

· 中药工业 ·

响应曲面法优化败毒散提取工艺[△]徐坤勇¹, 郭建忠¹, 颜娟², 韵国萍^{1*}

1. 张家口市第一医院 药学部, 河北 张家口 075000;

2. 河北北方学院 附属第一医院 药学部, 河北 张家口 075000

[摘要] 目的: 优化败毒散的提取工艺。方法: 以收膏率和柚皮苷、新橙皮苷含量的综合得分为考察指标, 在单因素试验的基础上, 采用响应曲面法考察液料比、提取时间及提取数对败毒散提取工艺的影响。结果: 最佳提取工艺条件为液料比 14 : 1, 水煎煮法提取 170 min, 提取 2 次, 在该条件下, 综合得分为 87.67%。结论: 该优化工艺方法准确可靠。

[关键词] 败毒散; 柚皮苷; 新橙皮苷; 提取工艺; 响应曲面

[中图分类号] R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2021)11-1975-07

doi: 10.13313/j.issn.1673-4890.20201112003

Optimization of Extraction of Baidu Powder by Response Surface Methodology

XU Kun-yong¹, GUO Jian-zhong¹, YAN Juan², YUN Guo-ping^{1*}

1. Department of Pharmacy, First Hospital of Zhangjiakou City, Zhangjiakou 075000, China;

2. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

[Abstract] **Objective:** To optimize the extraction of Baidu Powder. **Methods:** The response surface methodology (RSM) was used to investigate the effects of liquid-to-solid ratio, extraction time, and extraction times on the extraction of Baidu Powder based on a single factor test with the comprehensive scores of extract yield and the content of naringin and neohesperidin as indicators. **Results:** The optimal extraction was achieved by water decocting twice, 170 min each time at a liquid-to-solid ratio of 14 : 1. Under such conditions, the comprehensive score was 87.67%. **Conclusion:** The extraction processing after optimization was accurate and reliable.

[Keywords] Baidu Powder; naringin; neohesperidin; extraction processing; RSM

败毒散最早源于宋代《太平惠民和剂局方》, 现收录于《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》) 2020年版, 为成方制剂, 由枳壳(100 g)、党参(100 g)、茯苓(100 g)、甘草(50 g)、川芎(100 g)、羌活(100 g)、独活(100 g)、柴胡(100 g)、前胡(100 g)及桔梗(100 g)组成。传统医学认为, 败毒散有发汗解表、散风祛湿的功能, 临床主要用于外感热病、憎寒壮热、项强头痛、四肢酸痛、噤口痢疾、无汗鼻塞、咳嗽有痰^[1]。败毒散在现代临床中主要用于治疗急性颌下淋巴结炎、呼吸系统疾病、流行性腮腺炎、急性病毒性肝炎等^[2]。枳壳的主要成分为柚皮苷和新橙皮苷, 具有诱导甲状腺癌细

胞凋亡、抗基因突变、抗菌、抗炎、抗过敏、抗微生物、抗肿瘤、保护受损心肌等药理作用^[3-6], 故柚皮苷和新橙皮苷常作为评价枳壳药材质量的重要指标^[7-9]。

败毒散方原用法为炖汤内服, 存在煎煮、服用和携带不方便等问题。其颗粒剂具有服用和携带方便、载药量大、稳定性好等优点, 可以满足患者长期服用和临床用药需要^[10]。响应曲面法能直观反映各影响因素之间的交互关系, 快速得到最佳工艺时各因素的水平^[11]。经文献检索发现, 目前国内外关于败毒散提取工艺的报道不多。因此, 本研究在单因素试验的基础上, 以收膏率和柚皮苷、新橙皮苷

[△] [基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2019536)

* [通信作者] 韵国萍, 主任药师, 研究方向: 医院药学及新制剂开发; E-mail: yunguoping@163.com

含量的综合评分为考察指标,采用响应曲面法优选败毒散提取工艺,拟将其制备成颗粒剂,为败毒散制剂后续研究开发提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司);FW-400A型倾斜式万能粉碎机(北京中兴伟业仪器有限公司);GZX-9140MBE型电热鼓风干燥箱(上海博讯实业有限公司);HH-2型数显恒温水浴锅(江苏金坛荣华仪器有限公司);AE/240型电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

