

· 药剂与炮制 ·

基于红芪总多糖保留率建立纤维性根茎药材的超滤预测模型

李子荣, 刘晓霞, 王继龙, 魏舒畅*, 柳春, 金辉, 范凌云
(甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 目的:建立人工神经网络用于预测纤维性根茎药材的超滤总多糖保留率。方法:以无机陶瓷膜的膜孔径、滤过压力、药液温度为输入变量,不同超滤条件下红芪酶解提取液中总多糖保留率为输出变量,采用 Levenberg-Marquardt 算法优化网络参数,建立 BP 神经网络预测模型,并对模型的性能及适用性进行考察。结果:BP 神经网络的拓扑结构为 3-6-1,对红芪总多糖保留率预测的平均预测误差、平均绝对误差和平均误差率分别为 0.10%、0.98%、1.55%;对黄芪总多糖保留率预测的平均误差率 2.77%。结论:建立的模型预测精度较高,适用性较好,可用于预测纤维性根茎药材超滤的总多糖保留率。

[关键词] 红芪; 黄芪; 总多糖; 超滤; 预测模型; BP 神经网络

[中图分类号] R283.6;R965.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0001-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20151214.1610.004.html>

[网络出版时间] 2015-12-14 16:10

Prediction Model of Ultrafiltration for Fibrous Rhizome Herbs Based on Retention Rate of Total Polysaccharides in Hedysari Radix

LI Zi-rong, LIU Xiao-xia, WANG Ji-long, WEI Shu-chang*, LIU Chun, JIN Hui, FAN Ling-yun
(Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective:** To establish an artificial neural network for predicting retention rate of total polysaccharides in fibrous rhizome herbs by ultrafiltration technology. **Method:** Taking pore size of inorganic ceramic membrane, pressure and temperature as input parameters, retention rate of total polysaccharides in enzymatic hydrolysate of Hedysari Radix under different ultrafiltration conditions as output parameter, BP neural network was established after network parameters optimized by Levenberg-Marquardt method. Then performance and applicability of model were evaluated. **Result:** Topological structure of BP neural network was 3-6-1. Mean prediction error, mean absolute error and mean error rate of BP neural network for retention rate of total polysaccharides in Hedysari Radix was 0.10%, 0.98% and 1.55%, respectively. Mean error rate for retention rate of total polysaccharides in Astragali Radix was 2.77%. **Conclusion:** Accuracy and applicability of BP neural network is good enough to predict retention rate of total polysaccharides in fibrous rhizome herbs by ultrafiltration technology.

[Key words] Hedysari Radix; Astragali Radix; total polysaccharides; ultrafiltration; prediction model; BP neural network

[收稿日期] 20150622(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81060345,81460608)

[第一作者] 李子荣, 硕士, 讲师, 从事中医药信息化研究, Tel:13609329821, E-mail:ivanbear@163.com

[通讯作者] *魏舒畅, 硕士, 教授, 从事中药制剂新剂型与新技术研究, Tel:13893467387, E-mail:wshch006@163.com

超滤是一种可通过过滤方式将相对分子质量大小不同的物质分离开来的新技术,因具有过滤精度高、除杂效果好、成本低、适合工业化生产、绿色环保等特点,在中药提取液的纯化过程中具有独特的优越性^[1-4]。但由于目前对超滤技术在中药领域应用的基础研究不够,使得该技术用于每一种药材的纯化前必须进行工艺优化,因此准确、快速地预测质地和成分相近药材的超滤纯化工艺具有重要意义。

人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是模拟生物神经网络结构与功能的全新数据和知识等信息的动态处理加工系统。BP (back propagation) 网络是目前研究最多、应用最广的神经网络,包括输入层、隐含层和输出层,具有良好的自组织、自适应、自学习及非线性映射能力,能对任意连续函数进行无限逼近,目前已被广泛应用于药物构效关系数据分析、剂型处方设计、生产工艺优化、药动(效)学预测、中药材鉴定等方面^[5-10]。

本实验以纤维性较强的红芪为研究药材,通过检测其酶解提取液在不同超滤条件下的总多糖保留率数据,建立基于 BP 神经网络的总多糖保留率预测模型,为纤维性根茎药材在应用超滤纯化技术时工艺优化过程的准确、快速模拟提供参考。

