

BP 神经网络结合熵权法多指标优化四物汤水提工艺

江华娟¹, 何瑶^{1,2*}, 陈意¹, 崔兴龙¹, 傅超美^{1*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 贵州益佰制药股份有限公司, 贵州 贵阳 550001

摘要: **目的** 通过 BP 神经网络结合正交试验多指标优化四物汤水提工艺。**方法** 以加水量、提取时间、提取次数为考察因素, 在 R 语言环境下用熵权法计算 5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯 A、藁本内酯 8 种有效成分多指标综合得分作为评价指标, 先采用正交试验设计, 再建立 BP 神经网络模型, 通过网络训练, 预测四物汤最优水提工艺。**结果** 优化得到的四物汤水提工艺条件为加 8 倍量水, 提取 3 次, 每次 1 h, 检验样本的网络预测值和实际测量值的相对误差小于 1%。**结论** 建立的数学模型可对四物汤水提工艺进行分析和预测, 所得工艺稳定可行, 可高效提取四物汤中的有效成分。

关键词: 四物汤; 水提工艺; BP 神经网络; 熵权法; 正交试验; 多指标; 5-羟甲基糠醛; 绿原酸; 咖啡酸; 芍药苷; 阿魏酸; 毛蕊花糖苷; 洋川芎内酯 A; 藁本内酯

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)18-4313-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.009

Multi-index optimization of water extraction process of Siwu Decoction by BP neural network combined with entropy weight method

JIANG Hua-juan¹, HE Yao^{1,2}, CHEN Yi¹, CUI Xing-long¹, FU Chao-mei¹

1. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Guizhou Yibai Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang 550001, China

Abstract: Objective To optimize the water extraction process of Siwu Decoction by BP neural network combined with orthogonal experiment. **Methods** The water amount, the extraction time, and the extraction times were taken as factors. Entropy weight method was used to calculate the comprehensive scores of the multi-indicators of eight active components of 5-hydroxymethylfurfural, chlorogenic acid, caffeic acid, paeoniflorin, ferulic acid, verbascoside, senkyunolide A, and ligustilide in R language environment. Using comprehensive score as an evaluation indicator, the BP neural network model was established by orthogonal experiment design, and the optimal water extraction process of Siwu Decoction was predicted through network training. **Results** The optimized extraction process of Siwu Decoction was carried out by adding 8 times of water and extracting 3 times for 1 h. The relative error between the network predicted value and the actual measured value of the test sample was less than 1%. **Conclusion** The established mathematical model can analyze and predict the water extraction process of Siwu Decoction. The obtained process is stable and feasible, and can effectively extract the active ingredients in Siwu Decoction.

Key words: Siwu Decoction; water extraction process; BP neural network; entropy weight method; orthogonal experiment; multiple indicators; 5-hydroxymethylfurfural; chlorogenic acid; caffeic acid; paeoniflorin; ferulic acid; acteoside; senkyunolide A; ligustilide

四物汤全方由熟地黄、当归、川芎、白芍 4 味药材组成, 从《金匱要略·妇人妊娠篇》中的“芎归胶艾汤”提炼组方而成, 首载于唐代蔺道人所著《仙

授理伤续断秘方》, 用于治疗外伤瘀血疼痛。而后被载于我国第一部官方制剂规范宋代《太平惠民和剂局方》, 开始将其应用于妇产科疾病, 成为补血调经

收稿日期: 2019-05-16

基金项目: 四川省重点研发项目 (18ZDYF3528)

作者简介: 江华娟, 在读硕士研究生, 主要从事新制剂、新剂型和中药炮制工艺与机制研究。Tel: 18482135497 E-mail: 292956421@qq.com

