

金银花低共熔溶剂提取液中黄酮纯化工艺优化

赵惠茹，孙婷婷，李佳乐，靖会，余雪菲，贾新泽，王雪蓉，乔雪婷
(西安医学院药学院, 陕西 西安 710021)

摘要：目的 优化金银花低共熔溶剂提取液中黄酮纯化工艺。方法 在单因素试验基础上,以上样液质量浓度、洗脱剂(乙醇)体积分数、洗脱体积流量为影响因素,黄酮转移率为评价指标,分别采用响应面法、反向传播(BP)神经网络结合遗传算法优化纯化工艺。结果 BP神经网络结合遗传算法的优化效果优于响应面法。最佳条件为AB-8大孔吸附树脂,上样液质量浓度0.93 mg/mL,洗脱剂体积分数75%,洗脱体积流量2 BV/h,黄酮转移率为91.87%。

结论 该方法可靠稳定,可用于纯化金银花低共熔溶剂提取液中的黄酮。

关键词: 金银花; 低共熔溶剂提取液; 黄酮; 纯化工艺; 响应面法; 反向传播(BP)神经网络; 遗传算法

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)12-3923-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.12.006

Optimization of purification process for flavonoids from deep eutectic solvent extraction solution of *Lonicera japonica*

ZHAO Hui-ru, SUN Ting-ting, LI Jia-le, JING Hui, YU Xue-fei, JIA Xin-ze,

WANG Xue-rong, QIAO Xue-ting

(College of Pharmacy, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

KEY WORDS: *Lonicera japonica* Thunb.; deep eutectic solvent extraction solution; flavonoids; purification process; response surface method; back propagation (BP) neural network; genetic algorithm

金银花是忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或带初开的花,临床应用广泛,具有清热解毒、疏散风热功效^[1],其化学成分多样,主要包括有机酸类、黄酮类、萜类等^[2],其中黄酮类具有抗炎、抗菌、抗氧化等作用^[3-4]。该药材常以乙醇、甲醇或水为溶剂,采用酶辅助、超声波辅助、微波辅助等方法进行提取,但所用有机溶剂易燃易爆,对环境不友好,提取效率较低^[5-6]。近年来,低共熔溶剂作为一种新型绿色溶剂,具有环境友好、溶解性高、制备简单、节约能耗、可生物降解等优点,在多糖、黄酮、生物碱等天然成分提取中的应用日趋广泛^[7-8],但鲜有涉及金银花黄酮^[9-10]。

由于低共熔溶剂具有极低的饱和蒸汽压,故无法采用常规蒸馏法回收其提取液中的有效成分,进而富集纯化。本实验在单因素试验基础上,采用响

应面法、反向传播(BP)神经网络结合遗传算法优化金银花低共熔溶剂提取液中黄酮纯化工艺,以期为该药材综合开发利用提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器 电子天平(型号JA/MP,上海魅宇试验仪器有限公司);双光束紫外分光光度计(型号SP-XUV5102,信钰仪器北京有限公司);离心机(型号KL05A,湖南凯达科学仪器有限公司);超声波清洗器(型号WD-9415B,北京六一生物科技有限公司);集热式恒温加热磁力搅拌器(型号DF-101S,郑州生化仪器有限公司);电热恒温鼓风干燥箱(型号DHG-9030A,郑州方圆仪器科技有限公司);电热恒温水浴锅(型号QYSH-6,上海乔跃电子科技有限公司)。

1.2 试剂与药材 芦丁对照品(纯度≥98%,批号B28707-200 mg,上海源叶生物科技有限公司)。

收稿日期: 2025-03-23

基金项目: 国家级大学生创新训练计划项目(2024118400017);陕西省一流本科课程建设项目——天然药物化学(2023);陕西省教育厅大学生创新训练计划项目(S202311840068);西安医学院科研能力提升计划项目(2022NLTS067)

作者简介: 赵惠茹(1972—),女,硕士,教授,从事天然药物研究开发工作。E-mail: Zhao_hr@xiyi.edu.cn

金银花(产地山东,洪雅县瓦屋山药业有限公司)经西安医学院药学院杨黎彬教授鉴定为正品。D101、AB-8、NKA-9、NKA-II、HPD-100、HPD-300、HPD-400、HPD-826、DM-130、DA-201大孔吸附树脂(西安蓝深新材料科技股份有限公司);氯化胆碱(纯度>98%,上海麦克林生化科技有限公司);1,3-丁二醇(上海毕得医药科技股份有限公司)。其他试剂均为分析纯;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 黄酮含量测定

