

多目标遗传算法优化香薷挥发油 β -环糊精包合工艺

徐冰婉, 黄家卫*

(浙江中医药大学, 杭州 310000)

[摘要] **目的:**考察多目标遗传算法(MOGA)用于香薷挥发油 β -环糊精(β -CD)包合工艺优选的可行性,并评价其包合效果。**方法:**选择 β -CD-挥发油、包合温度、搅拌时间为考察因素,以香薷挥发油的包合物含油率、包合物得率为评价指标,利用Matlab 2009a 外挂 SGALAB 工具箱 beta 5008 完成遗传算法对香薷挥发油 β -CD 包合工艺的优化,并与正交试验结果比较,采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。**结果:**最佳包合工艺为 β -CD-挥发油(8:1),包合温度 59 $^{\circ}$ C,包合时间 2.8 h。经 MOGA 优化后,香薷挥发油 β -CD 包合物含油率和得率的平均水平分别能达到 79.97%,84.18%。**结论:**在保证包合物含油率和得率均最优的前提下,MOGA 搜索得到的 Pareto 非劣解较理想,为含香薷中成药的制备提供参考。

[关键词] 香薷; 挥发油; β -环糊精; 正交试验; 多目标遗传算法

[中图分类号] R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0015-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040015

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141229.1036.007.html>

[网络出版时间] 2014-12-29 10:36

Optimization of β -Cyclodextrin Inclusion Process of Volatile Oil from Moslae Herba by Multi-objective Genetic Algorithm XU Bing-wan, HUANG Jia-wei* (Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate feasibility of multi-objective genetic algorithm (MOGA) for optimizing β -cyclodextrin (β -CD) inclusion process of volatile oil from Moslae Herba, thus allowing for subsequent assessment. **Method:** Taking ratio of β -CD to volatile oil, inclusion temperature and stirring time as factors, with oil content and yield of inclusion compound of volatile oil from Moslae Herba as indexes, β -CD inclusion process of volatile oil was optimized by SGALAB beta 5008, a plug-in toolbox of Matlab 2009a software, optimization of genetic algorithm entailed statistical analysis by SPSS 19.0 software, whose result was compared with orthogonal test. **Result:** Optimum inclusion process was: ratio of β -CD to volatile oil 8:1, inclusion temperature at 59 $^{\circ}$ C, inclusion time of 2.8 hours. Following application of MOGA, yield and oil content of inclusion complex were 84.18% and 79.97%, respectively. **Conclusion:** For multiple targets to be optimized simultaneously, MOGA provides a more reasonable approach for optimizing condition of β -CD inclusion process of volatile oil from Moslae Herba compared with Pareto non-inferior solution and can provide some theoretical basis for preparation of Chinese patent medicines containing Moslae Herba.

[Key words] Moslae Herba; volatile oil; β -cyclodextrin; orthogonal test; multi-objective genetic algorithm

香薷具有发汗解表、和中利湿的功效^[1],挥发油为其主要有效成分,具有良好的镇痛、消炎、抑菌、止泻等作用^[2-3]。但挥发油不稳定,而采用 β -环糊

精包合可增强其稳定性^[4]。挥发油包合工艺优选多采用正交试验法,处理数据时只采用直观和方差分析法,只能在设计的因素水平点上确定最佳条件,

[收稿日期] 20140523(003)

[基金项目] 浙江省科学技术厅公益技术研究社会发展项目(2013C33185)

[第一作者] 徐冰婉,在读硕士,从事中药及天然有效成分的研究与开发,Tel:15158191897,E-mail:xubingwan1991@126.com

[通讯作者] *黄家卫,学士,教授,从事中药及天然有效成分的研究与开发,Tel:0571-86613657,E-mail:hjw3657@163.com

可能会因为经验不足而致使设计时水平点偏离最优控制点,导致确定的最佳条件有所偏移^[5]。多目标遗传算法(multi-objective genetic algorithm, MOGA)是一类借鉴生物界的进化规律演化而来的随机化搜索方法,运用 Pareto 最优个体的概念,将一个群体中所有个体进行排序,再对求出的排列次序进行进化过程中的选择运算,使得排在前面的 Pareto 最优个体有更多机会遗传到下一代群体中^[6],说明 MOGA 可有效地克服如正交设计等传统统计方法精度不高的缺点。本实验拟采用 MOGA^[6-7]解决正交试验设计的多目标挥发油包合条件优化问题,寻找最优包合条件,并给出可选的、非受控的 Pareto 非劣解,为香薷挥发油包合工艺的选择提供可挑选的空间,为遗传算法在中药领域研究中的应用提供实验依据。

