

响应面法优化顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯的制备工艺

梁倩, 李咏富, 龙明秀, 田竹希, 何杨波, 石彬

(贵州省农业科学院现代农业发展研究所, 贵州贵阳 550006)

摘要: β -环糊精是一种具有疏水性内腔的环状低聚糖, 能将一定大小和形状的疏水性客体包含而形成包合物, 对疏水性药物具有增溶作用和对天然药物具有保护和缓释作用等, 而 β -环糊精水溶性有限, 与某些疏水性物质包含后形成的包合物水溶性得不到改善, 容易从水溶液中析出。为增加 β -环糊精的水溶性, 拓展其在食品、药物领域中的应用, 本文采用响应面法对其衍生物顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯合成参数进行优化, 得到最佳条件为顺丁烯二酸用量 4.327 mmol, 固液比 0.408, 反应温度 109.462 °C, 乙醇浓度 48.213%, 在最佳工艺参数下, CDM 实际酯化率达到 40.977±2.032%, 与预测值 (40.71%) 接近 (相对误差 0.656%), 结果表明方法准确可靠; 并且采用傅里叶红外光谱和质谱对顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯进行表征, 验证了产物的合成。

关键词: β -环糊精; 顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯; 响应面; 优化

文章编号: 1673-9078(2018)08-187-193

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.8.027

Optimization of β -cyclodextrin-maleate preparation using Response Surface Methodology

LIANG Qian, LI Yong-fu, LONG Ming-xiu, TIAN Zhu-xi, HE Yang-bo, SHI Bin

(Guizhou Research Institute of Modern Agricultural Development, Guiyang 550006, China)

Abstract: Cyclodextrins are cyclic oligosaccharides possessing hydrophobic cavity, the cavity size and the inner hydrophobicity are suitable for encapsulating a variety of guests, which could improve the solubility of hydrophobic drug and protect the natural medicine. Some binding compounds could decrease β -cyclodextrin solubility in water, which limits its applications. In this study, the β -cyclodextrin-maleate (CDM) was prepared to improve solubility of β -cyclodextrin for application to food and drug industries. A response surface methodology was used to obtain a mathematical model that described the process and the optimal parameters were determined: the maleic acid 4.327 mmol, solid-to-liquid ratio 0.408, reaction temperature 109.462 °C and ethanol concentration 48.213%. Under these optimum conditions, the esterification rate could be up to 40.977±2.032%, which was closed to the predicted value (40.71%). Moreover, the obtained product was characterized and identified by IR and MS.

Key words: β -cyclodextrin; β -cyclodextrin-maleate; response surface methodology; optimization

环糊精是一种具有疏水性内腔的环状低聚糖, 它由多个 α -D-吡喃葡萄糖通过 α -1,4-糖苷键首尾相连而形成的化合物^[1-3], 能选择性地结合底物, 可以通过超分子催化化学反应^[4]。其空腔结构可提供理想的作用位点, 能与一定大小和形状的疏水性客体、亲脂性物

收稿日期: 2018-03-27

基金项目: 贵州省特色农产品辐照保鲜技术服务企业行动计划项目(黔科合平台人才[2016]5712); 贵州省特色农产品辐照保鲜与加工工程技术研究中心项目(黔科合平台人才[2016]5203号)

作者简介: 梁倩 (1991-), 女, 硕士, 研究实习员, 研究方向: 农产品加工与保鲜

通讯作者: 李咏富 (1985-), 男, 博士, 副研究员, 研究方向: 农产品加工与保鲜

质通过范德华力、氢键等非共价键作用力形成包合物, 不同强度的范德华力形成的包合物具有多种独特的物理、化学性质。可以运用于疏水性药物、天然色素、精油等食品和医药领域。天然的 β -环糊精 (β -CD) 是由 7 个 α -D-吡喃葡萄糖结构单元构成的, 而其水溶性有限, 它们与某些疏水性客体形成的包合物的水溶性得不到改善, 更容易从水溶液中析出。因此, 制备亲水性 β -CD 衍生物可以增加 β -CD 在水中的溶解性、稳定性并且拓展 β -CD 的应用范围, 例如稳定的亲水性 β -CD 衍生物可作为一种理想药物载体, 能够对疏水性药物有增溶作用^[4-6], 对天然药物具有保护和缓释作用等^[7,8]。

