

复方银翘乳剂提取工艺优化

雷雨菁, 冯 洋, 彭劲滔, 吴 婧, 吴东海, 徐易琳, 夏新华*

(湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208)

摘要: **目的** 优化复方银翘乳剂提取工艺。**方法** 在单因素试验基础上, 以浸泡时间、提取时间、加水量为影响因素, 绿原酸、连翘酯苷 A、丹酚酸 B 含量及浸膏得率的综合评分为评价指标, Box-Behnken 响应面法结合熵权法优化提取工艺。**结果** 采用熵权法计算权重系数, 遗传算法-BP 神经网络所得综合评分高于响应面。最优条件为浸泡时间 44 min, 提取时间 148 min, 加水量 25 倍, 综合评分为 93.07 分。**结论** 该方法稳定可靠, 可为复方银翘乳剂的提取及质量控制提供依据。

关键词: 复方银翘乳剂; 提取工艺; Box-Behnken 响应面法; 熵权法; 遗传算法; BP 神经网络

中图分类号: R284.2

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)06-1995-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.06.037

我国痤疮发病率为 8.1%, 3%~7% 的患者会遗留瘢痕^[1], 给其身心健康带来较大影响, 目前临床相关药物长期使用副作用较大^[2-3], 适应性较低, 而中医药治疗痤疮疗效确切, 不良反应少^[4-6]。复方银翘乳剂由山银花、连翘、丹参、黄芪组成, 方中山银花、连翘为君药, 有清热解毒、消痈散结之功; 丹参为臣药, 起祛瘀生新、活血通络之效; 黄芪为佐药, 起补气托毒、排脓生肌之功, 诸药合用, 共奏清热解毒、祛瘀散结、通络生肌之功。现代药理研究表明, 山银花和连翘具有抑制痤疮丙酸杆菌增殖、减少炎症因子释放的作用, 从而加速痤疮消退^[7-8]; 丹参具有雌激素样作用, 能抑制二氢睾酮的合成从而减少油脂分泌, 发挥抗痤疮作用^[9-10]; 黄芪具有改善微循环、促进皮损愈合、收敛创口、减少凹陷疤痕的作用^[11-12]。为了提高复方银翘乳剂质量, 保证临床疗效, 本实验采用 Box-Behnken 响应面法结合熵权法优化该方提取工艺, 以期为其后续开发利用提供参考。

1 材料

安捷伦 1260 型高效液相色谱仪 (美国安捷伦公司)。山银花、连翘、丹参、黄芪饮片均购于湖南省新汇制药有限公司, 经专家鉴定为正品。绿原酸 (批号 110753-202119, 纯度 96.3%)、连翘酯苷 A (批号 111810-202209, 纯度 96.4%)、丹酚酸 B (批号 111562-202318, 纯度 97.5%) 对照品均购自中国食品药品检定研究院。乙腈、甲醇均为色谱纯, 购自美国 Tedia 公司; 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 含量测定 采用 HPLC-DAD 法。

2.1.1 供试品溶液制备 按处方量称取山银花、连翘、丹参、黄芪饮片, 加热提取 2 次, 每次加 10 倍量水提取 30 min, 合并煎液, 过滤, 浓缩至 500 mL, 精密量取 0.2 mL 浓缩水提液, 甲醇定容至 5 mL, 摇匀, 0.45 μ m 微孔滤膜过滤, 取续滤液, 即得。

2.1.2 阴性样品溶液制备 按处方工艺和比例, 分别制成缺山银花、缺连翘、缺丹参的阴性样品, 按“2.1.1”项下方法制备, 即得。

2.1.3 对照品溶液制备 精密称取各对照品适量, 加甲醇制成每 1 mL 分别含绿原酸 0.071 mg、连翘酯苷 A 0.127 mg、丹酚酸 B 0.109 mg 的溶液, 即得。

