

· 中药工业 ·

基于QAMS联合化学计量学综合评价 麻苧消咳颗粒质量[△]

王欢^{1*}, 刘玉虎², 王磊²

1. 安徽省宿州市立医院/安徽医科大学附属宿州医院 药学部, 安徽 宿州 234000;

2. 蚌埠医学院 药学院, 安徽 蚌埠 233030

[摘要] 目的: 建立麻苧消咳颗粒多指标成分联合化学计量学的综合质量评价方法。方法: 采用一测多评法(QAMS)收集12批麻苧消咳颗粒样品, 以黄芩苷为含量测定内参物, 运用外标法和QAMS计算麻苧消咳颗粒中苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素的含量, 对比2种方法的差异, 再应用聚类分析(CA)、主成分分析(PCA)、偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA)对含量数据进行综合分析, 挖掘影响麻苧消咳颗粒质量的主要潜在标志物。结果: 10个成分线性关系均良好($r \geq 0.9991$), 方法准确可靠, 平均回收率为96.94%~100.18% (RSD<2.0%)。2种方法 t 检验结果 P 值均大于0.05。化学计量学方法显示12批麻苧消咳颗粒分为3类; 黄芩苷、桑黄酮G、苦杏仁苷、桑辛素是影响麻苧消咳颗粒质量的主要潜在标志物。结论: 建立的QAMS联合化学计量学方法操作便捷、结果准确, 有效地降低了检验成本, 能够更加全面地评价麻苧消咳颗粒的整体质量, 可为提升其质量控制标准提供参考。

[关键词] 麻苧消咳颗粒; 一测多评法; 化学计量学; 偏最小二乘法-判别分析

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)05-1092-08

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220727003

Comprehensive Quality Evaluation of Maqin Xiaoke Granules Based on QAMS Combined with Chemometrics

WANG Huan^{1*}, LIU Yu-hu², WANG Lei²

1. Department of Pharmacy, Suzhou Municipal Hospital of Anhui Province & Suzhou Hospital of Anhui Medical University, Suzhou 234000, China;

2. School of Pharmacy, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China

[Abstract] **Objective:** To establish a comprehensive quality evaluation method for Maqin Xiaoke Granules based on multi-index components combined with stoichiometry. **Methods:** Twelve batches of Maqin Xiaoke Granules were collected and evaluated by the quantitative analysis of multi-components by single-marker (QAMS) method, and baicalin was used as the reference substance for content determination, the contents of amygdalin, moracin M, kuwanon G, mulberrin, kuwanon E, morusin, baicalin, wogonoside, baicalein and wogonin in Maqin Xiaoke Granules were calculated by external standard method and QAMS, and the differences between the two methods were compared. The content data were comprehensively analyzed by cluster analysis (CA), principal component analysis (PCA), and partial least squares discriminant analysis (PLS-DA), and the main potential markers affecting the quality of Maqin Xiaoke Granules were excavated. **Results:** The ten components showed good linear relationships within their respective ranges ($r \geq 0.9991$). The method was accurate and reliable, and the average recovery was 96.94%-100.18% (RSD<2.0%). The P values of t -test results were greater than 0.05 for QAMS and external standard method. Through the chemometrics method, 12 batches of Maqin Xiaoke Granules were clustered into 3 categories, and baicalin, kuwanon G, amygdalin and morusin were the main potential markers affecting the quality of Maqin Xiaoke Granules. **Conclusion:** The established QAMS combined with chemometrics method is convenient in operation and accurate in results. It can effectively reduce the test cost, evaluate the overall quality of Maqin Xiaoke Granules more comprehensively, and provide data reference for improving the quality control standard of Maqin Xiaoke Granules.

[Keywords] Maqin Xiaoke Granules; QAMS; chemometrics; PLS-DA

[△] [基金项目] 安徽省教育厅高校学科(专业)拔尖人才学术资助项目(gxbjZD2021059)

* [通信作者] 王欢, 主管药师, 研究方向: 药物质量评价及医院药学; Tel: 0557-2561792, E-mail: uq9690@163.com

麻苧消咳颗粒由蜜麻黄、桑白皮、金银花、黄芩、百蕊草、石膏、浙贝母、苦杏仁、紫苏子、款冬花、葶苈子、地龙、姜半夏、炒白果仁和炙甘草组方而成,具有清肺化痰、止咳平喘的功效,《国家药品标准》(YBZ07612004—2016Z)仅对盐酸麻黄碱和黄芩苷进行了定量检测^[1],暂未检索到与该制剂研究相关的报道。麻苧消咳颗粒所含化学成分较多,建立多指标控制的质量评价方法对稳定其质量、确保临床用药疗效的一致性具有重要的现实意义。一测多评法(QAMS)能够有效解决质量分析过程中对照品短缺、部分对照品不稳定等不足,最终达到控制中药整体质量的目的,被越来越多地应用于中药及其制剂的评价分析中^[2-3]。本研究采用高效液相色谱法(HPLC)-QAMS同时测定君药桑白皮特征成分桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E和桑辛素,臣药黄芩特征成分黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素,佐药苦杏仁特征成分苦杏仁苷的含量,结合化学计量学分析影响产品质量差异的主要潜在标志物,以期完善和提高麻苧消咳颗粒的质量控制水平提供参考。

