

安宫牛黄丸 HPLC 指纹图谱及化学模式识别分析

徐彤^{1,2}, 黄萌萌^{1,2}, 陈家进³, 陈彦^{1,2*}

(1. 南京中医药大学附属南京市中西医结合医院, 南京 210028; 2. 江苏省中医药研究院, 中药组分与微生物研究中心, 南京 210028; 3. 南京同仁堂股份有限公司, 南京 210012)

[摘要] 目的:采用高效液相色谱法(HPLC)建立安宫牛黄丸的指纹图谱,结合化学模式识别对其质量进行评价。方法:采用 HPLC,以乙腈-0.1%磷酸水溶液为流动相进行梯度洗脱,检测波长 230 nm,对 10 批安宫牛黄丸样品进行指纹图谱研究,通过相似度分析并结合主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)对安宫牛黄丸的质量进行评价。结果:10 批样品相似度均 >0.9,标定了 25 个色谱峰为共有峰,通过对照品比较指认了其中 10 个色谱峰。通过 PCA 发现不同年份样品存在微小差异,进一步采用 OPLS-DA 发现了影响不同年份样品产生差异的 14 种成分,包括盐酸巴马汀、黄芩素、表小檗碱、栀子苷、盐酸小檗碱、黄连碱、汉黄芩素等。结论:建立的分析方法简便、准确、可靠,指纹图谱结合化学模式识别分析可更好地评价安宫牛黄丸的质量,为该制剂的质量控制提供科学依据。

[关键词] 安宫牛黄丸; 指纹图谱; 主成分分析; 正交偏最小二乘法-判别分析; 化学模式识别; 盐酸小檗碱; 相似度

[中图分类号] R283.6;R944.2;R284.1;R917 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0014-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200014

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170731.1019.016.html>

[网络出版时间] 2017-07-31 10:19

HPLC Fingerprint and Chemical Pattern Recognition Analysis of Angong Niu Huangwan

XU Tong^{1,2}, HUANG Meng-meng^{1,2}, CHEN Jia-jin³, CHEN Yan^{1,2*}

(1. *Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Nanjing 210028, China;*
2. *Chinese Medicine Component and Microecology Research Center, Jiangsu Province Institute of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210028, China;* 3. *Nanjing Tongrentang Co. Ltd., Nanjing 210012, China*)

[Abstract] **Objective:** To establish an HPLC fingerprint of Angong Niu Huangwan and evaluate its quality by similarity calculation and chemical pattern recognition. **Method:** HPLC was used, the separation was performed with the mobile phase consisting of acetonitrile and 0.1% phosphoric acid aqueous solution, and the detection wavelength was set at 230 nm. The fingerprints of 10 batches of Angong Niu Huangwan were analyzed by similarity analysis, and further evaluated the quality by principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA). **Result:** HPLC fingerprint of Angong Niu Huangwan was established, the similarity was above 0.9, and 25 peaks were recognized as common peaks, 10 of them were identified by the reference substance. It was found that there were some differences among the samples from different years, and 14 differential components that causing differences in samples from different years were found by OPLS-DA. **Conclusion:** The established analytical method is simple, accurate and reliable. The combination of fingerprint with chemical pattern recognition can evaluate the quality of Angong Niu Huangwan well and it can provide scientific basis for quality control of this preparation.

[收稿日期] 20170411(016)

[基金项目] 江苏省“333 高层次人才培养工程”项目(BRA2016506)

[第一作者] 徐彤,在读硕士,从事中药制剂质量评价研究,Tel:15251757767,E-mail:15251757767@163.com

[通讯作者] *陈彦,博士,研究员,从事中药新制剂、新剂型研究,Tel:13805157904,E-mail:yichen202@hotmail.com

[Key words] Angong Niuhuangwan; fingerprint; principal component analysis; orthogonal partial least squares discriminant analysis; chemical pattern recognition; berberine hydrochloride; similarity

