

# 多成分定量分析结合化学模式识别与熵权-TOPSIS法的三子散质量评价<sup>Δ</sup>

李荣杰<sup>1\*</sup>, 张谦<sup>2,3</sup>, 张微<sup>2,3</sup>, 李鑫奎<sup>4</sup>, 胡玉霞<sup>2,3</sup>, 张梦迪<sup>2,3</sup>, 刘静<sup>2,3</sup>, 王芳<sup>2,3</sup>, 周枫叶<sup>1</sup>, 李君<sup>2,3#</sup>(1. 内蒙古医科大学附属医院药学部, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学新药筛选工程研究中心, 呼和浩特 010110; 3. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 4. 内蒙古医科大学计算机学院, 呼和浩特 010110)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)15-1846-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.15.05



**摘要** 目的 基于12种成分定量分析结合化学模式识别与熵权-逼近理想解排序(TOPSIS)法, 对不同批次三子散的质量进行综合评价。方法 采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法测定15批(编号S1~S15)三子散中12种成分(没食子酸乙酯、没食子酸、阿魏酸、柯里拉京、京尼平-1-*O*- $\beta$ -D-龙胆双糖苷、川楝素、栀子苷、咖啡酸、去乙酰车叶草苷酸甲酯、鞣花酸、芦丁、槲皮素)的含量, 然后对含量测定结果进行聚类分析(CA)、主成分分析(PCA)和正交偏最小二乘-判别分析(OPLS-DA), 并筛选三子散质量差异标志性成分。采用熵权法计算各指标成分的权重值, 并利用TOPSIS法对15批三子散的质量进行优劣排序。结果 12种成分的含量分别为13.494~24.292、2 069.608~3 188.100、1.410~3.616、1 065.030~2 630.584、1 404.704~1 838.078、101.640~354.268、9 193.720~14 777.854、1.240~5.060、1 480.028~5 541.990、4 261.422~5 607.438、107.560~195.512、2.226~4.192  $\mu\text{g/g}$ 。CA、PCA、OPLS-DA结果显示, 15批三子散可聚为2类, S3、S7、S10、S15聚为一类, 其余批次聚为一类; 栀子苷、槲皮素、咖啡酸和去乙酰车叶草苷酸甲酯的变量重要性投影值 $>1$ 且 $P<0.05$ , 是各批次三子散质量差异标志性成分。熵权-TOPSIS分析结果显示, 去乙酰车叶草苷酸甲酯的信息熵最小、权重最大; S3、S7、S10、S15样品的相对贴近程度在0.789~0.973之间, 而其余样品的相对贴近程度在0.054~0.172之间。结论 所建立的HPLC-MS/MS法可准确测定三子散中12种成分的含量; 去乙酰车叶草苷酸甲酯、栀子苷、槲皮素及咖啡酸是其质量差异标志性成分; S3、S7、S10、S15样品的整体质量优于其他批次样品, 栀子饮片的质量是保证该制剂质量一致性的关键。

**关键词** 三子散; 质量评价; 高效液相色谱-串联质谱; 化学模式识别; 熵权-TOPSIS法

## Quality evaluation of Sanzi powder based on quantitative analysis of multi-component combined with chemical pattern recognition and entropy weight-TOPSIS method

LI Rongjie<sup>1</sup>, ZHANG Qian<sup>2,3</sup>, ZHANG Wei<sup>2,3</sup>, LI Xinkui<sup>4</sup>, HU Yuxia<sup>2,3</sup>, ZHANG Mengdi<sup>2,3</sup>, LIU Jing<sup>2,3</sup>, WANG Fang<sup>2,3</sup>, ZHOU Fengye<sup>1</sup>, LI Jun<sup>2,3</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot 010110, China; 2. Inner Mongolia Medical University Research Center of New Pharmaceutical Screening, Hohhot 010110, China; 3. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 4. College of Computer Science, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To comprehensively evaluate the quality of Sanzi powder from different batches based on 12 components quantitative analysis combined with chemical pattern recognition and entropy weight-TOPSIS method. **METHODS** The contents of 12 components in 15 batches of Sanzi powder (No. S1-S15) were determined by HPLC-MS/MS, such as ethyl gallate, gallic acid, ferulic acid, corilagin, genipin-1-*O*- $\beta$ -D-gentiobioside, toosendanin, geniposide, caffeic acid, methyl deacetylated coumarinate, tannic acid, rutin, quercetin. Cluster analysis (CA), principal component analysis (PCA), and orthogonal partial least squares-discriminant analysis (OPLS-DA) were conducted on the assay results. Using variable importance projection (VIP) value $>1$  and  $P<0.05$  as the evaluation criteria, the quality differential markers in Sanzi powder were screened. The entropy weight method was used to calculate the weight value, and TOPSIS method was used to rank the quality of 15 batches of Sanzi powder from superior to inferior.

