

多指标综合加权评分法结合 *D*-最优设计响应面法优选酒川芎的炮制工艺

张婷婷¹, 李艺丹¹, 郑凯旋¹, 赵永峰¹, 陈 达¹, 李文兵², 胡昌江^{1,3*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 四川新绿色药业科技发展有限公司, 四川 彭州 611930

3. 国家中医药管理局中药配方颗粒质量与疗效评价重点实验室, 四川 彭州 611930

摘要: **目的** 采用多指标综合加权评分法结合 *D*-最优设计响应面法优选酒川芎的炮制工艺。**方法** 先用单因素实验优化黄酒的稀释倍数及闷润时间, 然后以酒川芎炮制工艺的关键因素加酒量、炒制温度和炒制时间为自变量, 进行 *D*-最优设计; 将川芎炮制后的 5 种指标成分阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酐的含量进行综合加权评分作为因变量, 进行响应面分析, 优选酒川芎的炮制工艺。**结果** 确定酒川芎的最优炮制工艺为加酒量 20%, 闷润 75 min, 在 156 °C 炒制 12 min。同时发现酒炙品中洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酐的含量有所增加, 应该与酒炙有关。**结论** 用多指标综合加权评分法结合 *D*-最优设计响应面法能优选酒川芎的炮制工艺参数, 提高炮制工艺的稳定性及重复性, 更好地控制酒川芎的内在质量以保证临床用药的有效性。

关键词: 川芎; 炮制工艺; *D*-最优设计响应面法; 层次分析法; 阿魏酸; 藁本内酯; 洋川芎内酯 A; 洋川芎内酯 I; 3-正丁烯基苯酐

中图分类号: R283.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)15-3639-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.024

Optimization of processing technology for prepared *Chuanxiong Rhizoma* by *D*-optimal response surface methodology with comprehensive weighted of multi-index

ZHANG Ting-ting¹, LI Yi-dan¹, ZHENG Kai-xuan¹, ZHAO Yong-feng¹, CHEN Da¹, LI Wen-bing², HU Chang-jiang^{1,3}

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Sichuan Neo-Green Pharmaceutical Technology Development Co., Ltd., Pengzhou 611930, China

3. Key Laboratory of Chinese Medicine Formulations Particle Mass and Clinical Evaluation, State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China, Pengzhou 611930, China

Abstract: Objective To optimize the processing technology for prepared *Chuanxiong Rhizoma* by *D*-optimal response surface methodology with comprehensive weighted of multi-index. **Methods** The single factor experiment was used to optimize the dilution ratio and the moistened time of rice wine. Then, based on the contents of five main components (ferulic acid, ligustilide, senkyunolide A, senkyunolide I, and 3-butylenephthalide), the *D*-optimal response surface methodology was used to optimize the rice wine dosage, stir-fried temperature, and stir-fried time in the processing technology for prepared *Chuanxiong Rhizoma*. **Results** The optimal processing technology for prepared *Chuanxiong Rhizoma* was mixed with 20% rice wine, moistened for 75 min, and stir-fried for 12 min at 156 °C. Also, it was found that the contents of senkyunolide A, senkyunolide I, and 3-butylenephthalide in prepared *Chuanxiong Rhizoma* had increased, and it should be associated with processing. **Conclusion** The processing technology for prepared *Chuanxiong Rhizoma* optimized by *D*-optimal response surface methodology with comprehensive weighted of multi-index can be used to optimize the process parameters, promote the stability and repeatability of the processing technology, which can significantly control the inner quality of prepared *Chuanxiong Rhizoma* to ensure effectiveness in clinical application.

