

正交试验法优选复方苦黄方的水提取工艺^Δ

张哲*,李明春,石永坚,赵丽艳,程艳芹[#](解放军第401医院,山东青岛 266071)

中图分类号 R282.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)28-3970-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.28.27

摘要 目的:优选复方苦黄方的水提取工艺。方法:采用正交试验法,以苦参碱与氧化苦参碱含量之和、升麻素苷与5-*O*-甲基维斯阿米醇苷含量之和、盐酸小檗碱含量以及浸膏得率的综合评价值为指标,以提取时间、加水量(回流提取3次)、浸泡时间为因素,对复方苦黄方水提取工艺进行优选并进行验证试验。结果:提取时间对综合评价值有显著性影响($P<0.05$);优选的水提取条件为提取时间120 min,加水量8、6、6倍,浸泡时间20 min;验证试验中苦参碱和氧化苦参碱的总含量平均值为3.152 6 mg/g(RSD=1.03%, $n=3$),升麻素苷和5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的总含量平均值为4.977 2 mg/g(RSD=2.27%, $n=3$),盐酸小檗碱的平均含量为3.345 0 mg/g(RSD=1.19%, $n=3$),浸膏得率平均值为49.23%(RSD=2.43%, $n=3$)。结论:优选的复方苦黄方的水提取工艺稳定可行。

关键词 复方苦黄方;提取工艺;正交试验;苦参碱;氧化苦参碱;升麻素苷;5-*O*-甲基维斯阿米醇苷;盐酸小檗碱

Optimization of Water-extraction Technology of Compound Kuhuang Formulation by Orthogonal Test

ZHANG Zhe, LI Ming-chun, SHI Yong-jian, ZHAO Li-yan, CHENG Yan-qin (No.401 Hospital of PLA, Shandong Qingdao 266071, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the water-extraction technology of Compound kuhuang formulation. METHODS: The water-extraction technology of Compound kuhuang formulation was optimized by orthogonal design, with the total contents of matrine and oxymatrine, the total content of prim-*O*-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisamminol, the content of berberine hydrochloride and extract yield, and with the extraction time, amount of water (3 reflux extractions) and soaking time as the factors; and verification tests were conducted. RESULTS: The extraction time had significant effect on comprehensive evaluation value ($P<0.05$). The optimal water-extraction technology was as follows as extraction time of 120 min, water amount of 8, 6, and 6 times as the amount of herbs, and soaking time of 20 min. In verification tests, the average total content of matrine and oxymatrine was 3.152 6 mg/g (RSD=1.03%, $n=3$), that of prim-*O*-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisamminol was 4.977 2 mg/g (RSD=2.27%, $n=3$), the average content of berberine hydrochloride was 3.345 0 mg/g (RSD=1.19%, $n=3$) and the average extract yield was 49.23% (RSD=2.43%, $n=3$). CONCLUSIONS: The optimal water-extraction technology of Compound kuhuang formulation is stable and feasible.

KEYWORDS Compound kuhuang formulation; Extraction technology; Orthogonal test; Matrine; Oxymatrine; Prim-*O*-glucosylcimifugin; 5-*O*-methylvisamminol; Berberine hydrochloride

复方苦黄方是解放军第401医院治疗湿疹的纯中药外用方剂,由苦参、黄柏、蛇床子、防风、苍术等组成,具有祛风胜湿、清热燥湿、解毒止痒之功效。由其制成的洗剂在我院临床使用多年,疗效确切。但由于患者反映该制剂使用及运输保存均不方便,笔者对其进行了再次开发研究,拟将其开发成方便患者使用及保存的凝胶剂。为了最大限度地提取出有效成分,首先对其提取工艺进行优选。笔者在本试验中将方中蛇床子、防风、苍术等经超临界二氧化碳(SFE-CO₂)萃取后的药渣与处方量的苦参、黄柏药材相混合,用正交试验设计法,以苦参中的苦参碱与氧化苦参碱含量之和、防风中的升麻素苷与5-*O*-甲基维斯阿米醇苷含量之和、黄柏中的盐酸小檗碱含量以及浸膏得率为指标,综合评价,优选复方苦黄方的水提取工艺条件,以保证制剂的临床疗效。

^Δ 基金项目:2010年度军队中医药科研专项课题(No.10ZY112)

