

轻身调脂消渴片的指纹图谱建立、化学模式识别及含量测定[△]

李思毅^{1*}, 李宏², 刘陶世^{1#} (1. 南京中医药大学药学院, 南京 210023; 2. 江苏九旭药业有限公司/江苏省“双创团队”, 江苏徐州 221200)

中图分类号 R917; R284 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)10-1204-09
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.10.09



摘要 目的 建立轻身调脂消渴片(QTXT)的指纹图谱, 并进行化学模式识别分析, 同时测定7种成分的含量。方法 以盐酸黄连碱为参照, 采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》建立13批QTXT的高效液相色谱(HPLC)指纹图谱并进行相似度评价; 通过与混合对照品色谱图对比, 确认共有峰; 通过与各单味饮片样品溶液和各阴性样品溶液色谱图对比, 确定共有峰的归属; 采用SPSS 22.0、SIMCA 14.1软件进行聚类分析、主成分分析和正交偏最小二乘法-判别分析, 以变量重要性投影(VIP)值大于1为标准筛选影响QTXT质量的标志性成分。以盐酸黄连碱为内参物, 采用一测多评(QAMS)法测定柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀和洛伐他汀的含量, 并与外标法测定结果(盐酸黄连碱除外)进行比较。结果 13批QTXT中共有17个共有峰, 相似度为0.987~0.999; 共指认出7个共有峰, 分别为柚皮苷(4号峰)、橙皮苷(5号峰)、新橙皮苷(6号峰)、盐酸黄连碱(8号峰)、盐酸巴马汀(9号峰)、盐酸小檗碱(10号峰)、洛伐他汀(14号峰)。7~10号峰为黄连的专属峰; 3~6、11~13号峰为麸炒枳实的专属峰; 14号峰为红曲的专属峰; 1号峰为黄连和红曲的共有峰; 2、15号峰为麸炒枳实和红曲的共有峰; 16、17号峰为6味饮片的共有峰。聚类分析结果显示, 13批QTXT可聚为3类, 其中S2为一类, S1、S9、S10为一类, S3~S8、S11~S13为一类; 主成分分析结果显示, 前3个主成分的累计方差贡献率为85.120%, 与聚类分析相比, 主成分分析进一步将S1与S9、S10区分开; 正交偏最小二乘-判别分析结果显示, 有7个共有峰的VIP值大于1, 依次为10号峰(盐酸小檗碱)、9号峰(盐酸巴马汀)、5号峰(橙皮苷)、11号峰、8号峰(盐酸黄连碱)、12号峰、6号峰(新橙皮苷)。QAMS法测得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀的含量分别为40.198~77.552、6.138~13.413、71.823~125.868、11.274~49.951、3.303~5.367、1.821~3.185 mg/g; 外标法测得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀和洛伐他汀的含量分别为41.454~79.976、6.404~13.993、74.068~129.081、11.627~51.512、5.922~12.020、3.158~5.131、1.901~3.325 mg/g。两种方法所得含量测定结果(盐酸黄连碱除外)的偏差均小于3.00%。结论 所建HPLC指纹图谱和QAMS法操作简单、准确、重复性好, 结合化学模式识别分析可用于评价QTXT的整体质量。盐酸小檗碱、盐酸巴马汀等成分可能是影响该药质量的标志性成分。

关键词 轻身调脂消渴片; 高效液相色谱法; 指纹图谱; 化学模式识别; 一测多评法; 含量测定

Establishment of fingerprint, chemical pattern recognition and content determination for Qingshen tiaozhi xiaoke tablets

LI Siyi¹, LI Hong², LIU Taoshi¹ (1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Jiuxu Pharmaceutical Co., Ltd./Jiangsu “Innovation and Entrepreneurship Team”, Jiangsu Xuzhou 221200, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish the fingerprint of Qingshen tiaozhi xiaoke tablets (QTXT) and carry out the analysis of chemical pattern recognition, and determine the contents of seven active components simultaneously. **METHODS** Using coptisine hydrochloride as reference, the *Similarity Evaluation System for Chromatographic Fingerprint of TCM* (2012 edition) was utilized to establish the HPLC fingerprints of 13 batches of QTXT and analyze their similarity. The common peaks were confirmed by comparing with the chromatogram of the mixed control; the attribution of the common peak was determined by comparing the chromatograms of the sample solutions of single decoction pieces and negative sample solutions; using SPSS 22.0 and SIMCA 14.1 software, cluster analysis (CA), principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) were carried out, and the markers affecting the quality of QTXT were screened, using the variable importance in projection (VIP) value greater than 1 as the standard. Using coptisine hydrochloride as internal reference, the contents of naringin, hesperidin, neohesperidin, berberine hydrochloride, palmatine hydrochloride and lovastatin were determined by quantitative analysis of multicomponents by single marker (QAMS), and then compared with the results (except for coptisine hydrochloride)

of external standard method. **RESULTS** There were 17 common peaks in 13 batches of QTXT, and the similarity was 0.987-0.999. Seven chromatographic peaks were identified, namely naringin (peak 4), hesperidin (peak 5), neohesperidin (peak 6), coptisine hydrochloride (peak 8),

[△] 基金项目:江苏省“双创团队”项目[No.(2018)2024号]

* 硕士研究生。研究方向:中药新药药学。E-mail:2769544062@qq.com

通信作者:副研究员,硕士生导师,博士。研究方向:中药药剂学。E-mail:tsliur411@sina.com

palmatine hydrochloride (peak 9), berberine hydrochloride (peak 10), lovastatin (peak 14). Peaks 7-10 were the exclusive peaks of *Coptis chinensis*; peaks 3-6 and 11-13 were the exclusive peaks of bran-fried *Fructus aurantii*; peak 14 was the exclusive peak of *Monascus purpureus*; peak 1 was the common peak of *C. chinensis* and *M. purpureus*. Peak 2 and 15 were the common peak of bran-fried *F. aurantii* and *M. purpureus*; peaks 16 and 17 were the common peaks of 6 traditional Chinese medicines. The results of CA showed that 13 batches of QTXT could be divided into three categories, S2 was clustered into one category, S1, S9, S10 were clustered into one category, S3-S8 and S11-S13 were clustered into one category. The results of PCA showed that accumulative variance contribution of the first three principal components was 85.120%. Compared with CA, S1 was further distinguished from S9 and S10 by PCA. OPLS-DA showed that 7 common peaks with VIP value greater than 1 (from large to small) were peak 10 (berberine hydrochloride), peak 9 (palmatine hydrochloride), peak 5 (hesperidin), peak 11 and peak 8 (coptisine hydrochloride), peak 12 and peak 6 (neohesperidin). The contents of naringin, hesperidin, neohesperidin, berberine hydrochloride, palmatine hydrochloride and lovastatin measured by QAMS were 40.198-77.552, 6.138-13.413, 71.823-125.868, 11.274-49.951, 3.303-5.367, 1.821-3.185 mg/g, respectively. The contents of naringin, hesperidin, neohesperidin, berberine hydrochloride, coptisine hydrochloride, palmatine hydrochloride and lovastatin measured by external reference method were 41.454-79.976, 6.404-13.993, 74.068-129.081, 11.627-51.512, 5.922-12.020, 3.158-5.131 and 1.901-3.325 mg/g, respectively. The deviations of the two methods (except for coptisine hydrochloride) were all less than 3.00%. **CONCLUSIONS** The established HPLC fingerprint and the method of QAMS are simple, accurate and reproducible. Combined with chemical pattern recognition analysis, it can be used for the quality evaluation of QTXT. Berberine hydrochloride, palmatine hydrochloride and other components may be the markers affecting the quality of the drug.

