

星点设计-响应面法优化广藿香挥发油 β -环糊精包合物的高速剪切包合工艺

余欣彤, 黄森, 邓桂海, 徐东婷, 邱彩月, 张雪兰, 刘燎原*

广东一方制药有限公司 广东省中药配方颗粒企业重点实验室, 广东 佛山 528244

摘要: 目的 优选广藿香挥发油 β -环糊精包合物制备的高速剪切包合工艺。方法 在单因素考察的基础上, 以收得率、包合率的综合评分为评价指标, 采用 G1-熵权法结合星点设计-响应面法, 对剪切转速、剪切时间、 β -环糊精与挥发油质量比例进行考察。通过 Design-Expert 8.0.6.1 软件分析各因素的交互作用优选最佳工艺参数。结果 采用高速剪切法制备广藿香挥发油 β -环糊精包合物的最佳包合工艺条件为: β -环糊精与挥发油质量比例 8:1, 剪切时间 3 min, 剪切转速 4 200 r/min, β -环糊精与水质量比例 1:7。结论 优化了广藿香挥发油 β -环糊精包合物的高速剪切法制备的最佳工艺参数, 为后续相关产品的开发研究和生产提供指导。

关键词: 广藿香挥发油; β -环糊精; 包合物; 高速剪切; 收得率; 包合率; 星点设计-响应面法

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)05-1088-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.05.008

Optimization of high speed shear inclusion process of *Pogostemon cablin* volatile oil β -cyclodextrin inclusion by central composite design and response surface method

YU Xin-tong, HUANG Sen, DENG Gui-hai, XU Dong-ting, QIU Cai-yue, ZHANG Xue-lan, LIU Liao-yuan

Guangdong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formula Granule, Guangdong Yi Fang Pharmaceutical Co., Ltd, Foshan 528244, China

Abstract: Objective To optimize the preparation process of *Pogostemon cablin* volatile oil β -cyclodextrin inclusion. **Methods** On the basis of single factor investigation, G1- entropy weight method combined with central composite design and response surface method was used. Shear speed, shear time, and the ratio of β -cyclodextrin to volatile oil were investigated with the comprehensive score of yield rate and inclusion rate as evaluation indexes. The interaction of various factors was analyzed by Design-Expert 8.0.6.1 software, and the optimized preparation process was investigated. **Results** The optimal inclusion process of high speed shear inclusion process was as follows: the ratio of β -cyclodextrin to volatile oil was 8:1, the shear time was 3 min, the shear speed was 4200 r/min, and the ratio of β -cyclodextrin to water was 1:7. **Conclusion** The optimized inclusion process of *Pogostemon cablin* volatile oil β -cyclodextrin inclusion is optimized, and can provide guidance for the development and production of related products in the future.

Key words: *Pogostemon cablin* volatile oil; β -cyclodextrin; inclusion; high speed shear; yield rate; inclusion rate; central composite design and response surface method

广藿香挥发油主要成分为稠环芳香烃类、酮类、醇类和萜类化合物, 其中主要有效成分包括广藿香醇、广藿香酮和广藿香烯, 具有调节胃肠功能、促进消化液分泌、保护胃肠屏障作用^[1-2]。目前环糊精包合技术是一种较常见的制剂手段, β -环糊精因其具有疏水性内腔和亲水性外侧、端口能够与较多化合物形成稳定的包合物, 广泛应用于挥发油包合

研究。传统挥发油包合物制备方法有研磨包合法、超声包合法、饱和水溶液法、喷雾干燥法等。张丽敏等^[3]采用饱和水溶液制备广藿香精油包合物, 包合时间较长, 且额外需冷藏、低温干燥, 生产效率较低, 实际操作过程中易出现微生物不达标、有效成分转化等问题; 黄敏等^[4]采用超声包合法制备广藿香精油包合物, 包合率较高, 但是超声时间过

收稿日期: 2022-11-18

基金项目: 佛山应急科技攻关专项 (2020001000206); 佛山市科技创新项目 (2120001002309)

