

基于响应面法与信息熵法优选枳壳、醋香附总挥发性成分提取工艺

郑鹏, 李佳佳, 顿佳颖, 李春花* (河北中医学院药学院, 石家庄 050090)

摘要: 目的 优选枳壳、醋香附总挥发性成分的最佳提取工艺。方法 采用水蒸气蒸馏法提取枳壳、醋香附总挥发油, 计算挥发油得率。GC 测定枳壳挥发油中主要有效成分柠檬烯及醋香附挥发油中主要有效成分 α -香附酮、香附烯酮的含量, 应用信息熵原理对挥发油得率、3 个有效成分含量进行权重分析, 求得综合评分 M 为评价指标。对 M 进行 Box-behnken 模型分析, 筛选出最佳提取工艺。结果 最佳提取工艺为液料比 14 倍、浸泡时间 1.1 h、提取时间 7 h。验证得实际 M 值与模型预测最佳 M 值相差 <1%, 表明本实验预测性较好, 模型可靠度高。结论 基于响应面法与信息熵法原理所得最佳提取工艺能有效提高枳壳、醋香附总挥发性成分的含量。

关键词: 响应面法; 信息熵法; 挥发油提取; 最佳工艺; 剂型改进

中图分类号: R284.2 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)12-1522-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.014

引用本文: 郑鹏, 李佳佳, 顿佳颖, 等. 基于响应面法与信息熵法优选枳壳、醋香附总挥发性成分提取工艺[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1522-1528.

Extraction Process Optimization of Total Volatile Components from Aurantii Fructus and Cyperi Rhizoma Based on Combination of Response Surface Methodology and Information Entropy Method

ZHENG Peng, LI Jiajia, DUN Jiaying, LI Chunhua* (College of Pharmacy, Hebei University of TCM, Shijiazhuang 050090, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To optimize the extraction process of total volatile components of Aurantii Fructus and Cyperi Rhizoma. **METHODS** The total volatile oil from Aurantii Fructus and Cyperi Rhizoma was extracted by steam distillation and the yield of volatile oil was calculated. The contents of the main effective components of total volatile oil such as limonene in Aurantii Fructus, α -geranyl ketone and geranyl ketone in Cyperi Rhizoma were determined by GC. The information entropy principle was applied to analyze the weight of the volatile oil yield and the contents of three effective components, and the comprehensive score M was obtained as the evaluation index. Box-behnken model analysis on M was used to select the optimal extraction process. **RESULTS** The optimum extraction technology was as followed: the ratio of liquid to material was 14 times; soaking time was 1.1 h and the extraction time was 7 h. The difference between the actual M value and the best M value of the model was less than 1%, which indicated that this experiment was predictable and the reliability of the model was high. **CONCLUSION** The optimum extraction technology based on response surface method and information entropy method can effectively improve the content of total volatile components of Aurantii Fructus and Cyperi Rhizoma.

KEYWORDS: response surface method; information entropy method; volatile oil extraction; optimal process; dosage form improvement

气滞胃痛颗粒临床用于治疗肝郁气滞、胸痞胀满、胃脘疼痛^[1]。该制剂收载于中国药典 2015 年版中, 由柴胡、枳壳、白芍、甘草、香附、延胡索组成^[1]。方中枳壳、醋香附含有丰富的挥发性成分, 具有一定药效作用^[2-3]: 枳壳挥发油主要有理气、行滞、镇咳、祛痰、抑菌等重要作用; 香附挥发油在镇痛、抗炎、抗菌等方面具有显著的疗效^[3]。中国药典 2015 年版^[1]收录的气滞胃痛颗粒剂制法如下: 以上 6 味, 取枳壳、醋香附提取

挥发油, 挥发油及水提液备用, 药渣弃去。其余柴胡等 4 味加水煎煮 2 次, 第 1 次 2 h, 第 2 次 1 h, 合并水煎液, 并与枳壳、醋香附的水提液合并, 滤过, 滤液浓缩至相对密度为 1.18~1.23(50 ℃)的清膏, 加蔗糖和糊精适量, 制成颗粒, 喷入挥发油, 混匀, 即得。本研究对上述制法中枳壳、醋香附挥发油的提取工艺进行筛选。由预实验发现枳壳挥发油与醋香附挥发油密度相近, 故可同时提取枳壳、醋香附总挥发油, 并基于响应面与信

基金项目: 河北省高等学校科学技术研究项目(ZD2017245)

