

# 基于正交试验结合BP神经网络优化当归挥发油包合物制备及评价



邱大伟<sup>1,2,3</sup>, 黄孟秋<sup>2,3</sup>, 李艳芳<sup>2,3</sup>, 张育龙<sup>2,3</sup>, 刘子皓<sup>2,3</sup>, 张微<sup>2,3</sup>, 王延年<sup>1</sup>

1. 沈阳药科大学中药学院 (沈阳 110016)
2. 鲁南制药集团股份有限公司, 经方与现代中药融合创新全国重点实验室 (山东临沂 276006)
3. 鲁南厚普制药有限公司 (山东临沂 276006)

**【摘要】**目的 优选当归挥发油包合物制备工艺, 优化关键参数。方法 以包封率与包合物收率的综合评分为评价指标, 选取 $\beta$ -环糊精( $\beta$ -CD)与挥发油质量体积比、水与 $\beta$ -CD的比例及研磨包合时间为考察因素, 通过正交试验初步筛选工艺参数; 进一步基于正交试验数据构建反向传播(BP)神经网络模型, 实现多因素非线性关系的全局优化。通过GC指纹图谱相似性评价及差示扫描量热分析对包合物进行表征。结果 最佳包合工艺为: $\beta$ -CD与挥发油质量体积比为10:1, 水与 $\beta$ -CD的比例为3:1, 研磨包合时间为20 min。差示扫描量热分析与GC指纹图谱相似度评价的结果显示, 该包合物已成功形成, 且其主要化学成分未发生明显变化。结论 基于正交试验与BP神经网络所建立的模型, 兼具高效筛选与全局寻优的双重优势, 显著提升了工艺优化结果的准确性与可靠性, 可为当归挥发油包合工艺的开发提供参考。

**【关键词】**当归挥发油; 包合工艺; 正交试验; 反向传播神经网络; 指纹图谱; 熵权法;  $\beta$ -环糊精

**【中图分类号】** R283.6

**【文献标识码】** A

Optimization of preparation and evaluation of *Angelica sinensis* volatile oil inclusion complex based on orthogonal experiment combined with BP neural network

QIU Dawei<sup>1,2,3</sup>, HUANG Mengqiu<sup>2,3</sup>, LI Yanfang<sup>2,3</sup>, ZHANG Yulong<sup>2,3</sup>, LIU Zihao<sup>2,3</sup>, ZHANG Wei<sup>2,3</sup>, WANG Yannian<sup>1</sup>

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. State Key Laboratory of Integration and Innovation of Classic Formula and Modern Chinese Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, Shandong Province, China

3. Lunan Hope Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, Shandong Province, China

Corresponding authors: LI Yanfang, Email: 15953943021@163.com; WANG Yannian, Email: 3a4n@sina.com

**【Abstract】**Objective To optimize the preparation process of *Angelica sinensis* volatile oil inclusion complex and the key parameters. Methods Using the comprehensive score of encapsulation efficiency and inclusion complex yield as the evaluation indexes, the mass-volume ratio of  $\beta$ -cyclodextrin

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202512062

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化重点专项项目(2024YFC3505800); 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)项目(2025CXGC020203)

通信作者: 李艳芳, 硕士, 高级工程师, Email: 15953943021@163.com

王延年, 博士, 副教授, Email: 3a4n@sina.com

( $\beta$ -CD) to volatile oil, the ratio of water to  $\beta$ -CD, and the grinding inclusion time were selected as the investigation factors. The process parameters were initially screened through orthogonal experiments. Furthermore, based on the orthogonal experimental data, a backpropagation (BP) neural network model was constructed to achieve global optimization of multi-factor nonlinear relationships. The inclusion complex was characterized by gas chromatography (GC) fingerprint similarity evaluation and differential scanning calorimetry. **Results** The optimal inclusion process was as follows: the mass-to-volume ratio of  $\beta$ -CD to volatile oil was 10 : 1, the ratio of water to  $\beta$ -CD was 3 : 1, and the grinding and inclusion time was 20 min. The differential scanning calorimetry analysis and similarity evaluation of GC fingerprint indicated that the inclusion complex had been successfully formed and its main chemical components had not undergone significant changes. **Conclusion** The model established based on orthogonal experiment and BP neural network has the dual advantages of efficient screening and global optimization, significantly improving the accuracy and reliability of process optimization results. It can provide reference for the development of *Angelica sinensis* volatile oil inclusion process..

**【Keywords】** *Angelica sinensis* volatile oil; Inclusion technology; Orthogonal experiment; Backpropagation neural network; Fingerprint; Entropy weight method;  $\beta$ -cyclodextrin

当归为伞形科植物当归 [*Angelica sinensis* (Oliv.) Diels] 的干燥根, 具补血活血、调经止痛, 润肠通便之功效<sup>[1]</sup>。作为《神农本草经》记载的大宗药材, 素有“血家圣药”之称, 临床应用广泛<sup>[2-3]</sup>。挥发油是当归的主要活性成分, 含苯酚类、萜烯类及烷烃类等多种化合物<sup>[4-5]</sup>; 具有降血压、抗炎、抗肿瘤、保护心脑血管等多种药理活性<sup>[6-7]</sup>。然而, 挥发油化学性质不稳定, 易挥发、易氧化, 这严重限制了其在实际中的应用。目前《中国药典》<sup>[1]</sup> 记载的固体制剂中现行工艺多采用“直接喷入”法添加挥发油, 虽操作简便, 却易导致挥发油分布不均与储存损失, 直接影响产品质量均一性与疗效稳定性<sup>[8]</sup>。为解决这类问题, 采用  $\beta$ -环糊精 ( $\beta$ -cyclodextrin,  $\beta$ -CD) 进行包合, 已成为行业内公认的有效手段<sup>[9-10]</sup>。

