

基于指纹图谱和多指标成分定量测定及化学计量学的温胆汤共煎与单煎混合汤剂对比研究

薛潭^{1,2}, 许曼文^{1,2}, 范雪花^{1,2}, 孙嘉宁^{1,2}, 施钧瀚¹, 王艳丽¹, 姚静^{1,3,4,5*}, 刘瑞新^{1,2,3,4,5,6*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450003

2. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046

3. 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 河南 郑州 450000

4. 河南中医药大学 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046

5. 河南省中药临床药学中医药重点实验室, 河南 郑州 450000

6. 中药制药与新药开发教育部工程研究中心, 北京 100029

摘要: 目的 基于温胆汤指纹图谱和指标成分定量测定, 结合化学计量学方法分析其共煎传统汤剂 (traditional decoction, TD) 与单煎混合 TD 化学成分的差异, 为温胆汤等方药科学制备和质量控制提供参考。方法 采用 HPLC 法建立温胆汤 10 批共煎 TD 与 10 批单煎混合 TD 的指纹图谱, 并评价其相似度; 测定温胆汤中腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚和环磷酸腺苷 7 种指标成分的含量; 采用主成分分析 (principal component analysis, PCA)、多维标度分析 (multidimensional scaling analysis, MDSA) 和正交偏最小二乘法-判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA) 对指标成分进行数据分析。结果 以 10 批温胆汤共煎 TD 的指纹图谱生成共有模式图谱, 对照共有模式图谱, 共煎 TD 与单煎混合 TD 的指纹图谱相似度分别为相似度 1: 0.897 ± 0.043 、 0.845 ± 0.069 ($n=10$, $P<0.01$), 相似度 2: 0.842 ± 0.083 、 0.759 ± 0.274 ($n=10$, $P>0.05$); 通过指纹图谱及指标成分定量测定发现, 温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 在化学成分种类上未见明显差异, 含量上温胆汤共煎 TD 中腺苷、辛弗林、甘草苷、橙皮苷、6-姜酚的含量高于单煎混合 TD ($P<0.01$), 分别为单煎混合 TD 的 2.037、1.926、2.505、4.265、1.964 倍, 柚皮苷、环磷酸腺苷含量与单煎混合 TD 无显著性差异 ($P>0.05$); PCA、MDSA 和 OPLS-DA 结果一致, 可将温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 分为 2 类。结论 所建立的 HPLC 指纹图谱结合 PCA、MDSA 和 OPLS-DA 及多成分定量测定能客观、有效地显示温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 中主要成分的差异, 可为温胆汤质量控制和临床合理用药提供参考。

关键词: 温胆汤; 指纹图谱; 单煎与共煎; 化学计量学; 腺苷; 辛弗林; 甘草苷; 柚皮苷; 橙皮苷; 6-姜酚; 环磷酸腺苷
中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)06-1956-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.009

Comparative study on co-decoction and single-decoction mixed decoction of Wendan Decoction based on fingerprint, multi-index component quantitative determination and chemometrics

XUE Tan^{1,2}, XU Manwen^{1,2}, FAN Xuehua^{1,2}, SUN Jianing^{1,2}, SHI Junhan¹, WANG Yanli¹, YAO Jing^{1,3,4,5}, LIU Ruixin^{1,2,3,4,5,6}

1. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China

2. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Henan Province Engineering Research Center for Clinical Application, Evaluation and Transformation of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

收稿日期: 2024-10-28

基金项目: 河南省自然科学基金项目杰出青年科学基金项目 (242300421023); 河南省卫生健康中青年学科带头人专项 (HNSWJW-2020014); 河南省卫生健康委国家中医临床研究中心科研专项 (2021JDZY036); 2022 年青年岐黄学者培养项目 (No. [2022] 256); 河南省卫生健康委国家中医临床研究中心科研专项 (2021JDZY014)

作者简介: 薛潭, 男, 硕士研究生, 从事中药临床应用现代化关键技术研究。E-mail: 164782318@qq.com

*通信作者: 刘瑞新, 男, 主任药师, 博士生导师, 博士, 从事中药临床现代化关键技术研究。E-mail: liuruixin7@163.com

姚静, 女, 副主任药师, 硕士, 从事中药新制剂研发及质量控制与评价研究。E-mail: enjing2004@126.com

4. Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-constructed by Henan & Education Ministry of P. R. China, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
5. Henan Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Clinical Pharmacy, Zhengzhou 450000, China
6. Engineering Research Center for Chinese Medicine Pharmaceutical and New Drug Development, Ministry of Education, Beijing 100029, China

Abstract: Objective Based on the fingerprint and quantitative determination of index components of Wendan Decoction, combined with chemometrics methods, the differences of chemical components between co-decoction traditional decoction (TD) and single decoction mixed TD were analyzed, which provided a reference for the scientific preparation and quality control of Wendan Decoction and other prescriptions. **Methods** The fingerprints of 10 batches of co-decocted TD and 10 batches of single-decocted mixed TD of Wendan Decoction were established by HPLC, and their similarities were evaluated. The contents of adenosine, synephrine, liquiritin, naringin, hesperidin, 6-gingerol and adenosine cyclophosphate in Wendan Decoction were determined. Principal component analysis (PCA), multidimensional scaling analysis (MDSA) and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) were used to analyze the data of the index components. **Results** The fingerprint of 10 batches of Wendan Decoction co-decoction TD was used to generate a common pattern map. Compared with common pattern map, the similarity of fingerprint of co-decoction TD and single decoction mixed TD was similarity 1: 0.897 ± 0.043 and 0.845 ± 0.069 ($n = 10, P < 0.01$); similarity 2: $0.842 \pm 0.083, 0.759 \pm 0.274$ ($n = 10, P > 0.05$). Through the fingerprint and quantitative determination of index components, it was found that there was no significant difference in the types of chemical components between the co-decoction TD and the single-decoction mixed TD. The contents of adenosine, synephrine, liquiritin, hesperidin and 6-gingerol in the co-decoction TD were higher than those in the single-decoction mixed TD ($P < 0.01$). They were 2.037, 1.926, 2.505, 4.265 and 1.964 times of single decoction mixed TD, respectively. There was no significant difference in the content of naringin and adenosine cyclophosphate between co-decoction TD and single decoction mixed TD ($P > 0.05$). The results of PCA, MDSA and OPLS-DA were consistent, and the Wendan Decoction co-decoction TD and single decoction mixed TD could be divided into two categories. **Conclusion** The established HPLC fingerprint combined with PCA, MDSA, OPLS-DA and multi-component quantitative determination can objectively and effectively show the difference of main components in Wendan Decoction co-decoction TD and single decoction mixed TD, which can provide reference for quality control and clinical rational drug use of Wendan Decoction.

