

基于指纹图谱和多成分定量结合化学模式识别的北沙参质量评价

王雷清, 徐苏林, 薛俊娟, 李波, 蓝林欣

山东中医药高等专科学校 中药系, 山东 烟台 264199

摘要: 目的 建立不同产地北沙参 *Glehnia littoralis* 的 HPLC 指纹图谱及多成分含量测定方法, 结合化学模式识别法评价不同产地北沙参药材质量。方法 采用 haloC₁₈ (150 mm×4.6 mm, 2.7 μm) 色谱柱, 以乙腈 (B)-0.1%乙酸水溶液 (A) 为流动相, 柱温 40 °C, 体积流量 0.4 mL/min, 检测波长 254 nm, 绘制 23 批不同产地的北沙参药材的指纹图谱, 应用 SPSS 27.0 和 SIMCA18 软件结合化学模式识别, 聚类分析 (clusteranalysis, CA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA) 及正交偏最小二乘法判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA) 对不同产地北沙参样品进行质量评价, 并测定 10 种主要成分的含量。结果 23 批北沙参 HPLC 指纹图谱共匹配出 22 个共有峰, 分别指认出芦丁、异槲皮素、槲皮素、补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、人参二醇、法卡林二醇 10 个成分; 指纹图谱相似度在 0.698~0.999, CA 将 23 批北沙参分为 3 类; PCA 与 OPLS-DA 结果为产于山东胡成、河北安国、山东牟平的药材质量较好; 并分析筛选出人参二醇、法卡林二醇、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素和补骨脂素 7 个成分为引起不同产地质量差异的标志性成分。北沙参中 10 个主要成分芦丁、异槲皮素、槲皮素、补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、人参二醇、法卡林二醇的质量分数分别为 4.75~32.96、1.12~20.42、6.06~22.85、0.93~24.15、2.24~36.46、8.12~59.57、2.77~27.39、10.05~44.67、75.19~524.35、96.73~654.32 μg/g。结论 建立的北沙参 HPLC 指纹图谱操作简便、结果可靠, 人参二醇、法卡林二醇、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素和异槲皮素可以作为北沙参质量评价的主要指标性成分。

关键词: 北沙参; 化学模式识别; 含量测定; 香豆素; 黄酮; 聚炔; 芦丁; 异槲皮素; 槲皮素; 补骨脂素; 花椒毒素; 佛手柑内酯; 欧前胡素; 异欧前胡素; 人参二醇; 法卡林二醇

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)15-5586-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.024

Quality evaluation of *Glehnia littoralis* based on HPLC fingerprint and multi-component quantification combined with chemical pattern recognition

WANG Leiqing, XU Sulin, XUE Junjuan, LI Bo, LAN Linxin

Department of Traditional Chinese Medicine, Shandong College of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264199, China

Abstract: Objective To establish the HPLC fingerprint and multi-component content determination method of *Glehnia littoralis* combined with chemical pattern recognition method and evaluate the quality of *G. littoralis* from different Genuine producing areas.

Methods The HPLC fingerprint of 23 batches of *G. littoralis* from different Genuine producing areas was established using a haloC₁₈ column (150 mm × 4.6 mm, 2.7 μm), with acetonitrile (B) and 0.1% acetic acid aqueous solution (A) as the mobile phase, column temperature at 40 °C, flow rate at 0.4 mL/min, and detection wavelength at 254 nm. The quality of *G. littoralis* samples from different Genuine producing areas was evaluated by cluster analysis (CA), principal component analysis (PCA), and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) using SPSS 27.0 and SIMCA 18 software, and the contents of 10 main components were determined. **Results** A total of 22 common peaks were matched in the HPLC fingerprints of 23 batches of *G. littoralis*, and 10 components were identified as rutinum, isoquercitrin, quercetin, psoralen, 8-methoxypsoralen, bergapten, imperatorin, isoimperatorin, Panaxydiol(1, 8-heptadecadiene-4, 6-diacetylene-3, 10-diol), and Falcarindiol (1,9-heptadecadiene-4,6-diyne-3,8-diol). The similarity

收稿日期: 2025-01-02

基金项目: 山东中医药科技面上项目 (M-2022166); 2023 年全省中医药高层次人才培养项目 (项目编号: 1); 国家中医药管理局科技司-山东省卫生健康委员会共建中医药科技项目 (GZY-KJS-SD-2023-051); 药品生产技术专业群建设 (2023XDRHXMXX07)

作者简介: 王雷清, 女, 副教授, 研究方向为中药质量控制。E-mail: wangleiqing6789@163.com

of the fingerprints was between 0.698 and 0.999. The 23 batches of *G. littoralis* were classified into three categories by cluster analysis. The results of PCA and OPLS-DA analysis indicated that the quality of *G. littoralis* from Hu Cheng, Shandong, An Guo, Hebei, and Mu Ping, Shandong was better. Seven components, including panaxydiol, faltarindiol, 8-methoxypsoralen, bergapten, imperatorin, isoimperatorin and psoralen, were identified as the marker components causing the quality differences among different producing areas. The contents of 10 main components in *G. littoralis*, including rutinum, isoquercitrin, quercetin, psoralen, 8-methoxypsoralen, bergapten, imperatorin, isoimperatorin, panaxydiol, and faltarindiol, were 4.75—32.96, 1.12—20.42, 6.06—22.85, 0.93—24.15, 2.24—36.46, 8.12—59.57, 2.77—27.39, 10.05—44.67, 75.19—524.35, and 96.73—654.32 $\mu\text{g/g}$, respectively. **Conclusion** The established HPLC fingerprint of *G. littoralis* is simple and reliable, and 1, 8-heptadecadiene-4, 6-diacetylene-3, 10-diol, 1,9-Heptadecadiene-4,6-diyne-3,8-diol, 8-methoxypsoralen, bergapten, imperatorin, isoimperatorin, psoralen and isoquercitrin can be used as the main index components for the quality evaluation of *G. littoralis*.

