

正交设计和 BP 神经网络结合 G1-熵权法对比优化羌药刷格痛风颗粒水提工艺

吉部肖情¹, 李 丽¹, 阮婧华³, 赵日杂¹, 冯维国², 张志锋^{1,4*}

1. 西南民族大学药学院, 青藏高原研究院, 四川 成都 610041

2. 北川中美医院, 四川 绵阳 622753

3. 贵州中医药大学第一附属医院, 贵州 贵阳 550001

4. 四川省羌彝药用资源保护与利用技术工程实验室, 四川 成都 610225

摘要: 目的 通过多指标组合赋权的正交试验综合评分和反向传播(back propagation, BP)神经网络预测综合得分对比优化筛选刷格痛风颗粒的水提工艺参数。方法 采用正交试验设计, 以料液比、提取时间、提取次数为考察因素, 没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸含量, 干浸膏得率和指纹图谱相似度为评价指标, 采用 G1-熵权法进行权重赋值计算综合评分。对比正交试验结果和 BP 神经网络建模仿真优化结果, 寻找刷格痛风颗粒的最佳水提工艺参数。结果 基于 2 种分析方法对比发现, 正交试验分析得到最佳提取工艺的综合评分低于 BP 神经网络建模结果, 故最终确定刷格痛风颗粒的最佳提取工艺参数为料液比 1:12, 提取 2 次, 每次 3 h。结论 优选出的刷格痛风颗粒最佳水提工艺稳定可行, 正交试验结合 BP 神经网络进行方法寻优高效可靠, 为复方制剂的开发和现代化研究提供了新的思路 and 参考。

关键词: 羌药; 刷格痛风颗粒; G1-熵权法; 正交试验; BP 神经网络; 没食子酸; 盐酸黄柏碱; 绿原酸; 咖啡酸; 紫花前胡苷; 盐酸小檗碱; 芦荟大黄素; 大黄酸; 指纹图谱; 相似度

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)04-1051-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.04.011

Contrast optimization of water extracting technology parameters of Shuag Tongfeng Granules based on BP neural network and orthogonal test combined with G1-entropy weight method

Ji BU Xiao-qing¹, LI Li¹, RUAN Jing-hua³, ZHAO Ri-za¹, FENG Wei-guo², ZHANG Zhi-feng^{1,4}

1. Qinghai-Tibet Plateau Research Institute, College of Pharmacy, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. Beichuan Zhongqiang Medical Hospital, Mianyang 622753, China

3. First Affiliated Hospital of Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China

4. Sichuan Engineering Laboratory of Qiang-Yi Medicinal Resources Protection and Utilization Technology, Chengdu 610225, China

Abstract: Objective The water extraction technology parameters of Shuag Tongfeng Granules (STG) were optimized by multi-index comprehensive score of orthogonal test and BP neural network. **Methods** Orthogonal test design was adopted using the solid-liquid ratio, extraction time and extraction times as investigation factors, and the contents of gallic acid, phellodendrine chloride, chlorogenic acid, caffeic acid, nodakenin, berberine hydrochloride, aloe-emodin, rhein, dried extraction yield and fingerprint similarity were used as evaluation indexes. And the comprehensive scores were obtained by G1-entropy weight method. The optimal water extraction parameters of STG were obtained by comparing orthogonal test analysis and BP neural network modeling simulation optimization. **Results** Based on the comparison of the two analytical methods, it was found that the comprehensive score

收稿日期: 2021-09-05

基金项目: 国家重点研发计划课题 (2019YFC1712503); 四川省科技厅区域创新合作项目 (2020YFQ0007); 西南民族大学研究生创新型科研项目 (CX2021SZ85)

作者简介: 吉部肖情 (1995—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药资源品质评价相关研究。Tel: 17713563534 E-mail: 602511447@qq.com

*通信作者: 张志锋, 教授, 主要从事中药资源品质评价相关研究。E-mail: zhangzhi99@gmail.com

of the optimal water extraction parameters obtained by orthogonal test analysis was slightly lower than that obtained by BP neural network modeling. The optimal water extraction parameters were determined as follows: the solid-liquid ratio was 1:12, and extracted twice for 3 h each time. **Conclusion** The optimized water extraction parameters of STG is stable and feasible, and the orthogonal test combined with BP neural network is efficient and reliable, which provides new ideas and references for the development and modernization of compound preparation of Chinese medicine.

Key words: Qiang medicine; Shuage Tongfeng Granules; G1-entropy weight method; orthogonal test; BP neural network; gallic acid; phellodendrine chloride; chlorogenic acid; caffeic acid; nodakenin; berberine hydrochloride; aloe-emodin; rhein acid; fingerprint; similarity

痛风是一种常见且复杂的炎症性关节病，与嘌呤代谢紊乱、尿酸增多直接相关，尿酸盐结晶沉积于关节、组织处引发急性关节疼痛^[1]。全球痛风的患病率和发病率根据所研究的人群和所采用的方法而有很大的不同，患病率从<1%~6.8%不等，发病率为0.058%~0.289%/年^[2]，我国的痛风患病率也高达1.3%，且逐年升高，已成为仅次于糖尿病的第2大代谢类疾病^[3]。