1.2 试药

枳壳、党参、茯苓、甘草、川芎、羌活、独活、柴胡、前胡及桔梗10味中药均购自张家口市张垣中药饮片有限公司(批号分别为20190901、20191002、20200203、20200301、20191201、20190701、20190602、20200401、20181101、20190301),经中国中医科学院中药资源中心杨光副研究员鉴定均为正品。

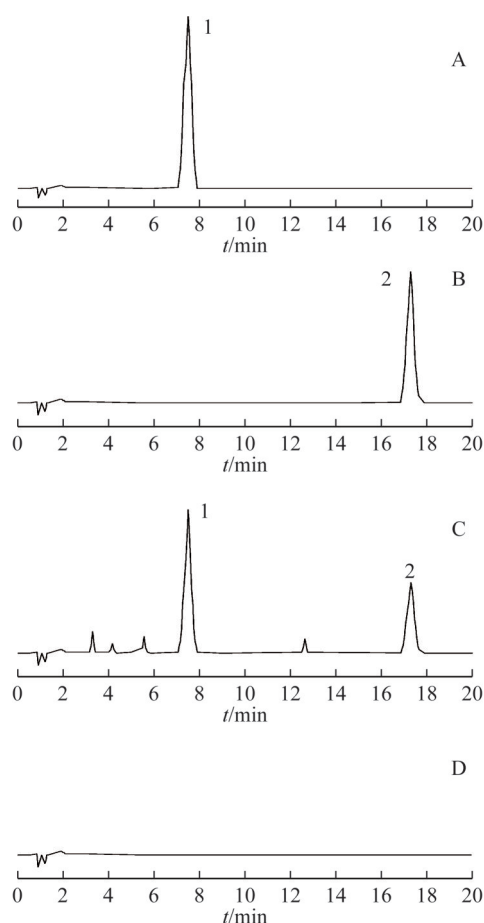
对照品柚皮苷(重庆对照品科技有限公司,批号:110722-201312,纯度 $\geq 98\%$);对照品新橙皮苷(西安旭煌技术有限公司,批号:N-19020,纯度 $\geq 97\%$);乙腈、甲醇为色谱纯;其他试剂为分析纯;水为自制超纯水。

2 方法与结果

2.1 新橙皮苷、柚皮苷含量测定

2.1.1 色谱条件 参考《中国药典》2020年版^[1],色谱柱为Hypersil C₁₈(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);以乙腈-0.4%磷酸水溶液(20:80)为流动相,流速为1.0 mL $\cdot$ min⁻¹;检测波长为283 nm;柱温为室温;进样量为5 μ L;理论板数按柚皮苷峰计算应不低于3000。见图1。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称定新橙皮苷对照品80.03 mg、柚皮苷对照品80.00 mg,置于100 mL量瓶中,加甲醇至刻度,超声使溶解,摇匀,作为对照品储备液。使用时,精密量取上述溶液5 mL,置于25 mL量瓶中,适量甲醇稀释,制成新橙皮苷和柚皮苷质量浓度均为160 μ g $\cdot$ mL⁻¹的溶液,冰箱冷藏备用。



注: A. 柚皮苷对照品; B. 新橙皮苷对照品; C. 供试品; D. 阴性样品; 1. 柚皮苷; 2. 新橙皮苷。

图1 败毒散中柚皮苷及新橙皮苷HPLC图

2.1.3 供试品溶液及阴性样品溶液的制备 按败毒散处方比例分别称取各饮片,总量为95 g,粉碎成粗粉,过筛,混匀。取上述粗粉约20 g,精密称定,按各因素条件提取,放冷后滤过,使用蒸发皿蒸干,加适量甲醇溶解,并用甲醇洗涤干净,溶液及洗涤液转移至1000 mL量瓶中,甲醇稀释至刻度,超声,摇匀,作为供试品储备液。使用时,移取上述储备液10 mL,经0.45 μ m微孔滤膜滤过,取中间续滤液5 mL,即得。同法制备不含败毒散的溶液即为阴性样品溶液。

2.1.4 线性关系考察 分别精密量取2.1.2项下新橙皮苷、柚皮苷混合对照品储备液适量,加甲醇稀释成质量浓度分别为8、32、64、120、160、240 μ g $\cdot$ mL⁻¹的对照品溶液,按2.1.1项下色谱条件进行色谱分析,记录峰面积。分别以峰面积为纵坐标(Y)、质量浓度为横坐标(X)进行线性回归,作标准曲线。新橙皮苷标准方程为 $Y=5.49 \times 10^3 X + 4.36 \times 10^4$,

