开心颗粒的水提工艺优化Δ

吴作敏[1*],白淑贤[1],宁　萌[1],王韵旨[1],马慧芬[2],董敬远[1],杨忠杰[1],谢治深[2],张振强[2],于晓涛[1#](1.漯河市中心医院药学部,河南 漯河　462000;2.河南中医药大学中医药科学院,郑州　450046)

中图分类号　R943　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)22-2790-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.07

摘　要　目的　优化开心颗粒的水提工艺。**方法**　采用超高效液相色谱-串联质谱法测定指标成分人参皂苷Rg_1、人参皂苷Re、人参皂苷Rb_1、细叶远志皂苷、远志呫酮Ⅲ、3,6′-二芥子酰基蔗糖的含量;以提取次数、提取时间、加水量为考察因素,设计正交实验,以上述6个指标成分含量以及出膏率为评价指标,采用层次分析法-熵权法确定各指标的组合权重,结合灰色关联度分析、反向传播(BP)神经网络进行工艺优化并验证。**结果**　正交实验与灰色关联度分析筛选的最优水提工艺为提取3次,首次加水10倍量,后两次加水8倍量,提取时间1 h;验证实验的综合评分均值为91.10(RSD为0.31%,n=3)。BP神经网络预测的最优水提工艺为提取3次,每次加水10倍量,提取时间1.5 h;验证实验的综合评分均值为95.89(RSD为0.73%,n=3)。结合实际生产,最终确定最优水提工艺为提取3次,首次加水10倍量,后两次加水8倍量,提取时间1 h。**结论**　所得开心颗粒的最优水提工艺稳定可行。

关键词　开心颗粒;水提工艺;层次分析法;熵权法;灰色关联度分析;正交实验;BP神经网络

Optimization of water extraction technology of Kaixin granules

WU Zuomin[1], BAI Shuxian[1], NING Meng[1], WANG Yunzhi[1], MA Huifen[2], DONG Jingyuan[1], YANG Zhongjie[1], XIE Zhishen[2], ZHANG Zhenqiang[2], YU Xiaotao[1] (1. Dept. of Pharmacy, Luohe Central Hospital, Henan Luohe 462000, China; 2. Academy of Chinese Medical Sciences, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To optimize the water extraction technology for Kaixin granules. **METHODS** UPLC-MS/MS method was established for the simultaneous determination of ginsenoside Rg_1, ginsenoside Re, ginsenoside Rb_1, tenuifolin, polygalaxanthone Ⅲ and 3, 6′-disinapoyl-sucrose. An orthogonal test was designed with extraction times, extraction duration, and the volume of added water as factors. Using the contents of the aforementioned six indicator components and the extract yield as evaluation indexes, analytic hierarchy process-entropy weight method was employed to determine the combined weights of each indicator. Subsequently, process optimization and validation were conducted by integrating grey relational analysis (GRA) and back propagation (BP) neural network. **RESULTS** The water extraction technology optimized by the orthogonal test and GRA was 10-fold water for the first decoction and 8-fold water for the subsequent two, extracting 3 times, extracting for 1 h each time; the average comprehensive score of the validation experiment was 91.10 (RSD=0.31%, n=3). The water extraction technology optimized by BP neural network was extracting 3 times with 10-fold water added each time, extracting for 1.5 h each time; the average comprehensive score of the validation experiment was 95.89 (RSD=0.73%, n=3). Considering practical production requirements, the optimal water extraction technology was extraction performed three times, with 10-fold water for the first decoction and 8-fold water for the subsequent two extractions, with an extraction time of 1 h each. **CONCLUSIONS** The optimized water extraction technology for Kaixin granules is stable and feasible.

