

基于 Box-Behnken 及 PCA-G1-熵权法优选青香乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺

于亚田¹, 王智群¹, 冯建安², 黄 嫣², 李 希^{1,2*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 四川省中医药科学院中医研究所, 四川 成都 610031

摘 要: 目的 优选青香乳康颗粒中挥发油的提取及包合工艺。方法 运用 Box-Behnken 优化青香乳康颗粒中挥发油的提取工艺, 基于 PCA-G1-熵权法和 $L_9(3^4)$ 正交设计, 采用胶体磨法, 以芳香水中油水比、油 β -环糊精比和研磨时间为考察因素, 以包合率以及包合物的收得率为评价指标, 优选挥发油的最佳包合工艺。结果 挥发油的最佳提取工艺为浸泡 0 h, 加水量为 10 倍, 提取 6 h。挥发油的最佳包合工艺为芳香水中油水比 1 : 80, 每毫升挥发油中加入 6 g β -环糊精, 研磨 30 min。在此条件下, 分别进行 3 批验证试验, 试验数据组间无明显差异。结论 优选的挥发油提取及包合工艺稳定可行, 为大生产提供实验依据。

关键词: 青香乳康颗粒; Box-Behnken; PCA-G1-熵权法; 挥发油; 提取; 包合工艺

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)15-3631-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.15.017

Optimization of extraction technology and inclusion process of volatile oil for Qingxiangrukang Granules based on Box-Behnken and PCA-G1-entropy method and orthogonal design

YU Ya-tian¹, WANG Zhi-qun¹, FENG Jian-an², HUANG Yan², LI Xi^{1,2}

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

2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Academy of Chinese Medical Sciences, Chengdu 610031, China

Abstract: Objective To optimize the extraction technology and inclusion process of volatile oil for Qingxiangrukang Granules (QG). **Methods** Box-Behnken was used to optimize the extraction technology of volatile oil in QG. With yield of inclusion compound and inclusion rate of volatile oil- β -CD as evaluation indexes, and with volatile oil-pure water ratio, β -CD-volatile oil ratio, and inclusion time as investigate factors, the optimal inclusion technology for volatile oil of QG was ensured based on PCA-G1-entropy method and orthogonal design and by using colloid milling. **Results** The optimum extraction technology of volatile oil were as follows: extracting time was 6 h, liquid-material ratio was 10, immersion was 0 h. The optimal inclusion technology for volatile oil were as follows: pure water-volatile oil ratio was 1 : 80, β -CD-volatile oil ratio was 6 g, and the inclusion time was 30 min. Under such condition, there was no significant difference between verification groups of three batches. **Conclusion** This optimal extraction technology and inclusion process is stable and workable and can provide experimental basis for industrial production of QG.

Key words: Qingxiangrukang Granules; Box-Behnken; PCA-G1-entropy method; volatile oil; extraction technology; inclusion process

青香乳康颗粒是由当归、青皮、香附、丹皮等药材组成的中药复方。全方荣血养肝、疏肝解郁、调理气机, 适用于肝肾精血亏虚, 肝郁气滞之证, 主治乳腺增生、乳房胀痛、乳房刺痛。现代药理学研究表明当归具有抗贫血、抗血栓、抗肿瘤、镇痛

消炎等药理作用^[1-6]。挥发油为当归主要药效成分, 当归挥发油具有调节肠胃功能, 促进皮肤渗透, 镇痛抗炎等药理作用^[7]。青皮具有调节肠胃功能、利胆、治疗乳腺增生、抑制子宫平滑肌的自发性收缩活动、抑制子宫紧张性收缩、抗癌等药理作用^[8-9]。

收稿日期: 2019-04-28

基金项目: 中央引导地方科技发展专项项目 (2018TZYD0003)

作者简介: 于亚田 (1995—), 女, 山西运城人, 在读硕士研究生, 研究方向为中药新剂型、新技术、新工艺。E-mail: 1484166825@qq.com

