

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.02.010

Box - Behnken 响应面法优选生化汤智能提取工艺*

马 赞¹, 李存玉^{2△}

(1. 江苏省泰州市第四人民医院, 江苏 泰州 225300; 2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

摘要:目的 优选生化汤的制备工艺。方法 以阿魏酸、藁本内酯、固形物含量,以及藁本内酯与阿魏酸含量的比值、成分总含量与固形物的比值为考察指标,以提取时间、加水量、提取次数为考察因素,采用 Box - Behnken 响应面法优选生化汤的最佳制备工艺,并进行验证。结果 最佳工艺为提取 19.20 min,加 6 倍量水,提取 2 次。验证试验中,藁本内酯与阿魏酸含量的比值为 2.29,成分总含量与固形物的比值为 3.34,均与相应理论值(2.32, 3.38)相近。结论 优选的生化汤智能提取工艺稳定可行,可用于生化汤的制备。

关键词:生化汤;传统煎煮;阿魏酸;藁本内酯;智能提取;工艺优化

中图分类号:R932;TQ460.6

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)02-0036-05

Optimization of Intelligent Extraction Process of Shenghua Decoction by Box - Behnken Response - Surface Methodology

MA Yun¹, LI Cunyu²

(1. The Fourth People's Hospital of Taizhou City, Taizhou, Jiangsu, China 225300; 2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China 210023)

Abstract: Objective To optimize the preparation process of Shenghua Decoction. **Methods** The content of ferulic acid, ligustilide and solid, the ratio of ligustilide content to ferulic acid content, the ratio of total component content to solid were taken as the investigation indexes, and the extraction time, amount of water addition and extraction times were taken as the investigation factors to optimize the preparation process of Shenghua Decoction by the Box - Behnken response - surface methodology, and the validation test was conducted. **Results** The optimal process was as follows: extracting for 19.20 min, adding six times the amount of water, and extracting twice. In the validation test, the ratio of ligustilide content to ferulic acid content was 2.29, and the ratio of total component content to solid was 3.34, which were close to the corresponding theoretical values (2.32, 3.38). **Conclusion** The optimal intelligent extraction process of Shenghua Decoction is stable and feasible, which can be used for the preparation of Shenghua Decoction.

Key words: Shenghua Decoction; traditional decocting; ferulic acid; ligustilide; intelligent extraction; process optimization

中药处方由执业中医师通过对患者机体的状况辨证开具,在调剂过程中患者根据个人需求,可委托医院药房代煎,或按医嘱自行煎煮。但患者常质疑2种煎煮方法下的成品是否存在成分差异。由于缺乏传统煎煮与医院智能提取效率的对比研究,且针对该方面的研究处于探索阶段,尚不能从根本上解决患者的疑问^[1-3]。中药处方的药效物质基础是质量评价的关键指标,目前多通过指标性成分、固形物等参数进行综合评价^[4-5]。本研究基于医院临床调剂中的常用处方,结合中药组成特点,选择生化汤(组方:当归 24 g,川芎 9 g,桃仁 6 g,姜炭和炙甘草各 2 g)为研究对象^[6],通过陶罐直火煎煮(传统方法)、智能煎药机提取,以阿魏酸、藁本内酯、固形物为直观指标,且为了保证传统煎煮与智能煎煮制备生化汤中物质基础的一致性,以生化汤中藁本内酯和阿魏酸含量比值(P_1),阿魏酸、藁本内酯总含量与生化汤煎液中固形物比值(P_2)为间接指标,优选

智能煎药机煎煮参数,为临床常用中药处方的调剂、煎煮提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

JY - C2 型全自动煎药包装一体机(济南玖延机械有限公司);Agilent 1100 型高效液相色谱仪,包括 VWD 型检测器(美国 Agilent 公司);AEL - 40SM 型十万分之一电子天平(德国 Sartorius 公司);HH - S1 型数显恒温水浴锅(郑州豫华仪器制造有限公司);SK1200H 型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);101 - A3 型干燥箱(无锡琼瑞特科技有限公司)。

1.2 试药

阿魏酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号为 0773 - 9910,含量 $\geq 98.0\%$);藁本内酯(南京金益柏生物技术有限公司,批号为 JBZ - 0405,含量 $\geq 98.0\%$);甲醇、乙腈、三氟乙酸均为色谱纯,水为超纯水。当归、

