

近红外光谱应用于中药质量控制及生产过程监控的研究进展

李文龙, 瞿海斌

浙江大学药物信息学研究所, 杭州 310058

[摘要] 目前中药生产过程存在原料质量波动较大、制药过程模糊等问题。近红外光谱分析技术具有信息丰富、分析快速、样品无损等特点,近年来已成功运用于中药材、中间体、中成药等定量分析,中药的真伪、基源、产地、生产厂家等鉴别,以及中药提取、醇沉、柱层析、混料等生产过程的监控。本文对近红外光谱分析技术在中药领域的应用进行综述,并针对其应用中缺乏必要的标准等问题,提出结合中药具体特点来开展近红外光谱分析技术的规范化研究,以期推动该技术在中药行业更为广泛的应用。



[关键词] 谱学;近红外线;中药鉴定/方法;质量控制;中草药/分析;药物监测;综述

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A

Application progress on near infrared spectroscopy in quality control and process monitoring of traditional Chinese medicine

LI Wenlong, QU Haibin (*Pharmaceutical Informatics Institute, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

Corresponding author: QU Haibin, E-mail: quhb@zju.edu.cn, <http://orcid.org/0000-0002-9877-4316>

[Abstract] The industry of traditional Chinese medicine (TCM) encounters problems like quality fluctuation of raw materials and unstandardized production process. Near infrared (NIR) spectroscopy technology is widely used in quality control of TCM because of its abundant information, fast and nondestructive characters. The main applications include quantitative analysis of Chinese medicinal materials, intermediates and Chinese patent medicines; the authenticity of TCM, species, origins and manufacturers; monitoring and control of the extraction, alcohol precipitation, column chromatography and blending process. This article reviews the progress on the

收稿日期:2016-12-20 接受日期:2016-12-29

基金项目:浙江省自然科学基金(LY17H280001);浙江省中医药科学研究基金(2015ZB023)

第一作者:李文龙(1980—),男,博士,讲师,主要从事中药质量控制技术研究;E-mail: wshlwl@zju.edu.cn; <http://orcid.org/0000-0002-7736-9055>

通讯作者:瞿海斌(1969—),男,博士,教授,博士生导师,主要从事中药制药工艺及过程分析技术研究;E-mail: quhb@zju.edu.cn; <http://orcid.org/0000-0002-9877-4316>

application of NIR spectroscopy technology in TCM field. In view of the problems existing in the application, the article proposes that the standardization of NIR analysis method should be developed according to specific characteristics of TCM, which will promote the application of NIR technology in the TCM industry.

[**Key words**] Spectroscopy, near-infrared; TCD IDENTIFICATION/methods; Quality control; Drugs, Chinese herbal/analysis; Drug monitoring; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2017,46(1):80-88.]

近红外是指波长范围介于可见光与中红外区之间的电磁波段,美国材料检测协会将其波长范围定义在 780 ~ 2526 nm (波数范围: 12 820 ~ 3959 cm^{-1}),一般有机物在该区域的近红外光谱吸收主要是含氢基团(O-H、C-H、N-H、S-H、P-H)的倍频和合频吸收。与传统分析技术相比,近红外光谱分析技术操作简便、分析迅速,可对分析对象进行多指标同时测定,分析成本较低;不破坏样品,无需对样品进行复杂预处理即可进行测定,适合进行原位无损检测;光子能量低,不会对实验者造成伤害,不消耗化学试剂,不会对环境造成污染,属于绿色分析技术;近红外光在光纤中近乎无损传输,通过光纤容易实现远距离、多点同时测量,适合构建远离现场的在线监测系统。由于具有上述优点,近红外光谱分析技术成为自 20 世纪 90 年代以来发展最快、最引人注目的光谱分析技术。

目前中药生产过程主要存在两方面问题:一是药材原料复杂,主要表现在原料来源差异大、原料成分多样、有效成分含量悬殊等;二是制药过程模糊,目前的中药制药过程很多环节还依赖于经验操作,对过程的理解还不够充分,制药过程中物料的变化不能及时反映,药品质量仅仅依赖于事后的检测。要解决这些问题,目前需要依赖先进的分析技术。理想的分析技术应该既能进行中药的定量分析和定性鉴别,又能对工艺过程进行实时快速地监测。近红外光谱分析技术同时具备这两方面优势,能够满足快速分析和过程分析的要求,近年来呈现出光明的应用前景。本文对该技术在中药领域的应用进行综述,并分析了其发展趋势和应用前景,以期为相关研究提供参考。

1 定量分析

近红外光谱分析技术在中药药效成分含量分

析上具有独特的优势。中药样品成分复杂,传统的分析方法费时费力,且无法实现多类指标的同时测定。近红外光谱分析技术可将样品信息聚集在一张谱图上,与多种参考方法测得的参考值建立相关模型,然后利用所建模型实现对样品中活性成分、类化合物总量以及物理性质的测定,大大节省了人力、物力和分析时间,特别适宜于大批量样品的分析,具有较强的实用性。

