

小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的UPLC指纹图谱相关性研究



陈江平, 文 珊, 邓桂海, 莫秋怡, 施文婷, 邱彩月, 鲁 云

广东一方制药有限公司/广东省中药配方颗粒企业重点实验室（广东佛山 528244）

【摘要】目的 研究小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的超高效液相色谱（UPLC）指纹图谱相关性。**方法** 采用UPLC法建立15批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的指纹图谱，结合相似度评价、皮尔逊相关性分析、聚类分析（CA）、主成分分析（PCA）和正交偏最小二乘法-判别分析（OPLS-DA）对三者UPLC指纹图谱的相关性进行评价。**结果** 15批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）UPLC指纹图谱均确定了16个共有峰，并指认了14个峰；15批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的指纹图谱与相应对照指纹图谱的相似度均大于0.90，三者对照指纹图谱的相似度均大于0.88。皮尔逊相关性分析结果显示，有8个共有峰在小承气汤饮片（水煎液、颗粒）之间具有极显著正相关关系。CA表明小承气汤水煎液和颗粒性质更接近，PCA发现4个特征值均大于1的主成分，包含了原始数据88%的信息，OPLS-DA筛选出7个变量投影重要性值大于1的差异性标志物。**结论** 小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的主要化学成分组成具有一致性，可为小承气汤复方制剂的质量控制和临床使用提供数据支持。

【关键词】 小承气汤饮片（水煎液、颗粒）；超高效液相色谱指纹图谱；相关性

Study on the correlation between Xiaochengqitang pieces (decoction and granules) based on ultra high performance liquid chromatography fingerprint

CHEN Jiangping, WEN Shan, DENG Guihai, MO Qiuyi, SHI Wenting, QIU Caiyue, LU Yun

Guangdong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Formula Granule/Guangdong Yi Fang Pharmaceutical Co, Ltd, Foshan 528244, Guangdong Province, China

Corresponding author: LU Yun, Email: lainyzz2015@163.com

【Abstract】Objective To study the correlation of an ultra high performance liquid chromatography (UPLC) fingerprint of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules). **Methods** The UPLC method was used to establish the fingerprint of 15 batches of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules). The correlation of the three UPLC fingerprints was evaluated by similarity analysis, pearson correlation analysis, cluster analysis (CA), principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA). **Results** UPLC fingerprints of 15 batches of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules) determined 16 common peaks, and 14 peaks were identified. The similarity of the fingerprints of the 15 batches of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules) with the

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202209317

基金项目：佛山市核心技术公关项目（1920001000378）

通信作者：鲁云，硕士，副主任中药师，Email: lainyzz2015@163.com

corresponding control fingerprints was greater than 0.90, and the similarity of the three control fingerprints was greater than 0.88. The results of pearson correlation analysis showed that 8 common peaks in Xiaochengqitang pieces (decoction and granules) had a very significant positive correlation. The results of CA showed that the properties of Xiaochengqitang decoction and granules were more similar. The results of PCA showed that the principal components with 4 eigenvalues greater than 1 contained 88% of the information of the original data. OPLS-DA screened 7 differential markers with variable importance projection value greater than 1. **Conclusion** The main chemical compositions of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules) are consistent, which can provide data support for the quality control and clinical use of Xiaochengqitang compound preparation.

【Keywords】 Xiaochengqitang pieces (decoction and granules); Ultra high performance liquid chromatography fingerprint; Correlation

小承气汤收载于 2018 年国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录（第一批）》，出自汉代张仲景《伤寒论》，处方为“大黄四两（酒洗），厚朴二两（炙，去皮），枳实三枚（大者，炙）”^[1]。其组方明确、疗效确切，有轻下热结的功效，主要用于治疗阳明腑实轻证，具有扎实的临床应用基础。现代药理研究认为，小承气汤具有抗菌、保肝、降低血管通透性、泻下、促进胃蠕动、抗炎等作用，临床广泛应用于手术后肠梗阻、胃肠动力恢复和便秘等胃肠动力障碍性疾病，具有良好的临床疗效^[2-9]。

国家药品监督管理局发布的《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》^[10] 第三条提出，实施简化注册审批的经典名方制剂应当符合 7 项条件，其中明确“除汤剂可制成颗粒剂外，剂型应当与古代医籍记载一致”。小承气汤各味饮片加水煎煮得到水煎液，水煎液经浓缩、干燥、制粒得到颗粒，其有效成分的变化情况和传递规律尚无文献报道。中药指纹图谱能够获取详细的化学信息，可充分体现饮片提取、浓缩、干燥、制粒的整个生产过程中化学成分的改变^[11]，实现对小承气汤生产过程的质量控制与评价。目前，关于中药复方制剂的超高效液相色谱（ultra high performance liquid chromatograph, UPLC）指纹图谱研究主要集中于制剂产品的质量标准的标准研究^[12-14]，缺乏对饮片、水煎液及颗粒指纹图谱的相关性研究，且分析方法多局限于相似度评价。2021 年国家药品监督管理局发布的《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则（试行）》^[15] 指出：应采用指标成分的含量、指纹 /

特征图谱等指标，对中试规模以上生产的中间体、制剂及所用的药材、饮片进行相关性研究，并与基准样品进行质量对比，说明生产全过程的量质传递情况。根据研究结果确定药材、饮片、中间体、制剂的关键质量属性和质量标准的质控指标，合理确定其波动范围。本研究建立小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的 UPLC 指纹图谱，考察三者间的相关性和差异性，以为小承气汤复方制剂生产过程的质量控制提供参照。

