

• 综 述 •

电化学振荡指纹图谱在中药质量控制中的应用进展

贾广成¹, 王海霞^{2*}, 叶瑞平², 裴洁荣², 李 正²

1. 天士力医药集团股份有限公司, 天津 300410

2. 天津中医药大学中药制药工程学院, 天津 301617

摘 要: 由于中药成分复杂且来源不稳定, 为药材及中药产品质量控制带来不便。指纹图谱技术是一种过程分析工具, 为中药质控分析提供有效手段。其中, 基于振荡化学的中药电化学指纹图谱检测方便、灵敏度高、准确度高, 已应用于中药的定性、定量及制备过程工艺质量控制中。对振荡化学发展历程、振荡体系种类及振荡化学指纹图谱在中药材及其产品的全面质量控制方面的应用进行介绍, 并指出目前其在数据测试及分析方面存在的问题及可能的改进方向, 以期为中药科学化、系统化的质量控制提供新方法、新思路。

关键词: 振荡化学; 电化学指纹图谱; 中药; 质量控制; 制药过程

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)20-5064-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.20.032

Application progress on electrochemical oscillation fingerprint in quality control of Chinese materia medica

JIA Guang-cheng¹, WANG Hai-xia², YE Rui-ping², PEI Jie-rong², LI Zheng²

1. Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

2. College of Pharmaceutical Engineering of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: As is known to all, it is difficult for the quality control of herbs and products of Chinese materia medica (CMM) because of its complex composition and unstable source. Fingerprint technology is an effective process analysis tool, which can be used in the quality control of CMM. Among them, the electrochemical fingerprint method based on oscillatory chemistry is convenient, sensitive, and accurate, which has been used in qualitative and quantitative analysis and process quality control of CMM. In this paper, we reviewed the development history of oscillatory chemistry, the types of oscillatory systems, and the application of oscillatory chemical fingerprint in the quality control of herbs and products of CMM. Besides, the existing problems in data testing and analysis and the possible improvement direction have been introduced. The paper aimed to provide a new method or new idea for the scientific and systematical quality control of CMM.

Key words: oscillating chemistry; electrochemical fingerprint; Chinese materia medica; quality control; pharmaceutical process

随着中医药现代化、国际化进程的不断加快, 科学、系统的中药质量控制标准体系的构建迫在眉睫, 引起广泛关注。但中药是典型的黑箱体系, 药效往往是多种成分协同作用的结果, 虽然目前对其

协同作用机制还未阐明, 但是将某一种或某一类成分作为中药质控指标显然是不科学的。因此, 应该在中医理论指导下践行中药质控工作, 且不断提升质量控制理念, 要由“质量源于检验”(QbT)逐渐

收稿日期: 2019-07-10

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201011); 天津市教委科研计划项目(2017KJ133); 天津中医药大学第九届大学生科技创新基金项目(CXJJ2019YA04)

作者简介: 贾广成(1985—), 男, 硕士研究生, 工程师, 主要从事中药生产过程中质量保证及质量控制工作。

Tel/Fax: (010)56965120 E-mail: jia_guangcheng@163.com

***通信作者** 王海霞, 助理研究员。Tel/Fax: (022)59791811 E-mail: whxtcm@tjutcm.edu.cn

转为“质量源于生产”(QbP)和“质量源于设计”(QbD)^[1]。这就需要借助有利的过程分析工具,全面解析药材的质量属性及在生产加工过程中质量属性的迁移及传递情况。

中药指纹图谱是从中药所含有的物质基础特性角度出发,运用光谱、色谱、核磁、X 射线、电化学、质谱等现代分析技术,得到能够表征药材或中药产品特性的谱图。中药指纹图谱作为一种综合的定性及定量分析手段,较为全面地反映了药材或中药产品的物质成分及含量分布情况,可以用来作为药材鉴定及质量分级的判断依据。其中,色谱指纹图谱的应用范围最广,已成为国际公认的中药及植物药质量控制的有效手段。但是色谱指纹图谱的缺陷也不容忽视,样品测试前需要复杂的提纯预处理操作,且碍于流动相的洗脱特性,很多成分不能分离显现出来。光谱指纹图谱只能提供物质的基础结构信息,但是不能明确阐明中药复合体系中各种化学成分的分类及含量信息。核

