

# 基于信息熵最大化联合总量统计矩-熵权 TOPSIS 法的枳实与枳壳化学成分含量差异及精准鉴别研究

乐意<sup>1,2</sup>, 周世欢<sup>1,2</sup>, 于芷苓<sup>1,2</sup>, 袁筱<sup>1,2</sup>, 吴事捷<sup>1,2</sup>, 杨靖<sup>1,2</sup>, 贺福元<sup>1,2,3</sup>, 周晋<sup>1,2,3\*</sup>

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

**摘要:**目的 基于信息熵最大化联合总量统计矩法与熵权 TOPSIS 法实现枳实 *Aurantii Fructus Immaturus* 与枳壳 *Aurantii Fructus* 的精准区分, 并对不同产地枳实、枳壳进行辨别分析, 以期二者临床合理运用提供科学依据。方法 基于信息熵最大化原则优化 15 批枳实与 15 批枳壳的 UPLC 指纹图谱条件, 利用总量统计矩分析法对二者进行比较、结合多指标含量测定和熵权 TOPSIS 法进行系统分析, 得出区分二者的关键化学成分, 通过计算综合得分对枳实、枳壳及其不同产地样本进行区分评价。结果 信息熵最大原则下枳实枳壳 UPLC 指纹图谱最优条件为检测波长为 245 nm; 总量统计矩参数表征枳实与枳壳的整体化学成分含量存在显著差异 ( $P < 0.05$ ); 枳实化学成分总量为枳壳的 2.26 倍; 熵权 TOPSIS 法分析结果表明 9 个测定成分峰的权重系数值 ( $W_j$ ) 的排序为新橙皮苷 > 柚皮素 > 橙皮苷 > 圣草次苷 > 橘皮素 > 辛弗林 > 芸香柚皮苷 > 柚皮苷 > 川陈皮素; 枳实整体排名高于枳壳, 其中江西吉安枳实排名最高, 湖南常德枳壳排名最高。结论 所建立的方法能特异性区分枳实与枳壳, 同时对不同产地的枳实、枳壳展现出良好的判别能力, 综合得分具有统计学差异 ( $P < 0.05$ ), 可为二者的精准应用提供客观依据。

**关键词:** 枳实; 枳壳; UPLC 指纹图谱; 信息熵最大化原则; 总量统计矩; 熵权 TOPSIS 法; 新橙皮苷; 柚皮素; 橙皮苷; 圣草次苷; 橘皮素; 辛弗林; 芸香柚皮苷; 柚皮苷; 川陈皮素

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)07-2740-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.025

## Differences in chemical components and precise discrimination between *Aurantii Fructus Immaturus* and *Aurantii Fructus* based on maximum information entropy combined with total statistical moment-entropy weighted TOPSIS method

LE Yi<sup>1,2</sup>, ZHOU Shihuan<sup>1,2</sup>, YU Zhiqin<sup>1,2</sup>, YUAN Xiao<sup>1,2</sup>, WU Shijie<sup>1,2</sup>, YANG Jing<sup>1,2</sup>, HE Fuyuan<sup>1,2,3</sup>, ZHOU Jin<sup>1,2,3</sup>

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Drugability and Preparation Modification of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Laboratory of Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia-Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

**Abstract: Objective** To achieve precise discrimination between Zhishi (*Aurantii Fructus Immaturus*, AFI) and Zhiqiao (*Aurantii Fructus*, AF), as well as to analyze samples from different geographical origins, using the maximum information entropy principle combined with total statistical moment analysis and entropy-weighted TOPSIS method, thereby providing a scientific basis for their rational clinical application. **Methods** The UPLC fingerprint conditions for 15 batches of AFI and 15 batches of AF were optimized based on the maximum information entropy principle. Total statistical moment analysis was

收稿日期: 2025-12-03

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81903759); 湖南省自然科学基金项目 (2025JJ80125); 湖南省中医药科研课题 (A2023037); 全国中医药研究生教育研究课题 (YJS-YB-2023-47); 湖南中医药大学研究生创新课题 (2025CX076, 2025CX089)

作者简介: 乐意, 硕士研究生, 主要从事中药质量分析与评价研究。E-mail: 1426938411@qq.com

\*通信作者: 周晋, 博士, 教授, 从事药物制剂质量评价研究与中医药超分子与数理特征化的研究。E-mail: hnzhoujin@sina.com

employed to compare the two, combined with multi-component quantification and entropy-weighted TOPSIS for systematic evaluation, the key chemical components that distinguish the two were obtained, and comprehensive scores were calculated to classify AFI, AF, and samples from different origins. **Results** Under the maximum information entropy principle, the optimal UPLC fingerprint conditions for AFI and AF were determined at a detection wavelength of 245 nm. Total statistical moment parameters revealed significant differences in overall chemical composition between AFI and AF ( $P < 0.05$ ), with the total chemical content of AFI being 2.26 times higher than that of AF. Entropy-weighted TOPSIS analysis ranked the contribution weights ( $W_j$ ) of nine quantified components in descending order: neohesperidin > naringenin > hesperidin > eriocitrin > tangeretin > synephrine > narirutin > naringin > nobiletin. AFI samples generally scored higher than AF, with those from Ji'an (Jiangxi) ranking highest among AFI and those from Changde (Hunan) ranking highest among AF. **Conclusion** The established method effectively distinguishes AFI from AF with high specificity and demonstrates robust discriminative capability for samples of different geographical origins. Comprehensive scores showed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), providing an objective basis for the precise application of these medicinal materials.

**Key words:** *Aurantii Fructus Immaturus*; *Aurantii Fructus*; UPLC fingerprint; maximum information entropy; total statistical moment; entropy-weighted TOPSIS; neohesperidin; naringenin; hesperidin; eriocitrin; tangeretin; synephrine; narirutin; naringin; nobiletin

枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 及其栽培变种或甜橙 *C. sinensis* Osbeck 的干燥幼果, 于 5~6 月收集自落的果实, 具有破气消积、化痰除痞的功效; 枳壳则为芸香科植物酸橙及其栽培变种的干燥未成熟果实, 于 7 月果皮尚绿时采收, 具有理气宽中、行滞消胀功效<sup>[1]</sup>。“枳实”之名始于东汉时期本草专著《神农本草经》<sup>[2]</sup>, 而枳壳的记载直到南北朝时期的《雷公炮炙论》中才首次提及, 因其去瓢得名<sup>[3]</sup>。起初经方中并未将两者进行区分, 后因采收期不同形成个体大小差异而逐渐区分使用。至宋代《本草图经》才明确区分枳实与枳壳的性状差异, 记载“以皮厚而小者为枳实; 完大者为壳”<sup>[4]</sup>。《本草衍义》所述:“枳实未熟而采, 其气全而未散, 故力猛; 枳壳将熟方取, 其气已泄, 故性缓”<sup>[5]</sup>, 现代临床药用亦有区分, 枳实用于实证、急症, 枳壳多用于气滞轻证或需缓攻的病症, 二者混用易导致药过病所或疗效不足。