*通信作者 何瑶, 副教授, 主要从事新制剂、新剂型和中药炮制工艺与机制研究。E-mail: 20660306@qq.com

傅超美, 教授, 主要从事新制剂、新剂型和中药炮制工艺与机制研究。E-mail: chaomeifu@126.com

的基础方^[1]。因其治疗妇科疾病效果显著,被后世医家称为“妇科第一方”“妇女之圣药”。四物汤现已开发成膏剂、合剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂等多种成方制剂,其中四物合剂、四物颗粒收载于《中国药典》2015年版^[2]。而目前对于四物汤制剂提取工艺的研究较少,尤其是少有的工艺研究也仅以阿魏酸、芍药苷等成分含量作为评价指标^[3-4]。中药复方具有多成分、多靶点、多层次、多途径、整体作用的特点,少数几个指标成分难以科学地评价制剂工艺优劣和制剂质量,进而得到与方剂功能主治相关的最优提取工艺,以保障临床用药的有效性和安全性。

课题组一直专注于四物汤药效物质基础与制剂工艺研究,前期进行了四物汤血清药物化学、代谢组学、谱效关系等研究^[5-8],辨识筛选得到8个成分作为四物汤的关键质量属性,能体现四物汤补血调经的传统功效,分别为5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯A、藁本内酯。因此,本实验以此8个成分作为评价指标,并采用熵权法进行权重赋予,规避人为误差,客观、真实、有效地进行工艺评价^[9-10]。同时,中药复方提取工艺是一个复杂多元优化问题,传统方法难以全面模拟,而BP神经网络是一种模拟人脑组织结构及其运转机制的智能系统,通过反向传播不断地调整网络的权值和阈值,为较好地处理复杂的非线性问题提供了选择,广泛应用于医学、物理、生物、地理等学科^[11-12]。故本实验在正交试验设计的基础上,建立BP神经网络模型,通过网络训练,进行四物汤水提工艺的试验设计和参数优化,可为其后续相关制剂生产提供有效性基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Thermo Dionex ULtiMate 3000 高效液相色谱系统,包括8154930 四元梯度泵、6022020 进样器、8155307 柱温箱、8149920 DAD 检测器、7313241 在线脱气机和 Chromelon Console 工作站,赛默飞世尔科技有限公司;DL-720D 数控超声波清洗器,上海之信仪器有限公司;FTS-10A 液体加热器,潮州市一壶百饮电器实业有限公司;N-1100 旋转蒸发器,上海泉杰仪器有限公司;UPK-I-10T 型优普系列超纯水器,四川优普超纯科技有限公司;SHB-III A 循环水式真空泵,北京中兴伟业有限公司;DD5 台式大容量低速离心机,湖南赫西仪器装备有限公司。

1.2 材料

熟地黄饮片(批号1901128,产地河南)、当归饮片(批号1901137,产地甘肃)、川芎饮片(批号1901002,产地四川)、白芍饮片(批号1812034,产地安徽)均购自四川省新荷花中药饮片有限公司,经成都中医药大学中药鉴定教研室蒋桂华教授鉴定,熟地黄为玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 干燥块根的加工炮制品,白芍为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根,川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎,当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根。遵循古籍《太平惠民和剂局方·卷九》中对四物汤的记载^[1]采用实验室自制酒当归进行实验,按照《中国药典》2015年版通则0213 中酒炙法^[2],取1000 g 当归饮片,加入200 g 黄酒拌匀,稍闷润,待酒吸尽后,置炒制容器内,用文火加热,炒至深黄色,取出晾凉,得到酒当归。

对照品5-羟甲基糠醛(批号wkq19010805)、咖啡酸(批号wkq16081501)、洋川芎内酯A(批号wkq18041907)、芍药苷(批号wkq18032104)、绿原酸(批号wkq18022809)均购自四川维克奇生物科技有限公司,HPLC 测定质量分数均≥98%;对照品藁本内酯,批号311B021,购自北京索莱宝科技有限公司,HPLC 测定质量分数≥98%;对照品毛蕊花糖苷,批号111530-201713,质量分数92.5%;对照品阿魏酸,批号110773-201614,质量分数99.0%,购自中国食品药品检定研究院。色谱纯磷酸(批号2016122601)、乙腈(批号WXBC8826V)、甲醇(批号WXBC9153V)购自西格玛奥德里奇贸易有限公司。

