

本文引用: 陈飞, 魏谭军, 肖成, 魏旭, 徐飞, 王春龙, 李先海, 王毅. 基于多指标成分定量、化学计量学、EW-TOPSIS分析的白术厚朴合剂质量评价研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 401-407.

基于多指标成分定量、化学计量学、EW-TOPSIS分析的 白术厚朴合剂质量评价研究

陈飞, 魏谭军, 肖成, 魏旭, 徐飞, 王春龙, 李先海, 王毅*
达州市中西医结合医院(达州市第二人民医院)药学科, 四川 达州 635000

[摘要] 目的 以10种成分为指标, 建立白术厚朴合剂 HPLC 定量分析方法, 联合化学计量学及熵权优劣解距离法(EW-TOPSIS)对其质量进行综合评价。方法 以75%甲醇提取液为样品, 采用 Agilent TC-C₁₈ 色谱柱, 乙腈-0.1%磷酸为流动相梯度洗脱, HPLC 法同时测定12批白术厚朴合剂中10个化合物(白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ、肉桂醇、肉桂酸、桂皮醛、和厚朴酚、厚朴酚、6-姜辣素、8-姜酚和10-姜酚)含量, 运用化学计量学和 EW-TOPSIS 法对含量数据进行分析。结果 经方法学验证, 各指标均符合《中华人民共和国药典》要求; 10种成分在各自质量浓度范围内线性关系良好, 相关系数>0.999; 精密度、稳定性、重复性、加样回收率 RSD 均<2.0%。化学计量学分析显示, 前2个主成分代表10个成分92.24%的信息, 12批样品聚为3类, 桂皮醛、厚朴酚、和厚朴酚、白术内酯Ⅲ、6-姜辣素和白术内酯Ⅰ对白术厚朴合剂的质量影响较大。EW-TOPSIS 法结果显示, 12批白术厚朴合剂的最优解欧氏贴近度均值为0.238 5-0.666 2, 各批次间质量差异较大。结论 建立的多指标成分定量方法操作便捷、结果准确, 可用于白术厚朴合剂的质量控制, 化学计量学及 EW-TOPSIS 分析可实现对白术厚朴合剂质量的综合评价, 为白术厚朴合剂质量标准提升提供参考。

[关键词] 白术厚朴合剂; 高效液相色谱法; 化学计量学; 多指标成分; 熵权优劣解距离法; 质量评价

[中图分类号] R284.1

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.03.008

Quality evaluation of Baizhu Houpo Mixture based on multi-index component quantification, chemometrics, and EW-TOPSIS analysis

CHEN Fei, WEI Tanjun, XIAO Cheng, WEI Xu, XU Fei, WANG Chunlong, LI Xianhai, WANG Yi*
Department of Pharmacy, Dazhou Integrated TCM & Western Medicine Hospital (Dazhou Second People's Hospital), Dazhou, Sichuan 635000, China

[Abstract] **Objective** Ten components were selected as indicators to establish a high performance liquid chromatography (HPLC) quantitative analysis method for Baizhu Houpo Mixture, and to comprehensively evaluate its quality through chemometrics and entropy weight solution distance method (EW-TOPSIS). **Methods** The 75% methanol extract was used as the sample, and the Agilent TC-C₁₈ chromatographic column was used with acetonitrile-0.1% phosphoric acid as the mobile phase for gradient elution. HPLC was used to simultaneously determine the content of ten compounds (atractylenolide III, atracylenolide I, cinnamyl alcohol, cinnamic acid, cinnamaldehyde, honokiol, magnolol, 6-gingerol, 8-gingerol, and 10-gingerol) in 12 batches of Baizhu Houpo Mixture, and the content data were analyzed by chemometrics and EW-TOPSIS method. **Results** The methodological verification showed that all the indexes met the requirements of Chinese Pharmacopoeia (ten components had good linear relationships in their respective mass concentration ranges, with correlation coefficients>0.999; the RSDs of precision, stability, repeatability and recovery rate were

[收稿日期] 2023-06-02

[基金项目] 四川省中医药管理局中医药科研专项课题(2023MS261); 四川省医学会科研课题计划项目(S22072)。

[通信作者] * 王毅, 男, 主任中医师, E-mail: imi527@163.com。

all<2.0%)。Chemometrics analysis revealed that the first two principal components represented 92.24% of the information of the ten components, and the 12 batches of samples were clustered into three categories. Cinnamaldehyde, magnolol, honokiol, atractylenolide III, 6-gingerol and atractylenolide I had a great influence on the quality of Baizhu Houpo Mixture. The results of the EW-TOPSIS method showed that the average Euclidean proximity of the optimal solution among the 12 batches of Baizhu Houpo Mixture ranged from 0.238 5–0.666 2, and the quality of each batch was quite different. **Conclusion** The established multi-index component quantification method is convenient to operate and accurate, and can be used for quality control of Baizhu Houpo Mixture. Moreover, chemometrics and EW-TOPSIS analysis can realize the comprehensive evaluation of the quality of Baizhu Houpo Mixture, providing a reference for the improvement of its quality standards.