*通信作者 李 希 (1969—), 女, 四川成都人, 硕士, 教授, 研究方向为中药新剂型、新技术、新工艺。E-mail: 1836820767@qq.com

有研究表明,青皮能够治疗乳腺增生^[10],与青皮辛散破气的作用有关,而挥发油具有升浮的特性,故需对青皮的挥发油进行提取。香附具有解热、抗炎、镇痛,调节机体性激素生成,抗抑郁等药理作用^[11-14]。香附挥发油具有解热抗炎、镇痛等药理作用^[15-16]。牡丹皮具有保肝、抗菌消炎、活血等药理作用^[17-19];丹皮挥发油具有抑菌、抗炎、止血等药理作用^[20]。但目前相关文献只对单味药的提取工艺进行研究,为了完全利用其有效成分,并确保其有效成分不会损失,本实验先对其进行挥发油的提取,再对其药渣进行水提。本实验采用水蒸气蒸馏法对挥发油进行提取。

考虑到大生产中挥发油提取收集的是芳香水,因此为了为大生产提供依据,对芳香水进行包合工艺研究。本实验运用主成分分析(PCA)法^[21]对G1法主观赋权提供依据,再运用G1-熵权法结合正交设计对提取得到的芳香水进行包合工艺研究。G1法是对层析分析法(AHP)进行改进的一种主观赋权法,与AHP相比具有计算速度快、无须一致性检验等优点^[22],近年来常与熵权法^[23]这一客观赋权方法进行组合,形成主客观组合赋权法。

很多中药固体制剂的制备工艺,是将挥发油直接喷入半成品颗粒,混匀,置容器中密闭24 h后分装或压片,这种处理方法使挥发油在贮存中极易散失,严重影响药物的疗效^[24]。 β -环糊精(β -CD)具有环状中空筒型、环外亲水、环内疏水的特殊结构和性质。其环状结构和疏水性内腔可以包结不同化合物。客体分子进入环糊精空腔,由于微环境的变化,其物理化学性质发生明显变化。而 β -CD在中药挥发油中的应用可以增强药物的稳定性,提高药物的生物利用度和疗效^[25-27]。

1 仪器与试药

BT-125D 分析天平,赛多利斯科学仪器北京有限公司;XL-250 两级胶体磨,温州制药机械设备厂;GZX-9070MBE 电热鼓风干燥箱,上海博讯实业有限公司医疗设备厂;BH-15 电子天平,启东友铭衡器有限公司;ZDHW 调温电热套,北京中兴伟业仪器有限公司;1T 多功能提取罐,成都市威斯药业设备制造有限公司。当归药材饮片、香附药材饮片、青皮药材饮片、牡丹皮药材饮片均购自四川省中药饮片公司,由四川省中医药科学院中医研究所谢守德主任中药师鉴定,均符合《中国药典》2015 年版规定,当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica*

sinensis (Oliv.) Diels 的干燥根、香附为莎草科莎草属植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎、青皮为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥幼果或未成熟果实的果皮、牡丹皮为毛茛科芍药属植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮。 β -CD, 山东新大精细化工有限公司。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取工艺研究

通过文献及预试验可知,影响挥发油收率的主要因素有浸泡时间、加水量以及提取时间等。本实验以挥发油的收量为评价指标,考察浸泡时间、加水量以及提取时间对挥发油收量的影响,采用Box-Behnken 响应曲面法优选出其最佳提取工艺。

2.1.1 药材吸水率的考察 称取上述药材3份,每份39 g,加10倍量水浸泡至透心、滤过,测得吸水率,结果分别为195.79%、191.92%、186.49%,均值为191.4%。由结果可知,药材吸水率较高,为避免长时间加热过程中药材糊化或粘壁,保证提取顺利进行,第1次提取时应额外加入2倍量水以补足药材的吸水量。