$r=0.999\ 4$, 质量浓度为 $8\sim 240\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 线性关系良好; 柚皮苷标准方程为 $Y=4.93\times 10^3X+3.77\times 10^4$, $r=0.999\ 7$, 质量浓度为 $8\sim 240\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 线性关系良好。

2.1.5 精密度试验 精密量取 2.1.2 项下新橙皮苷、柚皮苷混合对照品溶液 $5\ \mu\text{L}$, 按照 2.1.1 项下色谱条件连续进样 6 次, 分别测定新橙皮苷、柚皮苷峰面积, 新橙皮苷峰面积 RSD 为 0.97%, 柚皮苷峰面积 RSD 为 0.82%。说明该方法精密度良好。

2.1.6 重复性试验 取同一批败毒散(批号: 20200402)粗粉 6 份, 按 2.1.3 项下方法平行制备供试品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件分别进样测定。结果新橙皮苷平均质量分数为 $4.13\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ (每克败毒散含枳壳以新橙皮苷计, 下同), RSD 为 1.56%, 柚皮苷的平均质量分数为 $7.08\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ (每克败毒散含枳壳以柚皮苷计, 下同), RSD 为 1.42%, 表明该方法的重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 分别精密量取 2.1.3 项下同一供试品溶液 $5\ \mu\text{L}$, 分别于 0、1、3、6、12、18、24 h 按 2.1.1 项下色谱条件进行测定, 结果新橙皮苷峰面积 RSD 为 1.84%、柚皮苷峰面积 RSD 为 1.27%。说明在制备后 24 h 内供试品溶液质量稳定。

2.1.8 加样回收率试验 取已测含量的败毒散(含新橙皮苷约为 $4.15\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 、含柚皮苷约为 $7.06\ \text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)粗粉 6 份, 精密称定, 每份约 2 g。分别加入新橙皮苷对照品约 8.30 mg, 柚皮苷对照品约 14.12 mg, 按 2.1.3 项下方法制得供试品溶液, 按 2.1.1 项下色谱条件测定(表 1)。新橙皮苷平均回收率为 98.90%, RSD 为 1.97%; 柚皮苷的平均回收率为 97.74%, RSD 为 1.76%, 说明该方法的准确度良好。

2.2 收膏率测定

精密量取 2.1.3 项下供试品储备液 200 mL, 转移至已干燥质量恒定的蒸发皿中, 水浴蒸干, 烘箱 $105\ ^\circ\text{C}$ 干燥 3 h, 干燥器中冷却, 待降至常温, 立即称质量。收膏率按公式(1)计算。

$$\text{收膏率} = (\text{浸膏质量}/200 \times 1000) / \text{药物总质量} \times 100\% \quad (1)$$

2.3 提取工艺单因素考察

2.3.1 提取工艺评价指标的建立 在实际生产中, 收膏率常作为控制指标之一, 确定为次要指标, 赋予 20% 的权重; 主要指标确定为柚皮苷、新橙皮苷含量, 各赋予 40% 的权重。按公式(2)计算综合得分(Y) [12]。

$$Y = \frac{R}{R_{\max}} \times 20\% + \frac{C_n}{C_{n\max}} \times 40\% + \frac{C}{C_{\max}} \times 40\% \quad (2)$$

式中, R 为收膏率, $R_{\max}$ 为收膏率最大值; C_n 为柚皮苷含量, $C_{n\max}$ 为柚皮苷含量最大值; C 为新橙皮苷含量, $C_{\max}$ 为新橙皮苷含量最大值。

2.3.2 提取方法考察

2.3.2.1 超声提取法 取败毒散粗(批号: 20200402)粉约 20 g, 精密称定, 加无水乙醇 200 mL 超声(400 W, 40 kHz)提取 2 次, 每次 2 h, 提取液按 2.1.3 项下供试品溶液制备方法处理。测定收膏率和柚皮苷、新橙皮苷含量, 并计算综合得分, 试验平行 3 次。结果见表 2。

2.3.2.2 乙醇回流提取法 取败毒散(批号: 20200402)粗粉约 20 g, 精密称定, 加无水乙醇 200 mL 回流提取 2 次, 每次 2 h, 其余同超声提取法。见表 2。

