

综述专论

人工智能感官：药学领域的新技术^{*}

刘瑞新^{1,2,3}, 陈鹏举¹, 李学林^{1,2**}, 吴子丹¹, 高晓洁¹,
陈小菲², 张璐^{2,3}, 王青晓⁴, 李振国^{4**}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450046; 2. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 郑州 450000;
3. 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 郑州 450000; 4. 河南省食品药品检验所, 郑州 450003)

摘要: 人工智能感官模拟人体真实感官的功能, 以其别样的工作思路得到科学工作者的青睐, 并在药学领域崭露头角。本文以较成熟的五大类人工智能感官为代表, 依据原理针对性地介绍了这一药学领域的新技术, 包括电子舌、电子鼻、电子眼、电子耳及电子皮肤, 并以此为根据进行了分类; 同时广泛介绍了人工智能感官在诸如中药定性定量鉴别、药品质量控制及炮制工艺评价等多个领域的应用, 也展示了人工智能感官多技术之间横向联合, 以及人工智能感官与现代分析技术纵向联合应用于药学领域的可行性, 以期为药学工作者解决相关问题提供新的方法技术及思路。

关键词: 人工智能感官; 传感器; 电子舌; 电子鼻; 电子耳; 电子眼; 电子皮肤; 整体性分析技术; 药物检测应用

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2017) 04-0559-09
doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.04.01

Artificial intelligence sense technology: new technology in pharmaceutical sciences^{*}

LIU Rui-xin^{1,2,3}, CHEN Peng-ju¹, LI Xue-lin^{1,2**}, WU Zi-dan¹, GAO Xiao-jie¹,
CHEN Xiao-fei², ZHANG Lu^{2,3}, WANG Qing-xiao⁴, LI Zhen-guo^{4**}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China;
2. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
3. The Level Three Laboratory of Chinese Traditional Medical preparation of State Administration of TCM, Zhengzhou 450000, China;
4. Henan Provincial Institute of Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China)

Abstract: Artificial intelligence sense technology (AIST) can simulate the function of real human sense organ, those ideas are so unique that can get the favor of scientists, and cut a striking figure in the field of pharmacy.

* 国家自然科学基金青年基金项目 (81001646); 河南省高等学校重点科研项目 (16A360021); 河南省中医管理局中医药科学研究专项课题 (2014ZY02066); 河南中医学院省属高校基本科研业务费优青培育项目 (2014KYYWF-YQ01)

** 通信作者 李学林 Tel:(0371)66245342; Fax:(0371)66245142; E-mail: lixuelin450000@163.com
李振国 Tel:(0371)63388168; E-mail: hnyj1111@126.com

第一作者 Tel:(0371)66233639; E-mail: liuruixin7@163.com

In this paper, five kinds of AISTs were introduced based on their principles, including electronic tongue, electronic nose, electronic eye, electronic ear and electronic skin. The new applications of AIST were also introduced in pharmaceutical industries to solve related problems, such as qualitative and quantitative identification of Traditional Chinese Medicine, drug quality control and processing technology evaluation. At present, the feasibility of the horizontal integration of AIST and the vertical integration of AIST with modern analytical technology were exhibited in related field, and the technologies can provide the new methods for pharmaceutical industries.

Keywords: artificial intelligence sense technology (AIST); sensor; electronic tongue; electronic nose; electronic ear; electronic eye; electronic skin; integrity analysis technology; drug testing application

人类漫长的进化过程中,感觉器官逐渐完善,并成为人类和世界联通的桥梁。感觉器官构建起人们对颜色、声音、味道、气味、粗糙或光滑等客观事物属性的认识,并辨别这些刺激,使大脑获得相应的感觉信息,从而使人们本能地懂得趋利避害。而在时代发展中,人们也开始应用自身感官的辨别能力服务本能之外的需要,如观天象、欣赏器乐、开发美食、鉴别传统药物等,并且在社会发展的各个时期,人类以感官对药物的探索也从未停止,本文关注的重点正是感官、人工智能感官与药学的结合。

传统药物品质的评价、筛选和鉴别,一直是以口尝、眼观、鼻嗅、耳听、手触等传统感官评价为主要手段,但因为需要以人的基本感觉器官为基础,也因此存在主观性强^[1],重复性差,易疲劳及不易量化等问题。近代涌现的现代化分析手段包括电化学、色谱和质谱等,在一定程度上弥补了这些不足,但不足以完全替代感官评价,因这些方法关注的方面更加具体化、局限化、精密化,反而缺失了传统感官评价全局性、整体性、模糊性的优点。因此,药学亟需这2种评价分析手段的结合来助力其发展。

随着科技的进步,人们逐渐正视大自然生物构造的精密与神奇,探索其工作原理并仿制的兴趣愈发强烈,这一背景下仿生学应运而生,而通过模拟人体感官出现的一类仿生技术——人工智能感官技术 (artificial intelligence sense technology, AIST),也于20世纪60年代开始尝试并日趋成熟^[2],因其整合了人工智能和现代分析手段等相关技术,故而兼有人类感觉器官和现代分析技术的双重优势,具有灵敏度高、可靠性强^[1]、重复性好、整体性等特点,拥有良好的应用前景和发展潜力。目前该技术在环境^[3]、食品^[4-6]、医学^[7]、药品^[8]、交通^[9]、农业^[10-12]、烟草^[13]等多个领域均有所涉及,且在新药的研发^[14-15],药

材的鉴定^[16],制剂工艺的优选^[17-18],经方的改良,药品质量控制^[1,19],配方的优选及开发^[20]等领域逐步得到应用。本文简要介绍和总结包括电子鼻、电子舌、电子眼等在内的基于AIST的人工智能系统的分类和工作原理,并归纳其近年来在药学领域中的应用。

