

基于信息熵赋权法的正交试验优化七味蟾参方提取工艺研究[△]

邢增智^{1,2*}, 李 帅¹, 张爱军^{1#}(1.四川省中医药科学院中药药学研究所, 成都 610041; 2.广东药科大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R284.2; R932; R944.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)03-0376-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.03.19

摘要 目的:优化七味蟾参方的水提取工艺。方法:采用紫外法测定壁虎和西洋参中的多糖含量,高效液相色谱(HPLC)法测定喜树果中喜树碱、西洋参中人参皂苷Rb₁的含量;以上述3种成分的提取率及干膏得率、HPLC指纹图谱相似度作为评价指标,通过信息熵赋权法确定各指标权重而计算综合评分;以煎煮时间、加水量、煎煮次数为因素,设计L₉(3⁴)正交试验筛选七味蟾参方的最优提取工艺并进行验证试验。结果:最优提取工艺为药材加10倍量水,煎煮3次,每次煎煮1.0 h。验证试验结果显示,在3次提取试验中,多糖、喜树碱、人参皂苷Rb₁平均提取率分别为74.306%、13.860%、52.958%,干膏平均得率为16.150%,指纹图谱相似度平均值为0.991,各指标RSD均小于3.0%(n=3)。结论:优化后的提取工艺重复性好、稳定可行,为该处方的后续开发和产业化生产提供参考依据。

关键词 七味蟾参方;信息熵赋权法;正交试验;多糖;喜树碱;人参皂苷Rb₁;指纹图谱;相似度;提取工艺

Study on the Optimization of Extraction Technology of Qiwei Chanshen Formula by Orthogonal Test Based on Information Entropy Theory

XING Zengzhi^{1,2}, LI Shuai¹, ZHANG Aijun¹(1.Institute of Traditional Chinese Medicine, Sichuan Academy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China; 2.School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the water extraction technology of Qiwei chanshen formula. METHODS: The content of polysaccharides from *Gekko japonicus* and *Panax quinquefolium* was determined by UV spectrophotometry, the contents of camptothecin from *Camptotheca acuminata* and ginsenoside Rb₁ from *P. quinquefolium* were determined by HPLC. The extraction rate of above three components, dry extractum yield and HPLC fingerprint similarity were used as evaluation indicators; information entropy theory was used to determine the weight of each indicator so as to calculate comprehensive score. L₉(3⁴) orthogonal test was used to screen the optimal extraction technology of Qiwei chanshen formula with decoction time, water volume and decoction times as factors. Validation test was also performed. RESULTS: The optimal extraction technology included 10-fold water, decocting for 3 times, 1.0 h each time. The results of validation test showed that the average extraction rate of polysaccharide, camptothecin and ginsenoside Rb₁ were 74.306%, 13.860% and 52.958%, respectively. The average dry extractum yield was 16.150%, the average value of fingerprint similarity was 0.991 (all RSDs < 3.0%, n=3). CONCLUSIONS: The optimized extraction technology is reproducible, stable and feasible, providing reference for the subsequent development and industrial production of the formula.

KEYWORDS Qiwei chanshen formula; Information entropy theory; Orthogonal test; Polysaccharide; Camptothecin; Ginsenoside Rb₁; Fingerprint; Similarity; Extraction technology

七味蟾参方为四川省中医药科学院附属医院肿瘤专科的经验方,是在原有院内制剂处方的基础上进一步优化组成,以增强其化瘀止痛效果为目的而拟定的。该方由壁虎、喜树果、西洋参等药味组方而成,具有消癥解

毒、益气活血、化瘀止痛的功效,临床主要协同治疗胃癌及其他消化道肿瘤证属血瘀者。该方在临床上用于进展期胃癌化疗后的协同治疗已经过十余年的临床实践,治疗效果确切(有关临床研究效果的资料正在整理中,将另文发表)。七味蟾参方通常以水煎汤剂的形式应用于临床,因患者服用前需先进行煎煮,故而对患者用药依从性造成一定的不便。为了提高患者用药依从性,同时使药物便于保存和携带,拟将该方全方以临床应用形式即水提取后将其开发成固体制剂,因此参考文献[1-2]