羌医认为噜唔依基（痛风）病症，属羌医“得迪（堵塞病）”范畴，其病灶部位在四肢，特别脚拇趾掌关节好发，与脾胃和肝肾的赛米萨喜居器官功能失调密切相关。近年来，运用羌医药治疗痛风取得较好疗效，依据本病滋（水）、莫（火）、穆尔（雨水）、吉纳咨斯（好吃好喝过盛）之病理，治以清热除雨水，化厚味食解毒为主。羌医先后撰写和编著了《羌医治疗噜唔依基（痛风）性关节炎诊疗常规》，制定不同时期痛风的临床诊断、综合治疗的研究和痛风分型和个体化诊疗技术。常用的口服药物噜唔依基散（刷格痛风颗粒，Shuage Tongfeng Granules, STG），是由和扎哈（黄柏）、刷格禾（生大黄）、格时牯思柏（威灵仙）、喝啥思格补（黄连）、寺格（羌活）、呼叉（川芎）、夷西米（薏苡仁）、日古孜羌唔（金钱草）、羌格（黄芪）、莫各麻哈（蒲公英）、日俄格思柏（山药）、赫勒木依格补（土茯苓）12味药组成，主要起消肿止痛、软坚散结、化石通管、益肺健脾健肾、利水祛毒作用，对不同发病期的痛风，尤其对中重度、难治性痛风具有显著的疗效。本实验旨在优选STG的最佳水提工艺，以没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸含量、干浸膏得率和指纹图谱相似度为评价指标，多指标赋权评分优选水提工艺参数，保证其结果的科学合理。

G1-熵权法^[4]是主观赋权法序关系分析法（G1法）与客观赋权法熵权法组合赋权的方法，它既可避免主观的随意性又可增加各指标的内在联系，尤

其适合成分复杂并具有内在关联的复方中药研究^[5]。反向传播（back propagation, BP）神经网络是一种按误差逆向传播算法训练的多层前馈网络，包括信号前向传播和误差反向传播两个过程，经过反复交替学习训练，得到与最小误差向对应的网络参数，适用于研究复杂的非线性关系^[6]。本实验采用L₉(3⁴)正交设计，利用G1-熵权法进行权重赋值计算综合评分，再验证正交试验结果和BP神经网络建模预测结果，对STG的最佳水提工艺参数进行寻优。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1100 高效液相色谱仪、Agilent LC-1100 ChemStation 色谱工作站、Diamonsil 5 μm C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 1.8 μm) 色谱柱，美国安捷伦公司；Mettler Tolepo ME55 电子天平，梅特勒-托利多仪器（上海）有限公司；JA1003A 电子天平，上海精天电子仪器有限公司；KQ-300DE 型数控超声波清洗仪，昆山市超声仪器有限公司；HWS-12 型电热恒温水浴锅，上海一恒科学仪器有限公司；FD-1A-50 冷冻干燥机，北京博医康试验仪器有限公司。

1.2 试剂

对照品没食子酸（批号 20032802，质量分数99.04%）、盐酸黄柏碱（批号 20051801，质量分数98.48%）、绿原酸（批号 20080301，质量分数>98%）、咖啡酸（批号 17011309，质量分数>98%）、紫花前胡苷（批号 18051702，质量分数98%）、盐酸小檗碱（批号 20051903，质量分数≥98%），均购自成都康邦生物科技有限公司；对照品芦荟大黄素（批号 20042803，质量分数>98%）、大黄酸（批号 20040901，质量分数>98%），均购自成都麦德生物科技有限公司；屈臣氏水，广州屈臣氏食品饮料有限公司；色谱级甲醇、乙腈，北京迪科马科技有限公司；色谱级磷酸，天津市科密欧化学试剂有限公司。

黄柏（批号 171101，芸香科黄柏属植物黄皮树 *Phellodendron chinense* Schneid 的干燥树皮）、大黄

(批号 190701, 蓼科大黄属植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根和根茎)、威灵仙(批号 191015, 毛茛科铁线莲属植物威灵仙 *Clematis chinensis* Osbeck. 的干燥根和根茎)、黄连(批号 190801, 毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎)、羌活(批号 190801, 伞形科羌活属植物羌活 *Notopterygium incisum* Ting ex H. T. Chang. 的干燥根茎和根)、川芎(批号 190501, 伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎)、薏苡仁(批号 190501, 禾本科薏苡属植物薏米 *Coix lacryma-jobi* L. var. *mayuen* (Roman.) Stapf 的干燥成熟种仁)、金钱草(批号 171101, 报春花科珍珠菜属植物过路黄 *Lysimachia christinae* Hance 的干燥全草)、黄芪(批号 190701, 豆科黄芪属植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 的干燥根)、蒲公英(批号 191015, 菊科蒲公英属植物蒲公英 *Taraxacum mongolicum* Hand. -Mazz. 的干燥全草)、山药(批号 190501, 薯蓣科薯蓣属植物薯蓣 *Dioscorea opposita* Thunb. 的干燥根茎)、土茯苓(批号 190801, 百合科菝葜属植物光叶菝葜 *Smilax glabra* Roxb. 的干燥根茎), 均购自四川皓博药业有限公司, 经西南民族大学张志锋教授鉴定, 均为符合《中国药典》2020 年版的正品药材。

