

柳汞的含量,以 Hg 为目标物,避免了因硫柳汞降解引起的含量下降。

4.4 检测方法的存在

化学滴定法由于不需要特殊设备,因此应用较广泛。其缺点是操作步骤多,较为繁琐,人为影响因素较多,且灵敏度较低。同时,该方法使用的三氯甲烷、四氯化碳等试剂对人体有毒害,不符合绿色环保分析的理念。按中国药典的方法灵敏度也较低,不适用于痕量检测。采用冷原子吸收分光光度法,准确性和精密度均优于滴定法,但和原子荧光分光光度法相比,仪器成本高,检出限、线性范围、稳定性、重现性也均较差^[14]。

4.5 小结

目前国内滴眼剂中加入抑菌剂硫柳汞的量没有统一的标准,不同企业的苄达赖氨酸滴眼液中硫柳汞的浓度相差有几十倍之多,在筛选抑菌剂用量时应尽量采用抑菌剂的最低有效浓度^[15],保证药品在使用过程及有效期内符合卫生学要求,同时,最大限度地降低抑菌剂对眼睛的刺激和损害。

采用氢化物发生-原子荧光光谱法测定苄达赖氨酸滴眼剂中硫柳汞的含量,方法简便灵敏,准确可靠,为用硫柳汞做为抑菌剂的滴眼剂的质量控制提供科学依据。

REFERENCES

- [1] HE P, LIANG Z L. Application of thimerosal as a preservative to vaccines for human use [J]. Chin J Biol(中国生物制品学杂志), 2013, 26(1): 135-138.
- [2] HUANG Q Y, WU E Y, LI H, et al. Guideline for preservatives selection of *in vitro* diagnostic reagent [J]. Lett Biotechnol(生物技术通讯), 2013, 24(4): 592-594.
- [3] LIU L, LIU B, CHEN G H. Analysis of drug toxic keratopathy induced by eyedrop [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2012, 29(8): 759-761.
- [4] ZHANG H N. Protective effect of hyaluronan and hydroxypropyl methylcellulose against preservative induced DNA damage in ocular surface epithelial cells and the DNA damage response mechanism [D]. Huangzhou: Zhejiang University, 2013.
- [5] 中国药典. 四部[S]. 2015: 231-232.
- [6] TIAN W L, CHEN T Q, WAN Y F. Optimized titration method for the determination of thiomersal content in "Chinese Pharmacopoeia" [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2011, 31(10): 1990-1992.
- [7] YANG X H, LIU Y H, WANG Y C. Determination of thiomersal in hepatitis B vaccine by flow injection-hydride generation atomic absorption spectrometry [J]. China Pharm(中国药房), 2008, 19(13): 1013-1014.
- [8] GAO Y, ZHENG S, QIU Y L. The method for determination of mercury ion in thiomersal [J]. China Med Her(中国医药导报), 2010, 7(10): 94-96.
- [9] YI D W, MA L, ZHANG Y J. Determination of thimerosal and phenylmercuric compounds in chloramphenicol eye drops by HPLC [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2014, 49(11): 1004-1008.
- [10] HE P, QIU S H, GUO Y F, et al. Determination of thiomersal content in biological products by various methods [J]. Chin J Biol(中国生物制品学杂志), 2010, 23(2): 199-202.
- [11] LENG T H, ZHOU Y, DUAN W F, et al. Determination of thiomersal and phenyl mercury content in cosmetics by HPLC-ICP-MS [J]. Chin J Anal Lab(分析实验室), 2013, 32(7): 75-78.
- [12] CHEN C, ZHI X W, MA J, et al. Extract of arsenic and antimony in pharmaceutical glass containers determined by atomic fluorescence spectrometry simultaneously [J]. Drug Standard China(中国药品标准), 2011, 12(4): 311-313.
- [13] HONG X X, SHE Q. The safety issue of biological products containing thimerosal [J]. Drug Standard China(中国药品标准), 2006, 7(5): 73-74.
- [14] YU L, CHEN C, LI B, et al. Research progress on sample pretreatment and methods of total Mercury determination [J]. Environm Monitor China(中国环境监测), 2014, 30(1): 129-137.
- [15] LI M G, SHE J Q, ZHU S H, et al. Identification of decomposition product of thimerosal in oral vaccine by high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry [J]. Chin J Biol(中国生物制品学杂志), 2013, 26(7): 1019-1022.

