

中药提取工艺的超分子“印迹模板”作用规律探讨

陈思阳^{1,2}, 李文姣^{1,2}, 樊启猛^{1,2}, 王 韧^{1,2}, 杨岩涛^{1,2,3}, 刘文龙^{1,2,3}, 唐 宇^{1,2,3}, 刘润南^{1,2}, 周逸群^{1,2,3}, 唐 昱^{1,2,3}, 刘平安^{4*}, 贺福元^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208
2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208
3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208
4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

摘 要: 选用适宜的中药提取工艺是中药制剂制备过程的关键环节,也是行业人员关注的热点。近年来,中药提取原理不断创新,技术不断完善发展,新思路与新方法不断涌现,面对着各式各样的中药提取方法,如何针对中药多成分群的特点,选择或创新适宜的提取方法高效提取中药有效成分是经常遇到的难题。因此亟需对目前中药提取工艺的研究现状进行梳理,对中药多成分间相互作用特征进行探讨,并提出一套适应多成分目标优化提取方法。基于此,引进超分子化学,结合超分子“印迹模板”理论,从“分子社会”间作用层面上提出适宜中药有效成分特点的中药定性定量提取的理论、方法与技术,旨在推动中药提取工艺研究的发展,促进中药制剂生产工艺的进步,加快实现中药制药现代化进程。

关键词: 中药提取; 中药制剂; 超分子化学; 印迹模板; 中药现代化

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)12-2785-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.005

Discussion on rules of supramolecular “imprinting template” in extraction technology of Chinese materia medica

CHEN Si-yang^{1,2}, LI Wen-jiao^{1,2}, FAN Qi-meng^{1,2}, WANG Ren^{1,2}, YANG Yan-tao^{1,2,3}, LIU Wen-long^{1,2,3}, TANG Yu^{1,2,3}, LIU Run-nan^{1,2}, ZHOU Yi-qun^{1,2,3}, TANG Yu^{1,2,3}, LIU Ping-an⁴, HE Fu-yuan^{1,2,3}

1. Department of Pharmaceutics, Pharmacy College, Hunan University of Tradition Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. Hunan Provincial Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China
3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Changsha 410208, China
4. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: The selection of appropriate extraction technology of Chinese materia medica (CMM) is the key phase in the preparation process of CMM preparation, and it is also the hot spot the industry personnel concerned about. In recent years, the extraction principle of CMM has been innovated, the technology has been improved and new ideas and methods have emerged. In the face of different kinds of extraction methods of CMM, how to select or innovate the appropriate extraction method to extract the effective components of CMM is a common difficult problem in accordance with the characteristics of multi-component groups of CMM. Therefore, it is urgent to sort out the extant situation of CMM, discuss the characteristics of interaction between multi-components of CMM and propose a set of optimization extraction methods adapted to multi-component objectives. Based on the above discussion, this paper firstly summarizes the present situation of CMM extraction, and introduces supramolecular chemistry, combined with supramolecular imprinting templates theory to put forward the theory, the method and the technology of qualitative

收稿日期: 2019-01-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573691); 国家自然科学基金项目(81703824); 国家自然科学基金项目(81874344); 国家自然科学基金项目(81803729); 湖南省自然科学基金项目(2017JJ3236); 湖南省自然科学基金项目(2016JJ4065); 湖南省中医药科研计划重点项目(201612); 湖南省教育厅科学研究重点项目(16A162); 湖南省教育厅基金项目(17B200); 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室开放基金(201705); 2011 协同创新中心资助

作者简介: 陈思阳(1993—),女,硕士研究生,研究方向为中药药效物质基础与质量控制研究。Tel: 15111245034 E-mail: 1039142808@qq.com

***通信作者** 刘平安,男,副教授,研究方向为中药药效物质基础与质量控制研究。

贺福元,教授,博士生导师,主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究工作。
E-mail: pharmsharking@tom.com

and quantitative extraction of Chinese medicines which is suitable for the characteristics of active ingredients of Chinese medicines from the perspective of molecular social interaction. The aim is to promote the development of the extraction technology of CMM, make progress in the production technology of CMM preparations, and accelerate the process of modernization of CMM pharmaceuticals.