本文以含乙烯基的 β -CD 为单体, 通过与亲水性

单体发生自由基共聚反应制备水溶性 β -CD 高分子聚合物,以期增大 β -CD 在水中的溶解性和稳定性。衍生物中含乙烯基的报道较少,现有方法在制备乙烯基 β -环糊精衍生物时采用有毒化学试剂,对环境造成污染的同时也限制了乙烯基 β -环糊精衍生物的应用范围^[9]。

本文采用安全的低毒的方法,通过磷酸盐的催化含有乙烯基的顺丁烯二酸与 β -CD 进行酯化反应,制备 β -CD 高分子聚合物,并采用响应面 BBD 设计优化酯化反应的参数条件,得到最佳条件下的酯化产物,以期增大 β -CD 在水中的溶解性,增加对疏水性药物的水溶性,为其进一步在药物载体方面和生物活性等方面的研究奠定基础,拓展其在食品和药品行业的应用^[10]。

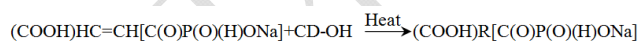
1 材料与方法

1.1 材料

β -环糊精(分析纯)、顺丁烯二酸(分析纯)购于阿拉丁试剂有限公司;次亚磷酸钠(SPD)购于 Sigma-Aldrich (USA);甲基氢醌购于中国国药集团公司;其余试剂均为分析纯;Aglient 1260 高效液相色谱仪,安捷伦科技有限公司;傅里叶红外光谱仪(Tensor 37, BRUKER OPTICS, Germany);MALDI-TOF 质谱仪(BIFLEX III, Bruker Daltonics Inc., USA)。

1.2 顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯(CDM)的制备

顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯(CDM)的合成反应如下所示:



CDM 的制备采用半干法,将 3.405 g 的 β -CD 与顺丁烯二酸(3~7 mmol)、次亚磷酸钠(0.2~0.7 mol)、甲基氢醌 0.0186 g 加入耐压品中,按固液比(0.3~0.6)加入乙醇水(30%~70%)溶液,混合均匀后于恒温鼓风干燥箱内(100℃~120℃)高温下反应 3.5 h 时。反应完全后冷却至室温,向耐压品中加入 30 mL 无水乙醇,静置 24 h,过滤,用无水乙醇反复洗涤滤饼至将水分洗净,于 60℃烘箱干燥,产物即为顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯(CDM)。

1.3 HPLC 法测定 CDM 酯化率

1.3.1 HPLC 测定条件

CDM 酯化率的测定采用 YMC-AQ-C18 (250×4.6 mm) 色谱柱,流动相 A 为 0.01 mol/L 乙酸水溶液, B 为无水乙醇,等度洗脱,流速 1.2 mL/min;检测波长 210 nm;柱温 35℃;进样量 10 μ L。

1.3.2 标准品制备和标准曲线绘制

采用内标法测定 CDM 酯化率,以顺丁烯二酸单乙酯为标准品,分别配置浓度为 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2, 3.5 mmol/L 的标准溶液,将标准溶液浓度与其峰面积进行回归处理,绘制标准曲线,得到线性方程为 $y=2475.1x+9.3256$, $r=0.9998$,线性关系良好。

1.3.3 样品制备

准确称取 CDM 样品 0.25 g,用蒸馏水定容至 25 mL,配置成浓度为 100 mg/mL 的样品溶液,经过 0.45 μ m 滤膜过滤后进行 HPLC 分析,测定其色谱峰面积,代入标准曲线计算酯化率(%)。

1.4 响应面设计试验

基于前期预实验工作^[11],考察了 CDM 制备的主要因素有顺丁烯二酸用量(X_1 , mmol)、固液比(X_2)、反应温度(X_3 ,℃),乙醇浓度(X_4 ,%) 4 个因素范围;结合中心组合 BBD 法,设计上述四因素三水平的响应面优化试验,以确定 CDM 的最佳制备条件。试验因素水平设计如表 1 所示。

表 1 BBD 中心组合试验设计方案中的因素水平表

Table 1 The coded values and corresponding actual values of the optimization parameters

溶剂	水平	顺丁烯二酸用量/mmol	固液比	反应温度/℃	乙醇浓度/%
乙醇	-1	1	0.3	100	30
	0	3	0.45	110	45
	1	5	0.6	120	60

