

人工神经网络在中药相关研究领域的应用

杨 岩^{1,3}, 肖佳妹^{1,3}, 王 韧^{1,3}, 刘润南^{1,3}, 贺福元^{1,2,3}, 杨岩涛^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

摘 要: 人工神经网络是 20 世纪 80 年代以来人工智能领域兴起的研究热点, 其从信息处理角度对人脑神经网络进行抽象化描述, 建立某种简单模型; 按不同的连接方式组成不同的网络, 实现高级机器和联想记忆的共同作用, 广泛应用于计算机、物理、经济、医药等行业。其采用并行分布的处理方式, 具有高容错性、智能化、自主学习等特点, 模拟处理复杂问题具有得天独厚的优势。而中医药领域研究内容繁杂、影响因素众多, 人工神经网络的优势恰恰可以很好地处理这些问题, 有着良好的互补性, 因此其在中医药研究领域的应用越来越广泛。尝试对人工神经网络在中医药研究领域的应用进行总结, 为中医药现代化研究提供支撑和参考。

关键词: 人工神经网络; 中药复方; 中药制剂; 智能优化; 中医药

中图分类号: R283.3; R285; R282.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)13-3230-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.13.32

Application of artificial neural network in research of Chinese materia medica

YANG Yan^{1,3}, XIAO Jia-mei^{1,3}, WANG Ren^{1,3}, LIU Run-nan^{1,3}, HE Fu-yuan^{1,2,3}, YANG Yan-tao^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Key Laboratory of Druggability and preparation of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Key Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: Artificial neural network (ANN) has been a hot topic in the field of artificial intelligence since 1980s. It abstracts the neural network of human brain from the angle of information processing and establishes some simple model. It is widely used in computer, physics, economics, medicine and other industries to form different networks according to different connection modes to realize the joint action of advanced machine and associative memory. It adopts parallel and distributed processing method, which has the characteristics of high fault tolerance, intelligence, autonomous learning and so on. It has the unique advantage to deal with complex problems. However, the research contents are complicated and numerous in the field of Chinese materia medica (CMM). The advantages of ANN can deal with these problems well and have good complementarity. Therefore, the application of ANN is becoming more and more extensive in the field of CMM research. This paper attempts to summarize the application of ANN in the field of CMM research in order to provide support and reference for the research of CMM modernization.

Key words: artificial neural network; Chinese materia medica compound; Chinese materia medica preparation; intelligent optimization; traditional Chinese medicine

人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是一种以生物学中枢神经网络为基本原理, 以网络拓扑知识为理论基础, 模拟人脑的神经系统对复杂

信息的处理机制的一种数学模型。它实际上是一个有大量简单节点、相互连接传递的复杂网络, 能够进行复杂逻辑运算的系统, 具有高度的非线性、非

收稿日期: 2019-02-26

基金项目: 湖南省重点研发计划项目 (2018NK2041); 湖南省教育厅优秀青年基金项目 (2015B172); 湖南省中医药科研基金项目 (201494); 湖南省教育厅一般项目 (2015C1039); 湖南省“十二五”省级药学重点学科开放基金项目 (1007); 湖南中医药大学化学工程与技术一流学科建设项目

作者简介: 杨 岩 (1995—), 男, 湖北武汉人, 在读硕士研究生, 主要从事中药药剂学、中药制药工程学研究。

Tel: (0731)88458223 E-mail: 1043624698@qq.com

***通信作者** 杨岩涛, 男, 博士, 副教授, 硕士研究生导师。Tel: (0731)88458223 E-mail: xdyt1@163.com

局限性、非定性和非凸性的 4 个基本特征^[1]。目前人工神经网络应用最为广泛的是反向传播 (BP) 神经网络,除此之外还有霍普菲尔德 (Hopfield) 神经网络、双向联想记忆 (BAM) 神经网络、径向基函数 (RBF) 神经网络、小脑模型连接控制 (CMAC) 神经网络等^[2]。

