·实验研究·

Box-Behnken 响应面法结合反向传播神经网络优化益心泰复方浓缩液喷雾干燥工艺研究

李　雅,易丽娟,柳　兰,邹苏兰,李姿锐,郭志华
(湖南中医药大学,长沙 410208)

[摘要] **目的**:优选益心泰复方浓缩液喷雾干燥工艺参数。**方法**:采用 G1-熵权法计算黄芪甲苷、丹酚酸 B 与羟基红花黄色素 A 的含量及出粉率的综合评分,以综合评分为评价指标,通过单因素实验考察糊精用量、药液相对密度、蠕动速度、进风温度与空气体积流量对其喷雾干燥工艺的影响,利用 Box-Behnken 响应面设计和反向传播神经网络优化益心泰复方浓缩液的喷雾干燥工艺参数。**结果**:喷雾干燥工艺最佳参数为药液相对密度 1.12,糊精比例 20%,进风温度 150 ℃,空气流量 35 $m^3 \cdot h^{-1}$,蠕动泵转速 15 $r \cdot min^{-1}$。**结论**:优选的益心泰复方浓缩液喷雾干燥工艺稳定可行。

[关键词] 益心泰复方;喷雾干燥;Box-Behnken 响应面设计;反向传播神经网络;G1-熵权法
[中图分类号] R943　[文献标志码] A　[文章编号] 1003－3734(2021)18－1715－09

Optimization of spray drying technology for Yixintai compound concentrate by Box-Behnken response surface method combined with BP neural network

LI Ya, YI Li-juan, LIU Lan, ZOU Su-lan, LI Zi-rui, GUO Zhi-hua
(*Hunan University of Chinese Medicine*, *Changsha* 410208, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To optimize the spray drying process parameters of Yixintai compound concentrate. **Methods**: The G1-entropy weight method was used to calculate the comprehensive score of the contents of astragaloside IV, salvianolic acid B and hydroxysafflor yellow A and the extraction rate, and the comprehensive score was used as the evaluation index. The effects of dextrin dosage, relative density of liquid medicine, peristaltic speed, air inlet temperature and air volume flow on spray drying process were investigated by single factor experiment. The spray drying parameters of Yixintai compound concentrate were optimized by Box-Behnken response surface design and BP neural network. **Results**: The optimum parameters of spray drying technology were as follows: relative density of liquid medicine 1.12, dextrin ratio 20%, air inlet temperature 150 degrees, air flow 35 $m^3 \cdot h^{-1}$ and peristaltic pump speed 15 $r \cdot min^{-1}$. **Conclusion**: The optimized spray drying process of Yixintai compound concentrate is stable and feasible.

[**Key words**] Yixintai compound; spray drying; Box-Behnken response surface design; BP neural network; G1-entropy weight method

心力衰竭是一种复杂的综合征,当任何心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血功能严重受损时都可能会引发心力衰竭的发生[1],其临床上主要表现为双下肢水肿、呼吸困难及乏力易喘等复杂的症状体征[2]。各种心脏疾病逐渐发展到最后大多会导致心力衰竭的发生,且难以逆转,所以心力衰竭一直是医学界的重大医学难题。近年来,中医药治疗心力衰竭已取得了丰硕成果,在增强疗效、缓解症状、改善患者的生活质量、延长寿命、避免不良反应等方面显示了较大的优势。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81673955);湖南省中医药科研计划项目重点课题资助项目(2020001);湖南中医药大学中药学一流学科建设资助项目(4901-0200002006)
[作者简介] 李雅,女,副教授,硕士生导师,主要从事中药新药研究与开发。E-mail:liya112@163.com。
[通讯作者] 郭志华,男,教授,博士生导师,主要从事心血管病方面的研究。E-mail:guozhihua112@163.com。

目前多指标综合评分法已成为中药复方工艺优化的重要手段,该方法最关键的部分为权重系数的确定,目前主要有主观赋权和客观赋权两大类确定权重的方法。G1 法是一种主观赋权法,在层次分析法的基础上进行改进得到,具有计算速度快和无需一致性检验的优点[3],但其主观性较强。熵权法是一种客观赋权法,原理为依据各指标原始数据所提供信息量的大小来赋予各指标的权重[4]。该法减少了主观因素对结果的影响,提升实验严谨性和科学性,因此该类赋权法的决策准确性和可靠性较强,但有时会与中药复方制剂实际情况相悖,难以对所得结果给出合理的解释。本研究采用的 G1 法和熵权法的组合赋权,既可避免主观随意性,又可增强各指标的内在联系,使益心泰复方喷雾干燥工艺优化的多指标综合评价结果更加科学合理。

益心泰复方是湖南中医药大学附属第一医院临床科研方,将益气活血、利水消肿等相关功效的中药组方而成,用于治疗心气亏虚、血瘀水停型心衰患者[5]。益心泰复方由黄芪、丹参、红花等中药组方而成,方中以黄芪为君药,丹参和红花共为臣药。本研究以复方中君药黄芪中黄芪甲苷和臣药丹参与红花中丹酚酸 B、羟基红花黄色素 A 的含量及出粉率为评价指标,依据 G1-熵权法进行主客观组合赋权。通过单因素实验分别考察糊精用量、药液相对密度、蠕动速度、进风温度及空气体积流量等因素对益心泰复方浓缩液喷雾干燥的影响,采用 Box-Behnken 响应面设计和 BP 神经网络建模优化益心泰复方浓缩液喷雾干燥工艺参数。

粘壁现象为喷雾干燥方式的缺点之一,多糖类等黏性成分多的中药提取液物料进行喷雾干燥时粘壁现象尤为严重,通过查阅相关文献可知,喷雾干燥前可以考虑加入适量适宜辅料的方式有效改善粘壁现象,糊精、可溶性淀粉、β-环糊精、微粉硅胶、乳糖与微晶纤维素等辅料均为其常用的辅料,根据物料的性质及实际情况可以选择不同的辅料。本实验中选择价格低廉、最常见易得的辅料糊精即可满足要求。