1 材料

YP1201 型电子天平(上海精密科学仪器有限公司),DF-101S 型集热式恒温加热磁力搅拌器(巩义市予华仪器有限公司)。香薷药材购于浙江中医药大学饮片厂,批号 130801,经浙江中医药大学中药资源教研室张水利教授鉴定为唇形科植物石香薷 *Mosla chinensis*;β-环糊精(β-CD,成都市科龙化工试剂厂),水为蒸馏水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 正交试验设计 根据文献[8-9]及单因素试验考察结果,选择 β-CD-挥发油、包合温度、搅拌时间为考察因素,每个因素取 3 个水平,采用 L₉(3⁴)正交试验,以香薷挥发油的包合物含油率、包合物得率为考察指标,优选 β-CD 包合香薷挥发油时两指标均最大的工艺条件。按《中国药典》2010 年版一部附录 XD 挥发油测定法甲法提取挥发油,采用饱和水溶液法制备挥发油 β-CD 包合物,在不同温度下,称取一定量 β-CD,加入适量水,在水浴上加热使其溶解并达到饱和,待降至一定温度时,取适量挥发油,缓慢滴入 β-CD 饱和水溶液中,边加边用磁力搅拌器恒温搅拌(200 r·min⁻¹),搅拌一定时间后,停止加热,继续搅拌至降到室温,取出。冷藏 24 h,抽滤。取沉淀物于 50 ℃真空干燥 5 h,得白色粉末状物。试验安排及结果见表 1。

$$\text{包合物含油率} = \frac{\text{包合物中挥发油质量}}{\text{加入挥发油总量}} \times 100\%$$

$$\text{包合物得率} = \frac{m_{\text{包合物}}}{(m_{\beta\text{-CD}} + m_{\text{挥发油}})} \times 100\%$$

应用 SPSS 19.0 软件,采用逐步回归法对正交试验结果进行分析,结果包合物含油率 $\alpha_{\lambda} = 0.10$, $\alpha_{\text{出}} = 0.15$, $F = 8.853$, $r = 0.747$, $Y_1 = 20.041 +$

表 1 香薷挥发油包合工艺正交试验分析

Table 1 Orthogonal test analysis of inclusion process of volatile oil from Moslae Herba

No.	X ₁ β-CD-挥发油 /g·mL ⁻¹	X ₂ 包合温度 /℃	X ₃ 包合时间 /h	X ₄ (空白)	Y ₁ 包合含油率 /%	Y ₂ 包合物得率 /%
1	4:1	30	1	1	25.12	72.34
2	4:1	45	2	2	30.04	73.43
3	4:1	60	3	3	39.97	34.15
4	6:1	30	2	3	53.00	69.84
5	6:1	45	3	1	70.05	75.56
6	6:1	60	1	2	24.13	33.62
7	8:1	30	3	2	64.30	69.88
8	8:1	45	1	3	55.25	80.34
9	8:1	60	2	1	79.99	83.37

2.567X₁X₃。包合物得率 $\alpha_{\lambda} = 0.10$, $\alpha_{\text{出}} = 0.15$, $F = 10.933$, $R = 0.781$, $Y_2 = 59.238 + 0.048X_1X_2$ 。说明进入 Y₁ 所建模型有 X₁ 和 X₃ 的交互作用,而进入 Y₂ 模型是 X₁ 和 X₂ 的交互作用。

2.2 单目标遗传算法搜索最优条件 分别以包合物含油率、包合物得率为目标函数,利用单目标遗传算法搜索最优包合条件,初始种群 40,单点交叉概率 0.8,单点变异概率 0.05,最大进化代数 100,分别进行 10 次随机搜索。香薷挥发油包合物含油率、包合物得率的最优包合条件见图 1 和表 2,3。

