

基于 UPLC 指纹图谱的逍遥片批次一致性评价研究

孙莹莹¹, 孙巍², 王萍², 刘彦莉², 张洪波², 武玉³, 程实¹, 章顺楠^{2,4}, 叶正良^{5*}

1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617

2. 天士力医药集团股份有限公司 国际产业中心, 天津 300410

3. 天津医科大学药学院, 天津 300070

4. 天士力医药集团股份有限公司 中药先进制造技术国家地方联合工程实验室, 天津 300410

5. 天士力控股集团有限公司, 天津 300410

摘要: **目的** 优选出一种指纹图谱相似度评价方法, 并结合多变量统计分析技术对逍遥片批次质量一致性进行全面、系统和科学评价。**方法** 采集多批次逍遥片 UPLC 指纹图谱数据, 通过相关系数、夹角余弦、欧氏距离、宏定性宏定量相似度、等同系数等方法进行相似度分析, 根据各种计算方法特点, 优选出一种相似度评价方法用于产品质量评价。同时, 采用主成分分析 (PCA) 模式识别技术对逍遥片的总体质量进行分析评价, Hotelling's T^2 和 DModX 统计量监测不同批次产品质量。采用相似度计算与多变量统计分析综合评价批次产品质量一致性。**结果** 通过对 14 批次逍遥片样品 22 个共有峰指纹图谱数据分析, 传统的相似度计算方法评价出产品质量一致性较高。加权的等同系数评价方法相比较传统相似度评价方法, 应用时根据峰面积信息及药理药效作用, 不同指标设置不同权重系数, 反映的信息更加全面、合理, 更适用于产品质量评价。PCA 分析中 14 批样品无异常批次, 表明逍遥片批次一致性较高。Hotelling's T^2 和 DModX 的控制上限分别为 25.145 3 和 1.75。等同系数法从整体宏观评价批次间产品质量一致性, 多变量统计分析根据评价结果可具体分析各色谱峰的贡献, 二者结合起来能够更加全面的评价批次间产品质量一致性。**结论** 建立的基于指纹图谱的相似度评价研究和多变量统计分析方法, 能够更加全面系统的评价批次质量一致性, 为中药生产质量控制研究提供借鉴。

关键词: 指纹图谱; 相似度; 等同系数; 多变量统计分析; 逍遥片; 一致性评价; 权重系数

中图分类号: R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)20-5154-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.20.007

Study on batch consistency evaluation techniques of Xiaoyao Tablets based on UPLC fingerprint

SUN Ying-ying¹, SUN Wei², WANG Ping², LIU Yan-li², ZHANG Hong-bo², WU Yu³, CHENG Shi¹, ZHANG Shun-nan^{2,4}, YE Zheng-liang⁵

1. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. International Department, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

3. College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

4. National & Local United Engineering Laboratory of TCM Advanced Manufacturing Technology, Tasly Pharmaceutical Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

5. Tasly Holding Group Co., Ltd., Tianjin 300410, China

Abstract: Objective A fingerprint similarity evaluation method was optimized, and combined with multivariable statistical analysis technology to evaluate the quality consistency of Xiaoyao Tablets comprehensively, systematically, and scientifically. **Methods** UPLC fingerprint data of multiple batches of Xiaoyao Tablets were collected, and its similarities were performed by correlation coefficients, angle cosine, euclidean distance, macro qualitative and quantitative similarity, and equivalent coefficient. A similarity evaluation method was selected for product quality evaluation, according to the characteristics of various calculation methods. At the

收稿日期: 2020-05-11

基金项目: 国家科技部“重大新药创制”科技重大专项 (2018ZX09303024)

作者简介: 孙莹莹 (1993—), 女, 在读硕士研究生, 专业方向为药物制剂工艺及质量分析。Tel: 13612199672 E-mail: yingsun2628@163.com

*通信作者 叶正良 Tel: (022)86342066 E-mail: yezi@tasly.com

same time, pattern recognition technologies such as principal component analysis (PCA) was used to analyze and evaluate the overall quality of Xiaoyao Tablets. Hotelling's T^2 and DModX statistics were used to monitor the quality of different batches of products. The similarity calculation and multivariate statistical analysis were combined to evaluate the consistency of the quality of different batches of samples. **Results** By analyzing the fingerprint data of 22 common peaks of 14 batches of Xiaoyao Tablets, the quality of products had high consistency evaluated by traditional similarity calculation method. The weighted equivalent coefficient evaluation method was more suitable for product quality evaluation comparing with the traditional similarity evaluation method, as different weight coefficients were set for different indicators according to the peak area information and pharmacological effect and the information reflected was more comprehensive and reasonable. There were no abnormal batches in the 14 batches of samples in the PCA analysis, indicating the quality of products were relatively stable. The upper control limits of Hotelling's T^2 and DModX were 25.145 3 and 1.75, respectively. The equivalent coefficient method evaluates the quality of different batches of samples from a macro perspective, and the multivariate statistical analysis analyzes the contribution of each chromatographic peak based on evaluation results. The combination of the two methods can comprehensively evaluate the quality consistency of samples. **Conclusion** The similarity evaluation and multivariate statistical analysis method based on fingerprints established in this study can evaluate the quality consistency of samples comprehensively and systematically. The study also provides a reference for the research on quality control of traditional Chinese medicine.

Key words: fingerprints; similarity; equivalent coefficient; multivariate statistical analysis; Xiaoyao Tablets; consistency evaluation; weight coefficient

逍遥片是根据经典名方逍遥丸加减化裁而来,功效为疏肝解郁、健脾和营,用于调和肝脾,主治肝郁血虚、月经不调等证。《中国药典》2015 年版一部仅测定了芍药苷含量^[1],不能从根本上表征药物整体化学组成,难以全面控制药物质量,笔者在前期实验研究中建立了逍遥片 UPLC 指纹图谱分析方法。中药指纹图谱能够充分体现中药中化学成分信息,表征已知和未知化学成分信息,具有整体性和模糊性特点^[2-3]。随着中药现代化与国际化研究的推进和深入,中药的质量控制水平的要求不断提高,涉及到的一个关键问题,是评价其质量的批次一致性^[4],亟须建立相关评价方法进行评价。由于传统中药制剂通常以批次生产的方式进行,中药原料成分多样,制剂过程复杂,操作人员等的变化都会影响到批次间的一致性^[5]。指纹图谱相似度评价常用于中药及制剂产品质量一致性评价^[6-7],将样品图谱和标准图谱色谱峰信息看作空间向量,计算向量间相似性。常用的有夹角余弦、相关系数、欧氏距离、宏定性宏定量相似度等^[8-10]。常规的相似度计算方法存在有峰权重分配不合理,相似度阈值设定缺少统计学意义,异常波动原因分析能力不强,对照图谱难以反映批次波动等问题^[11]。因此,有必要开发一种综合评价产品批次间一致性和分析差异来源的方法。

等同系数法是在分析已有相似度评价方法优缺点的基础上提出来的新模型,强调产品质量的等同性,真正实现中药批次间质量稳定性与均一性。此

模型以图谱整体平均相对差异的负指数为评价指标。在实际应用中,随着中药组分及其作用机制研究的逐渐深入,可对各成分设置相应的权重系数。此种评价方法考虑色谱峰整体的差异以及色谱峰本身的离散程度,提高了评价方法对产品质量评价的敏感性^[12],更适合于中药产品质量评价。

