

· 化学与分析 ·

总量统计矩法与主成分分析对红花 HPLC 指纹图谱的考察

谢相贵¹, 贺福元^{1,2*}, 石继连¹, 王海琴¹, 曾姣丽¹, 段晓鹏¹, 孙青辉¹

(1. 湖南中医药大学药学院, 长沙 410208;

2. 中药药性与药效国家中医药管理局重点实验室, 长沙 410208)

[摘要] 目的:探讨不同来源红花动态指纹图谱规律及适合中药(复方)多成分质量控制的综合评价方法。方法:收集不同来源红花样品 32 批,以羟基红花黄色素 A 为对照, RP-HPLC 方法建立红花药材指纹图谱,采用总量统计矩相似度法和主成分分析进行评价分析。结果:32 批样品中符合 2010 年版《中国药典》标准的红花 20 批,总量统计矩法计算其 AUC_T , $MCRT_T$, $VCRT_T$ 的平均值分别为 $4\,454\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, 27.89 min , 305.49 min^2 , RSD 分别为 22%, 4.69%, 7.32%;总量统计矩相似度法分析 20 批合格样品结果为:共有特征峰 37 个,以 5 号样品为对照,相似度范围为 0.82~0.99,相似度平均值为 0.94, RSD 5.03%;主成分分析选出 7 个主因子,其总贡献率为 88.72%。结论:总量统计矩相似度法与主成分分析相结合可综合分析红花药材质量及动态变化规律,是一种适合中药质量控制的评价方法。

[关键词] 红花;多成分;动态指纹图谱;综合评价;相似度

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)18-0064-06

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120711.1206.024.html>

[网络出版时间] 2012-7-11 12:06

Studies on HPLC Fingerprint of Safflower by Total Statistical
Moment Method and Principal Component Analysis

XIE Xiang-gui¹, HE Fu-yuan^{1,2*}, SHI Ji-lian¹, WANG Hai-qin¹,
ZENG Jiao-li¹, DUAN Xiao-peng¹, SUN Qing-hui¹

(1. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Property and Pharmacodynamic Key laboratory of Chinese Materia Medica, State Administration
of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

[Abstract] Objective: To study the rule of the dynamic HPLC fingerprints of safflower from different source and find a comprehensive evaluation method suitable for quality control of TCM (or compounds) multicomponent. Method: Thirty-two batches safflower sample were collected and safflower yellow A was used for reference. RP-HPLC was used to establish chromatographic fingerprints for evaluated and analyzed by total quantum statistical moment similarity (TQSMS) and principal component analysis (PCA). Result: Twenty samples in 32 comply with Chinese pharmacopoeia; the TQSPM parameters of the AUC_T , $MCRT_T$, $VCRT_T$ were $4\,454\text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, 27.89 min , 305.49 min^2 , and the RSD is 22%, 4.69%, 7.32% respectively for all. The 20 samples up to standard safflower were analyzed by TQSMS: 37 common characteristic peaks, the similarity range of 0.82-0.99 contrasts to the number 5 samples, the average similarity was 0.94, RSD was 5.03%. Seven principal components

[收稿日期] 20110919(028)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81073142);国自然青年基金项目(30901971)

[第一作者] 谢相贵,在读硕士研究生,从事中药制剂及其质量控制的研究, E-mail: sunflower275001852@163.com

[通讯作者] * 贺福元,博士生导师,教授,从事中药“四谱学”,中药药理学、药理学与中医药信息数学的研究, Tel:0731-5387312, E-mail: pharshmsharking@tom.com

which accounted for over 88.72% of the total variance were extracted from the original data. **Conclusion:** TQSMS combined with PCA can comprehensively analyze the quality and dynamic regulation of safflower, and it is an effective method that is fit to the quality evaluation of chemical components group of Chinese medicine.

