基于 UPLC 指纹图谱结合化学计量学方法评价癃闭舒制剂

申莉萍#，王嘉伟#，胡　晓，靳建杰，黄春跃*

（中国医药工业研究总院上海医药工业研究院有限公司，创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 201203）

摘要：建立了癃闭舒（**1**）制剂的超高效液相色谱（UPLC）指纹图谱。采用 UPLC 技术对 **1** 制剂的甲醇提取液进行分析，色谱柱采用 Waters ACQUITY UPLC® HSS T_3 柱（2.1 mm×100 mm，1.8 μm），流动相 A 为 0.1%磷酸溶液，B 为乙腈，梯度洗脱。流速为 0.2 ml/min，柱温为 30 ℃，检测波长为 221 nm。采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统确定 12 个色谱峰作为 **1** 胶囊对照指纹图谱的共有峰，并通过与标准品比对，指认了 9 个共有峰。采用相似度分析、主成分分析及正交偏最小二乘法分析等化学计量学方法，对 39 批不同厂家的 **1** 胶囊及片剂进行分析。结果显示 **1** 胶囊和 **1** 片具有一定的差异性，其中 5 个共有峰（峰 1、8、9、10 和 11）的差异性显著，反映出不同厂家 **1** 制剂生产所用的补骨脂和山慈菇药材质量各异。建立的方法简便、快速、准确且可重复，为 **1** 制剂的质量评价提供了试验依据。

关键词：癃闭舒胶囊；癃闭舒片；超高效液相色谱；质量评价；指纹图谱；化学计量法

中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)09-1298-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.09.010

Quality Evaluation of *Longbishu* Preparations Based on UPLC Fingerprint Combined with Chemometric Methods

SHEN Liping#, WANG Jiawei#, HU Xiao, JIN Jianjie, HUANG Chunyue*

(*State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) fingerprints of *Longbishu* (**1**) preparations were established. The methanol extract of **1** preparation was analyzed by UPLC. The Waters ACQUITY UPLC® HSS T_3 column (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) was used, and the analysis was carried out in the gradient elution mode with 0.1% phosphoric acid solution as mobile phase A, and acetonitrile as mobile phase B. The flow rate was 0.2 ml/min, the column temperature was 30 ℃, and the detection wavelength was 221 nm. Twelve chromatographic peaks were identified as the common peaks of the control fingerprints of **1** capsules by the Chinese medicine chromatographic fingerprint similarity evaluation system, and nine common peaks were identified by comparing with the standard. Chemometric methods such as similarity analysis, principal component analysis and orthogonal partial least squares analysis were used to analyze thirty-nine batches of **1** capsules and tablets from different manufacturers. The results showed that there were certain differences between **1** capsules and **1** tablets. Among them, five common peaks (peaks 1, 8, 9, 10 and 11) were significantly different, reflecting the differences in the quality of malaytea scurfpea fruit and appendiculate cremastra pseudobulb used by different manufacturers when producing **1** preparations. The established method is simple, rapid, accurate and reproducible, which provides an experimental basis for the quality evaluation of **1** preparations.

Key Words: *Longbishu* capsule; *Longbishu* tablet; UPLC; quality evaluation; fingerprint; chemometrics

癃闭舒（*Longbishu*，**1**）制剂由补骨脂、益母草、金钱草、海金沙、琥珀和山慈菇六味药材制成，具有益肾活血、清热通淋的功效，用于肾气不足、湿热瘀阻所致的癃闭，症见腰膝酸软、尿频、尿急、尿痛、尿线细，伴小腹拘急疼痛。由于其疗效确切，目前在临床上广泛用于治疗前列腺增生等疾病[1—2]。在售的**1**制剂包括胶囊和片剂2种剂型，**1**胶囊为《中华人民共和国药典》2020年版（ChP 2020）和国家基本药物目录2018年版收载品种，其中ChP 2020收载内容涵盖性状、薄层鉴别、检查和含量测定等项，但鉴别项仅对益母草和补骨脂药味进行薄层鉴别。通过查询国家药品监督管理局颁布的各片剂质量标准，发现不同厂家的**1**片剂执行不同的质量标准，各标准中都对君药补骨脂功效成分的含量限度进行了规定，但提取方法、色谱条件及含量限度差异较大。此外，**1**制剂组方药味山慈菇为多基原药材，包含兰科植物杜鹃兰、独蒜兰或云南独蒜兰的干燥假鳞茎，始载于我国唐代《本草拾遗》，为常用的经典抗肿瘤药，具有一定的抗肿瘤、抗菌、抑制血管生成、抗氧化等作用，具有较高的应用价值[3]。但山慈菇来源广泛、种类繁多，目前市场上存在白及、光慈菇、丽江山慈菇及老鸦瓣等多种习用品及伪品[4—6]，掺假混用现象严重[7—9]。

