

· 中药工业 ·

五味子药材提取工艺优化及8个
木脂素类成分含量测定[△]

朱琳, 侯丽华, 刘亮亮, 陈素娥*

山西卫生健康职业学院, 山西 晋中 030619

[摘要] 目的: 优化木脂素类成分的提取方法, 并建立高效液相色谱法(HPLC)测定五味子药材中8个木脂素类成分(五味子醇甲、五味子醇乙、当归酰戈米辛H、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子甲素、五味子乙素和五味子丙素)的含量测定方法。**方法:** 采用Box-Behnken响应面法, 以超声时间、甲醇体积分数、料液比为考察因素, 以8个木脂素类成分总含量为考察指标来优化提取工艺, 并验证此工艺。采用Agilent ZB-Extend C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为0.5%磷酸水溶液-乙腈, 梯度洗脱, 流速为1 mL·min⁻¹, 检测波长为220 nm, 柱温为35℃。**结果:** 五味子药材中木脂素类成分的最优提取工艺为超声时间30 min, 甲醇体积分数为100%, 料液比1:50; 不同产地五味子的8个木脂素类成分含量有差异, RSD为8.44%~20.02%。**结论:** Box-Behnken响应面优化五味子中木脂素的提取工艺科学稳定、准确可靠, 建立测定8个木脂素类成分含量的方法专属性强、重复性好、简便准确, 可为五味子药材的质量评价及工业化提取生产提供参考。

[关键词] 五味子; 木脂素; 含量测定; Box-Behnken响应面法; 提取工艺

[中图分类号] R282.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2022)05-0861-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20210901003

Optimization of Extraction Process and Determination of Eight Effective Components in
Schisandrae Chinensis Fructus

ZHU Lin, HOU Li-hua, LIU Liang-liang, CHEN Su-e*

Shanxi Health Vocational College, Jinzhong 030619, China

[Abstract] **Objective:** Optimize the extraction process and then to establish a high performance liquid chromatography (HPLC) method for determining the content of eight lignans (schisandrol A, schisandrol B, gomisin H, schisantherin A, schisantherin B, schisandrin A, schisandrin B, and schisandrin C). **Methods:** Box-Behnken design was used to optimize the extraction process. To be specific, the optimal sonication time, methanol concentration, and material-to-liquid ratio in the extraction process were investigated with the content of the eight components as evaluation index. The optimal process was then validated. HPLC conditions are as follows: Agilent ZB-Extend C₁₈ column (250 mm×4.6 mm, 5 μm), column temperature of 35℃, mobile phase of 0.5% phosphoric acid solution-acetonitrile for gradient elution at the flow rate of 1 mL·min⁻¹, detection wavelength of 220 nm. **Results:** The optimal extraction process is as below: sonication for 30 min, 100% methanol as solvent, and material-to-liquid ratio of 1:50. The content of the 8 lignans in *Schisandrae Chinensis Fructus* of different producing areas was different, with the RSD of 8.44%-20.02%. **Conclusion:** The optimized extraction process is scientific, stable, accurate and reliable. The established method for determining the content of 8 components is highly specific, reproducible, simple and accurate. The result of this study can serve as a reference for quality evaluation and industrial extraction of *Schisandrae Chinensis Fructus*.

[Keywords] *Schisandrae Chinensis Fructus*; lignans; content determination; Box-Behnken response surface methodology; extraction process

[△] [基金项目] 山西省重点研发计划项目(201903D321213)

* [通信作者] 陈素娥, 教授, 研究方向: 农药检测、中药质量控制、药动学研究; E-mail: 1280684297@qq.com

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实,主产于我国东北部,又称“北五味子”,是临床上常用的益气生津、补肾宁心的传统中药^[1]。五味子提取物的主要化学成分有木脂素、多糖、挥发油、有机酸等^[2-5],其中,木脂素是最主要的药理活性成分,具有保护肝脏、延缓心肌和血管重构、改善记忆及认知障碍、抗炎及免疫调节等作用^[6-10]。目前,从五味子中分离得到木脂素类成分约50个^[2],《中华人民共和国药典》2020年版规定,以五味子醇甲含量作为五味子药材及饮片质量控制的指标。中药成分复杂,其质量还易受采收时间、加工方法、贮藏条件等因素的影响^[11-12],因此,1个指标不能全面反映五味子的质量。药材质量的差异导致相关制剂的质量与安全也难以保障,加强五味子质量控制极其重要。

