

基于麦冬多指标成分定量结合偏最小二乘法-判别分析、熵权-TOPSIS 法评价参麦颗粒质量

雷 蓉¹, 杨建玲², 周亚楠¹, 刘亚茹¹, 刘永利^{1*}, 马双成^{3*}

1. 河北省药品医疗器械检验研究院 河北省中药质量评价与标准研究重点实验室, 河北 石家庄 050227

2. 北京儿童医院保定医院, 河北 保定 071000

3. 国家药典委员会, 北京 100061

摘要: 目的 采用 UPLC-MS/MS 法测定麦冬 *Ophiopogonis Radix* 多指标成分结合偏最小二乘法-判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)、熵权-TOPSIS 法对不同厂家参麦颗粒质量进行综合评价。方法 采用 UPLC-MS/MS 法同时测定 3 家厂家 85 批参麦颗粒中麦冬苷元-3-*O*- α -L-吡喃鼠李糖- β -D-吡喃葡萄糖苷、龙脑 7-*O*-[β -D-呋喃芹菜糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-吡喃葡萄糖苷、麦冬皂苷 C、麦冬皂苷 D、短葶山麦冬皂苷 C、山麦冬皂苷 B、甲基麦冬高黄酮 A、甲基麦冬高黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 B、麦冬黄烷酮 A 和对香豆酸 12 个麦冬成分的含量, 运用 PLS-DA 及熵权-TOPSIS 法建立参麦颗粒中投料用麦冬饮片综合质量优劣评价方法。结果 12 个成分分别在考察的质量浓度范围内线性关系良好 ($r > 0.998\ 9$), 加样回收率为 95.3%~105.3%, RSD 值均小于 2.9%, 精密性、重复性、稳定性考察均符合分析要求。85 批样品差异明显, 甲基麦冬黄烷酮 B、麦冬皂苷 D、甲基麦冬高黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬高黄酮 A、麦冬苷元-3-*O*- α -L-吡喃鼠李糖- β -D-吡喃葡萄糖苷和麦冬皂苷 C 是影响参麦颗粒中麦冬质量的主要潜在标志物; 熵权-TOPSIS 法可用于不同厂家参麦颗粒中投料用麦冬的质量优劣的评价。结论 建立的多指标成分定量测定方法操作便捷、结果准确, 结合 PLS-DA 及熵权-TOPSIS 法可用于参麦颗粒中投料用麦冬的质量的综合评价。

关键词: 参麦颗粒; UPLC-MS/MS; 麦冬; 偏最小二乘-判别分析; 熵权-TOPSIS 法; 麦冬苷元-3-*O*- α -L-吡喃鼠李糖- β -D-吡喃葡萄糖苷; 龙脑 7-*O*-[β -D-呋喃芹菜糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-吡喃葡萄糖苷; 麦冬皂苷 C; 麦冬皂苷 D; 短葶山麦冬皂苷 C; 山麦冬皂苷 B; 甲基麦冬高黄酮 A; 甲基麦冬高黄酮 B; 甲基麦冬黄烷酮 A; 甲基麦冬黄烷酮 B; 麦冬黄烷酮 A; 对香豆酸
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)02-0467-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.010

Comprehensive quality evaluation of Shenmai Granules based on multi-target ingredients of *Ophiopogonis Radix* combined with PLS-DA and EW-TOPSIS method

LEI Rong¹, YANG Jianlin², ZHOU Yanan¹, LIU Yaru¹, LIU Yongli¹, MA Shuangcheng³

1. Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Hebei Key Laboratory of quality evaluation and standard of traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050227, China

2. Beijing Children's Hospital Baoding, Baoding 071000, China

3. Chinese Pharmacopoeia Commission, Beijing 100061, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the quality of Shenmai Granules (参麦颗粒, SG) from different manufacturers by using UPLC-MS/MS method to determine the multi-indicator components of Maidong (*Ophiopogonis Radix*) combined with partial least squares discriminant analysis (PLS-DA) and entropy weight (EW)-TOPSIS method. **Methods** The UPLC-MS/MS method was used to simultaneously determine the contents of 12 *Ophiopogon japonicus* components, including ophiogenin-3-*O*- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranoside, borneol 7-*O*-[β -D-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -D-glucopyranoside, ophiopojaponin C,

收稿日期: 2024-08-16

基金项目: 中国药品监管科学行动计划第二批重点项目 (NMPAJGKX-2023-024); 国家药品抽检计划 (2022-38)

作者简介: 雷 蓉, 高级工程师, 研究方向为中药质量控制研究和评价。E-mail: honaaa@126.com

*通信作者: 刘永利, 主任药师, 研究方向为中药质量评价与标准研究。E-mail: liuyongli2008@126.com

马双成, 研究员, 研究方向为中药民族药质量控制和评价。E-mail: masc@nifdc.org.cn

ophiopogonin D, liriopone muscari baily saponins C, lirioposides B, methylophiopogonone A, methylophiopogonone B, methylophiopogonanone A, methylophiopogonanone B, ophiopogonanone A and *p*-coumaric acid in 85 batches of SG from three manufacturers. A comprehensive quality evaluation method for the *Ophiopogon japonicus* in SG was established using PLS-DA and EW-TOPSIS. **Results** The 12 components showed good linear relationships in their own ranges. The average recovery were 95.3%—105.3%, the RSDs were all less than 2.9%, and the precision, repeatability, and stability tests met the analytical requirements. The samples showed significant differences, methylophiopogonanone B, ophiopogonin D, methylophiopogonone B, methylophiopogonanone A, methylophiopogonone A, ophiogenin 3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-glucopyranoside and ophiopogonin C were the main potential markers affecting the quality. The EW-TOPSIS method can be used to evaluate the quality of *O. japonicus* used in different manufacturers' SG. **Conclusion** The established multi-index ingredients quantitative determination method is convenience and accuracy, and the combination of PLS-DA and EW-TOPSIS method can be used for the comprehensive evaluation of the quality of *Ophiopogonis Radix* for feeding in SG.

