

龟龄集胶囊无机元素指纹图谱的建立及主成分分析

史静超^{1,2}, 张俊杰³, 高晓霞¹, 张斌⁴, 秦雪梅^{1*}, 杜冠华^{5*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西中医药大学中药学院, 山西 晋中 030619

3. 山西大学 大型科学仪器中心, 山西 太原 030006

4. 山西广誉远国药有限公司, 山西 太谷 030800

5. 中国医学科学院药物研究所, 北京 100050

摘要: **目的** 建立龟龄集胶囊无机元素指纹图谱, 评价龟龄集胶囊产品质量均一性, 并寻找特征元素。 **方法** 采用微波消解法对样品进行前处理, ICP-MS 法对龟龄集胶囊中 Na、Mg、K、Ca、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Se、Mo、Sn 共 14 种无机元素进行了定量测定, 绘制无机元素质量分数分布图, 并应用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件对结果进行主成分分析 (PCA)。 **结果** 建立了龟龄集胶囊的无机元素指纹图谱, 10 批次样品平均数相似度 (夹角余弦值)、中位数相似度 (夹角余弦值) 均大于 0.970, 表明产品质量均一性良好。应用 PCA 选出 4 个主因子, 得出 Cr、Mn、Fe、Zn、Se 为龟龄集胶囊的特征元素。 **结论** 建立的龟龄集胶囊无机元素指纹图谱, 可为龟龄集胶囊的质量评价提供研究基础。

关键词: 龟龄集; 电感耦合等离子体质谱; 无机元素; 指纹图谱; 主成分分析; Na; Mg; K; Ca; Cr; Mn; Fe; Co; Ni; Cu; Zn; Se; Mo; Sn; 特征元素; 质量均一性

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)15-3619-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.15.021

Construction of inorganic elemental fingerprint and principal component analysis of Guilingji Capsule

SHI Jing-chao^{1,2}, ZHANG Jun-jie³, GAO Xiao-xia¹, ZHANG Bin⁴, QIN Xue-mei¹, DU Guan-hua⁵

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China

3. Scientific instrument center, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

4. Shanxi Guangyuyuan Chinese Medicine Co., Ltd., Taigu 030800, China

5. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To establish the inorganic elemental fingerprint of Guilingji Capsule and evaluate the uniformity of the product quality, and explore the characteristic elements in Guilingji Capsule. **Methods** The levels of 14 inorganic elements in 10 different production batches of Guilingji Capsule were determined by ICP-MS with microwave digestion for sample preparation. The content distribution curve of inorganic elements was plotted, and the principal component analysis (PCA) were analyzed with the IBM SPSS Statistics 22.0. **Results** Fourteen kinds of inorganic elements were selected to establish fingerprint for describing and identifying the quality of Guilingji Capsule. The similarity (angle cosine value) were all more than 0.970. Four main factors were selected by PCA. The PCA results showed that Cr, Mn, Fe, Zn, and Se might be the characteristic elements in Guilingji Capsule. **Conclusion** The inorganic elemental fingerprint of Guilingji Capsule can provide the research basis for quality control.

Key words: Guilingji; inductively coupled plasma spectrometer; inorganic elemental; fingerprint; principal component analysis; Na; Mg; K; Ca; Cr; Mn; Fe; Co; Ni; Cu; Zn; Se; Mo; Sn; characteristic elements; uniformity of product quality

收稿日期: 2018-02-11

基金项目: 山西省重点研发计划重点项目: 山西传统名优中成药龟龄集的二次开发 (201603D3113006)

作者简介: 史静超 (1986—), 女, 讲师, 博士研究生。E-mail: 15834025042@139.com

*通信作者 秦雪梅 (1964—), 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制及中医药代谢组学研究。

Tel: (0351)7011202 Fax: (0351)7018379 E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

杜冠华 (1956—), 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为创新药物研发及药物筛选研究。

