

大孔吸附树脂分离纯化消癥丸提取液工艺研究

李晨¹, 狄留庆^{1,2,3*}, 赵晓莉^{1,2,3*}, 李俊松^{1,2,3}, 单进军⁴, 康安¹, 贡磊¹

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
2. 江苏省中药高效给药系统工程技术研究中心, 江苏 南京 210046
3. 南京市中药微丸产业化工程技术研究中心, 江苏 南京 210046
4. 江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室, 江苏 南京 210023

摘要: 目的 研究消癥丸提取液分离纯化工艺。方法 以总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷比上柱量、比吸附量、比洗脱量作为考察指标, 采用Z值综合评分法, 优选消癥丸提取液纯化工艺。结果 AB-8型大孔树脂对以上4类成分具有良好的吸附效果, 静态上样为最佳上样工艺, 最佳工艺参数为提取液质量浓度0.5 g/mL, 浸泡时间24 h, 柱径高比1:10, 水除杂用量14 BV (BV为柱体积), 80%乙醇洗脱, 洗脱剂用量10 BV, 洗脱体流量2 BV/h。结论 AB-8型大孔树脂分离纯化消癥丸提取液的方法可行。

关键词: 消癥丸; 大孔吸附树脂; 总皂苷; 总蒽醌; 阿魏酸; 橙皮苷

中图分类号: R284.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)22-3266-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.22.009

Research on separation and purification of extract in Xiaozheng Pills with macroporous resins

LI Chen¹, DI Liu-qing^{1,2,3}, ZHAO Xiao-li^{1,2,3}, LI Jun-song^{1,2,3}, SHAN Jin-jun⁴, KANG An¹, GONG Lei¹

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. Jiangsu Engineering Research Center for Efficient Delivery System of TCM, Nanjing 210046, China
3. Nanjing Engineering and Technology Research Center for TCM Pellets, Nanjing 210046, China
4. Jiangsu Key Laboratory of Pediatric Respiratory Disease, Nanjing 210023, China

Abstract: Objective To explore the optimal separation and purification of extract in Xiaozheng Pills (EXP). **Methods** We chose saturation ratio, adsorption ratio, and desorption ratio of total saponins, total anthraquinone, ferulic acid, and hesperidin as evaluation indexes to optimize the purification process of EXP using Z score method. **Results** Macroporous resin AB-8 had the best adsorption and desorption properties, while static adsorption was superior to dynamic adsorption. In the course of adsorption, the optimum concentration of the sample liquid was 0.5 g/mL equivalent to raw material, static adsorption of 24 h and the resin column diameter-height ratio of 1:10. In the course of elution, the resin column chromatography was eluted with 10 BV of 80% EtOH after removing impurities with 14 BV of water by flow rate of 2 BV/h. **Conclusion** Macroporous resin AB-8 is suitable to separate and purify EXP.

Key words: Xiaozheng Pills; macroporous resin; total saponins; total anthraquinone; ferulic acid; hesperidin

消癥丸是苏州雷允上药业有限公司生产的中药6类新药, 由柴胡、香附、大黄、青皮等11味中药组成, 主治气滞血瘀痰凝所致的乳腺增生病。原方提取后, 所得提取液得膏率较高, 浸膏黏性大、易吸湿、成型困难, 因此本实验采用适合工业化生

产的大孔吸附树脂分离技术, 以总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷比上柱量、比吸附量、比解析量以及多指标活性部分和成分的转移率为综合指标, 探索中药复方多指标优化工艺评价体系的构建方法, 以期对中药制剂工艺改进提供参考。

收稿日期: 2014-06-30

基金项目: 江苏省科技成果转化资金项目(BA2012078); 江苏省产学研前瞻性项目(BY2013008-01)

作者简介: 李晨(1989—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药药剂学研究。Tel: (025)85811230 E-mail: lichen198991@163.com

*通信作者 狄留庆, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药剂学研究。Tel: (025)85811230 E-mail: diliuqing@hotmail.com
赵晓莉, 女, 博士, 副研究员, 主要从事中药药剂学研究。Tel: (025)85811230 E-mail: xlee_zhao@163.com

