基于G1-熵权法的正交实验设计对比BP神经网络优化香芩解热颗粒水提工艺Δ

程炳铎[1,2,3]*，罗丽琴[1,2]，李元增[1,2,3]，姜　婕[1,2,3]，陈怡莹[1,2,3]，赵　济[1,2]，薛　蕊[1,2]，马云淑[1,2,3]#（1.云南中医药大学中药学院，昆明　650500；2.云南省傣医药与彝医药重点实验室，昆明　650500；3.云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室/云南省南药可持续利用研究重点实验室/云南省药食同源饮品工程中心，昆明　650500）

中图分类号　R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)01-0027-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.01.05

摘　要　目的　优化香芩解热颗粒的水提工艺。**方法**　以加水倍数、提取时间、提取次数为考察因素，以连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素含量和出膏率为评价指标，设计3因素3水平的正交实验，并利用G1-熵权法对上述指标进行综合评分，得正交实验优化的水提工艺。以9组正交实验结果为测试和训练数据，以加水倍数、提取时间、提取次数为输入节点，以综合评分为输出节点，利用BP神经网络建模进行网络模型优化和水提工艺寻优。验证并比较两种方法所得水提工艺参数，确定香芩解热颗粒的最佳水提工艺。**结果**　香芩解热颗粒经正交实验优化后的水提工艺为加水倍数8倍、提取次数3次、提取时间1 h，综合评分为96.84分（RSD为0.90%）。BP神经网络建模优化后的水提工艺为加水倍数12倍、提取次数4次、提取时间0.5 h，综合评分为92.72分（RSD为0.77%），略低于正交实验所得工艺。**结论**　本研究成功优化了香芩解热颗粒的最佳水提工艺，具体为加水倍数8倍、提取次数3次、提取时间1 h。

关键词　香芩解热颗粒；水提工艺；G1-熵权法；正交实验；BP神经网络

Optimization of water extraction technology of Xiangqin jiere granules by orthogonal design based on G1-entropy weight compared with BP neural network

CHENG Bingduo[1,2,3], LUO Liqin[1,2], LI Yuanzeng[1,2,3], JIANG Jie[1,2,3], CHEN Yiying[1,2,3], ZHAO Ji[1,2], XUE Rui[1,2], MA Yunshu[1,2,3] (1. School of TCM, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Key Lab of Dai and Yi Medicine, Kunming 650500, China; 3. Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology Research in Universities of Yunnan Province/Yunnan Provincial Key Laboratory of Sustainable Utilization of Southern Medicine/Engineering Research Center for Medicine and Food Homologous Beverage of Yunnan Province, Kunming 650500, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE Optimizing the water extraction technology of Xiangqin jiere granules. **METHODS** The orthogonal test of 3 factors and 3 levels was designed, and comprehensive scoring was conducted for the above indexes by using G1-entropy weight to obtain the optimized water extraction technology of Xiangqin jiere granules with water addition ratio, extraction time and extraction times as factors, using the contents of forsythoside A, baicalin, phillyrin, oroxylin A-7-*O*-*β*-D-glycoside, wogonoside, baicalein and wogonin, and extraction rate as evaluation indexes. BP neural network modeling was used to optimize the network model and water extraction process using the results of 9 groups of orthogonal tests as test and training data, the water addition multiple, decocting time and extraction times as input nodes, and the comprehensive score as output nodes. Then the two analysis methods were compared by verification test to find the best water extraction process parameters. **RESULTS** The water extraction technology optimized by the orthogonal test was 8-fold water, extracting 3 times, extracting for 1 h each time. Comprehensive score was 96.84 (RSD=0.90%). The optimal water extraction technology obtained by BP neural network modeling included 12-fold water, extracting 4 times, extracting for 0.5 h each time. The comprehensive score was 92.72 (RSD=0.77%), which was slightly lower than that of the orthogonal test. **CONCLUSIONS** The water extraction technology of Xiangqin jiere granules is optimized successfully in the study, which includes adding 8-fold water, extracting 3 times, and

