基于熵权法和正交设计优化加减当归芍药散挥发油的 β-环糊精包合工艺

成余勤，石森林*，来平凡*

浙江中医药大学药学院，浙江 杭州 310053

摘 要：目的 优化 β-环糊精包合加减当归芍药散（modified Danggui Shaoyao San，MDSS）中挥发油的最佳工艺。**方法** 采用熵权法确定包合物得率及挥发油包合率的权重系数，以综合评分为指标，β-环糊精与挥发油的比例、包合温度、包合时间作为包合工艺的关键参数，采用正交试验优化包合工艺，通过薄层色谱、紫外光谱、红外光谱、X 射线衍射、扫描电镜对包合物进行表征。**结果** 挥发油包合的较优工艺为挥发油与 β-环糊精（1∶10）在包合温度为 40 ℃的条件下，包合 2 h。经验证，包合物得率为 64.56%，挥发油包合率为 80.44%。挥发油包入 β-环糊精空腔中，包合物制备成功。**结论** 该工艺可用于 MDSS 挥发油的包合，可为后续深入研究奠定基础。

关键词：加减当归芍药散；挥发油；β-环糊精；熵权法；正交试验；包合工艺

中图分类号：R283.6 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2021)10 - 2951 - 07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.10.011

Optimization of β-cyclodextrin inclusion process of modified Danggui Shaoyao San volatile oil based on entropy method and orthogonal design

CHENG Yu-qin, SHI Sen-lin, LAI Ping-fan

College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: Objective To optimize the β-cyclodextrin inclusion process for volatile oil of modified Danggui Shaoyao San (MDSS). **Methods** Taking the ratio of β-cyclodextrin to volatile oil, inclusion temperature, and stirring time as the factors, the inclusion process conditions were optimized by orthogonal test. The weight coefficients of inclusion compound yield and volatile oil inclusion rate were determined by entropy weight method, and the inclusion complex was verified by thin layer chromatography, UV spectroscopy and infrared spectroscopy. The inclusion compounds were characterized by thin-layer chromatography, ultraviolet spectroscopy, infrared spectroscopy, X-ray diffraction, and scanning electron microscopy. **Results** The optimal conditions were determined to be 10∶1 for β-cyclodextrin-volatile oil ratio, 40 ℃ for in clusion temperature, and 2 h for stirring time, the inclusion rate and yield were 80.44% and 64.56%, respectively. The inclusion of volatile oils into β-cyclodextrin indicated that inclusion compounds were successfully prepared. **Conclusion** This stable and feasible method can be used for the inclusion of volatile oils of MDSS and it can lay the foundation for follow-up in-depth research.

Key words: modified Danggui Shaoyao San; volatile oil; β-cyclodextrin; entropy method; orthogonal design; inclusion process

当归芍药散最早见于汉代张仲景所著《金匮要略》，具有养血疏肝、健脾利湿的功效，古人用于治疗“妇人杂病腹中诸疾痛”[1]。现代中医常以此方为基础治疗原发性痛经，具有良好的效果[2-3]。方中用当归活血养血，川芎行气补血，白芍敛阴补血兼止腹痛，三药伍之共奏补血养肝之效，为主药；白术味苦而甘，健脾燥湿安胎；茯苓渗湿健脾宁心，泽泻淡惨利湿消肿，二药共协白术健脾去湿。茯苓、白术、泽泻逐水气利小便，针对的是妇人怀妊，腹中疼痛的情况，因此加减当归芍药散（modified Danggui Shaoyao San，MDSS）在原方的基础上，减去白术、茯苓和泽泻，加入延胡索、香附和吴茱萸，使其着重于治疗原发性痛经，方中延胡索活血、行气、止痛，香附疏肝解郁、理气宽中、调经止痛，