* 药师,硕士。研究方向:中药新制剂、临床药学。电话:0532-51870213。E-mail:nancy0322@163.com

[#] 通信作者:主管药师,博士。研究方向:中药新制剂、质量标准。电话:0532-51870159。E-mail:chyq2003@163.com

1 材料

1.1 仪器

1260型高效液相色谱仪(美国安捷伦公司);LC-10A型高效液相色谱仪(日本岛津公司);KH-100B型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);80-1型离心沉淀机(上海浦东物理光学仪器厂);DV215CD型电子分析天平(美国奥豪斯公司)。

1.2 药材

苦参(批号:070129),为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* Ait.的干燥根;黄柏(批号:070801),为芸香科植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid.的干燥树皮;防风(批号:0105200113),为伞形科植物防风 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk的干燥根;蛇床子(批号:20110506),为伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cuss的干燥成熟果实;苍术(批号:001054508),为菊科植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC.的干燥根茎。以上品种均购自同仁堂药业有限公司青岛分公司,由山东中医药大学张华副教授鉴定为真品。

1.3 药品与试剂

苦参碱对照品(批号:110805-200507,供含量测定用)、氧化苦参碱对照品(批号:110780-201007,纯度:92.3%)、升麻素苷对照品(批号:111522-201008,纯度:93.9%)、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷对照品(批号:111523-201007,纯度:96.5%)、盐酸小檗碱对照品(批号:110713-200910,纯度:97.9%)均购自中国食品药品检定研究院;液相色谱分析用甲醇、乙腈、无水乙醇均为色谱纯;液相色谱用水为高纯水;其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 正交试验设计

参照复方苦黄方临床使用情况以及中药汤剂煎煮常规方法,为保证试验的可比性和可重复性,在饮片规格、提取次数、滤过、浓缩等条件相同的前提下,经过查阅文献[1]以及预试验,选择对提取结果影响明显的3个因素即提取时间(A)、加水量(B)以及浸泡时间(C)为考察因素,采用 $L_9(3^4)$ 正交试验设计表安排正交试验。因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

水平	因素		
	A, min	B, 倍	C, min
1	60	8, 6, 6	20
2	90	10, 8, 8	30
3	120	12, 10, 10	40

2.2 样品液的制备

准确称量处方量苦参、黄柏药材,共9份,加入其他处方量按相同条件的SFE- CO_2 法萃取后的药渣,混合均匀后,依照表1及正交试验设计表进行试验。回流提取3次,滤过,合并3次提取液,浓缩定容至600 ml,制得1~9号样品液。

2.3 苦参碱和氧化苦参碱的含量测定^[2-5]

2.3.1 色谱条件 色谱柱:依利特Hypersil APS-2(NH_2)(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-无水乙醇-3%磷酸(80:10:10),流速:1 ml/min;检测波长:220 nm;柱温:30 $^{\circ}C$;进样量:20 μ l。

2.3.2 混合对照品溶液的制备 精密称取苦参碱对照品和氧化苦参碱对照品,分别加乙腈-无水乙醇(80:20)混合溶液溶解、定容,制成质量浓度为1.976 mg/ml的苦参碱对照品贮备液和1.524 mg/ml的氧化苦参碱对照品贮备液。分别取2种对照品贮备液适量,置于同一量瓶中,用乙腈-无水乙醇(80:20)混合溶液分别稀释定容成含苦参碱29.64、88.92、148.20、207.48、266.76、326.04 μ g/ml和含氧化苦参碱22.86、68.58、114.30、160.02、205.74、251.46 μ g/ml的1~6号混合对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的制备 分别精密量取“2.2”项下1~9号样品液各20 ml,离心(3 000 r/min,离心半径5 cm)25 min;取上清液,用氨试液调pH至10,置于分液漏斗中,用三氯甲烷萃取5次,每次20 ml;合并三氯甲烷液,置于60 $^{\circ}C$ 水浴上挥干;用适量无水乙醇溶解残渣,并转移至25 ml量瓶中,加无水乙醇稀释至刻度,混匀,用0.45 μ m微孔滤膜滤过,取续滤液,即得1~9号供试品溶液。