Δ**基金项目**　国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目（No.国中医药人教函〔2023〕85号）；云南省科技厅重点研发计划项目（No.202103AC100005）；云南省傣医药与彝医药重点实验室开放课题（No.202210SS2204）

* **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药制剂工艺与生产。E-mail：1397042383@qq.com

\# **通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：中药药剂学。E-mail：yunshuma2@126.com

extracting for 1 hour each time.
KEYWORDS Xiangqin jiere granules; water extraction technology; G1-entropy weight; orthogonal test; BP neural network

香芩解热颗粒由连翘、黄芩、广藿香等7味中药组成，具有解表透热、利咽消肿的功效，临床上用于治疗湿热蕴肺所致的发热，疗效确切[1]。该颗粒剂原水提工艺仅以黄芩苷转移率作为评价指标[2]，而中药复方具有多成分、多靶点、多途径的特点，单一指标成分难以全面、科学地评价提取工艺，因此，有必要对该颗粒剂的水提工艺进行优化。

G1-熵权法不仅可避免人为主观的随意性，还能增加各指标的内在联系，适合中药复方的水提工艺多指标评价研究[3]。BP神经网络是一种按照误差逆向传播算法训练的多层前馈神经网络，由输入层、隐含层和输出层3层拓扑结构组成，具有信号前向传播和误差反向传播的特点，可用于研究复杂的非线性关系[4]。基于此，本研究以加水倍数、提取次数、提取时间为考察因素，以连翘活性成分连翘酯苷A、连翘苷[5]以及黄芩活性成分黄芩苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素[6]的含量和出膏率为评价指标，采用G1-熵权法对上述8种指标进行赋权并计算综合评分，设计正交实验方案进行工艺优化，同时利用BP神经网络进行建模预测优化，然后对比两种方法优化的结果，以期为香芩解热颗粒的水提工艺优化提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

1290 Infinity Ⅱ型超高效液相色谱仪购自美国Agilent公司；SCIENTZ-10N型冷冻干燥机购自宁波新芝生物科技股份有限公司；EX125ZH型分析天平购自奥豪斯仪器（上海）有限公司；SK2510HP型超声波清洗器购自上海科导超声仪器有限公司。

1.2 主要药品与试剂

广藿香（产地广东，批号20200501）、大青叶（产地云南，批号202000301）均购自云南健安堂生物科技有限公司；柴胡（产地山西，批号211002）购自安徽守恒中药科技有限公司；黄芩（产地山西，批号2105020）购自云南和合中药饮片有限公司；连翘（产地山西，批号20072103）购自云南井田生物科技有限公司；生石膏（产地四川，批号210901）购自昆明道地中药饮片厂；青蒿（产地四川，批号211082）购自四川新荷花中药饮片股份有限公司。上述药材经云南中医药大学中药学院张洁教授鉴定，均符合2020年版《中国药典》相关要求。

对照品连翘酯苷A（批号111810-202108，纯度97.2%）、黄芩苷（批号110715-202122，纯度94.2%）、连翘苷（批号110821-202117，纯度94.9%）、汉黄芩苷（批号112002-201702，纯度98.5%）、黄芩素（批号11595-201808，纯度97.9%）均购自中国食品药品检定研究院；对照品汉黄芩素（批号080015-202112，纯度≥98%）、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷（批号22102111，纯度99.58%）均购自江西森岚科技有限公司；甲醇、乙腈为色谱纯，水为娃哈哈纯净水。

2 方法与结果

2.1 香芩解热颗粒干浸膏的制备

称取黄芩、广藿香和连翘各16.6 g，柴胡、青蒿和大青叶各10 g，石膏25 g，加入适量纯净水浸泡1 h，然后对芳香类中药（广藿香、连翘、柴胡）进行挥发油提取收集，同时按照正交实验设计方案进行水提，滤过，取100 mL滤液冷冻干燥，得到干浸膏粉。

