

Box-Benhknen 设计-响应面法结合人工神经网络优化炒白芍的炮制工艺

安 和^{1,2}, 彭红妍^{1,2}, 李沛森^{1,2}, 李恒阳^{1,2}, 郭 兵^{1,2}, 郭 龙^{1,2}, 游广娇^{1,2*}, 张 丹^{1,2*}

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. 国家中医药管理局中药炮制技术传承基地(河北省), 河北 石家庄 050200

摘 要: 目的 优化白芍的清炒炮制工艺, 确定最佳工艺参数, 为中药饮片的标准化生产提供依据。方法 采用 HPLC 法测定炒白芍中没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖(1,2,3,4,6-pentagalloylglucose, PGG)和苯甲酰芍药苷的含量。以这 6 种成分及水溶性浸出物含量的总评归一化值(OD)作为综合评价指标。在单因素考察投药量、炒制温度和炒制时间的基础上, 结合 CRITIC 权重赋权法和 Box-Benhknen 设计-响应面法(Box-Benhknen design-response surface methodology, BBD-RSM)进行炒白芍炮制工艺的优化试验。最后, 使用 MATLAB R2020b 深度学习工具箱构建人工神经网络, 对 BBD-RSM 得出的最优工艺参数进行验证, 并分析投药量、炒制温度、炒制时间与 OD 值之间的关系。结果 BBD-RSM 结合人工神经网络优化试验得出最佳炮制工艺参数为白芍饮片投药量 46 g/L, 炒制温度 143 ℃, 炒制时间 8.4 min, 预测综合评分 OD 值为 0.612 2。在此最优条件下进行 3 次重复验证, 测得没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷的平均质量分数分别为 1.78、0.56、6.70、26.95、4.02、0.51 mg/g, 水溶性浸出物的平均含量为 31.62%。综合评分 OD 值分别为 0.640 9、0.628 4、0.596 2, 平均值为 0.621 8, RSD 为 3.71% (<5%), 与预测值接近。这表明建立的炒白芍炮制工艺稳定可行。结论 优化的炒白芍工艺稳定可行, 可为炒白芍的质量控制提供参考。

关键词: 炒白芍; 工艺优化; CRITIC 法; 总评归一化值; Box-Benhknen 设计-响应面法; 人工神经网络; 没食子酸; 儿茶素; 芍药内酯苷; 芍药苷; 1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖; 苯甲酰芍药苷

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)21-7762-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.21.010

Optimization of processing technique of stir-fried *Paeoniae Radix Alba* using Box-Benhknen design-response surface method combination with artificial neural network

AN He^{1,2}, PENG Hongyan^{1,2}, LI Peisen^{1,2}, LI Hengyang^{1,2}, GUO Bing^{1,2}, GUO Long^{1,2}, YOU Guangjiao^{1,2}, ZHANG Dan^{1,2}

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

2. Inheritance Base for Traditional Chinese Medicine Processing Techniques of National Administration of Traditional Chinese Medicine (Hebei Province), Shijiazhuang 050200, China

Abstract: Objective To optimize the stir-frying process for Baishao (*Paeoniae Radix Alba*, PRA) and determine the optimal process parameters, thereby providing a scientific basis for the standardized production of its processed decoction pieces. **Methods** HPLC was employed to determine the contents of gallic acid, catechin, albiflorin, paeoniflorin, 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose (PGG), and benzoylpaeoniflorin in stir-fried PRA. A normalized comprehensive evaluation value (OD value), derived from the contents of these six components and water-soluble extractives, was established as the overall evaluation index. Based on preliminary single-factor investigations of administration dosage, stir-frying temperature, and stir-frying time, the optimization experiment was conducted using

收稿日期: 2025-07-04

基金项目: 河北省重点研发计划项目(23372503D); 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)

作者简介: 安 和(1998—), 硕士研究生, 研究方向为中药炮制与资源。E-mail: yjs20232109@hebcm.edu.cn

*通信作者: 张 丹, 博士, 教授, 博导, 从事中药饮片质量控制及炮制机制研究。Tel: (0311)89926316 E-mail: zhangdan@hebcm.edu.cn
游广娇, 博士, 讲师, 从事中药炮制学研究。E-mail: youguangjiao@hebcm.edu.cn

the CRITIC weighting method in combination with Box-Behnken design-response surface methodology (BBD-RSM). Subsequently, an artificial neural network was constructed using the deep learning toolbox in MATLAB R2020b to validate the optimal parameters obtained from the BBD-RSM and to analyze the relationships between the dosage of administration, stir-frying temperature, stir-frying time and OD value. **Results** The optimal processing parameters obtained from the BBD-RSM combined with artificial neural network optimization experiment were determined to be a administration dosage of 46 g/L, a stir-frying temperature of 143 °C, and a stir-frying time of 8.4 min. The predicted comprehensive score under these conditions was 0.612 2. Triplicate verification experiments conducted at these optimal parameters yielded average mass fractions of gallic acid, catechin, albiflorin, paeoniflorin, PGG, and benzoylpaeoniflorin of 1.78, 0.56, 6.70, 26.95, 4.02, and 0.51 mg/g, respectively, with an average content of water-soluble extractives of 31.62%. The comprehensive OD scores were 0.640 9, 0.628 4, and 0.596 2, giving an average value of 0.621 8 and a relative standard deviation (RSD) of 3.71% (< 5%), which was close to the predicted value. These results demonstrate that the established stir-frying process of PRA is stable and feasible. **Conclusion** The optimized stir-frying process for PRA is stable and feasible. This study provides a valuable reference for the quality control of stir-fried PRA.

