

基于近红外光谱结合化学计量学的正天丸素丸中水分的检测研究

吕洪亮, 黄元红, 张挺, 张勇, 黄晓芳, 张发森, 余碧莲, 陈忠文

华润三九医药股份有限公司, 广东 深圳

收稿日期: 2024年1月4日; 录用日期: 2024年1月10日; 发布日期: 2024年2月22日

摘要

目的: 本研究旨在利用近红外光谱法建立一种快速检测正天丸素丸中水分含量的方法。方法: 通过近红外光谱仪对正天丸素丸样品进行扫描, 对光谱数据进行预处理和波段选择, 并结合偏最小二乘法(partial least squares, PLS)建立了水分含量的快速无损检测模型。结果: 研究显示, 所建立的模型具有良好的性能, 决定系数R达到0.97543, 交叉验证均方根差值为0.64069。通过对验证集样品进行预测并进行统计分析, 发现预测值与真实值之间无显著差异($P > 0.05$)。结论: 所建立的模型具有高准确度, 适用于正天丸素丸中水分的快速检测, 为相关领域提供了一种可行的分析方法。

关键词

正天丸, 水分, 近红外光谱技术, 过程质量控制, 偏最小二乘法

Study on the Detection of Moisture in SuWan of Zhengtian Pills Based on Near Infrared Spectroscopy Combined with Chemometrics

Hongliang Lyu, Yuanhong Huang, Ting Zhang, Yong Zhang, Xiaofang Huang, Fasen Zhang, Bilian Yu, Zhongwen Chen

China Resources Sanjiu Medical & Pharmaceutical Co. Ltd., Shenzhen Guangdong

Received: Jan. 4th, 2024; accepted: Jan. 10th, 2024; published: Feb. 22nd, 2024

Abstract

Objective: The aim of this study was to establish a rapid method for the determination of moisture

文章引用: 吕洪亮, 黄元红, 张挺, 张勇, 黄晓芳, 张发森, 余碧莲, 陈忠文. 基于近红外光谱结合化学计量学的正天丸素丸中水分的检测研究[J]. 药物化学, 2024, 12(1): 27-32. DOI: 10.12677/hjmce.2024.121005

content in zhengtian pills using near-infrared spectroscopy. Methods: The samples of Zhengtian-wan Suwan were scanned by near-infrared spectroscopy, the spectral data were preprocessed and the waveband selection was performed, and a model for the rapid nondestructive detection of moisture content was established by combining with the partial least squares (PLS) method. **Results:** The study showed that the established model has good performance with a coefficient of determination R of 0.97543 and a cross-validated root mean square difference value of 0.64069. By predicting the samples from the validation set and statistically analysing the results, it was found that there was no significant difference between the predicted values and the true values ($P>0.05$). **Conclusion:** The established model has high accuracy and is suitable for the rapid detection of moisture in zhengtian pills, which provides a feasible analytical method for related fields.

Keywords

Zhengtian Pills, Moisture, Near Infrared Spectroscopy, Process Quality Control, Partial Least Squares Method

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

正天丸是一种中药制剂，具有疏风活血、养血平肝、通络止痛等功效[1]，可以用来缓解偏头痛。偏头痛(migraine)，一种血管性头痛，表现为周期性发作的一侧或双侧头痛，伴有恶心、呕吐，部分患者还有先兆症状。关于偏头痛发病机制的研究较多[2] [3] [4]。西医治疗通常采用麦角胺制剂、曲坦类制剂和抗抑郁药进行预防[5]。相比之下，中医将偏头痛归为“头痛”、“头风”范畴，现在临床上瘀血阻络型偏头痛较为常见[6]。在中医理论中，瘀血阻络型偏头痛的发病原因包括气机不畅和瘀血阻络[7]。治疗方法主要以活血祛瘀、搜风通络为主[8] [9] [10]。多种中药治疗方法得到了一定的临床疗效，如三虫通窍活血汤和川芎止痛汤[11] [12]。正天丸中的成分，如钩藤和川芎，被认为也对治疗头痛眩晕有效。配伍的麻黄、细辛和黑顺片增强了祛风散寒止痛的力度[13]。正天丸中川芎、白芍、桃仁、当归具有解除血管痉挛、扩张血管、抑制血小板聚集及良好镇静、止痛功能[14]。总体而言，正天丸能使气血运行流畅，缓解或减轻血管痉挛的程度、头痛发作频率、持续时间及疼痛程度等。

