

• 专 论 •

基于质量综合评价指数的药材品质快速评价

白 钢¹, 刘昌孝^{2*}, 张铁军², 丛龙飞¹, 姜 民¹, 侯媛媛¹, 杨志刚³, 王浩亮⁴, 曾 信⁵, 陈 杰⁵

1. 南开大学药学院 天津市分子药物研究重点实验室, 天津 300353
2. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300193
3. 兰州大学药学院, 甘肃 兰州 730000
4. 甘肃数字本草检验中心, 甘肃 定西 743000
5. 临潭天士力中天药业, 甘肃 临潭 747599

摘 要: **目的** 首次提出质量综合评价指数(F_q)的概念, 并以当归 *Angelicae sinensis* 药材为例, 通过多项检测指标的整合分析, 建立一种药材品质综合评价与等级划分的方法。**方法** 采用《中国药典》2020 年版方法对当归药材中总灰分(x_1)、酸不溶性灰分(x_2)、水分(x_3)、浸出物(x_4)、挥发油(x_5)和阿魏酸(x_6) 6 项指标进行测定。利用近红外光谱技术(NIRS)构建上述检测指标与光谱之间的拟合模型, 并开展多批次样品的系统检测建立数据库。通过定义 F_q 为各项指标的含(x_i)与其多批次均值($\bar{x}_i$)偏离度(K_i)的加合, 并基于其对药材品质的贡献引入权重分配系数(W_i), 通过正交优化确立综合评价公式。**结果** 所建立的上述 6 项指标的近红外预测模型效果良好, 并应用其完成了对 200 份当归样本的测定, 建立了数据样本库。各检测指标经偏离度计算及权重分配优化, 最终确定当归药材的综合评价指数公式。经统计所收集当归样品的 F_q 值呈高斯分布, 按照正态分布概率将样品平均分为 5 个等级区域, 其不合格样品与优质样本可以得到明显区分, 等级评价效果较好。**结论** 该方法基于现行的《中国药典》监管体系实现了对当归药材品质的快速综合评价与等级区分, 为中药材的科学监管研究提供了新的解决方案。

关键词: 质量综合评价指数; 当归; 监管科学; 近红外光谱技术; 等级评价

中图分类号: R286 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)02-0313-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.02.001

Rapid evaluation of Chinese medicinal materials quality based on quality comprehensive evaluation index factor

BAI Gang¹, LIU Chang-xiao², ZHANG Tie-jun², CONG Long-fei¹, JIANG Min¹, HOU Yuan-yuan¹, YANG Zhi-gang³, WANG Hao-liang⁴, ZENG Xin⁵, CHEN Jie⁵

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Drug Research, College of Pharmacy, Nankai University, Tianjin 300353, China
2. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
3. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China
4. Gansu Digital Herb Testing Center, Dingxi 743000, China
5. Lintan Tianshili Zhongtian Pharmaceutical Co. Ltd., Lintan 747599, China

Abstract: Objective Based on the complexity of Chinese medicinal ingredients, and the fragmentation of quality evaluation and indexes for Chinese medicinal materials, the concept of quality comprehensive evaluation index factor (F_q) was proposed for the first time in this paper. Taking *Angelicae Sinensis Radix* (ASR) as an example, through the integration analysis of several testing indexes, an integrated evaluation method of quality evaluation and a grade identification system were developed. **Methods** According to the method of Chinese Pharmacopoeia (2020) for ASR, six indicators including total ash content (x_1), acid insoluble ash (x_2), water (x_3),

收稿日期: 2020-11-10

基金项目: 天津市科技援助项目 (18YFYZCG00060)

作者简介: 白 钢, 教授。研究方向为中药分析。Tel: (022)23506792 E-mail: gangbai@nankai.edu.cn

*通信作者: 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: Liuchangxiao@163.com

extract (x_4), naphtha (x_5), and ferulic acid (x_6) were measured. In addition, the fitting model between the near infrared spectroscopy (NIRS) and the content with detection index was established respectively. Then a novel database was established for the systematic quality evaluating of multiple batches of samples. F_q value was defined as the sum of the deviation (K_i), which indicated each testing index (x_i) and the mean ($\bar{x}_j$) of multi-batch. In addition, based on its contribution to the quality of medicinal materials, the weight allocation coefficient (W_i) was introduced and optimized by orthogonal optimization, and the comprehensive evaluation formula was finally established. **Results** The results showed that the NIR prediction model of the above six indexes had a good desired effect, and then applied to detect of 200 of batches ASR medicinal materials. After deviation degree calculation and weight allocation optimization of each index, the comprehensive evaluation index formula of ASR was finally determined. According to the statistics, the distribution of F_q values of multi-batch samples was gaussian distribution. By the normal distribution probability, the samples were divided into five grade regions on average, among which the unqualified samples and superior samples could be precisely controlled, and the grade classification effect was satisfactory. **Conclusion** Based on the current pharmacopoeial supervision system, this method can quickly evaluate the quality of ASR, carry out grade appraisal, and provide a new solution for the scientific supervision of Chinese medicinal materials.

