

基于全-精细指纹图谱与多元统计分析的栀子炒制前后差异评价

黄萌萌^{1,2}, 王琪^{1,2}, 李晓琦^{1,2}, 陈彦^{1,2*}

1. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028

2. 江苏省中医药研究院, 中药组分与微生态研究中心, 江苏 南京 210028

摘要: **目的** 比较栀子炒制前后化学成分差异, 明确其差异标志物, 为栀子与炒栀子质量标准的制定提供参考。**方法** 采用全-精细指纹图谱和多指标含量同时测定对栀子炒制前后样品进行分析, 采用层次聚类分析(HCA)、主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)等多元统计分析对栀子与炒栀子指纹图谱进行比较, 筛选出导致差异的特征性成分。**结果** 栀子炒制前后指纹图谱中共有15个峰, 其中12个峰为两者所共有, 栀子与炒栀子对照指纹图谱的全指纹图谱相似度为0.991, 而去除栀子苷积分后建立的精细指纹图谱相似度为0.880, 低于0.90, 可基本实现两者区分; 多元统计分析结果表明栀子与炒栀子可明显分为2类, 并筛选得到贡献度较大的4个差异标志物, 分别为峰3、5、9(栀子苷)、11(西红花苷I); 含量测定结果表明栀子炒制后栀子苷、西红花苷I、西红花苷II含量显著降低, 而去乙酰车叶草酸甲酯含量显著升高。**结论** 栀子炒制前后成分差异显著, 建立的精细指纹图谱结合多成分含量测定方法可有效区分栀子与炒栀子, 筛选得到的差异标志物可为其质量标志物的选择提供参考。

关键词: 栀子; 炒栀子; 指纹图谱; 含量测定; 多元统计分析; 栀子苷; 西红花苷I; 西红花苷II; 去乙酰车叶草酸甲酯
中图分类号: R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)09-2460-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.09.021

Comparative study on differences of *Gardeniae Fructus* and its stir-baked prepared slices based on whole and partial fingerprint and multivariate statistical analysis

HUANG Meng-meng^{1,2}, WANG Qi^{1,2}, LI Xiao-qi^{1,2}, CHEN Yan^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

2. Multi-Component of Traditional Chinese Medicine and Microecology Research Center, Jiangsu Provincial Academy of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Abstract: Objective To compare the differences of *Gardeniae Fructus* and its stir-baked preparation and screen out the differential markers, and provide reference for the establishment of quality standard. **Methods** The whole and partial fingerprints of *Gardeniae Fructus* and its stir-baked prepared slices were established by HPLC-UV analysis. And the fingerprints were statistically analyzed using hierarchical clustering analysis (HCA), principle component analysis (PCA), and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA), then the characteristic markers were screened out. And then content of 6- α -hydroxygeniposide, genioside, geniposide, crocin I, and crocin II was determined. **Results** A total of 15 peaks were acquired for *Gardeniae Fructus* and stir-baked *Gardeniae Fructus* respectively, 12 peaks of which were the common peaks. The similarity of whole and partial reference fingerprints of *Gardeniae Fructus* and its stir-baked prepared slices was 0.991 and 0.880, respectively, and partial fingerprint can successfully distinguished *Gardeniae Fructus* from its stir-baked prepared slices. HCA and OPLS-DA results showed that significant differences were observed between *Gardeniae Fructus* and stir-baked *Gardeniae Fructus* with peak 3, peak 5, peak 9 (geniposide), and peak 11 (crocin I), which being identified as the main differential markers. Contents of geniposide, crocin I and crocin II in *Gardeniae Fructus*

收稿日期: 2019-11-18

基金项目: 国家中药标准化项目(ZYBZH-C-JS-33)

作者简介: 黄萌萌(1987—), 女, 助理研究员, 主要从事中药质量评价研究。Tel: 15952052285 E-mail: huangmengmengfish@126.com

*通信作者 陈彦(1968—), 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药新制剂、新剂型的研究。

Tel: 13805157904 E-mail: ychen202@hotmail.com

were higher than those in stir-baked *Gardeniae Fructus*, while 6- α -hydroxygeniposide was lower. **Conclusion** The composition was significantly different before and after stir-baked. The established partial fingerprints combined with multi-component determination method can effectively distinguish them. And the differential markers obtained by multivariate statistical analysis can provide reference for the selection of quality markers.