[**Key words**] *Carthamus tinctorius* L. ; multicomponent; dynamic fingerprint; comprehensive evaluation; similarity

中药大部分来源于自然界的生物(包括植物和动物),在其形成含有活性成分的初生代谢产物和次生代谢产物过程中必然受中药材本身遗传多态性以及其生长环境的影响,形成有一定区别的代谢产物,体现生物遗传多态性规律;此外,大部分中药材经采收、炮制、加工、贮存时间以及市场流通等因素影响,也会导致明显发生中药材内部化学成分的变化,从而引起中药材质量的不稳定^[1-3]。因此,建立一个既能反映中药多成分协同作用、多层次复杂性及整体性又具普适性和经济性特点的研究评价模式和技术平台是中药现代化的关键。

中药 HPLC 指纹图谱是采用 HPLC 对复杂的中药成分群进行分离得到色谱图,再进行色谱指纹特征相似程度的比较,以判断被检测样品的真伪,评价其优劣,或考察稳定性和一致性的一项方法与技术^[4]。近 10 年来,中药指纹图谱已成为国际公认的控制中药质量的最有效的手段^[5],其中

HPLC 指纹图谱是应用最多的一类研究方法与技术。目前,对中药指纹图谱的评价采用向量夹角余弦法、相关系数法、模式识别法(主成分分析、系统聚类分析、逐步判别分析等)、人工神经网络法、可视化技术法、总量统计矩法等评价方法^[6-11]。在现代色谱技术的基础上,合理的分析技术是制定质量控制标准的关键技术,也是解决稳定性问题的必要手段。

本文以不同来源红花^[12]为实验对象,获得 32 个 HPLC 动态指纹图谱,采用总量统计矩相似度法和主成分分析进行评价研究,可科学判断红花真伪及其质量,也能为制定适合红花等中药材质量评价模式和平台提供理论及实验依据。

1 材料

32 批样品为全国各地购买的市售品和产地收购品(表 1)。经本校鉴定教研室周日宝教授鉴定为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花。

表 1 32 批红花药材样品及其产地(收购地)来源

No.	产地/收购地	收购时间	No.	产地/收购地	收购时间	No.	产地/收购地	收购时间
1	北京 ^b	2011-02	12	重庆秀山 ^b	2010-09	23	上海 ^b	2010-09
2	贵州贵阳 ^b	2011-02	13	贵州安顺 ^b	2011-02	24	浙江临安 ^a	2010-09
3	天津 ^b	2011-02	14	广西河池 ^b	2011-02	25	湖北松滋 ^b	2009-11 [△]
4	黑龙江哈尔滨 ^b	2011-02	15	浙江金华 ^b	2011-02	26	湖南长沙 ^b	2008-08 [△]
5	湖南高桥 1 ^b	2010-12	16	河南新乡 ^a	2011-02	27	吉林松原 ^a	2011-02
6	湖南高桥 2 ^b	2010-12 [△]	17	河南平顶山 ^a	2011-02	28	山西运城 ^a	2011-02
7	湖南高桥 3 ^b	2010-12 [△]	18	内蒙古通辽 ^a	2011-02	29	河北鹿泉市 ^b	2009-11
8	湖南老百姓 ^b	2009-08 [△]	19	江西丰城 ^b	2011-02	30	广西合浦 ^b	2011-02
9	江苏镇江 ^b	2011-02	20	湖南高桥 4 ^b	2010-12	31	新疆和田 ^a	2011-02
10	四川泸州 ^a	2010-12	21	云南昆明 ^a	2009-11 [△]	32	北京 [*]	2006-05 [△]
11	四川雅安 ^a	2010-09	22	云南曲靖 ^a	2011-02			

注:^a 为产地收购品;^b 为药店或医院市售品;^{*} 为对照药材;[△] 样品放置时间较长或掺伪。

Agilent 1200 高效液相色谱仪(包括 G1311A 四元泵、G1314B 可变波长检测器、G1329A 自动控温的自动进样器、Agilent LC 色谱工作站),KQ5200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),中草药粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司),Denver instrument T-214 型电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司),HH 型数显恒温水浴锅(金坛市金城国盛实验仪器厂)。

乙腈、甲醇、磷酸为色谱纯,超纯水(实验室自制),其余试剂为分析纯。羟基红花黄色素 A(批号 111637-200905),购自中国药品生物制品检定所。国家药典委员会“中药色谱指纹图谱相似度评价系