2 方法与结果

2.1 STG 干浸膏的制备及干浸膏得率的测定

按处方配方比(黄柏 10 g, 大黄 10 g, 威灵仙 10 g, 黄连 10 g, 羌活 10 g, 川芎 10 g, 薏苡仁 15 g, 金钱草 15 g, 黄芪 15 g, 蒲公英 15 g, 山药 20 g, 土茯苓 15 g)称取原药材 155 g, 先浸泡 30 min, 再按照正交试验设计方案各条件对其进行提取, 滤过, 滤液进行浓缩、冷冻干燥成干浸膏, 精密称定, 计算干浸膏得率^[7]。

2.2 干浸膏中 8 种指标成分的含量测定

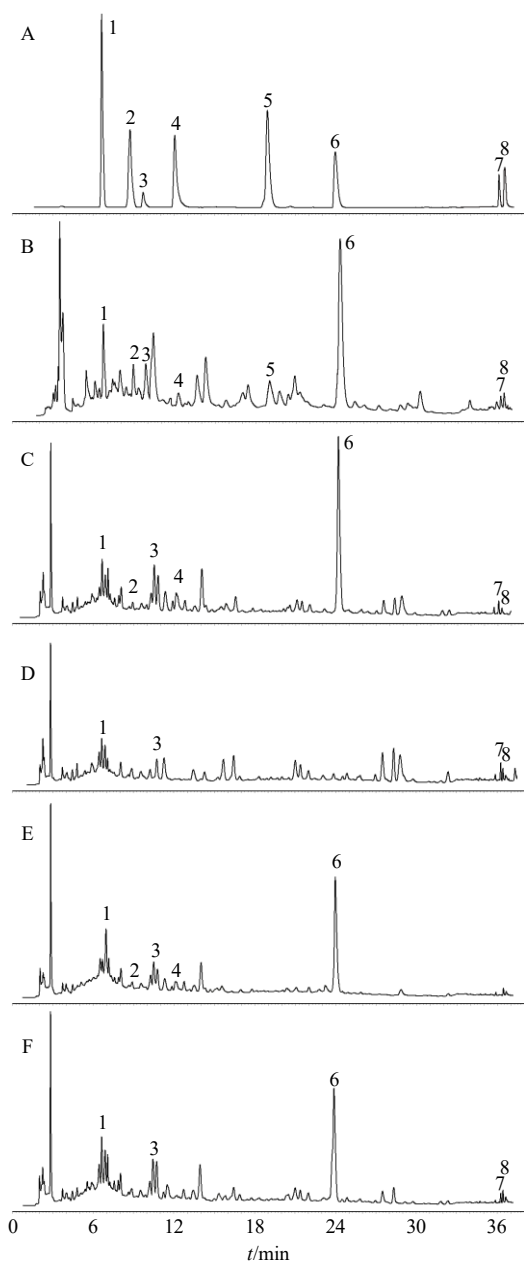
2.2.1 色谱条件 Diamonsil 5 μm C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 1.8 μm) 色谱柱; 以乙腈-0.1%磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱, 洗脱条件: 0~3 min, 5%~17% 乙腈; 3~13 min, 17%~22% 乙腈; 13~22 min, 22%~31% 乙腈; 22~29 min, 31%~36% 乙腈; 29~32 min, 36%~57% 乙腈; 32~33 min, 57%~80% 乙腈; 33~34 min, 80%~95% 乙腈; 34~37 min, 95% 乙腈; 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$; 体积流量 1 mL/min; 进样量 10 μL , 检测波长为 230 nm。理论塔板数按盐酸小檗碱峰计算不低于 4000。

2.2.2 对照品溶液的制备 精密称取没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸 8 种对照品适量, 加甲醇制成分别含 1.017、1.022、1.083、1.085、1.037、1.042、1.083、1.026 mg/mL 的混合对照品储备液, 备用。再取 1 mL 定容至 10 mL 作为混合对照品溶液用于 HPLC 分析。

2.2.3 供试品溶液的制备 精密称取 STG 各提取工艺的干浸膏 1 g 置具塞锥形瓶中, 精密加入 80% 甲醇溶液 10 mL, 密塞, 称定质量, 超声 (100 W、40 kHz) 处理 30 min, 放冷称定, 用 80% 甲醇溶液补足减失质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 滤液过 0.22 μm 有机滤膜后用于 HPLC 分析。对照品及供试品 HPLC 色谱图如图 1 所示。

2.2.4 线性关系考察 分别精密称取没食子酸 10.17 mg、盐酸黄柏碱 10.22 mg、绿原酸 10.83 mg、咖啡酸 10.85 mg、紫花前胡苷 10.37 mg、盐酸小檗碱 10.42 mg、芦荟大黄素 10.83 mg、大黄酸 10.26 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度, 再将混合对照品溶液依次稀释 5、10、25、50、100、160、200 倍后, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 按照色谱条件进样 10 μL , 记录各对照品峰面积。以色谱峰峰面积为纵坐标 (y), 对照品质量浓度为横坐标 (x) 进行线性回归, 8 种成分的线性回归方程和线性范围结果分别为没食子酸 $y=74\,631x-1.466\,6$, 线性范围 5.1~203.4 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.999\,5$; 盐酸黄柏碱 $y=103\,131x+26.839$, 线性范围 6.4~204.4 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.999\,7$; 绿原酸 $y=24\,797x-5.561\,9$, 线性范围 5.4~216.6 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.999\,4$; 咖啡酸 $y=44\,608x-3.122\,9$, 线性范围 5.4~108.5 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.999\,4$; 紫花前胡苷 $y=28\,607x+43.825$, 线性范围 10.4~207.4 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.999\,7$; 盐酸小檗碱 $y=28\,022x+6.496\,8$, 线性范围 10.4~1\,042.0 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.999\,7$; 芦荟大黄素 $y=7\,583.8x-7.585\,6$, 线性范围 6.8~108.3 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.999\,1$; 大黄酸 $y=23\,267x+38.994$, 线性范围 6.4~102.6 $\mu\text{g/mL}$, $R^2=0.997\,3$; 各成分在其各自的线性范围内线性关系良好, 相关系数 R^2 均 $\geq 0.997\,3$ 。