[△] 基金项目:四川省科学技术厅四川省科研院所科技成果转化资金(No.2018YSZH0023)

* 硕士研究生。研究方向:中药新药研究与开发。E-mail: 2290163156@qq.com

通信作者:研究员,硕士生导师。研究方向:新药研发及相关基础。E-mail: ajzh33@sohu.com

中正交设计方法拟对七味蟾参方水提取过程中加水量、煎煮次数、煎煮时间等影响因素进行考察,从而优选出该方的提取工艺。在试验中,选取七味蟾参方中君药及臣药的主要药效成分喜树碱(喜树果)、人参皂苷Rb₁(西洋参)、多糖(壁虎和西洋参)的提取率以及干膏得率和高效率液相色谱(HPLC)指纹图谱相似度作为评价指标,基于信息熵赋权法对各指标成分赋权分析,进而得出各正交试验的综合评分,以期通过正交试验优选出七味蟾参方最优水提工艺,为该方后续固体制剂的开发及产业化生产提供依据。

1 材料

1.1 仪器

1260 HPLC 仪(美国 Agilent 公司);UV-2401 PC 紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);JY 5002 电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);XS 205 电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);RE-52AA 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂);ST16R 高速冷冻离心机(美国赛默飞公司);KQ-300B 型超声仪(昆山市超声仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

壁虎(山东产,山东康源堂中药饮片股份有限公司,批号:20171101);喜树果(四川产,四川利民中药饮片有限责任公司,批号:170301);西洋参饮片(吉林产,四川利民中药饮片有限责任公司,批号:171001);喜树碱(批号:100532-200401,供含量测定用)、人参皂苷Rb₁(批号:110704-201726,纯度:91.1%)、D-无水葡萄糖(批号:110833-201205,纯度:99.5%)对照品均购自中国食品药品检定研究院;水为纯水,乙腈、甲醇均为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 供试品溶液的制备

称取七味蟾参方一剂处方量药材约 125 g,按加水煎煮,水浴加热浓缩,60 ℃减压干燥得干膏约 21 g,置于干燥器中保存备用。

2.1.1 多糖含量测定供试品溶液的制备 参考文献[3-4]方法,精密称取“2.1”项下的干膏约 0.25 g,精密加水 50 mL,超声 40 min(功率:300 W,频率:40 kHz)使溶解,取适量离心(5 000 r/min,5 min);精密取上清液 1 mL,加水定容至 10 mL,即得供试品溶液。

2.1.2 喜树碱、人参皂苷Rb₁含量测定供试品溶液的制备 参考文献[5-6]方法,精密称取“2.1”项下的干膏约 0.8 g,加入 50 mL 甲醇超声(功率:300 W,频率:40 kHz)处理 40 min,过滤;滤液减压浓缩,用甲醇定容至 10 mL,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤,弃去初滤液,取续滤液即得。

2.2 对照品溶液的制备

2.2.1 D-无水葡萄糖对照品溶液制备 精密称取 D-无

水葡萄糖对照品 11.4 mg,置于 100 mL 量瓶中,加水稀释至刻度,摇匀,制成每 1 mL 含 0.114 mg 的 D-无水葡萄糖对照品溶液。

2.2.2 喜树碱、人参皂苷Rb₁对照品溶液制备 分别精密称定喜树碱、人参皂苷Rb₁适量,加甲醇溶解,制成浓度分别为 1.334、1.056 mg/mL 的对照品溶液。

