

指纹定量法测定中药复方指纹归属度和药效物质工艺收率

孙国祥*, 史香芬, 张静娴, 毕开顺

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 通过建立中药复方化学指纹有机加和模型来研究中中药复方化学指纹成分归属度和药效物质工艺收率。该法首先进行指纹归属的定性分析, 然后进行指纹归属定量分析。提出3种可供选择使用的判定单味药在复方中的化学成分数量和分布比例的方法。就紫外吸收成分来说, 该法评价出S5黄芩对清热解毒注射液(QRJDI)的贡献最大, 其次是S7龙胆、S4金银花、S8知母和S9栀子; 评价出8批市售QRJDI药效物质工艺收率均很低。指纹定量法能够客观、准确地定量描述单味药对复方制剂化学指纹的贡献大小和定量评价中药复方药效物质的工艺收率。

关键词: 中药复方化学指纹有机加和模型; 指纹定量法; 归属度; 拟合定性相似度; 药效物质; 工艺收率
中图分类号: R284; R927 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2008)10-1047-06

Determination of the fingerprint attribution ratio and process recovery of medicinal effectiveness components for TCM-compound prescription with quantified fingerprint method

SUN Guo-xiang*, SHI Xiang-fen, ZHANG Jing-xian, BI Kai-shun

(College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: By setting up the organic additive model of chemical fingerprints of TCM-compound, the quantified fingerprint method had been established to solve the qualitative and quantitative analyses problems for both the fingerprint attribution ratio and process recovery of medicinal effective components in TCM-compound prescription. The method firstly performs the qualitative analyses of the attribution ratios, and then the quantitative analyses, which can successfully disclose the results of attribution ratio and determine the process recovery of the medicinal effective components for TCM-compound prescription. Three optional methods were represented to assess the amount and distribution proportion of chemical compositions for single crude drug to compound prescription. In terms of components absorbed ultraviolet light, S5 (Radix Scutellariae) was assessed to be the most important crude drug containing much more effective components, and S7 (Radix Gentianae), S4 (Flos Lonicerae Japonica), S8 (Rhizome Anemarrhena) and S9 (Fructus Gardeniae) were second important crude drugs. The results showed lower process recovery of the medicinal effective components for eight batches of marketed preparations. Above all, the quantified fingerprint method can objectively and accurately reflect how high is the contribution of a single crude drug to the compound prescription, and quantitatively evaluate the process recovery of medicinal effectiveness components.

Key words: organic additive model of chemical fingerprints for TCM-compound; quantified fingerprint method; attribution ratio; fitting similarity; medicinal effective components; process recovery

收稿日期: 2008-05-20.

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划资助项目 (90612002).

* 通讯作者 Tel: 86-24-23986286, Fax: 86-24-24514760,
E-mail: gxswmws@163.com

中药复方制剂含多种药味的有效成分, 在生产过程中会产生助溶、沉淀或生成新物质等现象, 各药味化学指纹成分间相互影响和作用, 使复方药效物质的工艺转移率发生变化, 直接影响其临床疗效。

探索和建立中药复方化学指纹归属度和药效物质工艺收率的合理检测与评价方法,可避免因工艺不合理而导致原料浪费和制剂质量低下。张洁等^[1]将双黄连粉针剂与各组成单味药的 HPLC-PDA/ELSD 指纹图谱进行比较分析,利用各峰的相对保留时间、PDA 提供的各峰紫外光谱图(UV),以及部分对照品进行各峰的药味归属及定性。胡柳等^[2]以精制血府逐瘀汤降血脂有效部位(FP)为研究对象,通过 HPLC/DAD 联用建立复方有效部位及各药材相应部位指纹图谱,以色谱峰保留时间相对偏差 Δt 和紫外光谱相似度为考察指标,对方剂有效部位化学指纹图谱色谱峰归属进行分析。以上是日前对中药复方进行最多的指认化学指纹的归属研究,尚未见进行单味药对复方指纹归属的定量分析研究。