1 材料

1.1 主要仪器

Shimadzu LC-40 型高效液相色谱仪（日本岛津公司）；XP 26 型百万分之一天平和 ME 204E 型万分之一天平（瑞士梅特勒-托利多公司）；Milli-Q Direct 型超纯水系统（德国默克公司）；SODA-12 型喷雾干燥仪（上海大川原干燥设备有限公司）；LGS 20 型干法制粒机（南京迦南科技有限公司）；JJ 2000B 型百分之一天平（常熟市双杰测试仪器厂）；TC-15 型套式恒温器（海宁市新华医疗器械厂）；YRE-501 型旋转蒸发仪和 DLSB-5/20 型低温冷却液循环泵（巩义市予华仪器有限责任公司）。

1.2 主要药品与试剂

芦荟大黄素（批号：110795-201710，纯度 98.3%）、大黄酸（批号：110757-201607，纯度 99.3%）、和厚朴酚（批号：110730-201915，纯度 99.8%）、厚朴酚（批号：110729-201714，纯度 100%）、大黄素（批号：110756-201913，纯度 96.0%）、大黄酚（批号：110796-201621，

纯度 99.4%)、大黄素甲醚(批号: 110758-201817, 纯度 99.2%)、柚皮苷(批号: 110722-201815, 纯度 91.7%)、新橙皮苷(批号: 111857-201804, 纯度 99.4%)等对照品均购自中国食品药品检定研究院; 芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷(批号: 17103003, 纯度 98.0%)对照品购自成都普菲德生物技术有限公司; 大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷(批号: 4839-60-5, 纯度 98.0%)对照品购自上海诗丹德标准技术服务有限公司; 大黄酚-8-O-葡萄糖苷(批号: CFS201902, 纯度 99.0%)对照品购自武汉天植生物技术有限公司; 大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷(批号: wkq18082803, 纯度 98.0%)、川陈皮素(批号: wkq20031701, 纯度 98.0%)对照品均购自四川省维克奇生物科技有限公司; 甲醇为色谱纯(德国 Merck 公司); 磷酸为色谱纯(天津市科密欧化学试剂有限公司); 水为超纯水; 其余试剂均为分析纯。

试验用大黄、姜厚朴、麸炒枳实饮片对应的药材产地信息见表 1, 经广东一方制药有限公司魏梅主任药师鉴定, 药材的基原分别为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根和根茎, 木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* Rehd. et Wils. 的干燥干皮、根皮及枝皮, 芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥幼果, 均符合《中国药典(2020年版)》一部各品种项下相关规定。水煎液样品(编号: J1~J15)、颗粒样品(编号: P1~P15)分别由 15 批组合饮片(编号: X1~X15)一一对应制备, 制备方法如下: 取大黄饮片、姜厚朴饮片、麸炒枳实饮片适量, 参照《伤寒论》中小承气汤的煎煮方法, 加饮片总量 7 倍的水, 加热煎煮至药液量约为饮片总量的 2 倍, 煎液用 350 目筛网滤过, 得小承气汤水煎液。取水煎液减压低温浓缩(60~80 °C, -0.1 MPa)至相对密度为 1.03~1.06 的清膏, 加辅料适量, 喷雾干燥, 再加其余辅料适量, 制粒, 得小承气汤颗粒, 每 1 g 颗粒相当于饮片 6 g。

表 1 试验用小承气汤饮片对应药材的产地

Table 1. Places of production medicinal materials of Xiaochengqitang pieces for experiment

饮片编号	大黄	姜厚朴	麸炒枳实
X1	甘肃省陇南市礼县洮坪乡	湖北省恩施市利川市柏杨坝镇	江西省九江市武宁县宋溪镇田墩村
X2	甘肃省陇南市武都区城关镇	湖南省邵阳市邵东县康桥镇	湖南省益阳市沅江市马公铺乡
X3	四川省绵阳市北川县擂鼓镇胜利村	湖北省恩施市利川市忠路镇	江西省九江市武宁县宋溪镇
X4	甘肃省陇南市礼县城关镇	湖南省邵阳市邵东县流泽镇	江西省九江市武宁县鲁溪镇坑背村
X5	甘肃省陇南市宕昌县理川镇	四川省雅安市汉源县九襄镇	湖南省益阳市沅江市莲子塘乡
X6	四川省绵阳市北川县小坝乡沙坪村	湖南省邵阳市邵东县廉桥镇	江西省吉安市新干县三湖镇街仔上村
X7	甘肃省陇南市宕昌县阿坞乡	四川省绵阳市北川县擂鼓镇田坪村	江西省宜春市樟树市刘公庙镇
X8	甘肃省陇南市礼县龙林乡铨水乡	湖北省恩施市利川市凉务乡	江西省吉安市新干县三湖镇吴家村
X9	甘肃省陇南市礼县桥头乡	四川省雅安市汉源县富泉集镇	江西省吉安市新干县三湖镇砚州村
X10	甘肃省陇南市武都区马营乡	四川省雅安市汉源县九襄镇	湖南省益阳市沅江市新湾镇
X11	四川省绵阳市北川县永安镇向阳村	湖南省邵阳市邵东县团山镇	江西省宜春市樟树市临川镇
X12	四川省绵阳市北川县擂鼓镇田坪村	湖北省恩施市利川市元堡乡	江西省九江市武宁县宋溪镇大坪村
X13	四川省绵阳市北川县永安镇平桥村	湖南省邵阳市邵东县砂石镇	江西省宜春市樟树市黄岗镇
X14	甘肃省陇南市宕昌县哈达铺镇	四川省绵阳市北川县禹里乡湔江村	湖南省益阳市沅江市三眼塘镇
X15	甘肃省陇南市礼县洮坪乡	湖北省恩施市利川市柏杨坝镇	江西省九江市武宁县宋溪镇田墩村

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Waters CORTECS T3 柱(150 mm × 2.1 mm, 1.6 μm); 流动相: 甲醇(A)-0.1%磷酸水溶液(B), 梯度洗脱(0~5 min, 3%→21%A;

