

HPLC指纹图谱结合化学模式识别评价经验方尿毒康汤剂与配方颗粒的差异

胡青红¹, 李晓洁¹, 许苑², 丁婕³, 赵铭岚¹, 林华⁴, 吴俊标⁴

1. 广州中医药大学第二临床医学院 (广州 510006)
2. 广州中医药大学第二附属医院肾内科 (广州 510120)
3. 广州中医药大学第二附属医院科研处 (广州 510120)
4. 广州中医药大学第二附属医院药学部 (广州 510120)

【摘要】目的 建立尿毒康的 HPLC 指纹图谱, 并结合化学模式识别, 比较中药汤剂与配方颗粒的差异, 为两者等效性研究提供一定的理论依据。**方法** 采用 Thermo 5005-254630 C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 以乙腈-0.1% 磷酸水溶液为流动相梯度洗脱, 流速: 0.8 mL · min⁻¹, 检测波长: 254 nm, 柱温: 22°C, 进样量: 20 μL。建立 9 批尿毒康颗粒指纹图谱, 采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”考察色谱图相似度, 结合聚类分析 (HCA)、主成分分析 (PCA) 及正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA) 对结果进行分析, 并以变量重要性投影 (VIP) 值大于 1 为标准, 综合评价汤剂、配方颗粒混冲及配方颗粒混煎的差异。**结果** 建立了 9 批次尿毒康 HPLC 指纹图谱, 相似度在 0.754~0.993 之间。确定了 21 个共有峰, 并指认了其中 8 个色谱峰; 通过 HCA、PCA 和 OPLS-DA 均可明显将样品分为 2 类, 同时筛选出了导致各批次之间产生差异的 7 个标志物, 分别为 3 号峰、1 号峰、5 号峰 (毛蕊异黄酮苷)、7 号峰 (女贞子苷)、16 号峰 (芦荟大黄素)、13 号峰 (肉桂醛)、2 号峰。**结论** 尿毒康传统汤剂和配方颗粒在化学成分上存有一定的差异, 配方颗粒混冲与混煎相似度良好, 同时筛选出差异成分, 可为生产工艺优化及质量评价提供依据。

【关键词】 尿毒康; 汤剂; 配方颗粒; 高效液相色谱法; 指纹图谱; 相似度评价; 化学模式识别

HPLC fingerprint combined with chemical pattern recognition to evaluate the differences between decoction and formula granules of Niaodukang

Qing-Hong HU¹, Xiao-Jie LI¹, Yuan XU², Jie DING³, Ming-Lan ZHAO¹, Hua LIN⁴, Jun-Biao WU⁴

1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

2. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

3. Department of Research, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202302173

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81974531); 国家中药炮制技术传承创新项目 (GZYKJS-2022-054); 广州市科技局基础与应用基础研究项目 (SL2023A04J00466)

通信作者: 吴俊标, 博士, 副主任药师, 博士研究生导师, Email: janbry@gzucm.edu.cn

4. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Jun-Biao WU, Email: janbry@gzucm.edu.cn

【Abstract】Objective To establish an HPLC fingerprint of Niaodukang, compare the differences between Chinese herbal decoction and formula granules (FG) with chemical pattern recognition, and provide a theoretical basis for the equivalence study. **Methods** The analysis was performed on Thermo 5005-254630 C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) column with acetonitrile-0.1% phosphoric acid solution for gradient elution at the flow rate of 0.8 mL·min⁻¹, the detection wavelength was 254 nm, the column temperature was 22°C, and the injection volume was 20 μL. The HPLC fingerprints of 9 batches of Niaodukang were established, then the similarity of chromatograms was investigated by the Chinese medicine chromatographic fingerprint similarity evaluation system, combined hierarchical cluster analysis (HCA), principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA), and the variable importance projection value (VIP) >1 was used as a standard to comprehensively evaluate the difference among the traditional decoction(TD), formula granule mixed (FGm), and formula granule decocted (FGd) of Niaodukang. **Results** HPLC fingerprints of 9 batches of Niaodukang were established with similarity between 0.754-0.993. 21 common peaks were calibrated, and 8 chromatographic peaks were identified. The samples were classified into two clusters by HCA, PCA and OPLS-DA, and seven markers that caused the difference among batches were screened, which were peak 3, peak 1, peak 5 (calycosin-7-*O*-β-D-glucopyranoside), peak 7 (nvzhenoside), peak 16 (aloe emodin), peak 13 (cinnamaldehyde) and peak 2. **Conclusion** There are differences in chemical composition between Niaodukang decoction and formula granules. FGm and FGd had good similarity, Meanwhile, screening out the difference components could provide a basis for process optimization and quality evaluation.

