

• 药剂与工艺 •

基于灰色关联分析法辨识中药生产过程关键工艺参数

陈 勇¹, 陈 明¹, 王 钧², 李页瑞², 张 欣³, 徐芳芳³, 肖 伟^{3*}, 吴永江^{1*}

1. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058

2. 苏州泽达兴邦医药科技有限公司, 江苏 苏州 215000

3. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 应用灰色关联分析法辨识中药生产过程关键工艺参数。**方法** 以热毒宁注射液生产过程中金银花、青蒿(金青)萃取工段为例, 采用灰色关联分析法计算比较该工段各工艺参数对质量指标影响的重要性大小, 并结合层次分析法与 Spearman 等级相关分析法相互验证。**结果** 灰色关联分析法得出工艺参数对质量指标影响重要性的排序为萃取平均体积流量(X_4)>调酸后 pH 值(X_2)>萃取浓缩出膏温度(X_7)>醇沉浓缩浸膏质量(X_1)>盐酸质量(X_3)>萃取时间(X_6)>体积流量相对标准偏差(X_5), 与层次分析法得到的工艺参数排序的相关系数为 0.893。根据工艺参数影响重要性大小, 确定萃取平均体积流量、调酸后 pH 值、萃取浓缩出膏温度为金青萃取工段关键工艺参数。**结论** 灰色关联分析法用于分析筛选中药生产过程关键工艺参数具有可行性, 并能为下一步建立过程预测模型以及在线反馈调控提供理论参考依据。

关键词: 灰色关联分析法; 关键工艺参数; 中药生产过程; 层次分析法; Spearman 等级相关分析法; 萃取工段; 热毒宁注射液

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2019)03-0582-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.008

Identification of key process parameters of Chinese materia medica production process based on grey relation analysis

CHEN Yong¹, CHEN Ming¹, WANG Jun², LI Ye-rui², ZHANG Xin³, XU Fang-fang³, XIAO Wei³,
WU Yong-jiang¹

1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

2. Suzhou ZeDaXingBang Pharmaceutical Co., Ltd., Suzhou 215000, China

3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To identify the key process parameters of the Chinese materia medica (CMM) production process by using grey relation analysis (GRA) method. **Methods** Taking *Lonicerae Japonicae Flos* and *Artemisiae Annuae Herba* extraction section of Reduning Injection as an example, GRA was adopted to calculate and compare the influence of the process parameters on the quality index. Meanwhile, analytic hierarchy process (AHP) combined with Spearman rank correlation analysis was used to validate mutually. **Results** According to GRA results, the relative importance of process parameters was ranked as follows: average volume flow rate of extraction (X_4)>pH after acid adjustment (X_2)>the paste temperature of extracting concentration (X_7)>alcohol precipitation concentrated extract weight (X_1)>hydrochloric acid weight (X_3)>extraction time (X_6)>relative standard deviation of flow rate (X_5). The correlation coefficient between the order by GRA and that by AHP was 0.893. According to the importance of process parameters, the average volume flow rate of extraction, the pH after acid adjustment, and the paste temperature of extracting concentration were identified as the key process parameters. **Conclusion** The results obtained in this study show the feasibility of GRA in selecting key process parameters, which can provide theoretical reference for the establishment of prediction model as well as online feedback regulation.

收稿日期: 2018-10-08

基金项目: 现代中药创新集群与数字制药技术平台(2013ZX09402203); 重大新药创制科技重大专项(2018ZX09201010)

作者简介: 陈 勇(1976—), 男, 博士, 研究员, 研究方向为中药生产自动化控制。Tel: 13588155197 E-mail: chen Yong1@zju.edu.cn

*通信作者 吴永江, 博士生导师, 教授, 研究方向为药品质量评价与控制。E-mail: yjwu@zju.edu.cn

Key words: grey relation analysis; key process parameters; production process of CMM; analytic hierarchy process; Spearman rank correlation analysis; extraction section; Reduning Injection

