



刺五加注射液近红外含量预测模型谱段选择规律和消除溶剂干扰方法的探讨

柳艳云^{①③}, 胡昌勤^{①*}, 杭太俊^②

① 中国药品生物制品检定所, 北京 100050

② 中国药科大学药学院, 南京 210009

③ 湖北省食品药品监督检验研究院, 武汉 430064

*通讯作者, E-mail: hucq@nicpbp.org.cn

收稿日期: 2009-10-14; 接受日期: 2009-11-02

摘要 目前中药制剂生产过程中缺乏全过程参数检测和质量控制技术手段, 不同生产批次药品化学成分差异较大、质量不够稳定、临床使用疗效和安全性不理想, 因此, 建立其完善的质量评价体系及其准确快速的质量评价方法, 成为中药质量控制的重中之重. 通过对刺五加注射液近红外(near infrared, NIR)含量预测模型的谱段选择规律和消除溶剂干扰方法的探讨, 发现采用表征混合物结构差异的结构相关谱段结合含量相关谱段作为 NIR 组分预测模型谱段, 用基于水为参比光谱的样本光谱建立含量预测模型, 并利用水作为参比光谱识别和提取待分析组分的光谱信息, 可以得到较理想的 NIR 含量预测结果. 通过对刺五加注射液中绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E 组分的近红外光谱结构相关谱段和含量相关谱段的归属, 分别建立了绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E 组分的含量预测模型, 可用于快速分析刺五加注射液中不同组分的含量.

关键词

近红外光谱
定量分析
谱段选择
中药注射液
刺五加

1 引言

中药刺五加为五加科植物刺五加 [*Radix Acanthopanax senticosi* (Rupr. et Maxim.) Harms] 的干燥根及根茎, 具有益气健脾, 补肾安神的功效^[1]. 刺五加的根和根茎的主要成分为酚苷类化合物, 总苷在根和根茎中的含量分别占干药材重量的 0.6% ~ 0.9% 和 0.6% ~ 1.5%^[2]; 其主要活性成分为刺五加苷 A、B、B₁、C、D、E、F、G 及绿原酸(chlorogenic acid)等(图 1)^[3-5]. 刺五加注射液是由刺五加经提取、精制而成的灭菌水溶液. 具有扩张血管、增加冠状动脉血流量、减少心肌耗氧量、改善血液循环等功效, 并有良好的镇静、改善睡眠、增加食欲等作用, 用于治疗短暂性脑缺血发作、动脉硬化、脑血栓形成、脑栓塞等^[6]. 对刺五加注射液化学成分研究主要集中在采

用 HPLC 法测定刺五加注射液中的紫丁香苷(刺五加苷 B)和刺五加苷 E^[6-11], 仅有少量报道刺五加其他成分的研究^[12]. 紫丁香苷(Syringin), 具有抗疲劳作用^[13]; 刺五加苷 E(Eleutheroside E)为紫丁香树脂酚(Syringaresinol)的双糖苷, 具有显著的缓解压力的作用^[7, 14]. 研究发现不同产地、不同年份、不同采收季节的刺五加及刺五加的不同药用部位中紫丁香苷、绿原酸等含量的差别很大^[12, 15, 16]. 此外不同的提取工艺^[9, 17-19]对各个组分的提取率也不相同.

目前对刺五加及其制剂有效成分的含量测定方法多为 HPLC 法^[6, 8-11, 20-22], 部颁标准以总黄酮的量作为刺五加注射液的含量控制指标^[23]. 但其较难满足生产过程分析的要求. 近红外(NIR)分析具有操作简便、无需对样品进行复杂的前处理等特点, 符合生

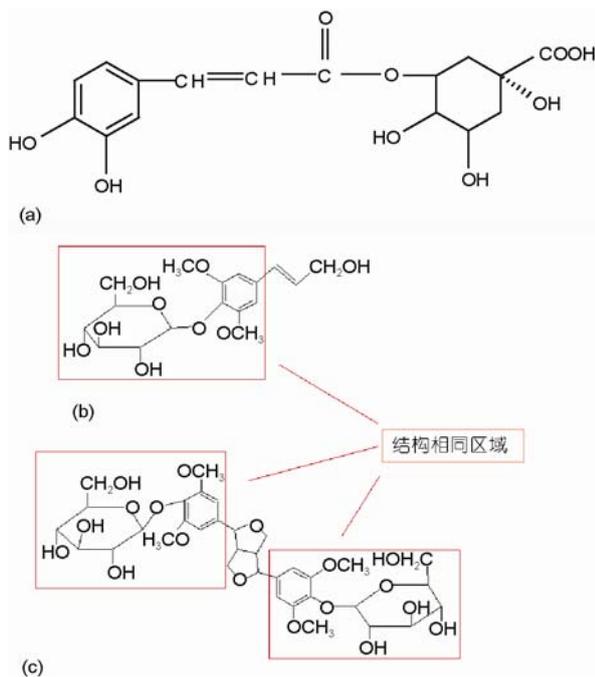


图1 化合物结构图。(a) 绿原酸; (b) 紫丁香苷; (c) 刺五加苷 E

产过程分析的要求。随着化学计量学和计算机技术的发展,从 NIR 光谱的弱信号中可以抽取多种有用的信息^[24]。目前,对中药生产质量控制的基础研究已有报道,主要是对中药提取物中指标成分的快速定量方法研究^[25-28]。但采用 NIR 方法对中药注射液中单组分分析的报道尚较少见。本文以刺五加注射液中的绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E 组分为例,探讨在复杂体系溶液中建立单组分 NIR 含量预测模型时模型谱段的选择方法;同时探讨减小甚至消除水的吸收对于待测组分干扰的方法。在此基础上分别建立了预测刺五加注射液中有有效成分绿原酸、紫丁香苷及刺五加苷 E 组分含量的 NIR 含量预测模型,为实现生产过程中对复杂体系药物的在线过程控制以及成品溶液的快速质量控制提供了新的思路和方法。