安宫牛黄丸始载于清·吴瑭《温病条辨》，中医常用于治疗高热，为“温病三宝”之一^[1]，收录于2015年版《中国药典》。该药是由牛黄、水牛角浓缩粉、麝香或人工麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片共11味药材经过制剂而成，具有清热解毒、镇惊开窍作用^[2]，临床上主要用于治疗病毒性脑炎，脑缺血，中风及其所致的高热、昏厥，具有较好的临床疗效^[3-4]。2015年版《中国药典》对安宫牛黄丸中胆红素、黄芩苷及盐酸小檗碱的含量进行了规定，但由于安宫牛黄丸组成药物的化学成分复杂，仅依据这3种指标成分的含量尚不能对安宫牛黄丸的质量进行全面控制。

中药指纹图谱可以对中药中的已知成分和未知成分进行全面表征，以图谱的形式直观表示出来，避免了单一成分定量控制所致的局限性，可作为中药质量控制的有效手段之一^[5-6]。为进一步加强安宫牛黄丸的质量控制，提升其质量标准，本实验拟对安宫牛黄丸的HPLC指纹图谱进行研究，采用主成分分析和正交偏最小二乘法-判别分析对指纹图谱进行综合评价，为该制剂质量标准的提升提供科学依据。

1 材料

LC-2030型高效液相色谱仪(日本岛津公司)，CPA225D型1/10万电子天平(赛多利斯科学技术有限公司)，MT-5型精密天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。栀子苷、京尼平苷酸、黄芩苷、盐酸小檗碱、汉黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院，批号分别为110749-201316, 111828-201403, 110715-201318, 110713-201212, 112002-201501, 纯度依次为97.5%, 94.6%, 93.3%, 86.7%, 98.8%)，表小檗碱、黄连碱、盐酸巴马汀、黄芩素、汉黄芩素对照品(北京科量技术有限公司，批号分别为150909, 160111, 151206, 151115, 150803, 纯度依次为99.56%, 98.69%, 98.44%, $\geq 98\%$, $\geq 98\%$)，安宫牛黄丸(南京同仁堂股份有限公司，共收集2014—2016年生产的10批安宫牛黄丸样品，编号S1~S10，其批号依次为20160701, 20160601, 20160401, 20160101, 20151001, 20150801, 20150401, 20141101, 20140703, 20140402, 每丸质量均为3g)，水为娃哈哈纯净水，乙腈为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Agilent TC-C₁₈色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm)，流动相乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~2 min, 10% A; 2~25 min, 10%~23% A; 25~35 min, 23% A; 35~55 min, 23%~35% A; 55~60 min, 35%~45% A; 60~70 min, 45%~55% A; 70~80 min, 55%~90% A; 80~85 min, 90%~95% A; 85~105 min, 95% A)，流速0.8 mL·min⁻¹，柱温30℃，进样量10 μL，检测波长230 nm。

2.2 对照品溶液的制备 取京尼平苷酸、栀子苷、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、表小檗碱、黄连碱、盐酸巴马汀、盐酸小檗碱对照品适量，精密称定，置于50 mL量瓶中，加甲醇溶解并定容至刻度，制成质量浓度分别为1.04, 32, 72, 24, 20, 4, 20, 20, 16, 64 mg·L⁻¹的混合对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备 精密称取安宫牛黄丸0.5 g，剪碎，加硅藻土分散并研匀，置于50 mL具塞锥形瓶中，精密加入甲醇25 mL，称定质量，超声30 min(功率250 W, 频率45 kHz)，放置至室温，称定质量，用甲醇补足减失的质量，摇匀，经0.45 μm微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。

2.4 HPLC指纹图谱方法学

2.4.1 精密度试验 取同一批安宫牛黄丸(批号20160401)，按2.3项下方法制备供试品溶液，连续进样6次，按2.1项下色谱条件测定，以18号峰(盐酸小檗碱)的保留时间和峰面积作为参照，计算各共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD均<3%，表明仪器精密度良好。

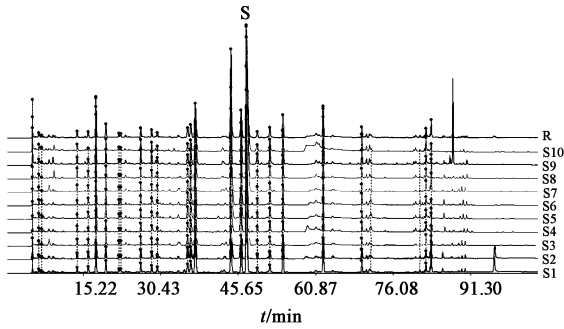
2.4.2 稳定性试验 取同一批安宫牛黄丸样品(批号20160401)，按2.3项下方法制备供试品溶液，按2.1项下条件分别于0, 2, 4, 8, 12, 24 h进样分析，以18号峰保留时间和峰面积为参照，计算各共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD均<3%，表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

