

基于广义回归神经网络的中药片剂崩解时限预测

叶相印, 赵海宁, 王亚静*, 高迪, 王雁雯, 商利娜, 张怡, 周梦楠
(天津中医药大学现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 301617)

[摘要] 目的:通过构建广义回归神经网络(GRNN)模型对中药浸膏粉制得片剂的崩解时限进行预测。方法:以黄芪为模型药,将黄芪浸膏粉与微晶纤维素、乳糖混匀制备具有不同粉体学性质的混合黄芪粉,通过直接压片法制成黄芪片剂,并测定各组混合黄芪粉的粉体学性质及对应片剂的崩解时限,利用主成分分析(PCA)消除原始数据之间的相关性,得到新的主成分因子作为GRNN模型的输入层,崩解时限作为输出层进行网络训练,并通过验证组数据对崩解时限进行预测,与实际值比较计算网络预测精度。结果:通过PCA将原9个互相存在关联性的变量(Hausner比值、真密度、振实密度、压缩度、休止角、松密度、孔隙率、溶解性固体总量及含水量)进行分析得到3个主成分因子,降低了网络复杂度;基于该预测方法的崩解时限预测值与实际值吻合度较高,崩解时限误差0.01~1.34 min,平均相对误差3.16%。结论:基于建立的GRNN数学模型,可通过测定黄芪浸膏粉物理性质对其片剂崩解时限进行准确预测,对研究中药片剂的崩解时限具有一定参考价值。

[关键词] 中药;片剂;崩解时限;主成分分析;广义回归神经网络;黄芪;粉体学性质

[中图分类号] R22;R28;R94;TP183 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)07-0121-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202052

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200804.1352.002.html>

[网络出版日期] 2020-8-4 14:09

Prediction of Disintegration Time of Traditional Chinese Medicine Tablets Based on Generalized Regression Neural Network

YE Xiang-yin, ZHAO Hai-ning, WANG Ya-jing*, GAO Di, WANG Yan-wen,
SHANG Li-na, ZHANG Yi, ZHOU Meng-nan

(Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique,
Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

[Abstract] **Objective:** This paper constructs a generalized regression neural network (GRNN) model to predict the disintegration time of traditional Chinese medicine (TCM) tablets. **Method:** Taking Astragali Radix as a model drug, the mixed Astragali Radix powders with different powder properties were prepared by mixing Astragali Radix extract powders with microcrystalline cellulose and lactose, which were made to Astragali Radix tablets by direct compression method. The powder properties of mixed Astragali Radix powders and the disintegration time of Astragali Radix tablets were determined, respectively. The correlation between the original data was eliminated by principal component analysis (PCA). The principal component factors were used as the input layer of the GRNN model, and the disintegration time was used as the output layer for network training. Finally, the verification group data was used to predict the disintegration time, and the network prediction accuracy was calculated by comparing with the actual value. **Result:** Three principal component factors were obtained through PCA by analyzing the original nine variables that were correlated with each other (Hausner ratio, true density, tap density, compression degree, angle of repose, bulk density, porosity, water

[收稿日期] 20200629(002)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09721-005);天津市科技计划项目(18ZXXYSY00130,19ZYPTJC00060)

[第一作者] 叶相印,在读硕士,从事药物制剂与新药开发研究,E-mail:13602119976@163.com

[通信作者] *王亚静,研究员,从事药物制剂与新药开发研究,Tel:022-59596169,E-mail:yajing022@163.com

content and total dissolved solids), which reduced the complexity of the network. The prediction value of the disintegration time based on this prediction method was in good agreement with the actual value, the error of disintegration time was 0.01-1.34 min and the average relative error was 3.16%. **Conclusion:** Based on the GRNN mathematical model, the physical properties of Astragali Radix extract powders can be used to accurately predict the disintegration time of Astragali Radix tablets, which provides a reference for studying the disintegration time of TCM tablets.

