

基于 Box-Behnken 响应面法的白芍产地加工与炮制生产一体化工艺研究

张玖捌¹, 张伟^{1,2}, 王彬¹, 金诗婕¹, 彭瑞潭³, 毛春芹¹, 王吓长¹, 曹晖⁴, 陆兔林^{1*}

1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023
2. 安徽中医药大学药学院, 安徽 合肥 230012
3. 保和堂(亳州)制药有限公司, 安徽 亳州 236800
4. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632

摘要: 目的 针对白芍 *Paeonia lactiflora* 在传统加工炮制过程中成分流失、生产工序重复等问题, 利用响应面法优选白芍产地加工与炮制生产一体化(简称“一体化”)工艺。方法 采用 Box-Behnken 响应面设计方法考察白芍一体化工艺中的煮制时间(X_1)、鲜药材干燥时间(X_2)、鲜药材干燥温度(X_3) 3个因素, 以4种指标性成分(儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰基葡萄糖)的总评归一值(OD值)作为评价指标, 进行一体化工艺优化研究。结果 白芍一体化最佳工艺条件为煮制时间 14.11 min, 鲜药材干燥时间 4.51 h, 鲜药材干燥温度 52.53 °C。结论 Box-Behnken 响应面法优选白芍一体化工艺切实可行, 具有较强的实际意义, 为白芍饮片一体化加工生产提供了科学依据。

关键词: 白芍; Box-Behnken 响应面法; 产地加工与炮制生产一体化; 总评归一值; 儿茶素; 芍药内酯苷; 芍药苷; 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰基葡萄糖

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)18-5657-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.18.008

Study on integrated process of producing area and processing production for *Paeoniae Radix Alba* based on Box-Behnken response surface methodology

ZHANG Jiu-ba¹, ZHANG Wei^{1,2}, WANG Bin¹, JIN Shi-jie¹, PENG Rui-tan³, MAO Chun-qin¹, WANG Xia-chang¹, CAO Hui⁴, LU Tu-lin¹

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
2. College of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
3. Baohetang (Bozhou) Pharmaceutical Co., Ltd., Bozhou 236800, China
4. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Abstract: Objective In order to solve the problems of component loss and repeated production in the traditional processing process of *Paeoniae Radix Alba* (PRA), the integrated technology of primary processing for PRA was optimized by response surface methodology. **Methods** The Box-Behnken response surface design methodology was used to investigate the three factors of boiling time, fresh medicinal material drying time and temperature in the integrated process. The integrated process optimization was studied by using the overall desirability value (OD value) of catechin, albiflorin, paeoniflorin, and 1,2,3,4,6-*O*-pentagalloyl glucose in PRA as evaluation indexes. **Results** The results showed that the best integrated technological conditions were as follows: boiling time 14.11 min, drying time 4.51 h and drying temperature 52.53 °C. **Conclusion** The study showed that the response surface methodology is simple and easy to optimize the integrated primary processing for PRA and has good accuracy, which provides a scientific reference for the integrated processing and production of PRA.

Key words: *Paeoniae Radix Alba*; Box-Behnken response surface methodology; integrated technology of primary processing; overall desirability value; catechin; albiflorin; paeoniflorin; 1,2,3,4,6-*O*-pentagalloyl glucose

收稿日期: 2022-03-28

基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”专项(2019YFC1711500)

作者简介: 张玖捌(1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药炮制及中药饮片质量标准研究。Tel: 15895865293 E-mail: 20200598@njucm.edu.cn

*通信作者: 陆兔林, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药炮制及中药饮片质量标准研究。Tel: 13951636763 E-mail: ltl2021@njucm.edu.cn

白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根,其味苦、酸,性微寒,归肝、脾经,具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳的功效^[1]。现代研究表明,白芍的化学成分主要为单萜苷类(芍药苷、芍药内酯苷、氧化芍药苷)、三萜类(齐墩果酸、白桦脂酸)、多酚类[没食子酸、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰基葡萄糖(1,2,3,4,6-*O*-pentagalloyl glucose, PGG)]、黄酮类(山柰酚、儿茶素)和多糖类^[2],具有抗炎^[3-5]、免疫调节^[6-7]、保肝^[8-10]、抗抑郁^[11-12]等多种药理活性。