[**Keywords**] Baizhu Houpo Mixture; high performance liquid chromatography; chemometrics; multi-index components; entropy weight solution distance method; quality evaluation

白术厚朴合剂为达州市中西医结合医院院内制剂,源自《三因极一病证方论》卷五中的白术厚朴汤加减配伍而成^[1],由白术、厚朴、肉桂、青皮、法半夏、藿香、干姜和炙甘草组成,具有健脾除湿、温阳止痛的临床功效,可用于脾虚湿阻所致胃痞、泄泻、胃脘痛、郁病、纳呆、胸痹、心悸、不寐和眩晕等病症。白术厚朴合剂临床疗效显著,深受广大患者的认可与好评,现行质控标准还存在一定不足,难以满足中医药现代化发展的需要,同时原药材产地、种属等批间差异直接影响制剂的整体质量,提升白术厚朴合剂质量控制标准,稳定原药材来源,对确保白术厚朴合剂临床疗效的一致性具有重要意义。白术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ为白术厚朴合剂君药白术的主要成分,具有健脾益气、燥湿利水的临床功效^[2];和厚朴酚、厚朴酚为君药厚朴的主要成分,具有燥湿消痰、下气除满的临床功效^[3];肉桂醇、肉桂酸和桂皮醛为臣药肉桂的主要有效成分,具有补火助阳、引火归元、散寒止痛和温通经脉的临床功效^[4];6-姜辣素、8-姜酚和10-姜酚为佐药干姜的主要成分,具有温中散寒、回阳通脉、温肺化饮等临床功效^[5]。

化学计量学利用现代化分析技术分析中药复杂化学数据,可以根据多变量数值分析区分同类异类中药材,将多个复杂指标归为简单大类;能快速准确地鉴别药材,更能从细节上显示出各分支数据与总体数据的关系,可明显看出各个地区组分相对含有量的差异,在数值与逻辑方面上更符合规律,结合主成分分析与正交偏最小二乘法-判别分析可使研究结果更具有精确性、全面性和说服力。化学计量学为中药所含化学信息的数字化处理带来了很大便利,也为中药质量的可控提供启发^[6]。熵权优劣解距离法(entropy weight-technique for order preference by similarity to an ideal solution, EW-TOPSIS)是一种根据评价对象与理想化目标的接近程度进行顺序优

选的多指标决策分析方法,通过将各种评价指标进行合理赋权得到一个综合指标,把复杂的多维问题转化为简单的一维问题,降低分析过程中多指标的干扰,可有效地避免人为赋权的主观性,明显提高多目标决策分析的科学性和准确性,使分析结果更客观、科学、合理^[7]。近年来,化学计量学与EW-TOPSIS越来越多地用于评价分析中药及其制剂的质量^[8-9]。本实验收集12批白术厚朴合剂,采用HPLC法测定白术厚朴合剂中上述10种成分含量,并利用化学计量学和EW-TOPSIS法对含量数据进行分析,挖掘引起不同批次间质量差异的因子,为白术厚朴合剂的整体质量控制提供数据支持。

1 材料

1.1 试药

白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ、肉桂酸、桂皮醛、和厚朴酚、6-姜辣素、10-姜酚和8-姜酚对照品(中国食品药品检定研究院,批号分别为111978-202302、111975-201501、110786-202305、110710-202223、110730-201915、110729-202015、111833-202007、111994-202102和111993-202202,含量依次为100.0%、99.9%、99.8%、98.8%、99.8%、99.0%、99.3%、99.1%和94.3%);肉桂醇对照品(成都普瑞法科技开发有限公司,批号:PRF9110943,含量95.9%);乙腈和磷酸为色谱纯(批号分别为2020040701、2020030602,成都科隆化学品有限公司),其余试剂为分析纯;白术厚朴合剂(规格:100 mL/瓶,批号:221012、221015、221018、221021、221216、221220、221224、221230、230314、230317、230321、230324,编号S1~S12,达州市中西医结合医院制剂室)。

1.2 仪器

1260 Infinity II型HPLC仪(配备1260 Infinity II可变波长检测器、1260 Infinity II样品瓶进样器,

美国安捷伦公司);Agilent TC-C₁₈ HPLC 柱(5 μm, 250 mm×4.6 mm);Quintix125D-1CN 型电子天平(德国赛多利斯公司);LS220A 型电子分析天平(瑞士普利赛斯有限公司)。

2 方法与结果

2.1 供试品溶液的制备

精密吸取白术厚朴合剂 2 mL, 经 75% 甲醇稀释至 25 mL, 摇匀, 过滤(0.45 μm 滤膜), 即得供试品溶液。白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ来源于白术, 肉桂醇、肉桂酸和桂皮醛来源于肉桂, 和厚朴酚、厚朴酚来源于厚朴, 6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚来源于干姜, 为考察在测定条件下制剂中其他药味对测定无干扰, 按白术厚朴合剂处方分别制备缺白术、缺肉桂、缺厚朴和缺干姜阴性供试品, 再按上述方法制备阴性供试品溶液。

