

# 酒五味子的指纹图谱建立及化学模式识别分析<sup>Δ</sup>

李慧峰<sup>1\*</sup>, 田凡玉<sup>1</sup>, 孟 霜<sup>2</sup>, 孔祥鹏<sup>1</sup>, 王 兵<sup>1</sup>, 裴妙荣<sup>1#</sup> (1. 山西中医药大学中药与食品工程学院/山西省现代中药工程实验室, 山西 晋中 030619; 2. 山西省中西医结合医院中心实验室, 太原 030013)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3008-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.11



**摘要** 目的:建立酒五味子的指纹图谱,并进行聚类分析和主成分分析。方法:采用高效液相色谱(HPLC)法。以Diamonsil C<sub>18</sub>(2)为色谱柱,以甲醇-水为流动相进行梯度洗脱,检测波长为250 nm,流速为1 mL/min,柱温为30 ℃,进样量为10 μL。以五味子醇甲为参照峰,采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》绘制15批酒五味子饮片样品的HPLC指纹图谱并进行相似度评价,确定共有峰。采用SPSS 22.0软件进行聚类分析、主成分分析。结果:15批酒五味子饮片样品共有20个共有峰,相似度为0.983~0.999;共指认出其中8个共有峰,分别为5-羟甲基糠醛、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素。聚类分析结果显示,15批酒五味子饮片可聚为4类,其中S1~S4、S14聚为一类,S9~S11聚为一类,S5、S7~S8、S12~S13聚为一类,S6、S15聚为一类。主成分分析结果显示,前4个主成分的累计方差贡献率为85.381%,分类结果与聚类分析结果基本一致。与生五味子比较,酒制后的五味子中新增了5-羟甲基糠醛,且含量较高,而其余色谱峰未见明显差异。结论:所建HPLC指纹图谱简便、易行,结合聚类分析和主成分分析可用于酒五味子饮片的质量控制。

**关键词** 酒五味子;高效液相色谱法;指纹图谱;聚类分析;主成分分析

## Establishment of HPLC Fingerprint of Wine-processed *Schisandra chinensis* and Analysis of Chemical Pattern Recognition

LI Huifeng<sup>1</sup>, TIAN Fanyu<sup>1</sup>, MENG Shuang<sup>2</sup>, KONG Xiangpeng<sup>1</sup>, WANG Bing<sup>1</sup>, PEI Miaorong<sup>1</sup> (1. College of Chinese Medicine and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine/Shanxi Modern Chinese Medicine Engineering Laboratory, Shanxi Jinzhong 030619, China; 2. Central Laboratory, Shanxi Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Taiyuan 030013, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the fingerprint of wine-processed *Schisandra chinensis*, and to conduct cluster analysis and principal component analysis. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Diamonsil C<sub>18</sub>(2) column with mobile phased consisted of methanol-water (gradient elution) at the flow rate of 1 mL/min. The detection wavelength was set at 250 nm, and the column temperature was 30 ℃; the injection volume was 10 μL. With schisandrol A as the reference peak, HPLC fingerprints of 15 batches of samples were drawn and their similarity were evaluated with *Similarity Evaluation System of TCM Chromatographic Fingerprint* (2012 edition). The common peaks were determined. Cluster analysis and principal component analysis were performed by using SPSS 22.0 statistical software. RESULTS: There were 20 common peaks in 15 batches of samples, and the similarities were 0.983-0.999; a total of 8 common peaks were identified, namely 5-hydroxymethyl furfural, schisandrol A, schisandrol B, schisantherin A, schisantherin B, deoxyschizandrin,  $\gamma$ -schizandrin, pseudo- $\gamma$ -schizandrin. The results of cluster analysis showed that 15 batches of wine-processed *S. chinensis* could be clustered into 4 categories. Among them, S1-S4 and S14 were clustered into one category, S9-S11 were clustered into one category, S5, S7-S8, S12-S13 were clustered into one category, and S6 and S15 were clustered into one category. The results of principal component analysis showed that the cumulative variance contribution rate of first four principal components was 85.381%; the classification results were basically consistent with the results of cluster analysis. Compared with *S. chinensis*, 5-hydroxymethyl furfural was newly found in *S. chinensis* after wine-processing, with high content; but there was no significant difference in the other chromatographic peaks. CONCLUSIONS: The established HPLC fingerprint is simple and easy to operate, combined with cluster analysis and principal component analysis, can be used for quality control of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces.

