

基于信息熵理论的BP-ANN结合CCD-RSM优化黄连-黄柏提取工艺研究

王宝才, 李俊江, 徐志伟

甘肃省中医院科研制剂中心(兰州 730050)

【摘要】目的 基于熵权法结合星点设计-效应面法(CCD-RSM)和误差反向传播神经网络(BP-ANN)建模优化黄连-黄柏的提取工艺。方法 采用HPLC测定表小檗碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱的含量,应用UV测定总生物碱的含量,并计算提取量。采用信息熵理论对上述5个指标的提取量与干膏得率进行综合评分,以CCD-RSM的13组数据作为训练数据,采用BP-ANN进行建模及分析,以综合评分作为考察指标,仿真模拟预测黄连-黄柏最佳提取工艺参数。结果 最佳提取工艺为加11倍量水煎煮2次,每次煎煮95 min,此时综合评分达到最大值106.41。结论 BP-ANN建立的数学模型具有良好的预测性,优化的提取工艺高效、稳定、可行。

【关键词】黄连-黄柏;误差反向传播神经网络;星点设计-效应面法;提取工艺;信息熵理论

Optimization of extraction process of *Coptidis Rhizoma-Scutellariae Radix* based on BP-ANN and CCD-RSM in information entropy theory

Bao-Cai WANG, Jun-Jiang LI, Zhi-Wei XU

Center for Scientific Research Preparation, Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: Jun-Jiang LI, Email: lljj@sina.com

【Abstract】Objective To optimize the extraction process of *Coptidis Rhizoma-Scutellariae Radix*. Methods The contents of epiberberine, coptisine, palmatine and berberine were determined by HPLC, the contents of total alkaloids were determined by UV, and the quantity of water extracted was calculated. The above five indexes and dry extract yield were comprehensively scored based on information entropy theory. 13 sets of data from the central composite design-response surface methodology (CCD-RSM) were used as training data, modeled and analyzed using back propagation artificial neural network (BP-ANN), and simulated to predict the optimal extraction process parameters of *Coptidis Rhizoma-Scutellariae Radix* using the composite score as the index of investigation. Results The best conditions were 11 times of water, boiling 95 minutes each time, twice for boiling, the maximum comprehensive score is 106.41 at this point. Conclusion The mathematical model established by BP-ANN has good predictability, and the optimized extraction process has the characteristics of high efficiency, stability, and feasibility.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202311010

基金项目: 白银市科技计划项目(2021-2-25Y)

通信作者: 李俊江, 主任中药师, Email: lljj@sina.com

<https://ywlxbox.whuznhmedj.com/>

【Keywords】*Coptidis Rhizoma-Scutellariae Radix*; BP-ANN; CCD-RSM; Extraction process; Information entropy theory

三黄膏由黄连、黄柏、黄芩等药味组成，具有清热止痛、去腐生肌之功效，用于痔瘘、肌肉腐烂等症的治疗。目前三黄膏制备工艺采用全方粉碎入药，由于药材自身纤维性强，即使采用超微粉碎亦难以保证药粉粒度不大于 180 μm ，从而导致软膏粒度检查难以符合现行药典标准，由此产生了药品质量风险。本研究拟将处方中黄连、黄柏、黄芩进行提取，从根本上解决粒度检查超限的问题。研究^[1-2]发现，黄芩与黄连、黄柏配伍后均产生了明显的自沉淀现象，沉淀主要是黄芩苷、汉黄芩苷、小檗碱、黄连碱等成分，故本研究将黄连与黄柏合提，采用误差反向传播人工神经网络 (BP-ANN) 结合星点设计-效应面法 (CCD-RSM) 优化黄连-黄柏的提取工艺。信息熵理论是一种客观赋权方法，根据各指标的数据的分散程度，计算出各指标的熵权，从而得到较为客观的指标。ANN 作为一种机器学习的算法，是对人脑组织结构和运行机制的某种抽象、简化和模拟，属于人工智能领域。它以网络拓扑知识为理论基础，采用数学模型模拟大脑神经网络结构和功能。本研究在不增加试验次数的前提下，对加水量、煎煮时间等提取工艺参数及综合评分进行仿真模拟预测，以期为后续成型研究打下坚实基础。