1 人工智能感官技术的分类与原理

人体感觉包括视觉、味觉、嗅觉、听觉和触觉等,需要分别依靠人类的外部感觉器官眼、舌、鼻、耳和皮肤感受外界环境或物质来实现,人们基于对这些感觉器官的模拟并加入现代科学技术,逐渐发展起来人工智能感官:电子眼、电子舌、电子鼻、电子耳和电子皮肤,并与人类感觉器官相对应,以下简要介绍其各自的类型与原理。

1.1 电子舌

电子舌又称味觉传感器,是一种运用味觉指纹分析技术模拟人体味觉器官来分析和识别液体“味道”的新型多传感器检测系统,由味觉传感器阵列、信号采集器和模式识别系统三部分组成。其中,传感器阵列相当于生物系统中的舌头,感受不同的化学物质,采集不同的信号;信号采集器将感知的味觉信号信息转换成易于分析处理的电信号并输入计算机中;模式识别系统则利用计算机对采集的电信号进行识别分析,并反馈出物质的感官信息^[21]。它最终得到的不是被测样品中某种或某几种成分的定性与定量结果,而是样品的整体信息,也称指纹数据。根据不同的技术原理,目前味觉传感器多见有电位分析味觉传感器、伏安分析味觉传感器和光学方法味觉传感器等^[22]。

1.2 电子鼻

电子鼻又称气味指纹图谱技术,起源于20世纪80年代^[23],是由多个性能彼此重叠的气敏传感器和

适当的模式分类方法组成的具有识别单一或复杂气体能力的装置。

一个典型的电子鼻主要由气体传感器阵列、信号处理系统和模式识别系统等功能器件组成,其中气体传感器阵列是电子鼻识别气味的关键因素,其工作机制与电子舌的3个层次相似:(1)气味分子被人工嗅觉系统中的传感器阵列吸附并产生信号;(2)生成的信号经各种方法加工处理与传输;(3)处理后的信号经模式识别系统做出判断^[4]。

不同的气体传感器能感应不同的气体或有不同的灵敏度,目前常用的气体传感器包括金属氧化物半导体、导电有机聚合物膜、声表面波与石英晶振、红外线光电等多个类型,它们对气体具有不同的选择性,电子鼻就是利用它对气体的交叉敏感性,将不同的气味分子在其表面的作用转化为可测量的电信号,从而实现混合气体的分析。

1.3 电子眼

电子眼可以称之为智能视觉传感器,兼具图像采集、数字图像处理 and 结果反馈功能,主要特征是成像并进行分析,应用比较成功或者广泛的领域如医学康复治疗:能为患者提供仿生视网膜,让他们重见光明^[7];安防监控领域:可对车辆的信息进行违章监测以利于事故后的处理;工业视觉检测领域:对产品进行质量控制和分析^[24]。

工业视觉检测现已比较成熟,首先需要以合格产品图片库开发检测程序,系统遴选合格产品的某些特征参数作为判别标准,并对后来生产的产品拍照,与内存中存储的基准图像进行比较,而后的分析过程主要是通过其内置的算法来进行,包括线性算法和平面算法2个基本类别,可适应不同的目标区域。这一模式对制药工业同样适用。

1.4 电子耳

电子耳一般也包括内置声音传感器的信号采集模块、信号处理模块及模式识别反馈模块。目前在医学中应用较多,常被称作仿生耳,是电子耳的一种应用形式,它可以让植入者有听到声音的感觉^[25-26]。此外,智能机器耳故障诊断系统也是电子耳的另一种应用形式^[27-28]。该系统是一种机器内部故障的不解体诊断装置。系统由机器耳听觉和智能器构成。基本原理为机器耳听觉听取机器内部信息,智能器自动判断机器状态和故障部位,该系统同样在制药领域进行了应用尝试^[29]。

1.5 电子皮肤

电子皮肤是在“人造皮肤”中植入“纳米电线”(即一种量子隧道复合材料)组成的集成电路,集成电路被“压印”在可以随意弯曲的电路板上,从而制成了极其轻薄的“电子皮肤”。它可被加工成各种形状,能像衣服一样附着在设备表面,进而让机器人或人工假体产生触觉,感知周围环境的温度和压力^[30-31]。

2 各类人工智能感官技术在药学领域中的应用

2.1 电子舌在药学领域的应用

2.1.1 中药的鉴定 中药滋味是中药材的重要特性,历来中药滋味主要由口尝获得,所以自古有“神农尝百草”之说,口尝中药滋味也成为辨别中药的主要方式。但人口尝后对中药滋味的描述比较模糊并具有主观性,电子舌却能客观表征中药滋味,主要是通过横向统计电子舌检测结果,运用多元统计学方法对中药的检测结果进行建模,寻找已知样本的共性特点,提炼共性味谱图。杜瑞超等^[16]就利用电子舌,根据常见酸、甜、苦味中药水煎液的17个样品的51次检测结果,建立了判别模型,对样品中药的整体判别正确率达88.2%。

2.1.2 药品不同味道的区分 甜、酸、咸、苦、鲜是人类5种基本的味觉,人类的味蕾可区分它们。

电子舌传感器能够模拟口腔中味蕾的结构,可对致味分子产生味觉感应,其腔状传感器结构及化学选择区域模拟有机脂生物膜对物质反应,从而起到模拟味蕾的作用,从而可对药物的不同味道进行区分^[32-33],对药品的不同口感进行比较,可快速有效地测试和筛选大量的备选配方^[34-35],开发选择符合消费者口味的产品,避免重复开发过程或开发的产品不受欢迎。