2.2.5 精密度试验 取各成分质量浓度约为 0.1 mg/mL 的混合对照品溶液, 在“2.2.1”项色谱条件下重复进样 6 次, 每次进样 10 μL , 结果没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸峰面积的 RSD 分别为



1-没食子酸 2-盐酸黄柏碱 3-绿原酸 4-咖啡酸 5-紫花前胡苷
6-盐酸小檗碱 7-芦荟大黄素 8-大黄酸
1-gallic acid 2-phellodendrine chloride 3-chlorogenic acid 4-caffeic acid 5-nodakenin 6-berberine hydrochloride 7-aloe emodin 8-rhein acid

图 1 混合对照品 (A)、STG 样品 (S5, B) 和缺羌活 (C)、缺黄连和黄柏 (D)、缺大黄 (E)、缺蒲公英 (F) 阴性样品的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A), STG sample (S5, B) and negative samples without *Notopterygii Rhizoma et Radix* (C), without *Coptidis Rhizoma* and *Phellodendri Chinensis Cortex* (D), without *Rhei Radix et Rhizoma* (E), without *Taraxaci Herba* (F)

1.26%、0.78%、1.03%、1.21%、0.89%、1.11%、1.06%、1.27%，表明仪器精密度良好。

2.2.6 重复性试验 取按“2.1”项下方法制备的 STG S1 样品，平行制备 6 份供试品溶液，按“2.2.1”项下色谱条件进样，结果没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸质量分数的 RSD 分别为 1.05%、1.21%、1.08%、1.34%、1.11%、1.18%、1.20%、1.72%，表明方法重复性良好。

2.2.7 稳定性试验 取 STG S1 供试品溶液分别于制备后 0、2、4、8、12 h 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定，结果没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸峰面积的 RSD 分别为 1.12%、1.07%、1.11%、0.85%、0.96%、1.01%、0.84%、1.15%，表明 STG 供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.2.8 加样回收率试验 精密称取已测定 8 种指标成分含量的样品 (S1) 6 份，每份约 0.5 g，精密称定，按重复性试验结果计算出来的 8 个被测成分的含量分别加入对应量的没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸对照品溶液 (分别相当于样品中各成分含量的 50%)，按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，按“2.2.1”项下色谱条件测定。结果没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸的平均回收率分别为 92.92%、96.66%、95.34%、97.82%、95.65%、98.84%、95.17%、96.24%，RSD 分别为 1.27%、0.72%、0.71%、0.69%、1.54%、1.22%、1.48%、1.57%。

2.2.9 STG 中多指标成分的含量测定 精密称取正交试验下所得样品 1 g，按“2.2.3”项下方法制成供试品溶液，按“2.2.1”项下色谱条件下进行测定，计算 STG 中没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸 8 种成分的含量。

2.3 指纹图谱的建立

按供试品溶液制备方法及色谱条件进样测定，得到 9 个水提工艺样品的色谱图。将色谱图导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2012 年版) 软件进行分析，对照图谱采用中位数法生成，以 S5 为参照图谱，时间窗宽度设定为 0.2 min，全峰匹配，生成 9 个 STG 样品的叠加指纹图谱 (S1~S9)，如图 2。并计算相似度，结果见表 1。

2.4 多指标的组合赋权

2.4.1 G1 法 依据 STG 复方中配伍原则和功效相

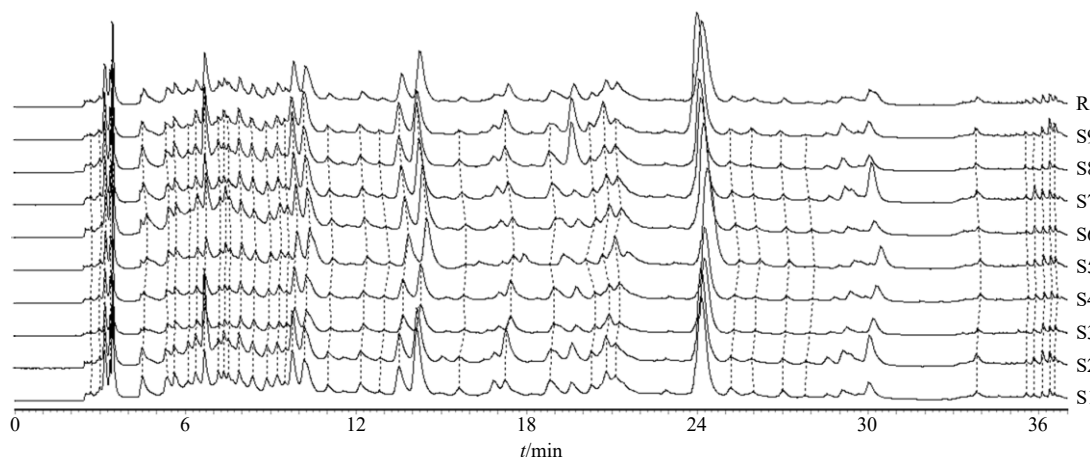


图 2 正交试验 9 组样品 (S1~S9) HPLC 指纹图谱

Fig. 2 HPLC fingerprints of nine groups of samples (S1—S9) under orthogonal test

表 1 水提工艺正交试验因素水平及结果 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Table 1 Factors level and result of orthogonal test of water extracting technology ($\bar{x} \pm s, n=3$)

