

· 药剂与炮制 ·

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

李云^{1,2}, 毕宇安^{2,3}, 王振中^{2,3}, 萧伟^{1,2,3*}

(1. 南京中医药大学, 南京 210000; 2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001;
3. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001)

[摘要] 目的:应用近红外光谱技术(NIR)建立热毒宁注射液栀子提取液浓缩过程中绿原酸和栀子苷质量分数、固含量、密度的快速定量分析模型,实时反映浓缩状态,实现栀子提取液浓缩过程的质量控制。方法:收集栀子提取液浓缩过程中样品,同时采集浓缩过程在线 NIR 光谱,经过异常点剔除、光谱预处理和波段选择,运用偏最小二乘法(PLS)分别建立 NIR 光谱与绿原酸和栀子苷质量分数、固含量、密度分析值之间的定量校正模型,并对未知样品进行预测。结果:PLS 模型中,绿原酸和栀子苷质量分数、固含量、密度校正集相关系数分别为 0.990 5,0.994 3,0.986 2,0.987 9,交叉验证误差均方根分别为 0.112,0.368,0.148,0.013;验证集相关系数分别为 0.987 2,0.992 5,0.981 6,0.982 3,预测误差均方根分别为 0.181,0.302,0.128,0.016,相对预测偏差均 <6.0%,能够满足中药生产过程中质量分析要求。结论:该法操作简便、快速无损且准确可靠,可用于热毒宁注射液栀子提取液浓缩过程中绿原酸和栀子苷含量、固含量、密度等质控指标的快速分析及监测。

[关键词] 近红外光谱;热毒宁注射液;栀子;浓缩液;绿原酸

[中图分类号] R283.6;O433.4;R284.1;O657.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)12-0001-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016120001

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20160426.1016.010.html>

[网络出版时间] 2016-04-26 10:16

Application of Near-infrared Spectroscopy on Concentration Process of Gardeniae Fructus Extracting Solution from Reduning Injection

LI Yun^{1,2}, BI Yu-an^{2,3}, WANG Zhen-zhong^{2,3}, XIAO Wei^{1,2,3*}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China;

2. State Key Laboratory of Newtech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China;

3. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co. Ltd., Lianyungang 222001, China)

[Abstract] **Objective:** To truly realize quality control of concentration process of Gardeniae Fructus extracting solution, near-infrared spectroscopy (NIR) was used to establish a rapid quantitative analysis model for contents of chlorogenic acid and geniposide, total solid content and density during concentrating process of Gardeniae Fructus extracting solution, which could real-timely reflect its state. **Method:** Concentration solution samples of Gardeniae Fructus extracting solution in the workshop were collected and on-line NIR were acquired simultaneously. After rejection of abnormal samples, pretreatment of spectra and choice of the corresponding wave band, the multivariate calibration models were respectively established using partial least square method (PLS) between spectra and chlorogenic acid content, geniposide content, total solid content and density, then these

[收稿日期] 20151030(009)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09402203)

[第一作者] 李云,在读硕士,从事中药新药研究与开发,Tel:15961398320,E-mail:15961398320@163.com

[通讯作者] *萧伟,博士,研究员级高级工程师,从事中药新药的研究与开发,Tel:0518-81152367,E-mail:kanionlunwen@163.com

models were measured by reference method, which could be used to predicte unknown samples. **Result:** Correlation coefficients of contents of chlorogenic acid and geniposide, total solid content and density in calibration set were 0.990 5, 0.994 3, 0.986 2 and 0.987 9; correlation coefficients in validation set were 0.987 2, 0.992 5, 0.981 6 and 0.982 3; root mean square errors of cross-validation (RMSECV) were 0.112, 0.368, 0.148 and 0.013, root mean square error of prediction (RMSEP) were 0.181, 0.302, 0.128 and 0.016, respectively. Relative standard errors of predictions (RSEP) were lower than 6.0%, which can satisfy the quality control standard in production process of traditional Chinese medicine. **Conclusion:** The method is simple, accurate, reliable and applicable for fast analysis and monitoring of contents of chlorogenic acid and geniposide, total solid content and density in concentration process of Gardeniae Fructus extracting solution from Reduning injection.