基于该技术,还可以预测新分子实体的绝对苦度^[36],从而选择最佳新分子实体及相应制剂形式研发配方。

2.1.3 不良味道的掩盖及掩味效果评价 药物的不良味道尤其是苦味是最让人难以接受的^[37]。然而,不幸的是,大多数味觉不佳的药物活性成分都是苦的^[38]。现代对于不良味道的掩盖主要分“抑苦”、“增甜”、“加香”3步。但是,怎样对掩味的效果进行准确评价,就成为了一个新的问题。

口尝的方式易受到个人主观性及时间过长导致味觉疲劳的影响,电子舌的出现改变了这一局面,因

为电子舌能对不良味道进行有效的掩盖分析,在国外常用于苦度测试或者评价掩味效果^[39-40]。

与口尝相比,电子舌、电子鼻等具有客观性、重复性、不疲劳、检测速度快、数据电子化和易描述、易保存的优点。相关的研究已有文献报道,如羟丙基- β -环糊精和2种不同比例麦芽糊精与右旋糖混合物对奎宁的掩味效果^[41],可以用电子舌进行有效评价。

人工智能感官技术在新药的味觉掩盖方面的评价应用非常广泛,它能够提高新药配方味觉掩盖的筛选效率^[42-43],甚至在没有充分进行安全性研究的情况下就可以开始测试^[38],并且它还可以检测每种成分对配方口感的影响,测试配方的绝对苦度,帮助开发人员设计或筛选配方,它无需人工检测的辅助就可大大扩展原料选择的范围^[44]。

2.1.4 炮制工艺的评价 中药炮制是中药制备、使用前的重要环节,气和味又是反映炮制火候的重要指标。但由于不同的人具有不同的评价指标,且人工口尝具有易疲劳、适应和习惯的特点,对于刺激性、毒性药材而言,人工口尝对操作人员的身体健康还有潜在的威胁。故现在常将具有无需前处理、无污染、分析速度快等特点的电子舌和电子鼻技术运用到中药炮制工艺中。

Naoko等^[45]运用电子舌技术区分不同炮制程度炮制类型的4种47个附子样品,并作雷达图,结果显示各类型样品在图中重合较少,容易区分,最终表明该技术对附子炮制品具有稳定的辨别能力,可达到从宏观上控制炮制工艺稳定性的目的。

2.1.5 味觉的定性定量辨识 电子舌表征滋味的客观性是其与人类口尝的区别之一,这一客观性主要体现在电子舌检测样品得出的是样品的一系列味道属性数值,并且此部分数值在一定的环境控制条件下受到的外界影响很小,相较于人类口尝得到的样品分级主观数值,电子舌数据更加精确和敏感。电子舌的开发使用者们显然不会只满足于电子舌数据相互之间或与口尝数据之间的比较来区分味道或评价掩味效果等,而是希望能从电子舌数据中挖掘出更多的信息,这些信息其中一方面的应用就包括味觉的定性定量辨识。但要实现味觉定性定量辨识,只依靠这些让人眼花缭乱的电子舌数据还不够,还需要寻找其中的规律。

Liu等^[46]实现对同体系内味觉的定量辨识,是

根据电子舌传感器的信息数据和一种建模方法——遗传算法(genetic algorithm, GA)优化的反向传播神经网络(back propagation neural network, BPNN),建立相应的苦度预测模型,可以准确预测不同浓度的盐酸小檗碱溶液的苦度,并且可以为同体系内其他药物苦度预测模型的建立提供参考,或为同体系内其他味觉的定量辨识预测模型的建立提供思路。Lin等^[47]实现对不同体系、成分相异的混合物的苦味强度的定性定量辨识,是以35种中药煎液为研究载体,并同样根据电子舌传感器的信息数据,和另一种采用筛选离群样本后以递推偏最小二乘法RPLS(recursive partial least squares)为基础的建模方法,建立了相应的苦度预测模型,虽然文章选择的35种研究载体,其所含成分几乎完全不同,但通过所选择的方法,有效实现了对不同中药苦味的定性定量预测,同时为不同味觉定性定量辨识预测模型的建立提供了参考。

2.2 电子鼻在药学领域的应用

2.2.1 中药的鉴定 古人经常以嗅的方式衡量药材品质,因为药材气味与药材所含成分或其含量直接关联,属于从整体上控制中药质量的方法之一,可以作为有效组分的评价指标。而逐渐发展起来的电子鼻等人工智能感官技术继承了从整体控制中药质量的优势,同时结合现代化分析手段,可以适应中药现代标准化控制的需要,可分析、识别、检测复杂嗅味和挥发性成分以对药材进行鉴别。刘杰等^[48]对8份进口血竭样品和14份国产血竭样品在传感器上的响应值,采用判别因子进行分析,发现进口血竭和国产血竭气味差异明显,并且电子鼻技术对进口血竭和国产血竭气味的判别与传统经验鉴别一致,提示电子鼻技术可以作为中药快速鉴别的方法。

2.2.2 安慰剂的开发 药品的临床试验设计多遵循随机、对照、盲法、重复四大原则,在贯彻盲法原则的过程中,作为对照的安慰剂要求与治疗药在外观颜色气味上保持一致,且不能对该临床试验所治疗的疾病有药理活性作用,因此安慰剂通常采用淀粉葡萄糖生理盐水等制成片剂、胶囊、注射剂等,这些剂型的安慰剂制作难度不大。但对于中药来说如汤剂和散剂,由于中药自身所特有的气味和色泽,人工模拟制作与其外观和气味相似的对照品有一定的难度,这个时候就需要电子鼻或电子舌的参与来对完成的安慰剂进行检验^[44, 49]。