序号	A/倍	B/h	C/次	D(误差)	$y_1/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_2/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_3/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_4/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_5/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_6/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_7/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_8/(\text{mg} \cdot \text{g}^{-1})$	$y_9/\%$	y_{10}	P_j
S1	6(1)	1(1)	2(1)	(1)	0.792 ± 0.031	0.075 ± 0.003	1.215 ± 0.051	0.180 ± 0.007	0.625 ± 0.031	3.216 ± 0.109	0.102 ± 0.003	0.101 ± 0.005	13.57	0.910	56.27
S2	6(1)	2(2)	3(2)	(2)	1.754 ± 0.020	0.070 ± 0.003	1.479 ± 0.008	0.168 ± 0.007	0.806 ± 0.016	3.081 ± 0.104	0.336 ± 0.024	0.176 ± 0.011	19.51	0.902	78.90
S3	6(1)	3(3)	4(3)	(3)	0.562 ± 0.072	0.067 ± 0.006	0.815 ± 0.098	0.161 ± 0.013	0.638 ± 0.062	2.542 ± 0.261	0.222 ± 0.019	0.073 ± 0.010	21.07	0.925	51.98
S4	8(2)	1(1)	3(2)	(3)	0.507 ± 0.006	0.062 ± 0.009	0.968 ± 0.030	0.149 ± 0.020	0.470 ± 0.029	2.278 ± 0.070	0.163 ± 0.016	0.133 ± 0.030	19.01	0.915	48.22
S5	8(2)	2(2)	4(3)	(1)	0.573 ± 0.042	0.067 ± 0.005	1.060 ± 0.058	0.162 ± 0.011	0.236 ± 0.003	4.217 ± 0.361	0.256 ± 0.008	0.122 ± 0.005	23.44	0.911	67.59
S6	8(2)	3(3)	2(1)	(2)	0.862 ± 0.046	0.065 ± 0.005	1.088 ± 0.117	0.157 ± 0.012	0.909 ± 0.028	3.708 ± 0.015	0.135 ± 0.015	0.085 ± 0.006	16.11	0.921	64.47
S7	10(3)	1(1)	4(3)	(2)	0.788 ± 0.062	0.071 ± 0.007	1.198 ± 0.115	0.170 ± 0.015	0.455 ± 0.145	3.198 ± 0.439	0.222 ± 0.024	0.101 ± 0.013	14.37	0.914	59.30
S8	10(3)	2(2)	2(1)	(3)	1.395 ± 0.019	0.070 ± 0.000	1.480 ± 0.008	0.167 ± 0.001	0.642 ± 0.005	2.838 ± 0.009	0.081 ± 0.001	0.114 ± 0.000	14.38	0.882	58.36
S9	10(3)	3(3)	3(2)	(1)	1.001 ± 0.007	0.070 ± 0.001	1.004 ± 0.011	0.168 ± 0.001	0.652 ± 0.003	4.794 ± 0.009	0.203 ± 0.000	0.263 ± 0.001	23.66	0.827	84.19
K_1	187.15	163.79	179.10	208.05											
K_2	180.28	204.85	211.31	202.67											
K_3	201.85	200.64	178.87	158.56											
R	21.57	41.06	32.44	49.49											

关药效物质, 确定 STG 提取物中 10 个评价指标的顺序关系为 (没食子酸)₁=(盐酸黄柏碱)₂=(绿原酸)₃=(咖啡酸)₄=(紫花前胡苷)₅=(盐酸小檗碱)₆=(芦荟大黄素)₇=(大黄酸)₈>(干浸膏量)₉>(相似度)₁₀; 并确定各指标的权重评价标度, 其中 $r_2=1, r_3=1, r_4=1, r_5=1, r_6=1, r_7=1, r_8=1, r_9=1.3, r_{10}=1.4$ ^[8], 最后按公式 (1) 计算指标的权重系数 (w_k)。

$$w_k = (1 + \sum_{k=2}^n \prod_{i=k}^n r_i)^{-1} \quad (1)$$

$w_{k-1}=r_k w_k, k=n, n-1, \dots, 2$ (n 为评价指标个数)

2.4.2 熵权法 在该类赋权法中, 指标的原始数据熵值越小, 提供的信息量就越大, 其在综合评价中所起的作用也越大, 即所占权重就越大, 反之, 其

所占权重就越小^[9]。以此为基础计算 STG 水提工艺各评价指标的权重系数 (w_j)。具体步骤采用李俊萍等^[10]运用的方法。

2.4.3 组合权重的确定 由 G1 法得到的主客观权重为 w_1 , 熵权法得到的客观权重为 w_2 , 则组合权重 (w_j) 按公式 (2) 进行计算^[11]。

$$w_j = w_1 w_2 / \sum_{j=1}^n w_1 w_2 \quad (2)$$

2.5 正交试验优化 STG 水提工艺参数

2.5.1 正交试验设计与结果 按处方配方比例称取 STG 处方药材共 155 g, 选择料液比 (A)、提取时间 (B)、提取次数 (C) 作为考察因素, 设计 3 因素 3 水平的 $L_9(3^4)$ 正交试验。结合 G1-熵权法对没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡

昔、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸的含量 ($y_1 \sim y_8$) 与干浸膏得率 (y_9) 以及指纹图谱相似度 (y_{10}) 进行综合评分计算, 正交因素水平见表 1。

采用 G1-熵权法对 STG 的多指标成分含量、干浸膏得率和相似度进行综合评分 (P_j), P_j 依据公式 (3) 进行计算^[12]。STG 提取各评价指标的权重值见表 2, 提取工艺正交试验结果见表 1, 提取工艺方差分析见表 3。

$$P_j = \sum_{j=1}^n (100 w_j y_j) / y_{j\max} \quad (3)$$

表 2 水提工艺评价指标的权重值

Table 2 Weight values of evaluation indicators for extraction technology

评价指标	w_1	w_2	$w_{\text{组合}}$
没食子酸含量	0.500 0	0.223 5	0.142 8
盐酸黄柏碱含量	0.500 0	0.003 7	0.002 4
绿原酸含量	0.500 0	0.044 6	0.028 5
咖啡酸含量	0.500 0	0.003 5	0.002 2
紫花前胡苷含量	0.500 0	0.138 0	0.088 2
盐酸小檗碱含量	0.500 0	0.667 0	0.426 1
芦荟大黄素含量	0.500 0	0.210 0	0.134 2
大黄酸含量	0.500 0	0.206 2	0.131 7
干浸膏得率	0.384 6	0.053 7	0.026 4
相似度	0.274 7	0.050 1	0.017 6

表 3 水提工艺参数方差分析

Table 3 Variance analysis of extraction technology

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	显著性
A	80.950 2	2	40.475 1	0.164 7	无
B	340.174 5	2	170.087 2	0.692 1	无
C	232.210 1	2	116.105 0	0.472 4	无
D(误差)	491.544 1	2	245.772 0		

2.5.2 正交试验结果分析 由表 1 直观分析可知, 各因素对实验结果综合评分的作用主次为 $B > C > A$, 且 $B_2 > B_3 > B_1$, $C_2 > C_1 > C_3$, $A_3 > A_1 > A_2$; 由方差分析可知, 各因素在 $\alpha = 0.05$ 时对实验结果的综合评分均无显著性影响, 可能是因为实验设计方案兼顾传统中药煎煮条件, 所设置的因素水平间距不大, 所得结果差异不显著。为了最大限度地提取出该复方的起效物质, 保证临床疗效, 选取各因素较高水平组合 $A_3B_2C_2$ 为最佳水提工艺, 即加 10 倍量的水煎煮 3 次, 每次 2 h。

2.6 BP 神经网络建模及寻优

2.6.1 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。

2.6.2 网络训练及参数 BP 算法以误差平方为目标函数, 使用梯度下降法, 通过反向传播来不断调整网络的权值和阈值, 使网络的误差平方和最小。此时经过训练的神经网络能对类似样本的输入信息自行处理, 输出误差最小的经过非线性转换的信息^[13]。采用上述确定的 BP 网络结构, 使用 Visio Studio 2017 编程软件进行语言编程, 选择双曲正切传递函数 (tansig) 作为隐含层传递函数, 线性传递函数 (sigmoid) 作为输出层传递函数, 设置隐含层 1 个, 通过对含不同神经元数的网络进行训练对比, 采用梯度下降算法对新建 BP 网络进行训练, 设定网络训练参数值, 最大训练次数为 5 000 000 次, 训练精度为 0.001, 学习率为 0.8, 采用均方误差 (MSE) 评估神经网络模型的预测性能 (MSE 为 0.001 22)。使用 sim 仿真函数进行仿真输出网络预测, 使用正交试验样本数据作为网络输入, 对训练好的网络进行测试, 测试结果表明, 网络的预测性能良好, 网络的期望输出和实际输出的相对误差小于 1%, 表明训练后的网络预测性能良好, 可用于 STG 水提工艺参数的预测。

2.6.3 STG 水提工艺参数的 BP 神经网络预测 在训练得到网络参数的基础上, 输入新的条件, 即加水量为 6~12 倍 (步长为 2), 提取时间为 1~4 h (步长为 1), 提取次数为 1~4 (步长为 1), 通过 BP 神经网络建模并预测可得到 64 个条件下的综合评分, 从中筛选出最佳水提工艺, 结果见表 4。BP 神经网络预测得到 STG 的最佳水提工艺在第 45、49、50、53、54、57~64 号条件下综合评分一样高, 考虑实际生产工艺特点, 最终确定最佳水提工艺为料液比 1:12, 提取 2 次, 每次 3 h。

