

基于近红外光谱的 MBSD 与移动 F 检验双算法协同监测药物混合终点

刘林峰¹, 余艳婷¹, 杨婧², 刘微^{1,2}, 吴晟¹, 陈灿¹, 罗晓健^{1,2}, 饶小勇^{1,2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330006

摘要: **目的** 基于近红外光谱 (NIRS) 技术, 提出一种移动块标准偏差 (MBSD) 与移动 F 检验相结合的双算法耦合策略, 实现制药过程混合终点的精准判定。**方法** 以低质量比 (1:19) 模型药 (对乙酰氨基酚-糊精) 体系为研究对象, 采用 NIRS 技术开展混合过程在线光谱采集, 通过重力感应触发模式保证采集数据的一致性; 对原始光谱进行 SG 卷积平滑、SNV 变换及一阶导数预处理并优化关键参数, 结合 MBSD 法监测光谱波动趋势、移动 F 检验法开展方差齐性统计分析, 构建双算法耦合的动态协同判定模型, 设置趋势稳定、统计稳定及持续时间三重约束条件, 实现混合终点的自动化精准判定; 同时采用高效液相色谱 (HPLC) 法进行离线取样验证, 参照相关技术指导原则评价混合均匀性。**结果** 确定 SG 卷积平滑最优参数为窗口点数 11、二阶多项式, MBSD 法最优窗口大小为 15; 双算法耦合策略有效规避了单一算法的“伪均匀”误判问题, 6 批模型药的协同判定终点集中在 14~15 min, 该时间点离线 HPLC 检测结果显示, 所有批次样品质量分数的 RSD 均 \leq 5%, 且单一样品质量分数均在均值 \pm 10.0%范围内, 在线判定结果与离线验证结果高度吻合。**结论** MBSD 与移动 F 检验双算法协同判定策略, 可实现制药混合过程的秒级响应与无损实时监控, 兼具高灵敏度与强鲁棒性, 有效提升混合终点判定的准确性, 可适配制药工业实时放行检验的发展需求, 为药物混合过程的在线质量监控提供可靠的技术方法。

关键词: 近红外光谱; 混合均匀性; 移动块标准偏差; 移动 F 检验; 终点判断; 过程分析技术

中图分类号: R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)04-1271-12

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.04.016

Simultaneous monitoring of drug mixing endpoints by dual algorithm of MBSD and mobile F -test based on near-infrared spectroscopy

LIU Linfeng¹, YU Yanting¹, YANG Jing, LIU Wei^{1, 2}, WU Sheng¹, CHEN Can¹, LUO Xiaojian^{1, 2}, RAO Xiaoyong^{1, 2}

1. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. National Engineering Research Center for Chinese Medicine Solid Preparation Manufacturing Technology, Nanchang 330006, China

Abstract: Objective Based on near-infrared spectroscopy (NIRS) technology, a dual-algorithm coupling strategy combining moving block standard deviation (MBSD) and moving F -test was proposed to accurately determine the end point of the mixing process in pharmaceutical manufacturing. **Methods** A low-dose (1:19) model drug system was used as the research object. Online spectral data collection during the mixing process was conducted using NIRS technology, and the consistency of the collected data was ensured through a gravity induction trigger mode. The original spectra were preprocessed with SG convolution smoothing, SNV transformation, and first-order derivative, and the key parameters were optimized. The MBSD method was used to monitor the spectral fluctuation trend, and the moving F -test was used to conduct variance homogeneity statistical analysis. A dynamic collaborative determination model based on the dual-algorithm coupling was constructed, and three constraint conditions, namely trend stability, statistical stability, and duration, were set to achieve precise and automated determination of the mixing end point. At the same time, offline sampling verification was performed using high-performance liquid chromatography (HPLC), and the homogeneity of the mixture was evaluated in accordance with relevant technical guidelines. **Results** The optimal parameters for SG convolution smoothing were determined to be a window size of eleven and a second-order polynomial, and the optimal window size for the MBSD method was fifteen. The dual-

收稿日期: 2026-01-12

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2018ZX09201010-001-004)

作者简介: 刘林峰 (1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向为药学。E-mail: 1347500229@qq.com

*通信作者: 饶小勇 (1975—), 博士, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药制剂技术与新剂型。E-mail: rxy1014@163.com

algorithm coupling strategy effectively avoided the “pseudo-uniformity” misjudgment problem of a single algorithm. The collaborative determination end points of the six batches of model drugs were concentrated at 14 to 15 minutes. The HPLC detection results at this time point showed that the RSD of the mass fraction of all batches of samples was $\leq 5\%$, and the mass fraction of each sample was within $\pm 10.0\%$ of the mean. The online determination results were highly consistent with the offline verification results. **Conclusion** The dual-algorithm collaborative determination strategy of MBSD and moving F -test can achieve second-level response and non-destructive real-time monitoring of the pharmaceutical mixing process, with high sensitivity and strong robustness. It effectively improves the accuracy of the determination of the mixing end point and can meet the development needs of real-time release testing in the pharmaceutical industry, providing a reliable technical method for online quality monitoring of the drug mixing process.

Key words: near-infrared spectroscopy; mixing homogeneity; moving block standard deviation; moving F -test; endpoint determination; process analytical technology

口服固体制剂的生产质量高度依赖于原料药 (API) 与辅料的混合均匀性, 该工艺属性直接决定药品的剂量准确性、疗效一致性及临床安全性^[1]。传统混合均匀性评价多采用紫外分光光度法、高效液相色谱法 (HPLC) 等离线分析技术^[2-3], 尽管检测结果准确, 却存在操作繁琐、分析周期长、样品破坏性强且无法实现实时监测等固有局限性^[4], 难以适配制药工业向“实时放行检验” (RTRT) 智能化生产模式转型的发展需求。在此背景下, 过程分析技术 (PAT)^[5]为实现药品生产全过程质量实时监控提供了有效技术路径, 其中近红外光谱 (NIRS) 技术凭借快速、无损、无需样品预处理及可在线集成的独特优势, 已在制药过程监控与终点判断中得到广泛应用^[6-8]。

基于 NIRS 的混合终点判断方法主要分为定量与定性 2 类。定量方法通过构建光谱与 API 含量的校正模型可直接预测组分浓度, 检测准确性较高^[9-13], 但该方法需在混合过程中实时采样, 结合离线分析手段测定样品实际含量后再建立校正模型, 存在建模数据需求量大、检测周期长等现实问题。定性方法则可通过捕捉光谱信号的差异变化, 直接判断样品混合均匀性, 目前主流的定性方法主要包括主成分分析 (PCA)^[14]、移动块标准偏差 (MBSD)^[15]及移动 F 检验^[16-17]。

PCA 法通过降维处理提取光谱变异信息, 本质上是基于历史数据集的静态模型, 应用于动态在线监测时存在明显缺陷: 其一, 该方法对原料物性 (如粒度、水分) 的批次间正常波动极为敏感, 易将光谱基线的合理偏移误判为混合不均; 其二, 其捕获的最大方差方向易受与混合过程无关的物理干扰主导, 检测特异性不足。MBSD 法通过计算连续光谱的标准差均值表征光谱波动幅度, 对混合过程中的动态变化灵敏度较高, 但存在依赖经验阈值设

