

# 基于 BP-ANN 结合 CRITIC 法优化当归尾提取工艺参数

徐志伟<sup>1</sup>, 毕映燕<sup>1</sup>, 冯芸梅<sup>1</sup>, 边娜<sup>2</sup>, 王宝才<sup>1</sup>, 李季文<sup>1</sup>, 杜伟锋<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>甘肃省中医院, 兰州 730050; <sup>2</sup>兰州市城关区白银路街道社区卫生服务中心, 兰州 730030;

<sup>3</sup>浙江中医药大学中药炮制技术研究中心, 杭州 311401

**摘要:**通过反向传播神经网络(BP-ANN)结合 CRITIC 法多指标优化当归尾的提取工艺。以提取次数、料液比、提取时间为考察因素,用 CRITIC 法计算阿魏酸、绿原酸、欧前胡素、藁本内酯、当归尾药材干膏率的多指标综合评分作为评价指标,先采用正交设计,再建立反向传播神经网络模型,通过网络训练,预测当归尾的最优提取工艺。优化得到的当归尾最优提取工艺为加 9.6 倍量水,提取时间 67 min,提取 3 次,检测样本的网络预测值和实际测量值的相对误差小于 1%。通过相关数学模型分析和预测所得的当归尾提取工艺稳定可行,可有效提高当归尾中有效成分的提取效率。

**关键词:**反向传播神经网络;CRITIC 法;当归尾;多指标

中图分类号:R932

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)8-1416-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.8.014

## Optimization of extraction process for the tail of *Angelica sinensis* based on CRITIC combined with BP-ANN

XU Zhi-wei<sup>1</sup>, BI Ying-yan<sup>1</sup>, FENG Yun-mei<sup>1</sup>,  
BIAN Na<sup>2</sup>, WANG Bao-cai<sup>1</sup>, LI Ji-wen<sup>1</sup>, DU Wei-feng<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Gansu Provincial Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China;

<sup>2</sup>Baiyin Road Streer Community Sanitary Service Center, Lanzhou 730030, China;

<sup>3</sup>Research Center of Processing Technology for Chinese Materia Medica, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311401, China

**Abstract:** To optimize the extraction process of the tail of *Angelica sinensis* by BP neural network (BP-ANN) combined with orthogonal experiment. The extraction frequency, the solid-liquid ratio and the extraction time were taken as factors. CRITIC (criteria importance though intercriteria correlation) was used to calculate the comprehensive scores of the multi-indicators of the content and four active components of chlorogenic acid, ferulic acid, imperatorin and butenyl phthalide. Using comprehensive score as an evaluation indicator, the BP neural network model was established by orthogonal experiment design, and the optimal extraction process of the tail of *A. sinensis* was predicted through network training. The optimized extraction process of the tail of *A. sinensis* was carried out by adding 9.6 times of water, extracting 3 times and 67 minute each times. The relative error between the network predicted value and the actual measured value of the test sample was less than 1%. The established mathematical model can analyze and predict the extraction process of the tail of *A. sinensis*. The obtained process is stable and feasible, and can effectively extract the active ingredients in the tail of *A. sinensis*.

**Key words:** BP neural network; CRITIC; the tail of *Angelica sinensis*; multiple indicators

当归是伞形科植物当归 (*Angelica sinensis*

(Oliv) Diels) 的干燥根,是“根分梢理论”的代表药材,临床常用以治疗血虚萎黄、眩晕心悸、月经不调、经闭痛经、虚寒腹痛、风湿痹痛、跌扑损伤、痈疽疮疡、肠燥便秘等症<sup>[1]</sup>。传统医家认为当归不同药用部位应分别入药,如“当归头止血上行,当归身补血中守,当归尾破血下流,全当归补血活血”(李杲《脾

收稿日期:2022-12-28

接受日期:2023-05-15

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1707001);国家中药标准化项目(ZYBZH-H-ZY-45);国家中医药行业科研专项(201507002);中华中医药学会青年人才托举工程项目(QNRC2-C12)