Key words: *Gardeniae Fructus*; stir-baked *Gardeniae Fructus*; fingerprint; content determination; multivariate statistical analysis; geniposide; crocin I; crocin II; 6- α -hydroxygeniposide

栀子始载于《神农本草经》，为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实^[1]，现收载于《中国药典》2015 年版，具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒功效^[2]，炒栀子为栀子照清炒法炒至黄褐色所得炮制品，炒制后可缓解其寒性，减少对肠胃的刺激^[3-5]。随着中药现代化、国际化进程的加快，中药质量标准不断完善，中药“饮片炮制前后的成分变化”“生熟异治中药饮片有别于中药材的专属性鉴别指标研究”等已列入《中国药典》2020 年版重点开展的工作^[6]。《中国药典》2015 年版栀子项下针对栀子和炒栀子均只对栀子苷含量进行限定，仅靠栀子苷单一指标不能全面反映栀子与炒栀子饮片的质量，因此对栀子炒制前后化学成分差异进行系统研究，明确其差异标志物，对栀子及其炮制品质量标准的提升非常有必要。

指纹图谱可以较为全面地反映中药所含化学成分，已成为中药质量全面控制的一种重要手段；指纹图谱结合多元统计分析可用于不同产地、基原、炮制品的差异评价，筛选得到其差异标志物^[7-15]。因此为明确栀子炒制前后化学成分变化及其差异标志物，本实验采用课题组前期建立的栀子指纹图谱和多指标成分含量测定方法^[9]，对栀子与炒栀子全/精细指纹图谱及去乙酰车叶草酸甲酯、京尼平龙胆双糖苷、栀子苷、西红花苷 I 和西红花苷 II 5 种指标成分含量进行分析，进而结合聚类分析 (HCA)、主成分分析 (PCA)、正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 多元统计分析方法对栀子及炒栀子化学成分差异进行全面评价，明确其差异标志物，为栀子和炒栀子质量标准的建立及质量标志物的选择提供参考。

1 仪器与材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪，四元泵，自动进样器，柱温箱，DAD 检测器，Agilent Chemstation (C.01.03) 色谱工作站，美国安捷伦科技有限公司；KH-500E 型超声波清洗器，昆山禾创超声仪器有限公司；FA2104 电子分析天平，上海良平仪器仪表公司；MT-5 精密天平，梅特勒-托利多仪器有限公司；

Milli-Q 超纯水制备仪，Synergy™ 超纯水系统，美国 Millipore 公司；高速万能粉碎机，天津市泰斯特仪器有限公司。

对照品栀子苷 (批号 110749-201718，质量分数 $\geq 97.6\%$)、西红花苷 I (批号 111588-201303，质量分数 $\geq 92.6\%$)、西红花苷 II (批号 111589-201705，质量分数 $\geq 92.2\%$)、去乙酰车叶草酸甲酯 (批号 111788-201602，质量分数 $\geq 94.3\%$)，均购自中国食品药品检定研究院；对照品京尼平龙胆双糖苷 (批号 LW16021804，质量分数 $\geq 98\%$) 购自南京良纬生物科技有限公司；以上对照品均为含量测定用。乙腈，HPLC 纯，Tedia 公司；水为实验室自制超纯水；其余试剂均为分析纯。

10 批栀子采集于江西抚州，经南京中医药大学邹立思实验员鉴定为茜草科栀子属植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实，样品批号分别为 170501、170518、170603、170611、170621、170709、170721、180610、180629、180613，编号 S1~S10。

2 方法与结果

2.1 炒栀子的制备

取 10 批 (S1~S10) 净栀子，照清炒法 (《中国药典》2015 年版通则 0213) 炒至黄褐色，即得炒栀子，编号 CS1~CS10。

2.2 栀子与炒栀子饮片 HPLC 全-精细指纹图谱的建立

2.2.1 指纹图谱方法 参照本课题组前期建立的栀子药材指纹图谱分析方法^[9]，并以 CS1 作为供试品溶液进行方法学考察，以 9 号峰 (栀子苷) 为参照峰，计算各共有峰的相对保留时间与相对峰面积。精密度、稳定性、重复性结果均表明各共有峰相对保留时间和相对峰面积 RSD 值均小于 3%，表明建立的方法同样适用于江西抚州栀子与炒栀子指纹图谱的分析。

