

· 药剂与炮制 ·

运用 AHP 结合熵权法优化疏风定喘颗粒炙麻黄组的醇沉工艺

李锐华^{1,2}, 孙增涛³, 王永香², 刘恩顺³, 杨晶², 陆兆光², 李英², 丁岗^{1,2*}

(1. 南京中医药大学药学院, 南京 210000;

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 中药制药过程新技术国家重点实验室, 中药提取精制新技术重点研究室, 江苏连云港 222001; 3. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150)

[摘要] 目的:运用层次分析法(AHP)结合信息熵权法对多评价指标进行综合评分,优化疏风定喘颗粒炙麻黄组的醇沉工艺,为该药物的制剂工艺研究提供参考。方法:以盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷和含固量转移率为综合考察指标,选取醇沉后乙醇体积分数、浓缩液相对密度、静置温度为影响因素进行响应面试验设计,采用AHP结合熵权法确定各指标的权重,实现醇沉工艺的优化。结果:最佳醇沉工艺为醇沉后乙醇体积分数75%,浓缩液相对密度 $1.10\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (25℃),静置温度25℃;在此条件下,盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷和含固量转移率依次分别为95.31%,94.91%,96.02%,50.29%。结论:AHP结合信息熵权法的综合评分既能反映中药的君臣佐使,又能体现客观试验数据,适用于疏风定喘颗粒的醇沉工艺优化。

[关键词] 醇沉工艺;层次分析法;信息熵权法;综合评分;疏风定喘颗粒;盐酸麻黄碱;苦杏仁苷

[中图分类号] R283.6;R284.1;R284.2;R911 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)20-00001-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016200001

Optimization of Ethanol Precipitation Process of Zhimahuang Group in Shufeng Dingchuan Granules by Analytic Hierarchy Process and Entropy Method

LI Rui-hua^{1,2}, SUN Zeng-tao³, WANG Yong-xiang², LIU En-shun³, YANG Jing²,

LU Zhao-guang², LI Ying², DING Gang^{1,2*}

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China; 2. Key Laboratory of New Technique for Extraction and Purification of Traditional Chinese Medicine (TCM), State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China; 3. Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China)

[Abstract] **Objective:** To optimize ethanol precipitation process of Zhimahuang group in Shufeng Dingchuan granules by analytic hierarchy process (AHP) and information entropy method. **Method:** With the transfer rates of ephedrine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, amygdalin and solid-containing content as comprehensive evaluation index, AHP combined with entropy method was applied to determine the weight of each index, response surface test was used to optimize ethanol precipitation process with the concentration of ethanol after ethanol precipitation process, relative density of concentrated solution and temperature of ethanol precipitation process as factors. **Result:** Optimum ethanol precipitation process was as follows: the concentration of ethanol after ethanol precipitation process of 75%, relative density of concentrated solution of $1.10\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (25℃), temperature of ethanol precipitation process at 25℃. Under these conditions, transfer rates of ephedrine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, amygdalin and solid-containing content were 95.31%, 94.91%, 96.02%, 50.29%.

[收稿日期] 20151116(023)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2015ZX09101043-003)

[第一作者] 李锐华,在读硕士,从事中药制药工程与技术研究,Tel:18351895603,E-mail:nuihuali2013@163.com

[通讯作者] *丁岗,博士,研究员级高级工程师,从事中药新剂型的研究与开发,Tel:13338636808,E-mail:dingg2000@126.com

96.02% and 50.29%. **Conclusion:** Comprehensive evaluation of AHP and entropy method can reflect the importance of different traditional Chinese medicine and the objective test data. It is suitable for optimizing ethanol precipitation process of Zhimahuang group in Shufeng Dingchuan granules.