Key words: extraction of Chinese materia medica; Chinese materia medica preparation; supramolecular chemistry; imprinting template; modernization of Chinese materia medica

中医临床要求中药以一定的制剂形式给药,而将中药制备成适宜的剂型,完整的工艺包括提取、分离、纯化、浓缩干燥和制备成型。有别于化学药制剂,由于提取(可溶性成分与不溶性组织物分离)工艺优劣直接关系到能否获得中药复方目标有效成分群;从而制成稳定可靠、安全有效的中药有效成分群制剂;关系到能否准确阐明中药复方产生作用的物质基础(有效成分的种类和构成量比)。因此,中药提取工艺在中药制剂制备过程中占有重要的地位,如屠呦呦获得诺贝尔奖就是因为采用低温冷浸技术才能提取到含过氧醚键而不稳定的青蒿素^[1],故中药提取工艺研究备受关注。鉴于此,本课题组前期创立了中药动态的稳态性提取技术,实现了定位、定量、定时提取中药成分群的目标。因此,本文以此为基础,结合近些年中药提取及提取动力学的研究现状并进行总结,并运用超分子化学理论对其原理进行深入剖析,旨在建立起以超分子“印迹模板”定性定量获取技术的中药提取工艺的理论和方法,以期高效靶向提取奠定基础。

1 中药提取工艺的研究现状

1.1 中药提取方法的研究

传统中药提取方法有溶剂提取法、水蒸气蒸馏法、升华法、压榨法等,其中以前 2 种为主;溶剂提取法有浸渍法、渗漉法、煎煮法、回流提取法、连续提取法等^[2];分离纯化方法有系统溶剂分离法、两相溶剂萃取法、沉淀法、盐析法、透析法、结晶法、分馏法、色谱法等^[3];近年应用于中药提取分离中的高新技术有超临界流体萃取法、膜分离技术、超微粉碎技术、中药絮凝分离技术、半仿生提取法、超声提取法、旋流提取法、加压逆流提取法、酶法、大孔树脂吸附法、超滤法、分子蒸馏法^[4-5]。几千年来,中药按中医药基础理论以复方用于临床,故“整体观念,辨证施治,综合效应”应是提取工艺研究的总体指导思想,从而决定了其提取工艺设计时需要考虑的是多因素、多水平。目前多采用均匀设计、正交试验设计,主要从浸泡时间、提取时间、溶媒用量及浓度、体系 pH 值、渗漉速度等几个主要影

响工艺条件的方面进行多因素、多水平以单一有效成分转移率和浸膏得率为指标进行研究^[6],近年又扩展到以指纹图谱多成分为指标进行研究,筛选出最优工艺条件,这虽然能阐明诸工艺因素水平对某一指标性成分和总提取物的影响程度,能大体上获得中药复方有效成分群,但不能阐明怎样根据目标成分准确地设计提取溶剂;不能准确阐明有效成分群溶出动力学迁移规律;未能阐明中药复方配伍各成分相互作用关系;不能确保中药制剂的有效性、安全性与稳定性。为此,本课题组前期创立了动态中药提取的稳态性技术。