2005 年, 人用药品注册技术国际协调会 (International Conference on Human Drug Registration Technology, ICH) Q8 指南提出了质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念^[1], 即基于科学原则和质量风险管理理念, 强调对药品生产过程的理解, 明确工艺参数对质量指标的影响, 从而对生产过程进行设计、管理和控制, 更好地确保药品质量。近年来, QbD 理念在制药行业得到广泛关注, 在中药生产领域, QbD 理念也被引入各生产工段的研究, 如提取、醇沉^[2]、包衣^[3]、干燥^[4]等过程, 以及指纹图谱开发方法^[5]和固体脂质纳米粒研究^[6]中。实施 QbD 理念的主要步骤包括辨识关键质量属性、辨识关键工艺参数、建立工艺参数与质量属性间的数学关系以及调控等, 其中确定关键工艺参数是关键的一步, 对模型调参、控制过程稳定具有重要意义。目前常用的关键工艺参数确定方法有风险分析法^[7]、Plackett-Burmann 设计法^[4]、Pearson 相关性分析法^[8]、标准偏回归系数法^[9]、知识组组法^[10]等。

灰色关联分析法 (grey relation analysis, GRA) 为邓聚龙教授灰色系统理论的核心内容之一^[11], 是一种多因素统计分析方法, 用灰色关联度 (grey relational grade, GRG) 来描述系统间关联强弱。实质上是比较 2 个系统数据发展曲线的接近程度, 即发展曲线越接近, 变化趋势就越接近, 关联度就越大。目前, 灰色关联分析法已在环境污染评估^[12]、金融风险预测^[13]、过程参数优化^[14-15]等方面得到广泛应用。在中药研究方面, 灰色关联分析法在谱效关系研究^[16]以及气候因子对中药品质影响研究^[17]方面也有一定应用。层次分析法 (analytic hierarchy process, AHP) 由 Saaty 教授于 20 世纪 70 年代提出, 是一种定性定量分析相结合的多目标决策分析方法, 目前在工业自动化^[18]、食品^[19]、医疗^[20]等领域广泛应用, 在中药研究领域常应用于提取工艺优选^[21]、质量评价^[22]、配伍分析^[23]等。

热毒宁注射液是由青蒿 *Artemisiae Annuae Herba*、金银花 *Lonicerae Japonicae Flos*、栀子 *Gardeniae Fructus* 3 味药材制得的中药复方注射液, 具有清热解毒的功效, 现行生产过程主要有提取、浓缩、醇沉、萃取、干燥等工段。

目前, 中药生产过程萃取工段的研究较少, 灰

色关联分析法在中药生产工艺分析的应用也较少。本实验以金银花、青蒿 (金青) 浸膏萃取工段研究为例 (工艺流程见图 1), 分别采用 GRA 和 AHP 2 种方法研究各工艺参数对质量指标的影响大小, 并对工艺参数相对重要性进行排序比较, 结合 Spearman 等级相关性分析法相互验证方法的可行性, 最终确定金青萃取工段关键工艺参数, 为后期生产过程中预测模型的建立、过程反馈控制提供理论参考。

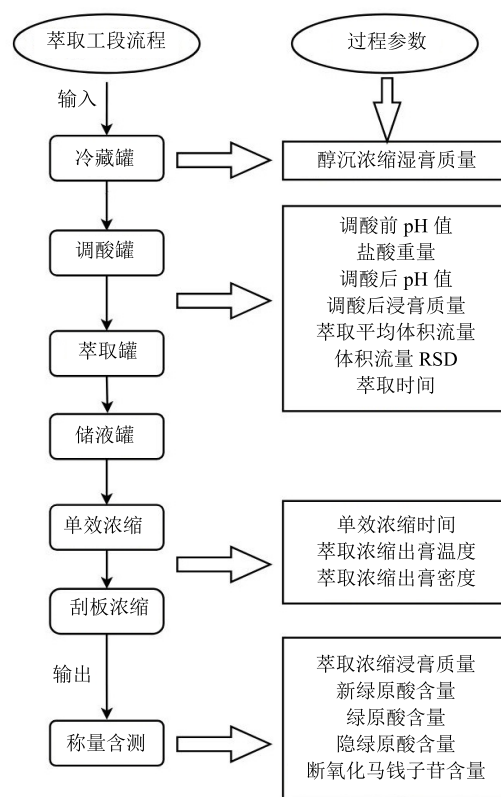


图 1 金银花、青蒿萃取工段工艺流程图

Fig. 1 Process flow chart of *Lonicerae Japonicae Flos* and *Artemisiae Annuae Herba* extraction