统”(2004 版),SPSS 16.0 统计软件。

2 方法

2.1 色谱条件与系统适应性 Ultimate™ AQ-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相 A 相乙腈,B 相 0.2% 磷酸,梯度洗脱程序为 0 min(3% A)~12 min(10% A)~32 min(16% A)~62 min(27% A)~70 min(3% A);流速 1 mL·min⁻¹(12 min 为 0.8 mL·min⁻¹),运行时间 70 min,平衡时间 10 min,检测波长 275 nm,柱温 30 ℃,进样量 10 μL。

2.2 供试品的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 精密称取羟基红花黄色素 A 对照品适量至定容瓶中,加水溶解至刻度,得一定浓度的对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取干燥至恒重的不同批号红花药材粉末(过 40 目筛)0.3 g,置 50 mL 具塞锥形瓶中,精密加入蒸馏水 50 mL,称重,封膜,在 80 ℃ 下预热 5 min,提取 1 h,冷却至室温,补足减失质量,抽滤,移取续滤液 25 mL,密封,冷藏过夜。进样前取上层液 5 mL,超纯水稀释 5 倍,过 0.45 μm 水膜,冷藏备用,即为供试品溶液。

2.3 方法学考察^[13]

2.3.1 线性关系考察 精密称取羟基红花黄色素 A 对照品 2.70 mg,超纯水溶解至 5 mL 量瓶中,按比例分别稀释至 0.54,0.27,0.108,0.021 6,0.010 8 g·L⁻¹ 5 个质量浓度,各进样 10 μL,以峰面积(Y)对浓度(X)进行回归,得线性回归方程 $Y = 2\,769X - 9.901\,7$ ($r = 0.999\,9$),在 0.108~5.4 μg 呈良好的线性关系。其最小检测限为 2.76 ng(S/N=3),定量限(S/N=10)为 9.20 ng。

2.3.2 精密度试验 取同一供试品溶液连续进样 5 次,10 μL 每次,其峰面积、总量一阶矩、总量二阶矩的 RSD 分别为 0.98%,2.32%,2.57%,结果表明仪器的精密度良好。

2.3.3 重复性试验 取同一红花药材样品 6 份,按 2.2.2 方法平行制备 6 份,每个样品进样 10 μL,记录色谱图,求得其峰面积、总量一阶矩、总量二阶矩的 RSD 分别为 2.11%,1.93%,2.76%。结果表明该样品制备方法具有可重复操作性。

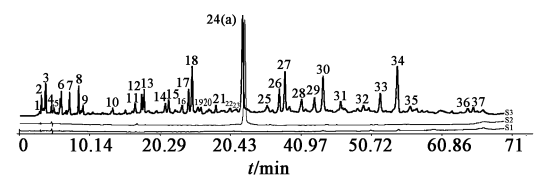
2.3.4 稳定性试验 分别在供试品溶液制备后 0,6,12,18,24 h 进样 10 μL 测定,其峰面积、总量一阶矩、总量二阶矩的 RSD 分别为 7.07%,3.60%,4.50%。表明样品在 30 ℃ 条件下 24 h 基本稳定。

2.3.5 加样回收率试验 精密吸取相当于已知样品含量的 80%,100%,120% 的溶液 1 mL×6,低温

烘干;精密称定,2.4,3.0,3.6 g 红花药材各 2 份,共 6 份,按 2.2 样品溶液制备方法制备,上述色谱条件下测定,按总量统计矩参数计算,红花中羟 A 对照品和样品的平均回收率分别为 100.13%,96.76%;RSD 分别为 1.71%,5.93%。说明提取方法可行。

2.4 样品指纹图谱积分条件的确定 精密吸取空白溶剂(超纯水)按色谱条件下测定其指纹图谱(图 1 中 S1),以仪器最低值积分得空白溶剂的全峰数 394 个,计算求得其峰宽、响应率、总量峰面积和总量峰高的平均值,设定为样品积分的门槛值,再结合总量统计矩加合公式^[11]计算。设定 32 批样品色谱指纹图谱的积分条件为:最小半峰宽、斜率灵敏度、最小峰面积、最小峰高分别为 0.20 min,315 000 μV·s⁻¹,1 000 μV。