2.1.4 色谱条件 Thermo Scientific C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μ m); 流动相 0.4% 醋酸 (A)-乙腈 (B), 梯度洗脱 (0~5 min, 5%~15% A; 5~10 min, 15% A; 10~15 min, 15%~25% A; 15~20 min, 25% A; 20~25 min, 25%~40% A); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 检测波长 0~25 min 330 nm, 25~30 min 286 nm; 进样量 5 μ L。

2.1.5 专属性试验 取对照品、供试品、阴性样品溶液适量, 在“3.1.4”项色谱条件下进样测定, 结果见图 1。由此可知, 各成分色谱峰分离良好, 阴性无干扰, 表明该方法专属性良好。

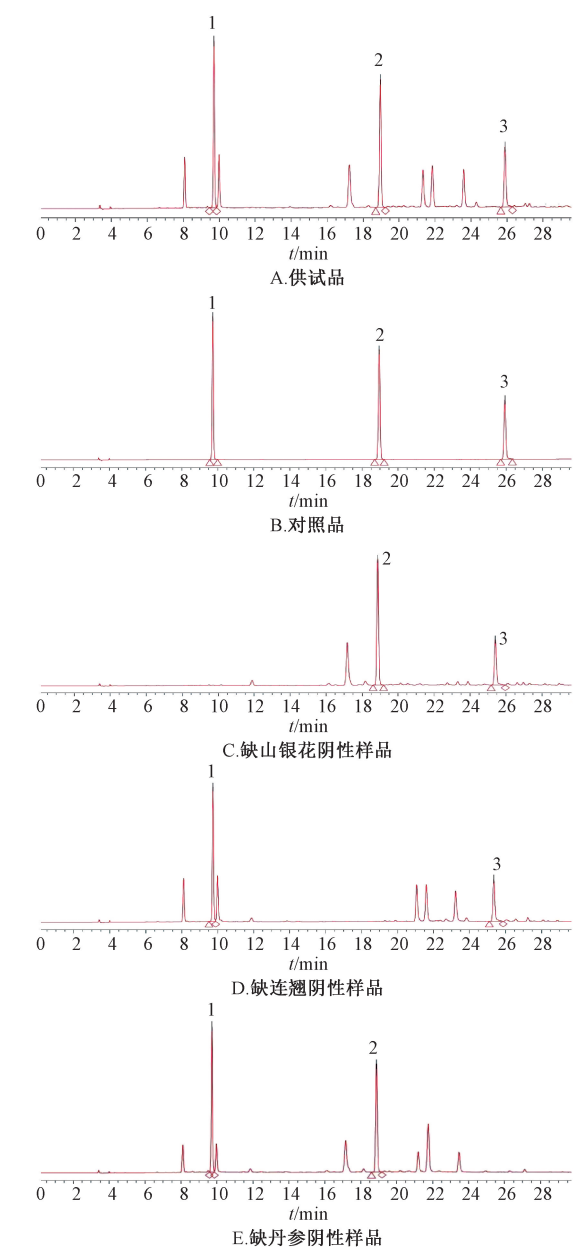
2.1.6 线性关系考察 分别吸取对照品溶液 0.5、1、2、3、4、5 mL, 甲醇定容至 5 mL, 在“3.1.4”色谱条件下进样测定。以对照品质量浓度为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y) 进行回归, 得回归方程分别为绿原酸 $Y=15\,521X-3.772\,4$ ($R^2=0.999\,7$), 在 7.1~71 μ g/mL 范围内线性关系良好; 连翘酯苷 A $Y=8\,732X-3.400\,5$ ($R^2=$

收稿日期: 2024-01-15

基金项目: 湖南省重点研发计划项目 (2018SK2114)

作者简介: 雷雨菁 (1999—), 女, 硕士, 从事中药新制剂研究。E-mail: 1770822944@qq.com

*通信作者: 夏新华 (1962—), 男, 博士, 教授, 从事中药新制剂、新剂型、新技术、制剂质量标准研究。E-mail: xiaxinhua@163.com