Key words: Wendan Decoction; fingerprint; single decoction and co-decoction; chemometrics; adenosine; synephrine; liquiritin; naringin; hesperidin; 6-gingerol; adenosine cyclophosphate

中药传统汤剂 (traditional decoction, TD) 具有组方灵活、可随证加减的优点, 是我国应用最早、最广泛的剂型之一^[1]。温胆汤 (Wendan Decoction) 是中医经典的祛痰名方, 被广泛应用于治疗以“气机郁结、痰浊内扰”为核心病机的诸多病证, 治痰疗效确切, 并于 2018 年被录入第一批《古代经典名方目录》^[2]。该方首载于《集验方》^[3], 后经历代医家不断完善, 衍化为《备急千金要方》中的温胆汤及《三因极一病证方论》中的温胆汤^[4]。当前临床使用较多的是《三因极一病证方论》卷九中的温胆汤, 该方由清半夏、竹茹、麸炒枳实、陈皮、炙甘草、茯苓、大枣、生姜 8 味中药组成, 具有理气化痰、和胃利胆之功效^[5]。目前, 温胆汤的研究多集中在临床应用、基于动物模型的药效成分筛选、少数特征成分含量测定、方中单味药指纹图谱及其有效物质研究等方面^[6-14], 但对于温胆汤单煎、共煎及整体的质量控制研究较少。由于温胆汤为大复方,

所包含中药种类较多, 且不同产地和批次的药材存在一定质量差异, 因此, 需要对全方进行质量控制。

中药汤剂因其多成分、多靶点的协同作用特点, 现广泛以特征图谱和多指标成分定量测定来进行中药复方的质量评价^[15]。因此, 本实验拟以温胆汤为载体, 以其共煎 TD 与单煎混合 TD 为研究对象, 建立 HPLC 指纹图谱, 测定温胆汤组方中 7 种代表性化学成分含量, 并结合化学计量学分析方法, 研究其共煎 TD 与单煎混合 TD 化学成分的差异性, 以期对温胆汤质量控制和临床合理用药提供相关参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters 600E-2487 型高效液相色谱系统, 赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司; Kromasil C₁₈-AQ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 日本 Shimadzu 公司; BSA224S-CW 型万分之一天平、CP225D 型十

万分之一天平,德国 Sartorius 集团; R-1010 型旋转蒸发仪,郑州长城科工贸有限公司; HK250 型台式超声清洗器,上海科导超声仪器有限公司; JW-2018H 型离心机,安徽嘉文仪器装备有限公司。

1.2 试剂

甲醇(批号 M116118-4L)、乙腈(批号 M104440-4L)为色谱纯,均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;分析纯甲醇,购自西陇科学股份有限公司;无水乙醇,购自天津市四友精细化学品有限公司;水为超纯水;对照品腺苷(批号 N24D11W135689)、辛弗林(批号 M27GB149635)、环磷酸腺苷(批号 J10HB188161)、甘草苷(批号 D18IB235171)、6-姜酚(批号 M21HB178860)、柚皮苷(批号 F07IB206334)、橙皮苷(批号 S23IB227067),质量分数均≥98%,均购自上海源叶生物科技有限公司。

1.3 药材

清半夏、竹茹、麸炒枳实、陈皮、炙甘草、茯苓、大枣中药饮片各 10 批,购于郑州市各大药店和

医院,药材均来源于道地产区或主产区,生姜为市场购买,经河南中医药大学第一附属医院陈天朝主任药师鉴定,半夏为天南星科半夏属植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit.的干燥块茎,竹茹为禾本科刚竹属植物淡竹 *Phyllostachys nigra* (Lodd.) Munro var. *henonis* (Mitf.) Stapf ex Rendle 的茎秆的干燥中间层,枳实为芸香科柑橘属植物酸橙 *Citrus aurantium* L.的干燥幼果,陈皮为芸香科柑橘属植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮,生姜为姜科姜属植物姜 *Zingiber officinale* Rosc.的新鲜根茎,甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.的干燥根及根茎,茯苓为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核,大枣为鼠李科枣属植物枣 *Ziziphus jujuba* Mill.的干燥成熟果实。

方中各单味药按《中国药典》2020 年版方法鉴定,进行质量评价,结果均符合标准。饮片具体信息见表 1。

表 1 温胆汤饮片组合信息

Table 1 Combination information of Wendan Decoction pieces

温胆汤	清半夏	麸炒枳实	竹茹	陈皮	炙甘草	茯苓	大枣	生姜								
编号	批号	产地	批号	产地	批号	产地	批号	产地								
S1	220101	甘肃	210702	江西	2202091	湖北	2112223	浙江	21090113	山西	211002	安徽	201101QF	河南	-	河南
S2	220201	甘肃	200601	江西	2012161	湖北	2107223	浙江	220526	内蒙古	220503	安徽	220401	河南	-	河南
S3	211102	甘肃	211102	江西	211101CP0221	河北	02-22020101	浙江	210921	内蒙古	220602	安徽	210501	新疆	-	河南
S4	D2106001	甘肃	210701	江西	200818	湖北	2109093	浙江	02-21070101	内蒙古	190101	安徽	211101	新疆	-	河南
S5	210501	甘肃	20210501	江西	220501CP221	河北	2104083	浙江	20210401-1	内蒙古	220401	安徽	210701	新疆	-	河南
S6	22030301	贵州	200601	江西	176220501	安徽	210501-JX	江西	210301	甘肃	210901	安徽	211201	新疆	-	河南
S7	2111205	甘肃	2108018	江西	220901CP0221	河北	210501-HB	湖北	210412	内蒙古	YP03-211101202	云南	221203	新疆	-	河南
S8	211203	甘肃	200518	江西	2010031	湖北	YP03-211001201	浙江	02-21040101	内蒙古	220501	湖北	210503	新疆	-	河南
S9	20070405	河南	210401	江西	2002291	湖北	2102250132	福建	2103071	甘肃	210801	安徽	220804	新疆	-	河南
S10	D2205040	甘肃	22010101	江西	210101	广西	2109223	浙江	201001	甘肃	YP03-210803302	云南	221101	新疆	-	河南

生姜为市场购买,“-”表示无批号。

Z. *officinale* is bought in market,“-” means no batch number.

2 方法与结果

2.1 温胆汤汤剂样品的制备

2.1.1 温胆汤共煎汤剂的制备 称取清半夏 18 g、竹茹 18 g、麸炒枳实 18 g、陈皮 27 g、炙甘草 9 g、茯苓 13.5 g、生姜 27 g、大枣 18 g,共计 148.5 g,分别捣碎,加 1 780 mL 水(12 倍量),浸泡,武火煮沸后再用文火煎煮 1 h,二煎加水 1 485 mL(10 倍量),武火煮沸后再用文火煎煮 1 h,滤过煎液,合并 2 次煎液,浓缩至 1 000 mL,即得温胆汤共煎汤剂(TD)^[16]。取表 1 中不同批次饮片组合,同法

操作,共制备 10 批共煎 TD(GS1~GS10)。

2.1.2 温胆汤单煎混合汤剂的制备 分别取清半夏、麸炒枳实、陈皮、炙甘草、茯苓、生姜、大枣各 100 g,分别打碎,加 1 200 mL 水(12 倍量),浸泡,武火煮沸后再用文火煎煮 1 h,二煎加水 1 000 mL(10 倍量),武火煮沸后再用文火煎煮 1 h,滤过煎液,合并 2 次煎液,定容至 1 000 mL,得各单味中药煎煮液;取竹茹 100 g,加 1 700 mL 水(17 倍量),浸泡,武火煮沸后再用文火煎煮 1 h,二煎加水 1 200 mL 水(12 倍量),武火煮沸后再用文火