1 仪器与试药

1.1 仪器

PerkinElmer A-10 型高效液相色谱仪 (美国 PerkinElmer 公司); UV-2700 紫外可见光分度计 (日本岛津公司); LX120A 电子天平 (0.000 1g)、EP125SM 电子天平 (0.01 mg) 均购于普利赛斯国际贸易有限公司; DHG-9145A 型电热鼓风干燥烘箱 (上海一恒科学仪器有限公司)。

1.2 试药

黄连 (批号: 201102) 购自安徽省神草堂国药有限公司、黄柏 (批号: 210626) 购自甘肃康乐药业有限责任公司, 经甘肃省中医院李俊江主任中药师鉴定, 符合中国药典 2020 年版黄连、黄柏药材项下有关规定; 盐酸小檗碱对照品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 110713-201814, 纯度

86.7%)。乙腈为色谱纯, 水为超纯水, 甲醇、盐酸、磷酸二氢钾、十二烷基硫酸钠、磷酸均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 总生物碱含量测定方法学考察

2.1.1 对照品溶液的配制

精密称取盐酸小檗碱 2.60 mg, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 即得 104.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 盐酸小檗碱对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备

黄连-黄柏的提取液适当浓缩后定容至 500 mL, 精密量取 5 mL, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇-盐酸 (100:1) 的混合溶液 50 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率: 200 W, 频率: 40 kHz) 30 min, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 精密量取 2 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 取续滤液, 即得。

2.1.3 最大吸收波长的确定

精密量取对照品溶液 0.2 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇定容至刻度; 以甲醇-盐酸 (100:1) 混合溶液为阴性溶液, 在 190~500 nm 波长下进行扫描, 同时参考中国药典 2020 年版黄连项下含量测定方法^[3], 确定检测波长为 345 nm, 且阴性溶液 [甲醇-盐酸 (100:1)] 无吸收。

2.1.4 标准曲线的绘制

精密量取“2.1.1”项下的对照品溶液 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2, 1.4 mL 分别置 10 mL 量瓶中, 补足甲醇至刻度, 得 1.04, 2.08, 4.16, 6.24, 8.32, 10.40, 12.48, 14.56 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 于波长 345 nm 处测吸光度, 以吸光度 (A) 为纵轴, 以总生物碱含量 (C , $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 为横轴, 得回归方程 $A=0.0567C+0.0763$, $r=0.9999$, 说明盐酸小檗碱在 1.04~14.56 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。

2.1.5 精密度试验

取浓度为 8.32 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液适量, 在 345 nm 波长下测定吸光度, 结果 $RSD=0.74\%$ ($n=5$), 结果表明该仪器精密度良好。

2.1.6 重复性试验

取同一批提取液(批号: 220501), 按“2.1.2”项下方法平行制备 5 份供试品溶液, 在 345 nm 波长下测定吸光度, 结果平均含量为 $5.80 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其 $RSD=2.07\%$ ($n=5$), 表明该方法重复性良好。

2.1.7 稳定性试验

取提取液(批号: 220501), 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 在 345 nm 波长下分别在 0, 0.5, 1, 1.5, 2 h 测定吸光度, 结果 $RSD=1.91\%$ ($n=5$), 说明供试品溶液在 2 h 内稳定性良好。

2.1.8 加样回收率试验

精密量取已知总生物碱含量 ($3.54 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的提取液 1 mL 共 9 份, 分别具塞锥形瓶中, 加入盐酸小檗碱对照品溶液 ($2.03 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 1.40, 1.40, 1.40, 1.75, 1.75, 1.75, 2.10, 2.10, 2.10 mL, 用超纯水补至 5 mL, 按“2.1.2”项下方法从“精密加入甲醇-盐酸(100:1).....”开始制备供试品溶液, 在 345 nm 处测定吸光度。平均加样回收率为 101.94%, $RSD=2.07\%$ ($n=9$)。

2.2 生物碱含量测定方法学考察

该研究参照中国药典 2020 年版一部黄连项下含量测定方法, 采用“一测多评法”对提取液中的表小檗碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱的含量进行测定。

2.2.1 色谱条件

色谱柱: Kromasil 100-5-C₁₈ 柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.05 mol · L⁻¹ 磷酸二氢钾溶液 (50:50) (每 100 mL 中加十二烷基硫酸钠 0.4 g 与磷酸 0.4 mL); 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测波长: 345 nm; 柱温: 25℃; 进样量: $10 \mu\text{L}$ ^[3]。

