

基于 UPLC-MS/MS-模式识别技术的丹灯通脑软胶囊中多种活性成分定量研究

孙志¹, 姜晓芳¹, 胡玉荣², 周霖¹, 左莉华¹, 刘新¹, 王培乐¹, 薛文华¹, 康建¹, 张晓坚^{1*}

1. 郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450000

2. 郑州大学药学院, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 建立同时测定丹灯通脑软胶囊中9种活性成分(丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸B、丹酚酸A、丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮II_A、熊果酸)量的UPLC-MS/MS分析方法, 并采用模式识别技术综合评价其药物质量。**方法** 采用UPLC-MS/MS分析检测, 色谱柱为Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ (50 mm×2.1 mm, 1.8 μm), 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液, 梯度洗脱, 体积流量为0.2 mL/min, ESI正、负离子同时采集, 除熊果酸为选择离子监测(SIR)外, 其余8种成分均为多反应监测(MRM); 多批次丹灯通脑软胶囊定量测定结果采用多元数据处理软件SIMCA 14.0进行模式识别分析, 并评价其质量。**结果** 在优化的色谱质谱条件下, 丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸B、丹酚酸A、丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮II_A、熊果酸分别在100.0~1 000.0、1.0~10.0、8.0~80.0、120.0~1 200.0、15.0~150.0、40.0~400.0、10.0~100.0、10.0~100.0、1.2~12.0 μg/mL线性关系良好($r \geq 0.9996$); 加样回收率在98%~101%, RSD小于3%; 10批丹灯通脑软胶囊中各成分的平均量分别为(4.854±0.314)、(0.063±0.005)、(0.764±0.070)、(12.937±0.648)、(1.954±0.178)、(3.623±0.221)、(0.720±0.062)、(1.437±0.116)、(0.073±0.007) mg/g; 定量测定数据经SIMCA 14.0软件进行分析, 分析结果表明10批丹灯通脑软胶囊质量偏差均在2 SD(标准偏差, standard deviation, SD)范围内。**结论** 建立的UPLC-MS/MS定量分析方法简便、灵敏度高且准确性好, 可用于丹灯通脑软胶囊中多种主要活性成分的快速测定; 定量测定结果表明不同批次丹灯通脑软胶囊总体质量较为稳定, 结果分析使用的多元数据模式识别方法可从整体上综合评价药物质量, 为丹灯通脑软胶囊的质量控制研究提供新的科学依据和数据处理方法。

关键词: UPLC-MS/MS; 丹灯通脑软胶囊; 活性成分; 定量测定; 模式识别; 丹参素; 咖啡酸; 迷迭香酸; 丹酚酸B; 丹酚酸A; 丹参酮I; 隐丹参酮; 丹参酮II_A; 熊果酸

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)06-1126-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.06.012

Quantitative research on multiple active components in Dandeng Tongnao Soft Capsules by UPLC-MS/MS-pattern recognition

SUN Zhi¹, JIANG Xiao-fang¹, HU Yu-rong², ZHOU Lin¹, ZUO Li-hua¹, LIU Xin¹, WANG Pei-le¹, XUE Wen-hua¹, KANG Jian¹, ZHANG Xiao-jian¹

1. Pharmaceutical Department, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2. College of Pharmacy, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: **Objective** To establish a rapid MS method for the determination of nine principal active components (danshensu, caffeic acid, rosmarinic acid, salvianolic acid B, salvianolic acid A, tanshinone I, cryptotanshinone, tanshinone II_A, and ursolic acid) in Dandeng Tongnao Soft Capsules (DTSC), in order to make a comprehensive evaluation of the quality of drugs by pattern recognition technology. **Methods** The UPLC-MS/MS method was used and the chromatographic conditions were as follows: The column was Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ (50 mm × 2.1 mm, 1.8 μm); The mobile phase was consisted of acetonitrile-water (containing 0.1% formic acid) at a flow rate of 0.2 mL/min with gradient elution; Mass spectrometer conditions: a triple quadrupole mass spectrometer equipped with electrospray ionization source (ESI) was used in positive and negative ion mode, and multiple reaction