收稿日期: 2016-03-24

正交设计法优选止咳化痰合剂提取工艺

毛疆民¹, 刘跃林², 龚祖芳³ (1.江苏省如皋市人民医院, 江苏 如皋 226500; 2.江苏省如皋市中医院, 江苏 如皋 226500; 3.精华制药集团股份有限公司制剂研究所, 江苏 南通 226000)

摘要: 目的 优选止咳化痰合剂提取工艺。方法 采用超声浸泡-水提回流法对药材进行提取。以橙皮苷的提取率、黄芩苷的提取率以及干浸膏得率为综合考察指标, 采用正交设计法考察浸泡时间、加水量、提取时间、提取次数 4 个因素的影响, 优选最佳提取工艺, 并进行工艺验证。**结果** 最佳工艺为加 10 倍药材量的水超声浸泡 20 min, 提取 2 次, 每次 80 min。**结论** 验证试验表明, 通过正交试验优选的止咳化痰合剂提取工艺稳定可行。

作者简介: 毛疆民, 男, 副主任药师 Tel: 13906275179 E-mail: 2764753956@qq.com

关键词: 止咳化痰合剂; 橙皮苷; 黄芩苷; 干浸膏得率; 提取工艺; 正交设计

中图分类号: R284

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2016)11-1443-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.11.021

Optimization of Extraction Process for Zhike Huatan Mixture by Orthogonal Design

MAO Jiangmin¹, LIU Yueliu², Gong Zufang³(Rugao People's Hospital, Rugao 226500, China; 2.The Chinese Medicine Hospital of Rugao, Rugao 226500, China; 3.Essence Pharmaceutical Group Limited by Share Ltd. Preparation Research Institute, Nantong 226000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the extraction process for Zhike Huatan mixture. **METHODS** Ultrasonic soakage-reflux extraction method was used for the extraction of medicinal plants. With the overall score of extraction rate of hesperidins and baicalin, and dry ointment yield rate as the observed index, orthogonal design was used to examine four factors including soaking time, additive water amount, reflux time and extraction times in order to optimize the extraction process. And then process certification was carried out. **RESULTS** The optimum extraction process was as follows: add 10 times amount of water to soak the medicine plants for 20 min using ultrasonic method, then reflux twice, 80 min for each. **CONCLUSION** The experimental results showed that the extraction process of Zhike Huatan mixture was stable and feasible by orthogonal test.

KEY WORDS: Zhike Huatan mixture; hesperidin; Baicalin; dry ointment yield rate; extraction process; orthogonal design

止咳化痰合剂是医院临床经典处方(生产批准文号: 苏药制字 Z04001602), 处方是在《医学心语》止咳散的基础上, 结合本院临床经验化裁而来。该处方由陈皮、桔梗、黄芩、法半夏、白前、前胡、紫苑、贝母、连翘、杏仁、甘草 11 味中药组成, 具有清热燥湿、宣肺排脓、化痰止咳作用, 临床治疗新久咳嗽有效率达 90%以上。其中君药陈皮的主要活性成分橙皮苷既能抗炎、抗病毒, 又能缓解咳嗽和支气管炎^[1]。黄芩中的活性成分黄芩苷对肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌等致病菌均具有较好的抑制作用^[2]。为优选其提取工艺, 使各有效成分充分提取以保证临床疗效, 笔者以陈皮中的活性成分橙皮苷含量、黄芩中的活性成分黄芩苷含量及干浸膏得率为综合考察指标, 采用正交设计法, 对止咳化痰合剂的提取工艺进行研究。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

