

· 综述 ·

独立组分分析的十种算法综述及其在药物分析中的应用

宋清^{1,2}, 陆峰¹ (1. 第二军医大学药学院药物分析教研室, 上海 200433; 2. 解放军 211 医院药剂科, 黑龙江 哈尔滨 150080)

[摘要] 对独立组分分析的原理和应用进行了综述。首先, 概要叙述独立组分分析的产生背景和发展前景, 简要介绍和评述了独立组分分析的定义、基本原理以及其中的十种算法; 然后对独立组分分析在药物分析方面的实际应用进行了讨论。

[关键词] 独立组分分析; 化学计量学; 药物分析; 盲源分离

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)01-0001-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.01.001

Application of ten independent component analysis methods in pharmaceutical analysis

SONG Qing^{1,2}, LU Feng¹ (1. Department of Drug Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy, the 211th Hospital of PLA, Harbin 150080, China)

[Abstract] The principles and applications of ICA methods were reviewed. Firstly, a summary of the background and development prospects of the ICA were described, the definition, basic principles, and ten algorithms of ICA were briefly introduced, and then the practical application of the ICA in pharmaceutical analysis was discussed.

[Key words] independent component analysis; chemometrics; pharmaceutical analysis; blind source separation

独立组分分析^[1] (independent component analysis, ICA) 是 20 世纪 90 年代提出的一种解决盲源信号分离问题的有效的信号处理方法, 其模型最早是作为线性混合的盲信号分离问题 (如鸡尾酒会问题) 提出的。它是在既不知道源信号的分布, 又不知道源信号的混合模型的情况下, 仅利用一组已知的源信号的混合信号来恢复或提取独立的源信号。其目的是把混合信号分解为相互独立的成分, 强调分解出来的各分量相互统计独立, 而不仅仅是主成分分析 (PCA) 所要求的相互正交^[2-4]。ICA 作为基于高阶统计量的信号处理方法, 能够抑制高斯白色和有色噪声, 并能分解出相互独立的非高斯信号, 因而具有较 PCA 更为广泛的应用价值, 受到了学术界的广泛关注, ICA 在特征提取、生物医学信号处理、语音信号处理、图像处理及人脸识别等方面得到了广泛的应用, 在光谱处理方面也逐渐显示了它的强大作用。近几年, ICA 在药物分析中的应用得到的

很大的发展, 被成功应用于各类数据的解析^[5]。

1 ICA 的定义和基本原理

在统计学中, 独立组分分析是一种利用统计原理进行计算的方法。它是一个线性变换。这个变换把数据或信号分离成统计独立的非高斯信号源的线性组合。独立组分分析是盲信号分离的一种特例。

令 s 为 n 个原始独立组分信号 $s = (s_1, s_2, \dots, s_n)^T$, 假定观察到 m 个 ($m \geq n$) 原始信号的线性组合 $x = (x_1, x_2, \dots, x_m)^T$, 则有 $x_j = a_{j1}s_1 + a_{j2}s_2 + \dots + a_{jn}s_n$ ($j = 1, 2, \dots, m$), 可以表示为:

$$x = As \quad (1)$$

A 为 $m \times n$ 的混合矩阵。当这种观察进行了 k 次, 则上式为

$$X = AS \quad (2)$$

式中, X 为 $k \times m$ 矩阵, S 为 $n \times k$ 矩阵。我们把式 (2) 称为 ICA 模型^[6]。该模型是 1 个生成模型, 即它表明了观测信号 (测得的 m 条光谱) 是如何由 n 条未知的源信号通过系数 A 混合而成, 而这些源信号的估计则称为独立成分 (independent components, ICs)。