2.7 验证试验

将以上 2 种分析方法得到的最佳水提工艺结果分别进行工艺验证试验, 测定没食子酸、盐酸黄柏碱、绿原酸、咖啡酸、紫花前胡苷、盐酸小檗碱、芦荟大黄素、大黄酸的含量与干浸膏得率以及相似度, 计算其 P_j , 并将其结果进行对比, 从而最终确定 STG 的最佳水提工艺, 验证实验结果见表 5。从上述验证实验结果可知, 正交试验分析得到最佳水提工艺的综合得分略低于 BP 神经网络建模得到最佳水提工艺的综合得分, 故最终确定该 STG 的最佳

表 4 BP 神经网络预测结果

Table 4 Prediction results of BP neural network

编号	A/倍	B/h	C/次	P_j	编号	A/倍	B/h	C/次	P_j
1	6	1	1	0.001 9	50	12	1	2	84.190 0
2	6	1	2	56.270 7	...	...	...	...	...
3	6	1	3	81.017 0	53	12	2	1	84.190 0
4	6	1	4	78.984 9	54	12	2	2	84.190 0
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
25	8	3	1	0.247 2	57	12	3	1	84.190 0
26	8	3	2	64.468 7	58	12	3	2	84.190 0
27	8	3	3	75.315 5	59	12	3	3	84.190 0
28	8	3	4	51.069 5	60	12	3	4	84.190 0
...	...	...	...	...	61	12	4	1	84.190 0
45	10	4	1	84.190 0	62	12	4	2	84.190 0
46	10	4	2	84.189 9	63	12	4	3	84.190 0
...	...	...	...	...	64	12	4	4	84.190 0
49	12	1	1	84.190 0					

表 5 验证试验结果 ($n=3$)

Table 5 Verification test results ($n=3$)

分析方法	$y_1/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_2/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_3/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_4/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_5/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_6/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_7/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_8/(\text{mg}\cdot\text{g}^{-1})$	$y_9/\%$	y_{10}	P_j	平均值	RSD/%
正交试验	1.126 8	0.069 7	1.226 0	0.163 9	0.645 7	3.989 1	0.208 8	0.206 5	23.52	0.913	76.74	78.10	1.77
	1.101 3	0.070 0	1.203 8	0.167 8	0.651 1	4.092 2	0.201 4	0.253 1	23.58	0.907	79.50		
	1.121 0	0.068 2	1.282 1	0.171 5	0.656 3	3.909 2	0.227 2	0.227 9	23.82	0.917	78.05		
BP 神经网络建模	1.314 2	0.072 7	1.316 8	0.168 8	0.792 3	4.217 0	0.256 2	0.212 3	22.78	0.893	83.97	84.38	0.74
	1.266 7	0.071 6	1.269 3	0.162 9	0.705 3	4.533 0	0.237 2	0.220 2	22.85	0.898	85.10		
	1.155 4	0.686 7	1.265 8	0.163 2	0.689 7	4.417 2	0.218 8	0.217 2	22.83	0.892	84.06		

类化合物, 对治疗功能控制障碍、细菌感染、疼痛、腹泻、维生素 E 缺乏和放松子宫有效^[19]; 盐酸小檗碱是处方黄连、黄柏中的主要有效成分, 其具有抗菌消炎、抗肿瘤、调血脂、降糖、神经调节等作用^[20]; 芦荟大黄素、大黄酸属于大黄蒽醌类衍生物, 芦荟大黄素能抗菌、防护肝损伤及抗癌等, 大黄酸能抗肿瘤及抗炎等^[21]。它们均是刷格痛风方中的关键药效物质。由于此方制成颗粒剂, 亦要考虑出膏量。兼顾药效成分与干浸膏得率, 结合指纹图谱的相似度, 选择它们的综合评分为评价指标, 可以更合理的确定 STG 的水提工艺。

G1 法是在层次分析法的基础上改进的一种主观赋权法, 具有计算速度快、无需一致性检验、同一层次中元素个数的伸展性强、具有保序性等优点^[4]。熵权法是基于“差异驱动”原理, 以各指标原始数据所提供信息量求得最优权重来反映信息熵值的效用价值的客观赋权法^[22]。其最大优点是避免了人为

水提工艺参数为料液比 1:12, 提取 2 次, 每次 3 h。

3 讨论

STG 具有消肿止痛、软坚散结、化石通管、益肺健脾健肾、利水祛毒作用, 对于不同发病期的痛风, 尤其对中重度、难治性痛风以及痛风的康复具有特别的疗效。水提工艺考察时选择了 8 种成分的含量纳入考核指标, 其中, 没食子酸是处方大黄中的主要有效成分之一, 其具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒等多种生物活性^[14]; 盐酸黄柏碱是黄柏中主要药效成分之一, 具有抗菌抗炎、抗痛风、抗肿瘤等药理活性^[15-16]; 绿原酸作为一种水溶性酚类化合物, 在植物界中分布广泛, 具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化和抗炎以及治疗代谢类疾病等多种药理作用^[17]; 咖啡酸是一类在植物中分布非常广泛的次级代谢产物, 具有抗病毒活性、抑菌、抗感染、心脑血管疾病、抗肝纤维化和保肝作用、抗肿瘤作用^[18]; 紫花前胡苷是一种线型四氢呋喃型香豆素苷