磁、X 射线及质谱仪器昂贵,使用及维护成本都很高,限制了其广泛普及应用。上述这些指纹图谱技术都是基于物质的特征属性,能较为准确地反映出体系中部分物质的结构、含量及分布信息等。

相比于这些技术,电化学指纹振荡图谱法是将被测物质作为整体考虑,系统地考察体系的氧化还原活性,能从氧化还原活性角度反映被测体系的整体特性。在分析处理中药体系中较为复杂的成分多糖类、蛋白类有一定优势。且电化学指纹图谱直观明了,可直接根据图谱的形状和指标参数进行鉴定及定量分析,操作便捷、分析速度快、灵敏度高、重现性好,能满足高校、科研院所及企事业单位科研人员的使用需求。电化学振荡图谱及应用见图 1。本文对振荡化学的发展历程、常用的振荡体系及振荡化学在中药材及其产品质量控制方面的应用进行综述,并指出目前在质控分析方面存在的不足及改进方向,以期为现代中药的质控研究提供新方法。

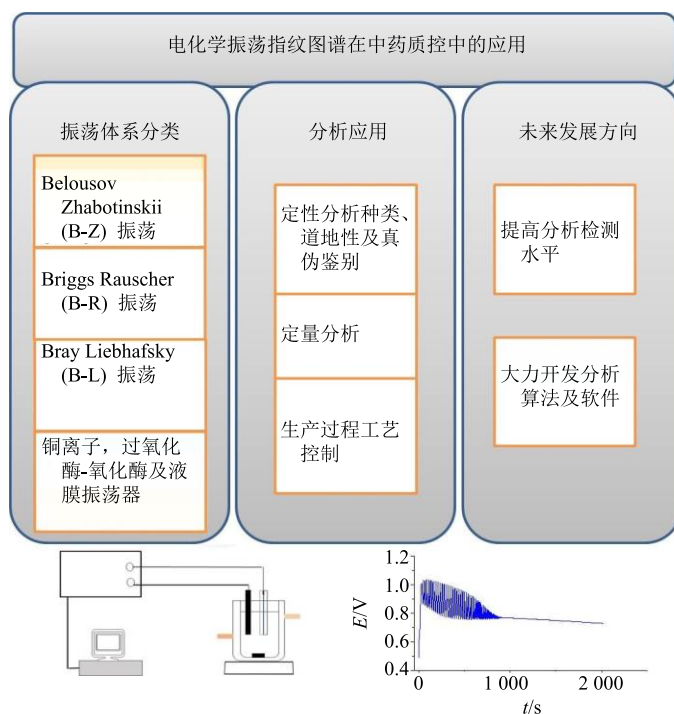


图 1 电化学振荡图谱及应用示意图

Fig. 1 Diagram of oscillating electrochemistry fingerprint and its applications

1 电化学振荡指纹图谱的发展历程

电化学振荡指纹图谱是基于振荡化学的一种谱图分析技术。化学振荡现象最早在 1828 年被发现,但是由于这种非平衡态理论与经典的热力学和动力学原理相违背,因此一直没有引起人们的广泛重视。

1873 年, Lippman 报道了汞心实验这种周期现象后,又有一些振荡现象陆续被报道,但是对其机制还是不能深刻理解^[2]。20 世纪 50 年代,前苏联科学家 Belousov^[3]在溴酸钾、柠檬酸和硫酸铈的稀硫酸溶液的封闭体系中观察到浓度振荡现象,是当时发现的最

有序的振荡现象。但直到 20 世纪 60 年代, Prigogine 耗散结构理论^[4]的建立才为振荡反应提供了有力的理论基础, 从此振荡反应研究得到了重视, 得以迅速发展。另外, 非线性微分方程的振动解、非线性微分方程理论和极限环等性质的理论也加速了振荡化学的发展。随后, Belousov Zhabotinskii (B-Z)^[5]、Bray Liebafsky (B-L)^[6]2 大振荡体系陆续被发现, 且 Field 等^[7]建立的 FKN 模型更加完善了振荡体系的化学动力学基础理论, 振荡化学领域的研究吸引了越来越多的科学家的关注。