Tel/Fax: (010)63165184 E-mail: dugh@imm.ac.cn

龟龄集始于明代嘉靖年间,在《云笈七笈》中抗衰老药“老君益寿散”的基础之上增方而成,是历代皇家养生和产嗣的御用圣品。具有强身补脑、固肾补气、增进食欲之功效,用于肾亏阳弱、记忆减退、夜梦精溢、腰酸腿软、气虚咳嗽、五更溏泻、食欲不振。龟龄集的多种功效源于其复杂的组方,组方集动物药(海马、鹿茸、穿山甲)、植物药(人参、肉苁蓉等)和矿物药(石燕、大青盐)等 28 味中药材于一体,并经独特的炮制和升炼工艺制备而成^[1-2]。

研究表明,无机元素本身有着极强的配位能力,在人体内可与含氮、氧、硫的有机物形成配位键,承担多种生物功能,如电子转移、载氧、酶的活性中心等;在体外还可与药用有机分子形成配合物,产生协同增效作用^[3-4],药用植物体内的无机元素含量、种类还会影响中药寒热药性及药效^[5-6],通过比较分析无机元素的含量能明显区分不同产地、基原的中药材,从而反映中药的道地性^[7-8]。同时,无机元素含量差异还可区分中药生品和炮制品,在一定程度上解释中药经炮制后增效减毒的科学内涵^[9]。此外,某些无机元素含量及其形态还会影响中药的毒性,明确其无机成分组成可为安全用药提供科学依据^[10]。无机元素虽然不是中药治疗疾病的主要药效物质,但却对药效的发挥起着重要辅助作用。因此,明确中药复方中无机元素的种类及含量可为中药复方中无机元素组成和药效的关系提供实验参考,并可指导复方质量控制^[11-16]。

目前,尚未见龟龄集无机元素的相关文献报道,未知龟龄集中所含无机元素的种类和与药效密切相关的无机元素,以及以无机元素为指标的龟龄集质量均一性。本实验采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)^[16-17]的方法测定了龟龄集中 14 种无机元素(Na、Mg、K、Ca、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Se、Mo、Sn)的量。并以元素类型为横坐标,相对含量为纵坐标建立了无机元素指纹图谱,计算了 10 批次产品的相似度;同时,对其中 10 种人体必需微量元素和其质量分数组成的矩阵进行了主成分分析(PCA),明确龟龄集的特征无机元素,以期从无机元素层面为龟龄集质量评价提供研究基础。

1 仪器与材料

PerkinElmer NexION 350X ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪,美国 PerkinElmer 公司;Anton Paar

Multiwave 3000 微波消解仪,奥地利 Anton Paar 公司;CPA225D 电子分析天平,万分之一,北京赛多利斯科学仪器有限公司。

浓硝酸,优级纯,天津市科密欧化学试剂有限公司;水,娃哈哈纯净水;标准储备液 Na、Mg、K、Ca、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Se、Mo、Sn,国家有色金属及电子材料分析测试中心,100 μg/mL;内标液 Bi、Ge、In、Li、Sc、Tb、Y,美国 PerkinElmer 公司,10 μg/mL;调谐液 Al、Ba、Ce、Co、Cu、In、Li、Mg、Mn、Ni、Pb、Tb、U、Zn,美国 PerkinElmer 公司,100 ng/mL。

龟龄集胶囊,批号分别为 20130201、20141112、20150101、20150507、20151212、103160203、103160407、103160917、103170408、103170714,山西广誉远国药有限公司。

2 方法

2.1 供试品溶液制备

精密称取约 0.2 g 龟龄集胶囊样品粉末于聚四氟乙烯消解罐中,加入浓硝酸 6 mL,轻轻振荡后混匀置微波消解仪内,按照表 1 消解程序升温,消解 30 min。消解完成后,消解液冷却至 70 ℃ 以下,加少量纯水溶解并转移至 100 mL 量瓶中定容,得待测溶液。标准物质和空白对照采用同样方式消解处理。

