

· 药剂与炮制 ·

基于近红外光谱技术的复方大黄汤浓缩液同步快速检测

黄慧敏¹, 张爱玲², 温伍玖¹, 陶青¹, 杨小妹³, 蔡大宇⁴, 罗晓健^{1,2*}, 何雁^{1*}

(1. 江西中医药大学, 南昌 330004; 2. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 南昌 330006;
3. 深圳市蛇口人民医院, 广东深圳 518067, 4. 楚天科技股份有限公司, 湖南宁乡 410600)

[摘要] **目的:** 采用近红外光谱技术检测复方大黄汤浓缩过程中浓缩液密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度4个指标, 建立该复方浓缩过程中多项指标的快速定量分析方法。**方法:** 运用近红外光纤透射光谱法对复方大黄汤浓缩液进行快速测定, 通过高效液相色谱法(HPLC)测定大黄酸和甘草酸的含量, 选择51个样品进行内部交叉验证, 采用偏最小二乘法回归分别建立近红外光谱与密度、含固量和指标成分含量之间的校正模型, 应用采集的10个未知浓缩液样品进行外部验证预测。**结果:** 复方大黄汤浓缩液近红外光谱与密度、含固量、大黄酸及甘草酸质量浓度的外部验证复相关系数(R^2)分别为0.995 9, 0.999 6, 0.997 0和0.992 2, 预测均方根误差(RMSEP)分别为 2.50×10^{-3} , 0.17, 7.57, 67.10。**结论:** 近红外光谱技术适用于复方大黄汤浓缩液的评价指标测定, 且具有分析快速、简便、稳定可靠的特点。

[关键词] 近红外光谱; 复方大黄汤; 浓缩液; 密度; 含固量; 大黄酸; 甘草酸

[中图分类号] R22; O657.33; R28; C37; R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0126-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191747

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190508.1213.002.html>

[网络出版时间] 2019-05-10 13:20

Simultaneous and Rapid Detection of Concentrated Liquid of Compound Dahuang Decoction Based on Near Infrared Spectroscopy

HANG Hui-min¹, ZHANG Ai-ling², WEN Wu-jiu¹, TAO Qing¹, YANG Xiao-mei³,
CAI Da-yu⁴, LUO Xiao-jian^{1,2*}, HE Yan^{1*}

(1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;
2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparation in Chinese Herbal Medicine, Nanchang 330006, China; 3. Shenzhen Shekou People's Hospital, Shenzhen 518067, China;
4. Truiking Technology Co. Ltd., Ningxiang 410600, China)

[Abstract] **Objective:** Near infrared spectroscopy was used to detect the concentration density (25 °C), solid-containing content, rhein content and glycyrrhizic acid content of compound Dahuang decoction. **Method:** The concentrated liquid of compound Dahuang decoction was determined by near infrared optical fiber transmission spectrometry. The contents of rhein and glycyrrhizic acid were determined by HPLC. Fifty-one samples were used for internal cross-validation, and partial least square regression was used to establish correction models between near-infrared spectrum and density, solid-containing content, rhein content and glycyrrhizic acid content, respectively. Ten unknown concentrated liquid samples were collected for external validation and prediction.

[收稿日期] 20190410(025)

[基金项目] 国家绿色制造系统集成项目(工信部节函(2016)562号); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201-010)

[第一作者] 黄慧敏, 硕士, 从事中药新剂型与新技术研究, Tel: 0791-7119619, E-mail: 1034047973@qq.com

[通信作者] * 何雁, 教授, 硕士生导师, 从事数学建模在药物制剂中应用研究, Tel: 0791-7119619, E-mail: 274667818@qq.com;

* 罗晓健, 教授, 博士生导师, 从事中药制剂工艺、中药固体制剂研究, Tel: 0791-87119619, E-mail: luoxj98@126.com

Result: The external validation complex correlation coefficients between near-infrared spectra and density, solid-containing content, rhein content and glycyrrhizic acid content of the concentrated liquid of compound Dahuang decoction were 0.995 9, 0.999 6, 0.997 0 and 0.992 2, and the root mean square error of prediction (RMSEP) values were 2.50×10^{-3} , 0.17, 7.57 and 67.10, respectively. **Conclusion:** The near infrared spectroscopy is suitable for the determination of evaluation indexes of the concentrated liquid index of compound Dahuang decoction, and has the characteristics of rapid, simple, stable and reliable.