1.5 CDM 的结构表征

1.5.1 红外光谱

顺丁烯二酸单乙酯、 β -CD 和 CDM 红外光谱图采用傅里叶红外光谱仪进行测定。取少量样品与质量为 300 mg 的 KBr 混匀,于研钵内研磨成粉末后压片,在 4000~400 波数(cm^{-1})内扫描。

1.5.2 质谱信息

β -CD 和 CDM 质谱信息采用 MALDI-TOF 质谱仪进行测定,以 2,5-二羟基苯甲酸作为基质。

1.6 统计方法

使用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计学分析,响应面优化试验使用 Design-Expert 8.0.5b 对试验数据进

行多项式回归分析;使用 t 检验对回归系数进行统计分析, F 检验对二次多项线性回归方程的显著性进行评价,回归系数 R^2 评价模型的回归系数和实验数据的拟合度。

2 实验结果与讨论

2.1 CDM 样品的高效液相色谱图

顺丁烯二酸单乙酯、CDM 的高效液相色谱图如图 1 所示。顺丁烯二酸单乙酯、CDM 出峰时间都在 4 min 左右,且不重合,说明顺丁烯二酸单乙酯可以作为内标物^[12-14]。

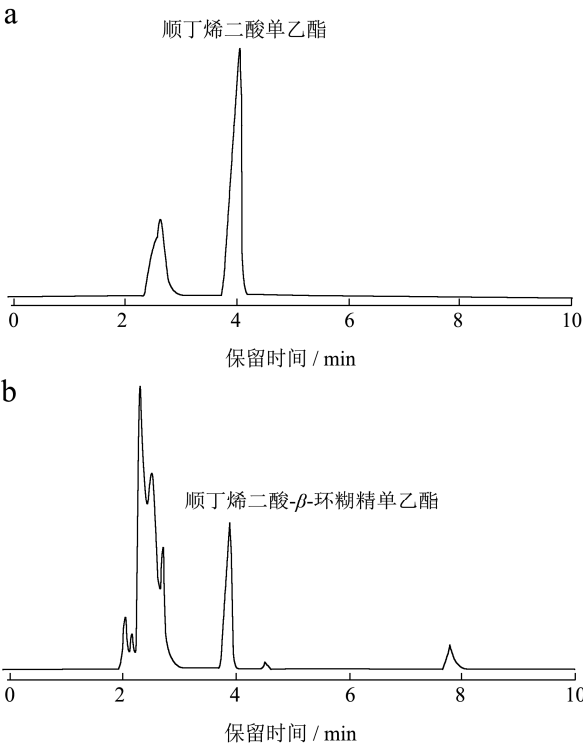


图 1 顺丁烯二酸单乙酯、顺丁烯二酸-β-环糊精单乙酯的高效液相色谱图

Fig.1 The HPLC chromatograms of monoethyl maleinate and CDM

2.2 顺丁烯二酸-β-环糊精单乙酯制备参数的优化

2.2.1 模型的适应性分析

通过响应面 BBD 中心组合实验得到实验值与预测值如表 2 所示,顺丁烯二酸-β-环糊精单乙酯的酯化率分布在 0.062%~36.75%范围内,运用 Design-Expert 8.0.5b 统计软件对数据进行多项式回归分析,确定其回归方程式,CDM 酯化率用二次多项式回归方程表示:

$$CDM\text{酯化率} = 35.93 + 13.67X_1 - 2.16X_2 + 1.23X_3 - 0.23X_4 - 2.72X_1X_2 - 3.75X_1X_4 + 1.11X_2X_4 - 0.37X_2X_4 + 4.46X_3X_4 - 11.57X_1^2 - 7.40X_2^2 - 5.78X_3^2 - 4.49X_4^2$$

回归方程通过 T 检验、F 检验,如表 3 所示,该模型 $p < 0.0001$,失逆项 F 值为 1.55, $p = 0.3568$,说明该模型有意义,模型拟合程度好;其决定系数 R^2 值为 0.8848,接近于 1,说明实验值和预测值很接近;其校正系数 R_{adj}^2 值为 0.7681,说明酯化率响应值的 76.81% 可以被该模型预测,表明该模型的拟合度比较高^[15,16]。

表 2 Box-Behnken 中心组合试验设计及 CDM 酯化率的响应值
Table 2 Box-Behnken central composite experimental design setting in coded form of the independent variables (X_1, X_2, X_3, X_4) and predicted and experimental values