1 材料

1.1 仪器

e2695型高效液相色谱仪(Waters公司);1260型高效液相色谱仪(Agilent公司);KQ250E型医用超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);CP324S型电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]。

1.2 试药

对照品苦杏仁苷、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素(中国食品药品检定研究院,批号分别为110820-202109、110715-202122、112002-201702、111595-20180,纯度分别为93.1%、94.2%、98.5%、97.9%);桑黄酮G、桑黄酮C(上海同田生物技术有限公司,批号分别为14041821、17081821,纯度分别为96.0%、98.0%);桑辛素、汉黄芩素(成都普瑞法科技开发有限公司,批号分别为14030714、PRF9091109,纯度分别为99.6%、98.9%);桑皮酮E(成都普思生物科技股份有限公司,批号:PS010061,纯度:98.4%);桑辛素M(武汉天植生物技术有限公司,批号:CFS201801,

纯度:98.0%);乙腈和磷酸均为色谱纯;其余试剂为分析纯。

麻苧消咳颗粒(天长亿帆制药有限公司,规格:8 g/袋,编号为S1~S12,批号分别为20308、20235、20242、20243、20254、21109、21122、21135、21138、22002、22016、22025)。

2 方法

2.1 混合对照品溶液制备

精密称取10个指标成分对照品各适量,用70%甲醇制成苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素质量浓度分别为3.472、0.086、0.270、0.194、0.072、0.136、12.856、2.950、1.318、0.492 mg·mL⁻¹的混合对照品储备液;取上述储备液适量,用70%甲醇稀释20倍,制得10个指标成分质量浓度分别为173.60、4.30、13.50、9.70、3.60、6.80、642.80、147.50、65.90、24.60 μg·mL⁻¹的混合对照品溶液。

2.2 供试品溶液制备

精密称定麻苧消咳颗粒细粉2 g,加70%甲醇适量,超声处理30 min(250 W, 40 kHz),放冷,用70%甲醇定容至25 mL,摇匀,滤过,即得。按《国家药品标准》(YBZ07612004—2016Z)^[1]中的处方工艺分别制备缺苦杏仁、桑白皮、黄芩的阴性样品,再依法制备相应的阴性样品溶液。

2.3 色谱条件

Agilent SB-C₁₈色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm),柱温为30℃;检测波长为207 nm(0~13 min检测苦杏仁苷)^[4]、280 nm(13~60 min检测桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素)^[5-6];0.1%磷酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0~10 min, 9%B; 10~15 min, 9%~12%B; 15~34 min, 12%~40%B; 34~48 min, 40%~55%B; 48~60 min, 55%~9%B);流速为1.0 mL·min⁻¹。

2.4 HPLC方法学考察

2.4.1 专属性试验 分别精密吸取2.1、2.2项下溶液各10 μL,在2.3项下色谱条件下进样检测,进行专属性考察。

2.4.2 线性回归试验 精密吸取混合对照品储备液

0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0 mL,依次用70%甲醇稀释200、100、40、20、10、4倍,摇匀制成系列对照品溶液,以10个对照品质量浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归。

2.4.3 精密度试验 精密吸取混合对照品溶液重复进样6次,记录10个成分的峰面积并计算RSD,进行仪器精密度考察。

2.4.4 稳定性试验 取同一份麻苧消咳颗粒(S1)供试品溶液,于制备后0、2、4、8、12、18、24 h进样检测,记录峰面积并计算RSD,对供试品溶液进行稳定性考察。

2.4.5 重复性试验 取麻苧消咳颗粒(S1)适量,按2.2项下方法制备麻苧消咳颗粒供试品溶液6份,依法进样检测,计算10个成分含量及RSD,进行方法重复性考察。

2.4.6 加样回收试验 取麻苧消咳颗粒(S1)细粉9份,每份精密称定1.0 g,分别按80%、100%、120% 3个水平加入混合对照品溶液(苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素质量浓度分别为2.217、0.049、0.131、0.097、0.034、0.075、9.127、1.538、0.679、0.231 mg·mL⁻¹),每个水平3份,再依法制得加样供试品溶液,依法进样检测,计算10个成分的平均加样回收率及RSD,进行加样回收率考察。

2.5 QAMS建立

2.5.1 相对校正因子(RCF)的测定 精密吸取2.4.2项下系列对照品溶液各适量,依法进样检测10个成分峰面积,以黄芩苷为内参物,按照公式(1)计算RCF。

$$RCF = \frac{A_k/W_k}{A_s/W_s} = \frac{A_k W_s}{A_s W_k} \quad (1)$$

式中 f_k 为内参物校正因子, f_s 为其他成分校正因子, A_k 为内参物峰面积, A_s 为其他成分的峰面积, W_k 为内参物质量浓度, W_s 为其他成分质量浓度。

2.5.2 RCF耐用性考察 取2.1项下混合对照品溶液适量,依法进样检测苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素峰面积,按公式(1)计算苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素的RCF,分别考察不同仪器及色谱柱、流速和柱温对RCF的

影响。

2.5.3 色谱峰定位 以黄芩苷为内参物,依法进样2.1项下混合对照品溶液检测,考察其他9个成分在Waters e2695型和Agilent 1260型高效液相色谱仪及Agilent SB-C₁₈、Kromasil C₁₈和Welc Xtimate C₁₈液相色谱柱条件下相对保留时间的重复性。