2.1.1 低共熔溶剂及对照品、供试品溶液制备 在前期研究基础上^[9],将氯化胆碱与1,3-丁二醇以1:2.7比例混合,置于反应瓶中,在80℃下磁力搅拌至均一相,冷却后加适量超纯水,即得含水量为40%的低共熔溶剂。精密称取芦丁对照品10.7 mg,置于50 mL量瓶中,加入70%乙醇溶解定容,即得质量浓度为0.214 mg/mL的对照品溶液。称取药材粗粉适量,加入石油醚连续回流提取至回流液近无色,烘干,加入低共熔溶剂,在料液比27:1、温度30℃、功率350 W条件下超声处理29 min,抽滤,即得供试品溶液。

2.1.2 线性关系考察 分别精密吸取对照品溶液1、2、3、4、5 mL,置于10 mL量瓶中,加入0.3 mL 5% NaNO₂溶液,摇匀后静置6 min,再加入0.3 mL 10% Al(NO₃)₃溶液,摇匀后静置6 min,再加入4 mL 4% NaOH溶液,最后用60%乙醇定容至刻度,摇匀后静置15 min,以相应试剂为空白对照,在510 nm波长处测定吸光度。以对照品吸光度(A)对其质量浓度(X)进行回归,得方程为A=7.876 4X+0.004 3(r=0.999 3),在0.021 4~0.107 0 mg/mL范围内线性关系良好。

2.1.3 精密度试验 精密吸取0.064 2 mg/mL对照品溶液2.0 mL,按“2.1.2”项下方法测定吸光度6次,测得其RSD为1.27%,表明仪器精密度良好。

2.1.4 重复性试验 精密称取药材粗粉0.5 g,平行6份,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.1.2”项下方法测定吸光度,测得其RSD为2.34%,表明该方法重复性良好。

2.1.5 稳定性试验 吸取“2.1.1”项下供试品溶液适量,于0、30、60、90、120、150、180 min按“2.1.2”项下方法测定吸光度,测得其RSD为1.12%,表明溶液在180 min内稳定性良好。

2.1.6 加样回收率试验 精密称取黄酮含量已知的药材粗粉9份,每份0.5 g,依次加入高、中、

低质量浓度对照品溶液,平行3份,按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液,按“2.1.2”项下方法测定吸光度,测得黄酮平均加样回收率为97.63%,RSD为2.75%。

2.2 大孔吸附树脂筛选 参照文献[11]报道进行预处理,95%乙醇浸泡不同型号树脂24 h,蒸馏水淋洗至加5倍量水后不产生浑浊且无醇味,依次用5%HCl、2%NaOH溶液浸泡4 h,蒸馏水洗至中性,保存。分别取3 g,置于50 mL锥形瓶中,加入25 mL黄酮含量为4.16 mg/mL的提取液,室温下150 r/min振荡24 h,过滤,少量蒸馏水洗涤,合并续滤液与洗涤液,按“2.1.2”项下方法测定吸光度,计算比吸附量和吸附率,公式分别为比吸附量=(上样液黄酮质量-吸附后余液黄酮质量)/树脂质量、吸附率=[(上样液黄酮质量-吸附后余液黄酮质量)/上样液黄酮质量]×100%,重复3次,再将吸附后的树脂置于50 mL锥形瓶中,加入25 mL 90%乙醇,室温下150 r/min振荡24 h,过滤,取续滤液,按“2.1.2”项下方法测定吸光度,计算解吸率,公式为解吸率=(解吸液黄酮质量/吸附量)×100%,重复3次,结果见表1。由此可知,AB-8型树脂吸附率、解吸率均较高,故选择其进行后续实验。

表1 大孔吸附树脂筛选结果($\bar{x}\pm s$, n=3)

Tab. 1 Screening results for macroporous adsorption resin ($\bar{x}\pm s$, n=3)

型号	极性	比吸附量/(mg·g ⁻¹)	吸附率/%	解吸率/%
D101	非极性	12.47±0.11	81.04±0.85	54.42±0.62
AB-8	弱极性	14.18±0.05	85.63±1.02	83.21±0.97
NKA-9	极性	6.89±0.03	49.97±0.74	56.46±0.52
NKA-II	极性	12.95±0.08	77.03±1.16	36.91±1.48
HPD-100	非极性	7.99±0.05	62.50±0.79	49.85±0.60
HPD-300	弱极性	9.33±0.09	66.54±0.28	64.20±1.04
HPD-400	中极性	15.49±0.10	87.42±0.57	70.63±1.21
HPD-826	中极性	8.40±0.06	65.36±0.49	84.43±0.86
DM-130	中极性	7.46±0.07	53.41±0.63	52.68±0.45
DA-201	极性	11.05±0.04	70.22±0.91	76.11±0.72