收稿日期：2021-01-18

基金项目：缓控释给药系统研究室“组分中药（中药复方现代化）制剂研究中心”立项资助（ZFZX202002）

作者简介：成余勤（1996—），女，硕士研究生，专业为中药学。Tel: 17764563803 E-mail: cyq960320@126.com

***通信作者：**石森林（1970—），男，教授，博士生导师，研究方向为药物新剂型及制剂新技术。Tel: (0571)86613756 E-mail: pjstone@163.com

来平凡（1961—），男，教授，博士生导师，研究方向为中药品质评价和资源开发利用。E-mail: pfl6102@163.com

吴茱萸散寒止痛。同时，现代研究表明延胡索中的延胡索乙素可通过抑制子宫收缩起直接镇痛作用[4]，香附中的α-香附酮已被证明为镇痛和抗子宫痉挛的活性化合物[5-6]，吴茱萸中的吴茱萸碱可舒张子宫平滑肌，恢复产热机能，达到活血止痛的目的[7-8]，前期研究表明 MDSS 对痛经模型小鼠确有疗效。

当归挥发油中的主要成分藁本内酯[9]，具有镇痛[10]、抗癌、抗炎、抗氧化等药理作用[11]；川芎挥发油的主要成分藁本内酯和丁基苯肽[12]具有解热、镇痛、镇静、改善血流变、保护神经细胞、抗炎、降压等多种药理作用[13]；香附挥发油的主要成分香附酮和香附烯[14]，具有镇痛、抗炎等作用[15]。在形成制剂时，挥发油的传统加入方式为喷入，在挥发油得率原本就不高的情况下由于挥发油易挥发的特性，进一步增加了挥发油的损失。MDSS 挥发油其中 1 个主要药效成分藁本内酯，其化学结构存在多个双键构成的高度不饱和共轭体系，此结构特性决定其稳定性较差，在提取、分离、纯化和贮存过程中均极易发生氧化、聚合等降解反应[16-17]。因此，本实验采用现阶段常用的β-环糊精包合技术固化挥发油[18-19]，以增加挥发油的稳定性。

1 仪器与材料

1.1 材料与试剂

川芎（产地为四川，批号 200601）、醋香附（产地为浙江，批号 200601）、当归（产地为甘肃，批号 200701），浙江中医药大学中药饮片有限公司；所有饮片均经浙江中医药大学来平凡教授鉴定，川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort.的干燥根茎，香附为莎草科莎草属植物莎草 *Cyperus rotundus* L.的干燥根茎，当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根。硅胶板，青岛海洋化工厂分厂；β-环糊精，批号 Z30M10Y89545，上海源叶生物科技有限公司；正己烷，批号 20120703，杭州石化有限责任公司；醋酸乙酯，批号 20200902，广东光华科技股份有限公司。

1.2 仪器与设备

Nicolet IS50 红外分光光度计，美国赛默飞世尔科技有限公司；ZF-I 型三用紫外分析仪，上海顾村电光仪器厂；S-3000N E-1010 扫描电子显微镜（SEM），日本日立公司；XRD-6100 X 射线衍射仪，日本岛津公司；CP313 电子天平，奥豪斯仪器（上海）有限公司；XS105 分析天平，梅特勒-托利多仪器有限公司；KH-250DB 型数控超声波清洗器，昆山禾创超声仪器有限公司；DFY-500 高速万能粉碎机，温岭市林大机械有限公司；SHB-III 循环水式多用真空泵，郑州长城科工贸有限公司；DF-101S 集热式磁力搅拌器，巩义市予华仪器有限公司；DNG-5070A 电热恒温鼓风干燥箱，上海精宏实验设备有限公司。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取

根据实验室前期研究，确定挥发油提取工艺为按 10 倍处方量称取川芎 75 g，当归 45 g，香附 60 g，加入 9 倍药材用量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液及中药饮片用量 1.0%的果胶酶，在 46 ℃下酶解 30 min 后，水蒸气蒸馏法提取 4 h，得到 1.238 g MDSS 总挥发油。

2.2 空白回收率、包合率、得率的测定

2.2.1 挥发油空白回收率测定 称取总挥发油约 0.5 g，精密称定，共计 3 份，分别置 500 mL 圆底烧瓶中，加入蒸馏水 300 mL 连接挥发油提取器，提取挥发油 4 h，计算挥发油提取平均空白回收率为 73.21%，RSD 为 1.42%。

2.2.2 挥发油包合率测定 称取适量包合物约 3 g，精密称定，置于圆底烧瓶中，加入 300 mL 水，按“2.2.1”项下提取挥发油并测定挥发油质量，计算包合率。

