

基于灰色关联度与TOPSIS模型分析不同配伍比例的知母对石膏中6种无机元素溶出的影响

杨晓东, 李国卫, 吴文平, 刘晓琳, 陈向东, 邢菊玲, 庞伟, 潘礼业

广东一方制药有限公司/广东省中药配方颗粒企业重点实验室(广东佛山 528244)

【摘要】目的 基于灰色关联度和逼近理想解排序(TOPSIS)法探讨配伍不同比例的知母对石膏中钾(K)、钛(Ti)、锶(Sr)、钡(Ba)、钙(Ca)、镁(Mg) 6种无机元素溶出的影响,为临床提供一定参考。**方法** 建立电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法同时分析石膏-知母药对中K、Ti、Sr、Ba、Ca、Mg 6种无机元素含量,并用灰色关联度法和TOPSIS综合分析,与不同比例知母配伍前后,石膏中6种无机元素溶出的变化。**结果** ICP-MS法测定石膏-知母药对中无机元素的线性、精密度、重复性和稳定性试验结果良好,平均加样回收率为81.78%~104.13%,RSD为2.10%~4.62%($n=6$)。与不同比例知母配伍后石膏中6种无机元素的溶出均显著高于石膏单煎($P < 0.05$),石膏-知母30:9配伍比例时石膏中6种无机元素溶出得分最高。**结论** ICP-MS法灵敏度高、准确性好,可用于石膏-知母药对中K、Ti、Sr、Ba、Ca、Mg等6种无机元素的溶出量测定。石膏-知母最佳配伍比例为30:9时,可有效提高石膏中6种无机元素的溶出,为两者进一步的配伍研究提供依据。

【关键词】 石膏;知母;电感耦合等离子体质谱;灰色关联度;逼近理想解排序法

Effects of Anemarrhenae Rhizoma on the dissolution of 6 inorganic elements in Gypsum Fibrosum under different compatibility ratio based on grey correlation analysis and TOPSIS model

Xiao-Dong YANG, Guo-Wei LI, Wen-Ping WU, Xiao-Lin LIU, Xiang-Dong CHEN, Ju-Lin XING, Wei PANG, Li-Ye PAN

Guangdong Yi Fang Pharmaceutical Co.,Ltd, Guangdong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formula Granule, Foshan 528244, Guangdong Province, China

Corresponding author: Guo-Wei LI, Email: 15017592618@163.com

【Abstract】Objective To discuss the effect of Anemarrhenae Rhizoma with different proportions on the dissolution of 6 inorganic elements (K, Ti, Sr, Ba, Ca, Mg) in Gypsum Fibrosum under different compatibility based on grey correlation analysis and technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS) method and to provide reference for clinical application. **Methods** Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was established for simultaneous analysis of inorganic elements K, Ti, Sr, Ba, Ca, Mg in Gypsum Fibrosum - Anemarrhenae Rhizoma. The gray correlation analysis and TOPSIS method were

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202209417

基金项目: 佛山市应急科技攻关专项(2020001000206); 佛山市核心攻关项目(1920001000378)

通信作者: 李国卫, 硕士, 主任药师, Email: 15017592618@163.com

used to comprehensively analyze the changes of six inorganic elements in Gypsum Fibrosum under different compatibility. **Results** The findings of the ICP-MS determination of inorganic elements in Gypsum Fibrosum - Anemarrhenae Rhizoma were good in terms of linearity, precision, repeatability and stability. The average recovery was 81.78%-104.13%, and the *RSD* was 2.10%-4.62% ($n=6$). The dissolution of six inorganic elements in Gypsum Fibrosum after compatibility with different proportions of Anemarrhenae Rhizoma was significantly higher than that of Gypsum Fibrosum single decoction ($P<0.05$). The dissolution scores of six inorganic elements in Gypsum Fibrosum were the highest when the compatibility proportion of Gypsum Fibrosum - Anemarrhenae Rhizoma was 30:9. **Conclusion** ICP-MS is a sensitive and accurate method for determining K, Ti, Sr, Ba, Ca and Mg in Gypsum Fibrosum- Anemarrhenae Rhizoma. The best compatibility ratio of Gypsum Fibrosum - Anemarrhenae Rhizoma is 30:9, which can effectively improve the dissolution of six inorganic elements in Gypsum Fibrosum, and provide the basis for the further compatibility study of Gypsum Fibrosum and Anemarrhenae Rhizoma.