目前关于枳实与枳壳的区分存在一定局限性, 传统分类主要依赖采收时间、外观形态和显微理化鉴别。该类鉴别方法均属人为判断, 主观性强, 缺乏客观评价标准, 且不同产地多样化的生长环境易导致枳实枳壳采收期不统一、药材形状差异悬殊等情况。因此, 为规避临床用药风险, 亟需建立特异性的枳实枳壳鉴别方法, 以实现枳实和枳壳药材的精准区分。

中药指纹图谱技术通过对化学成分信息进行全面采集, 能够有效反映药材内在化学成分的均一性和稳定性。总量统计矩分析法将指纹图谱整体特征进行量化分析, 全方位评估谱图信息, 具有统计、

偶联和抗干扰的特点<sup>[6]</sup>。其中, 信息熵 ( $H$ ) 原理将指纹图谱看成是在一定系统适配条件下出现的时间序列信息, 而  $H$  值最大化则意味着各特征峰的比例分布最均衡, 既不丢失弱峰信息, 也不让强峰过度饱和, 从而最大限度表征色谱峰信息<sup>[7]</sup>。此外, 熵权 TOPSIS 法基于距离理想化目标的程度将多指标变量转化为综合变量, 可有效消除量纲差异的干扰, 识别关键差异成分, 克服传统区分方法的局限性, 使区分结果更加科学直观。

本研究采用 UPLC 法建立枳实枳壳指纹图谱, 通过信息熵最大化原则优化样品最佳色谱条件, 利用总量统计矩参数比较二者成分种类及含量配比, 结合多指标含量测定和熵权 TOPSIS 法获得影响枳实、枳壳质量的主要差异成分, 旨在为准确区分枳实枳壳药材及道地性研究提供参考。

## 1 仪器与试剂

ACQUITY UPLC H-Class 型超高效液相色谱仪 [美国沃特世公司, 包括二极管阵列检测器 (PDA)], JCS-31002C 型电子天平 (哈尔滨众汇衡器有限公司), JA3003 型十万分之一精密电子天平 (上海舜宇恒平科学仪器有限公司), FW-200 型高速万能粉碎机 (北京中兴伟业世纪仪器有限公司), DZ-1AIV 型真空干燥箱 (天津特斯特仪器检测有限公司), D2KW-D-2 型电热恒温水浴锅 (北京市永光明医疗仪器有限公司)。

对照品辛弗林 (批号 M27GB149635, 质量分数 98%)、柚皮素 (批号 L21O10Q100513, 质量分数 98%)、橙皮苷 (批号 S23IB227067, 质量分数 98%)、新橙皮苷 (批号 G10S11L123540, 质量分数 98%)、

柚皮苷(批号 F07IB206334, 质量分数 98%)、川陈皮素(批号 S16IB226120, 质量分数 98%), 均购自上海源叶生物科技有限公司。对照品橘皮素(批号 DSTDJ000402, 质量分数 98%)、圣草次苷(批号 DST230408-014, 质量分数 98%)、芸香柚皮苷(批号 DST211102-098, 质量分数 98%), 均购自湖南乐美天生物科技有限公司。水为怡宝纯净水, 甲醇、

乙腈为色谱纯, 其他试剂均为分析纯。

枳实在 6 月采集, 枳壳在 7 月采集, 经湖南中医药大学石继连教授按《中国药典》2025 年版(以下简称《中国药典》)有关项下方法进行鉴定, 枳实为芸香科植物酸橙 *C. aurantium* L. 的干燥幼果, 枳壳为芸香科植物酸橙的干燥未成熟果实, 药材样品来源信息见表 1。

表 1 样品信息

Table 1 Sample information

编号	药材	产地	编号	药材	产地
ZS1	枳实	江西省吉安市新干县-1	ZQ1	枳壳	江西省吉安市新干县-1
ZS2	枳实	江西省吉安市新干县-2	ZQ2	枳壳	江西省吉安市新干县-2
ZS3	枳实	江西省吉安市新干县-3	ZQ3	枳壳	江西省吉安市新干县-3
ZS4	枳实	湖南省常德市澧县-1	ZQ4	枳壳	湖南省常德市澧县-1
ZS5	枳实	湖南省常德市澧县-2	ZQ5	枳壳	湖南省常德市澧县-2
ZS6	枳实	湖南省常德市澧县-3	ZQ6	枳壳	湖南省常德市澧县-3
ZS7	枳实	湖南省益阳市沅江市-1	ZQ7	枳壳	湖南省益阳市沅江市-1
ZS8	枳实	湖南省益阳市沅江市-2	ZQ8	枳壳	湖南省益阳市沅江市-2
ZS9	枳实	湖南省益阳市沅江市-3	ZQ9	枳壳	湖南省益阳市沅江市-3
ZS10	枳实	湖南省娄底市涟源市-1	ZQ10	枳壳	湖南省娄底市涟源市-1
ZS11	枳实	湖南省娄底市涟源市-2	ZQ11	枳壳	湖南省娄底市涟源市-2
ZS12	枳实	湖南省娄底市涟源市-3	ZQ12	枳壳	湖南省娄底市涟源市-3
ZS13	枳实	湖南省怀化市麻阳县-1	ZQ13	枳壳	湖南省怀化市麻阳县-1
ZS14	枳实	湖南省怀化市麻阳县-2	ZQ14	枳壳	湖南省怀化市麻阳县-2
ZS15	枳实	湖南省怀化市麻阳县-3	ZQ15	枳壳	湖南省怀化市麻阳县-3

## 2 方法与结果

### 2.1 供试品溶液的制备

将枳实枳壳药材饮片粉碎过四号筛。取药材粉末 0.50 g, 精密称定, 置于 50 mL 圆形烧瓶中, 精密加入 70% 甲醇 25 mL, 称定质量, 水浴回流 2 h, 放冷, 补足减失质量, 摇匀, 经 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