响应曲面法是数学方法与统计方法结合的产物,是对感兴趣的响应受多个变量影响的问题进行建模和分析,以达到优化该响应的目的^[13-14]。响应曲面法通过图形技术将因素与响应的函数关系显示出来,以供研究者直观地选择试验设计中的最优化条件。响应曲面法比正交设计更简单,比均匀设计更全面,可有效减少实验次数,缩短周期,已广泛应用于医药、化工等领域^[15-16]。目前,尚未见有关五味子木脂素类成分提取工艺的研究报道。因此,本研究以五味子中8个木脂素类成分总含量为响应值,采用Box-Behnken试验设计模型及响应面法分析五味子木脂素类成分提取工艺的影响因素及相互关系,并建立8个木脂素类成分的高效液相色谱法(HPLC)含量测定方法,分析评价不同产地五味子药材中木脂素类成分的含量差异,以期五味子中木脂素类成分的提取工艺及五味子药材与其相关制剂质量控制提供参考。

1 材料

1.1 仪器

LC1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);LK/CSJ-30型超声波清洗机(老肯医疗科技有限公司);XSE204型万分之一天平、XPE105型十万分之一天平(瑞士梅特勒-托利多公司);SC-3610型低速离心机(安徽中科中佳科学仪器公司)。

1.2 试药

对照品五味子醇甲、五味子甲素(天津一方科

技有限公司,批号分别为1506570、1506571)纯度均 $\geq 98\%$;五味子醇乙、当归酰戈米辛、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子乙素、五味子丙素(批号分别为CHB190212、CHB180223、CHB180223、CHB180223、CHB180126、CHB180129)均购自成都克洛玛生物科技有限公司,纯度均 $\geq 98\%$;纯净水(杭州娃哈哈集团);甲醇、磷酸(天津大茂化学试剂厂,色谱纯)。

15批五味子药材均收集于吉林省延边州和白山市,经山西卫生健康职业学院生药教研室杨翠玲副教授鉴定为五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。产地信息见表1。

表1 15批五味子药材产地

编号	产地	编号	产地
S1	安图县松江镇板石村	S9	安图县德化村
S2	安图县福合村	S10	安图县永庆乡立新村
S3	安图县福满鹿场	S11	汪清县小黄沟
S4	安图县两江镇金矿沟	S12	安图县第一参场
S5	安图县江湾村	S13	安图县西北林场
S6	永庆乡朝阳屯	S14	靖宇县庙岭
S7	靖宇县小团山	S15	靖宇县刘海山头
S8	安图县松江镇		

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用Agilent ZB-Extend C₁₈色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m);流动相为0.5%磷酸水(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~30 min, 46%~52%B; 30~33 min, 52%~65%B; 33~45 min, 65%~68%B; 45~50 min, 68%~90%B; 50~53 min, 90%~100%B);流速为1 mL $\cdot$ min⁻¹;检测波长为220 nm;进样量为10 μ L;柱温为35 $^{\circ}$ C。

2.2 对照品溶液制备

分别取对照品五味子醇甲、五味子醇乙、当归酰戈米辛H、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素适量,精密称定,加甲醇溶解,制成质量浓度分别为1.051、0.992、0.928、1.033、0.950、0.993、1.002、1.045 mg $\cdot$ mL⁻¹的对照品储备液,再精密吸取对照品储备液适量,加甲醇制成质量浓度分别为420.40、99.20、74.24、30.99、76.00、79.44、160.32、20.90 μ g $\cdot$ mL⁻¹的混合对照品溶液,4 $^{\circ}$ C下保存待用。