收稿日期: 2018-02-20

基金项目: 国家中医药管理局中药标准化项目“川芎等 3 种中药饮片标准化建设”(ZYBZH-Y-SC-42)

作者简介: 张婷婷 (1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药炮制与制剂研究。Tel: 18202877313 E-mail: 499708941@qq.com

*通信作者 胡昌江 (1952—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药炮制学原理的研究。Tel: 13980980796 E-mail: hhccjj@hotmail.com

Key words: *Chuanxiong Rhizoma*; processing technology; *D*-optimal response surface methodology; analytic hierarchy process (AHP); ferulic acid; ligustilide; senkyunolide A; senkyunolide I; 3-butylidenephthalide

川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的根茎。味辛、性温，具有活血行气、祛风止痛等功效^[1]。现代化学和药理研究结果表明，川芎的主要活性成分是内酯类化合物、有机酚酸类、生物碱类等^[2-3]。川芎历代有多种炮制方法，现常用的炮制品是酒川芎，能引药上行，增强活血止痛的作用。但川芎的炮制工艺参数不明确，酒川芎炮制品的内在质量难以得到控制，影响临床用药的有效性。以往对川芎酒炙炮制工艺的研究，多以阿魏酸^[4]、藁本内酯^[5]，或阿魏酸与藁本内酯 2 种成分^[6]为指标，采用正交设计^[6-7]等方法，评价指标较单一，不容易得到最优工艺。

本实验采用 *D*-最优设计法优化实验设计，可以提高回归模型的预测精度，适合多因素、多水平的实验设计建模分析^[8]。层次分析法 (AHP) 具有系统、灵活、简洁的优点^[9-10]。同时，研究报道称^[11]，洋川芎内酯类成分在川芎提取物中含量较高，是主要活性成分及代谢成分，并具有多种药理活性；阿魏酸、洋川芎内酯 I 为川芎入血、入脑成分，很可能是川芎效应组分中的重要药效物质基础^[12]。本实验以川芎中 5 种成分阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酐的含量为指标，采用多指标综合加权评分法结合 *D*-最优设计响应面法对酒川芎炮制工艺进行优化，得到最优炮制工艺。

1 仪器与试剂

Agilent 1200 高效液相色谱仪，DAD 检测器，美国安捷伦公司；BP110S 十万分之一分析天平，德国 Sartorius 公司；SMART SENSOR AR862A 红外测温仪，南昌市华圣盾电子科技有限公司；电炉，北京中兴伟业仪器有限公司；SB-3200DT 超声清洗机，宁波新艺超声设备有限公司。

对照品洋川芎内酯 A (批号 63038-10-8，质量分数 $\geq 98.0\%$) 由上海诗丹德生物技术有限公司提供；对照品阿魏酸 (批号 110773-201614，质量分数 99.6%)、藁本内酯 (批号 111737-201608，质量分数 $\geq 98.0\%$) 由中国食品药品检定研究院提供；对照品洋川芎内酯 I (批号 MUST-17053105，质量分数 99.43%)、3-正丁烯基苯酐 (批号 MUST-17050701，质量分数 98.86%) 由成都曼斯特生物科

技有限公司提供。甲醇为色谱纯，水为超纯水，其余试剂均为分析纯。黄酒，古越龙山绍兴花雕，酒精度 $\geq 15.0\%$ ，产品标准编号：GB/T17946 (优等品)，批号 20170502。

川芎药材于 2017 年 5 月在四川彭州敖平采挖，经成都中医药大学药学院生药教研室卢先明教授鉴定为川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的根茎。