2.3.4 阴性对照溶液的制备 称取除苦参外的其余处方量药材,照“2.2”和“2.3.3”项下方法,依法制得阴性对照溶液。

2.3.5 系统适用性试验 分别吸取阴性对照溶液、4号混合对

照品溶液、1号供试品溶液各20 μ l,注入液相色谱仪,按“2.3.1”项下色谱条件测定。结果显示,供试品色谱中,苦参碱保留时间为9 min左右,氧化苦参碱保留时间为13 min左右,均与对照品的保留时间一致;主成分峰与杂质峰分离度>2.0,阴性对照无干扰。色谱图见图1。

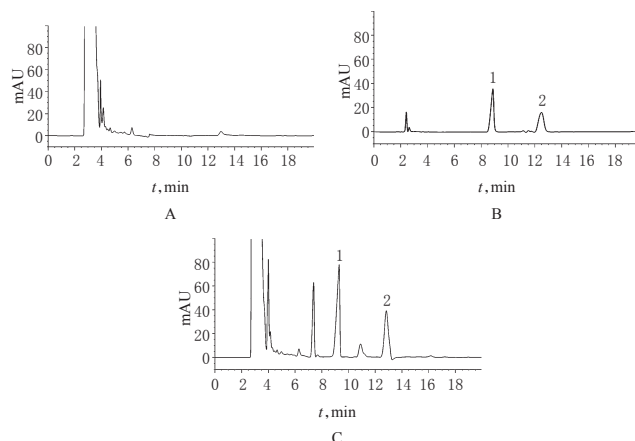


图1 苦参碱和氧化苦参碱高效液相色谱图

A. 阴性对照溶液; B. 混合对照品溶液; C. 供试品溶液; 1. 苦参碱; 2. 氧化苦参碱

Fig 1 HPLC chromatograms of matrine and oxymatrine

A. negative control solution; B. mixed reference substance solution; C. test sample solution; 1. matrine; 2. oxymatrine

2.3.6 线性关系考察 吸取“2.3.2”项下1~6号混合对照品溶液各20 μ l,按“2.3.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以进样液质量浓度(x)为横坐标,以峰面积值(y)为纵坐标进行线性回归,得苦参碱回归方程为 $y=512.0x+10.12$ ($r=0.9999$, $n=6$),氧化苦参碱回归方程为 $y=536.3x+1.070$ ($r=0.9999$, $n=6$)。结果表明,苦参碱和氧化苦参碱的检测质量浓度线性范围分别为29.64~326.04、22.86~251.46 μ g/ml。

2.3.7 精密度、重复性、稳定性和加样回收率试验 按相关要求分别进行试验。结果,精密度试验中苦参碱和氧化苦参碱峰面积的RSD分别为0.15%、0.22%($n=6$);重复性试验中苦参碱和氧化苦参碱峰面积的RSD分别为1.06%、1.73%($n=6$);稳定性试验中样品液放置12 h苦参碱和氧化苦参碱含量的RSD分别为1.32%、1.10%($n=6$);加样回收率试验中苦参碱和氧化苦参碱回收率分别为100.98%、98.61%,RSD分别为1.52%、1.25%($n=6$)。以上表明含量测定方法符合规定。

2.4 升麻素苷和5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的含量测定

2.4.1 色谱条件 色谱柱:Hypersil GOLD(250 mm×4.6 mm, 5 μ m);流动相:乙腈-水,梯度洗脱(0 min,乙腈13%、水87%;20 min,乙腈30%、水70%);流速:1 ml/min;检测波长:254 nm;柱温:30 $^{\circ}C$;进样量:10 μ l。

2.4.2 混合对照品溶液的制备 分别精密称取经五氧化二磷干燥后的升麻素苷对照品和5-*O*-甲基维斯阿米醇苷对照品适量,加甲醇溶解,定容,制成质量浓度为471.2 μ g/ml的升麻素苷和519.6 μ g/ml的5-*O*-甲基维斯阿米醇苷对照品溶液。分别精密移取以上2种对照品溶液适量,用甲醇稀释定容,制成升麻素苷和5-*O*-甲基维斯阿米醇苷质量浓度分别为7.5、15 μ g/ml的混合对照品溶液。

2.4.3 供试品溶液的制备 精密量取“2.2”项下1~9号样品液各1 ml,通过中性氧化铝柱(100~200目,2 g,内径1 cm),用甲醇50 ml洗脱,收集甲醇洗脱液,蒸干,残渣加甲醇溶解并定容至10 ml量瓶中,0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得1~9号供试品溶液。

