文章编号:1001-6880(2018)Suppl-0138-09

参麦注射液总皂苷含量快速预测

董　礼*,李　梅,吴建国,王　利

华润三九(雅安)药业有限公司,雅安 625000

摘　要:利用参麦注射液快速指纹图谱检测法和总皂苷含量测定法,收集得到 50 组参麦注射液指纹图谱和对应总皂苷含量数据,以 25 组数据为较正集,另 25 组数据为预测集,采用非负系数约束的偏最小二乘回归(PLSR)法建立定量分析模型。结果所建模型系数解释合理,预测误差小于 5%,含量预测准确。采用快速液相指纹图谱结合非负系数修正的偏最小二乘回归分析,能够快速预测参麦注射液总皂苷含量,为总皂苷含量快速评估提供了一种新的途径。

关键词:指纹图谱;参麦注射液;偏最小二乘回归;系数

中图分类号:R917　　**文献标识码**:A　　DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.S.020

Total Saponins Content Rapid Prediction of Shenmai Injection

DONG Li*, LI Mei, WU Jian-guo, WANG Li

China Resources Sanjiu (Ya'an) Pharmaceutical Co., Ltd., Ya'an 625000, China

Abstract: There were fifty batches data got by SMI rapid fingerprint peak area and content of total saponins. Then it established mathematical model with twenty five batches data by partial least squares regression (PLSR) and non-negative correction (NNC), and it proved the accuracy with the other twenty five batches data. As the result, it explained the coefficient of mathematical model reasonably. And the prediction deviation was less than 5%. The content results were accuracy. It could rapidly determine the total saponins content of SMI by the prediction model established with rapid fingerprint and NNC-PLSR. And It provided a new total saponins content rapidly determination method for SMI.

Key words: fingerprint; Shenmai injection; partial least squares regression; coefficient

参麦注射液是以红参、麦冬为原料,经科学组方、合理配制、去除杂质后制成的中药复方注射剂,具有益气固脱、养阴生津、生脉的功效[1,2]。临床上多用于治疗气阴两虚型休克、冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、粒细胞减少症[3,4]。该品种的新标准于 2011 年 3 月 2 日,由国家药典委员会审定,国家食品药品监督管理局颁布执行[2]。标准中总皂苷的含量检测,采用大孔吸附树脂富集,经 5% 香草醛冰醋酸溶液-高氯酸显色剂显色后,于 544 nm 波长检测,测得含量。该检测方法操作步骤多,耗时长,影响检测结果的准确性。采用高效液相色谱检测,通过合理的计算方法计算出总皂苷的含量将大大提高检测效率,同时提高检测结果的准确性。最小二乘回归法,被广泛应用于社会、经济、技术以及众多自然科学领域的研究中[5]。在线性模型建立中,许多模型必须要求线性回归系数为非负,否则没有实际意义[6]。因此需要对回归模型进行非负系数修正[6-8]。本文将利用参麦注射液的指纹图谱方法,以本品的指纹图谱色谱峰面积,利用偏最小二乘回归方法,建立指纹图谱色谱峰面积与总皂苷含量的模型关系,为总皂苷含量的快速测定方法建立提供依据。

1　仪器与材料

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国安捷伦科技公司),配 G1311B 泵和 G1315B 二极管阵列检测器,XA205DU 电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);Millipore Q 纯水系统(美国密理博公司)。

SPSS Statistics 20.0;人参皂苷 Re 标准品(批号 110754-20152)和人参皂苷 Rf 标准品(批号 111719-201505)购于中国食品药品检定研究院;参麦注射液(50 批)由雅安三九药业有限公司生产。

收稿日期:2018-05-22　　接受日期:2018-07-02

基金项目:麦冬整合式全产业链综合开发研究(2015SZ0033)

*通信作者 Tel:86-835-2228091;E-mail:gsnhdl@hotmail.com

天然产物研究与开发

2　方法与结果

2.1　样品收集

取参麦注射液 50 批。其中,选取总皂苷含量差异较大的 25 批数据用于建模,剩下 25 批数据用于模型验证。

2.2　总皂苷含量数据采集

按照“参麦注射液质量标准”总皂苷测定方法[2],检测 50 批参麦注射液总皂苷含量,结果见表 1。

表 1　50 批参麦注射液总皂苷含量测定结果($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

Table 1　The results of total Saponins determination from 50 batches Shengmai injection ($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