**KEYWORDS** Wine-processed *Schisandra chinensis*; HPLC; Fingerprint; Cluster analysis; Principal component analysis

<sup>Δ</sup> 基金项目:山西省重点研发计划重点项目(No.201603D31140-10);山西省实验动物专项资金项目(No.2015K06);山西省中药材、中药饮片地方标准研究项目(No.2014004B)

\* 讲师,硕士。研究方向:中药药效物质及质量控制。电话:0351-3179979。E-mail:lihuifeng2046@163.com

# 通信作者:教授,硕士。研究方向:中药复方化学及新产品开发。电话:0351-3179979。E-mail:peimr602@163.com

酒五味子为五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 经黄酒蒸制而成的炮制加工品,最早记载于宋代《圣济总录》,曰“用酒三升浸三日取出焙干”<sup>[1]</sup>。五味子酒制旨在借酒行药势,增强其滋肾功效<sup>[2-3]</sup>。有研究指出,五味子主要含有木脂素类、三萜类、有机酸类、多糖

类及挥发油等成分,其中五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素、五味子醇甲、五味子醇乙和五味子酯甲等木脂素类化合物为其主要活性成分<sup>[1]</sup>,具有改善心肌缺血/再灌注引起的心肌损伤、心肌肥大、心肌氧化损伤和保肝护肝、调节中枢、增强免疫、改善肾功能、抗菌抑菌等作用<sup>[6]</sup>。目前,关于生五味子的指纹图谱研究较多<sup>[6-7]</sup>,也有通过建立指纹图谱区分南、北五味子并比较两者化学成分的研究<sup>[8]</sup>;而关于酒五味子的研究则主要集中在补肾功效评价、酒制前后木脂素类成分含量变化等方面<sup>[9-11]</sup>。酒五味子饮片在临床及成方制剂中多有应用,如2020年版《中国药典》(一部)收载的人参养荣丸、健脑丸等<sup>[12]</sup>。酒五味子饮片虽被收载于《山东省中药饮片炮制规范(2012年版)》<sup>[13]</sup>和《安徽省中药饮片炮制规范(2019年版)》<sup>[14]</sup>中,但并未有指纹图谱的规定。因此,基于指纹图谱的质量控制研究有限,使得酒五味子饮片的整体质量无法得到全面评价,五味子酒制前后的成分差异未能被完全阐明,制约了酒五味子炮制机制及药效作用的深入研究。

中药指纹图谱具有重现性好、专属性强、稳定性好的特点,可全面系统地表征中药化学成分的特征<sup>[15]</sup>。化学模式识别分析能鉴别药材样品之间的差异,综合评估中药的质量<sup>[16-17]</sup>。基于此,本研究建立了酒五味子的高效液相色谱(HPLC)指纹图谱,并结合聚类分析、主成分分析等对其质量进行评价,旨在为酒五味子的质量控制提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有2695型HPLC仪及配备的2998型二极管阵列检测器、Empower 2色谱工作站(美国Waters公司),AB135-S型十万分之一电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],FA2104型万分之一电子分析天平(上海精密科学仪器有限公司),SB-5200 DTDN型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司)等。

### 1.2 主要药品与试剂

5-羟甲基糠醛对照品(批号111626-202013)、五味子醇甲对照品(批号110857-201815)、五味子酯甲对照品(批号111529-201706)均购自中国食品药品检定研究院,纯度均大于95%;五味子酯乙对照品(批号58546-55-7,纯度97.2%)购自上海诗丹德标准技术服务有限公司;五味子醇乙对照品(批号151113)、五味子甲素对照品(批号131111)、五味子乙素对照品(批号151113)、五味子丙素对照品(批号140617)均购自成都普菲德生物技术有限公司,纯度均大于98%;甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

15批五味子药材(编号Y1~Y15)均购自河北省某药材市场、山西省某中药饮片公司或北京同仁堂药店,经山西中医药大学中药鉴定教研室裴香萍副教授鉴定

均为木兰科植物五味子*S. chinensis*(Turcz.)Baill.的干燥成熟果实。根据本课题组前期所得最优酒制工艺进行炮制:取净五味子药材1 kg,加黄酒200 g,拌匀,闷润30 min,置于罐或适宜容器内,密闭,隔水加热,蒸约2 h至酒尽,待药材颜色变黑时,取出,于60℃下干燥,即得酒五味子饮片(共15批,编号依次为S1~S15)。15批五味子药材来源信息见表1。

