

基于近红外光谱的驴胶补血颗粒浓缩过程研究

刘雪松¹, 李梦茹¹, 王致远¹, 陶玲艳¹, 谷陟欣², 吴永江^{1*}

1. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310058

2. 九芝堂医药股份有限公司, 湖南 长沙 410205

摘要: 目的 采用近红外光谱(NIRS)技术检测驴胶补血颗粒(LBG)浓缩过程中的固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度3个质控指标,建立LBG浓缩过程中多质控指标的快速定量分析方法。方法 分别采用称量法测定固含量,苯酚-硫酸法测定总多糖,HPLC法测定阿魏酸;以LBG浓缩过程中固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度为质控指标,利用偏最小二乘(PLSR)法进行参数优化,并建立定量校正模型。结果 各个指标的校正模型相关系数(r)均大于0.945 0。RMSEP和RMSEV非常接近,并且RSEP值均小于10%。建立的PLSR模型具有模型性能好、预测精度高的优点。结论 NIRS技术结合化学计量学在LBG浓缩过程的质量控制中具有潜在的应用价值。

关键词: 近红外光谱技术; 驴胶补血颗粒; 浓缩过程; 偏最小二乘法; 固含量; 总多糖; 阿魏酸

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)22-3997-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.22.011

Study on concentrating process of Lvjiao Buxue Granule by near infrared spectroscopy

LIU Xue-song¹, LI Meng-ru¹, WANG Zhi-yuan¹, TAO Ling-yan¹, GU Zhi-xin², WU Yong-jiang¹

1. College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

2. Jiuzhitang Group Co., Ltd., Changsha 410205, China

Abstract: **Objective** To establish rapid quantitative analysis models of multiple indicators for quality control in the concentrating process of Lvjiao Buxue Granule (LBG) by means of near infrared spectroscopy (NIRS). **Methods** The solid content (SC), total polysaccharides concentration (TPC), and ferulic acid concentration (FAC) were determined by weighing method, phenol-sulfuric acid method, and HPLC method, respectively. Calibration models of them were established with partial least squares regression (PLSR) method. The established models were applied to predicting the unknown samples for testing the performance of the models. **Results** The correlation coefficients (r) of SC, TPC, and FAC were all above 0.945 0. The root mean square error in calibration (RMSEC) and root mean square error in prediction (RMSEP) were very close, and the relative standard errors of predictions (RSEP) were all less than 10%, indicating that the models predicted and performed well. **Conclusion** NIRS technique combined with chemometrics can provide a novel efficient and environmental approach for the fast simultaneous determination of key quality indicators friendly, and have the potential application value in the concentration process of LBG.

Key words: near infrared spectroscopy technique; Lvjiao Buxue Granule; concentrating process; partial least squares regression; solid content; total polysaccharides; ferulic acid

中药提取液的浓缩过程是现代中药生产过程的关键操作之一,也是中药生产过程中最耗能,质量控制相对较难的工段^[1-2]。常规的浓缩过程质量控制没有快速、有效的监测方法,大多数以经验方法为主,这样不仅会直接影响到后续的醇沉或者干燥过程^[3],而且会导致中药制剂成分量不均一。本实验将近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)

技术应用于驴胶补血颗粒(Lvjiao Buxue Granule, LBG)浓缩过程,可以实现中药浓缩过程的实时监控,提高LBG的产品质量。从20世纪80年代开始到现在,随着化学计量学与计算机技术的发展,NIRS以其分析速度快、不破坏样品、不污染环境等优点,迅速推广成为一门独立的分析技术^[4]。近红外光是指波长在780~3 000 nm,介于可见光和中红外

收稿日期: 2016-07-26

基金项目: 国家“重大新药创制”——现代中药创新集群与数字制药技术平台(2013ZX09402203); 长沙市科技计划重点项目(K1204019-31, K1306024-31, K1404016-31)

作者简介: 刘雪松,男,研究员,研究方向为药品生产过程分析及质量控制。Tel: (0571)88208621 E-mail: liuxuesong@zju.edu.cn