KEYWORDS Qingshen tiaozhi xiaoke tablets; HPLC; fingerprint; chemical pattern recognition; QAMS; content determination

轻身调脂消渴片(Qingshen tiaozhi xiaoke tablets, QTXT)原名代综方,是中药复方第1类新药,由黄连、麸炒枳实、瓜蒌、姜半夏、红曲、肉桂6味中药组成^[1]。方中黄连为君药,主要含有盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀等生物碱类成分,具有清热消火、解胃热消渴的功效^[1-4]。麸炒枳实、瓜蒌、姜半夏均为臣药,其中麸炒枳实含有柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷等成分,具有破结石、消胀满的功效^[1,5-8];瓜蒌主要含蒴类和黄酮类成分,有清热化痰、开痹散结之功效^[1,9];姜半夏主要含有生物碱类成分,可降逆止呕、化痰消痞^[1,10]。红曲为佐药,主要成分为洛伐他汀,具有活血化痰、消食和胃等功效^[11]。肉桂为使药,含有肉桂酸和桂皮醛等成分,可解肝脾之郁^[12]。诸药合用,共奏清热化痰、行气散满之功^[1]。该药可用于临床治疗代谢综合征、2型糖尿病、血脂异常、高血压、高尿酸血症、肥胖、脂肪肝等^[1]。前期临床研究表明,QTXT可改善代谢综合征患者早期的糖脂代谢紊乱,具有降血糖、降血压、降尿酸、减轻体质量、调节血脂等作用^[13-14]。

目前,关于QTXT的文献多集中在药效研究和临床应用方面^[1,13-14],质量研究主要为QTXT组方黄连中4种生物碱类成分的含量测定^[15],其他药味的研究较少。中药复方制剂具有多成分、多靶点、多层次协同作用的特点^[16],仅测定其中单一药味单类成分的含量难以全面、有效地反映中药制剂的整体质量,故亟需从其他角度对QTXT进行质量控制研究。根据前期预实验及参考相关文献^[2-8,11,15],柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀7种成分在调节糖脂代谢、降血压、抗血小板凝集等方面作用显著,为QTXT发挥降血糖、降血脂、降血压作用的主要活性成分。指纹

图谱具有整体性和模糊性的特点,可反映中药制剂的整体质量^[17]。一测多评(quantitative analysis of multicomponents by single maker, QAMS)法利用待测成分的内在函数和比例关系,以单个对照品即可实现对多个成分的同时测定,具有节约实验成本、简化实验步骤、节省操作时间、测定结果准确等优点^[18]。化学模式识别分析可反映化学测量数据的内部规律,目前已被广泛用于中药及其制剂的质量控制研究领域^[19]。基于此,本研究建立了QTXT的高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)指纹图谱,同时进行化学模式识别分析;采用QAMS法测定该药中柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀的含量,旨在为完善QTXT的质量标准提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有Vanquish型HPLC仪及配备的自动进样器、二极管阵列检测器、真空在线脱气机、柱温箱[赛默飞世尔科技(中国)有限公司],XPR2型百万分之一电子天平、XS204型万分之一电子天平(瑞士Mettler Toledo公司),KQ-500VDE型双频数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),Milli-Q型超纯水机[默克化工技术(上海)有限公司]等。

1.2 主要药品与试剂

柚皮苷对照品(批号110722-202116,纯度93.5%)、橙皮苷对照品(批号110721-202019,纯度96.2%)、新橙皮苷对照品(批号111857-201804,纯度97.2%)、盐酸黄连碱对照品(批号112026-201802,纯度94.0%)、盐酸巴马汀对照品(批号110732-201913,纯度85.7%)、盐酸小

槲碱对照品(批号110713-202015,纯度86.7%)、洛伐他汀对照品(批号100600-202006,纯度99.6%)均购自中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈、磷酸均为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

13批QTXT(批号分别为YC20190501、YC20200401、YC20200501、YC20200502、YC20200503、YC20200702-1、YC20200702-2、YC20200702-3、YC20200802、YC20200802-2、YC20210501、YC20210502、YC20210503,编号为S1~S13,规格均为0.8 g)均购自江苏九旭药业有限公司。瓜蒌、黄连、肉桂饮片(批号分别为190701、190401、190701)均购自芍药堂国药股份有限公司;麸炒枳实饮片(批号190701)购自安徽佳凯药业股份有限公司;红曲饮片(批号190701)购自杭州双马生物科技股份有限公司;姜半夏饮片(批号181001)购自亳州市银桥中药饮片有限公司;上述饮片经江苏九旭药业有限公司林义忠副主任中药师鉴定均为真品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

以YMC-Triart C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱,以乙腈(A)-0.5%磷酸溶液(B)为流动相进行梯度洗脱(0~25.0 min, 20% A→25% A; 25.0~31.0 min, 25% A→40% A; 31.0~44.0 min, 40% A→68% A; 44.0~50.0 min, 68% A→100% A; 50.0~55.0 min, 100% A; 55.0~55.5 min, 100% A→20% A; 55.5~60.0 min, 20% A);检测波长为203 nm;柱温为25℃;流速为1.0 mL/min;进样量为1 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 分别取柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀对照品适量,精密称定,置于20 mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释,制成上述7种成分质量浓度分别为2.077、0.453、1.557、0.766、0.629、0.348、0.172 mg/mL的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取QTXT适量,研细,过二号筛,取粉末0.5 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,加入甲醇10 mL,称定质量,超声(频率45 kHz,功率500 W)处理40 min,取出,放冷,用甲醇补足减失的质量,摇匀,经0.22 μm滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2.3 单味饮片样品溶液 分别取6种单味饮片适量,研细,取粉末,按QTXT制备工艺^[20]制得各单味饮片提取物,再按“2.2.2”项下方法制备各单味饮片样品溶液。

2.2.4 阴性样品溶液 按QTXT制备工艺^[20]分别制备缺黄连、麸炒枳实、瓜蒌、红曲、姜半夏、肉桂的QTXT阴性样品,再按“2.2.2”项下方法制备缺黄连、麸炒枳实、瓜蒌、红曲、姜半夏、肉桂的阴性样品溶液。

2.2.5 空白溶液 以甲醇为空白溶液。

2.3 HPLC 指纹图谱的建立

2.3.1 精密度试验 取“2.2.2”项下供试品溶液(编号

S5),按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,以盐酸黄连碱为参照峰,计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示,各共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD均小于3.00%(n=6),表明方法精密度良好。