ICA 方法的目的是在混合矩阵 A 和源信号 s 未知的情况下, 仅利用源信号间是统计独立的这一假

[基金项目] 国家科技支撑计划项目 (2008BAI55B06); 上海科学技术委员会科研计划项目 (11431922502)。

[作者简介] 宋清 (1983-), 男, 硕士。Tel: 13857276834, E-mail: song_king@live.cn。

[通讯作者] 陆峰。Tel: (021) 81871261-83, E-mail: fenglufeng@hotmail.com。

设寻找一个线性变换矩阵 W (解混矩阵) 对 x 进行线性变换, 得到 n 维输出向量 Y ($Y = W^T X$), 使 Y 尽可能地逼近源信号成为对独立分量 s 的一个估计。

寻找 W 可以归结为 2 步: 目标函数选择和寻优算法。ICA 方法的稳健性主要取决于目标函数的选择, 而算法的收敛速度、占用内存情况则主要依赖于优化。非高斯程度可以作为逐次提取独立分量的判据, 而度量信号的非高斯程度的方法有负熵、峭度、互信息等^[7]。近年来, 各国学者已相继提出多种不同的 ICA 算法, 本文简要介绍其中的十种算法。

2 ICA 的十种算法

2.1 FastICA 算法简介 FastICA (fast independent component analysis, 快速独立组分分析) 也称固定点算法 (Fixed-Point), 以其收敛速度快、分离效果好被广泛应用于信号处理领域。该算法对任何类型的数据都适用, 同时它的存在对运用 ICA 分析高维的数据成为可能。FastICA 是由芬兰赫尔辛基大学 Hyvarinen 等人提出来的^[8-11], 是一种快速寻优迭代算法, 与普通的神经网络算法不同的是这种算法采用了批处理的方式, 即在每一步迭代中有大量的样本数据参与运算。但是从分布式并行处理的观点看该算法仍可称之为是一种神经网络算法。FastICA 算法有基于四阶累积量、基于最大似然、基于最大负熵等形式。此外, 该算法采用了固定点迭代的优化算法, 使得收敛更加快速、稳健。

2.2 EFICA 算法简介 基于经典的 FastICA 算法, Koldovsky 等提出了一个改进的版本^[12], 命名为 EFICA (efficient fast independent component analysis, 高效快速独立组分分析)。这一算法实现了通过有限的样本数据得到较高的计算精度。该算法适用于独立组分信号属于 GGD (general gaussian distribution, 广义高斯分布) 的情况, 其检测残差方差精度达到 Cramer-Rao 下界, 通过 MATLAB 计算机语言实现其计算复杂程度大约相当于普通 FastICA 的 3 倍。与 JADE 算法和非参数修改的 ICA 算法相比, EFICA 在仿真方面显示了其优越的性能。

2.3 SNICA 算法简介 光谱的特异性需要恰当的算法来寻找混合物中最小相关的组分, Astakhov 等提出了一种由 ICA 衍生出来的方法, 即 SNICA^[13] (stochastic non-negative independent component analysis, 随机非负独立组分分析)。这种方法与非负条件下产生信号的互信息最小值问题的有效分离结合起来, 排除了利用主成分分析方法进行去相关的必要性, 并且找到了相关组分分析的解决办法。SNICA 是从对非负信号和峰值接近 0 的强度分布函数

最佳值 (光谱数据的典型情况) 的分析发展起来的, 这种算法是基于蒙特卡罗最小值和仿真退火算法来减少错误结果的。

Monakhova 等将 SNICA 和 MILCA 方法用于紫外光谱, 对芳香族化合物、维生素和氨基酸等混合体系, 其分离效果优于传统的 ICA 方法^[14] (RADICAL, JADE 和 FastICA 等)。

2.4 MILCA 算法简介 基于互信息 (mutual information, MI)^[15], Astakhov 等提出了 MILCA (mutual information least dependent component analysis, 互信息最小相关组分分析), 并将其用于光谱分析^[14], 也实现了从多组分线性混合物中盲源提取单组分纯光谱和含量信息, MILCA 是通过最近邻域算法和精准的数值估计互信息值, 并且不用对纯信号源的独立分布做出假设。分析表明, 通过二阶导数进行线性滤波有效降低了重叠光谱波段所致的相关性, 有利于分解成纯光谱, 配合交替最小二乘法 (ALS) 的后处理, 在一系列的仿真和试验混合体系包括复杂生物材料的光谱 (红外和拉曼光谱) 问题, MILCA 的分离性能达到或超越了一些专业的化学计量学算法^[16]。