Key words: stir-fried *Paeoniae Radix Alba*; process optimization; CRITIC method; composite normalized value; Box-Behnken design-response surface methodology; artificial neural network; gallic acid; catechin; albiflorin; paeoniflorin; 1,2,3,4,6-pentagalloylglucose; benzoylpaeoniflorin

白芍 *Paeoniae Radix Alba* (PRA) 为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 具有养血调经、柔肝止痛等功效, 临床应用于月经不调、头痛眩晕等症候群, 其药用价值最早记载于《神农本草经》^[1]。南北朝时期陶弘景在《本草经集注》中开创性地将芍药划分为白芍与赤芍 2 个品类。历代医药典籍记载的炮制方法达 21 种之多, 涵盖净制、炒制等工艺, 现代主要炮制品包括炒白芍、酒白芍等类型^[2]。

现代研究表明, 该药材富含单萜、三萜、挥发油及黄酮类化合物, 代表性成分如芍药苷、没食子酸、1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖 (1,2,3,4,6-pentagalloylglucose, PGG)、儿茶素等, 具有显著的心血管保护、保肝、镇痛以及抗氧化活性^[3]。经炮制加工后, 其凉性得以缓和, 更适用于血虚萎黄、自汗盗汗等证型^[4]。《中国药典》2025 年版一部规定炒制品需符合芍药苷含量 ≥ 1.2%、水溶性浸出物 ≥ 22.0% 的质量标准。值得注意的是, 炒制之后饮片色泽与芍药苷含量呈负相关, 这一发现为其质量控制提供了重要依据^[2]。相较于付雪丽等^[5]对炒白芍的炮制工艺的研究, 本研究引入可直接影响热交换效率的投药量作为关键工艺参数, 在评价指标中增加了儿茶素和 PGG 2 种具显著抗氧化活性的多酚类物质, 旨在更全面地优化炒白芍的质量^[6-7]。

本研究通过单因素实验, 运用 CRITIC 赋权法对各指标赋权, 接着采用 Box-Behnken 设计-响应面法 (Box-Behnken design-response surface methodology, BBD-RSM) 联合人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 技术, 系统考察投

药量、炒制温度以及炒制时间对活性成分 (包括没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 和苯甲酰芍药苷) 及浸出物的综合影响^[8-9]。通过建立多指标总评归一化值 (OD) 评价体系, 旨在优化既能保持化学成分含量又符合药效学要求的炮制参数。不仅为炒白芍的标准化生产提供科学依据, 更对根茎类药材的炮制工艺研究具有示范价值。

1 仪器与材料

1.1 仪器

LC-2030C 3D 型高效液相色谱仪, 日本岛津制作所; BSA224S-CW 型电子天平, 赛多利斯科学仪器有限公司; JP-060S 型超声波清洗器, 深圳市洁盟清洗设备有限公司; DHP-90 型干燥箱, 上海一恒科学仪器有限公司; SHZ-DIII 型循环水真空泵, 巩义市予华仪器有限责任公司; 5 型炒药机 (容积为 5L), 常州市金坛迈斯机械有限公司; Centrifuge 5418 型高速离心机, 德国 Eppendorf 公司。

1.2 材料

白芍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, 为毛茛科芍药属植物芍药 *P. lactiflora* Pall. 的干燥根的饮片。对照品没食子酸, 批号 B25421, 购自上海源叶生物科技有限公司, 质量分数 ≥ 98.0%; 对照品儿茶素 (PS011455)、芍药内酯苷 (批号 PS021023)、苯甲酰芍药苷 (批号 PS000157)、芍药苷 (批号 PS012787), 均购自成都普思生物科技股份有限公司, 质量分数均 ≥ 98.0%; 对照品 PGG, 批号 CFN90192, 购自武汉天植生物技术有限公司, 质量分数 ≥ 98.0%; 甲醇、乙腈为色谱纯; 水为饮用纯净水, 杭州娃哈哈集团有限公司;

其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 水溶性浸出物的测定

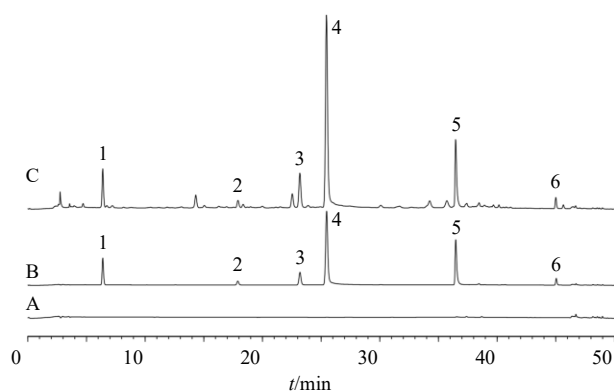
参照《中国药典》2025 版四部的水溶性浸出物项下热浸法测定。

2.2 6 种指标成分的含量测定

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取对照品没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷适量,加甲醇分别制成质量浓度为 100.00、9.44、87.78、561.67、145.83、11.67 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品母液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取过 60 目筛的炒白芍饮片粉末 0.25 g,置于 50 mL 锥形瓶内,加入 20 mL 75%甲醇溶液,精密称定质量,密封后超声处理 30 min (功率 360 W)。待溶液冷却至室温后,75%甲醇补足减失的质量,充分混匀后于 13 000 r/min 高速离心机中离心(离心半径 7.7 cm) 10 min,再通过 0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得供试品溶液。

2.2.3 色谱条件 色谱柱为 Zorbax Eclipse Plus C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~25 min, 5%~18%乙腈;25~30 min, 18%乙腈;30~40 min, 18%~34%乙腈;40~43 min, 34%~38%乙腈;43~46 min, 38%~100%乙腈;采集时间为 46 min,体积流量为 1.0 mL/min,检测波长为 230 nm,柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$;进样量为 10 μL 。混合对照品、炒白芍样品的典型色谱图见图 1。



1-没食子酸; 2-儿茶素; 3-芍药内酯苷; 4-芍药苷; 5-PGG; 6-苯甲酰芍药苷。

1-gallic acid; 2-catechin; 3-albiflorin; 4-paeoniflorin; 5-PGG; 6-benzoylpaeoniflorin.