材　　料

1　仪器

Agilent Technologies 1200 Series 高效液相色谱仪,Agilent ChemStation 色谱工作站(美国安捷伦公司);Allteeh E1803300 蒸发光检测器(天津埃文森科技有限公司);DK－98－11A 电热恒温水浴锅(天津泰斯特仪器有限公司);YC－1800 喷雾干燥机(上海雅程仪器有限公司);L500 低速离心机(湖南湘仪有限公司);CP114 电子天平(奥豪斯仪器有限公司);KQ－3200B 型超声波清洗器(昆山美美超声仪器有限公司)。

2　试药和试剂

黄芪甲苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110781-201717,质量分数≥96.9%);丹酚酸 B 对照品(批号 P18J9F65871,质量分数≥98%)、羟基红花黄色素 A 对照品(批号 R31A9F69105,质量分数≥98%),均购自上海源叶生物科技有限公司;甲醇、乙腈为色谱级,磷酸为优级纯,其他试剂均为分析纯。复方所用中药饮片均购于湖南省昌都振兴中药饮片实业有限公司,经湖南中医药大学中药鉴定教研室龚力民老师鉴定黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.)*Bge. var. mongholicus*(Bge.)Hsiao 的干燥根,丹参为唇形科丹参属植物丹参(*Salviae miltiorrhiza* Bge.)的干燥根和根茎,红花为菊科红花属植物红花(*Carthamus tinctorius* L.)的干燥花。

方法与结果

1　干膏粉的制备

取益心泰复方中药,将其最佳提取工艺制备的水提液进行 70 ℃减压浓缩制备成益心泰复方浓缩液,分别以不同工艺条件进行喷雾干燥,即得。

2　黄芪甲苷含量测定

2.1　色谱柱与系统适应性条件　Hypersil BDS C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);采用等度洗脱以乙腈-水(36∶64)为流动相,流速为 0.8 mL·min^{-1},柱温为 30 ℃;ELSD 参数为漂移温度 100 ℃,载气流速 2.5 L·min^{-1},增益 4;建立黄芪甲苷的分析方法时间为 15 min,其保留时间为 10.32 min,理论塔板数按黄芪甲苷峰计算均不低于 4 000[6]。

2.2　对照品溶液的制备　精密称取 0.010 0 g 的黄芪甲苷对照品,加甲醇制得 1.00 mg·mL^{-1}的黄芪甲苷对照品溶液。

2.3　供试品溶液的制备　精密称取益心泰干膏粉 6.000 0 g,加入蒸馏水 10 mL 溶解,水饱和的正丁醇萃取 4 次(每次用量为 40 mL),合并其萃取液,氨试液萃取 3 次(每次用量为 40 mL,每次振摇后静置 1 h),40 mL 的蒸馏水洗涤 1 次,水层弃去,正丁醇液

置水浴上蒸至近干,加甲醇溶解后定容至 5 mL 容量瓶中,摇匀,即得[7]。

2.4 阴性样品溶液的制备 取缺黄芪的益心泰复方中药,按"**1**"和"**2.3**"项下方法制得黄芪阴性样品溶液。

3 丹酚酸 B 含量测定

3.1 色谱柱与系统适应性条件 Hypersil BDS C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);采用等度洗脱以乙腈-0.1% 磷酸溶液(22∶78)为流动相;柱温为 20 ℃;流速为 1.2 mL·min^{-1};检测波长为 286 nm;进样量为 10 μL。建立丹酚酸 B 的分析方法时间为 25 min,其保留时间为 12.87 min,理论板数按丹酚酸 B 峰计算均不低于 6 000[6]。

3.2 对照品溶液的制备 精密称取 0.010 0 g 的丹酚酸 B 对照品,加甲醇-水(8∶2)混合溶液制得 1.00 mg·mL^{-1}的丹酚酸 B 对照品溶液。

3.3 供试品溶液的制备 精密称取益心泰干膏粉 1.000 0 g,加 10 mL 25% 甲醇溶液使溶解,超声 1 h 后离心 15 min,摇匀,即得。

3.4 阴性样品溶液的制备 取缺丹参的益心泰复方中药,按"**1**"和"**3.3**"项下方法制得丹参阴性样品溶液。

4 羟基红花黄色素 A 含量测定

4.1 色谱柱与系统适应性条件 Hypersil BDS C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);采用等度洗脱以甲醇-乙腈-0.7% 磷酸溶液(26∶2∶72)为流动相;检测波长为 403 nm;进样量 10 μL。建立羟基红花黄色素 A 的分析方法时间为 20 min,其保留时间为 9.03 min,理论板数按羟基红花黄色素 A 峰计算均不低于 3 000[6]。

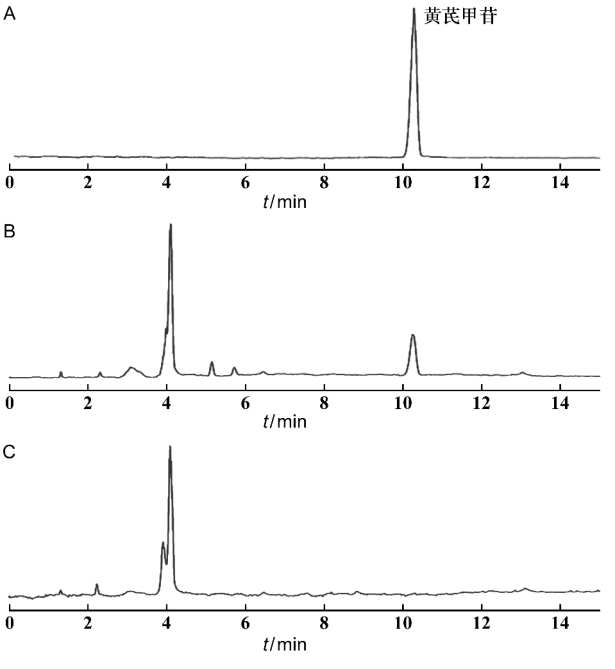
4.2 对照品溶液的制备 精密称取 0.010 0 g 的羟基红花黄色素 A 对照品,加 25% 甲醇制得 1.00 mg·mL^{-1}的羟基红花黄色素 A 对照品溶液。