[Key words] Chinese medicines; tablets; disintegration time; principal component analysis; generalized regression neural network; Astragali Radix; powder properties

片剂是指药物与辅料均匀混合后压制而成,具有一定形状的固体制剂,由于其体积较小、剂量准确、质量稳定,已在临床上广泛使用^[1]。片剂作为常用的剂型之一,须对其质量进行严格控制,其中崩解时限是片剂质量考察的重要组成部分^[2],2020年版《中华人民共和国药典》^[3]对中药片剂崩解时限进行了明确规定,浸膏(半浸膏)片和全粉片分别为1, 0.5 h。片剂的崩解是药物释放有效成分的关键^[4],因此对崩解时限的考察具有重要意义。

中药浸膏粉是一类具有多种化学成分、构成体系复杂的特殊粉体,其物理性质的不同往往导致了制剂终产品的性质差异。赵晓霞^[5]认为研究药用物质本身的性质对于药品过程质量控制和后续制剂工艺的设计具有重要意义。刘怡等^[6]通过文献汇总分析,认为中药制剂技术应当关注中药浸膏粉的物理性质,包括其微观特征及宏观表现。因此在中药制剂研究中,对药物本身的物理性质研究尤为重要。本文拟将黄芪浸膏粉与微晶纤维素、乳糖按不同比例混合制备具有不同性质的混合物,通过直接压片法压片并测定其崩解时限,进而分析黄芪浸膏粉物理性质与片剂崩解时限的相关性。目前片剂生产多使用经验法和试错法,此种方式耗时耗力,不适合中药片剂的健康持续发展,若能应用科学合理的数学模型,对中药浸膏粉物理性质与崩解时限相关性进行拟合,即可通过物料属性对片剂的崩解时限进行预测,这样不仅可以降低原辅料使用量,还能大大缩短处方研发时间^[7]。

人工神经网络(ANN)算法是仿照大脑神经元间相互传递信息,从而使人类不断向外界学习产生认知的过程和原理而构建的一种处理复杂信息的系统模型,具有复杂逻辑运算能力和非线性映射能力^[8]。由于神经网络强大的学习能力,近年来神经网络被广泛应用于预测模型的建立^[9-10]。目前常用的反向传播神经网络(BPNN)存在学习速度慢、易陷入局部极小值的不足,而广义回归神经网络

(GRNN)在逼近能力、分类能力和学习速度方面具有较强优势,且在数据缺乏时,亦能取得较好的效果^[11-12]。ANN算法已广泛用于中药毒性预测、性味归经与药效关系分析以及提取工艺优化等方面的研究^[13-16],但尚无用于中药片剂崩解时限预测的相关文献报道。基于此,本实验拟采用GRNN对黄芪浸膏粉粉体学性质与片剂崩解时限的相关性进行拟合,通过主成分分析对数据降维,构建GRNN的黄芪片剂崩解时限预测模型,以期对中药片剂崩解时限的预测研究提供参考。

1 材料

JA2103N型电子天平(上海新桥衡器有限公司),JL-1206型真密度测试仪(成都精新粉体测试设备有限公司),MA100型红外水分测定仪(德国Sartorius公司),DP30A型单冲压片机(北京国药龙立科技有限公司),ZB-1E型智能崩解仪(天津市天大天发科技有限公司)。黄芪浸膏粉(西安旭煌生物技术有限公司,批号181016,黄芪多糖质量分数40%),微晶纤维素(MCC)和硬脂酸镁、乳糖(安徽山河药用辅料股份有限公司,批号分别为20181104,20181228,20181023)。

2 方法

2.1 原浸膏粉的处理 称取一定量黄芪浸膏粉过80目筛,备用。

2.2 粉体样品的制备 使用Design-Expert 10.0软件混料试验设计制备粉体样品,固定辅料与黄芪浸膏粉的总比例为100%,设定各组用量范围分别为黄芪浸膏粉40%~100%,MCC 0%~40%,乳糖0%~40%,每组实验药粉共40 g,采用过80目筛混合均匀,得到17批具有不同物理性质的混合黄芪粉。见表1。

2.3 粉体学性质的测定

2.3.1 真密度(ρ_t)^[17] ρ_t 的测定采用真密度测试仪,放入标准钢球对仪器校准,称取适量的混合黄芪粉放置于样品槽中,通过空气压缩机排挤出样品中的

表1 黄芪浸膏粉及辅料用量试验设计

Table 1 Experimental design of dosages of Astragali Radix extract powders and excipients %

