

# 基于 CRITIC 赋权的 BBD-ANN-Pareto 耦合模型优化酒香附炮制工艺及鲁棒操作区间研究

李沛森<sup>1</sup>, 路昕瑶<sup>1</sup>, 安和<sup>1</sup>, 彭红妍<sup>1</sup>, 郭龙<sup>1,2</sup>, 郑玉光<sup>1,3\*</sup>, 张丹<sup>1,2\*</sup>

1. 河北中医药大学药学院, 河北省中药炮制技术创新中心, 河北 石家庄 050200

2. 河北省中医药定量研究与应用技术创新中心, 河北 石家庄 050200

3. 河北化工医药职业技术学院 制药工程学院, 河北 石家庄 050000

**摘要:**目的 建立基于 CRITIC 法赋权结合 Box-Behnken 设计-响应面法(Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM)与人工神经网络(artificial neural network, ANN)的酒香附 *Cyperi Rhizoma* 多指标综合权重优化工艺, 基于模型预测界定工艺鲁棒操作区间, 为参数固化与质量一致性控制提供参考。方法 以香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总黄酮和总挥发油含量为综合评价指标, 应用 CRITIC 法客观赋权并计算综合评价值(overall desirability, OD)。在单因素试验基础上, 以炮制温度、炮制时间、闷润时间、投药量为自变量, 采用 BBD 进行 4 因素 3 水平试验并建立回归模型。同时构建 ANN 预测模型, 并采用 Garson 算法对因素相对贡献度进行解析; 结合帕累托非支配解集(Pareto non-dominated solution set)对工艺参数空间进行筛选, 获得鲁棒操作区间(模型预测)。结果 CRITIC 法确定香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总挥发油及总黄酮的权重分别为 0.274 9、0.255 4、0.253 4、0.216 3。确定的酒香附最佳工艺条件为炮制温度 140 °C、炮制时间 19 min、闷润时间 6.9 h、投药量 32 g/L。验证试验测得 OD 均值为 0.655 1, RSD 为 2.97%, 与模型预测值(0.653 3)接近。基于 ANN 预测与 Pareto 非支配解集界定的鲁棒参数区间为炮制温度 140~150 °C、炮制时间 18~22 min、闷润时间 6.5~7.5 h、投药量 30~35 g/L; 模型提示在该区间内参数波动 $\pm 5\%$ 时, OD 可保持相对稳定。结论 构建的 BBD-ANN-Pareto 耦合模型具有良好的预测能力和稳定性, 可为酒香附炮制工艺优化及质量一致性控制提供参考。

**关键词:** 酒香附; 炮制工艺; Box-Behnken 设计; CRITIC 权重赋值法; 人工神经网络; Pareto 非支配解集; 香附烯酮;  $\alpha$ -香附酮; 总黄酮; 总挥发油; 鲁棒操作区间

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)12-4619-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.010

## Optimization of processing technology and study on robust operation interval of wine-processed *Cyperi Rhizoma* based on a CRITIC-weighted BBD-ANN-Pareto coupling model

LI Peisen<sup>1</sup>, LU Xinyao<sup>1</sup>, AN He<sup>1</sup>, PENG Hongyan<sup>1</sup>, GUO Long<sup>1,2</sup>, ZHENG Yuguang<sup>1,3</sup>, ZHANG Dan<sup>1,2</sup>

1. Hebei Province Innovation Center for Traditional Chinese Medicine Processing Technology, College of Pharmacy, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

2. Hebei Provincial Technology Innovation Center for Quantitative Research and Application of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

3. Department of Pharmaceutical Engineering, Hebei Chemical & Pharmaceutical College, Shijiazhuang 050000, China

**Abstract: Objective** To establish a multi-index weighted optimization strategy for wine-processed Xiangfu (*Cyperi Rhizoma*) by integrating CRITIC weighting, Box-Behnken design-response surface methodology (BBD-RSM), and an artificial neural network

收稿日期: 2026-01-22

基金项目: 河北省重点研发计划项目(23372503D); 河北省自然科学基金中医药联合基金重点项目(H2025423029); 国家中医药管理局科研项目(gzy-kjs-2023-029); 国家中医药管理局科研项目(gzy-kjs-2025-015); 河北省省级科技计划项目(252W2501D); 河北中医药大学研究生创新资助项目(XCXZZSS2025019)

作者简介: 李沛森, 男, 硕士研究生, 从事中药炮制机制研究。Tel: 13131889668 E-mail: YJS20232110@hebcm.edu.cn

\*通信作者: 张丹, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药饮片质量控制与炮制机制研究。Tel: (0311)89926316 E-mail: zhangdan@hebcm.edu.cn  
郑玉光, 男, 教授, 博士生导师, 从事中药资源学研究。E-mail: zyg314@163.com

(ANN), and define a robust operating space based on model prediction, thereby providing a reference for process parameter fixation and quality consistency control. **Methods** The contents of cyperotundone,  $\alpha$ -cyperone, total flavonoids, and total volatile oil were used as comprehensive evaluation indices. Objective weights were assigned using the CRITIC method, and an overall desirability (OD) value was calculated. Based on single-factor experiments, a four-factor, three-level Box-Behnken design (BBD) was conducted with processing temperature, processing time, moistening time, and dosage as independent variables, and a regression model was established. An ANN prediction model was then developed, and the Garson algorithm was applied to interpret the relative contributions of factors. In addition, the Pareto non-dominated solution set was used to screen the process-parameter space to obtain a robust operating interval (model-predicted). **Results** The CRITIC-derived weights for cyperotundone,  $\alpha$ -cyperone, total volatile oil, and total flavonoids were 0.274 9, 0.255 4, 0.253 4, and 0.216 3, respectively. The optimal processing conditions were determined as follows: processing temperature 140 °C, processing time 19 min, moistening time 6.9 h, and dosage 32 g/L. The OD obtained from validation experiments was 0.655 1, RSD was 2.97%, which was close to the predicted value (0.653 3). The robust parameter interval defined based on ANN prediction and the Pareto non-dominated solution set was as follows: processing temperature 140—150 °C, processing time 18—22 min, moistening time 6.5—7.5 h, and dosage 30—35 g/L. The model suggested that OD could remain relatively stable under  $\pm 5\%$  parameter fluctuations within this interval. **Conclusion** The constructed BBD-ANN-Pareto coupling model demonstrated good predictive ability and stability, which may provide a reference for optimizing the processing technology and ensuring the quality consistency of wine-processed *Cyperus rotundus*.

