

蛇脂参黄软膏的HPLC-QAMS多组分定量分析及综合质量评价

邵宏华¹, 王群星¹, 陈宏远²

1. 金华市中心医院药学部 (浙江金华 321000)

2. 浙江省食品药品检验研究院 (杭州 310052)

【摘要】目的 建立同时检测蛇脂参黄软膏中 12 个成分含量的方法, 并联合化学计量学及灰色关联度分析 (GRA) 对其综合质量进行评价。**方法** 以槐定碱为内参比物质, 采用高效液相色谱-一测多评 (HPLC-QAMS) 法同时检测蛇脂参黄软膏中槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱、氧化苦参碱、木兰花碱、盐酸黄柏碱、盐酸小檗碱、芦荟新苷 D、芦荟苷 B、芦荟苷 A 和土荆皮乙酸含量, 采用化学计量学挖掘影响蛇脂参黄软膏产品质量的差异标志物, 基于 GRA 法分析不同批次蛇脂参黄软膏各指标成分数据, 以相对关联度为测度, 对蛇脂参黄软膏综合质量进行评价。**结果** 槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱、氧化苦参碱、木兰花碱、盐酸黄柏碱、盐酸小檗碱、芦荟新苷 D、芦荟苷 B、芦荟苷 A 和土荆皮乙酸分别在 $0.47\sim 23.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $7.05\sim 352.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $4.28\sim 214.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $1.36\sim 68.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $13.65\sim 682.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $0.24\sim 12.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $0.36\sim 18.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $2.68\sim 134.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $2.85\sim 142.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $1.24\sim 62.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $1.96\sim 98.00\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $3.67\sim 183.50\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好 (r 均大于 0.999 0); 平均加样回收率在 96.75%~100.26% 之间, RSD 均小于 2.0% ($n=9$)。计算值与实测值之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。氧化苦参碱、苦参碱、盐酸小檗碱和芦荟苷 A 是影响蛇脂参黄软膏质量的差异标志物。12 个成分的相对关联度在 0.310 8~0.637 8 之间, 蛇脂参黄软膏质量存在一定差异。**结论** 所建立的 HPLC-QAMS 多组分定量与化学计量学和灰色关联度分析法相结合的方法便捷准确, 为蛇脂参黄软膏的质量控制和品质评价提供依据。

【关键词】 蛇脂参黄软膏; 高效液相色谱法; 一测多评法; 化学计量学; 灰色关联度分析法; 综合评价

Multi-component quantitative analysis and comprehensive quality evaluation of Shezhi Shenhuang ointment by HPLC-QAMS

Hong-Hua SHAO¹, Qun-Xing WANG¹, Hong-Yuan CHEN²

1. Department of Pharmacy, Jinhua Central Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

2. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Hong-Hua SHAO, Email: sicefy@163.com

【Abstract】Objective To establish a method for simultaneous determination of 12 components in Shezhi Shenhuang ointment, and to evaluate its comprehensive quality by

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202303012

基金项目: 金华市中医药科学技术研究计划项目 (2023KR01)

通信作者: 邵宏华, 主管药师, Email: sicefy@163.com

combining chemometrics and grey relational analysis (GRA). **Methods** With sophoridine as the internal reference substance, HPLC-QAMS method was used to simultaneously determine the contents of sophocarpine, matrine, oxysophocarpine, sophoridine, oxymatrine, magnoflorine, phellodendrine hydrochloride, berberine hydrochloride, aloeresin D, aloin B, aloin A and pseudolaric acid B in Shezhi Shenhuang ointment. Chemometrics was used to excavate differential markers affecting the product quality of Shezhi Shenhuang ointment. The compositional data of each index of different batches of Shezhi Shenhuang ointment was analyzed based on GRA method, the relative correlation degree was used as measure and the comprehensive quality of Shezhi Shenhuang ointment was evaluated. **Results** The linear ranges of sophocarpine, matrine, oxysophocarpine, sophoridine, oxymatrine, magnoflorine, phellodendrine hydrochloride, berberine hydrochloride, aloeresin D, aloin B, aloin A and pseudolaric acid B were $0.47\text{--}23.50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $7.05\text{--}352.50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $4.28\text{--}214.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $1.36\text{--}68.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $13.65\text{--}682.50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $0.24\text{--}12.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $0.36\text{--}18.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $2.68\text{--}134.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $2.85\text{--}142.50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $1.24\text{--}62.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $1.96\text{--}98.00\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and $3.67\text{--}183.50\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, respectively ($r>0.999\ 0$). The average recovery was between 96.75% and 100.26% ($RSD<2.0\%$, $n=9$). There were no significant differences between the calculated values and the measured values ($P>0.05$). The main components that distinguish the quality of Shezhi Shenhuang ointment were oxymatrine, matrine, berberine hydrochloride and aloin A. The relative correlation degree of 12 components were 0.310 8–0.637 8, and there were some differences in the quality of Shezhi Shenhuang ointment. **Conclusion** The established HPLC-QAMS multi-component quantitative method combined with chemometrics and GRA is convenient and accurate, which provides a basis for the quality control and quality evaluation of Shezhi Shenhuang ointment.

【Keywords】 Shezhi Shenhuang ointment; HPLC; QAMS; Chemometrics; GRA; Comprehensive evaluation

蛇脂参黄软膏由土荆皮、蛇脂、苦参、红参、黄柏、大黄、芦荟、薄荷脑和冰片组方而成，具有杀虫止痒、清热燥湿的作用，主要用于亚急性湿疹、手足体股癣湿热蕴肤证，症见红斑、丘疹、鳞屑伴有瘙痒^[1]。其现行标准仅采用 HPLC 法测定苦参碱含量，GC 法测定薄荷脑和龙脑含量，CNKI、VIP、WanFang Data 等中文文献数据库中均未检索到与其质量分析相关的文献。由于中药“多组分”的特点，在其质量评价过程中，检测单个或少数几个成分，难以有效评价其质量的优劣。多组分定量质控模式为中药质量快速准确的评价提供了良好途径，一测多评技术（QAMS）通过建立内参物（质稳、价廉、含量及出峰时间适中）与其他组分间的相对校正因子，实现多组分的同步检测^[2]，目前在中药及其制剂的定量控制中应用越来越广泛。化学计量学^[3]和灰色关联度分析（GRA）法^[4]均可以对各指标的综合评判值进行直观地表达，避免了人为判断，也越来越

多地用于中药及其制剂的质量评价研究中。本研究采用 HPLC-QAMS 法同时检测蛇脂参黄软膏中槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱、氧化苦参碱、木兰花碱、盐酸黄柏碱、盐酸小檗碱、芦荟新苷 D、芦荟苷 B、芦荟苷 A 和土荆皮乙酸含量，并运用化学计量学分析其特征化学成分，运用 GRA 法对其综合质量进行评价，以期为该制剂的整体质量评价提供借鉴。

1 仪器与试药

LC-20AD 型 HPLC 仪（日本岛津公司）；Waters e2695 型 HPLC 仪（美国沃特世科技公司）；色谱柱 Waters ODS C_{18} 柱、Dikma Platisil ODS 柱和 Heder ODS-2 C_{18} 柱，规格均为 $250\text{ mm}\times 4.6\text{ mm}$ ， $5\text{ }\mu\text{m}$ ；PL203 型电子天平（上海梅特勒-托利多仪器有限公司）；FQ-1024 型超声波清洗器（杭州法兰特超声波科技有限公司）。