No.	浸膏粉	MCC	乳糖
1	47.86	26.60	25.54
2	74.02	13.02	12.96
3	80.00	20.00	0
4	65.29	0	34.71
5	80.00	0	20.00
6	60.00	40.00	0
7	40.00	40.00	20.00
8	40.00	40.00	20.00
9	40.00	21.97	38.03
10	60.00	40.00	0
11	52.90	34.38	12.72
12	80.00	20.00	0
13	49.22	10.78	40.00
14	80.00	0	20.00
15	40.00	21.97	38.03
16	60.41	21.15	18.44
17	100.00	0	0

孔隙,经过仪器测定,即可得粉体的 ρ_t 。

2.3.2 松密度(ρ_b)及振实密度(ρ_{bt})^[18] 采用量筒法,将已知质量的混合黄芪粉用漏斗缓缓沿漏斗壁注入100 mL量筒中,使粉末表面铺平,不得震动,记录粉体的松体积,计算粉体的 ρ_b ,亦称堆密度。将上述装有待测粉末的量筒,按照一定的幅度振动数次,根据振实后体积计算 ρ_{bt} 。

2.3.3 Hausner比值(HR)及压缩度(C) HR和C是表征粉体流动性的重要参数,由粉体 ρ_b 和 ρ_{bt} 决定,计算公式分别为 $HR=\rho_{bt}/\rho_b$, $C=(\rho_{bt}-\rho_b)/\rho_{bt}\times 100\%$ 。

2.3.4 休止角(α) α 的测定采用漏斗法,将一定量混合黄芪粉于漏斗上方缓缓倒下,直到颗粒形成圆锥体的高度不再增加时,量取圆锥体的高(h)和底面半径(r),按照公式 $\alpha=\arctan(h/r)$ 计算 α 。

2.3.5 孔隙率(ε) ε 为颗粒中孔隙与颗粒之间孔隙所占体积与颗粒所占总体积之比,按公式 $\varepsilon=(\rho_t-\rho_b)/\rho_t\times 100\%$ 计算 ε 。

2.3.6 含水量 利用红外水分测定仪进行测定,将待测粉体约1.00 g置于已去皮的铝制样品盘中,加热至105 °C,直至水分蒸发,当其质量不再变化时,仪器显示的水分蒸发比即为样品含水量(MC)。

2.3.7 溶解性 取直径8 cm的蒸发皿于105 °C烘箱中干燥1 h,置于干燥器内冷却30 min后称质量。

恒重后称取混合黄芪粉2.0 g于50 mL的蒸馏水中,室温下搅拌10 min使其混合均匀,待测溶液用孔径为0.45 μm 的滤膜抽滤,将抽滤后的液体置于已干燥至恒重的蒸发皿中,置于水浴锅中蒸干,再将蒸发皿置于105 °C烘箱中干燥,冷却至室温后称重,重复上述操作至恒重。按照公式 $C_s=(W_2-W_1)/V$ 计算溶解性固体总量(C_s),式中 W_2 为蒸发皿和溶解性固体总质量, W_1 为蒸发皿的总质量, V 为加水量。

2.4 片剂崩解时限(DT)的测定 每组混合黄芪粉添加0.5%硬脂酸镁作为润滑剂混合均匀,使用 $\phi 11$ 冲模,采用压片机在30 kN(1 N=1 kg·m·s⁻²)下压成直径为11 mm的片剂,每组制得3个样本,得51个黄芪片剂样本。按2020年版《中国药典》崩解时限检查法(通则0921),采用智能崩解仪测定DT。

2.5 数据分析 使用SPSS 21.0软件对不同混合黄芪粉粉体学性质数据进行主成分分析(PCA),采用MATLAB 2014b软件编写代码构建GRNN模型。

3 结果

3.1 原始数据的PCA 不同类型混合黄芪粉的粉体学性质及其片剂崩解时限的测定结果见表2。将已标准化处理的样本数据进行PCA适用性分析,经KMO(Kaiser-Meyer-Olkin)检验和Bartlett球度检验,样本KMO值及Bartlett球度检验的显著性概率分别为0.513,0,说明原始数据适合进行PCA^[19]。

