

基于 HPLC 多指标成分定量测定联合化学计量学、熵权优劣解距离法的降糖通脉片质量评价研究

李平¹, 李新锋^{2#}, 蔡晓旭^{3,4}, 杨红¹, 韩晓静¹, 冀小君¹, 孙立艳^{5*}

1. 山西药科职业学院 制药工程系, 山西 太原 030031
2. 山西大学 大型科学仪器中心, 山西 太原 030006
3. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619
4. 山西省现代中药工程实验室, 山西 晋中 030619
5. 天津生物工程职业技术学院 中药系, 天津 300000

摘要:目的 采用 HPLC 法多指标成分定量测定联合正交偏最小二乘-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 及熵权优劣解距离法 (entropy weight technique for order preference by similarity to ideal solution, EW-TOPSIS) 对不同厂家降糖通脉片 (Jiangtang Tongmai Tablets, JTT) 质量进行综合评价, 为科学评价 JTT 质量提供参考。方法 收集 3 个厂家 15 批 JTT 样品, 采用 HPLC 法同时测定 JTT 中 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 的含量, 运用 SPSS 26.0 和 SIMCA 14.1 统计软件进行层次聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA) 和 OPLS-DA, 建立 JTT HCA、PCA 和 OPLS-DA 模型, 获得得分图和载荷图及变量重要性投影 (variable importance in projection, VIP) 值, 筛选并分析影响 JTT 质量差异的主要物质基础, 并运用 EW-TOPSIS 法对不同厂家 JTT 进行质量优劣性评价。结果 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 分别在 5.97~298.50、14.45~722.50、4.89~244.50、0.58~29.00、6.55~327.50、2.46~123.00、1.39~69.50、3.56~178.00、4.25~212.50 和 7.97~398.50 $\mu\text{g/mL}$ ($r \geq 0.999$) 线性关系良好, 平均加样回收率 ($n=9$) 分别为 99.53%、100.10%、98.95%、96.97%、100.03%、98.84%、97.06%、98.37%、99.31%、99.18%, RSD 分别为 0.71%、0.63%、0.98%、1.47%、0.79%、1.30%、1.26%、1.18%、1.39%、1.55%。化学计量学分析结果显示 15 批 JTT 样品聚为 3 类, 同一厂家 JTT 样品聚为一类, 不同生产厂家样品质量存在一定差异; 葛根素、丹参酮 I、哈巴苷和丹参酮 II_A 是影响 JTT 样品质量的主要潜在标志物; EW-TOPSIS 法可用于不同厂家 JTT 质量优劣的评价。结论 建立的 HPLC 多指标成分定量测定方法操作便捷、结果准确, 结合 HCA、PCA、OPLS-DA 及 EW-TOPSIS 法可用于 JTT 质量的综合评价。

关键词: 降糖通脉片; HPLC; 化学计量学; 正交偏最小二乘-判别分析; 熵权优劣解距离法; 质量评价; 3'-羟基葛根素; 葛根素; 3'-甲氧基葛根素; 太子参环肽 B; 哈巴苷; 哈巴俄苷; 二氢丹参酮 I; 隐丹参酮; 丹参酮 I; 丹参酮 II_A; 主成分分析

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)08-2417-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.08.008

Study on quality evaluation of Jiangtang Tongmai Tablets based on HPLC multi-index component quantification combined with chemometrics and EW-TOPSIS method

LI Ping¹, LI Xin-feng², CAI Xiao-xu^{3,4}, YANG Hong¹, HAN Xiao-jing¹, JI Xiao-jun¹, SUN Li-yan⁵

1. Department of Pharmaceutical Engineering, Shanxi Pharmaceutical Vocational College, Taiyuan 030031, China
2. Scientific Instrument Center, Shanxi University, Taiyuan 030006, China
3. College of Chinese Medicine and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China
4. Shanxi Modern Chinese Medicine Engineering Laboratory, Jinzhong 030619, China

收稿日期: 2022-11-09

基金项目: 山西省教育科学“十四五”规划 2021 年度课题项目 (GH-21421)

作者简介: 李平 (1976—), 女, 本科, 副教授, 研究方向为药物检测分析及分离纯化。Tel: 13934159686

*通信作者: 孙立艳 (1979—), 女, 本科, 副教授, 研究方向为中药学。Tel: 13920788086 E-mail: pfxoc@163.com

#共同第一作者: 李新锋 (1971—), 男, 硕士, 实验师, 研究方向为药物质量评价及生物制药。Tel: 13636353935

5. Department of Chinese Medicine, Tianjin Vocational College of Bioengineering, Tianjin 300000, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the quality of Jiangtang Tongmai Tablets (降糖通脉片, JTT) from different manufacturers by HPLC multi-index component quantitative determination combined with orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) and entropy weight-technique for order preference by similarity to ideal solution (EW-TOPSIS) method, which provided reference for scientific evaluation of the quality of JTT. **Methods** A total of 15 samples from three manufacturers were collected to measure the content of 3'-hydroxy puerarin, puerarin, 3'-methoxy puerarin, heterophyllin B, harpagide, harpagoside, 15,16-dihydrotanshinone I, cryptotanshinone, tanshinone I and tanshinone II_A in JTT by HPLC. To establish the hierarchical cluster analysis (HCA), principal component analysis (PCA) and OPLS-DA model of JTT by using SPSS 26.0 and SIMCA 14.1 statistical software for HCA, PCA and OPLS-DA, and to get the score chart, load chart and importance variable (VIP) value, thus to screen and analyze the material basis affecting the main differences of JTT, and EW-TOPSIS method was used to evaluate the quality of JTT from different manufacturers. **Results** 3'-hydroxy puerarin, puerarin, 3'-methoxy puerarin, heterophyllin B, harpagide, harpagoside, 15,16-dihydrotanshinone I, cryptotanshinone, tanshinone I and tanshinone II_A showed good linear relationships within the ranges of 5.97—298.50, 14.45—722.50, 4.89—244.50, 0.58—29.00, 6.55—327.50, 2.46—123.00, 1.39—69.50, 3.56—178.00, 4.25—212.50, and 7.97—398.50 μg/mL ($r \geq 0.999$), whose average recoveries and RSD were 99.53% (0.71%), 100.10% (0.63%), 98.95% (0.98%), 96.97% (1.47%), 100.03% (0.79%), 98.84% (1.30%), 97.06% (1.26%), 98.37% (1.18%), 99.31% (1.39%), and 99.18% (1.55%) ($n = 9$), respectively. The chemometrics method showed that 15 batches of JTT could be clustered into three categories, and JTT from the same manufacturer were clustered into one category. There were some differences in product quality among different manufacturers. Puerarin, tanshinone I, harpagide and tanshinone II_A were the main potential markers affecting the quality of JTT. The EW-TOPSIS method could be used to evaluate the quality of JTT from different manufacturers. **Conclusion** The established HPLC method for quantitative determination of multi-components is convenient and accurate, and combined with HCA, PCA, OPLS-DA and EW-TOPSIS methods can be used for the comprehensive evaluation of the quality of JTT.