2.2 7种指标成分的含量测定方法建立

2.2.1 色谱条件

色谱柱为安捷伦InfinityLab Parshall 120 EC-C_{18}（4.6 mm×250 mm，5 μm）；流动相为0.1%磷酸溶液（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0～9 min，18%B；9～30 min，18%B→26%B；30～42 min，26%B→50%B）；柱温为30 ℃；检测波长为330 nm（0～13 min，检测连翘酯苷A），280 nm（13～42 min，检测其余6种成分）；流速为0.2 mL/min；进样量为1 μL。

2.2.2 混合对照品溶液的制备

精密称取对照品连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素适量，加甲醇配制成质量浓度分别为0.937、1.033、0.503、0.503、0.493、0.223、0.103 mg/mL的混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备

精密称取香芩解热颗粒干浸膏0.2 g，置于具塞锥形瓶中，加入70%甲醇13 mL，称重；超声（功率250 W、频率53 kHz）处理30 min，放冷，再次称重，加入70%甲醇补足失重；摇匀，滤过，取续滤液，再用0.22 μm微孔滤膜过滤，即得供试品溶液。

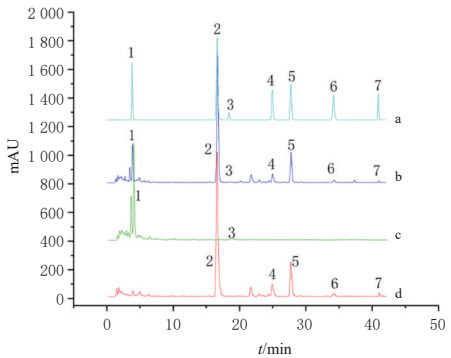
2.2.4 阴性供试品溶液的制备

按“2.1”项下方法分别制备缺连翘、缺黄芩的干浸膏，再按“2.2.3”项下方法制备缺黄芩、缺连翘的阴性供试品溶液。

2.2.5 专属性试验

取“2.2.2”“2.2.3”和“2.2.4”项下混合对照品溶液、供试品溶液和缺黄芩阴性供试品溶液、缺连翘阴性供试品溶液各1 μL，按“2.2.1”项下色谱条件进样检测，色谱图见图1。结果显示，缺黄芩阴性供试品溶液和缺连翘阴性供试品溶液的色谱图中均未见相应指标成分的色谱

峰，表明阴性供试品无干扰。



a：混合对照品溶液；b：供试品溶液；c：缺连翘阴性供试品溶液；d：缺黄芩阴性供试品溶液；1：连翘酯苷A；2：黄芩苷；3：连翘苷；4：千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷；5：汉黄芩苷；6：黄芩素；7：汉黄芩素。

图1　专属性试验结果的色谱图

2.2.6　线性关系考察

分别精密称取连翘酯苷A 4.68 mg、黄芩苷5.17 mg、连翘苷2.52 mg、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷2.52 mg、汉黄芩苷2.47 mg、黄芩素1.12 mg、汉黄芩素0.52 mg，置于同一5 mL容量瓶中，加甲醇稀释至刻度，得到线性关系考察用混合对照品溶液；将上述溶液分别稀释1.4、2、4、8、32倍，按“2.2.1”项下色谱条件进样分析，记录各指标成分峰面积。以各指标成分的色谱峰峰面积为纵坐标（y）、质量浓度为横坐标（x）进行线性回归，结果见表1。

表1　各指标成分的线性关系考察结果

指标成分	回归方程	R^2	线性范围/(μg/mL)
连翘酯苷A	y=8 771.7x−13.047	0.999 9	29.3~936.7
黄芩苷	y=18 531x−66.388	0.999 8	32.3~1 033.3
连翘苷	y=3 303.7x−7.410	0.999 6	15.7~503.3
千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷	y=13 335x−21.765	0.999 8	15.7~503.3
汉黄芩苷	y=16 337x−26.065	0.999 8	15.4~493.3
黄芩素	y=29 833x−71.961	0.999 7	7.0~223.3
汉黄芩素	y=38 634x−18.594	0.999 8	3.2~103.3