[Key words] near infrared spectroscopy; compound Dahuang decoction; concentrated liquid; density; solid-containing content; rhein; glycyrrhizic acid

中药提取液的浓缩过程是中药制剂生产过程的关键操作单元之一。复方大黄汤提取液中含有大量甘草皂苷、柴胡皂苷等成分,提取液浓缩时会产生大量泡沫,同时浓缩液在设备内还会结痂,这些问题都会严重影响浓缩液的质量及其浓缩终点的判断,是影响制剂质量的重大隐患。近红外光谱技术具有无污染、无损、快速等优点^[1],近年来在中药提取、浓缩、包衣等过程中得到了广泛应用,并取得了较好的效果^[2-3]。

近红外在中药浓缩过程已有研究报道^[4],例如胡浩武等^[5]应用声光可调近红外光谱技术在浓缩六味地黄丸提取浓缩过程中对含量和密度进行快速测定及分析。近红外在线生产过程也有相关报道,杨丽等^[6]研究了声光可调滤光器近红外光谱技术在淫羊藿浓缩过程中的在线检测,以总黄酮含量为指标,所建模型具有较好相关系数及预测能力。刘雪松等^[7]建立了感冒灵颗粒在浓缩过程中成分含量、含固量和密度的模型,并导入工作站,对后续生产批次样品进行自动化实时检测。

复方大黄汤为江西省南昌县中医院临床经验方,由大黄、甘草、柴胡等共 6 味中药组成,临床用于治疗慢性肾脏病,疗效确切。该方临床用药剂型为汤剂,本课题组拟将该方制成颗粒剂,以克服煎煮不方便、口感差等问题。前期已通过 Box-Behnken 试验确定了复方大黄汤的提取工艺参数。本实验拟将近红外光谱技术应用于复方大黄汤提取液的浓缩过程中,建立该浓缩液密度(25 ℃),含固量,大黄酸和甘草酸质量浓度的快速定量检测模型,以期为该复方建立有效、可靠、快速的提取液浓缩终点判断方法,并保证浓缩液质量的稳定性和均一性。

1 材料

1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), TQNS-500 型动态提取双效浓缩机(浙江温兄机械阀业有限公司),MPA 型傅里叶变换近红外光谱仪(德国布鲁克光学仪器公司,配有光纤透射检测器附件,

OPUS 6.5 处理软件)。

大黄、甘草、党参、干姜、附子以及(北)柴胡饮片均购于江西江中中药饮片有限公司,经江西中医药大学刘勇教授鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》(一部)的相关规定;大黄酸、甘草酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 111610-201607, 110731-201619, 纯度分别为 99.3%, 93.0%),水为超纯水,甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 复方大黄汤浓缩液样品的制备 复方大黄汤处方量为 63 g,按处方等比例放大称取 30.051 kg,加 11 倍量水煎煮 3 次,每次 1 h,过滤,滤液于 60 ℃, - 0.07 MPa 减压浓缩至相对密度 $1.15 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (60 ℃),得浸膏 25 L。浓缩期间按设定时间取样,前期每 10 min 取样,后期每 5 min 取样,每份 30 mL,共收集样品 61 份,用于模型的建立和验证。

2.2 检测指标的测定

2.2.1 密度的测定 用移液管精密移取浓缩液 5 mL (V , 25 ℃),称重 (m),每份样品测量 3 次,按公式 $\rho = m/V$ 计算密度(25 ℃),取平均值。

2.2.2 含固量的测定 精密称定烘干至恒重的称量瓶 (m_1),精密称定吸取浓缩液前称量瓶质量 [m_2 , 温度 25 ℃,湿度 (35 ± 2)%],精密量取复方大黄汤浓缩液 5 mL 至称量瓶内,称定质量 (m_3),放入 105 ℃ 烘箱干燥至恒重,移至干燥器中,放冷至室温,精密称定质量 (m_4),每份样品测量 3 次。按公式含固量 = $(m_4 - m_1) / (m_3 - m_2) \times 100\%$ 计算含固量。

