

其中羟基红花黄色素 A、马钱苷、沉香四醇、特女贞苷与 2020 年版《中国药典》相关标准一致,在四者转移到水煎液中的同时对量质传递过程进行监控。另外,还对红景天苷、淫羊藿苷、补骨脂素、异补骨脂素进行指认,但其含量在水煎液中较低,对工艺无明显影响,故未纳入评价指标。

综上所述,本实验采用星点设计-响应面法结合 G1-嫡权法优化鹿茸方颗粒提取工艺,其稳定可控,有效成分得率较高,可为该制剂工业化生产提供实验依据。

参考文献:

[1] 徐基杰, 瞿惠燕, 戎靖枫, 等. 鹿茸方对慢性心力衰竭伴心肌纤维化影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(S1): 48-51.
[2] 胡婉英, 周 华, 董耀荣. 鹿茸方治疗心力衰竭的临床和实验研究[J]. 上海中医药杂志, 1992(11): 8-11.
[3] 张 琳, 周 欣, 闫 丹, 等. 基于 CRITIC-AHP 权重分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选陈皮饮片炮制工艺[J]. 中草药, 2018, 49(16): 3829-3834.
[4] 周 泉, 王晗雪, 李素丽, 等. 舒心通脉颗粒提取工艺的优化[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2463-2467.
[5] 迟国泰, 祝志川, 张玉玲. 基于嫡权-G1 法的科技评价模型及实证研究[J]. 科学学研究, 2008, 26(6): 1210-1220.

[6] 李素丽, 周 泉, 曹岚岚, 等. HPLC 法同时测定鹿茸方中 7 种成分[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2640-2643.
[7] 王继龙, 魏舒畅, 刘永琦, 等. 基于 G1-嫡权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺[J]. 中草药, 2018, 49(3): 596-603.
[8] 胡兆流, 陈秋谷, 王佛长, 等. 多指标权重分析法结合正交试验优选补脾养肾颗粒的水提工艺[J]. 中国药房, 2019, 30(19): 2656-2662.
[9] 吴振起, 高 畅, 杨 璐, 等. 基于层次分析法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选养阴清肺汤加味提取工艺[J]. 中草药, 2019, 50(12): 2862-2867.
[10] 陈 端, 曹 阳, 夏 辉, 等. 基于嫡权法和 G1 法的大坝监测指标权重融合[J]. 水电能源科学, 2012, 30(6): 92-94.
[11] 陈玮莹. 江西电网 Z 供电分公司综合绩效评价研究[D]. 抚州: 东华理工大学, 2019.
[12] 方哲正, 黄味子, 戚建平, 等. 星点设计-效应面优化法在国内制剂处方优化中的应用进展[J]. 药学报, 2021, 56(1): 169-177.
[13] 刘艳杰, 项荣武. 星点设计效应面法在药学试验设计中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2007, 24(6): 455-457.
[14] 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.
[15] 陈 伟, 夏 红, 吴 伟. 星点设计-效应面法优化水飞蓟素滴丸的制备工艺[J]. 中草药, 2005, 36(5): 679-683.

双活风湿凝胶贴膏基质处方的优化

季文莹¹, 刘效栓^{2*}, 李季文², 毕映燕², 胡茹英², 刘欣钰¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 目的 优化双活风湿凝胶贴膏基质处方。方法 在单因素试验基础上,以聚丙烯酸钠(NP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、甘羟铝、甘油用量为影响因素,初黏力、持黏力、剥离强度的综合评分为评价指标,采用 Box-Behnken 响应面法结合信息嫡赋权法优化基质处方。结果 最优处方为 NP 用量 5.5 g, PVP 用量 1.5 g, 甘羟铝用量 0.2 g, 甘油用量 35 g, 综合评分 69.58 分。结论 所得双活风湿凝胶贴膏具有较好的黏性和成型性,可为其进一步开发利用提供依据。

关键词: 双活风湿凝胶贴膏; 基质处方; Box-Behnken 响应面法; 信息嫡赋权法

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)11-3622-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.11.038

双活风湿凝胶贴膏处方源于甘肃省中医院协定处方,原方为传统中药洗剂,主要组方药材包括羌活、独活、红

花、防风、荆芥等,临床用于祛风止痛、散寒除湿,疗效显著,但传统方剂使用不方便,药液在皮肤表面保留时间

收稿日期: 2021-09-05

基金项目: 兰州市科技计划项目(2019-1-59)

