

# 基于 CRITIC 结合 Box-Behnken 响应面法的厚朴产地趁鲜加工与炮制一体化工艺研究

张佳旭<sup>1,2</sup>, 黄成凤<sup>1,2</sup>, 朱兴龙<sup>1,2</sup>, 周永峰<sup>1,2</sup>, 黄旭龙<sup>1,2</sup>, 文飞燕<sup>1,2</sup>, 郭光鹏<sup>3</sup>, 裴瑾<sup>1,2\*</sup>, 吴清华<sup>1,2\*</sup>

1. 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

3. 四川利民中药饮片责任有限公司, 四川 成都 611330

**摘要:** 目的 应用星点设计-响应面法优化厚朴 *Magnolia officinalis* 产地趁鲜加工与炮制一体化工艺。方法 通过 CRITIC 法计算厚朴饮片外观性状和主要有效成分厚朴酚、和厚朴酚含量 3 个指标的权重系数, 采用 Box-Behnken 响应面法, 以综合评分作为评价指标, 考察干燥温度、干燥时间和切丝宽度 3 个因素对厚朴饮片的影响, 优化厚朴产地趁鲜加工与炮制一体化工艺。结果 利用 CRITIC 法确定厚朴饮片外观性状、和厚朴酚含量、厚朴酚含量的权重系数分别为 0.422 1、0.241 0、0.336 9, 优选的厚朴饮片炮制工艺为厚朴药材去粗皮后, 切 7 mm 厚的丝装入内膜袋于烘箱内 40 °C 发汗 16 h 后, 平铺在烘箱内 65 °C 干燥 14.5 h。验证结果与预测值之间的 RSD 为 1.76%, 说明模型具有良好的预测性。结论 优化的厚朴产地趁鲜加工与炮制一体化工艺简便易行, 稳定性好, 可为以厚朴为代表的“发汗”类皮类饮片规范化生产和质量标准提高提供参考。

**关键词:** 厚朴; 炮制加工; CRITIC 法; Box-Behnken 响应面法; 厚朴酚; 和厚朴酚

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)17-5560-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.17.010

## Research on integration of fresh processing and processing process of *Magnolia officinalis* origin based on CRITIC combined with Box-Behnken response surface method

ZHANG Jia-xu<sup>1,2</sup>, HUANG Cheng-feng<sup>1,2</sup>, ZHU Xing-long<sup>1,2</sup>, ZHOU Yong-feng<sup>1,2</sup>, HUANG Xu-long<sup>1,2</sup>, WEN Fei-yan<sup>1,2</sup>, GUO Guang-peng<sup>3</sup>, PEI Jin<sup>1,2</sup>, WU Qing-hua<sup>1,2</sup>

1. State Key Laboratory of Southwestern Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

3. Sichuan Limin TCM Decoction Piece Liability Co., Ltd., Chengdu 611330, China

**Abstract: Objective** To optimize the integration of fresh processing and processing process of Houpo (*Magnolia officinalis*) production area by star point design-response surface method. **Methods** The weighting coefficients of the appearance properties, and the main active ingredient, magnolol, and honokiol content of *M. officinalis* decoction pieces were calculated by CRITIC method, and the Box-Behnken response surface method was used to investigate the effect of drying temperature, drying time and shredding width on the comprehensive score of *M. officinalis* decoction pieces, and the integration of fresh processing and processing process of *M. officinalis* was optimized. **Results** The weight coefficients of CRITIC method was used to determine the appearance properties, magnolol content and honokiol content, which were 0.422 1, 0.241 0 and 0.336 9, respectively. The preferred processing process of *M. officinalis* decoction pieces was to remove the raw bark of *M. officinalis* medicinal materials, cut 7 mm thick silk, put it into an inner film bag in an oven and sweat at 40 °C for 16 h, then spread it in the oven and dry at 65 °C for 14.5 h. The RSD between the validation

收稿日期: 2023-02-27

基金项目: 四川省科技计划重点研发项目(2020YFN0152); 四川省科技厅重点研发计划(重大科技专项)社会发展领域重点研发项目(2022YFS0582); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-D-202209); 成都中医药大学杏林学者青基人才专项(QJRC2022034)

作者简介: 张佳旭(1999—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药资源品种、品质研究。Tel: 15531265816 E-mail: zhangjiaxu99@163.com

\*通信作者: 裴瑾, 教授, 博士生导师, 主要从事中药资源品种、品质研究。E-mail: peixin@163.com

吴清华, 讲师, 主要从事中药资源品种、品质研究。E-mail: 20122051@cdutcm.edu.cn

results and the predicted values is 1.76%, indicating that the model has good predictability. **Conclusion** The optimized integration of fresh processing and processing process of *M. officinalis* is simple and stable, which can provide reference for standardized production and quality standards of “sweating” skin decoction pieces represented by *M. officinalis*.