2.3 蒽酮-硫酸溶液的制备

称取蒽酮 0.1 g,加入浓硫酸 100 mL,至蒽酮全部溶解,摇匀,即得。

2.4 多糖含量测定

2.4.1 标准曲线的制备 参考文献[3]中多糖含量测定方法,精密量取“2.2.1”项下 D-无水葡萄糖对照品溶液 0、0.1、0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4 mL,分别置于 20 mL 具塞试管中,分别加水至 2.0 mL,摇匀,再加入蒽酮-硫酸溶液 6 mL,在旋涡混合器上使其充分混合,放冷至室温。以第一支为空白试剂,在 620 nm 波长处测其吸光度。以吸光度为纵坐标(y)、质量浓度为横坐标(x),进行线性回归,得回归方程为: $y=9.717 1x+0.022 5$ ($r=0.999 7$),结果表明,葡萄糖检测质量浓度线性范围为 5.70~79.80 μg/mL。

2.4.2 精密度试验 精密吸取“2.2.1”项下所制 D-无水葡萄糖对照品溶液适量,按“2.4.1”项下方法测定吸光度,连续测 5 次,计算得吸光度的 RSD=0.4%($n=5$),表明仪器精密度良好。

2.4.3 重复性试验 精密称取同一供试品约 0.5 g,平行称定 6 份,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,并按“2.4.1”项下方法测定吸光度,计算得其 RSD=2.88%($n=6$),表明该方法重复性良好。

2.4.4 稳定性试验 精密称取同一供试品约 0.5 g,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,分别于 0、1、2、3、4、5、6、7 h,按“2.4.1”项下方法测定吸光度,计算得含量的 RSD=1.93%($n=8$),表明供试品溶液在 7 h 内稳定性良好。

2.4.5 加样回收率试验 精密量取已知多糖含量的供试品溶液 6 份,精密加入对照品溶液适量,并按“2.4.1”项下方法测定吸光度,得平均回收率为 99.87%,RSD=2.49%($n=6$),表明该方法准确度较好。

2.5 喜树碱、人参皂苷Rb₁含量测定

2.5.1 色谱条件及系统适用性考察 参考文献[5-7]中相关色谱条件。喜树碱:色谱柱为 Phenomenex C₁₈(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相为水-甲醇,梯度洗脱(0~25 min,30%→40%甲醇;25~40 min,40%→50%甲醇;40~60 min,50%→70%甲醇;后运行 5 min);检测波长为 254 nm;进样量为 10 μL;流速为 1.0 mL/min;柱温为 30 ℃。人参皂苷Rb₁:色谱柱为 Phenomenex C₁₈(250

mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1%磷酸水, 梯度洗脱(0~25 min, 19%→20%乙腈; 25~60 min, 20%→40%乙腈; 60~70 min, 40%→100%乙腈; 后运行10 min); 检测波长为203 nm; 进样量为10 μL; 流速为1.0 mL/min; 柱温为40 ℃。

取“2.1.2”和“2.2.2”项下对照品溶液和供试品溶液进样, 结果人参皂苷Rb₁及喜树碱峰与相邻峰分离良好, 二主峰的理论板数均大于5 000, 色谱见图1、图2。

