

【综述】

复方丹参滴丸及原药材指纹图谱研究进展

张娟娟¹, 孙巍², 张磊², 叶正良^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天士力制药集团股份有限公司, 天津 300410

3. 天士力控股集团有限公司, 天津 300410

摘要: 复方丹参滴丸治疗心绞痛、冠心病等心脑血管疾病疗效确切, 在临床上得到广泛应用。随着基础研究和临床药理研究的不断深入, 对其进行更全面、系统地质量控制尤为重要。目前指纹图谱技术发展迅速, 已被多个国家接受认可。主要从色谱及光谱两个方面(包括液相色谱、毛细管电泳、红外光谱、核磁共振等技术)对近年来复方丹参滴丸及其原药材指纹图谱的研究情况进行了归纳总结, 以期为进一步建立该药合理的质量控制方法提供参考。

关键词: 复方丹参滴丸; 指纹图谱; 液相色谱; 毛细管电泳; 红外光谱; 核磁共振

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)06-0859-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.027

Research progress in fingerprint of Compound Danshen Dripping Pills and its raw materials

ZHANG Juan-juan¹, SUN Wei², ZHANG Lei², YE Zheng-liang³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tasly Pharmaceutical Group Company Ltd., Tianjin 300410, China

3. Tasly Holding Group Company Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Compound Danshen Dripping Pills has curative effect of angina pectoris, coronary heart disease, and other cardiovascular and cerebrovascular diseases, which is widely used in clinic. With the development of basic research and clinical pharmacology, it is particularly important to carry out more comprehensive and systematic quality control. At present, fingerprint technology is developing rapidly and has been recognized by many countries. In this article, we summarized the research situation of Compound Danshen Dropping Pills and its raw materials from two aspects of chromatography and spectroscopy (such as LC, CE, IR, NMR and so on). It will provide reference or the further establishment of a reasonable quality control method.

Key words: Compound Danshen Dripping Pills; fingerprint; LC; CE; IR; NMR

复方丹参滴丸具有活血化瘀、理气止痛的功效^[1], 是临床治疗气滞血瘀所致的心绞痛^[2]、冠心病^[3]的常用药, 广泛用于各类心脑血管疾病。随着研究的深入, 还发现其具有抗动脉粥样硬化^[4-5]及各种类型糖尿病损害^[6-10]等药理作用。其活性成分主要来自于原药材丹参、三七中的酚酸类及皂苷类成分, 其所含成分种类繁多, 药理活性不一, 难以仅用几种

成分来全面反映其整体质量状况^[11]。近年来, 为提高现有中药质量标准, 使其与国际水平接轨, 指纹图谱技术迅速发展起来, 实现了鉴别中药的真实性、控制质量的一致性及评价产品的稳定性^[12]。对丹参、三七药材的指纹图谱进行总结可为建立复方丹参滴丸指纹图谱的质量控制提供借鉴。复方丹参滴丸已借助各种检测手段建立了相关的指纹图谱,

收稿日期: 2017-03-10

基金项目: 国家发展和改革委员会国家中药标准化项目(ZYBZH-C-TJ-55)

作者简介: 张娟娟(1992—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为药物质量分析。E-mail: zhangjuanlm@163.com

*通信作者 叶正良, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为现代中药研发。Tel: (022)86342066 E-mail: yezl@tasly.com

但与此同时,在实际应用过程中还存在成分信息相关性不明确、方法稳定性差、方法误差大^[13]等问题。本文主要从色谱(液相色谱、薄层色谱、毛细管电泳)及光谱(红外光谱、核磁共振光谱)两个方面对近年来复方丹参滴丸及其原药材指纹图谱的研究进行归纳总结,以期为进一步建立合理的该药质量控制方法提供参考。

1 色谱指纹图谱

1.1 液相色谱

1.1.1 高效液相色谱 高效液相色谱(HPLC)目前已广泛应用于中药的质量控制,其优势在于分离效率提高、分析周期缩短,可根据不同的检测目的配以不同的检测器,故应用范围极广^[14]。