2 材料与方 法

2.1 建模样本

绿原酸对照品(批号: 110753-200413)、紫丁香苷对

照品(批号: 111574-200502)、刺五加苷 E 对照品(批号: 111713-200501)均由中国药品生物制品检定所提供。

5 个厂家生产的 75 批刺五加注射液为市售产品,称之为实际样本;为满足建模浓度梯度的需要,在实验室用注射用水稀释实际样本或向实际样本中定量添加对照品的方法,制备得到不同浓度的实验室样本。实验中所用样品的详细信息见表 1。

2.2 NIR 分析

MATRIX-F 傅立叶变换近红外光谱仪(德国, Bruker 公司),附有光纤探头和透反射液体采样配件,铟镓砷(InGaAs)检测器,OPUS6.5 光谱分析软件。

将样品滴加到光纤的透反射液体 1#采样配件(光程 1 mm)上采集诸样品的 NIR 图谱。波数测定范围 12000~4000 cm^{-1} ,扫描累加次数 32 次,分辨率 8 cm^{-1} ;由于样品的近红外光谱图是由参比的单通道光谱和样本的单通道光谱经数学运算而得到,本实验分别以空气和水为参比,得到不同的单通道参比光谱,分别称之为“Air 光谱”和“W 光谱”;再得到 2 个基于不同参比光谱的样品光谱,如刺五加注射液的两个样品光谱分别被表示为刺五加/Air 和刺五加/W,分别表示以空气和水为参比光谱得到的样本光谱;每个样品重复测定 5 次,计算平均光谱。

2.3 HPLC 分析

采用岛津 LC-20AT 型液相色谱仪,包括二极管阵列式检测器,自动采样器,柱温箱,LC-Solution 工作站; Waters XBridge™ C18 (2.1 × 100 mm) 色谱柱;流动相 A 为乙腈-0.2%甲酸溶液(30:70),流动相 B 为 0.2%甲酸溶液。梯度洗脱: 20 分钟流动相 A 由 0%增加到 20%; 30 分钟流动相 A 增加到 50%; 40 分钟流动相 A 增加到 100%; 44 分钟时流动相 A 恢复到 0%,保持 6 分钟。检测波长为 254 nm;流速 0.5 mL/min;柱温 30 °C。建立了测定诸样品中绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E 含量(mg/mL 表示)的方法。根据人用药品注册技术要求国际协调会议(International Conference on Harmonization OF Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH)

表 1 文中涉及的样本表

样本	批次	绿原酸组分 (mg/100 mL)	紫丁香苷组分(mg/100 mL)	刺五加苷 E 组分(mg/100 mL)
刺五加注射液实际市售样品	75 批	26.37~44.20	0~58.82	11.03~49.95
刺五加注射液实验室样本	28 批	5.36~48.63	0~58.96	0.35~46.99

指导原则,从线性、重复性、准确度等几个方面对方法进行了方法学验证:绿原酸线性浓度范围为66~6600 ng,线性方程为 $y = 1.02E-06x + 0.0327$,相关系数 $r = 0.99993$ ($n = 6$),精密度 $RSD = 0.92\%$,回收率为100.96%, $RSD = 1.36\%$ ($n = 9$);紫丁香苷线性浓度范围为54~5460 ng,线性方程为 $y = 4.93E-07x + 0.0138$,相关系数 $r = 0.99998$ ($n = 6$),精密度 $RSD = 0.65\%$,回收率为101.54%, $RSD = 1.61\%$ ($n = 9$);刺五加苷E线性浓度范围为38~3800 ng,线性方程为 $y = 1.34E-05x + 0.0027$,相关系数 $r = 0.99997$ ($n = 6$),精密度 $RSD = 0.87\%$,回收率为103.22%, $RSD = 1.48\%$ ($n = 9$).

3 结果与讨论

3.1 结构与近红外光谱谱段的相关性

近红外光谱分析通常需要采用化学计量学方法,如采用多元线性回归、逐步回归、曲线拟合等确定样品光谱和成分纯度之间的关系^[29].在建立校正模型进行定量分析的时候,选择适当的波数范围尤为重要.由于水溶液中物质分子中的-OH受到环境中大量水分子的干扰,所以不同物质的-OH伸缩振动区分不明显,相对而言,受干扰较小的C-H振动的信息对于定量分析有更大的意义^[30].因此需要探讨不同组分近红外光谱图C-H振动谱段的变化与组分结构的关系.