表1 15批五味子药材来源信息

Tab 1 Sample source of 15 batches of *S. chinensis*

| 药材编号 | 产地   | 批号       | 药材编号 | 产地     | 批号       |
|------|------|----------|------|--------|----------|
| Y1   | 河北承德 | 20191110 | Y9   | 黑龙江庆安  | 20191215 |
| Y2   | 河北遵化 | 20191112 | Y10  | 黑龙江牡丹江 | 20191220 |
| Y3   | 河北保定 | 20190910 | Y11  | 黑龙江牡丹江 | 20191210 |
| Y4   | 河北承德 | 20190918 | Y12  | 吉林长白山  | 20190311 |
| Y5   | 吉林白山 | 20191010 | Y13  | 吉林通化   | 20190908 |
| Y6   | 辽宁抚顺 | 20190401 | Y14  | 河北迁西   | 20191030 |
| Y7   | 吉林通化 | 20191006 | Y15  | 辽宁本溪   | 20191202 |
| Y8   | 吉林白山 | 20190920 |      |        |          |

## 2 方法与结果

### 2.1 指纹图谱的建立

2.1.1 色谱条件 以Diamondsil C<sub>18</sub>(2)(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱,以甲醇(A)-水(B)为流动相进行梯度洗脱(0~8 min, 5% A→10% A; 8~25 min, 10% A→60% A; 25~55 min, 60% A→68% A; 55~64 min, 68% A→70% A; 64~90 min, 70% A→80% A; 90~93 min, 80% A; 93~94 min, 80% A→5% A);检测波长为250 nm;流速为1 mL/min;柱温为30℃;进样量为10 μL。

2.1.2 供试品溶液的制备 取酒五味子饮片粉末(过四号筛,下同)约1 g,精密称定,置于25 mL锥形瓶中,精密加入甲醇25 mL,称定质量,超声(功率250 W,频率40 kHz,下同)处理30 min,放冷,再次称定质量,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,即得供试品溶液。

2.1.3 混合对照品溶液的制备 分别取5-羟甲基糠醛、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子甲素、五味子乙素、五味子丙素对照品0.98、3.44、0.91、1.24、1.03、0.71、0.93、0.38 mg,置于10 mL量瓶中,加甲醇适量,超声使其完全溶解,冷却,用甲醇定容,经0.45 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得混合对照品溶液。

2.1.4 精密度试验 取“2.1.2”项下供试品溶液(编号S1),按“2.1.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录色谱图,以五味子醇甲为参照峰,计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示,20个共有峰相对保留时间的RSD为0.03%~0.96%(n=6),相对峰面积的RSD为0.95%~2.00%(n=6),表明方法精密度良好。

2.1.5 稳定性试验 取“2.1.2”项下供试品溶液(编号S1),分别于室温下放置0、3、6、9、12、15 h时按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,以五味子醇甲为参照峰,计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结

果显示,20个共有峰相对保留时间的RSD为0.02%~0.97%( $n=6$ ),相对峰面积的RSD为0.59%~1.99%( $n=6$ ),表明供试品溶液于室温下放置15h内稳定性良好。

2.1.6 重复性试验 取酒五味子饮片(编号S1)粉末,共6份,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图,以五味子醇甲为参照峰,计算各共有峰的相对保留时间和相对峰面积。结果显示,20个共有峰相对保留时间的RSD为0.02%~0.56%( $n=6$ ),相对峰面积的RSD为0.89%~2.06%( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

2.1.7 指纹图谱的建立及对照指纹图谱的生成 取15批酒五味子饮片粉末,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》对所得酒五味子的色谱图进行分析,以分离度较好的S1为参照图谱,采用中位数法生成叠加指纹图谱和对照指纹图谱。结果显示,15批酒五味子饮片共有20个共有峰。酒五味子饮片的HPLC叠加指纹图谱见图1,对照指纹图谱见图2。

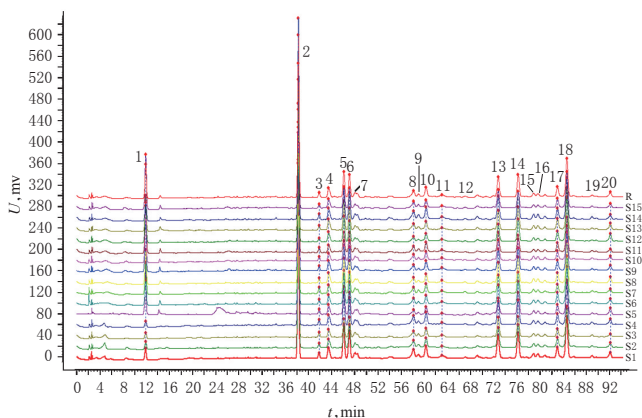


图1 15批酒五味子饮片的HPLC叠加指纹图谱  
Fig 1 HPLC superimposed fingerprints of 15 batches of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

