

基于近红外光谱法和折光率法的热毒宁注射液金银花提取和浓缩工序中间体总固体量快速检测研究

张永超^{1,2}, 刘佳丽^{1,2}, 李执栋^{1,2}, 庞伟², 章晨峰^{1,2}, 王振中^{1,2}, 徐芳芳^{1,2*}, 张欣^{1,2*}

1. 中药制药过程控制与智能制造技术全国重点实验室, 江苏 连云港 222001

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 以热毒宁注射液 (Reduning Injection, RI) 为研究对象, 应用近红外光谱 (near infrared spectroscopy, NIRS) 法和折光率法, 建立快速检测金银花提取和浓缩工序中间体总固体量的方法。方法 收集 RI 金银花提取和浓缩工序中间体, 采用 NIRS 法与折光率法分别建立 2 种中间体总固体量的检测方法, 对比 2 种方法检测结果的准确性。结果 2 种中间体的 NIRS、折光率与总固体量之间均有强相关性, 建立的总固体量定量预测模型的相关系数均大于 0.97; 模型验证结果显示, 金银花浓缩工序中, NIRS 模型和折光率模型预测性能相近, 相对预测误差均小于 5%, 表明针对金银花浓缩工序, 2 种方法均可用于检测总固体量; 金银花提取工序中, 2 种模型预测能力相差较大, NIRS 模型预测准确性较高, 折光率模型预测准确性较低, 表明针对金银花提取工序建立的折光率模型不适用, 应选用 NIRS 法检测总固体量。结论 基于 NIRS 法与折光率法构建的定量预测模型, 实现金银花提取和浓缩工序中间体总固体量的快速检测, 为 RI 生产过程质量监测选择适宜的快速检测技术提供了技术参考。

关键词: 热毒宁注射液; 金银花; 提取过程; 浓缩过程; 中间体; 折光率; 近红外光谱法; 总固体量

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)05-1587-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.05.010

Research on rapid detection of total solid content in intermediates of extraction and concentration processes of *Lonicerae Japonicae Flos* in Reduning Injection based on near infrared spectroscopy and refractive index method

ZHANG Yongchao^{1,2}, LIU Jiali^{1,2}, LI Zhidong^{1,2}, PANG Wei², ZHANG Chenfeng^{1,2}, WANG Zhenzhong^{1,2}, XU Fangfang^{1,2}, ZHANG Xin^{1,2}

1. State Key Laboratory of Technologies for Chinese Medicine Pharmaceutical Process Control and Intelligent Manufacture, Lianyungang 222001, China

2. Jangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective Taking Reduning Injection (RI, 热毒宁注射液) as the research object, the near-infrared spectroscopy (NIRS) method and the refractive index method were applied to establish a method for rapidly detecting the total solid content in the intermediates of the extraction and concentration processes of *Jinyinhua* (*Lonicerae Japonicae Flos*). **Methods** Intermediates from the extraction and concentration processes of *Lonicerae Japonicae Flos* in RI were collected. Two detection methods for the total solid content of these intermediates were respectively established using the NIRS method and the refractive index method, and the accuracy of both methods was compared. **Results** Both NIRS method and refractive index method demonstrated a strong correlation with the total solid content in the two intermediates, with correlation coefficients of the quantitative prediction models exceeding 0.97. The model validation results showed that the NIRS model and refractive index model had similar predictive performance in the concentration process of *Lonicerae Japonicae Flos*, with relative prediction errors of less than 5%. This indicated that both methods could be used to detect total solid content in this process. In the extraction process of *Lonicerae Japonicae Flos*, the predictive

收稿日期: 2024-09-09

基金项目: 国家长三角科技创新共同体联合攻关项目 (2023CSJGG1700)

作者简介: 张永超, 硕士, 研究方向为中药制药过程新技术研究。E-mail: zyc020896@163.com

*通信作者: 徐芳芳, 副主任药师, 硕士生导师, 研究方向为中药智能制造研究。E-mail: 879164331@qq.com

张欣, 博士, 研究方向为中药制药过程新技术研究。E-mail: zxtcm@126.com

capabilities of the two models differed significantly, with the NIRS model showing higher prediction accuracy and the refractive index model showing lower prediction accuracy. This indicated that the refractive index model was not suitable for the extraction process of *Lonicerae Japonicae Flos*, and the NIRS method should be used to detect the total solid content. **Conclusion** Quantitative prediction models based on NIRS and refractive index methods were constructed for the rapid detection of total solid content in intermediates of the extraction and concentration processes of *Lonicerae Japonicae Flos*. This study provided a technical reference for selecting an appropriate rapid detection technology for the quality monitoring in the production process of RI.