土荆皮乙酸（批号：110880-201805，含量

98.1%)、苦参碱(批号:110805-202010,含量98.7%)、槐定碱(批号:110784-202207,含量98.2%)、盐酸黄柏碱(批号:111895-201805,含量94.9%)、氧化槐果碱(批号:111652-202202,含量93.1%)、氧化苦参碱(批号:110780-202210,含量92.8%)、槐果碱(批号:112052-202001,含量91.8%)、盐酸小檗碱(批号:110713-202015,含量85.9%)等对照品来源于中国食品药品检定研究院;木兰花碱、芦荟苷B、芦荟苷A、芦荟新苷D(批号分别为CFS202201、CFS202201、CFS202201、CFS202101,含量均 $\geq 98.0\%$)等对照品来源于武汉天植生物技术有限公司。乙腈(德国Merck公司)、磷酸(Fisher公司)均为色谱级,其余试剂为分析纯。蛇脂参黄软膏(规格:10 g/支;批号:A2010003、A2010008、A2011007、A2011013、A2105006、A21050022、A2106005、A21060091、A2207007、A2207008、A22090098、A22090099,编号S1~S12)来源于广东太安堂药业股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 外标法的建立与方法学验证

2.1.1 对照品溶液制备

精确称取各对照品适量,用70%甲醇制成每1 mL含槐果碱0.094 0 mg、苦参碱1.410 0 mg、氧化槐果碱0.856 0 mg、槐定碱0.272 0 mg、氧化苦参碱2.730 0 mg、木兰花碱0.048 0 mg、盐酸黄柏碱0.072 0 mg、盐酸小檗碱0.536 0 mg、芦荟新苷D 0.570 0 mg、芦荟苷B 0.248 0 mg、芦荟苷A 0.392 0 mg和土荆皮乙酸0.734 0 mg的混合对照品贮备液。再用70%甲醇精确稀释20倍配制对照品溶液,各成分含量:槐果碱($4.70 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、苦参碱($70.50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、氧化槐果碱($42.80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、槐定碱($13.60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、氧化苦参碱($136.50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、木兰花碱($2.40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、盐酸黄柏碱($3.60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、盐酸小檗碱($26.80 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、芦荟新苷D($28.50 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、芦荟苷B($12.40 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)、芦荟苷A($19.60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)和土荆皮乙酸($36.70 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$),即得。

2.1.2 供试品溶液与阴性样品溶液制备

精确称取蛇脂参黄软膏约1.0 g,置25 mL量

瓶中,用70%甲醇超声(功率:500 W,频率:40 kHz)提取45 min,放至室温后用70%甲醇定容,摇匀,过滤,续滤液即为供试品溶液。按蛇脂参黄软膏的处方比例分别制备缺苦参、缺黄柏、缺芦荟、缺土荆皮的4个阴性样品,按上述方法制备阴性样品溶液。

2.1.3 色谱条件

色谱柱:Waters ODS C_{18} (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm),柱温:30 $^{\circ}\text{C}$;流动相:乙腈-0.1%磷酸^[5-6],梯度洗脱(0~9 min, 20.0% 乙腈;9~24 min, 20.0% $\rightarrow$ 80.0% 乙腈;24~35 min, 80.0% $\rightarrow$ 55.0% 乙腈;35~47 min, 55.0% $\rightarrow$ 75.0% 乙腈;47~53 min, 75.0% $\rightarrow$ 40.0% 乙腈;53~60 min, 40.0% $\rightarrow$ 20.0% 乙腈);流速:1.0 mL $\cdot$ min $^{-1}$;进样量:10 μL ;检测波长:210 nm (0~25 min 检测槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱、氧化苦参碱)^[7-11]、280 nm (25~35 min 检测木兰花碱、盐酸黄柏碱、盐酸小檗碱)^[12-14]和254 nm (35~60 min 检测芦荟新苷D、芦荟苷B、芦荟苷A、土荆皮乙酸)^[15-18]。

2.1.4 专属性试验

精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液及“2.1.2”项下供试品溶液与阴性样品溶液各10 μL ,进样检测,记录色谱图见图1。结果显示蛇脂参黄软膏供试品溶液中12个成分与对照品保留时间一致,与相邻色谱峰分离度均 ≥ 1.5 ;理论板数按槐定碱计应不低于6 500;阴性样品在12个成分相对应的保留时间处无色谱峰出现。

2.1.5 线性关系考察

精密吸取“2.1.1”项下混合对照品贮备液适量,采用逐级稀释法用70%甲醇分别稀释4, 10, 20, 40, 100, 200倍,制得6个(I~VI)不同质量浓度的系列对照品工作溶液,依法测定,记录槐果碱等12个成分色谱峰峰面积,以峰面积积分值为纵轴,质量分数为横轴,进行线性回归,结果见表1。

2.1.6 精密度试验

取蛇脂参黄软膏(编号:S1)一份供试品溶液,在“2.1.3”项下色谱条件下重复进样6次,记录槐果碱等12个成分峰面积,得峰面积的RSD依次为1.42%, 0.96%, 1.01%, 1.36%, 0.64%, 1.59%, 1.38%, 1.15%, 1.12%, 1.35%, 1.21%, 1.22%($n=6$),表明仪器精密度良好。

