多成分定量分析结合化学计量学和熵权TOPSIS法综合评价益肺清化膏质量Δ

万雄飞[1*]，梁美锋[2#]，廖　念[1]，朱珊珊[1]，王志坚[3]（1.武汉科技大学附属华润武钢总医院药学部，武汉　430080；2.武汉科技大学附属华润武钢总医院医疗保险部，武汉　430080；3.湖北中医药大学药学院，武汉　430070）

中图分类号　R284；R917　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）15-1837-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.15.07

摘　要　目的　采用多成分定量分析结合化学计量学和熵权逼近理想解排序（TOPSIS）法综合评价益肺清化膏质量。**方法**　采用高效液相色谱法测定14批益肺清化膏（S1～S14）中党参炔苷、紫丁香苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄烷苷、黄芪甲苷、去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3、鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷、麦冬甲基黄烷酮A和甲基麦冬二氢高异黄酮B的含量，然后利用化学计量学（主成分分析和正交偏最小二乘-判别分析）和熵权TOPSIS法对14批益肺清化膏的质量进行评价。**结果**　化学计量学结果显示，14批益肺清化膏可聚为3类，编号S1～S6的样品为第Ⅰ类，编号S7～S10的样品为第Ⅱ类，编号S11～S14的样品为第Ⅲ类；毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、鸡矢藤次苷甲酯、黄芪甲苷、黄芪紫檀烷苷、党参炔苷、麦冬甲基黄烷酮A和桔梗皂苷E的变量重要性投影值均大于1。熵权TOPSIS分析结果显示，14批样品的最优解的欧氏贴近度在0.152 9～0.736 6之间，以编号S14样品最高（0.736 6）。**结论**　14批益肺清化膏中以编号S14样品的质量最优，毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷等8个成分可能是影响益肺清化膏质量的差异标志物。

关键词　益肺清化膏；高效液相色谱法；多成分；定量分析；化学计量学；熵权TOPSIS法；质量评价

Comprehensive evaluation of Yifei qinghua ointment by multi-component quantitative analysis combined with chemometrics and entropy weight TOPSIS

WAN Xiongfei[1], LIANG Meifeng[2], LIAO Nian[1], ZHU Shanshan[1], WANG Zhijian[3] (1. Dept. of Pharmacy, China Resources & WISCO General Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, China; 2. Dept. of Medical Insurance, China Resources & WISCO General Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, China; 3. School of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430070, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To comprehensively evaluate the quality of Yifei qinghua ointment by multi-component quantitative analysis combined with chemometrics and entropy weight-technique for order preference by similarity to ideal solution (TOPSIS) method. **METHODS** The contents of lobetyolin, syringin, calycosin 7-*O*-*β*-D-glucopyranoside, ononin, astraisoflavan-7-*O*-*β*-D-glucoside, isomucronulatol 7-*O*-glucoside, astragaloside Ⅳ, deapi-platycoside E, platycoside E, platycodin D_3, feretoside, asperulosidic acid, asperuloside, methylophiopogonanone A and methylophiopogonanone B in 14 batches of Yifei qinghua ointment (S1-S14) were determined by high-performance liquid chromatography method. Then, the quality of 14 batches of Yifei qinghua ointment was analyzed by chemometrics (principal component analysis and orthogonal partial least-squares discriminant analysis) and entropy weight TOPSIS method. **RESULTS** The results of chemometrics showed that 14 batches of Yifei qinghua ointment could be clustered into three categories, S1-S6 as the first category, S7-S10 as the second category, and S11-S14 as the third category. The values of variable importance for projection of calycosin 7-*O*-*β*-D-glucopyranoside, ononin, feretoside, astragaloside Ⅳ, astraisoflavan-7-*O*-*β*-D-glucoside, lobetyolin, methylophiopogonanone A and platycoside E were higher than 1. The results of the entropy weight TOPSIS method showed that the Euclidean closeness of the optimal solution of 14 batches of Yifei qinghua ointment were between 0.152 9 and 0.736 6, and that of sample S14 was the highest (0.736 6). **CONCLUSIONS** Among 14 batches of Yifei qinghua ointment, sample S14 has the best quality, and 8 components such as calycosin 7-*O*-*β*-D-glucopyranoside and ononin may be differential markers affecting the quality of Yifei qinghua ointment.

KEYWORDS　Yifei qinghua ointment; HPLC method; multi-component; quantitative analysis; chemometrics; entropy weight TOPSIS method; quality evaluation

Δ**基金项目** 湖北省中医药科研立项青年人才项目（No.ZY2019-Q014）

＊**第一作者** 副主任药师，硕士。研究方向：药物质控、医院药学、药事管理、临床药学。E-mail：ptgvrm@163.com

＃**通信作者** 副主任药师，硕士。研究方向：临床药学、医院药学。E-mail：499403020@qq.com

肺癌是发病率和死亡率增长最快的恶性肿瘤之一，严重威胁人类健康。中药及其制剂对肺癌的预防和治疗作用显著。益肺清化膏是在中国中医科学院首席研究员朴炳奎教授多年临床验方“肺瘤平膏Ⅰ号”的基础上研制而成的中药复方制剂，现收载于2020年版《中国药典》(一部)，由黄芪、麦冬、党参、北沙参、桔梗、白花蛇舌草、川贝母、苦杏仁、紫菀、败酱草、拳参、仙鹤草和甘草组方，具有益气养阴、清热解毒、化痰止咳的作用，临床上主要用于症见气短、乏力、咳嗽、咯血、胸痛的晚期肺癌辅助治疗[1]。现代研究表明，益肺清化膏可抑制癌细胞异常增殖和分化[2]，对非小细胞肺癌的治疗效果确切且毒副作用小，可明显改善患者临床症状，降低肺癌复发及癌细胞转移概率，延长患者生存时间[3]。

