

基于 UPLC 指纹图谱结合化学模式识别的冠心丹参胶囊质量控制研究

康建^{1,2}, 周霖^{1,2}, 孙志^{1,2}, 左莉华^{1,2}, 张俊^{1,2}, 屈凌波^{3*}

1. 郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

2. 河南省精准临床药学重点实验室, 河南 郑州 450052

3. 郑州大学化学与分子工程学院, 河南 郑州 450000

摘要: 目的 采用 UPLC 法建立冠心丹参胶囊的指纹图谱, 并结合化学模式识别技术对其进行系统、全面和科学的质量评价。方法 采用 Waters UPLC 超高效液相色谱仪, Acquity UPLC[®] HSS T3 色谱柱, 以乙腈-0.1%甲酸水为流动相进行梯度洗脱, 检测波长为 256 nm, 建立 10 批次冠心丹参胶囊的指纹图谱。通过相似度分析并结合聚类分析(CA)、主成分分析(PCA)及正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)等模式识别技术对冠心丹参胶囊的总体质量进行分析评价。结果 建立的指纹图谱共标定 75 个共有峰, 经对照品进行化学指认共鉴定了其中的 13 个色谱峰, 分别是甜菜碱、琥珀酸、丹参素、原儿茶醛、咖啡酸、芦丁、木犀草苷、迷迭香酸、丹酚酸 B、丹酚酸 A、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 II_A。10 批供试品的相似度均大于 0.97, 表明该药物总体质量较为稳定; 但通过 CA 及 PCA 均发现不同批次药物质量之间存在微小差异, 且主要分为 2 类, 最后进一步采用 OPLS-DA 筛选出了导致批次药物质量差异的 3 种主要成分, 分别为甜菜碱、芦丁和丹酚酸 B。结论 本研究建立的分析方法科学、准确、可靠且简便, 指纹图谱结合化学模式识别技术可更加系统、全面地评价冠心丹参胶囊的药物质量, 同时为今后中药制剂更进一步的质量控制研究奠定了理论基础。

关键词: 冠心丹参胶囊; 指纹图谱; 化学模式识别; 质量控制; UPLC; 质量评价; 聚类分析; 主成分分析; 正交偏最小二乘法-判别分析; 甜菜碱; 琥珀酸; 丹参素; 原儿茶醛; 咖啡酸; 芦丁; 木犀草苷; 迷迭香酸; 丹酚酸 B; 丹酚酸 A; 二氢丹参酮 I; 隐丹参酮; 丹参酮 II_A

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2018)17-4051-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.17.013

Quality control research of Guanxin Danshen Capsule based on UPLC fingerprint combined with chemical pattern recognition

KANG Jian^{1,2}, ZHOU Lin^{1,2}, SUN Zhi^{1,2}, ZUO Li-hua^{1,2}, ZHANG Jun^{1,2}, QU Ling-bo³

1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Henan Key Laboratory of Precision Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450052, China

3. School of Chemistry and Molecular Engineering, Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To establish the UPLC fingerprint of Guanxin Danshen Capsule (GDC) and conduct a systemic, comprehensive, and scientific quality evaluation of GDC using a chemical pattern recognition method. **Methods** Ultra-high performance liquid chromatography instrument and Acquity UPLC[®] HSS T3 chromatographic column was employed, the separation was performed with the mobile phase consisting of acetonitrile and 0.1% formic acid aqueous solution, and the detection wavelength was set at 256 nm to establish the UPLC fingerprint of ten batches of GDC. Then, the further quality assessment of the drug was carried out by similarity evaluation, cluster analysis (CA), principal component analysis (PCA), and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA). **Results** In this research, 75 peaks were recognised as common peaks in the fingerprint, 13 peaks were identified using standard references, they were betaine, succinic acid, tanshinol, protocatechualdehyde, caffeic acid, rutin, galuteolin, rosmarinic acid, salvianolic acid B, salvianolic acid A, dihydrotanshinone I, cryptotanshinone, and tanshinone II_A. The similarity values of the drugs

收稿日期: 2018-03-02

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目基础研究计划 (19A320070); 常州四药临床药学科研基金资助项目 (CZSYJJ6015); 河南省科技计划项目 (182102310243)

作者简介: 康建, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为中药质量控制。Tel: (0371)66862570 E-mail: 2455232597@qq.com

*通信作者: 屈凌波, 男, 教授, 研究方向为药物分析。Tel: (0371)66862570 E-mail: qulingbo@zzu.edu.cn

were all above 0.97, indicating a relatively stable quality of the drugs. Little difference was then discovered between the batches of the drug by CA and PCA. Finally, glycinebetaine, rutin, and salvia acid B were recognised as the quality makers using a OPLS-DA method.

