

- [7] 张庆丽, 吴倩, 谢媛媛, 等. 六神丸和雄黄中砷的毒代动力学研究[J]. 毒理学杂志, 2011, 25(5): 332-335.
- [8] 马秀政. 雄黄对大鼠原代肝细胞 MAPK/Nrf2/HO-1 信号通路的影响及人工牛黄的保护作用[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [9] 宋如珺. 雄黄配伍牛黄对其毒性影响的初步研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2016.
- [10] 朱坤杰, 孙建宁. 朱砂雄黄在安宫牛黄丸对内毒素脑损伤大鼠促清醒中的作用及机制[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 4007-4012.
- [11] 杨海光, 李莉, 王月华, 等. 中药朱砂毒的历史认识与评价[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(5): 165-167.
- [12] 杨咪咪, 王旗. 我国中药中重金属毒理学研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(12): 1359-1368.
- [13] 王欣美, 张甦, 王枚博, 等. 安宫牛黄丸体外安全性评价方法的研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2015, 35(1): 238-241.
- [14] 王陶陶, 董宇, 常生, 等. 朱砂毒性的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(10): 897-902.
- [15] 李珺, 袁倬斌, 韩树波, 等. 安宫牛黄丸中汞、砷的存在形式及其吸收与排泄[J]. 首都医科大学学报, 2006, 27(5): 647-651.
- [16] 刘嘉鸣. 不同价态砷染毒大鼠脑组织砷代谢性别差异研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2014.
- [17] Tinggi U, Sadler R, Ng J, et al. Bioavailability study of arsenic and mercury in traditional Chinese medicines (TCM) using an animal model after a single dose exposure[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016, 76: 51-56.
- [18] 梁国刚, 张启伟. 朱砂、雄黄中各成分的溶解度对其药效、毒副作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(5): 391-392.
- [19] 汤家铭, 顾祖曦, 赵源, 等. 不同来源牛黄与雄黄配伍的牛黄解毒片对小鼠毒性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(24): 164-169.
- [20] 黄漠然, 赵文靖, 李晋生, 等. 牛黄及其代用品化学成分、分析方法和药理作用研究进展[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(7): 1116-1123.

## 基于近红外光谱技术的发酵甘草茎叶多糖含量快速预测模型研究

杜涓<sup>1</sup>, 李霞<sup>1,2</sup>, 安晓萍<sup>1</sup>, 刘娜<sup>1</sup>, 王园<sup>1</sup>, 齐景伟<sup>1\*</sup>

(1. 内蒙古农业大学动物科学学院, 内蒙古自治区草食家畜饲料工程技术研究中心, 国家乳业技术创新中心, 内蒙古呼和浩特 010018; 2. 内蒙古圣牧控股有限公司, 内蒙古巴彦淖尔 015200)

**摘要:** 目的 基于近红外技术结合化学计量学构建发酵甘草茎叶多糖含量快速预测模型。方法 采集 156 份发酵甘草茎叶样本的光谱数据, 根据化学分析法的实际测定值, 采用偏最小二乘法 (PLS) 筛选最佳光谱预处理方法、建模波段及主成分数, 建立发酵甘草茎叶多糖含量的近红外快速预测模型。结果 通过标准正态变量转换法、二阶导数、去趋势对光谱进行预处理, 在全波段下且主成分数为 6 时所建模型最优,  $R_c$ 、 $R_c^2$ 、RMSEC、RPDc 分别为 0.949、0.901、12.854、3.178。完全外部验证预测回收率接近 100%。结论 该模型预测准确度较高, 可用于发酵甘草茎叶中总多糖的快速、准确测定。

**关键词:** 甘草茎叶; 近红外光谱; 定量分析模型; 多糖; 发酵

**中图分类号:** R284.1

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2024)12-4216-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.051

甘草是世界上最受喜爱的草本植物之一, 被赋予“药材之王”的美称<sup>[1-3]</sup>。多糖作为甘草的主要成分之一, 具有抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等生物活性<sup>[4]</sup>。然而, 目前只有甘草地下部分入药, 甘草茎叶作为副产物, 也含有丰富的活性物质, 但由于其有效成分难以充分提取, 导致利用率较低。固态发酵可以有效提高药用植物中活性物质含量

和提取率<sup>[5]</sup>。苯酚硫酸法多用于多糖含量测定, 但其危险系数高、操作复杂、耗时长, 为满足现代发酵产业品质把控亟需构建一种快速、经济且准确的多糖含量测定方法。

近红外光谱 (NIR) 是一种介于可见光波段和中红外光波段之间的电磁波, 主要反映含氢基团的吸收特性<sup>[6]</sup>, 既能对不同样品进行定性、定量分析, 又具有检测速