作者简介: 郑鹏, 男, 硕士生 Tel: 15612792566 E-mail: 15612792566@163.com
13803369966 E-mail: 13393378952@163.com

*通信作者: 李春花, 女, 硕士, 教授 Tel:

息熵原理优选枳壳、醋香附总挥发油的最佳提取工艺,为气滞胃痛颗粒的制备工艺改进提供实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 7890B GC B.02.03.2(Agilent 科技公司),配备有 SPH-300 氢气发生器、SPB-3 全自动空气源(北京中惠普分析技术研究所);TG328B 分析天平(上海精科仪器厂);LQ-A10002 电子天平(上海乐祺精密电子厂)。

1.2 材料

枳壳(批号:16081801)、醋香附(批号:16120301)购自安国药材市场,经河北省药品检验研究所孙宝惠教授鉴定符合中国药典 2015 年版一部相关项下规定;柠檬烯(批号:Z1701148;纯度:99%)、 α -香附酮(批号:Z1708242;纯度:99%)、香附烯酮(批号:Z1705241;纯度:99%)购自成都曼思特生物科技有限公司;无水乙醇、甲醇均为分析纯,购自天津市永大化学试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 挥发油提取方法^[4]

称取枳壳、醋香附各 50 g,按中国药典 2015 年版四部挥发油测定法甲法测定挥发油,计算挥发油得率。

2.2 单因素考察

取枳壳、醋香附各 50 g 为 1 份样品,按“2.1”项方法提取挥发油,分别对饮片粉碎粒度、液料比、浸泡时间、提取时间 4 个影响因素进行单因素考察,结果见图 1。

结果显示,在固定提取时间为 7 h、液料比为 13 倍及浸泡时间为 7 h 的前提下,粗粉所提挥发油得率最高,故将饮片粉碎粒度定为粗粉;当固定饮片粉碎粒度为粗粉、浸泡时间为 3 h、提取时间为 7 h 时,挥发油得率随液料比的增加而增加,当液料比为 13 倍时达到峰值,故选取 12, 13, 14 倍 3 个水平;当固定饮片粉碎粒度为粗粉、液料比为 13 倍、提取时间为 7 h 时,挥发油得率随浸泡时间的改变而改变,当浸泡时间为 1 h 时达到峰值,最终选取 0.5, 1, 1.5 h 3 个水平;当固定饮片粒度为粗粉、液料比为 13 倍、浸泡时间为 1 h 时,随提取时间的增加,挥发油得率也增加,在 6 h 时达到峰值,故选取 5, 6, 7 h 3 个水平。

