

一测多评、化学模式识别及加权 TOPSIS 模型相结合的润燥止痒胶囊质量差异性评价

张圣苗¹, 杨华俊¹, 谢 姣², 李友佳², 袁新跃³, 陈宏远⁴

1. 杭州市富阳区第一人民医院&浙江大学城市学院医学院附属第一医院 药剂科, 浙江 杭州 311400

2. 西安交通大学附属第二医院 药学部, 陕西 西安 710000

3. 杭州市富阳区食品安全检验检测中心, 浙江 杭州 311400

4. 浙江省食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310052

摘要:目的 建立一测多评 (quantitative analysis of multi-components with a single-marker, QAMS) 技术与化学模式识别及加权逼近理想解排序法 (technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS) 模型相结合的润燥止痒胶囊 (Runzao Zhiyang Capsules, RZC) 综合质量评价方法。方法 以 Epic Polar C₁₈ 柱为色谱柱, 乙腈-无水乙醇 (80:20) 与 0.1% 磷酸为流动相进行梯度洗脱, 检测波长为 320、280、220 nm, 二苯乙烯苷为内参物, 采用 QAMS 法同时检测 15 批 RZC 中焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱含量。通过对 13 个成分含量检测数据进行化学模式识别分析, 挖掘 RZC 质量差异性化学成分。同时以化学模式识别分析中变量重要性投影 (variable importance projection, VIP) 值为权重, 建立加权 TOPSIS 模型, 对不同批次 RZC 进行质量差异性评价。结果 RZC 中 13 个成分在各自范围内线性关系良好 ($r>0.999$), 平均加样回收率为 96.97%~100.12%, 相对校正因子耐用性良好, 外标法实测值与 QAMS 法计算值无明显差异。化学模式识别显示 15 批样品聚为 3 类, 氧化苦参碱、二苯乙烯苷、桑皮苷 A、苦参碱、氧化槐果碱、虎杖苷和毛蕊花糖苷是 RZC 质量差异性化学成分。加权 TOPSIS 模型显示 15 批 RZC 欧氏贴度 0.122 0~0.728 0, 提示产品质量存在一定的批间差异, 质量优劣排序与化学模式识别聚类结果基本一致。结论 建立的 QAMS 与化学模式识别及加权 TOPSIS 模型相结合方法, 可用于 RZC 质量差异性评价, 为提升 RZC 质控标准和确保临床疗效一致性提供参考依据。

关键词: 润燥止痒胶囊; 一测多评法; 氧化苦参碱; 二苯乙烯苷; 桑皮苷 A; 苦参碱; 氧化槐果碱; 虎杖苷; 毛蕊花糖苷; 化学模式识别; 逼近理想解排序法; 质量差异性评价

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)14-4711-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.14.009

Quality difference evaluation of Runzao Zhiyang Capsules by QAMS, chemical pattern recognition and weighted TOPSIS model

ZHANG Shengmiao¹, YANG Huajun¹, XIE Jiao², LI Youjia², YUAN Xinyue³, CHEN Hongyuan⁴

1. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Fuyang Hangzhou & The First Affiliated Hospital of Zhejiang University City College Medical College, Hangzhou 311400, China

2. Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

3. Hangzhou Fuyang District Food Safety Inspection and Testing Center, Hangzhou 311400, China

4. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China

Abstract: Objective To establish a comprehensive quality evaluation method for Runzao Zhiyang Capsules (RZC, 润燥止痒胶囊) by quantitative analysis of multi-components with a single-marker (QAMS) combined with chemical pattern recognition and weighted technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) model. **Methods** HPLC was used with Epic Polar C₁₈ column as chromatographic column. The mobile phase was acetonitrile-anhydrous ethanol (80:20)-0.1% phosphoric acid (gradient elution).

收稿日期: 2024-03-12

基金项目: 陕西省科技计划项目 (重点研发计划) (2024SF-YBXM-277); 陕西省科技计划项目 (自然科学基金基础研究计划) (2023-JC-QN-0805)

作者简介: 张圣苗 (1987—), 女, 浙江杭州人, 汉族, 硕士, 主管药师, 主要从事药物质量控制和临床药学研究。

Tel: (0571)63157964/13588377177 E-mail: vmrqkj@163.com

The detection wavelengths were 320, 280 and 220 nm. A QAMS method was developed for simultaneous determination of jionoside A₁, verbascoside, jionoside B₁, 2,3,5,4'-tetrahydroxyl-diphenylethylene-2-*O*- β -*D*-glucoside, polydatin, mulberroside A, moracin M, dihydromorin, sophocarpine, matrine, oxysophocarpine, sophoridine and oxymatrine in 15 batches of RZC by using stilbene glycoside as internal reference. The chemical pattern recognition was used to analyze the detected content data, and the chemical composition of the quality difference of RZC was excavated. The variable importance for projection value in the chemical pattern recognition analysis was used as the weight, and the weighted TOPSIS model was further used to analyze the detected data, and the quality difference evaluation of different batches of RZC was carried out. **Results** The 13 components in RZC had good linear relationship in their respective ranges ($r > 0.999$). The average recovery rate was 96.97%—100.12%. The relative correction factor had good durability. There was no significant difference between the measured value of external standard method and the calculated value of QAMS. Chemical pattern recognition showed that 15 batches of samples were clustered into 3 categories. Oxymatrine, 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-*O*- β -*D*-glucoside, mulberroside A, matrine, oxysophocarpine, polydatin and verbascoside were the chemical components with different quality of RZC. The weighted TOPSIS model showed that the euclidean closeness of 15 batches of RZC ranged from 0.122 0 to 0.728 0, suggesting that there were some differences in product quality between batches, and the quality ranking was basically consistent with the results of chemical pattern recognition clustering. **Conclusion** The established method of QAMS combined with chemical pattern recognition and weighted TOPSIS model can be used for the quality difference evaluation of RZC, and provide reference for improving the quality control standard of RZC and ensuring the consistency of clinical efficacy.

Key words: Runzao Zhiyang Capsules; QAMS; oxymatrine; 2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-*O*- β -*D*-glucoside; mulberroside A; matrine; oxysophocarpine; polydatin; verbascoside; chemical pattern recognition; TOPSIS; quality difference evaluation

润燥止痒胶囊(Runzao Zhiyang Capsules, RZC)有养血滋阴、祛风止痒、润肠通便的作用,主要用于血虚风燥所致皮肤瘙痒,热毒蕴肤所致痤疮肿痛、热结便秘^[1]。其联合针灸可及早消退难治性慢性自发性荨麻疹症状,安全强效^[2],显著改善慢性荨麻疹临床症状^[3-4],减轻老年皮肤瘙痒症患者的皮肤瘙痒^[5-7],明显提高慢性湿疹临床疗效^[8-10],对寻常型银屑病疗效显著且安全性良好^[11]。RZC 由何首乌、制何首乌、生地黄、桑叶、苦参和红活麻组方,但现行质量标准 WS-10029 (ZD-0029)-2002-2011Z^[1]仅对大黄素进行了含量测定,不能表征其质量的内在性及全面性。因此,非常有必要建立一个全面可行的体系来评价其质量及多批次间质量差异性。多指标成分质控模式已成为中成药质量评价的趋势,一测多评(quantitative analysis of multi-components with a single-marker, QAMS)法通过对一个对照品稳定易得成分的测定,实现其他多个成分的含量测定,降低检验成本,易于推广^[12-13]。化学模式识别将多变量方法引入到化学研究中,采用统计软件处理,化繁为简,从细节上显示出各分支数据与总体数据的关系,更客观直观^[14-15]。加权逼近理想解排序法(technique for order preference by similarity to an ideal solution, TOPSIS)法通过对各评价指标进行合理赋权,以距离理想化目标的程度为基准进行综合评价,可避免主观因素评价产品质量差异性的影响,已广泛应用于中药材及中成药复方制剂的综合质量评价