**收稿日期:** 2024-02-15

**基金项目:** 国家乳业技术创新中心项目 (2022-科研攻关-2); 内蒙古自治区科技计划项目 (2022YFHH0072); 内蒙古自治区科技计划项目 (RZ1900000394)

**作者简介:** 杜涓 (1997—), 女, 博士生, 研究方向为生物饲料的研发与应用。Tel: 18547152131, E-mail: dujuan\_ddj@163.com

\* **通信作者:** 齐景伟 (1966—), 男, 博士, 教授, 研究方向为生物饲料的研发与应用。Tel: 18547152131, E-mail: qijingwei\_66@163.com

度快、分析准确、测量便捷等优势,在食品、药品、饲料等领域方面被广泛应用<sup>[7-9]</sup>,但在发酵行业使用较少<sup>[10]</sup>。鉴于此,本研究使用固态发酵技术提高甘草茎叶多糖含量,基于近红外技术建立了发酵甘草茎叶多糖含量的预测模型,以期为发酵中草药活性物质快速检测提供参考。

## 1 材料

1.1 试剂与药物 新鲜甘草药材采自内蒙古自治区呼和浩特市,经内蒙古农业大学园艺与植物保护学院赵明敏教授鉴定为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的茎叶。新鲜甘草茎叶风干,粉碎至3~5 cm,作为固态发酵的主要基质。麸皮、玉米粉和豆粕均购自市场。复合益生菌[枯草芽孢杆菌-植物乳杆菌-酿酒酵母菌(1:1:1)]购于广州博善生物科技股份有限公司;纤维素酶(酶活力10 000 U)购于北京索莱宝科技有限公司。

1.2 仪器 Micro Nir-2200 便携式微型近红外光谱仪(美国捷迪讯通讯有限公司);DHG-9420A 电热鼓风干燥箱(北京市永光明医疗仪器有限公司);FW-100 高速万能粉碎机(北京中兴伟业仪器有限公司);Multifuge X1R 大容量多功能离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);多功能微孔板检测仪(美国伯腾仪器有限公司);HWS-24 电热恒温水浴锅(上海医疗器械股份有限公司);BSA224S 分析天平(济南欧威腾生物科技有限公司)。

## 2 方法

2.1 发酵甘草茎叶样品制备及处理 以甘草茎叶为主料,麸皮、玉米粉和豆粕为辅料,按6:2:1:1的比例混合均匀,菌添加量为2%,酶添加量为1%,含水量为40%,在28℃下进行发酵。实验室预筛选甘草茎叶的最佳发酵时间约为72 h。为研究整个发酵过程,将发酵时间延长至144 h,每12 h为1批次,1个批次12个样品,共采集156份样品。采集的发酵甘草茎叶样品45℃烘干,粉碎,密封保存备用。

2.2 总多糖含量化学值测定 参考赵阳等<sup>[11]</sup>的方法提取多糖,精密称取发酵甘草茎叶干粉1.000 g,加入16倍量水,于80℃水浴中热水浸提30 min,离心取上清液,得发酵甘草茎叶总多糖提取液,备用,重复3次,采用苯酚-硫酸法测定总多糖含量<sup>[12]</sup>。

1.3.3 近红外光谱采集 积分时间0.1 ms,积分次数100,波长900~1 700 nm,采用漫反射采集光谱。称取约5 g发酵甘草茎叶样品置于标准样品杯,在每个样品采集前,以白板作为参比,消除背景,每个样品重复测定3次,使用平均光谱进行建模分析<sup>[13-14]</sup>。

2.3 校正集和验证集样品选择 共156份发酵甘草茎叶样品,随机将其中的136份样品按3:1的比例分为校正集和验证集,剩余20份样品作为完全外部验证集样品。校正集用于建立定量校正模型,验证集用于验证所建立校正模型的预测能力,其中最大值和最小值样本均纳入校正集中<sup>[15]</sup>。

2.4 近红外光谱预处理 因近红外光谱易受到杂散光以及

噪音信号等影响,为保证光谱基线平稳及有效,需对原始光谱进行预处理<sup>[16]</sup>。本实验采用预处理方法有标准正态变换(SNV)、去趋势(Detrend)、一阶导数(1<sup>st</sup>-der)和二阶导数(2<sup>nd</sup>-der)。对以上单一及按不同顺序组合的预处理方法进行建模,最终选出最佳光谱预处理方法。

