

文章编号: 1001 - 9014(2008)03 - 0205 - 06

近红外光谱法对同仁乌鸡白凤丸的定性和定量分析

聂黎行¹, 王钢力¹, 李志猛², 林瑞超¹

(1. 中国药品生物制品检定所, 北京 100050; 2 北京同仁堂股份有限公司, 北京 100051)

摘要:采用近红外漫反射光谱分析技术对同仁乌鸡白凤丸进行定性和定量分析. 采集了 98 份同仁乌鸡白凤丸和 58 份不同厂家乌鸡白凤丸样品的近红外漫反射光谱. 采用判别分析法对同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸进行鉴别. 以 70 份同仁乌鸡白凤丸的近红外光谱为标准, 建立相似度匹配模型, 并将其用于计算其余样品的相似度. 采用偏小二乘回归法建立了同仁乌鸡白凤丸总氨基酸、芍药苷、水分含量的定量分析模型, 对未知样品进行含量预测. 结果判别分析模型的错判数为 0. 相似度匹配模型能正确区分同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸. 校正模型的相关系数分别为 0.9614, 0.9651, 0.9910, 验证集均方差分别为 0.199%, 0.00436%, 0.386%. 本方法准确可靠, 操作简便, 快速无损, 可推广用于工业现场的原位检测.

关键词:近红外光谱; 定性分析; 定量分析; 同仁乌鸡白凤丸
中图分类号: R283 **文献标识码:** A

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF TONGREN WUJIBAI FENG PILLS BY NEAR INFRARED SPECTROSCOPY

NIE Li-Xing¹, WANG Gang-Li¹, LI Zhi-Meng², LIN Rui-Chao¹

(1. National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Beijing 100050, China;
2 Beijing Tongrentang Co., Ltd., Beijing 100051, China)

Abstract: Tongren wuji Baifeng pills were analyzed qualitatively and quantitatively by near infrared spectroscopy. Near infrared diffuse reflectance spectra of 98 Tongren wuji Baifeng pills and 58 wuji Baifeng pills from different manufacturers were collected. Discriminant analysis was used to distinguish Tongren wuji Baifeng pills from wuji Baifeng pills. Similarity match model was built based on the spectra of 70 batches of Tongren wuji Baifeng pills. By using this model, the similarity match values of other samples were calculated. Quantitative analysis models for total amino acids, paeonin and water content in Tongren wuji Baifeng pills were developed with partial least square algorithm. No misclassified sample was detected by discriminant analysis. The similarity match model could distinguish different samples. The correlation coefficients of the calibration models were 0.9614, 0.9651 and 0.9910 while the values of root mean square error of prediction were 0.199%, 0.00436% and 0.386%, respectively. The proposed methods are accurate, fast and non-destructive, and can be applied to at-spot detection.

Key words: near infrared spectroscopy; qualitative analysis; quantitative analysis; Tongren wuji Baifeng pills

引言

同仁乌鸡白凤丸由乌鸡、白芍、丹参、人参等近二十味中药制成, 是北京同仁堂股份有限公司独家生产的国家级保密品种, 具有补气养血, 调经止带的功效, 用于气血两亏引起的月经不调等症. 由于同仁乌鸡白凤丸与其他厂家生产的乌鸡白凤丸在处方上存在差异, 对其进行判别分析具有重要意义. 另一方面, 目前乌鸡白凤丸类药品的含量测定方法主要为

高效液相色谱法和薄层扫描法, 这些方法需要进行复杂的样品预处理, 分析时间也较长, 不适用于工业现场的快速原位分析. 近红外光谱技术因其操作简便、快速, 不破坏样品, 可实现在线控制等优势, 被广泛应用于石化、农业、制药等领域^[1-3]. 近年来, 近红外光谱已被逐步应用于中药领域, 在定性和定量测定中都显示了巨大的潜力^[4-6]. 但由于中成药成分复杂、有效成分众多、有效成分含量偏低, 且其近红外光谱中吸收重叠现象严重, 有关中成药近红外光

收稿日期: 2007 - 09 - 21, 修回日期: 2008 - 03 - 18

Received date: 2007 - 09 - 21, revised date: 2008 - 03 - 18

基金项目: 北京市科学技术委员会资助项目

作者简介: 聂黎行 (1982-), 女, 四川成都人, 中国药品生物制品检定所职工, 硕士, 主要从事中药分析方面的研究.