2 电化学振荡体系分类

自从第 1 个化学振荡器被发现以来, 现在已有数百个化学振荡体系被发现, 但是研究最多的还是 B-Z 及 Briggs Rauscher (B-R) 2 大振荡体系。此外, 也有铜离子振荡体系、过氧化酶-氧化酶生化振荡器及液膜振荡器^[8-9]。

2.1 B-Z 振荡体系

B-Z 振荡是 Zhabotinskii 在 Belousov 所发现的振荡体系的基础上逐渐发展起来的。Belousov 发现在溴酸钾、柠檬酸和硫酸铈的稀硫酸溶液中可观察到有规律的振荡现象, Zhabotinskii 发现改变体系中的催化剂、有机底物及酸性介质, 振荡反应仍能发生, 后人把这一类振荡反应统称为 B-Z 振荡, 基本振荡体系构成为“ BrO_3^- -Org- M^{n+} - H^+ ”。目前, 被人们普遍接受的 B-Z 振荡反应机制为 FKN 机制, 反应中间产物 Br^- 和 HBrO_2 对振荡反应起到关键作用。振荡反应过程涉及十几个基元反应, 但是可归为 3 类反应, 第 1 类为 Br^- 的消耗过程, 第 2 类为 Ce^{3+} 的氧化过程, 第 3 类为 Br^- 的再生过程, 整个振荡反应围绕着 Br^- 的消耗与再生, 反应得以持续进行。当体系中丙二酸过剩时, 净反应过程为 $2\text{BrO}_3^- + 3\text{CH}_2(\text{COOH})_2 + 2\text{H}^+ \rightarrow 2\text{BrCH}(\text{COOH})_2 + \text{CO}_2 \uparrow + 4\text{H}_2\text{O}$ 。

除此之外, 人们还发现一些非规律的 B-Z 振荡反应。如不需要催化剂参与即可发生的振荡反应^[10]和非均相的振荡体系^[11]。

2.2 B-L 振荡体系

B-L 振荡反应包括下 2 个基元反应: $5\text{H}_2\text{O}_2 + \text{I}_2 = 2\text{HIO}_3 + 4\text{H}_2\text{O}$, $5\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{HIO}_3 = 5\text{O}_2 \uparrow + \text{I}_2 + 6\text{H}_2\text{O}$ 。体系中氧气和碘单质的生成速率表现出周期性的变化, 进而构成该振荡反应。从反应物种类来看, B-L 振荡反应比 B-Z 振荡反应简单, 但是该振荡反应的产物是氧气, 较难以检测和控制, 所以该反应的振荡机制至今还不是很明确, 应用领域也比较窄。

2.3 B-R 振荡体系

B-R 振荡反应是由 Briggs 和 Rauscher 在 B-Z 和 B-L 振荡体系基础上共同提出的一个新的化学振荡体系。该体系是由 IO_3^- 、 $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ 、 H_2O_2 、 H_2SO_4 及 Mn^{2+} 共同组成, 淀粉作为指示剂显示溶液的具体颜色变化过程。振荡反应可分为 3 个阶段: 第 1 阶段为 I^- 的产生阶段, 反应方程式为 $\text{IO}_3^- + \text{H}^+ + 3\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{I}^- + \text{H}^+ + 3\text{O}_2 \uparrow + 3\text{H}_2\text{O}$; 第 2 阶段为 I^- 的消除阶段, 此时溶液由蓝色逐步退为无色, 反应方程式为 $\text{IO}_3^- + 2\text{I}^- + 3\text{CH}_2(\text{COOH})_2 + 3\text{H}^+ \rightarrow 3\text{ICH}(\text{COOH})_2 + 3\text{H}_2\text{O}$; 第 3 阶段为 I^- 的再生阶段, 溶液颜色逐渐加深, 直至又回到蓝色, 反应方程式为 $\text{IO}_3^- + \text{Mn}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{Mn}^{3+} + 1/2\text{I}_2 + 2\text{O}_2 \uparrow + 3\text{H}_2\text{O}$, $4\text{Mn}^{3+} + \text{ICH}(\text{COOH})_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{I}^- + 4\text{Mn}^{2+} + \text{HCOOH} + 2\text{CO}_2 \uparrow + 5\text{H}^+$ 。