Key words: Shenmai Granules; UPLC-MS/MS; *Ophiopogonis Radix*; partial least squares discriminant analysis; entropy weight-TOPSIS method; ophiogenin-3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-glucopyranoside; borneol 7-*O*-[β -*D*-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -*D*-glucopyranoside; ophiopogonin C; ophiopogonin D; liriopone muscari baily saponins C; lirioposides B; methylophiopogonone A; methylophiopogonone B; methylophiopogonanone A; methylophiopogonanone B; ophiopogonanone A; *p*-coumaric acid

参麦颗粒是由红参、麦冬、南沙参、黄精、山药、枸杞子 6 味药组成，可养阴生津，临床上主要用于面黄肌瘦、津少口渴、腰膝酸软、食欲不振、头晕眼花，心悸气短、神经衰弱等疾病的治疗^[1]。方中麦冬为臣药，具有养阴生津、润肺清心的功效，其来源为百合科沿阶草属植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl. 的干燥块根，主产于浙江、四川^[2]。参麦颗粒现行质量标准仅理化鉴别和检查项，无麦冬质控项目，且相关文献报道仅对参麦颗粒麦冬中个别成分的控制^[3-5]。麦冬市场需求量大，价格较高，且由于与山麦冬〔湖北麦冬 *Liriope spicata* (Thunb.) Lour. var. *prolifera* Y. T. Ma、短葶山麦冬 *Liriope muscari* (Decne.) Bailly〕性状差异小，市场上存在以山麦冬冒充、掺伪麦冬的现象^[6-10]。文献报道，麦冬、山麦冬中高异黄酮类、皂苷类成分差异明显，且麦冬中不含有山麦冬皂苷 B 和短葶山麦冬皂苷 C 2 种成分^[10-20]。本实验采用 UPLC-MS/MS 法测定参麦颗粒中 12 个麦冬成分的含量，通过偏最小二乘法-判别分析 (partial least squares discriminant analysis, PLS-DA)，筛选并分析影响不同厂家参麦颗粒中投料用麦冬质量的差异标志物，并运用熵权-TOPSIS 法进行综合评价，以期提升参麦颗粒的整体质量提供科学依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

AB Sciex Triple Quad 6500+ 高效液相色谱-质谱联用仪，配置 Sciex OS 软件、电喷雾离子源，美国 AB Sciex 公司；XPE26DR 型微量电子天平 (0.001 mg)、XS105DU 型电子天平 (0.01 mg)，瑞士 Mettler

Toledo 公司；SPE Bond Elut C₁₈ 柱，500 mg，6 mL，美国 Agilent 公司；Milli-Q 超纯水制备系统，美国 Millipore 公司；KQ-500DE 型数控超声波清洗器，昆山市超声仪器有限公司。

1.2 试药

对照品麦冬苷元-3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (ophiogenin-3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-glucopyranoside, ORG, 批号 128502-94-3)、龙脑 7-*O*-[β -*D*-呋喃芹菜糖基-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷 (borneol 7-*O*-[β -*D*-apiofuranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)]- β -*D*-glucopyranoside, BAG, 批号 111713-201505)、麦冬皂苷 C (批号 DST220228-227)、麦冬皂苷 D (批号 DST220228-226)、甲基麦冬高黄酮 A (批号 DST220228-229)、甲基麦冬高黄酮 B (批号 DST220228-230)、甲基麦冬黄烷酮 A (批号 DST220228-215)、甲基麦冬黄烷酮 B (批号 DST220228-214)、麦冬黄烷酮 A (批号 DST220228-223) 和对香豆酸 (批号 DSTDD005701)，质量分数均为 98.0%，均购自上海诗丹德生物技术有限公司；对照品山麦冬皂苷 B (批号 111907-201804) 和短葶山麦冬皂苷 C (批号 111908-201102)，质量分数均为 100.0%，均购于中国食品药品检定研究院。乙腈、甲酸为色谱纯，德国 Merck 公司；水为超纯水。

85 批参麦颗粒均为市售样品，来源于湖北的 3 个生产厂家，其中 S1~S28 来源于 A 厂家、S29~S51 来源于 B 厂家、S52~S85 来源于 C 厂家。

2 方法与结果

2.1 色谱-质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱为 Shimadzu Shim-Pack

Gist C₁₈ 柱 (100 mm×2.1 mm, 2 μm), 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~3 min, 5%~20% 乙腈; 3~7 min, 20%~50% 乙腈; 7~12 min, 50%~80% 乙腈; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 40 ℃; 进样量 5 μL。

2.1.2 质谱条件 电喷雾离子源 (ESI), 正、负离子模式下多反应离子监测 (multiple reaction

monitoring, MRM)。喷雾电压 5 500 V (正离子) 和-4 500 V (负离子); 离子源温度 550 ℃。各成分的质谱参数见表 1。在此条件下, 混合对照品和参麦颗粒样品的色谱图见图 1。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 取对香豆酸、BAG、麦冬皂苷 C、ORG、短葶山麦冬皂苷 C、甲基麦冬黄

表 1 12 种化学成分质谱参数

Table 1 Mass spectrometry parameters of 12 chemical compositions

峰号	成分	分子式	电离模式	MRM 离子对	去簇电压/V	碰撞能量/V
1	对香豆酸	C ₉ H ₆ O ₂	ESI ⁻	163.1→119.2	-20	-17
2	BAG	C ₂₁ H ₃₆ O ₁₀	ESI ⁻	477.4→315.0	-17	-19
3	麦冬皂苷 C	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₈	ESI ⁻	885.6→753.4	-45	-44
4	ORG	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₄	ESI ⁻	753.5→205.0	-46	-34
5	短葶山麦冬皂苷 C	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₇	ESI ⁺	893.1→463.1	110	75
6	甲基麦冬高黄酮 A	C ₁₉ H ₁₆ O ₆	ESI ⁺	342.1→219.2	42	29
7	甲基麦冬高黄酮 B	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	ESI ⁺	327.3→219.2	40	30
8	麦冬皂苷 D	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₆	ESI ⁻	853.5→721.6	-56	-43
9	甲基麦冬黄烷酮 A	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	ESI ⁻	340.9→177.0	-30	-38
10	甲基麦冬黄烷酮 B	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	ESI ⁻	327.2→177.0	-58	-29
11	山麦冬皂苷 B	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₂	ESI ⁺	723.6→251.3	98	47
12	麦冬黄烷酮 A	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	ESI ⁺	329.1→193.1	40	30