1.1 中药材

原药材中药效成分含量分析是中药分析的主要内容,目前所用的方法主要为色谱分析方法,这类基于分离的测定方法虽然具有较高的准确度和精密度,但需要对原药材进行复杂的预处理,分析过程持续时间较长,耗费大量的人力和物力,而且分析指标比较单一,难以全面反映药材的质量。针对这一问题,近年来,多篇文献报道了利用近红外光谱分析技术对原药材进行定量测定。

Lin 等^[1]和 Chen 等^[2]建立了利用近红外光谱分析测定太子参中氨基酸含量以及天山雪莲中总黄酮含量的方法;Li 等^[3]建立了金银花中六种有机酸含量的近红外光谱测定方法;于晓辉等^[4]建立了径向基函数神经网络和近红外光谱用于大黄中有效成分的定量预测方法,测定了大黄药材中蒽醌及其单糖甙类、水溶性蒽甙类、芪甙类、鞣质化合物的含量。Luo 等^[5]和 Li 等^[6]采用近红外漫反射模式分别测定了芍药中三种苷类化合物和黄芩药材中的四种黄酮类化合物的含量。赵琛等^[7]和杨南林等^[8]分别采用人工神经网络(ANN)近红外光谱测定了冬虫夏草中的氨基酸和甘露醇,该方法既克服了比色法的过程烦琐等问题,又能避免贵重药材的浪费。

在建立近红外定量校准方程时,由于近红外吸收光谱中光谱参数与样品含量化学测定值之间

经常具有非线性关系,有时需要采用 ANN 或支持向量机(SVM)等非线性方法建立模型。Liu 等^[9]利用近红外漫反射光谱结合 ANN 方法测定了三七药材中的人参皂苷 Rg1、Rb1、Rd 和三七总皂苷,相对预测误差分别为 8.99%、6.54%、8.29% 和 5.17%;结果表明,当样品的含量范围较大时,其非线性关系较明显,可考虑采用 ANN 方法建立回归模型,预测能力优于偏最小二乘回归方法(PLSR)。瞿海斌等^[10]利用 SVM 回归方法建立了人参皂苷 Rg1、Rb1、Rd 和三七总皂苷的预测模型,预测能力进一步提高,结果优于 PLSR 和 ANN 方法,表明 SVM 在小样本近红外光谱数据分析方面具有优势。

1.2 中间体

中药生产过程中,需要及时测定出中间体的质量指标,为下一步操作提供有效信息。但中间体存在时间短,传统分析方法由于预处理复杂,分析耗时较长,因此难以用于中间体的质量控制;而近红外光谱分析技术具有快速测定的优势,可推广应用于中药生产中间体含量测定。

提取物是中成药生产过程中的一类重要的中间体,其质量在很大程度上决定着最终产品的质量,因此必须对其进行严格的质量控制。文献[11-12]报道了国外利用近红外光谱法对银杏叶提取物进行质量控制的方法,为国内开展类似研究提供了借鉴^[13-15]。除了药效成分之外,提取物中的水分也是影响提取物质量的一个重要参数,也需要进行严格控制,近红外光谱分析技术在水分测定方面具有独特的优势^[16]。

中药注射液配液过程中需要对多种不同阶段的混合液进行快速分析,以确保每一步操作得到的中间产品都合乎相关的质量要求,可进入下一步操作。朱向荣等^[17]利用近红外光谱与组合的间隔 PLSR 测定清开灵四混液中总氮和栀子苷的含量。Li 等^[18-19]采用近红外透反射采样技术测定了痰热清注射液配液过程中四种中间体中六种药效成分的含量和可溶性固形物、总有机碳等质量指标,并利用所建方法分析了取自三个批次的样品,从中发现了药效成分含量变化的一些规律。

1.3 中成药

中成药品种较多且剂型丰富,而近红外光谱分析技术可以对几乎所有剂型的中成药进行快速分析,因此在中药制药企业的化验室配备一台近

红外光谱分析仪可以大大降低成品分析的工作强度,对于节省分析成本意义重大。并且,由于近红外光谱分析技术具有无损、快速等特性,可以适量增加送检样品的数量,以提高抽检结果的可信度。

Wu 等^[20]利用中红外和近红外结合的方法对红花油制剂进行了质量评价,以气相色谱测得的数据为参考值,建立了红花油中三种主要成分的含量预测模型。文献[21-22]分别采用开瓶和不开瓶两种方式对复方阿胶浆中的总黄酮、总皂苷和可溶性固形物进行定量分析,并建立相似度匹配模型,用于不同批次产品的一致性评价。除了测定药效成分外,近红外光谱分析技术还被用于测定中成药的物理参数。如柯博克等^[23]利用该技术测定了复方丹参滴丸的包衣厚度,效果理想。

2 定性鉴别

中药的定性鉴别包括基源鉴别、产地鉴别,优劣鉴别、真伪鉴别以及生产厂家鉴别等。与传统的色谱和光谱方法相比,近红外光谱分析技术能够以非破坏方式从样本中直接获取分析信息,可以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形态变化;光谱信息丰富,可有效反映各类不同中药之间的差异,因此广泛用于中药的定性鉴别。