Key words: Jiangtang Tongmai Tablets; HPLC; chemometrics; orthogonal partial least squares-discriminant analysis; entropy weight-technique for order preference by similarity to ideal solution; quality evaluation; 3'-hydroxy puerarin; puerarin; 3'-methoxy puerarin; heterophyllin B; harpagide; harpagoside; 15,16-dihydrotanshinone I; cryptotanshinone; tanshinone I; tanshinone II_A; principal component analysis

降糖通脉片 (Jiangtang Tongmai Tablets, JTT) 由太子参、黄芪、黄精、天冬、麦冬、玄参、天花粉、苍术等 21 味药组成, 益气养阴、活血化瘀、通经活络, 临床上主要用于气阴不足、瘀血阻络及 2 型糖尿病所致消渴、多饮、多食、多尿、消瘦、乏力等临床病症的治疗^[1-2]。JTT 组方复杂, 所含成分复杂, 作用靶点相应较多, 现行质量标准^[1]仅以丹参酮 II_A 为指标进行了单成分含量控制, 未检索到对其所含成分定量控制的文献报道。因此, 建立一种从整体上对 JTT 质量进行评价的方法, 以更加系统地评价 JTT 的内在质量具有重要的现实意义。HPLC 法因快捷准确高效越来越多地应用于中药及其制剂的质量分析中, 同时化学计量学方法通过对多批样品中多个成分含量数据进行提取和降维分析, 挖掘繁杂数据间的内在关系, 找出可能对质量控制有显著贡献的主要成分; 熵权优劣解距离 (entropy weight technique for order preference by similarity to ideal solution, EW-TOPSIS) 法^[3-4]将原

始数据进行归一化处理, 将多指标进行合理赋权得到一个综合指标, 以距离理想化目标的程度为基准对样品质量优劣进行排序, 也越来越多地应用于质量分析中。本实验收集 3 个不同厂家的 15 批次市售 JTT, 采用 HPLC 法同时测定 JTT 中 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 10 种成分含量, 建立 JTT 多指标成分定量质控模式, 再运用 SPSS 26.0 和 SIMCA 14.1 统计软件进行层次聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA)、正交偏最小二乘-判别分析法 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA), 建立 JTT HCA、PCA 和 OPLS-DA 模型, 获取得分图和载荷图及变量重要性投影 (variable importance in projection, VIP), 筛选并分析影响 JTT 主要差异的物质基础, 并运用 EW-TOPSIS 法对不同厂家 JTT 进行质量优劣性评价, 建立 JTT 较为全面的质量评

价方法,以期提升JTT的整体质量提供科学依据。

1 材料与仪器

对照品隐丹参酮(批号 110852-201807,质量分数 99.0%)、丹参酮 II_A(批号 110766-202022,质量分数 98.9%)、葛根素(批号 110752-201816,质量分数 95.4%)、哈巴昔(批号 111729-201707,质量分数 96.8%)和哈巴俄昔(批号 111730-202110,质量分数 96.8%)均源于中国食品药品检定研究院;对照品 3'-羟基葛根素(批号 PRF9092002,质量分数 98.0%)、3'-甲氧基葛根素(批号 PRF9092003,质量分数 97.1%)、太子参环肽 B(批号 PRF16012101,质量分数 99.9%)、二氢丹参酮 I(批号 PRF9072403,质量分数 99.2%)和丹参酮 I(批号 PRF9091108,质量分数 99.4%)均源于成都普瑞法科技开发有限公司;JTT,批号 2103204、2103214、2105035、2105045、2202255、2203016、2204037,编号依次为 S1~S7,来源于江苏某公司;批号 21032401、21082601、21112401,编号依次为 S8~S10,来源于河南某公司;批号 201001、201002、201003、210701、210702,编号依次为 S11~S15,来源于吉林某公司;乙腈和磷酸为色谱纯,其余试剂为分析纯。

阴性试验所用中药材来源于山西省药材公司,经天津生物工程职业技术学院中药系孙立艳副教授鉴定为正品,其中太子参(批号 20210902,产地贵州)为石竹科孩儿参属植物孩儿参 *Pseudostellaria heterophylla* (Miq.) Pax ex Pax et Hoffm.的干燥块根;黄芪(批号 20211005,产地山西)为豆科黄芪属植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.的干燥根;黄精(批号 20210901,产地黑龙江)为百合科黄精属植物黄精 *Polygonatum sibiricum* Red.的干燥根茎;天冬(批号 20211003,产地山西)为百合科天门冬属植物天冬 *Asparagus cochinchinensis* (Lour.) Merr.的干燥块根;麦冬(批号 2021002,产地四川)为百合科沿阶草属植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl.的干燥块根;玄参(批号 20211006,产地浙江)为玄参科玄参属植物玄参 *Scrophularia ningpoensis* Hemsl.的干燥根;天花粉(批号 20210908,产地河南)为葫芦科栝楼属植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim.的干燥根;苍术(批号 20211002,产地江苏)为菊科苍术属植物茅苍术 *Atractylodes lancea* (Thunb.) DC.的干燥根茎;丹参(批号 20211102,产地安徽)为

唇形科丹参属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge.的干燥根和根茎;鸡血藤(批号 20210703,产地云南)为豆科密花豆属植物密花豆 *Spatholobus suberectus* Dunn 的干燥藤茎;知母(批号 20211101,产地河北)为百合科知母属植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge.的干燥根茎;益母草(批号 20210802,产地江苏)为唇形科益母草属植物益母草 *Leonurus japonicus* Houtt.的干燥地上部分;威灵仙(批号 20211006,产地云南)为毛茛科铁线莲属植物威灵仙 *Clematis chinensis* Osbeck 的干燥根和根茎;葛根(批号 20211203,产地辽宁)为豆科葛根属植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根;黄连(批号 20211101,产地四川)为毛茛科黄连属植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.的干燥根茎;赤芍(批号 20210702,产地山东)为毛茛科芍药属植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall.的干燥根;川芎(批号 20210705,产地四川)为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort.的干燥根茎;水蛭(批号 20210505,产地四川)为水蛭科动物蚂蟥 *Whitmania pigra* Whitman 的干燥全体;地龙(批号 20210702,产地广东)为钜蚓科环毛蚓属动物参环毛蚓 *Pheretima aspergillum* (E. Perrier)的干燥体;荔枝核(批号 20210701,产地广东)为无患子科荔枝属植物荔枝 *Litchi chinensis* Sonn.的干燥成熟种子;川牛膝(批号 20211001,产地四川)为苋科杯苋属植物川牛膝 *Cyathula officinalis* Kuan 的干燥根。

