

基于指纹图谱结合多元统计分析及多指标定量的 炎可宁片质量评价研究

王洪明¹, 王小兵², 许学丽^{1*}, 梁秀坤¹

(1. 滨州市检验检测中心, 滨州 256600; 2. 山东省食品药品检验研究院, 济南 250000)

摘要 **目的:** 建立测定炎可宁片指纹图谱的方法, 结合多元统计分析及多指标定量评价炎可宁片质量。**方法:** 采用 InertSustain C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱, 以甲醇-乙腈-0.2%磷酸溶液为流动相, 梯度洗脱, 体积流量 1.0 mL · min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 254 nm, 建立炎可宁片的 HPLC 指纹图谱, 对 17 批炎可宁片中的 10 个成分 (盐酸小檗碱、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚) 进行含量测定, 并结合相似度评价、聚类分析、熵权 TOPSIS 法、熵权-灰色关联度分析法对炎可宁片质量进行综合评价。**结果:** 目前市场上的炎可宁片质量差异较大, 17 批样品指纹图谱共匹配得到 33 个共有峰, 相似度评价、聚类分析结果均显示不同样品之间存在差异, 综合质量排名及多指标含量测定结果, 揭示了影响药品质量重要因素是黄柏、黄连、黄芩 3 味药材的质量及工艺控制水平。**结论:** 本法建立的炎可宁片的指纹图谱结合多元统计模型, 可为炎可宁片的质量评价研究及产品质量提高提供参考。**关键词:** 炎可宁片; 指纹图谱; 聚类分析; 熵权 TOPSIS 法; 灰色关联度分析

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2025) 03-0504-10
doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0450

Study on quality evaluation of Yankening tablets based on fingerprint combined with multivariate statistical analysis and multi-component quantification

WANG Hong-ming¹, WANG Xiao-bing², XU Xue-li^{1*}, LIANG Xiu-kun¹

(1. Binzhou Inspection and Testing Center, Binzhou 256600, China; 2. Shandong Institute for Food and Drug Control, Jinan 250000, China)

Abstract Objective: To establish a method for determining the fingerprint of Yankening tablets and evaluate their quality combined with multivariate statistical analysis and multi-component quantification. **Methods:** The separation was performed on a 30 °C thermostatic InertSustain C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) column, with the mobile phase comprising of methanol-acetonitrile-0.2% phosphoric acid flowing at 1.0 mL · min⁻¹ in a gradient elution manner, and the detection wavelength was set at 254 nm to establish HPLC fingerprint of Yankening tablets, contents of 10 components (berberine hydrochloride, baicalin, wogonoside, baicalein, aloe emodin, wogonin, rhein, emodin, chrysophanol, emodin methyl ether) in 17 batches of Yankening tablets were determined, and similarity

* 通信作者 Tel: (0543) 8610062; E-mail: 282520973@qq.com

第一作者 Tel: (0543) 8176977; E-mail: 86884533@qq.com

evaluation, cluster analysis, entropy weight TOPSIS method, and entropy weight grey correlation analysis were used to comprehensively evaluate the quality of Yankening tablets. **Results:** There were significant differences in the quality of Yankening tablets of the current market. 33 common peaks were obtained by matching in the fingerprints of 17 batches of samples, and the similarity evaluation and cluster analysis results showed differences among different samples. The comprehensive quality ranking and multi-component content determination revealed that the important factors affecting drug quality were the quality and process control level of the three medicinal herbs, Phellodendri Chinensis Cortex, Coptidis Rhizoma and Scutellariae Radix. **Conclusion:** The fingerprint established by this method, combined with a multivariate statistical model, can provide reference for the quality evaluation research and products quality improvement of Yankening tablets.

Keywords: Yankening tablets; fingerprint; cluster analysis; entropy weight TOPSIS method; entropy weight grey correlation analysis

炎可宁片由黄柏、大黄、黄连、黄芩、板蓝根 5 味中药组成,具有清热泻火、消炎止痢的功效。目前炎可宁片的质量标准多达 30 余个^[1-3],均非《中华人民共和国药典》标准,标准规定的检测项目不一致,含量测定限度规定差异大,难以从整体上反映有效成分信息,不能全面有效地控制其质量。

指纹图谱作为一种质量控制方法,建立在中药化学成分系统研究的基础上,较为全面地表征中药的质量特征^[4]。熵权法与 TOPSIS 法、灰色关联度法相结合,建立评价模型,应用于药品质量评价,科学客观地反映药品质量^[5-6]。本文对炎可宁片的高效液相色谱(HPLC)指纹图谱方法进行研究,对其部分化学成分进行指认。通过不同家产品指纹图谱的相似度分析,结合多元统计分析方法,对不同厂家产品质量进行评价,揭示引起质量差异的指标性成分。

1 材料与仪器

1.1 仪器与软件

岛津 LC-20AT 型 HPLC 仪(Shimadzu 公司),KQ-300VDV 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),CP225D 电子分析天平(Sartorius 公司,十万分之一精度),《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2004 年 A 版),TBtools 软件。

