



复方羊蛇颗粒处方药材提取工艺的优化研究

郝建超, 马超, 王萌萌, 李丹, 刘荣美, 刘继勇

Optimization of extraction process of prescription medicinal materials of compound Yangshe granules

YU Jianchao, MA Chao, WANG Mengmeng, LI Dan, LIU Rongmei, LIU Jiyong

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202207103>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

星点设计-效应面法优化复方茵陈合剂的醇沉工艺

Optimization on alcohol precipitation process of compound Yinchen mixture by central composite design-response surface method
药学实践与服务. 2018, 36(4): 329-333,354 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.009

愈肠颗粒的提取工艺研究

Extraction process optimization for Yuchang granules by orthogonal experiment
药学实践与服务. 2018, 36(1): 46-49 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.009

基于正交试验和响应曲面法优化复方金钱草颗粒提取工艺

Optimization of the compound herba lysimachiae extraction process based on orthogonal experiment and response surface method
药学实践与服务. 2020, 38(1): 27-34 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.201910001

星点设计-效应面法优化酒制巴戟天的炮制工艺

Process optimization of *Morinda officinalis* with wine steaming by star dot design-response surface methodology
药学实践与服务. 2020, 38(5): 447-450 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003188

车前草中大车前苷的含量测定及提取工艺优选

Determination and optimization of extraction process of the content of plantamajoside in plantain
药学实践与服务. 2019, 37(1): 77-79,90 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.018

用星点设计-效应面法优化聚乙烯醇-盐酸普萘洛尔多孔水凝胶处方

Optimization of the formulation of polyvinyl alcohol-propranolol hydrochloride porous hydrogel by central composite design-response surface method
药学实践与服务. 2019, 37(3): 222-225 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.006



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

复方羊蛇颗粒处方药材提取工艺的优化研究

郁建超^{1,2}, 马超¹, 王萌萌¹, 李丹¹, 刘荣美², 刘继勇^{1,2} (1. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 上海 2000321; 2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355)

[摘要] 目的 优化医院制剂复方羊蛇颗粒处方药材的提取工艺。方法 建立处方中有效成分去乙酰车叶草酸甲酯、阿魏酸的高效液相定量方法, 并以去乙酰车叶草酸甲酯、阿魏酸的含量以及提取物干浸膏得率为指标, 采用星点设计—效应面法对复方羊蛇颗粒处方的浸膏提取工艺进行优化。结果 建立的复方羊蛇颗粒中有效成分的高效液相定量方法符合方法学验证要求。通过星点设计—效应面法优化的最佳提取工艺为: 提取溶剂的用量为处方药材量的 12 倍, 醇沉浓度为 73%, 提取时间为每次 60 分钟。结论 本研究成功建立了复方羊蛇颗粒有效成分的高效液相色谱定量方法, 经优化后的提取工艺操作简单易行、重复性良好。

[关键词] 复方羊蛇颗粒; 定量分析; 提取工艺; 星点设计—效应面法

[文章编号] 2097-2024(2023)04-0240-05

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202207103

Optimization of extraction process of prescription medicinal materials of compound Yangshe granules

YU Jianchao^{1,2}, MA Chao¹, WANG Mengmeng¹, LI Dan¹, LIU Rongmei², LIU Jiyong^{1,2} (1. Department of Pharmacy, Shanghai Cancer Center of Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

[Abstract] **Objective** Optimizing the extraction process of prescription medicinal materials of hospital preparation of compound Yangshe granules. **Methods** A high performance liquid chromatograph (HPLC) quantitative method was established for deacetyl asperulosidic acid methyl ester (DME) and ferulic acid (FC) of the active ingredient. Based on the content of DME, FC and the yield of extract, the extraction process of compound Yangshe granule extract was optimized using central composite design-response surface methodology. **Results** The established HPLC method of quantification of active components in compound Yangshe granules met the requirements of method validation. The optimal extraction process optimized by central composite design-response surface methodology were as follows: the weight of extraction solvent was 12 times of the medicinal slices, the alcohol concentration was 73% and the extraction time was 60 min. **Conclusion** In this study, the quantitative method of active components in compound Yangshe granule by HPLC has been successfully established, and the optimized extraction process is simple and easy to operate with good repeatability.

