

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0071-07
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.015



一测多评法联合化学计量学及熵权 TOPSIS 法综合评价 复方石淋通胶囊质量*

张海军¹, 陈争珍², 李志明³, 张 贝^{1△}

(1. 江苏省盐城市第三人民医院·南京医科大学盐城临床医学院, 江苏 盐城 224001; 2. 江苏医药职业学院药学院, 江苏 盐城 224000; 3. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

摘要:目的 建立同时测定复方石淋通胶囊中 11 种成分的高效液相色谱法, 并评价其质量。方法 色谱柱为 Agilent Eclipse Plus C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm), 流动相为 0.2% 甲酸溶液-乙腈(梯度洗脱), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 327 nm(新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸)、238 nm(马钱苷、当药苷、断氧化马钱子苷)、340 nm(维采宁-1、新西兰牡荆苷、夏佛塔苷、异夏佛塔苷、异牡荆苷), 柱温为 30 ℃, 进样量为 10 μL。以马钱苷为内参, 建立其与其他 10 种成分的相对校正因子(*f*); 计算样品中 11 种成分的含量, 并与外标法检测结果比较。采用化学计量学及熵权优劣解距离(TOPSIS)法对 13 批样品进行差异分析。结果 方法学考察结果均符合 2020 年版《中国药典》要求;*f* 耐用性良好, 两种方法所得含量无显著差异($P > 0.05$)。化学计量学分析显示 13 批样品聚为 3 类; 断氧化马钱子苷、夏佛塔苷、马钱苷、新绿原酸、异夏佛塔苷和隐绿原酸是影响 13 批样品质量的差异标志物。熵权 TOPSIS 分析显示, 13 批样品相对贴近度(*C_i*)值为 0.170 9~0.713 5, 其中 4 批 *C_i* > 0.5, 质量较好。结论 该研究中所建方法可用于复方石淋通胶囊质量的综合评价, 不同厂家样品质量存在一定差异。

关键词: 复方石淋通胶囊; 高效液相色谱法; 一测多评法; 化学计量学; 熵权优劣解距离法; 质量评价

*基金项目: 江苏省中医药科技发展计划项目[MS2021008]。

第一作者: 张海军, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药物质量评价及临床药学, (电子信箱)yykz01@163.com。

△通信作者: 张贝, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)hqau16@163.com。

分别为 40 倍 60% 甲醇超声处理 30 min(落新妇苷)、90 倍 90% 甲醇加热回流 30 min(盐酸小檗碱)、40 倍 70% 甲醇超声处理 30 min(丹酚酸 B)。

综上所述, 本研究中建立的质量控制方法操作快速简便、结果准确, 对于建立健脾祛湿丸的质量标准具有重要意义。为进一步提升该质量标准及提高检测效率, 后续研究中可尝试增加梯度洗脱或多波长检测方法, 同时检测多个有效成分含量。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 桑泽春. 除湿止痒合剂的制备工艺和质量控制研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [3] 张浩怡, 熊悦悦, 张鹤鸣. 玄槐止痛颗粒的质量标准研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(7): 1024-1029.
- [4] 罗远强, 吴一振, 房波, 等. 参苓洗液的薄层色谱鉴别法研究[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(11): 137-139.
- [5] 特格喜白音, 敖登其木格, 田吉, 等. 蒙药嘎日西散质量标准研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(19): 2871-2875.
- [6] 贺丹彤. 经典方甘姜苓术汤颗粒的制备工艺研究和质量标准研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [7] 李靖云, 文庆, 高洁莹, 等. 妇宁颗粒的质量标准的提高[J]. 中国药师, 2018, 21(10): 1883-1887.
- [8] 段秀俊, 刘培, 叶花, 等. 参草宁心颗粒的薄层鉴别及

含量测定研究[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(4): 362-368.

- [9] 晏琴, 李江刘, 炜, 等. 扶正抑癌苗方颗粒的质量控制研究[J]. 中国药物经济学, 2022, 17(8): 97-103.
- [10] 王欢欢, 白林, 黄晓舞. 保元抗癌口服液的质量标准研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(15): 1837-1841.
- [11] 耿宏侠, 王宇佳, 于英杰, 等. Box-Behnken 响应面法优选土茯苓七味汤提取工艺[J]. 中国药业, 2022, 31(17): 42-45.
- [12] 钱芳, 陈煜. 正交试验法优选抗早颗粒提取及成型工艺[J]. 中国药业, 2022, 31(13): 62-66.
- [13] 邱远金, 王林, 周卫刚, 等. 高效液相色谱法测定清补通络丸中丹酚酸 B 含量[J]. 中国药业, 2020, 29(23): 40-42.
- [14] ZHANG CH, XU QQ, TAN X, et al. Astilbin decreases proliferation and improves differentiation in HaCaT keratinocytes[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 93: 713-720.
- [15] FREAG MS, TORKY AS, NASRA MM, et al. Liquid crystalline nanoreservoir releasing a highly skin-penetrating berberine oleate complex for psoriasis management[J]. Nanomedicine(Lond), 2019, 14(8): 931-954.
- [16] GUO JW, CHENG YP, LIU CY, et al. Salviolic Acid B in Mi-croemulsion formulation Provided Sufficient Hydration for Dry Skin and Ameliorated the Severity of Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Dermatitis in Mice[J]. Pharmaceutics, 2020, 12(5): 457.