作者简介: 季文莹(1989—),男,硕士生,从事中药制药工艺研究。Tel: 18189598922, E-mail: 1187125171@qq.com

* 通信作者: 刘效栓(1964—),男,主任药师,从事中药制药工艺研究。Tel: 15117096706, E-mail: Liuxiaoshuan1964@163.com

网络出版日期: 2021-12-27

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20211224.1829.006.html>

短,大大地限制了疗效和使用范围。为增加双活风湿方吸收及作用持续时间,增强对风湿寒性关节痛的疗效,本实验拟将其制成一种质量可控、使用方便、顺应性好的凝胶贴膏^[1-4],并采用 Box-Behnken 响应面法进行优化,以期为进一步相关开发奠定基础。

1 材料

1.1 仪器 BLD-200N 电子剥离试验机、CZY-2S 持黏力测试仪、初黏力测试仪(济南兰光机电技术有限公司);AR522CN 电子天平[奥豪斯仪器(上海)有限公司]。

1.2 试剂与药物 聚丙烯酸钠(NP)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、乙二胺四乙酸(EDTA,批号 20170619)、苯甲酸钠(批号 20200801)、甘油(批号 20200302)、高岭土(批号 20190416)(天津市大茂化学试剂厂);酒石酸(天津市凯信化学工业有限公司);甘羟铝(批号 20160201,陕西太白山制药有限责任公司)。

2 方法

2.1 凝胶贴膏制备 按最优辅料配比(浸膏粉、NP、甘羟铝、PVP、酒石酸、高岭土、甘油、苯甲酸钠、EDTA 比例 4:5.5:0.2:1.5:0.2:1:35:0.1:0.05),称取 NP、甘羟铝、高岭土分散到甘油中,搅拌均匀,作为甘油相;酒石酸、苯甲酸钠、EDTA、PVP 溶解到适量蒸馏水中,作为水相,将水相加入到甘油相中充分搅拌,待交联完全后加入处方量浸膏粉,搅匀,涂布,静置,即得。

2.2 评价指标检测

2.2.1 初黏力 采用滚球斜坡停止法^[5]测定。将凝胶贴膏背衬用双面胶固定在倾斜板(倾斜角 15°)上,上端位于倾斜板的水平线下位置,黏性面向上,沿斜面方向的长度为 5 cm,钢球起始位置与供试样上端距离为 1 cm,将钢球自斜面自由落下,记录能粘住钢球的最大球号。

2.2.2 持黏力 将凝胶贴膏黏性面粘贴于试验板与加载板中部不锈钢板(长 125 mm,宽 125 mm,厚 2 mm)表面,2 000 g 压辊来回滚压 3 次,在钢板上粘贴后室温放置 30 min,固定于试验架上,垂直放置,沿其长度方向悬挂 280 g 砝码,记录滑移直至脱落的时间。

2.2.3 剥离强度 采用 180°剥离强度试验法^[5]测定。将凝胶贴膏用双面胶固定在不锈钢板(长 125 mm,宽 50 mm,厚 2 mm)上,黏性面与洁净的聚酯薄膜粘接,2 000 g 压辊来回滚压 3 次,粘贴后室温放置 30 min,记录电子剥离试验机示数。

2.2.4 综合评分 对凝胶贴膏的均匀性、涂展性、渗布程度、皮肤追随性、膜残留进行感官评分^[6-8],标准见表 1。

表 1 感官评分标准

评价指标	评价标准	分值/分
均匀性	膏体无颗粒,气泡少,颜色均匀	20
涂展性	易于涂展,涂布时膏体不断条	20
渗布程度	凝胶贴膏成型后,肉眼观察不渗布	20
皮肤追随性	将膏体贴于手腕上,用力甩 10 次不脱落	20
膜残留	揭开压花膜,无膏体残留	20

2.3 单因素试验 选择 NP (3.50、4.25、5、5.75、6.5 g)、PVP (1、2、3、4、5 g)、甘羟铝 (0.1、0.2、0.3、0.4、0.5 g)、EDTA (0.025、0.05、0.075、0.1、0.125 g)、甘油 (20、25、30、35、40 g) 用量进行单因素试验。