谱分析报导较少^[7-10],且对象多为实验室模拟样品,难以包含实际生产成品的全部信息.大处方中成药的近红外分析尚未见报道.

实验采用近红外漫反射光谱法结合判别分析、相似度匹配和偏最小二乘回归算法,对同仁乌鸡白凤丸和 25 个厂家的乌鸡白凤丸进行了鉴别,并建立了同仁乌鸡白凤丸中总氨基酸、芍药苷和水分含量的定量分析模型.结果表明,该方法快速、无损、准确、可靠,可推广用于此类样品生产过程的定性和定量原位检测.

1 实验方法

1.1 仪器、试剂与药品

1.1.1 仪器

Waters 2695 液相色谱系统, Waters 2996 PDA 检测器, Empower 色谱工作站, 日立 L-8500 氨基酸自动分析仪, FW 100 型高速万能粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司), METTLER AE240 电子天平, KQ-250DE 型医用数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司), Nicolet Antaris 傅里叶变换近红外光谱仪(Thermo Nicolet), 配置漫反射积分球附件、Result 操作系统与 TQ Analyst V6 分析软件.

1.1.2 试剂

色谱纯甲醇(Merck 公司), 分析纯甲醇、乙醇、盐酸(北京化学试剂公司), 氨基酸分析仪用缓冲液和显色剂(和光纯药工业株式会社), 水为重蒸馏水.

1.1.3 药品

芍药苷对照品由中国药品生物制品检定所提供, 氨基酸对照品购于味之素公司, 同仁乌鸡白凤丸 98 批, 北京白凤丸 15 批, 白凤丸 22 批, 由北京同仁堂股份有限公司北京同仁堂制药厂提供, 24 个厂家的 36 批乌鸡白凤丸购于药店. 以上样品均为水蜜丸, 除同仁乌鸡白凤丸按卫生部药品标准 WS₃-B-3185-98 项下工艺生产外, 其余均按 2005 版中国药典 部乌鸡白凤丸项下工艺生产.

1.2 NIR 光谱采集

取水蜜丸装满容积约为 25ml 的可旋转样品杯, 利用仪器的积分球漫反射采样系统采集样品的近红外光谱. 光谱采集条件: 以仪器内置背景为参比, 波数范围 3800 ~ 10000 cm⁻¹, 扫描次数 50 次, 分辨率 8 cm⁻¹.

1.3 参比方法

建立 NR 定量模型需要参比方法测定样品的

表 1 化学值浓度分布(%, 质量百分比)

Table 1 Concentration distribution of three analyte(%, weight percent)

Analyte	Range	Average	S. D.
Total amino acids	8.87 ~ 10.32	9.69	0.32
Paeonin	0.037 ~ 0.090	0.062	0.012
Water content	3.70 ~ 13.80	8.85	1.92

化学值. 采用氨基酸自动分析仪测定样品中 23 种氨基酸含量, 加和得总氨基酸含量. 采用高效液相法测定芍药苷含量, 色谱条件为: C₁₈ 柱(250mm × 4.6mm, 5μm), 流动相为甲醇水(30:70), 流速 1 ml · min⁻¹, 检测波长 232nm. 采用干燥失重法测定了含水量. 为扩大模型的适用范围, 制备了不同含水量的样品, 将样品放入 105 °C 烘箱中干燥 0.5 ~ 8h, 在不同的时间取样获取低水分的样品; 将样品放入装有饱和 KNO₃ 溶液的干燥器中密封 0.5 ~ 6d, 在不同的时间取样获取高水分的样品. 样品各化学值的浓度分布情况如表 1.

2 结果和讨论

2.1 光谱分析和预处理

同仁乌鸡白凤丸(1)和各厂家乌鸡白凤丸的 NR 原始光谱见图 1. 从原始近红外光谱图中很难直接鉴别同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸, 一方面是由于中成药成分众多, 组成复杂, 因此难以从原始近红外光谱中找出特定的吸收谱带对其加以区分; 另一方面是由于同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸的主要原料药材和辅料均相同, 这些相同成分的吸收峰往往掩盖了代表特征信息成分的吸收峰, 使得其 NRS 图非常相似, 不能简单以峰位、峰形鉴别法进行分类, 必须经过数学处理, 提取到特征信息进行分类鉴别.