2.2.2 栀子与炒栀子共有峰的标定 取 10 批栀子与炒栀子样品，进行指纹图谱分析，得 10 批栀子与炒栀子样品 HPLC 色谱图。采用中药色谱指纹图谱

相似度评价系统 (2004 A 版) 进行色谱峰匹配, 样品 S1 和 CS1 图谱分别作为参照图谱, 选择中位数法生成对照图谱, 采用多点校正法建立指纹图谱, 得到栀子与炒栀子全指纹图谱, 见图 1-A、B, 全指纹图谱的对照指纹图谱见图 2-A、B, 以峰面积大于总峰面积 0.5% 的色谱峰作为共有峰, 栀子共标定了 12 个共有峰, 炒栀子共标定了 15 个共有峰, 共有峰的总面积均占样品总峰面积的 90% 以上, 峰 3、6、

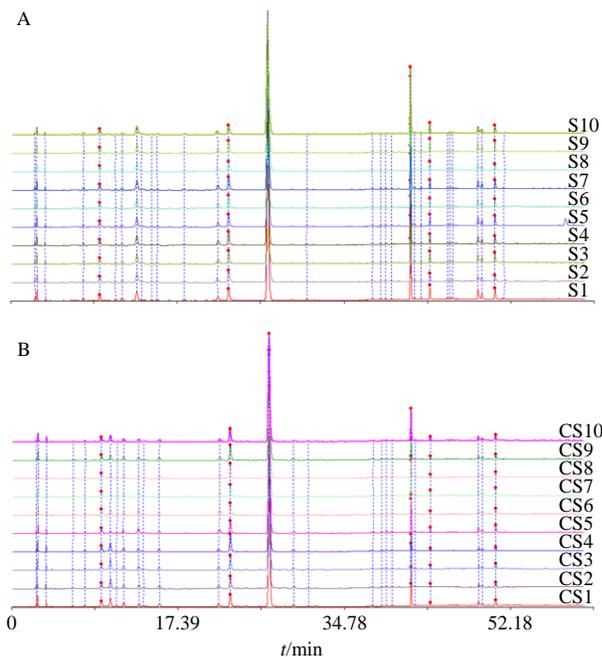


图 1 10 批栀子 (A) 与炒栀子 (B) 饮片 HPLC 指纹图谱
Fig. 1 HPLC fingerprints of 10 batches of *Gardeniae Fructus* (A) and its stir-baked slices (B)

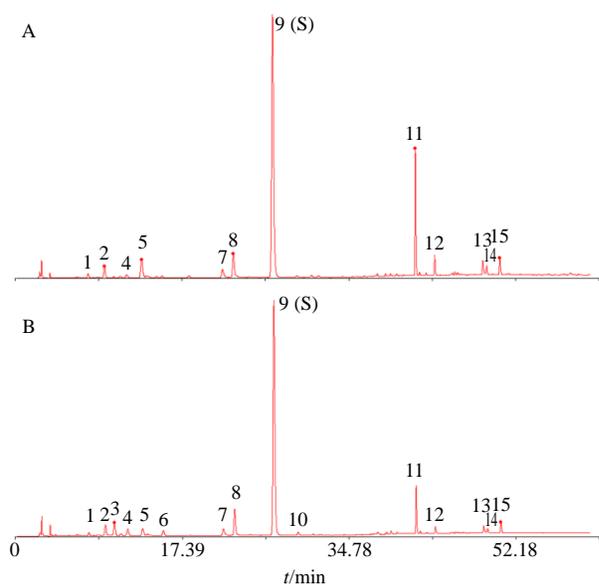


图 2 栀子 (A) 与炒栀子 (B) HPLC 对照指纹图谱
Fig. 2 Full reference fingerprints of *Gardeniae Fructus* (A) and its stir-baked slices (B)

10 在炒栀子中含量较高, 标定为共有峰, 而栀子中此 3 个峰峰面积较小, 未被标定为共有峰。栀子炒制前后, 除 8 号色谱峰峰面积变化无显著性差异 ($P>0.05$), 其他 14 个共有峰炒制前、后变化显著 ($P<0.01$), 栀子炒制后峰 1、2、5、7、9、11~15 峰面积降低, 峰 3、4、6、10 峰面积升高。样品共有峰中 4、8、9、11、12 号峰得到了化学指认, 依次为乙酰车叶草酸甲酯、京尼平龙胆双糖苷、栀子苷、西红花苷 I、西红花苷 II。