Key words: *Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq.; chemical pattern recognition; content determination; coumarin; flavonoids; polyacetylene; rutinum; isoquercitrin; quercetin; psoralen; 8-methoxypsoralen; bergapten; imperatorin; isoimperatorin; panaxydiol; faltarindiol

北沙参 *Glehnia littoralis* Fr. Schmidt ex Miq., 作为伞形科植物珊瑚菜的干燥根, 是一种传统中药材, 主要分布于中国、日本、朝鲜、俄罗斯和美国等地区。北沙参以其养阴清肺、益胃生津^[1]的功效而被广泛应用于中医临床。近年来, 随着对北沙参研究的不断深入, 其化学成分、药理作用以及质量控制等方面的研究进展显著^[2-3]。北沙参中含有多种化学成分, 包括多糖、香豆素类、聚炔类、木脂素类、酚酸类等^[4]。其中, 黄酮类、香豆素类和聚炔类成分因其独特的生物活性而受到广泛关注。研究表明, 北沙参中的黄酮类成分具有抗氧化和抗炎作用, 香豆素类成分具有抗肿瘤、抗炎、镇痛等多种药理活性, 而聚炔类成分则表现出抗肿瘤和抗菌活性^[4-6]。

北沙参的药理作用研究主要集中在免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗炎等方面^[5-10]。研究发现, 北沙参多糖具有显著的免疫调节作用, 能够提高机体的免疫功能^[9]。在抗肿瘤方面, 北沙参中的某些成分能够抑制癌细胞的增殖和迁移^[8-10]。抗氧化和抗炎作用的研究也表明, 北沙参提取物能够清除自由基, 减轻炎症反应^[6]。

研究表明北沙参根提取物可以显著抑制人体肺癌、肝癌、乳腺癌等细胞的侵袭和迁移^[8-11], 聚炔类化合物如法卡林二醇、人参炔醇、人参二醇具有显著的抗肿瘤活性^[2-4], 表现出较好的抑制增殖活性, 且表现出较高的抗菌活性, 法卡林二醇等具有显著的镇咳作用^[2-4]。香豆素类成分如花椒毒素、补骨脂素、欧前胡素、异欧前胡素、佛手柑内酯主要表现出抗炎、抗肿瘤、抗菌活性和镇痛作用^[6]。黄酮类化合物如芦丁、异槲皮素和槲皮素等能够清除自由基, 减缓细胞老化, 能够增强毛细血管壁的力量, 促进血管内皮细胞的增生和修复。中药质量标志物

(quality marker, Q-Marker) 是药材中存在的与功效相关的标志性成分^[12-14], 本实验对北沙参的成分进行分析, 试图找到北沙参中潜在的 Q-Marker。

目前报道的北沙参药材质量研究主要集中在 HPLC 法测定单一组分如黄酮类、香豆素类、多糖类、酚酸类化合物含量^[4], 聚炔类成分含量测定较少, 且《中国药典》2020 年版中无含量测定项。为了有效控制北沙参药材的质量, 本研究建立 23 批北沙参药材 HPLC 纹图谱, 结合聚类分析 (cluster analysis, CA)、主成分分析 (principal component analysis, PCA)、正交偏最小二乘法判别分析 (orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA) 等化学模式识别技术^[11-12]对不同产地北沙参样品进行质量评价, 并对北沙参 10 个主要成分包括 3 个黄酮类成分 (芦丁、异槲皮素、槲皮素)、5 个香豆素成分 (补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素) 和 2 个聚炔类 (人参二醇、法卡林二醇) 成分进行 HPLC 含量测定, 并确定人参二醇、法卡林二醇、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素和异槲皮素为北沙参中潜在的 Q-Marker, 为北沙参药材质量控制提供参考。

1 材料

1.1 仪器

岛津 LC-2030 高效液相色谱仪 (VWD 紫外检测器、PDA 二极管阵列检测器, 日本岛津公司); 安捷伦 Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱仪 (二极管阵列检测器 DAD, 美国安捷伦); halo C₁₈ (150 mm × 4.6 mm, 2.7 μm) 色谱柱; Sartorius Bce224i 型电子天平 (万分之一, 北京赛多利斯仪器系统有限公司); PX225DZH 型十万分之一天平 [奥豪斯仪器 (上

海)有限公司]; KQ-100E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); RE2000A型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂); SHZ-D III型循环水真空泵(郑州市亚荣仪器有限公司); GX-9246MBE型电热鼓风干燥箱(上海博迅实验有限公司医疗设备厂); LGJ-18s型冷冻干燥机(北京松源华兴科技发展有限公司)。

1.2 试剂与材料

对照品芦丁(批号 yy90103, 质量分数 $\geq 98\%$)上海源叶生物科技有限公司; 异槲皮素(批号 Q864299, 质量分数 $\geq 98\%$)上海麦克林生化科技有限公司; 槲皮素(批号 Q817161, 质量分数 $\geq 98\%$)上海麦克林生化科技有限公司; 花椒毒素(批号 13241, 质量分数 $\geq 98\%$)上海诗丹德标准技术有限公司; 补骨脂素(批号 110739-201918, 质量分数 $\geq 99\%$)、欧前胡素(批号 110826-2018, 质量分数 $\geq 99\%$)购自中国食品药

品检定研究院; 异欧前胡素(批号 110827-201812 ID:UW9W-79Z1, 质量分数 $\geq 99\%$); 人参二醇(1,8-十七碳二烯酸-4,6-二-炔-3,10-二醇)(批号 D06HB203283, 质量分数 $\geq 98\%$)上海源叶生物科技有限公司; 法卡林二醇(批号 AFCC2421, 质量分数 $\geq 98\%$)成都埃法生物科技有限公司; 乙腈(色谱纯, 瑞典欧森巴克化学公司); 甲醇(色谱纯, 瑞典欧森巴克化学公司); 无水乙醇(色谱纯, 天津市大茂化学试剂厂); 甲酸(色谱纯, 天津市大茂化学试剂厂); 冰醋酸(色谱纯, 天津市大茂化学试剂厂)。

23批北沙参药材产地来源见表1, 经山东中医药大学高等专科学校陈桂玉教授鉴定为北沙参 *G. littoralis* Fr. Schmidt ex Miq., 样品购买后, 清洗后样品沸水中略烫, 去掉外皮, 所有样品均于 50 °C 真空干燥箱中烘干, 烘干时香气浓郁, 密封保存, 粉碎后, 置于干燥器中备用。

表1 北沙参药材样品信息

Table 1 Source information of *Glehnia littoralis*

编号	产地	采收时间	编号	产地	采收时间
S1	河北安国	2022-10-08	S13	山东莱阳胡成	2022-10-20
S2	河北安国	2022-10-19	S14	山东牟平	2022-11-02
S3	河北安国	2022-10-28	S15	山东牟平	2022-10-13
S4	河北安国	2022-11-19	S16	山东牟平	2022-10-01
S5	河北安国	2022-11-02	S17	山东牟平	2022-10-12
S6	山东莱阳胡成	2022-10-01	S18	内蒙古牛家营子	2022-10-01
S7	山东莱阳胡成	2022-10-19	S19	内蒙古牛家营子	2022-10-01
S8	山东莱阳胡成	2022-11-22	S20	内蒙古牛家营子	2022-10-01
S9	山东莱阳胡成	2022-11-29	S21	内蒙古牛家营子	2022-10-02
S10	山东莱阳胡成	2022-10-12	S22	内蒙古牛家营子	2022-10-01
S11	山东莱阳胡成	2022-10-21	S23	内蒙古赤峰	2022-10-02
S12	山东莱阳胡成	2022-10-22			

