

基于谱效关系的肉桂改善肾阳虚作用的质量标志物 (Q-Marker) 研究

侯小涛^{1,2,3}, 陈晓璐^{1,2}, 郝二伟^{2,3}, 杜正彩^{2,3}, 韦 玮^{2,3}, 卢炳达^{1,2}, 任 鑫^{1,2}, 邓家刚^{2,3*}

1. 广西中医药大学药学院, 广西 南宁 530200

2. 广西中药药效研究重点实验室, 广西 南宁 530200

3. 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 广西 南宁 530200

摘要: 目的 建立基于谱效关系的肉桂 (*Cinnamomum cassia* 的干燥树皮) 改善肾阳虚作用的质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 研究方法, 为其药效物质基础及质量控制研究提供依据。方法 采用高效液相色谱法, 建立不同产地肉桂水煎液及甲醇提取物的指纹图谱。采用氢化可的松建立小鼠肾阳虚症模型, 以体质量增长率、三碘甲状腺氨酸 (triiodothyronine, T₃)、四碘甲状腺氨酸 (tetraiodothyronine, T₄)、促肾上腺皮质激素 (adrenal cortical hormone, ACTH)、肾脏指数、睾丸指数作为指标评价不同产地肉桂的改善肾阳虚作用。通过灰色关联度分析构建色谱峰与药效指标的相关性, 筛选 Q-Marker。

结果 在改善肾阳虚方面, 肉桂水煎液中肉桂酸为关联度较高的成分 ($r > 0.74$); 肉桂甲醇提取物中肉桂醛、肉桂酸关联度最高 ($r > 0.80$), 邻甲氧基肉桂醛关联度较高 ($r > 0.72$), 初步确认了肉桂醛、肉桂酸、邻甲氧基肉桂醛为肉桂改善肾阳虚的药效物质基础即 Q-Marker。**结论** 通过谱效关系研究, 探讨了肉桂改善肾阳虚作用的 Q-Marker, 可为肉桂改善肾阳虚作用的药效物质基础及质量标准研究提供依据。

关键词: 肉桂; 谱效关系; 灰色关联度分析; 肾阳虚; 质量标志物; 肉桂醛; 肉桂酸; 邻甲氧基肉桂醛

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2021)09-2597-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.09.011

Quality marker study of *Cinnamomi Cortex* on improving kidney-yang deficiency based on spectrum-effect relationship

HOU Xiao-tao^{1,2,3}, CHEN Xiao-lu^{1,2}, HAO Er-wei^{2,3}, DU Zheng-cai^{2,3}, WEI Wei^{2,3}, LU Bing-da^{1,2}, REN Xin^{1,2}, DENG Jia-gang^{2,3}

1. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China

3. Guangxi Collaborative Innovation Center of Functional Ingredients of Agricultural Residues, Nanning 530200, China

Abstract: Objective To establish a quality marker research method of Rougui (*Cinnamomum cassia*) based on the spectrum-effect relationship study on its improving kidney yang deficiency, so as to provide some basis for its pharmacodynamic material basis and quality control. **Methods** HPLC was used to establish the fingerprints of water and methanol extract of different batches of *C. cassia*. Kidney-yang deficiency mice model was established by intragastric administration of hydrocortisone, and the improving effects of *C. cassia* on kidney-yang deficiency were evaluated by body weight growth rate, T₃, T₄, ACTH, kidney coefficient and testis coefficient. The correlation between chromatographic peaks and pharmacodynamic indexes was constructed by grey correlation analysis to screen quality markers. **Results** Cinnamic acid in the water extract of *C. cassia* was the component with high correlation ($r > 0.74$), and cinnamaldehyde and cinnamic acid in the methanol extract had the highest correlation ($r > 0.80$) and *o*-methoxy cinnamaldehyde had high correlation ($r > 0.72$). It was preliminarily confirmed that the above-mentioned three components were the

收稿日期: 2020-04-02

基金项目: 中国-东盟传统药物研究国际合作联合实验室建设 (二期) (桂科 AD19110165); 2020 年度广西中药药效研究重点实验室运行补助项目 (20-065-38); 农作物废弃物功能成分研究协同创新中心 (CICAR 2020); 广西中医药大学 2019 年自治区级硕士研究生科研创新项目 (YCSW2019170); 广西中医药大学 2020 年校级一般硕士研究生科研创新项目 (YCSY2020026); 广西中医药大学·一方制药大学生科技创新课题项目 (DXS2019058)

作者简介: 侯小涛 (1969—), 女, 广西荔浦人, 博士, 教授, 研究方向为中药活性成分与质量控制。Tel: 13878858205 E-mail: xthou@126.com

***通信作者:** 邓家刚, 博士生导师, 广西终身教授, 主要从事中药基础理论与药效筛选研究。E-mail: dengjg53@126.com

effective improving kidney-*yang* deficiency substances of *C. cassia*. **Conclusion** The results of this study can provide evidence for the effective substance and quality markers study of *C. cassia* based on its improving kidney-*yang* deficiency effect.

Key words: *Cinnamomum cassia* Presl; spectrum-effect relationship; grey correlation analysis; kidney-*yang* deficiency; quality marker; cinnamaldehyde; cinnamic acid; *o*-methoxy cinnamaldehyde

为了提升中药及产品的质量控制水平,刘昌孝院士提出了中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 的新概念^[1],引起广泛的关注。中药 Q-Marker 是来源于中药材中与功效相关的特征化学物质和物质群,具有可测性。中药具有多成分、多功效、多作用靶点的特性,单一指标难以从整体上评价中药质量,因此挖掘中药的 Q-Marker 成为了建立更科学、合理的中药质量控制方法的研究重点。

肉桂 *Cinnamomi Cortex* 为广西大宗道地药材,其味甘、辛,性大热,可入肾经,性主下行,具有补火助阳、引火归元、散寒止痛、温经通脉的传统功效,是治疗上热下寒之要药^[2]。现代药理研究显示,肉桂具有抗氧化、降血糖、抗炎镇痛等多种功效^[3-5]。前期研究可知,肉桂中含有挥发油、黄酮类、黄烷醇类及其苷类和多聚体类、萜类、木脂素类、香豆素类等丰富的化学成分,挥发油及其中的肉桂醛、肉桂酸、多酚类、黄烷醇类和萜类成分与其有效性密切相关^[6]。研究表明,肉桂混悬液可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 改善大鼠的肾阳虚证,发挥补肾阳作用^[7];肉桂、桂皮水提物具有对糖皮质激素致阳虚小鼠模型的预防保护作用^[8]。以上研究均与肉桂的补火助阳传统功效相关,但仅见肉桂改善肾阳虚作用的药效研究,与之相关的药效物质及作用机制尚未明确。