在复方丹参滴丸指纹图谱的研究进程中,天士力公司首先提出了多元指纹图谱的概念,旨在更全面地反映所含成分的图谱信息,还创建了相应的相似度计算分析软件系统^[15]。范晓辉等^[16]采用不同的前处理方法及色谱条件建立了两张HPLC谱图共同表征其所含的酚酸类和皂苷类化学成分信息,不但对其批次间质量的稳定性进行了评价,也对所建立的指纹图谱I和指纹图谱II中主要谱峰进行了鉴定。在谱图I及谱图II中分别获得10个酚酸成分峰和18个皂苷成分峰。经相似度计算分析,所得结果能够区分批次间产品的工艺参数是否正常。其中谱图I供试品前处理采用水超声提取,流动相为0.02%磷酸水-0.02%磷酸乙腈溶液,体积流量为1 mL/min,检测波长为280 nm,柱温为30℃,进样量为10 μL。而谱图II供试品前处理采用4%氨水超声提取后,过C₁₈柱,再用甲醇洗脱,其流动相为0.01%冰醋酸水-0.01%冰醋酸乙腈溶液,体积流量为0.8 mL/min,检测波长为203 nm,柱温为30℃,进样量为20 μL。

Liu等^[17]采用HPLC分别对丹参药材以及以丹参为主要成分的4种相关制剂(复方丹参片、复方丹参滴丸、丹参注射液及香丹注射液)建立指纹图谱,供试品前处理采用70%甲醇回流提取,以0.026%磷酸水-乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱,体积流量为0.8 mL/min,检测波长为280 nm,柱温为20℃。测得复方丹参滴丸指纹图谱的相似度高于0.928,表明所建立的指纹图谱可作为丹参及其制剂的质量控制方法。

Wei等^[18]采用二极管阵列检测器(DAD)同时结合蒸发光散射检测器(ELSD)获得了复方丹参

相关制剂(复方丹参片、复方丹参滴丸及丹七片)的HPLC指纹图谱。供试品前处理采用70%甲醇超声提取,以0.1%甲酸水-乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱,体积流量为1.0 mL/min,检测波长为281 nm,ELSD的漂移管温度为113℃,氮气体积流量为3.1 L/min,增益为4。从中获得了12个化学成分峰,其中主要包括了4种酚酸类成分,4种皂苷类成分及4种二萜醌类成分,其准确性、重复性和精密度均较好。

孙国祥等^[19]采用反相HPLC建立了10批复方丹参滴丸数字化指纹图谱,以50个参数全面完整地展示了其特征化数字信息,共确定了15个共有峰。同时还研究采用系统指纹定量法对10批复方丹参滴丸进行质量级别划分,并得出不同批次间质量的差异。经鉴别,有4批质量良好,4批质量中等,2批质量一般^[20]。供试品前处理采用50%乙醇回流提取后经减压浓缩再用甲醇定容,以1%醋酸水-1%醋酸甲醇溶液为流动相进行梯度洗脱,体积流量为1 mL/min,检测波长为290 nm,柱温为(30±0.15)℃,进样量为5 μL。此外,孙国祥等^[21]在优化了试验条件下对其含有的低波长皂苷类成分建立了指纹图谱,结合紫外检测器鉴定出了18个共有成分峰。经相似度计算分析,结果均符合要求,且指纹成分表现出良好的均一性。其供试品前处理采用75%乙醇回流提取后经减压浓缩再用50%甲醇定容,以去离子水-乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱,体积流量为1 mL/min,检测波长为203 nm,柱温为(30±0.15)℃,进样量为10 μL。

1.1.2 超高效液相色谱 近年来,采用超高效液相色谱(UPLC)建立指纹图谱的方法越来越多,不但提高了分离度及灵敏度,也使分析速度加快,分析周期缩短,从而提高了实验效率^[22]。刘少华等^[23]采用UPLC建立了从丹参药材分离出的水溶性酚酸类成分的指纹图谱,经分析确定了22个成分特征峰并鉴定出了其中12个特征峰的化学结构信息,且样品相似度均大于0.95。其供试品前处理采用蒸馏水回流提取,以0.5%甲酸乙腈-0.5%甲酸水溶液为流动相进行梯度洗脱,体积流量为0.2 mL/min,检测波长为280 nm,柱温为30℃,进样量为2 μL。

赵洪芝等^[24]采用UPLC建立了丹参总酚酸提取物的指纹图谱,实现了在10 min内即可完成其指纹图谱的分析,并鉴定出15个特征成分峰。供试品前处理采用水直接溶解,以乙腈-0.1%甲酸水溶液

为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 0.4 mL/min, 检测波长为 286 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 2 μ L。