收稿日期: 2016-11-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81272563); 郑州大学第一附属医院创新基金项目(2015)

作者简介: 孙志, 博士, 研究方向为质谱分析和中药质量控制。Tel: (0371)66295641 E-mail: sunzhi2013@163.com

*通信作者 张晓坚, 主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0371)66295641 E-mail: zhangxiaojian_yxb@163.com

monitoring (MRM) was performed except ursolic acid in selected ion recording (SIR) for quantitative analysis of these compounds; The results of determination were calculated by the pattern recognition function of multivariate data processing software SIMCA 14.0 to evaluate the quality of DTSC. **Results** Under the optimized conditions, danshensu, caffeic acid, rosmarinic acid, salvianolic acid B, salvianolic acid A, tanshinone I, cryptotanshinone, tanshinone II_A, and ursolic acid all showed good liners in the ranges of 100.0—1 000.0, 1.0—10.0, 8.0—80.0, 120.0—1 200.0, 15.0—150.0, 40.0—400.0, 10.0—100.0, 10.0—100.0, and 1.2—12.0 μg/mL, respectively ($r \geq 0.999\ 6$). The recoveries were ranged from 98% to 101%, and RSDs were below 3%. The average contents in 10 batches of DTSC were (4.854 ± 0.314) , (0.063 ± 0.005) , (0.764 ± 0.070) , (12.937 ± 0.648) , (1.954 ± 0.178) , (3.623 ± 0.221) , (0.720 ± 0.062) , (1.437 ± 0.116) , and (0.073 ± 0.007) mg/g, respectively. The data were analyzed by SIMCA 14.0 software, and the results showed that the quality deviation of 10 batches of DTSC was below 2 SD (standard deviation, SD) range. **Conclusion** The result shows that the UPLC-MS/MS method is simple, sensitive, and accurate for the rapid determination of main active components in the DTSC; It also shows that the quality of DTSC is stable in the different batches and displays an overall comprehensive evaluation of the drug quality using the multivariate data pattern recognition method, and provides a scientific basis and data processing method for the quality control of this drug.

Key words: UPLC-MS/MS; Dandeng Tongnao Soft Capsules; active ingredient; quantitative estimation; pattern recognition; danshensu; caffeic acid; rosmarinic acid; salvianolic acid B; salvianolic acid A; tanshinone I; cryptotanshinone; tanshinone II_A; ursolic acid

丹灯通脑软胶囊是由丹参、灯盏细辛、川芎、葛根 4 味中药利用现代提取技术加工而成的中药成方制剂, 已被国家食品药品监督管理局颁药标准^[1]和《国家中成药标准汇编》^[2]收载, 该药具有活血化瘀、祛风通络的功效, 临床主要用于冠心病、高血压、脑血管供血不足、头痛等的治疗^[3-4]。本课题组前期采用质谱定性技术研究了丹灯通脑软胶囊中的化学成分, 结合化学成分研究相关文献, 确定了丹灯通脑软胶囊中含有脂溶性的二萜醌类化合物如隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A, 水溶性的酚酸类化合物如丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A 以及三萜类化合物如熊果酸等^[5], 药理学实验研究表明这些成分具有保护心血管、心肌, 调节免疫、血脂等重要药理作用^[6-16], 推测这些成分应该是丹灯通脑软胶囊发挥临床疗效的物质基础, 因此对其进行定量研究对于提高丹灯通脑软胶囊质量标准 and 保障其药物稳定性具有重要的意义。

近年来已有关于丹灯通脑软胶囊活性成分定量测定的研究报道, 但测定的成分较少, 且基本上都是采用 HPLC-UV 方法^[17-18], 测定时间较长, 检测灵敏度较差。本研究采用灵敏度、选择性和精确度更高的 UPLC-MS/MS 技术^[19], 通过正、负离子切换扫描, MRM 和 SIR 采集模式同时进行的方式建立了测定丹灯通脑软胶囊中丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 II_A、熊果酸共 9 个主要活性成分量的方法, 可更加快速、高效和全面地对丹灯通脑软胶囊进行质量分析和控制。