[Key words] ethanol precipitation process; analytic hierarchy process; information entropy method; comprehensive evaluation; Shufeng Dingchuan granules; ephedrine hydrochloride; amygdalin

醇沉工艺是中药制剂分离、精制有效成分的过程,也是中药制剂过程中的关键步骤,极大地影响着中药产品的质量。为了能有效地去除杂质并减少有效成分的损失,考察醇沉液乙醇体积分数、浓缩液密度和静置温度等因素对醇沉工艺的影响至关重要^[1-4]。疏风定喘汤为天津中医药大学第二附属医院的协定处方,是在明代经典名方定喘汤基础上化裁加减而来,在前期研究基础上,拟将其研制为一种携带、服用方便且稳定的口服制剂——疏风定喘颗粒。疏风定喘颗粒由炙麻黄、苦杏仁等 12 味药材组成,君药炙麻黄具有发汗、平喘作用^[5-6],主要药效成分为盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱^[7]等;臣药苦杏仁具有止咳之功效^[8],主要有效成分为苦杏仁苷^[9]。结合炙麻黄、苦杏仁中有效成分的理化性质、药效作用和前期的药效筛选试验,确定该组药材的水提醇沉路线。

中药成分复杂,在工艺处理过程中需同时考虑多个药味有效成分的变化^[10],因此多指标综合评价法显得尤为重要。多指标综合评价的关键是权重系数的确定,归纳权重赋权法有主观赋权法和客观赋权法 2 种,常见的主观赋权法有专家咨询法和层次分析法(AHP)等,客观赋权法有信息熵法、主成分分析法等。主观赋权法可根据指标的重要性设计权重,但人为因素影响较大;客观赋权法则来自于对实验数据的数理分析,能清晰地反映指标成分在不同条件下的客观变化规律,但不能体现中药的君臣佐使关系。AHP 结合熵法在其他领域应用较广^[11-12],但在中药工艺研究中的运用少见报道。本实验在遵循中药复方君臣佐使的原则上,以盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷和含固量转移率等为考察指标,运用 AHP 结合熵法综合优选疏风定喘颗粒的炙麻黄组的醇沉工艺,为该方法在中药工艺研究领域的推广应用提供参考。

1 材料

UltiMate 3000 型高效液相色谱仪(戴安科技有限公司),D2015W 型搅拌器(上海梅颖浦仪器仪表制造有限公司),MP12001 型电子天平(上海恒平科学仪器有限公司),AL204 型电子分析天平(美国

Mettler Toledo 公司),5424 型高速离心机(Eppendorf 中国有限公司)。

炙麻黄、苦杏仁等药材均购自亳州市国一堂中药饮片有限公司,经连云港康缘大药房吴舟执业药师鉴定,均符合《中国药典》2015 年版的要求;疏风定喘颗粒炙麻黄组浓缩液(康缘药业股份有限公司中试平台,批号 Z20150709),盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 171241-201007,171237-201208,110820-201305,纯度分别为 $\geq 99.7\%$, $\geq 99.9\%$, $\geq 85.8\%$),甲醇为色谱级,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 醇沉液的制备 取浓缩液 100 g 至烧杯中,在 $400 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 转速下缓慢加入 95% 乙醇至一定浓度,密封烧杯,室温静置 24 h,过滤,取上清液,得醇沉液。

2.2 盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱的含量测定^[13]

2.2.1 色谱条件 Phenyl Ether C_{18} 色谱柱(4.6 mm \times 250 mm, 5 μm),流动相甲醇-0.092% 磷酸溶液(含 0.04% 三乙胺和 0.02% 二正丁胺)(1.5:98.5),检测波长 210 nm,柱温 25 $^{\circ}\text{C}$,流速 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.2.2 对照品溶液的制备 分别精密称取盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱对照品 6.59, 2.48 mg,置同一 25 mL 量瓶中,加 20% 甲醇超声使溶解并定容至刻度,得质量浓度分别为 262.81, 99.10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取浓缩液 1.5 g 至 25 mL 量瓶中,加 20% 甲醇超声使溶解,放冷,定容,摇匀,离心(12 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$, 5 min,下同),得浓缩液供试品溶液。精密称取醇沉上清液 4.0 g,置干净的蒸发皿中水浴蒸干,残渣加 20% 甲醇使溶解并转移至 25 mL 量瓶中,定容,摇匀,离心,得醇沉液供试品溶液。