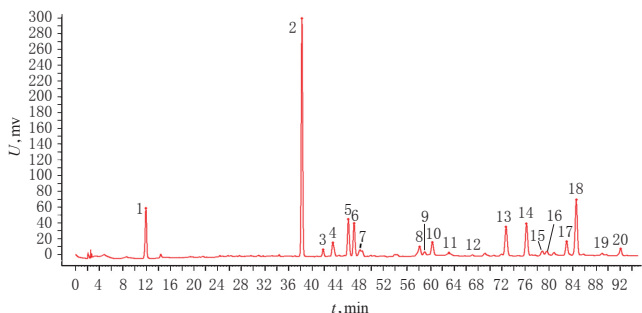
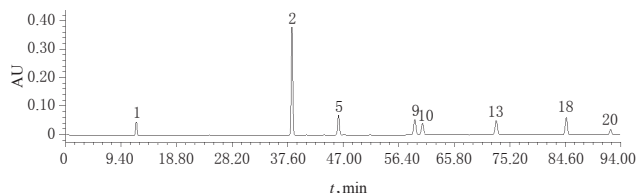


图2 酒五味子饮片的对照指纹图谱  
Fig 2 Control fingerprint of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

2.1.8 共有峰的指认 取“2.1.3”项下混合对照品溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样分析,记录色谱图(图3)。

将15批酒五味子饮片的HPLC叠加指纹图谱与上述混合对照品溶液色谱图进行对比,共指认了其中8个共有峰,分别为5-羟甲基糠醛(峰1)、五味子醇甲(峰2)、五味子醇乙(峰5)、五味子酯甲(峰9)、五味子酯乙(峰10)、五味子甲素(峰13)、五味子乙素(峰18)、五味子丙素(峰20)。由于五味子醇甲(峰2)的峰面积较大、出峰时间居中、峰形好,且与相邻色谱峰分离较好,故选择五味子醇甲为参照峰。



注:1. 5-羟甲基糠醛;2. 五味子醇甲;5. 五味子醇乙;9. 五味子酯甲;10. 五味子酯乙;13. 五味子甲素;18. 五味子乙素;20. 五味子丙素  
Note: 1. 5-hydroxymethyl furfural; 2. schisandrol A; 5. schisandrol B; 9. schisantherin A; 10. schisantherin B; 13. deoxyschizandrin; 18.  $\gamma$ -schisandrin; 20. pseudo- $\gamma$ -schizandrin

图3 5-羟甲基糠醛等成分混合对照品溶液的HPLC图  
Fig 3 HPLC chromatograms of mixed control of 5-hydroxymethyl furfural and other components

2.1.9 相似度评价 以酒五味子饮片的对照指纹图谱为参照,采用《中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012版)》进行相似度评价。结果显示,15批酒五味子饮片指纹图谱的相似度均大于0.98。结果见表2。

表2 15批酒五味子饮片的相似度评价结果  
Tab 2 Similarity evaluation of 15 batches of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

| 编号 | 相似度   | 编号  | 相似度   |
|----|-------|-----|-------|
| S1 | 0.990 | S9  | 0.992 |
| S2 | 0.989 | S10 | 0.989 |
| S3 | 0.987 | S11 | 0.983 |
| S4 | 0.986 | S12 | 0.989 |
| S5 | 0.998 | S13 | 0.998 |
| S6 | 0.997 | S14 | 0.994 |
| S7 | 0.999 | S15 | 0.984 |
| S8 | 0.999 |     |       |

## 2.2 聚类分析

以15批酒五味子饮片指纹图谱中20个共有峰的相对峰面积为变量,利用SPSS 22.0软件,运用Ward法以平方Euclidean距离为测度进行聚类分析。结果显示,当距离为20时,15批酒五味子饮片可聚为两类,其中S1~S4、S14聚为一类,其药材生品的产地均为河北;S5~S13、S15聚为一类,其药材生品的产地为东北地区(黑龙江、吉林和辽宁)。当距离为6时,15批酒五味子饮片可聚为3类,其中S1~S4、S14聚为一类,其药材生品的产地均为河北;S5、S7~13聚为一类,其药材生品的产地为黑龙江和吉林;S6、S15聚为一类,其药材生品的产地均为辽宁。当距离为4时,可进一步将S5、S7~13分为两类,其中S9~S11聚为一类,其药材生品的产地为黑龙