5~20 min, 21%→36%A; 20~32 min, 36%→50%A; 32~42 min, 50%→62%A; 42~50 min, 62%→85%A; 50~60 min, 85%→95%A; 60~62 min, 95%→3%A; 62~65 min, 3%A); 流速: 0.2 mL/min; 柱温: 30 °C; 检测波长: 260 nm; 进样量: 1 μL^[16]。

2.2 对照品溶液的制备

分别取芦荟大黄素-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、柚皮苷、新橙皮苷、大黄酚-1-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素、川陈皮素、大黄酸、和厚朴酚、厚朴酚、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚对照品适量，精密称定，加甲醇制成每 1 mL 分别含 14.102 5, 142.111 4, 151.525 4, 20.575 4, 19.652 2, 15.674 1, 10.425 5, 12.735 4, 24.912 0, 14.715 4, 26.525 7, 8.535 2, 14.265 2, 9.633 2 μ g 的混合对照品溶液，即得。

2.3 供试品溶液的制备

2.3.1 小承气汤饮片供试品溶液

取小承气汤饮片粉末(过三号筛)约 0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 80% 甲醇 25 mL, 密塞, 称定重量, 超声处理(功率: 200 W, 频率: 50 kHz) 30 min, 取出, 放冷, 再称定重量, 用 80% 甲醇补足减失的重量, 摇匀, 滤过; 取续滤液, 即得饮片供试品溶液。

2.3.2 小承气汤水煎液供试品溶液

取小承气汤水煎液 2 mL, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 8 mL, 密塞, 按“2.3.1”项下制备方法, 自“称定重量”起, 依法制备, 即得水煎液供试品溶液。

2.3.3 小承气汤颗粒供试品溶液

取小承气汤颗粒约 0.5 g, 研细, 精密称定, 按“2.3.1”项下制备方法, 自“置具塞锥形瓶中”

起, 依法制备, 即得颗粒供试品溶液。

2.4 方法学考察

2.4.1 专属性试验

分别精密吸取空白溶剂(甲醇)、供试品溶液和“2.2”项下混合对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件测定, 记录色谱图(图 1)。小承气汤饮片(水煎液、颗粒)供试品溶液色谱与对照品溶液色谱在相同保留时间处有相应色谱峰, 且空白溶剂无干扰, 表明该方法专属性良好。

2.4.2 精密度试验

精密吸取“2.2”项下混合对照品溶液, 按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 计算各色谱峰峰面积的 *RSD*, 结果均小于 1% ($n=6$), 表明仪器精密度良好。

2.4.3 重复性试验

取小承气汤饮片(编号: X6)适量, 精密称定, 按“2.3.1”项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 按“2.1”项下色谱条件测定, 计算各色谱峰峰面积的 *RSD*, 结果均小于 3% ($n=6$), 表明该方法重复性良好。

2.4.4 稳定性试验

取小承气汤饮片(编号: X6)适量, 精密称定, 按“2.3.1”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件分别在 0, 2, 4, 8, 16, 24 h 测定, 计算各色谱峰峰面积的 *RSD*, 结果均小于 3% ($n=6$), 表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

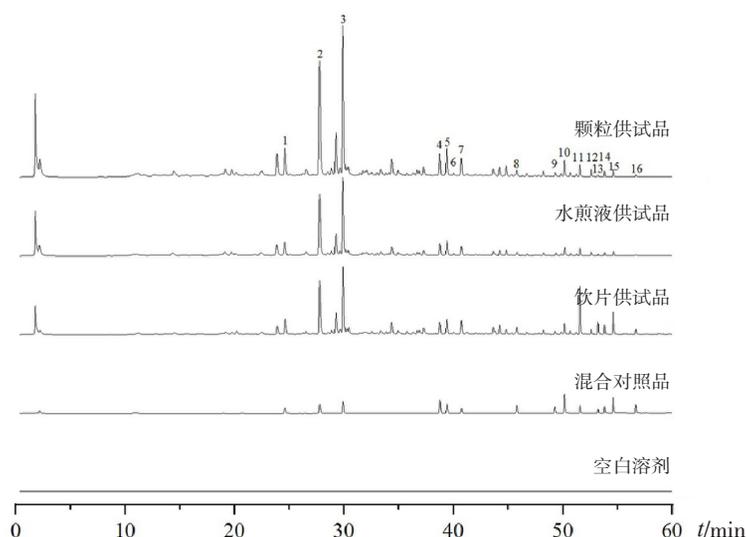


图 1 专属性试验 UPLC 色谱图

Figure 1. UPLC chromatogram of specificity test

注: 1: 芦荟大黄素-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷; 2: 柚皮苷; 3: 新橙皮苷; 4: 大黄酚-1-*O*- β -*D*-葡萄糖苷; 5: 大黄酚-8-*O*-葡萄糖苷; 7: 大黄素-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷; 8: 芦荟大黄素; 9: 川陈皮素; 10: 大黄酸; 11: 和厚朴酚; 13: 厚朴酚; 14: 大黄素; 15: 大黄酚; 16: 大黄素甲醚。

2.5 UPLC指纹图谱的建立与评价

2.5.1 指纹图谱的建立

按“2.3”项下方法分别制备 15 批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）供试品溶液，按“2.1”项下色谱条件测定，记录色谱图。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（2012 版）》对色谱图进行匹配，分别得到小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的指纹图谱共有模式，同时分别生成小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的对照指纹图谱（R1、R2、R3），如图 2~4 所示。小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的指纹图谱均确定了 16 个共有峰，通过与对照品图谱对比，确定 1 号峰为芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、2 号峰为柚皮苷、3 号峰为新橙皮苷、4 号峰为大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷、5 号峰为大黄酚-8-O-葡萄糖苷、7 号峰为大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、8 号峰为芦荟大黄素、9 号峰为川陈