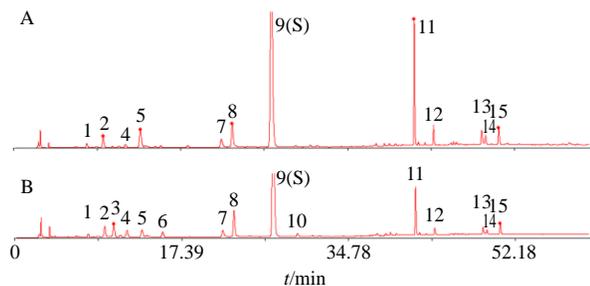


图 3 栀子 (A) 与炒栀子 (B) HPLC 精细对照指纹图谱
Fig. 3 Partial reference fingerprints of *Gardeniae Fructus* (A) and its stir-baked slices (B)

2.3 指纹图谱相似度评价

2.3.1 全指纹图谱相似度 根据全指纹图谱计算每批样品指纹图谱相似度, 每批栀子与其对照指纹图谱相似度分别为 0.997、0.999、1.000、1.000、0.998、0.999、1.000、1.000、0.999、0.999, 炒栀子与其对照指纹图谱相似度分别为 0.999、0.999、0.999、0.998、0.999、0.999、0.999、1.000、1.000、0.999, 表明不同批次栀子与炒栀子质量一致性较好; 每批栀子与炒栀子对照指纹图谱相似度分别为 0.979、0.995、0.989、0.992、0.986、0.991、0.991、0.992、0.985、0.985, 每批炒栀子与栀子对照指纹图谱相似度分别为 0.991、0.989、0.990、0.985、0.995、0.989、0.995、0.990、0.989、0.995, 同批次栀子与炒栀子相似度分别为 0.981、0.993、0.989、0.986、0.991、0.990、0.996、0.991、0.983、0.991, 且栀子对照指纹图谱与炒栀子对照指纹图谱相似度为 0.991, 相似度均高于 0.98, 而一般相似度高于 0.90, 即被认定为同种样品, 因此根据全指纹图谱相似度结果完全无法区分栀子与炒栀子。

2.3.2 精细指纹图谱相似度 由于栀子苷峰面积远高于其他色谱峰, 在进行相似度计算时, 其权重较大, 掩盖了其他色谱峰贡献, 不能反映栀子炒制前后细微变化, 因此将各批次样品中栀子苷不进行积分, 得到栀子与炒栀子精细对照指纹图谱 (图 3-A

和 B), 并再次进行相似度评价, 结果每批栀子与其对照指纹图谱相似度分别为 0.991、0.979、0.997、0.998、0.958、0.915、0.998、0.991、0.996、0.992, 炒栀子与其对照指纹图谱相似度分别为 0.970、0.958、0.969、0.963、0.970、0.972、0.966、0.986、0.984、0.981, 相似度均高于 0.90; 而每批栀子与炒栀子对照指纹图谱相似度分别为 0.845、0.914、0.879、0.880、0.829、0.797、0.876、0.888、0.860、0.861, 每批炒栀子与栀子对照指纹图谱相似度分别为 0.820、0.765、0.791、0.908、0.951、0.842、0.959、0.841、0.810、0.910, 同批次栀子与炒栀子相似度分别为 0.790、0.816、0.788、0.899、0.902、0.780、0.956、0.847、0.784、0.891; 且栀子对照指纹图谱与炒栀子对照指纹图谱相似度为 0.880, 相似度均显著降低, 因此精细指纹图谱与全指纹图谱相比基本可以实现栀子与炒栀子的区分, 且能更好地反映样

品批次间差异。

2.4 栀子与炒栀子指纹图谱多元统计分析

2.4.1 HCA 将栀子与炒栀子共有峰的峰面积数据输入悟空平台 (<https://www.omicsolution.org/wkomics/main>), 进行层次聚类分析 (HCA), 数据进行标准化处理, 结果见图 4, 由图可见栀子与炒栀子样品可明显聚为 2 类, 其组成差异通过热图直观体现, 栀子中色谱峰 1、2、5、7、9、11~15 峰面积明显高于炒栀子, 而 3、4、6、10 号色谱峰在炒栀子中峰面积相对较高。

2.4.2 PCA 将 10 批栀子与炒栀子中共有峰的峰面积数据导入 SIMCA-P (version 13.0.3) 软件中, 进行 PCA, 从 15 个共有峰中提取出 2 个贡献率较大的主成分, 解释了原始数据的 87.66%, 以此 2 个新变量对样品进行分析, 得到样品 PCA 得分图, 结果见图 5-A, 由图可见栀子与炒栀子明显分为 2 类。