《中国药典》2020年版规定白芍的产地加工方法为夏、秋二季采挖,洗净,除去头尾和细根,置沸水中煮后除去外皮或去皮后再煮,晒干。炮制方法为将白芍药材洗净、润透、切薄片、干燥。因此,在白芍传统的加工炮制过程中,产地加工和炮制生产过程相互脱节,白芍需要经过2次完全干燥和反复润制的过程,这不仅导致白芍的生产成本增加、生产效率降低,并且长时间的润制过程易造成芍药苷、芍药内酯苷等有效成分流失^[13-14]。白芍产地加工与炮制生产一体化(简称“一体化”)工艺将产地加工与炮制生产2个独立的生产环节由分段模式转变为统一模式,具有摒除重复生产工序、降低加工成本、减少有效成分流失等优势,从而提升饮片质量,保证临床疗效。

响应面法作为一种经典的数学统计方法,其作用在于通过一组确定的试验,拟合成响应面来模拟真实极限状态曲线,并利用多元2次回归方程表征考察因素与响应值之间的关系,从而寻求最优工艺参数^[15-17]。儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG作为白芍中含量较高的几种有效成分,对于临床疗效的发挥起着重要作用。因此,本实验以4种成分含量的总评归一值(overall desirability value, OD)为评价指标,采用单因素实验结合Box-Behnken响应面效应法优选白芍一体化最佳工艺参数,为白芍的一体化生产提供参考和依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Agilent 1200型高效液相色谱仪,美国Agilent公司;KQ-500B型超声清洗机,昆山市超声仪器有限公司;FA1104N型万分之一分析天平,上海菁海仪器有限公司;MS-105DU型十万分之一分析天平,瑞士梅特勒-托利多公司;TGL-16GB型高速台式离心机,上海安亭科学仪器厂;DHG-9140A型电热鼓

风干燥器,上海精宏实验设备有限公司。

1.2 药材与试剂

实验所需白芍样品均采自安徽省亳州市,经南京中医药大学药学院陈建伟教授鉴定,均为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根。对照品芍药苷(批号110736-202044,质量分数 $\geq 98\%$)、儿茶素(批号110877-202005,质量分数95.18%)购自中国食品药品检定研究院;芍药内酯苷(批号DST201212-07,质量分数 $\geq 98\%$)、PGG(批号DST200518-001,质量分数 $\geq 98\%$),购自成都乐美天医药科技有限公司。甲醇,色谱纯,批号202105,江苏汉邦科技有限公司,磷酸,色谱纯,批号G2014050,上海阿拉丁生化科技股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 白芍的加工炮制

2.1.1 白芍传统加工炮制 取新鲜白芍,洗净,除去头尾和细根,置于沸水中煮,用瓷质刮刀除去外皮,干燥;取白芍药材,净制,润透,切薄片,干燥。

2.1.2 白芍产地加工与炮制生产一体化 取新鲜白芍,洗净,除去头尾和细根,置于沸水中煮,用瓷质刮刀除去外皮,干燥至一定程度,趁鲜切薄片,干燥。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 分别称取儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG对照品适量,精密称定,加甲醇溶解,配制成含儿茶素13.71 $\mu\text{g/mL}$ 、芍药内酯苷93.86 $\mu\text{g/mL}$ 、芍药苷559.98 $\mu\text{g/mL}$ 、PGG93.60 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液,混匀备用。

2.2.2 供试品溶液的制备 取本品粉末约0.1 g(过4号筛),精密称定,置于25 mL量瓶中,加入50%乙醇溶解,定容至刻度,密塞,称定质量,超声处理30 min(40 kHz、1300 W),取出,放冷,补足减失的质量,摇匀,滤过,12 000 r/min离心(离心半径8 cm)10 min,上清液经0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.3 指标成分含量测定