作者简介: 余欣彤, 女, 本科, 主要从事中药制剂工艺研究。E-mail: 634248365@qq.com

*通信作者: 刘燎原, 男, 副主任中药师, 从事中药制剂工艺与质量控制研究。E-mail: 99263@163.com

长, 仪器或设备会产生一定的热量, 可能会对包合物质质量造成一定影响。与传统包合方法相比, 高速剪切包合通过调节剪切转速带动物料在定转子之间做撕裂、摩擦等一系列运动, 从而达到包合效果, 具有高效、节能的特点^[5]。广藿香固体制剂的传统工艺中, 挥发油主要采用喷入方式加入, 但因挥发油具有易于挥发、氧化变质、对光热不稳定的特点, 且广藿香酮具有典型的不饱和内酯环结构, 化学性质不稳定^[6]。此外, 广藿香挥发油水溶性较低, 在一定程度上限制了其在临床中的应用。因此, 为解决广藿香挥发油溶解性和稳定性的问题, 本研究采用 β -环糊精为包合材料, 通过星点设计-响应面法优选挥发油的最佳包合工艺条件, 采用G1-熵权法进行综合评分, 建立了广藿香挥发油 β -环糊精包合物的高速剪切法制备的最佳工艺参数, 为后续相关产品的开发研究和生产提供指导。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1290 型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); XP26 型百万分之一天平、ME204E 型万分之一天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司); Milli-Q Direct 型超纯水系统 (德国 Merck 公司); B-290 型喷雾干燥仪 (瑞士 Buchi 公司), TDL-4000C 型低速大容量离心机 (上海安亭科学仪器厂), JRJ300-S 型数显高速剪切乳化机 (上海平轩科学仪器有限公司), CHA-SA 型气浴恒温振荡器 (常州菲普实验仪器厂), DHG-9146A 型电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司), JJ2000B 型百分之一天平 (常熟市双杰测试仪器厂), KQ-500DE 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 试剂与试药

广藿香酮对照品 (批号 111822-201102, 质量分数 100.0%) 购自中国食品药品检定研究院; β -环糊精 (批号 20210602) 购自孟州市华兴生物化工有限责任公司; 甲酸为色谱纯 (天津市科密欧化学试剂有限公司); 水为超纯水, 其他试剂为分析纯; 广藿香挥发油 (批号 AF2204025, 含广藿香酮 10.51%) 由广东一方制药有限公司制备。

2 方法与结果

2.1 包合物的制备

采用高速剪切法制备包合物, 按比例精密称取 β -环糊精制成饱和水溶液, 用挥发油量 2/3 的乙醇溶解挥发油。将制备好的 β -环糊精饱和水溶液置于

高速剪切乳化机内, 逐滴缓慢加入挥发油, 搅拌均匀。待挥发油全部加入后开始计时, 按各试验方案设定的包合条件进行包合。将上述包合液采用喷雾干燥技术进行干燥, 喷雾干燥条件为进料口温度 160 °C, 出料口温度 80 °C^[7]。

2.2 UPLC 法测定广藿香酮

2.2.1 色谱条件^[8] Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18 色谱柱 (150 mm×2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相: 乙腈 (A) - 0.1% 甲酸溶液 (B), 梯度洗脱 (0~2 min, 5% A; 2~3 min, 5%→10% A; 3~4 min, 10%→18% A; 4~10 min, 18%→26% A; 10~15 min, 26%→34% A; 15~17 min, 34% A; 17~25 min, 34%→48% A; 25~35 min, 48%→75% A; 35~37 min, 75%→5% A; 37~40 min, 5% A); 检测波长: 310 nm; 体积流量: 0.3 mL/min; 柱温: 40 °C; 进样量: 2 μ L。

2.2.2 对照品溶液的制备 取广藿香酮对照品适量, 精密称定, 加甲醇制成质量浓度为 635.40 μ g/mL 的对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取广藿香挥发油 β -环糊精包合物适量, 约 0.2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 20 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率 250 W, 频率 40 kHz) 30 min, 取出, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.2.4 线性关系考察 精密吸取广藿香酮对照品溶液, 加甲醇稀释, 制成系列质量浓度的对照品溶液, 进样测定。以广藿香酮的质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标进行回归分析, 其回归方程为 $Y = 18.44 X - 241.87$, ($r = 0.9997$), 表明广藿香酮在 32.67~635.40 μ g/mL 线性关系良好。

2.2.5 精密度试验 精密吸取广藿香酮对照品溶液, 连续进样 6 次, 计算得广藿香酮峰面积的 RSD 值为 1.27%。

2.2.6 重复性试验 取同一广藿香挥发油包合物适量, 精密称定, 平行称定 6 份, 制备供试品溶液, 进样测定, 计算得广藿香酮质量分数的 RSD 值为 1.45%。

