

6种环糊精对中药复方血脂宁成分的选择性提取作用分析

孙立丽¹, 任晓亮^{1*}, 王 萌², 刘亚男¹, 邓雁如¹

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 300193

2. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193

摘要: 目的 分析6种环糊精(α -环糊精、 β -环糊精、甲基化- β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、磺丁基醚- β -环糊精、羧甲基- β -环糊精)对复方血脂宁中不同成分的选择性提取作用,并建立环糊精对不同成分的提取作用函数。方法 应用超高效液相色谱(UPLC)指纹图谱对血脂宁不同提取物中化学成分进行检测,采用主成分分析(PCA)对所有样本中已知化合物的峰面积数据进行分析;结合计算机辅助分析手段计算、查询血脂宁中已知成分的结构特征参数,分析不同环糊精对不同成分的选择性提取作用;并采用1stOpt pro1.5软件建立各环糊精对不同结构成分的选择性提取函数方程。结果 PCA可有效区分血脂宁不同提取物,且可获取不同提取物中的重要区分变量;不同类型的环糊精对不同成分具有近似的选择性提取趋势,且对不同性质分子的提取能力不同;建立了各环糊精的提取能力与成分结构性质间的函数方程,且拟合相关系数良好($r \geq 0.8685$)。结论 不同类型环糊精对复方血脂宁成分具有选择性提取作用,为环糊精及其衍生物在中药领域的应用提供了一定的理论依据。

关键词: 环糊精; 血脂宁; 选择性; 提取; 计算机辅助分析; UPLC; 指纹图谱; 主成分分析

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)14-2857-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.009

Analysis on selective extraction effect of six various cyclodextrins on components in Chinese patent medicine Compound Xuezhining

SUN Li-li¹, REN Xiao-liang¹, WANG Meng², LIU Ya-nan¹, DENG Yan-ru¹

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: **Objective** To analyze the selective extraction effect of six various cyclodextrins (α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, methylated- β -cyclodextrin, hydroxypropyl- β -cyclodextrin, sulfobutyl ether- β -cyclodextrin, and carboxymethyl- β -cyclodextrin) on components in Chinese patent medicine Compound Xuezhining (XZN), and to establish functional equation of selective extraction effect of cyclodextrin on different chemical ingredients. **Methods** The chemical ingredients in each cyclodextrin extract of XZN were detected by ultrahigh-performance liquid chromatography (UPLC) fingerprints, principal component analysis (PCA) was employed to analyze the peak areas of known chemical ingredients in all samples. The structural parameters of the known components in XZN were calculated and inquired using computer aided analysis to analyze the selective extraction effect of various cyclodextrins on components. 1stOpt pro1.5 was applied to establish functional equation of selective extraction effect of cyclodextrin on chemical ingredients with different structures. **Results** Different extracts of XZN were distinguished effectively via PCA, and most discriminant variables for different extraction methods were obtained simultaneously. Various cyclodextrins have similar trends of selective extraction effect on components, and have different extraction effects for molecule with different properties. The functional equation between the extraction capacity of various cyclodextrins and the structural properties of the constituents was established, and the correlation coefficient is good ($r > 0.86$). **Conclusion** Different types of cyclodextrins have a selective extraction effect on the compound in XZN, which provides a theoretical basis for the selection and application of cyclodextrin and its derivatives in traditional Chinese medicine.

收稿日期: 2017-03-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473543)

作者简介: 孙立丽(1989—),女,博士在读,研究方向为中药分析。Tel: 18322050489 E-mail: 18322050489@163.com

*通信作者 任晓亮,博士,副教授,从事中药分析研究工作。Tel: (022)59596221 E-mail: xiaoliang_ren@sina.com

Key words: cyclodextrin; Xuezhining; selectivity; extraction; computer aided analysis; UPLC; fingerprint; principal component analysis