定、易受异常值干扰的不足^[18]。移动 F 检验基于方差齐性原理判断光谱变化的统计显著性, 具备坚实的理论基础, 却对混合过程中微小且持续的光谱变化敏感性不足, 易受检测噪声干扰。单一算法在实际生产应用中往往难以兼顾检测灵敏度与方法稳健性, 易出现终点误判问题^[19]。因此, 本研究基于上述现有方法的局限性, 提出 MBSD 与移动 F 检验相结合的双算法耦合策略, 通过融合趋势监测与统计检验的双重优势, 实现对混合状态的双重验证, 进而提升混合终点判定的准确性与鲁棒性, 旨在为制药混合过程的在线监测及 PAT 体系构建提供可靠的技术支撑。

1 材料

1.1 主要仪器

VIAMicroNIRPAT-U 型近红外光谱仪, 北京格致同德科技有限公司; HHD-30/15 型多功能混合机, 翰林航宇实业有限公司; 蓝宝石玻璃视窗, 翰林航宇实业有限公司; ML3002E/02 电子天平, 梅特勒-托利多仪器有限公司; Rephile 型纯水机, 美国 Millipore 公司; Agilent1260 型高效液相色谱仪, 安捷伦科技有限公司。

采用 MicroNIR Pro v3.2 软件进行光谱数据的实时采集。应用 Python PyCharm 2025.3.2 软件进行光谱的 Savitzky-Golay (SG) 一阶导数和标准正态变量 (SNV) 校正; 移动 F 检验及 MBSD 计算。

1.2 主要材料

对乙酰氨基酚原料药 (批号 012311184, 质量分数 99.0%), 河北冀衡药业股份有限公司; 糊精 (批号 230232), 安徽山河药用辅料有限公司; 对乙酰氨基酚对照品 (质量分数 $> 98\%$, 批号 202111), 中国食品药品检定研究院; 色谱级甲醇, 赛默飞有限公司; 氢氧化钠 (批号 230712), 天津天川化工有限公司; 磷酸氢二钠 (批号 230922), 西陇化工股

份有限公司；磷酸二氢钠（批号 230821），西陇化工股份有限公司；10%四丁基氢氧化铵（批号 240213），KIRSWELL 克斯韦尔试剂有限公司。

2 方法与结果

2.1 光谱的采集

称取糊精 2 375 g、对乙酰氨基酚 125 g，依次投入混合罐中，设定混合设备转速为 $15 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 。按图 1-A 所示安装近红外光谱检测装置，设置光谱采集参数：积分时间 10.5 ms，扫描次数 100 次。光谱采集采用重力感应触发模式，其核心原理为：利用倾角传感器实时监测混合罐体相对重力方向的姿态角，并预设触发角度区间；当罐体旋转进入目标角度范围时，传感器即刻输出硬件触发信号，在主控制器同步控制下，光谱仪完成即时光谱采集^[20-21]。该模式通过保证每个混合循环均在固定机械位置采集数据，有效消除罐体动态旋转带来的光谱测量位置随机性，显著提升光谱数据的一致性与可靠性，混合装置及重力感应触发原理如图 1-B 所示。

本研究采用单点在线监测方式，单次光谱采集无法完全覆盖整个混合空间。但在连续混合过程中，物料在罐体内持续循环与更新，单点探头所获取的是随时间动态更新的样本序列，可有效表征物料混合的收敛趋势；同时，重力感应触发可保证采集时刻罐体机械姿态固定，进一步降低测量位置的随机干扰，使同批次内的时间序列数据具备更高的可比性。

为验证所建方法的跨批次适应性与鲁棒性，按上述统一工艺平行制备 6 批对乙酰氨基酚-糊精模型药，批次编号依次为 250311、250317、250328、250405、250415、250422；各批次均采用相同物料、

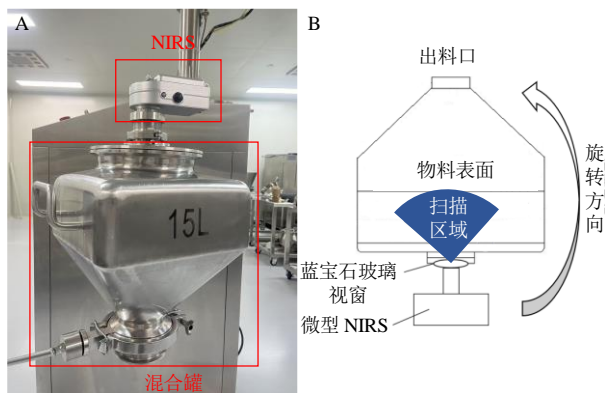


图 1 实验装置实物图 (A) 及示意图 (B)

Fig. 1 Physical (A) and schematic (B) diagram of experimental setup

仪器及操作参数，仅因实验时间不同存在物料物性、环境工况及设备状态的自然微差，其余制备与检测环节完全一致。

2.2 数据处理

2.2.1 特征波段的选择 NIRS 特征波段的筛选是保证混合均匀性监测准确性的前提，需兼顾官能团特征信息完整性、算法分析全局性及噪声干扰最小化，本研究最终选定 $908.10 \sim 1676.20 \text{ nm}$ 作为分析波段，依据如下：

(1) 特征信息全覆盖：该波段完整包含对乙酰氨基酚苯环 C-H 伸缩振动 ($1140 \sim 1220 \text{ nm}$)、酰胺 N-H 合频 ($1450 \sim 1550 \text{ nm}$)，以及糊精多糖 O-H 伸缩合频 ($1400 \sim 1600 \text{ nm}$) 等关键官能团的近红外响应^[22]，可充分捕获原料药与辅料的光谱特征差异，确保光谱波动与物料混合状态强相关。

(2) 算法分析全局性：本研究采用的 MBSD 与移动 F 检验均基于光谱整体波动与方差齐性分析， $908.10 \sim 1676.20 \text{ nm}$ 全特征波段可避免局部波段截断导致的敏感信号弱化，保证 MBSD 对整体光谱变异的量化能力，以及移动 F 检验对方差差异的识别可靠性。

(3) 噪声干扰可控性：后续预处理的 SG 卷积平滑与 SNV 变换可有效提升该波段的信噪比，无需通过窄波段筛选消除噪声，兼顾了信息完整性与数据质量。

2.2.2 光谱的预处理 为消除基线漂移、光散射效应及随机噪声的干扰，强化光谱特征信息、提升光谱信噪比，本研究在选定 $908.10 \sim 1676.20 \text{ nm}$ 特征波段基础上，本研究首先对原始光谱采用 SG 卷积平滑抑制高频噪声^[23]，随后进行 SNV 变换，以降低由颗粒散射与装填差异引起的乘性或加性效应^[24]；最后进行一阶导数处理以分离重叠吸收峰、强化与混合状态相关的微弱动态差异信号^[25]，提升光谱信号与混合状态的相关性。

S-G 卷积平滑参数的选择应以充分抑制噪声并尽可能保留原始谱形信息为基本原则。窗口点数过小，平滑作用有限，易导致噪声残留并放大在线采集过程中的随机扰动；窗口点数过大，则可能引起谱形失真、特征峰钝化，进而削弱与混合过程相关的有效化学信息。对于粉体近红外光谱而言，二阶多项式通常能够在降噪效果与谱形完整性之间取得较好平衡，因此本研究固定多项式阶次为 2，仅对窗口点数进行单因素考察。以“2.1”项下所述对

