

# 酸枣仁总黄酮提取工艺及其预测模型研究

李 游<sup>1</sup>, 靳爱仙<sup>2</sup>, 梁宗锁<sup>1</sup>, 董娟娥<sup>1</sup>

(1 西北农林科技大学 生命科学学院, 陕西 杨凌 712100; 2 国家林业局 调查规划设计院, 北京 100714)

**【摘要】** 【目的】研究优化酸枣仁总黄酮的提取工艺。【方法】采用星点设计-效应面法,对酸枣仁总黄酮的超声提取工艺进行优化。以乙醇体积分数、液(体积,mL)料(质量,g)比、提取时间为自变量,以总黄酮提取量为因变量建立预测模型,并进行了验证。【结果】总黄酮提取量与 3 个影响因素不能用线性关系进行描述,采用二次多项式的拟合效果较好,复相关系数  $R^2=0.8879$ ,具有较高的可信度。优选的最佳工艺为:乙醇体积分数 84%,液料比 40 mL/g,提取时间 35 min;最佳工艺验证结果与模型预测值相差 2.30%,总黄酮提取率达到 95.05%。【结论】星点设计-效应面法可以快速、简便地优化酸枣仁总黄酮的超声提取工艺,所建模型预测性良好,工艺稳定可行。

**【关键词】** 酸枣仁;总黄酮;提取工艺;星点设计-效应面法

**【中图分类号】** S665.109.9;R284.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-9387(2009)10-0193-06

## Optimization of the extraction technics of total flavones from *Semen ziziphi spinosae* and its mathematical model

LI You<sup>1</sup>, JIN Ai-xian<sup>2</sup>, LIANG Zong-suo<sup>1</sup>, DONG Juan-e<sup>1</sup>

(1 College of Life Sciences, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China;

2 Academy of Forest Inventory and Planning, State Forestry Administration, Beijing 100714, China)

**Abstract:** 【Objective】The extraction technics of total flavones in *Semen ziziphi spinosae* was optimized. 【Method】Ultrasonic extraction process of the total flavones in *Semen ziziphi spinosae* was optimized with central composite design-response surface methodology. Linear or nonlinear mathematic models were used to evaluate the relationship between the independent variable (concentration of ethanol, liquid-solid ratio, and extraction time) and the dependent variable (extraction quantity). Optimum process conditions were predicted with response surface methodology, and then validated. 【Result】Second-order quadratic model was more suitable than linear model for evaluation of the relationship between independent variable and dependent variable, and its regression coefficient was as high as 0.8879. The optimum process conditions were obtained as follows: 84% ethanol, liquid-solid ratio at 40 mL/g and extracting for 35 min. The deviation between observed and predicted values of extraction quantity was 2.30%, the extraction rate up to 95.05%. 【Conclusion】Central composite design-response surface methodology can be used to optimize the extraction process of the total flavones in *Semen ziziphi spinosae* and optimized process is reliable.

**Key words:** *Semen ziziphi spinosae*; total flavone; extraction technique; central composite design-response surface methodology

\* [收稿日期] 2009-01-12

[基金项目] 中国科学院地地合作项目“酸枣规范化生产及综合开发”(2007-1)

[作者简介] 李 游(1983-),男,四川攀枝花人,在读硕士,主要从事药用植物化学成分研究。E-mail:liyoyou\_19830210@163.com

[通信作者] 梁宗锁(1965-),男,陕西扶风人,教授,博士生导师,主要从事中草药规范化栽培理论与技术研究。

E-mail:liangzs@ms.iswc.ac.cn

酸枣仁为鼠李科枣属植物酸枣(*Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Huex H. F. Chou) 的干燥成熟种子<sup>[1]</sup>。酸枣仁(*Semen ziziphi spinosae*)为传统中药,具有补肝、宁心、敛汗、生津的功能,常用于虚烦不眠、惊悸多梦、体虚多汗、津伤止渴等症。关于酸枣仁的化学成分,早在 20 世纪 80 年代就有研究,发现酸枣仁含有当药素、白桦脂酸、白桦脂醇、酸枣仁皂苷及阿魏酸、维生素 C 等成分,且含多种氨基酸及微量元素<sup>[2]</sup>。袁昌鲁等<sup>[3]</sup>认为,黄酮类物质为酸枣仁的主要有效成分之一。