2.6 10个成分含量测定

取12批麻苧消咳颗粒(S1~S12),按2.2项下方法制备麻苧消咳颗粒供试品溶液,再依法进样分析,应用QAMS和外标法(ESM)分别计算麻苧消咳颗粒中苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素的含量。

2.7 化学计量学分析

以12批麻苧消咳颗粒中苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素QAMS含量结果为变量,分别采用SPSS 26.0和SIMCA 14.1统计软件对数据进行聚类分析(CA)、主成分分析(PCA)和偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA)等化学计量学分析,采用SPSS 26.0统计软件对2种方法所得结果进行 t 检验。

3 结果与讨论

3.1 供试品溶液制备方法的确定

对比考察提取溶剂^[7](50%甲醇、70%甲醇、60%乙醇、70%乙醇、100%乙醇)、提取方式(超声^[8]、加热回流)及提取时间(20、30、60、90 min)对供试品中10个成分提取效果的影响,结果发现70%甲醇超声提取30 min时,10个成分的提取率较高,杂质干扰少。

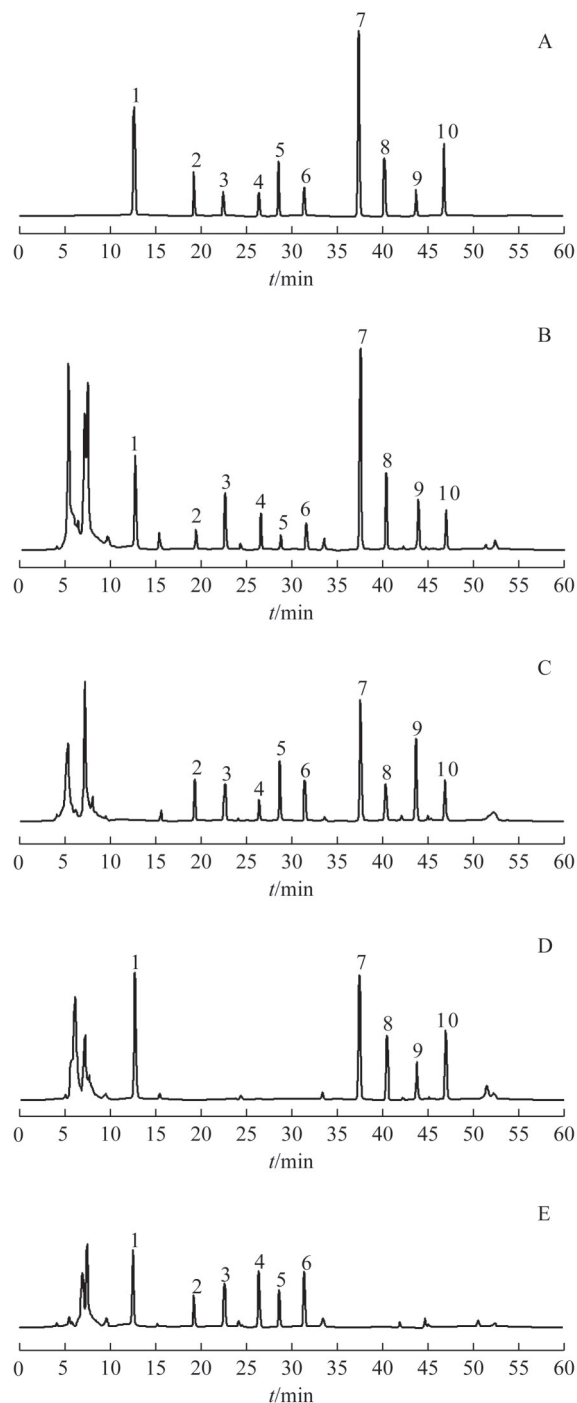
3.2 流动相的确定

采用乙腈-水梯度洗脱时基线出现漂移,个别色谱峰无法完全分离,加入酸类(0.1%磷酸水溶液^[9]、0.1%甲酸^[10]、0.1%乙酸^[11])进行调节,并对流动相比比例进行优化,最终确定以乙腈-0.1%磷酸水溶液为流动相梯度洗脱,此条件下色谱峰能够基线分离且峰形较好,10个成分均呈现较大响应值。

3.3 HPLC方法学考察结果

专属性试验结果显示麻苧消咳颗粒供试品溶液

中10个成分与其他组分均能达到基线分离,峰形尖锐,拖尾因子符合要求,理论板数按黄芩苷计应不低于5500(图1)。



注: A. 混合对照品; B. 麻苧消咳颗粒; C. 苦杏仁阴性样品; D. 桑白皮阴性样品; E. 黄芩阴性样品; 1. 苦杏仁苷; 2. 桑辛素M; 3. 桑黄酮G; 4. 桑黄酮C; 5. 桑皮酮E; 6. 桑辛素; 7. 黄芩苷; 8. 汉黄芩苷; 9. 黄芩素; 10. 汉黄芩素。

图1 混合对照品、麻苧消咳颗粒、苦杏仁阴性样品、桑白皮阴性样品和黄芩阴性样品HPLC图

线性关系试验结果显示,苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素在各自质量浓度范围内线性关系良好(表1)。