利用SPSS 21软件对粉体学性质的原始数据进行PCA,得3个主成分($F_1\sim F_3$),其特征值均>1,累计贡献率89.057%,符合主成分提取要求^[20],见表3。由表4初始因子载荷可知,混合黄芪粉的 ρ_b , ρ_{bt} , ε 及 C_s 对第1主成分因子有较大贡献;HR,C及MC对第2主成分有较大贡献; ρ_t 及 α 对第3主成分有较大贡献,分别说明各主成分基本反映了相应指标的信息,故提取3个主成分能够比较全面地反映指标总体特征。选取上述得出的3个主成分 F_1 , F_2 及 F_3 作为GRNN预测模型的输入变量进行网络训练学习,从而简化神经网络模型的结构。 ρ_t , ρ_b , ρ_{bt} ,HR,C, α , ε ,MC, C_s 分别用 X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , X_6 , X_7 , X_8 , X_9 表示,根据主成分载荷矩阵得分系数,得每个主成分的线性表达式分别为 $F_1=-0.099X_1+0.208X_2+0.23X_3+0.109X_4+0.111X_5-0.057X_6-0.201X_7-0.120X_8+0.219X_9$, $F_2=0.183X_1-0.158X_2+0.014X_3+0.316X_4+0.314X_5+0.147X_6+0.196X_7-0.249X_8-0.017X_9$,以及 $F_3=-0.581X_1-0.015X_2+0.034X_3+0.087X_4+0.084X_5+0.679X_6+0.026X_7+0.227X_8-0.045X_9$ 。

表2 混合黄芪粉粉体学性质及其片剂崩解时限的测定($n=3$)

Table 2 Determination of powder properties of mixed Astragali Radix powders and disintegration time of its tablets($n=3$)

样品	$\rho_l/g \cdot mL^{-1}$	$\rho_b/g \cdot mL^{-1}$	$\rho_{bt}/g \cdot mL^{-1}$	HR	C/%	$\alpha/度$	$\varepsilon/°$	MC/%	$C_s/g \cdot L^{-1}$	DT/min
1	1.475 4	0.512 8	0.800 0	1.56	35.90	34.13	65.24	1.41	26.22	15.34
2	1.462 6	0.526 3	0.806 5	1.53	34.74	35.05	64.02	1.67	30.79	12.12
3	1.416 2	0.547 9	0.796 8	1.45	31.23	34.15	61.31	2.53	28.59	16.17
4	1.430 6	0.555 6	0.858 4	1.55	35.27	37.49	61.16	1.48	35.71	10.50
5	1.399 5	0.540 5	0.800 0	1.48	32.44	34.33	61.38	1.95	35.47	10.57
6	1.455 7	0.515 5	0.743 5	1.44	30.67	33.28	64.59	3.00	21.60	24.42
7	1.489 7	0.481 9	0.701 8	1.46	31.33	35.03	67.65	2.39	21.56	16.95
8	1.469 3	0.493 8	0.735 3	1.49	32.84	34.83	66.39	2.23	21.51	17.48
9	1.476 6	0.523 6	0.769 2	1.47	31.93	34.12	64.54	1.78	28.28	10.70
10	1.441 1	0.506 3	0.727 3	1.44	30.39	36.47	64.87	3.05	21.22	23.53
11	1.445 9	0.497 5	0.735 3	1.48	32.34	34.18	65.59	2.57	23.35	18.84
12	1.433 8	0.571 4	0.816 3	1.43	30.00	34.79	60.15	2.92	28.43	16.22
13	1.476 5	0.533 3	0.772 2	1.45	30.94	36.47	63.88	1.61	32.35	10.04
14	1.430 9	0.571 4	0.869 6	1.52	34.29	33.90	60.07	2.08	34.99	10.63
15	1.476 7	0.519 5	0.784 3	1.51	33.76	36.41	64.82	1.83	28.19	10.76
16	1.464 9	0.539 1	0.833 3	1.55	35.31	34.39	63.20	2.40	27.91	14.58
17	1.471 0	0.571 4	0.833 3	1.46	31.43	26.76	58.62	1.90	35.27	7.50

注:样品序号同表1第一列序号;同处方黄芪片剂3批样品的粉体学性质数值均一致,DT取的是平均值。

表3 混合黄芪粉原始数据主成分的特征值和贡献率

Table 3 Eigenvalues and contribution rates of principal components of original data of mixed Astragali Radix powders