江;S5、S7~S8、S12~S13聚为一类,其药材生品的产地均为吉林。以上结果提示,不同产地酒五味子饮片的化学成分存在差异。结果见图4。

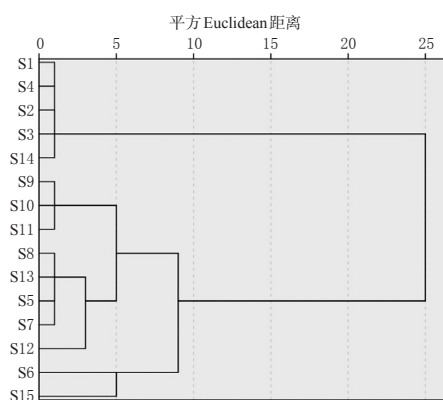


图4 15批酒五味子饮片的聚类分析树状图

Fig 4 Cluster analysis dendrogram of 15 batches of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

### 2.3 主成分分析

利用SPSS 22.0软件,将15批酒五味子饮片指纹图谱中20个共有峰的相对峰面积进行标准化处理,再通过主成分法进行因子分析。总方差解释结果显示,共有4个主成分的特征值大于1,方差贡献率分别为47.031%、15.546%、13.743%、9.061%,累计方差贡献率为85.381%。结果见表3。

表3 酒五味子饮片前4个主成分的特征值和方差贡献率  
Tab 3 Eigenvalues and variance contribution rates of the first 4 principal components in wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

| 主成分 | 特征值   | 方差贡献率, % | 累计方差贡献率, % |
|-----|-------|----------|------------|
| 1   | 9.406 | 47.031   | 47.031     |
| 2   | 3.109 | 15.546   | 62.576     |
| 3   | 2.749 | 13.743   | 76.319     |
| 4   | 1.812 | 9.061    | 85.381     |

以15批酒五味子饮片指纹图谱中20个共有峰的相对峰面积为变量,利用SPSS 22.0软件绘制碎石图,详见图5。由图5可知,前4个主成分之间的坡度较陡,其余主成分之间的坡度较缓,表明这20个主成分中,前4个主成分具有主导作用。

以15批酒五味子饮片指纹图谱中20个共有峰的相对峰面积为变量,利用SPSS 22.0软件进行成分矩阵分析,详见表4。由表4可知,第1主成分主要反映峰1~3、5~6、8、10、12~17、19对应成分的信息,其中峰1为5-羟甲基糠醛、峰2为五味子醇甲、峰5为五味子醇乙、峰10为五味子酯乙、峰13为五味子甲素,其余峰未知;第2主成分主要反映峰7、9、11对应成分的信息,其中峰9为五味子酯甲,其余峰未知;第3主成分主要反映峰18、20对应成分的信息,其中峰18为五味子乙素、峰20为五味子丙素;第4主成分主要反映峰4对应成分的信息,该峰未知。这表明通过因子分析降维处理后所提取的4个主

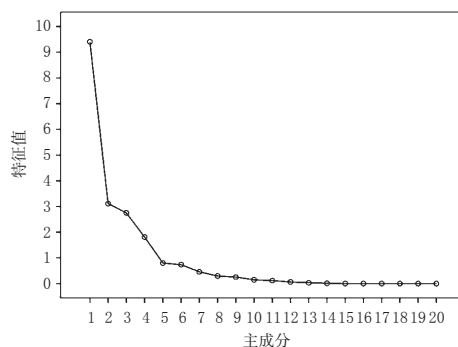


图5 酒五味子饮片指纹图谱中20个共有峰的主成分碎石图

Fig 5 Principal component gravel map of 20 common peaks in the fingerprints of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