表1 麻苧消咳颗粒10个成分的线性关系

成分	回归方程	线性范围/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	r
苦杏仁苷	$Y=1.640\ 1\times 10^6X-1\ 605.1$	17.36~868.00	0.999 1
桑辛素M	$Y=9.482\ 0\times 10^5X+561.4$	0.43~21.50	0.999 3
桑黄酮G	$Y=2.051\ 9\times 10^6X-155.1$	1.35~67.50	0.999 5
桑黄酮C	$Y=1.551\ 3\times 10^6X+627.1$	0.97~48.50	0.999 7
桑皮酮E	$Y=6.807\ 3\times 10^5X+979.3$	0.36~18.00	0.999 5
桑辛素	$Y=1.294\ 7\times 10^6X-1\ 205.6$	0.68~34.00	0.999 7
黄芩苷	$Y=1.168\ 5\times 10^6X-1\ 906.2$	64.28~3\ 214.00	0.999 4
汉黄芩苷	$Y=5.611\ 8\times 10^5X+915.9$	14.75~737.50	0.999 1
黄芩素	$Y=1.062\ 3\times 10^6X+1\ 804.1$	6.59~329.50	0.999 2
汉黄芩素	$Y=2.419\ 1\times 10^6X-1\ 157.4$	2.46~123.00	0.999 4

精密度和稳定性试验结果显示,10个成分峰面积的RSD均小于2.0%,表明仪器精密度良好,麻苧消咳颗粒供试品溶液24 h内稳定;重复性试验结果显示10个成分含量的RSD均小于2.0%,表明方法重复性良好。

加样回收率试验结果显示,苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素的平均加样回收率及RSD分别为99.80%(0.78%)、96.94%(1.25%)、97.67%(1.00%)、98.16%(1.53%)、97.69%(0.96%)、97.23%(1.62%)、100.18%(0.61%)、99.66%(0.85%)、99.79%(0.84%)、98.13%(1.39%),符合《中华人民共和国药典》2020年版规定。

3.4 QAMS结果

RCF测定结果(表2)显示,黄芩苷相对于苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素的RCF稳定可靠(RSD均小于2.0%)。

不同仪器及色谱柱对RCF耐用性考察结果(表3)显示各成分RCF的RSD为0.80%~1.84%,表明不同仪器与色谱柱对所建立的RCF耐用性良好。

不同流速对RCF耐用性考察结果(表4)显示,各成分RCF的RSD为0.96%~1.86%,表明不同流速对所建立的RCF耐用性良好。

不同柱温对RCF耐用性考察结果(表5)显示,各成分RCF的RSD为0.76%~1.90%,表明不同柱温对所建立的RCF耐用性良好。

表2 麻苧消咳颗粒主要成分的RCFs

序号	苦杏仁苷	桑辛素M	桑黄酮G	桑黄酮C	桑皮酮E	桑辛素	汉黄芩苷	黄芩素	汉黄芩素
1	0.701 6	1.213 2	0.578 9	0.770 2	1.724 3	0.938 5	2.031 1	1.099 5	0.486 4
2	0.699 5	1.215 0	0.567 7	0.762 9	1.703 1	0.911 9	2.041 3	1.086 4	0.483 5
3	0.697 5	1.187 4	0.557 7	0.750 0	1.663 5	0.909 7	2.057 3	1.062 0	0.478 8
4	0.704 3	1.235 0	0.573 7	0.763 2	1.712 9	0.920 7	2.055 1	1.099 6	0.481 5
5	0.728 5	1.247 1	0.570 2	0.742 4	1.715 6	0.885 7	2.125 9	1.116 6	0.485 7
6	0.710 7	1.230 0	0.569 3	0.754 4	1.715 0	0.904 7	2.077 3	1.097 8	0.482 8
平均值	0.707 0	1.221 3	0.569 6	0.757 2	1.705 7	0.911 9	2.064 7	1.093 6	0.483 1
RSD/%	1.63	1.71	1.23	1.33	1.28	1.92	1.64	1.67	0.58

表3 不同仪器和色谱柱条件下麻苧消咳颗粒主要成分RCFs

HPLC仪	色谱柱	苦杏仁苷	桑辛素M	桑黄酮G	桑黄酮C	桑皮酮E	桑辛素	汉黄芩苷	黄芩素	汉黄芩素
Waters e2695	Agilent SB-C ₁₈	0.700 9	1.211 3	0.561 2	0.751 3	1.681 6	0.901 2	2.014 8	1.071 7	0.478 2
	Kromasil C ₁₈	0.718 7	1.243 2	0.566 3	0.759 6	1.705 8	0.914 3	2.061 7	1.094 3	0.482 3
	Welc Xtimate C ₁₈	0.725 6	1.258 9	0.578 2	0.771 3	1.724 6	0.937 9	2.094 3	1.115 2	0.486 9
Agilent 1260	Agilent SB-C ₁₈	0.699 3	1.210 7	0.559 2	0.749 1	1.680 3	0.896 7	2.012 9	1.069 2	0.477 5
	Kromasil C ₁₈	0.705 9	1.241 7	0.564 7	0.758 5	1.704 9	0.912 5	2.059 6	1.091 6	0.480 9
	Welc Xtimate C ₁₈	0.719 3	1.256 5	0.569 8	0.767 4	1.723 7	0.934 3	2.098 7	1.097 2	0.485 7
平均值		0.711 6	1.237 0	0.566 6	0.759 5	1.703 5	0.916 2	2.057 0	1.091 1	0.481 9
RSD/%		1.54	1.72	1.20	1.15	1.14	1.84	1.80	1.47	0.80