2.1.2 单因素实验

(1) 浸泡时间对挥发油收量的影响:称取上述药材6份,每份195 g,均加10倍量水分别浸泡0、2、4、6、10、12 h,分别提取8 h,计算挥发油收量。结果挥发油的收量分别为0.86、0.88、0.88、0.88、0.88、0.88 mL。由结果可知,挥发油在2 h之内呈现增加的趋势,但是对挥发油收量影响甚微。

(2) 加水量对挥发油收量的影响:称取药材6份,每份195 g,浸泡0 h,分别加6、7、8、9、10、12倍量的水,均提取8 h,计算挥发油收量。结果挥发油收量分别为0.80、0.85、0.88、0.88、0.89、0.89 mL。由结果可见,加6~8倍量的水,挥发油的收量呈现出增加的趋势,8~12倍量的水,挥发油收量增加不明显。

(3) 提取时间对挥发油收量的影响:称取药材6份,各195 g,加10倍量水,浸泡0 h,分别提取2、4、5、6、7、8 h,计算挥发油收量。结果挥发油收量分别为0.56、0.87、0.89、0.89、0.90、0.90 mL。由结果可知,提取时间在2~4 h,挥发油收量呈明显增加的趋势,4~8 h,挥发油收量变化不明显。

2.1.3 Box-Behnken 响应面优化挥发油的提取工艺以浸泡时间(A)、加水倍数(B)、提取时间(C)为影响因素,以挥发油收量(Y)为评价指标,

Box-Behnken 响应面优化挥发油的提取工艺。因素水平见表 1, 提取工艺试验设计及结果见表 1, 方差分析见表 2。

采用 Design-Expert 软件进行 2 次多项式逐步回归拟合, 得到回归方程为 $Y=0.87+2.500 \times 10^{-4} A+8.750 \times 10^{-3} B+0.17 C+7.500 \times 10^{-3} AB-2.500 \times$

表 1 因素水平设计、提取工艺实验方案及结果

Table 1 Factor level design, experimental scheme and results of extraction technology

试验号	A/h	B/倍	C/h	Y/mL	试验号	A/h	B/倍	C/h	Y/mL	试验号	A/h	B/倍	C/h	Y/mL
1	2 (0)	10 (0)	4 (0)	0.88	7	2 (0)	12 (+1)	2 (-1)	0.56	13	4 (+1)	12 (+1)	4 (0)	0.88
2	0 (-1)	10 (0)	6 (+1)	0.89	8	2 (0)	10 (0)	4 (0)	0.86	14	2 (0)	12 (+1)	6 (+1)	0.89
3	2 (0)	10 (0)	4 (0)	0.87	9	2 (0)	8 (-1)	2 (-1)	0.53	15	2 (0)	10 (0)	4 (0)	0.87
4	0 (-1)	12 (+1)	4 (0)	0.86	10	2 (0)	10 (0)	4 (0)	0.88	16	4 (+1)	10 (0)	2 (-1)	0.56
5	0 (-1)	10 (0)	2 (-1)	0.55	11	2 (0)	8 (-1)	6 (+1)	0.88	17	4 (+1)	8 (-1)	4 (0)	0.85
6	0 (-1)	8 (-1)	4 (0)	0.86	12	4 (+1)	10 (0)	6 (+1)	0.89					

表 2 挥发油提取工艺方差分析

Table 2 Variance analysis of extraction technology

来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值	来源	离均差平方和	自由度	F 值	P 值
模型	0.32	9	824.190	<0.000 1	A ²	4.211×10^{-6}	1	0.097	0.765 0
A	5.000×10^{-5}	1	1.150	0.319 6	B ²	3.042×10^{-4}	1	6.980	0.033 3
B	6.125×10^{-4}	1	14.060	0.007 2	C ²	0.093	1	2 131.020	<0.000 1
C	0.23	1	5 288.480	<0.000 1	残差	3.050×10^{-4}	7		
AB	2.250×10^{-4}	1	5.160	0.057 3	失拟项	2.500×10^{-5}	3	0.120	0.944 2
AC	2.500×10^{-5}	1	0.570	0.473 5	纯误差	2.800×10^{-4}	4		
BC	1.000×10^{-4}	1	2.300	0.173 6	总和	0.320	16		