(收稿日期: 2024-03-07; 修回日期: 2024-12-16)

Comprehensive Quality Evaluation of Compound Shilintong Capsules Based on Multi - Component Quantitative Analysis Combined with Chemometrics and Entropy - Weighted TOPSIS Method

ZHANG Haijun¹, CHEN Zhengzhen², LI Zhiming³, ZHANG Bei¹

(1. Yancheng Third People's Hospital·Yancheng Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Yancheng, Jiangsu, China 224001;
2. School of Pharmacy, Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng, Jiangsu, China 224000; 3. School of Pharmacy, Nanjing University of
Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, China 210023)

Abstract: Objective To establish a high - performance liquid chromatography (HPLC) method for the simultaneous determination of 11 marker components in Compound Shilintong Capsules and to evaluate their quality. **Methods** The chromatographic column was the Agilent Eclipse Plus C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was 0.2% formic acid solution - acetonitrile (gradient elution), the flow rate was 1.0 mL / min, the detection wavelengths were 327 nm (neochlorogenic acid, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid), 238 nm (loganin, swertiamarin, desoxystrychnine), and 340 nm (veronicastroside - 1, vitexin - 2'' - O - rhamnoside, schaftoside, isoschaftoside, isovitexin), the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 10 μL. Loganin was used as an internal standard to establish the relative correction factors (*f*) for the other 10 components. The content of 11 components in the samples was calculated and compared with results obtained using the external standard method. Chemometric analysis and entropy - weighted Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution (TOPSIS) were applied to analyze the differences among 13 batches of samples. **Results** The methodological validation met the requirements of the 2020 edition of the Chinese Pharmacopoeia. *f* showed good durability, and there was no significant difference between the two quantification methods (*P* > 0.05). Chemometric analysis classified the 13 batches into three groups, identifying desoxystrychnine, schaftoside, loganin, neochlorogenic acid, isoschaftoside, and cryptochlorogenic acid as key differential markers affecting sample quality. The entropy - weighted TOPSIS analysis showed that the relative closeness (*C_i*) values of the 13 batches ranged from 0.170 9 to 0.713 5, with four batches exhibiting *C_i* > 0.5, indicating relatively high quality. **Conclusion** The method established in this study is suitable for the comprehensive quality evaluation of Compound Shilintong Capsules, revealing certain quality differences among products from different manufacturers.

Key words: compound shilintong capsules; HPLC; multi - component quantitative analysis; chemometrics; entropy - weighted TOPSIS; quality evaluation

复方石淋通胶囊由广金钱草、石韦、忍冬藤、海金沙与滑石粉组方,可清热利湿、通淋排石,临床主要用于膀胱湿热、石淋涩痛,尿路结石、泌尿系统感染等病症的治疗^[1]。其辅助钦激光治疗输尿管结石,能加速结石排出,减少术后感染和肾绞痛,帮助肾功能恢复^[2]。复方石淋通胶囊现行质量标准不统一^[3-5],现有研究中多通过测定其中1~3个成分,建立其质量标准^[6-7],难以对制剂质量进行全面控制。多指标成分质控模式已成为中成药质量评价的趋势,但对照品存在的缺陷(价高、不稳定、不易得)同时制约着其推广应用。一测多评(QAMS)法通过对单一对照品易得成分的测定,实现其他多个成分的含量测定,大幅降低了检验成本^[8-9]。化学计量学将多变量方法引入到化学研究中,计算出研究对象的信息,对大量样本数据进行特征提取和分析处理,将多个烦琐指标归类为少数几类,采用统计软件处理,化繁为简,同时从细节上显示出各分支数据与总体数据的关系,更客观直观^[10-11]。熵权优劣解距离(EW - TOPSIS)法通过对各评价指标进行合理赋权,以距离理想化目标的程度为基准进行综合评价,可有效避免主观因素对制剂内在质量评价的影响^[12-13]。基于此,本研究中收集了13批复方石淋通胶囊,采用高效液相色谱(HPLC) - QAMS法测定其中11种成分的含量,

借助化学计量学和EW - TOPSIS法综合评价其质量。现报道如下。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Mettler AE240型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司,精度0.01 mg);Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司);Shimadzu LC - 20A型高效液相色谱仪(日本Shimadzu公司);KQ - 250B型超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司)。

1.2 试药

对照品马钱苷、绿原酸、夏佛塔苷(中国食品药品检定研究院,批号分别为111640 - 202309、110753 - 202119、111912 - 202204,含量分别为99.2%、96.3%、94.9%);对照品新绿原酸、隐绿原酸、当药苷、断氧化马钱子苷、维采宁 - 1、新西兰牡荆苷、异牡荆苷(成都普瑞法科技开发有限公司,批号分别为PRF7111543、PRF9091941、PRF8061441、PRF8071841、PRF23122224、PRF7061303、PRF9042726,含量分别为99.8%、99.6%、99.4%、98.8%、96.5%、97.1%、97.4%);对照品异夏佛塔苷(成都普思生物科技有限公司,批号为PS001084,含量98.7%);复方石淋通胶囊(A公司,批号分别为221003、221004、221101、221103、221202,编号S1 - S5;

