

基于近红外光谱结合化学计量学的 复方感冒灵颗粒原药材南板蓝根中 水分的检测研究

龙 洪, 李蕴韬, 陆美清, 杨一栋, 蓝武青, 张 涛, 金超城*

华润三九(郴州)制药有限公司, 湖南 郴州

收稿日期: 2023年12月3日; 录用日期: 2024年1月3日; 发布日期: 2024年1月10日

摘 要

目的: 本研究旨在建立近红外光谱法快速检测复方感冒灵颗粒原药材南板蓝根中水分的方法。方法: 通过近红外光谱仪对复方感冒灵颗粒原药材南板蓝根药材粉末进行扫描, 使用一阶导数的预处理方法, 结合PLS方法建立南板蓝根水分定量模型。结果: 相关系数R为0.9022, RMSEC = 0.1683, 预测值和实际值之间没有明显的差异($P > 0.05$)。结论: 该方法建立的水分定量模型, 适用于复方感冒灵颗粒原药材南板蓝根的水分的快速检测。

关键词

复方感冒灵颗粒, 南板蓝根, 水分, 定量模型, 近红外光谱技术, 偏最小二乘法

Detection of Moisture in Radix Isatidis of Compound Ganmaoling Granules Based on Near Infrared Spectroscopy and Stoichiometry

Hong Long, Yuntao Li, Meiqing Lu, Yidong Yang, Wuqing Lan, Tao Zhang, Chaocheng Jin*

China Resources Sanjiu (Chenzhou) Pharmaceutical Co. Ltd., Chenzhou Hunan

Received: Dec. 3rd, 2023; accepted: Jan. 3rd, 2024; published: Jan. 10th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 龙洪, 李蕴韬, 陆美清, 杨一栋, 蓝武青, 张涛, 金超城. 基于近红外光谱结合化学计量学的复方感冒灵颗粒原药材南板蓝根中水分的检测研究[J]. 药物资讯, 2024, 13(1): 10-15. DOI: 10.12677/pi.2024.131002

Abstract

Objective: The purpose of this study was to establish a method for rapid detection of water in Radix Isatidis of Compound Ganmaoling Granules by near infrared spectroscopy. **Methods:** The powder of Radix Isatidis, the original medicinal material of Compound Ganmaoling Granules, was scanned by near infrared spectrometer. The quantitative model of Radix Isatidis moisture was established by using the first derivative pretreatment method and PLS method. **Results:** The correlation coefficient R was 0.9022, RMSEC = 0.1683, and there was no significant difference between the predicted value and the actual value ($P > 0.05$). **Conclusion:** The quantitative model of moisture established by this method is suitable for the rapid detection of moisture in Radix Isatidis of Compound Ganmaoling Granules.

Keywords

Compound Ganmaoling Granules, Radix Isatisaustralis, Moisture, Quantitative Model, Near Infrared Spectroscopy, Partial Least Squares

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

现代医学认为感冒为多种病原体引发的急性上呼吸道感染,可引发黏膜充血水肿,产生鼻塞、咳嗽等上呼吸道炎症症状,并有头痛、恶寒发热等全身症状[1]。中医认为感冒多见肺热亢盛,可出现肺失宣肃,甚至肺气郁闭的病理变化,疾病发展至后期又可出现肺之气阴耗伤或痰瘀阻滞肺络[2]。中医治疗具有辨证论治的理念与方法:邪犯肺卫时,主以疏表透邪,并注意配合清宣肺热;肺热亢盛时,主以清宣肺热;肺气郁闭较甚者,则主宣肺、泻肺[3]。

复方感冒灵颗粒由山银花、野菊花、三叉苦、五指柑、南板蓝根、岗梅 6 味中药和对乙酰氨基酚、咖啡因、马来酸氯苯那敏 3 种化药制成的中西药复方制剂,具有辛热解表、清热解毒的作用,主要用于治疗感冒发热、头痛、咳嗽等症状[4] [5]。复方感冒灵是将中西药的优势相结合,将具有多种清热解毒功效的药材及能够治疗上呼吸道感染的成分相结合,使其具有很强的抗流感作用[6]。南板蓝根为爵床科植物马蓝(*Baphicacanthuscusia* (Nees) Bremek)的干燥根茎及根,广泛分布于华南、西南及华东等地,具有清热解毒、凉血消斑的功效,可用于温疫时毒、发热咽痛等病症[4] [7]。

复方感冒灵颗粒能明显提高体质量、明显降低组织中病毒载量,对病毒性肺炎有明显抑制作用[8];其对于金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、乙型溶血性链球菌标准株均显示出抑制和杀灭作用[9] [10];复方感冒灵颗粒还具有解热作用及抗炎作用[11]。