皮素、10 号峰为大黄酸、11 号峰为和厚朴酚、13 号峰为厚朴酚、14 号峰为大黄素、15 号峰为大黄酚、16 号峰为大黄素甲醚。

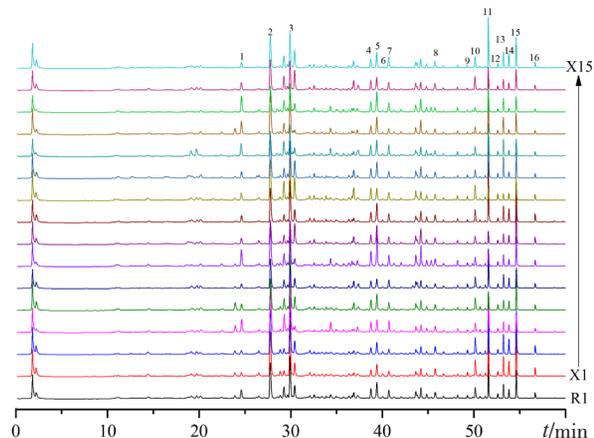


图2 小承气汤饮片UPLC指纹图谱堆叠图

Figure 2. UPLC fingerprint stack of Xiaochengqitang pieces

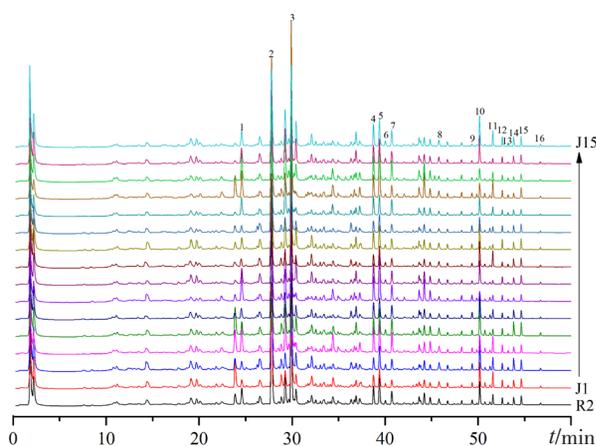


图3 小承气汤水煎液UPLC指纹图谱堆叠图

Figure 3. UPLC fingerprint stack of Xiaochengqitang decoction

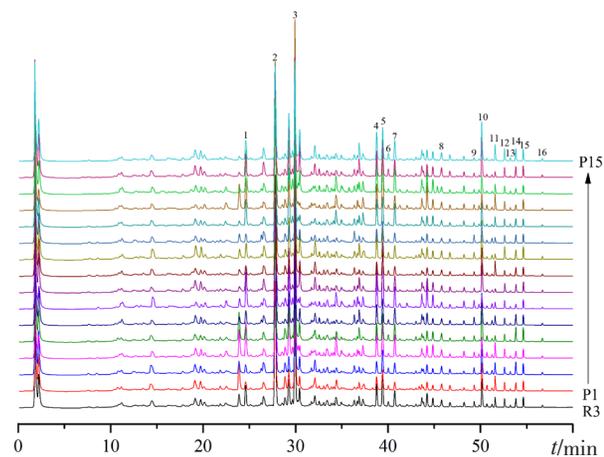


图4 小承气汤颗粒UPLC指纹图谱堆叠图

Figure 4. UPLC fingerprint stack of Xiaochengqitang granules

2.5.2 相似度评价

将 15 批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的 UPLC 指纹图谱数据文件导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012 版）》软件，分别计算各批次小承气汤饮片（水煎液、颗粒）指纹图谱与其对照指纹图谱的相似度，结果见表 2。不同批次小承气汤饮片、水煎液和颗粒的指纹图谱与相应对照指纹图谱的相似度范围分别为 0.922~0.989、0.951~0.998 和 0.948~0.998，均大于 0.90，表明 15 批小承气汤的饮片质量较稳定，且各批次小承气汤水煎液、颗粒的质量和生产工艺均较稳定。

2.5.3 对照指纹图谱的比较

以对照指纹图谱 R1、R2 和 R3 生成的对照指纹图谱 R 作为参照图谱，对三者对照指纹图谱的相似度进行评价，结果见图 5 和表 3。小承气汤饮片的 16 个共有峰在水煎液和颗粒中均有体现，且水煎液和颗粒的对照指纹图谱相似度为 1.000，表明小承气汤水煎液和颗粒在化学成分种类上具有一致性。

2.6 共有峰的相关性研究

不同批次小承气汤饮片的 UPLC 指纹图谱中各共有峰的峰面积有所差异，这与不同批次小承气汤饮片的质量有关，也是导致小承气汤

水煎液和颗粒中 UPLC 指纹图谱共有峰峰面积差异的原因。为确保小承气汤水煎液和颗粒质量的稳定，应严格把控小承气汤饮片的质量。采用 SPSS 20.0 软件分别对 15 批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的 UPLC 指纹图谱中各共有峰的峰面积值进行皮尔逊相关分析^[17]，采用双侧检验，结果见表 4。小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的峰 1（芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖

苷）、峰 2（柚皮苷）、峰 3（新橙皮苷）、峰 5（大黄酚-8-O-葡萄糖苷）、峰 7（大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷）、峰 9（川陈皮素）、峰 10（大黄酸）和峰 11（和厚朴酚）均具有极显著正相关性，峰 4（大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷）和峰 14（大黄素）具有显著正相关性。小承气汤水煎液与颗粒的 16 个共有峰均具有极显著正相关性。

表2 15批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的相似度评价结果

Table 2. Similarity evaluation results of 15 batches of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules)