3 电化学振荡指纹图谱在分析检测中的应用

振荡化学指纹图谱在小分子检测中应用较多。基于一些小分子对化学振荡反应的干扰, 根据电位或振幅的变化与小分子浓度间的关联模型, 可以对小分子进行定性或定量分析。Gao 等^[12]运用 B-R 振荡体系对肾上腺素进行了检测, 结果显示肾上腺素的加入可以引起振荡体系的电位变化, 且体系电位的改变与肾上腺素浓度的负对数在 5.2~110 nmol/L 呈线性相关, 最低检测限为 0.68 nmol/L。与荧光、化学发光、分子印迹等技术相比, 该方法线性范围较宽、灵敏度较低, 可成功用于血清及盐酸肾上腺素注射液这些实际样品的检测。沈振文等^[13]选用以 $[\text{NiL}](\text{ClO}_4)_2$ 为催化剂的 B-R 振荡体系^[14]测试桑色素, 结果表明桑色素可以有效抑制该振荡反应; 抑制时间 (t_{in}) 与桑色素的浓度呈良好的线性关系, 线性范围为 2.44~13 $\mu\text{mol/L}$; 重复 5 次测量, RSD 值为 2.56%, 显示该方法具有很好的重现性。此外, 振荡化学指纹图谱在其他尿液及血清等复杂样品测试中也有应用, 对疾病患者样本和健康人群样本有很好的区分。

2004 年, 李宗孝等^[15]第 1 次将电化学振荡指纹图谱引入中药的定性分析研究。在“ H_2SO_4 - MnSO_4 - KBrO_3 ”振荡体系中, 解表药、祛风湿药、理血药这 3 大类中药的振荡化学指纹图谱有明显的区分度, 说明此方法可以用于中药材的定性分析。后续也有很多关于应用电化学指纹技术鉴别中药的各类研究报道, 但是都仅流于表面, 缺乏对指纹图谱数据的深入解析。随后, 方宣启等^[16]将系统相似度计算方法引入到中药的化学振荡指纹图谱的分析研究

中,提出“中药非线性化学指纹图谱”的概念,提升了研究深度。目前,该非线性化学指纹图谱在中药的定性、定量及制备过程工艺控制中都有探索应用。电化学振荡图谱基本参数见图 2。

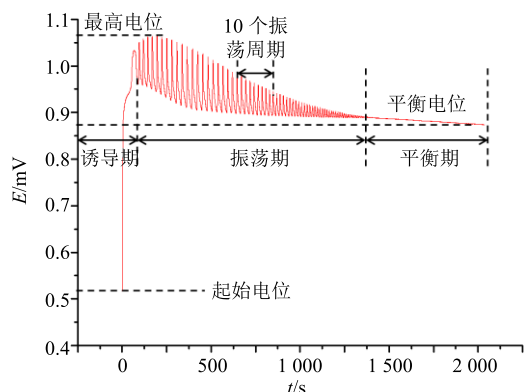


图 2 电化学振荡图谱基本参数

Fig. 2 Parameters of oscillating electrochemistry fingerprint

3.1 电化学振荡指纹图谱在中药定性分析中的应用

3.1.1 种类鉴别 杜宝中等^[17]选用“ KBrO_3 - CeSO_4 - H_2SO_4 -丙二酸-酒石酸”混合振荡体系,在最佳的测试条件下获得 30 种中药的电化学指纹图谱。每组都重复测定 3 次, RSD 均小于 2.0%, 说明体系重现性较好。且 30 种中药的电化学指纹图谱差异较大, 不仅指纹图谱形状各异, 且诱导时间、最大振幅、振荡周期等参数都具有显著差异, 说明此方法可以用于中药的种类鉴别。此外, 振荡化学指纹图谱在同科药材的鉴别方面也表现出很高的区分度。王瑜等^[18]运用“ KBrO_3 - MnSO_4 - H_2SO_4 -丙二酸”混合振荡体系有效地区分了 4 种姜科药材姜黄、温莪术、片姜黄和温郁金。4 种药材的振荡寿命、诱导时间、最高电位、最大振幅及平衡电位都有明显的区分度, 且振荡曲线的聚类分析结果与特征参数结果一致, 说明振荡化学图谱可以用来鉴别同科药材, 方法简便, 且结果稳定可靠。该课题组还用该方法有效地区分了蓼科植物大黄、虎杖和何首乌, 3 种药材的电化学振荡指纹图谱的特征参数差异度也较大, 说明此方法灵敏、可靠, 在药材种属鉴别方面有较好的应用前景^[19]。