Key words: quality comprehensive evaluation index factor; *Angelicae sinensis Radix*; regulatory science; near infrared technology; grade appraisal

近年来我国在中药监管方面虽然取得了一定的成效,但中药饮片的不合格率仍然占有一定比例,与生产加工环节相比,在流通和使用环节的情况更应加以关注^[1]。如何构建中药材质量标准的评价体系,科学监管中药材在进入流通环节的品质,是保障人民的用药安全和促进中药产业健康发展的关键问题^[2]。

1 中药材的品质评价需要大数据的支撑

中药质量的溯源体系目前仍然存在着品种多、差异大、追溯过程长、检测指标繁多、数据积累欠缺等问题。一方面,由于中药材基原的复杂性,以及气候、栽培种植条件等因素的影响导致了中药材自身质量的不稳定性。另一方面,由于药材加工、炮制、贮藏等生产流通过程的不规范性,也造成了中药材及饮片的质量参差不齐。此外,近年药材市场中存在的掺伪、掺杂、染色、增重等人为因素又给药材的品质监管带来了新的挑战^[3]。由于上述原因药材的品质评价在取样的代表性上一直存在样本量不足的问题,需要引入大数据技术对待检测品种进行多批次、多指标的系统整合分析。随着现代网络信息科技的进步,大数据技术的普及与应用正带动着产品质量安全监管模式的变革^[4]。因此中药产业的科学监管也需要融合大数据、云计算、区块链等现代信息技术,在基于大数据分析的基础上提出解决方案,从而精准助力中药产业的高质量发展。大数据技术不仅可以为中药制造过程提供科学指导^[5],同样基于药材本身的生境、种植加工、炮制、仓储、化学成分以及药理/毒理等信息的大数据分

析也会为中药材品质的科学监管提供重要依据。

2 现代快检技术助力药材品质的科学监管

随着我国食品药品安全监督检查与管理体系统不断完善,针对待测样品中的某种特定物质或指标进行的快检技术与方法也得到了迅速发展^[6]。快检方法也从化学比色法、快检试纸、酶联免疫分析、胶体金层析、电化学分析、生物发光检测以及表面等离子共振技术(surface plasmon resonance, SPR)^[7-8],发展到非接触式的近红外及红外光谱、拉曼光谱、高光谱等光谱检测技术^[9-10]。其中近红外光谱技术(near infrared reflectance spectroscopy, NIRS)已被广泛应用于制药、食品、农业以及医学等领域,同时在中药质量的分析与评价中获也得到了成功应用^[11-12]。NIRS 技术具有操作简单快速,样品需要量少,可直接用于药材及粉末的鉴定,对环境污染较低,对样品的破坏性小,以及同时可以检测多个指标的特点。结合后续的化学计量学算法,NIRS 技术可适用于各种定性定量分析,在中药鉴定、质量评价以及生产过程控制中展示出明显的优势^[13-14]。因此,通过 NIRS 技术来获取和完善中药材品质相关数据的全息分析是较为合适的技术手段。

3 中药材的品质评价需要引入创新方法

中药质量评价模式呈现出多元化方向发展的趋势,质量评价技术已经涵盖了光谱、色谱、生物评价、多组学分析等各领域的先进技术。采用单一或某几种简单的指标作为质量评价标准的方法也难以形成共识而被接受^[15]。虽然目前中药检

测与质量评价的指标较多,但呈现碎片化的状态,与药效的关联不明确,通过质量标志物对药材功效进行评判的技术标准也尚未建立。同时针对中药材的复杂性也缺少综合评价指标与技术方法,因此建立符合中药材质量属性的评价体系势在必行。本研究是继中药质量标志物^[16-17]之后,提出质量综合评价指数(F_q)的概念,希望通过对多项检测数据离散度的系统分析,建立一种药材品质综合评价与等级划分的客观评价方法,为中药材品质的科学监管提供创新思路。

4 当归药材质量综合评价方法

当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 是伞形科当归属多年生草本植物,以干燥根入药,产于甘肃、云南、四川等地。因种植品种与环境,栽培技术和产地以及加工条件等的不同,药材品质存在着差异。目前《中国药典》2020 年版对其药材的总灰分、酸不溶性灰分、水分、浸出物、挥发油和阿魏酸等的含量分别进行了限定^[18],对当归质量的监管发挥了关键作用。基于质量标志物的研究发现,当归中的绿原酸、洋川芎内酯 I 和 Z-藁本内酯等成分与其抗炎活性相关,可用于免疫调节功效的评价^[19];而藁本内酯和欧当归内酯 A 又具有明显的 Ca^{2+} 拮抗作用,可用于血管舒张功效的评价^[20]。目前对当归质量的评价虽然多指标并存,都有其一定的合理性,但缺乏系统的整合,不能满足对药材等级区分的需求。本实验以当归药材为例,采用《中国药典》2020 年版规定方法对当归的 6 项规定指标进行了测定。在此基础上建立了其 NIRS 检测模型,并开展了大样本多批次的快速检测、数据库构建以及系统分析。通过考察各指标的离散度与最佳权重分配系数,确立 F_q 的计算方法,依据其多批次样本 F_q 值的正态分布结果,实现对药材品质的综合评价与等级管理。