现有包合工艺优化多依赖于正交试验、响应面法等传统方法。正交试验虽能高效筛选关键因素, 却难以解析复杂的非线性关系<sup>[11-12]</sup>; 响应面法虽能刻画部分交互作用, 但其二次多项式模型对高度非线性系统的拟合与预测能力有限<sup>[13]</sup>, 二者优化的结果仍具有一定的局限性。鉴于此, 本研究将“正交试验初筛-反向传播 (backpropagation, BP) 神经网络全局优化”进行集成。首先通过正交试验设计<sup>[14]</sup>, 以包封率与包合物收率的综合评分为指标, 对  $\beta$ -CD 包合工艺的关键参数 ( $\beta$ -CD 与油比例、水比例及研磨时间) 进行初步筛选<sup>[15-16]</sup>。在此基础上, 引入 BP 神经网络, 基于正交试验数据构建高精度预

测模型, 以全局寻优的方式深入探索最优包合工艺<sup>[17-18]</sup>。同时, 采用 GC 指纹图谱、红外光谱等多维技术手段, 对包合物的形成效果与成分一致性进行系统评价<sup>[19]</sup>, 旨在建立一套稳定、高效的当归挥发油  $\beta$ -CD 包合工艺, 为提升相关制剂的产品质量提供技术支撑。

## 1 仪器与材料

### 1.1 主要仪器

GC-2030 型气相色谱仪 (日本 Shimadzu 公司); DZ-DSC300C 型差示扫描量热仪 (南京大展检测仪器有限公司); ML6002T/02 型电子天平 (瑞士梅特勒-托利多仪器上海有限公司); KDM 型控温电热套 (山东鄄城华鲁电热仪器有限公司); GZX-9140MBE 型电热鼓风干燥箱 (上海博讯实业有限公司医疗设备厂); XI-250 型两级胶体磨 (温州制药机械设备厂); 挥发油提取器 (南京康洛达实验科技有限公司); 1.8 m<sup>3</sup> 芳香油提取罐 (常熟市春来机械有限公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

当归 (宕昌县康兰森中药材有限公司, 批号: 451122001, 产地: 甘肃) 由经方与现代中药融合创新全国重点实验室范建伟正高级工程师鉴定为正品;  $\beta$ -CD (孟州市华兴生物化工有限公司, 批号: 20220402); 当归挥发油 (鲁南厚普制药有限公司, 批号: 144821006~144821009、144822001~144822006); 藁本内酯对照品 (供鉴别用, 中国食品药品检定研究院, 批号:

111737-201910)；药用乙醇（徐州香醅酒业有限公司，批号：220406041101）；无水乙醇（分析纯，南京化学试剂股份有限公司，批号：210924513K）；蒸馏水（实验室自制）。

## 2 方法与结果

### 2.1 挥发油的提取

采用水蒸气蒸馏法提取当归挥发油。称取当归药材 180.0 kg，置于挥发油提取罐中，加入 6 倍量水，水蒸气蒸馏提取 5 h，收集挥发油。同法提取两次，合并挥发油，混匀后加入等量药用乙醇，配制成 1:1 的挥发油乙醇溶液，备用。

### 2.2 挥发油的包合工艺

#### 2.2.1 空白回收率测定

参考《中国药典（2025 年版）》四部通则 2204 挥发油测定法甲法<sup>[20]</sup>进行测定。精密量取当归挥发油乙醇溶液 2.00 mL，加水 300 mL 与沸石数粒，煮沸提取 5 h，放置 1 h 后，调整刻度，读取挥发油量，计算空白回收率 [公式 (1)]。平行操作 3 次，测得平均空白回收率为 82%<sup>[21]</sup>。

空白回收率 (%) = 回收挥发油量 (mL) / 加入挥发油量 (mL) × 100% (1)

#### 2.2.2 挥发油包合物收率测定

称取 β-CD，加入一定量纯化水中，搅拌均匀后转移至胶体磨中，研磨约 3 min。加入挥发油乙醇溶液，继续研磨包合一定时间。放出包合液，真空抽滤，滤饼低温干燥，即得包合物。精密称定包合物重量，计算包合物收率 [公式 (2)]。

包合物收率 (%) = 包合物 (g) / [β-CD 投入量 (g) + 挥发油投入量 (g)] × 100% (2)

#### 2.2.3 挥发油包封率测定

取相当于 1 mL 挥发油的包合物，精密称定，用石油醚 10 mL 淋洗包合物 3 次，低温干燥，得淋洗后包合物。将淋洗后包合物与滤纸共同置于圆底烧瓶中，加入纯化水 300 mL 及沸石适量，连接挥发油提取器，加热提取 5 h，静置 1 h，读取挥发油体积，即得挥发油回收量，计算挥发油包封率 [公式 (3)]<sup>[22]</sup>。

包封率 (%) = 挥发油回收量 (mL) / [挥发油投入量 (mL) × 空白回收率 (%) ] × 100% (3)