中药化学成分复杂多样, 采用 UPLC-MS/MS 技术虽然可以在短时间内得到大量的化学成分定量数据, 但如何对这些多变量数据进行分析, 继而得到中药的质量信息和评价多批次样品的内在质量差异是目前中药质量控制研究中存在的难点问题。模式识别是一种可快速特征提取复杂事物信息以对事物进行描述、辨认、分类和解释的现代化数据处理技术^[20-21], 该技术具有从海量数据中抽提出有用数据信息的功能, 将该技术应用于复杂的中药成分数据分析中, 可系统、准确地提取数据信息和研究中中药质量, 并使中药质量评价更加数字化、信息化、科学化^[22]。

SIMCA 14.0 是一款专业处理多元变量数据的模式识别统计分析软件, 其功能中的主成分分析 (principal component analysis, PCA) 法^[23]可对中药的原始多成分变量进行快速提取、重新组合并生成几个综合变量, 经数学投影处理后, 样本落在主成分平面上的具体位置, 即可反映各个样本的总体信息特征, 以达到综合评价药物质量的目的。本实验采用液质联用结合多元数据处理模式识别技术, 可更好地表征丹灯通脑软胶囊的质量, 同时为深入研究丹灯通脑软胶囊质量和优化其质量控制方法奠定基础。

1 仪器和材料

Acquity UPLC 超高效液相色谱仪、Xevo TQD 三重四极杆质谱 (美国 Waters 公司); AL104 型万分之一分析天平 (瑞士 Mettler Toledo 上海有限公司); BX7200HP 台式超声波清洗器 (上海新苗医疗

器械制造有限公司)。

对照品丹参素 (A1, 批号 15082714)、咖啡酸 (A2, 批号 15090803)、迷迭香酸 (A3, 批号 15082904)、丹酚酸 B (A4, 批号 15081916)、丹酚酸 A (A5, 批号 16012810)、丹参酮 I (A6, 批号 16030210)、隐丹参酮 (A7, 批号 16022403)、丹参酮 II_A (A8, 批号 15092512)、熊果酸 (A9, 批号 15082905) 均购于成都曼思特生物科技有限公司, 以上对照品经面积归一法测定, 质量分数均大于 99%。甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯 (美国 Fisher 公司); 水为超纯水; 其他试剂均为分析纯。丹灯通脑软胶囊共 10 个批次, 云南施普瑞生物工程有限公司, 批号分别为 1215030、1514061、1515005、1514043、1515012、1515013、1515014、1515015、1215052、1215055。

2 方法与结果

2.1 色谱及质谱条件

2.1.1 色谱条件 Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ 色谱柱 (50 mm×2.1 mm, 1.8 μm); 流动相为乙腈 (A)-0.1% 甲酸水溶液 (B), 梯度洗脱, 洗脱程序为 0~2 min, 5%~30% A; 2~3 min, 30%~80% A; 3~7 min, 80%~90% A; 体积流量 0.2 mL/min; 进样量 5 μL; 柱温 40 °C。

2.1.2 质谱条件 离子源为电喷雾离子源 (ESI); 离子源温度 150 °C; 毛细管电压 3.5 kV; 脱溶剂气和辅助气为氮气; 脱溶剂气 (氮气) 体积流量 650 L/h; 脱溶剂气温度 350 °C; 锥孔气 (氮气) 体积流量 50 L/h; 碰撞气 (氩气) 压力 0.285 Pa; 其他主要参数见表 1; 在优化的质谱条件下 9 种待测成分的提取离子流色谱图 (EIC) 见图 1。