<sup>Δ</sup> 基金项目 国家自然科学基金项目(No. 82460822, No. 82360801); 内蒙古自治区自然科学基金项目(No. 2023QN08012, No. 2024QN08054); 内蒙古医科大学联合项目(No. YKD2023LH062, No. YKD2024LH005); 内蒙古医学科学院公立医院科研联合基金科技项目(No. 2024GLLH0329)

\* 第一作者 主管药师, 硕士。研究方向: 药事管理及中蒙药质量评价。E-mail: nmlj1987@163.com

# 通信作者 副研究员, 硕士。研究方向: 中蒙药药效物质研究。E-mail: nmg15547126231@sina.com

**RESULTS** The contents of the 12 components were 13.494-24.292, 2 069.608-3 188.100, 1.410-3.616, 1 065.030-2 630.584, 1 404.704-1 838.078, 101.640-354.268, 9 193.720-14 777.854, 1.240-5.060, 148.028-5 541.990, 4 261.422-5 607.438, 107.560-195.512, 2.226-4.192  $\mu\text{g/g}$ , respectively. The results of CA, PCA and OPLS-DA indicated that 15 batches of Sanzi powder could be clustered into two groups. Specifically, batches S3, S7, S10 and S15 were grouped into one category, and remaining batches were grouped into one category. VIP values of geniposide, quercetin, caffeic acid, and methyl deacetylated coumarinate were all greater than 1, with corresponding *P*-values less than 0.05. The results of the entropy weight-TOPSIS analysis revealed that methyl deacetylate exhibited the smallest information entropy and the highest weight. The relative closeness degrees of samples S3, S7, S10 and S15 ranged from 0.789 to 0.973, while the remaining samples ranged from 0.054 to 0.172. **CONCLUSIONS** The contents of 12 components in Sanzi powder could be determined accurately by using HPLC-MS/MS technology. Methyl deacetylated coumarinate, geniposide, quercetin and caffeic acid were identified as the quality differential markers. It was found that the overall quality of samples S3, S7, S10 and S15 were superior to that of other batches. Notably, the quality of Gardeniae Fructus decoction pieces emerges as a critical factor in ensuring the consistency of the preparation's quality.

**KEYWORDS** Sanzi powder; quality evaluation; HPLC-MS/MS; chemical pattern recognition; entropy weight-TOPSIS method

蒙药三子散由栀子、诃子及川楝子3味药材组成,现收载于2020年版《中国药典》(一部)。方中栀子可清血热,川楝子具清热、燥黄水作用,诃子可调和体素、解毒;诸药合用,共奏清热、凉血、解毒之功效,对温热、血热、新久热等病症效果显著,常与放血疗法配合用于高血压、高血脂等疾病的治疗<sup>[1-2]</sup>。

传统制剂实现现代化发展的前提是具备科学、合理的质量评价体系和不断创新、完善的质量评价模式,目前,2020年版《中国药典》(一部)中仅以三子散中栀子苷为指标对其进行质量控制<sup>[2]</sup>,难以反映该制剂的整体特性和内在品质。为了更为客观、系统地评价该制剂的质量,本课题组前期基于指纹图谱技术和化学模式识别分析筛选出三子散11种潜在的质量差异标志性成分,但经对照品指认,仅明确了柯里拉京、诃子酸及鞣花酸3种成分<sup>[3]</sup>,仅将这3种成分用于该制剂的质量评价尚存一定的片面性。熵权-逼近理想解排序(technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS)法既可规避主观赋权的随意性,又可提高评价结果的准确性,现已广泛应用于传统制剂质量差异标志性成分筛选及质量综合评价。因此,为完善前期研究不足,本研究结合2020年版《中国药典》(一部)记载的三子散处方中单味药材的质量控制指标<sup>[2]</sup>,并结合现有文献报道的方法<sup>[4-5]</sup>,选取栀子所含栀子苷、去乙酰车叶草苷酸甲酯和京尼平-1-*O*- $\beta$ -D-龙胆双糖苷,诃子所含柯里拉京、鞣花酸、没食子酸和没食子酸乙酯,川楝子所含川楝素以及3味药材的共有成分阿魏酸、芦丁、槲皮素和咖啡酸为指标,建立基于高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)技术的定量分析方法;再结合聚类分析(cluster analysis, CA)、主成分分析(principal component analysis, PCA)、正交偏最小二乘-判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA)筛选质量差异标志性成分,同时采用熵权-TOPSIS法对15批三子散质量进行优劣排序,旨在为三子散的质量控制提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有API35W型十万分之一电子天平、LC-MS 8045型三重四极杆液质联用仪(日本Shimadzu公司),BSA224S型万分之一天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],DS-7510DTH型数控超声波清洗器(上海生析超声仪器有限公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