4.1 材料

4.1.1 仪器与软件 傅里叶变换近红外光谱仪 Master10D、非接触固体探头及光谱采集软件(中国荧飒光学公司),电子分析天平(美国 Mettler 公司),LDP-150 型高速多功能粉碎机(浙江永康红太阳公司),OPUS 7.0 软件(德国 Brucker 公司),Design Expert 软件(美国 Stat-Ease 公司),SPSS 软件(美国 IBM 公司)。

4.1.2 药材与试剂 260 批次当归样品(编号 1~

260) 分别来自甘肃陇西当归药材市场及甘肃天士力中天药业临潭基地,经甘肃数字本草检验中心王浩亮研究员鉴定为伞形科植物当归 *A. sinensis* (Oliv.) Diels。对照品阿魏酸(批号 F809522,上海麦克林生化科技公司,质量分数 $\geq 99\%$),其他均采用市售分析纯试剂。

4.2 方法

4.2.1 当归药材 6 项检测指标的测定 依据《中国药典》2020 年版^[18],总灰分(通则 2302)限量不得过 7.0%;酸不溶性灰分(通则 2302)限量不得过 2.0%;水分(通则 0832)第四法甲苯法限量不得过 15.0%;浸出物(通则 2201)项下的热浸法限量不得少于 45.0%;挥发油(通则 2204 乙法)限量不得少于 0.4%;阿魏酸测定高效液相色谱法(通则 0512)限量不得少于 0.050%;分别对以上 6 项《中国药典》2020 年版规定指标进行。

4.2.2 NIRS 的采集 取新制备的当归药材粉末(100 目筛)约 1 g,置于 2 cm 直径的石英杯中,以聚四氟乙烯为背景,采用 Master 10D 傅里叶变换近红外光谱仪,通过非接触反射探头钢镱神检测器进行近红外光谱采集。仪器参数设置为分辨率 8 cm^{-1} ,扫描范围 $10\,000\sim 4000\text{ cm}^{-1}$,扫描次数 64 次,取平均光谱用于建模分析。采用 OPUS 7.0 软件对上述近红外光谱进行预处理、光谱波段区间的选择与优化。通过偏最小二乘法和交叉检验法检验上述 6 项《中国药典》2020 年版规定指标的定量模型,以决定系数(R^2_{cal})、交叉验证均方差(RMSECV)和相对分析误差(RPD)为指标对建模效果进行评价。一般认为 R^2_{cal} 越接近 1, RMSECV 越小,模型的准确度和预测效果越好,当 $\text{RPD}>2.5$,则认为所建模型可以满足分析要求^[21-22]。

4.2.3 样本相对离散度的规定 由于药材检测指标的单位 and 量纲不同,为更好体现样本的差异性以及运算的简便性,提出以单个样本的实测值与其大样本检测均值的相对离散度表示样品的差异。考虑到检测指标与其品质正负相关性的不同,将正相关离散度(K_m)按照公式(1)计算,如当归药材中的浸出物、挥发油、阿魏酸含量;负相关离散度(K'_m)依据公式(2)进行处理,如总灰分、酸不溶性灰分、水分。式中, x_{in} 指第 i 个指标的第 n 个样品含量测定结果; $\bar{x}_i$ 指第 i 个指标含量的平均值; K_{in} 和 K'_{in} 分别表示第 n 个样品中第 i 个指标的容量与其均值的比例。

$$K_{in} = \frac{x_{in}}{x_i} \quad (1)$$

$$K'_{in} = \frac{\bar{x}_i}{x_{in}} \quad (2)$$

4.2.4 F_q 的定义 为综合评价药材的品质, 引入 F_q 的概念。同时基于各检测指标对药材品质贡献的程度不同, 赋予不同的权重分配系数 (W_i), 建立加和公式 (3), 并以其综合得分的形式体现药材的整体质量。

$$F_q = \left(\sum_{i=1}^m W_i \times K_{in} + \sum_{i=1}^r W_i \times K'_{in} \right) \times 100 \quad (3)$$

F_q 代表样品的综合评价指数得分, W_i 为第 i 个指标的权重分配系数, m 为正相关指标的个数, r 为负相关指标的个数

4.2.5 W_i 的确定 为保证 W_i 的合理性, 将不合格样品的 F_q 限定在一个较小的范围内。参照正交试验法^[23], 对《中国药典》2020 年版规定项下的当归 6 个检测指标的 W_i , 采用 $L_{25}(5^6)$ 正交试验设计在 5 个水平上进行了考察。以 W_i 的合计 $\leq 100\%$ 计算, 首先将总灰分 (W_1)、酸不溶性灰分 (W_2)、水分 (W_3) 等非药效学指标的权重限定在一个较小的范围内 (5%~15%); 非专属性药效指标阿魏酸 (W_6) 的范围也限定在 5%~15%; 而与质量标志物 (Q-maker) 相关的药效主要贡献指标浸出物 (W_4) 和挥发油 (W_5)^[19-20], 其考察区间分别限定在 10%~65% 和 15%~70% 一个较宽范围。依据 Design Expert 软件确定各因素的水平取值 (表 1), 通过正交试验设计考察样品 W_i 的变化对 F_q 值分布的影响, 将其不合格样品的比例控制在一个