多变量统计分析是运用统计学的方法将原始的高维数据空间投影到低维特征空间,将原始变量的信息综合到主成分得分、Hotelling's T^2 和 DModX 等统计量上进行分析,常用的包括有主成分分析(PCA)、偏最小二乘法(PLS)等多变量统计分析方法^[13-14]。中药中所含化学成分复杂多样,致使其分析方法也比较复杂。多变量统计分析通过降维可以对中药中多个化学成分指标进行综合分析,对中药指纹图谱的信息进行数字化表达和处理,从而全面评价中药质量。目前,多变量统计分析技术与色谱指纹图谱相结合用于评价中药材及复方制剂的批次一致性得到了很好的应用^[11,15-18]。

本实验将采用相似度计算及多变量统计分析对逍遥片的批次质量一致性进行研究。首先,根据建立的 UPLC 指纹图谱分析方法获取多批次样品分析结果,选取共有峰,采用多种相似度计算方法计算多批次样品相似度,通过对比分析并评价对色谱峰敏感性检测能力,优选出一种计算方法。然后,采用多变量统计分析对指纹图谱数据进行分析,并设定了 Hotelling's T^2 和 DModX 统计量的 95% 的控制限,以此作为批次一致性评价指标。本研究将两者

结合起来综合分析产品质量,对逍遥片质量进行全面分析,为中药的标准化,现代化和国际化提供研究思路,有助于中药产业化发展。

1 材料

1.1 仪器与试剂

Waters Acquity UPLC TM 液相色谱仪,美国 Waters 公司,包括二元泵处理器、样品处理器、柱温箱、TUV 检测器和 Empower 3.0 色谱工作站; AS3120A 型超声波清洗器,天津奥特赛恩斯仪器有限公司; Quintix224-1CN 型万分之一电子天平,赛多利斯公司; XP6 型分析天平,梅特勒-托利多公司; MilliQ 型纯水仪,美国 Millipore 公司。

对照品芍药内酯苷,批号 20130625,质量分数 98%,购于天津士兰科技有限公司;对照品芍药苷(批号 1.0,质量分数 91.8%)、阿魏酸(批号 1.2,质量分数 99.8%)、甘草酸铵(批号 5.0,质量分数 72.2%)均购于欧洲药品质量管理局(EDQM);对照品苯甲酰芍药苷(批号 AM77213,质量分数 98%)购于天津一方科技有限公司。

甲醇,色谱纯,天津康科德科技有限公司;乙腈,色谱纯,德国默克公司;磷酸,分析纯,天津市风船化学试剂科技有限公司;纯化水,超纯水为实验室自制。

逍遥片,批号 20190101、20190103、20190404、20190405、20190501、20190602、20190701、20190702、20190801、20190802、20181201、20181202、20181203、20181204,编号为 S1~S14,由天津天士力医药集团股份有限公司提供。

1.2 数据分析软件

中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2.0版),国家药典委员会;SPSS 17.0,美国 IBM 公司;SIMCA-P 13.0,瑞典 Umetrics 公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 Waters Acquity UPLC 色谱仪,色谱柱为 Waters HSS T₃ 柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相为乙腈-0.05%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~12 min, 10%~12%乙腈;12~14 min, 12%乙腈;14~22 min, 12%~28%乙腈;22~34 min, 28%~45%乙腈;34~36 min, 45%~80%乙腈;36~39 min, 80%~90%乙腈;39~41 min, 90%乙腈;41~42 min, 90%~10%乙腈;42~44 min, 10%乙腈;柱温 30 °C;进样量 3 μL;流动相体积流量 0.3 mL/min;

检测波长 235 nm。

2.2 供试品溶液的制备

取逍遥片 10 片,研成细粉,取约 0.3 g,精密称定,置 10 mL 量瓶中,加 50%甲醇溶液适量,超声处理 30 min,放冷,加 50%甲醇溶液至刻度,摇匀,0.22 μm 微孔有机滤膜滤过,取续滤液,即得供试品溶液。

2.3 对照品溶液的制备

分别精密称取芍药内酯苷对照品 2 mg,芍药苷对照品 6 mg,阿魏酸对照品 1 mg,苯甲酰芍药苷对照品 1 mg,甘草酸铵对照品 8 mg,置于 25 mL 量瓶中,加 50%甲醇溶液使其溶解后并加至刻度,摇匀,即得对照品溶液。

2.4 UPLC 指纹图谱方法学考察

2.4.1 精密度试验 取同一批次(批号 20190103)的逍遥片样品,按“2.2”项下方法进行供试品溶液的制备,连续进样 6 次后,依照“2.1”项下色谱条件进行测定,以 5 号峰(芍药内酯苷)为参照,其保留时间和峰面积为 1,计算其他共有峰的相对保留时间和相对峰面积,结果 22 个共有峰的相对保留时间 RSD 小于 1%,相对峰面积 RSD 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 20190103)的逍遥片样品,按“2.2”项下方法进行供试品溶液的制备,依照“2.1”项下色谱条件分别于 0、4、8、12、18、24、36、48 h 进行分析,以 5 号峰(芍药内酯苷)为参照,其保留时间和峰面积为 1,计算其他共有峰的相对保留时间和相对峰面积,结果 22 个共有峰的相对保留时间和相对峰面积 RSD 小于 5%,表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.4.3 重复性试验 取同一批次(批号 20190103)的逍遥片样品,按“2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,依照“2.1”项下色谱条件进行分析,以 5 号峰(芍药内酯苷)为参照,其保留时间和峰面积为 1,计算其他共有峰的相对保留时间和相对峰面积,结果 22 个共有峰的相对保留时间 RSD 小于 1%,相对峰面积 RSD 小于 5%,表明方法的重复性良好。

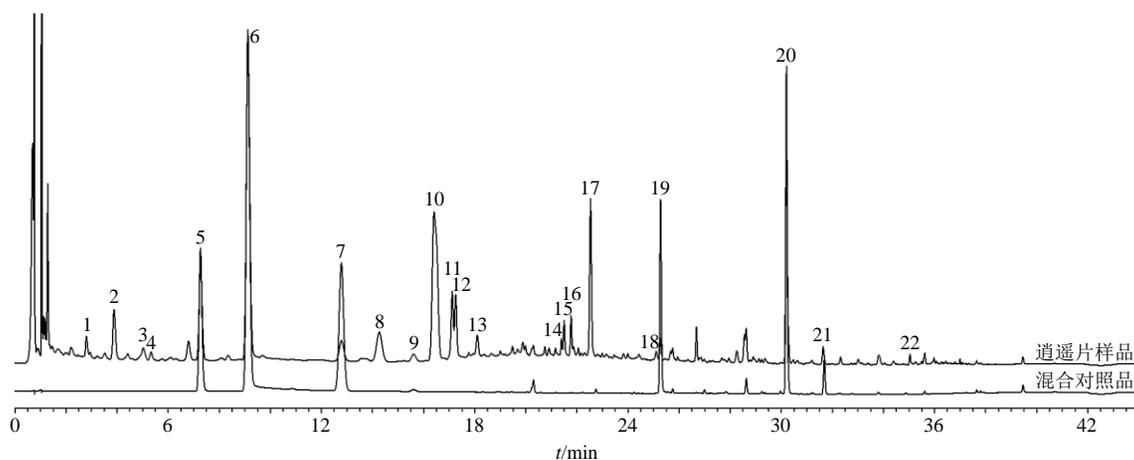
2.5 指纹图谱的建立及相似度评价

2.5.1 相似度评价软件评价相似度 取 14 批逍遥片样品,按“2.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进行分析,将所得数据导入国家药典