近红外光谱分析技术(Near-Infrared Spectroscopy, NIR)是一种先进的光谱分析技术，基于近红外光波段的光谱信息，具有广泛的应用领域。近红外光谱的原理基于物质对近红外光的吸收特性。物质中的化学键振动和分子的转动会对这一波段的光产生特定的吸收峰，形成独特的光谱图谱。近红外光谱仪通过测量样品在这一波段的反射、透射或吸收光谱，可以获得关于样品组成、结构和性质的信息。近红外光谱属于分子振动的倍频和合频光谱，具有丰富的信息量。现代近红外光谱分析主要用于快速、批量、无损地分析复杂样品，其相关技术正在迅速发展。在现代近红外光谱分析的重要应用领域中，对于复杂天然样品的无损分析，漫反射光谱技术则显得尤为重要[15]。

近红外光谱分析技术具有显著的优势。首先，其非破坏性的特点使得样品在分析过程中不需要化学处理，保持了样品的完整性[16]。其次，该技术具有实时性，能够在短时间内完成光谱采集和分析，实现实时监测和及时反馈。与此同时，近红外光谱技术的适用性很强，可适用于各种样品，包括固体、液体和气体，以及复杂的生物体系，展现出很高的适应性。此外，一次光谱采集可以提供多个参数的信息，如含水量、蛋白质含量和化学成分等，增加了分析的全面性[17] [18]。因此本研究将基于近红外光谱技术

与化学计量学相结合, 建立一种快速、无损的检测正天丸素丸中水分含量的方法, 以期对后续生产研究提供帮助。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

正天丸素丸(华润三九医药股份有限公司); MicroNIR PAT-U 近红外光谱仪(北京格致同德科技有限公司); FD240 电热鼓风干燥箱(德国宾得公司); XS205DU 型电子天平(梅特勒-托利多公司)。

2.2. 近红外漫反射光谱采集

正天丸素丸光谱采集预处理: 正天丸素丸在卧式流化床二次干燥期间, 随机均匀间隔取样 5~8 个样品, 一次取样 30 g; 共取样 10 批。

光谱采集条件: 采集正天丸素丸的漫反射光谱, 光谱扫描次数为 100 次, 扫描范围 908 nm~1650 nm, 积分时间 8.3 ms; 实验采用空气为参比进行光谱采集分析, 原始光谱如图 1 所示。

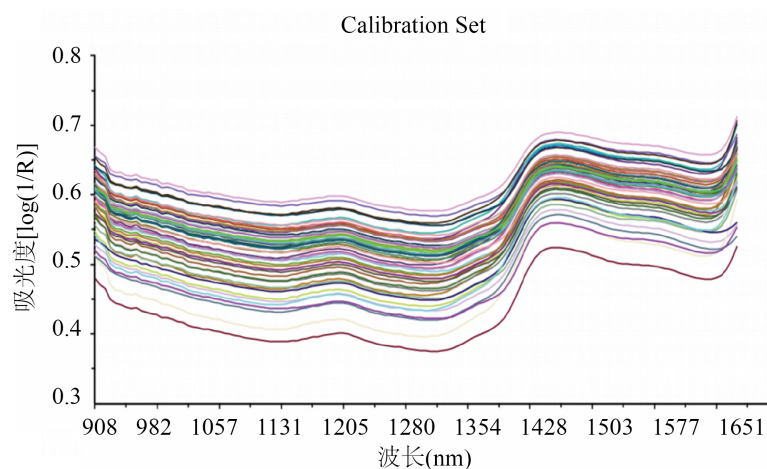


Figure 1. Original near-infrared spectrum of Zhengtianwan plain pill

图 1. 正天丸素丸近红外原始光谱

2.3. 正天丸素丸水分的测定

检测条件: 将所取的正天丸素丸粉碎, 取 2 g 粉碎后的正天丸素丸放入已干燥的扁形瓶中, 精确称重。随后, 在 100~105℃ 的温度下, 打开瓶盖进行 5 小时的干燥处理, 然后关闭瓶盖, 将瓶子移到干燥器中, 冷却 30 分钟。再次进行精密称定后, 在相同温度下再进行 1 小时的干燥处理。随后, 再次冷却和称重, 确保连续两次称重的差异不超过 5 毫克。根据减少的重量计算供试品中的水分含量(%)。