目前,流行性感冒是由流感病毒引起的上呼吸道感染病,感冒具有易染病和流感范围广等特点[12] [13],因此感冒药作为抗感冒药类中的疗效药,具有见效快和周期短等特点,在临床上广泛使用。但如不了解其中的药理特征及作用,极易用药不当[14] [15],而复方感冒灵颗粒作为能够有效治疗感冒的药品之一,其市场需求也是极为广阔的,原药材作为中成药生产的基础,其质量会直接影响最终成品的质量。NIRs 具有检测快,不破坏样品可同时反馈化学和物理信息的优点,因此常用于过程在线监控[16]。

多元统计过程控制(Multivariate Statistical Process Control, MSPC)为应用多元统计技术分析具有潜在相关变量的复杂过程数据[17] [18]。MSPC的关键技术是潜变量方法 PCA 和 PLS, 当原始输入数据相关时, PCA 和 PLS 通过将原始输入数据投影到一个低维子空间来对其进行降维[19] [20]。后进行 Hotelling's T^2 检验可以对生产数据中是否存在异常进行判别分析, 以防建模数据出现异常。

因此本研究采用 NIRs 技术快速无损检测复方感冒灵颗粒中的南板蓝根水分含量。利用化学计量学方法 - 偏最小二乘法与近红外光谱技术相结合, 建立对复方感冒灵颗粒原药材指标成分水分定量分析模型, 以期提供一种新的无损快速检测复方感冒灵颗粒原药材质量的方法, 能够准确监控复方感冒灵颗粒原药材南板蓝根质量。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

南板蓝根药材(华润三九(郴州)药业有限公司); MicroNIR PAT-U 近红外光谱仪(北京格致同德科技有限公司); SF130 型高速中药粉碎机(中南机械制造有限公司); MS304TS 型电子天平(梅特勒 - 托利多公司); DHG-9023A 台式鼓风干燥箱(无锡玛瑞特科技有限公司); 扁形瓶(40 × 30 mm)。

2.2. 近红外漫反射光谱采集

南板蓝根粉末光谱采集预处理: 不同批号的南板蓝根原药材经粉碎后, 得到南板蓝根粉末, 分装于自封袋中备用, 共得 50 个样品。采集分装好的南板蓝根粉近红外漫反射光谱。

光谱采集条件: 扫描范围为 908~1650 nm, 扫描次数为 100 次, 分辨率为 8 cm^{-1} , 积分时间为 11.9 ms, 实验采用空气为参比进行光谱采集分析。南板蓝根粉末原始光谱如图 1 所示。

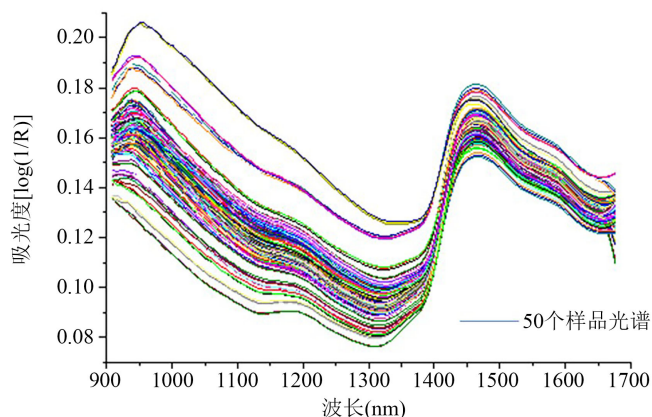


Figure 1. Near infrared original spectrum of *Baphicacanthus cusia*
图 1. 南板蓝根粉末的近红外原始光谱

2.3. 南板蓝根水分的测定

检测方法: 参照《中国药典》2020 版第二法(烘干法), 取南板蓝根粉末 2 g, 将样品置于鼓风干燥箱内, 105°C 5 h, 将干燥后的样品转移置干燥器中, 静置 30 min, 再将样品转移至鼓风干燥箱内, 干燥 1 h, 放冷, 称重(两次差异不得超过 5 mg), 计算供试品中含水量(%)。

2.4. Hotelling's T^2 判别分析

在南板蓝根水分测定及光谱扫描过程中, 会出现因人为因素导致产生的误差, 将错误的理化值及光

谱数据使用在水分建模的模型数据中,会导致模型预测不准确或模型数据分析错误的情况。因此,在水分模型建立前,需要先对光谱质量及模型应用范围进行确认,保证后续模型的可行性。首先将建模数据光谱使用 VIVIA 软件进行分析,将光谱数据进行 PCA 降维分析,得到对数据光谱质量 Hotelling's T² 的数值,根据所求整个体系的 95% 置信区间的阈值线对整个建模光谱进行控制,超出阈值线的光谱认定为与目前整个建模光谱体系存在异常,需要进行删除。此方法对光谱质量起到一定的监督作用,也可得到建模光谱体系的整体范围。