2.2.4 线性关系考察 精密量取对照品溶液 10 mL,加 20% 甲醇逐倍稀释,按 2.2.1 项下色谱条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱的线性回归方程分别为 $Y = 26.193X + 2.833$ ($R^2 = 1.000$), $Y = 25.632X +$

0.554 ($R^2 = 1.000$), 线性范围依次为 16.42 ~ 262.81, 6.19 ~ 99.10 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.3 苦杏仁苷的含量测定^[13]

2.3.1 色谱条件 Alltima™ C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相甲醇-水 (20:80), 检测波长 218 nm, 柱温 30 ℃, 流速 1.0 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取苦杏仁苷对照品 9.73 mg 至 25 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇溶解并稀释至刻度, 得 333.93 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 精密称取浓缩液 1.5 g 至 25 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇超声使溶解, 放冷, 定容, 摇匀, 离心, 得浓缩液供试品溶液。精密称取上清液 4.0 g, 置干净的蒸发皿中水浴蒸干, 残渣加 50% 甲醇使溶解并转移至 25 mL 量瓶中, 加水定容, 摇匀, 离心, 得醇沉液供试品溶液。

2.3.4 线性关系考察 精密量取苦杏仁苷对照品溶液 10 mL, 依次逐步稀释, 得系列对照品溶液。按 2.3.1 项下色谱条件分析, 以质量浓度为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得回归方程 $Y = 0.115X + 0.0271$ ($R^2 = 0.9999$), 线性范围 20.87 ~ 333.93 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.4 物质转移率的计算 分别称取浓缩液、醇沉液适量, 按相应方法制备供试品溶液, 测定, 按转移率 = 醇沉液中质量/浓缩液中质量 × 100% 计算各指标成分的转移率。

2.5 含固量转移率的计算 精密称取醇沉液和浓缩液各 10 g, 置干燥至恒重的蒸发皿中, 水浴蒸干后置 105 ℃ 烘箱中干燥至恒重, 取出, 置干燥器中, 冷却至室温, 迅速精密称定质量。按含固量转移率 = 醇沉液含固量/浓缩液含固量 × 100% 计算醇沉液的含固量转移率。

2.6 综合评分

2.6.1 层次分析法 (AHP) 确定权重 根据本处方君臣佐使原则, 盐酸麻黄碱 = 盐酸伪麻黄碱 > 苦杏仁苷 > 含固量, 根据 AHP 理论判断矩阵 1 ~ 9 标度法^[14], 获取各指标的相对评分。盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱为君药主要药效成分, 相对于臣药中苦杏仁苷较为重要, 故均记为 4, 相对于含固量明显更为重要, 均记为 6, 而苦杏仁苷相对于含固量更重要, 故记为 4, 以此类推, 具体的优先矩阵见表 1。计算盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷、含固量的权重系数并进行一致性检验, 结果四者的权重系数依次为 0.41, 0.41, 0.13, 0.05, 一致性比例因子 CI = 0.04, 一致性比率 CR = 0.05, 均 < 0.1, 表明该矩阵具有一致性。

表 1 指标成对比较的判断优先矩阵

Table 1 Judgment precedence matrix of indicators pairwise comparison

评价指标	盐酸麻黄碱	盐酸伪麻黄碱	苦杏仁苷	含固量
盐酸麻黄碱	1	1	4	6
盐酸伪麻黄碱	1	1	4	6
苦杏仁苷	1/4	1/4	1	4
含固物	1/4	1/6	1/4	1