1. 绿原酸 2. 连翘酯苷 A 3. 丹酚酸 B

图 1 各成分 HPLC 色谱图

表 1 提取次数对各指标的影响

提取次数/次	含量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			浸膏得率/%	熵权法 S_j /%	CRITIC 法 S_j /%
	绿原酸	连翘酯苷 A	丹酚酸 B			
1	23.16	44.34	25.32	35.91	80.70	81.05
2	27.39	57.06	29.06	43.73	97.32	97.66
3	27.31	60.10	29.36	45.82	99.93	99.89
熵权法 W_j /%	24.80	25.14	24.84	25.22	—	—
CRITIC W_j /%	38.87	20.52	15.52	25.08	—	—

倍，提取时间 150（90+60）min，合并煎液，过滤，浓缩至 500 mL，结果见表 2。由此可知，浸泡 60 min 时 S_j 最大，故选择 60 min 作为 Box-Behnken 响应面法因素水平中心点。

2.3.3 提取时间 按处方量称取药材，共 5 份，加水浸泡 60 min 后提取 2 次，加水量 18（10+8）倍，分别提取 330

1996

0.999 6），在 12.7~127 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好；丹酚酸 B $Y=6\,341.25X-9.115\,1$ （ $R^2=0.999\,5$ ），在 10.9~109 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。

2.1.7 精密度试验 按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，在“3.1.4”项色谱条件下进样测定 6 次，测得绿原酸、连翘酯苷 A、丹酚酸 B 峰面积 RSD 分别为 1.03%、0.92%、0.39%，表明仪器精密度良好。

2.1.8 稳定性试验 按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，于 0、6、8、12、16、28 h 在“3.1.4”项色谱条件下进样测定，测得绿原酸、连翘酯苷 A、丹酚酸 B 峰面积 RSD 分别为 1.36%、1.25%、1.11%，表明溶液在 28 h 内稳定性良好。

2.1.9 重复性试验 按“2.1.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，在“3.1.4”项色谱条件下进样测定，测得绿原酸、连翘酯苷 A、丹酚酸 B 含量 RSD 分别为 1.23%、1.24%、1.24%，表明该方法重复性良好。

2.1.10 加样回收率试验 精密量取水提液 0.1 mL，共 6 份，按 100% 水平加入对照品溶液，按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液，在“3.1.4”项色谱条件下进样测定。结果，方法绿原酸、连翘酯苷 A、丹酚酸 B 的平均加样回收率分别为 98.79%、99.11%、103.16，RSD 分别为 1.57%、1.56%、1.29%。

2.2 浸膏得率测定 取 25 mL 水提液，置于恒重蒸发皿中，水浴蒸干，转移至 105 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥 3 h，置于干燥器中冷却 30 min 后取出，迅速精密称定质量，计算得率^[13]。

2.3 单因素试验 根据实验数据，分别采用熵权法或 CRITIC 法确定水提液中各成分含量和浸膏得率在不同因素影响下的权重系数 W_j ，计算综合评分 S_j ，具体步骤参考文献 [14] 报道。

2.3.1 提取次数 按处方量称取药材，分别提取 1、2、3 次，每次 10 倍量提取 90 min，合并煎液，过滤，浓缩至 500 mL，结果见表 1。由此可知，提取 3 次时 S_j 最大，但提取 2、3 次时 S_j 相近，为节省时间，固定提取次数为 2 次。

2.3.2 浸泡时间 按处方量称取药材，共 5 份，分别浸泡 0、30、60、90、120 min 后提取 2 次，加水量 18（10+8）

（180+150）、270（150+120）、210（120+90）、150（90+60）、90（60+30）min，合并煎液，过滤，浓缩至 500 mL，结果见表 3。由此可知，提取 150 min 时 S_j 最大，故选择 150 min 作为 Box-Behnken 响应面法因素水平中心点。

2.3.4 加水量 按处方量称取药材，共 5 份，加水浸泡 60 min 后提取 2 次，加水量分别为 30（16+14）、26（14+

12)、22 (12+10)、18 (10+8)、14 (8+6) 倍, 提取 150 表 4。由此可知, 加水量为 22 倍时 S_j 最大, 故选择 22 倍作
(90+60) min, 合并煎液, 过滤, 浓缩至 500 mL, 结果见 为 Box-Behnken 响应面法因素水平中心点。