实验序号	X_1	X_2	X_3	X_4	Extraction yield/%	
					实验值	预测值
1	1	0.3	110	45	3.95	2.73
2	5	0.3	110	45	31.44	35.51
3	1	0.6	110	45	1.93	3.85
4	5	0.6	110	45	18.55	25.76
5	3	0.45	100	30	24.03	29.11
6	3	0.45	120	30	17.37	22.64
7	3	0.45	100	60	19.02	19.74
8	3	0.45	120	60	30.19	31.11
9	1	0.45	110	30	6.46	9.86
10	5	0.45	110	30	31.67	30.33
11	1	0.45	110	60	3.48	3.54
12	5	0.45	110	60	42.44	36.75
13	3	0.3	100	45	21.34	24.79
14	3	0.6	100	45	23.08	18.25
15	3	0.3	120	45	22.48	25.02
16	3	0.6	120	45	28.66	22.92
17	1	0.45	100	45	1.88	-0.062
18	5	0.45	100	45	37.24	34.77
19	1	0.45	120	45	11.12	9.88
20	5	0.45	120	45	31.50	29.73
21	3	0.3	110	30	34.82	26.05
22	3	0.6	110	30	26.11	22.47
23	3	0.3	110	60	26.40	26.34
24	3	0.6	110	60	16.22	21.82
25	3	0.45	110	45	36.31	35.93
26	3	0.45	110	45	38.46	35.93
27	3	0.45	110	45	41.16	35.93
28	3	0.45	110	45	35.78	35.93
29	3	0.45	110	45	27.93	35.93

注: 实测值表示实际试验所测的结果; 预测值表示软件设

计自主生成结果。

p 值对系数交互影响进行评价, p 值越小, 系数之间相互影响就越有意义^[15,17], 从表 3 可以看出, 该二次多项回归方程的一次项系数 X_1 、 X_2 、二次项系数 X_1^2 、 X_2^2 、 X_3^2 具有显著性差异 ($p<0.05$)。

表 3 响应面二次回归模型及其回归系数方差分析结果

Table 3 ANOVA for the effects amounts of maleic acid (X_1), solid-to-liquid ratio (X_2), reaction temperature (X_3) and ethanol concentration (X_4) on synthesis of CDM using predicted polynomial models

来源	平方和	自由度	均方和	F 值	P 值	显著性差异 ^a
回归模型	3646.40	14	260.46	7.63	< 0.0003	**
X_1	2242.24	1	2242.24	65.65	< 0.0001	***
X_2	55.89	1	55.89	1.64	0.2216	*
X_3	18.08	1	18.08	0.53	0.4788	
X_4	0.61	1	0.61	0.018	0.8958	
$X_1 X_2$	29.56	1	29.56	0.87	0.3679	
$X_1 X_3$	56.11	1	56.11	1.64	0.2208	
$X_1 X_4$	47.25	1	47.25	1.38	0.2591	
$X_2 X_3$	4.93	1	4.93	0.14	0.7098	
$X_2 X_4$	0.54	1	0.54	0.016	0.9014	
$X_3 X_4$	79.57	1	79.57	2.33	0.1492	
X_1^2	867.58	1	867.58	25.40	0.0002	**
X_2^2	355.24	1	355.24	10.40	0.0061	**
X_3^2	216.93	1	216.93	6.35	0.0245	*
X_4^2	131.01	1	131.01	3.84	0.0704	
残差	478.15	14	34.15			
失拟项	380.15	10	38.01	1.55	0.3568	无显著差异
净误差	98.00	4	24.50			
总离差	4124.55	28				
R^2	0.8848					
Adj. R^2	0.7681					
Pred. R^2	0.4320					
精确度	8.758					

注: *表示 $p<0.05$, **表示 $p<0.01$, ***表示 $p<0.001$ 。

2.2.2 响应面分析

本试验的顺丁烯二酸用量 (X_1 , mmol)、固液比 (X_2)、反应温度 (X_3 , $^{\circ}\text{C}$), 乙醇浓度 (X_4 , %) 四个因素对 CDM 酯化率的交互影响如图 2A~F 所示。