影响因素, 使给出的指标权重更具客观性, 因此具有较高的重现性和可靠性^[4]。G1 法和熵权法的组合赋权方法计算各指标的权重, 可兼顾主观赋权解释性较强、客观赋权准确性高的优点, 使综合权重赋予更加合理, 避免了单一指标评价复方制剂的局限性和片面性, 使评分更全面, 更符合实际; BP 神经网络是目前应用最广泛的神经网络模型之一, 具有任意复杂的模式分类能力和优良的多维函数映射能力, 具有柔性的网络结构, 网络的中间层数、各层的神经元个数可以根据具体情况任意设定, 而且该网络模型能够以任意精度逼近任意连续函数, 训练算法简单明确、学习速度快、计算量小、非线性映射能力强, 为多维非线性系统参数优化提供了选择^[23]。并且它从整个试验区间进行考虑, 对试验中各因素的变化规律做出准确的描述, 优选出最佳参数, 基于少量实验数据即可准确预测更多方案, 便捷可靠。将传统的方法正交试验, 与 BP 人工神经网络相结

合,可充分发掘试验信息,进行仿真和优化,对试验各主要因素的变化进行仿真分析,模拟试验过程,反映各因素的变化规律,获得多因素连续区域中的最优组合^[24]。

痛风的发病率逐年上升,且复发率高,给患者带来巨大的痛苦和经济负担,已成为严重的社会问题。西医治疗痛风以秋水仙碱、非甾体抗炎药、糖皮质激素为主,但难以根治且不良反应较多^[25]。民族医药是我国传统医药的重要组成部分,各族人民几千年来总结出的用药经验,经验方、治疗方法对于很多常见多发病、疑难杂症有很好的治疗效果,同时具有较高的安全性,应用先进的现代分析方法及技术对民族药进行研究,为更好的深入挖掘、开发利用民族药奠定基础,让民族医药更广泛的被人们所应用,从而更好地为人类健康服务,更好地彰显中华民族传统瑰宝的价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Robinson P C, Dalbeth N. Advances in pharmacotherapy for the treatment of gout [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(4): 533-546.
- [2] Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(7): 380-390.
- [3] 魏蔼玲,袁明昊,刘娟汝,等. 中药在痛风疾病中的应用及其作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(19): 225-234.
- [4] 王继龙,魏舒畅,刘永琦,等. 基于 G1-熵权法和正交设计优选黄芪百合颗粒的提取纯化工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 596-603.
- [5] 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.
- [6] 易丽娟,李雅,邹苏兰,等. 基于正交试验设计与 BP 神经网络优化益气活血方水提工艺研究 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4305-4312.
- [7] Xu W B, Yang Y Y, Dai C W, et al. Optimization of spinning parameters of 20/316L bimetal composite tube based on orthogonal test [J]. *Sci Eng Compos Mater*, 2020, 27(1): 272-279.
- [8] 刘建,郑双忠,邓云峰,等. 基于 G1 法的应急能力评估指标权重的确定 [J]. 中国安全科学学报, 2006, 16(1): 30-33.
- [9] 陈方圆,王继龙,魏舒畅,等. 基于 Box-Behnken 响应面法结合 G1-熵权法的黄芪百合颗粒浸膏减压干燥工艺研究 [J]. 中草药, 2018, 49(21): 5100-5106.
- [10] 李俊萍,张爽,王谦博,等. 基于 G1-熵权法和正交设计多指标优化刺五加提取工艺 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(7): 871-876.
- [11] 曹苗苗,许明君,于桂芳,等. G1-熵权法联合响应面法优选百清胶囊浸膏的减压干燥工艺 [J]. 西北药学杂志, 2020, 35(2): 196-200.
- [12] 易丽娟,邹苏兰,柳兰,等. 基于 G1-熵权法和响应面设计优化益气活血方醇提工艺 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(7): 73-78.
- [13] 马建春,李勇. 正交试验和人工神经网络模型优化通痹凝胶贴剂提取工艺 [J]. 药学研究, 2019, 38(4): 201-204.
- [14] 郑雪花,杨君,杨跃辉. 没食子酸药理作用的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 94-98.
- [15] 付媛媛,蒋玉兰,单鸣秋,等. 盐黄柏饮片与易黄汤的特征图谱与主要成分测定研究 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2790-2797.
- [16] 高妍,周海芳,刘朵,等. 黄柏化学成分分析及其药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(4): 207-209.
- [17] 王庆华,杜婷婷,张智慧,等. 绿原酸的药理作用及机制研究进展 [J]. 药学学报, 2020, 55(10): 2273-2280.
- [18] 包伊凡,沈新春,汪芳. 咖啡酸及其主要衍生物的研究进展及开发前景 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(10): 1825-1833.
- [19] Lee N Y, Chung K S, Jin J S, et al. The inhibitory effect of nodakenin on mast-cell-mediated allergic inflammation via downregulation of NF- κ B and caspase-1 activation [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3993-4001.
- [20] 张磊. 小檗碱与葛根素的合成以及急性毒性、相关药效学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [21] 熊兴富. 中药大黄主要有效成分药理学研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 143-146.
- [22] Du Y P, Zhang Y, Zhao X G, et al. Risk evaluation of bogie system based on extension theory and entropy weight method [J]. *Comput Intell Neurosci*, 2014, 2014: 195752.
- [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.
- [24] 江华娟,何瑶,陈意,等. BP 神经网络结合熵权法多指标优化四物汤水提工艺 [J]. 中草药, 2019, 50(18): 4313-4319.
- [25] 李强,于萍. 痛风的诊断与治疗 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2011, 31(5): 289-291.

[责任编辑 郑礼胜]