B 公司, 批号分别为 35220904、35220906、35221001、35221003, 编号 S6 - S9; C 公司, 批号分别为 20230401、20230402、20230502、20230503, 编号 S10 - S13); 乙腈为色谱纯, 甲酸和甲醇均为分析纯, 水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Agilent Eclipse Plus C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.2% 甲酸(A) - 乙腈(B), 梯度洗脱(0~11 min 时 6%B; 11~19 min 时 6%B → 10%B; 19~30 min 时 10%B → 21%B; 30~52 min 时 21%B → 32%B; 52~60 min 时 32%B → 6%B); 流速: 1.0 mL/min; 检测波长: 327 nm(0~19 min, 新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸), 238 nm(19~30 min, 马钱苷、当药苷、断氧化马钱子苷), 340 nm(30~60 min, 维采宁 - 1、新西兰牡荆苷、夏佛塔苷、异夏佛塔苷、异牡荆苷); 柱温: 30 °C; 进样量: 10 μL。

2.2 溶液制备

取各对照品适量, 精密称定, 用 70% 甲醇制成新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、马钱苷、当药苷、断氧化马钱子苷、维采宁 - 1、新西兰牡荆苷、夏佛塔苷、异夏佛塔苷和异牡荆苷质量浓度依次为 0.132, 0.470, 0.194, 0.630, 0.118, 0.810, 0.146, 0.382, 0.970, 0.692, 0.254 mg/mL 的混合对照品贮备液; 用 70% 甲醇稀释 20 倍, 摇匀, 即得上述对照品质量浓度分别为 6.60, 23.50, 9.70, 31.50, 5.90, 40.50, 7.30, 19.10, 48.50, 34.60, 12.70 μg/mL 的混合对照品溶液。取样品内容物, 研细, 取约 0.2 g, 精密称定, 置 25 mL 容量瓶中, 加

70% 甲醇 20 mL, 超声(功率 250 W, 频率 40 kHz, 下同)处理 30 min, 放冷, 用 70% 甲醇定容, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得供试品溶液。按复方石淋通胶囊处方和工艺制备缺忍冬藤、石韦、缺石韦、缺广金钱草的阴性样品, 并按供试品溶液制备方法制成阴性对照品溶液。

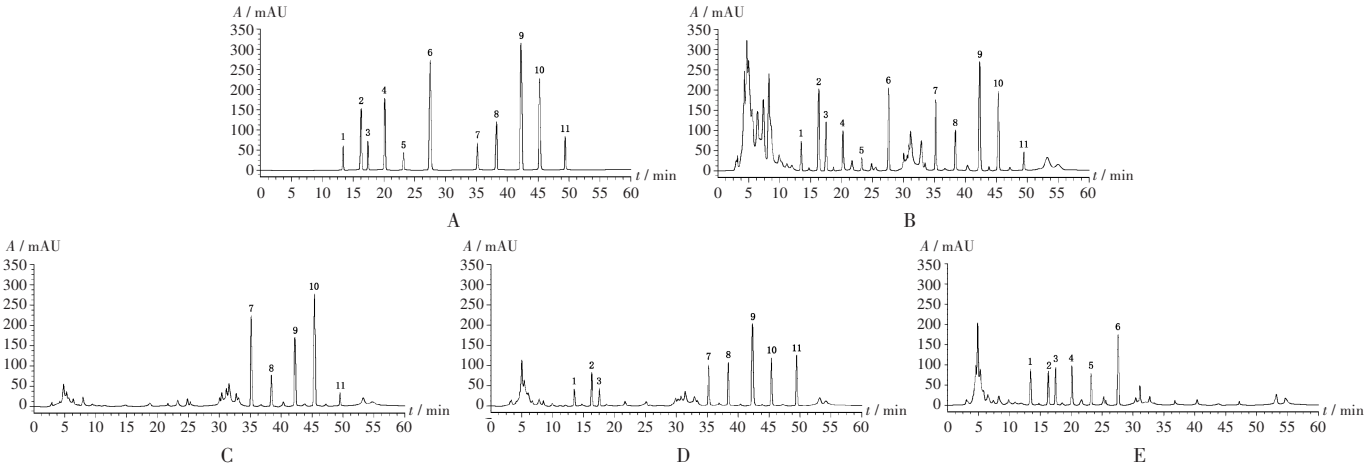
2.3 方法学考察

系统适用性试验及专属性考察: 取混合对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量, 按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录色谱图。结果理论板数按马钱苷峰计应不低于 5 500; 阴性对照在与相应对照品保留时间相同处无干扰峰, 表明专属性良好。详见图 1。

线性关系考察: 分别精密量取混合对照品贮备液 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 mL, 置 20 mL 容量瓶中, 用 70% 甲醇定容, 摇匀, 制成系列混合对照品溶液; 精密量取 10 μL, 按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。以待测成分质量浓度(X , μg/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归。结果见表 1。

精密度试验: 取供试品(编号 S1)溶液适量, 按 2.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次, 记录峰面积。结果上述 11 种成分峰面积的 RSD 依次为 1.16%, 0.91%, 1.13%, 0.87%, 1.36%, 0.91%, 1.32%, 1.08%, 0.62%, 0.70%, 1.18% ($n=6$), 表明方法精密度良好。

稳定性试验: 取样品(编号 S1)适量, 按 2.2 项下方法制成供试品溶液, 分别室温下放置 0, 2, 4, 7, 12, 18, 24 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定, 记录峰面积。结果上述 11 种成分峰面积的 RSD 依次为 1.34%, 1.08%,