*通信作者 吴永江,男,教授,博士生导师,研究方向为中药质量分析与控制。Tel: (0571)88208455 E-mail: yjwu@zju.edu.cn

之间的电磁辐射波^[5], 其光谱信息来源于分子内部振动的倍频吸收与合频吸收。NIRS 区与有机分子中含氢基团(O-H、N-H、C-H)振动的合频和各级倍频的吸收区一致, 通过扫描样品的 NIRS, 可以得到样品中有机分子含氢基团的特征信息。如今, NIRS 技术已经广泛应用于农业、食品、石油化工及制药等领域^[6-8]。在中药质量控制领域, NIRS 技术的应用也非常广泛^[9], 包括中药材质量鉴定^[10]、生产过程在线、离线检测以及中药成分快速测定等质量分析领域^[11-13]。

LBG 是由阿胶、黄芪、熟地黄、当归、白术和党参等几种中药材制成的复方制剂^[14], 具有滋阴补血、健脾益气的功效, 其生产过程包括提取、浓缩、醇沉等多个工艺环节。其中, 黄芪、当归、白术以及党参这几味药材中均含有大量的多糖成分。多糖具有广泛的药理作用, 包括调节机体免疫、抗凝血和止血作用、造血、抗氧化等^[15-16], 其止血作用与其促进血小板聚集作用^[17-18]有关。阿魏酸是 LBG 中当归和党参共同含有的成分^[19], 是一种酚酸, 具有补血活血、抗炎和抗血小板聚集、扩张冠脉血管、增加冠脉流量、改善心肌缺血、提高机体免疫等多种功效^[20]。因此, 把固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度这 3 种指标作为 LBG 浓缩过程中的质控指标。本实验尝试将 NIRS 技术引入到中药 LBG 浓缩生产过程, 实现对 LBG 提取液浓缩过程中固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度的快速测定。本实验成果有望发展形成一种快速无损、高效便捷的浓缩过程关键指标的测定方法, 为中药浓缩过程的在线监测、浓缩终点的快速判断提供可靠的方法。

1 仪器与材料

Agilent 1200 高效液相色谱仪, 美国 Agilent Technologies; ANTARIS II 傅里叶变换近红外光谱仪, Thermo Scientific, 配有透射检测器、采样系统以及 Result、TQ Analyst 等数据处理软件; 紫外可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司; 电热恒温鼓风干燥箱、电热恒温水浴锅(220 V, 50 Hz), 上海精宏实验设备有限责任公司; FA2004 电子天平, 上海越平科学仪器有限公司; 梅特勒 XS105DU 型电子天平, 瑞士 Mettler Toledo 公司; H1650-W 高速离心机, 长沙湘仪离心机仪器有限公司。

LBG 浓缩液样品, 九芝堂股份有限公司提供, 根据取样日期进行编号, 具体如表 1 所示, 每批 11 个样品; 对照品阿魏酸(质量分数 99.32%, 批号

MUST-15051210) 和葡萄糖(质量分数 98.00%, 批号 MUST-15041507)均由成都曼斯特生物科技有限公司提供; 甲醇、乙腈, 色谱级, Merck 公司; 磷酸, 色谱级, 阿拉丁公司。

表 1 6 批 LBG 浓缩液样品的编号信息

Table 1 Sample information about six batches of LBG

样品批次	取样时间	样品编号
第 1 批样品	2015-11-16	15111601~15111611
第 2 批样品	2015-11-30	15113001~15113011
第 3 批样品	2015-12-16	15121601~15121611
第 4 批样品	2015-12-28	15122801~15122811
第 5 批样品	2016-01-10	16011001~16011011
第 6 批样品	2016-01-22	16012201~16012211

2 方法与结果

2.1 NIRS 采集

LBG 浓缩过程共需要 6 h, 从沸腾(0 min)开始取样, 每 30 min 取 1 次样品, 约 11 个样品, 共采集 6 批浓缩实验样品。光谱采集条件: 吸光度数据格式为 Absorbance, 扫描范围为 4 000~12 000 cm^{-1} , 扫描次数为 32 次, 分辨率为 8 cm^{-1} 。光纤投射式探头光程, 以空气为参比。