1.2 药品与试剂

对照品盐酸小檗碱(批号 110713-201814,含量 86.7%)、黄芩苷(批号 110715-201821,含量 95.4%)、汉黄芩苷(批号 112002-201702,含量 98.5%)、黄芩素(批号 111595-201808,含量 97.9%)、芦荟大黄素(批号 110795-201710,含量 98.3%)、汉黄芩素(批号 111514-201716,含量 100.0%)、大黄酸(批号 110757-200206,

含量 99.3%)、大黄素(批号 110756-201913,96%)、大黄酚(批号 110796-201922,含量 99.4%)、大黄素甲醚(批号 110758-201616,含量 99%)购于中国食品药品检定研究院;甲醇、乙腈、磷酸等试剂均为色谱纯,购自天津科密欧化学试剂有限公司;水为超纯水。共收集了 4 家 17 批样品,A 厂批号分别为 200925*、210716、210923、220411;B 厂批号分别为 211111、220609、220909;C 厂批号分别为 190507*、201101、210705、221102、221202;D 厂批号分别为 170608*、180404*、220107、220512、220705,其中标*的 4 批为过期样品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 InertSustain C₁₈(250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱,流动相为甲醇(A)-乙腈(B)-0.2% 磷酸溶液(C),梯度洗脱程序见表 1,流速为 1.0 mL · min⁻¹,检测波长为 254 nm,柱温为 30 °C,进样量为 5 μL。

表 1 梯度洗脱程序

t/min	流动相比例(ratio of mobile phase)/%		
	A	B	C
0-60	30 → 5	0 → 60	70 → 35
60-80	5	60 → 75	35 → 20

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液

分别取盐酸小檗碱、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、芦荟大黄素、汉黄芩素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚的对照品适量,精密称定,制成含盐酸小檗碱 56.70 μg · mL⁻¹、黄芩苷 161.3 μg · mL⁻¹、汉黄芩

苷 $45.16 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、黄芩素 $24.20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、芦荟大黄素 $0.8759 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、汉黄芩素 $9.560 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、大黄酸 $1.248 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、大黄素 $1.4700 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、大黄酚 $6.626 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、大黄素甲醚 $3.181 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的混合溶液,即得。

2.2.2 供试品溶液

取炎可宁片样品 20 片,置研钵中研细,取粉末约 0.3 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 50 mL,称定质量,超声(功率 300 W,频率 45 kHz)处理 30 min,取出,放冷至室温后,再次称定质量,用甲醇补足减失的质量,摇匀,经 $0.22 \mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3 指纹图谱方法学考察

炎可宁片的指纹图谱精密密度试验、重复性试验、稳定性试验单峰面积占总峰面积 $> 5\%$ 的各色谱峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD 均小于 2% ^[7],方法学考察结果均满足 2020 年版《中华人民共和国药典》标准要求。

2.4 指纹图谱的建立

2.4.1 对照指纹图谱的生成

测定 17 批炎可宁片样品的指纹图谱,将色谱图导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统》(2004 年 A 版),匹配色谱图,确定了 33 个共有峰,并生成对照色谱指纹图谱,见图 1。

