·综述·

人工智能与大数据在抗感染药物领域中的应用进展

关欣宇[1,2],刘　倩[1,2],李　进[2],张译文[1],赵　瑜[2*]
(1 沈阳药科大学,沈阳 117004; 2 中国药品检定研究院,北京 102629)

[摘要] 感染性疾病严重威胁全球公共健康,抗感染药物的研发与质量控制至关重要。近年来,人工智能(artificial intelligence,AI)与大数据凭借高效的数据处理能力和模式识别能力,加速药物发现过程,提高药物质量控制水平。本文综述了AI与大数据技术在抗感染药物分子筛选、耐药机制研究及广谱候选药物开发中的应用进展,同时总结了其在药品生产与质量控制过程中的关键作用。尽管如此,AI与大数据技术在抗感染药物研发和质量控制上的应用仍存在不足,未来须通过跨学科融合及提高算法准确性等方法,推动抗感染药物研发和质量控制迈向高效、精准的新阶段。

[关键词] 人工智能;大数据;抗感染药物;药物研发;质量控制
[中图分类号] R972.6　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2026)16-1736-09

Advances in the application of artificial intelligence and big data in the field of anti-infective drugs

GUAN Xin-yu[1,2], LIU Qian[1,2], LI Jin[2], ZHANG Yi-wen[1], ZHAO Yu[2*]
(1 *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 117004, *China*; 2 *National Institutes for Drug Control*, *Beijing* 102629, *China*)

[**Abstract**] Infectious diseases pose a serious threat to global public health, making the research, development, and quality control of anti-infective drugs of critical importance. In recent years, artificial intelligence (AI) and big data have accelerated the drug discovery process and improved drug quality control levels by leveraging their efficient data processing capabilities and pattern recognition abilities. This article reviews the application of AI and big data in anti-infective drug molecular screening, resistance mechanism research, and broad-spectrum candidate drug development, while also summarizing their key roles in pharmaceutical production and quality control processes. However, the application of AI and big data technology in the development and quality control of anti-infective drugs still has limitations. In the future, it is necessary to promote the integration of interdisciplinary approaches and improve algorithm accuracy to drive the development and quality control of anti-infective drugs toward a new phase of efficiency and precision.

[**Key words**] artificial intelligence; big data; anti-infective drugs; drug development; quality control

1　引言

由致病性微生物导致的感染性疾病,始终是全球范围内对人类健康与生命安全构成威胁的关键问题。病毒、细菌以及真菌作为最普遍的三大类病原微生物,引发的感染性疾病位居各类传染病发病谱前3位[1]。因此,通常按作用病原体将抗感染药物分为抗生素及抗菌肽、抗病毒药、抗真菌药及抗寄生虫药。

抗感染药物通过不同的作用机制对细菌、真菌及病毒产生不同程度的抑制作用。其中,抗生素及抗菌肽的靶向病原体主要为细菌,作用机制包括抑制细菌细胞壁的合成、破坏细胞膜功能、干扰蛋白质的合成以及抑制核酸的复制和转录[2]。抗病毒药

[基金项目] 盖茨基金会国际专家项目、国家药监局重点实验室课题(2025HYZX03)
[作者简介] 关欣宇,女,硕士研究生,研究方向:药品质量研究。E-mail: 13214966909@163.com。
[通讯作者] *赵瑜,女,主任药师,博士生导师,研究方向:药品质量评价方法研究。联系电话:(010)53851546,E-mail: zhaoyu@nifdc.org.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.16.008

的靶向病原体为病毒,作用机制主要包括阻断病毒进入宿主细胞、抑制病毒核酸复制、干扰病毒蛋白组装和抑制病毒释放[3]。抗真菌药的靶向病原体为真菌,作用机制主要包括破坏真菌细胞膜、抑制麦角固醇合成、干扰细胞壁合成、抑制核酸合成等[4]。抗寄生虫药的靶向病原体为寄生虫(如疟原虫、蠕虫、阿米巴虫、蛔虫等),不同抗寄生虫药针对不同寄生虫产生抑制作用。例如:抗原虫药通过干扰代谢、抑制叶酸合成等作用机制抑制疟原虫、阿米巴虫生长;抗蠕虫药通过麻痹虫体、破坏虫体表皮等作用机制对蛔虫、绦虫产生抑制活性等[5]。

作为全球公共卫生体系的核心支柱和生物安全防御的关键屏障,抗感染药物的研发和作用机制研究对人类健康作出了巨大的贡献。例如:抗生素的研发使肺炎、败血症等细菌感染相关疾病的致死率大幅减少[6-7];抗疟药青蒿素每年可挽救数十万疟疾患者的生命[8];抗吸血虫药等热带病药物的研发可减少部分国家因寄生虫病导致的贫困循环,提升低收入国家的药物可及性[9]。近年来,抗感染药物的耐药性问题日益严峻,已成为全球公共卫生面临的重要威胁之一,药物耐药性的出现降低了现有药物有效性的同时增加了疾病传播、致死率和医疗成本[10]。因此,高效的靶向抗感染药物开发和耐药性研究,将有助于应对新发和复发感染病带来的挑战。

药物的质量可控性是保障药物临床疗效的重要环节,其意义贯穿于药物从研发到应用的全生命周期。抗感染药作为我国现代新药体系中的关键构成要素,其质量事关百姓健康福祉,对建设健康中国具有重要意义[11]。2023 年 2 月,中共中央、国务院印发了《质量强国建设纲要》,明确提出要加快提升化学原料药的质量标准,以此提高药品的整体质量安全水平[12]。纵观国际上先进药品质量管理体系的发展历程,自 20 世纪 50 年代仪器化、60 年代电子化、70—80 年代计算机智能化、90 年代信息化,到 21 世纪后逐步向信息智能化方向发展[13]。进入 21 世纪发展至今,人工智能(artificial intelligence,AI)及大数据的迅猛发展为抗感染药物的质量研究提供了新的工具并开拓了研究领域。

抗感染药物的研发与质量控制可划分为从药物发现、分子筛选、耐药机制研究、杂质分析、连续制造到药品监管与再评价的完整链条。AI 与大数据贯穿全生命周期:在早期研发阶段,助力靶点识别与分子筛选;在中期制造阶段,实现工艺优化与杂质控制;在后期监管阶段,推动质量一致性评价和智能决策。通过生物学、药学、信息科学等多领域的交叉,跨领域数据的整合与分析不仅能使研究人员更全面地理解病原体的生物学特性、发现新的药物靶点、设计出更有效的抗感染药物,还能在药物质量控制方面形成适合我国药品质量管理发展现状和自身特点的技术创新体系。本文将从抗感染药物研发、耐药性研究、质量评价及监管科学等方面,系统阐述 AI 和大数据在相关领域中的应用价值,为推动抗感染药物智能化研发进程与完善药品监管科学体系提供参考。