2 方法与结果

2.1 8种有效成分HPLC含量测定方法

2.1.1 色谱条件 色谱柱为Agilent HC-C₁₈柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.5%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~10 min, 5%~13%乙腈;10~35 min, 13%~21%乙腈;35~40 min, 21%~65%乙腈;40~47 min, 65%~80%乙腈;47~50 min, 80%乙腈,后运行5 min;波长切换条件:280 nm (0~10 min, 检测5-羟甲基糠醛)、327 nm (10~23 min, 检测绿原酸、咖啡酸)、230 nm (23~28 min, 检测芍药苷)、316 nm (28~35 min, 检测阿魏酸)、334 nm (35~40 min, 检测毛蕊花糖苷)、280 nm

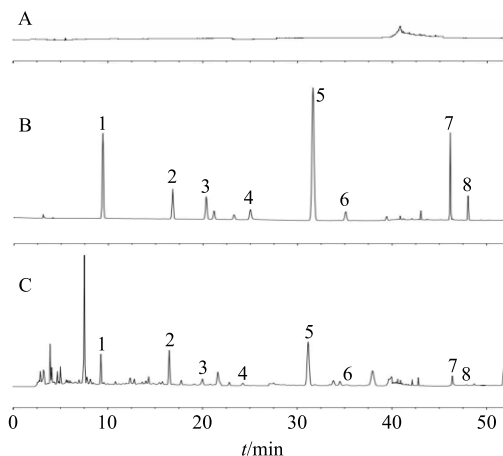
(40~47 min, 检测洋川芎内酯 A)、324 nm (47~50 min, 检测藁本内酯); 体积流量为 1.0 mL/min; 柱温为 23 ℃; 进样量为 10 μL。理论塔板数以阿魏酸峰计算不低于 5 000。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称定 5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯 A、藁本内酯对照品, 加入甲醇溶解制成质量浓度分别为 0.495、0.506、0.516、0.548、0.840、0.210、2.000、2.000 mg/mL 的单一对照品储备液。分别取上述对照品储备液适量, 置同一 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 摇匀, 得质量浓度分别为 5-羟甲基糠醛 24.75 μg/mL、绿原酸 75.9 μg/mL、咖啡酸 25.8 μg/mL、芍药苷 246.6 μg/mL、阿魏酸 84.0 μg/mL、毛蕊花糖苷 42.0 μg/mL、洋川芎内酯 A 74.9 μg/mL、藁本内酯 100 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.1.3 供试品溶液的制备 取酒当归、川芎、白芍、熟地黄各 25 g, 加 8 倍量水浸泡 0.5 h, 煎煮 1.5 h, 滤过得到煎液, 浓缩并定容至 200 mL (相当于原药材 0.5 g/mL)。精密量取 1 mL, 加超纯水稀释, 摇匀, 定容至 10 mL, 12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液过 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.1.4 系统适应性试验 分别吸取混合对照品溶液、供试品溶液各 10 μL, 注入液相色谱仪, 按“2.1.1”项下方法测定, 8 种成分可达基线分离, 各吸收峰的理论塔板数均不低于 5 000, 分离度大于 1.5, 色谱图见图 1。

2.1.5 线性关系考察 取“2.1.2”项下配制的混合对照品溶液, 通过 2 倍稀释法用甲醇分别稀释 2、4、8、16、32 倍, 制得系列质量浓度的混合对照品溶液。分别按照“2.1.1”项下色谱条件进行测定, 以质量浓度为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得到回归方程、相关系数 (r) 和线性范围, 结果分别为 5-羟甲基糠醛 $Y=0.983\ 2\ X+0.205\ 3$, $r=0.999\ 93$, 0.773~24.750 μg/mL; 绿原酸 $Y=0.302\ 5\ X-0.125\ 3$, $r=0.999\ 83$, 2.372~75.900 μg/mL; 咖啡酸 $Y=0.600\ 4\ X-0.044\ 8$, $r=0.999\ 93$, 0.806~25.800 μg/mL; 芍药苷 $Y=0.188\ 1\ X-0.206\ 9$, $r=0.999\ 30$, 2.569~246.600 μg/mL; 阿魏酸 $Y=0.617\ 3\ X-0.332\ 0$, $r=0.999\ 89$, 2.625~84.000 μg/mL; 毛蕊花糖苷 $Y=0.148\ 7\ X+0.279\ 6$, $r=0.999\ 28$, 1.312~42.000 μg/mL; 洋川芎内酯 A $Y=0.187\ 9\ X+0.793\ 3$, $r=0.999\ 84$, 2.341~74.900