【Keywords】 Niaodukang; Decoction; Formula granule; HPLC; Characteristic chromatograms; Similarity evaluation; Chemical pattern recognition

中药传统汤剂 (traditional decoction, TD) 作为我国传统的一种用药剂型, 应用最早、最广泛, 并且具有制备简单、吸收快、根据病情适当加减、灵活运用、迅速发挥药效等优点。然其贮存不易、携带不便、易发霉不能长久储存等缺点, 严重制约了其在临床上的应用和发展^[1-2]。配方颗粒 (formula granule, FG) 是由单味中药饮片按传统标准炮制后经提取浓缩制成的、供中医临床配方用的颗粒, 最早在 20 世纪 70 年代研制使用, 是 TD 改革的重大突破, 在临床使用上可随证组方, 即服即用, 剂量准确, 克服了 TD 的缺点, 顺应了现代社会发展^[3-4]。然而, 中药 FG 和 TD 临床是否等效? 国医大师金世元曾提出过这个问题, 目前仍然存在争议, 是近年来研究的方向^[5-8]。

中药复方成分复杂, 其整体药效不能仅通过单味药的质量评价来体现, 中药指纹图谱是通过中药及中药制剂中尽可能多的化学成分进行基于 HPLC 法等技术的物质表征, 获得化学成分物质谱 (即指纹图谱), 其反应的化学信息具有整体性、特征性、可量化等特点, 已广泛应用于中药制剂的质量评价^[9-11]; 化学模式识别分析包括主成分分析 (principal component analysis, PCA)、聚类分析 (hierarchical cluster analysis, HCA) 等非监督的分析方法和偏最小二乘法判别分析 (partial least squares-discriminant analysis, PLS-DA)、正交偏最小二乘法判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 等有监督的分析方法, 可将指纹图谱信息进

行挖掘和分析,从而筛选出差异成分,全面评价 TD 和 FG 之间的差异^[12-13]。

尿毒康颗粒为广东省中医院常用的经验方,献方人为名老中医黄春林教授。本方由黄芪、丹参、女贞子、泽兰、大黄、肉桂、制首乌、海螵蛸 8 味药组成,已在临床应用 20 余年,具有益气温肾、活血降浊的功效,用于治疗慢性肾功能衰竭、氮质血症、早期尿毒症,在临床中应用多年,疗效显著。本研究选用临床用量大、疗效显著的经验方尿毒康作为研究载体,以 HPLC 指纹图谱和化学模式识别差异法为切入点,获取尿毒康 TD 和 FG 成分差异,分析两者一致性,为解决 FG 能否替代 TD 提供一定的理论依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国安捷伦); 2140-0590 型 DAD 检测器(美国安捷伦); XS105 型十万分之一分析天平(美国梅特勒-托利多); 30B2 型砂锅煎药煲(中国康雅顺); M880H-C 型超声清洗机(美国必能信); 5418R

型冷冻离心机(德国艾本德)。

1.2 试剂

毛蕊异黄酮(批号: RFS-M02001902019)、丹参酮 II_A(批号: RFS-D00801905007)、丹酚酸 B(批号: RFS-D01202012007)、大黄素(批号: RFS-D02901905016)、大黄酸(批号: RFS-D01002010012)、大黄酚(批号: RFS-D01711806020)、芦荟大黄素(批号: RFS-L01411810008)、肉桂醛(批号: RFS-R00511805031)等对照品均购自成都瑞芬思生物科技有限公司,女贞苷对照品(批号: MUST-21051904)购自成都曼斯特生物科技有限公司,所有对照品纯度均≥97%;乙腈(HPLC 级,德国 Merck 公司);甲醇(HPLC 级,德国 Merck 公司);水为超纯水;磷酸为分析纯。

黄芪、丹参、女贞子、泽兰、大黄、肉桂、制首乌、海螵蛸等药材的 FG 均来自江阴天江药业,其传统饮片来自岭南中药饮片有限公司、广药白云山中药饮片有限公司,经广东省中医院覃军主任中药师鉴定,均符合中国药典 2020 年版中有关描述。见表 1。

表1 药材饮片与批号信息

Table 1. Batch number information of medicinal materials

药材名称	样品批号					
	TD1	TD2	TD3	FG1	FG2	FG3
黄芪	2107002 (内蒙古)	2107005 (内蒙古)	YPB0L0002 (甘肃)	21056114 (天江药业)	20120191 (天江药业)	21050511 (天江药业)
丹参	2107002 (山东)	2107003 (山东)	2107001 (山东)	21046864 (天江药业)	21040681 (天江药业)	21041291 (天江药业)
泽兰	2106001 (广西)	2108001 (广西)	2103001 (广西)	20106224 (天江药业)	20100201 (天江药业)	21020181 (天江药业)
肉桂	2104001 (广西)	2108001 (广西)	2101001 (广西)	21016494 (天江药业)	21011111 (天江药业)	21050361 (天江药业)
女贞子	2012001 (湖南)	2109001 (湖南)	2107001 (湖南)	21036124 (天江药业)	20111141 (天江药业)	21040821 (天江药业)
大黄	2011001 (四川)	2104001 (四川)	2108001 (四川)	21067494 (天江药业)	21040411 (天江药业)	21062721 (天江药业)
制首乌	2104001 (广西)	2107001 (广西)	2108001 (广西)	21036134 (天江药业)	20080581 (天江药业)	20122071 (天江药业)
海螵蛸	2106001 (浙江)	2107001 (浙江)	2108001 (浙江)	21026234 (天江药业)	21040781 (天江药业)	21040781 (天江药业)

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Thermo 5005-254630 C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 乙腈-0.1% 磷酸水溶液, 梯度洗脱(程序见表 2); 流速: 0.8 mL · min⁻¹; 检测波长: 254 nm; 柱温: 22℃; 进样量: 20 μL。