清热解毒注射液(Qingre Jiedu injection, QRJDI)每毫升含金银花 0.134 g,黄芩 0.067 g,连翘 0.067 g,龙胆 0.067 g,生石膏 0.670 g,知母 0.054 g,栀子 0.067 g,板蓝根 0.067 g,地黄 0.080 g,麦冬 0.054 g,甜地丁 0.067 g 和玄参 0.107 g,总计 12 味药材的主要化学成分。制备时首先收集金银花的水蒸气蒸馏液和玄参-地黄渗漉液,以上药渣和其余 9 味药材合并,水煮后获得的药液与渗漉液合并,经醇沉、活性炭脱色、与蒸馏液合并后调 pH 等工艺精制而成。该药具有清热解毒等功效^[3,4]。试验中按处方量制备了 12 种单味药材和混合药材模拟样品,以 RP-HPLC 法建立了模拟样品、各单味药材及制剂的 HPLC 指纹图谱,用孙国祥等^[5-11]研制的“中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统 3.0”软件进行定性定量评价。中药复方工艺转移率多以测定单指标或几个指标成分含量控制。邵进明等^[12]测定了清胃散不同的拆方配伍中 3 个有效成分盐酸巴马汀、盐酸药根碱及芍药苷的转移率,探讨其变化的影响因素,但是对于包含 12 味中药的 QRJDI 来说,拆方配伍研究极其复杂,显然以几个指标成分的含量控制工艺转移率不合理,用指纹定量法来全面控制复方药效物质的工艺收率显得至关重要。

本文研究了单味药指纹对复方化学指纹的定性归属度和逸出度,结合宏观含量相似度和双定性双定量相似度等指标参数建立了指纹定量法检测复方指纹归属度和复方药效物质工艺收率的有效控制方法,实现了对 QRJDI 所含紫外吸收化学成分的种类、数量与分布比例的全面归属控制和工艺转移控制。本文尝试探索中药复方化学指纹归属评价的新

方法,旨在定性定量解析中药复方制剂化学指纹归属度和工艺合理性问题,以真正实现利用指纹图谱技术优化生产工艺效率和全面控制中药复方质量。

指纹定量法原理

复方化学指纹有机加和模型原理 根据霍兰复杂系统适应性理论,中药复方化学指纹可看成是各单味药指纹的有机加和模型,中药复方是各单味药化学成分的聚集,由于是按照中医理论组方(非简单拼凑)而致单味药在方中具有独特作用(君、臣、佐、使),各单味药活性成分共生共存才形成具有特定功能疗效的系统;中药复方中各单味药化学指纹成分存在着物质流、能量流和信息流的交换。物质流体现为化学性质相似成分的稳定共存和不能共存的化学成分发生化学反应后生成稳定新物质(新指纹);能量流体现药性相克、相生;信息流体现各单味药药效功能的多靶点和协同作用于生命体。中药复方经合理组方形成具有鲜明治症特点的临床药物,是各单味药药效的凝聚作用,因此形成新标示;中药复方构成了复杂性科学系统,各单味药疗效功能作用、化学成分种类、成分数量和分布浓度都呈现显著的非线性关系。因此中药复方指纹化学成分完全定性定量分析存在很大困难,作者提出采用指纹定量法来解决。指纹定量法是利用中药复方化学指纹有机加和模型原理,首先进行指纹归属的定性分析,然后进行指纹归属定量分析,二者有机综合来解决中药复方指纹归属的定量问题。

化学成分数量和分布比例的归属度 可用以下 3 种方法表示。

归属度 p_i 和逸出度 q_i 若 S1 模拟复方的指纹峰数为 n ,单味药指纹与之相匹配的指纹峰数为 m_i ,不匹配的峰数为 m_i' ,则定义归属度 p_i 和逸出度 q_i 见(1)和(2)式。归属度和逸出度是定性描述单味药对制剂的化学指纹成分数量的归属程度, p_i (q_i) 越大(小)表明归属度越大(小)。采用 p_i 和 q_i 直观描述单味药化学指纹成分在复方中出现的比率和逸出比率。