目前,国内学者多采用正交设计和均匀设计来优化提取工艺<sup>[4-8]</sup>,由于方法本身的特点,一般多采用线性数学模型拟合试验结果与影响因素间的关系,而不适合用二次多项式,且试验次数较少,精度较低,预测性较差。星点设计是集数学和数理统计于一体的试验设计方法,其特点是在二水平析因设计的基础上,加上极值点和中心点( $\pm\alpha$ ,  $\pm 1$  和  $0$ ,  $\alpha = (F)^{1/4}$ ,  $F$  为析因设计部分的试验次数,  $F = 2^k$ ,  $k$  为因素个数)构成,是试验次数较少、适宜进行非线性拟合的试验设计方法。与以前常采用的均匀设计和正交设计相比,星点设计具有精度高、预测性好、可信度高等特点<sup>[9-13]</sup>。为此,本试验采用星点设计(Central composite design, CCD)-效应面法(Response surface methodology, RSM)<sup>[14-16]</sup>,对酸枣仁总黄酮的提取工艺进行优化,并建立了预测模型,以期对酸枣仁总黄酮的提取提供技术支持。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

供试酸枣仁(2007 年产)由延安市宝塔区常泰制药公司酸枣基地提供,经西北农林科技大学生命科学学院药用植物研究室张跃进副教授鉴定,为鼠李科枣属植物酸枣的干燥成熟种子。芦丁对照品购自中国药品生物制品检定所,乙醇、甲醇等试剂均为色谱分析纯。

### 1.2 仪 器

UV-2802H 型紫外可见分光光度计,尤尼柯上海仪器有限公司;SB25-12DT 型超声波清洗机,宁波新芝生物科技股份有限公司;RE-52AA 型旋转蒸发器,上海亚荣生化仪器厂;SHB-III 型循环水式多用真空泵,郑州长城科工贸有限公司。

### 1.3 酸枣仁总黄酮含量的测定

1.3.1 样品的制备 将洁净酸枣仁生品于 60 ℃ 干燥 24 h,研磨后过 0.833 mm (20 目)筛备用。将干

燥的酸枣仁粉末置于索氏提取器中,用 15 倍量的石油醚(60~90 ℃)水浴回流提取 2 次,每次 3 h,回收石油醚。将脱脂粉末挥尽残醚至无醚味,混匀后于干燥器中密封备用。

1.3.2 标准曲线的制备 采用亚硝酸钠-硝酸铝法制备芦丁标准曲线<sup>[17]</sup>。测定各标准溶液的吸光度  $A_{510}$ ,绘制标准曲线,得回归方程  $Y = 0.0541x - 0.00003$ (其中  $x$  为吸光度; $Y$  为酸枣仁总黄酮提取量,mg/mL),  $r^2 = 0.9994$ ,线性范围为 0.005~0.035 mg/mL,线性关系良好。

1.3.3 样品总黄酮提取量的测定 (1)样品总黄酮平均含量的确定。分 3 次称取酸枣仁脱脂粉 2.0 g,用 100 mL 体积分数 75%乙醇回流提取 3 次,每次 6 h,挥尽提取液,甲醇定容于 50 mL 容量瓶中,取 1 mL 溶液于 10 mL 容量瓶内,按测定芦丁标准液吸光度的方法测定吸光度,取平均值,计算总黄酮含量。

(2)样品总黄酮提取量的确定。称取酸枣仁脱脂粉 2.0 g,按照要求加入一定量的提取溶剂,在一定温度下超声提取一段时间,抽滤,挥尽滤液,用甲醇定容至 50 mL 容量瓶中作为待测液。取 1 mL 待测液于 10 mL 容量瓶中,按测定芦丁标准液吸光度的方法测定样品提取液的吸光度,计算总黄酮含量。