[Key words] compound Yangshe granule; quantitative analysis; extraction process; central composite design-response surface methodology

复方羊蛇颗粒是复旦大学附属肿瘤医院治疗宫颈癌的特色制剂(批准文号: Z05170707)。该制剂系中西医结合科、妇科等老一辈专家治疗宫颈癌的经验之集成, 在临床应用已有 20 余年。由白花蛇舌草、蜀羊泉、茜草、漏芦、当归、党参、白术(麸炒)等七味中药组成, 以白花蛇舌草、蜀羊泉为君

药, 起清热解毒、消痛散结之功, 缓解本病湿热毒邪之病机^[1-2]; 以清热利湿, 解毒消肿之功效的茜草、漏芦、当归为臣药, 消除本病瘀毒内蕴之病因^[3-5]; 伍用调和脾胃、调理脏腑功能的党参、白术为佐使药^[6-7], 起益气扶正之效。该方治疗宫颈癌效果显著, 且具用药安全、服用方便、价格低廉等特点。但该医院制剂无明确的质控标准, 限制了其临床应用。

为了对复方羊蛇颗粒进行规范化的新药临床前研究, 本研究应用高效液相色谱仪建立了复方羊蛇颗粒中主要有效成分去乙酰车叶草酸甲酯(DME)和阿魏酸(FC)的含量测定方法, 为复方羊蛇颗粒

[基金项目] 上海市科委生物医药科技支撑项目(20S21900300); 上海市卫生健康委员会中医药科研项目(2022QN081)

[作者简介] 郁建超, 工程师, 在职硕士研究生, Email: 15628829629@163.com

[通信作者] 刘继勇, 博士, 主任药师、教授, 研究方向: 基于临床需求的药物新型递药系统及临床药学, Email: liujiyong@fudan.edu.cn

的质量控制提供新的定量指标。同时,在保留复方羊蛇颗粒原水提、醇沉工艺的基础上,采用星点设计-效应面法,以提取物的干浸膏得率及其有效成分 DME、FC 的含量为考察指标,对水提时的溶媒用量和提取时间以及醇沉时的乙醇浓度等因素进行优化,以提高复方羊蛇颗粒的质量和提取效率。

1 仪器和试剂

HPLC-1260 II 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司);MS105DU 电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);YP602N 电子天平(上海菁海仪器有限公司);SK7200LHC 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);ZX98-1 旋转蒸发器(LOOYE 公司);冷冻干燥机(美国 VirTis 公司)。

去乙酰车叶草酸甲酯(纯度>98%,深圳鼎邦化学有限公司);阿魏酸(纯度>99.4%,中国食品药品检定研究院);白花蛇舌草(批号:20200911-1)、蜀羊泉(批号:20200903-1)、茜草(批号:20201020-1)、禹州漏芦(批号:20200805-1)、当归(批号:20200914-1)、党参(批号:20201012-1)、蜜麸白术(批号:20201010-1)购自上海万仕诚药业有限公司(上述药材经上海中医药大学杨骏教授鉴定,均符合 2020 版《中国药典》规定,样品保存于复旦大学附属肿瘤医院);甲醇、乙腈为色谱纯(美国 Fisher 公司);纯化水(自制);其他试剂为分析纯。

2 方法和结果

2.1 复方羊蛇颗粒提取物干浸膏的制备

按处方量称取白花蛇舌草、蜀羊泉、茜草、漏芦、当归、党参、白术(麸炒),取适量纯化水将处方药材煎煮 2 次,合并煎煮液并过滤,将滤液冷却至室温后,再加入适量的 95% 乙醇,于 4℃ 条件下静置 24 h,再次过滤,滤液通过减压浓缩法回收乙醇,经冷冻干燥处理,即得复方羊蛇颗粒提取物干浸膏^[8]。浸膏得率按以下公式计算^[9]:

$$\text{浸膏得率} = (W_1/W_2) \times 100\%$$

式中: W_1 为干浸膏质量, W_2 为处方药材质量。

2.2 复方羊蛇颗粒干浸膏中 DME、FC 的含量测定

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent ZORBAX SB-C₁₈ 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 柱温: 30℃; 流动相: 0.05% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 236 nm; 进样量: 20 μl。