Key words: Reduning Injection; *Lonicerae Japonicae Flos*; extraction process; concentration process; intermediate; refractive index; near-infrared spectroscopy; total solid content

中药智能制造是当前中药产业发展的重要方向之一,智能制造技术的引入为中药产业的发展注入了新的活力,对于提升生产效率和产品质量具有重要意义。总固体量是中药液体制剂质量评价的一项关键指标,能够反映制剂中有效成分或杂质的含量。此外,总固体量也会影响中药制剂的物理性质,如相对密度^[1]、黏度^[2]等,进而影响产品质量,还会影响后续工序的进行^[3]。目前,多项中药注射剂质量控制指导原则将总固体量作为影响药品质量的关键质量属性之一^[4-5],其也被纳入部分中药液体制剂质量控制标准,成为衡量药物质量的重要指标。因此,准确测定和控制总固体量对于确保中药制剂的安全性、有效性和稳定性至关重要。

中药智能制造的快速发展对中药质量监测提出了更高要求,高效的质量监测技术是确保中药制剂质量稳定、可控的重要手段。目前,常规检测总固体量的方法存在一定的局限性,导致检测时间长、分析效率低,难以满足智能制造的发展需求。近红外光谱(near infrared spectroscopy, NIRS)技术可以快速测定中药制剂中间体的理化指标,可用于检测总固体量^[6]、水分^[7]、粒径^[8]和成分含量^[9]等。折光率是指光线从一个介质进入另一个介质时光线偏折的程度,为光线入射角正弦与折角正弦的比值,常用于控制注射液中不溶性微粒与澄明度等^[10],部分研究还表明,折光率与相对密度^[11-12]、总固体量^[13]存在显著相关性,说明采用折光率法检测总固体量具有可行性。目前,多数研究均是采用NIRS技术快速检测总固体量,基于折光率法检测中药制剂中间体总固体量的研究尚罕见报道。

金银花提取和浓缩工序是热毒宁注射液(Reduning Injection, RI)生产的关键基础环节,直接关系到产品的最终质量。本研究以RI为研究对象,基于NIRS法和折光率法,建立快速检测金银花提取和浓缩工序中间体的总固体量方法,以探究折光率法检测总固体量的可行性及适用条件,并对

比NIRS法与折光率法检测总固体量的准确性,为中药质量监测技术的选择提供数据支撑。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Antaris II型傅里叶近红外变换光谱仪,配有透射检测器、Result光谱采集软件,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;DHG-9145A型电热鼓风干燥箱,上海一恒科学仪器有限公司;ME104E型电子天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;WYA2W型阿贝折射仪,上海仪电物理光学仪器有限公司。

1.2 材料

3批金银花提取过程样品,批号分别为Z240319、Z240327、Z240330,样品个数分别为30、29、33个;5批金银花浓缩过程样品,批号分别为Z240322、Z240325、Z240345、Z240408、Z240411,样品个数分别为21、22、22、19、23个,上述样品均由江苏康缘药业股份有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 样品收集

RI金银花提取生产过程,从提取液开始沸腾至提取结束,每隔5 min取样1次,其中加水、出液过程中不取样,本研究共取样3批共92个样品。RI金银花浓缩生产过程,从提取液开始浓缩至浓缩结束,每隔15 min取样1次,本研究共取样5批共107个样品。

2.2 总固体量测定^[1,9]

采用重量法,精密称取5.0 g待测样品至恒定质量的称量瓶(X_0)中,称定质量(X_1),置于烘箱中,在105 °C下干燥至恒定质量,称定质量(X_2)。总固体量按下列公式计算。

$$\text{总固体量} = (X_2 - X_0) / (X_1 - X_0)$$

2.3 折光率测定^[14]

依据《中国药典》2020年版“折光率测定法”,将样品溶液温度稳定在20 °C,用纯化水进行仪器校正,再将待测样品滴3滴于测定位置,通过调节

手轮使视野中交叉点与明暗分界线重合后,读取示数即为折光率。

2.4 NIRS 采集

取适量样品置于 1 mm 比色皿中,在室温条件下,使用透射模块采集 NIRS。采集条件:背景为空气,扫描范围 10 000~4 000 cm^{-1} ,扫描次数 64 次,分辨率 8 cm^{-1} ,衰减器为 C 模块,增益为 1 倍。每个样品扫描 3 次,取平均值用于分析。采集的金银花提取和浓缩过程 NIRS 图见图 1。

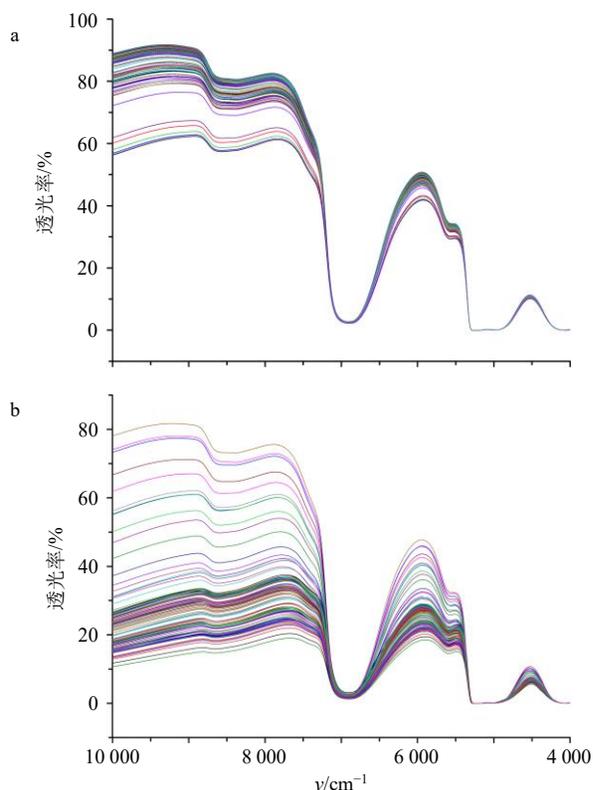


图 1 金银花提取 (a) 和浓缩 (b) 工序中间体的原始 NIRS 图

Fig. 1 Raw NIRS of *Lonicerae Japonicae Flos* extract (a) and concentrating (b) intermediates