2.2.2 对照品溶液的配制

见“2.1.1”项下配制操作。

2.2.3 供试品溶液的制备

按“2.1.2”项下方法, 从“提取液适当浓缩后定容至 500 mL.....”开始操作, 制备, 取续滤液, 即得。

2.2.4 缺黄连阴性样品溶液的制备

取黄柏 10 g, 加 9 倍量水煎煮 2 次, 每次煎煮 60 min; 合并 2 次煎液, 定容至 500 mL, 即得缺黄连阴性药液, 按照“2.2.3”项下方法制备, 即得。

2.2.5 专属性考察

取盐酸小檗碱对照品溶液、供试品溶液、缺黄连阴性样品溶液各 10 μL, 按“2.2.1”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图。结果显示, 表小檗碱、黄连碱、巴马汀、盐酸小檗碱与其他组分能够达到基线分离, 4 个成分与盐酸小檗碱的相对保留时间符合药典要求, 且阴性样品对表小檗碱、黄连碱、巴马汀的测定无干扰, 表明该方法专属性良好。HPLC 色谱图见图 1。

2.2.6 线性关系考察

取“2.1.1”项下对照品溶液分别自动进样 1, 5, 10, 15, 20 μL, 再按“2.2.1”项下色谱条件进行分析, 记录峰面积。以峰面积为纵坐标 (Y), 对照品含量 (X , μg) 为横坐标进行回归分析。标准曲线为 $Y=3.31 \times 10^6 X+4.74 \times 10^4$ ($r=0.9999$), 线性范围 0.104~2.080 μg。

2.2.7 精密度试验

取“2.1.1”项下对照品溶液按“2.2.1”项下色谱条件连续进样 5 次, 结果峰面积的 $RSD=1.01\%$ ($n=5$), 表明该仪器精密度良好。

2.2.8 重复性试验

取同一批提取液(批号: 220501), 按“2.2.3”项下方法平行制备 5 份供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进行分析, 结果小檗碱平均含量为 $3.11 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $RSD=1.15\%$ ($n=5$), 表明该方法重复性良好。

2.2.9 稳定性试验

取同一批提取液(批号: 220501), 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件分别在 0, 6, 12, 18, 24 h 进样分析, 结果峰面积的 $RSD=1.51\%$ ($n=5$), 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.2.10 加样回收率试验

精密量取已知小檗碱含量 ($1.88 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 的提取液 1 mL 共 9 份, 分别具塞锥形瓶中, 加入盐酸小檗碱对照品溶液 ($2.03 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) 0.75, 0.75, 0.75, 0.92, 0.92, 0.92, 1.10, 1.10, 1.10 mL, 用超纯水补至 5 mL, 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进行分析, 记录峰面积。平均加样回收率为 101.85%, $RSD=1.98\%$ ($n=9$)。