【Keywords】Gypsum Fibrosum; Anemarrhenae Rhizoma; Inductively coupled plasma mass spectrometry; Grey correlation analysis; Technique for order preference by similarity to an ideal solution

石膏 (*Gypsum Fibrosum*) 为硫酸盐类矿物石膏族石膏, 主要成分为含水硫酸钙 ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 味甘辛, 性大寒, 具有清热泻火、除烦止渴的功效^[1]。除含有大量的 Ca 元素外, 还含有钾 (K)、钛 (Ti)、锶 (Sr)、钡 (Ba)、镁 (Mg) 等丰富的无机元素^[2-3]。知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge 的干燥根茎, 味苦甘, 性寒, 具有清热泻火、滋阴润燥的功效。石膏-知母为临床常用药对, 两药相配, 清热泻火、滋阴生津作用更强。临床用药以饮片配伍煎煮入药^[4], 中药配伍具有促进、抵消或削弱疗效的作用, 且能降低或消除某些不良反应^[5-6], 故掌握中药方剂的配伍溶出规律对于中药质量研究、新药研究及中药配方颗粒的应用均有重大意义^[7]。药对配伍研究是一个极其复杂的过程, 药对之间可能会发生酸碱中和、水解、氧化还原及螯合等反应^[8]。

近年来, 许多学者对药对的化学成分、药理作用等做了大量研究^[9-10], 但对药对中无机元素的研究较少。中药无机元素与中药的药效及不良反应密切相关。电感耦合等离子体质谱 (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) 法是目前应用较为广泛的无机元素分析方法, 具有高精度、高灵敏度及分析时间短等特点, 能同时测定多种无机元素的含量。本研究采用 ICP-MS 法同时测定石膏-知母药对中

K、Ti、Sr、Ba、Ca、Mg 6 种无机元素的溶出, 参考《伤寒论》中白虎汤和参母石膏汤以及临床应用药配伍使用习惯^[11-12], 考察石膏-知母不同的配伍比例对石膏中无机元素溶出的影响, 并进一步构建灰色关联度和逼近理想解排序 (technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS) 法模型, 对不同配伍比例下石膏中无机元素溶出进行综合评分优选, 为石膏-知母药对临床应用及进一步研究提供一定的参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

ICP-Q 电感耦合等离子体质谱仪 (赛默飞仪器有限公司); DRN-41 微波消解仪 (意大利米尔斯通); VfaB24 PLUS 石墨消解仪 (北京莱伯泰科仪器股份有限公司); ME204E 万分之一分析天平 (梅特勒-托利多公司); Milli-Q Direct 超纯水系统 (默克股份有限公司)。

1.2 材料

Ba 单元素标准溶液 [浓度: $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批号: GBW(E)080243]、Sr 单元素标准溶液 [浓度: $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批号: GBW(E)080242]、Ti 单元素标准溶液 (浓度: $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批号: NIM-RM3041) 均购自中国计量科学研究院; 氯化钙 (CaCl_2) 标准溶液 (浓度: $75\ 000 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,

批号: BWZ7038-2016) 购自北京世纪奥科生物技术有限公司; K 元素标准溶液(浓度: $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 批号: GBW(E) 083296)、Mg 元素标准溶液[浓度: $100\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 批号: GBW(E) 083298] 购自北京北方伟业计量技术研究院; 内标溶液锗(Ge, 浓度: $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 批号: 19121035)、内标溶液铟(In, 浓度: $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 批号: 19041135)、内标溶液铋(Bi, 浓度: $1\ 000\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 批号: 19120435) 均购自钢铁研究总院; 硝酸(优级纯, 广州化学试剂厂); 氢氟酸[优级纯, 阿拉丁试剂(上海)有限公司]; 水为超纯水。

试验所用药材经广东一方制药有限公司魏梅主任中药师鉴定, 石膏(批号: S1, 产地: 山东临沂) 为硫酸盐类矿物石膏族石膏 *Gypsum Fibrosum*, 知母(批号: Z1, 产地: 河北保定) 为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge 的干燥根茎。

2 方法与结果

2.1 石膏-知母药对的制备

分别称取石膏、知母饮片不同比例(30 g:0 g、30 g:3 g、30 g:9 g、30 g:15 g、30 g:50 g), 并平行制备 3 份。按照中药饮片标准汤剂制备流程^[13]对石膏-知母药对进行合煎, 加入 400 mL 水, 浸泡 30 min, 武火煮沸后文火保持微沸, 至煎液量剩余 200 mL 时, 200 目筛网趁热过滤, 即得。

2.2 阴性样品的制备

按照上述方法, 分别称取知母饮片适量(3, 9, 15, 50 g), 平行 3 份, 按“2.1”项下方法制备缺石膏的阴性样品。

2.3 ICP-MS测定条件

等离子体射频功率为 1.3 kW; 扫描方式为跳峰; 冷却气流速为 $15.00\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 辅助气流速为 $1.2\ \text{L}\cdot\text{min}^{-1}$; 采样锥孔径 1.1 mm; 截取锥孔径 0.9 mm; 延迟时间为 3 s; 重复次数 3 次; 以 Ge、In、Bi 为内标, 监测信号的变动情况。