2.3 Box-Behnken响应面法优化提取工艺

2.3.1 试验设计及结果 查阅文献和单因素试验发现,对五味子药材超声提取影响比较显著的3个因素分别为超声时间(A)、甲醇体积分数(B)和料液比(C)。

利用Box-Behnken中心组合试验设计原理,以8个木脂素类成分总含量为响应变量,A、B、C为3个独立变量,设计三因素三水平中心组合试验,因素水平见表2,Box-Behnken设计及结果见表3。

表2 五味子提取工艺响应面因素与水平

水平	A/min	B/%	C
-1	20	50	1:30
0	30	75	1:50
1	40	100	1:70

表3 Box-Behnken中心组合试验优化五味子提取工艺设计及结果

编号	A	B	C	8个木脂素类成分的总质量分数/ $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$
1	0	0	0	2466
2	0	0	0	2397
3	1	0	1	2405
4	0	0	0	2419
5	-1	-1	0	2193
6	1	-1	0	2229
7	-1	1	0	2465
8	0	0	0	2408
9	1	1	0	2427
10	1	0	-1	1398
11	0	-1	1	2067
12	-1	0	1	2441
13	0	-1	-1	1051
14	-1	0	-1	1351
15	0	1	-1	2419
16	0	0	0	2327
17	0	1	1	2391

2.3.2 回归模型建立及显著性检验 通过Design Expert 11软件将独立变量A、B、C对五味子8个木脂素类成分总含量(Y)进行二次响应面回归分析和方差分析,建立多元二次响应面回归模型方程: $Y=2403.40+1.13A+270.25B+385.63C-18.50AB-20.75AC-261.00BC-79.08A^2+4.17B^2-425.57C^2$ 。模型的方差分析结果见表4。

由表4方差分析结果可知,模型F值为6.34,P值为0.0118<0.05,表明该模型显著。模型相关系数

表4 优化五味子提取工艺Box-Behnken响应面二次回归方程方差分析结果

来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	2.858×10^6	9	3.176×10^5	6.340 0	0.011 8
A	10.13	1	10.13	0.000 2	0.989 1
B	5.843×10^5	1	5.843×10^5	11.670 0	0.011 2
C	1.190×10^6	1	1.190×10^6	23.760 0	0.001 8
AB	1 369.00	1	1 369.00	0.027 3	0.873 3
AC	1 722.25	1	1 722.25	0.034 4	0.858 1
BC	2.725×10^5	1	2.725×10^5	5.440 0	0.052 4
A ²	26 327.81	1	26 327.81	0.525 8	0.491 9
B ²	73.39	1	73.39	0.001 5	0.970 5
C ²	7.626×10^5	1	7.626×10^5	15.230 0	0.005 9
残差	3.505×10^5	7	50 068.28		
失拟项	3.404×10^5	3	1.135×10^5	45.110 0	0.001 5
纯误差	10 061.20	4	2 515.30		
总误差	3.208×10^6	16			
r	0.890 8				
R ² _{Adj}	0.750 3				
信噪比	9.037 6				

注:R²_{Adj}为校正决定系数。

(r)=0.8908,校正决定系数(R²_{Adj})=0.7503,表明此模型可以解释75.03%的响应值变化,误差较小。各项方差分析中,B对8个木脂素类成分总含量的影响差异有统计学意义(P<0.05),C²、C对8个木脂素类成分总含量的影响差异有统计学意义(P<0.01),表明这些因素的改变会对结果响应产生显著影响。通过比较A、B、C三因素的F值可知,各因素对8个木脂素类成分总含量的影响程度为C>B>A。综上所述,该模型结果可靠性强、拟合度较好,可用来对超声辅助提取五味子中8个木脂素类成分工艺研究进行初步分析和预测。

