[13] Wang D. Apoptosis of Lewis lung cancer cells were induced to by intestinal flora metabolite of protopanaxadiol saponins [J]. *Foreign Med Sci: Tradit Chin Med Drugs* (国外医学: 中医中药分册), 2002, 24(1): 43-44.
[14] Yoshikawa T, Furuya T. Saponia production by cultures of *Panax ginseng* transformed with *Agrobacterium rhizogenes* [J]. *Plant Cell Rep*, 1987, 6(6): 449.
[15] Huang Z X, Mu Y L, Zhou Y M, *et al*. Transformation of *Taxus brevifolia* Nutt. by *Agrobacterium rhizogenes* and production of taxol in hairy root [J]. *Acta Bot Yunnan* (云南植物研究), 1997, 19(3): 292-296.
[16] Huang B Q, Liu M X. Effects of fungal elicitors on peroxidase activities in hairy root cultures and transformed cells of *Salvia miltiorrhiza* [J]. *J Hubei Agric Coll* (湖北农学院学报), 2001, 21(3): 235-237.
[17] Gao W W, Guo S X. Effect of three endophytic fungi on growth of *Dendrobium candidum* and *Anoectochilus roxburghii* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(6): 543-545.
[18] Gao W W, Guo S X. Effects of endophytic fungal hyphae and their metabolites on the growth of *Dendrobium candidum* and *Anoectochilus roxburghii* [J]. *Acta Acad Med Sin* (中国医学科学院学报), 2001, 23(6): 556-559.
[19] Zhao S J, Li S L. Study on the physiological properties of vesicular-arbuscular mycorrhiza enhanced yield of Chinese chives [J]. *Soil Fertil* (土壤肥料), 1993, 4: 38-40.

近红外光谱在中药质量控制中的应用

史春香[1], 杨悦武[2], 郭治昕[2], 祝国光[1], 元英进[1]
(1. 天津大学化工学院 制药工程系, 天津 300072; 2. 天津天士力集团, 天津 300402)

摘 要: 介绍了现代近红外光谱的测量原理、与传统分析技术相比近红外分析技术的优势、模型建立常用的化学计量学方法, 讨论了近红外光谱法在药物分析领域和药物生产中的应用, 如判别药材产地、测定药材主要成分量、假药识别、在线检测等。近红外光谱分析技术具有操作简便、快速、非破坏、无污染等优势, 随着近红外技术及相关理论的发展, 将对中药的现代化起着非常重要的推动作用。

关键词: 近红外光谱; 建模; 化学计量学; 中药质量控制
中图分类号: R28 **文献标识码**: A **文章编号**: 0253-2670(2005)11-1731-03

Application of near-infrared spectroscopy in quality control of Chinese materia medica

SHI Chun-xiang[1], YANG Yue-wu[2], GUO Zhi-xin[2], ZHU Guo-guang[1], YUAN Ying-jin[1]
(1. Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China)

Key words: near-infrared (NIR) spectroscopy; modeling; chemometrics; quality control of Chinese materia medica

近红外光(near-infrared, NIR)是介于可见光(VIS)和中红外光(MIR 或 IR)之间的电磁波, 美国材料检测协会(ASTM)将近红外光谱区定义为波长 780～2 526 nm 的光谱区(波数为 12 820～3 959 cm-1), 习惯上又将近红外区划分为近红外短波(780～1 100 nm)和近红外长波(1 100～2 526 nm)两个区域[1]。

近红外光谱主要是由于分子振动的非谐振性使分子振动从基态向高能级跃迁时产生的。近红外光谱记录的是分子中单个化学键的基频振动的倍频和合频信息, 它常常受含氢基团 x—H(x=C、N、O)的倍频和合频的重叠主导, 所以在近红外光谱范围内, 测量的主要是含氢基团 x…H 振动的倍频和合频吸收。获得近红外光谱主要应用两种技术: 透射光谱技术和反射光谱技术。从近红外光谱中提取有用信息属于弱信息和多元信息, 需要充分利用现有的光机技术、电子技术和计算机技术进行处理。

与传统化学分析方法相比, 近红外光谱分析有如下鲜明的技术特点[2]: 分析速度快; 多种成分同时分析; 无污染分析, 样品不需特别的预处理, 不使用有毒、有害试剂; 无损伤分析; 实时分析和远距离测定; 操作简单, 分析成本低。然而该项技术是一种间接的分析技术, 它必须依赖常规的化学分析方法测定出特定背景范围内多个标准样品成分的化学值, 通过数学模型计算待测样品的成分量。近红外光谱已在各个领域发挥了重要作用, 本文主要就其在现代中药质量控制中具有的潜力进行分析。