*基金项目:国家自然科学基金[81503258]。

第一作者:马赞,女,硕士,中药师,研究方向为中药调剂及经典名方开发,(电子信箱)myunok@163.com。

△通信作者:李存玉,男,博士,副教授,研究方向为中药制药工艺,(电话)025-86798186(电子信箱)licunyuok@163.com。

川芎、桃仁、姜炭、炙甘草饮片均来源于医院药剂科中药房,经药剂科石梅副主任中药师鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 阿魏酸及藁本内酯含量测定

2.1.1 色谱条件^[7]

色谱柱:Agela Vensuil XBP C₁₈柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈(A) - 水(B),梯度洗脱(0~10 min时10%A → 28%A,10~17 min时28%A → 65%A,17~25 min时65%A,25~30 min时65%A → 100%A);流速:1.0 mL/min;检测波长:280 nm;柱温:30 ℃;进样量:10 μL。

2.1.2 溶液制备

混合对照品溶液:分别称取阿魏酸3.60 mg、藁本内酯5.32 mg,精密称定,置10 mL容量瓶中,加乙醇超声(功率250 W,频率40 kHz)处理20 min,用乙醇定容,即得阿魏酸和藁本内酯质量浓度分别为360 μg/mL和532 μg/mL的混合对照品溶液。

供试品溶液1:按生化汤处方工艺称取处方饮片,按传统煎煮方法加入自来水500 mL浸过药面,武火煮沸后转文火煎煮10 min,滤过;加入自来水400 mL,采用相同方法煮沸10 min,滤过;合并2次滤液,即得。

供试品溶液2:按生化汤处方工艺称取10倍处方量饮片,设定一体机提取参数操作,即得。

2.1.3 方法学考察

线性关系考察:分别精密量取2.1.2项下混合对照品溶液0.1,0.2,0.5,1.0,2.0 mL,置10 mL容量瓶中,用乙醇定容,得系列混合对照品溶液。精密量取10 μL,按2.1.1项下色谱条件进样测定,以峰面积为纵坐标(Y)、待测成分质量浓度为横坐标(X)进行线性回归。得回归方程阿魏酸为 $Y_1 = 492.5X_1 + 428.3$ ($R_1^2 = 0.9982$, $n=5$),藁本内酯为 $Y_2 = 729.9X_2 - 430.7$ ($R_2^2 = 0.9996$, $n=5$)。结果表明,阿魏酸和藁本内酯质量浓度分别在3.60~72.00 μg/mL和5.32~106.40 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好。

定量限与检测限考察:精密量取2.1.2项下混合对照品溶液适量,倍比稀释,并按2.1.1项下色谱条件进样测定,以信噪比(S/N)10:1和3:1时的质量浓度分别记作定量限和检测限。结果阿魏酸和藁本内酯的定量限分别为0.36,2.66 μg/mL,检测限分别为0.12,0.89 μg/mL。

精密度试验:取2.1.2项下供试品溶液1适量,按2.1.1项下色谱条件,同1 d内连续进样测定6次,记录峰面积,计算日内精密度;连续测定3 d,计算日间精密度。结果阿魏酸和藁本内酯的日内精密度分别为0.83%和1.15% ($n=6$),日间精密度分别为2.69%和4.74% ($n=6$),表明方法日内、日间精密度良好。

稳定性试验:取2.1.2项下供试品溶液2适量,分别于室温下放置0,1,2,6,12,24 h时按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果阿魏酸、藁本内酯峰面积的RSD分别为0.95%和1.31% ($n=6$),表明供试品溶液在室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验:按生化汤处方工艺称取饮片适量,各6份,按2.1.2项下方法制备供试品溶液1,再按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果阿魏酸、藁本内酯峰面积的RSD分别为1.26%和1.75% ($n=6$),表明方法重复性良好。

加样回收试验:按生化汤处方工艺称取饮片适量,各6份,加入一定量混合对照品溶液,按2.1.2项下方法制备供试品溶液,按2.1.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算加样回收率。结果阿魏酸和藁本内酯的平均加样回收率分别为98.56%和101.32%,RSD分别为1.56%和2.04% ($n=6$)。