1 仪器与材料

Waters e2695 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; TU—1800S 紫外分光光度计, 北京普析通用仪器有限公司; HY—45 气浴恒温生物摇床, 江苏金坛市金城国盛实验仪器厂; BP211D 型电子分析天平, 德国 Sartorius 公司。

柴胡皂苷 a (批号 110777-200406)、大黄素 (批号 110756-200110)、阿魏酸 (批号 110773-201313)、橙皮苷 (批号 110721-201115) 对照品均购自中国食品药品检定研究院。HPD100、AB-8、D101、X-5 型大孔吸附树脂, 沧州宝恩化工有限公司; 乙腈, 美国 Tedia 公司, 色谱纯; 重蒸去离子水, 密理博纯水仪制备; 其他试剂均为分析纯。

饮片柴胡、香附、大黄、青皮、川芎、莪术、土鳖虫、浙贝母、当归、白芍、王不留行由苏州雷允上药业有限公司提供, 分别经南京中医药大学药学院刘圣金博士鉴定为伞形科柴胡属植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 干燥根、莎草科莎草属植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎、蓼科大黄属植物药用大黄 *Rheum officinale* Baill. 的干燥根茎、芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的幼果或未成熟果实的果皮、伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎、姜科植物广西莪术 *Curcuma kwangsiensis* S. G. Lee et C. F. Liang 的干燥根茎、鳖蠊科昆虫地鳖 *Eupolyphaga sinensis* Walker 的雌虫干燥体、百合科植物浙贝母 *Fritillaria thunbergii* Miq. 的干燥鳞茎、伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. 的干燥根、毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根、石竹科植物麦蓝菜 *Vaccaria segetalis* (Neck.) Garcke 的干燥成熟种子, 均为《中国药典》2010 年版收载品种。消癥丸提取液实验室自制^[1]。

2 方法与结果

2.1 指标性成分检测方法

2.1.1 紫外分光光度法测定总皂苷^[2]

(1) 对照品溶液的制备: 精密称取柴胡皂苷 a 对照品适量, 加甲醇制成含柴胡皂苷 a 0.441 mg/mL 的对照品溶液。

(2) 线性关系考察: 分别吸取上述柴胡皂苷 a 对照品溶液 25、50、100、200、250、400 μ L 水浴挥干甲醇, 加入 0.5 mL 0.1% 对二甲氨基苯甲醛乙醇溶液, 蒸干, 加磷酸 3 mL, 70 $^{\circ}$ C 水浴反应 30 min, 加磷酸定容至 5 mL。按上述方法制备加试剂的空白

溶液, 在 200~1 100 nm 波长扫描, 对照品溶液在 545 nm 处有最大吸收。将上述溶液在 545 nm 处测定吸光度 (A) 值, 以 A 值为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 进行线性回归, 得回归方程 $Y=0.0187X-0.0261$, $r=0.9977$, 表明柴胡皂苷 a 在 2.205~35.28 μ g/mL 线性关系良好。

2.1.2 紫外分光光度法测定总蒽醌^[3]

(1) 对照品溶液的制备: 精密称取大黄素对照品适量, 加甲醇制成含大黄素 0.382 mg/mL 的对照品溶液。

(2) 线性关系考察: 分别吸取上述大黄素对照品溶液 30、60、120、180、240、300 μ L 置蒸发皿中, 挥干甲醇, 加 1% 醋酸镁甲醇溶液洗涤残渣, 并定容到 5 mL。以 1% 醋酸镁甲醇溶液为空白, 在波长 200~1 100 nm 进行扫描, 对照品溶液在 512 nm 处有最大吸收。将上述溶液在 512 nm 处测定 A 值, 以 A 值为纵坐标, 质量浓度为横坐标, 进行线性回归, 得回归方程 $Y=0.0432X-0.0161$, $r=0.9983$, 表明大黄素在 2.292~22.92 μ g/mL 线性关系良好。

2.1.3 HPLC 法同时测定阿魏酸和橙皮苷

(1) 色谱条件: 色谱柱为 Waters Xbridge C₁₈ 柱 (250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m); 柱温 35 $^{\circ}$ C; 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水溶液, 梯度洗脱; 体积流量 0.8 mL/min; 进样体积 10 μ L; 阿魏酸检测波长为 322 nm; 橙皮苷检测波长为 283 nm。