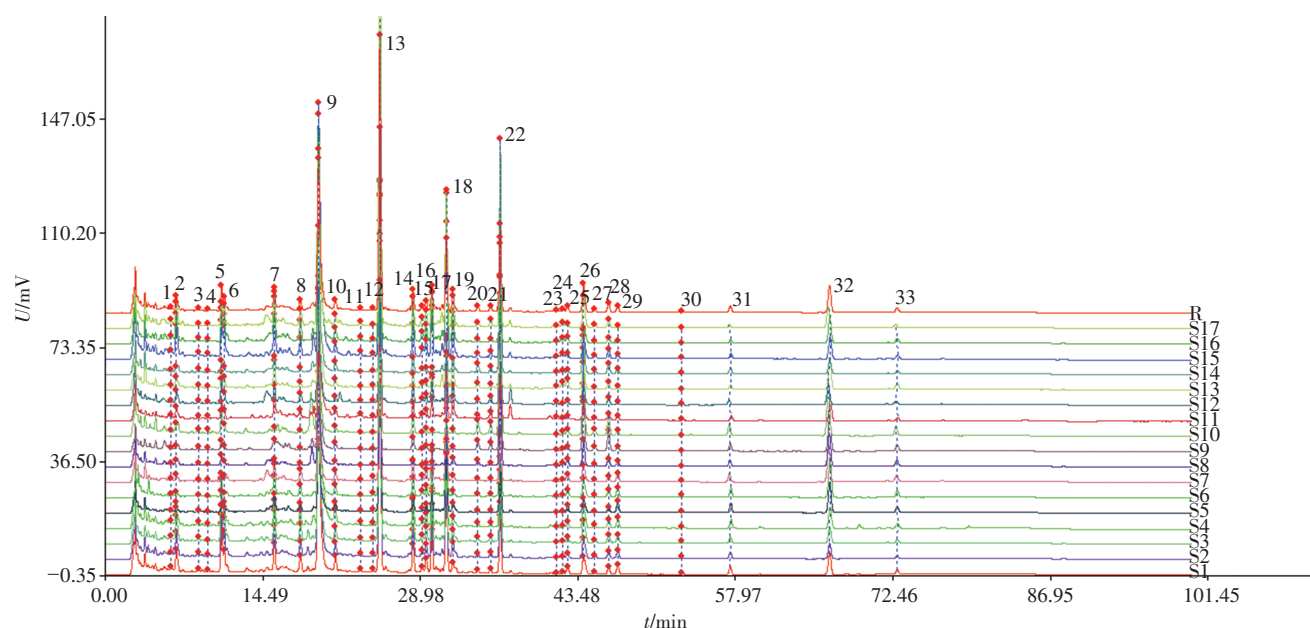


图 1 17 批炎可宁片指纹图谱及对照指纹图谱

Fig. 1 Fingerprint and reference fingerprint of 17 batches of Yankening tablets

2.4.2 共有指纹峰的成分确定

测定混合对照品溶液的色谱图,见图 2,与对照指纹图谱进行比对。根据保留时间相近原则^[8],9 号峰为盐酸小檗碱,13 号峰为黄芩苷,18 号峰为

汉黄芩苷,22 号峰为黄芩素,25 号峰为芦荟大黄素,26 号峰为汉黄芩素,29 号峰为大黄酸,31 号峰为大黄素,32 号峰为大黄酚,33 号峰为大黄素甲醚。

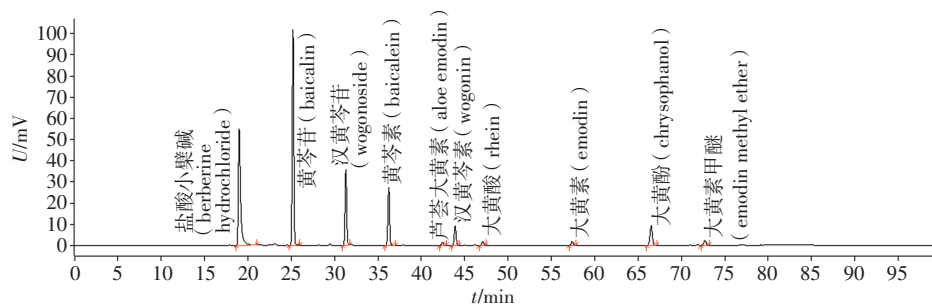


图 2 10 种混合对照溶液色谱图

Fig. 2 Chromatogram of 10 mixed standard solution

2.4.3 相似度评价

将 17 批炎可宁片样品的指纹图谱与对照指纹图谱进行相似度计算,结果见表 2。C 厂 190501*、201101、210705 及 D 厂 180404* 4 批样品相似度低于 0.900,其余样品结果均高于 0.900。其中,C 厂

190501*、D 厂 180404* 为过期样品,说明部分过期样品与未过期样品之间相似度较低;不同厂家样品的相似度结果也有不同,如 B 厂样品、C 厂部分样品与其他厂家样品相似度差异较大,表明不同厂家样品之间存在差异。

表 2 17 批样品相似度结果

Tab. 2 Similarity results of 17 batches of samples

厂家及批号 (manufacturer and batch number)	相似度 (similarity)	厂家及批号 (manufacturer and batch number)	相似度 (similarity)
A 200925*	0.985	C 210705	0.754
A 210716	0.974	C 221102	0.946
A 210923	0.980	C 221202	0.980
A 220411	0.975	D 170608*	0.973
B 211111	0.953	D 180404*	0.878
B 220609	0.917	D 220107	0.981
B 220909	0.930	D 220512	0.974
C 190501*	0.847	D 220705	0.971
C 201101	0.767		

3 多元统计分析

3.1 聚类热图分析

聚类热图可通过横向与纵向聚类来反映样本的批间差异及成分间的相关性,热图中色块的深度可以直观地反映成分的含量^[9]。

以 17 批次样品的共有峰峰面积为变量,导入 TBtools 软件^[10],数据经过标准化,行列距离度量为 euclidean,选择 complete 连接法,对 4 个厂家样品进行系统聚类热图分析,见图 3。

结果显示 17 批样品分为 4 类,峰 9(盐酸小檗碱)、峰 13(黄芩苷)在 4 批样品中颜色偏暖,表明这些成分在样品中含量较高, I 类与其他 3 类样品相比,峰 22(黄芩素)颜色更暖,表明峰 22(黄芩素)在 I 类与其他 3 类样品中含量差异较大。样品的聚类热图直观地反映了不同家之间的样品存在类别差异,D 厂过期样品与未过期样品划分为不同类别,说明样品之间存在较大差异,而 A 厂过期样品与未过期样品聚为一类,说明两者之间差异不大,可能与此批样品过期时间较短有关。