表 1 微波消解程序

Table 1 Microwave digestion procedure

事件	功率/W	时间/min	风扇档位
功率爬坡	800	10	1
保持功率	800	5	1
功率爬坡	1 500	10	1
保持功率	1 500	30	1

2.2 全定量分析方法的建立

2.2.1 仪器参数 ICP-MS 参数设置:射频功率为 1 600 W,等离子体氩气体积流量 18 L/min,辅助气体体积流量 1.2 L/min,载气体积流量 0.94 L/min,雾化器类型 Meinhard,滞留时间 50 ms;仪器调谐主要技术指标:常规分析灵敏度指标 $^9\text{Be}>2\,000\text{ cps}$, $^{115}\text{In}>40\,000\text{ cps}$, $^{238}\text{U}>30\,000\text{ cps}$;方法选择:碰撞模式为 kinetic energy discrimination (KED),氦气体积流量为 3.7 mL/min。

2.2.2 测定方法的选择 内标溶液 Bi、Ge、Sc、Y 用于监测基质效应,基质效应应用内标回收率衡量,结果显示内标回收率在 101.06%~119.65%,表明基

质效应影响较小,故可采用外标法测定 14 种元素含量。每个样品重复测定 3 次,取平均值。

2.2.3 准确度试验 本方法对国家标准物质黄芪 GBW10028 进行了分析测定,结果见表 2。可知,经用国家标准物质黄芪对比分析证实本法准确性良好,可以满足龟龄集样品中无机元素测定要求。

2.3 标准曲线绘制

根据试样中 14 种无机元素含量,配制系列质量浓度对照品溶液,在优化的实验条件下采集标准溶液,以对照品质量浓度为横坐标 (X),内标校正后的峰强度为纵坐标 (Y),绘制标准曲线,得各元素对照品的回归方程,见表 3。

表 2 中药材标准物质黄芪中 14 种元素质量分数 ($n = 6$)

Table 2 Contents of 14 elements in <i>Astragali Radix</i> ($n = 6$)				
元素	测定值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	参考值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)	元素	测定值/ ($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
Na	0.133	0.146	Co	0.473
Mg	0.234	0.228	Ni	2.243
K	0.730	0.700	Cu	8.856
Ca	0.453	0.456	Zn	24.371
Cr	2.027	2.200	Se	0.077
Mn	36.471	33.000	Mo	6.828
Fe	0.120	0.113	Sn	0.175

表 3 各元素回归方程,相关系数和线性范围

Table 3 Regression equations, correlation coefficients, and linear range of determined elements

元素	线性曲线	r	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)
Na	$Y=9.74\times 10^2 X+1.90\times 10^5$	1.000 0	5~100 000
Mg	$Y=4.52\times 10^2 X+9.87\times 10^3$	0.999 8	1~200
K	$Y=3.84\times 10^2 X+9.12\times 10^4$	0.999 9	5~100 000
Ca	$Y=1.72 X+1.38\times 10^2$	0.995 8	5~1 000
Cr	$Y=4.64\times 10^3 X+1.83\times 10^3$	0.999 1	0.5~100
Mn	$Y=2.44\times 10^3 X+2.81\times 10^3$	0.999 6	1~200
Fe	$Y=1.20\times 10^2 X+1.49\times 10^3$	0.999 3	5~1 000
Co	$Y=8.74\times 10^3 X+9.51\times 10^3$	0.999 2	1~200
Ni	$Y=2.47\times 10^3 X+4.42\times 10^3$	0.999 4	1~200
Cu	$Y=6.50\times 10^3 X+8.51\times 10^3$	0.999 4	1~200
Zn	$Y=6.80\times 10^2 X+3.43\times 10^3$	0.996 3	1~200
Se	$Y=29.0 X+9.94$	0.999 5	0.5~100
Mo	$Y=4.58\times 10^3 X+61.8$	0.999 9	0.5~100
Sn	$Y=2.67\times 10^3 X+5.17\times 10^2$	0.999 9	0.5~100