2.3.2 重复性试验 取QTXT样品(编号S5)适量,共6份,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,以盐酸黄连碱为参照峰,计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示,各共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD均小于3.00%(n=6),表明方法重复性良好。

2.3.3 稳定性试验 取“2.2.2”项下供试品溶液(编号S5),分别于室温下放置0、2、4、6、8、10、24 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,以盐酸黄连碱为参照峰,计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示,各共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD均小于3.00%(n=7),表明供试品溶液于室温下放置24 h内稳定性良好。

2.3.4 HPLC 指纹图谱的建立 取13批QTXT样品(编号S1~S13),按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。将色谱数据导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》,以保留时间和峰面积适中的S1样品图谱作为参照图谱,通过多点校正法进行色谱峰匹配,设时间窗宽度为0.1 min,采用中位数法生成QTXT的HPLC叠加指纹图谱及对照指纹图谱(R)。结果显示,13批QTXT共有17个共有峰,详见图1。

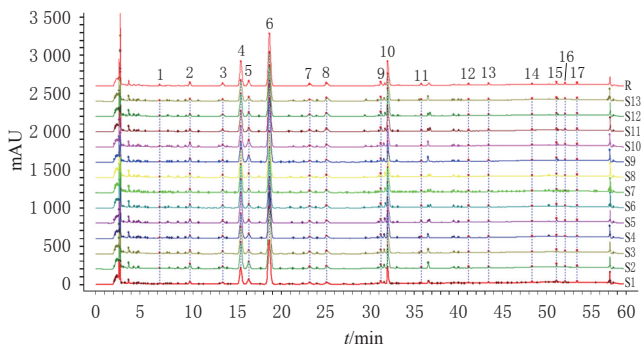
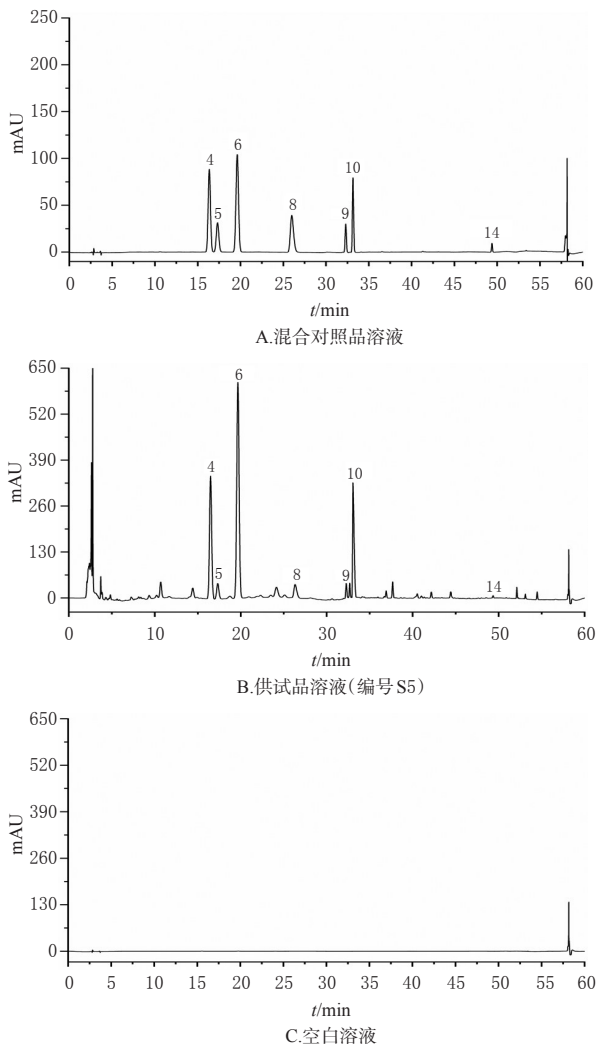


图1 13批QTXT的HPLC叠加指纹图谱和对照指纹图谱(R)

2.3.5 共有峰的指认 通过比对混合对照品色谱图(按“2.1”项下方法测得,见图2A)和对照指纹图谱中各色谱峰的出峰时间,结合各色谱峰的紫外光谱信息及紫外-可见3D光谱结果,共指认出7个共有峰,分别为柚皮苷(4号峰)、橙皮苷(5号峰)、新橙皮苷(6号峰)、盐酸黄连碱(8号峰)、盐酸巴马汀(9号峰)、盐酸小檗碱(10号峰)、洛伐他汀(14号峰)。以分离度好、保留时间适中的8号峰(盐酸黄连碱)为参照峰,计算得到13批样品各共有峰相对保留时间的RSD为0.52%~1.34%,相对峰面积的RSD为7.77%~40.99%,表明不同批次QTXT中的化学成分组成相似,但各成分含量差异较大。



4: 柚皮苷; 5: 橙皮苷; 6: 新橙皮苷; 8: 盐酸黄连碱; 9: 盐酸巴马汀; 10: 盐酸小檗碱; 14: 洛伐他汀

图2 柚皮苷等成分的混合对照品溶液、供试品溶液、空白溶液的HPLC图

2.3.6 相似度评价 采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》,以对照指纹图谱为参照,进行整体相似度评价。结果显示,13批样品与对照指纹图谱的相似度分别0.989、0.990、0.997、0.999、0.992、0.993、0.992、0.992、0.988、0.987、0.997、0.997、0.998,表明不同批次QTXT中的化学成分种类相似度较高。

2.3.7 共有峰归属 取各单味饮片样品溶液和各阴性样品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,将上述溶液色谱图与对照指纹图谱进行对比。结果显示,7、8、9、10号峰为黄连的专属峰;3、4、5、6、11、12、13号峰为麸炒枳实的专属峰;14号峰为红曲的专属峰;1号峰为黄连和红曲的共有峰;2、15号峰为麸炒枳实和红曲的共有峰;16、17号峰为6味饮片的共有峰。结果见图3。

2.4 聚类分析

以17个共有峰峰面积为变量,采用SPSS 22.0软件进行Z-score标准化处理后,利用平方欧氏距离为测度,

以组间连接法进行聚类分析。结果显示,当距离为20时,13批QTXT可聚为3类,其中S2为一类,S1、S9、S10为一类,S3~S8、S11~S13为一类,表明不同批次样品的化学成分存在差异。结果见图4。

2.5 主成分分析

以17个共有峰峰面积为变量,采用SPSS 22.0软件进行主成分分析。结果显示,前3个成分的特征值均大于1,累计方差贡献率为85.120%,可涵盖QTXT共有峰中85.120%的信息,具有一定的代表性。碎石图显示,当特征值<1时,曲线趋于平缓,表明提取特征值>1的成分合理。主成分因子载荷矩阵表明,4、7、10~13号峰在主成分1中具有较高的载荷值;1、2、5、6、15号峰在主成分2中具有较高的载荷值;7~9、14、16、17号峰在主成分3中具有较高的载荷值。结果见表1、图5、表2。