为减小实验过程中样品颗粒尺寸、均匀性等因素对近红外光谱的影响, 采用多重散射校正技术(Multiplicative Scatter Correction, MSC)对原始近红外光谱进行处理. 光谱基线的漂移则通过微分处理加以校正. 一阶微分处理可以消除常数背景, 二阶微分可以消除线性背景. 图 2 ~ 3 分别为依次经 MSC、Norris 导数平滑滤波和一、二阶微分处理后得到的光谱图, 从中可以看出, 近红外光谱在经 MSC 和微分处理后, 不仅可以较好地消除基线偏移, 还可以更为细致地反映样品的光谱特征.

在对光谱数据作微分处理时, 由于噪声信号也被放大, 因此通常在微分之前需要对光谱数据作平滑处理.

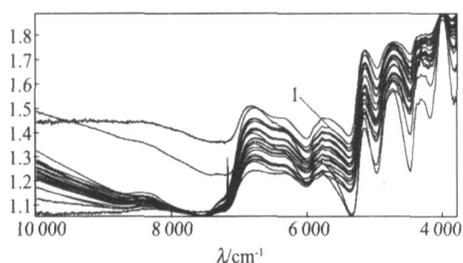


图1 同仁乌鸡白凤丸(1)和各厂家乌鸡白凤丸的 NIR 原始光谱

Fig.1 Original NIR spectra of Tongren Wuji Baifeng pills (1) and Wuji Baifeng pills

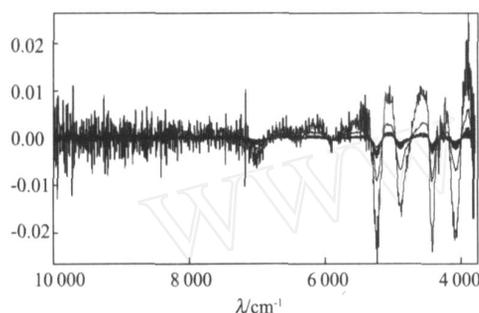


图2 同仁乌鸡白凤丸和各厂家乌鸡白凤丸的一阶微分光谱

Fig.2 First derivative spectra of Tongren Wuji Baifeng pills and Wuji Baifeng pills

2.2 样品的主成分空间分布

主成分分析是将原变量进行变换,用数目较少的新变量代替原变量,且新变量能最大限度地表征原变量的数据结构特征,同时去除无用信息.原始光谱数据经 MSC、Norris 导数平滑和一阶微分处理后,对其进行主成分分析,前 3 个主成分代表了 98.17% 的信息.以前 3 个主成分得分分析作图,如图 4.从图中可以看出,同仁乌鸡白凤丸在主成分特征空间上的分布较为集中,乌鸡白凤丸因来自多个厂家,分布较为分散.类别之间存在交叉,故直接采用主成分分析法难以准确地对同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸进行鉴别.

2.3 判别分析

2.3.1 相关原理

判别分析法是常用的化学计量学定性方法,其基本思想是根据已知样品集特征,选定适合的判别准则,建立定性分析模型,最后用于预测未知样品.在各种判别分析方法中,主成分分析-马式距离法^[11]是一种较为实用的方法.当用本方法分析一个未知样品时,软件对标准光谱进行主成分分析,用标准光谱主成分分析的结果来确定未知样品的得分

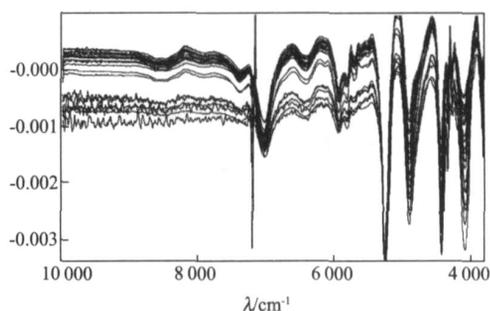


图3 同仁乌鸡白凤丸和各厂家乌鸡白凤丸的二阶微分光谱

Fig.3 Second derivative spectra of Tongren Wuji Baifeng pills and Wuji Baifeng pills