2 AI 与大数据技术在新药研发和耐药性研究中的应用

AI 与抗感染药物研发的结合代表了新型药物发现和药物优化方式的转变。通过利用机器学习、深度学习、自然语言处理(natural language processing,NLP)、图神经网络(graph neural network,GNN)和生成对抗网络(generative adversarial network,GAN)等先进技术,AI 为研究人员提供了强大的工具,用于对海量科研数据选择、清洗、挖掘和分析,建立有关药物作用机制解析、候选药物分子筛选、生物活性预测、耐药性预测、药物相互作用分析与靶点突变分析等研究方向的数学模型,提高抗感染药物发现效率,降低实验开发成本,推动抗感染药物重定位和多靶点药物发展。

2.1 抗生素及抗菌肽类药物 传统抗生素药物的发现依赖于高通量筛选与自然产物提取,方法效率低、成本高,而与 AI 结合的信息智能化策略可通过深度学习预测抗生素的分子结构,同时可以分析已知药物分子结构。Lin 等[14]研究得到一个解释性 AI 模型,对超过 1 000 万个药物分子图像进行预测,发现 340 种具有新颖结构的抗菌候选分子,其中 76 种为美国 FDA 批准的其他药物,这对已上市药物的再利用、增加抗生素药物种类和数量等均具有重要的参考价值。

AI 模型能对药物分子进行准确药效预测,提高研发精确度,加速低毒高活性的药物分子开发。Cesaro 等[15]综述了利用 GAN、变分自动编码器(variational auto-encoder,VAE)等模型设计具有抗菌活性的分子,这些模型克服了传统方法中数据不平衡和活性预测准确度低的难题。Choo 等[16]提出的指纹增强图注意力网络(fingerprint-enhanced graph attention network,Fin-GAT)模型,将分子指纹作为序列特征,通过 GAT 提取分子的结构信息,并将两者连接

后输入多层感知机进行分类学习,显著提升了抗菌活性预测的性能。Torres 等[17]开发了一个抗生素肽分子复活生成式优化(antibiotic peptide de-extinction generative optimization,APEXGO)AI 模型,该模型通过引入肽变分自动编码器,可对模板肽进行任意修饰生成全新的肽序列,在鲍曼不动杆菌感染的临床前小鼠模型中,AI 优化的分子疗效与多黏菌素 B 相当或具有更好疗效。Ma 等[18]使用长短期记忆模型(long short term memory,LSTM)、注意力(attention)模型和基于变压器的双向编码模型(bidirectional encoder representations from transformers,BERT)自主学习抗菌肽序列特征,从宏基因组数据中识别潜在的短抗菌肽,突破了长期以来无法准确预测短序列抗菌肽的难题。

抗生素类药物易产生耐药性,通过机器学习对抗生素耐药性进行预测或识别细菌抗药性突变方向及耐药性基因,有助于减缓抗生素类药物耐药性扩散,缓解全球耐药性危机。Bilal 等[19]系统性评估了深度学习、NLP 等 AI 模型在耐药性监测中的应用,强调多源数据融合在抗生素耐药性预测上的研究价值。Nayak 等[20]开发了一种大肠埃希菌耐药及关键基因识别的 AI 模型 aiGeneR 1.0,利用深度学习模型分析基因表达数据,筛选耐药性相关的关键信息基因,发现与耐药性相关的关键信息基因,对大肠埃希菌中的耐药基因(*tetM* 基因等)的识别准确率高达 93%。

2.2 抗病毒类药物 抗病毒药物开发往往通过大型药物筛选或合理的药物设计进行,但药物筛选、化学优化、动物毒性研究和临床试验的流程使得新化合物的研发周期较长,无法应对新型病毒及病毒大流行时期对快速开发新型抗病毒药物的需求。近年来,随着分子生物学、AI 的快速发展,机器学习建模大大提高了抗病毒药物分子发现效率。Huang 等[21]提出的基于深度学习的抗病毒识别模型 Deep-AVPiden,采用时序卷积网络(temporal convolutional network,TCN)成功用于抗病毒肽的分类与预测,实验结果显著优于传统方法,大幅提升了新型抗病毒分子的发现效率。Pang 等[22]开发了基于机器学习的一种二阶段分类方法,通过先区分抗病毒肽是否具有活性,进而具体表征对不同病毒的功能活性,最终得到与抗病毒功能相关的关键肽特征。Mswahili 等[23]提出采用具有多种特征的关系图卷积网络(relational graph convolutional network,RGCN)预测抗新型冠状病毒药物,在所构建的药物化合物-冠状病毒靶点(DCC-CvT)图数据集上进行递归实验,结果准确率高达 97.30%。

AI 驱动的机器学习通过建模深度分析数据,预测抗病毒药物活性,还可挖掘现有药物潜在抗病毒价值,推动药物再利用,同时可以构建模型模拟药物协同疗效,实现多药联用协同效应的系统性筛选,为抗病毒药物优化提供多元策略。Timmons 等[24]开发了一种基于序列的深度神经网络分类器 ENNAVIA,将传统数学模型提取的特征信息输入到神经网络中,预测抗病毒肽的活性,准确率高达 93.9%。Noviandy 等[25]将极端梯度提升模型(XGBoost)与树状结构的帕森估计器(tree-structured parzen estimator,TPE)相结合,显著提高了对丙型肝炎病毒 NS3 抑制剂生物活性的预测效率。梁积浩[26]通过 AI 技术对中草药来源化合物进行抗严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型(SARS-CoV-2)活性预测与筛选,利用随机森林(random forest,RF)和支持向量机(support vector machine,SVM)模型对中草药数据库中的化合物进行活性预测,识别出 1 011 个具有潜在抗新型冠状病毒活性的候选化合物。Jin 等[27]提出的药物组合网络模型 ComboNet,结合药物-靶点相互作用数据和单药抗病毒活性数据预测治疗新型冠状病毒感染的协同药物组合,利用该模型对 11 600 个候选药物组合进行虚拟筛选,成功发现了两组体外强协同作用的药物组合。