刺五加注射液中的绿原酸与紫丁香苷和刺五加苷E结构存在显著差异,紫丁香苷与刺五加苷E结构非常相似(图1);从对照品溶液的光谱(图2)中可见,水溶液中各个组分之间的光谱差异基本被掩盖;但固体样本的光谱经一阶导数和矢量归一预处理(FD+VN)后,可见绿原酸与紫丁香苷和刺五加苷E的NIR光谱在8927~8735 cm^{-1} 、6800~5400 cm^{-1} 和4700~4300 cm^{-1} 区域存在明显的差异(图3(a)),此区域被认为是绿原酸组分的结构相关谱段,可以有效区分其他组分信息;紫丁香苷和刺五加苷E在NIR光谱中的差异较小,但二者在7700~6950 cm^{-1} 区域存在明显差异,且在4700~4300 cm^{-1} 区域与绿原酸存在明显的差异,紫丁香苷在6900~5800 cm^{-1} 区域与绿原酸和刺五加苷E存在明显的差异,此区域被认为是紫丁香苷组分的结构相关谱段(图3(b));刺五加苷E在7700~6950 cm^{-1} 、6500~5500 cm^{-1} 区域与绿原

酸和紫丁香苷的NIR光谱存在明显的差异,此区域被认为是刺五加苷E组分的结构相关谱段(图3(c)).

3.2 浓度与NIR谱段的相关性

比较不同浓度的液体样品光谱:绿原酸溶液在6400~5650 cm^{-1} 和4750~4500 cm^{-1} 区域与样品浓度相关(图4(a));紫丁香苷溶液在4780~4300 cm^{-1} 区域与样品浓度相关(图4(b));刺五加苷E溶液在6900~5930 cm^{-1} 区域与样品浓度相关(图4(c)).对各个组分的NIR相关谱段的归属见表2.

4 建立NIR含量预测模型

4.1 建立模型

根据上述对刺五加注射液中诸组分光谱谱段与样本的结构特征和含量关系的认识,采用PLS算法^[31, 32],分别利用基于不同参比光谱得到的样品光谱,尝试建立预测刺五加注射液中绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷E含量的NIR模型(表3~5);并用模型外样本对模型进行验证.采用LOOCV(Leave-One-Out Cross-Validation)和TSV(Test Set Validation)两种验证方法,利用内部验证均方根(RMSECV)和外部验证均方根(RMSEP)作为模型的评价指标,对模型进行验证.

表2 光谱谱区大致归属

谱段(cm^{-1})	大致归属
8927~8735 6800~5400 4700~4300	绿原酸结构相关谱段
6400~5650 4750~4500	绿原酸含量相关谱段
6900~5800	紫丁香苷结构相关谱段
4780~4300	紫丁香苷含量相关谱段
7700~6950 6500~5500	刺五加苷E结构相关谱段
6900~5930	刺五加苷E含量相关谱段