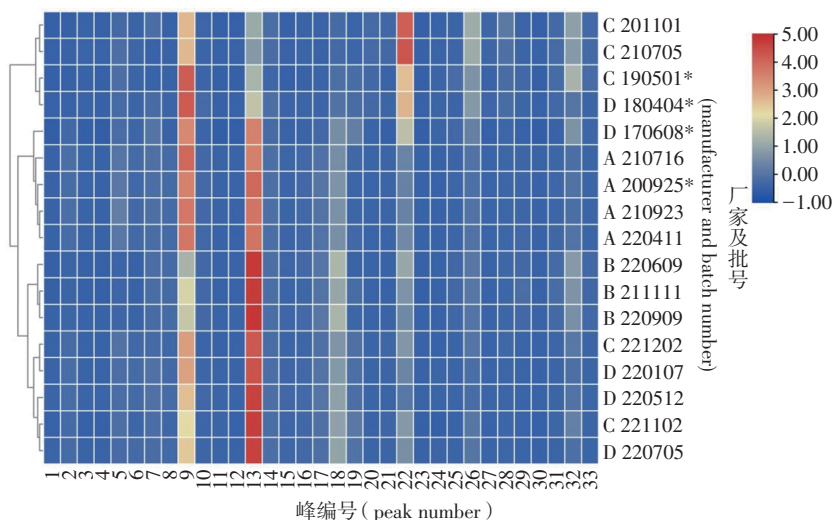


图 3 聚类分析热图

Fig. 3 Cluster analysis heatmap

3.2 熵权 TOPSIS 法分析

3.2.1 构建原始数据矩阵

将 17 批炎可宁片样品中的 33 个共有峰峰面积按“峰面积 / 称样量”计算其比值,构建原始数据矩阵 $A=(A_{jk})_{n \times m}$ 。其中 n 为样品批次 ($n=17$), m 为评价指标 ($m=33$)。

3.2.2 原始矩阵数据标准化

对原始数据矩阵进行归一化处理,为保证数值有效,在归一化后对每个数值再加上 0.000 1 的有效值,将原始数据转化成标准化数据矩阵 $B=(B_{jk})_{n \times m}$ 。本研究中,炎可宁片的 33 项指标均为正向性指标,标准化公式如下:

$$B_{jk} = \frac{A_{jk} - \min A_{jk} (j=1,2 \dots n)}{\max A_{jk} (j=1,2 \dots n) - \min A_{jk} (j=1,2 \dots n)} \quad (1)$$

3.2.3 信息熵的计算

将矩阵 B 转化为标准化数据概率矩阵 $P=(P_{jk})_{n \times m}$,进而计算得各项指标的信息熵 e_k ,熵权系数 w_k ,见表 3。熵值可以用来判断某个指标的离散程度,其信息熵值越小,指标的离散程度越大,该指标对综合评价的影响(权重)就越大^[11]。

$$P_{jk} = \frac{B_{jk}}{\sum_{j=1}^n B_{jk}} \quad (2)$$

$$e_k = -\frac{1}{\ln n} \sum_{j=1}^n P_{jk} \ln P_{jk} \quad (3)$$

$$w_k = \frac{1 - e_k}{\sum_{k=1}^m (1 - e_k)} \quad (4)$$

表 3 炎可宁片中 33 个指标的信息熵、熵权系数计算结果

Tab. 3 Information entropy and entropy weight coefficient calculation results of 33 indicators in Yankening tablets

指标 (indicator)	e_k	$w_k(\rho)$	指标 (indicator)	e_k	$w_k(\rho)$	指标 (indicator)	e_k	$w_k(\rho)$
1	0.846	0.042	12	0.936	0.042	23	0.877	0.042
2	0.864	0.037	13	0.898	0.037	24	0.844	0.037
3	0.943	0.015	14	0.944	0.015	25	0.891	0.015
4	0.914	0.023	15	0.919	0.023	26	0.831	0.023
5	0.885	0.031	16	0.922	0.031	27	0.888	0.031
6	0.886	0.031	17	0.888	0.031	28	0.854	0.031
7	0.922	0.021	18	0.894	0.021	29	0.923	0.021
8	0.900	0.027	19	0.863	0.027	30	0.905	0.027
9	0.895	0.029	20	0.865	0.029	31	0.910	0.029
10	0.932	0.018	21	0.884	0.018	32	0.886	0.018
11	0.872	0.035	22	0.802	0.035	33	0.838	0.035

3.2.4 加权矩阵的建立

按公式(5)将标准化数据矩阵 B 熵权化,即得到加权矩阵 $C=(C_{jk})_{n \times m}$ 。

$$C_{jk} = w B_{jk} \quad (5)$$

3.2.5 相对贴近度的计算

计算每个待评价对象到正理想解和负理想解的距离 D_j^+ 、 D_j^- 及每个待评价对象的相对贴近度 D ,得到各评价对象的优先序。见表 4。

$$D_j^+ = \sqrt{\sum_{k=1}^m (C_{jk} - \max C_{jk} (j=1,2 \dots n))^2} \quad (6)$$

$$D_j^- = \sqrt{\sum_{k=1}^m (C_{jk} - \min C_{jk} (j=1,2 \dots n))^2} \quad (7)$$

$$D_j = \frac{D_j^-}{D_j^+ + D_j^-} \quad (8)$$

3.3 熵权 - 灰色关联度法分析

3.3.1 原始数据标准化处理

将“3.1”项中原始数据,采用各指标“原始数据 / 指标均值”对数据进行均质化处理,即组成标准化矩阵 $E=(E_{jk})_{n \times m}$ 。其中最优参考序列为 $\{E_{sk}\} = \max \{1 \leq j \leq n\} \{E_{jk}\}$,最差参考序列为 $\{E_{tk}\} = \min \{1 \leq j \leq n\} \{E_{jk}\}$ ^[12]。