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 供试品溶液的制备 称取北沙参药材粉末 5.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加入 70%乙醇 100 mL, 浸泡 60 min, 40 °C 超声处理 40 min, 放冷, 取出上清液, 滤渣用同样的方法加乙醇超声萃取 3 次, 滤过, 合并滤液回收乙醇得浸膏, 冷冻干燥。精密称定冻干粉适量, 加入 20 mL 纯化水溶解, 并加入 20 mL 醋酸乙酯, 超声萃取 1 次, 每次 20 min, 收集醋酸乙酯层, 重复萃取 3 次, 合并醋酸乙酯层并回收溶剂, 残渣用甲醇定容至 5 mL。进样前经 0.22 μm 微孔滤膜滤过。

2.1.2 对照品溶液的制备 分别精密称取对照品芦丁(2.16 mg)、异槲皮素(3.55 mg)、槲皮素(3.45 mg)、补骨脂素(3.10 mg)、花椒毒素(3.08 mg)、佛手柑内酯(3.55 mg)、欧前胡素(2.80 mg)、异欧前胡素(2.92 mg)、人参二醇(2.09 mg)、法卡林二醇(8.32 mg), 分别放入 25 mL 棕色量瓶中, 甲醇溶解稀释定容至刻度, 得到含芦丁(0.086 4 mg/mL)、异槲皮素(0.142 mg/mL)、槲皮素(0.138 mg/mL)、补骨脂素(0.124 mg/mL)、花椒毒素(0.123 2 mg/mL)、佛手柑内酯(0.142 mg/mL)、欧前胡素(0.112 0 mg/mL)、异欧前胡素(0.116 8 mg/mL)、人参二醇(0.083 6 mg/mL)、法卡林二醇

(0.332 8 mg/mL) 的混合对照品溶液。分别准确移取上述芦丁、异槲皮素、槲皮素、补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素对照品溶液 2 mL 和人参二醇 3 mL、法卡林二醇 6 mL 至 25 mL 量瓶中定容至 25 mL, 得到混合对照品溶液。混合对照品溶液含芦丁 (6.912 μg/mL)、异槲皮素 (11.36 μg/mL)、槲皮素 (11.04 μg/mL)、补骨脂素 (9.92 μg/mL)、花椒毒素 (9.856 μg/mL)、佛手柑内酯 (11.36 μg/mL)、欧前胡素 (8.96 μg/mL)、异欧前胡素 (9.344 μg/mL)、人参二醇 (10.032 μg/mL)、法卡林二醇 (79.872 μg/mL)。

2.2 指纹图谱的建立

2.2.1 色谱条件 halo C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 2.7 μm) 色谱柱, 流动相为 0.1%乙酸水溶液 (A)-乙腈 (B), 洗脱梯度: 0~5 min, 12%~20% B; 5~10 min, 20%~40% B; 10~20 min, 40%~41% B; 20~30 min, 41%~45% B; 30~40 min, 45%~60% B; 40~50 min, 60%~70% B; 50~60 min, 70%~85% B; 60~70 min, 85%~50% B; 70~80 min, 50%~35% B; 80~85 min, 35%~12% B; 85~90 min, 12% B。体积流量为 0.4 mL/min; 检测波长 254 nm; 柱温为 40 °C; 进样量为 10 μL。

2.2.2 精密度试验 取批号 S6 的北沙参药材供试品溶液, 按照“2.1.1”项下方法备北沙参供试品溶液, 按照“2.2.1”项下的色谱条件进样测定, 连续测定 6 次, 记录各共有峰峰面积相对峰面积 RSD 值为 0.90%~0.27%, 相对保留时间小于 0.02%, 表明该仪器精密度良好。

2.2.3 重复性试验 取样品 (S6), 按照“2.1.1”项下方法制备, 制备北沙参供试品溶液 6 份, 按照“2.2.1”项下色谱条件分别进样, 计算各共有峰峰面积的 RSD 值分别为 0.22%~0.09%, 相对保留时间小于 0.02%, 表明该检测方法重复性良好。

2.2.4 稳定性试验 取样品 (S6), 按照“2.1.1”项下方法制备北沙参供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 按照“2.2.1”项下色谱条件进样, 分别计算各共有峰峰面积的 RSD 值在 0.01%~1.10%, 共有峰的相对保留时间 RSD 值小于 0.10%, 表明该检测方法在 24 h 内稳定性较为良好。

2.2.5 HPLC 指纹图谱的建立和共有峰的指认 将 23 批北沙参样品 HPLC 数据导入软件《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(Version 2012.130723, 中国国家药典委员会), 建立北沙参 HPLC 指纹图谱

并进行相似度分析, 以 S1 为参照图谱, 采用平均数法, 时间窗宽度为 0.1, 经过多点校正, mark 峰匹配, 生成指纹图谱, 其中, 标定出 22 个共有峰, 指认了 10 个峰, 依次为芦丁 (2 号峰)、异槲皮素 (3 号峰)、槲皮素 (8 号峰)、补骨脂素 (12 号峰)、花椒毒素 (13 号峰)、佛手柑内酯 (14 号峰)、欧前胡素 (15 号峰)、异欧前胡素 (16 号峰)、人参二醇 (17 号峰)、法卡林二醇 (18 号峰), 23 批北沙参的 HPLC 叠加指纹图谱、混合对照品和对照指纹图谱的 HPLC 见图 1 和图 2。

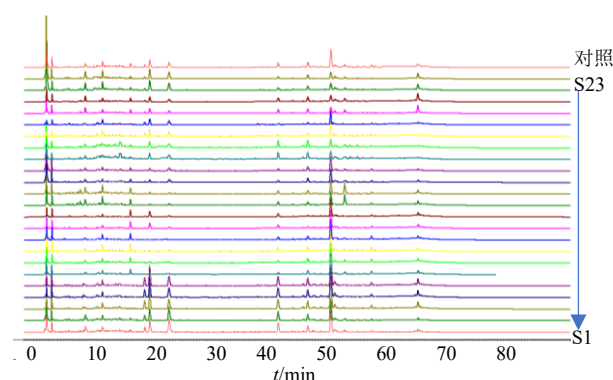
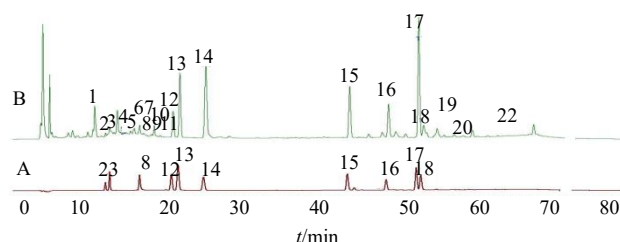


图 1 23 批次不同产地北沙参 HPLC 叠加指纹图谱和对照指纹图谱

Fig. 1 HPLC superimposed fingerprint and control fingerprint of 23 batches for *G. littoralis* from different origins



2-芦丁; 3-异槲皮素; 8-槲皮素; 12-补骨脂素; 13-花椒毒素; 14-佛手柑内酯; 15-欧前胡素; 16-异欧前胡素; 17-人参二醇; 18-法卡林二醇。
2-rutinum; 3-isoquercitrin; 8-quercetin; 12-psoralen; 13-8-methoxy-psoralen; 14-bergapten; 15-imperatorin; 16-isoimperatorin; 17-panaxadiol; 18-falcarindiol.