2.3.1 色谱条件与系统适用性试验 色谱柱为依利特C₁₈(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~8 min, 5%~20%乙腈;8~14 min, 20%~24%乙腈;14~17 min, 24%~27%乙腈;17~23 min, 27%~29%乙腈;23~25 min, 29%~73%乙腈;25~27 min, 73%~74%乙腈;27~29 min, 74%~95%乙腈;体积流量1

mL/min; 检测波长 230 nm; 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。空白样品、混合对照品溶液及供试品溶液的色谱图见图 1。在此条件下, 理论塔板数 (n) 按儿茶素峰、PGG 峰计算均不低于 20 000, 按芍药内酯苷峰、芍药苷峰计算均不低于 30 000。所测 4 种成分的色谱峰与相邻色谱峰的分度均大于 1.5, 表明分离度良好; 4 种成分的信噪比均大于 10, 符合定量测定要求; 4 种成分的拖尾因子均在 0.95~1.05, 表明色谱峰具有良好的对称性。

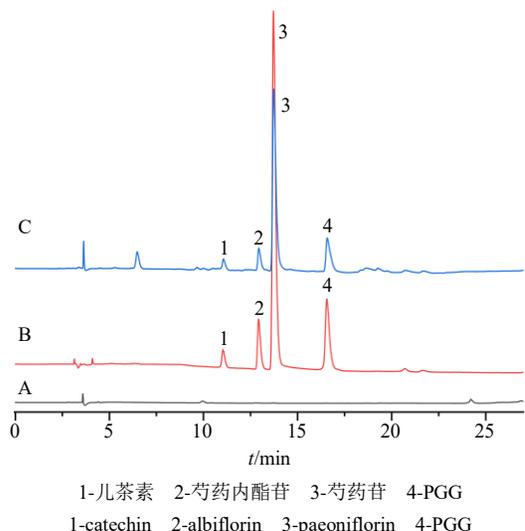


图 1 空白样品 (A)、混合对照品 (B) 和白芍样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of blank solvent (A), mixed reference substances (B) and *Paeoniae Radix Alba* sample (C)

2.3.2 专属性考察 根据图 1 可知, 在本实验的色谱条件下, 4 种成分的分度良好, 且空白样品无干扰, 表明试验专属性良好。

2.3.3 线性关系考察 取“2.2.2”项下制备的混合对照品溶液, 分别梯度稀释为 5 个不同的质量浓度, 按“2.2.1”项下色谱条件分别进样测定。以色谱峰面积为纵坐标 (Y), 样品质量浓度为横坐标 (X), 绘制标准曲线, 计算回归方程, 结果分别为儿茶素 $Y=15.094 X+1.869$, $R^2=0.999 7$, 线性范围 0.86~13.71 μg/mL; 芍药内酯苷 $Y=6.105 8 X+7.576 6$, $R^2=0.999 5$, 线性范围 5.87~93.86 μg/mL; 芍药苷 $Y=8.130 3 X+47.022$, $R^2=0.999 5$, 线性范围 35.00~559.98 μg/mL; PGG $Y=12.66 X-5.425$, $R^2=0.999 8$, 线性范围 5.85~93.60 μg/mL; 可见, 各成分在相应质量浓度间线性范围良好。

2.3.4 精密度考察 按“2.2.1”项下色谱条件, 精密吸取混合对照品溶液 10 μL, 连续进样测定 6 次,

记录各成分的峰面积, 计算儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 峰面积的 RSD 值。结果显示, 4 种成分的 RSD 值分别为 1.18%、1.62%、0.26%、0.29%, 表明仪器精密度良好。

2.3.5 稳定性考察 取同一份供试品溶液 (单因素实验中煮制时间为 20 min 时制备的一体化饮片样品), 按“2.2.1”项下色谱条件, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样检测, 记录各成分的峰面积, 计算儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 峰面积的 RSD 值。结果显示, 4 种成分的 RSD 值分别为 1.35%、1.35%、0.23%、1.04%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.3.6 重复性考察 取白芍粉末 (单因素实验中煮制时间为 20 min 时制备的一体化饮片样品) 6 份, 精密称定, 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样检测, 记录各成分的峰面积, 计算儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 质量分数的 RSD 值。结果显示, 4 种成分的 RSD 值分别为 1.69%、2.06%、1.47%、1.14%, 表明该方法重复性良好。