表4 不同流速条件下麻苧消咳颗粒主要成分的RCFs

流速/mL·min ⁻¹	苦杏仁苷	桑辛素M	桑黄酮G	桑黄酮C	桑皮酮E	桑辛素	汉黄芩苷	黄芩素	汉黄芩素
0.8	0.698 2	1.204 6	0.561 3	0.736 9	1.684 2	0.890 3	2.013 4	1.059 7	0.474 2
0.9	0.704 7	1.218 9	0.566 9	0.739 8	1.695 3	0.908 2	2.045 8	1.072 2	0.479 3
1.0	0.708 3	1.225 3	0.569 2	0.754 4	1.706 3	0.912 6	2.064 7	1.093 6	0.483 6
1.1	0.709 9	1.234 9	0.571 1	0.758 1	1.718 9	0.917 4	2.079 3	1.097 3	0.485 5
1.2	0.728 7	1.249 5	0.576 2	0.759 3	1.734 6	0.937 3	2.091 5	1.104 9	0.488 7
平均值	0.710 0	1.226 6	0.568 9	0.749 7	1.707 9	0.913 2	2.058 9	1.085 5	0.482 3
RSD/%	1.61	1.38	0.96	1.41	1.16	1.86	1.49	1.74	1.17

表5 不同柱温条件下麻苧消咳颗粒主要成分的RCFs

柱温/℃	苦杏仁苷	桑辛素M	桑黄酮G	桑黄酮C	桑皮酮E	桑辛素	汉黄芩苷	黄芩素	汉黄芩素
28	0.693 3	1.201 8	0.561 8	0.748 3	1.674 3	0.891 2	2.012 7	1.072 6	0.480 1
29	0.701 6	1.206 9	0.565 4	0.754 9	1.701 6	0.909 8	2.037 2	1.081 9	0.484 6
30	0.707 0	1.221 3	0.567 6	0.756 4	1.706 9	0.911 4	2.064 1	1.096 8	0.487 3
31	0.708 4	1.234 6	0.572 3	0.759 2	1.719 5	0.918 6	2.078 8	1.099 3	0.487 9
32	0.719 7	1.254 7	0.577 6	0.769 8	1.728 2	0.939 2	2.094 6	1.108 6	0.489 6
平均值	0.706 0	1.223 9	0.568 9	0.757 7	1.706 1	0.914 0	2.057 5	1.091 8	0.485 9
RSD/%	1.37	1.76	1.08	1.04	1.21	1.90	1.59	1.31	0.76

色谱峰定位结果(表6)显示,在不同仪器与色谱柱条件下,各成分相对保留时间的RSD为0.92%~1.69%,表明所建立的相对保留时间值法可用于麻苧消咳颗粒中各成分色谱峰定位(RSD均小于2.0%)。

3.5 12批麻苧消咳颗粒中10个成分含量分析

含量检测结果(表7)显示,各成分QAMS和ESM

所得结果差异无统计学意义,表明所建立的QAMS可用于麻苧消咳颗粒多指标成分的同时定量控制。

3.6 麻苧消咳颗粒的化学计量学质量评价

CA结果(图2)显示,12批麻苧消咳颗粒呈明显分类趋势,S1、S4、S3、S2和S5聚为一类,S8、S9、S6和S7聚为一类,S10、S12和S11聚为一类。

表 6 不同仪器和不同色谱柱条件下麻苧消咳颗粒主要成分的 t_R

HPLC 仪	色谱柱	苦杏仁苷	桑辛素 M	桑黄酮 G	桑黄酮 C	桑皮酮 E	桑辛素	汉黄芩苷	黄芩素	汉黄芩素
Waters e2695	Agilent SB-C ₁₈	0.338 9	0.514 2	0.601 0	0.706 2	0.764 6	0.839 7	1.076 8	1.168 6	1.252 1
	Kromasil C ₁₈	0.334 1	0.510 8	0.596 2	0.700 4	0.749 2	0.813 5	1.050 1	1.136 0	1.234 7
	Welc Xtimate C ₁₈	0.342 6	0.523 5	0.614 4	0.718 1	0.778 0	0.850 9	1.094 6	1.192 2	1.276 4
Agilent 1260	Agilent SB-C ₁₈	0.335 8	0.507 4	0.592 8	0.7015	0.757 3	0.831 6	1.062 3	1.154 7	1.239 9
	Kromasil C ₁₈	0.336 3	0.512 7	0.603 5	0.707 9	0.756 8	0.824 7	1.063 7	1.150 8	1.247 0
	Welc Xtimate C ₁₈	0.340 7	0.519 0	0.608 3	0.711 1	0.762 5	0.845 2	1.081 9	1.173 0	1.260 2
平均值		0.338 1	0.514 6	0.602 7	0.707 5	0.761 4	0.834 3	1.071 6	1.162 5	1.251 7
RSD/%		0.96	1.13	1.31	0.92	1.28	1.66	1.49	1.69	1.20