2.5 空白溶液、对照品溶液和 32 批红花样品的 HPLC 指纹图谱测定 按 2.2 项下供试品制备方法制备空白溶液(超纯水)、对照品溶液及 32 批样品溶液,在色谱条件下进样 10 μL,记录 70 min 的色谱图。结果见图 1~2。



S1. 阴性;S2. 对照品;S3. 样品;24(s). 羟基红花黄色素 A
图 1 空白、标准品及 5 号样品的 HPLC

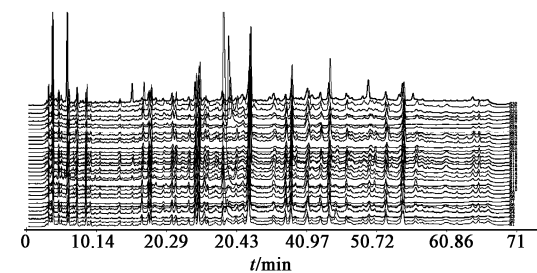


图 2 32 批不同来源红花水提取物 HPLC 指纹图谱叠加

3 结果

3.1 32 批红花药材浸膏得率 32 批红花药材浸膏得率范围在 19.20%~50.63%,其平均浸膏得率为 37.86%,RSD 23.29%,不同来源药材有较大差异,其中不合格(浸膏得率低于 30%)样品 6 批,分别为 7 号样品(19.20%)、25 号样品(21.82%)、21 号样品(21.99%)、20 号样品(22.20%)、32 号样品(25.48%)、2 号样品(29.42%)。

3.2 红花药材中羟基红花黄色素 A 含量测定 不符合药典标准^[14](羟 A 含量低于 1%)的样品 12

批,含量最低者为 27 号样品(0.28%),此外 7,11,26,3,2,32,6,25,21,20,29 号样品的含量均不足 1%;在符合药典含测标准的 20 批样品中,含量最高者为 15 号样品(3.00%),计算全部红花供试样品的平均含量为 1.47%,RSD 56.91%,差异显著。

3.3 20 批合格样品的总量统计矩参数计算 按总

量统计矩原理^[15-16],计算符合药典质量标准的 20 批样品(样品编号同表 1)的浸出物浓度 $C_{浸}$,羟基红花黄色素 A 浓度 $C_{羟}$,以及供试品的总浓度 C_T (以 5 号羟 A 浓度进行归一化计算得出),纯提取物出峰数 N 及各参数的 RSD 与总量零阶矩的相关性。结果见表 2。

表 2 20 批红花 HPLC 指纹图谱总量统计矩参数分析(1 g·L⁻¹,进样量 10 μL)

No.	来 源	$C_{浸}$	C_T	$C_{羟}$	$N/\text{个}$	AUCT	$\overline{\lambda_T}$	$\overline{\sigma_T^2}$
		/mg·g ⁻¹	/g·L ⁻¹	/g·L ⁻¹		/mV·min ⁻¹	/min	/min ²
1	北京	213.80	1.04	0.153	42	3 054	27.39	324.81
4	哈尔滨	271.20	1.30	0.160	53	4 236	26.67	306.93
5	高桥 1	234.60	1.64	0.254	58	5 181	28.02	337.33
8	老百姓	167.00	0.74	0.114	34	2 189	25.85	274.45
9	江苏镇江	223.60	1.41	0.243	50	4 369	27.97	312.73
10	四川泸州	239.00	1.68	0.302	59	5 397	29.18	335.19
12	重庆秀山	191.40	1.00	0.115	48	3 496	24.73	314.04
13	贵州安顺	236.40	1.73	0.305	63	5 880	31.00	311.25
14	广西河池	230.00	1.45	0.154	49	4 468	28.77	300.50
15	浙江金华	230.60	1.85	0.328	60	6 015	28.39	298.35
16	河南新乡	239.60	1.42	0.181	51	4 615	26.87	256.44
17	河南平顶山	246.20	1.70	0.307	57	5 355	28.90	322.84
18	吉林通辽	269.80	1.34	0.208	51	4 118	28.21	316.70
19	江西丰城	210.60	1.32	0.253	49	4 102	27.75	320.65
22	云南曲靖	250.80	1.52	0.216	54	4 755	28.09	291.01
23	上海	173.60	1.47	0.281	57	4 861	28.59	297.41
24	浙江临安	189.20	1.11	0.131	46	3 415	28.20	324.94
28	山西运城	207.60	1.17	0.192	46	3 591	28.67	311.67
30	广西合浦	225.00	1.46	0.223	53	4 732	27.40	259.31
31	新疆和田	231.60	1.65	0.229	56	5 258	27.14	293.33
	RSD/%	12.55	20.07	30.70	13.12	22	4.69	7.32
	r	0.52	0.99	0.85	0.97	1	0.60	0.06
	平均值	224.08	1.40	0.22	51.80	4 454	27.89	305.49