表 2 浸泡时间对各指标的影响

浸泡时间/min	含量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			浸膏得率/%	熵权法 S_j /%	CRITIC 法 S_j /%
	绿原酸	连翘酯苷 A	丹酚酸 B			
0	26.26	52.56	32.17	39.16	96.10	97.18
30	26.87	49.90	32.85	38.63	95.56	96.33
60	26.86	52.32	35.38	40.17	99.78	99.66
90	27.01	51.57	34.27	39.29	98.04	98.50
120	26.68	50.82	33.47	39.22	96.75	97.21
熵权法 W_j /%	19.80	23.73	29.38	27.08	—	—
CRITIC W_j /%	33.61	34.00	16.25	16.14	—	—

表 3 提取时间对各指标的影响

提取时间/min	含量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			浸膏得率/%	熵权法 S_j /%	CRITIC 法 S_j /%
	绿原酸	连翘酯苷 A	丹酚酸 B			
330	20.38	47.59	22.15	39.21	84.54	87.71
270	19.73	46.46	22.93	40.94	84.66	88.17
210	20.77	46.10	23.65	40.49	86.15	88.88
150	27.20	49.70	26.16	43.52	99.16	99.19
90	26.06	49.15	27.10	42.93	98.11	98.59
熵权法 W_j /%	32.54	24.62	24.00	18.85	—	—
CRITIC W_j /%	16.24	35.61	23.22	24.93	—	—

表 4 加水量对各指标的影响

加水量/倍	含量/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)			浸膏得率/%	熵权法 S_j /%	CRITIC 法 S_j /%
	绿原酸	连翘酯苷 A	丹酚酸 B			
30	23.57	51.37	24.53	35.91	97.28	97.35
26	23.62	50.77	25.29	43.73	98.42	98.50
22	24.48	52.22	25.18	45.82	99.49	99.39
18	23.59	51.29	24.73	44.95	97.81	97.95
14	21.45	47.35	21.41	41.39	88.51	89.04
熵权法 W_j /%	25.47	25.02	24.57	24.93	—	—
CRITIC W_j /%	22.34	26.22	17.86	33.58	—	—

2.3.5 赋权方法选择 表 5 显示, 熵权法、CRITIC 法所得权重系数之间的相关系数 r 为-0.486, 相关性不显著, 表明两者所反映的信息量不具备叠加性, 但两者所得综合评分结果具有一致性, 相关系数 r 为 0.990, 故选择熵权法。

2.4 Box-Behnken 响应面法结合熵权法 在单因素试验基础上, 选择浸泡时间 (A)、提取时间 (B)、加水量 (C) 作为影响因素, 绿原酸、连翘酯苷 A、丹酚酸 B 含量及浸膏得率的综合评分 (Y) 作为评价指标, 采用 Design-Expert 11.0 软件进行设计^[15], 结果见表 6~7。

采用 Design-Expert 11.0 软件将表 7 数据进行二次回归, 得方程为 $Y = 89.63 - 1.03A - 2.46B + 1.92C + 0.477\ 5AB - 2.73AC - 0.570\ 0BC - 0.659\ 5A^2 - 1.33B^2 - 0.457\ 0C^2$ ($R^2 = 0.905\ 9$), 方差分析见表 8。由此可知, 模型 $P < 0.05$, 具有高度显著性; 失拟项 $P > 0.05$, 无显著性差异; 因素 B 、 C 、 AC 有显著影响 ($P < 0.05$)。

响应面分析见图 2, 可知因素 AC 响应面坡度相对于 AB 、 BC 更陡, 而且颜色变化快, 对实际结果影响更大, 与表 7 一致。最终确定, 最优工艺为浸泡时间 65 min, 提取

