Hans Journal of Medicinal Chemistry 药物化学, 2026, 14(4), 302-308
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjmce
https://doi.org/10.12677/hjmce.2026.144030

Hans汉斯

基于近红外光谱结合化学计量学的气滞胃痛颗粒一步制粒生产过程中水分含量的检测研究

袁际云[1]，张敬海[1]，俞能高[1]，史　泳[1]，杨嘉林[1]，黄家鹏[2]

[1]辽宁华润本溪三药有限公司，辽宁　本溪
[2]苏州谱析弘智信息科技服务有限公司，江苏　苏州

收稿日期：2026年9月23日；录用日期：2026年10月19日；发布日期：2026年11月12日

摘　要

目的：建立一种用于气滞胃痛颗粒一步制粒环节水分含量快速测定的近红外光谱分析技术。方法：采集制粒过程中样品的近红外漫反射光谱，依次开展异常样本剔除、光谱预处理与特征波段筛选，随后借助偏最小二乘(partial least squares, PLS)算法构建水分定量模型，实现无损、免前处理的快速检测。结果：所建模型的校正集相关系数(Rcal)与校正集均方根误差(RMSEC)分别为0.9449和0.1302；将该模型用于验证集样品预测后，经配对统计分析，预测值与烘干法参考值之间不存在统计学差异(P > 0.05)。结论：该方法测定结果可靠、准确度良好，可满足气滞胃痛颗粒一步制粒过程中水分含量的快速、无损测定需求。

关键词

气滞胃痛颗粒，一步制粒，近红外光谱技术，偏最小二乘法，过程质量控制

Determination of Moisture Content in the One-Step Granulation Process of Qizhi Weitong Granules Based on near Infrared Spectroscopy Combined with Chemometrics

Jiyun Yuan[1], Jinghai Zhang[1], Nenggao Yu[1], Yong Shi[1], Jialin Yang[1], Jiapeng Huang[2]

[1]China Resources Liaoning Benxi Third Pharmaceutical Co., Ltd., Benxi Liaoning
[2]Suzhou Puxi Hongzhi Information Technology Service Co., Ltd., Suzhou Jiangsu

Received: September 23, 2026; accepted: October 19, 2026; published: November 12, 2026

文章引用: 袁际云, 张敬海, 俞能高, 史泳, 杨嘉林, 黄家鹏. 基于近红外光谱结合化学计量学的气滞胃痛颗粒一步制粒生产过程中水分含量的检测研究[J]. 药物化学, 2026, 14(4): 302-308. DOI: 10.12677/hjmce.2026.144030

Abstract

Objective: To develop a near-infrared (NIR) spectroscopic approach for the rapid and non-destructive measurement of moisture in Qizhi Weitong Granules during one-step granulation. Methods: Diffuse reflectance spectra of the granulation intermediates were acquired, followed by outlier elimination, spectral pretreatment and selection of characteristic wavelength bands. A quantitative model was then established using partial least squares (PLS) regression enabling rapid detection without sample pretreatment. Results: The resulting model yielded a correlation coefficient of calibration (Rcal) of 0.9449 and a root mean square error of calibration (RMSEC) of 0.1302. Statistical comparison between the predicted values and the oven-drying reference values of the validation set revealed no significant difference (P > 0.05). Conclusion: The proposed method is accurate and reliable, and is well suited to the rapid, non-destructive determination of moisture content throughout the one-step granulation of Qizhi Weitong Granules.

Keywords

Qizhi Weitong Granules, One-Step Granulation, Near Infrared Spectroscopy, Partial Least Squares, Process Quality Control

