

丹参提取过程多源信息融合建模方法研究

张 娜¹, 徐 冰^{1,2*}, 贾帅芸¹, 王 馨¹, 史新元^{1,2}, 乔延江^{1,2*}

1. 北京中医药大学 中药信息工程研究中心, 北京 100029

2. 北京市科委 中药生产过程控制与质量评价北京市重点实验室, 北京 100029

摘 要: **目的** 探索采用多源信息融合建模技术提高中药提取工艺模型的校正和预测性能。**方法** 以丹参脂溶性成分乙醇提取过程为研究对象, 收集不同来源丹参饮片模拟原料波动, 采用实验设计 (DOE) 模拟工艺参数变化, 以提取过程近红外光谱 (NIRS) 作为过程状态变量。采用 HPLC 法分析提取液中丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 的含量。将原料属性、工艺参数和过程状态变量组合为自变量, 以提取液有效成分含量为因变量, 采用偏最小二乘 (PLS) 法建立提取液质量预测模型。**结果** 建模结果为丹参酮 II_A 交叉验证均方根误差 (the root mean squared error of cross validation, RMSECV) 为 0.172 8 mg/g, 预测均方根误差 (the root mean squared error of prediction, RMSEP) 为 0.031 7 mg/g, 性能偏差比 (ratio of performance to deviation, RPD) 为 6.91; 隐丹参酮 RMSECV 为 0.153 4 mg/g, RMSEP 为 0.024 2 mg/g, RPD 为 4.02; 丹参酮 I RMSECV 为 0.117 1 mg/g, RMSEP 为 0.043 2 mg/g, RPD 为 4.76。**结论** 多源信息融合模型的校正和预测性能均优于常规模型, 可有效提升丹参提取液质量可预测性和可控性。

关键词: 丹参; 提取过程; 多源信息融合; 建模方法; 偏最小二乘法; 近红外光谱; 丹参酮 II_A; 隐丹参酮; 丹参酮 I

中图分类号: R284.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)06-1304-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.011

Modeling extraction process of *Salvia miltiorrhiza* based on multi-source information fusion technology

ZHANG Na¹, XU Bing^{1,2}, JIA Shuai-yun¹, WANG Xin¹, SHI Xin-yuan^{1,2}, QIAO Yan-jiang^{1,2}

1. Research Center of Traditional Chinese Medicine Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Beijing Key Laboratory for Production Process Control and Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine, Beijing Municipal Science & Technology Commission, Beijing 100029, China

Abstract: **Objective** The potency of multi-source information fusion technology was explored to improve the model calibration and prediction performance of Chinese medicine extraction process. **Methods** The ethanol extraction process for isolating fat-soluble components from *Salvia miltiorrhiza* was taken as the research carrier. *S. miltiorrhiza* from different sources were collected to simulate the fluctuation of materials. The changes of process parameters were simulated by design of experimental (DOE), and the process near infrared spectra (NIRS) were used as the process state variables. The contents of tanshinone II_A, cryptotanshinone, and tanshinone I were determined by HPLC. The raw material properties, process parameters and process state variables were combined as independent variables. The content of effective components in the extract was taken as the dependent variable. The partial least squares (PLS) algorithm was used to establish the quality prediction model of the extracts. **Results** The modeling results respectively showed that the RMSECV was 0.172 8 mg/g, RMSEP was 0.031 7 mg/g, RPD was 6.91 (tanshinone II_A); RMSECV was 0.153 4 mg/g, RMSEP was 0.024 2 mg/g, RPD was 4.02 (cryptotanshinone); RMSECV was 0.117 1 mg/g, RMSEP was 0.043 2 mg/g, RPD was 4.76 (tanshinone I). **Conclusion** The calibration and prediction performance of multi-source information fusion model are better than the conventional model, which can effectively improve the quality predictability and controllability of *S. miltiorrhiza* extract.

