多变量统计过程控制技术在麦冬提取生产过程的应用研究

尚献召[1, 2]，侯　健[3]，李德坤[1, 2]，张　磊[1, 2*]

1. 天津天士力之骄药业有限公司，天津　300410
2. 天津市中药注射剂安全性评价企业重点实验室，天津　300410
3. 天津天士力控股集团有限公司，天津　300499

摘　要：目的 建立基于多变量统计过程控制（MSPC）技术的注射用益气复脉（冻干）麦冬水提取过程的在线监测方法，实现对麦冬水提取过程的实时监测。**方法** 以蒸汽压力、保沸温度、冷却水回水温度3个关键过程参数，结合近红外光谱技术在线监测的果糖水平为变量，采用商业化规模9个生产批次建立麦冬水提取过程的MSPC模型；使用SIMCA-P+ 14.1软件进行数据分析，使用偏最小二乘算法（PLS）进行自动拟合建立批次变化模型（BEM），用于生产过程评价；使用主成分分析（PCA）进行自动拟合建立批次水平模型（BLM），用于批次评价。将模型用于3个商业化规模实验批次（检验批1、2、3）的过程监测，评价模型性能。**结果** 生成BEM和BLM的HotellingT^2图及DMod X控制图，DModX控制图采用＋3SD作为控制限，对各批次参数的数据结构（即各参数的相关关系）进行评价；HotellingT^2图以95%作为控制限，在各批次参数的数据结构无差异的情况下，可对各批次数据是否存在异常进行评价。BLM结果显示检验批次的DMod X值超出控制限，BLM结果与BEM检验结果一致，检验批1部分时间节点的DMod X值超出控制限，检验批2和检验批3的大部分时间节点的DMod X值超出控制限，对以上超限的数据点进行分析，发现原因主要为冷却水回水温度超出控制水平。**结论** 借助MSPC技术对复杂中药制造过程进行数据挖掘与模型开发，可实现对中药制药过程的实时监测，为中药智能控制技术的建立提供参考。

关键词： 多变量统计过程控制；注射用益气复脉（冻干）；麦冬水提取过程；批次变化模型（BEM）；批次水平模型（BLM）

中图分类号： R284.2　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1674-6376（2023）08-1679-07

DOI： 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.08.008

Monitoring method of extraction process for *Ophiopogon japonicus* based on multivariate statistical process control

SHANG Xianzhao[1, 2], HOU Jian[3], LI Dekun[1, 2], ZHANG Lei[1, 2]

1. Tianjin Tasly Pride Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300410, China
2. Tianjin Key Laboratory of Safety Evaluation Enterprise of Traditional Chinese Medicine Injections, Tianjin 300410, China
3. Tianjin Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300499, China

Abstract: Objective To establish an online monitoring method for the extraction process of *Ophiopogon japonicus* in Yiqi Fumai Lyophilized Injection (YQFM), based on multivariate statistical process control (MSPC) technology, to realize real-time monitoring of the extraction process of *Ophiopogon japonicus*. **Methods** Using three key process parameters: steam pressure, boiling temperature, and cooling water return temperature, combined with the fructose level monitored online by near-infrared spectroscopy technology as variables, an MSPC model for the extraction process of winter wheat water was established using nine commercial production batches. Use SIMCA-P+14.1 software for data analysis, and use partial least squares (PLS) algorithm for automatic fitting to establish a batch change model (BEM) for production process evaluation. Use principal component analysis (PCA) algorithm for automatic fitting to establish a batch level model (BLM) for batch evaluation. Use the model for process monitoring of three commercial scale experimental batches (inspection batches 1, 2, and 3) to evaluate model performance. **Results** Generate Hotelling T^2 charts and DMod X control charts for BEM and BLM. The DMod X control chart uses +3SD as the control limit to evaluate the data structure (i.e. the correlation between parameters) of each batch of parameters. The Hotelling T^2 chart takes 95% as

收稿日期： 2023-05-16

第一作者： 尚献召（1989—），男，助理工程师，主要从事中药生产全过程质量控制技术的研究。Tel：（022）86342030　E-mail：tsl-shangxianzhao201@tasly.com

