

· 资源与质量评价 ·

## UPLC-Q-TOF-MS 辨析清热除湿汤药效物质基础

韩旭阳, 张璐, 彭冰, 王宏, 李萍, 曾祖平\*

(首都医科大学 附属北京中医医院 北京市中医研究所, 北京银屑病中医临床基础  
研究北京市重点实验室 100010)

**[摘要]** **目的:**采用液相质谱联用技术表征并比较清热除湿汤4种提取物的化学信息,并将4种提取物化学信息与抗炎药效结果相结合,进行多元统计分析,辨析清热除湿汤中与抗炎药效作用直接相关的化合物组成。**方法:**利用超高效液相色谱与四极杆串联飞行时间质谱联用技术(UPLC-Q-TOF-MS)表征清热除湿汤4种提取物:①醇提部分+水提部分组,②醇提部分+水提醇沉后上清液组,③醇提部分+水提醇沉后沉淀组,④标准煎剂组的化学信息。结合以上4种提取物对二甲苯致小鼠耳肿胀的抑制作用结果,进行多元统计分析(主成分分析及正交偏最小二乘法-判别分析),锁定药效最佳组①与标准煎剂组④差异较大的色谱峰,根据一级准分子离子峰、二级特征性碎片的精确质量数结合对照品及文献数据,进行化合物鉴定归属。**结果:**主成分分析(PCA)能够将清热除湿汤4种提取物进行很好的分组聚类,并以组间距离体现组间差异大小,其中组④(标准煎剂)与其他3组差别最为显著,在第一主成分上得到显著区分;组①(醇提部分+水提部分组),组②(醇提部分+水提醇沉后上清液组)及组③(醇提部分+水提醇沉后沉淀组)3组,在第二主成分上具有一定差异。正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)将药效佳组①与标准煎剂组④进行组间分析比较,锁定了11个对组间差异贡献大,且可信度高的色谱峰,并初步鉴定为龙胆苦苷,茵芋苷,黄芩苷,黄芩苷异构体,汉黄芩苷,5,6,7-三羟基-8-甲氧基黄酮-7-O-葡萄糖唐醛苷,5,6-二羟基-6,8,2',3'-四甲氧基黄酮,白杨素-6-C-阿拉伯糖-8-C-葡萄糖苷,大车前苷及甘草酸。**结论:**该研究以谱效结合的方式初步探讨并鉴定了与清热除湿汤抗炎药效相关的化合物组成,为筛选清热除湿汤提取纯化工艺及优化制剂处方提供物质基础方面的依据。

**[关键词]** 超高效液相色谱四极杆串联飞行时间质谱; 清热除湿汤; 主成分分析; 正交偏最小二乘法-判别分析

**[中图分类号]** R284.2;R289;R22;R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0150-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20190614

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181206.1321.003.html>

**[网络出版时间]** 2018-12-07 09:16

### Analysis of Effective Substance of Qingre Chushi Decoction by UPLC-Q-TOF-MS

HAN Xu-yang, ZHANG Lu, PENG Bing, WANG Hong, LI Ping, ZENG Zu-ping\*

(Beijing Key Laboratory of Clinic and Basic Research with Traditional Chinese Medicine (TCM) on Psoriasis, Beijing Institute of TCM, Beijing Hospital of TCM, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

**[Abstract]** **Objective:** To characterize and compare the chemical information of four extracts of Qingre Chushi (QRCS) decoction by liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS), and combine the chemical information of the four extracts with their results of anti-inflammatory effect for a multivariate statistical analysis, in order to identify the compounds directly relating to the anti-inflammatory effects of QRCS decoction. **Method:** Four extracts of QRCS decoction were characterized by UPLC-Q-TOF-MS: ① ethanol extract + water extract, ② ethanol extract + supernatant after water extraction and alcohol precipitation, ③ ethanol extract + precipitation after water extraction and alcohol precipitation, and ④ standard decoction. On the basis of the results of inhibition of the four above extracts on xylene-induced ear swelling in mice, multivariate statistical analysis [principal component