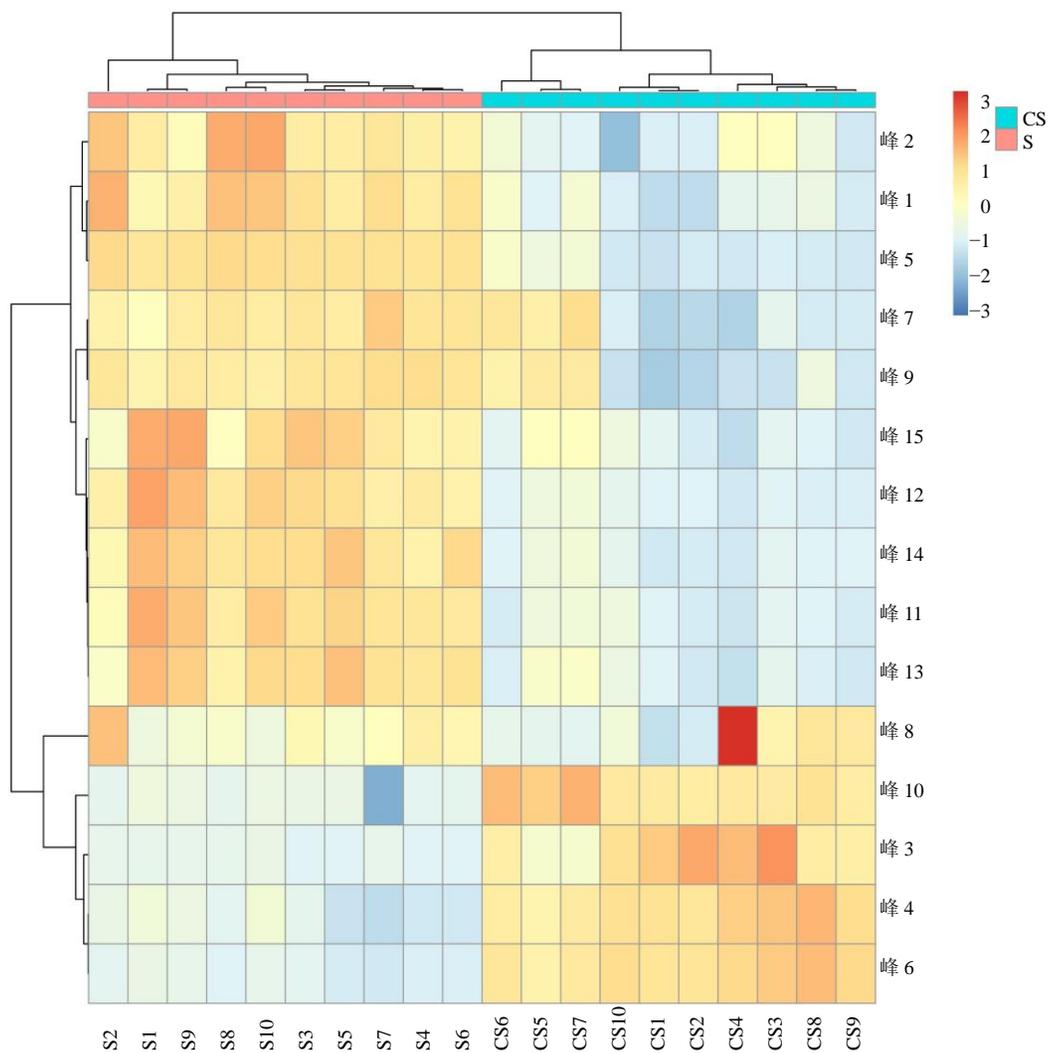


图 4 栀子与炒栀子样品聚类图

Fig. 4 Cluster diagram of 10 batches of *Gardeniae Fructus* and its stir baked slices