[**Key words**] near-infrared spectroscopy; Reduning injection; Gardeniae Fructus; concentrated solution; chlorogenic acid

中药浓缩过程是中药生产的关键工艺过程之一,传统分析方法一般采用离线分析手段,常需经过复杂的样品前处理环节,将药液从浓缩罐中取出后带到实验室进行 HPLC 或 GC 等分析,这是影响中药产品质量稳定性和均一性的主要原因^[1]。中药浓缩过程主要用于挥发水分或溶剂,可通过检测水分和目标成分含量、密度、固含量等参数,对浓缩过程的终点做出准确判断。近红外光谱技术(near-infrared spectroscopy, NIR)作为近年来发展较为迅速的一种过程分析技术,具有分析速度快、样品处理简单、效率快、成本低和多组分可同时测定等优点,还可以实现中药生产过程的在线检测,用于实时监控中药实际生产过程的质量。目前, NIR 已成功应用于中药生产过程的多个环节^[2-8]。

热毒宁注射液是江苏康缘药业股份有限公司研制的原国家二类新药,由青蒿、金银花和栀子 3 味药材组成,具有清热、疏风、解毒的功效,用于治疗上呼吸道感染(外感风热证)所致的高热等证^[9]。栀子的化学成分比较复杂,主要含环烯醚萜苷类、有机酸类、挥发油类、黄酮类、香豆素类等化合物^[10-11]。现代药理学研究表明以栀子苷为代表的环烯醚萜苷类为栀子主要活性成分,具有保肝利胆、抗炎镇痛、抗氧化、抗动脉粥样硬化等药理活性^[12-13];以绿原酸为代表的有机酸类也被证实具有抗病毒、抗氧化、提高免疫力等多种药理活性^[14-15];同时固含量和密度也常被当作浓缩过程的重要指标。本实验选择栀子提取液为研究对象,以固含量、密度、绿原酸和栀子苷含量为质控指标,将 NIR 光谱仪安装在生产线上,采用偏最小二乘法建立浓缩过程中 4 个质控指标的定量校正模型,可以实时监测生产过程各指标成分的情况,实现生产过程

的在线控制。

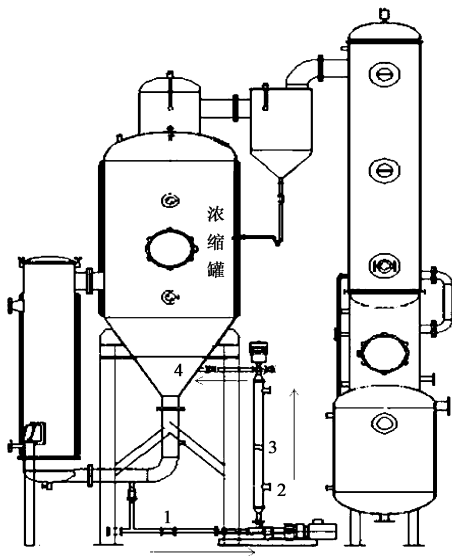
1 材料

MATRIX-F 型傅里叶变换近红外光谱仪(德国布鲁克公司), 1260 型高效液相色谱仪(美国安捷伦科技有限公司), XP6 型电子天平(瑞士 Mettler Toledo 公司), DHG-9070A 型电热鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司)。绿原酸、栀子苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为 110753-201314, 110749-201316), 栀子浓缩液(江苏康缘药业股份有限公司数字化精制车间), 水为超纯水, 乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 样品收集 如图 1 所示, 栀子浓缩过程中在浓缩罐外侧设置了动态循环旁路, 通过流量泵控制流速, 药液从浓缩罐底部流出, 进入循环旁道, 一次性通过采集点的流通池(2)和取样口(3), 于浓缩罐中下部(4)返回。经计算, 药液从浓缩罐流出到达采集点历时 32 s, 能够保证采集点药液与提取罐中药液的一致性。根据企业生产实际, 从栀子提取液浓缩开始后, 每间隔约 10 min 取样 1 次, 并记录取样时间, 浓缩历时约 4 ~ 4.5 h。取 10 批样品, 批号分别为 z150601(27 个), z150602(22 个), z150605(15 个), z150606(15 个), z150611(24 个), z150612(24 个), z150613(23 个), z150703(27 个), z150704(28 个), z150705(23 个), 共 228 个样品, 其中随机挑选 1 批(z150602)作为验证集, 其余 9 批作为校正集。