***通信作者：** 张　磊，男，博士，主要从事中药生产全过程质量控制技术的研究。E-mail：zhanglei201312@tasly.com

the control limit, and can evaluate whether there are any abnormalities in the data structure of each batch of parameters without any differences. The BLM results showed that the DMod X value of the inspection batch exceeded the control limit, and the BLM results were consistent with the BEM inspection results. The DMod X value of some time nodes in inspection batch 1 exceeded the control limit, while the DMod X value of most time nodes in inspection batch 2 and 3 exceeded the control limit. Analysis of the above exceeding data points revealed that the main reason was that the return water temperature of the cooling water exceeded the control level. **Conclusion** The results of this study show that the data mining and model development of complex traditional Chinese medicine manufacturing process with the help of statistical process control technology can realize the real-time monitoring of traditional Chinese medicine pharmaceutical process, and provide a reference for the establishment of intelligent control technology of traditional Chinese medicine.

Key words: multivariate statistical process control; Yiqifumai Lyophilized Injection; extraction process of *Ophiopogon japonicus*; batch change model (BEM); batch level model (BLM)

医药工业是关系国计民生的支柱产业，中医药产业是我国医药工业的核心组成部分。中药制药工程理论与技术的研究起步较晚，现代工程技术与中药制药工业结合不够深入，导致传统的中药制造存在工艺参数精细化程度低，工业控制缺乏理论指导，质量管理相对滞后等难题。建立高水平的中药制药过程控制技术体系，是提升中药产品质量的关键路径。

多变量统计过程控制（MSPC）技术是一种多变量数据分析与统计建模技术，运用该技术可以将原始高维数据空间投影到低维特征空间，从而将多个原始变量综合到主成分得分（PC scores）和HotellingT²等统计量上进行分析[1]。原始变量的异常变化都可以根据其贡献值在统计量上得到不同程度的体现，从而对生产过程是否存在异常做出判定。目前，对该技术在中药制药过程监控中的应用研究已经取得了一定成果。熊皓舒等[2]将该技术应用于复方丹参提取物生产过程的质量控制，实现了对复方丹参提取物动力黏度的调控。徐冰等[3]建立了金银花醇沉加醇过程多阶段MSPC模型，对醇沉加醇过程进行监控。程志伟[4]建立痰热清注射液中的熊胆粉提取物配液过程的MSPC模型，并对测试集批次进行在线监控。吴莎等[5]采用统计过程控制方法建立热毒宁注射液栀子中间体纯化工艺过程批放行标准，并应用于生产，提升了批间质量的均一性和稳定性。以上研究结果表明，将MSPC应用于中药生产过程质量监测，可以综合表征制药过程的运行状态，有助于提升工艺过程稳定性。

注射用益气复脉（冻干）（YQFM）为红参、麦冬、五味子3味药材经提取纯化后制成的冻干粉针剂，具有益气复脉、养阴生津之功效，临床上主要用于冠心病劳累性心绞痛气阴两虚证和冠心病所致慢性左心功能不全II、III级气阴两虚证[6]。麦冬作为处方药材之一，其味甘、微苦，性微寒，归心、肺、胃经，具有养阴润肺、益胃生津、清心除烦的功效[7]，麦冬药材在YQFM中所占的比例最大，加工过程包括水提取、浓缩、醇沉等工序。在水提取工序过程中，药材中的有效成分被提取出来，其工艺控制水平直接影响药材的利用率和药液中有效成分含量，故需对麦冬水提取过程进行监测，以保证生产过程药液的质量均一稳定。在麦冬水提取工序，麦冬饮片加水后，100 ℃下回流提取1 h制得麦冬水提取药液。该工序过程变量较多，化学成分含量及工艺参数（提取温度、蒸汽压力等）都能在一定程度上反映水提取过程的状态，仅靠单一变量难以充分表征工艺过程的变化。因此，有必要开发基于MSPC的麦冬水提取过程监测技术，提升工艺控制能力。