2.1 真伪鉴别

中药贵重药材伪品较多,掺假掺劣现象较为普遍,采用传统的含量测定方法不仅会造成药材的浪费,而且经常会出现误判。近红外光谱分析技术可有效克服传统方法的不足,对真伪药材作出准确鉴定。Li 等^[24]采用近红外光谱分析技术和判别分析技术对阿胶进行了快速鉴别,所建方法可以准确无误地鉴别阿胶真伪。钟建理等^[25]对来自全国不同来源的 53 批沉香样品进行了检验,分别采集其近红外光谱,根据样品性质分类,建立了鉴别模型,并用 36 个样品进行验证,能很好地鉴别出伪劣的沉香。马群等^[26]提出应用近红外光谱分析技术结合 SVM 测定天然牛黄粉中人工牛黄含量的方法。该研究以含有不等量人工牛黄的天然牛黄粉作为校正样品,建立了测定天然牛黄粉中人工牛黄含量的模型,可用于天然牛黄粉的质量控制。赵龙莲等^[27]利用傅立叶变换近红外(FT-NIR)光谱仪采集了中药大黄的近红外漫反射光谱,提取光谱的主成分和小波包熵等

特征信息,再以特征信息为依据,利用 Fisher 分类器对中药大黄的真伪进行了鉴别,为大黄的快速鉴别提供了参考。

2.2 基源鉴别

我国中药资源丰富,基源复杂,临床用药可能因品种混淆而导致质量和疗效不稳定,目前大多数中药的种属鉴别仍以形态、显微、理化鉴别为主,这些方法不仅难以进行快速分析,而且要求鉴定者有较高的专业知识。由于不同基源的中药物质基础不尽相同,其近红外光谱也有所差别,因此可采用该技术进行药材的鉴别与分类。Lau 等^[28]和 Chan 等^[29]利用近红外光谱分析技术分别鉴定了关黄柏与川黄柏、野葛根与甘葛根,结果表明,同属植物虽然含有类似的化学成分,但仍可通过近红外光谱对其进行有效鉴别。Fan 等^[30]利用 FT-NIR 光谱仪结合判别分析、自组织映射图、反向传播 ANN 等方法区分了三种麻黄属植物(草麻黄、中麻黄、木贼麻黄),结果表明自组织映射图的分类效果最为理想。Laasonen 等^[31]利用近红外光谱分析技术区分了紫锥菊及三种伪品:狭叶松果菊(*echinacea angustifolia*)、苍白松果菊(*echinacea pallida*)和银胶菊(*parthenium integrifolium*)。高越等^[32]通过近红外漫反射光谱法对贝母药材进行了鉴别研究,采用了褶合变换—可视化—指纹图谱相似系数分析方法将五种贝母之间的微小差异进一步扩大化,得出结论为伊贝母、平贝母与川贝母更相似,湖北贝母与浙贝母更相似,此结果与现代药理研究的结果基本一致,可为五种贝母之间的鉴别提供新的方法。

2.3 产地鉴别

传统医学对于药材的“道地性”非常重视,药材的产地关乎药效或用量。但是,药材的鉴别一般依赖于经验,难以掌握。随着现代分析技术的发展,相关领域的研究人员试图通过药效成分含量测定来解释不同产地药材的差异,但针对某些特定成分或指标的传统分析方法难以对药材的道地性进行准确识别,原因是不同产地的药材之间的差异是整体的,而非个别成分含量的差异。近红外光谱信息能够全面反映样品的总体质量,因此在药材产地鉴别上有着独特的优势。

有研究人员开展系列研究,对当归、人参、鹿茸、黄芪、灵芝、土茯苓等药材的产地进行鉴别,建立了多种判别分析的方法,对于中药材产地鉴别

有借鉴意义^[33-37]。Lu 等^[38]发展了二维近红外相关光谱用于鉴别中药材产地的技术,并成功鉴别了四处不同产地的枸杞。

瞿海斌等^[39]采用近红外光谱和相似度匹配值的方法对丹参药材进行快速无损评价,结果表明,相似度匹配值能反映各批次丹参药材与基地丹参药材的质量差别,并能准确区分基地药材和其他产地药材。该方法能够快速、有效地评价丹参药材整体质量,为中药材质量评价提供了一种新的手段。Yu 等^[40]将最小二乘支持向量机(LS-SVM)用于近红外光谱分析,建立了一种新型的近红外光谱快速鉴别方法:以丹参药材道地性鉴别为例,对其近红外漫反射光谱进行主成分分析后,运用 LS-SVM 法建立近红外光谱非线性分类模型,可对丹参药材道地性进行快速鉴别。叶正良等^[41]提出了一种快速无损的化学指纹图谱分析新方法:根据小波变换多分辨分析的特点,对近红外光谱进行小波分解,从中提取被测样品的化学特征信息,并作数字信息可视化处理,构建形成可直观识别样品模式特征的近红外指纹图谱。将该方法用于中药材丹参的产地鉴别,鉴别结果与色谱指纹图谱检测结果相符,能快速有效地识别不同产地丹参药材间的差异。