2.3.7 加样回收率试验 取已测定 4 种成分含量的样品 (单因素实验中煮制时间为 20 min 时制备的一体化饮片样品) 6 份, 每份 0.05 g, 分别加入一定量的儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 对照品溶液, 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样检测, 记录各成分的峰面积。结果显示, 儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 的平均回收率分别为 105.21%、98.00%、100.10%、106.04%, RSD 值分别为 0.83%、2.32%、1.14%、1.30%, 表明该方法回收率良好。

2.4 单因素实验筛选白芍加工炮制一体化工艺参数

2.4.1 煮制时间 经预实验考察, 白芍煮制 10 min 左右时可煮至透心, 因此, 本实验选择煮制时间为 5、10、15、20、25 min 的 5 个水平进行考察。取新鲜白芍适量, 洗净, 除去头尾和细根, 置沸水中分别煮制 5、10、15、20、25 min, 用瓷质刮刀除去外皮, 在 60 °C 条件下烘干 5 h (约 4 成干), 于室温下放置 2 h, 趁鲜切 2 mm 薄片, 60 °C 干燥 2 h。考察不同煮制时间对儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 的 OD 的影响, 利用 Hassan 法对各效应值进行归一化^[18], 本实验的效应值为有效成分的含量, 效应值越大越好, 因此, 归一值 $d_i=(y_i-y_{\min})/(y_{\max}-y_{\min})$, 再对归一值求几何平均值, $OD=(d_1 d_2 \cdots d_n)^{1/n}$,

OD 分别为 0.165、0.644、0.227、0.752、0.056。煮制时间为 5 min 时, 白芍药材尚未煮至透心, 而煮制时间为 25 min 时会出现裂片、卷片的现象, 且两者的 OD 均较低, 因此将煮制时间的最低、最高水平确定为 10、20 min。

2.4.2 鲜药材干燥时间 取新鲜白芍适量, 洗净, 除去头尾和细根, 置沸水中煮制 15 min, 用瓷质刮刀除去外皮, 在 60 °C 条件下分别烘干 2、3、4、5、6、7 h, 于室温下放置 2 h, 趁鲜切 2 mm 薄片, 60 °C 干燥 2 h。考察不同的鲜药材干燥时间对儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 的 OD 的影响, OD 分别为 0.322、0.265、0.321、0.657、0.646、0.112。结果表明, OD 随着干燥时间的增加呈现先增大后减小的趋势, 因此, 将后续实验鲜药材干燥时间的最低、最高水平确定为 4、6 h。

2.4.3 鲜药材干燥温度 取新鲜白芍适量, 洗净, 除去头尾和细根, 置沸水中煮制 15 min, 用瓷质刮刀除去外皮, 分别在 30、40、50、60、70、80 °C 条件下干燥 5 h, 于室温下放置 2 h, 趁鲜切 2 mm 薄片, 60 °C 干燥 2 h。考察不同的鲜药材干燥温度对儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 的 OD 的影响, OD 分别为 0.518、0.247、0.522、0.141、0.384、0.638。当干燥温度为 30 °C 时, 实际生产中能耗较

高; 当干燥温度为 70、80 °C 时, 部分饮片出现炸心以及裂片的现象, 且干燥程度较高难以切片。因此, 将鲜药材干燥温度的最低、最高水平确定为 40、60 °C。

2.5 响应面优化白芍加工炮制一体化工艺

2.5.1 试验设计及结果 根据白芍一体化工艺参数的单因素考察结果及响应面法设计原理, 选取 3 个考察因素为自变量, 即煮制时间 (X_1)、鲜药材干燥时间 (X_2)、鲜药材干燥温度 (X_3), 每个因素均设计 3 个水平, 并以儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 的 OD 为响应值, 进行 3 因素 3 水平的星点设计试验, 从而确定白芍饮片的一体化最佳工艺条件。采用 Design Expert 12.0 软件中的星点设计方案安排 17 组白芍一体化加工的工艺条件, 进行响应面回归分析, 因素水平设计见表 1、试验安排结果见表 1。