对照品没食子酸乙酯(批号PS2066-0100)、去乙酰车叶草苷酸甲酯(批号PS2471-0020)、没食子酸(批号PU0918-0025)、柯里拉京(批号PS0265-0020)、阿魏酸(批号PS0772-0050)、京尼平-1-*O*- $\beta$ -D-龙胆双糖苷(批号PS2327-0020)均购自成都普思生物科技股份有限公司,纯度均大于98.0%;对照品川楝素(批号DC0018)、栀子苷(批号DZ0032)、鞣花酸(批号DR0004)、芦丁(批号DL0016)、槲皮素(批号DH0028)、木犀草素(批号DM0032)均购自成都德思特生物科技有限公司,纯度均大于98.0%;甲醇为色谱纯,甲酸为分析纯,水为屈臣氏蒸馏水。

栀子(共3批,产地为福建、江西、江西,批号分别为230501054、20190727、23022105)、诃子(共3批,产地为广西、广东、云南,批号分别为220325、211108、200911)、川楝子(共3批,产地均为四川,批号分别为20101810、210602CP613、20210624)饮片均购自内蒙古北域药业股份有限公司,经内蒙古医科大学药学院生药教研室渠弼教授鉴定均为真品。将上述9批饮片采用随机数表法并按处方比例进行随机组合,获得15批(编号S1~S15)三子散样品。

## 2 方法与结果

### 2.1 三子散中12种成分的含量测定

#### 2.1.1 色谱与质谱条件

采用Shim-pack GIST-HP C<sub>18</sub>(2.1 mm $\times$ 100 mm, 3  $\mu\text{m}$ )色谱柱,甲醇(A)-0.1%甲酸溶液(B)为流动相,进行梯度洗脱(0.01~0.20 min, 7%A $\rightarrow$ 16%A; 0.20~2.40

min, 16%A→24%A; 2.40~4.00 min, 24%A→43%A; 4.00~5.10 min, 43%A→65%A; 5.10~6.50 min, 65%A→75%A; 6.50~7.00 min, 75%A→95%A; 7.00~7.50 min, 95%A; 7.50~7.51 min, 95%A→5%A; 7.51~10.00 min, 5%A);进样量为3 μL;柱温为35 °C;流速为0.25 mL/min。

质谱所用离子源为电喷雾电离源(electrospray ionization, ESI),在负离子模式下进行检测,扫描方式为多重反应监测(multiple reaction monitoring, MRM);脱溶剂温度为526 °C;加热气流量为10 L/min;雾化气流量为3 L/min。12种成分的质谱参数见表1。

表1 12种成分的质谱参数

成分	保留时间/min	母离子 $m/z$	子离子 $m/z$	碰撞能量/eV
没食子酸乙酯	4.244	197.2	124.0	23
没食子酸	2.783	169.0	125.0	18
阿魏酸	4.481	193.0	134.0	18
柯里拉京	3.370	633.2	301.0	43
京尼平-1- $O$ - $\beta$ -D-龙胆双糖苷	3.439	549.1	225.2	15
川楝素	5.070	573.3	531.2	22
栀子苷	3.851	433.1	225.0	14
咖啡酸	3.938	179.2	135.1	17
去乙酰车叶草苷酸甲酯	3.000	403.1	241.1	10
鞣花酸	4.761	301.0	283.9	28
芦丁	4.522	609.2	301.0	34
槲皮素	5.056	301.0	151.0	24

### 2.1.2 对照品溶液的制备

精密称取没食子酸乙酯、没食子酸、阿魏酸、柯里拉京、京尼平-1- $O$ - $\beta$ -D-龙胆双糖苷、川楝素、栀子苷、咖啡酸、去乙酰车叶草苷酸甲酯、鞣花酸、芦丁、槲皮素对照品各适量,分别置于10 mL容量瓶中,加甲醇定容,制备上述成分质量浓度分别为770.00、323.00、688.00、489.00、461.00、404.00、379.00、464.00、431.00、353.00、565.00、329.00 μg/mL的单一对照品贮备液。分别精密量取上述单一对照品贮备液适量,置于同一10 mL容量瓶中,加甲醇定容,即得上述成分质量浓度分别为77.00、1 615.00、68.80、1 956.00、922.00、404.00、7 580.00、92.80、8 620.00、7 060.00、565.00、65.80 ng/mL的混合对照品溶液。

### 2.1.3 三子散供试品溶液的制备

取三子散(编号S1),研磨,过筛,精密称取0.50 g至50 mL锥形瓶中;加甲醇10 mL,称质量,超声(功率200 W,频率70 kHz)提取40 min,冷却至室温;再次称质量,加甲醇补足减失的质量,摇匀,稀释100倍,经0.22 μm滤膜过滤,即得供试品溶液。

### 2.1.4 空白对照溶液的制备

在不加入三子散的前提下,按“2.1.3”项下方法制备空白对照溶液。

### 2.1.5 专属性试验

取混合对照品溶液、供试品溶液及空白对照溶液各适量,按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录色