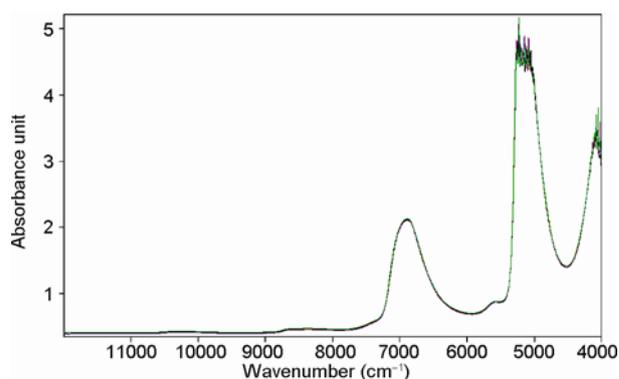


图2 以空气为参比的对照品溶液平均光谱

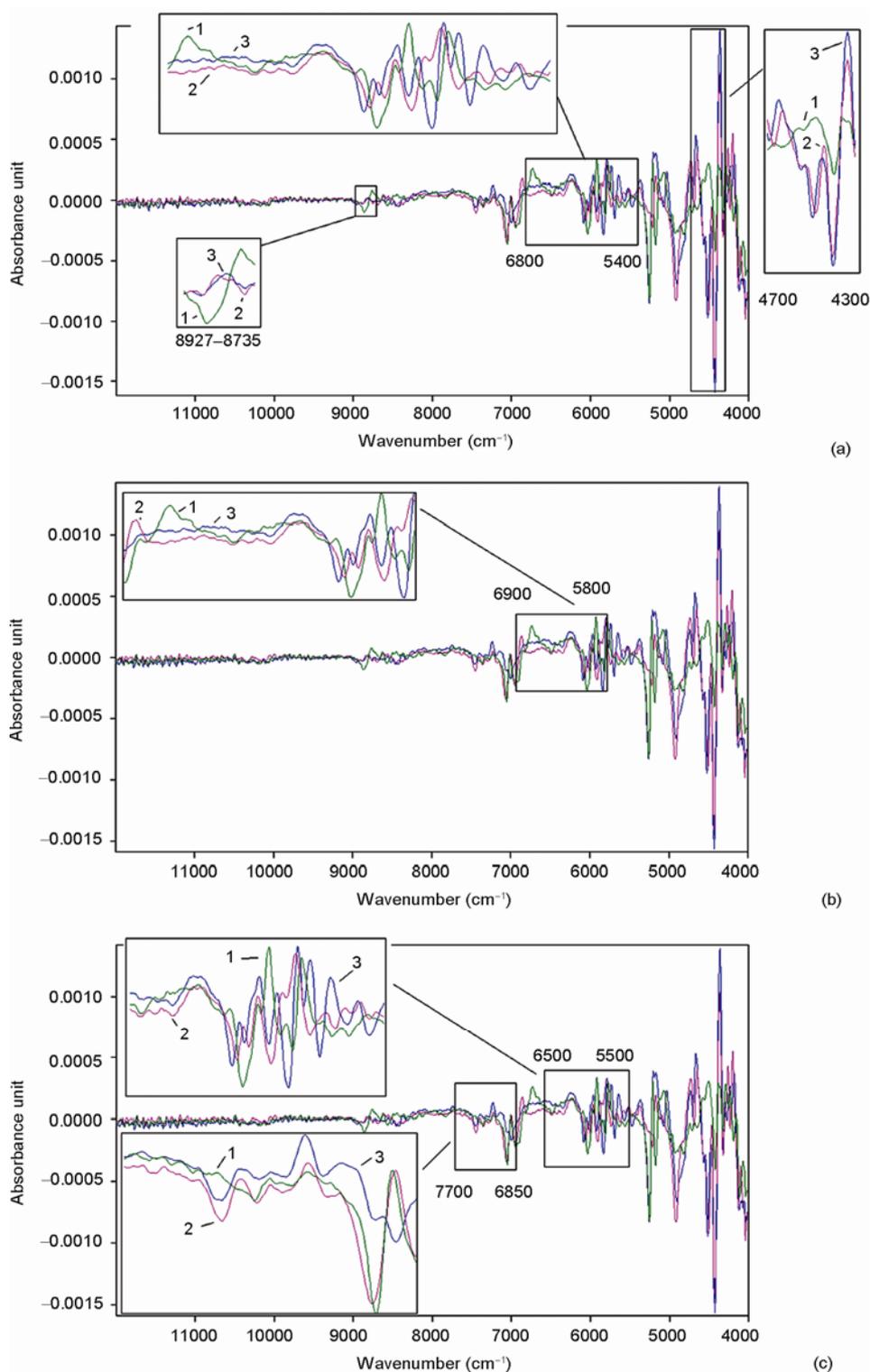


图3 (a) 绿原酸对照品的结构相关谱段. 1、2、3 分别为绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E; (b) 紫丁香苷对照品的结构相关谱段. 1、2、3 分别为绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E; (c) 刺五加苷 E 对照品的结构相关谱段. 1、2、3 分别为绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E