中^[16-17]。本研究采用 QAMS 法同时测定 15 批 RZC 中焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱含量,建立 RZC 多指标成分质控方法。借助化学模式识别对上述成分含量检测结果进行数据挖掘,查找引起 RZC 质量差异的标志性成分。同时以化学模式识别中的变量重要性投影(variable importance for projection, VIP)值为权重,建立加权 TOPSIS 模型对不同批次 RZC 进行质量差异性评价,为提升 RZC 质控标准提供新思路。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Mettler AE240 型电子天平,瑞士梅特勒-托利多公司;Waters 2695 型高效液相色谱仪,美国 Waters 公司;SK500DB 型超声波清洗器,上海科导仪器有限公司;Thermo Vanquish 型高效液相色谱仪,美国 Thermo Fisher Scientific 公司;色谱柱 Epic Polar C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m)、Welch Ultimate C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m)和 Waters Bridge C₁₈ 柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m)。

1.2 试药

对照品苦参碱(批号 110805-202010,质量分数 98.7%)、毛蕊花糖苷(批号 111530-202315,质量分数 97.6%)、槐定碱(批号 110784-202207,质量分数 98.2%)、氧化槐果碱(批号 111652-202202,质量分

数 93.1%)、氧化苦参碱(批号 110780-202210, 质量分数 92.8%)、槐果碱(批号 112052-202001, 质量分数 91.8%)和虎杖苷(批号 111575-201603, 质量分数 87.3%)购于中国食品药品检定研究院;对照品二氢桑色素(批号 CFS202102)和桑辛素 M(批号 CFS202102)购于武汉天植生物科技有限公司,质量分数均高于 98.0%;对照品焦地黄苯乙醇苷 A₁(批号 PRFM80427-05, 质量分数 98.6%)、焦地黄苯乙醇苷 B₁(批号 PRF7041822, 质量分数 98.2%)、二苯乙烯苷(批号 PRF9091107, 质量分数 99.9%)和桑皮苷 A(批号 PRF9070342, 质量分数 99.9%)购于成都普瑞法科技开发有限公司;乙腈, 色谱纯, 购于美国 Fisher 公司;无水乙醇, 色谱纯, 购于天津市康科德科技有限公司;磷酸、甲醇和乙醇为 AR 试剂, 均购于北京化工厂有限责任公司;RZC, 批号 211212、211219、220201、220303、220414、220903、221004、221107、221108、221201、230303、230305、230310、230604、230806, 编号 S1~S15, 由国药集团同济堂(贵州)制药有限公司生产。阴性试验用中药材来源于浙江光正中药饮片有限公司, 经浙江省食品药品检验研究院陈宏远研究员鉴定为正品, 何首乌(批号 20221006, 产地贵州)为蓼科何首乌属植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根;制何首乌(批号 20220902, 产地贵州)为蓼科何首乌植物何首乌的干燥块根的炮制品;生地黄(批号 20221002, 产地安徽)为玄参科地黄属植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的干燥块根;桑叶(批号 20221105, 产地河南)为桑科桑属植物桑 *Morus alba* L. 的干燥叶;苦参(批号 20221001, 产地山西)为豆科苦参属植物苦参 *Sophora flavescens* Ait. 的干燥根;红活麻(批号 20220801, 产地湖北)为荨麻科蝎子草属植物掌叶蝎子草 *Girardiana heterophylla* Decne. 的干燥全草。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Epic Polar C₁₈;流动相为乙腈-无水乙醇(80:20, A)-0.1%磷酸水溶液(B), 梯度洗脱: 0~11 min, 10.0%A; 11~23 min, 10.0%~26.0%A; 23~32 min, 26.0%~40.0%A; 32~45 min, 40%~75.0%A; 45~63 min, 75.0%~82.0%A; 63~70 min, 82%~10.0%A; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 ℃; 波长切换: 0~32 min 在 320 nm 检测焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯

苷和虎杖苷; 32~45 min 在 280 nm 检测桑皮苷 A、桑辛素 M 和二氢桑色素; 45~70 min 在 220 nm 检测槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱; 进样量 10 μL, 分析时长为 70 min。

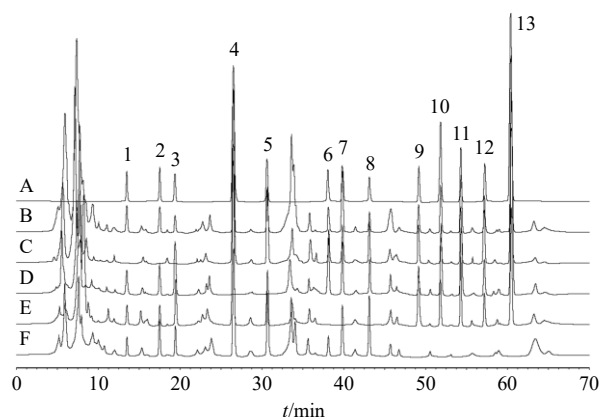
2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取按标准物质使用说明处理过的各对照品适量, 用 50%甲醇制成含焦地黄苯乙醇苷 A₁ 0.052 mg/mL、毛蕊花糖苷 0.114 mg/mL、焦地黄苯乙醇苷 B₁ 0.036 mg/mL、二苯乙烯苷 4.170 mg/mL、虎杖苷 0.816 mg/mL、桑皮苷 A 0.078 mg/mL、桑辛素 M 0.062 mg/mL、二氢桑色素 0.024 mg/mL、槐果碱 0.312 mg/mL、苦参碱 2.890 mg/mL、氧化槐果碱 2.292 mg/mL、槐定碱 0.758 mg/mL 和氧化苦参碱 6.930 mg/mL 的混合对照品母液; 用移液管精密移取该母液, 用 50%甲醇稀释 20 倍, 摇匀, 制成 13 个成分质量浓度分别为 2.60、5.70、1.80、208.50、40.80、3.90、3.10、1.20、15.60、144.50、114.60、37.90、346.50 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取 RZC 内容物约 0.5 g, 精密称取, 取 50%甲醇适量, 用 SK500DB 型超声波清洗器超声(250 W、40 kHz) 30 min, 放冷, 滤过, 用 50%甲醇定容至 25 mL, 摇匀, 即得。焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷和焦地黄苯乙醇苷 B₁ 为生地黄特征成分, 二苯乙烯苷和虎杖苷为何首乌和制何首乌共有成分, 桑皮苷 A、桑辛素 M 和二氢桑色素为桑叶代表性成分, 槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱为苦参有效成分, 按 RZC 处方比例(何首乌 291 g、制何首乌 265 g、生地黄 429 g、桑叶 291 g、苦参 291 g、红活麻 150 g)和制备工艺(何首乌、生地黄、桑叶、苦参和红活麻加水提取成稠膏, 加入制何首乌细粉, 混匀, 干燥, 粉碎), 分别制备缺生地黄、缺何首乌和制何首乌、缺桑叶、缺苦参的阴性供试品, 再按上述方法制得 4 个相应的阴性供试品溶液。所有溶液均经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 供 HPLC 分析。