洗脱梯度: 0~6 min, 2%~5% B; 6~12 min, 5% B; 12~30 min, 5%~15% B; 30~45 min, 15%~

35% B; 45~50 min, 98% B; 50~60 min, 2% B。

2.2.2 对照品溶液的制备

分别精密称取 DME 和 FC 对照品各 10 mg, 加甲醇溶解并定容至 10 ml 量瓶中, 得 1 mg/ml 的 DME 和 1 mg/ml 的 FC 储备液。分别精密量取 DME 和 FC 对照品储备液 1 ml 于 10 ml 量瓶中, 加超纯水定容至刻度, 配成 100 μg/ml 的混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备

精密称取复方羊蛇颗粒干浸膏 200 mg 于 10 ml 量瓶中, 加超纯水对其进行溶解并定容, 经 0.22 μm 针式过滤器滤过后, 配成浓度为 20 mg/ml 的供试品溶液。

2.2.4 阴性对照溶液的制备

按复方羊蛇颗粒处方及干浸膏制备工艺, 制备不含白花蛇舌草和当归的阴性样品, 并按“2.2.3”项下方法制成阴性对照溶液。

2.2.5 专属性考察

取混合对照品溶液加超纯水配置成 10 μg/ml 的对照品工作液, 并取供试品溶液和阴性对照溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件测定, 对各溶液中的 DME 和 FC 的出峰情况进行考察, 色谱图如图 1 所示。结果显示, 混合对照品溶液和供试品溶液中 DME 和 FC 色谱峰的保留时间分别在 17 min 和 38 min 左右; 而阴性对照溶液在此保留时间处无明显干扰色谱峰, 结果表明, 该色谱条件的专属性较强。

2.2.6 线性关系考察

精密量取“2.2.2”项下混合对照品溶液, 加超纯

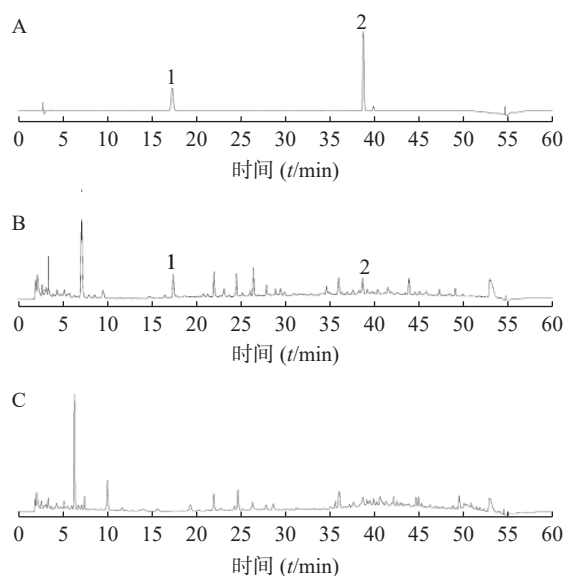


图 1 去乙酰车叶草酸甲酯和阿魏酸专属性考察
A.混合对照品溶液; B.供试品溶液; C.阴性对照溶液;
1.去乙酰车叶草酸甲酯; 2.阿魏酸

水逐级稀释成为 0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20.0、50.0、100.0 $\mu\text{g/ml}$ 的系列浓度溶液。采用高效液相色谱仪,检测并记录不同药物浓度的色谱峰,以药物浓度(X)为横坐标,以色谱吸收峰面积(Y)为纵坐标,进行线性回归。经计算,DME 的线性方程为 $Y=25.513X-3.1431$ ($r>0.9995$),FC 的线性方程为 $Y=61.035X-13.494$ ($r>0.9995$)。结果显示 DME 和 FC 在浓度为 0.2 ~ 100.0 $\mu\text{g/ml}$ 内,药物浓度和吸收峰面积的线性关系良好。