1 近红外光谱模型的建立

与其他常规分析技术不同, 现代近红外光谱是一种间接分析技术, 它通过校正模型的建立实现对未知样本的定性或定量分析。其分析方法的建立主要由以下几个步骤构成: (1)

收稿日期: 2005-04-05

选择有代表性的校正集样本并测量其近红外光谱。(2)采用标准或认可的参考方法测定所关心的组成或性质数据。(3)根据测量的光谱和基础数据通过合理的化学计量学方法建立校正模型。在光谱与基础数据关联前，为减轻以至于消除各种因素对光谱的干扰，需要采用合适的方法对光谱进行预处理。(4)未知样本组成性质的测定。在对未知样本测定时，根据测定的光谱和校正模型适用性判据。要确定建立的校正模型是否适合对未知样本进行测定，如适合，则测定的结果符合模型允许的误差要求，否则只能提供参考性数据[3]。

可靠的定性和定量校正模型的建立是对未知样品的类别、组成或性质做出准确预测的前提。模型建立中所采用的化学计量学方法主要有：(1)定性分析方法，一般是用于确定分析样品在已知样品集中的位置[4]，如判别分析法(DA)，主成分分析法(PCA)、马氏距离法(MD)等，徐广通提出将PCA与MD相结合解决模型的适用性判断，克服了采用PCA自身进行判断界限不易量化的问题[5]。(2)定量分析方法，一般采用多波长下获得的数据并进行一定的数据处理才能获得准确可靠的分析结果，如主成分回归(PCR)、偏最小二乘法(PLS)、人工神经网络法(ANN)等，此外多元线性回归(Multiple Linear Regression，MLR)、拓扑(Topology，TP)等方法也在近红外光谱分析中得到应用。

2 近红外在中药中的应用

随着光学、计算机科学技术、化学计量学等各种科学技术的不断发展，近红外光谱技术的研究内容增多，其应用从农产品的实用技术扩展到其他许多领域，如石油化工、高分子化工和基本有机化工、食品工业、纺织工业和制药工业及临床医学等领域[6]。在药物分析领域中，近红外光谱不仅适用于分析药物的多种不同状态，还可用于不同类型的药品，如蛋白质、中草药、抗生素等。NIR更适用于对原料药纯度、包装材料等的分析与检测，以及生产工艺的监控，利用不同的光纤探头可实现生产工艺的在线连续分析监控[7]。近年来，近红外光谱在中药质量控制中开辟了广阔天地，在药材产地判定、有效成分定量分析、假药识别等领域具有很大的发展空间。

2.1 判定药材产地：NIR光谱分析技术能够以非破坏方式从样本直接获取分析信息，利用这个特性能够有效地避免样品因预处理所造成的微量(或次要)组分的损失以及组分存在形态变化[8]，最大限度地保留不同产地的相同种类中药材样本之间的微小差异，已经广泛用于判定人参[9]、丹参、黄芪等药材产地[10]。以黄芪作为例子，王平等[8]研究了不同产地中药材的NIR光谱。为了使样本具有代表性，从大量的片状样品中随机选样，内蒙古产77个，河南产80个。

将原始NIR谱图通过基线校正和方差处理，可以确定丰富信息区域与贫乏信息区域(图1)，同时截取方差变化最明显的区域作为研究范围，这样既减少了计算量，又保留了有用的信息区域。在图1中，可以观察到虚线始终高于实践，即河南的黄芪的标准偏差始终大于内蒙古黄芪的标准偏差，因此河南和内蒙古的地域差异对黄芪的品质影响较大。但是，若想有效地观察出不同产地中药材的NIR光谱的微小差异，则需要运用化学计量学方法建立相应模型，进一步的分析判别。