中药是中医治病的物质基础,成分复杂,且中医治疗多以复方入药,讲究药物配伍,体现协同作用。中药复方复杂的特性可被简单描述为在变化无常的活动后呈现出的某种尚未完全阐明的规律。中药复方配伍在制剂学中主要表现为化学成分的复杂性及有效成分的不确定性;中药品种繁多,同名异物及同物异名的现象普遍存在,真伪混淆,以次充好的现象偶有发生;同时还存在栽培和野生差异,鉴定时需综合运用多种学科,也使鉴定工作极为复杂。这些复杂问题背后的规律用常规数学模型难以描述,而 ANN 以其独特的模式识别、预测与模拟等能力为基础^[3],在处理这类复杂问题时展现出了强大的适应性。目前已在药物剂型处方设计、生产工艺优化、药物缓控释系统研究、生物药剂学、体内/体外相关性研究、药物动力学、临床药学、药物分析与检验、中药鉴定学、中药功效分类、中药药性及中药复方配伍规律研究等方面得到了广泛的应用并取得了一些成果^[4]。

1 人工神经网络在中药制剂学中的应用

中药制药过程影响因素众多,在提取过程中涉及到提取方法、药材颗粒大小、提取时间、提取次数、提取温度、浸泡时间、溶剂用量、溶剂种类等;在浓缩过程^[5]中涉及到液位、温度、压力(真空度)、蒸气压力调节阀开度等因素;醇沉工艺中涉及到需要达到的乙醇浓度、初膏浓度、乙醇用量以及药液温度、加醇方式、室内温度、醇沉时间等因素;成型工艺^[6]中涉及到辅料用量、种类、比例、混合成型方法、时间等。制药工艺条件的最终确定直接影响成品的质量,工艺条件的优化是制药过程研究最为重要的部分之一。目前工艺设计的实验方案多采用正交设计、均匀设计、响应面设计等方法进行优选,然而这些方法在处理多因素、多水平的非线性问题时存在明显的缺陷,往往只能进行局部选优,并且实验周期长,实验成本高。而 ANN 以实验数据作为训练集进行训练后可获得较优的数学规律模型,从而更为准确地对工艺过程进行优化。

1.1 提取工艺优化研究

提取过程作为中药制药工程的先行步骤,提取工艺的优化对制药生产有着举足轻重的作用,历来是制药工艺优化的关键。但提取过程中影响因素众多,且由于成分众多,提取过程又为多组分发生交叉化学反应创造了有利条件。正源于此,也形成了最终中药提取物“粗、大、黑”的固有弊端,同时众多反应的出现也造成了提取过程的模型多为非线性且更为复杂。而 ANN 在处理多因素非线性关系的复杂问题上拥有十分出色的计算模拟能力,如果设计合理,ANN 能以任意的精确度逼近任意复杂的非线性映射,因此使用 ANN 进行提取工艺优化优势明显。有研究采用 BP 神经网络模型结合遗传算法或 R 语言等对生物碱、皂苷、黄酮等活性成分的提取工艺进行了优化,获得了更迭次数少且精密度高的优化工艺参数^[7-10]。这些研究为其他中药活性成分提取工艺的优化提供了研究思路。利用 ANN 与传统正交设计、响应面设计等实验方法相结合,可以提高所获得工艺参数的优化精度,同时降低了数据处理的难度。但 ANN 是通过调整神经元之间的权值或阈值进行拟合,其拟合过程不存在具体的函数表达式,因此优化值不能以传统的优化方法来获得。然而遗传算法的引入则可协助 ANN 更好地解决中药活性成分提取优化过程中的非线性问题。可根据具体实际过程结合其他方法使 ANN 更好地适用于中药提取过程。