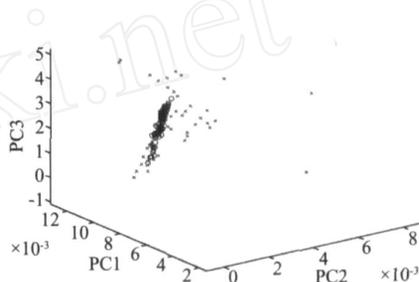


图4 样品近红外光谱数据在主成分特征空间上的投影○同仁乌鸡白凤丸 ×乌鸡白凤丸

Fig.4 Projection of spectra on PC scores plot ○ Tongren Wuji Baifeng pills × Wuji Baifeng pills

值,得分图用来计算样品到每个类别的马式距离,距离的值越接近于零,该样品与标准光谱越相似.实际分析过程中,当标准光谱不止一类,未知样品被判为与之马式距离最短的那一类.实验采用主成分分析-马式距离法进行判别分析.

2.3.2 模型的建立和验证

随机选取同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸样品各 10 份组成验证集,其余样品组成校正集.实验中比较研究了三种预处理方法(不经处理;依次经 MSC、Norris 导数平滑和一阶微分处理;依次经 MSC、Norris 导数平滑和二阶微分处理)处理后的光谱在不同波数范围内选用不同的主成分数建立的判别分析模型的分析结果,在波数范围为 6500 ~ 8000 cm^{-1} 的区间,经 MSC、Norris 导数平滑和一阶微分处理,主成分数为 35 时建立的模型最佳,误判数为 0.而采用原始光谱和二阶微分处理后误判数分别为 19 和 12.

经优化参数后最终应用主成分分析-马式距离法建立了同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸的判别分类模型,取得了较好的效果,模型分类结果见图 5,由图可直观地看出,样品明显聚为两类.用此模型对验证集样品进行判别,均获得了正确的分类.

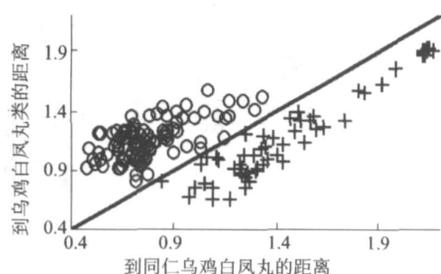


图 5 校正集样品分类图 同仁乌鸡白凤丸 + 乌鸡白凤丸
Fig 5 Classification plot of calibration set

2.4 相似度分析

2.4.1 相关原理

相似度匹配方法^[12]通过比较未知样品与已知标准光谱在某个或多个波段的光谱信息,得到样品与标准品的匹配程度.该算法对标准光谱进行 Gram-Schmidt 分析,得到的正交模型代表了所有标准光谱中全部数据点提供的光谱信息.在对样品进行分析时,使用 Gram-Schmidt 模型将样品光谱中该模型包含的所有光谱信息去除得到样品的残差光谱.最后,将样品光谱同其残差光谱相比较得到“相似度”.相似度的范围为 0~100,其值越高,说明未知样品与标准样品的光谱越相似.

2.4.2 近红外光谱相似度计算模型的建立

以 70 批同仁乌鸡白凤丸作为标准样品组成校正集,建立了相似度计算模型,将其用于计算其余 28 批同仁乌鸡白凤丸及 58 批乌鸡白凤丸的相似度.由于中成药组成复杂,为充分利用其光谱信息,因此选择全谱范围 ($3800 \sim 10000 \text{ cm}^{-1}$) 进行建模.实验中比较研究了三种预处理方法(不经处理;依次经 MSC、Norris 导数平滑和一阶微分处理;依次经 MSC、Norris 导数平滑和二阶微分处理)处理后的光谱所建立的模型对样品的分析结果,结果以第三种预处理方法处理后的光谱建立的模型可以最为细致地反映不同样品的差别.而采用原始光谱和一阶微分光谱进行预处理建立模型,计算得到的同仁乌鸡白凤丸与乌鸡白凤丸相似度没有明显的阈值.