\* 通信作者 Tel:86-571-87195915;E-mail:duweifeng200158@sohu.com

胃论》)。项目组前期研究,当归不同药用部位两两配伍加热回流提取(下简称“提取”)后,阿魏酸、绿原酸、欧前胡素、藁本内酯的百分含量和当归尾药材干膏率皆呈下降趋势,表明有必要对当归不同药用部位开展分别应用与研究<sup>[2-4]</sup>。

文献检索发现,目前当归的有关研究主要集中于当归整体的研究,尚缺乏对当归某一药用部位的研究;此外,在临床应用及生产实践中,也多以当归整体为对象开展相关工作,少有遵循古法,以当归某一药用部位为对象的情况;长此以往,既不利于中医药“传承、创新”的发展原则,也不利于当归全方位、深层次的研究。故本项目组拟以当归尾为主要研究对象,选取其中阿魏酸等4种主要化学成分百分含量和当归尾药材干膏率为考察指标,选取提取次数、料液比、提取时间为考察因素,采用 BP-ANN 联合 CRITIC 法系统研究当归尾的提取工艺<sup>[5-7]</sup>,优化相关工艺参数,以期建立当归尾的最优提取工艺,为当归尾后续深入研究提供数据支撑。

## 1 试验用品

### 1.1 当归尾的处理

当归药材采自甘肃陇西,经浙江中医药大学中药炮制技术研究中心杜伟锋副研究员鉴定为当归正品药材。按传统要求,除去当归根上端膨大、钝圆,残留叶鞘及茎基的当归头;以及外形呈圆柱状的当归身,即得当归尾。

### 1.2 设备与试剂

PerkinElmer A-10 型 HPLC(PerkinElmer 公司);普利赛斯 LX2200C 型百分之一和 LX120A 型万分之一电子分析天平(普利赛斯国际贸易有限公司)。

阿魏酸标准品(批号:110773-201614)、绿原酸标准品(批号:110753-201817)、欧前胡素标准品(批号:111737-201910)、藁本内酯标准品(批号:111737-201910)皆从中国食品药品检定研究院购买,纯度皆满足试验要求;甲醇、乙腈为色谱纯;水为娃哈哈纯净水。剩余试剂皆用分析纯。

## 2 试验流程及数据分析

### 2.1 化学成分检测

#### 2.1.1 配制样品溶液

用万分之一电子天平平行称取当归尾药材9份,每50g一份放入烧瓶中,移液管取一定量娃哈哈水,参照表1开展正交试验。过滤提取液,回收溶剂至干,加色谱纯甲醇溶解残渣,收集至25mL容量瓶,定容,摇匀,过0.22μm微孔滤膜即得。

表1 因素与水平

Table 1 Factor and level

水平 Level	因素 Factor		
	A:提取次数 Extraction time	B:料液比 Solid-liquid ratio (g/mL)	C:提取时间 Extraction time(min)
1	1	1:8	60
2	2	1:10	90
3	3	1:12	120

#### 2.1.2 配制标准品溶液

万分之一电子天平分别称取阿魏酸等四种化合物标准品一定量,放入10mL容量瓶,色谱纯甲醇定容,摇匀,即得上述四种化合物标准品溶液;其质量浓度依次为0.73mg/mL(绿原酸)、0.33mg/mL(阿魏酸)、0.25mg/mL(欧前胡素)和2mg/mL(藁本内酯)。

#### 2.1.3 色谱条件

采用 Waters Symmetry Shield RP-C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5.0 μm) 柱为色谱柱, DAD 为检测器, 乙腈与 0.1% 磷酸水溶液为流动性, 洗脱梯度为: 0 ~ 10 min, 12% → 12% 乙腈; 10 ~ 15 min, 12% → 25% 乙腈; 15 ~ 22 min, 25% → 28% 乙腈; 22 ~ 25 min, 28% → 60% 乙腈; 25 ~ 30 min, 60% → 70% 乙腈; 30 ~ 40 min, 70% → 12% 乙腈; 流动相流量为 1 mL/min, 色谱柱温度为 25 °C, 检测波长 350 nm; 每次进样 10 μL。标准品、样品色谱峰见图 1。