双定性相似度^[7]均值 S_m 和拟合定性相似度 S_{syn} 双定性相似度均值 S_m 见(3)式,能够综合反映单味药化学成分数量和分布比例与复方的相似程度。通过降低化学成分分布比例作用和放大对每个指纹峰的权重作用,构造拟合定性相似度 S_{syn} 见(4)式,式中 λ 为一实数值,总可找到一个实数使各 SCD 的 S_{syn} 之和为 1,见(5)式,即 S_{syn} 能反映各 SCD

对复方指纹的贡献的相对大小,具有归一性。

Jacard 相似度 S_b 又称相似性比,是两个对象相似程度的数值度量,见(6)式,两个对象越相似,则它们的相似性就越高。其取值在 0(不相似)和 1(完全相似)之间,该值具有鲜明的定量功能。以复方指纹图谱为标准计算的各 SCD 的 S_b 之和等于 1,见(7)式,据此可准确判断各单味药对复方化学成分的具体归属贡献,但 S_b 受大峰影响严重。

$$p_i = \frac{m_i}{n} \quad (1)$$

$$q_i = \frac{m_i'}{n} \quad (2)$$

$$S_m = \frac{1}{2}(S_F + S_F') \quad (3)$$

$$S_{syn} = S_F^A \sqrt{S_F'} \quad (4)$$

$$S_{syn,T} = \sum_{i=1}^n S_{syn(i)} \approx 1 \quad (5)$$

$$S_b = \frac{\sum_{i=1}^n x_i y_i}{\sum_{i=1}^n x_i^2 + \sum_{i=1}^n y_i^2 - \sum_{i=1}^n x_i y_i} = \frac{C}{W^2 + 1 - C} \leq \frac{S_F}{2 - S_F} \quad (6)$$

$$S_{b,T} = \sum_{i=1}^n S_{b(i)} \approx 1 \quad (7)$$

化学成分含量归属度 可用以下两种方法表示。

SCD 宏观含量相似度和 R_T 及其偏差 ΔR_T 以中药复方指纹图谱作为比较的标准,可用各 SCD 的宏观含量相似度 R_i 简洁描述其对复方化学指纹成分的含量贡献,理论上各 SCD 宏观含量相似度 R_i 之和应为 100%,超过或不足 100% 的误差部分 ΔR_T 恰是复方中药制剂工艺的作用结果, ΔR_T 越大说明工艺收率越低。

$$S_T = \sum_{i=1}^n R_i \quad (8)$$

$$\Delta R_T = R_T - 100\% \quad (9)$$

双定量相似度^[7,8]均值 P_m 双定量相似度均值见(10)式, P_m 可灵敏监测大峰和小峰的含量变动与缺失,可准确地定量判别 SCD 指纹对中药复方化学指纹的含量的贡献程度,方法见图 1。

$$P_m = \frac{1}{2}(C + P) \quad (10)$$

$$P_T = P_{m1} + P_{m2} + \dots + P_{mn} \quad (11)$$

$$\Delta P_T = P_T - 100\% \quad (12)$$

指纹定量法测定中药复方药效物质的工艺收率 中药工业制剂整体质量缺乏合理检测方法,制药企业利用中药成分复杂和单指标(或几个指标)控制

质量的特点,生产制剂时不按处方投料,用劣质药材投料甚至只保证指标成分含量而不顾及其他常有发生。建立指纹定量法可彻底解决中药制剂的质量检测评价问题和评判复方制剂工艺对药效物质收率是否合理。评价中药复方药效物质工艺收率首选以水煮醇沉制备的模拟处方制剂为参照,建立其指纹图谱作为评价的标准,因为这是最传统和体现中医特点的剂型。在相同实验条件检测新工艺制剂或市售制剂,用双定性双定量相似度法测定(以 S_b 、 R 、 S_{syn} 三参数为辅助)并判别新工艺所制备制剂的药效物质工艺收率,新工艺是否优于传统工艺一目了然,方法原理见图 1。