2.2.7　精密度试验

取混合对照品溶液，按“2.2.1”项下色谱条件连续进样6次，记录7种指标成分峰面积。结果显示，连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素峰面积的RSD分别为0.28%、0.23%、0.29%、0.23%、0.21%、0.21%、0.21%（n=6），表明仪器精密度良好。

2.2.8　稳定性试验

将供试品溶液分别在室温放置0、2、4、6、8、10、12、24 h时按“2.2.1”项下色谱条件进样检测，记录峰面积。结果显示，连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素峰面积的RSD分别为0.57%、0.52%、0.72%、0.56%、0.57%、1.31%、1.18%（n=8），表明供试品溶液在室温放置24 h内稳定性良好。

2.2.9　重复性试验

精密称取香芩解热颗粒干浸膏6份，分别按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，再按“2.2.1”项下色谱条件进样分析，记录7种指标成分的峰面积，然后根据外标法计算其含量。结果显示，连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素含量的RSD分别为0.88%、0.92%、2.33%、0.85%、0.89%、1.30%、0.71%（n=6），表明该方法重复性良好。

2.2.10　加样回收率试验

精密称取已知7种指标成分含量的香芩解热颗粒干浸膏6份，每份0.1 g，分别精密加入与样品中7种指标成分含量相同的混合对照品溶液适量，按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，再按“2.2.1”项下色谱条件进样分析，记录峰面积，计算加样回收率。结果显示，连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素的平均加样回收率分别为101.80%、103.13%、101.65%、103.24%、102.21%、101.15%、97.60%，RSD分别为0.75%、0.68%、0.65%、0.76%、0.74%、1.12%、0.71%（n=6），表明该方法准确度良好。

2.3　综合评分中各指标的权重确定

2.3.1　G1法计算主观权重系数

根据香芩解热颗粒中各药味的君臣佐使配伍原则及药效相关指标成分含量，确定该制剂水提工艺8个评价指标的顺序为黄芩苷含量（y_1）＞连翘酯苷A含量（y_2）＞汉黄芩苷含量（y_3）＞千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷含量（y_4）＞连翘苷含量（y_5）＞黄芩素含量（y_6）＝汉黄芩素含量（y_7）＞出膏率（y_8），相邻指标的权重评价标度为r_2（y_1和y_2）=1.4、r_3（y_2和y_3）=1.1、r_4（y_3和y_4）=1.3、r_5（y_4和y_5）=1.4、r_6（y_5和y_6）=1.2、r_7（y_6和y_7）=1.0、r_8（y_7和y_8）=1.3[7]；出膏率按公式（1）计算，各指标的主观权重系数（w_k）按公式（2）计算。

$$出膏率=mV_{总}/100m_{总} \quad \cdots\cdots (1)$$

公式（1）中，m为香芩解热颗粒干浸膏粉质量，$V_{总}$为香芩解热颗粒水提液总体积，$m_{总}$为香芩解热颗粒药材总质量。

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

公式（2）中，$k=n,n-1,\cdots,2$（n为评价指标个数），r_i为相邻指标的权重评价标度，i代表两个相邻指标中重要程度较低的指标顺序（$i=2,3,\cdots,n$）。

2.3.2　熵权法计算客观权重系数

熵权法是一种客观赋权法，该类赋权法提供的信息量与指标的原始数据熵值成反比，指标信息量越大，在综合评价中所占权重越大，反之越小。本研究采用王欣欣等[8]运用的方法来计算各评价指标的客观权重系数（w_h）。

2.3.3　组合权重系数的确定

由G1法得到主观权重系数(w_k)，熵权法得到客观权重系数(w_h)。根据公式(3)计算组合权重系数(w_j)[9]，结果见表2。

$$w_j=w_{kj}w_{hj}/\sum_{j=1}^{n}w_{kj}w_{hj} \quad (3)$$

公式(3)中，w_{kj}代表第j个指标的主观权重系数，w_{hj}代表第j个指标的客观权重系数，j代表评价指标的顺序($j=1,2,\cdots,n$)。

表2　各评价指标的权重值

评价指标	w_k	w_h	w_j
连翘酯苷A含量	0.116 1	0.176 7	0.167 3
黄芩苷含量	0.119 6	0.247 3	0.241 2
连翘苷含量	0.139 2	0.088 2	0.100 2
千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷含量	0.120 7	0.123 5	0.121 6
汉黄芩苷含量	0.119 1	0.160 6	0.155 9
黄芩素含量	0.118 3	0.073 5	0.070 9
汉黄芩素含量	0.142 5	0.073 5	0.085 5
出膏率	0.124 3	0.056 6	0.057 3