Liu 等^[25]采用 UPLC 建立了丹参药材丹酚酸类和丹参酮类的指纹图谱, 在同一张谱图中同时获得其水溶性与脂溶性成分信息, 并通过与质谱联用鉴定出 20 个共有峰。以 0.1%磷酸水 - 乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 0.5 mL/min, 检测波长为 280 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 2 μ L。

王洋等^[26]分别建立了 10 批丹参药材水溶性丹酚酸类与脂溶性丹参酮类的 UPLC 指纹图谱。经确认, 有 18 个共有指纹峰, 其中在 8 个水溶性成分中鉴定出 5 个化学成分, 10 个脂溶性成分中鉴定出 4 个化学成分。结果表明, 样品均表现出良好的相似度。其采用甲醇超声提取脂溶性成分, 取甲醇超声滤过后的残渣用 50%甲醇超声提取水溶性成分。以 0.1%甲酸水 - 0.1%甲酸乙腈溶液为流动相分别对水溶性与脂溶性成分进行梯度洗脱, 体积流量为 0.4 mL/min, 进样量为 5 μ L, 并采用质谱为检测器。其中水溶性成分柱温为 30 °C, 而脂溶性成分柱温为 40 °C。

郭增军等^[27]分别建立了丹参药材、脂溶性丹参酮类及水溶性丹酚酸类的 UPLC 图谱及 ESI-MS 图谱。通过比较分析两图谱总离子流的行为信息, 探讨药材与各提取物之间的相关性。最终在药材中确认了 20 个成分, 水溶性提取物中确认了 11 个成分, 脂溶性提取物中确认了 16 个成分。其采用甲醇超声提取供试品, 以甲醇 - 0.1%甲酸水溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 0.5 mL/min, 检测波长为 280 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 2 μ L。

1.1.3 液质联用技术 通过液质联用技术 (LC-MS) 可实现中药复杂成分的快速在线检测^[28]。章弘扬等^[29]采用液质联用技术分析了复方丹参滴丸中的多种复杂的成分信息。并结合飞行时间质谱 (Q-TOF-MS) 及离子阱多级质谱, 通过精确质量数和碎片信息从而筛查出可能的化合物分子式及解析出化合物的结构, 最终解析出 8 种丹酚酸类化合物及 5 种皂苷类化合物的结构信息, 充分发挥了两种质谱各自的优势。其采用甲醇超声提取供试品, 以 0.2%甲酸水 - 乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 1 mL/min, 检测波长为 286 nm, 柱温为 35 °C, 进样量为 10 μ L。

Sun 等^[30]采用离线二维液相色谱结合离子阱飞行时间质谱 (IT-TOF-MS) 对复方丹参滴丸及其相

关制剂建立图谱, 在复方丹参滴丸提取物中检测到 451 个成分峰, 此外, 在复方丹参滴丸及其相关制剂中有 196 个成分峰为首次被分离检出。所得结果使对丹参及相关制剂的认识更加深入, 同时证明了该方法可进一步用于复杂中药制剂的分离与鉴定。其采用 80%甲醇超声提取供试品, 以 0.4%甲酸水 - 0.4%甲酸乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 1.5 mL/min, 检测波长为 281 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 20 μ L。

王邱等^[31]采用 UPLC-Q-TOF-MS 快速获得了三七中 17 种皂苷成分, 其中 8 种为三七皂苷类化合物, 9 种为人参皂苷类化合物, 并发现了三七中含有姜糖酯 B 成分。采用水饱和正丁醇超声提取供试品, 以 0.05%甲酸水 - 0.05%甲酸乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 0.3 mL/min, 柱温为 40 °C, 进样量为 2 μ L。该方法可实现对皂苷类化合物的快速、简便分析。

1.1.4 其他 一些以丹参及三七为主要成分的中成药制剂的指纹图谱研究也有较大的进展, 这对进一步建立复方丹参滴丸指纹图谱具有一定的参考价值。

徐剑等^[32]对不同干燥工艺的复方丹参片建立了 UPLC 特征图谱, 结果表明相似度达 0.997 以上, 且建立的图谱具有良好的稳定性和可控性。其采用 0.5%甲酸水 - 乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 0.2 mL/min, 检测波长为 270 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 2 μ L。

董宏然等^[33]采用 UPLC 建立了 10 批丹七软胶囊的指纹图谱, 结合 Q-TOF-MS/MS 鉴定出 32 个指纹共有峰, 且相似度均大于 0.980。其采用 0.1%甲酸水 - 0.1%甲酸乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 0.25 mL/min, 检测波长为 208 nm, 柱温为 30 °C, 进样量为 2 μ L。