图 2 混合对照品 HPLC 图谱 (A) 和北沙参药材 HPLC 对照指纹图谱 (B)

Fig. 2 HPLC chromatograms of mixed control products (A) and control fingerprint of *G. littoralis* (B)

2.2.6 指纹图谱相似度评价 采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》对北沙参进行相似度分析, 相似度评价结果见表 2, 北沙参样品中欧前胡素的出峰时间相对稳定, 分离度较好, 是北沙参药

表 2 23 批北沙参药材相似度评价结果

Table 2 Similarity evaluation results of 23 batches of *G. littoralis*

<i>littoralis</i>			
编号	相似度	编号	相似度
S1	1.000	S13	0.698
S2	0.999	S14	0.895
S3	0.936	S15	0.896
S4	0.940	S16	0.870
S5	0.940	S17	0.817
S6	0.776	S18	0.925
S7	0.774	S19	0.931
S8	0.805	S20	0.843
S9	0.759	S21	0.851
S10	0.831	S22	0.859
S11	0.843	S23	0.873
S12	0.726	对照指纹图谱	0.952

材的指标性成分。所以选择欧前胡素作为参照峰，计算得到 23 批药材的共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果表明，共有峰的相对峰面积存在巨大的差异，但是共有峰的相对保留时间的 RSD < 3%，样品相似度为 0.698~0.999，其中有 1 批药品相似度小于 0.7，4 批药材的相似度在 0.7~0.8，11 批药材的相似度在 0.8~0.9，其余 7 批相似度评价结果均在 0.9 以上，表明不同产地北沙参药材的质量存在一定的差异。

2.3 化学模式识别

2.3.1 HCA 以 23 批北沙参药材共有峰的峰面积作为变量，将色谱数据导入 SPSS 27.0 软件中，采用瓦尔德法连接，平方欧式距离法进行系统 HCA，结果如图 3 所示，当欧氏距离为 8 时，所有北沙参样品可以聚为 3 类，从结果可以看出，S1~S5（河北安国）聚为第 1 类；S6~S13（山东莱阳胡成）聚为第 2 类；S14~S17（山东牟平）、S20~S23（内蒙古），聚为第 3 类。

2.3.2 PCA 将 23 批北沙参的共有峰的峰面积导入 SPSS 27.0 和 SIMCA 18 软件，对北沙参药材进行主成分分析^[11-12]。从 KMO 取样适切性量数 0.256、Bartlett 球形检定显示显著性 $P < 0.01$ ，说明研究数据适合进行 PCA，以主成分特征值 > 1 作为提取标准，旋转方法为凯撒正态化最大方差法，得到相关性矩阵共提取得到 4 个主成分碎石图见图 4，其累积方差贡献率为 88.208%，说明这 4 个主成分为区分不同产地、不同批次北沙参的差异性指标成分，其特征值与贡献率见表 3。

从因子载荷矩阵（表 4）可以得知，主成分 1 主要反映了补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧

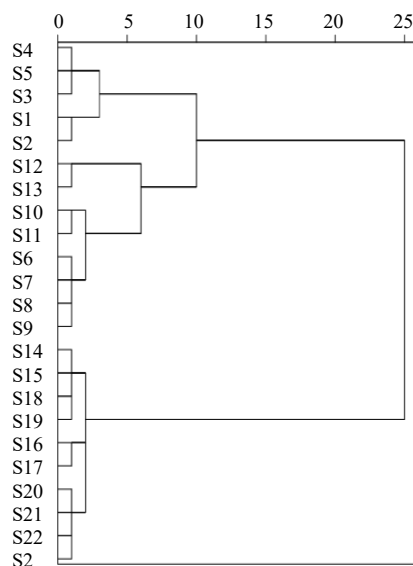


图 3 23 批北沙参药材系统聚类分析图

Fig. 3 Hierarchical cluster analysis of 23 batches of *G. littoralis*

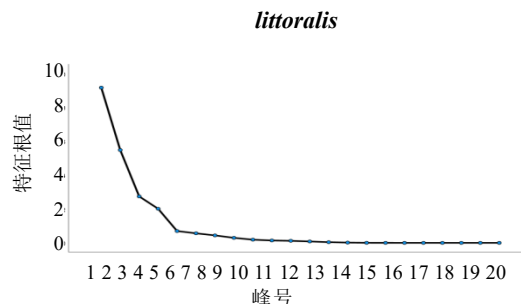


图 4 北沙参药材 PCA 碎石图

Fig. 4 PCA screeplot of *G. littoralis*

表 3 特征值与方差贡献率

Table 3 Eigenvalues and variance contributions

主成分因子	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%
1	7.015	31.886	31.886
2	6.655	30.252	62.138
3	3.325	15.115	77.253
4	2.410	10.956	88.208

前胡素、法卡林二醇、异欧前胡素、人参二醇、异槲皮素的信息、主成分 2 主要反映了组分 20、21、5、7、6、槲皮素、组分 11、异欧前胡素、异槲皮素的信息，主成分 3 主要反映了组分 1、芦丁、峰 4、19、9、7、5、11、10 的信息，主成分 4 主要反映了峰 22、人参二醇、峰 10、19、21、法卡林二醇、峰 20、欧前胡素、异欧前胡素的信息。

运用 SPSS 27.0 软件计算 23 批北沙参样品的主成分得分，以各成分所对应的贡献率作为权重进行排序，计算综合得分并进行排序，结果见表 5。排名前 5 位的