表 1 9 种待测成分的质谱相关参数

Table 1 Mass spectrum relevant parameters of nine ingredients

化合物	监测模式	离子模式	母离子/子离子 (<i>m/z</i>)	锥孔电压/V	碰撞能量/eV
A1	MRM	—	197.13/135.16	28	20
A2	MRM	—	178.99/135.09	34	14
A3	MRM	—	358.93/160.93	34	18
A4	MRM	—	716.87/518.95	46	18
A5	MRM	—	492.90/294.93	38	22
A6	MRM	+	276.90/178.01	60	20
A7	MRM	+	297.03/254.00	66	36
A8	MRM	+	295.02/277.08	58	26
A9	SIR	—	455.00	50	0

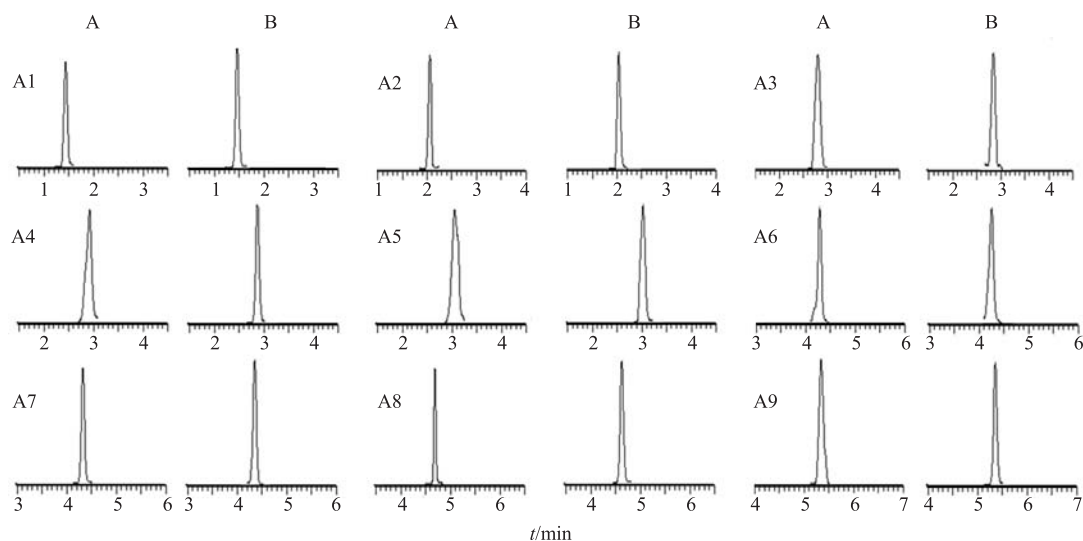


图 1 9 种待测成分在供试品 (A) 和混合对照品 (B) 中的 EIC 图

Fig. 1 Extracted ion chromatograms of nine detected ingredient in test sample (A) and mixed references (B)

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 取丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 II_A、熊果酸对照品适量，精密称定后，分别加入 50% 甲醇-水，制备成一定质量浓度的单一对照品储备液；分别精密量取上述对照品储备液适量，加入 50% 甲醇-水，制备成质量浓度分别为丹参素 1 000.0 μg/mL、咖啡酸 10.0 μg/mL、迷迭香酸 80.0 μg/mL、丹酚酸 B 1 200.0 μg/mL、丹酚酸 A 150.0 μg/mL、丹参酮 I 400.0 μg/mL、隐丹参酮 100.0 μg/mL、丹参酮 II_A 100.0 μg/mL、熊果酸 12.0 μg/mL 的混合对照品储备液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取丹灯通脑软胶囊内容物约 1.0 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入 50% 甲醇-水 20 mL，密塞，称定质量，超声处理 30 min，放冷，再称定质量，用 50% 甲醇-水补足减失的质量，摇匀，滤过，续滤液经 0.22 μm 微孔滤膜滤后即得供试品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性和范围 分别精密量取混合对照品储备液适量，50% 甲醇-水稀释并定容，依次配制成 6 个质量浓度的系列梯度溶液，其中丹参素为 100.0、200.0、400.0、600.0、800.0、1 000.0 μg/mL，咖啡酸为 1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 μg/mL，迷迭香酸为 8.0、16.0、32.0、48.0、64.0、80.0 μg/mL，丹酚酸 B 为 120.0、240.0、480.0、720.0、960.0、1 200.0 μg/mL，丹酚酸 A 为 15.0、30.0、60.0、90.0、120.0、150.0 μg/mL，丹参酮 I 为 40.0、80.0、160.0、240.0、320.0、400.0 μg/mL，隐丹参酮为 10.0、20.0、40.0、60.0、80.0、100.0 μg/mL，丹参酮 II_A 为 10.0、20.0、