酸枣仁总黄酮平均含量及提取率的计算公式为:

$$\text{总黄酮平均含量}(Q)/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}) = C \times V \times D / M;$$

$$\text{总黄酮提取率}/\% = C \times V \times D \times 100 / (M \times Q)。$$

式中: $C$  为总黄酮提取液的质量浓度(mg/mL), $V$  为溶液体积(mL), $D$  为溶液稀释倍数, $M$  为酸枣仁的质量(g)。所得值是 3 个重复的平均值。

### 1.4 酸枣仁总黄酮提取条件的星点试验优化

单因素预试验表明,预浸时间为 30 min,提取次数为 3 次时,提取温度、提取时间、乙醇体积分数和液料比对酸枣仁总黄酮提取量的影响较大。当超声提取温度过高时,机器会停止工作,以免功率过大而损坏,因此试验确定的提取温度为 70 ℃。试验选取对酸枣仁总黄酮提取量影响较大且作用效果不易预测的 3 个因素,即乙醇体积分数( $X_1$ )、液料比( $X_2$ )和提取时间( $X_3$ ),通过星点试验设计来优化提取条件。星点试验的因素水平设置如表 1 所示。

### 1.5 模型拟合及工艺优化

以酸枣仁总黄酮提取量为因变量,乙醇体积分数、液料比和提取时间为自变量,利用统计软件 SAS(8.01)进行多元线性回归和二次多项式拟合。拟合结果为:

多元线性模型:  $Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3$ ;

二次多项式模型为:  $Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_1^2 + b_5 X_2^2 + b_6 X_3^2 + b_7 X_1 X_2 + b_8 X_1 X_3 + b_9 X_2 X_3$ 。

表 1 酸枣仁总黄酮提取工艺的星点试验优化设计

Table 1 Factors and levels of independent variables in coded of extracting total flavones in *Semen ziziphi spinosae*

因素 Factor	水平 Level				
	-1.732	-1	0	1	1.732
$X_1/\%$	60.0	66.3	75	83.7	90.0
$X_2/(\text{mL} \cdot \text{g}^{-1})$	30.0	34.2	40	45.8	50.0
$X_3/\text{min}$	20.0	24.2	30	35.8	40.0

通过模型拟合的复相关系数、标准残差(标准残差  $e'_i = e_i / \text{SQRT}(MS_e)$ , 其中  $e_i$  为残差,  $MS_e$  为回归分析中的剩余均方, 将残差  $e_i$  按从小到大排序即可得到顺序残差  $\hat{e}_i$ ) 和残差正态概率图(标准正态分布函数  $\Phi(u_i) = (i - 0.375) / (n + 0.25)$ , 其中  $i$  为序号,  $n$  为试验处理总数, 由  $i$  和  $n$  可计算  $\Phi(u_i)$ ), 然后反查标准正态分布表得到百分位点值  $u_i$ , 以  $u_i$  和顺序残差做图并考察其线性关系) 3 种方法, 对所拟合

表 2 酸枣仁总黄酮提取量的星点设计试验结果

Table 2 Design of experiments and the extraction quantity of total flavones in *Semen ziziphi spinosae*

序号 No.	因素 Factor			提取量/ $(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$ Extraction quantity	序号 No.	因素 Factor			提取量/ $(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$ Extraction quantity
	$X_1$	$X_2$	$X_3$			$X_1$	$X_2$	$X_3$	
1	-1	-1	-1	5.375 5	11	0	-1.732	0	5.114 4
2	1	-1	-1	6.020 6	12	0	1.732	0	6.285 7
3	-1	1	-1	6.055 8	13	0	0	-1.732	5.361 9
4	1	1	-1	6.281 6	14	0	0	1.732	6.480 4
5	-1	-1	1	5.547 2	15	0	0	0	6.466 9
6	1	-1	1	6.115 3	16	0	0	0	6.434 5
7	-1	1	1	6.322 2	17	0	0	0	6.407 4
8	1	1	1	6.521 4	18	0	0	0	6.285 7
9	-1.732	0	0	6.439 9	19	0	0	0	6.407 4
10	1.732	0	0	6.366 8	20	0	0	0	6.358 7