2.4.3 重复性试验 取同一批安宫牛黄丸样品(批号20160401)，按2.3项下方法平行制备6份供试品溶液，按2.1项下色谱条件测定，以18号峰的保留时间和峰面积为参照，计算各共有峰相对保留时间和相对峰面积的RSD均<3%，表明该方法重复性较好。

2.5 安宫牛黄丸HPLC指纹图谱的建立

2.5.1 共有峰的标定 取安宫牛黄丸样品，按2.3

项下方法制备得到 10 批供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件进样分析,记录其色谱图,并导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2004 A 版),以样品 S1 分析得到的图谱作为参照图谱,选择中位数法生成对照图谱,采用多点校正法建立指纹图谱,见图 1, 2。根据安宫牛黄丸的指纹图谱检测结果,选择安宫牛黄丸中主要成分且分离度较好的色谱峰作为特征峰,共标定了 25 个共有峰,确定 25 个色谱峰为安宫牛黄丸的指纹图谱共有峰。



R. 对照指纹图谱;S. 参照峰

图 1 10 批安宫牛黄丸样品的 HPLC 指纹谱

Fig. 1 HPLC fingerprints of ten batches of Angong Niuhuangwan

2.5.2 相对峰面积和相对保留时间 色谱图中 18

表 1 共有峰在 10 批安宫牛黄丸 HPLC 指纹图谱中的相对保留时间分析

Table 1 Relative retention time analysis of common peaks in ten batches of Angong Niuhuangwan

峰号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	RSD/%
1	0.110	0.112	0.108	0.113	0.113	0.113	0.112	0.108	0.108	0.106	2.3
2	0.136	0.139	0.132	0.139	0.139	0.139	0.138	0.132	0.134	0.141	2.3
3	0.156	0.160	0.152	0.161	0.160	0.152	0.151	0.153	0.153	0.149	2.7
4	0.294	0.300	0.287	0.303	0.301	0.302	0.301	0.289	0.291	0.304	2.1
5	0.342	0.348	0.334	0.350	0.349	0.349	0.347	0.336	0.337	0.348	1.8
6	0.373	0.380	0.363	0.383	0.381	0.382	0.380	0.366	0.368	0.379	1.9
7	0.414	0.414	0.412	0.415	0.414	0.415	0.413	0.415	0.415	0.427	1.0
8	0.469	0.477	0.457	0.471	0.478	0.479	0.477	0.461	0.463	0.472	1.6
9	0.476	0.485	0.465	0.479	0.486	0.486	0.485	0.469	0.471	0.479	1.6
10	0.560	0.570	0.546	0.574	0.573	0.574	0.572	0.550	0.553	0.560	1.9
11	0.606	0.617	0.591	0.621	0.619	0.620	0.619	0.595	0.598	0.603	1.9
12	0.680	0.714	0.678	0.610	0.620	0.620	0.619	0.595	0.598	0.635	6.3
13	0.784	0.780	0.755	0.751	0.751	0.752	0.752	0.757	0.756	0.776	1.7
14	0.765	0.763	0.769	0.763	0.763	0.763	0.764	0.771	0.770	0.791	1.1
15	0.784	0.780	0.790	0.780	0.780	0.780	0.782	0.791	0.790	0.812	1.3
16	0.938	0.952	0.915	0.955	0.954	0.955	0.955	0.921	0.926	0.929	1.7
17	0.978	0.979	0.978	0.979	0.980	0.980	0.980	0.978	0.979	0.981	0.1
18	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0
19	1.049	1.066	1.024	1.069	1.069	1.070	1.068	1.029	1.034	1.023	2.0
20	1.102	1.120	1.076	1.123	1.124	1.125	1.122	1.081	1.086	1.069	2.0
21	1.157	1.176	1.130	1.179	1.180	1.182	1.178	1.134	1.140	1.119	2.1
22	1.326	1.348	1.295	1.353	1.354	1.356	1.347	1.297	1.305	1.272	2.3
23	1.489	1.513	1.454	1.518	1.520	1.522	1.509	1.455	1.464	1.423	2.4
24	1.759	1.787	1.718	1.792	1.794	1.797	1.778	1.717	1.727	1.678	2.4
25	1.784	1.787	1.744	1.809	1.815	1.818	1.798	1.737	1.748	1.697	2.3