挥发油包合率＝包合物中提取挥发油量/(空白回收率×加入挥发油量)

2.2.3 包合物得率测定 包合物制备完成后计算其得率。

包合物得率＝包合物实际质量/(β-环糊精质量＋挥发油质量)

2.3 正交试验

2.3.1 正交试验因素、水平确定 饱和水溶液法包合挥发油一般受 β-环糊精用量、包合温度、包合时间等因素的影响，通过参考文献及预实验，采用正交试验法，以挥发油包合率为考察指标，β-环糊精用量与挥发油比例（A）、包合温度（B）、包合时间（C）为考察因素[18-21]，每个因素选择 3 个水平，利用 $L_9(3^4)$正交表进行正交试验。其因素水平安排见表 1。

2.3.2 正交试验设计 以包合率、包合物得率为评价指标，其中包合率作为主要指标，权重系数为 0.604 6，包合物得率作为次要指标，权重系数为

表 1 正交实验设计与结果

Table 1 Experimental design and results of orthogonal test

试验号	A	B/℃	C/h	D (误差)	包合物得率/%	包合率/%	综合评分
1	1∶8 (1)	30 (1)	0.5 (1)	(1)	67.80	32.14	62.21
2	1∶8 (1)	40 (2)	1.0 (2)	(2)	58.64	58.49	76.41
3	1∶8 (1)	50 (3)	2.0 (3)	(3)	64.38	60.06	80.83
4	1∶10 (2)	30 (1)	1.0 (2)	(3)	69.55	40.63	69.46
5	1∶10 (2)	40 (2)	2.0 (3)	(1)	64.13	82.10	96.92
6	1∶10 (2)	50 (3)	0.5 (1)	(2)	52.70	43.67	62.12
7	1∶12 (3)	30 (1)	2.0 (3)	(2)	64.73	50.33	73.86
8	1∶12 (3)	40 (2)	0.5 (1)	(3)	65.33	31.69	60.48
9	1∶12 (3)	50 (3)	1.0 (2)	(1)	59.86	16.32	46.05
K_1	73.15	68.51	61.60	68.39			
K_2	76.17	77.94	63.97	70.80			
K_3	60.13	63.00	83.87	70.26			
R	16.04	14.94	22.27	2.40			

0.395 4，按“2.3.3”项下计算综合评分，结果见表 1。

2.3.3 信息熵法确定权重系数 信息熵是系统不确定性和无序程度的度量，除了度量数据包含的信息量，还可用于在多指标评价系统中用来确定各指标权重。该法是将每个评价指标作为 1 个随机变量，计算该指标的熵权系数，其取值变异程度越大，越无序，提供的信息量越多，该指标就越重要；反之该指标就越不重要。用熵权法确定权重的计算步骤如下。

（1）原始数据矩阵归一化，建立原始评价指标矩阵：现有 m 个待评项目，n 个评价指标，形成原始数据矩阵 $R=(r_{ij})_{m\times n}$，其中 r_{ij} 为第 j 个指标下第 i 个项目的评价值，即建立正交中 9 次试验的包合物得率和挥发油包合率矩阵。

（2）将原始数据矩阵$(R_{ij})_{m\times n}$ 转化为概率矩阵$(P_{ij})_{m\times n}$，在信息熵公式中 P_{ij} 为某个信息的概率，满足 $0\leqslant P_{ij}\leqslant 1$，因此必须先对矩阵$(R_{ij})_{m\times n}$ 做归一化处理，经处理后的矩阵可视为评价指标的概率矩阵，其中 P_{ij} 表示第 j 个指标下第 i 个项目的概率。

$$P_{ij}=r_{ij}/\sum_{i=1}^{m} r_{ij}$$

（3）计算指标的熵值，确定第 j 个指标的信息熵（H_j）。包合物得率及包合率的信息熵分别为 0.720 8 和 0.573 1。

$$H_j=-k\sum_{i=1}^{m} P_{ij}\ln P_{ij}，\text{其中 } k=1/\ln m$$

当 $P_{ij}=0$ 时，考虑到 $\ln P_{ij}$ 无意义，因此，对 P_{ij} 的计算进行修正，将其定义为 $\lim\limits_{P_{ij}\to 0} P_{ij}\ln P_{ij}=0$。