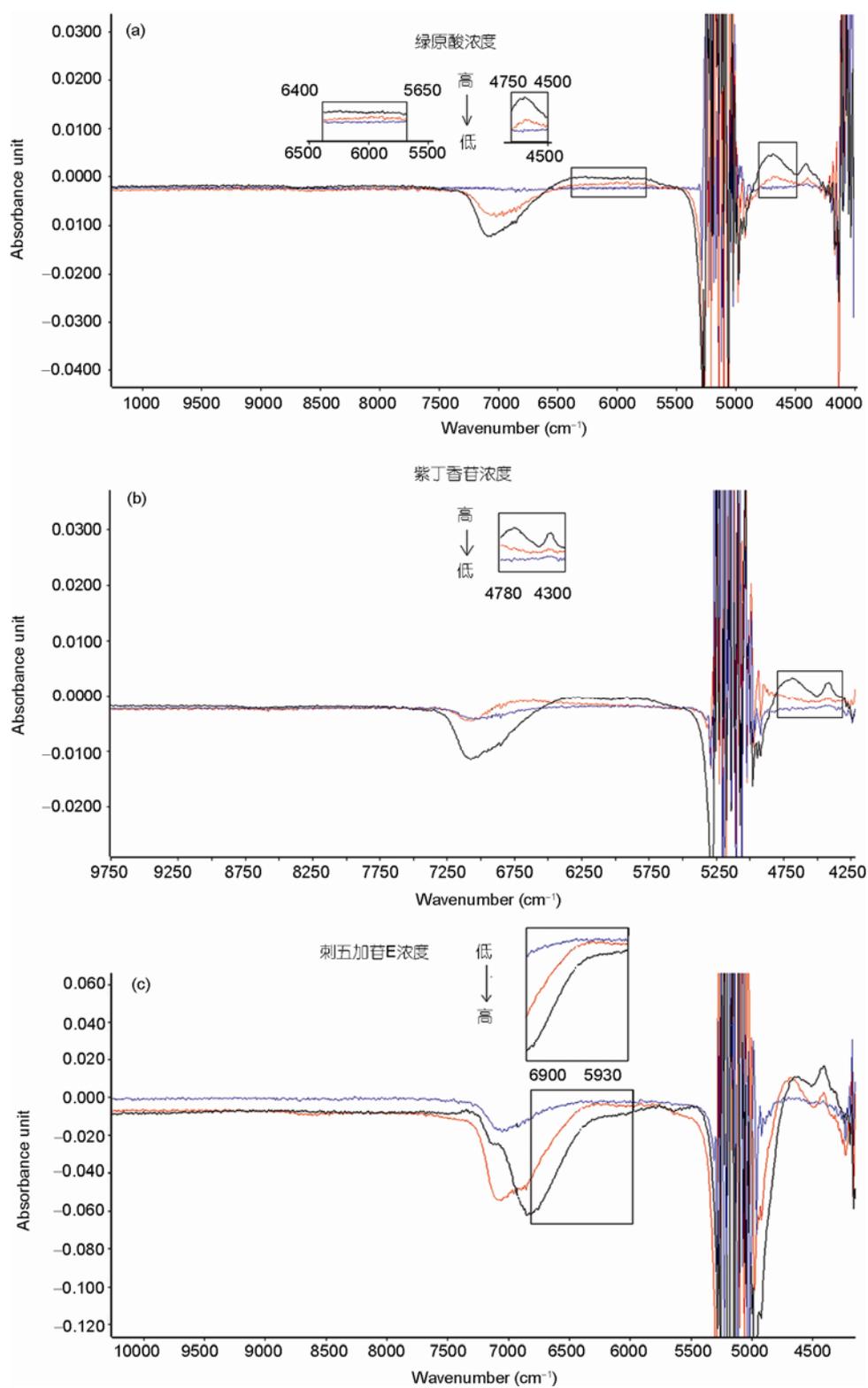


图 4 (a) 不同浓度的绿原酸溶液以水为参比的 NIR 光谱图; (b) 不同浓度的紫丁香苷溶液以水为参比的 NIR 光谱图; (c) 不同浓度的刺五加苷 E 溶液以水为参比的 NIR 光谱图

表3 绿原酸组分含量预测模型结果

模型 编号	谱段(cm ⁻¹)	预处理方法*	参比光谱	内部交叉验证			外部验证		
				训练集样本数及 浓度范围	R ²	RMSECV	验证集样本数 及浓度范围	R ²	RMSEP
1	8921.4~8767.2	FD+SLS (13 点平滑)			93.49	2.95		77.63	4.63
	6503.1~5399.9								
2	8921.4~8767.2	FD+SLS (13 点平滑)	W 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 5.36~48.63 (mg/100 mL)	90.47	3.57	51 个样本, 浓度范围为 5.46~44.20 (mg/100 mL)	77.39	4.66
	6001.6~5399.9								
3	6402.8~5399.9	FD+SLS (13 点平滑)			90.66	3.54		73.76	5.02
	4682.5~4497.4								
4	6452.9~5399.9	FD+VN(13 点平滑)			90.86	3.50		76.51	4.75
	4751.9~4593.8								
5	6452.9~5399.9	FD+VN(13 点平滑)	Air 光谱	52 个样本, 浓度范 围为 5.36~48.63 (mg/100 mL)	90.60	3.55	51 个样本, 浓度范围为 5.46~44.20 (mg/100 mL)	78.60	4.72
	4751.9~4593.8								
6	9091.2~7498.2	FD+VN(13 点平滑)			86.33	4.28		68.91	5.46
	6101.9~5446.2								

*FD+SLS, 一阶导数+直线相减(first derivative + straight line subtraction); FD+VN, 一阶导数+矢量归一(first derivative + vector normalization)

表4 紫丁香苷组分含量预测模型结果

模型 编号	谱段(cm ⁻¹)	预处理方法*	参比光谱	内部交叉验证			外部验证		
				训练集样本数 及浓度范围	R ²	RMSECV	验证集样本数及 浓度范围	R ²	RMSEP
1	7752.8~7046.9	FD+SLS(13 点平滑)			91.20	5.80		90.83	5.87
	6850.2~5847.3								
2	7502.1~5897.5	FD+SLS(13 点平滑)	W 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 0~58.96 (mg/100 mL)	90.10	6.15	51 个样本, 浓度 范围为 0~58.82 (mg/100 mL)	86.93	7.00
	4782.8~4296.8								
3	7602.3~5997.8	FD+SLS(13 点平滑)			83.01	8.05		85.98	7.25
	4601.5~4246.7								
4	7752.8~7046.9	FD+VN(13 点平滑)			91.16	5.81		89.79	6.19
	6850.2~5843.5								
5	7502.1~5897.5	FD+VN(13 点平滑)	Air 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 0~58.96 (mg/100 mL)	88.79	6.54	51 个样本, 浓度 范围为 0~58.82 (mg/100 mL)	79.98	8.66
	4782.8~4296.8								
6	7100.9~6896.5	FD+VN(13 点平滑)			89.65	6.29		87.47	6.85
	6252.3~5546.5								

*FD+SLS, 一阶导数+直线相减(first derivative + straight line subtraction); FD+VN, 一阶导数+矢量归一(first derivative + vector normalization)

$$\text{RMSECV/RMSEP} = \sqrt{\frac{1}{M} \cdot \sum_{i=1}^M (\text{Differ}_i)^2} \quad (1)$$

RMSECV 和 RMSEP 的计算公式完全相同, 式(1)中, M 为校正集或验证集的样本量; Differ_i 为预测值和参考值间的偏差 ($\text{Differ}_i = Y_i^{\text{true}} - Y_i^{\text{pred}}$).