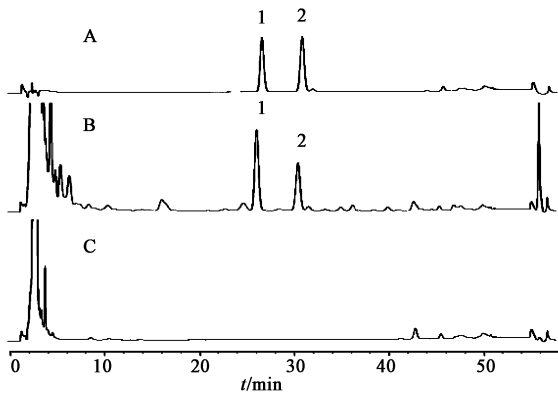
2.2.3 大黄酸和甘草酸的含量测定 色谱条件为 WeLch C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈-甲醇-0.1% 磷酸水溶液梯度洗脱,检测波长 254 nm,流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$,柱温 30 ℃,进样量 10 μL,采集时间 55 min,洗脱程序见表 1, HPLC 图谱见图 1。精密吸取上述浓缩液 1 mL,加水稀释至

合适质量浓度,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,得供试品溶液。按照拟定的处方工艺,分别按上述方法制备缺大黄和甘草药材的阴性样品溶液。分别精密称定大黄酸和甘草酸对照品适量,加甲醇配成质量浓度分别为 19.94, 108.06 mg·L⁻¹ 的混合对照品溶液,备用。

表 1 大黄酸和甘草酸含量测定的流动相梯度洗脱条件

Table 1 Mobile phase gradient elution conditions for determination of rhein and glycyrrhizic acid %

| t/min | 乙腈 | 甲醇 | 0.1% 磷酸水溶液 |
|---------|--------|----------|------------|
| 0 ~ 2 | 0 ~ 6 | 80 ~ 53 | 20 ~ 41 |
| 2 ~ 13 | 6 | 53 | 41 |
| 13 ~ 45 | 6 ~ 5 | 53 ~ 76 | 41 ~ 19 |
| 45 ~ 46 | 5 ~ 0 | 76 ~ 100 | 19 ~ 0 |
| 46 ~ 51 | 0 | 100 | 0 |
| 51 ~ 53 | 0 ~ 20 | 100 ~ 0 | 0 ~ 80 |
| 53 ~ 58 | 20 | 0 | 80 |



A. 对照品; B. 供试品; C. 阴性样品; 1. 大黄酸; 2. 甘草酸

图 1 复方大黄汤浓缩液的 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of concentrated liquid of compound Dahuang decoction

2.3 浓缩液近红外光谱的采集 测量方式为以空气为测量背景,采用光纤透射,光程 2 mm,分辨率 8 cm⁻¹,光谱采集范围 4 000 ~ 12 800 cm⁻¹,扫描数 64 次,室内温度(25 ± 1) °C,每个样品扫描 3 次,计算平均光谱,复方大黄汤浓缩液近红外原始光谱叠加图见图 2。

2.4 数据处理方法与模型性能评价指标 在选择合适波段的基础上,对光谱进行合适的预处理以用于后续的特征提取。采用偏最小二乘法回归(PLSR)建立近红外光谱与复方大黄汤浓缩液密度(25 °C),含固量,大黄酸和甘草酸含量的定量校正模型。以校正集相关系数、主因子数(factor)以及交

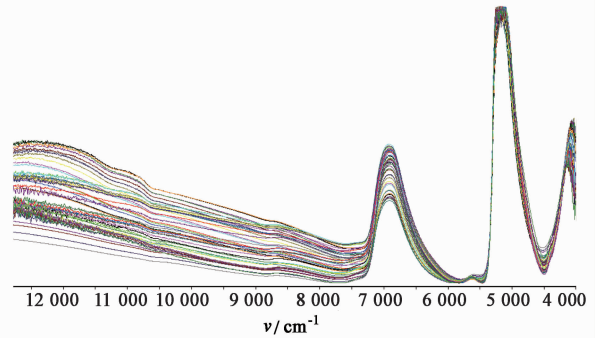


图 2 复方大黄汤浓缩液的原始近红外光谱叠加

Fig. 2 Overlay of original near-infrared spectra of concentrated liquid of compound Dahuang decoction