2.2.1 多元线性方程和二次多项式方程拟合 根据试验结果, 应用 SAS(8.01) 统计软件, 以总黄酮提取量为因变量, 分别对各因素(自变量) 进行多元线性回归和二次多项式拟合。

多元线性方程拟合结果为:  $Y = 1.579 05 + 0.015 76 X_1 + 0.056 15 X_2 + 0.038 34 X_3$ 。

经检验该模型  $R = 0.777 1^{**} > R_{0.01} = 0.647$ ,  $R^2 = 0.603 9$ ; 该模型的相关系数在  $P < 0.01$  水平上显著, 但数值偏低, 模型拟合度不佳, 预测性较差。说明该试验结果不适合进行线性模拟, 于是进行二次多项式的拟合。

二次多项式方程拟合结果为:

$Y = -10.306 12 + 0.007 73 X_1 + 0.590 23 X_2 + 0.155 47 X_3 + 0.000 163 13 X_1^2 - 0.006 67 X_2^2 -$

的模型进行适合性检验, 以通过检验的合适数学模型为基础, 描绘三维效应面。由于三维效应面只能表达含 2 个自变量函数的曲面图, 因此本研究中分别固定 3 个自变量中的 1 个, 并设其值为中心值(即水平为 0 时对应的值), 代入原方程, 绘制三维曲面图, 并从效应面上选取最佳工艺条件。

## 1.6 优化工艺的验证

按优选出的最佳工艺条件进行 3 次平行验证试验, 结果取平均值后与二次多项式模拟结果进行比较, 计算相对偏差, 以确定预测的酸枣仁总黄酮提取工艺条件是否符合实际。

## 2 结果与分析

### 2.1 酸枣仁总黄酮平均含量的测定

测定结果表明, 酸枣仁总黄酮平均含量为 6.87 mg/g。本研究将以此作为最后提取率计算的依据。

### 2.2 酸枣仁总黄酮提取的星点设计试验结果与拟合模型分析

星点设计试验结果如表 2 所示。

$0.004 45 X_3^2 - 0.000 961 65 X_1 X_2 + 0.000 734 24 X_1 X_3 + 0.002 38 X_2 X_3$ 。

经检验该模型  $R = 0.942 3^{***} > R_{0.01} = 0.647$ ,  $R^2 = 0.887 9$ ; 该模型的相关系数在  $P < 0.01$  水平上显著, 且较多元线性模型的复相关系数高, 说明二次多项式模型较线性模型的拟合度高, 预测性好。

### 2.2.2 二次多项式方程的残差正态概率图法检验

由表 3 可见, 该二次多项式模型的标准残差  $|e'_i| < 3$ , 因此认为该模型无离群值, 即它们对应的观察值(实测值) 均无异常。将标准化残差  $e'_i$  从小到大排序, 得到顺序残差, 查标准正态分布函数表, 算出  $U_i$ 。以  $U_i$  值为横坐标, 顺序残差为纵坐标, 得 Rankit 图如图 1 所示。

表 3 酸枣仁总黄酮提取的星点试验结果及残差分析

Table 3 Results of central composite design and residual analysis for total flavones in *Semen ziziphi spinosae*

序号 No.	实测值 $Y_i$ Actual value	预测值 $y_i$ Predicted value	残差 $e_i$ Residual error	标准残差 $e'_i$ Standard residual error	序号 No.	实测值 $Y_i$ Actual value	预测值 $y_i$ Predicted value	残差 $e_i$ Residual error	标准残差 $e'_i$ Standard residual error
1	5.375 5	5.431 3	-0.055 8	-0.128 0	11	5.114 4	5.181 6	-0.067 2	-0.154 2
2	6.020 6	5.728 5	0.292 1	0.670 1	12	6.285 7	6.304 7	-0.019 0	-0.043 6
3	6.055 8	6.019 7	0.036 1	0.082 8	13	5.361 9	5.580 8	-0.218 9	-0.502 2
4	6.281 6	6.122 8	0.158 8	0.364 3	14	6.480 4	6.347 6	0.132 8	0.304 7
5	5.547 2	5.642 0	-0.094 8	-0.217 5	15	6.466 9	6.409 7	0.057 2	0.131 2
6	6.115 3	6.087 3	0.028 0	0.064 2	16	6.434 5	6.409 7	0.024 8	0.056 9
7	6.322 2	6.550 3	-0.228 1	-0.523 3	17	6.407 4	6.409 7	-0.002 3	-0.005 3
8	6.521 4	6.401 6	0.119 8	0.274 8	18	6.285 7	6.409 7	-0.124 0	-0.284 5
9	6.439 9	6.210 0	0.229 9	0.527 4	19	6.407 4	6.409 7	-0.002 3	-0.005 3
10	6.366 8	6.682 8	-0.316 0	-0.724 9	20	6.358 7	6.409 7	-0.051 0	-0.117