2.3 单因素试验

2.3.1 饱和吸附量 取AB-8型树脂5 g,装柱,加入pH为6、黄酮质量浓度为2.08 mg/mL的样品溶液,以2 BV/h体积流量进行动态吸附,每10 mL收集1份流出液,测定黄酮质量浓度,绘制泄漏曲线,见图1。由此可知,泄漏曲线呈S型,当上样液体积为60 mL时,出现明显泄漏,树脂吸附达到饱和,故上样体积控制在50 mL为宜,此时每1 g树脂吸附量为20.8 mg。

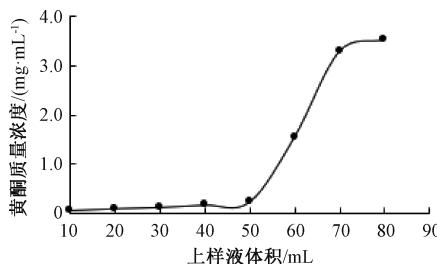


图1 金银花黄酮泄露曲线

Fig. 1 Leakage curve for flavonoids from *L. japonica*

2.3.2 上样液质量浓度 精密称取处理后的 AB-8 型树脂 5 份，每份 5 g，装柱，在体积流量 2 BV/h 下加入 pH 为 6，黄酮质量浓度分别为 0.52、0.78、1.04、2.08、3.12 mg/mL 的提取液，上样量以黄酮计，均为 52 mg，充分吸附后先用 3 BV 蒸馏水冲洗，再用 90% 乙醇以 2 BV/h 体积流量洗脱，测定黄酮质量浓度，平行 3 份，计算比吸附量，结果见图 2。由此可知，随着上样液质量浓度增加，比吸附量先升后降，可能是因为前者质量浓度较低时树脂吸附位点与黄酮分子之间的接触几率较小，导致后者较低，而增大到 1.04 mg/mL 后树脂表面被黄酮占满而发生多层吸附，导致内部堵塞，利用率降低，最终确定为 1.04 mg/mL。

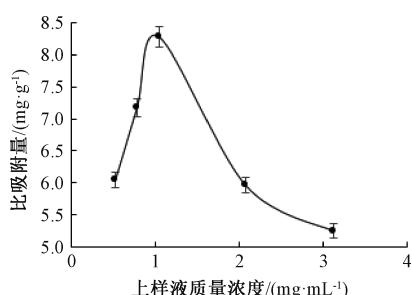


图2 上样液质量浓度对比吸附量的影响 (n=3)

Fig. 2 Effect of sampling solution concentration on specific adsorption capacity (n=3)

2.3.3 上样液 pH 吸取黄酮质量浓度为 1.04 mg/mL 的提取液 7 份，每份 50 mL，1 mol/L HCl 或 NaOH 溶液调节 pH 分别为 3、4、5、6、7、8、9，以 2 BV/h 体积流量通过 5 g 处理后的 AB-8 型树脂中，充分吸附，先用 3 BV 蒸馏水冲洗，再用 90% 乙醇以 2 BV/h 体积流量洗脱，测定黄酮质量浓度，平行 3 份，计算比吸附量，结果见图 3。由此可知，随着上样液 pH 增加，比吸附量先升后降，为 6 时达到最大值，一方面是因为吸附过程中弱酸性黄酮在酸性条件下易被吸附；另一方面，上样液 pH 也会影响黄酮存在形式和溶解度，在弱酸性条件下以分子形式存在，从而易被树脂吸附。

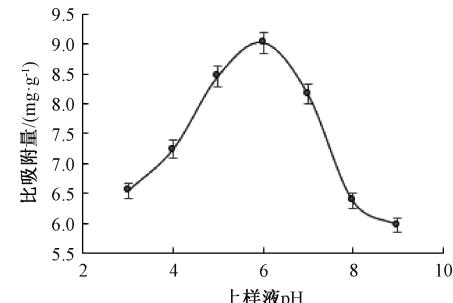


图3 上样液 pH 对比吸附量的影响 (n=3)

Fig. 3 Effects of sampling solution pH on specific adsorption capacity (n=3)

2.3.4 洗脱剂体积分数 吸取黄酮质量浓度为 1.04 mg/mL、pH 为 6 的提取液 5 份，每份 50 mL，以 2 BV/h 体积流量通过 5 g 处理后的 AB-8 型树脂中，充分吸附，3 BV 蒸馏水洗脱除杂，分别用 30%、45%、60%、75%、90% 乙醇以 2 BV/h 体积流量洗脱，测定质量浓度，平行 3 份，计算解吸率，结果见图 4。由此可知，洗脱剂体积分数为 30% ~ 75% 时，解吸率升高，可能是因为黄酮与 AB-8 型树脂之间存在范德华力，不容易被低体积分数乙醇洗脱；洗脱剂体积分数大于 75% 时，黄酮解吸率逐渐降低，可能是因为此时溶解的杂质增加，导致解吸率下降，最终确定为 75%。