1 原理方法

1.1 数据无量纲化方法

计算灰色关联度之前, 需对数据进行无量纲化处理。本实验采用均值化处理方法, 相比极值化、标准化方法而言, 具有能消除量纲、最大程度保留数据变异性的优势。数据均值化处理的计算公式为 $x' = x / \bar{x}$, 其中 $\bar{x}$ 为样本数据均值, x 为原数据, x' 为处理后数据。

1.2 GRA

1.2.1 灰色关联系数 依据邓氏关联度计算方法, 设有参考序列 $X_0 = \{y(k) | k=1, 2, 3, \dots, n\}$, 比较序列 $X_i = \{x_i(k) | i=1, 2, \dots, m; k=1, 2, 3, \dots, n\}$, 则序列 X_0 与 X_i 在 k 点的关联系数为 $\xi_i(k) = [\min_k \min_i |y(k) - x_i(k)| + \rho \max_k \max_i |y(k) - x_i(k)|] / [\max_k |y(k) - x_i(k)| + \rho \max_k \max_i |y(k) - x_i(k)|]$, 式中 $|y(k) - x_i(k)|$ 表示序列 X_0 与 X_i 在 k 点差值的绝对值; $\min_k \min_i |y(k) - x_i(k)|$ 表示差值绝对值的 2 级最小值, 即在各序列差值最小值的基础上得出所有序列的差值最小值; $\max_k \max_i |y(k) - x_i(k)|$ 为差值绝对值的 2 级最大值; ρ 为分辨系数, 取值区间为 (0, 1), 通常取 $\rho=0.5$ 。

1.2.2 GRG 关联系数 $\xi_i(k)$ 表示参考序列 X_0 与比较序列 X_i 在 k ($k=1, 2, 3, \dots, n$) 点的关联程度, 求取 n 个关联系数的均值, 即两序列间的灰色关联度, 用以表示参考序列 X_0 与比较序列 X_i 间的整体关联程度。灰色关联度 $\gamma(X_0, X_i)$ 的计算公式如下。

$$\gamma(X_0, X_i) = 1/n \sum_{k=1}^n \xi_i(k)$$

1.3 AHP

针对某一决策目标, 层次分析法是由专家学者对同一层次元素两两比较, 以 1-9 标度法^[24]构建判断矩阵, 计算各元素的权重系数, 从而确定各元素对目标的重要性大小, 优选决策方案。定义随机一致性比率 $CR=CI/RI$ (CI 为一致性指标, RI 为平均随机一致性指标) 为衡量判断矩阵是否合理的指标。当 $CR < 0.1$ 时, 认为判断矩阵具有一致性, 所得权重系数合理有效。 RI 值可查表得, CI 计算公式如下。

$$CI = (\lambda_{\max} - n) / (n - 1)$$

$$\lambda_{\max} = 1/n \sum_{i=1}^n \left(\sum_{j=1}^n (a_{ij} \times w_j) / w_i \right)$$

n 为判断矩阵的阶数, a_{ij} 为判断矩阵中对应的标度, w_i 为归一化权重系数

1.4 Spearman 等级相关性分析法

Spearman 等级相关分析能用于检验同一对象的 2 种评估排序在统计学意义上是否一致^[25]。设对某一评价对象的两种排序分别为 A 和 B, A 的等级顺序为 $A = \{A_i | i=1, 2, \dots, m\}$, B 的等级顺序为 $B = \{B_i | i=1, 2, \dots, m\}$, 排序规则为由好到坏, n 为该评价对象的总数。则 A 和 B 的等级相关系数为 $r_s = 1 - 6 \sum_{i=1}^m d_i^2 / [n(n^2 - 1)]$, 其中 $d_i = A_i - B_i$, 由公式

可以看出, A、B 2 种排序顺序差别越大, d_i^2 越大, 则等级相关系数 r_s 越小。一般地, $r_s \in [-1, 1]$, r_s 越大, 正相关程度越强, 2 种排序的一致性越好。