煎煮 1 h, 合并 2 次煎液, 浓缩至 1 000 mL, 得竹茹单味中药煎煮液。分别取单味中药煎煮液清半夏 45 mL、竹茹 45 mL、麸炒枳实 45 mL、陈皮 67.5 mL、炙甘草 22.5 mL、茯苓 33.75 mL、生姜 67.5 mL、大枣 45 mL, 混合均匀, 浓缩后定容至 250 mL, 即得温胆汤单煎混合汤剂 (TD)。取表 1 中不同批次饮片组合, 同法操作, 共制备 10 批单煎混合 TD (DS1~DS10)。单煎混合 TD 的浓度同共煎 TD。

2.2 色谱条件

2.2.1 腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚 6 种指标成分 采用 Kromasil C₁₈-AQ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~25 min, 94%乙腈; 25~30 min, 94%~80%乙腈; 30~45 min, 80%~76%乙腈; 45~65 min, 76%~35%乙腈; 65~75 min, 35%~20%乙腈; 75~80 min, 20%~94%乙腈; 80~90 min, 94%乙腈; 体积流量 0~25 min, 0.2 mL/min; 25~90 min, 1.0 mL/min; 检测波长 210 nm; 柱温 25 °C; 进样量 10 μL。

2.2.2 环磷酸腺苷 采用 Kromasil C₁₈-AQ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为乙腈-0.1% 磷酸水溶液, 梯度洗脱: 0~7 min, 100%~98%乙腈; 7~11 min, 98%~91%乙腈; 11~30 min, 91%乙腈; 30~32 min, 91%~100%乙腈; 32~40 min, 100%乙腈; 体积流量: 0~18 min, 0.5 mL/min; 18~32 min, 0.3 mL/min; 32~40 min, 0.5 mL/min; 检测波长 210 nm; 柱温 25 °C; 进样量 10 μL。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液的制备 精密称取对照品腺苷 21.50 mg、辛弗林 22.10 mg、甘草苷 20.00 mg、柚皮苷 19.00 mg、橙皮苷 23.30 mg、6-姜酚 15.20 mg、环磷酸腺苷 2.17 mg, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解, 稀释后定容至刻度, 摇匀, 即得对照品母液。

精密吸取上述各对照品母液置于 10 mL 量瓶中, 用甲醇定容, 摇匀, 制备成含腺苷 1.075 mg/mL、辛弗林 1.105 mg/mL、甘草苷 1.000 mg/mL、柚皮苷 0.950 mg/mL、橙皮苷 1.165 mg/mL、6-姜酚 0.760 mg/mL、环磷酸腺苷 1.085 mg/mL 的混合对照品溶液, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.3.2 供试品溶液的制备 取“2.1”项下制得的温胆汤样品 25 mL, 置于 50 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 密闭称定质量后, 超声提取 30 min, 冷却至室

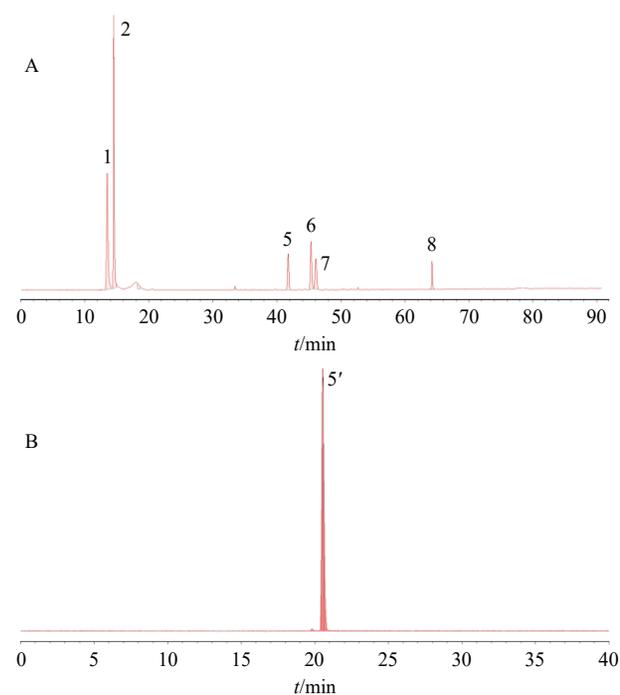
温, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 15 000 r/min 离心 10 min, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得温胆汤供试品溶液。

2.4 指纹图谱研究

2.4.1 对照品色谱图的获取 吸取“2.3.1”项下混合对照品溶液, 按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进行测定, 得混合对照品溶液的 HPLC 图见图 1。

2.4.2 指纹图谱的建立 取“2.1”项下温胆汤共煎 TD (GS1~GS10) 与单煎混合 TD (DS1~DS10), 按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进行测定, 记录色谱图, 构建 HPLC 指纹图谱, 结果见图 2。其中, “2.2.1”项下液相色谱条件测得的指纹图谱 (图 2-A) 中共有 8 个共有峰, 经与对照品色谱图 (图 1-A) 对比, 确认峰 1 为腺苷, 峰 2 为辛弗林, 峰 5 为甘草苷, 峰 6 为柚皮苷, 峰 7 为橙皮苷, 峰 8 为 6-姜酚; “2.2.2”项下液相色谱条件测得的指纹图谱 (图 2-B) 中共有 7 个共有峰, 经与对照品色谱图 (图 1-B) 对比, 确认峰 5' 为环磷酸腺苷。

2.4.3 精密度试验 根据温胆汤指纹图谱及对照指



A、B 分别为“2.2.1”“2.2.2”项下液相色谱条件测得的色谱图; 1-腺苷; 2-辛弗林; 5-甘草苷; 6-柚皮苷; 7-橙皮苷; 8-6-姜酚; 5'-环磷酸腺苷; 图 2 同。

A, B are chromatograms measured under the conditions of “2.2.1” and “2.2.2”, respectively; 1-adenosine; 2-synephrine; 5-liquiritin; 6-naringin; 7-hesperidin; 8-6-gingerol; 5'-adenosine cyclophosphate; same as figure 2.