2.3 干膏得率测定方法

精密吸取提取液 10 mL, 置已恒重的蒸发皿

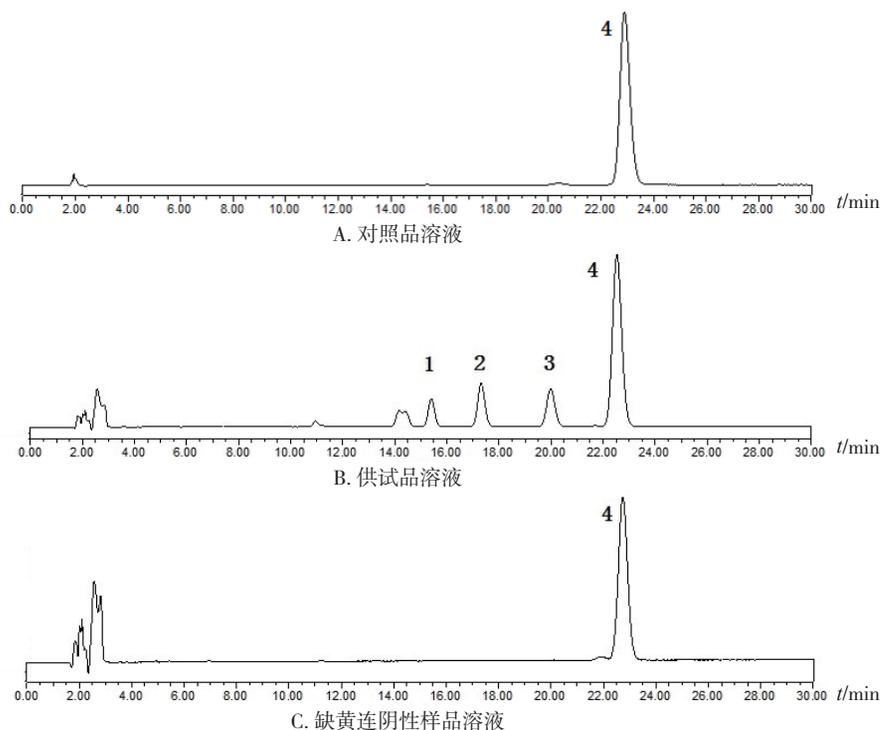


图1 HPLC色谱图

Figure 1. HPLC chromatograms

注：1.表小檗碱；2.黄连碱；3.巴马汀；4.盐酸小檗碱

中，水浴蒸干，在 105℃干燥 3 h，在干燥器中冷却 30 min，迅速称定质量，计算干膏得率^[4]。计算公式如下：干膏得率 = $(m \times V) / (10 \times W) \times 100\%$ ，式中：m 为 10 mL 提取液中干浸膏质量；V 为药液体积；W 为饮片质量。

2.4 星点设计—效应面法优化黄连—黄柏提取工艺

2.4.1 星点设计—效应面法试验设计

比较了不同提取次数对生物碱提取量的影响，发现第 3 次提取对生物碱提取量的贡献较小，考虑到节能降低成本，确定提取次数为 2 次。以表小檗碱 (Y_1)、黄连碱 (Y_2)、巴马汀 (Y_3)、小檗碱 (Y_4)、总生物碱 (Y_5)、干膏得率 (Y_6) 为评价指标，对加水量 (A)、煎煮时间 (B) 两个因素进行考察^[5-6]。因素水平表见表 1，试验设计与结果见表 2。

表1 星点设计—效应面法试验因素与水平
Table 1. Factors and levels of CCD-RSM

因素	水平				
	-1.414	-1	0	1	1.414
A 加水量 (倍)	4.76	6	9	12	13.24
B 煎煮时间 (min)	17.57	30	60	90	102.43

2.4.2 数据处理与分析

信息熵理论的核心思想是根据指标变异性大小确定客观权重。某一评价指标的信息熵 H_i 越小则表明其变异程度越大，在综合评价中所占的权重越大，权重大小以权重系数 W_i 表示^[5-7]。根据以下 3 个公式计算各指标权重系数：

$$P_{ij} = \frac{x_{ij}}{\sum_{j=1}^n x_{ij}}$$

$$H_i = -k \sum_{j=1}^n P_{ij} \ln P_{ij} \quad (k = 1/\ln n)$$

$$W_i = \frac{1 - H_i}{\sum_{i=1}^m (1 - H_i)}$$

式中： m 是评价指标数量， n 是试验次数， x_{ij} 是第 j 次试验在第 i 个评价指标下的原始数据； P_{ij} 是第 j 次试验在第 i 个评价指标下的概率。

计算结果：6 个指标的权重系数 W_i 依次为： $W_1=0.248 2$ ， $W_2=0.169 0$ ， $W_3=0.199 2$ ， $W_4=0.147 8$ ， $W_5=0.139 7$ ， $W_6=0.096 0$ 。

对表 2 中 13 组试验数据进行加权处理得到综合评分 M，结果见表 2。计算公式如下：

$$M = (Y_1/Y_{1\max} \times W_1 + Y_2/Y_{2\max} \times W_2 + Y_3/Y_{3\max} \times W_3 + Y_4/Y_{4\max} \times W_4 + Y_5/Y_{5\max} \times W_5 + Y_6/Y_{6\max} \times W_6) \times 100$$

