

基于响应面和 BP 神经网络结合提取液物化特性优化南葶苈子配方颗粒提取工艺研究

呼玉含^{1,2}, 姚 烁^{1,2}, 宋学忠^{1,3}, 洪 韵^{1,3}, 陶 振^{1,2}, 仇 雪⁴, 闫 明^{1,2,3*}, 王振中^{1,2,3}, 肖 伟^{1,2,3*}

1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室(江苏康缘药业股份有限公司/南京中医药大学), 江苏 南京 211112

2. 南京中医药大学康缘中药学院, 江苏 南京 210023

3. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

4. 江苏省中医院, 江苏 南京 210029

摘 要: **目的** 通过响应面法和反向传播(back propagation, BP)神经网络筛选南葶苈子 *Descurainia sophia* 配方颗粒最佳提取工艺。**方法** 通过检测提取液的出膏率、电导率(σ)、表面张力(γ)、折光率(RI)、 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、pH 等物性, 采用相关性分析与物理指纹图谱筛选出关键物性参数, 采用层次分析法(analytic hierarchy process, AHP)-熵权法(entropy weight method, EWM)对提取液各物化特性进行综合评分, 并建立 BP 神经网络与响应面预测模型, 优选最佳提取工艺。**结果** 确定出膏率、 σ 和 D_{50} 为关键物性参数; 模型预测结果确定南葶苈子最佳提取工艺为提取 1 h、12 倍量水、提取 3 次。**结论** 通过构建 BP 神经网络预测的最佳提取工艺与响应面结果一致, 贴近生产实际, 以常规化学成分定量结合关键物性确定最佳提取工艺, 可为中药配方颗粒的提取工艺优化提供参考。

关键词: 南葶苈子; 配方颗粒; 提取工艺优化; 关键物性参数; BP 神经网络

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)16-5763-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.16.006

Optimization of *Descurainiae Semen* formula granules extraction process by response surface and BP neural network combined with physicochemical characteristics of extract

HU Yuhan^{1,2}, YAO Shuo^{1,2}, SONG Xuezhong^{1,3}, HONG Yun^{1,3}, TAO Zhen^{1,2}, QIU Xue⁴, YAN Ming^{1,2,3}, WANG Zhenzhong^{1,2,3}, XIAO Wei^{1,2,3}

1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture (Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., & Nanjing University of Chinese Medicine), Nanjing 211112, China

2. Kanion School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

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

4. Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective Through response surface method and back propagation (BP) neural network, the optimal extraction process of the Nantinglizi (*Descurainiae Semen*, DS) formula granules was screened. **Methods** Physical properties such as extract yield, electrical conductivity (σ), surface tension (γ), refractive index (RI), D_{10} , D_{50} , D_{90} , pH, etc. of the extracted liquid were detected, and key physical property parameters were screened by correlation analysis and physical fingerprinting. Analytic hierarchy process was adopted. Analytic hierarchy process (AHP) - entropy weight method (EWM) was used to comprehensively score each index of the extraction solution, and BP neural network and response surface prediction model were established to optimize the extraction process. **Results** The key physical properties were determined as extract yield, electrical conductivity and D_{50} . The optimal extraction process

收稿日期: 2025-03-13

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目(2023CSJGG1700)

作者简介: 呼玉含(2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂与产品研发。E-mail: 15249304427@163.com

*通信作者: 肖 伟, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新药研发及过程质量控制研究。E-mail: kanionlunwen@163.com

闫 明, 博士, 研究方向为中药新药研发。E-mail: ymhezhihuo@163.com

of DS was 1 h extraction, 12 times of water extraction and three times of extraction. **Conclusion** The best extraction process predicted by BP neural network is consistent with the results of response surface and closer to production practice. In this study, the optimal extraction process was determined by quantitative analysis of conventional chemical composition combined with key physical properties, which could provide reference for the optimization of extraction process of traditional Chinese medicine formula granules.

Key words: *Descurainiae Semen*; formulation granule; extraction process optimization; key physical parameters; back propagation neural network

南葶苈子 *Descurainiae Semen* (DS) 为十字花科植物播娘蒿 *Descurainia sophia* (L.) Webb. ex Prantl. 的干燥成熟种子, 具有泻肺平喘、行水消肿的功效, 其主要有效成分包括生物碱、黄酮类化合物和多糖等, 这些成分在抗炎、抗氧化、免疫调节等方面表现出显著的生物活性^[1-2]。南葶苈子药材在水煎过程中有大量的黏液质生成^[3], 且作为种子类药材, 体积细小质轻, 在提取时易浮于水面, 影响提取效果, 故本研究拟通过包煎法进行提取工艺考察和优化, 提高南葶苈子有效成分的提取效率和提取液的物理质量。

中药配方颗粒是现代中药发展过程中常见的剂型之一, 但其质量问题是其发展过程中始终面临的挑战, 提取工艺作为颗粒制备的关键步骤, 直接关系到配方颗粒的最终质量^[4]。目前, 中药配方颗粒的提取技术和提取过程的质量控制标准都不够完善, 需要创新的技术理念来进行改革^[5]。在提取工艺优化过程中, 化学成分的含量和转移率等指标是常用的考察参数, 但部分参考标准缺乏特异性^[4]。提取液的物理性质不仅反映了提取液中可溶性物质的溶解情况, 还与提取液的稳定性、均匀性和后续加工性能密切相关^[6-10], 因此, 本研究通过检测提取液的物理属性, 包括出膏率、电导率 (σ)、表面张力 (γ)、折光率、 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、(D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 分别表示提取液中粒度累积分布达到 10%、50%、90% 时对应的粒径^[9])、pH 值, 筛选出与工艺参数显著相关的指标, 为提取工艺的优化提供科学依据。

BP 神经网络通过引入激活函数可以将神经元输出限制在特定区间, 使模型能够精确拟合高度非线性的输入输出映射关系, 多层神经网络结构也显著提升了其对复杂非线性关系的解析能力; 且在训练过程中能够调整连接权重和偏置使预测值和实际值之间的误差达到最小化, 从而实现对复杂数据的精准预测^[11]。中药提取工艺是多组分动态交互的物理化学过程, 其参数间往往呈现多变量非线性特征^[12-13], 基于 BP 神经网络通过自主构建非线性映射模型, 可以准确解析提取过程中各因素之间的关