在多组分溶液中, 针对其中单组分建立含量预

测模型时, 应从样本光谱的局部差异出发, 最大限度的选择与待测目标物浓度变化最相关的光谱区域为建模谱段, 并把由于溶剂背景差异引起的光谱波动区域从建模变量中去除. 比较各个模型的 RMSECV 和 RMSEP 值(表 3~5), 可见, 采用表征混和组分结构差异的结构相关谱段结合含量相关谱段建立的组分含量预测模型与用其他谱段建立的模型相比, 都具

表 5 刺五加苷 E 组分含量预测模型结果

模型 编号	谱段(cm^{-1})	预处理方法*	参比光谱	内部交叉验证			外部验证		
				训练集样本数及 浓度范围	R^2	RMSECV	验证集样本数及 浓度范围	R^2	RMSEP
1	7648.6~6996.8	FD+SLS(13 点平滑)	W 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 0.35~49.95 (mg/100 mL)	94.36	3.59	51 个样本, 浓度 范围为 0.59~49.35 (mg/100 mL)	77.38	5.97
	6553.2~5928.3								
2	7502~6996.8	FD+SLS(13 点平滑)	W 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 0.35~49.95 (mg/100 mL)	92.38	4.17	51 个样本, 浓度 范围为 0.59~49.35 (mg/100 mL)	70.64	6.80
	5650.6~5399.9								
3	5642.9~5399.9	FD+SLS(13 点平滑)	W 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 0.35~49.95 (mg/100 mL)	73.90	7.72	51 个样本, 浓度 范围为 0.59~49.35 (mg/100 mL)	67.68	7.14
	4601.5~4296.8								
4	6526.2~5928.3	FD+VN(13 点平滑)	Air 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 2.09~49.95(mg/100 mL)	90.56	4.64	51 个样本, 浓度 范围为 3.45~47.27 (mg/100 mL)	74.28	6.37
	4728.8~4370.1								
5	4751.9~4246.7	FD+VN(13 点平滑)	Air 光谱	52 个样本, 浓度 范围为 2.09~49.95(mg/100 mL)	80.48	6.67	51 个样本, 浓度 范围为 3.45~47.27 (mg/100 mL)	62.60	7.68
	7640.9~6182.9								
6	4732.6~4393.2	FD+VN(13 点平滑)			89.70	4.84		65.96	6.61

*FD+SLS, 一阶导数+直线相减(first derivative + straight line subtraction); FD+VN, 一阶导数+矢量归一(first derivative + vector normalization)

有相对较小的 RMSEP 值, 如表 3 中的模型 1 和模型 4, 选择谱段均为绿原酸与其他组分光谱有明显差异的谱段, 并包括了绿原酸组分的含量信息; 表 4 中的模型 1 和模型 4, 7752.8~7046.9 cm^{-1} 谱段表征紫丁香苷与刺五加苷 E 结构的差异、6850.2~5847.3 cm^{-1} 谱段表征紫丁香苷与绿原酸和刺五加苷 E 结构的差异、4701.8~4296.8 cm^{-1} 谱段表征紫丁香苷与绿原酸结构的差异以及紫丁香苷组分的含量信息; 表 5 中的模型 1 和模型 4, 7648.6~6996.8 cm^{-1} 和 6553.2~5928.3 cm^{-1} 谱段表征刺五加苷 E 与绿原酸和紫丁香苷结构的差异以及刺五加苷 E 组分的含量信息、4701.8~4397.1 cm^{-1} 谱段表征刺五加苷 E 与绿原酸结构的差异。模型选中的波数区间与其他波数区间相比, 能更有效的区分体系中其他组分的信息, 直接关联分析对象的结构和含量, 克服了溶液中其他组分对分析的干扰。同时也提示针对多组分水溶液药物, 选择表征混合物结构差异的结构相关谱段结合含量相关谱段建立含量预测模型, 有利于充分识别和提取待分析组分的有效信息, 避免体系中其他组分对模型预测能力的干扰。选择表征混合物结构差异的结构相关谱段时, 除了选择待分析组分与体系中其他组分均有明显差异的区域, 还应考虑其与另一个组分有明显差异的区域, 以便有效区分其他组分的信息。

4.2 消除水对待测组分的干扰

利用近红外光谱分析刺五加注射液时, 水的强烈吸收是重要的干扰因素。比较刺五加/Air 和刺五加/W 光谱(图 2 和 4), 发现来源于“W 光谱”的样品光谱更有利于对待分析组分光谱信息的识别和提取。对表 3~5 中的诸模型进一步分析, 发现来源于“W 光谱”的样品光谱在选中的谱段建立的含量预测模型 1 均较来源于“Air 光谱”的样品光谱建立的预测模型 4~6 的拟合和预测能力强, 表现为 RMSECV 和 RMSEP 值均较低。提示以水为参比的样品光谱可以在一定程度上克服水背景的干扰。

4.3 模型方法学验证

对目前具有实用价值的绿原酸组分含量预测模型(表 3 中的模型 1)、紫丁香苷组分含量预测模型(表 4 中的模型 1)和刺五加苷 E 含量预测模型(表 5 中的模型 1), 根据 ICH 的指导原则分别进行方法学验证。

4.3.1 专属性

用样品的马氏距离与限定值进行比较评价模型的专属性:

$$\text{限定值} = \frac{\text{Factor} \times \text{Rank}}{M} \quad (2)$$

式(2)中, Rank 为阶数即主成分维数; M 为建模样品数;

Factor 为因子. 因子范围为 2~10, 本实验中选择为 2. 分别用不同组分溶液以水为参比的光谱为验证集, 验证各个模型的专属性, 结果马氏距离均大于模型限定值, 被认定为异常(表 6). 说明各个模型均有良好的专属性.