2.4 生产厂家鉴别

由于原料和生产工艺上的区别,不同生产厂家的中药产品可能存在着较大差别,疗效也有所不同。近红外技术可用于不同生产厂家中药产品的判别。刘雪松等^[42]提出一种基于自组织映射神经网络的近红外光谱神经元分类模型,用于对中药注射剂产品的近红外光谱计算分析,可实现对注射剂质量的快速鉴别。以三个不同厂家生产的参麦注射剂为研究对象,考察本方法的分类能力,其分类正确率达到96.4%。刘雪松和程翼宇^[43]针对非线性且分类界线模糊的药品质量类别快速测定难题,提出近红外光谱模糊神经网络分类方法,用于辨析中药等化学组成复杂药品的近红外光谱模式类别,从而快速评定药品的质量。以参麦注射液为例,采用这种分类方法鉴别生产厂家准确率可达到94.2%,有望用于中药产品质量类别的快速检测和评价。

3 过程监控

中药生产过程是一种典型的复杂制造工艺过

程,生产中各项参数的变化会直接影响最终的产品质量。目前,中药生产的工艺控制模式仍停留在传统的经验控制上,仅对生产过程的温度、压力、反应时间等物理参数进行监控,难以表征生产过程中物料成分的复杂变化。且传统的分析技术一般采用离线分析的手段,通常需要将待分析样品进行相应的预处理,存在分析结果滞后的缺陷。近红外光谱分析尽管不属于特别灵敏的分析技术,但由于其具有不需要对样品进行预处理的特点,非常适合用于过程监测。该技术可以使实验室和工厂的产品分析实现在线化,在几秒时间内得到待测参数。将其与反馈控制技术联用,可实现生产过程的在线控制。

3.1 提取过程

中药材提取是中药制剂生产的重要步骤,直接影响最终产品的质量。提取不够充分,会造成药材原料的浪费;提取过于充分,则不仅浪费能源和时间,而且会混杂部分杂质,增加后续纯化的压力。因此,过程监测对于中药材的提取很有必要,它可以为优化提取工艺提供数据支持。

Han 等^[44]以复方阿胶浆生产中四味药材(党参、红参、熟地黄及山楂)的混合提取过程为对象,在线采集提取过程中的近红外光谱,建立了总皂苷、总黄酮、总糖及可溶性固形物等四种质控指标含量的定量校正模型,可用于提取液的快速定量分析,实现了复方阿胶浆混合提取过程的可视化,有助于增强过程的可控性。Li 等^[45]综合应用近红外光谱定量分析与移动窗口标准差(MBSD),提出了一种快速、有效的熊胆粉水解提取过程终点判断的方法。Wang 等^[46]对葛根提取中间体葛根素、大豆苷、大豆苷元及总异黄酮进行快速测定,初步实现了葛根提取过程的可视化。

3.2 醇沉过程

醇沉过程的目的是去除中药粗提物中的大分子物质,如蛋白、纤维素、鞣质等。这些大分子物质是造成中药注射剂不良反应的一个重要原因,但醇沉过程可能会造成部分有效成分的损失,因此开展利用近红外光谱分析技术对醇沉过程的研究,对醇沉过程中的药效成分和杂质进行快速测定,对于提高中药注射剂的安全性有着重要意义。Luo 等^[47]通过实验设计和浓缩—稀释的方法获得具有代表性的样本集。他采用逐步寻优的方法对建模流程中各个步骤进行优化,获得较优的党

参一次醇沉中间体党参炔苷、总黄酮、色素、总固体多指标的定量模型。Huang 等^[48]采用近红外光谱结合多变量统计过程控制(MSPC)技术对丹参注射液的醇沉工艺进行在线监控。连续在线采集十批次的醇沉实验的过程光谱,建立了基于得分、霍特林 T^2 统计量(Hotelling T^2)和平方预报误差(SPE)的监控模型。将所建模型应用于生产过程实时监控,可准确区分正常批次与加醇过量、原料差异、搅拌桨故障、蠕动泵故障等人为设定的故障批次。徐冰等^[49]选择金银花醇沉过程为研究对象,将过程划分成四个阶段,分别采用近红外光谱分析技术建立了过程监控模型,研究结果提示,分段监控模型的效率高于全过程监控模型。

3.3 柱层析过程

柱层析纯化过程的目的是确保最大程度地保留有效成分和去除杂质。因此,在柱层析纯化过程中需要实时监测有效成分与杂质含量的变化,以寻找最佳的过程终止点。张延莹等^[50]以产业化生产丹酚酸 B 的纯化过程为研究对象,以丹酚酸 B 的含量变化作为指标,利用近红外在线检测技术采集光谱,并结合化学计量学的数据处理方法,建立了纯化过程的丹酚酸 B 含量检测模型,实现了生产过程的全程实时质量监控。蒋雪等^[51]以近红外漫反射光谱技术为在线监控手段,利用模式识别方法对大孔树脂分离精制滇重楼甙体总皂甙过程中的吸附、杂质洗脱和甙体总皂甙解吸洗脱等工艺过程进行了在线质量监控方法研究,建立了优化的质量可控的分离纯化方法。