**[收稿日期]** 20180927(008)

**[基金项目]** 北京市中医药科技发展基金项目(JJ2010-23, JJ2013-22)

**[第一作者]** 韩旭阳, 硕士, 主管药师, 从事中药质量标准研究及代谢组学研究, Tel:010-52177554, E-mail: rubyhxy@163.com

**[通信作者]** \* 曾祖平, 硕士, 副教授, 主任药师, 从事中药制剂研究及新药研发, Tel:010-52176919, E-mail: zzp600@sohu.com

analysis (PCA) and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA)] were carried out to lock the chromatographic peaks with significant differences between group ① (the best pharmacological action group) and group ④ (standard decoction group). According to the accuracy of quasi-molecular ion and fragment ion data, and the reference materials and literature data, those chromatographic peaks were identified. **Result:** PCA could cluster the four extracts of QRCS decoction, and the differences between groups was reflected in the distance between groups. Group ④ (standard decoction) had the most significant differences with the other three groups, especially in the first principal component; group ① (ethanol extract + water extract), group ② (ethanol extract + supernatant after water extraction and ethanol precipitation) and group ③ (ethanol extract + precipitation after water extraction and ethanol precipitation) had certain differences in the second principal component. OPLS-DA was used to compare group ① (the best pharmacological action group) and group ④ (standard decoction group). Eleven chromatographic peaks with great contribution and high reliability to group differences, were identified as gentiopicrin, skimmin, baicalin, baicalin isomer, wogonoside, 5, 6, 7-trihydroxy-8-methoxyflavone-7-O-glucurodonaldehyde, 5, 6-dihydroxy-6, 8, 2', 3'-tetramethoxyflavone, salicin-6-C-arabinose-8-C-glucoside, plantamajoside and glycyrrhizic acid. **Conclusion:** In the mode of pectrum-effect combination, this study explores and identifies compounds relating to the anti-inflammatory effect of QRCS decoction, so as to provide the basis for screening the extraction and purification process and optimizing the formulation of preparation of Qingre Chushi decoction.

**[Key words]** UPLC-Q-TOF-MS; Qingre Chushi decoction; principal component analysis; orthogonal partial least squares-discriminant analysis

清热除湿汤是京城名医赵炳南根据龙胆泻肝丸化裁而来,治疗急性湿疹、皮炎的经验方剂,临床使用疗效显著,作为北京中医医院皮肤科的协定处方,应用已有五十余年<sup>[1]</sup>,年使用量高达 9~10 万剂,疗效显著,安全可靠。为解决日益增长的临床需求,本课题组对清热除湿汤进行了成药性研究。该方由龙胆、黄芩、车前草、白茅根、板蓝根、茯苓、生地黄、甘草、生石膏、滑石粉 10 味中药配伍而成,已有的研究表明<sup>[2-6]</sup>,龙胆、黄芩、车前草有效成分在乙醇中有溶解度较高,故这几味药材适宜用乙醇进行提取;白茅根<sup>[7-9]</sup>、茯苓、生地黄药材含有丰富的水溶性多糖,适宜用水进行提取。朱建新等<sup>[10]</sup>将龙胆草、黄芩、车前草、甘草四味药采用乙醇提取,其他药味水提,并优化了醇提工艺及水提工艺。为清热除湿汤的进一步开发,在颗粒剂型工艺研究中,张璐等<sup>[11]</sup>以抗炎作用为药效指标,对清热除湿汤进行了大复方减量研究,在朱建新等<sup>[10]</sup>工作的基础上,将水提部分进行乙醇沉淀法处理,分为水提醇沉后上清部分及水提醇沉后沉淀部分,比较了①醇提部分+水提部分组,②醇提部分+水提醇沉后上清液组,③醇提部分+水提醇沉后沉淀组及④标准煎剂组 4 种提取工艺的抗炎药效。结果显示,4 种提取工艺提取物均能降低二甲苯致小鼠耳肿胀的程度,其中①醇提部分+水提部分组的肿胀率最低,优于包括传统煎剂在内的其他 3 组。为进一步探索其药效物质基