如图 2A 3D 响应面所示, 当反应温度 ($110\text{ }^{\circ}\text{C}$)、乙醇浓度 (45%) 一定时, CDM 酯化率随着顺丁烯二酸用量 (1~5 mmol) 增加而升高, 随着固液比 (0.3~0.45) 增加而缓慢升高, 随着固液比 (0.45~0.6) 的增加趋于平稳, 当顺丁烯二酸用量与固液比分别为 3 和 0.45 时, CDM 酯化率达到最佳。

如图 2B 3D 响应面所示, 当固液比 (0.45) 与乙醇浓度 (45%) 一定时, CDM 酯化率随顺丁烯二酸用量 (1~5 mmol) 升高而升高, 随着反应温度 ($100\sim120\text{ }^{\circ}\text{C}$) 升高而缓慢升高。

如图 2C 3D 响应面所示, 当固液比 (0.45) 与反应温度 ($110\text{ }^{\circ}\text{C}$) 一定时, CDM 酯化率随乙醇浓度 (30%~45%) 的升高趋于平稳, 随顺丁烯二酸用量 (1~5 mmol) 升高而升高, 当乙醇浓度为 45%, 顺丁烯二酸用量为 3 mmol 时, CDM 酯化率达到最佳。

如图 2D 3D 响应面所示, 当顺丁烯二酸用量 (3 mmol) 与乙醇浓度 (45%) 一定时, CDM 酯化率随反应温度 ($100\sim110\text{ }^{\circ}\text{C}$) 的升高而缓慢升高, 随固液比 (0.3~0.45) 升高而缓慢升高, 当反应温度和固液比分别为 $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和 0.45 时, CDM 酯化率达到最大。

如图 2E 3D 响应面所示, 当顺丁烯二酸用量 (3 mmol) 与反应温度 ($110\text{ }^{\circ}\text{C}$) 一定时, CDM 酯化率随固液比 (0.3~0.45) 和乙醇浓度 (30%~45%) 的升高而缓慢升高, 当固液比和乙醇浓度分别为 0.45 和

45%时, CDM 酯化率达到最大。

如图 2F 3D 响应面所示, 当顺丁烯二酸用量 (3 mmol) 与固液比 (0.45) 一定时, CDM 酯化率随乙醇浓度 (30%~45%) 和反应温度 (100~110 °C) 的升高而缓慢升高, 当乙醇浓度和固液比分别为 45% 和 110 °C 时, CDM 酯化率达到最大。