徐静瑶等^[34]采用 UPLC 建立了 21 批注射用丹参多酚酸的指纹图谱, 结合 Q-TOF-MS 及 IT-TOF-MS 鉴定出 23 个酚酸类特征指纹峰, 且相似度均大于 0.960。其采用 0.2%甲酸水 - 2%甲醇乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 0.3 mL/min, 柱温为 40 °C, 检测波长分别为 280 和 330 nm。

陈瑞雪等^[35]采用 UPLC 结合 DAD/ESI-Q-TOF-MS 在 30 批丹红注射液指纹图谱中获得了 24 个共有指纹峰, 鉴定了其中的 21 个共有峰所包含的化学成分结构, 经相似度分析结果表明, 其相似

度均大于 0.95。在阐明丹红注射液的物质基础的同时,快速、准确地对其质量进行了控制。其采用 0.1% 甲酸水-乙腈溶液为流动相进行梯度洗脱,体积流量为 0.4 mL/min,检测波长为 286 nm,柱温为 40 °C,进样量为 2 μ L。

1.2 薄层色谱

薄层色谱法(TLC)主要用于中药里各组成成分的鉴别,也可用于定性定量研究,是传统的质量控制方法。其优势主要表现为操作较简单,所得结果也较客观、全面,但同时存在精密度及重现性较差等缺点^[36]。

蒋轶伦等^[37]对比了当质量等级、采收时间不同时丹参的 TLC 谱图,从中获取了 7 个共有峰。采用硅胶 60 GF₂₅₄ 高效薄层板,其水溶性成分的展开剂为氯仿-乙酸乙酯-苯-甲酸(12:10:5:3),而脂溶性展开剂为苯-醋酸乙酯(19:1)。通过聚类分析与主成分分析表明了传统分级方法的合理性,并通过指纹图谱间动态差异考察确立了最佳采收日期。

李正国^[38]则考察了展开剂及展开距离对丹参薄层色谱的影响程度。丹参水溶性成分采用硅胶 GF₂₅₄ 高效薄层板,展开剂为甲苯-三氯甲烷-醋酸乙酯-甲醇-甲酸(2:3:4:0.5:2),最佳展开距离为 10~12 cm。而脂溶性成分采用硅胶 G 薄层板,展开剂为正己烷-醋酸乙酯-甲酸(30:10:0.5),最佳展开距离为 8~10 cm。二者均在 254 nm 紫外灯下检视。

马妮等^[39]采用薄层色谱法研究了三七中皂苷类化合物的指纹图谱。采用硅胶 60 预制板,以氯仿-甲醇-水(65:35:10)作为第一次展开剂,再以氯仿-正丁醇-甲醇-水(4:8:3:4)作为第二次展开剂,并用 10%硫酸乙醇溶液在 105 °C 下加热显色。考察了不同规格和不同产地的皂苷成分的指纹图谱,发现不同规格、不同产地的指纹图谱无明显差别,而不同部位的根、茎叶、花的指纹图谱则有明显差别。

颜玉贞等^[40]优化了试验条件,建立了三七的高效薄层指纹图谱。采用硅胶 60 高效预制薄层板,展开剂为二氯甲烷-无水乙醇-水(70:45:6.5),用 10%硫酸乙醇溶液在 105 °C 下加热后再经 366 nm 紫外光灯检视其荧光光谱。该方法解决了三七皂苷 R₁ 与 人参皂苷 Re 长期分离不完全的问题,最终获取了 10 个指纹共有峰且提高了色谱鉴别的专属性。

1.3 毛细管电泳

采用毛细管电泳(CE)对中药建立指纹图谱的方法在逐年增多,其特点是分析效率高、分辨率高、特征性强,操作简便且运行成本较低,故在中药鉴别、定性及定量等方面的应用越来越多^[41]。

李霞等^[42]考虑到皂苷成分由于电中性分离度较差,在建立复方丹参滴丸指纹图谱时选择胶束毛细管电泳来提高各成分的分离度。经谱图分析,在确定了 14 个共有峰基础上获得了其中 4 个指纹峰的具体化学成分信息。此外,还研究了复方丹参滴丸与其原药材丹参、三七的相关性,结果表明复方丹参滴丸在生产过程中存在成分丢失的现象,从而证明对其生产过程进行在线监测的重要性。