Conclusion The analysis method established in this study was scientific, accurate, reliable, and simple; The drug quality of GDC could be evaluated systematically and comprehensively using a fingerprint combined with chemical pattern recognition technique. Moreover, it will also lay a solid theoretical basis for the further quality control of traditional Chinese medicine and its preparations at the same time.

Key words: Guanxin Danshen Capsule; fingerprint; chemical pattern recognition; quality control; UPLC; quality assessment; CA; PCA; OPLS-DA; betaine; succinic acid; tanshinol; protocatechualdehyde; caffeic acid; rutin; galuteolin; rosmarinic acid; salvianolic acid B; salvianolic acid A; dihydrotanshinone I; cryptotanshinone; tanshinone II_A

冠心丹参胶囊 (Guanxin Danshen Capsule, GDC) 是由丹参、三七、降香油 3 味中药材经现代工艺提取加工而成的中药成方制剂, 收载于《中国药典》2015 年版一部^[1]。该药具有活血化瘀、理气止痛之功效, 临床上主要用于由气滞血瘀导致的胸痹, 症如心悸气短、胸闷刺痛等, 临床疗效显著, 应用广泛^[2]。中药化学成分复杂多样, 《中国药典》2015 年版一部及有关研究已经对 GDC 的质控做了相应规定, 但以上研究中所选的个别药物活性成分并不能从根本上表征药物的整体化学组成, 也难以对该药物的质量进行全面控制^[3-10]。因此, 当前亟需建立一种新的研究方法, 以期对 GDC 的药物质量进行更加科学、系统和客观地评价^[11-12]。

中药指纹图谱能够充分提取中药制剂中的化学成分信息和数据, 可对药物中已知及未知活性成分进行综合表征, 具有整体性、全面性和系统性^[13-14]。而化学模式识别既可以将多个指标进行综合、降维和分类分析, 又可以对指纹图谱的信息进行数字化表达、识别和处理, 从而更加科学、客观地反映中药质量信息, 最终达到全面控制中药质量的目的^[15-17]。指纹图谱主要关注整体性, 模式识别则强调差异性, 因此, 本研究拟采用 UPLC 法建立 GDC 的数字化指纹图谱, 并结合聚类分析 (cluster analysis, CA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA) 以及正交偏最小二乘法-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 等化学模式识别方法对所得指纹图谱进行综合分析^[18]。该研究为全面评价 GDC 的质量稳定性和提高其质控水平提供了科学的理论依据, 同时为推动中药研究走向标准化、现代化和国际化奠定了坚实的基础^[19]。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters 超高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司;

Acquity UPLC[®] HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) 型色谱柱, 美国 Waters 公司; MDS-6G 型多通量微波消解/萃取系统, 上海新仪微波化学科技有限公司; New Classic MS 型十万分之一分析天平, 瑞士 Mettler Toledo 上海有限公司。

1.2 试剂

对照品丹参酮 II_A (批号 MUST-15092512)、隐丹参酮 (批号 MUST-16022403)、丹参素 (批号 MUST-15082714)、二氢丹参酮 I (批号 MUST-17032705)、丹酚酸 A (批号 MUST-16012810)、迷迭香酸 (批号 MUST-15082904)、原儿茶醛 (批号 MUST-15091608)、咖啡酸 (批号 MUST-15090803)、芦丁 (批号 MUST-16031812)、木犀草苷 (批号 MUST-15012204)、甜菜碱 (批号 MUST-17032105)、丹酚酸 B (批号 MUST-17040503)、琥珀酸 (批号 MUST-17030502) 均购买于成都曼斯特生物科技有限公司, 质量分数均大于 99%。甲醇、乙腈、甲酸为色谱纯, 均购于美国 Fisher 公司; 水为娃哈哈纯净水, 杭州娃哈哈永盛饮料有限公司。

GDC 共 10 个批次, 编号 S1~S10, 批号分别为 15115001、151202、140803、15115002、15115003、140802、160102、150705、150301、131104, 国药控股深圳中药有限公司。