4.3 供试品溶液的制备 精密称取益心泰干膏粉 1.000 0 g,加 10 mL 25% 甲醇溶液使溶解,超声 1 h 后离心 15 min,摇匀,即得。

4.4 阴性样品溶液的制备 取缺红花的益心泰复方中药,按"**1**"和"**4.3**"项下方法制得红花阴性样品溶液。

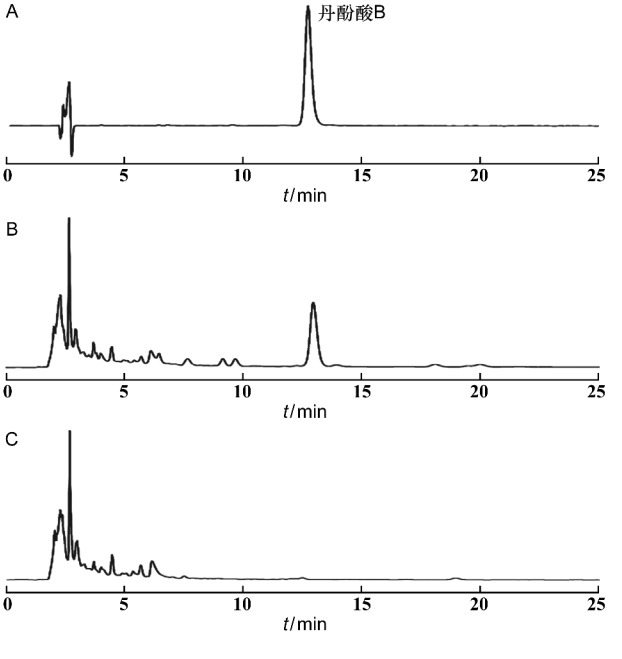
5 方法学考察

5.1 专属性实验 吸取对照品、供试品和阴性样品溶液各 10 μL,分别在"**2.1**","**3.1**"和"**4.1**"项色谱条件下测定,结果见图 1 ~ 图 3。黄芪、丹参与红花阴性样品溶液色谱图中均未见其对应成分的色谱峰,表明阴性均无干扰。



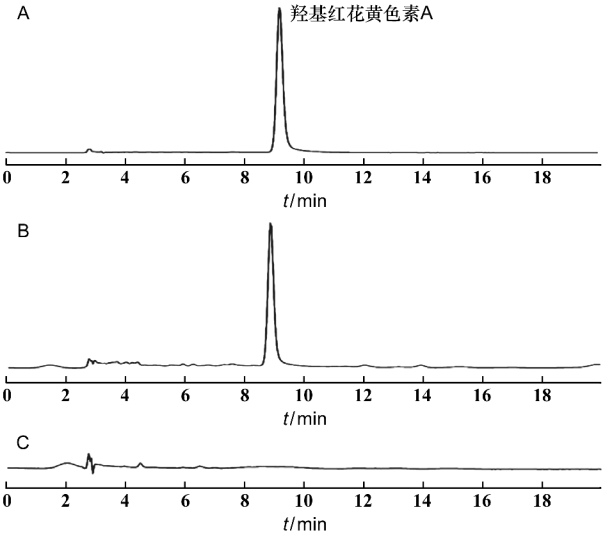
A:黄芪甲苷对照品溶液;B:益心泰复方干膏粉供试品溶液;C:黄芪阴性样品溶液

图 1 黄芪甲苷的 HPLC 图



A:丹酚酸 B 对照品溶液;B:益心泰复方干膏粉供试品溶液;C:丹参阴性样品溶液

图 2 丹酚酸 B 的 HPLC 图



A:羟基红花黄色素 A 对照品溶液;B:益心泰复方干膏粉供试品溶液;C:红花阴性样品溶液

图 3 羟基红花黄色素 A 的 HPLC 图

5.2 线性关系考察 将对照品溶液稀释成系列质量浓度,在"**2.1**","**3.1**"与"**4.1**"项色谱条件下测定,黄芪甲苷以进样量的自然对数为横坐标(X),对照品峰面积的自然对数为纵坐标(Y),丹酚酸 B 与羟基红花黄色素 A 以进样量为横坐标(X),对照品峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,结果见表 1,表明各成分在线性范围内均呈良好线性关系。

表 1 各成分含量测定线性关系

化学成分	回归方程	R^2	线性范围/μg
黄芪甲苷	$Y=1.86X+17.97$	0.999 7	0.97 ~ 9.69
丹酚酸 B	$Y=812\ 050X-495.41$	0.999 9	1.30 ~ 10.00
羟基红花黄色素 A	$Y=1\ 681\ 575X-401.19$	0.999 6	0.50 ~ 10.00

5.3 精密度实验 分别精密吸取黄芪甲苷、丹酚酸 B 和羟基红花黄色素 A 的对照品溶液,按"**2.1**","**3.1**"和"**4.1**"项色谱条件重复测定 6 次,每次进样 10 μL,结果黄芪甲苷、丹酚酸 B 和羟基红花黄色素 A 的峰面积相对标准偏差(RSD)分别为 1.41%,0.17% 和 0.36%,表明仪器精密度良好。

5.4 稳定性实验 取同一益心泰复方供试品溶液于 0,3,6,9,12,24 h 在"**2.1**","**3.1**"和"**4.1**"项色谱条件下测定,结果黄芪甲苷、丹酚酸 B 与羟基红花黄色素 A 的峰面积 RSD 分别为 1.60%,1.32% 和 1.41%,表明其在 24 h 内稳定。