2.2 混合对照品溶液的制备

精密称取白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ、肉桂醇、肉桂酸、桂皮醛、和厚朴酚、厚朴酚、6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚对照品适量, 用 75% 甲醇制成质量浓度分

别为 0.218、0.170、0.042、0.134、1.320、0.576、0.940、0.638、0.086 和 0.112 mg/mL 的混合对照品贮备液, 再将贮备液用 75% 甲醇稀释 20 倍, 制得混合对照品溶液。

2.3 色谱条件

采用 Agilent TC-C₁₈ HPLC 柱(5 μm, 250 mm×4.6 mm); 流动相 0.1% 磷酸-乙腈(B), 梯度洗脱(0~11 min, 20.0% B; 11~17 min, 20.0%→60.0% B; 17~31 min, 60.0%→70.0% B; 31~41 min, 70.0%→75.0% B; 41~53 min, 75.0%→83.0% B; 53~60 min, 83.0%→20.0% B); 变换波长: 220 nm(0~17 min 检测白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ), 290 nm(17~60 min 检测肉桂醇、肉桂酸、桂皮醛、和厚朴酚、厚朴酚、6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚), 流速 1.0 mL/min, 柱温 30 ℃, 进样量 10 μL。分别取混合对照品溶液及供试品溶液 10 μL, 在上述色谱条件下进样。结果供试品溶液中白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ、肉桂醇、肉桂酸、桂皮醛、和厚朴酚、厚朴酚、6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚的保留时间与对照品一致, 且与相邻色谱峰能完全分离, 色谱峰对称因子在 0.95~1.05 之间, 各阴性供