LC-20A 高效液相色谱仪(日本岛津公司); Ultimate3000/115 高效液相色谱仪(美国 Thermo Fisher 公司); AUW220D 电子分析天平(日本岛津公司); KQ-500VDV 型超声清洗机(昆山市超声仪器有限公司)

1.2 试剂

橙皮苷对照品(批号: 110721-201316, 纯度 95.3%)、黄芩苷对照品(批号: 110715-201318 纯度 93.3%)均购自中国食品药品检定研究院; 陈皮、桔梗、黄芩、法半夏、白前、前胡、紫苑、贝母、

连翘、杏仁、甘草(江苏亚邦中药饮片有限公司, 经如皋市中医院药检科鉴定均符合中国药典 2015 年版一部规定); 甲醇、乙腈均为色谱纯; 磷酸为分析纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 橙皮苷和黄芩苷的含量测定

2.1.1 色谱条件与系统适用性^[3] 色谱柱: Agilent TC C₁₈(200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇(A)-0.3%的磷酸溶液(B), 梯度洗脱程序: 0~35 min, 35%A→65%A; 流速 1.0 mL·min⁻¹; 紫外检测波长为 283 nm; 柱温 30 ℃; 进样量 10 μL。在此条件下橙皮苷和黄芩苷色谱行为良好, 阴性样品在橙皮苷和黄芩苷对照品主峰保留时间处无响应, 说明方法专属性良好, 色谱图见图 1。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取橙皮苷对照品和经 60 ℃减压干燥 4 h 的黄芩苷对照品适量, 加甲醇溶解并稀释成橙皮苷浓度约为 40 μg·mL⁻¹, 黄芩苷浓度约为 90 μg·mL⁻¹ 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 精密量取各工艺条件下的提取液适量(约相当于陈皮饮片 0.1 g 或黄芩药材 0.125 g), 置具塞锥形瓶中, 加入甲醇 25 mL, 超声处理 20 min, 转移至 100 mL 量瓶中, 用甲醇洗涤容器, 洗液并入同一量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 用 0.45 μm 滤膜滤过, 备用。

2.1.4 标准曲线绘制 精密量取“2.1.2”中的混合对照品溶液 2, 4, 6, 8, 10 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 得橙皮苷浓度为 8, 16, 24, 32, 40 μg·mL⁻¹ 以及黄芩苷浓度为

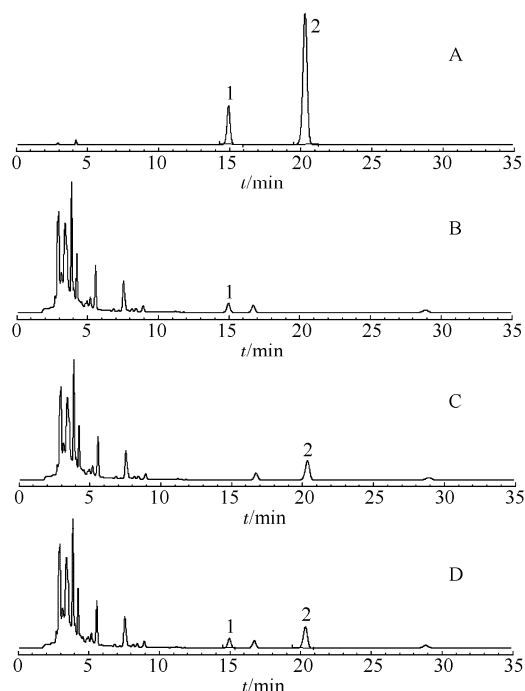


图1 对照品与供试品色谱图

A-混合对照品; B-黄芩阴性对照; C-陈皮阴性对照; D-供试品; 1-橙皮苷; 2-黄芩苷。

Fig. 1 HPLC chromatograms

A-mixed reference substances; B-scutellaria baicalensis georgi negative sample; C-tangerine peel negative sample; D-sample; 1-hesperidin; 2-Baicalin.