图 1 各指标成分对照品 HPLC 图

Fig. 1 HPLC of each index component reference substance

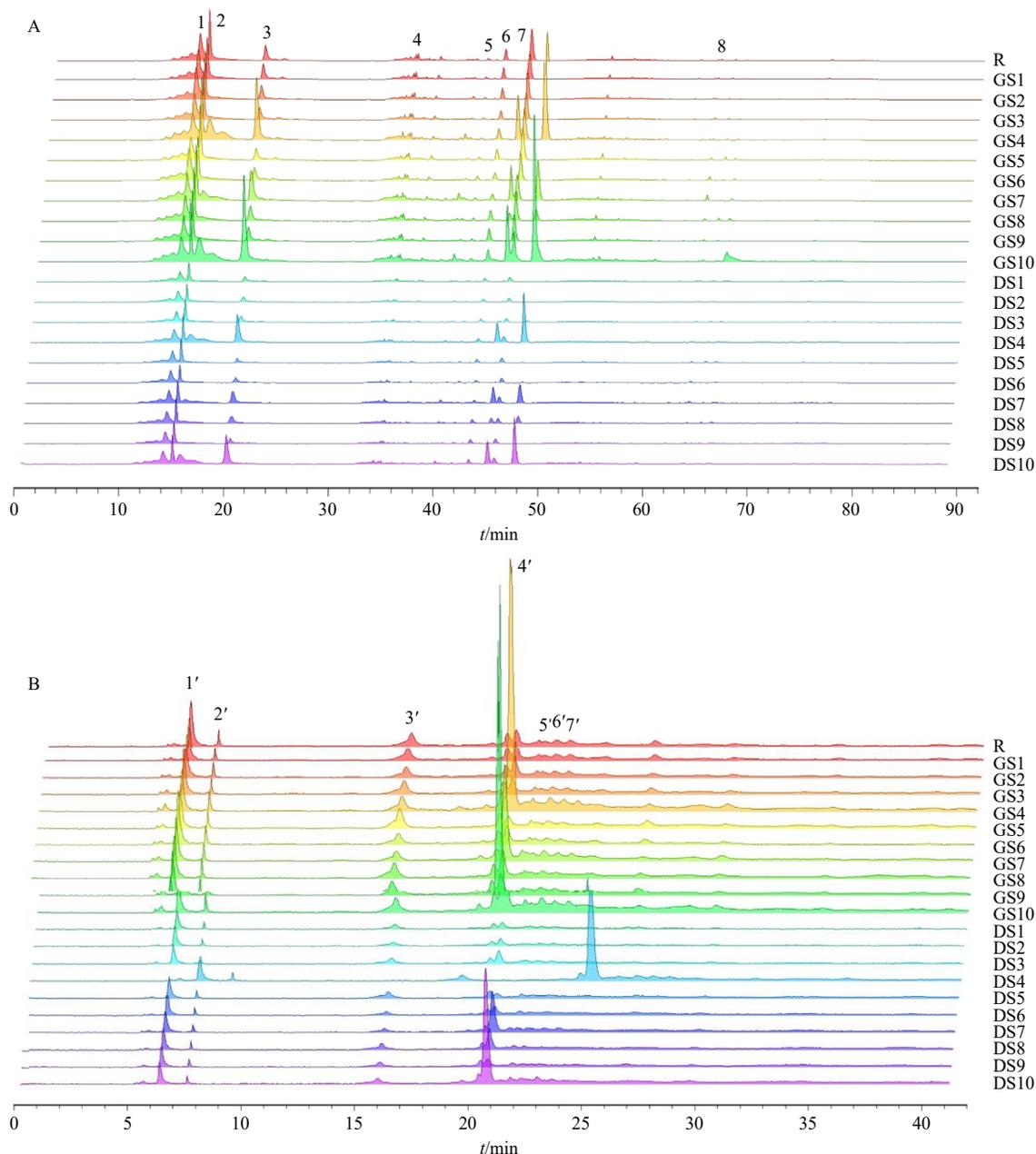


图 2 温胆汤共煎 TD (A, GS1~GS10) 与单煎混合 TD (B, DS1~DS10) 的指纹图谱

Fig. 2 Fingerprints of co-decoction TD (A, GS1—GS10) and single-decoction mixed TD (B, DS1—DS10)

纹图谱 (图 2), 共标定出 8 个共有峰。其中, 1 号峰 (腺苷) 的出峰时间相对稳定, 分离度较好, 因此选择 1 号峰 (腺苷) 作参照峰, 计算共有峰的相对保留时间、相对峰面积和相似度。精密吸取同一温胆汤共煎 TD (GS1) 供试品溶液 10 μL, 按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进样检测, 连续进样 6 次, 以腺苷为参照峰, 计算各共有峰相对峰面积和相对保留时间的 RSD 值。结果其相对保留时间的 RSD 在 0.03%~0.16%, 相对峰面积的 RSD 在 0.57%~4.51%, 表明该仪器精密度良好。

2.4.4 稳定性试验 精密吸取同一温胆汤共煎 TD

(GS1) 供试品溶液 10 μL, 分别于制备后 0、3、6、9、15、24 h, 按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进样测定, 以 1 号峰 (腺苷) 为参照峰, 计算各共有峰相对峰面积和相对保留时间的 RSD 值。结果其相对保留时间的 RSD 在 0.05%~0.74%, 相对峰面积的 RSD 在 0.79%~4.34%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.5 重复性试验 取同一批次温胆汤共煎 TD (GS1), 按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液 6 份, 按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进样检测, 以 1 号峰 (腺苷) 为参照峰, 计算各共有峰的相对

峰面积和相对保留时间的 RSD 值。结果其相对保留时间的 RSD 在 0.02%~0.34%，相对峰面积的 RSD 在 2.84%~4.88%，表明该实验重复性良好。

2.4.6 相似度分析 指纹图谱的相似度采用 Chem Pattern[®]谱蕴[®]先进化学计量学系统解决方案软件计算得到，以共煎 TD (GS1~GS10) 为代表性样品，在系统中生成共有模式图谱为对照指纹图谱 (R)，计算共煎 TD (GS1~GS10) 与单煎混合 TD (DS1~DS10) 的指纹图谱相似度，结果如表 2 所示。10 批共煎 TD 与 10 批单煎混合 TD 的指纹图谱平均相似度分别为 0.897±0.043、0.845±0.069 (相似度 1, $P<0.01$)；0.842±0.083、0.759±0.274 (相似度 2, $P>0.05$)，结果显示不同批次的共煎 TD、单煎混合 TD 指纹图谱相似度存在一定差异。

表 2 共煎 TD (GS1~GS10) 与单煎混合 TD (DS1~DS10) 的指纹图谱相似度

Table 2 Fingerprint similarity of co-decoction TD (GS1—GS10) and single-decoction mixed TD (DS1—DS10)

编号	相似度1	相似度2	编号	相似度1	相似度2
GS1	0.912	0.823	DS1	0.881	0.819
GS2	0.904	0.867	DS2	0.878	0.758
GS3	0.908	0.807	DS3	0.896	0.911
GS4	0.810	0.899	DS4	0.715	0.015
GS5	0.891	0.679	DS5	0.842	0.720
GS6	0.891	0.742	DS6	0.875	0.767
GS7	0.928	0.957	DS7	0.797	0.947
GS8	0.967	0.919	DS8	0.937	0.965
GS9	0.916	0.862	DS9	0.879	0.807
GS10	0.847	0.863	DS10	0.756	0.879
$\bar{x} \pm s$	0.897±0.043	0.845±0.069	$\bar{x} \pm s$	0.842±0.083	0.759±0.274

相似度 1、2 分别为“2.2.1”“2.2.2”项下液相色谱条件测得。

Similarity 1 and 2 are measured under the conditions of “2.2.1” and “2.2.2” respectively.