1.2 稳态性中药提取工艺的研究现状

1.2.1 中药提取动力学的研究历史 20 世纪 80 年代,Long^[7]和 Spiro 等^[8]以 Fick 第一定律为理论基础,建立了溶质扩散的动力学方程。随后,储茂泉等^[9-10]基于浸提机制与扩散理论为基础,建立了中药浸提过程动力学模型。李有润等^[11]和 Hou 等^[12]以传质定律为基础,建立了中药提取优化模型,即①单成分提取动力学模型:研究者^[13-16]根据 Fick 第 2 扩散定律,结合实际传质过程,建立了溶剂提取单成分的动力学模型。但目前对中药提取的建模思路多基于单成分扩散、溶出机制,忽略了组分间的相互作用,难以满足多成分提取的需要。故多组分的中药提取模型是未来研究的发展趋势^[17]。②多成分提取动力学研究:韩泳平等^[18]基于传质理论,对挥发油提取过程动力学数学模型进行了研究,并建立了植物挥发油提取量与提取时间关系式,开启了对多成分提取动力学研究的大门。王振斌等^[19]采用二级速率法模拟了蜂巢多酚提取好的过程的动力学,建立了用于预测提取液中总多酚的浓度随时间变化的动力学模型。研究人员对苍耳子油^[20-21]和薏苡仁油^[22]的提取动力学进行了研究,并建立了动力学模型。

通过对提取动力学原理分析可知,以上均缺乏有效成分群提取动力学数学模型,中药通常为多药共煎,药材单独与混合提取其成分含量存在差异,大量文献从提取方式与溶剂选择、单味药材与复方

配伍制备的角度研究了分量比结果,溶媒、提取方法选择的随意性大;其次也缺乏有效成分群的同步测定方法,中药复方中成分种类繁多,性质各异,难以找到一种测定方法能同时对中药各有效成分群进行测定;最后还缺乏工业化验证,目前对中药复方有效成分群的研究尚未进行工业化验证,中药复方有效成分群提取动力学的研究应逐步由实验室向工业化生产过渡。

1.2.2 动态中药提取动力学及稳态提取技术

(1) 中药提取动力学(谱动力学)数学模型及各参数测算方法:本课题组建立了中药材成分提取动力学数学模型及参数测算方法^[23],解决了动态中药提取的定量、定时表征的理论与实验问题。研究者运用该模型和方法获得了得整体最佳提取时间、提取总量、提取总效率、总损失率^[24-25];结合中药指纹图谱的总量统计矩分析方法,进行了中药提取谱动力学的实验研究,获得了谱动力学参数,验证了谱动力学的可行性^[25-26];刘红宇等^[27]研究了六味地黄汤中梓醇在各种条件下的提取动力学参数,得到最优工艺,建立了不同条件的提取动力学研究方法;刘文龙等^[28]以鱼腥草中挥发油为模型药物建立了开放体系的提取动力学研究方法,鱼腥草成分的溶出符合已建立的线性动力学数学模型;贺福元等^[29]以左金方与黄连中小檗碱型生物碱为模型药物,建立了同成分不同提取环境提取动力学差异性研究方法,以黄连解毒汤为模型药物,建立了中药提取过程依指纹图谱总量统计矩相似度的变化来分析各成分变化信息方法,并以左金方、泻心汤、黄连解毒汤为代表药阐明了中药多成分配伍溶解稳态性规律。

(2) 反相气相色谱(IGC)法和 HPLC 测定中药溶度参数:本课题组创建了中药单体成分与多成分的溶度参数测定方法,解决了动态中药提取的有效成分群溶媒选择的定位理论与实验依据。刘文龙等^[30-31]运用 IGC 法测定苦杏仁苷的溶度参数值,探索出补阳还五汤多成分溶度参数的递推规律;贺福元等^[32-33]采用 RP-HPLC 测定了苦杏仁苷、芍药苷、川芎嗪的溶度参数,测定吴茱萸、大黄混合物的溶度参数,这为研究中药配伍的溶解规律、单味中药提取溶剂选择研究奠定理论基础。邹欢^[34]以补阳还五汤总苷为模型药物,建立了中药多成分群谱动力学提取动力学、中药复方的介电需量及适宜提取溶媒选择的研究方法,以及柱色谱保留时间与溶度参数关系式及定位、定量稳态性获取中药有效成分群的方法。