2.3 抗真菌类药物 近年来,侵袭性真菌感染的发病率显著增加,这与当前抗真菌药物的毒性、治疗窗窄以及耐药性的增加密切相关[28]。相较于传统的抗真菌药物筛选方法,机器学习算法能快速分析包括基因组学、蛋白质组学和代谢组学信息在内的大量数据集,经过训练以识别模式的机器学习模型可以识别出传统分析方法无法识别的复杂相关性,快速识别潜在的候选药物,满足对创新抗真菌药物发现和开发的迫切需求。Singh 等[29]提出了一种基于 TCN 模型的二元分类方法,能高效筛选动植物蛋白质组中的新型抗真菌分子。Zhang 等[30]提出了一种计算机模拟方案,通过支持向量机回归模型(support vector regression,SVR)验证抗真菌肽对念珠菌属等真菌的有效性,成功从超过 300 万条候选肽序列中筛选出 3 种具有显著抗真菌活性的分子。Ahmad 等[31]提出了一种用于准确预测抗真菌肽的智能学习方法,在对氨基酸进行特征编码的基础上,构建了

基于模糊 K 最近邻模型(fuzzy K-nearest neighbors,FKNN)、RF 模型、K 近邻模型(K-nearest neighbors,KNN)以及 SVM 模型等多个分类模型的抗真菌肽集成分类器 iAFPs-EnC-GA,预测准确率高达 93.92%。Sharma 等[32]利用卷积神经网络-双向长短时记忆网络深度学习模型(1DCNN-BiLSTM)开发了深度学习分类器 Deep-AFPpred,通过蛋白质序列特征识别抗真菌肽,外部验证准确度高达 94%。

除新药筛选外,机器算法的预测模型还能快速获取耐药病原体信息,预测抗真菌药物的耐药性。Karadzas 等[33]通过高通量转座子分析技术揭示 20 种不同抗真菌化合物耐药性的功能丧失和功能获得性突变,并且利用转运蛋白 Hol1 在酵母内富集,得到新型抗真菌剂 ATI-2307。Shao 等[34]发现高传染性真菌毛藓菌中 *SQLE* 与 *CYP51* 基因的变异与特比萘芬和唑类耐药密切相关,证明了 AI 驱动下的蛋白结构分析与药物耐药性数据整合的价值。

2.4 抗寄生虫药 在抗寄生虫药研发方面,AI 通过整合分子对接与机器学习分类模型,可从天然产物数据库、药物库及合成化合物中快速筛选出潜在抗寄生虫活性化合物。Kwofie 等[35]通过机器学习预测具有抗血吸虫活性的先导化合物,为应对吡喹酮耐药提供了新路径。在针对抗利什曼病药物研究中,Harigua-Souiai 等[36]开发了一种基于机器学习的预测模型,利用 65 057 个化合物分子指纹特征,获得具有活性的药物分子,SVM 模型和 RF 模型均取得了超过 85% 的精确度。

在耐药性方面,AI 可通过整合基因组、蛋白质组和表型数据,预测寄生虫对现有药物的潜在耐药突变位点或分析疟原虫产生耐药性的原因。Zhang 等[37]利用恶性疟原虫转录组信息建立青蒿素耐药性预测模型,该模型可在体内清除率和体外半数抑制浓度测量间转移,显示出个性化模型在青蒿素耐药性预测方面的潜力。Keshavarzi 等[38]开发了基于深度学习的强效抗疟原虫药物发现模型 DeepMalaria,可识别对恶性疟原虫具有高活性的潜在药物,并分析了恶性疟原虫耐药性产生的原因。

此外,AI 通过构建定量结构-活性关系模型和多任务学习框架,实现了对药物疗效的精准预测与优化。Borba 等[39]研究得到一种多级机器学习定量结构-活性关系模型,可以有效分析大型数据集,并预测化合物对疟原虫多个生命周期阶段的疗效。Linciano 等[40]首先在多种病原模型中高通量筛选获得 456 个具有活性的候选化合物,进而利用贝叶斯模型等机器学习方法构建预测模型进行化合物表征,提高了选择性指数同时降低了细胞毒性,最终筛选出具有优异活性和良好安全性的 *N*-(5-嘧啶)苯磺酰胺骨架类化合物。

3 AI 与大数据技术在药品连续制造中的应用

在工业智能制造的时代背景下,药品质量控制的智能化转型已成为行业焦点。同时,受仿制药一致性评价和药品集采政策的推动,制药企业竞争加剧,进一步激发了药品连续制造和智能制造的内在需求。一方面,连续制造与智能制造作为制药领域的新兴技术,其优势在于整合工艺、减少步骤和时间、优化设备布局、支持先进开发方法以及实现实时质量监控和灵活操作,从而有效降低成本、提高效率并降低药品质量问题发生率[41];另一方面,连续制造产生的大量数据,大大增加了 AI 应用和大数据分析技术的需求。调研结果显示,随着分析技术、仪器的发展,制药领域研究人员对多变量分析方法、多变量统计过程控制方法、大数据分析等复杂数据处理分析工具的需求日益增长[42]。AI 与药物质量控制的有效结合可提高自动化水平,减少人工干预,提升识别精度与处理速度[43]。

在连续制造中,过程分析技术(process analytical technology,PAT)发挥至关重要的作用。PAT 是一种先进的生产与质量控制系统,通过实时、动态监测生产过程及最终产品的关键质量和性能特性,确保产品质量的稳定性。近年来,以近红外光谱和拉曼光谱为代表的光谱技术通过与多元统计手段以及实时数据建模等方法,对药物进行快速、无损测量,为药品连续制造中质量数据的在线监控提供了有力的数据支持[44]。因此,随着海量数据的产生,传统数据处理方法已无法满足连续制造的数据管理、实时分析和反馈的需求,AI 和大数据分析研究刻不容缓。原料药的连续制造涉及原料供给与预处理、化学反应过程、产品分离与纯化等环节,药物制剂的连续制造涉及合成、混合、干燥、制粒、包衣及结晶等过程的在线监控。利用光谱技术与 AI 算法结合对这些环节进行实时分析和控制,可以显著提升生产效率、保障产品质量稳定性、降低生产成本并增强生产安全性。

3.1 在原料药及制剂生产过程中的应用 易夏等[45]将近红外漫反射光谱与最小二乘法回归(partial least squares regression,PLSR)相结合,建立五水