2.2 中药成分的测定：近年来，近红外光谱分析技术在药物活性组分的定量分析方面得到了广泛应用，这些应用包括天然产物和化学药物两方面。例如，对三七中的有效成分及总皂苷，冬虫夏草中的甘露醇、氨基酸以及黄连中的生物碱进行测定，透射和漫反射技术均有应用。传统的分析方法是不连续的，并且通常情况下1次分析只能测定1种成分或1个参数。而近红外光谱在线分析技术可以连续测定多个成分和多个参数，极大的缩短了分析时间，提高了分析效率。杨玉兰等[11]选用分光光度法对银杏叶样品中黄酮类化合物进行分析。利用定量分析中的自动优化功能选择出最佳谱图区、最佳光谱预处理方法及最佳主要成分维数，通过交叉证实得出相关系数大于0.90(图2)，预测样品相对偏差较小。使用该模型对5个待测样品进行测定，结果见表1。可以看出，将本方法应用于5个待测样品，预测相对偏差小，结果令人满意。

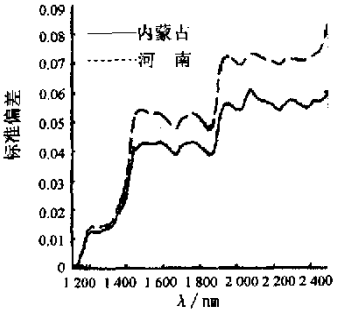

图1 黄芪样本的近红外光谱的标准偏差图

Fig. 1 Standard deviation of NIR spectra for *Radix Astragali* samples

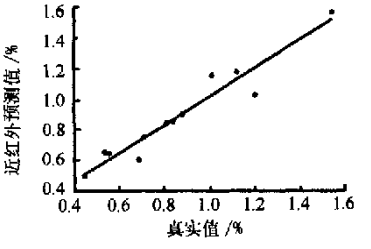

图2 银杏叶黄酮指标的内部交叉证实的相关图

Fig. 2 Flavonoid index in ginkgo leaves gained by interior cross validation

表1 银杏叶黄酮类化合物的预测值和实测值的比较

Table 1 Comparison between predicted and measured values of flavonoids in ginkgo leaves

样品号	预测值	真值	相对偏差	样品号	预测值	真值	相对偏差
1	0.56	0.54	−3.704	4	0.84	0.81	−3.704
2	0.71	0.70	−1.429	5	0.60	0.62	3.226
3	0.88	0.90	2.222				

因此傅立叶变换近红外光谱分析技术对中药有效成分

进行测定是可行的，且测定方法简单快速，样品无需处理，只需扫描出图谱(需时大约 1 min)，然后调用样品模型对待测成分进行预测即可。只要样品化学测定方法的精度高，那么近红外定量预测值精度就高，逼近真值。

2.3 近红外假药识别：伪劣药材是目前世界各国特别是发展中国家共同面临的问题之一，利用近红外建立中药假药识别系统，能够提高假药识别的速度和识别能力，满足基层现场快速鉴别的需要[12]。在国家食品药品监督管理局的支持下，中国药品生物制品检定所已经启动了近红外假药识别系统的科研项目。拟建立的假药识别系统包括有定性分析和定量分析两部分，先确定药品与其标签标示名称是否一致，再调用适当模型快速检验药品的质量或判别药品是否为特定企业的产品，这项工作的开展对打击假劣药品具有重要的意义。

胡昌勤等[13]已论证了近红外假药识别系统定性分析和定量分析的可行性，在药品的鉴别过程中，常采用马氏距离等指标，通过对样品光谱与标准光谱距离的定量描述，确定样本离校正集样本的差异，进而判其归属。此方法在对光谱匹配程度的检测和模型外推方面均很准确，将主成分分析法(PCA)与马氏距离结合，既可以充分利用 PCA 对采集的全光谱数据进行降维处理，较好的解决马氏距离计算时波长范围的选择问题，也可克服利用 PCA 进行自身界限判断不易量化的问题。此外结合导数光谱等手段，还可以提高鉴别的分辨率。而且现代近红外光谱仪已经较好的解决了模型传输的准确性，结合互联网技术，可以在全国范围内建立近红外假药识别模型网络系统，从而解决目前存在的假药危害。

2.4 近红外在线检测中药质量：传统的分析技术一般采用离线分析的手段，通常需要对待分析样品进行相应的预处理，存在分析结果滞后的缺陷。近红外技术可以克服以上缺点，使实验室和工厂的产品分析实现在线化，可以在几秒种内得到待测参数，与反馈控制技术联用后，实现生产过程的在线控制。近红外光谱能够连续测定多个参数，实现绿色分析，由于可以使用低成本的光纤，拓展了近红外光谱在线检测技术的应用范围和领域[14]。