2.5 建模波段的选择 900~1 700 nm的光谱被划分为5个波段,第一阶段为908.1~1 149.68 nm,第二阶段为1 149.68~1 230.21 nm,第三阶段为1 248.79~1 403.65 nm,第四阶段为1 416.04~1 700 nm,第五阶段为(全波段)900~1 700 nm。逐个阶段建立PLS模型,并筛选出最优特征波段。

2.6 主成分数选择 根据主因子数1~10(间隔为1)对模型性能指数的影响<sup>[17]</sup>,得到最佳主成分数。

2.7 近红外模型的建立及评价 通过多种指标对模型预测结果进行评价,包括校正相关系数(Rc)、验证相关系数(Rv)、校正决定系数(Rc<sup>2</sup>)、验证决定系数(Rv<sup>2</sup>)、校正均方根误差(RMSEC)、验证均方根误差(RMSEV)、校正相对分析误差(RPDc)和验证相对分析误差(RPDv)。这些指标能够全面反映模型的拟合度和预测能力,从而帮助优化模型性能。较高的R, R<sup>2</sup>, RPD值和较低的RMSEC、RMSEV值代表模型性能好。R和R<sup>2</sup>与1越接近,模型的回归或预测结果越好<sup>[18]</sup>。

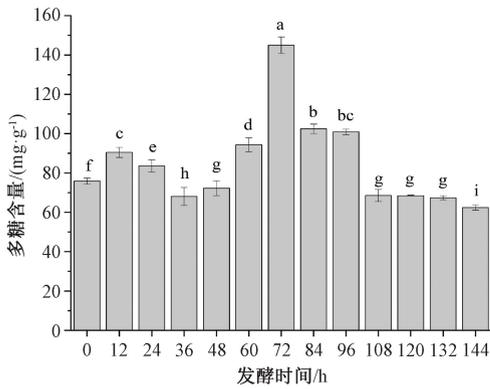
2.8 模型的外部验证 选取20个样品作为完全外部验证集,可以利用已建立的近红外模型对多糖含量进行预测。通过记录近红外光谱的预测值,并与样品的化学值进行对比,可以有效评估模型的外部验证性能,帮助确认模型在实际应用中的准确性和可靠性。

2.9 统计学分析 采用Origin 2021软件作图,Excel 2007软件进行数据处理,使用SAS 9.2软件进行单因素方差分析与统计分析,所有实验均重复3次,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示。 $P < 0.05$ 则认为具有统计学差异。采用MicroNIR™ Pro v3.1系统进行光谱处理及模型建立。

## 3 结果

3.1 甘草茎叶发酵过程中多糖含量变化 由图1可知,发酵初期,甘草茎叶多糖含量在发酵12 h时显著升高( $P < 0.05$ ),发酵24 h时显著降低( $P < 0.05$ ),多糖含量以较高的速率显著增加( $P < 0.05$ ),72 h时达到最大值为200 mg/g( $P < 0.05$ )。随后,多糖含量显著降低并逐渐趋于稳定( $P < 0.05$ )。由表1可知,不同发酵时间下的甘草茎叶多糖含量存在较大差异,在72 h时多糖含量最高,均值为154.96 mg/g,在144 h时多糖含量最低,平均值为62.39 mg/g。由表2可知,校正集和验证集的数据结果分散程度较高,具有较强的代表性。同时,验证集样本的多糖含量平均值与校正集接近,说明验证集设置合理。

3.2 发酵甘草茎叶原始近红外光谱的分析 不同发酵时间甘草茎叶样品在900~1 700 nm内的近红外光谱见图2,可知近红外光谱线条规律趋于一致,但吸收峰强度不一;强烈吸收信号主要集中在1 205、1 459 nm处。



注：不同小写字母表示不同组间差异显著 ( $P < 0.05$ )。

图1 甘草茎叶发酵过程中多糖含量的变化

表1 不同发酵时间甘草茎叶多糖含量的描述性统计

发酵时间/h	最小值/ (mg·g <sup>-1</sup> )	最大值/ (mg·g <sup>-1</sup> )	平均值/ (mg·g <sup>-1</sup> )	标准偏 差/%
0	74.19	76.86	75.88	1.11
12	89.11	92.64	90.47	1.30
24	83.25	83.85	83.57	0.22
36	66.35	69.64	68.04	1.27
48	70.66	74.25	72.24	1.67
60	93.63	96.43	94.34	1.20
72	150.74	159.64	154.96	3.61
84	101.14	103.42	102.44	0.87
96	98.64	104.63	100.91	2.38
108	68.36	68.75	68.57	0.15
120	67.53	68.99	68.47	0.57
132	67.15	67.55	67.35	0.16
144	61.42	63.53	62.39	0.81