根据下式计算3个主成分的主成分得分(F_1 、 F_2 、 F_3): $F=ZX \times A$ (式中, F 表示主成分得分, ZX 表示原始数据标准化后得到的标准化矩阵, A 表示标准化的正交特征向量矩阵)^[19];以3个主成分对应的方差贡献率为权重,得到综合得分($F_{综}$): $F_{综}=0.34483 \times F_1 + 0.27900 \times F_2 + 0.22737 \times F_3$,综合得分越高,表明质量越好^[19]。结果显示,不同批次QTXT样品质量存在差异,S2、S3、S5综合评分较高,表明这3批样品的质量较好。结果见表3。

将17个共有峰峰面积导入SIMCA 14.1软件得到主成分分析得分图。结果显示,模型解释率参数(R^2X)为0.983,模型预测能力参数(Q^2)为0.621,均大于0.5,表明该模型稳定、可靠^[21]。13批样品可分为4类,其中S2为一类,S1为一类,S9、S10为一类,S3~S8、S11~S13为一类。与聚类分析结果相比,主成分分析进一步将S1与S9、S10样品区分开。结果见图6。

2.6 正交偏最小二乘法-判别分析

以17个共有峰峰面积为变量,采用SIMCA 14.1软件进行有监督模式识别的正交偏最小二乘法-判别分析。结果显示,模型解释率参数(R^2X 、 R^2Y)分别为0.892、0.962,模型预测能力参数(Q^2)为0.719,均大于0.5,表明该模型稳定、可靠^[22]。13批QTXT可分为4类,S2为一类,位于得分图右上方;S1为一类,位于得分图右下方;S9、S10为一类,位于得分图右侧中间;S3~S8、S11~S13为一类,位于得分图左侧。与主成分分析模型相比,不同批次样品间的差异更加明显。结果见图7。

变量重要性投影(variable importance in projection, VIP)为筛选差异性标志物的重要指标,其值越大,表明对组间质量差异的影响越明显^[21]。以VIP值>1为标准^[19],筛选影响QTXT质量的标志性成分。结果显示,有7个共有峰的VIP值>1,从大到小依次为10号峰(盐酸小檗碱)、9号峰(盐酸巴马汀)、5号峰(橙皮苷)、11号峰、8号峰(盐酸黄连碱)、12号峰、6号峰(新橙皮苷),表明这7个成分可能是影响QTXT质量的标志性成分。结果见图8。

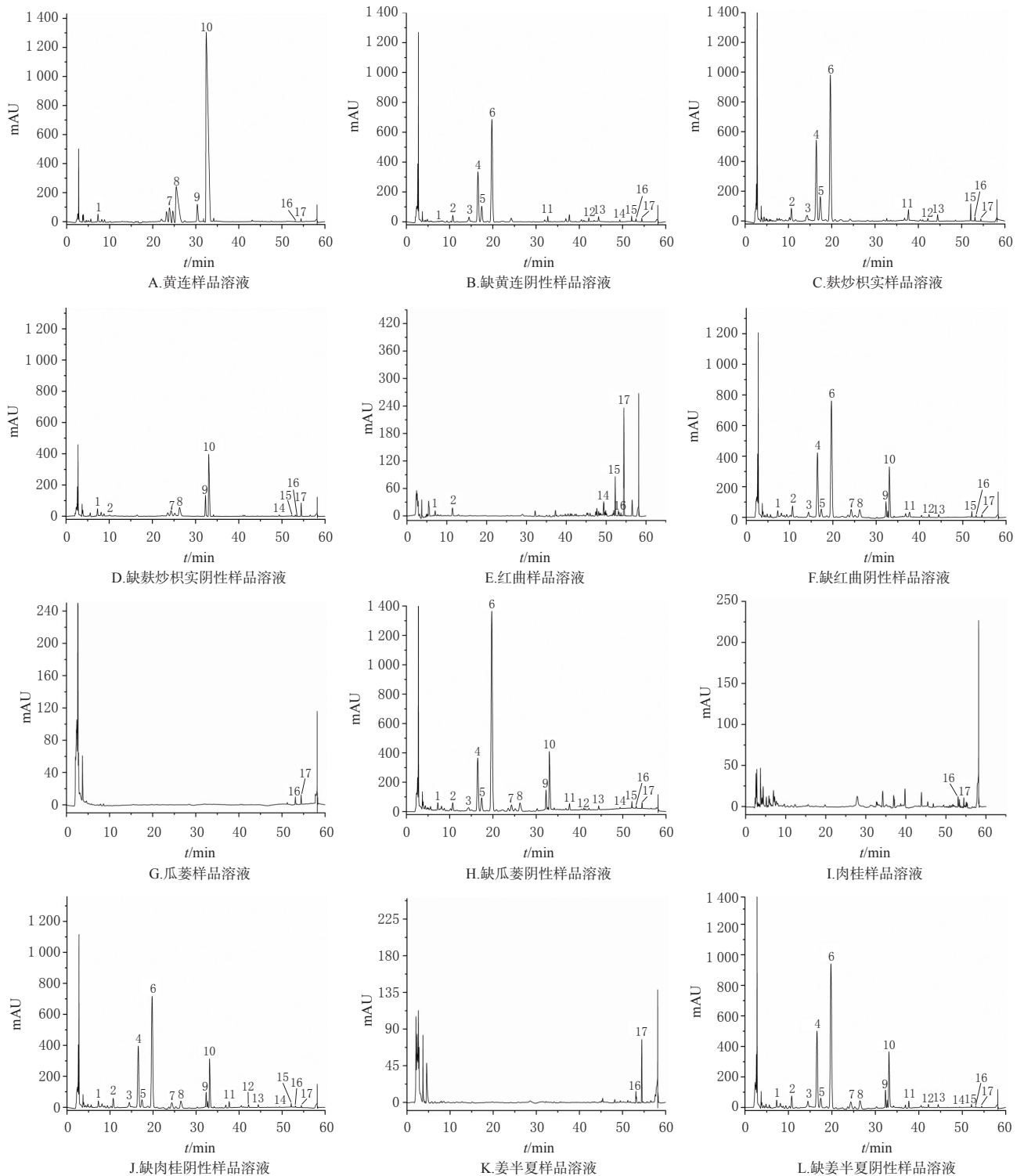


图3 各单味饮片样品溶液和各阴性样品溶液的HPLC图

2.7 7种成分的含量测定

2.7.1 溶液的制备 混合对照品溶液、供试品溶液和空白溶液的制备同“2.2”项。分别取柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀对照品适量,精密称定,置于不同量瓶中,加甲醇溶解并稀释,制得上述7种成分质量浓度分别为7.834、2.051、8.240、5.791、2.215、2.773、1.001 mg/mL的单一对照品溶液。

2.7.2 系统适用性试验 取“2.7.1”项下混合对照品溶液、供试品溶液和空白溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图(图2)。结果显示,混合对照品溶液与供试品溶液在相同保留时间处均有相应的色谱峰出现,分离度均大于1.5,理论板数以盐酸黄连碱计均不低于8 000,空白溶液对测定无干扰。