委员会“中药色谱指纹图谱相似度评价软件”(2.0 版),以 S1 样品采集图谱作为参照图谱,采用中位数法,时间窗设为 0.1 min,经多点校正后,进行色谱峰的匹配,得到对照图谱,共标记出 22 个共有峰。通过与对照品溶液色谱图比对,确认 5 号峰为芍药内酯苷,6 号峰为芍药苷,7 号峰为阿魏酸,19 号峰为苯甲酰芍药苷,20 号峰为甘草酸。以共有模式作为对照指纹图谱,对 14 批样品指纹图谱进行相似度评价,结果 S1~S14 的相似度分别为 0.992、0.988、0.995、0.994、0.988、0.988、0.978、0.978、0.978、

0.958、0.977、0.994、0.997、0.989,所有批次相似度均大于 0.9,表明它们质量一致性较好。逍遥片样品指纹图谱见图 1,14 批样品叠加图谱见图 2。

2.5.2 指纹图谱数据预处理 由于在实际应用过程中,直接以峰面积为参数时,误差较大,无法避免样品制备过程中的称样误差和仪器的系统误差。所以本实验对共有峰峰面积进行了数据预处理,计算校正峰面积。首先,采用随行外标法计算参照峰的校正峰面积,乘以校正系数,并以此作为参照峰,计算出各共有峰的相对峰面积,计算公式如式(1)



5-芍药内酯苷 6-芍药苷 7-阿魏酸 19-苯甲酰芍药苷 20-甘草酸
5-albiflorin 6-paeoniflorin 7-ferulic acid 19-benzoylpaeoniflorin 20-glycyrrhizic acid

图 1 逍遥片样品和混合对照品的 UPLC 指纹图谱

Fig. 1 UPLC fingerprints of Xiaoyao Tablets and reference solution

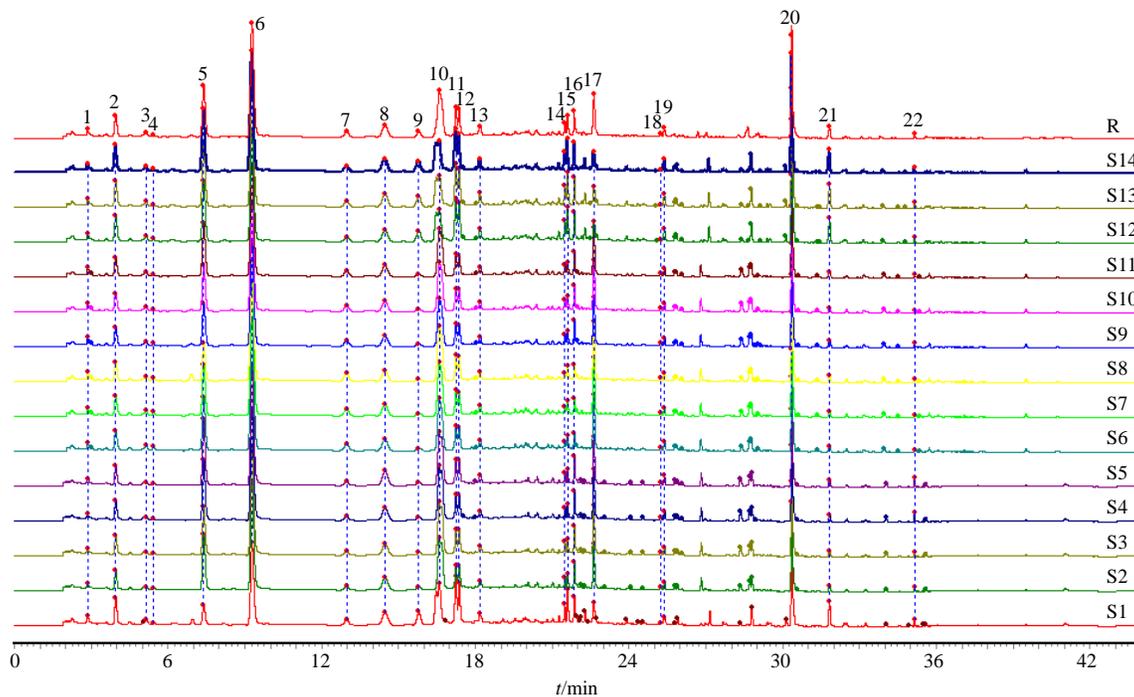


图 2 14 批逍遥片样品的 UPLC 指纹图谱

Fig. 2 UPLC fingerprints of 14 batches of Xiaoyao Tablets

和 (2)。采用外标法操作简单, 并适用于大批量分析样品, 同时可避免人员操作、仪器状态及外界因素等影响指纹图谱结果, 保证不同时间不同操作环境对指纹图谱的影响较小。22 个共有色谱峰 (P1~P22) 以 5 号峰 (P5) 为参照峰, 指纹图谱数据预处理得共有峰校正峰面积, 结果见表 1。

$$A_{校} = 4 A_{参} C_{标} / (A_{标} m_{样}) \quad (1)$$

$$A_{相对} = A_{峰} A_{校} / A_{参} \quad (2)$$

$A_{参}$ 表示样品中参照峰的峰面积值, $A_{标}$ 表示随行对照品中该参照峰的峰面积值, $C_{标}$ 表示随行对照品中该参照峰的浓度, $m_{样}$ 表示该批样品的称样量; 4 表示校正系数, $A_{校}$ 表示经校正后样品中参照峰的相对峰面积值, $A_{峰}$ 表示样品中其他各共有峰的峰面积值, $A_{相对}$ 表示其他各共有峰对校正参照峰的相对峰面积

表 1 14 批逍遥片指纹图谱 22 个共有峰校正峰面积结果

Table 1 Results of 22 common peaks' Calibration area of fingerprints of 14 batches of Xiaoyao Tablets