(3) 中药提取稳态平衡群体“一次投料量”数学模型及测算:本课题组根据生物遗传多态性规律和 Hardy-Weinberg 平衡原理建立了中药材质量稳定性控制方法^[35],解决了中药提取过程原料的配方均一稳态性投料问题,开展了同一 GAP 产地鱼腥草株间基因多态性参数表征研究,建立了中药群体指纹图谱信息量和一次投料量数学模型并对大黄进行了实验研究,得出大黄、鱼腥草、黄芪、红花、当归、赤芍、地龙等药材的一次投料量^[36-37],为中药材质量稳定性控制和中药稳态提取工艺中最小投料量研究奠定了基础^[38-39],为中药稳态提取工艺的建立及质控奠定新的理论与实验基础。

上述方法结合创立了动态中药提取的稳定性理论、方法与技术,奠定了提取工艺数学模型、参数化与标准化的理论与实验基础,从而实现定位、定量与定时稳态获取中药有效成分群。但动态中药提取稳态性技术适用于中药成分群固定的药材,由于中药材受环境与遗传多态性的影响,成分的种类与含量都处于动态变化中,对于仅有含量变化特征性的共有成分可采用前述的动态中药稳态性技术进行研究,也可进行以超分子“印迹模板”作用为特征的提取工艺研究,对于非共有成分只能进行以超分子“印迹模板”作用为特征的提取工艺研究,这是由中药超分子“印迹模板”作用特征性规律所决定的。

2 超分子“印迹模板”理论与中药提取

2.1 超分子理论在中药有效成分提取中的作用

超分子化学主要研究分子间的多种非共价键弱相互作用力,具有自组织、自组装、自识别和自复制特点。中药为自然界的生物体,是由一个单分子、超分子构成的巨复体系,在由小分子构成整个中药有序超分子过程中,其超分子主体保留了客体小分子的“印迹模板”,形成孔穴通道结构与外界发生化学反应^[40]。

中药有效成分的提取实质是中药组织物(药渣)主体分子与客体小分子的分离溶出^[41]。中药提取工艺超分子“印迹模板”理论示意图见图 1。中药成分主要包括糖和苷类、黄酮类、萜类和挥发油、三萜类、生物碱类、鞣质类等。只要清楚成分与中药材间的相互作用力,就可以选择相应的超分子提取方法进行有效成分的提取。①糖、苷类化合物的提取:糖类化合物是多羟基醛或多羟基酮及其衍生物、聚合物。糖类成分可通过氢键缔合形成超分子,通过高聚糖类的螺旋结构与小分子形成超分子;苷类

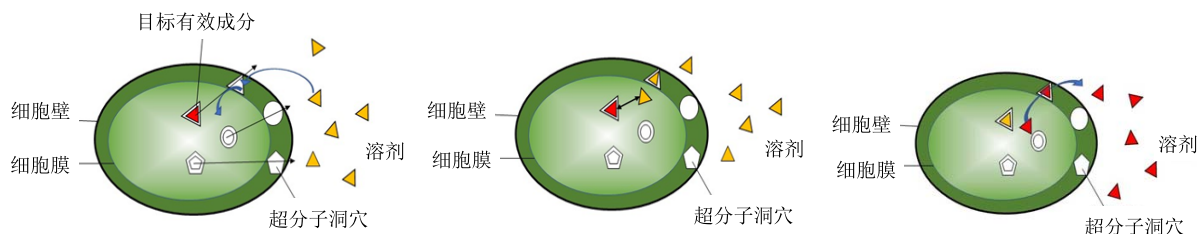


图 1 中药提取工艺超分子“印迹模板”理论示意图

Fig. 1 Schematic diagram of supramolecular “imprinting template” theory for extraction of CMM