2.5 指标成分定量测定

2.5.1 线性关系考察 取腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚、环磷酸腺苷对照品母液，稀释成系列质量浓度的对照品溶液，按照“2.2”项下色谱条件进行检测，以进样质量浓度为横坐标 (X)，各成分峰面积为纵坐标 (Y)，绘制标准曲线，进行线性回归，计算线性回归方程和相关系数 (R^2)。其结果分别为腺苷 $Y=1.690 \times 10^8 X - 1.170 \times 10^6$, $R^2=0.9991$ ，线性范围 10.8~225.8 $\mu\text{g/mL}$ ；辛弗林 $Y=1.088 \times 10^7 X - 3.431 \times 10^6$, $R^2=0.9990$ ，线性范围 454.0~3 575.3 $\mu\text{g/mL}$ ；甘草苷 $Y=3.612 \times 10^6$

$X+8.986 \times 10^4$, $R^2=0.9992$ ，线性范围 82.0~4 182.0 $\mu\text{g/mL}$ ；柚皮苷 $Y=3.211 \times 10^6 X - 6.075 \times 10^4$, $R^2=0.9996$ ，线性范围 183.0~3 843.0 $\mu\text{g/mL}$ ；橙皮苷 $Y=2.996 \times 10^6 X - 6.104 \times 10^5$, $R^2=0.9992$ ，线性范围 198.0~4 900.5 $\mu\text{g/mL}$ ；6-姜酚 $Y=3.507 \times 10^6 X - 2 717$, $R^2=0.9991$ ，线性范围 38.0~1 558.0 $\mu\text{g/mL}$ ；环磷酸腺苷 $Y=1.290 \times 10^7 X + 1.220 \times 10^5$, $R^2=0.9997$ ，线性范围 10.9~217.0 $\mu\text{g/mL}$ ；结果表明所有标准曲线的 R^2 均 ≥ 0.999 ，说明样品的化学成分在给定质量浓度范围内均显示出良好的线性关系。

2.5.2 精密度考察 精密吸取同一温胆汤共煎 TD (GS1) 供试品溶液 10 μL ，按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进样检测，连续进样 6 次，腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚、环磷酸腺苷峰面积的 RSD 分别为 1.50%、0.72%、4.51%、0.57%、0.82%、4.72%、4.28%，表明该仪器精密度良好。

2.5.3 稳定性考察 精密吸取同一温胆汤共煎 TD (GS1) 供试品溶液 10 μL ，分别于制备后 0、3、6、9、15、24 h 按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进样测定，腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚、环磷酸腺苷峰面积的 RSD 分别为 4.03%、2.93%、4.88%、2.84%、2.86%、4.59%、4.18%，结果表明溶液在 24 h 内具有较好的稳定性。

2.5.4 重复性考察 取同一批次温胆汤共煎 TD (GS1)，按照“2.3.2”项下方法制备供试品溶液 6 份，按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进样检测，腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚、环磷酸腺苷质量分数的 RSD 分别为 2.90%、1.80%、4.24%、0.79%、1.44%、2.96%、4.34%，结果表明该方法重复性良好。

2.5.5 加样回收率试验 精密量取已测知各指标成分含量的温胆汤共煎 TD (GS1) 样品 10 mL，加入与其中各成分等量的各对照品，平行制备 6 份供试品溶液，按照“2.2.1”“2.2.2”项下色谱条件进样测定，求得腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚、环磷酸腺苷的加样回收率并计算其 RSD 值。结果其平均加样回收率分别为 98.10%、99.13%、99.81%、98.68%、101.25%、99.90%、98.98%，RSD 分别为 3.63%、2.73%、3.05%、1.36%、2.84%、3.73%、1.66%，可见 7 种成分的平均加样回收率在 98.10%~101.25%，RSD 在 1.36%~3.73%，结果表明该实验加样回收率符合要求。

2.5.6 指标成分定量测定 指标成分定量的计算采用外标法。共煎 TD 与单煎混合 TD 中腺苷、辛弗林、甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、6-姜酚、环磷酸腺苷的定量测定结果见表 3。整体上, 温胆汤共煎 TD 指标成分含量的均值高于单煎混合 TD, 共煎 TD 中腺苷、辛弗林、甘草苷、橙皮苷、6-姜酚均显著高于单煎混合 TD ($P < 0.01$), 其中共煎 TD 中腺苷在 1.239~1.637 mg/g, 单煎混合 TD 中腺苷在 0.611~0.801 mg/g, 共煎 TD 中腺苷的均值为单煎混合 TD 的 2.037 倍; 共煎 TD 中辛弗林在 17.232~24.189 mg/g, 单煎混合 TD 中辛弗林在 6.506~13.060 mg/g, 共煎 TD 中辛弗林的均值为单煎混合 TD 的 1.926 倍; 共煎 TD 中甘草苷在 2.493~6.110 mg/g, 单煎混合 TD 中甘草苷在 1.061~2.527 mg/g, 共煎 TD 中甘草苷的均值为单煎混合 TD 的 2.505 倍; 共煎 TD 中橙皮苷在 47.169~57.419 mg/g, 单煎混合 TD 中橙皮苷在 9.883~14.469 mg/g, 共煎

TD 中橙皮苷的均值为单煎混合 TD 的 4.265 倍; 共煎 TD 中 6-姜酚在 0.496~0.903 mg/g, 单煎混合 TD 中 6-姜酚在 0.235~0.463 mg/g, 共煎 TD 中 6-姜酚的均值为单煎混合 TD 的 1.964 倍。而柚皮苷和环磷酸腺苷的含量在各样品间波动较大, 无明显规律, 可能与不同批次药材中二者含量差异较大有关; 其中共煎 TD 中柚皮苷在 0.238~73.867 mg/g, 单煎混合 TD 中柚皮苷在 0.981~32.742 mg/g; 共煎 TD 中环磷酸腺苷在 0.002~0.020 mg/g, 单煎混合 TD 中环磷酸腺苷在 0.002~0.041 mg/g, 柚皮苷、环磷酸腺苷与单煎混合 TD 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.6 主成分分析 (principal component analysis, PCA)

PCA 是一种无监督的多元统计方法, 将原始数据降维处理后对数据进行分类, 将复杂的数据降维后阐释数据内部复杂的关系和差异性因素^[17]。本研

表 3 共煎 TD (GS1~GS10) 与单煎混合 TD (DS1~DS10) 中各指标成分含量

Table 3 Contents of each index component in co-decoction TD (GS1—GS10) and single-decoction mixed TD (DS1—DS10)

样品 编号	质量分数/(mg·g ⁻¹)						
	腺苷	辛弗林	甘草苷	柚皮苷	橙皮苷	6-姜酚	环磷酸腺苷
GS1	1.371	22.047	3.506	0.238	51.950	0.863	0.008
GS2	1.332	17.232	2.493	1.376	50.671	0.798	0.005
GS3	1.327	21.448	3.029	0.238	47.169	0.598	0.012
GS4	1.637	24.189	3.895	63.573	57.419	0.903	0.020
GS5	1.239	22.647	4.850	2.763	57.260	0.778	0.002
GS6	1.572	17.936	6.110	0.238	47.949	0.564	0.002
GS7	1.473	21.155	5.016	49.591	47.850	0.698	0.003
GS8	1.358	20.765	4.198	12.722	54.479	0.496	0.008
GS9	1.391	19.899	4.106	0.981	48.769	0.675	0.004
GS10	1.445	23.238	4.503	73.867	52.231	0.635	0.012
$\bar{x} \pm s$	1.415 ± 0.120	21.056 ± 2.212	4.171 ± 1.038	20.559 ± 29.633	51.575 ± 3.809	0.701 ± 0.133	0.008 ± 0.006
DS1	0.623	6.506	1.177	1.301	10.895	0.235	0.007
DS2	0.638	10.162	1.061	1.640	10.117	0.349	0.002
DS3	0.611	11.147	1.171	1.678	9.883	0.463	0.003
DS4	0.801	12.680	2.145	27.699	14.099	0.398	0.015
DS5	0.672	11.370	2.113	2.763	11.437	0.427	0.005
DS6	0.694	10.415	2.527	1.750	11.623	0.387	0.004
DS7	0.744	11.540	1.403	23.614	14.334	0.369	0.041
DS8	0.731	11.740	1.770	8.869	12.177	0.249	0.003
DS9	0.673	10.699	1.303	0.981	11.892	0.342	0.004
DS10	0.796	13.060	1.983	32.742	14.469	0.347	0.017
$\bar{x} \pm s$	0.698 ± 0.068**	10.932 ± 1.806**	1.665 ± 0.509**	10.304 ± 12.617	12.093 ± 1.687**	0.357 ± 0.071**	0.010 ± 0.012