### 2.2 对照品溶液的制备

依次取辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、川陈皮素、橘皮素对照品适量, 加甲醇稀释至刻度, 制成质量浓度分别为 0.288、0.378、0.196、0.432、0.295、0.448、0.143、0.198、0.169 g/L 的单一对照品储备液。

### 2.3 信息熵 ( $H$ ) 最大化指纹图谱的建立<sup>[8]</sup>

**2.3.1 色谱条件** Waters ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7  $\mu$ m), 流动相为 0.01% 甲酸水 (A) - 乙腈 (B) 溶液梯度洗脱 (0~2 min,

95% A; 2~4 min, 95%~85% A; 4~10 min, 85%~80% A; 10~14 min, 80%~79% A; 14~18 min, 79%~68% A; 18~26 min, 68%~50% A; 26~30 min, 50%~20% A), 柱温 35  $^{\circ}$ C, 体积流量 0.2 mL/min, 进样量 1  $\mu$ L, 全波长扫描 210~400 nm。

**2.3.2 最大吸收波长的选择** 在“2.3.1”项色谱条件下, 吸取 1  $\mu$ L 枳实与枳壳供试品溶液进样, 210~400 nm 全波长扫描, 提取图谱数据计算  $H$  值, 具体结果见图 1。

**2.3.3 流动相考察** 在“2.3.1”项色谱条件下, 吸取 1  $\mu$ L 供试品溶液进样, 考察不同流动相组成及配比(乙腈-纯水、乙腈-0.01% 甲酸水溶液、乙腈-0.1% 甲酸水溶液)的影响, 计算 245 nm 下的指纹图谱信息熵, 分别为 5.15、5.79、5.55, 得乙腈-0.01% 甲酸水溶液下  $H$  值最大。

**2.3.4 柱温考察** 在“2.3.1”项色谱条件下, 吸取 1  $\mu$ L 供试品溶液进样, 考察不同柱温(30、35、40、

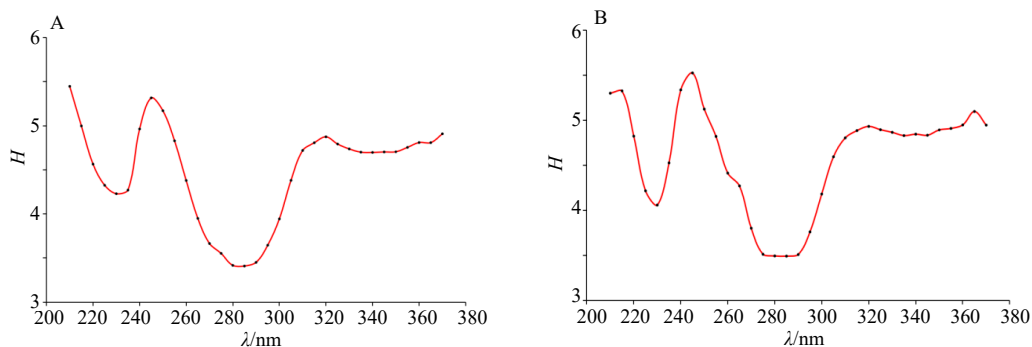


图1 枳实 (A) 和枳壳 (B) 不同波长的  $H$  值

Fig. 1 Information entropy ( $H$ ) of *Fructus Aurantii Immaturus* (A) and *Fructus Aurantii* (B) at different wavelengths

45 °C) 的影响, 计算 245 nm 下的指纹图谱信息熵, 分别为 5.20、5.80、5.67、5.18, 得 35 °C 下  $H$  值最大。

**2.3.5 体积流量考察** 在“2.3.1”项色谱条件下, 吸取 1  $\mu$ L 供试品溶液进样, 考察不同体积流量(0.2、0.3、0.4、0.5 mL/min) 的影响, 计算 245 nm 下的指纹图谱信息熵, 分别为 5.30、5.69、5.59、5.55, 得 0.3 mL/min 下  $H$  值最大。

**2.3.6 最佳色谱条件确定** 综合以上考察结果最终选择检测波长为 245 nm, 0.01% 甲酸水溶液 (A) - 乙

睛 (B) 溶液为流动相梯度洗脱, 洗脱程序同“2.3.1”项, 柱温 35 °C, 体积流量为 0.3 mL/min。

**2.3.7 UPLC 指纹图谱建立** 将 30 批不同产地的枳实与枳壳药材样品, 按“2.1”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3.6”项下条件测定, 记录各批次样品指纹图谱, 将指纹图谱数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012 版), 见图 2。经过与对照品谱图及保留时间比较, 指出其中 9 个色谱峰, 见图 3。

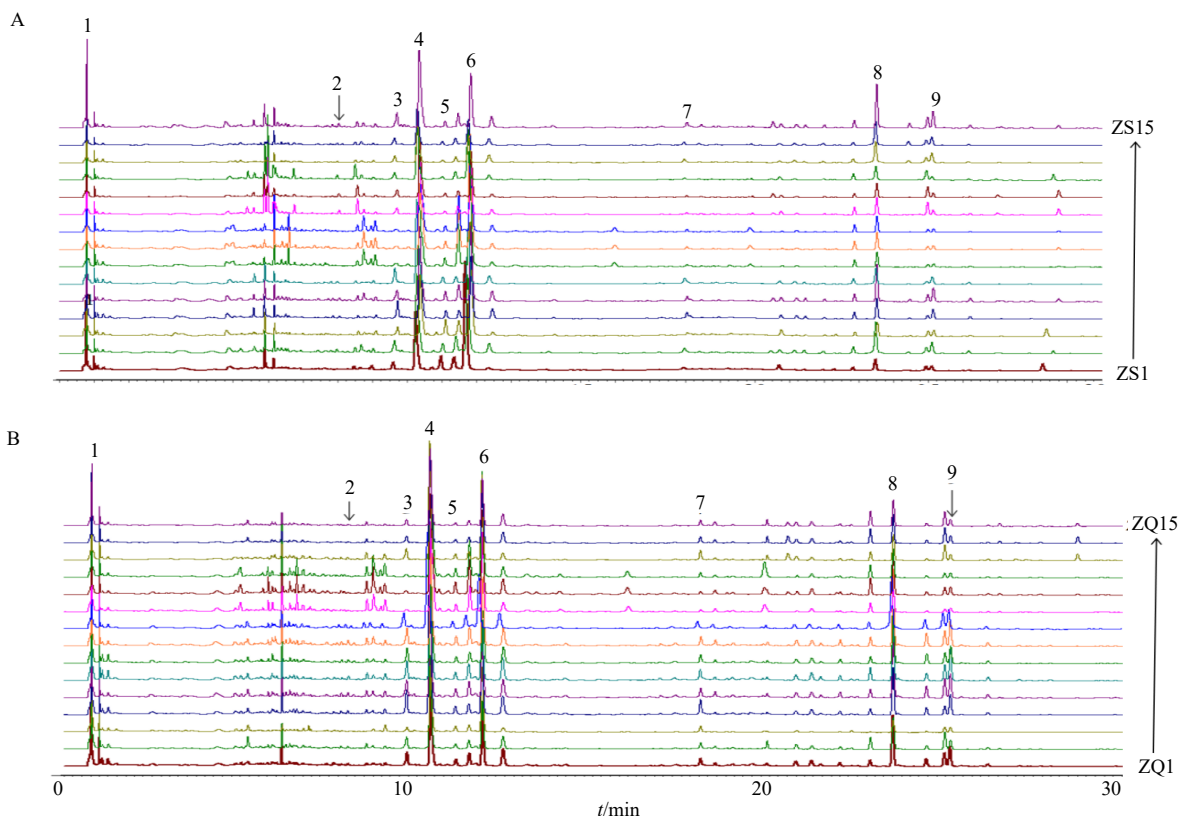
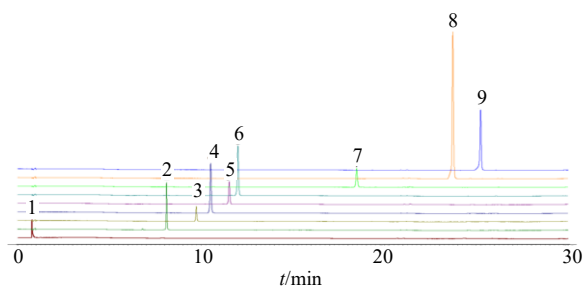