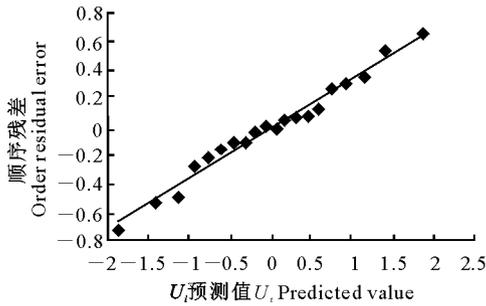


图 1 检验二次多项式方程适合性的残差概率图

Fig.1 Rankit graph of fitting the aptness of quadratic polynomial equation

由图 1 可以看出, Rankit 图线性关系良好, 复相关系数  $R^2 = 0.983 2$ , 可以直观地判断残差服从正态分布, 从而说明该模型是合适的。总之, 通过模型的复相关系数、标准残差及 Rankit 图, 均说明该模型是合适的<sup>[18]</sup>。

### 2.3 酸枣仁总黄酮提取量的效应面优化与预测

根据超声提取酸枣仁总黄酮的二次多项式模型, 分别以一个自变量为中心值, 绘制总黄酮提取量与影响显著的另 2 个自变量的效应面和等高图, 所得结果见图 2~4。

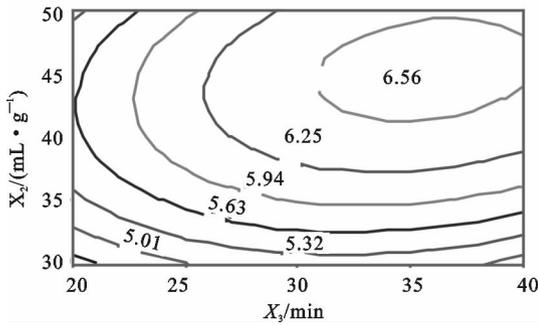


图 2 液料比( $X_2$ )和提取时间( $X_3$ )对酸枣仁总黄酮提取量的等高图及效应面  
Fig.2 Response surface and contour lines of  $X_2$  and  $X_3$  for the extraction quantity of total flavones in *Semen ziziphi spinosae*

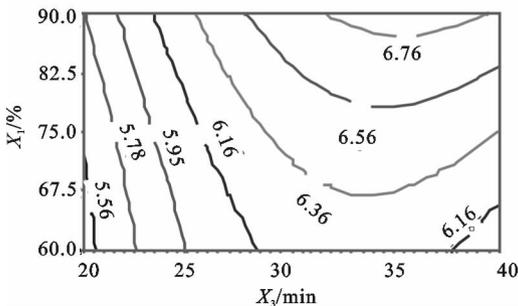
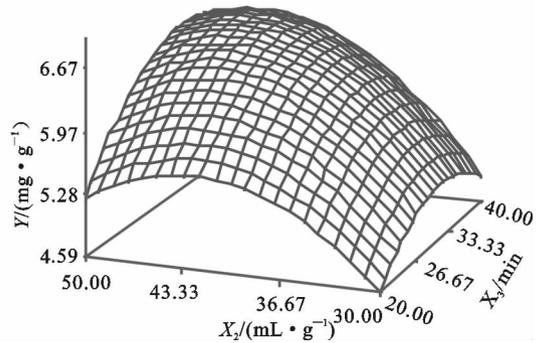
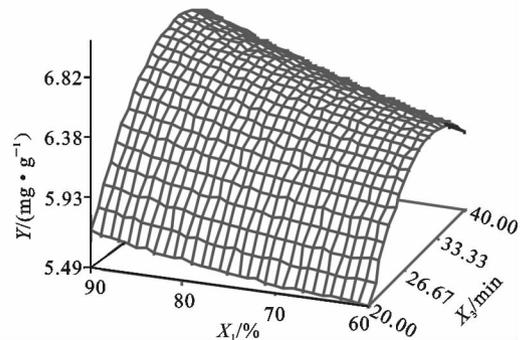