2.3 电子眼在药学领域的应用

2.3.1 药品质量控制 药品质量控制包含杂质检查、外观完整性、脆碎度、崩解时限等,这些对质量的控制,在追求药品或批次合格率的今天显得愈发重要,而影响质量控制的一个重要方面就是包衣。

包衣的均匀性是片剂的重要质量属性,包衣厚度如果变化太大,会削减生产效率或药物活性成分呈递给患者的速度,甚至会逐渐成为累及其他方面的显著变量, Sandadi 等^[24]开发了一款类似电子眼的数字成像系统,实时分析药筒中翻滚的药片的表面,对 3 种不同尺寸的药片,就循环时间和表面暴露时间在不同的过程中探究片剂和包衣辅料混合条件,发现随滚筒速度的增加和片剂尺寸的增加,需要的循环时间和表面暴露时间呈相同增加趋势。Ketterhagen 等^[50]进一步应用离散元素法,就药片形状、速度及负荷量 3 个因素对包衣均匀性的影响进行研究,但却是在一种以机器视觉检测系统首先测量得到的数据为基准的情况下进行的,而机器视觉作为电子眼的一种,在此也说明其在制药特别是包衣领域的应用开始逐渐变得成熟。

2.3.2 药物筛分 智能图像传感器作为电子眼的一种,其与高通量分析技术的结合代表了电子眼在药物筛分领域的应用:生命科学不断向细胞和分子水平的发展以及人们对检测效率要求的提高,催生了高通量分析技术,透射光和荧光显微镜的发展使高通量分析趋于成熟,但其自动化的特性使其对图像数据处理方面提出了高要求,图像分析技术因此成为瓶颈问题。在短时间内定性定量处理大批量样品的要求,使高通量技术在图像分析阶段必须快速为所需分析图像匹配最相似的图像,而以数据库中元数据来查询分析新数据无疑是最快捷的一种方式,这一方式恰好契合了电子眼,即智能图像传感器的工作步骤,它们的结合也变得顺理成章^[51]。药物的筛分领域中,有一部分需要药物与机体或体外细胞作用后以细胞的表现来分析筛选,所以电子眼应用于高通量分析技术检测细胞、分子的同时也间接服务于药物的筛分。

同样是高通量方法的筛选, Cruz 等^[52]直接扫描登革热病毒与药物结合后的图像,并与用已知疗效较好药物治疗后图像作对比分析,从集中了大量激酶的化合物库中筛选出了 4 种抗病毒性较好的化合物,这一过程也是借助电子眼来实现的。

2.3.3 中药材快速检验与定性定量分析 电子眼应

用的关键要素可用“光线-成像-模型建立后数据库对比”等来概括,符合这一工作思路的近红外光谱仪是其广义的另外一种应用形式,之所以这样说是因为近红外光谱仪得到的不是宏观的物体直观图像,而是物体内部分子结构倍频及合频吸收的抽象图像,此图像虽然是图谱,但区别于质谱和高效液相色谱等得到的图谱,原因在于近红外光谱图在谱图库的支持下一般不再需要复杂的人工解谱。

近红外光谱技术近年来发展迅速,具有分析速度快,对样品无损害,无化学污染等显著优点,已广泛应用于中药有效成分^[53-54]及相关提取物含量^[55]的测定,能够实现中药材的快速检验与定性定量分析。如杨海龙等利用山楂药材产地不同,其所含有机酸和黄酮类等^[56]主要成分可能会有较大差异,反映在近红外光谱图上表现为这些成分含有大量羟基而在谱图中具有较大的特征吸收,因此在近红外光谱分析的基础上采用判别分析方法对 3 个产地的药材进行了定性鉴别,并将近红外光谱与药材中绿原酸和金丝桃苷的含量进行关联,采用偏最小二乘方法建立了定量分析模型。所建立的方法能够应用于山楂的产地鉴别和含量分析,对其他药材的质量评价亦具有借鉴意义。

2.4 电子耳在药学领域的应用

理化性质的测定是电子耳应用于药学的新领域,药物理化性质如分配系数 P , 已经公认是描述药物亲水性或亲脂性的重要参数,疏水性是试验药物与预期靶分子结合的内在驱动力之一,因此是小分子药物在药物设计和开发中不可忽视的一个方面。由于药物在界面层是可区分的, Cooper 等^[29]发现压电声学传感器的共振频率和药物在界面层的分配系数 $\log P$ 、 $\log D$ 具有相关性,并成功运用类电子耳的压电声学传感器测定了 10 种药物的亲油性,文中展示的压电声学传感器与高效液相色谱和超高效液相色谱技术一样是无损、不需标记和快速、自动的,因此或许提供了一种额外的工具或方法而更方便测定药物的理化性质,并可进行后续的药物筛选。

2.5 电子皮肤在药学领域的应用

电子皮肤在药品质量控制方面的应用:如湿重一致性是粉流变学的一个指标,通常在湿法制粒中可以看到,能反映药品独立的关键质量属性, Narang 等^[57]模仿电子皮肤研制的阻流传感器可以感受压力和温度,以粉末流变仪测得的数据为基准并进行对

比分析发现,阻流传感器得到的湿重、流动阻力、粒间相互作用等参数与粉末流变仪一致,提示阻流传感器测量的力脉冲大小或许可以指示物料的基本特性如剪切粘度、颗粒大小和密度等,因此阻流传感器可能是湿法制粒和工艺开发与放大的一个有价值的工具,可用于常规检测和控制生产过程。