表2 梯度洗脱条件

Table 2. Gradient elution conditions

时间 (min)	乙腈 (%)	0.1%磷酸水 (%)
0	5	95
18	24	76
45	25	75
58	40	60
68	65	35
85	98	2

2.2 对照品及供试品溶液制备

2.2.1 TD 供试品溶液

按尿毒康处方量称取 1 倍剂量饮片, 加 8 倍量水浸泡 30 min 后, 煎煮至沸后小火煎煮 30 min, 纱布过滤得一煎汤剂; 将药渣加 5 倍量水第 2 次煎煮 30 min 后过滤得二煎汤剂。合并两次汤剂并加水定容至 300 mL。精密量取 7 mL 至量瓶中, 甲醇定容至 10 mL, 超声(功率: 60 W, 频率: 40 kHz)处理 30 min, 甲醇补重, 12 000 × g 离心 5 min, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤。同法制备 3 批次, 编号为 TD1、TD2、TD3。

2.2.2 配方颗粒混冲 (FGm) 供试品溶液

称取 1 剂当量的各单味配方颗粒, 加适量开水使颗粒全部溶解, 冷却, 加水定容至 300 mL, 精密量取 7 mL 至量瓶中, 甲醇定容至 10 mL, 超声处理(功率: 60 W, 频率: 40 kHz) 30 min, 甲醇补重, 12 000 × g 离心 5 min, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤。同法制备 3 批次, 编号为 FGm1、FGm2、FGm3。

2.2.3 配方颗粒煎剂 (FGd) 供试品溶液

称取 1 剂当量的各单味配方颗粒, 放入煮沸的热水中, 文火煎煮 5 min, 冷却, 加水定容至 300 mL。精密量取 7 mL 至量瓶中, 甲醇定容至 10 mL, 超声(功率: 60 W, 频率: 40 kHz)处理 30 min, 甲醇补重, 12 000 × g 离心 5 min, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤。同法制备 3 批次, 编号

为 FGd1、FGd2、FGd3。

2.2.4 单味药供试品溶液

分别称取各单味药 5 倍处方剂量, 按“2.2.1”项下方法制备单味药汤剂并定容至 300 mL, 精密量取 7 mL 至量瓶中, 甲醇定容至 10 mL, 超声(功率: 60 W, 频率: 40 kHz)处理 30 min, 甲醇补重, 12 000 × g 离心 5 min, 用 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 即得。

2.2.5 混合对照品溶液

分别精密称定毛蕊异黄酮、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素、女贞苷对照品适量, 加入甲醇, 制成浓度分别为 0.33, 0.50, 0.22, 0.25, 0.20, 0.50, 0.25, 0.25 mg · mL⁻¹ 的对照品溶液。肉桂醛为液体, 仅用于定性分析。

2.3 方法学考察

2.3.1 精密度试验

取 TD 同一供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行检测, 连续进样 6 次, 记录所得色谱图相似度均大于 0.99, 且以 11 号峰丹酚酸 B 为参照峰, 计算得各共有峰相对保留时间的 RSD 均 < 0.094% (n=6), 相对峰面积的 RSD 均 < 4.360% (n=6); 表明该仪器精密度良好。

2.3.2 重复性试验

取按“2.2.1”项下方法平行制备的 TD 同一批次(编号: TD1)供试品溶液 6 份, 按“2.1”项下色谱条件分析, 记录所得色谱图相似度均大于 0.97, 以丹酚酸 B 为参照峰, 计算得各共有峰相对保留时间的 RSD 均 < 0.285% (n=6), 相对峰面积的 RSD 均 < 4.531% (n=6), 表明该分析方法重复性良好。

2.3.3 稳定性试验

取 TD 同一供试品溶液, 以“2.1”项下色谱条件分别在制备后 0, 2, 4, 8, 12, 24 h 进样, 记录色谱图。以丹酚酸 B 为参照峰, 计算得各共有峰相对保留时间的 RSD 均 < 0.201% (n=6), 相对峰面积的 RSD 均 < 3.524% (n=6), 表明供试品在 24 h 内稳定性良好。

2.4 尿毒康指纹图谱的建立及分析

2.4.1 指纹图谱的建立

取尿毒康组方 TD、FG (包括 FGm 和 FGd) 两种形式各 3 批次, 按“2.2”项下方法制备成 3 组 9 批次供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行检测, 记录所得色谱图。将数据以 AIA

格式导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)”进行分析,以FGd1样品图为参照图谱,匹配色谱峰,采用多点校正法自动匹配分析,生成9批样品的HPLC色谱叠加图与对照指纹图谱(R),见图1,共确定21个共有峰,其中11号色谱峰保留时间适中、分离度良好,作为参照峰。

2.4.2 TD和FG指纹图谱相似度比较

采用国家药典委员会“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)”对9批次样品数据进行相似度评价,设定参照峰,采用多点校正后进行自动匹配。评价结果表明,9批次尿毒康HPLC指纹图谱相似度在0.754 0~0.993 0之间,而尿毒康颗粒FG内部相似度高,均在0.946 0以上,且FGm与FGd各批次间相似度良好,说明