KEYWORDS　Kaixin granules; water extraction technology; analytic hierarchy process; entropy weight method; grey relational analysis; orthogonal test; BP neural network

开心颗粒是由经典名方开心散经水提制备而成的颗粒剂,其处方源于《备急千金要方》,由人参、远志、石菖蒲、茯苓组成,收录于《古代经典名方目录(第一批)》,具有益气养心、安神定志的功效[1]。现代药理研究显示,开心散含有皂苷类、寡糖酯、黄酮类等多种成分,具有增

Δ **基金项目** 河南省重点研发专项(No.231111312900);河南省医学科技攻关计划项目(No.LHGJ20250923);漯河市重大科技创新专项(No.漯财预指〔2022〕478号);漯河市科技创新券兑现资金项目(No.漯创体办〔2023〕1号)

* **第一作者** 副主任药师,硕士。研究方向:中药制剂研发。E-mail:wuzuomin8165@163.com

\# **通信作者** 主任药师,硕士生导师。研究方向:中药药剂学。E-mail:lhyxt001@163.com

强认知功能、抑制氧化应激、延缓衰老及保护神经等作用[2—3]，常用于阿尔茨海默病、抑郁症等的治疗[4—5]。为克服散剂服用不便、口感差、易吸潮变质等缺陷，笔者拟将该方剂开发为颗粒剂，以提升其临床适用性和患者用药体验。

提取工艺是中药制剂制备流程中的关键环节，水提法因其便捷、经济、环保等优点成为主要方式。鉴于中药成分复杂，故多指标综合评分法被广泛用于其提取工艺研究，而其中指标成分的权重赋值方法是否科学，直接决定了评价结果的可靠性[6]。为此，本文采用超高效液相色谱-串联质谱法测定君药人参和臣药远志的6个指标成分（人参皂苷Rg_1、人参皂苷Re、人参皂苷Rb_1、细叶远志皂苷、远志呫酮Ⅲ、3，6′-二芥子酰基蔗糖）含量，以层次分析法（analytic hierarchy process，AHP）-熵权法确定各指标的组合权重[7]；采用正交实验设计、灰色关联度分析[8]、反向传播（back propagation，BP）神经网络预测[9]，筛选开心颗粒的最优水提工艺，旨在为开心颗粒剂的开发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括ABSCIEX Triple Quad™ 4500MD型串联质谱仪和Analyst 1.6.1数据处理软件（美国Applied Biosystems公司）、LC-20A型高效液相色谱仪和AUW-120D型十万分之一电子天平（日本Shimadzu公司）、Milli-Q Reference超纯水系统（美国Millipore公司）、5810R型高速冷冻离心机（德国Eppendorf公司）、BXZ-400型综合药品稳定性试验箱（上海博讯实业有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

人参（批号241001，产地吉林）、远志（批号240901，产地山西）、茯苓（批号250305，产地云南）、石菖蒲（批号240201，产地四川）饮片均购自河南省鸿博药业有限公司，经漯河市中心医院制剂室于晓涛主任药师鉴定，均符合2025年版《中国药典》要求。人参皂苷Rb_1（批号DST200814，纯度98.81%）、人参皂苷Re（批号DST200824，纯度99.89%）、人参皂苷Rg_1（批号DST200722，纯度99%）对照品均购自成都德思特生物技术有限公司；细叶远志皂苷（批号111849-202207，纯度98.81%）、3，6′-二芥子酰基蔗糖（批号111848-202307，纯度98.81%）、远志呫酮Ⅲ（批号111850-202207，纯度98.95%）、地西泮（批号171225-202406，纯度99.8%）、氯唑沙宗（批号100364-201302，纯度99.9%）对照品均购自中国食品药品检定研究院；甲醇、甲酸、乙酸铵、乙腈均为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 人参皂苷Re等6个指标成分的含量测定

2.1.1 色谱条件

以Waters ACQUITY UPLC HSS T3（1.8 mm×100 mm，3.0 μm）为色谱柱；以含0.1%甲酸和5 mmol/L乙酸铵的水溶液（A）-乙腈（B）为流动相进行梯度洗脱（0～0.8 min，10%B；0.8～2 min，10%B→30%B；2～4.2 min，30%B→98%B；4.2～6.5 min，98%B；6.5～7 min，98%B→10%B；7～8 min，10%B）；流速为0.4 mL/min；柱温为40 ℃；进样量为2 μL。

2.1.2 质谱条件

采用电喷雾电离（electrospray ionization，ESI）在正、负离子模式下以多级反应监测模式（multiple reaction monitoring，MRM）进行扫描；喷雾电压为5 500 V（ESI^+）、−4 500 V（ESI^-）；雾化气温度为500 ℃；气帘气、碰撞气压力分别为30、9 psi；雾化气和辅助气压力均为50 psi。各待测成分的质谱条件参数见表1。