2.2.7 精密度试验

按“2.2.1”项下色谱条件,采用浓度为 1.0、10.0 和 50.0 $\mu\text{g/ml}$ 的混合对照品溶液对高效液相色谱仪的精密度进行考察,一天内对每种溶液测定 6 次,连续测 3 天,并记录峰面积。3 种不同浓度的 DME 和 FC 的日内、日间精密度的 RSD 皆 $<3\%$,表明精密度良好。

2.2.8 稳定性试验

按上述方法配制浓度为 20 mg/ml 的供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件,分别测定该溶液于室温下放置 0、2、4、6、12、24 h 后的色谱峰面积。经计算,24 h 内,DME 吸收峰面积的 RSD 为 1.92%,FC 吸收峰面积的 RSD 为 2.74%,结果表明配制的供试品溶液在 24 h 内保持稳定。

2.2.9 重复性试验

按照供试品溶液制备方法,平行制备 6 份供试品溶液,按“2.2.1”项下色谱条件,取 20 μl 连续进样 6 次,并记录峰面积。DME 吸收峰面积的 RSD 值为 2.24%,FC 吸收峰面积的 RSD 值为 2.97%,结果表明该方法的重复性良好。

2.2.10 加样回收率试验

精密量取上述配制的供试品溶液 1 ml 置于 2 ml 量瓶中,并分别加入 DME 对照品储备液 10、20 和 30 μl 和 FC 对照品储备液 5、10、15 μl ,溶解、过滤后。按“2.2.1”项下色谱条件进样分析,考察采用该色谱条件检测 DME 和 FC 的加样回收率。经计算得到 DME 低、中、高浓度的加样回收率分别为 (97.76 \pm 0.28)%、(98.95 \pm 1.85)% 和 (102.11 \pm 0.39)%;FC 低、中、高浓度的加样回收率分别为 (102.66 \pm 2.95)%、(99.28 \pm 1.93)% 和 (102.41 \pm 2.69)%。结果表明该测定方法准确性好,可用于样品中 DME 和 FC 的含量测定。

2.2.11 样品含量测定

取供试品溶液,稀释至适当浓度后,按“2.2.1”项下色谱条件测定 DME 和 FC 的峰面积,根据线性方程,计算供试品中代表性活性成分的含量。

2.3 复方羊蛇颗粒提取工艺优化

2.3.1 提取工艺考察方案

以复方羊蛇颗粒处方药材的干浸膏得率、DME 和 FC 的含量作为指标,采用 Design-Expert 软件 (10.0.14) 进行星点设计—效应面法优化^[10],考察提取时的溶媒用量(x_1)、提取时间(x_2)和醇沉浓度(x_3)等因素对提取的影响,优选出最佳提取工艺,3 因素 5 水平的因素水平见表 1。

表 1 复方羊蛇颗粒处方药材提取工艺优化星点设计因素水平表

水平	溶媒用量(x_1)	提取时间(x_2)	醇沉浓度(x_3)
-1.682	6.64	39.55	53.18
-1	8	60	60
0	10	90	70
1	12	120	80
1.682	13.36	140.45	86.82

2.3.2 星点设计—效应面优化法分析

按上述 3 因素 5 水平制备不同提取工艺的供试品,以“2.2.11”项下样品含量测定方法测定 DME 和 FC 含量。以 DME 含量、FC 含量、干浸膏得率的总评“归一值”(OD)作为评价指标。通过 Hassan 法对各指标进行归一化处理,计算公式如(1、2)所示,并按照公式(3)计算各指标“归一值”的几何平均数,得总评“归一值”^[11-12]。

$$d_{\min} = (y_{\max} - y_i) / (y_{\max} - y_{\min}) \quad (1)$$

$$d_{\max} = (y_i - y_{\min}) / (y_{\max} - y_{\min}) \quad (2)$$

$$OD = (d_1 \times d_2 \times d_3)^{1/3} \quad (3)$$

式中: d_{\min} 为取值越小越好的指标(干浸膏得率)的数学转化“归一值”, d_{\max} 为取值越大越好的指标(DME 和 FC 含量)的数学转化“归一值”, y_i 为该次提取的实测值, y_{\max} 、 y_{\min} 分别为各指标在优化实验中的最大值和最小值;OD 为总评“归一值”, d_1 、 d_2 、 d_3 分别为 DME 含量、FC 含量和干浸膏得率的“归一值”。