#### 2.1.4 回归线方程计算

移液管量取一定量“2.1.2”项下制备的标准品溶液,成比例稀释并配制成6种不同质量浓度的混合标准品,加一定量色谱纯甲醇定容并混匀,按“2.1.3”项下条件进样10μL。设横坐标(X)表示质量浓度,纵坐标(Y)表示峰面积,计算绿原酸、阿魏酸、欧前胡素、藁本内酯的线性回归方程依次是  $Y = 499\ 557X - 1\ 299.7$ 、 $Y = 1.9 \times 10^7 X - 6\ 009.5$ 、 $Y = 1.9 \times 10^6 X - 9\ 909.2$ 、 $Y = 499\ 951X - 6\ 029.3$ ,表示上述四种化学成分在各自范围内线性关系良好。

#### 2.1.5 精密度考察

移液管量取一已知含量样品溶液10μL,连续6次按“2.1.3”项下条件进样,统计阿魏酸等四种化学成分色谱峰面积,并计算其RSD依次是0.98%、0.97%、0.99%、0.95%,表示仪器精密度满足试验要求。

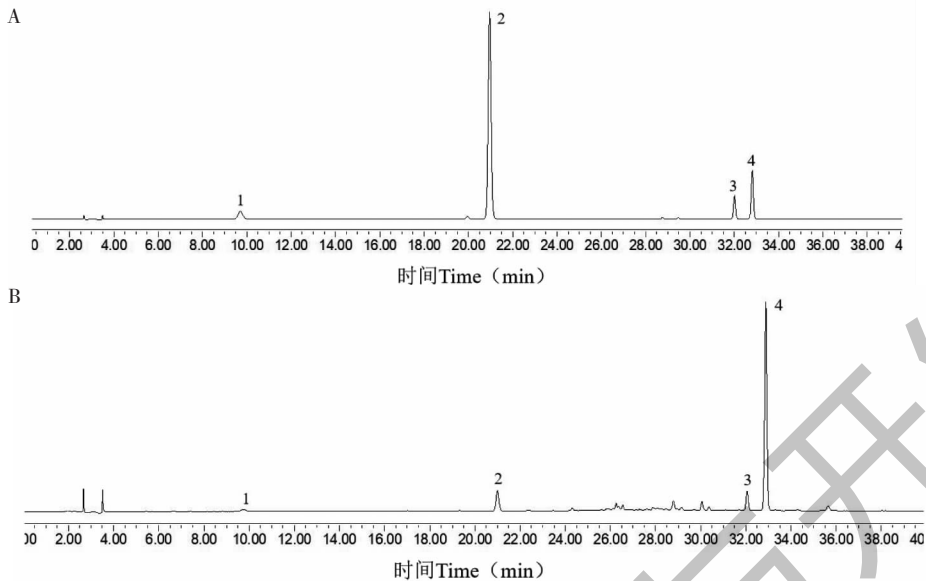


图1 混合标准品溶液(A)以及样品溶液(B)的HPLC图

Fig. 1 HPLC of mixed reference solution (A) and samples (B)

注:1-绿原酸;2-阿魏酸;3-欧前胡素;4-薤本内酯。Note:1-Chlorogenic acid;2-Ferulic acid;3-Imperatorin;4-Butenyl phthalide.