谱图。结果(图1)显示,空白对照溶液对测定无干扰,供试品溶液中12种待测成分与混合对照品溶液相应成分保留时间一致。

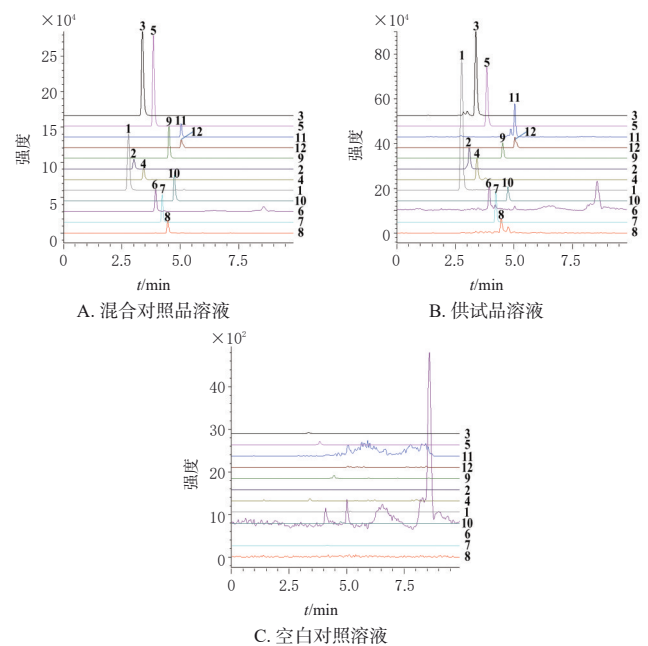


图1 12个成分的MRM色谱图  
1:没食子酸;2:去乙酰车叶草苷酸甲酯;3:柯里拉京;4:京尼平-1- $O$ - $\beta$ -D-龙胆双糖苷;5:栀子苷;6:咖啡酸;7:没食子酸乙酯;8:阿魏酸;9:芦丁;10:鞣花酸;11:槲皮素;12:川楝素。

图1 12个成分的MRM色谱图

### 2.1.6 线性关系考察

分别精密量取“2.1.2”项下混合对照品溶液0.01、0.10、0.20、0.40、0.60、1.00 mL至1 mL容量瓶中,以甲醇定容,即得系列混合对照品溶液;按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样分析,以各成分质量浓度( $X$ , ng/mL)为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性关系拟合,结果见表2。

表2 线性关系考察结果

成分	线性方程	$r$	线性范围/(ng/mL)
没食子酸乙酯	$Y=1.29 \times 10^4 X - 2.98 \times 10^2$	0.999 7	0.770~77.000
没食子酸	$Y=1.69 \times 10^3 X + 1.53 \times 10^4$	0.999 5	16.150~1 615.000
阿魏酸	$Y=1.64 \times 10^3 X + 2.60 \times 10^3$	0.999 0	0.688~68.800
柯里拉京	$Y=1.95 \times 10^3 X - 2.50 \times 10^2$	0.999 7	19.560~1 956.000
京尼平-1- $O$ - $\beta$ -D-龙胆双糖苷	$Y=5.19 \times 10^2 X - 87.00$	0.999 6	9.220~922.000
川楝素	$Y=8.15 \times 10^3 X - 3.03 \times 10^3$	0.999 1	4.040~404.000
栀子苷	$Y=3.94 \times 10^4 X + 5.25 \times 10^5$	0.999 1	75.800~7 580.000
咖啡酸	$Y=8.88 \times 10^2 X + 7.34 \times 10^3$	0.999 7	0.928~92.800
去乙酰车叶草苷酸甲酯	$Y=4.66 \times 10^4 X + 3.71 \times 10^5$	0.999 8	86.200~8 620.000
鞣花酸	$Y=1.28 \times 10^4 X + 1.01 \times 10^4$	0.999 2	70.600~7 060.000
芦丁	$Y=1.86 \times 10^3 X + 1.34 \times 10^4$	0.999 3	5.650~565.000
槲皮素	$Y=7.01 \times 10^3 X - 1.66 \times 10^3$	0.999 4	0.658~65.800

### 2.1.7 精密度试验

取“2.1.2”项下混合对照品溶液适量,以甲醇稀释50倍后按“2.1.1”项下条件连续进样6次,记录峰面积。结果显示,各成分峰面积的RSD为1.10%~2.62%( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

### 2.1.8 稳定性试验

精密称取三子散(编号S1)约0.50 g,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,于室温条件下分别放置0、3、6、9、12、18、24 h时按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积。结果显示,各成分峰面积的RSD为0.98%~2.88%( $n=7$ ),表明三子散供试品溶液在室温放置24 h内稳定性良好。

### 2.1.9 重复性试验

精密称取三子散(编号S1)0.50 g,平行6份,按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样分析,然后根据线性方程计算各成分含量。结果显示,没食子酸乙酯、没食子酸、阿魏酸、柯里拉京、京尼平-1-*O*- $\beta$ -D-龙胆双糖苷、川楝素、栀子苷、咖啡酸、去乙酰车叶草苷酸甲酯、鞣花酸、芦丁、槲皮素的平均含量依次为24.169、3 143.461、2.034、2 628.424、1 593.290、100.997、9 772.836、1.519、1 584.003、5 557.145、108.369、3.241  $\mu\text{g/g}$ ,RSD为0.77%~2.81%( $n=6$ ),表明该方法重复性良好。