峰号	校正峰面积													
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14
P1	0.083 62	0.093 55	0.093 75	0.089 27	0.063 33	0.066 35	0.041 76	0.040 39	0.112 14	0.097 60	0.087 97	0.053 04	0.058 54	0.049 64
P2	0.345 50	0.330 00	0.316 33	0.313 94	0.457 97	0.464 63	0.344 07	0.298 14	0.310 29	0.366 98	0.438 49	0.306 48	0.401 77	0.431 32
P3	0.081 38	0.069 25	0.052 80	0.051 48	0.093 41	0.094 13	0.086 90	0.081 50	0.079 87	0.091 77	0.079 44	0.067 08	0.082 70	0.076 79
P4	0.056 89	0.046 85	0.036 18	0.032 20	0.036 85	0.039 17	0.037 71	0.042 93	0.030 97	0.033 23	0.032 99	0.033 70	0.040 41	0.023 34
P5	1.110 40	0.774 09	0.887 90	0.958 23	1.247 79	1.306 29	1.187 20	1.016 16	0.772 41	0.779 68	0.758 36	1.375 12	1.039 63	1.154 09
P6	3.165 93	2.888 69	2.543 63	2.603 19	2.672 75	2.892 66	2.853 78	3.138 86	1.919 20	1.942 86	1.895 08	2.864 43	2.490 60	2.594 86
P7	0.200 61	0.224 02	0.146 79	0.151 99	0.133 90	0.150 69	0.147 47	0.159 79	0.134 07	0.117 05	0.108 66	0.094 56	0.125 62	0.117 83
P8	0.441 12	0.388 69	0.391 33	0.374 26	0.433 16	0.494 38	0.280 96	0.296 13	0.446 53	0.454 91	0.444 25	0.539 60	0.431 33	0.429 55
P9	0.052 23	0.056 36	0.037 95	0.040 92	0.341 79	0.349 77	0.204 62	0.123 83	0.058 14	0.066 81	0.331 50	0.063 62	0.243 83	0.341 15
P10	1.807 42	1.921 14	1.696 53	1.730 50	1.262 50	1.261 45	0.928 31	1.134 70	1.793 21	2.145 04	1.241 31	1.682 36	1.422 77	1.236 93
P11	0.364 27	0.382 86	0.329 06	0.335 28	0.636 99	0.630 81	0.441 62	0.362 58	0.341 94	0.412 95	0.591 00	0.304 70	0.527 04	0.610 74
P12	0.314 78	0.331 14	0.284 00	0.286 61	0.542 56	0.523 01	0.348 57	0.263 03	0.300 43	0.360 99	0.488 81	0.280 45	0.453 01	0.529 83
P13	0.138 35	0.124 20	0.115 85	0.118 88	0.186 57	0.184 80	0.127 19	0.121 39	0.078 93	0.083 68	0.105 68	0.116 64	0.130 15	0.134 06
P14	0.055 47	0.052 18	0.082 93	0.080 76	0.159 32	0.150 42	0.097 18	0.065 27	0.076 33	0.095 56	0.147 40	0.081 06	0.125 71	0.145 73
P15	0.128 49	0.134 65	0.132 13	0.131 79	0.327 61	0.316 48	0.217 80	0.209 85	0.131 04	0.158 85	0.325 91	0.127 97	0.264 46	0.328 84
P16	0.145 18	0.139 44	0.229 70	0.226 12	0.241 62	0.231 66	0.165 42	0.134 92	0.222 46	0.276 75	0.241 97	0.270 85	0.247 71	0.264 46
P17	0.712 93	0.762 79	0.619 09	0.646 78	0.245 76	0.246 88	0.263 64	0.268 15	0.585 97	0.786 82	0.249 63	0.585 19	0.375 99	0.242 88
P18	0.049 53	0.050 95	0.049 55	0.038 83	0.025 64	0.025 68	0.030 46	0.032 51	0.033 63	0.040 09	0.022 09	0.030 30	0.028 41	0.020 97
P19	0.093 87	0.088 93	0.082 45	0.083 64	0.134 11	0.131 83	0.124 72	0.111 80	0.073 10	0.074 22	0.102 08	0.102 59	0.108 83	0.119 64
P20	1.147 91	1.196 85	1.160 41	1.181 58	1.413 20	1.368 28	1.045 97	0.972 22	1.203 44	1.482 18	1.370 75	1.215 78	1.365 15	1.380 91
P21	0.076 88	0.080 49	0.084 10	0.065 11	0.309 04	0.305 00	0.216 28	0.165 30	0.075 67	0.079 43	0.297 19	0.086 20	0.224 42	0.306 04
P22	0.021 23	0.032 57	0.039 75	0.026 15	0.047 71	0.046 75	0.034 69	0.029 47	0.038 70	0.046 25	0.038 55	0.053 99	0.034 79	0.037 36

2.5.3 相似度计算 将预处理之后的指纹图谱数据, 见表 1, 以平均值计算得到对照图谱。采用多种相似度计算方法计算批次间相似度, 通过对比分析, 优选出合适的评价方法用于逍遥片质量评价。包括相关系数、夹角余弦、欧氏距离、宏定性宏定量相似度等传统的方法计算相似度, 同时采用等系数法计算相似度。

相关系数、夹角余弦和欧氏距离是常用的相似度计算方法。宏定性宏定量相似度以宏定性相似度

(S_m), 宏定量相似度(P_m)及指纹均化变动系数(α), 通过定性与定量相结合共同评价产品质量。宏定性相似度不低于 0.90, 宏定量相似度 0.8~1.2, 指纹均化变动系数小于等于 0.20, 产品质量等级为良好或者更优^[9-10,19-21]。

等同系数计算模型是一个负指数函数模型, 首先, 定义待测图谱整体相对标准图谱的平均差异大小 ($\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |x_{sk} - x_{tk}| / x_{sk}$), 然后, 定义其负指数

$(e^{-\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{|x_{sk} - x_{tk}|}{x_{sk}}})$ 为两图谱间等同性的量度指标, 并对不同变量进行加权计算 (包括分析权重和药理药效权重), 结合实际应用针对不同中药以不同质量控制标准 (敏感要求指数), 建立最终等同系数计算模型, 公式见 (3), 模型值阈在 (0, 1]。量化信息相对平均差异, $\frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{|x_{sk} - x_{tk}|}{x_{sk}}$ 随着其增大, 等同度计算值在减小, 即随着图谱相对平均差异的增大, 新模型等同度具有在开始时降低速度快, 以后降低速度越来越慢的变化特点。符合当中药质量差异不太大时, 增大差异, 有较明显的等同度数值体现。针对阈值指标, 传统评价方法多选择 0.9 或固定其他数值。此模型考虑以图谱间相对差异实际波动区间为依据, 指定图谱平均相对差异时的等同系数计算值, 计算多批次样品 95% 置信区间等同度值, 以 95% 置信区间下限为等同度判定临界值指标, 也可以采用自举检验法估计临界值^[12], 本实验采用前者进行计算。

$$E = e^{-[\frac{\delta}{n} \sum_{k=1}^n \omega_k \times (\frac{|x_{sk} - x_{tk}|}{x_{sk}})]} \quad (3)$$

x_{sk}, x_{tk} 分别表示标准指纹图谱和待测指纹图谱中对应的第 k 个色谱峰的峰面积值, $k=1, 2, 3, \dots, n$; δ 为图谱等同性计算敏感要求指数, 根据实际情况确定, 一般固定为 1; ω_k 为图谱中第 k 个成分的权重系数

对于权重系数的确定, 目前常用的加权方法多是以峰面积为评价指标, 没有考虑到化学成分结构是否明确及药理药效作用。本课题拟基于等同系数计算模型, 考虑到峰面积大小, 批次间峰面积波动以及成分药理作用等方面, 采用多指标综合评价方法中的层次分析法 (AHP) 及 CRITIC 法确定权重系数, 并最终求得复合权重。

AHP 是一种将定性和定量分析相结合, 多指标决策的分析方法。将问题分解成多个层次和要素, 在每一层次按照一定准则对该层次元素进行比较, 按标度定量化形成判断矩阵, 通过计算判断矩阵的最大特征值及特征向量, 得出元素对应权重^[22-23]。传统的相似度计算方法对小峰的波动不够敏感, 通过对小峰赋予较大权重, 大峰赋予较小权重, 更能够体现出小峰的作用, 并通过相似度计算结果体现出来。在正常批次间波动小的色谱峰, 需要将其控制在更窄的波动范围内, 对这些峰赋予较高权重, 正常批次间波动大的峰, 允许的波动范围更宽一些,

赋予较小权重^[11]。所以本实验对较大峰赋予较小权重, 批次间峰面积波动大的峰, 赋予较小权重, 明确药理药效作用的化学成分, 赋予较大权重, 以增加模型的敏感性。共标记出 22 个共有峰, 14 批次样品中平均峰面积值从大到小排序为 $6 > 10 > 20 > 5 > 17 > 11 > 8 > 12 > 2 > 16 > 15 > 21 > 9 > 7 > 13 > 19 > 14 > 3 > 1 > 22 > 4 > 18$, 计算批次间峰面积 RSD 值表征峰面积波动, 从大到小排序为 $9 > 21 > 17 > 15 > 14 > 1 > 18 > 11 > 12 > 13 > 7 > 22 > 10 > 16 > 4 > 5 > 19 > 3 > 2 > 8 > 6 > 20$ 。此外, 通过与对照品的比对, 已确认的 5 个色谱峰, 其中属于抗抑郁的有效成分有芍药内酯苷、芍药苷、阿魏酸、甘草酸等^[24], 将它们赋予较大权重。