成分能代表酒五味子饮片指纹图谱中20个共有峰的主要信息(因第4主成分反映的峰信息未知且数量少,故仅对前3个主成分进行后续散点图分析)。

表4 酒五味子饮片的主成分矩阵

Tab 4 Component matrix of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

| 共有峰峰号 | 主成分    |        |        |        |
|-------|--------|--------|--------|--------|
|       | 1      | 2      | 3      | 4      |
| 1     | -0.608 | -0.071 | 0.227  | 0.308  |
| 2     | 0.884  | 0.221  | -0.260 | 0.189  |
| 3     | 0.591  | 0.143  | -0.588 | -0.108 |
| 4     | 0.425  | -0.083 | -0.003 | 0.891  |
| 5     | 0.759  | -0.573 | -0.122 | 0.195  |
| 6     | 0.709  | 0.422  | 0.260  | -0.396 |
| 7     | -0.288 | 0.788  | 0.344  | -0.399 |
| 8     | 0.870  | -0.004 | -0.353 | -0.060 |
| 9     | -0.166 | 0.807  | -0.133 | 0.399  |
| 10    | 0.852  | -0.195 | -0.381 | -0.139 |
| 11    | -0.247 | 0.730  | 0.144  | 0.497  |
| 12    | 0.614  | 0.437  | 0.472  | 0      |
| 13    | 0.777  | 0.300  | -0.274 | 0.035  |
| 14    | 0.892  | -0.176 | 0.212  | 0.028  |
| 15    | 0.913  | -0.012 | 0.088  | -0.095 |
| 16    | 0.827  | 0.080  | 0.335  | -0.012 |
| 17    | 0.754  | 0.124  | 0.503  | -0.130 |
| 18    | 0.583  | -0.178 | 0.613  | 0.232  |
| 19    | 0.793  | 0.408  | -0.366 | 0.073  |
| 20    | 0.403  | -0.381 | 0.742  | 0.074  |

由表3中的特征值和表4中的成分矩阵结果计算主成分载荷矩阵( $U$ ):  $U_i = A/\sqrt{\lambda_i}$  (式中, $\lambda$ 为特征值, $A$ 为成分矩阵, $i=1\sim 3$ )。将酒五味子饮片指纹图谱中20个共有峰的相对峰面积进行标准化处理得到 $X_1\sim X_{20}$ ,根据 $U_1$ 、 $U_2$ 、 $U_3$ 和 $X_1\sim X_{20}$ 计算主成分得分( $Y$ ):  $Y_1 = U_{1(1)}X_1 + U_{1(2)}X_2 + \dots + U_{1(20)}X_{20}$ ;  $Y_2 = U_{2(1)}X_1 + U_{2(2)}X_2 + \dots + U_{2(20)}X_{20}$ ;  $Y_3 = U_{3(1)}X_1 + U_{3(2)}X_2 + \dots + U_{3(20)}X_{20}$ 。以第1、第2、第3主成分的因子得分( $Y_1$ 、 $Y_2$ 、 $Y_3$ )为变量,利用SPSS 22.0软件绘制15批酒五味子饮片的散点图(空间中距离较近的为同类样本<sup>[18]</sup>),详见图6。由图6可知,S1~S4、S14为一类,S5~S13、S15为一类;按照其在空间中的分散程度分

析可知,S9~S11为一小类,S5、S7~S8、S12~S13为一小类,S6、S15为一小类,但S6和S15在空间中相对分散,可能是由饮片生产企业工艺不同或药材采收时间差异所致。该结果与聚类分析结果基本相同。

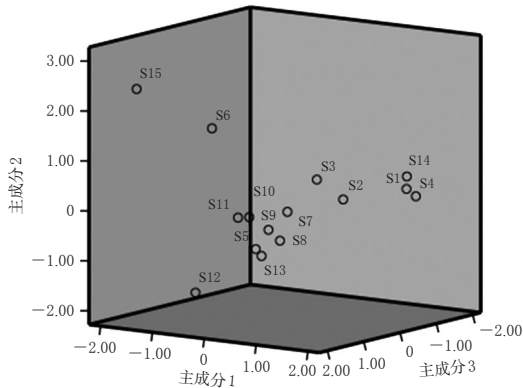


图6 15批酒五味子饮片的主成分分析散点图

Fig 6 Principal component analysis scatter diagram of 15 batches of wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

### 2.4 五味子酒制前后的HPLC图对比

精密称取生五味子(编号Y1)及酒五味子饮片(编号S1)粉末,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果显示,与生五味子比较,酒制后的五味子中新增了5-羟甲基糠醛,且含量较高,而其余色谱峰未见明显差异。结果见图7。

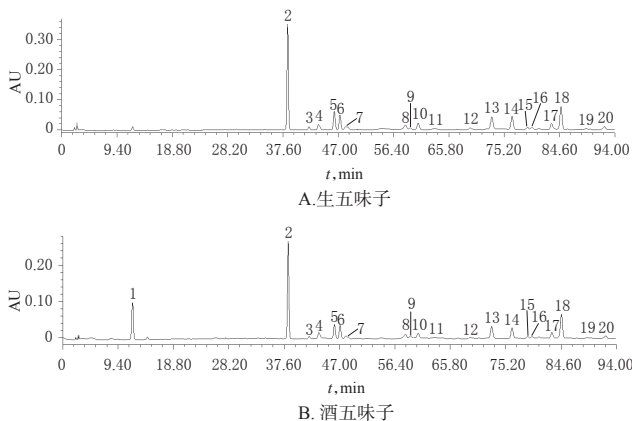


图7 生五味子及酒五味子饮片的HPLC图

Fig 7 HPLC chromatograms of *S. chinensis* and wine-processed *S. chinensis* decoction pieces