注: r 表示总量零阶矩与表格中其他参数的相关性大小。

3.4 20 批合格样品的相似度评价 采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统 A 版(2004A)”,选择样品 5 号(高桥 1)的图谱为参照图,采用平均数,时间窗宽度为 0.20,多点校正,自动匹配,生成对照图,根据匹配结果确定共有 22 个,再根据实际谱图(图 2)的峰数、峰值(积分面积)和峰面积(保留时间)调整 20 批指纹图谱共有峰 37 个。分别采用夹角余弦法与总量统计矩相似度法计算,结果见表 3。

3.5 20 批合格样品 37 共有峰的主成分分析结果^[18-20] 用 SPSS 16.0 统计分析软件对原始数据做

标准化处理后进行主成分分析。对 20 个合格样品(观测对象)的 37 个共有峰(变量)进行主成分分析,求得各主成分的特征值、贡献率及累计贡献率>85%的前 7 个主成分,结果见表 4。并对样品前 3 个主成分得分作图,结果见图 3。

4 分析与讨论

建立了 RP-HPLC 测定红花药材水提取物的方法,并用总量统计矩参数进行方法学考察,其方法可行、结果可靠,可以作为多成分体系的中药及复方方法学考察评价指标。其次,根据总量统计矩加合性

表 3 20 批不同来源红花药材相似度

评价方法/来源	夹角余弦法	总量相似度法
北京	0.967	0.987
哈尔滨	0.932	0.952
高桥 1	0.971	1.000
老百姓	0.897	0.816
镇江	0.967	0.984
泸州	0.979	0.966
秀山	0.817	0.810
安顺	0.975	0.970
河池	0.911	0.833
金华	0.977	0.966
新乡	0.947	0.923
平顶山	0.978	0.963
通辽	0.972	0.974
丰城	0.971	0.937
曲靖	0.977	0.991
上海	0.971	0.971
临安	0.958	0.959
运城	0.962	0.966
合浦	0.967	0.931
和田	0.947	0.910
平均相似度	0.95	0.94

注:夹角余弦为软件评价的 22 个共有峰自动生成相似度结果;总量统计矩法相似度为 2.4 积分条件下的 37 个共有峰按总量统计矩相似度原理^[17]计算所得结果。

表 4 总方差分析

主成分	最初本征值		
	总值	方差/%	累积贡献率/%
1	14.263	38.547	38.547
2	5.262	14.221	52.769
3	3.814	10.308	63.077
4	3.471	9.382	72.459
5	2.491	6.734	79.193
6	1.903	5.142	84.335
7	1.622	4.385	88.720

原理^[16]确定积分条件后评价各动态指纹图谱是总量统计矩法的特点(加合性、抗干扰性、偶联性)之一,该评价结果扣除噪音干扰并考虑小峰作用,客观合理,实验数据更加科学。

对不同来源的 32 样品平行条件下进行浸出物测定,以羟 A 为指标的有效成分含量测定及归一化总质量浓度计算分析,其结果为不合格样品 12 批,占 37.5%,此结果可能是由于某些药材放置时间过长,如 8 号、21 号、25 号及 26 号均放置了 2 年以上