2.4.4 样品中升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷的含量测定 取“2.4.2”项下的混合对照品溶液及“2.4.3”项下的1~9号供试品溶液,在“2.4.1”项色谱条件下,分别进样10 μl,记录峰面积,计算升麻素苷与5-O-甲基维斯阿米醇苷含量之和。

经方法学考察,测定升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷含量的方法学符合要求,其具体内容另文发表^[6]。

2.5 盐酸小檗碱的含量测定^[7-10]

2.5.1 色谱条件 色谱柱:Agilent SB-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-水(每1 000 ml水中加入0.05 mol磷酸二氢钾并用磷酸调pH至2.5)(25:75),流速:1 ml/min;检测波长:265 nm;柱温:30 ℃;进样量:10 μl。

2.5.2 对照品溶液的制备 取经五氧化二磷干燥后的盐酸小檗碱对照品,精密称定,加流动相溶解并定容,制成质量浓度为1.997 mg/ml的盐酸小檗碱对照品贮备液。移取对照品贮备液适量,再用流动相稀释定容,分别制成质量浓度为39.94、79.88、119.8、159.7、199.7 μg/ml的1~5号对照品溶液。

2.5.3 供试品溶液制备 精密量取“2.2”项下的1~9号样品溶液各2 ml,置于10 ml量瓶中,加入适量1%盐酸甲醇溶液超声10 min,放冷,用1%盐酸甲醇溶液定容至10 ml,离心(3 000 r/min,离心半径5 cm),取上清液,0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得1~9号供试品溶液。

2.5.4 阴性对照溶液的制备 称取除黄柏外其余处方药材,按照“2.2”项下1号样品液处理方法和“2.5.3”项下供试品溶液制备方法,依法制得阴性对照溶液。

2.5.5 系统适用性试验 取阴性对照溶液、4号对照品溶液、1号供试品溶液各10 μl,注入液相色谱仪,按“2.5.1”项下色谱条件测定。结果显示,供试品色谱中,盐酸小檗碱保留时间在10 min左右,与对照品的保留时间一致;主成分峰与杂质峰分离度>2.0,阴性对照无干扰。色谱图见图2。

2.5.6 线性关系考察 吸取“2.5.2”项下1~5号对照品溶液各10 μl,按“2.5.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以进样质量浓度(x)为横坐标,以峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得盐酸小檗碱回归方程为 $y=23.23x-4.755$ ($r=0.9999$, $n=5$);结果表明,盐酸小檗碱检测质量浓度线性范围为39.94~199.7 μg/ml。

2.5.7 精密密度、重复性、稳定性和加样回收率试验 按相关要求分别进行试验。结果,精密密度试验中峰面积的RSD为0.09%($n=6$);重复性试验中峰面积的RSD为1.72%($n=6$);稳定性试验中样品溶液放置24 h含量的RSD为0.24%($n=6$);加样回收率试验平均值为98.6%,RSD为0.99%($n=6$)。以上表明含量测定方法符合规定。

2.6 浸膏得率的测定

精密吸取“2.2”项下1~9号样品液各10 ml,按2010年版《中国药典》(一部)“浸出物测定法”(附录XA)项下方法^[11],置于已烘干至恒质量的蒸发皿中,水浴蒸干,于105 ℃烘3 h,计

算浸膏得率[(浸膏量/10)×(总药液量/药材量)×100%]。

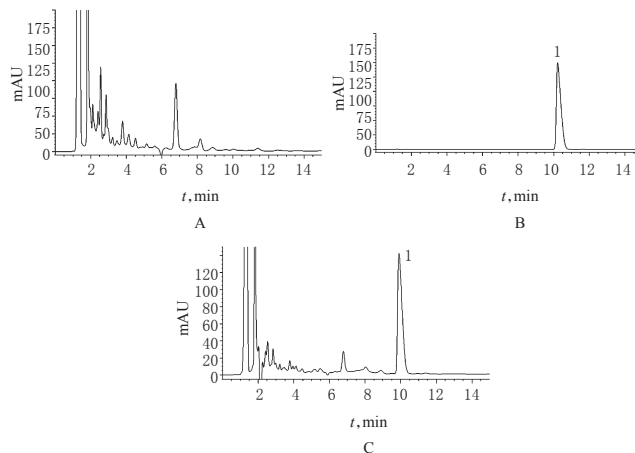


图2 盐酸小檗碱高效液相色谱图

A.阴性对照溶液;B.对照品溶液;C.供试品溶液;1.盐酸小檗碱

Fig 2 HPLC chromatograms of berberine hydrochloride

A. negative control solution; B. reference substance solution; C. test sample solution; 1. berberine hydrochloride

2.7 正交试验结果及方差分析^[12]