18, 36, 54, 72, 90 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列溶液。分别精密量取 10 μL , 注入高效液相色谱仪, 记录色谱峰面积, 以峰面积为纵坐标, 对照品浓度为横坐标进行回归分析, 得橙皮苷回归方程为 $Y=4.452\ 7X+1.662\ 4$ ($r=0.999\ 1$), 表明橙皮苷在浓度在 8~40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好; 黄芩苷回归方程为 $Y=8.450\ 8X-1.818\ 1$ ($r=0.999\ 2$)。表明黄芩苷在浓度为 18~90 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 内线性关系良好。

2.1.5 精密度试验 精密量取同一混合对照品溶液 10 μL , 注入高效液相色谱仪, 重复进样 6 次, 得橙皮苷色谱峰面积 $\text{RSD}=0.49\%(n=6)$, 黄芩苷色谱峰面积 $\text{RSD}=0.52\%(n=6)$ 表明仪器精密度良好。

2.1.6 重复性试验 取同一批提取液 6 份, 按“2.1.3”制备供试品溶液, 以“2.1.1”的色谱条件进行分析, 记录色谱图, 代入线性方程计算含量, 橙皮苷含量 $\text{RSD}=1.66\%(n=6)$, 黄芩苷含量 $\text{RSD}=1.82\%$, 表明方法重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 取同一供试品溶液, 在 0, 1, 2, 4, 8, 12, 24 h 分别进样一次, 每次 10 μL , 橙皮苷色谱峰面积 $\text{RSD}=0.89\%(n=7)$, 黄芩苷峰面积 $\text{RSD}=0.92\%(n=7)$, 表明供试品溶液在 24 h 内稳

定性良好。

2.1.8 加样回收率试验 取“2.1.6”已测得含量的提取液 9 份, 分成 3 组, 提取液的取样量减半, 并在每组各精密加入已知量 0.8, 1.0, 1.2 倍的橙皮苷和黄芩苷对照品, 按“2.1.3”制备成供试品溶液, 测定其含量, 计算橙皮苷和黄芩苷的平均回收率, 结果表明方法回收率良好, 结果见表 1。

表1 加样回收率测定结果

Tab. 1 Results of recovery test

组 分	原含量/ mg	加入量/ mg	检出量/ mg	加样回 收率/%	平均加样 回收率/%	RSD/%
橙皮苷	0.805	0.644	1.418	97.86	98.66	0.71
		0.805	1.597	99.19		
		0.966	1.752	98.92		
黄芩苷	3.012	2.409	5.308	97.90	98.45	0.82
		3.012	5.987	99.38		
		3.614	6.499	98.07		

2.2 考察指标含量测定

2.2.1 橙皮苷和黄芩苷得率 取各工艺条件下的提取液适量, 按“2.1.3”制备供试品溶液, 在“2.1.1”项下的色谱条件下进样分析, 记录峰面积, 代入回归方程计算橙皮苷和黄芩苷的浓度。橙皮苷得率=提取液中橙皮苷浓度 $\times$ 提取液体积/陈皮药材投料量, 黄芩苷得率=提取液中黄芩苷浓度 $\times$ 提取液体积/黄芩药材投料量。

2.2.2 浸膏得率的测定 精密吸取各工艺条件下的提取液 25 mL, 置已干燥至恒重的蒸发皿中, 水浴挥干后, 于 105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥至恒重, 计算浸膏得率。浸膏得率=浸膏量/药材投料量 $\times 100\%$

2.3 提取方式的考察

文献报道中^[4-6]陈皮和黄芩的提取方法包括煎煮法、浸渍法、醇提法、水提回流法、超声法等。醇提法活性成分提取率较其他方法高^[7-8], 但考虑到止咳化痰剂为医院制剂, 服用量较大, 为消除患者顾虑, 将提取溶媒确定为水, 进行提取方式的考察。按处方比例称取 11 味药材, 加入 8 倍药材量水, 考察 4 种提取方式(A 煎煮 1 h, B 回流 1 h, C 浸渍 20 min 后回流 1 h, D 超声浸泡 20 min 后回流 1 h)对橙皮苷和黄芩苷提取量的影响, 结果见表 2。