中药复方制剂所含化学成分复杂，且有效成分作用机制尚不明确。现行质量标准[1]及相关研究[4]仅对益肺清化膏中单一指标成分进行定量控制，难以确保其质量的稳定性和临床疗效的一致性。多成分定量控制已逐渐成为中药复方制剂常用的质量评价模式；化学计量学方法可通过对多成分定量检测得到的复杂数据进行分析、简化，提炼出代表性数据，快速挖掘出差异因子[5]；熵权逼近理想解排序(technique for order preference by similarity to ideal solution，TOPSIS)法可客观地对各评价指标赋权，从而更直观地评价样品内在质量差异[6]。基于此，本研究采用高效液相色谱(HPLC)法测定益肺清化膏中党参炔苷、紫丁香苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄烷苷、黄芪甲苷、去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3、鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷、麦冬甲基黄烷酮A和甲基麦冬二氢高异黄酮B含量，并结合化学计量学与TOPSIS法对该制剂质量进行综合评价，以期为益肺清化膏的内在质量控制提供数据支撑。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有LC-20A型HPLC仪(日本Shimadzu公司)、SB-1000YDTD型超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司)、ES125SM-DR型电子天平(美国Apresys公司)。

1.2 主要药品与试剂

益肺清化膏(编号S1～S14，批号分别为5410081、5410082、5410083、5410087、5410089、5410091、5410113、5410114、5410117、5410118、5410127、5410131、5410133、5410134，规格均为每瓶装120 g)购自津药达仁堂集团股份有限公司达仁堂制药厂；对照品毛蕊异黄酮葡萄糖苷(批号111920-202308，纯度96.9%)、紫丁香苷(批号111574-202106，纯度94.3%)、黄芪甲苷(批号110781-202219，纯度96.2%)均购自中国食品药品检定研究院；对照品党参炔苷(批号PRF8092221，纯度99.0%)、芒柄花苷(批号PRF8081121，纯度99.6%)、黄芪异黄烷苷(批号PRF8101146，纯度99.4%)、车叶草苷(批号PRF8032722，纯度99.7%)、鸡矢藤次苷甲酯(批号PRF8091244，纯度99.6%)、麦冬甲基黄烷酮A(批号PRF8041122，纯度99.9%)、车叶草苷酸(批号PRF8050928，纯度98.2%)、黄芪紫檀烷苷(批号PRF8101146，纯度99.4%)和甲基麦冬二氢高异黄酮B(批号PRF7102423，纯度98.3%)均购自成都普瑞法科技开发有限公司；对照品去芹糖桔梗皂苷E(批号PS010234，纯度98.9%)、桔梗皂苷D_3(批号PS010235，纯度98.9%)和桔梗皂苷E(批号PS010233，纯度98.6%)均购自成都普思生物科技股份有限公司。

2 方法与结果

2.1 益肺清化膏多成分定量分析

2.1.1 色谱条件

色谱柱为Diamonsil Plus C_{18}柱(250 mm×4.6 mm，5 μm)，检测波长分别为260 nm(0～35 min检测党参炔苷、紫丁香苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷和黄芪异黄烷苷)[7－9]、210 nm(35～52 min检测黄芪甲苷、去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3)[10－11]、238 nm(52～64 min检测鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷)[12－13]、296 nm(64～75 min检测麦冬甲基黄烷酮A、甲基麦冬二氢高异黄酮B)[14]；流动相选用0.2%磷酸(A)-乙腈(B)溶液，以流速1.0 mL/min进行梯度洗脱(0～12 min，10.0%B；12～35 min，10.0%B→26.0%B；35～52 min，26.0%B→32.0%B；52～64 min，32.0%B→45.0%B；64～71 min，45.0%B→62.0%B；71～75 min，62.0%B→10.0%B)；柱温为30 ℃；进样量为10 μL。

2.1.2 混合对照品溶液的制备

精密称取各对照品适量，用60%甲醇制成党参炔苷、紫丁香苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄烷苷、黄芪甲苷、去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3、鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷、麦冬甲基黄烷酮A和甲基麦冬二氢高异黄酮B质量浓度分别为0.248、0.052、1.270、0.638、0.514、0.336、0.390、0.102、0.130、0.058、0.322、0.154、0.210、0.086、0.028 mg/mL的混合对照品母液。将该母液用60%甲醇稀释20倍，即得混合对照品溶液(上述15种对照品的质量浓度分别为12.40、2.60、63.50、31.90、25.70、16.80、19.50、5.10、6.50、2.90、16.10、7.70、10.50、4.30、1.40 μg/mL)。

2.1.3 益肺清化膏供试品溶液的制备

取益肺清化膏约1.0 g，精密称定，加60%甲醇20 mL超声15 min至溶解；摇匀，过滤，用60%甲醇定容至25 mL容量瓶，摇匀，过滤，即得益肺清化膏供试品溶液。

2.1.4　阴性供试品溶液的制备

按益肺清化膏质量标准[1]项下方法分别制备缺党参、缺黄芪、缺桔梗、缺白花蛇舌草和缺麦冬的阴性供试品，再按“2.1.3”项下方法制成相应的阴性供试品溶液。

2.1.5　专属性试验

精密吸取混合对照品溶液、益肺清化膏供试品溶液和阴性供试品溶液各10 μL，按“2.1.1”项下色谱条件进样分析，记录色谱图。结果显示，所得色谱图基线平稳，益肺清化膏供试品溶液在混合对照品溶液色谱峰相同保留时间处有相应的色谱峰，15种成分的色谱峰与相邻色谱峰间的分离度均不低于1.5，且阴性供试品溶液无干扰；理论板数按各成分计均不低于5 000。结果见图1。