Shimadzu LC-20A 型高效液相色谱仪,日本岛津公司;Discovery C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);Mettler AE240 型电子天平,上海梅特勒-托利多仪器公司;KQ-300DV 型超声波清洗器,广州颖汉科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 Discovery C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),柱温 30 °C;检测波长分别为 250 nm(0~20 min,检测 3'-羟基葛根素、葛根素和 3'-甲氧基葛根素)^[5-7]、210 nm(20~39 min,检测太子参环肽 B、哈巴昔和哈巴俄昔)^[8-14]和 280 nm(39~70 min,检测二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A)^[15-18];流动相为 0.5%磷酸水溶液-乙腈,体积流量 1.0 mL/min,进行梯度洗脱:0~10 min,15.0%乙腈;10~20 min,15.0%~21.0%乙腈;20~28 min,21.0%~35.0%乙腈;28~39 min,35.0%~45.0%乙

睛; 39~58 min, 45.0%~62.0%乙腈; 58~70 min, 62.0%~15.0%乙腈; 进样量 10 μ L。

2.2 溶液的制备

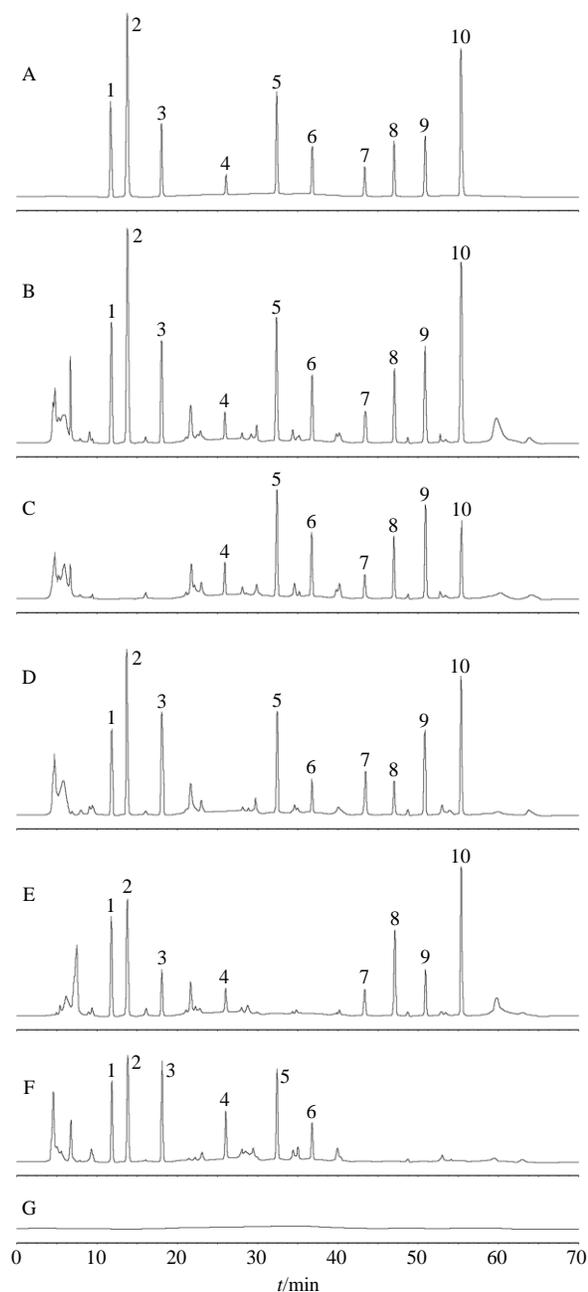
2.2.1 混合对照品溶液的制备 精密称取 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 对照品适量, 分别加 70% 甲醇制成折纯后质量浓度分别为 1.194、2.890、0.978、0.116、1.310、0.492、0.278、0.712、0.850、1.594 mg/mL 的混合对照品母液; 精密吸取该母液适量, 用同一溶剂稀释 20 倍制得质量浓度依次为 59.70、144.50、48.90、5.80、65.50、24.60、13.90、35.60、42.50、79.70 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取 JTT, 除去包衣, 研成细粉, 精密称定 2.0 g, 置 25 mL 量瓶中, 加 70% 甲醇适量, 超声 (频率 40 kHz、功率 300 W) 处理 45 min, 放至常温, 70% 甲醇定容, 摇匀, 滤过, 即得。按质量标准^[1]分别制备无葛根、无太子参、无玄参、无丹参的阴性样品, 再按前述供试品溶液制备方法制得 4 种阴性供试品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 系统适用性试验 取混合对照品溶液及供试品溶液, 在上述色谱条件下检测, 记录 HPLC 色谱图 (图 1)。结果显示 JTT 供试品溶液中 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 色谱峰与相邻色谱峰分离良好 (分离度均 ≥ 1.5); 理论板数按葛根素计不低于 6500; 阴性供试品溶液及空白溶剂对 JTT 中 10 种成分的同时定量控制无干扰。

2.3.2 线性关系考察 精密吸取“2.2.1”项下混合对照品母液 0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0 mL, 用 70% 甲醇稀释至 20 mL, 制成 6 个不同质量浓度, 按“2.1”项色谱条件进样检测, 记录色谱峰峰面积, 以 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A 对照品质量浓度对峰面积进行线性回归, 得回归方程分别为 3'-羟基葛根素 $Y=3.5129 \times 10^6 X-785.9$, $r=0.9998$, 线性范围 5.97~298.50 μ g/mL; 葛根素 $Y=5.1245 \times 10^6 X+932.2$, $r=0.9997$, 线性范围 14.45~722.50 μ g/mL; 3'-甲氧基葛根素 $Y=2.9514 \times 10^6 X-1165.6$, $r=0.9994$, 线性范围 4.89~244.50 μ g/mL; 太子参环



1-3'-羟基葛根素 2-葛根素 3-3'-甲氧基葛根素 4-太子参环肽 B
5-哈巴苷 6-哈巴俄苷 7-二氢丹参酮 I 8-隐丹参酮 9-丹参酮 I 10-丹参酮 II_A
1-3'-hydroxy puerarin 2-puerarin 3-3'-methoxy puerarin
4-heterophyllin B 5-harpagide 6-harpagoside
7-15,16-dihydrotanshinone I 8-cryptotanshinone 9-tanshinone I
10-tanshinone II_A