2.6 人工智能感官技术的联合应用

大脑一般对事物形成的是综合性的鉴别和评价,形成的是事物各种属性综合在一起的整体印象,而事物的各种属性的评价不可能由某一种人体感官独立完成,事物分别作用于人的不同感觉器官,引起人的各种不同感觉,所以人体评价感知外界事物的时候通常需要调动舌、鼻、眼、耳等各种感官来作为一个有机整体工作,以形成综合的、整体的认知。智能感官技术相比现代分析技术虽然具有整体性的特点,但依然是某一方面的整体信息,智能感官技术的联合应用评价具有更大的优势。

王茹茹等^[58]采用机器视觉技术、电子鼻和电子舌技术,分别采集藿香正气颗粒安慰剂样品的相关数据,采用主成分分析和统计质量控制分析方法进行数据处理并进行相似度比较,发现机器视觉、电子鼻和电子舌均可以对藿香正气颗粒安慰剂和治疗药物样品进行准确地分析和判别,为保证安慰剂与治疗药物样品的一致性以及提高安慰剂成品检测的准确度和稳定性提供了科学的技术。同时,以机器视觉和电子舌得到的藿香正气颗粒安慰剂和治疗药物样品的相似度,高于以电子鼻进行检测得到的相似度,反而证明了人工智能感官联合应用较单独应用更有优势,因为联合应用检测结果提示中药安慰剂“气”的制备难于“形色味”的制备。所以如何找到一种合适的矫味剂显得尤为重要。

电子眼、电子鼻和电子舌也曾被联合用于描述不同品种初榨橄榄油的苦味程度,比较结果显示复合系统的评价结果优于3种人工智能感官的单独应用^[59]。

2.7 人工智能感官技术与现代分析技术的联合应用

中药制剂通常由几味至十几味药物组成,许多中药的传统剂型如汤剂、糖浆剂、颗粒剂、丸剂等,都有中药自身所特有的观感、味感和气味,不同制剂都不能完全掩盖其颜色、气味或其他特殊味感、独特嗅觉刺激等,所以一种符合要求的中药掩味剂的开发变得非常困难。基于中药安慰剂此方面的困难,王茹茹

等^[60]引入一种基于多传感信息融合的智能感官技术,以机器视觉、电子鼻、电子舌所建立的形色/气味/味觉指纹图谱具有整体性和模糊性的特点,提炼被测样品的复杂数据信息,辨识样品整体性特征。同时利用色谱、波谱等现代分析手段,建立化学指纹图谱,反映被测样品中各种化学成分的含量和组成(比例)。两者结合,相互佐证,对中药安慰剂进行全面的定性、定量评价。

3 目前存在的问题与发展趋势

3.1 目前尚存在的问题

人工智能感官技术作为一种新兴技术,凭借其科学、快捷、方便、不易疲劳等优点,快速应用到食品、环境和医学等方面,并逐步进入药学领域。电子眼、电子耳及电子皮肤多应用于物理化学性质测定、质量控制及筛分等领域,是本领域内的新手段;电子鼻、电子舌检测药品所需时间短、速度快,或可提供药品评价所需的高通量智能分析技术,或可提供被测样品的整体信息,且都能产生“指纹”图谱,实现气味和味道的客观化表达,为中药提供了一个可以量化的指标,进步巨大。但除了这些优势,还应该看到目前人工智能感官存在的一些问题,诸如其模型传递问题、可靠性问题及信息丰富度不足等。

3.1.1 人工智能感官的非通用性及模型传递问题

非通用性方面的问题是指由于传感器具有选择性和限制性,人工智能感官以传感器为基础也因此具有相应的不足,不可能适应所有的检测对象。这就需要大力研究、制作有针对性的专用智能感官,不但能提高仪器检测精确度,还能延长其使用寿命。相应的,也意味着需要加强研发合适的传感器结构和传感器材料,并不断提高智能感官的模式识别系统部分的数据库丰富度。

模型传递问题在现代分析仪器的过程中已经成为新的研究热点和难点,人工智能感官这类分析仪器也不例外,在经历检测模型建立的烦琐过程后,由于仪器的个体差异,所建模型却往往只能在本机使用,需要在另一台仪器上延续前期工作时往往需要再次耗费大量时间建模,因此模型传递研究显得十分重要。而通过不同仪器间的对比研究,寻找一种可避免重复建模的解决方案是目前研究的终极目标。

3.1.2 智能感官分析与传统感官分析的相关度 智能感官分析的结果是通过分析传感器的测量信号给出的,与传统感官评定结果之间可能会存在一定的差

异。虽然部分学者已经注意到这个问题,在研究的时候会包含智能感官和传统感官两方面的内容,并且有学者已经开展了智能感官分析与传统感官分析方法间相关性的研究^[61],但所做的还不够深入。所以在相关度这一问题上,需要形成全面、系统性的研究,明确仪器测定结果与传统感官评定结果的差异和关联性,建立感官指标的仪器检测方法和评价模型。

3.1.3 智能感官的传感器数量与信息丰富度 以电子舌为例,目前大量的电子舌一般需要 5~20 个传感器来组成阵列,相比于人类 9 000 多味蕾^[62],传感器数量显得较少,但即使是这样,5~20 个传感器构成的阵列体积已经比较庞大,仪器结构也已经比较复杂。所以虽然从精密性来看,研究者希望阵列能够集成更多的传感器,但与之矛盾的是集成传感器阵列的体积会越来越大以及结构会更复杂等。与之相对应的解决办法,是从激发信号的角度入手,加强硬件开发及新型传感器研发,把传感器阵列的数量减少至单个独立的传感器,来完成整个电子舌系统的构建^[63]。