采用 Design-Expert V 8.0 软件对综合评分 M 进行二次多元回归拟合，回归方程：

表2 星点设计-效应面试验设计与结果

Table 2. Experimental design and results of CCD-RSM

编号	A	B	Y ₁ (mg)	Y ₂ (mg)	Y ₃ (mg)	Y ₄ (mg)	Y ₅ (mg)	Y ₆ (%)	综合评分 (M)
1	1	-1	109.55	199.29	167.72	1 106.06	2 192.85	17.52	69.59
2	-1	1	131.74	228.56	206.11	1 298.94	2 532.35	19.07	81.76
3	0	0	116.93	219.88	199.05	1 228.81	2 332.29	19.40	76.92
4	0	-1.414	82.21	166.04	148.60	905.25	1 732.09	14.88	56.74
5	0	0	142.65	262.36	219.15	1 299.12	2 447.48	20.80	86.73
6	0	0	126.86	242.68	211.89	1 306.71	2 411.10	19.60	81.97
7	0	0	132.04	254.12	220.09	1 351.59	2 477.79	20.13	85.03
8	0	0	134.88	248.95	217.77	1 266.76	2 374.72	19.95	83.63
9	0	1.414	140.96	270.46	252.59	1 456.51	2 811.23	22.22	93.29
10	-1.414	0	97.61	203.32	182.35	1 101.51	2 114.03	17.55	68.66
11	-1	-1	80.50	175.11	142.37	941.62	1 768.46	15.68	57.37
12	1.414	0	146.43	267.25	239.54	1 450.31	2 653.60	20.93	91.63
13	1	1	158.31	292.84	261.19	1 550.81	2 950.67	23.40	100.00

$$M=82.86+7.87A+13.31B+1.51AB-1.46A^2-4.02B^2 (R^2=0.9722, P < 0.0001)$$

试验所得模型 $P < 0.0001$ ，表明试验模型显著；失拟项 ($P=0.9838$) 不显著，表明模型与试验因素拟合程度较好。以 P 考察各因素对 M 的影响程度，其中 A 、 B 、 B^2 均 $P < 0.01$ ，对 M 具有显著影响，结果见表3。根据二项式方程回归模型，绘制二维与三维效应面图，结果见图2。

通过 Design-Expert V 8.0 软件对所建立的二次回归方程进行求解，得到最佳的提取工艺：加12倍量水煎煮2次，每次煎煮90 min，此时 M 值达到最大值100.06。

2.5 BP-ANN模型建立及预测分析

2.5.1 BP-ANN训练样本与初始参数的确定

以 CCD-RSM 的 13 组数据用来训练 ANN。BP-ANN 输入层共有 2 个节点：加水量、煎煮时间，输出层为 1 个节点是 M 。应用 Matlab 软件神经网络工具箱 (R2012a 版)，设置 13 组数据中的 9 组数据作为训练数据样本，2 组数据作为验证数据样本，2 组数据作为测试数据。隐含层设置为 1 个，隐含层神经元数量可根据 Kolmogorov 定理确定，即 $n_2 = \sqrt{n_1 + m + 1} + a$ ， n_2 是隐含层神经元数目， n_1 是输入层节点数目， m 是输出层

表3 方差分析结果

Table 3. Analysis result of variance

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	2 040.31	5	408.06	48.92	<0.0001
A	495.16	1	495.16	59.36	0.0001
B	1 417.42	1	1 417.42	169.91	<0.0001
AB	9.07	1	9.07	1.09	0.3318
A ²	14.76	1	14.76	1.77	0.2251
B ²	112.51	1	112.51	13.49	0.0079
残差	58.39	7	8.34		
失拟项	2.06	3	0.69	0.049	0.9838
纯误差	56.33	4	14.08		
总误差	2 098.71	12			