2.4 溶液的制备

2.4.1 内标溶液

分别精密量取 Ge、In、Bi 标准储备液适量, 用 2% 硝酸溶液稀释成每 1 mL 分别含 Ge、In、Bi 为 $0.05\ \mu\text{g}$ 的溶液。

2.4.2 对照品溶液

分别精密量取 Mg、K、Ti、Sr、Ba、Ca 标准溶液适量, 用 2% 硝酸溶液稀释, 制成每 1 mL 含 Mg 为 20, 10, 5, 1, 0.5, 0.2 μg , 含 K 为 40, 20, 5, 1, 0.5 μg , 含 Ti 为 1, 0.5, 0.1, 0.05, 0.01, 0.001 μg , 含 Sr 为 2, 1, 0.5, 0.1, 0.01 μg , 含 Ba 为 5, 2, 1, 0.5, 0.1, 0.05 μg , 含 Ca 为 375, 250, 150, 75, 37.5, 25 μg 的标准溶液, 取 2% 硝酸溶液作空白对照溶液。

2.4.3 供试品溶液和阴性样品溶液

取石膏-知母药对、缺石膏阴性样品溶液 1 g, 精密称定, 置消解管中, 精密加入 5 mL 的氢氟酸-硝酸(2:1)混合溶液, 置微波消解仪中, $180\ ^\circ\text{C}$ 消解 1 h, 放冷, 取出内罐, 置石墨消解仪 $180\ ^\circ\text{C}$, 蒸发 30 min, 再加入 1 mL 硝酸溶液, 重复操作 1 次, 加入硝酸溶液 5 mL, 密封, 置微波消解仪中, $180\ ^\circ\text{C}$ 消解 30 min, 冷却, 将消解液转移至 50 mL 量瓶中, 用水洗涤容器, 洗液合并于量瓶中, 稀释至刻度, 摇匀, 作为供试品溶液和阴性样品溶液。同法制备试剂空白溶液。

2.5 方法学考察

2.5.1 线性关系考察

以标准溶液质量浓度为横坐标(X , $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 待测元素计数与内标元素计数比值为纵坐标(Y), 绘制标准曲线, 取空白对照溶液, 按“2.3”项下条件进行测定。以连续测定 3 次空白溶液仪器响应值的 3 倍与 10 倍标准偏差所对应的各待测元素浓度作为检测限和定量限。结果见表 1。

2.5.2 精密度试验

取对照品溶液适量, 按“2.3”项下条件连续测定 6 次, Mg、K、Ca、Ti、Sr、Ba 含量的 RSD 分别为 3.12%, 2.53%, 2.13%, 4.51%, 4.01%, 3.76% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.5.3 重复性试验

取同一份[石膏-知母(30:3)]样品, 平行 6 份, 按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3”项下条件进样测定, Mg、K、Ca、Ti、Sr、Ba 的平均含量分别为 27.26, 234.86, 2 135.21, 0.46, 1.63, 9.46 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, RSD 分别为 3.52%, 3.21%, 3.05%, 4.89%, 3.58%, 4.03% ($n=6$), 表明该方法重复性良好。

表1 6种无机元素的检出限、定量限、回归方程及相关系数

Table 1. The detection limits, limit of quantitation, linear equation and correlation coefficient of 6 inorganic elements

元素	回归方程	<i>r</i>	线性范围 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	检测限 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)	定量限 ($\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$)
K	$Y=407.91X+3\ 647.21$	0.991 0	40~0.5	0.9	2.9
Ti	$Y=5\ 371.16X+1\ 135.13$	0.998 0	0.001~1	3.1	10.2
Sr	$Y=2\ 0161.35X+913.1$	0.999 0	0.01~2	0.8	2.8
Ba	$Y=6\ 319.02X+1\ 299.98$	0.991 0	0.05~5	1.1	3.5
Ca	$Y=0.049\ 1X+16\ 235.04$	1.000 0	25~375	0.9	3.0
Mg	$Y=123\ 4.15X+2\ 399.24$	0.999 0	0.2~20	0.6	2.0

2.5.4 稳定性试验

精密吸取同一份[石膏-知母(30:3)]样品,于0, 2, 4, 8, 12 h按“2.3”项下条件进样测定,测得Mg、K、Ca、Ti、Sr、Ba含量的RSD分别为3.23%, 2.52%, 2.02%, 4.75%, 4.70%, 1.72% ($n=5$),表明供试品溶液在12 h内稳定。