图2 15 批次枳实 (A) 和枳壳 (B) UPLC 指纹图谱

Fig. 2 UPLC fingerprints of 15 batches of *Fructus Aurantii Immaturus* (A) and *Fructus Aurantii* (B)



1-辛弗林; 2-圣草次苷; 3-芸香柚皮苷; 4-柚皮苷; 5-橙皮苷; 6-新橙皮苷; 7-柚皮素; 8-川陈皮素; 9-橘皮素。下图同。

1-synephrine; 2-eriocitrin; 3-narirutin; 4-naringin; 5-hesperidin; 6-neohesperidin; 7-naringenin; 8-nobiletin; 9-tangeretin.same as below figs.

图3 混合对照品的UPLC特征图谱

Fig. 3 UPLC characteristic chromatogram of mixed reference standards

## 2.4 方法学考察

**2.4.1 精密度试验** 取 ZS11 样品粉末, 按“2.1”项下方法制备供试品溶液, 按“2.3.6”项下条件连续进样 6 次, 记录色谱图。其中 4 号峰(柚皮苷)分离度良好, 峰形对称, 峰面积稳定, 故选此为参照峰。以 4 号色谱峰为参照峰, 得到各成分色谱峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均 < 2.28%。

**2.4.2 重复性试验** 取 ZS11 样品粉末, 按“2.1”项下制备方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.3.6”项下条件测定, 以 4 号峰为参照峰, 计算各成分色谱峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均 < 2.82%。

**2.4.3 稳定性试验** 取 ZS11 样品粉末适量, 按“2.1”项下方法制备供试品溶液, 分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h 按“2.3.6”项下色谱条件测定, 以 4 号峰为参照峰, 计算各成分色谱峰相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均 < 2.97%。

## 2.5 30 批枳实枳壳指纹图谱总量统计矩参数评价

总量统计矩法是将中药指纹图谱视为多成分一定特性变量以响应值表达的曲线函数的数学模型表达体系。总量零阶矩 ( $AUC_T$ ) 为曲线下色谱峰面积总和, 表征样本整体化学物质含量变化。总量一阶矩 ( $MCRT_T$ ) 为诸色谱峰的平均保留时间, 总量二阶矩 ( $VCRT_T$ ) 为诸色谱峰离平均保留时间方差, 表征成分组成及含量的变化<sup>[9-10]</sup>。将 15 批枳实和 15 批枳壳 UPLC 指纹图谱的总量统计矩参数进行独立 *t* 检验, 结果见表 2。表明枳实与枳壳化学成分构成存在明显差异, 受采收时间影响呈现总量差异, 且枳实化学成分总量明显高

于枳壳。

依据总量统计矩相似度计算 30 批枳实枳壳指纹图谱相似度, 其中 15 批枳实的总量统计矩相似度为 0.811~0.991; 15 批枳壳的总量统计矩相似度为 0.779~0.995, 15 批枳实与 15 批枳壳两者之间总量统计矩相似度为 0.762~0.990, 见图 4。总量统计矩相似度 < 0.875 表示二者指纹图谱不来源于同一样本的总把握度为 95% 以上<sup>[11]</sup>, 说明 15 批枳实较 15 批枳壳化学成分组成相对稳定, 但 15 批枳实与 15 批枳壳组内个体均存在一定差异性, 可能与不同产地生长环境相关; 同时二者组间总体也存在差异, 提示枳实和枳壳在化学组成成分可能存在相似特征, 同时也存在差异性。

## 2.6 样品含量测定

**2.6.1 供试品溶液的制备** 同“2.1”项。

**2.6.2 混合对照品溶液的制备** 取“2.2”项对照品储备液, 精密吸取 1 mL 至 5 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 制成含辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、川陈皮素、橘皮素质量浓度分别为 57.6、1.14、39.2、86.4、59.0、89.6、28.6、39.6、33.8  $\mu\text{g/mL}$  的混合对照品溶液。

**2.6.3 色谱条件** 同“2.3.6”项。

**2.6.4 线性关系考察** 精密称取辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、川陈皮素、橘皮素对照品适量, 分别用甲醇稀释成不同质量浓度的对照品溶液, 按“2.3.6”项下色谱条件测定, 以对照品溶液质量浓度为横坐标 (*X*), 峰面积为纵坐标 (*Y*) 进行线性回归, 并计算相关系数, 结果表明各成分在相应浓度范围内线性关系良好, 结果见表 3。

**2.6.5 精密度试验** 取 ZS11 样品粉末, 按“2.6.1”项下方法制备供试品溶液, 按“2.6.3”项下色谱条件连续进样 6 次, 计算得到辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素峰面积的 RSD 均 < 2.03%。