$10^{-3} AC-5.000 \times 10^{-3} BC-1.000 \times 10^{-3} A^2-8.500 \times 10^{-3} B^2-0.15 C^2$, $r=0.998 9$, 表明模型预测良好。由表 2 可知, 模型呈现出高度显著性 ($P<0.000 1$), C、C² 对挥发油收量具有极显著影响 ($P<0.000 1$), AB、AC、BC、失拟项影响不显著 ($P>0.05$), 相应分析见图 1。由此可知, 最佳提取工艺为浸泡 0 h, 加水量为 10 倍, 提取 6 h, 挥发油的收量为 0.891 25 mL。然后对所得工艺进行 3 批验证试验, 结果分别为 0.89、0.88、0.89 mL, 均值为 0.886 67 mL, 与预测值 0.891 25 mL 接近, 表明该方法稳定可行。

2.2 挥发油芳香香的包含工艺研究

考虑到大生产中挥发油提取收集到的是芳香香, 因此为了为大生产提供依据, 对芳香香进行包含工艺研究。

2.2.1 芳香香中含油量的考察 首先小试对收集到的芳香香中的含油量进行考察: 取 1 950 g 药材, 加入 10 倍量的水, 浸泡 0 h, 提取 6 h, 得芳香香, 并将芳香香重蒸馏为 300 mL, 测定其中的挥发油含量, 结果见表 3。由结果可知挥发油平均提取率为 0.439%, 因此暂定大生产挥发油提取率应不低于 0.35%。

2.2.2 包含物的制备 称取定量的 β-环糊精, 并量取定量的芳香香, 将二者进行混合, 加入胶体磨中研磨 (磨面间隙 5 μm, 转速 2 825 r/min), 研磨液置冰箱中冷藏过夜, 离心, 抽滤, 包含物于 40 ℃ 干燥即得。收得率按下面公式计算。

包含物收得率 = 包含物质量 / (β-环糊精的量 + 芳香香中挥发油的量)

2.2.3 挥发油包含率的测定

(1) 挥发油含量: 将制得的包含物置 500 mL 烧瓶中, 加入蒸馏水 300 mL, 连接挥发油测定器与回流冷凝管, 按《中国药典》2015 年版四部通则 2204 甲法操作, 读取挥发油量。

(2) 挥发油空白回收率测定: 量取挥发油 1 mL, 置 500 mL 烧瓶中, 加入蒸馏水至 300 mL, 按上述操作进行, 按公式计算空白回收率为 91%、91%、93%, RSD 值为 1.3% ($n=3$)。

空白回收率 = 收集挥发油量 / 加入挥发油量

在测定包含物中挥发油含量, 空白回收率的基础上, 计算出挥发油包含率公式如下。

包含率 = 包含物中实际含油量 / (芳香香中挥发油的量 × 空白回收率)