1.2 控缓释制剂制备工艺优化研究

中药剂型的创新是中药开发的重要载体,控缓释制剂通过制剂学手段调整药物的动力学行为,克服某些药物临床顺应性差的缺陷。近年来,中药控缓释制剂的研究开发受到了广大药剂工作者的重视,推动中药制剂的快速发展。但中药成分复杂,理化性质并非各成分的简单加合,制备过程优化困难。国内外学者利用 ANN 的处方设计和预测功能,可较好地优化制剂制备工艺,研究表明,采用 ANN 优化控缓释制剂制备工艺的结果明显优于正交试验设计,如果在 ANN 的基础上结合粒子群优化法处理制剂工艺的多维非线性问题将取得更好的效果^[11-12]。

中药制剂工艺对制剂质量的影响巨大,而传统优化方法的精确度受限,ANN 具有更好的预测及训练能力,通过强大的计算机赋值筛选过程,寻找各因素的最佳条件,以获得优化工艺。通过此法进行

优化的过程可以在对有效成分无显著性差异影响的情况下, 优选出适合大生产的工艺条件, 并有望在实验室小规模生产工艺路线打通后, 将之放大至工业生产中。可以利用模拟优化算法验证、复审、完善实验室工艺确定的生产条件, 为工业化生产设备选型及正式生产物料能量消耗等提供数据, 大幅降低研发成本。

1.3 体内-体外相关性评价研究

在一般药动学吸收、分布、代谢、排泄 (ADME) 的动态变化过程中, 量-时-效关系需要利用一定的数学模型进行拟合分析。而中药制剂的体内外研究难点在于制剂成分复杂, 化学反应多且体内有效成分的血药浓度难以监测。单成分的体内外研究往往利用体外释药数据来预测药物体内过程, 有效简化研究过程。在 ANN 用于中药制剂体内外相关性评价研究过程中, 可对体外累积释放百分数与体内吸收分数之间建立线性拟合关系, 再通过药动学模型结合 ANN 根据所得数据训练网络, 确认处方成分和体内相关参数的关系, 利用测定药物的释放度和动物体内的血药浓度, 验证所得模型的准确性^[13]。通过采用 ANN 对药物的量效、时效关系的智能化训练学习, 可以建立起某种药物的量-效、时-效及量-时-效的人工智能模型, 同时 ANN 的预测性可初步估计体内外相关性, 从而减少实验难度, 有效缓解生物等效性评价预测值与实测值的差异矛盾, 提高其一致性研究的成功率。

1.4 中药药动学研究

中药复方是多成分共同作用的系统, 其药效系多成分共同作用产生拮抗或协同的效果^[14]。但药效研究过程中干扰因素多、有效信息大量缺失, 中药药动学研究决不能也无法简单套用单成分研究的方法和思路, 而必须在整体观念的指导下开展研究才是正确的方向。中药成分的多样性、药效成分的不确定性及其成分之间的相互作用为中药药动学研究带来了巨大的困难, 而具有自适应性, 能处理非线性关系的 ANN 模型则可以在中药药动学研究过程中发挥重要作用。有研究将 BP 神经网络用于预测山茱萸中莫诺昔的药动学参数^[15]。建立 [2-11-5] 的网络结构, 输入层包含 2 个神经元, 即给药剂量和大鼠质量; 输出层包含 5 个神经元, 代表山茱萸中莫罗宁昔的 5 个药动学 (PK) 参数: 半衰期 ($t_{1/2}$)、峰浓度 ($C_{\max}$)、达峰时间 ($t_{\max}$)、药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 和 $AUC_{0-\infty}$, 通过大量训练数据建立输入、