3.4 混料过程

混料过程需要根据物料状态判断最佳的过程终止点。如果混合时间小于最佳时间,则混合不够充分;如果超出最佳混合时间,则不仅浪费时间和人力,还有可能导致物料的“反混合”。徐晓杰等^[52]通过加大样本量以及扩大设计浓度范围,配制了六味地黄丸模拟混合样品,对样品中各成分进行测定,考察了近红外光谱分析法用于六味地黄丸粉末混合过程混合均匀度测定的可行性。结果表明,近红外光谱分析法可以很好地用于六味地黄丸中粉末混合均匀度测定,为粉末混合过程的实时在线质量控制提供了一个很好的方法。龚益飞等^[53]用透反射光纤探头在线采集混合过程中料液的近红外光谱,以光谱偏差作为混合均匀度指标判断混合终点,建立了一种中药生产过程

中料液混合终点的在线判断方法。应用该方法对复方丹参滴丸料液的混合过程进行在线终点判断,随后制备成滴丸。结果表明,经该法终点判断后制备的滴丸丸重均匀,有效成分含量稳定,能有效确保产品质量。

4 结 语

近红外光谱分析技术在中药质量控制领域具有较好的应用前景,但也具有自身的缺点。首先,近红外光谱信号基体干扰严重,光谱重叠严重,分辨率较差,检测限较高。其次,由于近红外光谱分析需要建立测量模型,而建模需要有代表性的样品光谱和相关的一级数据。同时,该方法也受定标样品的选择、制备、操作技术和计算机及化学计量学软件的影响。因此,在应用该技术时,必须使用精确的化学分析值及适当的定标操作技术建立稳定模型,以提高测量结果的准确性。由于建模过程复杂且耗时,该技术更适用于大量样品的质量监控。

鉴于此,在实际应用中,需要结合中药的特点,尽可能地扬长避短,开发适应中药体系的近红外光谱特征信息提取和处理技术。在定量分析方面,中药不同于化学药品,化学药品可以通过配方设计人为制造一个有充分代表性的校正集;而中药大多是天然生成,只能通过增加建模样品数量以扩大校正集样品的代表性,优化光谱预处理算法和回归方法,提高模型的预测性能。同时,可借鉴近红外光谱分析技术在食品分析上的应用方法,开发一些标准分析方法,使其得到更广泛的应用^[54-55]。在定性鉴别方面,要尽可能结合中药质量鉴别及过程监控中存在的特征问题,比如产地鉴别、采收时间及生长年限鉴别、不同炮制方法及不同工艺导致的质量差异等问题,将各种不同类型的样品搜罗齐全,建立更为准确的分类方法,从而减少误判率。

总之,随着中药基础研究的不断深入、分析仪器性能的不断提高和化学计量学方法的不断创新,近红外光谱分析技术必将成为一种重要的中药质量控制手段,在中药的现代化和国际化进程中发挥更为重要的推动作用。

参考文献

[1] LIN H, CHEN Q, ZHAO J, et al. Determination of

free amino acid content in *Radix pseudostellariae* using near infrared (NIR) spectroscopy and different multivariate calibrations[J]. **J Pharm Biomed Anal**, 2009, 50 (5):803-808.

[2] CHEN Q, JIANG P, ZHAO J. Measurement of total flavone content in snow lotus (*Saussurea involucrate*) using near infrared spectroscopy combined with interval PLS and genetic algorithm[J]. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, 2010, 76(1):50-55.

[3] LI W, CHENG Z, WANG Y, et al. Quality control of *Lonicerae japonicae* flos using near infrared spectroscopy and chemometrics[J]. **J Pharm Biomed Anal**, 2013, 72 (2):33-39.

[4] 于晓辉,张卓勇,马群,等. 径向基函数神经网络和近红外光谱用于大黄中有效成分的定量预测[J]. **光谱学与光谱分析**, 2007, 27(3):481-485.

YU Xiaohui, ZHANG Zhuoyong, MA Qun, et al. Quantitative prediction of active constituents in Rhubarb by near infrared spectroscopy and radial basis function neural networks [J]. **Spectroscopy and Spectral Analysis**, 2007, 27(3):481-485. (in Chinese)

[5] LUO X, YU X, WU X, et al. Rapid determination of *Paeoniae radix* using near infrared spectroscopy[J]. **Microchem J**, 2008, 90(1):8-12.

[6] LI W, XING L, CAI Y, et al. Classification and quantification analysis of *Radix scutellariae* from different origins with near infrared diffuse reflection spectroscopy[J]. **Vib Spectrosc**, 2011, 55 (1):58-64.

[7] 赵琛,瞿海斌,程翼宇. 虫草氨基酸的人工神经网络—近红外光谱快速测定方法[J]. **光谱学与光谱分析**, 2004, 24(1):50-53.

ZHAO Chen, QU Haibin, CHENG Yiyu. A new approach to the fast measurement of content of amino acids in *Cordyceps sinensis* by ANN-NIR [J]. **Spectroscopy and Spectral Analysis**, 2004, 24(1):50-53. (in Chinese)

[8] 杨南林,程翼宇,瞿海斌. 用人工神经网络—近红外光谱法测定冬虫夏草中的甘露醇[J]. **分析化学**, 2003, 31(6):664-668.