5.5 重复性实验 平行制备 6 份供试品溶液,分别按"**2.1**","**3.1**"和"**4.1**"项色谱条件测定,结果黄芪甲苷、丹酚酸 B 与羟基红花黄色素 A 的峰面积 RSD 分别为 1.43%,1.00% 和 1.24%,表明方法均重复性良好。

5.6 加样回收率实验 已知成分含量的益心泰复方干膏粉($n=6$),分别精密加入 0.20,0.20,0.13 mg 的黄芪甲苷、丹酚酸 B、羟基红花黄色素 A,在"**2.1**","**3.1**"和"**4.1**"项色谱条件下测定。黄芪甲苷的平均加样回收率为 101.76%,RSD 为 1.38%;丹酚酸 B 的平均加样回收率为 95.37%,RSD 为 0.34%;羟基红花黄色素 A 的平均加样回收率为 98.73%,RSD 为 1.40%,结果见表 2 ~ 表 4,表明方法准确性均良好。

表 2 黄芪甲苷加样回收率实验 $n=6$

编号	样品含量/mg	加入量/mg	测定量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	0.200 3	0.200 0	0.403 4	101.55	101.76	1.38
2	0.199 4	0.200 0	0.402 4	101.50		
3	0.200 2	0.200 0	0.405 5	102.65		
4	0.204 3	0.200 0	0.410 1	102.90		
5	0.198 8	0.200 0	0.397 2	99.20		
6	0.199 5	0.200 0	0.405 1	102.80		

表 3 丹酚酸 B 加样回收率实验 $n=6$

编号	样品含量/mg	加入量/mg	测定量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	0.198 7	0.200 0	0.388 8	95.05	95.37	0.34
2	0.199 4	0.200 0	0.390 9	95.75		
3	0.202 2	0.200 0	0.393 2	95.50		
4	0.199 0	0.200 0	0.389 1	95.05		
5	0.197 4	0.200 0	0.387 7	95.15		
6	0.202 4	0.200 0	0.393 8	95.70		

表 4 羟基红花黄色素 A 加样回收率实验 $n=6$

编号	样品含量/mg	加入量/mg	测定量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
1	0.119 3	0.130 0	0.246 4	97.77	98.73	1.40
2	0.119 2	0.130 0	0.250 6	101.08		
3	0.116 1	0.130 0	0.244 5	98.77		
4	0.115 7	0.130 0	0.243 2	98.08		
5	0.116 0	0.130 0	0.242 4	97.23		
6	0.116 5	0.130 0	0.245 8	99.46		

6 出粉率的测定

取益心泰复方浓缩液置干燥至恒重的蒸发皿中,待其完全蒸干,在 105 ℃的烘箱内干燥 3 h,冷却后称定质量,即为出膏质量。取相同体积的益心泰复方浓缩液进行喷雾干燥,称定喷雾干燥后粉末的质量,即为粉末质量,计算出粉率:出粉率 = 粉末质量/出膏质量 ×100% 。

7 多指标的组合赋权

7.1 G1 法 依据益心泰复方中配伍原则和功效相关化学成分,确定益心泰复方中 4 个评价指标的顺序关系为:黄芪甲苷含量(y_1) > 丹酚酸 B 含量(y_2) = 羟基红花黄色素 A 含量(y_3) > 出粉率(y_4),且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 与 y_3) = 1.0,r_4(y_3 和 y_4) = 1.6,最后按公式 1 和公式 2 计算指标的权重系数 w_k。

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

$$w_{k-1} = r_k w_k, k = m, m-1, \cdots, 2 \quad \text{公式 2}$$

7.2 熵权法 采用 EvaGear Version 1.1.6820 软件分别计算益心泰复方中 4 个评价指标的权重系数 w_h。

7.3 组合权重的确定 当 G1 法得到的权重为 w_1,熵权法得到的权重为 w_2,则可通过公式 3 计算组合权重 w[8]。

$$w_j = w_{1j} w_{2j} / \sum_{j=1}^{m} w_{1j} w_{2j} \quad \text{公式 3}$$

7.4 综合评分的计算 运用 G1-熵权法对益心泰复方的 4 个指标依据公式 4 计算其综合评分[8]。

$$P_j = \sum_{j=1}^{m} (100 w_j y_j) / y_j^{\max} \quad \text{公式 4}$$

8 单因素考察

8.1 糊精用量对喷雾干燥的影响[9] 控制蠕动速度为 20 r·min^{-1}、空气流量为 30 m^3·h^{-1}、通针次数 15 次·min^{-1}、进风温度为 140 ℃、药液相对密度为 1.10(65 ℃下测),称取益心泰复方浓缩液重量 15%,20%,25%,30%,35% 的糊精,分别加入至其中搅拌均匀,以黄芪甲苷、丹酚酸 B 及羟基红花黄色素 A 含量与出粉率的综合评分为评价指标,分析糊精用量对益心泰复方浓缩液喷雾干燥过程的影响,结果见图 4。结果表明:糊精用量在 15% ~ 35% 范围内综合评分呈现先上升后下降的趋势,当加入 20% 的糊精时,综合评分值最高。因此,选取糊精用量 15%,20%,25% 3 个水平进行响应面优化。