表 7 麻苧消咳颗粒主要成分的 HPLC 含量测定结果 ($n=3$)mg·g⁻¹

编号	黄芩苷 ESM	苦杏仁苷		桑辛素 M		桑黄酮 G		桑黄酮 C			
		ESM	QAMS	ESM	QAMS	ESM	QAMS	ESM	QAMS		
S1	9.187 1	2.315 7	2.285 2	0.047 1	0.047 9	0.128 9	0.132 1	0.095 3	0.097 2		
S2	8.456 8	2.096 9	2.078 1	0.061 2	0.059 8	0.153 1	0.151 9	0.106 2	0.103 8		
S3	9.386 2	2.191 2	2.181 9	0.056 1	0.055 2	0.147 9	0.150 1	0.112 1	0.109 8		
S4	9.064 9	2.267 4	2.234 1	0.057 8	0.057 1	0.160 2	0.1621	0.114 9	0.113 2		
S5	8.699 8	2.069 1	2.048 2	0.046 7	0.046 1	0.121 3	0.118 9	0.124 1	0.126 8		
S6	7.550 2	1.963 7	1.939 1	0.063 4	0.064 1	0.094 9	0.094 2	0.135 3	0.137 8		
S7	7.898 1	1.992 1	1.985 2	0.048 1	0.046 9	0.094 1	0.093 2	0.134 9	0.134 1		
S8	7.314 3	1.890 7	1.874 2	0.045 1	0.043 9	0.104 2	0.102 1	0.147 1	0.144 8		
S9	7.161 8	1.813 2	1.801 3	0.042 9	0.042 1	0.078 7	0.078 1	0.143 2	0.140 9		
S10	11.552 0	2.981 8	3.016 2	0.039 1	0.037 8	0.113 1	0.110 9	0.088 1	0.086 8		
S11	12.009 0	3.053 1	3.091 7	0.034 1	0.033 2	0.126 1	0.128 3	0.075 7	0.075 2		
S12	11.303 9	2.941 2	2.950 7	0.031 9	0.030 8	0.085 7	0.084 9	0.092 1	0.091 0		
P 值		0.968 0		0.866 4		0.991 8		0.947 5			
编号	桑皮酮 E		桑辛素		汉黄芩苷		黄芩素		汉黄芩素		
	ESM	QAMS	ESM	QAMS	ESM	QAMS	ESM	QAMS	ESM	QAMS	
S1	0.031 9	0.033 1	0.073 9	0.075 2	1.542 1	1.505 7	0.681 1	0.699 2	0.234 9	0.240 1	
S2	0.036 9	0.038 1	0.094 2	0.095 7	1.622 3	1.667 1	0.741 3	0.753 9	0.256 1	0.259 7	
S3	0.032 0	0.031 1	0.084 9	0.086 1	1.425 7	1.457 9	0.811 2	0.802 8	0.281 3	0.286 1	
S4	0.037 9	0.037 1	0.091 4	0.093 2	1.530 9	1.540 1	0.786 3	0.778 2	0.262 9	0.266 1	
S5	0.036 1	0.034 9	0.079 1	0.078 3	1.596 2	1.581 8	0.715 1	0.720 4	0.197 1	0.198 9	
S6	0.019 2	0.018 1	0.061 9	0.061 2	1.267 1	1.280 7	0.661 2	0.651 9	0.214 0	0.218 1	
S7	0.020 1	0.019 2	0.067 1	0.065 9	1.301 2	1.314 9	0.668 9	0.678 1	0.241 2	0.244 7	
S8	0.018 2	0.017 1	0.047 8	0.047 1	1.182 3	1.196 1	0.635 9	0.628 1	0.218 9	0.225 1	
S9	0.016 1	0.015 2	0.043 9	0.043 1	1.223 2	1.241 9	0.612 0	0.603 8	0.2051	0.208 9	
S10	0.048 3	0.049 0	0.085 2	0.084 1	2.018 6	2.047 1	0.927 4	0.948 9	0.3764	0.383 2	
S11	0.051 9	0.052 7	0.083 1	0.071 8	2.040 7	2.006 2	0.986 1	1.004 1	0.368 1	0.371 2	
S12	0.054 1	0.054 8	0.057 0	0.056 2	1.976 9	1.962 1	0.881 3	0.899 8	0.340 7	0.344 1	
P 值		0.972 9		0.890 6		0.960 7		0.921 0		0.874 1	

结果显示, 前 2 个主成分特征值分别为 7.093 和 2.249, 均大于 1, 累积方差贡献率为 93.424% > 85%, 表明提取前 2 个主成分即可代表麻苧消咳颗粒 93.424% 的信息量。第 1 主成分的信息来自苦杏仁

苷、桑黄酮 C、桑皮酮 E、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素的综合, 第 2 主成分的信息来自桑辛素 M、桑黄酮 G、桑辛素的信息。从 PCA 模型得分图 (图 3) 可以看出, 提取出的 2 个主成分模型对变