YANG Nanlin, CHENG Yiyu, QU Haibin. Quantitative determination of mannitol in *Cordyceps sinensis* using near infrared spectroscopy and artificial neural networks[J]. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, 2003, 31(6):664-668. (in Chinese)

[9] LIU X S, QU H B, CHENG Y Y. Determination of active components in a natural herb with near infrared spectroscopy based on artificial neural networks [J]. **Chem Res Chinese U**, 2005, 21 (1):36-43. (in Chinese)

- [10] 瞿海斌, 刘晓宣, 程翼宇. 中药材三七提取液近红外光谱的支持向量机回归校正方法[J]. **高等学校化学学报**, 2004, 25(1): 39-43.
QU Haibin, LIU Xiaoxuan, CHENG Yiyu. A method for analysis of extracting solution of Panax notoginseng using near-infrared spectroscopy and support vector regression [J]. **Chemical Journal of Chinese Universities**, 2004, 25(1): 39-43. (in Chinese)
- [11] HUCK C W, ABEL G, POPP M, et al. Comparative analysis of naphthodianthrone and phloroglucine derivatives in St. John's Wort extracts by near infrared spectroscopy, high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis [J]. **Anal Chim Acta**, 2006, 580(2): 223-230.
- [12] RAGER I, ROOS G, SCHMIDT P C, et al. Rapid quantification of constituents in St. John's wort extracts by NIR spectroscopy[J]. **J Pharm Biomed Anal**, 2002, 28(3-4): 439-446.
- [13] GENG Y, XIANG B. Simultaneous quantitation of flavonol aglycones in Ginkgo biloba leaf extracts applying moving window partial least squares regression models[J]. **J Near Infrared Spectrosc**, 2008, 16(6): 551-559.
- [14] 胡钢亮, 吕秀阳, 罗玲, 等. 近红外光谱法同时测定银杏提取液中总黄酮和总内酯含量[J]. **分析化学**, 2004, 32(8): 1061-1063.
HU Gangliang, LYU Xiuyang, LUO Ling, et al. Simultaneous determination of total flavones and total lactones in Ginkgo extracts by near infrared spectroscopy [J]. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, 2004, 32(8): 1061-1063. (in Chinese)
- [15] 李文良, 弥宏, 窦英, 等. 近红外漫反射光谱法对蛇床子 SFE 萃取产物的质量监控[J]. **吉林大学学报(理学版)**, 2006, 44(4): 645-648.
LI Wenliang, MI Hong, DOU Ying, et al. Application of near-infrared diffuse reflectance spectroscopy in controlling extractant of Cnidium monieri by supercritical CO₂ [J]. **Journal of Jilin University (Science Edition)**, 2006, 44(4): 645-648. (in Chinese)
- [16] 李文龙, 徐金钟, 刘绍勇, 等. 近红外漫反射光谱法测定 5 种中药提取物中水分含量的研究[J]. **药物分析杂志**, 2009, 29(10): 1602-1606.
LI Wenlong, XU Jinzhong, LIU Shaoyong, et al. Measurement of moisture content in 5 kinds of TCM extracts with near infrared diffuse reflectance spectroscopy [J]. **Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2009, 29(10): 1602-1606. (in Chinese)
- [17] 朱向荣, 李娜, 史新元, 等. 近红外光谱与组合的间隔偏最小二乘法测定清开灵四混液中总氮和栀子苷的含量[J]. **高等学校化学学报**, 2008, 29(5): 906-911.
ZHU Xiangrong, LI Na, SHI Xinyuan, et al. Analysis of Geniposide and total nitrogen content in Qingkailing injection intermediate by near infrared spectroscopy and synergy interval partial least squares [J]. **Chemical Journal of Chinese Universities**, 2008, 29(5): 906-911. (in Chinese)
- [18] LI W, XING L, FANG L, et al. Application of near infrared spectroscopy for rapid analysis of intermediates of Tanreqing injection [J]. **J Pharm Biomed Anal**, 2010, 53(3): 350-358.
- [19] LI W, QU H. Determination of total organic carbon and soluble solids contents in Tanreqing injection intermediates with NIR spectroscopy and chemometrics [J]. **Chemometr Intell Lab**, 2016, 152(1): 140-145.
- [20] WU Y, SUN S, ZHOU Q H, et al. Fourier transform mid-infrared (MIR) and near-infrared (NIR) spectroscopy for rapid quality assessment of Chinese medicine preparation Honghua oil [J]. **J Pharm Biomed Anal**, 2008, 46(3): 498-504.
- [21] 韩海帆, 张路, 张淹, 等. NIRS 法快速测定复方阿胶浆中总黄酮、总皂苷和可溶性固形物[J]. **中草药**, 2013, 44(17): 2397-2403.
HAN Haifan, ZHANG Lu, ZHANG Yan, et al. Rapid determination of total flavonoids, total saponins, and soluble solid content in Fufang ejiao syrup by NIRS [J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, 2013, 44(17): 2397-2403. (in Chinese)
- [22] LI W, HAN H, ZHANG L, et al. A feasibility study on the non-invasive analysis of bottled compound E Jiao oral liquid using near infrared spectroscopy [J]. **Sensor Actuat B-Chem**, 2015, 211(1): 131-137.
- [23] 柯博克, 刘雪松, 陈勇, 等. 近红外光谱快速测定复方丹参滴丸的包衣厚度[J]. **中草药**, 2006, 37(5): 685-688.
KE Boke, LIU Xuesong, CHEN Yong, et al. Film coating thickness of compound danshen dropping pills by NIRS fast detecting [J]. **Chinese Traditional and Herbal Drugs**, 2006, 37(5): 685-688. (in Chinese)
- [24] LI W, HAN H F, ZHANG L, et al. Manufacturer identification and storage time determination of "dong'e e-jiao" using near infrared spectroscopy and chemometrics [J]. **J Zhejiang Univ Sci B**, 2016, 17(5): 382-390.