取“2.2”项下1~9号样品液,分别测定提取液中苦参碱和氧化苦参碱含量之和(Y_1)、升麻素苷含量和5-O-甲基维斯阿米醇苷含量之和(Y_2)、盐酸小檗碱的含量(Y_3),同时计算浸膏得率(Y_4)。根据4项指标对提取方法的影响程度,分别给予权重系数0.3、0.3、0.3、0.1。将所得数据标准化后进行综合评价 $\{Y=[(Y_1/Y_{1max})\times 0.3+(Y_2/Y_{2max})\times 0.3+(Y_3/Y_{3max})\times 0.3+(Y_4/Y_{4max})\times 0.1]\times 100\}$ 。正交试验设计与结果见表2,方差分析结果见表3。

表2 正交试验设计与结果

Tab 2 Design and results of orthogonal test

试验号	因素				评价指标				
	A	B	C	D	苦参碱和氧化苦参碱含量之和,mg/g	升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷含量之和,mg/g	盐酸小檗碱含量,mg/g	浸膏得率,%	综合评价
1	1	1	1	1	1.86	2.60	1.71	47.19	51.58
2	1	2	2	2	2.79	2.66	2.49	47.48	64.66
3	1	3	3	3	2.34	2.52	2.69	47.86	62.60
4	2	1	2	3	2.31	4.33	2.38	46.44	70.34
5	2	2	3	1	2.94	2.22	2.48	47.80	62.96
6	2	3	1	2	3.42	3.96	2.85	46.50	79.34
7	3	1	3	2	2.80	5.00	3.16	48.93	84.66
8	3	2	1	3	2.24	4.20	3.58	47.83	79.50
9	3	3	2	1	4.58	4.95	3.46	49.67	98.63
k_1	178.84	206.58	210.42	213.17					
k_2	212.64	207.12	233.63	228.66					
k_3	262.79	240.57	210.22	212.44					
\bar{k}_1	59.61	68.86	70.14	71.06					
\bar{k}_2	70.88	69.04	77.88	76.22					
\bar{k}_3	87.60	80.19	70.07	70.81					
R	27.99	11.33	7.81	5.41					

方差分析结果表明,提取时间(A)对综合评价具有显著性影响($P<0.05$);极差分析结果表明,各因素对综合评价影响的先后次序为提取时间(A)>加水量(B)>浸泡时间(C),各因素水平的强弱顺序为 $A_3>A_2>A_1$, $B_3>B_2>B_1$, $C_2>C_1>C_3$ 。结合操作实际和节约能源的需要,确定优选的工艺参数组

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	1189.38	2	594.69	21.26	<0.05
B	252.63	2	126.31	4.52	>0.05
C	120.77	2	60.38	2.16	>0.05
D(误差)	55.94	2	27.97		

注: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$ Note: $F_{0.05}(2, 2) = 19.00$

合为 $A_3B_3C_1$, 即提取时间 120 min, 加水量 8、6、6 倍(以投料的药材和药渣总质量计), 浸泡时间 20 min。

2.8 工艺验证

取处方量苦参、黄柏药材, 共 3 份, 分别加入其余处方量的按相同条件的 SFE- CO_2 法萃取后的蛇床子、防风、苍术药渣, 混合均匀后, 加水浸泡 20 min, 回流提取 3 次, 加水量分别为 8、6、6 倍, 每次提取 120 min, 按照“2.2”项下样品液的制备方法制备 3 批样品, 分别测定。结果, 3 批样品苦参碱和氧化苦参碱的总含量平均值为 3.152 6 mg/g, RSD 为 1.03% ($n=3$), 升麻素苷和 5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的总含量平均值为 4.977 2 mg/g, RSD 为 2.27% ($n=3$); 盐酸小檗碱的平均含量为 3.345 0 mg/g, RSD 为 1.19% ($n=3$); 浸膏得率平均值为 49.23%, RSD 为 2.43% ($n=3$)。以上表明由正交试验筛选出来的水提取工艺稳定可行。