基于**1**制剂执行的质量标准不够全面并存在较明显的差异，组方药味山慈菇存在来源多、市场混乱等问题，有必要对其进行深入研究。指纹图谱技术能够对已知或未知成分进行分析，进而较为全面地反映中药制剂中的化学成分。其中以超高效液相色谱（UPLC）为基础的指纹图谱适用性强，是目前国内外公认的控制中药材及其制剂质量常用的有效方法[10—11]。本试验拟采用UPLC技术建立**1**制剂指纹图谱，再通过化学计量学方法对不同来源的**1**制剂进行评价，以期为其质量控制提供参考。

1 仪器与试药

1290 Infinity Ⅱ型超高效液相色谱仪（美国Agilent公司）；MS204S型电子天平和MS105型电子天平（瑞士Mettler Toledo公司）。

天麻素（**2**，含量≥98%，批号DSTDT001303）、补骨脂苷（**3**，含量≥98%，批号DSTDB013301）、异补骨脂苷（**4**，含量≥98%，批号DSTDY026001）、2-*O*-葡萄糖基白及苷（**5**，含量≥98%，批号DSTDD023301）和丁香酸（**6**，含量≥98%，批号DST180424-057）的标准品均购于成都乐美天医药科技有限公司；盐酸益母草碱（**7**，含量≥98%，批号3885）和夏佛塔苷（**8**，含量≥98%，批号5861）的标准品均购于上海诗丹德生物技术有限公司；补骨脂素（**9**，含量98%，批号110739-201617）和异补骨脂素（**10**，含量98%，批号110738-201614）的标准品购于中国食品药品检定研究院；**1**胶囊（企业A，批号J2103081、J2103082、J2103083、J2103221、J2103222、J2103223、J2103261、J2103262、J2103263、J2104011、J2102071、J2102072、J2102073、J2102191、J2102192、J2102261、J2102262、J2104083、J2104084、J2104221、J2104222、J2104223、J2104241、J2104242，分别编号为S1～S24）；**1**片（企业B，批号170501，编号为S25；企业C，批号181003020，编号为S26；企业D，批号2106011、170304，分别编号为S27～S28；企业C，批号2006032170、2006032185、2006032029，分别编号为S29～S31；企业E，批号20160801、20180601，分别编号为S32～S33；企业F，1809072、2110222、2104282、161220，分别编号为S34～S37；企业D，批号2104191、180122，分别编号为S38～S39）；补骨脂（批号KD-Z2103010）购于安徽信和中药饮片有限公司、益母草（批号KD-Z2103006）购于山东康源堂中药饮片股份有限公司、金钱草（批号KD-Z2104008）购于安徽省本草国药饮片有限公司、海金沙（批号KD-Z2105001）购于吉安市青原区自力农业开发有限公司、山慈菇（批号KD-Z2103005）购于文山淑兰中药饮片有限公司，以上药材经上海医药工业研究院有限公司吴彤研究员鉴定为正品；乙腈为色谱纯，其他试剂均为分析纯，水为超纯水。

#对文章贡献等同。

收稿日期：2022-03-08

基金项目：国家自然科学基金（81803844、81402824）、上海市自然科学基金（19ZR1454400、21ZR1461800）、中央引导地方科技发展资金（GZIM 202001-9-2）

作者简介：申莉萍（1995—），女，本科，实习研究员，从事中药化学成分质量控制研究。

王嘉伟（1998—），男，硕士研究生，专业方向：中药药效物质基础。

通信作者：黄春跃（1977—），女，副研究员，从事中草药的活性成分及质量控制研究。

E-mail：hcyspring@163.com

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱 Waters ACQUITY UPLC® HSS T_3 柱（2.1 mm×100 mm，1.8 μm）；流动相 A 为 0.1%磷酸溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—7 min，A 97%—95%；7—7.5 min，A 95%—88%；7.5—25 min，A 88%—84%；25—26 min，A 84%—82%；26—34 min，A 82%—75%；34—40 min，A 75%—71%；40—45 min，A 71%—65%；45—50 min，A 65%—0；50—55 min，A 0；55—56 min，A 0—97%；56—60 min，A 97%）；流速 0.2 ml/min；检测波长 221 nm；柱温 30 ℃；进样量 1 μl。

2.2 溶液配制

对照品溶液：精密称定 **2** ～ **10** 标准品，加入甲醇制成 **2** ～ **10** 质量浓度分别为 0.485、0.108、0.083、0.105、0.077、0.042、0.025、0.088、0.255 mg/ml 的混合对照品溶液。

供试品溶液：取 **1** 制剂内容物粉末约 0.5 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，精密加入甲醇 5 ml，密塞，精密称定，超声处理（功率 350 W，频率 50 Hz）30 min，放冷，再精密称定，用甲醇溶液补足减失的质量，摇匀，过滤，取续滤液即得供试品溶液。

单味药材溶液：按 **1** 制剂的制备工艺和配方比例，分别制备益母草、金钱草、海金沙、补骨脂和山慈菇单味药材样品，并按供试品溶液配制方法制成单味药材溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 精密度试验