2.2.7 稳定性试验 取同一广藿香挥发油包合物适量, 精密称定, 制备供试品溶液, 分别在 0、2、4、6、8、12、24 h 进样测定, 计算得广藿香酮峰面积的 RSD 值为 1.08%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.8 回收率试验 取已知含量的同一广藿香挥发油包合物适量,精密称取 9 份,每份约 0.1 g,分为 3 组,置具塞锥形瓶中,分别加入广藿香酮对照品 0.3、0.7、1.6 mg,制备供试品溶液,进样测定,结果广藿香酮的平均回收率为 98.43%,RSD 值为 2.19%。

2.2.9 测定方法 采用外标法计算广藿香挥发油包合物中广藿香酮。

2.3 收得率和包合率的测定

2.3.1 收得率测定 根据试验设计,精密称取一定量的 β -环糊精和广藿香挥发油,制备广藿香挥发油包合物,记录包合物质量,计算收得率。

收得率 = 包合物质量 / (β -环糊精加入量 + 投油量)

2.3.2 包合率测定 分别精密吸取广藿香酮对照品溶液和广藿香挥发油包合物供试品溶液各 2 μ L,进样测定,得到各实验组包合物的实际广藿香酮的质量分数,计算包合率。

包合率 = (包合物质量 $\times$ 包合物广藿香酮质量分数) / (挥发油广藿香酮质量分数 $\times$ 投油量 $\times$ 包合物收得率)

2.4 单因素考察

2.4.1 β -环糊精与水质量比例考察 设定 β -环糊精与挥发油的质量比例为 8 : 1,剪切时间为 5 min,剪切转速为 3 000 r/min, β -环糊精与水的质量比例分别为 1 : 3、1 : 5、1 : 7、1 : 9、1 : 11 时,测定收得率和包合率,结果见表 1。随着水用量的增加,包合物的包合率、收得率基本无明显变化。综合考虑能源成本和生产效率,选择 β -环糊精与水质量比例为 1 : 7。

表 1 β -环糊精与水质量比例对包合效果的影响

Table 1 Effect of β -cyclodextrin to water weight ratio on inclusion effect

β -环糊精与水质量比例	收得率/%	包合率/%
1 : 3	62.93	60.07
1 : 5	74.06	58.86
1 : 7	78.39	57.36
1 : 9	72.48	59.26
1 : 11	69.85	58.36

2.4.2 β -环糊精与挥发油质量比例考察 设定 β -环糊精与水的质量比例为 1 : 4,剪切时间为 5 min,剪切转速为 3 000 r/min, β -环糊精与挥发油的质量比例分别为 4 : 1、6 : 1、8 : 1、10 : 1、12 : 1 时,测定收得率和包合率,结果见表 2。随着 β -环糊精

表 2 β -环糊精与挥发油质量比例对包合效果的影响

Table 2 Effect of β -cyclodextrin to volatile oil ratio on inclusion effect

β -环糊精与挥发油比例	收得率/%	包合率/%
3 : 1	69.89	52.35
6 : 1	82.16	57.79
8 : 1	83.00	60.19
10 : 1	77.61	60.44
12 : 1	77.32	63.92

用量的增加,收得率逐渐上升,包合率呈先上升后趋于平稳的趋势。综合考虑辅料用量和包合量,选择 β -环糊精与挥发油质量比例为 3 : 1~10 : 1 进行星点响应面实验。

2.4.3 剪切时间考察 设定 β -环糊精与挥发油的质量比例为 8 : 1, β -环糊精与水的质量比例为 1 : 4,剪切转速为 3 000 r/min,剪切时间分别为 1、5、8、11、15 min 时,测定收得率和包合率,结果见表 3。随着剪切时间的增加,包合率和收得率均呈上升的趋势,当剪切时间为 5 min,两者基本趋于稳定状态。综合考虑生产效率、产品质量稳定性,选择 1~11 min 进行星点响应面实验。

表 3 剪切时间对包合效果的影响

Table 3 Effect of shear time on inclusion effect

剪切时间/min	收得率/%	包合率/%
1	70.77	52.65
5	80.51	58.50
8	79.68	56.90
11	79.13	54.19
15	78.28	55.33