表2 样本的校正集和验证集的划分 ( $\bar{x} \pm s$ )

样品	数量/个	最大测定值/ (mg·g <sup>-1</sup> )	最小测定值/ (mg·g <sup>-1</sup> )
总样品	156	159.64±3.61	61.42±0.81
校正集	102	159.64±3.61	62.34±1.35
验证集	34	147.55±2.43	61.42±0.81
外部验证集	20	148.23±2.54	62.07±1.78

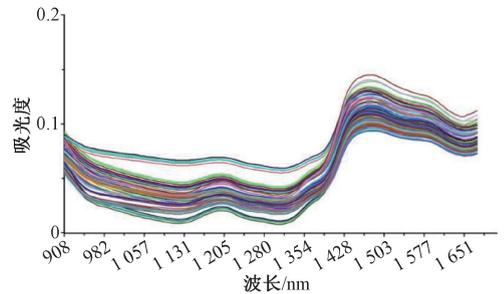


图2 发酵甘草茎叶近红外原始光谱

3.3 光谱预处理方法选择 本研究采用4种常见的光谱预处理技术对原始光谱进行处理，并基于处理后的光谱建立PLS模型，结果见表3。光谱经过 $2^{nd}$ -der+SNV+Detrend处理之后建立的模型最好。对比无预处理光谱图，经过 $2^{nd}$ -der+SNV+Detrend预处理的光谱图(图3)显示出更为集中和明显的光谱分布，吸收峰更加突出。

3.4 建模波段选择 选择光谱范围为908.1~1 149.68 nm, 1 149.68~1 230.21 nm, 1 248.79~1 403.65 nm, 1 416.04~1 700 nm, 900~1 700 nm的波段进行建模，以R、R<sup>2</sup>、RMSECV和RPD为参数评价不同光谱范围对模型性能的影响，结果见表4。由此可知，在全波段900~1 700 nm

表3 不同光谱预处理方法对模型性能的影响

预处理方法	校正集				验证集			
	Rc	Rc <sup>2</sup>	RMSEC	RPDc	Rv	Rv <sup>2</sup>	RMSEV	RPDv
None	0.771	0.594	25.224	1.569	0.660	0.436	30.084	1.332
1 <sup>st</sup> -der	0.766	0.587	25.439	1.556	0.734	0.553	26.454	1.500
2 <sup>nd</sup> -der	0.891	0.794	17.966	2.203	0.879	0.772	23.954	2.094
SNV	0.844	0.712	21.243	1.863	0.829	0.687	22.170	1.787
Detrend	0.882	0.778	18.640	2.122	0.859	0.738	20.277	1.954
1 <sup>st</sup> -der+SNV	0.927	0.860	14.808	2.673	0.923	0.852	15.223	2.599
1 <sup>st</sup> -der+Detrend	0.741	0.549	26.576	1.489	0.720	0.519	27.463	1.442
2 <sup>nd</sup> -der+SNV	0.943	0.889	13.189	3.002	0.939	0.881	13.659	2.900
2 <sup>nd</sup> -der+Detrend	0.899	0.808	17.327	2.282	0.882	0.788	18.207	2.172
SNV+Detrend	0.883	0.779	18.612	2.127	0.873	0.763	19.282	2.054
1 <sup>st</sup> -der+SNV+Detrend	0.919	0.844	15.601	2.532	0.908	0.825	16.554	2.390
2 <sup>nd</sup> -der+SNV+Detrend	0.944	0.892	13.085	3.043	0.941	0.885	13.46	2.949
1 <sup>st</sup> -der+2 <sup>nd</sup> -der+SNV+Detrend	0.938	0.881	13.766	2.899	0.935	0.874	14.409	2.817

表4 建模波段对模型性能的影响

波段/nm	校正集				预测集			
	Rc	Rc <sup>2</sup>	RMSEC	RPDc	Rp	Rp <sup>2</sup>	RMSEP	RPDp
900~1 700	0.944	0.892	13.085	3.043	0.941	0.885	13.46	2.949
908.1~1 149.68	0.765	0.585	25.490	1.552	0.742	0.550	26.555	1.491
1 149.68~1 230.21	0.856	0.733	20.425	1.935	0.854	0.729	22.567	1.921
1 248.79~1 403.65	0.709	0.502	27.918	1.417	0.699	0.489	28.934	1.400
1 416.04~1 700	0.632	0.399	30.668	1.290	0.618	0.382	30.951	1.272