肾阳虚证小鼠模型普遍体现出 HPA 轴功能的血清三碘甲状腺氨酸 (triiodothyronine, T3)、四碘甲状腺氨酸 (tetraiodothyronine, T4) 下降,下丘脑-垂体-肾上腺-胸腺 (hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus, HPAT) 轴功能的血清促肾上腺皮质激素 (adrenal cortical hormone, ACTH) 下降的现象^[9-10]。近些年来,谱效关系研究^[11-12]、指纹图谱结合化学计量学分析法^[13-15]、网络药理学筛选^[16-17]、层次分析-熵权法^[18-19]等研究手段被应用于中药 Q-Marker 研究中。为了阐明肉桂中与其改善肾阳虚作用密切相关的化学物质,本研究开展多批肉桂药材水提、甲醇提取物的改善肾阳虚作用药效评价,同时采用指纹图谱结合灰色关联度分析的谱效关系方法,初

步确定肉桂中具有改善肾阳虚作用的 Q-Marker。本研究结果可为肉桂质量标准的建立提供科学依据。

1 材料与仪器

1.1 材料

12 批次肉桂药材样品均购自广西、广东不同地区药材市场,详细信息见表 1。经广西中医药大学韦松基教授鉴定为樟科植物肉桂 *Cinnamomum cassia* Presl 的干燥树皮。各批次药材均留样凭证存放于广西中医药大学广西中药药效研究重点实验室。

表 1 肉桂药材采集信息

Table 1 Sample information of *Cinnamomi Cortex*

样品编号	产地	购买时间
P01	广西防城港防城区	2019-08
P02	广西贵港市平南县	2019-08
P03	广西玉林市容县	2019-08
P04	广东岑溪市波塘镇	2019-08
P05	广东罗定	2019-08
P06	广东云浮市高村	2019-08
P07	广东茂名信宜	2019-08
P08	广东肇庆市禄步镇	2019-08
P09	广东云浮市莫川	2019-08
P10	广东高要区 E40-E39	2019-08
P11	越南	2019-08
P12	越南清化	2019-08

1.2 仪器

Waters e2695 型高效液相色谱仪, Waters 2998 PDA 检测器, Empower 2 色谱数据工作站 (美国 Waters 公司); EL204 万分之一电子分析天平 (梅特勒-托利多仪器有限公司); SQP 十万分之一电子分析天平 (赛多利斯科学仪器有限公司); SB25-12D 超声波清洗机 (宁波新芝生物科技股份有限公司); ELGA Classic UV 型超纯水仪 (英国 Veolia 公司); HL-1500A 型万能粉碎机 (上海塞耐机械有限公司); H22-X3 电陶炉 (杭州九阳生活电器有限公司); TGL-16M 医用离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); N-1100 旋转蒸发仪 (上海爱朗仪器有限公司); ALPHA1-A LDplus 冷冻干燥机 (德国 Christ 公司); SPX-2508 低温生化培养箱 (上海跃进医疗

器械有限公司); Infinite 200 pro 全波长多功能酶标仪(瑞士 TECAN 公司); 移液器(10、100、200、1000 μ L, DRAGONLAB 公司)。

1.3 试剂

血清 T3、T4、ACTH ELISA 试剂盒, 购于南京建成生物公司。NaCl 购于回音必集团江西东亚制药有限公司; 4%多聚甲醛购于 Biosharp 公司; 醋酸氢化可的松片(20 mg/片, 批号 019190901) 购于上海上药信宜药厂有限公司; 桂附地黄丸(浓缩丸, 每 8 丸相当于原生药 3 g, 批号 201911022) 购于九芝堂股份有限公司。乙腈、甲醇均为色谱纯, 购自德国 Merck 公司; 对照品香豆素(批号 DST190809-013, 质量分数 $\geq$ 98%) 购自成都德思特生物技术有限公司; 肉桂醇(批号 DL280148, 质量分数 99%)、肉桂醛(批号 DF100126, 质量分数 98%), 均购自萨恩化学技术(上海)有限公司; 肉桂酸(批号 C10197736, 质量分数 99%) 购自上海麦克林生化科技有限公司; 邻甲氧基肉桂醛(批号 S28D9G78359, 质量分数 96%) 购自上海源叶生物科技有限公司; 实验用水为超纯水。

1.4 实验动物

SPF 级昆明种小鼠, 雄性, 共 300 只, 3 周龄, 体质量为 18~22 g, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 实验动物生产许可证号为 SCXK(湘)2019-0004。饲养于广西中医药科学实验中心动物部内, 动物实验经广西中医药大学伦理委员会批准(批准号 DW20190413-028)。

2 肉桂水煎液与甲醇提取物的指纹图谱建立

2.1 色谱条件

色谱柱: Waters XBridge C₁₈ 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B), 梯度洗脱: 0~20 min, 24% A; 20~21 min, 24%~27% A; 21~35 min, 27%~35% A; 体积流量 1 mL/min; 检测波长 250 nm; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 进样量 20 μ L。

2.2 混合对照品溶液的制备

分别精密称取对照品香豆素 10.74 mg、肉桂酸 2.36 mg、邻甲氧基肉桂醛 5.21 mg, 置于 1 mL 量瓶内, 加甲醇溶解, 并稀释至刻度得到各对照品储备液。分别量取各对照品储备液 0.5 mL 置于 5 mL 量瓶内, 加甲醇稀释至刻度, 得到含香豆素 1.07 mg/mL、肉桂酸 0.24 mg/mL、邻甲氧基肉桂醛 0.52 mg/mL 的混合对照品溶液, 备用。

分别精密称取对照品香豆素 10.13 mg、肉桂醇 0.50 mg、肉桂酸 1.00 mg、肉桂醛 50.00 mg、邻甲氧基肉桂醛 5.21 mg, 置于 1 mL 量瓶内, 加甲醇溶解, 并稀释至刻度得到各对照品储备液。分别量取各对照品储备液 0.5 mL 置于 5 mL 量瓶内, 加甲醇稀释至刻度, 得到含香豆素 1.01 mg/mL、肉桂醇 0.05 mg/mL、肉桂酸 0.10 mg/mL、肉桂醛 5.01 mg/mL、邻甲氧基肉桂醛 0.52 mg/mL 的混合对照品溶液, 备用。