乙酰氨基酚-糊精模型药混合过程中,在重力感应模式下于固定机械位置采集的特征波段原始近红外光谱为研究对象,选取窗口点数 7、9、11、15、21 进行比较。为综合评价不同窗口条件下的平滑效果,本研究构建了噪声抑制比、谱形残差和峰形保持 3 个数据驱动评价指标,并进一步引入窗口鲁棒性偏好作为工程约束项,以反映中等窗口在在线 PAT 应用中的稳健性优势。

噪声抑制比用于表征平滑前后光谱噪声水平的变化,谱形残差用于表征预处理后光谱相对于原始光谱的整体偏离程度,峰形保持用于评价平滑后特征峰局部形貌的保留程度。窗口鲁棒性偏好并非由当前光谱直接测得的实验统计量,而是针对在线 PAT 应用场景引入的工程约束项,用于体现中等窗口在抗噪能力、跨批次适用性及过程稳定性方面的潜在优势。其偏好值以 11 点窗口为中心,根据窗口点数与 11 的距离按线性函数计算,窗口越接近 11,偏好值越高。

根据各评价指标在光谱预处理优选中的作用,以信号质量和信息保留为核心,以工程稳健性为约

束,以局部峰形特征为补充的参数优选原则,对噪声抑制比、谱形残差、峰形保持和窗口鲁棒性偏好指标进行归一化之后,权重分别设置为 0.40、0.30、0.05、0.25,计算综合得分。结果(表 1)显示,随着窗口点数增加,噪声抑制比逐渐升高,谱形残差持续增大,峰形保持能力逐渐降低,综合得分先升高后降低。其中窗口点数 11 时,综合得分达到最大值(0.652 145),该条件下噪声抑制比为 1.052 443,谱形残差为 0.000 895,峰形保持为 0.113 429,实现了降噪、谱形保真与峰形保持的最优平衡;窗口点数继续增大,虽降噪能力提升,但谱形偏差显著增加、峰形钝化严重,综合得分反而下降。最终确定本研究 SG 平滑参数为窗口点数 11、多项式阶次 2。

$$X' = (X - X_{\min}) / (X_{\max} - X_{\min})$$

X 为各指标值; X' 为各指标归一化数值; X_{\min} 指该指标在所有窗口点数下的最小值; X_{\max} 指该指标在所有窗口点数下的最大值

$$\text{综合得分} = 0.40 \times \text{噪声抑制比} + 0.30 \times \text{谱形残差} + 0.05 \times \text{峰形保持} + 0.25 \times \text{窗口鲁棒性偏好}$$

表 1 不同窗口点数下预处理评价指标及综合得分

Table 1 Preprocessing evaluation metrics and overall scores for different window sizes

窗口点数/个	噪声抑制比	谱形残差	峰形保持	窗口鲁棒性偏好	综合得分
7	1.038 52	0.000 805	0.150 037	0.6	0.546 593
9	1.040 85	0.000 838	0.129 956	0.8	0.593 824
11	1.052 44	0.000 895	0.113 429	1.0	0.652 145
15	1.112 05	0.001 299	0.079 559	0.6	0.585 638
21	1.260 00	0.002 801	0.044 232	0	0.454 863

2.3 数据分析

2.3.1 MBSD 法 MBSD 法通过计算连续光谱窗口内所有波长点标准差的平均值,量化混合过程中光谱数据的整体波动程度,进而直观反映物料的分布状态。其核心原理是在混合初期,原料药分布不均匀,导致连续采集的光谱间存在显著差异,此时 MBSD 值处于较高水平;随着混合过程的持续推进,物料分布逐渐趋于均匀,光谱间差异不断减小,MBSD 值随之下降并最终稳定在一个低水平平台^[26]。

2.3.2 移动 F 检验法 移动 F 检验法是一种基于统计假设检验的混合终点判断方法,其核心原理是通过检验连续光谱窗口间的方差是否存在显著性差异,从统计层面判定混合状态是否达到稳定。具体操作中,将计算得到的 F 值与预先设定的临界值 F_{crit} 进行对比:若 F 值持续小于 F_{crit} ,则接受零假

设,认为光谱波动无统计学差异,即判定物料达到混合均匀状态^[27]。

2.3.3 双算法协同判定终点规则 为避免单一算法受噪声扰动或统计偶然性影响而出现“伪终点”误判,本研究采用 MBSD 法与移动 F 检验法协同判定,并引入持续时间约束,形成三重终点判定条件。混合终点定义为“MBSD 平台稳定”与“移动 F 检验稳定”两大条件同时成立的最早时刻,具体规则如下。

(1) 移动 F 检验稳定条件:以窗口大小(ω , 单个滑动窗口内的光谱条数)构造滑动窗口,计算相邻窗口的方差比得到 F 值,并与临界值(F_{crit})进行比较,临界值 F_{crit} 的确定依赖于 F 分布的理论:确定分子自由度和分母自由度和显著水平。分子自由度为分子方差对应的样本量减 1,分母自由度为

分母方差对应的样本量减 1。 F_{crit} 的具体数值可以在统计学教材附录中找到 F 分布表, 根据分子自由度、分母自由度和显著水平找到对应的值。由当 F 值连续满足 $F < F_{crit}$, 且该状态持续时间 $\geq 1 \text{ min}$ (等价于连续满足不少于预设窗口数的判定点, 如连续 15 个窗口) 时, 判定移动 F 检验达到稳定。

(2) MBSD 平台稳定条件: 当 MBSD 值进入低波动平台区后, 其波动幅度在连续时间 $\geq 1 \text{ min}$ 内保持稳定, 则判定 MBSD 达到稳定。

(3) 协同终点输出: 选取同时满足上述 (1) (2) 2 个条件的最早时间点作为协同判定终点; 若任一条件未满足持续时间要求, 则不输出终点, 以此过滤混合末期的短随机扰动, 确保终点判定的准确性。

2.4 窗口敏感性和离散程度分析

ω 是 MBSD 算法模型的关键参数, 其取值直接影响算法的性能: 较大的窗口虽能有效抑制噪声干扰, 但易导致信号失真, 模糊光谱细节特征; 较小的窗口可保留更多光谱细节信息, 却会放大噪声带来的影响^[28]。因此, 确定最优 ω 至关重要。为避免出现瞬时均匀的假象, 敏感性分析采用离散化参数空间扫描方案, 选取 ω 为 15~45, 间隔设为 3。

设采集的光谱数据矩阵为 $A \in R^{N \times p}$, 其中 R 代表实数集, N 为光谱总数, p 为波长点数, $R^{N \times p}$ 表示 N 行 p 列的实数矩阵; 按 ω , 将光谱数据划分为连续重叠或非重叠的数据块, 每块包含 ω 条光谱,

滑动步长 (Δ) 取 1, 分别计算单个滑动窗口内的光谱数据块 (X_t) 的总体标准差 (σ)、极差 (R_t)、四分位距 (IQR_t)、变异系数 (CV) 以表征其离散程度。通过比较不同 ω 下各指标在混合初期的峰值及变化趋势, 最终选取使 σ 峰值最大且各批次响应一致的窗口作为 MBSD 算法的最优参数。结果如图 2、3 所示。

$$X_t = [a_{(t-1)\Delta+1}, a_{(t-1)\Delta+2}, \dots, a_{(t-1)\Delta+\omega}]$$

$$\sigma_t = \sqrt{\frac{1}{p-1} \sum_{j=1}^p (\bar{A}_{tj} - \frac{1}{\omega} \sum_{i=1}^{\omega} A_{tij})^2}$$