联机制, 从而为优化中药提取工艺提供理论支持。

本研究基于质量源于设计 (quality by design, QbD) 理念^[14], 通过对提取工艺与物理属性的相关性分析与物理指纹图谱, 确定提取液中与提取工艺相关的物理属性, 并将其纳入考察指标, 提高提取液的物理质量; 通过对比响应面法和 BP 神经网络两种方法预测结果, 对最佳提取工艺进行寻优, 进而更全面、准确的得到较为可靠的最佳提取工艺, 以期建立南葶苈子配方颗粒的规范化提取工艺, 为中药配方颗粒提取工艺研究提供新的参考思路。

1 仪器与材料

1.1 仪器

BT-2900 型动态图像粒度粒形分析仪, 丹东百特仪器有限公司; Agilent 1260 型高效液相色谱仪, 美国 Agilent 公司; DDS-307A 型电导率仪, 上海仪电科学仪器股份有限公司; QBZY 型系列全自动表面张力仪, 上海方瑞仪器有限公司; WAY-2W 型阿贝折射仪, 上海仪电物理光学仪器有限公司; Seven Direct SD20 型 pH 计、MS105DU 型电子分析天平、XP6 型电子分析天平, 梅特勒-托利多仪器有限公司; TG16MW 型台式高速离心机, 湖南赫西仪器装备有限公司; KQ-500DB 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; DHG-9145A 型电热鼓风干燥箱、HWS26 型电热恒温水浴锅, 上海一恒科学仪器有限公司; Milli-Q 型纯水仪, 德国 Merck 公司。

1.2 试药

南葶苈子饮片, 批号 Y2212068, 产地山东, 大连大仁堂药业有限公司, 经连云港康缘大药房吴舟执业药师鉴定, 为十字花科播娘蒿属植物播娘蒿 *Descurainia sophia* (L.) Webb. ex Prantl. 的干燥成熟种子, 符合《中国药典》2020 年版标准; 对照品槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖-7-O- β -D-龙胆双糖苷 (quercetin-3-O- β -D-glucose-7-O- β -D-gentiobioside, QGG), 批号 111854-201905, 质量分数 94.5%, 中国食品药品检定研究院; 乙酸, 批号 20230206, 分析级, 国药集团化学试剂有限公司; 甲醇, 批号 FT4AD121H02, 色谱级, 湖北弗顿科学技术有限公司。

司;乙腈,批号 24116664,色谱级,安徽天地生命科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 QGG 含量测定方法建立

2.1.1 南葶苈子提取液制备 精密称取南葶苈子 50 g,置于 2 L 煎药壶中,加入 12 倍量纯化水煎煮 2 次,每次 1 h,趁热过 80 目滤布,即得。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称定 QGG 对照品 5.04 mg 至 10 mL 量瓶中,加 30%甲醇稀释至刻度,作为 QGG 对照品储备液。再精密量取对照品储备液 1.0 mL 至 25 mL 量瓶中,加 30%甲醇制成质量浓度为 20.16 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液,摇匀,即得。

2.1.3 提取液供试品溶液的制备 精密移取南葶苈子提取液 2 mL,12 000 r/min 离心 5 min (离心半径为 10 cm),取上清液,即得供试品溶液。

2.1.4 色谱条件 色谱柱为 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);流动相为乙腈-0.1%醋酸水溶液;梯度洗脱:0~4 min, 11%乙腈;4~8 min, 11%~10%乙腈;8~10 min, 10%~11%乙腈;10~30 min, 11%乙腈;柱温 30 $^{\circ}\text{C}$;体积流量 1.0 mL/min;检测波长 254 nm;进样量 5 μL 。

2.1.5 线性关系考察 吸取“2.1.2”项下 QGG 对照品储备液,逐级稀释,按照“2.1.4”项下色谱条件测定不同质量浓度下的峰面积,以 QGG 质量浓度为横坐标 (X),峰面积为纵坐标 (Y) 进行线性回归,得回归方程 $Y=8\,995.7X+20.727$, $R^2=0.999\,8$,线性范围 20.1~502.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.1.6 精密度考察 吸取“2.1.2”项下制备的 QGG 对照品溶液,按照“2.1.4”项下色谱条件连续进样 6 次,测定 QGG 峰面积,计算其峰面积的 RSD 为 0.47%,结果表明该仪器精密度良好。

2.1.7 稳定性考察 吸取“2.1.3”项下制备的供试品溶液,按照“2.1.4”项下色谱条件分别在制备后 0、2、4、6、8、12、24 h 进样测定,测定 QGG 峰面积,计算其 RSD 为 1.09%,结果表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.1.8 重复性试验 取同一份南葶苈子提取液,按照“2.1.3”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按照“2.1.4”项下色谱条件进样测定,记录 QGG 峰面积,计算得其质量分数的 RSD 为 1.15%,结果表明该方法重复性良好。

2.1.9 加样回收率考察 取已测定指标成分含量的葶苈子提取液,精密量取 9 份,分为 3 组,每组

分别按高、中、低质量浓度精密加入对照品溶液,按照“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,按照“2.1.4”项下色谱条件进样测定,计算得 QGG 的平均加样回收率为 99.12%,RSD 为 2.70%,结果表明该方法准确度良好。

2.2 南葶苈子提取液物性测定

2.2.1 出膏率 准确称取南葶苈子提取液 20 g,置于已干燥至恒定质量的蒸发皿中 (m_1),再将其置于 105 $^{\circ}\text{C}$ 下干燥至恒定质量 (m_2)。按照式 (1) (2) 计算出膏率。

$$\text{固含率}=(m_2-m_1)/20 \quad (1)$$

$$\text{出膏率}=\text{固含率}\times\text{提取液总量/饮片投料质} \quad (2)$$

2.2.2 σ 在饮片提取过程中,生物碱和无机盐等成分会扩散到提取介质中,导致溶液 σ 的变化,测定 σ 可用于评估中药提取液的质量和稳定性^[6],可以作为一种快速的质量控制手段,对于中药制剂的标准化生产和质量控制具有重要作用。采用电导率仪测定,将提取液样品恒温水浴至 25 $^{\circ}\text{C}$,平行测定 3 次,取平均值作为检测结果。