互验证均方根误差(RMSECV)作为模型优化指标,考察模型的性能。以验证相关系数、预测均方根误差(RMSEP)为指标,检验模型的预测效果。使用相对分析误差(RPD)对模型的预测能力进一步评价。若复相关系数 R² 越接近 1,RPD 越大, RMSECV 和 RMSEP 越小,则说明模型性能越好^[8]; RMSEP 均 < 1.2 倍的 RMSECV,说明模型稳定性好。当 RPD > 3 时,认为模型具备较好的预测能力,从而定量地评价模型预测能力^[9-10]。

2.5 复方大黄汤浓缩液模型的建立

2.5.1 校正集和验证集的选择 校正集是构建定量分析模型的基础,因而选取合适的校正集对模型十分重要。通常,校正集应具备代表性、分布广,其光谱信息才能尽可能涵盖所有样品特征。采用主成分得分图选择校正集。选择全光谱波段 4 000 ~ 12 800 cm⁻¹,预处理方法选择一阶导数加矢量归一化进行主成分分析(PCA),根据前 3 个主成分得分分布筛选 51 个样品作为校正集样本进行内部交叉验证,其他 10 个样品作为验证集进行外部验证预测,对预处理后的光谱进行 PCA,见图 3。结果发现验证集与校正集各样品均均匀分布,说明校正集和验证集的选择较为合理。

2.5.2 光谱区间及光谱预处理方法的选择 由于光谱采集过程中易受多个因素影响,如药液的均匀性和颜色深浅等。这类不利因素会导致光谱中出现杂质峰增多和基线漂移等问题。因此,为降低噪声和提高模型的精准性,需选择合适的预处理方法。此外,合理选择光谱波段范围,不但可以减少数据量,还能提高模型的有效性。由图 2 可知,需从整个区间光谱中选择信号显著区域。当近红外光谱的吸收值 > 3.0 时,其透射值近似为 0,在光谱中表现为强吸收所形成的“波峰”。该区间上的光谱认为

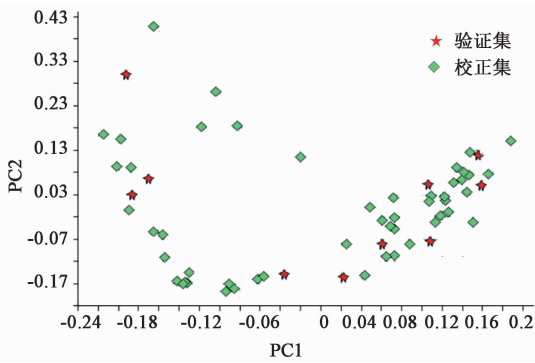


图 3 复方大黄汤浓缩液样品选择的 PCA 得分
Fig. 3 PCA score of of concentrated liquid samples of compound Dahuang decoction

处于饱和状态并产生噪音信息。因此,选择的光谱

应避免强吸收区,选择涵盖有效信息的非饱和区域。此外,本实验用水提取,水对近红外有强烈吸收,光谱在 $6\ 944\ \text{cm}^{-1}$ 和 $5\ 155\ \text{cm}^{-1}$ 附近有很强的吸收,在 $4\ 000\sim 5\ 500\ \text{cm}^{-1}$ 和 $6\ 500\sim 7\ 500\ \text{cm}^{-1}$ 会形成水峰^[10],为消除水的影响,密度和指标成分含量模型应避免使用这 2 个波段。结合 OPUS 6.5 定量分析软件的功能,筛选出 5 个最佳建模方案,光谱区间和预处理方法结果见表 2。结果发现密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度最优光谱范围依次为 $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$, $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$, $6\ 101.7\sim 5\ 496.2$, $9\ 403.3\sim 7\ 497.9\ \text{cm}^{-1}$, 预处理方法分别为二阶导数、消除常数偏移量、无光谱预处理和最小-最大归一化,预处理后光谱见图 4。