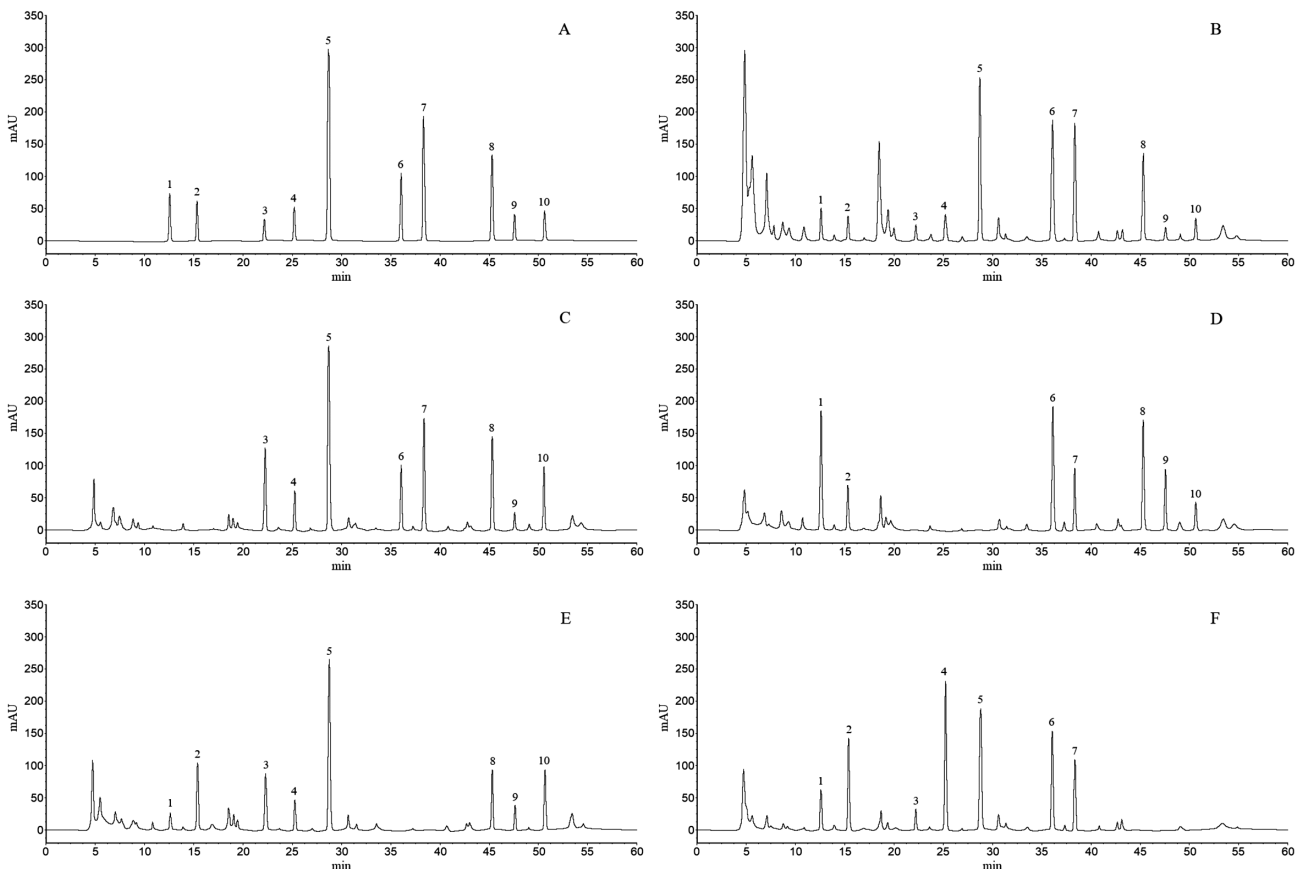


图 1 HPLC 色谱图

注: A. 混合对照品; B. 白术厚朴合剂(S10); C. 缺白术阴性样品; D. 缺肉桂阴性样品; E. 缺厚朴阴性样品; F. 缺干姜阴性样品。1. 白术内酯Ⅲ; 2. 白术内酯Ⅰ; 3. 肉桂醇; 4. 肉桂酸; 5. 桂皮醛; 6. 和厚朴酚; 7. 厚朴酚; 8. 6-姜辣素; 9. 8-姜酚; 10. 10-姜酚。

试品不干扰检测。详见图1。

2.4 方法学考察

2.4.1 线性关系考察 取“2.2项”对照品贮备液适量,分别用75%甲醇稀释4、10、20、40、100和200倍,在上述色谱条件各进样10 μ L,以各对照品质量浓度为横轴(C),峰面积为纵轴(A)进行回归处理,各成分详细的回归方程、线性范围和相关系数见表1。

2.4.2 精密度试验 精密吸取白术厚朴合剂(S1)供试品溶液,连续进样6次,结果各成分峰面积的RSD值依次为1.15%、1.26%、1.63%、1.41%、0.62%、1.02%、0.85%、0.93%、1.42%和1.52%,表明精密度良好。

2.4.3 稳定性试验 取一份白术厚朴合剂(S1)供试品溶液,室温放置,分别在0、2、4、7、12、18、24、36 h检测,结果各成分面积的RSD值依次为1.66%、1.87%、1.92%、1.52%、1.43%、1.71%、1.84%、1.65%、1.93%和1.94%,表明白术厚朴合剂供试品溶液36 h内稳定。

2.4.4 重复性试验 取白术厚朴合剂(S1)样品6份,各自按“2.1项”下方法制成供试品溶液检测,用外标法计算各成分的含量,结果各成分含量的RSD

值依次为1.58%、1.62%、1.98%、1.71%、1.15%、1.46%、1.28%、1.32%、1.95%和1.89%,表明重复性良好。

2.4.5 加样回收率试验 精密吸取白术厚朴合剂(S1)9份,每份1.0 mL,按低、中、高3个水平分别加入混合对照品溶液(每毫升含对照品分别为0.057、0.049、0.012、0.037、0.431、0.199、0.327、0.218、0.025 mg和0.032 mg) 0.8、1.0、1.2 mL(各3份),再制成加样供试品溶液检测,结果各成分的平均加样回收率分别为98.84%、97.71%、96.92%、97.96%、100.04%、99.20%、100.17%、98.57%、96.90%和98.78%,RSD值均<2.0%,符合《中华人民共和国药典》要求。

2.4.6 含量测定 取12批白术厚朴合剂(S1~S12),各自按供试品溶液制备方法制成供试品溶液(各平行3份)检测,将各成分峰面积代入“2.4.1”项回归方程,运用外标法计算含量,结果详见表2。

2.5 化学计量学评价模式的建立

2.5.1 主成分分析(principal component analysis, PCA) 采用SPSS 26.0软件,以12批白术厚朴合剂中10个成分含量为变量,采用降维模型评价其质量,以特征值大于1为阈值提取主成分,结果前2个主成分特征值分别为7.611和1.613,对方差的贡

表1 10个成分的线性关系

成分	回归方程	线性范围/(μ g/mL)	r
白术内酯Ⅲ	$A=3.575 \ 2 \times 10^6 C-439.7$	1.09~54.50	0.999 4
白术内酯Ⅰ	$A=3.102 \ 8 \times 10^6 C+915.4$	0.85~42.50	0.999 9
肉桂醇	$A=8.016 \ 7 \times 10^5 C-1 \ 029.1$	0.21~10.50	0.999 7
肉桂酸	$A=2.383 \ 4 \times 10^6 C-259.5$	0.67~33.50	0.999 2
桂皮醛	$A=4.132 \ 9 \times 10^6 C+360.8$	6.60~330.00	0.999 5
和厚朴酚	$A=2.010 \ 6 \times 10^6 C-1 \ 026.9$	2.88~144.00	0.999 1
厚朴酚	$A=2.802 \ 5 \times 10^6 C+618.2$	4.70~235.00	0.999 3
6-姜辣素	$A=2.583 \ 7 \times 10^6 C+1 \ 261.0$	3.19~159.50	0.999 6
8-姜酚	$A=1.357 \ 9 \times 10^6 C-749.5$	0.43~21.50	0.999 2
10-姜酚	$A=1.801 \ 3 \times 10^6 C+519.8$	0.56~28.00	0.999 8

表2 白术厚朴合剂中10种成分含量测定结果(n=3)