2.3.3 响应面图与等高线图分析 为更直观地分析提取条件中各变量之间的交互作用,利用Design Expert 11软件选取2个因素绘制响应曲面图和等高线图(图1)。由图1可知,随着甲醇体积分数的增加,8个木脂素类成分总含量逐渐增加,随着料液比和超声时间的增加,总含量呈现先增后减的趋势,料液比的响应曲面最为陡峭,对响应值的影响最为显著,超声时间的影响最小,甲醇体积分数与料液比的交互作用、超声时间和料液比的交互作用对总含量影响差异有统计学意义,超声时间和甲醇体积分数的交互作用影响差异无统计学意义。

2.3.4 最优提取工艺确定与验证 利用Design Expert 11软件进行计算,得到五味子药材中8个木

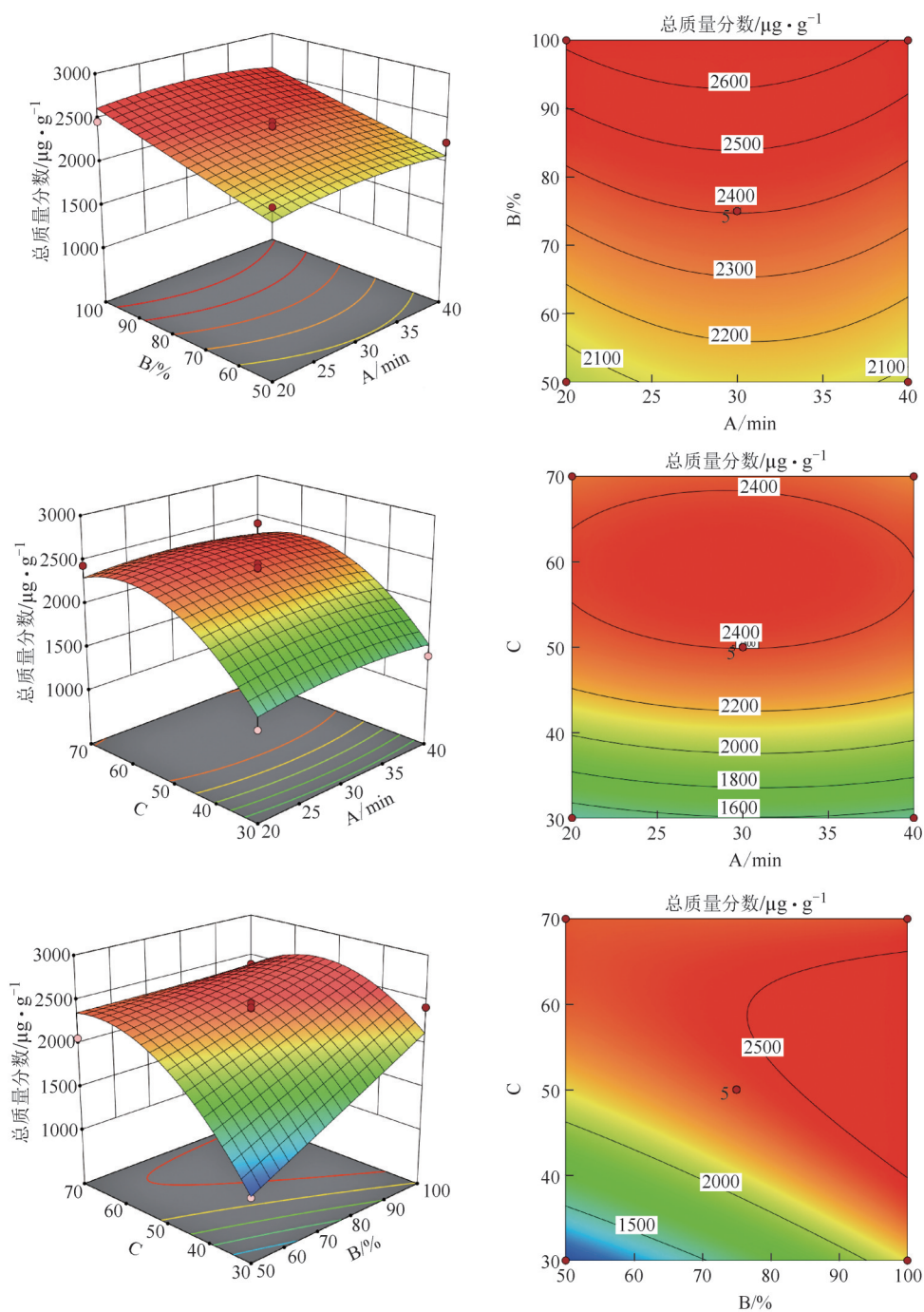


图1 各因素交互作用对8个木脂素类成分总含量的响应面图和等高线图

脂素类成分最佳提取工艺的理论预测条件：超声时间为28.72 min，甲醇体积分数为100%，料液比为1.00:52.99，预测得到的8个木脂素类成分总质量分数为2 670.15~2 688.15 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。结合实际操作的可性，将提取工艺条件修正为超声时间30 min，甲醇体积分数为100%，料液比1:50，按照确定的最佳提取工艺平行制备3份，得到实际8个木脂素类成分总质

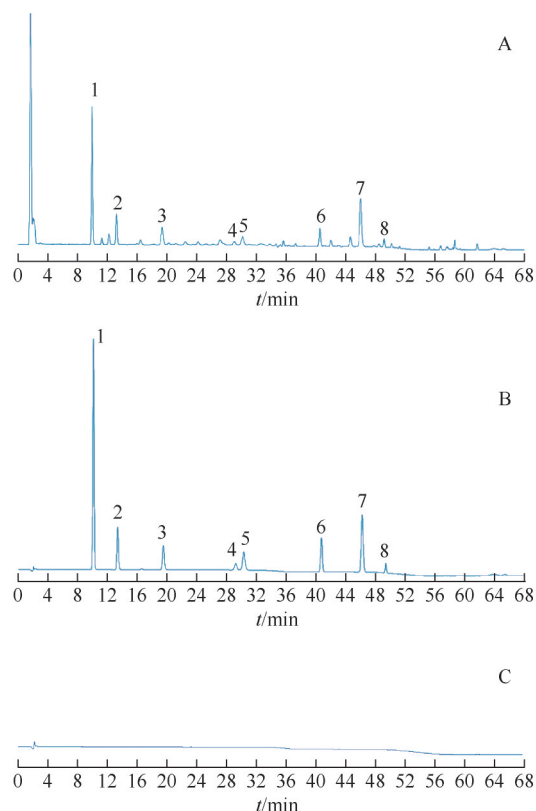