表 2 单目标遗传算法搜索的香薷挥发油最优包合条件

Table 2 Inclusion conditions of volatile oil from Moslae Herba randomly searched by SOGA

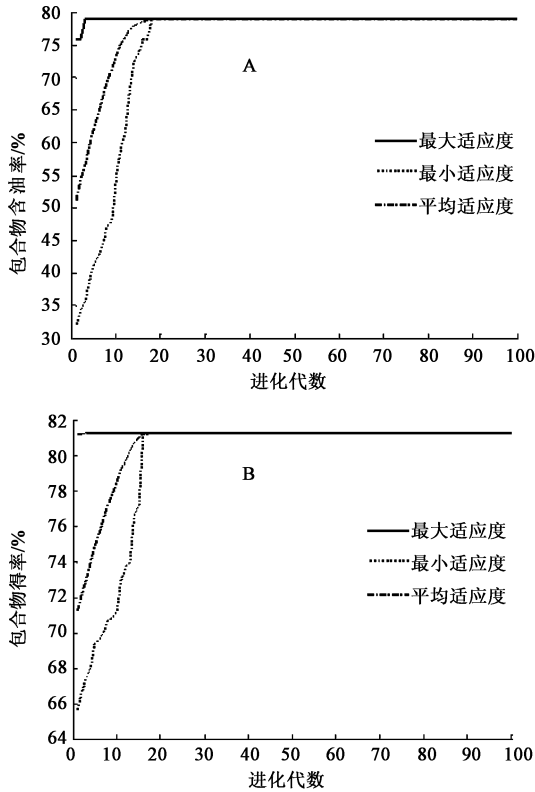
X ₁ β-CD-挥发油 /g·mL ⁻¹	X ₃ 包合时间 /h	Y ₁ 包合含油率 /%	X ₁ β-CD-挥发油 /g·mL ⁻¹	X ₂ 包合温度 /℃	Y ₂ 包合物得率 /%
7.695	2.984	77.296	7.750	59.795	80.350
7.984	2.961	78.422	7.757	59.663	80.882
7.828	3.000	78.424	7.953	59.678	81.233
7.977	2.992	79.235	7.953	58.872	81.168
7.796	2.961	77.389	7.977	59.963	81.425
7.984	2.976	78.828	7.953	59.956	81.456
7.843	2.914	76.354	7.969	59.524	81.352
7.969	2.984	78.188	7.961	59.004	81.285
8.000	2.992	79.104	7.937	59.744	81.310
7.843	2.968	78.086	7.875	59.795	81.174

由图 1A 可知,20 代后 Y₁ 的最大、最小、平均适应度约稳定在 79.010% 的水平,搜索达到稳定状态。由表 2,3 可知,每次搜索对目标函数值的逼近程度很好,精度较高。4 号方案搜索的条件可使 Y₁ 达最优 79.24%,即 β-CD-挥发油(8:1),包合时间

表 3 香薷挥发油最优包合条件平均水平

Table 3 Average level of inclusion conditions of volatile oil from Moslae Herba

项目	考察指标	包合物含油率/%			项目	考察指标	包合物得率/%		
		$\bar{x} \pm s$	95% 可信区间				$\bar{x} \pm s$	95% 可信区间	
			下限	上限				下限	上限
影响因素	X_1	7.89 ± 0.10	7.817	7.967	影响因素	X_1	7.91 ± 0.09	7.847	7.970
	X_3	2.97 ± 0.02	2.956	2.991		X_2	59.60 ± 0.37	59.332	59.867
评价指标	Y_1	78.13 ± 0.90	77.491	78.774	评价指标	Y_2	81.16 ± 0.33	80.928	81.398



A. 包合物含油率; B. 包合物得率

图 1 香薷挥发油包合工艺不同指标历代适应度曲线

Fig. 1 Adaptability curves of two indexes of inclusion process for volatile oil from Moslae Herba in past dynasties

3 h。 X_2 未进入以 Y_1 为目标函数的模型中,可根据实际情况选择。由图 1B 可知,20 代后 Y_2 的最大、最小、平均适应度均稳定在 81.52% 的水平,搜索达到稳定状态。由表 2,3 可知,6 号方案可使 Y_2 达最大值 81.46%,即 β -CD-挥发油(8:1),包合温度 60 $^{\circ}\text{C}$, X_3 未进入以 Y_2 为目标函数的模型中,可根据实际情况选择。