果糖是麦冬水提药液中的主要成分，且是YQFM的质量标志物之一[7]，是判断提取过程质量稳定性的重要指标。麦冬提取过程果糖含量采用过程分析技术（PAT）获取。近红外光谱分析技术是一种绿色、快速、操作方便的PAT工具，近年来在中药生产过程分析中得到广泛应用[8-11]。本课题组通过系统性研究，完成了YQFM多个关键生产工序质量指标近红外光谱分析模型的开发，并将其应用在生产过程质量监测中[12-15]。本研究使用前期开发的近红外光谱分析模型实时采集麦冬水提取过程果糖含量数据[16]。

本研究选取果糖作为指标性成分，同时，结合蒸汽压力、保沸温度、冷却水回水温度3个关键过程参数，开发了麦冬水提取过程MSPC模型，并将模型用于生产过程监控。

1 材料

1.1 主要仪器

MATRIX-F型傅里叶变换近红外光谱仪（德国Bruker公司）配有OPUS 7.5数据处理软件；Waters

2695 高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；Alltech ELSD 6000 蒸发光检测器（美国 Alltech 公司）；SIMCA-P+ 14.1 软件（瑞典 Umetrics 公司）。

1.2 主要试剂

麦冬水提取过程药液由天津天士力之骄药业有限公司提供（共 12 批，批号为 20210501～20210509、20210606～20210608。其中 20210501～20210509 用于 MSPC 模型建立，编号批次 1～9；20210606～20210608 用于 MSPC 模型检验，编号检验批 1～3。共对应商业批次 YQFM 24 批，批号为 20210612～20210623、20210711～20210717、20210802～20210806）；果糖对照品（批号 100231～201606，质量分数 99.6%），购自中国食品药品检定研究院。乙腈均为色谱纯（Merck 公司）；水为自制超纯水。

2 方法

2.1 麦冬水提取过程果糖含量近红外定量分析模型建立

2.1.1 麦冬水提取过程药液中果糖含量测定方法 本研究对果糖含量的测定方法参考文献报道[16]。供试品溶液制备：精密量取麦冬水提取过程药液（第 1 煎 0.2 mL、第 2 煎 0.4 mL、第 3 煎 0.4 mL），置于 25 mL 量瓶中，纯水加至刻度，摇匀，即得。

对照品溶液制备：精密称取果糖对照品 25 mg，置于 25 mL 量瓶中，配制成 1 mg·mL^{-1} 的果糖对照品储备液，并根据储备液做相应稀释制得 0.1、0.2、0.4 mg·mL^{-1} 的果糖对照品溶液。

色谱条件：Shodex Asahipak NH_2P-504E 色谱柱；流动相为乙腈-纯水，梯度洗脱条件见表 1，柱温 30 ℃，体积流量 1.0 mL·min^{-1}，漂移管温度 92.5 ℃，载气体积流量 2.5 mL·min^{-1}。

分别精密吸取 0.1、0.2、0.4 mg·mL^{-1} 的果糖对照品溶液与供试品溶液各 10 μL，注入液相色谱仪，用标准浓度 3 点法测定供试品溶液中果糖浓度。色谱图见图 1。

2.1.2 数据处理与模型建立 果糖含量近红外光谱模型是在本课题组前期研究成果基础上[16]，通过在商业化生产过程中持续数据采集与分析，对原模型进行更新之后所得。更新后的模型建模参数：预处理方法为一阶导数＋MSC，建模波段 9 403.7～7 498.3 cm^{-1}、6 102.0～5 446.3 cm^{-1}，主成分数 8，决定系数（R^2）为 96.13，交叉验证均方差（RMSECV）为 1.7，相对分析误差（RPD）为 5.09。模型校正集拟合值与参考值关系见图 2。