取编号 S8 的 **1** 胶囊，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，连续进样 6 针，记录 UPLC 色谱图，对共有峰进行考察。以 **6** 峰为参照峰，结果显示各共有峰相对保留时间 RSD（*n*=6）均小于 0.14%，相对峰面积 RSD（*n*=6）均小于 1.30%，表明仪器精密度良好。

2.3.2 重复性试验

取编号 S8 的 **1** 胶囊，按“**2.2**”项下方法平行制备 6 份供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件进样测定，记录 UPLC 色谱图，对共有峰进行考察，以 **6** 峰为参照峰，结果显示，各共有峰相对保留时间 RSD（*n*=6）均小于 0.11%，相对峰面积 RSD（*n*=6）均小于 1.94%，表明该方法重复性良好。

2.3.3 稳定性试验

取编号 S8 的 **1** 胶囊，按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件在样品制备完成后 0、4、8、12、16、20、25 h 室温下进样测定，记录 UPLC 色谱图。以 **6** 峰为参照峰，结果显示，各共有峰相对保留时间 RSD（*n*=7）均小于 0.12%，相对峰面积 RSD（*n*=7）均小于 1.26%，说明供试品溶液在 25 h 内稳定性良好。

2.4 **1** 制剂的 UPLC 指纹图谱构建及质量评价

2.4.1 **1** 胶囊 UPLC 指纹图谱的建立

目前市场上，**1** 胶囊为 **1** 制剂的主流药品且收载于 ChP 2020，因此以多批次 **1** 胶囊样品的 UPLC 色谱图建立其对照指纹图谱。

取 24 批 **1** 胶囊（S1 ～ S24），按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件下进样测定，记录 UPLC 色谱图。采用国家药典委员会颁布的中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件（2012.130723 版），以 S1 为参照图谱，选择中位数法，设定时间窗宽度为 0.1 min，进行峰匹配，生成对照指纹图谱 R，计算相似度并匹配数据后确定 12 个共有峰，结果见图 1。24 批 **1** 胶囊的相似度均大于 0.990，表明 **1** 胶囊的质量较稳定。

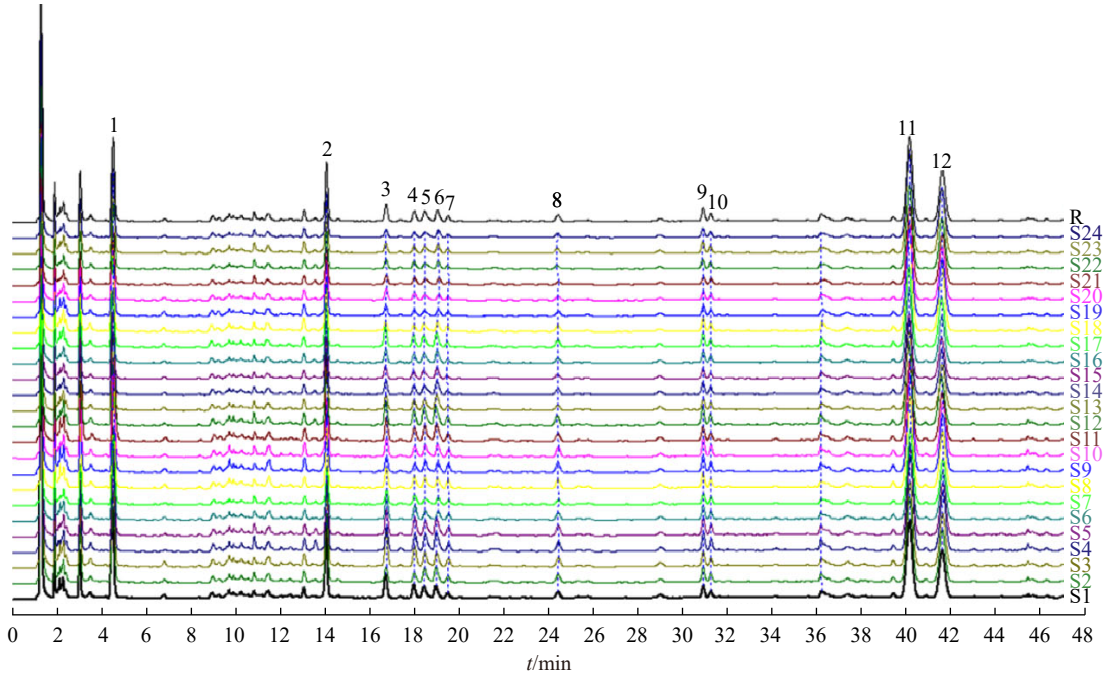
2.4.2 共有峰的指认与归属

将编号为 S8 的 **1** 胶囊的 UPLC 图谱和混合对照品的保留时间、紫外吸收光谱进行比对，结果见图 2。共指认了 9 个化合物，分别为 1 号峰（**2**）、2 号峰（**6**）、3 号峰（**3**）、4 号峰（**4**）、6 号峰（**7**）、7 号峰（**8**）、9 号峰（**5**）、11 号峰（**9**）、12 号峰（**10**）。