(2) 标准曲线绘制: 分别精密称取阿魏酸、橙皮苷对照品 4.40、4.82 mg, 各置 10 mL 量瓶中, 甲醇定容至刻度, 得到对照品储备液。分别精密吸取阿魏酸、橙皮苷储备液 1、2.5 mL, 置于同一 10 mL 量瓶中, 甲醇定容至刻度, 得到阿魏酸、橙皮苷混合对照品溶液, 依次等比稀释, 以质量浓度对峰面积进行线性回归, 阿魏酸回归方程为 $Y=69291X-19780$, $R^2=0.9999$, 线性范围 1.375~44.00 μ g/mL; 橙皮苷回归方程 $Y=21738X-10449$, $R^2=0.9999$, 线性范围 3.766~120.5 μ g/mL。色谱图见图 1。

2.2 消癥丸多指标活性部位和成分的 Z 值综合评价法^[4]

实验选取总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷比上柱量、比吸附量、比解析量为指标, 由于不同极性和含不同官能团的树脂对各类化合物的吸附能力不同, 以其中单一指标难以确定最佳工艺参数, 因此采用 Z 值综合评价法将多指标进行归一化处理,

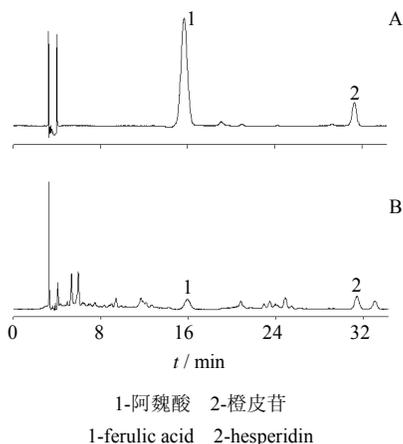


图 1 混合对照品 (A) 与 80%乙醇洗脱物 (B) 的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and 80% ethanol solution eluate (B)

以 Z 值高者确定最优工艺参数, 计算公式如下:

$$Z_i = (X_i - \bar{X}_i) / S_i \quad (1)$$

$$\sum Z_i = \sum Z_{\text{高优}} - \sum Z_{\text{低劣}} \quad (2)$$

公式 (1) 中 X_i 为指标值, \bar{X}_i 为该指标的平均值, S_i 为该指标的标准差, 通过 Z_i 值使指标无量纲化。用公式 (2) 计算时, 对“高优”的 Z 值予以

“加上”, 对“低劣”的 Z 值予以“减去”, 即得 $\sum Z_i$ 越大越优的结果^[5]。

2.3 消瘿丸提取液大孔吸附树脂分离工艺研究

2.3.1 树脂型号考察 分别取经预处理^[6]的 AB-8、D101、HPD100、X-5 树脂各 5 g, 各加入 20 mL 0.5 g/mL 药液, 于摇床 (20 °C, 70 r/min) 中振摇 24 h, 装柱, 沥干药液, 用蒸馏水洗脱至 Monish 反应为阴性, 然后用 80%乙醇 100 mL 洗脱, 体积流量为 2 BV/h, 收集乙醇洗脱液, 分别检测原药液、残留液、蒸馏水洗脱液和乙醇洗脱液中总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷的量, 分别计算比上柱量 [比上柱量 = (处方药液原含量 - 残留液原含量) / 树脂质量]、比吸附量 [比吸附量 = (处方药液原含量 - 水洗液原含量) / 树脂质量]、比洗脱量 (比洗脱量 = 洗脱液含量 / 树脂质量), 结果见表 1, AB-8 树脂型号对所选指标有良好的吸附和解析性能, 树脂型号确定为 AB-8。

2.3.2 上样方式考察^[7] 以比上柱量、比吸附量为考察指标, 对静态上样与动态上样 2 种上样方式进行比较, 结果见表 2, 静态上样方式优于动态上样方式, 因此上样方式选择为静态上样。

表 1 不同树脂型号对吸附和解析性能影响

Table 1 Influence of different macroporous adsorbing resins on adsorption and desorption properties

