

doi: 10.12452/j.fxcxb.26041006

基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS技术的 天麻首乌胶囊质量评价研究

安亚冉, 杨圣洁, 梁晓菲, 魏雨婕, 周霖, 刘丽伟, 李朵璐,
孙志, 左莉华*

(郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052)

摘要: 采用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS)技术, 对天麻首乌胶囊(TMSC)进行定性与定量分析, 并对其质量进行综合评价。通过全扫描-数据依赖二级扫描(Full mass ddMS²)模式采集质谱数据, 结合对照品比对、数据库检索及文献报道进行成分鉴定; 同时建立了TMSC中2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷、天麻素、丹参素、丹酚酸A、大黄素、大黄素甲醚、木犀草苷、咖啡酸8个关键成分的定量分析方法, 将定量数据采用聚类分析(CA)、主成分分析(PCA)及正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)等多元变量统计方法处理, 进行质量评价。结果共鉴定出82个化合物, 包括黄酮类、酚类、有机酸类、苯酚类、蒽醌类及其他类等多种结构类型; 含量测定显示, 2个厂家生产的TMSC在上述关键成分上存在差异, 而多元统计分析证实, 同一厂家不同批次的TMSC总体质量稳定。所建立的定量分析方法结合多元统计的质量评价体系, 可为该制剂的质量一致性评价提供可靠技术支撑。

关键词: 天麻首乌胶囊; UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS; 聚类分析; 主成分分析; 正交偏最小二乘法-判别分析; 质量评价

中图分类号: O657.63; R284.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2026)11-0001-12

Quality Evaluation of Tianma Shouwu Capsules Based on UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS

AN Ya-ran, YANG Sheng-jie, LIANG Xiao-fei, WEI Yu-jie, ZHOU Lin, LIU Li-wei,
LI Duo-lu, SUN Zhi, ZUO Li-hua*

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: Using high-resolution mass spectrometry (HRMS), Tianma Shouwu Capsules (TMSC) were qualitatively and quantitatively analyzed, and its quality was comprehensively evaluated. Ultra-performance liquid chromatography quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry (UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS) technology was used to collect mass spectrometry data by full-scan data-dependent MS/MS (ddMS²) mode, and the components were identified by reference material comparison, database retrieval, and literature reporting; At the same time, a quantitative method for analyzing eight key components in TMSC was established, including 2, 3, 5, 4'-tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside, gastrodin, danshensu, salvianolic acid A, emodin, physcion, luteoloside, and caffeic acid. The quantitative data were processed by multivariate statistical methods such as cluster analysis, principal component analysis, and orthogonal partial least squares discriminant analysis. A total of 82 compounds were identified, including flavonoids, phenols, organic acids, phthalides, anthraquinones, and other structural types. Content determination showed that the TMSCs produced by the two manufacturers differed in the contents of these key compounds, and multivariate statistical analysis confirmed that the overall quality of different batches of TMSCs from the same manufacturer was stable. This study shows that high-resolution MS technology can rapidly identify a variety of compounds in TMSC, and the established quantitative analysis method com-

收稿日期: 2026-04-10; 修回日期: 2026-07-08

基金项目: 国家重点研发计划(2021YFC2401105); 河南省中青年卫生健康科技创新人才培养“杰青项目”(JQRC2024013); 河南省“三个100”临床医学科学家培养专项(HNCMS202432); 郑州大学横向课题(20240015A); 河南省青年拔尖人才计划项目

* 通讯作者: 左莉华, 博士, 副主任药师, 研究方向: 中药药效物质和作用机制研究, E-mail: zuolihua2013@126.com

bined with the multivariate statistical quality evaluation system can provide reliable technical support for the quality consistency evaluation of the preparation.

Key words: Tianma Shouwu Capsules; UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS; cluster analysis; principal component analysis; orthogonal partial least squares-discriminant analysis; quality evaluation

天麻首乌胶囊(Tianma Shouwu Capsules, TMSC)是由天麻、川芎、白芷、何首乌、熟地黄、丹参、当归等 14 味中药组成的复方制剂^[1]。天麻富含酚类、甾醇类、有机酸类及多糖类等多种活性成分,可息风止痉、平肝通络,药理层面可抗氧化、抗炎,且具有神经保护活性^[2-5]。传统用药时,天麻常与川芎或白芷配伍,用于治疗头痛眩晕^[6-7];何首乌主要含有蒽醌类、黄酮类、二苯乙烯苷类、酚类等成分,具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡及抗脑缺血损伤的作用^[8-9];丹参富含丹参酮类成分,具有扩张血管、抗凝、抗血栓、抗炎及抗氧化的作用^[10];当归主要含有苯酞类、萜类、芳香类、有机酸及其他类化学成分,具有抗炎、抗抑郁、增强心脑血管等作用^[11]。综上,从中医配伍特点分析,方中天麻平肝息风、祛风通络、止眩止痛,为方中主药;川芎、白芷祛风止痛、活血化瘀,以增强定眩止痛之功^[12];何首乌、熟地黄、当归补益肝肾、养血滋阴,以治其本;丹参活血化瘀、通经止痛,以助气血运行。诸药协同,发挥增效减毒的整体调节效应^[13]。全方具有滋阴补肾、养血息风、定眩止痛、乌须生发之功效,临床主要用于早期高血压、血管神经性头痛及脂溢性脱发等疾病的治疗。

中药复方成分复杂,以往的研究往往局限于单一成分定量^[14-15],因尚未建立多类核心活性成分的同时含量测定方法,制剂的整体质量水平难以得到完整表征,加之不同批次间的质量均一度与生产工艺可控性均缺乏系统性评估,临床用药的安全有效性无法获得全面支撑。本研究综合考虑处方组成、化学成分类型、药效活性特点、文献报道情况及液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)定性分析结果,选取 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷、天麻素、丹参素、丹酚酸 A、大黄素、大黄素甲醚、木犀草苷及咖啡酸 8 个成分作为指标成分进行定量分析。其中,2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷为《中国药典》天麻首乌片的定量指标成分,同时也是制首乌中代表性的二苯乙烯苷类成分^[1];大黄素^[15]及大黄素甲醚^[16]为制首乌中代表性的蒽醌类成分;天麻素为天麻中的主要活性成分^[17];丹参素及丹酚酸 A 为丹参中代表性的酚酸类成分^[18];木犀草苷^[19]及咖啡酸^[20]具有抗氧化、抗炎等药理活性,且广泛存在于方中相关药材中。上述成分涵盖二苯乙烯苷类、蒽醌类、酚酸类、黄酮类及酚苷类等多种化学成分类型,能够在一定程度上反映天麻首乌胶囊的整体质量特征。针对现有质量控制方法的局限,本研究基于超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS)技术,搭建 TMSC 中上述 8 种代表性成分的同时定量检测体系,待测成分涵盖二苯乙烯苷、天麻素、丹参素等多类活性物质,并在此基础上开展不同批次的质量均一性评估,旨在实现对该制剂质量的全方位把控,为后续药效物质基础的深入研究提供实验数据支撑,同时为其临床合理应用提供理论参考。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Ultimate 3000 超高效液相色谱仪(美国 Dionex 公司);Q-Exactive 质谱仪、Heraeus Fresco 17 微量冷冻离心机(美国 Thermo Scientific 公司);Acquity UPLC® BEH C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μ m, 美国 Waters 公司);万分之一分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司);BX7200HP 超声波清洗器(CIMO 医疗器械制造有限公司, 上海);N-1300 旋转蒸发仪(爱朗仪器有限公司, 上海)。

所有对照品的质量分数均不低于 98%,可满足定量分析要求。其中 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷(批号 CRL816)购自上海麦克林生化科技股份有限公司,天麻素(批号 C16959962)购自上海毕得医药科技股份有限公司,葡萄糖对照品(批号 WP25062608)由四川省维克奇生物科技有限公司提供,巴利森苷 B(批号 2606290002)购于北京索莱宝科技有限公司;丹参素、丹酚酸 A、大黄素、大黄素甲醚、木犀草苷与咖啡酸(批号分别为 MUST-25050920、MUST-25032107、MUST-24112011、MUST-25011406、MUST-24111817、MUST-25090803)6 种对照品均来自成都曼斯特生物科技有限

公司。

湖南德海制药有限公司(简称 D 公司)8 个批次 TMSC, 编号 S1~S8, 批号为 240305、240401、241003、241004、241116、250324、250403、250902; 湖南国华制药有限公司(简称 G 公司)8 批 TMSC, 编号 S9~S16, 批号为 20240403、20240603、20241002、20241101、20250403、20250404、20250701、20250901; 乙腈、甲醇(均为色谱纯)购自德国 Merck 公司; 实验用水为商用纯净水, 由娃哈哈集团有限公司提供。上述所有制剂样品均从国内各地医疗机构及零售药店渠道购入。