最小的范围内。首先通过 SPSS 软件进行 K-S 检验, 确认 F_q 值的分布是否符合高斯分布。若符合正态分布 ($\text{sig} > 0.05$), 则通过提取不合格样品的最大 F_q 值, 依据公式 (4) 求得 z 值, 其中, μ 为中心值, σ 为标准差。将 z 值在标准正态分布中的概率定义为不合格样品在正态区域的占比。若 K-S 检验不符合正态分布 ($\text{sig} < 0.05$), 则依据不合格样品实际所占面积计算其比例。

$$z = \frac{F_q - \mu}{\sigma} \quad (4)$$

4.3 结果与分析

4.3.1 训练集与测试集样品的选取 本研究首先选取 60 个当归样本 (1~60), 运用 Matlab 的 Randperm 函数随机选取其中 10 个样本作为测试集 (编号 18、20、23、37、41、45、46、49、53、56), 其余作为训练集。采用《中国药典》2020 年版规定方法分别对其 6 项指标进行测定, 其具体含量分布范围见表 2。

4.3.2 近红外光谱的采集及预处理 依据“4.2.2”项方法, 对上述训练集中 50 批样品的近红外光谱进行采集, 其原始光谱见图 1-A。由于当归样品的粒度、颜色及仪器响应等因素的影响, 会导致其近红外光谱和基线会产生漂移。因此, 分别采用一阶导数 (First derivative, FD)、消除常数偏移量 (Elimination of constant offset, ECO)、多元散射校正 (Multiple Scattering Correction, MSC)、最小最大归一化 (Minimum Maximum Normalization, MMN)、正态变量校正 (Standard normal Variate, SNV) 等方法, 及 FD+MSC 和 FD+SNV 等组合方法, 对光谱进行预处理, 希望去除干扰 (图 1-B~H)。

表 1 试验因素与水平

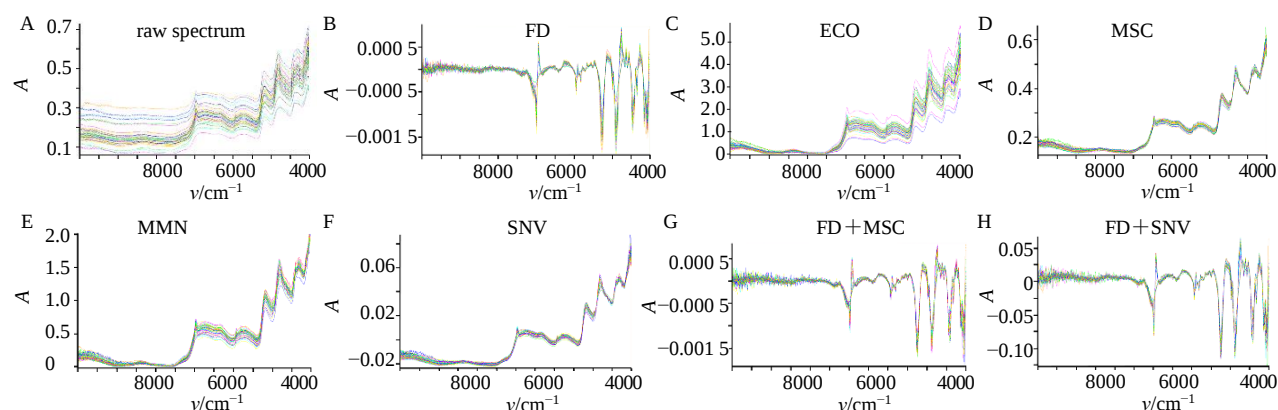
Table 1 Orthogonal experimental factors and levels of partition coefficient

水平	因素					
	W_1	W_2	W_3	W_4	W_5	W_6
1	0.050	0.050	0.050	0.100	0.150	0.050
2	0.075	0.075	0.075	0.238	0.288	0.075
3	0.100	0.100	0.100	0.375	0.425	0.100
4	0.125	0.125	0.125	0.513	0.563	0.125
5	0.150	0.150	0.150	0.650	0.700	0.150

表 2 训练集与测试集样品中 6 项指标性成分的含量分布

Table 2 Contents distribution of the 6 index components in the train set and test set samples ($\bar{x} \pm s$)

指标成分	训练集 ($n=50$)		测试集 ($n=10$)	
	质量分数/%	平均值 ($\bar{x} \pm s$)/%	质量分数/%	平均值 ($\bar{x} \pm s$)/%
总灰分	5.000~9.400	6.41 $\pm$ 1.060	4.400~8.900	6.530 $\pm$ 1.500
酸不溶性灰分	0.600~3.600	1.56 $\pm$ 0.779	0.500~2.500	1.410 $\pm$ 0.731
水分	3.400~14.000	8.59 $\pm$ 2.280	4.900~10.000	8.400 $\pm$ 1.450
浸出物	54.800~67.000	62.00 $\pm$ 3.320	57.400~68.800	64.100 $\pm$ 3.240
挥发油	0.280~0.900	0.572 $\pm$ 0.171	0.240~0.900	0.586 $\pm$ 0.187
阿魏酸	0.056~0.101	0.072 $\pm$ 0.010	0.042~0.097	0.076 $\pm$ 0.016