2.5.2 方差分析及数据处理 以白芍中所含成分的 OD 为因变量, 采用 Design Expert 12.0 软件对 X_1 、 X_2 、 X_3 进行响应面回归分析, 以 OD 对 3 个因素进行 2 元多项回归, 得到拟合方程 $OD=0.746 4+0.032 8 X_1-0.052 5 X_2-0.013 5 X_3+0.213 3 X_1X_2-0.025 2 X_1X_3-0.129 3 X_2X_3-0.218 6 X_1^2-0.126 1 X_2^2-0.107 1 X_3^2$ 。

拟合模型的方差分析及回归系数显著性检验结

表 1 星点设计试验与考察结果

Table 1 Results of star point design test and investigation

试验号	X_1/min	X_2/h	$X_3/^\circ\text{C}$	儿茶素/%	芍药内酯苷/%	芍药苷/%	PGG/%	OD
1	20 (+1)	5 (0)	40 (-1)	0.06	0.81	3.05	0.81	0.396
2	15 (0)	6 (+1)	60 (+1)	0.04	0.89	3.50	0.86	0.315
3	15	5	50 (0)	0.10	1.23	3.33	0.86	0.755
4	20	5	60	0.06	0.77	2.85	0.79	0.342
5	20	4 (-1)	50	0.06	0.94	2.71	0.82	0.367
6	10 (-1)	6	50	0.06	0.49	2.47	0.50	0.010
7	15	5	50	0.07	1.05	3.14	0.91	0.563
8	15	5	50	0.11	1.21	3.33	0.91	0.781
9	10	5	60	0.07	1.05	3.00	0.81	0.496
10	10	5	40	0.07	0.69	3.68	0.74	0.449
11	10	4	50	0.08	1.10	3.07	0.84	0.559
12	15	5	50	0.11	1.25	3.40	0.93	0.835
13	15	4	60	0.07	1.03	3.48	1.06	0.661
14	15	5	50	0.11	1.21	3.36	0.92	0.798
15	15	6	40	0.07	1.15	3.24	0.98	0.624
16	20	6	50	0.07	1.06	3.41	1.14	0.671
17	15	4	40	0.08	1.01	2.75	0.83	0.453

果见表 2, 拟合得到 2 项式模型的 $P < 0.05$, 存在显著性, 说明在研究范围内该模型具有统计学意义。因素 X_1X_2 、 X_1^2 对响应值的影响差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 因此, 3 种因素对响应值的影响并非是简单的线性关系, 所选试验因素之间存在着显著的交互作用。回归方程失拟项 $P = 0.299 > 0.05$, 并无显著性差异, 表明模型拟合度良好、试验误差小。因此, 可以采用此模型优选白芍一体化工艺。使用 Design Expert 12.0 软件进行拟合, 以三维效应

面曲线图直观表现出煮制时间、鲜药材干燥温度、鲜药材干燥时间的两两交互作用对白芍一体化工艺的影响, 结果见图 2。煮制时间与鲜药材干燥时间的交互作用响应面图坡度较陡, 说明煮制时间与鲜药材干燥时间的交互作用较强, 对所考察成分的含量影响显著; 煮制时间与鲜药材干燥温度、鲜药材的干燥时间与干燥温度的交互作用响应面图坡度较缓, 说明这 2 个交互作用较弱, 对所考察成分的含量影响较小。

表 2 回归模型方差分析结果

Table 2 Analysis of variance results of regression model

误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	误差来源	平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	0.632	9	0.070	4.710	0.027	X_1^2	0.201	1	0.201	13.510	0.008
X_1	0.009	1	0.009	0.576	0.473	X_2^2	0.067	1	0.067	4.490	0.078
X_2	0.022	1	0.022	1.480	0.263	X_3^2	0.048	1	0.048	3.240	0.115
X_3	0.002	1	0.002	0.098	0.764	残差	0.104	7	0.015		
X_1X_2	0.182	1	0.182	12.210	0.010	失拟项	0.059	3	0.012	1.730	0.299
X_1X_3	0.003	1	0.003	0.171	0.691	误差	0.045	4	0.011		
X_2X_3	0.067	1	0.067	4.490	0.072	总离差	0.736	16			