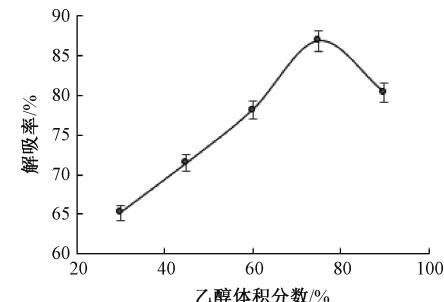


图4 洗脱剂体积分数对解吸率的影响 (n=3)

Fig. 4 Effects of eluent volume fraction on desorption rate (n=3)

2.3.5 洗脱体积流量 吸取黄酮质量浓度为 1.04 mg/mL、pH 为 6 的提取液 5 份，每份 50 mL，以 2 BV/h 体积流量加到 5 g 处理后的 AB-8 树脂中，充分吸附，以 3 BV 蒸馏水洗脱除杂，采用 75% 乙醇分别以 1、2、3、4、5 BV/h 体积流量洗脱，测定黄酮质量浓度，平行 3 份，计算解吸率，结果见图 5。由此可知，随着洗脱体积流量增加，解吸率降低，可能是因为前者过大时黄酮与洗脱剂的接触时间过短，尚未充分解吸就已经流出色谱柱，导致解吸率降低。

吸率降低，最终确定为2 BV/h。

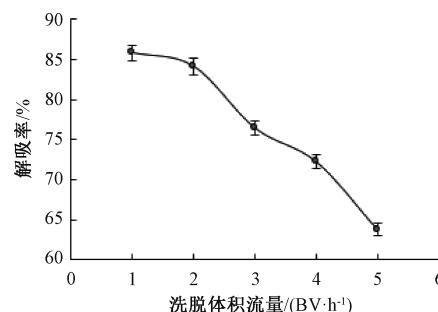


图5 洗脱体积流量对解吸率的影响 ($n=3$)

Fig. 5 Effects of elution volumetric flow rate on desorption rate ($n=3$)

2.3.6 洗脱剂体积 称取预处理的AB-8型树脂5 g，湿法装柱，吸取黄酮质量浓度为1.04 mg/mL、pH为6的提取液50 mL，以2 BV/h体积流量进行动态吸附，待树脂达到吸附平衡后用3 BV蒸馏水洗脱除杂，75%乙醇以2 BV/h体积流量洗脱，等体积收集洗脱液，每份10 mL，测定黄酮质量浓度，绘制洗脱曲线，结果见图6。由此可知，洗脱剂体积为70 mL(即11.5 BV)时，黄酮含量很低，表明该成分基本解吸完全，最终确定为11.5 BV。

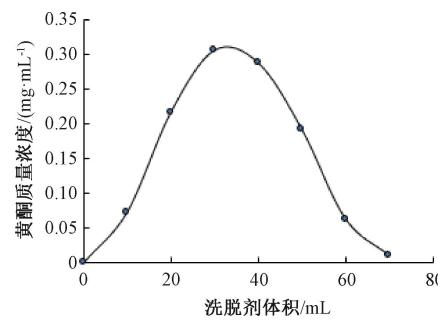


图6 金银花黄酮洗脱曲线

Fig. 6 Elution curve for flavonoids from *L. japonica*

2.4 响应面法 在单因素试验基础上，在树脂柱不超载的条件下固定上样液pH 6，洗脱溶剂量11.5 BV，选择上样液质量浓度(A)、洗脱剂体积分数(B)、洗脱体积流量(C)作为影响因素，黄酮转移率[Y，公式为转移率=(洗脱液中黄酮质量/上样液中黄酮质量)×100%]作为评价指标，因素水平见表2，再采用Design Expert 13软件进行处理，结果见表3。

采用Design Expert 13软件对表3数据进行拟合，得二次多项式回归方程为 $Y = -203.355 + 91.810 \cdot 58A + 5.395 \cdot 25B + 25.308 \cdot 50C + 0.783 \cdot 33AB + 1.509 \cdot 62AC + 0.046 \cdot 167BC - 73.357 \cdot 99A^2 - 0.039 \cdot 773B^2 -$

表2 响应面法因素水平

Tab. 2 Factors and levels for response surface method

因素	水平		
	-1	0	1
A 上样液质量浓度/(mg·mL⁻¹)	0.78	1.04	1.30
B 洗脱剂体积分数/%	60	75	90
C 洗脱体积流量/(BV·h⁻¹)	1	2	3