成分	含量/(mg/mL)											
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
白术内酯Ⅲ	0.116	0.149	0.143	0.124	0.094	0.102	0.073	0.067	0.129	0.112	0.087	0.098
白术内酯Ⅰ	0.092	0.106	0.113	0.103	0.066	0.065	0.071	0.054	0.077	0.089	0.059	0.098
肉桂醇	0.023	0.027	0.028	0.024	0.020	0.020	0.019	0.020	0.034	0.038	0.032	0.031
肉桂酸	0.071	0.077	0.079	0.093	0.065	0.073	0.067	0.062	0.113	0.110	0.102	0.099
桂皮醛	0.854	0.786	0.843	0.894	0.702	0.734	0.680	0.666	1.074	1.116	1.051	0.934
和厚朴酚	0.397	0.447	0.507	0.594	0.644	0.549	0.657	0.575	0.332	0.360	0.423	0.422
厚朴酚	0.651	0.721	0.666	0.588	0.554	0.568	0.517	0.537	0.885	0.867	0.848	0.815
6-姜辣素	0.435	0.469	0.484	0.514	0.406	0.422	0.391	0.376	0.590	0.625	0.560	0.576
8-姜酚	0.049	0.046	0.044	0.035	0.028	0.032	0.026	0.029	0.058	0.069	0.063	0.052
10-姜酚	0.063	0.057	0.062	0.059	0.053	0.055	0.052	0.050	0.083	0.085	0.081	0.076

献率分别为 76.11%和 16.13%,累计方差贡献率为 92.24%(表 3)。同时应用 SIMCA 14.1 软件对 12×10 数据矩阵建立 PCA 模型,拟合主成分个数为 2, R²X 为 0.922。结果 12 批白术厚朴合剂聚为 3 组,其中 S1~S4 位于横轴上部分,S5~S8 位于左下部分,S9~S12 位于右下部分(图 2)。

表 3 12 批白术厚朴合剂的特征值及贡献率

主成分	特征值	方差贡献率/%	累积方差贡献率/%
1	7.611	76.110	76.110
2	1.613	16.134	92.244
3	0.409	4.095	96.339
4	0.180	1.802	98.141
5	0.080	0.802	98.943
6	0.064	0.638	99.582
7	0.021	0.213	99.794
8	0.013	0.131	99.926
9	0.006	0.056	99.982
10	0.002	0.018	100.000

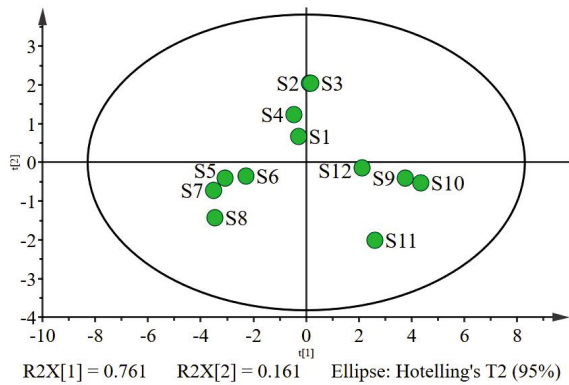


图 2 12 批白术厚朴合剂样品的 PCA 得分图

2.5.2 正交偏最小二乘法-判别分析正交偏最小二乘法-判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 为进一步挖掘影响白术厚朴合剂样品质量差异的标志物^[10],继续运行 SIMCA 14.1 软件中的 OPLS-DA 程序,得到 OPLS-DA 模型(图 3)和变量重要性投影值(VIP)图。图 3 中所有数据点聚为 3 类,且均在 95%置信区间内,表明检测数据无异常。以 VIP>1 为阈值,挖掘影响质量的差异标志性成分,结果显示 VIP>1 的有 6 个(图 4),即 VIP_{桂皮醛}=1.496 8、VIP_{厚朴酚}=1.405 2、VIP_{和厚朴酚}=1.208 0、VIP_{白术内酯Ⅲ}=1.178 7、VIP_{6-姜辣素}=1.070 1 和 VIP_{白术内酯Ⅰ}=1.020 0,表明这 6 个成分在整个模型中的贡献度较高,可作为影响白术厚朴合剂产品质量的差异标志物。