表 1 败毒散中柚皮苷及新橙皮苷含量测定的加样回收率试验

成分	取样量/g	样品中含量/mg	对照品加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
新橙皮苷	2.011	8.346	8.303	16.499	98.20	98.90	1.97
	2.123	8.810	8.297	16.922	97.76		
	2.072	8.599	8.298	16.887	99.88		
	1.981	8.221	8.304	16.583	100.70		
	2.247	9.325	8.312	17.715	100.94		
	2.062	8.557	8.296	16.514	95.91		
柚皮苷	2.011	14.198	14.123	27.724	95.78	97.74	1.76
	2.123	14.988	14.116	28.719	97.27		
	2.072	14.628	14.117	28.747	100.01		
	1.981	13.986	14.122	28.068	99.72		
	2.247	15.864	14.124	29.523	96.71		
	2.062	14.558	14.118	28.246	96.96		

表2 败毒散提取方法考察

提取方法	收膏率/%	柚皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	新橙皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	综合得分/%
超声提取法	27.49	7.11	4.01	98.14
乙醇回流提取法	27.55	7.04	4.02	97.88
水煎煮法	30.15	6.85	3.91	97.44

2.3.2.3 水煎煮法 取败毒散(批号:20200402)粗粉约20 g,精密称定,200 mL水煎煮提取2次,每次2 h,其余同超声提取法。见表2。

结果表明,水煎煮法收膏率最高;柚皮苷、新橙皮苷含量及综合得分略低于回流提取法和超声提取法,但相差不大,从经济因素考虑,确定提取方法为水煎煮法。

2.3.3 液料比的考察 取败毒散(批号:20200402)粗粉约20 g,精密称定,水煎煮法提取2次,每次2 h,考察不同液料比时综合得分,平行3份。见表3。综合得分随液料比增加而增大,而后减小,综合得分最高时,液料比为12:1,故液料比中心点确定为12:1。

表3 败毒散不同液料比对各评价指标及综合得分的影响

液料比	评价指标			
	收膏率/%	柚皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	新橙皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	综合得分/%
4:1	15.18	3.17	1.47	43.02
8:1	20.46	3.61	2.35	57.88
12:1	29.13	7.04	3.12	90.97
16:1	26.11	5.79	4.03	90.82
20:1	24.82	5.54	2.91	77.40

2.3.4 提取时间的考察 取败毒散(批号:20200402)粗粉约20 g,精密称定,200 mL水煎煮提取2次,考察不同提取时间时综合得分,平行3份。见表4。综合得分随提取时间增加而增大,而后减小,综合得分最高时,提取时间为3 h,故提取时间中心点确定为3 h。

2.3.5 提取数的考察 取败毒散(批号:

表4 败毒散不同提取时间对各评价指标及综合得分的影响

提取时间/h	评价指标			
	收膏率/%	柚皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	新橙皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	综合得分/%
0.5	13.31	2.99	2.04	49.72
1.0	26.73	5.21	3.07	84.38
2.0	19.55	5.52	3.95	89.90
3.0	24.03	6.26	3.26	90.99
4.0	26.26	5.39	3.18	86.29

20200402)粗粉约20 g,精密称定,200 mL水煎煮提取2 h,考察不同提取数时综合得分,平行3份。见表5。综合得分最高时,提取数为4次,提取数为3次时略低于4次,考虑生产成本和提取效率,故提取数确定为3次。

表5 败毒散不同提取数对各评价指标及综合得分的影响

提取数/次	评价指标			
	收膏率/%	柚皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	新橙皮苷质量分数/mg·g ⁻¹	综合得分/%
1	14.66	2.95	2.03	53.77
2	20.07	4.18	2.74	74.08
3	21.69	6.13	2.92	90.11
4	26.22	4.67	3.48	90.47

2.4 Box-Behnken响应面法优化败毒散提取工艺

2.4.1 响应面设计及试验结果 通过Design-Expert 8.0.6软件建立响应面分析模型。通过单因素考察确定3个影响因素,分别为液料比(A)、提取时间(B)及提取数(C)。因素水平见表6。响应值为败毒散提取评价综合得分,建立Box-Behnken分析模型,进行提取工艺优选,响应面设计及试验结果见表7。