输出数据之间的关系。该方法能够较好预测 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 及 $C_{\max}$, 而 $t_{1/2}$ 、 $t_{\max}$ 得到结果有较大差异, 该研究结果尚能客观准确地反映各因素的内在关系, 并有助于指导符合中医理论特点的整体体内外评价影响的研究。在中药群体药动学研究过程中^[16], 可采用非线性混合效应模型法先获得目标药物中各单体成分的群体药动学参数, 再经优化处理后, 采用总量统计矩法拟合出各成分群体药动学参数。但仍存在需要获得各单成分参数方可开展研究的问题。因此, 如能在总量统计矩等相关数学模型的基础上, 运用 ANN 将给药情况与药效学、给药情况与药动学、药动学与药效学或其他与治疗相关的因素相关联^[17], 将能够更好地应用于中药多成分药动学研究。

2 ANN 在中药鉴定学中的应用

中药材产地较多, 同名异物、同物异名的现象众多, 给中药材鉴定带来巨大困扰。模式识别方法的应用带来了解决问题的思路。所谓模式识别是指对表征事物或现象的各种形式的信息进行处理和分析, 以便对事物或现象进行识别、分类和解释^[18], 基于这些特点, ANN 在中药材产地、品种及真伪鉴别中亦有着广泛的应用, 能够为市场规范管理提供可行的方法。

2.1 中药材产地鉴别

中药材产地众多, 同种药材不同产地质量差异明显, 道地药材的概念也正源于此。在中药材产地鉴别的相关研究中, ANN 与红外光谱解析结合得到了广泛应用^[19-22]。如在枸杞的产地鉴定, 预先测定 45 种不同产地枸杞样品的红外光谱, 结合小波变换对光谱变量进行压缩以提高神经网络的训练速度, 利用 ANN 聚类分析进行预测鉴别, 正确识别率极高。如能利用 ANN 结合传统产地鉴别技术, 能够更加适合于大批量样品的产地快速鉴别, 且可靠性较高, 可以为中药材产地鉴别、质量监控等提供新的方向。

2.2 中药材品种鉴别

中药材品种鉴定多需要大量样本训练, 以保证其结果准确性。当前的品种鉴定^[23-25]中, 无论是应用傅里叶红外扫描紫花地丁样品, 结合 BP 神经网络处理数据, 建立相应指纹图谱分析, 还是利用电子鼻技术获取不同储藏年限陈皮气味信息并转化为相应信号数据, 采用 BP 神经网络预测准确率, 均具有实际应用价值。利用 ANN 技术可快速对中药材品种进行鉴别, 同时可在此基础上进一

步建立中药材质量标准,保障中药材质量,为中医药现代化奠定物质基础。

2.3 中药材真伪鉴别

近年以来,中药材市场的大规模药材流通,其巨大利益驱使部分人铤而走险,以假乱真,严重影响了人民群众用药的安全、有效及中医药事业的健康发展。ANN 作为拥有大量神经元节点的自适应非线性动态系统,通过调整内部大量相互连接节点之间的关系,及时反馈信息,其最典型特点在于其模式识别,将多种药材样本的特征向量作为输入量,进而能进行质量评价及中药鉴定。在众多中药真伪鉴别中,有研究^[26-27]采用衰减全反射傅里叶变换红外光谱(ATR-FTIR)法结合神经网络或使用卷积深度神经网络识别系统分别对薏苡仁与草珠子种仁,人参、西洋参饮片进行真伪鉴别,获得相应特征向量集和正伪品数据集。这种结合可解决传统鉴别技术预处理复杂、人为干扰因素多等问题,有效降低中药材真伪鉴别难度,为市场流通伪品鉴别提供识别手段,对于药材质量保证有重要的实用价值。但要 ANN 技术在真伪鉴别中广泛应用则需要采集更多中药材饮片数据集,建立数据库扩充中药材鉴别品种。