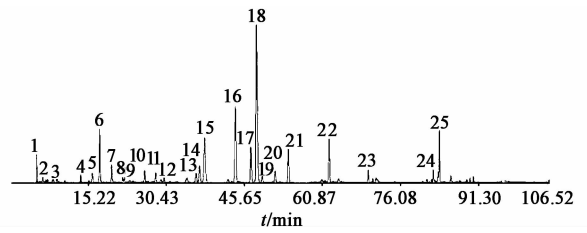


图 2 安宫牛黄丸的 HPLC 对照指纹谱

Fig. 2 Common mode of HPLC fingerprints of Angong Niuhuangwan

号峰(盐酸小檗碱)分离度良好、峰面积相对稳定,因此选择此峰为参照峰(S)。取 10 批安宫牛黄丸指纹图谱中共有峰保留时间和峰面积,计算其与同一图谱中 S 峰的保留时间和峰面积的比值,得到各共有峰与 S 峰的相对保留时间和相对峰面积,见表 1,2。结果发现各共有峰相对保留时间的 RSD 均 < 7%,说明共有峰出峰时间均较稳定。但相对峰面积 RSD 则较大,说明不同批次安宫牛黄丸样品中各成分含量存在一定的差异。

2.5.3 相似度计算 将 10 批安宫牛黄丸指纹图谱导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2004 A 版),生成对照指纹图谱,计算各样品与对照图谱之间的相似度,结果分别为 0.978, 0.981, 0.992,

表 2 共有峰在 10 批安宫牛黄丸 HPLC 指纹图谱中的相对峰面积分析

Table 2 Relative peak area analysis of common peaks in ten batches of Angong Niu Huangwan

峰号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	RSD/%
1	0.055	0.077	0.072	0.049	0.034	0.034	0.068	0.025	0.082	0.159	58.4
2	0.028	0.032	0.031	0.031	0.028	0.022	0.036	0.027	0.036	0.046	20.4
3	0.011	0.017	0.019	0.018	0.017	0.015	0.014	0.005	0.012	0.043	58.5
4	0.039	0.036	0.041	0.035	0.018	0.019	0.037	0.055	0.034	0.041	30.6
5	0.050	0.046	0.053	0.031	0.040	0.040	0.044	0.045	0.026	0.022	25.2
6	0.196	0.189	0.209	0.209	0.170	0.141	0.254	0.334	0.246	0.298	26.2
7	0.080	0.076	0.079	0.076	0.069	0.071	0.079	0.071	0.070	0.072	5.5
8	0.031	0.021	0.029	0.030	0.025	0.026	0.021	0.025	0.028	0.036	16.9
9	0.028	0.022	0.026	0.028	0.026	0.026	0.021	0.021	0.026	0.029	11.5
10	0.056	0.049	0.049	0.052	0.037	0.040	0.037	0.054	0.062	0.062	19.0
11	0.048	0.037	0.047	0.046	0.035	0.039	0.032	0.056	0.060	0.056	21.6
12	0.013	0.009	0.010	0.050	0.036	0.039	0.032	0.056	0.062	0.037	55.1
13	0.074	0.091	0.070	0.089	0.079	0.077	0.077	0.078	0.062	0.069	11.4
14	0.106	0.105	0.106	0.108	0.105	0.100	0.109	0.113	0.106	0.105	3.0
15	0.289	0.297	0.321	0.287	0.286	0.289	0.300	0.311	0.309	0.302	3.9
16	0.274	0.292	0.438	0.227	0.359	0.448	0.309	0.341	0.772	0.305	41.2
17	0.197	0.206	0.200	0.208	0.211	0.201	0.219	0.219	0.191	0.197	4.7
18	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0
19	0.033	0.037	0.042	0.044	0.037	0.038	0.031	0.048	0.062	0.039	21.4
20	0.066	0.061	0.069	0.093	0.064	0.068	0.069	0.092	0.117	0.089	22.8
21	0.157	0.169	0.158	0.141	0.111	0.107	0.109	0.154	0.191	0.127	19.8
22	0.237	0.224	0.196	0.200	0.100	0.125	0.104	0.187	0.245	0.215	29.6
23	0.072	0.059	0.050	0.062	0.032	0.053	0.039	0.056	0.068	0.091	29.1
24	0.053	0.050	0.046	0.048	0.044	0.041	0.036	0.052	0.040	0.016	25.7
25	0.172	0.172	0.172	0.028	0.021	0.019	0.023	0.021	0.018	0.031	106.6