树脂型号	总皂苷 / (mg·g ⁻¹)			总蒽醌 / (mg·g ⁻¹)			阿魏酸 / (mg·g ⁻¹)			橙皮苷 / (mg·g ⁻¹)			Z 值
	比上柱量	比吸附量	比洗脱量	比上柱量	比吸附量	比洗脱量	比上柱量	比吸附量	比洗脱量	比上柱量	比吸附量	比洗脱量	
AB-8	16.43	16.17	14.08	7.761	7.625	5.781	0.339 9	0.323 0	0.282 8	3.506	3.456	3.443	8.31
D101	16.25	15.54	13.00	7.793	7.489	3.845	0.340 3	0.246 2	0.216 8	3.484	3.359	3.340	-4.66
HPD100	14.68	14.21	12.46	7.721	7.632	4.310	0.322 3	0.355 6	0.268 6	3.667	3.608	3.414	-0.18
X-5	14.99	14.12	12.94	7.719	7.571	4.256	0.327 8	0.302 4	0.228 0	3.632	3.591	3.372	-3.47

表 2 不同上样方式对吸附性能的影响

Table 2 Influence of static and dynamic sampling on adsorption properties

上样方式	总皂苷 / (mg·g ⁻¹)		总蒽醌 / (mg·g ⁻¹)		阿魏酸 / (mg·g ⁻¹)		橙皮苷 / (mg·g ⁻¹)		Z 值
	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	
静态上样	18.59	17.69	7.981	7.266	0.375 2	0.298 3	3.621	3.534	2.83
动态上样	17.52	16.96	7.965	6.979	0.374 4	0.295 1	3.622	3.547	-2.83

2.3.3 上样质量浓度的考察 取 AB-8 大孔树脂 5 g, 分别加入不同质量浓度 0.125、0.25、0.5、0.8、1.0 g/mL 药液 80、40、20、12.5、10 mL, 于摇床 (20 °C, 70 r/min) 振摇 24 h, 装柱, 沥干药液, 用水洗脱至 Monish 反应为阴性, 分别测定总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷的比上柱量和比吸附量, 结果见表 3, 上样质量浓度选择为 0.5 g/mL。

2.3.4 静态饱和和吸附曲线的绘制 取 AB-8 大孔树脂 5 g, 加入 0.5 g/mL 药液 20 mL, 于摇床 (20 °C, 70 r/min) 振摇, 分别于 0.5、1、2、3、4、8、12、18、24、30 h 取样, 分别测定总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷的比吸附量, 结果见图 2, 吸附时间对总皂苷、总蒽醌比吸附量有显著影响, 对阿魏酸、橙皮苷影响不大, 综合考虑选择吸附时间为 24 h。

表 3 不同上样质量浓度对吸附性能的影响

Table 3 Influence of different sample concentration on adsorption properties

质量浓度 / (g·mL ⁻¹)	总皂苷 / (mg·g ⁻¹)		总蒽醌 / (mg·g ⁻¹)		阿魏酸 / (mg·g ⁻¹)		橙皮苷 / (mg·g ⁻¹)		Z 值
	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	
0.125	16.63	16.30	7.313	7.138	0.350 9	0.313 3	3.641	3.622	-5.52
0.25	16.45	16.04	7.377	6.868	0.364 5	0.309 2	3.650	3.603	-3.80
0.5	17.27	16.60	7.885	7.695	0.371 1	0.270 6	3.644	4.106	4.96
0.8	17.41	16.45	7.949	7.726	0.374 2	0.240 7	3.647	3.571	3.41
1.0	17.54	16.57	7.981	7.711	0.374 9	0.012 9	3.642	3.548	0.94

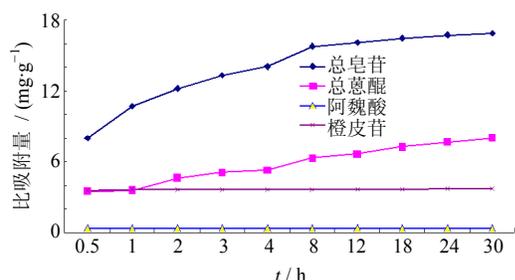


图 2 静态饱和吸附曲线

Fig. 2 Static saturated adsorption curve

2.3.5 柱径高比的考察 取 AB-8 大孔树脂 5 g, 分别加入 0.5 g/mL 药液 20 mL, 于摇床 (20 °C, 70 r/min) 振摇 24 h, 分别装入径高比 1:6、1:8、1:10 的树脂柱, 沥干药液, 水洗至 Monish 反应为阴性, 分别测定总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷的比上柱量和比吸附量, 结果见表 4, 径高比选择为 1:10。