3.1.4 其他问题 最后,其他如数据的处理分析方法之间的比较,智能感官的适应性,测试时对环境、温度的稳定要求以及电子舌价格下降的期望等问题正待一步一步解决。

3.2 发展趋势

看到问题的同时人们依然对人工智能感官技术的应用,特别是在药学领域的应用充满期待,因为现代分析技术需要具有整体性、高通量、智能化特点的人工智能感官弥补其不足,而随着材料科学、计算机科学、仿生学和生物学的发展,智能感官技术不但其出现方式日新月异,而且发展思路也更加广阔,如新兴的 3D 打印皮肤可实现具有生物活性皮肤的再生,或许可以应用于药物对皮肤、粘膜等刺激性的研究;又如呼声越来越高的 VR (virtual reality) 虚拟现实技术,不但包含味觉、嗅觉、视觉、听觉、触觉 5 种感知的集合应用,更与计算机图形学人机接口技术、多媒体技术、传感技术、网络技术等多种技术结合,能实现模拟环境、感知、自然技能和传感设备等功能,未尝不可应用于药品生产的整体质控,或可提供多源信息融合的质控信息。

人工智能感官技术在应用范围与发展思路方面的进步,将推动其向着协作化、集成化、微型化、智能化和专业化方向发展,定会在药学领域拓展出越来越广泛的应用范围。

参考文献

- [1] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* Taste sensing systems (electronic tongues) for pharmaceutical applications [J]. *Int J Pharm*, 2011, 417 (1-2): 256
- [2] VLASOV YG, LEGIN AV, RUDNITSKAYA AM. Electronic tongue: chemical sensor systems for analysis of aquatic media [J]. *Russ J Gen Chem*, 2008, 78 (12): 2532
- [3] HERAS JY, PALLAROLA D, BATTAGLINI F. Electronic tongue for simultaneous detection of endotoxins and other contaminants of microbiological origin [J]. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25 (11): 2470
- [4] HONG XZ, WANG J. Detection of adulteration in cherry tomato juices based on electronic nose and tongue: comparison of different data fusion approaches [J]. *J Food Eng*, 2014, 126 (4): 89
- [5] HADDI Z, MABROUK S, BOUGRINI M, *et al.* E-nose and e-tongue combination for improved recognition of fruit juice samples [J]. *Food Chem*, 2014, 150 (2): 246
- [6] BOUGRINI M, TAHRI K, HADDI Z, *et al.* Aging time and brand determination of pasteurized milk using a multisensor e-nose combined with a voltammetric e-tongue [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 45: 348
- [7] ARASARADNAM RP, QURAIISHI N, KYROU I, *et al.* Insights into 'fermentonomics': evaluation of volatile organic compounds (VOCs) in human disease using an electronic 'e-nose' [J]. *J Med Eng Technol*, 2011, 35 (2): 87
- [8] 梁晓光, 吴飞, 王俊杰, 等. 基于现代电子舌技术的传统苦味中药黄连的苦味物质基础研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39 (17): 3326
- [9] LIANG XG, WU F, WANG YJ, *et al.* Research on bitter components from *Coptis chinensis* based on electronic tongue [J]. *China J Chin Mater Med*, 2014, 39 (17): 3326
- [10] SON S, BAEK Y. Design and implementation of real-time vehicular camera for driver assistance and traffic congestion estimation [J]. *Sensors (Basel)*, 2015, 15 (8): 20204
- [11] SUN X, ZHOU W, LIU H, *et al.* Transgenic Bt rice does not challenge host preference of the target pest of rice leafhopper, *Cnaphalocrocis medinalis* (Lepidoptera: Pyralidae) [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e79032
- [12] SUN X, YAN MJ, ZHANG A, *et al.* Transgenic *cry1C*⁺ gene rough rice line TIC-19 does not change the host preferences of the non-target stored product pest, *Rhyzopertha dominica* (Fabricius) (Coleoptera: Bostrichidae), and its parasitoid wasp, *Anisopteromalus calandrae* (Howard) (Hymenoptera: Pteromalidae) [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2015, 120: 449
- [13] LAOTHAWORNKITKUL J, MOORE JP, TAYLOR JE, *et al.* Discrimination of plant volatile signatures by an electronic nose: a potential technology for plant pest and disease monitoring [J]. *Environ Sci Technol*, 2008, 42 (22): 8433
- [14] BRUDZEWSKI K, OSOWSKI S, GOLEMBIECKA A. Differential