2.2 固形物含量测定

精密量取供试品50 mL,置烘干至恒重的100 mL蒸发皿中,水浴100 ℃蒸干,放至103 ℃烘箱内烘2 h,取出,置干燥器30 min,冷却,称定质量;再放至103 ℃电热烘箱内烘1 h,取出,置干燥器30 min,重复操作至恒重,根据公式 $1[G = (m - m_0) / 50]$ 计算固形物质量浓度。式中,G为固形物的质量浓度(g/mL),m为固形物和蒸发皿的质量(g),m₀为蒸发皿的质量(g)。

2.3 间接指标

P₁和P₂。计算方法见公式 $2(P_1 = m_1 / m_2)$ 和公式 $3[P_2 = (m_1 + m_2) / GV]$ 。式中,m₁为生化汤中阿魏酸含量(mg),m₂为生化汤中藁本内酯含量(mg),G为固形物的质量浓度(g/mL),V为生化汤药液体积(mL)。

2.4 响应面试验

以提取时间、加水量、提取次数3个因素为变量,以-1,0,1代表变量水平(见表2),进行Box - Behnken三因素三水平试验^[8-10],以阿魏酸、藁本内酯、固形物含量为指标,优选智能煎药机提取工艺。方案及结果见表1及表2。

表1 因素与水平

Tab.1 Factors and levels

水平	提取时间(min)	加水量(倍)	提取次数(次)
-1	5	6	1
0	12.5	9	2
1	20	12	3

2.5 回归方程拟合与显著性分析

阿魏酸:根据Design - Expert 8.06软件中Box - Behnken中心组合设计功能,对表3中阿魏酸含量(Y_阿)结果进行多元回归拟合,得到阿魏酸含量与考察因素变量之间的回归方程, $Y_{\text{阿}} = 120.10 + 38.54A + 8.08B +$

表2 响应面试验设计及结果

Tab. 2 Design and results of the response surface test

序号	A	B	C	阿魏酸(mg)	藁本内酯(mg)	固形物(g)	P_1	P_2
1	-1	0	1	63.6	23.4	51.7	0.37	1.68
2	0	1	-1	43.8	10.3	51.0	0.24	1.06
3	1	0	1	171.2	469.1	195.9	2.74	3.27
4	-1	-1	0	37.1	21.0	32.8	0.57	1.77
5	1	1	0	132.7	312.8	149.6	2.36	2.98
6	1	0	-1	46.9	50.8	68.2	1.08	1.43
7	0	0	0	121.6	164.2	110.1	1.35	2.60
8	0	-1	-1	39.7	13.1	31.3	0.33	1.69
9	0	0	0	117.3	173.2	115.6	1.48	2.51
10	0	0	0	120.4	170.2	118.5	1.41	2.45
11	0	0	0	122.3	178.1	121.6	1.46	2.47
12	0	1	1	148.2	231.6	143.8	1.56	2.64
13	1	-1	0	107.6	262.3	102.7	2.44	3.60
14	-1	1	0	40.6	26.7	43.5	0.66	1.55
15	-1	0	-1	8.8	5.7	10.5	0.65	1.38
16	0	-1	1	116.3	212.5	112.8	1.83	2.91
17	0	0	0	118.9	166.8	126.2	1.40	2.26

$45.01 C + 5.40 AB + 17.37 AC + 6.95 BC - 27.49 A^2 - 13.11 B^2 - 19.99 C^2$ 。由表3可见,该回归方程模型显著($P < 0.0001$),失拟项不显著($P = 0.1297 > 0.05$),说明该模型用于预测、优选阿魏酸提取参数成立。考察因素中对阿魏酸含量影响强度的排序为 $C > A > B$,其中所考察因素间均存在显著交互作用($P < 0.05$)。

藁本内酯:藁本内酯含量($Y_{\text{藁}}$)与考察因素变量间的回归方程, $Y_{\text{藁}} = 170.50 + 127.28 A + 9.06 B + 107.09 C + 11.20 AB + 100.15 AC + 5.47 BC + 2.79 A^2 - 17.59 B^2 - 36.04 C^2$ 。由见表3可见,回归方程模型显著($P < 0.0001$),失拟项不显著($P = 0.0916 > 0.05$),说明该模型用于