2.2 近红外光谱采集 采用 MATRIX-F 型近红外光谱仪(安装在生产线上)采集栀子提取液浓缩整个过程的近红外光谱。光谱采集方式为透射法, 光谱扫描范围 4 000 ~ 12 000 cm^{-1} , 光程 2 mm, 扫描



1. 流量泵; 2. 流通池; 3. 取样口; 4. 样管道和浓缩罐的接口处
图 1 浓缩罐的浓缩监测点旁路安装示意

Fig. 1 Bypass installation diagram of monitoring points of concentration tank

数 16 次, 分辨率 8 cm^{-1} , 以空气为背景对照。根据 2.1 项下取样时间挑选样品对应光谱, 见图 2。

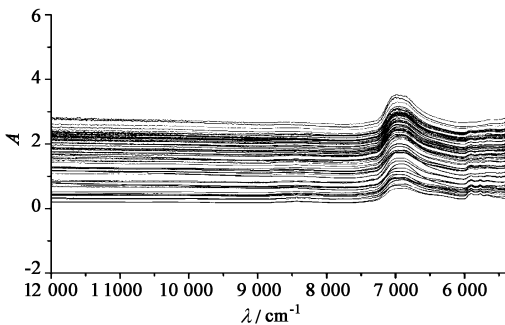


图 2 栀子提取液浓缩过程中样品的近红外光谱

Fig. 2 Near-infrared spectra of samples in concentration process of Gardeniae Fructus extracting solution

2.3 绿原酸和栀子苷的含量测定

2.3.1 色谱条件 Kromasil C_{18} 色谱柱 (4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈 (A)-0.1% 磷酸水溶液 (B) 梯度洗脱 (0 ~ 10 min, 5% ~ 10% A; 10 ~ 20 min, 10% ~ 18% A; 20 ~ 30 min, 18% ~ 20% A), 进样量 10 μL , 流速 $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$, 柱温 $35 \text{ }^\circ\text{C}$, 绿原酸和栀子苷检测波长分别为 324, 238 nm。经方法学考察符合定量分析要求。

2.3.2 供试品溶液的制备 精密吸取浓缩液 1 mL, 用 50% 甲醇稀释适应倍数, 摇匀, 用 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.4 固含量的测定 量取上清液 5 mL 至已烘干至恒重的蒸发皿中, 称定质量, 用水浴锅挥干溶剂后置

105 $^\circ\text{C}$ 烘箱中干燥 3 h, 冷却后称重, 计算固含量。

2.5 密度的测定 样品放入 55 $^\circ\text{C}$ 水浴锅中保温 30 min (模拟生产过程中的浓缩温度), 精密移取 1 mL 并称定其质量, 即得样液在 55 $^\circ\text{C}$ 下的密度。

2.6 光谱数据处理方法与模型性能评价指标 对光谱和含测数据进行异常点剔除后, 在适宜的光谱预处理基础上, 选择合适的建模波段, 运用偏最小二乘法 (PLS) 建立近红外光谱数据与质控指标分析值间的定量校正模型。以相关系数 (r) 和交叉验证误差均方根 (RMSECV) 为指标优化建模参数, 以验证集模型 r , 预测误差均方根 (RMSEP) 和相对预测偏差 (RSEP) 为指标考察模型预测准确性。

2.7 质控指标测定数据 在整个浓缩过程, 药液中质控指标的含量均随浓缩时间的增加而不断的升高, 10 批样品中绿原酸和栀子苷含量、固含量和密度的测定结果见表 1。按含量测定值分布范围, 验证样品的含量范围需在校正集的含量范围之内, 选择批号 z150602 样品为验证集, 其余样品作为校正集。

表 1 不同栀子提取液中绿原酸和栀子苷含量、固含量、密度的分布
Table 1 Distribution of chlorogenic acid content, geniposide content, total solid content and density in Gardeniae Fructus extracting solution