综合考虑将 22 个指标分成 4 个层次, 并确定各指标的优先顺序: $3 = 4 = 5 = 6 = 7 > 8 = 13 = 14 = 16 = 18 = 20 = 22 > 1 = 2 = 10 = 11 = 12 = 19 > 9 = 15 = 17 = 21$ 。采用 1~9 标度法对各项指标进行两两比较评判重要性^[25], 见表 2, 各指标优先判断矩阵, 见表 3, 按照几何平均法计算初始权重 ω_i 、归一化权重系数 ω_i 、一致性指标 CI、最大特征根 λ_{max} 、随机一致性比率 CR 及各指标的权重系数^[25-26]。计算结果 22 项指标 1~22 号峰的权重系数分别为 0.021 18、0.021 18、0.088 50、0.088 50、0.088 50、0.088 50、0.088 50、0.053 83、0.013 41、0.021 18、0.021 18、0.053 83、0.053 83、0.013 41、0.053 83、0.013 41、0.053 83、0.021 18、0.053 83、0.013 41、0.053 83。对求得的权重系数进行一致性检验, 得 $CI=0.011\ 815$, 元素个数为 22 时, 判断矩阵平均随机一致性指标 $RI=1.640\ 3$ ^[27], 计算得

表 2 目标树各层次评分标准
Table 2 Goal tree scoring criteria

相对重要性	意义
1	同等重要
3	稍重要
5	明显重要
7	强烈重要
9	绝对重要
2、4、6、8	以上相邻标度重要性的中间值
倒数	若 i 与 j 的重要性之比为 a_{ij} , 则 j 与 i 的重要性之比为 $1/a_{ij}$

i 为判断优先矩阵中的行, j 为判断优先矩阵中的列
 i is the row in the judgment priority matrix, j is the column in the judgment priority matrix

表 3 指标成对比较的判断优先矩阵

Table 3 Priority matrix for comparison on index pairs

峰号	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22
P1	1	1	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/3	2	1	1	1	1/3	1/3	2	1/3	2	1/3	1	1/3	2	1/3
P2	1	1	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/3	2	1	1	1	1/3	1/3	2	1/3	2	1/3	1	1/3	2	1/3
P3	4	4	1	1	1	1	1	2	5	4	4	4	2	2	5	2	5	2	4	2	5	2
P4	4	4	1	1	1	1	1	2	5	4	4	4	2	2	5	2	5	2	4	2	5	2
P5	4	4	1	1	1	1	1	2	5	4	4	4	2	2	5	2	5	2	4	2	5	2
P6	4	4	1	1	1	1	1	2	5	4	4	4	2	2	5	2	5	2	4	2	5	2
P7	4	4	1	1	1	1	1	2	5	4	4	4	2	2	5	2	5	2	4	2	5	2
P8	3	3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	4	3	3	3	1	1	4	1	4	1	3	1	4	1
P9	1/2	1/2	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/4	1	1/2	1/2	1/2	1/4	1/4	1	1/4	1	1/4	1/2	1/4	1	1/4
P10	1	1	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/3	2	1	1	1	1/3	1/3	2	1/3	2	1/3	1	1/3	2	1/3
P11	1	1	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/3	2	1	1	1	1/3	1/3	2	1/3	2	1/3	1	1/3	2	1/3
P12	1	1	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/3	2	1	1	1	1/3	1/3	2	1/3	2	1/3	1	1/3	2	1/3
P13	3	3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	4	3	3	3	1	1	4	1	4	1	3	1	4	1
P14	3	3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	4	3	3	3	1	1	4	1	4	1	3	1	4	1
P15	1/2	1/2	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/4	1	1/2	1/2	1/2	1/4	1/4	1	1/4	1	1/4	1/2	1/4	1	1/4
P16	3	3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	4	3	3	3	1	1	4	1	4	1	3	1	4	1
P17	1/2	1/2	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/4	1	1/2	1/2	1/2	1/4	1/4	1	1/4	1	1/4	1/2	1/4	1	1/4
P18	3	3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	4	3	3	3	1	1	4	1	4	1	3	1	4	1
P19	1	1	1/4	1/4	1/4	1/4	1/4	1/3	2	1	1	1	1/3	1/3	2	1/3	2	1/3	1	1/3	2	1/3
P20	3	3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	4	3	3	3	1	1	4	1	4	1	3	1	4	1
P21	1/2	1/2	1/5	1/5	1/5	1/5	1/5	1/4	1	1/2	1/2	1/2	1/4	1/4	1	1/4	1	1/4	1/2	1/4	1	1/4
P22	3	3	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1	4	3	3	3	1	1	4	1	4	1	3	1	4	1

CR=0.007 203<0.1, 表明各指标判断矩阵和单排序结果一致性较好^[28], 所得权重系数合理。

采用 CRITIC 法确定权重系数, 这是一种客观权重赋值方法, 通过评价指标间的对比强度及冲突性作为基础, 通过标准差的形式将对对比强度体现出来, 指标间的相关性将冲突性体现出来。本实验采用 CRITIC 法确定各指标间的权重, 将表 1 数据进行线性差值归一化处理, 指标成分=(实测值-最小值)/(最大值-最小值), 计算各指标对比强度 (s_j)、冲突性 (σ_j)、综合权重 (c_j) 与权重 (ω_j)^[29-30], 计算结果 22 项指标 1~22 号峰的权重系数分别为 0.052 89、0.035 27、0.036 85、0.036 46、0.043 07、0.050 17、0.043 24、0.032 48、0.044 38、0.048 61、0.037 72、0.037 00、0.030 34、0.036 65、0.046 25、0.045 62、0.071 63、0.061 17、0.038 30、0.091 71、0.045 79、0.034 40。

AHP 主观评价各指标的权重系数, 体现了峰面积信息, 药理作用对总体效果的贡献, CRITIC 法

客观评价了指标的权重系数, 考虑了样本数据的变异性及各指标间的冲突性对权重的影响, 权重赋值更加客观。将这两种方法结合起来, 计算复合权重 ($\omega_{复合ij}$)。计算公式见式 (4)。经计算得到 1~22 号峰的复合权重系数分别为 0.025 15、0.016 77、0.073 22、0.072 45、0.085 58、0.099 69、0.085 92、0.039 26、0.013 36、0.023 12、0.017 94、0.017 60、0.036 67、0.044 30、0.013 93、0.055 14、0.021 57、0.073 93、0.018 21、0.110 84、0.013 79、0.041 58。

$$\omega_{复合ij} = \omega_{AHPij} \omega_{CRITICij} / \sum \omega_{AHPij} \omega_{CRITICij} \quad (4)$$

本研究首先计算了对色谱峰不加权的等同系数结果, 然后又采用经 AHP 法、CRITIC 法及 AHP-CRITIC 复合加权法得到权重系数计算等同系数并对结果进行综合分析。采用传统相似度计算方法(包括相关系数、夹角余弦、欧式距离、宏定性宏定量相似度、等同系数法)计算相似度。等同系数及相似度计算结果见表 4。通过直观分析, 对色谱峰不进行加权计算时, 所得批次间结果差异较大。采用