表1 各待测成分的质谱条件参数

待测成分	母离子*m/z*	子离子*m/z*	解簇电压/V	碰撞能量/eV	保留时间/min
人参皂苷Re	969.6	789.4	80	65	4.01
人参皂苷Rg_1	823.4	643.4	80	65	4.37
人参皂苷Rb_1	1 131.4	365.3	80	69	4.81
远志呫酮Ⅲ	567.2	345.1	−50	−16	4.08
3，6′-二芥子酰基蔗糖	753.1	205.0	−60	−40	4.25
细叶远志皂苷	679.4	425.4	−80	−50	4.92
地西泮（正离子模式内标）	285.1	193.1	80	31	5.49
氯唑沙宗（负离子模式内标）	168.0	132.0	−70	−28	4.63

2.1.3 混合对照品溶液和混合内标溶液的制备

分别精密称取人参皂苷Rb_1、人参皂苷Re、人参皂苷Rg_1、细叶远志皂苷、3，6′-二芥子酰基蔗糖、远志呫酮Ⅲ对照品适量，置于10 mL容量瓶中，加入甲醇溶解后定容，制成上述成分质量浓度分别为9.70、10.4、14.20、11.10、15.00、10.00 μg/mL的混合对照品溶液。分别精密称取地西泮和氯唑沙宗对照品适量，用甲醇溶解，制成上述成分质量浓度均为50 ng/mL的混合内标溶液。

2.1.4 供试品溶液的制备

根据开心散处方比例称取人参10 g、远志10 g、茯苓20 g、石菖蒲10 g，加8倍量水，提取2次，滤过，滤液浓缩至100 mL备用。取上述开心颗粒提取液1 mL，置于25 mL具塞锥形瓶中，加入甲醇9 mL，称定质量，密闭超声（功率240 W，频率40 kHz）20 min后，放冷至室温，用甲醇补足质量，摇匀，滤过；取滤液，以12 000 r/min离心10 min，取上清液100 μL，加入甲醇900 μL，涡旋混合后，再以12 000 r/min离心10 min，取上清液100 μL，加入

“2.1.3”项下混合内标溶液100 μL，混匀，即得供试品溶液。

2.1.5　方法学考察

按2025年版《中国药典》（四部）相关方法进行考察。结果显示，在“2.1.1”和“2.1.2”项试验条件下，人参皂苷Rb_1、人参皂苷Re、人参皂苷Rg_1、细叶远志皂苷、3,6′-二芥子酰基蔗糖、远志呫酮Ⅲ及内标地西泮、氯唑沙宗的色谱峰分离良好，开心颗粒提取液中各指标成分的保留时间与6个对照品一致，检测无干扰（限于篇幅，色谱图可通过扫描本文首页二维码进入“增强出版”板块查看附图1）。在方法学考察中，人参皂苷Re等6个指标成分精密度试验的RSD为1.30%～2.81%（n=6）；稳定性试验的RSD为1.26%～2.79%（n=6），供试品溶液在24 h内稳定性良好；重复性试验的RSD为1.16%～2.92%（n=6）；平均加样回收率为97.20%～104.82%，RSD为1.27%～2.28%（n=6）；以对照品与内标（人参皂苷Rb_1、人参皂苷Re、人参皂苷Rg_1的内标为地西泮，细叶远志皂苷、3,6′-二芥子酰基蔗糖、远志呫酮Ⅲ的内标为氯唑沙宗）的峰面积比值（y）为纵坐标，指标成分质量浓度（x）为横坐标进行线性回归，结果见表2。

表2　人参皂苷Re等6个指标成分的回归方程与线性范围

指标成分	回归方程	线性范围/(μg/mL)	r
人参皂苷Re	y=0.001 91x^2+0.041 59x+0.005 45	0.162 5～10.40	0.999 8
人参皂苷Rg_1	y=8.965 90×$10^{-4}x^2$+0.024 76x+0.012 15	0.221 9～14.20	0.999 8
人参皂苷Rb_1	y=0.035 05x^2+0.213 64x+0.001 90	0.151 6～9.70	0.999 9
3,6′-二芥子酰基蔗糖	y=0.001 28x^2+0.222 66x+0.010 87	0.233 8～15.00	0.999 8
远志呫酮Ⅲ	y=0.004 92x^2+0.126 50x+0.006 75	0.156 3～10.00	0.999 3
细叶远志皂苷	y=−0.080 61x^2+1.452 71x+0.110 37	0.173 4～11.10	0.999 2