将单味药材的图谱与编号为 S8 的 **1** 胶囊的 UPLC 图谱进行比对，结果见图 3。可得 5、6 号峰来源于益母草，1、8、9、10 号峰来源于独蒜兰，3、4、11、12 号峰来源于补骨脂，2 号峰是益母草与补骨脂的共有峰，7 号峰是金钱草与补骨脂的共有峰，本色谱条件下海金沙未能表征。

2.4.3 **1** 片的相似度分析

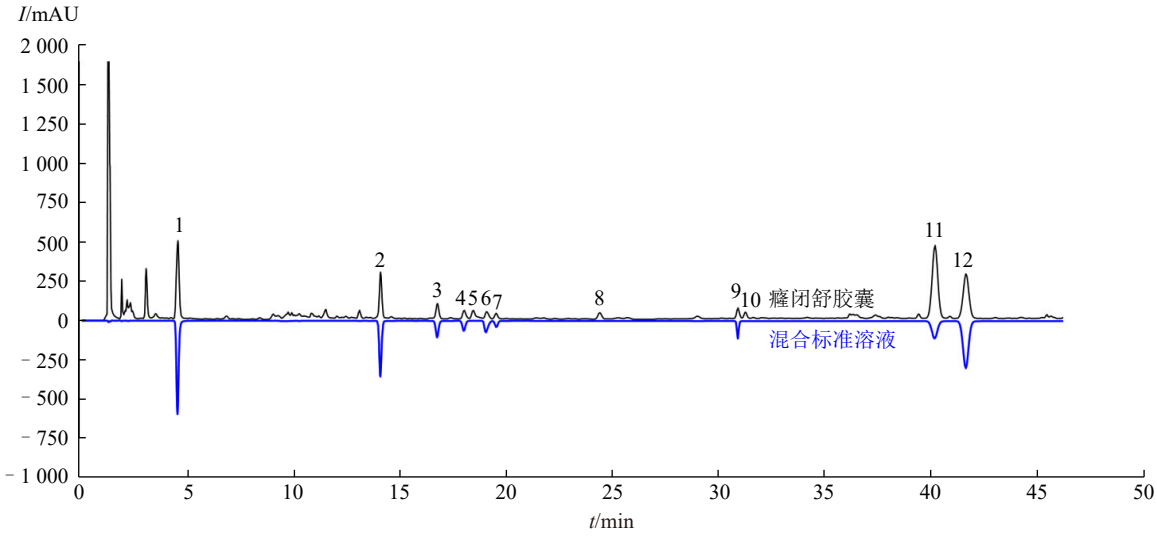
基于主流药品 **1** 胶囊的指纹图谱相似度分析结果，为了比较同名同方但不同剂型的 **1** 制剂的质量



1 - **2**；2 - **6**；3 - **3**；4 - **4**；6 - **7**；7 - **8**；9 - **5**；11 - **9**；12 - **10**

图 1　24 批 1 胶囊的 UPLC 指纹图谱

Fig.1　UPLC Fingerprints of Twenty-four Batches of **1** Capsules



1 - **2**；2 - **6**；3 - **3**；4 - **4**；6 - **7**；7 - **8**；9 - **5**；11 - **9**；12 - **10**

图 2　1 胶囊和混合对照品溶液的 UPLC 色谱图

Fig.2　UPLC Chromatograms of Mixed Reference Solution and **1** Capsules

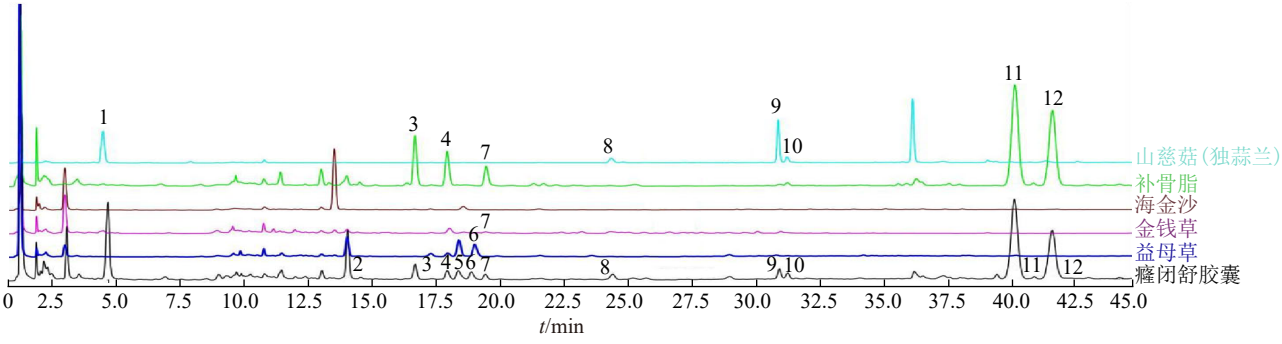
差异，采用与 **1** 胶囊相同的指纹图谱分析方法，以 **1** 胶囊生成的对照指纹图谱 R（图 1）为参照谱，对 15 批 **1** 片的 UPLC 色谱图进行峰匹配分析，匹配结果见图 4。批号 S25 ～ S39 的 **1** 片相似度结果分别为 0.877、0.950、0.904、0.919、0.921、0.927、0.923、0.744、0.722、0.339、0.385、0.333、0.469、0.906、