1 材料

SJM-DGN-030 型多功能膜分离设备和 SJM-FHM-02 型多通道管状陶瓷复合膜分离设备(合肥世杰膜工程有限责任公司),Blue Star B 型紫外-可见分光光度计(北京莱伯泰科仪器有限公司),ABT100-5M 型电子天平(德国 Kern 公司),UX6200H 型电子称(岛津中国有限公司),DD-5M 型离心机(湘仪离心机仪器有限公司),AKRY-UP-1816 型超纯水机(成都唐氏康宁科技发展有限公司),PB-10 型 pH 计(德国 Sartorius 公司),1835 型乌式黏度计(上海笛柏化学品技术有限公司)。

红芪、黄芪药材均来源于甘肃武都,经甘肃中医药大学药学院魏舒畅教授鉴定,红芪为豆科植物多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* 的干燥根,黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* 的干燥根;纤维素酶 ($1.4 \times 10^6 \text{ U} \cdot \text{g}^{-1}$),木聚糖酶 ($1.0 \times 10^7 \text{ U} \cdot \text{g}^{-1}$) 和果胶酶 ($1.5 \times 10^5 \text{ U} \cdot \text{g}^{-1}$) 均购自甘肃华羚生物科技有限公司;硫酸为优级纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 实验数据的采集 为破坏中药材细胞结构以减小提取过程中成分扩散的传质阻力,提高成分提

取率、缩短提取时间,采用复合酶[纤维素酶-木聚糖酶-果胶酶(1:2:2)]按文献[11]优选的提取条件制备大量红芪酶解提取液。对提取液进行离心 ($4\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min) 处理,测定提取上清液未经浓缩时的浓度, pH 和运动黏度等数据,以预测不同超滤条件下的临界通量。在临界通量值以下改变超滤参数进行超滤,收集不同超滤条件下的透过液。分别将提取上清液和各透过液进行浓缩(药液比 1:4),精密量取浓缩液 4 mL,加乙醇使含醇量达 30%,低温静置 24 h,离心 ($5\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min, 下同),弃去沉淀,上清液加乙醇使含醇量至 80%,低温静置后离心,沉淀用水溶解并定容至 100 mL 量瓶中,得各供试品溶液。采用改良差示酚磺法^[12]测定提取液及透过液中总多糖含量,得不同超滤条件下总多糖的保留率数据。

2.2 输入/输出变量的确定及数据的预处理 神经网络的输入变量越多,网络的结构越复杂,学习速度越慢,训练负担越重。为减少 BP 网络的输入变量数,根据影响超滤的因素主次压减输入变量。由于提取液统一预处理后溶质颗粒尺寸变化不大,加之中药提取液离子强度变化有限,料液 pH 随药材不同而不同,所以将膜孔径、操作压力、药液温度设为输入变量,总多糖保留率设为输出变量。为加快网络学习速度,防止神经元进入饱和状态,训练前需对输入数据进行归一化处理,将其与输出数据限制在区间(0.1, 0.9),数据归一化公式为 $x_n = 0.1 + 0.8(x - x_{\min}) / (x_{\max} - x_{\min})$, 式中 x_n 为 x 的归一化值, x_{\max} 和 x_{\min} 分别为 x 的最大值和最小值。

2.3 数据分组 为防止训练过程发生过拟合和评价所建立的网络模型的性能及泛化能力,将用来建立模型的总多糖保留率数据随机分为 2 组,训练组 50 个,测试组 10 个。

2.4 BP 神经网络模型的建立 为防止网络复杂化导致训练时间增加和发生过拟合现象,采用 3 层 BP 网络(含有 1 个隐层),通过增加隐层节点数来获得较低的误差和较好的训练效果。输入层节点数为 3,输出层节点数为 1,在综合考虑网络结构复杂程度和误差大小的情况下,用节点扩张法确定隐含层节点数为 6,因此网络的拓扑结构为 3-6-1,见图 1。

2.5 模型的训练 设置 BP 神经网络隐含层、输出层传递函数为 logsig,训练函数为 trainlm,最大训练数 1 000 次,学习率 0.01,目标误差 0.001。采用 Matlab 7.2 软件,利用 Levenberg-Marquardt 算法对神经网络进行训练,在达到误差允许的范围后停止

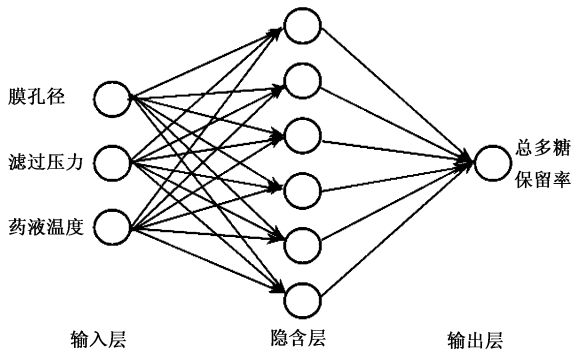


图 1 红芪总多糖保留率的 BP 网络结构

Fig. 1 BP network structure of retention rate of total polysaccharides in Hedysari Radix