烷酮 B、麦冬皂苷 D、山麦冬皂苷 B、麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬高黄酮 A、甲基麦冬黄烷酮 A 和甲基麦冬高黄酮 B 对照品适量, 精密称定, 加甲醇分别制成质量浓度为 4.68、20.80、20.40、16.00、3.52、6.60、7.29、6.15、13.08、5.75、32.40、5.76 μg/mL 的单一对照品储备液, 将上述对照品储备液加甲醇稀释制成 9.36、124.80、81.60、160.00、14.08、26.40、43.74、24.60、130.80、34.50、64.80、11.52 ng/mL 的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取本品细粉约 2.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入水 20 mL, 密塞, 超声处理 (功率 700 W、频率 80 kHz) 30 min, 取出, 放冷, 滤过, 取续滤液 10 mL, 取续滤液 10 mL, 加在 C₁₈ 固相萃取小柱 (500 mg, 容量为 6 mL, 预先用甲醇 6 mL、水 6 mL 洗脱) 上, 用水 15 mL 洗脱, 放置 5 min, 继用甲醇 15 mL 洗脱, 收集洗脱液, 置蒸发皿中蒸干, 残渣加甲醇溶解并转移至 5 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得参麦颗粒供试品溶液。

2.2.3 缺麦冬阴性对照样品溶液的制备 按照规定的处方量及工艺, 自制缺麦冬药味的参麦颗粒阴性对照样品, 按“2.2.2”项下方法制备缺麦冬阴性

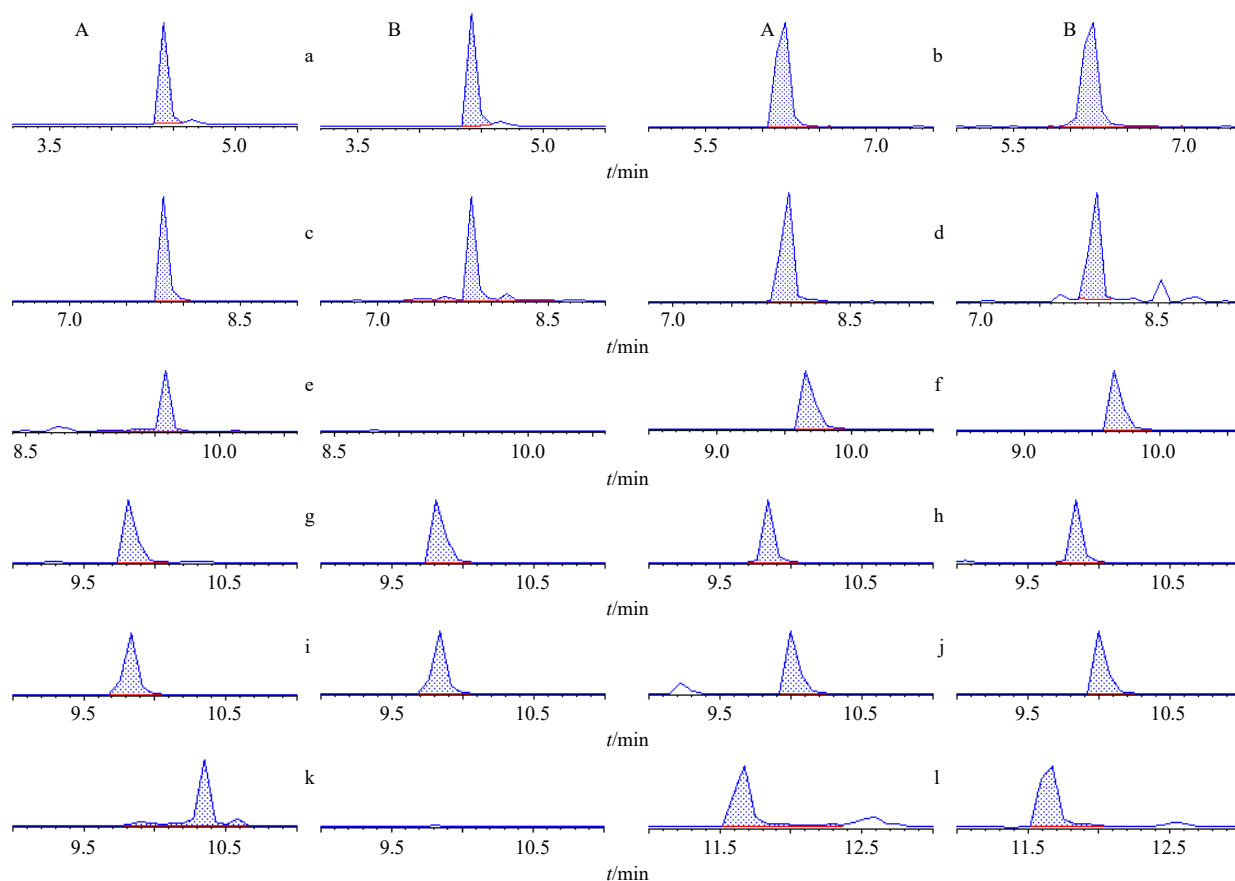
对照样品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性考察 分别取混合对照品溶液、参麦颗粒供试品溶液、缺麦冬阴性对照样品溶液, 按“2.1.1”及“2.1.2”项下色谱-质谱条件进样测定。结果显示, 阴性对照样品溶液不显混合对照品溶液相应的色谱峰, 供试品溶液显示除山麦冬皂苷 B、短葶山麦冬皂苷 C 外的色谱峰。说明其他药味不干扰 12 个指标成分的测定, 该方法专属性良好, 色谱图见图 1。

2.3.2 线性关系考察 精密吸取“2.2.1”项下对照品储备液, 加甲醇配制系列质量浓度的混合对照品溶液。按照“2.1”项色谱-质谱条件依次进样, 记录色谱峰面积。以峰面积为纵坐标 (Y), 质量浓度为横坐标 (X), 进行线性回归, 结果见表 2。结果表明, 12 种成分在考察的质量浓度范围呈良好的线性关系。取上述混合对照品溶液适量, 逐一稀释混合对照品溶液, 进样, 取信噪比 S/N=3 和 S/N=10 的混合对照品溶液作为 12 种成分的检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ)。