3.1.2 道地性鉴别 陈龙梗等^[20]采用 B-Z 振荡体系考察了安徽省境内几个县区石菖蒲的电化学指纹图谱。通过对温度、转速及药材加入量等关键工艺参数优化, 在最佳条件下得到了几种不同产地来源的石菖蒲电化学振荡曲线。结果表明, 不同产地的石菖蒲电化

学指纹图谱在诱导时间、最高电位、振荡周期及振荡寿命等指标方面都存在较大的差异性, 说明振荡化学方法可以用来鉴定药材的道地属性。此外, 该课题组还考察了不同产地多花黄精的电化学指纹图谱^[21]。结果表明, 振荡化学技术可以方便快捷地用于多花黄精的鉴别分析, 方法重现性好, 结果稳定。且来自于安徽省九华山、枞阳县、金寨县、休宁县及江西省洪江乡等地的多花黄精在诱导时间、振荡寿命、停振时间、最大振幅、振荡周期、开始电位及平衡电位指标参数方面都存在较大的差异。但是, 还缺乏对指纹图谱的关键指标信息与药材的有效成分含量信息之间关联性的深入分析, 需要进一步提高研究的深度。方宣启等^[16]以“ NaBrO_3 - $(\text{NH}_4)_4\text{Ce}(\text{SO}_4)_4$ - H_2SO_4 -丙二酸”振荡体系考察了安徽、甘肃、内蒙、宁夏 4 个来源产地甘草的振荡化学指纹图谱, 并将相似度评价方法引入到指纹图谱的分析中, 提升了振荡化学指纹图谱的理论分析高度。结果表明在一定范围内, 各地甘草药材的振荡化学指纹图谱的诱导时间与药材物质含量呈线性关系。以内蒙古产甘草药材的整体物质含量为 1, 基于此可以计算得到各产地甘草药材的活性成分整体相对含量。值得注意的是, 这一整体性活性成分含量的变化趋势与色谱指纹图谱显示的关键单一组分的变化趋势是不一致的。这也充分说明了用单一组分来评价中药整体质量属性是不科学的, 据此本文提出应将活性成分整体含量作为中药质量评价的指标。

3.1.3 真伪鉴别 王东艳等^[22]用“溴酸钾-硫酸锰-硫酸-丙酮”振荡体系考察了三七及其伪品白术及莪术粉末的电化学指纹图谱, 结果表明振荡化学 $E-t$ 曲线对这 3 种药材粉末具有很好的区分度。振荡曲线形状差异较大, 且指纹图谱关键指标参数如诱导时间、振荡周期及振荡寿命都具有明显的差别, 说明此方法可以用于中药材及其伪品的快速鉴别。此外, 该课题组还运用此方法快速鉴别党参和秦艽这 2 种易混中药材。2 种药材的振荡指纹图谱特征参数具有明显差异。且根据 Arrhenius 公式计算得到 2 种药材的振荡体系活化能具有明显差异。聚类分析结果也表明这 2 种药材的振荡化学指纹图谱具有明显差异。说明非线性电化学指纹图谱可以准确、高效地鉴别区分党参与秦艽这 2 种易混药材, 为中药材的快速判别分析提供了新的思路^[23]。谭雪莹等^[24]将非线性电化学指纹图谱技术用于石菖蒲、水菖蒲及九节菖蒲的鉴别及混合物中不同菖蒲的定性鉴别, 并将相似度计算方法引入混合品的定性鉴别中,

结果表明同种菖蒲药材指纹图谱间相似度较高,不同种菖蒲药材指纹图谱间的相似度存在一定差异,且掺杂菖蒲会对药材的化学指纹图谱的诱导时间及停波时间有较大影响,据此可以判定药材的掺杂比例。当石菖蒲中混入含量 $>4.15\%$ 的水菖蒲或九节菖蒲时,可以通过相似度判定方法将二元混合物区别出来,可满足中药材纯度的实际测试要求。