### 3 讨论

本课题组前期在200~400 nm波长范围内进行了全波长扫描,并分别比较了283、250、210 nm波长下指纹图谱中各色谱峰的出峰情况。结果显示,于283 nm波长下,5-羟甲基糠醛色谱峰的响应最强,其余色谱峰的响应较弱;于210 nm波长下,色谱图的基线噪音较大;于250 nm波长下,所得指纹图谱的色谱信息较全面,基线较平稳,故选择250 nm为检测波长。同时,本课题组前

期分别对不同色谱柱[Diamonsil C<sub>18</sub>(2)(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Brava BDS C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm)、Apollo C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm)]进行了考察。结果发现,以Diamonsil C<sub>18</sub>(2)(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱时,酒五味子中各色谱峰分离良好,而采用另外两种色谱柱时,峰3~7未达到完全分离,分离效果欠佳,故选择Diamonsil C<sub>18</sub>(2)(250 mm×4.6 mm, 5 μm)为色谱柱。

15批酒五味子饮片指纹图谱的相似度均大于0.98,表明不同批次酒五味子饮片之间成分差异较小,相似性良好。聚类分析结果显示,当距离为4时,15批酒五味子饮片样品可聚为4类,其中河北产样品S1~S4、S14聚为一类,黑龙江产样品S9~S11聚为一类,吉林产样品S5、S7~S8、S12~S13聚为一类,辽宁产样品S6、S15聚为一类,表明聚类分析可以区分不同产地的酒五味子样品。主成分分析结果显示,前4个主成分的累计方差贡献率为85.381%;15批酒五味子饮片分为4类,与聚类分析结果基本相同。本研究采用中药指纹图谱相似度评价和聚类分析、主成分分析等化学模式识别分析对15批酒五味子饮片的质量进行了评价,所得结果基本一致,可为酒五味子饮片的质量控制提供参考。

有研究发现,生五味子在炮制、煎煮或长时间放置过程中,其所含葡萄糖等单糖化合物在高温环境下可转化为5-羟甲基糠醛<sup>[19]</sup>。5-羟甲基糠醛是一种具有毒性的活性成分:一方面,其具有抗氧化、改善学习记忆、抗心肌缺血的作用;另一方面,该成分又具有神经毒性,可致横纹肌麻痹和内脏损害<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,生五味子中不含5-羟甲基糠醛;而经酒制后,酒五味子中的5-羟甲基糠醛(峰1)含量显著增加,而其余色谱峰未见明显差异。因此,笔者认为,5-羟甲基糠醛含量可作为酒五味子饮片炮制工艺以及质量控制的关键参数。《本草纲目》记载,五味子“入补药熟用”<sup>[22]</sup>。现代研究发现,酒五味子补肾作用最好<sup>[9-10]</sup>,但5-羟甲基糠醛是否为酒五味子补肾作用的有效成分,且该成分是否会影响酒五味子应用的安全性,尚待后续研究进一步探讨。

综上所述,所建HPLC指纹图谱简便、易行,结合聚类分析和主成分分析可用于酒五味子饮片的质量控制。

### 参考文献

- [1] 李林福,张赛男,刘海清,等.五味子炮制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(3):232-234.
- [2] 何颖,邹爱英,曹艳.五味子炮制的历史沿革及现代研究[J].天津药学,2014,26(4):42-45.
- [3] 武天元,张树明.龙九味之五味子研究进展[J].中国中医药科技,2021,28(1):169-171.
- [4] 马艳春,冯天甜,韩宇博,等.五味子的化学成分和药理研究进展[J].中医药学报,2020,48(11):67-71.
- [5] 邢楠楠,屈怀东,任伟超,等.五味子主要化学成分及现代药理作用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(15):210-218.
- [6] 王书云,李钦,刘亚芳,等.五味子高效液相色谱指纹图谱

# 地塞米松联合利妥昔单抗一线治疗成人慢性原发性免疫性血小板减少症的经济性评价<sup>Δ</sup>

王樱澄<sup>1,2\*</sup>, 芮明军<sup>1,2</sup>, 商叶<sup>1,2</sup>, 马爱霞<sup>1,2#</sup>(1.中国药科大学国际医药商学院,南京 211198;2.中国药科大学药物经济学评价研究中心,南京 211198)

中图分类号 R956;R593.31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-3013-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.12