量分数分别为2 687.35、2 680.58、2 678.56 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ，表明多元回归方程具有良好的预测性。

2.4 样品溶液制备

将样品粉碎，取粉末约1 g，精密称定，置100 mL量瓶中，加甲醇50 mL，超声提取30 min后取出，放至室温，用甲醇补足减失质量，摇匀，过0.45 μm 滤膜，取续滤液，即得。

2.5 五味子中8个木脂素类成分的含量测定

2.5.1 专属性考察 精密吸取空白溶剂(甲醇)、混合对照品溶液、供试品溶液各10 μL ,按2.1项下色谱条件进样,色谱图见图2。供试品溶液色谱图中的色谱峰与对照品溶液色谱图中的色谱峰一一对应,空白溶剂色谱图中没有相应保留时间的色谱峰,表明该方法的专属性良好。



注: A. 供试品; B. 对照品; C. 空白溶剂; 1. 五味子醇甲; 2. 五味子醇乙; 3. 当归酰戈米辛H; 4. 五味子酯甲; 5. 五味子酯乙; 6. 五味子甲素; 7. 五味子乙素; 8. 五味子丙素。

图2 五味子药材HPLC专属性色谱图

2.5.2 线性关系考察 精密吸取2.2项下混合对照品溶液0.5、1.0、2.0、4.0、5.0 mL,置10 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,即得一系列不同质量浓度的混合对照品溶液。按2.1项下色谱条件进样分析,以质量浓度为横坐标(X),以峰面积为纵坐标(Y),绘制标准曲线,计算回归方程。见表5。