1-5-羟甲基糠醛 2-绿原酸 3-咖啡酸 4-芍药苷 5-阿魏酸 6-毛蕊花糖苷 7-洋川芎内酯 A 8-藁本内酯
1-5-hydroxymethylfurfural 2-chlorogenic acid 3-caffeic acid
4-paeoniflorin 5-ferulic acid 6-acteoside 7-senkyunolide A
8-ligustilide

图 1 空白样品 (A)、混合对照品 (B) 和四物汤提取物 (C) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC diagram of blank sample (A), mixed reference (B), and Siwu Decoction extract (C)

μg/mL; 藁本内酯 $Y=0.244\ 7\ X+0.170\ 3$, $r=0.999\ 82$, 2.000~100.000 μg/mL。

2.1.6 精密度试验 取“2.1.2”项下方法配制的混合对照品溶液, 按照“2.1.1”项下色谱条件, 连续进样 6 次, 记录各组分色谱峰峰面积, 计算其 RSD。结果 5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯 A、藁本内酯的峰面积的 RSD 分别为 0.73%、0.64%、0.64%、1.13%、0.60%、0.63%、0.09%、0.59%, 结果表明仪器精密度良好。

2.1.7 稳定性试验 取“2.1.3”项下方法制备的同一供试品溶液, 室温放置, 按照“2.1.1”项下色谱条件, 于 0、2、4、8、12、24 h 进样, 记录各组分色谱峰峰面积, 计算 RSD。结果 5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯 A、藁本内酯的峰面积 RSD 分别为 0.21%、0.17%、0.28%、0.08%、0.13%、1.85%、1.42%、0.75%, 表明供试品溶液在室温下 24 h 内稳定性良好。

2.1.8 重复性试验 根据“2.1.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按照“2.1.1”项下色谱条件测定, 计算各组分色谱峰峰面积, 计算 RSD。结果 5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯 A、藁本内酯质量分数的 RSD 分别为 1.53%、1.75%、1.65%、2.14%、1.34%、

1.78%、1.97%、1.75%，表明方法重复性良好。

2.1.9 加样回收率试验 精密吸取 6 份已知各成分量的四物水提液样品 10 mL，分别精密加入 5-羟甲基糠醛 0.163 mg、绿原酸 0.191 mg、咖啡酸 0.036 mg、芍药苷 3.110 mg、阿魏酸 0.251 mg、毛蕊花糖苷 0.028 mg、洋川芎内酯 A 0.410 mg、藁本内酯 0.165 mg，按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液，按照“2.1.1”项下色谱条件进行测定，结果 5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯 A、藁本内酯的平均加样回收率分别为 99.62%、100.04%、98.65%、98.09%、101.18%、99.22%、98.70%、96.99%，RSD 分别为

1.07%、1.07%、1.22%、0.87%、1.71%、1.93%、0.84%、1.50%，结果表明该方法回收率良好。

2.2 四物汤水提工艺正交试验设计

分别对浸泡时间、加水量、提取时间、提取次数进行单因素实验，在单因素实验分析结果的基础上选取对水提工艺影响较大的加水量(A)、提取时间(B)、提取次数(C)作为影响因素，进行 3 因素 3 水平的 $L_9(3^4)$ 正交试验设计，取酒当归、川芎、白芍、熟地黄各 25 g，共 9 份，按照正交试验设计条件进行提取并根据“2.1.3”项下方法进行制样。因素水平设计见表 1，方差分析见表 2。方差分析结果表明各因素对综合评分的影响顺序为 $C > B > A$ ，

表 1 正交试验设计方案及结果及其 BP 神经网络预测结果

Table 1 Design scheme and results of orthogonal test and predicted value by BP neural network