头孢唑林钠干燥过程中水分含量的控制方法。黄磊等[46]以美国辉瑞公司智能化青霉素类药物生产车间为例,阐明自动化系统可通过传感器实时监测发酵过程中的温度、pH 值、溶氧量等重要参数,并通过比例-积分-微分控制系统进行调节,确保生产时刻处于最佳状态,实现质量的在线监控与优化。Fazekas 等[47]以盐酸多西环素及其与羟丙基-β-环糊精构成的电纺非晶固体分散体为样本,采用高速电纺技术制备纤维剂型,利用拉曼光谱、近红外传感器和机器视觉色彩分析技术,实现了药物活性成分浓度的快速在线测量,并通过卷积神经网络(convolutional neural network,CNN)模型对药物形态与制造缺陷进行实时识别。王小亮等[48]采用近红外光谱法,建立诺氟沙星胶囊原料、辅料、中间体及终产品的近红外模型,实现诺氟沙星胶囊生产过程中原料、辅料及中间体质量的在线控制,并实时控制混匀过程,进而控制终产品质量。戚淑叶等[49]使用多元线性回归构建阿莫西林胶囊原料中阿莫西林闭环二聚体、制粒过程失水量以及终产品中闭环二聚体增长量之间的质控函数,通过近红外光谱法实时监测关键工艺过程,可预测阿莫西林胶囊终产品的质量异动,实现在线质量控制。

3.2 在药品一测多评中的应用 在抗感染药物终产品的质量控制中,将光谱技术与机器学习结合能快速分析关键质量属性,并可实现一测多评。赵瑜等[50]利用近红外光谱技术和偏最小二乘法(partial least squares,PLS)建立定量模型,实现对头孢拉定颗粒关键质量属性水分和含量的一测双评。Lê 等[51]将近红外光谱技术与 PLSR 和判别分析等化学计量学分析方法相结合,通过直接测定塑料注射器中的药物,实现了苄青霉素、阿莫西林以及阿莫西林克拉维酸溶液的无损鉴别与定量。Vasconcelos 等[52]将近红外光谱法结合多变量传输技术,在 2 台近红外光谱仪之间进行多变量控制图传递,对不同红外光谱仪同时测定复方制剂中利福平和异烟肼含量进行评价,实现复方药剂制剂中异烟肼和利福平含量的同时测定。秦晓东等[53]利用 PLS 法建立水分定量模型,实现注射用头孢硫脒中水分含量的快速测定,与费休法相比,该方法具有不需要其他试剂、节约时间、操作简便等优势。

3.3 在药物晶型研究中的应用 抗感染药物存在多晶型现象,对晶型种类及其比例的控制是保证药品安全性、有效性和质量可控性以及优化生产工艺的关键。Trenfield 等[54]利用近红外光谱和在线拉曼光谱分析技术,建立 PLSR 模型,成功预测了伊曲康唑固体分散体中药物分子无定型态含量,证明近红外和拉曼光谱在非破坏测定无定型态含量方面的应用潜力。

4 AI 与大数据技术在杂质分析及杂质溯源中的应用

药品生产过程中杂质可能来源于原辅料、生产工艺、设备残留、降解产物,其种类和水平直接关系到药品是否符合药典标准和国际法规。在药品生产的精细化控制需求下,杂质溯源与杂质精准量化已成为突破质量控制瓶颈的关键路径。通过杂质分析与溯源,可以识别杂质产生的环节,优化工艺参数,减少风险,并在出现质量偏差时快速定位问题来源,防止大规模召回,保障患者用药安全。随着药物合成工艺复杂化及质量标准日趋严格,传统分析方法在处理多组分共存、痕量杂质干扰及实时在线监测时面临显著挑战。

4.1 在杂质分析中的应用 AI 建模技术通过整合机器学习算法与光谱/色谱数据,能够高效鉴别复杂体系中杂质并进行定量,实现对药物主成分及杂质的快速筛查。Chong 等[55]通过对药物杂质谱的分析,通过聚类分析法将 13 个阿莫西林杂质分成 5 类,构建评价模型用于阿莫西林克拉维酸钾片仿制药的工艺评价;并使用近红外漫反射光谱结合 PLSR 和聚类分析法,建立阿莫西林克拉维酸钾片中阿莫西林、克拉维酸、水分及杂质阿莫西林闭环二聚体定量模型和分类模型,有助于快速全面地控制片剂质量。Naguib 等[56]针对诺氟沙星与替硝唑中杂质 2-甲基-5-硝基-1*H*-咪唑进行分析,比较了 PLSR 和 SVR 这 2 种模型,研究结果表明,2 种模型均展现出高度的特异性与准确性,但 PLSR 模型更加高效简便。

4.2 在杂质溯源中的应用 在杂质溯源过程中,AI 基于多维工艺参数和质量检测数据的机器学习模型分析杂质形成的关键因素,实现趋势预测和风险预警,提升溯源效率。赵瑜等[57]发明了一种基于大数据分析技术的工艺杂质与降解杂质关系的分析方法,通过典型相关分析方法计算工艺杂质、典型杂质相关变量和降解杂质间的关系数,再通过关系数筛选构建各类杂质、典型杂质相关变量和各类降解杂质间的传递关系,从而判断工艺杂质和降解杂质间的相关度,该方法可以深入挖掘工艺杂质和降解杂质之间的相关关系,为药物关键杂质的控制和工艺优化提供科学依据。此外,赵瑜等[58]利用近红外光

谱法结合调制差示扫描量热法进行模式识别,获得头孢硫脒表观晶型分类信息,为大数据分析提供有效参数;并发明了一种与晶型相关杂质的专利,获得晶型与杂质的传递关系,在没有晶型标准品的情况下获得混晶药物中的相对最稳定晶型[59]。

在发酵类抗生素的质量控制研究中,控制酶或蛋白残留是保障药品安全性的重要环节之一。2010年,欧洲 EMA 制定关于发酵类及半合成类抗生素有关杂质质量控制标准,该类抗生素的杂质应根据要求制定一般性的杂质阈值,精确控制发酵类抗生素质量[60]。近日,国家药品监督管理局药品审评中心发布《发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质限度制定指导原则》,要求发酵类产品生产须明确该产品有关物质的报告限度、鉴定限度和界定限度[61]。王琰等[62]开发了高通量红外光谱青霉素 G 酰基转移酶菌属溯源分析方法,建立了基于青霉素 G 酰基转移酶特征变量的加权 KNN 判别模型,结合蛋白质组学质谱法结果,同时也实现对不同青霉素 G 酰基转移酶进行菌属来源分类。

5 AI 与大数据技术在药品监管科学中的应用

目前,众多国际先进药品监管机构均发布 AI 相关药品监管政策与指导原则,同步推动智能化监管,明确指出数据驱动及实时监控的药物质量控制发展方向,体现了药品质量监管中使用大数据和药物信息学的发展趋势,推进监管科学发展,提升药品监管效率并促进科学决策[63]。美国 FDA 公布了关于 AI 在药品生产中应用的监管考量领域和潜在的政策发展,旨在推动行业内的技术革新[64]。国家药品监督管理局发布了《药品监管人工智能典型应用场景清单》,探讨了 AI 在药品监管领域的多种应用场景,包括准入审批、日常监管和辅助决策等多方面[65]。