中药复方血脂宁 (Xuezhining, XZN) 收载于《中国药典》2015 年版一部, 由决明子、山楂、荷叶、制首乌 4 味中药组成, 具有化浊调脂、润肠通便之功效^[1], 临床常用于治疗血瘀阻滞型高脂血症^[2]。环糊精 (cyclodextrin, CD) 是一种由淀粉经过酶解后形成的具有环状结构的淀粉衍生物, 具有廉价易得、应用广泛、水溶性好、生物毒性低等特点, CD 及其衍生物具有特殊的内疏水、外亲水分子结构, 可以选择性包含匹配的药物分子, 形成主-客体超分子复合物, 具有提高成分提取效率与稳定性等作用, 在中药领域的应用越来越广^[3-10]。研究表明复方血脂宁的 β -CD 提取物对大鼠高脂血症和肝脏脂肪变性具有防治作用, 且 β -CD 对复方中的化学成分具有辅助提取作用^[11-12]。课题组前期工作中, 采用对偶传播人工神经网络与体外抗氧化活性相结合作为评价手段, 综合分析了传统 CD (α -CD、 β -CD)、水溶性 CD 衍生物 [甲基化- β -CD (Me- β -CD)、羟丙基- β -CD (HP- β -CD)] 和离子型 CD 衍生物 [磺丁基醚- β -CD (SBE- β -CD)、羧甲基- β -CD (CM- β -CD)] 对复方血脂宁的辅助提取作用, 研究表明离子型 CD 衍生物, 对血脂宁的整体化学成分和综合抗氧化活性的提取效果最优^[13]。本实验则主要集中于不同种类的 CD (β -CD、HP- β -CD、SBE- β -CD、CM- β -CD、Me- β -CD、 α -CD) 对复方血脂宁中已知成分的选择性提取作用, 并建立可以用于 CD 提取行为预测的函数方程, 以期 CD 及其衍生物在中药领域的选择与应用提供科学依据。

1 仪器与材料

Waters Acquity 超高效液相色谱仪, PDA 检测

器, 美国 Waters 公司; BT125D 十万分之一天平, 德国赛多利斯科学仪器有限公司; KH2200B 超声波清洗器, 昆山禾创超声仪器有限公司。

决明子 *Cassiae Semen*、制首乌 *Polygoni Multiflori Radix Praeparata*、荷叶 *Nelumbinis Folium*、山楂 *Crataegi Fructus* 4 味药材购于安国市长安中药材有限公司, 经天津中医药大学李天祥教授鉴定分别为豆科决明属植物决明 *Cassia obtusifolia* L. 的干燥成熟种子、蓼科何首乌属植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根、睡莲科莲属植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn. 的干燥叶、蔷薇科山楂属植物山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge. 的干燥成熟果实。 β -CD 购自孟州市华兴生物化工有限责任公司; HP- β -CD [取代度 (DS) = 6.0, 批号 20130405]、SBE- β -CD (DS = 7.0, 批号 120912)、CM- β -CD (DS = 7.0, 批号 20130308)、 α -CD (批号 20130103)、Me- β -CD (DS = 13.24, 批号 1201208) 购自山东滨州智源生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件^[13]

色谱柱为 Acquity UPLC BEH shield RP₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~2 min, 10%~25%乙腈; 2~9 min, 25%~35%乙腈; 9~12 min, 35%~40%乙腈; 12~40 min, 40%~90%乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 50 $^{\circ}$ C; 检测波长 280 nm; 分析时间 40 min; 进样量 3 μ L。血脂宁提取物的 UPLC 色谱图见图 1。

2.2 样品的制备

2.2.1 血脂宁传统水提物 称取生药决明子 9 g、制

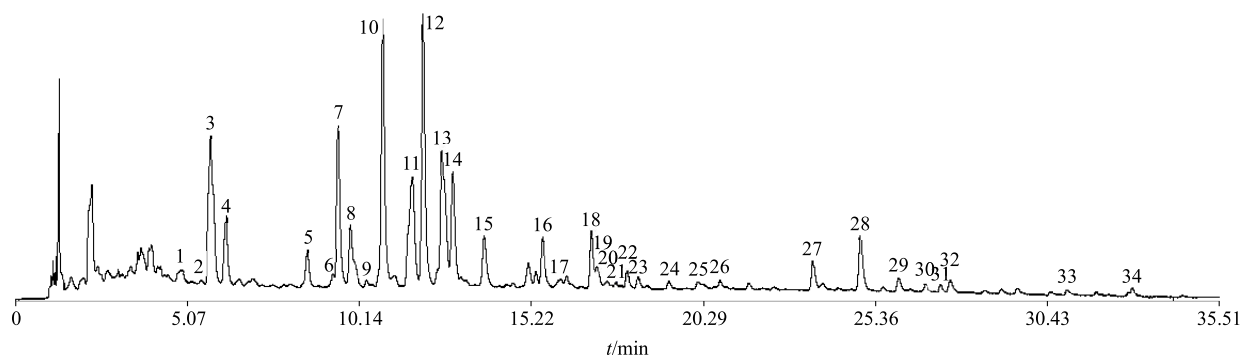


图 1 血脂宁提取物的 UPLC 色谱图 ($\lambda = 280$ nm)