2.4　正交实验设计优化香芩解热颗粒的水提工艺

2.4.1　正交实验设计与结果

按处方配比称取香芩解热颗粒配方药材104.8 g，以加水倍数(A)、提取时间(B)、提取次数(C)为考察因素，设计3因素3水平的正交实验，因素与水平见表3。取按正交实验方案制备的香芩解热颗粒干浸膏(1～9组正交实验得率分别为8.08%、26.78%、30.07%、12.02%、33.71%、20.70%、34.15%、23.29%、29.78%)适量，按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液，再按“2.2.1”项下色谱条件进样检测，计算连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素的含量以及出膏率。利用G1-熵权法对上述指标进行综合评分(P_j)，具体按公式(4)计算。正交实验结果见表4，方差分析结果见表5。

$$P_j=\sum_{j=1}^{n}\left(100w_jy_j\right)/y_{j\max} \quad (4)$$

公式(4)中，y_j代表第j个评价指标，$y_{j\max}$代表第j个评价指标中的最大值。

表3　因素与水平表

水平	A/倍	B/h	C/次
1	6	0.5	1
2	8	1.0	2
3	10	1.5	3

2.4.2　正交实验结果分析

由表4直观分析可知，各因素对实验结果综合评分的影响大小顺序为$C>B>A$，各因素均值大小为$C_3>C_2>C_1$、$B_2>B_3>B_1$、$A_3>A_2>A_1$；由表5方差分析结果可知，各因素在检验水准$\alpha=0.05$时对实验结果的综合评分均无显著性影响，这可能是因为考虑到传统中药的煎煮条件，所设置的因素水平间距不大，因而所得结果差异不明显。为了最大程度地提取出复方中的成分，保证治疗效果，同时兼顾生产中的时间和成本，本研究选取综合评分最高的组别，即提取工艺为$A_2B_2C_3$，即加水倍数8倍、提取时间1.0 h、提取次数3次。

2.5　香芩解热颗粒水提工艺的BP神经网络建模及寻优

2.5.1　模型建立

本实验使用PyCharm 2021.3.2编程软件建立3层结构的BP神经网络模型[9]。输入节点数为3个，即加水倍数、提取时间和提取次数；输出节点数为1个，即综合评分。

2.5.2　网络训练及参数

BP神经网络利用误差函数梯度下降算法，根据误差大小逐层修正。设置隐含层传递函数为双曲正切传递函数，隐含层为1个，最大训练迭代次数为5 000；设定网络训练参数值：训练精度为0.001(当验证集的损失小于0.001时，训练会提前停止)，学习率为0.02，采用均方误差(MSE)评估神经网络模型的预测性能。

将9组正交实验数据导入BP神经网络模型，随机抽取其中8组数据作为训练数据，剩余1组数据作为测试数据，然后对8组训练数据进行五折交叉验证：将8组数据分成5个子集，每个子集里面会有1或2组数据，然后进行5次独立的训练和验证。输入剩余1组正交实验数据，用训练好的BP神经网络模型进行预测，结果显示，网络模型预测的数据输出值与实际值的相对误差为