2.4.3 样品相似度计算结果

将未参与建库的样品的近红外光谱输入前述所建立的模型,计算其与标准样品的相似度,见图 6.所有样品的相似度最小值为 29.81,最大值为 99.79.同仁乌鸡白凤丸相似度范围为 99.10~99.79,同仁堂制药厂生产的乌鸡白凤丸相似度范围为 97.90~98.79,其他厂家生产的乌鸡白凤丸相似度范围为 29.81~97.85,表明该方法能反映不同产

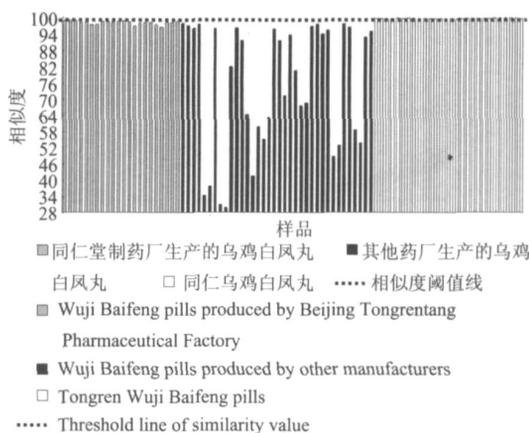


图 6 样品近红外光谱相似度

Fig 6 Similarity Values

品的差别,可以将同仁乌鸡白凤丸和乌鸡白凤丸区分开来.将阈值设定为 99.00,一旦未知样品光谱相似度超过此值,该样品被认定为同仁乌鸡白凤丸.

2.5 定量分析

2.5.1 相关原理

偏最小二乘法 (partial least square, PLS) 是近红外光谱分析中使用较多、效果较好的一种多变量校正方法,通过对变量系统中信息中心进行综合筛选,从中选取若干个对系统具有最佳解释能力的新综合变量进行回归建模.在 PLS 建模过程中,主因子数的选择是优化模型的关键步骤.如果建立模型时使用的主因子数过少,就不能反映未知样品被测组分产生的光谱变化,其模型预测准确度就会降低,这种情况称为不充分拟合;如果使用过多的主因子建立模型,就会将一些代表噪音的主成分加到模型中,使模型的预测能力下降,这种情况称为过度拟合.为充分提高光谱信号的有效信息利用率,同时避免出现“过拟合”现象,需要对主因子数进行合理选择.可采用内部交叉验证法,考察主因子数对交叉验证均方差 (root mean square error of cross validation, RMSECV) 的影响,选取 RMSECV 最小时的主因子数建模.

2.5.2 PLS 模型的建立

谱区范围、预处理方法和主因子数的选择是决定所构建的近红外模型质量高低的关键因素.选择恰当的建模参数不仅有利于加快模型的运算速度,而且会提高模型的精度和预测能力.以相关系数 (R) 和交叉验证均方差 (RMSECV) 为评价指标,比较了不同波数范围和光谱预处理方法对模型的影响,确立了总氨基酸、芍药苷和水分含量

表 2 校正模型参数

Table 2 Parameters of calibration models

Analyte	Preprocess methods	Spectra range (cm ⁻¹)	Factor
Total amino acids	MSC, Norrisfilter, 1st derivative	5000 ~ 9000	10
Paeonin	MSC, Norrisfilter, 2nd derivative	5260 ~ 8000	6
Water content	MSC, Norrisfilter, 2nd derivative	4500 ~ 10000	5

表 3 NIR定量模型评价指标

Table 3 Statistics of calibration models

Analyte	Prediction range (%)	R	RMSEC	RMSECV
Total amino acids	8.76 ~ 10.92	0.9614	0.089	0.264
Paeonin	0.026 ~ 0.093	0.9651	0.0030	0.0044
Water content	1.66 ~ 19.49	0.9910	0.245	0.386

NIR多元校正模型的建模参数.模型初步建立后,通过 TQ Analyst提供的 Leverage 诊断功能剔除奇异点,应用交叉验证法对模型逐步优化,进而确定建模的最佳主因子数.三个组分的建模参数见表 2.

优化了建模参数后,用 PLS法分别建立了测定同仁乌鸡白凤丸中总氨基酸、芍药苷和水分含量的 NIR校正模型.经内部交叉验证,预测值与实测值之间有良好的相关性,见图 7.各模型的预测范围、相关系数 (correlation coefficient, R)、校正均方差 (root mean square error of calibration, RMSEC)、交叉验证均方差 (RMSECV)等评价指标见表 3.