2.3 供试品溶液制备

2.3.1 肉桂水煎液供试品溶液的制备 取适量肉桂粉末(过 3 号筛), 加入 10 倍量纯水提取 30 min, 滤过后滤渣加入 8 倍量纯水提取 30 min 再次滤过, 合并 2 次滤液, 浓缩成浸膏后使用冷冻干燥机冻干粉末。称取肉桂水煎液生药量约 1.0 g 的干粉适量, 加入甲醇 25 mL, 称定质量, 超声处理 30 min, 放冷至室温, 称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 经微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得生药量为 0.04 g/mL 的肉桂水煎液供试品溶液。

2.3.2 肉桂甲醇提取物供试品溶液的制备 取肉桂粉末(过 3 号筛)约 1.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 50 mL, 称定质量, 超声处理 30 min, 放冷至室温, 称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 经微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得生药量为 0.02 g/mL 的肉桂甲醇提取物供试品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 精密度试验 取批次为 P12 的肉桂水煎液粉末, 以“2.3.1”项下方法制备肉桂水煎液供试品溶液, 以“2.1”项下色谱条件重复进样 6 次, 以肉桂酸为参照峰, 计算各峰相对保留时间和相对峰面积。结果显示各峰相对保留时间 RSD 均小于 0.13%, 相对峰面积 RSD 均小于 2.24%, 表明该方法精密度良好。

取批次为 P12 的肉桂粉末, 以“2.3.2”项下方法制备肉桂甲醇提取物供试品溶液, 以“2.1”项下色谱条件重复进样 6 次, 以肉桂酸为参照峰, 计算各峰相对保留时间和相对峰面积。结果显示各峰相对保留时间 RSD 均小于 0.79%, 相对峰面积 RSD 均小于 2.99%, 表明该方法精密度良好。

2.4.2 稳定性试验 取批次为 P12 的肉桂水煎液粉末, 以“2.3.1”项下方法制备肉桂水煎液供试品溶液, 以“2.1”项下色谱条件分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定, 以肉桂酸为参照峰, 计算各峰相对

保留时间和相对峰面积。结果显示各峰相对保留时间 RSD 均小于 0.12%，相对峰面积 RSD 均小于 2.64%，表明室温下样品溶液在 24 h 内稳定。

取批次为 P12 的肉桂粉末，以“2.3.2”项下方法制备肉桂甲醇提取物供试品溶液，以“2.1”项下色谱条件分别于 0、2、4、8、12、24 h 进样测定，以肉桂酸为参照峰，计算各峰相对保留时间和相对峰面积。结果显示各峰相对保留时间 RSD 均小于 0.79%，相对峰面积 RSD 均小于 2.45%，表明室温下样品溶液在 24 h 内稳定。

2.4.3 重复性试验 取批次为 P12 的肉桂水煎液粉末，以“2.3.1”项下方法制备 6 份肉桂水煎液供试品溶液，以“2.1”项下色谱条件分别进样，以肉桂酸为参照峰，计算各峰相对保留时间和相对峰面积。结果显示各峰相对保留时间 RSD 均小于 0.13%，相对峰面积 RSD 均小于 3.00%，表明该方法重复性良好。

取批次为 P12 的肉桂粉末，以“2.3.2”项下方法制备 6 份肉桂甲醇提取物供试品溶液，以“2.1”项下色谱条件分别进样，以肉桂酸为参照峰，计算各峰相对保留时间和相对峰面积。结果各峰相对保留时间 RSD 均小于 0.19%，相对峰面积 RSD 均小于 2.33%，表明该方法重复性良好。

2.5 指纹图谱的建立及峰归属

分别精密吸取 12 批肉桂水煎液与甲醇提取物的供试品溶液及混合对照品溶液进样分析，得到 HPLC 指纹图谱（图 1~4）。使用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》（2012 版）对 12 批肉桂药材的实验数据进行分析，进行谱峰匹配后，建立了供试品指纹图谱的共有模式。以对照图谱为参照计算相似度，结果显示肉桂水煎液指纹图谱除产自越南肉桂药材（P11、P12）相似度低于 0.90 外，其余批次相似度均大于 0.95；肉桂甲醇提取物指纹图谱相似度均大于 0.93。在共有模式下，肉桂水煎液指纹图谱标定了共 8 个共有色谱峰（ST1~ST8），保留时间及峰面积 RSD 分别为 0.05%~0.12%、45.94%~179.94%；肉桂甲醇提取物指纹图谱标定了共 9 个共有色谱峰（CT1~CT9），保留时间及峰面积 RSD 分别为 0.31%~1.09%、35.45%~174.50%。通过与对照品比对，确定了 ST3 和 CT5 为香豆素，ST5 和 CT7 为肉桂酸，CT8 为肉桂醛，ST8 和 CT9 为邻甲氧基肉桂醛。

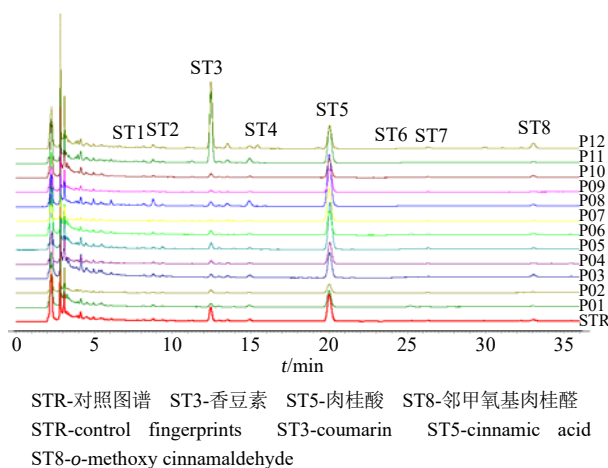


图 1 不同产地肉桂水煎液 HPLC 指纹图谱

Fig. 1 HPLC fingerprint of *Cinnamomi Cortex* aqueous extracts from different areas

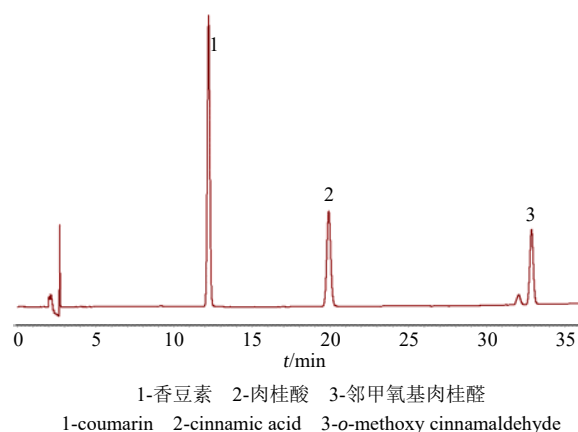


图 2 肉桂水煎液的混合对照品 HPLC 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatogram of mixed reference substance of *Cinnamomi Cortex* aqueous extracts