表4　正交实验及结果

序号	A/倍	B/h	C/次	D(误差项)	y_1/(mg/g)	y_2/(mg/g)	y_3/(mg/g)	y_4/(mg/g)	y_5/(mg/g)	y_6/(mg/g)	y_7/(mg/g)	y_8/%	P_j/分
1	1	1	1	1	3.665±0.361	2.030±0.149	0.982±0.091	0.384±0.035	0.183±0.023	0.043±0.005	0.011±0.002	8.08	22.14
2	1	2	2	2	15.238±0.392	5.730±0.272	3.962±0.095	1.569±0.081	0.580±0.016	0.193±0.003	0.051±0.003	26.78	81.63
3	1	3	3	3	16.828±0.542	6.063±0.116	4.308±0.153	1.689±0.052	0.625±0.023	0.153±0.013	0.054±0.002	30.07	87.06
4	2	1	2	3	6.559±0.096	2.768±0.047	1.719±0.011	0.676±0.019	0.267±0.009	0.093±0.003	0.021±0.000	12.02	36.52
5	2	2	3	1	18.205±0.233	6.544±0.230	4.676±0.066	1.880±0.062	0.647±0.013	0.277±0.011	0.087±0.002	33.71	99.97
6	2	3	1	2	10.227±0.603	4.603±0.038	2.743±0.159	1.073±0.064	0.339±0.007	0.128±0.021	0.033±0.004	20.70	56.65
7	3	1	3	2	17.506±0.808	6.242±0.213	4.686±0.186	1.847±0.130	0.646±0.016	0.208±0.020	0.081±0.006	34.15	95.67
8	3	2	1	3	11.763±1.195	5.089±0.248	3.130±0.289	1.188±0.135	0.385±0.015	0.167±0.017	0.047±0.003	23.29	65.49
9	3	3	2	1	16.284±2.372	5.920±0.083	4.379±0.626	1.712±0.223	0.602±0.017	0.171±0.028	0.060±0.008	29.78	87.01
K_1	63.610	51.443	48.093	69.707									
K_2	64.380	82.363	68.387	77.983									
K_3	82.723	76.907	94.233	63.023									
R	19.113	30.920	46.140	14.960									

表5　方差分析结果

方差来源	偏差平方和	自由度	*F*	显著性	*P*
A	702.390	2	2.084	无	>0.05
B	1 634.203	2	4.850	无	>0.05
C	3 208.769	2	9.522	无	>0.05
D(误差项)	336.970	2			

0.69%，表明训练后的BP神经网络模型精度良好，可用于香芩解热颗粒水提工艺参数的预测。

2.5.3　BP神经网络预测

使用训练得到的网络参数，输入新条件，即加水倍数为6～12倍（步长为2），提取时间为0.5～3 h（步长为0.5），提取次数为1～4次（步长为1），通过BP神经网络建模并预测，可得到96个条件下的P_j，从中筛选出最佳水提工艺，结果见表6。由此可知，BP神经网络预测得到的香芩解热颗粒的水提工艺为加水倍数12倍、提取时间0.5 h、提取次数4次。

表6　BP神经网络的预测结果（部分）

编号	加水倍数/倍	提取时间/h	提取次数/次	P_j/分
1	6	0.5	1	22.356 6
2	6	0.5	2	36.532 7
3	6	0.5	3	73.172 3
4	6	0.5	4	79.155 1
.....	.....	.....	.....	.....
73	12	0.5	1	41.322 7
74	12	0.5	2	67.126 1
75	12	0.5	3	99.309 0
76	12	0.5	4	99.685 5
.....	.....	.....	.....	.....
80	12	1	4	99.684 6
.....	.....	.....	.....	.....
95	12	3	3	84.851 0
96	12	3	4	84.854 3

2.6　两种方法所得水提工艺的验证比较

分别按照正交实验和BP神经网络优化得到的最佳工艺进行提取工艺验证，平行3次，测定连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素的含量和出膏率，计算P_j，然后比较两种方法所得P_j，从而确定香芩解热颗粒的最佳水提工艺，结果见表7。由表7可知，正交实验所得的P_j（平均值为96.84分，RSD为0.90%）略高于BP神经网络所得的P_j（平均值为92.72分，RSD为0.77%），故最终确定香芩解热颗粒的最佳水提工艺为加水倍数8倍、提取时间1 h、提取次数3次。