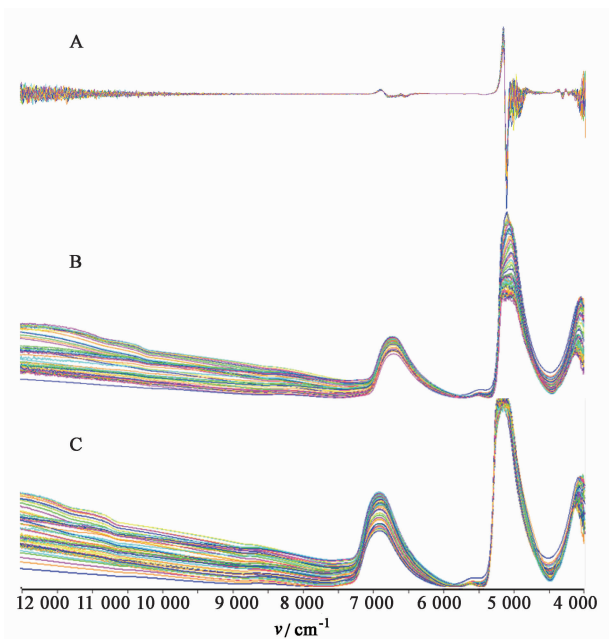
表 2 不同预处理方法和光谱范围对复方大黄汤浓缩液模型优化参数的影响

Table 2 Effect of different pretreatment methods and spectral range on model optimization parameters of concentrated liquid of compound Dahuang decoction

| 指标 | 预处理方法 | 选择光谱范围/ cm^{-1} | 维数 | RMSECV |
|---------|-------------|---|-------------------------|----------------------|
| 浓缩液密度 | 二阶导数 | $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$ | 3 | 3.19×10^{-3} |
| | 一阶导数+矢量归一化 | $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$ | 3 | 3.24×10^{-3} |
| | 一阶导数 | $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$ | 3 | 3.34×10^{-3} |
| | 一阶导数+减去一条直线 | $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$ | 1 | 3.35×10^{-3} |
| | 消除常数偏移量 | $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$ | 4 | 3.43×10^{-3} |
| 含固量 | 消除常数偏移量 | $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$ | 4 | 0.16 |
| | 消除常数偏移量 | $7\ 501.8\sim 5\ 449.9$ | 6 | 0.17 |
| | 无光谱预处理 | $6\ 101.7\sim 5\ 449.9$ | 4 | 0.18 |
| | 消除常数偏移量 | $12\ 500.4\sim 5\ 449.9, 4\ 061.3\sim 4\ 246.5$ | 8 | 0.18 |
| | 无光谱预处理 | $7\ 501.8\sim 4\ 246.5$ | 7 | 0.19 |
| | 无光谱预处理 | $6\ 101.7\sim 5\ 496.2$ | 4 | 10.1 |
| 大黄酸质量浓度 | 无光谱预处理 | $9\ 403.3\sim 7\ 497.9, 6\ 101.7\sim 5\ 496.2$ | 6 | 10.5 |
| | 减去一条直线 | $9\ 403.3\sim 7\ 497.9, 6\ 101.7\sim 5\ 496.2$ | 6 | 10.6 |
| | 减去一条直线 | $6\ 101.7\sim 5\ 496.2$ | 2 | 10.8 |
| | 一阶导数 | $6\ 101.7\sim 5\ 496.2$ | 3 | 11.2 |
| | 甘草酸质量浓度 | 最小-最大归一化 | $9\ 403.3\sim 7\ 497.9$ | 5 |
| 矢量归一化 | | $9\ 403.3\sim 7\ 497.9$ | 4 | 73.5 |
| 无光谱预处理 | | $9\ 403.3\sim 7\ 497.9$ | 4 | 77.4 |
| 减去一条直线 | | $9\ 403.3\sim 7\ 497.9$ | 3 | 78.4 |
| 消除常数偏移量 | | $9\ 403.3\sim 7\ 497.9$ | 4 | 83.7 |

2.5.3 主因子数的确定 当主因子数过多时,可能导致过拟合;而当主因子数过少,则信息量不足以建立可靠模型;因此,选择合适的主因子数对建立模型具有重要作用。运用 OPUS 6.5 软件对由 2.5.2 项下处理后的光谱采用留一法内部交叉确定主因子

数。通常 RMSECV 越小,校正集相关系数越接近 1,此时模型的精度最高,但此时也最易出现“过拟合”现象。因此,主因子数的选择应兼顾 RMSECV 最小与主因子数较少的平衡。见图 5。结果确定复方大黄汤浓缩液各评价指标(密度、含固量、大黄酸质量