2.4 数据处理与统计分析

2.4.1 指纹图谱相似度评价 由于龟龄集中所含的各无机元素含量差异极大,为便于无机元素指纹图谱绘制和比较研究,将一些元素扩大或者缩小相

同倍数至同一数量级 (Na、K、Ca 缩小 1 000 倍; Mg 缩小 100 倍; Fe 缩小 10 倍; Co、Mo、Sn 扩大 100 倍; Cr、Ni、Cu、Se 扩大 10 倍) 得到各元素相对含量,以元素种类为横坐标,相对含量为纵坐标绘制指纹图谱。指纹图谱相似度采用夹角余弦相似度进行表征,夹角余弦相似度是通过计算 2 个向量的夹角余弦值来评估的,此余弦值可以用来表征两个向量的相似性,夹角越小,余弦值越接近于 1,则越相似。

2.4.2 PCA PCA 是采用线性投影将原来的多个变量空间转化为一组新的正交变量的统计分析方法,可实现高维数据的降维,采用少数几个主成分代表原始变量的大部分信息。考虑到 Na、Mg、K、Ca 为常量元素,大量存在于自然界,人体摄入途径较多,故不将这 4 种元素纳入 PCA 数据阵。同时,由于纳入的 10 种无机元素含量差异很大,为保持所有元素对于样品的分析作用权重一致,对原始数据进行了标准化值处理。标准化值处理是将数据阵中各元素的质量分数减去该列元素的平均质量分数后再除以该列元素的标准差,以达到减小数值大离差大的变量掩盖数值小的变量的目的。最终以 10 批次样品 10 种无机元素及其质量分数标准化值为数据阵,利用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件进行 PCA 分析。

3 结果与分析

3.1 样品测定结果

分别称取各批次龟龄集样品粉末约 0.2 g,精密称定,按“2.1”项下制备方法制备供试品溶液,按“2.2”项下 ICP-MS 测定条件进行测定,得到 14 种无机元素测定结果,见表 4。可以看出,14 种无机元素含量差异很大,其中 Na、Mg、K、Ca 含量远高于其他无机元素,原因是龟龄集中含有石燕、大青盐等矿物药。其次,含量较高 ($>15 \mu\text{g/g}$) 的元素是 Fe、Mn、Zn,剩余 7 种无机元素含量均较小 ($<6 \mu\text{g/g}$)。

3.2 无机元素指纹图谱的建立与相似度评价

根据不同批次龟龄集中 14 种无机元素的含量测定结果,按照各元素原子序数由小到大排列,以元素种类为横坐标,相对含量为纵坐标得到 14 种元素质量分数分布曲线,结果见图 1-A。由图 1-A 可知,10 批龟龄集峰型相似,因批次不同,相对含量略有差异,但其谱线的形状及走势基本一致,故质量分数分布图可作为龟龄集的无机元素特征指纹图谱。分别以平均数和中位数法为对照图谱生成方法,

表 4 龟龄集中 14 种元素质量分数 ($n=3$)Table 4 Contents of 14 elements in Guilingji ($n=3$)