\bar{A}_{tj} 为窗口内第 j 个波长点的吸光度均值

$$R_t = A_{tij} \text{ 最大值} - A_{tij} \text{ 最小值}$$

$$IQR_t = Q_3(X_t) - Q_1(X_t)$$

Q_3 第 3 四分位数, Q_1 为第 1 四分位数

$$CV = \sigma_t / \bar{A}_t$$

\bar{A}_t 为窗口内所有吸光度的全局均值

结合图 2、3 对不同 ω 下光谱离散度指标的比较评估, 可以发现不同批次在各窗口条件下的离散指标整体变化趋势基本一致。随着窗口尺寸的增加, 各指标整体呈现逐渐下降或趋于稳定的趋势, 说明较大的窗口能够在一定程度上平滑光谱波动, 但同时也可能削弱对混合早期波动信号的敏感性。相比之下, 标准差 σ 在不同窗口条件下的响应变化最为明显, 能够更清晰地反映光谱波动程度的变化; 而 R_t 与 IQR_t 虽然同样体现离散程度, 但更易受到极端值或数据分布特征影响, 稳定性略逊; CV 则

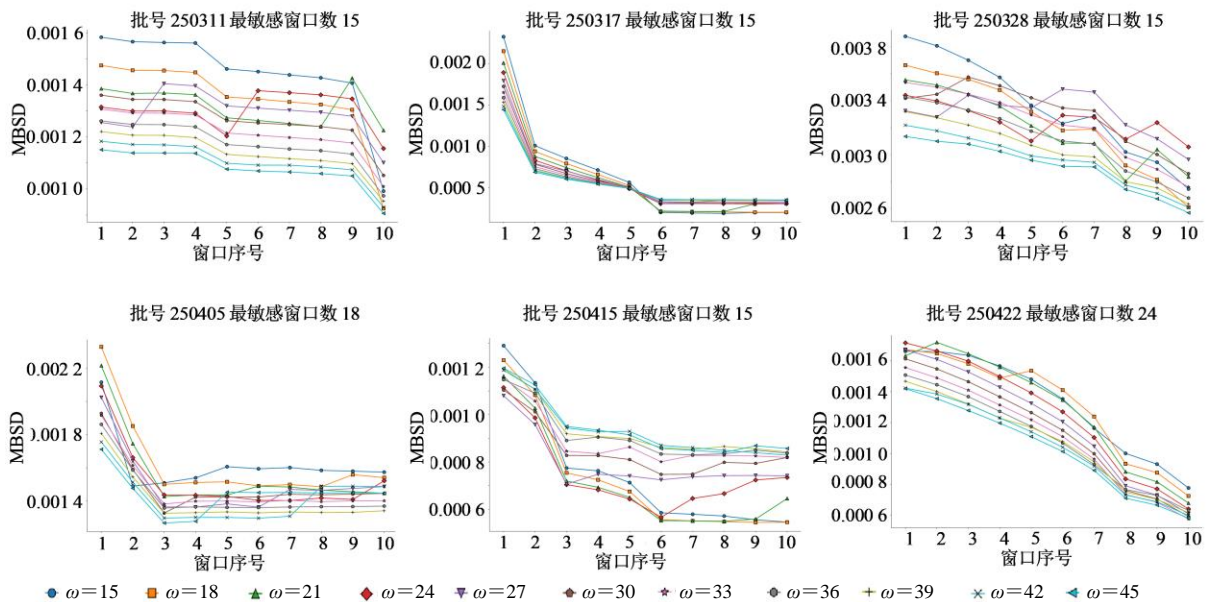


图 2 窗口大小敏感性分析

Fig. 2 Sensitivity analysis of window size

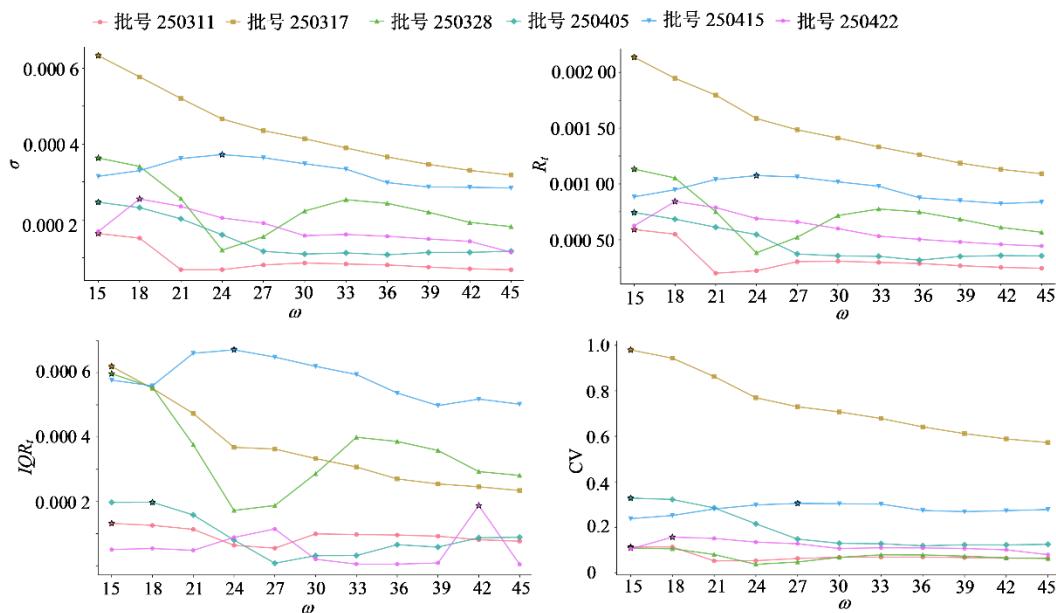


图 3 6 批光谱不同窗口大小的离散指标分析

Fig. 3 Dispersion metric of spectra from six batches at different window sizes

因受均值变化影响，在不同批次间波动幅度较大。因此，本研究以 σ 作为窗口参数选择的主要依据，并结合 R_t 、 IQR_t 与 CV 的变化趋势进行辅助验证，以提高窗口参数选择的可靠性。

进一步比较各批次在不同窗口条件下的 σ 峰值发现（图 3），不同批次表现出最高光谱波动性所对应的窗口 ω 存在一定差异：除批次 250405 与批次 250422 分别在 ω 为 18 和 24 时波动性最高外，其余批次均在 ω 为 15 时呈现最显著响应，其 σ 峰值为 $2.47 \times 10^{-4} \sim 6.33 \times 10^{-4}$ 。基于这一结果，本研究针对各批次分别采用其对应最高波动性的窗口参数，开展 MBSD 与移动 F 检验的协同判定分析。

不同批次“最敏感窗口”存在差异，可能来源于物料属性与工况微差，如粒径分布、水分含量、粉体流动性或静电特性、装料方式、环境湿度及设备状态等对混合收敛速度及光谱波动尺度的影响。窗口敏感性分析的意义在于避免采用单一固定窗口所造成的欠敏感或过度平滑问题，从而提升算法在不同批次条件下的适应性与可迁移性。