2.3.6 水洗体积的考察 取 AB-8 大孔树脂 5 g, 按上述优选的工艺参数上样, 用 200 mL 水洗, 每 2 BV

表 4 不同径高比对吸附性能的影响

Table 4 Influence of different resin column diameter-height ratios on adsorption properties

柱径高比	总皂苷 / (mg·g ⁻¹)		总蒽醌 / (mg·g ⁻¹)		阿魏酸 / (mg·g ⁻¹)		橙皮苷 / (mg·g ⁻¹)		Z 值
	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	比上柱量	比吸附量	
1:6	17.45	16.92	7.683	7.152	0.369 0	0.221 1	3.647	3.549	-5.84
1:8	17.50	17.08	7.694	7.186	0.369 8	0.258 2	3.649	3.601	3.93
1:10	17.47	17.27	7.408	7.308	0.370 3	0.282 7	3.649	3.595	5.06

接 1 份, 续取 1 mL, 进行 Monish 反应, 结果当水洗脱体积为 14 BV 时, Monish 反应为阴性, 确定水洗脱体积为 14 BV。

2.3.7 洗脱工艺优化 取 AB-8 大孔树脂 5 g, 加入 0.5 g/mL 药液 20 mL, 于摇床 (20 °C, 70 r/min) 振摇 24 h, 装入树脂柱, 用 14 BV 水洗脱至 Monish 反应为阴性。然后按照 L₉(3⁴) 表所对应的条件进行乙醇洗脱, 收集乙醇洗脱液, 按照前述方法分别测定总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷的量, 计算比洗脱量, 以 Z 值为指标对乙醇体积分数 (A)、洗脱液用量 (B) 和洗脱液体积流量 (C) 进行优化, 并进行方差分析, 结果见表 5、6。乙醇体积分数具有显著性差异 (P<0.05), 因素影响大小为 A>B>C, 最佳工艺为 80%乙醇, 洗脱液用量 10 BV, 洗脱液体积流量 2 BV/h。

2.3.8 验证试验 取 AB-8 大孔树脂 25 g, 加入 100 mL 0.5 g/mL 药液浸泡 24 h, 然后上柱, 径高比 1:

10, 沥干药液, 树脂柱先用 14 BV 水洗脱至 Monish 反应为阴性, 再以 80%乙醇洗脱, 洗脱剂用量为 10 BV, 洗脱体积流量为 2 BV/h, 平行 3 份, 结果见表 7。AB-8 型大孔树脂纯化消癥丸提取液的工艺可行。

3 讨论

实验以比上柱量、比吸附量、比洗脱量为考察指标, 筛选出 AB-8 型大孔树脂, 并优化工艺参数, 确定最优工艺条件为采用静态吸附上样, 提取液质量浓度 0.5 g/mL, 浸泡时间 24 h, 柱径高比 1:10, 先用 14 BV 水洗去除杂质, 再以 80%乙醇洗脱, 洗脱剂用量 10 BV, 洗脱体积流量 2 BV/h。

消癥丸提取液经过大孔树脂纯化后, 所得干浸膏量由原来的 15.6% (浸膏/药材) 降低为 4.2% (浸膏/药材)。对树脂吸附处理前后的干浸膏粉末进行比较研究, 未经树脂处理的干浸膏粉末吸湿性极强, 在相对湿度 75%, 温度 25 °C 条件下放置 15 min 左右即吸湿粘连; 经树脂处理后的干浸膏粉末, 在此