2 方法与结果

2.1 指标成分定量测定

本实验采用的含量测定方法在文献方法^[13]基础上，稍作改进得到。

2.1.1 色谱条件 Diamonsil C₁₈ 色谱柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m)；流动相为甲醇-0.1%磷酸水溶液，梯度洗脱：0~3 min, 32%甲醇；3~36 min, 32%~85%甲醇；36~45 min, 85%~100%甲醇；体积流量 1 mL/min；柱温 30 $^{\circ}$ C；检测波长 280、230、321 nm；进样量 10 μ L。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称取阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酐对照品适量于 10 mL 量瓶中，分别加甲醇溶解并稀释至刻度，摇匀，即得对照品母液。分别吸取上述阿魏酸、藁本内酯和洋川芎内酯 A 对照品溶液各 2 mL，洋川芎内酯 I 和 3-正丁烯基苯酐对照品溶液各 1 mL 于 10 mL 量瓶中，加甲醇定容至刻度，摇匀，即得含阿魏酸 38.4 μ g/mL、藁本内酯 1 015 μ g/mL、洋川芎内酯 A 876 μ g/mL、洋川芎内酯 I 99.8 μ g/mL、3-正丁烯基苯酐 95.7 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取川芎饮片粉末 (过 4 号筛) 1 g，精密称定，置于锥形瓶中，精密加入 75% 甲醇 30 mL，称定质量，超声提取 30 min，放冷，称定质量，用 75% 甲醇补足减失的质量，滤过，取续滤液，过 0.45 μ m 滤膜，即得。样品及对照品溶液的 HPLC 图见图 1。

2.1.4 线性关系考察 分别精密吸取“2.1.2”项下的混合对照品溶液 0.5、1.0、2.0、2.5、3.0、4.0 mL 至 5 mL 量瓶中，稀释至刻度，即得不同质量浓度的混合对照品溶液。精密吸取各不同质量浓度的混合对照品溶液 20 μ L 注入高效液相色谱仪，按“2.1.1”项下色谱条件测定其峰面积。以对照品质量

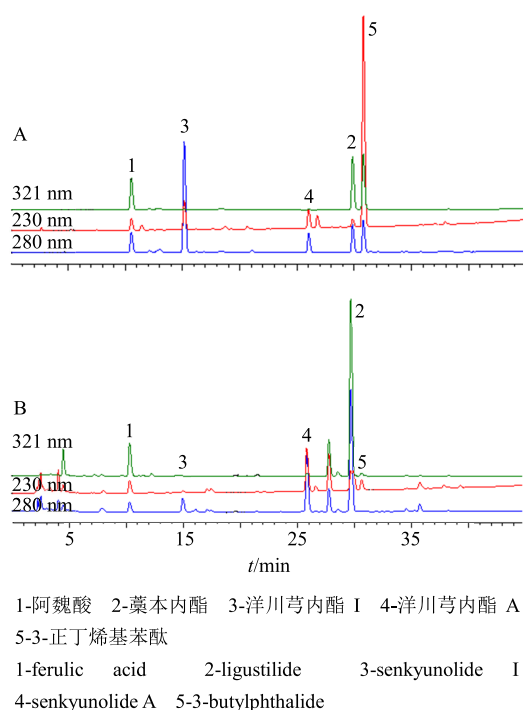


图 1 混合对照品 (A) 与川芎样品 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of standards (A) and sample of *Chuanxiong Rhizoma* (B)

浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 绘制标准曲线, 并得到阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酞的回归方程分别为 $Y=64.067 X-8.649$ ($r^2=1.000\ 0$), $Y=24.746 X-614.43$ ($r^2=0.999\ 3$), $Y=10.218 X+40.461$ ($r^2=0.999\ 4$), $Y=80.009 X-28.019$ ($r^2=1.000\ 0$), $Y=94.018 X+380.72$ ($r^2=0.999\ 2$), 分别在 $3.84\sim 30.72$ 、 $101.5\sim 812$ 、 $87.6\sim 700.8$ 、 $9.98\sim 79.84$ 、 $9.57\sim 76.56\ \mu\text{g/mL}$ 呈现良好的线性关系。

2.1.5 精密度试验 精密吸取“2.1.3”项下的供试品溶液 $10\ \mu\text{L}$, 连续进样 6 次, 测定峰面积。结果阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酞 5 种成分的峰面积 RSD $<2\%$, 分别为 1.96%、0.14%、0.16%、1.44%、0.67%, 表明仪器具有良好的精密度。