饮片编号	相似度	水煎液编号	相似度	颗粒编号	相似度
X1	0.981	J1	0.951	P1	0.948
X2	0.981	J2	0.994	P2	0.992
X3	0.983	J3	0.998	P3	0.998
X4	0.922	J4	0.958	P4	0.956
X5	0.969	J5	0.985	P5	0.986
X6	0.957	J6	0.983	P6	0.984
X7	0.931	J7	0.988	P7	0.989
X8	0.972	J8	0.994	P8	0.993
X9	0.965	J9	0.997	P9	0.997
X10	0.977	J10	0.980	P10	0.980
X11	0.977	J11	0.990	P11	0.991
X12	0.981	J12	0.996	P12	0.996
X13	0.954	J13	0.957	P13	0.957
X14	0.989	J14	0.992	P14	0.994
X15	0.978	J15	0.983	P15	0.985
R1	1.000	R2	1.000	R3	1.000

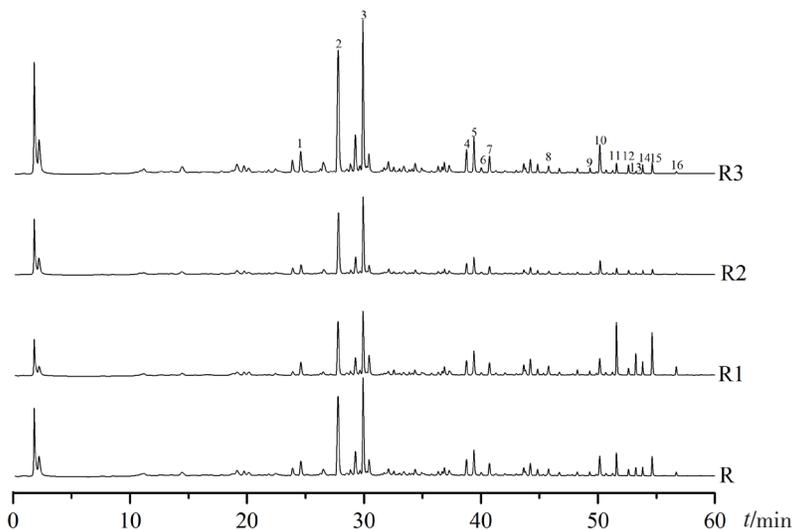


图5 小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的对照指纹图谱

Figure 5. Control fingerprint of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules)

表3 小承气汤饮片（水煎液、颗粒）对照指纹图谱的相似度

Table 3. Similarity evaluation results of the fingerprint of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules)

名称	饮片R1	水煎液R2	颗粒R3	对照指纹图谱R
饮片R1	1.000	0.885	0.885	0.933
水煎液R2	0.885	1.000	1.000	0.993
颗粒R3	0.885	1.000	1.000	0.993
对照指纹图谱R	0.933	0.993	0.993	1.000

表4 皮尔逊相关分析结果

Table 4. Results of Pearson correlation analysis

峰号	饮片与水煎液	饮片与颗粒	水煎液与颗粒
芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	0.906**	0.930**	0.979**
柚皮苷	0.895**	0.897**	0.914**
新橙皮苷	0.957**	0.725**	0.822**
大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷	0.575*	0.640*	0.948**
大黄酚-8-O-葡萄糖苷	0.643**	0.700**	0.967**
峰6	0.088	-0.096	0.879**
大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	0.702**	0.753**	0.942**
芦荟大黄素	0.156	0.049	0.749**
川陈皮素	0.893**	0.775**	0.931**
大黄酸	0.832**	0.754**	0.912**
和厚朴酚	0.796**	0.747**	0.973**
峰12	0.415	0.364	0.887**
厚朴酚	0.474	0.440	0.958**
大黄素	0.669**	0.615*	0.893**
大黄酚	0.336	0.062	0.730**
大黄素甲醚	0.207	0.028	0.697**

注：*在0.05水平上显著相关，**在0.01水平上显著相关。

2.7 聚类分析

采用 SPSS 20.0 软件，以 15 批小承气汤饮片、水煎液、颗粒共 45 个样品的指纹图谱中 16 个特征峰的峰面积占比值作为变量进行聚类分析（cluster analysis, CA），结果见图 6。结果表明，小承气汤水煎液和颗粒聚为一类，说明水煎液与颗粒的内在成分含量更为接近；除 X1 和 X4 外，小承气汤饮片聚为一类。

2.8 主成分分析

采用 SPSS 20.0 软件对 15 批小承气汤饮片、水煎液及颗粒各共有峰的峰面积占比值进行主成分分析（principal component analysis, PCA），计算得特征根和贡献率，结果见表 5 和表 6。主成分 1 的特征值为 6.722，方差贡献率为

42.015%，载荷较高的峰有柚皮苷、新橙皮苷、芦荟大黄素、和厚朴酚、厚朴酚、大黄素、大黄酸、大黄素甲醚，表明这 8 个成分主要反映主成分 1 的信息；主成分 2 的特征值为 3.843，方差贡献率为 24.017%，载荷较高的峰有芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷、大黄酚-8-O-葡萄糖苷、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷，表明这 4 个成分主要反映主成分 2 的信息；主成分 3 的特征值为 2.395，方差贡献率为 14.966%，载荷较高的峰有峰 6、大黄酸、峰 12，表明这 3 个成分主要反映主成分 3 的信息；主成分 4 的特征值为 1.168，方差贡献率为 7.3%，载荷较高的峰有川陈皮素，表明其主要反映主成分 4 的信息。