图 1 混合对照品 (A)、JTT 供试品溶液 (B) 和缺葛根阴性 (C)、缺太子参阴性 (D)、缺玄参阴性 (E)、缺丹参阴性 (F)、空白溶剂 (G) 的 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances (A) and JTT sample (B), negative samples without *Puerariae Lobatae Radix* (C), without *Pseudostellariae Radix* (D), without *Scrophulariae Radix* (E), without *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* (F), blank reagent (G)

肽 B $Y=6.2017 \times 10^5 X+498.7$, $r=0.9999$, 线性范围 $0.58 \sim 29.00 \mu\text{g/mL}$; 哈巴昔 $Y=3.9046 \times 10^6 X+1041.6$, $r=0.9996$, 线性范围 $6.55 \sim 327.50 \mu\text{g/mL}$; 哈巴俄昔 $Y=1.4297 \times 10^6 X+296.3$, $r=0.9995$, 线性范围 $2.46 \sim 123.00 \mu\text{g/mL}$; 二氢丹参酮 I $Y=9.3534 \times 10^5 X-1003.1$, $r=0.9998$, 线性范围 $1.39 \sim 69.50 \mu\text{g/mL}$; 隐丹参酮 $Y=1.9072 \times 10^6 X+822.8$, $r=0.9992$, 线性范围 $3.56 \sim 178.00 \mu\text{g/mL}$; 丹参酮 I $Y=2.4886 \times 10^6 X+648.0$, $r=0.9996$, 线性范围 $4.25 \sim 212.50 \mu\text{g/mL}$; 丹参酮 II_A $Y=4.5971 \times 10^6 X-1257.3$, $r=0.9997$, 线性范围 $7.97 \sim 398.50 \mu\text{g/mL}$ 。

2.3.3 精密度试验 取 JTT (S1), 依供试品溶液制备方法制备一份供试品溶液, 依法连续进样 6 次检测, 计算 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴昔、哈巴俄昔、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A 色谱峰峰面积的 RSD 值依次为 1.03%、0.56%、1.18%、0.95%、0.71%、1.02%、1.15%、1.07%、1.34%、0.60%, 表明仪器日内精密度良好。

取 JTT (S1), 依法连续 3 d 进样测定, 记录色谱图, 结果得 10 个成分峰面积的 RSD 值依次为 1.08%、0.59%、1.20%、1.06%、0.82%、1.03%、1.22%、1.13%、1.34%、0.75%, 表明仪器日间精密度良好。

2.3.4 稳定性试验 取同一份 JTT (S1) 供试品溶液, 于制备后 0、2、4、6、10、16、24 h 依法检测, 计算得 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴昔、哈巴俄昔、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 色谱峰峰面积的 RSD 值依次为 1.04%、0.53%、1.16%、1.01%、0.74%、0.99%、1.17%、1.05%、1.31%、0.62%, 表明 JTT 供试品溶液 24 h 内稳定。

2.3.5 重复性试验 取 JTT (S1) 6 份, 分别按供试品溶液制备方法制备供试品溶液, 依法检测, 记录色谱曲线峰面积, 用外标法计算得 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴昔、哈巴俄昔、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 质量分数的平均值分别为 0.359、0.970、0.316、0.036、0.384、0.136、0.083、0.228、0.281、0.473 mg/片, 含量的 RSD 值依次为 1.27%、0.93%、1.74%、1.58%、1.09%、1.21%、1.69%、1.42%、1.89%、1.08%, 表明重复性良好。

2.3.6 准确度试验 取 JTT (S1) 9 份, 除去包衣,

研成细粉, 每份精密称定 1.0 g, 分别加入混合对照品溶液 (含 3'-羟基葛根素 0.849 mg/mL、葛根素 2.273 mg/mL、3'-甲氧基葛根素 0.762 mg/mL、太子参环肽 B 0.086 mg/mL、哈巴昔 0.921 mg/mL、哈巴俄昔 0.329 mg/mL、二氢丹参酮 I 0.197 mg/mL、隐丹参酮 0.552 mg/mL、丹参酮 I 0.679 mg/mL、丹参酮 II_A 1.125 mg/mL) 0.8、1.0、1.2 mL, 再按“2.2.2”项方法制得加样供试品溶液, 在上述色谱条件下检测, 得 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴昔、哈巴俄昔、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 平均回收率分别为 99.53%、100.10%、98.95%、96.97%、100.03%、98.84%、97.06%、98.37%、99.31%、99.18%, RSD 分别为 0.71%、0.63%、0.98%、1.47%、0.79%、1.30%、1.26%、1.18%、1.39%、1.55%。

2.4 多指标成分定量测定

取 JTT 15 批 (S1~S15), 按照“2.2.2”项下方法每批次平行制备 3 份 JTT 供试品溶液, 依法进样检测 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴昔、哈巴俄昔、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 峰面积, 外标法计算 JTT 中 10 种指标成分的含量 (表 1)。

2.5 JTT 化学计量学综合分析

2.5.1 HCA 将 15 批 JTT 中 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽 B、哈巴昔、哈巴俄昔、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I 和丹参酮 II_A 10 种成分含量数据作为变量, 导入 SPSS 26.0 软件 (平均联接法, 欧氏距离为测度) 中进行 HCA, 得到 JTT 的 HCA 图 (图 2)。结果显示, 当类间距离为 10 时, 15 批 JTT 聚为 3 类, S4、S7、S5、S6、S3、S1 和 S2 聚为第 I 类, S9、S10 和 S8 聚为第 II 类, S11、S12、S14、S13 和 S15 聚为第 III 类, 同一厂家 JTT 聚为一类。

2.5.2 PCA 以表 2 中 15 批 JTT 10 种成分含量数据为变量, 导入 SPSS 26.0 软件中进行 PCA 降维分析, 得各主成分特征值和方差贡献率 (表 2) 及成分矩阵表 (表 3)。表 2 显示前 2 个主成分的累积方差贡献率为 89.264% (大于 85%), 其中主成分 1 占 75.011%, 主成分 2 占 14.253%。表 3 显示 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、哈巴昔、哈巴俄昔、二氢丹参酮 I、隐丹参酮和丹参酮 II_A 等成分在第 1 主成分上的载荷量较大, 第 2 主成分的信息则由太子参环肽 B 和丹参酮 I 组成。同时将表 1

表 1 JTT 中 10 种成分含量测定结果 (n = 3)

Table 1 Results of determination of 10 components in JTT (n = 3)