图 3 乙醇体积分数( $X_1$ )和提取时间( $X_3$ )对酸枣仁总黄酮提取量的等高图及效应面  
Fig.3 Response surface and contour lines of  $X_1$  and  $X_3$  for the extraction quantity of total flavones in *Semen ziziphi spinosae*



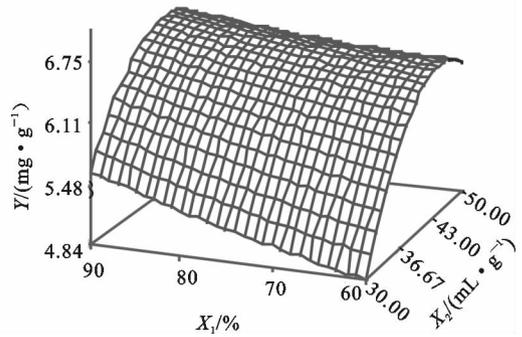
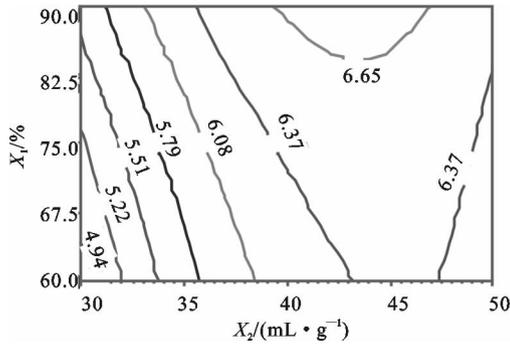


图 4 乙醇体积分数( $X_1$ )和液料比( $X_2$ )对酸枣仁总黄酮提取量的等高图及效应面  
Fig. 4 Response surface and contour lines of  $X_1$  and  $X_2$  for the extraction quantity of total flavones in *Semen ziziphi spinosae*

由图 2~4 可知,在一定范围内,液料比( $X_2$ )与提取时间( $X_3$ )的相互作用呈正相关(图 2),在增大液料比的同时延长提取时间,可以提高总黄酮的提取量( $Y$ );乙醇体积分数( $X_1$ )与提取时间( $X_3$ )之间既有正相关又有负相关关系(图 3),当提取量达到最大时,延长提取时间反而抑制了黄酮类物质的析出;乙醇体积分数( $X_1$ )与液料比( $X_2$ )间的相互作用也是既有正相关又有负相关(图 4),当提取量达到最大时,加入更多乙醇反而对黄酮类物质的析出表现出抑制作用。每个效应面都具有较优区域,在区域内  $Y$  值可达最大,将各较优区域重叠,即可得到酸枣仁总黄酮提取量的最佳工艺范围为:乙醇体积分数( $X_1$ )84%~90%;液料比( $X_2$ )40~47 mL/g;提取时间( $X_3$ )32~40 min。考虑到节约成本、简化试验、投入产出比等因素,最终确定试验的优化工艺为:乙醇体积分数 84%,液料比 40 mL/g,提取时间 35 min。

#### 2.4 酸枣仁总黄酮提取的优化工艺验证

将  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$  的值带入二次多项式模型得到的预测值为 6.68 mg/g,而实测值为 6.53 mg/g,相对偏差较小(2.30%),提取率达 95.05%,取得了比较理想的提取效果。说明二次多项式模型可以较好地描述总黄酮提取量与各影响因素之间的关系,可信度较大。