2.5 NIRS 预处理方法

NIRS 的质量一般会受到多种因素的影响,如环境温湿度、仪器状态等,这些因素往往会导致所获取的 NIRS 存在噪声信号、基线漂移等不理想现象。为了剔除无关信息,在建模之前通常需要对 NIRS 进行适当的预处理。常用的预处理方法包括标准正态变量变换法 (standard normal variate transformation, SNV)、多元散射校正 (multiplicative scatter correction, MSC)、一阶导数 (first derivative, 1st)、卷积平滑 (Savitsky-Golay, S-G)、导数滤波平滑 (Norris Derivative filter, ND) 以及上述方法的

组合应用。综合运用这些预处理方法,可以有效改善 NIRS 的质量,提升模型的稳健性与准确性。

2.6 数据处理与评价方法

采用 TQ Analyst 9.8 (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) 软件进行 NIRS 预处理及偏最小二乘 (partial least squares, PLS) 模型建立。本研究以中间体总固体量为因变量,以对应的折光率、NIRS 为自变量,分别建立折光率法模型和 NIRS 模型。本研究以校正集相关系数 (R_{cal})、验证集相关系数 (R_{pre}),校正均方根误差 (root mean square errors of calibration, RMSEC)、交叉验证均方根误差 (root mean square errors of cross validation, RMSECV),验证均方根误差 (root mean square errors of prediction, RMSEP)、验证集相对偏差 (relative standard errors of prediction, RSEP)、性能偏差比 (ratio of performance to deviation, RPD) 为指标评价模型性能。 R_{cal} 、 R_{pre} 越大,模型相关性越高, RMSEC 和 RMSECV 越小且较接近时,校正模型性能越高; RMSEP 较小、RPD 较大时,模型预测性能越高;当 $\text{RPD} > 3$ 时,表示模型预测精度高^[15]。本研究采用留一交叉验证法以 RMSECV 为评价指标确定 PLS 模型的主成分数^[16]。

2.7 NIRS 模型建立

2.7.1 样本划分 对收集的样品,采用随机抽样法,按照 4 : 1 划分校正集与验证集,划分结果见表 1。验证集中参考值范围包含于校正集中,划分较为合理。

表 1 样品校正集与验证集总固体量

Table 1 Total solid content of sample calibration and validation set

工序	样本集	样本数/个	总固体量/%	平均值/%
金银花提取	校正集	74	0.10~3.09	1.24
	验证集	18	0.52~2.83	1.26
金银花浓缩	校正集	86	2.55~37.79	22.41
	验证集	21	6.29~32.55	22.70

2.7.2 光谱预处理方法选择 本研究考察了以下预处理方法: SNV、MSC、S-G 1st、ND 1st、SNV+S-G 1st、MSC+S-G 1st、SNV+ND 1st、MSC+ND 1st,不同预处理方法对模型性能的影响见表 2。以 RPD 与 RSEP 为评价标准,综合其他指标筛选最优的预处理方法。金银花提取中,采用 S-G 1st、SNV+S-G 1st、MSC+S-G 1st、SNV+ND 1st 和 MSC+ND 1st 方法预处理 NIRS 后模型性能得到提升,其中 MSC+ND 1st 方法预处理后模型性能最好,

表 2 不同预处理方法对 PLS 模型的影响

Table 2 Effects of different pretreatment methods on PLS model

工序	方法	主成分数	校正集			验证集			
			R_{cal}	RMSEC/%	RMSECV/%	R_{pre}	RMSEP/%	RSEP/%	RPD
金银花提取	无预处理	10	0.999	0.029	0.043	1.000	0.031	0.021	25.80
	SNV	10	0.999	0.028	0.051	0.999	0.050	0.034	16.01
	MSC	9	0.999	0.029	0.050	0.998	0.057	0.038	14.13
	S-G 1 st	8	0.999	0.028	0.044	0.999	0.027	0.018	29.97
	ND 1 st	8	0.999	0.030	0.040	0.999	0.033	0.022	24.51
	SNV+S-G 1 st	8	0.999	0.028	0.051	1.000	0.024	0.016	33.63
	MSC+S-G 1 st	8	0.999	0.028	0.046	1.000	0.024	0.016	33.28
	SNV+ND 1 st	8	0.999	0.029	0.043	0.999	0.030	0.020	26.94
	MSC+ND 1 st	8	0.999	0.029	0.042	0.999	0.029	0.020	27.20
金银花浓缩	无预处理	10	0.999	0.346	0.467	0.999	0.280	0.012	25.33
	SNV	8	0.999	0.337	0.421	0.999	0.265	0.011	26.80
	MSC	8	0.999	0.300	0.379	0.999	0.299	0.013	23.74
	S-G 1 st	8	0.999	0.364	0.450	0.999	0.325	0.014	21.82
	ND 1 st	8	0.999	0.350	0.441	0.999	0.286	0.012	24.83
	SNV+S-G 1 st	7	0.999	0.274	0.355	0.999	0.294	0.012	24.14
	MSC+S-G 1 st	7	0.999	0.254	0.324	0.999	0.274	0.012	25.95
	SNV+ND 1 st	7	0.999	0.275	0.352	0.999	0.287	0.012	24.74
	MSC+ND 1 st	7	0.999	0.258	0.328	0.999	0.264	0.011	26.91