2.4 中药材价格预测

药材价格受到信息滞后、中药材种植面积、成本波动等多方面因素影响,故其价格常因时而变、因量而变。价格变化将影响中成药生产成本,还可能造成中药材质量下降,将给中药资源及制剂行业等造成不利影响。中药材价格变化多呈现复杂的非线性关系,常规的指数平滑模型、趋势外推模型和滑动平均模型难以反映出非线性特征。随着非线性理论的研究和应用工具的快速发展,RBF 网络模型被广泛运用于经济金融领域的预测^[28],在蔬菜价格预测中也有应用^[29],这都为中药材价格预测提供了可行的操作。当前多数研究都是将小波变换与 RBF 神经网络模型相结合,通过数据归一化处理,模型进行定阶,样本分类,预测输出,计算性能评价^[30]对中药材价格进行建模预测分析。所得结果可较准确地预测价格波动,其造成的不良影响则可以提前规划处理。因此,利用 ANN 对中药材价格进行预测,可以指导药农种植栽培过程,对于提高药农抗风险能力、增加药农收入具有现实意义。同时可保障中药生产企业的成本,便于企业进行成本控制和品质保障,对中成药市场有着重要的意义。

3 ANN 与中药基本理论

3.1 中药药性研究

中药的性味归经作为传统中药药理学的核心,迄今依然指导着中医临床治疗,作为中药和中医连接桥梁的理论基础。但在现代医学中,并未得到明显的重视。其主要原因是涉及多种因素,首先中药药性作为一个整体,分割简化的研究完全不能印证实际上的中药性味归经混杂存在;其次中药药性是有限的而中药的作用是广泛的^[31],对于整体作用的规律采用分解式逼近是不符合中药的整体观。中药药性的研究大多采用类似电子鼻、电子舌^[23,32]等相关仿生技术进行信号处理,模式识别技术的则能较好的处理数据,其中不仅限于 ANN,主成分分析、聚类分析、线性判别分析往往都具有该项特征,皆有相关应用。

研究思路先后以单因素和多因素建立非条件 Logistic 回归,筛选与药性相关的有统计学意义的药材属性特征,再构建基于中药材属性特征的药性判别的 BP 神经网络模型,并以此模型对药材的药性进行判别分类^[33]。有研究利用经验得到对中药的认识,以评分形式做主观量化;然后以此评分为学习样本,训练 BP 网络拟合评分人员的认识方式,建立中药数值化的主观评价模型^[34]。在不考虑中药相生相克关系的前提下,以补益类复方药性特征数据为研究对象^[35],利用结合图形用户界面(GUI)仿真界面实现功效预测,采用 BP 神经网络挖掘中药的四性、五味、归经与其中药功效的内在联系,建立中药复方的四性、五味、归经和功效的预测模型。

3.2 中药复方配伍规律研究

中药复方配伍涉及药效与物质之间的关系,并不是几种或几十种药物的简单堆砌,而是依据药物各有所长的功用,在辨证、立法的基础上选药配伍并发挥整体增效减毒的调节作用,使各具特性的群药组合成一个新的有机整体^[36]。通过将数学方法应用于临床处方分析中,挖掘处方用药的配伍规律,从而更好地指导临床用药。

在配伍相关研究中^[37-38],基于 BP 网络算法探讨半夏泻心汤的配伍规律,实现对半夏泻心汤及其类方中 8 味药物药味药量的胃黏液分泌的预测,同时清晰地表明复方药味与剂量配伍之间的关系。最优预测结果是 [8-8-1] 的神经网络结构,每种药物剂量变化及不同药物组合对胃黏液分泌的影响程度各不相同,且预测相关系数好于多元线性模型。在

当归-川芎药对整体功效与化学物质关联性分析中,首次将多指标综合指数法运用在效应指标标化与整合当中,得到各指标的权重系数,以此计算出总效应值作为输出层,将当归-川芎药对中 7 种主要效应成分和总芳香酸、总苯酞内酯的含量作为输入层拟合并分析。进而阐释方药不同功效的效应物质及其对整体功效的贡献大小。其贡献率算法则是首先对某一成分含量的 2% 进行上下浮动变化,分别得到 2 个值,然后依据这 5 个数值算出该成分含量的变化率,再乘以该成分在此效应中 ig 给药的含量,即得该成分对该效应的贡献率;再运用 ANN 技术拟合求解。结果表明当归-川芎药对 1.5:1 水提物的整体补血效应最好,1:1 醇提物的总活血化瘀效应最好,1.5:1 醇提物的总调经止血效应最好。该模型的应用为临床配伍用药提供更加简洁、清晰的思路,针对不同病症进行合理的配伍用药。