与 GS 比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ 。

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs GS。

究采用 SIMCA 14.1 软件通过 PCA 对共煎 TD 与单煎混合 TD 原始数据进行降维并进行数据分类, 观察共煎 TD 与单煎混合 TD 在二维平面上的整体分类和主成分贡献率的大小。采用等方差法进行缩放, PCA 得分图如图 3 所示, 提取 2 个主成分, 得到模型解释参数 R^2_X 为 0.861, 预测能力参数 Q^2 为 0.58, 根据主成分结果分析, 对 2 类样品具有重要鉴别的变量 PC1 得分 66.1%、PC2 得分 20.0%, 二者之和为 86.1%, 表明提取的 2 个主成分可以解释 86.1% 的原始变量, 可解释样品大部分样品信息。同时, 由图 3 结果可知共煎 TD 与单煎混合 TD 能明显分类, 说明两者在成分含量上具有明显的差异。

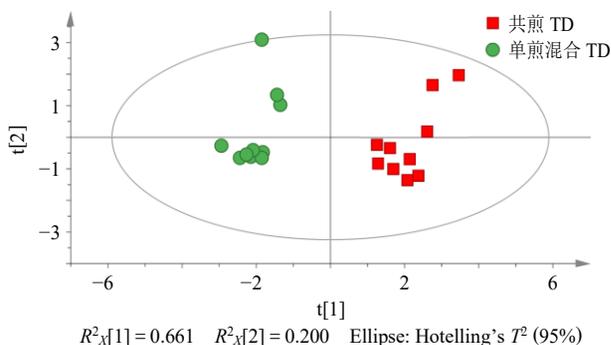


图 3 共煎 TD 与单煎混合 TD 的 PCA 得分图

Fig. 3 PCA score chart of co-decoction TD and single-decoction mixed TD

2.7 多维标度分析 (multidimensional scaling analysis, MDSA)

多维标度法是一类多元统计分析方法的总称, 是通过多种途径把多维的研究对象转化成低维情形进行研究, 从而尽可能地揭示原始研究对象的真实结构关系^[18]。本研究以共煎 TD 和单煎混合 TD 样品名称为变量, 以汤剂中 7 个指标成分的含量为数据, 进行 MDSA, 结果见图 4。模型的应力系数值为 $0.01718 < 0.1$, 决定系数 RSQ (总变异中能够被相对空间距离所解释的比例) $= 0.99926 > 0.6$, 表明模型拟合度较好^[19]。

由图 4 可得, 在维度 1 上, GS4、GS5、GS7、GS8、GS10 被分为一类, GS6、DS1~DS9 被分为一类, GS1~GS3、GS9 以及 DS10 被分为一类; 在维度 2 上, GS4、GS7、GS10 以及 DS1~DS10 被分为一类, GS1~GS3、GS5、GS6、GS8、GS9 被分为一类; 其中 GS4、GS7、GS10 与其他批次的共煎 TD 之间距离较远, 说明 GS4、GS7、GS10 与其他批次的共煎 TD 的质量差异较大; DS4、DS7、

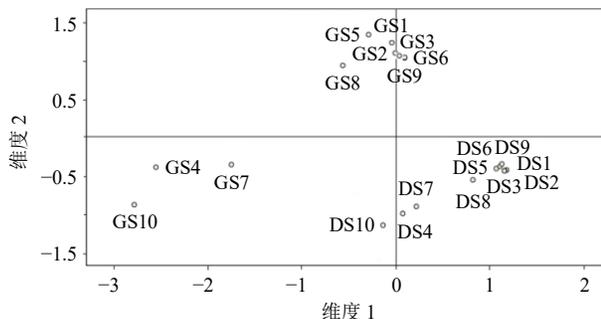


图 4 温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 指标成分含量的多维标度矢量图

Fig. 4 Multidimensional scaling vector diagram of content of index components in Wendan Decoction co-decoction and single-decoction mixed TD

DS10 与其他批次的单煎混合 TD 之间距离较远, 说明 DS4、DS7、DS10 与其他批次的单煎混合 TD 质量差异较大。

整体而言, 温胆汤共煎 TD GS1~GS10 与单煎混合汤剂 DS1~DS10 可以清晰地分为 2 类, 说明二者具有明显差异。

2.8 正交偏最小二乘法-判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA)

OPLS-DA 是一种有监督的判别分析统计方法, 以温胆汤共煎 TD 及单煎混合 TD 化学成分的含量作为变量, 导入 SIMCA 14.1 统计分析软件中, 构建 OPLS-DA 模型^[20], 模型结果如图 5 所示。由图 5 可知, 共煎 TD 及单煎混合 TD 分为 2 类, 且区分比较明显, 说明共煎 TD 及单煎混合 TD 在化学成分方面存在一定的差异性。模型的结实率参数 R^2 值、稳定性参数 R^2_Y 值及预测能力参数 Q^2 值分别为 0.985、0.981 和 0.973, 均大于 0.5, 表明该模型稳定性良好, 预测能力也较高^[21]。

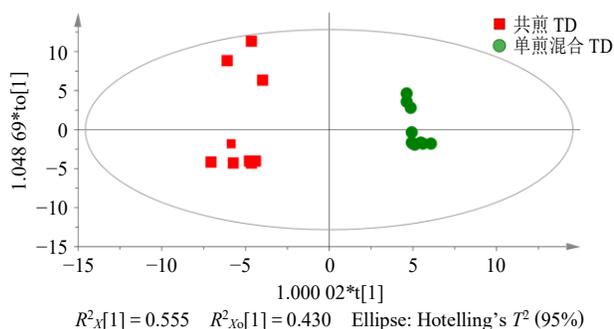


图 5 温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 的 OPLS-DA 得分图

Fig. 5 OPLS-DA score diagram of Wendan Decoction co-decoction and single-decoction mixed TD

为验证该模型是否过度拟合,利用 SIMCA 14.1 软件对其进行了 200 次置换检验,结果如图 6 所示,左端随机排列的 R^2 、 Q^2 均小于右端的原始值,且 Q^2 的回归曲线是相交于 Y 轴的负轴,表明模型拟合良好,没有过拟合。

通过变量重要性投影 (variable importance in projection, VIP) 值可以直观反映在综合各指标成分含量时引起样品组间差异的权重大小,一般以 VIP 值 > 1 作为标准筛选主要的差异性标志物,由图 7 可知,橙皮苷、辛弗林是单煎和共煎的差异成分。