表3 响应面法设计与结果

Tab. 3 Design and results for response surface method

试验号	A	B	C	Y 黄酮转移率/%
1	1	1	0	84.97
2	-1	0	-1	73.24
3	1	0	1	78.38
4	1	0	-1	70.19
5	0	0	0	83.55
6	0	0	0	91.36
7	0	-1	1	68.23
8	-1	-1	0	68.12
9	0	0	0	86.45
10	-1	1	0	75.56
11	1	-1	0	65.31
12	0	0	0	90.22
13	0	1	-1	73.24
14	0	0	0	88.40
15	0	-1	-1	68.00
16	-1	0	1	79.86
17	0	1	1	76.24

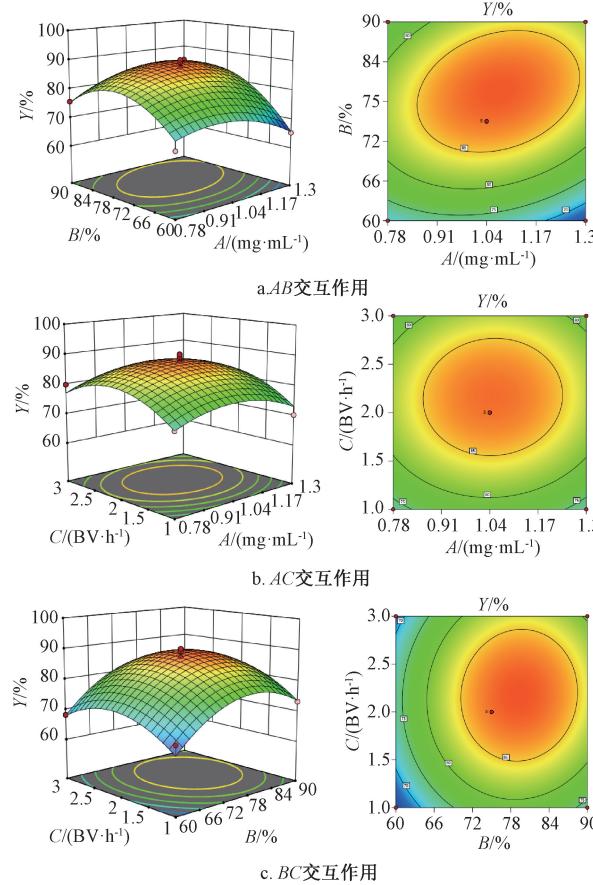
7.021 50C²，方差分析见表4。由此可知，模型 $P < 0.01$ ，具有高度显著性；相关系数 $R^2 = 0.923\ 0$ ，表明模型92.3%的响应值能被合理解释； $R^2_{adj} = 0.824\ 0$ ，变异系数=4.46%，失拟项 $P > 0.05$ ，表明模型拟合度良好，可模拟真实结果；因素B、AB、A²、B²、C²有显著或极显著影响($P < 0.05$, $P < 0.01$)；各因素影响程度依次为 $B > C > A$ 。

表4 方差分析结果

Tab. 4 Results for analysis of variance

来源	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	1 003.58	9	111.51	9.32	0.003 8
A	0.535 6	1	0.535 6	0.044 8	0.838 5
B	203.52	1	203.52	17.01	0.004 4
C	40.68	1	40.68	3.40	0.107 7
AB	37.33	1	37.33	3.12	0.040 7
AC	0.616 2	1	0.616 2	0.051 5	0.826 9
BC	1.92	1	1.92	0.160 3	0.700 8
A ²	103.54	1	103.54	8.66	0.021 7
B ²	337.20	1	337.20	28.19	0.001 1
C ²	207.59	1	207.59	17.35	0.004 2
残差	83.74	7	11.96	—	—
失拟项	56.22	3	18.74	2.72	0.178 7
纯误差	27.52	4	6.88	—	—
总和	1 087.32	16	—	—	—

响应面分析见图7, 可知因素B对黄酮转移率的影响程度大于其他2个因素, 并且AB等高线图接近椭圆形, 与表4一致。再采用Design Expert 13软件, 预测最优工艺为上样液质量浓度1.073 mg/mL, 洗脱剂体积分数79.66%, 洗脱体积流量2.179 BV/h, 黄酮转移率为88.401%。