0.980, 0.996, 0.991, 0.992, 0.989, 0.927 和 0.954, 说明这 10 批安宫牛黄丸质量较为均一稳定。

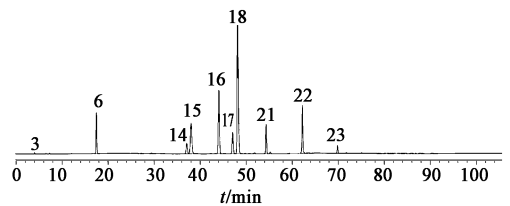
2.6 主要色谱峰的化学指认 采用对照品对各色谱峰进行指认, 经对照品保留时间和紫外光谱比对确认了 10 个色谱峰, 见图 3。

2.7 化学模式识别

2.7.1 主成分分析(PCA) 以 25 个共有峰峰面积为变量, 运用 SIMCA-P 13.0.3 软件对收集的 10 批安宫牛黄丸样品进行 PCA。提取出贡献率最大的 3 个主成分, 累计贡献率 80.6%, 因此选取 3 个主成分作为新变量对样品进行 PCA, 分别得到样品 PCA 得分, 见图 4。结果发现样品 S9, S10 产生偏离, 其主要为 2014 年样品, 与相似度分析结果一致。

2.7.2 正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)

为了更好地观察不同年份样品间的微小差异, 以年



3. 京尼平苷酸; 6. 栀子苷; 14. 表小檗碱; 15. 黄连碱; 16. 黄芩苷; 17. 盐酸巴马汀; 18. 盐酸小檗碱; 21. 汉黄芩苷; 22. 黄芩素; 23. 汉黄芩素

图 3 混和对照品的 HPLC

Fig. 3 HPLC chromatogram of mixed reference substance

份为变量将 10 批样品分为 3 组, 对其进行 OPLS-DA 建模分析, OPLS-DA 得分矩阵见图 5。从模型验证的参数图可知, 模型主成分回归系数 $Q^2 Y = 0.64 > 0.5$, 说明模型的预测能力较强; 模型区分参数 $R^2 Y = 0.957$, 说明模型对因变量变异贡献率

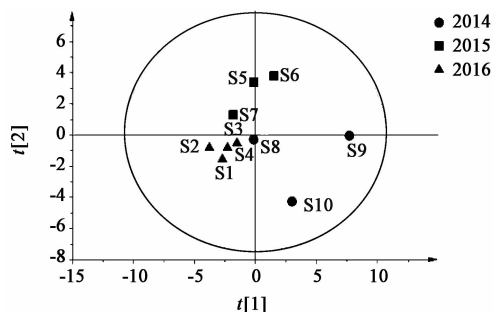


图 4 10 批安宫牛黄丸样品 PCA 得分
Fig. 4 PCA score scatter plots of 10 batches of Angong Niu Huangwan

95.7%, 矩阵结实率 $R^2X = 0.885$, 说明建立的 OPLS-DA 模型能够很好地预测分类资料。为进一步确认对样品分类贡献度较大的成分, 采用 OPLS-DA 中变量重要性投影值 (VIP) 并结合载荷图筛选^[7]其中差异较大的成分。VIP 图中以共有峰为自变量, 相应的 VIP 为因变量, 选择 $VIP > 1.0$ (表示该变量对模型的贡献度高于平均水平) 的变量为有意义变量, 共筛选出 14 个变量, 按影响大小依次为峰 17 (盐酸巴马汀), 峰 22 (黄芩素), 峰 14 (表小檗碱), 峰 13, 峰 6 (栀子苷), 峰 18 (盐酸小檗碱), 峰 25, 峰 10, 峰 4, 峰 11, 峰 7, 峰 15 (黄连碱), 峰 23 (汉黄芩素) 和峰 12, 见图 6。载荷图分析结果见图 7, 其中载荷图上每点代表 1 个变量, 离原点越远, 表明该成分变化对分类的贡献度越大, 可见上述 14 种成分均离原点距离较远, 结果与图 6 一致, 说明这些成分可能是导致不同年份样品产生差异的主要标志性成分。