编号	含量/(mg·片 ⁻¹)									
	3'-羟基 葛根素	葛根素	3'-甲氧基 葛根素	太子参 环肽 B	哈巴苷	哈巴俄苷	二氢丹 参酮 I	隐丹参酮	丹参酮 I	丹参酮 II _A
S1	0.357	0.973	0.318	0.037	0.385	0.137	0.081	0.230	0.283	0.474
S2	0.396	0.885	0.358	0.042	0.410	0.159	0.077	0.248	0.356	0.509
S3	0.386	1.026	0.496	0.047	0.436	0.107	0.055	0.288	0.267	0.495
S4	0.346	0.929	0.429	0.042	0.510	0.130	0.063	0.264	0.323	0.538
S5	0.365	0.951	0.407	0.045	0.457	0.152	0.073	0.256	0.294	0.554
S6	0.336	0.998	0.449	0.046	0.486	0.122	0.062	0.280	0.300	0.572
S7	0.323	0.907	0.476	0.041	0.536	0.115	0.059	0.272	0.292	0.522
S8	0.312	0.845	0.440	0.026	0.310	0.079	0.053	0.223	0.274	0.655
S9	0.284	0.798	0.527	0.028	0.245	0.071	0.043	0.207	0.258	0.710
S10	0.295	0.767	0.462	0.021	0.271	0.063	0.049	0.199	0.248	0.689
S11	0.458	1.229	0.312	0.040	0.665	0.210	0.092	0.320	0.235	0.404
S12	0.486	1.284	0.266	0.031	0.690	0.204	0.097	0.312	0.221	0.427
S13	0.438	1.205	0.384	0.043	0.641	0.195	0.101	0.341	0.208	0.392
S14	0.476	1.316	0.289	0.035	0.717	0.221	0.115	0.331	0.192	0.366
S15	0.447	1.171	0.338	0.039	0.550	0.186	0.087	0.305	0.247	0.461

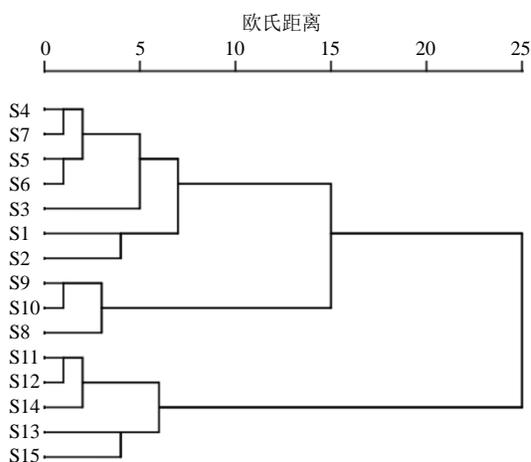


图 2 15 批 JTT HCA 树状图

Fig. 2 HCA dendrogram of 15 batches of JTT

中 15 批 JTT 10 种成分含量数据导入 SIMCA 14.1 统计软件中构建 PCA 模型 (图 3), 共提取出 2 个主成分, 其中 R^2_X 为 0.893 (>0.5), 表明模型稳定性较高。从图 3 可以看出, S1~S7、S8~S10 以及 S11~S15 分别呈现一定关联性, 与“2.5.1”项 HCA 结果相吻合。

2.5.3 OPLS-DA 为进一步筛选引起 JTT 产品质量差异的标志性成分, 将表 2 中 15 批 JTT 10 种成分含量数据导入 SIMCA 14.1 统计软件中进行 OPLS-DA, 得 15 批 JTT 样品的 PLS-DA 模型得分

表 2 JTT 中 2 个主成分的特征值和方差贡献率

Table 2 Eigenvalue and variance contribution rate of two main component factors of variance in JTT

主成分	初始特征值		
	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%
1	7.501	75.011	75.011
2	1.425	14.253	89.264
3	0.700	7.002	96.266
4	0.137	1.367	97.634
5	0.098	0.977	98.611
6	0.065	0.646	99.257
7	0.046	0.456	99.713
8	0.017	0.174	99.887
9	0.006	0.061	99.948
10	0.005	0.052	100.000

图 (图 4)。结果显示累积解释能力参数 (R^2_X 、 R^2_Y) 分别为 0.907 和 0.872 (大于 0.5), 预测能力参数 Q^2 为 0.801, 所建立的模型稳定可靠、预测能力强。3 个厂家 15 批次 JTT 在 OPLS-DA 模型中聚集显著。

对 OPLS-DA 模型进行置换检验 200 次, 结果 R^2 拟合直线 Y 轴截距为 0.078 9 (<0.3), 表明所建立的 OPLS-DA 模型结果可靠; Q^2 拟合直线 Y 轴截距为 -0.439 (<0), 表明模型未出现过拟合现象 (图

表3 JTT中10种成分的初始因子载荷矩阵

Table 3 Primary factor loading matrix of 10 components in JTT

成分	主成分	
	1	2
3'-羟基葛根素	0.966	-0.048
葛根素	0.974	-0.097
3'-甲氧基葛根素	-0.820	0.201
太子参环肽 B	0.356	0.906
哈巴苷	0.944	0.095
哈巴俄苷	0.974	0.059
二氢丹参酮 I	0.954	-0.108
隐丹参酮	0.924	0.165
丹参酮 I	-0.550	0.687
丹参酮 II _A	-0.956	-0.174

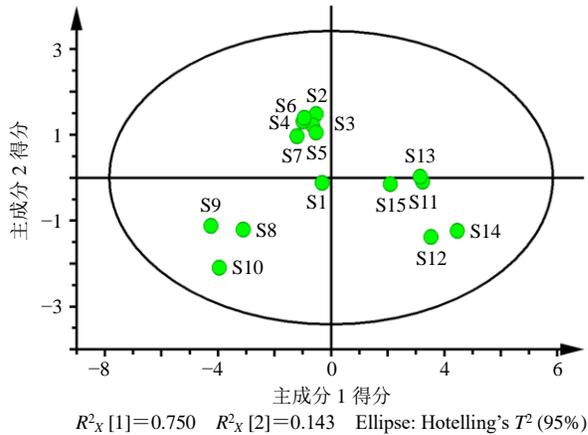


图3 15批JTT PCA得分图

Fig. 3 PCA score plot of 15 batches of JTT

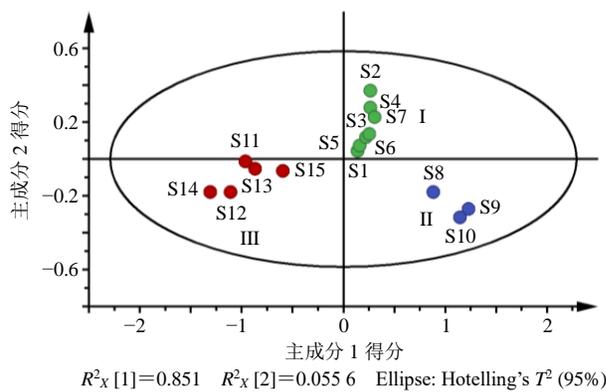


图4 15批JTT OPLS-DA模型得分图

Fig. 4 Score plot of OPLS-DA of 15 batches of JTT

5)。对模型各投影VIP参数进行分析,以变量的VIP>1为评价标准,筛选影响JTT化学成分差异的标志性成分(图6),结果成分2(葛根素, VIP=1.470)、成分9(丹参酮I, VIP=1.357)、成分5(哈