4.3.2 线性

NIR 定量采用多元分析方法, 其线性由待分析物的预测结果与真值之间的关系来评价. 各个模型的线性见表 7, 各个模型在分析浓度范围内的线性良好.

4.3.3 重复性

重复性指同一操作者在一天内相同操作环境下, 测定同一样品的结果精密性. 一个样品在模型中重复测定 5 次, 根据其预测结果评价方法的重复性(表 7). 可见所有模型的重复性良好.

4.3.4 准确度

模型的准确度系指对未知样品的预测结果与参比方法测定结果的相似程度. 对各个模型的预测结果与 HPLC 结果在 95%可信区间内进行配对 t-检验, 二者无显著差异(表 7).

表 6 诸组分 NIR 含量预测模型专属性

模型名称	马氏距离限定值(limit)	马氏距离		
		与庆大霉素注射液	与香丹注射液	与丹参注射液
绿原酸组分含量预测模型	0.12	0.32	0.14	0.69
紫丁香苷组分含量预测模型	0.19	1.90	0.26	2.50
刺五加苷 E 组分含量预测模型	0.15	1.60	0.19	2.70

表 7 诸模型的方法学验证结果

考察内容	绿原酸	紫丁香苷	刺五加苷 E
线性	52 个样本, 浓度范围为 5.36~48.63 (mg/100 mL) $y = 0.9208x + 2.3707$ $r = 0.9353$	52 个样本, 浓度范围为 0~58.96 (mg/100 mL) $y = 0.8946x + 2.9016$ $r = 0.9125$	52 个样本, 浓度范围为 2.09~49.95 (mg/100 mL) $y = 0.9219x + 2.1097$ $r = 0.9442$
重复性	RSD = 1.82%	RSD = 1.99%	RSD = 2.49%
准确度	$P = 0.29$	$P = 0.45$	$P = 0.42$

致谢 本工作得到国家重点科技研发项目基金(2006BAK04A11)资助, 特此致谢.

参考文献

- 1 国家药典委员会. 中国药典 2005 年版一部. 北京: 化学工业出版社, 2005. 1441

5 结论

对刺五加注射液 NIR 含量预测模型的谱段选择规律和消除溶剂干扰的方法进行了探讨. 结果显示, 通过对固体样本 NIR 光谱的比较, 较易获得待分析组分的结构相关谱段信息; 通过对不同浓度的溶液样本 NIR 光谱的比较, 可以获得待分析组分的浓度相关谱段信息; 采用表征混合物结构差异的结构相关谱段结合含量相关谱段, 较易建立理想的组分含量预测模型.

为消除溶剂对待测组分的干扰, 用基于溶剂为参比光谱的样本光谱建立含量预测模型, 并利用溶剂作为参比光谱识别和提取待分析组分的光谱信息, 可以减弱溶剂对模型的干扰作用.

对绿原酸、紫丁香苷和刺五加苷 E 的结构相关谱段和含量相关谱段进行了归属, 分别建立了绿原酸组分含量预测模型、紫丁香苷组分含量预测模型和刺五加苷 E 组分含量预测模型, 可用于快速分析刺五加注射剂中不同组分的含量.

上述规律和方法为发展中药体系中近红外光谱的特征信息提取和处理技术, 建立复杂体系溶液药物的通用性含量预测模型, 实现快速质量分析和提取过程控制提供了建模思路和方法.