2.4.4 剪切转速考察 设定 β -环糊精与挥发油的质量比例为 8 : 1, β -环糊精与水的质量比例为 1 : 4,剪切时间为 5 min,剪切转速分别为 1 000、3 000、5 000、7 500、9 000 r/min 时,测定收得率和包合率,结果见表 4。随着剪切转速的增加,收得率基本无影响,包合率呈先上升后下降的趋势,剪切转速为 5 000 r/min 时包合率最高。综合考虑操作可行性和成本效益,选择剪切转速为 1 000~7 500 r/min 进行星点响应面实验。

2.5 星点设计-响应面法优选包合工艺

2.5.1 试验设计和结果 在单因素试验的基础上固定 β -环糊精与水质量比例为 1 : 7,选取剪切转速

表 4 剪切转速对包合效果的影响

Table 4 Effect of shear speed on inclusion effect

剪切转速/(r min ⁻¹)	收得率/%	包合率/%
1 000	62.93	60.07
3 000	74.06	58.86
5 000	78.39	57.36
7 500	72.48	59.26
9 000	69.85	58.36

(A)、剪切时间 (B)、β-环糊精与挥发油质量比例 (C) 为考察因素, 各个因素设定 5 个水平, 采用三因素五水平进行优化实验, 考察各因素对综合评分的影响。因素水平、编码见表 5。

表 5 因素水平和编码

Table 5 Factor level and code

水平	因素		
	A/(r min ⁻¹)	B/min	C/(g g ⁻¹)
-1.732	1 000	1	3
-1	2 500	3	4
0	4 500	6	6
1	6 000	9	8
1.732	7 500	11	10

2.5.2 综合评分的计算 G1-熵权法将 G1 主观赋权法和客观熵权法进行加权组合, 使主观信息和客观信息在指标权重中都能有所体现, 既可减少主观权重的不确定性, 又可兼顾各评价指标的内在联系, 使得试验结果更具可靠性^[9-10]。

(1) G1 法主观赋权: 首先确定评价指标的相对重要程度, 并进行重要性排序, 然后对相邻指标重要性程度的比值 r_k 进行适当的赋权, 根据相关公式计算主观权重系数 (w_k)^[10-11]。广藿香酮是广藿香挥发油包合物中主要药效成分, 其质量分数变化与临床疗效变化密切相关, 故 2 个评价指标的序关系为包合率 (y_1) > 收得率 (y_2), 并确定权重评价标度 $r_2=1.2$, 计算得包合率、收得率的主观权重系数分别为 0.545 5、0.454 5。

$$r_k = y_{k-1}/y_k \quad k=m, m-1, \dots, 2$$

$$w_k = \left(1 + \prod_{i=k}^m r_i\right)^{-1} \quad w_{k-1} = r_k w_k \quad k=m, m-1, \dots, 2$$

(2) 熵权法客观赋权: 首先构建将原始矩阵转换为概率矩阵, 计算各指标的信息熵 (H_{ij}) 及其权重系数 (W_j)^[11-12]。计算得包合率、收得率的客观

权重系数分别为 0.502 3、0.497 7。

$$P_{ij} = X_{ij} / \sum_{j=1}^n X_{ij}$$

$$H_i = - (1/\ln n) \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}$$

$$W_j = (1 - H_i) / \sum_{i=1}^m (1 - H_i)$$

(3) 确定组合权重: 设定第 j 个指标 G1 法所得主观权重为 w_{1j} , 熵权法所得客观权重为 w_{2j} , 采用乘法合成归一化法求综合权重 (W_j)。计算得包合率、收得率的综合权重系数分别为 0.5478、0.4522。