3.2 电化学振荡指纹图谱在中药定量分析中的应用

电化学振荡指纹图谱不仅在中药的定性分析方面发挥了重要的作用,也可以被用于中药的定量分析。与其他光谱及色谱分析结果相比,电化学振荡指纹图谱测试结果的线性范围较窄,适用性不高。但电化学振荡指纹图谱具有样品前处理工艺简单、检测灵敏度高等优势,且可应用于复杂样品分析。

谭雪莹等^[24]根据不同菖蒲百分含量与诱导时间和停波时间的线性关系,可以精确测定混合物中不同菖蒲的含量,测定结果的相对误差绝对值 $\leq 4.17\%$, $RSD \leq 2.7\%$,分析结果准确度与精确度均较高,满足分析测定要求,具有一定的现实应用价值。张海珍等^[25]将非线性化学指纹图谱技术应用到蜂蜜中葡萄糖和果糖含量的测定中,提出了一种新的评价蜂蜜品质的方法。糖含量测定虽然有很多分析方法,但是多数分析方法均需要对样品进行复杂的预处理操作。将蜂蜜样品作为振荡化学底物,无需进行样品前处理工艺,基于不同含量的葡萄糖和果糖对振荡曲线的振荡寿命、停振电位、停振时间、振荡周期、诱导时间等关键指标参数产生的不同变化规律,进而测定蜂蜜样品中糖的含量。实验结果表明紫云英蜜、槐花蜜、生姜蜜、茶花蜜及枣花蜜中葡萄糖和果糖含量差异较大,据此可以建立一种新的蜂蜜品质评价方法。董宇等^[26]在不分离主药与基质的前提下,可直接将非线性化学指纹图谱技术用于中药复方软膏剂的含量测定,为中药软膏剂有效成分测定提供了一种新的分析方法。该方法基于中药复方软膏剂中基质不参与振荡反应这一特征,利用软膏剂加入量与振荡曲线诱导时间的线性关系,从而建立软膏剂中中药提取物的含量测定方法。结果表明,中药提取物的线性范围为 $6 \sim 34 \text{ mg/mL}$,日内精密度的 RSD 为 1.08% ,日间精密度 RSD 为 1.69% ,加样回收率 $RSD < 1\%$,符合分析方法学要求,说明该方法可以用于中药软膏剂中有效成分的含量测定,方法简便,结果准确。

3.3 电化学振荡指纹图谱在中药制备工艺质量控制中的应用

电化学振荡指纹图谱技术不仅在中药的定性及定量分析中发挥着重要作用,在中药生产制造过程质量控制中同样也有应用。李守君等^[27]应用电化学指纹图谱技术确立了黄连水提最优工艺。以黄连提取液中的总成分为定量指标,根据诱导时间与水提液中有有效成分含量的线性关系确定最佳提取工艺。并且测定结果与 HPLC 含量测定结果具有高度的一致性,说明电化学振荡图谱技术可以用于中药材提取工艺优化的研究,最终确定的最佳提取工艺为固液比 $1:12$,提取时间 1.5 h ,煎煮次数为二煎。该课题组还将此方法用于黄芩及大黄提取工艺的优化研究,通过提取液浓度与振荡曲线诱导时间的线性关系,确立了最佳提取工艺^[28-29]。该方法简便快捷、灵敏度高、稳定性好,可以用于指导企业实际生产。课题组还采用此方法考察了三七滴丸制备过程的质量属性变化。实验结果表明三七滴丸在质量浓度 $2.5 \sim 5.0 \text{ g/L}$,三七提取物中三七总皂苷与电化学指纹图谱诱导时间具有良好的线性关系,线性回归方程为 $Y = -673.06X + 4305.4$ ($r^2 = 0.9974$)。且日内精密度和日间精密度均良好,加样回收率 $RSD < 2\%$,符合方法学要求。此测定结果与 HPLC 法测定结果具有较高的一致性,但测试过程简便,从而为中药生产过程质量控制提供了新方法、新思路^[30]。