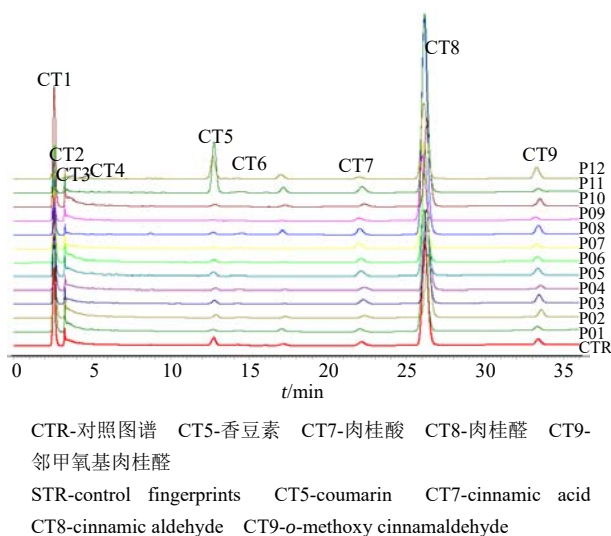


图 3 不同产地肉桂甲醇提取物 HPLC 指纹图谱

Fig. 3 HPLC fingerprint of *Cinnamomi Cortex* methanol extract from different areas

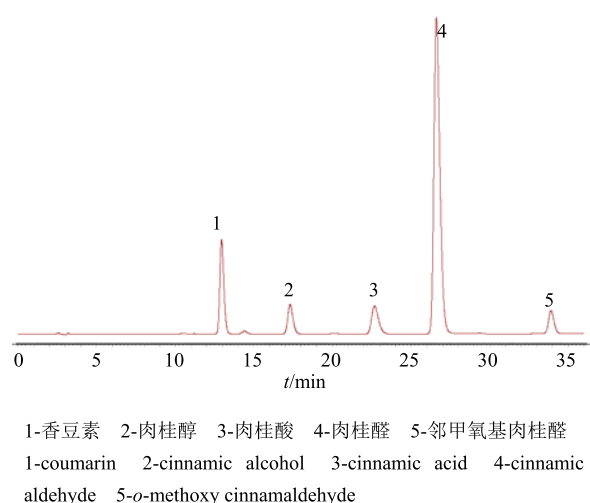


图 4 肉桂甲醇提取物的混合对照品 HPLC 色谱图

Fig. 4 HPLC chromatogram of mixed reference substance of *Cinnamomi Cortex* methanol extract

3 肉桂水煎液与甲醇提取物改善肾阳虚作用

3.1 方法

3.1.1 药物制备

(1) 肉桂水煎液药物的制备: 取适量肉桂水煎液干粉以蒸馏水配制生成药量为 0.32 g/mL 的药液, 置 -20 °C 冰箱中保存备用。

(2) 肉桂甲醇提取物药物的制备: 每克肉桂粉末加入 50 mL 甲醇, 超声提取 30 min, 滤过, 利用旋转蒸发仪将滤液浓缩成浸膏, 浓缩成浸膏后使用冷冻干燥机冻干粉末, 取适量冻干粉末以蒸馏水配制生成药量为 0.32 g/mL 的药液, 置 -20 °C 冰箱中保存备用。

(3) 阳性药的制备: 选择桂附地黄丸作为阳性药, 取桂附地黄丸研成粉末后加水使混悬, 以蒸馏水配制成生药量为 0.68 g/mL 药液即得。

3.1.2 造模、分组及给药 将 150 只昆明种雄性小鼠适应性喂养后随机分为 15 组, 每组 10 只, 即对照组、模型组、阳性药组、12 批次不同产地肉桂水煎液组。除对照组外, 其他各组小鼠按 25 mg/kg ig 给予醋酸氢化可的松片混悬液, 建立肾阳虚小鼠模型^[20] (成功建模的动物表现为竖毛、采食饮水减少、活动减少、体质量减轻、聚集成团, 血清 T3、T4 含量降低), 对照组 ig 等量生理盐水。从造模第 15 天开始, 12 批次不同产地肉桂水煎液组每天按 3.2 g/kg (以肉桂生药计, 约为人临床给药计量的 4 倍) ig 给予相应药液, 阳性药组每天按 6.8 g/kg (约为人临床给药计量的 5 倍) ig 给予相应药液, 对照组、

模型组小鼠 ig 给予等体积生理盐水, 连续 7 d。

将 150 只昆明种雄性小鼠适应性喂养后随机分为 15 组, 每组 10 只, 即对照组、模型组、阳性药组、12 批次不同产地肉桂甲醇提取物组。造模及给药同上述肉桂水煎液的动物实验。

3.1.3 血清及脏器的处理 末次给药后, 禁食不禁水 12 h 后小鼠眼球取血, 3000 r/min 离心 20 min, 分离血清, 于 -80 °C 保存备用。小鼠脱颈椎处死, 分离各组小鼠肾脏、睾丸, 计算肾脏、睾丸脏器指数并进行组织学观察。

脏器指数 = 脏器质量 / 体质量

3.1.4 生化指标测定 采用酶联免疫吸附法测定血清中 T3、T4、ACTH 的含量, 严格按照各试剂盒说明书操作。

3.1.5 统计分析 各组实验结果均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并使用 Excel、SPSS 21.0 与 OriginPro 2017 软件对各组数据进行方差分析。P < 0.05、0.01 表示差异有统计学意义。

3.2 结果与分析

3.2.1 一般行为状态观察 对照组小鼠表现为毛发顺滑、有光泽, 体质量逐步增加, 反应、活动灵敏, 正常进食饮水。除对照组外, 其余各组均在 ig 醋酸氢化可的松第 14 天开始出现不同程度的体质量增加缓慢, 尿量增多, 活动减少, 喜扎堆现象。随着给予阳性药、肉桂水煎液、肉桂甲醇提取物时间的增加, 小鼠身体蜷缩、喜扎堆、避阳、小便次数增加、脱发等症状逐渐出现缓解。末次给药后与对照组相比, 模型组、阳性药组、12 批次不同产地水煎液组、12 批次肉桂甲醇提取物组小鼠体质量增长率均显著降低 (P < 0.05、0.01)。与模型组相比, 阳性药组、P06 肉桂甲醇提取物组小鼠体质量增长率极显著升高 (P < 0.01), P01、P07 肉桂水煎液组和 P03 肉桂甲醇提取物组小鼠体质量增长率显著升高 (P < 0.05)。见表 2、3。