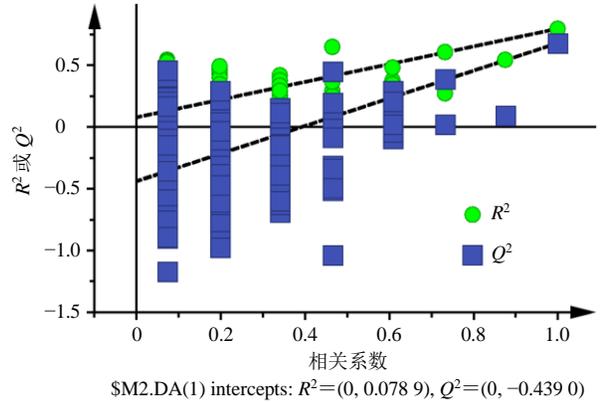


图5 OPLS-DA置换检测结果图

Fig. 5 Permutation plot of OPLS-DA

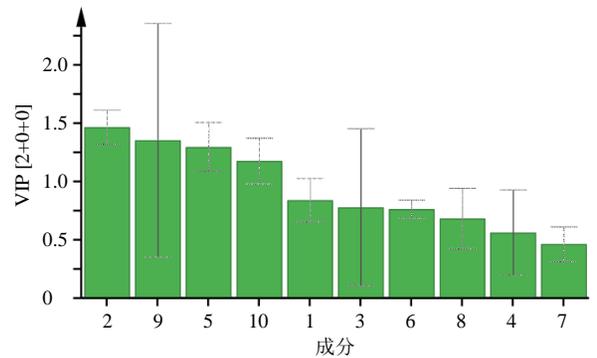


图6 15批JTT的VIP图

Fig. 6 VIP values of samples of 15 batches of JTT

巴苷, VIP=1.299)和成分10(丹参酮II_A, VIP=1.179)对JTT样品质量的影响较大,是影响JTT产品质量的主要潜在标志物。

2.6 JTT熵权优劣解距离法分析

2.6.1 归一化处理 JTT中10种成分3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮I和丹参酮II_A均属于越大越优型指标。根据公式 $x_{ij} = [x_{ij} - \min(x_j)] / [\max(x_j) - \min(x_j)]$ 对表2中15批JTT 10种成分含量数据进行归一化处理(表4)。

2.6.2 构建加权决策矩阵 以OPLS-DA中影响JTT化学成分差异的VIP值作为各指标权重(W_j),将形成的归一化后数据与各指标 W_j 相乘[即公式 $Z = (x_{ij}W_j)_{m \times n}$]得加权决策矩阵(表5)。

2.6.3 贴近度的计算及评价 根据加权决策矩阵得到最优方案 $Z^+ = \max(Z_1, Z_2, \dots, Z_{10})$ 和最劣方案 $Z^- = \min(Z_1, Z_2, \dots, Z_{10})$ 得 $Z^+ = \max(0.8430, 1.4700, 0.7820, 0.5660, 1.2990, 0.7670, 0.4660, 0.6860, 1.3580, 1.1790)$,最劣方案 Z^- 均为0,按 $D_i^+ = [\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^+)^2]^{1/2}$, $D_i^- = [\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^-)^2]^{1/2}$ 和 $c_i =$

表4 JTT中10种指标成分含量数据的归一化处理结果

Table 4 Results of normalization treatment for 10 components in JTT

样品	指标成分含量归一化处理数据									
	3'-羟基 葛根素	葛根素	3'-甲氧基 葛根素	太子参 环肽 B	哈巴苷	哈巴俄苷	二氢丹 参酮 I	隐丹参酮	丹参酮 I	丹参酮 II _A
S1	0.361 4	0.375 2	0.199 2	0.615 4	0.296 6	0.468 4	0.527 8	0.218 3	0.554 9	0.314 0
S2	0.554 5	0.214 9	0.352 5	0.807 7	0.349 6	0.607 6	0.472 2	0.345 1	1.000 0	0.415 7
S3	0.505 0	0.471 8	0.881 2	1.000 0	0.404 7	0.278 5	0.166 7	0.626 8	0.457 3	0.375 0
S4	0.306 9	0.295 1	0.624 5	0.807 7	0.561 4	0.424 1	0.277 8	0.457 7	0.798 8	0.500 0
S5	0.401 0	0.335 2	0.540 2	0.923 1	0.449 2	0.563 3	0.416 7	0.401 4	0.622 0	0.546 5
S6	0.257 4	0.420 8	0.701 1	0.961 5	0.510 6	0.373 4	0.263 9	0.570 4	0.658 5	0.598 8
S7	0.193 1	0.255 0	0.804 6	0.769 2	0.616 5	0.329 1	0.222 2	0.514 1	0.609 8	0.453 5
S8	0.138 6	0.142 1	0.666 7	0.192 3	0.137 7	0.101 3	0.138 9	0.169 0	0.500 0	0.840 1
S9	0.000 0	0.056 5	1.000 0	0.269 2	0.000 0	0.050 6	0.000 0	0.056 3	0.402 4	1.000 0
S10	0.054 5	0.000 0	0.751 0	0.000 0	0.055 1	0.000 0	0.083 3	0.000 0	0.341 5	0.939 0
S11	0.861 4	0.841 5	0.176 2	0.730 8	0.889 8	0.930 4	0.680 6	0.852 1	0.262 2	0.110 5
S12	1.000 0	0.941 7	0.000 0	0.384 6	0.942 8	0.892 4	0.750 0	0.795 8	0.176 8	0.177 3
S13	0.762 4	0.797 8	0.452 1	0.846 2	0.839 0	0.835 4	0.805 6	1.000 0	0.097 6	0.075 6
S14	0.950 5	1.000 0	0.088 1	0.538 5	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.929 6	0.000 0	0.000 0
S15	0.806 9	0.735 9	0.275 9	0.692 3	0.646 2	0.778 5	0.611 1	0.746 5	0.335 4	0.276 2