2 方法

2.1 色谱条件

Acquity UPLC[®] HSS T3 (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm) 型色谱柱, 以乙腈-0.1%甲酸水溶液为流动相, 梯度洗脱, 洗脱程序为 0~1.0 min, 5%乙腈; 1.0~2.0 min, 5%~15%乙腈; 2.0~15.0 min, 15%~25%乙腈; 15.0~20.0 min, 25%~35%乙腈; 20.0~23.0 min, 35%~40%乙腈; 23.0~28.0 min, 40%~50%乙腈; 28.0~40.0 min, 50%~65%乙腈; 40.0~45.0 min, 65%~80%乙腈; 45.0~52.0 min, 80%~100%乙腈; 52.0~55.0 min, 100%乙腈; 55.0~56.0 min,

100%~5%乙腈; 56.0~60.0 min, 95%乙腈; 体积流量为 0.2 mL/min; 进样量 10 μ L; 柱温 40 $^{\circ}$ C; 检测波长为 256 nm。

2.2 对照品溶液的制备

取各对照品约 1.0 mg, 精密称定并置于 10 mL 量瓶中, 加入纯甲醇溶解并定容至刻度, 制备成质量浓度为 0.1 mg/mL 的单一对照品储备液; 分别量取上述储备液适量, 混合后加入纯甲醇稀释, 使最终制备成各对照品质量浓度均为 1 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取 GDC 3 粒, 去壳后, 取内容物约 1.0 g, 精密称定后, 置于 50 mL 具塞锥形瓶中, 精密量取并加入甲醇 20 mL, 密塞并称定质量, 微波萃取(功率 600 W) 15 min, 放至室温再次称定, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀后经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液。

2.4 UPLC 指纹图谱方法学

2.4.1 精密度试验 取同一批次(批号 15115001) GDC, 按“2.3”项下方法进行供试品样本的制备, 连续进样 6 次后, 依照“2.1”项下优化的色谱条件进行测定, 以 53 号峰(丹参酮 II_A)的保留时间(retention time, RT)和峰面积(peak area, PA)为参照, 计算出其他共有峰的相对保留时间(relative retention time, RRT)和相对峰面积(relative peak area, RPA)。实验结果显示, 各共有峰的 RRT 和

RPA 的 RSD 均小于 3%, 表明仪器精密度良好。

2.4.2 稳定性试验 取同一批次(批号 15115001) GDC, 按“2.3”项下方法进行供试品样本的制备, 依照“2.1”项下优化的色谱条件分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定, 以 53 号峰(丹参酮 II_A)的 RT 和 PA 为参照, 计算出其他共有峰的 RRT 和 RPA。实验结果显示, 各共有峰的 RRT 和 RPA 的 RSD 均小于 3%, 表明样品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.3 重复性试验 取同一批次(批号 15115001) GDC, 按“2.3”项下方法平行制备 6 份供试品样本, 依照“2.1”项下优化的色谱条件进行测定, 以 53 号峰(丹参酮 II_A)的 RT 和 PA 为参照, 计算出其他共有峰的 RRT 和 RPA。实验结果显示, 各共有峰的 RRT 和 RPA 的 RSD 均小于 3%, 表明本实验方法重复性较好。

2.5 GDC UPLC 指纹图谱的建立

2.5.1 共有峰的标定 取 10 个批次的 GDC 供试品, 按“2.3”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下优化的色谱条件进样分析并记录色谱图, 最后导入“中药色谱指纹图谱相似度评价软件”(2012 版), 以样品 S1 采集得到的色谱图作为参照图谱, 采用多点校正法建立指纹图谱, 选择中位数法计算得出对照图谱, 分别见图 1、2。根据生成的 GDC 指纹图谱结果, 本研究选择图谱中含量较大且分离度较好的色谱峰作为共有特征峰, 共标定出 75 个共有峰并将其作为 GDC 的指纹图谱共有峰。

