

# Box-behnken 效应面法优选麸炒苍术的炮制工艺

李萍\*, 刘舸(成都市第一人民医院, 成都 610041)

中图分类号 R283.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)34-4844-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.34.30

**摘要** 目的: 优选麸炒苍术的炮制工艺。方法: 以苍术素含量、水溶性浸出物得率、醇溶性浸出物得率和外观评分的综合评分为评价指标, 采用 Box-behnken 效应面法考察所加辅料量、翻炒时间、翻炒温度对麸炒苍术饮片质量的影响, 优选麸炒苍术炮制工艺参数并进行验证试验。结果: 麸炒苍术最优炮制工艺为加辅料量为药材量的 10%、翻炒温度 140 ℃、翻炒时间 3 min; 验证试验综合评分平均值为 0.39 (RSD=2.88%, n=3), 与预测值 0.38 接近。结论: 采用 Box-behnken 效应面法优选麸炒苍术的炮制工艺合理、可行。

**关键词** 麸炒苍术; Box-behnken 效应面法; 炮制工艺; 苍术素

## Optimization of Processing Technology for *Atractylodes lancea* Stir-baking with Bran by Box-behnken Response Surface Methodology

LI Ping, LIU Ge (Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To optimize the processing technology for *Atractylodes lancea* stir-baking with bran. METHODS: Using the content of atractylodin, yield of water-soluble extract and ethanol-soluble extract, appearance score as comprehensive index, the effects of excipient amount, stir-baking time and temperature on the quality of *A. lancea* stir-baking with bran were investigated by Box-behnken design-response surface method, so as to optimize the processing technology parameters of *A. lancea* stir-baking with bran, and verification test were conducted. RESULTS: The optimized parameters were that the excipients amount was 10% medicinal material, stir-baking at 140 ℃ for 3 min; average comprehensive score of verification test was 0.39 (RSD=2.88%, n=3), which was close to predicted value 0.38. CONCLUSIONS: Box-behnken response surface method is reasonable and feasible for the optimization of the processing technology for *A. lancea* stir-baking with bran.

**KEYWORDS** *Atractylodes lancea* stir-baking with bran; Box-behnken response surface method; Processing technology; Atractylodin

苍术为菊科植物苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC. 或北苍术 *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz. 的干燥根茎, 具有燥湿健脾、祛风除湿及明目之功效<sup>[1]</sup>, 临床主要用于治疗湿盛困脾、倦怠嗜卧、脘痞腹胀、时气感冒、夜盲等。现代药理研究表明其具有抗胃溃疡、抗心律失常、抗炎、保肝、降血糖、利尿、抑菌等作用<sup>[2]</sup>。苍术中约含 5%~9% 的挥发油<sup>[3]</sup>, 挥发油中的主要成分为苍术醇、 $\beta$ -桉叶醇、茅术醇、苍术酮、苍术素<sup>[4]</sup>。苍术中所含的挥发油过量会对人体产生副作用, 在中医方面称“燥性”, 通过炮制可以降低其挥发油含量并且减少微量元素的含量, 从而达到降低燥性、缓和药性、增强健脾<sup>[5]</sup>的作用。其炮制常采用的方法有清炒、麸炒。2010 年版《中国药典》(一部)对麸炒苍术的炮制要求为“形如苍术片, 表面深黄色, 散有少数棕褐色油室, 有焦香气”<sup>[6]</sup>。由于对该标准认识不同, 目前临床上用的苍术炮制品衍生种类较多, 有生品、清炒、麸炒、米泔水制等, 比较混乱, 且由于无法严格按照《中国药典》的要求炮制, 故存在较多质量问题。为规范苍术的麸炒炮制方法, 笔者在坚持传统炮制方法的基础上, 结合现代科学方法, 采用 Box-behnken 效应面法优选麸炒苍术炮制的具体工艺参数, 为麸炒苍术炮制规范化提供试验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