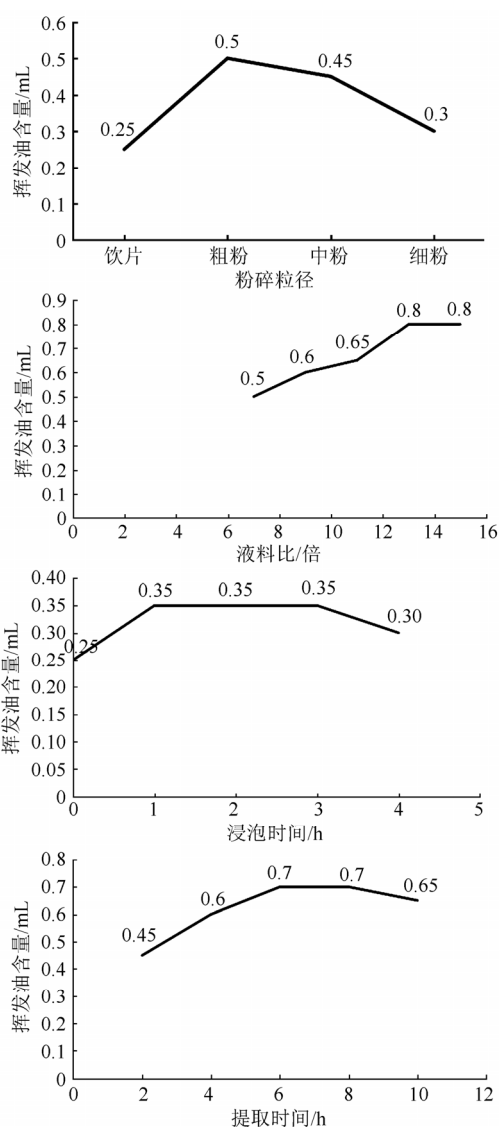


图 1 单因素试验结果

Fig. 1 Single factor experiment results

2.3 GC 测定柠檬烯、 α -香附酮及香附烯酮的方法学考察

2.3.1 色谱条件^[5-8] 色谱柱: Agilent Hp-5 毛细管色谱柱(30 m $\times$ 0.25 mm, 0.25 μ m), FID 检测; 程序升温^[5-6]: 以 1 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升温速率由 50 $^{\circ}\text{C}$ 升至 80 $^{\circ}\text{C}$; 由 80 $^{\circ}\text{C}$ 以 25 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升温速率升至 170 $^{\circ}\text{C}$; 由 170 $^{\circ}\text{C}$ 以 1 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升温速率升至 190 $^{\circ}\text{C}$; 由 190 $^{\circ}\text{C}$ 以 10 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升温速率升至 300 $^{\circ}\text{C}$; 后运行: 300 $^{\circ}\text{C}$ 保持 5 min。进样量: 5 μL , 分流比为 70:1, 载气为 N_2 , 进样口温度为 250 $^{\circ}\text{C}$, 检测器温度为 260 $^{\circ}\text{C}$; 空气流速 390 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 氢气流速 36 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 尾吹 15 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 氮气流速 1 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 。色谱图见图 2。

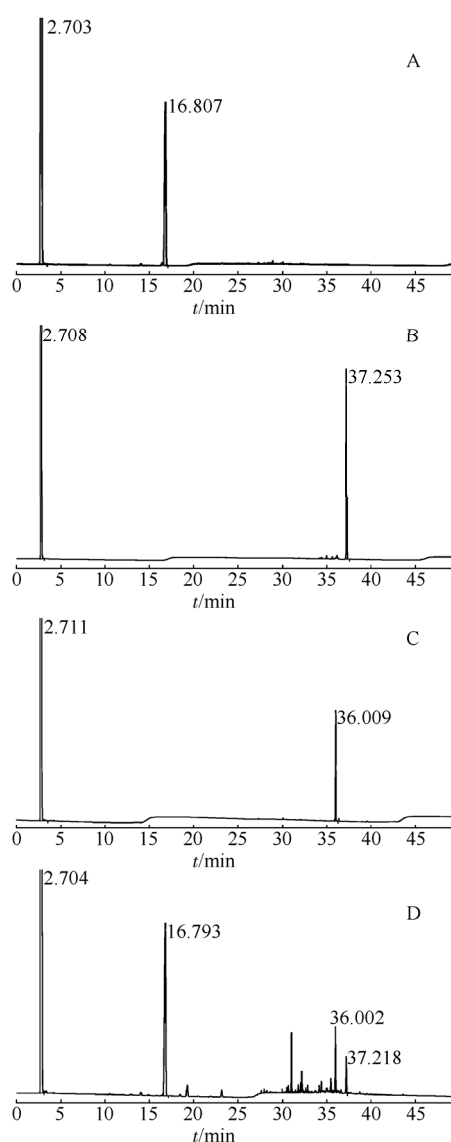


图2 气相色谱图

A-柠檬烯; B- α -香附酮; C-香附烯酮; D-挥发油样品。

Fig. 2 Gas chromatograms

A-limonene; B- α -cationone; C-vanisone; D-volatile oil sample.

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称取柠檬烯对照品 7.50 mg 于 5 mL 量瓶中, 使用甲醇定容得到 $1.50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 柠檬烯对照品溶液; 精密称取 α -香附酮对照品 7.25 mg 于 5 mL 量瓶中, 使用甲醇定容得到 $1.45 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ α -香附酮对照品溶液, 备用; 精密称取香附烯酮 1.51 mg 于 5 mL 量瓶中, 使用甲醇定容得到 $0.302 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 香附烯酮对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 按“2.1”项下方法提取枳壳、醋香附混合挥发油, 将所收集的挥发油, 经无水硫酸钠干燥, 在 $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 的条件下离心 6 min, 即得二者混合挥发油。取 1 mL 所得枳壳、醋香附混合挥发油, 于 50 mL 量瓶中用甲醇溶解,

得供试品溶液。

2.3.4 线性关系确定 按“2.3.1”项下色谱条件选用对照品连续进样 5 针, α -香附酮和香附烯酮对照品溶液进样量分别为 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 μL , 柠檬烯对照品溶液进样量分别为 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 μL , 对所得结果以峰面积为纵坐标(Y), 含量(μg)为横坐标(X)进行线性回归, 得各对照品的线性回归方程见表 1。