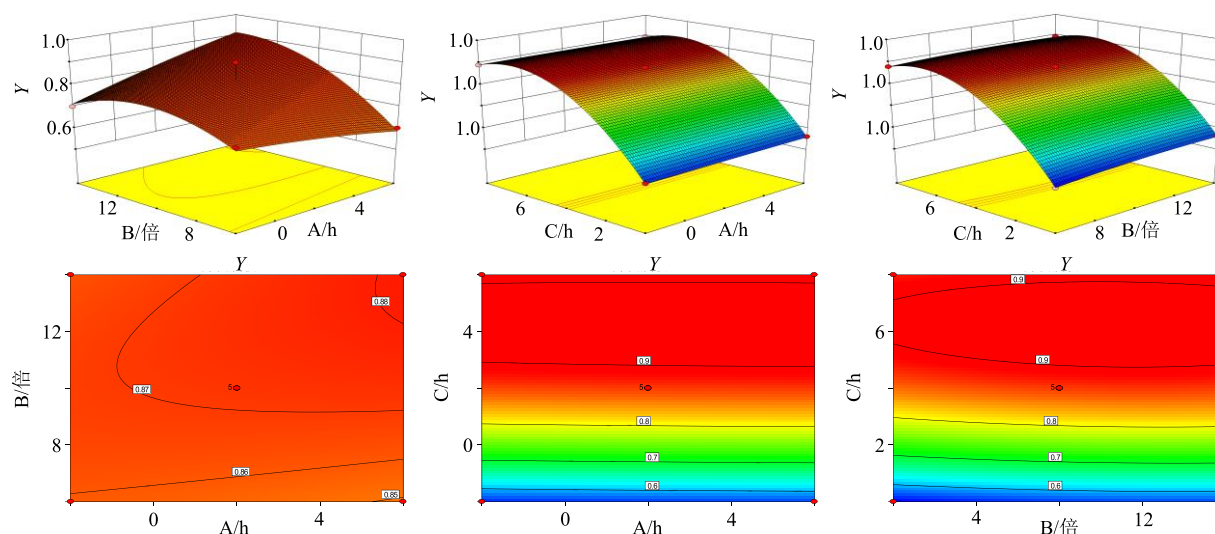


图 1 各因素间交互作用对响应值影响的三维响应面图和等高线图

Fig. 1 3D response surface and contour plots for interaction effect of each factor on response value

表 3 小试结果 ($n=3$)Table 3 Results of bench scale ($n=3$)

药材量/g	芳香水量/mL	芳香水中含油量/mL	挥发油提取率/%	平均提取率/%
1 950	300	8.64	0.443	0.439
1 950	300	8.70	0.446	
1 950	300	8.34	0.428	

2.2.4 评价指标的组合赋权

(1) 实验数据的 PCA: PCA 是在不丢掉原来主要信息的前提下, 从多个变量(指标)之间的相互关系入手, 利用降维的思想, 将原来的多个指标组合成少数几个互不相关的综合指标的统计方法。通过 SPSS Statistics 21.0 软件, 对实验数据进行分析, 结果见表 4。包含率的贡献值为 95.332% > 80%, 视为主成分。因此在进行主观赋权时, 可适当增大包含率的权重, 故而为 G1 主观赋权法提供赋权依据。

表 4 挥发油包含 PCA 的特征值与贡献率结果

Table 4 Eigenvalues and contribution rate of PCA

主成分	特征值	贡献率/%	累积贡献率/%
1	1.907	95.332	95.332
2	0.093	4.668	100.000

(2) G1 法主观赋权: G1 法的赋权的特点是通过主观排序反映指标的重要程度, 重要指标赋给较大权重^[28]。具体步骤如下:

① 确定评价指标的序关系。

② 专家给出相邻指标的 X_{k-1} 与 X_k 重要性程度之比 r_k 的理想赋值。

③ 若专家给出了 r_k 的理想赋值, 则第 m 个指标的 G1 法权重为 W_m 为

$$W_m = (1 + \sum_{k=2}^m \prod_{i=k}^m r_i)^{-1}$$

④ 由权重 W_m 可得第 $m-1, m-2, \dots, 3, 2$ 个指标的权重计算公式为 $W_{k-1} = r_k W_k, k=m, m-1, \dots, 3, 2$, 其中, W_{k-1} 为第 $k-1$ 个评价指标的 G1 法权重; r_k 为专家(或决策者)给出的理性赋值; W_k 为第 k 个评价指标的 G1 法权重。