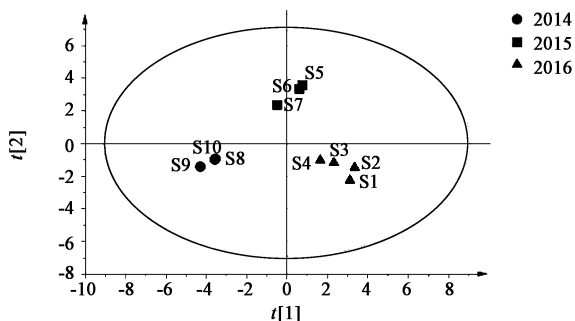


图 5 10 批安宫牛黄丸样品 OPLS-DA 得分
Fig. 5 OPLS-DA score scatter plots of 10 batches of Angong Niu Huangwan

3 讨论

安宫牛黄丸为我国传统药物中治疗急症病的代表药物, 对于其质量控制, 已有文献多为测定安宫牛黄丸中活性成分的含量^[8-10], 关于其指纹图谱研究较少, 仅有杨仕珉等^[11]基于牛黄特征峰建立的特征指纹图谱研究。为提升安宫牛黄丸的质量控制水平, 本研究采用 HPLC 建立了安宫牛黄丸指纹图谱,

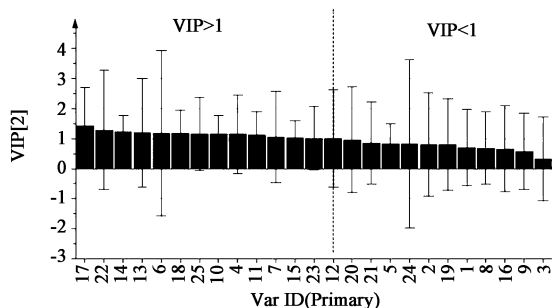


图 6 不同年份安宫牛黄丸样品差异性标志物的 VIP
Fig. 6 Variable important plots of Angong Niu Huangwan products with different years

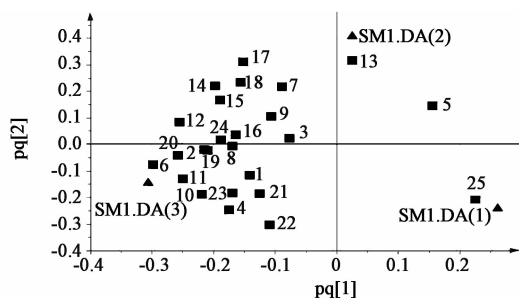


图 7 10 批安宫牛黄丸样品中 25 个指标的载荷散点
Fig. 7 OPLS-DA loading scatter plots of 25 indexes in 10 batches of Angong Niu Huangwan samples

共标定了 25 个共有峰, 采用对照品对照和紫外光谱识别, 明确了其中 10 个色谱峰的化学成分, 相似度分析结果表明 10 批样品质量总体较为稳定。为更好地阐明不同年份样品间的微小差异, 采用 PCA 和 OPLS-DA 对样品进行了进一步分析, 发现了 14 种差异性成分, 并鉴定出其中的 7 种成分。

化学模式识别方法已被广泛应用到多个学科的分析工作, 尤其在处理指纹图谱等多维数据的分析中具有一定优势, 目前已得到广泛的应用^[12]。PCA 是设法将原来众多具有一定相关性的变量重新组合, 提取出 1 组综合变量, 这些变量互相无关, 又尽可能多地反映原始数据。而采用有监督情况下的模式识别方法则更倾向于提取利于样本分类的变量信息, 提高了分类能力, 有利于中药复杂成分中差异性成分的寻找^[13]。因此本研究采用了 3 种模式识别方法对 10 批安宫牛黄丸样品进行综合评价, 为安宫牛黄丸质量的全面控制提供参考。但本实验仅选取了同一厂家的 10 批样品, 样本量尚显不足, 为全面反映安宫牛黄丸整体质量, 仍需扩大样本, 以使统计结果更加准确。