复方羊蛇颗粒提取工艺优化的星点设计表及“总评归一值”结果见表 2。

采用 Design Expert 10.0.14 对提取优化的实验数据进行分析,模型预测及其缺适性检验结果如表 3 所示,结果表明二项式模型具有更好的预测性,并对其进行进一步回归分析及方程拟合,表 4 结果显示,模型 P 值为 0.0433 (<0.05),表明建立的二项式模型具有显著性。提取时的溶媒用量、提取时间和醇沉浓度的交互作用对复方羊蛇颗粒提取

“总评归一值 (OD)”的三维效应面和二维等高线如图 2 所示。预测的最佳提取条件为: 提取的溶媒用

量为处方药材量的 12 倍, 醇沉浓度为 73%, 提取时间为每次 60 min。预测 OD 值为 0.703。

2.4 最优提取工艺验证

称取处方量药材 3 份, 对上述星点设计—效应面法优化的最佳提取工艺进行验证: 加入处方药材质量的 12 倍蒸馏水煎煮 2 次, 每次 60 min, 合并、

表 2 复方羊蛇颗粒提取工艺优化的星点设计表及结果

试验号	x_1	x_2	x_3	DME含量 ($\mu\text{g/g}$)	FC含量 ($\mu\text{g/g}$)	浸膏得 率(%)	OD
1	10	90	70	0.03	0.01	25.24	0.58
2	8	120	60	0.04	0.01	33.22	0.33
3	10	90	70	0.03	0.01	24.97	0.59
4	10	90	70	0.03	0.01	26.37	0.50
5	10	39.55	70	0.03	0.01	24.34	0.50
6	13.36	90	70	0.03	0.01	29.25	0.40
7	10	90	53.18	0.03	0.01	31.07	0.31
8	12	120	60	0.04	0.01	34.12	0.00
9	10	90	70	0.03	0.01	26.01	0.57
10	8	120	80	0.03	0.01	21.12	0.25
11	10	90	70	0.03	0.01	27.79	0.55
12	12	120	80	0.03	0.01	24.12	0.49
13	8	60	80	0.03	0.01	21.98	0.25
14	8	60	60	0.03	0.01	26.52	0.00
15	10	90	70	0.03	0.01	26.27	0.56
16	10	140.45	70	0.03	0.01	28.41	0.49
17	12	60	60	0.03	0.01	29.71	0.49
18	12	60	80	0.03	0.01	23.60	0.69
19	10	90	86.82	0.03	0.01	18.64	0.00
20	6.64	90	70	0.03	0.01	24.59	0.31

表 3 缺适性检验及模型统计结果

来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
线性项	0.72	11	0.066	64.28	>0.0001
2因子交互项	0.56	8	0.070	68.40	>0.0001
二项式项	0.21	5	0.042	40.61	>0.0005
三项式项	1.984×10^{-4}	1	1.984×10^{-4}	0.19	0.6781

表 4 二项式模型的回归分析及方程拟合

参数	自由度	方程系数	F值	P值
模型	9	0.068	3.17	0.0433
x_1	1	0.073	3.43	0.0939
x_2	1	0.010	0.48	0.5046
x_3	1	8.57×10^{-3}	0.40	0.5400
$x_1 x_2$	1	0.13	6.03	0.0340
$x_1 x_3$	1	0.035	1.65	0.2277
$x_2 x_3$	1	1.602×10^{-4}	7.52×10^{-3}	0.9326
x_1^2	1	0.078	3.68	0.0840
x_2^2	1	8.533×10^{-3}	0.40	0.5409
x_3^2	1	0.30	14.12	0.0037