1.5 数据来源

收集来自于江苏康缘药业有限公司的热毒宁注射液生产过程中金银花、青蒿浸膏萃取工段实际生产数据 298 批, 部分原数据示例见表 1, 主要包括醇沉浓缩浸膏质量 (X_1)、调酸后 pH 值 (X_2)、盐酸质量 (X_3)、萃取平均体积流量 (X_4)、体积流量的相对标准偏差 (RSD, X_5)、萃取时间 (X_6)、萃取浓缩出膏温度 (X_7)、萃取浓缩湿膏质量 (Y_1)、新绿原酸含量 (Y_2)、绿原酸含量 (Y_3)、隐绿原酸含量 (Y_4)、断氧化马钱子苷含量 (Y_5)。

1.6 统计分析

因金青萃取工段的输出质量参数 (如萃取浓缩湿膏质量、新绿原酸含量、绿原酸含量、隐绿原酸含量、断氧化马钱子苷含量) 均为生产监控指标, 故对这 5 个质量参数分别进行研究分析。本实验将 298 批原数据进行均值化处理, 以质量指标 ($Y_1 \sim Y_5$) 为参考序列, 工艺参数 ($X_1 \sim X_7$) 为比较序列 (表 1), 分别计算两序列间的关联度值, 得到基于数据计算的各工艺参数重要性排序 A。同时, 采用 AHP 方法, 请 15 位生产控制人员对各工艺参数两两比较, 构建判断矩阵, 计算各工艺参数的权重系数, 得到基于经验的工艺参数重要性排序 B, 最后应用 Spearman 等级相关分析对排序 A、B 进行一致性验证, 最终确定金青萃取工段关键工艺参数。

数据处理由 MATLAB 2017a (美国 Math Works 公司)、Minitab 17 (美国 Minitab 公司) 等软件完成。

2 结果与分析

2.1 GRA 结果分析

对数据均值化处理后, 各质量指标与工艺参数的灰色关联度计算结果见表 2, 各质量指标对应的工艺参数的关联度排序见表 3。由表可知, Y_1 对应的工艺参数关联度排序为 $X_1 > X_3 > X_4 > X_2 > X_7 > X_6 > X_5$ 。即 X_1 、 X_3 与 X_4 对 Y_1 的关联性较强, 而 X_5 、 X_6 对 Y_1 的相关性稍小, 说明 X_1 、 X_3 表示重量的参数对 Y_1 影响显著; Y_2 、 Y_3 与 Y_4 所对应的工艺参数关联度排序具有一致性, 即 X_4 、 X_2 、 X_7 对三者的影响相对较大, 而 X_6 、 X_5 的影响较小, 表明绿原酸类化合物受酸碱度、温度等因素影响较大; 另外, Y_5 与 Y_1 所对应的关联度排序具有一致性。由此得出, X_2 、 X_7 作为敏感性影响因素, 其变化对质量指标影