2.4 Box-Behnken 响应面法 按“2.1”项下方法制备凝胶贴膏,在单因素试验基础上,选择聚丙烯酸钠(A)、聚乙烯吡咯烷酮(B)、甘羟铝(C)、甘油(D)用量作为影响因素,初黏力、持黏力、剥离强度的综合评分作为评价指标,采用 Box-Behnken 响应面法进行优化,因素水平见表 2,结果见表 3。

表 2 因素水平

水平	因素			
	A NP/g	B PVP/g	C 甘羟铝/g	D 甘油/g
-1	5	1	0.2	25
0	5.75	2	0.3	30
1	6.5	3	0.4	35

表 3 试验设计与结果

试验号	A NP/g	B PVP/g	C 甘羟铝/g	D 甘油/g	评价指标			
					初黏力	持黏力/s	剥离强度	Y 综合评分/分
1	5.00	1	0.3	30	69.23	44.97	29.52	45.19
2	6.50	1	0.3	30	76.92	33.73	32.38	43.18
3	5.00	3	0.3	30	84.62	62.90	39.05	59.59
4	6.50	3	0.3	30	84.62	61.21	40.00	59.21
5	5.75	2	0.2	25	84.62	62.39	36.19	58.38
6	5.75	2	0.4	25	46.15	18.55	40.95	32.68
7	5.75	2	0.2	35	92.31	100.00	100.00	98.23
8	5.75	2	0.4	35	69.23	44.35	36.19	47.23
9	5.00	2	0.3	25	61.54	23.10	27.62	33.50
10	6.50	2	0.3	25	46.15	20.24	52.38	37.37
11	5.00	2	0.3	35	92.31	88.20	36.19	71.05
12	6.50	2	0.3	35	84.62	42.66	42.86	52.37
13	5.75	1	0.2	30	69.23	44.35	29.52	44.91
14	5.75	3	0.2	30	61.54	27.49	88.57	56.56
15	5.75	1	0.4	30	69.23	56.83	28.57	49.85
16	5.75	3	0.4	30	76.92	45.03	70.48	61.20
17	5.00	2	0.2	30	61.54	40.47	43.81	46.47
18	6.50	2	0.2	30	61.54	50.08	52.38	53.51
19	5.00	2	0.4	30	53.85	39.97	40.95	43.50
20	6.50	2	0.4	30	61.54	41.65	60.95	52.93
21	5.75	1	0.3	25	38.46	21.92	40.00	32.01
22	5.75	3	0.3	25	69.23	61.89	50.48	59.60
23	5.75	1	0.3	35	100.00	83.81	47.62	74.94
24	5.75	3	0.3	35	84.62	47.22	63.81	61.58
25	5.75	2	0.3	30	100.00	77.07	42.86	70.43
26	5.75	2	0.3	30	92.31	50.59	40.95	56.82
27	5.75	2	0.3	30	92.31	58.46	66.67	69.11
28	5.75	2	0.3	30	92.31	55.14	53.33	63.05
29	5.75	2	0.3	30	92.31	55.65	59.05	65.25

2.5 信息熵赋权法 设有 m 个评价对象, n 个评价指标, 组成 1 个评价指标系统, 其原始指标的数据矩阵为 $X = (X_{ij})_{mn}$, 建立原始数据矩阵, 包括 29 次试验所得的初黏力、持黏力、剥离强度^[9-11]。

2.5.1 $(X_{ij})_{mn}$ 建立 结果见 X 矩阵。

$$X = \begin{pmatrix} 69.23 & 26.70 & 0.31 \\ 76.92 & 20.00 & 0.34 \\ 84.62 & 37.30 & 0.41 \\ 84.62 & 36.30 & 0.42 \\ 84.62 & 37.00 & 0.38 \\ 46.15 & 11.00 & 0.43 \\ 92.31 & 59.30 & 1.05 \\ 69.23 & 26.30 & 0.38 \\ 61.54 & 13.70 & 0.29 \\ 46.15 & 12.00 & 0.55 \\ 92.31 & 52.30 & 0.38 \\ 84.62 & 25.30 & 0.31 \\ 69.23 & 33.70 & 0.30 \\ 61.54 & 24.00 & 0.46 \\ 61.54 & 29.70 & 0.55 \\ 61.54 & 24.70 & 0.64 \\ 53.85 & 23.70 & 0.43 \\ 38.46 & 13.00 & 0.42 \\ 69.23 & 36.70 & 0.53 \\ 100.00 & 49.70 & 0.50 \\ 84.62 & 28.00 & 0.67 \\ 100.00 & 45.70 & 0.45 \\ 92.31 & 30.00 & 0.43 \\ 92.31 & 34.70 & 0.70 \\ 92.31 & 32.70 & 0.56 \\ 92.31 & 33.00 & 0.62 \end{pmatrix}$$