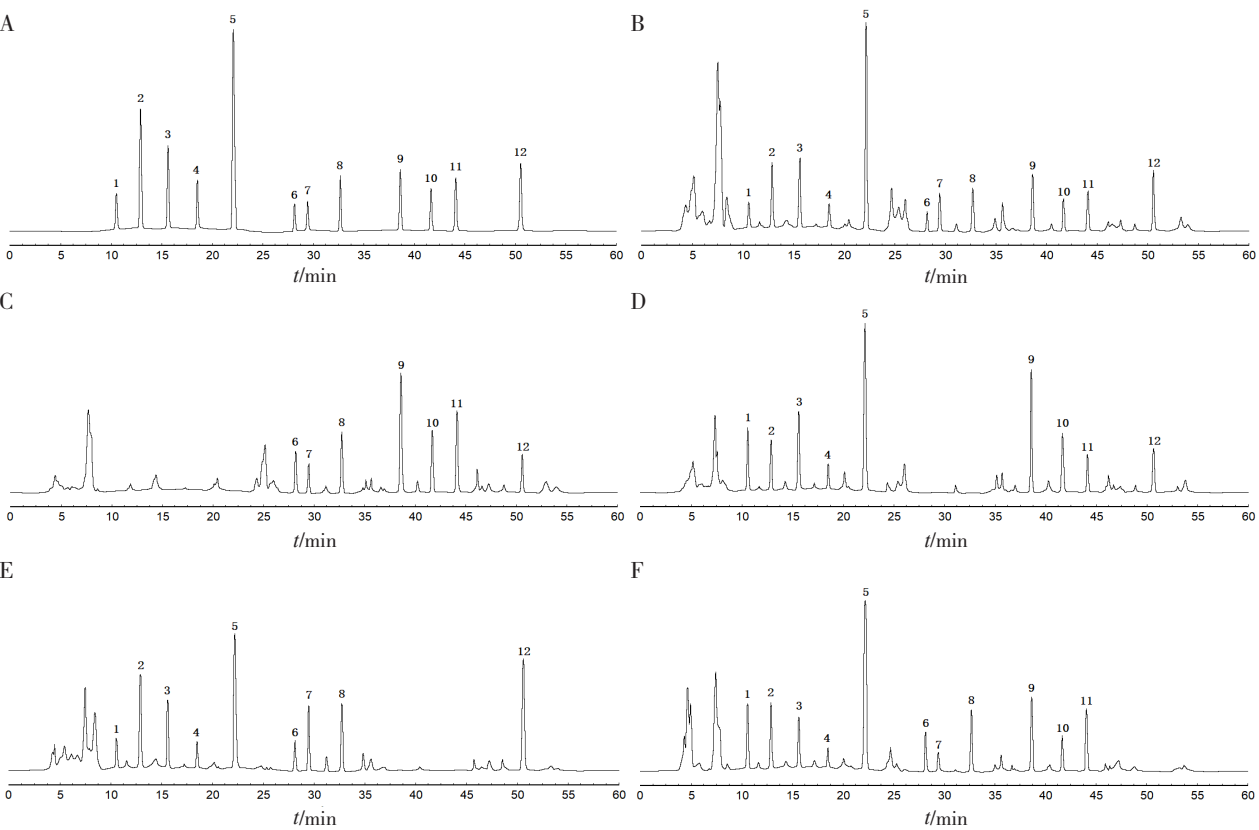


图1 混合对照品 (A)、蛇脂参黄软膏 (B)、缺苦参阴性样品 (C)、缺黄柏阴性样品 (D)、缺芦荟阴性样品 (E)、缺土荆皮阴性样品 (F) 的HPLC色谱图

Figure 1. HPLC chromatograms of mixed reference substances(A), Shezhi Shenhuang ointment(B), sample without sophorae flavescentis radix (C), sample without phellodendri chinensis cortex (D), sample without aloe (E) and sample without cortex pseudolaricis (F)

注：1.槐果碱；2.苦参碱；3.氧化槐果碱；4.槐定碱；5.氧化苦参碱；6.木兰花碱；7.盐酸黄柏碱；8.盐酸小檗碱；9.芦荟新苷D；10.芦荟苷B；11.芦荟苷A；12.土荆皮乙酸

表1 线性方程、相关系数及线性范围

Table 1. Linear equation, correlation coefficient and linear range

成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围 (μg · mL ⁻¹)
槐果碱	$Y=3.383\ 4\times 10^6X+293.1$	0.999 4	0.47~23.50
苦参碱	$Y=5.382\ 6\times 10^6X-851.9$	0.999 3	7.05~352.50
氧化槐果碱	$Y=5.733\ 5\times 10^6X+1\ 401.8$	0.999 6	4.28~214.00
槐定碱	$Y=3.598\ 5\times 10^6X-251.9$	0.999 4	1.36~68.00
氧化苦参碱	$Y=6.229\ 5\times 10^6X+2\ 123.5$	0.999 6	13.65~682.50
木兰花碱	$Y=1.738\ 4\times 10^6X-496.9$	0.999 3	0.24~12.00
盐酸黄柏碱	$Y=2.434\ 4\times 10^6X+726.4$	0.999 4	0.36~18.00
盐酸小檗碱	$Y=4.179\ 0\times 10^6X-1\ 306.6$	0.999 6	2.68~134.00
芦荟新苷D	$Y=4.620\ 5\times 10^6X+363.5$	0.999 3	2.85~142.50
芦荟苷B	$Y=3.039\ 1\times 10^6X+1\ 755.8$	0.999 5	1.24~62.00
芦荟苷A	$Y=4.446\ 2\times 10^6X-1\ 330.0$	0.999 3	1.96~98.00
土荆皮乙酸	$Y=5.068\ 0\times 10^6X+729.1$	0.999 5	3.67~183.50

2.1.7 稳定性试验

取一份蛇脂参黄软膏(编号:S1)供试品溶液,于制备后0,2,4,6,10,16,24 h进样,记录槐果碱等12个成分色谱峰峰面积,得峰面积的RSD值依次为1.39%,0.94%,1.08%,1.33%,0.67%,1.57%,1.39%,1.17%,1.23%,1.32%,1.24%,1.19%($n=7$),表明蛇脂参黄软膏供试品溶液24 h内稳定。

2.1.8 重复性试验

按“2.1.2”项方法平行制备6份蛇脂参黄软膏(编号:S1)供试品溶液,依法进样,记录槐果碱等成分色谱峰峰面积,用外标法计算含量,得各成分含量的RSD依次为1.56%,1.19%,1.28%,1.49%,0.82%,1.93%,1.86%,1.32%,1.37%,1.65%,1.38%,1.46%($n=6$),表明方法重复性良好。

2.1.9 加样回收率试验

取已知各成分含量的蛇脂参黄软膏(编号:S1)9份,每份精确称定0.5 g,均分成3组,分别加入0.8,1.0,1.2 mL混合对照品溶液(溶液含槐果碱 $0.0570\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、苦参碱 $0.9320\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、氧化槐果碱 $0.5610\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、槐定碱 $0.1520\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、氧化苦参碱 $1.8970\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、木兰花碱 $0.0290\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、盐酸黄柏碱 $0.0410\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、盐酸小檗碱 $0.3270\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、芦荟新苷D $0.3740\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、芦荟苷B $0.1420\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、芦荟苷A $0.2590\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和土荆皮乙酸 $0.3970\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$),按照“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,依法进样测定,计算回收率。结果12个成分的平均加样回收率分别为97.86%,97.98%,99.07%,98.72%,100.26%,96.75%,97.92%,98.22%,98.06%,96.86%,98.54%,98.65%,RSD分别为0.95%,1.24%,1.38%,1.41%,0.89%,1.44%,1.33%,1.75%,1.56%,1.53%,1.52%,1.41%($n=9$)。

2.2 HPLC-QAMS模式的建立

2.2.1 相对校正因子计算

精密吸取“2.1.5”项下6个混合对照品工作溶液进样检测,记录12个成分的峰面积,以槐定碱为内参比物质,按以下公式计算各成分的相对校正因子 $= (\rho_i \times A_s) / (\rho_s \times A_i)$,式中 ρ_i 表示内参比物质浓度, ρ_s 表示其他成分浓度, A_i 表示内参比物质峰面积, A_s 表示其他成分峰面积。结果槐定碱与槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、氧化

苦参碱、木兰花碱、盐酸黄柏碱、盐酸小檗碱、芦荟新苷D、芦荟苷B、芦荟苷A、土荆皮乙酸的相对校正因子均值分别为1.063 1,0.665 4,0.629 8,0.580 4,2.064 6,1.476 6,0.865 7,0.775 6,1.185 7,0.808 9和0.710 0(RSD均小于2.0%, $n=6$)。