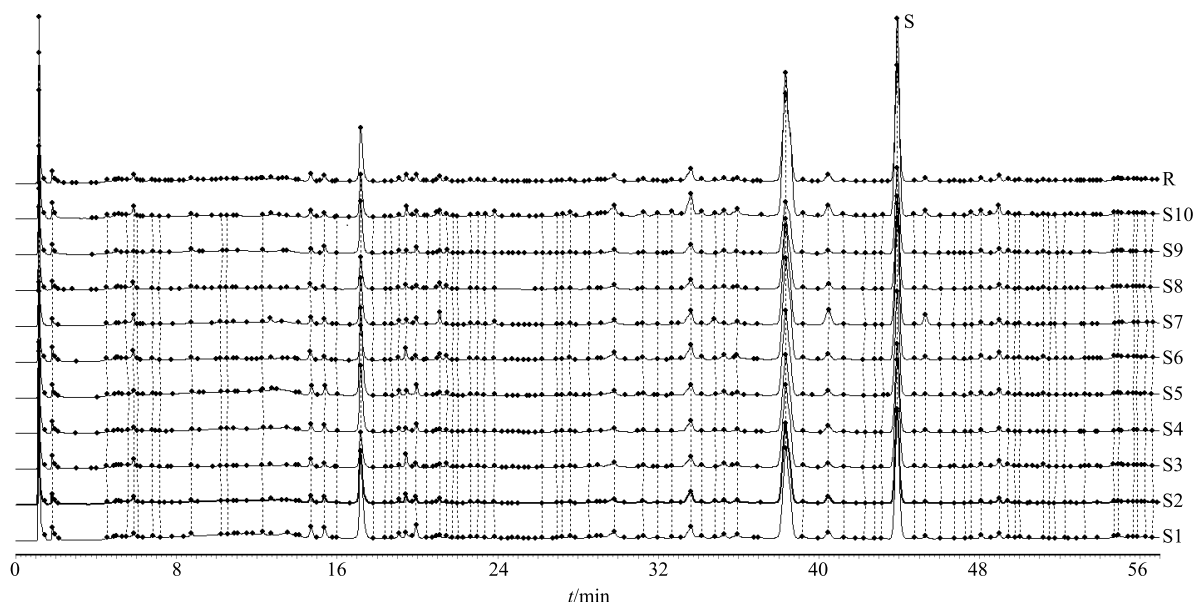


图 1 10 批 GDC 的 UPLC 指纹图谱

Fig. 1 UPLC fingerprint of ten batches of GDC

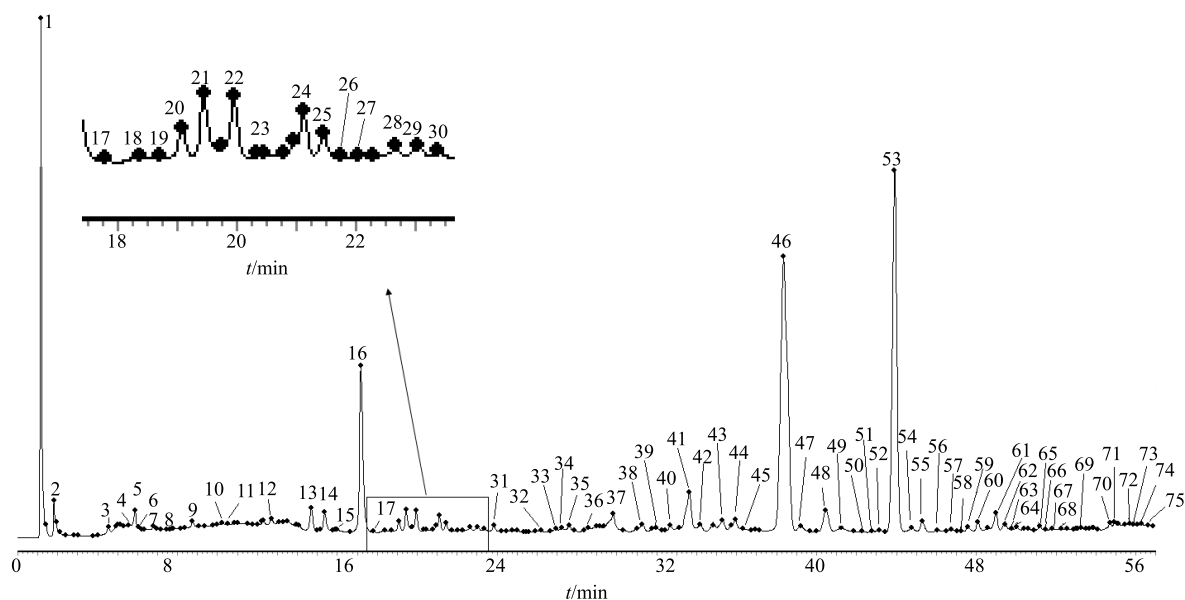


图 2 GDC 的对照指纹图谱

Fig. 2 Reference fingerprints of ten batches of GDC

2.5.2 RRT 和 RPA 指纹图谱中 53 号峰 (丹参酮 II_A) 的峰面积较为稳定且分离度良好, 因此本实验选择 53 号峰 (丹参酮 II_A) 为参照峰 (S 峰)。记录 10 批 GDC 指纹图谱中各共有峰的保留时间和峰面积, 并计算同一批次图谱中各共有峰与 S 峰保留时间和峰面积的比值, 即得各共有峰的 RRT 和 RPA。实验数据显示, 10 个批次中各共有峰 RRT 的 RSD 均小于 0.91%, 表明共有峰的出峰时间相对较为稳定, 但其 RPA 的 RSD 相差较大, 表明不同批次 GDC 中各成分含量存在一定的差异。