收稿日期: 2017-11-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81403112); 国家中药标准化项目 (ZYBZH-C-QIN-45)

作者简介: 张 娜 (1991—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药质量源于设计。Tel: (010)84738650 E-mail: zn6107@163.com

*通信作者 徐 冰 (1985—), 男, 副教授, 研究方向为中药质量和先进工艺控制。Tel: (010)84738650 E-mail: xubing@bucm.edu.cn

乔延江 (1956—), 男, 博士生导师, 教授, 主要从事中药信息学研究。Tel: (010)84738661 E-mail: yjqiao@263.net

Key words: *Salvia miltiorrhiza* Bunge; extraction process; multi-source information fusion; modeling method; partial least squares; near infrared spectra; tanshinone II_A; cryptotanshinone; tanshinone I

中药生产过程质量控制具有多环节、多参数和多目标等特点,中药产品质量受人员、设备、物料、工艺和环境等多重因素影响^[1-4]。从控制论的角度,中药产品是中药生产工艺高维物质流和能量流共同作用的结果,而信息流则是该综合作用的体现。控制的基础是信息^[5],中药产品质量可控性在一定程度上取决于对制药过程多源信息的综合解析和利用的程度。

常规中药工艺建模和优化研究主要基于工艺参数和产品质量指标的关联,即建立“工艺-产品”相关性模型,而将其他影响因素(如原料批次等)固定^[6-13]。在实际生产过程中,伴随制剂规模、物料批次、生产设备和操作条件等因素的改变,初始“工艺-产品”相关性模型的外推能力受到限制。本实验以丹参饮片乙醇提取过程为研究对象,探索将多源信息融合建模的方法引入中药制药过程,全面考虑原料、工艺参数、过程状态变量对提取物质量的影响,建立“原料-工艺-过程”相关性模型,以期提高产品质量的可预测性和可控性。

1 仪器与材料

Agilent1100 液相色谱仪,安捷伦公司;Antaris 傅里叶变换近红外光谱仪,Thermo Nicolet 公司;90YYJT90-3 型动态提取机组,北京神泰伟业仪器设备有限公司。

丹参饮片 5 批,均购自河北安国药材市场,产地分别为山东(批号 20140501)、河南(批号 20140502)、山西(批号 20140503)、河北(批号 20140504、20140505),分别记为批次 S1~S5,经北京中医药大学中药学院李卫东教授鉴定为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎。对照品丹参酮 II_A(质量分数>98%,批号 110766-200619)、隐丹参酮(质量分数>98%,批号 110852-200806),购自中国食品药品检定研究院;对照品丹参酮 I,质量分数>98%,批号 150105,购自北京方成生物技术有限公司。乙腈、甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 丹参醇提过程

称取丹参饮片约 100.0 g,置 2 L 三颈圆底烧瓶中,按照实验设计加适量乙醇,回流提取 2 次,每

次 1.0 h,提取温度 80 °C,搅拌速度 100 r/min。

2.2 过程近红外光谱(NIRS)采集

采用 NIRS 分析法,监测提取过程动态变化。加热升温阶段,间隔 2 min 取样;沸腾恒温阶段,间隔 6 min 取样。每批次取样个数为 52,每次取样 1.5 mL,样品 9 000 r/min 离心 10 min,取上清液分别测量 NIRS 和 HPLC 参考值。

NIRS 测定条件为室温下,采用透射方式采集光谱,光程 8 mm,扫描范围 10 000~4 000 cm⁻¹,分辨率为 4 cm⁻¹,扫描次数 16 次。每个样品平行测量 3 次光谱,求平均光谱。NIRS 采集采用 Thermo Scientific RESULT 软件。结果如图 1 所示。

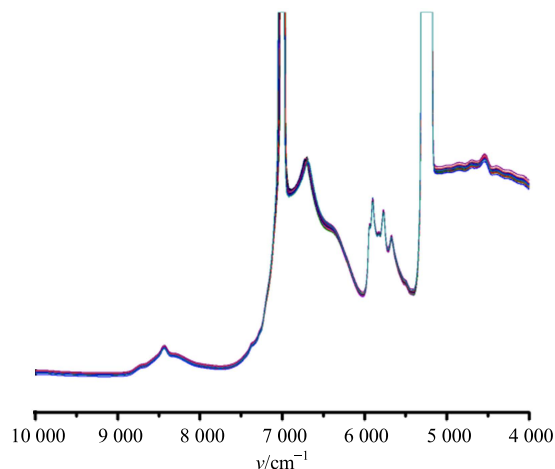


图 1 丹参提取过程原始 NIRS 图 (S1)

Fig. 1 Raw NIRS collected during *S. miltiorrhiza* alcohol extraction process (S1)