**Key words:** *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.; preparation process; CRITIC method; Box-Behnken response surface method; magnolol; honokiol

厚朴为木兰科厚朴属植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 或凹叶厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. var. *biloba* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮<sup>[1]</sup>。厚朴为化湿药, 传统用于治疗痰湿雍肺、胸闷喘咳、梅核气等症<sup>[2]</sup>。现代药理研究表明, 厚朴具有抗炎、调节肠胃运动、保护心血管、抗菌、抗肿瘤等作用<sup>[3-4]</sup>。《中国药典》2020年版所记载的厚朴药材的加工方法为厚朴鲜皮阴干, 将干皮至沸水中微煮后, 堆置阴湿处, “发汗”至内表皮变紫褐色或棕褐色时, 蒸软, 取出, 卷成筒状, 干燥。由此可见, 在传统厚朴加工方法中, 从药材到饮片需经过多次干燥和水处理, 这不仅导致厚朴饮片的生产成本增加、生产效率降低, 并且易导致有效成分流失、药效下降<sup>[5-6]</sup>。

中药材产地趁鲜加工与炮制一体化是当今研究热点, 应用于多种中药材饮片的产地生产, “一体化”在缩短饮片制作周期、提高有效成分含量和增强药理活性方面具有重要的实际意义, 已在黄柏<sup>[7]</sup>、秦皮<sup>[8]</sup>等多种皮类药材上证实其适用性。由于传统加工方法工序复杂、生产周期长, 厚朴药材产地加工多将鲜皮切丝后堆置“发汗”干燥或鲜皮切丝后直接干燥。该加工方法虽然缩短了生产周期, 但由于加工过程受环境影响较大、加工参数不可量化等原因导致饮片质量不稳定, 且未经过“发汗”的饮片内表皮不变色、有效成分含量低。另一方面, 厚朴鲜皮未经过去粗皮, 干燥后厚朴丝容易出现分层情况, 导致运输、贮藏过程饮片易碎。为了提高厚朴药材中有效成分的利用率, 便于缩短药材生产周期, 稳定药材质量, 本研究基于质量源于设计 (quality by design, QBD) 理念<sup>[9]</sup>, 将厚朴产地加工技术进行整合, 以采收后直接趁鲜刮去粗皮、切丝发汗后干燥的方法制备厚朴产地加工与饮片炮制一体化饮片。确定厚朴加工炮制中关键工艺因素为切丝宽度、发汗温度、发汗时间、干燥温度和干燥时间, 通过 CRITIC 法计算干燥温度、干燥时间、外观性状等指标的权重系数, 结合 Box-Behnken 响应面法<sup>[10-12]</sup>进行模型预测, 以综合加权评分优化厚朴饮片产地一体化加工工艺, 确保加工工艺的稳定可靠, 旨在为

其产地一体化加工工艺的规范化提供数据参考, 为以厚朴为代表的“发汗”类皮类饮片的规范化生产提供参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Waters 1515 型 GPC 凝胶色谱仪, 美国 Waters 公司; YLS16A (pro) 型烘干法水分测定仪, 上海天美天平仪器有限公司; YRE2000A 型超声波清洗机, 巩义市予华仪器有限公司; SKQYJ-500 型数控高速截断往复切片器、YLS16A (pro) 型烘干法水分测定仪, 上海天美天平仪器有限公司; TM750 型多功能红外测温仪, 深圳市泰克曼电子有限公司; UPT-II-20T 型优普系列超纯水器, 成都超纯科技有限公司。

### 1.2 材料

厚朴鲜皮于 2022 年 6 月份采自四川省成都市大邑县, 选取生长年限为 15 年、胸径 36~40 cm 的厚朴, 以离地 2~3 cm 向上截取 1.3 m 的皮部。由成都中医药大学药学院裴瑾教授鉴定为木兰科厚朴属植物厚朴 *M. officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮, 凭证保存于成都中医药大学国家中药种质资源库双十五干燥间。

### 1.3 试药

和厚朴酚 (批号 CHB210110)、厚朴酚 (批号 CHB201102) 对照品均购自成都克洛玛生物公司, 质量分数均 >98%; 甲醇为色谱纯; 水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 厚朴饮片加工流程

**2.1.1 传统饮片加工流程** 取新鲜厚朴干皮, 置沸水中微煮后, 堆积阴湿处发汗至内表面变紫褐色或棕褐色时, 蒸软, 刮去粗皮, 切丝, 室外晾晒干燥。

**2.1.2 一体化加工饮片** 取新鲜厚朴干皮, 趁鲜刮去粗皮, 扫去杂质, 切丝, 置内膜袋中于恒温烘箱内发汗, 发汗结束后倒出铺平至厚度一致, 于恒温烘箱中干燥至水分达标。

### 2.2 厚朴饮片指标成分的含量测定

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为 Agilent Zorbax Eclipse XDB-C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲

醇-水 (78:22); 检测波长为 294 nm; 体积流量为 0.8 mL/min; 柱温为 40 °C; 进样量为 4 μL。混合对照品溶液及厚朴饮片样品溶液的 HPLC 图见图 1。

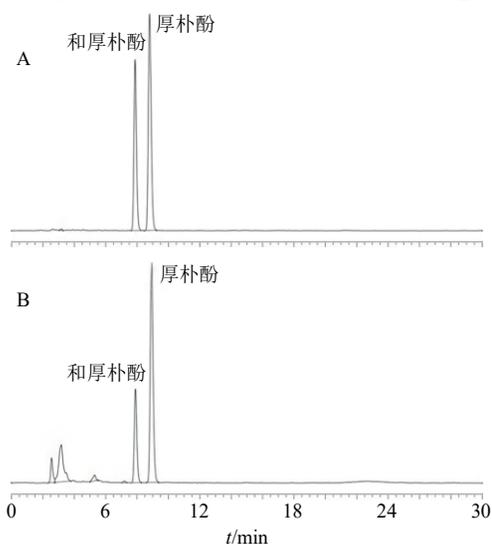


图 1 混合对照品溶液 (A) 及厚朴饮片供试品溶液 (B) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC diagram of mixed control solution (A) and test solution (B) of *Magnoliae Officinalis Cortex* (B)

**2.2.2 对照品溶液制备** 精确称取和厚朴酚、厚朴酚对照品适量, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇制成质量浓度分别为和厚朴酚 29.00 μg/mL、厚朴酚 42.20 μg/mL 的混合对照品溶液。

**2.2.3 供试品溶液制备** 精确称取厚朴粉末 (过 3 号筛) 0.2 g, 置于具塞锥形瓶中, 加甲醇 25 mL, 摇匀, 密封, 浸渍 24 h, 滤过, 精密量取滤液 5 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 即得供试品溶液。

**2.2.4 线性关系考察** 将混合对照品溶液用甲醇稀释至系列质量浓度, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定。以对照品溶液的质量浓度为横坐标 ( $X$ ), 峰面积为纵坐标 ( $Y$ ), 进行线性回归, 得到线性回归方程分别为和厚朴酚  $Y=4\ 669.8 X+1\ 613.7$ ,  $r=0.999\ 7$ , 厚朴酚  $Y=4\ 699.3 X+2\ 365.9$ ,  $r=0.999\ 8$ , 线性范围分别为 0.116~29.000 μg/mL、0.168 8~42.200 0 μg/mL。

**2.2.5 精密度试验** 取厚朴供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次, 记录各成分的峰面积, 计算和厚朴酚、厚朴酚峰面积的 RSD 分别为 1.29%、1.18%, 表明仪器精密度良好。

**2.2.6 稳定性试验** 精密称取供试样品粉末 1 份, 制备成供试品溶液, 室温下放置, 分别在 0、3、6、

9、12、24 h 进样 10 μL 进行分析, 测定各成分的峰面积, 计算和厚朴酚、厚朴酚峰面积的 RSD 分别为 0.79%、0.84%, 结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

**2.2.7 重复性试验** 精密称取供试样品粉末 6 份, 每份 0.2 g, 制备成供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样 10 μL 进行分析, 测定各成分峰面积, 计算和厚朴酚、厚朴酚质量分数的 RSD 分别为 1.64%、1.89%, 表明该方法的重复性良好。

**2.2.8 加样回收率试验** 称取已测定和厚朴酚和厚朴酚含量的厚朴饮片供试品 6 份, 每份 0.1 g, 精密称定, 分别加入饮片中适量的对照品, 按上述方法制备供试品溶液, 进样测定, 计算得和厚朴酚、厚朴酚的平均加样回收率分别为 100.71%、99.14%, RSD 分别为 1.32%、1.20%, 表明该方法的加样回收率良好。

### 2.3 厚朴饮片外观性状评价标准

根据《中国药典》2020 年版、《重庆市中药饮片炮制规范》(2006 年版) 对厚朴饮片性状描述 (内表面紫棕色或深褐色, 较平滑, 具细密纵纹, 划之显油痕) 及饮片加工生产中出现的分层现象, 以内表面颜色、油性、有无分层等为标准进行评分, 评分标准见表 1。

表 1 厚朴饮片外观性状评分标准

Table 1 Scoring criteria for appearance traits of *Magnoliae Officinalis Cortex* decoction pieces

评分标准	分值
内表面颜色无明显变化, 划之无油痕, 分层饮片占比大于 20%	0~2
内表面颜色稍变深, 划之显油痕, 分层饮片占比大于 15%	3~5
内表面颜色变深, 划之显油痕, 分层饮片占比 5%~10%	6~8
内表面颜色变深, 划之有明显油痕, 分层饮片占比小于 5%	9~10
评分时同档次中颜色均匀, 油性较大的分值高 the color is uniform in the same grade when scoring, and the score with greater oiliness is high	