2.2 固含量的测定

取烘干至恒定质量(连续 2 次称定质量差异小于 5 mg)的扁形瓶(X_0), 精密量取 LBG 浓缩液 2 mL 置于扁形瓶中, 精密称定质量(X_1), 置烘箱中 105 $^{\circ}\text{C}$ 烘 5 h, 取出置干燥器中冷却 30 min, 称定质量, 再置烘箱中烘 1 h, 称定质量(X_2), 质量差异 5 mg 以上者继续置烘箱中干燥, 直至差异小于 5 mg。根据减少的质量, 计算供试品溶液中的固含量。

$$\text{固含量} = (X_1 - X_2) / (X_1 - X_0)$$

2.3 苯酚-硫酸法测定总多糖量

2.3.1 供试品溶液的制备 每批 LBG 浓缩液均用蒸馏水稀释 5 000 倍, 然后以 13 000 r/min 高速离心 10 min, 取上清液, 得供试品溶液, 待用。

2.3.2 对照品溶液的制备 精密称定干燥至恒定质量的无水葡萄糖 10.35 mg, 置 100 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得 103.5 $\mu\text{g/mL}$ 的葡萄糖对照品溶液。

2.3.3 苯酚溶液的制备 用移液管准确量取 6 mL 重蒸苯酚于 100 mL 量瓶中, 加蒸馏水定容至刻度, 即得 6% 苯酚水溶液。

2.3.4 线性关系考察 精密量取葡萄糖对照品溶液 0.1、0.2、0.4、0.5、0.6、0.8、1.0 mL, 分别置于

10 mL 具塞刻度试管内,用蒸馏水定容至 2.0 mL。然后分别加 1.0 mL 6%苯酚溶液,摇匀静置片刻,分别向各试管缓慢加入 5.0 mL 浓硫酸,缓慢摇匀,静置 30 min,冷却至室温。另取 2.0 mL 蒸馏水,作为空白对照同上操作,在 490 nm 处测定吸光度(A)值。以葡萄糖质量为横坐标(X),A 值为纵坐标(Y),绘制标准曲线,计算回归方程为 $Y=0.006\ 3\ X+0.101\ 9$, $r=0.999\ 1$,表明葡萄糖在 10.35~103.5 μg 时质量与 A 值呈良好线性关系。

2.3.5 稳定性试验 精密量取按“2.3.1”项下方法制备的批号 15122807 样品溶液 0.1 mL,按“2.3.4”项下方法显色,并在显色后 0、5、10、15、20、25、30 min 时,在 490 nm 处测定 A 值。结果 RSD 为 0.28%。表明样品溶液在 0.5 h 内 A 值基本不变,表明样品溶液在 0.5 h 内稳定。

2.3.6 精密度试验 精密量取按“2.3.1”项下方法制备的批号 15122807 样品溶液 0.1 mL,按“2.3.4”项下方法测定 6 次。A 值的 RSD 为 0.71%,表明仪器精密度良好。

2.3.7 重复性试验 精密量取按“2.3.1”项下方法制备的批号 15122807 样品溶液 0.1 mL,平行 6 份,按“2.3.4”项下方法测定 A 值,计算多糖量。结果多糖量的 RSD 为 1.23%,表明该方法重复性良好。

2.3.8 加样回收率试验 取已测定的批号 15122807 的 LBG 浓缩液样品,分别设置样品中多糖量的 80%、100%、120%为低、中、高水平,每个水平 3 个样品,共 9 个样品。分别精密加入相应量的低、中、高质量浓度的葡萄糖对照品溶液,每份均按“2.3.1”项方法处理后按“2.3.4”项下方法进行操作及测定,计算多糖量及回收率。结果回收率为 98.92%~100.30%,RSD 值为 1.09%。表明方法准确可靠,符合定量测定要求。

2.4 HPLC 法定量测定阿魏酸

2.4.1 供试品溶液的制备 6 批 LBG 浓缩液样品分别稀释 10 倍,然后以 13 000 r/min 高速离心 10 min,取上清液,得供试品溶液,待用。