化合物可通过氢键使糖及其衍生物及苷元组合形成超分子“印迹模板”，糖、苷类化合物的提取主要是通过破坏其与“印迹模板”间的氢键或与其相竞争，如加入尿素破坏氢键或亲水性基团竞争形成氢键等方法，减弱成分与“印迹模板”间的氢键作用力，有利于糖、苷类化合物有效成分的溶出。②醌类化合物的提取：醌类化合物为缺 π 芳环类化合物，几乎不溶于水，可与供电子基团结合形成超分子，醌类化合物的“印迹模板”是亲脂性带正电基团居多，在醌类化合物的提取过程中加入一些供电子的亲脂性试剂，与其竞争“印迹模板”形成超分子，如加入酚、苯胺等试剂形成传荷络合物，使醌类化合物有效溶出。③黄酮类化合物的提取：黄酮类化合物以 2-苯基色原酮为母核，多为电子供体，其“印迹模板”为一种缺电子体和存在较多的亲脂性基团，因此黄酮类化合物的提取必须加入缺电子亲脂性试剂，如吡啶、甲酰胺、二甲基甲酰胺与黄酮化合物的“印迹模板”形成超分子，有利于其充分溶出。④生物碱类化合物的提取：生物碱是一类含氮有机化合物，结构复杂多样的印迹模板分子可在酸性条件下与重金属、有机酸、多电子基团形成超分子复合物；与鞣质结合形成超分子；环肽类大分子也可作为主体分子包裹其他小分子形成超分子；由于生物碱形成超分子的形式较为丰富，所以提取生物碱时依据其性质，可选用酸水、醇和亲脂性有机试剂如氯仿、苯等破坏生物碱形成的超分子使之提取出来。同样，其他化合物可根据其物理化学性质，推导出提取过程的“印迹模板”作用，选择相应的物理化学方法，最终建立起适合中药所有成分的提取方法，即基于超分子“印迹模板”客体整体的提取分离方法，实现中药制剂的精确提取。

2.2 中药有效成分群提取过程中超分子“印迹模板”的检测与表征

中药材其实就是印迹聚合体，提取后可分为药

渣印迹聚合物与药液印迹聚合物。由于目标有效成分的提取过程，药渣与药液的超分子检测表征实际与药材的超分子表征结果是不等的。在中药提取完成后，可将提取后的药液与药渣运用超分子检测方法进行检测，从“分子社会”间层面来判断中药有效成分群的定时、定性与定量提取。主要方法^[42]有（1）建立多成分快速测定方法：①免疫印迹技术进行“分子社会成员”的高通量测定；②HPLC、HPLC-MS 等指纹图谱法。（2）建立超分子测定法：①红外光谱方法：对比分析不同分子组成情况下各特征峰的波数变化，从中分析超分子结构信息；②NMR 光谱法：比较不同分子组成情况下的 NMR 特征峰的化学位移；③色谱法：比较在薄层色谱板中加与不加客分子情况下各斑点色谱行为的影响；④吸附热测定法：采用微量热仪器，测定不同组分的吸附热；⑤测定表观相对分子质量：按冰点下降法测定不同组分的表观相对分子质量；⑥电镜扫描、隧道显微镜、原子力显微镜观察超分子产物特征等；⑦探针、穴药、生物印迹模板关联法等体内研究；⑧网络动力学研究方法等。

2.3 超分子“印迹模板”理论在中药成分提取中的定性作用

目前国内外对中药提取动力学的研究还处在单体成分或一类成分的提取。利用超分子“印迹模板”具有特定的空间结构和结合位点完全匹配这一特点，将超分子“印迹模板”理论运用于中药提取中，可对中药进行筛选、匹配得到与“印迹模板”相似的有效成分。在提取过程中，将目标有效成分提取出来需经过浸润、溶解、扩散过程。从溶剂与药材接触的瞬间，溶剂吸附于药材表面，然后通过药材中的通道进入超分子的“洞穴”至药材内部，此时目标有效成分为客体模板分子、药渣为主体模板空穴结构，因超分子“印迹模板”的选择性识别功能，目标有效成分（客体模板分子）与溶剂、目标有效