2.5 耦合判定分析结果

在确定窗口数后，对 6 个批次的混合光谱双模型进行计算，结果如图 4、5。

由图 4 可见，在混合初期，物料分布尚未均匀，连续采集的光谱差异显著，MBSD 值持续处于较高

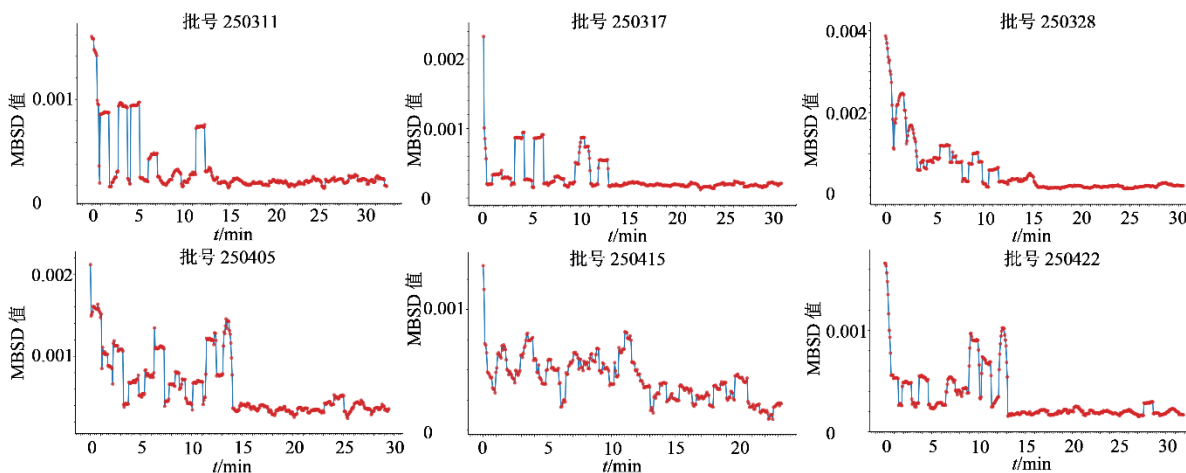


图 4 各批次 MBSD 模型

Fig. 4 MBSD models of different batches

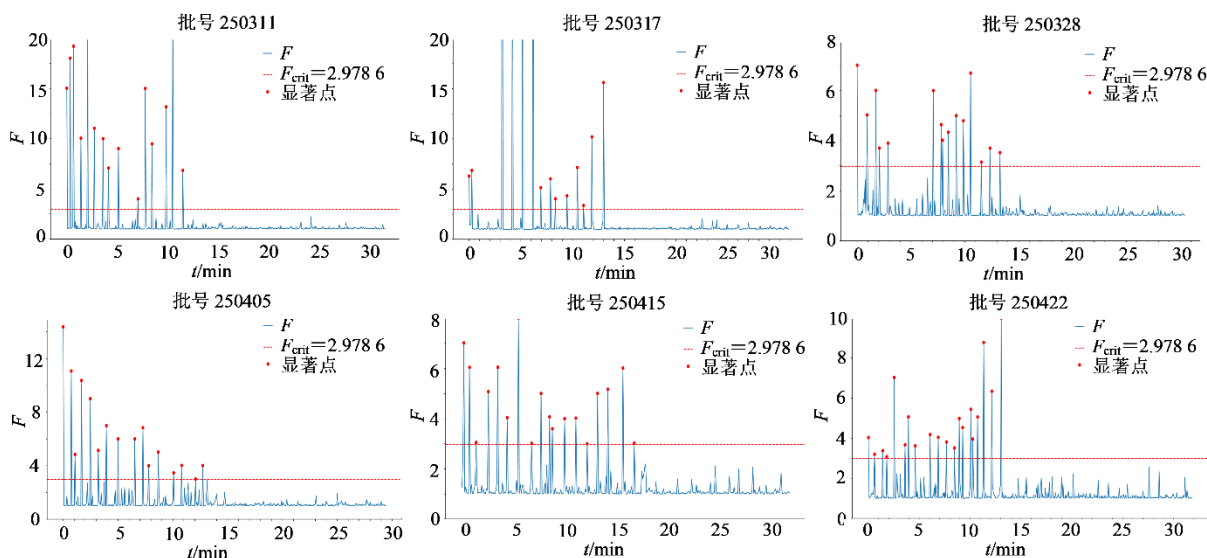
图 5 各批次移动 F 检验模型

Fig. 5 Moving F-test model for each batch

水平；随着混合进行，MBSD 值逐步下降，最终进入稳定平台，直观反映了物料分布渐趋均匀的光谱波动收敛过程。图 5 显示，移动 F 检验所得 F 值在混合初期频繁超过预设临界值 F_{crit} ，表明不同时间窗口间的光谱方差具有统计学显著性差异；随着混合状态改善， F 值逐渐回落并持续低于 F_{crit} ，从统计检验层面确认光谱波动已趋于稳定，标志着混合过程达到方差齐性。两图共同揭示，MBSD 从波动幅度趋势、移动 F 检验从统计显著性角度，分别刻画了混合状态由不稳定向稳定转变的动态过程，二者在变化趋势上呈现良好对应，为后续双算法协同判定提供了可视化依据。具体判定时间及对应数值见表 2。

由表 2 可知，MBSD 与移动 F 检验在各批次中并非始终同步指示终点，两者出现判定时间差异的现象较为明显。例如在批次 250328 中，移动 F 检验于 7 min 已显示均匀，而 MBSD 直至 13.5 min 仍

检测到波动；类似地，在批次 250405 中，MBSD 出现多个潜在终点时刻，而移动 F 检验仅提示一个稳定区间。这表明单一方法易受算法特性限制，可能产生“早停”或“多峰”误判。表 3 显示，即便在同一判定终点处，不同批次的 MBSD 数值波动范围较大 ($1.81 \times 10^{-4} \sim 5.13 \times 10^{-4}$)，说明若依靠固定阈值作为均匀标准，将难以适应实际生产中的物料与工艺变异。MBSD 值在批次间的非一致性，凸显了基于趋势判稳的优越性——它不依赖绝对数值，而是关注波动是否进入持续稳定阶段。综合 2、3 表可见，MBSD 与移动 F 检验在判定逻辑上具有互补性：前者捕捉光谱整体波动趋势，对持续变化敏感；后者基于统计检验，能够识别方差是否已趋同。二者耦合形成的双重验证机制，既能校正单一方法因噪声或随机波动导致的早期误判，也能避免因设定固定阈值而引发的适应性不足问题，从而在动态混合过程中提供更可靠、更稳健的终点判定依据。

表 2 混合终点判定时间对比

Table 2 Comparison of mixing endpoint determination times

批号	MBSD 终点/min	移动 F 检验终点/min	协同判定终点/min
250311	9.7、12.0、14.7	7.0、13.5	14.7
250317	10.0、14.5	3.0、14.0	14.5
250328	5.0、13.5	7.0、14.4	14.4
250405	6.0、11.0、15.0	13.5	15.0
250415	4.0、7.0、14.3	13.3	14.3
250422	14.1	14.0	14.1

表 3 MBSD 模型判定时间及对应数值

Table 3 Endpoint detection times and corresponding values determined by MBSD model

批号	判定时间/min	MBSD 值/($\times 10^{-4}$)
250311	9.7、12.0、14.7	3.33、3.32、3.43
250317	10.0、14.5	4.28、4.17
250328	5.0、13.5	2.98、3.29
250405	6.0、11.0、15.0	5.13、4.11、3.66
250415	4.0、7.0、14.3	5.09、3.88、3.98
250422	14.1	1.81