2.1.6　线性关系考察

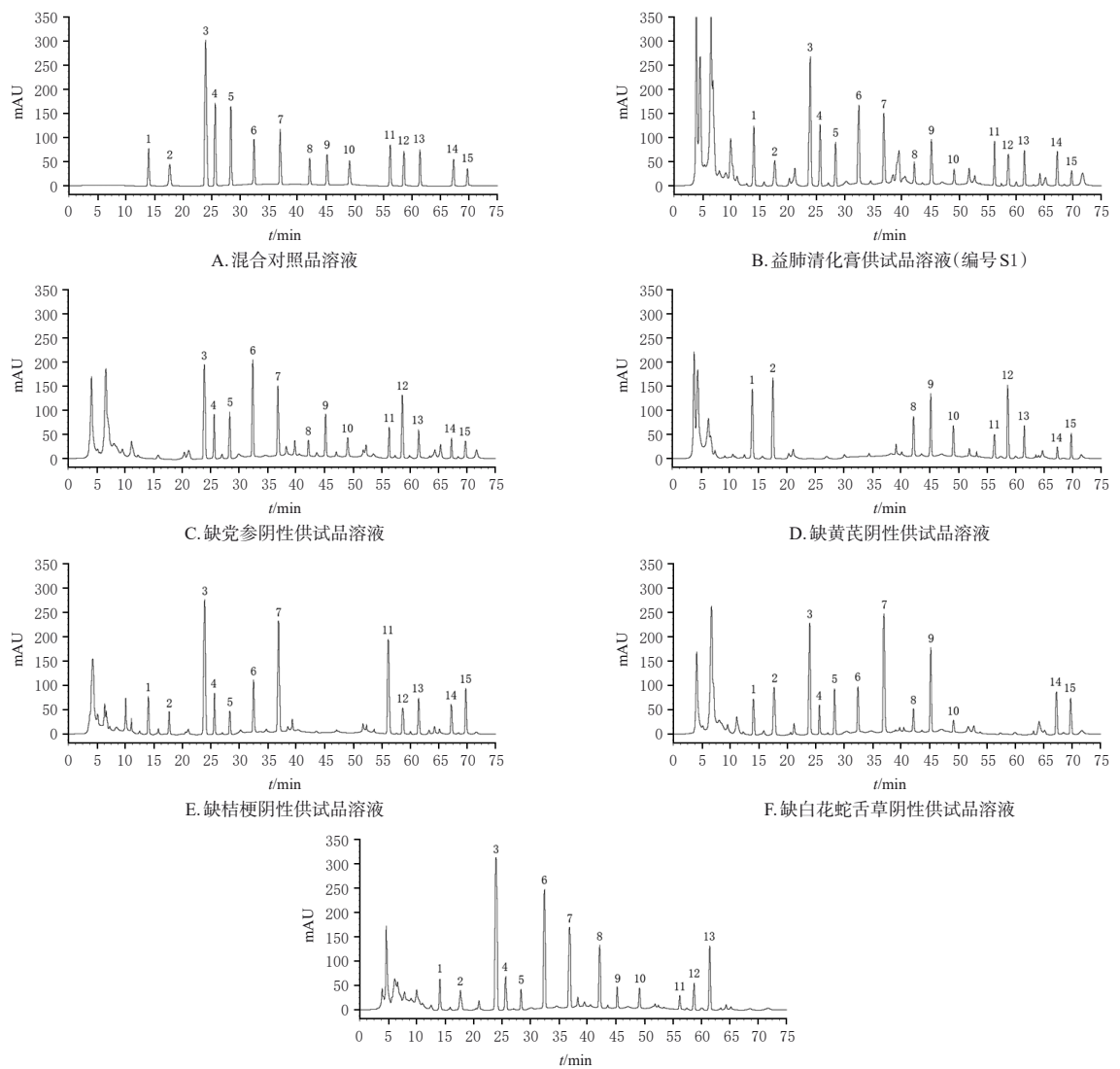
精密吸取“2.1.2”项下混合对照品母液适量，分别用60%甲醇逐级稀释4、10、20、40、100、200倍，摇匀，制成系列线性对照品溶液。精密吸取上述溶液10 μL，分别按“2.1.1”项下色谱条件进样分析，以对照品质量浓度为横坐标（X）、峰面积为纵坐标（Y）绘制标准曲线。结果见表1。

2.1.7　精密度试验

精密吸取益肺清化膏供试品溶液（编号S1）10 μL，按“2.1.1”项下色谱条件连续进样6次。结果显示，党参炔苷等15个色谱峰的峰面积未见明显变化，各成分峰面积的RSD均小于2.0%（n=6），表明仪器精密度良好。

2.1.8　稳定性试验

精密吸取益肺清化膏供试品溶液（编号S1）适量，于室温放置0、2、5、9、14、20、24 h时，按“2.1.1”项下色谱条件进样分析。结果显示，党参炔苷等15个色谱峰的峰面积未见明显变化，各成分峰面积的RSD均小于2.0%（n=7），表明益肺清化膏供试品溶液在室温放置24 h内稳定性良好。