3.3 中药有效成分含量测定

目前中药产品通常存在由于缺乏有效的分析过程而质量不稳定的问题。中药分析手段多采用高效液相色谱(HPLC)法和薄层色谱(TLC)法进行含量测定,往往存在着耗时长、重现性差等缺点,需寻找出合适的技术对普遍认知的测定方法进行改进。如在中药制药过程的近红外光谱分析,建立校正模型是其最为重要的一步。在线性模型中,多元线性回归分析(MLR)、主元回归法(PCR)、偏最小二乘法(PLS)最为常用;在非线性模型中,BP-ANN、支持向量回归(SVR)、随机森林(RF)^[36]等非线性拟合算法出现频率也较高。

ANN 能分析中药体系存在的非线性现象及其产生根源。针对普通神经网络训练慢、容易陷入局部最优的缺点,发展了采用循环监控的改进 BP-ANN 计算方法。用光谱主成分作为网络输入,以消除光谱中存在的共线性,用相关光谱图和性质权重光谱图筛选得到特征光谱范围,并对网络结构进行了系统优化。当前对部分中药的研究中^[37-42],有将传统红外紫外分析方法同 BP-ANN 结合测定甘露醇含量,所得结果精度优于 PCR 和 PLS。在基本神经网络下将虚拟组分-ANN 结合,建立训练网络和拟合网络的双网络 ANN 算法,在不经分离的前提下,对秦皮甲素、秦皮乙素多组分浓度的同时测定,使复杂中药体系多组分浓度预测的准确度大大提高。将 ANN 技术应用于中药含量分析预测,多种方法结合分析使用,相得益彰,摒弃各自缺陷,

可挖掘出高效、合理的分析方法。

4 ANN 拓展中药研究新思路

刘昌孝院士等^[43]提出的“中药质量标志物(Q-marker)”新概念对促进中药质量标准的建立和监控具有重要指导意义,对中药现代化进程的重要意义不言而喻。在对质量标志物进行研究时亦发现中药质量标志物在中药加工的不同阶段具有不同的体现方式,中药资源的中药材外观性状,炮制加工中的成分、原药材质量、炮制的方法和火候,制剂学过程的成分迁移变化规律,制药领域中过程的管理与控制等。因此,如能针对中药研究的各个领域,利用 ANN 的广适性,将其与中药生产各个环节相结合,建立各个体系的数学模型,用现代语言表征中药生产全过程,必将对中药质量标志物的确定进而推动中医药现代化进程产生重大作用。

中药经典名方是中医药理论历经几千年锤炼得到的产物,是中医药宝库的瑰宝^[44]。中医经典名方在临床上广泛应用,且疗效可靠,目前已从国家层面上对经典名方开发给出了指导意见,在中药经典名方研发过程中,在不改变经典名方固有属性的基础上,如能进一步结合现代科学技术,拓展创新思维,对其进行分析处理,将极大地推动中药经典名方开发进程。在此过程中,ANN 作为一种可靠的智能算法,可用于用法用量差异、指标成分含量分析、临床不同配伍疗效、不同基原药材与相应病症之间的关系等研究过程中。为中药经典名方的开发提供支撑。