础,本文采用超高效液相色谱与四极杆串联飞行时间质谱仪联用技术(UPLC-Q-TOF-MS)表征并比较清热除湿汤 4 种提取物的化学信息特征,结合二甲苯诱导的小鼠耳肿胀药效学实验结果<sup>[11]</sup>辨析其抗炎药效物质基础,为清热除湿汤筛选提取纯化工艺及优化制剂工艺提供依据。

## 1 材料

Acquity UPLC 系统, Xevo G2 Q-TOF 型质谱仪[配有 Look-spray 接口,电喷雾离子源(ESI)], Masslynx4.1 质谱工作站软件(美国 Waters 公司); XS205 超越系列专业型分析天平(Mettler Toledo); MilliQ 超纯水系统(美国 Millipore 公司)。YZN50 型液体真空浓缩煎药机(北京东华原医疗设备有限责任公司)。

白茅根(产地河北,批号 403041),生地黄(产地河南,批号 15051502),生石膏(产地湖北,批号 09100802),板蓝根(产地安徽,批号 11011901),龙胆(产地东北,批号 1011802),黄芩(产地北京,批号 1105102),甘草(产地内蒙古,批号 15030802),车前草(产地河北,批号 15020102),茯苓(杏林,产地安徽,批号 11110801),均购自北京杏林药业有限责任公司。滑石粉(产地北京,批号 0704135),购自北京盛世龙药业有限公司。

经北京市中医研究所何薇主任药师根据 2015 年版《中国药典》<sup>[12]</sup>鉴定,白茅根为禾本科植物白

茅的干燥根茎, 生地黄为玄参科植物地黄的干燥块根, 生石膏为硫酸盐矿物硬石膏族石膏主要含含水硫酸钙 ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), 板蓝根为十字花科植物菘蓝的干燥根, 龙胆为龙胆科植物龙胆的干燥根及根茎, 黄芩为唇形科植物黄芩的干燥根, 甘草为豆科植物甘草的干燥根和根茎, 车前草为车前科植物车前的干燥全草, 茯苓为多孔菌科真菌茯苓的干燥菌核。

## 2 方法

### 2.1 提取方法

**2.1.1 标准煎剂** 按临床中药标准煎煮法进行制备<sup>[13]</sup>。

**2.1.2 部分处方饮片乙醇提取** 龙胆、黄芩、车前草、甘草, 加 12 倍量 70% 乙醇加热回流提取, 滤过, 滤液回收乙醇, 得醇提稠膏, 备用。

**2.1.3 部分处方饮片水提** 白茅根、茯苓、生地黄、板蓝根、生石膏、滑石粉, 加入 8 倍量水加热回流提取, 得到水提部分。

**2.1.4 部分处方饮片水提醇沉** 取 2.1.3 项下水提部分一半量, 加 95% 乙醇使含醇量达 80%, 冷藏, 滤过, 得沉淀部分和上清液部分; 上清液部分回收乙醇至无醇味。

**2.1.5 样品分组** 参考文献[11]方法分组。组①全方醇提部分 + 水提部分组 ( $n = 5$ ), 组②醇提部分 + 水提醇沉后上清液组 ( $n = 5$ ), 组③醇提部分 + 水提醇沉后沉淀组 ( $n = 5$ ), 组④标准煎剂 ( $n = 5$ ), 各组浓度调整为一致; 组⑤为质量控制样品 ( $n = 5$ ), 即等量吸取组①~组④样品混合而成。

### 2.2 UPLC-Q-TOF-MS 方法

**2.2.1 质谱条件** ESI 源, 扫描方式  $\text{ESI}^+$ ,  $\text{ESI}^-$  模式, 毛细管电压 3.0, 2.5 kV, 锥孔电压 40 V, 离子源温度 100 °C, 脱溶剂器温度 350 °C, 锥孔气流量  $50 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ , 脱溶剂器流量  $800 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ , 数据采集速率 0.2 s/scan, 质量扫描范围  $m/z$  50 ~ 1 500。采用质量锁定 (lock-mass) 技术测定准确质量数,  $2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的亮氨酸-脑啡肽 (LE,  $\text{ESI}^+$ ,  $m/z$  556.277 1;  $\text{ESI}^-$ ,  $m/z$  554.261 5) 溶液为锁定质量溶液, 流速为  $10 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ , 切换频率为 20 s/次。