5.1 相关标准 在制药行业智能化与监管科学深度融合的背景下,质量控制理念和监管要求逐渐从传统的终端检测向全过程控制转变,各类指导原则相继出台,为行业提供了系统性的质量保障框架。2004 年,美国 FDA 提出关于 PAT 的制药工业指导原则,并开始重视质量源于设计(quality by design,QbD)理念,即在药物生产及设计阶段就深入考虑质量因素,通过设计优化和过程控制确保产品质量的稳定性和可靠性[66]。

ICH 药物研发指导原则(Q8)提出实时放行测试(real-time release testing,RTRT)原则:“基于过程数据,评估与确保中间品和最终产品的质量”[67]。在进入制药工业 4.0 的时代背景下,制药行业正在从人工决策的控制转向先进的过程控制,以过程大数据和 AI 建模实现自动控制过程化,以过程分析方法作为连续过程中的监测工具,利用 AI 所得到的监测数据实现药物全生命周期的质量控制。此外,ICH 分析方法开发指南(Q14)明确鼓励并支持在分析程序开发中应用多变量模型和先进的 AI 算法,并为这些数据驱动技术的合规应用提供了监管框架[68]。

为了应对药品质量监督的效率、一致性和客观性等方面的挑战,并充分利用行业的新兴技术,美国 FDA 于 2017 年开始探索并建立了知识辅助评价和结构化申请系统,该系统将药品申请的评价从非结构化文本转变为基于问题的监管和技术评价,从而提高监管决策的一致性和客观性[69]。

对于化学计量学及 PAT,《美国药典》《欧洲药典》及《中华人民共和国药典》均提出相关标准,共同推动了制药过程从“终点检测”向“过程控制”的转型。《美国药典》明确 PAT 工具标准与模型验证要求,《欧洲药典》通过专项指南对接 ICH 质量体系,《中华人民共和国药典》则增订多变量统计过程控制指导原则及化学计量学指导原则,探索本土化创新。

由此可见,各国药品监管机构和药典均在推动质量管理模式的变革,强调通过先进的 PAT 和智能化方法实现药物全生命周期的质量保障,为制药工业的现代化发展奠定了坚实基础。

5.2 在仿制药一致性评价/再评价中的应用 仿制药是指与原研药在剂量、效力、安全性、质量、功能、指示以及适应证等主要方面一致的仿制药品。与原研药相比,仿制药的价格水平相对低廉,具有很明显的价格竞争优势,拥有良好的经济效益和社会效益。当前在新兴医药市场中,仿制药不仅可以降低医疗费用,还可以提高药品可及性。大多数仿制药品种年生产批次多,为弥补标准检验的不足,可通过机器学习建模的方式针对性开发出快速评价仿制药质量一致性的方法,为药品监管提供更为严格的标准。

尚博扬等[70]建立阿苯达唑片参比制剂近红外一致性模型,使用该模型预测结果与体外溶出曲线相比,证明预测结果准确率高,所建立一致性检验模型可以区分参比制剂与仿制制剂,也可用于仿制药品质量与疗效一致性评价的快速比对分析。

陈春晓等[71]利用近红外漫反射光谱分析技术,建立注射用美洛西林钠舒巴坦钠的一致性检验模型,选取 3 家生产企业分别建立一致性检验模型并

进行验证,3 个模型均能够有效区分参考图谱和验证图谱,所建立方法准确、可靠、有效,可用于注射用美洛西林钠舒巴坦钠药品快速筛查。

赵瑜等[72-73]构建了一个以关键评价属性为核心的描述性分析模型,用于定量表征药品生产过程中涉及的关键过程指标,包括均值分布、批间差异及异常质量发生概率,并引入了一种改良型统计过程控制方法,结合交互作用检验,建立了可视化的质量风险评估规则体系,通过该策略,研究实现了对仿制药一致性评价、工艺风险识别与质量趋势跟踪的整合性分析。赵瑜等[74-75]进而构建了基于云平台的药品评价系统,该系统通过前端交互模块采集药品原始数据及待评价药品的评价请求,将数据传输至后台运算模块,后台运算模块基于评价请求与药品原始数据生成评价结果,并将原始数据与评价结果同步至数据存储模块进行持久化保存,相较于传统方法,该系统通过多源数据整合与模块化架构设计,显著提升了药品评价的客观性与准确性。赵瑜等[76]还建立了一种基于严重不良反应数据的药品关键质量属性筛选方法,在对同一品种下不同产品严重不良反应风险等级划分的基础上,从总体的角度建立逻辑回归模型,提示药品的质量属性与严重不良反应发生概率之间可能存在的关联,为进一步开展毒理学研究和药品质量标准研究提供方向,对药品工艺改进和药品质量标准提高具有指导意义和应用价值。

5.3 在药品快速质量筛查中的应用 伪劣药品是伪造或不符合质量标准和规格要求的药品,通常采用不良生产手段制作或缺乏质量控制。伪劣药品的快速质量筛查和不同厂家药品的快速鉴别对于药品监管具有重要意义。近红外光谱技术因其分析速度快以及受外界因素影响小等优点,已经广泛应用于药品检测上,将近红外光谱分析法和化学计量学、机器学习方法相结合的技术应用于光谱无损快速类别分析,能达到药品高效、快速鉴别的目的。

郑安兵等[77]研究提出一种 VAE 模型,成功分类和识别 29 个厂家生产的 4 种药物,包括盐酸二甲双胍片、盐酸氯丙嗪片、马来酸氯苯那敏片、头孢呋辛酯片,开展多类别分类和识别实验,该算法具有优异的分类性能、良好的稳健性和可扩展性。秦晓东等[53]采用聚类分析模型与模式识别模型,以计算光谱距离作为定性依据对注射用头孢硫脒按不同原料来源进行分类,实现制剂原料药来源快速分类鉴别,模型准确性好。张钦燕[78]利用表面增强拉曼光谱结合人工神经网络算法(artificial neural network,ANN)和 PLS,建立了抗病毒药物更昔洛韦、喷昔洛韦和盐酸伐昔洛韦的定量预测模型,实现了对 3 种药物的快速灵敏检测。

由于药物的近红外光谱数据存在谱间重合、共线性和噪声等问题,对近红外光谱模型的性能产生消极影响,路皓翔等[79]提出了一种利用最小角回归(least angle regression,LAR)与竞争性自适应重加权采样(competitive adaptive reweighted sampling,CARS)相结合的近红外光谱变量选择方法,该方法可去除无关特征波长,使用该方法鉴别不同厂家头孢克肟片,经 LAR-CARS 筛选出的变量建立的 SVM 分类模型精度最高达 100%。