批号	绿原酸 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	栀子苷 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	固含量 / $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	相对密度 / $\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
z150601	0.472 ~ 2.941	14.51 ~ 62.25	50.39 ~ 310.5	0.815 ~ 1.052
z150602	0.540 ~ 2.521	15.57 ~ 61.79	51.64 ~ 300.5	0.792 ~ 1.015
z150605	0.552 ~ 1.984	14.53 ~ 57.50	49.78 ~ 298.4	0.825 ~ 1.017
z150606	0.457 ~ 2.364	11.29 ~ 60.82	52.63 ~ 326.4	0.815 ~ 0.994
z150611	0.407 ~ 2.509	11.62 ~ 60.49	51.68 ~ 290.1	0.851 ~ 1.081
z150612	0.651 ~ 2.495	11.96 ~ 68.73	53.91 ~ 290.2	0.840 ~ 1.038
z150613	0.494 ~ 2.193	13.79 ~ 63.71	56.15 ~ 342.1	0.816 ~ 1.000
z150703	0.493 ~ 2.630	15.52 ~ 69.14	46.31 ~ 312.5	0.817 ~ 1.064
z150704	0.600 ~ 2.642	12.16 ~ 54.49	50.39 ~ 346.8	0.813 ~ 1.053
z150705	0.511 ~ 2.540	15.13 ~ 57.49	51.97 ~ 319.8	0.837 ~ 1.079

2.8 模型的建立

2.8.1 异常点剔除^[16] 实验过程中不可避免地会引入各种误差, 如波长的漂移、操作误差、测量环境等的变化, 可能导致样品光谱出现异常, 从而引起模型精度的下降。根据留一法交叉验证中真值与预测值的偏差 (马氏距离及光谱残差) 来判别并剔除异常值。偏差越大, 马氏距离越大, 光谱残差越大的样品, 可能为异常值。OPUS 7.5 光谱处理软件自动剔

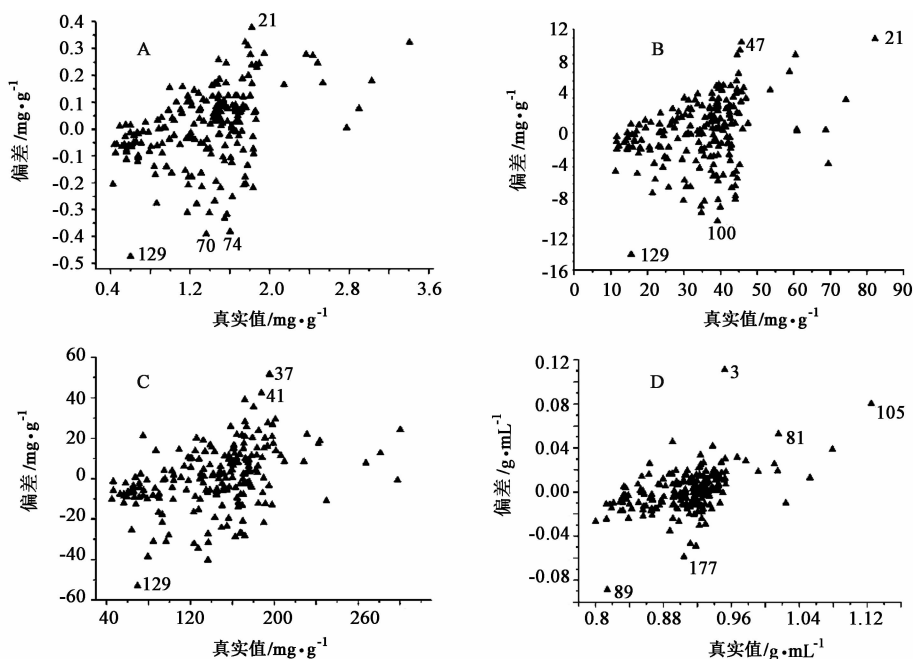


图 3 栀子提取液中绿原酸(A)和栀子苷含量(B)、固含量(C)、密度(D)偏差与真实值分布

Fig. 3 Distribution between truth-value and deviation of chlorogenic acid content (A), geniposide content (B), total solid content (C) and density (D) of *Gardeniae Fructus* extracting solution

除的异常点见图 3, 样本 21, 70, 74, 129 为绿原酸含量模型的异常样品; 样本 21, 47, 100, 129 为栀子苷含量模型的异常样品; 样本 37, 41, 219 为固含量模型的异常样品; 样本 3, 81, 89, 105, 177 为密度模型的异常样品。