- [25] 钟建理,饶伟文,谢黔峰,等. 沉香的近红外光谱法鉴别初探[J]. *西北药学杂志*,2010,25(4):273-275.
ZHONG Jianli, RAO Weiwen, XIE Qianfeng, et al. Study on identification method of near infrared spectrum of incense[J]. *Northwest Pharmaceutical Journal*, 2010, 25(4):273-275. (in Chinese)
- [26] 马群,郝贵奇,乔延江,等. 近红外光谱法结合支持向量机测定天然牛黄粉中人工牛黄的掺入量[J]. *光谱学与光谱分析*,2006,26(10):1842-1845.
MA Qun, HAO Guiqi, QIAO Yanjiang, et al. Determination of the artificial bezoar powder in Bezoar powder by near-infrared spectrometry and support vector machine [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2006, 26(10):1842-1845. (in Chinese)
- [27] 赵龙莲,张录达,李军会,等. 小波包熵和 Fisher 判别在近红外光谱法鉴别中药大黄真伪中的应用[J]. *光谱学与光谱分析*,2008,28(4):817-820.
ZHAO Longlian, ZHANG Luda, LI Junhui, et al. Application of wavelet packet entropy and fisher classifier to the identification of medicinal rhubarbs with Near-Infrared spectrum[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2008, 28(4):817-820. (in Chinese)
- [28] LAU C C, CHAN C O, CHAU F T, et al. Rapid analysis of Radix puerariae by near-infrared spectroscopy[J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11):2130-2135.
- [29] CHAN C O, CHU C C, DANIEL D K, et al. Analysis of berberine and total alkaloid content in Cortex phellodendri by near infrared spectroscopy compared with high-performance liquid chromatography coupled with ultra-visible spectrometric detection [J]. *Anal Chim Acta*, 2007, 592(2):121-131.
- [30] FAN Q, WANG Y, SUN P, et al. Discrimination of Ephedra plants with diffuse reflectance FT-NIRS and multivariate analysis[J]. *Talanta*, 2010, 80(3):1245-1250.
- [31] LAASONEN M, HARMIA-PULKKINEN T, SIMARD C L, et al. Fast identification of Echinacea purpurea dried roots using near-infrared spectroscopy [J]. *Anal Chem*, 2002, 74(11):2493-2499.
- [32] 高越,柴逸峰,吴玉田. 近红外漫反射光谱法鉴别贝母药材的研究[J]. *中成药*,2005,27(12):1440-1443.
GAO Yue, CHAI Yifeng, WU Yutian. Identification of Fritillaria by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy [J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 2005, 27(12):1440-1443. (in Chinese)
- [33] WOO Y A, KIM H J, ZE K R, et al. Near-infrared (NIR) spectroscopy for the non-destructive and fast determination of geographical origin of Angelicae gigantis Radix[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2005, 36(5):955-959.
- [34] 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(3):299-306.
- [35] CHO C H, WOO Y A, KIM H J, et al. Rapid qualitative and quantitative evaluation of deer antler (*Cervus elaphus*) using near-infrared reflectance spectroscopy[J]. *Microchem J*, 2001, 68(2-3):189-195.
- [36] WOO Y A, KIM H J, CHO J H, et al. Discrimination of herbal medicines according to geographical origin with near infrared reflectance spectroscopy and pattern recognition techniques[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 21(2):407-413.
- [37] WOO Y A, KIM H J, CHO J H. Identification of herbal medicines using pattern recognition techniques with near-infrared reflectance spectra [J]. *Microchem J*, 1999, 63(1):61-67.
- [38] LU J, XIANG B, LIU H, et al. Application of two-dimensional near-infrared correlation spectroscopy to the discrimination of Chinese herbal medicine of different geographic regions[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2008, 69(2):580-586.
- [39] 瞿海斌,叶颖雅,程翼宇. 近红外光谱快速评价丹参基地药材[J]. *药物分析杂志*,2006,26(10):1413-1416.
QU Haibin, YE Yingya, CHENG Yiyu. A novel method for quality evaluation of Radix salviae miltiorrhizae using near infrared spectroscopy [J]. *Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2006,26(10):1413-1416. (in Chinese)
- [40] YU K, CHENG Y. Discriminating the genuineness of Chinese medicines using least squares support vector machines[J]. *Chin J Anal Chem*, 2006, 34(4):561-564.
- [41] 叶正良,虞科,程翼宇. 一种基于小波变换的近红外化学指纹图谱分析方法[J]. *高等学校化学学报*,2007,28(3):441-444.
YE Zhengliang, YU Ke, CHENG Yiyu. Near infrared chemical fingerprinting based on wavelet transform [J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 2007, 28(3):441-444. (in Chinese)
- [42] 刘雪松,施朝晨,程翼宇,等. 基于自组织映射神经网络的中药注射剂质量快速鉴别方法[J]. 分