2.5.5 加样回收率试验

精密称取[石膏-知母(30:3)]样品0.5 g,平行6份,精密加入一定量标准溶液,按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液,按“2.3”项下条件进样测定,计算回收率,结果Mg、K、Ca、Ti、Sr、Ba元素平均加样回收率分别为87.39%, 99.03%, 99.16%, 81.78%, 93.63%, 104.13%, RSD分别为4.12%, 3.12%, 2.10%, 4.53%, 3.63%,

4.62% ($n=6$)。

2.6 样品测定

选取Ge、In、Bi为内标,按“2.4.3”项下方法制备不同配伍比例石膏-知母药对供试品溶液和缺石膏阴性样品溶液,按“2.3”项下条件进样测定,取3次读数的平均值,根据标准曲线计算相应样品的质量浓度,扣除相应缺石膏的阴性样品的质量浓度,计算K、Ti、Sr、Ba、Ca、Mg元素的含量。采用Microsoft Excel 2007软件处理原始数据,SPSS 20.0软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用*t*检验对比不同配伍比例石膏-知母药对中石膏的无机元素含量与石膏单煎的无机元素含量, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。结果见表2。

表2 不同配伍比例下石膏中6种无机物元素含量测定结果 ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)Table 2. Determination results of 6 inorganic elements in gypsum under different compatibility ratios ($\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

石膏-知母配比	Mg	K	Ca	Ti	Sr	Ba
30:0	0.03 ± 0.12	16.38 ± 2.58	$3\ 029.00 \pm 106.41$	0.51 ± 0.02	1.29 ± 0.07	1.46 ± 0.08
30:3	0.56 ± 0.29^a	18.99 ± 1.74	$2\ 292.88 \pm 109.62^a$	0.40 ± 0.022^a	1.19 ± 0.08	1.53 ± 0.19
30:9	12.17 ± 0.45^a	32.68 ± 7.17^a	$2\ 378.79 \pm 158.61^a$	0.41 ± 0.04^a	1.06 ± 0.06^a	3.33 ± 0.24^a
30:15	4.79 ± 0.78^a	8.02 ± 3.79^a	$3\ 432.66 \pm 126.63^a$	0.55 ± 0.04	1.40 ± 0.13	2.52 ± 0.09^a
30:50	8.47 ± 0.39^a	13.63 ± 1.94^a	$1\ 702.72 \pm 53.49^a$	1.34 ± 0.03^a	0.74 ± 0.03^a	3.45 ± 0.14^a

注:与30:0比较,^a $P < 0.05$

结果显示,配伍后石膏中Mg的溶出量均显著高于石膏单煎样品,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同配伍比例对石膏中K、Ca、Ti、Sr、Ba溶出影响较大且无明显规律,当石膏知母配伍比例为30:9时,石膏中K、Ba离子溶出最大。

为更直观地表示石膏-知母不同配伍比例下石膏无机元素溶出的差异性,以测得的不同配伍

比例药对石膏中K、Ti、Sr、Ba、Ca、Mg 6种无机元素的溶出量作为评价指标,采用Origin软件归一化处理后进行热图分析,结果见图1。热图条带颜色的变化体现各无机元素含量的高低,红色越深代表含量越高,蓝色越深代表含量越低,白色为含量均值。

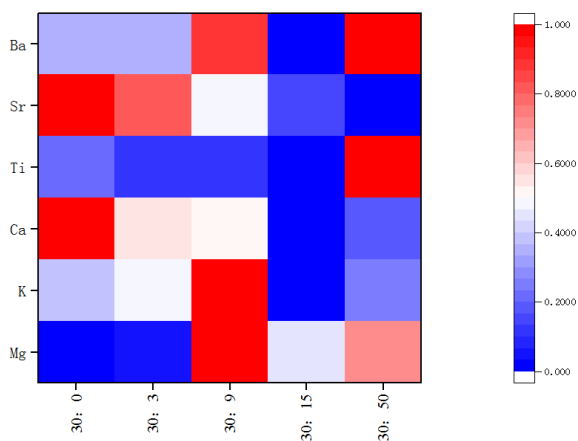


图1 不同配伍比例下石膏中6种无机物元素含量热图
Figure 1. Heat map of 6 inorganic elements in gypsum under different compatibility ratios

表3 不同配伍比例下石膏中6种无机物元素含量数据规格化处理

Table 3. Data normalization processing of 6 inorganic elements in gypsum under different compatibility ratios

石膏-知母配比	Mg	K	Ca	Ti	Sr	Ba
30:0	0.006	0.934	1.422	0.873	1.276	0.733
30:3	0.107	1.084	1.076	0.685	1.181	0.767
30:9	2.247	1.737	1.049	0.677	0.990	1.539
30:15	1.029	0.466	0.653	0.476	0.817	0.232
30:50	1.612	0.778	0.799	2.289	0.736	1.729