3.2.2 肉桂对小鼠血清 T3 含量的影响 如表 4 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清 T3 含量均呈下降趋势, 表明肾阳虚模型造模成功。与模型组相比, 阳性药组、12 批次不同产地肉桂水煎液和甲醇提取物均能不同程度升高肾阳虚小鼠血清 T3 的含量。其中, P06~P08 批次肉桂水煎液组与 P01~P04、P07、P08、P10 批次肉桂甲醇提取物组的小鼠血清 T3 含量极显著升高 (P < 0.01); P05、P06、P09 批次肉桂甲醇提取物组小鼠血清 T3 含量显著升高 (P < 0.05)。

表 2 肉桂水煎液对肾虚模型小鼠体质量影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 2 Effect of *Cinnamomi Cortex* aqueous extracts on weight of kidney-yang deficiency mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	初体质量/g	21 d 后体质量/g	体质量增长率/%
对照	—	25.2±1.6	38.5±3.7	59.04±8.45
模型	—	25.6±2.1	35.5±1.7	34.03±5.32**
阳性药	6.8	25.6±1.4	35.6±2.6	41.28±5.58***
肉桂水煎液 P01	3.2	25.7±1.3	34.8±3.1	40.57±7.50**#
P02	3.2	25.5±1.3	35.0±3.7	40.51±12.15*
P03	3.2	25.8±0.9	34.7±2.2	37.69±5.47**
P04	3.2	25.5±1.0	34.5±3.0	38.87±6.29**
P05	3.2	25.3±1.3	34.4±2.7	39.61±5.79**
P06	3.2	25.6±1.5	34.6±2.5	38.47±7.28**
P07	3.2	25.8±1.4	35.3±2.4	38.62±5.07**#
P08	3.2	25.4±1.5	34.7±2.6	39.77±8.58**
P09	3.2	25.5±1.2	35.3±1.8	41.46±9.76**
P10	3.2	25.6±1.4	34.5±2.3	36.41±6.96**
P11	3.2	25.6±1.3	34.7±2.3	38.51±6.81**
P12	3.2	25.5±1.6	34.8±2.7	38.64±7.88**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group表 3 肉桂甲醇提取物对肾虚模型小鼠体质量影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Effect of *Cinnamomi Cortex* methanol extract on weight of kidney-yang deficiency mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	初体质量/g	21 d 后体质量/g	体质量增长率/%
对照	—	24.6±1.5	36.2±2.1	50.57±4.34
模型	—	24.6±1.5	33.6±2.8	32.47±6.85**
阳性药	6.8	25.2±1.4	33.5±3.3	35.47±5.43**
肉桂甲醇提取物 P01	3.2	25.0±1.5	33.5±3.5	39.04±11.53*
P02	3.2	24.9±1.5	34.0±3.2	36.81±8.17**
P03	3.2	24.8±1.2	33.3±2.5	38.33±6.25**#
P04	3.2	24.6±1.3	32.9±1.9	35.25±3.49**
P05	3.2	24.4±1.2	33.4±3.0	37.61±7.79**
P06	3.2	24.4±1.5	33.6±2.6	40.56±7.53***
P07	3.2	24.5±1.5	33.4±2.3	35.60±4.88**
P08	3.2	24.4±1.3	32.9±2.6	34.11±4.83**
P09	3.2	24.5±1.7	33.7±2.2	40.96±10.24*
P10	3.2	24.4±1.3	32.4±2.6	35.83±7.12**
P11	3.2	24.6±1.3	33.4±2.3	38.30±6.64**
P12	3.2	24.8±1.7	32.7±2.2	34.66±6.38**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group

3.2.3 肉桂对小鼠血清 T4 含量的影响 如表 5 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清 T4 含量均呈显著下降趋势, 表明肾虚模型造模成功。与模型组相比, 阳性药组、12 批次不同产地肉桂水煎液组、12 批次

不同产地肉桂甲醇提取物组均能不同程度升高肾虚小鼠血清 T4 的含量。其中, P01、P04、P05 批次肉桂水煎液组与 P03、P05、P08、P10 批次肉桂甲醇提取物组小鼠血清 T4 含量极显著升高 ($P < 0.01$);

表 4 肉桂提取物对肾阳虚小鼠血清 T3 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Effect of *Cinnamomi Cortex* extract on serum T3 of kidney-yang deficiency mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	T3/(ng·mL ⁻¹)	
		水煎液	甲醇提取物
对照	—	2.2±1.3	7.0±0.6
模型	—	1.8±0.9	5.9±0.7**
阳性药	6.8	2.7±1.1 [#]	7.6±1.1 ^{###}
肉桂 P01	3.2	2.9±1.5*	8.2±1.2 ^{###}
P02	3.2	2.5±0.6	8.2±0.9 ^{###}
P03	3.2	3.1±1.5	7.6±1.0 ^{###}
P04	3.2	2.2±0.6	7.6±1.0 ^{###}
P05	3.2	2.5±0.5	7.4±0.8 [#]
P06	3.2	4.7±1.4 ^{###}	7.5±1.3 [#]
P07	3.2	5.0±2.3 ^{###}	8.1±0.9 ^{###}
P08	3.2	3.8±1.0 ^{###}	7.5±0.9 ^{###}
P09	3.2	2.5±0.7*	7.9±1.7 [#]
P10	3.2	3.1±0.5	7.4±1.4 ^{###}
P11	3.2	2.2±0.9	6.3±1.4
P12	3.2	1.9±0.5	6.2±1.2

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ vs model group

表 5 肉桂提取物对肾阳虚小鼠血清 T4 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Effect of *Cinnamomi Cortex* extract on serum T4 of kidney-yang deficiency mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	T4/(ng·mL ⁻¹)	
		水煎液	甲醇提取物
对照	—	52±7	64±17
模型	—	45±3	48±16*
阳性药	6.8	57±10 [#]	64±27
肉桂 P01	3.2	56±6 ^{###}	71±24 [#]
P02	3.2	46±6	74±24 [#]
P03	3.2	61±12 [#]	74±16 ^{###}
P04	3.2	58±8 ^{###}	61±13
P05	3.2	56±7 ^{###}	86±17 ^{###}
P06	3.2	58±9 [#]	77±29 [#]
P07	3.2	61±13 [#]	79±34 [#]
P08	3.2	53±11	91±26 ^{###}
P09	3.2	49±9	66±13 [#]
P10	3.2	53±7 [#]	88±20 ^{###}
P11	3.2	51±8	58±16 [#]
P12	3.2	54±10 [#]	69±20 [#]