2.2.3 验证实验

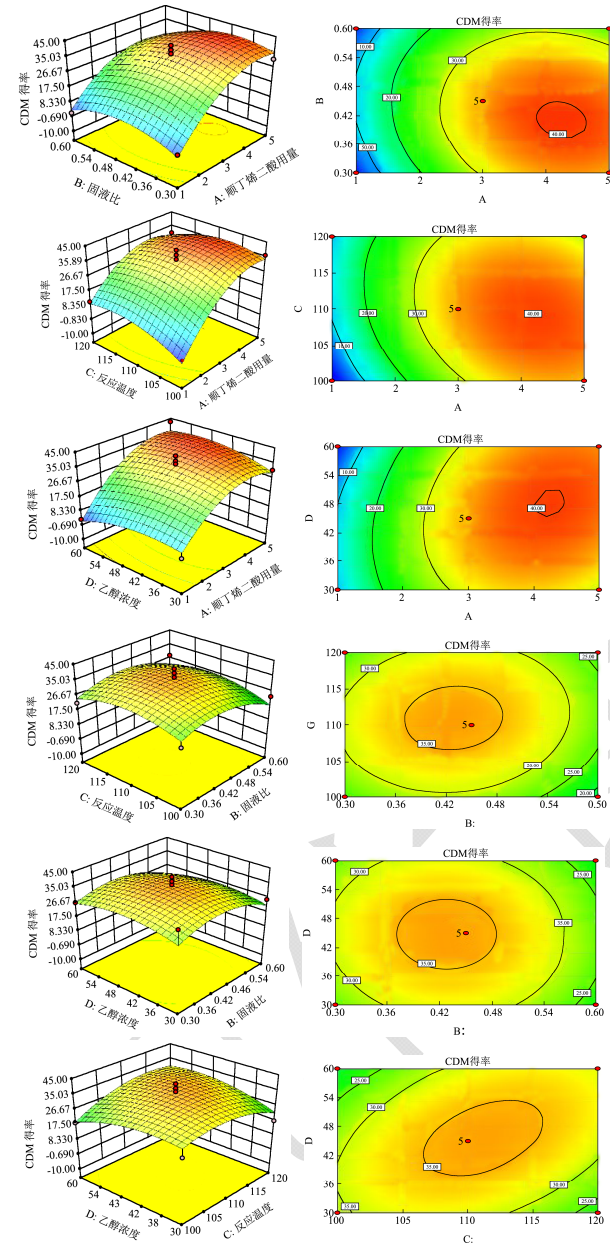


图 2 3D 响应面及等值图

Fig.2 Response surface (3D) and Contour plots showing the effect of amounts of maleic acid (X_1), solid-to-liquid ratio (X_2), reaction temperature (X_3) and ethanol concentration (X_4) on synthesis of CDM.

为了验证模型方程的可靠性, 根据响应面优化的条件进行验证实验: 顺丁烯二酸用量 4.3273 mmol, 固液比 0.4085, 反应温度 109.462 °C, 乙醇浓度

48.213%, 为了实验的可操作性, 将其进行修正。验证试验 ($n=3$) 结果如表 4 所示, 实际测得 CDM 酯化率为 $40.977 \pm 2.032\%$, 这与理论预测值 40.71% 接近 (相对误差 0.656%)。因此, 采用 BBD 中心组合试验设计优化得到的工艺参数, 准确可靠, 具有意义。

表 4 模型验证实验结果

Table 4 Comparison between the predicted value and observed value for the response variables

	预测值	实验值
顺丁烯二酸用量/mmol	4.3273	4
固液比	0.4085	0.4
反应温度/°C	109.462	109.5
乙醇浓度/%	48.213	48
酯化率/%	40.71	40.977 ± 2.032 ($n=3$)

2.3 CDM 的结构表征

2.3.1 红外光谱分析

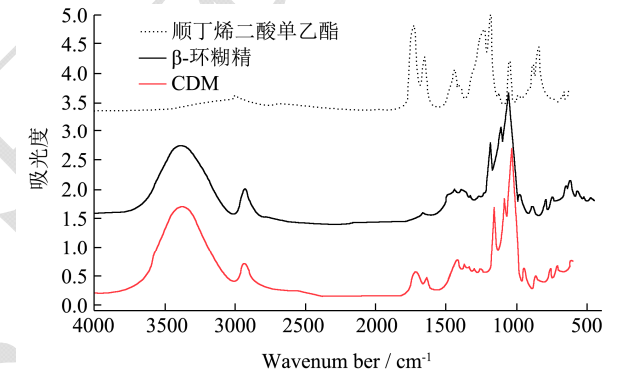


图 3 顺丁烯二酸单乙酯、 β -环糊精及顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯 (CDM) 红外光谱图

Fig.3 The FT-IR spectra of monoethyl maleate, β -cyclodextrin and CDM

顺丁烯二酸单乙酯、 β -CD 以及 CDM 的红外光谱 [18,19] 比较图如图 3 所示 β -CD 吸收峰: 在 950 cm^{-1} 处是环糊精糖苷键骨架振动吸收峰, 1044 cm^{-1} 是 C-O/C-C 拉伸震动吸收峰, 1205 cm^{-1} 处吸收峰属于 O-H 平面弯曲振动, 1160 cm^{-1} C-O-C 拉伸/O-H 弯曲振动吸收峰, $1250 \sim 1370$ 附近吸收峰属于 C-H 的弯曲振动, 1465 cm^{-1} 处 CH_2 弯曲振动吸收峰; 顺丁烯二酸单乙酯中不饱和酯键吸收峰有: 1722 cm^{-1} 处 C=O 伸缩振动吸收峰, 1708 cm^{-1} 处羧酸 C=O 伸缩振动吸收峰, CDM 保留了 β -环糊精的固有吸收峰, 在 1722 cm^{-1} 和 1708 cm^{-1} 处不饱和酯键吸收峰与顺丁烯二酸一致, 在 1637 cm^{-1} 处是 C=C 双键伸缩振动吸收峰。由此说明了顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯 (CDM) 的合成 [20]。

2.3.2 质谱分析

对 β -CD 及 CDM 进行了质谱分析 [21,22], 质谱信息

如图 4 所示, $[\text{CDM}+\text{Na}]^+$ 质荷比(m/z)为 1255.6, $[\beta\text{-CD}+\text{Na}]^+$ 质荷比(m/z)为 1157.6, 顺丁烯二酸的相对分子质量为 116.07, 也就是说 CDM 失去一个水分子(相对分子质量 18)与顺丁烯二酸中的一个羧基发生酯化反应, 形成 CDM, CDM 结构如图 5 所示。