2.2.2 相对校正因子耐用性考察

精密吸取“2.1.1”项下混合对照品溶液,依法进样检测12个成分的峰面积,以槐定碱为内参比物质,分别计算各成分在不同仪器(LC-20AD型和Waters e2695型)及色谱柱(Waters ODS C₁₈柱、Dikma Platisil ODS柱和Hedera ODS-2 C₁₈柱)条件下的相对校正因子均值分别为1.066 5,0.667 1,0.629 6,0.582 4,2.066 4,1.479 0,0.866 2,0.776 7,1.187 0,0.808 6和0.711 0(RSD均小于2.0%, $n=6$);采用Waters ODS C₁₈柱和LC-20AD型HPLC仪时不同流速(1.0 ± 0.2) mL $\cdot$ min⁻¹时的相对校正因子均值分别为1.064 4,0.666 4,0.629 0,0.580 8,2.065 1,1.474 7,0.865 1,0.774 3,1.184 6,0.808 1和0.708 2(RSD均小于2.0%, $n=3$),柱温(30 ± 5)℃条件下的相对校正因子均值分别为1.063 6,0.665 1,0.628 9,0.580 9,2.065 1,1.474 6,0.865 3,0.775 7,1.186 1,0.807 8和0.709 7(RSD均小于2.0%, $n=3$),表明相对校正因子耐用性良好。

2.2.3 色谱峰定位

记录“2.2.2”项下采用不同HPLC仪和色谱柱时各成分色谱峰的保留时间,以槐定碱为内参物,采用相对保留时间值法对色谱峰进行定位(表2)。结果显示RSD均小于2.0%($n=6$),表明相对保留时间值法可用于色谱峰定位。

2.3 外标法与HPLC-QAMS法含量测定比较

取12批蛇脂参黄软膏(编号:S1~S12),制成供试品溶液,依法进样,记录峰面积,分别运用外标(ESM)法和HPLC-QAMS法计算蛇脂参黄软膏中12个成分的含量。结果见表3。再运用SPSS 26.0软件对各成分两种方法所得结果进行配对样本 t 检验,结果表明HPLC-QAMS法计算值与ESM法实测值差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 蛇脂参黄软膏化学计量学质量评价

2.4.1 聚类分析

使用SPSS 26.0软件对12批蛇脂参黄软膏样品进行系统聚类分析(CA),以HPLC-QAMS法测定的12个成分含量为变量,以瓦尔德法采

用 Euclidean 距离 (d) 为测定相似度, 得 CA 图 (图 2)。当 $d=10$ 时, 12 批蛇脂参黄软膏聚为 3 类, 一类为 S6、S8、S5 和 S7, 一类为 S3、S4、S1 和 S2, 另一类为 S9、S11、S10 和 S12。

2.4.2 主成分分析

采用 SPSS 26.0 软件对 HPLC-QAMS 法测定的 12 批蛇脂参黄软膏的含量数据进行主成分分析 (PCA) 降维处理, 提取特征值大于 1 的特征根相应成分为主成分 (表 4)。结果显示前 2 个主成分累积方差贡献率达 92.338%, 满足主成分累计方差贡献率达 85% 的要求, 说明提取的 2 个主成分可以代表原始色谱峰峰面积的绝大部分信息。同时运用 SIMCA 14.1 软件对 HPLC-QAMS 法测定的 12 批蛇脂参黄软膏的含量数据建立 PCA 模型, 提取出 2 个主成分 R^2X 为 0.923, 大于 0.5, 表明模型稳定可靠, 进一步分析得 12 批蛇脂参黄软膏样品 PCA 得分图 (图 3)。由图 3 可知 S5、S8、S6 和 S7 位于得分图左下侧, S2、S4、S3 和 S1 位于得分图上半部分, S10、S9、S11 和 S12 位于得分图右下侧, 其结果与 CA 结果一致, 也验证了 CA 的分类结果。

2.4.3 正交偏最小二乘法-判别分析

为挖掘影响蛇脂参黄软膏样品组间差异的标志物, 将 HPLC-QAMS 法测定的 12 批蛇脂参黄软膏的含量数据导入 SIMCA 14.1 软件, 构建正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 的模型得分图, 结果见图 4。累积解释能力参数 $R^2X=0.929$, $R^2Y=0.866$, 均大于 0.8, 预测能力参数 $Q^2=0.783$, 大于 0.5, 表明构建的 OPLS-DA 模型稳定可靠, 可用来评价蛇脂参黄软膏多成分定量的模式识别方法。以变量重要性投影 (VIP) 大于 1 为依据, 筛选对分组结果产生较大影响的成分, 结果氧化苦参碱的 $VIP=1.820$, 苦参碱的 $VIP=1.675$, 盐酸小檗碱的 $VIP=1.144$, 芦荟苷 A 的 $VIP=1.037$, 表明这 4 个成分是影响蛇脂参黄软膏质量差异的标志物 (图 5)。

2.5 GRA质量评价模式的建立

2.5.1 原始数据矩阵规格化

GRA 通过度量变量的发展趋势相同或相异程度来衡量相关性。参考文献^[19]采用均值变换法对采用 HPLC-QAMS 法测定的 12 批蛇脂参黄软膏中 12 个成分的含量数据进行规格化处理, 得规格化处理矩阵, 见表 5。

表2 仪器及色谱柱对相对保留时间的影响 (n=6)

Table 2. Effects of instruments and chromatographic columns on relative retention time (n=6)

仪器	色谱柱	槐果碱	苦参碱	氧化槐果碱	氧化苦参碱	木兰花碱	盐酸黄柏碱	盐酸小檗碱	芦荟新苷D	芦荟苷B	芦荟苷A	土荆皮乙酸
LC-20AD	Waters ODS C ₁₈	0.566 8	0.694 4	0.842 7	1.192 9	1.519 3	1.590 5	1.765 6	2.086 1	2.249 3	2.382 8	2.730 0
	Dikma Platasil ODS	0.576 1	0.701 9	0.853 4	1.219 5	1.531 5	1.604 9	1.789 1	2.098 3	2.267 5	2.391 5	2.732 9
	Hedera ODS-2 C ₁₈	0.581 3	0.713 8	0.869 1	1.221 8	1.549 7	1.628 3	1.798 2	2.123 4	2.281 9	2.426 1	2.759 1
Waters e2695	Waters ODS C ₁₈	0.550 8	0.682 2	0.830 6	1.186 1	1.501 4	1.571 4	1.743 5	2.071 8	2.216 1	2.370 9	2.716 2
	Dikma Platasil ODS	0.559 1	0.691 7	0.841 9	1.189 6	1.513 6	1.586 1	1.762 9	2.093 5	2.257 8	2.389 4	2.728 0
	Hedera ODS-2 C ₁₈	0.568 4	0.703 2	0.865 3	1.193 5	1.530 2	1.624 7	1.786 4	2.107 7	2.274 2	2.394 6	2.746 3
平均值		0.567 1	0.697 9	0.850 5	1.200 6	1.524 3	1.601 0	1.774 3	2.096 8	2.257 8	2.392 6	2.735 4
RSD (%)		1.95	1.56	1.75	1.32	1.10	1.41	1.15	0.85	1.04	0.77	0.55

表3 蛇脂参黄软膏中12个成分含量测定结果 (mg · g⁻¹, n=3)

Table 3. Determination results of 12 components in Shezhi Shenhuang ointment (mg · g⁻¹, n=3)