2.3 有效成分含量测定

2.3.1 HPLC 色谱条件 参照《中国药典》2015 年版一部丹参饮片项下色谱条件^[14]。采用 Agilent SB C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);柱温 30 °C;体积流量 0.8 mL/min;检测波长 270 nm;进样量 10 μL;流动相为乙腈-0.02%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~6 min, 61%乙腈;6~20 min, 61%~90%乙腈;20~20.5 min, 90%~61%乙腈;20.5~30 min, 61%乙腈。

2.3.2 对照品溶液的配制 精密称量丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 对照品适量,用甲醇溶解定容,稀释后分别配制成 79.44、80.16、80.16 mg/L 对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液的配制 取合并后的水提液适量, 直接用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.3.4 线性范围和回归方程考察 对丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 进行线性范围考察, 其分别在 79.4~1 588.8 ng、80.2~1 603.2 ng、80.2~1 603.2 ng 线性关系良好, 回归方程分别为 $Y=6\ 025.6 X+159.81$, $R^2=0.999\ 1$ ($n=8$); $Y=5\ 036.6 X+82.273$, $R^2=0.999\ 6$ ($n=8$); $Y=2\ 559.6 X+24.707$, $R^2=0.999\ 9$ ($n=8$)。

2.4 D-优化实验设计

根据前期实验结果^[15], 固定提取次数为 2 次, 考察乙醇体积分数 (A)、第 1 次提取溶剂倍量 (B) 和第 2 次提取溶剂倍量 (C) 对丹参提取液质量的影响, 应用 Design Expert 8.0 软件中的 D-优化设计

安排 24 次实验, 因素水平表如表 1 所示。将 5 批丹参饮片模拟原料波动, 以随机方式安排至上述 24 次实验中。24 批次实验结果如表 2 所示。从表 3 中可以看出丹参酮 I、隐丹参酮和丹参酮 II_A 的提取率分别为 0.452 9~1.404 8 mg/g、0.211 1~1.086 4 mg/g 和 0.215 4~0.804 6 mg/g。

提取率=提取液中指标成分质量/药材质量

表 1 丹参醇提实验设计因素水平

Table 1 Levels in experiment design of *S. miltiorrhiza* alcohol extraction process

水平	饮片批次	A/%	B/倍	C/倍
1	S1~S5	60	6	5
2	(随机)	70	8	7
3		80	10	9

表 2 合并提取液中丹参酮 I、隐丹参酮和丹参酮 II_A 的提取率

Table 2 Contents of tanshinone I, cryptotanshinone, and tanshinone II_A in extract

实验号	药材批次	A/%	B/倍	C/倍	提取率/(mg·g ⁻¹)		
					丹参酮 I	隐丹参酮	丹参酮 II _A
1	S3	80	6	5	0.261 3	0.213 5	0.452 9
2	S2	60	6	7	0.504 9	0.829 2	0.988 3
3	S2	80	8	9	0.689 8	0.935 6	1.223 1
4	S4	60	10	7	0.290 2	0.525 6	0.726 4
5	S5	60	10	9	0.543 1	0.600 5	0.975 4
6	S2	70	10	9	0.708 9	0.953 4	1.296 7
7	S4	70	10	7	0.414 8	0.560 5	0.850 3
8	S2	80	10	5	0.804 6	1.086 4	1.404 8
9	S4	60	8	7	0.324 9	0.528 2	0.777 2
10	S1	80	10	9	0.382 5	0.282 8	0.555 0
11	S4	70	8	5	0.425 1	0.581 3	0.888 8
12	S5	70	6	7	0.664 6	0.573 5	1.069 8
13	S1	80	6	9	0.386 3	0.300 0	0.562 9
14	S3	70	6	5	0.274 9	0.237 9	0.527 6
15	S5	80	6	7	0.774 5	0.629 1	1.128 5
16	S3	60	6	5	0.215 4	0.211 1	0.453 9
17	S4	70	8	9	0.490 8	0.583 2	0.892 2
18	S4	60	10	5	0.360 4	0.534 4	0.795 9
19	S2	60	8	5	0.666 7	0.928 6	1.233 1
20	S1	70	8	7	0.357 8	0.295 0	0.547 4
21	S5	80	10	7	0.738 2	0.583 4	1.077 0
22	S4	80	8	5	0.442 0	0.584 6	0.845 5
23	S4	70	6	9	0.372 1	0.521 8	0.781 7
24	S1	60	8	9	0.256 4	0.233 5	0.464 8