**2.2.2 色谱分析条件** Acquity UPLC BEH  $\text{C}_{18}$  色谱柱 ( $2.1 \text{ mm} \times 150 \text{ mm}, 1.7 \mu\text{m}$ ); 柱温 40 °C; 流速  $0.45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ; 进样量 10  $\mu\text{L}$ ; 流动相乙腈 (A)-0.1% 甲酸水溶液 (B), 梯度洗脱 (0 ~ 5 min, 0 ~ 10% A; 5 ~ 7.5 min: 10% ~ 100% A; 7.5 ~ 10 min, 100% A ~ 10% A; 10 ~ 11 min, 10% A)。

**2.3 样品测定** 将各组样品过 0.2  $\mu\text{m}$  微孔滤膜

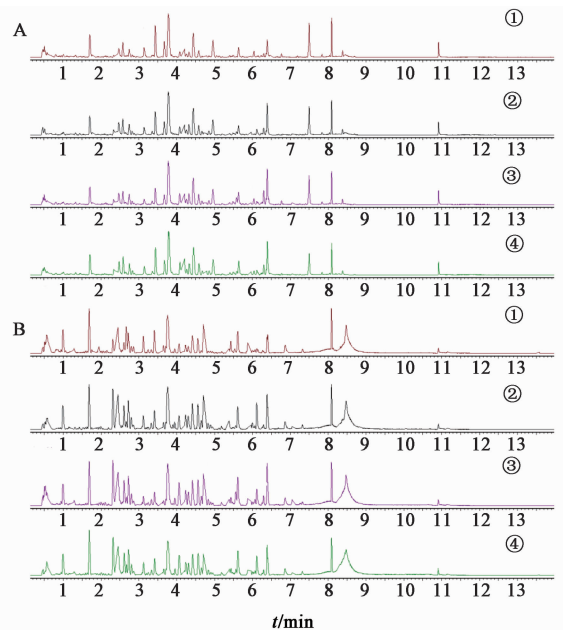
作为供试液, 并等量取各组供试液混合作为质控样品 (QC), 将各组样品与质控样品打乱顺序随机进样, 按 2.2 项下 UPLC-Q-TOF-MS 条件进行检测。

**2.4 数据分析** 采用多元统计分析方法对获得的多维复杂数据进行处理。主成分分析 (PCA) 绘制反映组间离散程度的得分图 (S-Plot), 对组①, 组④进行正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 分析, 结合各变量在两组间的含量变化趋势, 在 S-Plot 图中选择对组间差异贡献度高的变量进行解析。

设定强度阈值 50, 质量偏差 0.05, 保留时间偏差 0.2。PCA 和 OPLS-DA 分析的数据标准化方法为 Pareto。用 Masslynx4.1 软件中的 Marklynx 模块分别对 4 组样品正离子和负离子模式的一级、二级原始数据进行识别, 结合文献数据及对对照品进行峰匹配, 结合药效学实验结果辨析其药效物质基础。