孙国祥等^[43]通过三角形和四面体优化法优化了指纹图谱的各项电泳检测条件,评价了 10 批复方丹参滴丸样品的质量。经谱图分析,确定了 8 个共有峰。

随着毛细管电泳技术的普及,其与质谱串联用于中药中生物碱类的研究日益增多^[44],为中药质量控制提供了一种新方法。故在建立复方丹参滴丸指纹图谱时该方法是否适用,值得思考。

2 光谱指纹图谱

2.1 红外光谱

红外光谱(IR)可对各种有红外吸收的化合物进行定性及定量分析,其预处理简单,成本低廉,在食品、农药、化学化工、石油等各个领域均可应用^[45]。相比于传统红外光谱法,采用近红外光谱进行质量分析时具有简单快速、实时无损、可在线检测等特点,成为用于快速分析的新技术,近年来已广泛应用于医药领域中^[46]。

虞科等^[47]采用近红外光谱测定了复方丹参滴丸中丹参素、原儿茶醛和丹酚酸 B 3 种酚酸类成分的含量。考察确定了光谱预处理方法为多元散射校正与一阶导数光谱相结合。NIR 光谱扫描波长 4 000~10 000 cm⁻¹,扫描次数 32,分辨率 4.0 cm⁻¹。运用最小二乘法建立多元校正模型,结果表明其预测能力良好,光谱测量结果与 HPLC 分析结果基本趋于一致,实现了同时快速检测多成分的含量。

柯博克等^[48]采用近红外光谱对复方丹参滴丸的包衣厚度建立了快速检测方法,对光谱预处理方法和波段范围进行考察,确定了光谱预处理方法为多元散射校正与 S-G 平滑及一阶导数光谱相结合。NIR 光谱扫描范围 10 000~4 000 cm⁻¹,扫描次数

32, 分辨率 8.0 cm^{-1} 。并运用偏最小二乘回归法建立多元校正模型。结果表明, 光谱测量结果与实际厚度结果趋于一致, 实现了在生产过程中对包衣厚度的在线检测。

龚益飞等^[49]对复方丹参滴丸生产中料液混合过程建立近红外光谱, 通过计算光谱偏差实现了在线判断其混合终点。确定了光谱预处理方法为 S-G 平滑及一阶导数光谱相结合。NIR 光谱扫描范围 $10\ 000\sim4\ 000\text{ cm}^{-1}$, 扫描次数 32, 分辨率 8.0 cm^{-1} 。结果表明, 该法操作简单快速且准确度良好, 为中药制剂实现自动化生产提供了技术基础并可推广用于其它类似中药制剂。

此外, 章顺楠等^[50]还采用该法测定了复方丹参滴丸料液中含有的有效成分, 主要包括丹参素和原儿茶醛。根据采集的光谱可及时监测各成分含量的变化情况, 从而在线判断料液的均一性。对比 HPLC 分析结果, 测定结果与之基本趋于一致, 该方法向中药的自动化生产迈进了结实的一步。

2.2 核磁共振光谱

核磁共振光谱 (NMR) 在用于质量分析时具有全面性、简便性及准确性等优点。可用于鉴别评价不同种属、不同产地、不同年限的中药质量差异, 克服了 HPLC 分离效率低、色谱柱使用寿命短及杂质峰较多等缺陷^[51]。

祝贺等^[52]采用 ^{13}C -NMR 对不同产地丹参建立了核磁共振指纹图谱, 在表征丹参的完整特征同时对其所含的化学特征成分进行鉴定。此外, 通过对不同产地丹参的图谱进行比较, 可实现快速鉴别丹参质量的差异。Kai 等^[53]采用 ^1H -NMR 对复方丹参滴丸提取物中的酚酸、皂苷、糖类、有机酸及氨基酸等成分实现了定性、定量分析。结合化学计量学不仅检测了复方丹参提取物中的中间代谢物, 同时通过其相应的代谢物图谱进一步定义了评价产品质量好坏的阈值。所得结果表明, 各成分的各项指标均符合规定。该法可辅助用于 UPLC/HPLC 对复方丹参相关制剂进行定性或定量分析检测。

3 各分析方法的优势

目前复方丹参滴丸的质量控制, 除了对含量较多的几种酚酸类成分及皂苷成分进行定量测定外, 其指纹图谱方法收载入 2010 版《中国药典》并沿用至今。本文综述了近年来复方丹参滴丸及其原药材指纹图谱的研究进展, 以期为其质量控制提供一定的参考价值, 同时对复杂中药复方制剂的质量评