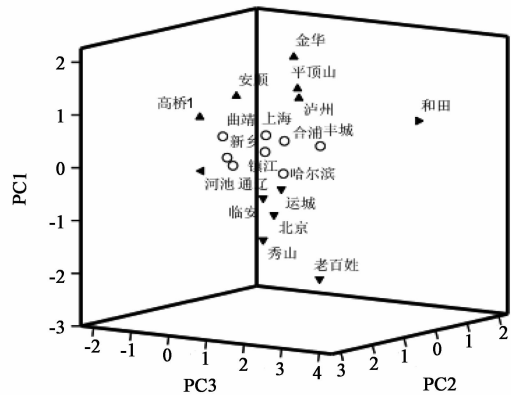


图 3 20 个样品的主成分分析得分

时间,导致其有效含量发生变化,或市场掺伪品(6 号、7 号、27 号)的存在,导致质量不合格。因此,可对中药材有效期^[21]及掺伪品成分进行进一步研究,找出解决中药材不稳定的外部影响因素,将会有利于保证中药材质量的可控。

按总量统计矩原理,20 批合格样品的 C_浸、C_T、C_羟、N 以及总量零阶矩、一阶矩、二阶矩参数 RSD 分别为 12.55%, 20.07%, 30.70%, 13.12%, 22%, 4.69%, 7.32%,说明红花多成分按“网通虹势”进行代谢和产生药效,其作用的中心点和离散性可用总量统计矩参数描述和表达,并能体现“多态性”的规律、本实验室提出采用结合遗传学、统计学的“一次投料量”研究可为控制中药的稳定性提供理论依据。表 4 中对各参数与总量零阶矩参数相关性进行计算,其相关性分别为 0.52, 0.99, 0.85, 0.97, 0.60, 0.06,说明浸出物浓度与单一羟 A 含量并不能代表药材的全部信息。肖小河^[22]等指出的活性成分≠药效物质 ≠中药的观点可得数据验证,可为研究中药红花多成分量效关系提供实验依据。

以建立动态指纹图谱数据库为基础,分析了 20 个样品的指纹图谱相似度,其平均相似度为 0.94,说明红花等中药材质量可以用指纹图谱来整体评价分析其质的稳定性,但中药的稳定性还体现在量的变化。实验进一步对峰面积进行标准化数据处理后,进行主成分分析,其结果与相似度吻合,图 3 中 8 号(老百姓)、12 号(秀山)及 31 号(和田)偏离类群较远,说明其可能为一类受相同影响的样品,如放置时间过长或者加工处理导致含量的区别;本文主成分分析初步分析影响红花差异的 7 个主成分,其累积贡献值 88.72%,说明可以建立 7 因子模型解释试验数据的 88.72%,并根据因子负荷矩阵推测影响红花差异成分的并不是单个成分,而是多成分

(群)^[23-27]协同作用的结果。同时图3也说明,红花在全国范围内栽培,但小样本研究暂不能说明红花的“道地产区”。因此,在此基础上加大收集代表性样本,采用LC-MS联用方法,进一步进行红花体内代谢产物成分筛选,或者药物在动物体内代谢谱效关系学研究,最终确定成分与成分之间的网络作用关系,才能为不同来源和不同产地红花的质量控制与综合评价提供快速的模型判别方法,最终中药有效成分群关键技术研究 and 中药现代化提供新的思路 and 平台。