2.5. 数据处理与模型性能评价

在采集光谱过程中,仪器状态、环境温度及噪声等多方面因素对近红外光谱的影响,需要进行对光谱进行预处理如平滑、微分、基线校正或标准正态变换等。在对光谱预处理后使用 VIAVI 公司数据分析软件中偏最小二乘法(Partial Least Squares, PLS)进行分析,将南板蓝根粉末的近红外光谱与烘干法测定的水分进行投影,建立线性关系,得到最终南板蓝根的水分定量模型。

利用 PLS 方法建模过程中,使用交叉验证法(Leave-One-Out Cross Validation, LOOCV)计算交叉验证均方根误差(RMSECV), RMSECV 数值最小时选定模型最佳因子数。模型性能评价是以建立定量模型后,计算其相关系数(R)、校正集预测均方根误差(RMSEC)、验证集预测均方根误差(RMSEP)和验证集相对偏差(RSEP)为评价标准。相关系数是模型验证的重要指标,相关系数越趋近 1,说明模型预测效果越好。校正集预测均方根误差与验证集预测均方根误差差值越小越好,并且两数值越小模型稳定性越好。其中验证集相对偏差通常控制在 10% 内,数值越低越好。

3. 结果与讨论

3.1. 南板蓝根粒水分含量测定结果

在复方感冒灵颗粒生产过程中,南板蓝根作为重要的中药成分,无损快速测定生产批次的南板蓝根药材水分是保证成品制剂安全有效的前提。按照 2.3 项下的测定方法,测定南板蓝根中水分含量,根据测定 50 个样品确定水分范围为 10.2255~12.9717% 之间。

3.2. Hotelling's T² 判别分析

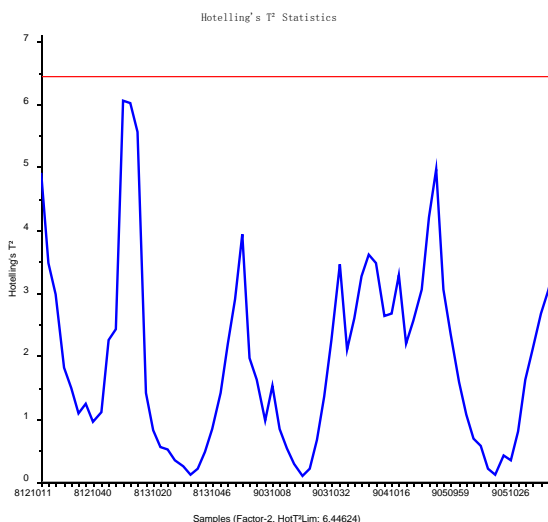


Figure 2. Hotelling's T² discriminant analysis of *Baphicacanthus cusia*
图 2. 南板蓝根 Hotelling's T² 判别分析

将光谱进行一阶导数预处理,减少光谱中因噪声及环境产生的干扰因素,将光谱数据使用 VIVIA 数据分析软件进行 PCA 降维分析,计算 Hotelling's T^2 ,结果表明,光谱体系没有异常,光谱数据没有异常,可用于后续水分模型的建立。如图 2 所示。

3.3. 光谱预处理

根据扫描光谱图 1 可知,扫描的南板蓝根光谱存在基线偏移及在 1400 nm~1600 nm 之间水峰相对 900 nm~1000 nm 之间峰形较小。为了确保近红外光谱采集的稳定性和精确度,利用 MicroNIRTMPro 数据分析软件中常用的光谱预处理方法有:一阶导数(1st derivative)、二阶导数(2nd derivative)、去趋势化(detrend)、矢量归一化(SNV)等。可以有效降低外界环境及仪器状态带给样品近红外光谱之间的差异,确保近红外光谱包含了样品大量的有效信息,保证了每个特征峰的信息均被体现。本研究比较了不同预处理方法对南板蓝根水分含量建模的影响,选择一阶导数预处理的建模参数,结果如表 1 所示。

Table 1. Model parameters of water content of *Baphicacanthus cusia australis*

表 1. 南板蓝根水分含量模型参数

建模方法	PLS - 交叉验证 - 留一法			
指标	SEC	SEP	R^2_v	R^2_c
南板蓝根 - 水分	0.1683	0.2211	0.9022	0.9433

通过比较发现,南板蓝根水分含量模型通过 1st derivative 预处理结果得到的模型有较低的 RMSEC 和 RMSEP,且 R 值更接近 1,模型效果见图 3。