2.7.3 线性关系考察 分别取柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀对

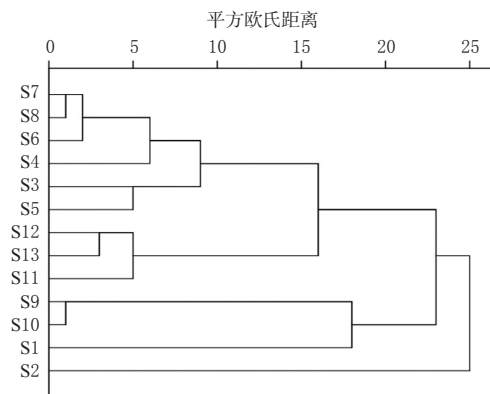


图4 13批QTXT的聚类分析树状图

表1 主成分特征值及方差贡献率

| 主成分 | 初始特征值 | | | 提取载荷平方和 | | |
|-----|-------|---------|-----------|---------|---------|-----------|
| | 总计 | 方差贡献率/% | 累计方差贡献率/% | 总计 | 方差贡献率/% | 累计方差贡献率/% |
| 1 | 5.862 | 34.483 | 34.483 | 5.862 | 34.483 | 34.483 |
| 2 | 4.743 | 27.900 | 62.383 | 4.743 | 27.900 | 62.383 |
| 3 | 3.865 | 22.737 | 85.120 | 3.865 | 22.737 | 85.120 |

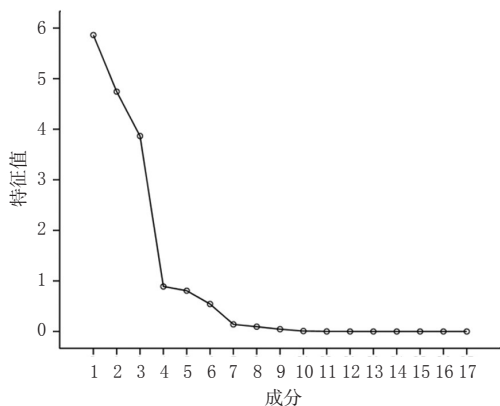


图5 主成分分析碎石图

表2 主成分因子载荷矩阵

| 峰号 | 主成分1 | 主成分2 | 主成分3 |
|----|--------|--------|--------|
| 1 | 0.045 | 0.838 | 0.016 |
| 2 | 0.346 | 0.902 | -0.185 |
| 3 | 0.446 | 0.398 | -0.172 |
| 4 | 0.944 | 0.085 | -0.201 |
| 5 | -0.398 | 0.847 | -0.071 |
| 6 | -0.117 | 0.914 | 0.208 |
| 7 | 0.627 | 0.127 | 0.640 |
| 8 | 0.275 | -0.298 | 0.835 |
| 9 | 0.540 | -0.354 | 0.624 |
| 10 | 0.624 | -0.533 | 0.458 |
| 11 | 0.883 | -0.303 | 0.019 |
| 12 | 0.974 | 0.131 | 0.001 |
| 13 | 0.942 | 0.190 | 0.110 |
| 14 | -0.167 | 0.176 | 0.894 |
| 15 | 0.493 | 0.823 | 0.138 |
| 16 | -0.206 | 0.167 | 0.914 |
| 17 | -0.033 | -0.036 | 0.920 |

照品适量,按“2.7.1”项下方法制备上述7种成分质量浓度分别为5.192、1.132、3.891、1.226、1.572、1.245、0.431 mg/mL的混合对照溶液,分别精密吸取上述溶液0.2、0.25、1、2、4 mL,置于5 mL量瓶中,加甲醇定容,得系列

表3 主成分分析综合得分结果

| 样品 | F_1 | F_2 | F_3 | $F_{\text{总}}$ |
|-----|--------|--------|--------|----------------|
| S1 | -2.055 | -0.644 | -1.105 | -1.140 |
| S2 | 0.560 | 2.183 | 1.002 | 1.030 |
| S3 | 0.490 | 0.017 | 0.278 | 0.237 |
| S4 | 0.015 | -0.661 | -0.773 | -0.355 |
| S5 | 1.430 | 0.097 | 0.184 | 0.562 |
| S6 | 1.026 | -0.333 | -1.056 | 0.021 |
| S7 | 0.831 | -0.501 | -0.908 | -0.060 |
| S8 | 0.900 | -0.455 | -0.805 | 0.000 |
| S9 | -0.916 | 1.300 | -0.506 | -0.068 |
| S10 | -1.021 | 1.436 | -0.463 | -0.057 |
| S11 | -0.752 | -0.993 | 1.288 | -0.244 |
| S12 | -0.400 | -0.819 | 1.080 | -0.121 |
| S13 | -0.107 | -0.627 | 1.784 | 0.194 |

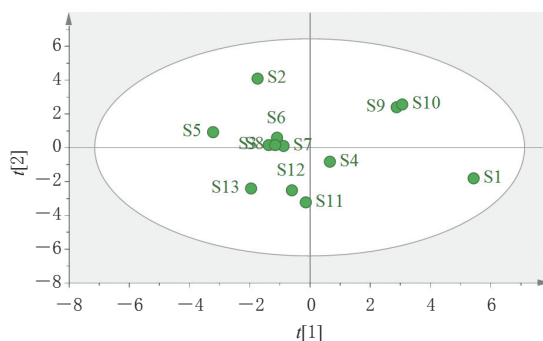


图6 主成分分析得分图

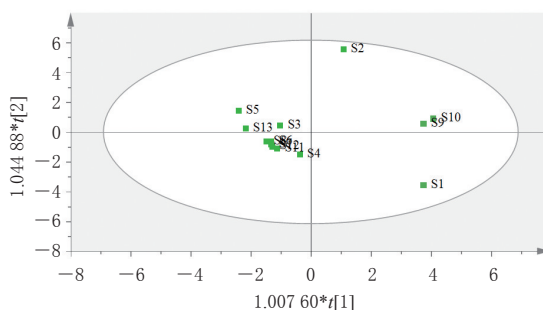


图7 正交偏最小二乘法-判别分析得分图

浓度线性工作溶液。取上述混合对照溶液和各系列浓度线性工作溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。以各待测成分的质量浓度为横坐标(x)、峰面积为纵坐标(y)进行线性回归,结果见表4。

2.7.4 检测限与定量限考察 取“2.7.1”项下混合对照品溶液,用甲醇倍比稀释,按“2.1”项下色谱条件进样测定,分别以信噪比3:1、10:1计算检测限、定量限,结果见表4。

2.7.5 精密度试验 取“2.7.1”项下混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果显示,柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀峰面积的RSD分别为0.12%、0.28%、0.19%、0.31%、0.08%、0.22%、0.69% (n=6),表明仪器精密度良好。

2.7.6 重复性试验 取QTXT样品(编号S5)适量,共6份,按“2.7.1”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下