价亦具有一定的积极意义。

在建立复方丹参滴丸指纹图谱时, 目前以高效液相色谱、毛细管电泳、近红外光谱、质谱联用等技术居多, 且各种分析方法各有优势。

(1) 目前研究最多的是 HPLC, 主要由于 HPLC 仪器的使用相对普遍、分析成本较低等原因。随着色谱技术的日益发展, 采用 UPLC 建立中药材及复方中药制剂的指纹图谱开始普及。该法分离效率更高, 显著缩短了分析时间, 洗脱条件也更简单, 且节省了溶剂, 克服了 HPLC 的弊端。故 UPLC 多用于成分的定性和定量检测, 且建立的指纹图谱批次间的相似度均较高, 可用于批次间质量的控制及质量等级的划分。

(2) 毛细管电泳色谱现多用于中药品种鉴定以及有效成分含量测定, 亦可用于农残、食品或环境污染物的检测, 在质量控制中的用途越来越广泛。其用于药物分析时操作简单, 所需样品量少, 灵敏度较高。尤其适用于分析极性较大的成分, 改善了极性成分在液相色谱中出现的拖尾现象。但是, 其重现性以及分析误差的可控性较差。

(3) 近红外光谱法主要用于鉴别中药材的真伪、种类、产地等, 具有快速、实时、无损的优势。随着研究的不断深入, 将其用于含量测定及生产过程的在线监测比较多。但该方法需依靠大量的样本数据建立模型才能预测未知样本, 且光谱峰存在重叠现象, 造成结果误差较大, 需要以后改进。

(4) 质谱主要用于成分鉴定, 可实现复方中药制剂多成分的快速检测。并且可与其他方法串联使用, 应用范围很广, 能获取多种复杂成分的结构信息, 同时灵敏度高仅需很少的样品量即可检测。

综合以上分析技术的特点, 在应用前应综合考虑各方法的优缺点, 使建立的方法更加稳定、实用。

4 结语

对于复方丹参滴丸的质量控制方法, 虽已建立了指纹图谱, 但也存在方法稳定性及耐用性较差, 在方法转移过程中适应性和可调控性较低等弊端。此外, 关于丹参、三七药材及其相关制剂的化学成分、药理药效及指纹图谱的研究已趋于成熟, 对复方丹参滴丸的指纹图谱亟需更新补充成分信息。

在指纹图谱的研究及应用过程中, 除建立简便、合理、稳定的指纹图谱外, 对其如何评价也是重中之重需要解决的问题。目前, 指纹图谱的评价应用最多的是国家药典委员会推荐的“中药色谱指