预测、优选藁本内酯提取参数成立。考察因素中对藁本内酯含量影响强度的排序为 $A > C > B$,其中所考察因素间均存在显著交互作用($P < 0.05$)。

固形物:固形物含量($Y_{\text{固}}$)与考察因素变量间的回归方程: $Y_{\text{固}} = 118.40 + 47.24 A + 13.54 B + 42.90 C + 9.05 AB + 21.63 AC + 2.83 BC - 19.70 A^2$ 。由表3可见,固形物回归方程模型显著($P < 0.0001$),失拟项不显著($P = 0.5374 > 0.05$),说明该模型用于预测、优选生化汤中固形物提取参数成立。考察因素中对固形物含量影响强度的排序为 $A > C > B$,其中所考察因素间AB和AC均存在显著交互作用($P < 0.05$)。

P_1 :根据因素与响应值之间的方差分析结果,调整 P_1 与考察因素变量之间的回归方程为 $P_1 = 1.39 + 0.80 A - 0.044 B + 0.53 C + 0.48 AC + 0.15 A^2 - 0.37 C^2$ 。回归方程模型显著($P = 0.0004$),相关系数 $R^2 = 0.9611$,调整相关系数 $R^2 = 0.9110$,可用于根据 P_1 设定值优选因素水平。

P_2 : P_2 与考察因素变量之间的回归方程为 $P_2 = 2.47 + 0.61 A - 0.22 B + 0.62 C - 0.10 AB + 0.39 AC - 0.46 C^2$ 。回归方程模型显著($P < 0.0001$),相关系数 $R^2 = 0.9392$,调整相关系数 $R^2 = 0.9027$,可用于根据 P_2 设定值优选相应因素水平。

2.6 响应面分析

阿魏酸:三因素间均存在交互作用,其中提取时间和提取次数交互作用强于其他二者,随着提取时间或提取次数的增加,阿魏酸在生化汤中的含量均呈增加进而趋于稳定的状态。提取次数与加水量的交互作用体现出,在提取次数相对固定时,6~12倍加水量范围内生化汤中阿魏酸含量相对稳定,说明6倍加水量即可

表3 响应面二次回归模型的方差分析

Tab. 3 ANOVA of quadratic regression model of response surface

方差来源	自由度	阿魏酸				藁本内酯				固形物			
		平方和	均方	F值	P值	平方和	均方	F值	P值	平方和	均方	F值	P值
模型	9	36300.90	4033.43	474.86	<0.0001	269800	29978.15	408.08	<0.0001	40716.90	4529.10	131.40	<0.0001
A	1	11881.11	11881.11	1398.78	<0.0001	129600	129600	1764.08	<0.0001	17851.05	17851.05	517.92	<0.0001
B	1	521.65	521.65	61.41	0.0001	657.03	657.03	8.94	0.0202	1466.11	1466.11	42.54	0.0003
C	1	16209.00	16209.00	1908.30	<0.0001	91741.86	91741.86	1248.85	<0.0001	14723.28	14723.28	427.17	<0.0001
AB	1	116.64	116.64	13.73	0.0076	501.76	501.76	6.83	0.0347	327.61	327.61	9.51	0.0177
AC	1	1207.56	1207.56	142.17	<0.0001	40120.09	40120.09	546.14	<0.0001	1870.56	1870.56	54.27	0.0002
BC	1	193.21	193.21	22.75	0.0020	119.90	119.90	1.63	0.2421	31.92	31.92	0.93	0.3679
A ²	1	3181.32	3181.32	374.54	<0.0001	32.72	32.72	0.45	0.5259	1634.06	1634.06	47.41	0.0002
B ²	1	723.95	723.95	85.23	<0.0001	1302.40	1302.40	17.73	0.0040	1153.27	1153.27	33.46	0.0007
C ²	1	1682.11	1682.11	198.04	<0.0001	5468.22	5468.22	74.44	<0.0001	1234.80	1234.80	35.83	0.0006
残差	7	59.46	8.49			514.23	73.46			241.27	34.47		
失拟项	3	43.00	14.33	3.48	0.1297	395.71	131.90	4.45	0.0916	93.45	31.15	0.84	0.5374
纯误差	4	16.46	4.11			118.52	29.63			147.82	36.96		
总离差	16	36360.36				270300.00				41003.16			