## 3 结果与分析

**3.1 典型色谱图** 4 组样品正离子、负离子模式下的 UPLC-Q-TOF-MS 总离子流图, 见图 1A (正离子模式) 和 B (负离子模式)。



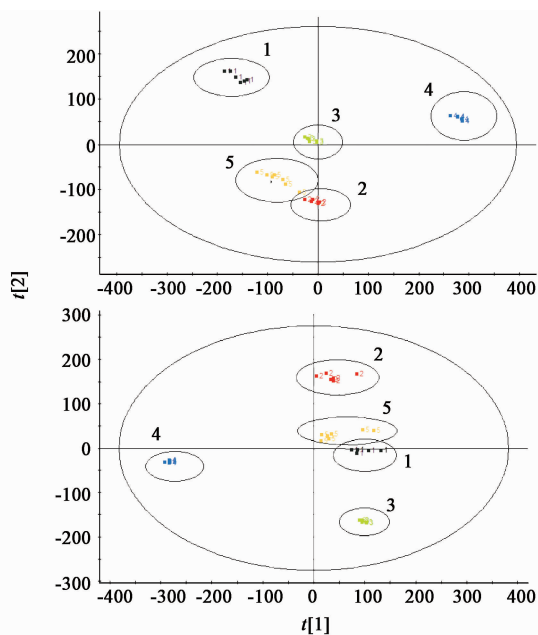
A. 正离子模式 B. 负离子模式; ①~④. 组①, 组②, 组③, 组④

图 1 清热除湿汤 UPLC-Q-TOF-MS 总离子流

Fig.1 Total ion flow chromatograms of Qingre Chushi Decoction

**3.2 PCA 分析** 4 组样品在正离子模式和负离子模式下的 UPLC-Q-TOF-MS 数据 PCA 分析的 S-Plot 见图 2。横坐标表示第一主成分 ( $t[1]$ ), 纵坐标表示第二主成分 ( $t[2]$ )。图中可以清晰看到, 在正、负离子模式下各组数据均能够很好的归类聚合, 组与组之间差异显著。其中组④ (标准煎剂) 与其他 3

组差别最为显著,在第一主成分上得到很好区分;而组①(醇提部分+水提部分组),组②(醇提部分+水提醇沉后上清液组)及组③(醇提部分+水提醇沉后沉淀组)3组,制备工艺相近,化学组成差别不太大,在第二主成分得分中一定差异。同时,组间离散程度越高差异越大,4组样品中组①醇提部分+水提部分与组④标准煎剂,差别最为显著,具体的差别体现在化合物组成及含量上。



A. 正离子模式; B. 负离子模式; 1. 组①; 2. 组②; 3. 组③; 4. 组④; 5. 组⑤

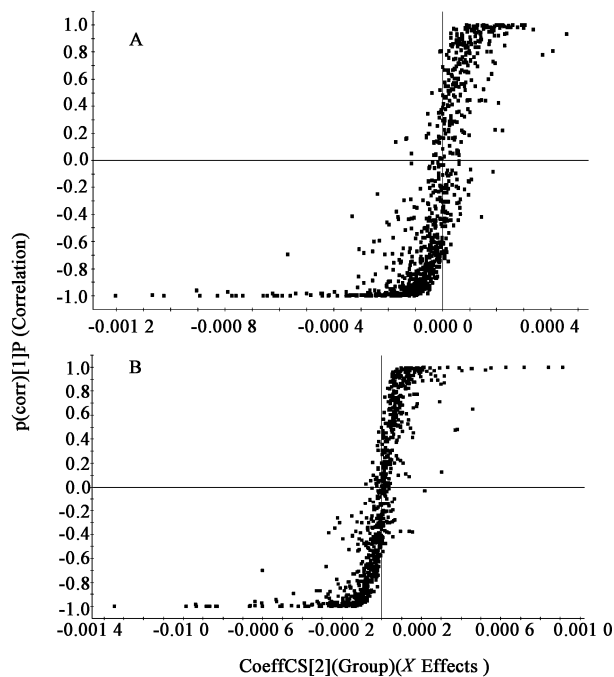
图 2 清热除湿汤不同提取液主成分分析

Fig. 2 PCA Plot of Qingre Chushi decoction different extracts

**3.3 OPLS-DA 分析** 前期药效学实验研究中,二甲苯致小鼠耳肿胀的抗炎实验结果表明,组①(醇提部分+水提部分组),组②(醇提部分+水提醇沉后上清液组)及组③(醇提部分+水提醇沉后沉淀组)三组均优于组④(传统煎剂),其中组①(醇提部分+水提部分组)最优<sup>[11]</sup>。为了阐释清热除湿汤不同提取方法间化学成分上的差异辨析其抗炎药效物质基础,将药效最好的组①与标准煎剂组④进行组间正交偏最小二乘法(OPLS-DA)分析,找到对组间差异贡献较大的变量并对其进行解析。