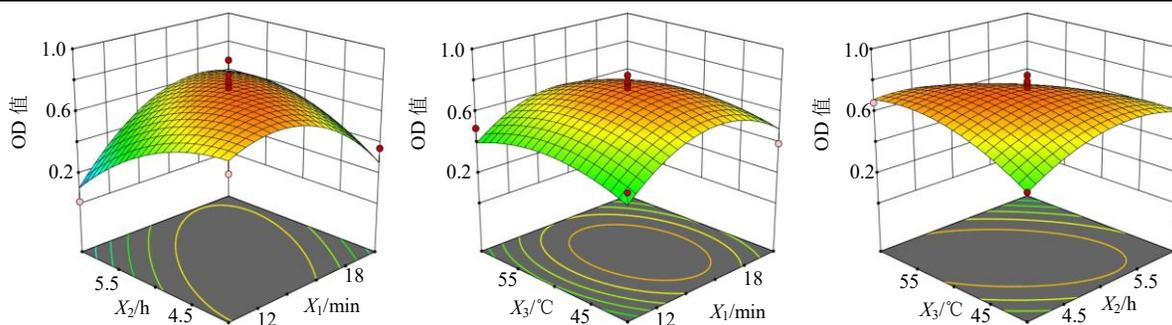


图 2 煮制时间、鲜药材干燥时间和鲜药材干燥温度的交互作用响应面

Fig. 2 3D response surface of boiling time, fresh medicinal material drying time and temperature for their mutual interaction

根据 Design Expert 12.0 软件分析计算, 白芍一体化加工的最佳工艺条件为煮制时间 14.114 min, 鲜药材干燥时间为 4.512 h, 鲜药材干燥温度为 52.529 °C, 理论计算得分为 0.755。

2.5.3 验证试验 为方便实验操作, 根据“2.5.2”项优选出的白芍一体化最佳工艺参数, 进行相应调整, 将最佳工艺参数修正为煮制时间 14 min, 鲜药材干燥时间为 4.5 h, 鲜药材干燥温度为 52.5 °C。平行制备 3 批样品, 测定各指标成分的含量, 得出 OD 为 0.767, 与预测值 0.755 的相对误差为 1.59%, 表明本实验所建数学模型准确可靠, 预测能力较强, 一体化最佳工艺条件重现性好。

2.5.4 与传统工艺比较 以所选 4 种指标性成分为评价指标, 进一步评价本实验优化所得一体化工艺

与白芍传统加工炮制工艺对相关成分的影响, 结果见表 3。可见与传统工艺相比, 一体化工艺能够明显减少芍药内酯苷和芍药苷在润制过程中的流失。

3 讨论

中药材产地加工与炮制生产一体化是将中药材

表 3 一体化工艺与传统工艺比较结果

Table 3 Comparison between integrated process and traditional process

加工方式	儿茶素/%	芍药内酯苷/%	芍药苷/%	PGG/%
一体化工艺 1	0.05	1.14	2.84	0.77
一体化工艺 2	0.05	1.16	2.80	0.74
一体化工艺 3	0.05	1.15	2.77	0.74
一体化工艺均值	0.05	1.15	2.81	0.75
传统加工	0.04	0.93	2.75	0.84

产地加工环节和饮片炮制生产过程有机结合,以减少生产重复环节,提高饮片质量,由此加强中药饮片生产过程质量控制并建立的一体化生产关键技术体系^[19]。虽然一体化具有摒弃重复生产工序、降低生产成本、提高产地加工机械化程度、规范饮片管理等诸多优势,但目前仍处于起步阶段,缺少基础研究、品种遴选原则、生产技术规范、质量控制标准等^[20]。