表5 JTT中10种指标成分含量数据的加权决策矩阵

Table 5 Weighting matrix for 10 components in JTT

样品	加权决策矩阵									
	3'-羟基 葛根素	葛根素	3'-甲氧基 葛根素	太子参 环肽 B	哈巴苷	哈巴俄苷	二氢丹 参酮 I	隐丹参酮	丹参酮 I	丹参酮 II _A
S1	0.304 7	0.551 5	0.155 8	0.348 3	0.385 3	0.359 3	0.246 0	0.149 8	0.753 6	0.370 2
S2	0.467 4	0.315 9	0.275 7	0.457 2	0.454 1	0.466 0	0.220 0	0.236 7	1.358 0	0.490 1
S3	0.425 7	0.693 5	0.689 1	0.566 0	0.525 7	0.213 6	0.077 7	0.430 0	0.621 0	0.442 1
S4	0.258 7	0.433 8	0.488 4	0.457 2	0.729 3	0.325 3	0.129 5	0.314 0	1.084 8	0.589 5
S5	0.338 0	0.492 7	0.422 4	0.522 5	0.583 5	0.432 1	0.194 2	0.275 4	0.844 7	0.644 3
S6	0.217 0	0.618 6	0.548 3	0.544 2	0.663 3	0.286 4	0.123 0	0.391 3	0.894 2	0.706 0
S7	0.162 8	0.374 9	0.629 2	0.435 4	0.800 8	0.252 4	0.103 5	0.352 7	0.828 1	0.534 7
S8	0.116 8	0.208 9	0.521 4	0.108 8	0.178 9	0.077 7	0.064 7	0.115 9	0.679 0	0.990 5
S9	0.000 0	0.083 1	0.782 0	0.152 4	0.000 0	0.038 8	0.000 0	0.038 6	0.546 5	1.179 0
S10	0.045 9	0.000 0	0.587 3	0.000 0	0.071 6	0.000 0	0.038 8	0.000 0	0.463 8	1.107 1
S11	0.726 2	1.237 0	0.137 8	0.413 6	1.155 9	0.713 6	0.317 2	0.584 5	0.356 1	0.130 3
S12	0.843 0	1.384 3	0.000 0	0.217 7	1.224 7	0.684 5	0.349 5	0.545 9	0.240 1	0.209 0
S13	0.642 7	1.172 8	0.353 5	0.478 9	1.089 9	0.640 8	0.375 4	0.686 0	0.132 5	0.089 1
S14	0.801 3	1.470 0	0.068 9	0.304 8	1.299 0	0.767 0	0.466 0	0.637 7	0.000 0	0.000 0
S15	0.680 2	1.081 8	0.215 8	0.391 8	0.839 4	0.597 1	0.284 8	0.512 1	0.455 5	0.325 6

$D_i^-/(D_i^+ + D_i^-)$ 计算各批 JTT 样品的 D_i^+ (与正理想解距离)、 D_i^- (与负理想解的距离) 及 C_i (最优解的

欧氏贴近度), 得表 6。结果显示, 所建立的 EW-TOPSIS 法可用于 JTT 质量优劣法综合评价。

表6 15批JTT质量评价排序

Table 6 Relative ordering of quality evaluation of 15 batches of JTT

编号	D_i^+	D_i^-	C_i	排名
S1	1.982 3	1.268 1	0.390 1	12
S2	1.811 8	1.793 2	0.497 4	8
S3	1.729 9	1.597 3	0.480 1	10
S4	1.645 2	1.726 3	0.512 0	7
S5	1.660 5	1.605 6	0.491 6	9
S6	1.565 3	1.736 3	0.525 9	6
S7	1.775 9	1.601 3	0.474 2	11
S8	2.259 9	1.356 0	0.375 0	14
S9	2.513 5	1.527 5	0.378 0	13
S10	2.589 8	1.339 6	0.340 9	15
S11	1.632 6	2.163 1	0.569 9	1
S12	1.725 2	2.272 5	0.568 5	2
S13	1.754 2	2.092 5	0.544 0	5
S14	1.953 2	2.408 3	0.552 2	3
S15	1.540 8	1.884 4	0.550 2	4

3 讨论

3.1 指标性成分的确定

HPLC法具有灵敏度高、分离速度快、重现性好、操作便捷等特点，中药复方制剂多指标成分定量测定通常依据中药质量标志物确认原则，以处方中君药活性成分为首选，同时兼顾臣、佐、使药成分，通过对多指标成分的定量控制研究，可有效监控处方中药味成分在不同生产环节的传递过程，在一定程度上反映药效的传递情况，对稳定中药复方制剂整体质量和进一步确定原药材种属、产地等来源具有重要意义，多指标成分定量测定模式已逐步应用于中药质量控制中。JTT由太子参、黄芪、黄精、天冬、麦冬、玄参、天花粉、苍术等21味药组成，方中太子参、黄芪、天花粉益气养阴，丹参活血化瘀，鸡血藤通经活络；葛根生津止渴，威灵仙祛风通络，黄精补气养阴，知母清热泻火、滋阴润燥，益母草活血调经；玄参清热凉血、滋阴降火，天冬、麦冬养阴生津，黄连、苍术清热燥湿，赤芍清热凉血、散瘀止痛，川芎活血行气，水蛭破血逐瘀通经，荔枝核调畅气机；川牛膝逐瘀通经、引血下行，地龙性寒清热，通利经络，性善走窜，使通经活络之药直达病所。本研究依据中药质量标志物确认原则^[19-21]，选取君药太子参代表性成分太子参环肽B，丹参活性成分二氢丹参酮I、隐丹参酮、丹

参酮I和丹参酮II_A，臣药葛根特征成分3'-羟基葛根素、葛根素和3'-甲氧基葛根素，佐药玄参主要成分哈巴苷和哈巴俄苷为定量控制目标成分，以期为综合评价JTT整体质量提供依据。

3.2 流动相的选择

作者在试验过程中，首先采用乙腈-水梯度洗脱对流动相体系进行优化，结果基线严重漂移，色谱峰不能正常积分，遂加入酸类加以调节，比较了磷酸、冰醋酸以及甲酸的分离效果，最后发现乙腈-0.5%磷酸效果最佳，达到基线分离且峰形较好，待测成分3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、太子参环肽B、哈巴苷、哈巴俄苷、二氢丹参酮I、隐丹参酮、丹参酮I和丹参酮II_A响应值较高。