2.5 提取液质量预测模型的建立

按照实验设计方案, 进行 24 批提取操作, 采用 Kennard-Stone (K-S) 方法将 24 批中的 2/3 批次样本作为校正集, 其余 1/3 样本作为验证集^[16]。以校正集样本建立预测提取液质量的偏最小二乘 (PLS) 模型, 并以验证集样本验证模型准确性。PLS 算法使用 PLS Toolbox 2.1 (Eigenvector Research Inc., USA), 并在 Matlab 7.0 (MathWorks Inc., USA) 软件平台上实现。

2.5.1 “工艺参数-产品质量”关联模型建立 以表 2 中工艺参数构建自变量矩阵 X_1 , 提取液中丹参酮 II_A 提取率 (y_1)、隐丹参酮提取率 (y_2) 和丹参酮

I 提取率 (y_3) 为因变量, 建立分别预测 y_1 、 y_2 和 y_3 的“工艺参数-产品质量”相关性 PLS 模型, 建模结果如表 3 所示。由表 3 可见, 提取液中丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 3 种指标性成分提取率的 PLS 预测模型的校正集相关系数 (r_{cal}) 分别为 0.663 5、0.359 2、0.539 5; 交叉验证均方根误差 (RMSECV) 分别为 0.544 4、0.303 1、0.311 9 mg/g。性能偏差比 (RPD) 值表征模型预测性能, 当 $\text{RPD}>3$, 表明模型的预测精度高; $\text{RPD}<2.5$, 表明所建模型是失败的^[17-18]。丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 3 种指标性成分提取率的 PLS 预测模型的 RPD 分别为 0.83、0.99 和 1.12, 均小于 2.5, 表明所建“工艺参

数-产品质量”相关性模型较差。因此，需要在自变量中加入更多的预测信息，以提高模型精度。

2.5.2 “原料属性-工艺参数-产品质量”关联模型的建立 在“2.5.1”项 PLS 模型的基础上，进一步将原料属性矩阵 Z 和工艺参数矩阵 X_1 组合，共同作为新的自变量，对提取液中丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 提取率分别进行预测，PLS 建模结果如表 4 所示。

对比表 3 和表 4 可知，丹参酮 II_A、隐丹参酮和丹参酮 I 3 种指标性成分的“原料属性-工艺参数-产品质量”关联模型的相关系数 r_{cal} 值分别为 0.850 4、0.914 3、0.795 8，RPD 值分别为 1.03、1.24、1.15。与“工艺参数-产品质量”模型相比， r_{cal} 值和 RPD 值略有增加。校正均方根误差 (RMSEC)、RMSECV 和预测均方根误差 (RMSEP) 减小，表明将原料属

性变量加入自变量后，模型的校正和预测性能与“工艺参数-产品质量”关联模型相比有所提高。但由于 $RPD < 2.5$ ，表明所建模型预测性能仍有待提高。

2.5.3 多源信息融合建模

(1) 模型架构：综合原料质量属性变量、工艺参数变量和过程状态变量的因素，建立多源数据融合的中药提取过程模型，如图 2 所示。

本实验将提取过程划分为不同阶段，即一煎和二煎，相应的工艺参数变量为一煎溶剂量、一煎时间、二煎溶剂量和二煎时间，采用 D -优化设计安排实验，组成矩阵 X_1 。收集 4 个不同产地共 5 批的丹参饮片模拟原料质量变异，随机安排至不同实验组，以原料有效成分提取率数据构成矩阵 Z 。采用 NIRS 技术对提取过程在线监控，采集过程 NIRS 作为过程状态变量 X_2 。将矩阵 Z 、 X_1 与 X_2 集成，建立预测

表 3 “工艺参数-产品质量”关联建模结果

Table 3 Modeling results for relationship between process parameters and product quality attributes

指标成分	潜变量	校正集				预测集			
	因子数	r_{cal}	RMSEC/(mg·g ⁻¹)	RMSECV/(mg·g ⁻¹)	偏差	r_{pre}	RMSEP/(mg·g ⁻¹)	RPD	偏差
丹参酮 II _A	10	0.663 5	0.229 0	0.544 4	0.194 8	0.245 2	0.271 0	0.83	0.230 6
隐丹参酮	2	0.359 2	0.259 3	0.303 1	0.223 8	0.331 7	0.198 0	0.99	0.166 6
丹参酮 I	7	0.539 5	0.162 4	0.311 9	0.148 9	0.298 8	0.138 6	1.12	0.120 7