### 2.1.6 重复性考察

万分之一电子天平平行称取当归尾药材6份,按“2.1.1”项所述方法配制样品溶液;并按“2.1.3”项下条件检测阿魏酸等四种化学成分百分含量,并计算其RSD依次是0.92%、1.25%、0.71%、0.86%,表示此方法满足试验重复性要求。

### 2.1.7 稳定性考察

取一已知含量样品溶液,按“2.1.3”项下条件,分别在0、2、4、8、12、24 h进样,计算阿魏酸等四种化学成分对应的峰面积,并计算其RSD依次是0.93%、0.98%、1.19%、1.24%,表示样品溶液在24 h内满足试验稳定性要求。

### 2.1.8 加样回收率试验

移液管移取已知含量的样品溶液6份,每份2.5 mL,并分别用移液管加入混合标准品溶液一定量。按“2.1.3”项下条件进样测定;计算阿魏酸等四种化学成分的加样回收率依次是99.92%、101.21%、99.96%、100.19%,RSD依次0.29%、0.17%、0.69%、0.81%。表示该含测方法满足试验准确度要求。

### 2.1.9 样品含量测定

按“2.1.3”项下条件,对经正交提取的当归尾9组样品中阿魏酸等四种化学成分色谱峰面积进行测定,并算出各成分相应百分含量,依次记为 $Y_1$ 、 $Y_2$ 、

$Y_3$ 、 $Y_4$ (见表2)。

### 2.2 当归尾药材干膏率的测定

移液管量取“2.1.1”项下样品溶液10 mL,放入干燥至最后两次质量差小于0.3 mg的蒸发皿中,回收溶剂至干,105 °C下加热3 h,干燥器中静置30 min,称重、记数,记为 $Y_C$ (见表2)。

### 2.3 当归尾提取工艺优化

参照预试验结果,拟定当归尾提取工艺优化正交试验方案。以提取次数(A)、料液比(B)、提取时间(C)为考查因素,并各设3个水平,见表1;以阿魏酸等4种化学成分百分含量和当归尾药材干膏率为评价指标,安排 $L_9(3^4)$ 正交试验(见表2);方差分析及相应结果见表3。

### 2.4 CRITIC法计算权重

将表2中的试验数据经过线性插值处理,得指标成分标准化值 = (实测值 - 最小值) / (最大值 - 最小值) × 100。

运用MATLAB R2012a软件对当归尾中阿魏酸等4种化学成分含量及浸出物的正交试验结果进行编程,并结合CRITIC法,参照公式(1)、(2)、(3)计算相应权重。

$$R_j = \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij}) \quad (1)$$

$$C_j = \sigma_j \sum_{i=1}^n (1 - r_{ij}) = \sigma_j R_j \quad (2)$$

$$W_j = C_j / \sum_{i=1}^n C_j \quad (3)$$

其中 $R_j$ 代表 $j$ 个指标含有的信息量, $r_{ij}$ 代表 $i$ 和

表 2 试验设计及结果  
Table 2 Design and results

试验号 No.	A	B	C	空白 Blank	$Y_1$ (%)	$Y_2$ (%)	$Y_3$ (%)	$Y_4$ (%)	$Y_G$ (%)	综合评分 Comprehensive score
1	1	1	1	1	0.4215	0.1024	0.7932	16.7304	41.34	81.68
2	1	2	2	2	0.5112	0.1097	0.7120	15.9274	41.40	85.74
3	1	3	3	3	0.4290	0.1225	0.8088	18.4361	41.15	86.95
4	2	1	2	3	0.4811	0.1248	0.8284	17.4961	40.66	89.51
5	2	2	3	1	0.4930	0.1146	0.8116	19.8234	43.23	90.96
6	2	3	1	2	0.4455	0.1299	0.8351	19.2998	44.99	91.67
7	3	1	3	2	0.5117	0.1164	0.8716	19.3893	48.77	95.07
8	3	2	1	3	0.5437	0.1281	0.8755	19.8423	46.02	98.07
9	3	3	2	1	0.4800	0.1243	0.8851	20.3568	47.86	95.32
$K_1$	254.13	266.03	271.60	268.73	-	-	-	-	-	-
$K_2$	272.79	274.96	270.24	271.96	-	-	-	-	-	-
$K_3$	288.66	274.59	273.74	274.89	-	-	-	-	-	-
R	34.53	8.94	3.50	6.16	-	-	-	-	-	-