2.5.2 P_{ij} 计算 转化原始评价矩阵为概率矩阵 P_{ij} , 表示第 j 次实验在第 i 个评价指标下的概率, 公式为 $P_{ij} =$

$$X_{ij} / \sum_{j=1}^n X_{ij} \quad (0 \leq P_i \leq 1), \text{ 结果见 } P \text{ 矩阵。}$$

2.5.3 H_i 计算 公式为 $H_i = -k \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij}$, $k = 1/\ln n$, 结果 $H_i = (0.9824 \quad 0.9676 \quad 0.9733)$ 。

2.5.4 W_i 计算 公式为 $W_i = (1 - H_i) / \sum_{j=1}^m (1 - H_i)$, 结果 $W_i = (0.2296 \quad 0.4225 \quad 0.3479)$ 。

2.5.5 综合评分计算 公式为综合评分 $Y = (Y_1/Y_{1\max} \times 0.2296 + Y_2/Y_{2\max} \times 0.4225 + Y_3/Y_{3\max} \times 0.3479) \times 100$, 结果见表 3。

3 结果

3.1 单因素试验 单因素试验^[12]中, 各辅料用量范围分别为 NP 5.00~6.50 g (图 1A)、PVP 1~3 g (图 1B)、甘羟铝 0.2~0.4 g (图 1C)、甘油 25~35 g (图 1D)。

$$P = \begin{pmatrix} 0.0319 & 0.0308 & 0.0212 \\ 0.0355 & 0.0231 & 0.0232 \\ 0.0390 & 0.0431 & 0.0280 \\ 0.0390 & 0.0419 & 0.0287 \\ 0.0390 & 0.0427 & 0.0260 \\ 0.0213 & 0.0127 & 0.0294 \\ 0.0426 & 0.0685 & 0.0718 \\ 0.0319 & 0.0304 & 0.0260 \\ 0.0284 & 0.0158 & 0.0198 \\ 0.0213 & 0.0139 & 0.0376 \\ 0.0426 & 0.0604 & 0.0260 \\ 0.0390 & 0.0292 & 0.0308 \\ 0.0319 & 0.0304 & 0.0212 \\ 0.0284 & 0.0188 & 0.0636 \\ 0.0319 & 0.0389 & 0.0205 \\ 0.0355 & 0.0308 & 0.0506 \\ 0.0284 & 0.0277 & 0.0314 \\ 0.0284 & 0.0343 & 0.0376 \\ 0.0248 & 0.0274 & 0.0294 \\ 0.0284 & 0.0285 & 0.0437 \\ 0.0177 & 0.0150 & 0.0287 \\ 0.0319 & 0.0424 & 0.0362 \\ 0.0461 & 0.0574 & 0.0342 \\ 0.0390 & 0.0323 & 0.0458 \\ 0.0461 & 0.0528 & 0.0308 \\ 0.0426 & 0.0347 & 0.0294 \\ 0.0426 & 0.0401 & 0.0478 \\ 0.0426 & 0.0378 & 0.0383 \\ 0.0426 & 0.0381 & 0.0424 \end{pmatrix}$$

3.2 基质处方优化 通过 Design-Expert 11.0 软件进行多元线性回归和二项式拟合, 得方程为 $Y = -1297.65735 + 263.54674A + 82.62483B + 570.98500C + 26.80557D + 0.543333AB + 7.96667AC - 1.50333AD - 0.750000BC - 2.04750BD - 12.65000CD - 19.30474A^2 - 4.61517B^2 - 491.14167C^2 - 0.129007D^2$, 方差分析见表 4。由此可知, 各因素影响程度依次为 $D > C > B > A$, 其中甘油用量 (D) 更显著 ($P < 0.01$); 方程有高度显著性 ($P < 0.05$), 失拟项不显著 ($P > 0.05$); 判定系数 $R^2 = 0.7466$, $R_{Adj}^2 = 0.4932$, 表明方程拟合度良好, 失拟项干扰小, 可用于预测。