表 4 “原料属性-工艺参数-产品质量”关联建模结果

Table 4 Modeling results by fusing the raw material attributes, process parameters, and product quality attributes

指标成分	潜变量	校正集				预测集			
	因子数	r_{cal}	RMSEC/(mg·g ⁻¹)	RMSECV/(mg·g ⁻¹)	偏差	r_{pre}	RMSEP/(mg·g ⁻¹)	RPD	偏差
丹参酮 II _A	10	0.850 4	0.161 0	0.388 3	0.115 4	0.646 0	0.217 6	1.03	0.178 9
隐丹参酮	10	0.914 3	0.110 8	0.288 4	0.083 2	0.796 0	0.155 5	1.24	0.133 6
丹参酮 I	9	0.795 8	0.116 8	0.281 1	0.083 2	0.596 5	0.134 6	1.15	0.109 5

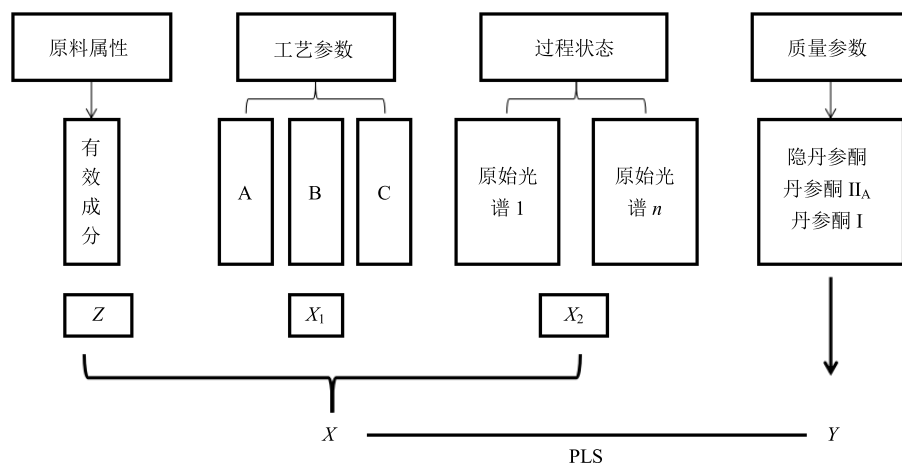


图 2 丹参乙醇提取过程多源信息融合示意图

Fig. 2 *S. miltiorrhiza* alcohol extraction process of multi-source information fusion diagram

提取液提取率的多源数据融合模型。利用该模型研究中药质量在原材料和提取各阶段间的传递规律,提高中药提取过程可控性。

(2) 建模过程:以 S1 为例,采集的 52 个过程数据点的 NIRS 原始光谱图如图 3 所示。10 000~7 100 cm^{-1} 属于近红外短波吸收的二级倍频区,7 100~5 000 cm^{-1} 为一级倍频区,5 000~4 000 cm^{-1}

为组合频区。多批次过程 NIRS 构成三维矩阵形式,即图 2 中的 X_2 ($K \times J \times M$),其 3 个维度分别表示批次 ($K=1, \dots, k$)、近红外波长 ($J=1, \dots, j$) 以及每 1 次批次操作中不同时间取样点 ($M=1, \dots, m$)。然后将三维矩阵沿批次方向展开^[19],形成二维矩阵 X_2' ,展开过程如图 3 所示。