设: W_j^z 为评价指标的 G1 法权重构成的向量 ($j=1, 2, \dots, m$), 则 W_j^z 为 $W_j^z = (W_1, W_2, \dots, W_m)$

(3) 熵权法客观赋权: 熵是系统无序程度的度量; 如果指标的信息熵越小, 该指标提供的信息量越大, 在综合评价中所起的作用理当最大, 权重应该最高。因此, 可以用信息熵计算出各指标的权重。具体步骤如下:

① 对初始数据进行标准化处理。设 x_{ij} ($i=1, 2, \dots, m; j=1, 2, \dots, n$) 为第 i 个系统中的第 j 项指标的观测数据。

$$y_{ij} = X_{ij} / \sum_{i=1}^m X_{ij}$$

由此得到的标准化矩阵为 $Y = \{y_{ij}\}_{m \times n}$

② 求取熵值 e_j

$$e_i = -k \sum_{j=1}^m y_{ij} \ln y_{ij}$$

式中 $k=1/\ln m$, 当确定 m 的值后, k 为常量, 保证 $0 \leq e_j \leq 1$ 。

③计算指标的权重系数

$$W_j^s = (1 - e_j) / \sum_{j=1}^n (1 - e_j)$$

(4) 组合权重的确定

$$W_j = W_j^z W_j^s / \sum_{j=1}^n W_j^z W_j^s$$

2.2.5 包合物工艺研究 由预试情况得知, 芳香水中油水比、油-β-环糊精比、研磨时间对包合率、包合物收得率有较大影响, 本实验采用芳香水进行包合, 因此将收集到的芳香水进行重蒸馏, 重蒸馏后对芳香水中油 β-环糊精比 (A)、芳香水中油水比 (B)、研磨时间 (C) 进行包合研究, 选择上述 3 项为考察因素, 各取 3 个水平进行 $L_9(3^4)$ 正交试验。由于包合率 (X) 为衡量包合效果的重要指标, 包合率越高, 包合效果越好, 因而可作为包合工艺筛选的主要指标; 收得率 (Y) 在大生产中也有意

义, 在 β-环糊精和挥发油投入量一定的情况下, 收得率越高, 包合效果越好, 故收得率可作为次要筛选指标。由 G1-熵权法得到的组合权重见表 5, 因素水平表、正交试验设计及结果见表 6, 方差分析见表 7。综合评分 Z 值按下面公式计算。

$$Z = 0.8143 X_i / X_{\max} + 0.1857 Y_i / Y_{\max}$$

由试验结果的直观分析可知, 影响挥发油包含的顺序为 $C > A > B$, 其中包含时间影响最大。由方差分析可知, A、C 因素具有显著影响, 由直观分析得 β-环糊精包合挥发油的最佳工艺条件为 $A_2B_2C_2$, 即在芳香水中油水比为 1 : 80, 芳香水中每毫升挥发油加入 6 g β-环糊精, 研磨包含 30 min, 研磨液置冰箱中冷藏过夜, 离心, 抽滤, 40 °C 干燥粉碎即得。