40.0、60.0、80.0、100.0 μg/mL，熊果酸为 1.2、2.4、4.8、7.2、9.6、12.0 μg/mL。在“2.1”项下色谱和质谱条件进样分析，记录峰面积。以各待测物质量浓度 (*C*) 为横坐标，峰面积 (*Y*) 为纵坐标，进行线性回归，标准曲线方程及相关系数由 Masslynx 4.1 计算。以信噪比 *S/N*=3 计算检测限 (LOD)，以信噪比 *S/N*=10 计算定量限 (LOQ)。结果表明，9 种待测化合物线性关系均良好，*r*≥0.999 6 (表 2)。

2.3.2 精密度试验 取混合对照品溶液适量，按“2.1”项下色谱质谱条件，连续进样 6 次及连续进样 3 d (每天重复进样 6 次) 测定，记录各成分的峰面积并计算相应 RSD，结果 A1~A9 的日内精密度 RSD 分别为 1.37%、1.11%、2.79%、1.72%、2.23%、4.02%、1.24%、1.58%、2.55%，日间精密度 RSD 分别为 2.66%、1.94%、1.61%、1.73%、1.13%、4.19%、1.77%、2.25%、2.44%，其日内精密度和日间精密度 RSD 均小于 5%，结果表明，仪器精密度良好。

2.3.3 稳定性试验 取同一供试品溶液 (批号 1215030) 和同一混合对照品溶液，分别于 0、2、6、10、12、24 h 进样分析，记录各成分的峰面积并计算相应 RSD，结果显示供试品溶液中 A1~A9 的 RSD 分别为 2.65%、1.44%、2.20%、2.89%、1.55%、2.38%、2.38%、2.77%、1.85%，混合对照品溶液中 A1~A9 的 RSD 分别为 2.02%、2.35%、1.35%、1.78%、1.98%、1.65%、2.04%、2.26%、1.65%，供试品溶液和混合对照品溶液的各峰面积的 RSD 均小于 3%。结果表明，供试品溶液及混合对照品溶液在 24 h 内基本稳定。

2.3.4 重复性试验 取同一批次的丹灯通脑软胶囊 (批号 1215030) 6 份，按照“2.2.2”项下方法平行

表 2 9 个化合物的线性范围、回归方程、相关系数、检测限和定量限

Table 2 Results of liner regression, liner range, correlation coefficient, LOD, and LOQ of nine compounds

待测物	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(μg·mL ⁻¹)	LOQ/(ng·mL ⁻¹)	LOD/(ng·mL ⁻¹)
A1	$Y=14.2 C-449$	0.999 6	100.0~1 000.0	40.0	12.0
A2	$Y=28.3 C+74.3$	0.999 7	1.0~10.0	10.0	3.0
A3	$Y=9.25 C+16.9$	0.999 7	8.0~80.0	37.0	11.0
A4	$Y=17.5 C+244$	0.999 7	120.0~1 200.0	87.0	26.0
A5	$Y=22.6 C+214$	0.999 7	15.0~150.0	30.0	9.0
A6	$Y=6.48 C-46.7$	0.999 7	40.0~400.0	40.0	12.0
A7	$Y=765 C+7 480$	0.999 9	10.0~100.0	4.3	1.3
A8	$Y=350 C+222$	0.999 7	10.0~100.0	3.3	1.0
A9	$Y=212 C-21.5$	0.999 7	1.2~12.0	5.0	1.5