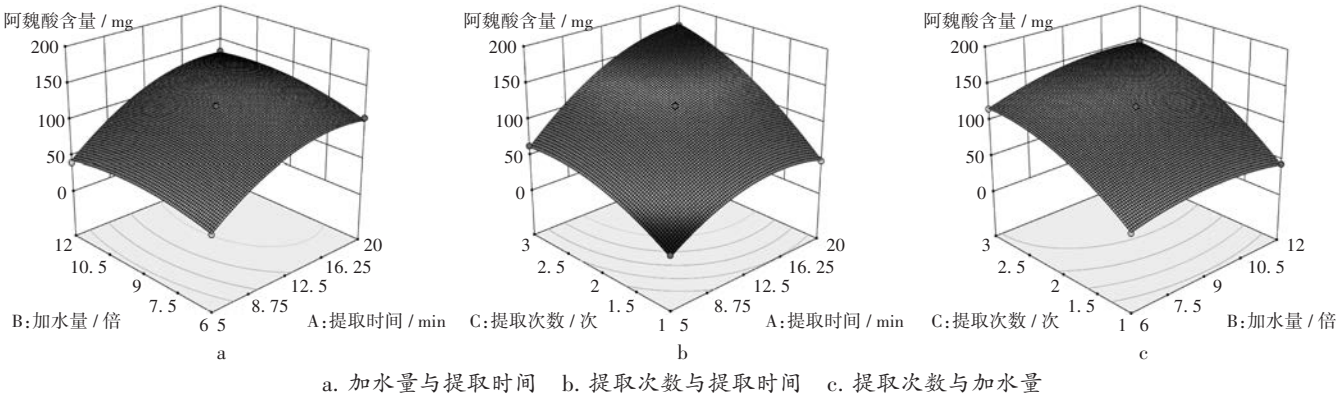


图1 各因素与阿魏酸含量的响应面图

a. Water addition amount and extraction time b. Extraction times and extraction time c. Extraction times and water addition amount

Fig. 1 Response surface of various factors on the ferulic acid content

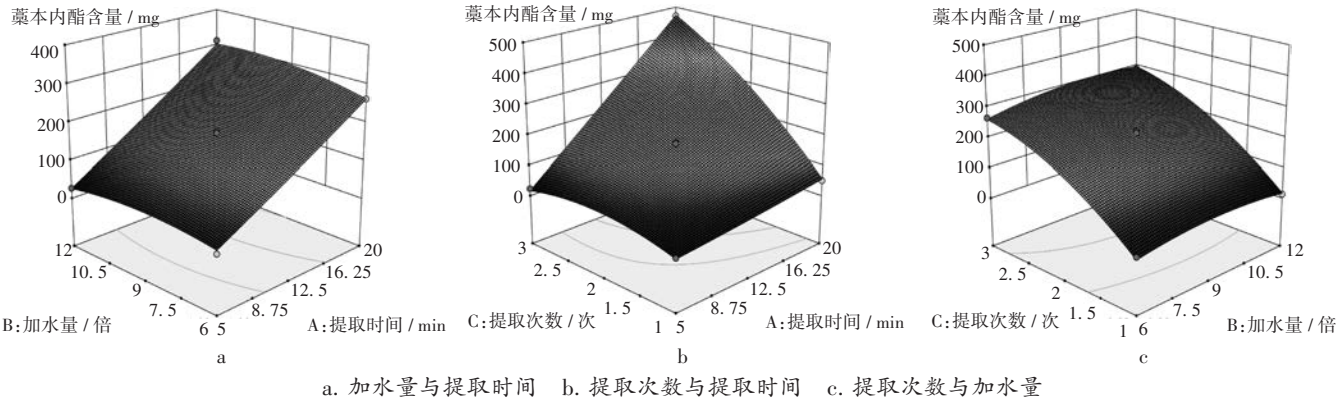


图2 各因素与藁本内酯含量的响应面图

a. Water addition amount and extraction time b. Extraction times and extraction time c. Extraction times and water addition amount

Fig. 2 Response surface of various factors on the ligustilide content

满足阿魏酸的提取。结果见图1。

藁本内酯：其中提取次数与提取时间交作用显著，在提取次数为1次时，随着提取时间由5 min增至20 min，生化汤中藁本内酯含量并未出现明显增加，说明在单次提取时，时间低于20 min，藁本内酯提取效果低下。当提取次数增加至3次时，随着提取时间的延长，生化汤中藁本内酯含量增加明显，在提取3次、每次20 min时，藁本内酯含量最高，说明在所考察因素水平范围内，藁本内酯提取尚不完全^[11-12]。而提取次数与加水量之间交互作用不显著，呈现出在固定提取时间、提取次数时，增加加水量对生化汤中藁本内酯含量影响并不明显。结果见图2。