2.4. 数据处理与模型性能评价

在采集了正天丸素丸的近红外光谱图后, 我们利用 VIAVI 公司 MicroNIR™Pro 数据分析软件中的偏最小二乘法建立了光谱与水分含量之间的校正模型。在建模之前, 首先需要从原始光谱中筛选出适宜的波段, 以便快速提取有效信息, 缩短建模时间并减少计算量。由于仪器背景或环境可能对近红外光谱产生影响, 因此我们还需要对样品光谱进行适当的预处理, 如平滑和微分等。

使用留一交叉验证法(Leave-One-Out Cross Validation, LOOCV), 以交互验证误差均方根(Root Mean

Square Error of Cross Validation, RMSECV)作为指标, 通过预测残差平方和确定最佳因子数。我们考察了校正集样本和验证集样本的预测误差, 分别用校正集误差均方根(RMSEC)和验证集误差均方根(RMSEP)进行评估。此外, 使用模型相关系数(Correlation Coefficient, R)来判断模型的性能。建立的模型相关系数越接近1, 说明样品实测值与模型预测值越接近, 证明了建立的校正模型稳定性好, 预测能力强。当RMSEC和RMSEP值越小且彼此接近时(一般在10%以内), 表明模型具有良好的稳健性。此外, RSEC和RSEP也是评价模型性能的关键指标, 它们越小且越接近, 说明模型的稳健性良好, 对未知样品的预测能力强。

3. 结果与讨论

3.1. 正天丸素丸水分含量测定结果

根据2.3项下的方法, 测定了正天丸素丸中水分的含量, 正天丸素丸干燥过程水分差异大, 其范围在3.62%至17.16%之间。由于水分含量对于正天丸素丸的质量和效果具有重要影响, 因此在将正天丸素丸投入下一生产环节之前, 有必要进行快速测定水分含量, 以筛选出符合质量标准的样品, 确保投入包衣工序的正天丸制剂具有安全、有效的特性。这项措施有助于维护产品质量, 提高制剂的稳定性和可控性, 确保最终产品的药效和安全性。

3.2. 光谱预处理

在近红外光谱采集过程中, 光谱基线漂移可能由于外部环境、正天丸素丸本身温度、空气以及仪器性能的变化引起。这种漂移会对校正结果造成干扰, 因此在建模前需要对原始光谱进行光谱预处理, 以提高模型的预测精度。光谱预处理的目的是消除或减弱光谱中的干扰因素, 使其更符合建模的要求。MicroNIRTMPro 数据分析软件中常用的光谱预处理方法有: 一阶导数(1st)、二阶导数(2nd)、去趋势化(detrend)、矢量归一化(SNV)等。

正天丸素丸水分含量模型通过一阶导数进行光谱预处理处理后建立PLS模型, 参数结果如表1所示。SEC值为0.57236, 表示建立的模型对于已有数据的拟合程度, 即模型对于校正集中的样本的预测误差的平均水平。较低的SEC值表示模型在校正数据上有较好的拟合。SEP值为0.64069, 代表模型在新样本上的预测误差的平均水平。较低的SEP值表明模型在新样本上的预测性能较好。R²_V值为0.97543, 表示模型对于验证集中的样本的拟合程度。R²_V越接近1, 说明模型在验证集上的解释方差越高, 即模型对未知样本的预测效果越好。R²_C值为0.96982, 表示模型对于校正集中的样本的拟合程度。R²_C越接近1, 说明模型在校正集上的解释方差越高, 即模型对已有样本的拟合效果越好。

综合来看, 该模型在校正集和验证集上都表现得很好, 具有较高的拟合程度和预测性能。这意味着该模型可以可靠地用于水分含量的预测, 且对于未知样本的预测效果也较为准确。

Table 1. Parameters of the content model of Zhengtianwan plain pill

表 1. 正天丸素丸含量模型参数

建模方法	PLS - 交叉验证-留一法				
	指标	SEC	SEP	R ² _V	R ² _C
水分		0.57236	0.64069	0.97543	0.96982