表 1 部分原数据示例

Table 1 Samples of some production raw data

批号	X_1/kg	X_2	X_3/kg	$X_4/(\text{L}\cdot\text{h}^{-1})$	X_5	X_6/h	$X_7/^\circ\text{C}$	Y_1/kg	$Y_2/\%$	$Y_3/\%$	$Y_4/\%$	$Y_5/\%$
z170101	397.6	2.04	15.6	59.618	0.062	14.50	61.2	46.8	2.10	14.4	2.90	1.80
z170102	427.1	2.03	15.6	60.013	0.036	15.16	61.6	51.9	2.20	13.9	2.90	1.80
z170103	405.1	1.97	16.8	58.196	0.047	14.45	63.0	44.7	2.30	14.6	3.20	1.90
z170104	445.0	1.93	16.9	59.980	0.039	14.17	65.3	52.0	2.40	14.7	3.20	2.00
z170105	379.6	1.92	16.2	58.296	0.044	14.48	65.3	44.3	2.20	14.6	3.00	1.80
z170106	417.2	2.01	15.7	60.003	0.038	13.38	63.7	45.6	2.20	14.3	3.00	1.70
z170107	417.8	2.03	16.2	60.001	0.037	13.38	61.9	57.0	2.00	14.2	2.80	2.70
z170115	442.7	2.07	16.8	59.926	0.073	14.19	60.1	51.4	2.20	15.1	3.00	2.20
z170116	412.0	2.00	16.2	59.078	0.040	14.17	67.0	43.9	2.40	14.9	3.20	2.10
z170117	454.3	2.03	19.1	59.532	0.050	14.54	62.0	49.3	2.20	14.2	3.00	1.60
z170118	384.3	1.92	15.6	59.971	0.040	12.59	61.5	39.4	2.20	13.7	2.90	1.70
z170119	417.2	1.93	16.2	59.241	0.055	14.29	63.5	41.3	2.20	13.8	2.90	1.70
z170120	405.1	1.97	15.6	60.018	0.042	13.18	62.7	46.9	2.30	13.8	3.10	1.60
z170121	408.6	2.02	14.4	59.914	0.040	14.45	62.0	48.3	2.20	13.6	2.90	1.50
z170122	419.6	1.91	16.7	59.808	0.037	14.02	68.1	44.8	2.50	14.9	3.30	1.70
z170201	381.9	2.10	14.8	59.968	0.040	12.59	62.1	43.1	2.50	15.0	3.30	1.70
z170202	386.6	2.07	14.4	59.236	0.069	13.38	69.6	37.6	2.40	15.0	3.30	1.70
z170203	476.3	2.10	20.8	60.003	0.040	15.16	64.6	54.1	2.30	14.5	3.00	1.70
z170204	397.0	2.08	16.6	60.646	0.062	13.55	61.9	44.7	2.40	15.1	3.20	1.90
z170205	454.9	2.01	16.7	59.977	0.037	14.27	66.0	53.4	2.40	14.4	3.20	1.90

表 2 灰色关联度计算结果

Table 2 Results of grey relational grade

参数	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
Y_1	0.870 7	0.848 3	0.851 7	0.849 3	0.780 4	0.793 2	0.845 4
Y_2	0.837 8	0.857 6	0.837 5	0.857 8	0.764 6	0.847 1	0.857 3
Y_3	0.906 9	0.920 6	0.861 8	0.926 1	0.801 2	0.840 5	0.919 8
Y_4	0.875 1	0.897 5	0.863 1	0.899 4	0.784 7	0.855 6	0.896 7
Y_5	0.800 8	0.788 8	0.790 1	0.791 4	0.733 2	0.746 3	0.784 7
均值	0.858 3	0.862 6	0.840 8	0.864 8	0.772 8	0.816 5	0.860 8

表 3 各质量指标关联度排序

Table 3 GRG ranking of each quality indicator

质量指标	关联度排序
Y_1	$X_1 > X_3 > X_4 > X_2 > X_7 > X_6 > X_5$
Y_2	$X_4 > X_2 > X_7 > X_6 > X_1 > X_3 > X_5$
Y_3	$X_4 > X_2 > X_7 > X_1 > X_3 > X_6 > X_5$
Y_4	$X_4 > X_2 > X_7 > X_1 > X_3 > X_6 > X_5$
Y_5	$X_1 > X_4 > X_3 > X_2 > X_7 > X_6 > X_5$
综合排序	$X_4 > X_2 > X_7 > X_1 > X_3 > X_6 > X_5$

响较大; X_4 对于萃取过程而言, 一定程度决定了萃取程度是否完全, 对萃取过程具有重要影响; 在目

前数据控制范围内, X_5 、 X_6 对质量指标的影响相对较小。

综上所述, 5 个质量指标与各工艺参数的关联度排序一定程度上具有一致性, 取关联度的均值得到综合排序 A 为 $X_4 > X_2 > X_7 > X_1 > X_3 > X_6 > X_5$ 。即相对于萃取时间 (X_6)、体积流量的 RSD (X_5), 萃取平均体积流量 (X_4)、调酸后 pH 值 (X_2) 和萃取浓缩出膏温度 (X_7) 对各质量指标影响较大。