量 X 的解释率(R^2X)为0.934>0.5,表明所建立的模型稳定性较好,S1~S5、S6~S9、S10~S12分别呈现一定关联性,与CA结果相符。

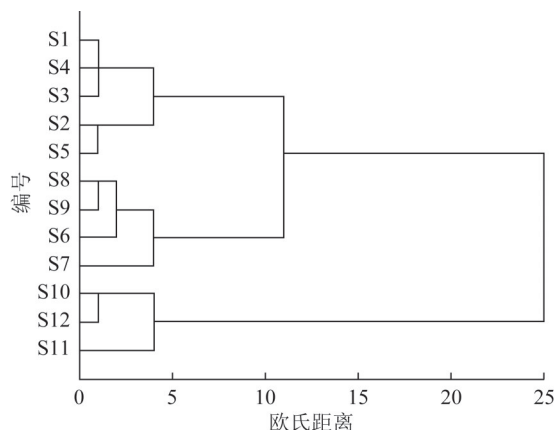


图2 麻苧消咳颗粒的CA树状图

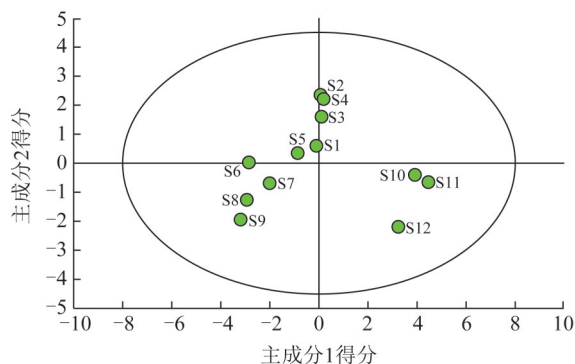


图3 麻苧消咳颗粒的PCA得分

PLS-DA分析结果(图4)显示,模型 R^2X 为0.982,模型对变量 Y 的解释率(R^2Y)为0.908,预测能力参数(Q^2)为0.852,均大于0.5,表明所建立的模型预测能力和拟合能力较好。

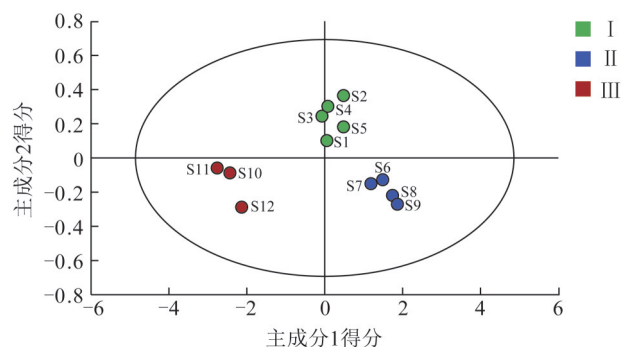


图4 12批麻苧消咳颗粒样品的PLS-DA模型得分

PLS-DA模型200次置换检验结果(图5)显示, R^2 拟合直线 Y 轴截距为0.169(<0.3),表明所建立的PLS-DA模型结果可靠; Q^2 拟合直线 Y 轴截距为

-0.204(<0),表明所构建的PLS-DA模型未出现拟合现象,预测能力好。

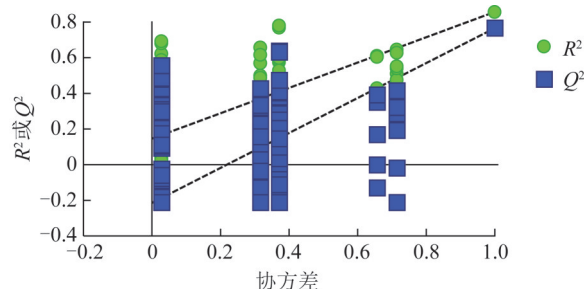


图5 12批麻苧消咳颗粒样品的PLS-DA置换检测结果

以变量重要性投影(VIP)值>1为筛选标准,结果(图6)显示黄芩苷(VIP值=1.799)、桑黄酮G(VIP值=1.473)、苦杏仁苷(VIP值=1.303)和桑辛素(VIP值=1.058)对麻苧消咳颗粒的质量差异影响显著,可作为影响麻苧消咳颗粒产品质量的主要潜在标志物,提示药企在生产麻苧消咳颗粒时,关注黄芩、桑白皮和苦杏仁原药材质量,从根本上提高产品质量,确保产品用药安全。

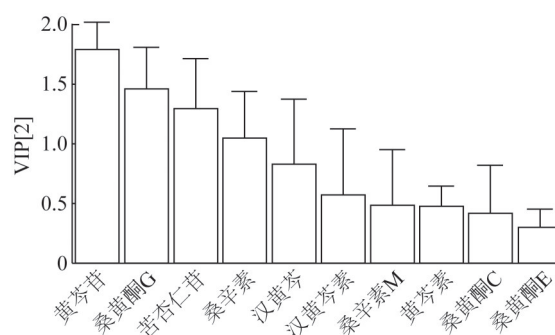


图6 12批麻苧消咳颗粒样品的VIP图($\bar{x} \pm s, n=12$)

4 讨论

麻苧消咳颗粒由桑白皮、黄芩和苦杏仁等15味中药配伍组方而成,主要用于痰热郁肺型急性支气管炎和慢性支气管炎急性发作期的治疗,临床应用广泛^[12-13]。检索中国知网、万方和维普等数据库,暂未检索到对麻苧消咳颗粒质量评价的相关研究。HPLC多指标成分质量控制模式,能够更加全面地反映麻苧消咳颗粒的整体质量,同时为稳定该制剂原药材种属、产地等来源提供数据支撑。从HPLC方法学考察结果来看,所建立的方法专属性强、供试品溶液稳定、仪器精密度和方法重复性良好、数据结果准确可靠,可用于麻苧消咳颗粒中10个成分