### 2.4 “发汗”环节工艺参数的确立

“发汗”是保障厚朴道地性及药效的关键环节之一, 厚朴经过“发汗”处理后, 其外观、内在成分含量、药效均发生改变, 但传统“发汗”工艺耗时长, 发汗是否完成依靠经验辨别, 导致药材质量不稳定<sup>[12]</sup>。基于生产经验及已发表文献, 进行“发汗”工艺的参数筛选<sup>[5,13-14]</sup>。

取同一批厚朴鲜药材适量, 刮去粗皮, 扫去杂质, 切制成 6 mm 厚朴丝, 置于内膜袋中密封, 每

袋 20 kg, 共 10 袋。9 袋待烘房温度分别达到 40、45、50 °C 时进行发汗, 分别发汗 12、14、16 h, 于 60 °C 下烘干至水分达标; 余下 1 袋直接于 60 °C 下烘干至水分达标。对 10 批样品进行外观性状评价及有效成分含量测定, 根据实验结果确定厚朴“发汗”环节条件。由表 2 可知, 10 批厚朴样品均符合药典要求的厚朴酚与和厚朴酚的总量不少于 1.6% 的规定。且 40 °C-16 h 发汗时, 厚朴饮片的外观性状评分及有效成分含量最高, 故选择 40 °C-16 h 为厚朴“发汗”条件。

## 2.5 厚朴饮片综合评分计算方法

**2.5.1 CRITIC 法计算权重** 为方便赋权计算, 将外观性状、和厚朴酚含量、厚朴酚含量 3 项指标实验数据进行预处理, 采用公式  $Y = (X_i - X_{\min}) / (X_{\max} - X_{\min})$  消除量纲, 依据 CRITIC 法公式计算得到外观性状、和厚朴酚、厚朴酚含量 3 个指标的权重系数分别为 0.422 1、0.241 0、0.336 9, 结果见表 3。

**2.5.2 综合评分计算** 根据实验考察结果和 CRITIC 法计算的权重系数<sup>[13]</sup>, 按照公式综合评分( $Z$ ) = [(外观性状评分/外观性状最大值) × 0.422 1 + (和厚朴酚

表 2 10 批厚朴样品不同“发汗”条件含量测定结果

Table 2 Determination results of 10 batches of *Magnoliae Officinalis Cortex* samples under different “sweating” conditions

实验号	“发汗” 时间/h	“发汗” 温度/°C	外观性 状评分	和厚朴 酚/%	厚朴 酚/%
1	8	40	6	0.85	2.64
2	12	40	8	0.93	2.26
3	16	40	9	1.22	2.93
4	8	45	5	0.76	2.83
5	12	45	7	0.63	2.00
6	16	45	8	0.58	2.40
7	8	50	5	0.88	2.14
8	12	50	8	0.87	2.18
9	16	50	7	0.54	1.86
10 (未发汗)	-	-	2	0.98	1.92

表 3 厚朴饮片中各指标权重系数

Table 3 Calculation results of weight coefficient of each index in *Magnoliae Officinalis Cortex* decoction pieces

指标	变异性	冲突性	信息量	权重系数
外观性状	0.354	1.675	0.592	0.422 1
和厚朴酚	0.307	1.099	0.338	0.241 0
厚朴酚	0.346	1.366	0.473	0.336 9

含量/和厚朴酚含量最大值) × 0.241 0 + (厚朴酚含量/厚朴酚含量最大值) × 0.336 9] × 100 计算  $Z$ 。

## 2.6 干燥环节工艺参数单因素考察

**2.6.1 切丝规格** 《中国药典》2020 年版四部炮制通则规定饮片的切丝范围为 2~10 mm, 其中 2~3 mm 为细丝, 5~10 mm 为宽丝。药典对厚朴切丝宽度没有明确规定, 而《上海市中药炮制规范》规定切 3 mm 细丝, 《安徽省中药饮片炮制规范》与《陕西省中药饮片标准》规定厚朴丝宽 3~5 mm, 《浙江省中药炮制规范》规定厚朴丝宽 4~5 mm, 各地方规定的厚朴切丝标准不统一, 介于细丝与宽丝之间。因此, 本实验选择 2、4、6、8 mm 4 个切丝规格进行考察。取厚朴鲜药材适量, 刮去粗皮, 清除杂质, 分别切制为约 2、4、6、8 mm 的丝, 分别装进内膜袋密封, 40 °C-16 h 发汗后 60 °C 干燥至水分达标。考察不同切制规格对厚朴饮片加工的影响。依据饮片性状评分及和厚朴酚、厚朴酚含量测定结果, 按照 CRITIC 法计算综合评分, 分别为 72.03、73.45、79.15、80.33, 且 2 mm 的细丝经过发汗干燥后易碎, 且饮片分层现象严重, 因此选择 4、8 mm 为后续优化实验的最低最高水平。