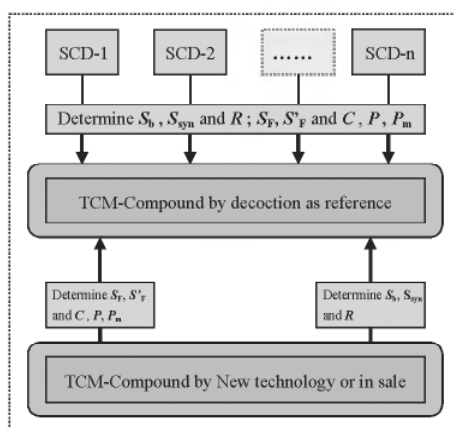


Figure 1 Determination principles of the fingerprint attribution ratio and process efficiency for TCM-compound prescription by quantified fingerprint method (single crude drug, SCD)

材料与amp;方法

仪器与试剂 Agilent 1100 型液相色谱仪(配有 DAD、低压四元梯度泵、在线脱气装置、自动进样器), ChemStation 工作站(Agilent 科技有限公司)。RE52 旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂), Sartorius-BS 110S 分析天平(北京赛多利斯天平有限公司), KDM 型控温电热套(山东鄞城华鲁仪器公司)。绿原酸(chlorogenic acid, CGA), 黄芩苷(baicalin, BL), 咖啡酸(caffeic acid, CFA), 龙胆苦苷(gentiopicroside, GTP), 芒果苷(mangiferin, MF), 栀子苷(jasminoidin, JMI), 尿苷(uracil riboside, UR), 5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural, 5-HMF), 腺苷(adenosine, AD), 哈巴俄苷(harpagoside, HPG)对照品(中国药品生物制品检定所)。甲醇、乙腈(色谱纯, 山东禹王实业有限公司禹城化工厂), 冰醋酸(色谱纯, 天

津市科密欧化学试剂开发中心), 所用水为去离子水。S1 模拟样 I 和 S2 模拟样 II(物理混合); S3 市售清热解毒注射液; S4 金银花、S5 黄芩、S6 连翘、S7 龙胆、S8 知母、S9 栀子、S10 板蓝根、S11 地黄、S12 麦冬、S13 甜地丁、S14 玄参和石膏分别购于各产地(经笔者鉴定), S15 ~ S22 为市售 QRJDI。

色谱条件 CenturySIL C₁₈ BDS (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) 色谱柱。流动相 A: 1% HAc-水, B: 1% HAc-甲醇。梯度程序: 0 ~ 8 min, 15% B; 8 ~ 15 min, 15% ~ 25% B; 15 ~ 35 min, 25% ~ 50% B; 35 ~ 50 min, 50% ~ 80% B。流速 1.0 mL · min⁻¹, 柱温(30 ± 0.15) °C, 进样量 5 μL, 紫外检测波长 254 nm。

药材供试品溶液 按注射液 20 mL 量, 精密称取除石膏外 11 种单味药材(表 1), 分别加水 30 mL, 回流提取 2 h, 滤过, 残渣加水 30 mL 继续回流 1.5 h, 合并两次滤液, 减压浓缩至 20 mL, 加 80% (v/v) 乙醇, 醇沉 24 h, 回收乙醇至无醇味, 加水定容至 25 mL, 摇匀即得(S4 ~ S14)。按注射液 20 mL 量精密称取 12 味药材, 混合, 同法制备 S1 模拟样 I; 另取各单味药材供试液 1.0 mL 混合, 超声混匀, 作 S2 物理混合模拟样 II。