制备供试品溶液,处理后分别进样测定。结果 A1~A9 的质量分数 RSD 分别为 2.60%、1.79%、1.63%、1.24%、1.89%、3.03%、3.21%、2.27%、2.16%,各待测成分量的 RSD 均小于 4%,表明该方法重复性良好。

2.3.5 加样回收率试验 取同一批次丹灯通脑软胶囊(批号 1215030)内容物约 0.5 g 共 9 等份,每 3 份为 1 组,精密称定,分别加入丹参素、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 II_A、熊果酸对照品适量,使加入的各成分量分别为丹灯通脑软胶囊中相应成分量的 80%、100%和 120%。按“2.2.2”项下方法平行制备供试品溶液,处理后分别进样测定,计算各待测物平均回收率及 RSD,结果 A1~A9 的平均回收率分别为 99.59%、99.58%、100.06%、98.41%、99.77%、99.62%、100.20%、98.64%、99.21%,RSD 分别为 2.07%、1.75%、2.27%、1.34%、2.23%、2.37%、1.51%、1.62%、1.68%,各成分加样回收率均在 98%~101%,RSD 均小于 3%。结果表明,该方法下 9 种待测成分的测定准确度较好。

2.4 样品定量测定与模式识别分析^[20-22]

取 10 个不同批次的丹灯通脑软胶囊,按“2.2.2”项下方法平行制备供试品溶液,在“2.1”项下色谱和质谱条件进样分析,记录峰面积并计算 9 种活性成分在丹灯通脑软胶囊中的量,结果见表 3,各成

分量在不同批次之间 RSD 均小于 10%。为从整体上比较丹灯通脑软胶囊不同批次之间的质量稳定性,本实验采用多元数据处理软件 SIMCA 14.0 对不同批次之间数据进行模式识别 PCA(图 2),结果显示不同药物批次的质量偏差均控制在 2 SD(标准偏差, standard deviation, SD)内,表明批次之间差异较小,总体质量较为稳定;但批次 1215030、1515014 质量偏差在 1~2 SD(标准偏差),较其他批次稍有差异,通过载荷图(图 3)分析导致质量差异的主要因素,可知 A4(丹酚酸 B)、A1(丹参素)对 1215030、1515014 批次的质量偏差贡献最大,提示在以后的生产及质控中可对该 2 种成分进行重点控制,以减少药物批次之间的质量差异。

3 讨论

3.1 样品提取方法的选择

由于药物检测成分复杂,为使所有成分均具有良好的溶解性,本实验分别考察了提取溶剂(纯甲醇、80%甲醇-水、50%甲醇-水、30%甲醇-水),超声时间(20、30、45、60 min)及溶剂效应对提取成分的影响。结果发现,选择 50%甲醇-水作为提取溶剂,超声提取 30 min 的方法作为提取条件时,9 种检测成分的响应好,提取较为完全,无重复析出现象,且溶剂效应不明显。

3.2 色谱和质谱条件的确定

3.2.1 色谱条件的选择 本实验考察了不同比例的

表 3 10 批丹灯通脑软胶囊中 9 种活性成分的定量测定
Table 3 Contents of nine active components in 10 batches of DTSC

批号	质量分数/(mg·g ⁻¹)								
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9
1215030	5.257	0.073	0.753	14.267	1.994	3.483	0.726	1.542	0.076
1514061	4.948	0.058	0.839	13.226	2.170	3.680	0.781	1.434	0.083
1515005	4.938	0.065	0.674	12.212	2.050	3.533	0.741	1.633	0.080
1514043	4.572	0.061	0.815	12.547	1.753	3.975	0.770	1.539	0.060
1515012	4.635	0.059	0.803	12.989	2.133	3.975	0.732	1.374	0.076
1515013	4.385	0.058	0.616	12.470	2.026	3.584	0.722	1.231	0.069
1515014	5.090	0.070	0.754	13.782	1.993	3.333	0.793	1.351	0.068
1515015	5.269	0.060	0.818	12.756	1.994	3.688	0.702	1.363	0.076
1215052	4.947	0.063	0.770	12.571	1.831	3.628	0.643	1.475	0.070
1215055	4.498	0.062	0.795	12.550	1.593	3.355	0.594	1.431	0.075
平均值	4.854	0.063	0.764	12.937	1.954	3.623	0.720	1.437	0.073
SD	0.314	0.005	0.070	0.648	0.178	0.221	0.062	0.116	0.007
RSD/%	6.48	8.06	9.14	5.01	9.09	6.10	8.58	8.05	9.07