表6 败毒散提取工艺响应面试验因素水平

水平	因素		
	A	B/h	C/次
-1	8:1	2.0	2
0	12:1	3.0	3
1	16:1	4.0	4

2.4.2 模型建立及显著性检验 将表7试验条件及结果导入Design Expert 8.0.6软件进行回归分析。 Y 对A、B、C的多项二次回归模型为 $Y=86.21+15.41A+2.82B-2.34C-4.06AB-5.28AC+0.50BC-21.25A^2-3.04B^2-5.93C^2$,通过方差分析考察其显著性。结果见表8。由表8可知,失拟项 $P=0.1018>0.05$,模型 $P<0.0001$, $r=0.9914$,表明未知因素干扰小,失拟项不显著,回归模型具极显著性,拟合程度好,该模型可用于败毒散提取工艺条件的分析和预测。由方差分析可知,一次项B、C因素对综合得分影响显著,A因素影响具极显著性;交互项BC因素对综合得分影响不显著,AB因素影响具显著性,AC因素影响具极显著性;二次项 B^2 因素对综合得分影响显著, A^2 、 C^2 因素影响具极显著性。由方差分析单因素 F 值可看出,C因素对

表7 败毒散提取工艺响应面试验设计及结果

试验号	A	B/h	C/次	综合得分/%
1	12:1 (0)	4.0 (1)	2 (-1)	80.16
2	12:1 (0)	3.0 (0)	3 (0)	85.18
3	12:1 (0)	2.0 (-1)	2 (-1)	79.22
4	12:1 (0)	3.0 (0)	3 (0)	88.27
5	8:1 (-1)	3.0 (0)	4 (1)	47.12
6	16:1 (1)	3.0 (0)	2 (-1)	81.48
7	12:1 (0)	3.0 (0)	3 (0)	86.85
8	12:1 (0)	3.0 (0)	3 (0)	86.44
9	8:1 (-1)	4.0 (1)	3 (0)	54.76
10	16:1 (1)	2.0 (-1)	3 (0)	77.19
11	12:1 (0)	3.0 (0)	3 (0)	84.33
12	8:1 (-1)	2.0 (-1)	3 (0)	37.34
13	8:1 (-1)	3.0 (0)	2 (-1)	41.03
14	12:1 (0)	4.0 (1)	4 (1)	76.27
15	16:1 (1)	4.0 (1)	3 (0)	78.39
16	12:1 (0)	2.0 (-1)	4 (1)	73.31
17	16:1 (1)	3.0 (0)	4 (1)	66.47

表8 败毒散提取工艺响应面方差分析结果

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	4 384.88	9	487.21	89.34	<0.000 1
A	1 899.74	1	1 899.74	348.34	<0.000 1
B	63.39	1	63.39	11.62	0.011 3
C	43.80	1	43.80	8.03	0.025 3
AB	65.77	1	65.77	12.06	0.010 4
AC	111.30	1	111.30	20.41	0.002 7
BC	1.02	1	1.02	0.19	0.678 4
A ²	1 902.12	1	1 902.12	348.78	<0.000 1
B ²	38.90	1	38.90	7.13	0.032 0
C ²	148.29	1	148.29	27.19	0.001 2
残差	38.18	7	5.45		
失拟项	28.87	3	9.62	4.14	0.101 8
纯误差	9.30	4	2.33		
总差	4 423.06	16			

综合得分影响最小, B因素次之, A因素最大。综上所述, 各因素的影响顺序为C<B<A。

2.4.3 响应面分析 二维平面图等高线形状和三维曲面图坡度可反映各因素交互作用水平, 当等高线呈椭圆形且密集时, 表明交互作用强, 当三维曲面

图陡峭, 坡度大时, 说明影响差异有统计学意义^[13]。通过 Design Expert 8.0.6 软件分析得到反映三因素交互作用水平的二维平面等高线图和三维曲面图。见图2~4。图2~3中二维平面图等高线呈椭圆形且密集, 三维响应曲面坡度大, 说明A因素和B、C因素交互作用强, 图4中二维平面图等高线虽近似椭圆形但不密集, 且三维响应曲面坡度小, 说明B、C因素交互作用弱, 与方差分析结果相符。