Yabré 等[80]将红外光谱法结合主成分分析,并在主成分分析结果基础上建立数据驱动的软独立建模分类法(data-driven soft independent modeling of class analogy,DD-SIMCA),对蒿甲醚本芴醇片剂进行药物真伪鉴别,研究表明该方法能够特异性地识别药品名称并快速检测伪劣。

李灵巧等[81]以加替沙星、洛美沙星、诺氟沙星药物为样品,提出一种将深度学习应用到拉曼光谱的新方法,即使用深度卷积生成对抗网络(deep convolutional generative adversarial networks,DCGAN)提取药物拉曼光谱内部特征,并输入 CNN 模型进行分类,实验得到 98.52% 的分类准确率,可有效实现药品分类。此外,DCGAN 还可以扩充数据集的样本量,有效减少人力和时间成本。

6 挑战及展望

AI 与大数据的快速发展以及与抗感染药物跨领域的深度融合正在逐步改变传统的药物研究模式。然而,这一过程中也面临诸多挑战:罕见病原体的数据稀缺性使得 AI 模型的训练和验证面临困难,导致模型泛化能力不足,难以适应复杂多变的病原体环境[82]。此外,数据共享机制的缺乏和标准化工作的不足,使得不同来源的数据难以整合,限制了研究的深度和广度[83]。跨学科融合是未来抗感染药物研究的一个重要方向,通过多学科与 AI 结合,分析大量的生物及化学信息数据,进行药物活性分子筛选、药物耐药机制研究及广谱抗感染药物发现相关研究,从而加速抗感染药物的研发进程。

部分国外企业已将 PAT 成功应用于药品生产与质量控制过程,国内的相关研究也逐渐取得较大的观念突破,正在从生产质量一致性与 QbD 理念角度提

升科学管理和风险管理能力[84]。AI 与大数据在抗感染药品连续制造与质量控制上也存在很多必须克服的问题,例如:针对不同检测要求如何选择数据处理的具体方式、如何保证数据安全可靠性、模型在不同条件下的有效传递问题、PAT 相关硬件设施与软件程序在稳定运行程度以及操作灵活性上是否达到相应要求以及过程分析工具和模型在药品全生命周期阶段的应用性能能否维持稳定统一等[85]。AI 系统的性能表现高度依赖于训练数据的质量与多样性。因此,为确保药品生产过程质量控制的有效性,亟须针对 AI 系统的应用开展全面测试与研究,以验证其输出数据的可靠性与精确性。未来,随着算法透明性提高、数据质量改善,AI 及大数据技术将推动抗感染药物质量控制实现更高效、更精准的发展。

[参 考 文 献]

[1] 缪晓辉. 抗感染药物研究新进展与临床应用[J]. 药学进展, 2021, 45(6): 401 - 402.

[2] 张健, 徐海华. 抗生素类药物临床应用现状及作用机制分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(6): 999 - 1001, 1011.

[3] 宋建, 都鹏飞. 抗病毒药物作用机制的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(21): 3971 - 3973.

[4] 刘锦燕, 郑彧鸣, 项明洁. 新型抗真菌药物研发进展及其作用靶点机制[J]. 中国感染与化疗杂志, 2023, 23(1): 121 - 125.

[5] 胡慧玲. 抗寄生虫药物的作用机制及对机体的不良反应[J]. 养殖技术顾问, 2010(8): 93.

[6] 艾凤庭, 刘艳春. β-内酰胺类抗生素在儿童呼吸道感染性疾病治疗中的应用价值分析[J]. 系统医学, 2024, 9(17): 137 - 140.

[7] 李媛媛. 喹诺酮类抗生素治疗老年感染性疾病的临床药学研究[J]. 黑龙江医药, 2024, 37(3): 574 - 577.

[8] 汤雨晴, 郑维义. 抗疟疾药物的研究现状与发展[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(8): 961 - 966.

[9] MÄSER P, BERNHARD S, BRUN R, *et al*. Key contributions by the Swiss tropical and public health institute towards new and better drugs for tropical diseases[J]. *Chimia*, 2023, 77(9): 593 - 602.

[10] World Health Organization. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022[M]. World Health Organization, 2022.

[11] 胡昌勤. "抗生素药品质量控制与评价专辑": 强化市场监管, 助力产业发展[J]. 中国抗生素杂志, 2023, 48(3): 236 - 238.

[12] 中共中央, 国务院. 中共中央国务院印发《质量强国建设纲要》[N]. 人民日报, 2023 - 02 - 07(001).

[13] 胡昌勤. 特邀主编点评: 现代药物质量控制与评价[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(3): 27.

[14] LIN K, YANG Y, CHENG F. A Molecular Image-based Explainable Artificial Intelligence Framework Identifies Novel Candidate Antibiotics[EB/OL]. (2024 - 07 - 09)[2024 - 12 - 01]. https://doi.org/10.1101/2024.07.08.602516.

[15] CESARO A, BAGHERI M, TORRES M, *et al*. Deep learning tools to accelerate antibiotic discovery[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2023, 18(11): 1245 - 1257.

[16] CHOO HY, WEE J, SHEN C, *et al*. Fingerprint-enhanced graph attention network (FinGAT) model for antibiotic discovery[J]. *J Chem Inf Model*, 2023, 63(10): 2928 - 2935.

[17] TORRES MDT, ZENG YM, WAN FP, *et al*. A generative artificial intelligence approach for antibiotic optimization[EB/OL]. (2024 - 11 - 28). https://doi.org/10.1101/2024.11.27.625757.

[18] MA Y, GUO ZY, XIA BB, *et al*. Identification of antimicrobial peptides from the human gut microbiome using deep learning[J]. *Nat Biotechnol*, 2022, 40(6): 921 - 931.

[19] BILAL H, KHAN MN, KHAN S, *et al*. The role of artificial intelligence and machine learning in predicting and combating antimicrobial resistance[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2025, 27: 423 - 439.

[20] NAYAK DSK, MAHAPATRA S, ROUTRAY SP, *et al*. aiGeneR 1.0: an artificial intelligence technique for the revelation of informative and antibiotic resistant genes in Escherichia coli[J]. *Front Biosci*, 2024, 29(2): 82.

[21] HUANG DC, YANG MX, ZHENG WX. Integrating AI and deep learning for efficient drug discovery and target identification[J]. *J AI Powered Med Innov*, 2024, 2(1): 44 - 63.

[22] PANG YX, YAO LT, JHONG JH, *et al*. AVPIden: a new scheme for identification and functional prediction of antiviral peptides based on machine learning approaches[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6): bbab263.