（4）计算指标的熵权系数（W_j）。包合物得率及包合率的熵权系数分别为 0.395 4、0.604 6。

$$W_j=(1-H_j)/\sum_{j=1}^{n}(1-H_j)，0\leqslant W_j\leqslant 1$$

（5）综合评分（Y）的计算。

Y＝包合物得率/包合物得率最大值×100×0.395 4＋挥发油得率/挥发油包合率最大值×100×0.604 6

2.3.4 结果分析 由表 2 可知，各因素影响程度依次为 C＞A＞B，因素 A、B、C 均对包合效果有显著影响（$P<0.05$）。因此，确定最优包合工艺为 $A_2B_2C_3$，即挥发油与 β-环糊精比例 1∶10，包合温度 40 ℃，搅拌时间 2 h。

2.3.5 验证试验 由于正交试验得出的最优包合工艺条件中包合时间 2.0 h 为最高水平，因此对包合时间进行了考察。试验结果见表 3，包合 2.5 h 时，包合物得率及挥发油包合率分别为 65.23%、79.16%，

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	435.795	2	217.898	45.683	0.021
B	342.326	2	171.163	35.885	0.027
C	897.299	2	448.649	94.060	0.011
D (误差)	9.540	2	4.770		

$F_{0.05}(2, 2)=19.00$

表 3 包合时间对环糊精包合的影响 ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

Table 3 Effect of inclusion time on cyclodextrin inclusion ($\bar{x} \pm s$, n = 3)

包合时间/h	包合物得率/%	包合率/%
2.0	64.56±0.76	80.44±0.64
2.5	65.23±0.08	79.16±0.40
3.0	65.67±1.03	80.86±0.71

包合 3.0 h 时，包合物得率及挥发油包合率分别为 65.67%、80.86%。由结果可知，包合时间为 3.0 h 时，包合效果最好，但包合物得率及挥发油包合率增幅均较小，考虑到时间及资源成本，决定包合时间仍为 2.0 h。

按“2.3.4”项下确定的最优工艺进行 3 次验证试验，即称取 5 g β-环糊精置于 100 mL 具塞锥形瓶中，加入 90 mL 纯化水，置于恒温磁力搅拌器上 50 ℃加热溶解，待溶解完毕，将温度降至 40 ℃，缓慢滴加挥发油的 95%乙醇（1∶1）溶液，继续恒温搅拌 2 h，取出，置于冰箱中冷藏 24 h，快速抽滤，5 mL 95%乙醇洗涤 3 次后 40 ℃干燥 5 h。试验结果见表 4，包合物的平均得率为 64.56%，包合率为 80.44%，综合评分为 95.94。表明该包合工艺稳定，可用于 MDSS 挥发油包合物的制备。

表 4 验证试验结果

Table 4 Results of verification test

序号	包合物得率/%	包合率/%	综合评分
1	65.17	79.83	95.83
2	63.71	80.38	95.42
3	64.81	81.10	96.57
平均值	64.56	80.44	95.94

2.4 包合物表征

2.4.1 外观性状 分别取挥发油包合物、挥发油与 β-环糊精物理混合物、β-环糊精置于干净的滤纸上，比较 3 者之间的区别。在第 0 天时，3 者均为白色粉末状物质、β-环糊精比包合物及物理混合物粉质细腻，如图 1 所示；物理混合物有挥发油气味，包合物及 β-环糊精则无挥发油气味。在第 10、20 天时，物理混合物变成淡黄色，可能的原因是挥发油不稳定，氧化或降解造成颜色加深形成淡黄色物理混合物，包合物及 β-环糊精则仍为白色粉末状。可初步确定挥发油包合物已形成，且挥发油包合后较