2.4.2 色谱条件 色谱柱为 Waters CORTECS-C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 2.7 μm);进样量 10 μL ;体积流量 0.8 mL/min;柱温 30 $^{\circ}\text{C}$;检测波长 316 nm;流动相为 0.1%磷酸水溶液-乙腈;洗脱梯度:0~10 min, 12%乙腈;10~35 min, 12%~20%乙腈;35~40 min, 20%乙腈;之后再运行 5 min。

2.4.3 线性关系考察 精密称取阿魏酸对照品 5.51

mg 于 100 mL 棕色量瓶中,甲醇溶解并定容至刻度,即得 55.1 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液。分别量取该溶液 0.2、0.4、0.6、0.8、1.0、1.5、2.0、5.0 mL,置 5 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度。将上述对照品溶液在“2.4.2”项色谱条件下进样分析。以峰面积(Y)对对照品质量浓度(X)进行线性回归,得回归方程: $Y=69.39\ X-16.10$, $r=0.999\ 9$ 。结果表明阿魏酸在 4.016~20.080 $\mu\text{g/mL}$ 线性关系良好。

2.4.4 稳定性试验 精密量取按“2.4.1”项下方法制备的批号 16011003 样品溶液,并在“2.4.2”项色谱条件下 12 h 内每隔 2 h 进样测定峰面积,6 次峰面积的 RSD 为 1.22%,说明阿魏酸在 12 h 内稳定性良好。

2.4.5 精密度试验 精密量取按“2.4.1”项下方法制备的批号 16011003 样品溶液,并在“2.4.2”项色谱条件下连续进样 6 次,峰面积的 RSD 为 1.24%,说明仪器精密度良好。

2.4.6 重复性试验 取批号 16011003 的 LBG 浓缩液样品,共 6 份,按“2.4.1”项下方法制备供试品溶液,精密量取适量在“2.4.2”项色谱条件下测定峰面积,计算得其质量浓度的 RSD 为 1.05%,说明该方法重复性良好。

2.4.7 加样回收率试验 取已测定的批号 16011003 的 LBG 浓缩液样品,分别设置样品中阿魏酸量的 80%、100%、120%为低、中、高质量浓度,每个质量浓度 3 份样品,共 9 份样品。分别精密加入相应的低、中、高质量浓度的对照品溶液,每份均按“2.4.1”项方法处理后,按“2.4.2”项液相色谱条件进样分析,计算阿魏酸量及其回收率。结果显示阿魏酸的回收率为 99.89%~101.20%,RSD 值为 0.39%。表明方法准确可靠,符合定量测定要求。

2.5 数据处理方法与模型性能评价指标

选择合适的波段,在适宜的光谱预处理基础上,剔除异常值,采用偏最小二乘回归(PLSR)法建立 NIRS 与固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度这 3 个质控指标之间的定量校正模型。以相关系数(r),校正集均方根误差(root mean square error in calibration, RMSEC)及预测集均方根误差(root mean square error in prediction, RMSEP)为指标优化建模参数,考察模型性能^[21]。当模型 r 越接近 1,说明模型分析准确度越高。当 RMSEC 和 RMSEP 较小且彼此接近时,模型越稳定,且具有较高的预测能力。同时以相对预测偏差(relative standard

errors of prediction, RSEP) 来考察模型的预测误差。

2.6 3种质控指标测定结果

LBG 浓缩过程中固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度的测定结果见图 1。可以看出, 浓缩过程中固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度均随着浓缩进程而不断增加, 并在一定时间后趋于稳定。但是, 不同批次浓缩液中固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度均存在一定的差异。

2.7 光谱分析

2.7.1 异常样品的剔除

在实验过程中, 光谱仪本身的误差、操作误差、波长的漂移、测量环境的变

化和样本预处理不当等原因均会导致异常样品的产生, 异常样品存在会影响模型的准确性和适用性, 因此必须将其从校正集中剔除。

本实验采用马氏距离^[22]来判断异常样品。马氏距离是表示数据的协方差距离, 能够有效地计算 2 个未知样品光谱间的相似度。如图 2 所示, 样品 15111605、15113002 和 16012202 的马氏距离远远超过阈值, 因此判定样品 15111605、15113002 和 16012202 为异常值并剔除。