A-原始光谱 B-一阶导数 C-消除常数偏移量 D-多元散射校正 E-最小-最大归一化 F-正态变量校正 G-一阶导数+多元散射校正 H-一阶导数+正态变量校正

A-raw spectrum, the pretreatment methods of B-E B-FD C-ECO D-MSC E-MMN F-SNV G-FD+MSC H-FD+SNV

图 1 训练集中 50 批次当归样品的近红外光谱及其预处理光谱

Fig. 1 NIRS spectra and its pre-processed spectra of 50 batches of ASR samples in train set

4.3.3 光谱最佳波数区间的优化 进一步运用 OPUS 7.0 软件的波数区间优化功能对 6 项指标的最佳建模区间进行了筛选。综合模型 R^2_{cal} 、RMSECV 和 RPD 的检测结果, 确定建模的光谱预处理方法。其中总灰分、酸不溶性灰分、水分、浸出物、挥发油和阿魏酸的光谱预处理方法分别为 MMN、SNV、ECO、MMN、FD+MSC 和 MMN, 其光谱最佳波数区段范围具体见表 3。

表 3 不同预处理方法以及光谱区段对模型的影响

Table 3 Effects of different spectra pretreatments and spectral section on the models

指标	预处理方法	波数范围/cm ⁻¹	R^2_{cal}	RMSECV	RPD
总灰分	MMN	9 401.8~5 447.5	0.935	0.270	3.920
	MMN	9 401.8~6 097.3	0.933	0.272	3.890
	MMN	9 401.8~7 498.5、5 450.5~4 597.5	0.921	0.313	3.370
	SNV	9 401.8~6 097.5、5 450.5~4 249.5	0.799	0.472	2.240
酸不溶性灰分	ECO	9 401.8~6 097.5、5 450.5~4 597.5	0.794	0.479	2.200
	SNV	9 401.8~8 450.1、6 100.3~5 447.5、4 425.0~4 249.5	0.881	0.266	2.900
	SNV	9 401.8~8 450.1、6 100.3~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.864	0.285	2.710
	MSC	9 401.8~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.841	0.308	2.510
水分	MMN	9 401.8~7 498.5、4 600.5~4 249.5	0.825	0.322	2.390
	ECO	9 401.8~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.781	0.361	2.140
	ECO	7 501.6~6 097.3、5 450.5~4 597.5	0.870	0.814	2.770
	ECO	6 799.4~6 097.3、5 450.5~4 597.5	0.853	0.866	2.610
浸出物	MMN	7 501.6~6 097.3、5 450.5~4 597.5	0.837	0.912	2.480
	SNV	9 401.8~6 097.5、5 450.5~4 597.5	0.827	0.940	2.400
	MSC	5 450.5~4 597.5、	0.823	0.949	2.380
	MMN	7 501.6~5 447.5、4 600.5~4 425.0	0.864	1.210	2.710
挥发油	MMN	7 501.6~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.862	1.220	2.690
	ECO	7 501.6~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.832	1.340	2.450
	SNV	7 501.6~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.829	1.360	2.420
	MSC	7 501.6~4 597.5	0.825	1.370	2.390
阿魏酸	FD+MSC	6 100.3~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.858	0.064	2.650
	FD+SNV	6 100.3~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.844	0.067	2.530
	FD	6 100.3~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.835	0.069	2.460
	FD+MSC	6 100.3~4 249.5	0.831	0.070	2.430
阿魏酸	MMN	6 100.3~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.807	0.074	2.270
	MMN	7 501.6~6 799.4、4 600.5~4 249.5	0.907	0.003	3.270
	MMN	7 501.6~6 097.3、4 600.5~4 249.5	0.885	0.004	2.940
	SNV	7 501.6~5 447.5、4 600.5~4 249.5	0.815	0.004	2.560
阿魏酸	MSC	6 100.3~4 249.5	0.783	0.005	2.150
	ECO	7 501.6~6 097.3、4 600.5~4 249.5	0.774	0.005	2.110

4.3.4 定量模型的建立 采用上述最佳光谱预处理方法和波数区间建立定量分析模型, 分别得到上述 6 项检测指标的近红外预测模型, 其总灰分、酸不溶性灰分、水分、浸出物、挥发油和阿魏酸预测的 R^2_{cal} 分别为 0.935、0.881、0.870、0.864、0.858、0.907, 均大于 0.85; 其 RMSECV 分别为 0.270、0.266、0.814、1.210、0.064、0.003, 均为各自模型随变量变化的最小值, 推测上述模型拥有较好的预测能力。同时其预测值与实测值之间表现出良好的线性关系 (图 2), 说明可以通过上述近红外光谱对当归中的 6 项指标进行快速定量分析。

4.3.5 定量模型的验证与应用 利用上述模型对 10 个验证集样品进行检验, 结果如图 2 所示, 上

述 6 项指标的预测值与实测值之间的 R^2_{test} 分别为 0.974、0.934、0.946、0.934、0.908 和 0.902, 表明模型预测结果准确可靠。尽管其中部分样品的含量预测值超过了建模范围, 但也显示了较好的预测效果, 例如浸出物 [样品 (23), 预测值 66.9%, 实测值 68.8%, 偏差为 1.96%], 阿魏酸 [样品 (41), 预测值 0.049%, 实测值 0.042%, 偏差为 12.1%]。表明上述模型在一定范围内可用于未知样品的预测。