**2.6.6 重复性试验** 取 ZS11 样品粉末, 按“2.6.1”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 按“2.6.3”项下条件测定, 计算得到辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素质量分数的 RSD 均 < 2.74%。

**2.6.7 稳定性试验** 取 ZS11 样品粉末适量, 按“2.6.1”项下方法制备供试品溶液, 分别于制备后 0、2、4、8、12、24 h, 按“2.6.3”项下色谱条件测定,

表 2 15 批枳实和 15 批枳壳指纹图谱的总量统计矩参数及 P 值

Table 2 Total statistical moment parameters and P values of fingerprint profiles from 15 batches of *Aurantii Fructus Immaturus* and 15 batches of *Aurantii Fructus*

批次	总量零阶矩/( $\mu\text{V}\cdot\text{s}^{-1}$ )	总量一阶矩/min	总量二阶矩/ $\text{min}^2$
ZS1	29 621 553	11.28	40.24
ZS2	31 444 598	11.46	44.06
ZS3	29 667 481	11.37	42.70
ZS4	25 705 525	11.20	45.95
ZS5	27 554 194	11.95	50.22
ZS6	22 813 568	10.65	42.32
ZS7	30 526 072	11.88	46.17
ZS8	28 934 952	12.28	55.07
ZS9	30 096 499	11.86	43.19
ZS10	29 171 522	10.09	29.84
ZS11	29 665 737	10.16	31.57
ZS12	25 871 999	10.44	31.76
ZS13	21 519 273	11.13	50.99
ZS14	16 668 946	11.40	53.30
ZS15	21 365 212	10.39	44.04
ZQ1	10 944 615	12.35	60.96
ZQ2	9 293 748	12.22	56.08
ZQ3	6 170 084	9.75	37.89
ZQ4	11 997 361	12.20	50.26
ZQ5	12 280 898	13.34	57.52
ZQ6	13 365 788	12.59	59.63
ZQ7	9 623 861	12.66	57.91
ZQ8	12 455 216	13.25	57.52
ZQ9	11 293 795	12.98	53.86
ZQ10	10 904 768	10.78	37.08
ZQ11	13 101 864	11.75	40.27
ZQ12	12 318 829	11.24	36.24
ZQ13	9 509 968	12.30	51.50
ZQ14	7 901 747	12.94	64.05
ZQ15	6 956 959	13.13	60.79

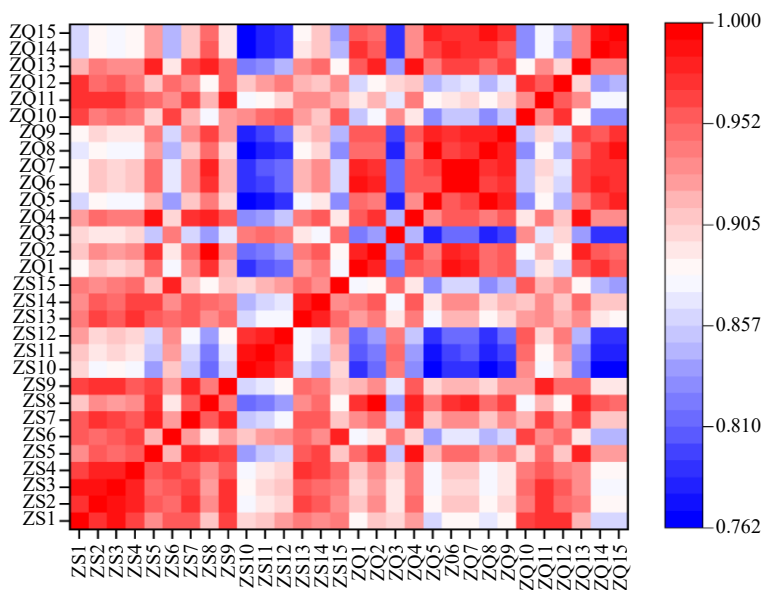


图 4 不同批次枳实枳壳的总量统计矩相似度图谱

Fig. 4 Similarity spectrum of total statistical moment parameters of different batches of *Fructus Aurantii Immaturus* and *Fructus Aurantii*

计算得到辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素峰面积的RSD均<2.80%。

**2.6.8 加样回收率试验** 精密称取已测含量的ZS11样品0.50 g,按“2.6.1”项下方法平行制备6份供试品溶液,精密加入辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素对照品,计算得样品中9种成分的平均加样回收率分别为100.91%、101.70%、99.57%、99.89%、101.57%、100.15%、98.32%、100.65%、100.72%,RSD分别为0.64%、1.11%、2.10%、1.13%、1.31%、2.47%、2.75%、2.31%、2.84%。

**2.6.9 样品测定** 称取15批枳实和15批枳壳样品按“2.6.1”项下方法制备供试品溶液,并按“2.6.3”项下色谱条件测定分析,记录峰面积,计算样品中

辛弗林、圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、橙皮素、橘皮素的含量,结果见图5。将枳实枳壳9种成分含量采用SPSS 27.0软件进行独立样本t检验,结果表示除川陈皮素和橘皮素( $P>0.05$ )外,枳实枳壳样品中其余化合物成分含量均具有显著差异,可用于区分鉴别枳实枳壳。

辛弗林的质量分数在不同批次枳实与枳壳中分别为24.14~40.60 mg/g和9.13~18.74 mg/g,其中枳实ZS3、ZS7和ZS4的质量分数较高,分别为40.60、39.23、38.98 mg/g,ZS13、ZS15、ZS14的质量分数较低,分别为25.70、24.51和24.14 mg/g。枳壳ZQ6、ZQ4和ZQ1的质量分数较高,分别为18.74、17.19和16.88 mg/g;ZQ15、ZQ11和ZQ3的质量分数较低,为10.95、10.33和9.13 mg/g。柚皮

表3 9种成分线性考察

Table 3 Linear investigation of nine components in *Fructus Aurantii Immaturus* and *Fructus Aurantii*

指标成分	线性回归方程	R <sup>2</sup>	线性范围/(μg·mL <sup>-1</sup> )
辛弗林	$Y=1\ 000\ 000 X+11\ 775$	0.999 5	75.4~1 508.0
圣草次苷	$Y=839\ 104 X-14\ 875$	0.999 3	37.8~378.0
芸香柚皮苷	$Y=750\ 773 X-6\ 872$	0.999 9	78.4~1 372.0
柚皮苷	$Y=743\ 584 X-18\ 362$	0.999 8	722.0~7 220.0
橙皮苷	$Y=832\ 794 X-13\ 153$	0.999 6	59.0~1 180.0
新橙皮苷	$Y=783\ 613 X+16\ 652$	0.999 8	98.4~2 952.0
柚皮素	$Y=2\ 000\ 000 X-4\ 282$	0.999 9	28.6~715.0
川陈皮素	$Y=9\ 000\ 000 X-113\ 290$	0.999 7	18.9~189.0
橘皮素	$Y=5\ 000\ 000 X-24\ 079$	0.999 8	14.8~148.0