2.2　出膏率测定

精密量取开心颗粒提取液25 mL，置于干燥至恒重的蒸发皿中，水浴蒸干后移至鼓风干燥箱，以105 ℃干燥5 h；取出，然后置于干燥器中自然冷却30 min，随后精密称定，计算出膏率：出膏率＝提取液干膏质量/饮片投料量×100%。

2.3　提取工艺各指标权重系数及综合评分的确定

2.3.1　AHP法判断矩阵的建立

依据开心颗粒处方配伍规律及药理活性[2]，构建了包含6个评价指标的层次结构，按优先顺序排列为：人参皂苷Rg_1+Re含量（2种人参皂苷总含量）＞细叶远志皂苷含量＞人参皂苷Rb_1含量＞3,6′-二芥子酰基蔗糖含量＞远志呫酮Ⅲ含量＞出膏率。利用AHP一致矩阵法，将6个评价指标进行两两比较，建立AHP指标成对比较的判断优先矩阵（表3）。一致性评价结果显示，一致性比率为0（＜0.1），提示判断矩阵的一致性良好[10]。

表3　开心颗粒提取液中6个指标成对比较的判断优先矩阵

指标	人参皂苷Rg_1+Re含量	细叶远志皂苷含量	人参皂苷Rb_1含量	3,6′-二芥子酰基蔗糖含量	远志呫酮Ⅲ含量	出膏率
人参皂苷Rg_1+Re含量	1	2	3	4	5	6
细叶远志皂苷含量	1/2	1	3/2	2	5/2	3
人参皂苷Rb_1含量	1/3	2/3	1	4/3	5/3	2
3,6′-二芥子酰基蔗糖含量	1/4	1/2	3/4	1	5/4	3/2
远志呫酮Ⅲ含量	1/5	2/5	3/5	4/5	1	6/5
出膏率	1/6	1/3	1/2	2/3	5/6	1

2.3.2　AHP-熵权法综合权重的确定

借助SPSSAU在线分析软件（https://www.spssau.com），采用和积法计算得到6个指标的AHP权重系数（W_{1i}）；采用熵权法[11]，首先对试验数据进行归一化处理，然后依次建立原始指标数据矩阵，将矩阵转换为概率矩阵，并计算各指标的信息熵，最终得到熵权法权重系数（W_{2i}）。根据公式计算各指标的组合权重系数（$W_{综合}$）：$W_{综合}=W_{1i}\times W_{2i}/\sum_{i=1}^{n}(W_{1i}\times W_{2i})$[12]。结果见表4。

表4　开心颗粒提取液中6个指标的AHP-熵权法综合权重系数

指标	W_{1i}	W_{2i}	$W_{综合}$
人参皂苷Rg_1+Re含量	0.408 2	0.340 6	0.606 3
细叶远志皂苷含量	0.204 1	0.208 4	0.185 5
人参皂苷Rb_1含量	0.136 1	0.135 8	0.080 6
3,6′-二芥子酰基蔗糖含量	0.102 0	0.209 8	0.093 4
远志呫酮Ⅲ含量	0.081 6	0.049 1	0.017 5
出膏率	0.068 0	0.056 3	0.016 7

2.3.3　综合评分的计算

根据AHP-熵权法确定的$W_{综合}$计算人参皂苷Rg_1+Re含量（Y_1）、细叶远志皂苷含量（Y_2）、人参皂苷Rb_1含量（Y_3）、3,6′-二芥子酰基蔗糖含量（Y_4）、远志呫酮Ⅲ含量（Y_5）及出膏率（Y_6）的综合评分：综合评分＝$\sum_{i=1}^{n}\frac{W_{综合}\times Y_i}{Y_{i\max}}\times 100$[8]。