5 结语

ANN 作为一种计算工具克服了传统计算机在处理非逻辑、非线性信息方面的缺陷,具有自学习、自适应、高速寻找优化解的能力。凭借模式识别理论特征,建立了多种中药的有效且科学的质量评价方法^[45]。随着 ANN 的理论和技术的不断发展,在存在着大量的多因素、多水平、非线性优化问题的中药研究领域,ANN 必将得到更加广泛的应用。同时也应清楚地认识到 ANN 的局限性,即取样要有一定的广度和均匀性,否则易出现训练时间过长、过度拟合、不稳定等问题。ANN 在中医药研究领域中的合理应用,能完美展现中药复方用药精髓。在推动中药产业的发展、中药复方的研究开发、中药药性研究以及中药材鉴定等方面提供更精密合理的算法。ANN 在中药研究领域中的应用及发展对中医药现代化、人类健康及国民经济等将有巨大推动作用。

参考文献

- [1] 刘 淳,周菁菁. 一种 BP 神经网络的改进算法及其应用 [J]. 信息与电脑: 理论版, 2018, 12(11): 60-61.
- [2] 彭驿茹. 人工神经网络发展历史与训练算法概述 [J]. 科技传播, 2018, 10(21): 129-130.
- [3] 刘现磊,孙志海. 人工神经网络在中药制剂研究中的应用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(3): 128-130.
- [4] 白立飞. 化学计量学在中药研究中的应用 [D]. 长春: 吉林大学, 2006.
- [5] 陈 全. 中药生产浓缩工艺智能控制系统的研制 [D]. 长沙: 中南大学, 2005.
- [6] 钟绍金,明良山. 基于响应曲面与神经网络的肿节风颗粒成型工艺优化设计 [J]. 中药材, 2017, 40(6): 1397-1401.
- [7] 杜雪岭,袁其朋. 神经网络优化中药提取工艺的研究 [J]. 数理医药学杂志, 2006, 19(3): 290-294.
- [8] 李 杰,李 斌,许 彬,等. 黄连生物碱提取工艺优化研究 [J]. 中国食品添加剂, 2018, 172(6): 100-106.
- [9] 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.
- [10] 石 磊,高卫红,吕莉莉,等. 基于 BP 人工神经网络和遗传算法的葛根总黄酮提取工艺优化研究 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(2): 198-201.
- [11] 潘兰英,袁 弘,王 芳,等. 菊花缓释片制备工艺与处方优化 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45(2): 124-127.
- [12] 张纪兴,陈燕忠,吴智南,等. 基于人工神经网络-粒子群优化法的灯盏花缓释微丸处方工艺优化研究 [J]. 中药材, 2012, 35(1): 127-133.
- [13] 李凌冰,张 娜. 人工神经网络结合药动学模型设计氯氮平非 pH 依赖型缓释片 [J]. 中国药学杂志, 2005, 39(17): 1323-1326.
- [14] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药学报, 2005, 40(5): 395-401.
- [15] Cao G, Shan Q, Zhang C, et al. Pharmacokinetic parameters of morroniside in iridoid glycosides of *Fructus Cornir*, processing based on back-propagation neural network [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(9): 989-993.
- [16] 谢雁鸣,王建农,贺福元,等. 中药群体药代动力学专家共识 (征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2937-2942.
- [17] Minor J M, Namini H. Analysis of clinical data using neural nets [J]. *J Biopharm Statist*, 1996, 6(1): 83-104.
- [18] 张纪兴. 人工神经网络在中药研究领域的应用 [J]. 广东药学院学报, 2011, 27(6): 653-657.
- [19] 安生梅,吴启勋,守 祥. 基于红外光谱概率神经网络的诃子产地鉴别 [J]. 湖北农业科学, 2014, 53(20): 4977-4979.
- [20] 金向军,张 勇,谢云飞,等. 基于支持向量机及小波变换的人参红外光谱分析 [J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(3): 656-660.
- [21] 李 仲,刘明地,吉守祥. 基于枸杞红外光谱人工神经网络的产地鉴别 [J]. 光谱学与光谱分析, 2016, 36(3): 720-723.
- [22] 吴永军,杨 越,郑继宇,等. 近红外光谱技术快速鉴别淫羊藿药材产地 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1902-1905.
- [23] 王蔚昕. 中药的电子鼻鉴别方法研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [24] 汤彦丰,王绍茹,王志宝,等. 紫花地丁红外光谱的人工神经网络鉴别研究 [J]. 湖北农业科学, 2013, 52(7): 1656-1658.
- [25] 杨诗龙,王 瑾,汪云伟,等. 基于电子鼻与人工神经网络的陈皮鉴别研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 112-114.
- [26] 吕惠玲,万茶艳,程存归. ATR-FTIR 及人工神经网络分类法鉴别薏苡仁与伪品草珠子种仁 [J]. 中国药房, 2015, 26(6): 845-847.
- [27] 徐 飞,孟 沙,吴启南,等. 基于卷积神经网络的人参西洋参饮片鉴别方法研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6): 621-624.
- [28] 何加宝. 多段径向基函数网络的正交最小二乘法和正则最小二乘法 [D]. 合肥: 安徽工业大学, 2012.
- [29] 罗长寿. 基于神经网络与遗传算法的蔬菜市场价格预测方法研究 [J]. 科技通报, 2011, 27(6): 881-885.
- [30] 盛 魁. W-RBF 神经网络模型在中药材价格预测中的应用 [J]. 西南民族大学学报: 自然科学版, 2015, 41(2): 205-209.
- [31] 周雪忠. 文本挖掘在中医药中的若干应用研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2004.
- [32] 史庆瑞,马泽亮,周 智,等. 基于电子舌和模式识别的中成药品质辨识方法研究 [J]. 电子测量与仪器学报, 2017, 31(7): 1081-1089.
- [33] 李 雨,李 骁,薛付忠,等. 基于人工神经网络的中药药性判别研究 [J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(1): 57-61.
- [34] 武晓东. 基于 BP 神经网络和主观评价的中药功效数值化模型 [J]. 甘肃科技, 2011, 27(8): 19-21.
- [35] 李味味,章新友,仵 倚,等. 基于 BP 神经网络中药复方功效的预测研究 [J]. 中医药导报, 2016, 22(16):