- electronic nose and support vector machine for fast recognition of tobacco [J]. *Expert Syst Appl*, 2012, 39 (10): 9886
- [14] OGATA T, TANAKA D, OZEKI T. Enhancing the solubility and masking the bitter taste of propiverine using crystalline complex formation [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40 (8): 1084
- [15] HARADA T, UCHIDA T, YOSHIDA M, *et al.* A new method for evaluating the bitterness of medicines in development using a taste sensor and a disintegration testing apparatus [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2010, 58 (8): 1009
- [16] 杜瑞超, 王俊杰, 吴飞, 等. 电子舌对中药滋味的区分辨识 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 38 (2): 154
- DU RC, WANG YJ, WU F, *et al.* Discrimination of traditional Chinese medicinal materials with different tastes based on electronic tongue [J]. *China J Chin Mater Med*, 2013, 38 (2): 154
- [17] SOLLOHUB K, JANCZYK M, KUTYLA A, *et al.* Taste masking of roxithromycin by spray drying technique [J]. *Acta Pol Pharm*, 2011, 68 (4): 601
- [18] HARAGUCHI T, MIYAZAKI A, YOSHIDA M, *et al.* Bitterness evaluation of intact and crushed vesicare orally disintegrating tablets using taste sensors [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65 (7): 980
- [19] ECKERT C, LUTZ C, BREITKREUTZ J, *et al.* Quality control of oral herbal products by an electronic tongue—case study on sage lozenges [J]. *Sensor Actuat B—Chem*, 2011, 156 (1): 204
- [20] PREIS M, GROTH L, AXE P, *et al.* *In-vitro* and *in-vivo* evaluation of taste-masked cetirizine hydrochloride formulated in oral lyophilisates [J]. *Int J Pharm*, 2015, 491 (1–2): 8
- [21] 李学林, 李慧玲, 刘瑞新. 电子舌技术的应用研究述评 [J]. *中医学报*, 2013, 28 (2): 247.
- LI XL, LI HL, LIU RX. Research progress of the application of electronic tongue technology [J]. *China J Chin Med*, 2013, 28 (2): 247
- [22] 雷勇杰, 章桥新, 张覃轶. 电子舌常用传感器研究进展 [J]. *传感器与微系统*, 2007, 26 (2): 4
- LEI YJ, ZHANG QX, ZHANG QY. Progress of electronic tongue sensors [J]. *Transducer Microsyst Technol*, 2007, 26 (2): 4
- [23] GARDNER JW, BARTLETT PN. A brief—history of electronic noses [J]. *Sensor Actuat B—Chem*, 1994, 18 (1–3): 211
- [24] SANDADI S, PANDEY P, TURTON R. In situ, near real—time acquisition of particle motion in rotating pan coating equipment using imaging techniques [J]. *Chem Eng Sci*, 2004, 59 (24): 5807
- [25] KLEIN K, NARDELLI A, STAFINSKI T. A systematic review of the safety and effectiveness of fully implantable middle ear hearing devices: The carina and esteem systems [J]. *Otol Neurotol*, 2012, 33 (6): 916
- [26] COLLETTI L, WILKINSON EP, COLLETTI V. Auditory brainstem implantation after unsuccessful cochlear implantation of children with clinical diagnosis of cochlear nerve deficiency [J]. *Ann Oto Rhinol Laryn*, 2013, 122 (10): 605
- [27] LIU HY, HUANG WG, WANG SB, *et al.* Adaptive spectral kurtosis filtering based on Morlet wavelet and its application for signal transients detection [J]. *Signal Process*, 2014, 96 (5): 118
- [28] GUO W, TSE PW, DJORDJEVICH A. Faulty bearing signal recovery from large noise using a hybrid method based on spectral kurtosis and ensemble empirical mode decomposition [J]. *Measurement*, 2012, 45 (5): 1308
- [29] LI X, COOPER MA. Measurement of drug lipophilicity and p*K*_a using acoustics [J]. *Anal Chem*, 2012, 84 (6): 2609
- [30] TIEN NT, JEON S, KIM DI, *et al.* A flexible bimodal sensor array for simultaneous sensing of pressure and temperature [J]. *Adv Mater*, 2014, 26 (5): 796
- [31] HARADA S, KANAO K, YAMAMOTO Y, *et al.* Fully printed flexible fingerprint—like three—axis tactile and slip force and temperature sensors for artificial skin [J]. *ACS Nano*, 2014, 8 (12): 12851
- [32] PIOGGIA G, DI FRANCESCO F, FERRO M, *et al.* Characterization of a carbon nanotube polymer composite sensor for an impedimetric electronic tongue [J]. *Microchim Acta*, 2008, 163 (1–2): 57
- [33] MANZOLI A, SHIMIZU FM, MERCANTE LA, *et al.* Layer—by—layer fabrication of AgCl—PANI hybrid nanocomposite films for electronic tongues [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2014, 16 (44): 24275
- [34] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* A comparative study on two electronic tongues for pharmaceutical formulation development [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55 (2): 272
- [35] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* Development of a taste—masked generic ibuprofen suspension: top—down approach guided by electronic tongue measurements [J]. *J Pharm Sci*, 2011, 100 (10): 4460
- [36] NAKAMURA H, UCHIDA S, SUGIURA T, *et al.* The prediction of the palatability of orally disintegrating tablets by an electronic gustatory system [J]. *Int J Pharm*, 2015, 493 (1–2): 305.
- [37] MENNELLA JA, SPECTOR AC, REED DR, *et al.* The bad taste of medicines: overview of basic research on bitter taste [J]. *Clin Ther*, 2013, 35 (8): 1225
- [38] WOERTZ K, TISSEN C, KLEINEBUDDE P, *et al.* Performance qualification of an electronic tongue based on ICH guideline Q2 [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51 (3): 497
- [39] MANIRUZZAMAN M, DOUROUMIS D. An *in-vitro-in-vivo* taste assessment of bitter drug: comparative electronic tongues study [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67 (1): 43
- [40] ITO M, WADA K, YOSHIDA M, *et al.* Quantitative evaluation of bitterness of H—1—receptor antagonists and masking effect of acesulfame potassium, an artificial sweetener, using a taste sensor [J]. *Sensor Mater*, 2013, 25 (1): 17
- [41] PREIS M, ECKERT C, HAEUSLER O, *et al.* A comparative study on solubilizing and taste—masking capacities of hydroxypropyl—beta—cyclodextrin and maltodextrins with high amylose content [J]. *Sensor Actuat B—Chem*, 2014, 193: 442
- [42] UCHIDA T, YOSHIDA M, HAZEKAWA M, *et al.* Evaluation of