2.7.3 关联系数的计算

用灰色关联度进行评价时,应选择其参考序列。最优参考序列和最差参考序列分别为 $\{X_{sk}\}$ 和 $\{X_{ik}\}$ ($k=1, 2, 3 \dots n$)。设最优参考序列的各项指标是 n 个样品对应指标的最大值,即 $\{X_{sk}\}$; 最差参考序列的各项指标是 n 个样品对应指标的最小值,即 $\{X_{ik}\}$ 。计算各评价单元相对于最优、最差参考序列的关联系数。相对于最优参考序列的关联系数计算公式如下:

$$\xi_{k(s)}^i = \frac{\Delta \min + \rho \Delta \max}{|Y_{ik} - Y_{sk}| + \rho \Delta \max} \quad (1)$$

式中, $\Delta \min = \min |Y_{ik} - Y_{sk}|$, $\Delta \max = \max |Y_{ik} - Y_{sk}|$, ($i=1, 2, 3 \dots m$); ρ 为分辨系数,一般取值为 0.5 即可。相对于最差参考序列的关联系数计算公式如下:

$$\xi_{k(t)}^i = \frac{\Delta' \min + \rho' \Delta' \max}{|Y_{ik} - Y_{tk}| + \rho' \Delta' \max} \quad (2)$$

式中, $\Delta' \min = \min |Y_{ik} - Y_{tk}|$, $\Delta' \max = \max |Y_{ik} - Y_{tk}|$, ($i=1, 2, 3 \dots m$); ρ' 为分辨系数,一般取值为 0.5 即可。

2.7 灰色关联度分析

参考相关文献^[14],以灰色决策分析理论为基础,建立不同配伍比例条件下石膏-知母对石膏中金属元素溶出的相对关联度,并进行质量排序。

2.7.1 参考序列的选择

设有 m 个样品,每个样品有 n 项的评价指标,则组成一个评价单元序列 $\{X_{ik}\}$ ($i=1, 2, 3 \dots m$; $k=1, 2, 3 \dots n$; 在本研究中 $i=5, k=6$)。

2.7.2 原始数据规格化处理

鉴于评价指标数据差异较大,需对原始数据进行变换处理,以均值化最为常用,公式为 $Y_{ik} = X_{ik} / X_k$ (Y_{ik} 为规格化处理后的数据, X_{ik} 为原始数据, X_k 为第 m 个样品第 k 个指标的均值)。结果见表 3。

2.7.4 关联度和相对关联度的计算

计算各评价单元相对于最优、最差参考序列的关联度,即求每个样品其 n 项评价指标关联系数的均值。相对于最优参考序列的关联度为:

$$r_{i(s)} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \xi_{k(s)}^i \quad (3)$$

相对于最差参考序列的关联度为:

$$r_{i(t)} = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \xi_{k(t)}^i \quad (4)$$

如果评价单元与最优参考序列关联程度最大而同时与最差参考序列关联程度最小,则说明所评价单元序列的结果越理想,为最佳评价单元。由此将评价单元序列同时相对于最优参考序列和最差参考序列的相对关联度定义为公式(5),根据相对关联度的大小对评价单元序列进行排序,得到最终评价结果。评价单元的相对关联度计算公式如下:

$$r_i = \frac{r_{i(s)}}{r_{i(s)} + r_{i(t)}} \quad (5)$$

根据相对关联度的大小对评价单元序列进行

排序，最终得到优劣评价结果。相对关联度越大，该样品的综合评价越高，结果见表 4。石膏 - 知母 30 : 9 比例下石膏中无机元素含量的相对关联度为 0.518，综合评价最高。

2.8 熵权TOPSIS分析

商权 TOPSIS 法是一种简便高效的多指标综合评价方法，能较大程度规避主观随意性^[15]，以 TOPSIS 法来评价石膏 - 知母对石膏中金属元素溶出的影响，能较好地反映其质量。

2.8.1 建立初始决策矩阵

假设有 m 个样本 (1, 2, 3, ... m)，每个目标有 n 个决策属性 (1, 2, 3... n)。样本 A_i (1, 2, 3, ... m) 在指标 B_j (1, 2, 3... n) 下的测量值为 X_{ij} ，初始判断矩阵 V 的计算公式如下：

$$V = \begin{bmatrix} X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1n} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2n} \\ X_{31} & X_{32} & \dots & X_{3n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{m1} & X_{m2} & \dots & X_{mn} \end{bmatrix} \quad (6)$$