由于原始 NIRS 本身存在噪音、基线波动和部

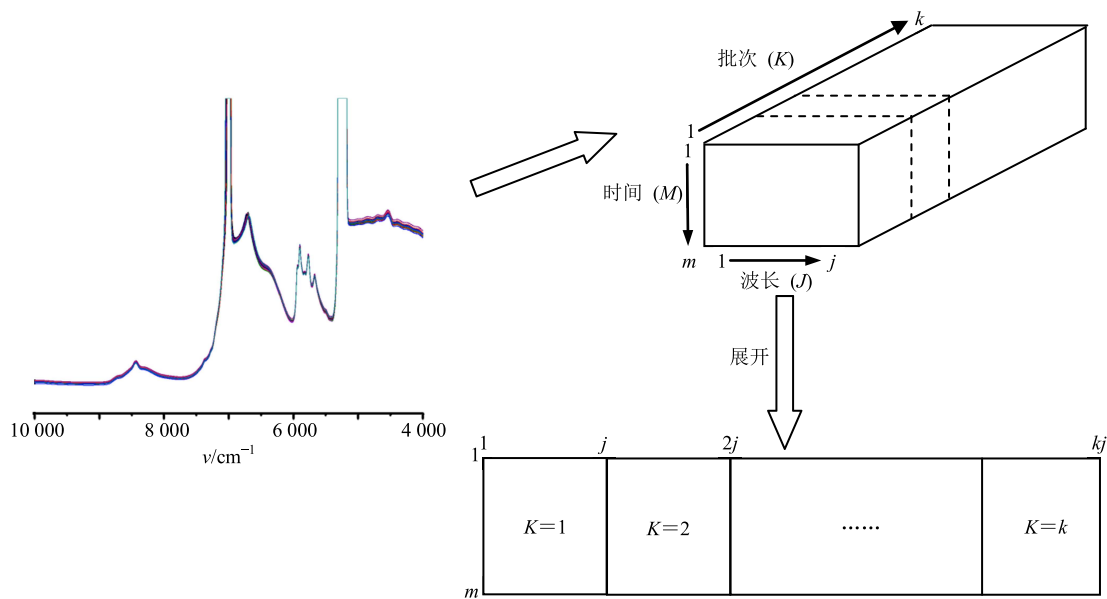


图 3 NIRS 降维示意图

Fig. 3 NIRS dimension reduction schematic

分冗余信息,故需对光谱进行降噪和降维处理。分别采用一阶导数 (first order derivatives, 1std)、二阶导数 (second order derivatives, 2ndd)、多元散射校正 (multiplicative scatter correction, MSC)、标准正则变换 (standard normal variate transformation, SNV)、小波滤噪 (wavelet denoise spectral, WDS) 和 SG 平滑 6 种预处理方法对展开的二维光谱矩阵进行预处理^[20],再将预处理后的光谱与 Z 和 X_1 融合重组为图 2 中的多源信息矩阵 X 。分别建立将 X 和提取液中丹参酮 II_A 、隐丹参酮和丹参酮 I 提取率关联的 PLS 模型。

由表 5 对不同光谱预处理方法进行比较可知,经 MSC 处理的 NIRS 对丹参酮 II_A 预测性良好,评价模型性能参数为 RMSEC 为 0.022 8 mg/g, RMSECV 为 0.172 8 mg/g, RMSEP 值为 0.031 7 mg/g, RPD 值为 6.91;同理得到隐丹参酮以原始光谱所建模型为最优模型,丹参酮 I 的 NIRS 最佳预处理方法为 SNV。

多源信息融合 PLS 模型的潜变量因子的选择综

合考虑了多个化学计量学参数的变化趋势,以丹参酮 II_A 提取率预测模型为例,由图 4-a 可知 RMSEC、RMSECV 和预测误差平方 (predict of error square sum, PRESS) 在 8 个潜变量因子数时,逐渐趋于平稳,随着潜变量个数的增多,曲线无大的波动,故综合各指标变化趋势,选择潜变量因子数为 8 时,建立丹参酮 II_A 校正模型。此条件下校正模型校正集和预测集中的 HPLC 参考值与 NIR 预测值关系如图 4-b 所示,表明丹参酮 II_A 模型校正集中参考值 (cal) 与预测集中预测值 (pre) 相关性良好。同理选择潜变量因子数分别为 6 和 9,建立隐丹参酮和丹参酮 I 校正模型。

由表 6 可知,所建多源信息融合模型性能良好,提取液中丹参酮 II_A 、隐丹参酮和丹参酮 I 提取率的 PLS 预测模型的 RPD 值分别为 6.91、4.02 和 4.76,均大于 3,与常规模型相比均有增加;RMSEC 值分别为 0.022 8、0.054 3、0.009 1 mg/g, RMSECV 值分别为 0.172 8、0.153 4、0.117 1 mg/g, RMSEP 值分别为 0.031 7、0.024 2、0.043 2 mg/g 与常规模型

表 5 丹参酮 II_A 含量预测模型中不同光谱预处理方法的比较

Table 5 Different pretreatment methods for NIRS in prediction of tanshinone II_A content