FGm或FGd不影响特征药物成分。TD与FG间相似度在0.754 0~0.856 0之间,说明两者存在较大差异。见表3。

2.4.3 特征峰的指认

取“2.2.5”项下混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样,得到混合对照品HPLC色谱图,见图2。通过与对照色谱图保留时间及UV光谱图信息比对,确认5号峰为毛蕊异黄酮苷,7号峰为女贞子苷,11号峰为丹酚酸B,13号峰为肉桂醛,16号峰为芦荟大黄素,17号峰为大黄酸,19号峰为大黄素,20号峰为大黄酚,21号峰为丹参酮II_A。丹酚酸B峰面积较大,保留时间适中,分离度良好,因此以11号峰为参照峰(S),计算其他特征峰的相对保留时间和相对峰面积。

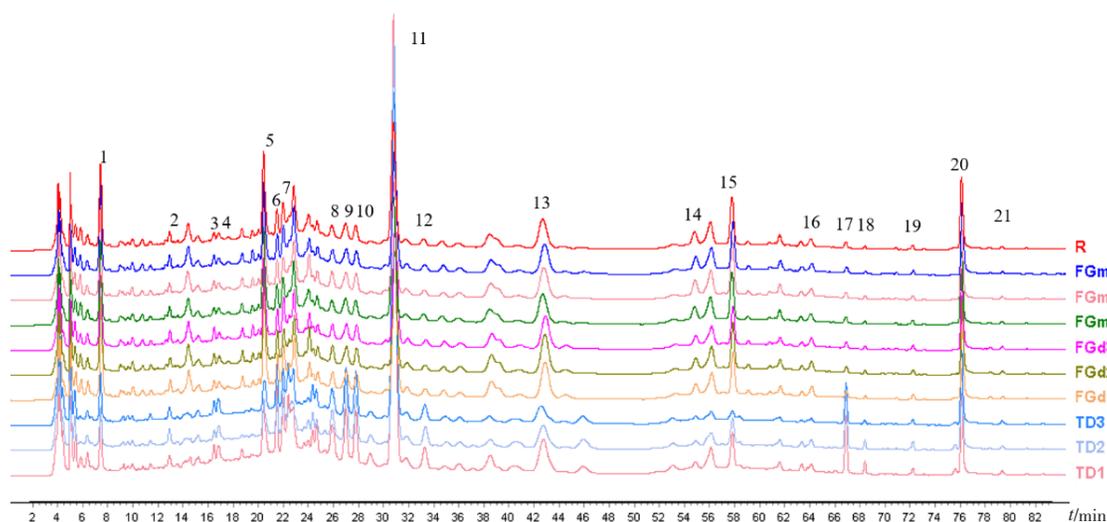


图1 9批样品的HPLC指纹图谱及对照指纹图谱(R)

Figure 1. HPLC fingerprints for nine batches of samples and Control fingerprint (R)

表3 9批样品相似度评价结果

Table 3. Similarity evaluation results of nine batches of samples

编号	TD1	TD2	TD3	FGm1	FGm2	FGm3	FGd1	FGd2	FGd3	R
TD1	1.000 0	0.982 0	0.983 0	0.856 0	0.824 0	0.821 0	0.827 0	0.840 0	0.829 0	0.856 0
TD2	0.982 0	1.000 0	0.975 0	0.795 0	0.756 0	0.754 0	0.763 0	0.776 0	0.759 0	0.795 0
TD3	0.983 0	0.975 0	1.000 0	0.839 0	0.801 0	0.801 0	0.820 0	0.816 0	0.805 0	0.839 0
FGm1	0.856 0	0.795 0	0.839 0	1.000 0	0.993 0	0.990 0	0.953 0	0.946 0	0.983 0	1.000 0
FGm2	0.824 0	0.756 0	0.801 0	0.993 0	1.000 0	0.993 0	0.952 0	0.948 0	0.986 0	0.993 0
FGm3	0.821 0	0.754 0	0.801 0	0.990 0	0.993 0	1.000 0	0.951 0	0.946 0	0.985 0	0.990 0
FGd1	0.827 0	0.763 0	0.820 0	0.953 0	0.952 0	0.951 0	1.000 0	0.967 0	0.961 0	0.953 0
FGd2	0.840 0	0.776 0	0.816 0	0.946 0	0.948 0	0.946 0	0.967 0	1.000 0	0.956 0	0.946 0
FGd3	0.829 0	0.759 0	0.805 0	0.983 0	0.986 0	0.985 0	0.961 0	0.956 0	1.000 0	0.983 0
R	0.856 0	0.795 0	0.839 0	1.000 0	0.993 0	0.990 0	0.953 0	0.946 0	0.983 0	1.000 0