2021年7月,国家药监局综合司发布关于中药饮片生产企业采购产地加工(趁鲜切制)中药材有关问题的复函,复函中明确指出:中药饮片生产企业可以采购具备健全质量管理体系的产地加工企业生产的产地趁鲜切制中药材用于中药饮片生产。随后,各省市相继出台与趁鲜切制相关的一系列政策,引导与规范趁鲜加工的发展,这极大地促进了一体化的进程,成为一体化发展的里程碑事件。因此,在政策的支持与鼓励下,应积极开展一体化基础研究,遴选适宜一体化加工的品种,建立相关技术规范,让中医药走上高质量发展之路。本实验在单因素实验的基础上,采用Box-Behnken响应面法对白芍一体化加工过程中的煮制时间、鲜药材干燥时间和鲜药材干燥温度3个关键因素进行考察,经过建立拟合方程和方差分析,最终确定一体化最佳工艺参数。并通过与传统加工炮制的白芍进行比较,验证所选工艺的合理性。因此,采用Box-Behnken响应面法优选白芍的一体化工艺可操作性好、重复性好,具有较强的实际意义,为白芍饮片的一体化加工生产和技术规范的形成提供了科学的依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2020: 108-109.
- [2] 徐佳新, 许浚, 曹勇, 等. 中药白芍现代研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5486-5495.
- [3] Jo G H, Kim S N, Kim M J, et al. Protective effect of *Paeoniae Radix Alba* root extract on immune alterations in mice with atopic dermatitis [J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2018, 81(12): 502-511.
- [4] Wang S Y, Xu J Z, Wang C F, et al. *Paeoniae Radix Alba* polysaccharides obtained via optimized extraction treat experimental autoimmune hepatitis effectively [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 1554-1564.
- [5] Bi X X, Han L, Qu T G, et al. Anti-inflammatory effects, SAR, and action mechanism of monoterpenoids from *Radix Paeoniae Alba* on LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(5): E715.
- [6] Zhang W X, Hu Y H, Zhao J Z, et al. Immunoregulation and antioxidant activities of a novel acidic polysaccharide from *Radix Paeoniae Alba* [J]. *Glycoconj J*, 2020, 37(3): 361-371.
- [7] Jiang H J, Li J, Wang L, et al. Total glucosides of paeony: A review of its phytochemistry, role in autoimmune diseases, and mechanisms of action [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 258: 112913.
- [8] Wang S Y, Xu J Z, Wang C F, et al. *Paeoniae Radix Alba* polysaccharides obtained via optimized extraction treat experimental autoimmune hepatitis effectively [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 1554-1564.
- [9] 贾岚, 王蕾蕾, 孟靛, 等. 白芍总苷对大鼠化学性肝损伤与肝阴虚证结合模型的影响和机制研究[J]. 中草药, 2020, 51(7): 1885-1892.
- [10] 于定荣, 肖永庆, 麻印莲, 等. 白芍储藏一年芍药苷及二氧化硫残留变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 63-66.
- [11] 李添, 李肖, 田俊生, 等. 基于¹H-NMR肝脏代谢组学的白芍抗抑郁作用研究[J]. 中医学报, 2021, 49(8): 17-26.
- [12] Wang Y, Gao S M, Li R, et al. Antidepressant-like effects of the *Radix Bupleuri* and *Radix Paeoniae Alba* drug pair [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 633: 14-20.
- [13] 刘庆珊, 何雁, 曹秋芳, 等. 基于LF-NMR/MRI的白芍润制过程水分状态及质构相关性的研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 4882-4888.
- [14] 徐建中. 杭白芍产地加工和加工炮制一体化方法研究及质量控制[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
- [15] 黄杰涛, 张莲姬. 响应面法优化金花葵多糖提取工艺[J]. 食品工业科技, 2016, 37(19): 217-220+226.
- [16] 李健鹏, 李险峰, 陈鸿雁, 等. 响应面法优化索式提取艾草精油的工艺研究[J]. 惠州学院学报, 2020, 40(03): 42-46.
- [17] 王永菲, 王成国. 响应面法的理论与应用[J]. 中央民族大学学报: 自然科学版, 2005(03): 236-240.
- [18] 赵重博, 王晶, 吴建华, 等. 响应面法优化秦皮产地加工与饮片炮制一体化工艺研究[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4753-4759.
- [19] 张伟, 张玖捌, 何天雨, 等. 中药饮片产地加工与炮制生产一体化研究现状与展望[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(10): 2565-2571.
- [20] 杨俊杰, 李平, 郝敏, 等. 中药材产地加工与炮制一体化的现代研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4726-4730.

[责任编辑 郑礼胜]