对照品溶液 精密称取绿原酸、黄芩苷、咖啡酸、龙胆苦苷、芒果苷、栀子苷、尿苷、5-HMF、腺苷和哈巴俄苷对照品适量, 分别用甲醇配制如表 1 中所示浓度的对照品溶液。

注射液供试品溶液 取清热解毒注射液 2 支, 混匀作 S3 供试液, 进样前用 0.45 μm 滤膜过滤。

数据分析 采用中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统 3.0^[5~11] 来分析各指纹图谱。

结果与讨论

1 系统适用性试验和参照物峰选择

将各单味药材供试液、模拟样和 QRJDI 供试液和各对照品溶液(均为药效物质成分)分别进样 5 μL(S2 进样 55 μL), 记录色谱图, 比较保留时间和在线紫外吸收光谱, 确定各供试品色谱图谱中参照物峰并确定其在 QRJDI 中的峰号见表 1, 理论板数

按各样品色谱图中参照物峰计算。

2 单味药指纹对复方指纹归属程度的定性定量评价

按照指纹图谱方法学要求考察了 3 种色谱柱和多个梯度程序确定了色谱柱和梯度洗脱系统。以 246, 254, 265, 290, 326 nm 检测并记录 190 ~ 400 nm 色谱光谱联用谱图, 结果在 254 nm 获得的色谱峰最多且各峰信号较强, 最终确定了 QRJDI 指纹图谱的检测条件。进样精密性、溶液稳定性和方法重复性试验等各项指标均符合指纹图谱研究要求。通过测定 10 批供试液建立了 QRJDI 的 HPLC 指纹图谱(确定 48 个共有指纹峰)。按指纹图谱检测条件将 S1 ~ S14 供试液分别进样检测, 记录色谱图见图 2, 直观看到 S10 ~ S14 的指纹峰信号很低, 是因其处方中的量很低或成分的紫外吸收低。将各指纹图谱信号的积分文件导入评价系统软件, 以 S1 模拟制剂的指纹图谱作为参照标准进行评价, 计算各单味药的 p_i 和 q_i , 并计算 S_b 、 R 、 S_{syn} 、 S_F 、 S_F' 、 S_m 、 P 、 C 和 P_m 的结果见表 2。结果表明单味药 S4、S5、S6、S7 和 S9 的归属度 p_i 均很高, 说明这几味药对复方化学指纹成分贡献较大, 为复方的主要药味。其 q_i 均较大说明单味药材的化学成分在多味药混煎过程中有部分成分被损失掉。11 味药归属度之和(为 4.7 > 1)说明制剂某些指纹为几个单味药共有(或部分指纹峰为非单一组分峰)。 S_b 、 S_m 以 S4、S5、S7、S8 和 S9 较高, 说明其化学成分数量和分布比例与复方指纹相似性较高。S5 单味药的 S_b 最大, 表明 S5 从化学成分数量和含量方面贡献都是最大, 其次是 S7、S4、S8 和 S9。11 单味药供试液物理混样 S2 指纹与模拟样 S1 基本一致, 表明复方指纹化学成分为单味药化学指纹的加和模型成立。S5 的 S_b 和 S_m 值均很高, 与上述归属度研究结果一致。通过对该注射剂的炽灼残渣适当处理后的配位滴定法证明其几乎不含 Ca^{2+} , 表明石膏的转移率是极低的。因此按照指纹定量测定结果判断本制剂的主要药效物质主要来源于 S5 黄芩, S4 金银花和 S7 龙胆, 其次是 S9 栀子和 S8 知母。各单味药的 R 值证明上述结论合理, 将 R 对 S_b 和 S_{syn} 分别回归得 $R = 1.43 +$