2.5.3 精密度试验 精密吸取混合对照品溶液10 μL ,按2.1项下色谱条件连续进样6次,进行日内精密度考察;连续进样3 d,进行日间精密度考察。检测各成分所对应的色谱峰峰面积,计算RSD。结果显示,

表5 五味子8个木脂素类成分的线性关系

成分	回归方程	r	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
五味子醇甲	$Y=61.773\ 7X+315.533\ 3$	0.999 8	21.02~420.40
五味子醇乙	$Y=51.187\ 4X+57.338\ 2$	0.999 8	4.960~99.200
当归酰戈米辛H	$Y=59.376\ 2X+42.988\ 5$	0.999 8	3.712~74.240
五味子酯甲	$Y=48.582\ 7X+14.928\ 7$	0.999 8	1.550~30.990
五味子酯乙	$Y=57.886\ 1X+43.998\ 6$	0.999 9	3.800~76.000
五味子甲素	$Y=64.012\ 3X+50.660\ 3$	0.999 8	3.972~79.440
五味子乙素	$Y=62.534\ 8X+101.597\ 4$	0.999 8	8.016~160.300
五味子丙素	$Y=64.012\ 3X+50.660\ 3$	0.999 9	1.045~20.900

日内精密度试验五味子醇甲、五味子醇乙、当归酰戈米辛H、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子甲素、五味子乙素和五味子丙素的色谱峰峰面积RSD分别为0.15%、0.14%、0.18%、0.18%、0.15%、0.14%、0.17%、0.17%;日间精密度试验的RSD分别为1.02%、1.00%、1.05%、0.83%、0.81%、0.87%、0.46%、0.57%,均小于2%,表明方法精密度良好。

2.5.4 重复性试验 取同一批的五味子药材(S11),按2.4项下方法平行制备6份,按2.1项下色谱条件下进样,计算8个木脂素类成分含量的RSD,结果分别为1.21%、1.11%、1.17%、1.26%、1.21%、1.16%、1.55%、1.07%,表明本方法重复性较好。

2.5.5 加样回收率试验 精密称取同一批五味子药材(S11)9份,每份约0.5 g,分别加入50%、100%、150%的混合对照品溶液适量,按2.4项下方法制备,每个浓度平行3份,计算平均回收率,结果见表6。

2.5.6 稳定性试验 取同一批的五味子药材(S11),按2.4项下方法制备,分别于制备后0、2、4、8、12、24、48 h后按2.1项下色谱条件进样分析,计算五味子醇甲、五味子醇乙、当归酰戈米辛H、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子甲素、五味子乙素和五味子丙素的峰面积RSD,结果分别为1.21%、1.08%、1.12%、1.18%、1.12%、0.88%、1.00%、2.14%,表明供试品在48 h内稳定性良好。

2.5.7 含量测定 按2.4项下方法制备样品溶液,按2.1项下的色谱条件进样分析,计算各指标成分的含量,结果见表7。

3 讨论

实验中采用全波长扫描(210~380 nm)测定对照品溶液,结果表明,检测波长为220 nm时各对照

表6 五味子8个木脂素类成分加样回收率试验

成分	样品中含量/ μg	对照品加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
五味子醇甲	2 429.30	1 214.96	3 800.35	104.28	103.13	1.03
		2 429.91	4 966.30	102.20		
		3 644.87	6 250.65	102.91		
五味子醇乙	703.00	351.17	1 090.75	103.47	102.93	0.75
		702.34	1 434.20	102.05		
		1 053.50	1 813.95	103.27		
当归酰戈米辛H	486.23	243.14	725.40	99.46	100.06	0.98
		486.27	984.10	101.19		
		729.41	1 210.00	99.54		
五味子酯甲	132.85	183.87	318.90	100.69	99.49	1.05
		367.75	495.25	98.93		
		551.62	676.55	98.84		
五味子酯乙	337.88	169.10	521.90	102.94	101.49	1.27
		338.20	679.25	100.47		
		507.30	854.20	101.07		
五味子甲素	674.73	337.62	1 037.70	102.50	101.99	0.80
		675.24	1 364.20	101.05		
		1 012.86	1 728.20	102.41		
五味子乙素	1 261.00	630.26	1 914.20	101.21	100.62	0.51
		1 260.52	2 527.70	100.25		
		1 890.77	3 164.50	100.40		
五味子丙素	165.05	82.56	251.55	101.59	101.22	0.41
		165.11	332.70	100.77		
		247.67	418.10	101.30		