图 1 空白溶剂 (A)、混合对照品 (B)、炒白芍样品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of blank solvent (A), mixed reference substances (B) and stir-fried PRA sample (C)

2.2.4 线性关系考察 精密吸取没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷对照品母液,分别稀释至适量倍数,按照“2.2.3”项下色谱条件,注入液相色谱仪,测定各指标成分的峰面积,以峰面积为纵坐标(Y),质量浓度为横坐标(X),分别绘制没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷的标准曲线,进行线性回归,得回归方程分别为没食子酸 $Y=18\ 670.009\ 9\ X+31\ 975.047\ 1$, $r=0.999\ 5$, 线性范围 8.333 3~100.000 0 $\mu\text{g/mL}$; 儿茶素 $Y=20\ 419.524\ 0\ X+935.482\ 0$, $r=1.000\ 0$, 线性范围 0.262 3~9.444 4 $\mu\text{g/mL}$; 芍药内酯苷 $Y=7\ 937.070\ 0\ X+2\ 254.490\ 2$, $r=0.999\ 8$, 线性范围 2.438 3~87.777 8 $\mu\text{g/mL}$; 芍药苷 $Y=12\ 572.629\ 0\ X+26\ 894.718\ 0$, $r=0.999\ 4$, 线性范围 20.803~561.666 7 $\mu\text{g/mL}$; PGG $Y=20\ 519.438\ 8\ X+20\ 188.408\ 6$, 线性范围 2.700 6~145.833 3 $\mu\text{g/mL}$; 苯甲酰芍药苷 $Y=20\ 311.778\ 6\ X+2\ 203.174\ 9$, 线性范围 0.324 1~11.666 7 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.2.5 检出限和定量限考察 取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,逐级稀释,按照“2.2.3”项下色谱条件进行测定,信噪比为 3:1 时各成分的质量浓度为检测限,信噪比为 10:1 时各成分的质量浓度为定量限。结果显示,没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG 及苯甲酰芍药苷的检测限分别为 52.6、74.0、177.1、102.5、74.9、35.7 ng/mL,定量限分别为 182.6、254.4、655.7、403.9、313.4、175.1 ng/mL。

2.2.6 精密度试验 取白芍饮片生品,按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,按照“2.2.3”项下色谱条件,重复进样 6 次,计算峰面积的 RSD 值。没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷峰面积的 RSD 值分别为 0.79%、0.87%、0.38%、0.16%、1.76%、0.36%,结果表明该仪器精密度良好。

2.2.7 稳定性试验 取白芍饮片生品,按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,分别在制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 时按照“2.2.3”项下色谱条件进样,测定峰面积的 RSD 值。没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷峰面积的 RSD 值分别为 0.64%、0.93%、0.81%、0.70%、2.56%、0.71%,结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.8 重复性试验 精密称取同一白芍饮片生品样品 6 份,每份约 0.25 g,按照“2.2.2”项下方法

制备供试品溶液,按照“2.2.3”项下色谱条件进样测定。没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷质量分数的 RSD 值分别为 0.91%、0.79%、0.85%、0.61%、2.81%、0.76%,结果表明此方法重复性良好。

2.2.9 加样回收率试验 精密称取已测知 6 种成分含量的白芍饮片生品样品 0.125 g,3 份加入各目标峰含量的 50%对照品,3 份加入各目标峰含量的 100%对照品,3 份加入各目标峰含量的 150%对照品,按照“2.2.2”项下方法平行制备 9 份供试品溶液,然后分别按照“2.2.3”项下色谱条件测定峰面积。结果没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷的平均加样回收率分别为 103.21%、100.69%、103.58%、98.65%、104.03%、97.01%,RSD 值依次为 1.12%、0.48%、0.18%、3.06%、0.48%、1.05%,表明该方法准确性良好。

2.2.10 样品测定 分别取各样品,按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,按照“2.2.3”项下色谱条件进样测定,根据“2.2.4”项下建立的线性回归方程计算各指标成分含量。

2.3 综合评分 OD 值的计算

由于炒白芍各指标成分含量测定结果存在较大差异,因此对数据标准化处理,将各指标结果按照正向指标进行处理,根据公式(1)计算各指标的标准化值(Y_{ij}),使其值在[0,1]。采用 CRITIC 法计算权重系数(W_j),指标变异性(S_j)、指标冲突性

(R_j)、指标信息量(C_j)以及 W_j 的计算公式分别见公式(2)~(5)。根据 CRITIC 赋权法确定的 W_j ,采用公式(6)计算不同条件下炒白芍的综合评分 OD 值^[10]。

$$Y_{ij} = (X_{ij} - \min X_j) / (\max X_j - \min X_j) \quad (1)$$

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

$$R_j = \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij}) \quad (3)$$

$$C_j = S_j \times R_j \quad (4)$$

$$W_j = C_j / \sum C_j \quad (5)$$

$$OD = \sum_{j=1}^K (Y_{ij} \times W_j) \quad (6)$$

X_{ij} 为指标 j 的第 i 个数值, $\bar{X}_j$ 为 X_{ij} 的算术平均数, n 为 X_i 的总数量, K 为指标的个数, r_{ij} 为指标 j 与其他指标 i 间的皮尔逊相关系数

2.4 单因素试验

为考察投药量、炒制温度、炒制时间各因素对炒白芍品质(OD 值)的影响,设计以下试验。

2.4.1 投药量 按照白芍饮片量与炒药机的容积之比分别为 20、30、40、50、60 g/L,在 160 ℃下炒制 10 min,得投药量考察样品。按照“2.2”项下方法测定各指标成分含量,按照“2.3”项下方法计算 OD 值,结果见表 1,OD 值分别为 0.355 1、0.491 0、0.555 3、0.662 3、0.520 8。当投药量为 50 g/L 时,其 OD 值最大,但随着投药量的增大,OD 值呈下降趋势,因此采用 50 g/L 的投药量作为后续 BBD-RSM 考察的中心点。