表 5 2 种赋权方法所得综合评分计算结果

参数	综合评分	
	熵权法	CRITIC 法
提取次数 1 次	80.70	81.05
提取次数 2 次	97.32	97.66
提取次数 3 次	99.93	99.89
浸泡时间 0 min	96.10	97.18
浸泡时间 30 min	95.56	96.33
浸泡时间 60 min	99.78	99.66
浸泡时间 90 min	98.04	98.50
浸泡时间 120 min	96.75	97.21
提取时间 330 min	84.54	87.71
提取时间 270 min	84.66	88.17
提取时间 210 min	86.15	88.88
提取时间 150 min	99.16	99.19
提取时间 90 min	98.11	98.59
加水量 30 倍	97.28	97.35
加水量 26 倍	98.42	98.50
加水量 22 倍	99.49	99.39
加水量 18 倍	97.81	97.95
加水量 14 倍	88.51	89.04
相关系数	1	0.990
	0.990	1

表 6 Box-behnken 响应面法因素水平

因素	水平		
	-1	0	1
A 浸泡时间/min	30	60	90
B 提取时间/min	90(60+30)	150(90+60)	210(120+90)
C 加水量/倍	26(14+12)	22(12+10)	18(10+8)

表 7 Box-Behnken 响应面法设计与结果

试验号	A	B	C	绿原酸/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	连翘酯苷 A/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	丹酚酸 B/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	浸膏得率 /%	Y 综合评分/分
1	-1	-1	0	44.89	38.80	56.19	39.18	90.84
2	1	-1	0	43.14	40.19	53.74	39.57	89.08
3	-1	1	0	37.57	50.77	47.85	32.44	85.02
4	1	1	0	38.17	49.43	48.71	32.46	85.28
5	-1	0	-1	41.45	47.98	45.71	38.18	86.13
6	1	0	-1	39.74	47.48	50.25	38.86	88.20
7	-1	0	1	43.78	52.90	55.72	32.40	94.44
8	1	0	1	41.23	48.94	46.50	32.48	85.23
9	0	-1	-1	45.04	40.58	48.09	38.90	86.34
10	0	1	-1	35.71	46.57	48.05	35.28	83.09
11	0	-1	1	39.82	44.47	59.63	39.90	93.30
12	0	1	1	38.43	50.81	51.90	32.18	88.08
13	0	0	0	41.24	49.69	52.35	37.11	90.86
14	0	0	0	40.31	48.33	50.96	37.93	89.07
15	0	0	0	40.51	48.55	52.21	37.53	89.98
16	0	0	0	40.67	48.89	49.94	36.89	88.53
17	0	0	0	40.57	48.90	50.86	36.96	89.11
权重/%	—	—	—	29.12	22.64	28.85	19.39	—

表 8 方差分析结果

来源	离均差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
模型	129.81	9	14.42	7.49	0.007 3
A	8.49	1	8.49	4.41	0.073 9
B	48.56	1	48.56	25.22	0.001 5
C	29.61	1	29.61	15.37	0.005 7
AB	0.912 0	1	0.912 0	0.473 6	0.513 5
AC	29.87	1	29.87	15.51	0.005 6
BC	1.30	1	1.30	0.674 9	0.438 4
A ²	1.83	1	1.83	0.951 0	0.362 0
B ²	7.47	1	7.47	3.88	0.089 5
C ²	0.879 4	1	0.879 4	0.456 7	0.520 9
残差	13.48	7	1.93	—	—
失拟项	10.53	3	3.51	4.76	0.083 0
纯误差	2.95	4	0.737 5	—	—
总离差	143.29	16	—	—	—

个数, n 为输出层节点个数, a 一般取为 1~10 之间的整数), 通过试错法确定隐藏层个数。采用随机划分法, 将数据集分别按照 70%、15%、15% 的比例分为训练集、测试集、验证集, 经过不断训练, 最终确定 3 (输入层)-5 (隐藏层)-1 (输出层) 模型, 其训练回归结果 R 均大于 0.9, 表明模型预测精度好。见表 9、图 3。