### 3 讨论

在单因素试验过程中发现,采用超声提取和传统回流提取黄酮类物质时,两个工艺对提取时间的要求明显不同。当总黄酮提取量达到极值后,随着超声提取时间的增加,黄酮提取量反而降低。说明超声处理时间过长可能会破坏某些不稳定黄酮类物质的结构;并且随着超声时间的延长,会使原材料粉

碎度增加,从而对黄酮类物质产生一定的吸附作用,导致提取液中黄酮类物质含量降低,进而影响到黄酮类物质的提取。因此,采用超声提取时必须重视提取时间的控制。

本试验结果表明,各因素对酸枣仁总黄酮提取量的综合影响,并不是在单因素试验基础上的简单工艺组合,因而不能用线性关系表达其内在联系。而国内的类似研究中,多采用正交设计和均匀设计优化工艺,即用线性数学模型进行拟合,因此不能准确预测最佳工艺条件。本试验根据星点设计所建立的数学模型描绘效应面,通过其较优区域重叠即可以直接获取较佳工艺条件。验证试验表明,最佳条件下的预测值与实际值偏差较小,证实用预测模型可以获得较好的预测效果。

### 4 结论

在单因素试验的基础上,确定了影响总黄酮提取的主要因素,并对其进行了宽范围的考察,确定了影响因素的最高水平和最低水平,结合星点设计-效应面法对酸枣仁总黄酮提取工艺进行了优化。拟合的二次多项式模型为: $Y = -10.30612 + 0.00773X_1 + 0.59023X_2 + 0.15547X_3 + 0.00016313X_1^2 - 0.00667X_2^2 - 0.00445X_3^2 - 0.00096165X_1X_2 + 0.00073424X_1X_3 + 0.00238X_2X_3$ 。优化后的工艺条件为:乙醇体积分数 84%,液料比 40 mL/g,提取时间 35 min,提取温度 70 °C,预浸时间 30 min,提取次数 3 次。利用此工艺既可缩短提取时间,又能节约成本,试验结果科学、可靠,为充分开发和利用酸枣仁资源提供了科学依据。

#### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:2005 年版 1 部 [M]. 北京:化学工业出版社,2005:254.