表 3 方差分析  
Table 3 Analysis of variance

来源 Source	离均差平方和 Sum of squares	自由度 df	F 值 F-value	F 临界值 F critical value	显著性 Significance
A	199.15	2	31.49	19.00	$P < 0.05$
B	17.04	2	2.69	19.00	$P > 0.05$
C	8.08	2	1.28	19.00	$P > 0.05$
误差 Pure error	6.32	2	-	-	-

注:  $F_{0.05}(2,2) = 19.00$ ;  $F_{0.01}(2,2) = 99.00$ 。

$j$  两指标相关系数;  $\sigma_j$  表示标准化后列向量的标准差。经 CRITIC 法计算,阿魏酸等四种化学成分百分含量和当归尾药材干膏率的客观权重分别为 0.288 9、0.217 7、0.145 5、0.157 3、0.190 6。综合评分 =  $(Y_1/Y_{1\max}) \times 0.288 9 + (Y_2/Y_{2\max}) \times 0.217 7 + (Y_3/Y_{3\max}) \times 0.145 5 + (Y_4/Y_{4\max}) \times 0.157 3 + (Y_G/Y_{G\max}) \times 0.190 6 \times 100$ 。结果见表 2,即当归尾的提取工艺为加入药材重量的 10 倍量体积提取液,提取 3 次,每次提取 90 min。

## 2.5 BP-ANN

### 2.5.1 模型构建

以 BP-ANN 3 层结构构建相应模型,设输入节点数为上述三种考察因素,输出节点数为综合评分。

### 2.5.2 相关参数的网络模拟训练

借助 MATLAB R2012a 编程软件,建立“2.5.1”

中模型,经训练得到 3-10-1 网络模型,可拟合各因素水平与综合评分间映射关系。赋值提取次数、料液比、提取时间,借助上述模型进行训练,得相应均方差曲线见图 2,开展提取工艺相关参数优化,比较模拟值与测定值。数据证明,上述两值相关系数  $r = 0.998 64$ ,即该模型满足试验要求。

### 2.5.3 模拟结果

随机选取并固定提取次数、料液比、提取时间中某两因素水平值,其余因素水平值按一定比例增减,运用  $\alpha = \text{sim}(\text{net}, \beta)$  ( $\alpha$  为模拟值,  $\beta$  为上述因素各水平值组合)进行模拟测试,以找出当归尾提取工艺相关参数的最优值。通过上述方法建立的当归尾最优提取工艺为:加入当归尾质量 9.6 倍体积娃哈哈纯净水,进行 3 次加热回流提取,提取时间为 67 min/次;上述提取工艺下所得最大综合评分是 98.36。