3.3.2 关联系数的计算

3.3.2.1 相对于最优参考序列关联系数 经标准化处理后的评价单元序列相对于最优参考序列的相关系数按公式(9)计算。

$$\xi_{k(s)}^j = \frac{\Delta \min + \rho \Delta \max}{|E_{jk} - E_{sk}| + \rho \Delta \max} \quad (9)$$

式中 $\Delta \min = \min |E_{jk} - E_{sk}|$, $\Delta \max = \max |E_{jk} - E_{sk}|$ ($j=$

表 4 炎可宁片熵权 TOPSIS 法评价结果

Tab. 4 Evaluation results of entropy weight TOPSIS method for Yankening tablets

厂家及批号 (manufacturer and batch number)	D_j^+	D_j^-	D_j	排序 (rank)
D 220107	0.102	0.115	0.530	1
C 210705	0.116	0.123	0.516	2
D 220512	0.114	0.115	0.502	3
D 220705	0.108	0.100	0.480	4
A 220411	0.117	0.086	0.423	5
A 210923	0.122	0.089	0.422	6
A 210716	0.127	0.084	0.398	7
D 170608*	0.129	0.081	0.385	8
A 200925*	0.133	0.072	0.349	9
C 201101	0.139	0.072	0.341	10
C 221102	0.138	0.069	0.333	11
C 221202	0.134	0.067	0.332	12
D 180404*	0.139	0.056	0.285	13
B 220909	0.148	0.056	0.274	14
B 220609	0.149	0.052	0.260	15
B 211111	0.156	0.045	0.223	16
C 190501*	0.153	0.043	0.221	17

1, 2, …, n; k=1, 2, …, m; ρ 值见表 2)。

3.3.2.2 相对于最差参考序列关联系数 经标准化处理后的评价单元序列相对于最差参考序列的相关系数按公式 (10) 计算。

$$\xi_{k(t)}^j = \frac{\Delta \min' + \rho \Delta \max'}{|E_{jk} - E_{tk}| + \rho \Delta \max'} \quad (10)$$

式中 $\Delta \min' = \min |E_{jk} - E_{tk}|$, $\Delta \max' = \max |E_{jk} - E_{tk}|$ ($j=1, 2, \dots, n; k=1, 2, \dots, m; \rho$ 值见表 2)。

3.3.2.3 相对于最优参考序列关联度 按公式 (11) 计算各评价单元相对于最优参考序列的关联度。

$$R_{j(s)} = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \xi_{k(s)}^j \quad (11)$$

3.3.2.4 相对于最差参考序列关联度 按公式 (12) 计算各评价单元相对于最差参考序列的关联度

$$R_{j(t)} = \frac{1}{m} \sum_{k=1}^m \xi_{k(t)}^j \quad (12)$$

3.3.3 相对关联度的计算

$R_{j(s)}$ 值愈大, $R_{j(t)}$ 愈小, 评价单元愈佳^[13], 按公式 (13) 计算各评价单元相对于最优参考序列和最差参考序列关联度, 进行排序, 确定不同批次炎可宁片质量排序, 结果见表 5。

$$R_j = \frac{R_{j(s)}}{R_{j(s)} + R_{j(t)}} \quad (j=1, 2, \dots, n) \quad (13)$$

表 5 炎可宁片商权灰色关联度法评价结果

Tab. 5 Evaluation results of entropy weight grey correlation method for Yankening tablets

厂家及批号 (manufacturer and batch number)	$R_{j(s)}$	$R_{j(t)}$	R_j	排序 (rank)
D 220107	0.268	0.071	0.790	1
D 220512	0.305	0.162	0.653	2
C 210705	0.330	0.212	0.609	3
A 210923	0.131	0.107	0.551	4
A 220411	0.095	0.082	0.537	5
A 210716	0.126	0.116	0.522	6
D 220705	0.110	0.107	0.507	7
D 170608*	0.111	0.137	0.447	8
C 221202	0.073	0.136	0.349	9
A 200925*	0.062	0.130	0.323	10
C 221102	0.074	0.177	0.295	11
B 220909	0.080	0.221	0.267	12
D 180404*	0.041	0.209	0.165	13
C 201101	0.056	0.338	0.143	14
B 220609	0.042	0.306	0.122	15
B 211111	0.045	0.339	0.117	16
C 190501*	0.037	0.426	0.080	17