2.6 对乙酰氨基酚含量测定方法的建立

2.6.1 色谱条件 采用 Ultimate XB-C₈ (250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m) 色谱柱, 体积流量 1.0 mL \cdot min⁻¹, 柱温 30 $^{\circ}$ C, 流动相为甲醇:水 (90:10), 进样量 10 μ L, 检测波长 257 nm。

2.6.2 供试品溶液的制备 取混合粉末约 0.8 g, 精密称定, 置 250 mL 量瓶中, 加 0.4% 氢氧化钠溶液 50 mL 溶解后, 用水稀释并定容至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加 0.4% 氢氧化钠溶液 10 mL, 用水稀释并定容至刻度, 摇匀即得。

2.6.3 对照品溶液的制备 取对乙酰氨基酚对照品 200 mg, 精密称定, 置 250 mL 量瓶中, 加 0.4% 氢氧化钠溶液 100 mL 溶解后, 用水稀释至刻度, 摇匀, 精密量取 5 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加 0.4% 氢氧化钠溶液 10 mL, 用水稀释至刻度, 摇匀即得。

2.6.4 线性关系考察 精密量取对乙酰氨基酚对照品溶液, 用 0.4% 氢氧化钠溶液稀释, 配成质量浓度分别为 32、16、8、4、2 μ g \cdot mL⁻¹ 的系列对照品溶液, 以质量浓度 (X) 为横坐标, 峰面积 (Y) 为纵坐标, 拟合线性方程 $Y=28.192 X+1.604 2$, $R^2=0.999 2$, 线性范围 2~32 μ g \cdot mL⁻¹。

2.6.5 专属性考察 取糊精溶于 0.4% 氢氧化钠溶液作为阴性样品溶液, 另取 8 μ g \cdot mL⁻¹ 对乙酰氨基酚对照品溶液和供试品溶液, 按“2.6.1”项下方法进行测定。结果见图 6。辅料未对对乙酰氨基酚造成干扰, 专属性良好。

2.6.6 精密度考察 取质量浓度为 8 μ g \cdot mL⁻¹ 的对乙酰氨基酚对照品溶液, 按“2.6.1”项下方法进行测定, 测得对乙酰氨基酚峰面积的 RSD 为 0.46% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.6.7 稳定性考察 取对乙酰氨基酚供试品溶液分别于 0、2、4、6、12、24 h 进样检测, 测得对乙酰氨基酚峰面积 RSD 为 0.33%, 表明供试品溶液

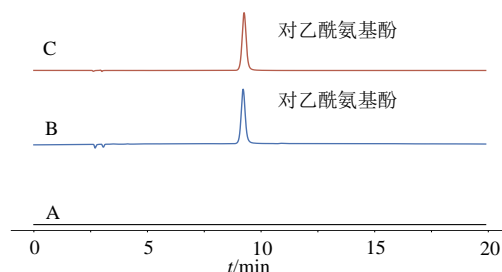


图 6 阴性样品 (A)、供试品 (B) 和对乙酰氨基酚对照品 (C) 的 HPLC 图

Fig. 6 HPLC chromatograms of negative sample (A), test sample (B), and paracetamol reference standard (C)

24 h 内稳定性良好。

2.6.8 重复性考察 平行制备 6 份对乙酰氨基酚供试品溶液, 测得对乙酰氨基酚质量分数的 RSD 为 0.82%, 表明方法重复性良好。

2.6.9 加样回收率考察 精密量取已知含量的对乙酰氨基酚溶液 2 mL, 随后定量加入对乙酰氨基酚对照品溶液, 随后进行测定, 计算得加样回收率为 105.37%, RSD 为 0.71%, 表明该方法准确度良好, 可用于测定对乙酰氨基酚的含量。

2.7 取样设计与样品含量分析

依据国家药品监督管理局 2022 年 1 月发布的《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则 (试行)》^[29], 于混合设备内选取 11 个代表性位点进行样品采集, 具体涵盖上部区域 (取样点 1~5)、转角边缘区域 (取样点 6~10) 及出料口 (取样点 11), 取样位置示意图见图 7。为降低取样与前处理过程中二次均化偏差的影响, 实验严格按上述指导原则开展检测与判定: 采用 HPLC 法测定样品中对乙酰氨基酚的含量, 计算所有样品的 RSD ($n \geq 10$), 若所有样品单值均处于均值 $\pm 10.0\%$ (绝对) 范围内, 且 11 个样品的 RSD 值 $\leq 5\%$, 则判定物料达到混匀状态; 若 $RSD > 5.0\%$, 则进一步测定剩余样品并按同一限度复核。

对检测所得数据进行综合分析, 既用于评价物料实际混合均匀性, 也为在线混合终点的判定结果提供佐证依据。离线 HPLC 检测结果无法等同于原位混合均匀性的“真值”, 本研究将其定位为法规与行业层面可接受的参照验证方法, 核心用于检验在线判定的混合终点时刻, 其物料混合状态是否满足相关均匀性要求。含量测定结果见图 7 和表 4。

在双算法协同判定终点时间为 14~15 min

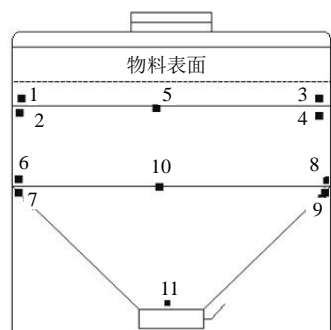


图 7 取样示意图

Fig. 7 Schematic of sampling positions

表 4 15 min 取样离线含量均匀性分析结果

Table 4 Results of off-line content uniformity analysis for samples taken at 15 min

批号	RSD/%	单一样品含量与均值的比值/%
250311	3.34	97.25~109.14
250317	4.52	92.27~105.54
250328	1.80	97.57~102.61
250405	2.65	96.61~104.59
250415	3.78	92.90~105.34
250422	3.11	95.04~105.08

的基础上,为保证批次间验证结果的可比性,本研究统一在 15 min 进行取样,并开展离线 HPLC 含量均匀性分析。结果表明,所有批次样品含量的 RSD 均不超过 5% (1.80%~4.52%),且所有单一样品的含量测定值均在整体均值的 $\pm 10\%$ 范围内(图 8),符合《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则(试行)》标准。离线 HPLC 的分析结果与在线双算法判定的混合终点高度吻合,验证了本研究所提出的 MBSD-移动 F 检验耦合策略在实际混合过程实时监测中具有可靠的准确性。

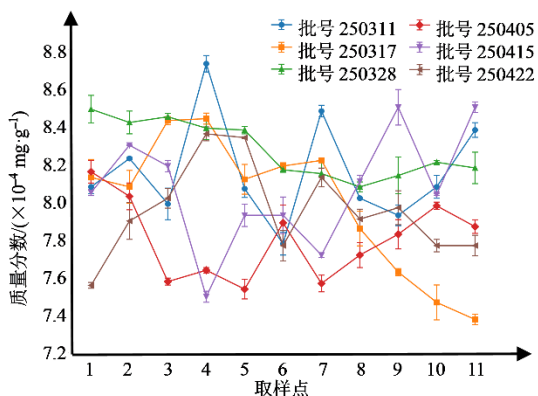


图 8 不同批次样品质量分数测定结果

Fig. 8 Determination results of mass fraction of samples from different batches

3 讨论

本研究提出的 MBSD-移动 F 检验双算法耦合策略,在药物混合终点判定中展现出显著的互补性。移动 F 检验依托严谨的统计学理论基础,但其对混合过程中幅度微弱且持续收敛的光谱变化敏感性不足,易产生“早停”误判,如批次 250328、250317 分别在 7、3 min 时即出现提前判定稳定的情况;MBSD 法则能直观表征光谱波动幅度与混合收敛趋势,但对瞬时噪声、局部物料扰动更为敏感,易识别出多个“疑似终点”,如批次 250405 在 6、11、15 min,以及批次 250415 在 4、7 min 时均出现多峰波动的假性终点信号。二者耦合后形成双重验证机制:MBSD 法可精准捕捉混合后期仍存在的光谱收敛或波动趋势,移动 F 检验法则从统计层面验证光谱方差是否真正达到齐性稳定,再结合持续时间约束过滤短时随机扰动,有效降低了“伪均匀”判定与噪声触发误判的风险,大幅提升了混合终点判定的鲁棒性。典型如批次 250328 中,MBSD 值持续处于较高水平直至 13.5 min,有效校正了移动 F 检验的早停信号;批次 250405 中,移动 F 检验的稳定判据则成功抑制了 MBSD 法因多峰波动可能引发的误判。