2.4.2 炒制温度 按照白芍饮片量与炒药机容积之

表 1 投药量考察

Table 1 Investigation of administration dosages

投药量/ (g·L ⁻¹)	质量分数/(mg·g ⁻¹)						浸出物/ %	OD 值
	没食子酸	儿茶素	芍药内酯苷	芍药苷	PGG	苯甲酰芍药苷		
20	3.94	0.04	4.90	10.22	0.89	0.20	31.78	0.355 1
30	3.87	0.11	6.01	15.04	2.63	0.32	31.26	0.491 0
40	3.38	0.20	6.27	19.04	3.40	0.36	32.30	0.555 3
50	2.77	0.32	6.10	22.82	6.03	0.43	34.09	0.662 3
60	1.97	0.49	6.21	24.77	4.44	0.48	31.36	0.520 8

比为 50 g/L,分别在 120、140、160、180、200 ℃下炒制 10 min,得炒制温度考察样品。按照“2.2”项下方法测定各指标成分含量,按照“2.3”项下方法计算 OD 值,结果见表 2,OD 值分别为 0.489 2、0.639 7、0.566 7、0.589 3、0.395 6。当炒制温度为 140 ℃时,其 OD 值最大,但随着温度的升高,OD 值呈下降趋势,因此采用 140 ℃的炒制温度作为后续 BBD-RSM 考察的中心点。

2.4.3 炒制时间 按照白芍饮片量与炒药机容积之比为 50 g/L,在 140 ℃下分别炒制 6、8、10、12、14 min,得炒制时间考察样品。按照“2.2”项下方法测定各指标成分含量,按照“2.3”项下方法计算 OD 值,结果见表 3,OD 值分别为 0.510 1、0.589 0、0.578 1、0.528 5、0.422 8。当炒制时间为 8 min 时,其 OD 值最大,但随着炒制时间的延长,OD 值呈下降趋势,因此,采用 8 min 的炒制时间作为后续

表 2 炒制温度考察

Table 2 Investigation of stir-frying temperatures

炒制温度/ ℃	质量分数/(mg·g ⁻¹)						浸出物/ %	OD 值
	没食子酸	儿茶素	芍药内酯苷	芍药苷	PGG	苯甲酰芍药苷		
120	1.64	0.56	6.27	24.92	3.59	0.51	31.23	0.489 2
140	2.48	0.36	6.90	24.01	6.29	0.44	32.47	0.639 7
160	3.45	0.20	6.39	18.93	3.01	0.36	32.48	0.566 7
180	3.81	0.09	5.76	15.15	2.47	0.31	34.96	0.589 3
200	3.96	0.03	4.95	7.35	0.71	0.15	33.91	0.395 6

表 3 炒制时间考察

Table 3 Investigation of stir-frying time

炒制时间/ min	质量分数/(mg·g ⁻¹)						浸出物/ %	OD 值
	没食子酸	儿茶素	芍药内酯苷	芍药苷	PGG	苯甲酰芍药苷		
6	1.61	0.52	6.61	24.69	3.27	0.50	32.10	0.510 1
8	2.38	0.39	6.62	23.42	5.56	0.44	32.04	0.589 0
10	3.36	0.20	6.16	18.88	3.38	0.36	33.23	0.578 1
12	3.49	0.13	5.96	19.89	5.96	0.35	30.44	0.528 5
14	4.31	0.03	5.64	13.87	1.53	0.27	30.10	0.422 8

BBD-RSM 考察的中心点。浸出物的含量为指标，根据单因素中的各指标的含
量变化，进行炒白芍各指标权重系数的计算，各项
2.5 CRITIC 权重赋权法的计算 指标间的相关系数矩阵见表 4，各项指标的变异性、
利用 CRITIC 赋权法，以没食子酸、儿茶素、芍 冲突性和权重系数见表 5。
药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷和水溶性

表 4 各指标相关系数矩阵

Table 4 Correlation coefficient matrix of each indicator

指标	相关系数						
	没食子酸	儿茶素	芍药内酯苷	芍药苷	PGG	苯甲酰芍药苷	浸出物
没食子酸	1.000 0						
儿茶素	-0.992 0	1.000 0					
芍药内酯苷	-0.681 2	0.718 8	1.000 0				
芍药苷	-0.873 9	0.899 3	0.884 9	1.000 0			
PGG	-0.556 6	0.560 9	0.736 1	0.801 2	1.000 0		
苯甲酰芍药苷	-0.906 3	0.935 4	0.866 2	0.986 7	0.711 7	1.000 0	
浸出物	0.078 9	-0.117 3	-0.100 3	-0.164 7	-0.054 0	-0.163 5	1.000 0

表 5 CRITIC 赋权法

Table 5 CRITIC weighting method

指标	S_j	R_j	W_j
没食子酸	0.329 2	9.931 1	0.301 5
儿茶素	0.345 4	3.995 0	0.127 3
芍药内酯苷	0.280 9	3.575 5	0.092 6
芍药苷	0.315 5	3.466 6	0.100 9
PGG	0.324 8	3.800 6	0.113 9
苯甲酰芍药苷	0.293 5	3.569 8	0.096 6
浸出物	0.278 1	6.520 9	0.167 2

根据 CRITIC 权重赋权法得到的综合评分 OD
值 = $Y_{\text{没食子酸}} \times 0.301\ 5 + Y_{\text{儿茶素}} \times 0.127\ 3 + Y_{\text{芍药内酯苷}} \times$
 $0.092\ 6 + Y_{\text{芍药苷}} \times 0.100\ 9 + Y_{\text{PGG}} \times 0.113\ 9 + Y_{\text{苯甲酰芍药苷}} \times$
 $0.096\ 6 + Y_{\text{浸出物}} \times 0.167\ 2$ ，满分为 1.000 0。

2.6 BBD-RSM 试验设计考察炒白芍炮制工艺
2.6.1 BBD-RSM 试验设计 根据单因素实验结
果，发现炒白芍的综合质量在投药量 (X_1) 50 g/L、
炒制温度 (X_2) 140 ℃、炒制时间 (X_3) 8 min 附近
达到最优。为进一步探究各因素间的交互作用并精
确定位最佳工艺参数，以此 3 点为中心水平 (0 水