利用上述所建模型, 对另外 200 批当归样品 (61~260) 进行 6 项指标含量的快速分析, 并建立数据样本库。其含量预测结果如图 3 所示, 其中共检测出不符合药典限量的不合格样品 25 批, 主要集中在总灰分与酸不溶性灰分检测项下。

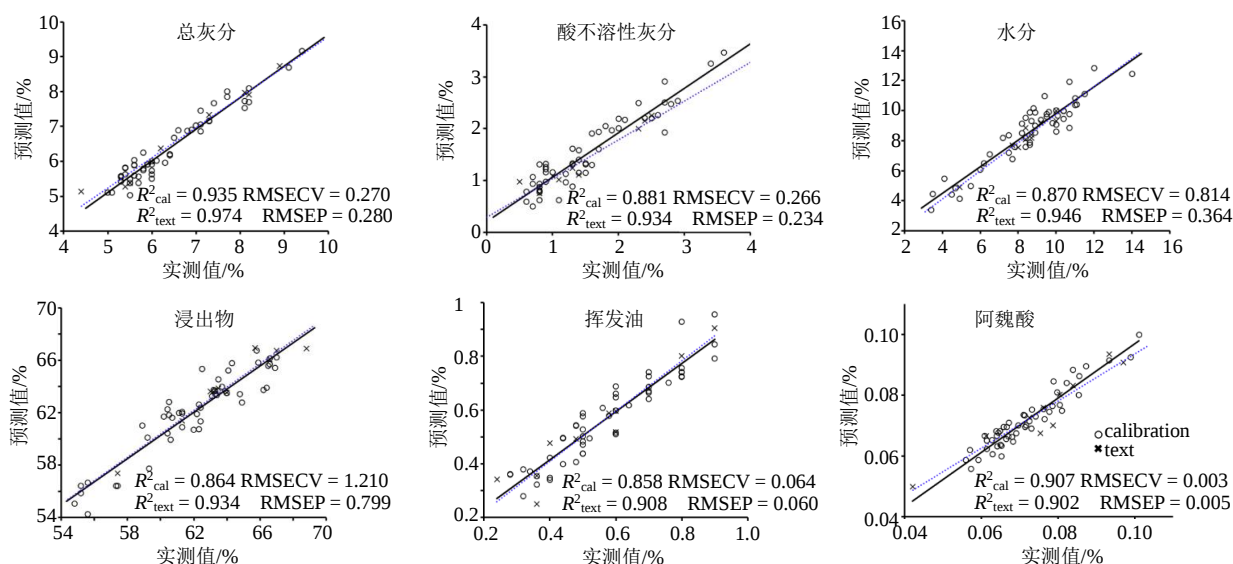


图 2 当归 6 项《中国药典》指标的近红外检测模型

Fig. 2 NIRS quantitative model of pharmacopoeia provided six indexes for ASR samples

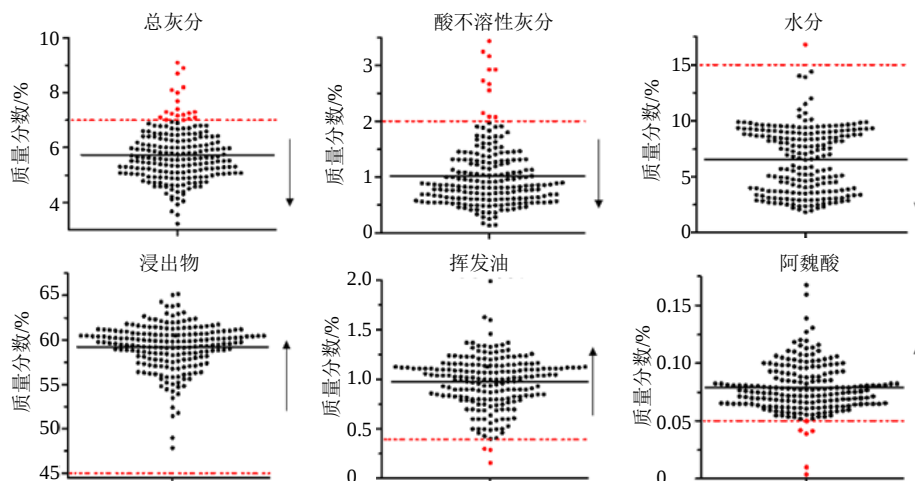
4.3.6 最佳 W_i 的确定 为合理制定各项检测指标的 W_i , 首先对上述 200 批样品的 6 项检测指标离散度 (K_{in} 或 K'_{in}) 进行了计算, 再通过 $L_{25}(5^6)$ 正交试验设计考察了各 W_i 的变化, 对 F_q 整体分布的影响。以不合格药材 F_q 值分布占比为指标, 确定最佳 W_i 。结果如 4 表所示,

$$F_q = \left(0.112 \frac{\bar{X}_1}{x_1} + 0.103 \frac{\bar{X}_2}{x_2} + 0.086 \frac{\bar{X}_3}{x_3} + 0.278 \frac{\bar{X}_4}{x_4} + 0.272 \frac{\bar{X}_5}{x_5} + 0.079 \frac{\bar{X}_6}{x_6} \right) \times 100 \quad (5)$$