固形物：其中提取次数与提取时间交作用显著，但在固定加水量参数时，提取次数为1次时，随着提取时间由5 min增加至20 min，固形物并未明显增加。同时，固定提取时间在5 min时，提取次数由1次增加至3次，生化汤煎煮液中固形物也未明显增加，说明生化汤组方（当归、川芎、桃仁、姜炭、炙甘草）固形物溶出是逐渐积累的过程。结果见图3。

2.7 验证试验

优选出的最佳提取工艺为提取19.20 min，加6倍

量水，提取2次。按处方工艺取中药饮片适量，采取全自动煎药包装一体机煎煮。得生化汤中阿魏酸、藁本内酯、固形物平均含量（见表4）。计算得 P_1 为2.29， P_2 为3.34，均与传统制备方法下的各指标性成分比例理论值（2.32，3.38）相近，表明模拟煎药机提取效果的模型可行，可用于生化汤的智能煎煮。

表4 验证试验结果

Tab. 4 Results of the verification test				
项目	1	2	3	$\bar{X} \pm s$
阿魏酸含量(mg)	112.63	108.44	109.82	110.30 ± 2.14
藁本内酯含量(mg)	256.07	248.50	253.62	252.73 ± 3.86
固形物含量(g)	109.42	104.03	111.90	108.45 ± 4.02

3 讨论

2018年，国家中医药管理局《古代经典名方目录（第一批）》规定了经典名方中药复方制剂及其物质基准研究要求，强调复方制剂与物质基准的一致性。生化汤为妇科常用方剂，临床使用量大，通过以传统煎煮方法为基准，优选智能化煎药机提取参数，在实现煎煮药液中指标性成分一致性的同时，也保障了临床疗效^[13-14]。

响应面分析法可通过较少的试验设计，完成多因

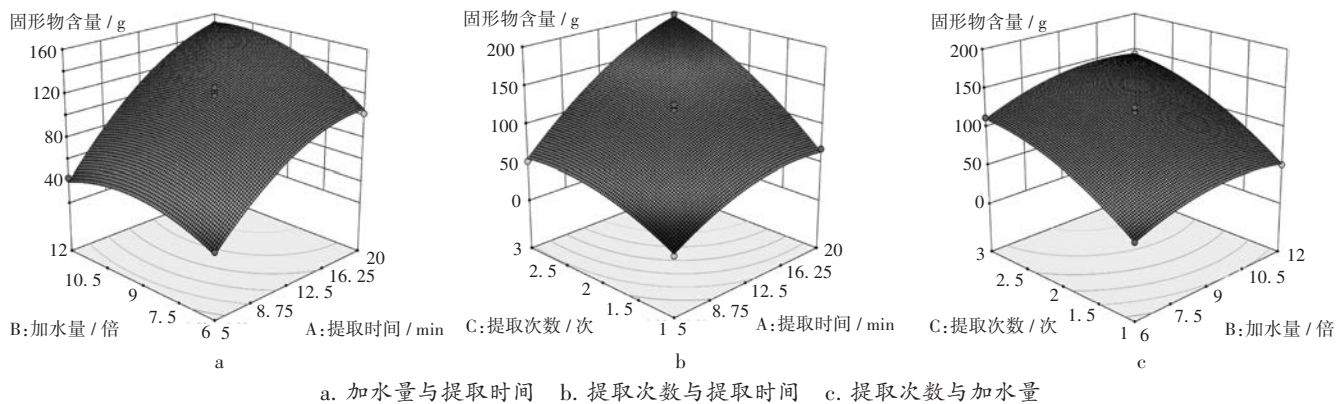


图3 各因素与生化汤固形物含量的响应面图

a. Water addition amount and extraction time b. Extraction times and extraction time c. Extraction times and water addition amount

Fig. 3 Response surface of various factors on the solid content of Shenghua Decoction

素、多水平考察,较正交设计法和均匀设计法更全面,可用于预测试验范围内任何试验点的理论值,在实际应用时设计的因素水平范围要包括最优条件^[15-19]。

中药处方的传统煎煮向自动化提取的过渡,目前多用单因素考察寻找适宜的提取参数,响应面法可真正筛选出最优参数,提高参数筛选效率。本研究中优选出的最佳提取工艺为提取19.20 min,加6倍量水,提取2次,实际提取效果为阿魏酸含量110.30 mg,藁本内酯含量252.73 mg,固形物含量108.45 g,与预测值相近。