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ vs model group

P03、P06、P07、P10、P12 批次肉桂水煎液组与 P01、P02、P06、P07、P09、P11、P12 批次肉桂甲醇提取物组小鼠血清 T4 含量显著升高 ($P < 0.05$)。

3.2.4 肉桂对小鼠血清 ACTH 含量的影响 如表 6 所示,与对照组相比,模型组小鼠血清 ACTH 含量均呈显著下降趋势,表明肾阳虚模型造模成功。与模型组相比,阳性药组、12 批次不同产地肉桂水煎液组、12 批次不同产地肉桂甲醇提取物组均能不同程度升高肾阳虚小鼠血清 ACTH 的含量。其中, P01、P02、P04、P05、P07~P10、P12 批次肉桂甲醇提取物组小鼠血清 ACTH 含量极显著升高 ($P < 0.01$); P03、P05、P07、P08、P10 批次肉桂水煎液组与 P03 批次肉桂甲醇提取物组小鼠血清 ACTH 含量显著升高 ($P < 0.05$)。

3.2.5 肉桂对小鼠肾脏、睾丸脏器指数的影响 如表 7 所示,与对照组相比,模型组肾脏指数明显下降,睾丸指数明显升高,均具有显著差异 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组相比,阳性药组、12 批次不同产地肉桂水煎液组、12 批次不同产地肉桂甲醇提取物

表 6 肉桂提取物对肾阳虚小鼠血清 ACTH 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 6 Effect of *Cinnamomi Cortex* extract on serum ACTH of kidney-yang deficiency mice ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ACTH/(ng·L ⁻¹)	
		水煎液	甲醇提取物
对照	—	239±40	165±30
模型	—	198±44	122±35*
阳性药	6.8	238±30	189±39 [#]
肉桂 P01	3.2	226±33	177±47 ^{###}
P02	3.2	226±46	218±61 ^{###}
P03	3.2	263±27 [#]	157±33 [#]
P04	3.2	234±30	185±43 ^{###}
P05	3.2	250±28 [#]	247±43 ^{###}
P06	3.2	261±43	174±47
P07	3.2	271±32 [#]	236±37 ^{###}
P08	3.2	237±37 [#]	227±48 ^{###}
P09	3.2	228±35	219±52 ^{###}
P10	3.2	241±36 [#]	215±32 ^{###}
P11	3.2	238±36	157±42
P12	3.2	227±34	170±45 ^{###}

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{###} $P < 0.01$ vs model group

组均能不同程度影响肾阳虚小鼠肾脏、睾丸的脏器系数。其中, P02、P05、P08、P09、P11、P12 批次肉桂水煎液组与 P01、P03~P05、P07、P08、P10~P12 批次肉桂甲醇提取物组小鼠肾脏指数极显著升高 ($P<0.01$); P01、P10 批次肉桂水煎液组与 P02、P06、P09 批次肉桂甲醇提取物组小鼠血清肾脏指数显著升高 ($P<0.05$)。P07 批次肉桂水煎液组与 P03、P09、P10 批次肉桂甲醇提取物组小鼠血清睾丸指数显著下降 ($P<0.05$)。

4 谱效关系分析

4.1 主成分分析

体质量增长率, 血清 T3、T4、ACTH 含量, 肾脏指数和睾丸指数作为改善肾阳虚证的评价指标,

存在一定的相关性, 因此, 可通过主成分分析进行降维处理, 重新组合为综合指标来代替原有的 6 个指标^[21]。

采用 SPSS 21.0 软件进行主成分分析, 分析结果表明, 在肉桂水煎液组中主成分 1、2、3 的贡献率已达到 90.90%, 可用主成分 1、2、3 作为新变量代替原有的 6 个变量; 在肉桂甲醇提取物组中主成分 1、2、3 的贡献率已达到 82.75%, 可用主成分 1、2、3 作为新变量代替原有的 6 个变量。由肉桂水和甲醇提取物的初始因子载荷矩阵分析 (表 8、9) 可知, 在肉桂水煎液组中对主成分 1、2、3 影响最大的分别为血清 ACTH 含量、睾丸指数、体质量增长率, 即血清 ACTH 含量、睾丸指数、体质量增长率

表 7 肉桂提取物对肾阳虚小鼠肾脏、睾丸指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 7 Effect of *Cinnamomi Cortex* extract on organ coefficient of kidney and testis coefficient of kidney-yang deficiency mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	水煎液		甲醇提取物	
		肾脏指数/%	睾丸指数/%	肾脏指数/%	睾丸指数/%
对照	—	1.29±0.13	0.54±0.06	1.21±0.05	0.50±0.06
模型	—	1.03±0.06**	0.67±0.09*	1.04±0.06**	0.65±0.04**
阳性药	6.8	1.09±0.08**	0.64±0.10**	1.32±0.07***	0.65±0.08**
肉桂 P01	3.2	1.11±0.05***	0.67±0.06**	1.18±0.05##	0.59±0.08
P02	3.2	1.16±0.07***	0.66±0.06**	1.23±0.20#	0.62±0.05*
P03	3.2	1.08±0.08**	0.63±0.09*	1.23±0.09##	0.56±0.08#
P04	3.2	1.10±0.08**	0.59±0.13	1.19±0.05##	0.60±0.05*
P05	3.2	1.12±0.07***	0.57±0.18	1.17±0.06##	0.60±0.09*
P06	3.2	1.06±0.08**	0.64±0.05**	1.22±0.09#	0.64±0.04**
P07	3.2	1.06±0.08**	0.60±0.05#	1.24±0.12##	0.64±0.04**
P08	3.2	1.15±0.09***	0.70±0.08**	1.24±0.08##	0.65±0.07**
P09	3.2	1.13±0.07***	0.62±0.07*	1.14±0.04*#	0.58±0.06***
P10	3.2	1.13±0.07*#	0.62±0.07*	1.21±0.09##	0.58±0.06#
P11	3.2	1.15±0.07***	0.64±0.08*	1.17±0.07##	0.58±0.09
P12	3.2	1.17±0.06***	0.62±0.06*	1.33±0.19##	0.63±0.04**

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs model group

表 8 肉桂水煎液初始因子载荷矩阵

Table 8 Initial factor loading matrix of *Cinnamomi Cortex* aqueous extracts

指标	初始因子载荷		
	主成分 1	主成分 2	主成分 3
体质量增长率	-0.547	0.371	0.744
T3	0.737	0.607	-0.021
T4	0.883	-0.113	0.067
ACTH	0.942	0.048	-0.029
肾脏系数	-0.907	-0.131	-0.285
睾丸系数	-0.375	0.823	-0.354