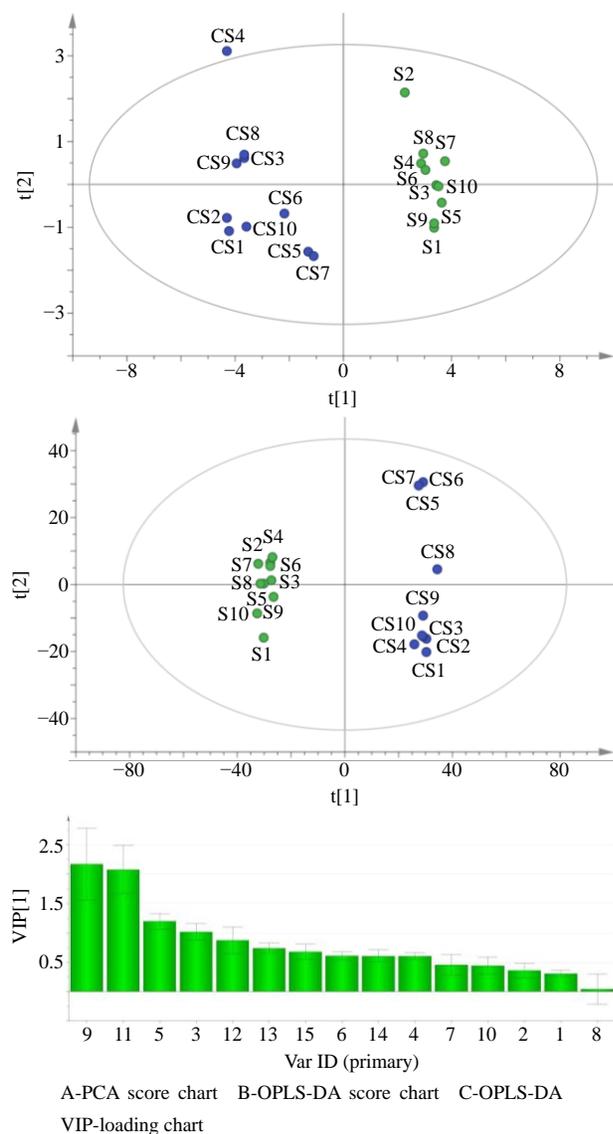


图 5 栀子与炒栀子样品 PCA 和 OPLS-DA 得分图

Fig. 5 PCA and OPLS-DA results of *Gardeniae Fructus* and its stir baked slices

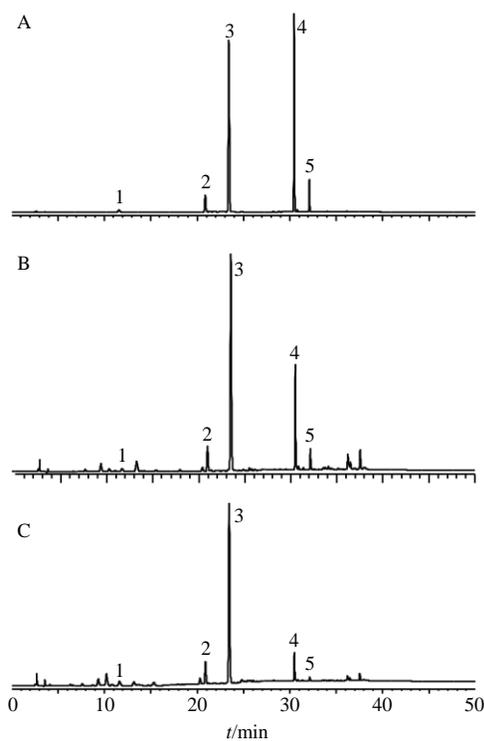
2.4.3 OPLS-DA 对栀子与炒栀子指纹图谱数据进行有监督 OPLS-DA。建立 OPLS-DA 模型，该模型解释和预测能力较好 ($R^2_X=0.985$, $R^2_Y=0.995$, $Q^2=0.99$)，且稳定可靠 ($CV\text{-ANOVA } P=5.49 \times 10^{-11}$)。通过图 5-B OPLS-DA 得分图发现，栀子与炒栀子明显分布在 2 个象限，表明其化学成分具有显著的差异。进一步以 VIP 值 > 1 作为筛选标准，筛选出栀子与炒栀子主要差异色谱峰，见图 5-C，9 (栀子苷)、11 (西红花苷 I)、5、3 号峰为其差异主要指标性成分，栀子中 5、9、11 号峰峰面积高于炒栀子，而 3 号峰则低于炒栀子。