2.4　开心颗粒的水提工艺优化

2.4.1　正交实验设计筛选工艺

影响中药水提取效率的主要因素有提取次数、加水量、提取时间等[12]。本研究结合前期单因素实验结果及各中药饮片的主要药效成分性质，以提取次数（A）、提取时间（B）、加水量（C）为考察因素，以“2.3.3”项下方法计算得到的综合评分为评价指标，设计3因素3水平$L_9(3^4)$正交实验：按照开心颗粒处方比例称取9份样品进行实验，每份含人参10 g、远志10 g、茯苓20 g、石菖蒲10 g。正交实验设计与结果见表5，方差分析结果见表6。

正交实验及方差分析结果表明，各因素对综合评分的影响顺序依次为A＞C＞B，其中因素A对综合评分有

表5　开心颗粒水提工艺优化的正交实验设计与结果

序号	A/次	B/h	C/倍	含量/(mg/g) 人参皂苷Re+Rg_1	细叶远志皂苷	人参皂苷Rb_1	3,6′-二芥子酰基蔗糖	远志叫酮Ⅲ	出膏率/%	综合评分
1	1	1.0	8	1.21	0.06	0.28	0.62	0.08	11.45	50.17
2	1	1.5	10	1.17	0.11	0.31	0.58	0.10	13.20	50.98
3	1	2.0	12	1.35	0.06	0.36	0.50	0.08	15.25	54.78
4	2	1.0	10	1.67	0.27	0.45	0.84	0.10	22.60	76.19
5	2	1.5	12	1.51	0.31	0.41	0.88	0.12	23.95	72.77
6	2	2.0	8	1.45	0.34	0.37	0.77	0.09	22.40	69.73
7	3	1.0	12	1.91	0.59	0.52	0.89	0.08	26.50	95.27
8	3	1.5	8	1.52	0.43	0.36	1.01	0.12	24.75	77.27
9	3	2.0	10	1.96	0.59	0.57	1.14	0.10	26.30	99.70
K_1	155.93	221.63	197.17							
K_2	218.69	201.02	226.87							
K_3	272.24	224.21	222.82							
R	38.77	7.73	9.90							

表6　开心颗粒水提工艺优化正交实验结果的方差分析

方差来源	离差平方和	自由度	均方差	F
A	2 259.38	2	1 129.69	65.25
B	107.69	2	53.84	3.11
C	172.94	2	86.47	4.99
D(误差)	34.62	2	17.31	1

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

显著影响（$P<0.05$），其他两个因素无显著影响（$P>0.05$）。采用Duncan法进行两两比较，对各因素水平进行一致性子集检验，结果（表7）显示，因素A的不同水平间有显著差异，且提取3次为最优水平；其他两个因素的不同水平间则无显著差异。预实验结果显示，该处方吸水量约为处方总量的2倍。综合考虑上述分析结果和生产成本，最终确定开心颗粒的最优水提工艺参数为：提取3次，首次加水10倍量，后两次加水8倍量，每次提取1 h。

表7　各因素水平间一致性子集检验结果（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

因素	水平	综合评分	P
A	1	51.98±2.46	<0.05
	2	72.90±3.22	
	3	90.75±11.88	
B	1	73.88±22.64	>0.05
	2	67.01±14.06	
	3	74.74±22.87	
C	1	65.72±13.99	>0.05
	2	75.27±24.36	
	3	74.27±20.29	

2.4.2　灰色关联度分析筛选工艺

采用灰色关联度分析法对正交实验结果进行综合评价。首先，使用均值法对正交实验6个指标结果进行规格化处理，计算公式如下：$X=X_i/\overline{X}_i$。式中，X为处理后的数据，X_i为原始数据，$\overline{X}_i$为该指标下所有原始数据的平均值。随后，以9组正交实验结果中各个指标的最大值组成最优参考序列、最小值组成最差参考序列。结果见表8。

表8　数据规格化处理结果

实验序号	人参皂苷Rg_1+Re含量	细叶远志皂苷含量	人参皂苷Rb_1含量	3,6′-二芥子酰基蔗糖含量	远志叫酮Ⅲ含量	出膏率
正交实验1	0.792	0.196	0.694	0.772	0.828	0.553
正交实验2	0.726	0.301	0.712	0.674	0.989	0.590
正交实验3	0.838	0.167	0.833	0.587	0.809	0.688
正交实验4	1.016	0.679	1.020	0.937	0.988	0.981
正交实验5	0.921	0.746	0.932	0.973	1.183	1.037
正交实验6	0.873	0.785	0.831	0.848	0.915	0.976
正交实验7	1.121	1.305	1.130	0.951	0.800	1.149
正交实验8	0.920	1.030	0.809	1.066	1.143	1.115
正交实验9	1.155	1.427	1.204	1.230	1.000	1.232
最优	1.155	1.427	1.204	1.230	1.183	1.232
最差	0.726	0.167	0.694	0.587	0.800	0.553