表7　正交实验与BP神经网络所得香芩解热颗粒最佳水提工艺结果比较

分析方法	y_1/(mg/g)	y_2/(mg/g)	y_3/(mg/g)	y_4/(mg/g)	y_5/(mg/g)	y_6/(mg/g)	y_7/(mg/g)	y_8/%	P_j/分
正交实验	8.167 1	16.992 2	1.260 5	1.754 3	4.632 2	0.188 5	0.070 3	29.559 7	96.03
	8.652 3	17.734 1	1.351 4	1.964 5	4.801 0	0.186 6	0.061 8	30.524 4	96.72
	8.820 5	17.419 8	1.381 9	1.864 7	4.851 5	0.196 3	0.070 7	29.917 7	97.77
BP神经网络	7.755 2	15.998 5	1.209 6	1.763 5	4.431 4	0.114 5	0.078 2	32.621 1	92.88
	8.340 9	16.659 0	1.312 2	1.746 2	4.580 1	0.107 1	0.072 4	32.860 9	93.34
	8.117 4	16.221 5	1.294 0	1.657 2	4.670 5	0.091 5	0.073 0	32.573 8	91.94

3　讨论

本研究前期以香芩解热颗粒处方中药材的吸水率为指标，对浸泡时间进行考察：分别称取3份61 g处方比例药材，置于足量水中浸泡，每隔15 min用纱布滤过药材，拧干后称重，并计算吸水率。结果显示，90 min后吸水率不再增长，平均吸水率为100.52%，且在60 min后吸水率增长缓慢，基本达到饱和状态。因此，本研究确定药材浸泡时间为60 min；又由于吸水量约为药材质量的1倍，因此在进行提取前应多加1倍量水浸泡药材。另外，本研究还考察了不同流动相（甲醇-0.1%磷酸溶液、乙腈-0.1%磷酸溶液、乙腈-0.2%磷酸溶液和乙腈-0.1%甲酸溶液）等度洗脱或梯度洗脱对实验结果的影响，结果显示，以乙腈-0.1%磷酸溶液作为流动相进行梯度洗脱时，香芩解热颗粒中各成分的色谱峰分离度和对称性均良好，且基线平稳。

多指标综合评分在中药复方制剂研究中已普遍应用，而赋值权重系数是复方制剂研究的关键点。G1法是在层次分析法基础上改进的一种主观赋权法，具有计算速度快、无须做一致性检验等优点；熵权法是一种客观赋权法，可对各指标的权重进行修正，避免了人为因素影响，从而得到相对客观的指标权重[10—11]。G1-熵权法可将客观结果与主观结果结合，对评价指标进行综合评分，兼顾了主观赋权的修正性以及客观赋权的稳定性[12]，适用于中药复方制剂复杂成分的提取工艺评价。BP神经网络作为神经网络模式中应用最为广泛的一种模型，其优势为结构调整的多样性和灵活性，具备高度的非线性映射能力，且可在实验次数少、样本量小的情况下通过自主学习寻找到大范围内的最佳方案[13]。因此，BP神经网络可用来解决中药复方制剂提取工艺过程中复杂多元优化问题[14]。本研究以G1-熵权法计算连翘酯苷A、黄芩苷、连翘苷、千层纸素A-7-*O*-*β*-D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素含量和出膏率的综合评分，然后进行正交实验和BP神经网络建模分析，并比较两种方法所得的香芩解热颗粒最佳水提工艺，结果显示，正交实验所得工艺的综合评分略高于BP神经网络建模所得工艺的综合评分，因此，本研究确定香芩解热颗粒的最佳水提工艺为加水倍数8倍、提取时间1 h、提取次数3次。

综上所述，本研究成功优化了香芩解热颗粒的水提工艺，可为该制剂的提取工艺研究提供参考。

参考文献

[1] 苏小霞. 香芩解热颗粒治疗小儿急性上呼吸道感染发热38例[J]. 环球中医药，2016，9(11)：1368-1370.
SU X X. Treatment of 38 cases of fever caused by acute upper respiratory tract infection in children with Xiangqin jiere granule[J]. Glob Tradit Chin Med，2016，9(11)：1368-1370.