2.5.3 相似度计算 将 10 批 GDC 指纹图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 版), 生成对照指纹图谱, 并计算各批次样品与标准对照图谱之间的相似度, 结果相似度分别为 0.979、0.993、0.993、0.983、0.981、0.988、0.990、0.995、0.983、0.980, 结果表明这 10 批 GDC 质量较为均一稳定。

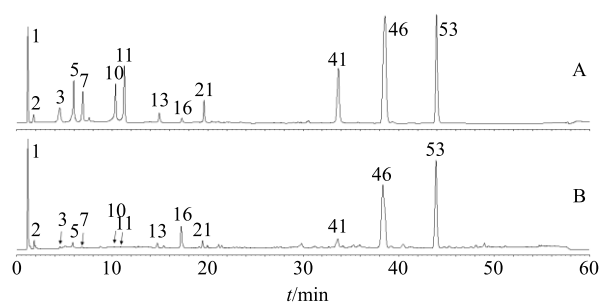
2.6 主要色谱峰的化学指认

本研究采用对照品对各共有色谱峰进行化学指认, 经 RT 和紫外光谱 2 项指标进行比对, 最终确认了 13 个色谱峰, 分别为 1 号峰 (甜菜碱)、2 号峰 (琥珀酸)、3 号峰 (丹参素)、5 号峰 (原儿茶醛)、7 号峰 (咖啡酸)、10 号峰 (芦丁)、11 号峰 (木犀草苷)、13 号峰 (迷迭香酸)、16 号峰 (丹酚酸 B)、21 号峰 (丹酚酸 A)、41 号峰 (二氢丹参酮 I)、46 号峰 (隐丹参酮) 和 53 号参比峰 (丹参酮 II_A), 见

图 3。

2.7 化学模式识别

2.7.1 CA CA 是按照“物以类聚”的基本原则, 依据客观事物中某些指标的数量表现将其进行聚类, 并划分成各个相对同质群组的统计分析技术, 是目前常用的数据挖掘分析方法之一。本研究以 10 批次 GDC 指纹图谱中 75 个共有峰的 RPA 为变量, 导入 SPSS 21.0 软件, 选用组间平均连接法, 利用欧氏距离作为度量标准对不同批次之间的样本进行聚类分析, 结果见图 4。结果显示, 从总体上看本



1-甜菜碱 2-琥珀酸 3-丹参素 5-原儿茶醛 7-咖啡酸 10-芦丁
11-木犀草苷 13-迷迭香酸 16-丹酚酸 B 21-丹酚酸 A 41-二氢丹参酮 I 46-隐丹参酮 53-丹参酮 II_A
1-betaine 2-succinic acid 3-tanshinol 5-protocatechualdehyde
7-cafeic acid 10-rutin 11-galuteolin 13-rosmarinic acid
16-salvianolic acid B 21-salvianolic acid A 41-dihydrotanshinone I
46-cryptotanshinone 53-tanshinone II_A

图 3 混合对照品 (A) 和供试品 (B) 的 UPLC 图

Fig. 3 UPLC chromatograms of mixed references (A) and test samples (B)