2.8.2 建立归一化决策矩阵

设有多个指标决策的样品 M_j 对指标 C_i 的值为 x_{ij} ($i=1, 2, 3 \dots m; j=1, 2, 3 \dots n$)，那么形成的多指标决策矩阵为： $X = (x)_{n \times m}$ 。

由于多指标决策分析中各指标存在较大差

异，因此需要对原始数据进行归一化处理，并建立标准化决策矩阵。计算公式见 (7)，数据处理结果见表 5。

$$x_{ij} = \frac{x_{ij} - \min(x_j)}{\max(x_j) - \min(x_j)} \quad (7)$$

2.8.3 熵值法确定各指标评价权重

多指标决策分析中评价指标的权重会影响最终结果的科学性及其合理性，因此需要对各种评价指标进行合理赋权。信息熵是系统无序程度的度量，如果某指标的信息熵 H 越小，则其指标能提供的信息量越多，在综合评价中起到的作用就越大，权重越高。评价指标的信息熵 H 定义为式 (8)，第 j 个指标的熵权 ω 即可定义为式 (9)。

$$H_j = \frac{1}{\ln m} (\sum_{j=1}^n f_{ij} \ln f_{ij}) \quad (8)$$

$$f_{ij} = \frac{1 + x_{ij}}{\sum_{j=1}^n (1 + x_{ij})}$$

$$\omega_j = \frac{1 - H_j}{m - \sum_{j=1}^m H_j} \quad (0 \leq \omega_j \leq 1, \sum_{j=1}^m \omega_j = 1) \quad (9)$$

2.8.4 决策矩阵的构建及最优向量、最差向量的确定

构建加权矩阵见公式 (10)，其中最优向量为 Z^+ ，最差向量为 Z^- 。

$$Z = (\omega_j \bullet x_{ij})_{m \times n} \quad (10)$$

$$Z^+ = (Z_1^+, Z_2^+, \dots, Z_m^+), \text{ 其中 } Z_j^+ = \max(Z_{1j}, Z_{2j}, \dots, Z_{mj})$$

$$Z^- = (Z_1^-, Z_2^-, \dots, Z_m^-), \text{ 其中 } Z_j^- = \min(Z_{1j}, Z_{2j}, \dots, Z_{mj})$$

表4 不同配伍比例下石膏中6种无机物元素含量相对关联度及质量排序

Table 4. Relative correlation degree and quality ranking of 6 inorganic elements in gypsum under different compatibility ratios

石膏-知母配比	最优参考序列	最差参考序列	相对关联度	质量排序
30 : 0	3.594	3.537	0.504	2
30 : 3	2.901	11.560	0.201	5
30 : 9	4.150	3.855	0.518	1
30 : 15	2.183	7.201	0.233	4
30 : 50	3.752	4.102	0.478	3

表5 不同配伍比例下石膏中6种无机物元素含量原始数据归一化处理

Table 5. Raw data normalization processing of 6 inorganic elements in gypsum under different compatibility ratios

石膏-知母配比	Mg	K	Ca	Ti	Sr	Ba
30 : 0	0.00	0.37	1.00	0.22	1.00	0.33
30 : 3	0.05	0.49	0.55	0.12	0.82	0.36
30 : 9	1.00	1.00	0.52	0.11	0.47	0.87
30 : 15	0.46	0.00	0.00	0.00	0.15	0.00
30 : 50	0.72	0.25	0.19	1.00	0.00	1.00

2.8.5 计算每个评价对象与最优方案的贴近程度 C_i

根据欧式距离,采用公式(11)计算各个方案对最优解的贴近度:

$$C_i = \frac{D_j^-}{D_j^+ + D_j^-} \quad (11)$$

其中 $D_j^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^m \omega(Z_{ij} - Z_j^+)^2}$, $D_j^- = \sqrt{\sum_{j=1}^m \omega(Z_{ij} - Z_j^-)^2}$ 。

2.8.6 计算欧式贴近度

根据 C_i 对评价对象进行排序。 C_i 在[0, 1]区间,越接近1表示该评价对象越接近理想,越接近0则越差。欧式贴近度越大,该样品的综合评价越高。结果见表6。石膏-知母30:9条件下石膏中无机元素含量的欧式贴近度为0.61,其综合评价最高。

表6 不同配伍比例下石膏中6种无机物元素含量质量排序

Table 6. quality ranking of 6 inorganic elements in gypsum under different compatibility ratios

石膏-知母配比	正理想解	负理想解	欧式贴近度	质量排序
30:0	1.04	1.00	0.49	3
30:3	0.96	0.69	0.42	4
30:9	0.90	1.41	0.61	1
30:15	0.73	0.16	0.18	5
30:30	1.16	1.23	0.52	2