2.3.3 精密度考察 精密量取混合对照品溶液, 按“2.1”项下条件连续进样 6 次, 记录各成分峰面积,



a-对香豆酸; b-BAG; c-麦冬皂苷 C; d-ORG; e-短葶山麦冬皂苷 C; f-甲基麦冬高黄酮 A; g-甲基麦冬高黄酮 B; h-麦冬皂苷 D; i-甲基麦冬高黄酮 A; j-甲基麦冬高黄酮 B; k-山麦冬皂苷 B; l-麦冬高黄酮 A; 图 2 同。

a-*p*-coumaric acid; b-BAG; c-ophiopogonin C; d-ORG; e-liriope muscari baily saponins C; f-methylophiopogonone A; g-methylophiopogonone B; h-ophiopogonin D; i-methylophiopogonone A; j-methylophiopogonone B; k-liriopeosides B; l-ophiopogonone A; same as figure 2.

图 1 混合对照品溶液 (A)、参麦颗粒供试品溶液 (B) 的 UPLC-MS/MS 谱图

Fig. 1 UPLC-MS/MS chromatograms of mixed reference substances solution (A) and Shenmai Granules sample solution (B)

表 2 12 种成分线性关系考察结果

Table 2 Results of linear relationship examination for 12 components

成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	LOD/(ng·mL ⁻¹)	LOQ/(ng·mL ⁻¹)
对香豆酸	$Y=109\,506.1X+68\,471.60$	1.000 0	1.87~46.80	1.073	3.580
BAG	$Y=3\,128.3X-2\,714.50$	0.999 0	12.48~624.00	0.023	0.052
麦冬皂苷 C	$Y=3\,018.2X-28\,146.00$	0.998 9	8.16~408.80	0.373	1.250
ORG	$Y=889.5X-1\,241.50$	0.999 0	16.03~801.5	0.320	1.059
短葶山麦冬皂苷 C	$Y=383.1X-11.910$	0.999 9	1.41~70.40	0.260	0.880
甲基麦冬高黄酮 A	$Y=1\,857\,888.7X-61\,801.50$	0.999 3	3.45~172.50	0.014	0.460
甲基麦冬高黄酮 B	$Y=2\,976.2X-2\,772.10$	0.999 2	3.45~57.61	0.660	2.200
麦冬皂苷 D	$Y=9\,235.1X-92\,831.00$	0.999 7	4.37~218.70	0.074	0.250
甲基麦冬高黄酮 B	$Y=9\,724.7X+1\,519.30$	0.999 9	2.64~132.00	0.220	0.740
甲基麦冬高黄酮 A	$Y=8\,047.8X+12\,668.10$	0.999 3	6.48~324.06	0.750	2.510
山麦冬皂苷 B	$Y=27\,953.8X-20\,634.60$	0.999 9	2.46~123.05	0.023	0.077
麦冬高黄酮 A	$Y=19\,397.7X+126\,957.20$	0.999 1	13.08~654.00	0.760	2.540

计算 RSD 值。对香豆酸、BAG、麦冬皂苷 C、ORG、短葶山麦冬皂苷 C、甲基麦冬高黄酮 B、麦冬皂苷 D、山麦冬皂苷 B、麦冬高黄酮 A、甲基麦冬高黄酮

A、甲基麦冬高黄酮 A 和甲基麦冬高黄酮 B 的 RSD 分别为 3.3%、2.8%、3.6%、2.9%、2.8%、3.1%、3.0%、2.5%、2.1%、3.3%、2.1%、3.2%，表明该仪

器精密度良好。

2.3.4 稳定性试验 取样品 S55, 按“2.2.2”项下制得供试品溶液, 分别在 0、4、8、12、16、24 h 进样测定, 记录峰面积并计算 RSD 值。对香豆酸、BAG、麦冬皂苷 C、ORG、短葶山麦冬皂苷 C、甲基麦冬黄烷酮 B、麦冬皂苷 D、山麦冬皂苷 B、麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬高黄酮 A 和甲基麦冬高黄酮 B 的 RSD 分别为 1.8%、1.2%、1.3%、1.7%、2.2%、2.2%、1.7%、2.0%、2.3%、1.7%、1.9%、2.3%, 表明供试品溶液在制备后 24 h 内基本稳定。

2.3.5 重复性试验 取样品 S55 各 6 份, 按“2.2.2”项下制得供试品溶液, 按“2.1”项下条件进行测定, 计算含量。对香豆酸、BAG、麦冬皂苷 C、ORG、短葶山麦冬皂苷 C、甲基麦冬黄烷酮 B、麦冬皂苷 D、山麦冬皂苷 B、麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬高黄酮 A 和甲基麦冬高黄酮 B 质量分数的 RSD 分别为 2.3%、3.2%、2.2%、1.8%、2.6%、2.9%、2.5%、3.3%、3.1%、2.1%、2.2%、3.2%, 表明该测定方法重复性良好。

2.3.6 加样回收率试验 精密称取已测知 12 种指标成分含量的样品(S55)各 6 份, 每份取样量为 1.0 g, 精密加入与样品中各成分含量相当的混合对照品溶液, 折算对照品加入量分别为 46.80、1 040.00、918.00、800.00、52.80、66.00、1 093.50、307.50、196.20、57.50、243.00、23.04 ng, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱-质谱条件进样测定, 计算加样回收率及 RSD 值。结果对香豆酸、BAG、麦冬皂苷 C、ORG、短葶山麦冬皂苷 C、甲基麦冬黄烷酮 B、麦冬皂苷 D、山麦冬皂苷 B、麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬高黄

酮 A 和甲基麦冬高黄酮 B 的平均加样回收率分别为 99.0%、98.6%、99.8%、98.5%、105.3%、101.4%、100.2%、95.3%、99.8%、100.9%、103.2%、103.1%, 其 RSD 分别为 1.3%、2.2%、2.5%、2.2%、2.9%、1.3%、2.6%、2.2%、2.1%、2.0%、1.4%、1.6%, 表明该方法具有良好的准确度。