从表 2 可以看出, A 煎煮法和 B 水提回流法橙皮苷和黄芩苷得率相近, C 和 D 相比, 先超声浸泡再回流的提取方式橙皮苷和黄芩苷得率较高。因此选择先超声浸泡再回流作为止咳化痰剂的提取方式, 进行下一步工艺考察。

表 2 不同提取方式橙皮苷和黄芩苷的得率

Tab. 2 Yield of hesperidin and baicalin by different extraction methods

提取方式	橙皮苷得率/mg·g ⁻¹	黄芩苷得率/mg·g ⁻¹
A	10.766	30.540
B	10.829	31.769
C	10.915	32.737
D	12.048	34.251

2.4 正交试验

2.4.1 因素水平 根据文献^[9-11]以及预实验的结果,选取浸泡时间(A)、加水量(B)、提取时间(C)以及提取次数(D)为影响因素进行考察,每个因素设置 3 个水平,结果见表 3。

表 3 因素水平表

Tab. 3 Factor and level of orthogonal design

水平	A	B	C	D
	浸泡时间/min	加水量/倍	提取时间/min	提取次数/次
1	10	6	40	1
2	20	8	60	2
3	30	10	80	3

2.4.2 正交实验安排及结果^[12] 按处方比例称取止咳化痰剂的 11 味药材,共称取 9 份,每份 200 g,按 L₉(3⁴)正交试验表的试验安排进行提取,计算橙皮苷得率、黄芩苷得率以及浸膏得率。试验结果采用综合评分法,以橙皮苷得率(Y₁)、黄芩苷得率(Y₂)、浸膏得率(Y₃)为综合评价指标,按照中药君臣佐使的原则,将 Y₁、Y₂、Y₃ 权重分别为 40%, 30%和 30%,总评分 $Y=Y_1/Y_1 \text{ 的最大值} \times 40\%+Y_2/Y_2 \text{ 的最大值} \times 30\%+Y_3/Y_3 \text{ 的最大值} \times 30\%$ 。试验安排及结果见表 4,直观分析结果见表 5,方差分析见表 6。

表 4 L₉(3⁴)正交试验安排及结果

Tab. 4 L₉(3⁴) orthogonal design and experiment results

试验号	A	B	C	D	Y ₁ /mg·g ⁻¹	Y ₂ /mg·g ⁻¹	Y ₃ /mg·g ⁻¹	总评分
1	1	1	1	1	12.15	31.49	12.81	0.636
2	1	2	2	2	15.27	34.98	14.97	0.759
3	1	3	3	3	14.94	50.37	21.82	0.924
4	2	1	2	3	16.45	44.79	22.06	0.931
5	2	2	3	1	13.76	41.83	20.00	0.823
6	2	3	1	2	14.66	43.82	21.53	0.875
7	3	1	3	2	15.90	48.62	25.08	0.976
8	3	2	1	3	13.29	41.99	21.21	0.827
9	3	3	2	1	12.29	38.05	21.71	0.785