2.5.3 模型的验证

为了检验以上建立的近红外模型的预测精度,随机选出 10 份样品组成验证集,对其相应化学成分进行了预测,各模型预测均方差 (root mean square error of prediction, RMSEP)分别为 0.199%、0.00436%、0.386% (见表 4).由结果可知,同仁乌鸡白凤丸中总氨基酸、芍药苷和水分含量测定的近

表 4 NIR预测值与实测值结果比较 (%)

Table 4 Comparison between NIR predicted values and measured values (%)

No	Total amino acids			Paeonin			Water content		
	Predicted	Measured	Difference	Predicted	Measured	Difference	Predicted	Measured	Difference
1	9.146	9.232	-0.086	0.0582	0.0516	0.0066	5.155	5.321	-0.166
2	9.706	9.387	0.319	0.0607	0.0606	0.0010	7.761	7.470	0.291
3	9.685	9.489	0.196	0.0661	0.0649	0.0012	8.124	7.915	0.209
4	9.861	9.600	0.261	0.0464	0.0467	-0.0003	10.86	10.90	0.770
5	9.748	9.667	0.081	0.0555	0.0592	-0.0037	11.68	11.28	0.401
6	9.607	9.753	-0.146	0.0462	0.0480	-0.0018	7.958	8.158	-0.200
7	9.864	9.800	0.064	0.0710	0.0737	-0.0027	8.413	8.624	-0.211
8	9.560	9.888	-0.328	0.0643	0.0699	-0.0056	8.313	8.760	-0.447
9	9.824	9.975	-0.151	0.0713	0.0774	-0.0061	8.480	9.006	-0.526
10	10.00	10.16	-0.157	0.0484	0.0557	-0.0073	12.66	12.88	-0.217
RMSEP			0.199			0.00436			0.386

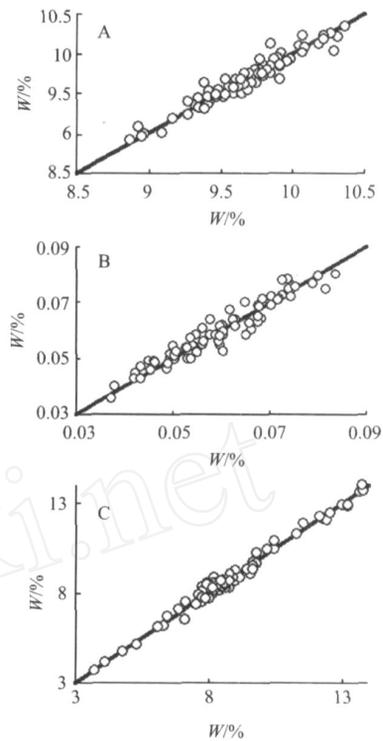


图 7 总氨基酸定量模型相关性 (a)总氨基酸 (b)芍药苷 (c)水分

Fig 7 Relative plots of the measured and the predicted values (a) Total amino acids (b) Paeonin (c) Water content

红外数学模型具有一定的实用价值.

3 结论

实验应用 NIR漫反射光谱分析技术成功地对同仁乌鸡白凤丸进行了定性和定量分析,该方法可以快速、无损、有效地对该中成药质量进行评价.同传统方法相比,如 HPLC、TLC等,可以节省大量分析时间和费用,显示出良好的实用价值和应用前景.

(下转 218页)

(5): 859—875.

- [4] Gadallah F L, Csillag F. Destriping multisensor imagery with moment matching[J]. *J. Int J Remote Sensing*, 2000, **21**(12): 2505—2511.
- [5] FENGLin, LU Shuang, ZHAO Kai-Sheng, et al Method of nonuniformity correction for RFPA with nonlinear response[J]. *J. Infrared Millim. Waves* (冯林,刘爽,赵凯生等.考虑红外焦平面期间非线性响应的一种非均匀性校正方法. *红外与毫米波学报*), 2006, **25**(3): 221—224.
- [6] Giovanni Corsini, Marco Diani, Thomas Walzel. Striping removal in MOSB data[J]. *J. IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 2000, **38**: 1439—1446.
- [7] Chen T, Vaidyanathan P P. Multidimensional multirate filters and filter banks derived from one-dimensional filters [J]. *J. IEEE Transactions on Signal Processing*, 1993, **41**: 1749—1765.
- [8] Liu Zheng-Jun, Wang Chang-Yao, Wang Cheng. Destriping imaging spectrometer data by an improved moment matching method[J]. *J. Journal of Remote Sensing* (刘正军,王长耀,王成.成像光谱仪条带噪声去除的改进矩匹配方法. *遥感学报*), 2002, **6**(4): 280—284.
- [9] Shi Xiao-Ming, Wang Xiao-Qin, Ling Fei-Long, et al The application of multichannel filtering for ASAR data[C]. *C. Conference of Image and Graphics* (史晓明,汪小钦,凌飞龙,等.基于多通道滤波算法的ASAR数据滤波研究. *中国图象图形学术会议论文集*), 2005, 738 - 742.