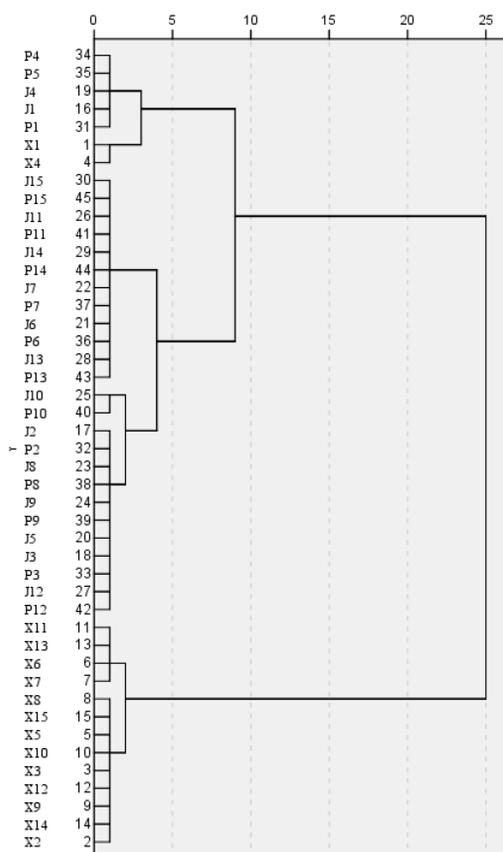


图6 小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的CA树状图
Figure 6. CA dendrogram of Xiaochengqitangtang pieces (decoction and granules)

表5 PCA方差总解释

Table 5. General explanation of variance of PCA

成分	特征根	方差贡献率 (%)	累积方差贡献率 (%)
1	6.722	42.015	42.015
2	3.843	24.017	66.032
3	2.395	14.966	80.998
4	1.168	7.300	88.298
5	0.471	2.942	91.239
6	0.428	2.674	93.913
7	0.397	2.483	96.396
8	0.249	1.558	97.954
9	0.133	0.832	98.786
10	0.076	0.477	99.263
11	0.046	0.290	99.553
12	0.035	0.221	99.774
13	0.023	0.141	99.915
14	0.008	0.049	99.964
15	0.006	0.036	100
16	0.000	0.000	100

表6 各成分因子载荷矩阵

Table 6. Load matrix of each component factor

峰号	成分1	成分2	成分3	成分4
芦荟大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	0.088	0.932	-0.263	-0.048
柚皮苷	-0.853	0.050	0.010	0.351
新橙皮苷	-0.782	-0.421	-0.015	-0.238
大黄酚-1-O-β-D-葡萄糖苷	0.229	0.930	0.191	0.146
大黄酚-8-O-葡萄糖苷	0.244	0.833	-0.250	0.007
峰6	-0.314	0.158	0.831	-0.242
大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	0.418	0.767	0.162	0.042
芦荟大黄素	0.924	-0.054	0.216	0.008
川陈皮素	0.002	-0.423	-0.156	0.842
大黄酸	-0.174	-0.131	0.957	-0.001
和厚朴酚	0.815	-0.285	-0.213	-0.177
峰12	0.486	0.212	0.581	0.393
厚朴酚	0.916	-0.174	-0.180	-0.089
大黄素	0.773	-0.400	0.328	-0.012
大黄酚	0.931	-0.236	-0.018	-0.003
大黄素甲醚	0.950	-0.221	0.018	0.029

2.9 正交偏最小二乘法-判别分析

采用SIMCA 14.1软件，对15批小承气汤饮片、水煎液及颗粒各共有峰的峰面积占比值进行正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal partial least squares method-discriminant analysis, OPLS-DA)^[18]，结果见图7和图8。由模型参数可知，数据矩阵的模型解释率 R^2X (cum)为0.708，模型预测参数 Q^2 为0.872，均大于0.50，

表明该数学模型稳定可靠。45批样品可分成3类，其中水煎液和颗粒较接近，与聚类分析和主成分分析结果一致。表明小承气汤饮片经提取后，水溶性成分均大量溶出。以变量重要性投影(variable importance projection, VIP)值>1为提取标准，结果表明大黄素甲醚、大黄酚、芦荟大黄素、厚朴酚、峰12、柚皮苷、和厚朴酚是影响分类的主要标志性成分。

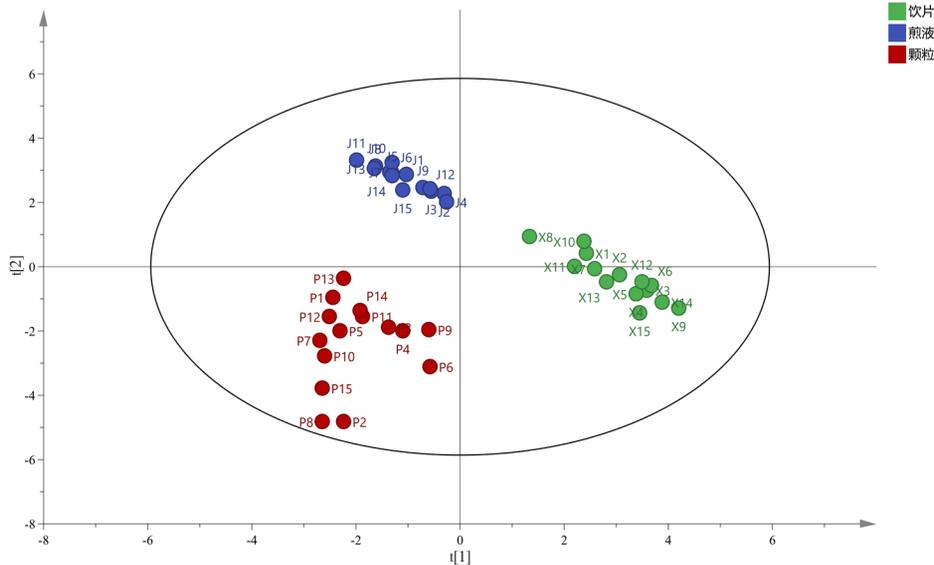


图7 15批小承气汤饮片(水煎液、颗粒) OPLS-DA分析得分图

Figure 7. OPLS-DA score of 15 batches of Xiaochengqitang pieces (decoction and granules)