清热除湿汤组①与组④的 OPLS-DA, S-Plot 见图 3A(+)和 B(-)。图中,每个点代表一个变量 I( $t_R, m/z$ ),即位于某个保留时间的某个质荷比的信号强度。横坐标代表变量对组间差异的贡献度(协方差),纵坐标代表变量与组间差异的相关性(可信度),在 -1 ~ 1 之间取值。S-Plot 正、负离子模式

中 -1 方向均为组①中的变量点集,1 方向为组④中的变量点集。各变量点组成的 S 点集中,离 Y 轴越远的点对组间差异的贡献越大,离 X 轴越远的点对组间差异贡献的可信度越高。因此远离原点的变量对组间差异贡献较大且相关性较高。通过变量重要性投影(VIP)值筛选对分类贡献大的化合物。VIP 值是有监督的分析方法 OPLS-DA 中评价变量的贡献所最常用的方法,一般认为 VIP 值 > 1 的变量能够反应研究对象的代谢特征,具有统计学意义<sup>[14]</sup>,图 4 中 OPLS-DA 柱状图 Column-plot,显示了那些在 OPLS-DA 分析中对组间差异贡献度高的变量,每一条带代表一个变量。据此, -1 方向(组①醇提部分+水提部分组)远离原点的变量(VIP 值 > 1),对两组抗炎药效差异的贡献度高,有可能为药效实验中组①优于组④的关键成分。

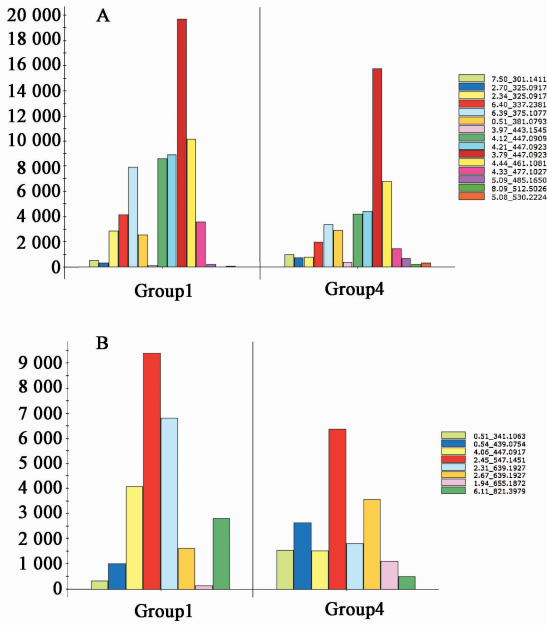


A. 正离子模式; B. 负离子模式; -1 方向. 组①; 1 方向. 组④

图 3 清热除湿汤提取液组①与组④正交偏最小二乘法 S

Fig. 3 OPLS-DA S-Plot diagram of Qingre Chushi decoction group ① and group ④

**3.4 鉴别** 根据以上多元统计分析(PCA, OPLS-DA)结果,重点对组①及组④中差异较大(VIP 值 > 1),且信号强度在组①中强于组④的色谱峰进行解析,即图 3A, B S-Plot 图中 -1 方向远离原点的变量 I( $t_R, m/z$ )。主要依据色谱峰的一级质谱分子离子峰、二级质谱的特征碎片的精确质量数,结合文献数据及 chemspider 数据库进行解析,其中龙胆苦苷、黄芩苷、茵芋苷、大车前苷、甘草酸经对照品比对。



A. 正离子模式 B. 负离子模式; Group1. 组①; Group4. 组④  
图 4 清热除湿汤提取液组①与组④正交偏最小二乘分析柱状  
Fig. 4 OPLS-DA Column-plot diagram of Qingre Chushi decoction group① and group④ Column-plot

表 1 清热除湿汤 UPLC-Q-TOF-MS 色谱图中部分色谱峰测定数据及推断

Table 1 UPLC-Q-TOF-MS peaks determination and deduction of Qingre Chushi decoction