成分与药材主体模板空穴产生了结合力,当有效成分与溶剂的结合力大于目标有效成分与药材主体模板空穴的结合力时,通过非共价键形成超分子洞穴,溶剂可以匹配与洞穴空间完全互补的客体分子,然后将目标有效成分从药材主体空穴中带出,完成目标有效成分的提取过程,反之则不然,因此具有与“印迹模板”相似分子间键作用的溶剂就能溶解相应的“印迹模板”成分,这是中药成分所遵循相似相溶原理的超分子化学解析。杨姣等^[43]运用超分子总量统计矩相似度法探讨金银花与山银花绿原酸的提取动力学差异,得出金银花与山银花绿原酸提取动力学行为基本相似;陶叶琴^[44]采用液质联用和气质联用法得到金银花与山银花指纹图谱并计算拓扑指数,得出金银花、山银花主要的入血成分有机酸类和环烯醚萜类的平均拓扑指数非常接近,这说明两药材入血成分中具有相似的超分子“印迹模板”。

2.4 超分子“印迹模板”理论在中药成分提取中的定量作用

基于上述的中药成分溶出的超分子“印迹模板”作用规律,可以建立定量的提取动力学表征体系。本课题组在单成分提取动力学模型的基础上按中药复方成分客体的“印迹模板”作用特征单体成分群,并与指纹图谱总量统计矩分析法结合,利用总量统计矩的偶联性与提取动力学偶联性构成提取谱动力学^[45]。先建立单体成分提取动力学的总量统计矩分析方法,包括①总量零阶矩(总量曲线下的总响应面积, area under curve of total quantum, AUC_T); ②总响应率(area under curve of total quantum per weight, $AUCPW_T$); ③总量一阶矩(总量色谱保留时间平均值, 亦为总量中心矩或数学期望, mean chromatographic retention time of total quantum, $MCRT_T$); ④总量二阶矩(总量色谱平均保留时间方差, variance of mean chromatographic retention time of total quantum, $VCRT_T$)。用 AUC_T 、 $AUCPW_T$ 、 $MCRT_T$ 、 $VCRT_T$ 进行定性定量分析,再进一步与指纹图谱总量统计矩法关联构建中药多成分的提取谱动力学,建立出峰时间与药物提取时间二维向量统计矩分析,这就能构建二维向量总量统计矩,由 $MCRT_T$ 、提取动力学平均浓度值(MCE_T)构成二维向量总量一阶矩的中心坐标,由 $VCRT_T$ 、提取动力学总量二阶矩 [VCE_T , 为多成分体系各成分分离重心(中心)距离方差平均值] 构成二阶矩的中心坐标; $MCRT_T \pm 1.96 VCRT_T$ 为 95%提取成分在指纹图

谱保留时间的跨度; $MCE_T \pm 1.96 VCE_T$ 为提取 95%成分群所需提取时间的跨度。在此基础上本课题组又创立了总量统计矩相似度分析方法,用总量统计矩相似度进行否定与肯定差异的定量分析,并能给出作出判断时所犯错误的概率大小。再结合中药多成分溶度参数和超分子“印迹模板”拓扑指数的测算方法,建立起基于超分子“印迹模板”的定性定量表征的中药提取工艺研究的理论、方法与技术体系。Zhang 等^[46-47]在超分子“印迹模板”理论指导下,以 Fick 定律和 Noyes-Whitney 方程将补阳还五汤提取过程进行数学建模,在开放式与封闭式的提取系统中得到了标记物的溶出参数,其中开放式的提取效果评价更好,此外还表明标记物的可追溯性和传递性。

3 结语

本文对中药提取方法、技术与工艺研究进行了梳理,提出了基于超分子“印迹模板”作用特征规律的中药提取工艺研究策略,由于超分子“印迹模板”的中药提取技术多数研究尚属起步阶段,还需大样本实验验证工作才能分析提取动力学(谱动力学)参数与各成分“印迹模板”特征的关系,总结出规律,进一步构建定量的构动关系,使中药提取工艺研究真正上升到以“印迹模板”整合的超分子水平,实现精确制剂的目标。据此,进一步结合体内的谱效学、谱动力学、谱效动力学和网络动力学,建立起中药生物等效性研究的理论、方法与技术体系,实现临床安全、有效、可控的用药目标,更能从本质上阐明中药产品的科技内涵,提升中药质量,加快中药制剂向中医药现代化、国际化发展。