2.8.2 光谱预处理 所采集的光谱中不仅包含了样品中的有效信息, 还包括由于外界环境的波动、随机噪音、样品的背景干扰所产生的信息, 因此在建模前需要对光谱进行预处理, 以去除噪音, 净化谱图信

息, 扩大有效信息, 提高模型的精度和预测效果^[17]。比较原始光谱、一阶导数、一阶导数 + 减去一条直线、一阶导数 + 标准正态变换 (SNV) 和一阶导数 + 多元散射校正 (MSC) 等光谱预处理方法, 以 RMSECV 和 r 的大小为依据, 优选合适的预处理方法, 不同的预处理方法对不同指标影响结果见表 2。经过比较可知, 绿原酸和栀子苷含量、固含量建模最佳预处理方式为一阶导数, 密度建模最佳预处理方式为无光谱预处理。

表 2 不同光谱预处理方法对绿原酸和栀子苷含量、固含量和密度 PLS 校正模型的 r 和 RMSECV 的影响

Table 2 Effects of different pretreatment on r and RMSECV for chlorogenic acid content, geniposide content, total solid content and density in PLS calibration model

预处理方式	绿原酸		栀子苷		固含量		相对密度	
	r	RMSECV	r	RMSECV	r	RMSECV	r	RMSECV
无光谱预处理	0.987	0.014	0.989	0.378	0.978	0.178	0.981	0.015
一阶导数 + MSC	0.990	0.137	0.987	0.377	0.970	0.181	0.980	0.015
一阶导数 + SNV	0.989	0.137	0.992	0.380	0.983	0.171	0.965	0.019
一阶导数	0.990	0.128	0.993	0.370	0.985	0.152	0.978	0.015
一阶导数 + 减去一条直线	0.980	0.015	0.990	0.379	0.980	0.176	0.978	0.015

2.8.3 波段的选择 由于全波段包含大量多余信息, 因此建模时有必要选择特定的波长范围, 以消除无关干扰, 缩短建模时间, 提高模型精度。由栀子苷和绿原酸分子结构的泛频振动分析, 其光谱信息主要以 C-H 和 O-H 贡献, 4 500 cm^{-1} 波数前的吸光度

为过饱和, 结合全波段谱图和光谱统计分析可推断光谱信息主要集中在 9 500 ~ 5 000 cm^{-1} 波段。结合软件推荐波段参数, 选取 9 403 ~ 5 450 cm^{-1} 间不同波段建立模型, 各模型的 RMSECV 和 r 结果见表 3。 r 最高且 RMSECV 最小波段为最优建模波段。

表 3 光谱波段选择对栀子提取液中绿原酸和栀子苷含量、固含量和密度 PLS 校正模型的影响

Table 3 Influence of NIR spectra wavelength ranges on r and RMSECV for chlorogenic acid content, geniposide content, total solid content and density in PLS calibration model

波段/cm ⁻¹	绿原酸		栀子苷		固含量		相对密度	
	r	RMSECV	r	RMSECV	r	RMSECV	r	RMSECV
6 101.8 ~ 5 450.0	0.986	0.144	0.992	0.368	0.983	0.158	0.985	0.016
7 501.9 ~ 5 450.0	0.983	0.151	0.991	0.371	0.980	0.172	0.983	0.016
7 501.9 ~ 6 097.9	0.981	0.159	0.980	0.394	0.974	0.193	0.988	0.016
9 403.4 ~ 6 097.9	0.978	0.164	0.988	0.378	0.980	0.181	0.979	0.017
9 403.4 ~ 5 450.0	0.985	0.148	0.980	0.382	0.982	0.167	0.981	0.017

经比较可知,绿原酸和栀子苷质量分数、固含量的最佳建模波段 6 101.8 ~ 5 450 cm⁻¹,密度的最佳建模波段 7 501.9 ~ 6 097.9 cm⁻¹。