0.918，可见不同厂家 **1** 片的色谱峰信息具有一定的差异，但同一厂家相似度较为稳定。

2.4.4　1 制剂的化学计量学分析

通过分析指纹图谱，发现 **1** 制剂之间存在一定的差异性，为了进一步验证和找出差异来源于哪几味药材和成分，因此展开化学计量学分析。将 39 批 **1** 制剂样品 12 个共有峰的峰面积值经标准化处理后，采用 2 种化学计量学方法对 **1** 制剂进行分析来评价不同样品间的相似性和差异性，并考察主要差异性成分。采用 SIMCA-P13.0 软件进行主成分分析（PCA）、正交偏最小二乘法 - 判别分析（OPLS-DA）和变量重要性投影（variable importance in the projection，VIP）标志物差异分析，结果见图 5 ～ 7 和表 1。使用 ImageGP 1.0 软件在线汇图平台（http://www.ehbio.com/Cloud_Platform/front/#/）对各个共有峰数据进行热图可视化分析，可直观地展示各峰在不同样品中的分布情况和差异情况，结果见图 8。

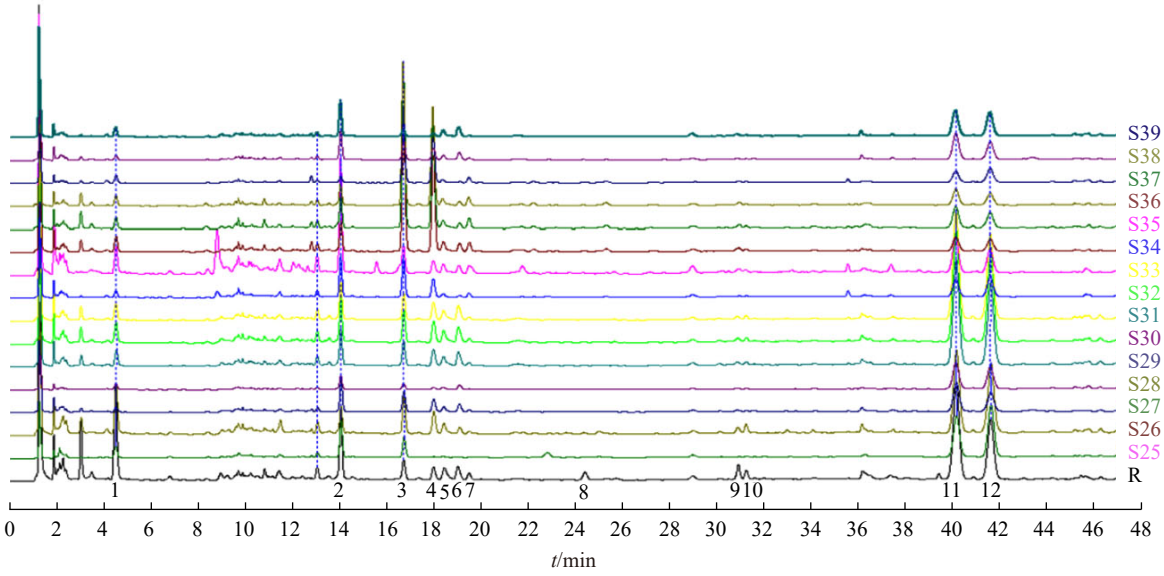
PCA 分析可反应数据的原始状态，直观地展示



1 - **2**；2 - **6**；3 - **3**；4 - **4**；6 - **7**；7 - **8**；9 - **5**；11 - **9**；12 - **10**

图 3　各单味药材和 1 胶囊的 UPLC 色谱图

Fig.3　UPLC Chromatograms of Raw Herbs and **1** Capsule



1 - **2**；2 - **6**；3 - **3**；4 - **4**；6 - **7**；7 - **8**；9 - **5**；11 - **9**；12 - **10**