A.混合对照品溶液　B.益肺清化膏供试品溶液（编号S1）

C.缺党参阴性供试品溶液　D.缺黄芪阴性供试品溶液

E.缺桔梗阴性供试品溶液　F.缺白花蛇舌草阴性供试品溶液

G.缺麦冬阴性供试品溶液

1：党参炔苷；2：紫丁香苷；3：毛蕊异黄酮葡萄糖苷；4：芒柄花苷；5：黄芪紫檀烷苷；6：黄芪异黄烷苷；7：黄芪甲苷；8：去芹糖桔梗皂苷E；9：桔梗皂苷E；10：桔梗皂苷D_3；11：鸡矢藤次苷甲酯；12：车叶草苷酸；13：车叶草苷；14：麦冬甲基黄烷酮A；15：甲基麦冬二氢高异黄酮B。

图1　各溶液的HPLC图

表1　益肺清化膏中各成分的线性关系考察结果

成分	回归方程	线性范围/(μg/mL)	r
党参炔苷	Y=2.308 5×10^6X+951.6	1.24～62.00	0.999 5
紫丁香苷	Y=8.267 5×10^5X+128.4	0.26～13.00	0.999 8
毛蕊异黄酮葡萄糖苷	Y=3.409 2×10^6X+1 025.1	6.35～317.50	0.999 2
芒柄花苷	Y=3.218 5×10^6X−496.7	3.19～159.50	0.999 9
黄芪紫檀烷苷	Y=3.780 1×10^6X+865.2	2.57～128.50	0.999 6
黄芪异黄烷苷	Y=2.581 2×10^6X−1 152.4	1.68～84.00	0.999 7
黄芪甲苷	Y=2.876 5×10^6X+749.8	1.95～97.50	0.999 2
去芹糖桔梗皂苷E	Y=1.385 7×10^6X+625.1	0.51～25.50	0.999 5
桔梗皂苷E	Y=1.609 6×10^6X+258.9	0.65～32.50	0.999 6
桔梗皂苷D_3	Y=9.872 4×10^5X−561.7	0.29～14.50	0.999 8
鸡矢藤次苷甲酯	Y=2.204 3×10^6X−1 094.2	1.61～80.50	0.999 4
车叶草苷酸	Y=1.932 6×10^6X+729.5	0.77～38.50	0.999 3
车叶草苷	Y=1.795 1×10^6X+476.8	1.05～52.50	0.999 8
麦冬甲基黄烷酮A	Y=1.091 8×10^6X−547.1	0.43～21.50	0.999 5
甲基麦冬二氢高异黄酮B	Y=5.074 6×10^5X+1 163.9	0.14～7.00	0.999 9

2.1.9　重复性试验

取益肺清化膏（编号S1）6份，分别按“2.1.3”项下方法制成益肺清化膏供试品溶液，然后按“2.1.1”项下色谱条件进样分析，利用外标法计算各成分含量。结果显示，各成分含量的RSD均小于2.0%（n=6），表明本方法重复性良好。

2.1.10　加样回收率试验

取已知15个成分含量的益肺清化膏（编号S1）9份，每份约0.5 g，分别按各成分含量80%、100%、120%的比例加入混合对照品溶液（对照品党参炔苷、紫丁香苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄烷苷、黄芪甲苷、去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3、鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷、麦冬甲基黄烷酮A和甲基麦冬二氢高异黄酮B的质量浓度依次为0.137、0.023、0.981、0.424、0.362、0.198、0.259、0.059、0.074、0.028、0.173、0.095、0.116、0.048、0.017 mg/mL），各3份；按“2.1.3”项下方法制备益肺清化膏供试品溶液，然后按“2.1.1”项下色谱条件进样分析。结果显示，15个成分的平均加样回收率分别为100.03%、97.97%、99.47%、98.75%、98.82%、97.85%、98.61%、98.29%、96.86%、97.75%、100.26%、98.69%、98.33%、96.89%、97.98%，RSD均小于2.0%（n=9），表明本方法准确度高。

2.1.11　15个成分的含量检测

将14批益肺清化膏按“2.1.3”项下方法制备成益肺清化膏供试品溶液，每批制备3份；按“2.1.1”项下色谱条件进样分析，并采用外标法计算益肺清化膏中15个成分的含量。结果见表2。

2.2　各批样品含量的化学计量学分析

2.2.1　主成分分析

以主成分的特征值及贡献率为依据，采用SPSS 26.0软件对14批益肺清化膏中15个成分的含量进行主成分分析（principal component analysis，PCA），并提取特征值大于1的主成分。结果显示，前两个主成分的特征值分别为10.640、2.678，对应的方差贡献率分别为70.931%、17.855%，表明选取前两个主成分即可代表益肺清化膏88.786%的信息量。由表3可知，主成分1的信息来自党参炔苷、紫丁香苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄烷苷、黄芪甲苷、去芹糖桔梗皂苷E、鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸和车叶草苷，第2主成分的信息来自桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3、麦冬甲基黄烷酮A和甲基麦冬二氢高异黄酮B。