Copyright © 2026 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

颗粒剂是中药领域应用较为普遍的剂型之一，因溶出迅速、吸收充分、生物利用度理想且服用方便而受到临床青睐。气滞胃痛颗粒来源于王永炎院士团队等共同拟定的治疗胃脘痛类疾病的气滞胃痛方，是辽宁华润本溪三药有限公司的独家生产品种，现已纳入国家基本药物目录与医保甲类范畴；该药上市以来因疗效肯定(有效率可达 85%以上)、价格适宜、使用便捷，逐步成为胃脘痛临床治疗的重要选择[1]-[3]。该制剂现收载于 2025 年版《中华人民共和国药典》一部，其处方源于《伤寒论》经方“四逆散”，方中柴胡起疏肝解郁之效而为君药，枳壳与香附(炙)理气行滞共为臣药，白芍、延胡索(炙)养血止痛为佐药，甘草(炙)则调和诸药充当使药；其中柴胡配枳壳、香附可疏泄肝气、行散郁结，白芍合甘草可缓急止痛、养血滋阴，再佐以延胡索增强镇痛之力[4]。全方诸药协同，发挥疏肝理气、活血解郁、和胃止痛的功效，主治肝郁气滞所致的胸胁痞满、胃脘疼痛等病证[5]-[7]。无论单独应用还是与其他药物联用，该药对急慢性胃炎[8]-[11]、功能性消化不良[12]-[14]、反流性食管炎[15]-[17]、肠易激综合征[18]-[20]以及消化性溃疡[21] [22]等消化系统疾病均显示出较好的疗效。

作为颗粒剂生产的中心环节，制粒工艺的优劣直接左右成品的质量水平与产量。目前主流的制粒方式涵盖湿法制粒、干法制粒、一步制粒及喷雾制粒等。其中，湿法制粒需要较大量的辅料、工序环节多且耗时耗力；干法制粒所得颗粒的圆整度和流动性不够理想，往往还需重复造粒数次；喷雾制粒则存在干燥介质消耗大、颗粒均匀度偏低以及热能损失明显等不足。相比之下，一步制粒(又称流化床制粒)能够在同一设备内同步完成制粒与干燥，具有自动化程度高、密闭性能好、对环境影响小等优势，所得颗粒流动性与溶出性能俱佳，因而在医药、食品等多个行业得到广泛推广[23] [24]。

水分含量是颗粒剂生产中一项关键的质量属性，既关系到制粒终点的准确判断，也直接影响成品的质量稳定性。传统烘干法虽然测定结果较为可靠，但存在周期长、步骤繁琐等局限，难以适应一步制粒

过程对水分实时监控的需求。近红外光谱技术凭借快速、非破坏、无需复杂前处理的特点，配合化学计量学方法，已在中药生产过程质量控制与过程分析技术(PAT)中得到广泛应用。

从机理上看，水分子中的 O-H 键在近红外区域存在明显的倍频与合频吸收，其中约 970 nm 处对应 O-H 伸缩振动的二级倍频吸收，约 1450 nm 处对应其一级倍频吸收，二者强度均随样品含水量的变化而改变，这为借助近红外光谱直接反映颗粒水分含量提供了物理基础。本研究所优选的建模波段(939.07~1651.42 nm)恰好覆盖上述水分特征吸收区域，也从侧面印证了波段筛选的合理性。

近年来，近红外光谱技术结合化学计量学在中药颗粒剂水分检测与过程分析技术(PAT)领域发展迅速，已成为中药生产过程质量控制的重要工具[25] [26]。目前专门针对气滞胃痛颗粒一步制粒过程中水分含量开展近红外快速检测的研究尚不多见。为此，本研究以气滞胃痛颗粒一步制粒过程样品为对象，针对中药复方颗粒“多组分共存、基质复杂、水分跨度大”的特点，系统开展光谱采集、异常样本剔除、预处理与建模波段优选，围绕光谱采集、预处理与波段优选展开工作，建立基于近红外光谱结合偏最小二乘法(PLS)的水分含量快速无损测定方法，以期为该品种制粒过程的水分实时监控与终点快速判定提供技术支撑。

2. 实验部分

2.1. 仪器与试剂

本实验所用的一步制粒过程样品由辽宁华润本溪三药有限公司提供。

主要仪器包括：近红外光谱仪(VIAVI PAT-U 型，美国 VIAVI Solutions 公司)、电子分析天平(XS105DU 型，瑞士梅特勒－托利多公司)、电热鼓风干燥箱(DHG-9240 型，上海一恒科学仪器有限公司)以及规格为 40 mm × 25 mm 的称量瓶。