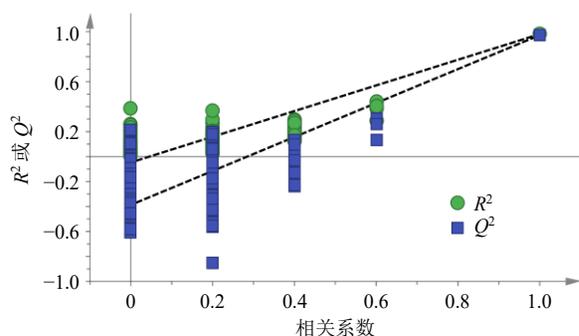


图 6 OPLS-DA 模型 200 次置换检验结果

Fig. 6 OPLS-DA model 200 replacement test results

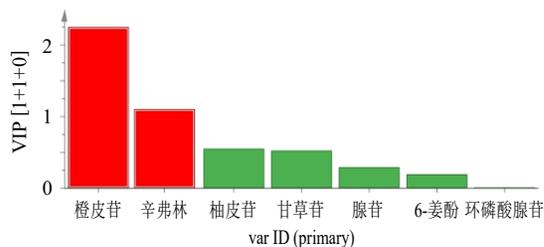


图 7 OPLS-DA 模型 VIP 值

Fig. 7 VIP value of OPLS-DA model

3 讨论

3.1 样品的来源

本实验收集的中药饮片购自于郑州市各大医院和药店,方中 8 味中药,每味药 10 个批次(除生姜外),结合主产地、道地产区,所选取的不同批次样品来源于甘肃、河南、内蒙古、江西、安徽等多个不同产地,具有足够的代表性,符合患者的购药途径和临床应用情况,还原“真实世界”中样品的来源^[22],以此制备的汤剂能够更加真实地反映研究现象。

3.2 温胆汤 TD 的制备问题

研究经典名方需要做到“遵古”,即以古代医籍文献的记载为基础,以现代工艺技术为桥梁,实现古法制备与现代工艺之间的转化。古今环境差异较大,这便要求在研究过程中既要“遵古”,还需同时

考虑现代制备的合理性。古代医籍记载的传统工艺以水为溶剂,将药材加热,煮沸一定时间,并以水分蒸发量控制煎煮时间,而这种方法在现代并不能准确高效地进行使用。因此,通过查阅文献,本研究在制备共煎 TD 时选择了一种既能体现经典名方特点又能高效提取有效成分的制备方法^[16],可以进一步完善温胆汤的全面研究。此外,在制备温胆汤单煎混合 TD 研究时,竹茹吸水性较强,为使其充分浸泡,加水量较多,其余药材加水量均一致。

3.3 色谱条件的选择

本研究在前期预试验中曾选择 210、254、310 nm 等不同波长,5、10、20 μL 不同进样量,乙腈-0.1%磷酸水溶液和乙腈-0.2%磷酸水溶液不同流动相进行检测,通过综合分析比较图谱的峰数目、峰形、分离度、对称因子、理论塔板数等数据,上述色谱参数在流动相乙腈-0.1%磷酸水溶液、波长 210 nm、柱温 25 $^{\circ}\text{C}$ 、进样量 10 μL 的条件下信息均相对较好,且操作相对便捷高效,便于大复方汤剂整体指标化学成分的测量,故选择此色谱条件。

3.4 温胆汤指标成分的选择

根据刘昌孝院士提出的中药质量标志物 (quality markers, Q-Marker) 这一概念,以及 Q-Marker 的五大原则^[23],本实验选择温胆汤中腺苷、辛弗林、甘草苷、橙皮苷、6-姜酚、柚皮苷、环磷酸腺苷 7 种化学成分为指标成分。其中,腺苷主要归属于清半夏和竹茹;甘草苷主要归属于炙甘草;辛弗林、橙皮苷主要归属于陈皮和麸炒枳实;6-姜酚主要归属于生姜;柚皮苷主要归属于麸炒枳实;环磷酸腺苷主要归属于大枣;研究表明,腺苷具有参与能量代谢调节、神经抑制的作用^[24];辛弗林具有促进胃肠道蠕动的的作用^[25];甘草苷具有抗炎和抗抑郁作用^[26];橙皮苷具有抗氧化、清除自由基活性的作用^[27];6-姜酚是生姜中发挥抗炎的主要有效成分^[28];柚皮苷具有胃排空和小肠推进的作用^[29];环磷酸腺苷有增强心肌保护作用^[30];温胆汤中茯苓的主要成分为茯苓多糖^[31]等多糖类成分,因此在目前的含量测定中没有选取其指标成分。本实验选择的 7 个指标成分覆盖了方中 7 味中药,具有良好的药理作用,与温胆汤理气化痰、和胃利胆的功效相契合,能有效反映温胆汤的整体质量。

3.5 化学计量学及指标成分含量测定结果分析

本研究所采用的化学计量学方法包括无监督的分类模型 PCA 和有监督的分类模型 OPLS-DA,

以及 MDSA。PCA 常利用降维功能,来评估测量的重复性并检测出明显的离群值,发现其潜在的组间区分趋势,为后续的分类或预测的多元统计分析作基础^[32];多维标度法通过将多维的研究对象转化成低维情形进行研究,尽可能的揭示原始研究对象的真实结构关系;OPLS-DA 是一种潜在的变量分类指向,有利于数据模型指导样本分类和寻找组间的差异^[33],因而可以准确、高效的分析温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 的差异。以上计量学结果均显示,温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 可以区分为 2 类,且指标成分含量存在差异。

通过指纹图谱及指标成分定量测定发现,共煎 TD 中柚皮苷、环磷酸腺苷含量与单煎混合 TD 无显著性差异 ($P>0.05$),腺苷、辛弗林、甘草苷、橙皮苷、6-姜酚的含量高于单煎混合 TD ($P<0.01$)。通过查阅温胆汤相关文献,总结发现共煎 TD 中含量较高的指标成分具有良好的药理作用,例如高喜梅等^[34]通过比较温胆汤及方中各味药的作用机制,指出竹茹中超临界提取物腺苷、苜蓿素等物质能明显延长小鼠负重游泳时间,降低小鼠运动后的尿素氮和血乳酸含量,具有显著的抗疲劳效果;李成付等^[35]通过陈皮提取物研究,发现陈皮中辛弗林、橙皮苷等物质对抑郁模型小鼠有抗抑郁、抗失眠的作用;宗阳等^[36]通过对甘草抗抑郁作用机制研究,发现甘草总黄酮以及甘草苷为主要的活性物质调节单胺类递质及其受体、调节 HPA 轴等作用治疗抑郁症;欧阳澜等^[37]通过对生姜在阿尔兹海默症中应用研究,发现 6-姜酚具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、强心、降压、调节血脂、降血糖、抗凝等多种生物学活性,可通过提高细胞抗氧化能力,预防和治疗老年痴呆症。

且有研究表明,中药复方配伍的作用效果较单味药物更好,例如刘立等^[38]通过 UHPLC-Q-TOF-MS 分析当归-红花配伍化学成分及药理作用,发现当归-红花配伍有利于有效成分的溶出,且动物实验结果显示,当归-红花配伍协同增效补血活血作用较优;刘丽娟等^[39]通过对土茯苓、乌梅及其配伍对银屑病样模型小鼠皮损组织炎症因子影响的研究,发现二者配伍可协同改善银屑病小鼠的皮损症状,其疗效较单用药物更好。

本研究中温胆汤共煎 TD 中指标成分含量整体明显高于单煎混合 TD,这也体现了中药汤剂大复方协同增效的特点,但由于中药汤剂成分的复杂性

和多样性,本研究仅选取了几种具有代表性的化学成分,尚未涵盖其他可能活性成分,且仅在体外条件下进行相关分析,后续研究会选择更多的化学成分和体内外动物实验进行综合对比分析,进一步验证汤剂单煎和共煎的异同。