不同批次 MBSD 终点的绝对值存在明显差异($1.81 \times 10^{-4} \sim 5.13 \times 10^{-4}$),这表明固定阈值法易受物料物性与工艺工况微差(如粒径分布、水分含量、粉体流动性/静电特性、装料方式及环境条件等)的影响,实际适用性受限。因此,本研究采用“趋势判稳+统计验证”的协同思路更符合动态过程的在线监控需求。混合末期 MBSD 值偶发回升的现象,大概率与局部物料团聚体的破碎/再团聚、物料富集区间歇进入探头视场等瞬态空间不均因素相关,而持续时间约束的设置,可有效避免将此类短时波动误判为未达终点或虚假终点。

本研究中将离线 HPLC 检测定位为法规层面可接受的参照验证方法,而非原位混合均匀性的“真值”。尽管实验通过在混合设备内设置 11 个代表性位点取样,并严格依据指导原则的单值限度与 RSD 指标开展均匀性评价,最大程度降低了取样与前处理过程中的二次均化偏差,但该方法仍可能低估物料的局部瞬态不均问题。本研究核心聚焦于混合终点的精准判定,因此在达到判定终点后未进一步延长混合时间,对“过混合”状态开展系统考察。研究设计初期已考虑到混合过程遵循“不均匀-趋于均

匀-可能过混合”的连续演化规律,且实验中已将混合时间最长延长至 30~35 min,未观察到明显的过混合特征信号。即便如此,本研究提出的双算法耦合策略仍具备扩展至过混合识别的潜力:若过混合引发颗粒破碎、静电增强导致物料再团聚,或出现物料分层、再偏析等现象,通常会表现为 MBSD 值在稳定平台后再次出现波动或回升,同时移动 F 检验的方差齐性状态被破坏,具体体现为方差增大、 F 值回升,上述特征可作为过混合风险的有效预警信号。后续可通过在终点后继续延长混合时间,并结合多点取样验证,建立终点后物料状态的判别证据链。总体而言,该方法仍需在不同配方体系、不同混合设备及尺度下开展扩展验证,同时引入多探头同步布设与自适应延迟校正策略,进一步提升方法的普适性与模型可迁移性。

本研究仍存在一定局限性:(1)本研究仅在单一配方及特定混合设备条件下开展,尚需在不同物料属性(粒径分布、水分、黏性、静电特性等)与不同设备或尺度条件下进一步验证其普适性与可迁移性;(2)在线监测采用单点探头,尽管通过重力触发提高了时间序列可比性,但对混合空间异质性的捕捉仍受限,未来可通过多探头/多点布设并进行信息融合来增强空间代表性;(3)算法延迟与参数选择在工程放大中可能受工况变化影响,后续可结合在线自适应窗口选择与自适应延迟校正策略,进一步提升跨批次、跨设备应用的稳健性与工程可用性。后续研究可从以下方面改进:①在多配方、多设备条件下扩展验证,建立物料-设备-参数映射关系,提升方法普适性与可迁移性;②引入多探头同步监测与空间信息融合策略,增强对空间异质性的捕捉能力;③开发自适应窗口选择与在线延迟校正算法,降低工况变化对参数敏感性的影响,提升工程稳健性与实时性。通过上述措施,推动 MBSD-移动 F 检验耦合策略在制药混合在线监控中的工程化应用与智能化升级。

综上,本研究针对低剂量药物混合过程中均匀性难以实时准确判定的问题,提出了基于近红外光谱的 MBSD 与移动 F 检验双算法耦合监测策略,并引入“趋势判稳(MBSD 平台)-统计稳定(F 检验)-持续时间约束”的协同终点规则,降低了噪声扰动与“伪终点/早停”风险,实现了制药混合过程的秒级响应与无损实时监控,显著提升了终点判定的准确性与鲁棒性,可为 PAT、RTRT 提供可靠技术支撑。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 林兆洲, 杨婵, 徐冰, 等. 中药混合过程终点在线判定方法研究 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1089-1094.
Lin Z Z, Yang C, Xu B, et al. Online endpoint detection algorithm for blending process of Chinese materia medica [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(6): 1089-1094.
- [2] 张文婷, 王凯君, 路亚梅, 等. 中药甘青青兰提取过程的近红外及紫外可见双光谱在线监测 [J]. 分析测试学报, 2024, 43(5): 746-754.
Zhang W T, Wang K J, Lu Y M, et al. Near infrared and ultraviolet-visible dual-spectrum online monitoring of the extraction process of Chinese medicine *Dracocephalum tanguticum* maxim [J]. J Instrum Anal, 2024, 43(5): 746-754.
- [3] 薛忠, 徐冰, 张志强, 等. 药物粉末混合过程在线监控技术研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2016, 51(2): 91-95.
Xue Z, Xu B, Zhang Z Q, et al. Research progress of online monitoring technology for drug powder blending process [J]. Chin Pharm J, 2016, 51(2): 91-95.
- [4] 应泽茜, 杜伟锋, 江康丽, 等. 近红外光谱在中药材及饮片快速质量控制中的应用 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2584-2588.
Ying Z X, Du W F, Jiang K L, et al. Application of near-infrared spectroscopy in rapid quality control of Chinese material Medica and decoction pieces [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(6): 2584-2588.
- [5] 熊皓舒, 张婧, 章顺楠, 等. 中药制药过程分析技术方法学研究与应用进展 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(1): 22-29.
Xiong H S, Zhang Q, Zhang S N, et al. Methodology and application of process analytical technology (PAT) for traditional Chinese medicine manufacturing: A review [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(1): 22-29.
- [6] 余一鸣, 胡永慧, 韩立云, 等. 中药质量控制的研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(12): 2557-2563.
She Y M, Hu Y H, Han L Y, et al. Research progress on quality control of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(12): 2557-2563.
- [7] 杜晨朝, 赵安邦, 吴志生, 等. 近红外光谱结合不同变量筛选方法用于金银花提取过程中绿原酸量的在线监测 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3317-3321.
Du C Z, Zhao A B, Wu Z S, et al. Online control of chlorogenic acid in *Lonicerae Japonicae Flos* by near infrared spectroscopy combined with different variable selections [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(16): 3317-3321.