1.2 溶液配制

1.2.1 供试品溶液的配制 采用超声提取法制备供试品溶液, 具体操作如下: 取 TMSC 内容物约 1 g, 精密称定后的样品置入锥形瓶中, 加入 50 mL 甲醇, 称定混合体系的总质量后, 设置超声温度 40 °C、功率 300 W, 持续提取 30 min。提取液冷却至室温后, 用甲醇补足因提取损失的质量, 待溶液混合均匀, 使用 0.22 μm 孔径的有机相滤膜滤过, 取续滤液留存待用, 作为供试品溶液。

1.2.2 对照品溶液的制备 取 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷、天麻素、丹参素、丹酚酸 A、大黄素、大黄素甲醚、木犀草苷、咖啡酸、葡萄糖、巴利森苷 B 适量, 精密称定, 以甲醇-水(50:50, 体积比)溶解并定容, 制备得到质量浓度为 1.0 mg/mL 的单组分对照品储备溶液。

1.3 实验方法及数据分析

1.3.1 UHPLC 色谱分析条件 以 Acquity UPLC® BEH C₁₈ 柱为分析色谱柱, 设置柱温为 40 °C; 流动相采用 0.1% 甲酸水溶液(A)和乙腈(B), 按梯度程序进行洗脱, 定性与定量检测的洗脱流程有所差异, 流动相流速均为 0.2 mL/min。用于成分鉴定的梯度洗脱程序: 0~3.0 min, 5% B; 3.0~53.0 min, 5%~100% B; 53.0~57.0 min, 100% B; 57.0~57.2 min, 100%~5% B; 57.2~60.0 min, 5% B, 平衡色谱柱。用于成分定量的梯度洗脱程序: 0~1.0 min, 5% B; 1.0~9.0 min, 5%~100% B; 9.0~11.5 min, 100% B; 11.5~11.6 min, 100%~5% B; 11.6~15.0 min, 5% B, 平衡体系。实验进样量为 5 μL, 进样舱温度为 4 °C。

1.3.2 HRMS 质谱分析条件 本研究选用 Q Exactive 高分辨质谱仪完成质谱检测, 离子源为加热电喷雾离子源(Heated ES, 即 HESI 源)。离子源参数如下: 离子传输管温度为 320 °C, 辅助气温度为 300 °C, 辅助气流速保持 10 arb; 其中正离子模式下喷雾电压为 3.50 kV, 鞘气流速设为 40 arb; 负离子模式下喷雾电压为 2.80 kV, 鞘气流速为 38 arb。数据采集采用正负离子同时扫描的全扫描结合数据依赖二级扫描模式(Full mass ddMS²), 设置 20、40、60 eV 三档碰撞能梯度, 扫描的质荷比范围为 m/z 80~1 200。

1.3.3 数据分析方法 定性分析: 利用 Xcalibur 3.0 软件获取供试品溶液的总离子流色谱图(TIC), 在此基础上结合多种手段进行化学成分鉴定: (1)对照品定性确认: 将供试品溶液与对照品溶液的保留时间(t_R)、精确相对分子质量(误差范围控制在 10×10^{-6} 以内)以及二级质谱碎片离子逐一比对; (2)数据库检索确认: HMDB(Human Metabolome Database, <https://hmdb.ca/>)、PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); (3)文献报道。

定量分析: 基于 TMSC 定性结果, 选取 8 个核心指标成分, 通过提取离子流图(EIC)获得一级精确准分子离子的峰面积, 以此作为定量依据进行含量测定。

2 结果与讨论

2.1 TMSC 部分化学成分的定性分析结果

供试品溶液检测所得的 TIC 结果见图 1, 共鉴定得到 TMSC 的化学成分 82 个, 包括黄酮类化合物 14 个、酚类 6 个、有机酸类化合物 22 个、苯酞类化合物 9 个、蒽醌类化合物 3 个, 及其他类(苷类、蒽类、生物碱等)28 个。其中 8 个成分经过与对照品比对后确认, 具体信息见表 1。

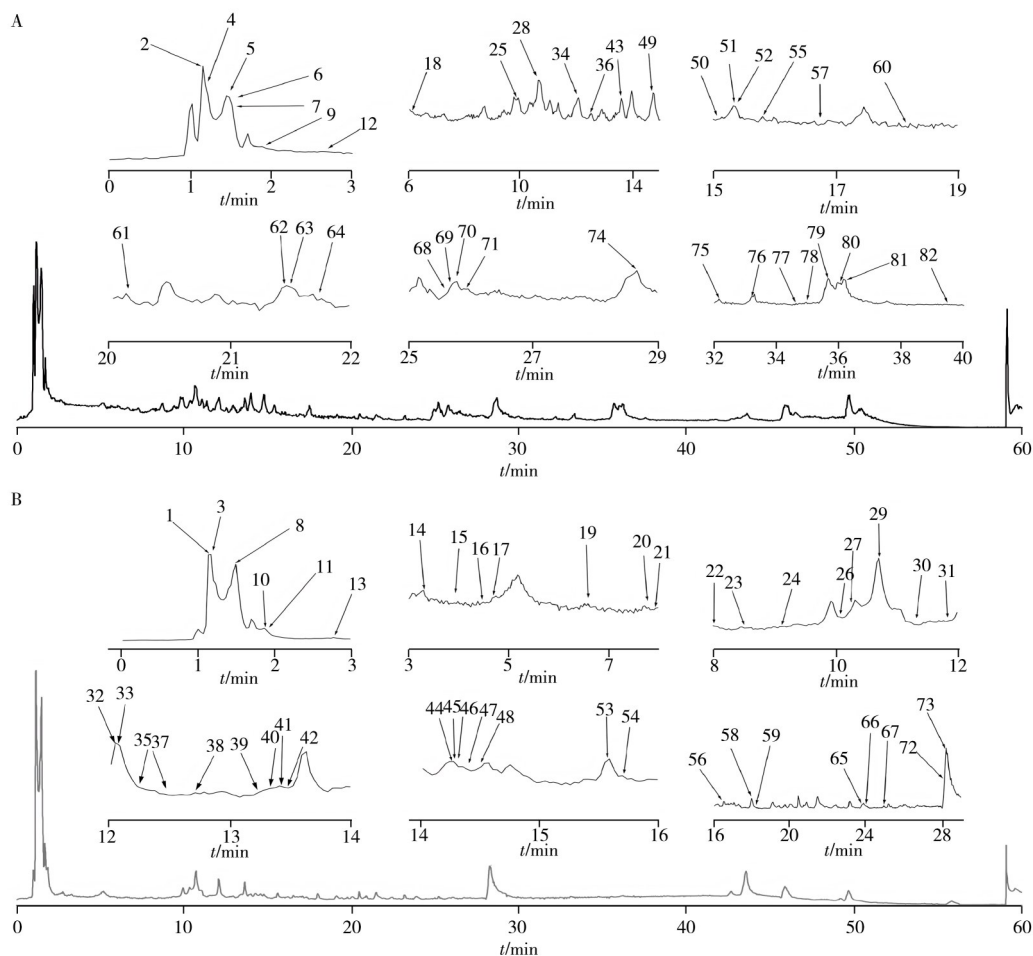


图1 正(A)、负(B)离子采集模式下 TMSC 的 TIC 图谱

Fig. 1 TIC spectra of TMSC under positive(A) and negative(B) ion collection modes