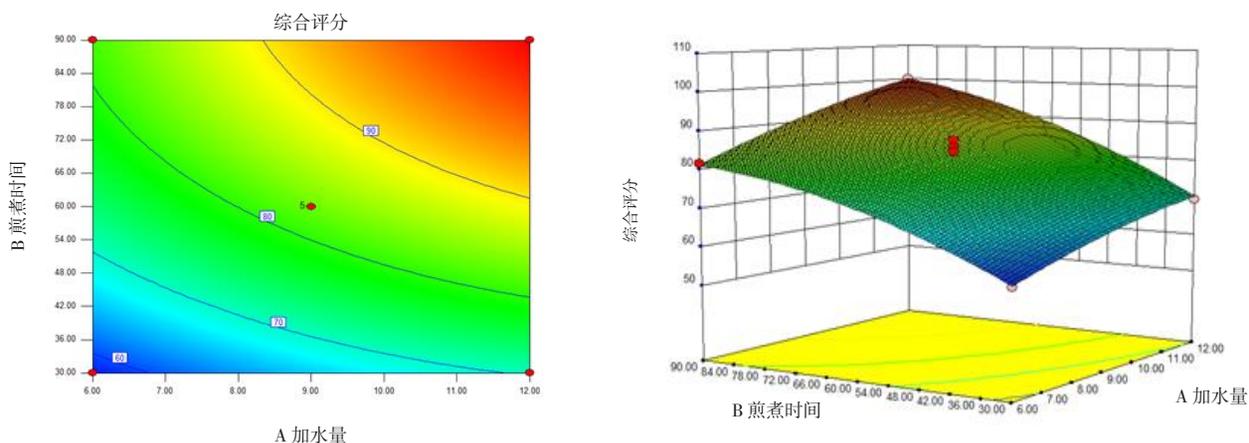


图2 两个因素交互作用的等高线图与三维效应面图

Figure 2. Two effects surface map and contour map of each matrix ratio

节点数目, a 是介于 1~10 的常数。经过测试发现隐含层神经元数量达到 12 个时, 网络训练精度满足要求, 训练算法选择软件默认的 Levenberg-Marquardt^[7-11]。训练结果见图 3。

结果表明, 训练回归曲线相关系数 $r=0.9827$, 验证回归曲线相关系数 $r=1.0000$, 测试回归曲线相关系数 $r=1.0000$, 总回归曲线相关系数 $r=0.9825$ 。当 r 值越接近于 1, 说明拟合程度越好^[12-13]。上述结果证明建立的 BP-ANN 模型可以对黄连-黄柏提取工艺进行预测。

2.5.2 BP-ANN 仿真模拟预测

固定 2 个因素中任意 1 个的水平值, 以适宜的梯度改变剩余因素的水平值, 采用 $y=\text{sim}$

(net, x) (其中 y 为预测值, x 为上述 2 个因素不同水平值的组合) 代码进行仿真模拟预测, 寻找最佳提取参数^[9]。BP-ANN 优化的黄连-黄柏提取工艺为加 11 倍量水煎煮 2 次, 每次煎煮 95 min。此时 M 达到最大值 106.41。

2.6 提取工艺验证试验

平行各取 3 份黄连-黄柏饮片, 分别按 CCD-RSM、BP-ANN 优化的提取工艺进行 3 次验证试验。结果见表 4。

结果表明, BP-ANN 优化工艺提取效率略优于 CCD-RSM, 考虑到生产投料批量及成本因素, 黄连-黄柏最优提取工艺为加 11 倍量水煎煮 2 次, 每次煎煮 95 min。