表 1 洗脱梯度条件

Table 1 Elution gradient condition

t/min	乙腈/%	超纯水/%
0	80	20
4	75	25
12	75	25
15	80	20
18	80	20

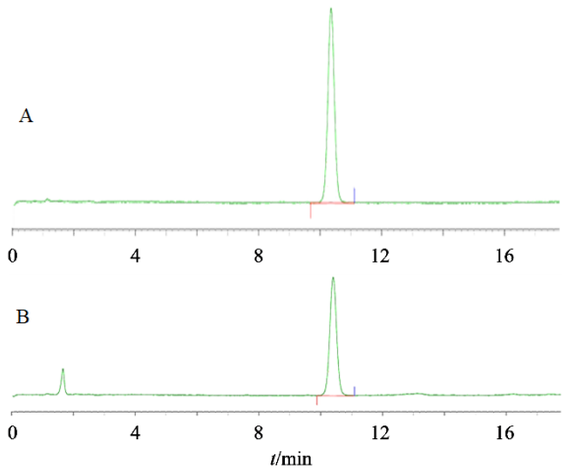

图 1 果糖对照品（A）、麦冬水提液（B）液相色谱图

Fig. 1 Liquid chromatography of fructose reference (A) and *Ophiopogon japonicas* water extraction (B)

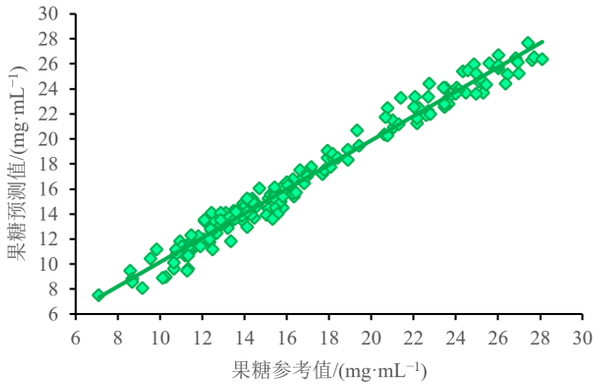

图 2 校正集预测值与真实值相关关系

Fig. 2 Correlation diagram between predicted and true values of correction set

2.2 麦冬水提取过程 MSPC 模型建立

2.2.1 水提取过程参数收集 所有数据均采集于 YQFM 商业生产过程。使用麦冬水提取过程果糖近红外定量分析模型在线监测麦冬水提取生产过程，每 1 分钟得到 1 组药液果糖含量预测数据。同时，记录对应时间点蒸汽压力、保沸温度、冷却水回水温度。共采集 9 批次麦冬水提取过程参数用于 MSPC 模型建立。

2.2.2 数据处理 使用 SIMCA-P+ 14.1 软件进行数据分析，以过程参数为 *X* 变量，回流提取时间为 *Y* 变量，分别使用偏最小二乘法（PLS）与主成分分析法（PCA）进行模型建立，并使用 DMod X 控制图及 HotellingT^2 图对生产过程进行评价。

3 结果

3.1 MSPC 模型建立

使用 PLS 算法进行自动拟合，建立批次变化模型（BEM），该模型可用于生产过程评价，以回流提取开始后每分钟为节点，对该时间节点时各个参数是否正常进行评价，HotellingT^2 图及 DMod X 控制图见图 3。使用 PCA 算法进行自动拟合建立批次水平模型（BLM），该模型可用于批次评价，以批次为节点，可对该批次的整个工艺过程是否正常进行评价，HotellingT^2 图及 DMod X 控制图见图 4。

DMod X 统计量是用来监测输入的数据结构是否发生变化，反映样品偏离模型的绝对距离，是一种衡量模型外部数据变化程度的度量，DModX 控制图采用＋3SD 作为控制限，对各批次参数的数据结构（即各参数的相关关系）进行评价，当 DModX 值超出统计限时，表明样本不能用已建立的模型来描述[17]。HotellingT^2 统计量由所有主成分的归一化得分累加得到，主要反映采样点偏离模型中心的程度，是对模型内部数据变化的一种测度。HotellingT^2 图以 95% 作为控制限，在各批次参数的数据结构无差异的情况下，可对各批次数据是否存在异常进行评价。在实际应用中采用 HotellingT^2 图及 DMod X 控制图结合的方式对生产过程参数进行评价。

3.2 模型应用

采用 3 批次商业化规模的麦冬水提取过程作为检验批，评价模型性能。使用 BLM 对以上批次进行评价，HotellingT^2 图及 DMod X 控制图见图 5。由 DMod X 控制图可以看出以上批次的 DMod X 值超出控制限，说明检验批次的数据结构较建模批次存在差异。使用 BLM 对以上批次生产过程进行评价，结果与 BEM 检验结果一致，HotellingT^2 图及 DMod X 控制图见图 6。