Fig. 1 UPLC of XZN extract ($\lambda = 280$ nm)

首乌 6 g、荷叶 4.5 g、山楂 3 g，加 25 倍量蒸馏水冷浸 1 h，加热煮沸后回流 2 h，倾出滤液，同法回流提取 3 次，提取液滤过后合并，定容至 2 L，即为血脂宁传统水提液。

2.2.2 血脂宁各 CD 提取物 称取生药决明子 9 g、制首乌 6 g、荷叶 4.5 g、山楂 3 g，加入含有不同 CD（5%药材总量）的 25 倍量蒸馏水，冷浸 1 h 后，加热煮沸后回流 2 h，倾出滤液，同法回流提取 3 次，提取液滤过后合并，定容至 2 L，即为血脂宁不同 CD 提取物液。

2.2.3 供试品溶液制备 精密量取 1 mL 提取液，置 10 mL 棕色量瓶中，加甲醇定容至刻度，摇匀，超声 30 min，10 000 r/min 离心 10 min，上清液经 0.22 μm 滤膜滤过，收集续滤液即为供试品溶液。

2.3 不同血脂宁提取物的主成分分析（PCA）^[14]

按照“2.1”项下色谱条件对各供试品溶液进行测定，记录 17 个已知化学成分的峰面积，峰号及化合物名称见表 1。将每个样品中 17 个化学成分的峰面积作为变量，对所有样品的指纹图谱数据进行 PCA，得分图来描述常规水提（OAE）与不同 CD 提取对已知成分的提取作用。根据特征值获取的结果，选取 8 个主成分用于后续分析，累积贡献率达

到 94.0%，其中主成分 PC1、PC2、PC3 累积贡献率达到 67.46%，能反映大部分原始变量的信息^[15]。PCA 得分图提供了样本的相似及区分信息，可用于区分样本，载荷图则可用于分析变量对样本分类所起的作用，主成分上的载荷绝对值越高则对分类所起的作用越大，而 PCA 双标图则将两者相结合，兼具两者的作用，当变量的分布与样本所在区域相对应，则表明这些化合物对相应样品的分类起重要作用^[16-17]。不同血脂宁提取物的三维 PCA 双标图见图 2，图中包括了 17 个变量（已知化合物）与 42 个样品（OAE 及不同 CD 提取样本），其中 OAE 样品与 6 种 CD 提取样品各自聚为一类，且得到良好区分，表明不同提取方式的样品存在差异；化合物 2 与 CM-β-CD 组样品所在区域相对应，且在相应主成分上的载荷绝对值较高，是 CM-β-CD 组样品的重要区分变量；同样化合物 7 为 β-CD 组的重要区分变量，化合物 16、8、33 是 HP-β-CD 组的重要区分变量，化合物 13、14、28 是 SBE-β-CD 组的重要区分变量；表明这 3 种提取方式对相应化合物的选择性提取作用相对较大；而 OAE 组、α-CD、Me-β-CD 无显著的区分变量，表明此 3 种提取方式对化合物的提取作用相对较小。