成分	方法	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	t	P
槐定碱	ESM	0.318	0.300	0.248	0.241	0.182	0.191	0.208	0.167	0.376	0.393	0.447	0.411	—	—
	QAMS	0.107	0.123	0.113	0.129	0.091	0.092	0.094	0.086	0.157	0.155	0.176	0.151	0.114	0.910
槐果碱	ESM	0.107	0.123	0.113	0.129	0.091	0.092	0.094	0.086	0.157	0.155	0.176	0.151	0.114	0.910
	QAMS	0.104	0.120	0.115	0.130	0.089	0.090	0.092	0.087	0.153	0.159	0.171	0.147		
苦参碱	ESM	1.873	2.169	1.772	1.669	1.272	1.206	1.291	1.203	2.769	2.634	2.989	3.011	0.085	0.933
	QAMS	1.821	2.118	1.726	1.625	1.301	1.222	1.257	1.219	2.714	2.591	2.937	3.034		
氧化槐果碱	ESM	1.136	0.989	1.101	1.241	0.927	0.885	0.936	0.894	1.415	1.381	1.468	1.394	0.092	0.928
	QAMS	1.105	1.017	1.129	1.208	0.908	0.861	0.950	0.880	1.389	1.416	1.444	1.360		
氧化苦参碱	ESM	3.872	4.158	4.412	4.507	3.609	3.338	3.743	3.326	5.236	5.510	5.529	4.733	0.116	0.909
	QAMS	3.768	4.066	4.328	4.579	3.513	3.256	3.655	3.387	5.115	5.589	5.410	4.851		
木兰花碱	ESM	0.054	0.059	0.072	0.071	0.042	0.040	0.043	0.036	0.101	0.091	0.101	0.090	0.025	0.980
	QAMS	0.055	0.058	0.073	0.069	0.043	0.039	0.044	0.035	0.099	0.092	0.102	0.088		
盐酸黄柏碱	ESM	0.081	0.084	0.092	0.077	0.115	0.117	0.107	0.116	0.073	0.064	0.060	0.073	0.049	0.961
	QAMS	0.079	0.085	0.090	0.075	0.112	0.115	0.109	0.118	0.071	0.065	0.061	0.074		
盐酸小檗碱	ESM	0.652	0.807	0.715	0.778	0.531	0.359	0.546	0.408	0.694	0.482	0.629	0.468	0.007	0.994
	QAMS	0.635	0.814	0.732	0.762	0.517	0.364	0.560	0.397	0.709	0.495	0.612	0.477		
芦荟新苷D	ESM	0.738	0.766	0.873	0.806	0.672	0.644	0.751	0.692	1.116	0.989	1.084	1.003	0.002	0.998
	QAMS	0.719	0.780	0.857	0.824	0.654	0.627	0.734	0.675	1.147	0.972	1.111	1.032		
芦荟苷B	ESM	0.281	0.254	0.259	0.290	0.239	0.223	0.235	0.231	0.357	0.339	0.381	0.364	0.131	0.897
	QAMS	0.275	0.250	0.263	0.282	0.233	0.217	0.239	0.226	0.363	0.341	0.372	0.355		
芦荟苷A	ESM	0.525	0.601	0.594	0.629	0.362	0.309	0.355	0.401	0.421	0.611	0.487	0.336	0.064	0.950
	QAMS	0.511	0.589	0.581	0.642	0.365	0.301	0.359	0.394	0.430	0.599	0.495	0.328		
土荆皮乙酸	ESM	0.807	0.958	0.768	0.931	0.805	0.763	0.609	0.781	0.702	0.669	0.681	0.572	0.079	0.938
	QAMS	0.785	0.941	0.781	0.914	0.823	0.747	0.594	0.765	0.713	0.688	0.663	0.588		

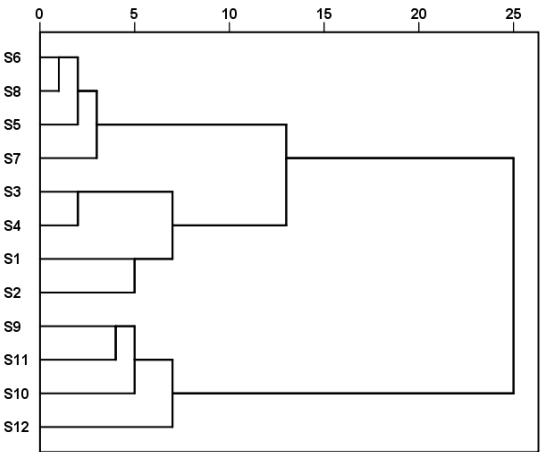


图2 12批样品CA图

Figure 2. Dendrogram for CA of 12 batches of samples

表4 蛇脂参黄软膏中主成分方差分析

Table 4. Analysis of variance of principal components in Shezhi Shenhuang ointment

主成分	特征值	方差贡献率 (%)	累积方差贡献率 (%)
1	8.809	73.406	73.406
2	2.272	18.932	92.338
3	0.354	2.949	95.287
4	0.268	2.231	97.518
5	0.182	1.513	99.031
6	0.062	0.520	99.551
7	0.022	0.181	99.732
8	0.014	0.117	99.849
9	0.012	0.099	99.947
10	0.005	0.045	99.992
11	0.001	0.008	100.000
12	-3.463 × 10 ⁻¹⁶	-2.886 × 10 ⁻¹⁵	100.000

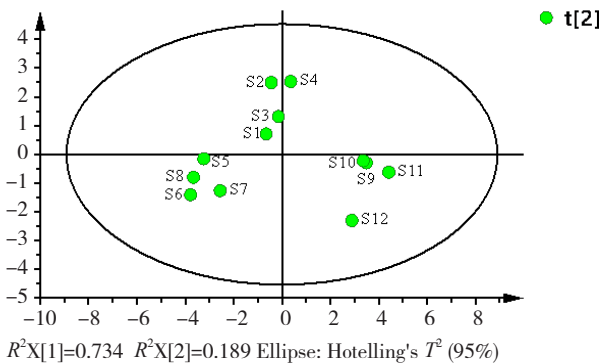


图3 12批蛇脂参黄软膏的PCA得分图

Figure 3. PCA score chart for 12 batches of Shezhi Shenhuang ointment

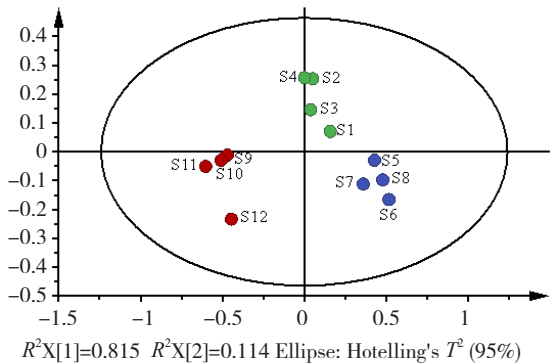


图4 12批蛇脂参黄软膏样品OPLS-DA模型得分图

Figure 4. Score chart of OPLS-DA model for 12 batches of Shezhi Shenhuang ointment