采用SPSSAU在线分析软件，分别计算9组正交实验结果与最优参考序列和最差参考序列的相对关联度（r），计算公式如下：$r=r_i/(r_i+r_j)$。式中，r_i为相对最优参考序列的关联度，r_j为相对最差参考序列的关联度。根据相对关联度进行排序，该值越高，表明工艺的综合评价越优[9]，结果见表9。由表9可知，相对关联度排序前3的分别为正交实验9、8、7，这3组实验的提取次数均为3次，因此在最优方案中，确定提取次数为3次。再结合生产成本等因素，最终确定最优水提工艺为：提取3次，首次加水10倍量，后两次加水8倍量，每次提取1 h。这一结果与正交实验筛选结果一致。

表9　正交实验结果的关联度及排序

实验序号	r_i	r_j	r	排序
正交实验1	0.706	0.862	0.450	8
正交实验2	0.750	0.836	0.473	7
正交实验3	0.641	0.854	0.429	9
正交实验4	0.794	0.775	0.506	6
正交实验5	0.824	0.702	0.540	5
正交实验6	0.832	0.700	0.543	4
正交实验7	0.826	0.686	0.546	3
正交实验8	0.808	0.621	0.565	2
正交实验9	0.979	0.696	0.584	1

2.4.3　BP神经网络预测工艺

（1）模型的建立：基于正交实验结果，将提取次数、加水量、提取时间作为输入层，综合评分作为输出层，利用Matlab R2024b编程软件构建3层结构的BP神经网络模型。依据Kolmogorov定理得出隐藏层数＝$\sqrt{n+m+1}+a$，其中n为输入层节点数，m为输出层节点数，a为1～10的常数。据此，本研究中的隐藏层数为4～12的整数。

（2）网络训练与参数设置：BP神经网络以误差平方为目标函数，利用梯度下降算法，确定网络权值和阈值。本研究设置的最大迭代次数为10 000，训练精度为1×10^{-6}，学习率为0.02，以正交实验的9组数据作为训练样本，输入不同的隐藏层数进行测试。结果显示，隐藏层

数为7时，模型均方误差（MSE）=1.035 9×10^{-5}，总回归曲线相关系数（R）=0.999 61，表明此模型预测性能良好[9]。另应用sim函数进行仿真预测，得到正交实验综合评分预测值与真实值的均方根误差（RMSE）为0.701 73，平均相对误差为0.976%（图1）。

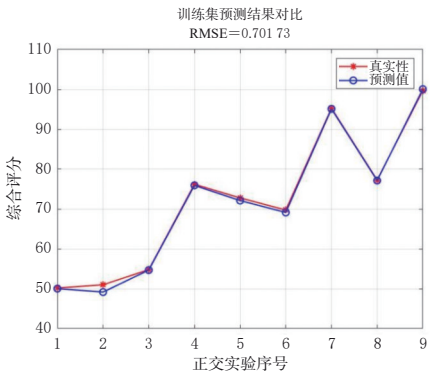

图1　开心颗粒BP神经网络预测值与真实值对比

（3）BP神经网络预测：以提取次数、加水量、提取时间3个因素3水平的27个排列组合为输入值，运用训练后性能良好的BP神经网络模型进行仿真模拟预测。结果显示，开心颗粒的最优水提工艺为提取3次，每次加水10倍量，每次提取1.5 h。

2.5　3种方法所得水提工艺的验证实验

按处方比例称取与正交实验同批次的药材，共6份，分别按照正交实验设计、灰色关联度分析筛选出的工艺，以及BP神经网络预测的工艺进行验证实验（表10）。结果显示，BP神经网络预测的最优水提工艺的综合评分高于正交实验设计和灰色关联度分析筛选的最优水提工艺，但两者相差较小，即两种工艺对应的提取液质量基本一致。基于上述分析结果，结合生产中能效优化与成本控制的实际要求，最终确定开心颗粒的最优水提工艺为：提取3次，首次加水10倍量，后两次加水8倍量，每次提取1 h。