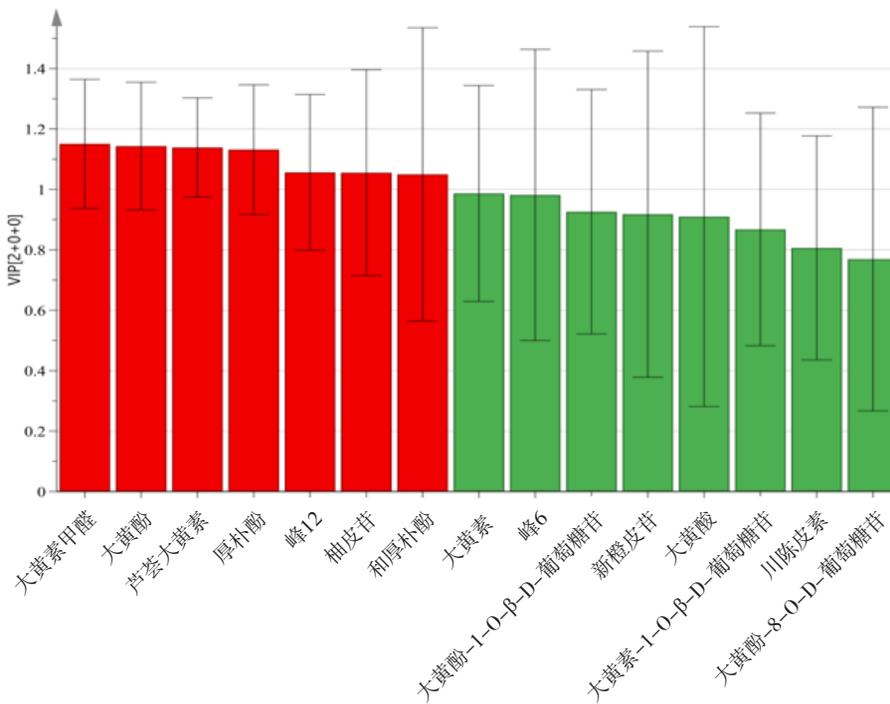


图8 OPLS-DA分析VIP值

Figure 8. VIP values of OPLS-DA

3 讨论

本研究采用 UPLC 法测定小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的指纹图谱，测定方法具有较好的稳定性和重复性，结果准确可靠。运用相似度评价、皮尔逊相关性分析、CA、PCA 和 OPLS-DA 对 15 批小承气汤饮片（水煎液、颗粒）指纹图谱进行分析。相似度评价结果表明小承气汤水煎液、颗粒的 16 个共有峰在小承气汤饮片中均可追溯，颗粒制备过程并未出现主要化学成分的丢失，说明三者的主要化学成分具有一致性。CA 和 PCA 结果表明水煎液和颗粒的质量更为接近；OPLS-DA 结果表明大黄素甲醚、大黄酚、芦荟大黄素、厚朴酚、峰 12、柚皮苷、和厚朴酚是影响指纹图谱信息分类的主要标志性成分。小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的主要化学成分基本相同，其内在质量具有正相关关系，本研究可为小承气汤的质量控制和制剂产品开发提供参考。

中药饮片作为中药制剂的原料药，其质量优劣直接影响最终产品的质量^[19]，研究结果表明小承气汤饮片（水煎液、颗粒）的内在质量具有正相关关系。因此，应加强对原料药的质量控制，在保证中药饮片质量的前提下，更好地确保产品中间体、中药制剂质量的稳定可控。

参考文献

- 1 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录（第一批）》的通知 [EB/OL] (2018-04-16) [2022-07-25]. <http://www.natcm.gov.cn/kejisi/zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- 2 余晖. 小承气汤加减治疗腹腔手术后粘连性肠梗阻疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(3): 125-127. [Yu H. Observation on the curative effect of modified Xiaochengqi decoction on adhesive intestinal obstruction after abdominal surgery[J]. China Practical Medicine, 2019, 14(3): 125-127.] DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r. 2019.03.076.
- 3 朱霄峰. 加味小承气汤联合肠梗阻导管治疗术后早期炎性肠梗阻 65 例 [J]. 浙江中医杂志, 2017, 52(8): 601. [Zhu XF. Modified Xiaochengqi decoction combined with intestinal obstruction catheter in the treatment of 65 cases of early postoperative inflammatory intestinal obstruction[J]. Zhejiang Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 52(8): 601.] DOI: 10.13633/j.cnki.zjtc.2017.08.038.
- 4 张玉惠, 杨彦昌. 观察小承气汤保留灌肠对促进胃癌术后胃肠功能恢复价值 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(84): 73. [Zhang YH, Yang YC. To observe the value of Xiaochengqi decoction retention enema in promoting the recovery of gastrointestinal function after gastric cancer surgery[J]. Electronic Journal of Clinical Medical Literature, 2018, 5(84): 73.] DOI: 10.16281/j.cnki.jocml.2018.84.060.
- 5 陈敏捷, 许云帆, 曹扶胜, 等. 小承气汤保留灌肠对胃癌术后胃肠功能恢复的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(3): 60-62. [Chen MJ, Xu YF, Cao FS, et al. Effect of Xiaochengqi decoction retention enema on gastrointestinal function recovery after gastric cancer surgery[J]. Journal of Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2018, 20(3): 60-62.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-987x.2018.03.16.
- 6 王洪军, 刘洪波, 张保华, 等. 小承气汤对胰十二指肠切除术患者胃肠功能的作用分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(25): 79-80. [Wang HJ, Liu HB, Zhang BH, et al. Effect of Xiaochengqi decoction on gastrointestinal function after pancreatoduodenectomy[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2015, 8(25): 79-80.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.25.051.
- 7 曹洪涛. 小承气汤敷神阙穴治疗中风后便秘 40 例 [J]. 河南中医, 2017, 37(7): 1177-1179. [Cao HT. Forty cases with post-stroke constipation treated with application of minor purgative decoction on shenque acupoint[J]. Henan Traditional Chinese Medicine, 2017, 37(7): 1177-1179.] DOI: 10.16367/j.issn.1003-5028.2017.07.0415.
- 8 林德湘, 郑小萍. 小承气汤合增液汤加味治疗小儿功能性便秘 42 例临床观察 [J]. 中医儿科杂志, 2017, 13(2): 52-54. [Lin DX, Zheng XP. Clinical observation of 42 cases of infantile functional constipation treated with the modified combination of Xiaochengqi Tang and Zengye Tang[J]. Journal of Pediatrics of Traditional Chinese Medicine, 2017, 13(2): 52-54.] DOI: 10.16840/j.issn.1673-4297.2017.02.16.
- 9 陈强. 小承气汤加减治疗便秘 83 例观察 [J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(3): 185-186. [Chen Q. Observation on 83 cases of constipation treated with modified Xiaochengqi decoction[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Medicine, 2014, 30(3): 185-186.] DOI: 10.3969/j.issn.1004-2814.2014.03.009.
- 10 国家药品监督管理局药品审评中心. 关于发布古代经