试验号	因素				质量分数/(mg·g ⁻¹)								综合评分	预测综合评分
	A/倍	B/h	C/次	D(误差)	5-羟甲基糠醛	绿原酸	咖啡酸	芍药苷	阿魏酸	毛蕊花糖苷	洋川芎内酯 A	藁本内酯		
1	6(1)	0.5(1)	1(1)	(1)	0.038 5	0.206 7	0.028 5	2.287 5	0.294 0	0.056 8	0.055 1	0.071 6	0.295 1	0.295 1
2	6(1)	1.0(2)	2(2)	(2)	0.055 2	0.335 6	0.065 7	3.971 4	0.558 0	0.166 8	0.086 8	0.011 2	0.493 1	0.493 1
3	6(1)	1.5(3)	3(3)	(3)	0.070 4	0.433 0	0.076 0	4.296 6	0.603 3	0.135 4	0.163 0	0.012 1	0.547 4	0.548 7
4	8(2)	0.5(1)	2(2)	(3)	0.062 2	0.418 7	0.065 4	4.155 3	0.652 2	0.089 6	0.122 5	0.025 5	0.529 3	0.529 3
5	8(2)	1.0(2)	3(3)	(1)	0.075 6	0.320 2	0.086 3	4.707 9	0.712 6	0.079 4	0.146 9	0.004 2	0.573 9	0.584 8
6	8(2)	1.5(3)	1(1)	(2)	0.045 5	0.237 8	0.044 5	2.946 9	0.403 0	0.079 7	0.072 1	0.060 7	0.372 8	0.413 8
7	10(3)	0.5(1)	3(3)	(2)	0.065 1	0.453 4	0.048 9	4.569 0	0.788 1	0.076 2	0.096 6	0.011 4	0.573 8	0.570 2
8	10(3)	1.0(2)	1(1)	(3)	0.073 9	0.440 3	0.056 3	4.326 6	0.705 6	0.093 0	0.096 4	0.010 7	0.545 9	0.538 6
9	10(3)	1.5(3)	2(2)	(1)	0.059 4	0.323 4	0.036 1	3.394 0	0.493 0	0.017 5	0.113 8	0.035 9	0.424 8	0.418 6
K_1	1.335 6	1.398 2	1.213 8	1.293 8										
K_2	1.476 0	1.612 9	1.447 2	1.439 7										
K_3	1.544 5	1.345 0	1.695 1	1.622 6										
R	0.208 9	0.267 9	0.483 1	0.328 8										
K_1'	1.336 9	1.394 6	1.247 5	1.298 5										
K_2'	1.527 9	1.616 5	1.441 0	1.477 1										
K_3'	1.527 4	1.381 1	1.703 7	1.616 6										
R'	0.191 0	0.221 9	0.456 2	0.318 1										

表 2 方差分析

Table 2 Analysis of variance

方差来源	离差平方和	自由度	F 值	显著性
A	0.007 6	2	10.635 6	
B	0.002 2	2	3.058 6	
C	0.056 0	2	78.783 1	$P < 0.05$
D(误差)	0.000 7	2		

$$F_{0.05}(2, 2) = 19.00 \quad F_{0.01}(2, 2) = 99.00$$

因素 C 为具有显著性影响，因素 A，B 则无显著影响。直观分析发现， A_3 和 B_2 的 K 值明显大于 A_1 和 B_1 。综合考虑，确定最优工艺为 $A_3B_2C_3$ ，即为 100 g 四物汤药材加 10 倍量水提取 3 次，每次 1 h。

2.3 8 种成分提取结果综合评价值的计算

将正交试验得到 8 种成分的含测结果，使用 MATLAB R2015a 软件进行编程，计算熵权权重值，得到 5-羟甲基糠醛、绿原酸、咖啡酸、芍药苷、阿

魏酸、毛蕊花糖苷、洋川芎内酯 A、藁本内酯的权重分别为 0.100 8、0.116 9、0.126 1、0.089 5、0.097 4、0.100 7、0.123 8、0.244 8。综合评分=5-羟甲基糠醛含量×0.100 8+绿原酸含量×0.116 9+咖啡酸含量×0.126 1+芍药苷含量×0.089 5+阿魏酸含量×0.097 4+毛蕊花糖苷含量×0.100 7+洋川芎内酯 A 含量×0.123 8+藁本内酯含量×0.244 8，式中含量=各指标成分量/生药材量。结果见表 1。