图 4　15 批 1 片的 UPLC 指纹图谱

Fig.4　UPLC Fingerprints of Fifteen Batches of **1** Tablets

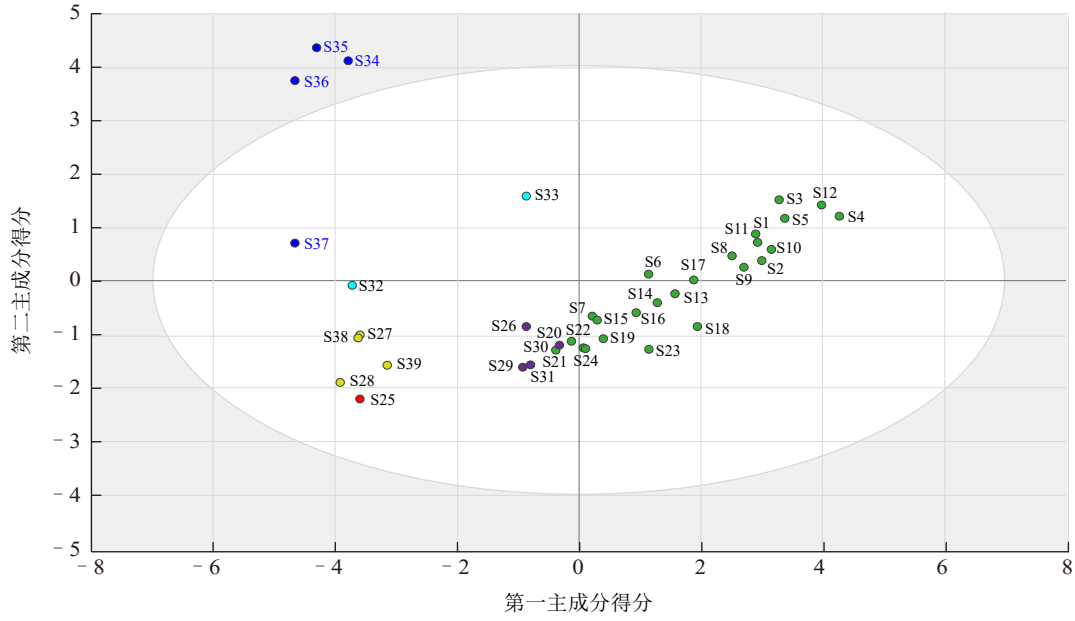


图 5　1 胶囊和 1 片的 PCA 得分图

Fig.5　Score Plot for PCA of **1** Capsules and **1** Tablets

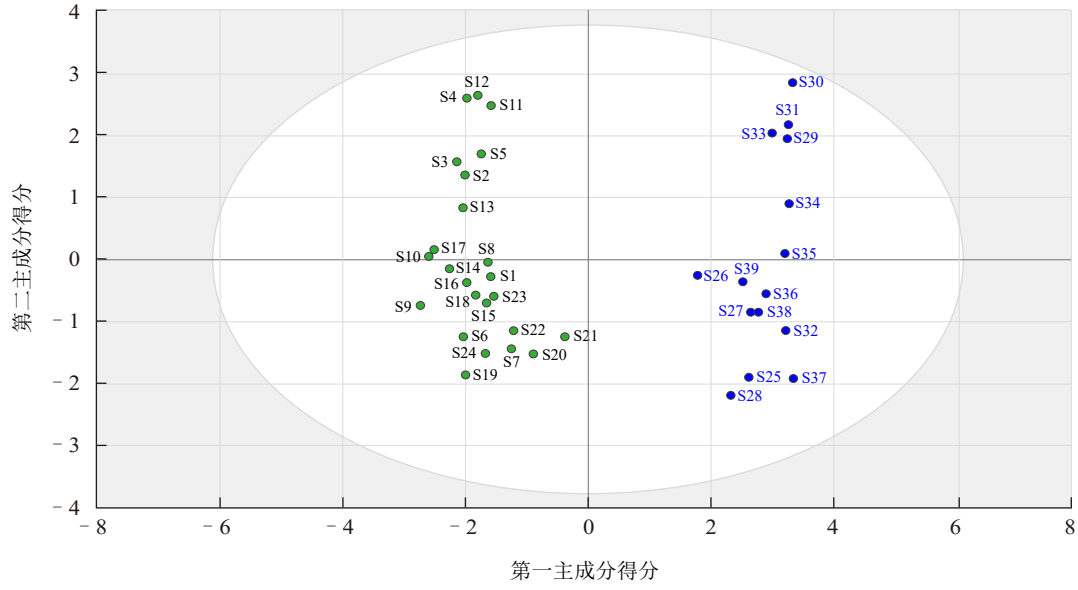


图 6　1 胶囊和 1 片的 OPLS-DA 得分图

Fig.6　Score Plot for OPLS-DA of **1** Capsules and **1** Tablets

不同样品之间的自然聚集程度，评价其相似程度。由图 5 可知 **1** 胶囊聚为一类，而企业 C 生产的 **1** 片 S26、S29、S30、S31 与企业 A 的 **1** 胶囊最相近，可与 **1** 胶囊聚为一类，说明两者所含成分相似；企业 F 的 **1** 片 S35、S34、S36 基本聚为一类；企业 D 的 **1** 片 S27、S28、S38、S39 聚为一类，这与指纹图谱相似度分析结果一致，表明同一厂家的 **1** 制剂质量基本稳定，但不同生产厂家的 **1** 制剂差异较