以14批益肺清化膏中15个成分的含量为变量，利用SIMCA 14.1软件建立PCA模型。以主成分矢量为坐标轴作图，得14批益肺清化膏的PCA得分图（图2）。由

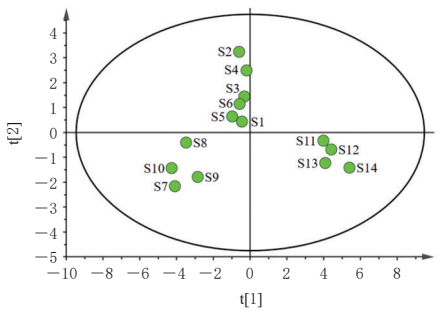
表2　益肺清化膏中15个成分的含量测定结果（mg/g，n=3）

编号	党参炔苷	紫丁香苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	芒柄花苷	黄芪紫檀烷苷	黄芪异黄烷苷	黄芪甲苷	去芹糖桔梗皂苷E	桔梗皂苷E	桔梗皂苷D_3	鸡矢藤次苷甲酯	车叶草苷酸	车叶草苷	麦冬甲基黄烷酮A	甲基麦冬二氢高异黄酮B
S1	0.279	0.048	1.971	0.853	0.716	0.392	0.512	0.117	0.143	0.059	0.341	0.184	0.236	0.094	0.032
S2	0.297	0.056	1.714	0.776	0.793	0.370	0.593	0.132	0.171	0.074	0.362	0.199	0.217	0.108	0.041
S3	0.370	0.045	1.914	0.815	0.693	0.306	0.567	0.158	0.142	0.067	0.452	0.211	0.241	0.107	0.037
S4	0.331	0.053	1.845	0.834	0.732	0.349	0.615	0.149	0.157	0.070	0.405	0.205	0.233	0.116	0.039
S5	0.272	0.052	1.786	0.764	0.759	0.334	0.511	0.130	0.148	0.058	0.332	0.191	0.226	0.087	0.034
S6	0.388	0.040	1.963	0.795	0.647	0.283	0.540	0.175	0.153	0.061	0.475	0.217	0.247	0.105	0.034
S7	0.196	0.022	1.637	0.672	0.591	0.235	0.442	0.170	0.136	0.052	0.240	0.159	0.184	0.055	0.018
S8	0.216	0.026	1.520	0.674	0.609	0.204	0.440	0.121	0.150	0.058	0.264	0.172	0.194	0.067	0.026
S9	0.225	0.028	1.694	0.741	0.625	0.257	0.452	0.162	0.108	0.057	0.275	0.178	0.203	0.066	0.028
S10	0.178	0.025	1.569	0.700	0.568	0.206	0.426	0.194	0.139	0.054	0.217	0.165	0.188	0.073	0.020
S11	0.482	0.073	2.273	1.077	0.917	0.442	0.813	0.114	0.133	0.049	0.589	0.256	0.284	0.103	0.030
S12	0.500	0.072	2.378	1.126	0.973	0.464	0.754	0.098	0.130	0.046	0.611	0.250	0.297	0.079	0.036
S13	0.464	0.068	2.427	1.056	0.877	0.485	0.784	0.141	0.125	0.043	0.567	0.273	0.303	0.110	0.025
S14	0.520	0.077	2.476	1.154	0.954	0.551	0.842	0.106	0.121	0.040	0.635	0.264	0.308	0.091	0.031

表3　主成分得分表

主成分	党参炔苷	紫丁香苷	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	芒柄花苷	黄芪紫檀烷苷	黄芪异黄烷苷	黄芪甲苷	去芹糖桔梗皂苷E	桔梗皂苷E	桔梗皂苷D_3	鸡矢藤次苷甲酯	车叶草苷酸	车叶草苷	麦冬甲基黄烷酮A	甲基麦冬二氢高异黄酮B
主成分1	0.970	0.965	0.971	0.981	0.960	0.957	0.977	−0.679	−0.290	−0.523	0.970	0.968	0.986	0.519	0.363
主成分2	0.040	0.174	−0.150	−0.147	0.039	0.021	−0.008	−0.070	0.830	0.826	0.040	−0.014	−0.045	0.715	0.842

图2可知，14批益肺清化膏可聚为3类：第Ⅰ类包含样品S1～S6，第Ⅱ类包含样品S7～S10，第Ⅲ类包含样品S11～S14。

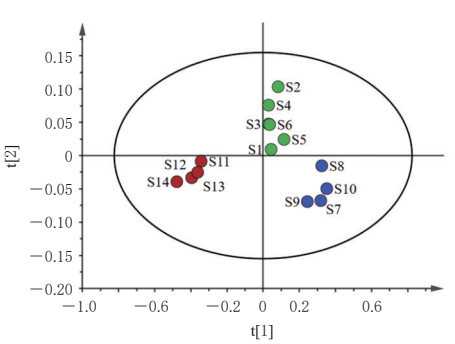


$R^2X[1]=0.709$　$R^2X[2]=0.179$　Ellipse：Hotelling's $T2(95\%)$

图2　14批益肺清化膏的PCA得分图

2.2.2　正交偏最小二乘-判别分析

在PCA的基础上，为查找引起不同批次益肺清化膏品质差异的主要因子，采用SIMCA 14.1软件构建正交偏最小二乘-判别分析（orthogonal partial least -squares discriminant analysis，OPLS-DA）得分图（图3）。结果显示，模型在X轴方向的累积解释率$R^2X=0.939$、在Y轴方向的累积解释率$R^2Y=0.871$，累积预测率$Q^2=0.779$，均高于0.5，说明模型良好[15]。另外，图3与图2的聚类结果一致，但图3的区分度更高。本研究进一步以变量重要性投影（variable importance for projection，VIP）值＞1为筛选标准，从15个成分中筛选出了8个差异标志物，分别为毛蕊异黄酮葡萄糖苷（峰3）、芒柄花苷（峰4）、鸡矢藤次苷甲酯（峰11）、黄芪甲苷（峰7）、黄芪紫檀烷苷（峰5）、党参炔苷（峰1）、麦冬甲基黄烷酮A（峰14）和桔梗皂苷E（峰9），其VIP值依次为1.786、1.316、1.170、1.152、1.095、1.059、1.024和1.006（图4）。将建立的OPLS-DA模型进行200次置换检验，结果显示，Q^2拟合直线在Y轴的截距为负值，提示所构建的模型稳定可靠[16]，可有效分析14批益肺清化膏的质量差异。