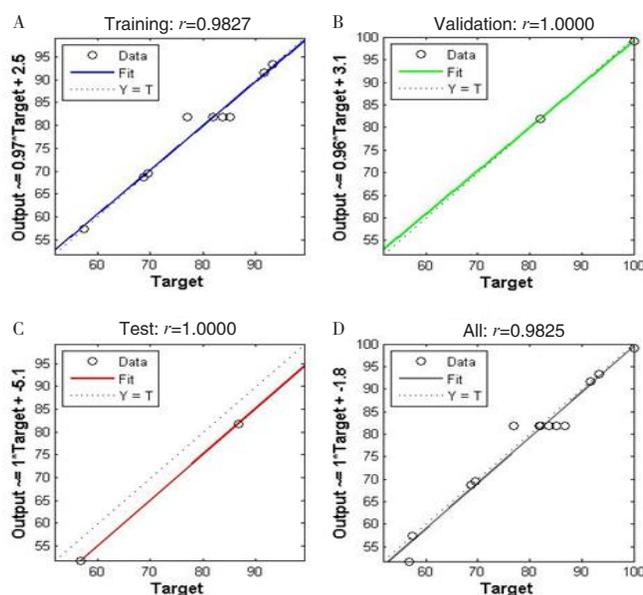


图3 BP-ANN训练过程与结果

Figure 3. Training process and result of BP-ANN

注: A. 训练回归曲线; B. 验证回归曲线; C. 测试回归曲线; D. 总回归曲线

表4 优化提取工艺验证结果及对比

Table 4. Verification results and comparison of optimized extraction process

优化方法	序号	Y ₁ (%)	Y ₂ (min)	Y ₃ (%)	Y ₄ (%)	Y ₅ (%)	Y ₆ (%)	M	\bar{M}
CCD-RSM	1	155.31	290.87	255.61	1 559.25	2 944.38	23.56	99.11	98.03
	2	150.72	281.91	250.20	1 535.69	2 927.51	23.47	97.12	
	3	151.65	287.42	257.09	1 521.03	2 921.70	23.33	97.88	
BP-ANN	1	162.05	291.37	263.50	1 557.19	2 948.91	23.13	100.62	101.56
	2	159.26	294.89	259.44	1 545.32	2 957.27	23.30	100.99	
	3	160.18	296.20	257.09	1 552.59	2 941.92	23.19	103.08	

3 讨论

中国药典 2020 年版一部中黄连含量测定色谱条件项下流动相需要用磷酸调节 pH 为 4.0, 实践中发现调节 pH 的操作较为繁琐, 多次尝试后发现每 100 mL 流动相中加入 0.4 mL 磷酸, 4 个生物碱的分离效果良好, 故可以采用上述方法代替药典方法。本研究发现不同厂家生产的十二烷基硫酸钠在流动相中的溶解度不同, 影响生物碱的分离与测定。

中药所含化学成分是其发挥药效的物质基础, 在提取工艺研究中, 核心任务是有针对性的将药效物质最大程度的保留下来。黄连、黄柏中所含生物碱类成分具有抑菌、抗炎活性, 如对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、伤寒杆菌、幽门螺杆菌、铜绿假单胞菌有明显的抑制生长作用^[14-16]。本研究结合黄连、黄柏的药理作用与三黄膏的功能主治, 故选择表小檗碱、黄连碱、巴马汀、小檗碱及总生物碱提取量作为优化提取工艺的考察指标。

CCD-RSM 在药学试验设计中有广泛的应用, 具有操作简单, 试验次数较少, 既能分析各因素之间的相互作用又能保证试验精度, 能弥补均匀设计和正交试验设计的不足。BP-ANN 算法在理论上可以逼近任意函数, 基本结构由非线性变化单元组成, 具有很强的非线性映射能力; 其构成原理和功能特点等方面更加接近人脑, 能够自身适应环境、总结规律, 完成某种运算或过程控制。本研究在 CCD-RSM 的基础上采用 BP-ANN 对提取工艺参数和 M 进行了非线性拟合, 训练得到的模型的相关系数 *r* 为 0.982 7, 表明拟合度良好, 验证试验与测试试验结果表明仿真模拟预测值与实测值接近, 与 CCD-RSM 相比 M 值略高。ANN 只需要对现有试验数据进行训练学习, 在减少试

验次数节省试验时间和经费的同时, 可以对任意水平组合的提取效果进行预测。

参考文献

- 李桐, 王辉, 张昊, 等. 基于分子热力学特征探讨黄连解毒汤水煎自沉淀形成机制 [J]. 中草药, 2017, 48(17): 3505-3510. [Li T, Wang H, Zhang H, et al. Formation mechanism of precipitation in Huanglian Jiedu Decoction based on molecular thermodynamic characteristics[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48(17): 3505-3510.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.17.009.
- 乔善义, 郭继芬, 张瑞萍, 等. 中国有机质谱学第十三届全国学术大会论文集 [C]. 北京: 中国质谱学会, 2005: 72-74.
- 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 316-318.
- 张梅, 况刚, 张有金, 等. 基于设计空间法优化北刘寄奴-骨碎补的提取工艺研究 [J]. 中草药, 2022, 53(8): 2341-2347. [Zhang M, Kuang G, Zhang YJ, et al. Optimization of extraction technology of Siphonostegiae Herba-Drynariae Rhizoma based on design space method[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2022, 53(8): 2341-2347.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.010.
- 田雨, 李喜香, 王宝才, 等. 基于信息熵理论星点设计-效应面法优化温肾强骨丸的提取工艺 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2020, 37(5): 49-55. [Tian Y, Li XX, Wang BC, et al. Optimization of the extraction process of Wenshen Qianggu pills based on the information entropy theory of star design response surface methodology[J]. Journal Gansu University of Chinese Medicine, 2020, 37(5): 49-55.] DOI: 10.16841/j.issn1003-8450.2020.05.11.
- 祝子喻, 谢雨欣, 俞月婷, 等. 基于熵权-层次分析法及反向传播神经网络多指标优化地黄水提物提取