- 38-41.
- [36] 麦蓝尹, 李怡萱, 陈 勇, 等. 基于数理统计方法学的中药复方配伍研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1749-1756.
- [37] 宋小莉, 牛 欣, 司银楚. 基于 BP 神经网络的半夏泻心汤及其类方配伍模型研究 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(6): 383-384.
- [38] 李伟霞, 唐于平, 尚尔鑫, 等. 基于人工神经网络的当归-川芎药对整体功效与化学物质关联性分析 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(19): 2935-2942.
- [39] 吴地尧, 章新友, 甘宇汾, 等. 数据挖掘算法在中药研究中的应用 [J]. 中国药房, 2018, 29(19): 2717-2722.
- [40] 杨南林, 程翼宇, 瞿海斌. 用人工神经网络-近红外光谱法测定冬虫夏草中的甘露醇 [J]. 分析化学, 2003, 31(6): 664-668.
- [41] 白立飞, 张海涛, 张寒琦, 等. 虚拟组分-人工神经网络用于中药紫外光度法中多组分的同时测定 [J]. 光谱学与光谱分析, 2007, 27(1): 126-130.
- [42] 王昭懿, 陈永杰, 韩丽琴. 基于 BP 神经网络黄芩红外光谱数据与总黄酮含量模型的建立 [J]. 吉林医药学院学报, 2016, 37(4): 257-260.
- [43] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [44] 刘冠萍. 经典名方创新开发初步探讨与研究 [J]. 企业科技与发展, 2018, 441(7): 68-69.
- [45] 王露露, 孙倩怡, 杨慧海, 等. 模式识别及其在中药质量评价中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(23): 4282-4288.