4.3.7 当归药材品质的综合评价与等级鉴定 分别将 200 批样品的 6 项指标的检测数据导入上述 F_q 公式, 结果如图 4-A 所示, 其 F_q 值分布呈高斯分布 ($\text{sig} = 0.2 > 0.05$)。除一个样本因挥发油含量较高, 但阿魏酸含量不合格, 导致 F_q 值偏高外 (123%); 其余不合

合格样本占比最小时的最佳权重分配系数 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 分别为 0.112、0.103、0.086、0.278、0.272 和 0.079, 该条件下不合格药材 F_q 值的分布可以控制在 0~18.35% 的范围内。因此将当归药材的 F_q 值的计算公式最终确如下:

格样品的 F_q 值均较低 < 90%。且 F_q 得分的均值 (106%) 接近 100% 的理论总平均值, F_q 值分布结果较为合理。依据正态分布区域的样品数将其平均分为 5 个区间 (各部分占比 20%), 所对应的 F_q 值约为优 > 120%, 良 110%~120%, 中 100%~



黑点表示合格样品, 红点表示不合格样品, 黑色实线为检测均值, 红色虚线为检测限量, 箭头方向代表满足限量要求的合格样品趋势
Black dots represent qualified samples, red dots represent rejected samples, the black solid line is the mean value, the red dotted line is the detection limit. The arrow direction represents the trend of qualified samples meeting the limit requirements

图 3 当归样品中 6 项《中国药典》规定指标的近红外检测

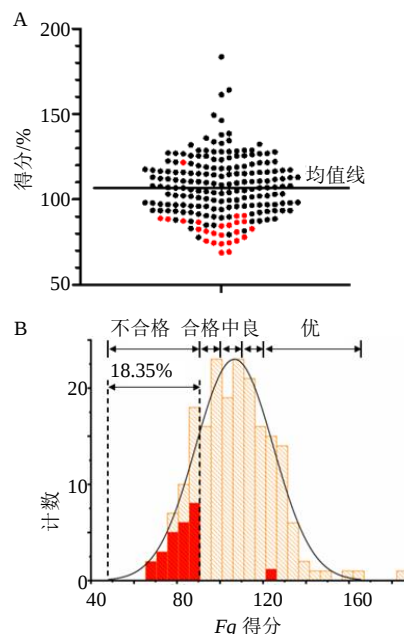
Fig. 3 NIRS assay of six indicator contents that pharmacopoeia specified in 200 batches of ASR samples

表 4 正交试验表和验证结果

Table 4 Orthogonal data and validation results

序号	W ₁	W ₂	W ₃	W ₄	W ₅	W ₆	不合格率/%
1	0.050	0.100	0.075	0.513	0.425	0.075	21.69
2	0.150	0.100	0.150	0.100	0.700	0.125	32.67
3	0.050	0.050	0.050	0.100	0.150	0.050	18.53
4	0.075	0.150	0.150	0.650	0.425	0.050	21.71
5	0.050	0.125	0.150	0.375	0.563	0.150	24.46
6	0.125	0.100	0.100	0.375	0.563	0.150	20.55
7	0.150	0.125	0.100	0.650	0.150	0.075	44.66
8	0.125	0.050	0.075	0.650	0.700	0.150	35.31
9	0.075	0.100	0.125	0.238	0.150	0.150	38.95
10	0.100	0.150	0.075	0.375	0.150	0.125	43.95
11	0.100	0.100	0.050	0.650	0.563	0.100	25.76
12	0.050	0.150	0.100	0.238	0.700	0.100	30.57
13	0.125	0.150	0.125	0.100	0.563	0.075	25.59
14	0.150	0.150	0.050	0.513	0.288	0.150	21.66
15	0.150	0.075	0.075	0.238	0.563	0.050	34.46
16	0.125	0.075	0.150	0.513	0.150	0.100	24.49
17	0.075	0.075	0.050	0.375	0.700	0.075	40.82
18	0.150	0.050	0.125	0.375	0.425	0.100	24.31
19	0.100	0.125	0.125	0.513	0.700	0.050	27.69
20	0.050	0.075	0.125	0.650	0.288	0.125	23.91
21	0.125	0.125	0.050	0.238	0.425	0.125	24.26
22	0.100	0.075	0.100	0.100	0.425	0.150	29.51
23	0.100	0.050	0.150	0.238	0.288	0.075	23.22
24	0.075	0.050	0.100	0.513	0.563	0.125	31.98
25	0.075	0.125	0.075	0.100	0.288	0.100	19.56
优化	0.112	0.103	0.086	0.278	0.272	0.079	18.35

110%, 合格 90%~100%以及不合格<90%。如图 4-B 所示, 依据该方法不合格样品基本被分配在最低等级 (<18.35%), 且挥发油较高的样品可以被分配在优或良的等级, 体现出该方法的用于等级评价的合理性。



A-200 批当归样品 F_q 值的散点分布 B-正态分布区域中不合格区域及等级划分

A-scatter distribution diagram of F_q value of 260 batches of ASR samples B-unqualified area and grade division in normal distribution area