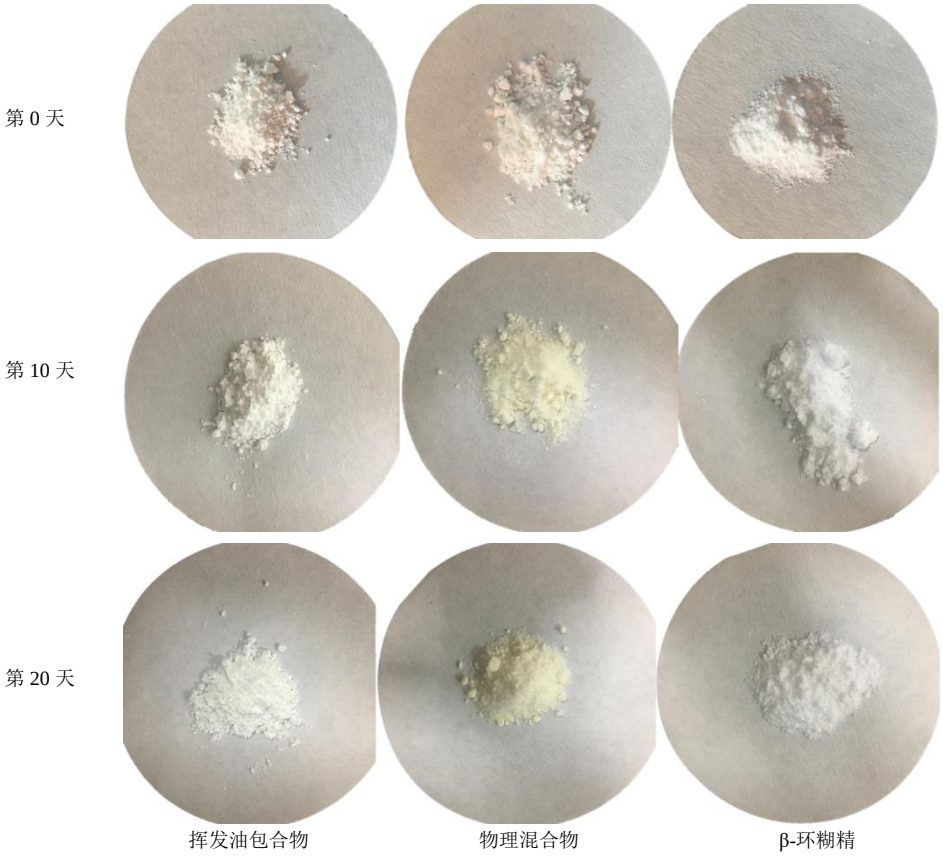


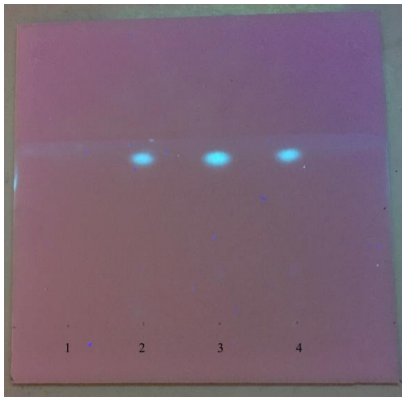
图 1 挥发油包合物、挥发油与 β-环糊精物理混合物、β-环糊精在不同时间点的外观性状

Fig. 1 Appearance of volatile oil β-CD inclusion complex, mixture of volatile oil and β-CD, and β-CD at different time points

未包合稳定。

2.4.2 TLC 分析 分别称取 β-环糊精、包合物、物理混合物 0.1 g，挥发油 10 μL，加入 1 mL 甲醇，振摇后取上清。照薄层色谱法试验，吸取上述溶液，分别点样于同一硅胶 G 薄层板上，以正己烷-醋酸乙酯（4∶1）为展开剂，展开，取出，晾干，置紫外灯（365 nm）下检视。结果见图 2。解包后包合物及物理混合物斑点与挥发油一致，β-环糊精无相应斑点，表明挥发油包入 β-环糊精空腔后主要成分无差异。

2.4.3 紫外光谱分析 称取适量的 β-环糊精、物理混合物、包合物及少量挥发油，溶于甲醇中。β-环糊精、物理混合物、包合物超声提取 30 min，取上清。将以上 4 种样品在 200～800 nm 进行扫描，结果见图 3。β-环糊精的曲线平缓，仅在接近 200 nm 处有吸收。包合物超声提取挥发油后，紫外吸收光谱与挥发油及物理混合物相似，表明包合前后，挥发油未发生改变。