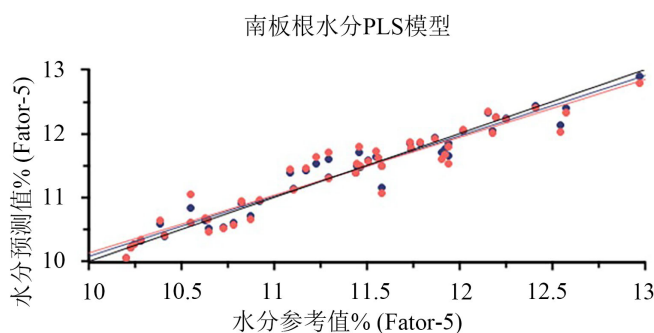


Figure 3. Schematic diagram of the water model of *Baphicacanthus cusia*

图 3. 南板蓝根 - 水分模型示意图

4. 结论

本研究结合了近红外光谱技术和化学计量学 PLS 和 PCA 分析方法,首先利用 Hotelling's T^2 算法对建模数据进行初次判定,确定建模光谱的可靠性。利用 PLS 算法构建了复方感冒灵颗粒原药材南板蓝根水分含量快速测定的方法。通过建立的水分模型,可以实现南板蓝根的无损快速简便的测定水分含量,通过相关系数及均方根误差的参数确定水分定量模型性能较好,具有较强的稳定性和准确性。此方法可用于代替传统水分测定方法,并提高生产效率。

参考文献

- [1] 王敏,李鹏飞,李亚琪,等. 小儿珠珀散治疗感冒药效学的动物实验研究[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(4): 4-8.

- [2] Czubak, J., Stolarczyk, K., Orzeł, A., *et al.* (2021) Comparison of the Clinical Differences between COVID-19, SARS, Influenza, and the Common Cold: A Systematic Literature Review. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **30**, 109-114. <https://doi.org/10.17219/acem/129573>
- [3] 张评浒, 石宇, 张雨茜, 等. 中医对“时行感冒”疫病的认知历程与辨证论治策略[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 1-5.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [5] 黄小伟, 苏红苗, 廖赵妹. 牛肺表面活性剂联合咖啡因对新生儿肺透明膜病患儿血气炎症指标及肺循环功能的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(10): 1709-1714.
- [6] 吴文洁, 刘陈, 刘黎明, 等. 复方感冒灵颗粒抗流感相关药效作用研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24(8): 1487-1493.
- [7] 徐志琴, 赵志敏, 马庆, 等. 南板蓝根化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3365-3375.
- [8] 李鹏飞, 马全涛, 李亚琪, 等. 寒喘祖帕颗粒对甲型流感病毒鼠肺适应株 FM1 感染肺炎小鼠的保护作用[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(1): 74-79.
- [9] Lucas, S.K., Villarreal, A.R., Ahmad, M.M., *et al.* (2021) Anaerobic Microbiota Derived from the Upper Airways Impact *Staphylococcus aureus* Physiology. *Infection and Immunity*, **89**, e0015321. <https://doi.org/10.1128/IAI.00153-21>
- [10] Dietl, B., Henares, D., Boix-Palop, L., *et al.* (2021) Related Factors to *Streptococcus pneumoniae* Invasive Infection and Clinical Manifestations: The Potential Role of Nasopharyngeal Microbiome. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*, **8**, Article ID: 650271. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.650271>
- [11] 李明新, 陆美清, 李薇, 等. 复方感冒灵颗粒质量标准提升研究[J]. 中医药导报, 2023, 29(7): 57-62. <https://doi.org/10.13862/j.cn43-1446/r.2023.07.011>
- [12] 龚绍琼. 西药类抗感冒药成分分析及使用建议[J]. 现代医院, 2008, 8(8): 73-74.
- [13] 谭玲. 感冒药的药理及合理选用[J]. 中国临床医生, 2009, 37(11): 65-67.
- [14] 徐潇, 龚敏, 朱小芳. 2021 年我院儿科中药配方颗粒使用与不良反应分析[J]. 中医药管理杂志, 2022, 30(16): 59-61.
- [15] 李冰, 关薇. 小儿柴桂退热口服液联合奥司他韦对流行性感冒患儿的治疗效果及不良反应[J]. 中国药物与临床, 2023, 23(4): 239-242.
- [16] 王磊, 杨越, 潘红焯, 等. 热毒宁注射液金银花提取过程轨迹研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(8): 1277-1282.
- [17] 陈夕松, 苏曼, 蒋立沫. 近红外光谱过程分析与控制技术融合及展望[J]. 测控技术, 2018, 37(9): 5-9.
- [18] 吴思俊. 基于近红外光谱技术的中药制药工艺终点判断方法研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [19] 尚献召, 侯健, 李德坤, 等. 多变量统计过程控制技术在麦冬提取生产过程的应用研究[J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1679-1685.
- [20] 闫研, 秦斌, 梁雪, 等. 基于 NIR 及 PLS 的 WHO 抗疟基药双氢青蒿素哌喹片双指标成分指认和含量预测[J]. 当代化工, 2023, 52(9): 2261-2264.