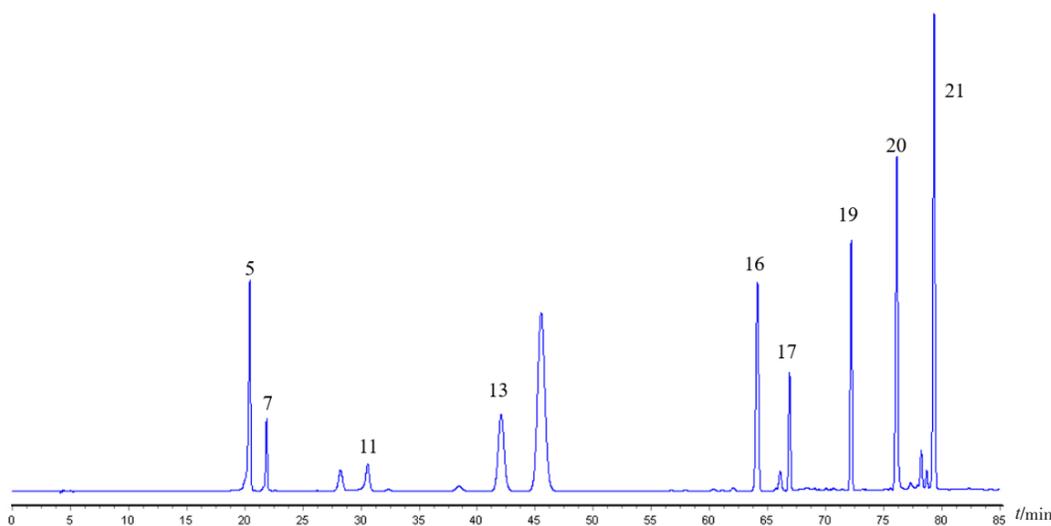


图2 混合对照品HPLC色谱图

Figure 2. HPLC chromatogram of mixed reference substance

2.4.4 共有峰的归属

取“2.2”项下方法制备的单味药、全方供试品溶液各 20 μL, 按“2.1”项下色谱条件进样得到相应色谱图, 通过保留时间及 UV 光谱图比对, 对指纹图谱中 21 个特征峰进行归属。结果显示各单味药对指纹图谱的贡献各有不同。其中贡献最大的是大黄, 其次依次为制首乌、丹参、黄芪、女贞子、泽兰、肉桂, 而海螵蛸主要成分为碳酸钙, 无紫外吸收, 因此未能定出特征峰, 具体结果见表 4。

2.5 化学模式识别

2.5.1 HCA

运用 SPSS 26.0 软件, 对样品进行 HCA, 以平方欧式距离为分类依据, 采用以 9 批尿毒康样品的 21 个相对共有峰峰面积为变量, 对数据进行分析, 结果见图 3。当欧氏距离大于 5 时, 样品聚为 2 类, TD1~TD3 聚为一类, 其他聚为一类;

当欧氏距离等于 25 时, 所有样品聚为 1 类。由聚类分析结果可看出不同批次 TD 与 FG 之间存在差异, 区分明显。

2.5.2 PCA

PCA 是多元统计方法中比较重要的一种方法, 根据主成分的贡献率来判断指标权重值, 排除了人为因素, 具有较强的客观性和全面性, 是解决中药质量分析中定性问题、实现量化的方法^[14-16], 本研究通过采用 SIMCA14.1 对 9 批次样品共有峰峰面积进行无监督的 PCA, 结果见图 4。结果显示前 2 个主成分的方差贡献率分别为 63.7% 和 20.9%, 累积方差贡献率 84.6%, 表明预测结果可信度高, 符合主成分分析条件。由图可知, 9 批次样品聚为两大类, TD 组样品聚为一类, 分布于得分图的左侧, FGm 和 FGd 各自聚为一类, 与聚类分析结果一致。

表4 各峰归属情况

Table 4. Attribution of each chromatographic peak

单味药	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
大黄	✓				✓	✓	✓						✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
丹参								✓	✓	✓	✓	✓									
制首乌	✓						✓											✓		✓	✓
泽兰				✓					✓												
肉桂													✓								
女贞子							✓														
黄芪		✓	✓																		
海螵蛸					✓																