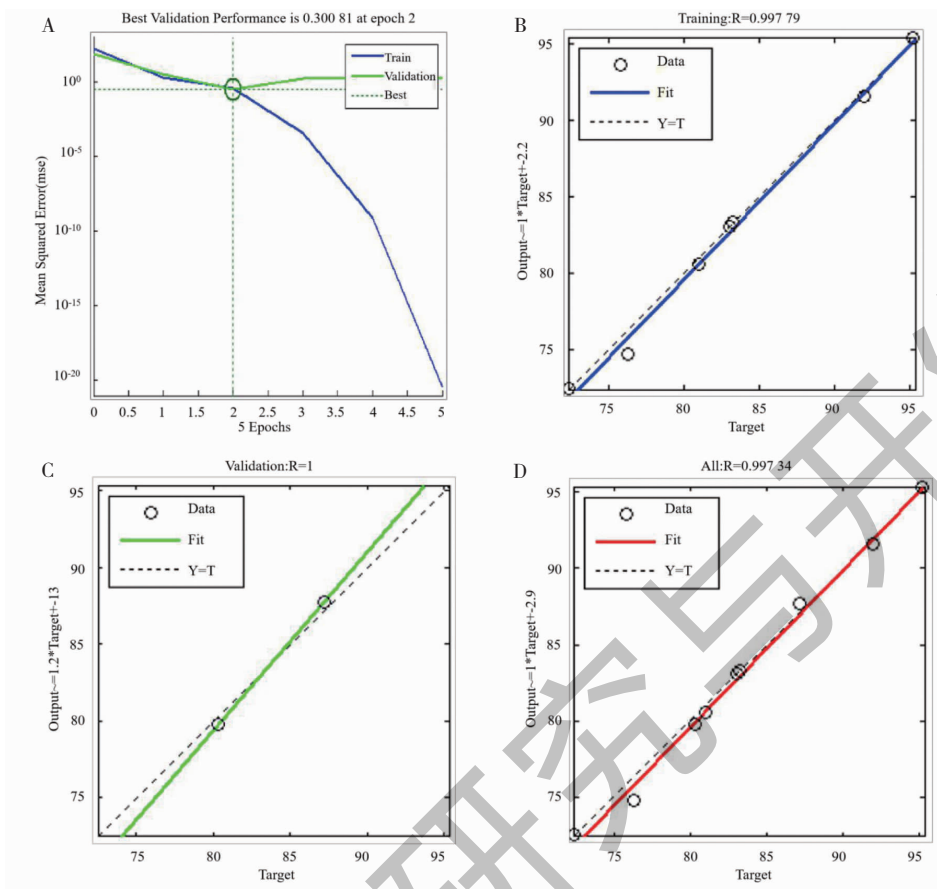


图2 训练及结果

Fig. 2 Training and results

## 2.6 验证试验

万分之一电子天平称取当归尾药材,平行6份,各50 g,参照BP-ANN模型和正交试验所得最优工艺参数开展试验验证,测定当归尾中阿魏酸等4种化学成分百分含量和当归尾药材干膏率,并计算各自综合评分,见表4;结果显示,参照BP-ANN模型优化工艺开展的3批验证试验,其综合评分结果均

高于以正交试验结果为参照开展的3批验证试验所得综合评分结果,且前者综合评分均值98.77也高于后者的98.17,表明采用BP-ANN模型优化的当归尾提取工艺参数好于正交试验。即提取工艺最优参数是加入当归尾质量9.6倍体积娃哈哈纯净水,进行3次加热回流提取,提取时间为67 min/次。

表4 验证结果与比较

Table 4 Verification results and comparison

优化方法 Optimization method	综合评分 Comprehensive score			平均值 Average	RSD(%)
	第一次 First time	第二次 Second time	第三次 Third time		
正交试验 Orthogonal experiment	98.15	98.16	98.19	98.17	0.021 2
BP-ANN	98.71	98.92	98.68	98.77	0.132 4

## 3 讨论与结论

### 3.1 考察指标的选择

文献研究表明,文中所涉阿魏酸、绿原酸及藜本内酯是目前当归研究中出现频次较多的化学成分;

阿魏酸是《药典》规定的当归指标性成分,同时具有抗血小板聚集、抑制血小板5-羟色胺释放等作用;绿原酸是当归中重要的酚酸类成分,临床研究表明其不仅可以兴奋中枢神经系统,同时还能抗病毒、抗

菌;藁本内酯作为当归重要的挥发油类活性成分之一,能够解痉、镇静、治哮喘;欧前胡素是当归中重要的香豆素类成分,且因产区不同存在较大差异,但少有以其作为当归指标成分的相关研究<sup>[8,9]</sup>。

综上,并结合前期研究,本文以上述 4 种化学成分百分含量和当归尾药材干膏率为考察指标,可使本研究结果更科学、更精准,同时满足中医临床用药通道、靶点繁多,病程层次复杂等特点。

### 3.2 权重系数计算方法的选择

众所周知,中药药效成分复杂且药理作用广泛,对其进行多指标成分研究时常需明确各指标成分权重系数。CRITIC 法是利用评价指标本身标准偏差和相关系数,以综合衡量相关权重的客观赋权方法,其所得权重系数受研究者知识、阅历等诸多因素影响较少,其所得相关权重相较于主观赋权、AHP 赋权等赋权方法更具科学性和严谨性。