2.7.2 光谱预处理方法的选择

在对 NIRS 进行分析之前, 为了提高模型的预测准确性, 减少环境的变化(如温度、湿度等)对光谱的影响, 需要对采集的原始光谱进行处理。导数处理可以改善分离度, 有效净化图谱信息, 但会引进噪音, 降低信噪比。平滑可以有效减低高频随机噪声。多元散射校正方法(MSC)处理可以有效地消除散射影响, 增强了与成分含量相关的光谱吸收信息。因此本实验在进行光谱预处理时, 将 MSC、导数法和平滑方法结合起来, 以校正模型的 r 、RMSEC 为指标, 选择最优的预处理方法。本实验通过交互验证法比较了不同预处理方法对固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度模型性能的影响, 以 r 和 RMSEC 为指标, r 值越接近 1, 且 RMSEC 越小, 表明模型预测结果越准确。由表 1 可知采用 MSC、Norris 平滑及一阶导数平滑滤波法处理, 建模效果比较理想。LBG 浓缩样品原始光谱图经过 MSC、一阶导数法和 Norris 平滑预处理后的光谱图见图 3。

2.8 未知样品的预测

用 MSC+一阶导数+Norris 平滑预处理方式建立的模型预测 LBG 浓缩过程中的未知样品, 预测结

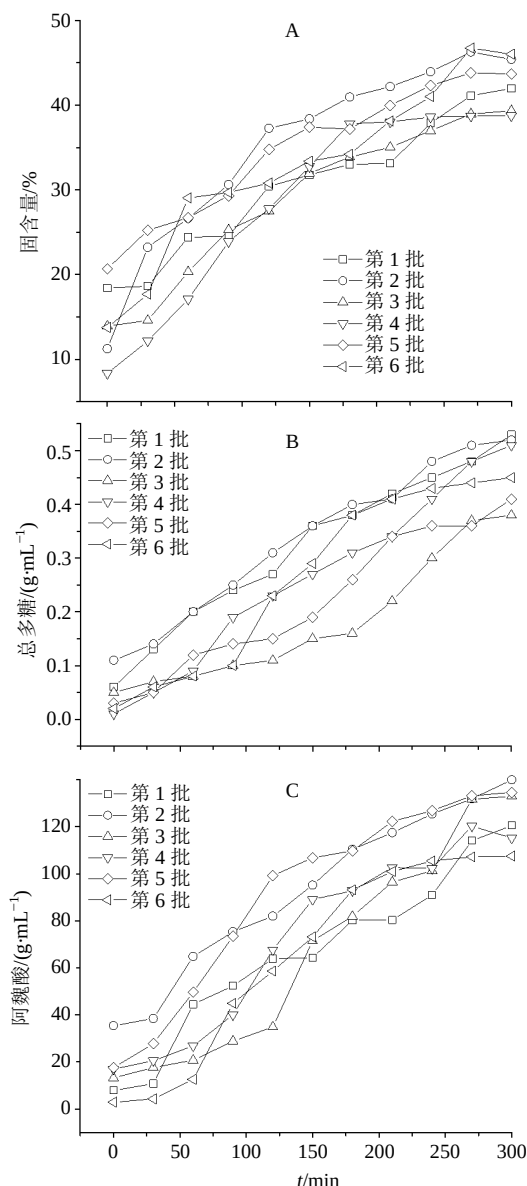


图 1 不同批次 LBG 样品浓缩过程中固含量 (A)、总多糖质量浓度 (B) 和阿魏酸质量浓度 (C) 的变化曲线

Fig. 1 Time evolution of SC (A), TPC (B), and FAC (C) in different batches of LBG concentrating processes