响应面分析见图 2, 得最优基质处方为 NP 用量 5.526 g, PVP 用量 1.497 g, 甘羟铝用量 0.2 g, 甘油用量 35 g, 初黏力为 86.383, 持黏力为 73.794 s, 剥离强度为 52.987。

为便于实际生产需求, 将上述优化基质处方修正为 NP 用量 5.5 g, PVP 用量 1.5 g, 甘羟铝用量 0.2 g, 甘油用量 35 g, 进行 3 批验证试验, 结果见表 5。由此可知, 初黏力、持黏力、剥离强度均与预测值接近, 表明该处方具有较好的稳定性和重复性。

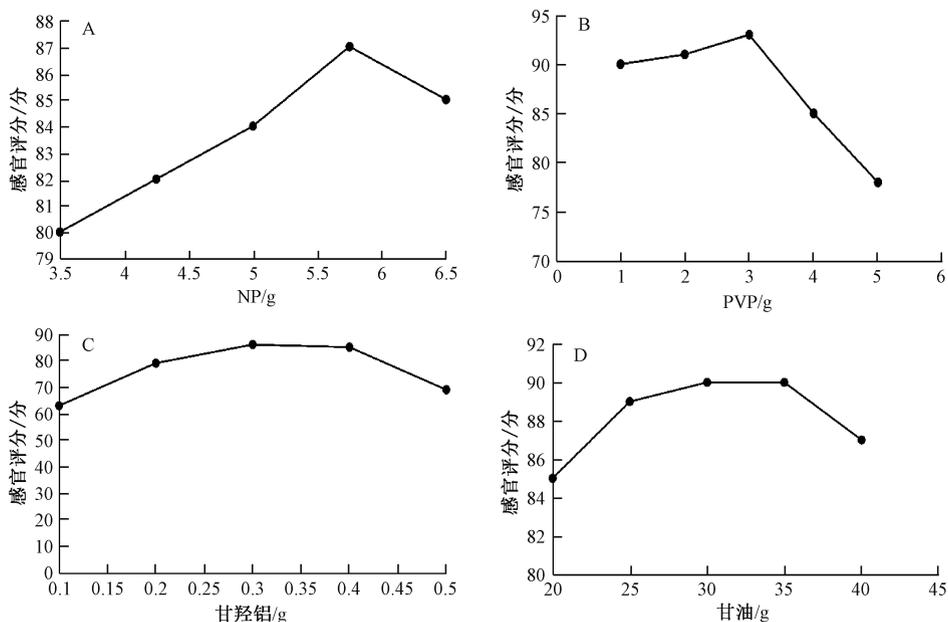


图1 单因素试验结果

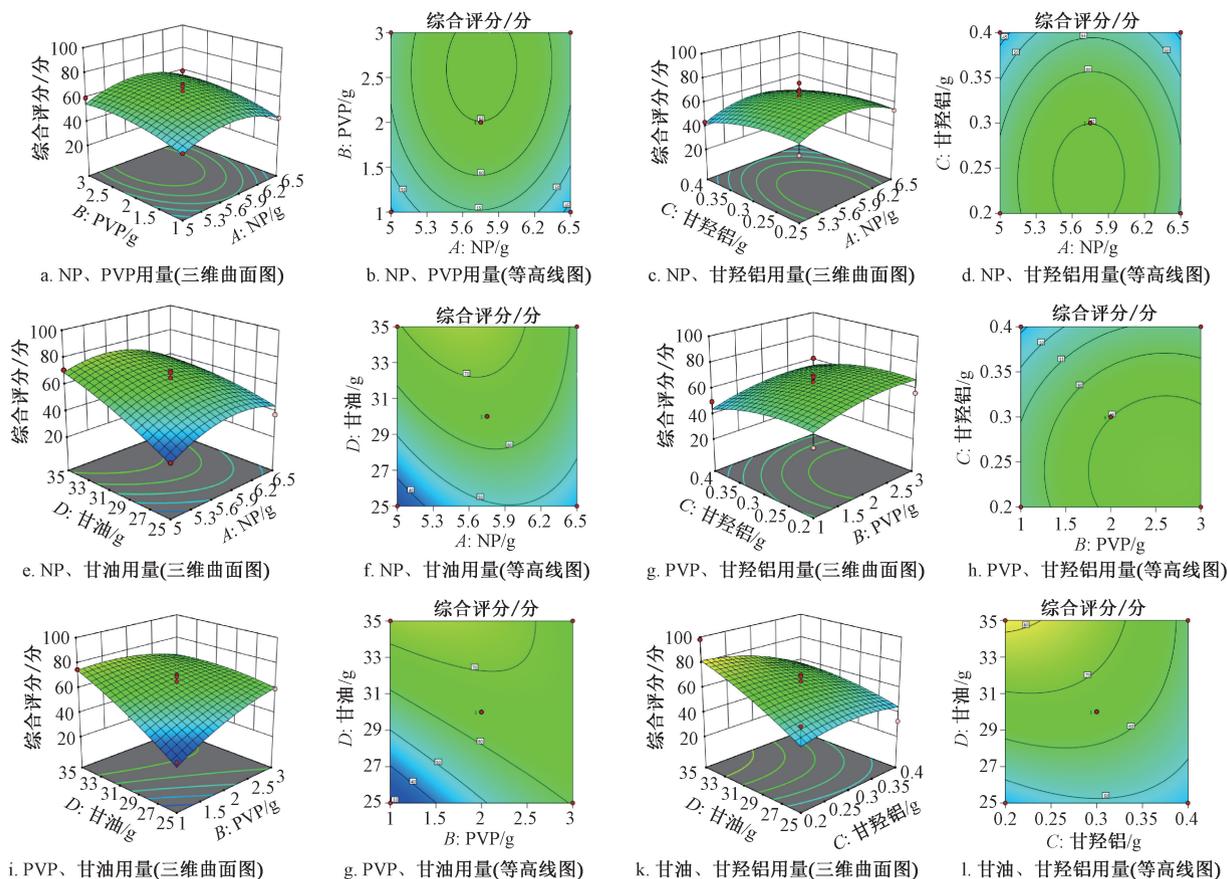


图2 各因素响应面图

4 讨论

基质的配方和比例以及基质原料的选择是凝胶贴膏成型的关键^[13], 直接影响着凝胶贴膏的成型质量, 由于影响因素较多, 故要进行多次摸索^[14]。本研究以星点设计结合 Box-Behnken 响应面法简化了筛选工序, 不但试验次数少、

精度高, 而且考察了处方各基质原料之间的交互作用^[15-16], 结果发现 NP、PVP、甘油及甘油铝对凝胶贴膏的性能影响较大。

现有的凝胶贴膏评价指标如感官评价指标 (包括均匀性、涂展性、稠度、皮肤追随性等) 虽有一定指导意义,

表4 方差分析

因素	离均差平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	4 279.67	14	305.69	2.95	0.026 1
A	0.044 4	1	0.044 4	0.000 4	0.983 8
B	381.49	1	381.49	3.68	0.075 8
C	416.19	1	416.19	4.01	0.064 9
D	1 921.79	1	1 921.79	18.52	0.000 7
AB	0.664 2	1	0.664 2	0.006 4	0.937 4
AC	1.43	1	1.43	0.013 8	0.908 3
AD	127.13	1	127.13	1.23	0.287 0
BC	0.022 5	1	0.022 5	0.000 2	0.988 5
BD	419.23	1	419.23	4.04	0.064 1
CD	160.02	1	160.02	1.54	0.234 6
A ²	764.86	1	764.86	7.37	0.016 7
B ²	138.16	1	138.16	1.33	0.267 8
C ²	156.47	1	156.47	1.51	0.239 7
D ²	67.47	1	67.47	0.650 4	0.433 5
残差	1 452.38	14	103.74	—	—
失拟	1 335.25	10	133.52	4.56	0.078 4
误差	117.13	4	29.28	—	—
总差	5 732.05	28	—	—	—

表5 验证试验结果 (n=3)