表 1 血脂宁中已指认成分结构特征参数

Table 1 Structural parameters of known components in XZN

峰号	成分	氢键供体数量	氢键受体数量	氢键总数	tPSA	$V_m/(\text{cm}^3 \cdot \text{mol}^{-1})$	pK _a
2	荷叶碱	0	3	3	21.70	256.7	7.87
7	二苯乙烯苷	7	9	16	160.07	255.0	8.95
8	torachryson tetraglucoside	14	24	38	383.36	523.3	7.29
10	决明子苷 B ₂	14	25	39	383.36	519.5	6.50
11	决明子苷 C ₂	14	25	39	383.36	519.5	6.81
12	红镰霉素-6-O-β-D-龙胆二糖苷	8	15	23	234.29	352.7	6.50
13	决明子苷	6	10	16	166.14	253.1	6.50
14	金丝桃苷	8	12	20	206.60	247.1	6.84
16	橙黄决明素-6-O-β-D-葡萄糖苷	6	12	18	192.44	307.2	5.82
23	决明素苷	5	12	17	181.44	332.8	6.05
25	槲皮素	5	7	12	127.45	167.9	6.90
27	甲基钝叶决明素	1	7	8	91.29	269.7	6.87
28	橙黄决明素	3	7	10	113.29	218.6	6.22
30	钝叶素（决明蒽醌）	2	5	7	83.83	196.2	6.49
31	大黄酸	3	6	9	111.90	168.4	3.17
33	大黄酚	2	4	6	74.60	172.2	6.63
34	大黄素	3	5	8	94.83	170.6	6.39

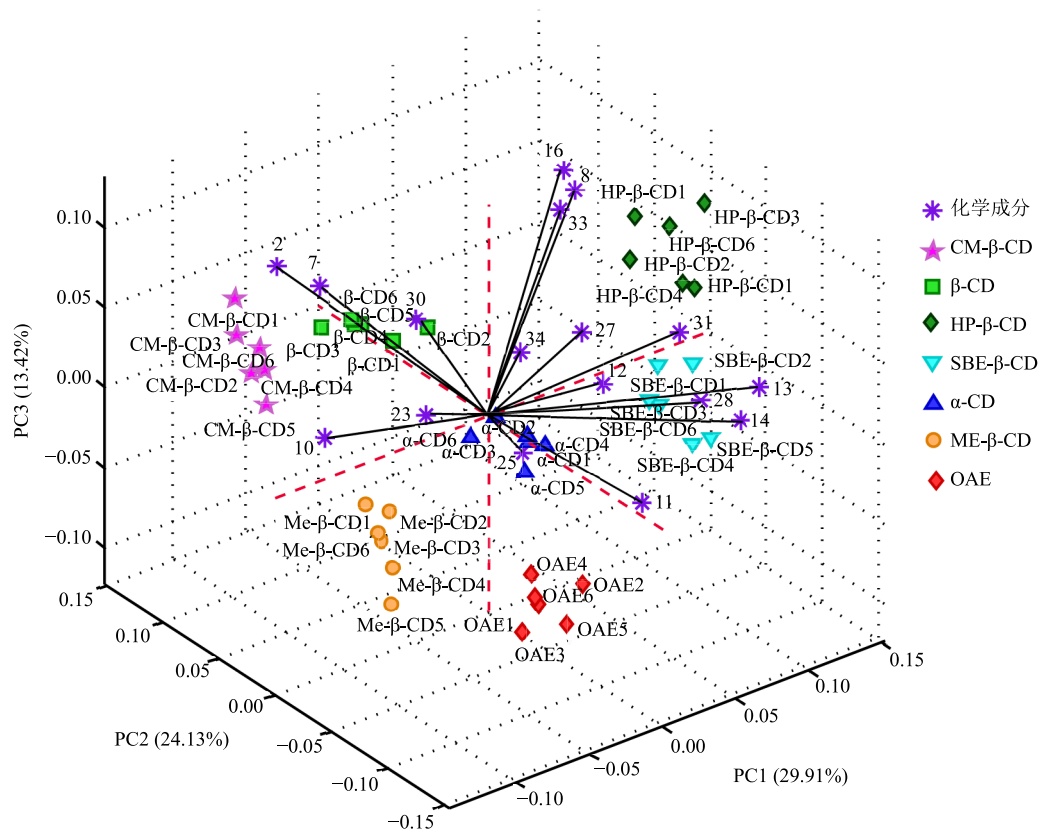


图 2 血脂宁不同提取样品的 PCA 双标图

Fig. 2 PCA biplot of XZN samples by different extraction methods

2.4 基于分子模拟技术的不同 CD 对血脂宁成分选择性提取作用分析

结合计算机辅助分析手段计算、查询血脂宁中已定性成分的结构特征参数。采用 ChemBioDraw Ultra 13.0 软件模拟计算成分的拓扑分子极性表面积 (tPSA)^[18], 代表各成分的极性 (tPSA 越大则极性越大); 采用 ACD/Labs 6.00 软件 Chem Sketch 模块模拟计算各成分的摩尔体积 (V_m) 和标准条件下 (25 °C 和零离子强度) 的 pK_a 常量^[19], 分别代表成分的体积与酸性强度 (pK_a 常量均选择最小值, 代表最强酸性); 采用 PubChem database 查询得到各成分的氢键供体数与氢键受体数^[20], 两项加合代表成分可形成氢键的能力。计算与查询结果见表 1。