2.2. 实验方法

称取一步制粒过程样品约 10 g，转移至研钵中研磨为细粉；精密称取约 2 g 细粉置于称量瓶中，放入 105℃电热鼓风干燥箱内干燥 5 h，取出后于干燥器中冷却至室温并精密称定；随后再次于 105℃干燥 1 h，取出放冷、称量，重复上述操作直至前后两次称量差值低于 5 mg，最终依据减失的重量计算样品中的水分含量。

2.3. 近红外漫反射光谱采集

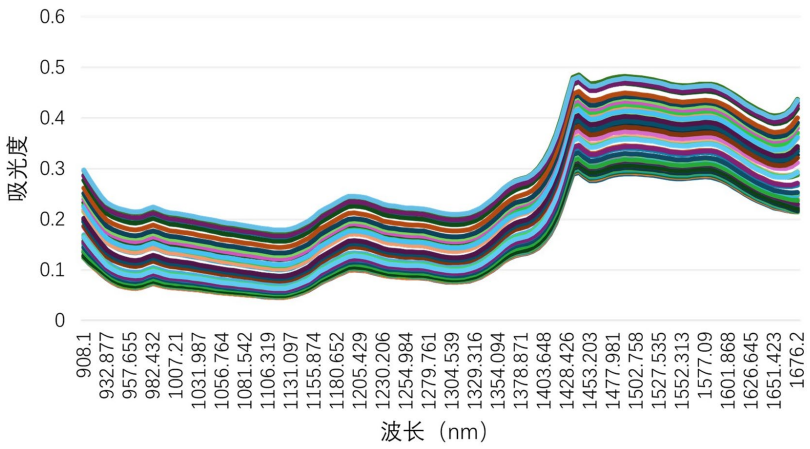


Figure 1. The original near-infrared spectrum of the sample from the one-step granulation process of the “Qizhi Weitong Granules”

图 1. 气滞胃痛颗粒一步制粒过程样品近红外原始光谱

采用漫反射模式对一步制粒过程样品进行近红外光谱扫描，扫描波长区间为 900~1700 nm，扫描次数设定为 100 次，积分时间为 8.8 ms，采集得到的原始光谱如图 1 所示。

2.4. 数据处理与模型性能评价

利用 Micro NIR™ Pro 软件(美国 VIAVI Solutions 公司)，以偏最小二乘(PLS)法建立样品的近红外定量分析模型。在建模之前，先对校正集光谱开展异常点识别并剔除离群样本，进而借助平滑、求导等预处理方式抑制仪器背景信号与基线漂移带来的影响，同时筛选出最优建模波段，以达到提取有效信息、削减计算负担、缩短建模时间的目的。

主因子数的确定采用留一交互验证法(leave-one-out cross-validation)，以交互验证均方根误差(RMSECV)最小为依据选取最佳值。模型的质量则通过校正集相关系数(Rcal)、校正集均方根误差(RMSEC)、验证集均方根误差(RMSEP)与验证集相对偏差(RSEP)等多个指标共同评估：Rcal 越趋近于 1，代表模型预测值与参考方法测得值之间的相关程度越紧密；RMSEC 与 RMSEP 越小且两者越接近，说明模型的拟合能力与预测精度越理想；RSEP 通常宜保持在 10%以内，该值越低表明模型越稳健。

3. 结果与讨论

3.1. 气滞胃痛颗粒一步制粒样品水分含量测定结果

按照 2.2 节所述方法，对 22 批 66 个样品批次逐一取样(每批 3 份)进行水分含量测定，结果显示样品水分含量分布在 1.61%~6.70%的区间内。由于现阶段制粒终点的判定主要依托单一指标，难以全面刻画物料水分的动态变化规律，因此建立水分含量的快速测定手段、并借助过程分析技术(PAT)直观展示整个制粒过程的水分演变趋势，对于确保一步制粒工艺的高效与稳定运行具有重要的现实意义。

3.2. 定量模型的建立

完成异常点识别、光谱预处理及建模波段优化之后，借助 Micro NIR™ Pro 软件，采用 PLS 法建立气滞胃痛颗粒一步制粒过程水分含量的近红外定量校正模型。样品水分实测值与 NIR 预测值之间的相关关系见图 2，模型的主要参数列于表 1。