2.5 JADE 算法简介 Cardoso 等基于累积矩阵的联合对角化, 发展了一种离线的 ICA 算法, 命名为 JADE^[17] (Jacobi's diagonalization, 联合近似对角化算法), 通过快速的对联合对角化的优化, 在 2 阶和 4 阶的累积量上得到了较好的统计结果。该算法的优势是它的应用是现成的 (无需参数的调整)。目前其程序的薄弱点是来源 (但不包括传感器) 的数量受实际情况 (可用内存) 的限制, 这取决于运算计算机上的配置。JADE 算法最初被开发来处理复杂的信号, 比如应用在数字通信方面。现在做了一些调整, 已成功地应用于实测数据的处理, 如机场雷达和生物医学信号 (心电图、脑电图和多电极神经录音) 等。

2.6 RADICAL 算法简介 基于高效的熵估计, Learned-Miller 等提出了一种新的独立组分分析的算法, 命名为 RADICAL (robust accurate direct independent components analysis algorithm, 稳健、准确、直接的独立组分分析方法)^[18]。和许多以前的方法一样, 根据估计的联合分布和边缘分布结果之间的 Kullback-Leibler 距离, 该算法最大限度地直接分离独立成分。这种方法与统计学高效的熵估计配对, 特别之处是, 该算法使用的熵估计是一致的, 具有快速收敛的性质。和其他的 ICA 算法相比, RADICAL 算法简单、直观, 计算效率高, 但是, 此算法对异常值的估计相对不敏感。

2.7 Kernel-ICA 算法简介 对比函数 (contrast function) 可以衡量各组分量间的统计相关性,它的选择是 ICA 的重要步骤,对比函数通过对组分和可能的最小化的解混矩阵的估计来实现独立组分的分离。传统的各种 ICA 算法都以单一固定的非线性期望函数作为对比函数, Bach 等提出了 Kernel ICA^[19] (kernel independent component analysis, 核独立组分分析), 该算法是在再生核希尔伯特空间中, 用满足 Mercer 条件的核函数代替两输入向量间的内积运算来实现非线性变换, 因此, 不需要构造出非线性变换的具体形式。

2.8 Linear and Nonlinear ICA 算法简介 当信号系统属于线性系统时, 盲源分离的效果比较理想。但是由于实际的信号系统大多属于非线性系统, 这样由线性模型得到的盲源分离效果就会产生较大的误差。非线性盲源分离 ICA 算法是线性化 ICA 的扩展, 即在线性模型基础上引入非线性运算。

多层感知器 (multilayer perceptron, MLP) 是目前应用最广泛的神经网络结构, 它在非线性 ICA 的无监督学习中有着很好的应用背景, Marton-Clemente 等人正是采用双隐层 MLP 结构, 通过极小化 MLP 输出的互信息解混非线性模型^[20]。Almeida 等提出的 MISEP 算法适用于 Linear and Nonlinear ICA (linear and nonlinear independent component analysis, 线性和非线性独立组分分析), 它是 Infomax 算法的

扩展, 通过对分量概率密度的估计, 以估计分量的互信息为目标函数, 实现非线性 ICA。

2.9 EGLD-ICA 算法简介 应用广义 λ 分布模型, Eriksson 提出了 EGLD-ICA^[21] (extended generalized lambda distribution-independent component analysis, 广义 λ 分布-独立组分分析), 这一模型将实际估算和理论算法联系起来, EGLD 包含了大范围的偏度和峭度, 这在工程设计和数据分析方面都有应用。EGLD 的记分函数相当于最大限度的 ICA 的对比函数, 自然梯度和固定点算法也要求 EGLD 的最大化, EGLD-ICA 在信号处理和通讯方面的应用得到了不错的结果。