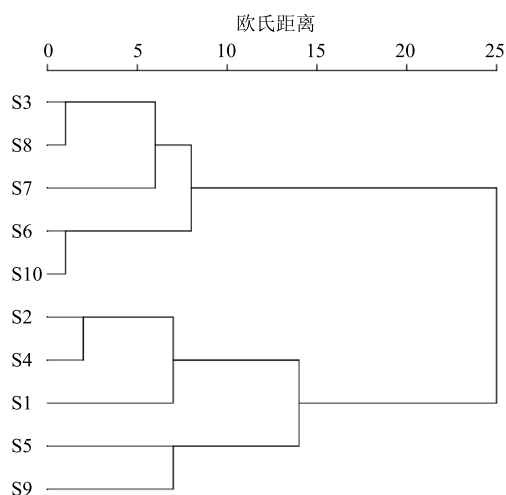


图 4 10 批 GDC 的聚类分析结果

Fig. 4 Cluster analysis of ten batches of GDC

研究选择的 10 批药物主要分为 2 大类, S3、S8、S7、S6、S10 为第一类, S9、S5、S1、S4、S2 为第二类。分析其主要原因, 发现第一类批次药物生产年份较为分散, 分别分布于 2013、2014、2015、2016 年; 而第二类药物批次生产年份较为集中, 全部为 2015 年生产。在药物的生产过程中, 其质量稳定性会受到多种因素共同影响, 其中, 不同的生产时间是导致药物质量差异的重要因素之一。主要原因可能为不同时间 (年份) 的车间生产工艺、质量控制体系以及原药材采摘季节均会有所不同, 因此导致药物的批次之间质量会有所差异。

2.7.2 PCA PCA 可对复杂信息中的多变量进行快速提取、重新组合、数学降维, 生成新的综合变量即主成分, 经投影处理后, 样本最终落在主成分组成平面上的位置, 即可表征不同样本的总体信息。本研究以指纹图谱中 75 个共有峰的 RPA 为变量, 构建 10×75 的原始数据矩阵, 采用多元变量统计软件 SIMCA14.0 对 10 批 GDC 样本进行 PCA, Scaling (标度化) 方式选为 Ctr (中心化)。分析结果显示, 贡献率最大的 2 个主成分, 累积贡献率共为 80%, 表明前 2 个主成分能够充分体现出 GDC 的基本特征和主要信息。因此, 本研究以前 2 个主成分为坐标轴构建主成分平面, 在损失少部分信息的前提下, 将样本的多元变量通过降维的方式投影在二维平面上, 以观察样本的整体分布情况和各变量对样本分布的贡献大小, 分别见图 5、6。图 5 显示, 样本 S3、S8、S7、S6、S10 和 S9、S5、S1、S4、S2 在平面图上出现明显的分类, 该现象与聚类分析结果一致。图 6 (载荷图) 表示每个色谱峰对主成分综

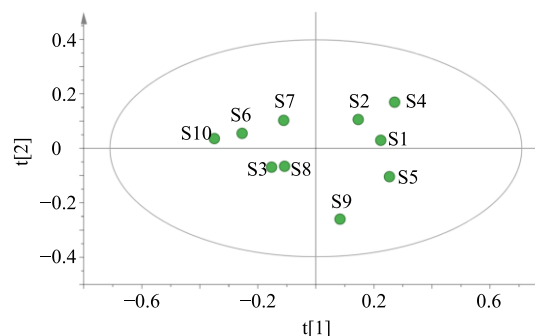


图 5 10 批 GDC 样品的 PCA 散点得分图

Fig. 5 PCA scatter plot of ten batches of GDC

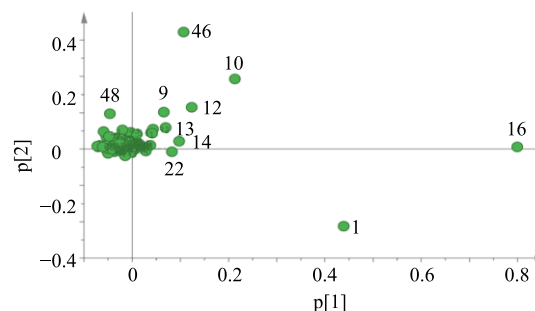


图 6 10 批 GDC 样品的主成分载荷图

Fig. 6 Loading plot of ten batches of GDC

合作用的贡献, 每一个点代表一个色谱峰, 距离载荷图原点 (0, 0, 0) 越远的变量, 权重越大, 代表该色谱峰对样本整体分布所起作用就越大; 图中 16 号 (丹酚酸 B)、1 号 (甜菜碱)、10 号 (芦丁) 和 46 号 (隐丹参酮) 色谱峰在坐标系中的绝对值较大, 表明其对药物的整体质量起主要影响。