2.2.3 γ γ 反映了液体分子在表面层的相互作用力,可以用于评价中药提取液的表面活性^[7],采用全自动表面张力仪进行测定,将提取液样品恒温水浴至 25 $^{\circ}\text{C}$,平行测定 3 次,取平均值作为检测结果。

2.2.4 RI 折光率可用于检测提取液中可溶性固形物的含量^[8],在测定时具有操作简便、快速、样品消耗少、结果重现性好等优点,适用于中药提取液的快速检测,实现对中药提取过程的质量控制,将提取液样品恒温水浴至 20 $^{\circ}\text{C}$,采用阿贝折射仪进行测定。

2.2.5 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 分别表示提取液中粒度累积分布达到 10%、50%、90%时对应的粒径^[9],可作为提取液中不溶性颗粒大小的指标,用于判断提取液的均匀性,使用动态图像粒度粒形分析仪进行测定。

2.2.6 pH 值 pH 值能够反映提取液水溶性成分的酸碱性,是中药制剂质量控制的重要指标之一^[10],中药材中的化学成分复杂多样,pH 值的变化可能表示提取液中某些成分的存在或变化,确保提取液的质量和稳定性,使用 pH 计进行测定。

2.3 AHP-熵权法确定指标复合权重系数

2.3.1 AHP 确定权重系数 (W_{j1}) 以 QGG 转移率、出膏率、 D_{50} 、 σ 作为评价指标,采用 1~5 标度法对指标进行两两比较评判重要性。

QGG 转移率可以定量且客观地反映化学指标成分从原药材到制剂中的传递效率;出膏率能够反映药材中可溶性成分的提取程度; σ 能够反映提取液中离子浓度的变化及提取液的稳定性; D_{50} 可以反映提取液中颗粒的均匀程度,因此本研究的各项指标优先顺序为 QGG 转移率>出膏率> σ > D_{50} 。

根据各项指标的优先顺序,得到指标成对比较优先判断矩阵,计算各指标的 W_{j1} ^[15],结果见表 1。该矩阵的一致性指标 (consistency index, CI) = 0.075 8, CR=0.085 2, 其中 CI≠0, CR<0.1, 表明所构建的优先级判断矩阵具备较好的一致性,相应权重系数有效,可用于上述 4 个指标的赋权。

表 1 提取液评价指标成对比较优先判断矩阵及 W_{j1}

Table 1 Evaluation indexes of extract liquid compare priority judgment matrix and W_{j1}

指标	成分转移率	出膏率	D_{50}	σ	W_{j1}
成分转移率	1	5/3	5	5/2	0.430
出膏率	3/5	1	2	5/2	0.334
D_{50}	1/5	1/5	1	5/3	0.114
σ	2/5	2/5	3/5	1	0.122

2.3.2 熵权法确定权重系数 (W_{j2}) 熵权法是通过计算各指标的信息熵来衡量指标的离散程度,从而确定指标的权重。各指标数据经标准化、归一化 (P_{ij})、信息熵 (e_j)、差异系数 (g_j) 计算^[16-17],最终根据式(3)~(8)计算得到南葶苈子提取液中 QGG 转移率、出膏率、 D_{50} 、和 σ 的权重系数 (W_{j2}) 见表 4。

$$y_{ij}=(x_{ij}-\min x_{ij})/(\max x_{ij}-\min x_{ij}) \quad (3)$$

$$y_{ij}=(\max x_{ij}-x_{ij})/(\max x_{ij}-\min x_{ij}) \quad (4)$$

$$P_{ij}=y_{ij}/\sum_{i=1}^m y_{ij} \quad (5)$$

$$e_j=-k\sum_{i=1}^m p_{ij}\ln p_{ij}, k=1/\ln n \quad (6)$$

表 3 BBD-RSM 试验方案与结果

Table 3 Scheme and results of BBD-RSM test

序号	X_1 /h	X_2 /倍	X_3 /次	指标成分 转移率/%	出膏 率/%	D_{50} / nm	σ / ($\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$)	综合 评分
1	1.5 (0)	16 (+1)	3 (+1)	98.68	12.03	8.920	2.820	38.371
2	1.5	12 (-1)	3	93.56	11.61	6.815	5.162	36.562
3	2.0 (+1)	14 (0)	1 (-1)	50.26	6.69	7.865	8.668	20.609
4	2.0	12	2 (0)	68.26	9.52	9.770	6.540	27.779
5	1.0 (-1)	12	2	84.54	9.88	5.925	4.860	32.703
6	1.0	16	2	88.71	10.67	7.075	3.387	34.414
7	2.0	16	2	90.02	11.45	6.930	4.910	35.353
8	1.0	14	3	95.97	11.49	5.315	2.613	36.964
9	1.5	14	2	81.71	10.83	5.975	4.575	32.312

序号	X_1 / h	X_2 / 倍	X_3 / 次	指标成分 转移率/%	出膏 率/%	D_{50} / nm	σ / ($\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$)	综合 评分
10	1.5	14	2	80.76	9.71	5.065	4.613	31.346
11	1.5	14	2	83.42	10.57	7.220	4.572	32.793
12	1.5	14	2	80.41	9.96	6.045	4.557	31.436
13	1.5	14	2	82.23	10.47	6.640	4.545	32.325
14	1.5	12	1	46.93	6.41	6.810	9.365	19.388
15	1.5	16	1	67.08	8.16	5.600	5.775	26.325
16	2.0	14	3	93.39	11.74	6.805	4.898	36.558
17	1.0	14	1	63.93	8.18	4.164	6.022	25.267

$$g_j=1-e_j \quad (7)$$

$$W_{j2}=g_{ij}/\sum_{j=1}^n g_{ij} \quad (8)$$

x_{ij} 代表第 i 次实验中第 j 个评价指标, 其中, $i=1, 2, 3, \dots, 17, j=1, 2, 3, 4$; y_{ij} 为标准化后的值; p_{ij} 代表第 i 个样本在第 j 个指标上的比重, m 是样本数量; e_j 代表信息熵, k 为常数; g_j 代表差异系数; W_{j2} 代表各指标的权重, n 为指标的数量