2.8.4 定量校正模型的建立 经过异常点的剔除、光谱预处理和波段优选,将批号 z150602 样品作为模型的验证集,其余 9 批样品作为模型的校正集,采用一阶导数处理后,在 6 101.8 ~ 5 450 cm⁻¹ 波段内应用 PLS 建立绿原酸和栀子苷质量分数、固含量的近红外定量校正模型,应用 7 501.9 ~ 6 097.9 cm⁻¹

波段建立密度的定量模型,其中绿原酸质量分数和固含量的主因子数均为 5,栀子苷质量分数和密度的主因子数均为 6,校正集样品的预测值和实际测的相关性见图 4,图中 NIR 的预测值接近实测值,PLS 模型中绿原酸和栀子苷质量分数、固含量和密度校正集 r 分别为 0.990 5,0.994 3,0.986 2,0.987 9, RMSECV 分别为 0.112,0.368,0.148,0.013,表明模型的预测值与标准对照方法分析值之间的相关性较好。

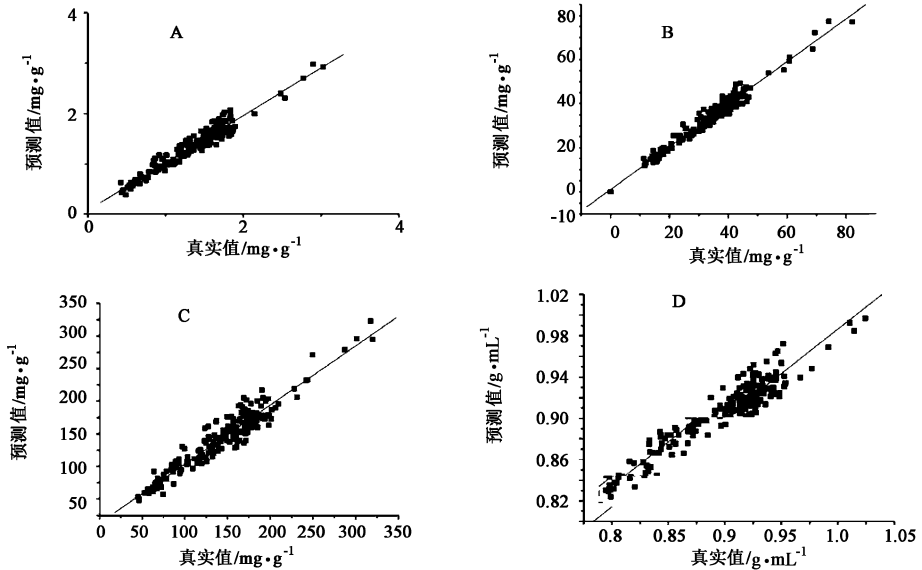


图 4 校正集绿原酸质量分数 (A) 和栀子苷质量分数 (B), 固含量 (C), 密度 (D) 真实值和预测值的相关性

Fig. 4 Linear correlation between truth-value and predicted value of chlorogenic acid content (A), geniposide content (B), total solid content (C) and density (D) in calibration set

2.9 模型的验证 用所建立的模型对验证集样品 (批号 z150602) 进行预测,将其 NIR 光谱导入 2.8.4 项下所建定量模型中,结果绿原酸和栀子苷质量分数、固含量、密度模型预测集 r 分别为 0.987 2, 0.992 5, 0.981 6, 0.982 3; RMSEP 分别为 0.181, 0.302, 0.128, 0.016; RSEP 分别为 5.7%, 4.4%, 5.5%, 1.4%。说明建立的 PLS 模型准确,能够满足中药实际生产过程中实时监控分析的精度要求。

2.10 模型重复性试验 对一未知样品进行 6 次重复扫描,将所得光谱导入模型中进行的预测,结果见表 4,绿原酸和栀子苷质量分数、固含量、密度 6 次预测结果的 RSD 均 < 2.0%,说明建立的模型较为稳定可靠。

3 讨论

目前已有将 NIR 引用到中药生产工艺过程的文献报道^[18-20],但都是作为离线研究,并未真正用

表 4 模型对同一栀子提取液样品 6 次扫描光谱的预测

Table 4 Predicted results of one sample of Gardeniae Fructus extracting solution scanned six times by PLS model