时间 90 min, 加水量 26 倍, 综合评分为 92.04 分。

2.5 Box-Behnken 数据处理 采用遗传算法-BP 神经网络。

2.5.1 BP 神经网络模型 本实验采用 3 层结构的 BP 神经网络建立模型^[16], 以浸泡时间、提取时间和料液比为输入节点, 综合评分为输出节点, 均方误差 (MSE) 为评价指标, 经验公式 $\text{hiddennum} = \text{sqrt} (m+n) + a$ (m 为输入层节

表 9 隐藏层节点数

节点数/个	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
MSE	0.020	0.013	0.008	0.021	0.064	0.276	0.042	0.025	0.028	0.064

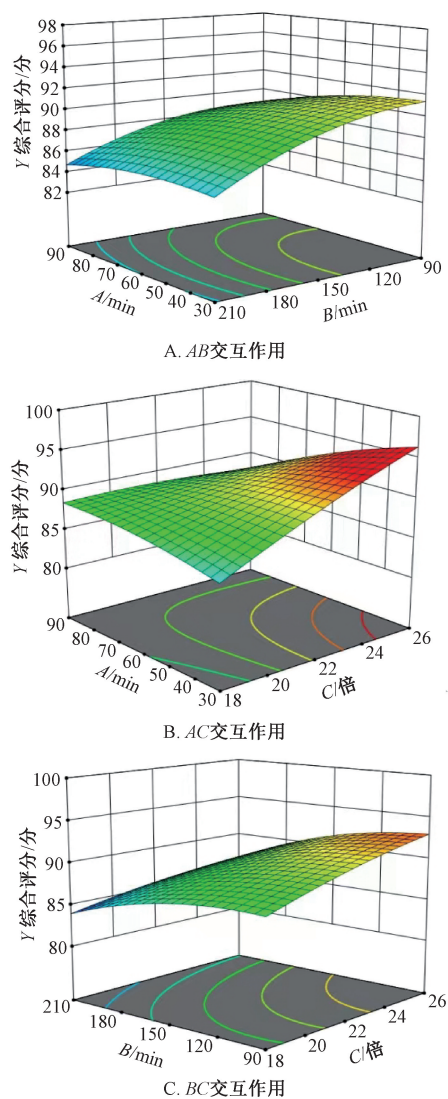
2.5.2 遗传算法 参考文献 [17] 报道, 以均方误差 (MSE)、均方根误差 (RMSE)、平均绝对误差 (MAE)、平均绝对百分比误差 (MAPE)、标准差 (STD) 为评价指标^[18], 对 BP 神经网络模型和遗传算法-BP 神经网络模型进行评价, 结果见表 10、图 4。

表 10 模型比较结果

模型	MSE	RMSE	MAE	MAPE	STD
BP 神经网络	3.102	1.761	0.955	0.011	1.702
遗传算法-BP 神经网络	0.907	0.952	0.722	0.008	0.938

2.5.3 全局寻优 采用 Matlab 软件进行目标寻优, 设置参数为种群规模 80, 最大遗传代数 50, 自变量浸泡时间取值范围 [30, 90] min, 提取时间取值范围 [90~210] min, 加水量取值范围 [18~26] 倍, 结果见图 5, 可知其迭代 50 次后最佳结果为 93.99。另外, 最优提取参数为浸泡时间 44 min, 提取时间 148 min, 加水量 25 倍。