2.2 AHP 结果分析

各工艺参数两两比较, 构建的判断矩阵见表 4, 计算得到各工艺参数 ($X_1 \sim X_7$) 的权重系数分别为 0.113 9、0.240 8、0.162 4、0.334 6、0.029 7、0.046 9、0.071 9。一致性检验中, 计算得 $CI=0.035 1$, 查 RI 表可知, $n=7$ 时, $RI=1.32$, 故 $CR=CI/RI=0.026 6$ 。 $CR<0.1$, 判断矩阵满足一致性检验。根据权重系数, 得到各工艺参数相对重要性排序 B 为 $X_4 > X_2 > X_3 > X_1 > X_7 > X_6 > X_5$ 。

2.3 Spearman 等级相关性分析结果

应用 Minitab 17 软件对 GRA 得到的数据理论排序 A 与 AHP 得到的经验排序 B 进行 Spearman

表 4 工艺参数成对比较判断矩阵

Table 4 Judgment matrix of process parameters

工艺参数	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7
X_1	1	1/3	1/2	1/3	5	3	2
X_2	3	1	2	1/2	7	5	3
X_3	2	1/2	1	1/3	5	4	3
X_4	3	2	3	1	7	5	5
X_5	1/5	1/7	1/5	1/7	1	1/2	1/3
X_6	1/3	1/5	1/4	1/5	2	1	1/2
X_7	1/2	1/3	1/3	1/5	3	2	1

等级相关性分析, 得到等级相关系数 $\gamma_s=0.893$, 说明 2 种排序正相关程度较强, 在统计意义上具有一致性。GRA 与 AHP 2 种方法结果的相互验证, 证明了二者在分析中药生产过程工艺参数重要性方面具有可行性。

3 讨论

中药生产过程是一个多工艺参数综合作用系统, 具灰因白果特质, 确定中药生产过程的关键工艺参数对控制过程稳定、提高药品质量具有重要作用。本实验以热毒宁注射液生产过程中金青萃取工段为例, 创新性引用 GRA 对生产过程实时监测的数据进行分析研究, 并得出各工艺参数相对重要性排序, 为中药在线生产过程工艺研究提供参考。

结果显示, 各工艺参数关联度值相差较小, 一方面由于分析数据来源于实际生产过程, 工艺参数在限定的监控范围内波动, 数据变化不明显; 另一方面说明该工段工艺相对稳定。同时, 5 个质量指标对应的工艺参数关联度排序具一致性, 萃取平均体积流量 (X_4)、调酸后 pH (X_2) 及萃取浓缩出膏温度 (X_7) 影响重要性较大, 说明可进一步控制优化这些参数范围, 更好地控制过程稳定。研究表明, 新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、断氧化马钱子苷在酸性 pH、低温条件下较为稳定^[26-27], 否则易转化分解, 致使含量降低, 尤其在绿原酸与新绿原酸、隐绿原酸之间相互转化作用十分明显。因此, 表征溶液 pH 值、温度的工艺参数即调酸后 pH 值 (X_2)、盐酸质量 (X_3)、萃取浓缩出膏温度 (X_7) 影响较大, 这与 GRA 得出的结论相符。另外, 本研究将 GRA 与 AHP 相结合, 客观数据计算结果与专业经验结论相互验证, 说明 GRA 用于生产过程工艺参数重要性分析的可行性。因此, 根据工艺参数影响的相对重要性, 确定萃取平均体积流量 (X_4)、调酸后