表 1 3 种成分的线性关系

Tab. 1 Linear relationships of three components

成分	回归方程	R	线性范围/ μg
柠檬烯	$Y=194.18X+13.01$	0.999 7	1.50~7.50
α -香附酮	$Y=276.87X-23.75$	0.999 9	0.725~3.63
香附烯酮	$Y=367.53X-5.09$	0.999 7	0.151~0.755

2.3.5 仪器精密度试验 按“2.3.1”项下色谱条件分别对 3 个对照品连续进样 6 针, 记录所得的峰面积, 并求其 RSD($n=6$)值, 结果为柠檬烯 0.936 2%、 α -香附酮 0.518 4%、香附烯酮 1.732 6%, 其 RSD 值均 $<5\%$, 表明该仪器的精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 按“2.3.1”项下色谱条件将供试品溶液分别于 2, 4, 6, 8, 10 h 进样, 记录所得峰面积, 并求其 RSD($n=5$)值, 结果为柠檬烯 0.266 5%、 α -香附酮 0.163 2%、香附烯酮 0.243 2%, 其 RSD 值均 $<5\%$, 表明样品溶液在 10 h 内稳定性良好。

2.3.7 重复性试验 按“2.3.3”项下方法制备 6 份供试品溶液, 于“2.3.1”项下色谱条件进样 1 针, 记录所得峰面积, 并求其 RSD($n=6$)值, 结果为柠檬烯 0.255 6%、 α -香附酮 0.122 3%、香附烯酮 0.223 1%, 其 RSD 值均 $<5\%$, 表明此方法重复性较好。

2.3.8 加样回收率试验^[7-8] 精密称取同一批次已知柠檬烯含量的枳壳饮片及已知 α -香附酮及香附烯酮含量的醋香附 6 份, 每份枳壳、醋香附各 0.25 g, 分别加入一定量的柠檬烯、 α -香附酮及香附烯酮对照品溶液, 制备供试品溶液并进行含量测定, 计算其回收率。结果见表 2。

2.4 响应面法优化提取工艺^[9-13]

2.4.1 实验设计及结果 在单因素试验结果的基础上, 采用 Design Expert 10 软件, 选取料液比、浸泡时间、提取时间 3 个因素为变量, 以枳壳、醋香附总挥发油得率, 挥发油中柠檬烯、 α -香附酮

及香附烯酮的测得量为响应值,运用 Box-behnken 设计模型设计 3 因素 3 水平 16 个试验点的响应面分析试验^[9](12 个析因试验及 4 个中心试验)试验设计因素水平表见表 3, Box-behnken 试验方案与结果见表 4。

表 2 加样回收率结果(n=6)

Tab. 2 Results of recovery by adding sample(n=6)

成分物质	样品含量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	RSD/%
柠檬烯	5.639 6	0.15	5.785 3	97.15	0.65
	5.639 6	0.15	5.785 6	97.33	
	5.639 6	0.16	5.792 6	95.62	
	5.639 6	0.15	5.785 3	97.14	
	5.639 6	0.16	5.794 1	96.54	
	5.639 6	0.16	5.794 7	96.92	
α -香附酮	0.285 8	0.56	0.833 6	97.83	0.61
	0.285 8	0.46	0.731 4	96.88	
	0.285 8	0.54	0.808 3	96.76	
	0.285 8	0.50	0.769 9	96.81	
	0.285 8	0.48	0.748 1	96.32	
	0.285 8	0.51	0.776 1	96.13	
香附烯酮	0.405 2	0.65	1.048 4	98.96	0.43
	0.405 2	0.58	0.974 6	98.18	
	0.405 2	0.61	1.005 1	98.35	
	0.405 2	0.55	0.946 0	98.32	
	0.405 2	0.53	0.924 2	97.92	
	0.405 2	0.58	0.972 0	97.73	