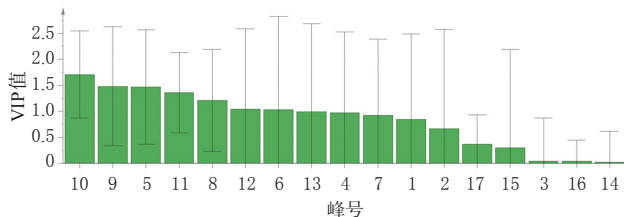


图8 17个共有峰的VIP值

表4 柚皮苷等7种成分的回归方程、线性范围、检测限和定量限结果

| 待测成分 | 回归方程 | r | 线性范围/(mg/mL) | 检测限/(mg/mL) | 定量限/(mg/mL) |
|-------|-------------------|---------|--------------|-------------|-------------|
| 柚皮苷 | $y=33.305x-1.265$ | 0.999 6 | 0.208~5.192 | 0.009 | 0.011 |
| 橙皮苷 | $y=55.690x-0.314$ | 0.999 8 | 0.045~1.132 | 0.002 | 0.003 |
| 新橙皮苷 | $y=63.005x-1.717$ | 0.999 8 | 0.156~3.891 | 0.005 | 0.007 |
| 盐酸小檗碱 | $y=20.924x-0.367$ | 0.999 8 | 0.049~1.226 | 0.004 | 0.005 |
| 盐酸黄连碱 | $y=29.541x-0.369$ | 0.999 8 | 0.063~1.572 | 0.005 | 0.007 |
| 盐酸巴马汀 | $y=20.953x-0.150$ | 0.999 8 | 0.050~1.245 | 0.002 | 0.005 |
| 洛伐他汀 | $y=7.795x-0.015$ | 0.999 9 | 0.017~0.431 | 0.005 | 0.008 |

色谱条件进样测定,记录峰面积并按外标法计算样品含量。结果显示,柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀含量的RSD分别为1.21%、1.38%、1.29%、1.36%、1.44%、1.13%、2.07% ($n=6$),表明方法重复性良好。

2.7.7 稳定性试验 取“2.7.1”项下供试品溶液(编号S5),分别于室温下放置0、2、4、6、8、10、24 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果显示,柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀峰面积的RSD分别为0.87%、0.78%、0.80%、0.70%、0.70%、0.95%、1.14% ($n=7$),表明供试品溶液于室温下放置24 h内稳定性良好。

2.7.8 加样回收率试验 取已知含量的QTX T样品(编号S5)适量,研细,过二号筛,取粉末0.25 g,精密称定,共9份,分别加入相当于已知量80%、100%、120%的“2.7.1”项下各单一对照品溶液,按“2.7.1”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率。结果显示,柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀的平均加样回收率分别为103.5% (RSD=1.23%, $n=9$)、98.1% (RSD=2.05%, $n=9$)、97.6% (RSD=2.75%, $n=9$)、104.0% (RSD=0.59%, $n=9$)、99.2% (RSD=0.96%, $n=9$)、102.5% (RSD=2.27%, $n=9$)、98.8% (RSD=2.04%, $n=9$)。

2.8 QAMS法

2.8.1 相对校正因子的计算 取“2.7.1”“2.7.3”项下混合对照溶液和各系列浓度线性工作溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定6次,记录峰面积。因盐酸黄连碱对照品易得且保留时间适中、价格相对低廉,故以其为内参物(S),按下式计算盐酸黄连碱相对于其他成分的相对校正因子(f_{si}): $f_{si}=f_i/f_s=(A_i/C_s)/(A_s/C_i)$ 。式中, A_s 为

内参物的峰面积, C_s 为内参物的质量浓度, A_i 为待测成分的峰面积, C_i 为待测成分的质量浓度^[17]。结果显示,柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀 f_{si} 的平均值分别为1.086、1.392、1.652、1.104、0.926、0.261,RSD分别为2.40%、1.73%、2.06%、1.03%、1.00%、2.21% ($n=6$)。

2.8.2 不同实验条件对 f_{si} 的影响 取“2.7.1”项下混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,分别考察不同检测波长、流速、柱温、色谱柱对 f_{si} 的影响。结果显示,各成分 f_{si} 的RSD均小于4.00%,表明不同实验条件对各成分 f_{si} 的影响较小。结果见表5。

表5 不同实验条件下柚皮苷等6种成分的 f_{si}

| 项目 | 条件 | 柚皮苷 | 橙皮苷 | 新橙皮苷 | 盐酸小檗碱 | 盐酸巴马汀 | 洛伐他汀 |
|-------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 检测波长/mm | 201 | 1.156 | 1.365 | 1.709 | 1.152 | 0.921 | 0.261 |
| | 203 | 1.116 | 1.361 | 1.648 | 1.140 | 0.920 | 0.261 |
| | 205 | 1.092 | 1.314 | 1.661 | 1.100 | 0.902 | 0.260 |
| | 平均值 | 1.121 | 1.347 | 1.673 | 1.131 | 0.914 | 0.261 |
| | RSD/% | 2.88 | 2.11 | 1.92 | 2.41 | 1.17 | 0.22 |
| 流速/(mL/min) | 0.9 | 1.148 | 1.292 | 1.679 | 1.105 | 0.923 | 0.261 |
| | 1.0 | 1.086 | 1.361 | 1.648 | 1.140 | 0.920 | 0.261 |
| | 1.1 | 1.108 | 1.361 | 1.625 | 1.170 | 0.939 | 0.260 |
| | 平均值 | 1.114 | 1.338 | 1.651 | 1.138 | 0.927 | 0.261 |
| | RSD/% | 2.82 | 2.98 | 1.64 | 2.86 | 1.10 | 0.22 |
| 柱温/°C | 23 | 1.084 | 1.349 | 1.648 | 1.307 | 0.917 | 0.260 |
| | 25 | 1.086 | 1.361 | 1.648 | 1.310 | 0.920 | 0.261 |
| | 27 | 1.073 | 1.364 | 1.631 | 1.320 | 0.920 | 0.259 |
| | 平均值 | 1.081 | 1.358 | 1.642 | 1.312 | 0.919 | 0.260 |
| | RSD/% | 0.65 | 0.58 | 0.60 | 0.52 | 0.19 | 0.38 |
| 色谱柱 | YMC-Triart C ₁₈ (250 mm×4.6 mm,5 μm) | 1.086 | 1.380 | 1.648 | 1.189 | 0.920 | 0.261 |
| | ZORBAX Eclipse Plus C ₁₈ (250 mm×4.6 mm,5 μm) | 1.138 | 1.420 | 1.732 | 1.234 | 0.889 | 0.270 |
| | CAPCELL PAK C ₁₈ (250 mm×4.6 mm,5 μm) | 1.103 | 1.466 | 1.708 | 1.255 | 0.927 | 0.276 |
| | 平均值 | 1.109 | 1.422 | 1.696 | 1.226 | 0.912 | 0.269 |
| | RSD/% | 2.39 | 3.03 | 2.55 | 2.75 | 2.22 | 2.81 |