表 9 肉桂甲醇提取物初始因子载荷矩阵

Table 9 Initial factor loading matrix of *Cinnamomi Cortex* methanol extract

指标	初始因子载荷		
	主成分 1	主成分 2	主成分 3
体质量增长率	-0.748	0.353	0.333
T3	0.066	0.816	0.372
T4	0.720	0.419	-0.238
ACTH	0.578	0.700	-0.208
肾脏系数	0.634	-0.654	0.188
睾丸系数	0.781	-0.104	0.507

可以较大程度地反映肉桂水煎液改善肾阳虚证的强弱；在肉桂甲醇提取物组中对主成分 1、2、3 影响最大的分别为睾丸指数、血清 T3 含量，即睾丸指数、血清 T3 含量可以较大程度地反映肉桂甲醇提取物改善肾阳虚证的强弱。

4.2 关联度分析

以 12 批次肉桂水煎液组和 12 批次肉桂甲醇提取物组的体质量增长率，血清 T3、T4、ACTH 含量，肾脏指数、睾丸指数作为参考序列，以肉桂水煎液和肉桂甲醇提取物 HPLC 图谱共有峰峰面积与取样量的比值作为比较序列。采用均值法^[22]处理所有序列，根据灰色关联系数计算公式^[23]分别计算每个比较序列和参考序列所对应元素的关联系数。关联系数的算术平均数即为关联度，计算结果见表 10、11。当关联度大于 0.6 时，表明色谱峰代表的化学成分与药理指标有关联性；当关联度大于 0.8 时，表明色谱峰代表的化学成分与药理指标有较大的关联性；当关联度大于 0.9 时，表明色谱峰代表的化学成分与药理指标关联性非常大^[24]。

结果显示，肉桂水煎液 8 个共有峰中除 ST3 外，其余色谱峰关联度均大于 0.6；肉桂甲醇提取物 9

个共有峰中除 CT5 外，其余色谱峰关联度均大于 0.6。肉桂水煎液中对肾阳虚小鼠体质量增长率贡献较大的共有峰强弱顺序为 ST2>ST5>ST7>ST1>ST8>ST6>ST4；对 T3 贡献较大的共有峰强弱顺序为 ST5>ST2>ST7>ST6>ST1>ST8>ST4；对 T4 贡献较大的共有峰强弱顺序为 ST2>ST5>ST7>ST1>ST8>ST4>ST6；对 ACTH 贡献较大的共有峰强弱顺序为 ST2>ST5>>ST7>ST8>ST1>ST6>ST4；对肾脏指数影响贡献较大的共有峰强弱顺序为 ST2>ST5>ST7>ST8>ST1>ST6>ST4；对睾丸指数影响贡献较大的共有峰强弱顺序为 ST2>ST5>ST7>ST1>ST8>ST6>ST4。肉桂甲醇提取物中对肾阳虚小鼠体质量增长率贡献较大的共有峰强弱顺序为 CT8>CT2>CT7>CT3>CT1>CT9>CT4；对 T3 贡献较大的共有峰强弱顺序为 CT8>CT2>CT7>CT3>CT1>CT9>CT4；对 T4 贡献较大的共有峰强弱顺序为 CT7>CT2>CT8>CT9>CT3>CT1>CT4；对 ACTH 贡献较大的共有峰强弱顺序为 CT7>CT8>CT9>CT2>CT3>CT1>CT6；对肾脏指数影响贡献较大的共有峰强弱顺序为 CT8>CT2>CT7>CT3>CT9>

表 10 不同产地肉桂水煎液色谱峰与药效指标的关联度

Table 10 Correlation between chromatographic peaks and pharmacodynamic indexes of *Cinnamomi Cortex* aqueous extracts from different areas

峰号	关联度					
	体质量增长率	T3	T4	ACTH	肾脏指数	睾丸指数
ST1	0.685 8	0.693 3	0.691 8	0.688 6	0.696 5	0.702 1
ST2	0.816 4	0.747 9	0.800 4	0.811 1	0.822 4	0.838 0
ST3	0.461 8	0.460 1	0.451 1	0.460 1	0.464 7	0.467 3
ST4	0.634 2	0.638 5	0.636 0	0.641 8	0.645 0	0.650 3
ST5	0.791 0	0.790 0	0.779 8	0.792 1	0.794 4	0.789 8
ST6	0.657 6	0.701 3	0.634 2	0.645 3	0.657 6	0.675 8
ST7	0.719 6	0.733 3	0.732 1	0.732 5	0.720 8	0.722 9
ST8	0.681 3	0.688 1	0.691 1	0.703 3	0.704 3	0.690 5

表 11 不同产地肉桂甲醇提取物色谱峰与药效指标的关联度

Table 11 Correlation between chromatographic peaks and pharmacodynamic indexes of *Cinnamomi Cortex* methanol extract from different areas

峰号	关联度					
	体质量增长率	T3	T4	ACTH	肾脏指数	睾丸指数
CT1	0.725 2	0.757 6	0.739 6	0.721 5	0.731 7	0.723 7
CT2	0.790 8	0.806 6	0.791 6	0.761 2	0.791 1	0.781 0
CT3	0.751 2	0.768 2	0.757 4	0.757 6	0.755 3	0.758 2
CT4	0.622 6	0.631 8	0.600 8	0.595 7	0.618 7	0.602 8
CT5	0.458 1	0.461 2	0.441 7	0.470 5	0.466 9	0.463 3
CT6	0.584 8	0.599 7	0.585 3	0.628 2	0.600 4	0.602 3
CT7	0.767 9	0.789 0	0.827 4	0.837 5	0.790 4	0.778 4
CT8	0.827 7	0.837 3	0.788 2	0.798 0	0.814 3	0.832 1
CT9	0.707 0	0.752 0	0.763 0	0.778 7	0.747 0	0.727 3

CT1>CT4>CT6; 对睾丸指数影响贡献较大的共有峰强弱顺序为 CT8>CT2>CT7>CT3>CT9>CT1>CT4>CT6。

5 讨论

肉桂作为药食同源的经典中药,被广泛应用在临床和生活中。现代药理研究表明,肉桂及其主要化学成分具有广泛的生物活性,对泌尿系统、呼吸系统、神经系统、消化系统等具有药理作用^[6]。肉桂在质量控制方面的研究还不够充分,由于药材原产地较多,导致市场上药材质量参差不齐,《中国药典》2020 年版中仅以肉桂醛的含量作为质量控制的单一指标并不能全面体现肉桂药材的整体质量。现代研究表明,中药材通过多成分、多途径、多靶点协同发挥传统功效,为了确保肉桂药材的安全性和临床有效性,研究者需要以多个药效活性成分为指标共同评价其内在质量。因此,为了探究肉桂药效物质基础,本研究针对肉桂改善肾阳虚作用,比较不同产地肉桂药材药效作用差异,结合指纹图谱进行谱效关系分析,筛选出肉桂中与改善肾阳虚作用有关的可能活性成分。