3 讨论

对石膏-知母样品的前处理方式进行考察,考察了氢氟酸的溶剂用量(1, 2, 3, 5 mL)对6种无机元素含量的影响,结果发现,当氢氟酸溶剂用量3 mL时,6种无机元素已基本提取完全,为保证试验的重复性,故选择5 mL氢氟酸进行消解;考察了石墨和微波两种消解方式,发现微波消解6种无机元素的溶出量远远高于石墨消解,最终选择微波消解。

目前,中药质量评价主要以指标成分含量测定评价、指纹/特征图谱评价、谱效关系评价及药理评价。灰色关联度分析与TOPSIS模型比较适合对于化学成分复杂的中药材进行质量评价^[14]。灰色关联度利用其“灰色思维”的思想和中医药理论特点相契合,可以实现对中药质量的综合评价。TOPSIS法^[15]是根据评价目标与理想化目标的接近度进行优选的一种分析方法,可以有效解决中药质量评价时多指标不统一的问题。

中药本身成分较多,而配伍后的成分更为复杂,药物间的相互关系也异常复杂。本研究考察不同配伍比例的石膏-知母石膏中无机元素含量的变化,通过将多指标按照合理的权重转化为1个综合指标,降低进一步分析的复杂性,提高了分析的科学与准确性,实现了对石膏-知母不同配伍比例下石膏中无机元素含量的综合评价,并初步筛选石膏-知母最优配比。

石膏-知母配伍,出自《伤寒论》中的白虎汤,是治疗热在气分的重要药对。石膏-知母不同配伍比例下(30:3, 30:9, 30:15, 30:50)石膏中的K、Ti、Sr、Ba、Ca、Mg 6种无机元素含量与单煎(30:0)存在一定差异,原因可能为知母中的某种化学成分与无机元素发生络合^[16],进而促进无机元素的溶出,另一方面可能由于知母用量增加改变了水煎液的pH,进而改变了无机元素的溶出效果。

根据《伤寒论》中的白虎汤石膏-知母配比为30:9,参母石膏汤中石膏-知母配比为30:10。石膏-知母临床应用配伍比例,接近30:9时,使用频率较高。本文结果提示,石膏与知母药对比例为30:9时,石膏中6种无机元素的溶出在上述5种配伍比例中溶出最高,说明以此比例配伍,最能促进石膏中无机元素的溶出,结果进一步验证了石膏-知母临床配伍应用的合理性。因此方剂中不宜盲目增加某单味药的用量而应有适当的配伍比例^[17]。中药指标性成分并不是引起药效作用发生变化的唯一原因,中药煎煮过程是一个复杂的水溶平衡体系^[18],各种无机元素及多种化学形态共同存在,其药效还需要进一步研究阐明。

本研究建立了ICP-MS法同时测定石膏-知母药对中6种无机元素的溶出,方法重复性、准确度及稳定性良好,可用于石膏-知母药对质量控制。本研究进一步测定石膏-知母不同配伍比

例下石膏中 6 种无机元素的溶出变化, 并采用灰色关联度与 TOPSIS 模型分析进行综合评价。结果表明石膏-知母药对 30:9 时, 最有利于石膏中 6 种无机元素的溶出, 可为临床石膏-知母药对的使用提供参考。