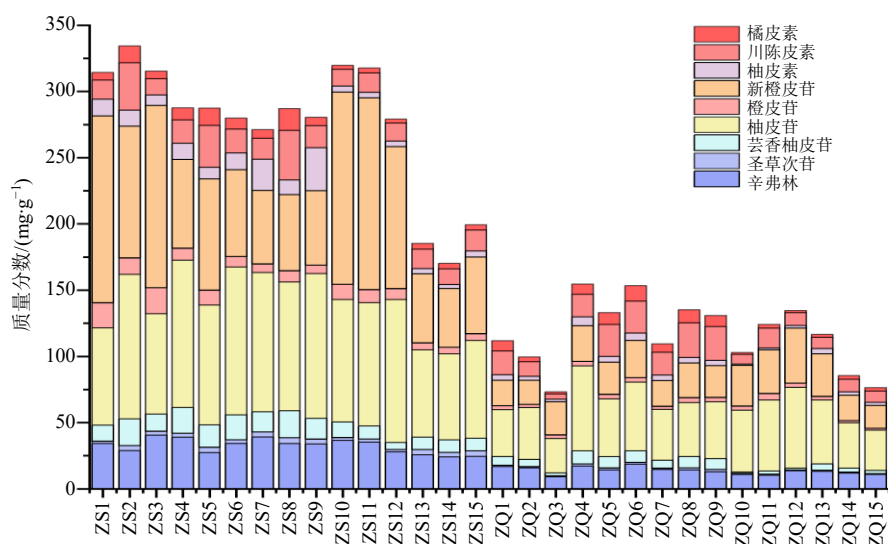


图5 不同批次枳实枳壳的9个化合物含量

Fig. 5 Content of nine compounds of different batches of *Fructus Aurantii Immaturus* and *Fructus Aurantii*

昔的质量分数在不同批次枳实、枳壳中分别为 88.23~151.11 mg/g 和 35.92~87.24 mg/g, 其中枳实 ZS6、ZS4 和 ZS9 的质量分数较高, 为 151.11、150.60、148.07 mg/g, ZS1、ZS14 和 ZS13 的质量分数较低, 为 99.90、89.74 和 88.23 mg/g; 枳壳 ZQ4、ZQ12 和 ZQ11 的质量分数较高, 为 87.24、83.01 和 73.39 mg/g, ZQ14、ZQ15 和 ZQ3 的质量分数较低, 为 47.17、42.09 和 35.92 mg/g。新橙皮苷的质量分数在不同批次枳实、枳壳中分别为 56.46~184.96 mg/g 和 21.69~52.79 mg/g, 其中枳实 ZS10、ZS11 和 ZS1 的质量分数较高, 为 184.96、184.59、179.82 mg/g, ZS7、ZS13 和 ZS14 的质量分数较低, 为 70.48、66.49、和 56.46 mg/g; 枳壳 ZQ12、ZQ11 和 ZQ13 的质量分数较高, 为 52.79、41.89 和 40.83 mg/g, ZQ1、ZQ2 和 ZQ15 的质量分数较低, 为 24.15、23.05 和 21.69 mg/g。因此, 5 个产地中江西省吉安市新干县产区枳实的 9 种化学成分含量最高, 湖南省常德市澧县产区枳壳的 9 种化学成分含量最高。

9 个化合物中, 黄酮类化学成分(圣草次苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、柚皮素、川陈皮素、橘皮素)枳实总量为 174.01~349.43 mg/g, 枳壳总量为 74.79~150.21 mg/g, 枳实黄酮类化合物总量可达枳壳黄酮类化合物总量的 2.53 倍。对比各黄酮类成分的平均含量, 枳实新橙皮苷平均含量为枳壳新橙皮苷平均含量的 3.43 倍; 枳实橙皮苷平均含量为枳壳橙皮苷平均含量的 2.90 倍; 枳实柚皮素平均含量为枳壳柚皮素平均含量的 2.79 倍。生物碱类成分辛弗林枳实平均含量为枳壳的 2.37 倍。

### 2.7 15 批枳实与 15 批枳壳的熵权 TOPSIS 分析

**2.7.1 权重计算** 以  $m=30$ ,  $n=9$  构建出 30 个样本, 9 项评价指标的枳实枳壳质量评价矩阵, 评价指标均为正向指标, 计算各指标  $H$  值和权重系数值 ( $W_j$ ) [12], 见表 4。

$H$  值反映指标离散程度, 熵值越小,  $W_j$  越大, 则说明该指标对于该决策的重要值高。由表 4 可知, 9 个测定成分的  $W_j$  排序为新橙皮苷>柚皮素>橙皮苷>圣草次苷>橘皮素>辛弗林>芸香柚皮苷>柚皮苷>川陈皮素。提示新橙皮苷、柚皮素和橙皮苷等可作为区分枳实枳壳的关键差异成分。

**2.7.2 TOPSIS 法综合评价** 得出最优解的相对接近度 ( $C_i$ ),  $C_i$  越大, 药材评价质量越优, 见表 5。数据表明, 枳实样品 (ZS1~ZS15) 的  $C_i$  值普遍高

表 4 9 种成分的  $H$  及  $W_j$   
Table 4  $H$  and  $W_j$  of nine components

成分	$H$	$W_j$
辛弗林	0.966 193 801	0.101 507 827
圣草次苷	0.940 894 023	0.110 978 531
芸香柚皮苷	0.926 150 230	0.087 256 724
柚皮苷	0.911 565 534	0.081 729 858
橙皮苷	0.924 892 741	0.125 495 454
新橙皮苷	0.898 017 966	0.168 396 490
柚皮素	0.901 496 513	0.156 696 278
川陈皮素	0.892 695 695	0.061 679 514
橘皮素	0.925 030 666	0.106 259 325