表1 TMSC 中部分关键化学成分的鉴定信息

Table 1 MS data of identified chemical constituents in TMSC

No.	t_R /min	Compound	Formula	Ion mode	Expected mass/Da	Observed (m/z)	Error/ppm	MS/MS	Ascription
1	1.14	葡萄糖*	$C_6H_{12}O_6$	Negative	179.056 11	179.054 95	-6.486	101.022 74, 89.022 93, 72.991 43, 71.012 36, 59.012 41	白芷
2	1.16	甜菜碱	$C_5H_{11}NO_2$	Positive	118.086 25	118.086 28	0.210	118.086 37, 59.073 68, 58.065 85	天麻
3	1.17	(+)-儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$	Negative	289.071 76	289.069 43	-8.065	245.083 63, 151.039 31, 137.023 76	丹参
4	1.19	烟酰胺	$C_6H_6N_2O$	Positive	123.055 28	123.055 44	1.224	96.044 65, 80.049 92	天麻、当归
5	1.45	烟酸	$C_6H_5NO_2$	Positive	124.039 30	124.039 38	0.605	124.039 37, 96.044 77, 80.050 02, 78.034 32	当归
6	1.45	L-焦谷氨酸	$C_5H_7NO_3$	Positive	130.049 86	130.049 96	0.695	130.049 93, 84.044 93	天麻
7	1.48	腺苷 ^[21]	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	Positive	268.104 03	268.103 52	-1.904	268.104 98, 136.061 75, 119.035 34, 73.028 96	天麻、熟地黄
8	1.50	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	Negative	191.019 72	191.018 81	-4.794	173.007 93, 129.018 05, 111.007 37, 87.007 27	天麻
9	1.85	亮氨酸	$C_6H_{13}NO_2$	Positive	132.101 90	132.101 93	0.188	132.102 08, 86.096 90, 69.070 51	天麻
10	1.86	没食子酸	$C_7H_6O_5$	Negative	169.014 24	169.013 12	-6.665	169.013 23, 125.023 08, 107.012 52, 69.033 07	何首乌、白芍
11	1.86	天麻素*	$C_{13}H_{18}O_7$	Negative	285.097 97	285.097 69	-1.004	123.043 70, 87.007 42	天麻
12	2.67	5-羟甲基糠醛	$C_6H_6O_3$	Positive	127.038 97	127.039 05	0.625	127.039 02, 109.028 68, 81.034 05, 71.049 93	天麻、川芎
13	2.76	丹参素*	$C_9H_{10}O_5$	Negative	197.045 54	197.044 77	-3.942	197.045 07, 135.043 85, 123.043 81, 72.991 64	丹参
14	3.30	原儿茶酸	$C_7H_6O_4$	Negative	153.019 33	153.018 13	-7.855	153.018 20, 109.028 13, 91.017 59	天麻、丹参

(续表 1)

No.	t_R /min	Compound	Formula	Ion mode	Expected mass/Da	Observed (m/z)	Error/ppm	MS/MS	Ascription
15	3.88	绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	Negative	353.087 80	353.087 92	0.325	191.055 33, 173.044 89, 161.022 98, 135.043 82	墨旱莲
16	4.46	表儿茶素	$C_{15}H_{14}O_6$	Negative	289.071 76	289.072 30	1.863	179.034 77, 123.044 42, 109.028 46	何首乌
17	4.60	原儿茶醛	$C_7H_6O_3$	Negative	137.024 41	137.023 06	-9.906	119.012 49, 109.028 24, 93.033 11, 81.033 15	丹参
18	6.06	L-酪氨酸	$C_9H_{11}NO_3$	Positive	182.081 16	182.081 21	0.221	182.081 02, 165.076 16, 123.067 85	天麻
19	6.52	巴利森苷 E	$C_{19}H_{24}O_{13}$	Negative	459.114 41	459.114 41	-0.008	129.018 36, 111.007 39, 87.007 20	天麻
20	7.72	咖啡酸*	$C_9H_8O_4$	Negative	179.034 98	179.034 00	-5.485	179.034 04, 135.043 88, 117.033 26, 91.054 01, 71.012 26	当归
21	7.98	庚二酸	$C_7H_{12}O_4$	Negative	159.066 28	159.065 14	-7.180	85.028 21, 73.028 20, 59.012 57	天麻,
22	8.01	对羟基苯甲醛	$C_7H_6O_2$	Negative	121.029 50	121.028 32	-9.773	95.012 31, 93.033 21	天麻
23	8.52	香草酸	$C_8H_8O_4$	Negative	167.034 98	167.033 86	-6.717	123.043 82, 95.048 99	当归
24	9.17	香草醛	$C_8H_8O_3$	Negative	151.040 06	151.038 74	-8.789	136.015 56, 123.043 38, 107.048 86	天麻
25	9.94	芍药苷	$C_{23}H_{28}O_{11}$	Positive	481.170 43	481.169 49	-1.970	319.117 77, 301.107 30, 197.080 78, 179.070 47, 151.075 35, 133.064 82, 105.033 87	白芍
26	10.07	巴利森苷 B*	$C_{32}H_{40}O_{19}$	Negative	727.209 10	727.208 44	-0.910	423.093 72, 397.114 11, 369.116 46, 161.044 42, 129.018 14, 111.007 45, 85.028 07	天麻
27	10.22	对羟基肉桂酸 ^[22]	$C_9H_8O_3$	Negative	163.040 06	163.038 76	-8.019	163.039 54, 119.048 88, 93.032 95, 91.017 73	当归
28	10.66	聚伞花素 ^[23]	$C_{10}H_{14}$	Positive	135.116 82	135.116 76	-0.496	135.116 74, 117.070 18, 91.054 73	白芷
29	10.71	巴利森苷 C	$C_{32}H_{40}O_{19}$	Negative	727.209 10	727.207 95	-1.584	423.093 41, 161.044 62, 129.018 17, 111.007 44, 85.028 01	天麻
30	11.26	阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	Negative	193.050 63	193.049 84	-4.103	149.023 36, 134.036 21	熟地黄
31	11.80	芦丁	$C_{27}H_{30}O_{16}$	Negative	609.146 10	609.146 36	0.414	259.029 57, 109.028 25, 85.028 31	天麻、何首乌
32	12.06	甘草苷	$C_{21}H_{22}O_9$	Negative	417.119 10	417.118 87	-0.564	417.119 57, 255.066 41, 135.007 51, 119.048 90	甘草
33	12.06	2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷*	$C_{20}H_{22}O_9$	Negative	405.119 10	405.119 08	-0.063	405.118 04, 243.066 06, 225.055 37, 149.023 19, 119.048 94	何首乌
34	12.07	甘草素	$C_{15}H_{12}O_4$	Positive	257.080 83	257.080 35	-1.888	257.080 35, 239.070 14, 147.044 04, 137.023 35	甘草
35	12.24	巴利森苷 A ^[17]	$C_{45}H_{56}O_{25}$	Negative	995.303 79	995.301 39	-2.411	727.206 54, 423.095 15, 161.044 74, 111.007 61	天麻
36	12.44	木犀草苷*	$C_{21}H_{20}O_{11}$	Positive	449.107 83	449.107 03	-1.799	449.108 86, 287.054 72, 241.049 35, 135.044 08	
37	12.46	槲皮苷	$C_{21}H_{20}O_{11}$	Negative	447.093 28	447.093 51	0.504	447.093 75, 285.040 62, 151.002 24	当归
38	12.72	没食子酰芍药苷	$C_{30}H_{32}O_{15}$	Negative	631.166 84	631.166 56	-0.449	491.121 58, 313.056 76, 169.013 23, 151.002 59, 125.023 06, 107.012 47	白芍
39	13.23	苯甲酸	$C_7H_6O_2$	Negative	121.029 50	121.028 31	-9.855	121.028 37, 108.020 45, 91.017 37	
40	13.30	槲皮素	$C_{15}H_{10}O_7$	Negative	301.035 37	301.035 10	-0.916	271.025 12, 203.033 54	丹参、女贞子
41	13.41	毛蕊花糖苷	$C_{29}H_{36}O_{15}$	Negative	623.198 14	623.198 00	-0.230	623.199 89, 461.166 69, 161.023 35, 135.043 78, 133.028 21	熟地黄

(续表 1)