### 2.3 熵权法计算权重系数及综合评分 M

根据公式 (4) 对正向化的矩阵进行标准化处理，计算出相应指标对应的标准化数据。再按公

式 (5) 计算出第 j 项指标下第 i 个评价项目指标值所占概率 (P<sub>ij</sub>)；按公式 (6) 和公式 (7) 分别计算出第 j 项指标的信息熵 (H<sub>j</sub>) 和熵权 (W<sub>j</sub>)。最后按公式 (8) 计算综合评分 (M)<sup>[14]</sup>。

$$Z_{ij} = \frac{x_{ij}}{\sqrt{\sum_{i=1}^n x_{ij}^2}} \quad (4)$$

$$P_{ij} = \frac{Z_{ij}}{\sum_{i=1}^n Z_{ij}} \quad (5)$$

$$H_j = -\frac{1}{\ln n} \sum_{i=1}^n P_{ij} \times \ln P_{ij} \quad (6)$$

$$W_j = \frac{1-H_j}{\sum_{j=1}^m (1-H_j)} \quad (7)$$

$$M = \frac{M_1}{M_{1\max}} \times W_1 + \frac{M_2}{M_{2\max}} \times W_2 \quad (8)$$

### 2.4 单因素试验

#### 2.4.1 β-CD 与挥发油质量体积比

固定水与 β-CD 的比例为 3:1，研磨包合时间 20 min，考察当归 β-CD 与挥发油的投料比 (4:1、6:1、8:1、10:1、12:1) 对综合评分的影响，结果见图 1。随着投料比的增加，综合评分增大；当 β-CD 与挥发油的投料比为 12:1 时，综合评分趋于稳定并略有降低。因此，选择当归 β-CD 与挥发油的投料比 8:1~12:1 进行后续正交试验。

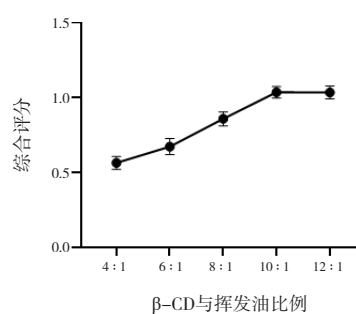


图1 β-CD与挥发油质量体积比对综合评分的影响 (n=3)

Figure 1. The effect of the mass-to-volume ratio between β-CD and volatile oil on the comprehensive score (n=3)

#### 2.4.2 水与β-CD的质量比

固定 β-CD 与挥发油的投料比为 10:1，研磨包合时间 20 min，考察水与 β-CD 的比例 (1:1、2:1、3:1、4:1、5:1) 对综合评分的影响，结果见图 2。β-CD 与水的比例为 1:1 时，研磨后包合物黏稠，流动性较差；随着用水量增加，综合评分呈先升高后降低的趋势。当水与 β-CD 比例为 3:1 时，综合评分较高；比例为 5:1 时，综合评分较低。因此，选择水与 β-CD 的比例 2:1~4:1 进行后续正交试验。

### 2.4.3 研磨包合时间

固定  $\beta$ -CD 与挥发油的投料比为 10 : 1, 水与  $\beta$ -CD 的比例为 3 : 1, 考察研磨包合时间对综合评分的影响, 结果见图 3。随着包合时间的延长, 综合评分增加, 随后增速减缓; 当包合时间为 30 min 时, 综合评分趋于稳定。因此, 选择包合时间 15~25 min 进行后续正交试验。

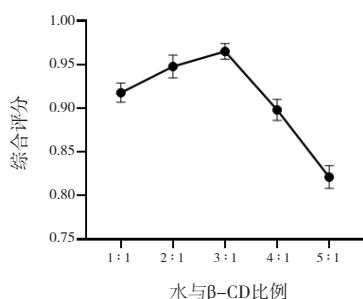


图2 水与 $\beta$ -CD的质量比对综合评分的影响 ( $n=3$ )

Figure 2. The effect of the mass ratio between water and  $\beta$ -CD on the comprehensive score ( $n=3$ )

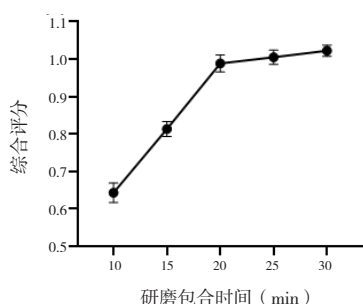


图3 研磨包合时间对综合评分的影响 ( $n=3$ )

Figure 3. The effect of the grinding and encapsulation time on the comprehensive score ( $n=3$ )

## 2.5 正交试验

在单因素试验基础上, 选择  $\beta$ -CD 与挥发油质量体积比 (A)、水与  $\beta$ -CD 的比例 (B)、研磨包合时间 (C) 为影响因素, 以综合评分为指标, 采用三因素三水平正交试验优化挥发油包合

工艺, 因素和水平见表 1。采用熵权法对包合物收率和挥发油包封率进行客观赋权, 得到的权重系数分别为 0.431 8 和 0.568 2, 据此计算综合评分。正交试验结果见表 2 和表 3。

上述结果表明,  $\beta$ -CD 与挥发油质量体积比 (A) 对挥发油的包合效果影响最大, 且具有显著性差异, 而水与  $\beta$ -CD 的比例 (B)、研磨包合时间 (C) 对包合效果无显著性影响。各因素对包合效果的影响程度分别为:  $A_2 > A_3 > A_1$ ,  $B_2 > B_3 > B_1$ ,  $C_2 > C_3 > C_1$ 。根据正交试验直观分析, 理论最佳包合工艺为  $A_2B_2C_2$ , 即  $\beta$ -CD 与挥发油的质量体积比 10 : 1, 水与  $\beta$ -CD 的比例 3 : 1, 研磨包合时间 20 min。

## 2.6 BP神经网络建模及工艺优化

### 2.6.1 构建神经网络模型

根据正交试验结果, 以  $\beta$ -CD 与挥发油的质量体积比、水与  $\beta$ -CD 比例和研磨包合时间 3 个关键影响因素为输入节点, 以综合评分为输出节点, 隐藏层数为 1 层, 构建 3 层的 BP 神经网络模型<sup>[23]</sup>。BP 神经网络结构示意图见图 4<sup>[11]</sup>。