参考文献

- [1] 袁亚男,姜廷良,周兴,等.青蒿素的发现和发展[J].科学通报,2017,62(18):1914-1927.
- [2] 杨明,伍振峰,林环玉,等.中药复方制剂工艺研究问题、模式与策略[J].中草药,2018,49(12):2735-2741.
- [3] 朱安运,夏婧,李小波,等.栀子与西红花中西红花苷纯化、分析及构效关系研究进展[J].药物分析杂志,2018,38(5):735-747.
- [4] 殷明阳,刘素香,张铁军,等.复方中药提取工艺研究概况[J].中草药,2015,46(21):3279-3283.
- [5] 叶陈丽,贺帅,曹伟灵,等.中药提取分离新技术的研究进展[J].中草药,2015,46(3):457-464.
- [6] 张效嘉,胡良平.试验设计类型之可以考察部分交互作用的多因素设计:正交设计与均匀设计[J].四川精神卫生,2017,30(3):205-210.
- [7] Long V D. Aqueous extraction of black leaf tea.

- Experiments with a stirred column [J]. *Int J Food Sci Technol*, 1979, 14(5): 449-462.
- [8] Spiro M, Siddique S. Kinetics and equilibria of tea infusion: Kinetics of extraction of theaflavins, thearubigins and caffeine from Koonsong Broken Pekoe [J]. *J Sci Food Agric*, 1981, 32(11): 1135-1139.
- [9] 储茂泉, 古宏晨. 中草药浸提过程的动力学模型 [J]. 中草药, 2000, 31(7): 504-506.
- [10] 储茂泉, 古宏晨. 中草药浸提温度对有效成分浸出浓度的影响 [J]. 中草药, 2001, 32(1): 22-23.
- [11] 李有润, 郑青. 中草药提取过程数学模拟与优化 [J]. 中草药, 1997, 28(7): 399-401.
- [12] Hou K, Zheng Q, Li Y, et al. Modeling and optimization of herb leaching processes [J]. *Comp Chem Eng*, 2000, 24(2): 1343-1348.
- [13] 柯仁怀. 混合溶剂提取水葫芦叶绿素动力学模型 [J]. 科学技术与工程, 2007, 7(19): 4944-4946.
- [14] 赵平, 宋学娟, 张月萍, 等. 葡萄籽原花青素提取动力学研究 [J]. 食品科学, 2010, 31(1): 110-112.
- [15] 边名鸿, 左勇, 宗绪岩, 等. 黄连提取动力学模型研究 [J]. 四川理工学院学报: 自然科学版, 2012, 25(4): 26-29.
- [16] 雒羽, 李稳宏, 刘庆超, 等. 飞天蜈蚣七皂苷提取动力学研究 [J]. 化学工程, 2011, 39(12): 81-84.
- [17] 苏辉, 王伯初, 刘玮琦, 等. 天然药物提取过程的动力学数学模型 [J]. 中草药, 2011, 42(2): 384-391.
- [18] 韩泳平, 向永臣, 王曙宾, 等. 挥发油提取过程动力学数学模型研究 [J]. 中成药, 2001, 23(1): 11-13.
- [19] 王振斌, 姜美花, 曲文娟. 蜂巢中多酚的提取动力学 [J]. 食品工业科技, 2013, 34(15): 793-798.
- [20] 赵文英, 朱庆书, 岳莉, 等. 苍耳子油提取动力学研究及模型建立 [J]. 林产化学与工业, 2012, 32(4): 63-66.
- [21] 汝绍刚, 赵文英, 朱庆书, 等. 苍耳子油回流提取工艺优化及其动力学研究 [J]. 化学工业与工程, 2012, 29(1): 34-38.
- [22] 赵文英, 公衍玲, 黄山, 等. 薏苡仁油回流提取工艺参数优化及其动力学研究 [J]. 生物加工过程, 2010, 8(3): 1-5.
- [23] 贺福元, 邓凯文, 罗杰英, 等. 中药复方成分提取动力学数学模型的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(6): 490-495.
- [24] 贺福元, 周宏灏, 邓凯文, 等. 指纹图谱的一种定性定量研究新方法: 总量统计矩分析法 [J]. 药学学报, 2008, 43(2): 195-201.
- [25] 谢相贵, 贺福元, 石继连, 等. 总量统计矩法与主成分分析对红花 HPLC 指纹图谱的考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 64-69.
- [26] 黄胜, 贺福元, 刘文龙, 等. 总量统计矩相似度法对左金缓释片多成分释放相似度的评价研究 [J]. 中成药, 2009, 31(1): 35-39.