元素	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)													
	Na	Mg	K	Ca	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Se	Mo	Sn
20130201	21 909.838	2 589.172	11 808.131	34 088.028	1.695	106.517	886.464	0.430	1.147	5.121	39.346	0.214	0.344	0.344
20141112	23 309.362	2 701.907	11 704.032	30 258.922	1.891	129.858	1 219.060	0.659	1.150	5.467	42.857	0.578	0.296	0.283
20150101	18 085.130	2 048.822	10 592.199	14 876.510	0.269	57.545	510.800	0.372	0.814	2.249	19.177	0.356	0.097	0.121
20150507	22 585.379	2 733.368	11 518.271	30 729.140	2.103	129.673	1 236.960	0.723	1.271	4.868	40.205	0.703	0.294	0.243
20151212	14 403.861	1 314.503	8 383.982	19 841.301	0.802	49.532	487.927	0.297	0.590	3.028	19.782	1.507	0.171	0.189
103160203	18 448.837	2 063.113	9 848.095	29 029.329	1.195	65.540	640.105	0.394	1.049	5.665	32.818	2.332	0.361	0.384
103160407	16 455.076	1 927.938	9 551.369	21 296.641	0.949	77.197	695.174	0.466	0.841	3.752	29.155	2.153	0.510	0.266
103160917	19 684.361	3 024.819	10 820.510	30 454.328	1.688	116.937	1 114.226	0.474	1.270	5.437	42.923	2.086	0.270	0.236
103170408	19 945.390	2 473.489	10 513.673	31 583.058	1.563	95.217	825.664	0.374	1.076	4.960	36.568	2.142	0.275	0.330
103170714	19 006.868	2 351.047	10 332.896	31 559.674	2.152	112.658	1 017.814	0.446	1.437	4.417	34.038	3.202	0.352	0.296

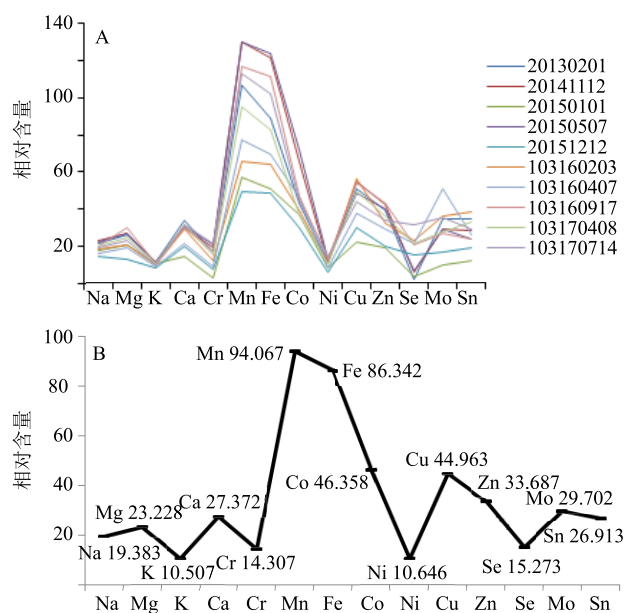


图 1 龟龄集无机元素指纹图谱 (A) 和无机元素对照指纹图谱 (B)

Fig. 1 Inorganic elemental fingerprint of Guilingji (A) and inorganic elemental reference fingerprint (B)

利用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件计算 10 批样品无机元素指纹图谱与生成的对照图谱的夹角余弦值, 结果如表 5 所示, 各批次龟龄集平均数、中位数夹角余弦值均大于 0.970, 说明各批次龟龄集无机元素指纹图谱的相似度较好。通过所建立的对照指纹图谱 (图 1-B) 及相似度值, 可从整体上直观显示不同批次龟龄集的差异, 反映原料药来源、等级、制备工艺的稳定性, 有利于龟龄集质量标准的完善。

从 10 批样品无机元素含量测定结果可知各批间差异明显, 但其相似度却较高, 主要原因是由于相似度分析采用模糊信息分析法, 体现的是不同批

表 5 龟龄集元素指纹图谱相似度分析

Table 5 Similarity evaluation on inorganic elemental fingerprint of Guilingji

批次	平均数夹角余弦值	中位数夹角余弦值
20130201	0.994	0.994
20141112	0.994	0.991
20150101	0.981	0.976
20150507	0.991	0.987
20151212	0.992	0.991
103160203	0.970	0.971
103160407	0.980	0.976
103160917	0.996	0.996
103170408	0.996	0.998
103170714	0.993	0.994