2.6 验证试验 将 2 种方法所得最优工艺 (Box-Behnken 响应面法为浸泡时间 65 min, 提取时间 90 min, 加水量 26



注：A、B、C 分别为浸泡时间、提取时间、加水量。

图 2 各成分响应面图

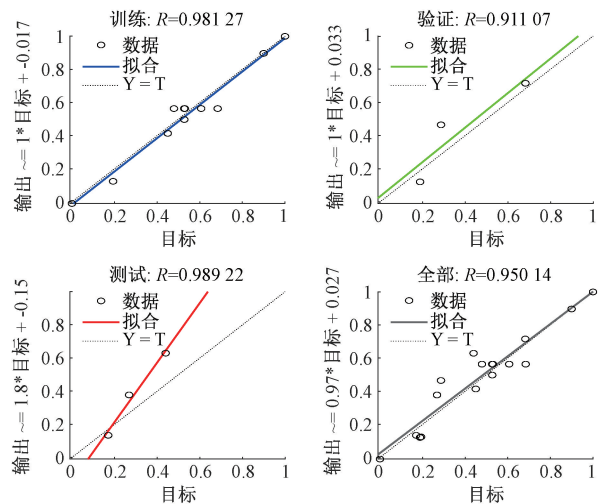
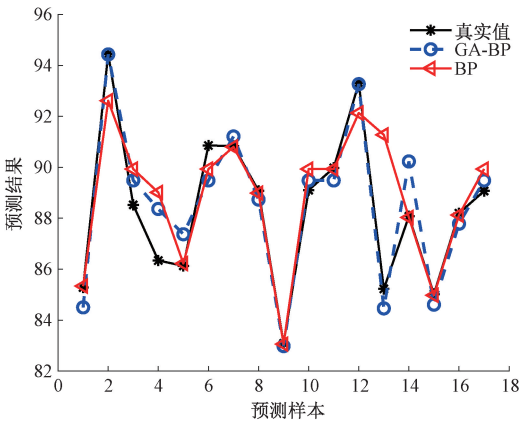


图 3 BP 训练结果回归图



注：GA 为遗传算法。
图 4 模型总体预测图

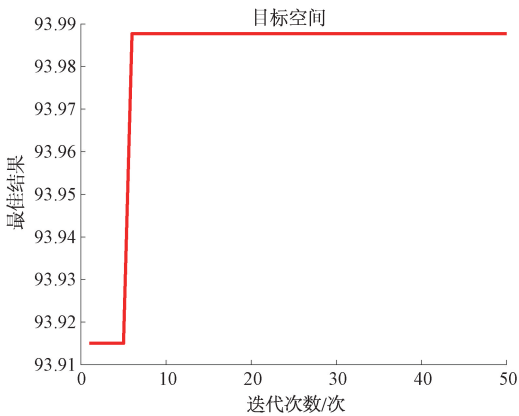


图 5 遗传算法-BP 神经网络全局寻优结果

150 min，加水量 25 倍）分别进行验证试验，结果见表 11，可知遗传算法-BP 神经网络方法所得更理想。

3 讨论

3.1 检测波长、指标成分选择 2020 年版《中国药典》一部记载，绿原酸、连翘酯苷 A 在 330 nm 波长处有最大吸收，而丹酚酸 B 在 286 nm 处有最大吸收，为了提高三者检测的灵敏度和准确度，本实验分别选择其各自最大吸收波长作为检测波长。前期曾考虑利用指纹图谱寻找黄芪特征峰，完善整体评价指标，但水提液中该药材活性成分含量远低于其他 3 味药材，故最终选择绿原酸、连翘酯苷 A 和丹酚酸 B 作为指标成分。

3.2 赋权方法选择 熵权法和 CRITIC 法是 2 种常用的客观赋权方法^[19-20]。本实验发现，CRITIC 法所得综合评分与熵权法高度一致，但后者计算过程更简便，故采用熵权法进行赋权。

3.3 最优工艺选择 本实验分别采用响应面法和遗传算法-BP 神经网络处理 Box-Behnken 数据，发现前者所得实际值与预测值相差较大，可能是模型精密度、准确度不够所致（虽然 R^2 均大于 0.9，而且模型具有显著性），而遗传算法-BP 神经网络所得两者较接近，从而优化工艺参数更佳。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

倍；遗传算法-BP 神经网络为浸泡时间 45 min，提取时间

表 11 验证试验结果 (n=3)