对此条件进行 3 批验证, 结果分别为包合率分

表 5 组合权重

Table 5 Weight value of indices

评价指标	W_j^z	W_j^s	W_j
X	0.8	0.522 9	0.814 3
Y	0.2	0.477 1	0.185 7

表 6 因素水平、正交试验设计及结果

Table 6 Factor level, design and results of orthogonal test

试验号	A/(mL·g ⁻¹)	B/(mL·mL ⁻¹)	C/min	D (空白)	X/%	Y/%	Z
1	1 : 4 (1)	1 : 60 (1)	15 (1)	(1)	42.11	49.72	54.32
2	1 : 4 (1)	1 : 80 (2)	30 (2)	(2)	60.59	72.71	78.41
3	1 : 4 (1)	1 : 100 (3)	45 (3)	(3)	57.51	59.81	72.45
4	1 : 6 (2)	1 : 60 (1)	30 (2)	(3)	78.57	86.45	100.00
5	1 : 6 (2)	1 : 80 (2)	45 (3)	(1)	74.46	78.04	93.93
6	1 : 6 (2)	1 : 100 (3)	15 (1)	(2)	54.95	66.56	71.25
7	1 : 8 (3)	1 : 60 (1)	45 (3)	(2)	66.76	86.34	87.74
8	1 : 8 (3)	1 : 80 (2)	15 (1)	(3)	55.97	66.36	72.26
9	1 : 8 (3)	1 : 100 (3)	30 (2)	(1)	65.22	75.18	83.74
K_1	205.18	242.06	197.83	231.99			
K_2	265.18	244.60	262.15	237.40			
K_3	243.74	227.44	254.12	244.71			
R	60.00	17.16	64.32	12.72			

表 7 方差分析

Table 7 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	方差	F 值	结果
A	616.283	2	308.142	22.68	显著
B	57.185	2	28.593	2.10	不显著
C	818.901	2	409.451	30.14	显著
D (误差)	27.167	2	13.584		

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

别为 79.59%、77.92%、78.36%, 均值为 78.62%, RSD 值为 1.1%; 收得率分别为 76.97%、75.9%、76.2%, 均值为 76.36%, RSD 值为 0.72%。结果表明该包合工艺合理、可行。为方便大生产时芳香水的收集以及 β-环糊精加入量的计算, 根据前面的实验结果, 包含时芳香水中的油水比为 1 : 80, 挥发油提取率按 0.35% 计, 1 000 g 药材提取挥发油后的芳香水应重蒸馏为 280 mL, 即将收集芳香水重蒸馏

为药材量的 28%，芳香水中油- β -环糊精比为 1:6，所以需加入 β -环糊精 21 g，为药材量的 2.1%，用胶体磨研磨 30 min。

3 讨论

由于挥发油对各味药的药效具有明显影响，因此需要对挥发油进行提取，以确保药物药效的发挥。本实验在单因素实验基础上，采用 Box-Behnken 响应面法优化挥发油的最佳提取工艺。通过对所得最佳工艺进行 3 批验证，试验结果表明该方法稳定可行。目前确定权重的方法有主观赋权法，客观赋权法以及主客观结合赋权法。本实验先采用 PCA 为 G1 法提供一定的赋权依据，再采用 G1 赋权法与熵权法结合的主客观赋权法进行赋权。G1 法是对 AHP 法进行改进的一种主观赋权法，与 AHP 相比具有计算速度快、无须一致性检验等优点，近年来常与熵权法这一客观赋权方法进行组合赋权，确定权重。

包合物的制备过程是一种物理过程，目前常用环糊精进行包合物的制备，而 β -环糊精由于其无毒无害，价格便宜，从而在包合物的制备过程中被广泛利用。在大生产制备固体制剂中，挥发油被直接喷入到颗粒中，混匀，置容器中密闭 24 h 后分装或压片。这种方法往往会造成药效的损失，使固体制剂达不到预想的效果。而通过 β -环糊精对挥发油进行包合，则可以解决这一问题，它既可以增加药物的稳定性，还可以调节药物的释药速度。

用研磨法制备挥发油包合物，在提高药物的包合率的同时，也由于其操作简便，使用的设备比较少，故而适用于工业化大生产，同时又因为该方法在包合过程中不需要加热，进而节约了能源。因此用该方法制备挥发油，可以在大生产上进行推广。