Table 1 Results of system test and selection of reference peaks

Sample	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14
Ref. name	BL	BL	BL	CGA	BL	CFA	GTP	MF	JMI	UR	5-HMF	AD	AD	HPG
$C_{Ref}/\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$	380	380	380	120	380	120	200	160	200	200	200	200	200	200
Ref. No.	36	36	43	15	27	18	12	13	19	5	10	5	5	18

99.39 S_b ($r=0.9834$) 和 $R = -1.16 + 131.37S_{syn}$ ($r = 0.9482$), 表明 S_b 和 S_{syn} 具定量描述指纹成分含量的功能。S4 ~ S14 各单味药的 S_b , S_{syn} 的总合均为 1, 具有良好的归一性。各单味药的 $R_T = 121.8\%$ 与物理混样 S2 的 $R_T = 124.8\%$ 数值基本一致, S2 的 $S_b = 0.90$ 和 $S_{syn} = 0.86$ 表明物理混样与模拟样化学成分分布比例有较大差异, 是混合煎煮过程造成药效物质浓度有一定变化, 致使 $\Delta R_T = 24.8\%$ 。结果表明在 QRJDI 制剂生产过程中, 多味药的化学指纹群成分因产生沉淀或生成新物质等相互作用, 而致使某些化学成分含量损失约 25%。双定量相似度和其均值 P_m 同样证明对制剂化学指纹贡献最大的依次为 S5 黄芩、S7 龙胆, S4 金银花、S8 知母和 S9 栀子, 因此 P_m 可准确地定量判别单味药指纹对复方化学指纹含量的贡献程度。市售制剂 S3 几项指标值都很低, 表明其质量与模拟样有很大差别, 初步判断该制剂在灌装前被稀释。

3 复方药效物质工艺转移率研究

将市售制剂 S15 ~ S22 在上述色谱条件下分别检测, 记录色谱图。将各指纹图谱积分文件导入评价系统软件, 以 S1 为参照指纹图谱进行评价, 结果见表 3。

结果, 8 批 QRJDI 的 S_m 约为 0.6 (化学成分含量和分布比例差异大), P_m 约为 20% (代表化学成分含量很低), 二者均较低。表明市售制剂药效物质收率远远低于传统水煎工艺, 可能原因是: ① 处方不合理, 处方中的大量生石膏可能和其他药味化

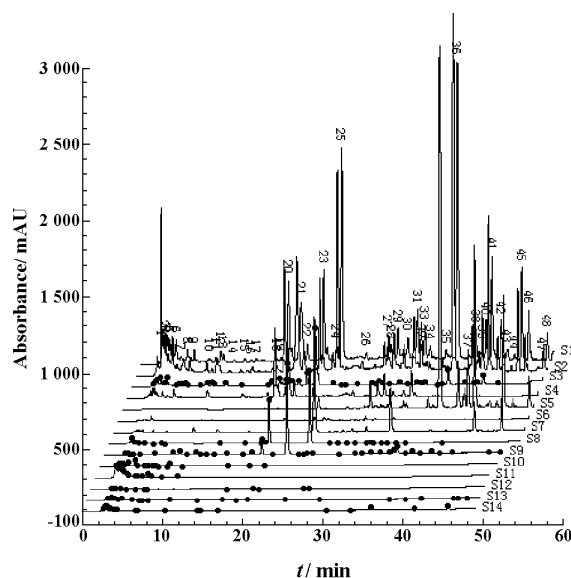


Figure 2 HPLC fingerprints of 14 samples

Table 2 Results of fingerprint attribution ratio for self-made samples, QRJDI and its crude drugs