**2.6.2 干燥温度** 取厚朴鲜药材适量, 刮去粗皮, 清除杂质, 切 6 mm 的宽丝, 分别装进内膜袋密封, 40 °C-16 h 发汗后分别在 50、60、70、80 °C 干燥至水分达标。依据饮片性状评分及和厚朴酚、厚朴酚含量测定结果, 按照 CRITIC 法计算综合评分, 分别为 79.29、84.20、83.09、77.96。因此选择 60、70 °C 为后续优化实验的最低、最高水平。

**2.6.3 干燥时间** 取厚朴鲜药材适量, 刮去粗皮, 清除杂质, 切 6 mm 的宽丝, 分别装进内膜袋密封, 40 °C-16 h 发汗后分别在 65 °C 下干燥 10、12、14、16 h。依据饮片性状评分及和厚朴酚、厚朴酚含量测定结果, 按照 CRITIC 法计算综合评分, 分别为 79.2、79.5、82.7、83.1, 并且发现干燥 10 h 的样品含水量为 11.18%, 不符合《中国药典》2020 年版规定的含水量“不得过 10%”的要求, 因此选择 12、16 h 为后续优化实验的最低、最高水平。

## 2.7 响应面优化厚朴产地加工一体化工艺参数

**2.7.1 Box-Behnken 试验设计** 称取相同质量的同一批厚朴鲜药材, 通过单因素实验结果确定干燥温度 ( $X_1$ )、干燥时间 ( $X_2$ ) 和切丝宽度 ( $X_3$ ) 的范围, 因素水平见表 4。采用 Design Expert 10.0.1 软件进行 3 因素 3 水平 17 个试验点的设计, 其中 12 个析

表4 厚朴干燥 Box-Behnken 响应面试验设计及结果

Table 4 Experimental design and results of Box-Behnken response surface of *Magnoliae Officinalis Cortex* drying process

试验号	$X_1/^\circ\text{C}$	$X_2/\text{h}$	$X_3/\text{mm}$	外观性 状评分	和厚朴 酚/%	厚朴酚/ %	综合 评分	试验号	$X_1/^\circ\text{C}$	$X_2/\text{h}$	$X_3/\text{mm}$	外观性 状评分	和厚朴 酚/%	厚朴酚/ %	综合 评分
1	60 (-1)	12 (-1)	6 (0)	6	0.63	1.85	65.70	10	65	16	4	9	0.43	2.33	81.04
2	70 (+1)	12	6	5	0.90	2.51	75.49	11	65	12	8	6	0.71	2.41	74.62
3	60	16 (+1)	6	9	0.51	1.83	76.68	12	65	16	8	8	1.00	2.19	87.78
4	70	16	6	8	0.44	2.22	75.34	13	65	14	6	8	0.81	2.56	88.02
5	60	14 (0)	4 (-1)	8	0.77	1.75	77.11	14	65	14	6	8	1.03	2.44	91.62
6	70	14	4	9	0.50	1.88	76.99	15	65	14	6	8	0.79	2.67	89.06
7	60	14	8 (+1)	6	0.73	2.56	76.90	16	65	14	6	7	1.04	2.46	87.57
8	70	14	8	8	0.54	2.54	81.64	17	65	14	6	8	0.80	2.71	89.71
9	65 (0)	12	4	9	0.59	1.84	78.83								

因点, 5个中心点。

**2.7.2 试验结果与响应面分析** Box-Behnken 试验设计及厚朴饮片样品外观性状见图 2, 外观性状评价结果、有效成分含量测定结果见表 4。方差分析结果见表 5。2 次多项式方程为  $Y=89.20+1.64X_1+3.27X_2+0.87X_3-2.78X_1X_2+1.22X_1X_3+2.74X_2X_3-9.15X_1^2-6.74X_2^2-1.89X_3^2$ , 总模型方程呈极显著 ( $P<0.0001$ ), 失拟项 ( $P>0.05$ ) 不显著。单因素中  $X_2$  为高度显著项,  $X_1$  为显著项。据  $F$  值可得, 因素贡献率为  $X_2>X_1>X_3$ 。模型相关系数  $R^2=0.9812$  拟合良好, 决定系数  $R_{adj}^2=0.9570$ , 可预测 93.9% 响应值, 说明该模型可用来预测各指标的实际情况<sup>[17]</sup>。

## 2.8 最佳工艺预测及验证实验

通过软件绘制各因素对厚朴饮片综合评分的 3D 效应面图, 结果见图 3。曲面越陡则表明该因素对响应值的影响越大, 曲面越平则表明该因素对响应值的影响越小<sup>[18-19]</sup>, 其中, 干燥温度 ( $X_1$ )、干燥时间 ( $X_2$ ) 对厚朴加工工艺综合评分影响较大, 形成的 3D 效应面图较陡峭, 切丝宽度 ( $X_3$ ) 影响较小, 形成的 3D 效应面图较平缓。以厚朴饮片综合评分最大值为条件, 使用软件拟合得到厚朴干燥最佳工艺参数为干燥温度 65.36  $^\circ\text{C}$ 、干燥时间 14.66 h、切丝宽度 6.99 mm, 综合评分理论值为 90.01。根据操作的可行性将预测最佳工艺进行调整, 即厚朴干燥最佳温度为 65  $^\circ\text{C}$ 、干燥时间 14.5 h、切丝宽度 7 mm。取适量厚朴鲜药材, 进行 3 次验证试验, 计算综合评分, 结果见表 6。