预处理方法	潜变量因子数	校正集				预测集			
		r_{cal}	RMSEC/(mg·g ⁻¹)	RMSECV/(mg·g ⁻¹)	偏差	r_{pre}	RMSEP/(mg·g ⁻¹)	RPD	偏差
raw	6	0.989 2	0.047 2	0.184 1	0.038 7	0.966 8	0.044 1	3.85	0.037 7
1std	9	0.999 1	0.012 3	0.230 3	0.009 9	0.847 9	0.159 6	1.57	0.130 7
2ndd	6	0.987 3	0.048 8	0.312 3	0.033 6	0.887 2	0.146 1	1.52	0.127 5
MSC	8	0.997 2	0.022 8	0.172 8	0.017 3	0.988 9	0.031 7	6.91	0.024 6
SNV	9	0.999 1	0.012 8	0.144 8	0.010 4	0.972 3	0.062 7	4.11	0.053 4
WDS	10	0.998 2	0.017 4	0.268 4	0.013 6	0.076 2	0.271 8	0.98	0.234 6
SG	8	0.985 3	0.054 9	0.245 6	0.045 3	0.814 4	0.112 7	1.52	0.096 8

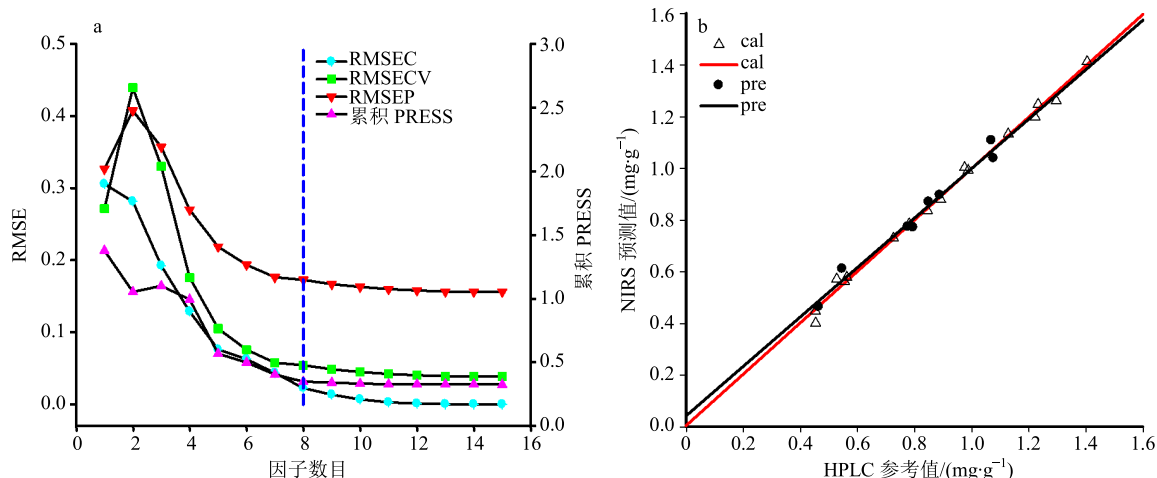


图 4 丹参酮 II_A 提取率预测模型潜变量因子选择 (a) 及相关关系 (b)

Fig. 4 Tanshinone II_A latent variable factor selection (a) and correlation diagram (b)

表 6 多源信息融合建模结果

Table 6 Multi-source information fusion modeling results

指标成分	潜变量因子数	校正集				预测集			
		r_{cal}	RMSEC/(mg·g ⁻¹)	RMSECV/(mg·g ⁻¹)	偏差	r_{pre}	RMSEP/(mg·g ⁻¹)	RPD	偏差
丹参酮 II _A	8	0.997 2	0.022 8	0.172 8	0.017 3	0.988 9	0.031 7	6.91	0.024 6
隐丹参酮	6	0.982 9	0.054 3	0.153 4	0.043 4	0.967 3	0.024 2	4.02	0.021 0
丹参酮 I	9	0.998 6	0.009 1	0.117 1	0.007 1	0.984 5	0.043 2	4.76	0.039 5

相比均有降低,表明多源信息融合模型较常规模型性能较优。

3 讨论

本实验以丹参乙醇提取过程为研究对象,收集多批次丹参饮片模拟原料变异,创新性的将原料属性变量、工艺参数变量和以过程 NIRS 为代表的工艺状态变量系统融合,建立了预测提取物质量参数的 PLS 模型。化学计量学评价指标显示所建多源信息融合工艺模型的校正和预测性能优于常规基于有限信息来源的工艺模型。过程 NIRS 反映了提取过