No.	t_R /min	Compound	Formula	Ion mode	Expected mass/Da	Observed (m/z)	Error/ppm	MS/MS	Ascription
42	13.48	丹酚酸 D	$C_{20}H_{18}O_{10}$	Negative	417.082 71	417.082 79	0.168	197.044 80, 179.034 00, 135.043 84, 123.043 75	丹参
43	13.61	4-香豆酸	$C_9H_8O_3$	Positive	165.054 62	165.054 40	-1.337	165.054 57, 121.028 57, 91.054 85	当归
44	14.28	水杨酸	$C_7H_6O_3$	Negative	137.024 41	137.023 06	-9.906	137.023 15, 119.012 64, 93.033 14	天麻
45	14.28	土大黄苷	$C_{21}H_{24}O_9$	Negative	419.134 75	419.134 58	-0.419	255.066 48, 213.055 79	何首乌
46	14.28	异绿原酸 C	$C_{25}H_{24}O_{12}$	Negative	515.119 49	515.119 57	0.137	353.087 68, 191.055 22, 179.034 23	当归
47	14.32	壬二酸	$C_9H_{16}O_4$	Negative	187.097 58	187.096 65	-4.983	169.085 78, 125.095 87, 97.064 46	天麻
48	14.50	迷迭香酸	$C_{18}H_{16}O_8$	Negative	359.077 24	359.077 39	0.416	359.078 09, 197.044 85, 179.034 04, 161.023 35	丹参
49	14.70	芍药内酯苷	$C_{23}H_{28}O_{11}$	Positive	481.170 43	481.169 10	-2.781	301.108 40, 197.080 86, 151.075 32, 105.033 88	白芍
50	15.07	山奈酚	$C_{15}H_{10}O_6$	Positive	287.055 01	287.054 57	-1.549	287.054 72, 269.044 43, 241.049 84, 153.018 20	何首乌
51	15.32	洋川芎内酯 I	$C_{12}H_{16}O_4$	Positive	225.112 13	225.111 86	-1.224	207.101 35, 189.091 52, 165.054 69, 161.096 24	川芎
52	15.32	异丁香酚乙酸酯	$C_{12}H_{14}O_3$	Positive	207.101 57	207.101 38	-0.922	133.065 14, 91.054 73, 79.054 82, 67.054 97	当归
53	15.59	丹酚酸 B	$C_{36}H_{30}O_{16}$	Negative	717.146 10	717.145 45	-0.917	519.093 26, 339.051 09, 321.040 56, 295.061 37, 185.023 54, 109.028 11	丹参
54	15.70	樟脑酸	$C_{10}H_{16}O_4$	Negative	199.097 58	199.096 79	-3.979	199.097 53, 155.106 90, 137.096 31,	当归
55	15.83	芒柄花苷	$C_{22}H_{22}O_9$	Positive	431.133 65	431.132 90	-1.760	269.080 51, 237.054 35, 213.090 93	甘草
56	16.50	丹酚酸 A*	$C_{26}H_{22}O_{10}$	Negative	493.114 02	493.114 14	0.243	295.061 34, 185.023 57, 109.028 13	丹参
57	16.74	木犀草素	$C_{15}H_{10}O_6$	Positive	287.055 01	287.054 69	-1.131	287.054 75, 153.018 19, 135.044 05	墨旱莲、女贞子
58	17.98	大黄素-8-O- β -D-吡喃葡萄糖	$C_{21}H_{20}O_{10}$	Negative	431.098 37	431.098 21	-0.371	311.056 43, 293.045 14, 269.045 68	女贞子
59	18.09	大波斯菊苷	$C_{21}H_{20}O_{10}$	Negative	431.098 37	431.098 27	-0.232	431.098 57, 311.058 17, 269.045 68	何首乌
60	18.18	补骨脂素	$C_{11}H_8O_3$	Positive	187.038 97	187.038 91	-0.324	187.038 94, 131.049 26, 115.054 47	白芷
61	20.20	莪术烯醇 ^[24]	$C_{15}H_{22}O_2$	Positive	235.169 25	235.168 95	-1.303	235.169 16, 217.158 81, 119.085 79, 67.054 92	
62	21.45	芒柄花黄素	$C_{16}H_{12}O_4$	Positive	269.080 83	269.080 29	-2.027	254.056 90, 213.090 96, 118.041 62, 107.049 35	甘草
63	21.45	丁烯基苯酚	$C_{12}H_{12}O_2$	Positive	189.091 00	189.090 73	-1.461	189.090 77, 171.080 37, 161.095 76	当归
64	21.67	洋川芎内酯 G	$C_{12}H_{16}O_3$	Positive	209.117 22	209.116 87	-1.678	191.106 69, 149.059 80, 105.070 30, 79.054 84	川芎
65	23.85	大黄素甲醚*	$C_{16}H_{12}O_5$	Negative	283.061 19	283.061 16	-0.130	283.061 25, 268.037 78, 240.042 66	何首乌、女贞子
66	23.89	洋川芎内酯 B	$C_{12}H_{12}O_3$	Negative	203.071 36	203.070 59	-3.829	174.031 16, 160.015 50, 145.028 41	川芎
67	24.99	洋川芎内酯 C	$C_{12}H_{12}O_3$	Negative	203.071 36	203.070 60	-3.780	173.023 24, 145.028 50, 131.049 10, 91.017 61	川芎
68	25.59	松油烯 ^[23]	$C_{10}H_{16}$	Positive	137.132 47	137.132 35	-0.927	93.070 36, 91.054 70, 81.070 45, 79.054 67, 77.039 16	白芷
69	25.63	香豆素	$C_9H_6O_2$	Positive	147.044 05	147.043 87	-1.265	103.054 32, 91.054 70	白芷、当归
70	25.74	洋川芎内酯 A	$C_{12}H_{16}O_2$	Positive	193.122 30	193.122 02	-1.483	193.122 04, 175.111 69, 137.059 69, 105.070 23	川芎

(续表 1)

No.	t_R /min	Compound	Formula	Ion mode	Expected mass/Da	Observed (m/z)	Error/ppm	MS/MS	Ascription
71	25.88	欧前胡素	$C_{16}H_{14}O_4$	Positive	271.096 48	271.095 98	-1.864	271.096 16, 229.086 12, 187.038 97	白芷
72	28.16	芹菜素	$C_{15}H_{10}O_5$	Negative	269.045 54	269.045 47	-0.285	227.034 67, 225.055 74	丹参、女贞子
73	28.24	大黄素*	$C_{15}H_{10}O_5$	Negative	269.045 54	269.045 44	-0.396	269.045 72, 241.050 38, 225.055 33, 210.031 57, 197.060 39	何首乌、丹参
74	28.65	正丁基苯酚	$C_{12}H_{14}O_2$	Positive	191.106 65	191.106 25	-2.126	191.106 49, 173.095 96, 149.059 71, 145.101 06	当归
75	32.15	隐丹参酮	$C_{19}H_{20}O_3$	Positive	297.148 52	297.147 92	-2.023	297.148 16, 268.109 01, 254.093 55, 251.142 72	丹参
76	33.21	Z-藁本内酯	$C_{12}H_{14}O_2$	Positive	191.106 65	191.106 35	-1.603	191.106 61, 149.059 71, 107.049 56, 79.054 82	当归
77	34.62	表丹参隐螺内酯	$C_{18}H_{22}O_3$	Positive	287.164 17	287.163 51	-2.302	121.101 31, 81.070 43	丹参
78	34.95	洋川芎内酯 P	$C_{24}H_{30}O_4$	Positive	383.221 68	383.220 98	-1.842	383.221 07, 149.059 72, 135.044 19, 91.054 75	川芎
79	35.64	邻苯二甲酸酐	$C_8H_4O_3$	Positive	149.023 32	149.023 09	-1.547	149.023 32, 121.028 60, 93.033 93, 65.039 32	当归
80	36.03	丹参酮 IIA	$C_{19}H_{18}O_3$	Positive	295.132 87	295.132 45	-1.426	295.132 57, 277.122 07, 249.127 41, 206.108 89	丹参
81	36.21	欧当归内酯 A	$C_{24}H_{28}O_4$	Positive	381.206 03	381.205 44	-1.563	191.106 61, 173.096 05, 149.059 74, 135.044 10, 91.054 71	川芎、当归
82	39.49	亚油酸	$C_{18}H_{32}O_2$	Positive	281.247 50	281.248 08	2.038	161.132 23, 121.101 58, 81.070 43	当归、女贞子

*indicates comparison with reference substance(*表示与对照品对比)

2.2 TMSC 中指标成分的定量分析结果

2.2.1 线性关系、检出限及定量下限 分别移取一定体积的各目标成分对照品储备液，以甲醇-水 (50 : 50) 稀释定容，制备成质量浓度为 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷 50.0 $\mu\text{g/mL}$ 、天麻素 25.0 $\mu\text{g/mL}$ 、丹参素 25.0 $\mu\text{g/mL}$ 、丹酚酸 A 25.0 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄素 25.0 $\mu\text{g/mL}$ 、大黄素甲醚 100.0 $\mu\text{g/mL}$ 、木犀草苷 12.0 $\mu\text{g/mL}$ 、咖啡酸 12.0 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液，对各对照品储备液进行稀释，配制成一系列不同质量浓度的工作溶液，用于验证方法的线性关系。

分别以各指标成分的质量浓度(X)和对应峰面积(Y)为横、纵坐标进行线性拟合，建立回归方程，得回归方程为：2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷 $Y=6.18 \times 10^7 X + 3.46 \times 10^8$, $r^2=0.998$, 线性范围 2.0~50.0 $\mu\text{g/mL}$ ；天麻素 $Y=8.42 \times 10^5 X - 3.46 \times 10^5$, $r^2=0.999$, 线性范围 1.0~25.0 $\mu\text{g/mL}$ ；丹参素 $Y=8.21 \times 10^7 X + 3.31 \times 10^7$, $r^2=0.999$, 线性范围 1.0~25.0 $\mu\text{g/mL}$ ；丹酚酸 A $Y=9.10 \times 10^7 X + 1.76 \times 10^7$, $r^2=1.000$, 线性范围 1.0~25.0 $\mu\text{g/mL}$ ，大黄素 $Y=5.85 \times 10^8 X + 1.49 \times 10^9$, $r^2=0.998$, 线性范围 1.0~25.0 $\mu\text{g/mL}$ ；大黄素甲醚 $Y=2.93 \times 10^6 X - 5.15 \times 10^6$, $r^2=1.000$, 线性范围 4.0~100.0 $\mu\text{g/mL}$ ；木犀草苷 $Y=1.21 \times 10^8 X + 5.28 \times 10^7$, $r^2=0.997$, 线性范围 0.1~12.0 $\mu\text{g/mL}$ ；咖啡酸 $Y=3.36 \times 10^8 X + 1.91 \times 10^8$, $r^2=0.997$, 线性范围 0.1~12.0 $\mu\text{g/mL}$ 。