### 2.6.2 网络训练及参数设置

根据确定的 BP 网络结构, 利用 Matlab 2019a 软件进行编程, 选用 Levenberg-Marquardt 算法对新建的 BP 神经网络进行训练。隐藏层传递函数采用双正切传递函数 (tansig), 最大训练次数为 1 000, 学习率 0.05, 其他各项参数为默认值。

表1 正交试验因素与水平

Table 1. The factors and levels of orthogonal tests

水平	因素		
	A	B	C (min)
1	8 : 1	2 : 1	15
2	10 : 1	3 : 1	20
3	12 : 1	4 : 1	25

表2 正交试验结果

Table 2. The result of orthogonal test

试验号	A	B	C	D	包合物收率 (%)	挥发油包封率 (%)	综合评分
1	1	1	1	1	67.18	36.49	0.583 5
2	1	2	2	2	72.19	41.56	0.642 8
3	1	3	3	3	61.81	46.03	0.620 4
4	2	1	2	3	81.23	77.85	0.931 8
5	2	2	3	1	85.62	84.72	1.000 0
6	2	3	1	2	81.44	75.55	0.917 4
7	3	1	3	2	73.74	76.27	0.883 4
8	3	2	1	3	73.71	80.78	0.913 5
9	3	3	2	1	81.34	77.49	0.929 9

续表2

试验号	A	B	C	D	包合物收率 (%)	挥发油包封率 (%)	综合评分
K1	0.615 6	0.799 6	0.804 8	0.837 8			
K2	0.949 7	0.852 1	0.834 8	0.814 5			
K3	0.908 9	0.822 6	0.834 6	0.821 9			
R	0.334 2	0.052 5	0.030 0	0.023 3			

表3 方差分析结果

Table 3. The result of the analysis of variance

误差来源	离均差平方和	自由度	均方	F	P
A	0.199 4	2	0.099 7	235.021 6	<0.01
B	0.004 2	2	0.002 1	4.904 4	>0.05
C	0.001 8	2	0.000 9	2.109 9	>0.05
D	0.000 8	2	0.000 4	1.000 0	>0.05
误差来源	0.206 2	8			

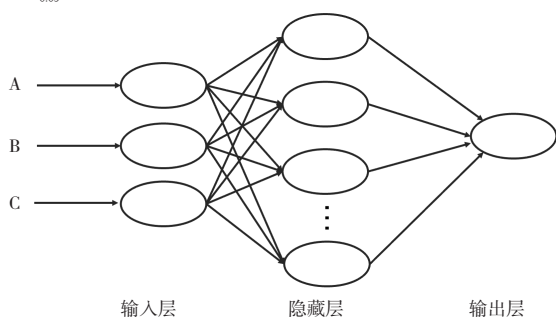
注:  $F_{0.05}(2,2)=19.00$ 。

图4 BP神经网络模型结构示意图

Figure 4. The schematic diagram of BP network model structure

采用 sim 仿真函数进行训练集预测, 以 9 组正交试验的数据样本作为训练数据, 测试训练好的网络模型。以均方根误差作为网络模型性能的评价指标<sup>[24]</sup>。测试结果显示, BP 神经网络模型的预测值与实际输出值的相对误差小于 1% (图 5 和图 6), 表明所建神经网络具有较好的预测性能, 适用于当归挥发油包合工艺的进一步优化分析。

### 2.6.3 BP神经网络预测

基于训练所得网络参数, 调整输入参数的取值范围与步长:  $\beta$ -CD 与挥发油质量体积比为 6:1~12:1 (步长为 1)、水与  $\beta$ -CD 的比例为 1:1~5:1 (步长为 1)、包合时间为 10~30 min (步长为 5)。将 3 个因素的不同水平进行组合, 共得到 175 种可能的工艺条件。以此作为输入值, 通过训练好的 BP 神经网络模型进行仿真模拟, 筛选出最佳包合工艺为:  $\beta$ -CD 与挥发油质量体积比 10:1, 水与  $\beta$ -CD 比例 4:1, 包合时间为 20 min。

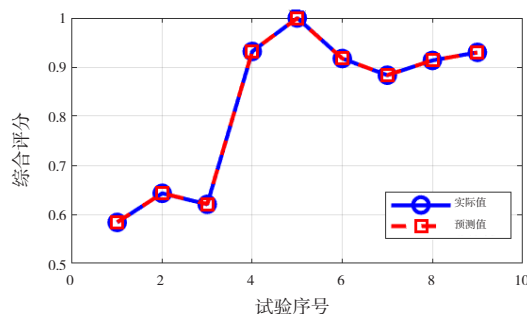


图5 BP神经网络模型训练集预测值与真实值对比

Figure 5. The comparison between actual values and predicted values of the training set for the BP neural network model

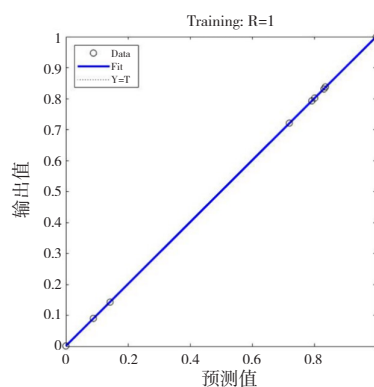


图6 BP神经网络优化结果回归分析

Figure 6. The regression analysis of BP artificial neural network optimization results