方法	绿原酸/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	连翘酯苷 A/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	丹酚酸 B/ ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	浸膏得率/ %	综合评分/分	预测值/分	RSD/%
Box-Behnken 响应面法	42.55	38.21	49.92	38.56	85.02	92.04	1.42
	43.08	38.70	51.77	37.92	86.54		
	43.91	39.20	52.17	37.80	87.44		
遗传算法-BP 神经网络	40.23	44.97	58.44	39.12	92.73	93.99	0.42
	41.13	45.77	58.75	38.87	93.49		
	40.54	44.95	58.80	38.64	92.98		

参考文献:

[1] 鞠 强. 中国痤疮治疗指南 (2019 修订版) [J]. 临床皮肤科杂志, 2019, 48(9): 583-588.

[2] Zhanel G, Critchley I, Lin L Y, *et al.* Microbiological profile of sarecycline, a novel targeted spectrum tetracycline for the treatment of acne vulgaris [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018, 63(1): e01297-e01218.

[3] Cao H J, Yang G Y, Wang Y Y, *et al.* Complementary therapies for acne vulgaris [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1(1): CD009436.

[4] 陈家祥, 刘 彬. 中药面膜治疗寻常痤疮用药规律的数据挖掘研究[J]. 中医临床研究, 2022, 14(1): 43-47.

[5] 靳连婕. 中医美容在痤疮患者中的应用[J]. 婚育与健康, 2023, 29(23): 55-57.

[6] 张鸣飞, 唐志坤. 中医治疗痤疮的作用机制及研究进展 [J]. 中国美容医学, 2023, 32(12): 195-199.

[7] 李 倩, 陈 燕, 窦 霞, 等. 金银花、山银花、川银花化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2023, 32(15): 67-72.

[8] 徐逸萍. 复方黄柏液涂剂对痤疮丙酸杆菌体外抑菌作用的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.

[9] 郭傲玮, 蒲位凌, 骆莹莹, 等. 丹参雌激素样作用及机制研究近况 [J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(5): 324-328.

[10] 连晓娟, 张志新. 丹参提取物治疗增生性瘢痕作用机制研究进展 [J]. 中国烧伤创疡杂志, 2023, 35(6): 477-479.

[11] 刘拴娣, 赵媛媛, 郭智娟. 黄芪在皮肤科治疗学中的应用 [J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(S4): 133-134.

[12] 单颖慧, 魏 巍, 彭丽华, 等. 黄芪甲苷对烧烫伤皮肤修复的研究[C] //2013 年中国药学会大会暨第十三届中国药师周论文集, 南宁: 中国药学会, 2013: 3337-3346.

[13] 刘淑兰, 周艺林, 林 鹏, 等. Box-behnken 响应面法优化紫红生肌软膏的醇提工艺 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(4): 528-535.

[14] 陈光玮, 金伟锋, 许守超, 等. 球面对称设计结合遗传神经网络优选黄芪-红花药对水提工艺 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2257-2266.

[15] 刘巧明, 崔晓娟, 黄晓燕, 等. 健脾益气口服液提取工艺的优化[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3280-3286.

[16] 于 明, 张秀如, 刘梦钰, 等. BP 神经网络—遗传算法及二维可视化优化香附总黄酮提取工艺研究 [J]. 中药材, 2023, 46(2): 435-441.

[17] 郭文强, 师 帅, 张 筱, 等. 基于遗传算法优化 BP 神经网络的短期发电量预测[J]. 陕西科技大学学报, 2017, 35(4): 159-163; 178.

[18] 谢 平, 魏海峰, 温仁华, 等. 基于 BP 神经网络-遗传算法和信息熵理论优化凉粉草煎煮提取工艺[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(2): 86-92.

[19] 刘龙云, 王晓权, 孙 松, 等. Box-Behnken 响应面法结合熵权法优化三黄洗剂提取工艺 [J]. 长春师范大学学报, 2023, 42(12): 76-86.

[20] 秦淑杰, 王 秀, 白春苹, 等. 基于 CRITIC 法结合响应面法优化中药复方合剂提取工艺 [J]. 饲料工业, 2023, 44(24): 99-105.