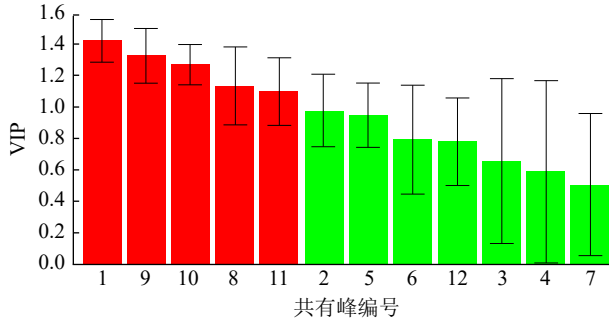


图 7　12 个共有峰的 VIP 图

Fig.7　VIP Map of Twelve Common Peaks

表 1　12 个共有峰的 *P* 值和 VIP 值

Tab.1　*P* Values and VIP Values of Twelve Common Peaks

峰号	*P*值	VIP值
1	8.89×10^{-20}	1.42
2	8.25×10^{-6}	0.97
3	5.20×10^{-3}	0.66
4	1.40×10^{-2}	0.59
5	1.71×10^{-5}	0.95
6	5.80×10^{-4}	0.79
7	3.70×10^{-2}	0.50
8	2.75×10^{-8}	1.14
9	1.04×10^{-13}	1.33
10	1.23×10^{-11}	1.27
11	1.31×10^{-7}	1.10
12	7.40×10^{-4}	0.78

大，这提示不同厂家选用药材的来源可能存在较大差异。

采用 OPLS-DA 将 **1** 胶囊和 **1** 片分为 2 组，使 2 组分类的差别达到最大，再结合 VIP 标志物差异分析，通过设定筛选条件（VIP>1.0 且 *P*<0.05），从而确定 2 组之间的化学差异成分，得到具有统计学意义的 5 个差异成分（见表 1），即峰 1、9、11（即 **2**、**5**、**9**）及未知成分峰 8 和 10，说明这 5 种成分在 **1** 胶囊和 **1** 片中存在极显著差异。峰 1、8、9、10 是山慈菇（独蒜兰）的特征峰，11 号峰是君药补骨脂的特征峰，说明 **1** 胶囊与 **1** 片的差异性主要来源于山慈菇（独蒜兰）和补骨脂这两味药材。结合热图（图 8）可见，峰 1、8、9、10 在所有片剂中响应值明显偏低，提示 **1** 胶囊和 **1** 片剂所使用的山慈菇药材的产地和基原可能各异；**1** 胶囊和企业 C 生产的 **1** 片中峰 11（**9**）、峰 12（**10**）响应较为一致，且峰

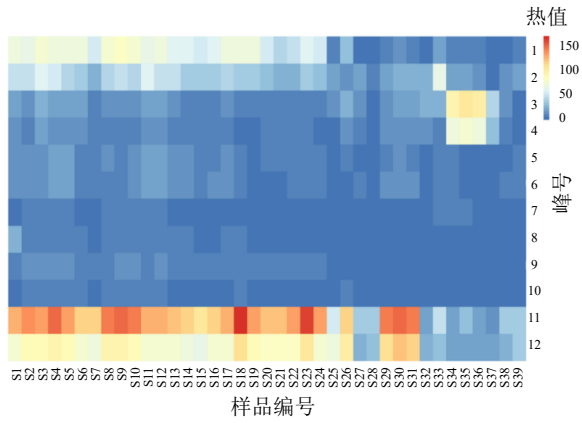


图 8　1 胶囊和 1 片的 12 个共有峰热图

Fig.8　Heat Map for Twelve Common Peaks of **1** Capsules and **1** Tablets

11（**9**）和峰 12（**10**）的含量都明显高于其他片剂，说明这 2 个企业所用的补骨脂药材与其他企业相比差异较大；同时，15 批 **1** 片剂中，企业 F 生产的 **1** 片中峰 3（**3**）和峰 4（**4**）的响应值明显高于其他企业的制剂，说明企业 F 所使用的补骨脂与其他企业有一定差异。

3　讨论

本试验分别考察了甲醇：0.1%磷酸溶液、乙腈：0.1%磷酸溶液、甲醇：水、乙腈：水、乙腈：0.1%甲酸溶液作为流动相的分离效果，发现以乙腈：0.1%磷酸溶液为流动相时，分离度较高，基线较为平稳，色谱峰稳定。此外，也考察了进样量、流速、柱温等参数，发现进样量为 1 μl、流速为 0.2 ml/min、柱温为 30 ℃时，分离效果最佳。

同时，筛选了供试品的提取条件，考察了不同溶剂（水、20%甲醇、40%甲醇、60%甲醇、80%甲醇、纯甲醇）、溶剂用量（2.5、5、10、25 ml）以及不同的提取时间（15、30、45、60 min）对提取效果的影响。结果显示，采用纯甲醇为提取溶剂、提取溶剂 5 ml、超声处理 30 min，提取较为充分。