2.1.6 重复性试验 称取同一批川芎饮片粉末 6

份, 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1.1”项下色谱条件测定峰面积。结果阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酞 5 种成分的质量分数 RSD 均小于 3%, 分别为 2.64%、1.64%、1.91%、2.33%、1.86%, 表明此方法的重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 川芎饮片粉末按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12 h 进行测定, 结果阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酞 5 种成分的峰面积 RSD $<2\%$, 分别为 1.61%、0.17%、0.86%、1.81%、0.65%, 表明川芎供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.1.8 加样回收率试验 精密称取已知含量的川芎饮片粉末 (过 4 号筛) 6 份, 各 0.5 g, 分别精密加入适量的对照品, 按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1.1”项下条件测定。计算阿魏酸、藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酞 5 种成分的平均加样回收率和 RSD, 平均回收率分别为 99.7%、99.9%、98.1%、101.05%、99.55%, RSD 分别为 2.49%、0.81%、1.00%、2.42%、1.18%。

2.2 炮制工艺优化

用单因素实验筛选黄酒稀释倍数及闷润时间^[14]; 根据 D -最优设计响应面法, 以川芎酒炙工艺的关键参数 (加酒量、炒制温度、炒制时间) 为自变量, 设计实验; 以川芎炮制前后 5 种成分的变化量为因变量, 进行响应面结果分析, 得出酒川芎的最优炮制工艺。

2.2.1 单因素考察黄酒稀释倍数及闷润时间 取川芎饮片 50 g 3 份, 分别标为 1~3 号待用。依照表 1 方法配黄酒液, 并加入饮片中拌匀, 闷润静置, 并记录润湿情况。结果表明用黄酒质量 80% 的水进行稀释, 可以使饮片润透无伤水。在确定黄酒稀释倍数 (加水量) 之后, 对闷润时间进行单因素考察。取川芎饮片 50 g, 加入调配好的黄酒液拌匀, 加盖静置, 每隔 15 min 拌匀 1 次。结果闷润 75 min 时黄酒液能被吸尽。故选择闷润时间为 75 min。

表 1 黄酒稀释倍数考察

Table 1 Investigation of rice wine dilution factor

样品号	黄酒量/g	加水量/g	结果
1	10	5	黄酒溶液已被吸尽, 掰开断面发现饮片未润透; 样品收率为 130.0%
2	10	8	黄酒溶液已被吸尽, 掰开断面发现饮片已润透; 样品收率为 136.0%
3	10	10	有少量黄酒未被吸尽, 掰开断面发现饮片已润透但有少量伤水; 样品收率为 138.0%

2.2.2 D-最优设计方案 通过对加酒量、炒制温度、炒制时间进行单因素考察,确定设计因素水平范围为加酒量(A)10%~20%;炒制温度(B)100~200℃;炒制时间(C)10~20 min;采用 Design expert 8.0.6.1 统计软件进行 D-最优设计,试验安排见表 2。

2.2.3 D-最优设计结果 分别取同一批川芎饮片各 50 g,按表 2 中实验设计进行炮制。按“2.1.1”

项下色谱条件测定 5 种成分的含量。结果见表 2。

2.2.4 多指标综合加权评分法 因阿魏酸和藁本内酯为常用考察指标,洋川芎内酯类在川芎饮片中含量较高,根据各成分重要性,再运用层次分析法(AHP)^[15],通过 yaahp(AHP 辅助软件)计算分析得到 5 种成分的具体权重数值,结果见表 3。首先规定 5 种成分的评分标准:将 5 种成分的含量分别按降序排列,用各项指标的最大值减最小值的差除