由 BEM 模型的 DMod X 控制图可以看出以上检验批 1 部分时间节点的 DMod X 值超出控制限，检验批 2 和检验批 3 的大部分时间节点的 DMod X 值超出控制限，对以上超限的数据点进行分析，发

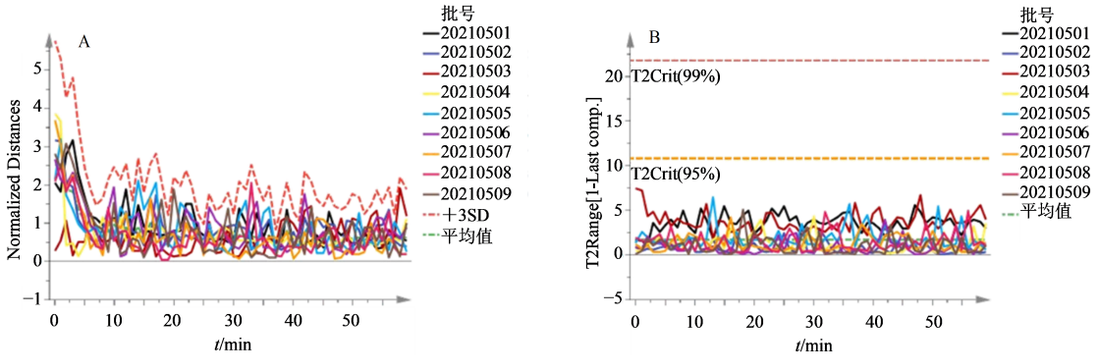

图 3 BEM 模型 DMod X 控制图（A）、HotellingT^2 图（B）（以提取时间为节点）

Fig. 3 DModX control chart (A) and HotellingT^2 control chart (B) of BEM model (taking extraction time as a node)

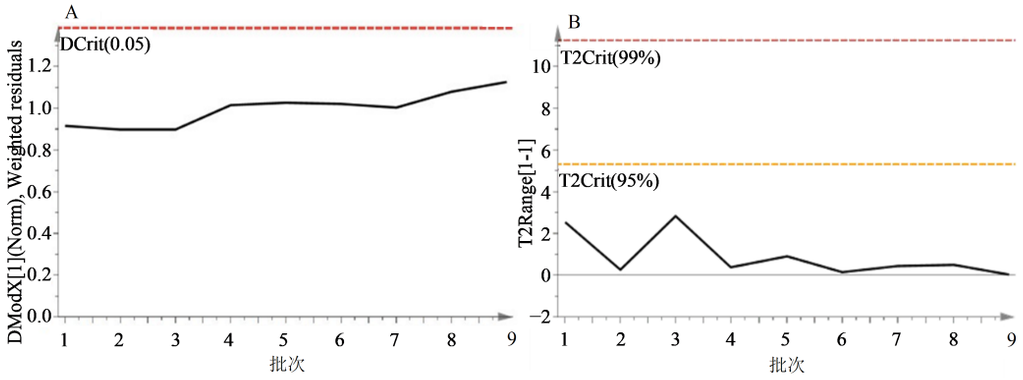

图 4 BLM 模型 DMod X 控制图（A）、HotellingT^2 控制图（B）（以批次为节点）

Fig. 4 DMod X control chart (A) and HotellingT^2 control chart (B) of BLM model (taking batches as nodes)