pH 值 (X_2)、萃取浓缩出膏温度 (X_7) 为金银花、青蒿浸膏萃取工段关键工艺参数, 为后期模型的反馈调控及生产过程在线控制提供理论依据。

参考文献

- [1] International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Pharmaceutical development, Q8 [S]. 2005.
- [2] 厉 瑶. 质量源于设计理念在丹红提取和醇沉过程分析中的应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [3] 韩天燕, 付亭亭, 费文玲, 等. 基于质量源于设计理念的仙曲片薄膜包衣工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2564-2570.
- [4] 张俊鸿, 何 雁, 许 燕, 等. 基于质量源于设计理念的风咳颗粒喷雾干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 2061-2066.
- [5] 张娟娟, 孙 巍, 王 萍, 等. 基于分析方法质量源于设计 (AQbD) 的复方丹参滴丸皂苷指纹图谱开发方法初步研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3992-3997.
- [6] 张小飞, 邢传峰, 果秋婷. 基于质量源于设计 (QbD) 理念优化穿心莲内酯固体脂质纳米粒 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 194-200.
- [7] Van Bockstal P J, Mortier S T F C, Corver J, et al. Quantitative risk assessment via uncertainty analysis in combination with error propagation for the determination of the dynamic design space of the primary drying step during freeze-drying [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 121: 32-41.
- [8] 王 磊. 热毒宁注射液关键生产工段智能放行若干技术的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2018.
- [9] 沈金晶, 龚行楚, 潘坚扬, 等. 基于质量源于设计理念的金银花水提液石灰乳沉淀工艺优化研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1074-1082.
- [10] 崔雅华, 王 茜, 徐 冰, 等. 质量源于设计: 基于知识组织的中药生产潜在关键工艺参数的辨识 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 1-8.
- [11] 邓聚龙. 灰理论基础 [M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2002.
- [12] You M L, Shu C M, Chen W T, et al. Analysis of cardinal grey relational grade and grey entropy on achievement of air pollution reduction by evaluating air quality trend in Japan [J]. *J Clean Prod*, 2017, 142(4): 3883-3889.
- [13] Jiang H, He W W. Grey relational grade in local support vector regression for financial time series prediction [J]. *Expert Syst Appl*, 2012, 39(3): 2256-2262.
- [14] Sehgal A K, Meenu. Grey relational analysis coupled with principal component analysis to optimize the machining

- process of ductile iron [J]. *Mater Today: Proc*, 2018, 5(1): 1518-1529.
- [15] Patil P J, Patil C R. Analysis of process parameters in surface grinding using single objective Taguchi and multi-objective grey relational grade [J]. *Perspect Sci*, 2016, 8: 367-369.
- [16] 林梦雅, 张玉萍, 李 雅, 等. 基于灰色关联度分析的丹参提取物抗炎作用谱效关系研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3447-3452.
- [17] 李 倩, 梁宗锁, 董娟娥, 等. 丹参品质与主导气候因子的灰色关联度分析 [J]. 生态学报, 2010, 30(10): 2569-2575.
- [18] Acharya V, Sharma S K, Gupta S K, *et al*. Analyzing the factors in industrial automation using analytic hierarchy process [J]. *Comput Electr Eng*, 2018, 71: 877-886.
- [19] Fabjanowicz M, Bystrzanowska M, Namiesnik J, *et al*. An analytical hierarchy process for selection of the optimal procedure for resveratrol determination in wine samples [J]. *Microchem J*, 2018, 142: 126-134.
- [20] Agapova M, Bresnahan B W, Linnau K F, *et al*. Using the analytic hierarchy process for prioritizing imaging tests in diagnosis of suspected appendicitis [J]. *Acad Radiol*, 2017, 24(5): 530-537.
- [21] 孙铭忆, 李冰韶, 王永洁, 等. 基于模糊层次分析法优选复方黄芪水浸膏提取工艺路线 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 325-329.
- [22] Nie Y, Yao W F. A comprehensive quality evaluation method based on C₃₀-HPLC and an analytic hierarchy process for Chinese herbal formula, *Erzhiwan* [J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 2045-2055.
- [23] 金磁力, 胡建星, 金宏威, 等. 基于支持向量机与层次分析法的中药方剂配伍分析 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2817-2823.
- [24] Ishizaka A, Labib A. Review of the main developments in the analytic hierarchy process [J]. *Expert Syst Appl*, 2011, 38(11): 14336-14345.
- [25] 张卫华, 赵铭军. 指标无量纲化方法对综合评价结果可靠性的影响及其实证分析 [J]. 统计与信息论坛, 2005, 20(3): 33-36.
- [26] 朱 鹏, 苗潇磊, 陈 勇. 绿原酸、隐绿原酸和新绿原酸在中性和碱性 pH 条件下的降解动力学 [J]. 药学学报, 2016, 51(1): 122-126.
- [27] Narita Y, Inouye K. Degradation kinetics of chlorogenic acid at various pH values and effects of ascorbic acid and epigallocatechin gallate on its stability under alkaline conditions [J]. *J Agr Food Chem*, 2013, 61(4): 966-972.