1. 新绿原酸 2. 绿原酸 3. 隐绿原酸 4. 马钱苷 5. 当药苷 6. 断氧化马钱子苷 7. 维采宁 - 1 8. 新西兰牡荆苷 9. 夏佛塔苷
10. 异夏佛塔苷 11. 异牡荆苷

A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 缺忍冬藤和石韦阴性对照品溶液 D. 缺石韦阴性对照品溶液 E. 缺广金钱草阴性对照品溶液

图 1 高效液相色谱图

1. Neochlorogenic acid 2. Chlorogenic acid 3. Cryptochlorogenic acid 4. Logenin 5. Sweroside 6. Secoxylanin 7. Vicenin I 8. Vicenin II
9. Schaftoside 10. Isoschaftoside 11. Saponaretin
A. Mixed reference solution B. Test solution C. Negative reference solution lacking Lonicera japonica and Pyrrosia chinensis D. Negative reference solution lacking Pyrrosia chinensis E. Negative reference solution lacking Lysimachia christinae Hance

Fig. 1 HPLC chromatograms

1.25%, 1.10%, 1.53%, 1.19%, 1.58%, 1.31%, 1.09%, 1.58%, 1.65% ($n=7$), 表明供试品溶液室温放置 24 h 内基本稳定。

重复性试验:取样品(编号S1)适量,各6份,按2.2项下方法制成供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果上述11种成分含量的 *RSD* 依次为 1.96%, 1.98%, 1.89%, 1.95%, 1.84%, 1.83%, 1.69%, 1.73%, 1.58%, 1.54%, 1.43%, 表明方法重复性良好。

加样回收试验:取已知各成分含量样品(编号S1)

表1 线性关系考察结果

Tab. 1 Linear relationship investigation results

待测成分	回归方程	<i>r</i>	线性范围(μg/mL)
新绿原酸	$Y_1 = 2.4959 \times 10^6 X_1 - 1870.1$	0.9996	0.66~33.00
绿原酸	$Y_2 = 4.6344 \times 10^6 X_2 + 1241.3$	0.9993	2.35~117.50
隐绿原酸	$Y_3 = 3.3951 \times 10^6 X_3 - 306.5$	0.9997	0.97~48.50
马钱苷	$Y_4 = 4.0745 \times 10^6 X_4 - 1528.0$	0.9994	3.15~157.50
当药苷	$Y_5 = 1.6783 \times 10^6 X_5 + 132.3$	0.9996	0.59~29.50
断氧化马钱子苷	$Y_6 = 5.3628 \times 10^6 X_6 + 1956.0$	0.9993	4.05~202.50
维采宁-1	$Y_7 = 2.8733 \times 10^6 X_7 + 1028.7$	0.9994	0.73~36.50
新西兰牡荆苷	$Y_8 = 4.4071 \times 10^6 X_8 - 982.1$	0.9996	1.91~95.50
夏佛塔苷	$Y_9 = 5.9574 \times 10^6 X_9 + 797.5$	0.9993	4.85~242.50
异夏佛塔苷	$Y_{10} = 5.1109 \times 10^6 X_{10} - 1284.1$	0.9995	3.46~173.00
异牡荆苷	$Y_{11} = 3.7047 \times 10^6 X_{11} + 1511.3$	0.9994	1.27~63.50

表2 相对校正因子计算结果

Tab. 2 Results of relative correction factor calculation

序号	新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸	当药苷	断氧化马钱子苷	维采宁-1	新西兰牡荆苷	夏佛塔苷	异夏佛塔苷	异牡荆苷
1	1.6549	0.8700	1.2340	2.4533	0.7512	1.4164	0.9515	0.6833	0.8010	1.1003
2	1.6506	0.8684	1.1993	2.4539	0.7533	1.4170	0.9243	0.6738	0.8009	1.1008
3	1.6660	0.8672	1.2284	2.4435	0.7497	1.4144	0.9279	0.6717	0.8001	1.0882
4	1.6579	0.8793	1.2170	2.4616	0.7616	1.4229	0.9334	0.6848	0.8008	1.0993
5	1.6022	0.8860	1.1737	2.3874	0.7639	1.4130	0.9136	0.6895	0.7923	1.1026
6	1.6363	0.8782	1.2032	2.4320	0.7591	1.4183	0.9258	0.6832	0.7978	1.0994
$\bar{X}$	1.6446	0.8749	1.2093	2.4386	0.7565	1.4170	0.9294	0.6811	0.7988	1.0984
<i>RSD</i> (%)	1.40	0.86	1.83	1.11	0.78	0.25	1.36	1.00	0.43	0.47

表3 各成分相对校正因子重复性考察结果

Tab. 3 Durability test results of relative correction factors of various constituents