注: 左图为三维曲面图, 右图为等高线图。A、B、C、Y分别为上样液质量浓度、洗脱剂体积分数、洗脱体积流量、黄酮转移率。

图7 各因素响应面图

Fig. 7 Response surface plots for various factors

2.5 BP神经网络建模及遗传算法优化

2.5.1 模型建立及训练 分别将响应面法数据的67%、18%、15%作为训练集、测试集、验证集样本, 采用Matlab R2022b神经网络工具箱建模, 模型包含输入层、隐含层和输出层, 其中输入层为上样液质量浓度、洗脱剂体积分数、洗脱体积流量, 输出层为金银花黄酮转移率, 隐含层数目范围根据经验公式计算, 通过试错法改变层数反复建模, 比较不同神经网络训练模型的泛化能力^[12-13]。然后, 以预测值和真实值的相关系数越接近1, 全部数据的均方误差、训练集和测试集的平均绝对误差最小为目标, 确定最优隐含层数目为10, 赋值输入层,

采用3-10-1网络模型进行训练, 优化工艺参数, 对预测值和实测值进行回归分析, 均方误差曲线见图8, 训练过程见图9。

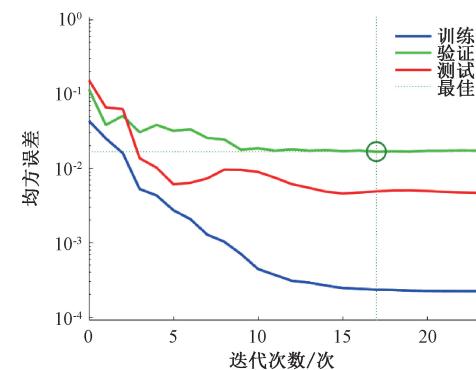


图8 BP神经网络均方误差曲线

Fig. 8 Mean squared error curve for BP neural network

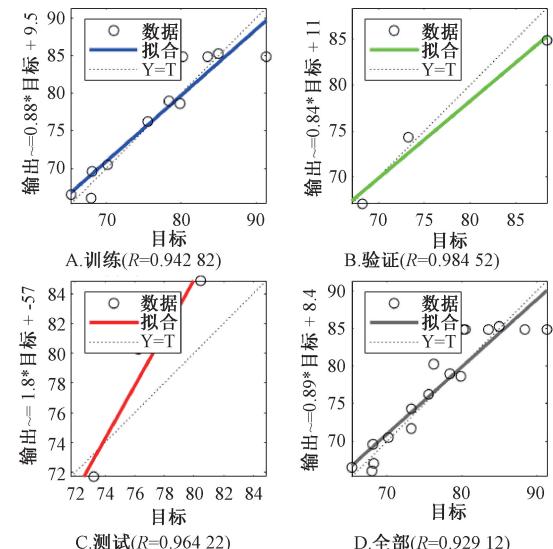


图9 BP神经网络训练过程

Fig. 9 Training process for BP neural network

由图8可知, 迭代次数较小时, 训练、验证、测试阶段均方误差均随着迭代次数增加逐渐靠近最佳误差, 随后训练误差快速持续下降, 验证误差和测试误差趋于平稳, 表明模型在训练过程中逐渐收敛, 具有较好的泛化能力; 经过17次迭代训练后, 模型在验证集上的表现最佳, 验证误差仅为0.016 831, 训练均方误差在 $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^{-3}$ 之间, 表明其稳定性良好, 可用于后续分析。由图9可知, 4个数据集决定系数R均大于0.92, 表明模型在不同数据集上的预测效果理想, 在验证集和测试集上更明显, 表明其泛化能力良好, 能在未知数据上作出准确预测。

2.5.2 遗传算法寻优 将训练后的BP神经网络模型作为遗传算法的适应度函数, 在Matlab R2022b软

件中编程，设置最大迭代次数100，种群规模50，交叉概率0.5，变异概率0.1，上样液质量浓度、洗脱剂体积分数、洗脱体积流量取值范围分别为0.78~1.30 mg/mL、60%~90%、1~3 BV/h，设定黄酮转移率越大越好，结果见图10。由此可知，种群适应度随着迭代次数增加急剧升高，37次后达到最佳适应度，黄酮转移率达到93.70%，此后趋于平稳；91次时停止寻优，输出最优适应度。最终确定，最优工艺为上样液质量浓度0.926 mg/mL，洗脱剂体积分数76.12%，洗脱体积流量1.92 BV/h，黄酮转移率为93.70%，为便于实际操作，将其修正为上样液质量浓度0.93 mg/mL，洗脱剂体积分数75%，洗脱体积流量2 BV/h。