## 2.7 工艺验证

称取 6 份同一批次当归挥发油, 分别采用正交试验及 BP 神经网络模型预测的最佳工艺进行包合验证, 每组设 3 个平行。按“2.5”项下权重系数计算各组的综合评分, 结果见表 4。

结果表明, 正交试验优化工艺的综合评分均为 0.970 2, BP 神经网络优化工艺为 0.972 7,

两者差异较小。综合评分接近，表明两种方法均能有效优化包合工艺。结合实际生产中效率与可操作性，最终确定最佳工艺条件为： $\beta$ -CD 与挥发油的质量体积比 10:1，水与  $\beta$ -CD 的比例 3:1，研磨包合时间 20 min。

## 2.8 当归挥发油包合物表征

### 2.8.1 差示扫描量热分析

取  $\beta$ -CD、当归挥发油与  $\beta$ -CD 的物理混合物以及当归挥发油包合物适量，采用差示扫描量热仪进行分析，结果见图 7。 $\beta$ -CD 在 140 和 310  $^{\circ}\text{C}$  处有特征峰，根据文献<sup>[25]</sup>报道，140  $^{\circ}\text{C}$  处

的吸热峰主要归因于  $\beta$ -CD 表面的水分子、内部结晶水及小分子物质的分解；310  $^{\circ}\text{C}$  处的峰对应  $\beta$ -CD 主键及交联链的断裂。物理混合物在 140 和 310  $^{\circ}\text{C}$  仍出现与  $\beta$ -CD 相似的吸热峰，而包合物在上述两处的吸热峰明显减弱或趋于平缓。推测造成这一差异的原因为：在包合过程中，挥发油进入  $\beta$ -CD 的空腔中，置换了原有的水分子，导致 140  $^{\circ}\text{C}$  处吸热峰明显减；同时，包合物的热稳定性提高，使得在 310  $^{\circ}\text{C}$  处对应结构分解的吸热行为也更为缓和<sup>[26]</sup>。包合物与物理混合物热行为的明显差异，证实了包合物的形成。

表4 验证试验结果 (n=3)

Table 4. The result of the verification test (n=3)

工艺	包封率 (%)	包合物收率 (%)	综合评分	RSD (%)
正交试验	84.32	80.24	0.968 6	1.48
	82.13	86.53	0.985 2	
	80.33	83.25	0.956 7	
BP神经网络	82.47	83.29	0.971 4	1.36
	83.64	84.76	0.986 6	
	81.73	82.05	0.960 2	

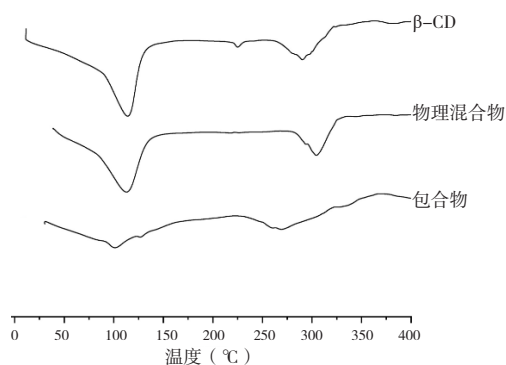


图7 差示扫描量热图

Figure 7. The differential scanning calorimetry diagram

### 2.8.2 当归挥发油指纹图谱相似度评价

① 溶液的制备。挥发油供试品溶液：精密量取 200  $\mu\text{L}$  当归挥发油置于 20 mL 量瓶中，以无水乙醇定容至刻度，摇匀，即得。

包合物供试品溶液：精密称定包合物 1.5 g，用石油醚 10 mL 淋洗 3 次，低温干燥后，精密加入无水乙醇 40 mL，称定重量，超声（功率：250 W，频率：50 KHz）处理 30 min，放冷，再称定重量，用无水乙醇补足减失的重量，过滤，即得。

定位对照品溶液：取藁本内酯适量，用无水乙醇溶解，作为定位对照品溶液。

② GC 色谱条件。采用 HP-5MS UI 毛细管

柱（30 m  $\times$  0.25 mm，0.25  $\mu\text{m}$ ），载气为高纯氮气，分流进样（分流比 1:50）；进样口温度 250  $^{\circ}\text{C}$ ，FID 检测器温度 280  $^{\circ}\text{C}$ ；程序升温设置为：50  $^{\circ}\text{C}$  保持 2 min，以 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升至 80  $^{\circ}\text{C}$ ，再以 2  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升至 200  $^{\circ}\text{C}$ ，最后以 10  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  升至 280  $^{\circ}\text{C}$  保持 5 min。

③ 方法学考察。精密性试验：取同一批次当归挥发油溶液，按①方法制备供试品溶液，并按②项下色谱条件连续进样 6 次，共得到 11 个共有峰，以 7 号峰为参照峰，计算得各共有峰的相对保留时间 RSD 均小于 0.03%，相对峰面积 RSD 均小于 2.6% (n=6)，结果表明该仪器精密性良好。

稳定性试验：取同一批次当归挥发油溶液，按①方法制备供试品溶液，分别于室温下 0、2、4、8、12、24 h 后按②项下色谱条件进样测定，共得到 11 个共有峰，以 7 号峰为参照峰，计算得各共有峰的相对保留时间 RSD 均小于 0.05%，相对峰面积 RSD 均小于 2.05% (n=6)，结果表明供试品溶液在室温条件下放置 24 h 内稳定性良好。

重复性试验：取同一批次当归挥发油溶液，按①方法平行制备 6 份供试品溶液，并按②项下色谱条件进样测定，共得到 11 个共有峰，以 7 号

峰为参照峰，计算得各共有峰的相对保留时间 *RSD* 均小于 0.03%，相对峰面积 *RSD* 均小于 2.60% ( $n=6$ )，结果表明该方法重复性良好。