仪器型号	色谱柱	新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸	当药苷	断氧化马钱子苷	维采宁-1	新西兰牡荆苷	夏佛塔苷	异夏佛塔苷	异牡荆苷
Agilent 1260	Agilent Eclipse Plus C ₁₈ 柱	1.6451	0.8738	1.2097	2.4375	0.7572	1.4183	0.9283	0.6825	0.7997	1.0996
	Alltima C ₁₈ 柱	1.6492	0.8765	1.2184	2.4461	0.7649	1.4199	0.9315	0.6873	0.8015	1.1009
Shimadzu LC-20A	Shimadzu C ₁₈ 柱	1.6645	0.8851	1.2329	2.4604	0.7693	1.4235	0.9497	0.6917	0.8062	1.1034
	Agilent Eclipse Plus C ₁₈ 柱	1.6057	0.8679	1.1808	2.3918	0.7486	1.4056	0.9102	0.6708	0.7929	1.0871
	Alltima C ₁₈ 柱	1.6252	0.8706	1.2162	2.4159	0.7534	1.4084	0.9249	0.6734	0.7951	1.0915
	Shimadzu C ₁₈ 柱	1.6474	0.8815	1.2301	2.4465	0.7515	1.4152	0.9464	0.6909	0.8004	1.0938
	$\bar{X}$	1.6395	0.8759	1.2147	2.4330	0.7575	1.4151	0.9318	0.6828	0.7993	1.0961
<i>RSD</i> (%)		1.27	0.74	1.54	1.03	1.07	0.49	1.56	1.31	0.59	0.57

9份,每份约0.1g,精密称定,分别加入混合对照品溶液(每1mL含上述11种成分0.067, 0.341, 0.096, 0.482, 0.059, 0.652, 0.078, 0.258, 0.776, 0.551, 0.142 mg)0.8, 1.0, 1.2 mL,再按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果上述11种成分的平均加样回收率分别为 98.40%, 99.33%, 96.91%, 100.16%, 97.91%, 99.32%, 97.29%, 98.95%, 100.02%, 98.54%, 96.89%, *RSD* 分别为 1.33%, 0.97%, 1.29%, 0.63%, 1.41%, 0.79%, 1.17%, 0.99%, 0.65%, 1.21%, 1.29% ($n=9$)。

2.4 QAMS法建立

相对校正因子(*f*)的测定:精密吸取“线性关系考察”项下6个对照品工作溶液,按2.1项下色谱条件进样测定进样。以马钱苷为内参物,按公式 $f = (\rho_i \times A_s) / (\rho_s \times A_i)$ 计算其他10种成分与马钱苷的*f*值,式中 ρ 、 A 、 s 、 i 依次代表质量浓度、峰面积、内参物和其他待测成分。结果见表2,以马钱苷为内参物计算得到的*f*的*RSD*均小于2.0%,表明建立的*f*值可用于定量分析。

*f*重复性考察:精密吸取混合对照品溶液适量,按2.1项下色谱条件,分别以Agilent Eclipse Plus C₁₈柱、Alltima C₁₈柱和Shimadzu C₁₈柱(规格均为250 mm × 4.6 mm, 5 μm)在Agilent 1260型和Shimadzu LC-20A型HPLC系统上进样测定。结果的*RSD*均小于2.0%,表明不同仪器及色谱柱相对*f*无显著影响。详见表3。

表 4 相对保留时间计算结果

Tab. 4 Results of relative retention time calculation

仪器型号	色谱柱	新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸	当药苷	断氧化马钱子苷	维采宁-1	新西兰牡荆苷	夏佛塔苷	异夏佛塔苷	异牡荆苷
Agilent 1260	Agilent Eclipse Plus C ₁₈ 柱	0.684 2	0.833 8	0.886 4	1.182 8	1.404 4	1.792 2	1.950 1	2.152 4	2.304 7	2.515 2
	Alltima C ₁₈ 柱	0.689 5	0.841 9	0.897 1	1.195 2	1.419 7	1.795 8	1.976 5	2.179 3	2.315 2	2.543 1
	Shimadzu C ₁₈ 柱	0.696 1	0.850 2	0.900 5	1.198 0	1.434 9	1.832 5	1.981 9	2.198 7	2.349 1	2.552 4
Shimadzu LC-20A	Agilent Eclipse Plus C ₁₈ 柱	0.670 8	0.820 5	0.874 9	1.170 5	1.375 2	1.770 5	1.932 4	2.121 1	2.256 4	2.478 2
	Alltima C ₁₈ 柱	0.683 6	0.823 7	0.879 6	1.176 9	1.385 1	1.773 2	1.933 8	2.128 5	2.269 8	2.481 8
	Shimadzu C ₁₈ 柱	0.689 7	0.839 8	0.885 2	1.184 7	1.433 5	1.821 8	1.978 3	2.179 6	2.345 7	2.546 2
$\bar{X}$		0.685 7	0.835 0	0.887 3	1.184 7	1.408 8	1.797 7	1.958 8	2.159 9	2.306 8	2.519 5
RSD(%)		1.25	1.36	1.11	0.89	1.77	1.40	1.17	1.44	1.65	1.32

表 5 样品中 11 种成分含量测定结果(mg / 粒)

Tab. 5 Determination results of 11 components in compound Shilintong capsules (mg / capsule)