次间各成分在相对含量上的相似程度, 并不能反映绝对量的差异。故本实验进一步以 10 种无机元素及其质量分数组成数据阵, 利用 PCA 对 10 批次样品进行评价, 以期明确样品的批间差异。

3.3 无机元素 PCA

对 10 批龟龄集 10 种无机元素和其质量分数组成的数据阵进行 PCA, 分析结果见表 6, 前 4 个主成分分别代表了变量总方差的 61.907%、19.607%、7.723%、6.217%, 累积贡献率达 95.453%, 说明前 4 个成分可以解释 95.453% 的原始数据变量信息, 因此提取前 4 个主成分因子进行分析。前 4 个主成分的因子负荷量见表 7, 第 1 个主成分中, 因子负荷量较大的是 Cr、Mn、Fe、Zn, 第 2 主成分因子负荷量较大的是 Se, 因第 1、2 主成分累积贡献率达 81.513%, 故综合第 1、2 主成分因子负荷较大的无机元素 Cr、Mn、Fe、Zn、Se 为龟龄集的特征无机元素。

表 6 主成分初始特征值和累积贡献率

Table 6 Initial eigenvalues and contribution rates of principal components

主成分	初始特征值		累积贡献率/%
	总计	方差/%	
1	6.191	61.907	61.907
2	1.961	19.607	81.513
3	0.772	7.723	89.236
4	0.622	6.217	95.453
5	0.194	1.938	97.391
6	0.129	1.286	98.677
7	0.114	1.137	99.814
8	0.016	0.161	99.975
9	0.002	0.025	100.000

表 7 前 4 个主成分的因子载荷矩阵

Table 7 Factor loadings matrix of first four principal components

主成分	因子载荷矩阵									
	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Se	Mo	Sn
1	0.944	0.933	0.926	0.726	0.886	0.861	0.961	0.106	0.490	0.587
2	-0.006	-0.311	-0.336	-0.505	0.005	0.272	-0.041	0.772	0.606	0.675
3	0.177	0.100	0.134	-0.121	0.320	-0.235	-0.122	0.588	-0.239	-0.350
4	-0.062	0.036	0.061	0.370	-0.121	-0.274	-0.129	0.111	0.562	-0.204

谢并调节神经肌肉和心脏活动^[18]；Mg、Ca 是人体骨骼和牙齿的重要组成部分，Mg 能协助抵抗忧郁症，Ca 参与脑神经元代谢^[19-20]；Cr、Fe、Ni、Cu、Se、Mo、Sn 为人体必需微量元素，其中 Cr 可影响糖脂代谢^[18]；Fe 参与人体造血和免疫，可影响神经系统^[21-22]；Ni 可影响糖代谢和对 Fe 的吸收^[23]；Cu 可影响中枢神经系统、心血管系统、骨骼及能量代谢；Se 可增强机体免疫力，影响机体抗氧化系统^[24]；Mo 可促进体内的氨基酸及有害元素代谢，促进正常发育^[25]；Sn 可促进蛋白质和核酸的合成，影响人体生长发育，且具有抗肿瘤作用^[26]。

依据龟龄集固肾补气之功效，筛选出 Zn、Mn 两种元素。研究表明，Zn 可影响生殖系统和少儿发育；Mn 可改善动物睾丸退化，性功能低下。因此，Zn、Mn 也被视为中药“肾归经”的物质基础^[27]。临床研究表明气虚症患者大都血 Zn 含量低，且补气补虚中药一般富含 Zn 且铜锌比值较低^[28]。

依据龟龄集增进食欲之功效，筛选出 Na、Mg、K、Zn、Mn、Co 共 6 种元素，其中 Na、Mg、K 可改善消化不良、促进胃肠蠕动^[18,29]；而 Zn、Mn、Co 对消化系统亦有影响，若缺乏则会引起食欲不振，吸收障碍^[26,30]。