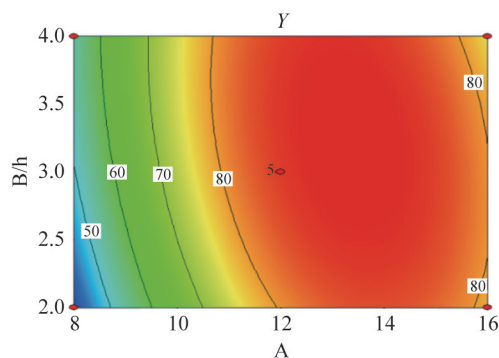


图2 液料比与提取时间对败毒散提取工艺影响的等高线图和响应曲面图

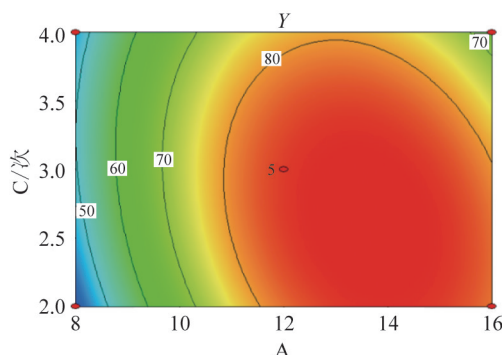
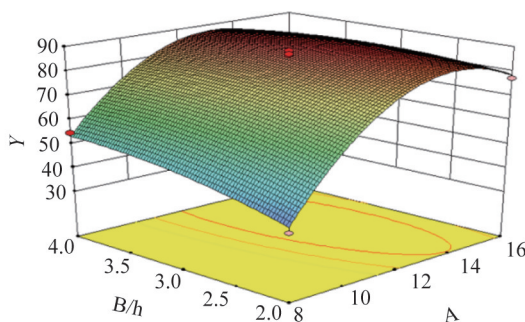
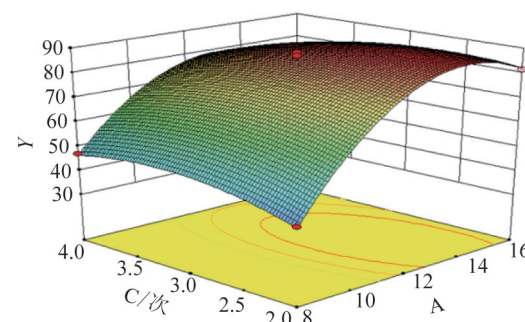


图3 液料比与提取数对败毒散提取工艺影响的等高线图和响应曲面图



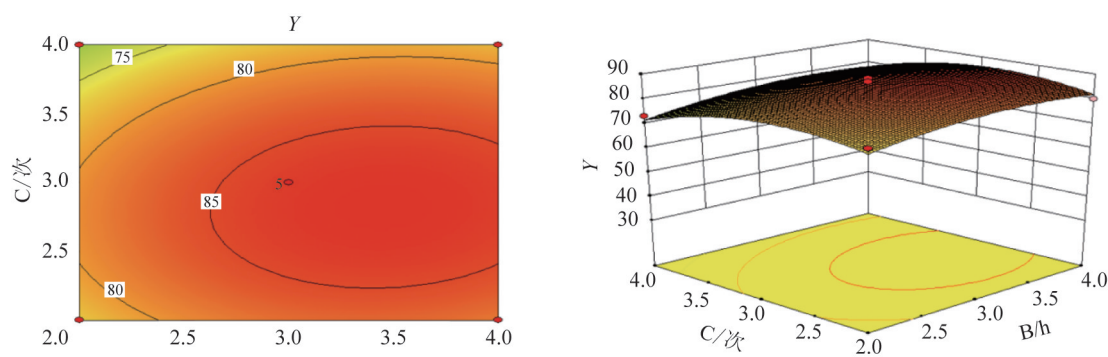


图4 提取时间与提取数对败毒散提取工艺影响的等高线图和响应曲面图

2.4.4 验证实验 以 Design Expert 8.0.6 软件分析败毒散提取工艺, 当液料比为 13.81:1, 提取时间为 2.84 h, 提取数为 2.32 次时, 综合得分最大, 预测值为 89.13%。考虑生产实际, 将败毒散提取工艺参数调整为液料比 14:1, 提取时间 170 min, 提取 2 次。按败毒散处方比例分别称取各饮片, 总量为 950 g, 平行 3 次, 以验证工艺的可靠性和模型的合理性。结果 RSD 为 0.55%, 表明工艺可靠且模型合理。