- 典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定的公告 (2018 年第 27 号) [EB/OL] (2018-06-01) [2022-07-25]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzhcfc/20180601163901361.html>.
- 11 李军山. 知母饮片、水煎剂和配方颗粒 UPLC 指纹图谱相关性研究 [J]. 河北工业科技, 2018, 35(3): 220-225. [Li JS. Correlation of fingerprint of Anemarrhenae rhizoma pieces, water decoction and formula granules by HPLC[J] Hebei Journal of Industrial Science and Technology, 2018, 35(3): 220-225.] DOI: [10.7535/hbgykj.2018yx03012](https://doi.org/10.7535/hbgykj.2018yx03012).
- 12 甄亚钦, 田伟, 任艳青, 等. 野菊花饮片、标准水煎液、配方颗粒 UPLC 特征图谱相关性研究 [J]. 中国药师, 2018, 21(7): 1162-1166. [Zhen YQ, Tian W, Ren YQ, et al. Correlation of UPLC characteristic chromatograms among Chrysanthemi Indici Flos herbs, standard decoction and formula granules[J]. China Pharmacist, 2018, 21(7): 1162-1166.] DOI: [CNKI:SUN:ZYSG.0.2018-07-007](https://doi.org/CNKI:SUN:ZYSG.0.2018-07-007).
- 13 郑继标, 杨红梅, 黄春华, 等. 野菊花不同部位蒙花苷含量测定及 UPLC 指纹图谱研究 [J]. 亚太传统医药, 2019, 15(6): 39-41. [Zheng JB, Yang HM, Huang CH, et al. Research on the content determination of buddleoside from different parts of *Chrysanthemum indicum* L. and its HPLC fingerprints[J]. Asia-Pacific Traditional Medicine, 2019, 15(6): 39-41.] DOI: [10.11954/ytctyy.201906013](https://doi.org/10.11954/ytctyy.201906013).
- 14 张丽先, 李自红, 宋梦娇, 等. 基于指纹图谱、模式识别及多成分同时定量的野菊花质量评价研究 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(3): 183-188. [Zhang LX, Li ZH, Song MJ, et al. Quality evaluation of *Chrysanthemum indicum* based on fingerprint, pattern recognition and simultaneous determination of multi-component[J]. Chinese Pharmacy Journal, 2020, 55(3): 183-188.] DOI: [CNKI:SUN:ZGYX.0.2020-03-004](https://doi.org/CNKI:SUN:ZGYX.0.2020-03-004).
- 15 国家药品监督管理局药品审评中心. 按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则 (试行) [EB/OL] (2021-08-27) [2022-07-25]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1c18dd163e7c9221786e5469889367d0>.
- 16 罗思妮, 彭致铖, 范倩, 等. 经典名方小承气汤中化学成分成分的 UPLC-Q-orbitrap-MS 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(23): 1-10. [Luo SN, Peng ZC, Fan Q, et al. Analysis on chemical constituents in Xiaochengqitang by UPLC-Q-Orbitrap-MS[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(23): 1-10.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20211450](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20211450).
- 17 崔丹丹. 穿心莲药材及饮片质量等级评价研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2019.
- 18 裴科, 宁燕, 蔡皓, 等. 基于 HPLC 指纹图谱结合化学模式识别的川芎炮制前后对比研究 [J]. 中草药, 2021, 52(5): 1274-1283. [Pei K, Ning Y, Cai H, et al. Comparative study of *Chuanxiong* Rhizoma before and after processing based on HPLC fingerprints combined with chemical pattern recognition[J]. Chinese Herbal Medicines, 2021, 52(5): 1274-1283.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2021.05.007](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2021.05.007).
- 19 胡碧波, 黄俊忠, 张莉, 等. 广东省中药配方颗粒抽检结果的质量和相相关分析 [J]. 现代医药卫生, 2021, 37(6): 932-934. [Hu BB, Huang JZ, Zhang L, et al. Quality and related analysis of spot check results of TCM formula granules in Guangdong province[J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2021, 37(6): 932-934.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-5519.2021.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-5519.2021.06.010).

收稿日期: 2022 年 09 月 14 日 修回日期: 2023 年 09 月 25 日

本文编辑: 周璐敏 钟巧妮