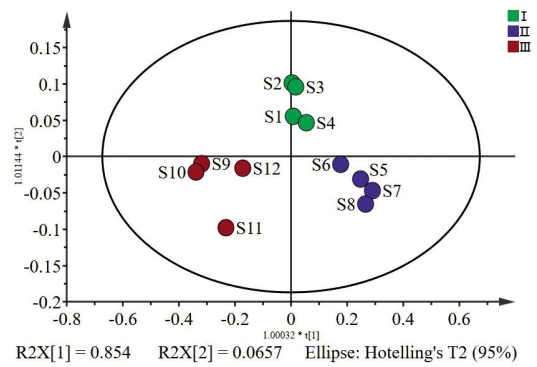


图 3 12 批白术厚朴合剂样品的 OPLS-DA 模型得分图

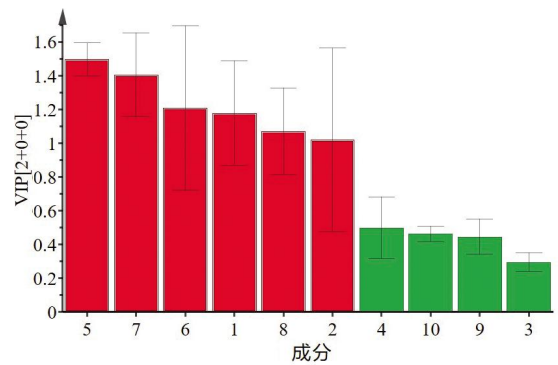


图 4 12 批白术厚朴合剂样品中各成分的 VIP 值

注:1.白术内酯Ⅲ;2.白术内酯Ⅰ;3.肉桂醇;4.肉桂酸;5.桂皮醛;6.和厚朴酚;7.厚朴酚;8.6-姜辣素;9.8-姜酚;10.10-姜酚。

2.6 熵权优劣解距离 EW-TOPSIS 法评价模式的建立

2.6.1 归一化处理原始数据 白术厚朴合剂中的白术内酯Ⅲ、白术内酯Ⅰ、肉桂醇、肉桂酸、桂皮醛、和厚朴酚、厚朴酚、6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚均为有效成分^[8]。以 2.4.6 项下检测结果为原始数据 (x_{ij}) (其中 $i=1, 2, \dots, 12; j=1, 2, \dots, 10$), 根据数据归一化处理公式 $x_{ij} = \frac{x_{ij} - \min(x_{ij})}{\max(x_{ij}) - \min(x_{ij})}$ [其中 $\min(x_{ij})$ 和 $\max(x_{ij})$ 分别为 12 批样品中各成分检测值的最小值和最大值], 对原始含量数据进行归一化处理, 处理结果见表 4。

2.6.2 构建加权决策矩阵 各指标在样品评价过程中的重要性由权重决定, 以 OPLS-DA 分析中各成分的 VIP 值(1.178 7、1.020 0、0.296 0、0.499 6、1.496 8、1.208 0、1.405 2、1.070 1、0.446 4、0.463 0)作为各指标权重, 将表 4 数据与各指标权重相乘得加权决策矩阵, 见表 5。加权决策矩阵中各成分的最大值为最优方案 (Z_j^+), 最小值则为最劣方案 (Z_j^-)。根据最优与最劣方案, 按照样品与正理想解距离计算公式

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^+)^2}$$

、样品与负理想解距离计算公式

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^-)^2}$$

和欧式贴近度计算公式 $C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-}$, 分别计算各批白术厚朴合剂样品与正理想解距离、与负理想解的距离以及最佳方案的欧式贴近度。结果显示: $0.238 \leq C_i \leq 0.666$, 数值越大则被评价样品排名越靠前(表6), 同时也说明各批次质量差异较大。

3 讨论

3.1 指标性成分的选择

白术厚朴合剂由君药白术和厚朴, 臣药肉桂和青皮, 佐药法半夏、藿香和干姜, 使药炙甘草组方, 本研究首选君药白术和厚朴, 兼顾臣药肉桂和佐药干姜。选取白术的主要代表性成分白术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ; 厚朴的主要活性成分和厚朴酚和厚朴酚; 肉桂的主要活性成分肉桂醇、肉桂酸和桂皮醛; 干姜的主要活性成分 6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚为指

标, 采用 HPLC 法同时测定其含量。

3.2 试验方法的优化

首先对混合对照品溶液在波长 190~400 nm 范围内扫描, 结果显示白术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ在 220 nm 附近有较大吸收^[11-12], 肉桂醇、肉桂酸、桂皮醛^[13-14]以及和厚朴酚、厚朴酚^[15-16]在 290 nm 附近有较大吸收, 6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚在 282 nm 附近有较大吸收^[17-18], 综合考虑, 最终采用 220 nm 检测白术内酯Ⅲ和白术内酯Ⅰ, 290 nm 检测肉桂醇、肉桂酸、桂皮醛、和厚朴酚、厚朴酚、6-姜辣素、8-姜酚和 10-姜酚。流动相筛选了乙腈为有机相, 水、0.1%磷酸液、0.1%甲酸液、0.1%冰醋酸液为水相的流动相体系, 以 10 种成分的色谱峰面积为指标, 兼顾基线情况、色谱峰分离情况等, 最终确定以乙腈-0.1%磷酸液为最佳流动相体系。