表4 因子载荷矩阵

Table 4 Component matrix

成分	成分1	成分2	成分3	成分4	成分	成分1	成分2	成分3	成分4
峰1	-0.087	0.109	0.875	0.095	补骨脂素	0.986	-0.102	0.014	-0.013
芦丁	-0.043	0.228	0.805	-0.348	花椒毒素	0.951	0.007	-0.002	-0.175
异槲皮素	0.727	0.472	-0.170	-0.019	佛手柑内酯	0.876	0.197	0.015	-0.257
峰4	0.289	0.140	0.792	-0.268	欧前胡素	0.864	0.287	0.071	0.230
峰5	0.106	0.914	0.334	-0.083	异欧前胡素	0.749	0.510	0.110	0.221
峰6	0.462	0.852	0.007	-0.140	人参二醇	0.746	-0.308	-0.145	0.493
峰7	0.194	0.898	0.360	-0.048	法卡林二醇	0.861	0.138	0.073	0.238
槲皮素	0.156	0.849	0.075	-0.429	峰19	-0.361	0.200	0.777	0.266
峰9	0.253	0.370	0.488	-0.690	峰20	-0.068	0.944	0.030	0.235
峰10	-0.727	-0.169	0.221	0.379	峰21	-0.097	0.925	0.074	0.250
峰11	0.287	0.845	0.255	-0.018	峰22	0.193	0.297	-0.021	0.829

表5 23批北沙参的主成分得分和排序

Table 5 Factor scores and sorting of principal components of 23 batches of *G. littoralis*

编号	主成分1	主成分2	主成分3	主成分4	综合得分
S9	23.352 2	-1.4030	5.335 2	7.975 0	10.229 6
S4	21.655 8	-0.553 3	3.820 3	4.599 0	9.489 9
S17	20.989 9	5.069 4	-3.196 1	-0.876 1	9.487 9
S3	17.146 6	4.832 3	-3.217 7	1.091 4	7.827 7
S8	14.250 5	3.681 3	2.890 9	-0.976 2	7.362 8
S16	14.143 5	3.144 9	2.975 5	-1.374 3	7.193 0
S7	12.857 5	2.720 2	2.470 2	-1.356 8	6.463 0
S6	12.279 3	2.597 2	2.405 9	-1.134 2	6.180 1
S12	7.492 2	10.628 8	1.667 7	2.737 2	6.161 1
S2	9.931 4	8.066 4	-0.400 4	2.405 2	6.154 6
S5	7.465 8	10.592 1	1.656 1	2.748 8	6.138 6
S13	7.438 0	10.429 6	1.748 5	2.825 0	6.100 4
S1	8.991 5	8.322 6	-0.367 5	2.841 6	5.836 9
S10	9.167 0	4.706 9	2.376 7	-0.277 4	5.433 4
S11	8.818 5	4.682 5	2.340 2	-0.073 3	5.276 2
S22	9.730 1	2.566 4	-0.450 6	4.467 3	4.629 6
S23	8.439 2	3.649 5	-0.786 0	2.832 4	4.319 2
S15	7.765 1	2.487 5	0.345 6	-0.372 0	3.928 8
S14	7.691 2	2.580 1	0.306 5	-0.464 2	3.915 6
S21	6.576 4	2.148 2	0.506 1	1.423 4	3.374 4
S20	5.774 8	1.999 0	0.650 8	1.384 7	3.027 4
S19	4.889 8	3.042 5	-0.307 2	1.413 8	2.769 5
S18	4.773 9	2.954 9	-0.276 7	1.279 9	2.703 8

样品分别为 S9、S4、S17、S3、S8，说明这 5 个批次的北沙参药材质量比较好，与其他样品差异较大。

2.3.3 OPLS-DA 将 23 批北沙参样品的 22 个共有峰峰面积导入 SIMCA 18，经分析得到 HCA 得分图见图 5，OPLS-DA 得分图见图 6。由图 5 可知，SIMCA 得到 HCA 图与 SPSS 27.0 得到的 HCA 图

一致。如图 6 可知，所有数据均在置信区间内，结果可以得知 S1~S5（河北），聚集于第 2 象限，表明这 5 批样本相似性更大，聚为 1 类；S6-S13（山东莱阳胡成）主要聚集于第 3 象限，聚为第 2 类；S14~S17（山东牟平），位于第 1 象限，S18~S23（内蒙古），位于第 4 象限，距离较近，聚为第 3 类，

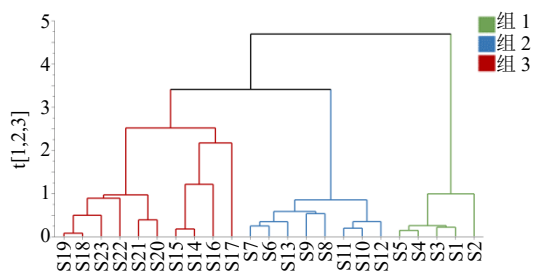


图 5 23批北沙参 HCA 得分图
Fig. 5 HCA chart of 23 batches of *G. littoralis*

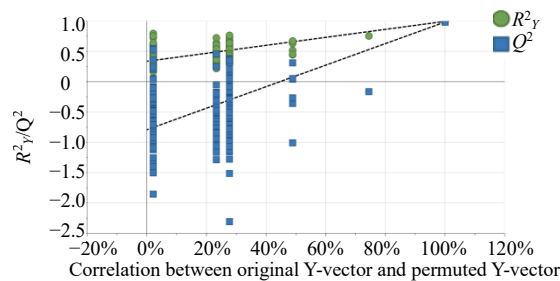


图 7 23批北沙参 OPLS-DA 置换检验
Fig. 7 OPLS-DA replacement inspection diagram of 23 batches of *G. littoralis*

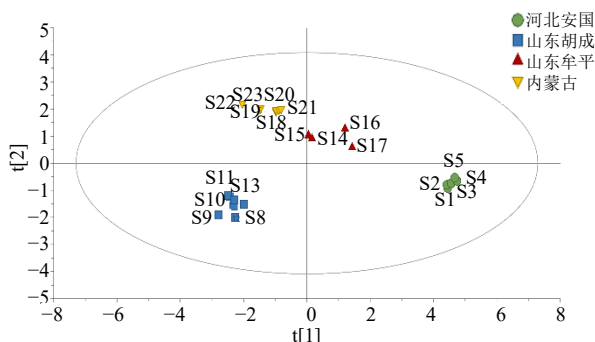


图 6 23批北沙参 OPLS-DA 得分图
Fig. 6 OPLS-DA score chart of 23 batches of *G. littoralis*