按公式 (1) 计算血脂宁中各成分经不同 CD 包含提取后的成分提取增长率, 其中 $A_{\text{环糊精}}$ 与 $A_{\text{传统}}$ 分别代表不同 CD 提取液与传统水提液中各成分的峰面积, 计算结果如表 2 所示, 成分提取增长率越高代表该 CD 对该成分的提取作用越强。

$$\text{成分提取增长率} = (A_{\text{环糊精}} - A_{\text{传统}}) / A_{\text{传统}} \quad (1)$$

根据血脂宁成分各项结构特征参数与成分提取

增长率绘制散点图, 如图 3 所示, 图 3-A、B、C、D 分别为成分氢键总数、tPSA、 V_m 、 pK_a 值与成分提取增长率量效图, 其中由于荷叶碱为碱性成分, 所以图 3-D 中没有包含, 该图仅表示成分酸度与提取增长率的量效关系。通过图 3 可初步得知, 不同 CD 对血脂宁成分的选择性提取趋势基本相同, 对不同性质分子的提取能力不同。随着成分可形成的氢键总数增多、极性增大、体积增大, CD 的提取作用呈减弱趋势; CD 对中等酸度的成分的提取作用较强, 成分的酸度过强或过弱, CD 的提取作用均呈减弱趋势。

2.5 CD 对不同成分的提取作用函数的建立

为了对血脂宁成分的结构性质和 CD 的选择性提取进行了定量构效关系研究, 实验设定成分的氢键总数、tPSA、 V_m 、 pK_a 分别为 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 , 采用 1stOpt pro1.5 软件^[21]查找匹配函数、建立数学模型 (Y), 建立各 CD 对不同结构成分的选择性提取函数方程, 优化后采用与 CD 提取相符的公式 (2), 通过软件对公式中的参数进行计算, 计算结果如表 3 所示, 拟合相关系数 (r) 良好 ($r \geq 0.8685$),

表 2 血脂宁已知成分的提取增长率

Table 2 Growth rate of extraction of known components in XZN

峰号	成分	成分提取增长率/%					
		β -CD	α -CD	SBE- β -CD	CM- β -CD	Me- β -CD	HP- β -CD
2	荷叶碱	10.07	10.19	1.14	27.91	11.27	11.83
7	二苯乙烯苷	27.26	15.46	16.69	26.32	9.61	6.90
8	torachryson tetraglucoside	5.30	2.04	6.86	3.91	0.38	9.32
10	决明子苷 B ₂	1.51	0.52	-0.10	2.62	4.56	1.63
11	决明子苷 C ₂	-1.35	-0.30	1.10	-2.44	1.44	0.71
12	红镰霉素-6-O- β -D-龙胆二糖苷	0.38	0.09	3.02	0.99	0.48	0.86
13	决明子苷	-6.30	5.01	6.45	-8.13	-5.77	10.34
14	金丝桃苷	1.91	6.26	11.52	0.48	1.20	12.51
16	橙黄决明素-6-O- β -D-葡萄糖苷	1.81	1.04	2.07	2.93	-1.69	5.25
23	决明素苷	9.78	-2.70	2.17	-2.43	-0.42	-3.33
25	槲皮素	9.02	10.75	10.48	-2.94	11.80	5.08
27	甲基钝叶决明素	9.25	11.29	18.55	6.93	8.02	9.85
28	橙黄决明素	3.20	0.81	11.60	-6.01	0.84	4.50
30	钝叶素 (决明葱醌)	24.87	6.77	6.11	4.78	18.94	16.28
31	大黄酸	1.55	5.51	3.61	-3.89	3.23	8.26
33	大黄酚	58.57	40.06	35.87	20.65	32.39	80.22
34	大黄素	34.41	18.21	34.40	8.16	31.62	25.40