表 5 直观分析结果

Tab. 5 Intuitive analysis results

指标	参数	A	B	C	D
橙皮苷得率 Y ₁	K ₁	14.120	14.833	13.367	12.733
	K ₂	14.957	14.107	14.670	15.277
	K ₃	13.827	13.963	14.867	14.893
	R	1.130	0.870	1.500	2.544
因素主→次		DCAB			
优 方 案		D ₂ C ₃ A ₂ B ₁			
黄芩苷得率 Y ₂	K ₁	38.947	41.633	39.100	37.123
	K ₂	43.480	39.600	39.273	42.473
	K ₃	42.887	44.080	46.940	45.717
	R	4.533	4.480	7.840	8.549
因素主→次		DCAB			
优 方 案		D ₃ C ₃ A ₂ B ₃			
浸膏得率 Y ₃	K ₁	16.533	19.983	18.517	18.173
	K ₂	21.197	18.727	19.580	20.527
	K ₃	22.667	21.687	22.300	21.697
	R	6.134	2.960	3.783	3.524
因素主→次		ACDB			
优 方 案		A ₃ C ₃ D ₃ B ₃			
综合评价 Y	K ₁	0.773	0.848	0.779	0.748
	K ₂	0.876	0.803	0.825	0.870
	K ₃	0.863	0.861	0.908	0.894
	R	0.103	0.058	0.129	0.146
因素主→次		DCAB			
优 方 案		D ₃ C ₃ A ₂ B ₃			

表 6 方差分析表

Tab. 6 Analysis of variance

	因素	偏差平方和	自由度	F 比	F 临界值
橙皮苷得率 Y ₁	A	2.063	2	1.581	19
	B	1.305	2	1.000	19
	C	3.987	2	3.055	19
	D	11.281	2	8.644	19
	误差	1.30	2		
黄芩苷得率 Y ₂	A	36.427	2	1.207	19
	B	30.191	2	1.000	19
	C	120.273	2	3.984	19
	D	112.987	2	3.742	19
	误差	30.19	2		
浸膏得率 Y ₃	A	61.525	2	4.646	19
	B	13.242	2	1.000	19
	C	22.843	2	1.725	19
	D	19.321	2	1.459	19
	误差	13.24	2		
综合评价 Y	A	0.019	2	3.167	19
	B	0.006	2	1.000	19
	C	0.025	2	4.167	19
	D	0.037	2	6.167	19
	误差	0.01	2		

注: F_{0.05}(2, 2)=19。
Note: F_{0.05}(2, 2)=19.

从表 5 的直观分析结果可以看出,对于考察指标橙皮苷得率 Y₁和黄芩苷得率 Y₂,因素 D 的影响程度最大,因素 C 次之,因素 A、B 最小。对

于考察指标浸膏得率 Y_3 ，因素 A 的影响最大，因素 C 次之，B、D 最小。即提取次数和提取时间对橙皮苷和黄芩苷得率影响较大，而浸泡时间和提取时间对浸膏得率影响较大。

综合平衡分析，各因素影响提取效果的主次顺序为 $D>C>A>B$ ，按因素水平选取其 k 值最大的水平原则，各因素应选取的水平为 $D_3C_3A_2B_3$ 。但从表 5 直观分析表中可以看出，对各个考察指标而言，D 因素选取 2 水平或 3 水平时 K_2 和 K_3 值变化不大，且表 5 方差分析表显示 D 因素的影响未达到显著程度。而提取次数增加一次，提取、浓缩等能耗成本都大大增加，从提高生产效率、降低生产成本的角度考虑，将 D 因素选取 2 水平。即最佳工艺如下：加入 10 倍药材量的水，超声浸泡 20 min 后水提回流 2 次，每次 80 min。

2.5 验证试验

按照处方组成比例称取各药材 3 份，采用优选的提取工艺进行验证试验，测定结果见表 7。验证结果与正交试验结果基本一致，且试验重复性良好，表明优选的提取工艺稳定可行。

表 7 优选工艺验证试验结果

Tab. 7 Validation test results of the optimized process

试验号	橙皮苷得率 $Y_1/\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	黄芩苷得率 $Y_2/\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	浸膏得率 $Y_3/\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$
1	15.59	48.62	25.25
2	16.17	49.81	24.28
3	16.09	49.01	24.65
平均值	15.95	49.15	24.73
RSD/%	1.83	1.21	1.96