2.8.3 色谱峰的定位 根据“2.8.2”项下结果,以盐酸黄连碱为内参物(S),计算柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、洛伐他汀的相对保留时间(R_{is})^[17]。结果显示,在不同检测波长、流速、柱温和色谱柱下,各待测成分 R_{is} 的RSD均小于4.00%,表明 R_{is} 较为稳定,可以用于各待测成分色谱峰的定位。

2.8.4 含量测定 取13批QTX T样品适量,按“2.7.1”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,分别按外标法、QAMS法(以盐酸黄连碱为内参物)计算样品含量,每份样品平行测定2次,取平均值,并按下式计算偏差:偏差=|(外标法检测结果-QAMS法检测结果)/(外标法检测结果+QAMS法检测结果)|×100%^[17]。结果显示,两种方法所得含量测定结果(盐酸黄连碱除外)的偏差均小于3.00%,表明两种方法的测定结果无明显差异。结果见表6。

表6 13批QTXT中柚皮苷等7种成分的含量测定结果($n=2, \text{mg/g}$)

| 编号 | 盐酸黄连碱 (外标法) | | | 柚皮苷 | | | 橙皮苷 | | | 新橙皮苷 | | | 盐酸小檗碱 | | | 盐酸巴马汀 | | | 洛伐他汀 | | |
|-----|----------------|--------|--------|------|--------|--------|------|---------|---------|------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|------|
| | 外标法 | QAMS法 | 偏差/% | 外标法 | QAMS法 | 偏差/% | 外标法 | QAMS法 | 偏差/% | 外标法 | QAMS法 | 偏差/% | 外标法 | QAMS法 | 偏差/% | 外标法 | QAMS法 | 偏差/% | 外标法 | QAMS法 | 偏差/% |
| S1 | 5.922 | 41.454 | 40.198 | 1.54 | 9.383 | 8.994 | 2.12 | 74.068 | 71.823 | 1.54 | 11.627 | 11.274 | 1.54 | 3.158 | 3.303 | 2.25 | 2.337 | 2.239 | 2.16 | | |
| S2 | 9.502 | 68.140 | 66.075 | 1.54 | 13.993 | 13.413 | 2.12 | 129.801 | 125.868 | 1.54 | 24.489 | 23.747 | 1.54 | 4.529 | 4.738 | 2.25 | 3.325 | 3.185 | 2.16 | | |
| S3 | 9.698 | 68.117 | 66.053 | 1.54 | 6.524 | 6.254 | 2.12 | 78.733 | 76.348 | 1.54 | 42.690 | 41.396 | 1.54 | 4.233 | 4.428 | 2.25 | 2.191 | 2.099 | 2.16 | | |
| S4 | 9.325 | 64.231 | 62.284 | 1.54 | 9.221 | 8.839 | 2.12 | 87.590 | 84.936 | 1.54 | 47.090 | 45.663 | 1.54 | 4.599 | 4.811 | 2.25 | 1.918 | 1.837 | 2.16 | | |
| S5 | 8.687 | 79.976 | 77.552 | 1.54 | 6.404 | 6.138 | 2.12 | 79.938 | 77.515 | 1.54 | 44.603 | 43.251 | 1.54 | 4.220 | 4.414 | 2.25 | 2.485 | 2.380 | 2.16 | | |
| S6 | 8.811 | 75.198 | 72.919 | 1.54 | 7.625 | 7.309 | 2.12 | 78.565 | 76.184 | 1.54 | 44.805 | 43.447 | 1.54 | 4.455 | 4.660 | 2.25 | 1.901 | 1.821 | 2.16 | | |
| S7 | 8.658 | 74.801 | 72.534 | 1.54 | 7.586 | 7.272 | 2.12 | 78.137 | 75.769 | 1.54 | 44.650 | 43.297 | 1.54 | 4.391 | 4.594 | 2.25 | 2.008 | 1.923 | 2.16 | | |
| S8 | 8.761 | 75.348 | 73.064 | 1.54 | 7.638 | 7.322 | 2.12 | 78.607 | 76.225 | 1.54 | 45.500 | 44.122 | 1.54 | 4.441 | 4.645 | 2.25 | 2.138 | 2.048 | 2.16 | | |
| S9 | 7.916 | 51.674 | 50.109 | 1.54 | 12.839 | 12.306 | 2.12 | 107.230 | 103.981 | 1.54 | 31.435 | 30.482 | 1.54 | 3.641 | 3.808 | 2.25 | 2.107 | 2.018 | 2.16 | | |
| S10 | 7.804 | 53.651 | 52.025 | 1.54 | 13.342 | 12.789 | 2.12 | 111.563 | 108.182 | 1.54 | 30.915 | 29.978 | 1.54 | 3.601 | 3.767 | 2.25 | 2.121 | 2.032 | 2.16 | | |
| S11 | 11.237 | 53.452 | 51.832 | 1.54 | 7.559 | 7.246 | 2.12 | 82.073 | 79.586 | 1.54 | 47.299 | 45.866 | 1.54 | 4.715 | 4.932 | 2.25 | 2.906 | 2.783 | 2.16 | | |
| S12 | 11.115 | 54.591 | 52.936 | 1.54 | 7.357 | 7.052 | 2.12 | 80.344 | 77.909 | 1.54 | 47.714 | 46.268 | 1.54 | 4.747 | 4.966 | 2.25 | 2.855 | 2.734 | 2.16 | | |
| S13 | 12.020 | 59.304 | 57.506 | 1.54 | 7.976 | 7.646 | 2.12 | 86.956 | 84.321 | 1.54 | 51.512 | 49.951 | 1.54 | 5.131 | 5.367 | 2.25 | 3.079 | 2.949 | 2.16 | | |

3 讨论

3.1 提取溶剂的选择

本课题组前期分别考察了水、甲醇、乙醇、60%乙醇等不同提取溶剂对指纹图谱的影响,结果显示,以甲醇为提取溶剂时,所得图谱的色谱峰信息较多,且各色谱峰的响应值相对较大,故选择甲醇为提取溶剂。

3.2 色谱条件的优化

本课题组前期采用二极管阵列检测器对样品进行了全波长(190~800 nm)扫描,结果显示,在203、238、346、283 nm波长处得到的色谱峰信息较多;同时,本课题组又分别比较了各色谱峰在上述波长下的响应情况,结果显示,在203 nm波长下,供试品的色谱峰数量最多,且响应较强,故选择203 nm为检测波长。本课题组还考察了不同流动相体系(乙腈-0.5%磷酸溶液、乙腈-0.1%磷酸溶液、乙腈-水、甲醇-水、乙腈-1%磷酸溶液)对指纹图谱的影响,结果显示,当以乙腈-0.5%磷酸溶液为流动相时,所得图谱中各色谱峰的峰形尖锐,分离度较好,故选择乙腈-0.5%磷酸溶液为流动相。同时,在此基础上考察了不同梯度洗脱条件下各色谱峰的分离效果,最终选择“2.1”项下梯度洗脱条件。此外,本课题组还对不同进样量(1、2、5 μL)进行了考察,结果显示,当进样量为1 μL 时,各色谱峰的峰形及分离度均较好,故选择进样量为1 μL 。