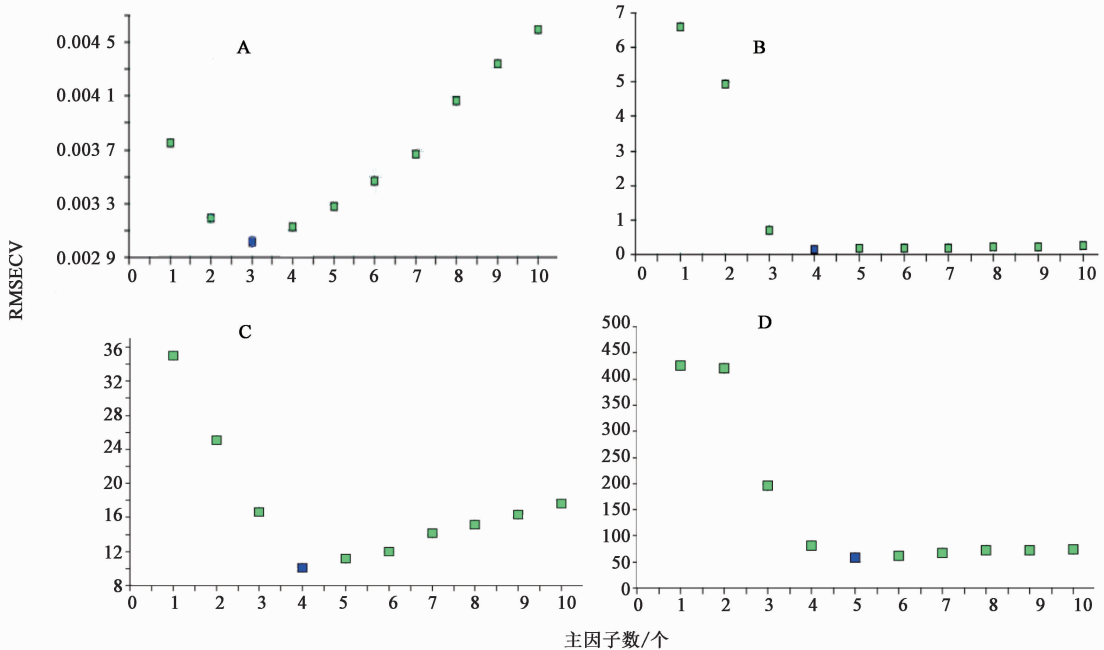


A. 二阶导数; B. 消除常数偏移量; C. 最小-最大归一化
图 4 复方大黄汤浓缩液各评价指标的近红外预处理后光谱
Fig. 4 Spectra of indexes of concentrated liquid of compound Dahuang decoction after near infrared pretreatment

浓度、甘草酸质量浓度)的主因子数分别为 3, 4, 4, 5 个。

2.5.4 定量模型的建立 选择 2.5.3 项下确定的各评价指标主因子数,采用 PLSR 建立复方大黄汤浓缩过程中密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度的近红外光谱校正模型,这 4 个模型校正集的预测值与实测值之间的线性关系见图 6。计算密度校正集的相关系数 0.993 4, RPD 12.3, RMSECV 3.02×10^{-3} ; 含固量校正集的相关系数 0.999 7, RPD 55.3, RMSECV 0.16; 大黄酸质量浓度校正集的相关系数 0.994 6, RPD 13.6, RMSECV 10.10; 甘草酸质量浓度校正集的相关系数 0.991 2, RPD 10.7, RMSECV 58.64。

2.5.5 定量模型的验证 用上述模型对 10 个验证集进行预测,结果密度验证相关系数 0.995 9, RPD 10.3, 偏差 -7.00×10^{-4} , RMSEP 2.50×10^{-3} ; 含固量验证相关系数 0.999 6, RPD 37.6, 偏差 -4.60×10^{-3} , RMSEP 0.17; 大黄酸质量浓度验证相关系数 0.997 0, RPD 12.7, 偏差 0.15, RMSEP 7.57;



A. 密度; B. 含固量; C. 大黄酸质量浓度; D. 甘草酸质量浓度(图 6 同)
图 5 主因子数对复方大黄汤浓缩液各评价指标模型 RMSECV 的影响
Fig. 5 Influence of principal factors on RMSECV of evaluation index models of concentrated liquid of compound Dahuang decoction

甘草酸质量浓度验证相关系数 0.992 2, RPD 7.31, 偏差 4.09, RMSEP 67.10。这 4 个模型的 RMSEP 均 < 1.2 倍的 RMSECV, 说明建模效果良好且稳定有效。