**Key words:** wine-processed *Cyperus rotundus*; processing technology; Box-Behnken design; CRITIC weight assignment method; artificial neural network; Pareto non-dominated solution set; cyperotundone;  $\alpha$ -cyperone; total flavonoids; total volatile oil; robust operation interval

香附为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L.的干燥根茎,具有疏肝解郁、理气宽中、调经止痛之功效,素有“气病之总司,女科之主帅”之誉<sup>[1-2]</sup>。在临床应用中,香附常经黄酒炮制后入药,旨在通过酒制“引药入络”,增强其行气活血、通络止痛的作用<sup>[3]</sup>。然而,酒制过程受药材批次、设备传热及装载状态等影响显著,易导致关键成分含量波动,进而影响饮片质量一致性,亟需建立可量化、可放大的工艺优化与评价策略。

现代研究表明,酒香附的药理活性<sup>[4-6]</sup>源于其复杂的化学组分,主要包括香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮等倍半萜类成分以及总黄酮、总挥发油等<sup>[7-8]</sup>。目前,中药炮制工艺优化多采用正交试验或响应面法(response surface methodology, RSM)<sup>[9]</sup>。其中,RSM在分析因素交互作用和筛选较优工艺条件方面具有一定优势,但对于非线性特征较强的过程,其拟合效果仍存在一定局限。相比之下,人工神经网络(artificial neural network, ANN)在处理复杂非线性关系方面具有一定优势<sup>[10]</sup>,但其模型解释性相对不足,因此仍需结合 Garson 算法等方法对各工艺参数的贡献进行分析<sup>[11]</sup>。另一方面,传统工艺优化往往更关注特定实验条件下的最优参数组合,而在实际生产过程中,受药材批次、设备传热波动及投药量偏差等因素影响,这种“单点最优”结果容易发生偏移,进而影响产品质量一致性<sup>[12]</sup>。帕累托非支配

解(Pareto non-dominated solution)分析能够从多指标间的平衡关系出发筛选较优解集,据此界定工艺的鲁棒操作区间,从而为生产过程提供更具容错性的参数范围<sup>[13]</sup>。

综上,酒香附炮制过程具有多因素耦合、多指标共同变化的特点,单一指标评价或仅追求“单点最优”工艺,已难以满足生产过程中对质量一致性的控制要求。本研究以香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总黄酮及总挥发油为评价指标,采用 CRITIC 法构建多指标综合评价价值(overall desirability, OD),并在单因素试验基础上,利用 Box-Behnken 设计-响应面法(Box-Behnken design-RSM, BBD-RSM)系统考察炮制温度、炮制时间、闷润时间及投药量对 OD 的影响。在此基础上,进一步引入人工神经网络模型表征其非线性关系,结合 Garson 算法分析各因素贡献度,并基于 Pareto 非支配解集筛选参数空间,界定酒香附炮制的鲁棒操作区间,以期工艺参数固化和质量一致性控制提供量化参考。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Sartorius SQP 型十万分之一电子分析天平,赛多利斯科学仪器有限公司;岛津 LC-2030C 3D 型高效液相色谱仪(PDA),日本岛津制作所;岛津 Wonda Cract ODS-2 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m) 色谱柱;UV-2600 型紫外分光光度计,日本岛津公司;Victor

Nivo 型多模式读板系统 (酶标仪), 上海珀金埃尔默企业管理有限公司; JP-060ST 型双频数控超声波清洗器, 深圳市洁盟清洗设备有限公司; Centrifuge 5418 型高速离心机, 德国 Eppendorf 公司; Milli-Q Advantage A10 型超纯水系统, 美国密理博公司; 5 型炒货机, 12 r/min, 容积为 5 L, 滚筒式加热, 常州市金坛迈斯机械有限公司; SHZ-DIII 型循环水真空泵, 巩义市予华仪器有限责任公司。

## 1.2 试剂

乙醇均为分析纯, 分别购自和天津市大茂化学试剂厂; 亚硝酸钠, 分析纯, 批号 20210602, 购自天津欧博凯化工有限公司; 硝酸铝, 分析纯, 批号 Q9652, 购自山东西亚化学工业有限公司; 甲醇、氢氧化钠 (批号 20190426), 分析纯, 购自天津永大化学试剂有限公司。黄酒为花雕酒, 12% vol, 符合 GB/T 13662 标准, 批号 20241013, 购自绍兴吴越酿酒有限公司。高效液相色谱流动相用甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯, 美国 Fisher Chemicals 公司; 水为自制超纯水。对照品  $\alpha$ -香附酮 (批号 CFN99703) 和香附烯酮 (批号 CFN91594), 质量分数  $\geq 98.0\%$ , 均购自武汉中标科技有限公司。

## 1.3 样品

香附饮片采购自安国祁安药业有限公司, 经河北中医药大学张丹教授鉴定为莎草科莎草属植物莎草 *C. rotundus* L. 的干燥根茎, 凭证标本 (标本号 20240509) 保存于河北中医药大学河北省中药炮制技术创新中心。

## 2 方法与结果

### 2.1 酒香附炮制方法

取香附饮片, 按 100 kg 香附加入黄酒 20 kg 比例拌匀, 闷润至表面无明显游离液体后置炒药机内, 于设定炮制温度与炮制时间条件下翻炒, 出锅放凉得酒香附。其中, 炮制温度、炮制时间、闷润时间及投药量 (单位体积炒制容器内药材加入量, g/L) 为工艺考察因素。香附饮片和最佳工艺条件炮制后的酒香附见图 1。

### 2.2 总挥发油含量测定

称取酒香附粉末 50 g, 按照《中国药典》2025 年版四部通则 2204 挥发油测定法 (甲法) 测定总挥发油含量。

### 2.3 总黄酮含量测定

**2.3.1 对照品溶液的制备** 精密称定芦丁对照品适量, 加 60%乙醇溶解并定容, 制备成质量浓度为

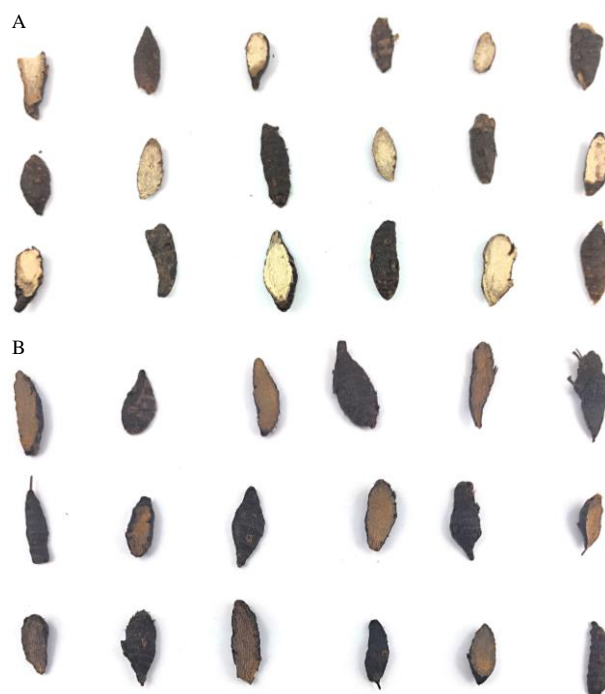


图 1 香附饮片 (A) 与最佳工艺条件下制备的酒香附饮片 (B) 外观图

Fig. 1 Appearance of *Cyperi Rhizoma* decoction pieces (A) and wine-processed *Cyperi Rhizoma* decoction pieces prepared under optimized process conditions (B)

202.4  $\mu\text{g/mL}$  的对照品储备液。

**2.3.2 供试品溶液的制备** 称取经过 60 目筛的香附粉末 0.16 g, 精密称定, 置于具塞锥形瓶中, 加入 60%乙醇 10 mL, 精密称定质量, 密封后超声处理 30 min, 冷却至室温, 用 60%乙醇补足减失的质量, 混匀后于 13 000 r/min 离心 (离心半径为 10 cm) 10 min, 取上清液作为供试品溶液。

**2.3.3 供试品溶液的处理** 采用  $\text{NaNO}_2\text{-Al}(\text{NO}_3)_3\text{-NaOH}$  显色比色法测定总黄酮含量<sup>[4]</sup>, 在 505 nm 波长处测定吸光度 ( $A$ ) 值。