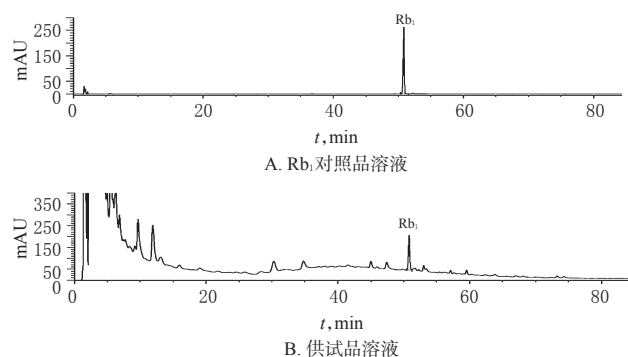


图1 Rb₁的高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of Rb₁

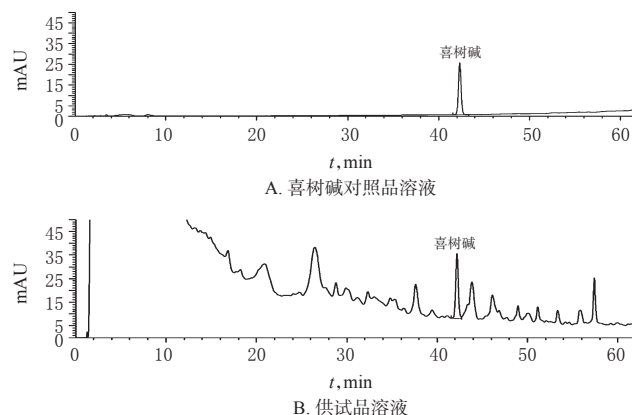


图2 喜树碱的高效液相色谱图

Fig 2 HPLC chromatograms of camptothecin

2.5.2 线性关系考察 精密吸取“2.2.2”项下2种对照品溶液适量, 将其稀释为一系列质量浓度的对照品溶液, 其中喜树碱质量浓度分别为0.003、0.013、0.067、0.133、0.267 mg/mL, 人参皂苷Rb₁质量浓度分别为0.002、0.011、0.053、0.106、0.211 mg/mL。分别按“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 以质量浓度为横坐标(x)、相应色谱峰面积为纵坐标(y)绘制标准曲线。得喜树碱、人参皂苷Rb₁的回归方程分别为 $y=50\,949x-114.04$ ($r=0.999\,8$)、 $y=31\,980x-50.196$ ($r=0.999\,9$), 检测质量浓度线性范围分别为0.003~0.267、0.002~0.211 mg/mL。定量限分别为0.003、0.002 mg/mL。

2.5.3 精密度试验 精密吸取“2.2.2”项下2种对照品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件连续进样6次, 以对照品峰面

积进行计算, 结果喜树碱、人参皂苷Rb₁峰面积的RSD值分别为0.12%、0.18% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.5.4 重复性试验 精密称取同一供试品约0.5 g, 平行称定6份, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 计算喜树碱、人参皂苷Rb₁的峰面积, 结果其RSD分别为0.74%、1.32% ($n=6$), 表明该方法重复性良好。

2.5.5 稳定性试验 精密称取同一供试品约0.5 g, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 分别于制备后0、2、4、6、8、12 h按“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 计算喜树碱、人参皂苷Rb₁的峰面积, 结果含量的RSD分别为1.57%、1.93% ($n=6$), 表明供试品溶液在放置12 h内稳定性良好。

2.5.6 加样回收率试验 取已知含量的供试品溶液6份, 分别精密加入“2.2.2”项下2种对照品溶液适量, 按“2.5.1”项下色谱条件进样测定, 计算得喜树碱、人参皂苷Rb₁的平均加样回收率分别为99.75%、98.41%, RSD分别为1.28%、1.63% ($n=6$), 表明该方法准确度良好。

2.6 干膏得率测定

精密称定提取后的干膏质量, 计算提取物的干膏得率, 干膏得率=干膏质量/药材质量×100%。

2.7 HPLC指纹图谱的建立及相似度评价

分别取正交试验中9份样品的供试品溶液, 按如下条件进样: 色谱柱为Welchrom C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.05%磷酸二氢钾溶液(磷酸调节pH至3.20), 梯度洗脱(0~10 min, 5%→15%乙腈; 10~20 min, 15%→40%乙腈; 20~40 min, 40%→70%乙腈; 后运行5 min); 流速为1.0 mL/min; 检测波长为254 nm; 柱温为30 ℃; 进样量为20 μL。记录色谱图, 将色谱图导入药典委员会推荐的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2004A版)进行HPLC色谱图叠加分析^[8-10], 对9个供试品图谱进行相似度评价。

2.8 正交试验设计

2.8.1 因素与水平 在参考相关文献[8-12]和预试验的基础上, 拟采用正交试验对加水量(A)、煎煮时间(B)、煎煮次数(C)3个因素进行考察, 设计L₉(3³)正交表进行试验优化七味蟾参方水提工艺, 各因素与水平见表1。