表 4 14 批逍遥片样品相似度计算结果

Table 4 Results of similarity of 14 batches of Xiaoyao Tablets

批次	相似度			宏定性宏定量相似度			等同系数法			
	相关系数	夹角余弦	欧式距离	S_m	P_m	α	不加权	AHP	CRITIC	AHP-CRITIC 复合加权
S1	0.991 1	0.992 4	0.725 3	0.968 4	1.10	0.079	0.757 3	0.988 3	0.987 2	0.988 3
S2	0.984 1	0.988 1	0.666 4	0.965 9	1.04	0.068	0.758 9	0.988 7	0.987 0	0.988 5
S3	0.992 4	0.994 4	0.377 6	0.977 1	0.96	0.044	0.808 2	0.993 2	0.990 1	0.993 0
S4	0.992 7	0.994 4	0.381 3	0.977 4	0.98	0.051	0.804 4	0.993 0	0.990 3	0.993 4
S5	0.982 5	0.988 1	0.584 5	0.974 5	1.06	0.058	0.726 3	0.990 0	0.985 8	0.990 3
S6	0.982 0	0.988 2	0.657 9	0.976 3	1.10	0.037	0.727 7	0.989 6	0.986 0	0.990 1
S7	0.968 8	0.978 3	0.741 4	0.977 9	0.93	0.058	0.850 6	0.994 3	0.992 0	0.993 9
S8	0.973 4	0.977 9	0.776 5	0.977 1	0.95	0.123	0.824 0	0.992 3	0.990 8	0.992 0
S9	0.966 0	0.978 0	0.823 6	0.968 6	0.86	0.004	0.797 5	0.992 3	0.990 0	0.992 6
S10	0.934 3	0.957 7	1.037 1	0.956 6	0.95	0.009	0.779 1	0.990 5	0.987 9	0.990 2
S11	0.968 8	0.977 1	0.903 7	0.963 6	0.87	0.120	0.755 8	0.990 4	0.987 0	0.990 1
S12	0.991 5	0.993 4	0.556 2	0.976 1	1.06	0.057	0.786 7	0.990 4	0.989 6	0.990 9
S13	0.996 3	0.997 2	0.268 8	0.992 4	1.00	0.039	0.865 4	0.995 2	0.993 3	0.995 1
S14	0.983 4	0.988 9	0.537 3	0.968 1	1.02	0.050	0.744 4	0.990 8	0.986 3	0.990 7

3 种加权方法计算结果差异较小,通过 SPSS 软件分析, AHP 法与 CRITIC 法之间的相关系数为 0.883, AHP 法与复合加权法 AHP-CRITIC 之间的相关系数为 0.988, CRITIC 法与复合加权法 AHP-CRITIC 之间的相关系数为 0.869。三者相关性显著 ($P < 0.05$), 说明 3 种权重计算方法得到的结果具有统计学意义。对所得权重系数分析, 结果 AHP 与 CRITIC 权重之间的相关系数为 -0.107, 二者呈负相关, 相关性不显著, 即所反映的信息不具叠加性。AHP-CRITIC 复合加权法从主观和客观 2 个方面考虑, 相比单一赋权法更为科学合理, 选择此种方法计算等同系数权重。

由表 4 可知, 相关系数与夹角余弦法计算结果, 所有批次均在 0.9 以上。欧式距离计算结果也较小。所有批次宏定性相似度大于 0.9, 宏定量相似度在 0.8~1.2, 指纹均化系数小于 0.2。这几种传统相似度计算方法表明产品质量一致性较好。复合加权等同系数计算相似度时, 以 14 个批次图谱间相对差异实际等同系数的波动区间为阈值制定依据, 计算其 95% 置信区间下限作为等同度判定阈值。根据表 4 结果, 计算 14 批复合加权等同系数结果的平均值为 0.991 4, 并得出质量波动范围的 95% 置信区间下限为 0.990 2, 以此值作为临界值进行产品质量评价, 发现批次 S1、S2、S6、S11 等同系数数值低于该临界值, 其中批次 S6 和 S11 接近临界值, 结果表明这

些批次样品与标准图谱的等同度存在差异。分析可能是因为这些批次样品生产时间不同, 车间生产工艺, 质量控制体系, 以及原药材质量有所不同, 导致了批次质量有所差异。本研究中等同系数法由于对色谱峰进行加权计算, 更能真实评价出产品质量, 所以选择作为逍遥片质量一致性评价方法。

2.5.4 指纹图谱峰波动敏感性检测能力的评价 指纹图谱相似度计算涉及到的参数包括峰个数, 峰面积。本研究通过考察指纹图谱色谱峰变化时, 评价相似度计算方法的敏感性。选取样品批次 S5 (20190501) 指纹图谱结果 (初始结果按 100% 计), 通过人为改变色谱峰面积大小进行考察。共考察了 4 种方式, 包括将色谱峰峰面积最大的 6 号色谱峰改变为原来的 200%、300%、400%, 色谱峰峰面积最小的 18 号色谱峰改变为原来的 200%、300%、400%, 各色谱峰的峰面积同时改变为原来的 200%、300%、400%, 以及前 11 个色谱峰峰面积改变为原来的 200%、300%、400%, 同时后 11 个色谱峰峰面积改变为原来的 50%。通过指纹图谱峰面积变化前后相似度结果的差异, 评价相似度计算方法对色谱峰波动的敏感性。结果见表 5。

由表 5 结果可知, 相关系数、夹角余弦对大峰色谱峰峰面积波动和各色谱峰峰面积不同比例变化敏感, 对小峰色谱峰峰面积波动和各色谱峰峰面积同比例变化不敏感。欧式距离对大峰色谱峰峰面积

表 5 峰面积变化时相似度计算结果
Table 5 Results of similarity of changed peak area

峰面积	变化	相关系数	夹角余弦	欧氏距离	宏定性宏定量相似度			等同系数法 (复合加权)
					S_m	P_m	α	
原始峰面积	100%	0.982 5	0.988 1	0.584 5	0.974 5	1.06	0.058	0.990 3
最大色谱峰峰面	200%	0.936 0	0.947 5	2.801 6	0.951 7	1.44	0.175	0.985 7
积波动变化	300%	0.892 2	0.899 1	5.444 5	0.914 4	1.80	0.304	0.981 2
	400%	0.864 9	0.865 7	8.107 1	0.878 2	2.16	0.380	0.976 6
最小色谱峰峰面	200%	0.982 6	0.988 1	0.584 7	0.976 6	1.06	0.060	0.989 5
积波动变化	300%	0.982 6	0.988 1	0.586 0	0.971 9	1.06	0.063	0.987 0
	400%	0.982 6	0.988 0	0.588 4	0.961 9	1.06	0.065	0.984 5
各色谱峰峰面积	200%	0.982 5	0.988 1	3.970 2	0.974 5	2.12	0.058	0.944 6
同比例变化	300%	0.982 5	0.988 1	7.685 3	0.974 5	3.18	0.058	0.897 4
	400%	0.982 5	0.988 1	11.412 6	0.974 5	4.24	0.058	0.852 5
各色谱峰峰面积	200%/50%	0.929 8	0.948 2	3.551 4	0.891 4	1.68	0.120	0.962 8
不同比例变化	300%/50%	0.915 9	0.936 0	6.861 4	0.863 2	2.44	0.149	0.936 8
	400%/50%	0.908 5	0.929 4	10.199 9	0.847 4	3.20	0.164	0.911 5

波动，各色谱峰峰面积同比例变化及不同比例变化敏感，对小峰色谱峰峰面积波动不敏感。宏定性宏定量相似度中 S_m 及 α 对大峰色谱峰面积波动和各色谱峰不同比例变化敏感，对小峰色谱峰峰面积波动和各色谱峰峰面积同比例变化不敏感； P_m 对大峰色谱峰面积波动，各色谱峰峰面积同比例变化及不同比例变化敏感，对小峰色谱峰峰面积波动不敏感。等同系数法对大峰峰面积波动，小峰峰面积波动，各色谱峰峰面积同比例变化及不同比例变化均敏感。结果进一步验证了等同系数模型不仅仅以峰面积大小为评价指标的合理性，同时弥补了相似度评价方法对小峰的忽略及对色谱峰整体波动不敏感。