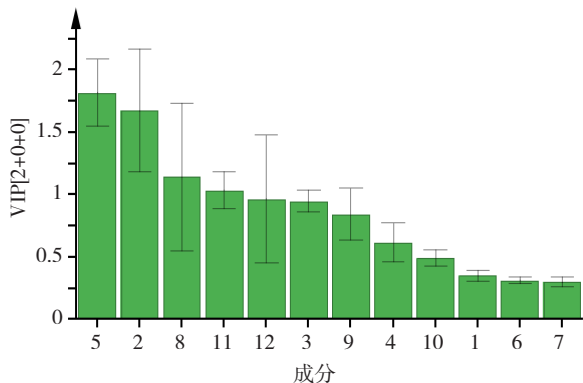


图5 12批蛇脂参黄软膏样品VIP图

Figure 5. VIP images of 12 batches of Shezhi Shenhuang ointment

2.5.2 参考序列关联系数计算

以 12 批蛇脂参黄软膏中各评价指标规格化处理后的最大值为最优参考序列，最小值为最差参考序列，由表 5 可知，最优参考序列为 1.408 6, 1.545 0, 1.267 9, 1.540 3, 1.301 9, 1.536 1, 1.344 0, 1.380 8, 1.358 5, 1.306 6, 1.377 1 和 1.254 3，最差参考序列为 0.716 6, 0.620 7, 0.756 0, 0.575 5, 0.758 4, 0.527 1, 0.694 8, 0.617 5, 0.742 6, 0.762 2, 0.645 6 和 0.783 8。按文献^[19]中的参考序列关联系数计算公式分别计算各评价单元与最优参考序列的关联系数以及与最差参考序列的关联系数，结果见表 6、表 7。

表5 蛇脂参黄软膏中12个组分含量数据规格化处理结果

Table 5. Normalization results of content data of 12 components of Shezhi Shenhuang ointment

编号	槐果碱	苦参碱	氧化槐果碱	槐定碱	氧化苦参碱	木兰花碱	盐酸黄柏碱	盐酸小檗碱	芦荟新苷D	芦荟苷B	芦荟苷A	土荆皮乙酸
S1	0.856 7	0.927 3	0.970 2	1.095 8	0.877 7	0.828 3	0.899 8	1.077 2	0.851 6	0.965 9	1.096 1	1.046 4
S2	0.988 5	1.078 5	0.893 0	1.033 8	0.947 1	0.873 5	0.968 1	1.380 8	0.923 8	0.878 1	1.263 4	1.254 3
S3	0.947 3	0.878 9	0.991 3	0.854 6	1.008 1	1.099 4	1.025 1	1.241 7	1.015 0	0.923 8	1.246 2	1.041 1
S4	1.070 8	0.827 5	1.060 7	0.830 5	1.066 6	1.039 2	0.854 2	1.292 6	0.976 0	0.990 5	1.377 1	1.218 3
S5	0.733 1	0.662 5	0.797 3	0.627 2	0.818 3	0.647 6	1.275 6	0.877 0	0.774 6	0.818 4	0.782 9	1.097 0
S6	0.741 4	0.622 3	0.756 0	0.658 2	0.758 4	0.587 3	1.309 8	0.617 5	0.742 6	0.762 2	0.645 6	0.995 7
S7	0.757 8	0.640 1	0.834 1	0.716 7	0.851 4	0.662 7	1.241 5	0.950 0	0.869 4	0.839 5	0.770 1	0.791 8
S8	0.716 6	0.620 7	0.772 7	0.575 5	0.788 9	0.527 1	1.344 0	0.673 5	0.799 5	0.793 8	0.845 1	1.019 7
S9	1.260 3	1.382 0	1.219 6	1.295 7	1.191 4	1.491 0	0.808 7	1.202 7	1.358 5	1.275 0	0.922 4	0.950 4
S10	1.309 7	1.319 4	1.243 3	1.354 2	1.301 9	1.385 5	0.740 3	0.839 7	1.151 2	1.197 8	1.284 9	0.917 1
S11	1.408 6	1.495 6	1.267 9	1.540 3	1.260 2	1.536 1	0.694 8	1.038 2	1.315 9	1.306 6	1.061 8	0.883 8
S12	1.210 9	1.545 0	1.194 1	1.416 3	1.130 0	1.325 3	0.842 8	0.809 2	1.222 3	1.246 9	0.703 6	0.783 8

表6 各评价单元与最优参考序列的关联系数

Table 6. The correlation coefficient between each evaluation unit and the optimal reference sequence

编号	槐果碱	苦参碱	氧化槐果碱	槐定碱	氧化苦参碱	木兰花碱	盐酸黄柏碱	盐酸小檗碱	芦荟新苷D	芦荟苷B	芦荟苷A	土荆皮乙酸
S1	0.385 3	0.428 0	0.462 3	0.520 4	0.390 5	0.416 2	0.422 2	0.557 0	0.377 9	0.444 1	0.565 5	0.530 9
S2	0.451 6	0.497 7	0.405 7	0.487 8	0.433 7	0.432 3	0.463 4	1.000 0	0.414 7	0.388 5	0.762 9	1.000 0
S3	0.428 6	0.409 6	0.480 6	0.413 0	0.480 5	0.536 0	0.504 4	0.732 9	0.472 7	0.415 6	0.736 4	0.524 6
S4	0.506 0	0.391 8	0.552 6	0.404 6	0.535 9	0.503 8	0.398 6	0.812 3	0.446 0	0.462 7	1.000 0	0.867 3
S5	0.338 7	0.343 7	0.352 3	0.345 7	0.359 8	0.362 2	0.826 0	0.431 0	0.345 3	0.358 0	0.381 0	0.599 3
S6	0.341 5	0.333 7	0.333 3	0.353 5	0.333 3	0.347 1	0.904 7	0.333 3	0.333 3	0.333 3	0.333 3	0.476 4
S7	0.347 1	0.338 1	0.371 1	0.369 4	0.376 3	0.366 1	0.760 0	0.469 8	0.386 4	0.368 2	0.376 0	0.337 2
S8	0.333 3	0.333 3	0.340 7	0.333 3	0.346 3	0.333 3	1.000 0	0.350 5	0.355 2	0.346 8	0.407 4	0.500 7
S9	0.700 0	0.739 3	0.841 2	0.663 5	0.710 9	0.917 9	0.377 5	0.681 8	1.000 0	0.896 0	0.445 8	0.436 3
S10	0.777 7	0.672 0	0.912 3	0.721 6	1.000 0	0.770 1	0.349 7	0.413 6	0.597 7	0.714 4	0.798 7	0.411 0
S11	1.000 0	0.903 4	1.000 0	1.000 0	0.867 0	1.000 0	0.333 3	0.527 0	0.878 5	1.000 0	0.537 0	0.388 4
S12	0.636 4	1.000 0	0.776 2	0.795 5	0.612 5	0.705 3	0.393 1	0.400 4	0.693 3	0.820 1	0.351 9	0.333 3

表7 各评价单元与最差参考序列的关联系数

Table 7. The correlation coefficient between each evaluation unit and the worst reference sequence