表1 因素与水平

Tab 1 Factors and levels

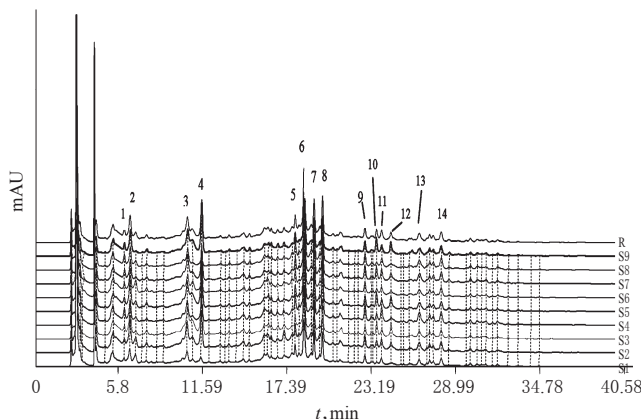
水平	因素		
	A(加水量), 倍	B(煎煮时间), h	煎煮次数, 次
1	6	0.5	1
2	10	1.0	2
3	14	1.5	3

2.8.2 正交试验结果 按照表1中试验设计方案进行正交试验, 按“2.4~2.5”项下各含量测定方法进行含量测

定,得到多糖、人参皂苷Rb₁、喜树碱等指标成分含量,并计算出这些指标成分的提取率[提取率(%)=浸膏中指标成分的质量/相应指标成分在药材中的质量×100%];另计算各样品的干膏得率、HPLC指纹图谱相似度(K);采用信息熵赋权法得出各指标的权重系数,再计算综合评分(M)。

在参考文献[8, 11-12]的基础上,建立原始评价指标的指标矩阵,再将原始矩阵转换为概率矩阵,随后计算出各项指标的信息熵(H_i),得到评价指标的H_i=[0.967 0 0.987 7 0.842 5 0.986 3 0.999 9],再计算第*i*项指标的系数W_i=[0.152 4 0.056 8 0.727 1 0.063 3 0.000 5],即多糖、Rb₁、喜树碱的提取率以及干膏得率、K的权重系数依次为0.152 4、0.056 8、0.727 1、0.063 3、0.000 5。将概率矩阵的全部数据加权处理,得到综合评价指标(即综合评分M), $M=(x_{i\text{多糖}}/x_{\text{max多糖}} \times 0.152\ 4 + x_{i\text{Rb}_1}/x_{\text{maxRb}_1} \times 0.056\ 8 + x_{i\text{喜树碱}}/x_{\text{max喜树碱}} \times 0.727\ 1 + x_{i\text{干膏得率}}/x_{\text{max干膏得率}} \times 0.063\ 3 + x_{i\text{相似度}}/x_{\text{max相似度}} \times 0.000\ 5) \times 100$ 。

9个样品(S1~S9)的HPLC指纹图谱见图3;极差分析与综合评分结果见表2,方差分析结果见表3。



注:S1~S9. 1~9号样品;R. 对照;6. 人参皂苷Rb₁;11. 喜树碱;1~5、7~10、12~14. 未知色谱峰

Note: S1-S9. test samples of No. 1-9; R. reference substance; 6. ginsenoside Rb₁; 11. camptothecin; 1-5, 7-10, 12-14. unknown chromatographic peaks

图3 HPLC指纹图谱

Fig 3 HPLC fingerprints

由方差分析结果可知,A、B、C 3个因素对综合评分影响的主次顺序为C>B>A,即煎煮次数>煎煮时间>加水量。其中因素C具有显著性差异,因素A、B各水平间无显著性差异,D为空白项,亦无显著性差异。从生产实际与节约成本角度出发,结合正交试验极差分析结果,确定最优工艺为A₂B₂C₃,即最优提取方案为药材加10倍量水,每次煎煮1.0 h,共煎煮3次。