2.5 栀子炒制前后 5 种成分含量变化

2.5.1 含量测定方法 参照本课题前期建立的栀子

药材 5 种指标成分含量测定方法^[9]，并以 CS1 作为供试品溶液进行方法学考察，结果表明回归方程、线性范围及相关系数分别为去乙酰车叶草酸甲酯 $Y=13.241 X-2.238 4$, $3.11 \sim 31.12 \mu\text{g/mL}$, $r^2=0.999 9$ ；京尼平龙胆双糖苷 $Y=8.7039 X+1.214 7$, $0.89 \sim 88.5 \mu\text{g/mL}$, $r^2=0.999 8$ ；栀子苷 $Y=14.256 X+14.854$, $4.94 \sim 493.86 \mu\text{g/mL}$, $r^2=0.999 8$ ；西红花苷 I $Y=56.85 X+0.113 7$, $0.11 \sim 10.93 \mu\text{g/mL}$, $r^2=0.999 8$ ；西红花苷 II: $Y=62.668 X-0.520 8$, $0.20 \sim 1.97 \mu\text{g/mL}$, $r^2=1.000 0$ ；去乙酰车叶草酸甲酯、京尼平龙胆双糖苷、栀子苷、西红花苷 I、西红花苷 II 峰面积的平均回收率分别为 102.52%、101.84%、97.26%、102.53%、103.70%，RSD 值分别为 1.02%、0.35%、0.63%、0.88%、2.26%，均符合《中国药典》2015 年版规定，表明建立的方法同样适用于江西抚州栀子与炒栀子 5 种指标成分的含量测定。栀子与炒栀子色谱图见图 6。

2.5.2 样品含量测定 取 10 批栀子与炒栀子药材



1-去乙酰车叶草酸甲酯 2-京尼平龙胆双糖苷 3-栀子苷 4-西红花苷 I 5-西红花苷 II
1-6- α -hydroxygeniposide 2-genipin1-gentiobioside 3-geniposide 4-crocin I 5-crocin II

图 6 对照品溶液 (A)、栀子供试品溶液 (B) 和炒栀子供试品溶液 (C) 的 HPLC 图

Fig. 6 HPLC of reference solution (A), sample solutions of *Gardeniae Fructus* (B) and its stir-baked prepared slices (C)

进行测定, 计算各成分含量, 结果见表 1。栀子中去乙酰车叶草酸甲酯、京尼平龙胆双糖苷、栀子苷、西红花苷 I、西红花苷 II 平均质量分数分别为 0.96、8.71、66.06、3.05、0.43 mg/g, 炒栀子中此 5 种成分平均质量分数分别为 1.86、8.60、51.96、1.35、0.18 mg/g。采用 SPSS 21.0 统计学软件, 对栀子炒制前后 5 种成分的质量分数进行配对样本 *t* 检验, 结果表明炒制后栀子苷、西红花苷 I、西红花苷 II 质量分数显著降低 ($P < 0.01$), 平均质量分数分别降低 21.34%、55.74%、58.14%; 去乙酰车叶草酸甲酯质量分数显著升高 ($P < 0.01$), 平均质量分数升高 93.75%, 而京尼平龙胆双糖苷质量分数变化无统计学差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

栀子为临床常用中药, 其炮制品包括炒栀子、焦栀子、栀子炭、姜栀子等, 现有文献多采用指纹图谱结合多元统计分析对栀子及其不同炮制品进行

表 1 10 批栀子与炒栀子多成分含量测定结果 ($n = 2$)
Table 1 Determination of five components of 10 batches of *Gardeniae Fructus* and its stir baked slices ($n = 2$)

样品	质量分数/(mg·g ⁻¹)				
	去乙酰车叶 草酸甲酯	京尼平龙 胆双糖苷	栀子苷	西红花 苷 I	西红花 苷 II
S1	1.20	8.28	62.34	3.98	0.54
S2	0.98	9.59	67.15	2.67	0.41
S3	1.05	9.08	66.38	3.21	0.43
S4	0.87	9.44	68.83	3.06	0.37
S5	0.81	8.66	67.17	3.47	0.42
S6	0.86	9.04	66.64	2.95	0.33
S7	0.71	8.86	67.31	3.08	0.34
S8	0.93	8.02	65.07	3.23	0.44
S9	1.12	8.39	65.01	3.69	0.50
S10	1.11	7.72	64.72	4.13	0.55
CS1	1.89	7.44	43.63	1.18	0.15
CS2	1.80	7.83	45.02	1.05	0.15
CS3	2.06	8.93	46.66	1.32	0.16
CS4	1.89	8.55	44.11	1.30	0.17
CS5	1.60	8.60	64.57	1.80	0.24
CS6	1.71	8.14	62.39	1.05	0.17
CS7	1.70	7.98	63.50	1.88	0.26
CS8	2.15	9.84	53.37	1.15	0.14
CS9	1.94	9.88	48.46	1.03	0.14
CS10	1.88	8.78	47.89	1.71	0.19