2.6 模型方法学考察

2.6.1 精密度 取 1 个样品,重复扫描 20 次,将所得光谱代入建立的校正模型计算,以考察方法的精密度,结果浓缩液密度、含固量、大黄酸和甘草酸

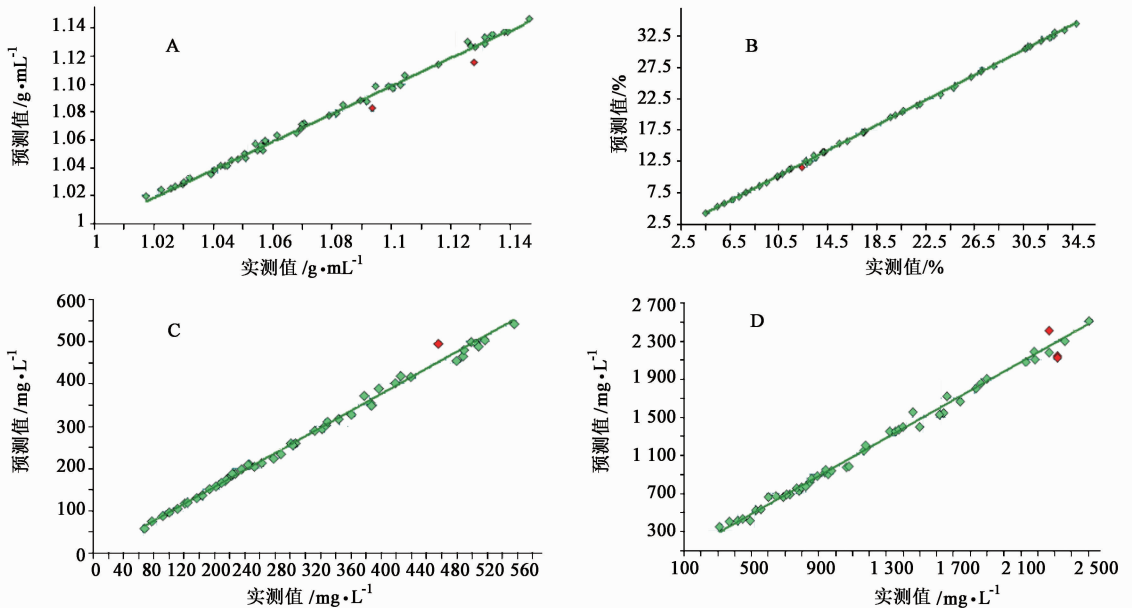


图 6 复方大黄汤浓缩液各评价指标近红外光谱模型预测值与实测值的相关性分析

Fig. 6 Correlation analysis of predicted values and measured values of near-infrared spectral models for indexes of concentrated liquid of compound Dahuang decoction

质量浓度的 RSD 分别为 0.3% , 1.3% , 2.7% , 3.5% , 表明仪器精密度良好。

2.6.2 稳定性 取 1 个样品, 分别于 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h 后分别进行扫描, 考察其稳定性。结果浓缩液密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度的 RSD 分别为 0.3% , 2.2% , 1.4% , 2.0% , 表明样品在 24 h 内相对稳定。

2.6.3 预测回收率 取 6 个样品, 分别扫描并代入建立的校正模型, 计算指标预测值与真实值的比值, 结果浓缩液密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度的预测回收率分别 100.1% , 100.3% , 99.3% , 100.9% , RSD 依次为 0.2% , 1.1% , 2.2% , 1.6% , 表明结果准确, 可用于模型的建立。

3 讨论

大黄为复方大黄汤的君药之一, 甘草则为该方的臣药之一。大黄中大黄酸具有抗菌消炎、抗病毒、抗肿瘤、降糖调脂等药理活性, 并有减轻肾纤维化、延缓糖尿病肾衰竭作用^[11-12]。甘草中甘草酸具有抗炎、保肝、缓解糖尿病导致的胰脏和肾脏异常的作用^[13-14]。由此可知, 大黄酸与甘草酸是该方发挥药效的关键成分, 且含固量和密度的变化会影响后续的干燥和制剂成型。因此, 本研究以浓缩液密度、含固量为物理指标, 大黄酸和甘草酸质量浓度为有效成分指标, 作为复方大黄汤浓缩液的质量监控指标。