- 2 王志睿, 林敬明, 张忠义. 刺五加化学成分与药理研究进展. *中药材*, 2003, 26: 603—606
- 3 黄泰康, 丁志遵. 现代本草纲目. 北京: 中国医药科技出版社, 2001. 1532—1533
- 4 潘海峰, 孟艳彬, 缪红. 刺五加的研究概况. *承德医学院学报*, 2002, 19: 157—159
- 5 Grazyna Z, Slawomir K. Application of conventional UV, photodiode array (PDA) and fluorescence (FL) detection to analysis of phenolic acids in plant material and pharmaceutical preparations. *J Pharm Biomedical Anal*, 2001, 24: 1065—1072
- 6 焦正花, 顾秀琰, 杨小源, 金录胜. RP-HPLC 法测定刺五加注射液中紫丁香苷、紫丁香树脂苷的含量. *中国中医信息杂志*, 2007, 14: 50—51
- 7 封士兰, 胡芳第, 赵健雄, 封德梅, 刘欣, 李芸. RP-HPLC 法研究刺五加注射液中刺五加苷 E、刺五加苷 B 在大鼠体内的药代动力学和组织分布特性. *药物分析杂志*, 2006, 26: 741—744
- 8 王常禹, 史慧玲, 何培孝. HPLC 法测定刺五加注射液中紫丁香苷的含量. *中医学报*, 2006, 34: 35—36
- 9 刘丽春, 赵富虎, 陈立仁. HPLC 法同时测定刺五加注射液中刺五加甙 B 和甙 E 的含量. *分析测试技术与仪器*, 2000, 6: 93—94
- 10 杨水新, 赵国忠, 张圣民. 高效液相色谱法测定刺五加注射液中紫丁香苷的含量. *药物分析杂志*, 2001, 21: 16—17
- 11 华君. 刺五加甙 B 的含量测定及其临床应用探讨. *临床医学*, 2006, 26: 90—91
- 12 郑春英, 刘松梅, 李宏涛, 牛雯颖, 平文祥. 胶束电动毛细管电泳同时检测刺五加中紫丁香苷及绿原酸的含量. *中国药理学杂志*, 2007, 42: 1248—1251
- 13 江苏医学院. *中药大辞典第一册*. 上海: 上海科学技术出版社, 1995. 380
- 14 Sandberg F. Two glycoside-containing genera of the Araliaceae family *Panax* and *Eleutherococcus*. *Planta Med*, 1973, 24: 392—396
- 15 Kang JS, Linh PT, Cai XF, Kim HS, Lee JJ, Kim YH. Quantitative determination of eleutheroside B and E from *Acanthopanax* species by high performance liquid chromatography. *Arch Pharm Res*, 2001, 24: 407—411
- 16 曹建国, 赵则海, 李庆勇, 祖元刚. 刺五加丁香苷和总黄酮含量及其季节动态. *植物学通报*, 2006, 23: 269—274
- 17 黑龙江省祖国医药研究所. 青核桃及刺五加抗癌作用的药理研究. *中草药*, 1980, 11: 313
- 18 李庆勇, 付玉杰, 吕欣, 张莹. 超声法提取刺五加中丁香苷的研究. *植物研究*, 2003, 23: 182—184
- 19 魏芸, 张天佑, 吴克友. 高速逆流色谱法对刺五加有效成分刺五加苷 E 的分离制备. *色谱*, 2002, 20: 543—545
- 20 刘莹, 惠玉虎. 刺五加提取物中紫丁香苷-紫丁香树脂苷的 HPLC 测定法. *中草药*, 2000, 31: 587—588
- 21 杨敬芝, 李建北, 张东明, 王锦刚. HPLC 法测定不同产地的刺五加中刺五加苷 B 和 E 含量. *中药材*, 2005, 28: 669—670
- 22 张崇禧, 张莹莹, 田蕊, 王桐玉, 郑友兰. HPLC 测定不同产地刺五加中紫丁香苷的含量. *中成药*, 2008, 30: 1648—1651
- 23 药典委员会. *卫生部药品标准中药成方制剂*. 第 18 册
- 24 严衍禄, 赵龙莲, 张录达. *近红外光谱分析基础及应用*. 北京: 中国轻工业出版社, 2005
- 25 瞿海斌, 刘全, 程翼宇. 近红外漫反射光谱法测定黄连浸膏粉中生物碱含量. *分析化学*, 2004, 32: 477—480
- 26 倪力军, 史晓浩, 高秀娇. NIR 在线检测分析技术在丹参水提过程质量控制中的应用. *中国药理学杂志*, 2004, 39: 628—630
- 27 谢国祥, 张立国, 邱明丰, 贾伟. 大青叶中靛玉红的提取分离工艺研究. *中成药*, 2006, 28: 791—793
- 28 覃锋, 杨辉华, 吕琳昂, 师涛, 梁琼麟, 王义明, 罗国安. NIR 光谱结合 LLE-PLS 建模用于安神补脑液提取过程分析的研究. *中成药*, 2008, 30: 1465—468
- 29 严衍禄, 赵龙莲, 李军会, 张录达, 闵顺耕. 现代近红外光谱分析的信息处理技术. *光谱学与光谱分析*, 2000, 20: 777—780
- 30 胡斌, 陈达, 苏庆德. 低浓度多元糖混合水溶液体系的近红外分析. *光谱学与光谱分析*, 2005, 25: 1049—1052
- 31 Brereton RG. Introduction to multivariate calibration in analytical chemistry. *Analyst*, 2000, 125: 2125—2154
- 32 Burns DA, Ciurczak EW. *Handbook of Near-Infrared Analysis*. 3rd ed, Boca Raton: CRC Press, 2008, 198

Discussion on spectral wavelength selection principles and the strategy for eliminating the solvent interference in the near infrared quantitative models for determination of *Acanthopanax senticosus* injection

LIU YanYun^{1,3}, HU ChangQin¹ & HANG TaiJun²

1 National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 10050, China

2 School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

3 Hubei Institute for Food and Drug Control, Wuhan 430064, China

Abstract: Currently, most of the Traditional Chinese Medicine (TCM) has problems regarding to the quality consistence and clinical efficacy & safety due to lack of adequate manufacturing process analytical technology. Therefore, the first priorities for the quality control of TCM is to establish the quality evaluation system and specified analytical methods with high accuracy. Through the study of spectral wavelength selection and the research on the method of eliminating solvent interference in the near infrared quantitative models for the determination of *Acanthopanax senticosus* injection, relatively desired assay results could be predicted by NIR module with the water's spectrum as the reference spectrum to identify and abstract the sample's spectrum information. The NIR module were established by combining the structural relevant spectrum bands with content relevant spectrum bands and using sample's spectrum which was formed by using water's spectrum as the reference spectrum. Universal quantitative models for the determination of chlorogenic acid, syringin and eleutheroside E in *Acanthopanax senticosus* injection were constructed by assigning the structure and content related bands for the spectrum profile of *Acanthopanax senticosus* injection. The result showed that this method could rapidly test the different components of *Acanthopanax senticosus* injection.

Keywords: near infrared spectroscopy, quantitative analysis, wavelength selection, Traditional Chinese Medicine injection, *Acanthopanax senticosus*