\* 副主任中药师。研究方向: 炮制工艺。电话: 028-85311596。  
E-mail: 871122479@qq.com

LC-20A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司); T-214 型电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司); 101-1 型电热鼓风恒温干燥箱(上海天缘实验仪器厂); 恒温水浴锅(上海比尔得仪器实验有限公司); KQ3200 型超声波清洗器(江苏昆山市超声仪器有限公司); 电磁炉(美的集团)。

### 1.2 药材、药品与试剂

苍术药材(批号: 140805)购自安徽亳州, 由湖南省中医药研究院生药室鉴定为菊科植物苍术 [*Atractylodes lancea* (Thunb.) DC.] 的干燥根; 苍术素对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 111924-201303, 纯度: 99.5%); 甲醇为色谱纯, 水为重蒸水, 其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 苍术素的含量测定

2.1.1 色谱条件<sup>[6]</sup> 色谱柱: 依利特 C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 甲醇-水 (79:21); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 340 nm; 柱温: 30 ℃; 进样量: 10 μl。

2.1.2 对照品贮备溶液的制备 精密称取苍术素对照品 13.4 mg, 置于 10 ml 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得 1.34 mg/ml 的苍术素对照品贮备溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取麸炒后苍术粉末(过 3 号筛) 100 g, 称定, 置于烧瓶中, 加水 300 ml、沸石数粒, 置于电热套中加热至沸, 并保持微沸 5 h 至挥发油量不再增加时停止加热, 提取得挥发油。将挥发油转移至 15 ml 量瓶中, 加甲醇至

刻度,摇匀,0.45 μm微孔滤膜滤过,即得。

2.1.4 专属性试验 取上述对照品贮备溶液和供试品溶液进样分析,结果主成分与各峰间分离良好,辅料不干扰主成分的测定,色谱图见图1。

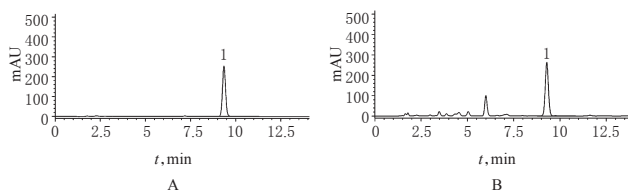


图1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; 1. 苍术素

Fig 1 HPLC chromatograms

A. substance control; B. test sample; 1. atractyolodin

2.1.5 标准曲线的制备 取质量浓度为1.34 mg/ml的苍术素对照品贮备溶液,加甲醇稀释为670、335、168、84、42 μg/ml的溶液,进样分析。以峰面积(y)为纵坐标,质量浓度(x)为横坐标进行线性回归,得苍术素线性回归方程为 $y=52\ 732\ 061.72x-36\ 412.78$ ( $r=0.999\ 8$ )。结果表明苍术素检测质量浓度线性范围为670~42 μg/ml,定量限为42 μg/ml。

2.1.6 精密性、稳定性、重复性、回收率试验 按相关方法操作。结果前3项试验的RSD≤2.14%( $n=6$ );稳定性试验中供试品溶液在10 h内稳定;低、中、高质量浓度平均回收率为98.74%(RSD=0.83%, $n=3$ )。

## 2.2 浸膏得率的测定

分别参照2010年版《中国药典》(一部)附录XA中水溶性浸出物测定法中的冷浸法、醇溶性浸出物测定法<sup>[6]</sup>测定样品中水溶性、醇溶性浸出物(以乙醇为溶剂)的量,再计算浸出物得率:(浸出物量与蒸发皿质量之和-蒸发皿质量)×250 ml/(所称取苍术饮片质量×25 ml)×100%。

## 2.3 外观评分<sup>[7]</sup>

对炮制后苍术进行外观评价:以片形完整、表面深黄色、散有多数棕褐色油室、散发焦香气为标准,不得出现焦斑或糊化现象,满分为10分。(1)片形完整、表面深黄色、散有多数棕褐色油室、散发焦香气者,计9~10分;(2)片形完整、表面浅黄色、散有棕褐色油室、微有焦香气者,计7~8分;(3)有碎片,表面深褐色带有焦斑、出现糊化,或片形完整、表面黄白色者,计5~6分;(4)其余计为5分以下。