〔致谢〕 湖南中医药大学2009级,2010级硕士四班同学协助收集不同产地来源的红花样品。

〔参考文献〕

- 〔1〕 黄璐琦,王永炎.中药材质量标准研究〔M〕.北京:人民卫生出版社,2006:1.
- 〔2〕 贺福元,周宏灏,罗杰英,等.生物遗传多态性规律揭示中药材质量稳定性规律的探讨〔J〕.中药材,2008,39(1):2.
- 〔3〕 国家药典委员会.《中国药典》中药质量标准研究制定技术要求〔S〕.2011:1.
- 〔4〕 谢培山.中药色谱指纹图谱质量控制模式的研究和应用〔J〕.世界科学技术——中医药现代化,2001,3(3):18.
- 〔5〕 周晋,贺福元,罗杰英.中药(复方)指纹图谱研究进展〔J〕.中医药导报,2007,13(1):87.
- 〔6〕 孙庆雷.HPLC指纹图谱相似度研究〔J〕.化学分析计量,2006,15(6):55.
- 〔7〕 田润涛,谢培山.色谱指纹图谱相似度评价方法的规范化研究(一)〔J〕.中药新药与临床药理,2006,17(1):40.
- 〔8〕 容蓉.山东不同产地丹参的HPLC指纹图谱-化学模式识别研究〔J〕.化学分析计量,2008,17(1):24.
- 〔9〕 金玉琴,赵群,施诚,等.人工神经网络及其在中药研究中的应用〔J〕.医学信息,2007,20(6):916.
- 〔10〕 余杰,吴永江,程翼宇.一种基于分析数据可视化技术的中药材质量分析与评价新方法〔J〕.中国中药杂志,2002,27(2):97.
- 〔11〕 贺福元,邓凯文,刘文龙,等.指纹图谱的一种新定性定量分析法:总量统计矩法.中医药发展与现代科学技术〔M〕.成都:四川科学出版社,2005:503.
- 〔12〕 万春平,包照日格图.中药红花研究进展〔J〕.时珍国医国药,2007,18(11):2854.
- 〔13〕 王若菁,杨滨,付梅红.红花药材的质量评价〔J〕.中国中药杂志,2008,33(22):2642.
- 〔14〕 中国药典.一部〔S〕.2010:141.
- 〔15〕 Liu J T, Zhang K R, Zheng Y. Probability & Mathematical Statistics 概率论与数理统计〔M〕.上海:上海科学技术出版社,1991:168.
- 〔16〕 贺福元,周宏灏,邓凯文,等.指纹图谱的一种定性、定量研究新方法:总量统计矩分析法〔J〕.药学报,2008,43(2):195.
- 〔17〕 黄胜,贺福元,刘文龙,等.总量统计矩相似度法对左金缓释片多成分释放相似度的评价研究〔J〕.中成药,2009,31(1):35.
- 〔18〕 杨明星,石学敏.试论主成分分析在中药研究中的应用〔J〕.辽宁中医杂志,2008,36(8):1219.
- 〔19〕 严寒静,房志坚.不同产地何首乌无机元素的含量测定和主成分分析〔J〕.中国中药杂志,2008,33(4):416.
- 〔20〕 彭锐,王爱平,伍晓丽,等.不同产地党参土壤养分主成分分析和聚类分析〔J〕.西南农业学报,2008,21(2):421.
- 〔21〕 刘莉,丁倩,宋志刚,等.浅论中药材、中药饮片制定有效期的必要性〔J〕.中国药房,2007,18(21):1601.
- 〔22〕 曹俊岭,李寒冰,肖小河,等.基于热力学观和还原整合的中药物质基础筛选模式和方法的设想〔J〕.中国中药杂志,2008,33(7):863.
- 〔23〕 贺福元,邓凯文,石继连,等.中药有效成分群组方技术研究若干基础瓶颈问题及数理特征化思路的提出〔J〕.中药材,2009,32(1):1.
- 〔24〕 贺福元,邓凯文,刘文龙,等.中药复方对人体作用的本质:“网通虹势”的多重遗传谱效动力学〔J〕.中国实验方剂学杂志,2011,17(2):240.
- 〔25〕 贺福元,周宏灏,罗杰英,等.多成分药物代谢网络动力学数学模型建立及参数分析〔J〕.中药临床药理学与治疗学,2007,12(12):1321.
- 〔26〕 孔祥鹏,刘养清,赵平,等.银杏叶化学组分群动态FTIR指纹图谱研究〔J〕.光谱实验室,2010,27(1):151.
- 〔27〕 皮凤娟,贺福元,罗杰英,等.运用HPLC指纹图谱确定大黄控制中进样量的研究〔J〕.中国实验方剂学杂志,2008,14(8):1.

〔责任编辑 顾雪竹〕