RMSECV 最小为 0.042%，RPD 较大为 27.20，RSEP 较小为 0.020%，同时 R_{cal} 与 R_{pre} 接近于 1，RMSEC 和 RMSECV 较接近，因此将 MSC+ND 1st 作为金银花提取模型最佳预处理方法；金银花浓缩中，采用 SNV、MSC+S-G 1st、MSC+ND 1st 预处理 NIRS 后模型性能得到提升，其中，MSC+ND 1st 方法预处理后提升最多，RPD 最大为 26.91，RSEP 最小为 0.011%，同时 R_{cal} 与 R_{pre} 接近于 1，RMSEC 和 RMSECV 较小且较接近，因此将 MSC+ND 1st 作为金银花浓缩模型最佳预处理方法。图 2 为使用最佳预处理方法预处理 NIRS 后的示意图。

2.7.3 特征变量筛选 筛选特征变量可以剔除无关信息，提高模型性能。常用的特征变量筛选方法有间隔偏最小二乘法 (interval PLS, iPLS)，组合间隔偏最小二乘法 (synergy interval PLS, siPLS)，移动窗口偏最小二乘法 (moving window PLS, mwPLS) 和相关系数法等^[17-18]。

iPLS 是将全光谱划分成若干个子区间，采用每个子区间光谱建模，通过对比不同区间光谱建模的效果，优选最佳光谱区间。本研究是将全光谱划分成 20 个区间，以 RMSECV 评价指标，选出最佳光谱区间。

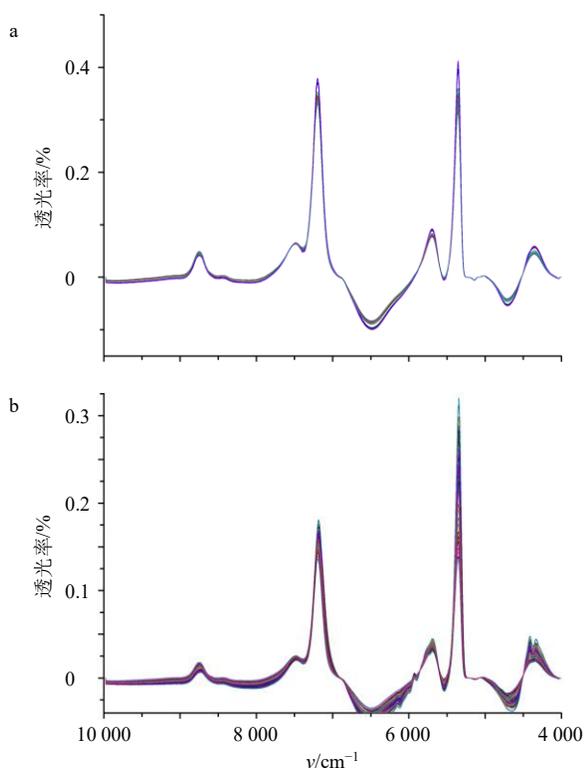


图 2 金银花提取 (a) 和浓缩 (b) 工序中间体的最佳预处理 NIRS 图

Fig. 2 Optimal pre-treatment NIRS of *Lonicerae Japonicae* Flos extract (a) and concentrating (b) intermediates

siPLS 是将全光谱划分成若干个子区间，再将子区间组合起来建模，一般组合数为 3 或 4，通过对比不同区间组合光谱建模的效果，优选最佳光谱区间。本研究是将全光谱划分成 20 个区间，以组合数为 4 优选最佳光谱区间。

mwPLS 是从整个光谱的第 1 个波长点开始移动，沿波长变化的方向截取选定窗口宽度的区间，建立一系列的 PLS 模型。本研究是以全波长的 10% (155 个波数) 为窗口优选最佳光谱区间。

相关系数法是指将光谱中每个波数对应的吸光度与参考值进行相关性分析，选取与参考值相关性较高的光谱区间进行建模。本研究采用 TQ Analyst 9.8 软件自动选取相关性高的光谱区间。

本研究是基于最佳预处理方法预处理 NIRS

后，进一步筛选特征变量，主要考察了以下变量筛选方法：iPLS、siPLS、mwPLS 和相关系数法，结果见表 3。金银花提取模型，经过 siPLS 方法筛选变量后， R_{cal} 、 R_{pre} 、RPD 均变大，RMSEC、RMSECV、RMSEP、RSEP 均变小，模型预测性能升高，因此金银花提取模型最佳建模区间为 4 601.32~4 898.31、5 804.69~6 101.67、6 406.37~6 703.36、7 609.73~7 906.71 cm^{-1} ，建模波段在光谱上的位置如图 3 所示。金银花浓缩模型，经过不同的方法筛选变量后，RSEP 均变大，RPD 均变小，模型预测性能均降低，因此，金银花浓缩模型最佳建模区间为 3 999.64~10 001.03 cm^{-1} 。