图 4 当归药材的综合质量评价与等级鉴定

Fig. 4 Comprehensive quality evaluation and grade identification of ASR

5 讨论

药品的监管科学是研究与开发被检测药物的安全性、有效性、质量及性能评估所需要的新标准、新技术与新方法的科学, 它贯穿了药品研

发的全过程^[24]。由于中药材的复杂性, 中药材监管科学的发展相对滞后, 其涉及样本的稳定性和科学内涵更为复杂, 更需要交叉学科技术平台的支撑, 以及信息科学与大数据科学的整合与应用。中药质量标志物的提出聚焦了中药质量属性的本质, 从有效性的表达、特有性和专属性以及传递溯源的可测性角度为中药质量评价指明了方向^[25]。但目前针对中药质量评价所涉及多个质量标志物之间的权重分配与整体综合评价尚缺少创新方法, 本研究提出中药 F_q 的概念。以当归药材为范例, 结合现行的《中国药典》评价标准与技术体系, 基于多批数据系统分析的结果, 通过各检测 K_i 的标准化处理, 与 W_i 的优化, 建立一种适合中药质量综合评价与等级划分的客观评价方法, 为中药材的科学监管提供了新的解决方案。

总之, 建立药材质量的综合评价标准不仅要结合传统经验、现行法规、先进的技术方法, 更要融入现代信息技术, 通过合理整合大数据分析的结果, 科学建立药材品质的评价方法以及等级划分标准。同时 F_q 是一个发展的体系, 随着大数据的不断积累, 以及质量标志物检测项的不断引入, 该体系也会不断迭代与完善, 会更好地引导中药材产业高质量发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 牟英迪, 信珊珊, 李禾, 等. 2011—2017 年济南市中药材、中药饮片质量分析 [J]. 中成药, 2019, 41(3): 675-677.
- [2] 马韶青, 郭斯伦. 我国中药法律监管存在的问题及其原因探析 [J]. 中国卫生事业管理, 2017, 34(3): 213-216.
- [3] 王健, 李逢春, 宋汉敏, 等. 中药材及中药饮片质量的影响因素与质控措施 [J]. 食品与药品, 2020, 22(5): 406-411.
- [4] 费志伟, 赵立, 李程, 等. 基于大数据视角的农产品质量安全监管研究 [J]. 现代化农业, 2020(12): 43-44.
- [5] 徐冰, 史新元, 罗赣, 等. 中药工业大数据关键技术与应用 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 221-232.
- [6] 林伟琦. 食品安全快速检测技术的应用研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(3): 961-967.
- [7] 胡晓宇, 杨馨玥, 姚金剑, 等. 中药现场鉴定技术研究进展 [J]. 药学研究, 2019, 38(12): 724-728.
- [8] 吴元钊, 吕云平, 王继业. 基于表面等离子共振技术的毒品快检装备设计与开发 [J]. 警察技术, 2020(1): 89-91.
- [9] 刘丽, 徐宁. 基于光谱技术的中药质量控制研究进展 [J]. 发酵科技通讯, 2019, 48(2): 85-93.
- [10] 王璐璐, 吴子建, 刘磊, 等. 表面增强拉曼光谱技术在中医药研究中的应用概况 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2018, 35(6): 90-93.
- [11] 丁海泉, 高洪智, 刘振尧. 近红外光谱分析技术在中药材鉴定和质量控制中的研究进展 [J]. 现代农业装备, 2020(3): 11-16.
- [12] 白钢, 侯媛媛, 丁国钰, 等. 基于中药质量标志物构建中药材品质的近红外智能评价体系 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 197-203.
- [13] 孙洋, 罗嫻婷, 周景阳. 近红外光谱技术在中药鉴定中的应用与优势 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(37): 180-181.
- [14] 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.
- [15] 陈振华, 刘苏珍, 周斌, 等. 浅谈中药质量标准现状与几种质量评价方法 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 694-696.
- [16] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [17] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. 药学报, 2019, 54(2): 187-196.
- [18] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 139.
- [19] 闫孟琳, 丛龙飞, 张子玥, 等. 基于质量标志物的当归抗炎功效近红外快速评价 [J]. 分析测试学报, 2020, 39(11): 1320-1326.
- [20] 闫孟琳, 丁国钰, 丛龙飞, 等. 基于质量标志物的当归血管舒张功效的近红外快速评价 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4538-4546.
- [21] Veselá A, Barros A S, Synytsya A, et al. Infrared spectroscopy and outer product analysis for quantification of fat, nitrogen, and moisture of cocoa powder [J]. Anal Chim Acta, 2007, 601(1): 77-86.
- [22] Agussabti A, Rahmaddiansyah A, Satriyo P, et al. Data analysis on near infrared spectroscopy as a part of technology adoption for cocoa farmer in Aceh Province, Indonesia [J]. Data Brief, 2020, 29: 105251.
- [23] 杜正彩, 齐彪, 张明哲, 等. 正交设计结合药效学实验优选桂枝助眠胶囊提取工艺研究 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 618-625.
- [24] 刘昌孝, 程翼宇, 范晓辉. 转化研究: 从监管科学到科学监管的药物监管科学的发展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 385-391.
- [25] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-marker): 提高中药质量标准及质量控制理论和促进中药产业科学发展 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4517-4518.

[责任编辑 时圣明]