2.3.3 指标复合权重系数 (W) 确定 将 AHP 法和熵权法得到的权重系数 (W_{j1} 和 W_{j2}) 按公式 (9) 计算 W ^[18]。计算得到的 W 结果见表 2。

$$W=W_{j1}W_{j2}/\sum_{i=1}^m W_{j1}W_{j2} \quad (9)$$

W 代表复合权重系数, W_{j1} 为 AHP 计算得到的主观权重系数, W_{j2} 为熵权法计算得到的客观权重系数

表 2 各指标复合权重系数计算结果

Table 2 Calculation results of composite weight of each index

指标	W_{j1}	W_{j2}	W	指标	W_{j1}	W_{j2}	W
QGG转移率	0.430	0.205	0.314	D_{50}	0.114	0.169	0.069
出膏率	0.334	0.457	0.544	σ	0.122	0.169	0.073

2.4 Box-Behnken 设计-响应曲面法 (Box-Behnken design-response surface method, BBD-RSM) 试验设计及结果

2.4.1 BBD-RSM 试验设计 在前期单因素实验的基础上, 采用 BBD-RSM 试验设计, 以提取时间 (X_1)、加水倍量 (X_2) 和提取次数 (X_3) 作为设计因素, 确定提取时间为 1.0、1.5、2.0 h; 加水倍量为 12、14、16 倍量; 提取次数为 1、2、3 次等 3 个水平进行响应面试验。利用 Design Expert 13 软件进行分析, 因素及水平见表 3, 综合评分计算公式为 Y = 指标成分转移率 $\times 0.314$ + 出膏率 $\times 0.544$ + $D_{50} \times 0.069$ + $\sigma \times 0.073$; 试验设计方案及结果见表 3。

2.4.2 物理属性指标的标准化转换 由于南葶苈子提取液的物性数据在数值和量纲上差异较大,使用原始数据进行分析影响结果的准确性,通过数据分析,确定了各物性指标的数值范围,再将各物性指

标的结果进行标准化处理,使其转化后的数值范围控制在 $0\sim 10$ ^[19-20]。各物性数据标准化转换公式如表 4 所示;各组提取液的物理数值标准化转换后的结果如表 5 所示。

表 4 提取液物性数据的标准化转化方法

Table 4 Standardized transformation method for physical properties of extracts

物理指标	单位	数值范围 (x)	转换公式	物理指标	单位	数值范围 (x)	转换公式
pH	—	0~10	—	D_{10}	nm	0~10	—
σ	$\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$	0~2 000	$x/2\ 000$	D_{50}	nm	0~20	$x/2$
γ	$\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$	40~50	$x/5$	D_{90}	nm	0~50	$x/5$
折光率	—	0~2	$5x$	出膏率	%	0~20	$x/2$

表 5 提取液的物性数据标准化数值

Table 5 Standardized value for physical properties of extracts

序号	pH值	$\sigma/$ ($\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$)	$\gamma/$ ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)	折光 率/%	$D_{10}/$ nm	$D_{50}/$ nm	$D_{90}/$ nm	出膏 率/%	序号	pH值	$\sigma/$ ($\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1}$)	$\gamma/$ ($\text{mN}\cdot\text{m}^{-1}$)	折光 率/%	$D_{10}/$ nm	$D_{50}/$ nm	$D_{90}/$ nm	出膏 率/%
1	5.493	2.82	9.49	6.67	5.29	8.92	7.43	6.02	10	5.407	4.61	9.20	6.67	2.89	5.07	5.25	4.86
2	5.360	5.16	9.07	6.67	3.45	6.82	8.62	5.81	11	5.403	4.57	9.66	6.67	3.23	7.22	6.00	5.29
3	5.253	8.67	9.24	6.68	3.43	7.87	5.81	3.35	12	5.420	4.56	9.37	6.67	2.88	6.05	6.37	4.98
4	5.320	6.54	9.35	6.68	3.59	9.77	8.53	4.76	13	5.437	4.55	9.63	6.67	3.02	6.64	6.07	5.24
5	5.483	4.86	9.62	6.67	3.25	5.93	8.60	4.94	14	5.337	9.37	9.28	6.68	3.13	6.81	4.87	3.21
6	5.540	3.39	9.42	6.67	2.99	7.08	6.15	5.34	15	5.380	5.78	9.00	6.68	2.91	5.60	4.68	4.08
7	5.363	4.91	9.55	6.67	3.43	6.93	6.39	5.73	16	5.343	4.90	9.19	6.68	3.13	6.81	5.72	5.87
8	5.550	2.61	8.93	6.67	2.68	5.32	4.43	5.75	17	5.453	6.02	9.39	6.67	2.82	4.16	4.28	4.09
9	5.390	4.58	9.47	6.67	3.00	5.98	4.38	5.42									

2.4.3 南葶苈子提取液关键物性筛选 将“2.4.1”项下 17 组提取液的物性测定结果与每组所对应的提取工艺参数采用 Origin 24 软件进行皮尔逊相关性分析,结果见图 1。图中红色代表正相关,蓝色代表负相关,颜色越深两因素相关性越强。通过物性与提取工艺参数的相关性分析结果可知,pH 值与提取时间呈显著负相关, σ 和折光率与提取次数呈显著负相关, D_{50} 与提取时间呈显著正相关,出膏率与提取次数呈显著正相关, γ 、 D_{10} 、 D_{90} 与提取工艺参数均无显著相关性;此外,指标成分 QGG 转移率与 σ 、折光率、出膏率具有显著相关性。