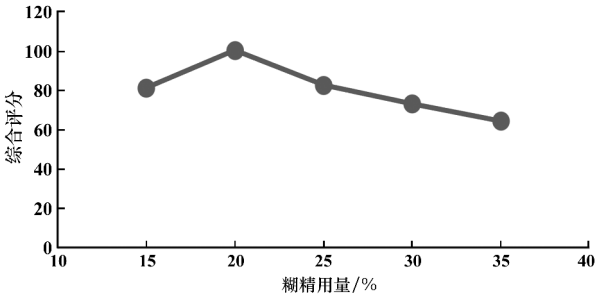


图 4 糊精用量对益心泰复方浓缩液喷雾干燥的影响

8.2 药液相对密度对喷雾干燥的影响 加入益心泰复方浓缩液重量 20% 的糊精搅拌均匀,控制进风温度为 140 ℃、蠕动速度为 20 r·min^{-1}、空气流量为 30 m^3·h^{-1}、通针次数为 15 次·min^{-1},分别取益心泰复方浓缩液相对密度为 1.04,1.06,1.08,1.10,1.12(65 ℃下测)时进行喷雾干燥,以黄芪甲苷、丹酚酸 B 及羟基红花黄色素 A 含量与出粉率的综合评分为评价指标,分析药液相对密度对益心泰复方浓缩液喷雾干燥过程的影响,结果见图 5。结果表明:药液相对密度在 1.04 ~ 1.12 范围内综合评分呈现先上升后下降的趋势,当药液相对密度为 1.10 时,综合评分值最高。因此,选取药液相对密度 1.08,1.10,1.12 这 3 个水平进行响应面优化。

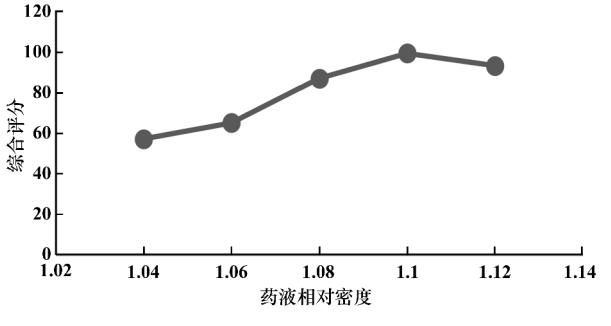


图 5 药液相对密度对益心泰复方浓缩液喷雾干燥的影响

8.3 蠕动速度对喷雾干燥的影响 取益心泰复方药液相对密度为 1.10(65 ℃下测),然后加入益心泰复方浓缩液重量 20% 的糊精搅拌均匀,控制进风温度为 140 ℃、空气流量为 30 m^3·h^{-1}、通针次数为 15 次·min^{-1},分别选取蠕动速度为 10,15,20,25,30 r·min^{-1}时进行喷雾干燥,以黄芪甲苷、丹酚酸 B 及羟基红花黄色素 A 含量与出粉率的综合评分为评价指标,分析蠕动速度对益心泰复方浓缩液喷雾干燥过程的影响,结果见图 6。结果表明:蠕动速度在

10～30 r·min^{-1}范围内综合评分呈现先上升后下降再上升的趋势(喷雾干燥机蠕动泵转速调节范围为10～30 r·min^{-1}),但当蠕动速度为20 r·min^{-1}时,综合评分值最高。因此,选取蠕动速度15,20,25 r·min^{-1}这3个水平进行响应面优化。

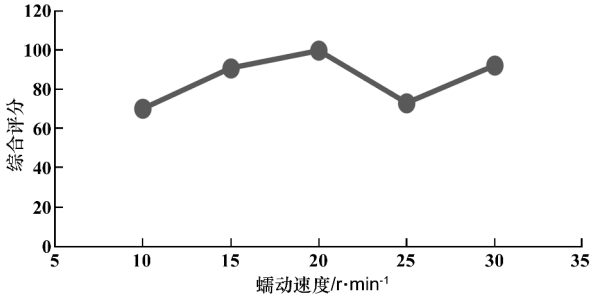


图6 蠕动速度对益心泰复方浓缩液喷雾干燥的影响

8.4 空气流量对喷雾干燥的影响 取益心泰复方药液相对密度为1.10(65 ℃下测),然后加入益心泰复方浓缩液重量20%的糊精搅拌均匀,控制进风温度为140 ℃,蠕动速度为20 r·min^{-1},通针次数为15次·min^{-1},分别选取空气流量为20,25,30,35,40 m^3·h^{-1}时进行喷雾干燥,以黄芪甲苷、丹酚酸B及羟基红花黄色素A含量与出粉率的综合评分为评价指标,分析空气流量对益心泰复方浓缩液喷雾干燥过程的影响,结果见图7。结果表明:空气流量在20～40 m^3·h^{-1}范围内综合评分呈现上升后下降的趋势,当空气流量为35 m^3·h^{-1}时,综合评分值最高。

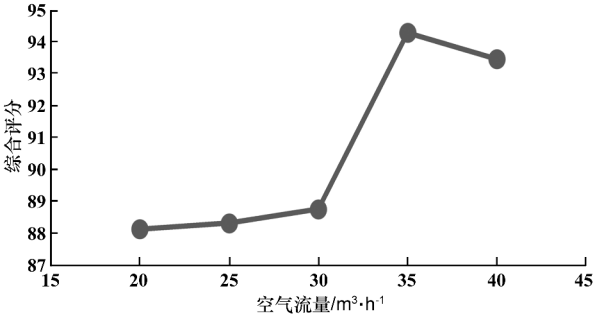


图7 空气流量对益心泰复方浓缩液喷雾干燥的影响

8.5 进风温度对喷雾干燥的影响 取益心泰复方药液相对密度为1.10(65 ℃下测),然后加入益心泰复方浓缩液重量20%的糊精搅拌均匀,控制蠕动速度为20 r·min^{-1}、空气流量为30 m^3·h^{-1}、通针次数为15次·min^{-1},分别选取进风温度为130 ℃,140 ℃,150 ℃时进行喷雾干燥(喷雾干燥机进风温度调节范围为110 ℃～150 ℃,但当温度低于130 ℃本实验物料不能进行充分干燥),以黄芪甲苷、丹酚酸B及羟基红花黄色素A含量与出粉率的综合评分为评价指标,分析进风温度对益心泰复方浓缩液喷雾干燥过程的影响,结果见图8。结果表明:进风温度在130 ℃～150 ℃范围内综合评分呈现上升的趋势,当进风温度为150 ℃时,综合评分值最高。