注: ✓表示该峰归属于相应单味药

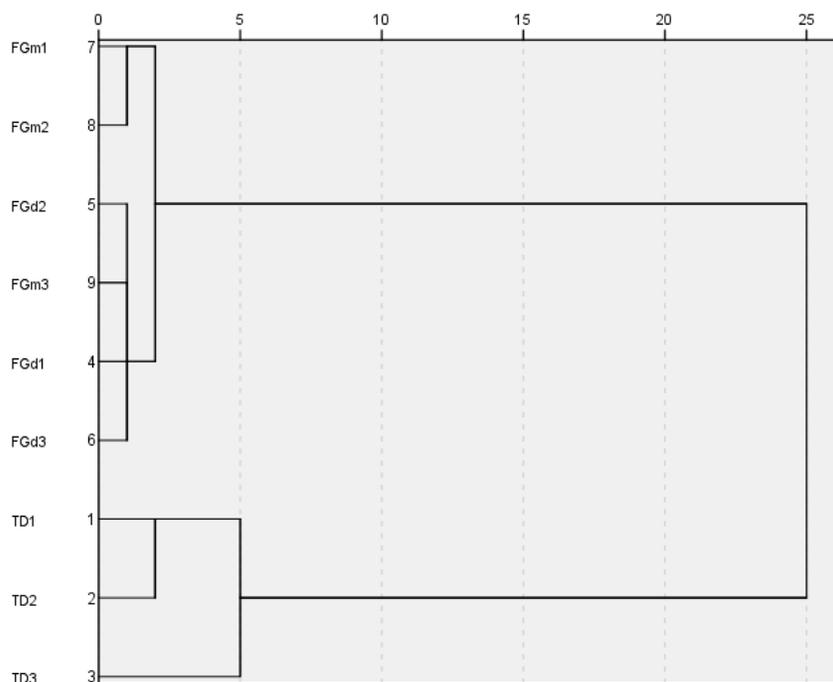


图3 9批样品的HPLC指纹图谱聚类分析树状图

Figure 3. Cluster analysis dendrogram of nine batches of HPLC fingerprints

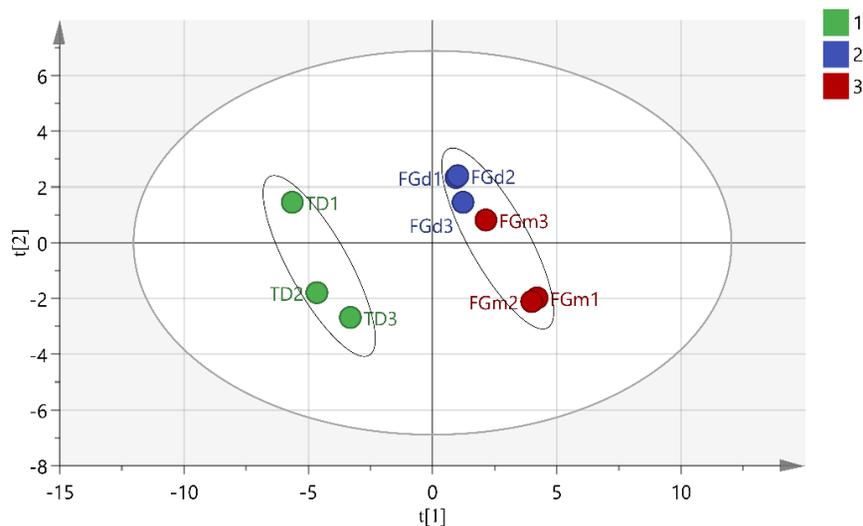


图4 主成分分析散点得分图

Figure 4. Scatter score plot for principal component analysis

2.5.3 OPLS-DA

OPLS-DA 是在 PCA 基础上进行有监督的分析。对 9 批次样品共有峰峰面积导入 SIMCA14.1 进行分析, 结果见图 5。结果模型中 R^2X 为 0.928, R^2Y 为 0.985, Q^2 为 0.75, 均大于 0.5, 表明该模型具有良好的预测评估能力, 适合作为尿毒康指纹图谱的模式识别方法。比较 TD 和 FGm、FGd 样本, 9 批样本共分为 2 类 (图 5), 与 HCA 和 PCA 分析结果一致。

通过提取 OPLS-DA 模型中变量重要性投影 (variable importance for the projection, VIP) 图, 对 21 个共有峰峰面积 VIP 值大小进行排列, 以 VIP 值 >1.0 为标准筛选质量差异标志物, 筛选出 7 个 VIP 值大于 1 的共有峰, 结果如图 6, 分别为 3 号峰、1 号峰、5 号峰 (毛蕊异黄酮苷)、7 号峰 (女贞子苷)、16 号峰 (芦荟大黄素)、13 号峰 (肉桂醛)、2 号峰, 表明这些峰可能是导致样品之间差异的主要原因。