**2.3.4 线性关系考察** 精密吸取芦丁对照品储备液 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mL, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加 60%乙醇定容。按照“2.3.3”项下方法显色并测定  $A$  值。以芦丁质量浓度 ( $C$ ) 为横坐标,  $A$  值为纵坐标绘制标准曲线并进行线性回归, 得回归方程为  $A=5.0482C-0.0033$ ,  $r=0.9997$ , 结果表明芦丁在 20.2~121.4 mg/L 线性关系良好。

**2.3.5 精密度试验** 精密吸取同一生香附供试品溶液适量, 以相应试剂为空白对照, 按照“2.3.3”项下方法测定  $A$  值, 连续测 6 次, RSD 为 1.42%, 结果表明该仪器精密度良好。

**2.3.6 稳定性试验** 精密吸取同一生香附供试品溶液适量,以60%乙醇为空白对照,按照“2.3.3”项下方法分别于显色后0、2、4、6、8、12、24 h进样测定 $A$ 值,RSD为1.71%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

**2.3.7 重复性试验** 精密称取生香附样品6份,按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,按照“2.3.3”项下方法分别测定 $A$ 值,计算得总黄酮质量分数的RSD为2.05%,结果表明该方法重复性良好。

**2.3.8 加样回收率试验** 精密称取已测定总黄酮含量的生香附药材粉末0.08 g,共6份,分别精密加入相当于样品中总黄酮含量100%的芦丁对照品,按照“2.3.3”项下条件测定 $A$ 值,计算芦丁的加样回收率,结果芦丁的平均加样回收率为97.54%,RSD为2.16%,结果表明该方法准确可靠。

**2.3.9 样品测定** 按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,按照“2.3.3”项下方法测定总黄酮的 $A$ 值,根据“2.3.4”项下建立的线性回归方程计算总黄酮含量。

## 2.4 香附烯酮与 $\alpha$ -香附酮含量测定

**2.4.1 对照品溶液的配制** 精密称定香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮适量,加入甲醇溶解,定容,制成含有香附烯酮0.250 mg/mL和 $\alpha$ -香附酮0.110 mg/mL的混合对照品溶液。

**2.4.2 供试品溶液的配制** 精密称取过60目筛的香附粉末0.5 g,置于锥形瓶中,加入10 mL甲醇,精密称定质量,密封后超声处理(250 W、40 kHz)30 min,冷却至室温,用甲醇补足减失的质量,充分混匀后,用13 000 r/min高速离心机离心(离心半径为10 cm)10 min,再过0.22  $\mu$ m微孔滤膜,即得供试品溶液。

**2.4.3 色谱条件** 色谱柱为岛津 Wonda Cract ODS-2 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m);柱温30  $^{\circ}$ C;流动相为甲醇-水,梯度洗脱:0~10 min,40%~48%甲醇;10~50 min,48%~59%甲醇;50~70 min,59%甲醇;70~110 min,59%~65%甲醇;体积流量1 mL/min;检测波长254 nm;进样量10  $\mu$ L。典型HPLC图见图2。

**2.4.4 线性关系考察** 将“2.4.1”项下混合对照品溶液逐级稀释成系列质量浓度混合对照品溶液,进样测定。以进样量为横坐标( $X$ )、峰面积为纵坐标( $Y$ )绘制标准曲线,进行线性回归,计算线性回归方程,结果分别为香附烯酮  $Y=28\ 556\ 484.139\ 3$

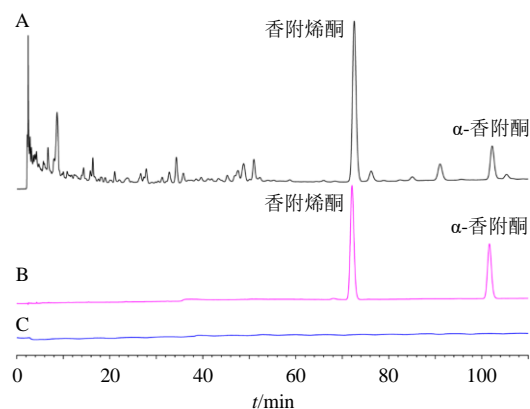


图2 酒香附样品(A)、混合对照品(B)和空白溶剂(C)中香附烯酮和 $\alpha$ -香附酮测定的HPLC图

Fig. 2 HPLC of cyperotundone and  $\alpha$ -cyperone determination in wine-processed *Cyperi Rhizoma* sample (A), mixed reference substance (B) and blank solvent (C)

$X+193\ 616.577\ 1$ ,  $r=0.999\ 5$ , 线性范围为7.8~250.0  $\mu$ g/mL;  $\alpha$ -香附酮  $Y=57\ 236\ 441.791\ 0\ X+11\ 313.512\ 4$ ,  $r=0.999\ 9$ , 线性范围为3.4~110.0  $\mu$ g/mL。将混合对照品溶液稀释适当的倍数,制得不同质量浓度混合对照品溶液,以3倍信噪比( $S/N$ )作为检出限,10倍 $S/N$ 作为定量限,计算得出香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮的检出限分别为0.085、0.055  $\mu$ g/mL,定量限分别为0.260、0.160  $\mu$ g/mL。

**2.4.5 精密度试验** 精密吸取同一生香附供试品溶液适量,按照“2.4.3”项下色谱条件连续进样测定6次,计算香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮峰面积的RSD值分别为0.49%、0.65%,结果表明该仪器精密度良好。

**2.4.6 稳定性试验** 精密吸取同一生香附供试品溶液适量,按照“2.4.3”项下方法分别于制备后0、2、4、8、12、24 h测定峰面积,计算香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮峰面积的RSD值分别为0.63%、0.76%,结果表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

**2.4.7 重复性试验** 精密称取生香附样品6份,按照“2.4.2”项下方法制备供试品溶液,精密吸取供试品溶液1 mL,按照“2.4.3”项下方法分别测定峰面积,计算香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮质量分数的RSD值分别为1.00%、0.85%,结果表明该方法重复性良好。

**2.4.8 加样回收率试验** 精密称取已测定香附烯酮和 $\alpha$ -香附酮含量的生香附药材粉末0.25 g,共6份,分别精密加入相当于样品中各目标峰含量100%的混合对照品溶液,按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定6次,记录峰面积,计算加样回收率。结果香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮的平均加样回收率分别为

98.91%、95.28%，RSD 值依次为 1.11%、1.47%，结果表明该方法准确度可靠。

**2.4.9 样品测定** 按照“2.4.2”项下方法制备供试品溶液，按照“2.4.3”项下色谱条件进样测定，根据“2.4.4”项下建立的线性回归方程计算各指标成分含量。

**2.5 CRITIC 法赋权与 OD 值计算**

对香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总黄酮及总挥发油含量进行标准化处理，计算各指标隶属度。基于标准化数据计算指标间 Pearson 相关系数，并采用 CRITIC 法从指标变异性和冲突性 2 个方面确定各指标权重。最后，将各指标隶属度与相应权重相乘并求和，得到各样品 OD 值。各指标相关系数矩阵及 CRITIC 法权重结果分别见表 1、2。

表 1 各指标相关系数矩阵

Table 1 Correlation coefficient matrix of indicators

指标	相关系数			
	香附烯酮	$\alpha$ -香附酮	挥发油	总黄酮
香附烯酮	1.000 0			
$\alpha$ -香附酮	0.740 5	1.000 0		
挥发油含量	-0.360 0	-0.240 4	1.000 0	
总黄酮含量	-0.139 1	-0.120 1	0.750 4	1.000 0