峰号	保留时间 /min	分子式	离子模式	检测值	计算值	$\delta$	碎片离子	推断化合物	组①离子流信号强度	组④离子流信号强度
1	1.58	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	+	357.117 1	357.118 6	1.5	195, 177, 149	龙胆苦苷	6 684	6 246
2	2.34	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	+	325.091 7	325.092 3	1.8	163	茵芋苷	2 843	783
4	3.79	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	+	447.092 3	447.092 7	0.9	271	黄芩苷	19 676	15 739
5	4.21	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	+	447.092 3	447.092 7	0.9	271	黄芩苷异构体	8 901	4 347
6	4.12	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	+	447.090 9	447.092 7	4.0	271	黄芩苷异构体	8 569	4 180
7	4.44	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	+	461.108 1	461.108 4	0.7	285, 271	汉黄芩苷	10 198	6 761
8	4.33	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	+	477.102 7	477.103 3	1.3	301, 286	5,6,7-三羟基-8-甲氧基黄酮-7-O-葡萄糖唐醛苷	3 579	1 424
3	6.40	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	+	375.107 7	375.108 0	0.8	360, 345	5,6-二羟基-6,8,2',3'-四甲氧基黄酮	7 907	3 354
9	2.45	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>13</sub>	-	547.145 1	547.145 2	0.2	529, 511, 493	白杨素-6-C-阿拉伯糖-8-C-葡萄糖苷	9 397	6 395
10	2.31	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> O <sub>16</sub>	-	639.192 7	639.192 5	-0.3	477	大车前苷	6 830	1 816
11	6.11	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	-	821.397 9	821.396 0	-2.3	351	甘草酸	2 799	498

水提部分组的药效优于传统煎剂组)来看,该部分含量被提高的化合物应与抗炎药效的提高有着直接的联系,该部分化合物可能为清热除湿汤抗炎的药效物质基础。本实验为后期筛选清热除湿汤提取纯化工工艺及优化制剂处方提供了物质基础方面的依据。

结果见表 1<sup>[15-18]</sup>。其中龙胆苦苷来自龙胆草,茵芋苷,5,6-二羟基-6,8,2',3'-四甲氧基黄酮,黄芩苷汉黄芩苷,5,6,7-三羟基-8-甲氧基黄酮-7-O-葡萄糖唐醛苷等来自黄芩,大车前苷来自车前草,甘草次酸来自甘草。组①的样品制备方法与组④的主要区别在于,组①中龙胆草、黄芩、车前草、甘草四位饮片采用 70% 乙醇提取,其他药味采用纯水提取,组④为临床标准煎法提取,全方包括以上四味药均采用纯水煎煮。由此可见 70% 乙醇提取提高了龙胆草、黄芩、车前草、甘草中多个化学成分的含量,这类成分与清热除湿汤组①抗炎药效水平的提高应有一定关系。

#### 4 讨论

本实验基于高分辨液相质谱联用技术对清热除湿汤 4 种提取物进行检测,PCA, OPLS-DA 对获得的多维复杂数据进行统计分析,并结合前期药效学实验结果进行谱效相关解析。实验结果表明,将清热除湿汤中黄芩、龙胆、车前草、甘草四味药采用 70% 乙醇回流提取,能够显著提高以上四味药中多种化合物如龙胆苦苷、黄芩苷、大车前苷等的含量;结合二甲苯致小鼠耳肿胀的抗炎实验结果(醇提部分 +

超高效液相色谱与飞行时间质谱联用技术(UPLC-Q-TOF-MS)具有超高压、超高灵敏度、超高分离度、高选择性等特点,高分辨质谱能够精确质量数到小数点后第四位,MSE 技术能够在两个扫描功能(预设定的低碰撞能扫描和高碰撞能扫描)之间快速切换从而同时完成两个扫描功能的数据采集,

同时获得色谱峰一级准分子离子数据和二级碎片离子数据;应用 Massfragment 软件分析筛查可能的化合物分子式,大大优化和便捷了中药单味药及复方中化合物确认。为目前中药复杂体系中活性成分的快速分离和鉴定的有力手段<sup>[19]</sup>。

PCA 是从多个数值变量的统计关系入手,利用降维的思想,将多个变量化为少数几个互不相关的综合变量,这些综合变量是原始变量的线性组合,它既保留了原始值表的主要信息,又互不相关。