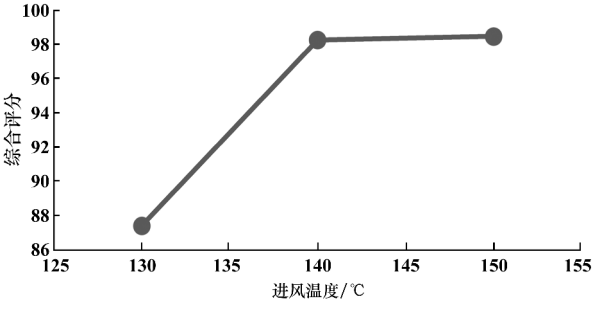


图8 进风温度对益心泰复方浓缩液喷雾干燥的影响

9 Box-Behnken响应面法优化实验

基于单因素考察实验结果,结合制备过程中的实际情况,以影响益心泰复方浓缩液喷雾干燥的3个因素糊精用量(A)、药液相对密度(B)和蠕动速度(C)为自变量,以黄芪甲苷(y_1)、丹酚酸B(y_2)、羟基红花黄色素A(y_3)含量及出粉率(y_4)的综合评分(Y)为响应值,采用Box-Behnken进行3因素3水平的实验设计[10]。设定进风温度为150 ℃,空气流量为35 m^3·h^{-1},通针次数为15次·min^{-1},其他参数设定为仪器默认值,Box-Behnken响应面设计各因素各水平见表5。

表5 喷雾干燥响应面实验因素水平表

因素/水平	糊精用量(A)	药液相对密度(B)	蠕动速度(C)
-1	15	1.08	15
0	20	1.10	20
1	25	1.12	25

多指标的组合赋权G1-熵权法见"**7**"项分析,各指标的权重系数见表6,Box-Behnken响应面实验设计和结果列于表7中所示,方差分析见表8。

表6 评价指标的权重值

评价指标	w_1	w_2	w
黄芪甲苷含量/mg·g^{-1}	0.347 7	0.283 7	0.387 5
丹酚酸B含量/mg·g^{-1}	0.248 5	0.218 7	0.213 5
羟基红花黄色素A含量/mg·g^{-1}	0.248 5	0.260 7	0.254 5
出粉率/%	0.155 3	0.236 9	0.144 5

表 7 益心泰复方喷雾干燥响应面实验设计及结果

编号	*A*	*B*	*C*	黄芪甲苷含量/mg·g^{-1}	丹酚酸 B 含量/mg·g^{-1}	羟基红花黄色素 A 含量/mg·g^{-1}	出粉率/%	综合评分
1	1	−1	0	0.199 4	8.084 6	1.492 2	72.471 1	78.649 7
2	1	0	1	0.215 9	8.424 6	1.585 8	87.187 8	85.383 9
3	−1	−1	0	0.193 3	8.301 8	1.293 9	74.341 1	76.047 9
4	0	1	1	0.173 9	8.553 2	1.528 2	86.057 9	79.150 2
5	0	0	0	0.200 5	7.527 7	1.186 7	77.709 0	74.206 4
6	0	0	0	0.200 5	4.430 1	0.735 6	68.881 4	59.004 7
7	−1	0	1	0.219 9	7.292 2	1.304 9	86.400 6	79.219 9
8	0	1	−1	0.207 3	7.615 7	1.770 2	79.430 1	83.387 7
9	0	0	0	0.248	6.962 0	1.911 3	83.399 6	89.719 8
10	0	−1	1	0.195 2	3.103 9	0.672 5	85.672 5	56.930 2
11	−1	1	0	0.214 4	5.428 9	1.153 7	74.559 9	69.859 7
12	0	0	0	0.198 1	6.756 8	1.178 4	84.756 2	73.019 6
13	1	0	−1	0.213 5	4.293 6	0.926 0	70.207 2	63.152 5
14	−1	0	−1	0.209 6	7.559 2	1.217 4	86.981 5	77.444 1
15	0	−1	−1	0.222 7	7.539 4	1.413 9	87.055 0	81.770 1
16	1	1	0	0.290 6	4.864 6	1.156 7	80.172 8	79.582 2
17	0	0	0	0.170 3	3.773 0	0.623 5	81.147 3	53.877 7

表 8 方差分析

方差来源	均方和	自由度	离差平方和	*F*	*P*
模型	1 586.20	9	176.27	10.43	<0.01
糊精用量(*A*)	60.81	1	60.81	3.60	>0.05
药液密度(*B*)	559.11	1	559.11	33.10	<0.01
蠕动速度(*C*)	13.36	1	13.36	0.79	>0.05
AB	160.81	1	160.81	9.52	<0.05
AC	28.26	1	28.26	1.67	>0.05
BC	261.75	1	261.75	15.50	<0.05
A^2	275.11	1	275.11	16.29	<0.01
B^2	174.01	1	174.01	10.30	<0.05
C^2	48.87	1	48.87	2.89	>0.05
残差	118.23	7	16.89	—	—
失拟项	32.25	3	10.75	0.50	>0.05
纯误差	85.99	4	21.50	—	—
相关系数			R^2 = 0.930 6		

应用 Design-Expert 10.0.4 软件对表 7 中实验数据进行多元回归拟合，得到综合评分对糊精用量(*A*)、药液相对密度(*B*)、蠕动速度(*C*)的多元回归方程为：$Y = -20\,260.18 - 58.39A + 36\,125.05B + 81.66C + 63.41AB + 0.11AC - 80.89BC - 0.32A^2 - 16\,071.49B^2 + 0.14C^2$，对模型进行方差分析，结果见表 8，实验所得模型 $P<0.01$，表明实验模型中的方程较符合益心泰复方浓缩液喷雾干燥实际操作情况；失拟项($P>0.05$)不显著，表明回归模型与实际情况模拟较好，无失拟因素存在，故表明回归方程可代替实验真实点对实验结果进行分析[10]。回归模型中的一次项 *B*($P<0.01$)，表明其因素对益心泰复方浓缩液喷雾干燥工艺具有极显著性；*AB* 和 *BC* 项的 *P* 均 <0.05，说明 *AB* 和 *BC* 之间的交互作用具有显著性。