通过将各组提取液的物理指纹图谱叠加,如图 2 所示,对不同组提取液在各物性指标上的相似或差异程度进行直观评价^[19],由叠加物理指纹图谱可以看出,17 组提取液的 pH、折光率、 γ 和 D_{10} 指标的水平较为集中,出膏率、 D_{50} 、 D_{90} 和 σ 指标的水平差异较大。结合物性与提取工艺参数和指标成分转移率的相关性分析结果,选取与提取工艺参数和指标成分转移率具有相关性,且水平差异较大的指标作为提取液关键物性,最终确定出膏率、 D_{50} 和 σ

为南葶苈子提取液关键物性。

2.4.4 模型拟合及显著性分析 使用 Design-Expert 13 软件对表 5 中的数据进行拟合,以提取时间 (X_1)、加水倍量 (X_2) 和提取次数 (X_3) 为自变量, Y 为综合评分,得到二次模型回归方程 $Y=36.775\ 1-28.280\ 1\ X_1-2.700\ 4\ X_2+22.079\ 7\ X_3+1.465\ 6\ X_1X_2+2.125\ 8\ X_1X_3-0.640\ 9\ X_2X_3+0.415\ 9\ X_1^2+0.103\ 96\ X_2^2-2.296\ 8\ X_3^2$ 。

方差分析结果见表 6。模型 $P<0.000\ 1$,表明该模型具有极显著性差异,失拟项 $P=0.7502$,不显著,综合评分回归方程的相关系数 $R^2_{\text{adj}}=0.990\ 6$, $R^2_{\text{pre}}=0.979\ 3$,两者之差小于 0.2,说明此模型真实可靠,可用于分析南葶苈子提取工艺研究的实验结果与预测最佳提取工艺。因素 X_2 和 X_3 对评分有极显著差异,因素 X_1 对评分有高度显著差异,各因素对南葶苈子提取工艺的影响顺序为提取次数 $X_3>$ 加水倍量 $X_2>$ 提取时间 X_1 。

2.4.5 响应面分析 使用 Design-Expert 13 软件和 Origin 2024 绘制其中任意 2 个因素的三维响应面图和等高线图见图 3,加水倍量与提取时间曲面较陡,

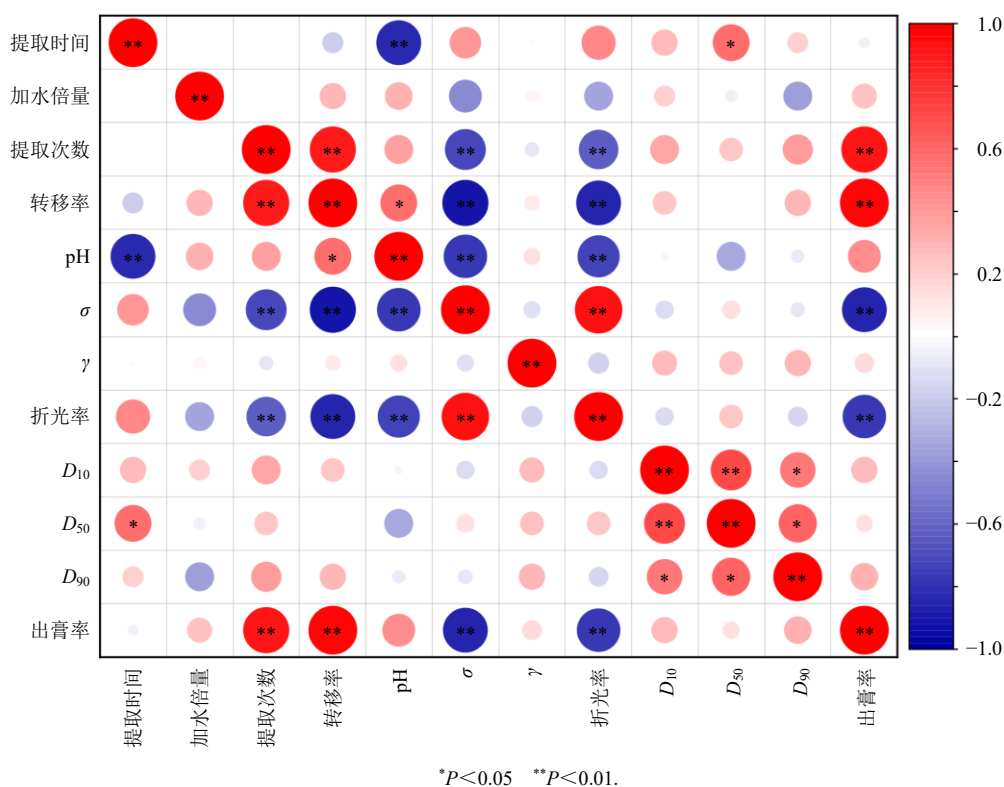


图 1 物性与提取工艺参数的相关性分析结果

Fig. 1 Results of correlation analysis between physical properties and extraction process parameters

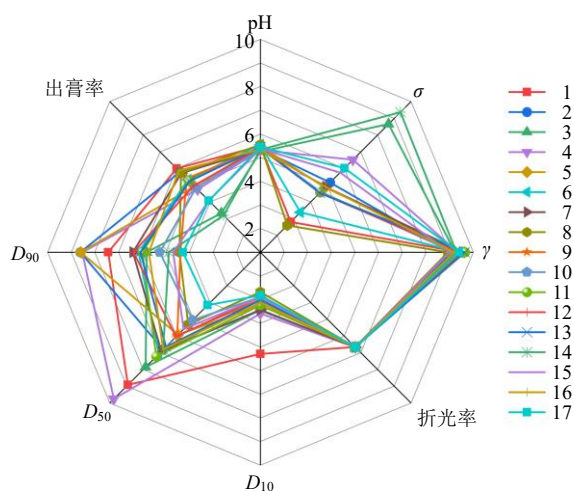


图 2 17 组提取液的物理指纹图谱叠加图

Fig. 2 Overlay plot of physical fingerprints of 17 groups of extracts

等高线趋于椭圆，交互作用较强，与方差结果分析一致。根据模型拟合结果得出南葶苈子的最佳提取工艺为提取 1 h、12 倍量水、提取 3 次。

2.5 BP 神经网络预测最佳工艺

2.5.1 模型拟合与评价 以响应面设计的 17 组数据为训练集，提取时间、加水倍量、提取次数为输入，综合评分为输出，使用 Python 3.11 建立 BP 神