各对照品溶液依次进样检测，以信噪比(S/N)为 3 确定检出限，以 S/N 为 10 确定定量下限，根据样品称样量及最终定容体积，得上述 8 个指标成分的检出限分别为 19.19、130.97、11.28、30.68、6.74、90.37、4.82、6.42 ng/g，定量下限分别为 57.56、392.90、33.83、92.05、20.23、271.11、14.47、19.27 ng/g。

2.2.2 精密度考察 取“2.2.1”各对照品溶液适量，连续进样 6 次进行测定，计算得到上述 8 种指标成分峰面积的相对标准偏差(RSD)分别为 2.2%、2.4%、0.45%、0.42%、0.55%、1.0%、0.61%、1.5%，表明仪器的精密度满足定量分析要求。

2.2.3 稳定性考察 取批号为 241004 的同一批 TMSC 样品，按“1.2”方法制备供试品溶液，室温条件下避光放置，分别在 0、2、4、8、12、24 h 6 个时间点，采用“1.3”色谱参数进样分析，测得上述

8 种指标成分的峰面积, 计算其 RSD 分别为 1.4%、2.6%、0.83%、1.5%、0.89%、1.6%、1.4%、1.1%, 结果证实供试品溶液在 24 h 内具备良好的稳定性。

2.2.4 重复性实验 选择同一批号(241004)的 TMSC 样品, 参照“1.2”的制备流程, 配制 6 份平行供试品溶液, 并按“1.3”色谱条件进行分析测定, 计算得出上述 8 种指标成分峰面积的 RSD 分别为 1.6%、0.53%、2.7%、2.7%、0.87%、2.4%、1.4%、2.3%, 表明该方法重复性良好。

2.2.5 加标回收实验 取 6 份各成分含量已知的 TMSC(批号 241004), 根据各成分样品含量及检测稳定性, 分别加入适量对照品进行加标回收实验, 按拟定方法制备供试品溶液后进样测定, 计算各成分的回收率。上述 8 种指标成分的平均加标回收率分别为 102%、97.1%、99.6%、100%、100%、101%、103%、104%, RSD 分别为 3.3%、1.0%、4.5%、2.4%、3.6%、3.7%、1.3%、2.6%, 表明该方法准确度良好。

2.2.6 样品含量测定 采用一级精确质量 EIC 峰面积进行外标法定量分析, 根据样品峰面积计算各成分浓度, 并换算得到每克天麻首乌胶囊内容物中各成分含量($\mu\text{g/g}$), 对 8 种具有药效代表性的指标成分进行同步含量检测, 各待测组分的提取离子流色谱图如图 2 所示。含量测定数据列于表 2, 统计结果表明, 同一厂商不同批次样品中各成分含量的波动幅度均处于较低水平($\text{RSD} \leq 5.0\%$), 反映出该制剂的批间质量稳定性较为理想。

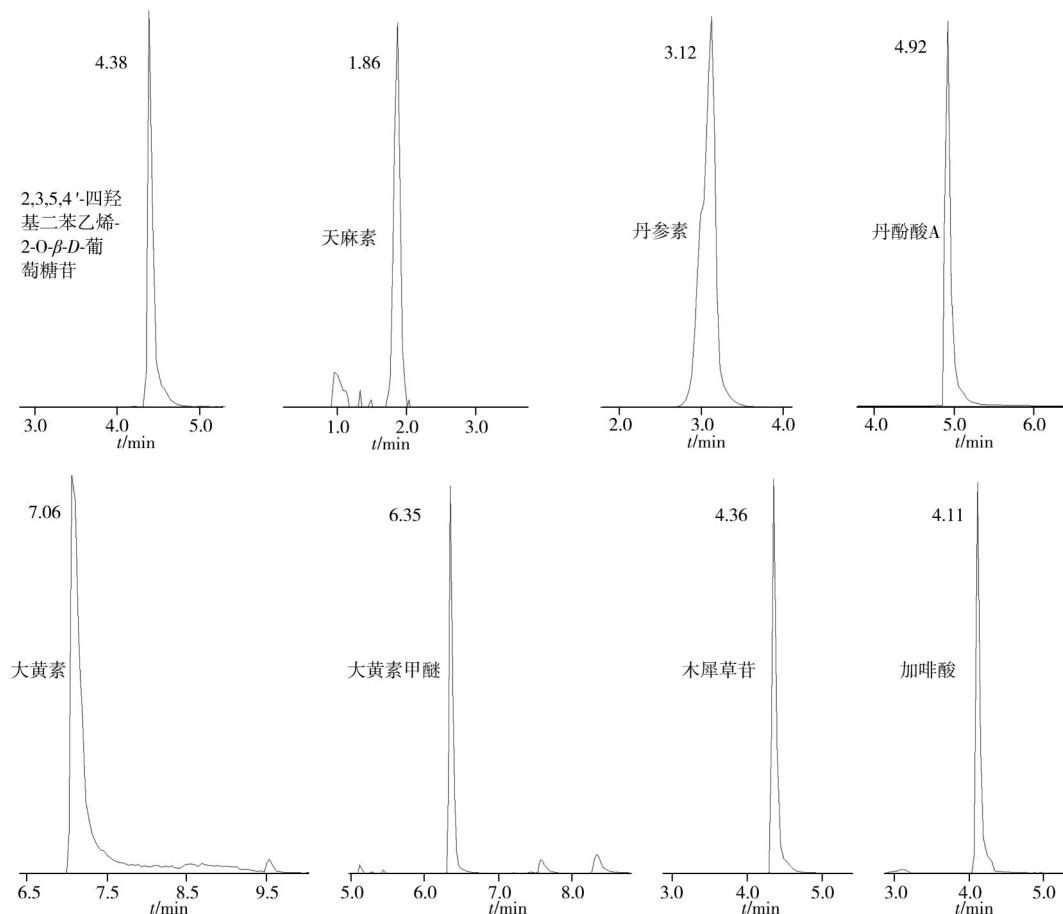


图2 8 个关键成分的提取离子流色谱图

Fig. 2 EIC of 8 key components

2.3 多元变量统计分析

为系统评价 2 个厂家不同批次 TMSC 制剂的质量一致性及组间差异, 以 16 批样品中 8 个代表性指标成分的定量结果为数据基础, 借助 IBM SPSS Statistics 21.0、SIMCA 14.1 完成多元变量统计分析, 对样品的聚类规律、质量一致性及差异特征进行多维度解析(其中: 1 为 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷; 2 为天麻素; 3 为丹参素; 4 为丹酚酸 A; 5 为大黄素; 6 为大黄素甲醚; 7 为木犀草苷; 8 为咖啡酸)。

表2 16 批次 TMSC 中 8 种成分含量测定结果
Table 2 Contents of 8 components in 16 batches of TMSC