应用 Design-Expert 10.0.4 软件绘制回归方程 *Y* 中各因素之间对响应值的曲面图与等高线图，结果见图 9。可通过观察响应曲面的坡度来确定 2 个指标对综合评分值的影响大小，坡度越大，则影响程度越大，2 个指标间的交互作用也越大。*AB* 和 *BC* 的曲面坡度较大，*AC* 的曲面坡度较小，可以看出因素 *A* 和因素 *B*、因素 *B* 和因素 *C* 之间的交互作用影响大，而因素 *A* 和因素 *C* 之间交互作用小。且曲面图及等高线图的颜色深浅可直观看出 2 个因素间对综合评分值的影响大小及趋势。

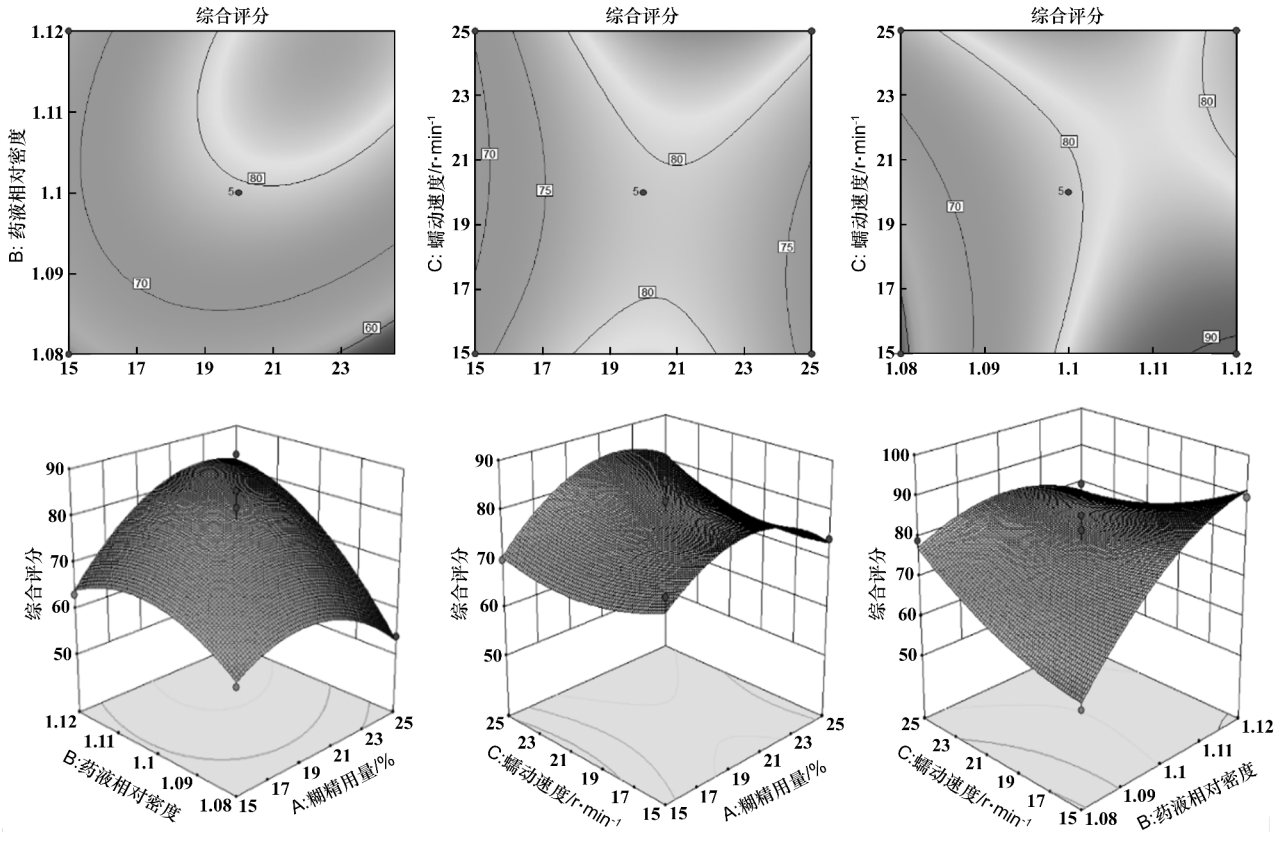


图 9 因素间的曲面图及等高线图

Box-Behnken 响应面实验预测结果表明,益心泰复方浓缩液喷雾干燥最佳工艺参数为:糊精用量 21.98%,药液相对密度 1.12,蠕动泵转速 15 r·min^{-1}。

10 BP 神经网络建模及寻优

使用 Matlab 2017b 建立 BP 神经网络模型[11-13]。建立 3 层结构的 BP 神经网络系统:输入层为 3、隐藏层为 16、输出层为 1,其中输入节点为 3 个考察因素,即糊精用量、药液相对密度和蠕动速度;输出节点为 1 个,即综合评分。将表 7 的 17 组数据分别用留一交叉法进行训练,其他参数设定为默认值。再将 17 组数据同时作为训练数据和测试数据,结果 17 组数据的预测误差分别为 0.787 3,7.278 3,0.199 9,0.003 4,0.103 3,0.105 2,1.122 2,0.226 4,0.017 3,0.033 7,0.155 5,5.079 1,0.050 1,0.655 0,4.258 3,0.083 1 和 0.346 8,平均值为 1.206 2。然后比较测试结果与实际数据并作图,结果见图 10,可知建立 BP 神经网络模型具有良好的可靠性。