2.3 方法学考察

2.3.1 干扰试验 采用自动进样系统。精密吸取混合对照品溶液及“2.2.2”项下的 5 个溶液各 10 μL, 分别注入 HPLC 仪。结果 HPLC 图(图 1)显示, RZC 供试品溶液中 13 个待测成分与对照品溶液的保留时间基本一致, 且与相邻色谱峰的分离效果良好; 阴性供试品不干扰检测; 理论板数按各成分色



1-焦地黄苯乙醇苷 A₁; 2-毛蕊花糖苷; 3-焦地黄苯乙醇苷 B₁; 4-二苯乙烯苷; 5-虎杖苷; 6-桑皮苷 A; 7-桑辛素 M; 8-二氢桑色素; 9-槐果碱; 10-苦参碱; 11-氧化槐果碱; 12-槐定碱; 13-氧化苦参碱; A-混合对照品; B-RZC; C-地黄阴性; D-何首乌和制何首乌阴性; E-桑叶阴性; F-苦参阴性。

1-jionoside A₁; 2-verbascoside; 3-jionoside B₁; 4-2,3,5,4'-tetrahydroxyl-diphenylethylene-2-O-β-D-glucoside; 5-polydatin; 6-mulberoside A; 7-moracin M; 8-dihydromorin; 9-sophocarpine; 10-matrine; 11-oxysophocarpine; 12-sophoridine; 13-oxymatrine; A-mixed reference substances; B-RZC; C-without *Rehmanniae Radix*; D-without *Polygonum multiflorum Radix* and *Polygonum multiflorum Radix Praeparata*; E-without *Mori Folium*; F-without *Sophorae Flavescentis Radix*.

图 1 RZC 专属性分析色谱图

Fig. 1 Chromatograms of specificity determination of RZC

谱峰计应不低于 5 000。

2.3.2 线性关系考察 精密吸取“2.2.1”项下混合母液，分别稀释至 6 个不同质量浓度（编号 1~6），采用自动进样系统各精密吸取 10 μL，分别注入 HPLC 仪。横轴为 13 个对照品质量浓度，纵轴为相应峰面积^[18]，绘制标准曲线，进行线性回归，得回归方程结果分别为焦地黄苯乙醇苷 A₁ $Y=5\,448\,000 X-1\,150.5$, $r=0.999\,4$, 线性范围 0.26~13.00 μg/mL; 毛蕊花糖苷 $Y=7\,504\,700 X+1\,655.4$, $r=0.999\,3$, 线性范围 0.57~28.50 μg/mL; 焦地黄苯乙醇苷 B₁ $Y=4\,686\,800 X-514.9$, $r=0.999\,6$, 线性范围 0.18~9.00 μg/mL; 二苯乙烯苷 $Y=3\,793\,500 X+1\,276.2$, $r=0.999\,4$, 线性范围 20.85~1 042.50 μg/mL; 虎杖苷 $Y=2\,345\,400 X-635.1$, $r=0.999\,6$, 线性范围 4.08~204.00 μg/mL; 桑皮苷 A $Y=7\,018\,300 X-1\,484.6$, $r=0.999\,3$, 线性范围 0.39~19.50 μg/mL; 桑辛素 M $Y=6\,196\,400 X+682.2$, $r=0.999\,4$, 线性范围 0.31~15.50 μg/mL; 二氢桑色素 $Y=3\,075\,300 X-1\,040.9$, $r=0.999\,6$, 线性范围 0.12~6.00 μg/mL; 槐果碱 $Y=3\,459\,400 X+2\,150.2$, $r=0.999\,1$, 线性范围 1.56~78.00 μg/mL; 苦参碱 $Y=2\,661\,000 X-$

2 355.7, $r=0.999\,6$, 线性范围 14.45~722.50 μg/mL; 氧化槐果碱 $Y=1\,564\,500 X+1\,662.6$, $r=0.999\,4$, 线性范围 11.46~573.00 μg/mL; 槐定碱 $Y=1\,900\,700 X-781.8$, $r=0.999\,1$, 线性范围 3.79~189.50 μg/mL; 氧化苦参碱 $Y=4\,271\,900 X-1\,918.9$, $r=0.999\,3$, 线性范围 34.65~1 732.50 μg/mL。

2.3.3 精密度试验 采用自动进样系统。精密吸取 RZC (S1) 同一供试品溶液 10 μL，按建立的色谱条件连续进样 6 次，结果焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱峰面积无显著变化，峰面积的 RSD 值依次为 1.43%、1.24%、1.65%、0.73%、1.05%、1.39%、1.37%、1.69%、1.18%、0.82%、0.95%、1.03%、0.65%。

2.3.4 稳定性试验 取编号 S1 的 RZC，按“2.2.2”项下方法制成供试品溶液，分别于制备后 0、2、4、8、12、18、24 h 进样，结果焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱峰面积未见明显变化，峰面积的 RSD 值依次为 1.45%、1.25%、1.66%、0.81%、1.01%、1.34%、1.38%、1.72%、1.13%、0.85%、0.92%、1.07%、0.63%，提示 RZC 供试品溶液 24 h 内稳定性较好。

2.3.5 重复性试验 取 RZC (S1) 6 份，分别按“2.2.2”项下方法制成供试品溶液，进样，利用建立的标准曲线计算焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱的质量分数，结果各成分质量分数的平均值分别为 0.119、0.244、0.071、12.729、2.370、0.184、0.139、0.048、0.705、8.543、7.222、2.126、19.378 mg/g，RSD 值依次为 1.81%、1.59%、1.93%、1.05%、1.22%、1.58%、1.76%、1.86%、1.43%、1.11%、1.17%、1.29%、1.09%。

2.3.6 加样回收率试验 本实验依据《中国药典》2020 年版四部的指导原则，采用回收率来表示准确度。取已测定焦地黄苯乙醇苷 A₁ 等 13 个成分含量的 RZC (S1) 9 份，每份约 0.25 g，精密称定，分别加入与含量相当于 80%、100%、120% 的混合对照品溶液（含焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、

桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱对照品分别为 0.031、0.058、0.016、3.192、0.583、0.046、0.037、0.012、0.179、2.151、1.793、0.535、4.859 mg/mL)，再按供试品溶液制备流程处理（每个当量制备 3 份）。分别采用自动进样系统进样 10 μ L，计算 13 种成分的平均加样回收率分别为 97.82%、98.12%、96.97%、100.12%、98.70%、97.16%、96.98%、97.36%、99.06%、99.70%、99.82%、98.09%、100.04%，RSD 分别为 0.97%、1.22%、1.45%、1.57%、1.57%、1.14%、1.31%、