3.4 计算综合贴近度

2 种方法的评价结果较为一致, 排名第一的均为 D 厂 220107 样品, 排名最后 3 位的均为 C 厂 190501

及B厂211111、B厂220609样品,其他批次产品2种方法排序略有不同。参照公式(14)^[14]对二者进行加权计算综合贴适度 T_j ,综合贴适度越大,表明质量越优,得到17批样品的质量排序,见表6。结果显示,质量较优的是D、A厂未过期样品及C厂210705样品,C、D厂的部分过期样品及B厂样品排名较差,各厂的过期样品排名均比未过期样品排名靠后,说明不同厂家的产品质量存在差异,过期样品的质量劣于未过期样品。

$$T_{j=\mu_1} R_j + \mu_2 D_j (\mu_1 = \mu_2 = 0.5) \quad (14)$$

4 炎可宁片指标成分含量分析

变量重要性投影(variable importance in projection, VIP)值是筛选差异性组分的重要指标,VIP值越高,表示对应组分对组间质量差异的影响越大,一般以VIP值>1为标准筛选差异标志成分^[15]。由VIP值结果^[7],5、22、3、26、9、18、29、12、10、21、15、6、31、2号峰对应成分可以作为炎可宁片不同厂家产品相互区分的差异性指标。其中9号峰为盐酸小檗碱,18号峰为汉黄芩苷,22号峰为黄芩素,26号峰为汉黄芩素,29号峰为大黄酸。

测定盐酸小檗碱、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚10个成分的含量^[7],结果见表7,并将10个成分分为生物碱类(盐酸小檗碱)、黄酮类(黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素)、大黄蒽醌类(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚),分别计算总量,3类成分含量柱状图见图4。D、A厂未过期样

表6 炎可宁片综合评价结果

Tab. 6 Comprehensive evaluation results of Yankening tablets

厂家及批号 (manufacturer and batch number)	综合贴适度 (comprehensive closeness)	综合排名 (comprehensive rank)
D 220107	0.660	1
D 220512	0.578	2
C 210705	0.562	3
D 220705	0.494	4
A 210923	0.486	5
A 220411	0.480	6
A 210716	0.460	7
D 170608*	0.416	8
C 221202	0.340	9
A 200925*	0.336	10
C 221102	0.314	11
B 220909	0.270	12
C 201101	0.242	13
D 180404*	0.225	14
B 220609	0.191	15
B 211111	0.170	16
C 190501*	0.150	17

品黄酮类总量及盐酸小檗碱总量均较高,且批次间差异较小,综合贴适度排名靠前,质量较优;B、C厂产品上述2类成分总量较低,且批次间差异较大,综合排名靠后,质量较差;各厂过期样品上述2类成分均比未过期样品低,排名均低于同厂未过期样品;大黄蒽醌类成分在各批次间差异较小。

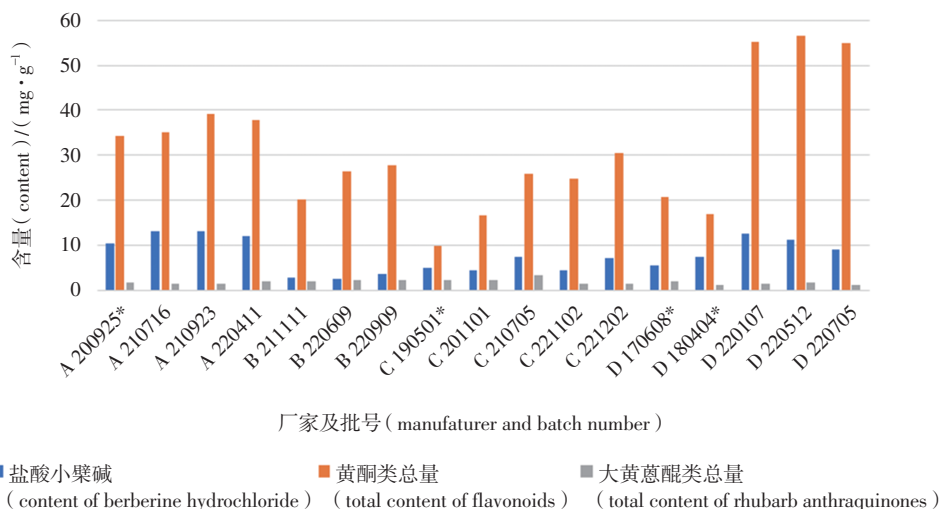


图4 17批样品中3类成分含量柱状图

Fig. 4 Bar charts of the content of three types of components in 17 batches of samples

表 7 炎可宁片 10 个成分含量测定结果

Tab. 7 Determination results of the content of 10 components in Yankening tablets