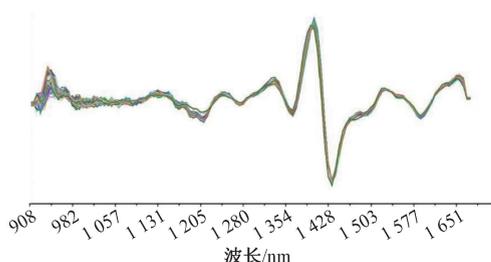


图3 发酵甘草茎叶近红外预处理图谱

内建模时, 所得模型的  $R_c$  和  $RPD_c$  最高,  $RMSEC$  最低。因此, 最佳建模波段为 900~1 700 nm。

3.5 主因子数的选择 本研究考察了不同主因子数对  $RMSECV$  的影响, 见图 4, 可知  $RMSECV$  的大小随主因子数的增大呈先增大后减小、再增加的趋势; 当主因子数为 6 时,  $RMSECV$  最低, 为 12.983。因此, 选择最佳主因子数为 6。

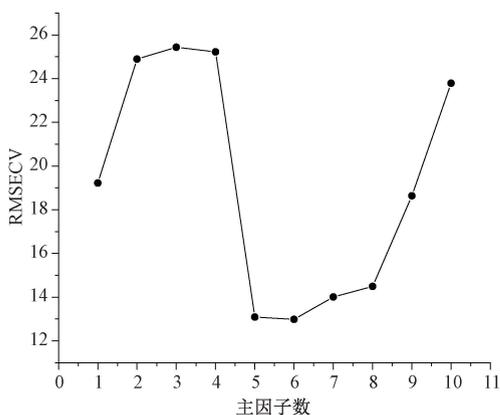


图4 主因子数对模型性能的影响

3.6 预测模型的建立 采用 MicroNIR™ Pro v3.1 分析软件, 利用 PLS 建立模型, 通过  $2^{nd}$ -der+SNV+Detrend 预处理方法对光谱进行预处理, 波段范围为 900~1 700 nm, 主因子数为 6, 构建发酵甘草茎叶多糖含量的校正集模型与验证集模型, 对 2 个模型所得测定值与预测值绘制相关性拟合曲线, 见图 5。由此可知, 测定值与预测值结果接近。校正集模型所得  $R$  为 0.949,  $R^2$  为 0.901,  $RMSEC$  为 12.854,  $RPD$  为 3.178; 验证集模型所得  $R$  为 0.941,  $R^2$  为 0.886,  $RMSEV$  为 12.954,  $RPD$  为 2.962, 表明构建的模型预测性能良好, 准确度较高。

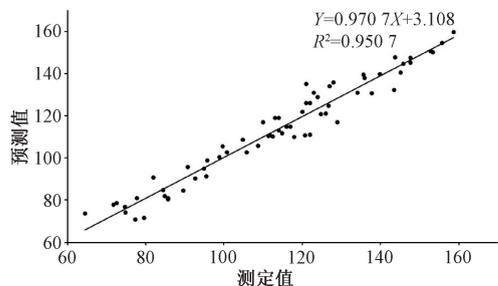


图5 发酵甘草茎叶多糖含量的校正模型与预测模型

3.7 模型的完全外部验证与评价 为更加确认模型的预测精度, 利用所建模型对完全外部验证集样品中的总多糖含量进行预测, 结果见表 5。由此可知, 模型预测值与实际测定值的最大正偏差为 5.88%, 最大负偏差为 -4.69%, 最低预测回收率为 94.17%, 最高为 108.10%, 接近 100%, 说明预测模型的准确度较高。

表5 完全外部验证集样品中多糖含量测定值与预测值比较

样品编号	测定值/ ( $mg \cdot g^{-1}$ )	预测值/ ( $mg \cdot g^{-1}$ )	偏差/%	预测回收 率/%
S1	64.83	64.25	-0.58	99.10
S2	73.94	73.22	-0.72	99.23
S3	143.13	139.17	-3.96	97.23
S4	118.93	117.67	-1.26	98.94
S5	110.23	109.49	-0.74	99.33
S6	135.64	139.49	3.85	102.84
S7	85.76	81.35	-4.41	94.86
S8	72.57	78.45	5.88	108.10
S9	84.41	84.87	0.46	100.54
S10	98.78	100.34	1.56	101.58
S11	77.35	74.77	-2.58	96.66
S12	153.32	150.24	-3.08	97.99
S13	145.15	140.46	-4.69	96.77
S14	85.78	80.78	-5.00	94.17
S15	90.76	95.76	5.00	105.51
S16	94.68	94.56	-0.12	99.87
S17	99.67	105.33	5.66	105.68
S18	104.51	108.76	4.25	104.07
S19	120.35	123.46	3.11	102.58
S20	126.74	124.67	-2.07	98.37