3.3 质量评价结果分析

采用外标法对 12 批白术厚朴合剂中的 10 种成分进行定量检测, 各成分批次间含量差异较大, 含量

表 4 白术厚朴合剂各指标归一化处理结果

编号	白术内酯Ⅲ	白术内酯Ⅰ	肉桂醇	肉桂酸	桂皮醛	和厚朴酚	厚朴酚	6-姜辣素	8-姜酚	10-姜酚
S1	0.597 6	0.644 1	0.210 5	0.176 5	0.417 8	0.200 0	0.364 1	0.236 9	0.534 9	0.371 4
S2	1.000 0	0.881 4	0.421 1	0.294 1	0.266 7	0.353 8	0.554 3	0.373 5	0.465 1	0.200 0
S3	0.926 8	1.000 0	0.473 7	0.333 3	0.393 3	0.538 5	0.404 9	0.433 7	0.418 6	0.342 9
S4	0.695 1	0.830 5	0.263 2	0.607 8	0.506 7	0.806 2	0.192 9	0.554 2	0.209 3	0.257 1
S5	0.329 3	0.203 4	0.052 6	0.058 8	0.080 0	0.960 0	0.100 5	0.120 5	0.046 5	0.085 7
S6	0.426 8	0.186 4	0.052 6	0.215 7	0.151 1	0.667 7	0.138 6	0.184 7	0.139 5	0.142 9
S7	0.073 2	0.288 1	0.000 0	0.098 0	0.031 1	1.000 0	0.000 0	0.060 2	0.000 0	0.057 1
S8	0.000 0	0.000 0	0.052 6	0.000 0	0.000 0	0.747 7	0.054 3	0.000 0	0.069 8	0.000 0
S9	0.756 1	0.389 8	0.789 5	1.000 0	0.906 7	0.000 0	1.000 0	0.859 4	0.744 2	0.942 9
S10	0.548 8	0.593 2	1.000 0	0.941 2	1.000 0	0.086 2	0.951 1	1.000 0	1.000 0	1.000 0
S11	0.243 9	0.084 7	0.684 2	0.784 3	0.855 6	0.280 0	0.899 5	0.739 0	0.860 5	0.885 7
S12	0.378 0	0.745 8	0.631 6	0.725 5	0.595 6	0.276 9	0.809 8	0.803 2	0.604 7	0.742 9

表 5 白术厚朴合剂各指标成分的加权矩阵

编号	白术内酯Ⅲ	白术内酯Ⅰ	肉桂醇	肉桂酸	桂皮醛	和厚朴酚	厚朴酚	6-姜辣素	8-姜酚	10-姜酚
S1	0.704 4	0.657 0	0.062 3	0.088 2	0.625 4	0.241 6	0.511 6	0.253 5	0.238 8	0.172 0
S2	1.178 7	0.899 0	0.124 6	0.146 9	0.399 2	0.427 4	0.778 9	0.399 7	0.207 6	0.092 6
S3	1.092 4	1.020 0	0.140 2	0.166 5	0.588 7	0.650 5	0.569 0	0.464 1	0.186 9	0.158 8
S4	0.819 3	0.847 1	0.077 9	0.303 7	0.758 4	0.973 9	0.271 1	0.593 0	0.093 4	0.119 0
S5	0.388 1	0.207 5	0.015 6	0.029 4	0.119 7	1.159 7	0.141 2	0.128 9	0.020 8	0.039 7
S6	0.503 1	0.190 1	0.015 6	0.107 8	0.226 2	0.806 6	0.194 8	0.197 6	0.062 3	0.066 2
S7	0.086 3	0.293 9	0.000 0	0.049 0	0.046 6	1.208 0	0.000 0	0.064 4	0.000 0	0.026 4
S8	0.000 0	0.000 0	0.015 6	0.000 0	0.000 0	0.903 2	0.076 3	0.000 0	0.031 2	0.000 0
S9	0.891 2	0.397 6	0.233 7	0.499 6	1.357 1	0.000 0	1.405 2	0.919 6	0.332 2	0.436 6
S10	0.646 9	0.605 1	0.296 0	0.470 2	1.496 8	0.104 1	1.336 5	1.070 1	0.446 4	0.463 0
S11	0.287 5	0.086 4	0.202 5	0.391 8	1.280 7	0.338 2	1.264 0	0.790 8	0.384 1	0.410 1
S12	0.445 5	0.760 7	0.187 0	0.362 5	0.891 5	0.334 5	1.137 9	0.859 5	0.269 9	0.344 0

表6 白术厚朴合剂质量评价排序

编号	D_i^+	D_i^-	C_i	排名
S1	1.966 5	1.342 2	0.405 7	8
S2	1.737 4	1.842 5	0.514 7	7
S3	1.582 6	1.910 5	0.546 9	5
S4	1.613 0	1.859 8	0.535 5	6
S5	2.515 5	1.262 0	0.334 1	9
S6	2.384 1	1.043 1	0.304 4	11
S7	2.736 8	1.250 0	0.313 5	10
S8	2.896 4	0.907 1	0.238 5	12
S9	1.410 4	2.493 9	0.638 8	2
S10	1.295 8	2.586 4	0.666 2	1
S11	1.610 6	2.139 6	0.570 5	4
S12	1.387 8	2.018 6	0.592 6	3