待测成分	方法	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	P 值
马钱苷	外标	1.217	1.162	1.190	1.135	1.106	1.606	1.572	1.465	1.647	0.959	1.033	0.998	1.057	0.877
新绿原酸	外标	0.162	0.185	0.199	0.172	0.187	0.135	0.103	0.172	0.157	0.091	0.116	0.125	0.108	
	QAMS	0.158	0.180	0.194	0.176	0.182	0.133	0.101	0.168	0.153	0.093	0.113	0.122	0.111	0.886
绿原酸	外标	0.865	0.819	0.801	0.807	0.788	1.143	1.058	1.042	1.168	0.683	0.701	0.672	0.752	
	QAMS	0.842	0.804	0.823	0.785	0.766	1.111	1.087	1.014	1.139	0.664	0.715	0.691	0.731	0.888
隐绿原酸	外标	0.236	0.257	0.282	0.243	0.298	0.184	0.144	0.144	0.161	0.207	0.298	0.216	0.229	
	QAMS	0.230	0.263	0.274	0.238	0.290	0.180	0.148	0.140	0.157	0.202	0.305	0.210	0.223	0.949
当药苷	外标	0.146	0.183	0.173	0.193	0.155	0.247	0.233	0.208	0.271	0.102	0.113	0.088	0.117	
	QAMS	0.142	0.188	0.169	0.198	0.151	0.254	0.227	0.203	0.264	0.100	0.110	0.090	0.114	0.822
断氧化马钱子苷	外标	1.635	1.841	1.796	2.132	1.761	2.598	2.345	2.276	2.519	1.351	1.486	1.529	1.669	
	QAMS	1.589	1.894	1.763	2.074	1.724	2.534	2.280	2.213	2.456	1.386	1.446	1.491	1.623	0.899
维采宁-1	外标	0.193	0.208	0.226	0.212	0.207	0.173	0.182	0.188	0.149	0.279	0.260	0.273	0.267	
	QAMS	0.188	0.214	0.220	0.207	0.202	0.169	0.177	0.186	0.145	0.273	0.267	0.281	0.260	0.833
新西兰牡荆苷	外标	0.653	0.719	0.784	0.652	0.756	0.959	0.923	0.884	1.072	0.533	0.561	0.544	0.572	
	QAMS	0.635	0.703	0.762	0.670	0.735	0.935	0.897	0.860	1.044	0.548	0.546	0.529	0.561	0.841
夏佛塔苷	外标	1.932	1.973	1.802	1.995	1.779	2.425	2.349	2.011	2.526	1.507	1.588	1.455	1.661	
	QAMS	1.879	1.920	1.854	1.966	1.730	2.363	2.312	2.055	2.456	1.465	1.544	1.496	1.615	0.786
异夏佛塔苷	外标	1.387	1.342	1.371	1.455	1.279	1.748	1.631	1.512	1.816	1.081	1.139	1.105	1.194	
	QAMS	1.351	1.380	1.333	1.414	1.244	1.699	1.662	1.478	1.766	1.053	1.110	1.076	1.161	0.896
异牡荆苷	外标	0.352	0.371	0.424	0.371	0.408	0.519	0.473	0.478	0.579	0.304	0.287	0.278	0.311	
	QAMS	0.343	0.380	0.412	0.362	0.397	0.505	0.485	0.465	0.564	0.296	0.295	0.286	0.303	

相对保留时间值(*t*)计算:以马钱苷为内参物,采用公式 $t = t_s / t_i$ (*i*,*s* 依次代表内参物和其他待测成分)计算其他 10 种成分与马钱苷色谱峰的 *t* 值。结果表明,采用 *t* 值法可对目标化合物色谱峰进行准确定位。详见表 4。

2.5 样品含量测定结果

取 13 批样品各适量,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,再按 2.1 项下色谱条件进样,测定,采用外标法计算 11 种成分含量,再以马钱苷为内参物,利用 *f* 值计算其他 10 种成分含量。结果两种方法计算值无显著差异 ($P > 0.05$)。详见表 5。

2.6 化学计量学分析模式的建立

主成分分析(PCA):将 QAMS 法测定的各成分含量数据导入 SPSS 26.0 统计学软件,采用降维方式进行 PCA,结果有 2 个主成分(PC1、PC2)特征值大于 1,累计方差贡献率达 94.36%。同时 PC1 的信息由绿原酸、隐绿原酸、马钱苷、当药苷、断氧化马钱子苷、维采宁-1、新西兰牡荆苷、夏佛塔苷、异夏佛塔苷和异牡荆苷等成分组成,PC2 的信息来自新绿原酸^[14]。应用 SIMCA 14.1 软件对 QAMS 法测定的各成分含量数据构建 PCA 模型(见图 2)。结果 13 批样品分为 3 类,分居于 3 个不同的象限,且各散点都在 95% 置信区间(椭圆)范围内,表明所

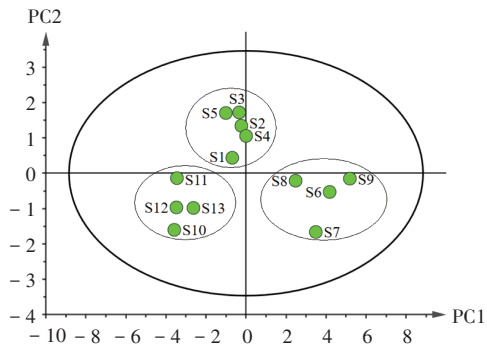


图2 PCA得分图

Fig. 2 PCA score chart

有检测数据无异常,但各散点较分散,提示13批样品质量差异较大。

正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA):为查找引起质量差异的主要因子,在PCA基础上,继续运用SIMCA 14.1软件对13批样品中QAMS含量值进行OPLS-DA分析,得OPLS-DA模型(见图3、图4),其中模型参数 $R^2X=0.961$ 、 $R^2Y=0.886$ 、 $Q^2=0.780$ (3个参数越接近1,表明模型拟合度越好、预测能力越强)^[15-16]。进一步对模型变量投影重要性(VIP)值进行分析,得模型中11个成分VIP值,以VIP值>1的成分作为显著影响成分,结果有6种成分符合,包括断氧化马钱子苷(VIP=1.341)、夏佛塔苷(VIP=1.274)、马钱苷(VIP=1.156)、新绿原酸(VIP=1.102)、异夏佛塔苷(VIP=1.080)、隐绿原酸(VIP=1.046),表明这6种成分可作为样品的质量差异标志物^[17]。对建立的OPLS-DA模型置换检验200次(见图5),结果显示, R^2 拟合直线Y轴截距小于0.3, Q^2 拟合直线Y轴截距为负值,提示所构建的OPLS-DA模型稳定,不存在过拟合。