于枳壳样品 (ZQ1~ZQ15), 对其二者  $C_i$  值进行独立样本  $t$  检验,  $P<0.001$ , 见图 6。说明枳实和枳壳二者之间存在明显质量差异, 这可能与采收时间、次生代谢产物和生长气候密切相关。同时熵权 TOPSIS 分析法可区分不同产地药材, 将不同产地枳实与枳壳  $C_i$  进行单因素分析, 结果见图 7。其中枳实评分最高的产地为江西省吉安市新干县产地, 枳壳评分最高的产地为湖南省常德市澧县产地。

### 3 讨论

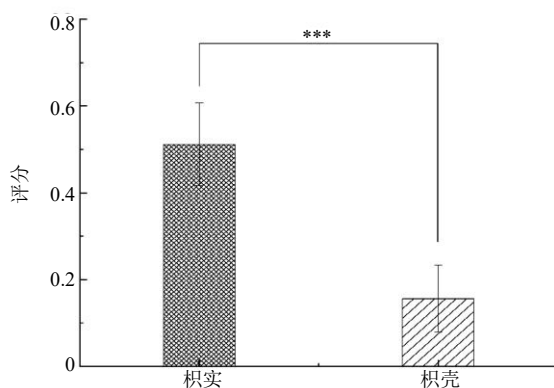
枳实与枳壳二者性味均属苦、辛, 其苦味物质基础主要源于黄酮类成分(如柚皮苷、橙皮苷)的清泄燥湿之性[13], 辛味则与生物碱类成分(如辛弗林)的宣通散结之功密切相关[14]。研究发现, 枳实中黄酮类和生物碱类成分含量均高于枳壳。药效成分含量的差异导致二者在药性特点和临床运用上各有偏重。本课题组前期基于分子连接性指数对枳实与枳壳“同源异效”的物质基础进行分析, 得出黄酮类和生物碱类为枳实、枳壳有效部位; 圣草次苷、橙皮苷、芸香柚皮苷、柚皮苷、橙皮素、新橙皮苷、柚皮素等成分  $0\chi\sim 8\chi$  矩阵与枳实枳壳总成分群  $0\chi\sim 8\chi$  矩阵相似度高, 推测这些成分可能是潜在药效成分[15], 对治疗胃肠道疾病、缓解焦虑、调节脂质代谢、抗炎抗氧化应激等方面均有良好的应用[16-19]。故本研究选取黄酮类成分包括黄酮苷元(柚皮素和橙皮素), 黄酮苷(柚皮苷、芸香柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷和圣草次苷), 多甲氧基黄酮橘皮素和生物碱类成分辛弗林进行分析。

指纹图谱所携带的信息量大小不仅取决于峰面积, 更重要的是其携带化学信息的丰富程度。峰

表 5 枳实与枳壳评分排序

Table 5 Ranking of scores of *Fructus Aurantii Immaturus* and *Fructus Aurantii*

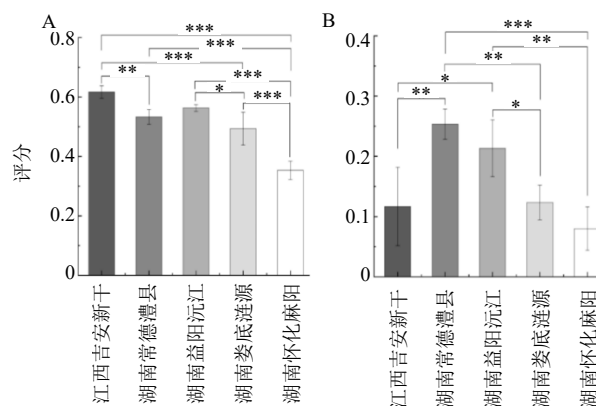
批号	$D^+$	$D^-$	$C_i$	排名
ZS2	0.161 025 415	0.241 315 052	0.636 544 496	1
ZS3	0.136 427 916	0.238 935 546	0.605 225 981	2
ZS1	0.164 069 105	0.251 533 485	0.599 778 227	3
ZS9	0.299 342 257	0.067 468 950	0.574 801 547	4
ZS8	0.314 942 116	0.041 912 332	0.567 454 446	5
ZS5	0.332 594 049	0.017 407 166	0.563 732 516	6
ZS7	0.177 919 165	0.204 333 587	0.547 330 870	7
ZS4	0.164 595 750	0.212 685 978	0.534 550 990	8
ZS10	0.185 371 576	0.190 801 539	0.528 797 864	9
ZS11	0.272 414 575	0.091 972 245	0.520 559 348	10
ZS6	0.286 070 983	0.085 103 293	0.507 217 372	11
ZS12	0.272 717 441	0.103 756 588	0.426 754 381	12
ZS15	0.177 280 635	0.214 353 393	0.380 765 117	13
ZS13	0.176 883 367	0.232 052 444	0.362 594 979	14
ZS14	0.173 382 701	0.234 386 189	0.318 317 740	15
ZQ6	0.305 327 065	0.057 532 387	0.275 600 918	16
ZQ4	0.282 122 330	0.092 315 824	0.252 402 776	17
ZQ8	0.287 508 403	0.085 321 680	0.246 544 917	18
ZQ5	0.199 707 305	0.224 117 821	0.229 281 225	19
ZQ9	0.201 710 035	0.219 009 473	0.228 848 700	20
ZQ1	0.226 690 413	0.168 760 342	0.183 933 721	21
ZQ7	0.325 953 008	0.030 935 494	0.158 552 813	22
ZQ12	0.310 511 321	0.048 896 803	0.142 875 188	23
ZQ11	0.311 278 197	0.051 887 345	0.136 048 128	24
ZQ13	0.246 868 090	0.140 433 675	0.120 907 643	25
ZQ2	0.258 861 523	0.120 877 746	0.117 449 376	26
ZQ10	0.241 038 100	0.148 213 389	0.086 681 117	27
ZQ14	0.308 904 704	0.042 485 797	0.065 008 223	28
ZQ3	0.329 001 030	0.022 874 824	0.049 734 586	29
ZQ15	0.336 233 377	0.016 641 059	0.047 158 585	30



\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  \*\*\* $P < 0.001$ .

图 6 15 批枳实与 15 批枳壳评分的差异性分析

Fig. 6 Differential analysis of evaluation scores between 15 batches of *Fructus Aurantii Immaturus* and 15 batches of *Fructus Aurantii*



\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ .

图 7 不同产地枳实 (A) 与枳壳 (B) 评分的差异性分析

Fig. 7 Differential analysis of evaluation scores in *Fructus Aurantii Immaturus* (A) and *Fructus Aurantii* (B) from different regions

面积虽然反映了组分的含量,但信息熵仍起主导作用,熵值越高,图谱中携带的化学信息越丰富。因此,可以考虑用信息熵最大化来确定样品最佳色谱条件。本研究基于信息熵最大化原则系统优化了15批枳实和15批枳壳药材的指纹图谱检测条件。结果显示,以检测波长为245 nm,乙腈-0.01%甲酸水溶液为流动相,柱温35 °C,体积流量为0.3 mL/min时信息熵最大,能最客观地反映样品的化学组成。为更全面地提取特征信息进行整体差异性分析,本研究先采用总量统计矩分析法,其核心优势在于完整保留并定性定量表征整张指纹图谱的全部化学信息,发现枳实、枳壳二者之间AUCT、MCRIT和VCRIT均存在显著性差异,且总量统计矩相似度差异较大,可能与其次生代谢产物组成变化及采收成熟度差异密切相关,但却无法指出具体差异成分;后继续采用多指标含量测定和熵权TOPSIS分析法充分挖掘区分枳实与枳壳的差异成分,将含量测定结果进行独立 $t$ 检验,结果表明除川陈皮素和橘皮素外,其余7种成分在枳实、枳壳中含量差异明显。TOPSIS分析进一步明确新橙皮苷、柚皮素和橙皮苷等权重较高的成分是区分枳实与枳壳的关键成分,结合3种方法共同构建枳实与枳壳的精准区分体系。

由此可见,枳实枳壳采收时期不同导致的成分含量差异是影响两者临床疗效的关键因素,而这种差异本质源于二者在生长过程中次生代谢产物的动态积累规律<sup>[20]</sup>。次生代谢产物的合成受遗传因素和环境因素的双重调控,遗传决定通路,体现药材药效特征,具有相应稳态性;环境调控强度,体现药材道地特征,呈现多样动态性<sup>[21]</sup>。不同产地的枳实枳壳因气候条件(如纬度、温度和光照等)的差异,化学成分的积累模式存在明显区别。结合多指标含量测定和TOPSIS分析:在5个不同产地中,江西吉安市新干县枳实化学成分含量最高,显示出稳定的地域特征,与湖南常德澧县产地存在显著差异( $P<0.05$ ),与湖南娄底涟源产地和湖南怀化麻阳产地存在极其显著差异( $P<0.001$ );湖南省常德澧县枳壳化学成分含量最高,湖南益阳沅江次之,二地因地理邻接性,致使枳壳药材性状呈现均质化特征,难以进行明确区分。但其与其他产地均存在显著或极其显著差异。

枳实与枳壳的鉴别和质量控制应聚焦高差异、高权重的黄酮类成分(新橙皮苷、柚皮素和橙皮苷

等),同时构建多维度评价体系,为中药现代化提供从“经验鉴别”到“数据驱动”的转型依据。本研究构建方法准确性、精密度、重复性好,结果可靠,通过多维度分析方法,揭示了枳实与枳壳在化学成分上的异同,为二者的鉴别和质量控制提供科学依据。后期研究可将枳实枳壳两者化学成分含量与活性指标相结合,构建“成分-活性-质量”关联品质评测体系。

**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.2025:257.
- [2] 孙星衍,孙冯翼.神农本草经[M].北京:商务印书馆,1984:80.
- [3] 雷斅.雷公炮炙论[M].南京:江苏科学技术出版社,1985:35.
- [4] 苏·本草图经[M].尚志钧,辑校.合肥:安徽科学技术出版社,1994:365.
- [5] 张文慧,雷燕莉,谢志伟,等.中药配方颗粒国家标准中同源异效现象的分析与讨论[J].中草药,2023,54(7):2319-2326.
- [6] 贺福元,邓凯文,刘文龙,等.中药复方药物动力学总量统计矩法的实验验证研究[J].中国中药杂志,2013,38(2):23-26.
- [7] 贺福元,邓凯文,黄胜,等.中药群体指纹图谱信息和一次投料量数学模型的建立及对大黄和鱼腥草实验研究[J].中成药,2011,33(8):1292-1298.
- [8] 朱志飞,樊启猛,刘有志,等.基于信息熵最大化原则优化经典名方身痛逐瘀汤UPLC指纹图谱[J].中草药,2020,51(12):3173-3179.
- [9] 刘文龙,赵靖,李原华,等.中药宏观质量的评价与控制理论体系的建立与应用研究[J].中草药,2021,52(3):613-620.
- [10] 贺福元,周宏灏,邓凯文,等.指纹图谱的一种定性定量研究新方法:总量统计矩分析法[J].药学学报,2008,43(2):195-201.
- [11] 贺福元,邓凯文,黄胜,等.总量统计矩标准相似度数学模型的建立及应用研究[J].药学学报,2013,48(9):1453-1458.
- [12] 田芳,张英,吴孟华,等.HPLC特征图谱结合多模式识别及熵权TOPSIS法的不同基原蒲公英药材质量评价[J].中草药,2025,56(4):1377-1384.
- [13] 张静雅,曹煌,许浚,等.中药苦味药性表达及在临证配伍中的应用[J].中草药,2016,47(2):187-193.
- [14] 孙玉平,张铁军,曹煌,等.中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用[J].中草药,2015,46(6):

- 758-765.
- [15] 袁筱, 吴月峰, 李世雄, 等. 基于总量统计矩分析法与分子连接性指数探讨枳实、枳壳“同源异效”的物质基础 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(3): 161-168.
- [16] Zhang J S, Fan W Y, Wu H, *et al.* Naringenin attenuated airway *Cilia* structural and functional injury induced by cigarette smoke extract via IL-17 and cAMP pathways [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155053.
- [17] 曲中原, 李苏楠, 孙志伟, 等. 枳实化学成分与治疗功能性消化不良关联性分析及实验验证 [J]. 中草药, 2022, 53(20): 6521-6528.
- [18] 罗曦, 包永睿, 李天娇, 等. 基于“质-量”双标的枳壳质量分析方法研究 [J]. 中草药, 2023, 54(22): 2532-2546.
- [19] Jia Q L, Li L, Wang X X, *et al.* Hesperidin promotes gastric motility in rats with functional dyspepsia by regulating Drp1-mediated ICC mitophagy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 945624.
- [20] 李昕琪. 茶枝柑果实生长发育过程中主要次生代谢物变化规律分析 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2023.
- [21] 杨兴晶, 刘妍如, 唐志书, 等. 基于“初生-次生代谢产物”互作途径的大果沙棘和中华沙棘差异性研究 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2383-2396.

[责任编辑 时圣明]