Parameter	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	Sum (S4 - S14)
P_i	1.00	1.00	0.73	0.50	0.52	0.42	0.44	0.23	0.48	0.21	0.21	0.17	0.40	0.31	
q_i	0	0	0.21	0.10	0.08	0.25	0.17	0.13	0.17	0	0.02	0.02	0.08	0.04	
S_b	1.000	0.902	0.106	0.110	0.598	0.004	0.165	0.118	0.067	0.001	0.001	0.000	0.001	0.001	1.0
$R/\%$	100.0	124.8	14.8	20.8	58.2	1.9	15.6	8.5	10.3	0.7	1.4	0.1	0.5	1.1	119.1
S_F	1.000	0.976	0.469	0.356	0.750	0.196	0.523	0.541	0.301	0.043	0.033	0.113	0.238	0.086	3.2
S_F'	1.000	0.810	0.591	0.602	0.563	0.540	0.500	0.250	0.494	0.378	0.257	0.362	0.417	0.459	4.8
S_m	1.000	0.893	0.530	0.479	0.657	0.368	0.512	0.396	0.398	0.211	0.145	0.238	0.328	0.273	4.0
S_{syn}	1.000	0.857	0.169	0.098	0.422	0.028	0.193	0.146	0.064	0.001	0.0006	0.008	0.037	0.005	1.0
$P/\%$	100.0	121.8	7.0	7.4	43.7	0.4	8.2	4.6	3.1	0	0	0	0.1	0.1	67.6
$C/\%$	100.0	124.1	10.0	10.8	80.6	0.4	15.4	11.0	6.6	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	125.2
$P_m/\%$	100.0	123.0	8.5	9.1	62.2	0.4	11.8	7.8	4.9	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1	96.4

Table 3 Results of double qualitative and double quantitative similarities for 8 batches of QRJDI

Parameter	S15	S16	S17	S18	S19	S20	S21	S22	Mean
S_b	0.245	0.267	0.262	0.210	0.202	0.209	0.175	0.142	0.214
$R/\%$	41.3	43.9	39.5	36.7	38.0	36.5	27.2	17.0	35.0
S_F	0.574	0.585	0.637	0.527	0.496	0.522	0.500	0.666	0.563
S_F'	0.655	0.635	0.609	0.664	0.680	0.669	0.620	0.635	0.646
S_m	0.615	0.610	0.623	0.596	0.588	0.596	0.560	0.651	0.605
$P/\%$	23.7	25.7	25.2	19.3	18.9	19.0	13.6	11.3	19.6
$C/\%$	22.8	24.9	23.6	19.8	19.4	19.8	16.6	12.9	20.0
P_m	23.3	25.3	24.4	19.6	19.2	19.4	15.1	12.1	19.8

学成分发生络合或沉淀作用,致使部分成分损失掉,但其不是主要原因;②药材投料量不足或制剂被稀释3~4倍(注射剂受澄明度影响迫使厂家加水稀释);③使用了劣质药材。采用 $0.050\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ EDTA 配位滴定法测定8批制剂的灼灼残渣所含金属离子时,每5 mL QRJDI 消耗滴定液体积均不超过0.5 mL,表明制剂中几乎不含石膏即大量生石膏并未转移到制剂中(是醇沉工艺造成)。

本方法最大特点是对复方化学指纹进行了整体定量分析,这区别于国内外现有的众多的指认复方化学指纹的定性鉴别分析^[13],实现了中药指纹图谱的自身固有的整体定性定量分析功能。