2.7.3 OPLS-DA 为了更好地分析上述不同类别样本之间的差异, 本研究采用有监督的 OPLS-DA 模型进行建模分析, 得分图见图 7。由模型验证参数可知, 数据矩阵的结实率参数 $R_x^2=0.607$, 模型区分参数 $R_Y^2=0.860$, 模型预测参数 $Q_Y^2=0.811$, 均大于 0.5, 表明建立的数学模型稳定且预测能力较强。为进一步筛选出对上述样本分类贡献较大的成分, 本研究采用变量重要性投影值 (variable importance in project, VIP) >1.0 (即该变量对整体模型的贡献度高于平均水平) 为有意义变量进行搜寻。结果共找到 3 个有意义变量, 按照 VIP 值大小依次为 16 号峰 (丹酚酸 B)、1 号峰 (甜菜碱) 和 10 号峰 (芦丁), 见图 8, 这些化合物是上述 2 种类型批次之间产生差异的主要标志性成分, 该结果与 PCA 中载荷图寻找的重要性权重变量大体一致, 提示生产企业在药物生产中需重点关注以上成分的质量变化, 可以更加科学、高效地控制药物批次质量。

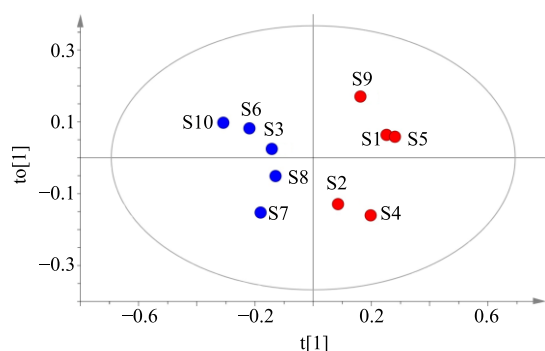
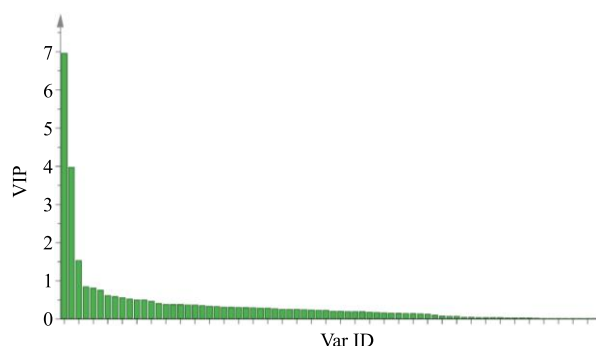


图 7 10 批 GDC 的 OPLS-DA 散点得分图

Fig. 7 OPLS-DA scatter plot of ten batches of GDC



从左到右分别为 16、1、10、14、48、68、56、69、47、66、58、9、59、55、67、15、7、11、50、39、73、65、33、57、40、46、5、70、21、26、6、34、17、30、18、25、41、19
From left to right is 16, 1, 10, 14, 48, 68, 56, 69, 47, 66, 58, 9, 59, 55, 67, 15, 7, 11, 50, 39, 73, 65, 33, 57, 40, 46, 5, 70, 21, 26, 6, 34, 17, 30, 18, 25, 41, 19, respectively

图 8 10 批 GDC 样品各活性成分的 VIP 值

Fig. 8 VIP plot of active ingredients in ten batches of GDC

3 讨论

3.1 色谱条件的优化

本实验考察了甲醇-水、甲醇-甲酸水和乙腈-甲酸水作为色谱流动相系统时,各色谱峰的分离效果,结果显示,乙腈-0.1%甲酸水的峰形最佳,分离效果最好,因此,本实验选择乙腈-0.1%甲酸水作为流动相。此外,由于考虑到中药中含有较多的水溶性成分,本实验最终选择了 Acquity UPLC[®] HSS T3 色谱柱,主要因为其固定相是可与 100%水溶液流动相兼容的 C₁₈ 固定相,特别适合于中药中较大极性化合物的保留和分离。

3.2 提取方法的优化

本实验分别对提取方法(微波萃取、超声处理及索氏提取)、提取溶剂(50%、70%甲醇及纯甲醇)及提取体积(10、20、30 mL)进行了系统考察,以优化药物成分提取方法。结果表明,采用微波萃取结合 20 mL 纯甲醇提取处理时,各分析物的峰响

应最好、提取率最高、提取效果最优。

此外,本实验又对微波萃取功率和萃取时间进行了重点考察。结果显示,当功率和时间分别在 600 W 和 15 min 时,药物成分提取率随功率和时间的增加而得到明显提高,而当设定参数超过该范围后,待测物提取效率明显下降。经仔细分析后发现,较高的萃取功率及较长的萃取时间都可能会导致药物活性成分的快速降解,最终导致待测物含量的急剧下降。