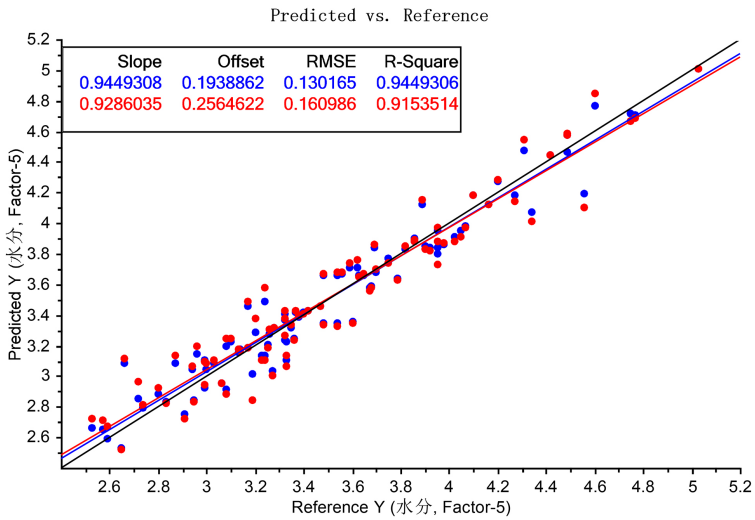


Figure 2. Correlation graph of the actual measured moisture content and NIR predicted moisture content of the "Qizhi Weitong Granules" during one-step granulation process
图 2. 气滞胃痛颗粒一步制粒水分含量实测值和 NIR 预测值相关性图

Table 1. Model parameters for moisture content of one-step granulation of "Qizhi Weitong Granules"
表 1. 气滞胃痛颗粒一步制粒水分含量模型参数汇总

指标	建模波段/nm	名称	Rcal	RMSEC/SEP	Factor	预处理方法
水分	939.07~1651.42	calibration set	0.9449	0.1302	5	SNV + 二阶导数
		validation set	0.9153	0.1610		

从表 1 可以看出，在 939.07~1651.42 nm 的建模波段内，原始光谱先经 SNV (标准正态变量变换)与二阶导数联合预处理，再以偏最小二乘法构建的水分定量校正模型，其校正集相关系数 Rcal 为 0.9449，RMSEC 为 0.1302。上述结果表明，在该波段范围和预处理条件下所建立的模型具备良好的拟合性能，能够胜任气滞胃痛颗粒一步制粒水分含量的定量分析。

3.3. 定量模型的验证

将所建模型用于验证集样品的预测，水分含量的 NIR 预测结果与烘干法实测结果之间的对比情况见图 3。

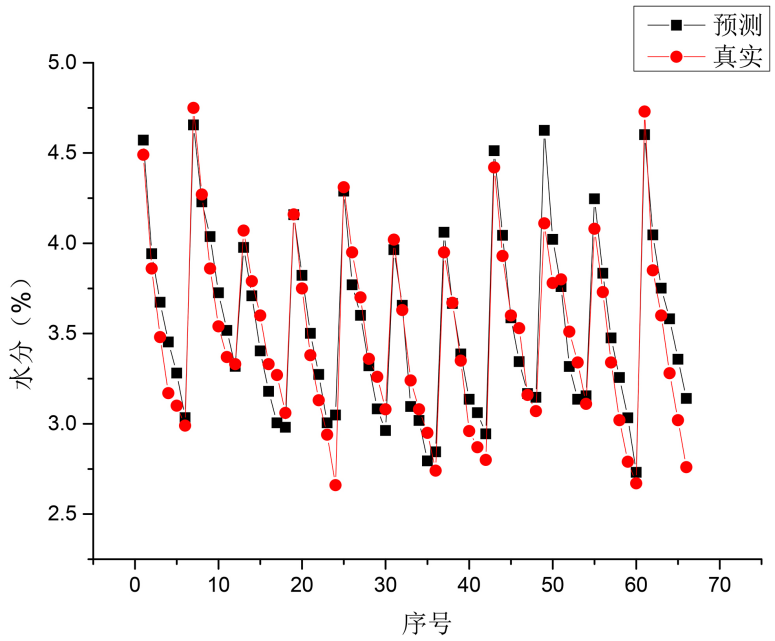


Figure 3. Comparison of measured and NIR predicted moisture content in one-step pelleting of Qizhi Weitong Granules
图 3. 气滞胃痛颗粒一步制粒水分含量实测值和 NIR 预测值比较