[23] MSWAHILI ME, NDOMBA GE, KIM YJ, *et al*. Relational graph convolution network with multi features for anti-COVID-19 drugs discovery using 3CLpro potential target[J]. *Curr Bioinform*, 2025, 20(1): 18 - 30.

[24] TIMMONS PB, HEWAGE CM. ENNAVIA is a novel method which employs neural networks for antiviral and anti-coronavirus activity prediction for therapeutic peptides[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(6): bbab258.

[25] NOVIANDY TR, MAULANA A, IDROES GM, *et al*. Machine learning for antiviral drug discovery: application of XGBoost-TPE for predicting bioactivity of hepatitis C inhibitors[C]//2024 International Conference on Electrical Engineering and Informatics (ICELTICs). 2024: 62 - 67.

[26] 梁积浩. 利用机器学习发掘新型抗病毒活性化合物[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2023.

[27] JIN WG, STOKES JM, EASTMAN RT, *et al*. Deep learning identifies synergistic drug combinations for treating COVID-19[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(39): e2105070118.

[28] MUELLER SW, KEDZIOR SK, MILLER MA, *et al*. An overview of current and emerging antifungal pharmacotherapy for invasive fungal infections[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(10): 1355 - 1371.

[29] SINGH V, SHRIVASTAVA S, KUMAR SINGH S, *et al*. Accelerating the discovery of antifungal peptides using deep temporal convolutional networks[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(2): bbac008.

[30] ZHANG J, YANG LB, TIAN ZQ, *et al*. Large-scale screening of antifungal peptides based on quantitative structure-activity relationship[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2021, 13(1): 99 - 104.

[31] AHMAD A, AKBAR S, TAHIR M, *et al*. iAFPs-EnC-GA: Identifying antifungal peptides using sequential and evolutionary descriptors based multi-information fusion and ensemble learning approach[J]. *Chemom Intell Lab Syst*, 2022, 222: 104516.

[32] SHARMA R, SHRIVASTAVA S, KUMAR SINGH S, *et al*. Deep-AFPpred: identifying novel antifungal peptides using pretrained embeddings from seq2vec with 1DCNN-BiLSTM[J]. *Brief Bioinform*, 2022, 23(1): bbab422.

[33] KARADZAS MT, MICHEL AH, MOSBACH A, *et al*. SATAY-based chemogenomic screening uncovers antifungal resistance mechanisms and key determinants of ATI-2307 and chitosan sensitivity[EB/OL]. (2024 - 09 - 20). https://doi.org/10.1101/2024.09.20.614104.

[34] SHAO YK, SHAO J, DE HOOG S, *et al*. Emerging antifungal resistance in Trichophyton mentagrophytes: insights from susceptibility profiling and genetic mutation analysis[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2025, 14(1): 2450026.

[35] KWOFIE SK, AGYENKWA-MAWULI K, BRONI E, *et al*. Prediction of antischistosomal small molecules using machine learning in the era of big data[J]. *Mol Divers*, 2022, 26(3): 1597 - 1607.

[36] HARIGUA-SOUIAI E, OUALHA R, SOUIAI O, *et al*. Applied machine learning toward drug discovery enhancement: leishmaniases as a case study[J]. *Bioinform Biol Insights*, 2022, 16: 11779322221090349.

[37] ZHANG HR, GUO JT, LI HY, *et al*. Machine learning for artemisinin resistance in malaria treatment across *in vivo-in vitro* platforms[J]. *iScience*, 2022, 25(3): 103910.

[38] KESHAVARZI ARSHADI A, SALEM M, COLLINS J, *et al*. DeepMalaria: artificial intelligence driven discovery of potent antiplasmodials[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10: 1526.

[39] BORBA JVB, SALAZAR-ALVAREZ LC, FERREIRA LT, *et al*. Innovative multistage ML-QSAR models for malaria: from data to discovery[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2024, 15(8): 1386 – 1395.

[40] LINCIANO P, QUOTADAMO A, LUCIANI R, *et al*. High-throughput phenotypic screening and machine learning methods enabled the selection of broad-spectrum low-toxicity antitrypanosomatidic agents[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(22): 15230 – 15255.

[41] ICH. Q13 Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products[S]. 2022.

[42] 赵瑜, 邵学广, 尹利辉. 化学计量学指导原则在我国制药行业中的需求分析[J]. 中国药品标准, 2024, 25(1): 5 – 9.

[43] 刘露霞, 肖金发. 机器视觉与深度学习在药品质量控制中的研究进展[J]. 大众标准化, 2025(8): 21 – 23.

[44] 邹文博, 周桂勤, 罗苏秦, 等. 过程分析技术在制药连续制造的质量控制策略[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(10): 937 – 946.

[45] 易夏, 冯艳春, 胡昌勤, 等. 近红外光谱法探索在线监测注射用五水头孢唑林钠干燥过程中的水分含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(7): 558 – 564, 574.

[46] 黄磊, 韩明芬. 智能制造技术在青霉素类药物生产车间的应用探索[J]. 张江科技评论, 2025(2): 99 – 101.

[47] FAZEKAS B, PÉTERFI O, GALATA DL, *et al*. Process analytical technology based quality assurance of API concentration and fiber diameter of electrospun amorphous solid dispersions[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, 204: 114529.

[48] 王小亮, 张秉华, 邓玉龙, 等. 诺氟沙星胶囊近红外在线质量控制初探[J]. 中国药业, 2022, 31(14): 83 – 88.

[49] 戚淑叶, 黄伟明, 王德刚, 等. 阿莫西林胶囊生产过程质量控制方案初探[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(6): 575 – 580.

[50] 赵瑜, 朱俐, 尹利辉. 近红外光谱法分析头孢拉定颗粒的关键质量属性及对其量值的测定[J]. 中国抗生素杂志, 2022, 47(2): 203 – 209.

[51] LÊ LMM, EVELEIGH L, HASNAOUI I, *et al*. Rapid discrimination and determination of antibiotics drugs in plastic syringes using near infrared spectroscopy with chemometric analysis: Application to amoxicillin and penicillin[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 138: 249 – 255.

[52] VASCONCELOS DE ANDRADE EW, DE LELIS MEDEIROS DE MORAIS C, LOPES DA COSTA FS, *et al*. A multivariate control chart approach for calibration transfer between NIR spectrometers for simultaneous determination of rifampicin and isoniazid in pharmaceutical formulation[J]. *Curr Anal Chem*, 2018, 14(5): 488 – 494.