## 2.4 苍术炮制研究

2.4.1 预试验 对加入辅料量、翻炒时间、翻炒温度、翻炒频率进行了考察,结果发现翻炒频率控制在(60±2)次/min,能获得较好的试验结果。辅料量控制在药材量的10%~30%,具有较好的传热作用,且药物表面呈黄色至深黄色。翻炒时间控制在2~6 min、温度控制在140~200℃,炮制所得饮片浸出物量较高,外观性状优良;翻炒时间小于2 min、温度低于140℃,达不到炮制目的;翻炒时间大于6 min、温度高于200℃,饮片容易产生焦斑。故选定辅料量(10%~30%)、翻炒时间(2~6 min)、翻炒温度(140~200℃)3个因素进行工艺优化。

2.4.2 Box-behnken 试验设计 以翻炒温度(A)、翻炒时间(B)、加入辅料量(C)3个因素为自变量,以苍术素含量( $M_1$ )、水溶性浸出物得率( $M_2$ )、醇溶性浸出物得率( $M_3$ )及外观评分( $M_4$ )4个指标的综合评分值为因变量,采用Minitab16软件,进

行Box-behnken 试验设计,运用3因素3水平的效应面分析方法对试验结果进行分析。

根据所测指标在苍术饮片质量控制中的重要性,令 $M_1$ 占30%、 $M_2$ 占25%、 $M_3$ 占25%、 $M_4$ 占20%,即综和评分 $Y=-(M_1/M_{1max})\times 0.3+(M_2/M_{2max})\times 0.25+(M_3/M_{3max})\times 0.25+(M_4/M_{4max})\times 0.2$ ,总分为1.0。Box-behnken 设计因素与水平见表1;设计安排及结果见表2。

表1 Box-behnken 设计因素与水平

Tab 1 Factors and levels of Box-behnken design

水平	因素		
	A(翻炒温度),℃	B(翻炒时间),min	C(加入辅料量),%
+1	200	6	30
0	170	4	20
-1	140	2	10

表2 Box-behnken 设计安排及结果

Tab 2 Box-behnken design and results

试验号	A,℃	B,min	C,%	苍术素含量,%	水溶性浸出物得率,%	醇溶性浸出物得率,%	外观评分	综合评分
1	0	0	0	0.42	38.56	9.79	10	0.380
2	-1	+1	0	0.46	25.53	5.67	8	0.162
3	+1	-1	0	0.31	43.06	12.83	6	0.446
4	-1	-1	0	0.50	39.63	9.88	9	0.323
5	0	0	0	0.43	38.12	10.99	9	0.375
6	0	+1	-1	0.40	37.96	10.76	10	0.406
7	+1	0	-1	0.22	42.84	12.92	6	0.497
8	-1	0	-1	0.39	36.62	8.54	9	0.341
9	-1	0	+1	0.52	32.28	7.28	8	0.199
10	+1	+1	0	0.24	41.26	11.67	7	0.472
11	+1	0	+1	0.28	37.51	11.27	7	0.420
12	0	-1	+1	0.54	35.87	7.92	9	0.241
13	0	-1	-1	0.47	42.25	11.31	10	0.403
14	0	0	0	0.41	38.76	8.63	10	0.364
15	0	+1	+1	0.33	39.30	8.72	8	0.374

2.4.3 多元二次效应面回归模型的建立与分析 运用Minitab16 软件建立多元二次效应面回归模型,得回归方程为 $Y=0.843\ 9-0.028\ 1A-0.043\ 5B-0.025C+0.027\ 5AB+0.004\ 95AC-0.007\ 8BC-0.112\ 2A^2+0.026B^2-0.015C^2$ ( $R^2=0.957\ 0$ )。对模型进行方差分析,结果见表3。