验证结果平均综合评分 88.34, 与预测值之间的 RSD 值为 1.76%, 与预测结果接近, 表明该工艺稳

定性较好。与传统厚朴加工方法比较, 一体化加工饮片有效成分含量较高、外观性状评分较高, 这可能是由于传统加工水处理会使有效成分流失, 堆置发汗温度达不到发汗要求所导致的<sup>[17]</sup>。以上结果表明该工艺切实可能, 可操作性强。

## 3 讨论

### 3.1 “发汗”对厚朴饮片质量的影响

“发汗”是厚朴药材加工中关键的环节, 历版《中国药典》及各地方炮制标准都将其作为提升厚朴饮片质量的方法, 中药材经发汗后, 不仅有利于缩短干燥时间, 也会改变药材外观质量。现代研究认为, 在“发汗”过程中, 随着药材内部温度的升高, 一系列酶促反应随之发生, 使得药材的外观性状与内在化学成分随之发生改变<sup>[20]</sup>。

外观颜色是判断中药饮片质量的重要参考指标, 如厚朴“紫色多润”、玄参“色黑有光泽”、断续“断面墨绿色”以及地黄“断面棕黑色”等。现代研究结果表明, “发汗”会影响药材中酶的活性, 酶活性的改变会引起相应化学成分含量的变化, 进而使药材颜色发生改变<sup>[21]</sup>。如“发汗”会使丹参变紫红色, 这是因为在“发汗”过程中, 颜色较浅的丹参酮等成分在脱氢酶的作用下转化为颜色较深的丹参酮 II<sub>A</sub><sup>[22]</sup>。有学者认为, 在“发汗”过程中, 多酚氧化酶和过氧化物酶以氨基酸类和酚类化合物为底物进行酶促褐变, 产生大量深色物质, 致使厚朴药材颜色变深<sup>[23-24]</sup>。在本实验中, 尽管采用不同的工艺参数进行“发汗”, 厚朴在“发汗”后内表面颜色均有不同程度的变色, 而未“发汗”饮片几乎无变色 (图 4)。



图2 Box-Behnken 试验设计下厚朴饮片样品外观性状

Fig. 2 Appearance traits of *Magnoliae Officinalis Cortex* decoction pieces under Box-Behnken experimental design

表5 厚朴干燥 Box-Behnken 响应面试验方差分析

Table 5 Analysis of variance of Box-Behnken response surface test during *Magnoliae Officinalis Cortex* drying process

方差来源	平方和	自由度	均方差	F 值	P 值	显著性	方差来源	平方和	自由度	均方差	F 值	P 值	显著性
模型	785.21	9	87.25	40.58	<0.001	极显著	$X_1^2$	352.41	1	352.41	163.91	<0.001	极显著
$X_1$	21.39	1	21.39	9.95	0.016 1	显著	$X_2^2$	191.35	1	191.35	89.00	<0.001	极显著
$X_2$	85.78	1	85.78	39.90	0.000 4	极显著	$X_3^2$	14.96	1	14.96	6.96	0.033 5	显著
$X_3$	6.07	1	6.07	2.82	0.136 9		残差	15.05	7	2.15			
$X_1X_2$	30.97	1	30.97	14.41	0.006 8	高度显著	失拟项	4.85	3	1.62	0.63	0.631 0	不显著
$X_1X_3$	5.92	1	5.92	2.75	0.141 0		纯误差	10.20	4	2.55			
$X_2X_3$	29.94	1	29.94	13.93	0.007 3	高度显著	总差	800.26	16				

“发汗”过程会使药材中化学成分含量产生变化。例如，在丹参中，“发汗”能够提高酚酸类成分及菲醌类成分的含量；在玄参中，“发汗”使哈巴俄

苷含量降低，哈巴苷和肉桂酸含量升高。对于厚朴而言，“发汗”能够提高其酚类成分的含量<sup>[25]</sup>，有研究表明，厚朴“发汗”时间越长<sup>[26]</sup>，其主要成分厚