2.6.2 熵权法确定权重^[15-16] 信息熵法是将每个评价指标作为 1 个随机变量, 计算该指标的信息熵, 其取值变异程度越大, 指标越有序, 信息熵就越小, 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。熵权法的计算步骤为①建立原始评价指标矩阵; ②将原始数据阵 (X_{ij})_{m,n} 转换为概率矩阵 (P_{ij})_{m,n}; 在信息熵公式中 P_i 为某个信息的概率, 满足 $0 \leq P_i \leq 1$, 所以需将原始矩阵进行归一化处理, 得概率矩阵; ③计算信息熵; ④计算各指标的熵权系数。式中 X_{ij} 表示第 i 次试验时第 j 个评价指标的取值, $i = 1, 2, 3, \dots, m; j = 1, 2, 3, \dots, n$ 。 P_{ij} 表示第 j 次试验在 i 指标下的概率, H_i 为信息熵, W_i 为各指标的熵权系数。

$$X = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \dots & x_{1m} \\ x_{21} & x_{22} & \dots & x_{2m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ x_{n1} & x_{n2} & \dots & x_{nm} \end{bmatrix}$$

$$P_{ij} = \frac{X_{ij}}{\sum_{j=1}^n X_{ij}}$$

$$H_i = -\frac{1}{\ln n} \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}$$

$$W_i = \frac{1 - H_i}{\sum_{i=1}^m (1 - H_i)}$$

2.6.3 综合权重的确定 根据本处方君臣佐使原则, 运用 AHP 得主观权重系数 Z_i , 运用熵权法对实验数据进行处理, 得客观权重系数 W_i , 综合主观权重系数和客观权重系数, 得综合权重系数 Ω_i 。

$$\Omega_i = \frac{Z_i \cdot W_i}{\sum_{i=1}^m Z_i \cdot W_i}$$

2.7 响应面试验分析^[17-18] 选择醇沉液乙醇体积分数、静置温度、浓缩液相对密度 (25 ℃, 下同) 为因变量, 盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷和含固量转移率的综合评分为响应值, 每个因素设定 3 个水平, 分别称取浓缩液 100 g, 运用 Box-Behnken 中心组合试验设计原理设计 17 组试验, 试验安排和结果见表 2。根据信息熵权法的计算公式对 17 组试

表 2 疏风定喘颗粒炙麻黄组醇沉工艺的响应面试验分析

Table 2 Response surface test analysis for ethanol precipitation process of Zhimahuang group in Shufeng Dingchuan granules

No.	A 醇沉浓度 /%	B 浓缩液 相对密度 /g·mL ⁻¹	C 静置 温度/℃	转移率/%				综合评分
				盐酸麻黄碱	盐酸伪麻黄碱	苦杏仁苷	含固量	
1	70	1.08	25	84.24	83.34	84.18	52.13	83.51
2	80	1.08	25	85.53	83.83	85.04	51.90	84.36
3	70	1.12	25	86.83	85.61	87.59	51.12	86.03
4	80	1.12	25	89.41	86.31	90.37	53.41	87.79
5	70	1.10	20	83.56	82.69	84.74	51.59	83.01
6	80	1.10	20	86.13	84.07	87.51	52.27	85.06
7	70	1.10	30	83.96	83.30	83.41	53.39	83.28
8	80	1.10	30	86.08	83.19	87.15	51.91	84.59
9	75	1.08	20	85.07	82.19	84.08	53.12	83.32
10	75	1.12	20	89.31	87.93	89.89	51.27	88.39
11	75	1.08	30	85.21	84.84	85.73	51.88	84.78
12	75	1.12	30	87.93	86.84	87.85	50.27	87.05
13	75	1.10	25	95.88	94.67	96.39	50.63	94.95
14	75	1.10	25	95.95	95.19	97.01	50.55	95.30
15	75	1.10	25	96.01	94.91	96.85	50.94	95.18
16	75	1.10	25	95.83	94.89	96.92	50.21	95.10
17	75	1.10	25	95.83	94.78	96.89	50.51	95.05

验的数据进行处理,得盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷和含固量转移率的 W_i 分别为 0.30, 0.33, 0.33, 0.04。根据 2.6.3 项下公式计算四者的综合权重分别为 0.40, 0.45, 0.14, 0.01。