No.	Content/($\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$)							
	2, 3, 5, 4'-Tetra-hydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside	Gastrodin	Danshensu	Salvianolic acid A	Emodin	Physcion	Luteoloside	Caffeic acid
S1	1 399.51 $\pm$ 12.86	356.95 $\pm$ 2.27	706.62 $\pm$ 1.34	802.88 $\pm$ 4.61	743.30 $\pm$ 13.11	3 404.20 $\pm$ 10.95	52.52 $\pm$ 0.28	26.93 $\pm$ 0.06
S2	1 448.30 $\pm$ 11.08	355.54 $\pm$ 2.36	694.06 $\pm$ 0.46	771.75 $\pm$ 5.30	701.64 $\pm$ 12.31	3 197.70 $\pm$ 9.56	55.30 $\pm$ 0.28	28.21 $\pm$ 0.12
S3	1 486.23 $\pm$ 5.68	354.72 $\pm$ 1.48	704.65 $\pm$ 2.54	804.84 $\pm$ 7.49	695.20 $\pm$ 8.11	3 174.78 $\pm$ 12.32	53.44 $\pm$ 0.56	28.73 $\pm$ 0.28
S4	1 418.68 $\pm$ 15.33	362.97 $\pm$ 0.72	673.93 $\pm$ 4.33	749.74 $\pm$ 10.50	757.28 $\pm$ 9.70	3 310.59 $\pm$ 3.06	52.86 $\pm$ 0.80	28.80 $\pm$ 0.34
S5	1 392.56 $\pm$ 11.18	356.32 $\pm$ 2.77	695.98 $\pm$ 1.20	756.57 $\pm$ 1.01	687.14 $\pm$ 6.55	3 127.17 $\pm$ 5.98	52.21 $\pm$ 0.86	27.37 $\pm$ 0.42
S6	1 400.22 $\pm$ 2.12	361.01 $\pm$ 0.34	671.08 $\pm$ 5.64	813.21 $\pm$ 9.02	761.00 $\pm$ 13.54	3 044.58 $\pm$ 10.89	53.19 $\pm$ 0.92	28.46 $\pm$ 0.68
S7	1 348.19 $\pm$ 10.65	357.41 $\pm$ 1.25	677.13 $\pm$ 1.77	820.14 $\pm$ 3.44	731.53 $\pm$ 13.07	3 270.52 $\pm$ 8.95	49.96 $\pm$ 0.60	30.00 $\pm$ 0.62
S8	1 389.44 $\pm$ 2.00	361.35 $\pm$ 2.13	655.33 $\pm$ 7.37	717.41 $\pm$ 1.65	688.43 $\pm$ 13.62	3 258.18 $\pm$ 7.16	51.22 $\pm$ 0.50	28.19 $\pm$ 0.62
S9	2 448.09 $\pm$ 3.50	761.50 $\pm$ 5.94	623.87 $\pm$ 7.68	174.26 $\pm$ 3.76	650.63 $\pm$ 5.56	2 163.77 $\pm$ 6.42	10.76 $\pm$ 0.15	13.06 $\pm$ 0.82
S10	2 314.48 $\pm$ 10.19	705.81 $\pm$ 2.31	677.63 $\pm$ 6.45	180.42 $\pm$ 1.64	627.03 $\pm$ 7.02	2 156.56 $\pm$ 7.92	10.89 $\pm$ 0.29	11.90 $\pm$ 0.91
S11	2 443.62 $\pm$ 3.03	734.59 $\pm$ 0.80	679.66 $\pm$ 2.68	180.64 $\pm$ 0.35	620.17 $\pm$ 7.12	2 261.71 $\pm$ 11.45	11.02 $\pm$ 0.19	13.40 $\pm$ 0.31
S12	2 356.40 $\pm$ 13.31	755.74 $\pm$ 3.84	679.55 $\pm$ 1.87	179.66 $\pm$ 0.58	613.46 $\pm$ 8.60	2 164.74 $\pm$ 5.18	10.01 $\pm$ 0.94	13.19 $\pm$ 0.22
S13	2 343.22 $\pm$ 7.13	739.23 $\pm$ 4.60	641.68 $\pm$ 12.97	175.18 $\pm$ 0.55	631.37 $\pm$ 5.99	2 123.69 $\pm$ 4.16	10.96 $\pm$ 0.11	13.56 $\pm$ 0.31
S14	2 445.53 $\pm$ 14.03	830.85 $\pm$ 2.47	679.30 $\pm$ 3.20	174.52 $\pm$ 0.54	653.93 $\pm$ 9.20	2 159.09 $\pm$ 4.68	10.36 $\pm$ 0.12	13.68 $\pm$ 0.32
S15	2 378.42 $\pm$ 9.88	753.31 $\pm$ 2.88	688.48 $\pm$ 1.88	174.91 $\pm$ 0.84	625.01 $\pm$ 7.58	2 165.02 $\pm$ 9.80	10.98 $\pm$ 0.16	12.61 $\pm$ 0.77
S16	2 340.54 $\pm$ 7.13	749.35 $\pm$ 4.15	685.38 $\pm$ 3.38	177.97 $\pm$ 2.93	636.43 $\pm$ 4.19	2 160.08 $\pm$ 7.25	11.05 $\pm$ 0.16	13.77 $\pm$ 0.42

the data are expressed as mean $\pm$ SD, $n=3$ (数据以平均值 $\pm$ 标准偏差表示, $n=3$)

2.3.1 聚类分析(CA) 选取 16 批样品的 8 个关键成分定量数据为分析数据源,通过 IBM SPSS Statistics 21.0 软件进行 CA,选用组间连接法,以平方欧氏距离为样品测度,按距离阈值 2 将 16 批样品划分为 2 类,聚类热图借助微生信在线平台生成,见图 3。聚类结果显示,同厂家不同批次样品呈现出明显的聚类规律, S1~S8 归为第一类,该类样品中 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷和天麻素的含量明显偏低,丹酚酸 A、大黄素、大黄素甲醚、木犀草苷及咖啡酸的含量偏高,其余样品(S9~S16)归为第二类,其关键成分含量特征与第一类呈完全相反的趋势,表明不同厂家样品的化学成分含量差异是导致聚类分离的核心原因。

2.3.2 主成分分析(PCA) 为进一步验证聚类结果的可靠性,选取 16 批样品中 8 种目标成分的含量值作为变量矩阵,进行 PCA 建模,模型拟合度评估、变量贡献及样品分布结果见图 4。模型具体参数为: $R^2X=0.864$, $Q^2=0.83$,表明所构建的 PCA 模型具有良好的解释性与预测能力,可有效捕捉样品间的化学成分差异;样品得分图(图 4A)显示,所有样品均分布在 ± 2 倍标准差置信区间内,无异常值,其中 S1~S8 聚集于 PC1 负半轴, S9~S16 聚集于 PC1 正半轴,两类样品沿 PC1 轴实现显著分离,反映出同厂家 TMSC 各目标成分的含量分布具有较好的一致性,其批间质量稳定性表现良好。变量载荷图(图 4B)和各成分贡献率(图 4C)表明,不同化学成分对第一主成分存在明显的正负载荷差异,这些差异是导致样品分离的关键因素。

2.3.3 正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA) 以 16 批 TMSC 中 8 个目标成分含量值作为数据来源,进行 OPLS-DA 分析,结果显示模型的 R^2X 、 R^2Y 和 Q^2 分别为 0.963、0.996、0.995,提示所建模型的解释能力和样本预测能力均较为理想,构建效果良好。OPLS-DA 得分图结果(图 5A)表明,16 批 TMSC 样品能够实现明显分离,且组内聚类紧密,与前述 CA 和 PCA 结果一致。结合样品来源分析发现,同一厂家样品均聚集于同一类别。进一步依据变量投影重要性(VIP)指标筛选差异性成分,共获得 6 种 VIP>1 的关键化合物,分别为丹酚酸 A、木犀草苷、2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖

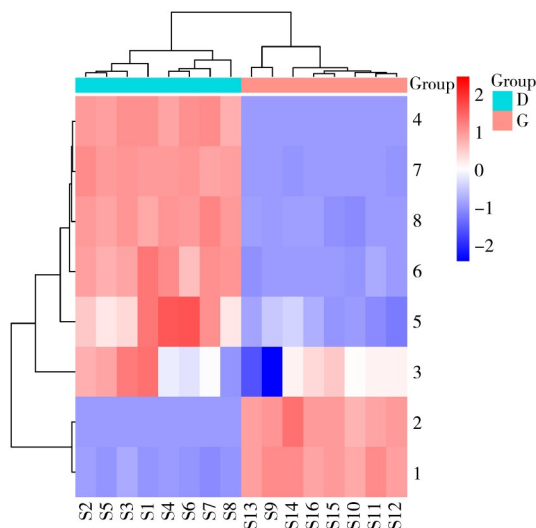


图3 16 批 TMSC 样品中 8 种成分的聚类分析
Fig. 3 Cluster analysis of 8 components in 16 samples of TMSC

糖苷、咖啡酸、天麻素和大黄素甲醚(图 5C), 对应 VIP 值依次为 1.074 62、1.073 57、1.072 52、1.072 15、1.068 95 和 1.067 13。通过置换检验对模型稳定性进行验证(图 5B), 结果显示 Q^2 回归线截距小于 0, 表明模型不存在过拟合, 具有良好的稳定性和预测性能。