④ 指纹图谱建立及共有峰的指认。取 10 批当归挥发油，按①方法制备供试品溶液，并按②项下色谱条件进样测定。将所得色谱图导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012 版）软件，得到当归挥发油的指纹图谱（图 8）。剔除峰面积占总峰面积百分比大于 70% 的藁本内酯主峰后，确定 11 个峰面积较大、重现性好的色谱峰作为共有峰。以其中保留时间及峰面积适中的 7 号峰为参照峰，计算其余共有峰的相对保留时间，依次为：0.182, 0.260, 0.390, 0.604, 0.666, 0.796, 1.000, 1.109, 1.138, 1.199, 1.308。由此生成的当归挥发油对照指纹图谱见图 9，作为后续相似度评价的基准。

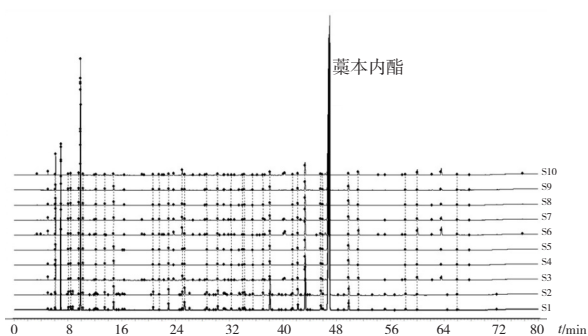


图8 10批当归挥发油指纹图谱

Figure 8. The fingerprint chromatograms of volatile oil from 10 batches of *Angelica sinensis* volatile oil

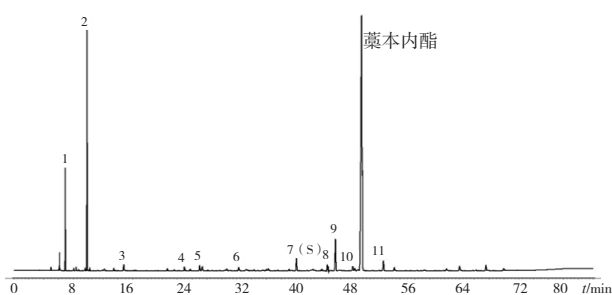


图9 当归挥发油对照指纹图谱

Figure 9. The standard reference fingerprint of *Angelica sinensis* volatile oil

⑤ 包合物的质量评价。取最优工艺下制备的当归挥发油包合物，经脱包处理制得供试品溶液，进样分析后获得指纹图谱。将样品与对照指纹图谱导入评价系统进行匹配与相似度计算，匹配图见图 10。GC 指纹图谱相似度评价结果显示，包

合物脱包后挥发油指纹图谱与对照指纹图谱的相似度为 0.976，表明经  $\beta$ -CD 包合后挥发油的主要化学成分组成未发生显著改变。

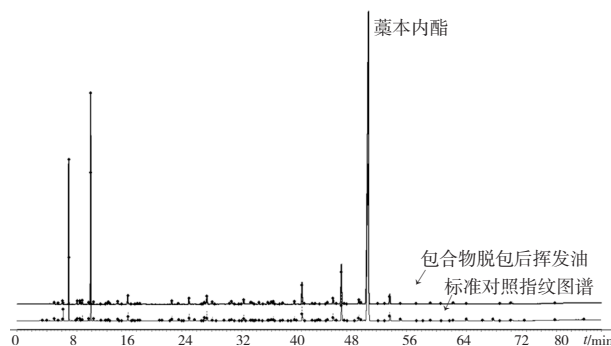


图10 包合物脱包后挥发油与对照指纹图谱匹配图

Figure 10. The matching diagram of volatile oil after the de-inclusion of inclusion complex with the standard control fingerprint

### 3 讨论

本试验采用正交试验与 BP 神经网络相结合的方式，实现了当归挥发油包合工艺参数的优化。正交试验能够高效设计多因素多水平试验，获取代表性强的样本数据集<sup>[27]</sup>；而 BP 神经网络则善于挖掘复杂因素的非线性关系，具备良好的泛化预测能力<sup>[11]</sup>。两者结合，先通过正交试验快速定位较优工艺区间，再利用神经网络进行预测，实现了从“局部筛选”到“全局探索”的优化升级<sup>[28]</sup>。最终确定最佳工艺为： $\beta$ -CD 与挥发油的质量体积比为 10:1，水与  $\beta$ -CD 的比例为 3:1，研磨包合时间为 20 min。差示扫描量热分析及 GC 指纹图谱相似度评价结果表明，该工艺下包合物形成良好。该方法不仅操作简便，且工艺参数具备良好的放大可行性，适用于工业化生产。

本试验建立的“正交试验-神经网络”联合优化模型，体现了方法学的整合。该方法可在现有研究数据基础上继续训练学习，不仅节省时间，减少了试验次数，更能通过计算机的高效运算能力，寻找大范围内的最优解。当然，本研究在正交试验设计阶段仍存在可以优化的空间，例如参考有效成分含量增加评价指标，提升试验结果的可靠性。后续可在确定最佳包合工艺的基础上，依托指纹图谱等分析手段，进一步完善质量控制与评价体系，为提升挥发油及其相关制剂质量提供更系统的技术参考。