利用 Design-Expert 8.0.7.1 软件对各指标的综合评分 (Y) 进行二次多元回归拟合,得模型方程 $Y = 95.12 + 0.75A + 1.66B - 0.01C + 0.23AB - 0.18AC - 0.70BC - 5.80A^2 - 3.90B^2 - 5.34C^2$ 。模型决定系数 $R^2 = 0.9993$,说明建立的模型与试验的拟合性良好,该模型具有高度的显著性,失拟项不显著,说明该模型成立。该模型的方差分析见表 3,结果表明该模型的一次项 A, B 和交互项 BC 均达极显著水平,说明因素 A, B 对醇沉工艺有极显著影响,同时结合 F 大小进行判断,3 个因素的影响顺序为 $B > C$ 。利用 Design-Expert 8.0.7.1 软件绘制不同因素对综合评分的三维响应面图,见图 1。在试验范围内,随因素 A 增加至 75% 时,综合评分达最大值,之后随 A 的增加则出现急剧下降趋势;随因素 C 的增加,综合评分先迅速增加,当达到 25℃ 时,综合评分迅速减少;因素 B 和 C 相互影响,出现最高点。得最佳醇沉工艺参数为醇沉液乙醇体积分数 75.34%,浓缩液相对密度 1.10 g·mL⁻¹ (25℃),静置温度 24.92℃。

2.8 验证试验 考虑实际操作的方便性,选择醇沉液乙醇体积分数 75%,浓缩液相对密度 1.10 g·mL⁻¹ (25℃),静置温度 25℃。在此条件下,称取浓缩液 500 g,开展 5 组验证试验,结果见表 4。

表 3 综合评分的方差分析

Table 3 Variance analysis of comprehensive score

方差来源	SS	f	F	P
模型	391.19	9	776.01	<0.0001
A	4.45	1	79.39	<0.0001
B	22.10	1	394.56	<0.0001
C	0.00	1	0.01	0.1969
AB	0.20	1	3.65	0.0704
AC	0.14	1	2.42	0.1300
BC	1.97	1	35.12	0.0003
A ²	141.59	1	2527.84	<0.0001
B ²	64.00	1	1142.60	<0.0001
C ²	119.85	1	2139.68	<0.0001
残差	0.39	7	0.06	
失拟项	0.32	3	0.11	6.2100
纯误差	0.07	4		
总误差	391.59	16		

3 讨论

本研究利用 Box-Behnken 响应面法对影响醇沉工艺的关键因素进行优化,得到最优工艺参数,并通过验证试验对预期结果进行验证,结果显示综合评分的平均值与预测值的偏差 < 1.0%,说明验证值与回归方程的预测值吻合较好,优化的醇沉工艺参数稳定可靠。同时该醇沉工艺实现了有效去除杂质和保留有效成分的目的,为后续的制剂工艺研究奠定了基础。AHP 是一种多维准则决策的数学方法,将复杂的事情条理化、层次化,并根据人的主观判断予以量化,对权重进行一致性检验来判断矩阵的可接受性,实现了定性到定量的转化,但仍具有较大的主

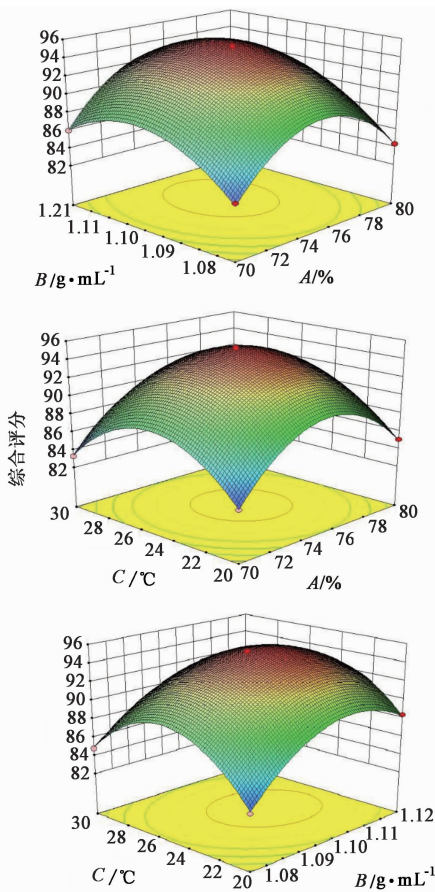


图 1 醇沉液乙醇体积分数、浓缩液相对密度和静置温度对醇沉工艺的三维响应面

Fig. 1 3D response surfaces of ethanol concentration after ethanol precipitation process, relative density of concentrated solution and temperature of ethanol precipitation process on comprehensive score