2.4 多指标成分含量测定

取 85 批参麦颗粒样品, 依法分别平行制备供试品溶液 3 份, 进样分析, 代入表 2 中回归方程计算 12 种成分的含量, 计算平均质量分数 ($n=3$), 并采用 SPSS 22.0 对各企业 12 组分含量进行统计描述, 结果见表 3。采用 Origin 2022 对数据进行方差分析, 并绘制箱线图, 结果见图 2。3 家企业中 12 种成分差异明显, 其中企业 C 有部分样品检测到短葶山麦冬皂苷 C、山麦冬皂苷 B, 说明存在麦冬掺伪投料的问题。企业 B 样品中麦冬皂苷 D、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬高黄酮 A 和甲基麦冬高黄酮 B 显著性高于其他 2 家企业 ($P<0.001$)。

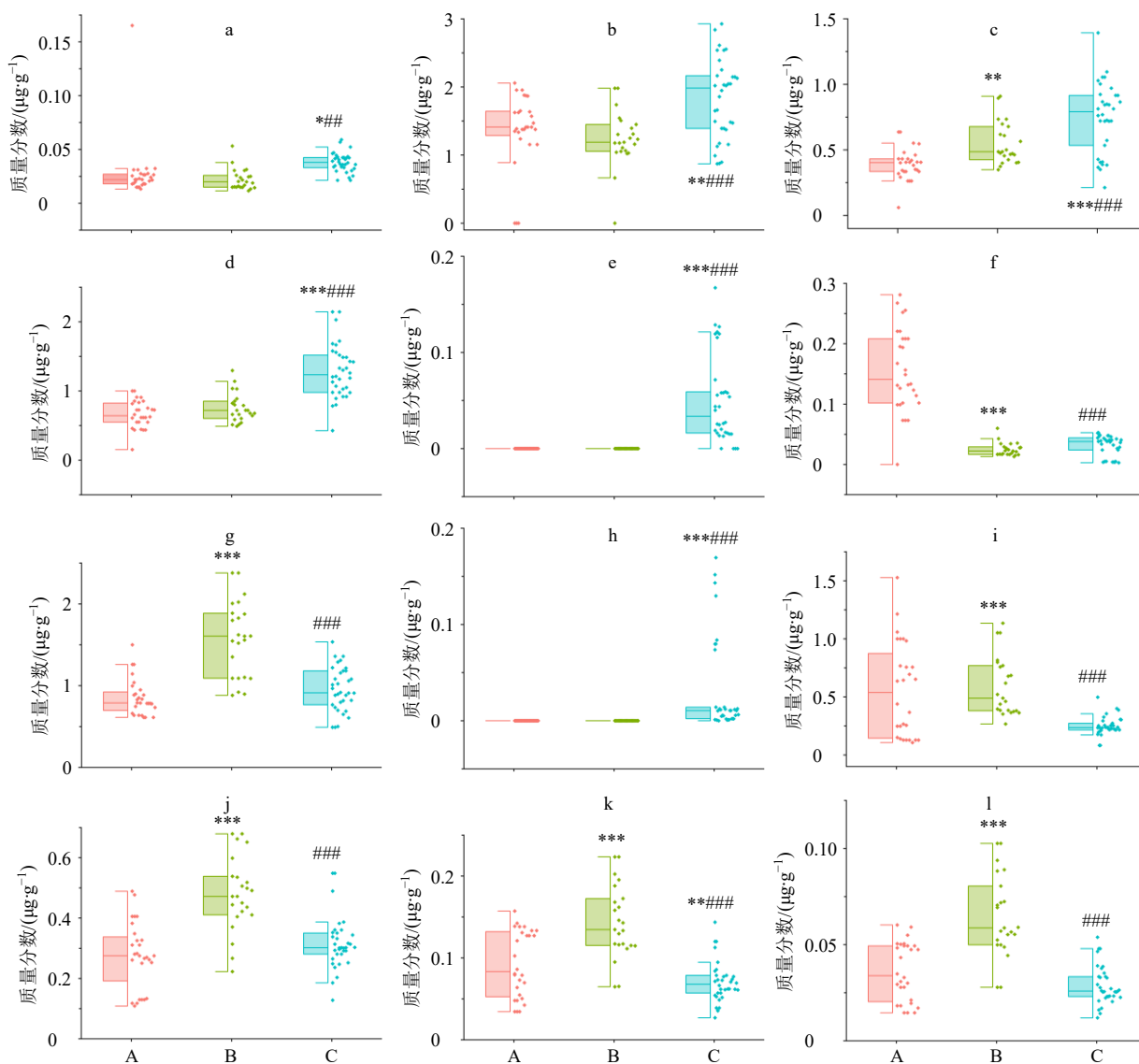
2.5 PLS-DA

采用 SIMCA-P 14.1 软件分析 3 家企业 85 批样品中 12 个化合物的含量, 以筛选引起不同企业投料用麦冬质量差异的标志性成分。PLS-DA 得分图、随机排列置换检验结果和变量重要性投影 (variable importance projection, VIP) 预测结果见图 3~5, 模型拟合参数 R_X^2 、 R_Y^2 分别为 0.651、0.787, 预测能力参数 Q^2 为 0.759, 均大于 0.5, 表明所建立的模型稳定可靠。该模型随机排列置换检验 200 次, R^2 、 Q^2 拟合直线 Y 轴截距分别为 0.035 (<0.3)、-0.254 (<0) 表明模型未出现过拟合现象、模型可靠 (图 4)。得分图 (图 3) 显示, 85 批次样品按企业分成 3 类, 企业间差异显著。以变量重要性投影 $VIP>1$

表 3 不同厂家样品中 12 种成分含量统计描述 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Statistical description on contents of 12 components in different manufacturers' samples ($\bar{x} \pm s$)