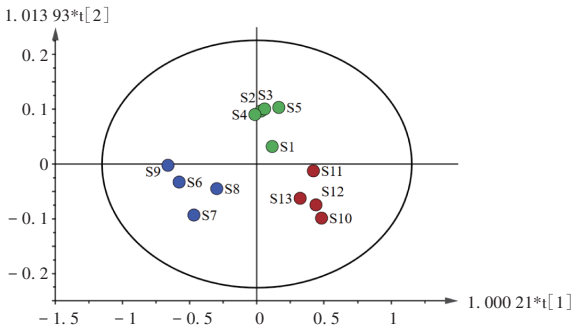


图3 OPLS-DA得分图

Fig. 3 OPLS-DA score chart

2.7 熵权TOPSIS(EW-TOPSIS)法分析

样品中上述11种成分均为药效成分,属含量越大越优型指标^[18]。根据公式 $X_{ij} = \frac{X_{ij} - \min(X_j)}{\max(X_j) - \min(X_j)}$ 对11种成分QAMS法计算的含量数据进行归一化处理。再融合OPLS-DA分析中11种成分的VIP值作为各指标权重,

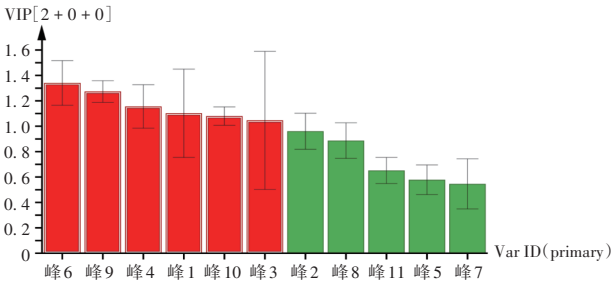


图4 OPLS-DA分析结果

Fig. 4 Results of OPLS-DA analysis

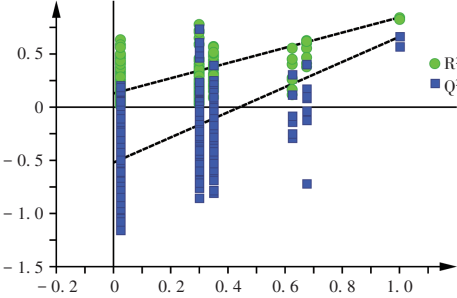


图5 OPLS-DA置换检测结果图

Fig. 5 Results of OPLS-DA permutation test

将形成的归一化后数据与各指标权重相乘得加权决策矩阵。以加权决策矩阵中每个成分的最大值作为最优方案(Z^+),最小值作为最劣方案(Z^-),继续按 $D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^+)^2}$, $D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n (Z_{ij} - Z_j^-)^2}$, $C_i = D_i^- / (D_i^+ + D_i^-)$ 计算各批样品与正理想解距离(D_i^+),与负理想解距离(D_i^-),以及最优解的相对贴近度(C_i)。 C_i 越大则样品越优,排名越靠前^[19]。13批样品根据 C_i 的大小排序(见表6)。结果显示,排名前4的 C_i 值 $S_9 > S_6 > S_7 > S_8$,且均大于0.5,提示这5批样品质量较优。

表6 样品质量评价排序

Tab. 6 Ranking of sample quality evaluation

编号	D_i^+	D_i^-	C_i	排名	编号	D_i^+	D_i^-	C_i	排名
S1	2.120 5	1.341 8	0.387 5	9	S8	1.509 6	2.117 3	0.583 8	4
S2	1.805 8	1.722 4	0.488 2	7	S9	1.177 7	2.932 4	0.713 5	1
S3	1.844 0	1.795 0	0.493 3	5	S10	3.148 3	0.649 1	0.170 9	13
S4	1.793 8	1.730 6	0.491 0	6	S11	2.821 0	1.198 4	0.298 2	10
S5	2.119 5	1.610 5	0.431 8	8	S12	2.938 9	0.787 5	0.211 3	12
S6	1.166 7	2.720 8	0.699 9	2	S13	2.686 8	0.851 8	0.240 7	11
S7	1.575 5	2.403 0	0.604 0	3					

3 讨论

3.1 供试品溶液制备

预试验中,首先筛选了提取溶剂(30%甲醇、50%甲醇、70%甲醇、100%甲醇),发现70%甲醇提取时,复方石淋通胶囊中11种成分提取率均较高,曲线响应值较大。对提取方式(超声和加热回流)及时间(30、45、60 min)考察时发现,70%甲醇超声提取30 min时,11种成分の色