2.10 Pearson-ICA 算法简介 基于偏态分布、最大似然估计和固定对比函数, Karvanen J 等提出了 FastICA 算法的一个改进版本, Pearson-ICA^[22] (pearson-independent components analysis, 皮尔森-独立组分分析), 这是一种基于互信息统计独立的盲源信号分离的方法。它在本质上采用投影的方法在数据集找到“有意义”的方向。“有意义”指的是对非高斯数据的仿真, 它可以显示出最大的非高斯迭代的投影方向, 由此解决了 ICA 的问题。Pearson-ICA 算法允许计分函数自适应建模, 皮尔森系统的灵活性, 使得它可以对非对称分布和对称分布进行仿真。

2.11 ICA 十种算法优缺点比较 将上述十种算法的优势特点和存在的不足总结如表 1。

表 1 ICA 十种算法优缺点比较

ICA 方法	优势特点	存在不足
FastICA	收敛速度快、分离效果好	输出向量排列顺序和信号幅度存在不确定性
EFICA	计算精度较高	应用范围相对狭窄
SNICA	分离效率高, 可分析重叠、掩盖较多的光谱数据	应用范围相对狭窄
MILCA	分离效率高, 可分析重叠、掩盖较多的光谱数据	需配合相应的数据预处理方法
JADE	简单、快速, 无需参数调整	可分析信号的复杂程度受可用内存限制
RADICAL	简单、直观, 计算效率高	对异常值的估计相对不敏感
Kernel-ICA	不需要构造出非线性变换的具体形式	运算过程较复杂, 速度相对较慢
Linear and Nonlinear ICA	适合非线性系统, 通过 MLP 无监督训练提高分离精度	运算过程较复杂, 速度相对较慢
EGLD-ICA	应用范围较广	运算过程较复杂, 速度相对较慢, 结果精度有待提高
Pearson-ICA	应用范围较广, 适用于非对称分布和对称分布	运算结果精度有待提高

3 ICA 在药物分析中的应用

近年来, 国内外学者将 ICA 与红外光谱、近红外光谱、拉曼光谱、高效液相色谱和气相色谱-质谱联用等技术相结合, 广泛的应用于药物分析领域。方利民等^[23] 应用 JADE 算法提取药片近红外光谱数据矩阵的独立成分和相应的混合矩阵, 再用 BP 神经网络对混合矩阵和药片中活性成分的浓度矩阵

进行建模, 提出了新的基于独立组分分析-神经网络回归 (ICA-NNR) 的用于药片活性成分含量测定的近红外光谱分析方法。王国庆等^[24] 利用均场 (mean field, MF) 法提取独立组分的 ICA 算法 (MF-ICA) 对不同厂家的乙酰螺旋霉素药片的 HPLC 指纹图谱测定结果进行处理, 得到了乙酰螺旋霉素药片的组成分布与共存性的信息, 进而推断或指导其生产工艺过程, 从而为多组分共存药物的药理活性研究提供

有益的借鉴。张西安等^[25]对地黄炮制过程中样品的红外光谱混合信号进行核独立组分分析,提取其中能够体现纯组分光谱特征轮廓的独立组分信息,根据独立组分及其相对强度的变化趋势来表征地黄的炮制过程,建立了地黄炮制过程终点判断的新方法。Lin 等^[26]应用主成分分析(PCA)和独立组分分析(ICA)对 6 000 个常见药片的拉曼光谱进行主成分光谱的提取,结果表明,ICA 方法比 PCA 方法更适合进行药片组成成分的识别及其含量的预测。Debrusa 等^[27-28]将 FastICA 算法与 DOE(实验设计)和 DS(设计空间)相结合,用于优化 19 种抗疟疾药物 HPLC 的分离过程,得到了较为理想的筛选方法,结果表明,这一方法在假药的检测分析,包括对于结构相近的化学成分的筛查方面有着较好的稳健性和适用性,同时也促进了色谱方法自动化控制的发展。Rascon 等^[29]将 FastICA 算法与粒子群优化算法(PSO)用于模拟样品和真实药物样品的近红外光谱,得到了较好的含量预测的结果。Shao 等^[30]将一种非负 ICA 算法结合拉曼光谱和气质联用技术(GC-MS),对药物有效成分和香烟烟雾成分实现了有效、准确地提取和分析。