平), 设计了 3 因素 3 水平的 BBD-RSM 试验。具体的因素与水平设计见表 6。

2.6.2 BBD-RSM 试验结果与分析 BBD-RSM 试验结果见表 6。采用 Design Expert 13 软件对数据进

行模型拟和, 建立综合评分 OD 值 (Y) 对 3 个因素 (X_1 、 X_2 、 X_3) 的 2 次回归模型对比各模型拟合参数, 结果表明, 2 次多项式回归模型较优 ($P<0.01$)。因此, 采用该模型得到多元线性回归方程为 $Y=$

表 6 炒白芍工艺条件的 BBD-RSM 因素水平设计及试验结果

实验号	$X_1/$ (g·L ⁻¹)	$X_2/^\circ\text{C}$	X_3/min	质量分数/(mg·g ⁻¹)						浸出物/ %	OD 值
				没食子酸	儿茶素	芍药内酯苷	芍药苷	PGG	苯甲酰芍药苷		
1	40 (-1)	120 (-1)	8 (0)	1.62	0.53	6.66	26.45	3.90	0.52	30.89	0.538 4
2	60 (+1)	120	8	1.37	0.50	5.65	25.57	3.42	0.53	31.48	0.424 8
3	40	160 (+1)	8	2.85	0.30	6.34	23.54	2.65	0.43	32.14	0.566 7
4	60	160	8	1.81	0.47	6.01	25.93	3.77	0.50	31.77	0.532 1
5	40	140 (0)	6 (-1)	1.43	0.53	6.53	26.19	3.20	0.50	29.91	0.404 6
6	60	140	6	1.34	0.43	5.98	25.77	3.19	0.50	29.33	0.285 0
7	40	140	10 (+1)	2.62	0.29	6.22	22.99	3.54	0.42	31.52	0.504 1
8	60	140	10	1.78	0.46	6.47	24.61	4.93	0.48	30.20	0.475 3
9	50 (0)	120	6	1.31	0.46	5.87	26.69	2.18	0.49	30.24	0.298 4
10	50	160	6	1.48	0.48	6.04	26.05	3.89	0.51	29.83	0.383 4
11	50	120	10	1.69	0.52	6.46	27.07	3.95	0.57	29.15	0.476 9
12	50	160	10	3.24	0.18	5.91	20.58	5.34	0.41	29.61	0.459 8
13	50	140	8	1.40	0.56	6.76	27.17	4.09	0.51	31.61	0.572 4
14	50	140	8	1.79	0.58	6.95	27.05	4.13	0.52	31.58	0.616 3
15	50	140	8	1.74	0.57	6.68	26.13	3.91	0.52	31.42	0.596 0
16	50	140	8	1.74	0.56	6.69	26.04	3.64	0.52	31.46	0.584 5
17	50	140	8	1.61	0.50	6.78	27.78	4.74	0.51	31.45	0.610 4

$-4.681\ 970+0.007\ 285\ X_1+0.034\ 005\ X_2+0.645\ 721\ X_3+0.000\ 099\ X_1X_2+0.001\ 135\ X_1X_3-0.000\ 638\ X_2X_3-0.000\ 339\ X_1^2-0.000\ 116\ X_2^2-0.036\ 193\ X_3^2$ 。2 项式拟合方程的 r 为 0.988 1, 证实模型对清炒白芍炮制工艺具有较高预测精度。方差解析 (表 7) 表明, 回归方程显著性水平 $P<0.01$, 其中变量 X_1 (投药量)、 X_3 (炒制时间) 及其 2 次项 X_2^2 、 X_3^2 对综合评分作用效应呈现高度显著性 ($P<0.01$), 变量 X_2 (炒制温度) 及其 2 次项 X_1^2 影响达到显著水平 ($P<0.05$)。3 因素对 OD 值的贡献率排序为 X_3 (炒制时间) $>X_1$ (投药量) $>X_2$ (炒制温度)。模型整体通过极显著性验证 ($P<0.01$), 且失拟项 $P>0.05$ 证实预测值与实测值契合度良好, 实验数据离散度低, 表明构建的数学模型具备可靠的工艺参数预测功能。本研究为了进一步探讨 3 个因素之间的交互作用对 OD 值的影响, 采用 Design-Expert 13 软绘制了响应面图和等高线图, 结果见图 2。经 Design-Expert 13 软件对炒白芍的最佳炮制工艺进行预测得到: 投药量为 45.539 3 g/L、炒制温度为 142.544

表 7 2 次多项式方程模型方差分析
Table 7 Analysis of variance for quadratic polynomial model

项目	平方和	自由度	均方	F 值	P 值	显著性
模型	0.168 5	9	0.018 7	64.44	0.000 1	$P<0.001$
X_1	0.011 0	1	0.011 0	37.85	0.000 5	$P<0.001$
X_2	0.005 2	1	0.005 2	17.82	0.003 9	$P<0.01$
X_3	0.037 1	1	0.037 1	127.65	0.000 1	$P<0.001$
X_1X_2	0.001 6	1	0.001 6	5.37	0.053 6	
X_1X_3	0.002 1	1	0.002 1	7.09	0.032 3	
X_2X_3	0.002 6	1	0.002 6	8.97	0.020 1	
X_1^2	0.004 8	1	0.004 8	16.65	0.004 7	
X_2^2	0.009 1	1	0.009 1	31.37	0.000 8	
X_3^2	0.088 2	1	0.088 2	303.74	0.000 1	
残差	0.002 0	7	0.000 3			
失拟误差	0.000 7	3	0.000 2	0.74	0.581 6	不显著
纯误差	0.001 3	4	0.000 3			
总和	0.170 5	16				

$^\circ\text{C}$ 、炒制时间为 8.376 8 min, 综合评分为 0.612 2。为了方便操作调整如下: 投药量 46 g/L、炒制温度 143 $^\circ\text{C}$ 、炒制时间 8.4 min。