主成分	特征值	贡献率/%	累计贡献率/%
F_1	4.227	46.964	46.964
F_2	2.637	29.299	76.263
F_3	1.151	12.794	89.057

表4 混合黄芪粉原始数据主成分的荷载参数

Table 4 Load parameters of principal components of original data of mixed Astragali Radix powders

变量	初始因子荷载			成分得分系数		
	F_1	F_2	F_3	F_1	F_2	F_3
ρ_l	-0.419	0.482	-0.668	-0.099	0.183	-0.581
ρ_b	0.878	-0.416	-0.017	0.208	-0.158	-0.015
ρ_{bt}	0.973	0.036	0.039	0.230	0.014	0.034
HR	0.461	0.834	0.100	0.109	0.316	0.087
C	0.470	0.828	0.097	0.111	0.314	0.084
α	-0.242	0.388	0.782	-0.057	0.147	0.679
ε	-0.851	0.516	0.030	-0.201	0.196	0.026
MC	-0.509	-0.656	0.261	-0.120	-0.249	0.227
C_s	0.926	-0.045	-0.051	0.219	-0.017	-0.045

3.2 基于PCA的GRNN建立

3.2.1 网络数据采集 选取PCA得到的3个主成分

(F_1, F_2, F_3)得分作为网络模型3个输入节点的输入,从而降低原网络的复杂性,DT为网络输出。通过测定粉体性质、片剂DT,获得51组参加网络训练和验证样本,随机选取其中42组数据作为模型的训练样本,其余9组数据作为验证样本。为避免网络训练因数据差异较大而引起难以拟合或网络掩盖的部分数据特征,需对原始数据作归一化预处理,将网络各节点值定义在 $[0, 1]^{[21]}$ 。

3.2.2 网络模型的建立 在GRNN训练过程中,调用MATLAB 2014b的GRNN软件包,利用GRNN设计函数 $net=newgrnn(P, T, SPREAD)$ 来创建网络,式中 P 和 T 分别表示由42组训练样本组成的网络输入(由每组 F_1, F_2, F_3 得分组成)和输出(由DT组成)矩阵; $SPREAD$ 为网络光滑因子,亦称扩展速度,该值是网络唯一需要确定的参数,会影响网络拟合的效果,采用交叉验证法得到其最佳取值为0.2,此时网络拟合最优。GRNN模型主代码见图1。

3.2.3 网络训练和验证 DT的GRNN模型训练拟合过程见图2,对比DT实际值和预测值,发现GRNN模型对训练样本拟合度较高。将验证样本数据输入上述构建的GRNN模型中,得预测数据曲线与实际数据曲线,见图3;片剂DT的预测值与实际值见表5,结果发现GRNN预测模型相对误差

```

% 1. 导入数据
load data.mat
% 2. 随机产生42组训练集和9组测试集
temp = randperm(size(factor,1));
P_train = factor(temp(1:42),:);
T_train = dt(temp(1:42),:);
P_test = factor(temp(43:end),:);
T_test = dt(temp(43:end),:);
% 3. 数据归一化
[p_train, ps_input] = mapminmax(P_train,0,1);
p_test = mapminmax('apply',P_test,ps_input);
[t_train, ps_output] = mapminmax(T_train,0,1);
% 4. GRNN网络创建、训练及仿真测试
net=newgrnn(p_train,t_train,spread);
t_sim=sim(net,p_test);
% 5. 数据反归一化
T_sim = mapminmax('reverse',t_sim,ps_output);

```

图1 黄芪片剂崩解时限预测的GRNN模型主代码
Fig. 1 Main code of GRNN model for predicting disintegration time of Astragali Radix tablets