3.3 指纹图谱结果分析

本研究建立了13批QTXT的HPLC指纹图谱,并通过相似度评价分析了不同批次样品的相似性,结果显示,13批样品的相似度为0.987~0.999,表明QTXT的整体质量相对稳定。通过与混合对照品溶液色谱图进行对比,结合相关信息,指认了7个共有峰,分别为柚皮苷(4号峰)、橙皮苷(5号峰)、新橙皮苷(6号峰)、盐酸黄连碱(8号峰)、盐酸巴马汀(9号峰)、盐酸小檗碱(10号峰)、洛伐他汀(14号峰);同时,通过与各单味饮片样品

溶液和各阴性样品溶液色谱图进行对比,初步确定了17个共有峰的归属,即7~10号峰为黄连的专属峰;3~6、11~13号峰为麸炒枳实的专属峰;14号峰为红曲的专属峰;1号峰为黄连和红曲的共有峰;2、15号峰为麸炒枳实和红曲的共有峰;16、17号峰为6味饮片的共有峰。此外,本研究发现,瓜蒌和姜半夏在指纹图谱色谱条件下的响应较弱,未发现其对应的专属峰,可能与其特征成分的含量过低(低于检测限)有关。

3.4 化学模式识别结果分析

聚类分析结果显示,13批样品可聚为3类,其中S2为一类,S1、S9、S10为一类,S3~S8、S11~S13为一类,表明不同批次样品质量存在差异,这可能与不同批次样品的原料、生产时间、贮存方式等因素不同有关。主成分分析结果显示,前3个主成分的累计方差贡献率为85.120%,13批样品可分为4类,其中S2为一类,S1为一类,S9、S10为一类,S3~S8、S11~S13为一类,与聚类分析相比,主成分分析进一步将S1与S9、S10样品区分开;正交偏最小二乘法-判别分析结果显示,有7个共有峰的VIP值大于1,依次为10号峰(盐酸小檗碱)、9号峰(盐酸巴马汀)、5号峰(橙皮苷)、11号峰、8号峰(盐酸黄连碱)、12号峰、6号峰(新橙皮苷),表明这7个成分可能为影响QTXT质量的标志性成分。

3.5 含量测定结果分析

QAMS法测得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀和洛伐他汀的含量分别为40.198~77.552、6.138~13.413、71.823~125.868、11.274~49.951、3.303~5.367、1.821~3.185 mg/g;外标法测得柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、盐酸小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸巴马汀和洛伐他汀的含量分别为41.454~79.976、6.404~13.993、74.068~129.081、11.627~51.512、5.922~12.020、3.158~5.131、1.901~3.325 mg/g,两种方法所得含量测定结果(盐酸黄连碱除外)偏差均小于3.00%,表明建立

的QAMS法较为合理。不同批次样品含量测定结果均有差异,这可能与生产时所用饮片的地、药材采收期、贮存条件等因素不同有关^[22]。

综上所述,所建HPLC指纹图谱和QAMS法操作简单、准确、重复性好,结合化学模式识别分析可用于评价QTXT的整体质量;盐酸小檗碱、盐酸巴马汀等成分可能是影响该药质量的标志性成分。

参考文献

- [1] 王春霞.代综方干预代谢综合征早期糖脂代谢紊乱的探索性研究[D].北京:中国中医科学院,2015.
- [2] 邢宇,刘鑫,林园,等.小檗碱药理作用及其临床应用研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2017,31(6):491-502.
- [3] 李志成,赵士钊,孔晓博.巴马汀及其类似物的研究进展[J].广东化工,2015,42(8):7-9,24.
- [4] 李春霞,何巧玉,刘静,等.基于网络药理学和多元统计分析的黄连质量标志物预测分析[J].中国中药杂志,2021,46(11):2718-2727.
- [5] 阎优优.新橙皮苷的体内外糖脂代谢调节作用及其机制研究[D].杭州:浙江大学,2014.
- [6] LI F W, ZHAN Z J, QIAN J, et al. Naringin attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury via PI3K/Akt pathway-mediated inhibition of apoptosis, oxidative stress and autophagy[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2):811.
- [7] 陈德焱.基于网络药理学探讨柚皮苷的药理作用机制[J].中国当代医药,2021,28(2):12-17,241.
- [8] LORZADEH E, RAMEZANI-JOLFAIE N, MOHAMMADI M, et al. The effect of hesperidin supplementation on inflammatory markers in human adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 307:8-15.
- [9] 和焕香,郭庆梅.瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J].中草药,2019,50(19):4808-4820.
- [10] 李哲,玄静,赵振华,等.半夏化学成分及其药理活性研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(11):154-158.
- [11] 蒋沅岐,董玉洁,周福军,等.红曲的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中草药,2021,52(23):7379-7388.
- [12] 高铭哲,李婷,田晨琪,等.肉桂化学成分与药理作用研究进展[J].亚太传统医药,2021,17(11):201-205.
- [13] 朱晓云,王春霞,赵玉雪,等.代综方改善38例代谢综合征糖脂代谢异常的临床研究[J].辽宁中医杂志,2017,44(9):1881-1885.
- [14] 徐婧,刘喜明,朱晓云,等.代综方对不同方式诱导3T3-L1脂肪细胞胰岛素抵抗的改善作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(17):1-8.
- [15] 陈健龙,张玉玲,肖胜利,等. UPLC法同时测定黄连与代综方中4种生物碱的含量[J].中国药房,2013,24(23):2152-2154.
- [16] 刘菊,白明学,张红伟,等.基于指纹图谱和一测多评的升降茶质量控制研究[J].中南药学,2021,19(5):891-895.
- [17] 王雅琪,焦姣姣,伍振峰,等.基于“整体观”的中药制剂质量过程控制体系探讨[J].中国中药杂志,2018,43(1):197-203.
- [18] 燕霞,朱雪妍,何颂华,等. HPLC—一测多评法同时测定壮药罗汉茶中6种黄酮类成分及多元统计分析[J].中国药房,2021,32(20):2485-2491.
- [19] 杜义龙,李赛,李艳荣,等.半枝莲标准汤剂的指纹图谱建立与抗氧化活性成分的化学模式识别[J].中国药房,2022,33(4):425-432.
- [20] 刘喜明,李宏.一种治疗代谢综合征的中药组合物及其制剂:CN110898170A[P]. 2020-03-24.
- [21] 夏梦莹,曹杰楠,王媛媛,等.基于含量测定及指纹图谱评价酒地黄的质量[J/OL].中药材,2021(5):1108-1112 [2022-02-14]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1286.R.20210531.1129.013.html>. DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2021.05.013.
- [22] 李林杰,谢谭芳,王昱涵,等.壮药金母颗粒的指纹图谱建立、化学计量学分析及多组分含量测定[J].中国药房,2022,33(4):439-445,464.

(收稿日期:2021-11-25 修回日期:2022-03-03)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