表 4 疏风定喘颗粒灸麻黄组醇沉工艺的验证试验

Table 4 Verification test of ethanol precipitation process of Zhimahuang group in Shufeng Dingchuan granules

No.	转移率/%				综合评分
	盐酸麻黄碱	盐酸伪麻黄碱	苦杏仁苷	含固量	
1	95.62	94.57	96.35	50.42	94.80
2	95.39	94.58	96.17	50.34	94.68
3	95.12	95.21	95.59	50.18	94.78
4	95.25	95.13	96.06	50.31	94.86
5	95.19	95.08	95.95	50.19	94.80

观性,人为因素影响较大。信息熵权法的权重完全依据客观的实验数据,能真实地反映客观规律,但对于中药复方而言,却忽略了君臣佐使的关系。本研究运用 AHP 将指标成分以数值的形式确定权重,并结合信息熵权法进行多指标综合评价中药的纯化工艺,既能考虑到中药的配伍信息,又能体现出客观数据的信息。

[参考文献]

[1] 龚行楚,严斌俊,瞿海斌.丹参 1 次醇沉中 3 个重要工艺参数的相关性研究[J].中国中药杂志,2010,35(24):3274-3277.

[2] 华俊磊,丁永芳,陆敏,等.基于指标成分和药效学优选肠康颗粒的醇沉工艺[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(4):16-19.

[3] 肖琼,沈平壤.中药醇沉工艺的关键影响因素[J].中成药,2005,27(2):143-145.

[4] 杜松,罗爱勤,刘美凤.中药浸膏醇沉工艺中醇浓度概念与计算方法辨析[J].中草药,2012,43(8):1652-1655.

[5] 王筠默.中药药理学[M].上海:上海科学技术出版社,1985:25-27.

[6] 钟凌云,祝婧,龚千峰,等.炮制对麻黄发汗、平喘药效影响研究[C].樟树:中华中医药学会中药炮制分会学术研讨会,2008.

[7] 周玲,吴德康,康于平,等.麻黄中化学成分研究进展[J].南京中医药大学学报,2008,24(1):71-73.

[8] 甘露.大鼠 pEGFP-N1-BKβ₁ 真核表达载体的构建及苦杏仁苷对支气管平滑肌细胞增殖的研究[D].武汉:华中科技大学,2007.

[9] 吕建珍,邓家刚.苦杏仁苷的药理作用研究进展[J].现代药物与临床,2012,27(5):530-535.

[10] Efferth T, Koch E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy[J]. Curr Drug Targets, 2011, 12(1):122-132.

[11] 刘晓,张宇.基于熵权和层次分析法的宿舍综合评价[J].科学技术与工程,2011,11(2):304-306.

[12] 尚天成,高彬彬,李翔鹏,等.基于层次分析法和熵权法的城市土地集约利用评价[J].电子科技大学学报:社科版,2009,11(6):6-8.

[13] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[S].北京:中国医药科技出版社,2015:320-321,1336-1337.

[14] 石振武,赵敏.运用层次分析法确定指标的权重[J].科技和产业,2008,8(2):23-25.

[15] 张东,张宁.物理学中的熵理论及其应用研究[J].北京联合大学学报:自然科学版,2007,21(1):4-8.

[16] 吴璐,杨华生.基于信息熵理论的中药提取工艺优选[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):29-31.

[17] 何国勇,周牡丹,童胜强,等.响应面法优化丹参醇沉工艺的研究[J].中国现代应用药学,2010,27(2):118-122.

[18] 王永香,米慧娟,张传力,等.Box-Behnken 响应面法优化热毒宁注射液金银花和青蒿(金青)的醇沉工艺研究[J].中草药,2015,46(5):671-678.

[责任编辑 刘德文]