表7 15批五味子药材中8个木脂素类成分的质量分数

编号	五味子醇甲	五味子醇乙	当归酰戈米辛H	五味子酯甲	五味子酯乙	五味子甲素	五味子乙素	五味子丙素
S1	4 303.65	1 381.35	878.80	238.15	565.15	1 181.50	2 365.15	286.45
S2	4 192.20	1 199.10	836.45	209.40	527.05	947.05	2 189.80	266.60
S3	4 364.10	1 339.85	917.50	308.95	666.95	910.40	2 402.05	280.55
S4	4 613.65	1 369.90	951.40	283.90	730.95	1 263.50	2 201.90	258.35
S5	5 316.50	1 358.95	1 018.05	309.00	707.35	1 229.05	2 535.95	312.75
S6	4 435.10	1 274.30	891.75	265.55	632.40	1 091.60	2 210.75	281.70
S7	4 372.35	1 187.55	865.80	264.45	638.25	1 161.30	2 163.95	248.70
S8	4 435.10	1 274.30	891.75	265.55	632.40	1 091.60	2 210.75	281.70
S9	3 764.15	1 194.05	772.95	237.85	587.15	919.85	1 924.05	263.35
S10	4 032.35	1 239.40	797.15	323.55	649.60	818.15	1 986.55	236.60
S11	5 100.65	1 448.35	1 007.85	277.95	711.25	1 395.45	2 689.00	336.25
S12	4 418.30	1 212.20	877.20	258.20	690.60	1 201.50	1 997.20	205.30
S13	5 404.85	1 575.95	1 167.80	361.35	706.20	921.40	3 072.40	438.30
S14	5 390.05	1 276.60	1 022.40	311.70	850.50	1 643.00	2 384.80	231.15
S15	4 930.20	1 335.20	989.25	285.45	697.60	1 218.40	2 254.50	290.85
平均值	4 604.88	1 311.14	925.74	280.07	666.23	1 132.92	2 305.92	281.24
RSD/%	11.03	8.19	11.04	13.79	11.64	18.98	12.77	19.29

品响应均很高,因此选择220 nm作为最终检测波长;有机相考察了甲醇和乙腈,对比发现,用乙腈-水体系时基线比较平稳,但色谱峰峰形不是特别好,特别是当归酰戈米辛H拖尾比较严重,为了改善峰

形,减少拖尾现象,在水相中加入体积分数分别为0.1%、0.2%、0.5%的磷酸,考察其对色谱参数的影响。结果发现,水相中磷酸体积分数为0.5%时色谱基线较好,指标成分的对称因子接近1,拖尾现

象明显改善、分离度较高、理论板数较高,因此选择磷酸的体积分数为0.5%;对于色谱柱,首先尝试了通用型色谱柱 Agilent ZORBAX® Eclipse plus,该色谱柱几乎适用于所有类型的样品,包括酸性、碱性和中性化合物。结果显示,大部分化合物均达到较好的分离效果,但是极性小的化合物分离不开。之后又考察了 Waters XSelect® HSS T3 和 Agilent ZORBAX EXTEND-C₁₈ 色谱柱,发现在 XSelect® HSS T3 色谱柱条件下化合物前延比较严重,改善流动相后也没有较好的改善,而 Agilent ZORBAX EXTEND-C₁₈ 相比而言,峰形和分离度都较好,出峰时间也比较适宜。