比较发现, 正天丸素丸水分含量模型通过一阶导数进行光谱预处理处理后得到的模型有较低的RMSEC值, 且相关系数R值更接近1, 模型效果见图2。

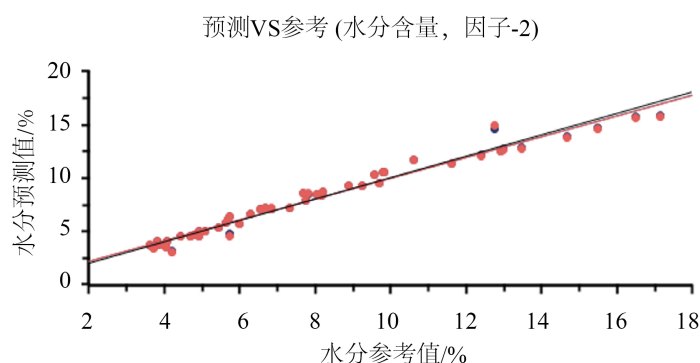


Figure 2. Schematic diagram of Zhengtianwan plain pill water model
图 2. 正天丸素丸水分模型示意图

4. 结论

本研究成功建立了正天丸素丸水分含量的近红外快速分析方法。采用偏最小二乘法(PLS)建立的水分含量定量校正模型表现出良好的性能, 相关系数 R 为 0.97543, RMSEP 为 0.64069, 符合定量分析的标准, 具有高度的可靠性和准确性, 能够在相对较短的时间内通过采集近红外光谱对正天丸素丸的水分含量进行准确测定。相较于传统的烘干法, 该方法具有简便、快速、无损的优势, 为正天丸素丸生产环节中水分含量的检测提供了一种高效且可靠的方法。

参考文献

- [1] 邢旭东, 郭鹏. 正天丸治疗瘀血阻络型偏头痛临床药效探讨[J]. 海峡药学, 2020, 32(3): 140-141.
- [2] Shyti, R., de Vries, B. and van den Maagdenberg, A. (2011) Migraine Genes and the Relation to Gender. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **51**, 880-890. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01913.x>
- [3] Gupta, S., McCarson, K.E., Welch, K.M.A., et al. (2011) Mechanisms of Pain Modulation by Sex Hormones in Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **51**, 905-922. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01908.x>
- [4] Charles, A. and Pozo-Rosich, P. (2019) Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide: A New Era in Migraine Therapy. *The Lancet*, **394**, 1765-1774. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)
- [5] 王文慧, 沈燕, 王舒. 针刺治疗偏头痛的机制研究进展[J/OL]. 中国针灸, 1-11. <https://doi.org/10.13703/j.0255-2930.20230520-k0001>, 2024-01-04.
- [6] 张萍, 顾锡镇. 正天丸治疗瘀血阻络型偏头痛临床药效研究[J]. 吉林中医药, 2012, 32(9): 875-876.
- [7] 沈雷, 张保朝, 傅国惠, 等. 正天丸联合西药治疗偏头痛的疗效及对血管源性活性介质的调节作用[J]. 新中医, 2021, 53(1): 57-60.
- [8] 李剑颖, 赵丹丹, 杨建宇. 国医大师验案良方[M]. 北京: 学苑出版社, 2010: 395.
- [9] 高尚社. 国医大师郭子光教授辨治头痛验案赏析[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(10): 9.
- [10] 薛伟伟, 刘强. 中医综合方案治疗气滞血瘀痰阻型偏头痛的临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(24): 119-122.
- [11] 廖娟, 张永全. 中医药治疗痰浊型偏头痛的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(9): 115-117.
- [12] 黄庆伟. 川穹止痛汤治疗血管性头痛 50 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(6): 30.
- [13] 钱海蓉, 戚晓昆, 黄光, 等. 正天丸与通天口服液治疗紧张型头痛的比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(5): 279-282.
- [14] 杨耀芳, 王饮茂, 樊彦, 等. 白芍总甙对大鼠血小板聚集的影响[J]. 安徽中医学院学报, 1993, 12(1): 51.
- [15] 俞储泽, 翁定康, 曹烁森, 等. 基于近红外光谱技术的空苞山核桃快速识别[J/OL]. 中国食品学报, 1-13. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4528.TS.20240202.1649.004.html>, 2024-02-21.

- [16] 何庆元, 任义, 刘京华, 等. 基于 NIRS 快速测定苜蓿青干草品质成分[J]. 光谱学与光谱分析, 2023, 43(12): 3753-3757.
- [17] 高荣强, 范世福. 现代近红外光谱分析技术的原理及应用[J]. 分析仪器, 2002(3): 9-12.
- [18] 孙晓荣, 张晨光, 刘翠玲, 等. 近红外光谱技术对小麦粉品质定量快速检测[J]. 食品科技, 2023, 48(11): 246-252.
<https://doi.org/10.13684/j.cnki.spkj.2023.11.015>