综上所述,2 个评价指标各自的最优包合条件不尽相同,两者均与因素 X_1 有关,其中 Y_1 与 X_3 有关,而 Y_2 与 X_2 有关。 Y_1 达到最大值时需要降低温度,对时间要求较高;但 Y_2 达到最大值时却需要较高温度,并无时间要求,2 个目标间相互矛盾,一个

目标得到最大,但其他目标可能就会较差,故需要进行 2 个目标的同时优化。

2.3 两目标遗传算法搜索最优包合条件 以 Y_1 和 Y_2 作为 2 个目标函数,采用 MOGA 进行两目标优化分析,以使二者均达到最大值的目的。由图 2 可知, Y_1 和 Y_2 的最大及平均适应度分别在 4,20 代之后基本稳定。平均适应度进化曲线用来评价遗传算法的动态性能,最大适应度进化曲线可反映解的变化,用来评价算法的收敛性。

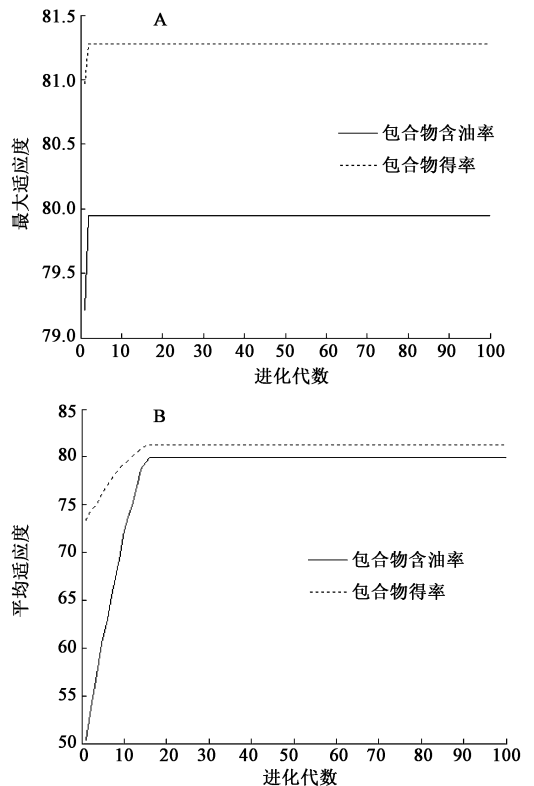


图 2 MOGA 最大适应度(A)和平均适应度(B)曲线

Fig. 2 Maximum fitness (A) and mean fitness curves (B) of MOGA

表 4 为 MOGA 搜索的部分 Pareto 非劣解方案,可知香薷挥发油 Y_1 和 Y_2 的最优包合条件可选择方案 2,即 β -CD-挥发油(8:1),包合温度 59 $^{\circ}\text{C}$,包合时间 2.8 h,此时 $Y_1 = 77.501\%$, $Y_2 = 81.787\%$ 。由

表 4 香薷挥发油包合物含油率、包合物得率随机搜索

Table 4 Random search for yield and oil content of inclusion complex of volatile oil from Moslae Herba

No.	X_1 β -CD-挥发油 /g·mL ⁻¹	X_2 包合 温度/°C	X_3 包合 时间/h	Y_1 包合 含油率/%	Y_2 包合 物得率/%
1	7.866	48.740	2.929	77.643	79.199
2	7.961	59.011	2.812	77.501	81.787
3	7.977	56.103	2.741	76.169	80.718
4	7.687	54.791	2.890	77.071	79.454
5	7.930	54.879	2.788	76.796	80.126
6	7.969	49.407	2.757	76.434	78.136
7	7.656	57.304	2.890	76.839	80.295
8	7.914	52.982	2.898	78.256	80.216
9	7.742	57.018	2.961	77.615	80.661
10	7.914	49.341	2.969	77.981	80.349

表 5 香薷挥发油包合物含油率、包合物得率随机搜索的平均水平

Table 5 Average level of Random search for yield and oil content of inclusion complex of volatile oil from Moslae Herba