GDC 是我国传统药物中治疗冠心病、心绞痛的常用代表性药物,临床效果显著,应用广泛,但对于其较为系统的质量控制研究,目前尚未见报道。因此,为进一步提升和完善 GDC 的质量控制标准,确保临床用药安全有效,本研究采用 UPLC 法建立了 GDC 的指纹图谱,共标定了 75 个共有峰,并通过对照品对其中的 13 个成分进行了化学指认。相似度结果表明,10 批次的样品质量总体上较为稳定;为更好地辨识药物之间的质量差异,本研究采用了 CA、PCA 及 OPLS-DA 共 3 种模式识别方法,将 10 批 GDC 的制剂样品分成了 2 类,筛选到了 3 种差异性质量标志物并对其进行了化学指认,分别为 1 号峰(甜菜碱)、10 号峰(芦丁)和 16 号峰(丹酚酸 B)。提示厂家在药物生产中可重点关注以上 3 种成分的变化,以更加快速、科学地控制药物质量。

本研究首次采用指纹图谱结合化学模式识别技术对 GDC 不同批次药物质量进行了深入探索,该分析思路及数据处理方法可以实现对中药复杂指纹图谱进行较为系统、整体和全面的分析和评价,可快速筛选出不同批次药物质量及需要重点关注的质量标志成分,为 GDC 中活性成分的鉴定和分析提供了准确、丰富的信息,补充了其质量评价方法中的不足,同时为中药全面质量评价研究提供借鉴与思路。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 杜建平,施之琪. HPLC 法同时测定冠心丹参胶囊中丹参酮 II_A 和橙花叔醇的含量 [J]. 江西中医药, 2011, 42(2): 53-54.
- [3] 梁文仪,袁永兵,陈文静,等. 一测多评法测定不同丹参制剂中 4 个酚酸成分 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 828-835.
- [4] 周霖,姜晓芳,左莉华,等. 基于质谱-主成分分析法的冠心丹参胶囊中 10 个活性成分含量测定及质量评价

- 研究 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(10): 1824-1831.
- [5] 张福君, 张冬璇. UPLC 法同时测定冠心丹参胶囊中紫草酸和迷迭香酸的含量 [J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2560-2562.
- [6] 梁文仪, 袁永兵, 陈文静, 等. 一测多评技术在 3 种丹参制剂质量控制中的可行性分析 [J]. 中草药, 2016, 47(23): 4179-4185.
- [7] 刁璇, 肖丽和, 林亚珠, 等. 多波长 UPLC 法同时测定冠心丹参胶囊中三七皂苷 R₁ 等 5 种有效成分的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(6): 445-450.
- [8] 汤杰, 宋冰娜, 郑盼, 等. HPLC 测定冠心丹参胶囊中主成分的含量 [J]. 中国现代中药, 2015, 17(10): 1078-1082.
- [9] 钱霞, 张洁, 范玫玫, 等. 冠心丹参制剂药理临床及质量标准研究进展 [J]. 中草药, 2009, 40(6): 1007-1009.
- [10] 刘亚东, 刘灿群, 曾荣添, 等. HPLC 法测定冠心丹参胶囊中隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 含量 [J]. 今日药学, 2014, 24(8): 584-586.
- [11] 孙志, 侯朋艺, 周霖, 等. 基于超高效液相色谱-四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱的益心舒片中多种成分定量测定研究 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1977-1982.
- [12] 周霖, 姜晓芳, 孙志, 等. UPLC-MS/MS 法结合模式识别同时测定芪参益气滴丸中 11 种成分 [J]. 中成药, 2017, 39(10): 2064-2068.
- [13] 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094.
- [14] 陈林伟, 秦昆明, 徐雪松, 等. 中药指纹图谱数据库的研究现状及展望 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3041-3047.
- [15] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 中药注射剂质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 345-353.
- [16] 戴云, 叶艳青, 冯伟博, 等. 化学模式识别在中药质量控制中的应用 [J]. 云南民族大学学报: 自然科学版, 2007, (4): 334-337.
- [17] 孙如煜, 李鹏跃, 杜守颖, 等. 基于中药指纹图谱结合模式识别的清开灵硬胶囊批次间稳定性控制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4629-4633.
- [18] 王元清, 韩彬, 向荣, 等. 总量统计矩结合聚类分析与主成分分析评价虎杖饮片一致性与差异性 [J]. 中草药, 2015, 46(19): 2863-2869.
- [19] 吴燕. 中药质量控制中的中药全息指纹图谱模式识别方法的研究及应用 [D]. 武汉: 中南民族大学, 2013.