综上,本实验通过 HPLC 指纹图谱结合化学计量学方法对温胆汤共煎 TD 与单煎混合 TD 化学成分进行了对比研究,为经典名方温胆汤质量控制和临床合理用药提供了参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 苗妍,路露,谢梦迪,等.多指标降维判别分析方法在中药配方颗粒汤剂与传统汤剂等效性对比中的应用[J].分析测试学报,2024,43(3):361-372.
- [2] 杨思雨,詹梁,袁满,等.经典名方温胆汤的研究进展[J].世界科学技术—中医药现代化,2021,23(7):2361-2371.
- [3] 林元媛,孟庆鸿,王晋邦,等.基于历史文献考证温胆汤的主治病证规律[J].中国医药导报,2022,19(28):111-114.
- [4] 王婧,董丽萍,时歆未,等.温胆汤历史沿革研究进展[J].世界中医药,2020,15(14):2193-2198.
- [5] 龚杰,陆语迪,刘红权.温胆汤及其类方在中风中的应用[J].河南中医,2019,39(7):989-992.
- [6] 朱文玲.观察柴芩温胆汤加减治疗糖尿病性胃轻瘫的临床效果[J].中医临床研究,2024,16(18):76-78.
- [7] 薛潭,许曼文,范雪花,等.温胆汤传统汤剂、配方颗粒汤剂中化学成分比较[J].中成药,2025,47(2):384-394.
- [8] 练海燕,梁景华,余浩彬.黄连温胆汤合小承气汤联合常规疗法治疗中枢性高热的临床研究[J].内蒙古中医药,2024,43(3):63-64.
- [9] 王静.黄连温胆汤联合艾司奥美拉唑肠溶胶囊治疗幽门螺杆菌相关性胃炎的疗效及安全性分析[J].湖北科技学院学报:医学版,2024,38(2):141-144.
- [10] 陈智慧,余瑞润,黄奕民.黄连温胆汤治疗焦虑症伴味觉缺失[J].光明中医,2024,39(5):997-999.
- [11] 李莉,刘茹,何晶,等.基于 IKK β /NF- κ B 通路探讨温胆汤对睡眠障碍小鼠的神经保护作用[J].中成药,2024,46(3):803-809.
- [12] 张奎斌,邢斌,宋纹,等.基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 的经典名方温胆汤化学成分分析[J].天津中医药大学学报,2024,43(2):123-129.
- [13] 张文华,譙凤英,蔡秋晗.经典名方温胆汤及其类方治疗眩晕的药理与临床研究进展[J].药物评价研究,2024,47(1):204-210.

- [14] 王鹤翔, 朱丞, 刘义, 等. 温胆汤联合氯丙咪嗪治疗强迫症的疗效和安全性研究 [J/OL]. 中华中医药学刊, [2024-12-19] <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.r.20240118.1647.006>.
- [15] 付成国, 张颖, 张美琪, 等. 经典名方温胆汤指纹图谱研究 [J]. 人参研究, 2023, 35(6): 33-35.
- [16] 周丽, 时海燕, 时银萍, 等. 指纹图谱结合化学计量学优选经典名方温胆汤的提取工艺 [J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(21): 2214-2219.
- [17] 纪玉华, 洪婉敏, 干丽, 等. 基于特征图谱结合彩色图像技术的白芍与炒白芍差异研究 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(7): 1358-1364.
- [18] 董双涛, 徐丽霞, 高建平, 等. 基于一测多评结合熵权逼近理想解排序法对绵马贯众炭的质量评价 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2397-2404.
- [19] 宋佳铄, 周学林, 李姣芬. 多维标度问题的一类直接拟合法 [J]. 计算数学, 2024, 46(3): 291-311.
- [20] 范雪花, 王艳丽, 侯富国, 等. 基于 HPLC 指纹图谱结合化学计量学的白及与黄花白及辨识研究 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 3990-3998.
- [21] 曾青霞. 偏小二乘优化及其在中医药数据分析中的应用研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [22] 麻利杰, 姚静, 路露, 等. 中药配方颗粒汤剂与传统汤剂一致性评价存在的问题及建议 [J]. 医药导报, 2023, 42(7): 1039-1048.
- [23] 赵鸿鹏, 许浚, 张洪兵, 等. 基于质量传递与溯源的中药质量标志物 (Q-Marker) 的发现策略及应用 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2557-2565.
- [24] 陈斯琪, 聂克. 基于网络药理学探讨小半夏汤防治化疗性恶心呕吐的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 156-165.
- [25] 彭刚, 吴梦玫, 张英, 等. 基于 UPLC 指纹图谱和辛弗林含量的不同基原枳实差异性分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(9): 1026-1033.
- [26] 叶怡馨, 商佳璐, 蔡国云, 等. 炒白芍-炙甘草配伍前后化学成分与抗炎作用相关性研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(7): 122-128.
- [27] 张艳, 马文, 杨卉, 等. 橙皮苷调控 EI24 Th1/Th2 细胞比例对抗肺纤维化作用及可能机制研究 [J]. 河北医学, 2024, 30(3): 359-366.
- [28] 姚远, 赵曼, 杜静怡, 等. 6-姜酚改善新生小鼠缺氧、缺血性脑损伤后认知行为及其机制 [J]. 解剖学报, 2023, 54(3): 296-304.
- [29] 刘澈, 马源, 董旭鹏, 等. 柚皮苷对脓毒症引起的急性肺损伤小鼠保护作用的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(5): 693-697.
- [30] 许欣颖, 胡小海, 朱红俊. 柴归汤调控环磷酸腺苷/蛋白激酶 B 信号通路干预原发性高血压大鼠作用机制 [J]. 陕西中医, 2024, 45(3): 313-317.
- [31] 徐凡, 袁杰, 蒲婧哲, 等. 基于波长转换 RP-HPLC 法的茯苓皮多成分含量测定及特征图谱方法研究 [J]. 药物分析杂志, 2024, 44(2): 214-223.
- [32] Se K W, Ghoshal S K, Wahab R A, *et al.* A simple approach for rapid detection and quantification of adulterants in stingless bees (*Heterotrigona itama*) honey [J]. *Food Res Int*, 2018, 105: 453-460.
- [33] Eriksson L, Trygg J, Wold S. CV-ANOVA for significance testing of PLS and OPLS® models [J]. *J Chemom*, 2008, 22(11/12): 594-600.
- [34] 高喜梅, 贾萌, 池玉梅, 等. 温胆汤治疗神经系统疾病的物质基础及作用机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(10): 188-196.
- [35] 李成付, 陈雪梅, 陈少玫, 等. 陈皮提取物改善慢性温和不可预知应激小鼠行为和海马 BDNF 的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(19): 151-154.
- [36] 宗阳, 何书芬, 孙冰婷, 等. 甘草抗抑郁作用机制研究及应用概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10): 194-198.
- [37] 欧阳澜, 于莲. 生姜在阿尔兹海默症中应用的研究概况 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(14): 66-68.
- [38] 刘立, 段金廛, 唐于平. 当归-红花配伍化学成分 UHPLC-Q-TOF-MS 分析及配伍协同增效作用研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 996-1000.
- [39] 刘丽娟, 吴亚运, 赵亚, 等. 土茯苓、乌梅及其配伍对银屑病样模型小鼠皮损组织炎症因子及 Notch 信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2022, 63(19): 1880-1887.

[责任编辑 郑礼胜]