- [27] 刘红宇, 贺福元, 罗杰英. 中药(复方)成分提取动力学数学模型的建立及对六味地黄汤梓醇的验证试验 [J]. 中国药业, 2007, 16(3): 1-3.
- [28] 刘文龙, 贺福元, 张喜利, 等. 鱼腥草挥发油中甲基正壬酮的提取动力学参数测定及分析 [J]. 中医药导报, 2008, 14(11): 10-12.
- [29] 贺福元, 邓凯文, 吴德智, 等. 左金方与黄连中小檗碱型生物碱提取动力学差异性的研究 [J]. 中成药, 2009, 31(9): 1354-1359.
- [30] 刘文龙, 贺福元, 张喜利, 等. IGC 法测定苦杏仁苷溶度参数的方法学研究 [J]. 中成药, 2008, 30(3): 415-418.
- [31] 刘文龙. 补阳还五汤有效成分及部位配伍溶度参数法的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2006.
- [32] 贺福元, 刘文龙, 扶瑾, 等. HPLC 测定中药多成分总量溶度参数的理论及实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(8): 977-983.
- [33] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. HPLC 测定中药成分溶度参数的理论与实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(6): 642-648.
- [34] 邹欢. 补阳还五汤总苷类成分提取分离过程中溶解迁移规律的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2010.
- [35] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英, 等. 生物遗传多态性规律揭示中药材质量稳定性规律的探讨 [J]. 中草药, 2008, 39(1): 2-6.
- [36] 贺福元, 邓凯文, 黄胜, 等. 中药群体指纹图谱信息量和一次投料量数学模型的建立及对大黄和鱼腥草实验研究 [J]. 中成药, 2011, 33(8): 1292-1298.
- [37] 廖琼. 补阳还五汤提取谱动学的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [38] 刘文龙, 张喜利, 贺福元, 等. 稳态提取工艺中平衡群体的研究及对鱼腥草的实验验证 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2950-2955.
- [39] 王海琴, 刘文龙, 贺福元, 等. 基于鱼腥草 ISSR 扩增条带信息熵的一次投料量研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(3): 288-292.
- [40] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 借超分子“印迹模板”的自主作用解开金(山)银花纷争 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1152-1160.
- [41] 张艳斌, 崔元璐, 何永志. 分子印迹技术与中药研究 [J]. 中药材, 2008, 31(4): 616-619.
- [42] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [43] 杨姣, 贺福元, 刘惠, 等. 金银花与山银花绿原酸提取动力学比较研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 91-95.
- [44] 陶叶琴. 金(山)银花超分子客体“印迹模板”特征及其代谢研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [45] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文, 等. 中药(复方)药动学研究现状及研究方法探讨 [J]. 中草药, 2005, 36(10): 146-150.
- [46] Zhang Y T, Liu W L, Tang Y, et al. A novel kinetic model for dissolution of herbal medicine [J]. *Dissolut Technol*, 2018, 25(4): 28-38.
- [47] Zhang Y T, Xiao M F, Deng K W, et al. Novel mathematic models for quantitative transitivity of quality-markers in extraction process of the Buyanghuanwu Decoction [J]. *Phytomedicine*, 2018, 45(3): 68-75.