厂家及批号 (manufacturer and batch number)	含量 (content)/(mg·g ⁻¹)				
	盐酸小檗碱 (berberine hydrochloride)	黄芩苷 (baicalin)	汉黄芩苷 (wogonoside)	黄芩素 (baicalein)	汉黄芩素 (wogonin)
A 200925*	10.49	26.04	4.99	2.25	1.11
A 210716	13.04	26.13	5.02	2.59	1.45
A 210923	13.18	29.39	5.65	2.67	1.57
A 220411	12.08	27.88	5.30	3.15	1.50
B 211111	2.98	14.47	3.27	1.64	0.83
B 220609	2.69	17.95	4.81	2.69	1.03
B 220909	3.65	19.86	5.19	1.81	0.94
C 190501*	4.92	4.22	0.74	3.56	1.45
C 201101	4.57	5.28	0.69	7.66	2.93
C 210705	7.48	6.90	0.87	13.31	4.72
C 221102	4.59	17.64	3.77	2.25	1.05
C 221202	7.24	22.24	4.18	2.86	1.22
D 170608*	5.58	13.09	2.76	3.50	1.50
D 180404*	7.41	7.53	1.21	5.74	2.42
D 220107	12.52	41.87	8.14	3.64	1.46
D 220512	11.28	44.18	9.09	2.21	1.11
D 220705	9.12	39.93	8.55	4.53	1.95

厂家及批号 (manufacturer and batch number)	含量 (content)/(mg·g ⁻¹)				
	芦荟大黄素 (aloe emodin)	大黄酸 (rhein)	大黄素 (emodin)	大黄酚 (chrysophanol)	大黄素甲醚 (emodin methyl ether)
A 200925*	0.18	0.27	0.28	0.66	0.27
A 210716	0.14	0.28	0.28	0.58	0.25
A 210923	0.16	0.26	0.25	0.59	0.25
A 220411	0.22	0.35	0.37	0.77	0.35
B 211111	0.20	0.33	0.33	0.91	0.33
B 220609	0.19	0.27	0.32	1.24	0.42
B 220909	0.18	0.25	0.30	1.11	0.38
C 190501*	0.21	0.18	0.24	1.16	0.43
C 201101	0.12	0.14	0.30	1.30	0.44
C 210705	0.16	0.19	0.48	1.94	0.70
C 221102	0.12	0.14	0.21	0.74	0.27
C 221202	0.11	0.11	0.21	0.72	0.25
D 170608*	0.22	0.13	0.18	1.10	0.44
D 180404*	0.10	0.18	0.26	0.52	0.24
D 220107	0.11	0.14	0.21	0.80	0.30
D 220512	0.13	0.08	0.14	0.96	0.34
D 220705	0.09	0.08	0.13	0.70	0.24

5 讨论

灰色关联度法是根据数列之间发展趋势的相似或相异程度,衡量因素间关联程度的1种方法, TOPSIS法是评价对象逼近于理想解的排序方法。运用熵权法赋权,对2个模型数据进行校正,突出重要指标在评价模型中的作用,使评价模型更为真实客观,可信度更高。

盐酸小檗碱、黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等参与多种炎症反应,对胃肠炎、细菌性痢疾、急性扁桃体炎、呼吸道感染等均有一定疗效^[16-18]。结合中药Q-marker确定“五原则”^[19] 基础研究前期OPLS-DA分析^[7],筛选盐酸小檗碱、黄芩素、汉黄芩素、黄芩苷、汉黄芩苷为炎可宁片质量标志物。综合质量排序靠前的批次中盐酸小檗碱及黄酮类含量更高,盐酸小檗碱来自黄柏及黄连药材,黄酮类成分可反映黄芩质量,说明黄柏、黄连、黄芩的药材质量及企业的工艺水平是影响药品最终质量的重要因素。

本研究建立了测定炎可宁片指纹图谱的方法,17批炎可宁片样品指纹图谱共匹配得到33个共有峰,指纹图谱相似度评价结果与聚类分析结果均表明不同厂家样品相似度存在差异,过期样品与不过期样品相似度差异较大。结合熵权-灰色关联度法及熵权TOPSIS法得到了样品的综合质量排名,指标成分含量测定结果印证了样品综合排名结果,揭示了影响炎可宁片质量的关键因素是其中黄柏、黄连、黄芩3味药材的质量及工艺控制水平。本研究通过指纹图谱结合多元统计分析及多指标定量分析,较为客观地评价了不同厂家、不同批次的炎可宁片的质量,分析了不同样品之间一致性差异及引起差异的主要原因,为产品标准提高、厂家工艺改进提供数据参考。