(上接 209页)

REFERENCES

- [1] SHAO Yong-Ni, HE Yong. Method for predicting acidity of bayberry juice by using vis/near infrared spectra [J]. *J. Infrared Millim. Waves* (邵咏妮,何勇.可见近红外光谱预测杨梅汁酸度的方法研究. *红外与毫米波学报*), 2006, **25**(6): 478—480.
- [2] JWU Di, FENG Lei, ZHANG Chuan-Qing, et al Early detection of gray mold (cinerea) on eggplant leaves based on vis/near infrared spectra [J]. *J. Infrared Millim. Waves* (吴迪,冯雷,张传清,等.基于可见近红外光谱技术的茄子叶片灰霉病早期检测研究. *红外与毫米波学报*), 2007, **26**(4): 269—273.
- [3] Luybaert J, Massart D L, Vander Heyden Y. Near-infrared spectroscopy applications in pharmaceutical analysis [J]. *Talanta*, **72**(2007): 865—883.
- [4] QU Hai-Bin, YANG Hai-Lei, CHENG Yi-Yu. Fast and nondestructive discrimination of Donkeyhide Glue by near-infrared spectroscopy [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis* (瞿海斌,杨海雷,程翼宇.近红外漫反射光谱法快速无损鉴别阿胶真伪. *光谱学与光谱分析*), 2006, **26**(1): 60—62.
- [5] XIE H P, JIANG J H, CHEN Z Q. Chemometric classification of traditional Chinese medicines by their geographical origins using near-infrared reflectance spectra [J]. *Analytical Sciences*, 2006, **22**: 1111—1116.
- [6] Woo YA, Kim H J, Ze KR. Near-infrared spectroscopy for the non-destructive and fast determination of geographical origin of *Angelicae gigantis radix* [J]. *J. Phram. Biomed*, 2005, **36**: 955—959.
- [7] LU Guo-Lin, CHEN Guo-Guang, XANG Bin-Ren, et al Study on quantitative analysis of Yuanhu Zhitongsan pulvis using near infrared spectrometry [J]. *The Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy* (刘国林,陈国广,相秉仁,等.近红外光谱技术在元胡止痛散定量分析中的初步应用研究. *中国现代应用药学杂志*), 2000, **17**(5): 383—385.
- [8] LU Xue-Song, CHENG Yi-Yu. Fuzzy neural network classifier for fast evaluating the quality of Chinese traditional medicine products using near infrared spectroscopy [J]. *ACTA CHIMICA SINICA* (刘雪松,程翼宇.用于中药药品质量快速检测的近红外光谱模糊神经元分类方法. *化学学报*), 2005, **63**(24): 2216—2220.
- [9] SONG Li-Li, FAN Bin-Yi, XU Xiao-Jie, et al Determination of ursolic acid of Liuwei Dihuang wan simulation samples by NIR [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica* (宋丽丽,范丙义,徐晓杰,等.近红外光谱法用于六味地黄丸模拟样品中熊果酸的含量测定. *中国中药杂志*), 2006, **31**(19): 1590—1593.
- [10] YU Ke, HU Chu-Chu, CHENG Yi-Yu. A novel method for fast determination of three active components in Compound Danshen Dropping Pills by near infrared spectroscopy [J]. *Chin Pharm J* (虞科,胡楚楚,程翼宇.近红外光谱法测定复方丹参滴丸中的3种有效成分. *中国药学杂志*), 2006, **41**(3): 226—229.
- [11] Whitfield R G, Gerger M E, Sharp R L. Near-infrared spectrum qualification via mahalanobis distance determination [J]. *Appl Spectrosc* 1987, **41**(7): 1204—1213.
- [12] McCarthy W J. *TQ Analyst User's Guide* [M]. Madison: WI Thermo Nicolet Corp, 2000.