$$X = \begin{cases} 1.5 & 1.7 & 1.2 & 1.7 & 1.7 & 1.6 & 1.2 & 1.8 & 1.5 & 1.9 & 1.8 & 1.7 & 1.6 & 1.6 & 1.3 & 1.7 \\ 1\ 127.93\ 1\ 536.83\ 943.89\ 1\ 555.44\ 1\ 393.40\ 1\ 230.17\ 984.90\ 1\ 670.31\ 1\ 181.27\ 1\ 481.27\ 1\ 641.18\ 1\ 253.10\ 1\ 231.40\ 1\ 093.89\ 1\ 112.13\ 1\ 252.49 \\ 57.17 & 64.44 & 54.05 & 125.54 & 143.70 & 69.98 & 102.92 & 142.11 & 50.96 & 143.70 & 142.56 & 75.44 & 64.37 & 60.27 & 84.65 & 104.21 \\ 81.05 & 82.28 & 63.87 & 80.00 & 90.39 & 54.20 & 86.57 & 103.26 & 102.48 & 89.09 & 100.77 & 99.14 & 123.26 & 106.35 & 109.05 & 95.66 \end{cases}$$
$$P = \begin{cases} 0.058\ 8 & 0.066\ 7 & 0.047\ 1 & 0.066\ 7 & 0.062\ 7 & 0.066\ 7 & 0.047\ 1 & 0.070\ 6 & 0.058\ 8 & 0.074\ 5 & 0.070\ 6 & 0.066\ 7 & 0.062\ 7 & 0.062\ 7 & 0.051\ 0 & 0.066\ 7 \\ 0.054\ 5 & 0.074\ 3 & 0.045\ 6 & 0.075\ 2 & 0.067\ 3 & 0.059\ 5 & 0.047\ 6 & 0.080\ 7 & 0.057\ 1 & 0.071\ 6 & 0.079\ 3 & 0.060\ 6 & 0.059\ 5 & 0.052\ 9 & 0.053\ 8 & 0.060\ 6 \\ 0.039\ 7 & 0.044\ 8 & 0.037\ 5 & 0.087\ 2 & 0.099\ 8 & 0.048\ 6 & 0.071\ 5 & 0.098\ 7 & 0.045\ 8 & 0.099\ 8 & 0.071\ 9 & 0.052\ 4 & 0.056\ 2 & 0.041\ 9 & 0.058\ 8 & 0.045\ 3 \\ 0.055\ 2 & 0.056\ 1 & 0.043\ 5 & 0.054\ 5 & 0.061\ 6 & 0.036\ 9 & 0.059\ 0 & 0.070\ 4 & 0.069\ 8 & 0.060\ 7 & 0.068\ 7 & 0.067\ 6 & 0.084\ 0 & 0.072\ 5 & 0.074\ 3 & 0.056\ 2 \end{cases}$$

表 4 Box-behnken 试验方案与结果

Tab. 4 Scheme and results of Box-behnken test

试验号	A	B	C	挥发油提取率/%	柠檬烯含量/mg	香附酮含量/mg	香附烯酮含量/mg	M(综合指标)
1	14	1	5	1.5	1 127.925	57.165	81.045	0.597
2	14	0.5	6	1.7	1 536.825	64.44	82.275	0.692
3	13	1.5	5	1.2	943.89	54.045	63.87	0.502
4	13	1	6	1.7	1 555.44	125.535	79.995	0.839
5	13	1	6	1.7	1 393.395	143.7	90.39	0.881
6	13	0.5	7	1.6	1 230.165	69.975	54.195	0.603
7	13	0.5	5	1.2	984.9	102.915	86.565	0.668
8	13	1	6	1.8	1 670.31	142.11	103.26	0.948
9	12	0.5	6	1.5	1 181.265	50.955	102.48	0.629
10	13	1	6	1.9	1 481.265	143.7	89.085	0.912
11	14	1	7	1.8	1 641.18	142.56	100.77	0.941
12	14	1.5	6	1.7	1 253.1	75.435	99.135	0.713
13	12	1.5	6	1.6	1 231.395	64.365	123.255	0.717
14	12	1	7	1.6	1 093.89	60.27	106.35	0.658
15	12	1	5	1.3	1 112.13	84.645	109.05	0.693
16	13	1.5	7	1.7	1 252.485	104.205	95.655	0.776

表 3 试验设计因素水平表

Tab. 3 Level table of experimental design factors

水平	A 料液比/倍	B 浸泡时间/h	C 提取时间/h
-1	12	0.5	5
0	13	1.0	6
1	14	1.5	7

2.4.2 信息熵法求各指标权重系数及综合指标 M 的计算^[14] 根据公式(1)对表 4 数据进行处理, 建立原始评价指标矩阵 $(X_{ij})_{mn}$ 和概率矩阵 $(P_{ij})_{mn}$ ^[15-16]。

$$P_{ij} = X_{ij} / (\sum_{j=1}^n X_{ij}) \quad (1)$$

计算各指标的 H_i , 结果: $H_i = [0.975\ 7, 0.973\ 5, 0.957\ 9, 0.972\ 5]$; 计算各指标的权重系数 W_i , 结果^[14]: $W_i = [0.201\ 9, 0.219\ 9, 0.349\ 6, 0.228\ 6]$ 。

$$H_i = -1/\ln 1 \times \sum_{j=1}^n P_{ij} \times \ln P_{ij} \quad (2)$$

$$W_i = (1 - H_i) / \sum_{i=1}^n (1 - H_i) \quad (3)$$

计算综合指标 M , $M = (\text{挥发油提取率}/\text{挥发油提取率}_{\max}) \times W_1 + (\text{柠檬烯含量}/\text{柠檬烯含量}_{\max}) \times W_2 + (\text{香附酮含量}/\text{香附酮含量}_{\max}) \times W_3 + (\text{香附烯酮含量}/\text{香附烯酮含量}_{\max}) \times W_4$, 记录至表 4。