4 结语

独立组分分析法是一种多用途的统计方法,除了在盲源分离这一领域以外,它还有很好的特征提取的功效,因此在信号处理方面得到了广泛的应用。ICA 在处理复杂混合体系时具有独特的优势,结合各种光谱色谱技术,ICA 在药物分析领域的应用发展迅速并逐渐被认可。ICA 从诞生至今,已发展出十种以上的算法,每种 ICA 算法各有特点,在药物分析方面为给不同混合信号作定性定量解析时的方法选择提供了较大空间。随着 ICA 算法及其应用的深入研究,在药物分析领域将会涌现出更多有意义的研究成果。

【参考文献】

- [1] Comon P. Independent component analysis, a new concept [J]. *Signal Processing*, 1994, 36(3): 287.
- [2] Hyvarinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis [J]. *Neural Networks*, 1999, 10(3): 626.
- [3] Hyvärinen A, Oja E. Independent component analysis: algorithms and applications [J]. *Neural Networks* 2000, 13(4-5): 411.
- [4] De Lathauwer L, De Moor B. An introduction to independent component analysis [J]. *Journal of Chemometrics* 2000, 14(3): 123.
- [5] Wang G, Ding Q, Hou Z. Independent component analysis and its applications in signal processing for analytical chemistry [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2008, 27(4): 368.
- [6] 毕贤,李通化,吴亮.独立组分分析在红外光谱分析中的应用[J]. *高等学校化学学报* 2004, 25(6): 1023.
- [7] 林婷,刘湘南,金铭.改进 ICA 算法及其在作物光谱分类中的应用[J]. *计算机工程* 2011, 37(11): 272.
- [8] Oja E, Hyvarinen A, Karhunen J. Independent component analysis [M]. John Wiley & Sons 2001: 5.
- [9] Boscolo R, Pan H, Roychowdhury VP. Independent component analysis based on nonparametric density estimation [J]. *Neural Networks*, 2004, 15(1): 55.
- [10] 杨杨青,胡德文.独立成分分析方法在盲源信号分离中的应用[J]. *计算机测量与控制* 2002, 10(003): 200.
- [11] Langlois D, Chartier S, Gosselin D. An introduction to independent component analysis: infomax and FastICA algorithms [J]. *Tutorials in Quantitative Methods for Psychology* 2010, 6(1): 31.
- [12] Koldovsky Z, Tichavsky P, Oja E. Efficient variant of algorithm FastICA for independent component analysis attaining the Cramer-Rao lower bound [J]. *IEEE Trans Neural Netw*, 2006, 17(5): 1265.
- [13] Astakhov SA, Stögbauer H, Kraskov A. Monte carlo algorithm for least dependent non-negative mixture decomposition [J]. *Anal Chem* 2006, 78(5): 1620.
- [14] Monakhova YB, Astakhov SA, Kraskov A. Independent components in spectroscopic analysis of complex mixtures [J]. *Chemo-metrics and Intelligent Laboratory Systems* 2010, 103(2): 108.
- [15] 杨杨青,李勇.独立成分分析方法综述[J]. *自动化学报*, 2002, 28(005): 762.
- [16] Astakhov SA, Stögbauer H, Kraskov A. Spectral mixture decomposition by least dependent component analysis [J]. *Arxiv preprint physics* 2004, Submitted on 4 Dec 2004 (v1), last revised 7 Sep 2005 (this version, v2).
- [17] Cardoso JF. High-order contrasts for independent component analysis [J]. *Neural Comput*, 1999, 11(1): 157.
- [18] Learned-Miller EG, Fisher JW. ICA using spacings estimates of entropy [J]. *Journal of Machine Learning* 2003, 4: 1271.
- [19] Bach FR, Jordan MI. Kernel independent component analysis [J]. *Journal of Machine Learning* 2003, 3: 1.
- [20] Marton-Clemente R, Hornillo-Mellado S, Acha J. MLP-based source separation for mpolike nonlinear mixtures [C]. In 4th International Symposium on ICA and BSS, Nara, Japan 2003, 155.
- [21] Eriksson J, Karvanen J, Koivunen V. Source distribution adaptive maximum likelihood estimation of ICA model [C]. In 2nd International Workshop on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation, Helsinki 2000, 227.
- [22] Karvanen J, Eriksson J, Koivunen V. Pearson system based method for blind separation [C]. In Proceedings of Second International Workshop on Independent Component Analysis and Blind Signal Separation, Helsinki 2000, 585.
- [23] 方利民,林敏.ICA 方法与 NIR 技术用于药片中活性成分含量的测定[J]. *化学学报* 2008, 66(15): 1791.
- [24] 王国庆,丁青竹,孙雨安,等.基于独立成分分析的乙酰螺旋霉素药片组成分布与共存性研究[J]. *郑州轻工业学院学报*, 2008, 23(2): 7.
- [25] 张西安,董春红,孙晓,等.基于红外光谱-小波变换-核独立成分分析的地黄炮制过程终点确定[J]. *河南师范大学学报*, 2009, 3: 179.