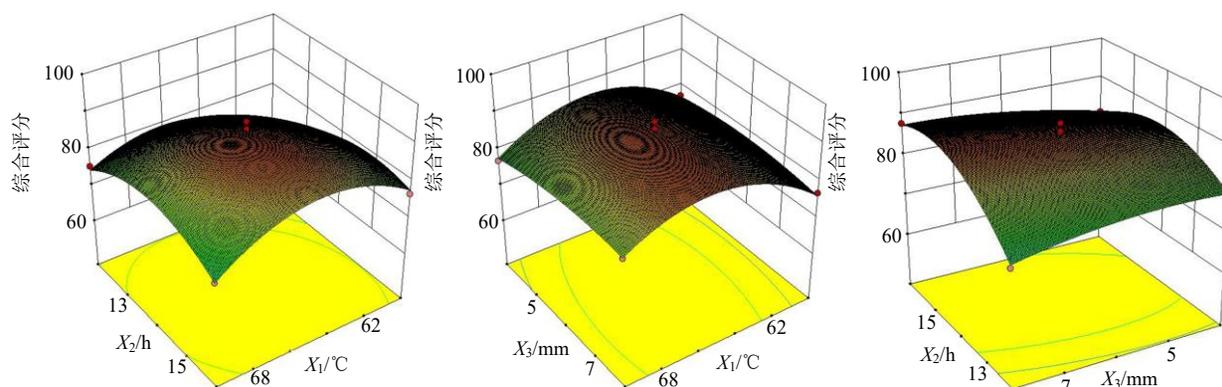


图3 干燥温度、干燥时间和切丝宽度对厚朴饮片综合评分影响的3D响应面图

Fig. 3 3D response surface map of effects of drying temperature, drying time and shredding width on comprehensive score of *Magnoliae Officinalis Cortex* decoction pieces

表6 厚朴加工最优工艺验证及与传统加工工艺比较  
Table 6 *Magnoliae Officinalis Cortex* processing optimal process verification and comparison with traditional processing technology

实验号	外观性状/分	和厚朴酚/%	厚朴酚/%	综合评分
1	8	0.81	2.53	87.76
2	8	0.84	2.68	90.47
3	7	0.88	2.71	86.79
传统加工	6	0.49	2.71	73.27

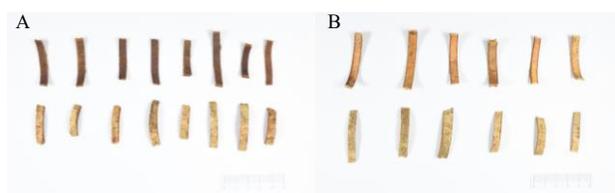


图4 “发汗”(A)和“未发汗”(B)厚朴饮片外观  
Fig. 4 Appearance of “sweaty” (A) and “unsweaty” (B) *Magnoliae Officinalis Cortex* decoction pieces

朴酚、和厚朴酚的含量越高。在本实验中，也发现“发汗”16 h的饮片中厚朴酚、和厚朴酚含量更高，其原因可能是“发汗”过程中，苷类成分水解为糖苷及酚类化合物，在适宜的温度下转化为木脂素类（厚朴酚、和厚朴酚）<sup>[27]</sup>。

### 3.2 CRITIC法结合Box-Behnken响应面法优化厚朴一体化加工工艺

厚朴传统加工方法是先阴干，堆置“发汗”，然后卷成筒状干燥切成厚朴饮片，然而此方法药材水分含量差异大，受环境影响大，不利于药材质量的控制，先切丝“发汗”后干燥的方法效果与效率明显优于传统的堆置发汗与自然晾晒。因此，本研究优化了厚朴饮片加工的流程。

本研究基于QbD理念，以现行标准规范为参照，衔接生产经验和现行规范，建立了以和厚朴酚、厚朴酚和外观性状评分为主的综合评分体系，综合评价优选厚朴一体化加工工艺参数相对而言更为合理，避免了单一指标的片面性。采用多指标综合评分研究时，各指标的选择及各指标的权重系数分配会直接影响结果的可靠性。本研究通过查阅文献及观察厚朴饮片生产过程中的问题，以厚朴饮片外观评分为基础，结合代表性成分和厚朴酚以及厚朴酚含量，采取CRITIC法给各指标赋权，采用综合评分方法评价厚朴一体化加工工艺，研究过程既避免主观权重的随意性，又兼顾决策人的主观判断和待评价对象各指标的内在联系，全面反映了饮片加工过程中工艺参数的实际情况。

试验确定以干燥温度、干燥时间、切丝宽度作为关键工艺参数，采用单因素实验确定各因素水平，进一步采用Box-Behnken响应面法对厚朴炮制工艺进行优化，所建立的模型 $R^2=0.9812$ ，模型拟合良好，表面能够预测厚朴饮片综合评分与干燥温度、干燥时间和切丝宽度之间的变化关系。实验结果显示干燥时间为高度显著因素，干燥温度为显著因素，3个因素对综合评分的影响由强到弱为干燥时间>干燥温度>切丝宽度。综合分析所得厚朴产地加工一体化工艺条件为厚朴鲜皮切7 mm厚的丝装入内膜袋于烘箱内40℃发汗16 h后，平铺在烘箱内65℃干燥14.5 h，厚朴饮片综合评分平均值为88.34，与理论预测值差异较小，表明响应面优化厚朴饮片加工的工艺方法稳定可行。