1.37%、1.68%、0.64%、0.99%、1.23%、0.68%。

2.4 QAMS 法的建立

2.4.1 相对校正因子($f_{s/i}$)计算 精密吸取“2.3.2”项下 6 个对照品工作溶液，采用上述建立的 HPLC 条件分别注入 HPLC 仪 10 μ L。以二苯乙烯苷为内参物，按照公式 $f_{s/i} = \rho_i A_s / \rho_s A_i$ ，计算二苯乙烯苷与其他 12 个成分的 $f_{s/i}$ ^[19]，式中 ρ 、 s 、 A 、 i 依次代表质量浓度、内参物、峰面积和其他待测成分，计算结果见表 1。表 1 显示 $f_{s/i}$ 值的 RSD 值均小于 2.0%，提示建立的 $f_{s/i}$ 值可用于定量分析。

表 1 $f_{s/i}$ 计算结果

Table 1 Results of $f_{s/i}$ calculation

序号	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 焦地黄苯乙醇苷 A ₁	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 毛蕊花糖苷	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 焦地黄苯乙醇苷 B ₁	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 虎杖苷	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 桑皮苷 A	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 桑辛素 M	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 二氢桑色素	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 槐果碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 苦参碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 氧化槐果碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 槐定碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 氧化苦参碱
1	0.696 2	0.500 1	0.815 2	1.635 4	0.535 0	0.611 8	1.280 3	1.068 6	1.445 5	2.432 5	1.983 2	0.906 3
2	0.694 4	0.499 2	0.815 8	1.635 8	0.536 6	0.612 0	1.243 7	1.076 2	1.445 3	2.428 0	1.998 0	0.867 9
3	0.700 9	0.498 5	0.817 4	1.628 8	0.534 0	0.610 9	1.248 5	1.072 9	1.443 8	2.400 1	1.972 6	0.869 3
4	0.697 5	0.505 5	0.820 6	1.640 9	0.542 4	0.614 6	1.256 0	1.093 7	1.445 1	2.424 6	1.964 8	0.890 8
5	0.696 3	0.509 3	0.798 3	1.591 4	0.544 1	0.610 3	1.217 5	1.113 7	1.399 5	2.431 9	2.031 3	0.894 7
6	0.696 4	0.504 9	0.810 7	1.620 3	0.540 1	0.612 3	1.236 1	1.094 3	1.428 6	2.423 8	1.992 3	0.887 1
平均值	0.696 9	0.502 9	0.813 0	1.625 4	0.538 7	0.612 0	1.247 0	1.086 6	1.434 6	2.423 5	1.990 4	0.886 0
RSD/%	0.32	0.86	0.97	1.11	0.76	0.25	1.68	1.57	1.28	0.50	1.18	1.69

2.4.2 $f_{s/i}$ 重复性考察 精密吸取混合对照品溶液，分别采用 Epic Polar C₁₈ 柱、Welch Ultimate C₁₈ 柱和 Waters Bridge C₁₈ 柱在 2695 型和 Thermo Vanquish 型 HPLC 系统进样检测，结果显示不同仪器及色谱柱对相对 $f_{s/i}$ 值影响不显著（RSD 均 < 2.0%，表 2），表明本方法耐用性良好^[19]。

2.4.3 相对保留时间值(t)计算 记录“2.4.2”项各成分色谱峰的保留时间，本研究采用公式 $t = t_i / t_s$

（ s 、 i 依次代表内参物和其他待测成分）计算其他 12 个成分与二苯乙烯苷的色谱峰相对保留时间值，计算结果见表 3。结果表明采用 t 值法可对目标化合物色谱峰进行准确定位（RSD < 2.0%）^[20]。

2.5 含量测定结果及比较

分别精密吸取 15 批 RZC（S1~S15）供试品溶液 10 μ L，注入 HPLC 仪。将记录的焦地黄苯乙醇苷 A₁ 等 13 个成分峰面积分别代入相应的回归方程，

表 2 各成分 $f_{s/i}$ 重复性考察结果

Table 2 Durability test results of $f_{s/i}$ of various constituents

仪器	色谱柱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 焦地黄苯乙醇苷 A ₁	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 毛蕊花糖苷	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 焦地黄苯乙醇苷 B ₁	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 虎杖苷	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 桑皮苷 A	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 桑辛素 M	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 二氢桑色素	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 槐果碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 苦参碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 氧化槐果碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 槐定碱	$f_{\text{二苯乙烯苷/}}$ 氧化苦参碱
2695	Epic Polar C ₁₈	0.696 1	0.503 4	0.813 5	1.626 3	0.538 1	0.611 2	1.248 3	1.087 9	1.435 8	2.424 7	1.991 3	0.886 9
	Welch Ultimate C ₁₈	0.698 7	0.507 7	0.817 9	1.631 5	0.540 7	0.615 1	1.253 9	1.092 5	1.441 6	2.426 2	1.997 0	0.895 2
Thermo	Waters Bridge C ₁₈	0.701 1	0.509 6	0.820 3	1.639 7	0.543 9	0.617 6	1.279 4	1.112 8	1.446 2	2.433 9	2.032 4	0.906 1
	Vanquish Epic Polar C ₁₈	0.694 3	0.498 4	0.798 5	1.592 2	0.533 2	0.608 3	1.218 3	1.066 4	1.398 3	2.400 3	1.963 5	0.867 5
	Welch Ultimate C ₁₈	0.698 6	0.499 6	0.801 2	1.598 4	0.534 5	0.615 8	1.226 5	1.070 7	1.428 3	2.426 8	1.976 2	0.873 9
	Waters Bridge C ₁₈	0.700 5	0.507 3	0.816 5	1.638 3	0.542 6	0.616 4	1.265 8	1.107 3	1.445 2	2.430 1	2.015 6	0.891 0
平均值		0.698 2	0.504 3	0.811 3	1.621 1	0.538 8	0.614 1	1.248 7	1.089 6	1.432 6	2.423 7	1.996 0	0.886 8
RSD/%		0.37	0.91	1.13	1.27	0.81	0.58	1.85	1.72	1.26	0.49	1.26	1.59