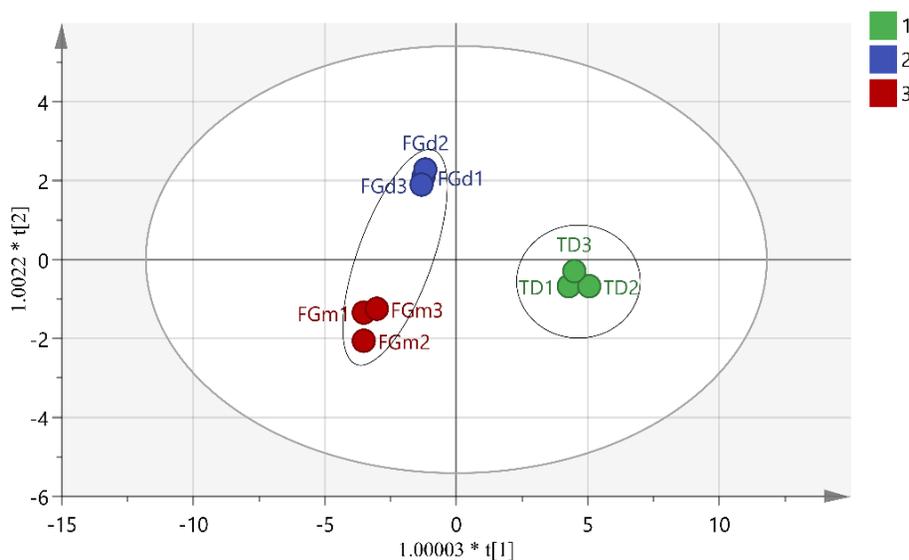


图5 9批样品OPLS-DA 模型得分图

Figure 5. OPLS-DA score plot for nine batches of samples

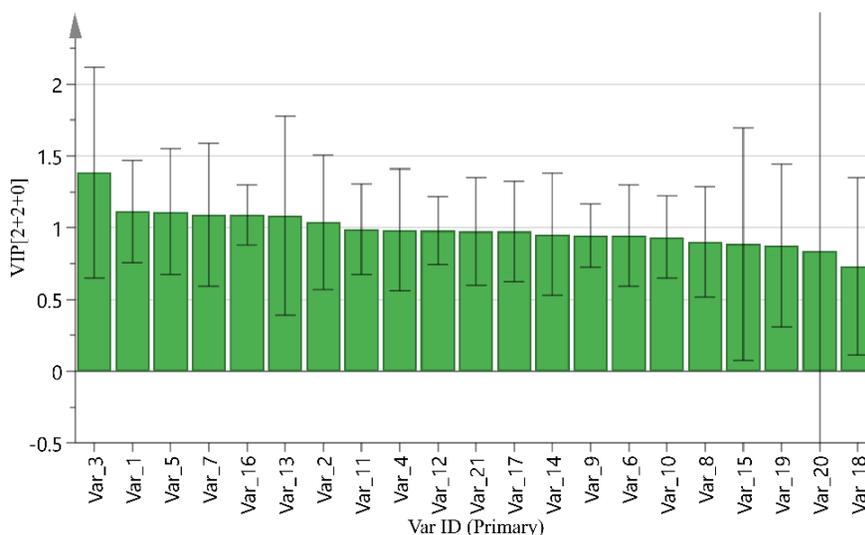


图6 9批样品OPLS-DA 模型VIP值图

Figure 6. VIP value plot for OPLS-DA model of nine batches of samples

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

本研究预试验比较了不同有机相和水相的流动相系统，结果表明乙腈-0.1%磷酸水溶液系统体系中出现的色谱峰较多，分离效果好，保留时间适中。同时通过DAD检测器检测了采集了210, 230, 254, 260, 270, 280, 290 nm 7个波长的数据，发现以254 nm波长下色谱峰数量较多且分离度较好，基线平稳，因此选定254 nm作为检测波长。

供试品溶液制备方法考察时，所用溶剂分

别考察10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%甲醇，结果用30%甲醇作为提取溶剂时，各峰分离度及响应值良好，因此确定采用30%甲醇为提取溶剂。

3.2 指纹图谱分析

FGm是中医临床调配应用FG时最常用的服用形式，但本研究中为了更加贴近中药传统汤剂混合煎煮中发生的复杂物理、化学反应过程，同时加入了FGd形式，通过建立指纹图谱结合化学模式识别综合评价TD、FGm及FGd三者之间的差异。

相似度分析结果表明，尿毒康传统TD与

FGm 和 FGd 间存在一定差距。进一步从化学成分种类来看, TD 化学成分种类稍多, FG 相对较少, 而 FGd 的化学成分种类与 FGm 相比有所增加, 表明在煎煮 5 min 中产生了新的化学成分或变化。此外, FGm 和 FGd 的特征峰(与对照品比对)峰面积比例相近, 但 TD 与 FG 相比峰面积比例有升有降, 如毛蕊异黄酮苷、女贞子苷、丹酚酸 B、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、丹参酮 II_A 峰面积的比例分别为 1:1.13, 1:0.81, 1:0.35, 1:3.22, 1:0.25, 1:0.71, 1:0.89, 1:0.79。对其中差异最大的 3 个成分丹酚酸 B、芦荟大黄素、大黄酸进一步分析发现, FG 中不仅是丹酚酸 B, 而且归属于丹参的 8, 9, 10 号峰峰面积比例同样降低, 其原因可能是丹参 FG 剂量与实际饮片含量不一致; TD 中芦荟大黄素峰面积远低于大黄酸, 在 FG 中反之, 表明在复方煎煮过程中, 芦荟大黄素氧化水解成大黄酸, 从而导致了两个成分含量变化。

综上所述, 在临床应用 FG 时, 应当对其推荐用量进行校正; 同时, 虽然 FG 与 TD 的化学成分存在一定差异, 但其入血成分及药效学层面需要进一步深入探讨, 以全面发现其差异规律。此外, 本研究亦存在一定局限性: 本研究所使用的配方颗粒均来自江阴天药业, 而传统中药饮片大部分来自岭南中药饮片有限公司, 存在药材来源不一致的问题, 因此配方颗粒与传统汤剂之间的差异还有可能是由于药材基原不同、药材种植环境、生长周期等因素导致。建议后续研究应尽可能控制变量, 以期更好探讨配方颗粒与传统汤剂之间的差异性问题。