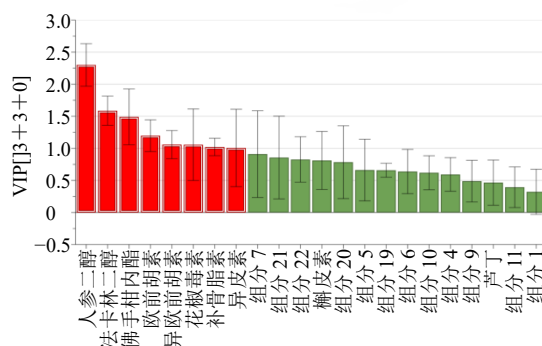


图 8 23批北沙参 VIP 得分图
Fig. 8 VIP score chart of 23 batches of *G. littoralis*

其结果与聚类分析结果基本一致，且 OPLS-DA 得分图更直观。OPLS-DA 分析能够更好的体现不同样本之间的差异，筛选出对组件差异具有较大贡献率的成分。

采用 SIMCA 18 软件，将北沙参共有峰峰面积作为变量导入软件，进行建模分析。本次分析中自变量拟合指数 (R^2_X) 为 0.946，因变量拟合指数 (R^2_Y) 为 0.901，模型预测指数 (Q^2) 为 0.761， R^2 与 Q^2 均大于 0.5 表示模型可接受，经过 200 次置换实验^[11-12]，置换检验图如图 7 所示，其中河北样品 R^2 为 0.336 < 0.5、 Q^2 为 -0.793，胡城样品 R^2 为 0.327 < 0.5、 Q^2 为 -0.834，牟平样品 R^2 为 0.325 < 0.5、 Q^2 为 -0.556，内蒙古样品 R^2 为 0.346 < 0.5、 Q^2 为 -0.564，即各道地产区样品与纵轴的相交点均为负值，表明该模型不存在过拟合现象，模型验证有效。在置信区间内，根据 OPLS-DA 模型中得到的 VIP 值，VIP 得分图如图 8 所示，得分数据如表 6 所示。筛选出 VIP 值大于 1 的成分，按照大小排序分别为人参二醇、法卡林二醇、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、花椒毒素、补骨脂素、异槲皮素，表明 8 个成分在各批次北沙参中差异较大。

表 6 23 批北沙参的 VIP 得分表和排序

Table 6 VIP score chart of 23 batches of *G. littoralis*

成分	VIP得分	成分	VIP得分
人参二醇	2.299 710	槲皮素	0.811 327
法卡林二醇	1.586 750	峰20	0.784 260
佛手柑内酯	1.490 590	峰5	0.661 353
欧前胡素	1.196 790	峰19	0.658 651
异欧前胡素	1.058 050	峰6	0.638 775
花椒毒素	1.056 390	峰10	0.619 698
补骨脂素	1.021 230	峰4	0.593 033
异槲皮素	1.006 260	峰9	0.488 768
峰7	0.910 269	芦丁	0.465 718
峰21	0.856 422	峰11	0.393 977
峰22	0.826 658	峰1	0.322 195

2.4 北沙参主要成分含量测定

2.4.1 色谱条件 halo C₁₈ (150 mm×4.6 mm, 2.7 μm) 色谱柱，流动相为 0.1%乙酸水溶液 (A)-乙腈 (B)，洗脱梯度：0~5 min, 12%~20% B；5~10 min, 20%~40% B；10~20 min, 40%~41% B；20~30 min, 41%~45% B；30~40 min, 45%~60% B；40~50 min, 60%~70% B；50~60 min, 70%~

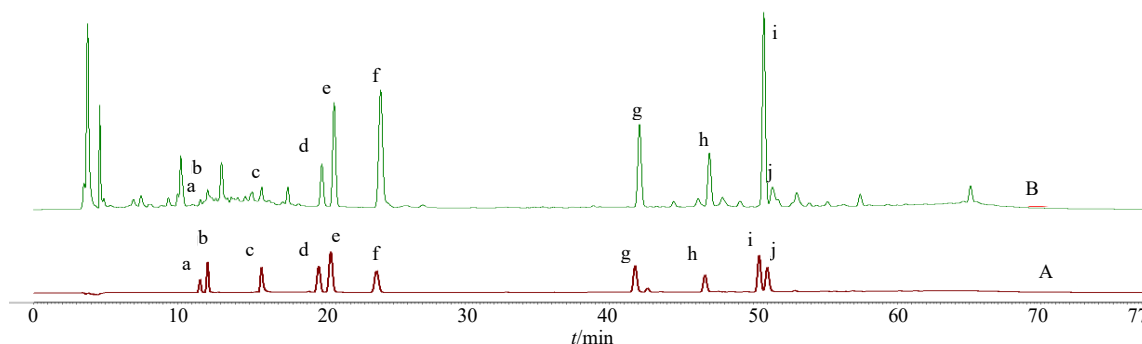
85% B; 60~70 min, 85%~50% B; 70~80 min, 50%~35% B; 80~85 min, 35%~12% B; 85~90 min, 12% B。体积流量为 0.4 mL/min; 检测波长 254 nm; 柱温为 40 °C; 进样量为 10 μL。

2.4.2 专属性考察 取“2.1”项下对照品及供试品溶液, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样分析, 供试品与对照品色谱峰保留时间基本一致, 说明该方法专属性良好, 色谱图见图 9。

2.4.3 精密度试验 取批号 S6 的北沙参药材供试品溶液, 按照“2.1.1”项下方法备北沙参供试品溶液, 按照“2.2.1”项下的色谱条件进样测定, 连续测定 6 次, 记录相对峰面积, 分别计算其 RSD, 结果显示芦丁、异槲皮素、槲皮素、补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、人参二醇、法卡林二醇的峰面积 RSD 值分别为 0.90%、0.60%、0.66%、0.27%、0.49%、0.34%、0.57%、0.34%、0.32%、0.45%, 表明该仪器精密度良好。

2.4.4 重复性试验 取样品 (S6), 按照“2.1.1”项下方法制备, 制备北沙参供试品溶液 6 份, 按照“2.2.1”项下色谱条件分别进样, 以欧前胡素为参照峰, 计算各成分质量分数的 RSD, 结果显示芦丁、异槲皮素、槲皮素、补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、人参二醇、法卡林二醇质量分数的 RSD 值分别为 0.19%、0.09%、0.09%、0.20%、0.21%、0.22%、0.12%、0.11%、0.09%、0.09%, 表明该检测方法重复性良好。

2.4.5 稳定性试验 取样品 (S6), 按照“2.1.1”项下方法制备北沙参供试品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、24 h 按照“2.2.1”项下色谱条件进样, 分别计算各成分峰面积的 RSD, 结果显示芦丁、异槲皮素、槲皮素、补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、人参二醇、法卡林二醇的峰面积 RSD 值分别为 1.10%、0.85%、0.41%、0.79%、0.82%、0.66%、0.00%、0.66%、0.59%、0.88%, 表明该检测方法在 24 h 内稳定性较为良好。



a-芦丁; b-异槲皮素; c-槲皮素; d-补骨脂素; e-花椒毒素; f-佛手柑内酯; g-欧前胡素; h-异欧前胡素; i-人参二醇; j-法卡林二醇。
a-rutinum; b-isoquercitrin; c-quercetin; d-psoralen; e-8-methoxypsoralen; f-bergapten; g-imperatorin; h-isoimperatorin; i-1, 8-heptadecadiene-4, 6-diacetylene-3, 10-diol; j-1,9-heptadecadiene-4,6-diyne-3,8-diol.