1-β-环糊精 2-包合物 3-挥发油 4-物理混合物
1-β-CD 2-volatile oil β-CD inclusion complex 3-volatile oil 4-mixture of volatile oil and β-CD

图 2 样品 TLC 色谱

Fig. 2 TLC of samples

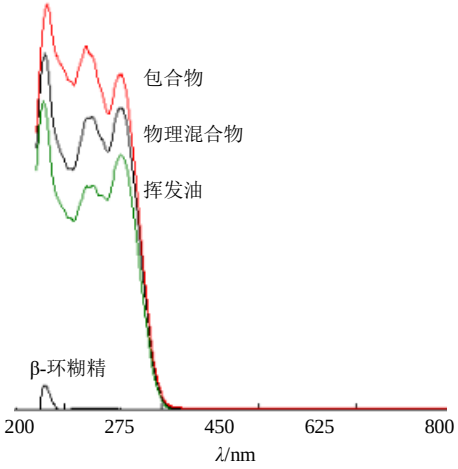


图 3 紫外吸收光谱

Fig. 3 UV absorption spectrum

2.4.4 红外光谱分析 取挥发油、β-环糊精、物理混合物、包合物适量，在波数 4000～500 cm^{-1} 进行红外特征测定，结果见图 4。由图 4 可知，包合后 2 927.39、1 762.16 cm^{-1} 等处的挥发油吸收峰已经消失或明显减弱，而在物理混合物中仍然存在，表明挥发油进入 β-环糊精空腔，其红外振动受到限制。包合物特征峰与 β-环糊精相似，峰形相同，物理混合物整体红外吸收特征与 β-环糊精相似，在物理混合物中 1 765.20、1 663.09 cm^{-1} 处的吸收峰为挥发油的特征峰，表明其红外图谱是由吸收较强的 β-环糊精红外图谱与吸收较弱的挥发油红外图谱加和而成的。

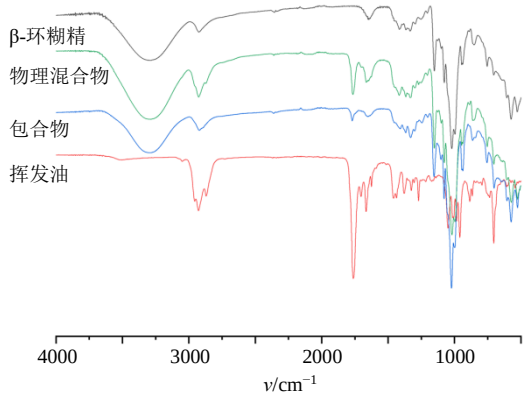


图 4 样品红外光谱

Fig. 4 Infrared spectrum of samples

2.4.5 X 射线衍射分析 测试条件为 Cu 靶（40 kV，40 mA）；步进扫描 0.02°/步；扫描范围 10°～80°；扫描速度 2°/min。分别对 β-环糊精粉末、挥发油与 β-环糊精物理混合物（1∶10）和 β-环糊精包合物 3 组样品进行 XRD 分析。结果见图 5，β-环糊精在 10°～35°有多个强的结晶特征衍射峰，且物理混合物的特征衍射峰与 β-环糊精基本一致，说明 β-环糊精仍以原晶体形式存在于物理混合物中。而在包合物中，衍射峰数量明显减少，部分衍射峰加强或生成，与前两者有显著性差别。说明环糊精包合挥发油后，晶型发生显著性改变，表明挥发油已包合在 β-环糊精空穴中。