通过本研究发现,12 批次肉桂的化学指纹图谱具有较高的相似度,但改善肾阳虚作用差异较大,其中 P01、P07、P08、P10 肉桂药材的改善肾阳虚作用较好,P11、P12 肉桂药材的药效较差,说明不同产地肉桂对肾阳虚小鼠具有不同的改善作用。因此,本研究通过灰色关联度方法分析 HPLC 指纹图谱与改善肾阳虚作用的谱效相关性。结果表明,肉桂水煎液中 7 个共有峰所代表的成分、肉桂甲醇提取物中 8 个共有峰所代表的成分与改善肾阳虚作用的相关性均大于 0.6,说明肉桂水和甲醇提取物的

改善肾阳虚作用是“化学成分群”共同作用的结果^[25]。其中,肉桂水煎液中肉桂酸为关联度较高的成分 ($r>0.77$); 肉桂甲醇提取物中肉桂醛、肉桂酸关联度最高 ($r>0.76$), 邻甲氧基肉桂醛关联度较高 ($r>0.70$), 有明显的改善肾阳虚作用。本研究采用肉桂药材的传统煎煮法与甲醇提取法分别制备 2 种肉桂提取物,通过谱效关系分析研究发现肉桂传统水煎液与甲醇提取物中含量较大的化学成分肉桂醛、肉桂酸、邻甲氧基肉桂醛与改善肾阳虚作用的相关性均较强,因此提示《中国药典》2020 年版含量测定采用甲醇提取法可以对肉桂主要的药效物质进行有效提取。本研究按照关联度大小确定了肉桂水和甲醇提取物中各成分对改善肾阳虚作用的贡献程度,初步确认了肉桂醛、肉桂酸、邻甲氧基肉桂醛为肉桂的药效物质基础。

本研究采用指纹图谱结合灰色关联度分析的谱效关系研究方法,初步确认了肉桂改善肾阳虚作用的药效物质基础,证明 Q-Marker 与生物活性的密切相关,有利于筛选与药效相关的核心 Q-Marker,保证药材质量的可控性,研究结果为肉桂药材质量标准的完善、规范合理的应用以及药效物质的进一步阐明提供科学依据并奠定了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 147.
- [3] 宋晓秋, 徐亚杰, 王一非, 等. 肉桂精油微胶囊对小鼠抗氧化活性与肠道菌群的影响 [J/OL]. 食品科学, [2021-04-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS>.

- 20210324.1340.012.html.
- [4] 王珺, 苏本正, 蒋海强, 等. 基于网络药理学方法探究中药肉桂治疗糖尿病的作用机制 [J]. 山东科学, 2020, 33(6): 44-54.
- [5] 艾勇, 朱思阳, 艾艳. 肉桂挥发油的提取方法与抗炎镇痛作用研究 [J]. 广东化工, 2020, 47(15): 50-53.
- [6] 侯小涛, 郝二伟, 秦健峰, 等. 肉桂的化学成分、药理作用及质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 20-34.
- [7] 徐文聃, 王欣, 王琛, 等. 从下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴探讨附子肉桂在肾气丸中补肾阳的作用 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(7): 831-836.
- [8] 严少敏, 高南南, 李玲玲, 等. 肉桂、桂皮温中助阳作用比较 [J]. 中药材, 1990, 13(5): 32-34.
- [9] 邹海淼, 辛雪, 孙伟, 等. 肾虚虚生化指标的现代研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(30): 5989-5993.
- [10] 林也, 张婷, 李鑫, 等. 肾虚证动物模型研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 136-139.
- [11] 刘晓燕, 蒋益萍, 张嘉宝, 等. 啤酒花的 HPLC 指纹图谱建立及其抗氧化作用谱效关系研究 [J]. 中国药房, 2020, 31(2): 138-143.
- [12] 丁永胜, 李秋雨, 边丽华, 等. 三七活血功效的谱效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210127.301.
- [13] 沈颖昕, 张荣榕, 韩荣欣, 等. 玉红膏指纹图谱研究及质量标志物预测分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(7): 675-680.
- [14] 商利娜, 王亚静, 赵鑫, 等. 基于谱-效关系探究黄芩抑制白色念珠菌的质量标志物 [J]. 中成药, 2020, 42(5): 1357-1361.
- [15] 刘肖雁, 姜文文, 蒋海强, 等. 基于“谱-效-代”关联的参枝苓口服液质量标志物的初步研究 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4603-4612.
- [16] 李春霞, 何巧玉, 刘静, 等. 基于网络药理学和多元统计分析的黄连质量标志物预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210125.302.
- [17] 倪术仁, 连云岚, 赵思俊, 等. 强力脑清素片 HPLC 指纹图谱的建立及质量标志物预测 [J]. 中草药, 2021, 52(4): 1011-1019.
- [18] 黄昱曦, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析-熵权法的气血和胶囊质量标志物研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, doi: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20210129.301.
- [19] 冯利梅, 陈艳琰, 乐世俊, 等. 基于层次分析-熵权法的中药质量标志物量化辨识方法研究: 以芍药甘草汤为例 [J]. 药学学报, 2021, 56(1): 296-305.
- [20] 秦文艳, 陈贺, 朱竟赫, 等. 不同氢化可的松小鼠肾虚模型制备方法对比研究 [J]. 实验动物科学, 2017, 34(4): 11-14.
- [21] 黄艳菲, 蔡旭, 冉波, 等. 基于谱效关系的藏药材全缘叶绿绒蒿全草(非花入药部位)抗氧化质量标志物初步研究 [J]. 中草药, 2020, 51(17): 4521-4530.
- [22] 谭学瑞, 邓聚龙. 灰关联分析: 医学多因素分析新法 [J]. 数理医药学杂志, 1996, 9(1): 14-17.
- [23] 黄潇, 刘婧, 吴建华, 等. 基于灰色关联法分析栀子提取物抗炎作用谱效关系 [J]. 中成药, 2020, 42(1): 233-237.
- [24] 罗心遥. 基于谱效关系的茯苓健脾药效物质基础研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [25] 梁健钦, 王剑, 熊万娜, 等. 基于灰色关联分析的芒果叶提取物抗炎作用的谱效关系 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(1): 121-125.

[责任编辑 潘明佳]