#### 4 讨论与结论

随着发酵工业的快速发展, 对发酵过程的品质控制要求日益提高。已有研究表明, 近红外技术在检测发酵过程参数方面具有显著优势。邢政<sup>[19]</sup>利用近红外技术建立菜籽粕固态发酵过程中微生物活细胞量 and 多肽含量的快速检测模型, 为提高发酵效率提供了重要参考。Barchi 等<sup>[20]</sup>使用人工神经网络和偏最小二乘模型将固态发酵过程中样品的 NIR 光谱数据与总蛋白含量以及淀粉、蛋白酶酶活相关联, 为固态发酵过程监测提供理论基础。本研究中, 中草药经过发酵, 其细胞壁纤维素和木质素被分解, 从而释放出其有效成分<sup>[4]</sup>。多糖是甘草茎叶中的主要活性成分, 也是评价发酵质量的重要指标。在甘草茎叶的发酵初期, 多糖的消耗主要归因其被微生物利用并转化为有机酸<sup>[21]</sup>。发酵 72 h 时多糖含量最高, 这可能是由于细菌代谢产生纤维素分解酶, 从而降解木质纤维素, 产生大量多糖。甘草茎叶多糖含量受发酵阶段影响, 测定值波动范围较大, 表明采集的样本代表性强, 满足近红外定量模型要求样品中目标物含量分布范围广的要求。因此, 本研究选择 102 个样品为校正集, 34 个样品为验证集, 以确保验证集样品所测得的多糖含量的化学值范围不超过校正集。本研究中校正集和验证集的数据结果分散程度较高, 具有较强的代表性。同时, 验证集样本的多糖含量平均值与校正集接近, 说明

验证集设置合理。NIR 波段通常由-CH、-NH 和-OH 基团的泛音和基本振动组合而成<sup>[22]</sup>。本研究发现,不同发酵时间的甘草茎叶样品光谱线条规律一致,但吸收峰强度不同,说明各样品的成分组成一致,但含量存在差异,1 205、1 459 nm 处的特征峰吸收强度最大,可能是由于发酵甘草茎叶中大量含氢基团。除关键吸收峰,原始光谱图中还存在大量由样品颜色、粒径不同导致的无效信息<sup>[23]</sup>,因此,筛选合适的光谱预处理方法、消除无效信息对提高模型的准确度至关重要。光谱预处理技术可以有效消除光谱中的无效信息,显著提高模型的预测能力<sup>[24]</sup>。本研究中,模型的  $R_c$  与  $R_v$  越接近 1 以及 RMSEC 和 RMSEP 越低,表示模型性能越好,当模型预测的 RPD 大于 1.4 时,表示模型可被实际应用,RPD 越高,模型鲁棒性越高,抗干扰能力越好<sup>[25]</sup>。光谱经过  $2^{nd}$ -der+SNV+Detrend 处理之后建立的模型更优,并且从光谱图中可知,与原始图相比,其光谱吸收峰更为集中,这表明预处理后近红外光谱能更有效地反映样品中成分含量的吸收特征。这种改进有助于提高后续分析和模型建立的准确性和可靠性。因此,选择使用  $2^{nd}$ -der+SNV+Detrend 方法优化之后的光谱进行波段、主因子数筛选,做进一步优化<sup>[26]</sup>。主因子数筛选过程中选用 RMSECV 值作为优化参数,其值越小,模型质量越好,预测精度越高。当 RMSECV 最小时,对应的主因子数为最佳主因子数。在本研究中,选择最佳主因子数为 6,主成分因子数过少会导致信息损失,降低模型识别率;因子数过多则会增加计算量,降低模型稳定性。

本研究通过光谱预处理、有效波段及主因子数的筛选,最终获得的近红外定量分析模型准确且稳定,可用于快速测定发酵甘草茎叶总多糖含量。与传统的提取检测方法相比,该近红外定量分析模型能够快速预测发酵产物含量,直接评估发酵产品品质,实现发酵过程的实时调控,可为发酵工业中其他主成分含量快速测定方法的构建提供参考依据。

#### 参考文献:

[ 1 ] 李娜,张晨,钟赣生,等.不同品种甘草化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J].中草药,2021,52(24):7680-7692.

[ 2 ] Pastorino G, Cornara L, Soares S, et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): a phytochemical and pharmacological review [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(12): 2323-2339.

[ 3 ] 巩祥贺,何平鸽,吴辉.重构本草—甘草[J].长春中医药大学学报,2023,39(6):594-597.