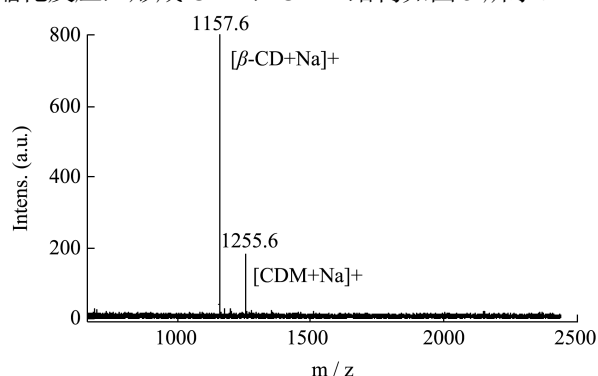


图 4 CDM 的质谱图

Fig.4 The mass spectra of CDM

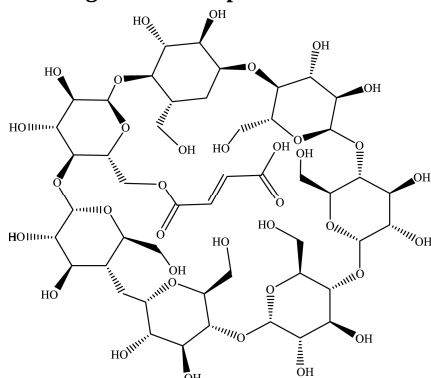


图 5 CDM 结构图

Fig.5 The molecular structure of CDM

3 结论

本文采用 Design-Expert 8.0.5b 软件, 以 BBD 中心设计法优化顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯(CDM)合成条件, 优化得到的工艺参数为顺丁烯二酸用量 4.327 mmol, 固液比 0.408, 反应温度 109.462 $^{\circ}\text{C}$, 乙醇浓度 48.213%, CDM 酯化率预测值为 40.71%, 在最佳工艺参数下, CDM 实际酯化率达到 $40.977 \pm 2.032\%$, 与预测值接近(相对误差 0.656%)说明采用响应面 BBD 中心组合试验设计优化得到 CDM 合成参数准确可靠; 通过对样品进行红外光谱和质谱表征, 佐证了顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯的合成。

顺丁烯二酸- β -环糊精单乙酯(CDM)制备工艺的优化, 为进一步研究 CDM 单体的活性以及相关实验奠定了基础, 为其在药物和食品方面的开发应用提供了参考。

参考文献

- [1] 李海浪, 叶廷秀, 余亚选, 等. 壳聚糖- β -环糊精药物载体的制备与表征[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(4): 341-343
LI Hai-lang, YE Ting-xiu, YU Ya-xuan, et al. Preparation and characterization of chitosan-grafted- β -cyclodextrin [J]. Chin Hosp Pharm J, 2017, 37(4): 341-343
- [2] 孙延春. 单面官能化的 β -环糊精衍生物的制备[J]. 湖北农业科学, 2014, 53(6): 1376-1377
SUN Yan-chun. Synthesis of Monofacially Functionalized β -cyclodextrin Derivatives [J]. Hubei Agricultural Sciences, 2014, 53(6): 1376-1377
- [3] 李康宇. β -环糊精衍生物的合成与分离性能的研究[D]. 南昌: 华东交通大学, 2017
LI Kang-yu. The synthesis and separation property research of β -cyclodextrin derivatives [D]. Nanchang: East China Jiaotong University, 2017
- [4] Chate A V, Bhadke P K, Khande M A, et al. β -Cyclodextrin as a supramolecular catalyst for the synthesis of 2 H-indazolo[2,1-b]phthalazine-trione derivatives in water and their antimicrobial activities [J]. Chinese Chemical Letters, 2017, 28(7): 1577-1582
- [5] Breslow R, Dong S D. Biomimetic reactions catalyzed by cyclodextrins and their derivatives [J]. Chemical Reviews, 1998, 98(5): 1997
- [6] Desper J M, Breslow R. Catalysis of an intramolecular aldol condensation by imidazole-bearing cyclodextrins [J]. Journal of the American Chemical Society, 1994, 116(26): 12081-12082
- [7] Szente L, Szejtli J. Highly soluble cyclodextrin derivatives: chemistry, properties, and trends in development [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 1999, 36(1): 17-28
- [8] Matsuda H, Arima H. Cyclodextrins in transdermal and rectal delivery [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 1999, 36(1): 81-99
- [9] 李咏富. β -环糊精高分子聚合物的制备及其应用[D]. 北京: 中国农业科学院, 2015
LI Yong-fu. The preparation of β -cyclodextrin high-molecular polymers and their applications [D]. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Science, 2015
- [10] 孙申美, 徐海军, 邵强. β -环糊精侧链对聚羧酸减水剂抑制蒙脱土的影响[J]. 化工学报, 2017, 68(5): 2204-2210
SUN Shen-mei, XU Hai-jun, SHAO Qiang. Effect of β -cyclodextrin pendant on dispersion robustness of polycarboxylic superplasticizers toward montmorillonite [J]. CIESC Journal, 2017, 68(5): 2204-2210
- [11] Li Y, Ha Y, Guo Q, et al. Synthesis of two β -cyclodextrin