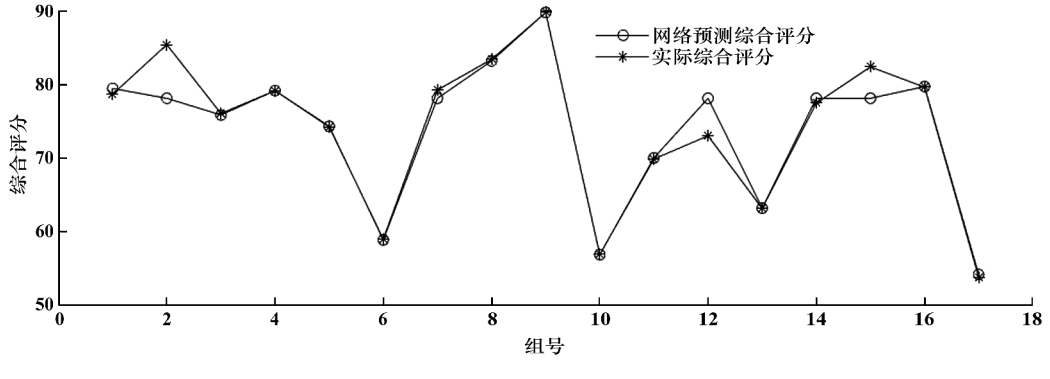


图 10 BP 神经网络可靠性验证实验结果

再将表 7 的 17 组实验数据作为训练组进行训练,得到网络参数,在此基础上输入新的条件,即糊精用量 15% ~25%(步长为 1),药液相对密度 1.08 ~ 1.12(步长为 0.01),蠕动速度 15 ~25 r·min^{-1}(步长为 1),通过 BP 神经网络建模并预测可得到 605 个条件下的综合评分,其中 BP 神经网络预测得到益心泰复方浓缩液最佳喷雾干燥工艺参数为糊精用量 19%,药液相对密度 1.12,蠕动泵转速 15 r·min^{-1}。

11 验证实验

综上实验结果表明,以药液相对密度 1.12、糊精用量 20%、蠕动泵转速 15 r·min^{-1}、进风温度 150 ℃与空气流量 35 m^3·h^{-1}的最佳喷雾干燥工艺进行验证实验,结果见表 9。

表 9 喷雾干燥验证实验结果 $n=3$

序号	黄芪甲苷转移率/%	丹酚酸 B 转移率/%	羟基红花黄色素 A 转移率/%	出粉率/%	综合评分	平均值	RSD/%
1	0.295 7	10.353 5	2.210 3	85.577 9	99.620 8	99.439 4	0.420 7
2	0.297 2	10.369 4	2.128 2	85.717 6	98.960 9		
3	0.298 0	10.380 2	2.186 2	85.835 7	99.736 4		

讨 论

喷雾干燥具有简化中药提取液到成品或半成品的工艺过程、缩短生产周期以及明显提高产品生产效率等作用。本研究中参照相关文献先选择常考虑的药液相对密度、蠕动速度、空气流量及进风温度 4 个因素,在预实验中直接将益心泰复方浓缩液进行喷雾干燥时粘壁情况较严重,且在收集干膏粉的过程中其极易吸湿,故在喷雾干燥前向浓缩液中加入糊精辅料,结果发现加入糊精后益心泰复方浓缩液喷雾干燥过程中粘壁现象明显改善,且增大了其产品干膏粉的抗吸湿性,故将糊精用量也作为考察因素之一。

Box-Behnken 响应面法是一种多因素系统中寻找最佳条件的数学统计方法,可进一步评估影响因子及其交互作用,并确定最佳水平[14-16]。BP 神经网络通过自身训练学习某种规则然后映射出输入和输出变量之间的数学关系,可以以较少的实验次数深度挖掘实验数据,然后在一定的参数范围内进行寻优,其无论在网络理论还是在性能方面已趋于成熟,目前 BP 神经网络建模已逐渐应用于中药相关研究,如中药制剂工艺研究等。本研究采用 Box-Behnken 响应面法结合 BP 神经网络优化益心泰复方浓缩液喷雾干燥工艺参数,结果更加全面、科学、客观、合理。

[参 考 文 献]

[1] BLOOM MW, GREENBERG B, JAARSMA T, *et al*. Heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(1): 1-19.

[2] SHAH AM, MANN DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science[J]. *Lancet*, 2011, 378(9792): 704-712.

[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.

[4] 邹龙,张依人,张可人,等. 补阳还五汤水提工艺的优化[J]. 中成药, 2018,40(4): 962-966.

[5] 郭慧芳. 郭志华教授运用益心泰治疗心衰经验介绍[J]. 中医药导报, 2014,20(7): 151.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 2015 版. 四部. 北京:中国医药科技出版社,2015:6.

[7] 罗堃, 王元清, 谢瑜, 等. HPLC-ELSD 法测定益气软皮丸中黄芪甲苷含量[J]. 亚太传统医药, 2014,10(21): 2-4.

[8] 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.

[9] 段晓颖, 邢慧资, 刘晓龙, 等. 降糖通络颗粒喷雾干燥工艺的优化[J]. 中成药, 2018,40(10): 2317-2320.

[10] 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.

[11] 尹斐, 杨洁红, 方雨晨, 等. 基于 2 种分析方法的补阳还五汤中有效成分提取工艺优化研究[J]. 中草药, 2018,49(1): 135-141.

[12] 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.

[13] 朱紫烨, 田彦芳, 张迁, 等. BP 神经网络结合熵权法优化甘草皂苷提取工艺[J]. 中成药, 2017,39(9): 1830-1834.

[14] 刘珊珊,吴琼珠. Box-Behnken 设计-响应面法优化雷贝拉唑钠肠溶微丸片的处方[J]. 中国医药工业杂志,2021,52(8): 1041-1048.

[15] 朱波. Box-Behnken 响应面法优化益母草碱脂质纳米粒处方[J]. 中国现代应用药学,2021,38(10):1205-1210.

[16] 赵莹莹,李强,赵学玲,等. Box-Behnken 响应面法优化姜黄素氧化锌纳米粒的制备工艺[J]. 中国现代应用药学,2020,37(19):2349-2355.

编辑:刘卓越/接受日期:2021-05-05