2.7.4 NIRS 模型建立 采用筛选出的最佳预处理方法和光谱区间建立模型，结果见表 4 和图 4。2 个

表 3 不同变量筛选方法对 PLS 模型的影响

Table 3 Effects of different variable screening methods on PLS model

工序	方法	光谱区间	主成分数	校正集			验证集			
				R_{cal}	RMSEC/%	RMSECV/%	R_{pre}	RMSEP/%	RSEP/%	RPD
金银花提取	全光谱	3 999.64~10 001.03	8	0.999	0.029	0.042	0.999	0.029	0.020	27.20
	iPLS	4 300.48~4 597.46	6	0.999	0.035	0.049	0.999	0.028	0.019	28.70
	siPLS	4 601.32~4 898.31, 5 804.69~6 101.67, 6 406.37~6 703.36, 7 609.73~7 906.71	8	1.000	0.024	0.032	1.000	0.022	0.015	36.54
	mwPLS	4 281.20~4 709.32	7	0.999	0.033	0.038	0.999	0.027	0.019	29.06
	相关系数法	7 362.89~5 534.70	7	0.999	0.031	0.040	1.000	0.019	0.013	41.43
金银花浓缩	全光谱	3 999.64~10 001.03	7	0.999	0.258	0.328	0.999	0.264	0.011	26.91
	iPLS	8 512.25~8 809.24	8	0.998	0.508	0.576	0.998	0.488	0.021	14.54
	siPLS	4 300.48~4 597.46, 6 406.37~6 703.35, 8 512.25~8 809.24, 9 707.90~10 001.03	8	1.000	0.219	0.273	0.999	0.282	0.012	25.18
	mwPLS	8 523.82~8 944.23	4	0.999	0.407	0.468	0.999	0.366	0.015	19.40
	相关系数法	4 493.33~4 358.33, 5 997.53~5 866.40, 6 163.38~6 039.96	7	0.999	0.369	0.419	0.998	0.417	0.018	17.02

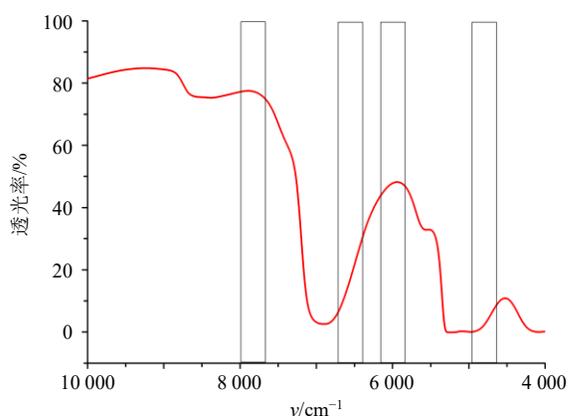


图 3 金银花提取液 NIRS 特征波段筛选结果

Fig. 3 Screening results of NIRS feature bands from *Lonicerae Japonicae Flos* extract

表 4 最佳 NIRS 模型的评价参数

Table 4 Evaluation parameters of best NIRS model

工序	校正集			验证集			
	R_{cal}	RMSEC/%	RMSECV/%	R_{pre}	RMSEP/%	RSEP/%	RPD
金银花提取	1.000	0.024	0.032	1.000	0.022	0.015	36.54
金银花浓缩	0.999	0.258	0.328	0.999	0.264	0.011	26.91

模型的 R_{cal} 、 R_{pre} 均接近于 1，说明参考值与预测值相关性较高；RMSEC、RMSECV、RMSEP 较小，RPD 大于 3，RSEP 小于 5%，说明模型的预测性能均较高，均可用于预测总固体量。

2.8 折光率模型建立

2.8.1 折光率检测结果 采用阿贝折射仪检测 2 种中间体的折光率，结果见表 5。金银花提取过程样品

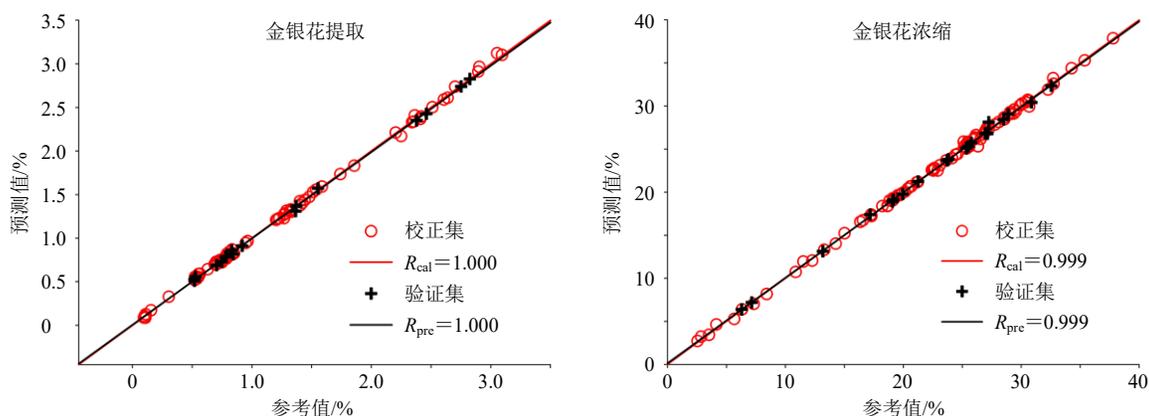


图4 参考值与预测值的相关性

Fig. 4 Correlation between reference value and predicted value

表5 折光率检测结果

Table 5 Detection results of refractive index

工序	最小值	下四分位数	上四分位数	平均值	最大值
金银花提取	1.333 0	1.334 0	1.335 8	1.335 0	1.338 6
金银花浓缩	1.337 9	1.366 8	1.383 6	1.373 6	1.403 2