2.4 BP 人工神经网络

2.4.1 模型建立 本实验采用 3 层结构的 BP 神经网络建立模型，输入节点数为 3 个，即加水量(A)、提取时间(B)、提取次数(C)，输出节点数为 1 个，即综合评分。见图 2。

2.4.2 网络训练及参数 采用上述确定的 BP 网络结构，使用 MATLAB R2015a 软件进行语言编程，构建网络并训练，成功建立了 1 个 3-10-1 的网络模型，可较好地拟合各因素水平与四物汤中 8 种成分综合评分的映射关系。先对加水量、提取时间、提取次数这 3 个因素分别进行赋值，再应用此模型进行仿真模拟，网络的训练均方误差曲线见图 3，从

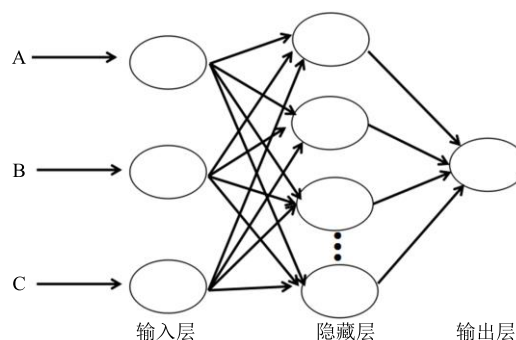


图 2 BP 神经网络模型结构示意图

Fig. 2 Schematic diagram of BP network model structure 而优化最佳提取工艺参数，以网络预测值和实测值进行回归分析。结果表明预测值和真实值非常接近(图 4)，相关系数 $r=0.999\ 99$ ，表明该网络模型性能良好。

2.4.3 BP 神经网络预测 将“2.3”项下正交试验结果中 9 组实验数据作为训练组进行训练，得到网络预测值。直观分析发现， A_2 、 B_2 、 C_3 的 K 值明显大于 A_1 、 B_1 、 C_1 (表 2)。故经过 BP 神经网络模型仿真优化后，得到最优工艺为 8 倍量水提取 3 次，每次 1 h。