3 讨论

创制中药新剂型过程中, 提取工艺对中药提取效果有直接影响, 进而影响疗效。传统复方中药组分复杂, 为充分提取药效组分, 故选用多指标对败毒散提取工艺进行评价。收膏率可反映其他组分的提取程度, 为考察中药提取效果的重要指标^[14]; 新橙皮苷和柚皮苷为枳壳含量较高的主要活性物质, 也是《中国药典》2020 年版枳壳药材考察含量的指标, 且在《中国药典》2020 年版败毒散质量标准含量测定项, 以枳壳中柚皮苷含量作为唯一控制指标, 因此, 在许多含有枳壳的中药制剂中, 大多采用柚皮苷和新橙皮苷作为考察指标。本研究以收膏率和新橙皮苷、柚皮苷含量为综合考察指标优化败毒散提取工艺。

对中药提取因素多参数进行优化时, 各影响因素与响应值之间往往线性关系不佳。通过考察各影响因素之间的交互作用, 拟合最佳提取工艺, 建立非线性回归模型的响应曲面法, 是一种精度高、预测性好且应用范围大的统计方法, 近几年广泛应用于中药活性成分提取工艺的优化^[15-17]。响应曲面法中拟合结果和单因素的取值范围关系密切, 本研究通过考察单因素影响试验, 先确定败毒散提取方法为

水煎煮法, 后确定各因素的中心点和取值范围。其中液料比的中心点为 12:1, 提取时间的中心点为 3 h, 提取数的中心点为 3 次。在此基础上, 通过 Design Expert 8.0.6 软件分析, 得到拟合度好、极显著的多项二次回归模型。方差和响应面分析结果表明, 优选工艺方法可靠、准确性好。败毒散最佳提取工艺条件为液料比 14:1, 提取时间 170 min, 提取 2 次, 在该条件下, 综合得分为 87.67%, 与预测值接近。验证实验结果表明, 优选工艺重复性好、条件可靠。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:1144-1145.
- [2] 魏英俊,田永衍. 败毒散源流与古今临床应用研究[J]. 西部中医药,2015,28(3):50-53.
- [3] ZHOU J, XIA L, ZHANG Y. Naringin inhibits thyroid cancer cell proliferation and induces cell apoptosis through repressing PI3K/AKT pathway[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(12):152707.
- [4] AMINI N, SARKAKI A, DIANAT M, et al. Protective effects of naringin and trimetazidine on remote effect of acute renal injury on oxidative stress and myocardial injury through Nrf-2 regulation[J]. Pharmacol Rep, 2019, 71(6): 1059-1066.
- [5] YANG J P, YUAN L, WEN Y, et al. Protective effects of naringin in cerebral infarction and its molecular mechanism[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e918772.
- [6] 刘学仁,蔡品品,姜涛,等. 微波辅助提取枳壳中柚皮苷、新橙皮苷的工艺研究[J]. 中成药, 2013, 35(2): 420-423.
- [7] 滕建业,孟宪生,韩凌,等. 枳壳中柚皮苷提取工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3):34-35.
- [8] 陈静,杨天仁. 枳壳超声提取工艺研究[J]. 中医药信

- 息,2011,28(3):83-84.
- [9] 赵翠然,张晓倩,李珠,等. 柚皮苷提取工艺研究[J]. 煤炭与化工,2018,41(6):131-133.
- [10] 李江. 中药新药开发学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:90-91.
- [11] 陈岩,杨如江,俞敏,等. 响应面法在现代生产工艺优化中的应用[J]. 科技视界,2016(19):36.
- [12] 周许,吴明权,朱力阳,等. 多指标正交试验优选都江堰2号擦剂的提取工艺[J]. 现代中药研究与实践,2019,33(2):58-61.
- [13] 李月,王桂花,范媛媛,等. 响应面优化玛卡总皂苷的提取工艺研究[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(6):804-809.
- [14] 郑礼娟,秦昆明,蔡皓,等. 多指标正交试验优选白术芍药散提取工艺[J]. 中国中药杂志,2013,38(10):1504-1509.
- [15] 梁艳妮,李若岚,唐志书,等. 响应曲面法优化马齿苋中总生物碱的提取工艺[J]. 中国现代中药,2019,21(3):342-346.
- [16] 袁堂丰,瞿利民,郭婕. 响应面法优化罗汉松总二萜提取及抗氧化研究[J]. 中南林业科技大学学报,2019,39(6):114-120.
- [17] 孙爱萍,孙萍,李娜. 蟾酥中蟾毒配基类成分的提取纯化工艺研究[J]. 中草药,2019,50(3):611-617.

(收稿日期:2020-11-12 编辑:王笑辉)