的折光率分布在 1.333 0~1.338 6, 折光率波动较小; 金银花浓缩过程中样品的折光率分布在 1.337 9~1.403 2, 折光率范围相对较宽, 说明样品的总固体量的变化会导致折光率的变化。在一定范围内样品的总固体量较低时其折光率较小, 折光率波动幅度会更小, 相反样品的总固体量越高, 其折光率也越大。

2.8.2 样本划分 样本划分方法和结果同“2.7.1”项。

2.8.3 折光率与总固体量线性回归模型建立 将校正集中样品的总固体量与对应的折光率进行回归分析, 建立折光率-总固体量的回归方程, 结果见表 6 和图 5。由结果可知, 2 个方程 R^2 均大于 0.94, 方程拟合度均较高, 说明折光率和总固体量相关性良好, 提示折光率可以用于预测总固体量。

2.9 模型验证

将验证集样本分别导入 NIRS 模型和折光率模型中, 预测样品的总固体量, 将预测值与参考值进行比较, 结果见图 6 和表 7。由图 6 可知, 金银花

表6 折光率与总固体量的回归方程

Table 6 Regression equation between refractive index and total solid content

工序	模型	非标准化系数B	标准误差	标准系数Beta	t值	P值	回归方程	R	R^2	调整后 R^2	标准估计的误差
金银花提取	常量	-702.25	20.23		-34.71	0.00	$Y_{\text{金银花提取}} = 526.95 X - 702.25$	0.971	0.943 8	0.943 0	0.19
	折光率	526.95	15.15	0.97	34.78	0.00					
金银花浓缩	常量	-704.63	4.64		-151.92	0.00	$Y_{\text{金银花浓缩}} = 529.34 X - 704.63$	0.998	0.996 6	0.996 6	0.46
	折光率	529.34	3.38	1.00	156.76	0.00					