采用全自动煎药包装一体机制备生化汤时,采取处方量放大10倍,相较于煎药壶中指标性成分含量,自动煎药机的提取效率约为传统煎煮方式的1.3倍。因处方量增加带来的药液体积增加,从提取开始至溶液沸腾的时间也相对延长,处方饮片的温浸时间延长,从而引起指标性成分含量增加^[20]。临床调剂使用时,可按一定比例稀释,或降低药液分装体积,以保证服用量与煎药机提取药液的一致性。

参考文献

[1] 许鑫,姜慧洁,汪佳楠,等. 基于传统煎煮标准汤剂的桂枝配方颗粒制备及质量标准研究[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(13): 1103-1110.

[2] 招志辉. 葛根芩连汤传统煎煮与十功能煎药机煎煮一致性评价的初步研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.

[3] 钟安军. 探讨煎药机煎法对中药复方汤剂总浸出物及有效成分的影响[J]. 中国实用医药, 2018, 13(24): 183-184.

[4] 曾昭君,洪婉敏,钟如帆,等. 基于浸出物和特征图谱的熵权TOPSIS法综合评价仙鹤草药材质量[J]. 中国药房, 2020, 31(24): 3013-3019.

[5] 杨秀伟. 抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的化湿败毒颗粒药味物质基础研究[J]. 中国现代中药, 2020, 22(5): 672-689.

[6] LI X, ZHANG M, WANG B, et al. Shenghua Decoction reduces uterine bleeding and regulates T-cell paradigm in human deciduas of RU486 medical abortion [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(3): 907-917.

[7] 叶晓娅,薛晓会. HPLC法同时测定当归片中阿魏酸、洋川芎内酯I

和藁本内酯的含量[J]. 中国药品标准, 2018, 19(4): 295-298.

[8] 杨立芳,刘洪存,支媛,等. 响应曲面法优化毛果藤总生物碱的提取工艺及其抑菌活性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23): 28-34.

[9] 方艳,田静,罗颂,等. 响应面法优化防风中升麻素和亥茅酚苷的提取工艺[J]. 中医药导报, 2019, 25(16): 66-69.

[10] 俞忠明,汪立新,王娜妮,等. 响应面法优化复合酶提取黑蒜多酚的工艺研究[J]. 中药材, 2018, 41(12): 2883-2885.

[11] 顾崇梅,何元,郭华荣. 当归配方颗粒提取工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2140-2141.

[12] 成颜芬,吴亿晗,杨晓琴,等. 川芎饮片标准汤剂的质量分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 117-123.

[13] 蒋雨琦,房雨彤,李秋桐,等. 古代经典名方制剂免药效及临床研究的合理性探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 710-714.

[14] 孙显. 经典名方研发的现存问题及相关考虑[J]. 药物评价研究, 2020, 43(5): 969-972.

[15] 黄道明,黄平,沈丽霞. 响应面法优化杠板归总黄酮微波提取工艺[J]. 中国药业, 2020, 29(13): 31-34.

[16] GAO P, XIA WS, LI XZ, et al. Optimization of the Maillard reaction of xylose with cysteine for modulating aroma compound formation in fermented tilapia fish head hydrolysate using response surface methodology[J]. Food Chem, 2020, 331: 127353.

[17] 王润坤,石绍奎,宋玲祥. 响应面法优化半枝莲总黄酮微波提取工艺及其体外活性研究[J]. 中国药业, 2020, 29(15): 37-41.

[18] SILVA AR, OLUDEMI T, COSTA C, et al. Mushrooms bio-residues valorisation: Optimisation of ergosterol extraction using response surface methodology[J]. Food Bioprod Process, 2020, 122: 183-192.

[19] 帕提曼·肖开提,穆巴热科·吾普尔,刘阳,等. Box-Behnken设计优化蔷薇红景天总黄酮提取纯化工艺[J]. 中国药业, 2020, 29(11): 8-13.

[20] 魏惠珍,朱敏,金浩鑫,等. 基于化学成分研究连翘-金银花药对不同煎煮方式[J]. 江西中医药大学学报, 2020, 32(5): 81-84.

(收稿日期: 2021-03-30; 修回日期: 2021-08-15)