训练,见图 2。结果显示用训练组 50 个样本数据对所设计的神经网络模型进行训练,当训练数达到 94 次时,输出层误差 < 0.001,已满足训练参数中的目标误差要求。

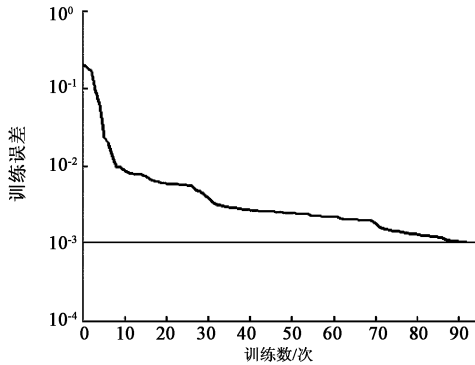


图 2 红芪总多糖保留率的 BP 网络收敛曲线

Fig. 2 BP network convergence curve of retention rate of total polysaccharides in Hedysari Radix

2.6 模型的预测 以训练好的 BP 神经网络对测试组数据进行预测,通过测试样本误差考察网络模型的预测精度,见图 3,4。结果显示应用 BP 神经网络预测红芪总多糖保留率的预测输出与期望输出拟合较好,经计算平均预测误差、平均绝对误差和平均误差率分别为 0.10%、0.98%、1.55%。表明该 BP 神经网络预测精度较高、预测效果较好,可用于预测红芪酶解提取液超滤的总多糖保留率。

2.7 模型的适用性考察 为进一步考察所建数学模型对含有多糖类成分的其他纤维性根茎药材的适用性,选用甘肃大宗道地药材黄芪作为考察对象,将按酶解提取工艺(总加水量 21 倍,酶用量 3.30 mg·g⁻¹,酶解时间 110 min,共提取 3 次,每次 60 min)制备的酶解提取液不经浓缩按 2.1 项下方法在不同条件下进行超滤,测定总多糖保留率,并用上述神经网络模型预测不同条件下的保留率,见表 1。结果发现黄

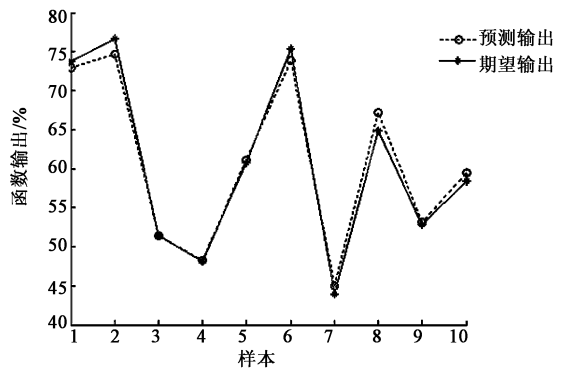


图 3 红芪总多糖保留率的 BP 网络预测输出

Fig. 3 BP network predicted output of retention rate of total polysaccharides in Hedysari Radix

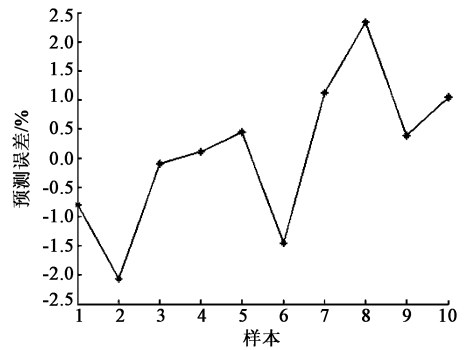


图 4 红芪总多糖保留率的 BP 网络预测误差

Fig. 4 BP network predicted error of retention rate of total polysaccharides in Hedysari Radix

芪总多糖保留率的预测值与实测值吻合性较好,说明研究所得神经网络有较好的使用价值。

表 1 黄芪总多糖保留率的实测值与预测值

Table 1 Measured and predicted values of retention rate of total polysaccharides in Astragali Radix