表 3 相对保留时间计算结果
Table 3 Results of relative retention time calculation

仪器	色谱柱	<i>t</i> _{焦地黄苯乙醇苷}	<i>t</i> _{毛蕊花糖苷/}	<i>t</i> _{焦地黄苯乙醇苷}	<i>t</i> _{虎杖苷/}	<i>t</i> _{桑皮苷 A/}	<i>t</i> _{桑辛素 M/}	<i>t</i> _{二氢桑色素/}	<i>t</i> _{槐果碱/}	<i>t</i> _{苦参碱/}	<i>t</i> _{氧化槐果碱/}	<i>t</i> _{槐定碱/}	<i>t</i> _{氧化苦参碱/}
		A ₁ /二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	B ₁ /二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷	二苯乙烯苷
2695	Epic Polar C ₁₈	0.509 4	0.660 4	0.731 1	1.155 7	1.436 3	1.504 7	1.627 4	1.856 1	1.955 2	2.049 5	2.158 0	2.280 7
	Welch Ultimate C ₁₈	0.513 9	0.671 5	0.742 7	1.162 5	1.449 6	1.516 2	1.649 3	1.867 4	1.961 5	2.096 1	2.169 7	2.293 1
	Waters Bridge C ₁₈	0.518 5	0.682 6	0.758 2	1.176 2	1.453 5	1.539 7	1.653 9	1.879 6	1.996 3	2.097 3	2.187 3	2.304 9
Thermo	Epic Polar C ₁₈	0.493 8	0.651 1	0.720 4	1.132 9	1.420 9	1.493 6	1.602 5	1.840 3	1.940 8	2.026 1	2.143 5	2.261 3
	Vanquish Welch Ultimate C ₁₈	0.498 1	0.657 4	0.725 9	1.143 4	1.432 7	1.497 1	1.617 3	1.852 7	1.943 7	2.035 8	2.150 9	2.278 5
	Waters Bridge C ₁₈	0.505 6	0.663 2	0.735 6	1.158 3	1.440 2	1.531 4	1.630 9	1.864 2	1.952 6	2.046 2	2.162 4	2.296 8
平均值		0.506 6	0.664 4	0.735 7	1.154 8	1.438 9	1.513 8	1.630 2	1.860 1	1.958 4	2.058 5	2.162 0	2.285 9
RSD/%		1.85	1.68	1.83	1.31	0.82	1.24	1.19	0.73	1.03	1.49	0.71	0.68

采用外标法计算 13 个指标成分含量,再以二苯乙烯苷为内参物,利用建立的 $f_{s/i}$ 值计算其他 12 个成分含量,结果见表 4。运用统计软件对每一成分 2 种方法所得含量数据进行 t 检验,结果 $P>0.05$,提示两种方法差异不明显,QAMS 法准确可行。

2.6 化学模式识别建立

2.6.1 聚类分析 为探索不同批次 RZC 的质量差异性,以表 4 中 QAMS 法测定数据为变量,采用 SPSS 26.0 软件中组间联接的聚类方法,以欧氏距离为测量区间进行聚类分析,见图 2。图 2 显示标尺

为 10 时,15 批 RZC 样品清晰地聚为 3 类,第 1 类包含 S11、S13、S14、S15 和 S12,第 2 类包含 S1、S2、S4、S5 和 S3,第 3 类包含 S9、S10、S6、S8 和 S7,聚类分析结果显示 15 批 RZC 存在一定的批间差异,相邻生产批次的质量较为接近,该差异可能与生产时所用原药材批间差异以及生产过程控制等相关。

2.6.2 主成分分析 (principal component analysis, PCA) 继续运行 SPSS 26.0 软件中降维方式的 PCA 程序,结果以特征值大于 1 得到 2 个主成分 (PC1、

表 4 样品测定结果
Table 4 Results of sample determination

样品	焦地黄苯乙醇苷 A ₁ /(mg·g ⁻¹)		毛蕊花糖苷/(mg·g ⁻¹)		焦地黄苯乙醇苷 B ₁ /(mg·g ⁻¹)		二苯乙烯苷/(mg·g ⁻¹)	虎杖苷/(mg·g ⁻¹)		桑皮苷 A/(mg·g ⁻¹)		桑辛素 M/(mg·g ⁻¹)	
	外标	QAMS	外标	QAMS	外标	QAMS		外标	QAMS	外标	QAMS	外标	QAMS
S1	0.116	0.119	0.238	0.244	0.072	0.073	12.741	2.359	2.425	0.181	0.186	0.137	0.140
S2	0.129	0.132	0.299	0.307	0.084	0.086	12.320	2.507	2.578	0.245	0.252	0.147	0.151
S3	0.128	0.125	0.297	0.289	0.085	0.087	11.970	2.603	2.675	0.251	0.258	0.167	0.171
S4	0.119	0.122	0.282	0.290	0.083	0.081	12.572	2.962	2.879	0.241	0.247	0.152	0.156
S5	0.107	0.104	0.239	0.245	0.091	0.093	12.951	3.225	3.304	0.207	0.202	0.165	0.161
S6	0.142	0.146	0.144	0.148	0.097	0.099	16.332	3.956	4.035	0.194	0.199	0.202	0.208
S7	0.155	0.159	0.143	0.147	0.116	0.113	16.654	4.591	4.517	0.185	0.180	0.206	0.201
S8	0.158	0.162	0.174	0.179	0.113	0.116	16.020	4.229	4.346	0.153	0.157	0.185	0.190
S9	0.151	0.155	0.171	0.167	0.108	0.105	16.950	3.783	3.878	0.170	0.175	0.175	0.180
S10	0.145	0.149	0.144	0.148	0.105	0.102	16.992	3.368	3.465	0.191	0.186	0.180	0.185
S11	0.118	0.115	0.206	0.212	0.053	0.054	10.996	2.004	2.060	0.157	0.153	0.134	0.132
S12	0.094	0.092	0.312	0.305	0.062	0.061	9.515	1.659	1.697	0.135	0.138	0.123	0.120
S13	0.101	0.104	0.231	0.237	0.073	0.075	10.953	2.008	1.952	0.128	0.131	0.133	0.136
S14	0.092	0.094	0.217	0.223	0.071	0.069	10.413	1.505	1.543	0.141	0.144	0.123	0.126
S15	0.096	0.098	0.208	0.214	0.063	0.064	9.933	1.658	1.705	0.107	0.110	0.118	0.121
P	0.848		0.876		0.985			0.908		0.896		0.848	

表 4 (续)

样品	二氢桑色素/ (mg·g ⁻¹)		槐果碱/ (mg·g ⁻¹)		苦参碱/ (mg·g ⁻¹)		氧化槐果碱/ (mg·g ⁻¹)		槐定碱/ (mg·g ⁻¹)		氧化苦参碱/ (mg·g ⁻¹)	
	外标	QAMS	外标	QAMS	外标	QAMS	外标	QAMS	外标	QAMS	外标	QAMS
S1	0.049	0.050	0.713	0.695	8.576	8.338	7.209	7.017	2.145	2.091	19.354	18.826
S2	0.057	0.056	0.671	0.688	8.104	8.259	6.761	6.950	2.013	2.071	18.126	18.648
S3	0.074	0.076	0.635	0.653	7.542	7.750	6.416	6.592	1.910	1.964	17.462	17.687
S4	0.063	0.064	0.667	0.686	8.019	8.228	6.751	6.924	2.008	2.063	18.083	18.577
S5	0.071	0.073	0.726	0.706	8.243	8.476	7.013	7.133	2.074	2.125	19.561	19.137
S6	0.059	0.060	0.866	0.891	10.893	10.688	8.754	8.995	2.612	2.680	24.769	24.133
S7	0.044	0.045	0.919	0.908	10.513	10.816	9.428	9.172	2.792	2.733	24.973	24.608
S8	0.043	0.042	0.853	0.874	10.219	10.484	8.645	8.823	2.695	2.629	23.211	23.672
S9	0.042	0.041	0.901	0.925	10.075	10.259	9.113	9.335	2.706	2.782	25.545	25.046
S10	0.054	0.053	0.902	0.927	10.498	10.286	9.107	9.358	2.713	2.789	24.542	25.107
S11	0.050	0.051	0.617	0.600	7.384	7.196	6.143	6.056	1.856	1.805	16.025	16.247
S12	0.075	0.077	0.534	0.519	6.073	6.227	5.108	5.240	1.519	1.562	14.295	14.059
S13	0.068	0.069	0.582	0.597	7.007	7.168	6.165	6.032	1.754	1.798	15.876	16.184
S14	0.085	0.083	0.541	0.553	6.482	6.638	5.431	5.586	1.698	1.665	14.662	14.987
S15	0.070	0.072	0.528	0.542	6.627	6.500	5.597	5.471	1.601	1.630	14.315	14.677
P	0.915		0.893		0.907		0.899		0.906		0.972	