[2] 霍剑明. 香芩解热颗粒制剂提取精制工艺及药效学筛选工艺研究[D]. 昆明：云南中医学院，2013.
HUO J M. Study on extraction, refining and pharmacodynamic screening of Xiangqin jiere granule preparation[D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2013.

[3] 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.
WANG J L, WEI S C, LIU Y Q, et al. Optimization of extraction and purification technology for Huangqi baihe granules based on G1-entropy method and orthogonal design[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2018, 49(3): 596-603.

[4] 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 L J, LI Y, ZOU S L, et al. Optimization of water extraction technology of Yiqi huoxue prescription based on orthogonal test design and BP neural network[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(18): 4305-4312.

[5] 夏伟，董诚明，杨朝帆，等. 连翘化学成分及其药理学研究进展[J]. 中国现代中药，2016，18(12)：1670-1674.
XIA W, DONG C M, YANG C F, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacology of *Forsythia suspensa*[J]. Mod Chin Med, 2016, 18(12): 1670-1674.

[6] 郑勇凤，王佳婧，傅超美，等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药，2016，38(1)：141-147.
ZHENG Y F, WANG J J, FU C M, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi[J]. Chin Tradit Pat Med, 2016, 38(1): 141-147.

[7] 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.
LIU J, ZHENG S Z, DENG Y F, et al. Weight determination of indexes in evaluation of emergency response ability based on G1[J]. China Saf Sci J CSSJ, 2006, 16(1): 30-33.

[8] 王欣欣，郇鹏飞，何建成，等. 基于G1-熵权法的Box-Behnken响应面与BP神经网络法优选芪脊方醇提工艺[J]. 中药材，2023，46(3)：706-712.
WANG X X, HUAN P F, HE J C, et al. Optimization of alcohol extraction process of Qiji formula by Box-Behnken response surface method based on G1-entropy weight method and BP neural network method[J]. J Chin Med Mater, 2023, 46(3): 706-712.

[9] 吉部肖情，李丽，阮婧华，等. 正交设计和BP神经网络结合G1-熵权法对比优化羌药刷格痛风颗粒水提工艺[J]. 中草药，2022，53(4)：1051-1058.
Jibuxiaoqing, LI L, RUAN J H, et al. Contrast optimization of water extracting technology parameters of Shuage tongfeng granules based on BP neural network and orthogonal test combined with G1-entropy weight method [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(4): 1051-1058.

[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.
LI J P, ZHANG S, WANG Q B, et al. Optimization of *Acanthopanax senticosus* extraction process based on G1-entropy weight method and orthogonal design[J]. Chin J N Drugs, 2019, 28(7): 871-876.

[11] 赵雪莲，兰建龙，杨正明，等. 基于响应面和G1-熵权法优选彝药痛风颗粒提取工艺及其药效评价[J]. 中草药，2022，53(12)：3653-3661.
ZHAO X L, LAN J L, YANG Z M, et al. Optimization extraction process of Yi medicine Tongfeng granules based on response surface methodology and G1-entropy weight method and its pharmacodynamic evaluation[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(12): 3653-3661.

[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.
YI L J, ZOU S L, LIU L, et al. Optimization of ethanol extraction process of Yiqi huoxue prescription based on G1-entropy method and response surface design[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2019, 26(7): 73-78.

[13] 于小岚，熊伟，韩驰. 基于神经网络的效能评估方法综述[J]. 兵工自动化，2023，42(3)：1-8，43.
YU X L, XIONG W, HAN C. A survey of effectiveness evaluation methods based on neural network[J]. Ordnance Ind Autom, 2023, 42(3): 1-8, 43.

[14] 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 X M, et al. Extraction optimization for volatile oil from Schizonepetae Herba in Kushen recipe by back propagation neural network and orthogonal design[J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(1): 70-74.

（收稿日期：2023-07-04　修回日期：2023-11-13）
（编辑：唐晓莲）