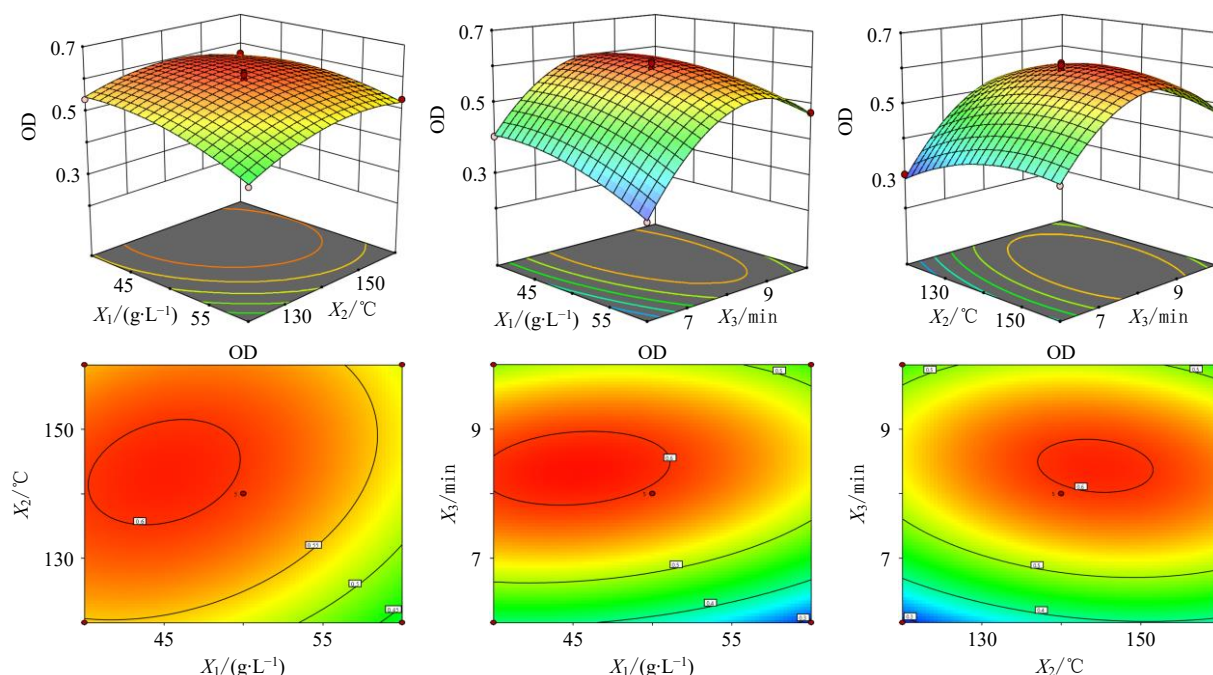


图 2 炒制过程中的投药量、炒制温度和炒制时间对炒白芍工艺影响的响应面图和等高线图

Fig. 2 Response surface diagram and contour map showing combined effects of administration dosage, stir-frying temperature and stir-frying time on process of stir-frying PRA

2.7 基于 BBD-RSM 结果的 ANN 验证

本研究为进一步验证响应面模型的可靠性, 采用 ANN 方法对实验数据进行建模分析。通过命中试验法确定隐含层节点数目, 以优化网络训练与测试阶段的误差表现。在模型构建过程中, 以训练误差与测试误差的联合最小值作为网络拓扑性能优化的度量, 同时将时间步长参数设置为最低阈值, 有效防止模型过拟合现象。实验采用 3 层网络架构, 包含输入层、输出层及含 2 个节点的隐含层, 运用 Levenberg-Marquardt 算法进行数据训练与测试。将 17 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。

用于网络训练的 Levenberg-Marquardt 算法为因变量 OD 值带来了最佳的验证效果 (图 3)。OD 值的均方误差 (mean-squared error, MSE) 在开始时迅速下降, 在 OD 值显示 MSE 的第 3 阶段达到最佳验证效果 (MSE 为 6.8182×10^{-4})。 $R=0.9658$ 反映了模型的可靠性, 该值越接近 1, 模型越好, 用于训练、测试、验证及模型整体的回归系数 (r) 值均 ≥ 0.9 (图 4), 表明此模型对 OD 值具有良好的预测能力。利用所建立的 ANN 模型对响应面 17 组数据进行预测, 所得的预测值与实测值结果对比如图 5 所示, 从图可看出 ANN 预测所得最优值与实

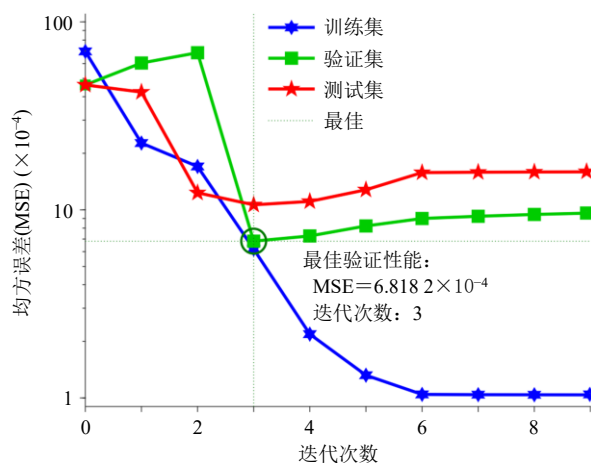


图 3 训练性能

Fig. 3 Training performance

验所得最优值相近, 证明响应面模型与 ANN 模型同样稳定、可靠, 最优工艺相似。

2.8 工艺验证

为评估优化工艺的稳定性与重现性, 本研究开展 3 批次平行验证实验。选取同一批次白芍饮片, 平行制备 3 组样品, 严格遵循优化参数实施炮制加工。对所得炮制品系统检测没食子酸、儿茶素等 6 种特征成分及水溶性浸出物含量, 并通过多指标综合评分法计算 OD 值, 全面评价工艺参数的可靠性。