### 2.1.10 加样回收率试验

精密称取已知各成分含量的三子散(编号S1)6份,每份约0.25 g,分别按近似1:1含量加入混合对照品溶液1 mL(精密移取“2.1.2”项下0.080 mL没食子酸乙酯、0.008 mL阿魏酸、0.600 mL川楝素、0.010 mL咖啡酸、0.450 mL芦丁、0.025 mL槲皮素各单一对照品储备液适量置于10 mL容量瓶中,另于上述同一容量瓶中加入没食子酸7.64 mg、柯里拉京6.24 mg、京尼平-1-*O*- $\beta$ -D-龙胆双糖苷3.98 mg、栀子苷24.11 mg、去乙酰车叶草苷酸甲酯3.88 mg、鞣花酸3.78 mg,即得),按“2.1.3”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录峰面积并计算加样回收率。结果显示,各成分的平均加样回收率为98.86%~102.14%,RSD为0.42%~2.94%( $n=6$ ),表明该方法的准确度良好。

### 2.1.11 含量测定

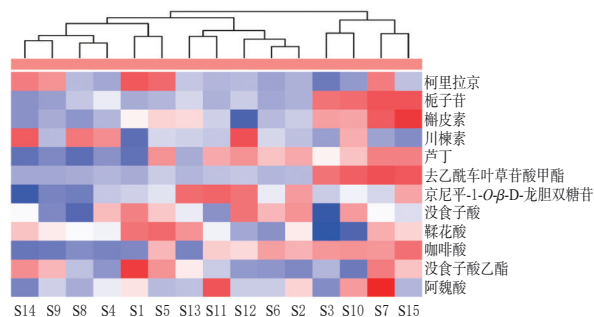
取15批三子散各适量,每批称样3份,按“2.1.3”项

下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱与质谱条件进样测定,计算各成分平均含量,结果见表3。

## 2.2 化学模式识别分析

### 2.2.1 CA

以15批三子散中12种成分的平均含量为变量,采用微生信在线平台对其进行聚类分析,聚类参数设置为complete,距离度量参数设置为Euclidean<sup>[6]</sup>,回调函数参数设置为pheatmap。结果(图2)显示,15批三子散被聚为2类,其中,S3、S7、S10、S15聚为一类,S1~S2、S4~S6、S8~S9、S11~S14聚为一类,提示各样品间的质量存在一定差异。



注:图中方块由蓝色至红色表明成分含量越来越高。

图2 15批三子散的聚类热图分析

### 2.2.2 PCA和OPLS-DA

采用SIMCA 14.1软件对15批三子散中12种成分的平均含量进行无监督的PCA,数据经自动归一化后得PCA得分图(图3),与CA结果一致:S3、S7、S10、S15样品与其他批样品具有一定的离散性,且S2、S6、S11~S12样品与S1、S4~S5、S8~S9、S13~S14样品亦表现出一定离散趋势。为降低组内干扰以更好地体现组内差异,本研究进一步构建了有监督模式的OPLS-DA模型,所建监督模型 $R^2X=0.694$ 、 $R^2Y=0.985$ 、 $Q^2=0.961$ ,各参数均大于0.5,表明该模型稳定可靠且具有良好的预测能力<sup>[7-8]</sup>。由图4可知,OPLS-DA结果与CA、PCA结果相一致,且分类更为明显。为防止因上述模型过拟合

表3 15批三子散中12种成分的含量测定结果( $\mu\text{g/g}$ )

批次	没食子酸乙酯	没食子酸	阿魏酸	柯里拉京	京尼平-1- <i>O</i> - $\beta$ -D-龙胆双糖苷	川楝素	栀子苷	咖啡酸	去乙酰车叶草苷酸甲酯	鞣花酸	芦丁	槲皮素
S1	24.292	3 141.212	2.200	2 630.584	1 595.890	101.640	9 770.718	1.544	1 581.054	5 558.186	109.830	3.106
S2	13.914	3 074.596	2.294	1 402.674	1 751.364	175.868	9 916.754	3.936	1 843.074	5 108.210	180.754	2.862
S3	15.716	2 069.608	1.486	1 065.030	1 590.404	146.514	13 986.052	4.420	4 791.910	4 261.422	157.378	3.516
S4	14.500	2 915.944	2.038	1 355.708	1 582.546	295.790	10 917.234	1.498	1 786.536	5 032.154	121.502	2.766
S5	20.790	2 878.778	1.786	2 542.858	1 615.294	191.758	9 961.480	3.866	2 055.422	5 607.438	188.706	3.252
S6	14.556	2 926.900	1.868	1 319.488	1 621.462	192.350	9 670.944	4.224	1 747.242	4 686.690	171.444	2.780
S7	21.656	2 733.622	3.616	2 408.390	1 606.748	149.668	14 777.854	4.428	5 541.990	5 307.528	195.512	3.960
S8	15.968	2 246.072	1.684	1 459.448	1 488.382	314.324	10 351.842	1.596	1 601.132	5 050.732	107.560	2.570
S9	19.528	2 372.534	1.918	2 273.500	1 496.194	171.048	9 439.938	1.334	1 480.028	5 098.148	118.308	2.716
S10	13.494	3 039.692	2.622	1 265.944	1 628.946	266.784	14 154.972	4.460	5 177.624	4 479.594	171.824	3.498
S11	16.288	2 414.698	3.136	1 438.010	1 838.078	177.228	9 919.604	3.594	1 928.590	5 028.968	180.096	2.892
S12	14.694	3 188.100	1.872	1 453.512	1 813.994	354.268	10 463.430	3.442	1 994.792	4 779.490	189.896	2.226
S13	18.006	2 691.320	1.822	1 515.244	1 824.428	186.758	10 609.408	1.434	1 738.138	5 418.828	131.870	3.214
S14	20.962	2 735.518	1.410	2 410.822	1 404.704	342.594	9 193.720	1.240	1 504.482	5 223.246	110.146	2.534
S15	19.082	2 655.578	1.752	1 490.224	1 740.548	129.734	14 775.808	5.060	5 309.856	5 172.470	195.190	4.192