2.6 多变量统计分析

多变量统计分析的技术核心是 PCA 和 PLS 等方法，这类方法能够将多个相关变量压缩到少数几个统计量上进行分析。多变量统计控制图能够同时对多个变量进行监控，常见的统计量包括主成分得分、Hotelling's T^2 和 SPE 统计量。主成分个数较多时，会造成监控的困难。Hotelling's T^2 统计量是所有主成分的归一化得分共同累加得到，可以同时监控多个主成分。SPE 统计量是模型残差的平方和，代表了采样点未被模型解释的变化。本研究采用的 SIMCA-P 软件中以 DModX 统计量代替 SPE 统计量，前者表示残基的标准偏差，具有同等的监控作用。超出 Hotelling's T^2 控制限，表明样本在变化趋势和幅值上偏离模型的程度高于建模样本，超出

SPE 控制限，表明在正常数据上建立的模型不适合该样本，超出 DModX 控制限，表明峰之间比例关系与其他批次存在差异^[11]。当 Hotelling's T^2 或者 DModX 超出控制限，表明采样点出现异常，可由贡献图来分析原因。本实验将采用 SIMCA-P 13.0 软件进行多变量数据分析。

2.6.1 PCA 模型建立及相关分析 采用 SIMCA-P 13.0 软件对 14 批逍遥片样品的经过预处理的 22 个共有峰的指纹图谱数据进行 PCA 分析。以主成分特征值和方差累计贡献率对主成分进行筛选，并通过得分图和载荷图对模型进行解释，然后运用 Hotelling's T^2 和 DModX 2 个统计量对产品质量进行监测。模型经交叉验证自动拟合为 5 个主成分，解释了 95% 的数据方差，代表了 22 个共有峰的主要信息，标度化方式选择 UV。前 2 个主成分累计贡献率为 73.1%，以此描绘 PCA 散点得分图，相关载荷图见图 3、4。由图 3 可以看出 14 批样品无明显聚类趋势，批次一致性较好。由图 4 可知，第 1 主成分信息主要由色谱峰 2、3、9、11、12、14、15、17~19、21 贡献。第 2 主成分主要由色谱峰 1、4~8、10、13、16、20、22 贡献。此外，色谱峰 6（芍药苷）、16、19（苯甲酰芍药苷）、20（甘草酸）共 4 个色谱峰在坐标系中距离载荷图原点 (0, 0, 0) 较远，对样品整体分布所起作用大，对药物整体质量起主要作用，通过与对照品比对对色谱峰 6、19、20 进行了确认。在生产过程中，重点关注这些成分

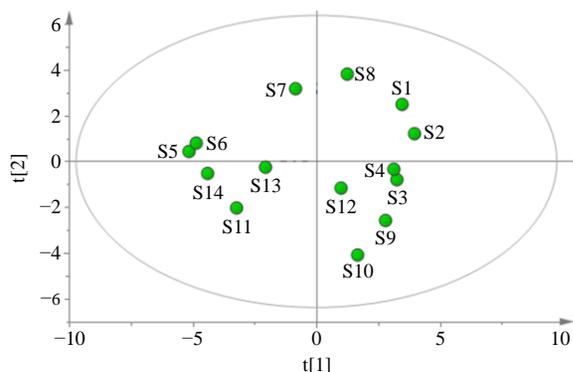


图 3 14 批逍遥片样品的 PCA 散点得分图

Fig. 3 PCA scatter plot of 14 batches of Xiaoyao Tablets

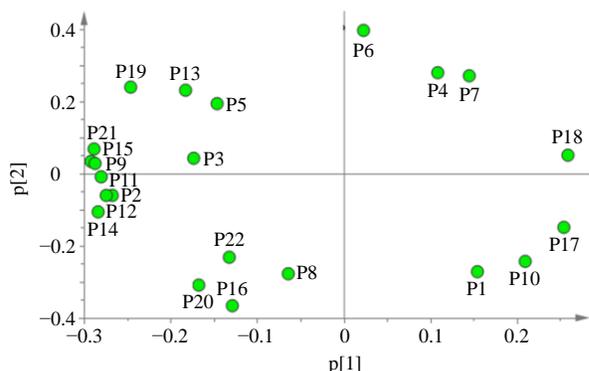


图 4 14 批逍遥片样品的主成分载荷图

Fig. 4 Loading plot of 14 batches of Xiaoyao Tablets

变化,更加科学快速评价批次产品质量一致性。

2.6.2 Hotelling's T^2 和 DModX 控制限的建立 计算 Hotelling's T^2 和 DModX 统计量值以及它们 95% 的控制限作为一致性评价指标,分别为 25.145 3 和 1.75。控制图见图 5、6。这 14 批样品均在控制限下,为正常批次样品,批次质量一致性较好,PCA 模型很好的表征了样品的正常波动。

3 讨论

本研究中对特征峰峰面积计算进行改进,避免样品制备过程中的称样误差和仪器的系统误差,为

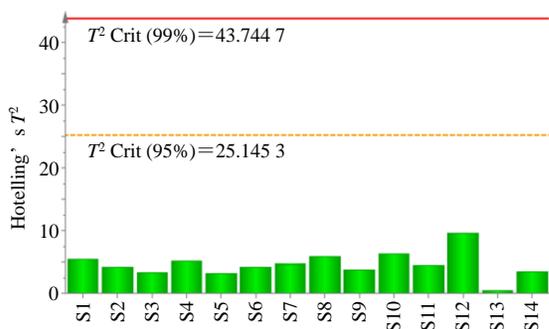


图 5 14 批逍遥片样品的 Hotelling's T^2 控制图

Fig. 5 Hotelling's T^2 control chart of 14 batches of Xiaoyao Tablets

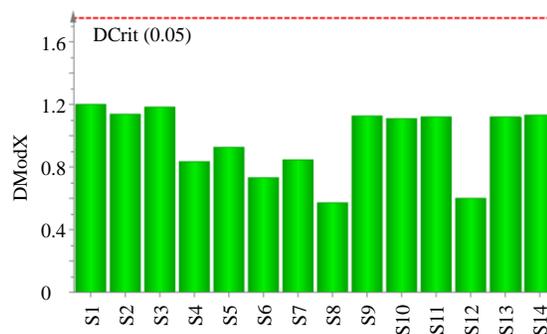


图 6 14 批逍遥片样品的 DModX 控制图

Fig. 6 DModX control chart of 14 batches of Xiaoyao Tablets

其他产品相关计算提供借鉴。采用了等同系数复合加权计算多指标权重的方法,能够更全面的评价产品质量。权重系数包括主观赋权法和客观赋权法,主观赋权法往往凭借经验及个人对分析对象各个因素重要程度的判断来确定,常带有片面性,常用的有 AHP 法和 Delphi 法,AHP 法可将复杂的信息系统化、层次化。客观赋权法是经过对实际发生的资料进行整理,计算和分析,得出权重系数,常用的有 CRITIC 法、熵权法,能反应客观数据信息。本研究采用主客观综合评价方法,即 AHP-CRITIC 复合权重分析法,既避免了 AHP 法主观分析的片面性,同时也避免了 CRITIC 法对指标间轻重关系的忽视,使得总体评价结果更为科学合理,实验结果稳定可靠。此外,阈值确定后实际应用时可以根据药理实验结果,临床试验结果,行业标准,法规要求及企业自身能力来确定,本研究中目前所获得样品批次较少,可根据后续产品积累开展进一步研究。