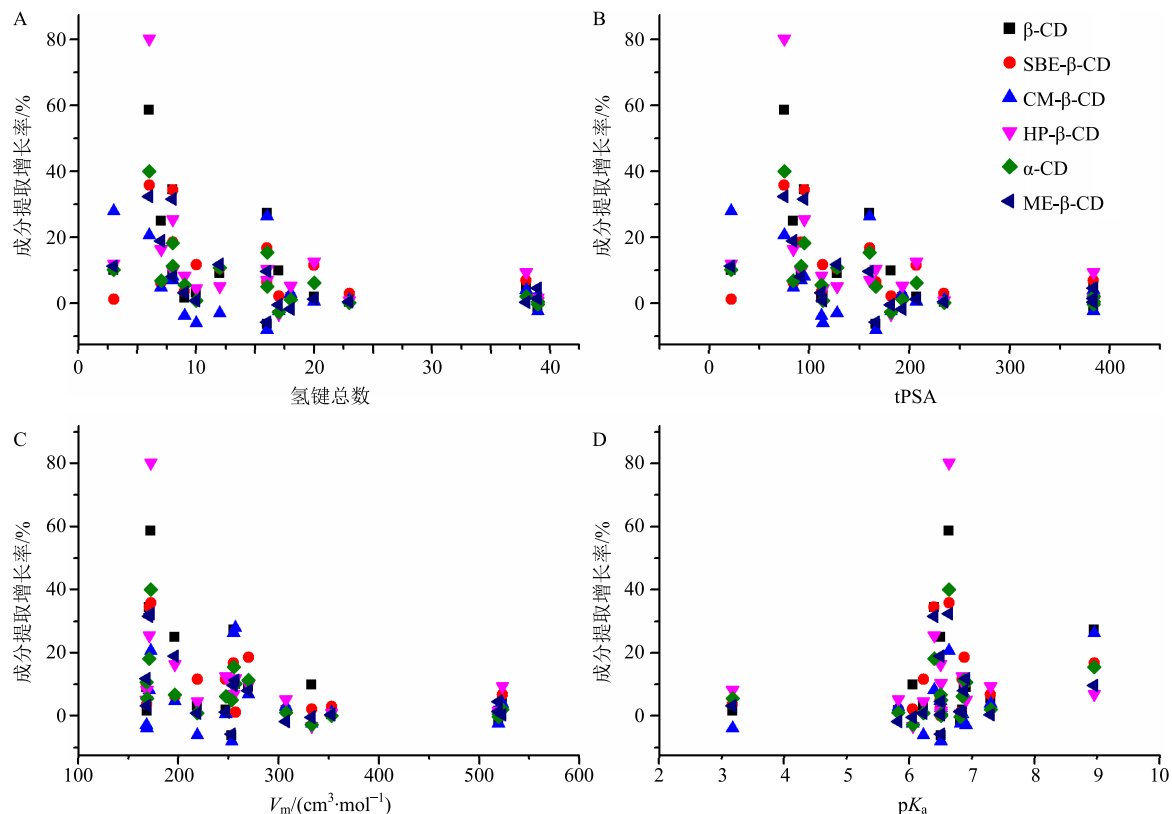


图 3 血脂宁中成分的性质与成分提取增长率量效散点图

Fig. 3 Scatter plot with natures of components and growth rate of extraction in XZN