而出现假阳性结果,本研究通过随机排列200次置换检验对OPLS-DA模型进行验证,结果显示, $Q^2$ 均在 $R^2$ 之下,同时 $Q^2$ 拟合回归线与Y轴的截距为-0.947,小于0,表明该模型未表现出过拟合情况。

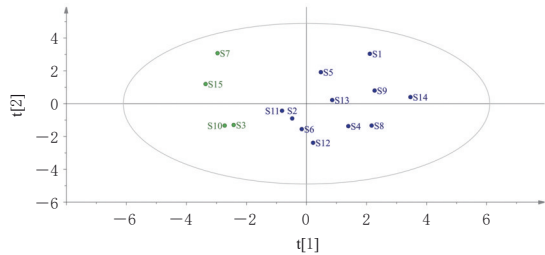


图3 15批三子散样品的PCA得分图

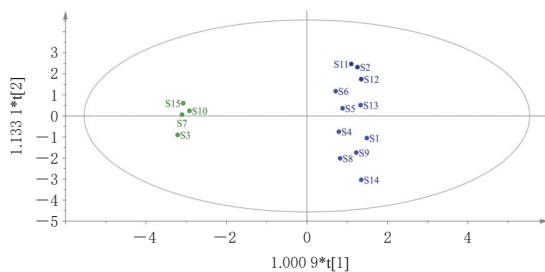


图4 15批三子散样品的OPLS-DA得分图

以变量重要性投影(variable importance projection, VIP)值 $>1$ 且 $P<0.05$ 为评价标准<sup>[9-10]</sup>,筛选引起不同批次三子散样品产生质量差异的标志性成分。结果(图5)显示,去乙酰车叶草苷酸甲酯(VIP值=1.503)、栀子苷(VIP值=1.483)、槲皮素(VIP值=1.309)、咖啡酸(VIP值=1.164)4种成分的VIP值 $>1$ 且 $P<0.05$ ,推断该4个成分可能是15批三子散产生质量差异的标志性成分。

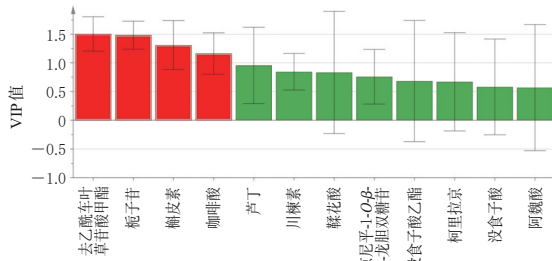


图5 15批三子散样品中12个成分的VIP图

## 2.3 熵权-TOPSIS分析

### 2.3.1 熵权法计算权重

2020年版《中国药典》(一部)规定:每1g三子散所含栀子苷含量不低于5.4mg,但未设置上限。本研究中15批三子散样品所含栀子苷含量在9.194~14.778mg之间,均符合药典要求;其他指标的含药典未作限定,本研究中均以越大越优计。

设样品数量为A,以每个样品项下B种成分的含量测定结果作为评价指标,构建三子散质量评价矩阵 $x_{ij}$ ( $i=1,2,\dots,A;j=1,2,\dots,B$ ;其中 $A=15,B=12$ )。由于12个评价指标结果均为正向指标,因此,本研究根据极

大值指标的正向化公式 $M_{ij} = \frac{x_{ij} - \min(x_j)}{\max(x_j) - \min(x_j)}$ ,对15批三子散的12种成分含量测定结果进行正向化及非负平移处理,获得矩阵 $M'_{ij}$ ,再根据 $N_{ij} = \frac{M'_{ij}}{\sum_{i=1}^A M'_{ij}}$ 、 $E_j =$

$$-\frac{1}{\ln B} \sum_{i=1}^B N_{ij} \ln N_{ij}, W_i = \frac{1 - E_j}{\sum_{i=1}^A (1 - E_j)}$$