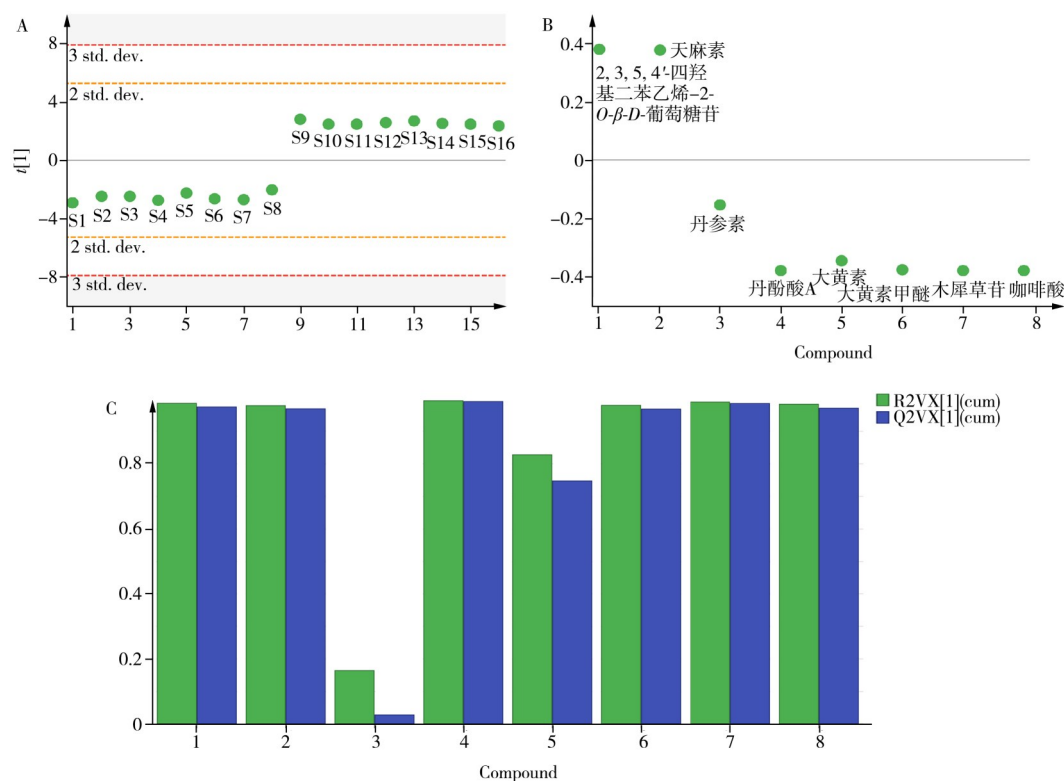


图 4 16 批样本的 PCA 分布散点图(A)、载荷图(B)与各成分贡献率(C)

Fig. 4 Distribution scatter plot(A), loading plot(B), and contribution rates of each component(C) of PCA results for 16 batches of samples

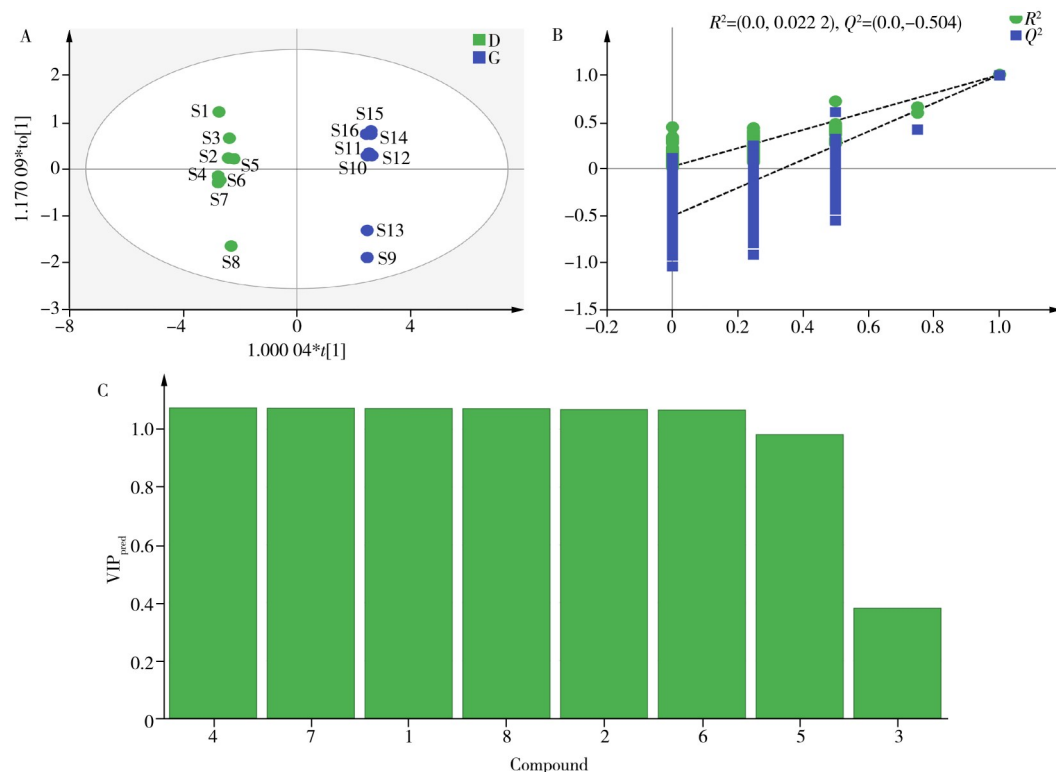


图 5 16 批样本的 OPLS-DA 分布散点得分图(A)、置换检验图(B)与 VIP 值(C)

Fig. 5 Distribution scatter scores plot(A), permutation test plot(B), and VIP values(C) of OPLS-DA results for 16 batches of samples

2.4 讨论

本研究采用 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS 技术对 TMSC 的化学成分进行研究,通过对色谱条件的优化,定性分析能力得到显著提升。与原方法相比^[24],超声提取时间延长至 30 min,分析时间延长至 60 min,并采用更为平缓的线性梯度洗脱,通过优化梯度程序,化合物鉴定数量明显增多。这说明延长梯度时间对于提升 TMSC 这类多组分中药样品的成分覆盖率具有显著效果,为全面阐明其药效物质基础提供了可靠的分析方法。

在定性分析方面, TMSC 鉴定的 82 个成分,包括黄酮类、酚类、有机酸类、苯酞类、蒽醌类及其他类化合物,其中黄酮类化合物具有调节代谢、抗氧化、抗炎和心血管保护等作用^[25-26],酚类化合物具有镇痛、镇静等神经保护作用^[27],可针对性缓解临床中伴随的神经源性疼痛、烦躁失眠、神志不宁等症状,与黄酮类成分形成功效互补,共同构成 TMSC 的药效基础。此外, TMSC 中含有的有机酸类、苯酞类、蒽醌类等成分,也为其整体药效的发挥提供了助力。有机酸类和蒽醌类成分多具有抗氧化、抗炎、心血管保护的药理作用^[28-30],可协同黄酮类、酚类成分增强抗炎、镇痛效果;苯酞类成分作为常见的活性成分,多具备改善脑部血液循环、保护神经细胞、镇静安神的功效,进一步强化了制剂的神经保护作用^[31]。各类成分协同作用,通过抗氧化、抗炎、神经保护、心血管保护、代谢调节等多重机制,共同体现出 TMSC 的临床治疗优势。

定量分析综合考虑处方组成、化学成分类型、药效活性特点、文献报道情况及 LC-MS 定性分析结果,选取 TMSC 中 8 个关键成分建立方法。相比以往 HPLC-UV 方法, UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS 一级精确质量定量方法不依赖对照品的紫外吸收特性,抗干扰能力明显提高,更适用于复杂基质中微量成分的检测^[32-33]。通过检测 2 个厂家 16 批 TMSC 的 8 个指标含量,发现 2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷和天麻素含量水平以 G 厂较高,丹酚酸 A、大黄素、大黄素甲醚、木犀草苷及咖啡酸含量则以 D 厂更高。丹参素在两厂样品中含量较为接近,说明不同厂家药品中 8 种指标成分含量存在差异。上述差异提示,原料来源、提取制备工艺及质量控制标准是造成不同厂家药品内在质量差异的主要原因。

在质量综合评价方面,本研究基于 16 批天麻首乌胶囊 8 个关键药效成分的定量数据,采用层次聚类、主成分分析与正交偏最小二乘判别分析等多元统计方法开展整体质量评价,结果显示,样品可按生产厂家清晰聚为 2 类,两类样品核心成分的含量特征呈相反趋势;主成分分析与聚类结果高度吻合,同一厂家批次间质量一致性良好;模型拟合与预测性能优异、无过拟合风险,最终筛选出 6 个导致质量差异的核心成分(丹酚酸 A、木犀草苷、2, 3, 5, 4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-葡萄糖苷、咖啡酸、天麻素、大黄素甲醚),可为该制剂质量标准完善与精准质控提供直接的数据支撑。

3 结 论

本研究基于高分辨质谱技术,实现了天麻首乌胶囊中多种化学成分的快速鉴定。同时构建了 TMSC 多指标定量分析与多元变量统计相结合的综合质量评价体系,对 8 个核心药效成分含量进行多元统计分析,既能区分不同厂家药品的内在质量差异,又能有效验证同一厂家不同批次间的质量稳定性,为 TMSC 的质量一致性评价、临床合理用药提供了坚实可靠的技术支撑与实验依据。