**摘要** 目的:评价地塞米松(DXM)联合利妥昔单抗(RTX)一线治疗成人慢性原发性免疫性血小板减少症(ITP)的经济性。方法:从我国医疗卫生体系角度出发,以单用DXM方案为对照,构建八状态Markov模型,模型周期为4周,时限为20年,评价DXM联合RTX方案治疗成人慢性ITP的成本-效用,临床疗效、效用值参数来自已发表的文献,成本参数来自米内网、各地卫生健康委以及医保局官网;通过单因素敏感性分析、概率敏感性分析和情境分析来考察模型及参数来源的不确定性。结果:DXM+RTX方案的平均治疗费用为51 064美元,DXM方案的平均治疗费用为50 455美元;与单用DXM相比,DXM+RTX方案可以让每位患者平均多获得0.14个质量调整生命年(QALYs),增量成本-效果比(ICER)为4 356美元/QALY,低于2020年我国人均国内生产总值(GDP)这一意愿支付阈值。在单因素敏感性分析中,药品费用是对结果影响最大的参数;在概率敏感性分析中,当支付阈值为1~3倍2020年我国人均GDP时,DXM+RTX方案具有经济性的概率为57.5%~61.0%;情境分析结果表明,DXM+RTX方案可能具有明显的长期获益,效用值对结论的影响较小。结论:DXM+RTX相比单用DXM一线治疗成人慢性ITP具有经济性,但是结果具有一定的不确定性。

**关键词** 药物经济学评价;原发性免疫性血小板减少症;利妥昔单抗;地塞米松;一线治疗

- 研究[J].时珍国医国药,2018,29(11):2680-2683.
- [7] 刘芷,贾英,赵旭,等.五味子的UPLC指纹图谱研究[J].中草药,2014,45(11):1631-1633.
- [8] 郭丽,杨志杰,于晓涛,等.南、北五味子药材的HPLC指纹图谱建立及化学模式识别分析[J].中国药房,2020,31(18):2224-2229.
- [9] 高慧,张爽,高雁,等.生熟五味子在补益方中补肾作用比较[J].中国现代医学杂志,2016,26(12):21-24.
- [10] 王馨雅,高慧,王晓婷,等.五味子不同炮制品对大鼠肾虚的改善作用研究[J].现代药物与临床,2018,33(1):10-14.
- [11] 李伟,宋永贵,刘匡一,等. UHPLC-QTOF/MS~E与代谢组学技术对北五味子炮制前后化学成分迁移研究[J].药学学报,2016,51(9):1445-1450.
- [12] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:489,1477.
- [13] 山东省食品药品监督管理局.山东省中药饮片炮制规范:上册[S].济南:山东科学技术出版社,2012:88-90.
- [14] 安徽省药品监督管理局.安徽省中药饮片炮制规范:2019年版[M].合肥:安徽科学技术出版社,2019:46-47.
- [15] 徐妍,杨华蕊,杨永寿,等.中药指纹图谱研究现状及展望[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(76):91-94.
- [16] 贺友安,胡辉,严玲,等.穿心莲配方颗粒的质量标准及指纹图谱研究[J].中国药房,2018,29(21):2925-2930.
- [17] 卢森华,甘洋紫,唐莲,等. HPLC特征指纹图谱结合化学计量学评价不同寄主来源的桑寄生药材质量[J].中国药房,2020,31(7):794-799.
- [18] 康念欣,袁炎炎,张潇,等.酒黄连HPLC特征图谱的建立及聚类分析和主成分分析[J].世界科学技术(中医药现代化),2020,22(8):2790-2798.
- [19] 许金华,苏联麟,王巧晗,等. HPLC法测定五味子不同炮制品中柠檬酸、L-苹果酸和5-羟甲基糠醛的含量[J].西北药学杂志,2017,32(5):548-551.
- [20] 王梅,王越欣,武英茹,等. 5-羟甲基糠醛在中药加工过程中的变化及药理作用研究概况[J].药物评价研究,2020,43(11):2319-2327.
- [21] 张晓荣,傅志丰.食品中5-羟甲基糠醛的控制方法研究进展[J].食品安全导刊,2019(32):18-19.
- [22] 王馨雅.酒五味子“入补药熟用”研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2018.

Δ基金项目:江苏省研究生科研与实践创新计划项目(No. SJCX20\_0219)

\* 硕士研究生。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:suisui1909@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:药物经济学、卫生经济与政策。E-mail:aixiama73@126.com

(收稿日期:2021-07-12 修回日期:2021-11-05)

(编辑:陈宏)