表 2 CRITIC 赋权法权重系数

Table 2 Weight coefficients obtained by CRITIC weighting method

指标	变异性	冲突性	权重系数
香附烯酮	0.282 4	2.758 6	0.274 9
$\alpha$ -香附酮	0.276 3	2.619 9	0.255 4
挥发油	0.252 0	2.850 1	0.253 4
总黄酮	0.244 4	2.508 7	0.216 3

对香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总黄酮及总挥发油含量进行极差标准化处理，计算各指标隶属度。根据标准化数据计算指标间 Pearson 相关系数，并采用 CRITIC 法从指标变异性和冲突性 2 个方面确定各指标权重。最后，将各指标隶属度与相应权重相乘并求和，得到各样品 OD 值。

$$Y_{ij} = (X_{ij} - \min X_j) / (\max X_j - \min X_j)$$

$$S_j = [\sum_{i=1}^n (Y_{ij} - \bar{Y}_j)^2 / (n-1)]^{1/2}$$

$$R_j = \sum_{k=1}^m (1 - r_{jk})$$

$$C_j = S_j \times R_j$$

$$W_j = C_j / \sum C_j$$

$$OD_i = \sum_{j=1}^m (Y_{ij} \times W_j)$$

$X_{ij}$  为第  $i$  个样本第  $j$  个指标的原始值， $Y_{ij}$  为标准化后的指标

值， $\max X_j$  和  $\min X_j$  分别为第  $j$  个指标的最大值和最小值； $S_j$  为第  $j$  个指标的标准差， $\bar{Y}_j$  为该指标的算术平均值， $n$  为样本数； $r_{jk}$  为指标  $j$  与指标  $k$  之间的皮尔逊相关系数， $m$  为指标个数； $C_j$  为第  $j$  个指标的信息量， $W_j$  为权重系数； $OD_i$  为第  $i$  个样本的 OD 值

根据 CRITIC 法赋权得 OD 值 = 香附烯酮隶属度  $\times 0.274 9 + \alpha$ -香附酮隶属度  $\times 0.255 4 +$  总黄酮隶属度  $\times 0.216 3 +$  总挥发油隶属度  $\times 0.253 4$ 。

从赋权结果可见，香附烯酮与  $\alpha$ -香附酮的权重系数较高，表明倍半萜类成分在综合质量评价中具有主导作用；总挥发油与总黄酮的权重相对较低，但仍参与酒香附整体质量的形成。该结果与既往研究中将挥发油及倍半萜类成分作为香附主要药效物质基础的认识基本一致，说明 CRITIC 客观赋权结果具有较好的药学合理性。基于该方法构建的 OD 值能够整合不同成分的信息，弥补单一指标评价的局限性，从而更全面地反映酒香附炮制过程中质量变化的整体趋势。

**2.6 单因素试验**

以香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总黄酮及总挥发油含量经 CRITIC 赋权得到的 OD 值为响应指标，考察炮制温度、炮制时间、闷润时间、投药量对酒香附炮制质量的影响。单因素试验采用控制变量法，即每次仅改变 1 个因素，其余条件保持不变，各水平平行测定 3 次。

**2.6.1 炮制温度对酒香附各指标含量的影响** 取香附饮片分为 5 份，每份 150 g，经闷润 8 h 后，置于 5 L 炒药机内，分别在 100、125、150、175、200  $^{\circ}\text{C}$  条件下炮制 15 min，取出后晾凉，即得不同炮制温度酒香附样品，测定各指标含量并计算 OD 值，结果见表 3。结果表明，随炮制温度升高，OD 值呈先

表 3 炮制温度对酒香附 OD 值及 4 项指标成分质量分数的影响

Table 3 Effect of processing temperatures on OD values and mass fraction of four index components of wine-processed *Cyperi Rhizoma*

炮制温度/ $^{\circ}\text{C}$	香附烯酮/ $(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$\alpha$ -香附酮/ $(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	挥发油/ $\%$	总黄酮/ $\%$	OD 值
100	1.40	0.30	1.42	3.57	0.445 6
125	1.53	0.32	1.40	3.40	0.519 5
150	1.66	0.36	1.33	3.46	0.653 9
175	1.69	0.35	1.26	3.38	0.537 0
200	1.82	0.37	1.24	3.00	0.553 0

升高后降低趋势, 在 150 °C 时达到最大值, 因此选取 150 °C 作为后续响应面试验设计的中心水平。

**2.6.2 炮制时间对酒香附各指标含量的影响** 取香附饮片分为 5 份, 每份 150 g, 经闷润 8 h 后, 置于 5 L 炒药机中, 在 150 °C 条件下, 分别炮制 5、10、15、20、25 min, 取出后晾凉, 得到不同炮制时间的酒香附样品, 测定各指标含量并计算 OD 值, 结果见表 4。结果表明, 随炮制时间延长, OD 值呈先升高后降低趋势, 在 20 min 时达到最大值, 因此选取 20 min 作为后续响应面试验设计的中心水平。

表 4 炮制时间对酒香附 OD 值及 4 项指标成分质量分数的影响

Table 4 Effect of processing time on OD values and mass fraction of four index components of wine-processed *Cyperi Rhizoma*

炮制时间/min	香附烯酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	α-香附酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	挥发油/ %	总黄酮/ %	OD 值
5	1.28	0.30	1.50	3.47	0.394 2
10	1.37	0.34	1.48	3.78	0.616 5
15	1.54	0.36	1.36	3.74	0.689 4
20	1.66	0.39	1.30	3.35	0.726 6
25	1.68	0.39	1.14	2.83	0.547 8

**2.6.3 闷润时间对酒香附各指标含量的影响** 取香附饮片分为 5 份, 每份 150 g, 分别闷润 6、7、8、9、10 h 后, 置于 5 L 炒药机中, 在 150 °C 条件下炮制 15 min, 取出放冷, 得到不同闷润时间的酒香附样品, 测定各指标含量并计算 OD 值, 结果见表 5。结果表明, 随闷润时间延长, OD 值呈先升高后降低趋势, 在 7 h 时达到最大值, 因此选取 7 h 作为后续响应面试验设计的中心水平。

**2.6.4 投药量对酒香附各指标含量的影响** 取香附饮片分别为 50、100、150、200、250 g, 闷润 8 h

表 5 闷润时间对酒香附 OD 值及 4 项指标成分质量分数的影响

Table 5 Effect of moistening time on OD values and mass fraction of four index components of wine-processed *Cyperi Rhizoma*

闷润时间/h	香附烯酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	α-香附酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	挥发油/ %	总黄酮/ %	OD 值
6	1.81	0.34	1.30	3.11	0.563 0
7	1.72	0.39	1.36	3.44	0.888 3
8	1.65	0.38	1.28	3.38	0.688 8
9	1.67	0.33	1.26	3.41	0.589 2
10	1.29	0.28	1.22	3.31	0.157 4

后, 置于 5 L 炒药机中, 在 150 °C 条件下炮制 15 min, 取出放冷, 得到不同投药量的酒香附样品, 测定各指标含量并计算 OD 值, 结果见表 6。结果表明, 随投药量增加, OD 值呈先升高后降低趋势, 在 150 g (对应 30 g/L) 时达到最大值, 因此, 选取 30 g/L 作为后续响应面试验设计的中心水平。