厂家	n	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)					
		对香豆酸	BAG	麦冬皂苷 C	ORG	短葶山麦冬皂苷 C	甲基麦冬高黄酮 A
A	28	0.027 6 $\pm$ 0.027 5	1.358 3 $\pm$ 0.551 8	0.390 8 $\pm$ 0.118 5	0.664 1 $\pm$ 0.197 3	—	0.092 7 $\pm$ 0.040 5
B	23	0.022 2 $\pm$ 0.009 7	1.233 7 $\pm$ 0.409 4	0.547 7 $\pm$ 0.159 7	0.755 9 $\pm$ 0.208 9	—	0.143 3 $\pm$ 0.044 1
C	34	0.038 0 $\pm$ 0.008 9	1.829 7 $\pm$ 0.584 6	0.748 0 $\pm$ 0.266 1	1.288 3 $\pm$ 0.389 7	0.049 6 $\pm$ 0.045 6	0.070 6 $\pm$ 0.025 0
厂家	n	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)					
		甲基麦冬高黄酮 B	麦冬皂苷 D	甲基麦冬黄烷酮 A	甲基麦冬黄烷酮 B	山麦冬皂苷 B	麦冬黄烷酮 A
A	28	0.036 1 $\pm$ 0.015 2	0.854 6 $\pm$ 0.220 2	0.276 0 $\pm$ 0.109 6	0.155 9 $\pm$ 0.069 3	—	0.555 2 $\pm$ 0.405 6
B	23	0.064 5 $\pm$ 0.020 9	1.572 9 $\pm$ 0.458 8	0.480 2 $\pm$ 0.123 3	0.024 9 $\pm$ 0.010 9	—	0.588 6 $\pm$ 0.254 8
C	34	0.028 9 $\pm$ 0.010 0	0.955 4 $\pm$ 0.268 9	0.316 0 $\pm$ 0.086 8	0.031 6 $\pm$ 0.017 0	0.063 6 $\pm$ 0.099 4	0.249 2 $\pm$ 0.079 6



与 A 厂家比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与 B 厂家比较: ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ 。

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs manufacturer A; ## $P<0.01$ ### $P<0.001$ vs manufacturer B.

图 2 12 种成分的含量箱式图
Fig. 2 Box plot of 12 components

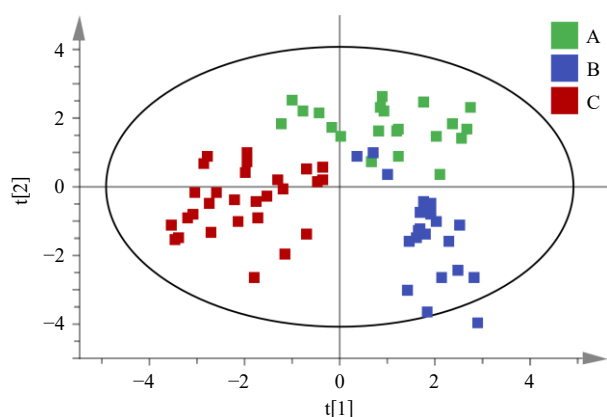


图 3 85 批参麦颗粒 PLS-DA 得分图
Fig. 3 PLS-DA score of 85 batches of Shenmai Granules

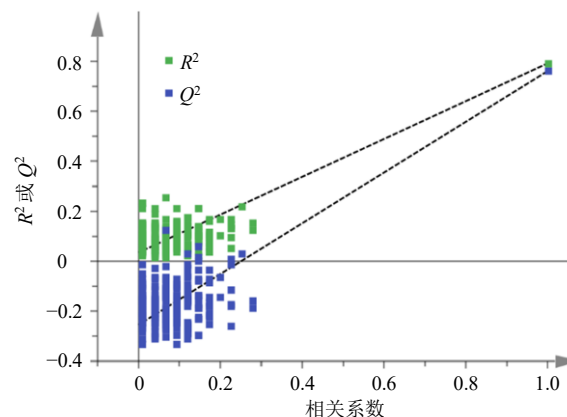


图 4 PLS-DA 置换检测结果
Fig. 4 PLS-DA replacement diagram

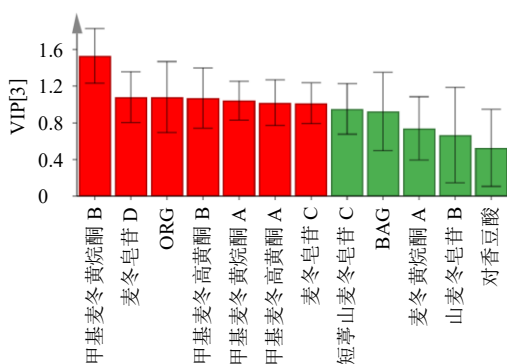


图 5 85 批参麦颗粒 VIP 值图
Fig. 5 VIP value diagram of 85 batches of Shenmai Granules

为标准,筛选了 7 个差异的标志性成分,见图 5。甲基麦冬黄烷酮 B、麦冬皂苷 D、ORG、甲基麦冬高黄酮 B、甲基麦冬高黄酮 A、甲基麦冬高黄酮 A 和麦冬皂苷 C 为影响参麦颗粒中投料用麦冬质量差异的主要标志物。

2.6 熵权 TOPSIS 法分析

参麦颗粒麦冬中的 12 种化学成分,基于课题组前期对麦冬和湖北麦冬研究结果^[18],甲基麦冬黄

烷酮 B、麦冬皂苷 D、甲基麦冬高黄酮 B、甲基麦冬高黄酮 A、甲基麦冬高黄酮 A、ORG、麦冬皂苷 C 和 BAG 等 9 个属于越大越优型指标,短葶山麦冬皂苷 C、山麦冬皂苷 B 和麦冬黄烷酮 A 属于越小越优型指标。根据公式 $x_{ij}=(x_{ij}-\min x_j)/(\max x_j-\min x_j)$ 和公式 $x_{ij}=(\max x_j-x_{ij})/(\max x_j-\min x_j)$ 对 12 种成分含量数据进行归一化处理。

以 PLS-DA 中各成分差异的 VIP (1.53、1.08、1.08、1.07、1.04、1.02、1.01、0.95、0.92、0.74、0.66、0.53) 值作为各指标权重,然后乘以归一化处理后的数据得加权决策矩阵,进而得到最优 (Z^+)、最劣方案 (Z^-)。按照公式 $D^+=[\sum_{j=1}^n (Z_{ij}-Z_j^+)^2]^{1/2}$ 、 $D^-=[\sum_{j=1}^n (Z_{ij}-Z_j^-)^2]^{1/2}$ 、 $C=D^-/(D^-+D^+)$, 计算正理想解距离 D^+ 、负理想解距离 D^- 、相对接近度 C , 结果见表 4。 D^+ 值越大,说明与最优解距离越远; D^- 值越大,说明与最劣解距离越远,综合二者, C 值越大说明被评价对象品质越佳。根据 C 值大小对 85 批不同厂家的参麦颗粒样品进行排序,结果见图 6。熵权-TOPSIS 分析结果显示,B 企业样品总体排名总体靠前,所投麦冬质量较好,C 企业排名整体