由于近红外光谱在线检测技术突出的优点，已在石油化工、制药工程、农业与食品工业等多个领域得到了广泛和成功的应用。近红外光谱在线检测技术广泛应用于药物的生产过程，包括合成、混合、加工、制剂、压片及包装过程的在线监控。如利用近红外光谱在线检测原料的湿度和颗粒大小等。

通过借鉴近红外光谱在线检测技术在其他领域中的成熟应用，并结合中药的特点，近红外光谱在线检测技术在中药领域中有望得到更广泛的应用。它能够保证中药材质量的一致性，提高中药生产中间过程的可控性，提高中药制剂产品的均一性，从而推动我国中药现代化的进程。

3 结语

以上分析表明应用傅立叶变换近红外光谱对中药进行质量控制是可行的。中药的物理化学性质可在近红外光谱上获得完整表达，即近红外光谱包含了样品的物理化学性质的信息。只要在近红外光谱和物理化学性质之间建立一座桥梁，则可实现从辨别药材真伪，判断药材产地，到检测有效成分含量的流水线式综合分析。随着 NIR 分析方法在中药分析中的理论研究和应用越来越多，可以预计 NIR 技术在中药的质量检测中会有着极其广阔的应用前景。通过近红外光谱在中药中的成熟应用，并结合中药的特点，近红外光谱对中药研究和生产的现代化将会发挥重要的推动作用。

References:

[1] Gao R Q, Fan S F. Principle and application of modern near-infrared analysis [J]. *Anal Appar* (分析仪器), 2002, 3: 9-12.

[2] Cao G. Application of modern near-infrared analysis in refine sugar and pharmacy [J]. *Trop Agric Eng* (热带农业工程), 2003, 2: 8-12.

[3] Zhang L, Qiu F P, Yu J. Modern near-infrared spectroscopic techniques [J]. *J Changchun Univ Technol: Nat Sci* (长春工业大学学报：自然科学版), 2003, 24(4): 23-25.

[4] Xu G T, Yuan H F, Lu W Z. Development of modern near-infrared spectroscopic techniques and its applications [J]. *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 2000, 20(2): 134-142.

[5] Xu G T, Yuan H F, Lu W Z. Study of quantitative calibration model suitability in near-infrared spectroscopy analysis [J]. *Spectrosc Spectr Anal* (光谱学与光谱分析), 2001, 21(4): 459-463.

[6] Davies T. The history of near-infrared spectroscopic analysis: past, present and future-"From sleeping technique to the morning star of spectroscopy" [J]. *Anal Mag*, 1998, 26(4): 17-19.

[7] Wang J, Zhang R H, Ma C Y. Application of near-infrared spectroscopy in pharmacy [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1999, 30(1): 39-43.

[8] Wang P, Chen Z Q, Xie H P, *et al*. Preliminary study on traditional Chinese medicine samples of different geographical areas based on near-infrared spectra [J]. *J China West Normal Univ: Nat Sci* (西华师范大学学报：自然科学版), 2004, 25(1): 92-95.

[9] Woo Y A, Cho C H, Kim H J, *et al*. Classification of cultivation area of ginseng by near-infrared spectroscopy and ICP-AES [J]. *Microchem J*, 2002, 73: 299-306.

[10] Woo Y A, Kim H J, Cho J H, *et al*. Discrimination of herbal medicines according to geographical origin with near-infrared reflectane spectroscopy and pattern recognition techniques [J]. *Pharm Biomed Anal*, 1999, 21: 407-413.

[11] Yang Y L, Wu L Q, Wang J H. Near-infrared spectroscopy technology on ginkgo leaves flavonoids [J]. *J Henan Univ Sci Technol: Agric Sci* (河南科技大学学报：农学版), 2003, 23(2): 5-7.

[12] Henrique S, Scafi F, Pasquini C. Indentification of counterfeit drugs using near-infrared spectroscipy spectroscopy [J]. *Analyst*, 2001, 126: 2218-2224.

[13] Hu C Q, Feng Y C. Discussion on hypothesis and possibility of indentification of counterfeit drugs using near-infrared spectroscopy [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2004, 18(4): 250-252.

[14] Hu G L, Lu X Y, Cheng K, *et al*. Application potentials of on-line infrared spectroscopy technology in manufacturing of traditional Chinese medicine [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2003, 28(12): 1117-1119.