3 讨论

采用多指标筛选制剂工艺，符合中药辩证施治、整体平衡的原则，能较科学地反映中药制剂的整体质量，使优选的工艺更客观、合理。本实验选取的君药陈皮具有理气降逆、燥湿化痰的功效，而黄芩主治肺热咳嗽、肺炎、咳血，其临床抗菌效果比黄连更好，这与本处方的主治功能基本一致。因此在考察指标的综合评价上，结合本院临床经验，选取君药陈皮以及主要臣药黄芩的提取效果为主要评价标准，同时兼顾中药处方的整体性，将浸膏得率作为另一个主要考察指标。权衡各考察指标的重要性，将橙皮苷得率、黄芩苷得率、浸膏得率的权重设置为 40%，30%，30%。

中药医院制剂多采用先浸泡再水煎的方式，本试验比较了超声浸泡与普通浸泡的提取效果，

结果显示超声浸泡略优于普通浸泡，与朱思明等人的研究结果一致^[13]。这可能是因为超声波的空化效应具有搅拌、粉碎等特殊作用，加速了药材中活性成分的浸出，另外超声波的机械振动、扩散等效应也有利于活性成分与溶剂的混合，提高提取效率。

根据经验，较多的提取次数和较长的提取时间有利于中药材中有效成分的浸出，这与正交试验结果吻合。但通过方差分析和 K 值的比较，提取 2 次与提取 3 次并无显著差异，综合考虑选取提取次数为 2 次，避免了工作的盲目性，为实际生产提供指导。

REFERENCES

- [1] AHI D F, GAO H, CHENG W, et al. Research advances on physiological activity function of hesperidin and its extraction technique [J]. J Anhui Agricult Sci(安徽农业科学), 2008, 36(10): 3936-3938.
- [2] 雷芳. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 中国药业, 2010, 19(15): 87-89.
- [3] ZHANG J, TAN S J, WANG H, et al. HPLC determination of hesperidin and baicalin in Xiao'er Runfeizhike oral liquid [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2010, 30(8): 1451-1453.
- [4] YAN S Q, XU Y N, ZHENG S R, et al. Affection for orange skin extracting method to contents of orange glycoside in hplc investigating baimei relieving cough syrup [J]. Pharmacy Today(今日药学), 2008, 18(1): 67-70.
- [5] 王万能, 全学军, 陆天健, 等. 超声波循环提取桔皮总黄酮的研究[J]. 中成药, 2007, 29(2): 279-281.
- [6] TIAN J, LIU X G, CHANG J H, et al. Study on transformation of rhubarb anthraquinones constituents in the extracting and refining process [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(4): 424-428.
- [7] NIE J H, WANG P, SUN L, et al. Study on extraction of baicalin from *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. J China Pharm(中国药房), 2005, 16(14): 1051-1053.
- [8] CHEN G R, JIANG H S, XIE S Q, et al. Studying on different extraction technologies of baicalin and anti-inflammatory bioactivity [J]. Guangzhou Chem Indust(广州化工), 2013, 41(3): 81-83.
- [9] LIN Q, FU X Y, MA X L. Optimization of extraction technology of hesperidin in Jianpi granules using orthogonal design [J]. Eval Anal Drug-Use Hospit China(中国医院用药评价与分析), 2013, 13(5): 446-448.
- [10] LI Z Y, WANG L L, SHI Z Q, et al. Study on Extraction process of Chinese medicinal materials in Danlian Gankang Granules [J]. J China Pharm(中国药房), 2015, 26(4): 522-524.
- [11] 牛晓静, 曹英杰, 段晓颖. 多指标正交试验优选通络调脂胶囊提取工艺[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(6): 851-854.
- [12] 何为, 薛卫东, 唐斌. 优化试验设计方法及数据分析[M]. 化学工业出版社, 2012: 21-30.
- [13] ZHU S M, YU S J, YANG L S, et al. Extraction by ultrasonic waves and crystallization of hesperidin from orange peel [J]. Sci Technol Food Indust(食品工业科技), 2005, 36(6): 131-134.

收稿日期: 2016-01-28