经网络模型，用经验法确定最优超参数，确定隐藏层为 1，并确定大概的神经元数目，通过调试法确定最终的神经元数目。

以决定系数(R^2)、均方根误差(root mean square error, RMSE)、平均绝对百分比误差(mean absolute percent error, MAPE)等指标来评价模型的性能; R^2 越接近 1, 表明模型的拟合效果越好; RMSE、MAPE 越接近 0, 表明模型的预测性能越强^[21-22]。

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y - y_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y - \bar{y})^2} \quad (10)$$

$$\text{RMSE} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y - \bar{y})^2}{2n}} \quad (11)$$

$$\text{MAPE} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |(y - y_i)/y| \quad (12)$$

n 为校正集或验证集的样本数, $i \in [1, n]$, y 为参考值, y_i 为预测值, $\bar{y}$ 为所有样品参考值的平均值

最终确定的最优超参数: 隐藏层数目为 1, 神经元数目为 67, 激活函数为 relu, 迭代次数为 1000, 模型拟合效果为 0.997, 表明模型拟合效果好, RMSE 为 0.601, MAPE 为 1.23%, 表明模型的预测误差小, 17 组数据的预测值与实际值对比见图 4, 并随机选择单因素的 3 组数据进行验证, 3 组数据的相对预测误差 1.02%, 表明模型拟合与预测效果好。将其进行可视化, 结果见图 5。

2.5.2 神经网络结果预测 根据实际生产操作可行

表 6 回归模型的方差分析结果

Table 6 Results of variance analysis of regression model

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值	方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	497.37	9	55.26	187.74	<0.000 1	X_1^2	0.05	1	0.05	0.15	0.705 9
X_1	10.24	1	10.24	34.78	0.000 6	X_2^2	0.73	1	0.73	2.47	0.159 8
X_2	40.64	1	40.64	138.07	<0.000 1	X_3^2	22.21	1	22.21	75.46	<0.000 1
X_3	404.22	1	404.22	1 373.24	<0.000 1	残差	2.06	7	0.29		
X_1X_2	8.59	1	8.59	29.19	0.000 1	失拟项	0.49	3	0.16	0.42	0.750 2
X_1X_3	4.52	1	4.52	15.35	0.005 8	纯误差	1.57	4	0.39		
X_2X_3	6.57	1	6.57	22.33	0.002 1	总误差	499.43	16			