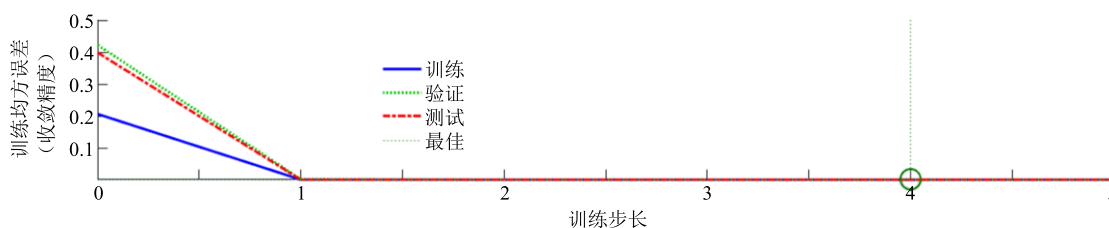


图 3 BP 人工神经网络训练过程

Fig. 3 BP artificial neural network training process

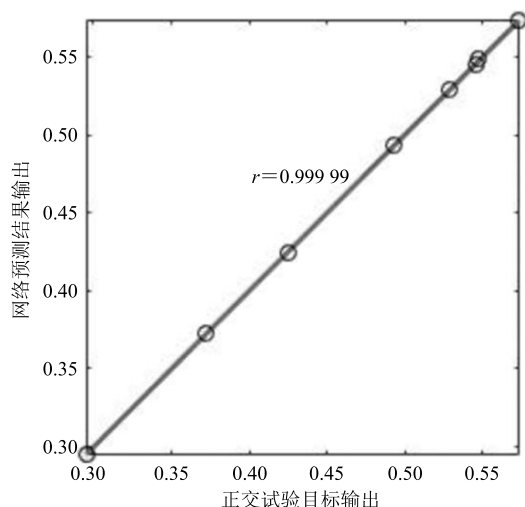


图 4 BP 人工神经网络优化结果回归分析

Fig. 4 Regression analysis of BP artificial neural network optimization results

2.5 验证实验

称取酒当归、川芎、白芍、熟地黄各 25 g，共 6 份，按照正交试验与 BP 神经网络模型优化工艺分别进行 3 批验证试验，测定 8 种成分的含量。发现前者四物汤中 8 种成分综合评分均值为 0.574 2，后者综合评分均值为 0.576 1 (表 3)，可知 BP 神经网络优化效果更理想。因此，最终确定四物汤最佳提取工艺为 8 倍量水，提取 3 次，每次 1 h。

3 讨论

四物汤在《太平惠民和剂局方·卷九》中谓：“当归(去芦，酒浸，炒)、川芎、白芍药、熟干地黄(酒洒蒸)，各等分”^[1]。故遵循古籍采用炮制品酒炒当归、酒蒸熟干地黄来进行实验。查阅文献发现^[13-14]，加水量、提取时间、提取次数对四物汤水提工艺有较大影响。中药复方具有多成分、多靶点的特点，

表 3 验证实验结果
Table 3 Verification test results

组别	质量分数/(mg·g ⁻¹)								综合评分 平均值
	5-羟甲基糠醛	绿原酸	咖啡酸	芍药苷	阿魏酸	毛蕊花糖苷	洋川芎内酯 A	藁本内酯	
正交试验	0.075 8	0.520 2	0.067 2	4.683 1	0.451 8	0.100 1	0.136 9	0.013 4	0.570 4
最优工艺	0.072 7	0.531 7	0.073 9	4.407 9	0.698 3	0.123 7	0.142 1	0.018 9	0.576 0
	0.068 9	0.437 2	0.089 2	4.454 3	0.781 9	0.083 9	0.152 1	0.020 3	0.576 4
BP 神经网络	0.089 1	0.489 0	0.047 9	4.452 3	0.812 6	0.099 4	0.105 2	0.014 2	0.576 3
优化工艺	0.072 3	0.320 2	0.066 3	4.738 0	0.612 6	0.123 1	0.167 8	0.010 2	0.572 5
	0.079 3	0.371 9	0.056 3	4.594 2	0.802 1	0.092 2	0.146 9	0.016 9	0.579 5

现已开展的四物汤水提工艺研究,多以单因素为其评价指标,难以科学评价中药复方的提取工艺,本实验多指标评价优化得到的四物汤水提工艺更具有科学性和合理性。

本实验考察指标的选择,基于课题组前期研究进展,立足于四物汤有效性,针对四物汤质量控制指标单一的问题,运用血清药物化学的方法,并通过可测性与药效相关的综合分析辨识得到该 8 个物质,建立 HPLC-DAD 波长切换法同时测量 8 种成分的含量。其中芍药苷、阿魏酸、藁本内酯是四物汤的造血成分^[15-16],芍药苷、咖啡酸、阿魏酸、洋川芎内酯具有拮抗离体子宫收缩效应^[17],毛蕊花糖苷、5-羟甲基糠醛均具有清除自由基能力^[18-20]。故本实验采用此 8 种有效成分综合评分优化四物汤水提工艺,比单指标优化更为全面、准确、有效,更符合中药复方多成分、多靶点、多层次、多渠道、整体作用的特点。

正交试验得出的最优参数条件往往具有一定局限性,仅限定在所设水平上,而不是一定范围内的最优方案,而 BP 人工神经网络弥补了传统方法在反映非线性关系中的不足,多因素多水平之间的关系通过数学模型建立可更稳定准确,在研究复杂非线性系统中提供了有利的方法。

BP 人工神经网络能通过自主学习寻找到大范围内的最优提取工艺条件,可用于在提取工艺中建立多指标与多参数之间的关系,该方法既不需要增加试验次数,又能定量分析因素变化规律和寻找最佳参数组合,为其他中药有效成分的提取工艺提供了一个新思路^[21-24]。