2.4.6 SEM 观察 称取一定量的 β-环糊精、物理混合物和包合物置于盖玻片上，在其表面真空镀金后固定于铜板上，再通过 SEM 观察各样品的表面和晶体结构。由图 6 可知，β-环糊精及物理混合物均

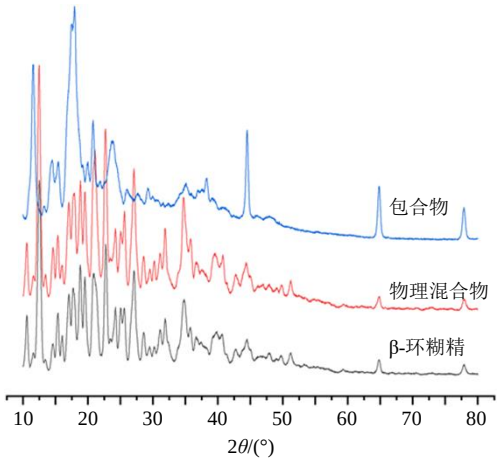


图 5　样品 X 射线衍射图

Fig. 5　XRD of samples

为不规则的晶体结构，表面粗糙，凹凸不平，物理混合物与包合物相比小颗粒较少，多为团块状，这可能是因为挥发油黏度较大，与 β-环糊精物理混合之后，将环糊精聚集在一起形成团块状。包合物则多为小颗粒状，表面光滑，与 β-环糊精相比，形态和晶型发生了重大变化，表明包合物已形成。

3　讨论

当归芍药散为张仲景调理肝脾的代表方剂，临床上多采用其加减方治疗原发性痛经[22]，对其进行加减后可使其治疗原发性痛经疗效更为确切。MDSS 中当归、川芎、香附挥发油含量较高且已有相关研究表明挥发油对痛经具有明显药效[10,13,15]。经实验室前期研究发现 MDSS 挥发油中含有藁本内

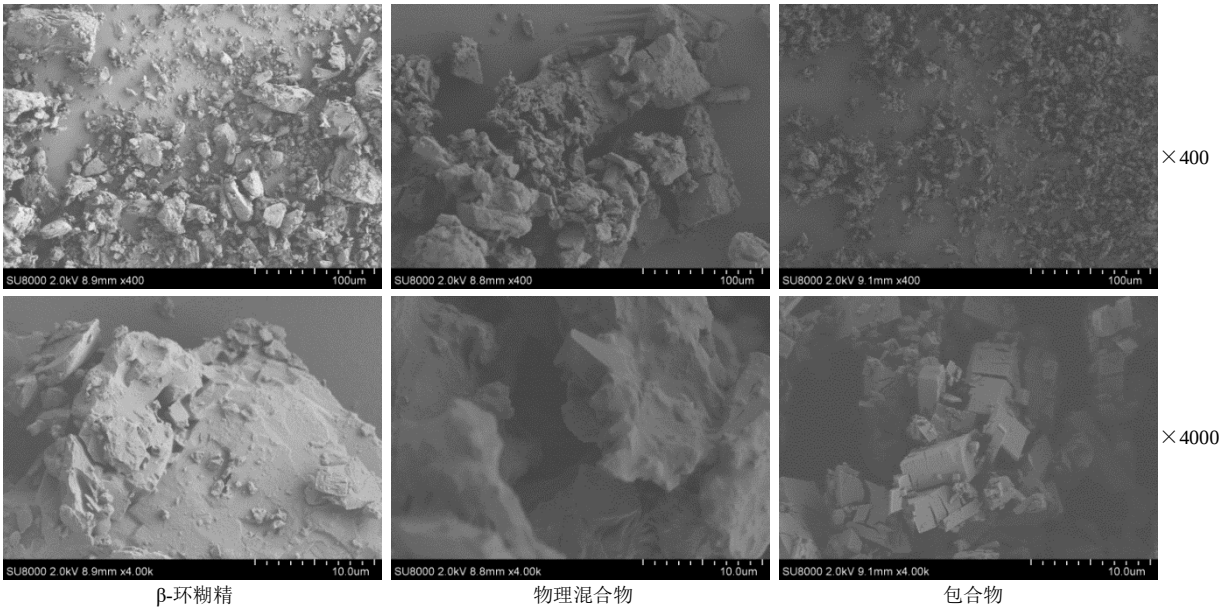


图 6　样品扫描电镜图

Fig. 6　SEM of samples

酯，其是一种极不稳定的化合物，因此需对挥发油进行包合，以增加其稳定性，便于储存。目前，挥发油常用 β-环糊精包合，包合方法有饱和水溶液法、研磨法以及超声法，已有研究表明饱和水溶液法制备包合物的得率及包合率均显著高于另外 2 种[20,23]，且制备工艺简单，适合工业化生产。