[ 4 ] 张铭儒,黄嘉欢,罗露香,等.甘草多糖结构特征、生物活性、化学修饰、产品开发的研究进展[J].中成药,2022,44(2):519-524.

[ 5 ] 李秋月,林连兵,杨雪娇,等.微生物发酵中中草药的研究现状[J].微生物学通报,2021,48(6):2232-2244.

[ 6 ] 宋白玉,张瑞鑫,庄程翔,等.基于近红外光谱技术的草莓可溶性固形物与糖度的检测分析[J].科技与创新,2023,

223(7):9-12;20.

[ 7 ] Zhang X L, Yang J, Lin T, et al. Food and agro-product quality evaluation based on spectroscopy and deep learning: A review [J]. *Trends Food Sci Tech*, 2021, 112: 431-441.

[ 8 ] Wang L, Wang L, Tan M L, et al. Rapid identification and preliminary evaluation of quality characters of oilseed sunflower by near infrared spectroscopy [J]. *Oil Crop Sci*, 2022, 7(3): 142-148.

[ 9 ] de Andrade J C, Galvan D, Efting L, et al. An easy-to-use and cheap analytical approach based on NIR and chemometrics for tomato and sweet pepper authentication by non-volatile profile [J]. *Food Anal Method*, 2023, 16(3): 567-580.

[ 10 ] 吴晓燕,侯晓琳,宿莹,等.便携式近红外测定龙胆中水溶性浸出物及龙胆苦苷含量[J].天然产物研究与开发,2020,32(8):1363-1369.

[ 11 ] 赵阳,刘娜,王园,等.蒲公英多糖酶解辅助提取工艺优化及其单糖组成分析[J].食品工业科技,2021,42(16):199-206.

[ 12 ] 何永超,刘雅敏,朱艳慧,等.苯酚-硫酸显色法测定炙甘草汤的总多糖含量研究[J].中医学报,2013,28(4):547-549.

[ 13 ] 彭海洋,姜子焯,巫忠东,等.基于近红外光谱技术快速检测文山三七品质指标[J].食品安全质量检测学报,2023,14(17):215-222.

[ 14 ] 邹小波,封韬,郑开逸,等.利用近红外及中红外融合技术对小麦产地和烘干程度的同时鉴别[J].光谱学与光谱分析,2019,39(5):1445-1450.

[ 15 ] 雷玉,郭雪媚,朱世超,等.近红外光谱检测技术在聚合物领域的应用研究进展[J].光谱学与光谱分析,2019,39(7):2114-2118.

[ 16 ] Tormena C D, Marcheafove G G, Pauli E D, et al. Potential biomonitoring of atmospheric carbon dioxide in *Coffea arabica* leaves using near-infrared spectroscopy and partial least squares discriminant analysis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(29): 30356-30364.

[ 17 ] Schlegel L B, Schubert-Zsilavec M, Abdel-Tawab M. Quantification of active ingredients in semi-solid pharmaceutical formulations by near infrared spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 142(20): 178-189.

[ 18 ] 易媛.近红外光谱结合化学计量学快速评价茯苓质量的研究[D].广州:广东药科大学,2021.

[ 19 ] 邢政.菜籽粕固态发酵制备多肽过程主要参数的近红外光谱快速检测方法研究[D].镇江:江苏大学,2019.

[ 20 ] Barchi A C, Ito S, Escaramboni B, et al. Artificial intelligence approach based on near-infrared spectral data for monitoring of solid-state fermentation [J]. *Process Biochem*, 2016, 51(10): 1338-1347.

[ 21 ] Gao Q, Song Y, Liang Y, et al. Dynamics of physicochemical properties, functional compounds and antioxidant capacity during spontaneous fermentation of *Lycium ruthenicum* Murr (Qinghai-Tibet Plateau) natural vinegar [J]. *Foods*, 2022, 11(9): 1344.

[ 22 ] 周昭露.近红外光谱在中药质量控制中的应用研究[D].

- 广州: 华南理工大学, 2017.
- [23] 张美鸣. 近红外光谱法快速评定小麦营养价值的研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2023.
- [24] 王超, 刘言, 夏珍珍, 等. 基于近红外光谱技术的小龙虾新鲜度快速检测研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2023, 43(1): 156-161.
- [25] 罗正飞, 龚正礼, 杨坚, 等. 基于近红外的掺糖红茶快速无损检测方法[J]. 光谱学与光谱分析, 2023, 43(8): 2649-2656.
- [26] 杨唯瀚, 郝经文, 黄和平, 等. 近红外漫反射光谱法快速测定蕨菜多糖含量的研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 597-602.