(下转第 74 页)

定期监测血药浓度^[5]。从表 2 可以看出 在 423 例服用丙戊酸钠的患儿中 ,血药浓度在正常范围内的有 291 例 ,占 68.8% ;105 例服用卡马西平的患儿中 ,血药浓度在正常范围的有 83 例 ,占 79.0% 结合表 2 和表 3 可以看出 在有效血药浓度范围内的患儿症状控制总有效率明显高于低浓度组。通过血药浓度监测 ,低于有效血药浓度 症状就得不到控制 ,因此应适当、逐步加量至正常血药浓度;在正常血药浓度内逐步加量症状仍得不到控制者可考虑联合用药。在高血药浓度下 ,虽然患儿的症状控制较好 ,但高血药浓度对患儿的肝肾功能损伤也在增加 ,所以应及时调整剂量。以卡马西平为例 ,卡马西平的正常有效范围是 4 ~ 10 μg/ml 对于卡马西平出现高血药浓度 ,一般应该及时调整剂量 因为高血药浓度带来的不良反应也在增加 而且有研究指出 ,对于卡马西平增加剂量并不能增加疗效^[6] ,所以医师应该在血药浓度监测下结合患儿症状合理控制给药剂量。

3.3 在坚持个体化用药过程中还应加强药学服务
丙戊酸钠是儿童常用的广谱抗癫痫药物之一 ,因其抗癫痫谱广、临床效果好、起效快、复发率低、单药治疗即可很好控制病情等特点而被临床广泛应用^[7]。本次调查亦显示丙戊酸钠在我院抗癫痫药物中应用最广 ,单药应用较多 ,治疗效果较好。但有文献报道 ,口服同样剂量丙戊酸钠 ,不同年龄段 ,体内血药浓度均不相同 ,1 ~ 3 岁患儿尤为突出 ,其给药剂量与血药浓度相关性更差 ,在使用过程中应制定个体化给药方案^[8]。血药浓度监测的通常应当是达稳态后的谷浓度 ,也就是在下次服药前取样监测 ,这种取样方法测得的结果较为一致 ,而且稳态时的谷浓度与药效相关性较好。要恰好在下次服药前取样较为困难 ,但由于达稳态后血药浓度在一定范围内波动对结果并无影响 ,因而目前通常在下次服药前一定时间范围内取样^[9]。本组调查有 3% 的患者早晨服药后即进行监