表 2 D-最优设计方案与结果

Table 2 Design and results of D-optimal response surface methodology

试验号	A/%	B/℃	C/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)						评分					OD 值
				阿魏酸	藁本内酯	洋川芎内酯			阿魏酸	藁本内酯	洋川芎内酯				
						酯 A	酯 I	基苯酞			酯 A	酯 I	基苯酞		
1	15	100	20	0.843 6	10.054 6	9.023 1	0.395 5	0.288 5	1	1	1	2	4	1.20	
2	10	100	10	0.939 0	12.371 4	10.212 7	0.473 4	0.308 8	2	2	4	5	5	3.56	
3	10	150	20	0.851 0	11.207 9	10.494 6	0.281 4	0.215 5	1	2	2	1	3	1.65	
4	10	200	15	0.875 2	13.362 4	9.346 0	0.317 7	0.237 8	2	5	1	1	3	3.33	
5	15	200	15	0.822 3	13.581 2	11.909 4	0.326 8	0.348 5	1	5	4	1	5	3.37	
6	20	200	10	0.995 6	13.177 6	11.715 2	0.390 1	0.281 7	5	3	4	2	4	4.31	
7	20	200	10	1.003 3	12.524 1	11.726 2	0.428 7	0.288 7	5	5	4	3	4	3.91	
8	20	100	15	0.971 5	12.721 8	10.144 0	0.594 0	0.100 8	3	4	2	5	1	3.50	
9	10	200	10	0.964 2	12.421 8	12.315 6	0.373 3	0.282 0	3	4	5	2	4	3.61	
10	20	200	20	1.025 3	12.481 7	10.165 2	0.372 1	0.258 2	5	4	2	2	4	3.95	
11	15	100	20	0.839 6	10.229 0	9.035 9	0.320 4	0.292 9	1	1	1	1	4	1.11	
12	20	100	10	1.068 1	12.620 2	10.922 8	0.470 0	0.277 7	5	4	3	4	4	4.21	
13	20	200	20	0.885 5	13.024 5	11.041 8	0.355 1	0.273 9	2	5	3	2	4	3.63	
14	15	150	10	0.999 0	12.466 7	11.099 6	0.382 0	0.266 2	4	4	3	2	4	3.74	
15	12.5	125	15	0.969 1	12.756 7	10.669 4	0.374 5	0.305 4	3	4	3	2	5	3.48	
16	10	200	20	0.840 4	13.003 1	9.925 9	0.282 1	0.218 6	1	5	2	1	3	3.12	
17	10	100	10	0.983 8	12.017 9	11.078 0	0.418 2	0.304 0	2	2	2	5	5	3.37	
18	20	150	10	1.039 7	13.100 6	11.140 3	0.516 8	0.290 4	5	5	3	4	4	4.70	
19	10	200	10	0.998 9	11.858 5	11.267 4	0.408 4	0.284 8	4	3	3	3	4	3.34	
20	20	150	15	1.074 5	13.008 1	13.022 0	0.476 7	0.297 9	5	5	5	4	4	4.87	

表 3 关于工艺指标的准则层判断矩阵

Table 3 Judgement matrix of first order of technical indexes

工艺指标	阿魏酸	藁本内酯	洋川芎内酯 A	洋川芎内酯 I	3-正丁烯基苯酞	(权重) W_i
阿魏酸	1.000 0	0.500 0	4.000 0	4.000 0	7.000 0	0.297 7
藁本内酯	2.000 0	1.000 0	6.000 0	6.000 0	9.000 0	0.488 6
洋川芎内酯 A	0.250 0	0.166 7	1.000 0	1.000 0	3.000 0	0.087 8
洋川芎内酯 I	0.250 0	0.166 7	1.000 0	1.000 0	3.000 0	0.087 8
3-正丁烯基苯酞	0.142 9	0.111 1	0.333 3	0.333 3	1.000 0	0.038 1
一致性检验	$A_{\max}=5.076 8$, $CR=0.017 1<0.1$, 符合一致性检验					

以评分等级数, 得出每个评分等级的组距, 划分出各评分等级的上限和下限。各段评分依次为 1~5 分, 给每个酒川芎样品评分。最后总评分 (OD 值) 为加权综合评分。结果见表 2。