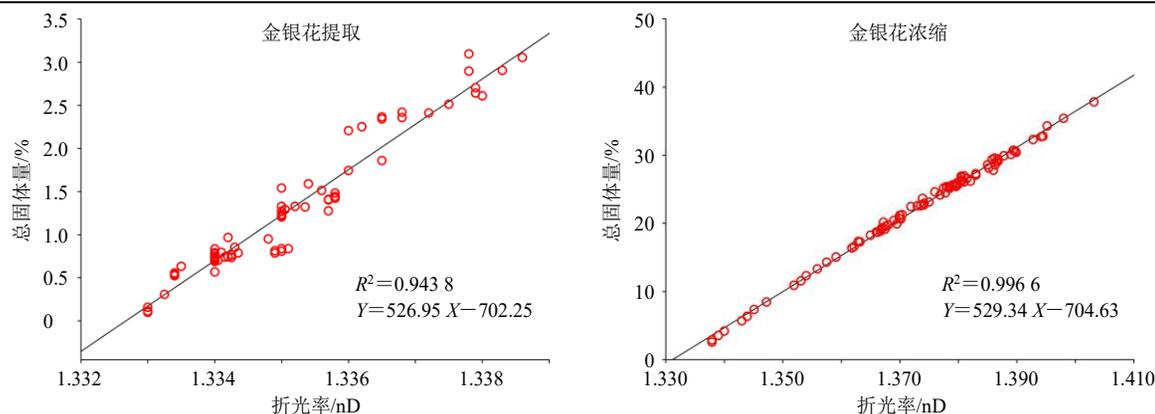


图5 折光率与总固体量的相关性

Fig. 5 Correlation between refractive index and total solid content

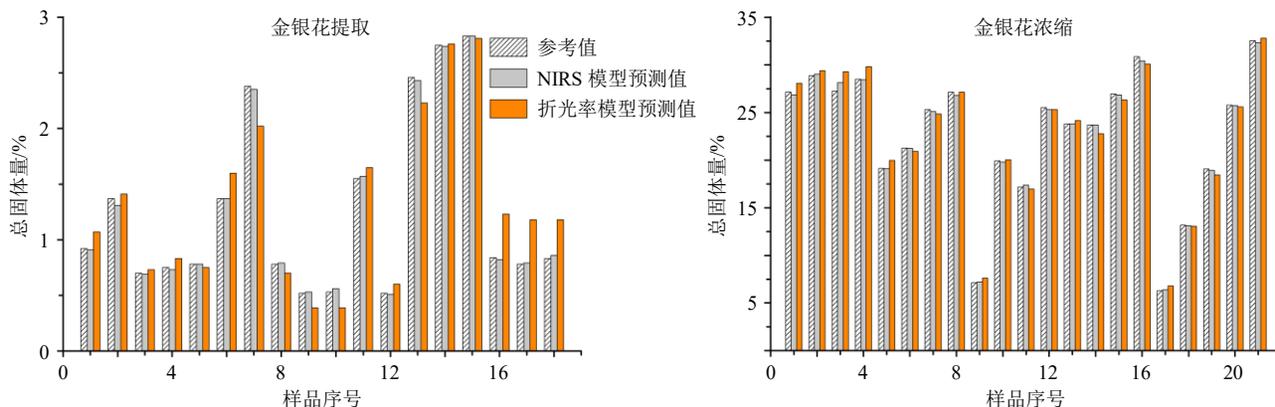


图6 参考值与预测值比较

Fig. 6 Comparison between reference value and predicted value

表7 NIRS模型和折光率模型比较

Table 7 Comparison between NIRS model and refractive index model

工序	ARPE/%		
	NIRS模型	折光率模型	差值
金银花提取	1.76	16.88	15.12
金银花浓缩	0.77	2.76	1.99

提取模型, NIRS 模型预测值与参考值基本保持一致, 折光率预测值与参考值相差较大, 说明提取过程的 NIRS 模型更优。金银花浓缩模型, 2 个预测值与参考值均相差较小, 说明浓缩过程的 NIRS 模型和折光率模型准确性均较高。由表 7 可知, 金银花提取模型, 采用 NIRS 法和折光率法建立的模型平均相对预测误差 (average relative prediction error, ARPE) 分别为 1.76%、16.88%, 2 个模型预测能力相差较大, 仅 NIRS 模型 ARPE 小于 5%, 提示对金银花提取工序, 应优选 NIRS 模型快速预测总固体

量。金银花浓缩模型, 2 种模型 ARPE 分别为 0.77%、2.76%, 均小于 5% 且相差较小, 提示对金银花浓缩工序, NIRS 法和折光率法均可用于预测总固体量。

2.10 方法间一致性分析

为比较 2 种方法预测样品总固体量的能力, 验证 2 种方法之间的差异有无统计学意义, 对验证集数据进行 Passing-Bablok 回归分析, 结果见表 8。Passing-Bablok 回归是由 Passing 和 Bablok 在 1983 年提出的, 是一种非参数检验方法, 常用于比较 2 种不同测量方法之间的一致性。该方法不要求样本分布和测量误差满足特别的假设, 并且对异常值具有较强的鲁棒性, 适用于小样本量的数据分析, 它根据斜率与截距值比较 2 种方法之间的差异有无统计学意义。若斜率的 95% 置信区间 (confidence interval, CI) 包括 1, 且截距的 95% CI 包括 0, 且 $P > 0.05$, 说明 2 方法在统计学意义上没有差异, 即 2 方法具有一致性。

表8 Passing-Bablok 回归结果

Table 8 Passing-Bablok regression

项目	金银花提取			金银花浓缩		
	截距95% CI	斜率95% CI	P值	截距95% CI	斜率95% CI	P值
烘干法-NIRS法	-0.016~0.022	0.978~1.010	0.97	-0.050~0.384	0.979~1.000	0.98
烘干法-折光率法	-0.348~0.217	0.852~1.412	0.30	-1.780~0.745	0.964~1.080	0.72
NIRS法-折光率法	-0.373~0.224	0.879~1.440	0.30	-1.862~0.555	0.978~1.083	0.72

由表 8 可知, 在金银花提取和金银花浓缩中, 任意 2 种方法之间的截距 95% CI 均包含 0, 斜率 95% CI 均包含 1, P 值均大于 0.05, 说明任意 2 种方法检测值之间均无显著性差异, 即烘干法测得的总固体量与 NIRS 法、折光率法的总固体量预测值之间的差异无统计学意义, 同时, NIRS 法和折光率

法的总固体量预测值之间的差异无统计学意义。

3 讨论

本研究以 RI 生产过程中的金银花提取和浓缩工序中间体为研究对象, 采用 NIRS 法和折光率法 2 种方法分别构建了 2 种中间体总固体量的预测模型。结果表明, 在金银花提取、浓缩 2 个工序中,

中间体的 NIRS、折光率与总固体量之间均存在强相关性,总固体量定量预测模型的相关系数均大于 0.97,采用 NIRS 法和折光率法均可以预测 2 种中间体的总固体量,但对于不同的中间体,预测能力不同。NIRS 主要包含氢基团基频振动的倍频和合频信息,而总固体量是指样品中固体物质所占的比例,固体物质通常由 C-H、N-H、O-H 和 S-H 等化学键组成,因此,利用 NIRS 法可用于检测中药液体系样品的总固体量。折光率是指光线偏折的程度,而折射的程度与物质的密度和成分有关,不同浓度的溶液具有不同的折光率,进而能够反映出样品中的总固体量。

对比不同工序 2 种模型的预测效果发现,金银花浓缩工序的 NIRS 模型和折光率模型的预测效果均优于金银花提取工序,且其验证集 ARPE 值均小于 5%,分析可能与中间体总固体量的分布情况有关。金银花提取工序中间体的平均总固体量及分布范围分别为 1.24%、0.10%~3.09%,金银花浓缩工序中间体的平均总固体量及分布范围分别为 22.46%、2.55%~37.79%,可以发现 2 个工序中间体的总固体量差异较大,且分布宽度也有差别,浓缩工序中间体的总固体量明显高于提取工序中间体的总固体量,推测由于浓缩工序中间体的总固体量较高且分布相对较宽,使得浓缩工序的模型更优,提示 NIRS 法和折光率法更适合检测含量高且分布宽的样品。