测 此时监测结果难以预料 ,意义不大。本组中有 1% 的患者服药不规则 ,有漏服现象 ,导致癫痫症状复发 ,在服药过程中因发热导致症状复发的有 8 例 ;家长自觉患儿病情控制很好自行减量的有 3 例 ,所以在患儿用药过程中应该加强药学服务 ,指导患者规律用药 ,正确减量 ,合理监测。

综上所述 我院抗癫痫药物的使用从单药治疗开始 ,以传统抗癫痫药物丙戊酸钠和卡马西平使用最广泛 ,新型抗癫痫药物单药应用较少 ,多为联合丙戊酸钠和卡马西平治疗。抗癫痫治疗中以血药浓度监测为依据 ,结合临床症状调整剂量和药物 ,患儿用药依从性较好 ,癫痫控制总有效率达 86% ,但在用药过程中仍应加强药学服务 ,使患儿用药更加合理、有效。

【参考文献】

[1] 杨锡强 ,易著文. 儿科学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社 2004: 455.
 [2] 梅 艳 ,汪 洋 ,宋新文 ,等. 癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测结果回顾分析 [J]. 中国现代应用药学 2011 ,28(2) : 174.
 [3] 陈新谦 ,金有豫 ,汤 光. 新编药理学 [M]. 第 17 版. 北京: 人民卫生出版社 2011: 215 ,218.
 [4] 邓钰蕾 ,陈生弟. 癫痫药物治疗的新进展 [J]. 世界临床药物 , 2005 ,26(3) : 147.
 [5] 石力夫. 抗癫痫药物的选择与应用(II) [J]. 药学服务与研究 2009 ,9(3) : s1.
 [6] 高俊淑 ,李 娜 ,陈景红 ,等. 卡马西平血清药物浓度对部分性癫痫患者疗效的影响 [J]. 现代生物医学进展 ,2011 ,24(11) : 5109.
 [7] 黎铁立 ,常燕群. 126 例癫痫患儿丙戊酸钠血药浓度监测结果分析 [J]. 国际医药卫生导报 2006 ,12(18) : 12.
 [8] 何新苗 ,叶秋明 ,刘 英. 临床应用丙戊酸钠治疗小儿癫痫分析 [J]. 中国药房 2011 ,22(28) : 2624
 [9] 陈 冰 ,蔡为民. 抗癫痫药物的治疗药物监测与个体化用药进展(上) [J]. 中国药师 2010 ,13(2) : 197.

[收稿日期]2012-04-29

[修回日期]2012-10-16

(上接第 4 页)

[26] Lin H ,Marjanović O ,Lennox B *et al.* Multivariate statistical analysis of raman images of a pharmaceutical tablet [J]. Appl Spectrosc 2012 ,66(3) : 272.
 [27] Debrus B ,Lebrun P ,Kindenge JM *et al.* Innovative high-performance liquid chromatography method development for the screening of 19 antimalarial drugs based on a generic approach , using design of experiments , independent component analysis and design space [J]. Journal of Chromatography A 2011 ,1218(31) : 5205.
 [28] Debrus B ,Lebrun P ,Ceccato A *et al.* Application of new methodologies based on design of experiments , independent component

analysis and design space for robust optimization in liquid chromatography [J]. Anal Chim Acta 2011 ,691(1-2) : 33.

[29] Rascon C ,Lennox B ,Marjanovic O. Recovering independent components from shifted data using fast independent component analysis and swarm intelligence [J]. Appl Spectrosc 2009 ,63(10) : 1142.
 [30] Shao X ,Liu Z ,Cai W. Extraction of chemical information from complex analytical signals by a non-negative independent component analysis [J]. Analyst 2009 ,134(10) : 2095.

[收稿日期]2012-04-07

[修回日期]2012-06-26