表 6 投药量对酒香附 OD 值及 4 项指标成分质量分数的影响

Table 6 Effect of medicinal material dosages on OD values and mass fraction of four index components of wine-processed *Cyperi Rhizoma*

投药量/ (g·L <sup>-1</sup> )	香附烯酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	α-香附酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	挥发油/ %	总黄酮/ %	OD 值
10	1.55	0.34	1.02	2.11	0.173 2
20	1.61	0.38	1.16	2.48	0.446 4
30	1.69	0.37	1.38	3.28	0.802 7
40	1.63	0.37	1.40	3.59	0.737 9
50	1.56	0.34	1.52	3.56	0.516 3

## 2.7 BBD-RSM 优化酒香附炮制工艺试验设计

**2.7.1 BBD-RSM 试验设计与结果** 根据单因素试验结果, 酒香附综合质量在炮制时间 ( $X_1$ ) 20 min、炮制温度 ( $X_2$ ) 150 °C、闷润时间 ( $X_3$ ) 7 h 及投药量 ( $X_4$ ) 30 g/L 附近达到最优。以此为基础, 采用 BBD, 以酒香附各指标含量的 OD 值为响应值, 设置 4 因素 3 水平试验。利用 Design-Expert V8.0.6.1 软件进行 2 次回归建模与方差分析。各因素及水平见表 7, BBD-RSM 实验设计与结果见表 7。

**2.7.2 响应面结果分析及模型的建立** 对响应面数据进行 2 次多项式回归拟合, 以总黄酮、香附烯酮、α-香附酮、总挥发油的 OD 值对  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  为目标函数的 4 元 2 次回归方程:  $Y = -6.140 + 0.110 X_1 + 0.027 X_2 + 0.460 X_3 + 0.014 X_4 - 0.000 093 X_1 X_2 + 0.006 5 X_1 X_3 - 0.000 52 X_1 X_4 + 0.001 7 X_2 X_3 - 0.000 10 X_2 X_4 - 0.005 0 X_3 X_4 - 0.004 0 X_1^2 - 0.000 13 X_2^2 - 0.048 X_3^2 - 0.001 3 X_4^2$ 。方差分析 (ANOVA) 结果见表 8。模型  $P < 0.05$ , 表明该回归方程具有显著性差异, 失拟项  $P > 0.05$ , 不显著, 说明模型拟合较好, 可用于工艺优化。

主效应分析表明,  $X_2$  和  $X_1$  的  $P$  值均小于 0.05, 表明炮制时间和温度对香附炮制的影响显著。交互项对  $X_1^2$ 、 $X_2^2$ 、 $X_3^2$ 、 $X_4^2$  的偏回归系数  $P < 0.05$ , 说明各因素对响应值的影响呈明显的非线性关系。

综合  $F$  值和  $P$  值可知, 2 因素交互影响大小为



$X_3X_4 > X_2X_3 > X_1X_3 > X_1X_4 > X_2X_4 > X_1X_2$ ; 各因素影响大小依次为  $X_2 > X_1 > X_3 > X_4$ 。结果表明, 炮制温度为主要影响因素, 其次为炮制时间, 再次为闷润时间, 投药量影响相对较小。

响应面分析结果(图3)显示, 适宜的炮制时间与温度组合, 以及中等闷润时间和适中投药量,

有利于提高 OD 值。以 OD 值最大化为目标, 模型预测的最优工艺条件为炮制时间 18.75 min、炮制温度 139.64 °C、闷润时间 6.93 h、投药量 31.80 g/L, 在此条件下模型预测 OD 值为 0.653 3, 经工艺可操作性调整后确定实际最优条件为 19 min、140 °C、6.9 h、32 g/L。

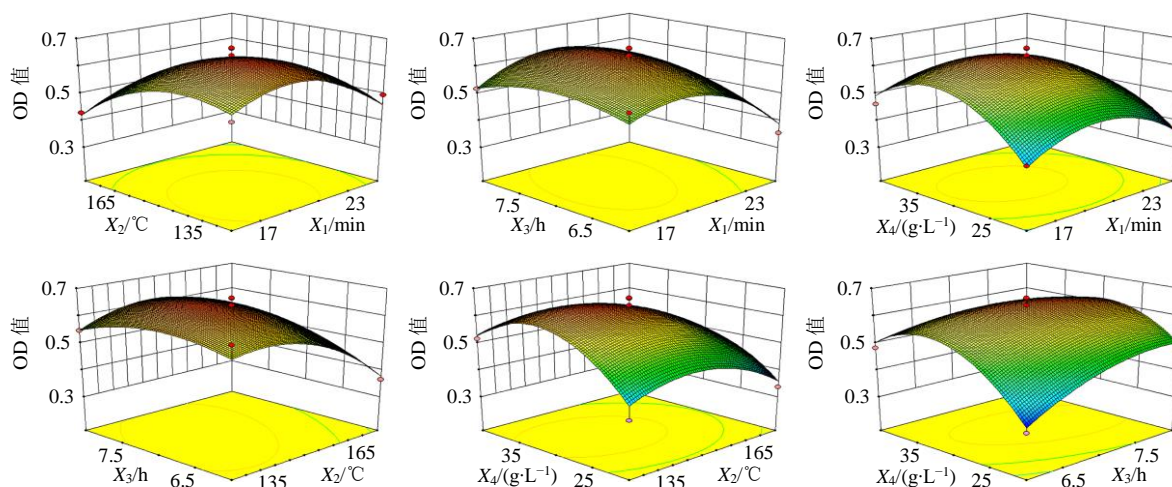


图3 BBD 响应面分析中各工艺因素交互作用对酒香附 OD 值影响的三维响应面图

Fig. 3 Three-dimensional response surface plots showing effects of interactions among process parameters on OD values of wine-processed *Cyperi Rhizoma* in BBD analysis

## 2.8 ANN 建模、贡献度与 Pareto 非支配解分析

### 2.8.1 ANN 预测建模与性能评价

为验证响应面模型的可靠性, 以 29 组响应面试验数据为样本, 构建 ANN 模型, 分析炮制时间 ( $X_1$ )、炮制温度 ( $X_2$ )、闷润时间 ( $X_3$ ) 和投药量 ( $X_4$ ) 与 OD 值之间的非线性关系。通过试错法比较不同隐藏层神经元数量下的训练误差与测试误差, 以确定最优网络结构。在模型构建过程中, 获得了最小的训练和测试误差, 作为优化拓扑的网络性能的度量。在当前的实验中, 对于最佳拓扑, 计算了测试和训练之间的最小误差, 并将时间步长参数设置为最低阈值, 以避免模型过度拟合。

在 ANN 建模中, 采用 MATLAB R2020a 深度学习工具箱构建了 1 个包含输入层、输出层和 5 个隐藏神经元的 3 层网络, 并且使用 Levenberg-Marquardt 算法对数据进行训练和测试。将 29 组实验数据随机划分为 70% 训练集、15% 验证集和 15% 测试集, 学习率为 0.001, 最大迭代次数为 9, 进行模型验证。训练结果表明, 模型收敛较快, 均方误差 (mean-squared error, MSE) 在迭代初期迅速下降, 并在第 7 次迭代时达到最优验证效果 ( $MSE = 8.438 1 \times 10^{-4}$ ) (图 4)。