3.4 电化学振荡指纹图谱在其他方面的应用

此外,振荡化学指纹图谱还可以用于同源药材、不同生长期药材的判定分析。韩璐等^[31]提出了一种便捷的电化学指纹图谱方法用于快速鉴别大花红景天和小花红景天药材。戴红霞等^[32]将 B-Z 振荡化学体系成功引入对不同生长期当归药材的判别分析。但是这些研究都集中于特征样品的单独分析,而对掺杂样品的混合分析还是空白。但混合样品的分析才是更有意义和更具应用前景,今后应进一步深入研究。此外,针对电化学指纹图谱进行处理的计算工具还比较少,没有公认的数据处理方式和评判指标,这些都有待进一步研究。

4 结语

本文综述了电化学振荡指纹图谱的发展历程、振荡体系分类及在中药分析和工艺过程控制中的应用进展。由于中药的振荡化学指纹图谱是将中药整体作为反应底物进行研究的,所以指纹图谱反映的是中药整体成分的活性变化,这与中药的整体性评价理念是

相一致的。所以运用中药振荡化学指纹图谱对中药进行质量控制研究是系统的、全面的。但是目前的研究深度还不够,只从中药的特征样品进行分析,而对复杂的、混合性中药样品的研究还很缺乏。且对图谱的数据分析仅停留在初步的数值比较,缺乏深入的数据剖析。虽然相似度计算能从数据同源性角度揭示一些样品属性问题,但是这种方法在相似度差别较弱的样品分析中不适用,所以对于图谱数据的深入分析挖掘还很必要。此外,对振荡曲线的分析多集中在对诱导期的分析,而对信息含量相对丰富的振荡期却缺乏深入研究。且目前对振荡过程的信息采集仅停留在对不同时间点的电位数值记录,难以获得每一个时间点的真实信息,这也不利于对数据的深入分析。因此,笔者认为电化学指纹图谱技术在中药质控分析中的应用还需要在2方面深入研究:一是要不断提高检测信息的丰富度,能测试振荡过程中的更多参数信息,真实反映振荡过程的物性变化;二是大力开发图谱分析算法及软件,深入挖掘图谱信息,提升图谱信息的科学化和系统化内涵,只有这样,电化学指纹图谱技术才能更好地指导和服务于中药材质量评价及中成药产品质量控制,对于推动中药创新研制,提升中药用药效果,推进中药现代化及国际化进程都是有利的。