本实验正交设计优化得到的最优工艺为为四物汤药材加 10 倍量水,而经过 BP 神经网络模型仿真优化后,得到最优工艺为加 8 倍量水,在保证有效

成分转移率的同时还降低了成本。

参考文献

- [1] 太平惠民和剂局. 陈庆平, 陈冰鸥, 校注. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [3] 魏学军, 林先燕, 赵鸿宾, 等. Box-Behnken 设计-效应面法优选四物汤活性成分的提取工艺 [J]. 黔南民族医学学报, 2017, 30(4): 235-238.
- [4] 郭江玉, 闫彦, 孙磊, 等. 层次分析法多指标评价优选四物汤提取工艺 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(11): 54-56.
- [5] 何瑶, 傅超美, 毛茜, 等. 四物汤不同提取工艺对血虚模型小鼠造血功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 198-200.
- [6] 周莉江, 何瑶. 四物汤对急性血瘀模型大鼠血液流变性作用的研究 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 3-6.
- [7] 刘婷婷, 何瑶, 王丽娟, 等. HPLC 法同时测定四物汤中 6 种成分的含量 [J]. 中药材, 2016, 39(7): 1602-1604.
- [8] 何瑶, 王丽娟, 刘婷婷, 等. 基于代谢组学技术分析四物汤治疗原发性痛经证的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(12): 82-89.
- [9] 柳兰, 李雅, 郭志华, 等. Box-Behnken 响应面法结合 G1-熵权法的理气活血复方浸膏喷雾干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2560-2566.
- [10] 虞立, 张宇燕, 杨洁红, 等. R 语言多目标优化养阴通脑颗粒组方中 3 种黄酮类指标成分提取工艺 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1156-1161.
- [11] Pernía-Espinoza A V, Ordieres-Meré J B, Martínez-de-Pisón F J, et al. TAO-robust backpropagation learning algorithm [J]. Neural Networks, 2005, 18(2): 191-204.
- [12] 汤少梁, 张笑笑. 基于 BP 神经网络的中医药产业安全评价与预警研究 [J]. 中草药, 2017, 48(2): 406-418.

- [13] 伍勇, 贺福元, 曹燕, 等. 星点设计-效应面法优化四物汤提取工艺 [J]. 中国药房, 2009, 20(36): 2830-2832.
- [14] 王守愚, 史公良, 姜连英. 四物颗粒剂的提取工艺研究 [J]. 中草药, 2006, 37(6): 869-870.
- [15] 高月, 马增春, 梁乾德, 等. 四物汤的方证结合研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(2): 211-216.
- [16] 曾柳庭, 刘慧萍, 杨凯麟, 等. 四物汤有效成分的关联性分析 [J]. 中成药, 2017, 39(3): 576-582.
- [17] 朱敏, 唐于平, 宿树兰, 等. 四物汤对小鼠离体子宫收缩模型的生物效应及物质基础评价研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(4): 245-247.
- [18] 沈华旦, 方江济, 郭鹏程, 等. 基于 HPLC-UV-DPPH 法的地黄和熟地黄药材抗氧化活性成分比较研究 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 582-588.
- [19] Wang M Y, Zhao F M, Peng H Y, *et al.* Investigation on the morphological protective effect of 5-hydroxymethylfurfural extracted from wine-processed *Fructus Corni* on human L02 hepatocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2): 424-428.
- [20] Liu A, Zhao X, Li H, *et al.* 5-Hydroxymethylfurfural, an antioxidant agent from *Alpinia oxyphylla* Miq. improves cognitive impairment in A β 1-42 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(2): 719-725.
- [21] 韩荣荣. 基于遗传算法的 BP 神经网络在多目标药物优化分析中的应用 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [22] 虞立, 何昱, 金伟锋, 等. 数学模型在中药研究方面的应用进展 [J]. 中草药, 2014, 45(14): 2106-2110.
- [23] 李敏, 周静, 虞立, 等. 丹参酮 II_A 提取工艺的优化 [J]. 中成药, 2018, 40(3): 741-744.
- [24] 申明金. 人工神经网络在中药研究与生产中的应用进展 [J]. 山东化工, 2016, 45(16): 50-52.