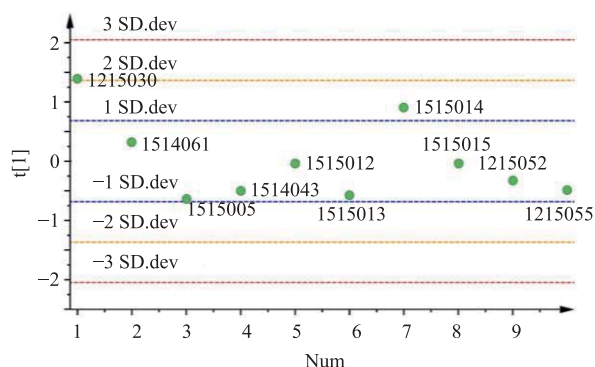


图 2 10 批丹灯通脑软胶囊质量得分散点图

Fig. 2 Score scatter plot in 10 batches of DTSC

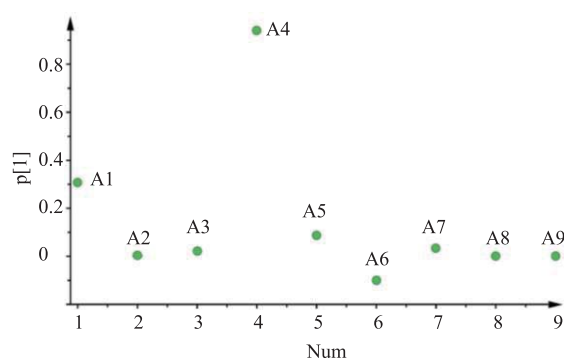


图 3 9 种活性成分载荷图

Fig. 3 Loading plot of nine active components

甲醇-水、甲醇-甲酸水和乙腈-甲酸水作为流动相系统,通过比较各个成分在不同流动相中的分离效果,选择合适的流动相。结果表明,乙腈-0.1%甲酸水作为流动相梯度洗脱时,各成分的分离效果最佳,色谱峰峰形较好,相邻峰之间均能达到基线分离,适用于该药品中上述组分的检测分析。

3.2.2 质谱条件的选择 本实验采用 UPLC-MS/MS 进行多组分同时测定,质谱条件优化过程中,发现选择的 9 个活性成分在不同离子状态和检测模式下采集,响应灵敏度有很大差异,因此研究中采用了正负离子结合多模式检测的方式进行采集,其中 A6~A8 采用正离子模式,其他采用负离子模式, A9 采用 SIR 检测,其他采用 MRM 检测。通过 Mass Tune 对主要质谱参数进行优化,确定了最佳的毛细管电压、锥孔电压、碰撞能量和定量离子对。在本实验条件下,熊果酸的碰撞能过高,且不易得到特征子离子,通过比对熊果酸对照品的保留时间和检测离子,采用 SIR 模式,从而实现对样品中熊果酸成分的定性和定量。

3.3 小结

定量测定结果表明,10 批丹灯通脑软胶囊中的 9 种活性成分在量上的差异较小,RSD 均在 10% 范围内;定量测定数据经多元数据处理软件 SIMCA 14.0 进行模式识别 PCA 分析,分析结果表明 10 批丹灯通脑软胶囊总体质量较为稳定,质量偏差均在 2 SD 范围内,但个别批次之间仍有少许差异,可通过对批次质量差异影响较大的药物活性成分进行质控,以使药物批次质量更加稳定。中药中的活性成分复杂多样,且常因采集季节、产地、入药部位的不同而使不同批次之间的含量差异显著,复方制剂的含量更是难以稳定控制。本实验所建立的 UPLC-MS/MS 方法专属、准确可靠,可对丹灯通脑软胶囊中的多组分化合物进行测定;同时结合模式识别技术进行多元数据处理分析,可更加全面地评价药物质量,为今后丹灯通脑软胶囊的质量控制提供了科学依据和参考标准。