4 讨论

4.1 构建指纹图谱的无机元素筛选

龟龄集经 ICP-MS 全元素半定量测定，发现其中含有 70 种无机元素，涵盖了几乎所有主族元素、过渡金属元素以及镧系、铜系元素，其中镧系、铜系元素及部分过渡金属元素含量极低（<0.1 ng/g），除这部分元素外，结合龟龄集药效及无机元素在人体内的生理作用，本研究对构建龟龄集无机元素指纹图谱的无机元素进行了筛选。

依据龟龄集具有强身补脑之功效，筛选出 Na、Mg、K、Ca、Cr、Fe、Ni、Cu、Se、Mo、Sn 共 11 种无机元素。其中 Na、Mg、K、Ca 是人体必需常量元素，Na、K 可维持人体酸碱平衡，参与能量代

结合以上无机元素在人体内的多种生理作用和龟龄集的多种功效，本研究选择了 Na、Mg、K、Ca、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Se、Mo、Sn 共 14 种无机元素构建龟龄集无机元素指纹图谱，得到的结果为龟龄集无机成分研究提供了参考依据。但龟龄集组方庞大，药材来源多样，制备工艺复杂，各种原料药材的相互作用机制不明确，所含无机元素种类繁多，远不止以上 14 种，其中人体非必需无机元素也会影响复方的药性、药效。若要探明龟龄集中无机元素与药效的关系，还需在后续研究中明确龟龄集中各单味药炮制前后无机元素的含量、种类，扩大复方样本量和待测无机元素的种类。

4.2 龟龄集指纹图谱相关参数分析

本实验采用 ICP-MS 法测定了龟龄集中 Na、Mg、K、Ca、Cr、Mn、Fe、Co、Ni、Cu、Zn、Se、Mo、Sn 共 14 种无机元素的含量。建立的无机元素指纹图谱可用于评价产品批间相似度，结果表明不同批次龟龄集无机元素指纹谱相似度较高，均大于 0.9，从无机元素层面提示其原料药材等级相似、复方制备工艺稳定，产品质量均一性良好。PCA 确定了龟龄集的特征元素为 Cr、Mn、Fe、Zn、Se，是造成批间差异的主要元素。可据此规定一些特征元

素的含量限值,提升龟龄集的质量标准。综上,本研究建立了龟龄集中无机元素的含量测定方法,该方法简便,结果可靠,通过对含量测定结果的分析总结,在复方质量控制方面考虑无机元素对药效的影响,初步探讨了无机物层面的质量控制标准,有利于龟龄集质量的全面提升。