- 析化学, 2007, 35(10): 1483-1486.
- LIU Xuesong, SHI Chaosheng, CHENG Yiyu, et al. A fast method for identifying the quality of Chinese medicine injections based on self-organizing maps neural network[J]. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, 2007, 35(10): 1483-1486. (in Chinese)
- [43] 刘雪松, 程翼宇. 用于中药药品质量快速检测的近红外光谱模糊神经元分类方法[J]. **化学学报**, 2005, 63(24): 2216-2220.
- LIU Xuesong, CHENG Yiyu. Fuzzy neural network classifier for fast evaluating the quality of Chinese traditional medicine products using near infrared spectroscopy[J]. **Acta Chimica Sinica**, 2005, 63(24): 2216-2220. (in Chinese)
- [44] HAN H, ZHANG L, ZHANG Y, et al. Rapid analysis of the in-process extract solutions of compound E Jiao oral liquid using near infrared spectroscopy and partial least-squares regression[J]. **Anal Method**, 2013, 5(19): 5272-5278.
- [45] LI W, CHENG Z, QU H. Monitoring of the hydrolysis process of bear bile powder using near infrared spectroscopy and chemometrics[J]. **Meas**, 2016, 88: 18-26.
- [46] WANG P, ZHANG H, YANG H, et al. Rapid determination of major bioactive isoflavonoid compounds during the extraction process of kudzu (Pueraria lobata) by near-infrared transmission spectroscopy[J]. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, 2015, 137(137C): 1403-1408.
- [47] LUO Y, LI W L, HUANG W H, et al. Rapid quantification of multi-components in alcohol precipitation liquid of Codonopsis radix using NIR spectroscopy[J]. **J Zhejiang Univ Sci B**, <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.B1600141>. (in press)
- [48] HUANG H, QU H. In-line monitoring of alcohol precipitation by near-infrared spectroscopy in conjunction with multivariate batch modeling[J]. **Anal Chim Acta**, 2011, 707(1-2): 47-56.
- [49] 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.
- XU Bing, SHI Xinyuan, QIAO Yanjiang, et al. Multivariate statistical process control for alcohol precipitation of Lonicera japonica thunb[J]. **China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy**, 2012, 27(4): 784-788. (in Chinese)
- [50] 张延莹, 张金巍, 张培, 等. 近红外光谱技术在丹酚酸 B 纯化在线质控中的应用研究[J]. **时珍国医国药**, 2010, 21(1): 220-222.
- ZHANG Yanying, ZHANG Jinwei, ZHANG Pei, et al. Application of near infrared spectroscopy in the online quality control of salvianolic acid B[J]. **Lishizhen Medicine and Materia Medica Research**, 2010, 21(1): 220-222. (in Chinese)
- [51] 蒋雪, 张经硕, 邱敏, 等. 重楼皂甙提取工艺优化与近红外光谱在线质量控制[J]. **分析化学**, 2006, 34(9): 171-174.
- JIANG Xue, ZHANG Jingshuo, QIU Min, et al. Optimized extraction for Steroidal saponins and its on-line quality control with near infrared spectroscopy[J]. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, 2006, 34(9): 171-174. (in Chinese)
- [52] 徐晓杰, 宋丽丽, 朱新科, 等. 近红外光谱法用于六味地黄丸粉末混合过程的质量控制研究[J]. **中国现代应用药学杂志**, 2006, 23(7): 644-646.
- XU Xiaojie, SONG Lili, ZHU Xinke, et al. Study on quality control of powder mixture of six ingredient rehmannia pill by near infrared spectroscopy[J]. **Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy**, 2006, 23(7): 644-646. (in Chinese)
- [53] 龚益飞, 刘雪松, 章顺楠, 等. 近红外光谱法在线判断滴丸料液混合终点[J]. **中国药理学杂志**, 2007, 42(7): 509-511.
- GONG Yifei, LIU Xuesong, ZHANG Shunnan, et al. On-line endpoint determination in blending process of dripping solution by near infrared spectroscopy[J]. **Chinese Pharmaceutical Journal**, 2007, 42(7): 509-511. (in Chinese)
- [54] 罗雨, 李文龙, 瞿海斌. 近红外光谱定量分析法的验证方法研究进展[J]. **中国中药杂志**, 2016, 41(19): 3515-3519.
- LUO Yu, LI Wenlong, QU Haibin. Research progress on method validation of near infrared spectroscopy in quantitative analysis[J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**, 2016, 41(19): 3515-3519. (in Chinese)
- [55] 李文龙, 瞿海斌. 近红外光谱用于中药定量分析的技术规范化研究进展[J]. **中国中药杂志**, 2016, 41(19): 3511-3514.
- LI Wenlong, QU Haibin. Research progress on standardization study of NIR spectroscopy based method for quality control of traditional Chinese medicine[J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**, 2016, 41(19): 3511-3514. (in Chinese)