表10　验证实验结果

组别	含量/(mg/g)					出膏率/%	综合评分	综合评分均值	RSD/%
	人参皂苷Re+Rg_1	细叶远志皂苷	人参皂苷Rb_1	3,6′-二芥子酰基蔗糖	远志呫酮Ⅲ				
正交实验/灰色	8.33	2.68	1.93	6.64	0.81	24.00	90.81	91.10	0.31
关联度分析优选	8.67	2.71	1.90	6.22	0.90	22.90	91.37		
工艺	8.81	2.57	2.01	6.13	0.80	24.90	91.11		
BP神经网络优	9.79	2.93	2.04	5.72	0.50	26.00	96.44	95.89	0.73
选工艺	9.64	2.89	1.95	5.69	0.62	25.18	95.11		
	9.70	2.91	2.01	5.77	0.57	26.50	96.13		

2.6　开心颗粒的稳定性试验

为进一步验证最优水提工艺的稳定性，本研究将按“2.5”项下最优水提工艺所得的浸膏制成的3批开心颗粒进行密封包装，同时参照2025年版《中国药典》（四部）中的原料药物与制剂稳定性试验指导原则，对3批样品进行12个月长期稳定性[温度（25±2）℃，相对湿度（60±10）%]和6个月加速稳定性[温度（40±2）℃，相对湿度（75±5）%]考察。结果显示，3批样品的性状、鉴别、检查等均符合药典规定[13]，人参皂苷Rg_1+Re、细叶远志皂苷、人参皂苷Rb_1、3,6′-二芥子酰基蔗糖、远志呫酮Ⅲ含量测定结果的RSD均小于2.0%（n=3），表明样品的稳定性良好。

3　讨论

3.1　水提工艺评价指标的选择

在开心颗粒的提取工艺研究中，本研究选择处方中君药人参、臣药远志的主要活性成分（人参皂苷、细叶远志皂苷、3,6′-二芥子酰基蔗糖、远志呫酮Ⅲ）的含量及出膏率作为评价指标的原因如下：人参大补元气，安神益智，其活性成分人参皂苷可通过调节胆碱能神经递质的合成、释放及胆碱能受体的表达，改善学习和记忆能力[14]；同时有研究表明，人参皂苷可抑制炎症因子表达，促进β-淀粉样蛋白清除，减轻神经炎症和神经元凋亡[15]。臣药远志具有祛痰开窍、益智健脑的作用，其主要活性成分有远志皂苷、呫酮类、寡糖酯类等，可通过调节中枢神经系统、抗氧化、抗炎和神经保护等，协同发挥神经保护作用[16—17]。出膏率是中药提取研究中反映提取效率及分析经济效益的一个重要指标[18]。

3.2　多指标评价方法的选择

在中药提取工艺的多指标评价中，权重的科学分配对工艺优化具有重要影响。AHP借助专家经验构建成对比较矩阵，主观性显著[19]；熵权法则基于原始数据，无主观判断干扰，结果可信度高[20]。鉴于单一方法难以兼顾主观认知与数据特征，本研究确定以AHP-熵权法对上述人参皂苷Rg_1+Re、细叶远志皂苷、人参皂苷Rb_1、3,6′-二芥子酰基蔗糖、远志呫酮Ⅲ的含量及出膏率6个指标进行赋权，通过融合决策者经验与客观数据的信息，减少误差、增强客观性，能更全面、准确地确定指标权重，以提高决策的科学性和合理性。

3.3　多因素分析方法的选择

中药提取工艺优化常受到多种因素的影响，本研究选择正交实验设计、灰色关联度分析及BP神经网络预测的原因如下：正交实验设计虽可高效筛选显著因子，但其易忽略多因素间的复杂交互作用。灰色关联度分析通过量化不同工艺参数组合的效果并计算相对关联度，直观比较关联度大小，从而筛选出最优提取工艺，为中药复方提取工艺的优化提供科学依据。BP神经网络通过模拟人脑神经反馈，利用遗传算法，进行数据迭代训练调整神经元阈值，借助非线性拟合以最小化预测误