表3 方差分析结果

Tab 3 Analysis of variance

来源	总平方和	自由度	F	P
模型	8.106×10 <sup>-2</sup>	9	12.37	0.010
A	6.303×10 <sup>-3</sup>	1	8.66	0.032
B	15.157×10 <sup>-3</sup>	1	20.82	0.006
C	4.996×10 <sup>-3</sup>	1	6.86	0.047
A <sup>2</sup>	47.680×10 <sup>-3</sup>	1	63.88	0.000
B <sup>2</sup>	0.273×10 <sup>-3</sup>	1	3.42	0.124
C <sup>2</sup>	0.833×10 <sup>-3</sup>	1	1.14	0.334
AB	3.019×10 <sup>-3</sup>	1	4.15	0.097
AC	0.098×10 <sup>-3</sup>	1	0.13	0.729
BC	0.243×10 <sup>-3</sup>	1	0.33	0.588
残差误差	3.64×10 <sup>-3</sup>	5		
失拟项		3	0.07	0.970
纯误差	3.292×10 <sup>-3</sup>	2		
合计	8.47×10 <sup>-2</sup>	14		

由表3可知,经F检验,模型方程有显著性影响,具有统计

学意义;3个因素的 $P$ 值均 $<0.05$ ,对综合评分影响显著;各因素间交互作用的 $P$ 值均 $>0.05$ ,说明各因素间的交互作用不明显; $R^2=0.9570$ ,说明该回归方程拟合度良好;失拟项 $P$ 值为 $0.970(>0.05)$ ,说明无明显失拟因素存在,可用该回归方程代替试验真实点对试验结果进行分析。

根据分析结果,运用Minitab16软件作出相应曲面图,见图2。

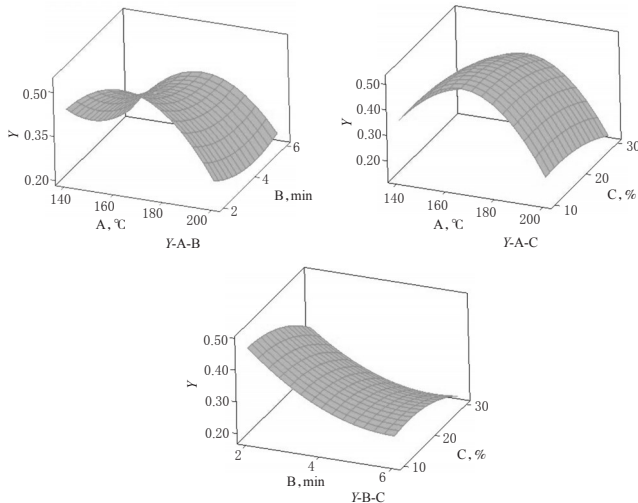


图2 各因素对综合评分的效应曲面图

Fig 2 Response surface diagram of comprehensive score of each factor

由图2可知,3个因素间交互作用对综合评分的影响较小。按照此结果并结合模拟方程进行优化,得优化后炮制工艺为:加入辅料量10%,翻炒温度142.30℃,翻炒时间3.07 min, $Y$ 理论值为0.38。

为方便实际操作,将麸炒苍术的炮制工艺调整为:将炒制容器加热,按100 g药材加入10 g麦麸的比例,至麸皮即刻烟起,投入苍术,维持翻炒温度为140℃,翻炒3 min,炒至表面呈黄色或深黄色时,取出,筛去麸皮,放凉,即得。

2.4.4 验证试验 取3份苍术药材,每份500 g,按照上述已确定的最优炮制工艺进行炮制,分别测定各指标及 $Y$ 。结果3份样品的 $Y$ 平均值为0.39( $RSD=2.88%$ , $n=3$ ),与预测值0.38相接近,表明优选的苍术炮制工艺稳定可行,结果详见表4。