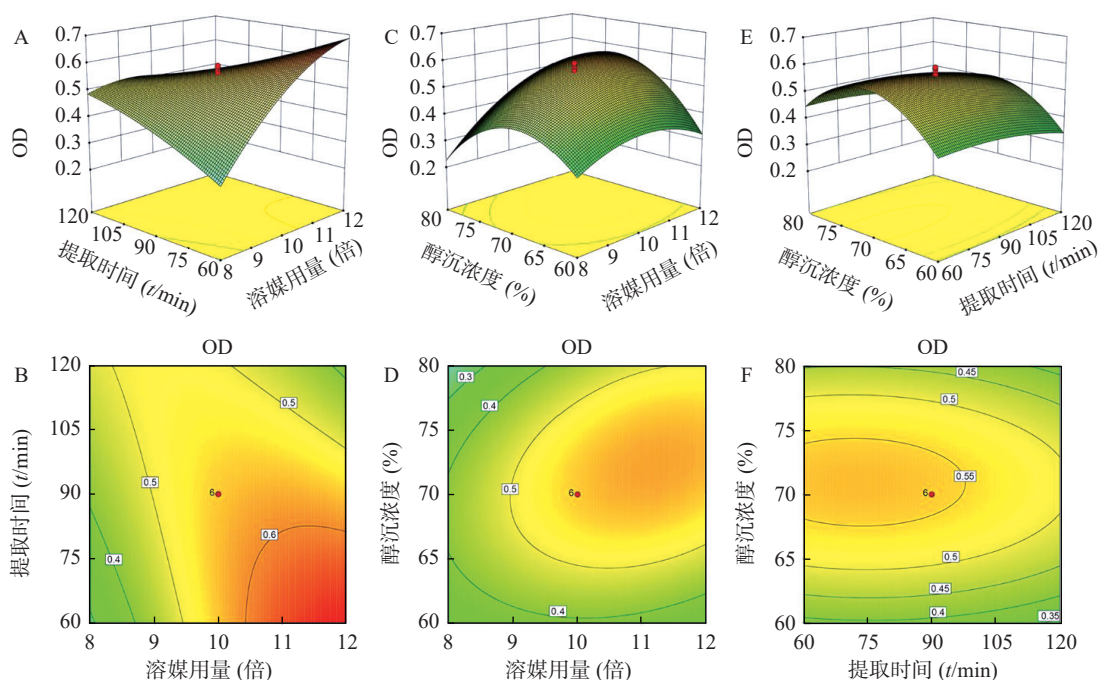


图 2 溶媒用量、提取次数和醇沉浓度的交互作用对复方羊蛇颗粒提取的影响

A、C、E. 三维效应面; B、D、F. 二维等高线

浓缩提取液,加95%乙醇适量,使乙醇浓度至73%,于4℃条件下静置24h,除去沉淀、过滤,并回收乙醇。将得到的浸膏进行冷冻干燥,即得复方羊蛇颗粒提取物干浸膏。计算浸膏得率,按照“2.2.11”项下样品含量测定方法测定DME和FC的含量,并计算OD值,结果见表5。结果显示实测OD值与预测OD值的偏差为5.47%,表明建立的复方羊蛇颗粒的提取优选方案合理。

表5 复方羊蛇颗粒提取工艺验证结果

试验号	DME含量 ($\mu\text{g/g}$)	FC含量 ($\mu\text{g/g}$)	浸膏得率 (%)	实测 OD值	预测值	偏差 (%)
1	0.03	0.01	18.54	0.68	0.703	5.47
2	0.03	0.01	18.37	0.77		
3	0.03	0.01	18.55	0.78		
RSD (%)	1.55	3.36	0.55	6.42		

3 讨论与小结

复方羊蛇颗粒疗效确切、安全性良好,为保证其临床疗效稳定和适应医院制剂规模化生产的要求,本研究保留了原水提工艺对方剂进行提取,增加醇沉步骤,并对提取的溶媒用量、提取时间、醇沉浓度等影响因素进行考察,以优化复方羊蛇颗粒工艺。