[53] 秦晓东, 朱俐, 赵瑜, 等. 近红外光谱法快速分析注射用头孢硫脒[J]. 中国药师, 2020, 23(10): 2052 – 2056.

[54] TRENFIELD SJ, JANUSKAITE P, GOYANES A, *et al*. Prediction of solid-state form of SLS 3D printed medicines using NIR and Raman spectroscopy[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3): 589.

[55] CHONG XM, ZOU WB, YAO SC, *et al*. Rapid analysis of the quality of amoxicillin and clavulanate potassium tablets using diffuse reflectance near-infrared spectroscopy[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(4): 1311 – 1317.

[56] NAGUIB IA, ABDELALEEM EA, HASSAN ES, *et al*. Partial least squares and linear support vector regression chemometric models for analysis of Norfloxacin and Tinidazole with Tinidazole impurity[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2020, 239: 118513.

[57] 赵瑜, 王晨, 胡昌勤, 等. 基于大数据分析技术的工艺杂质与降解杂质关系的分析方法: CN119811549B[P]. 2025 – 08 – 01.

[58] 赵瑜, 秦晓东, 朱俐, 等. 注射用头孢硫脒多晶型表征方法的研究[J]. 中国抗生素杂志, 2020, 45(3): 286 – 292.

[59] 赵瑜, 胡昌勤, 孙会敏, 等. 混晶类多晶型药物的表观晶型与杂质形成相关关系分析方法: 中国, CN119780366B[P]. 2025 – 07 – 18.

[60] European Medicines Agency (EMA). Guideline on setting specifications for related impurities in antibiotics[EB/OL]. (2012 – 06 – 30)[2025 – 08 – 13]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-guideline-setting-specifications-related-impurities-antibiotics_en.pdf.

[61] 国家药品监督管理局药品审评中心. 发酵或半合成化学仿制药抗生素有关物质限度制定指导原则[EB/OL]. (2025 – 07 – 30)[2025 – 08 – 13]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/bec0e0dcee2419aca4c59c79063ffcb8.

[62] 王琰, 张培培, 赵瑜. 基于加权 KNN 的高通量红外光谱法溯源分析青霉素 G 酰基转移酶菌属分类[J]. 光谱学与光谱分析, 2025, 45(4): 1008 – 1014.

[63] FU LX, JIA GS, LIU ZM, *et al*. The applications and advances of artificial intelligence in drug regulation: a global perspective[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1): 1 – 14.

[64] U.S. Food and Drug Administration. Artificial intelligence in drug manufacturing[EB/OL]. (2023 – 03 – 02)[2024 – 07 – 15]. https://www.fda.gov/media/165743/download.

[65] 国家药品监督管理局综合司. 人工智能在药品监管领域典型应用场景名单[EB/OL]. (2024 – 06 – 13)[2024 – 07 – 15]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypqtggtg/20240613143003179.html.

[66] AFNAN AA. PAT-A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance[D]. Denmark: University of Southern Denmark, 2004.

[67] BERRIDGE JC. ICH Q8: Pharmaceutical development[C]// Pharmaceutical Quality Forum. Arlington: CASSS, 2004: 1 – 22.

[68] BORMAN P, HAMILTON P, DIERICK JF. ICH Q14 analytical procedure development[M]//ERMER J, MCB, MILLER JH. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice. 2nd ed. Weinheim: Wiley-VCH, 2025: 217 – 235.

[69] 陈思, 许真玉, 石靖. 美国 FDA 现代化仿制药质量评价系统 KASA 介绍[J]. 药物评价研究, 2023, 46(10): 2071 – 2075.

[70] 尚博扬, 石思佳, 翟宇, 等. 近红外光谱法对阿苯达唑片进行一致性评价的研究[J]. 宁夏医学杂志, 2019, 41(8): 730 – 732.

[71] 陈春晓, 吴宏伟. 注射用美洛西林钠舒巴坦钠近红外一致性检验模型的建立[J]. 海峡药学, 2021, 33(5): 63 – 64.

[72] ZHAO Y, HU CQ, YAO SC, *et al*. A strategy for population pharmaceutical quality assessment based on quality by design[J]. *J Pharm Anal*, 2021, 11(5): 588 – 595.

[73] 赵瑜, 胡昌勤, 姚尚辰, 等. 一种仿制药品的工艺评价方法和系统: 中国, CN110147939B[P]. 2022 – 04 – 08.

[74] 赵瑜, 天津九光科技发展有限责任公司. 药品质量大数据评价系统(DQBES)[Z]. 2020.

[75] 赵瑜, 李悝, 胡昌勤, 等. 应用于云平台的药品评价系统及方法: 中国, CN113705942B[P]. 2024 – 05 – 21.

[76] 赵瑜, 王琰, 胡昌勤, 等. 基于严重不良反应数据的药品关键质量属性筛选方法: 中国, CN119811696B[P]. 2025 – 10 – 31.

[77] 郑安兵, 杨辉华, 潘细朋, 等. 基于近红外光谱和变分自编码建模鉴别多类药物(英文)[J]. 光谱学与光谱分析, 2020, 40(12): 3946 – 3952.

[78] 张钦燕. 表面增强拉曼光谱结合化学计量学方法用于三种核苷类抗病毒药物的快速定量分析研究[D]. 成都: 四川大学, 2021.

[79] 路皓翔, 张静, 李灵巧, 等. 最小角回归结合竞争性自适应重加权采样的近红外光谱波长选择[J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(6): 1782 – 1788.

[80] YABRÉ M, FEREY L, SAKIRA AK, *et al*. Green analytical methods of antimalarial artemether-lumefantrine analysis for falsification detection using a low-cost handled NIR spectrometer with DD-SIMCA and drug quantification by HPLC[J]. *Molecules*, 2020, 25(15): 3397.

[81] 李灵巧, 李彦晖, 殷琳琳, 等. 基于 DCGAN 的拉曼光谱样本扩充及应用研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2021, 41(2): 400 – 407.

[82] LIANG LK, HU JF, SUN G, *et al*. Artificial intelligence-based pharmacovigilance in the setting of limited resources[J]. *Drug Saf*, 2022, 45(5): 511 – 519.

[83] KUSH RD, WARZEL D, KUSH MA, *et al*. FAIR data sharing: The roles of common data elements and harmonization[J]. *J Biomed Inform*, 2020, 107: 103421.

[84] AL MESLAMANI AZ, SOBRINO I, DE LA FUENTE J. Machine learning in infectious diseases: potential applications and limitations[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2362869.

[85] 省盼盼, 罗苏秦, 尹利辉. 过程分析技术在药品生产过程中的应用[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(5): 748 – 757.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 – 12 – 02