- palatability of 10 commercial amlodipine orally disintegrating tablets by gustatory sensation testing, OD-mate as a new disintegration apparatus and the artificial taste sensor [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2013, 65(9): 1312
- [43] GUHMANN M, PREIS M, GERBER F, *et al.* Development of oral taste masked diclofenac formulations using a taste sensing system [J]. *Int J Pharm*, 2012, 438(1-2): 81
- [44] HARADA T, SAKURAI M, HONDO S, *et al.* Application of taste sensor to medicines in research, development and market [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2014, 134(3): 325
- [45] ANJIKI N, HOSOE J, FUCHINO H, *et al.* Evaluation of the taste of crude drug and Kampo formula by a taste-sensing system (4): taste of processed aconite root [J]. *J Nat Med*, 2011, 65(2): 293
- [46] LIU R, ZHANG X, ZHANG L, *et al.* Bitterness intensity prediction of berberine hydrochloride using an electronic tongue and a GA-BP neural network [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(6): 1696
- [47] LIN Z, ZHANG Q, LIU R, *et al.* Evaluation of the bitterness of traditional Chinese medicines using an e-tongue coupled with a robust partial least squares regression method [J]. *Sensors (Basel)*, 2016, 16(2): 151
- [48] 刘杰, 杨瑶璐, 王文伟, 等. 基于电子鼻技术的国产血竭与进口血竭快速鉴别研究 [J]. *世界中医药*, 2015, 10(4): 583
LIU J, YANG YJ, WANG WH, *et al.* Quick identification of resina draconis and sandguis draconis with electronic nose [J]. *World Chin Med*, 2015, 10(4): 583
- [49] 杜瑞超, 冯怡, 徐德生, 等. 电子鼻技术及其在中药行业中的应用前景 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(5): 348.
DU RC, FENG Y, XU DS, *et al.* Electronic nose and its application prospect in Chinese medicine industry [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2013, 19(5): 348
- [50] KETTERHAGEN WR. Modeling the motion and orientation of various pharmaceutical tablet shapes in a film coating pan using DEM [J]. *Int J Pharm*, 2011, 409(1-2): 137
- [51] SHARIFF A, KANGAS J, COELHO LP, *et al.* Automated image analysis for high-content screening and analysis [J]. *J Biomol Screen*, 2010, 15(7): 726
- [52] CRUZ DJ, KOISHI AC, TANIGUCHI JB, *et al.* High content screening of a kinase-focused library reveals compounds broadly-active against dengue viruses [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2013, 7(2): e2073
- [53] 胡小莉, 白雁, 雷敬卫, 等. NIRS 快速测定不同产地野菊花中总黄酮含量 [J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(3): 547
HU XL, BAI Y, LEI JW, *et al.* Rapid determination of total flavonoids in Chrysanthemum of different habitats by NIRS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2016, 36(3): 547
- [54] 朱斌, 杨阳, 马淑艳, 等. 近红外漫反射光谱法定量测定金丝桃药材中的金丝桃苷与贯叶金丝桃素 [J]. *药物分析杂志*, 2013, 33(5): 889
ZHU B, YANG Y, MA SY, *et al.* Quantitative determination of hyperoside and hyperforin in Hypericum species by near-infrared diffuse reflectance spectroscopy [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2013, 33(5): 889
- [55] 白雁, 张强, 雷敬卫, 等. 近红外光谱法快速测定丹参中醇浸出物含量 [J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(11): 2102
BAI Y, ZHANG Q, LEI JW, *et al.* Rapid determination of ethanol-extract in Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma by near-infrared spectroscopy [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2014, 34(11): 2102
- [56] 杨海龙, 臧恒昌, 胡甜, 等. 近红外漫反射光谱法对不同产地山楂的定性鉴别和定量分析 [J]. *药物分析杂志*, 2014, 34(3): 396
YANG HL, ZANG HC, HU T, *et al.* Classification and quantification analysis of hawthorn from different origins with near-infrared diffuse reflection spectroscopy [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2014, 34(3): 396
- [57] NARANG AS, SHEVEREV V, FREEMAN T, *et al.* Process analytical technology for high shear wet granulation; wet mass consistency reported by in-line drag flow force sensor is consistent with powder rheology measured by at-line ft4 powder rheometer ((R)) [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(1): 182
- [58] 王茹茹, 罗丹, 何祖新, 等. 藿香正气颗粒安慰剂客观化评价 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(12): 91
WANG RR, LUO D, HE ZX, *et al.* Objective evaluation of Huoxiang Zhengqi particles placebo [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2014, 20(12): 91
- [59] APETREI C, APETREI IM, VILLANUEVA S, *et al.* Combination of an e-nose, an e-tongue and an e-eye for the characterisation of olive oils with different degree of bitterness (vol 663, pg 91, 2010) [J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 673(2): 212
- [60] 王茹茹, 刘玉杰, 杨添钧, 等. 中药安慰剂评价客观量化的思考 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2014, 16(3): 485
WANG RR, LIU YJ, YANG TJ, *et al.* Objective and quantitative evaluation for traditional Chinese medicine placebo [J]. *World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med*, 2014, 16(3): 485
- [61] YOSHIDA M, HARAGUCHI T, UCHIDA T. Bitterness evaluation of acidic pharmaceutical substances (NSAIDs) using a taste sensor [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2014, 62(12): 1252
- [62] KIKUT-LIGAJ D, TRZCIELINSKA-LORYCH J. How taste works: cells, receptors and gustatory perception [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2015, 20(5): 699
- [63] KISH L, VAJTAI R, GRANQVIST C. Extracting information from noise spectra of chemical sensors: single sensor electronic noses and tongues [J]. *Sensor Actuat B-Chem*, 2000, 71(1): 55

(本文于 2016 年 7 月 28 日收到)