2.2.5 模型拟合与响应面分析 用 Design expert 8.0.6.1 对表 2 中数据进行模型拟合 (表 4), OD=

$3.65+0.51 A+0.42 B-0.73 C-0.049 AB+0.14 AC+0.48 BC+0.37 A^2-0.45 B^2-0.49 C^2$ ($r^2=0.9438$)。对因变量进行的方差分析结果 (表 5) 表明 Y 的拟合模型具有显著性差异 ($P<0.01$)。各因素对酒川芎炮制工艺影响的主次顺序为 $A>C>B$ 。

2.2.6 工艺优化与预测 根据 D -最优设计实验结果

表 4 多种模型拟合分析

Table 4 Sequential model sum of squares for D -optimal

来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	评价结果
平均模型 vs 总计	230.93	1	230.93			
线性模型 vs 平均模型	12.69	3	4.23	10.12	0.000 6	
双因素 vs 线性模型	3.90	3	1.30	6.06	0.008 2	
2 次方程 vs 双因素	1.70	3	0.57	5.20	0.020 2	建议采用
3 次方程 vs 2 次方程	0.90	5	0.18	4.74	0.056 4	
残差	0.19	5	0.04			
总差	250.32	20	12.52			

表 5 回归模型方差分析

Table 5 ANOVA for regression model

方差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	18.30	9	2.03	18.66	0.000 1	显著
A	3.01	1	3.01	27.60	0.000 4	
B	2.17	1	2.17	19.90	0.001 2	
C	6.57	1	6.57	60.27	0.000 1	
AB	0.02	1	0.02	0.19	0.672 8	
AC	0.16	1	0.16	1.47	0.252 5	
BC	1.96	1	1.96	17.98	0.001 7	
A^2	0.31	1	0.31	2.89	0.120 1	
B^2	0.57	1	0.57	5.20	0.045 8	
C^2	0.74	1	0.74	6.84	0.025 8	
残差	1.09	10	0.11			
失拟项	0.90	5	0.18	4.74	0.056 4	不显著
纯误差	0.19	5	0.04			
总差	19.39	19				

运用 Design expert 8.0.6.1 软件绘制响应值与其中任意 2 个因素的三维响应面图 (图 2)。对其进行预测分析, 预测 OD 值为 4.72, 再结合实验的可行性, 得出酒川芎最优炮制工艺为: 加酒量 20%, 闷润 75 min, 在 156 °C 炒制 12 min。

2.3 验证试验

根据得出的最优炮制工艺进行验证实验, 精密称取 3 份川芎饮片按筛选的最优工艺参数进行炮制, 测得评分 OD 值分别为 4.65、4.70、4.62。验证值与预测值之间的 RSD 为 0.87%, 模型预测性好, 说明 D -最优设计响应面法适用于酒川芎的炮制工艺优化, 其建立的炮制工艺稳定, 重复性好, 可操作性强, 具有实际应用价值。