(RE)的最小值0.06%,最大值9.01%,平均值3.16%,提示该模型对黄芪片剂DT的预测精度较高。

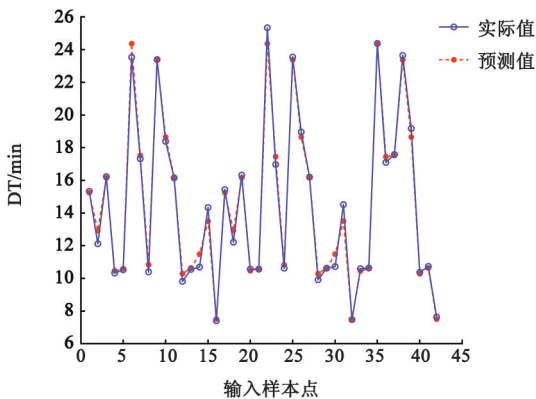


图2 黄芪片剂崩解时限预测的GRNN模型训练样本拟合
Fig. 2 Fitting of GRNN model training samples for predicting disintegration time of Astragali Radix tablets

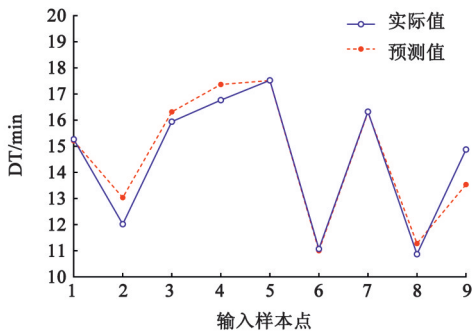


图3 黄芪片剂崩解时限预测的GRNN模型测试样本误差曲线
Fig. 3 Error curves of GRNN model test samples for predicting disintegration time of Astragali Radix tablets

表5 黄芪片剂崩解时限的预测值与实际值比较

Table 5 Comparison of predicted value and actual value of disintegration time of Astragali Radix tablets

验证样本	崩解时限/min			RE/%
	实际值	预测值	绝对误差	
1	15.27	15.21	0.06	0.39
2	12.02	13.04	-1.02	8.49
3	15.95	16.32	-0.37	2.32
4	16.77	17.37	-0.60	3.58
5	17.53	17.52	0.01	0.06
6	11.07	11.00	0.07	0.63
7	16.33	16.30	0.03	0.18
8	10.87	11.28	-0.41	3.77
9	14.88	13.54	1.34	9.01

注:RE=|预测值-实际值|/实际值×100%。

4 讨论

片剂作为药品生产中最常见的剂型,对其质量控制具有重要意义^[22]。崩解是中药片剂有效成分溶出吸收的关键步骤,本文应用GRNN模型考察中药黄芪浸膏粉粉体学性质与DT的相关性,从而通过物料粉体学属性即可预测片剂崩解时限。由于中药浸膏粉粉体学性质众多,且各性质之间存在一定相关性,故利用PCA消除原始数据的相关性,将得到的主成分因子作为GRNN模型的输入数据,对应的DT作为输出数据进行网络的训练和预测,结果表明基于GRNN模型对黄芪片剂DT的实际值和预测值拟合度较高,平均RE达3.16%,表现出了较好的预测能力。

在构建GRNN模型基础上,本课题组还对常用的人工神经网络之一BPNN模型^[23]进行了研究,结果发现BPNN模型预测的RE在4.59%~24.05%,RE平均值14.32%,预测精度明显低于GRNN模型。这是由于GRNN^[24]是径向基函数神经网络的一种改进模型,不仅具有径向基函数神经网络强大的非线性映射能力,而且具有高度容错性和鲁棒性^[25],且GRNN没有复杂的调参过程^[26],使得GRNN能够较准确地拟合数据并进行预测。因此,GRNN模型由于自身的网络优点,更适合用于对中药片剂崩解时限的预测。

本研究以黄芪浸膏粉为模型药物,通过构建其物理属性与DT的GRNN模型,即可对直接压片过程中片剂的DT进行预测,从而对黄芪浸膏粉压片后质量作出初步判断,为其他中药片剂DT预测提供了一个参考方法。该模型的使用可有效降低在

片剂研发过程中人力物力的浪费,提高研发效率,进一步加强对中药片剂制备过程中的质量控制。影响中药片剂DT的因素众多,不仅包括原辅料的物理性质,还有压片的工艺参数,本文仅在固定压片工艺参数下对物料的性质与DT的相关性进行研究,下一步将结合压片的工艺参数对片剂DT预测进行研究。

[参考文献]

[1] 崔福德. 药剂学[M]. 2版. 北京:中国医药科技出版社,2011:251-271.