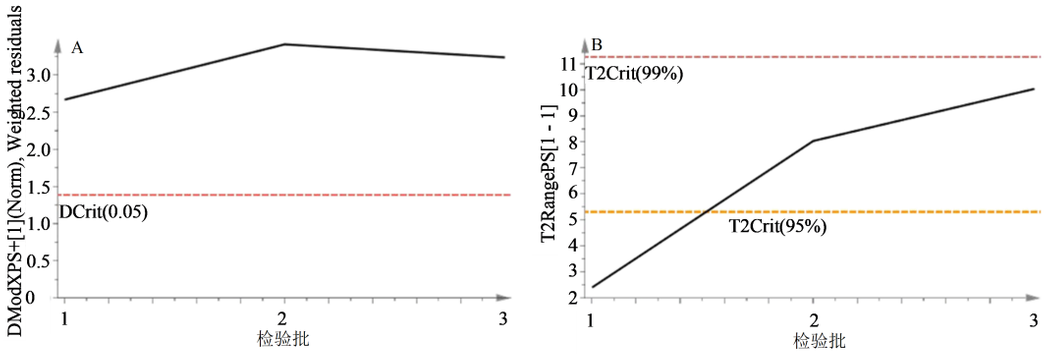

图5 检验集BLM模型DMod X控制图（A）、HotellingT²图（B）

Fig. 5 DMod X control chart (A) and HotellingT² control chart (B) of test set BLM model

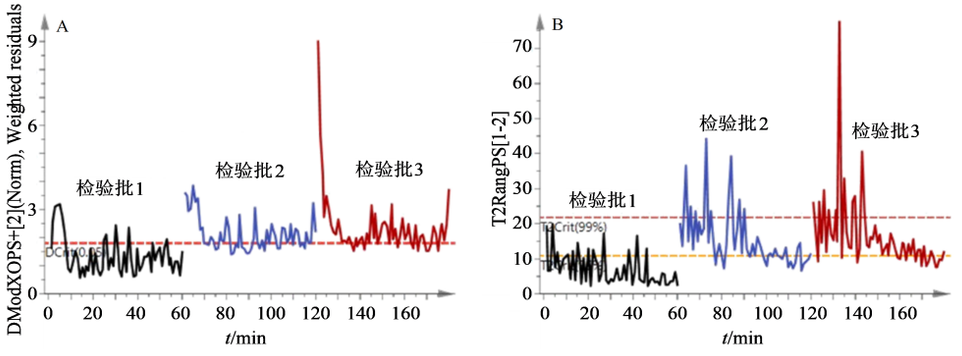

图6 检验集BEM模型DMod X控制图（A）、HotellingT²图（B）

Fig. 6 DMod X control chart (A) and HotellingT² control chart (B) of test set BEM model

现超限原因主要为冷却水回水温度超出控制水平。冷却水回水温度过程趋势图见图7，在图中可以看出检验批1冷却水回水温度接近上限，检验批2和检验批3冷却水回水温度超出上限。原因为检验批次数据采集时间为6月份，建模批次数据采集时间为5月份，6月份较5月份环境温度高，故检验批次进水温度较建模批次进水温度高，从而导致检验批次冷却水回水温度较建模批次冷却水回水温度高。

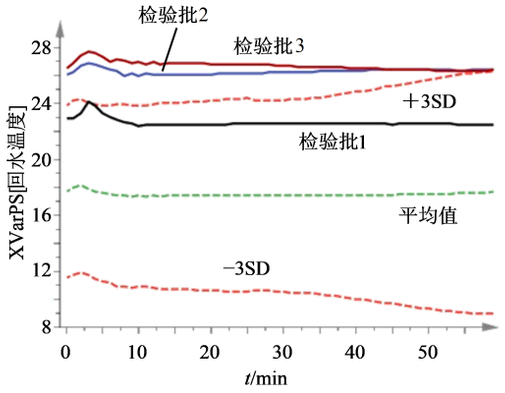

图7 冷却水回水温度过程趋势图

Fig. 7 Trend chart of cooling backwater temperature process

由检验结果可以看出，该模型可以有效地识别出偏离模型的批次及偏离模型标准的工艺参数。但生产过程中的部分工艺参数可能会受季节、设备工况等条件的影响出现阶段性变化，所以在模型建立过程中应充分考虑在日常生产过程中所有可能出现的情况，并将其纳入模型之中，以提高模型在多种场景下的适用性。同时为保证模型的长期耐用性，还应定期采集生产批次过程数据对模型进行数据补充。

4 讨论

随着中药国际化、现代化过程的推进，中药制药必然由传统的依靠经验管理模式逐渐向自动化、智能化的控制方式转型[18]。但在转型中也存在着各种问题，如目前用于中药制药的自动化生产设备大多由化学药制药设备改进而来，导致一些设备在中药制药生产中存在不适应性[19]。一些适用于化学药生产的设备控制参数并不适用于中药制药，使有价值的数据获取难度增加。同时，随着质量源于设计（QbD）理念的推广，国内外的监管机构对于中药生产过程的质量控制水平要求也越来越严格。新的分析技术与监测技术越来越多地被用于中药生产过程，但由此产生的过程监测数据大多是独立