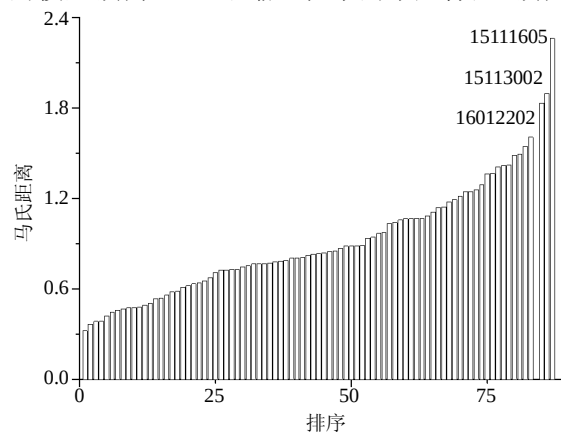


图 2 马氏距离异常光谱判别

Fig. 2 Discrimination of spectral outlier by Mahalanobis distance

表 1 不同光谱预处理方法对模型的影响

Table 1 Effect of different pretreatments on models

指标	光谱预处理方法	波段/cm ⁻¹	<i>r</i>	RMSEC	RMSEP	FACTORS
固含量	NORRIS 平滑+一阶导数+MSC	5 850~5 985	0.967 0	2.190 1	2.537 2	4
	NORRIS 平滑	5 850~5 978	0.963 8	2.521 3	2.312 5	3
	S-G 平滑滤波	5 445~5 847	0.966 9	2.473 6	2.421 3	5
	一阶导数	5 557~5 615	0.921 3	3.681 7	3.660 1	3
	MSC	5 457~5 843	0.954 0	2.841 9	3.129 4	4
总多糖质量浓度	NORRIS 平滑+一阶导数+MSC	5 847~5 982	0.951 6	0.057 6	0.072 1	5
	NORRIS 平滑	7 482~8 280	0.937 3	0.065 3	0.052 5	3
	S-G 平滑滤波	5 445~5 847	0.949 5	0.058 8	0.045 3	6
	一阶导数	5 469~5 496	0.914 4	0.076 6	0.083 9	6
	MSC	5 457~5 847	0.881 2	0.088 6	0.089 2	2
阿魏酸质量浓度	NORRIS 平滑+一阶导数+MSC	5 847~5 982	0.976 9	9.402 3	9.710 4	6
	NORRIS 平滑	5 847~5 974	0.969 8	10.709 1	10.001 3	4
	S-G 平滑滤波	5 445~5 847	0.975 5	9.683 3	9.870 2	5
	一阶导数	5 546~5 758	0.975 8	9.630 2	9.721 9	4
	MSC	5 457~5 843	0.933 2	15.813 2	14.217 1	2

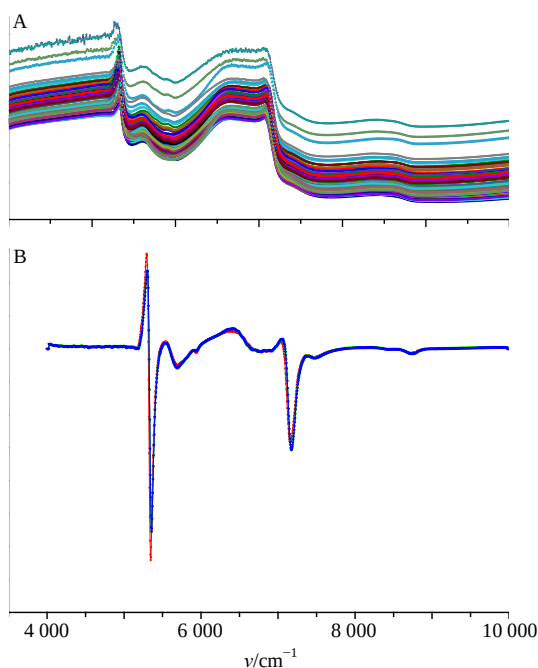


图 3 浓缩样品的原始光谱 (A) 和处理后的光谱图 (B)

Fig. 3 Raw NIR spectra (A) and spectra treated by MSC, first derivative, and Norris smoothing (B) of concentrated samples

果见表 2。结果显示固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度 3 个指标实测值和 NIRS 预测值比较接近, *r* 均大于 0.9, RMSEP、RSEP 值均小于 10%。并且从浓缩过程模型预测与实际测定趋势图 (图 4) 可以看出, NIRS 预测趋势与实际测定值的变化趋势基本一致。综上所述, 选用的 MSC+一阶导数+Norris 平滑预处理方式建立的模型对 LBG 浓缩液样