参考文献

- [1] YBZ08602009 炎可宁片. 国家食品药品监督管理局药品标准[S]. 2009
YBZ08602009 Yankening Tablets. National Drug Standard of China Food and Drug Administration[S]. 2009
- [2] YBZ05282018 炎可宁片. 国家药品监督管理局药品标准[S]. 2018
YBZ05282018 Yankening Tablets. National Drug Standard of National Medical Products Administration[S]. 2018
- [3] WS₃-B-1368-2002 炎可宁片. 国家药品监督管理局药品标准[S]. 2002
WS₃-B-1368-2002 Yankening Tablets. National Drug Standard of National Medical Products Administration[S]. 2002
- [4] BERNAL FA, DELGADO WA, CUCA LE. Fingerprint analysis of unfractionated *Piper* plant extracts by HPLC-UV-DAD Coupled with Chemometric methods[J]. J Chil Chem Soc, 2012, 57(3): 1256
- [5] SUN YF, KMONICKOVA E, HAN RL, et al. Comprehensive evaluation of wild *Cordyceps cicadae* from different geographical origins by TOPSIS method based on the macroscopic infrared spectroscopy (IR) fingerprint[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2019, 214(5): 252
- [6] 裘慧, 闻飞英, 方建, 等. 高效液相-测多评法多指标成分定量联合化学计量学, 熵权优劣距离法用于糖维胶囊综合质量评价[J]. 浙江大学学报: 医学版, 2023, 52(2): 195
QIU H, WEN FY, FANG J, et al. Comprehensive quality evaluation of Tangwei capsule based on HPLC-QAMS multi-index quantitative determination combined with chemometrics and EW-TOPSIS method[J]. Zhejiang Univ, MedSci, 2023, 52(2): 195
- [7] 许学丽. 炎可宁片的质量评价方法研究[D]. 济南: 山东大学, 2023
XU XL. Study on the Quality Evaluation Methods of Yankening Tablets[D]. Jinan: Shandong University, 2023
- [8] 张新博, 汪芸兰, 雷璇, 等. 基于指纹图谱及化学模式识别方法优选蜜枇杷叶药材产地[J]. 药物分析杂志, 2024, 44(2): 340
ZHANG XB, WANG YL, LEI X, et al. Fingerprinting and chemical pattern recognition methods for preferential selection of the habitat of honeyed Eriobotryae Folium[J]. Chin J Pharm Anal, 2024, 44(2): 340
- [9] WANG Y, TIAN YJ, JIANG W, et al. Evaluation of Potato Mineral Element Content Based on Heatmap and Cluster Analysis[J]. Mol Plant Breed, 2019, 17(19): 257
- [10] CHENG JC, HAO C, YI Z, et al. TBtools, an integrative toolkit developed for interactive analyses of big biological data[J]. Mol Plant, 2020, 13(8): 1194
- [11] 陈佳敏, 汪涛, 郭巧生, 等. 基于熵权TOPSIS法对不同产地野菊花醇提物抗氧化性抗炎活性的比较[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(4): 907
CHEN JM, WANG T, GUO QS, et al. Comprehensive antioxidant and anti-inflammatory activity of alcohol extracts from Chrysanthemum indicum in different areas based on entropy weight and TOPSIS methodology[J]. China J ChinMater Med, 2021, 46(4): 907
- [12] 任琦, 袁铭铭, 周契, 等. 基于熵权法和灰色关联度法的消炎镇痛膏质量评价[J]. 中国现代中药, 2024, 26(1): 159
REN Q, YUAN MM, ZHOU Q, et al. Quality evaluation of Xiaoyan Zhentong ointment based on entropy weight method and grey relational analysis[J]. Mod Chin Med, 2024, 26(1): 159
- [13] 屈彬清, 刘隆基, 杨婧潇, 等. UPLC法结合灰色关联度分析及化学计量学评价不同产地枳壳质量[J]. 中成药, 2023, 46(11): 3663
QU BQ, LIU LJ, YANG JX, et al. Quality evaluation of Aurantii Fructus from different regions by UPLC combined with grey correlation analysis and chemometrics[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 46(11): 3663

- 2023, 46(11): 3663
- [14] 史丛晶, 白浩东, 李雨昕, 等. 基于熵权法结合灰色关联法和 TOPSIS 法的不同产地知母及盐知母质量评价研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(7): 873
SHI CJ, BAI HD, LI YX, *et al.* Study on quality evaluation of *Anemarrhenae Rhizoma* and Salt *Anemarrhenae Rhizoma* from different producing areas by gray correlation method and TOPSIS method based on entropy weight method[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(7): 873
- [15] MU Q, ZHANG Y, CUI Y, *et al.* Study on closely related *Citrus* CMMs based on chemometrics and prediction of components-targets-diseases network by ingenuity pathway analysis[J]. *J Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 19(1): 1106353
- [16] SHI L, HAO Z, ZHANG S, *et al.* *Baicalein* and *baicalin* alleviate acetaminophen-induced liver injury by activating Nrf2 antioxidative pathway: the involvement of ERK1/2 and PKC[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 150(8): 9
- [17] FU S, XU L, LI S, *et al.* *Baicalin* suppresses NLRP3 inflammasome and nuclear factor- κ B (NF- κ B) signaling during *Haemophilus parasuis* infection[J]. *Vet Res*, 2016, 47(1): 80
- [18] ZHANG Y, LI X, ZHANG Q, *et al.* *Berberine hydrochloride* prevents postsurgery intestinal adhesion and inflammation in rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 349(3): 417
- [19] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径[J]. 中草药, 2018, 49(1): 1
ZHANG TJ, BAI G, CHEN CQ, *et al.* Research approaches of quality marker(Q-marker) of Chinese materia medica formula based on “five principles”[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2018, 49(1): 1

(本文于 2024 年 7 月 11 日收到)