### 3.3 对“发汗”类皮类饮片生产的建议

对于“发汗”皮类药材而言，由于价格低廉、生

产量大、生产程序复杂,且经过长时间堆置“发汗”,易导致药材受潮变质、发霉腐烂,因此,针对“发汗”类皮类饮片生产,应采取以下措施:①采收后及时加工,避免长时间堆置导致药材受潮发霉;②优化生产环节,除去不必要的环节或改变加工顺序以提高生产效率;③严格控制加工温度,确保加工时间适宜,尽可能降低环境因素影响,以确保发汗类皮类饮片的有效成分不受破坏。

**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: 263.
- [2] 荆文光, 杜杰, 王继永, 等. 厚朴化学成分研究进展 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(6): 764-774.
- [3] 张明发, 沈雅琴. 厚朴提取物、厚朴酚及和厚朴酚的抗氧化和抗衰老药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(3): 596-604.
- [4] 宋方帅, 刘晓鹏, 姜宁. 药用植物厚朴研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2020, 29(1): 59-62.
- [5] 胡慧玲, 卫莹芳, 马雪玮, 等. 不同加工方法对厚朴主要化学成分的影响研究 [J]. 中成药, 2011, 33(5): 834-837.
- [6] 刘畅, 王潇, 刘芳, 等. 基于多指标质量差异关键属性优化厚朴产地加工“发汗”工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 677-684.
- [7] 张凡, 吴琦, 鞠成国, 等. 产地加工炮制一体化与传统黄柏饮片的化学成分比较研究 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4748-4752.
- [8] 赵重博, 王晶, 邹俊波, 等. 产地加工与炮制一体化工艺对秦皮饮片抗炎作用的影响 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(6): 1040-1046.
- [9] 唐嘉悦, 吕明鑫, 殷朝阳, 等. QbD 理念在药品质量控制中的应用 [J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2022, 38(11): 50-53.
- [10] 黄娟, 钟志容, 张庆莲, 等. 星点设计-效应面法优化五味黄连洗液的水提工艺研究 [J]. 中国药物与临床, 2022, 22(5): 403-406.
- [11] 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.
- [12] 陶彩霞, 肖锟钰, 涂济源, 等. Box-Behnken 响应面法优化姜半夏产地加工炮制一体化工艺 [J]. 中国医院药
- 学杂志, 2022, 42(19): 2002-2007.
- [13] 黄潇, 刘婧, 付小梅, 等. 基于 CRITIC 法计算权重系数的 Box-Behnken 响应面法优化栀子炭微波炮制工艺研究 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1133-1138.
- [14] 刘红亮. 从药材性状及化学成分的角度诠释产地初加工“发汗”对厚朴质量的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [15] 杜伟锋, 丛晓东, 蔡宝昌. 中药产地加工方法“发汗”的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(2): 341-342.
- [16] 唐文文, 孟艳林, 陈垣. 基于多指标成分优化天麻产地“发汗”加工工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(23): 7185-7191.
- [17] 张玖捌, 张伟, 王彬, 等. 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 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5657-5662.
- [18] 王俐桦, 应泽茜, 孙贝贝, 等. 基于 Box-Behnken 设计-响应面法优化蜜麦麸的制备工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3538-3543.
- [19] 罗敏, 谭秋生, 罗舜, 等. 干燥温度和“发汗”时间对玄参指标成分的影响 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2923-2925.
- [20] 陈茹, 陈成, 杨兴鑫, 等. 中药“发汗”炮制法的现代研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 489-493.
- [21] 刘红亮. 从药材性状及化学成分的角度诠释产地初加工“发汗”对厚朴质量的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [22] 沈雁, 王立娜, 张春枝, 等. 丹参酮转化酶的制备及其在丹参酮转化中的应用 [J]. 大连轻工业学院学报, 2007, 26(1): 21-23.
- [23] 刘倩倩, 王升菊, 任超翔, 等. 中药辨色论质理论与方法的传承创新 [J]. 中草药, 2021, 52(10): 3121-3132.
- [24] 朱兴龙, 卢丽洁, 吴清华, 等. 基于成分变化研究厚朴“发汗”过程中颜色与酶促反应的关系 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(5): 1262-1272.
- [25] Wu Q, Wei D, Dong L L, et al. Variation in the microbial community contributes to the improvement of the main active compounds of *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils in the process of sweating [J]. *Chin Med*, 2019, 14(1): 45.
- [26] 余盛贤, 张春霞, 陈承瑜, 等. “发汗”对厚朴质量的影响 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1831-1835.
- [27] 段金廛, 宿树兰, 吕洁丽, 等. 药材产地加工传统经验与现代科学认识 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(24): 3151-3157.

[责任编辑 郑礼胜]