参考文献:

- [1] Zhang X P, Li S X. *Hunan J. Tradit. Chin. Med.* (章小萍, 李顺祥. 湖南中医杂志), **2006**, (2): 77-79.
- [2] Fu Y X, Meng X Y, Li M C, Hao Q, Xu T R. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* (付亚轩, 孟宪钰, 李明超, 郝倩, 徐天瑞. 中草药), **2020**, 51(21): 5622-5630.
- [3] Kang S R, Jia F F, Yang X Z, Chen C. *J. Chin. Med. Mater.* (康思锐, 贾凡凡, 杨筱舟, 陈琛. 中药材), **2026**, (1): 261-266.
- [4] Lu C, Qu S, Zhong Z, Luo H, Lei S S, Zhong H J, Su H, Wang Y, Chong C M. *Front. Pharmacol.*, **2022**, 13: 963327.
- [5] Lin R, Xiao J, Chen Y, Li X, Zhang P, Zhang R, Luo M. *J. Cell Mol. Med.*, **2025**, 29(15): e70772.
- [6] Mao Y K, Su J Z, Liu M P, Huang Z Y, Zhou S N. *Pharm. Clin. Chin. Mater. Med.* (毛禹康, 苏洁贞, 刘明平, 黄志云, 周赛妮. 中药药理与临床), **2015**, 31(4): 157-160.
- [7] Huang F, Zhang L, Cheng S, Zhang Z, Xiang Q, Xiao Z. *Phytomedicine*, **2025**, 149: 157539.

- [8] Ren H W, Wei J, Gao X M, Shi J W. *Drug Eval. Res.* (任红微, 魏静, 高秀梅, 石江伟. 药物评价研究), **2018**, 41(7): 1357-1362.
- [9] Xiang Y, Huang D, Lei C, Zhou Z Y, Qiu F, Liu T H, Shi J Y, Tan K M, Zeng H Y, Yi T, Wu D H, Zhang X L. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* (向韵, 黄丹, 雷昌, 周梓洋, 邱峰, 刘桐赫, 施佳仪, 谭开媚, 曾红雨, 易韬, 伍大华, 张秀丽. 中草药), **2024**, 55(14): 4771-4781.
- [10] Li Z B, Zheng Y Q. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* (李自波, 郑亚秋. 中草药), **2025**, 56(14): 5324-5332.
- [11] Zhang M H, Zhu T T, Jin L, Wang F S, Xu L, Kang S Q. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* (张明惠, 朱田田, 晋玲, 王富胜, 徐丽, 康舒淇. 中草药), **2022**, 53(19): 6187-6199.
- [12] Li J, Liu M, Liu Y, Deng Y, Yang X. *Chin. J. Immunol.* (李健, 刘明, 刘杨, 邓颖, 杨欣. 中国免疫学杂志), **2025**, 41(8): 1853-1858.
- [13] Dong T Y. *China Health Ind.* (董同云. 中国卫生产业), **2011**, 8(13): 74.
- [14] Zhong Y. *Chin. J. Hosp. Pharm.* (钟颖. 中国医院药学杂志), **2006**, (8): 965-967.
- [15] Ding Y N, Li Q F, Zhang Q R, Chen L. *J. Zunyi Med. Univ.* (丁雁南, 李群芳, 张倩茹, 陈灵. 遵义医学院学报), **2009**, 32(6): 602-604.
- [16] Wang Y, Zhang K, Niu C, Liu W, Jin H N, Wang Q. *Chin. J. Pharmacovigilance* (王燕, 张凯, 牛闯, 刘伟, 金海娜, 汪祺. 中国药物警戒), **2025**, 22(10): 1094-1099.
- [17] Yang X, Yan Y F, Li Q J, Yang L S, Pan X, Li L L, Hu X H, Chen R, Luo F L, Gao M, Yang X S. *Food Sci.* (杨修, 严艳芳, 李齐激, 杨礼寿, 潘雄, 李立郎, 胡薛豪, 陈瑞, 罗夫来, 高明, 杨小生. 食品科学), **2025**, 46(5): 226-235.
- [18] Lai L, Jiang Z Y, Feng Y P, Luo G A, Xie Y Y, Wang S M. *Acta Pharm. Sin.* (赖莉, 蒋正阳, 冯宇鹏, 罗国安, 谢媛媛, 王淑美. 药学学报), **2022**, 57(8): 2435-2444.
- [19] Xing Z G, Jia W Y, Li J, Ji L L, Xu H, Sun Y. *J. Tongji Univ.: Med. Sci.* (邢忠刚, 贾王雅, 李剑, 季莉莉, 徐红, 孙毅. 同济大学学报: 医学版), **2026**, 47(1): 15-25.
- [20] Wei X Y, Jiang N, Li Y Y, Zhang R, He J K. *Feed Res.* (韦茜尹, 江楠, 李悦悦, 张睿, 何家康. 饲料研究), **2026**, 49(7): 79-83.
- [21] Huang L J, Wang J, Kang Y, Hu J H, Han M S, Wang Z Z. *Drug Eval. Res.* (黄丽姣, 王佳, 康雨, 胡军华, 韩明书, 王振中. 药物评价研究), **2025**, 48(5): 1245-1256.
- [22] Dang Y N, Zhang X, Qian K, Dang Z Y, Shan N, Zhang X X, He J X, An L, Liu T T, Chen Y B. *J. Guangdong Pharm. Univ.* (党艳妮, 张鑫, 千珂, 党梓月, 单娜, 张笑笑, 贺敬霞, 安莉, 刘腾恬, 陈衍斌. 广东药科大学学报), **2025**, 41(6): 61-72.
- [23] Li B, Song H, Wang L L, Xu Y H, Tian Y X. *Ginseng Res.* (李冰, 宋欢, 王露露, 许永华, 田义新. 人参研究), **2022**, 34(6): 50-52.
- [24] Li Z L, Zuo L H, Sun Z, Yang Y T, Zhou P P, Gao L, Zhao L L, Zhang X, Zhang X J. *Chin. J. Hosp. Pharm.* (李卓伦, 左莉华, 孙志, 杨彦涛, 周珮珮, 高丽, 赵灵灵, 章贤, 张晓坚. 中国医院药学杂志), **2019**, 39(2): 120-126.
- [25] Huang M, Xie X, Yuan R, Xin Q, Ma S, Guo H, Miao Y, Hu C, Zhu Y, Cong W. *Pharmacol. Res.*, **2025**, 211: 107551.
- [26] Chen X G, Shu L M, Sui W W, Wang S W, Cui Y, Hu H M, Ye Y H. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* (陈兴光, 舒丽梅, 随伟红, 王姝雯, 崔阳, 胡慧明, 叶耀辉. 中草药), **2025**, 56(23): 8803-8815.
- [27] Liu X, Zhou H, Yang N, Yang L J, Zi Z Y, Han Y L, He J, Su L Y. *Phytomedicine*, **2025**, 145: 157019.
- [28] Tang X L, Liu J X, Li L. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Form.* (汤喜兰, 刘建勋, 李磊. 中国实验方剂学杂志), **2012**, 18(5): 243-246.
- [29] Zhao F X, Mai L Y, Xie Z, Wei J C, Chen Y. *Res. Zhuang Yao Ethnic Med.* (赵凤仙, 麦蓝尹, 谢臻, 魏江存, 陈勇. 壮瑶药研究), **2023**, (1): 152-154, 313.
- [30] Zeng Y, Liu X, Yi Q, Qiao G, Wang L, Chen L, Fan L, Li Y, Duan L, Huang L, Zhuang Q, Zhou Y, Xiong Y. *J. Ethnopharmacol.*, **2024**, 326: 117873.
- [31] Li Z Q, Liu R Q, Liu X J, Zheng Q, Zhang G S, Wang W Q, Hu P Y. *Chin. Tradit. Patent Med.* (李字棋, 刘日群, 刘小金, 郑琴, 张国松, 王文茜, 胡鹏翼. 中成药), **2024**, 46(1): 193-198.
- [32] Chen W C, Bi X L, Liu Q, Liu Y C, Lu W S, Xiao G L. *J. Instrum. Anal.* (陈婉纯, 毕晓黎, 刘权, 刘焰嫦, 卢文森, 肖观林. 分析测试学报), **2025**, 44(12): 2497-2506.
- [33] Wang Y F, Zhou L, Zuo L H, Shi Y Y, Feng X Q, Chen Q, Fan G Q, Chen J H, Lü X Y, Sun Z. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* (王一飞, 周霖, 左莉华, 师莹莹, 冯雪琼, 陈琪, 范国旗, 陈江河, 吕笑语, 孙志. 中草药), **2026**, 57(4): 1311-1324.

(责任编辑: 丁 岩)