2.4.3 模型方程的建立与方差分析 经 Design Expert 10 软件对表 4 数据 M (综合指标)进行多元拟合分析,得枳壳、醋香附总挥发油提取率(Y)对料液比(A)、浸泡时间(B)与提取时间(C)3 个变量的二次多项回归模型为 $Y=0.90+0.039A+0.023B+0.066C-0.032AB+0.096AC+0.086BC-0.069A^2-0.15B^2-0.10C^2$ 。方差分析与显著性检验见表 5。结果可知,本试验模型显著性为极显著($P=0.001\ 5$),失拟项显著性为不显著($P=0.580\ 7$),表明该模型真实可靠^[10]。因 $P_C < P_A < P_B$,故 3 个因素对 M (综合评分)的影响程度为 $C > A > B$ 。一次项中 C 为极显著, A 为显著; 2 次项中 B^2 、 C^2 极显著, A^2 为显著;交互因素 AC 、 BC 极显著。 $R^2=0.961$ 、 $R^2_{adj}=0.901\ 2$,表明该模型可以解释 90.12%响应值的变化; $r=0.28/0.29=0.965\ 5$,表明响应值的变化有 96.55%来源于所选变量,证明该模型拟合程度较好,可用于分析和预测枳壳、醋香附总挥发油的提取。

表 5 方差分析及显著性检验

Tab. 5 Significance test of analysis of variance and significance

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P	显著性
模型	0.28	9	0.031	16.20	0.001 5	极显著
A	0.012	1	0.012	6.36	0.045 2	显著
B	0.004 095	1	0.004 095	2.15	0.192 7	
C	0.035	1	0.035	18.36	0.005 2	极显著
AB	0.004 039	1	0.004 039	2.12	0.195 4	
AC	0.037	1	0.037	19.35	0.004 6	极显著
BC	0.030	1	0.030	15.67	0.007 5	极显著
A^2	0.019	1	0.019	9.87	0.020 0	显著
B^2	0.094	1	0.094	49.56	0.000 4	极显著
C^2	0.043	1	0.043	22.36	0.003 2	极显著
残差	0.011	6	0.001 902			
失拟项	0.004 981	3	0.001 660	0.77	0.580 7	
误差	0.006 432	3	0.002 144			
总离差	0.29	15				

2.4.4 响应面结果分析^[11] 经 Design Expert 10 软件分析可得各影响因素对挥发油提取综合评分 M 的二维等高线和三维响应面图。结果显示,当提取时间为理论最佳提取时间 6.767 h 时,液料比(A)对 M 影响的曲面图接近线性关系,表明该因素对综合评分 M 的影响较为显著;浸泡时间(B)对 M 影响所对应的曲面坡度为非线性关系,表明其对综合评分 M 的影响不显著,结果见图 3。当液料

比为理论最佳 13.773 倍时,提取时间(C)对 M 影响所对应曲面坡度接近线性关系,表明该因素对综合因素 M 的影响显著,结果见图 4。当浸泡时间为理论最佳浸泡时间 1.105 h 时,提取时间(C)与液料比(A)对 M 影响所对应的曲面都接近线性关系,表明两因素对 M 的影响显著;但液料比(A)所对应的曲面坡度较缓,表明其对 M 的影响不如 C 显著,结果见图 5。各影响因素对挥发油提取综合评分 M 的二维等高线和三维响应面图也说明 3 个因素对 M (综合评分)的影响程度为 $C > A > B$ 。