结论

通过建立中药复方化学指纹有机加和模型,阐述构成中药复方的各单味药化学指纹组成复杂系统的4个方面的作用,提出了解决中药复方化学指纹成分归属的完全定性定量分析新方法-指纹定量法。指纹定量法是利用中药复方化学指纹有机加和模型原理,首先进行指纹归属的定性分析,然后进行指纹归属定量分析,二者有机综合来解决中药复方化学指纹归属的定量问题和测定中药复方药效物质工艺收率。这种方法采用从定性到定量的综合集成方法,遵循采用简化模型研究复杂性科学。单味药化学成分数量和分布比例的归属度描述可用①归属度 p_i 和逸出度 q_i ;②双定性相似度及其均值 S_m 和拟合定性相似度 S_{syn} ;③Jacard相似度(相似性比) S_b 等多个指标表示,特别是各单味药指纹与复方化学指纹的相似度 $S_b(S_{syn})$ 之和等于1,即 S_b 和 S_{syn} 均具有很好的归一性。采用归属度 p_i 和逸出度 q_i 评价了QRJDI单味药对S1模拟样化学指纹成分贡献大小,结合 S_b 、 R 和双定性双定量相似度结果。就紫外吸收化学成分来说,得出S5黄芩对QRJDI化学指纹成分贡献最大,为QRJDI重要药效物质,此外S7龙胆,S4金银花、S8知母和S9栀子也为主要药效物质。用双定性双定量相似度及其均值,评价了8批市售清热解毒注射液的药效物质工艺收率均很低,可能是处方或工艺的不合理、投料量减小或制剂被稀释等原因造成。指纹定量法能够客观、准确地定量描述单味药对复方制剂化学指纹的贡献大小和定量评价中药复方药效物质的工艺收率,这为中药复方制剂化学指纹归属度的定量控制以及工艺优化提供新的可行方法。显然本文仅是针对有紫外吸收的化学指纹进行的研究,深入而全面的研究应结合

蒸发光散射(ELSD)检测器的试验结果。

References

- [1] Zhang J, Ma BP, Zhao Y, et al. Qualitative analysis of the marker peaks of Shuanghuanglian Powder-Injection fingerprints and its synergy [J]. Chin Tradit Pat Med (中成药), 2005,27:1365-1369.
- [2] Hu L, Luan LJ, Cheng YY. Study on establishing the correlativity between fingerprint peaks and the effective fraction of traditional Chinese medicine prescription and its relevant herbs [J]. Chin Pharm J (中国药杂志), 2004,39:895-898.
- [3] State Drug Administration of China. WS-10484 (ZD-0484)-2002[S]. 2002:494.
- [4] The Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China. WS3-B-3325-98[S]. 1998:244.
- [5] Sun GX, Liu XL, Deng XY, et al. The index F and relative index F_r of chromatographic fingerprints [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2004,39:921-924.
- [6] Sun GX, Hou ZF, Bi YM, et al. The digital criterion of the potential characteristics of the traditional Chinese medicine chromatographic fingerprints [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2006,41:857-862.
- [7] Sun GX, Liu JD, Zong DS, et al. Digital evaluation of multi-dimensional information characteristics in traditional Chinese medicine fingerprints [J]. Central South Pharm (中南药学), 2006,4:323-327.
- [8] Sun GX, Zhi XZ, Zhang CL, et al. The digital evaluation system for the super-information characteristic of traditional Chinese medicine fingerprint [J]. Central South Pharm (中南药学), 2007,5:549-555.
- [9] Sun GX, Hou ZF, Zhang CL, et al. Comparison between the qualitative similarity and the quantitative similarity of chromatographic fingerprints of traditional Chinese medicines [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2007,42:75-80.
- [10] Sun GX, Ren PP, Bi YM, et al. The quality assessment on the HPLC fingerprints of Ginkgo leaf extract and dipyrindamole injection by the method of the double qualitative similarities and the double quantitative similarities [J]. Chin J Chromatogr (色谱), 2007,25:518-523.
- [11] Sun GX, Song Y, Bi YM, et al. Quality control system of overall qualitative similarities and over quantitative of chromatographic fingerprints [J]. Central South Pharm (中南药学), 2007,5:263-267.
- [12] Shao JM, Cao JM, Xu BX, et al. Determination of palmatine hydrochloride, jatrorrhizine hydrochloride and paeoniflorin in different compatibility for Qingwei powder [J]. West China Med J (华西药杂志), 2008,23:98-100.
- [13] Wang XH, Xie PS, Tian RT, et al. Study of HPLC-DAD fingerprint on complex traditional Chinese medicine proprietary preparation-Baoji pills [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2007,32:1748-1751.