本实验以包合物得率及挥发油包合率为指标，运用熵权法结合正交设计优化挥发油包合工艺。熵权法确定评价指标权重可以避免主观因素的影响，从而得出较为客观的指标权重。由于包合因素及水平的确定是参考文献，因此正交试验确定的工艺包合时间 2.0 h 不够科学和准确，可能存在包合时间大于 2.0 h 时，包合效果更好的情况。因此后续对包合时间进行了考察，分别考察了包合 2.5 h 及 3.0 h 时包合物得率及包合率，最终决定选择包合时间为 2.0 h。本研究通过对用饱和水溶液法制备包合物进行研究，得到制备工艺简单，所需仪器设备较少的方法，故适合工业化大生产。该方法稳定、可行，为后续研究及产品开发提供参考。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1]　鄢胜君，操燕明. 当归芍药散治疗原发性痛经研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 243-248.

[2]　张越. 当归芍药散治疗原发性痛经的临床观察 [J]. 北方药学, 2018, 15(2): 87.

[3]　王欣. 当归芍药散加减治疗原发性痛经的临床研究

[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(35): 180-181.

[4] 陈岳涛. 元胡止痛片治疗痛经的功效成分及组方原理初步研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2013.

[5] Jung S H, Kim S J, Jun B G, *et al*. A-Cyperone, isolated from the rhizomes of *Cyperus rotundus*, inhibits LPS-induced COX-2 expression and PGE2 production through the negative regulation of NFκB signalling in RAW 264.7 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 208-214.

[6] 丁平, 田友清, 陈国胜. 香附油滴丸抗痛经作用研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(1): 57-60.

[7] 李晓亚. 归经药替代, 初步探讨温经汤温化寒凝治疗原发性痛经的药理机制 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.

[8] 卢阿娜. 吴茱萸碱防治痛经寒凝血瘀证的药理机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.

[9] 孙敏, 马清林, 刘峰林, 等. 当归挥发油研究新进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16): 56-58.

[10] Du J R, Yu Y, Ke Y, *et al*. Ligustilide attenuates pain behavior induced by acetic acid or formalin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112(1): 211-214.

[11] Xie Q, Zhang L, Xie L, *et al*. Z-ligustilide: A review of its pharmacokinetics and pharmacology [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(8): 1966-1991.

[12] 吴琦, 杨秀伟. 国家中药材 GAP 基地产川芎挥发油化学成分的 GC-MS 分析 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(3): 276-280.

[13] 杜旌畅, 谢晓芳, 熊亮, 等. 川芎挥发油的化学成分与药理活性研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23): 4328-4333.

[14] 金晶, 蔡亚玲, 赵钟祥, 等. 香附挥发油提取工艺及主要成分的研究 [J]. 中药材, 2006, 29(5): 490-492.

[15] 陈运, 赵韵宇, 王晓轶, 等. 鲜香附挥发油镇痛活性及其 GC-MS 分析 [J]. 中药材, 2011, 34(8): 1225-1229.

[16] Zhang Y X, Zhang Y M, Han Y M, *et al*. Pharmacokinetics, tissue distribution, and safety evaluation of a ligustilide derivative (LIGc) [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 182: 113140.

[17] 左爱华, 程孟春, 卓荣杰, 等. Z-藁本内酯降解产物的 UPCL-QTOF-MS 和 NMR 结构鉴定 [J]. 药学学报, 2013, 48(6): 911-916.

[18] 王光函, 姜鸿, 刘晶, 等. 基于多指标综合评分法优选化胃舒颗粒挥发油包合工艺 [J]. 中草药, 2020, 51(6): 1537-1541.

[19] 于亚田, 王智群, 冯建安, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3631-3636.

[20] 李双双, 李希, 邓谦, 等. 椒香温中止痛方挥发油 β-环糊精包合工艺优化及其包合物表征 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3128-3134.

[21] 于亚田, 王智群, 冯建安, 等. 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 [J]. 中草药, 2019, 50(15): 3631-3636.

[22] 翁逸群, 张翼宙. 当归芍药散加减治疗肝脾失和痛经 81 例临床观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(5): 584-586.

[23] 吴萍, 郑广晶, 赵源慧, 等. 风寒感冒颗粒挥发油的提取及包合工艺研究 [J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1647-1650.

[责任编辑 郑礼胜]