- Pharmacopoeia Commission of People's Republic of China. Pharmacopoeia of People's Republic of China; Part 1 2005 [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005; 254. (in Chinese)
- [2] 彭智聪, 朱建军. 酸枣仁化学成分及药理作用研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2001, 12(1): 86-87.
- Peng Z C, Zhu J J. The chemical composition and pharmacological research in Suanzaoren [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2001, 12(1): 86-87. (in Chinese)
- [3] 袁昌鲁, 王中博, 焦莹, 等. 酸枣仁中黄酮类镇静催眠有效成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 1987, 12(3): 34.
- Yuan C L, Wang Z B, Jiao Y, et al. Studies on the sedative and hypnotic constituents of flavonoids in *Semen ziziphi spinosae* [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 1987, 12(3): 34. (in Chinese)
- [4] 王军, 王敏, 季璐. 苦荞麦麸皮总黄酮提取工艺及其数学模型研究 [J]. 农业工程学报, 2006, 22(7): 223-225.
- Wang J, Wang M, Ji L. Optimum technology for extracting flavonoids from tartary buckwheat bran and its mathematic model [J]. Transactions of the CSAE, 2006, 22(7): 223-225. (in Chinese)
- [5] 高剑峰, 张朝华, 周福勤, 等. 酸枣仁中总黄酮的含量测定及提取工艺研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2004, 18(4): 52-54.
- Gao J F, Zhang C H, Zhou F Q, et al. Content determination and extraction techniques of total flavones in seed of common jujube [J]. Research and Practice of Chinese Medicines, 2004, 18(4): 52-54. (in Chinese)
- [6] 谢慧明, 骆祥峰, 张文成. 银杏黄酮苷提纯工艺研究 [J]. 农业工程学报, 2001, 17(3): 103-106.
- Xie H M, Luo X F, Zhang W C, et al. Optimum extracting technology of flavonoid glycosides in GBE [J]. Transactions of the CSAE, 2001, 17(3): 103-106. (in Chinese)
- [7] 毛飞, 顾苏俊, 杨坤. 水芹总黄酮提取工艺正交试验研究 [J]. 中国药物应用与检测, 2007(4): 43-45.
- Mao F, Gu S J, Yang K. Study on the extractive technique of the total flavonoid from *Oenanthe javanica* by orthogonal test [J]. Chinese Journal of Drug Application and Monitoring, 2007(4): 43-45. (in Chinese)
- [8] 许瑞波, 刘炜玮, 王明艳. 荠菜黄酮的超声提取工艺研究 [J]. 食品科技, 2007(8): 149-151.
- Xu R B, Liu W W, Wang M Y, et al. Studies on the extracting technology of flavones from *Capsella bursa-pastoris* (L) added with ultra wave technique [J]. Food Science and Technology, 2007(8): 149-151. (in Chinese)
- [9] 吴伟, 崔光华. 星点设计-效应面优化法及其在药学中的应用 [J]. 国外医学药学分册, 2000, 27(5): 292-298.
- Wu W, Cui G H. Using central composite design-response surface methodology in pharmaceutical application [J]. Foreign Medical Sciences Section on Pharmacy, 2000, 27(5): 292-298. (in Chinese)
- [10] 丛龙波, 王琪, 吴素体, 等. 星点设计-效应面法优化苦参素磷脂复合物制备工艺 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(5): 399-402.
- Cong L B, Wang Q, Wu S T, et al. Optimization on preparation of kushenin-phytosomes complex using central composite design and response [J]. Traditional Chinese Drug Research & Clinical Pharmacology, 2007, 18(5): 399-402. (in Chinese)
- [11] 吴伟, 阙俐, 陈健, 等. 星点设计-效应面法优化苯甲酸利扎曲普坦片的处方 [J]. 复旦学报: 医学版, 2003, 30(4): 381-387.
- Wu W, Que L, Chen J, et al. Optimized formulation of Rizatriptan Benzoate Tablet by a central composite design/response surface methodology [J]. Journal of Fudan University: Medical Sciences, 2003, 30(4): 381-387. (in Chinese)
- [12] 吴文娟, 沙先道, 李珺婵, 等. 星点设计-效应面优化法优化三七总皂苷鼻腔用粉雾剂 [J]. 中成药, 2005, 7(1): 10-15.
- Wu W J, Sha X Y, Li J C, et al. Optimization of the intranasal powders of Panax Notoginseng Saponins by the central composite design-response surface methodology [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2005, 7(1): 10-15. (in Chinese)
- [13] 刘艳杰, 项荣武. 星点设计效应面法在药理学试验设计中的应用 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2007, 24(6): 455-457.
- Liu Y J, Xiang R W. Application of central composite design/response surface methodology in pharmacy experiment design [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2007, 24(6): 455-457. (in Chinese)
- [14] McLeod A D, Lam F C, Gupta P K, et al. Optimized synthesis of polyglutaldehyde nanoparticles using central composite design [J]. J Pharm Sci, 1988, 77(8): 704-710.
- [15] Iskandarani B, Clair J H, Patel P, et al. Simultaneous optimization of capsule and tablet formulation using response surface methodology [J]. Drug Dev Ind Pharm, 1993, 19(16): 2089-2101.
- [16] Abu-Izza K A, Garcia-Contreras L, Lu D R. Preparation and evaluation of sustained release AZT-loaded microspheres; optimization of the release characteristics using response surface methodology [J]. J Pharm Sci, 1996, 85(2): 144-149.
- [17] 刁海鹏, 吕俊杰, 曹晓峰. 蒲公英花中总黄酮含量测定 [J]. 山西医科大学学报, 2004, 35(2): 178-179.
- Diao H P, Lv J J, Cao X F. Determination of content of total flavones in dandelion petal [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2004, 35(2): 178-179. (in Chinese)
- [18] 袁志发, 周静李. 多元统计分析 [M]. 北京: 科学出版社, 2002: 121-125.
- Yuan Z F, Zhou J Y. Multivariate statistical analysis [M]. Beijing: Science Press, 2002: 121-125. (in Chinese)