参考文献

- [1] 曹颜冬. 当归化学成分及药理作用的分析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(2): 93-95.
- [2] 朱嘉欢, 黄小平, 邓常清. 黄芪和当归的主要活性成分配伍促进衰老造血干细胞增殖作用的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 111-119.
- [3] 董培良, 李慧, 韩华. 当归及其药对的研究进展 [J]. 中医药信息, 2019, 36(2): 127-130.
- [4] 韦玮, 龚苏晓, 张铁军, 等. 当归多糖类成分及其药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 130-134.
- [5] 宫文霞, 周玉枝, 李肖, 等. 当归抗抑郁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3905-3911.
- [6] Fang L, Xiao X F, Liu C X, et al. Recent advance in studies on *Angelica sinensis* [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(1): 12-25.
- [7] 陈振鹤, 吴国泰, 牛亨惠, 等. 当归挥发油研究进展 [J]. 中兽医医药杂志, 2018, 37(2): 25-29.
- [8] 陈红, 刘传玉, 李承晏. 青皮的化学及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2001, 32(11): 93-95.
- [9] 姜静岩, 苗桂玲. 青皮的药理及临床应用 [J]. 时珍国医国药, 2003, 14(6): 374-375.
- [10] 段晓波, 陈志春. 乳痛冲剂的药理作用研究 [J]. 中成药, 1990, 12(11): 45.
- [11] 吴希芹. 妇产科临床常用中药药理初探 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(7): 70.
- [12] 黄险峰, 彭国平. 香附的化学成分及药理研究进展 [J]. 中药材, 2003, 26(1): 65-68.
- [13] 黄凯玲, 肖刚, 黄建红, 等. 香附化学成分及药理作用研究进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2014, 36(3): 491-492.
- [14] 贾红梅, 唐策, 刘欢, 等. 基于网络药理学的香附抗抑郁作用机制研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 49-56.
- [15] 解宇环, 沈映君, 纪广亮, 等. 香附、藿香挥发油抗炎、镇痛、解热作用的实验研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2005, 27(3): 137.
- [16] 刘国卿, 王秋娟, 谢卓丘. 香附挥发油药理研究 [J]. 中国药科大学学报, 1989, 20(1): 48-50.
- [17] 杨小龙, 张珂, 许俊锋, 等. 牡丹皮药理作用的研究进展 [J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2012, 30(2): 157-158.
- [18] 王云. 牡丹皮有效成分药理及分析方法研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(16): 63-64.
- [19] 章丽, 赵冰洁, 袁嘉瑞, 等. 牡丹皮、赤芍与白芍对急性血瘀模型大鼠活血功效的比较研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2676-2683.
- [20] 胡云飞, 徐国兵. 牡丹皮及其主要成分丹皮酚的药理作用研究进展 [J]. 安徽医药, 2014, 18(4): 589-592.
- [21] 李宁. UPLC-Q-OrbitrapHRMS 结合主成分分析的复方血栓胶囊质量评价研究 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4552-4560.
- [22] 李连结, 姚建刚, 龙立波, 等. 组合赋权法在电能质量模糊综合评价中的应用 [J]. 电力系统自动化, 2007, 31(4): 56-60.
- [23] 田彦芳, 万海同, 朱紫烨, 等. 基于熵权法的多目标筛选甘草黄酮类成分纯化工艺 [J]. 中草药, 2016, 47(7): 1118-1125.
- [24] 李希, 谢守德, 吕琳, 等. 中药挥发油提取中存在的问题及解决办法 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(3): 179-180.
- [25] 叶卯祥, 严雪黎. β -环糊精包合技术在中药挥发油制剂中的应用研究 [J]. 医学综述, 2010, 16(24): 3793-3796.
- [26] 杨云汉, 赵雪秋, 杜瑶, 等. 长春胺与羟丙基- β -环糊精包合物的制备、表征及理论研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 352-363.
- [27] An L N, Dang Y J, Hu C H, et al. Physicochemical properties and gastric mucosa irritation of cantharidin-hydroxypropyl- β -cyclodextrin inclusion complex [J]. *Chin Herb Med*, 2012, 4(3): 224-229.
- [28] 迟国泰, 祝志川, 张玉玲. 基于熵权-G1 法的科技评价模型及实证研究 [J]. 科学学研究, 2008, 26(6): 1210-1220.