膜孔径 /nm	滤过压力 /MPa	药液温度 /°C	实测值 / %	预测值 / %	误差率 / %	平均误差率 / %
50	0.13	40	68.951 7	71.614 6	3.86	
100	0.12	35	67.644 2	67.198 6	0.66	2.77
100	0.16	45	65.554 4	68.039 3	3.79	

3 讨论

BP 神经网络是一种基于误差反向传播算法的多层前馈人工神经网络,该网络的主要特点是学习过程由信号的正向传递和误差的反向传播 2 个过程组成。正向传递时,样本信号由输入层输入,经隐含层逐层处理后由输出层输出。若在输出层没有得到期望输出,则转入误差反向传播阶段,即误差以某种形式通过隐含层向输入层逐层反传,将误差分摊至各层神经元并修正其权值和阈值。上述过程周而复

始地进行,直到网络的输出误差减小到可以接受的程度或预先设定的训练次数为止。说明网络的学习训练过程也就是根据实际输出与期望输出之间的误差不断调整网络权值和阈值的过程。

本文对超滤纯化技术在纤维性根茎类药材中的使用建立数学模型,该模型的建立可实现对含有多糖的纤维性根茎药材超滤纯化工艺的数学模拟,避免对同一类药材的工艺重复优化的问题,大大缩短了工艺研究周期,节省人力物力,为陶瓷膜超滤技术在中药纯化领域的应用起到一定的推动作用^[13]。同时,本文在建立数学模型时,以甘肃道地药材红芪为研究物质,由于建立模型时需收集大量数据,需要对该药材在不同条件下使用超滤纯化技术的情况进行反复研究,在数学模型建立成功的同时得到该药材相关工艺的完善资料,为红芪的精深加工提供有力的技术支撑。

膜污染会造成生产效率降低、膜寿命缩短,是超滤技术应用于中药工业化生产的主要制约因素^[14]。由于膜组件在临界通量以下过滤时可避免膜表面污染的形成,课题组前期对陶瓷膜超滤红芪酶解提取液的临界通量进行了预测,且本文滤过过程始终在临界通量值以下进行,可有效防止膜的污染,降低超滤纯化技术的工艺成本,提高工作效率。BP神经网络通过对大量数据的学习来积累经验,进而对新的数据进行预测,可见样本量是其取得良好预测效果的重要影响因素。本文所建网络模型的预测精度和泛化能力较好,在今后工作中,有必要对网络模型继续进行完善,以利于该技术的广泛应用。

[参考文献]

[1] 程鹏,武超,华剑,等.超滤膜分离的技术原理及其在中药领域中的应用[J].中国医药指南,2010,8(11):47-50.
[2] 徐缓,张伟,邓意辉.超滤在药学分析测定中的应用

[J].药物分析杂志,2013,33(5):717-723.
[3] 王文正,吕建国,何葆华.超滤在多糖中的应用研究[J].化学与生物工程,2011,28(5):81-83.
[4] 韩雪莹,王巍,谭日秋,等.超滤法测定牛蒡苷及牛蒡苷元的血浆蛋白结合率[J].中国中药杂志,2013,38(3):432-434.
[5] 胡律江,郭慧玲,曾辉,等.基于BP-ANN模型的香附效应成分筛选[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(22):27-30.
[6] 李玲,李时凤,何宇新.基于人工神经网络的白芷总香豆素缓释片处方筛选研究[J].中药材,2014,37(5):875-880.
[7] 邵方元,付腾飞,薛兴阳,等.正交试验和BP神经网络模型优化胰蛋白酶提取鱼腥草多糖的工艺[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):14-17.
[8] 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.
[9] 傅晓华,叶毅芳,罗美娟,等.人工神经网络预测肝移植术受者他克莫司血药浓度[J].药学报,2012,47(9):1134-1140.
[10] 杨诗龙,王瑾,汪云伟,等.基于电子鼻与人工神经网络的陈皮鉴别研究[J].时珍国医国药,2015,26(1):112-114.
[11] 魏舒畅,陈方圆,闫治攀,等.二次通用旋转组合设计优化红芪总多糖与皂苷的酶解提取工艺[J].中成药,2014,36(2):286-290.
[12] 魏舒畅,王继龙,李昶,等.改良差示酚磺法测定红芪粗多糖的方法研究[J].中成药,2013,35(3):634-636.
[13] 陈伟伟,李存玉,黄萍,等.基于超滤技术的消癌平注射液工艺改进[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(5):45-47.
[14] 张刘红,钱余义,刘静,等.超滤-反渗透集成工艺浓缩黄芩水提液的可行性[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(23):1-5.

[责任编辑 刘德文]