扫描数 / 次	绿原酸 / mg·g ⁻¹	栀子苷 / mg·g ⁻¹	固含量 / mg·g ⁻¹	相对密度 / g·mL ⁻¹
1	1.181	30.12	127.8	0.892
2	1.194	30.90	126.5	0.890
3	1.190	29.37	128.0	0.903
4	1.181	29.17	129.7	0.869
5	1.180	31.84	124.0	0.880
6	1.201	30.46	126.1	0.880

到实际生产过程中。本文利用 NIR 与 HPLC 分析技术,采用 PLS 建立热毒宁注射液中栀子提取液浓缩过程质控指标的在线定量模型,外部验证的 RSEP 都 < 6.0%,能达到中药生产过程质量分析的要求。本文所用样品均取自于康缘药业不同时间段的实际生产过程,与在实验室制备的样品相比,样品更具有真实性和代表性;同时所采集的光谱均为在线光谱,比实验室离线扫描光谱更接近于生产实际,更能为 NIR 在栀子提取液浓缩过程在线质量监控中应用提供可行性实验依据。根据所建模型对每一批样品的波动情况进行预测,还可以判断生产工艺的稳定性,以保证批次间产品质量的稳定性。下一步研究准备增加新绿原酸、隐绿原酸、京尼平龙胆双糖苷等成分,建立热毒宁注射液中栀子浓缩工艺过程多指标、多成分的近红外在线监控模型,为栀子浓缩中间体质量的均一稳定提供保障。

[参考文献]

[1] 李鑫,孟宪生,潘英,等. 近红外光谱在中药提取浓缩在线检测中的应用[J]. 亚太传统医药,2014,10(4): 71-73.

[2] 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.

[3] 陈雪英,李页瑞,陈勇,等. 近红外光谱分析技术在赤芍提取过程质量监控中的应用研究[J]. 中国中药杂志,2009,34(11):1355-1358.

[4] 胡浩武,耿昭,王木兰,等. AOTF-近红外光谱技术浓缩六味地黄丸提取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.

[5] 时会齐,龚海燕,白雁,等. 近红外光谱分析技术在中药质量控制中的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2009,7(11):146-147.

[6] 张广仁,吴云,靳瑞婷,等. 基于近红外光谱技术的散结镇痛胶囊中龙血素 A、B 的含量测定[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2015,17(1):146-150.

[7] 王永香,米慧娟,张传力,等. 近红外光谱技术用于热毒宁注射液金银花青蒿醇沉过程在线监测研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(23):4608-4614.

[8] 刘焯,叶晓兰,杨光,等. 近红外光谱技术在线监测积雪草药材活性成分的大孔树脂分离纯化过程[J]. 光谱学与光谱分析,2013,47(9):712-717.

[9] 黄小民,柳于介,何煜丹,等. 热毒宁注射液治疗急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(4):470-473.

[10] 付小梅,俞桂新,王峥涛. 栀子的化学成分[J]. 中国天然药物,2008,6(6):418-420.

[11] 娄素卉. 中药材栀子的化学物质基础研究[D]. 上海:华东理工大学,2012.

[12] 孟祥乐,李红伟,李颜,等. 栀子化学成分及其药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志,2011,20(11):959-967.

[13] 马养民,汪洋. 植物环烯醚萜类化合物生物活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(17):234-239.

[14] 张小娜,童杰,周衍晶,等. 忍冬属药材药效成分及药理作用研究进展[J]. 中国药理学通报,2014,30(8):1049-1054.

[15] 雷玲,李兴平,白筱璐,等. 金银花抗内毒素、解热、抗炎作用研究[J]. 中药药理与临床,2014,28(1):115-117.

[16] 祝诗平,王一鸣,张小超,等. 近红外光谱建模异常样品剔除准则与方法[J]. 农业机械学报,2004,35(4):115-119.

[17] 柳艳云,胡昌勤. 近红外分析中光谱波长选择方法进展与应用[J]. 药物分析杂志,2010,30(5):968-975.

[18] 朱向荣,李娜,史新元,等. 近红外光谱技术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.

[19] 吴莎,刘启安,吴亚男,等. 近红外光谱对热毒宁注射液栀子萃取过程中的可行性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(1):53-56.

[20] 李蕾蕾,王海霞,林萍,等. 近红外光谱技术在枇杷叶水分含量测定中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(19):104-107.

[责任编辑 刘德文]