纹图谱相似度评价系统”,其主要是对两个谱图本身的一种形状相似性评价。在实际应用中,由于中药组成成分复杂,各成分结构、药效、含量等不尽相同,尚需考虑各成分物质结构是否清楚及成分对药效的贡献等多种因素。这就要求今后的指纹图谱研究应突破现有技术方法,增强质量控制的广适性与实用性,为中药现代化进程奠定基础。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 郝 静. 复方丹参滴丸治疗稳定性心绞痛安全性评价 [A]//中国药学会、天津市人民政府. 2010 年中国药学会大会暨第十届中国药师周论文集 [C]. 2010: 12.
- [3] 郭玉明, 张 弛, 查青林, 等. 复方丹参滴丸治疗冠心病的系统评价 [J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(3): 24-31.
- [4] Zhou Wei, Yuan W F, Chen C, et al. Study on material base and action mechanism of compound Danshen Dripping Pills for treatment of atherosclerosis based on modularity analysis [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 193(4): 36-44.
- [5] 洪 雁, 何云燕, 杨元菊, 等. 复方丹参滴丸联合瑞舒伐他汀对伴颈动脉粥样硬化脑梗死患者调节性 T 细胞水平的影响 [J]. 中草药, 2017, 48(8): 1624-1628.
- [6] Yu X, Lim C E D, Cheng N C L. Role of compound Danshen Dripping Pills in early diabetic retinopathy [J]. Focus Altern Complement Ther, 2016, 21(1): 38-39.
- [7] 张 桢. 复方丹参滴丸治疗早期糖尿病肾病的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国实用医药, 2013, 24(8): 9-10.
- [8] 刘 丹, 唐菊英, 严 励, 等. 复方丹参滴丸对新诊断 2 型糖尿病患者动脉内膜中层厚度的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(12): 1265-1268.
- [9] Chen P, Chen J, Zheng Q, et al. Pioglitazone, extract of compound Danshen Dripping Pills, and quercetin ameliorate diabetic nephropathy in diabetic rats [J]. J Endocrinol Invest, 2013, 36(6): 422-427.
- [10] 程海英, 池宗伟, 李艳辉. 复方丹参滴丸治疗糖尿病肾病疗效的 Meta 分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1): 89-94.
- [11] 张 珺, 程月发. 丹参制剂高效液相色谱指纹图谱研究现状 [J]. 药学研究, 2014, 33(6): 348-351, 356.
- [12] 涂兴明, 吴 涵, 吴康郁. 中药指纹图谱的研究与应用 [J]. 海峡药学, 2016, 28(5): 1-3.
- [13] 王 坤, 张桂菊, 王 宏. 中药指纹图谱研究中面临的问题与思考 [J]. 食品与药品, 2010, 12(3): 117-120.
- [14] 汪建龙. 高效液相色谱法在中药分析中的应用进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(16): 2072-2074.
- [15] 曹凤兰, 孟 杰. 复方丹参滴丸多元指纹图谱检测方法的首创者——天津天士力制药股份有限公司 [J]. 环渤海经济瞭望, 2004, 12: 51-52.
- [16] 范晓辉, 叶正良, 程翼宇. 复方丹参滴丸批次间质量稳定性评价方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2005, 25(9): 1122-1124.
- [17] Liu A H, Lin Y H, Yang M, et al. Development of the fingerprints for the quality of the roots of *Salvia miltiorrhiza* and its related preparations by HPLC-DAD and LC-MS(n) [J]. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci, 2007, 846(1/2): 32-41.
- [18] Wei Y J, Qi L W, Li Ping, et al. Improved quality control method for Fufang Danshen preparations through simultaneous determination of phenolic acids, saponins and diterpenoid quinones by HPLC coupled with diode array and evaporative light scattering detectors [J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 45(5): 775-784.
- [19] 孙国祥, 宋宇晴. 复方丹参滴丸 HPLC 数字化指纹图谱研究 [J]. 中成药, 2009, 31(8): 1152-1155.
- [20] 孙国祥, 宋宇晴. 基于 HPLC 指纹图谱的系统指纹定量法评估复方丹参滴丸质量 [J]. 中南药学, 2009, 7(4): 297-300.
- [21] 孙国祥, 宋宇晴. 用 RP-HPLC 指纹图谱控制复方丹参滴丸中低波长紫外吸收指纹成分 [J]. 中南药学, 2009, 7(4): 304-307.
- [22] 单玲玲, 靳光乾, 刘善新. UPLC、RRLC 及 UFLC 在中药质量控制中的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(10): 2340-2344.
- [23] 刘少华, 金 郁, 周大勇, 等. 超高效液相色谱(UPLC)用于丹参药材水溶性成分指纹图谱研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2007, 9(6): 46-50, 30.
- [24] 赵洪芝, 王 静, 姜 民, 等. 丹参总酚酸提取物 UPLC 指纹图谱及成分定性研究 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(4): 620-622.
- [25] Liu M, Li Y, Chou G, et al. Extraction and ultra-performance liquid chromatography of hydrophilic and lipophilic bioactive components in a Chinese herb *Radix Salviae Miltiorrhizae* [J]. J Chromatogr A, 2007, 1157(1/2): 51-55.
- [26] 王 洋, 石 喆, 陈 涛, 等. 亳州产丹参药材 UPLC-MS 指纹图谱研究 [J]. 天津中医药, 2015, 32(7): 437-441.
- [27] 郭增军, 龙丽辉, 徐 颖, 等. UPLC-ESI-MS 分析丹参药材、脂溶性及水溶性提取物的色谱、质谱行为及相关性 [J]. 中药材, 2010, 33(6): 925-929.
- [28] 吴文杰, 周伟娥, 张 元, 等. LC-MS/MS 技术在中药化学成分分析中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2735-2737.
- [29] 章弘扬, 胡 坪, 梁琼麟, 等. 结合两种 LC/MS 方法用