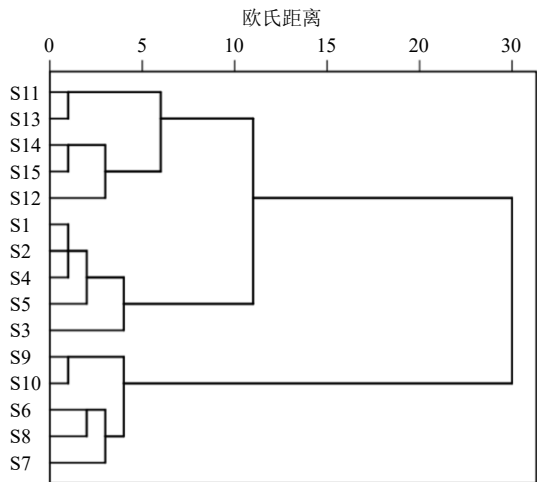


图 2 聚类分析图

Fig. 2 Cluster analysis chart

PC2), 累积方差贡献率达 92.756%^[21], 结果如表 5 所示。PC1 的特征值为 10.697, 载荷信息量较大, 载荷较高的成分有二苯乙烯苷、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱、氧化苦参碱、虎杖苷、焦地黄苯乙醇苷 A₁、桑辛素 M、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二氢桑色素和毛蕊花糖苷, PC2 的特征值为 1.361, 桑皮苷 A 在第 2 主成分中有明显的载荷值(表 6)。为验证聚类分析结果的可靠性, 应用 SIMCA 14.1 软件对 QAMS 法测定的各成分含量数据构建 PCA 模

表 5 方差分析结果

Table 5 Results of variance analysis

主成分	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%
1	10.697	82.286	82.286
2	1.361	10.470	92.756
3	0.539	4.145	96.901
4	0.193	1.485	98.386
5	0.104	0.800	99.186
6	0.063	0.488	99.674
7	0.031	0.236	99.910
8	0.008	0.060	99.971
9	0.004	0.029	100.000
10	1.233×10^{-6}	9.485×10^{-6}	100.000
11	6.640×10^{-8}	5.108×10^{-7}	100.000
12	1.900×10^{-9}	1.461×10^{-8}	100.000
13	6.242×10^{-10}	4.802×10^{-9}	100.000

型, 结果与“2.6.1”项结果一致, 见图 3, 15 批 RZC 样品分居于 3 个不同的象限, 且各散点都在 95%置信椭圆范围内, 提示所有检测数据无异常, 但各散点较分散, 15 批 RZC 组间和组内的差异均较大。
2.6.3 正交偏最小二乘法-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) PCA 结果显示 15 批 RZC 质量差异较大, 为筛选不

表 6 主成分分析因子载荷矩阵

Table 6 Loading matrix of principal component analysis factors

成分	主成分 1	主成分 2
焦地黄苯乙醇苷 A ₁	0.957	0.051
毛蕊花糖苷	-0.713	0.631
焦地黄苯乙醇苷 B ₁	0.923	0.132
二苯乙烯苷	0.995	-0.017
虎杖苷	0.963	0.080
桑皮苷 A	0.289	0.933
桑辛素 M	0.946	0.165
二氢桑色素	-0.761	0.193
槐果碱	0.995	-0.018
苦参碱	0.995	0.011
氧化槐果碱	0.995	-0.017
槐定碱	0.995	-0.018
氧化苦参碱	0.995	-0.017

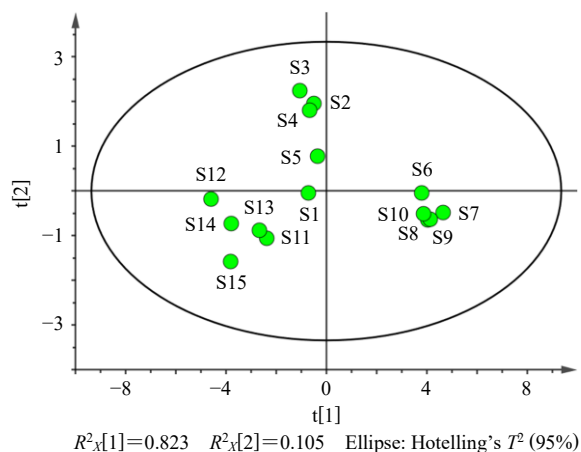


图 3 PCA 得分图

Fig. 3 PCA score chart

同批次样品间更可靠的质量差异成分,在 PCA 基础上,继续运行 OPLS-DA,得 OPLS-DA 模型(图 4),其中模型参数 $R^2_X=0.997$ 、 $R^2_Y=0.884$ 、 $Q^2=0.808$,3 个参数高于 0.5,提示建立的模型稳定可靠^[22],但同组内样品间仍有较大离散度。以 VIP 值 >1 的成分作为显著影响成分,结果各成分 VIP 值分别为 0.1554、1.0031、0.1500、1.5446、1.0389、1.2765、0.2130、0.1070、0.3608、1.1979、1.1463、0.6258 和 1.8775,其中氧化苦参碱、二苯乙烯苷、桑皮苷 A、苦参碱、氧化槐果碱、虎杖苷和毛蕊花糖苷 VIP 值 >1,这 7 个成分可作为 RZC 产品的质量差异因子。为验证建立的 OPLS-DA 模型是否存在过度拟合,在建立的 OPLS-DA 基础上选择“分析”中“置

换”程序,输入 200 进行 200 次置换检验,结果 R^2 拟合直线 Y 轴截距小于 0.3, Q^2 拟合直线 Y 轴截距为负值,提示所构建的 OPLS-DA 模型稳定,不存在过度拟合^[23],详见图 5。