表4 验证试验结果

Tab 4 Results of verification test

样品	苍术素含量,%	水溶性浸出物得率,%	醇溶性浸出物得率,%	外观评分	$Y$
1	0.45	40.21	10.46	10	0.40
2	0.46	44.16	9.89	10	0.40
3	0.46	41.73	9.32	10	0.38

### 3 讨论

苍术是临床上比较常用的中药,由于其含挥发油而具有“燥性”,气味辛烈,易于耗气伤阴,常经炮制后入药<sup>[8]</sup>。故本文将挥发油中苍术素含量作为考察指标。自唐代来炮制方法有30多种,常见的有米泔水制、清炒、麸炒等<sup>[9]</sup>。文献[10]指出:麸制抑醋性、勿伤上膈,麦麸性味甘淡平、能和中益脾,与药物共

制能缓和药物的燥性、吸附油脂、均匀传热、色泽一致,对金属离子还具有好的吸附作用;苍术以麦麸炮制,能够达到降燥健脾的目的。有研究发现,苍术麸炒后5-羟甲基糠醛含量升高,而后者具有抗氧化、抗心肌缺血、 $Ca^{2+}$ 拮抗活性及改善血液流变学等作用,但苍术麸炒后健脾作用是否增强还需要研究验证<sup>[11]</sup>。

目前对炮制工艺的优化大都选用均匀设计和正交设计法,虽然这两种方法在操作及数据处理方面都较为简便,然其试验次数少,所得结果不够精确;且这两种方法都是基于线性模型设计的方法,而影响因素与效应值之间可能不全是线性关系,这种情况下,会造成与真实值相偏离<sup>[12]</sup>。Box-behnken设计能同时进行线性、二次多项式或更高次项的模型拟合,且充分考虑各因素的交互作用<sup>[13]</sup>,通过模型可优选出最优工艺条件。故本试验采用Box-behnken设计对苍术麸炒工艺进行考察,按照优选的工艺进行炮制,所得苍术燥性降低、浸出物得率高、外观良好、表面为深黄色、散有多数棕褐色油室、具有焦香气,达到麸炒苍术饮片的要求。

### 参考文献

- [1] 石书江,秦臻,孔松芝,等.苍术抗流感病毒有效成分的筛选[J].时珍国医国药,2012,23(3):565.
- [2] 陈炎明,陈静,俞桂新,等.苍术化学成分和药理活性研究进展[J].上海中医药大学学报,2006,20(4):95.
- [3] 刘玉强,才谦,贾天柱.麸炒前后苍术中3种成分的HPLC测定[J].中成药,2013,35(1):131.
- [4] 付梅红,朱东海,方婧,等.苍术的化学、分子生药学和药理学研究进展[J].中国中药杂志,2009,34(20):2669.
- [5] 金传山,甘恕潮,琚金苗.苍术不同炮制品健脾作用的观察[J].中国中药杂志,1999,24(10):597.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:150,附录20、62.
- [7] 刘艳菊,许腊英,李水清.麸炒苍术炮制工艺研究[J].中国医院药学杂志,2009,29(15):1267.
- [8] 徐德春,蒋纪洋,沈俊美,等.苍术古今炮制研究初探[J].时珍国医国药,2001,12(3):257.
- [9] 朴盛树,朴钟旭,原思通,等.中药苍术炮制历史沿革研究[J].中国药学杂志,2000,35(1):67.
- [10] 张翼,李毓,王建,等.小麦麸皮中有效成分及药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(2):175.
- [11] 刘佳鑫,李古月,才谦,等.苍术麸炒后增量成分研究[J].中国医药导报,2014,11(5):105.
- [12] 刘泽玉,苏柘僮,杨明,等.联用Plackett-Burman与Box-Behnken设计控制青黛制备过程中靛玉红的生成[J].中国中药杂志,2010,35(19):2551.
- [13] 陈洁,戴衍朋,孙立立,等.Box-Behnken设计-效应面法优选甘草切制工艺[J].中草药,2013,44(12):1581.

(收稿日期:2015-01-09 修回日期:2015-09-06)

(编辑:刘萍)