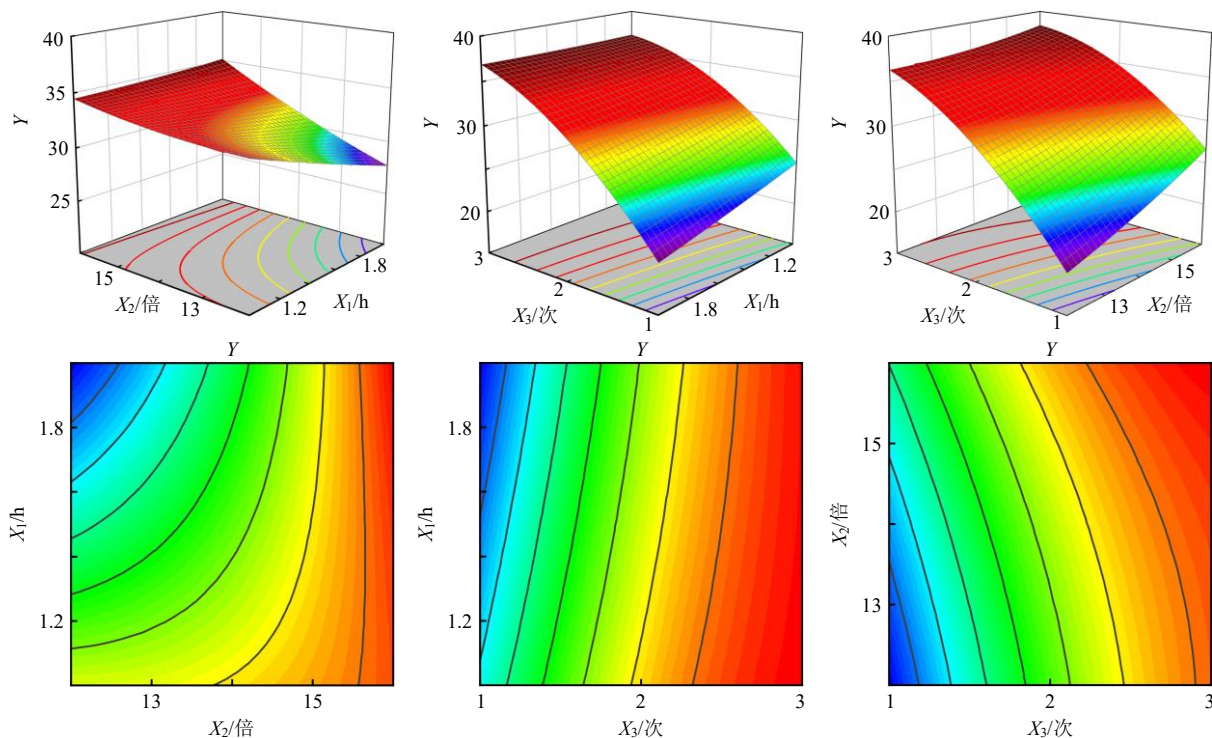


图 3 响应面图及等高线图

Fig. 3 Response surface and contour maps

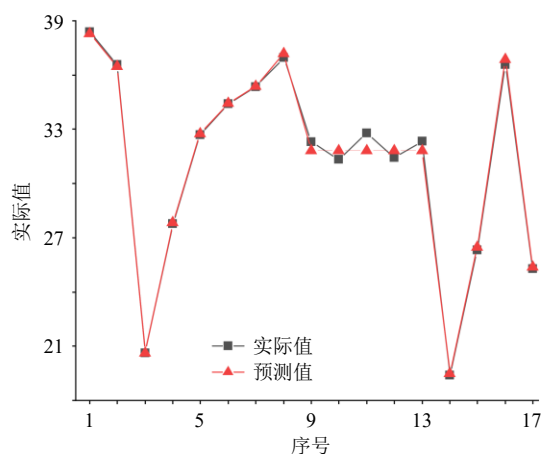


图 4 神经网络预测值与实际值对比图

Fig. 4 Comparison chart of neural networks predicted values and actual values

性, 设置提取时间、加水倍量的取值范围与响应面结果一致, 步长均为 0.1, 共 $11 \times 21 \times 3$, 693 组实验, 将其为输入导入神经网络模型进行预测, 预测的最佳提取工艺与响应面的结果一致, 也为提取 1 h、12 倍量水、提取 3 次, 预测的综合评分为 37.718。

2.6 工艺验证

根据上述模型结果, 确定南葶苈子的最佳提取工艺为提取 1 h、12 倍量水、提取 3 次, 结果见表 7。所建立的 2 个模型均具有良好的预测性, 其中 BP 神经网络预测值与实际值更为接近, 优选的南葶苈子提取工艺稳定可行。

3 讨论

本实验前期通过对包煎目数、加水倍量等单因素进行 5 水平实验考察, 从而筛选出提取时间 1.0~

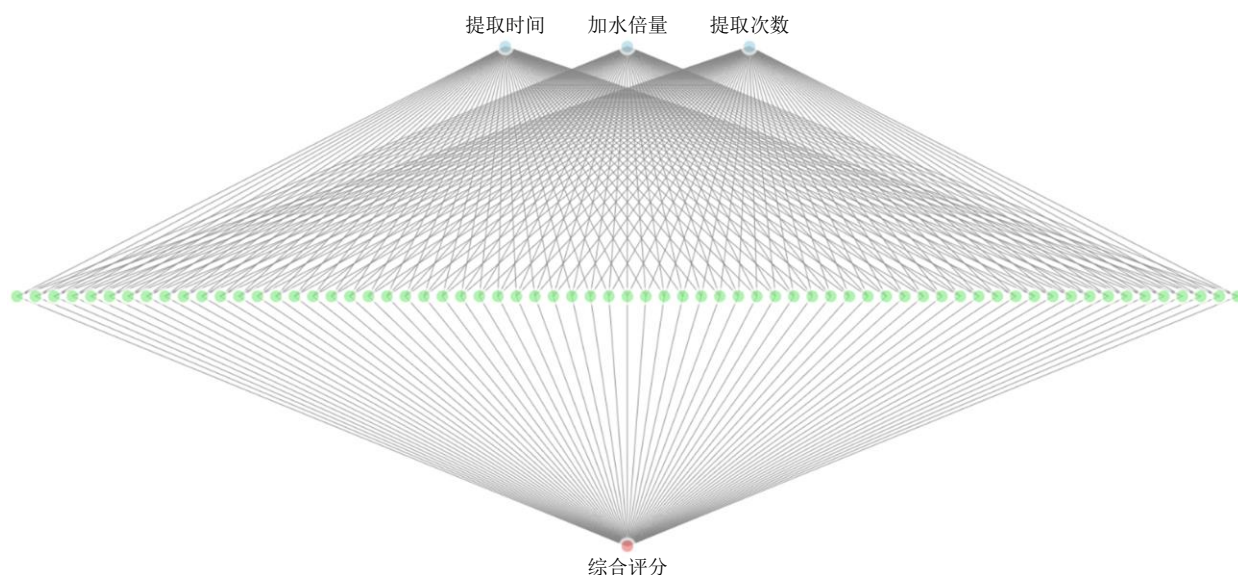


图 5 神经网络可视化图

Fig. 5 Visualization plot of neural network

表 7 最佳工艺验证试验结果

Table 7 Results of optimal process verification test

试验号	成分转移率/%	出膏率/%	D_{50}/nm	$\sigma/(\mu\text{s}\cdot\text{cm}^{-1})$	综合评分	均值	响应面预测值	BP神经网络预测值
1	95.87	12.50	6.235	3.388	37.602	37.270	37.935	37.718
2	94.85	12.04	6.075	3.348	37.017			
3	94.71	12.34	6.890	3.353	37.193			

2.0 h、加水倍量 12~16 倍量和提取次数 1~3 次作为后续实验考察因素，再对南葶苈子提取液的多项物性指标进行测定，筛选出出膏率、 σ 和 D_{50} 作为工艺优化的关键物性指标群，在了解南葶苈子提取液的粒径分布、物质扩散等特点的基础上，以物性指标与化学成分指标相结合，进行南葶苈子的提取工艺优化，筛选出最优的南葶苈子提取工艺参数；有研究表明^[23]：pH 值与提取液中脂肪酸类、酚酸类及黄酮类等电离出的氢离子量相关； γ 与提取液中皂苷类成分相关；折光率与提取液中生物碱和挥发油含量相关，本实验因只针对指标成分与提取液物性参数的相关性分析，对于指标成分与不同工序下中间体物性参数相关性未进行深入研究，后续将进一步完善；并且南葶苈子中其他化学成分与不同工序下中间体物性参数也应进行深入研究，但目前对南葶苈子未有科学、合理的多化学成分定量方法，因此未开展研究。

BP 神经网络能够借助数学模型，处理复杂数据，经过训练和优化后，可以对未进行实验的其他因素组合进行较为准确的预测，从而减少实际进行实验的次数和成本，目前在工艺参数优化与预测等