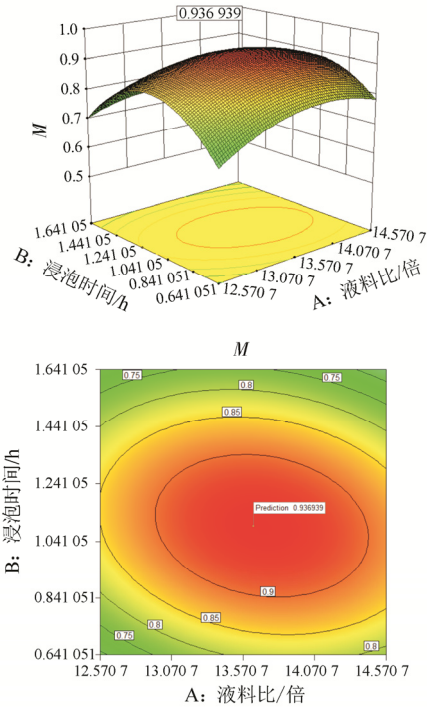


图 3 液料比(A)和浸泡时间(B)对 M (综合指标)影响的响应面图和等高线图

Fig. 3 Response surface diagram and contour map of the influence of liquid to material ratio(A) and soaking time(B) on M (integrated index)

2.4.5 最佳工艺验证 经 Design Expert 10 软件分析,得到枳壳、醋香附总挥发油的最佳提取工艺为:液料比 13.773 倍、浸泡时间 1.105 h、提取时间 6.767 h。考虑便于实际操作,将其调整为液料比 14 倍、浸泡时间 1.1 h、提取时间 7 h。采用所得最佳提取方法做 3 次平行试验,得枳壳、醋香附总挥发油综合指标 M 分别为 0.935, 0.938, 0.938, 平均值为 0.937;标准差为 0.001 732;RSD 值为 0.184 8%,其平均值与模型预测值 0.938 相差 $<1\%$,证明该方法可用于气滞胃痛颗粒剂中枳壳、醋香附总挥发油的提取。

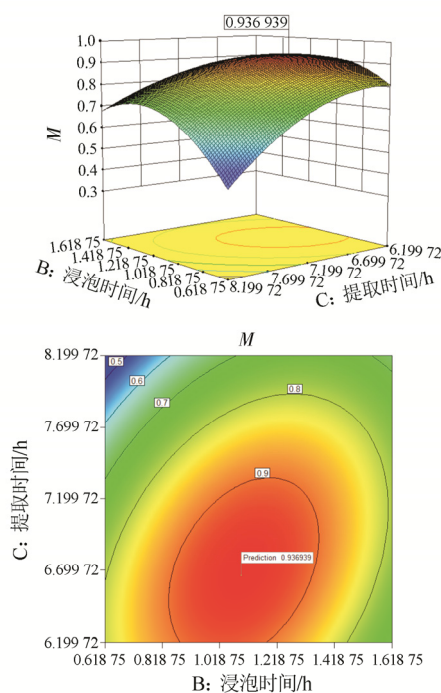


图4 浸泡时间(B)和提取时间(C)对 M (综合指标)影响的响应面图和等高线图

Fig. 4 Response surface diagram and contour map of the influence of immersion time(B) and extraction time(C) on M (comprehensive index)

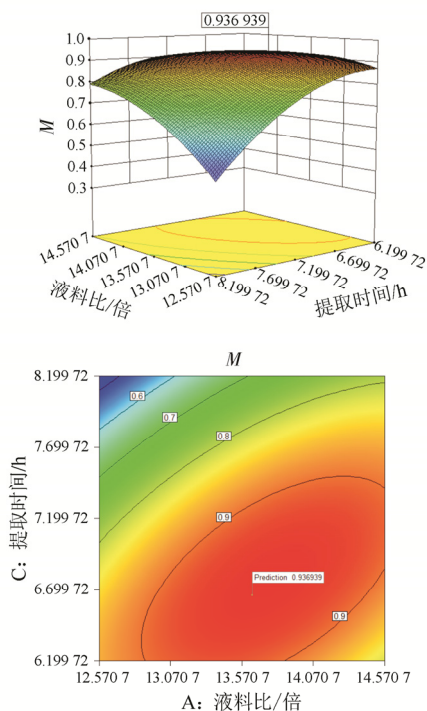


图5 液料比(A)和提取时间(C)对 M (综合指标)影响的响应面图和等高线图

Fig. 5 Response surface diagram(top) and contour map(bottom) of liquid to material ratio(A) and extraction time(C) versus M (integrated index)