表 2 未知样品集 PLSR 模型的各项评价指标

Table 2 Statistics of PLSR models in unknown sample set

浓缩指标	<i>r</i>	RMSEP	RSEP/%
固含量	0.953 3	6.260 7	3.98
总多糖质量浓度	0.919 5	0.146 1	9.78
阿魏酸质量浓度	0.975 2	9.981 7	4.53

品中未知样品的固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度这 3 个指标的预测准确。

3 讨论

《中国药典》2015 年版^[23]以黄芪甲苷为 LBG 的质控指标, 但是实验中发现 LBG 浓缩液样品中黄芪甲苷的量较低, 用 HPLC-ELSD 法^[24]无法检测, 所以没有对黄芪甲苷进行研究。

在以硫酸-苯酚法测定多糖时, 由于 LBG 浓缩液中多糖量比较高, 经过多次预试验, 最终把浓缩液稀释 5 000 倍, 并且在样品溶液进行反应时, 加入 0.1 mL 的样品溶液, 这样才能保证测得的 LBG 样品的 A 值处于合适范围。考察了 2%、3%、4%、6%、8%、10% 苯酚溶液等对 A 值的影响, 结果显示, 6% 苯酚时 A 值最大, 并且随着苯酚用量的增大, 反应后的溶液颜色会加深, 但是 A 值并没有随之增大, 最终确定苯酚用量为 6%。

本实验在 LBG 浓缩过程中引入 NIRS 分析技术, 运用 PLSR 算法结合多种预处理方法建立 LBG 浓缩过程中固含量、总多糖质量浓度和阿魏酸质量浓度的定量模型, 综合比较, 最终选出 MSC+一阶

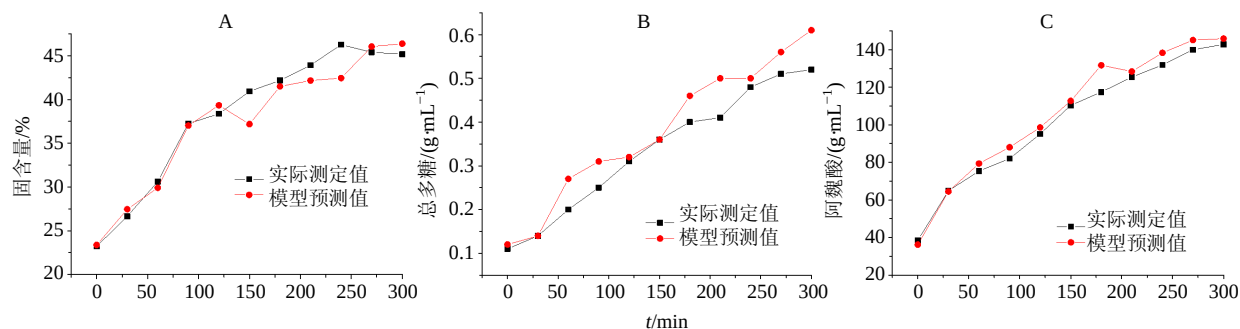


图4 浓缩过程中固含量(A)、总多糖质量浓度(B)和阿魏酸质量浓度(C)模型预测值与实际测定值趋势对照图

Fig. 4 Evolution of SC (A), TPC (B), and FAC (C) during concentrating process of LBG

导数+Norris 平滑预处理方式建立的模型稳定性好,预测准确度高。能够成功地对 LBG 浓缩过程进行快速有效的检测,有望应用于 LBG 生产过程的在线质量控制。