## 疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效

周坤<sup>1</sup>, 袁维<sup>2</sup>, 伍静<sup>3</sup>, 夏章<sup>3</sup>, 张帆<sup>3\*</sup>

(1. 广州中医药大学深圳医院(福田)感染性疾病科, 广东深圳 518034; 2. 湖南中医药大学第一附属医院肝病科, 湖南长沙 410007; 3. 深圳市第三人民医院中医科, 广东深圳 518112)

**摘要:** 目的 考察疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效。方法 61例患者随机分为对照组(30例)和观察组(31例), 对照组给予替雷利珠单抗及贝伐珠单抗, 观察组在对照组基础上加用疏肝健脾解毒方, 疗程3个月。检测中医证候评分、肿瘤标志物(PIVKA II、AFP)、肝功能指标(ALT、AST、TBIL)、血清T细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)、VAS评分、EORTC QLQ-C30评分、不良反应发生率变化。结果 观察组总有效率高于对照组( $P<0.05$ ), 不良反应发生率更低( $P<0.05$ )。治疗后, 2组中医证候评分、肿瘤标志物、ALT、AST、VAS评分、EORTC QLQ-C30评分降低( $P<0.05$ ), CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高( $P<0.05$ ), 以观察组更明显( $P<0.05$ ); 2组TBIL、CD8<sup>+</sup>无明显变化( $P>0.05$ )。结论 疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗可安全有效地改善晚期肝癌患者临床症状, 缓解癌痛, 提升免疫功能及生活质量。

**关键词:** 疏肝健脾解毒方; 贝伐珠单抗; 替雷利珠单抗; 晚期肝癌

**中图分类号:** R287

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2024)12-4221-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.12.052

肝癌是常见的消化系统恶性肿瘤, 治疗难度大, 早期发病不明显, 多数患者发现时已发展为晚期, 导致死亡率高, 预后差<sup>[1-3]</sup>, 临床大多采用放化疗, 但对患者健康存在较大损伤<sup>[4-5]</sup>。近年来, 免疫治疗、靶向治疗肝癌取得一定进展<sup>[6-7]</sup>, 但单药免疫疗效有限, 而靶向治疗可提升效果, 故两者联用可更好地抑制肿瘤<sup>[8-9]</sup>。

替雷利珠单抗联合贝伐珠单抗治疗晚期肝癌已取得较好临床效果<sup>[10]</sup>, 为进一步提升疗效, 保证安全性, 可在此基础上加用中药<sup>[11]</sup>。临床发现, 晚期肝癌患者以肝郁脾虚血瘀型多见, 临床表现为虚、毒、瘀, 故可予以疏肝解郁、健脾益气、活血化瘀之法。本研究考察疏肝健脾解毒方联合替雷利珠单抗及贝伐珠单抗对晚期肝癌患者的临床疗效, 现报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 2021年11月至2023年10月收治于广州中医药大学深圳医院(福田)的61例晚期肝癌患者, 随

机数字表法分为对照组(30例)和观察组(31例)。其中, 对照组男性18例, 女性12例; 年龄46~77岁, 平均年龄(63.82±3.38)岁; 体质指数(BMI)17~31 kg/m<sup>2</sup>, 平均BMI(22.63±1.17) kg/m<sup>2</sup>; 肿瘤直径4~6.9 cm, 平均肿瘤直径(5.23±0.15) cm; 病理类型黏液腺癌4例, 中分化腺癌6例, 低分化腺癌20例; TNM分期Ⅲ期17例, Ⅳ期13例。观察组男性18例, 女性13例; 年龄45~79岁, 平均年龄(63.79±3.40)岁; BMI 17.5~31 kg/m<sup>2</sup>, 平均BMI(22.68±1.20) kg/m<sup>2</sup>; 肿瘤直径4~7.1 cm, 平均肿瘤直径(5.19±0.19) cm; 病理类型黏液腺癌5例, 中分化腺癌6例, 低分化腺癌20例; TNM分期Ⅲ期18例, Ⅳ期13例, 2组一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。研究经医院伦理委员会批准(伦理号HE2021064)。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医(晚期肝癌) 参照《原发性肝癌诊疗指南

收稿日期: 2024-09-05

基金项目: 国家青年科学基金(81904182); 深圳市科创委项目(JCYJ20220530163407018); 惠兰公益基金项目(23250H1002)

作者简介: 周坤(1983—), 男, 硕士, 主治医师, 从事中西医结合防治肝癌研究。E-mail: 76715159@qq.com

\*通信作者: 张帆(1985—), 女, 博士, 副主任医师, 从事中西医结合防治肝癌研究。E-mail: Lucky\_zf1985@163.com