项目	考察指标	$\bar{x} \pm s$	95% 可信区间	
			下限	上限
影响因素	X_1	7.86 ± 0.12	7.775	7.948
	X_2	53.96 ± 3.69	51.319	56.596
	X_3	2.86 ± 0.08	2.804	2.923
评价指标	Y_1	77.23 ± 0.68	76.746	77.715
	Y_2	80.09 ± 0.99	79.389	80.799

表 2 可知,10 次随机搜索结果的 Y_1 的平均水平在 78.13%,95% 可信区间的精度较高; Y_2 的平均水平 81.16%,95% 可信区间的精度亦较高,说明每次搜索对目标函数值的逼近程度较好。由表 5 可知,从 10 种方案的平均水平可知, Y_1 和 Y_2 的精度较高,变异系数小,MOGA 的搜索结果理想。MOGA 搜索到的目标函数值均小于单目标的目标值,因为两目标优化时将子目标进行折衷处理,尽可能获得各子目标最大的解。MOGA 多目标遗传算法所得香薷挥发油 Y_1 达到了单目标遗传算法的 98.85%, Y_2 达到了单目标遗传算法的 98.68%。效果较为满意。

2.4 验证试验 按多目标遗传算法确定的最优包合条件重复进行 3 次验证试验,得 Y_1 和 Y_2 的平均值分别为 79.97%,84.18%,RSD 分别为 0.8%,1.4%,高于正交试验中最高结果,说明多目标遗传算法优选的包合条件较为合理。

3 讨论

与常用的综合评分法相比,MOGA 不仅克服了因人为主观给予加权系数而导致的结果不精准、偏离最佳点等缺陷,还可满足在求解效率和 Pareto 解

的多样性、解的精度等方面的一般要求^[10]。本文选择 β -CD 包合香薷挥发油的包合工艺为研究对象,利用 MOGA 对正交试验设计的 2 个香薷挥发油 β -CD 包合条件评价指标进行研究,每次随机搜索的结果都是对其最大目标函数值的逼近,搜索结果相对稳定,解也有很好的收敛性,说明 MOGA 可为医药研究、工业生产、食品开发等领域发展提供可行、可靠的方法,达到节省资源、提高效率、降低成本的目的^[11-12]。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:242-243.

[2] 丁晨旭,纪兰菊. 香薷化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药杂志,2005,39(5):63-65.

[3] 王锦玉,全燕,马振山,等. 香薷油 β -环糊精包合物制备工艺的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(1):23-26.

[4] 刘书堂,郑国和,闫亚强. β -环糊精挥发油粉末化技术在中药制剂中的研究与应用[J]. 中草药,1997,28(12):749-751.

[5] 仇丽霞,刘桂芬,何大卫,等. 遗传算法在正交试验设计最优条件选择中的应用[J]. 现代预防医学,2004,31(4):493-495.

[6] 王晓美,刘春艳,吴小娟,等. 多目标遗传算法优化刺五加根提取工艺的研究[J]. 中国药物与临床,2013,13(7):825-828.

[7] Hussein M I, Hamza K, Hulbert G M, et al. Multi-objective evolutionary optimization of periodic layered materials for desired wave dispersion characteristics[J]. Struct Multidiscip O,2006,31(1):60-75.

[8] 马君义,张继,魏相龙,等. 百里香挥发油 β -环糊精包合工艺研究[J]. 中国现代应用药学,2012,29(5):422-427.

[9] 李海亮,崔小丽,全燕,等. 2 种方法制备 4 种中药挥发油 β -环糊精包合物的规律性探索[J]. 中国中药杂志,2012,37(7):908-912.

[10] Wei J X, Wang Y P. A new model based hybrid particle swarm algorithm for multi-objective optimization[A]. 3rd International Conference on Natural Computation[C]. Hainan:China IEEE Press,2007:497-501.

[11] 雷英杰,张善文,李续武,等. MATLAB 遗传算法工具箱及应用[M]. 西安:西安电子科技大学出版社,2005:30-33.

[12] 岳金彩,郑世清,韩方煜. 多目标遗传算法及在过程优化综合中的应用[J]. 计算机与应用化学,2006,23(8):748-752.

[责任编辑 刘德文]