区分, 文献报道栀子与其不同炮制品相似度均高于 0.90, 不能有效区分栀子与其炮制品^[16-18], 且多元统计分析需要大量数据做支撑, 该方法不适宜于生产实践中采用。前期研究发现栀子苷在栀子指纹图谱中所占权重较大, 全指纹图谱完全无法实现栀子与炒栀子的区分, 而去除栀子苷积分后, 栀子与炒栀子相似度显著降低, 因此本实验中建立栀子炒制前后全/精细指纹图谱, 精细指纹图谱相似度结果表明栀子与炒栀子相似度与全指纹图谱相似度相比显著降低, 可基本实现两者区分; 进一步采用多元统计分析及含量测定方法筛选得到栀子与炒栀子差异性指标成分, 结果表明除栀子苷外, 西红花苷 I、去乙酰车叶草酸甲酯等成分为栀子与炒栀子的主要差异性成分。

本实验对栀子及其炮制品炒栀子进行了系统的分析, 建立的精细指纹图谱的对照图谱可作为后续栀子与炒栀子样品区分及质量一致性评价的参照, 且通过精细指纹图谱与多元统计分析相结合的方法, 筛选得到栀子与炒栀子的主要差异性标志物, 可为栀子与炒栀子质量标准的提升提供参考。但由于本研究仅收集了同一产地的 10 批栀子样品, 因此覆盖度不够广, 今后应收集不同产地炒制前后栀子样品, 以使建立的精细指纹图谱更有代表性, 且进一步结合液质联用技术, 更全面地评价栀子炒制过程中化学成分变化。此外, 中药质量标准提升的根本目的是保证其临床疗效, 目前, 基于化学基准的中药质量控制模式存在以偏概全、难关药效的局限, 因此仍需围绕质量标志物建立的原则^[19], 广泛深入开展栀子与炒栀子体内代谢、药理药效差异等研究, 以制定出科学合理和顺应临床应用的栀子饮片及其炮制品的质量标准。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 史永平, 孔浩天, 李昊楠, 等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 281-289.
- [3] 吕辰子, 张晓燕, 王 勃, 等. 栀子炮制的现代研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(6): 1245-1249.
- [4] 魏春华, 邵 坚, 罗光明. 栀子生品及炮制品对 CCl₄ 致大鼠急性肝损伤保护作用的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 7-10.
- [5] 吕辰子, 张晓燕, 苏晓娟, 等. 基于热分析及综合评价的栀子炭炮制工艺研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5253-5259.

- [6] 屠鹏飞, 黄璐琦, 陈万生, 等. 《中华人民共和国药典》(2020年版)中药材和中药饮片质量标准增修订工作思路 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(12): 7-12.
- [7] 吴建雄, 秦建平, 刘峰, 等. 坤宁颗粒的 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(3): 447-449.
- [8] 李蓉蓉, 张俊杰, 李昆, 等. ICP-MS 法分析脑震宁颗粒无机元素组成 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2347-2354.
- [9] 曹虹虹, 严维花, 郭爽, 等. 基于多成分测定及指纹图谱评价不同产地栀子质量 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(18): 4026-4033.
- [10] 王明娟, 康帅, 刘璇, 等. 用次生代谢物指纹图谱法区分不同用途红曲的可行性探索 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 184-189.
- [11] 孙立丽, 王萌, 任晓亮. 化学模式识别方法在中药质量控制研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4339-4345.
- [12] Liu J, Zhou J, Zhang Q Q, *et al.* Monosaccharide analysis and fingerprinting identification of polysaccharides from *Poria cocos* and *Polyporus umbellatus* by HPLC combined with chemometrics methods [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(4): 406-411.
- [13] Qin K, Wang B, Li W, *et al.* Quality assessment of raw and processed *Arctium lappa* L. through multicomponent quantification, chromatographic fingerprint, and related chemometric analysis [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(9): 1491-1498.
- [14] 蒋爱, 陈健, 韩加伟, 等. 小儿退热洗剂 HPLC 指纹图谱及指标成分测定 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3077-3083.
- [15] 王琪, 李晓琦, 黄萌萌. 基于指纹图谱及多成分含量的化学模式识别法评价不同产地栀子药材的质量 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2690-2699.
- [16] 鲍家科, 刘玲. 栀子药材及其炮制品的指纹图谱对比 [J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(2): 43-47.
- [17] 李木子, 王京辉, 蔡程科, 等. 栀子饮片质量分析研究 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(6): 1025-1032.
- [18] 曹虹虹, 严维花, 郭爽, 等. 栀子姜炙工艺及姜炙前后化学成分变化研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(24): 5413-5420.
- [19] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.