## 参考文献

- 1 中国药典 2025 年版·一部[S]. 2025: 142-143, 911-912.
- 2 马继兴, 谢海洲, 尚志钧, 等, 辑编. 神农本草经辑注[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 146.
- 3 周美丽, 韩妮萍. 当归的有效成分及药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 1420-1427. [Zhou ML, Han NP. Research progress on active components and pharmacological action of *Angelica sinensis*[J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2024, 17(7): 1420-1427.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2024.07.038.
- 4 李伟霞, 泥文娟, 王晓艳, 等. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 40-47, 274. [Li WX, Ni WJ, Wang XY, et al. Chemical components and pharmacological action for Danggui (*Radix Angelicae Sinensis*) and predictive analysis on its quality markers[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2022, 40(6): 40-47, 274.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.06.009.
- 5 石玉, 李梦琦, 杨诗宇, 等. 当归挥发油的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(7): 1006-1014. [Shi Y, Li MQ, Yang SY, et al. Advances on chemical constituents of volatile oil from *Angelicae Sinensis Radix* and their pharmacological effect[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2024, 41(7): 1006-1014.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.1316.
- 6 吴国泰, 刘五州, 牛亭惠, 等. 当归挥发油对高血脂小鼠动脉粥样硬化的保护作用[J]. 中药材, 2016, 39(9): 2102-2107. [Wu GT, Liu WZ, Niu HT, et al. Protective effects of *Angelica sinensis* volatile oil on atherosclerosis in hyperlipidemia mice[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2016, 39(9): 2102-2107.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2016.09.042.
- 7 孙玉虹, 郑明善, 金瑛. 当归挥发油的药理作用及提取工艺研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(6): 451-453. [Sun YH, Zheng MS, Jin Y. Research progress on pharmacological effects and extraction process of volatile oil from *Angelica sinensis*[J]. Journal of Jilin Medical University, 2023, 44(6): 451-453.] DOI: 10.13845/j.cnki.issn1673-2995.2023.06.027.
- 8 江晓霞, 刘红宁, 姚子恒, 等. 中药挥发油的粉末化技术研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(11): 3560-3566. [Jiang XX, Liu HN, Yao ZH, et al. Research progress on powder technology of volatile oils in traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2022, 44(11): 3560-3566.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.11.028.
- 9 张秀芳, 张静宜, 刘明松, 等. 基于熵权法与响应面法优化香连和胃汤挥发油提取工艺[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(14): 1848-1855. [Zhang XF, Zhang JY, Liu MS, et al. Optimization of the extraction process of volatile oil from Xianglian Hewei soup based on entropy weight method and response surface method[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2022, 39(14): 1848-1855.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.14.009.
- 10 王晓禹, 吴国泰, 杜丽东, 等. 中药挥发油新型制剂及其质量控制的研究现状[J]. 中国药房, 2021, 32(20): 2551-2555. [Wang XY, Wu GT, Du LD, et al. Research status of new preparations of volatile oils from traditional Chinese medicine and their quality control[J]. China Pharmacy, 2021, 32(20): 2551-2555.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.20.19.
- 11 陈亮, 陈晓晴, 张君, 等. 基于正交试验结合 BP 神经网络-遗传算法优化杜仲补骨丸提取工艺[J]. 中药材, 2025, 48(4): 951-956. [Chen L, Chen XQ, Zhang J, et al. Optimization of the extraction process of Duzhong Bugu pill based on orthogonal experiment combined with BP neural network-genetic algorithm[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2025, 48(4): 951-956.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2025.04.026.
- 12 吴娜, 赵重博, 胡美变, 等. BP-ANN 结合正交试验法优化白附子多糖提取工艺[J]. 中成药, 2016, 38(6): 1248-1253. [Wu N, Zhao CB, Hu MB, et al. Optimizing the extraction of polysaccharides from *Typhonii Rhizoma* by BP-ANN combined with orthogonal test[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2016, 38(6): 1248-1253.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.06.010.
- 13 肖皖晴, 邹纯才, 鄢海燕. 基于 Box-Behnken 响应面结合 AHP-熵权法和 GA-BP 神经网络优化胡椒草茛菪微丸制备工艺[J]. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报, 2025, 46(6): 321-327. [Xiao WQ, Zou CC, Yan HY, et al. Optimization of preparation technology of pepper-piper response surface combined with AHP-entropy weight method and GA-BP neural network longum pellets based on Box-Behnken[J]. Journal of Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, 2025, 46(6): 321-327.] DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2025.06.001.
- 14 许淑美, 王婉怡, 朱志军, 等. 基于熵权法优化温胆汤挥发油提取及包合工艺[J]. 中医学报, 2025, 40(2): 288-296. [Xu SM, Wang WY, Zhu ZJ, et al. Optimization of volatile oil extraction and encapsulation process of Wendan decoction based on entropy weight method[J]. Acta Chinese Medicine, 2025, 40(2): 288-296.] DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2025.02.047.
- 15 朱其辉, 管敏, 顾和亚. 甘松挥发油胶体磨包合工艺建立[J]. 中成药, 2024, 46(6): 2001-2005. [Zhu QH, Guan M, Gu HY. Establishment of colloid mill inclusion process for volatile oil of *Nardostachys chinensis*[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2024, 46(6): 2001-2005.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.038.
- 16 张娜娜, 孙艳, 庄华青, 等. Box-Behnken 响应面法优化连翘挥发油的胶体磨包合工艺[J]. 中医药导报, 2023, 29(9): 43-46, 67. [Zhang NN, Sun Y, Zhuang HQ, et al. Box-Behnken response surface methodology for optimizing the inclusion process of volatile oil in Guipi mixture[J]. Guiding Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2023, 29(9): 43-46, 67.] DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2023.09.009.
- 17 刘李梅, 彭伟, 涂禾, 等. BP 人工神经网络结合正交试验优化解毒止血颗粒的提取工艺[J]. 世界中医药, 2019, 14(11): 2870-2874. [Liu LM, Peng W, Tu H, et al. Optimization of extraction process of Jiedu Zhixue granule by BP artificial neural network and orthogonal test[J]. World Chinese Medicine, 2019, 14(11): 2870-2874.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.11.010.
- 18 王迪磊, 宋乃琪, 杨凯丽, 等. 反向传播人工神经网络结