参考文献

- [1] 赵晓喆,赵思俊,田俊生,等.基于药效作用的龟龄集物质基础研究进展[J].中草药,2017,48(7):1424-1431.
- [2] 李艺,范玛莉,邢婕,等.龟龄集中细辛特殊炮制工艺的代谢组学研究[J].中草药,2015,46(16):2385-2393.
- [3] 刘长利,尹艳,张淑华,等.中药甘草中微量元素与有效成分相关性研究[J].中国中药杂志,2014,39(17):3335-3338.
- [4] 张柯瑶,郭惠,王媚,等.扶正固本类中药中微量元素含量测定及药效关系研究[J].陕西中医,2017,38(3):398-400.
- [5] 王薇,马玉秀,徐泰国,等.8种心血管类中药微量元素与药效的研究[J].西南民族大学学报:自然科学版,2010,36(1):109-112.
- [6] 杨波,王振国.植物类中药寒热药性与无机元素相关性研究[J].南京中医药大学学报,2011,27(2):109-111.
- [7] Zhao Y S, Ma X F, Fan L L, *et al.* Origin of cultivated *Polygala tenuifolia* based on multi-element fingerprinting by inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12577.
- [8] Shao M Y, Li X J, Zheng K, *et al.* Inorganic elemental determinations of marine traditional Chinese medicine meretricis concha from Jiaozhou Bay: The construction of inorganic elemental fingerprint based on chemometric analysis [J]. *J Ocean Univ China*, 2016, 15(2): 357-362.
- [9] Liao W, Gan Y X, Zhao S L, *et al.* Comparative analysis of trace elements contained in *Rhizoma Curcumae* from different origins and their vinegar products by ICP-MS [J]. *Anal Methods*, 2014, 6: 8187-8192.
- [10] Jin P F, Liang X L, Xia L F, *et al.* Determination of 20 trace elements and arsenic species for a realgar-containing traditional Chinese medicine Niu Huang Jie Du tablets by direct inductively coupled plasma-mass spectrometry and high performance liquid chromatography-inductively coupled plasma-mass spectrometry [J]. *J Trace Elem Med Bio*, 2016, 33: 73-80.
- [11] 张雅丽,孙巍,张磊,等.加味逍遥方中20种无机元素的分布规律及相关性研究[J].药物评价研究,2017,40(3):329-334.
- [12] 焦阳,尹海波,张乐基,等.基于ICP-MS对不同产地小根蒜无机元素的主成分分析和聚类分析[J].药物分析杂志,2011,31(11):2063-2066.
- [13] 张雅丽,孙巍,张磊,等.加味逍遥方中20种无机元素的分布规律及相关性研究[J].药物评价研究,2017,40(3):329-334.
- [14] 刘圣金,杨欢,林瑞超,等.矿物药禹余粮微波消解/ICP-AES无机元素分析及综合评价[J].中国现代中药,2015,17(9):899-904.
- [15] 陈莹,王长生,况刚,等.微波消解ICP-OES法测定藏药珍宝类药物坐珠达西及其主要矿物药原料中26种无机元素及相关性分析[J].中草药,2016,47(13):2346-2352.
- [16] 王宝丽,李志,荆淼,等.微波消解ICP-MS法测定清血八味片中32种无机元素[J].中草药,2017,48(10):1983-1990.
- [17] 丁华永,彭华毅,林绥.基于ICP-MS法的麝香保心丸中26种无机元素分析[J].中草药,2018,49(4):847-852.
- [18] 陈秀宇.几种人体必需微量元素与人体健康[J].福建师范大学福清分校学报,2006,73(2):94-96.
- [19] 申明金,柴震,曹洪斌.四种温化寒痰类中药微量元素的测定[J].化学工程师,2016,30(3):32-34.
- [20] 孟惠平,李冬莉,杨延哲.钙与人体健康[J].微量元素与健康研究,2010,27(5):65-67.
- [21] Saghiri M A, Asatourian A, Orangi J, *et al.* Functional role of inorganic trace elements in angiogenesis—Part I: N, Fe, Se, P, Au, and Ca [J]. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2015, 96(1): 129-142.
- [22] 郑礼胜,刘学中,崔艳丽,等.中药里Fe元素的研究进展[J].药物评价研究,2016,39(4):677-685.
- [23] 吴茂江.镍与人体健康[J].微量元素与健康研究,2014,31(1):74-75.
- [24] Samwel B O. Selenium an essential micronutrient for human health [J]. *EC Nutrition*, 2017, 7(6): 261-263.
- [25] 吴茂江.钼与人体健康[J].微量元素与健康研究,2006,23(5):66-67.
- [26] 黄作明,黄珣.微量元素与人体健康[J].微量元素与健康研究,2010,27(6):58-62.
- [27] 余南才.8种补肾中药微量元素与疗效的分析研究[J].时珍国药研究,1997,8(6):33-34.
- [28] 盘家萍,韦凤平,李梅,等.3种补气补虚类中草药原药及水煎液中微量元素的测定[J].微量元素与健康研究,2015,32(5):21-23.
- [29] 吴茂江.镁与人体健康[J].微量元素与健康研究,2006,23(2):65-66.
- [30] 王颖,李洁玲,梁诗华,等.4种常见补益中药微量元素的测定[J].安徽农业科学,2017,45(8):132-134.