OPLS-DA 是一种有监督的模式分类算法,即分类信息已知,之后提取对样本分类具有显著意义的有用信息。与 PCA 只有一个数据集  $X$  不同,还增加了一个数据集  $Y$  来指定样本的类别。该理论能够利用  $X$  建立的模型,预测样品在  $Y$  中的分类情况。这种方法给出了明确的分类信息,更有利于解析类与类之间的差异性<sup>[20]</sup>。

因此应用高通量、高分辨率液相质谱联用技术,获得中药复方庞大复杂的信息,结合主成分分析、正交偏最小二乘法等多元统计分析,对获得的信息进行解析,剔除无关变量,减小信息的复杂性,增强信息的数据解释能力。该分析方法不割裂忽视复方任一组分,这与中药复方整体性及成分繁杂性的特点非常契合。

[参考文献]

[1] 周冬梅. 清热除湿汤的临床应用要点[C]//中国中西医结合学会. 全国中西医结合皮肤性病学术年会论文汇编:2016年卷,青岛:出版社不详,2016:25-26.  
[2] 宋万志. 中国龙胆科药用植物概况[J]. 中药通报, 1986,11(11):3-7.  
[3] 杨维霞,周乐,耿会玲,等. 龙胆科药用植物化学成分的研究现状[J]. 西北植物学报, 2008, 23(12): 2235-2240.  
[4] 孙凤娇,廖克俭,丛玉凤. 黄芩提取工艺的优化研究[J]. 精细石油化工进展, 2008,9(11):51-52,57.  
[5] 熊淑华,熊爱珍,方晓,等. 正交试验设计法优选黄芩的提取工艺[J]. 中国医药导报, 2008,5(2):46-47.  
[6] 孙虔,耿放,程雪梅,等. 车前草中大车前苷的定性

和定量分析[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(16): 2095-2098.  
[7] 刘荣华,付丽娜,陈兰英,等. 白茅根化学成分与药理研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2010, 22(4): 80-83.  
[8] 王莹,孟宪生,包永睿,等. 白茅根多糖提取工艺优化及含量测定[J]. 亚太传统医药, 2009,5(11):24-26.  
[9] 孔增科. 实用中药手册[M]. 天津:天津科学技术出版社,1996.  
[10] 朱建新,王宏,何薇. 清热除湿颗粒提取工艺研究[J]. 中成药, 2012,34(5):979-983.  
[11] 张璐,郭桂明,王宁,等. 清热除湿汤对小鼠抗炎作用的实验研究(摘要)[C]//中华中医药学会. 2014 第七次临床中药学术研讨会论文集:2014年卷,重庆:出版社不详,2014:76-77.  
[12] 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,2015.  
[13] 陈士林,刘安,李琦,等. 中药饮片标准汤剂研究策略[J]. 中国中药杂志, 2016,41(8):1367-1375.  
[14] 贾伟. 医学代谢组学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2011:212.  
[15] 齐静静,苑桂鑫,宋凤瑞,等. 龙胆质谱指纹图谱及化学模式识别方法研究[J]. 质谱学报, 2009,30(6): 334-339.  
[16] XU J, QIAN D W, JIANG S, et al. UPLC-Q-TOF-MS for analysis of the metabolites of flavone glycosides from *Scutellaria baicalensis* Georgi by human fecal flora in vitro[J]. Chromatographia, 2013,76(15/16):975-983.  
[17] 张永,严安定,高建. 液质联用技术鉴定甘草提取物中的主要化学成分[J]. 中成药, 2012, 34(6): 1111-1115.  
[18] 胡一晨,吉琅,廖晴,等. 秦艽花液质联用的指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013,19(2):67-70.  
[19] MA Z C, ZHOU S S, LIANG Q D, et al. UPLC-TOF/MS based chemical profiling approach to evaluate toxicity-attenuated chemical composition in combination of ginseng and Radix Aconiti Praeparata[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2011,46(12):1488-1492.  
[20] 许国庆. 面向代谢组学数据的分类算法研究[D]. 沈阳:东北大学,2013.

[责任编辑 顾雪竹]