表 3 CD 选择性提取函数方程系数

Table 3 Coefficients of CD selective extraction functional equations

系数	β -CD	α -CD	SBE- β -CD	CM- β -CD	Me- β -CD	HP- β -CD
<i>a</i>	-89.534 85	684.620 43	1 623.842 33	-532.426 61	-515.277 46	1 314.211 51
<i>b</i>	-134.874 86	324.080 27	766.766 68	-257.362 04	-314.128 03	604.118 73
<i>c</i>	10.697 52	-27.946 74	-70.723 32	26.967 85	31.675 54	-57.343 23
<i>d</i>	3.693 09	-4.166 38	-7.062 21	0.927 80	1.401 66	-3.468 16
<i>e</i>	-90.549 75	-133.389 64	-309.470 97	41.519 21	38.008 23	-284.706 45
<i>f</i>	5.692 81	-7.968 29	-20.224 35	6.758 50	8.912 67	-13.150 13
<i>g</i>	1.033 14	-0.290 71	-0.470 29	0.518 35	0.893 96	-0.285 32
<i>h</i>	-16.165 30	-35.936 59	-84.336 88	12.525 10	8.543 08	-70.793 15
<i>i</i>	-0.104 87	0.031 22	0.048 14	-0.052 47	-0.092 10	0.034 26
<i>j</i>	1.926 40	3.017 45	7.826 63	-1.498 69	-0.908 50	6.572 23
<i>k</i>	-0.413 51	0.518 14	0.835 98	-0.035 34	-0.145 46	0.528 53
<i>l</i>	-32.381 88	40.635 64	101.887 89	-35.273 71	-47.245 61	65.729 28
<i>m</i>	-0.244 12	0.387 78	0.998 20	-0.321 92	-0.417 73	0.654 93
<i>n</i>	0.000 35	0.000 06	0.001 71	-0.000 30	0.001 39	-0.002 67
<i>o</i>	11.716 97	6.167 87	11.893 32	2.517 07	2.337 80	14.568 51
<i>r</i>	0.924 7	0.868 5	0.967 8	0.971 5	0.969 9	0.873 2

表明可以用于 CD 选择性提取能力的初步分析。

$$Y=a+b X_1+c X_2+d X_3+e X_4+f X_1 X_2+g X_1 X_3+h X_1 X_4+i X_2 X_3+j X_2 X_4+k X_3 X_4+l X_1^2+m X_2^2+n X_3^2+o X_4^2 \quad (2)$$

3 讨论

影响 CD 包合物形成的内在因素包括以下几个方面^[22]：1) 主客体间发生疏水作用，由于 CD 具有“内疏水，外亲水”的特性，所以客体分子应是非极性的，且非极性越高越易包合成稳定的包合物；2) 主客体间空间匹配适合，客体分子的尺寸太小时形成的包合物不够稳定，而太大时则由于空间位阻等使客体分子不易进入 CD 的空腔；3) 主客体的电荷要相反，客体分子的电荷与 CD 相反，它们之间才会发生电荷转移，从而产生库伦作用；4) 主客体间形成氢键，有些客体分子能与 CD 在包含过程中形成氢键，包合物的稳定性得到增强。预测 CD 的提取作用随成分可形成氢键总数的增多、一定范围内分子体积的减小、极性的减小而增强，并在一定酸度范围内最强。由此本实验利用分子模拟技术从氢键、极性 (tPSA)、分子体积 (摩尔体积)、酸碱性 (pK_a) 4 个方面^[23]，结合指纹图谱技术，综合分析目标成分结构特征参数对不同 CD 包合提取作用的影响。

通过 UPLC 指纹图谱对血脂宁常规水提物与不

同 CD 提取物中化学成分进行测定，采用 PCA 对已知化合物的峰面积数据进行分析处理后，可有效区分复方血脂宁不同提取物，同时筛选出不同提取物中的重要区分变量，初步分析了不同 CD 对复方血脂宁的选择性提取作用。

通过分子参数与成分提取增长率量效散点图得知，不同 CD 对血脂宁成分的选择性提取趋势基本相同，对不同性质分子的提取能力不同。但氢键总数增多而 CD 的提取作用呈减弱趋势，这与预测不符，可能是因为氢键总数并非包合提取的最主要因素。各种 CD 中以 CM- β -CD 对荷叶碱的提取作用最强，分析其原因，可能是由 CM- β -CD 中的酸性取代基羧甲基导致，对碱性成分的提取作用较强。决明子苷 B₂、决明子苷 C₂、torachryson tetraglucoside 虽然极性最大，但 CD 对其提取效果最差，可能是由于分子体积过大导致。

CD 包合物形成的各种因素与 CD 的选择提取之间呈现一定的趋势，但规律性不够显著，且目前还没有稳定可靠的方法可以用来预测、评价 CD 对不同成分的提取效果，因此本实验首次提出采用定量指纹图谱技术结合分子模拟技术，以成分结构特征参数为基础，对血脂宁中活性成分的结构性质和不同 CD 的选择性提取进行了定量构效关系研究，

