] 吉部肖倩, 李丽, 阮婧华, 等. 正交设计和BP神经网络结合G1-熵权法对比优化羌活附片颗粒水提工艺[J]. *中草*

- 药, 2022, 53(4): 1051-1058.
- [16] 刘建, 郑双忠, 邓云峰, 等. 基于 G1 法的应急能力评估指标权重的确定[J]. 中国安全科学学报, 2006, 16(1): 30-33.
- [17] 郑文炜, 许舒瑜, 林锦德, 等. UPLC-MS/MS 与 G1-熵权法多指标综合评分优化净石合剂提取工艺[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(24): 2581-2588.
- [18] 陶叶琴, 牛江进, 谢宗明, 等. 基于正交设计结合 G1-熵权法优选温经膏的制备工艺研究[J]. 中医药导报, 2022, 29(7): 33-37, 76.
- [19] 陈兰英, 陈奇, 刘荣华. 中药复方药理研究方法进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, 5(3): 64-64.
- [20] 程双, 彭财英, 潘玲玲, 等. 中药土茯苓的现代研究进展[J]. 江西中医药, 2021, 52(3): 69-76.
- [21] SHARMA A, GUPTA S, CHAUHAN S, et al. Astilbin: a promising unexplored compound with multidimensional medicinal and health benefits [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104894.
- [22] 王玲, 杜潇, 祝华莲, 等. 黄柏有效成分的药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(4): 77-81.
- [23] 路舜, 崔红倩, 申远. 黄柏与关黄柏化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(5): 478-482.
- [24] 韩倩, 武晓林. 肿节风化学成分和药理作用研究进展[J]. 吉林农业, 2017(8): 63-64.
- [25] LIU B, YUAN D X, LI Q Y, et al. Changes in organic acids, phenolic compounds, and antioxidant activities of lemon juice fermented by *Issatchenkia terricola* [J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6712.
- [26] BHATTARAI N, KUMBHAR A A, POKHAREL Y R, et al. Anticancer potential of coumarin and its derivatives [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(19): 2996-3029.
- [27] BANGAR S P, CHAUDHARY V, SHARMA N, et al. Kaempferol: a flavonoid with wider biological activities and its applications [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023, 63(28): 9580-9604.

## Optimization of the Aqueous Extraction Process for Huazhuo Sanjie Chubi Decoction Based on G1-Entropy Weight Method and Orthogonal Design

ZHENG Zhuoming<sup>1</sup>, ZHANG Ting<sup>2</sup>, XIAO Yan<sup>3</sup>, ZHANG Zhen<sup>1</sup>, LIN Yifan<sup>4</sup>, HUANG Mingqing<sup>5</sup>, SU Youxin<sup>3</sup>, CHEN Peng<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> The First Clinical Medical College, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350004, China;

<sup>2</sup> College of Orthopaedics and Traumatology, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

<sup>3</sup> Key Laboratory of Orthopedics and Traumatology of Traditional Chinese Medicine and Sports Rehabilitation, Ministry of Education, Fuzhou, Fujian 350122, China;

<sup>4</sup> Fujian Institute for Food and Drug Quality Control, Fuzhou, Fujian 350001, China;

<sup>5</sup> College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China

**ABSTRACT Objective:** To optimize the aqueous extraction process of Huazhuo Sanjie Chubi Decoction using G1-entropy weight method combined with orthogonal design, providing a basis for its subsequent formulation development. **Methods:** The contents of *phellodendrine hydrochloride*, *isofraxidin*, *astilbin*, *berberine hydrochloride*, and *rosmarinic acid* in the extract were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). A comprehensive score ( $P_j$ ) was calculated based on the contents of these five components and the extraction rate using the G1-entropy weight method. With  $P_j$  as the evaluation index, an  $L_9(3^4)$  orthogonal test was conducted to investigate the effects of extraction time, water addition, and extraction frequency, and to optimize the extraction process. **Results:** The optimal extraction conditions were determined as follows: adding 12-fold water, extracting 3 times for 2 h each. In verification tests under these conditions, the relative standard deviation (RSD) of  $P_j$  was 1.0%, and the extraction rate was > 30%. **Conclusion:** The optimized extraction process is stable and feasible, providing a reference for the formulation research of Huazhuo Sanjie Chubi Decoction.

**KEY WORDS** Huazhuo Sanjie Chubi Decoction; high performance liquid chromatography; G1-entropy weight method; orthogonal design; extraction process