表 5 L₉(3⁴) 正交试验设计与结果
Table 5 Design and results of L₉(3⁴) orthogonal test

试验号	A / %	B / BV	C / (BV·h ⁻¹)	D (空白)	比洗脱量 / (mg·g ⁻¹)				Z 值
					总皂苷	总蒽醌	阿魏酸	橙皮苷	
1	40 (1)	6 (1)	1 (1)	(1)	6.48	3.771	0.681 5	3.620	-2.94
2	40 (1)	10 (2)	2 (2)	(2)	7.24	4.362	0.753 6	3.693	0.11
3	40 (1)	14 (3)	3 (3)	(3)	7.85	4.505	0.643 6	3.538	-4.27
4	60 (2)	6 (1)	2 (2)	(3)	11.65	6.943	0.580 1	3.749	0.13
5	60 (2)	10 (2)	3 (3)	(1)	11.73	7.025	0.698 1	3.709	1.80
6	60 (2)	14 (3)	1 (1)	(2)	12.48	7.720	0.622 4	3.644	-0.15
7	80 (3)	6 (1)	3 (3)	(2)	14.01	7.720	0.610 0	3.676	0.49
8	80 (3)	10 (2)	1 (1)	(3)	17.27	8.718	0.640 4	3.710	2.94
9	80 (3)	14 (3)	2 (2)	(1)	17.89	8.698	0.624 3	3.656	1.90
K ₁	-7.10	-2.32	-0.15	0.76					
K ₂	1.78	4.85	2.14	0.45					
K ₃	5.33	-2.52	-1.98	-1.20					
R	12.43	7.37	4.12	1.96					

表 6 正交试验结果的方差分析
Table 6 Analysis of variance

方差来源	偏差平方和	自由度	F 比	显著性
A	27.329	2	36.931	P<0.05
B	11.752	2	15.881	
C	2.841	2	3.839	
D (误差)	0.740	2		

F_{0.05}(2, 2) = 19.00 F_{0.01}(2, 2) = 99.00

表 7 工艺验证试验结果 (n = 3)
Table 7 Results of verification (n = 3)

成分	质量 / mg		转移率 / %	RSD / %
	提取液	洗脱液		
总皂苷	210.80	152.15	72.18	2.85
总蒽醌	91.45	81.60	89.23	3.07
阿魏酸	4.30	2.51	58.35	2.10
橙皮苷	43.50	42.02	96.60	0.58
浸膏	7 800.35	2 099.85	26.92	2.06

RSD 为转移率的 RSD 值

RSD represents values of RSD transfer rate

条件下放置 24 h 仍呈粉末状, 表明 AB-8 型大孔树脂能有效地除去其吸湿成分, 降低浸膏粉的黏性。

实验选择的检测指标总皂苷、总蒽醌、阿魏酸、橙皮苷分别为消癥丸复方中君药柴胡, 臣药大黄、

川芎、青皮的活性部位或成分, 采用 Z 值综合评价法, 将多指标进行归一化处理与层次分析法确定权重系数进行评价的结果一致^[8]。

参考文献

[1] 狄留庆, 许惠琴. 一种具有抗乳腺增生作用的中药复方提取物及其制备方法: 中国, CN 103356967 A [P]. 2013-10-23.

[2] 谭玲玲, 蔡霞, 胡正海. 不同产地北柴胡中柴胡皂苷的含量测定 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1993-1995.

[3] 王淑美, 李淑芳, 梁生旺, 等. AB-8 大孔吸附树脂纯化复方脑脉通有效部位的工艺研究 [J]. 中成药, 2009, 31(1): 47-50.

[4] 靳浩, 吴诚, 梅兴国. 多指标综合评价法优选阿霉素微球的制备工艺及体内的初步考察 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(22): 1723-1725.

[5] 赵应征, 鲁翠涛, 梅兴国. 常用多指标综合评价法在优选实验中的应用 [J]. 医学研究生学报, 2004, 17(4): 624-626.

[6] 马丽娜, 张铁军, 田成旺, 等. 大孔树脂分离纯化川西獐牙菜中环烯醚萜苷类和酮类成分的工艺研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 227-231.

[7] 狄留庆. 通塞脉片有效部位及其微丸的制备工艺研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2004.

[8] 杨铭, 周昕, 谢瑞芳, 等. 用层次分析法结合 CRITIC 法研究复方自身颗粒提取工艺的多指标权重 [J]. 药学服务与研究, 2009, 9(1): 36-39.