方面应用较广^[24-25]。响应面法基于二次多项式回归模型，可以明确各因素对响应的主效应和交互效应，为优化工艺参数提供清晰的依据。故建立南葶苈子配方颗粒提取工艺 BP 神经网络和响应面 2 个模型，将两者结合使用，以充分发挥各自的优势，互补拟合能力，直观与深入结合，提高建模和优化的效果，最终预测得到的南葶苈子配方颗粒提取工艺参数与响应面的预测最佳工艺相同，增加了最佳工艺的可靠性。本研究确定指标成分转移率、出膏率、 σ 和 D_{50} 为南葶苈子提取液优化过程考察指标，通过构建 BP 神经网络和响应面模型对最佳提取工艺进行预测，预测结果一致，最终确定南葶苈子最佳提取工艺为提取 1 h、12 倍量水、提取 3 次。本实验创新性地提出在提取工艺优化过程中，提取液的物理性质也应当列为衡量提取效果的评价指标，以化学成分结合物理性质进行综合评价，优选提取工艺。这些指标不仅反映了提取液中有效成分的含量和溶解情况，还与提取液的稳定性、均匀性和后续制备工序及中间体质量相关，如提取、浓缩和干燥等工序紧密相连，建立科学合理的检测方法来控制中药颗粒的整个制备过程，对于保证生产批间其

一致性至关重要。因此,将提取液的物理性质加入提取工艺优化考察指标中,对提取工艺的优化和质量控制具有新的意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张金英,周宁,王永祥,等.尿液和血清代谢组学探究葶苈子沉降组分对哮喘大鼠的调节作用[J].中国新药杂志,2025,34(13):1425-1437.
- [2] 张桐茂,刘炜,孔德颖.南葶苈子中的指标成分槲皮素-3-O- β -D-葡萄糖基-7-O- β -D-龙胆双糖苷对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺部免疫功能调节机制研究[J].中草药,2019,50(4):910-917.
- [3] 李雪峰,徐振秋,韦迎春,等.芪白平肺颗粒中南葶苈子包煎提取方法考察[J].世界科学技术-中医药现代化,2016,18(3):493-497.
- [4] Zhang C, Zhang C G, Liu M, *et al.* Analysis of the impact of extraction processes on the quality of traditional Chinese medicine granules [J]. *Phytochem Anal*, 2025, 36(4): 903-911.
- [5] 鲍洋,田琳洁,张定堃,等.中药配方颗粒低制成比问题分析及解决思路研究[J].中药材,2025,48(1):253-260.
- [6] 孙冬梅,陈卉,王洛临,等.电导率测定法在中药有效成分提取过程中的应用研究[J].中成药,2015,37(12):2686-2690.
- [7] 刘继涛,王雨茜,杨玄琳.三七根提取物的表面活性及其复配体系的性能研究[J].日用化学工业:中英文,2024,54(8):974-980.
- [8] 冷胡峰,龙勇涛,万小伟.中药智能提取在线检测技术的应用[J].机电信息,2022(2):63-65.
- [9] 安双凤,闫明,王团结,等.基于水-醇双提方式下中药复方粉末影响颗粒流动性的关键物性参数辨识研究[J].中草药,2023,54(3):789-797.
- [10] 吕丽娟,刘淑聪,吕扬.常用中药材水提液的 pH 值定值分析方法研究[J].中药材,2011,34(5):730-733.
- [11] 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.
- [12] 吉部肖倩,李丽,阮婧华,等.正交设计和 BP 神经网络结合 G1-熵权法对比优化羌活祛风颗粒水提工艺[J].中草药,2022,53(4):1051-1058.
- [13] Yu L, Jin W F, Zhou J, *et al.* Optimal extraction bioactive components of tetramethylpyrazine in Chinese herbal medicine jointly using back propagation neural network and genetic algorithm in R language [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(1): 95-102.
- [14] Jagtap K, Chaudhari B, Redasani V. Quality by design (QbD) concept review in pharmaceuticals [J]. *Asian J Res Chem*, 2022: 303-307.
- [15] 韩云凤,唐茜,石懿,等.基于熵权法-层次分析法结合响应面法优化养阴润目颗粒的提取工艺[J].中国现代应用药学,2022,39(7):896-903.
- [16] 付艳,周涛,许清清,等.基于熵权法和层次分析法优选天麻趁鲜切制方法[J].中草药,2024,55(5):1493-1501.
- [17] 王唱唱,左蓓磊,彭新,等.基于熵权法结合层次分析法和反向传播神经网络优选大皂角油制工艺[J].中草药,2022,53(15):4687-4697.
- [18] 夏提古丽·塔西买买提,赵媛,刘艺,等.熵权法-层次分析法结合 Box-Behnken 响应面法优化雪莲益肾方的提取工艺[J].中国药房,2023,34(15):1858-1862.
- [19] 滕凯旋,傅豪,王中昌,等.基于物理指纹图谱的养胃颗粒浸膏质量一致性评价方法[J].中草药,2022,53(3):712-719.
- [20] 陶振,洪韵,安双凤,等.基于不同算法对杏仁止咳颗粒中间体物料属性与颗粒溶解性的相关性研究[J].中草药,2024,55(22):7644-7652.
- [21] 郑伟达,张惠然,胡红青,等.基于不同机器学习算法的钙钛矿材料性能预测[J].中国有色金属学报,2019,29(4):803-809.
- [22] Salish K, So C, Jeong S H, *et al.* A refined thin-film model for drug dissolution considering radial diffusion - simulating powder dissolution [J]. *Pharm Res*, 2024, 41(5): 947-958.
- [23] 杨婉,邹海英,邱智东,等.基于物理指纹图谱与多指标成分定量测定构建升陷汤标准煎液质量评价方法[J].中草药,2023,54(6):1804-1813.
- [24] 胡轶娟,梁卫青,徐攀,等.基于智能集成模型前胡切片微波真空干燥过程水分比预测[J].中草药,2024,55(7):2206-2215.
- [25] 罗雨婷,陈雪梅,卢晓梅,等.基于智能感官技术及 BP 神经网络的制枳壳饮片发酵程度快速判别研究[J].中草药,2025,56(4):1159-1170.

[责任编辑 郑礼胜]