3 讨论

本实验以川芎饮片中 5 种成分的量作为评价指标。用高效液相色谱仪在 190~400 nm 内进行光谱扫描, 结果发现, 阿魏酸、藁本内酯在 321 nm, 洋

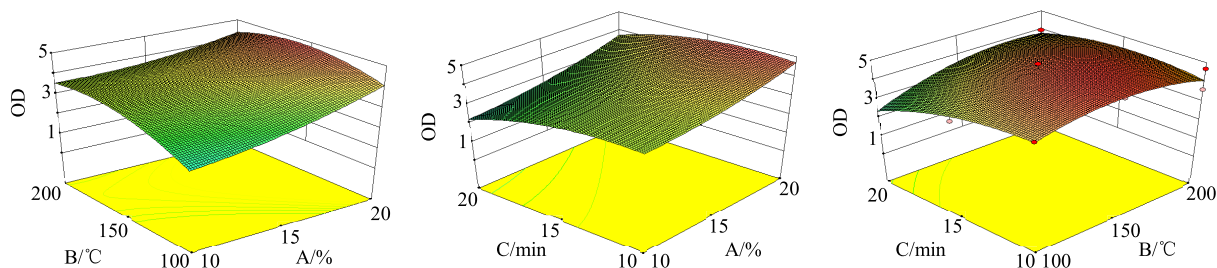


图 2 3D 响应面图

Fig. 2 3D response surface

川芎内酯 A、洋川芎内酯 I 在 280 nm, 3-正丁烯基苯酞在 230 nm 处有较大的吸收, 故选择 321、280、230 nm 作为检测波长, 实现了 5 种成分含量的同时测定。川芎酒炙后能引药上行, 增强活血止痛行气的作用。川芎酒炙后洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I、3-正丁烯基苯酞的含量较生川芎 3 种成分含量有所增加 (对同一批次的生川芎进行了含量测定, 5 种成分的质量分数分别为 1.076 0、13.664 8、9.032 8、0.320 0、0.233 0 mg/g), 可能与酒炙有关, 增强其药理活性, 提高了川芎的药效作用。

D-最优设计与常用的正交设计相比, 参数预测精度高, 能实现多指标同步优化。响应面法采用多元二次回归方程拟合因素水平与响应值之间的函数关系, 预测优化各因素水平的趋势, 优化工艺参数。本实验将 D-最优设计响应面法与多指标综合评分法结合, 筛选出的炮制工艺更符合《中国药典》以及各地方炮制规范中川芎酒炙的描述, 建立参数明确、稳定性好、重复性好的酒川芎炮制工艺, 有利于炮制标准的统一, 提高炮制品的内在质量, 提高酒川芎的质量均一性和保证临床用药的有效性。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 潘明凤. 川芎的化学成分研究与多指标成分的含量测定 [D]. 重庆: 西南交通大学, 2014.
- [3] 吕维, 吴恋, 罗红丽, 等. 星点设计-效应面法优化川芎提取工艺 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 53-57.
- [4] 马琳, 王秀杰. 酒炙川芎最佳工艺考察及炮制前后阿魏酸含量变化 [J]. 中成药, 2008, 30(8): 1177-1179.
- [5] 李丽. 酒川芎的炮制工艺及其质量标准研究 [A] // 中华中医药学会第三届中药炮制分会学术会议论文集 [C]. 北京: 中华中医药学会, 2003.
- [6] 李滨萍, 冯倩茹, 区炳雄, 等. 正交试验法优选酒制川芎的微波炮制工艺 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(3): 347-349.
- [7] 赵红岩. 正交法优选酒炙川芎的最佳炮制工艺 [J]. 安徽医药, 2010, 14(5): 528-529.
- [8] 励娜, 张小梅, 姚媛媛, 等. D-最优设计响应面法结合 UHPLC 优选补骨脂药材炮制工艺 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 233-239.
- [9] 邓雪, 李家铭, 曾浩建, 等. 层次分析法权重计算方法分析及其应用研究 [J]. 数学的实践与认识, 2012, 42(7): 93-100.
- [10] 孙铭忆, 李冰韶, 王永洁, 等. 基于模糊层次分析法优选复方黄芪水浸膏提取工艺路线 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 325-329.
- [11] 张丽娟, 刘继勇, 姚翀, 等. 洋川芎内酯类化合物药理作用研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(13): 1081-1084.
- [12] Yuan Y, Lin X, Feng Y, et al. In vivo transmigration of anti-migrainous compounds from *Ligusticum chuanxiong* Hort. [J]. *Chin Pharm J*, 2010, 45(9): 694-697.
- [13] 吕非非. 川芎饮片不同等级质量评价研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2014.
- [14] 马兴田, 薄雯映, 向飞军, 等. 女贞子黄酒蒸制炮制工艺研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 716-718.
- [15] 任爱农, 卢爱玲, 田耀洲, 等. 层次分析法用于中药复方提取工艺的多指标权重研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(4): 372-374.