### 3.3 BP-ANN

BP-ANN 是一种可模拟人脑组织结构和其运转机制的智能系统,其不仅具有自组织、自适应、自学习能力,同时还有良好的函数逼近能力。BP-ANN 可较好地拟合与预测,以便找出限定范围内的最优值,较之正交试验、响应面等试验设计方法,其可经自主学习找出限定范围内的最优提取工艺参数,在减少试验次数的同时使所得条件更精准;同时符合中药提取的复杂性与多元化性<sup>[10-13]</sup>。

综上,本试验运用 BP-ANN 结合 CRITIC 法优化当归尾提取工艺参数,其结果更具科学性、严谨性、准确性;可为当归尾后续的系统化、体系化研究提供数据支撑,为当归的进一步深化研究提供新的思路。

### 参考文献

- Xu ZW, Wang BC, Dan XS, et al. Multi-index optimization of extraction process of the body of *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels by BP neural network combined with entropy weight method[J]. Chin J Pharm Anal (药物分析杂志), 2023, 43:341-347.
- Xu ZW, Du WF, Ma XH, et al. Analyze the rationality of using *Angelica sinensis* in clinical based on difference of medicinal components before and after the compatibility of different parts[J]. Lishizhen Med Mater Med Res (时珍国医国药), 2022, 33:1513-1515.
- Chao L, Cao YD, Yan H, et al. A comparative study of ferulic acid content in taproot and rootlet of *Radix Angelicae Sinensis* from different regions[J]. Chin Med Rep (中国医药导报), 2020, 17:120-122.
- Xiang L, Zhang QY, Zhao QM, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of *Astragali Radix-Angelicae Sinensis Radix*[J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2022, 53:2196-2213.
- Wang SX, Yu AM, Yan XL, et al. Analysis of volatilis components changes before and after combination in *Angelica* and *Ligusticum* by headspace solid phase microextraction gas chromatography-mass spectrometry [J]. Chin Arch Tradit Chin Med (中华中医药学刊), 2020, 38:118-124.
- Wang Y, Liu J, Yang J. Optimization of the brewing conditions for Jiangzhi prescription based on AHP-CRITIC weight analysis and orthogonal design [J]. China Pharm (中国药师), 2021, 24:1913-1917.
- Zhang L, Zhou X, Yan D, et al. Optimization of processing technology of decoction pieces of *Citri Reticulatae Pericarpium* by Box-Behnken response surface methodology based on CRITIC-AHP weighted evaluation [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2018, 49:3829-3834.
- Liu XM, Cheng ZQ, Shi CJ, et al. Optimization of extraction technique for Shenxi oral liquid by orthogonal design based on AHP-CRITIC analysis [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2018, 49:2577-2583.
- Deng XQ, Guan XJ, Huang NN, et al. Simultaneous determination of eight constituents in *Angelica sinensis* by HPLC [J]. Chin Tradit Patent Med (中成药), 2020, 42:2075-2079.
- Guan XQ, Mao JL, Yan B, et al. A Comparative study among ferulic acid, caffeic acid content and antioxidation in different extracts of *Angelica sinensis* [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2018, 30:2033-2038.
- Wang BC. Optimization of the extraction process of polysaccharides from *Bletillae Rhizoma* by BP-ANN and orthogonal test [J]. Chin J Hosp Pharm (中国医院药学杂志), 2022, 42:501-504.
- Jiang HJ, He Y, Chen Y, et al. Multi-index optimization of water extraction process of *Siwu Decoction* by BP neural network combined with entropy weight method [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2019, 50:4313-4319.
- Pernía-Espinoza AV, Ordieres-Meré JB, Martínez-de-Pisón FJ, et al. TAO-robust backpropagation learning algorithm [J]. Neural Netw, 2005, 18:191-204.