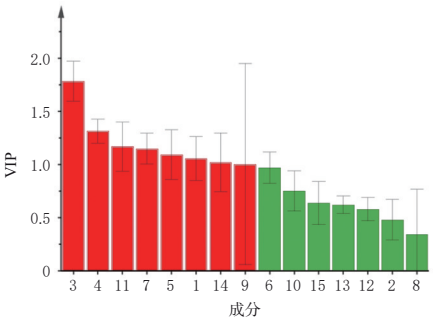
$R^2X[1]=0.907$　$R^2X[2]=0.032$　Ellipse：Hotelling's $T2(95\%)$

图3　14批益肺清化膏的OPLS-DA得分图

2.3　各批样品含量的熵权TOPSIS法分析

2.3.1　含量数据归一化处理

党参炔苷等15个成分均为益肺清化膏处方的药效成分，其含量越高该方的临床效果越佳，属于越大越优



1：党参炔苷；2：紫丁香苷；3：毛蕊异黄酮葡萄糖苷；4：芒柄花苷；5：黄芪紫檀烷苷；6：黄芪异黄烷苷；7：黄芪甲苷；8：去芹糖桔梗皂苷E；9：桔梗皂苷E；10：桔梗皂苷D_3；11：鸡矢藤次苷甲酯；12：车叶草苷酸；13：车叶草苷；14：麦冬甲基黄烷酮A；15：甲基麦冬二氢高异黄酮B。

图4　党参炔苷等15种成分的VIP图

型指标。因此，本研究根据公式$Y_{ij}=\frac{X_{ij}-\min(X_j)}{\max(X_j)-\min(X_j)}$对表2中含量数据进行归一化处理。式中，$Y_{ij}$为归一化处理后数据，$X_{ij}$为第$i$批样品第$j$个成分含量值，$\min(X_j)$、$\max(X_j)$分别是14批样品中各成分最小、最大值。

2.3.2　各批样品质量排序

本研究将化学计量学融合于熵权TOPSIS分析中，以OPLS-DA中15个成分的VIP值作为各指标权重，将形成的归一化数据与各指标权重相乘得加权决策矩阵，再以矩阵中每个成分的最大值作为最优方案（Z_j^+），最小值作为最劣方案（Z_j^-），按公式$D_i^+=\sqrt{\sum_{j=1}^{n}(Z_{ij}-Z_j^+)^2}$、$D_i^-=\sqrt{\sum_{j=1}^{n}(Z_{ij}-Z_j^-)^2}$、$Ci=\frac{D_i^-}{D_i^++D_i^-}$计算各益肺清化膏样品与正理想解的距离（$D_i^+$）、负理想解的距离（$D_i^-$）和最优解的欧氏贴近度（$C_i$）。当$C_i$在0～1之间时，其值越大，表明对应样品的质量越优[17]。结果见表4。

表4　14批益肺清化膏的质量评价结果

编号	D_i^+	D_i^-	C_i	排名	编号	D_i^+	D_i^-	C_i	排名
S1	2.303 2	1.696 4	0.424 1	9	S8	3.460 8	0.871 1	0.201 1	11
S2	2.361 2	2.065 5	0.466 6	8	S9	3.269 0	0.753 3	0.187 3	12
S3	2.155 1	1.939 8	0.473 7	6	S10	3.543 1	0.756 1	0.175 9	13
S4	2.108 0	2.090 1	0.497 9	5	S11	1.124 1	3.052 4	0.730 9	2
S5	2.575 0	1.469 9	0.363 4	10	S12	1.234 2	3.186 8	0.720 8	3
S6	2.193 3	1.965 1	0.472 6	7	S13	1.239 5	3.141 1	0.717 0	4
S7	3.531 3	0.637 4	0.152 9	14	S14	1.250 4	3.496 0	0.736 6	1

3　讨论

3.1　定量分析指标的选择

益肺清化膏由黄芪、麦冬、党参等13种中药材组成。其中，君药为黄芪和麦冬，具有补肺益气、养阴利肺的功效；党参助黄芪益气，沙参助麦冬养阴，共为臣药；川贝母、苦杏仁、紫菀、桔梗具有清热润肺、止咳化痰的功效，败酱草可清热解毒、祛腐排脓，拳参、仙鹤草可清热凉血，白花蛇舌草可清热散瘀、消痈解毒，共为佐药。诸药合用，共奏益气养阴、清热解毒、化痰止咳的功效。本研究以君药黄芪、麦冬为首选，兼顾臣药党参，同时考虑佐

药桔梗和白花蛇舌草，依据中药质量标志物确认原则，选取君药黄芪中代表性成分毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷、黄芪异黄烷苷、黄芪甲苷[18]和麦冬中代表性成分麦冬甲基黄烷酮A、甲基麦冬二氢高异黄酮B[19]，臣药党参中代表性成分党参炔苷和紫丁香苷[20]，佐药桔梗中代表性成分去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3[21]和白花蛇舌草中代表性成分鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷[22]共为指标性成分，采用HPLC法对上述成分含量进行同步检测。