- derivatives containing a vinyl group [J]. Carbohydrate Research, 2015, 404: 55-62
- [12] 邸万山. 高效液相色谱内标法测定辣椒制品中苏丹红[J]. 中国食品添加剂, 2016, 3: 171-174
- DI Wan-shan. High performance liquid chromatographic internal standard method in determination of sudan red in chilli products [J]. China Food Additives, 2016, 3: 171-174
- [13] 袁忠涛, 陈启蒙, 张一贵, 等. 高效液相内标法测定麦迪霉素血药浓度[J]. 天津药学, 1994, 4: 8-10
- YUAN Zhong-tao, CHEN Qi-meng, ZHANG Yi-gui, et al. High performance liquid chromatographic internal standard method in determination of medemycin concentration [J]. Tianjin Pharmaceutical, 1994, 4: 8-10
- [14] 钟碧萍, 黄宏南. 高效液相内标法同时测定保健食品中叶黄素和 β -胡萝卜素的含量[J]. 海峡药学, 2013, 25(9): 101-103
- ZHONG Bi-ping, HUANG Hong-nan. High performance liquid chromatographic internal standard method in determination of content of lutein and β -carotene [J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2013, 25(9): 101-103
- [15] Zhao C, Li Z, Li C, et al. Optimized extraction of polysaccharides from *Taxus chinensis* var. *mairei* fruits and its antitumor activity [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2015, 75: 192-198
- [16] 王艳艳, 王团结, 丁琳琳. 响应面分析法优化当归多糖提取工艺[J]. 食品科学, 2012, 33(10): 146-149
- WANG Yan-yan, WANG Tuan-jie, DING Lin-lin. Optimization of polysaccharide extraction from *Angelica sinensis* using response surface methodology [J]. Food Science, 2012, 33(10): 146-149
- [17] Cai M, Luo Y, Chen J, et al. Optimization and comparison of ultrasound-assisted extraction and microwave-assisted extraction of shikimic acid from Chinese star anise [J]. Separation and Purification Technology, 2014, 133(2): 375-379
- [18] 陆婉珍. 现代近红外光谱分析技术[M]. 北京: 中国石化出版社, 2000
- LU Wan-zhen. Modern near infrared spectroscopic techniques [M]. Beijing: China Petrochemical Press, 2000
- [19] 沈德言. 红外光谱法在分子研究中的应用[M]. 北京: 科学出版社, 1982
- SHENG De-yan. Application of infrared spectroscopy in polymer research [M]. Beijing: Science Press, 1982
- [20] Ali W, Lu B, Sheng A, et al. Spectroscopic and theoretical study on inclusion complexation of beta-cyclodextrin with permethrin [J]. Journal of Molecular Structure, 2010, 981(1-3): 194-203
- [21] 王光辉. 有机质谱解析[M]. 北京: 化学工业出版社, 2005
- WANG Guang-hui. Analysis of organic mass spectra [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2005
- [22] 丛浦珠. 质谱学在天然有机化学中的应用[M]. 北京: 科学出版社, 1987
- CONG Pu-zhu. Application of mass spectrometry in natural organic chemistry [M]. Beijing: Science Press, 1987