编号	槐果碱	苦参碱	氧化槐果碱	槐定碱	氧化苦参碱	木兰花碱	盐酸黄柏碱	盐酸小檗碱	芦荟新苷D	芦荟苷B	芦荟苷A	土荆皮乙酸
S1	0.711 8	0.601 2	0.544 4	0.481 1	0.694 9	0.626 2	0.612 9	0.453 6	0.738 6	0.572 0	0.448 1	0.472 5
S2	0.560 0	0.502 4	0.651 4	0.512 8	0.590 2	0.592 9	0.542 9	0.333 3	0.629 6	0.701 4	0.371 9	0.333 3
S3	0.600 0	0.641 6	0.521 0	0.633 5	0.521 1	0.468 5	0.495 6	0.379 4	0.530 6	0.627 5	0.378 5	0.477 6
S4	0.494 1	0.690 9	0.456 5	0.654 2	0.468 6	0.496 3	0.670 7	0.361 2	0.568 9	0.543 9	0.333 3	0.351 3
S5	0.954 5	0.917 1	0.861 1	0.903 2	0.819 4	0.807 2	0.358 5	0.595 3	0.905 9	0.828 9	0.727 1	0.428 9
S6	0.933 1	0.996 5	1.000 0	0.853 7	1.000 0	0.893 4	0.345 5	1.000 0	1.000 0	1.000 0	1.000 0	0.526 1
S7	0.893 6	0.959 7	0.766 2	0.773 6	0.745 0	0.788 2	0.372 5	0.534 4	0.708 3	0.778 8	0.746 0	0.967 1
S8	1.000 0	1.000 0	0.938 7	1.000 0	0.899 1	1.000 0	0.333 3	0.872 0	0.844 0	0.896 0	0.647 1	0.499 3
S9	0.388 9	0.377 7	0.355 7	0.401 1	0.385 6	0.343 6	0.740 3	0.394 7	0.333 3	0.346 8	0.569 2	0.585 4
S10	0.368 4	0.398 1	0.344 4	0.382 5	0.333 3	0.370 2	0.877 1	0.632 0	0.429 8	0.384 6	0.363 9	0.638 3
S11	0.333 3	0.345 6	0.333 3	0.333 3	0.351 3	0.333 3	1.000 0	0.475 7	0.349 4	0.333 3	0.467 7	0.701 7
S12	0.411 8	0.333 3	0.368 8	0.364 6	0.422 4	0.387 3	0.686 8	0.665 6	0.391 0	0.359 6	0.863 1	1.000 0

2.5.3 相对关联度计算

关联度为每批次蛇脂参黄软膏样品中 12 个组分关联系数的平均值，相对关联度位于 0~1 之间，数值越大，样品综合质量最优，反之越差。由表 6、表 7 可得被评价对象与最优参考序列关联度以及与最差参考序列关联度，采用相对关联度计算公式^[9]得 12 批蛇脂参黄软膏样品的相对关联度。以相对关联度大小为测度，对蛇脂参黄

软膏样品进行质量优劣排序，结果见表 8，12 批蛇脂参黄软膏样品相对关联度为 0.310 8~0.637 8，S11、S9、S10 和 S12 排名分别位于前 4 位，相对关联度为 0.545 9~0.637 8，S4、S2、S3 和 S1 排名位于中间位置，相对关联度为 0.441 5~0.530 5，S5、S7、S8 和 S6 排名位于后 4 位，相对关联度为 0.310 8~0.356 4。

表8 12批蛇脂参黄软膏相对关联度排序结果
Table 8. Ranking results of relative correlation degree of 12 batches of Shezhi Shenhuang ointment

编号	与最优参考序列关联度	与最差参考序列关联度	相对关联度	排序
S1	0.458 4	0.579 8	0.441 5	8
S2	0.561 5	0.526 8	0.515 9	6
S3	0.511 2	0.522 9	0.494 3	7
S4	0.573 5	0.507 5	0.530 5	5
S5	0.420 3	0.758 9	0.356 4	9
S6	0.396 4	0.879 0	0.310 8	12
S7	0.405 5	0.752 8	0.350 1	10
S8	0.415 1	0.827 5	0.334 1	11
S9	0.700 9	0.435 2	0.616 9	2
S10	0.678 2	0.460 2	0.595 7	3
S11	0.786 2	0.446 5	0.637 8	1
S12	0.626 5	0.521 2	0.545 9	4

3 讨论

在供试品预试验中，比较了超声法和加热回流法对蛇脂参黄软膏中槐果碱等 12 个成分提取率的影响。结果发现超声法提取率高、易操作。同时筛选了提取溶剂：50% 乙醇、无水乙醇、70% 甲醇、甲醇及提取时间：30，45，60 min，结果发现 70% 甲醇超声提取 45 min 为最佳。流动相在 HPLC 法中非常重要，在流动相预试验中，考察了乙腈 - 磷酸水溶液、甲醇 - 磷酸水溶液、乙腈 - 甲酸水溶液、甲醇 - 甲酸水溶液等体系，结果发现乙腈 -0.1% 磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱时，槐果碱等 12 个成分峰型对称、分离效果好，基线平稳，运行时间短。

蛇脂参黄软膏由土荆皮、苦参、红参、黄柏、大黄、芦荟、蛇脂、薄荷脑和冰片组方而成，方中土荆皮和苦参具有止痒杀虫兼清湿热的作用；红参补益元气；黄柏、大黄、芦荟则清热燥湿、杀虫；蛇脂解毒消肿、收敛生肌；薄荷脑和冰片清热止痛，方中多味药物被现代研究证实具备抗真菌止痒的作用^[20]。本研究选取苦参中活性成分槐果碱、苦参碱、氧化槐果碱、槐定碱和氧化苦参碱，黄柏中活性成分木兰花碱、盐酸黄柏碱和盐酸小檗碱，芦荟主要活性成分芦荟新苷 D、芦荟苷 B 和芦荟苷 A，土荆皮主要活性成分土荆皮乙酸为目标成分，建立了蛇脂参黄软膏 HPLC-QAMS 多组分定量控制方法，所建立的质控模式

操作便捷、结果准确。12 指标成分的含量检测结果显示不同批次间各指标成分含量存在一定差异，表明多组分定量控制方法的建立对稳定蛇脂参黄软膏整体质量具有一定的指导意义。化学计量学分析结果显示，12 批蛇脂参黄软膏聚为 3 类，各散点较为分散，表明各批次间质量差异较大，同时挖掘出氧化苦参碱、苦参碱、盐酸小檗碱和芦荟苷 A 可作为影响其产品质量差异的标志物。GRA 法利用各指标相对最优值作为参考序列，排除主观因素，为最终综合评价等级提供依据，GRA 模型综合评价结果显示 S9~S12 排序位于前 4 位，S1~S4 排序位于中间位置，S5~S8 排序位于后 4 位，这可能与生产过程所用的原药材质量有关，原药材质量一般与产地环境、采收季节、贮藏条件、炮制方法等相关，药企应该根据评价结果针对性地分析引起产品质量差异的根本原因，关注氧化苦参碱、苦参碱、盐酸小檗碱和芦荟苷 A 这 4 个成分对应的原药材质量，尽可能地缩小产品质量间的差距，提高产品质量。由于本研究用样品源于市场，样品数量较少，在后续研究中可再收集更多样品，进一步完善累积研究数据。

本研究采用多指标定量结合化学计量学及 GRA 方法对不同批次的蛇脂参黄软膏质量进行了综合评价，对 12 种指标成分进行了含量测定，直观评价了其品质的一致性，为蛇脂参黄软膏的质量控制提供了数据支撑。