图 9 混合对照品 (A) 和北沙参样品 (B) HPLC 图谱

Fig. 9 HPLC analysis of mixed control products (A) and *G. littoralis* (B)

2.4.6 线性关系考察 分别精密量取“2.1.2”项下对照品溶液适量, 加甲醇定量稀释, 稀释成含有芦丁 1.08、2.70、4.05、5.40、6.75、10.80 μg/mL, 异槲皮素 1.775、4.437 5、6.656 25、8.875、11.093 75、17.75 μg/mL, 槲皮素 1.725、4.312 5、6.468 75、8.625、10.781 25、17.25 μg/mL, 补骨脂素 1.55、3.875、5.8125、7.75、9.687 5、15.5 μg/mL, 花椒毒素 1.54、3.85、5.775、7.700、9.625、15.4 μg/mL, 佛手柑内酯 1.775、4.437 5、6.656 25、8.875、11.093 75、17.75 μg/mL, 欧前胡素 1.40、3.50、5.25、7.00、8.75、14.0 μg/mL, 异欧前胡素 1.46、3.65、5.475、7.3、9.125、

14.6 μg/mL, 人参二醇 8.36、20.9、31.35、41.80、52.25、83.60 μg/mL, 法卡林二醇 66.56、166.40、249.60、332.80、416.00 μg/mL 的溶液, 按“2.2.1”项下色谱条件进样测定, 以质量浓度为横坐标 (X), 色谱峰峰面积为纵坐标 (Y), 分别绘制标准曲线并进行线性回归, 结果见表 7。

2.4.7 检测限 (LOD) 与定量限 (LOQ) LOD 和 LOQ 根据以下公式计算: $LOD=3\sigma/S$, $LOQ=10\sigma/S$, 其中 σ 是线性回归方程标准曲线的截距 y 的标准偏差, S 是线性回归方程标准曲线的斜率, 计算结果见表 7。

表 7 10种成分线性关系及相关系数

Table 7 Linear relationship and correlation coefficient of 10 components

化合物	线性回归方程	r	线性范围/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	LOD/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	LOQ/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
芦丁	$Y=47\ 183 X-1\ 915.5$	0.999 9	1.00~50.0	0.066 7	0.222 2
异槲皮素	$Y=64\ 791 X-1\ 119.7$	1.000 0	1.00~50.0	0.022 0	0.073 2
槲皮素	$Y=80\ 242 X-18\ 080$	1.000 0	1.00~50.0	0.201 2	0.073 2
补骨脂素	$Y=104\ 976 X+4\ 460.8$	1.000 0	1.00~50.0	0.040 7	0.135 8
花椒毒素	$Y=174\ 689 X+8446.3$	1.000 0	1.00~50.0	0.116 3	0.387 7
佛手柑内酯	$Y=96\ 240 X-315$	1.000 0	1.00~50.0	0.036 3	0.120 9
欧前胡素	$Y=129\ 064 X+2\ 468.2$	1.000 0	1.00~50.0	0.021 7	0.072 4
异欧前胡素	$Y=75\ 753 X+191.2$	1.000 0	1.00~50.0	0.018 4	0.061 5
人参二醇	$Y=26\ 456 X+1\ 229.9$	1.000 0	6.00~600.0	0.149 9	0.499 5
法卡林二醇	$Y=2\ 372.3 X+29\ 558$	0.999 9	6.00~800.0	3.894 0	112.980 0

2.4.8 加样回收率试验 取样品(S6)的北沙参药材粉末 250 mg, 精密称定, 共 6 份, 分别精密加入适量对照品溶液, 每份加入对照品芦丁 (6.912 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、异槲皮素 (11.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、槲皮素 (11.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、补骨脂素 (9.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、花椒毒素 (9.856 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、佛手柑内酯 (11.36 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、欧前胡素 (8.96 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、异欧前胡素 (9.344 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、人参二醇 (10.032 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、法卡林二醇 (79.872 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 各 1 mL, 按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液, 测定各化合物峰面积, 各成分的平均回收率为 101.96%、101.25%、99.65%、100.18%、99.62%、

99.80%、101.85%、100.53%、100.28%、99.86%, RSD 值分别为 1.08%、1.12%、1.06%、1.21%、1.07%、1.28%、0.98%、1.12%、1.35%、1.08%。

2.4.9 样品含量测定 取 23 个产地北沙参药材粉末 5.0 g, 精密称定, 平行制备 6 份, 按照“2.1.1”项下制备方法得到供试液, 按照“2.2.1”项下色谱条件进样检测, 计算芦丁、异槲皮素、槲皮素、补骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、人参二醇、法卡林二醇的含量, 结果见表 8, 其中 23 批药材中芦丁、异槲皮素、槲皮素、补

表 8 23批北沙参药材 10种成分的平均含量 (n=6)

Table 8 Average content of six ingredients of 23 batches of *G. littoralis* (n=6)