本研究采用响应面法优化超声辅助提取五味子药材中8个木脂素类成分,通过 Box-Behnken 响应面法试验,得到超声时间、甲醇体积分数、料液比对五味子中8个木脂素类成分总含量的回归模型,进而分析得出最佳提取工艺为超声时间 30 min,甲醇体积分数为 100%,料液比 1:50。三者的影响主次关系为料液比>甲醇体积分数>超声时间。通过验证实验证明实测值与预测值的相对误差在合理范围内,说明该优化工艺较为科学、可靠、准确,可用于五味子药材中木脂素类成分的提取。在此基础上,本研究建立了同时测定五味子药材中8个木脂素类成分含量的 HPLC,此方法专属性强、重复性好、简单高效,可为五味子药材的质量控制提供参考。15批不同产地的五味子药材中8个木脂素类成分的含量的 RSD 为 8.09%~19.29%,表明各产地药材质量有一定差异,可能与当地的地质、水源及气候条件有关,更明确的原因需要做进一步的分析研究。

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,2020:68.
- [2] 李坦城,安丽萍,滕昊林,等. 五味子提取物的研究现状与进展[J]. 中国医药科学,2014,4(19):80-82.
- [3] XU Y L, WANG Y J, JIANG S P, et al. Chemical constituents from the fruit of *Schisandra chinensis* [J]. J Chin Pharm Sci, 2020, 29(7):480-486.
- [4] 安莉萍. 五味子质量控制及血清药化学研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [5] ZHANG M X, HUANG G Y, BAI Y Q, et al. Research advances in chemical constituents and hepatoprotective effect of *Schisandrae Sphenantherae Fructus* and *Schisandrae Chinensis Fructus* [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(5):1017-1025.
- [6] FENG G, ZHAI J X, CHEN W S, et al. Effects of Wuzhi capsules and *Schisandrae Chinensis Fructus* extract on cyclophosphamide metabolism in rats [J]. Chin J Hosp pharm, 2018, 38(1):30-35,40.
- [7] WEI M, LIU Z, LIU Y, et al. Urinary and plasmatic metabolomics strategy to explore the holistic mechanism of lignans in *S. chinensis* in treating Alzheimer's disease using UPLC-Q-TOF-MS[J]. Food Funct, 2019, 10(9):5656-5668.
- [8] FU Y D, CHEN J M, LIU W, et al. Research progress of Schisantherin A in regulating hepatic drug-metabolizing enzymes and its pharmacological effects [J]. Tradit Chin Drug Res Pharmacol, 2020, 31(6):741-748.
- [9] HAKALA E, HANSKI L, UVELL H, et al. Dibenzocyclooctadiene lignans from *Schisandra* spp. selectively inhibit the growth of the intracellular bacteria *Chlamydia pneumoniae* and *Chlamydia trachomatis* [J]. J Antibiot (Tokyo), 2015, 68(10):609-614.
- [10] LI G L, ZENG L H, ZHENG J W, et al. Anti-depressant effects of schisandrin A on depression induced by chronic unpredicted mild stress in rats [J]. Chin Pharm J, 2018, 53(15):1273-1279.
- [11] 蒋玲霞,袁玉鲜,张晓军. 影响中药饮片质量的原因与对策分析[J]. 职业, 2020(28):32-33.
- [12] MENG X C, SHEN Y, DU H W. Discussion on concept of genuine medicinal materials and its use standard [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(24):6135-6141.
- [13] 戚朝阳,王雅琪,郭浩然,等. 响应面法在化工生产工艺优化中的应用[J]. 辽宁化工, 2017, 46(10):1013-1014.
- [14] 李莉,张赛,何强,等. 响应面法在试验设计与优化中的应用[J]. 实验室研究与探索, 2015, 34(8):41-45.
- [15] XU S J, XU W F, GUO J T, et al. Optimization of extraction process and content determination of total flavonoids from Guizhou Miao medicine *Gentiana Rhodantha Herba* by Box-Behnken response surface method [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2021, 39(2):164-168,282-283.
- [16] ZHU D H, ZHANG J K, LI M, et al. Optimization of extraction technology of total triterpenes from the leaves of *Cornus officinalis* by Box-Behnken design-response surface methodology [J]. J China Pharm, 2021, 32(1):46-50.

(收稿日期: 2021-09-01 编辑: 王笑辉)