3.3 供试品溶液制备方式的优化

同时在确定供试品溶液制备方式时，对提取溶剂和提取方式进行了对比考察，结果70%甲醇加热回流提取45 min时，10种成分的提取效果最佳，杂质干扰最少，且具有良好的重现性。结果显示不同厂家JTT中10种成分含量均存在一定的批间差异，表明建立JTT多指标成分HPLC定量检测方法对稳定其产品质量具有重要意义。

3.4 分析结果评价

HCA、PCA、OPLS-DA及人工神经网络等化学模式识别^[22]集数学、统计学、计算机科学等学科于一身，利用现代化分析技术对中药复杂化学数据进行特征提取和处理分析，发掘众多变量复杂数据中存在的互相内在关系。HCA对未知分类样本在模式空间中寻找相互关联的部分，根据同类样品的相似大在多维空间中距离较小的原理^[19]，依据相似度完成归类；PCA通过高维到低维的模式变换对多变量数据分析处理，以达到对原始数据最大程度的保留；OPLS-DA是建立在偏最小二乘法（partial least squares method, PLS）基础上的一种监督模式识别方法，具有较高的预测精度，分析结果直观、清晰，已在中药质量评价和控制中广泛运用^[23]。EW-TOPSIS是一种多指标的决策分析方法，可客观地对各指标进行权重赋值，有效避免人为主观因素对产品内在质量评价的影响，已广泛用于中药材及中药复方制剂的质量评价中^[24]。本实验采用HCA、PCA及OPLS-DA等化学计量学方法对3个厂家15批JTT中10种成分含量测定结果进行了综合分析，结果显示同一厂家JTT质量较为稳定，不同企业间产品质量存在一定的差异，同时发掘出丹参酮I、

葛根素、丹参酮 II_A 和哈巴昔可能是影响产品质量差异的标志性化学成分,有助于生产企业提升 JTT 质量控制手段,稳定原药材来源质量控制。同时所建立的 EW-TOPSIS 法可对不同批次 JTT 的产品质量优劣进行综合评价,为提升其整体质量提供了参考依据。

4 结论

本实验所建立的 HPLC 多指标成分定量测定方法操作便捷、结果准确,结合 HCA、PCA、OPLS-DA 及 EW-TOPSIS 方法可用于 JTT 质量的综合评价。但也存在一定的不足,如受市场流通样品数量影响,研究样品量偏少,为避免综合质量评价方法不全面性而带来的不确定因素影响,文中样品来源生产企业名称进行了简化处理,待后期继续收集样品,对所建立方法进行进一步确认。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理局标准 YBZ09872008 [S]. 2008: 1-2.
- [2] 粟林, 王晓玲, 尹偲偲, 等. 降糖通脉片联合胰岛素注射治疗对 2 型糖尿病患者凝血状态、微血管并发症的影响 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(6): 159-162.
- [3] 刘峻麟, 俞年军, 邢丽花, 等. 基于 UHPLC-QTRAP-MS/MS 的石斛中氨基酸和核苷类成分分析与评价 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3890-3899.
- [4] Wang L L, Xiong F, Yang L C, et al. Major chemical compounds and mineral elements of *Astragalus membranaceus* cultivated on the Qinghai-Tibet Plateau with different planting densities [J]. *Chem Biodivers*, 2022, 19(1): e202100778.
- [5] 李宗民, 朱浩东, 于丹, 等. 基于多元统计学分析葛根指纹图谱研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(11): 50-53.
- [6] 韩晓珂, 梁朝锋, 秦亚东, 等. 葛根与粉葛 HPLC 特征图谱差异性研究 [J]. 中药材, 2020, 43(11): 2724-2728.
- [7] 庞会娜, 范琳, 肖凤琴, 等. 指纹图谱结合化学计量法对葛根抗氧化活性部位的药效物质筛选 [J]. 中国药房, 2021, 32(7): 839-844.
- [8] 江冬英. 对太子参环肽 B 含量分析及动态的相关研究 [J]. 海峡药学, 2019, 31(8): 132-134.
- [9] 龙全江, 王晓阁, 徐雪琴. 安徽与其它主产区地产太子参药材中太子参环肽 B 的含量比较研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2016, 30(3): 55-57.
- [10] 侯娅, 马阳, 邹立思, 等. 基于超高效液相-串联四极杆飞行时间高分辨质谱技术分析不同种源太子参化学成分的差异 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(13): 1104-1110.
- [11] 卞晓霞, 罗跃娥, 闫利华. 一测多评法同步测定玄参药材中两种环烯醚萜类成分的含量 [J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(2): 98-100.
- [12] 任丹, 齐方圆, 黄紫妍, 等. 15 个产地玄参中哈巴昔与哈巴俄昔含量测定 [J]. 药学实践杂志, 2021, 39(4): 313-316.
- [13] 韩乐, 许虎, 刘训红, 等. 高效毛细管电泳测定玄参中 6 种指标成分的含量 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(7): 555-559.
- [14] 喻欢欢, 钟猛, 丁锐, 等. 一测多评法测定玄参中 7 种有效成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(14): 2719-2724.
- [15] 李占芳, 李俊卿, 许伟, 等. HPLC 一测多评法测定乳宁颗粒中柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d、二氢丹参酮 I、隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A、王不留行环肽 A 和王不留行环肽 B [J]. 药物评价研究, 2021, 44(7): 1434-1440.
- [16] 管小军, 厉君, 黄娜娜, 等. HPLC 同时测定紫丹参药材中 8 种成分含量 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(9): 82-86.
- [17] 何艳, 胡小祥, 陈新明, 等. 高效液相色谱法同时测定丹膝颗粒中 8 种成分的含量 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(2): 263-267.
- [18] 李志东. HPLC 同时测定新泰不同区域丹参药材中 8 种成分的含量 [J]. 泰山医学院学报, 2020, 41(3): 211-215.
- [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.
- [20] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [21] 张雅莉, 韩建勋, 图尔荪托合提·托合提萨伊普, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 指纹图谱和分子对接技术筛选藿香正气水抗新冠病毒潜在质量标志物 [J]. 中草药, 2022, 53(19): 6023-6034.
- [22] 于洋, 李军, 李宝国. 化学计量学在中药质量控制研究中的应用 [J]. 中成药, 2018, 40(5): 1139-1142.
- [23] 邹妍, 鄢海燕. 基于 PCA 及 PLS-DA 算法分析决明子炒制前后化学成分的变化 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(19): 2027-2030.
- [24] 李月, 胡鹏, 张园娇, 等. QTRAP-UFLC-MS/MS 同时测定不同产地番荔枝子中氨基酸和核苷类成分的含量及 PCA 和 TOPSIS 分析 [J]. 中草药, 2018, 49(11): 2671-2677.

[责任编辑 郑礼胜]