批次	质量分数/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)									
	芦丁	异槲皮素	槲皮素	补骨脂素	花椒毒素	佛手柑内酯	欧前胡素	异欧前胡素	人参二醇	法卡林二醇
S1	6.07	20.34	13.35	15.69	21.73	59.56	25.46	28.23	270.26	394.44
S2	5.98	15.43	13.52	15.70	21.74	59.57	25.57	28.99	274.82	428.79
S3	5.15	13.52	6.69	24.15	36.46	43.36	27.39	37.19	475.24	474.15
S4	6.00	18.62	6.66	23.83	35.95	44.51	26.92	36.09	466.22	567.37
S5	6.01	18.62	6.75	23.79	35.89	44.41	26.85	35.96	465.36	463.89
S6	8.82	14.19	17.52	1.01	3.70	8.77	10.44	35.88	455.08	455.39
S7	5.38	14.03	17.94	0.93	3.76	8.12	11.43	37.37	463.71	501.26
S8	8.26	14.88	8.17	2.96	2.24	22.16	15.40	33.11	521.61	534.47
S9	8.28	14.46	11.43	12.86	22.10	24.98	15.32	32.64	522.38	654.32
S10	5.74	10.13	7.51	5.00	22.21	12.40	17.48	15.15	452.01	520.11
S11	6.07	9.40	7.69	4.99	21.86	16.51	17.39	14.04	444.57	481.70
S12	32.96	8.66	10.76	6.47	6.02	16.91	18.22	32.33	347.01	504.33
S13	32.88	9.22	10.84	6.09	5.79	10.86	18.02	32.32	349.51	407.33
S14	4.92	20.42	13.16	6.05	8.93	33.89	12.30	44.67	343.80	425.25
S15	5.98	8.51	6.64	3.04	4.48	17.51	6.20	23.00	172.72	310.36
S16	12.28	17.36	22.85	4.40	14.60	28.09	19.32	33.52	499.91	326.30
S17	12.42	17.92	20.19	5.44	13.61	25.37	20.98	38.26	524.35	485.22
S18	4.75	12.34	9.84	7.03	10.43	17.66	2.84	10.57	161.59	98.91
S19	4.98	12.78	10.02	7.38	10.71	19.41	2.77	10.05	161.55	96.73
S20	5.92	1.12	6.06	4.01	8.63	10.57	10.32	20.25	75.19	346.84
S21	6.06	11.42	6.51	14.70	9.16	11.45	10.48	21.16	475.81	566.67
S22	27.17	3.67	13.41	6.78	20.23	30.91	6.13	19.32	84.02	370.44
S23	9.49	11.52	13.36	6.57	18.82	30.80	5.69	18.31	82.14	345.78

骨脂素、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、人参二醇、法卡林二醇的平均质量分数为10.07、12.98、11.34、9.08、15.61、25.99、15.34、27.76、351.69、424.35 $\mu\text{g/g}$ ；芦丁分布在4.75~32.96 $\mu\text{g/g}$ 、异槲皮素分布在1.12~20.42 $\mu\text{g/g}$ 、槲皮素分布在6.06~22.85 $\mu\text{g/g}$ 、补骨脂素分布在0.93~24.15 $\mu\text{g/g}$ 、花椒毒素分布在2.24~36.46 $\mu\text{g/g}$ 、佛手柑内酯分布在8.12~59.57 $\mu\text{g/g}$ 、欧前胡素分布在2.77~27.39 $\mu\text{g/g}$ 、异欧前胡素分布在10.05~44.67 $\mu\text{g/g}$ 、人参二醇分布在75.19~524.35 $\mu\text{g/g}$ 、法卡林二醇分布在96.73~654.32 $\mu\text{g/g}$ 。根据含量测定发现法卡林二醇含量较高，需要加入到质量考核指标^[13-15]中。

2.4.10 样品潜在 Q-Marker 成分 将人参二醇、法卡林二醇、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素和异槲皮素 8 个成分含量测定结果加和，得到来自 S9（山东莱阳胡城）、S4（河北安国）、S8（山东莱阳胡城）、S3（河北安国）、S17（山东牟平）5 个批次标志性成分含量值和排名前 5，标志性成分含量较高的批次在 PCA 与 OPLS-DA 中排名也较高，进一步提示人参二醇、法卡林二醇、花椒毒素、佛手柑内酯、欧前胡素、异欧前胡素、补骨脂素和异槲皮素 8 个成分为引起不同产地质量差异的标志性成分，可以作为北沙参质量评价的潜在 Q-Marker。

3 讨论

供试品制备考察了不同提取溶剂（100%甲醇、90%甲醇、80%甲醇、70%甲醇、100%乙醇、90%乙醇、80%乙醇、70%乙醇）、提取方式（超声法、加热回流法）、提取时间（10、20、30、45、60 min）、溶剂提取倍数（1 g : 15 mL、1 g : 20 mL 和 1 g : 25 mL）、检测波长（210、254、280、320、365 nm）等条件，确定了供试品制备方法，在 254 nm 下检测得到的图谱分离度好，色谱峰数量多，满足分析要求。

本研究建立了不同道地产区北沙参药材 HPLC 指纹图谱，标定出 22 个共有峰，指定了 10 个共有峰，相似度差距较大，表明不同批次药材质量存在一定的差异。通过化学模式识别，得到各批次北沙参含量差异较大的标志性成分。其中，山东莱阳胡城、河北安国和山东牟平的药材质量较好。

对标志性成分的含量测定方法重复性好，操作简便，方法稳定，可用于北沙参药材的质量评价。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 103-104.
- [2] Balakrishnan R, Kim Y S, Kim G W, *et al.* Standardized extract of *Glehnia littoralis* abrogates memory impairment and neuroinflammation by regulation of CREB/BDNF and NF- κ B/MAPK signaling in scopolamine-induced amnesic mice model [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115106.
- [3] Balakrishnan R, Park J Y, Cho D Y, *et al.* AD-1 small molecule improves learning and memory function in scopolamine-induced amnesic mice model through regulation of CREB/BDNF and NF- κ B/MAPK signaling pathway [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 648.
- [4] 安莹, 张姗姗, 张云, 等. 北沙参化学成分、药理作用研究进展及质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. *中草药*, 2024, 55(2): 640-656.
- [5] 刘智赫, 李冰圳, 张倩倩, 等. 不同轮作方式对北沙参生长及药材质量的影响 [J]. *中药材*, 2023, 46(2): 272-278.
- [6] 杨震旻, 李冰, 毛福英, 等. 北沙参茎叶和根中挥发油的提取与抗真菌活性研究 [J]. *中国药房*, 2023, 34(11): 1358-1362.
- [7] 胡钰莹, 陈丽, 李淑萍, 等. 经典名方一贯煎的历史沿革、现代研究进展和质量标志物 (Q-Marker) 预测分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(23): 7585-7595.
- [8] Kong C S, Um Y R, Lee J I, *et al.* Constituents isolated from *Glehnia littoralis* suppress proliferations of human cancer cells and MMP expression in HT1080 cells [J]. *Food Chem*, 2010, 120(2): 385-394.
- [9] Wu J, Gao W P, Song Z Y, *et al.* Anticancer activity of polysaccharide from *Glehnia littoralis* on human lung cancer cell line A549 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 106: 464-472.
- [10] de la Cruz J F, Vergara E J S, Cho Y, *et al.* *Glehnia littoralis* root extract induces G₀/G₁ phase cell cycle arrest in the MCF-7 human breast cancer cell line [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(18): 8113-8117.
- [11] 黄雅, 王保锦, 王乐, 等. 基于指纹图谱和多成分定量结合化学模式识别的莲房药材质量评价 [J]. *中草药*, 2024, 55(9): 3098-3106.
- [12] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [13] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. *中草药*, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [14] 张铁军, 白钢, 刘昌孝. 中药质量标志物的概念、核心理论与研究方法 [J]. *药学报*, 2019, 54(2): 187-196.

[责任编辑 时圣明]