差，实现最优拟合，其自主学习和泛化能力强，尤其适用于中药复杂体系研究。有研究表明，在正交实验中，BP神经网络能更准确地拟合各因素与响应值的关系，对工艺参数组合进行全面预测，增强工艺优化的准确性[21]。

综上所述，本研究通过综合AHP-熵权法组合赋权、正交实验设计、灰色关联度分析及BP神经网络多种方法，对开心颗粒的水提工艺进行优化，筛选得到最优水提工艺为：提取3次，首次加水10倍量，后两次加水8倍量，每次提取1 h。

参考文献

[1] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录（第一批）》的通知[EB/OL].（2018-04-16）[2025-02-24].https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5429153.htm.

[2] 杨璇，李俊莹，单晓晓，等. 开心散化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志，2023，48(8)：2077-2085.

[3] BO M H，ZHANG H J，XU J，et al. Systematic review of Kaixinsan in treating depression：efficacy and pharmacological mechanisms[J]. Front Behav Neurosci，2022，16：1061877.

[4] LI J L，LIN L，WU M M，et al. A meta-analysis of the efficacy and safety of the traditional Chinese medicine formula Kaixinsan decoction for depression[J]. Medicine (Baltimore)，2024，103(1)：e36719.

[5] 薛冬磊，金珏，邹纯朴，等. 经典名方开心散关键信息考证与古今应用研究[J]. 上海中医药大学学报，2025，39(2)：75-81.

[6] 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.

[7] 梁董茜，王晶晶，王欣，等. 麻杏咳喘颗粒的水提工艺优化[J]. 中国药房，2023，34(17)：2095-2100.

[8] 兰群，程怡，李子安，等. AHP-CRITIC混合加权法、灰色关联度分析与反向传播人工神经网络在芪志方提取工艺优化中的综合应用[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(8)：176-186.

[9] 李子安，刘德文，李新健，等. 基于AHP-CRITIC混合加权法、灰色关联度分析法和反向传播人工神经网络优选参芎黄连解毒颗粒的提取工艺[J]. 中国中药杂志，2025，50(10)：2674-2683.

[10] 任爱农，卢爱玲，田耀洲，等. 层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究[J]. 中国中药杂志，2008，33(4)：372-374.

[11] 梅佳华，查学志，柯瑾，等. 基于AHP-熵权法及化学计量学的虎力散提取工艺研究[J]. 中草药，2025，56(13)：4643-4653.

[12] 徐小彬. 中药提取工艺优化及有效成分评价[J]. 化工设计通讯，2023，49(12)：214-216，219.

[13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：四部[M]. 2025年版. 北京：中国医药科技出版社，2025：605-608.

[14] 李红蓉，张世雄，李雅文，等. 人参抗衰老研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2024，30(3)：196-207.

[15] 王维刚，林瑶，巨佳，等. 人参皂苷神经保护作用研究进展[J]. 解放军药学学报，2024，40(6)：591-600.

[16] 沈俏嫔，何乐为，敖海清，等. 基于网络药理及分子对接研究远志治疗认知功能障碍的作用机制[J]. 现代药物与临床，2025，40(1)：55-62.

[17] 吴垚，王佳伟，马叶子，等. 远志化学成分及药理作用研究进展[J]. 陕西中医药大学学报，2025，48(1)：5-14.

[18] 石亚玲，于卉娟，柴欣，等. 中药出膏率波动的影响因素[J]. 天津中医药，2023，40(4)：530-536.

[19] 王巍，杨武杰，韩宇，等. 正交实验结合AHP和GA-BP神经网络优化益黄散醇提工艺[J]. 中国药房，2024，35(3)：327-332.

[20] 程炳铎，罗丽琴，李元增，等. 基于G1-熵权法的正交实验设计对比BP神经网络优化香芩解热颗粒水提工艺[J]. 中国药房，2024，35(1)：27-32.

[21] 汤波，朱江，胡爱红，等. 基于反向传播人工神经网络法构建果实及种子类中药饮片自动煎药机煎煮得药量预测模型[J]. 中成药，2025，47(4)：1386-1390.

（收稿日期：2025-08-06　修回日期：2025-10-28）

（编辑：邹丽娟）