本研究基于近红外光谱技术, 建立了复方大黄

汤浓缩液多指标同步快速检测模型, 通过 1 次测量可以快速测定浓缩液密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度。选择 4 个评价指标的不同光谱区间、光谱预处理方法和主因子数后, 确定浓缩液密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度的定量模型相关系数分别为 0.993 4, 0.999 7, 0.994 6, 0.991 2, RPD 分别为 12.3, 55.3, 13.6, 10.7, 说明建立的模型稳定可靠。对浓缩液密度、含固量、大黄酸和甘草酸质量浓度的定量模型进行预测, 其验证相关系数均 > 0.99, 且各评价指标实测值与预测值的偏差较小, 说明建立的模型预测精准度高, 能够较好地反映复方大黄汤浓缩液的质量, 具有快速、直接、多指标同时测定的特点, 可为复方大黄汤新药开发与制剂生产过程中的理化指标在线质量控制提供参考。本实验尚处在实验室研究阶段, 如果运用于实际生产中, 在线模型样本数量远多于实验室样本数量, 为建立更好的浓缩液模型, 需要不断补充样本数, 对模型进行更新与完善, 进而使得模型更为精准。

复方大黄汤浓缩液密度及含固量模型的建立都可快速反映浓缩过程状态, 为后续醇沉精制和干燥工艺参数的确定提供重要参考。将所有样品的浓缩液密度与含固量进行数据统计分析, 发现常温 (25 ℃) 下复方大黄汤浓缩液的密度 (Y) 与含固量 (X) 呈现良好的线性关系 [$Y = 241.53X - 241.42$ ($R = 0.9919$)], 说明在建立浓缩在线模型时, 只要

根据工艺要求建立密度或含固量其中一个模型即可。

[参考文献]

[1] 张晓冬,陈龙,白玉,等. 近红外光谱结合主成分分析和聚类分析鉴别炉甘石生品、伪品和炮制品[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(12):1-8.

[2] 郭念欣,蔡佳良,李蕾蕾,等. 运用近红外技术建立藿香正气胶囊中厚朴酚的定量模型[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):146-149.

[3] 邱素君,罗晓健,张国松,等. 近红外漫反射光谱无损预测片剂硬度研究[J]. 中国药学杂志,2016,51(11):904-909.

[4] 李云,毕宇安,王振中,等. 近红外光谱技术在热毒宁注射液栀子提取液浓缩过程中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(12):1-6.

[5] 胡浩武,耿焯,王木兰,等. AOTF-近红外光谱技术在浓缩六味地黄丸提取液浓缩过程理化指标快速分析中的应用研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(2):398-400.

[6] 杨丽,李菁,刘翠红,等. AOTF 近红外光谱技术在淫羊藿浓缩过程在线检测中的应用[J]. 中国医药导报,2014,11(24):111-114.

[7] 刘雪松,陈佳善,陈国权,等. 近红外光谱法结合自动化控制系统在感冒灵颗粒浓缩过程中的在线检测技

术研究[J]. 药学报,2017,52(3):462-467.

[8] 曹庆玺,贾灿潮,黄柳芳,等. 近红外光谱技术快速测定醋香附中 α -香附酮的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(7):27-32.

[9] 严衍禄,陈斌,朱大洲,等. 近红外光谱分析的原理、技术与应用[M]. 北京:中国轻工业出版社,2013:164.

[10] 金叶,吴永江,刘雪松,等. 蟾皮提取液浓缩过程中吡啶类生物碱等多指标近红外快速检测研究[J]. 中国药理学杂志,2012,47(9):712-717.

[11] PENG L, YANG J, NING C, et al. Rhein inhibits integrin-linked kinase expression and regulates matrix metalloproteinase-9/Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio in high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition of renal tubular cell [J]. Biol Pharm Bull,2012,35(10):1676-1685.

[12] 余佳,吴晓晴,孙海峰,等. 大黄酸及其衍生物的生物活性研究进展[J]. 药学与临床研究,2008,16(2):125-128.

[13] 王军,张虹,谢凤杰,等. 甘草酸预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及 Bcl-2 和 Bax 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(6):126-132.

[14] 韩瑶聃,王彬,王政雨,等. 甘草酸药理作用的研究进展[J]. 中国新药杂志,2012,21(21):2499-2505.

[责任编辑 刘德文]