- 于复方丹参滴丸中多成分的鉴定 [J]. 中成药, 2009, 31(1): 60-64.
- [30] Sun W Y, Tong L, Miao J Z, et al. Separation and analysis of phenolic acids from *Salvia miltiorrhiza* and its related preparations by off-line two-dimensional hydrophil interaction chromatography $\times$ reversed-phase liquid chromatography coupled with ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. J Chromatogr A, 2016, 1431: 79-88.
- [31] 王 邱, 冯毅凡, 芮 雯, 等. UPLC/Q-TOF MS 对三七中皂苷类成分的快速化学表征 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(8): 1233-1239.
- [32] 徐 剑, 张永萍, 刘利辉, 等. 复方丹参片不同干燥工艺的 UPLC 特征图谱及指标性成分含量 [J]. 贵州农业科学, 2015, 43(2): 161-164.
- [33] 董宏然, 程琪庆, 段丽颖, 等. 丹七软胶囊 UPLC 指纹图谱研究及组分鉴别 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 117-122.
- [34] 徐静瑶, 刘小琳, 佟 玲, 等. 注射用丹参多酚酸 UPLC 的指纹图谱与组分分析 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33(2): 131-139.
- [35] 陈瑞雪, 焦玉娇, 朱 彦, 等. 基于 UPLC-DAD/ESI-Q-TOFMS 技术的丹红注射液指纹图谱的构建 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(3): 457-464.
- [36] 尹 丽, 宗兰兰, 蒲晓辉, 等. 薄层色谱法在药物分析中的应用 [J]. 河南大学学报: 医学版, 2016, 35(2): 77-80.
- [37] 蒋轶伦, 李 伟, 庄峙厦, 等. 薄层色谱指纹图谱在丹参药材质量评价中的应用研究 [J]. 厦门大学学报: 自然科学版, 2005, 44(6): 67-71.
- [38] 李正国. 丹参薄层鉴别方法研究及其对照图谱的建立 [J]. 中国药事, 2007, 21(12): 1006-1007.
- [39] 马 妮, 张紫佳, 曾 江, 等. 三七中皂苷类成分 TLC 指纹图谱研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2009, 23(4): 50-51.
- [40] 颜玉贞, 余琼希, 谢培山. 三七药材高效薄层色谱指纹图谱分析——色谱条件优化的再研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2007, 18(4): 303-305.
- [41] 高 玲. 毛细管电泳在中药分析中的应用进展 [J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2009, 25(9): 102-105.
- [42] 李 霞, 王宏钊, 李 继, 等. 复方丹参滴丸 HPCE 指纹图谱的建立 [J]. 中成药, 2009, 31(5): 660-663.
- [43] 孙国祥, 宋宇晴. 复方丹参滴丸的毛细管电泳指纹图谱 [J]. 色谱, 2009, 27(4): 494-498.
- [44] 孙毓庆, 孙国祥, 金 郁. 毛细管电泳指纹图谱及毛细管电泳-质谱联用在中药质量控制中的作用 [J]. 色谱, 2008, 26(2): 160-165.
- [45] 袁兰兰, 李明梅, 陈丽娟, 等. 红外光谱法在药物定量分析中的应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 272-274.
- [46] 吴利敏. 近红外光谱法快速检测某些中药及中成药品质的应用研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2013.
- [47] 虞 科, 胡楚楚, 程翼宇. 近红外光谱法测定复方丹参滴丸中的 3 种有效成分 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(3): 226-229.
- [48] 柯博克, 刘雪松, 陈 勇, 等. 近红外光谱快速测定复方丹参滴丸的包衣厚度 [J]. 中草药, 2006, 37(5): 685-688.
- [49] 龚益飞, 刘雪松, 章顺楠, 等. 近红外光谱法在线判断滴丸料液混合终点 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(7): 509-511.
- [50] 章顺楠, 杨海雷, 刘占强, 等. 近红外光谱法在线监测复方丹参滴丸料液中有效成分含量 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(2): 192-196.
- [51] 任 非, 智丽敏, 付 颖, 等. 中药指纹图谱光谱技术及其在质量控制中的应用与研究 [J]. 河北医药, 2010, 32(20): 2904-2906.
- [52] 祝 贺, 袁延强, 孙庆雷, 等. 丹参的 ^{13}C -NMR 指纹图谱研究 [J]. 亚太传统医药, 2008, 4(10): 21-23.
- [53] Yan K J, Chu Y, Huang J H, et al. Qualitative and quantitative analyses of Compound Danshen extract based on ^1H NMR method and its application for quality control [J]. J Pharmac Biomed Anal, 2016, 131(8): 183-187.