的指标，缺乏质量数据、工艺参数之间的相互联系。因此需要采用有效的数据分析手段，将多项指标参数融合分析，深入挖掘有价值的生产过程信息，综合分析各参数的相关性再进行生产过程监控，以达到提升药品生产过程质量控制水平的目的。

针对以上问题，本课题以麦冬水提取过程为研究对象，建立了麦冬水提取过程果糖近红外定量分析模型，实时获取麦冬水提取过程药液质量数据，并使用MSPC技术将蒸汽压力等设备运行参数与麦冬水提取过程果糖含量数据融合分析。通过DModX和HotellingT^2控制图监控主成分的变化，从而对生产过程进行评价，能在一定程度上避免偶然因素影响造成的误判。采用MSPC技术对生产过程进行监控，可及时反馈在生产过程中出现的异常，并进行异常溯源，为后续工艺调整及优化提供依据，进一步保证生产过程的批间一致性与质量可控性。

本研究仍存在一些不足，如在中药制药生产过程中，部分指标会受季节、设备、药材厂家等因素影响出现阶段性变化。而这些变化会对模型的稳健性产生一定影响，因此后续应继续收集各种工况下的生产批次数据，对本研究建立的MSPC模型持续优化，以提高该模型的各项性能。另外，本研究仅纳入麦冬水提取药液果糖含量，质量指标数较少。后续应根据产品特点继续开发其他的关键性质量指标的在线分析方法，增加模型中的质量指标数量，使模型表征的质量更加丰富。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Xiong H S, Gong X C, Qu H B. Monitoring batch-to-batch reproducibility of liquid-liquid extraction process using in-line near-infrared spectroscopy combined with multivariate analysis [J]. J Pharm Biomed Anal, 2012, 70: 178-187.

[2] 熊皓舒, 李瑶瑶, 张凯旋, 等. 基于物性表征结合多变量统计分析的复方丹参提取物批次质量控制研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2465-2473.
Xiong H S, Li Y Y, Zhang K X, et al. Research on batch-to-batch quality control of compound Danshen extract based on physical characterization and multivariate statistical analysis [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47 (9): 2465-2473.

[3] 徐冰, 史新元, 乔延江, 等. 金银花醇沉多阶段多变量统计过程控制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 784-788.
Xu B, Shi X Y, Qiao Y J, et al. Multi-phase and multivariate statistical process control for alcohol precipitation of water extract of *Lonicerae japonica* [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(4): 784-788.

[4] 程志伟. 近红外光谱技术在熊胆粉制药过程质量控制中的应用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
Cheng Z W. Application of near infrared spectroscopy in quality control of pharmaceutical process in bear bile powder [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013.

[5] 吴莎, 刘启安, 吴建雄, 等. 统计过程控制结合近红外光谱在栀子中间体纯化工艺过程批放行中的应用研究 [J]. 中草药, 2015, 46(14): 2062-2069.
Wu S, Liu Q, Wu J X, et al. Batch release control of *Gardenia jasminoides* intermediate purification process based on statistical process control and near-infrared spectroscopy technology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(14): 2062-2069.

[6] 苏小琴, 周学谦, 尚献召, 等. 注射用益气复脉(冻干)与氯化钠注射液配伍稳定性考察 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(8): 1554-1558.
Su X Q, Zhou X Q, Shang X Z, et al. Study on stability of Yiqi Fumai Lyophilized Injection mixed with sodium chloride injection [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(8): 1554-1558.

[7] 张磊, 苏小琴, 李德坤, 等. 基于临床疗效的注射用益气复脉(冻干)质量标志物确证 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5741-5750.
Zhang L, Su X Q, Li D K, et al. Verification of quality marker in Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on clinical efficacy [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52 (18): 5741-5750.