2.9 验证试验

称取10剂处方药材量的药材3份(每份约1 250 g),

表2 正交试验结果

Tab 2 Results of orthogonal tests

序号	因素				指标					
	A,倍	B,min	C,次	D(空白)	提取率,%			干膏得率,%	K	综合评分(M)
					多糖	Rb ₁	喜树碱			
1	1	1	1	1	13.458	33.163	1.141	6.992	0.931	13.973
2	1	2	2	2	45.169	40.413	5.399	11.136	0.980	44.911
3	1	3	3	3	74.585	47.671	13.751	15.056	0.988	96.732
4	2	1	2	3	64.586	54.775	3.990	12.048	0.982	42.927
5	2	2	3	1	74.565	53.048	13.885	16.192	0.993	98.274
6	2	3	1	2	37.509	38.602	2.177	9.744	0.961	25.794
7	3	1	3	2	55.87	76.320	9.851	14.992	0.992	74.593
8	3	2	1	3	49.714	52.985	1.969	10.544	0.989	28.584
9	3	3	2	1	66.096	47.613	12.916	15.744	0.971	90.889
K ₁	51.872	43.831	22.784	67.712						
K ₂	55.665	57.256	59.576	48.433						
K ₃	64.689	71.138	89.866	56.081						
R	12.817	27.307	67.082	19.279						

表3 方差分析结果

Tab 3 Results of variance analysis

方差来源	偏差平方和	自由度	F	显著性
A(误差)	260.080	2	1.000	
B	1 118.640	2	4.301	
C	6 771.260	2	26.035	显著
D	565.470	2	2.174	

注:F_{0.05(2,2)}=19.00

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

按照最优提取工艺A₂B₂C₃进行提取。结果,多糖、喜树碱、人参皂苷Rb₁平均提取率分别为74.306%、13.860%、52.958%,干膏平均得率16.150%;K平均值为0.991;3次提取各指标的RSD均小于3.0%,表明经优化的处方提取工艺重复性好、稳定可行。详见表4。

表4 验证试验结果

Tab 4 Results of verification tests

编号	提取率,%			干膏得率,%	K
	多糖	Rb ₁	喜树碱		
1	72.583	52.288	13.532	15.695	0.987
2	74.418	53.645	13.781	16.324	0.991
3	75.916	52.941	14.267	16.430	0.994
RSD, %	2.246	1.282	2.697	2.458	0.354

3 讨论

壁虎为壁虎科无蹼壁虎或多疣壁虎及其他几种壁虎的干燥全体,又叫天龙、守宫等。其味咸寒,具有祛风定惊、软坚散结、解毒的功效^[13]。现代药理研究表明,守宫多糖是壁虎抗肿瘤与免疫调节的重要药效物质基础^[13-14]。喜树果系蓝果树科喜树属植物喜树的干燥成熟果实,具有清热解毒、散结消癥之功效,常用于治疗食道癌、胃癌、肠癌、肝癌等,喜树碱是喜树果发挥抗肿瘤作用的主要活性成分^[15]。处方中西洋参所含人参皂苷Rb₁、西洋参多糖亦作为本处方发挥抗肿瘤作用的物质^[16-17]。七味蟾参方中壁虎为君药,喜树果为臣药。基于中医药

理论以及相关药效学的研究,本研究最终确定上述几种物质作为提取工艺含量测定的指标成分。但是,中药复方成分复杂,仅凭几个含量测定指标成分作为工艺筛选的指标存在较大局限性。指纹图谱法是一种整体的、量化的药物分析手段,近些年已广泛应用于中药特别是中药复方的成分分析和质量控制中,因其具有“整体性”的分析优势,能够较为直观、全面地反映不同提取工艺条件对中药复方中药效物质及其含量变化的影响;此外,干膏得率也常常作为中药复方提取工艺的评价指标^[18-19]。因此本研究将各样品的HPLC指纹图谱相似度及干膏得率也纳入综合评价指标中。