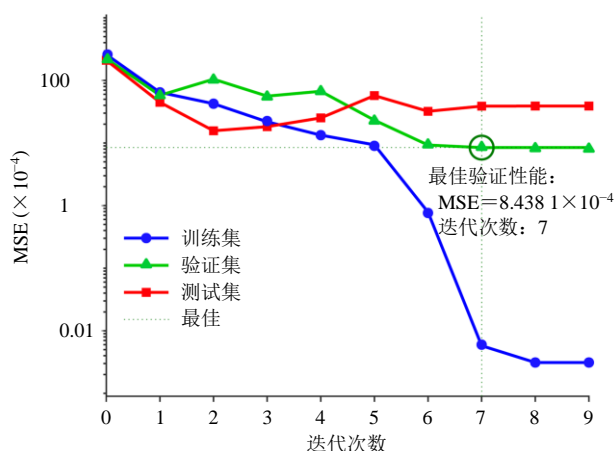


图4 ANN 模型训练过程中均方误差的变化

Fig. 4 Change in mean squared error during ANN model training

回归分析结果(图5)显示, 训练集、验证集、测试集及总体数据的相关系数 ( $R$ ) 均大于 0.9, 其中, 整体  $R$  为 0.979 0, 说明模型具有较高的拟合精度和预测能力。利用该 ANN 模型对响应面试验数据进行预测, 预测值与实测值对比如图 6 所示。结果表明, 两者吻合较好, 说明 ANN 模型与响应面模型均具有良好的稳定性和可靠性, 且所得最优工艺参数基本一致。

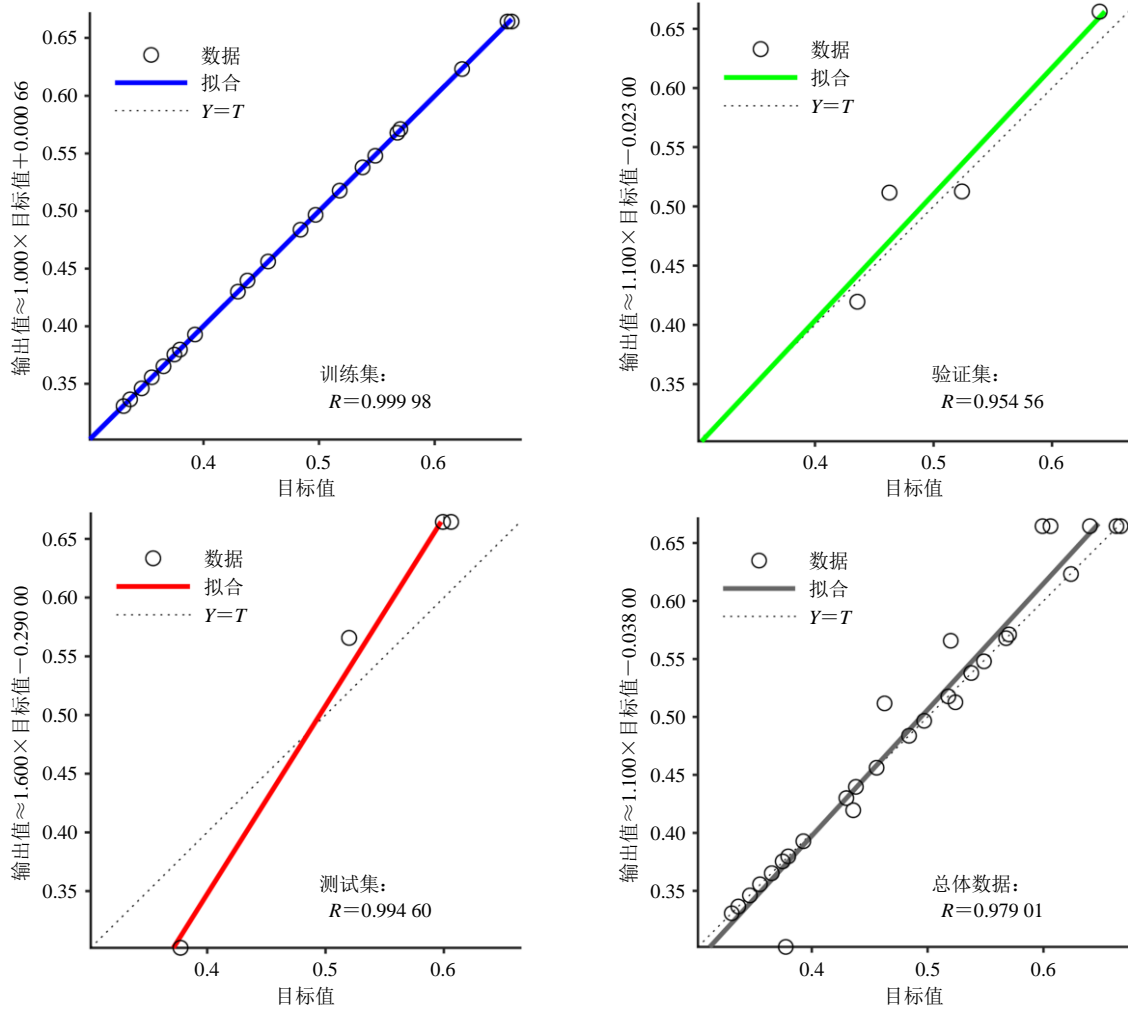


图5 ANN模型训练集、验证集、测试集及总体数据的回归关系

Fig. 5 Regression relationships for training, validation, test, and overall datasets of ANN model

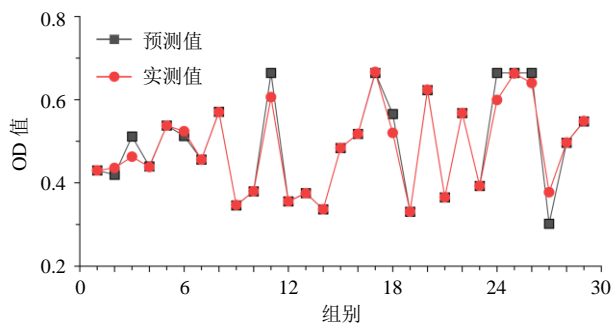


图6 ANN预测值与实验实测值的对比

Fig. 6 Comparison between ANN-predicted values and experimental observed values

2.8.2 基于 ANN 模型的工艺参数可解释性分析  
 尽管 ANN 模型具有较强的非线性拟合能力，但其内部结构较为复杂，不利于直接解释各变量对响应值的影响。因此，引入 Garson 算法对该模型进行可解释性分析，以量化各工艺参数对 OD 值的贡献度。Garson 算法分析结果（表 9）表明，不同工艺参数

表9 各因素炮制工艺贡献度排序

Table 9 Ranking of contribution of various factors in processing technology

因素	贡献度	排序	因素	贡献度	排序
投药量	0.388 1	1	炮制温度	0.238 1	3
炮制时间	0.275 3	2	闷润时间	0.098 5	4

对 OD 值的贡献存在明显差异。其中，投药量及热加工相关因素（炮制时间和炮制温度）的贡献度较高，在 OD 值形成过程中起主要作用，而闷润时间的影响相对较小。从工艺过程来看，投药量直接影响物料，在单位体积内的受热状态及有效成分的溶出与转化，是影响 OD 值的重要因素；炮制时间和炮制温度主要通过调控热反应过程，影响成分转化速率及稳定性；闷润时间则主要起到预处理作用，对后续热加工过程具有一定调节作用。