程多种因素综合作用的结果,其包含的过程动态变化信息,有效填补了工艺质量控制盲区。

目前,质量源于设计(QbD)理念和方法于中药生产工艺研究中的应用逐渐增多^[21-22]。QbD 鼓励采用增强的分析工具、工艺建模方法和先进过程控制策略,增加对制药过程质量传递规律理解和产品质量一致性的控制。中药原料质量波动和工艺过程波动是影响中药产品(或中间体)质量的主要变异源,多源信息融合建模将反映工艺波动和变化的不同方面信息有效集成,共同参与产品关键质量属性

的预测,相关方法可推广应用于其他中药生产过程质量控制。

参考文献

- [1] Xu B, Lin Z, Wu Z, *et al.* Target-oriented overall process optimization (TOPO) for reducing variability in the quality of herbal medicine products [J]. *Chemometr Intell Lab*, 2013, 128(20): 144-152.
- [2] 朱华旭,唐志书,段金廛,等.面向清洁生产的中药制药过程废水资源化循环利用基本思路及其关键技术[J].*中草药*, 2017, 48(20): 4133-4138.
- [3] 徐冰,史新元,乔延江,等.中药制剂生产工艺设计空间的建立[J].*中国中药杂志*, 2013, 38(6): 924-929.
- [4] 李云霞,郭艳玲,刘玺.近红外光谱技术监测腰痛宁胶囊生产过程中混合均匀度的研究[J].*现代药物与临床*, 2012, 27(4): 374-377.
- [5] Wiener N. 控制论 [M]. 郝季仁译.北京:科学出版社, 2009.
- [6] 杨越,王磊,刘雪松,等.近红外光谱结合多变量统计过程控制(MSPC)技术在金银花提取过程在线实时监控中的应用研究[J].*中草药*, 2017, 48(17): 3497-3504.
- [7] 虞立,金伟锋,李敏,等.基于R语言的多目标优化甘草提取物工艺研究[J].*北京中医药大学学报*, 2017, 40(4): 334-338.
- [8] 李存玉,马赞,吴晨曦,等.响应面分析法优化金银花的纳滤浓缩工艺[J].*中药材*, 2017, 40(6): 1389-1392.
- [9] 李金枝,王优杰,林晓,等.星点设计-效应面法优化共处理辅料甘露醇-HPMC的喷雾干燥工艺参数[J].*中国医药工业杂志*, 2015, 46(11): 1202-1207.
- [10] Gong X, Chen H, Chen T, *et al.* Unit operation optimization for the manufacturing of botanical injections using a design space approach: A case study of water precipitation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104493.
- [11] 张小飞,万娜,王学成,等.丁香挥发油理化性质、提取工艺参数与其芳香水稳定性的相关性研究[J].*中草药*, 2016, 47(22): 3975-3981.
- [12] 薛丹,倪健,尹兴斌,等.桂枝、干姜、肉桂、辛夷混合挥发油提取及包合工艺研究[J].*中国中医药信息杂志*, 2016, 23(3): 70-73.
- [13] 张建,张欣,毕宇安,等.设计空间法研究龙血竭酚类提取物的精制工艺[J].*中国中药杂志*, 2017, 42(18): 3546-3552.
- [14] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [15] 罗赣,徐冰,刘倩,等.基于QbD理念的丹参醇提工艺设计空间的建立与验证[J].*世界中医药*, 2013, 8(11): 1283-1286.
- [16] Li X Y, Fan P P, Hou G L, *et al.* Rapid detection of soil nutrients based on visible and near infrared spectroscopy [J]. *Spectrosc Spect Anal*, 2017, 37(11): 3562-3566.
- [17] 陆婉珍,袁洪福,褚小立.近红外光谱仪器 [M]. 北京:化学工业出版社, 2010.
- [18] Williams P, Norris K. *Near-Infrared Technology: In the Agriculture and Food Industries* [M]. St Paul: American Association of Cereal Chemists, 1987.
- [19] 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.
- [20] Rinnan A, van den Berg F, Engelsen S B. Review of the most common pre-processing techniques for near-infrared spectra [J]. *Trac Trend Anal Chem*, 2009, 28(10): 1201-1222.
- [21] 张俊鸿,何雁,许燕,等.基于质量源于设计理念的风咳颗粒喷雾干燥工艺研究[J].*中草药*, 2017, 48(10): 2061-2066.
- [22] 张娟娟,孙巍,王萍,等.基于分析方法质量源于设计(AQbD)的复方丹参滴丸皂苷指纹图谱开发方法初步研究[J].*中草药*, 2017, 48(19): 3992-3997.