参考文献

- 林梦楠. 中药汤剂和中药颗粒制剂的现代应用对比探究[J]. 中国社区医师, 2019, 35(34): 100-101. [Li MN. Comparative study on modern application of traditional Chinese medicine decoction and traditional Chinese medicine granule[J]. Chinese Community Doctors, 2019, 35(34): 100-101.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.34.053.
- 陈坤全, 陈益强. 中药饮片颗粒剂与中药汤剂的比较[J]. 河北医药, 2003, 25(10): 775. [Chen KQ, Chen YQ. Comparison of Chinese traditional medicine granule and decoction[J]. Hebei Medical Journal, 2003, 25(10): 775.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2003.10.043.
- 付敏, 宋雅琳, 孙增涛. 中药汤剂和中药颗粒制剂的现代应用对比研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(18): 152-154. [Fu M, Song YL, Sun ZT. Comparative study on modern application of traditional Chinese medicine decoction and traditional Chinese medicine granule preparation[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2017, 15(18): 152-154.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2017.18.066.
- 蒲娟, 周晓梅. 中药配方颗粒的发展现状及思考[J]. 中国社区医师, 2019, 35(24): 6, 9. [Pu J, Zhou XM. Current situation and thinking of the development of traditional Chinese medicine formula granules[J]. Chinese Community Doctors, 2019, 35(24): 6, 9.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.24.002.
- 郭明星, 吴诚, 童卫杭. 中药配方颗粒和中药汤剂等效性研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18(9): 1107-1110. [Guo MX, Wu C, Tong WH. Research progress on the equivalence of traditional Chinese medicine formula granules and traditional Chinese medicine decoction[J]. Modern Chinese Medicine, 2016, 18(9): 1107-1110.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.2016.9.005.
- 朱明刚, 陈关键, 杨金兵, 等. 中药免煎颗粒与传统中药的对比研究概述[J]. 光明中医, 2013, 28(8): 1728-1729. [Zhu MG, Chen GJ, Yang JB, et al. Summary of comparative study between traditional Chinese medicine and traditional Chinese medicine[J]. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2013, 28(8): 1728-1729.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2013.08.114.
- Shang E, Zhu Z, Liu L, et al. UPLC-QTOF-MS with chemical profiling approach for rapidly evaluating chemical consistency between traditional and dispensing granule decoctions of Tao-Hong-Si-Wu decoction[J]. Chem Cent J, 2012, 6(1): 143. DOI: 10.1186/1752-153x-6-143.
- Ma C, Qian Y, Fan X, et al. Using UPLC-QTOF-MS to analyze the chemical changes between traditional and dispensing granule decoctions of San-Ao-Tang[J]. J Chromatogr Sci, 2014, 52(4): 277-292. DOI: 10.1093/chromsci/bmt026.
- 刘东方, 赵丽娜, 李银峰, 等. 中药指纹图谱技术的研究进展及应用[J]. 中草药, 2016, 47(22): 4085-4094. [Liu DF, Zhao LN, Li YF, et al. Research progress and application in fingerprint technology on

- Chinese materia medica[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2016, 47(22): 4085–4094.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.22.026.
- 10 徐妍, 杨华蕊, 杨永寿, 等. 中药指纹图谱研究现状及展望 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(76): 91–94. [Xu Y, Yang HR, Yang YS, et al. Research and Prospect of fingerprint of Traditional Chinese Medicine[J]. World Latest Medicine Information, 2018, 18(76): 91–94.] DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2018.76.040.
- 11 张慧, 陈燕, 汪佳楠, 等. 指纹技术在中药配方颗粒质量评价及工艺控制中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3822–3827. [Zhang H, Chen Y, Wang JN, et al. Application of fingerprint technology in quality evaluation and process control of traditional Chinese medicine formula granules[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2018, 43(19): 3822–3827.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20180703.008.
- 12 孙立丽, 王萌, 任晓亮. 化学模式识别方法在中药质量控制研究中的应用进展 [J]. 中草药, 2017, 48(20): 4339–4345. [Sun LL, Wang M, Ren XL. Application progress on chemical pattern recognition in quality control of Chinese materia medica[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48(20): 4339–4345.] DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.031
- 13 于洋, 李军, 李宝国. 化学计量学在中药质量控制研究中的应用 [J]. 中成药, 2018, 40(5): 1139–1142. [Yu Y, Li J, Li BG. Application of chemometrics in quality control of traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2018, 40(5): 1139–1142.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.05.028.
- 14 胡婧文, 赵颖. 聚类分析和主成分分析法对半枝莲指纹图谱的研究 [J]. 中国医药科学, 2022, 12(7): 61–65. [Hu JW, Zhao Y. Study on fingerprint spectra of scutellaria barbata by clustering analysis and principal component analysis[J]. China Medicine and Pharmacy, 2022, 12(7): 61–65.] DOI: 10.3969/j.issn.2095-0616.2022.07.015.
- 15 周广峰, 刘欣. 主成分分析法在水环境质量评价中的应用进展 [J]. 环境科学导刊, 2011, 30(1): 75–78. [Zhou GF, Liu X. Application progress of principal component analysis method in water environmental quality assessment[J]. Environmental Science Survey, 2011, 30(1): 75–78.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-9655.2011.01.021.
- 16 许有诚, 赵庄, 卢日刚, 等. 主成分分析在中药质量分析及质量评价中的应用进展 [J]. 大众科技, 2021, 23(8): 37–41. [Xu YC, Zhao Z, Lu RG, et al. Principal component analysis in traditional Chinese medicine quality analysis and quality Evaluation[J]. Popular Science & Technology, 2021, 23(8): 37–41.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-1151.2021.08.011.

收稿日期: 2023 年 02 月 21 日 修回日期: 2023 年 05 月 29 日
本文编辑: 周璐敏 钟巧妮