3 讨论

本实验对影响挥发油提取的主要因素进行了单因素试验, 粒径因素中粗粉的挥发油得率最高, 分析原因: 与饮片相比, 粉碎后增加了药物的表面积, 促进药物溶解, 加速药材中有效成分的溶出。在粉碎、与筛析的过程中枳壳与醋香附 2 味药材也得以充分混匀。但药物不宜过度粉碎, 在药材粉碎过程中动能会向热能转化, 导致粉碎机内温度升高, 加速药材中挥发油的挥发, 造成一定损失。关于挥发油最佳提取工艺的研究, 目前多以挥发油收得率单一因素作为评判标准, 但挥发油中各有效成分的含量大小也是其发挥药效的重要因素。

本研究采用以枳壳、醋香附总挥发油收得率, 及枳壳挥发油中主要有效成分柠檬烯、香附挥发油中主要有效成分香附烯及香附烯酮的测得量为综合指标的方法对气滞胃痛颗粒剂中挥发油的最佳提取工艺进行筛选。因柠檬烯与香附烯酮及香附烯的含量有差异, 易于提取柠檬烯的方法不一定适合 α -香附酮及香附烯酮, 针对此, 利用信息熵法赋予各指标权重系数, 进而计算其综合评分 M , 通过对综合评分 M 分析, 筛选出的最佳工艺。在对由 Design Expert 10 软件设计出的 16 个试验点进行挥发油提取时, 为保证投料相同, 每组均按处方比例称取一定药材, 并逐一打粉, 混合均匀后称重, 保证每组所得粗粉质量相同。实验结果表明, 筛选出的枳壳、醋香附总挥发油最佳提取工艺能有效提高气滞胃痛颗粒中挥发油的含量, 可为气滞胃痛制剂的进一步开发提供科学依据。

REFERENCES

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2015: 666
- [2] CHANG X, WANG S, MENG X S, et al. Quality control of limonene in volatile index components in Qijianweitong granules [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂杂志), 2016, 22(5): 101-104.
- [3] ZHANG C Y, BAO Y R, MENG X S, et al. Essential oil and medicinal material belonging of Qizhi Weitong granules[J]. Cent South Pharm(中南药学), 2014, 12(7): 654-657.
- [4] 中国药典[S]. 四部. 2015: 203-204
- [5] WU S W, SHUI W B, GE Z W, et al. HPLC determination of four components in Qizhiweitong granules [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2009, 29(8): 1301-1304.
- [6] ZHANG J L, LIU M G, ZHONG L Y, et al. Optimization of extraction process of volatile oil from Aurantii Fructus and GC-MS analysis of its chemical constituents [J]. Chin J Exp

- Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2016, 22(19): 27-31.
- [7] SHENG F Y, LU J R, PENG W, et al. Comparative study on GC-MS fingerprints of volatile oil in crude and processed *Cyperi Rhizoma* [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2013, 44(23): 3321-3327.
- [8] YUE C, MA L K, SONG J F, et al. Establishment of the HPLC fingerprints of *Citrus Changshan-huyou* and analysis of its characteristic components [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(8): 1217-1220.
- [9] QI L J, QIN H E, HUANG H B. Extraction process of *Yinxing Huonao* capsule by central composite design-response surface method [J]. Her Med(医药导报), 2017, 36(6): 668-672.
- [10] ZHANG L X, LI Z, LIU D Y, et al. Optimization of reflux extraction technology of hyperin in pine needle of *cedrus deodra* by response surface methodology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(6): 850-854.
- [11] ZHAO X Y. Optimization of extraction of total flavonoids from *Salvia miltiorrhiza* bge. by response surface analysis and evaluation of its antioxidant activity *in vitro* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2017, 34(5): 686-691.
- [12] TANG Y, HE F Y, DENG K W, et al. Study of the rainbow potential between constituents in Chinese materia medica with enthalpy of combustion, entropy of information and bioentropy [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2012, 27(4): 867-873.
- [13] ZHAO C L, CAO P. Optimizing the formulation process of puerarin pellets-type tablets by response surface method [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2018, 27(1): 84-90.
- [14] CHEN D D, ZHANG Y, CHENG J M, et al. Optimization of water extraction technique for *Yizhi Xingnao* granules through response surface methodology [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(7): 813-817.
- [15] WANG S H, HE Q Y, WANG J, et al. Couplet Medicines is extracted from old and famous doctor of TCM in treating angina pectoris of coronary artery disease based on information entropy [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2008(10): 2150-2152.
- [16] GUO Z Z, WEI B, SUN J J, et al. Syndrome element summary and pathogenesis analysis of hepatitis B caused cirrhosis based on the information entropy [J]. World Chin Med(世界中医药), 2016, 11(10): 2172-2175, 2179.

收稿日期: 2018-07-30

(本文责编: 李艳芳)