3 次最优工艺平行验证结果见表 8, 结果表明没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、

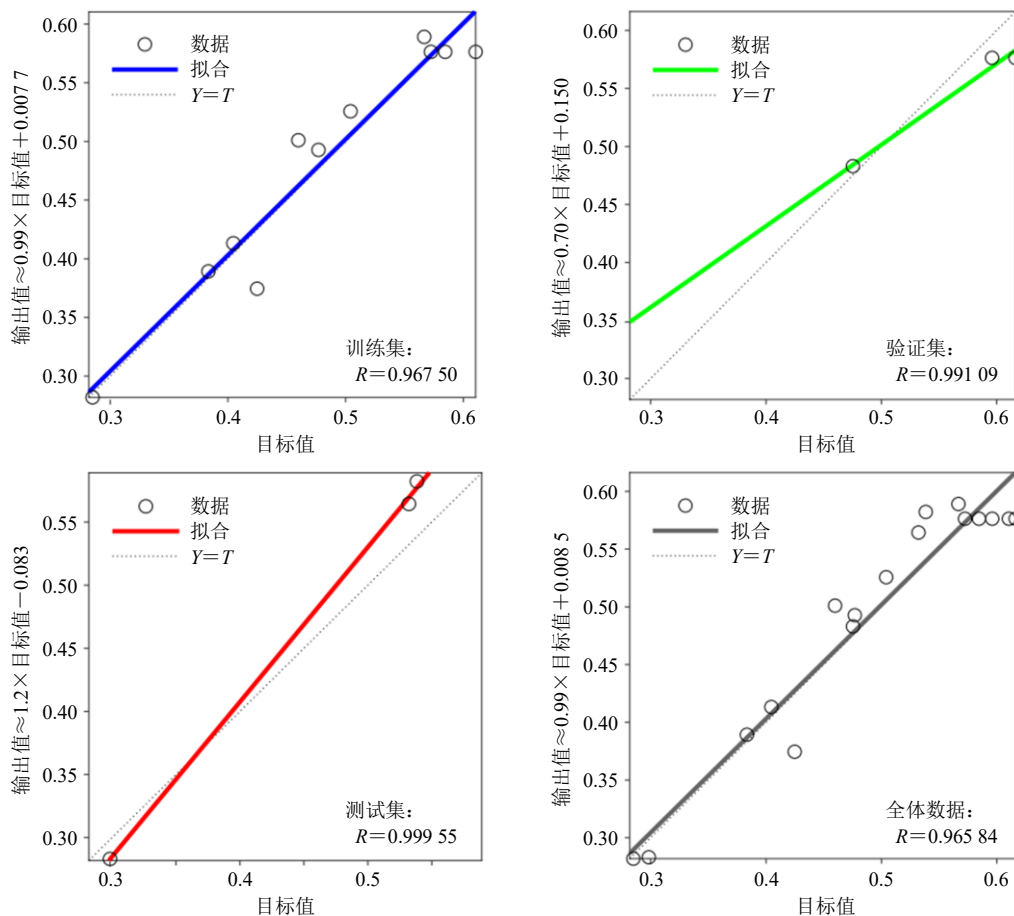


图 4 ANN 模型

Fig. 4 Architecture of ANN model

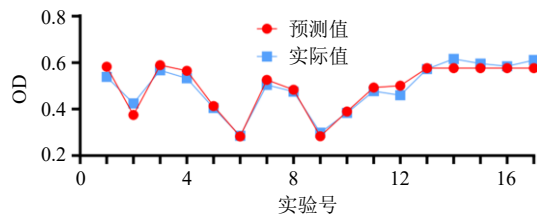


图 5 神经网络预测拟合结果

Fig. 5 Fitting results predicted by neural network

苯甲酰芍药苷、浸出物的含量RSD值分别为2.35%、4.23%、2.16%、0.84%、4.86%、3.05%、0.90%，且最终评分OD值的RSD值为3.71%。

通过检测用于工艺优化的同批次白芍生品，没食子酸、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、PGG、苯甲酰芍药苷的质量分数分别为1.25、0.49、5.75、27.28、2.58、0.56 mg/g，浸出物的平均含量为29.25%，最

表 8 3 次最优工艺平行验证结果 (n = 3)

Table 8 Results of three parallel validations of optimal process (n = 3)

验证次数	质量分数/(mg·g ⁻¹)						浸出物/ %	OD 值
	没食子酸	儿茶素	芍药内酯苷	芍药苷	PGG	苯甲酰芍药苷		
验证1	1.73	0.54	6.86	27.16	3.86	0.52	31.91	0.640 9
验证2	1.81	0.58	6.68	26.71	4.23	0.50	31.60	0.628 4
验证3	1.79	0.58	6.57	26.99	3.96	0.50	31.34	0.596 2
RSD/%	2.35	4.23	2.16	0.84	4.86	3.05	0.90	3.71

终评分的OD值为0.296 7，结果表明最终优化的工艺方法效果显著且稳定可靠。

3 讨论

本研究以建立科学、可控的炒白芍炮制工艺为

目标，通过构建一个涵盖6种关键活性成分及水性浸出物的多指标综合评价体系，最终确定了炒白芍的最佳工艺参数组合：投药量46 g/L、炒制温度143 ℃、炒制时间8.4 min。工艺验证结果显示，优