$$W_j = w_{1j} w_{2j} / \sum_{j=1}^m w_{1j} w_{2j} \quad j=1, 2, \dots, m$$

2.5.3 模型拟合和方差分析 运用 Design-Expert 8.0.6.1 软件对表 6 中的数据进行二次多元回归拟合分析, 结果见表 7。回归模型 $F=18.68$, $P<0.01$, 表明该方程与实际情况拟合良好; 失拟性检验 $F=4.45$, $P=0.063 4>0.05$, 表明失拟项不显著, 说明可用此模型和方程来分析工艺优化的实验结果和预测最佳工艺条件。剪切转速 (X_A)、剪切时间 (X_B)、β-环糊精与挥发油质量比例 (X_C) 与综合评分的二次多元回归方程为 $Y = -39.267 + 0.015 X_A + 1.897 X_B + 26.623 X_C - 3.594 \times 10^{-4} X_A X_B - 5.470 \times 10^{-4} X_A X_C - 0.332 X_B X_C - 1.155 \times 10^{-6} X_A^2 + 0.121 X_B^2 - 1.401 X_C^2$ ($r^2=0.943 8$)。根据 P 值判断各因素对实验结果的影响, 并拟合各因素对考察指标交互影响的三维响应面图和二维等高线图, 结果见图 1。因素 C 对综合评分具有显著性影响 ($P<0.01$), 各因素对包合工艺的影响顺序为 $C>A>B$; 交互项 AB、AC、BC 对综合评分均无显著性影响; 二次项 A^2 、 C^2 为显著项 ($P<0.01$)。由图 1 可知, 固定 C 时, 随着 A、B 的增加, 综合评分变化不明显; 固定 B 时, 综合评分随着 C 的增加而增加; 固定 A 时, 综合评分随着 C 的增加而增加。

2.5.4 响应面预测和验证 根据软件拟合的最优包合工艺和实际操作条件, 确定广藿香挥发油 β-环糊精包合物的最优制备工艺为: β-环糊精与挥发油质量比例 8:1, 剪切时间 3 min, 剪切转速 4 200 r/min, β-环糊精与水质量比例 1:7。按最优工艺平行制备 3 组广藿香挥发油 β-环糊精包合物, 结果见表 8。综合评分实测值与预测值的偏差在合理范围内, 表明所建立的数学模型准确可靠, 包合工艺稳定可行。

表 6 广藿香挥发油包合工艺试验设计和结果

Table 6 Design and results of inclusion process of *Pogostemon cablin* volatile oil

实验号	A	B	C	收得率/%	包合率/%	综合评分
1	2 500	9	8	81.54	62.38	95.84
2	4 500	6	6	83.02	58.07	92.80
3	6 000	9	8	67.91	55.53	82.96
4	7 500	6	6	72.52	49.89	80.34
5	6 000	9	4	84.13	36.46	74.38
6	4 500	11	6	84.91	59.88	95.35
7	4 500	6	6	84.74	59.26	94.72
8	4 500	6	6	83.01	58.33	93.03
9	2 500	9	4	80.11	41.21	76.54
10	2 500	3	8	83.26	62.05	96.42
11	4 500	6	10	89.80	57.10	95.36
12	4 500	1	6	84.71	61.88	97.00
13	6 000	3	4	74.88	42.05	74.64
14	4 500	6	6	81.95	54.42	89.06
15	6 000	3	8	84.00	57.84	93.10
16	4 500	6	6	82.85	55.50	90.46
17	1 000	6	6	73.83	50.43	81.46
18	4 500	6	3	70.14	26.23	58.36
19	2 500	3	4	82.43	33.63	71.05
20	4 500	6	6	84.50	58.36	93.81

表 7 方差分析

Table 7 Variance analysis

方差来源	SS	df	MS	F	P
模型	2 090.14	9	232.24	18.68	<0.000 1
A	17.47	1	17.47	1.40	0.263 3
B	3.33	1	3.33	0.27	0.615 8
C	1 594.13	1	1 594.13	128.19	<0.000 1
AB	28.72	1	28.72	2.31	0.159 6
AC	29.56	1	29.56	2.38	0.154 2
BC	31.80	1	31.80	2.56	0.140 9
A ²	244.43	1	244.43	19.66	0.001 3
B ²	16.52	1	16.52	1.33	0.275 9
C ²	535.64	1	535.64	43.07	<0.000 1
残差	124.35	10	12.44		
失拟项	101.55	5	20.31	4.45	0.063 4
纯误差	22.80	5	4.56		
总离差	2 214.49	19			