2.8.3 基于 ANN 模型的多目标优化与 Pareto 非支配解与鲁棒区间 基于 ANN 模型对 OD 值的预测

结果, 引入 Pareto 非支配解方法, 对不同工艺参数组合进行筛选, 以确定酒香附炮制的最优及稳定操作区间。以 OD 值为优化目标, 筛选得到的高 OD 非支配解 (高 OD 非支配解的集中分布区域, 用于表征在参数发生一定波动时仍可保持 OD 值相对较高且较稳定的工艺范围) 对应参数组合, 呈现出一定的聚集特征 (图 7)。结果表明, 高 OD 值区域主要集中在炮制时间 18~22 min、炮制温度 140~150 °C、闷润时间 6.5~7.5 h 及投药量 30~35 g/L。在该区间内, OD 值对参数变化的敏感性较低, 表现出较好的稳定性, 可作为酒香附炮制的鲁棒操作区间。

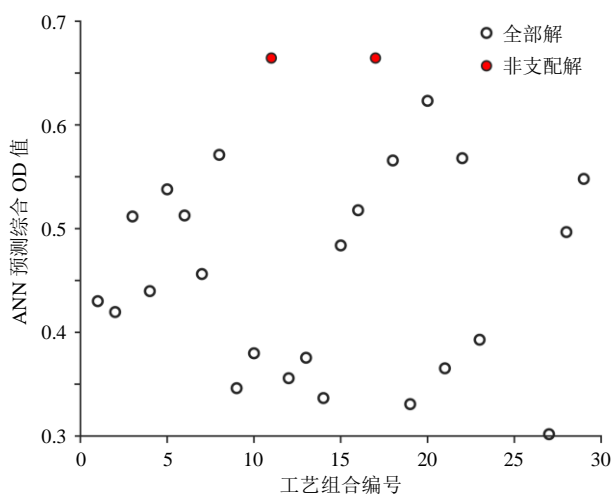
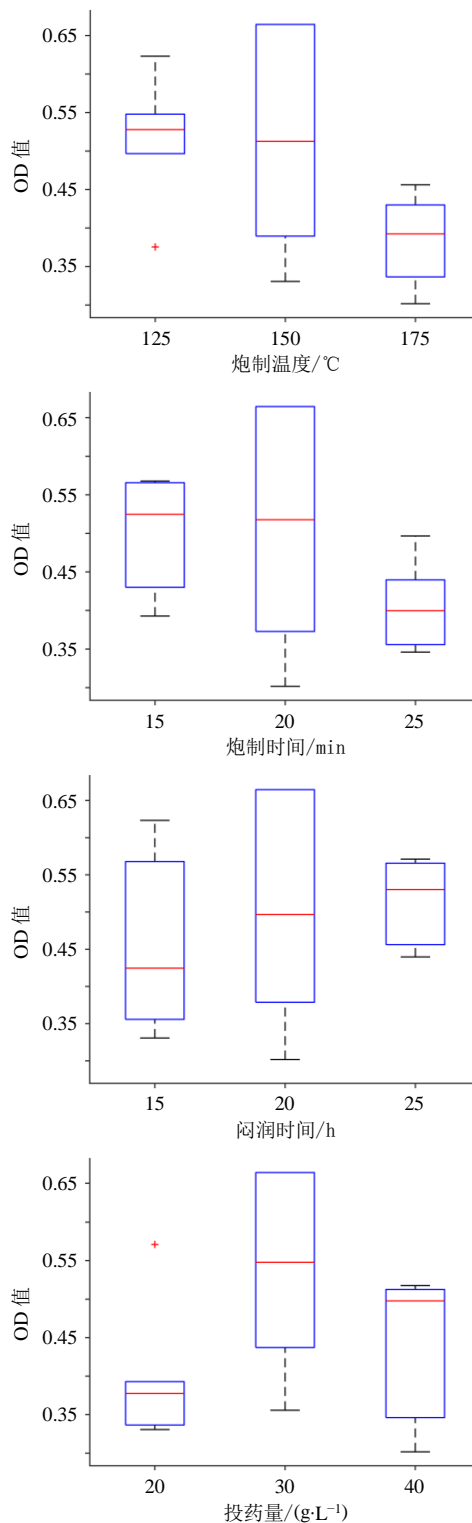


图 7 基于 ANN 预测结果的 Pareto 非支配解分布及酒香附炮制鲁棒操作区间示意图

Fig. 7 Distribution of Pareto non-dominated solutions based on ANN predictions and schematic diagram of robust operating interval for processing of wine-processed *Cyperi Rhizoma*

**2.8.4 工艺参数对 OD 值的作用趋势分析** 基于 ANN 模型预测结果, 分析各工艺参数对 OD 值的影响趋势 (趋势线表示在其他参数保持设定条件下, 各单一工艺参数变化时, OD 值的预测响应, 用于表征参数与 OD 值之间的非线性关系及较优变化区间)。结果 (图 8) 显示, OD 值对炮制时间、炮制温度、闷润时间及投药量均呈非线性响应特征, 其中中等参数范围更有利于维持较高的 OD 值, 该趋势与 Pareto 非支配解所反映的高 OD 区域基本一致。具体而言, OD 值随着炮制时间延长呈先升高后趋于平稳的变化趋势, 在中等时间区间内保持较高水平; 随着炮制温度升高呈先升高后略有下降, 过高温可能降低部分成分稳定性; 闷润时间对 OD



“+”是箱线图的标准统计学标记, 用于标识离群值, 可反映了多因素体系的复杂性。

“+” is the standard statistical marker of box chart, which is used to identify outliers and can reflect the complexity of multi-factor system.

图 8 基于 ANN 预测模型的各项工艺参数对 OD 值影响的趋势图

Fig. 8 Trend plots of effects of individual process parameters on OD value based on ANN predictive model

值的影响表现为一定的区间效应,适当延长有利于 OD 值提升,但进一步延长作用有限;投药量则呈明显非线性变化,适宜范围内 OD 值较高,而过高或过低均不利于综合质量。

综合分析,各工艺参数对应的最优变化区间与 Pareto 非支配解所得结果基本一致,说明基于 ANN 模型得到的工艺参数具有较好的合理性。

## 2.9 最佳工艺验证

为验证响应面与 ANN 模型优化结果的可靠性,在最优工艺条件(炮制时间 19 min、炮制温度 140 °C、闷润时间 6.9 h、投药量 32 g/L)下,以同一批次香附饮片为原料,平行制备 3 批样品。按上述条件进行炮制后,测定香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总黄酮及总挥发油含量,并计算 OD 值,结果见表 10。结果显示,OD 实测值为 0.655 1,与模型预测值接近,3 次平行试验的 RSD 为 2.97%,说明该工艺具有良好的重复性和稳定性,模型预测结果与实际情况一致。

表 10 3 次最优工艺平行验证结果

Table 10 Results of triplicate parallel validation for optimal process

试验号	香附烯酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	$\alpha$ -香附酮/ (mg·g <sup>-1</sup> )	挥发油/ %	总黄酮/ %	OD 值
验证 1	1.94	0.37	1.34	3.23	0.637 3
验证 2	1.93	0.38	1.40	3.19	0.675 8
验证 3	1.94	0.37	1.38	3.17	0.652 1
RSD/%	0.31	0.59	2.22	0.92	2.97