化后的工艺稳定可靠,具有良好的重现性,表明本研究建立的优化模型具有较高的预测准确性与实际应用价值。

白芍炮制前后物质基础的动态变化,是其功效发生改变的内在原因。本研究综合评价指标体系的构建,即立足于此。白芍富含芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷等单萜苷类成分,这些是其发挥免疫调节、抗炎保肝等药理活性的核心物质基础^[11-12]。研究发现,经炒制后,上述苷类成分含量均略有下降,推测可能与加热条件下糖苷键发生部分热裂解有关^[13-15]。同时,具有多种生物活性的儿茶素含量也呈下降趋势^[16]。与此形成鲜明对比的是,没食子酸及作为白芍中主要鞣质成分的 PGG 含量在炒后显著升高。这一变化意义重大,因为 PGG 本身即是重要的抗炎、抗氧化活性物质,其含量的提升不仅增强了白芍的药理作用,更从物质层面确证并强化了炒白芍“养血敛阴、收敛止血”的传统功效,充分体现了中药炮制“存性增效”的核心目的^[17-19]。因此,本研究的评价体系兼顾了含量升、降两类成分,更能全面、客观地反映炮制过程的综合影响。

在多指标综合评价中,权重的科学分配是确保结论可靠性的关键。为规避主观赋权法的人为干扰,本研究选用 CRITIC 客观赋权法。该方法的优势在于其权重分配完全基于数据自身的内在信息,通过“对比强度”(指标自身变异性)和“冲突性”(指标间相关性)2个维度来综合评定各指标的重要性。其能够客观反映各指标在评价体系中的实际贡献度,尤其适用于化学成分间关系复杂的评价场景,为构建科学的综合评分模型提供了有力支持。

中药炮制过程涉及多因素与多成分间的复杂非线性关系,传统单一模型难以精确拟合。为解决此问题,本研究引入了响应面法(RSM)与 ANN 的联合建模策略。该策略中,首先使用 RSM 解析各工艺因素(投药量、炒制温度、炒制时间)的交互作用并定位最优区域,为模型提供了良好的物理可解释性。随后,ANN 利用其强大的非线性拟合能力,在最优区域内对各指标性成分(如芍药苷、没食子酸)的变化进行精准预测。二者协同互补,既保留了模型的机理解释性,又显著提升了预测精度,为中药炮制过程的复杂系统优化提供了有效方案^[20]。

需要指出的是,本研究用于构建 ANN 模型的数据集源于 Box-Behnken 设计的 17 个试验点,这对于传统的 ANN 应用而言,样本量相对较小。然

而,从模型的验证结果来看(图 6),训练集、验证集和测试集的 R 均大于 0.9,且模型的预测值与实测值高度吻合(图 7),这表明在本研究限定的、由响应面法预先优化的参数空间内,所构建的 ANN 模型能够有效捕捉到各因素与综合评分之间的非线性关系,并未出现明显的过拟合现象。这提示,将 ANN 作为一种先进的验证工具,与 RSM 等经典实验设计方法结合,即便在样本量有限的中药工艺优化研究中,也具有重要的应用价值和参考意义。

综上所述,本研究建立了一套以多成分为导向、结合客观赋权与现代优化算法的清炒白芍工艺优化与评价方法。该方法从物质基础出发,阐明了炒制工艺对白芍关键活性成分的影响规律,并获得了稳定、可行的最佳工艺参数。研究结果为实现白芍饮片乃至其他根茎类药材炮制工艺的标准化生产与精准化质量控制,提供了重要的科学依据与技术参考。

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. 2025: 112.
- [2] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1951-1969.
- [3] 杨山景, 封安杰, 孙越, 等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1627-1633.
- [4] 钟凌云. 中药炮制学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 197-198.
- [5] 付雪丽, 任铭诚, 常文莉, 等. 炒白芍的炮制工艺研究 [J]. 广东化工, 2022, 49(6): 76-79.
- [6] 富尧, 马丽娜, 郑长辉, 等. 中心复合设计-响应面法结合电子眼技术的炒柴胡炮制工艺优化及成分与色度相关性分析 [J]. 中草药, 2025, 56(18): 6591-6601.
- [7] 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.
- [8] 张佳旭, 黄成凤, 朱兴龙, 等. 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 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5560-5567.
- [9] Aung T, Kim S J, Eun J B. A hybrid RSM-ANN-GA approach on optimisation of extraction conditions for bioactive component-rich laver (*Porphyra dentata*) extract [J]. *Food Chem*, 2022, 366: 130689.
- [10] 高如汐, 赵启苗, 郑威, 等. 白矾减压煅制工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2324-2330.

- [11] 陈琪, 何祥玉, 周曼佳, 等. 白芍的化学成分、药理作用 and 临床应用研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(11): 187-189.
- [12] Parker S, May B, Zhang C, *et al.* A pharmacological review of bioactive constituents of *Paeonia lactiflora* Pallas and *Paeonia veitchii* Lynch [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(9): 1445-1473.
- [13] 楚越, 李烨, 雷婧萱, 等. 栀子炒焦前后 HPLC 多成分含量测定及性味数字化关联分析 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3416-3422.
- [14] 刘洪, 钟凌云, 邓延文, 等. 基于不同炮制工艺探讨炒制共性规律及特性差异 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(22): 282-290.
- [15] 刘泽, 张硕, 徐欣雨, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的枳实炮制前后化学成分的比较研究 [J]. 中药材, 2024, 47(9): 2208-2214.
- [16] 陆昌琪, 毛世红, 童华荣, 等. 儿茶素及其衍生物合成研究进展 [J]. 食品科学, 2018, 39(11): 316-326.
- [17] 郑雪花, 杨君, 杨跃辉. 没食子酸药理作用的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 94-98.
- [18] Halsey G, Zohora T F, Arora S, *et al.* Pentagalloyl glucose induces anti-inflammatory macrophage polarization-suppressing macrophage mediated vascular cell dysfunction and TGF- β secretion [J]. *Int J Immunopath Pharm*, 2024, 38: 394632024127.
- [19] 张贺, 徐园园, 王明慧, 等. 中药炮制“炭药止血”理论的现代研究进展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(4): 1502-1510.
- [20] Aung T, Kim S J, Eun J B. A hybrid RSM-ANN-GA approach on optimisation of extraction conditions for bioactive component-rich laver (*Porphyra dentata*) extract [J]. *Food Chem*, 2022, 366: 130689.

[责任编辑 郑礼胜]