此外,采用多变量统计分析对多批次产品质量一致性进行深入分析,并在 PCA 模型的基础上建立了 Hotelling's T^2 和 DModX 的控制限,对批次产品质量进行监测,14 批样品均为正常批次样品。4 个色谱峰对样品整体分布所起作用大,实际生产过程中,关注这些成分,以便更加科学的控制药物质量。

本研究采用多种相似度方法及多变量统计分析评价产品质量一致性。相似系数、夹角余弦、欧氏距离、宏定性宏定量相似度及多变量统计分析评价结果表明这些批次产品质量一致性较好。等同系数法评价出批次 S1 (20190101)、S2 (20190103)、S6 (20190602)、S11 (20181201) 与标准图谱存在差异,S6 与 S11 接近等同系数法临界值。其中,传统的相似度计算方法同等看待各个变量,没有进行加权计算,且阈值设定采用通用标准,等同系数法则

根据变量大小, 变量波动, 药理药效设置不同权重, 计算方法更加科学。所以相似度计算选择复合加权的等同系数法作为逍遥片质量一致性评价方法。本研究中多变量统计分析对数据处理采用 UV 算法进行特征缩放, 此种计算方法考虑到了小的变量, 同样对不同变量没有考虑不同权重的设定。结合贡献图及指纹图谱数据, 分析 4 个存在差异批次, 批次 S1 峰 4、6、7、17、18 明显高于平均值, 峰 16、22 明显低于平均值; 批次 S2 峰 1、4、7、10、17、18 明显高于平均水平, 峰 14、16 明显低于平均水平, 这 2 个批次峰响应值高于平均水平的多被赋予了高权重, 响应值低于平均水平的权重相对较低, 且个数少。批次 S6 峰 2、9、11~15、19、21 明显高于平均水平, 峰 17 明显低于平均水平, 但这些峰权重大多不高, 所以综合表现为接近临界值。批次 S11 峰 5、6 明显低于临界值, 这 2 个峰权重较高, 计算结果接近临界值。

综合来看, 评价产品质量一致性的等同系数法与多变量统计分析结果存在一些差异, 主要是对变量设置权重有区别。此外, 前者更侧重最终评价结果, 后者则可分析出不同变量对模型的重要性。后期可进行多批次产品数据积累, 开展更深入的研究。本研究最终优选出复合加权的等同系数法为指纹图谱相似度评价方法用于产品整体宏观质量评价。多变量统计分析技术可快速筛选出影响药物质量及整体分布的指标成分, 为成分的鉴定和分析提供丰富的信息。最终建立了等同系数法与多变量统计分析相结合评价逍遥片产品质量一致性的方法, 将二者结合起来, 能够获得更加全面的信息。其研究思路与数据处理分析方法, 可为其他中药产品研究提供新的思路, 实现对中药指纹图谱系统全面的分析和评价。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 侯湘梅, 岳洪水, 张磊, 等. 中药质量一致性评价探讨 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 38-45.
- [5] Xiong H S, Yu L X, Qu H B. Batch-to-Batch quality consistency evaluation of botanical drug products using multivariate statistical analysis of the chromatographic fingerprint [J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2013, 14: 802-810.
- [6] Gao S M, Liu J S, Wang M, *et al.* Quantitative and HPLC fingerprint analysis combined with chemometrics for quality evaluation of *Codonopsis Radix* processed with different methods [J]. *Chin Herb Med*, 2019, 11(2): 160-168.
- [7] 邹纯才, 鄢海燕. 我国中药色谱指纹图谱相似度评价方法 30 年 (1998—2017 年) 研究进展与展望 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 1969-1977.
- [8] 杨岩涛, 吴春英, 刘文龙, 等. 不同相似度法对当归补血汤指纹图谱分析的比较研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1431-1435.
- [9] 孙国祥, 孙万阳, 张晶, 等. 中药质量一致性评价体系-基于定量指纹图谱检查的中药标准制剂控制模式的解析 [J]. 中南药学, 2018, 16(1): 2-13.
- [10] 闫慧, 孙国祥, 迟晗笑, 等. 基于标准制剂控制模式和定量指纹图谱评价复方甘草片的质量一致性 [J]. 色谱, 2019, 31(11): 1200-1208.
- [11] 熊皓舒. 中药质量及制药过程一致性评价方法研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [12] 谷瑞敏. 指纹图谱等同系数的理论、方法及应用 [D]. 天津: 天津大学, 2008.
- [13] 何晓群. 多元统计分析 [M]. 北京: 中国人民大学出版社, 2008.
- [14] Kourti T. The process analytical technology initiative and multivariate process analysis, monitoring and control [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2006, 384(5): 1043-1048.
- [15] 肖琳婧, 刘莹莹, 赵禹, 等. HPLC 指纹图谱结合化学计量学的不同产地灯盏花药材和近缘种样品的质量评价 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3438-3443.
- [16] 侯一哲, 黎翩, 肖红敏. 血塞通滴丸皂苷类成分含量测定及批次一致性评价研究 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2552-2559.
- [17] 康建, 周霖, 孙志, 等. 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 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4051-4057.
- [18] Wang H, Chen M L, Li J, *et al.* Quality consistency evaluation of Kudiezi Injection based on multivariate statistical analysis of the multidimensional chromatographic fingerprint [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.112868>.
- [19] 孙国祥, 侯志飞, 张春玲, 等. 色谱指纹图谱定性相似度和定量相似度的比较研究 [J]. 药学报, 2007, 42(1): 75-80.
- [20] 孙国祥, 史香芬, 张静娴, 等. 指纹定量法测定中药复方指纹归属度和药效物质工艺收率 [J]. 药学报, 2008, 43(10): 1047-1052.
- [21] 张旭, 孙国祥, 武晓, 等. 俞康降糖胶囊五波长高效液相色谱数字化定量指纹图谱研究 [J]. 中南药学,

- 2017, 15(7): 873-879.
- [22] 李 慧, 刘其南, 张 丽, 等. 基于层次分析法及多指标正交试验优选酒炖女贞子炮制工艺 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2832-2837.
- [23] 刘爱朋, 郑玉光, 温子帅, 等. 基于层次分析法及多指标综合评价微波炮制对酸枣仁品质的影响 [J]. 中药材, 2018, 41(1): 84-88.
- [24] 李 肖, 宫文霞, 周玉枝, 等. 逍遥散中抗抑郁有效成分及其作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(20): 3109-3116.
- [25] 孙宇靖, 王耀鹏, 马智勇, 等. 当归烟熏工艺的正交设计结合加权综合评分法优选 [J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 354-356.
- [26] Pablo A B, Fidel C G, Juan P P, *et al.* An AHP (analytic hierarchy process)/ANP (analytic network process)-based multi-criteria decision approach for the selection of solar-thermal power plant investment projects [J]. *Energy*, 2014, 66(1): 222-238.
- [27] 洪志国, 李 焱, 范植华, 等. 层次分析法中高阶平均随机一致性指标 (RI) 的计算 [J]. 计算机工程与应用, 2002, 12: 45-47.
- [28] Thomas K. Application of the analytic hierarchy process to evaluate the regional sustainability of bioenergy developments [J]. *Energy*, 2013, 62(1): 393-402.
- [29] 刘小妹, 程中琴, 施崇精, 等. 基于 AHP-CRITIC 法的正交设计优选参膝口服液提取工艺 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2577-2583.
- [30] 李 芸, 戴海荣, 杨秀娟, 等. AHP-CRITIC 混合加权法优选风湿痹痛膏提取工艺 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(12): 79-83.