- [8] 李洋, 吴志生, 史新元, 等. 中试规模 and 不同提取时段的黄芩配方颗粒质量参数在线 NIR 监测研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(19): 3753-3756.
Li Y, Wu Z S, Shi X Y, et al. Research on quality parameters of *Scutellariae Radix* (formula particles) using on-line NIR in pilot with different extraction process [J]. China J Chin Mater Med, 2014, 39(19): 3753-3756.
- [9] 谢玉玉, 陈志慧, 侯雪玲, 等. 近红外光谱结合化学计量学快速测定阿里红饮片中齿孔酸含量 [J]. 光谱学与光谱分析, 2024, 44(10): 2981-2987.
Xie Y Y, Chen Z H, Hou X L, et al. A new method for determination of eburicoic acid in *Fomes officinalis Ames* by NIR combined with PLS [J]. Spectrosc Spectr Anal, 2024, 44(10): 2981-2987.
- [10] 彭璐, 吴卫刚, 范荫荫, 等. 基于近红外光谱分析技术的菊花品种识别及 3 种质量标志物含量快速测定 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(4): 898-901.
Peng L, Wu W G, Fan Y Y, et al. Identification of *Chrysanthemum* varieties and rapid determination of three quality markers based on near-infrared spectroscopy [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(4): 898-901.
- [11] 张卓昆, 闫春华, 岳承恩, 等. 近红外光谱法结合偏最小二乘法预测生物柴油中甲醇的含量 [J]. 理化检验—化学分册, 2024, 60(6): 606-611.
Zhang Z K, Yan C H, Yue C E, et al. Prediction of methanol content in biodiesel by near infrared spectroscopy combined with partial least square method [J]. Phys Test Chem Anal Part B Chem Anal, 2024, 60(6): 606-611.
- [12] 刘长青, 郝楠, 缪培琪, 等. 基于近红外光谱技术的金银花产地鉴别与酚酸类成分预测研究 [J]. 中草药, 2025, 56(16): 5959-5969.
Liu C Q, Hao N, Miao P Q, et al. Origin identification and phenolic acid compositions prediction of *Lonicerae Japonicae Flos* based on near-infrared spectroscopy technique [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(16): 5959-5969.
- [13] 王玉, 张哲雯, 杨柳, 等. 基于专利视角分析近红外光谱技术在中药领域的应用 [J]. 中草药, 2025, 56(15): 5668-5677.
Wang Y, Zhang Z W, Yang L, et al. Application analysis of near infrared spectroscopy technology in traditional Chinese medicine based on patent perspective [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2025, 56(15): 5668-5677.
- [14] 胡少文, 黄浪鑫, 余里辉, 等. 基于近红外光谱纯牛奶智能识别 [J]. 光谱学与光谱分析, 2025, 45(7): 1827-1833.
Hu S W, Huang L X, Yu L H, et al. Intelligent recognition of pure milk based on near infrared spectroscopy [J]. Spectrosc Spectr Anal, 2025, 45(7): 1827-1833.
- [15] 王小亮, 牛龙青, 张秉华. 近红外光谱在线监测多潘立酮片颗粒水分含量的研究 [J]. 药物分析杂志, 2024, 44(11): 1923-1931.
Wang X L, Niu L Q, Zhang B H. Study on in-line monitoring of water content in domperidone tablets particles by near infrared spectroscopy [J]. Chin J Pharm Anal, 2024, 44(11): 1923-1931.
- [16] Besseling R, Damen M, Tran T, et al. An efficient, maintenance free and approved method for spectroscopic control and monitoring of blend uniformity: The moving *F*-test [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 114: 471-481.
- [17] 杨婵, 徐冰, 张志强, 等. 基于移动窗 *F* 检验法的中药配方颗粒混合均匀度近红外分析研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(19): 3557-3562.
Yang C, Xu B, Zhang Z Q, et al. Near infrared analysis of blending homogeneity of Chinese medicine formula particles based on moving window *F* test method [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(19): 3557-3562.
- [18] Gao L L, Zhong L, Wei Y H, et al. End-point determination of the extraction processes for *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves by near-infrared spectroscopy [J]. Chemom Intell Lab Syst, 2022, 230: 104668.
- [19] Šašić S, Veriotti T, Kotecki T, et al. Comparing the predictions by NIR spectroscopy based multivariate models for distillation fractions of crude oils by *F*-test [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2023, 286: 122023.
- [20] 芮小博, 张宇, 曾周末. 旋转运动能量收集及其实现 [J]. 仪器仪表学报, 2020, 41(9): 1-11.
Rui X B, Zhang Y, Zeng Z M. Rotational motion energy harvesting technology and its realization [J]. Chin J Sci Instrum, 2020, 41(9): 1-11.
- [21] 王嘉力, 姜力, 刘宏. 基于三轴加速度计的多维力传感器静态自校正 [J]. 仪器仪表学报, 2008, 29(2): 432-435.
Wang J L, Jiang L, Liu H. Auto static calibration of multi-axis force sensor based on triaxial accelerometer [J]. Chin J Sci Instrum, 2008, 29(2): 432-435.
- [22] 唐妍, 吴佳, 徐建洁, 等. 密度泛函理论的氨基酸近红外非谐振动光谱解析 [J]. 光谱学与光谱分析, 2024, 44(11): 3149-3156.
Tang Y, Wu J, Xu J J, et al. Analysis of near-infrared anharmonic vibration spectra of amino acids using density functional theory [J]. Spectrosc Spectr Anal, 2024, 44(11): 3149-3156.
- [23] Rahman M A, Rashid M A, Ahmad M. Selecting the optimal conditions of Savitzky-Golay filter for fNIRS

- signal [J]. Biocybern Biomed Eng, 2019, 39(3): 624-637.
- [24] Jochemsen A, Alfredsen G, Martens H, et al. Exploring the use of extended multiplicative scattering correction for near infrared spectra of wood with fungal decay [J]. Chemom Intell Lab Syst, 2024, 252: 105187.
- [25] Yan Z P, Zhou F Y, Liang J, et al. Distinction and quantification of *Panax* polysaccharide extracts via attenuated total reflectance-Fourier transform infrared spectroscopy with first-order derivative processing [J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2024, 313: 124124.
- [26] 刘倩. 中药粉末混合过程分析和中试放大效应研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- Liu Q. Analysis of the mixing process of traditional Chinese medicine powder and study on the scale-up effect in pilot testing [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2014.
- [27] Fonteyne M, Vercruyse J, De Leersnyder F, et al. Blend uniformity evaluation during continuous mixing in a twin screw granulator by in-line NIR using a moving *F*-test [J]. Anal Chim Acta, 2016, 935: 213-223.
- [28] 黄兴国. 朝向团体标准的中药制造混合均匀度与水分近红外智能检测研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- Huang X G. Research on intelligent detection of mixing uniformity and moisture content in traditional Chinese medicine manufacturing towards group standards using near-infrared technology [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [29] 国家药监局药审中心. 关于发布《化药口服固体制剂混合均匀度和中控剂量单位均匀度研究技术指导原则(试行)》的通告 [EB/OL]. (2022-02-08) [2026-03-09] <https://amr.hainan.gov.cn/himpa/HICDME/zdyyz/yp/202301/P020230113419148072938.pdf>.
- Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration. 《Technical Guideline for the Study of Blend Uniformity and In-Process Dosage Unit Uniformity for Oral Solid Dosage Forms (Trial)》 [EB/OL]. (2022-02-08) [2026-03-09] <https://amr.hainan.gov.cn/himpa/HICDME/zdyyz/yp/202301/P020230113419148072938.pdf>.

[责任编辑 孙英杰]