参考文献

- [1] Wu Y J, Jin Y, Li Y R, et al. NIRS spectroscopy as a process analytical technology (PAT) tool for on-line and real-time monitoring of an extraction process [J]. *Vib Spectrosc*, 2012, 58(1): 109-118.
- [2] 徐芳芳,冯双双,李雪珂,等.青蒿浓缩过程在线近红外快速检测模型的建立[J].*中草药*, 2016, 47(10): 1690-1695.
- [3] 瞿海斌,李斌,刘雪松,等.红参醇提液浓缩过程近红外光谱在线分析方法[J].*中国药学杂志*, 2005, 40(24): 1897-1903.
- [4] 李洋,吴志生,潘晓宁,等.在线近红外光谱在我国中药研究和生产中应用现状与展望[J].*光谱学与光谱分析*, 2014, 34(10): 2632-2638.
- [5] Niu X Y, Shen F, Yu Y F, et al. Analysis of sugar in Chinese rice wine by fourier transform near-infrared spectroscopy with partial least-squares regression [J]. *J Agric Food Chem*, 2008, 56(16): 7271-7278.
- [6] 耿颖,程奇蕾,何兰.近红外光谱法鉴别普伐他汀钠片及其原料药晶型的一致性研究[J].*现代药物与临床*, 2014, 29(10): 1105-1108.
- [7] Kim Y J, Lee H J, Shin H S, et al. Near-infrared reflectance spectroscopy as a rapid and non-destructive analysis tool for curcuminoids in turmeric [J]. *Phytochem Anal*, 2014, 25(5): 445-452.
- [8] 徐冰,薛忠,罗赣,等.基于 β -容量容忍区间的血塞通注射液近红外定量分析不确定度评估[J].*中草药*, 2015, 46(6): 832-839.
- [9] 陆婉珍.现代近红外光谱技术[M].第2版.北京:中国石化出版社,2007.
- [10] 金叶,杨凯,吴永江,等.基于粒子群算法的最小二乘支持向量机在红花提取液近红外定量分析中的应用[J].*分析化学*, 2012, 40(6): 925-931.
- [11] 曲佳,王秋珍,王杰.近红外光谱法快速鉴别不同厂家的天王补心丸(小蜜丸)[J].*药物评价研究*, 2014, 37(4): 346-348.
- [12] Jin Y, Wu Z Z, Liu X S, et al. Near infrared spectroscopy in combination with chemometrics as process analytical technology (PAT) tool for on-line quantitative monitoring of alcohol precipitation [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 77: 32-39.
- [13] 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放行中的应用研究[J].*中草药*, 2015, 46(14): 2062-2069.
- [14] 谷陟欣.驴胶补血颗粒 HPLC 指纹图谱研究[D].长沙:中南大学,2012.
- [15] Bagchi T B, Sharma S, Chattopadhyay K. Development of NIRS models to predict protein and amylose content of brown rice and proximate compositions of rice bran [J]. *Food Chem*, 2016, 191: 21-27.
- [16] 谭喜平,夏新华,罗纯清,等.苯酚-硫酸法测定益肺通络颗粒水提液总多糖含量[J].*亚太传统医药*, 2014, 10(17): 24-27.
- [17] 刘彩春,刘欢,谷陟欣,等.基于 $^1\text{H-NMR}$ 代谢组学的驴胶补血颗粒补血作用机制研究[J].*中草药*, 2016, 47(7): 1142-1148.
- [18] 何永超,刘雅敏,朱艳慧,等.苯酚-硫酸显色法测定炙甘草汤总多糖含量研究[J].*中医学报*, 2013, 28(4): 547-549.
- [19] Zhao J, Suyama A, Tanaka M, et al. Ferulic acid enhances the vasorelaxant effect of epigallocatechin gallate in tumor necrosis factor-alpha-induced inflammatory rat aorta [J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(7): 807-814.
- [20] 谭载友,江涛,唐春萍,等.阿魏酸川芎嗪的抗血小板聚集作用[J].*中国新药杂志*, 2003, 12(7): 529-531.
- [21] 申安.高效液相色谱法测不同产地当归中阿魏酸的含量[J].*中医学报*, 2015, 30(3): 421-422.
- [22] 林海军,张绘芳,高亚琪,等.基于马氏距离法的荒漠树种高光谱识别[J].*光谱学与光谱分析*, 2014, 34(12): 3358-3362.
- [23] 中国药典[S].一部.2015.
- [24] 白新涛,霍宝军,张博,等.近红外光谱法快速检测黄芪注射液中黄芪甲苷和总固体量[J].*中草药*, 2012, 43(11): 2189-2193.