3.2 定量分析检测波长的选择

本研究借助紫外光谱对15个成分进行光谱分析，发现党参炔苷、紫丁香苷、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、黄芪紫檀烷苷和黄芪异黄烷苷在260 nm波长处均有较强的吸收；黄芪甲苷、去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E和桔梗皂苷D_3虽然存在末端吸收，但在210 nm波长处均存在较强吸收；鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸和车叶草苷在238 nm波长处均有较强吸收；麦冬甲基黄烷酮A和甲基麦冬二氢高异黄酮B在296 nm波长处均有较强吸收。综合考虑，本研究采用“2.1.1”项下色谱条件同时检测益肺清化膏中15种成分的含量。

3.3 化学计量学和熵权TOPSIS法分析结果

为进一步挖掘益肺清化膏质量差异标志物，本研究采用PCA、OPLS-DA等化学计量学模型对14批益肺清化膏中15种成分含量结果进行分析，结果显示，毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、鸡矢藤次苷甲酯、黄芪甲苷、黄芪紫檀烷苷、党参炔苷、麦冬甲基黄烷酮A和桔梗皂苷E为益肺清化膏质量差异标志物。因此，笔者建议药品生产企业和质监部门重点关注上述成分。中药材质量差异和生产过程参数控制直接影响益肺清化膏整体质量，本研究采用熵权TOPSIS法对检测结果进行了数据分析，结果显示，14批益肺清化膏的C_i值在0.152 9～0.736 6之间，其中编号S14样品的质量最优。后续可通过该方法对益肺清化膏质量优劣进行评价，这也有助于药品生产企业提升原药材内控质量标准，稳定原药材种属及产地，优化药品生产工艺，降低药品批间差异。

综上所述，14批益肺清化膏中以编号S14样品的质量最优，毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷等8个成分可能是影响益肺清化膏质量的差异标志物。多成分定量分析结合化学计量学和熵权TOPSIS法可综合评价益肺清化膏质量，这为提升该药质控标准、确保临床疗效一致性提供了参考。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[M]. 2020年版. 北京：中国医药科技出版社，2020：1521.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China：part Ⅰ [M]. 2020 edition. Beijing：China Medical Science and Technology Press，2020：1521.

[2] 周冰. 益肺清化膏治疗非小细胞肺癌活性成分的筛选和作用机制的理论研究[D]. 郑州：郑州大学，2020.
ZHOU B. Screening of active components of Yifei qinghua ointment in the treatment of non-small cell lung cancer and theoretical study on its mechanism of action[D]. Zhengzhou：Zhengzhou University，2020.

[3] 李道睿，花宝金，张培彤，等. 益肺清化膏对非小细胞肺癌患者术后生存时间延长的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复，2017，24(6)：651-655.
LI D R，HUA B J，ZHANG P T，et al. Traditional Chinese medicines Yifei qinghua ointment prolongs the survival of patients with non-small cell lung cancer[J]. Chin J Clin Oncol Rehabil，2017，24(6)：651-655.

[4] 周军，张茉，王杰. 益肺清化膏质量标准研究[J]. 天津药学，2015，27(4)：10-13.
ZHOU J，ZHANG M，WANG J. Study on quality standard of Yifei qinghua ointment[J]. Tianjin Pharm，2015，27(4)：10-13.

[5] 久欣，张慧文，刘宏，等. 化学计量学方法在中药质量标志物中的应用[J]. 中成药，2021，43(12)：3416-3421.
JIU X，ZHANG H W，LIU H，et al. Application of chemometrics in quality markers of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Pat Med，2021，43(12)：3416-3421.

[6] 高伟城，王小平，肖晓琳，等. 基于熵权TOPSIS法综合评价不同产地枇杷叶质量[J]. 中国药房，2023，34(1)：72-77.
GAO W C，WANG X P，XIAO X L，et al. Comprehensive evaluation of the quality of *Eriobotrya japonica* leaves from different producing areas based on entropy weight TOPSIS method[J]. China Pharm，2023，34(1)：72-77.

[7] 任月，陈晓虎，李青，等. 双标多测法在党参5个成分含量测定中的应用[J]. 药物分析杂志，2022，42(6)：1087-1095.
REN Y，CHEN X H，LI Q，et al. Application of TRSDMC method for the determination of 5 components in Codonopsis Radix[J]. Chin J Pharm Anal，2022，42(6)：1087-1095.

[8] 何文江，韩乐，赵志霞，等. 多指标评价干燥温度对党参药材质量的影响[J]. 中国野生植物资源，2022，41(7)：5-10，17.
HE W J，HAN L，ZHAO Z X，et al. Effect of drying temperature on quality of *Codonopsis pilosula* evaluated by multiple indexes[J]. Chin Wild Plant Resour，2022，41(7)：5-10，17.

[9] 李紫岩，杨敏，王杰，等. 以7种有效成分为指标评价内蒙古不同产地黄芪药材品质[J]. 中国现代中药，2020，22(1)：65-73.
LI Z Y，YANG M，WANG J，et al. Evaluation of quality of Astragali Radix in different producing areas of Inner Mongolia with 7 active ingredients as indicators[J]. Mod

Chin Med，2020，22(1)：65-73.

[10] 李季梅，唐铖，高森. HPLC法测定儿感退热宁口服液中连翘酯苷B、连翘酯苷A、连翘苷、去芹糖桔梗皂苷E、桔梗皂苷E、桔梗皂苷D_3、青蒿乙素和青蒿酸[J]. 现代药物与临床，2020，35(6)：1080-1084.
LI J M，TANG C，GAO S. Determination of sythoside B，forsythoside A，forsythin，deapi-platycoside E，platycoside E，platycodin D_3，arteannuin B，and artemisinic acid in Ergan tuirening oral liquid by HPLC[J]. Drugs Clin，2020，35(6)：1080-1084.