图 3 显示，模型预测值与烘干法实测值之间吻合程度较高，说明近红外光谱技术能够较为准确地预测气滞胃痛颗粒一步制粒过程中的水分含量。为定量评价两法测定结果的一致性，以生产批次为统计分析单元(n = 11)对预测值与烘干法参考值进行配对样本 t 检验：预测值与参考值的批次均值分别为 3.5459%与 3.4924%，配对差值均值为+0.0535%，差值经 Shapiro-Wilk 检验服从正态分布($W = 0.9419, P = 0.5435$)，检验结果为 $t = 1.567$，$df = 10$，$P = 0.148$ (双侧)，均值差的 95%置信区间为−0.023%~+0.129% (包含 0)，表明两者并无显著差异($P > 0.05$)；等效性检验(TOST，等效界值取±0.2%)的 $P < 0.001$，进一步表明两法测定结果等效(统计检验结果见表 2)这从另一个角度印证了模型预测结果的可靠性。

Table 2. Paired t-test results between the near-infrared predicted values and the oven-drying reference values
表 2. 近红外预测值与烘干法参考值的配对 t 检验结果

分析单元	生产批次(每批样品取均值)
样品数 n	66
预测值均值 ± SD/%	3.5459 ± 0.1977
参考值均值 ± SD/%	3.4924 ± 0.1864
配对差值均值(偏倚)/%	0.0535
差值标准差/%	0.1131
t 值	1.567
自由度 df	10
P 值(双侧)	0.148
均值差 95%置信区间/%	−0.023~+0.129

3.4. 讨论

在一步制粒过程中，物料于流化床内持续经历润湿、团聚与干燥的交替变化，水分含量起伏明显，是判定制粒终点、把控颗粒质量的重要依据之一。本研究在预处理环节采用 SNV 与二阶导数相结合的方式：其中 SNV 可消除因颗粒粒径差异及表面散射所引发的基线差异，二阶导数则能增强重叠吸收峰的分辨并进一步校正基线漂移，二者叠加有助于突出与水分相关的光谱特征信息。此外，将建模波段收缩至 939.07~1651.42 nm，剔除了信噪比偏低以及与水分关联性较弱的谱段，从而提升了模型的稳健性与预测准确度。

与传统烘干法相比，本方法仅需采集样品的近红外光谱便能迅速得出水分含量结果，免去了研磨、干燥、称量等繁琐操作，且不损伤样品，可对同一批物料进行连续多次的重复测定，从而为一步制粒过程的实时监控和终点判断创造了有利条件。需要指出的是，本研究所建模型适用的水分含量范围为 1.61%~6.70%，其在不同生产批次和不同设备之间的可转移性仍待借助更多样本加以检验；后续可在持续扩充样本库的基础上，将该模型与过程分析技术(PAT)在线监测系统相衔接，进而实现制粒全过程水分含量的实时反馈与终点的自动判定。

4. 结论

本研究针对气滞胃痛颗粒一步制粒过程，建立了基于近红外光谱的水分含量快速分析方法。结果表明，光谱经 SNV 结合二阶导数预处理并优选 939.07~1651.42 nm 建模波段后，采用偏最小二乘法建立的水分定量校正模型校正集相关系数 Rcal 达 0.94566、RMSEC 为 0.13002，验证集预测值与烘干法实测值无显著性差异($P > 0.05$)，模型性能满足定量分析要求。与传统烘干法相比，该方法无需研磨、干燥等繁琐操作，具有简便、快速、无损且可重复测定的优点，能够在较短时间内完成水分含量测定，为气滞胃痛颗粒一步制粒过程的实时监控与终点快速判断提供了可行的技术手段。后续将扩大样本规模、开展多批次与跨设备的模型验证，并探索将该方法嵌入过程分析技术(PAT)在线监测系统，进一步提升该品种生产过程的质量控制水平。

参考文献

[1] 王永炎, 姜允贤, 汲东昌, 等. 一种治疗气滞胃痛的中药及其制备方法[P]. 中国专利, CN1712048. 2005-12-28.