参考文献

- [1] FDA. Submission of chemistry, manufacturing and controls information in a new drug application under the new pharmaceutical quality assessment system; notice of pilot program [J]. *Fed Regist*, 2005, 70(134): 40719.
- [2] 李湘如,刘之定. 化学振荡的实验和理论研究 [J]. 自然杂志, 1983, 6(10): 741-746.
- [3] Belousov B P. *A Periodic Reaction and Its Mechanism* [M]. Moscow: Sbornik Po Radiatsionni Meditsine Medgiz, 1958.
- [4] Garcia-Colin L S, Braun E. Equivalence of the bogoliubov and Prigogine theories [J]. *Nuov Cim B*, 1967, 50(2): 193-198.
- [5] Zhabotinskii A M, Rovinsky A B. Mechanism and nonlinear dynamics of an oscillating chemical reaction [J]. *J Stat Phys*, 1987, 48(2): 959-975.
- [6] Bray W C. A periodic reaction in homogeneous solution and its relation to catalysis [J]. *J Am Chem Soc*, 1921, 43(6): 1262-1267.
- [7] Field R J, Koros E, Noyes R M. Oscillations in chemical systems. II. Thorough analysis of temporal oscillation in the bromate-cerium-malonic acid system [J]. *J Am Chem Soc*, 1972, 94(25): 8649-8664.
- [8] Olson D L, Scheeline A. The peroxidase-NADH biochemical oscillator: Experimental system, control variables, and oxygen mass transport [J]. *Anal Chim Acta*, 1993, 283(2): 703-717.
- [9] 王寿祥,邱志新,陈森,等. 穿过液膜的自发电势振荡 [J]. 物理化学学报, 1993, 9(2): 273-276.
- [10] Simoyi R H. New bromate oscillator: the bromate-thiourea reaction in a CSTR [J]. *J Phys Chem*, 1986, 90(13): 2802-2804.
- [11] 冯长根,刘赵淼,曾庆轩,等. 反应 $\text{NH}_4\text{ClO}_4 + \text{Mg} + \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 的非线性化学动力学-I. 固相振荡燃烧的实验现象 [J]. 化学学报, 1999, 57(3): 229-235.
- [12] Gao J Z, Liu Y J, Ren J, et al. Determination of epinephrine by a Briggs-Rauscher oscillating system using a non-equilibrium stationary state [J]. *J Serb Chem Soc*, 2012, 77(1): 95-104.
- [13] 沈振文,蒋萍初,李和兴. 化学振荡用于临床检验的探索——人血清对化学振荡的影响 [J]. 上海师范大学学报, 1994, 23(4): 57-61.
- [14] Uddin W, Hu G, Sun X X, et al. Determination of morin by using a Briggs-Rauscher oscillator [J]. *Int J Electrochem Sci*, 2018, 13: 598-609.
- [15] 李宗孝,原春兰,聂菲. 中药振荡指纹图谱 [J]. 中国基础科学, 2004, 6(2): 27-29.
- [16] 方宣启,张泰铭,赵哲,等. 非线性化学指纹图谱技术在鉴别和评价甘草及其临床应用中的作用 [J]. 科学通报, 2010, 55(17): 1661-1669.
- [17] 杜宝中,张桂月,樊花,等. 基于 $\text{BrO}_3^- - \text{Ce}^{4+} - \text{H}^+$ -丙二酸/酒石酸振荡体系的中药电化学指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4288-4294.
- [18] 王瑜,孙长海,徐明亮,等. 电化学振荡指纹图谱鉴别姜黄等4种中药材 [J]. 福建分析测试, 2019, 19(2): 18-21.
- [19] 陈效忠,邹桂华,宗希明,等. 电化学指纹图谱鉴别中药大黄、虎杖和何首乌 [J]. 黑龙江医药科学, 2010, 33(2): 45.
- [20] 陈龙梗,李欢欢,朱林,等. 不同产地石菖蒲的电化学指纹图谱研究 [J]. 化学世界, 2017, 58(5): 288-293.
- [21] 王元媛,李欢欢,雷林玉,等. 不同产地多花黄精的电化学指纹图谱 [J]. 化学试剂, 2019, 41(3): 253-257.
- [22] 王东艳,沈百通,吴迪,等. 电化学指纹图谱法快速鉴别三七 [J]. 广东化工, 2017, 44(21): 25-26.
- [23] 邹桂华,赵婷婷,沈广志,等. 非线性电化学指纹图谱鉴别党参参与秦艽 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015,

- 21(7): 68-71.
- [24] 谭雪莹, 张泰铭, 邓飞跃, 等. 非线性化学指纹图谱技术用于菖蒲的鉴别及二元混合物中不同菖蒲含量的测定 [J]. 高等学校化学学报, 2018, 39(7): 1440-1448.
- [25] 张海珍, 肖长龙, 唐爱东. 采用非线性化学指纹图谱技术测定蜂蜜中糖含量的新方法 [J]. 福建分析测试, 2012, 21(4): 7-12.
- [26] 董 宇, 蔡 雨, 方 丹, 等. 非线性化学指纹图谱法测定软膏剂含量 [J]. 佳木斯大学学报, 2015, 33(5): 766-768.
- [27] 李守君, 黄金宝, 邹桂华, 等. 应用电化学指纹图谱优化黄连水提取工艺的研究 [J]. 分子科学学报, 2009, 25(4): 268-272.
- [28] 李守君, 黄金宝, 邹桂华, 等. 电化学振荡反应在黄芩提取工艺优化中的应用 [J]. 分析化学, 2010, 38(9): 1353-1356.
- [29] 沈德凤, 黄金宝, 单畔畔, 等. 应用电化学指纹图谱优化大黄水提取工艺 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1105-1107.
- [30] 王东艳. 三七滴丸的制备及电化学指纹图谱质量控制 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2018.
- [31] 韩 璐, 刘艳敏, 焦 芑, 等. 电化学指纹图谱法鉴别红景天 [J]. 广东化工, 2019, 46(392): 21-22.
- [32] 戴红霞, 陈 晖, 李四海, 等. 不同生长期当归电化学指纹图谱的研究 [J]. 时珍国医国药, 2014, 25(12): 2921-2923.