本研究采用星点设计—效应面法对复方羊蛇颗粒处方药材的提取工艺进行三因素五水平优化,各因素的水平值设定是依据原医院制剂水提工艺以及提取经验,原医院制剂的提取工艺为加10倍和12倍量水煎煮两次,分别为90和120min。因此,在本工艺研究中(各因素的5个水平为 ± 1.682 、0、 ± 1),将溶媒用量和提取时间的 ± 1 水平分别设置8、12倍以及60和120min。原制备工艺中无醇沉步骤,根据文献及经验值,将乙醇浓度的 ± 1 水平设置为60%和80%。在考察指标的选择上,考虑到原处方服用量较大,把干浸膏得率也纳入考察指标,故以方中活性成分DME、FC含量以及干浸膏得率为指标进行提取工艺优化。本研究中提取的干浸膏中DME、FC的含量作为考察指标,其值越大越好;为提高提取效率,以干浸膏得率作为优化指标,使有效成分含量高而杂质含量少,其值越小越好。采用Hassan方法对三个指标求算“归一值”,

并对所有指标的“归一值”求总评“归一值”作为最终指标。以优选的参数进行3批干浸膏提取,实际测得的干浸膏得率、DME、FC含量的总评“归一值”与预测一致,表明本研究采用的优化工艺对于干浸膏的提取率较高、且重复性良好。由于该优化设计考察的自变量为可连续的变量,而提取时的提取次数为非连续变量,因此,根据经验,将提取次数固定为2次。

复方羊蛇颗粒原质控标准利用薄层法进行定性鉴别,无定量质控指标。本研究建立了复方羊蛇颗粒中君药白花蛇舌草、臣药当归的主要有效成分DME、FC的高效液相色谱含量测定方法,为复方羊蛇颗粒的质量控制提供新的定量指标。

【参考文献】

- [1] 王骁,范焕芳,李德辉,等.白花蛇舌草的抗癌作用研究进展[J].中国药房,2019,30(10):1428-1431.
- [2] 王晶,卢苏.加味蜀羊泉散治疗宫颈上皮内瘤变的临床研究[J].湖北中医杂志,2010,32(10):5-6.
- [3] 李慧,包永睿,王帅,等.中药茜草抗氧化、抗炎、抗肿瘤不同药用部位精准研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(3):401-407.
- [4] 郝钦,杨永雁,韩雅玲,等.漏芦逆转胃癌相关成纤维细胞促癌作用的研究[J].中药药理与临床,2017,33(1):119-123.
- [5] 董培良,李慧,韩华.当归及其药对的研究进展[J].中医药信息,2019,36(2):127-130.
- [6] 陈嘉屿,胡林海,吴红梅,等.党参多糖对荷瘤小鼠免疫应答及抑瘤作用研究[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(17):1357-1362.
- [7] 徐伟玲,董鑫,冯保荣,等.参苓白术散在胃癌辅助治疗中的应用[J].中医肿瘤学杂志,2019,1(2):46-48.
- [8] 邵雪庆,唐晓萌,杨盟,等.愈肠颗粒的提取工艺研究[J].药学实践杂志,2018,36(1):46-49.
- [9] MEDLEJ M K, CHERRI B, NASSER G, et al. Optimization of polysaccharides extraction from a wild species of *Ornithogalum* combining ultrasound and maceration and their antioxidant properties[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 161: 958-968.
- [10] 闫梦真,王瑞生,王金森,等.星点设计-响应面法优选菊苣干干燥方法和炮制工艺[J].中草药,2021,52(7):1957-1964.
- [11] 崔旭辉,尚佳,李喜香,等.总评归一法结合响应面法优化补肾强筋丸提取工艺[J].中国现代中药,2022,24(5):868-875.
- [12] 黄涵,王宇卿.瓜蒌薤白半夏胶囊提取工艺的优化[J].中成药,2019,41(2):420-423.

[收稿日期] 2022-07-28 [修回日期] 2023-03-11

[本文编辑] 陈盛新