参考文献

- 1 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 98.
- 2 王薇, 周才新, 张义生, 等. 不同产地石膏中微量元素的比较分析 [J]. 中国药师, 2014, 17(6): 972-974. [Wang W, Zhou CX, Zhang YS, et al. Comparative analysis of trace elements in gypsum from different regions[J]. China Pharmacist, 2014, 17(6): 972-974.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2014.06.028.
- 3 田腾跃, 包永睿, 孟宪生, 等. 基于 ICP-MS 法不同产地石膏中无机元素分析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 1041-1043. [Tian TY, Bao YR, Meng XS, et al. Analysis of inorganic elements in gypsum fibrosum from different origins based on ICP-MS[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35(4): 1041-1043.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2017.04.075.
- 4 王凤秀, 翟华强, 王永炎, 等. 中药煎煮历史源流与技术研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(2): 109-112. [Wang FX, Zhai HQ, Wang YY, et al. Study on decoction history and technology of traditional chinese medicine[J]. Journal of Shandong University of TCM, 2018, 42(2): 109-112.] DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2018.02.005.
- 5 任艳青, 甄亚钦, 李葆林, 等. 淡豆豉与栀子配伍降低栀子肝脏毒性的研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(4): 94-97. [Ren YQ, Zhen YQ, Li BL, et al. Study on the compatibility of semen sojiae and fructus gardeniae to reduce the liver toxicity of fructus gardeniae[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2017, 33(4): 94-97.] DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.2017.04.026.
- 6 孟娴. 中药海藻与甘草配伍致毒增毒作用机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- 7 乔三洋, 王学勇, 李耿, 等. 基于化学全息研究四物汤煎煮溶出规律 [J]. 中草药, 2020, 51(19): 4960-4971. [Qiao SY, Wang XY, Li G, et al. Dissolution rule of siwu decoction by different decocting methods based on chemistry holography[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2020, 51(19): 4960-4971.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.19.015.
- 8 郭琴. 基于蛋白自组装探讨芍药-甘草药对配伍的物质基础 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- 9 李媛, 池加美. 丹参-葛根药对中 7 种成分的含量测定及其配伍影响考察 [J]. 中国药师, 2021, 24(12): 2280-2283. [Li Y, Chi JM. Content determination and compatibility of 7 components in drug pair salvia miltiorrhiza and radix puerariae[J]. China Pharmacist, 2021, 24(12): 2280-2283.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.12.030.
- 10 宋哲, 黄志艳, 冯钰, 等. 基于数据挖掘研究含石菖蒲-远志药对方剂的组方规律 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1687-1693. [Song Z, Huang ZY, Feng Y, et al. Data mining-based analysis of formulation rules for prescriptions containing herbal pair acori tatarinowii rhizoma-polygalae radix[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2022, 47(6): 1687-1693.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20211203.502.
- 11 肖观林, 钟惠娴, 陈伟韬, 等. 白虎汤单煎、合煎化学成分差异研究 [J]. 中成药, 2023, 45(4): 1372-1377. [Xiao GL, Zhong HX, Chen WT, et al. Study on the difference of chemical constituents between single decoction and combined decoction of Baihu Decoction[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(4): 1372-1377. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.04.060.
- 12 陈杰, 刘金涛, 马洪武. 参母石膏汤联合门冬胰岛素 30 治疗二甲双胍失效性 2 型糖尿病的疗效及对血糖水平、胰岛素抵抗的影响 [J]. 四川中医, 2017, 35(9): 83-85. [Chen J, Liu JT, Ma HW. Effect of Shenmu Shigao decoction combined with insulin aspart 30 on metformin ineffective type 2 diabetes mellitus and its effect on blood glucose level and insulin resistance[J]. Journal of Sichuan of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35(9): 83-85. DOI: CNKI:SUN:SCZY.0.2017-09-033.
- 13 陈士林, 刘安, 李琦, 等. 中药饮片标准汤剂研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1367-1375. [Chen SL, Liu A, Li Q, et al. Research strategies in standard decoction of medicinal slices[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2016, 41(8): 1367-1375.] DOI: 10.4268/cjcm.20160801.
- 14 范耀耀, 罗宇琴, 李国卫, 等. 基于灰色关联度分析与 TOPSIS 模型的不同产地射干标准汤剂质量评价 [J]. 中药材, 2022, 45(3): 659-663. [Fan YY, Luo YQ, Li GW, et al. Quality evaluation of Belamcandae Rhizoma

- standard decoction from different producing areas based on grey correlation analysis and TOPSIS model[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2022, 45(3): 659-663.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.03.024.
- 15 李运, 张霁, 徐福荣, 等. 多指标决策分析 TOPSIS 对三七的质量评价研究 [J]. 中草药, 2017, 48(22): 4764-4771. [Li Y, Zhang J, Xu FR, et al. Multiple attribute decision making analysis TOPSIS on quality evaluation study of Panax notoginseng[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48(22): 4764-4771.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.22.027.
- 16 吕培, 李祥, 陈建伟, 等. ICP-OES 用于麻杏石甘汤中的无机元素分析 [J]. 现代中药研究与实践, 2010, 24(6): 66-68. [Lyu P, Li X, Chen JW, et al. Study on elemental speciation analysis of Maxingshigan decoction by ICP-OES[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2010, 24(6): 66-68.] DOI: CNKI:SUN:JZZY.0.2010-06-032.
- 17 马强, 苏琨, 苏燕, 等. 不同配伍条件下白虎汤中钙离子溶出规律研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2178-2179. [Ma Q, Su K, Su Y, et al. Study with contents of calcium ion dissolution on compatible regularity of Baihu decoction[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2010, 21(9): 2178-2179.] <https://www.cnki.net/>.
- 18 梁艳妮, 余沛, 王征, 等. 麻黄与石膏不同配伍对主要成分溶出量的影响 [J]. 中国药师, 2019, 22(1): 48-52. [Liang YN, Yu P, Wang Z, et al. Influence of different compatibility of ephedra and gypsum on the dissolution of main effective constituents[J]. China Pharmacist, 2019, 22(1): 48-52.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.01.012.

收稿日期: 2022 年 09 月 27 日 修回日期: 2023 年 06 月 24 日
本文编辑: 周璐敏 钟巧妮