表 4 85 批参麦颗粒质量评价排序
Table 4 Relative ordering of quality evaluation of 85 batches of Shenmai Granules

编号	企业	D^+	D^-	C	排序	编号	企业	D^+	D^-	C	排序	编号	企业	D^+	D^-	C	排序	编号	企业	D^+	D^-	C	排序
S1	A	0.66	0.50	0.43	60	S23	A	0.69	0.48	0.41	73	S45	B	0.67	0.50	0.43	62	S67	C	0.63	0.53	0.46	41
S2	A	0.69	0.52	0.43	65	S24	A	0.66	0.51	0.44	59	S46	B	0.56	0.67	0.55	8	S68	C	0.63	0.51	0.44	49
S3	A	0.53	0.64	0.55	7	S25	A	0.55	0.62	0.53	13	S47	B	0.72	0.47	0.40	74	S69	C	0.63	0.51	0.44	48
S4	A	0.66	0.54	0.45	45	S26	A	0.75	0.49	0.39	75	S48	B	0.48	0.67	0.58	6	S70	C	0.66	0.53	0.44	53
S5	A	0.71	0.54	0.43	61	S27	A	0.70	0.48	0.41	71	S49	B	0.61	0.57	0.48	27	S71	C	0.65	0.51	0.44	51
S6	A	0.55	0.60	0.52	17	S28	A	0.60	0.55	0.48	32	S50	B	0.47	0.70	0.60	4	S72	C	0.69	0.45	0.39	78
S7	A	0.69	0.52	0.43	64	S29	B	0.65	0.50	0.44	58	S51	B	0.55	0.59	0.52	18	S73	C	0.66	0.53	0.44	52
S8	A	0.63	0.55	0.47	39	S30	B	0.64	0.50	0.44	56	S52	C	0.60	0.59	0.49	24	S74	C	0.55	0.64	0.54	12
S9	A	0.63	0.51	0.45	47	S31	B	0.58	0.58	0.50	20	S53	C	0.65	0.46	0.41	68	S75	C	0.77	0.35	0.31	84
S10	A	0.57	0.63	0.52	14	S32	B	0.60	0.59	0.50	22	S54	C	0.63	0.53	0.46	42	S76	C	0.74	0.40	0.35	82
S11	A	0.65	0.53	0.45	46	S33	B	0.47	0.78	0.63	2	S55	C	0.69	0.42	0.38	79	S77	C	0.55	0.64	0.54	11
S12	A	0.55	0.60	0.52	16	S34	B	0.65	0.50	0.44	57	S56	C	0.64	0.50	0.44	54	S78	C	0.51	0.71	0.58	5
S13	A	0.75	0.49	0.39	77	S35	B	0.73	0.44	0.37	81	S57	C	0.51	0.62	0.55	9	S79	C	0.67	0.47	0.41	69
S14	A	0.75	0.49	0.39	76	S36	B	0.54	0.64	0.55	10	S58	C	0.71	0.49	0.41	72	S80	C	0.79	0.33	0.29	85
S15	A	0.60	0.56	0.48	30	S37	B	0.59	0.56	0.49	26	S59	C	0.66	0.48	0.42	67	S81	C	0.64	0.57	0.47	36
S16	A	0.60	0.56	0.48	29	S38	B	0.46	0.73	0.61	3	S60	C	0.68	0.51	0.43	63	S82	C	0.66	0.52	0.44	55
S17	A	0.60	0.55	0.48	33	S39	B	0.64	0.51	0.44	50	S61	C	0.64	0.57	0.47	37	S83	C	0.78	0.36	0.31	83
S18	A	0.60	0.56	0.48	28	S40	B	0.56	0.58	0.51	19	S62	C	0.67	0.46	0.41	70	S84	C	0.62	0.53	0.46	43
S19	A	0.53	0.58	0.52	15	S41	B	0.62	0.56	0.47	35	S63	C	0.59	0.54	0.48	31	S85	C	0.68	0.50	0.42	66
S20	A	0.65	0.59	0.47	34	S42	B	0.47	0.78	0.63	1	S64	C	0.61	0.54	0.47	38						
S21	A	0.63	0.53	0.45	44	S43	B	0.60	0.57	0.49	25	S65	C	0.58	0.56	0.49	23						
S22	A	0.75	0.45	0.38	80	S44	B	0.58	0.57	0.50	21	S66	C	0.65	0.56	0.46	40						

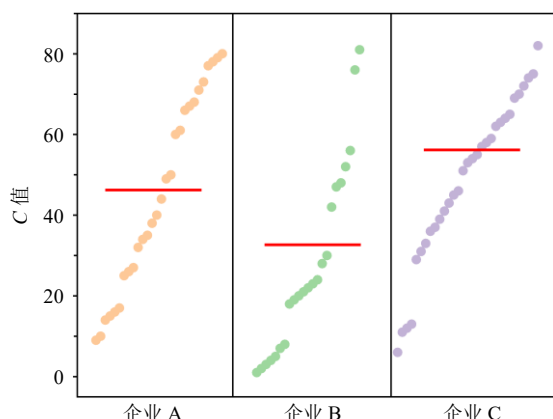


图 6 85 批参麦颗粒排序图

Fig. 6 Ordination plot of 85 batches of Shenmai Granules

靠后，揭示其投料用麦冬质量较差，结合其多批次检测出山麦冬皂苷 B 和短萼山麦冬皂苷 C，存在掺伪问题，提示该企业更应加大对麦冬原材料的质量控制。

3 讨论

中成药是中医药的重要组成部分，其品质的优劣直接关系着临床疗效，但中成药由单味或多味中药组成，物质基础复杂，质量影响因素众多，因而其标准研究难度较大。原料药材存在掺伪、投料不足等问题是影响中成药质量关键问题，其中山麦冬代替麦冬投料的现象多有报道，建立能关联原料真伪、辨识原料质量优劣的多指标综合质量标准控制体系是提高中成药质量的主要研究方向。本研究建立了一种采用 UPLC-MS/MS 同时测定参麦颗粒麦冬中 12 种多指标成分含量的方法，并对不同企业生产的参麦颗粒样品进行 PLS-DA，发现不同企业参麦颗粒样品麦冬质量差异明显，结合课题组前期对麦冬药材与混伪品物质基础差异化研究结果，科学赋权，克服赋权主观性的缺点，进一步采用 TOPSIS 法对各指标综合评价，客观合理的分析参麦颗粒所投中药麦冬的质量优劣。