参考文献

- [1] 国家药品标准 (试行) [S]. 2011.
- [2] 国家中成药标准汇编: 经络肢体、脑系分册 [S]. 2002.
- [3] 冯桂丽. “丹灯通脑软胶囊”的临床应用 [J]. 中国实用医药, 2014, 9(4): 177.
- [4] 马淑义, 任红, 徐朝辉, 等. 丹灯通脑软胶囊辅助康复训练治疗脑梗死恢复期的疗效评价 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(19): 98-99.
- [5] 何洋. 丹灯通脑软胶囊质量控制方法与有效成分葛根素药动力学研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2007.
- [6] 曾金, 张志荣, 廖萍, 等. 隐丹参酮的药理作用研究进展 [J]. 中成药, 2015, 37(6): 1309-1313.
- [7] 王艳. 丹参酮 I 抗血管生成作用和机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [8] 王冰瑶, 吴晓燕, 樊官伟. 丹参素保护心血管系统的药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2571-2575.
- [9] 闫俊, 冯娟, 杨雪, 等. 丹参酮 II_A 的药理作用及疾病治疗的最新进展 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(8): 972-977.
- [10] 王冰瑶, 吴晓燕, 樊官伟. 丹参素保护心血管系统的药理作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2571-2575.
- [11] 汪旻晖, 单娇娇, 李浣钧, 等. 丹参素对异丙肾上腺素损伤大鼠内皮血管活性的保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2013, 44(1): 59-64.
- [12] 杨九凌, 祝晓玲, 李成文, 等. 咖啡酸及其衍生物咖啡酸苯乙酯药理作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2013,

- 48(8): 577-582.
- [13] 周 丹, 刘艾林, 杜冠华. 迷迭香酸的药理学研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(7): 594-598.
- [14] 林 超, 刘兆国, 钱 星, 等. 丹酚酸 B 在心血管疾病中药理作用进展 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(4): 449-452.
- [15] 张 莉, 张维库, 赵 莹, 等. 丹酚酸 A 的研究与进展 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2603-2609.
- [16] 张明发, 沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸调节血脂、抗肥胖药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(1): 90-97.
- [17] 陈 莉, 叶 鹏. 高效液相色谱法测定丹灯通脑软胶囊中葛根素含量 [J]. 医药导报, 2008, 27(4): 463-464.
- [18] 邱 颖. RP-HPLC 法测定丹灯通脑软胶囊中葛根素和阿魏酸的含量 [J]. 安徽医药, 2013, 17(2): 212-213.
- [19] 王曦烨, 李 丹, 唐兴盟, 等. 基于组学方法的蒙药复方森登-4 配伍机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 736-740.
- [20] 童 凯, 李昭玲, 闫 燊, 等. 川牛膝酒炙和盐炙前后 HPLC 化学指纹图谱及其主要药效成分变化研究 [J]. 中草药, 2016, 47(4): 580-584.
- [21] 滕会会, 杜守颖, 李鹏跃, 等. 基于中药指纹图谱结合模式识别的清开灵软胶囊批次间稳定性控制研究 [J]. 环球中医药, 2016, 9(11): 1322-1327.
- [22] 张爱华, 陈长宝, 张连学. 化学模式识别在中药质量评价中的应用进展 [A] // 第六届全国药用植物和植物药学术研讨会论文集 [C]. 北京: 中国植物学会, 2006.
- [23] 陆兆光, 闫 明, 杨 晶, 等. 基于主成分分析的金黄凝胶体外透皮吸收研究 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2635-2640.