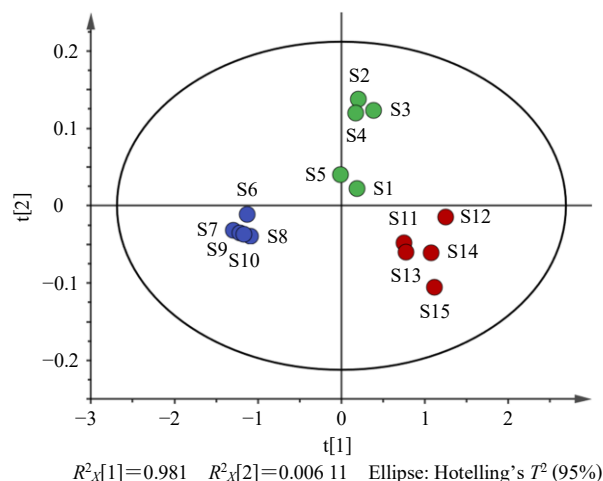


图 4 OPLS-DA 分析结果

Fig. 4 Results of OPLS-DA

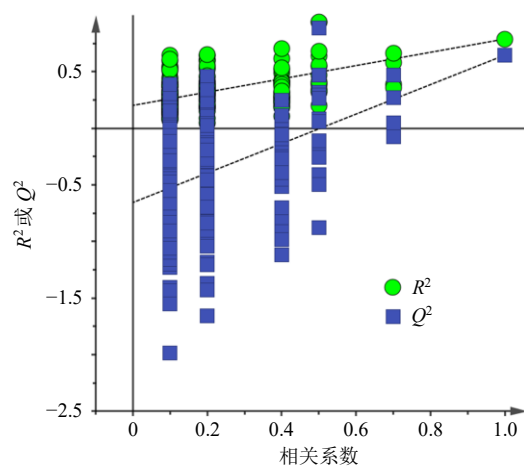


图 5 OPLS-DA 置换图

Fig. 5 OPLS-DA permutations

2.7 加权 TOPSIS 法分析

RZC 中的焦地黄苯乙醇苷 A₁、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱均为药物活性成分,属于越大越优型指标^[24]。根据公式(1)对 QAMS 法计算的含量数据进行归一化处理。将归一化后数据与各指标的 VIP 值相乘得加权决策矩阵。以加权决策矩阵中每个成分的最大值作为最优方案 (Z_j^+),最小值作为最劣方案 (Z_j^-),按公式(2)~(4)分别计算 15 批 RZC 样品与正理想解距离 (D_i^+)、与负理想解的距离 (D_i^-)、最优解的欧氏贴近度 (C_i)。

C_i 值越大, 被评价样品越优, 排名越靠前^[25]。15 批 RZC 药材质量排序见表 7。结果显示排名前 5 的 C_i 值 $S_9 > S_6 > S_7 > S_{10} > S_8$, 提示这 5 批 RZC 质量较优。加权 TOPSIS 分析方法可用于 RZC 的质量差异性评价。

$$X_{ij} = (x_{ij} - \min X_j) / (\max X_j - \min X_j) \quad (1)$$

x_{ij} 为第 i 批样品第 j 个成分含量, $\min X_j$ 、 $\max X_j$ 分别为 15 批样品第 j 个成分含量最小、最大值

$$D_i^+ = [\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^+)^2]^{1/2} \quad (2)$$

$$D_i^- = [\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^-)^2]^{1/2} \quad (3)$$

Z_{ij} 为第 i 批样品第 j 个成分加权后数据, Z_j^+ 为 15 批样品第 j 个成分加权后数据的最大值, Z_j^- 为 15 批样品中第 j 个成分加权后数据的最小值

$$C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-) \quad (4)$$

表 7 RZC 质量排序

Table 7 Relative ordering of quality of RZC

编号	D_i^+	D_i^-	C_i	排名
S1	2.013 0	1.627 5	0.447 1	10
S2	1.894 4	2.067 7	0.521 9	6
S3	2.140 6	1.899 1	0.470 1	9
S4	1.882 6	2.001 4	0.515 3	7
S5	1.798 1	1.841 8	0.506 0	8
S6	1.161 3	3.035 9	0.723 3	2
S7	1.218 3	3.165 7	0.722 1	3
S8	1.248 0	2.887 5	0.698 2	5
S9	1.170 9	3.133 7	0.728 0	1
S10	1.242 7	3.131 3	0.715 9	4
S11	2.803 6	0.841 6	0.230 9	12
S12	3.363 2	1.025 3	0.233 6	11
S13	2.866 1	0.853 3	0.229 4	13
S14	3.176 2	0.626 2	0.164 7	14
S15	3.345 0	0.464 8	0.122 0	15

3 讨论

3.1 提取方法的选择

在 13 个成分对应的文献研究基础上, 本试验在提取供试品时, 分别考察了采用超声提取时所用溶剂 (30%、50%、70%、100% 甲醇)、时间 (30、45、60 min), 发现 50% 甲醇提取 30 min 时, RZC 中的焦地黄苯乙醇苷 A_1 、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1 、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定

碱和氧化苦参碱含量较高, 杂质较少。故选择 50% 甲醇超声提取 30 min 作为提取方法。

3.2 指标成分及内参物的选择

RZC 由何首乌、制何首乌、生地黄、桑叶、苦参和红活麻配伍而成。其中制何首乌和地黄养血润燥、凉血滋阴, 为君药, 配以何首乌解毒消痈, 润肠通便, 止风疹瘙痒。制何首乌为何首乌的炮制品, 二者均含有二苯乙烯类、蒽醌类、黄酮类化合物等多类成分, 以二苯乙烯苷和虎杖苷在何首乌及其炮制品中含量较大^[26]; 地黄含有环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类、糖类成分, 以焦地黄苯乙醇苷 A_1 、毛蕊花糖苷和焦地黄苯乙醇苷 B_1 在生地黄中含量较大, 生物活性较高^[27]。

桑叶轻清疏散, 外能疏散风热、内能清肺平肝, 桑皮苷 A、桑辛素 M 和二氢桑色素是其的主要活性成分^[28]。苦参清热燥湿, 祛风止痒, 槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱、氧化苦参碱, 是其发挥药理功效的重要物质基础^[29]。综合考虑, 本实验选取焦地黄苯乙醇苷 A_1 、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1 、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱作为指标成分。QAMS 法不仅可用于对相同母核或类似结构成分^[30], 还常用于不同类成分的测定^[31], 在内参物选取时, 通常以对照品易得、价廉、出峰时间适中、质量稳定等为原则, 本研究通过不断摸索, 最终选取 RZC 君药何首乌中定量检测指标及药效成分二苯乙烯苷为内参物, 对 RZC 中 13 个成分含量进行同步检测。

3.3 质量差异性评价结果分析

中成药复方制剂不同于化学药品, 中药材种属、产地等差异直接影响制剂最终疗效, 多指标成分定量控制和综合评价方法的建立, 能够确保中成药复方制剂的质量稳定, 有助于药品生产企业将产品质量、药理作用、临床疗效及安全性相结合, 通过不断摸索和数据总结, 最终制定最佳的制剂质量标准, 确保临床用药的安全性和有效性。

本实验首先进行了外标法方法学验证, 结果精密密度、重复性和溶液稳定性试验结果均良好, 可以满足定量分析要求。进而进行了校正因子的计算及其耐用性考察, 并利用建立的校正因子计算各成分含量, 与外标法进行对比, 结果 2 种方法无明显差异, 表明建立的 QAMS 法可以推广普及。含量测定结果显示焦地黄苯乙醇苷 A_1 、毛蕊花糖苷、焦地黄

苯乙醇苷 B₁、二苯乙烯苷、虎杖苷、桑皮苷 A、桑辛素 M、二氢桑色素、槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱分别在 0.092~0.162、0.143~0.312、0.053~0.116、9.515~16.992、1.505~4.591、0.107~0.258、0.118~0.208、0.041~0.085、0.519~0.927、6.073~10.893、5.108~9.428、1.519~2.792、14.059~25.545 mg/g, 批次间含量差异较大。