计算信息熵( $E_j$ )和权重( $W_i$ )。其中, $E_j$ 反映了评价指标的离散趋势,其值越小,表明评价指标的离散性越大、 $W_i$ 越大<sup>[11-12]</sup>。结果(表4)显示,去乙酰车叶草苷酸甲酯的 $E_j$ 最小、 $W_i$ 最大,表明其在综合质量评价中的重要性最强。

表4 12种成分的 $E_j$ 和 $W_i$ 计算结果

成分	$E_j$	$W_i$	成分	$E_j$	$W_i$
柯里拉京	0.983 9	0.090 2	京尼平-1-O-β-D-龙胆双糖苷	0.998 9	0.006 0
栀子苷	0.994 4	0.031 6	没食子酸	0.997 3	0.015 0
槲皮素	0.994 8	0.029 4	鞣花酸	0.999 0	0.005 4
川楝素	0.976 2	0.133 4	咖啡酸	0.959 4	0.227 9
芦丁	0.991 2	0.049 5	没食子酸乙酯	0.994 0	0.033 9
去乙酰车叶草苷酸甲酯	0.945 8	0.303 8	阿魏酸	0.986 8	0.073 9

### 2.3.2 TOPSIS法计算相对贴近程度

将“2.3.1”项下 $M'_{ij}$ 矩阵按公式 $Q_{ij} = M'_{ij} \times W_i$ 构建加权矩阵,按公式 $Q_j^+ = \max(Q_{ij})$ 或 $Q_j^- = \min(Q_{ij})$ 确定 $Q_{ij}$ 矩阵的正理想解( $Q_j^+$ )和负理想解( $Q_j^-$ ),再按公式 $D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^B (Q_{ij} - Q_j^+)^2}$ 、 $D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^B (Q_{ij} - Q_j^-)^2}$ 计算评价指标的正理想解距离( $D_i^+$ )、负理想解距离( $D_i^-$ ),按公式 $C_i = \frac{D_i^-}{(D_i^+ + D_i^-)}$ 计算评价指标与理想解的相对贴近程度( $C_i$ ),并根据 $C_i$ 值的大小对15批三子散样品进行质量排序, $C_i$ 值越大表明样品质量越优<sup>[13-14]</sup>。结果(表5)显示,S3、S7、S10、S15样品的 $C_i$ 值在0.789~0.973之间,而S1~S2、S4~S6、S8~S9、S11~S14样品的 $C_i$ 值在0.054~0.172之间,表明S3、S7、S10、S15样品的整体质量优于其他批次样品。

表5 15批三子散的质量评价排序结果

批次	$D_i^+$	$D_i^-$	$C_i$	$C_i$ 排序
S1	1 213.972	146.703	0.108	8
S2	1 139.646	118.217	0.094	9
S3	271.264	1 017.338	0.789	4
S4	1 153.021	114.764	0.091	11
S5	1 070.184	221.957	0.172	5
S6	1 170.106	87.591	0.070	14
S7	34.618	1 252.327	0.973	1
S8	1 209.910	69.193	0.054	15
S9	1 246.025	109.854	0.081	12
S10	167.233	1 134.492	0.872	3
S11	1 113.778	142.786	0.114	7
S12	1 091.240	169.513	0.134	6
S13	1 167.493	100.292	0.079	13
S14	1 239.212	126.292	0.092	10
S15	128.523	1 177.289	0.902	2

### 3 讨论

#### 3.1 定量指标选择及质谱条件优化

蒙药复方作为民族医药的重要组成部分,以鲜明的民族特色、独特的主治功效,在许多临床复杂疾病的治疗过程中发挥着重要作用。但蒙药复方由多味饮片构成,其所含成分含量受各饮片产地、生长环境等诸多因素影响较大,建立多指标综合质量评价体系是提高蒙药复方质量的关键。本文结合2020年版《中国药典》(一部)<sup>[2]</sup>及相关文献<sup>[4-5]</sup>选取了方中所含没食子酸乙酯、没食子酸、阿魏酸、柯里拉京、京尼平-1-*O*- $\beta$ -D-龙胆双糖苷、川楝素、栀子苷、咖啡酸、去乙酰车叶草苷酸甲酯、鞣花酸、芦丁、槲皮素作为定量指标对三子散进行质量评价。各待测成分结构、理化性质等差异可能会导致其离子模式的不同,为保证定量结果的可靠性与准确性,本研究前期对各成分进行了全扫描,证实各成分在负离子模式下离子化较为完全,并通过系统自动优化程序获得各成分最优质谱分析参数。