含量的同步检测。从表7可以看出,10个成分含量结果存在一定批间差异,可见该方法的应用对稳定麻苧消咳颗粒质量一致性具有指导意义。QAMS挖掘中药成分间存在的内在关联,通过检测其中1个或2个质量稳定易得成分,而达到多指标成分同时检测的目的^[14]。从表7可以看出,10个成分QAMS和外标法结果间差异无统计学意义,可见本研究建立的一测多评模型稳定可靠、结果准确,可用于麻苧消咳颗粒的质量控制。针对中药多组分的复杂数据,化学计量学将多变量研究引入中药及其制剂的研究中,通过多变量分析挖掘中药复杂性^[15]。CA利用同类样本彼此相似、相似样本在多维空间中欧氏距离较小的原理,对多指标成分含量的复杂数据进行探索性分析,从而对样本进行分类。从图2可以看出,当间距为10时12批麻苧消咳颗粒样品呈现明显的分类趋势。PCA通过对数据降维排除相互重叠的信息,用少数几个主成分来综合反映原始变量的主要信息。本研究PCA结果显示,提取前2个主成分即可代表麻苧消咳颗粒93.424%的信息量。PLS-DA通过对数据的进一步探索,挖掘影响产品质量的主要潜在标志物,侧重于解释原始变量间的关联关系。由图4可知PLS-DA模型预测能力和拟合能力良好。图6结果显示黄芩苷、桑黄酮G、苦杏仁苷和桑辛素是影响产品质量差异的主要化学成分(VIP值>1),可作为影响麻苧消咳颗粒产品质量的主要潜在标志物。

5 结论

本研究采用HPLC-QAMS对麻苧消咳颗粒中苦杏仁苷、桑辛素M、桑黄酮G、桑黄酮C、桑皮酮E、桑辛素、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素10个成分含量进行了同时检测,建立了麻苧消咳颗粒多指标成分定量控制方法。较传统多指标成分定量控制方法,QAMS有效降低了检验成本,提高了方法的实用性和可操作性,有利于方法的普及应用。同时联合CA、PCA和PLS-DA筛选出了影响麻苧消咳颗粒产品质量差异的主要潜在标志物,与现行质量控制方法相比,能够更加全面地控制麻苧消咳颗粒的整体质量,对提升其质量标准具有一定的实用价

值。受市场流通中样品收集局限,本研究样品数量上还存在一定不足,待后期进一步研究。

参考文献

- [1] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品标准: YBZ07612004—2016Z[S]. 北京:国家食品药品监督管理局,2016.
- [2] 秦昆明,杨冰,胡静,等. 一测多评法在中药多组分质量控制中的应用现状与思考[J]. 中草药,2018,49(3): 725-731.
- [3] 黄孝权,何人大,魏谭军,等. HPLC-QAMS同时测定屏风生脉胶囊中9个指标成分含量[J]. 中国现代中药, 2022,24(5):882-890.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:210-211.
- [5] 陈志永,蒙麦侠,杨媛媛,等. HPLC法同时测定桑白皮中6种活性成分的含量[J]. 中国药房,2018,29(7):911-914.
- [6] 王云,陈影,黄琪,等. 基于一测多评法研究黄芩酒炙前后12个黄酮类成分的含量变化[J]. 世界中医药,2022, 17(9):1233-1239,1245.
- [7] 黎海灵,黄艳萍,陈旭冰,等. HPLC法同时测定不同基原崖桑皮和桑白皮中7种活性成分含量[J]. 中国药房, 2021,32(15):1854-1861.
- [8] 田欢,赵锋,杨媛媛,等. 一测多评法测定桑白皮中6个成分的含量[J]. 中药材,2021,44(4):924-927.
- [9] 邓寒霜,李筱玲. 黄芩药材一测多评质量评价方法研究[J]. 商洛学院学报,2022,36(2):29-33.
- [10] 杜月,王鑫,刘有平,等. RP-HPLC法同时测定桑白皮药材中五种指标成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报, 2021,38(6):584-589.
- [11] 魏敏,杜鸿灵,金玲,等. 桑白皮提取物中桑根酮C、桑根酮D及桑辛素的HPLC含量测定[J]. 亚太传统医药,2019,15(10):46-49.
- [12] 张晓燕,叶保华. 麻苧消咳颗粒联合吸入舒巴坦钠治疗慢性支气管炎急性发作的临床研究[J]. 现代药物与临床,2022,37(5):1037-1041.
- [13] 许柏华,袁凤英,潘炜洪. 麻苧消咳颗粒治疗急性咳嗽的临床效果[J]. 中国当代医药,2022,29(12):57-61.
- [14] 文乾映,龙芳,杨华,等. 中药质量控制中一测多评法的应用进展[J]. 中国药房,2014,25(23):2185-2188.
- [15] 马诗瑜,沈岚,洪燕龙,等. 化学计量学在中药定量表征中的应用[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2014, 16(12):2700-2707.

(收稿日期:2022-07-27 编辑:王笑辉)