3 讨论

预试验曾考察药材吸水率、加水量、浸泡时间、提取时间、提取次数对苦参碱与氧化苦参碱的总量、升麻素苷与 5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的总量、盐酸小檗碱的含量和浸膏得率的影响, 最终选取对提取效果影响相对较大的 3 个因素: 加水量、浸泡时间、提取时间为考察因素。验证试验结果表明, 本正交试验所优选的水提取工艺稳定可行。

在苦参碱与氧化苦参碱的色谱分析中, 曾使用甲醇、无水乙醇为供试液的溶剂, 使用不同比例的甲醇-水、乙腈-水、乙腈-无水乙醇、乙腈-无水乙醇-3% 磷酸为流动相。经过比较, 结果以无水乙醇为供试品溶剂, 2010 年版《中国药典》(一部)“苦参”含量测定项下^[11]流动相条件中的乙腈-无水乙醇-3% 磷酸(80:10:10)为流动相时, 样品峰形对称、与其他杂质峰分离度良好。

在盐酸小檗碱的含量测定中, 曾参考 2010 年版《中国药典》(一部)中“黄柏”含量测定项下的方法进行检测, 但分离效果不好。笔者分析可能是由于本制剂属于复方制剂, 其干扰成分与单味黄柏有很大差别所致。笔者在试验中发现, 由于

黄柏中既含盐酸小檗碱又含小檗碱, 在用 1% 盐酸甲醇溶液定容时, 先超声 10 min, 使小檗碱均转化成盐酸小檗碱, 更便于含量测定。在选择测定波长时, 取盐酸小檗碱对照品溶液在 200~400 nm 波长处扫描, 显示盐酸小檗碱在 265、346 nm 波长处均有较大吸收峰, 但在 265 nm 波长处杂质峰干扰较少。因此, 本试验选择 265 nm 为检测波长。在流动相的选择时, 在水相为纯水的条件下, 样品峰之间分离度不好, 而且会出现严重的拖尾现象。当在水相中加入适量的磷酸二氢钾制备成 0.05 mol/L 的缓冲盐溶液并调节 pH 为 2.5 后, 各峰之间的分离度均在 1.5 以上, 达到了分离要求。

参考文献

- [1] 沈群. 中药研究中的正交设计问题[J]. 数理医药学杂志, 2011, 24(1): 19.
- [2] 惠建国, 孙秀梅, 张兆旺. 苦参半仿生提取法与水提取法的比较[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(3): 245.
- [3] 周世玉, 周晓英, 唐婧坤. 高效液相色谱法测定苦参片中苦参碱含量[J]. 中国药业, 2011, 20(7): 27.
- [4] 史明, 于琳, 时晓亚. 复方苦参子洗液提取工艺优选的实验研究[J]. 中医药导报, 2011, 17(2): 68.
- [5] 巨建云, 赵海霞. 水提取法制备苦参配方颗粒的工艺研究[J]. 中药材, 2009, 32(10): 1 625.
- [6] 程艳芹, 李明春, 张哲. HPLC 法同时测定复方苦黄方水提液中升麻苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷含量[J]. 解放军药学学报, 2013, 29(4): 362.
- [7] 王洪明, 许学丽. HPLC 法测定颈复康颗粒中盐酸小檗碱的含量[J]. 中国药房, 2013, 24(48): 4 586.
- [8] 李定芬, 陈新华, 戴剑锋. 不同方法对黄柏中盐酸小檗碱的提取比较[J]. 微量元素与健康研究, 2010, 27(1): 52.
- [9] 杨跃辉, 杨君, 姜清华. HPLC 法测定水调散中盐酸小檗碱的含量[J]. 化学与生物工程, 2011, 28(6): 87.
- [10] 张倩, 蔡丽芬, 钟国跃, 等. RP-HPLC 法同时测定关黄柏中小檗碱、药根碱、巴马汀及黄柏酮含量的方法学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2 061.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2010 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 188-189、附录 62.
- [12] 谢林, 韩建伟, 付聪, 等. 正交试验优选伤科熏洗汤剂的水提取工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 17.

(收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-02-11)

(编辑: 刘 萍)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