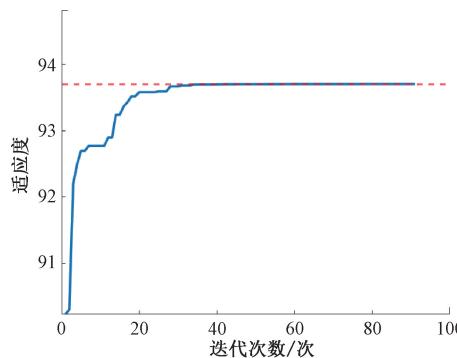


图10 黄酮转移率适应度曲线

Fig. 10 Fitness curve for transfer rate of flavonoids

2.6 验证试验 取提取液6份，分别按“2.4”“2.5”项下优化工艺进行3批验证试验，结果见表5。由此可知，BP神经网络结合遗传算法准确度和精密度高于响应面法，更适合用于工艺优化。

表5 验证试验结果($n=3$)

Tab. 5 Results for verification tests ($n=3$)

方法	黄酮转移率/%	平均值/%	RSD/%	相对误差/%
BP神经网络结合	94.04	91.87	2.43	1.99
遗传算法	89.56			
	92.01			
响应面法	85.13	85.95	2.97	2.85
	88.81			
	83.91			

3 讨论

从低共熔溶剂提取液中富集纯化有效成分的方法有固相萃取、反溶剂、大孔吸附树脂等^[14-16]，其中大孔吸附树脂因其操作简便、效率高而应用较广，但尚未涉及金银花黄酮。本实验通过遗传算法优化，得到金银花低共熔溶剂提取液中黄酮最优纯化工艺为AB-8型树脂，上样液质量浓度0.93 mg/mL，pH 6，体积流量2 BV/h；洗脱剂乙醇体

积分数75%，体积流量2 BV/h，用量11.5 BV。

响应面法作为一种多变量实验设计和数据分析方法，具有多因素优化、模型可视化、非线性关系处理、预测能力强等优点^[17-18]，但当影响因素与响应值之间存在高度非线性关系、复杂交互作用或高维变量时，其预测精度较低^[19]。因此，本实验将响应面法与BP神经网络相结合，能弥补前者不足，但后者也存在学习速度较慢、易陷入局部寻找最优解等缺点^[20-21]，故在此基础上进一步采用遗传算法在多维空间中进行全局搜索，能解决前者所建立的模型函数收敛较慢、只得到局部最优解的问题，使结果更准确可靠。

在应用BP神经网络训练前，需对响应面法所得数据进行归一化处理，以期减小由于各参数单位不尽相同、数量级差异较大带来的预测误差^[22]。本实验在训练17次迭代后，发现验证误差为0.016 831，之后虽然训练误差一直减小，但验证误差在连续6次迭代后不再变化，即BP神经网络在迭代17次后性能就达到要求，具有较好的收敛性，可用于优化金银花低共熔溶剂提取液中黄酮纯化工艺。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 230.
- [2] 任君达, 谭真, 冉言, 等. 金银花主要化学成分及临床研究进展[J]. 中国医药科学, 2024, 14(22): 17-21.
- [3] 陆远, 张研, 王莹, 等. 金银花化学成分及其抗氧化活性研究[J]. 中成药, 2024, 46(8): 2638-2644.
- [4] 刘艳萍, 王云, 贾哲, 等. 基于颜色-特征成分关联分析及网络药理学的金银花质量标志物(Q-Marker)研究[J]. 中草药, 2024, 55(14): 4882-4896.
- [5] 贺云, 汲广博, 叶礼卉, 等. 金银花药渣中总黄酮的微波辅助提取工艺优化[J]. 合肥工业大学学报(自然科学版), 2020, 43(3): 413-418.
- [6] Li Y B, Pan Z C, Wang B S, et al. Ultrasound-assisted extraction of bioactive alkaloids from *Phellodendri Amurenensis Cortex* using deep eutectic solvent aqueous solutions[J]. New J Chem, 2020, 44(22): 9172-9178.
- [7] 王继龙, 陈方圆, 刘晓霞, 等. 低共熔溶剂在中药领域的应用研究进展[J]. 中草药, 2020, 51(17): 4559-4567.
- [8] 江石平, 朱婉萍. 超声辅助低共熔溶剂提取红豆杉叶总黄酮工艺的优化[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3442-3445.
- [9] 赵惠茹, 张硕, 王晴, 等. 金银花总黄酮低共熔溶剂提取工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(5): 1465-1470.
- [10] 刘小琳, 颜晓云, 谢勇武, 等. 超声波辅助低共熔溶剂提取金银花总黄酮的研究[J]. 云南民族大学学报(自然科学版), 2023, 32(4): 415-420.