本研究采用 UPLC 指纹图谱结合 PCA、OPLS-DA 及热图分析，可快速、直观地区分 **1** 片剂和 **1** 胶囊，共确定了 12 个共有峰，涵盖了补骨脂、山慈菇、益母草和金钱草 4 味药材的化学成分；峰 1 为酚苷，峰 2 为酚酸，峰 3、4、11 和 12 为香豆素，峰 6 为

生物碱，峰 7 为黄酮，峰 9 为丁二酸苄酯苷，结构类别丰富多样，具有较好的代表性。24 批 **1** 胶囊的相似度均大于 0.990，表明该制剂的质量较稳定，同时相同厂家的 **1** 片相似度较为一致，质量也较为稳定；**1** 片的相似度在 0.333 ～ 0.950，不同厂家的 **1** 制剂有一定的差异性。通过结合化学计量学分析，发现差异成分主要来源于山慈菇（独蒜兰）中的 **2**、**5** 及未知成分（峰 8 和峰 10），以及补骨脂药材中的 **9**，反映出不同厂家 **1** 制剂所用的山慈菇药材和补骨脂药材差异较大。山慈菇药材近年来由于野生资源短缺、市场价格攀升，导致药材掺假混用现象严重，本研究结果也反映出不同厂家 **1** 制剂所用的山慈菇药材差别较大，而目前 ChP 2020 对山慈菇药材相应的质量控制要求非常简单，同时对山慈菇药材的基础研究也比较薄弱，后续亟须对山慈菇药材开展深入研究，在此基础上提升药材质量标准。

本指纹图谱方法也有不足之处：一是，君药由于含量较高，权重较大，12 个共有峰中，4 个峰面积较大的峰（峰 3、4、11、12）均表征君药补骨脂；二是，经过多种方法尝试，但在指纹图谱中仍未找到能表征海金沙和琥珀这两味药材的峰，可能的原因是海金沙为成熟的孢子，其主要成分为黄酮类、酚酸及糖苷类、甾体类和挥发油类化合物，**1** 制剂中的水提取工艺导致其在全方中传递的成分甚微[12—13]。琥珀为古代松科植物的树脂，埋藏地下经年久转化成的化石样物质，主要含有一些挥发性物质[14]，后续可使用气相色谱进一步对琥珀进行化学成分表征。

本研究建立的 **1** 制剂 UPLC 指纹图谱，化学成分信息丰富，可对该制剂进行整体性评价并反映其内在质量，从而为 **1** 制剂的质量控制提供了快速、简便的方法和科学依据。

参考文献：

[1] 周 全, 李海霞, 王 丽. 癃闭舒胶囊辅助治疗对良性前列腺增生肾虚血瘀证患者的临床疗效[J]. 中成药, 2018, **40**(11): 2399-2403.

[2] 马志伟, 任泽杰, 邱明星. 癃闭舒胶囊联合阿奇霉素治疗慢性非细菌性前列腺炎疗效分析[J]. 四川中医, 2018, **36**(2): 212-213.

[3] 司函瑞, 司 雨, 焦 玉, 等. 山慈菇化学成分及其药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, **22**(5): 151-154.

[4] 杨红燕, 项微微, 李玲燕. HPLC法指纹图谱在山慈菇真伪鉴别中的应用[J]. 浙江中医杂志, 2020, **55**(1): 72-73.

[5] 梁 颖. 山慈菇与其混淆品的鉴别[J]. 传统医药, 2010, **10**(19): 82-83.

[6] 阮小丽, 施大文. 7种山慈菇药材的比较鉴别[J]. 中药材, 2010, **33**(7): 1077-1079.

[7] 张正海, 李爱民, 魏盼盼. 山慈菇应用现状及研究方向[J]. 特产研究, 2009, **31**(4): 74-77.

[8] 覃海宁, 杨 永, 董仕勇, 等. 中国高等植物受威胁物种名录[J]. 生物多样性, 2017, **25**(7): 696-744.

[9] 吴沙沙, 陈 蕾, 赵亚梅, 等. 独蒜兰属种质资源及杂交育种研究进展[J]. 植物遗传资源学报, 2020, **21**(4): 785-793.

[10] LIU X Y, JIANG W W, SU M, *et al*. Quality evaluation of traditional Chinese medicines based on fingerprinting [J]. *J Sep Sci*, 2019, **43**(1): 6-17.

[11] 陶晓赛, 龚海燕, 谢彩侠, 等. 基于UPLC指纹图谱结合化学计量学评价不同产地盾叶薯蓣药材质量[J]. 中草药, 2021, **52**(1): 227-233.

[12] 岑庚钰, 蒙小丽, 梁远芳, 等. 海金沙化学成分和药理作用研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2018, **27**(14): 48-50.

[13] 方丽波, 王文宇, 刘修树, 等. 海金沙总黄酮提取工艺优化及对烫伤效果研究[J]. 广州化工, 2021, **49**(8): 64-67.

[14] 程 松, 罗晓娟, 王维宁, 等. 中药琥珀及其伪品的鉴别[J]. 中国医药工业杂志, 2014, **45**(10): 933-935.