[11] 刘春娟，张波. 桔梗的真伪鉴别和质量评价方法研究进展[J]. 中国药房，2021，32(11)：1403-1408.
LIU C J，ZHANG B. Research progress on methods of authenticity identification and quality evaluation of *Platycodon grandiflorum*[J]. China Pharm，2021，32(11)：1403-1408.

[12] 李季梅，唐铖，高森. HPLC法测定乙肝宁颗粒中鸡矢藤次苷甲酯、车叶草苷酸、车叶草苷、丹参素、丹酚酸B、丹参酮ⅡA、毛蕊异黄酮葡萄糖苷和芒柄花素[J]. 现代药物与临床，2020，35(8)：1527-1531.
LI J M，TANG C，GAO S. Determination of feretoside，asperulosidic acid，asperuloside，danshensu，salvianolic acid B，tanshinone ⅡA，calycosin 7-O-β-D-glucopyranoside，and formononetin in Yiganning granules by HPLC[J]. Drugs Clin，2020，35(8)：1527-1531.

[13] 杨娇，范海贞，阮铃杰，等. 黄毛耳草化学成分及其中车叶草苷和京尼平苷的含量测定研究[J]. 药学研究，2020，39(7)：377-384.
YANG J，FAN H Z，RUAN L J，et al. Studies on chemical constituents and quantitative determination of asperuloside and geniposide from *Hedyotis chrysotricha*（Palib.）Merr[J]. J Pharm Res，2020，39(7)：377-384.

[14] 李占芳，许伟，宋建建，等. HPLC-QAMS法测定金果含片中哈巴苷、哈巴俄苷、柚皮芸香苷、橙皮苷、川陈皮素、橘红素、麦冬甲基黄烷酮A和甲基麦冬二氢高异黄酮B[J]. 药物评价研究，2021，44(9)：1916-1922.
LI Z F，XU W，SONG J J，et al. Determination of harpagide，harpagoside，narirutin，hesperidin，nobiletin，tangeretin，methylophiopogonanone A and methylophiopogonanone B in Jinguo hanpian by HPLC-QAMS[J]. Drug Eval Res，2021，44(9)：1916-1922.

[15] 乐巍，吴玉兰，邱蓉丽. 基于HPLC及化学计量法对当归与欧当归药材的比较研究[J]. 中药材，2018，41(8)：1846-1850.
LE W，WU Y L，QIU R L. Comparative study on *Angelica sinensis* and *Levisticum officinale* based on HPLC and stoichiometry[J]. J Chin Med Mater，2018，41(8)：1846-1850.

[16] 王梦，于梦婷，彭梅梅，等. 基于UPLC特征图谱、多成分含量测定结合化学计量学的不同基原郁金质量评价研究[J]. 中国中药杂志，2022，47(11)：2964-2974.
WANG M，YU M T，PENG M M，et al. Quality evaluation of Curcumae Radix from different origins based on UPLC characteristic chromatogram，multicomponent content，and chemometrics[J]. China J Chin Mater Med，2022，47(11)：2964-2974.

[17] 梁志毅，黄贵发，陈仕妍，等. 基于熵权TOPSIS模型和灰色关联度分析的土茯苓质量评价[J]. 中国现代应用药学，2023，40(9)：1207-1213.
LIANG Z Y，HUANG G F，CHEN S Y，et al. Quality evaluation of Smilacis Glabrae Rhizome based on entropy-weight TOPSIS model and grey correlation analysis[J]. Chin J Mod Appl Pharm，2023，40(9)：1207-1213.

[18] 司晶晶，赵霞，赵鲲鹏，等. 黄芪主要化学成分及光谱技术在其质量评价中的应用研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报，2022，39(3)：98-105.
SI J J，ZHAO X，ZHAO K P，et al. Application progress of spectroscopic technique in quality assessment of Astragali Radix[J]. J Gansu Univ Chin Med，2022，39(3)：98-105.

[19] 李小辉，袁名睿，陆雪萍，等. 麦冬的化学成分研究[J]. 中草药，2021，52(13)：3804-3809.
LI X H，YUAN M R，LU X P，et al. Study on chemical constituents of *Ophiopogon japonicus*[J]. Chin Tradit Herb Drugs，2021，52(13)：3804-3809.

[20] 胡春阳，戴迪，穆希琼，等. 以党参炔苷和紫丁香苷为指标成分的纹党与白条党的鉴别[J]. 时珍国医国药，2018，29(8)：1882-1885.
HU C Y，DAI D，MU X Q，et al. Identification of Wendang and Baitiaodang based on codonopatin and syringin as index components[J]. Lishizhen Med Mater Med Res，2018，29(8)：1882-1885.

[21] 王菲，路丹，柳杨，等. 反相高效液相色谱法测定桔梗中3种三萜皂苷类化合物的含量[J]. 中南药学，2011，9(5)：329-331.
WANG F，LU D，LIU Y，et al. RP-HPLC determination of 3 compounds of triterpenoid saponins in *Platycodon grandiflorum*[J]. Cent South Pharm，2011，9(5)：329-331.

[22] 于亮，王芳，郭琪，等. 白花蛇舌草的化学成分及其药理活性研究进展[J]. 沈阳药科大学学报，2017，34(12)：1104-1114.
YU L，WANG F，GUO Q，et al. Research progress on chemical constituents of *Hedyotis diffusa* Willd. and its pharmacological activities[J]. J Shenyang Pharm Univ，2017，34(12)：1104-1114.

（收稿日期：2024-02-19　修回日期：2024-06-06）
（编辑：唐晓莲）