利用 SPSS 26.0 和 SIMCA 14.1 软件对 QAMS 法计算的含量数据进行分析处理, 结果 15 批 RZC 聚为 3 类, 不同批次间表现出一定的含量差异, 这对于企业分析区分不同批号的产品质量提供一种有效的方向。挖掘出 13 种成分中氧化苦参碱、二苯乙烯苷、桑皮苷 A、苦参碱、氧化槐果碱、虎杖苷和毛蕊花糖苷对 RZC 质量影响较大, 可作为影响 RZC 产品质量的差异标志物, 提示药企在生产该制剂时, 关注这 7 个成分对应原药材的质量, 将这 7 个成分作为定量控制指标纳入质量标准。

采用加权 TOPSIS 模型对 15 批 RZC 中 13 个成分含量数据进行分析, 结果显示最优解的欧氏贴近度值为 0.122 0~0.728 0, 最优解的欧氏贴近度值越大, 排序越靠前, 相应批次样品质量越优, 表明所建立的加权 TOPSIS 模型可用于 RZC 质量差异性评价。加权 TOPSIS 模型的建立, 有助于药品生产企业将制剂批次所对应的原药材质控参数、生产过程参数以及制剂检验数据有机结合, 通过不断总结、摸索, 完善原药材内控质量标准, 稳定原药材产地、种属等关键控制点, 同时通过各成分在制剂生产过程中的转移率, 优化生产过程的控制参数, 最终达到产品质量的稳定性, 降低批间差异, 为临床用药提供可靠保证。

本实验采用 QAMS 多指标定量法与化学计量学及加权 TOPSIS 相结合的方法对 15 批 RZC 的质量差异性进行了评价, 建立的方法更利于其质量的全面控制, 为其质量标准的提升奠定了试验基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准润燥止痒胶囊 WS-10029(ZD-0029)-2002-2011Z [S]. 2012.
- [2] 刘智勇. 润燥止痒胶囊联合针灸治疗难治性慢性自发性荨麻疹的效果分析 [J]. 中外医疗, 2023, 42(21): 31-34.
- [3] 张敏, 尹善雪. 氮卓斯汀片联合润燥止痒胶囊治疗慢性荨麻疹疗效观察 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2022, 21(2): 143-144.
- [4] 杨锐锋, 黄雨欣, 綦向军, 等. 润燥止痒胶囊联合抗组胺药治疗慢性荨麻疹的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1368-1374.
- [5] 张辰, 袁洁. 中药外洗联合润燥止痒胶囊辅助治疗老年性皮肤瘙痒症患者临床疗效 [J]. 基层中医药, 2023, 2(11): 37-41.
- [6] 孔一真. 润燥止痒胶囊联合左西替利嗪治疗老年性皮肤瘙痒症的临床评估 [J]. 世界最新医学信息文摘: 连续型电子期刊, 2021, 21(3): 219-220.
- [7] 石嫻, 邹爱玲, 石年, 等. 润燥止痒胶囊联用组胺 H1 受体拮抗剂治疗老年皮肤瘙痒症的 Meta 分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 314-321.
- [8] 许兵, 王敏. 润燥止痒胶囊联合丁酸氢化可的松治疗慢性湿疹的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3367-3370.
- [9] 何妙玲. 润燥止痒胶囊治疗慢性湿疹疗效分析 [J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(4): 136-137.
- [10] 陈超. 润燥止痒胶囊辅助治疗慢性湿疹的效果 [J]. 内蒙古中医药, 2022, 41(10): 42-43.
- [11] 许孟月, 左永杰, 刘红霞. 润燥止痒胶囊联合常规疗法治疗寻常型银屑病的系统评价 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(12): 1507-1512.
- [12] 何天雨, 梅茜, 王晓丽, 等. 基于一测多评法含量测定及薄层鉴别的经典名方竹茹汤颗粒剂的质量评价研究 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4511-4519.
- [13] 孙越鹏, 王梦雪, 宋丹, 等. 基于一测多评多组分定量质控联合主成分分析、正交偏最小二乘法-判别分析及熵权逼近理想解排序法的盐沙苑子饮片综合质量评价 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8077-8085.
- [14] 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.
- [15] 王梦, 田伟, 王鑫国, 等. 彝族药姜味草指纹图谱的建立和化学模式识别分析及含量测定 [J]. 中国药杂志, 2022, 57(5): 342-349.
- [16] 严玉晶, 崔婷, 丁青, 等. 熵权 TOPSIS 法结合多指标成分综合评价金钱草药材的质量 [J]. 中国药房, 2020, 31(23): 2870-2876.
- [17] 夏玉英, 张传平, 张慧晔, 等. 基于 TOPSIS 分析和多组分定量的感冒清热颗粒质量控制研究 [J]. 微量元素与健康研究, 2021, 38(5): 67-71.
- [18] 石依姗, 万青, 汪秋兰, 等. 基于熵权 TOPSIS 法和灰色关联度分析的藤茶药材等级研究 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5504-5512.
- [19] 刘凯丽, 刘艳之, 王世晖, 等. 一测多评法结合指纹图谱和化学模式识别分析在西黄丸质量评价中的应用 [J]. 中国药房, 2022, 33(18): 2219-2223.

- [20] 洪博, 王艳萍, 韩迎龙, 等. 基于一测多评法测定甘参复方中 13 种成分的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2021, 38(5): 483-491.
- [21] 杨馨, 徐念智, 符文凤, 等. 基于高效液相色谱指纹图谱结合化学计量法分析广西鹅掌柴质量 [J]. 医药导报, 2024, 43(2): 267-273.
- [22] 邓桂海, 甘力帆, 施文婷, 等. 广藿香不同部位 UPLC 指纹图谱及化学模式识别研究 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(5): 528-537.
- [23] 唐瑞, 吴杭莎, 李亚飞, 等. 基于液质联用技术结合化学计量法分析杜仲盐制前后差异性成分 [J]. 中草药, 2024, 55(5): 1518-1531.
- [24] 张蕊, 冯晓川, 王培, 等. 基于 HPLC 多成分、化学计量学联合熵权 TOPSIS 法的铁线透骨草综合质量评价 [J]. 国际中医中药杂志, 2023, 45(8): 997-1003.
- [25] 马灵珍, 纪东汉, 鞠康, 等. 基于多指标成分结合 EW-TOPSIS 法的盐车前子综合质量评价 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(8): 1361-1373.
- [26] 颜世伦. 制何首乌的化学成分研究 [D]. 天津: 天津大学, 2014.
- [27] 张智慧, 王悦, 张学兰, 等. 基于 HPLC 指纹图谱与多元统计分析的生地黄与熟地黄差异评价 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1383-1386.
- [28] 陈淑莹, 侯小涛, 黄显婷, 等. 桑叶化学成分、药理作用及应用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(4): 207-220.
- [29] 张晓娟, 于孙婉琪. 苦参化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中医药信息, 2023, 40(12): 79-87.
- [30] 秦昆明, 杨冰, 胡静, 等. 一测多评法在中药多组分质量控制中的应用现状与思考 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 725-731.
- [31] 孙静涵, 袁雪梅, 郭慧雯, 等. 一测多评法测定骨疏丹中 12 种有效成分的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(10): 890-897.

[责任编辑 郑礼胜]