[2] 曹韩韩,赵燕龙,刘鸿越,等. 糖醇类辅料的粉体学性质及直接压片工艺考察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,24(5):25-30.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:129.

[4] 李少霞,李海,连晓文. 片剂、胶囊型保健食品的崩解时限检测[J]. 中国卫生检验杂志, 2004, 14(3): 298-299.

[5] 赵晓霞. 中药制剂关键质量属性确认的思考[J]. 中草药, 2019, 50(17):4008-4012.

[6] 刘怡,冯怡,徐德生. 中药制剂技术研究应关注提取物的物理性质[J]. 中成药, 2007, 29(10):1495-1498.

[7] 杜若飞,赵立杰,冯怡. 基于神经网络算法的中药制剂处方流动性预测模型研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(4):611-619.

[8] LECUN Y, BENGIO Y, HINTON G. Deep learning [J]. Nature, 2015, 521:436-444.

[9] LI Q, QIN Y, WANG Z Y, et al. Prediction of urban rail transit sectional passenger flow based on elman neural network[J]. Appl Mech Mater, 2014, 505-506: 1023-1027.

[10] WANG J J, HU S G, ZHAN X T, et al. Predicting house price with a memristor-based artificial neural network [J]. IEEE Access, 2018, doi: 10.1109/ACCESS.2018.2814065.

[11] 李杰,王科,王航. 基于广义回归神经网络的公路货运量预测方法研究[J]. 交通与计算机, 2007, 25(3): 131-133.

[12] 靳文博,肖荣鹤,田震,等. 基于广义回归神经网络的海底腐蚀管道极限承载力预测[J]. 热加工工艺, 2020, 49(8):58-61.

[13] 刘红杰,董含秋,陈亮,等. 基于神经网络模型预测中药肾毒性的研究[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30

(5):622-629.

[14] 刘莉萍,章新友,郭永坤,等. 基于BP神经网络的中药性味归经与补虚药药效研究[J]. 软件导刊, 2019, 18(6):6-9.

[15] 石磊,高卫红,吕莉莉,等. 基于BP神经网络和遗传算法的葛根总黄酮提取工艺优化研究[J]. 中国中医急症, 2018, 27(2):198-201.

[16] 张琦,李青,冷光等. 神经网络模型预测药物性肝损伤的临床转归及影响因素MIV值评价[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(7):444-449.

[17] HAN X, GHOROI C, DAVE R. Dry coating of micronized API powders for improved dissolution of directly compacted tablets with high drug loading [J]. Int J Pharm, 2013, 442(1/2):74-85.

[18] YUAN J, SHI L, SUN W J, et al. Enabling direct compression of formulated Danshen powder by surface engineering [J]. Powder Technol, 2013, 241 (3) : 211-218.

[19] 刘照. 基于PCA-BP神经网络的高校毕业生失业率预测模型实证研究[J]. 河北大学学报:自然科学版, 2018, 38(1):99-104.

[20] 任卫高,彭琳秀,雷飞飞,等. 主成分分析用于清肺消痰凝胶体外经皮渗透的研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2):231-235.

[21] 陈龙,明晶,袁明洋,等. 基于BP-ANN算法建立紫石英中CaF₂拉曼光谱定量模型[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21):77-82.

[22] 韩磊. 制药企业的片剂质量控制分析[J]. 化学工程与装备, 2018, 49(8):240-242.

[23] GHRITLAHRE H K, PRASAD R K. Application of ANN technique to predict the performance of solar collector systems-a review [J]. Renew Sust Energ Rev, 2018, 84(4):75-88.

[24] 陈璟,虞继敏. 基于果蝇——广义回归神经网络优化的WSN节点定位算法[J]. 南京师大学报:自然科学版, 2017, 40(2):31-38.

[25] 潘文超. 应用果蝇优化算法优化广义回归神经网络进行企业经营绩效评估[J]. 太原理工大学学报:社会科学版, 2011, 29(4):1-5.

[26] CHEN X, WANG N. Modeling a delayed coking process with GRNN and double-chain based DNA genetic algorithm [J]. Int J Chem React Eng, 2010, doi:10.2202/1542-6580.2192.

[责任编辑 刘德文]