谱峰面积最大,故以70%甲醇超声提取30 min为样品提取方式。

3.2 指标成分选择

复方石淋通胶囊由忍冬藤、石韦、广金钱草、海金沙与滑石粉配伍而成,忍冬藤清热解毒、疏风通络,含有机酸、黄酮、环烯醚萜苷、挥发油等多类成分,以新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、马钱苷、当药苷和断氧化马钱子苷含量较大,生物活性较高^[20]。石韦利尿通淋、清肺止咳、凉血止血,含有绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸等多种有机酸类成分,是制剂发挥药理功效的重要物质基础^[21]。广金钱草利湿退黄、利尿通淋,黄酮类和酚酸类化合物是广金钱草的主要活性成分^[22],其中以黄酮类维采宁-1、新西兰牡荆苷、夏佛塔苷、异夏佛塔苷和异牡荆苷含量较高。海金沙清利湿热、通淋止痛,主要含有黄酮类、酚酸类、糖类、甾体类及挥发油等化学成分^[23]。

3.3 综合质量评价结果分析

本研究中进行了不同仪器、不同色谱柱对 f 影响的考察,对比了QAMS法和外标法对13批样品中的11种成分含量计算结果的差异性,结果色谱系统及色谱柱的改变不影响校正因子,且两种方法无明显差异;试验中采用SPSS 26.0和SIMCA 14.1软件对QAMS法计算的含量数据进行分析处理,结果13批制剂可聚为3类,不同批次间表现出一定的含量差异,这对于企业分析区分不同批号的产品质量提供一种有效的方向。挖掘出11种成分中断氧化马钱子苷、夏佛塔苷、马钱苷、新绿原酸、异夏佛塔苷和隐绿原酸对样品质量影响较大,可作为影响复方石淋通胶囊产品质量的差异标志物,提示药企在生产过程中,应对这些差异标志物建立质量控制体系,以提高产品质量的稳定性与一致性。

参考文献

[1] WS₃-B-2373-97. 中华人民共和国卫生部药品标准·中成药制剂(第十二册)[S].
[2] 林其涂,王守学,虞学助. 复方石淋通辅助钦激光治疗输尿管结石疗效观察[J]. 中国现代医生,2016,54(36):63-66.
[3] YBZ07932008,国家食品药品监督管理局国家药品标准·复方石淋通胶囊[S].
[4] YBZ09912008,国家食品药品监督管理局国家药品标准·复方石淋通胶囊[S].
[5] YBZ04472009,国家食品药品监督管理局国家药品标准·复方石淋通胶囊[S].
[6] 马杰,孙焱,丁野,等. 复方石淋通胶囊质量标准的修订研究[J]. 中国药师,2015,18(8):1284-1286.

[7] 马文娜. 复方石淋通胶囊质量标准提升及其防潮工艺研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
[8] 樊磊磊,徐金玲,娄玉霞,等. 一测多评法测定当归丸(浓缩丸)中3种成分的含量[J]. 食品与药品,2022,24(2):115-120.
[9] 黄远,董福越,李楚源,等. 一测多评法测定板蓝根中6种化学成分的含量[J]. 中草药,2021,52(3):845-851.
[10] 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.
[11] 王梦,田伟,王鑫国,等. 彝族药姜味草指纹图谱的建立和化学模式识别分析及含量测定[J]. 中国药学,2022,57(5):342-349.
[12] 严玉晶,崔婷,丁青,等. 熵权TOPSIS法结合多指标成分综合评价金钱草药材的质量[J]. 中国药房,2020,31(23):2870-2876.
[13] 曾昭君,余欣彤,邓成程,等. 基于化学模式识别和熵权TOPSIS法分析木棉花不同部位的差异[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(9):1557-1564.
[14] 陆林玲,钱叶飞,张华锋,等. 基于UPLC指纹图谱结合化学计量学的小儿咳喘灵颗粒质量评价[J]. 海峡药学,2022,34(1):57-60.
[15] 吴胜鸿,黄圆圆,周欣,等. 肺炎消颗粒HPLC指纹图谱研究[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(1):90-95.
[16] 黄跃前,程学仁,吴文平,等. 基于指纹图谱与多元统计分析的栀子不同炮制品评价[J]. 广东药科大学学报,2020,36(6):765-770.
[17] 连天赐,魏胜利,冯紫薇,等. 基于黄酮类成分含量差异的子洲黄芪产地判别模式研究[J]. 北京中医药大学学报,2023,46(2):281-288.
[18] 张蕊,冯晓川,王培,等. 基于HPLC多成分,化学计量学联合熵权TOPSIS法的铁线透骨草综合质量评价[J]. 国际中医中药杂志,2023,45(8):997-1003.
[19] 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.
[20] 田伟,甄亚钦,王鑫国,等. 一测多评法用于忍冬藤多成分含量测定的适用性研究[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(11):77-82.
[21] 陈贵,夏稷子,徐作刚. 一测多评法测定不同来源石韦及其制剂中3个咖啡酰奎宁酸类成分[J]. 药物分析杂志,2020,40(2):360-366.
[22] 赖丽嫦,林裕英,陈丰连,等. 基于HPLC-Q-TOF-MS和HPLC-DAD的广金钱草主要活性成分分析[J]. 中草药,2016,47(20):3578-3585.
[23] CHO HJ, BAE WJ, KIM SJ, et al. The inhibitory effect of an ethanol extract of the spores of *Lygodium japonicum* on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats [J]. Urolithiasis,2014,42(4):309-315.

(收稿日期:2024-01-31;修回日期:2024-12-03)