[2] 孟宪生, 包永睿, 王帅, 等. 复方中药质量标志物的发现与量效色卡可视化技术[J]. 药学学报, 2019, 54(2): 222-227.

[3] 刘思聪, 包永睿, 王帅, 等. 基于计算机虚拟筛选和实验验证气滞胃痛颗粒“达乙木, 疏己土”理论内涵探究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(3): 35-42.

[4] 陈仁寿. 新编临床中成药学[M]. 北京: 科学出版社, 2012.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 699.

[6] 王亮, 邵平, 赵艳青, 等. 气滞胃痛颗粒治疗溃疡性结肠炎药效和机制研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(1): 44-54.

[7] 蒋福宇, 邵平, 韩凌, 等. 气滞胃痛颗粒药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国医药科学, 2021, 11(15): 54-57, 91.

[8] 喻俊榕, 张怡, 郝彦伟, 等. 气滞胃痛颗粒治疗慢性胃炎有效性和安全性的Meta分析[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(10): 2383-2387.

[9] 王帅, 王亮, 秦鑫鹏, 等. 气滞胃痛颗粒治疗急性胃炎大鼠的作用机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(1): 84-89.

[10] 黄丹, 穆炳霞, 王丹. 气滞胃痛颗粒联合四联疗法治疗 Hp 感染慢性胃炎的效果[J]. 中外医学研究, 2024, 22(2): 1-5.

[11] 杨晓娟, 邬国松, 牛明, 等. 基于网络药理学的气滞胃痛颗粒治疗胃炎作用机制探讨和实验验证[J]. 药物评价研究, 2022, 45(12): 2430-2442.

[12] 李科标, 田杨, 韩晟, 等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的系统评价与药物经济学研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(18): 5106-5112.

[13] 曹林森, 贺娟, 刘慧, 等. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的 Meta 分析[J]. 系统医学, 2022, 7(3): 36-40.

[14] 吴静洁. 气滞胃痛颗粒治疗功能性消化不良的系统评价及网络药理学研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.

[15] 修相成, 刘维宏, 徐华. 气滞胃痛颗粒辅助奥美拉唑治疗反流性食管炎患者效果及其对胃动力的影响[J]. 中国处方药, 2021, 19(8): 112-114.

[16] 谢建寰, 刘春凤, 李冬春. 气滞胃痛颗粒联合雷贝拉 唑治疗反流性食管炎临床观察[J]. 光明中医, 2022, 37(14): 2478-2480.

[17] 沈惠贤, 张艳霞, 赵虹. 气滞胃痛颗粒联合莫沙必利治疗反流性食管炎的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(3): 555-559.

[18] 侯秀峰. 气滞胃痛颗粒治疗肠易激综合征的临床效果[J]. 中国医药指南, 2020, 18(24): 153-154.

[19] 朱峰. 气滞胃痛颗粒联合乳果糖治疗便秘型肠易激综合征的效果分析[J]. 中国医药指南, 2019, 17(27): 229.

[20] 刘金梅. 气滞胃痛颗粒治疗腹泻型肠易激综合征的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2019, 17(9): 211-212.

[21] 李涛, 王泳, 陆敏. 气滞胃痛颗粒联合乌贝散治疗青年军人十二指肠溃疡的临床观察[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(6): 172-175+138.

[22] 杨丽, 冯艳苓, 王艳, 等. 气滞胃痛颗粒配合奥美拉唑三联疗法治疗消化性溃疡疗效观察[J]. 上海中医药杂志, 2006(7): 39-40.

[23] 陈淑萍. 中药颗粒剂的发展与制备工艺的改进研究[J]. 化工管理, 2014(21): 180.

[24] 王丽. 中药颗粒剂制备工艺研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(5): 103-105.

[25] 朱卫丰, 沈玉, 邓攀, 等. 过程分析技术在中药制造工业中的应用[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(9): 2299-2307.

[26] 陈瀑, 杨健, 褚小立, 等. 近五年我国近红外光谱分析技术的研究与应用进展[J]. 分析化学, 2024, 52(9): 1213-1224.