## 3 讨论

本研究以香附烯酮、 $\alpha$ -香附酮、总黄酮和总挥发油为评价指标,构建了酒香附炮制质量的多指标综合评价体系。该体系同时涵盖倍半萜类、黄酮类及挥发油类成分,能够较全面反映酒香附炮制过程中主要化学成分的变化特征,与中药质量评价中“物质基础-质量可控-功效相关”的思路相一致<sup>[15-16]</sup>。CRITIC 赋权结果显示,香附烯酮和  $\alpha$ -香附酮权重较高,说明倍半萜类成分在综合质量评价中占主导地位。相关性分析表明,各指标之间既存在一定相关性,又具有差异性,支持采用客观赋权方法进行综合评价。

近年来,多指标综合评价联合响应面法用于中药炮制工艺优化的研究逐渐增多<sup>[17]</sup>。在工艺优化方面,单因素试验结果显示炮制温度在 150 °C 时 OD 值较高,而响应面优化结果为 140 °C,两者存在一

定差异,说明多因素交互作用会影响最优条件的确定,单因素试验难以反映真实最优组合。Garson 算法结果显示,投药量对 OD 值的贡献度最高,提示其在酒香附炮制过程中具有重要作用。结合实际生产条件,投药量的变化可能影响物料受热状态及成分转化过程,应作为关键工艺参数加以控制。

在模型构建方面,ANN 模型能够较好表征多因素与响应值之间的非线性关系,本研究中其回归系数  $R$  为 0.979 0,表明模型具有较高的拟合精度<sup>[18]</sup>。通过 Garson 算法对模型进行解释,有助于分析各工艺参数对 OD 值的相对贡献。进一步结合 Pareto 非支配解分析,可在最优点之外识别较稳定的参数区间,为工艺放大提供参考<sup>[19]</sup>。本研究将 ANN 模型结果与响应面分析结果进行对比,两者在最优参数及变化趋势上基本一致,提高了模型结果的可靠性。本研究仍存在一定局限。首先,ANN 模型样本量较小,其泛化能力有待进一步验证;其次,Garson 算法所得贡献度为相对估计结果,受模型结构影响较大。

此外,实验中所采用的炮制温度主要基于设备显示值,未进行独立校准,因此相关温度参数及其鲁棒区间主要反映当前设备条件下的优化结果,尚需在可追溯温度条件下进一步验证。在本研究条件下,优化所得工艺参数能够在一定程度上兼顾主要成分保留与工艺稳定性。验证试验中 OD 均值为 0.655 1, RSD 为 2.97%,表明该工艺具有良好的重复性。后续可在中试或工业化条件下进一步考察鲁棒区间的适用性,并结合过程分析技术开展在线监测与控制研究,以推动中药饮片炮制向精细化和数字化方向发展<sup>[20]</sup>。从工业应用角度看,本实验提出的鲁棒操作区间与“设计空间”理念具有一定一致性,可为工艺放大与质量控制提供参考。

## 4 结论

本研究建立了基于 CRITIC 客观赋权的酒香附多指标综合评价方法,并结合 BBD 与 ANN 模型对炮制工艺进行了优化。结果表明,较优工艺条件为炮制温度 140 °C、炮制时间 19 min、闷润时间 6.9 h、投药量 32 g/L。在该工艺条件下,OD 实测均值为 0.655 1,与模型预测值 0.653 3 基本一致,说明所建模型具有较好的预测能力。基于 ANN 模型预测结果结合 Pareto 非支配解分析,确定了酒香附炮制的鲁棒参数区间,可为生产过程中工艺参数范围的设定提供依据。与传统单一响应面法相比,本研

究在多指标权重分配、非线性关系表征及鲁棒区间确定方面进行了拓展,实现了由单点优化向区间优化的转变。本研究中温度参数主要依据设备显示值设定,未进行独立校准,相关温度结果仍有待在可追溯条件下进一步验证。后续可通过区间边界点及代表点试验,对优化结果的稳定性与可迁移性进行进一步评估。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 夏玲, 严辉, 郭盛, 等. 经典名方中香附的本草考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10): 159-166.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 22.
- [3] 李波, 刘兴文, 李福兵. 关于香附的临方炮制及其化学成分变化的研究 [J]. 贵州医药, 2018, 42(12): 1507-1508.
- [4] 张学艳, 黄必胜, 李娟. 黄酮类成分防治 NLRP3 炎症小体过度激活引发的疾病的研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(11): 3523-3532.
- [5] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5225-5234.
- [6] 冯柏林, 覃琴, 白鹭, 等. 黄酮类化合物通过炎症途径对心肌细胞的保护作用及机制的研究进展 [J]. 环球中医药, 2022, 15(2): 349-356.
- [7] 于明. 香附抗炎镇痛药效物质基础和质量控制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [8] Xue B X, He R S, Lai J X, *et al.* Phytochemistry, data mining, pharmacology, toxicology and the analytical methods of *Cyperus rotundus* L. (Cyperaceae): A comprehensive review [J]. *Phytochem Rev*, 2023, 22(5): 1353-1398.
- [9] 李璇, 刘晨曦, 李明露, 等. 加辅料炒法历史沿革及现代研究进展 [J]. 中药材, 2025, 48(3): 788-794.
- [10] 安和, 彭红妍, 李沛森, 等. Box-Behnken 设计-响应面法结合人工神经网络优化炒白芍的炮制工艺 [J]. 中草药, 2025, 56(21): 7762-7771.
- [11] Singh I, Kaur J, Kaur S, *et al.* Artificial neural networks and neuro-fuzzy models: Applications in pharmaceutical product development [J]. *Braz Arch Biol Technol*, 2023, 66: e23210769.
- [12] Nagy B, Galata D L, Farkas A, *et al.* Application of artificial neural networks in the process analytical technology of pharmaceutical manufacturing: A review [J]. *AAPS J*, 2022, 24(4): 74.
- [13] Shen Y M, Guo Y, Huang S H, *et al.* Searching for local Pareto fronts based on the non-dominance range in the decision space [J]. *Appl Soft Comput*, 2025, 184: 113853.
- [14] Bao Y F, Li J Y, Zheng L F, *et al.* Antioxidant activities of cold-nature Tibetan herbs are significantly greater than hot-nature ones and are associated with their levels of total phenolic components [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(8): 609-617.
- [15] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 前插 1-前插 2.
- [16] 蒙雪雁, 丘琴, 甄汉深, 等. 香附质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(7): 192-197.
- [17] 赵若含, 单国顺, 赵启苗, 等. 基于 AHP-CRITIC 复合加权法结合 Box-Behnken 设计-响应面法优选麸炒白术的炮制工艺 [J]. 中草药, 2025, 56(23): 8511-8523.
- [18] 潘罗星, 赵一曼, 袁慧, 等. Box-Behnken 响应面法对比 GA-BP 神经网络优化知母盐炙工艺 [J]. 中国药房, 2025, 36(19): 2399-2403.
- [19] Ratnaparkhia S, Mandapea D P, Wadilea C, *et al.* Process analytical technology in pharmaceutical manufacturing of oral solids with applications of artificial neural networks—a concise review [J]. *Int J Res Publ Rev*, 2025, 6(8): 607-621.
- [20] 李文龙, 瞿海斌. 近红外光谱应用于中药质量控制及生产过程监控的研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2017, 46(1): 80-88.

[责任编辑 郑礼胜]