采用信息熵理论具有处理复杂多量数据的分析优势,将中药复方不同提取工艺的多种指标数据结果用信息熵赋权法进行数据处理并计算出各指标的权重,然后再将赋权后的多项评价指标综合成为单一度量的指标即所谓的综合评分,从而可以较为客观地优化出中药复方的提取工艺^[20-21]。因而本研究将信息熵理论应用于正交试验数据的处理过程,这样在试验过程中指标成分的权重系数完全来自于信息熵理论对试验数据本身的分析,这使得试验数据的综合评价结果更加客观、可靠,同时也提升了试验研究的科学性和严谨性。

本研究最后对优化出的提取工艺进行了3次验证试验。试验结果表明,正交试验所优化出的七味蟾参方提取工艺重复性好、稳定可行,从而为该方进一步开发及产业化生产提供了较为可靠的数据支持。

参考文献

[1] 刘霞,杨敏,徐冲,等.补肾养血颗粒的提取工艺优化研究[J].中国药房,2018,29(3):349-352.

[2] 彭红英,江涛,刘敏珊,等.正交试验优化益骨颗粒的提取工艺[J].中国药房,2017,28(19):2684-2687.

[3] 任焯,李厚聪,刘永恒,等.加拿大原产地西洋参多糖提取工艺优化研究[J].西南民族大学学报(自然科学版),2011,37(6):940-945.

[4] 陈军辉,谢明勇,易秀琴,等.西洋参多糖提取新工艺研究[J].时珍国医国药,2005,16(10):977-979.

[5] 隆林,罗朝凤,李天先,等.喜树果质量标准修订研究[J].现代食品,2017,15(30):87-92.

[6] 王振涛,常红波,黄海英,等. HPLC法测定抗纤益心浓缩丸中人参皂苷Rg₁、Rb₁、Re的含量[J].中医临床研究,

2016,8(28):24-27.

[7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:131.

[8] 谢凡,施崇精,杨秀清,等.基于信息熵理论的正交设计结合指纹图谱优选加味四妙颗粒的提取工艺[J].中草药,2018,49(6):1331-1337.

[9] 李国转,于凡,陈卫东,等.正交试验结合HPLC指纹图谱优选丹参总酚酸的提取工艺[J].中药材,2017,40(5):1159-1162.

[10] 王丹,程刚,许汉林,等.丹参提取工艺的指纹图谱技术结合正交试验优化[J].时珍国医国药,2016,27(4):857-860.

[11] 李淼,王星星,康小东,等.基于信息熵理论的哮喘方水提取工艺优选研究[J].中草药,2016,47(12):2113-2117.

[12] 王仁杰,李淼,闫明,等.信息熵理论在热毒宁口服制剂中金银花与栀子提取工艺优选中的应用[J].中草药,2015,46(5):683-687.

[13] 孙超,孙明江.壁虎抗肿瘤作用的研究进展[J].山东中医药大学学报,2011,35(6):576-578.

[14] WU XZ, CHEN D, XIE GR. Effects of Gekko sulfated polysaccharide on the proliferation and differentiation of hepatic cancer cell line[J]. *Cell Biol Int*, 2006, 30(8):659-664.

[15] 代鲁平,宋春霞,邵先祥,等.抗癌药物喜树碱类衍生物的研究进展[J].中国药学杂志,2010,45(23):1813-1815.

[16] 喻春皓,王冲之,袁钧苏.西洋参抗癌研究进展:以结直肠癌为研究范例[J].药科学报,2013,48(7):986-992.

[17] 于晓娜,崔波,任贵兴.西洋参多糖的研究进展[J].食品科学,2014,35(9):301-305.

[18] 伍振峰,陈伟良,王雅琪,等.丹参减压提取工艺优化及技术适宜性研究[J].中草药,2014,45(6):795-800.

[19] 汪露露,何丹丹,王满,等.基于指纹图谱与主成分分析相结合的复方虎杖方提取工艺研究[J].中草药,2017,48(2):278-282.

[20] 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,2007,21(1):4-8.

[21] 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.

(收稿日期:2018-09-25 修回日期:2018-10-15)

(编辑:刘萍)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