对比同一工序 2 种模型的预测效果发现,金银花浓缩工序中,2 种模型表现出相近且较优的预测能力;而金银花提取工序中,2 种模型的预测能力相差较大,NIRS 模型预测准确性较高,折光率模型预测准确性较低。金银花提取工序和浓缩工序中间体的物质基础相同,但 2 种中间体的总固体量差异显著,推测可能是因为样品的总固体量较低时,其对光线的折射作用较弱,进而导致折光率的变化不明显,从而影响建模的准确性,说明本研究中折光率模型受中间体总固体量的影响较大,适用性较窄,折光率法更适合检测总固体量较高的中间体;NIRS 模型受中间体总固体量的影响较小,模型的适用性更宽。提示在实际应用中,应根据生产工序及其具体场景选择合适的质量控制工具,才能保证更快且更准确的控制中间体质量。

进一步分析,这 2 种方法的优劣性和适用条件值得深入探讨。NIRS 法虽然适用的场景较多、预测

准确性较高,但设备成本和维护成本也相对较高,且需要一定的专业知识和数据处理、分析能力。而折光率法虽然在一些场景的使用中受限,但相对于 NIRS 法,其具有操作简便、成本低廉的优点,有利于大规模普及和应用。质量监测技术是中药智能制造体系中的重要组成部分,它不仅能够提高产品质量,还能够推动中药产业创新和技术升级。如何选择合适的质量监测技术是中药企业实施智能制造过程中的关键问题,应根据具体的生产过程选择适合的质量监测技术,例如未来在针对浓缩过程总固体量的监测中,可以优先选择折光率法进行监测,不仅能够保证准确性,且能节约设备成本和维护成本,有利于推广。

综上,本研究通过对比 NIRS 法和折光率法预测不同工序中间体总固体量的准确性,证明了折光率与总固体量具有强相关性,以及 NIRS 和折光率法均能够预测总固体量,不仅为中药生产过程质量控制提供了新的思路和方法,也为深入理解不同质量监测方法的优劣性和适用条件提供了参考。未来,本课题组将会研究更多不同浓度的样品,深入探索 NIRS 法和折光率法的适用条件,并逐步将折光率法应用于中药生产过程在线监测中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 潘晶晶,任丹丹,瞿海斌,等. 中药醇沉前浓缩液质控指标的完善及标准建立:以党参醇沉为例 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6012-6022.
- [2] 耿焯,陶建生,吴岫. 中药提取液物理性质的相关性研究 [J]. 数理医药学杂志, 2010, 23(2): 200-203.
- [3] 徐思宁,唐志书,刘红波,等. 基于 QbD 理念建立秦七风湿方提取液喷雾干燥工艺及其浸膏理化性质 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 168-173.
- [4] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于印发中药、天然药物注射剂基本技术要求的通知(国食药监注 [2007] 743 号) [EB/OL]. (2007-12-06) [2024-06-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20071206120001186.html>.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 国家食品药品监督管理局关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知(国食药监办 [2009] 359 号) [EB/OL]. (2009-07-16) [2024-06-08]. https://law.pharmnet.com.cn/laws/detail_1973.html.
- [6] 童枫,徐芳芳,张欣,等. 基于近、中红外光谱的热毒宁注射液制剂过程投料和二次热处理工序快速检测方法研究 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6706-6715.
- [7] 马盼盼,吴晨璐,张婉莹,等. 近红外光谱快速检测苏

- 黄止咳胶囊中间体苏黄颗粒的水分含量 [J]. 中南药学, 2024, 22(4): 1042-1047.
- [8] 张永超, 徐芳芳, 张欣, 等. 腰痹通胶囊 4 种中间体粒径的近红外光谱通用定量模型研究 [J]. 中草药, 2021, 52(1): 55-64.
- [9] 候化蕊, 徐芳芳, 张欣, 等. 基于近、中红外光谱技术的热毒宁注射液制备过程中金银花浓缩过程含量预测研究 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 520-533.
- [10] 伍蕊嗣, 刘涛, 覃盼盼, 等. 热毒宁注射液物理指纹谱研究及应用 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 505-509.
- [11] 胡蔓, 王建青. 折光率检测用于中药膏方质量控制的可行性研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(14): 51-52.
- [12] 刘奇, 胡云莉, 姜艳, 等. 判定中药膏滋收膏终点的实用方法研究 [J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(11): 849-851.
- [13] 吴丽君, 陈宸, 王识超, 等. 再造烟叶浓缩液可溶性固形物含量快速测定方法 [J]. 食品工业, 2024, 45(7): 264-270.
- [14] 中国药典 [S]. 四部. 2020: 84.
- [15] 陶青, 姜丽, 钟友兵, 等. 维 C 银翘片包衣过程的近红外光谱质量控制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14): 184-190.
- [16] 刘静, 张燕, 王立芳, 等. 基于近红外光谱的 EPO-PLS 测定小柴胡颗粒水分 [J]. 药物分析杂志, 2023, 43(5): 827-836.
- [17] 贾文玉, 张永超, 李秀梅, 等. 基于近红外、中红外技术结合光谱融合的热毒宁注射液含量预测模型 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4450-4459.
- [18] 龙若兰, 冯丹, 罗西, 等. 藏药五脉绿绒蒿提取过程的在线近红外光谱质量控制研究 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 920-929.

[责任编辑 郑礼胜]