为了能在 1 张色谱图中尽可能多地反映化合物信息, 本实验比较了不同提取溶剂对样品色谱信息的影响。结果表明采用 70% 甲醇和甲醇提取所得

色谱图中色谱峰种类和峰面积大小均无显著差异,故选用甲醇作为提取溶剂;预试验对检测波长进行了考察,分析了200,230,280,350,370,430,450 nm共7个波长下的安宫牛黄丸色谱信息,结果发现230 nm处可以较全面地反映该制剂中的化学成分,因此采用230 nm作为检测波长;还考察了乙腈-磷酸水溶液、乙腈-甲酸水溶液、甲醇-磷酸水溶液不同洗脱系统在不同梯度洗脱条件下色谱峰分离情况,最终选择了乙腈-0.1%磷酸水溶液为洗脱溶剂,在本实验梯度洗脱条件下进行,色谱峰获得了较好地分离。

本文所建立的安宫牛黄丸 HPLC 指纹图谱集中体现了制剂中植物类药物的活性成分,而安宫牛黄丸组成复杂,除植物药外,还有动物药和矿物药,这两类药物中的活性成分较难同时在同一指纹图谱中体现。因此本课题组还采用气相色谱法建立了安宫牛黄丸的 GC 指纹图谱,有效地控制了该制剂中麝香和冰片的质量。而矿物药及牛黄的质量仍需进一步采用电感耦合等离子体-质谱(ICP-MS)和 HPLC-ELSD 进行研究,才能全面有效地控制安宫牛黄丸的质量。因此,笔者认为对于组成成分较复杂的中药复方制剂,应建立多维质量控制体系才能达到对中药制剂的全面质量控制。此外,安宫牛黄丸生产厂家较多,为多厂家产品,本研究仅选择南京同仁堂股份有限公司生产的产品为研究对象并建立指纹图谱,而不同生产厂家产品质量的差异性和一致性仍值得进一步研究。

[参考文献]

[1] 吴鞠通. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:27.
[2] 崔爱瑛. 安宫牛黄丸的药理及临床研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20):341-344.

[3] 张伟骏,黄燕. 安宫牛黄丸治疗急性脑中风的现状概述[J]. 中成药, 2015, 37(9):2019-2022.
[4] 李强,杜思邈,张忠亮,等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望[J]. 中草药, 2013, 44(22):3095-3104.
[5] 巫鑫,王英,范春林,等. 霸王花药材 HPLC 指纹图谱研究[J]. 药物分析杂志, 2012, 32(3):400-405.
[6] 潘伟东,杜义龙,赵胜男,等. 韩信草的高效液相色谱指纹图谱及化学模式识别[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2):250-254.
[7] 冯帅,刘杨,王晓燕,等. 多糖水解成分 GC-MS 指纹图谱与寒热药性的多元统计分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9):143-146.
[8] 陈粲文,宋粉云,李华,等. 安胎丸 UPLC 指纹图谱及模式识别研究[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(3):465-472.
[9] 韩凤梅,李宇,李路军,等. 高效液相色谱法测定安宫牛黄丸中栀子苷、黄芩苷和盐酸小檗碱的含量[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(14):1406-1408.
[10] 刘彦生,王宪利,刘丰,等. HPLC 法测定安宫牛黄丸中姜黄素的含量[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(5):1038-1039.
[11] 杨仕珉,詹雪艳,冯欣,等. 基于牛黄特征峰的安宫牛黄丸特征指纹图谱研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9):2923-2926.
[12] 宋潇,谢昭明,黄丹,等. 茯苓 HPLC 指纹图谱及化学模式识别[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(17):36-39.
[13] Boccad J, Rutledge D N. A consensus orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) strategy for multiblock Omics data fusion[J]. Anal Chim Acta, 2013, 769:30-39.

[责任编辑 刘德文]