- [11] 王冰倩, 周瑾欣, 魏 星, 等. 超声辅助大孔树脂技术富集荆芥穗中总黄酮和总酚的工艺研究[J]. 中草药, 2023, 54(17): 5541-5549.
- [12] 彭腾腾, 李海燕, 尹盼盼, 等. 紫斑牡丹花粉片制备工艺优化及其半成品颗粒质量控制[J]. 中成药, 2025, 47(1): 42-50.
- [13] 兰济乐, 阮叶萍, 邱璐琦. 基于 BAS-GA-BP 神经网络结合熵权法多指标优化风引汤提取工艺[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5686-5693.
- [14] 辛科颖, 孙向明, 胡 扬, 等. 响应面法优化大孔树脂纯化菟丝子总黄酮工艺[J]. 中国药学杂志, 2022, 57(7): 530-538.
- [15] Nam M W, Zhao J, Lee M S, et al. Enhanced extraction of bioactive natural products using tailor-made deep eutectic solvents: application to flavonoid extraction from *Flos Sophorae*[J]. *Green Chem*, 2015, 17(3): 1718-1727.
- [16] 罗江南, 封传华. 低共熔溶剂提取淫羊藿黄酮类成分及回收工艺研究[J]. 药学前沿, 2024, 28(11): 381-389.
- [17] 左蓓磊, 王唱唱, 周 宁, 等. 基于 Box-Behnken 响应面法和 BP 神经网络的补骨脂磷脂提取工艺优化研究[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(6): 601-606.
- [18] 雷雨菁, 冯 洋, 彭劲滔, 等. 复方银翘乳剂提取工艺优化[J]. 中成药, 2024, 46(6): 1995-2000.
- [19] 魏晓彤, 马思媛, 胡宇峰, 等. 基于 Box-Behnken 响应面法与反向传播神经网络的千金子总蛋白提取工艺研究[J]. 中国医药导报, 2024, 21(25): 34-40.
- [20] Song Z L, Chen G X, Chen C Y C. AI empowering traditional Chinese medicine? [J]. *Chem Sci*, 2024, 15(41): 16844-16886.
- [21] 李玲玉, 刘小莉, 张宏志. 基于响应面和人工神经网络-遗传算法优化液态发酵制备藕渣可溶性膳食纤维[J]. 食品研究与开发, 2024, 45(23): 100-107.
- [22] 于 明, 张秀如, 刘梦钰, 等. BP 神经网络—遗传算法及二维可视化优化香附总黄酮提取工艺研究[J]. 中药材, 2023, 46(2): 435-441.

异硫氰酸苄酯纳米结构脂质载体在大鼠体内药动学研究

何小稳, 马寅正, 孙万莹, 隋金蕾, 王丽丽, 高亚男, 王 岩, 余小丹, 贾玉忠, 唐晓亮*

[海南医科大学(海南省医学科学院), 海南 海口 571199]

摘要: 目的 考察异硫氰酸苄酯纳米结构脂质载体在大鼠体内的药动学。方法 12只大鼠随机分为2组, 分别灌胃给予异硫氰酸苄酯及其纳米结构脂质载体溶液(1.27 mg/kg), 于0.25、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、5、6、7 h采血, GC-MS法测定异硫氰酸苄酯血药浓度, 计算主要药动学参数。结果 与原料药比较, 纳米结构脂质载体 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 升高($P<0.01$), $MRT_{0-\infty}$ 、 t_{max} 延长($P<0.01$), CL/F 降低($P<0.01$), 相对生物利用度增加了163.20%。结论 纳米结构脂质载体可有效提高异硫氰酸苄酯的体内吸收和生物利用度, 本研究结果为其后续开发及临床应用提供了理论依据。

关键词: 异硫氰酸苄酯; 纳米结构脂质载体; 体内药动学; GC-MS

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2025)12-3929-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.12.007

In vivo pharmacokinetics of benzyl isothiocyanate nanostructured lipid carriers in rats

HE Xiao-wen, MA Yin-zheng, SUN Wan-ying, SUI Jin-lei, WANG Li-li, GAO Ya-nan, WANG Yan, YU Xiao-dan, JIA Yu-zhong, TANG Xiao-liang*

[Hainan Medical University (Hainan Provincial Academy of Medical Sciences), Haikou 571199, China]

收稿日期: 2025-05-08

基金项目: 海南省重点研发项目(ZDYF2024SHFZ130); 海南省基础与应用基础研究计划(自然科学领域)高层次人才项目(2019RC219)

作者简介: 何小稳(1985—), 女, 博士, 副研究员, 从事中草药活性成分应用研究。E-mail: xiaowen_he@126.com

*通信作者: 唐晓亮(1972—), 男, 博士, 主任中医师, 从事中医、中药研究。E-mail: datanghulu@163.com