建立了各 CD 的提取能力与成分结构性质的函数方程,取得了较为满意的统计结果 ($r \geq 0.8685$),可以用于 CD 提取行为的初步预测,但由于血脂宁中已知成分较少,且缺乏对单味药成分的定性研究,因此有关方程有待进一步扩大验证。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 石亮,黄娜娜,孙蓉. 血脂宁药理毒理学研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(6): 347-350.
- [3] 恽菲,徐晓琰,狄留庆,等. 蛇床子素不同环糊精包合物的制备及其生物利用度比较研究 [J]. 中草药, 2014, 45(3): 341-348.
- [4] 李华龙,尹东东,王杏林. 难溶性药物的制剂增溶技术及应用 [J]. 天津药学, 2010, 22(1): 60-67.
- [5] 任晓亮,欧阳慧子,王贵芳,等. 二苯乙烯苷 β -环糊精包合物的制备及其稳定性研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(1): 195-197.
- [6] 吕述权,石国宗,许远杰,等. 键合 β -环糊精琼脂凝胶微球分离纯化大豆苷元及其色谱机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2627-2634.
- [7] 杨建文,任晓亮,戚爱棣. 环糊精及其衍生物在中药提取中的应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 208-213.
- [8] 邓晋丽,马莉,韩峰,等. 家兔鼻腔给药冰片-羟丙基- β -环糊精包合物的药动学研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(3): 258-261.
- [9] 赵雯,刘睿,孙璐,等. 3种环糊精对姜黄素角膜渗透性影响研究 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 201-206.
- [10] 崔明磊,任晓亮,刘亚男,等. 多指标综合评分法优选制何首乌的 β -环糊精辅助提取工艺 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 18-21.
- [11] 杨建文,刘亚男,高杰,等. 复方血脂宁环糊精提取物对大鼠高脂血症和肝脏脂肪变性的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(3): 649-653.
- [12] Zhang H J, Liu Y N, Wang M, *et al.* One-pot β -cyclodextrin-assisted extraction of active ingredients from Xue-Zhi-Ning basing its encapsulated ability [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 132: 437-443.
- [13] Sun L L, Yang J W, Wang M, *et al.* Combination of counterpropagation artificial neural networks and antioxidant activities for comprehensive evaluation of associated-extraction efficiency of various cyclodextrins in the traditional Chinese formula Xue-Zhi-Ning [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 115(2): 580-586.
- [14] 汪露露,何丹丹,王满,等. 基于指纹图谱与主成分分析相结合的复方虎杖方提取工艺研究 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 278-282.
- [15] 曾慧婷,沙秀秀,宿树兰,等. 不同产地丹参茎叶 UPLC 指纹图谱与化学模式识别研究 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 767-772.
- [16] Ni Y, Mei M, Kokot S. One- and two-dimensional gas chromatography-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-diode-array detector fingerprints of complex substances: A comparison of classification performance of similar, complex *Rhizoma Curcumae* samples with the aid of chemometrics [J]. *Anal Chim Acta*, 2012, 712: 37-44.
- [17] 孙佳明,田淋淋,何忠梅,等. 电喷雾质谱结合化学计量学方法快速筛选玛咖促睾丸间质细胞增殖活性成分 [J]. 分析化学, 2016, 44(11): 1735-1741.
- [18] 曹东跃. 整合的 ADMET 数据库 (PKKB) 及简单预测规则的构建 [D]. 苏州: 苏州大学, 2012.
- [19] 吕维忠,刘波,吴奕光,等. 常用化学计算及数据处理软件对比分析 [J]. 广州化工, 2006, 34(5): 11-13.
- [20] 丁新强,武治印,金宏威,等. 药物发现中常用化合物库特征描述与对比分析 [J]. 物理化学学报, 2012, 28(10): 2401-2410.
- [21] 艾小冬. 1stOpt 在结构优化设计中的应用 [J]. 建筑技术开发, 2007, 34(5): 4-5.
- [22] 陈静静. 环糊精与有机小分子间相互作用的理论研究 [D]. 湘潭: 湘潭大学, 2013.
- [23] 陈梦心. γ -环糊精及其衍生物与临床常用药物的相互作用研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2015.