#### 3.2 化学模式识别与熵权-TOPSIS联合分析

由定量分析结果可知,15批三子散中12种成分的平均含量相差较大,为客观、全面地阐明质量差异来源,本研究对12种成分的平均含量进行了化学模式识别分析。由CA、PCA及OPLS-DA结果可知,S3、S7、S10、S15样品与其他批次样品存在明显的离散性。以VIP值 $>1$ 且 $P<0.05$ 筛选差异标志性成分发现,去乙酰车叶草苷酸甲酯、栀子苷、槲皮素及咖啡酸可能是各样品质量差异的标志性成分。为更好地控制三子散的质量,笔者建议现行质量控制标准中可考虑将去乙酰车叶草苷酸甲酯、槲皮素及咖啡酸的含量也作为质控指标加以限定。通过熵权-TOPSIS法对不同批次三子散样品质量优劣进行综合评价发现,S3、S7、S10、S15样品的 $C_i$ 值在0.789~0.973之间,远大于其他批次,且熵权-TOPSIS分析结果与CA、PCA及OPLS-DA结果相一致,提示上述4批样品质量较优。进一步分析发现,S3、S7、S10、S15样品中栀子饮片均来源于福建,其他批次样品中栀子饮片均来源于江西。江西作为栀子道地产区,其所产栀子以“色泽鲜亮、香气浓郁”著称,而福建虽非栀子传统道地产区,但近年来因气候适应性强,亦发展成为栀子重要产区(尤其福鼎、莆田等地)<sup>[15-16]</sup>。另外, $W_i$ 值最大的去乙酰车叶草苷酸甲酯亦来源于栀子饮片,故笔者建议在三子散的生产过程中关注栀子饮片所含栀子苷的同时,也进一步关注去乙酰车叶草苷酸甲酯的含量,这对保障该制剂整体质量的一致性至关重要。

综上所述,本研究采用HPLC-MS/MS技术建立的三子散12种成分含量测定方法快速、简便;去乙酰车叶草苷酸甲酯、栀子苷、槲皮素及咖啡酸可能是导致三子散批次间产生质量差异的标志性成分;S3、S7、S10、S15

样品的整体质量优于其他批次样品,栀子饮片的质量是保证该制剂质量一致性的关键。

#### 参考文献

- [1] 卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准:蒙药分册[M]. 呼和浩特:内蒙古科学技术出版社, 1998:58.
- [2] 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, 2020:512.
- [3] 李君,李荣杰,周枫叶,等. 蒙药三子散质量评价研究:指纹图谱、化学模式识别和多成分分析[J]. 中国药房, 2025,36(4):414-420.
- [4] 周枫叶,李君,张谦,等. 基于定性、定量及化学模式识别分析的蒙药森登-4质量评价[J]. 中国药房, 2025,36(9):1040-1045.
- [5] 李君,胡玉霞,张梦迪,等. 蒙药三子散醇提物化学成分的HPLC-Q-Exactive-MS快速分析与鉴定[J]. 中国药房, 2022,33(11):1348-1354.
- [6] 崔小敏,董明芝,张红,等. 基于UHPLC-Q-exactive orbitrap MS和化学计量学分析的芪龙壮儿口服液质量评价研究[J]. 药学学报, 2023,58(6):1655-1662.
- [7] 李君,周枫叶,张曼玲,等. 基于指纹图谱和化学模式识别分析的蒙药森登-4质量评价研究[J]. 中国医院药学杂志, 2024,44(21):2447-2453,2491.
- [8] 李君,张谦,王跃武,等. 基于HPLC-MS/MS和化学模式识别分析的蒙药那如-3味丸质量评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024,44(11):1277-1284.
- [9] 何小芳,王欣,李及,等. 基于15种成分定量结合化学模式识别及TOPSIS分析的三黄片质量评价[J]. 中草药, 2024,55(24):8379-8391.
- [10] 赵伟,陈树和,闫斌,等. 基于指纹图谱结合化学模式识别的精英颗粒质量评价[J]. 中国药房, 2025,36(3):300-305.
- [11] 田芳,张英,吴孟华,等. HPLC特征图谱结合多模式识别及熵权TOPSIS法不同基原蒲黄药材质量评价[J]. 中草药, 2025,56(4):1377-1384.
- [12] 雷蓉,杨建玲,周亚楠,等. 基于麦冬多指标成分定量结合偏最小二乘法-判别分析、熵权-TOPSIS法评价参麦颗粒质量[J]. 中草药, 2025,56(2):467-475.
- [13] 张煜炯,罗益远,孙崇鲁,等. 基于UPLC-QTRAP-MS/MS和多元统计分析评价不同干燥方式对乌药叶成分的影响[J]. 中国现代应用药学, 2025,42(3):377-384.
- [14] 李雅静,王胜超,朱建光,等. 基于熵权TOPSIS法和灰色关联度分析的曼地亚红豆杉质量评价[J]. 中药材, 2024,47(11):2783-2791.
- [15] 刘方舟,杨阳,张一颖,等. 栀子药材道地性系统评价与分析[J]. 中国现代中药, 2018,20(11):1330-1339.
- [16] 李明利,赵佳琛,金艳,等. 经典名方中栀子的本草考证[J]. 中国现代中药, 2020,22(8):1287-1302.

(收稿日期:2025-03-18 修回日期:2025-07-01)

(编辑:唐晓莲)