- 合正交试验优化荷叶降脂方的提取工艺[J]. 世界中医药, 2023, 18(11): 1525–1529. [Wang DL, Song NQ, Yang KL, et al. Optimization of the extraction process of Heye Jiangzhi prescription by BP artificial neural network combined with orthogonal test[J]. World Chinese Medicine, 2023, 18(11): 1525–1529.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-7202.2023.11.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-7202.2023.11.007).
- 19 张雨萌, 徐芳, 姚雨含, 等. 小茴香挥发油 $\beta$ -环糊精包合物的制备、表征及稳定性研究[J]. 食品与机械, 2024, 40(3): 203–209. [Zhang YM, Xu F, Yao YH, et al. Study on preparation, characterization and stability of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion compound of *Foeniculum vulgare* volatile oil[J]. Food & Machinery, 2024, 40(3): 203–209.] DOI: [10.13652/j.spjx.1003.5788.2023.81170](https://doi.org/10.13652/j.spjx.1003.5788.2023.81170).
- 20 中国药典 2025 年版. 四部[S]. 2025: 308.
- 21 姜明月, 齐爽, 曹继祥, 等. Plackett–Burman 联合 Box–Behnken 法优化桂枝挥发油包合工艺的研究[J]. 药学前沿, 2025, 29(7): 1108–1118. [Jiang MY, Qi S, Cao JX, et al. Optimization of inclusion process for *Ramulus cinnamomi* volatile oil using Plackett–Burman design combined with Box–Behnken response surface methodology[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2025, 29(7): 1108–1118.] DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202502024](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202502024).
- 22 李艳芳, 邱大伟, 魏瑞霞, 等. 基于响应面法结合 BP 神经网络优化天麻眩晕宁颗粒中挥发油包合工艺[J]. 现代中药研究与实践, 2025, 39(3): 74–79. [Li YF, Qiu DW, Wei RX, et al. Optimization of Tianma Xuanyunning granules volatile oil inclusion process based on response surface method combined with BP neural network[J]. Research and Practice on Chinese Medicines, 2025, 39(3): 74–79.] DOI: [10.13728/j.1673-6427.2025.03.013](https://doi.org/10.13728/j.1673-6427.2025.03.013).
- 23 张超, 韩丽, 杨秀梅, 等. BP 神经网络结合正交试验优化苦参方中荆芥挥发油的提取工艺[J]. 中成药, 2015, 37(1): 70–74. [Zhang C, Han L, Yang XM, et al. Extraction optimization for volatile oil from *Schizonepetae Herba* in Kushen recipe by back propagation neural network and orthogonal design[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(1): 70–74.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2015.01.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2015.01.014).
- 24 王单单, 白淑贤, 陈雪平, 等. 基于正交试验设计结合 BP 神经网络优选银丹活血通瘀胶囊提取工艺[J]. 中国现代中药, 2025, 27(2): 318–327. [Wang DD, Bai SX, Chen XP, et al. Optimization of extraction process of Yindan Huoxue Tongyu capsules by orthogonal design and BP neural network[J]. Modern Chinese Medicine, 2025, 27(2): 318–327.] DOI: [10.13313/j.issn.1673-4890.20240513001](https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20240513001).
- 25 韦小翠, 杨书婷, 张焱, 等. 都梁方中挥发油 $\beta$ -环糊精包合物的制备[J]. 中成药, 2019, 41(4): 721–726. [Wei XC, Yang ST, Zhang Y, et al. Preparation of  $\beta$ -cyclodextrin inclusion compounds of volatile oil in Duliang decoction[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2019, 41(4): 721–726.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1528.2019.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1528.2019.04.001).
- 26 郭嘉亮, 汪锦才, 邓秋莹, 等. 自由基引发剂对环糊精整体柱手性分离能力的影响研究[J]. 中国药业, 2018, 27(2): 11–15. [Guo JL, Wang JC, Deng QY, et al. Effect of radical initiator on enantioseparation ability of cyclodextrin functionalized polymethacrylate monoliths[J]. China Pharmaceuticals, 2018, 27(2): 11–15.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-4931.2018.02.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-4931.2018.02.003).
- 27 王巍, 杨武杰, 韩宇, 等. 正交实验结合 AHP 和 GA–BP 神经网络优化益黄散醇提工艺[J]. 中国药房, 2024, 35(3): 327–332. [Wang W, Yang WJ, Han Y, et al. Optimization of ethanol extraction process for Yihuang powder by orthogonal experiment combined with AHP and GA–BP neural network[J]. China Pharmacy, 2024, 35(3): 327–332.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.11](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.11).
- 28 吴作敏, 白淑贤, 宁萌, 等. 开心颗粒的水提工艺优化[J]. 中国药房, 2025, 36(22): 2790–2795. [Wu ZM, Bai SX, Ning M, et al. Optimization of water extraction technology of Kaixin granules[J]. China Pharmacy, 2025, 36(22): 2790–2795.] DOI: [10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.07](https://doi.org/10.6039/j.issn.1001-0408.2025.22.07).

收稿日期: 2025 年 12 月 18 日 修回日期: 2026 年 02 月 25 日  
本文编辑: 钟巧妮 李 阳