参考文献

- 1 国家食品药品监督管理总局标准 YBZ00672014[S]. 2014.
- 2 闫艳, 杜晨晖. 一测多评法在中药质量控制中的应用及研究进展 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2022, 24(6): 2378-2387. [Yan Y, Du CH. Recent advances in quantitative analysis of multi-components by single marker on quality control of traditional Chinese medicine[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2022, 24(6): 2378-2387.] DOI: 10.11842/wst.20210430005.
- 3 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.
- 4 李力, 潘倩雯, 刘宏. 灰色关联度分析法在中药谱效学研究中的应用 [J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1581-1584. [Li L, Pan QW, Liu H. Application of grey correlation analysis in the study of spectrum-effect of traditional Chinese medicine[J]. China Pharmacy, 2018, 29(11): 1581-1584.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.11.33.
- 5 乔乐天, 刘源, 贾号, 等. HPLC 法测定抗妇炎胶囊中木兰花碱, 黄柏碱, 药根碱, 巴马汀, 小檗碱, 槐果碱, 苦参碱, 氧化槐果碱, 槐定碱和氧化苦参碱 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(12): 2502-2506. [Qiao LT, Liu Y, Jia H, et al. Determination of magnoliatine, phellodendrine, jatrorrhizine, palmatine, berberine, sophocarpine, matrine, oxysophocarpine, sophoridine, and oxymatrine in Kangfuyan Capsules[J]. Drugs & Clinic, 2021, 36(12): 2502-2506.] DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.006.
- 6 何艳, 袁志鹰, 夏新斌. HPLC 法同时测定金蝉止痒颗粒中 9 个成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(8): 1363-1370. [He Y, Yuan ZY, Xia XB. Simultaneous determination of nine constituents in Jinchan Zhiyang granules by HPLC[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2022, 42(8): 1363-1370.] DOI: 10.16155/j.0254-1793.2022.08.09.
- 7 樊晖, 龚伟, 刘勇明, 等. 基于熵权法和灰度关联法考察不同干燥方法对苦参中有效成分含量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(7): 34-38. [Fan H, Gong W, Liu YM, et al. Effects of different drying methods on contents of effective ingredients in Kushen (*Sophora flavescens*) by entropy weight and gray correlation method[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2022, 40(7): 34-38.] DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.07.009.
- 8 陈静, 王淑美, 孟江, 等. 一测多评法测定苦参中 5 种生物碱的含量 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1406-1410. [Chen J, Wang SM, Meng J, et al. Simultaneous quantitative analysis of five alkaloids in *Sophora flavescens* by multi-components assay by single marker[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(9): 1406-1410.] DOI: 10.4268/cjcm20130929.
- 9 常楚瑞, 陆平祝, 龙庆德, 等. 苦参不同炮制品生物总碱含量测定及 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(4): 14-17. [Chang CR, Lu PZ, Long QD, et al. Research on contents alkaloids and HPLC fingerprints of different processed *Sophora flavescens* Ait.[J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy, 2018, 27(4): 14-17.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-8517.2018.4.zgmzmjyzz201804006.
- 10 王昊天, 叶世芸, 殷少文, 等. 不同产地苦参中生物碱类含量测定及指纹图谱研究 [J]. 亚太传统医药, 2022, 18(2): 55-61. [Wang HT, Ye SY, Yin SW, et al. Content determination of alkaloids in *Sophora Flavescens* from different regions and study on fingerprint[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2022, 18(2): 55-61.] DOI: 10.11954/ytctty.202202011.
- 11 鉴志刚, 叶世芸, 殷少文, 等. 基于指纹图谱技术与主成分分析优化苦参中苦参总碱的提取条件 [J]. 亚太传统医药, 2021, 17(8): 39-44. [Jian ZG, Ye SY, Yin SW, et al. Optimizing the extraction conditions of the total alkaloids in *Sophora flavescens* based on fingerprint technology and principal component analysis[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2021, 17(8): 39-44.] DOI: 10.11954/ytctty.202108011.
- 12 廉莲, 万国盛, 贾伟利, 等. HPLC 同时测定黄柏中 6 种化学成分含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2): 94-97. [Lian L, Wan GS, Jia WL, et al. Simultaneous determination of six components in Huangbai by HPLC[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(2): 94-97.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2013.02.042.
- 13 肖芳, 翟丽杰, 柴劲. 一测多评法测定复方黄柏液涂

- 剂中 8 种活性成分[J]. 中国药师, 2019, 22(5): 955-959. [Xiao F, Zhai LJ, Chai J. Content determination of 8 active constituents in Fufang Huangbaiye paint by quantitative analysis of multi-components by single marker[J]. China Pharmacist, 2019, 22(5): 955-959.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.05.046.
- 14 李军鸽, 王永春, 孟珈同, 等. 黄连解毒汤中盐酸小檗碱, 黄芩苷, 黄柏碱, 栀子苷的含量测定[J]. 人参研究, 2021, 33(5): 19-24. [Li JG, Wang YC, Meng JT, et al. Determination of berberine hydrochloride, baicalin, ephedrine and gardeniside in Huanglian detoxification soup[J]. Ginseng Research, 2021, 33(5): 19-24.] DOI: 10.19403/j.cnki.1671-1521.2021.05.006.
- 15 严雅慧, 李淑萍, 热依木古丽·阿布都拉, 等. 芦荟的 HPLC 指纹图谱建立, 化学模式识别分析及其含量测定[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(3): 353-361. [Yan YH, Li SP, Abdula RHM, et al. Establishment of HPLC fingerprint, chemical pattern recognition analysis and content determination of aloe[J]. Natural Product Research and Development, 2021, 33(3): 353-361.] DOI: 10.16333/j.1001-6880.2021.3.001.
- 16 隋友乐, 朱爱军. 反相高效液相色谱法测定土荆皮药材中土荆皮乙酸含量的再探究[J]. 中国社区医师, 2019, 35(10): 10, 12. [Sui YL, Zhu AJ. Re-exploration on the determination of the content of pseudolaric acid in Cortex Pseudolarici by reversed-phase high performance liquid chromatography[J]. Chinese Community Doctors, 2019, 35(10): 10, 12.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-614x.2019.10.004.
- 17 张想旺, 隋友乐, 王春波, 等. 三种土荆皮乙酸醇提工艺的比较[J]. 实用医药杂志, 2014, 31(11): 1018-1020. [Zhang XW, Sui YL, Wang CB, et al. Comparison of three ethanol extraction processes of acetic acid from Vitis Cortex[J]. Journal of Practical Medicine and Pharmacy, 2014, 31(11): 1018-1020.] DOI: 10.14172/j.cnki.issn1671-4008.2014.11.034.
- 18 李晓翠, 苗爱东. 一测多评法测定复方土荆皮酊中 3 种二萜类成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 77-80. [Li XC, Miao AD. Quantitative method using one marker for simultaneous assay of three diterpenoids in Fufang Tujingpi ding[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(7): 77-80.] DOI: 10.11653/syfy2013170077.
- 19 范耀耀, 罗宇琴, 李国卫, 等. 基于灰色关联度分析与 TOPSIS 模型的不同产地射干标准汤剂质量评价[J]. 中药材, 2022, 45(3): 659-663. [Fan YY, Luo YQ, Li GW, et al. Quality evaluation of Shegan standard decoction from different producing areas based on grey correlation analysis and TOPSIS model[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2022, 45(3): 659-663.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2022.03.024.
- 20 邱馨锐. 蛇脂参黄软膏治疗浅部真菌病 IV 期临床观察[D]. 西安: 陕西中医药大学, 2021.

收稿日期: 2023 年 03 月 18 日 修回日期: 2023 年 06 月 20 日

本文编辑: 周璐敏 杨 燕