[8] 彭严芳, 王君, 吴志生, 等. 丹参酮II_A和隐丹参酮近红外光谱的2D-COS解析及其在丹参酮提取物近红外模型中应用 [J]. 光谱学与光谱分析, 2022, 42(6): 1781-1785.
Peng Y F, Wang J, Wu Z S, et al. 2D-COS analysis of near infrared spectra of tanshinone II_A and cryptotanshinone and its application in near infrared model of tanshinone extract [J]. Spectrosc Spectr Anal, 2022, 42(6): 1781-1785.

[9] 陈卡卡, 钟志坚, 蔡润发, 等. 采用近红外技术在线检测参灵草提取浓缩液和配制液指标 [J]. 中国科技信息, 2022(9): 85-86.
Chen K K, Zhong Z J, Cai R F, et al. On-line detection of indexes of concentrated extract and preparation solution of shenlingcao by near infrared technology [J]. China Sci Technol Inf, 2022(9): 85-86.

[10] 李因坤, 魏瑞霞, 李艳芳, 等. 小儿消积止咳提取过程中近红外定量模型研究 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(2): 320-326.

Li Y K, Wei R X, Li Y F, et al. Quantitative models of near-infrared spectroscopy in extraction of Xiao'er Xiaoji Zhike oral liquid [J]. Mod Chin Med, 2022, 24(2): 320-326.

[11] 战皓, 柳梦婷, 方婧, 等. 近红外分析技术在中药鉴定和含量测定中的应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 231-235.
Zhan H, Liu M T, Fang J, et al. Application of near infrared analytical technique in identification and content determination of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 21(12): 231-235.

[12] 尚献召, 孟昭平, 李德坤, 等. 近红外光谱技术在注射用益气复脉(冻干)生产过程分析系统中的应用进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(11): 2314-2321.
Shang X Z, Meng Z P, Li D K, et al. Research progress on NIRS-based process analytical system for production of Yiqi Fumai Lyophilized Injection [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(11): 2314-2321.

[13] 安思宇, 张磊, 尚献召, 等. 红参提取物总皂苷近红外定量分析建模中的变量筛选 [J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(1): 206-209.
An S Y, Zhang L, Shang X Z, et al. Variable selection method in the NIR quantitative analysis model of total saponins in red ginseng extract [J]. Spectrosc Spectr Anal, 2021, 41(1): 206-209.

[14] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱分析技术的注射用益气复脉(冻干)红参醇提过程在线监测 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 462-468.
Xu M, Zhang L, Yue H S, et al. Online monitoring the extraction process of *Radix Ginseng Rubra* for Yiqi Fumai Lyophilized Injection based on near infrared spectroscopy [J]. Drug Eval Res, 2018, 41(3): 462-468.

[15] 徐敏. 基于近红外光谱分析技术的注射用益气复脉(冻干)生产过程质量控制方法研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2018.
Xu M. Studies on quality control of the production process of process Yiqifumai Lyophilized Injection based on NIRS [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2018.

[16] 安思宇. 注射用益气复脉(冻干)生产过程近红外光谱分析模型监测方法及其应用研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2020.
An S Y. Studies on the establishment and application of near infrared spectroscopy analysis models for manufacturing process of Yiqifumai Lyophilized Injection [D]. Nanjing: China Pharmaceutical University, 2020.

[17] 徐敏, 张磊, 岳洪水, 等. 基于近红外光谱技术和多变量统计过程控制的五味子提取生产过程监测方法 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3906-3911.
Xu M, Zhang L, Yue H S, et al. Monitoring method of extraction process for *Schisandrae Chinensis Fructus* based on near infrared spectroscopy and multivariate statistical process control [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(20): 3906-3911.

[18] 冯偲. 传统中医药工业高质量发展研究 [J]. 经济问题, 2022(6): 94-102.
Feng C. Research on the high-quality development of traditional Chinese medicine industry [J]. Econ Probl, 2022(6): 94-102.

[19] 瞿海斌, 程翼宇, 王跃生. 论加速建立现代化中药制造工业的若干制药工程技术问题 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(10): 904-906, 939.
Qu H B, Cheng Y Y, Wang Y S. Some engineering problems on developing production industry of modern traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2003, 28(10): 904-906, 939.

[责任编辑 兰新新]