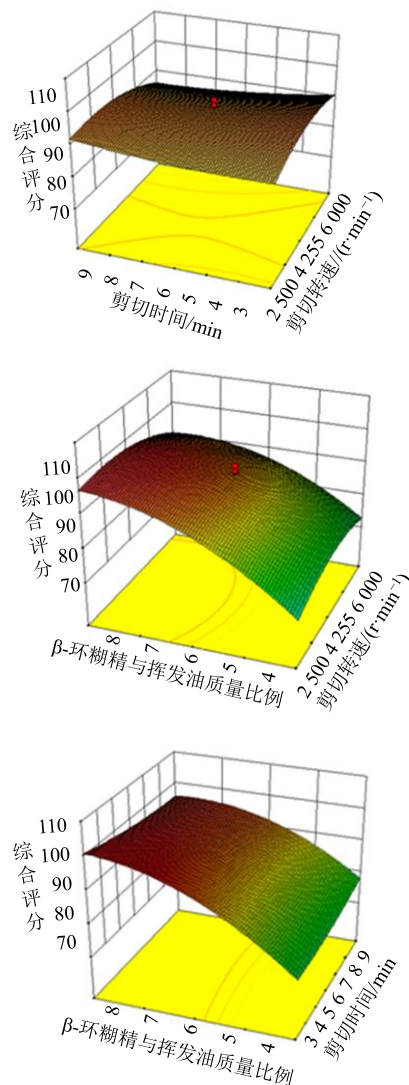


图 1 各因素交互作用等高线

Fig. 1 Contour diagram of interaction between factors

表 8 包合验证试验

Table 8 Inclusion validation test

试验号	包合率/%	收得率/%	综合评分
1	66.79	81.64	99.76
2	65.62	82.92	99.38
3	65.99	81.51	99.00

3 讨论

包合率作为评价挥发油包合效果的重要指标之一，包合率越高则包合效果越理想。在实际大生产操作中收得率也常作为评价指标，基于产品质量和生产效益角度出发，本研究选用 G1-熵权法对收得率、包合率进行综合评分处理，使优选的参数结果更加科学合理，为广藿香挥发油-β-环糊精包合物

的制剂开发和生产应用提供参考依据。本研究通过单因素试验结合星点设计-响应面试验对广藿香挥发油 β -环糊精包合工艺进行工艺参数优化并进行验证。所建立的回归模型拟合度高,可用于预测最佳工艺条件。经验证,当 β -环糊精与水质量比例 1:7 时,广藿香挥发油 β -环糊精包合物的最佳制备工艺为广藿香挥发油与 β -环糊精质量比例 1:8,剪切时间 3 min,剪切转速 4 200 r/min,包合物收得率和包合率均值分别为 82.02%、66.13%。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李媚,陈盛君,王协和,等. 广藿香 UPLC 指纹图谱研究及基于网络药理学的广藿香潜在质量标志物预测[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2665-2677.
- [2] 许家其,张海红. 广藿香作用的研究进展[J]. 神经药理学报, 2020, 10(3): 27-32.
- [3] 张丽敏,姜涛. β -环糊精包合广藿香精油工艺研究[J]. 中国野生植物资源, 2016, 35(3): 21-23.
- [4] 黄敏,黄艳仙,蒋达洪,等. β -环糊精超声包合广藿香挥发油的工艺研究[J]. 安徽大学学报: 自然科学版, 2010, 34(4): 86-90.
- [5] 邓桂海,胡懿,余欣彤,等. 信息熵赋权结合响应面法优化石菖蒲挥发油的高速剪切包合工艺[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(6): 98-105.
- [6] 罗孟兰,朱德伟,彭成,等. 广藿香酮的研究进展[J]. 成都中医药大学学报, 2019, 42(3): 60-66.
- [7] 钟霞,余欣彤,刘路芳,等. 基于喷雾干燥方式的丹皮酚- β -环糊精包合工艺研究[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(1): 75-79.
- [8] 国家药典委员会. 关于广藿香配方颗粒国家药品标准草案的公示[EB/OL]. (2022-06-13) [2022-11-18] <https://www.chp.org.cn/gjydw/zy/17079.jhtml>.
- [9] 王新杰,张婧秋,杨子烨,等. 基于 G1-熵权法结合 Box-Behnken 响应面法优化蜜炙甘草炮制工艺[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(4): 28-32.
- [10] 吴铮婷,李洁环,李智勇,等. G1-熵权法多指标优化麻芎平肝颗粒提取工艺[J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(3): 33-37.
- [11] 刘建,郑双忠,邓云峰,等. 基于 G1 法的应急能力评估指标权重的确定[J]. 中国安全科学学报, 2006, 16(1): 30-33.
- [12] 赵雪莲,兰建龙,杨正明,等. 基于响应面和 G1-熵权法优选彝药痛风颗粒提取工艺及其药效评价[J]. 中草药, 2022, 53(12): 3653-3661.

[责任编辑 解学星]