批号	初黏力	持黏力/s	剥离强度	综合评分/分
20210422	84.61	70.83	53.33	67.90
20210425	92.31	74.20	52.38	70.76
20210428	92.31	72.51	52.50	70.08
平均值	89.74	72.51	52.74	69.58
预测值	86.38	73.79	52.99	69.44
RSD/%	4.95	2.32	0.98	2.15

但存在主观因素大、个体差异、影响因素多等问题^[17], 制约了其发展。因此, 本研究在感官评价的基础上增加了使用电子剥离试验机、持黏性测试仪和初黏性测试仪测定的剥离强度、持黏力及初黏力, 而且剥离强度、持黏力及初黏力与使用者的感官评价直接相关, 因此可以提高凝胶贴膏感官评价的可信度。此外, 本研究通过信息熵赋权法, 通过加权加和将多指标的试验结果转化为单指标^[18], 依据客观的实验数据, 赋予各指标权重, 能真实反映客观规律。

另外, 搅拌速度、搅拌时间及涂布前放置时间对凝胶贴膏成品外观性状有较大影响, 操作不当会产生大量气泡, 在今后研究中应加以重视。

参考文献:

[1] 楚世慈. 栀黄凝胶贴膏临床前药理学研究 [D]. 上海: 上海

中医药大学, 2019.

[2] 洪燕龙, 王优杰, 沈 岚, 等. 中药临方制剂的应用现状、问题分析和对策 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46 (15): 3739-3745.

[3] 朱敏丰, 朱 瑶, 朱 洁, 等. 中药凝胶贴膏的临床应用研究概况 [J]. 海峡药学, 2021, 33 (2): 113-116.

[4] 万思琦, 徐京育. 中药凝胶贴膏研究进展及问题展望 [J]. 河北中医, 2019, 41 (2): 305-311.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版四部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[6] 李启泉, 马德宇. Box-Behnken 响应曲面法优化马钱子总碱凝胶贴膏基质处方的研究 [J]. 广州化工, 2019, 47 (19): 70-73; 120.

[7] 许润春, 贺亚男, 裴 瑾, 等. 川乌-花椒挥发油凝胶贴膏的成型工艺及配伍增效机制研究 [J]. 中草药, 2020, 51 (6): 1517-1529.

[8] 管咏梅, 宋昕祁, 刘 佳, 等. 解郁安神凝胶贴膏剂的处方优选与质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50 (23): 5731-5738.

[9] 李季文, 徐志伟, 马新换, 等. 信息熵赋权法多指标综合评价四妙勇安汤发酵物的提取工艺 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2021, 38 (4): 40-45.

[10] 权 亮, 赵永峰, 陈志敏, 等. 基于信息熵赋值法的正交联用 Box-Behnken 设计-响应面法优化黄丝郁金醋炙工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49 (8): 1823-1828.

[11] 涂正伟, 刘洪斌, 韩忠耀, 等. 基于信息熵赋权法的正交试验优化番石榴叶总黄酮提取工艺 [J]. 中草药, 2019, 50 (21): 5260-5265.

[12] 章烨雯, 臧青民, 卢成淑, 等. D-最优混料试验设计优化金黄纳米凝胶贴膏基质处方 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26 (2): 93-96.

[13] 宗 琪, 董丽华, 薛 瑞, 等. 凝胶贴膏剂的基质及体内内外评价研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47 (10): 814-820.

[14] 宋 煜, 黄玉珠, 余宇燕, 等. 岩痛凝胶贴膏基质处方的优化 [J]. 中成药, 2021, 43 (7): 1699-1703.

[15] 李学娥, 张 蜀, 邓 红, 等. 基于 AHP-CRITIC 法赋权的星点设计-效应面法优化瓜子金乳膏处方及其质量评价 [J]. 中国药房, 2020, 31 (21): 2615-2621.

[16] 邓玉莹, 邵炳豪, 位 雪, 等. Box-Behnken 设计-响应面法优化土元凝胶贴膏基质研究 [J]. 中国现代中药, 2021, 23 (10): 1809-1815.

[17] 童继军. 中药凝胶贴膏工艺研究进展 [J]. 中国药业, 2020, 29 (11): 96-100.

[18] 林义平, 瞿孝兰, 田 斌, 等. 基于信息熵赋权法的 Box-Behnken 响应面法优化枳椇通泻颗粒提取工艺 [J]. 中药材, 2021, 44 (7): 1705-1708.