- 工艺[J]. 食品工业科技, 2022, 43(19): 264–272. [Zhu ZY, Xie YX, Yu YT, et al. Optimization of extraction process of aqueous extract of *Rehmannia glutinosa* based on entropy weight method in cooperation with analytic hierarchy process and back propagation neural network with multiple indicators[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(19): 264–272.] DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021120331.
- 7 谢平, 魏海峰, 温仁华, 等. 基于BP神经网络-遗传算法和信息熵理论优化凉粉草煎煮提取工艺[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(2): 86–92. [Xie P, Wei HF, Wen RH, et al. Optimization on extraction process of *Mesona chinensis* Benth. based on BP neural network-genetic algorithm and information entropy theory[J]. Chinese Journal of Information on TCM, 2022, 29(2): 86–92.] DOI: 10.19879/j.cnki.1005-5304.202105496.
 - 8 石磊, 高卫红, 吕莉莉, 等. 基于BP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. [Shi L, Gao WH, Lyu LL, et al. Research on extraction process optimization for total flavones in *Radix puerariae* based on back propagation artificial neural network and genetic algorithm[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2018, 27(2): 198–201.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.02.003.
 - 9 王宝才. BP-ANN结合正交试验设计优化白及多糖提取工艺研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(5): 501–504. [Wang BC. Optimization of extraction process of polysaccharides from *Bletillae rhizoma* by BP-ANN and orthogonal test[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2022, 42(5): 501–504.] DOI: 10.13286/j.1001-5213.2022.05.07.
 - 10 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. [Zhang C, Han L, Yang XM, et al. Extraction optimization for volatile oil from *Schizonepetae Herba* in *Kushen* recipe by back propagation neural network and orthogonal design[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(1): 70–74.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2015.01.014
 - 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. [Yi LJ, Li Y, Zou SL, et al. Optimization of water extraction technology of *Yiqi Huoxue* prescription based on orthogonal test design and BP neural network[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2019, 50(18): 4305–4312.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.008.
 - 12 王潇, 王婷, 张晨, 等. 人工神经网络优化厚朴提取工艺及其“发汗”前后的含量测定[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(12): 2978–2982. [Wang X, Wang T, Zhang C, et al. Optimization of extraction technology of *Magnolia officinalis* by artificial neural network and determination of its content before and after sweating[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2019, 37(12): 2978–2982.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.12.038.
 - 13 李辉东, 关德新, 袁凤辉, 等. BP神经网络模拟杨树林冠蒸腾[J]. 生态学报, 2015, 35(12): 4137–4145. [Li HD, Guan XD, Yuan FH, et al. Modeling canopy transpiration of young poplar trees (*Populus × euramericana* cv.N3016) based on back propagation artificial neural network[J]. Acta Ecologica Sinica, 2015, 35(12): 4137–4145.] DOI: 10.5846/stxb201308262155.
 - 14 付琳, 付强, 李冀, 等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 87–92. [Fu L, Fu Q, Li J, et al. Research progress in chemical constituents and pharmacological effects of *Coptidis Rhizoma*[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2021, 49(2): 87–92.] DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.210044.
 - 15 王玲, 杜潇, 祝华莲, 等. 黄柏有效成分的药理作用研究进展[J]. 江苏中医药, 2022, 54(4): 77–81. [Wang L, Du X, Zhu HL, et al. Research progress in pharmacological action of active components of *Phellodendri Chinensis Cortex*[J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 54(4): 77–81.] DOI: 10.19844/j.cnki.1672-397X.2022.04.024.
 - 16 代琪, 胡宇, 雷蕾, 等. 黄柏炮制品的考证、化学成分和药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(10): 205–208. [Dai Q, Hu Y, Lei L, et al. Research progress in the textual research, chemical composition and pharmacological action of processed products of *Phellodendri Chinensis Cortex*[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2020, 16(10): 205–208.] DOI: 10.11954/ytctyy.202010062.

收稿日期: 2022年11月11日 修回日期: 2023年04月06日
 本文编辑: 周璐敏 钟巧妮