本研究建立的方法便利、高效可操作性强，所选择的多指标成分专属性强，可关联投料用麦冬药材真伪、优劣，PLS-DA 样品按企业聚类明显，筛选 7 个差异性标志物，分别为甲基麦冬黄烷酮 B、麦冬皂苷 D、甲基麦冬高黄酮 B、甲基麦冬黄烷酮 A、甲基麦冬高黄酮 A、ORG 和麦冬皂苷 C。以麦冬含有成分为正向指标、不含有的为负向指标，采用熵权-TOPSIS 分析，结果显示 3 家企业参麦颗粒中麦冬质量差异明显，A、C 2 家企业所投麦冬质量较差，

分别可能存在掺伪、劣质药投料问题。影响中成药质量的因素较多，多味药材的共同入药存在相互作用以及生产工艺的不同也会造成最终品质的差别。单味药药材的质量评价不足以全面反映整个颗粒制剂的质量，后续课题组将借鉴多指标定量结合 PLS-DA、熵权-TOPSIS 分析的质量评价模式，全面考量全药味多指标入药成分，同时结合工艺考察，以期参麦颗粒提供更全面的质量评估，以提升中成药的整体质量控制标准，确保疗效与安全性。

综上，多指标定量结合 PLS-DA、熵权-TOPSIS 分析的质量评价模式，创新性的将麦冬药材与混伪品物质基础的差异化研究结果与质量评价相结合，科学赋权，提高了评价体系的针对性和实用性，并为评价掺伪、劣质药投料问题提供了新的评估模式。该模式科学、客观、准确，并可用于中药领域其他中成药投料用药材及饮片的质量评估。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 卫生部颁药品标准 (中药成方制剂第十三册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 119.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 162.
- [3] 陶健, 王小龙. HPLC 波长切换法同时测定参麦颗粒中 6 种成分的含量 [J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2): 174-178.
- [4] 王晓蕾, 孙慧珠, 雷蓉, 等. 参麦颗粒中多效唑残留转移状况分析及风险评估 [J]. 医药导报, 2024, 43(3): 435-440.
- [5] 雷蓉, 刘亚茹, 苏建, 等. 基于 HPLC-CAD 的参麦颗粒中糖含量与色度值的相关性分析及糖摄入量评估 [J]. 药学研究, 2023, 42(8): 574-578.
- [6] 胡亮, 周明, 王银红, 等. 基于安全监管的玄麦甘桔制剂中麦冬投料真实性的考察 [J]. 华西药学杂志, 2023, 38(6): 700-704.
- [7] 殷世宁, 陈安珍, 王友兰, 等. 基于液相色谱-串联质谱法的养阴清肺丸中麦冬投料情况研究 [J]. 中国药事, 2023, 37(1): 76-86.
- [8] 周恒, 曹依敏, 陈铭, 等. UHPLC-MS/MS 法测定坤宝丸中麦冬及其掺伪品的 4 种特征成分 [J]. 中成药, 2022, 44(6): 1929-1933.
- [9] 吕铁峰, 覃丽娜, 白桂昌, 等. 石斛夜光丸中麦冬掺伪情况考察 [J]. 中国药师, 2022, 25(3): 550-554.
- [10] 王峰, 何轶, 于健东, 等. 牛黄清胃丸中麦冬掺伪情况研究 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(16): 1332-1335.
- [11] 朱子微, 徐棋萍, 张梦婷, 等. HPLC-MS/MS 测定麦冬

- 和参麦注射液中龙脑苷和龙脑次苷的含量 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(6): 792-797.
- [12] 王悦, 葛威, 刘小康, 等. 基于含量测定及指纹图谱评价麦冬“去心”的科学性 [J]. 中药材, 2022, 45(6): 1388-1393.
- [13] 顾志荣, 李芹, 吕鑫, 等. 川麦冬、浙麦冬中 8 种成分测定及综合质量评价 [J]. 中成药, 2021, 43(6): 1513-1520.
- [14] 谈梦霞, 陈佳丽, 邹立思, 等. 不同加工麦冬中多元活性成分的含量测定及多元统计分析 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(6): 992-1002.
- [15] Liu Q, Lu J J, Hong H J, *et al.* *Ophiopogon japonicus* and its active compounds: A review of potential anticancer effects and underlying mechanisms [J]. *Phytomedicine*, 2023, 113: 154718.
- [16] Zhou C X, Zou L, Mo J X, *et al.* Homoisoflavonoids from *Ophiopogon japonicus* [J]. *Helv Chim Acta*, 2013, 96(7): 1397-1405.
- [17] Liu Q, Shen J M, Hong H J, *et al.* Cell metabolomics study on the anticancer effects of *Ophiopogon japonicus* against lung cancer cells using UHPLC/Q-TOF-MS analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1017830.
- [18] 雷蓉, 刘亚茹, 袁浩, 等. UPLC-MS/MS 法结合多元统计分析麦冬和湖北麦冬中多指标成分 [J]. 中药材, 2024, 47(1): 137-142.
- [19] Zhu Y Y, Wang L L, Chen M X, *et al.* Simultaneous extraction and determination of characteristic steroidal saponins and homoisoflavonoids in Zhejiang *Ophiopogon japonicus* [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7380.
- [20] Pu H Y, Cao Y, Jiang X L, *et al.* Steroidal saponins and homoisoflavonoids from the fibrous roots of *Ophiopogon japonicus* and their anti-pulmonary fibrosis activities [J]. *Nat Prod Res*, 2024, doi: 10.1080/14786419.2024.2331044.

[责任编辑 郑礼胜]