分别为0.067~0.149、0.054~0.113、0.019~0.038、0.062~0.113、0.666~1.116、0.332~0.657、0.517~0.885、0.376~0.625、0.026~0.069和0.050~0.085 mg/mL,因此,建立多指标定量的模式才能更好地保证产品质量,从而保证临床疗效的一致性;化学计量学分析结果显示12批白术厚朴合剂聚为3类,有2个主成分可作为主要信息参与其质量表达;挖掘出桂皮醛、厚朴酚、和厚朴酚、白术内酯Ⅲ、6-姜辣素和白术内酯Ⅰ为其质量差异的标志物。EW-TOPSIS分析结果显示,不同批次的白术厚朴合剂质量差异较大,S10、S9、S12和S11排名靠前,最优解的欧氏贴近度分别为0.666 2、0.638 8、0.592 6和0.570 5;S3、S4、S2、S1和S5居中,最优解的欧氏贴近度分别为0.546 9、0.535 5、0.514 7、0.405 7和0.334 1;其余次之,最优解的欧氏贴近度更小。原药材质量受生长环境、种属、炮制方法、采收时间、初加工操作差异、贮存条件等因素的影响,源头药材质量直接决定着中药制剂的整体质量,企业应从源头查找引起质量差异的根本原因,优选原药材来源,将桂皮醛、厚朴酚、和厚朴酚、白术内酯Ⅲ、6-姜辣素和白术内酯Ⅰ等质量差异标志物纳入对应原药材定量控制中,提升源头药材内控质量标准,同时根据各成分在生产加工过程中的转移率,优化生产过程设备参数及环境参数,从源头和生产过程降低产品质量差异,保证产品质量稳定性和疗效一致性。

药品质量直接影响其临床应用的有效性和安全性,提升其质量标准对提高其临床疗效及用药安全具有重大意义。中药制剂所含成分繁多,靠单一成分不能保证产品的内在整体质量,更不能保证临床

疗效。本试验采用HPLC法结合化学计量学及EW-TOPSIS分析评价了12批白术厚朴合剂的综合质量,检测的10种化学成分涵盖了该制剂中君、臣、佐药的主要活性成分,有助于稳定制剂质量,为白术厚朴合剂的质量研究提供了更全面有力的数据支撑。

参考文献

- [1] 陈无择. 三因极一病证方论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2007: 94-95.
- [2] 邢会香, 张学花, 刘红, 等. UPLC-PDA测定白术中两种活性成分及不同产地药材质量研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2021, 44(6): 67-72.
- [3] 刘瑞连, 鲁翠香, 蒋孟良, 等. 不同产地厚朴中厚朴酚与和厚朴酚含量比较研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1996-1997.
- [4] 伍彩红, 冯冲, 杨丽, 等. 一测多评法测定肉桂药材中4种挥发油类成分[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(5): 400-406.
- [5] 高伟城, 王小平, 沈晓华, 等. 不同干姜炮制品姜酚类成分含量的研究[J]. 中医临床研究, 2020, 12(34): 22-25.
- [6] 于洋, 李军, 李宝国, 等. 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.
- [7] 崔婷, 李焜仪, 文珊, 等. 基于OPLS-DA结合熵权TOPSIS的不同产地益智仁综合质量评价[J]. 中国现代中药, 2022, 24(8): 1561-1567.
- [8] 张伟, 吴瑞, 常相伟, 等. 基于HPLC特征图谱结合化学计量学的菊花特征标志物的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34: 1289-1300.
- [9] 赵鑫, 李君君, 权文越, 等. 基于熵权TOPSIS评价半夏不同干燥方法对质量的影响[J]. 中药材, 2022, 45(2): 327-330.
- [10] 马天翔, 顾志荣, 许爱霞, 等. 基于OPLS结合熵权TOPSIS法对不同产地锁阳的鉴别与综合质量评价[J]. 中草药, 2020, 51(12): 3284-3291.
- [11] 周海艳, 高云佳, 王敏, 等. UPLC同时测定不同产地白术中3种白术内酯成分的含量[J]. 中国药品标准, 2023, 24(1): 5-14.
- [12] 赵艳云, 张建业, 郑开颜, 等. 不同产地北苍术化学模式识别及4种成分一测多评法的建立[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4395-4402.
- [13] 陈洁莹, 陈璉, 张煜帆, 等. HPLC法同时测定桂枝散结丸中桂皮醛和肉桂酸的含量[J]. 实验与检验医学, 2022, 40(4): 474-476.
- [14] 李耀华, 魏江存, 梁建丽, 等. 不同产地肉桂叶中香豆素、肉桂酸、桂皮醛成分的含量测定[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 54-57.
- [15] 王丽琼, 吴丽. HPLC法快速测定五种含厚朴制剂中和厚朴酚与厚朴酚的含量[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(5): 59-62.
- [16] 王露, 王子昕. HPLC同时测定厚朴三物汤中7个成分含量[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(9): 1634-1639.
- [17] 孟建升, 蒋俊春, 郑志安, 等. HPLC法同时测定姜枣祛寒颗粒中4种成份的含量[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(9): 105-108.
- [18] 张华, 严国鸿, 赖昕, 等. HPLC法测定红芽姜中3种姜辣素类化合物的含量[J]. 江西中医药, 2020, 51(446): 58-61.