编号 No.	含量 Content (mg/mL)	编号 No.	含量 Content (mg/mL)	编号 No.	含量 Content (mg/mL)	编号 No.	含量 Content (mg/mL)	编号 No.	含量 Content (mg/mL)
M1	1.20 ±0.03	M11	1.13 ±0.03	M21	1.65 ±0.01	V6	1.31 ±0.00	V16	1.37 ±0.02
M2	1.45 ±0.04	M12	1.32 ±0.01	M22	1.52 ±0.02	V7	1.51 ±0.02	V17	1.54 ±0.02
M3	1.24 ±0.02	M13	1.33 ±0.02	M23	1.55 ±0.00	V8	1.17 ±0.01	V18	1.48 ±0.03
M4	1.28 ±0.3	M14	1.38 ±0.03	M24	1.11 ±0.00	V9	1.23 ±0.01	V19	1.32 ±0.02
M5	1.30 ±0.01	M15	1.06 ±0.00	M25	1.57 ±0.02	V10	1.39 ±0.03	V20	1.20 ±0.02
M6	1.30 ±0.02	M16	1.41 ±0.02	V1	1.43 ±0.01	V11	1.49 ±0.02	V21	1.47 ±0.00
M7	1.17 ±0.02	M17	1.16 ±0.01	V2	1.43 ±0.03	V12	1.31 ±0.01	V22	1.38 ±0.01
M8	1.10 ±0.01	M18	1.22 ±0.04	V3	1.30 ±0.01	V13	1.42 ±0.02	V23	1.45 ±0.02
M9	1.65 ±0.00	M19	1.44 ±0.01	V4	1.36 ±0.04	V14	1.53 ±0.00	V24	1.45 ±0.01
M10	1.13 ±0.01	M20	1.51 ±0.01	V5	1.30 ±0.00	V15	1.44 ±0.01	V25	1.35 ±0.00

注:M1 ~25 为校正集,V1 ~25 为预测集。
Note: M1 ~25 were correction set, V1 ~25 were prediction set.

2.3　指纹图谱数据采集

指纹图谱测定参照高效液相色谱法(中国药典 2015 年版四部 0512 高效液相色谱法)[9]。

2.3.1　色谱条件

色谱柱: Waters XBridge™ BEH Shield RP18 (4.6 mm × 100 mm, 2.5 μm);流动相:乙腈(A)-水(B),梯度洗脱(0 ~ 6min, 0% A → 10% A; 6 ~ 8min, 10% A → 23% A; 8 ~ 10min, 23% A → 23% A; 10 ~ 17min, 23% A → 60% A; 17 ~ 19min, 60% A → 100% A);流速:2 mL · min^{-1};检测波长:203 nm;柱温:30 ℃;进样量 4 μL[10]。

2.3.2　图谱采集

取参麦注射液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,精密吸取 4μL,注入高效液相色谱仪,记录色谱图,即得。

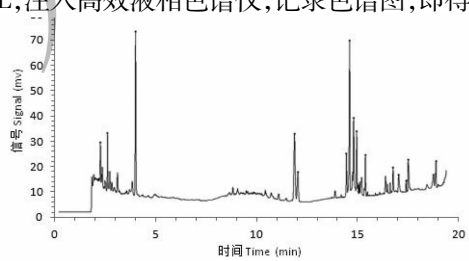

图 1　参麦注射液指纹图谱

Fig. 1　The Shengmai injection fingerprint

2.3.3　峰面积采集

参麦注射液中皂苷以人参皂苷为主[12]。人参皂苷主要为原人参二醇(PPD)类、原人参三醇(PPT)类、齐墩果酸(OA)类[12],这些成分在紫外光区均有末端吸收[13]。法定标准的总皂苷含量测定,是以人参皂苷 Re 为对照品进行计算人参皂苷含量。为尽量消除非人参皂苷成分对模型建立的影响,因此,选取指纹图谱中色谱峰紫外吸收光谱与人参皂苷 Re 紫外吸收光谱基本一致且分离度大于 1.1 的信号峰的峰面积作为数据源,共得到 9 组色谱峰面积。结果见表 2。

2.4　模型性能评价

运用 SPSS Statistics 20.0 ,采用偏最小二乘回归算法,以 9 个峰面积为自变量,总皂苷为因变量,建立回归模型。对于回归模型中为负的系数,进行带约束修正,使其为正。模型建成后,以相对预测偏差(RSEP)来考察模型的预测误差[14]。

2.5　模型建立及系数修正

指纹图谱中,每一个色谱峰代表一种化学成分,每一个色谱峰对应化学成分含量(C_i),该色谱峰化学成分含量应满足 2-1 式关系[15]。总皂苷含量(Y)应满足 2-2 式关系。代入计算得 2-3 式,该式为

天然产物研究与开发

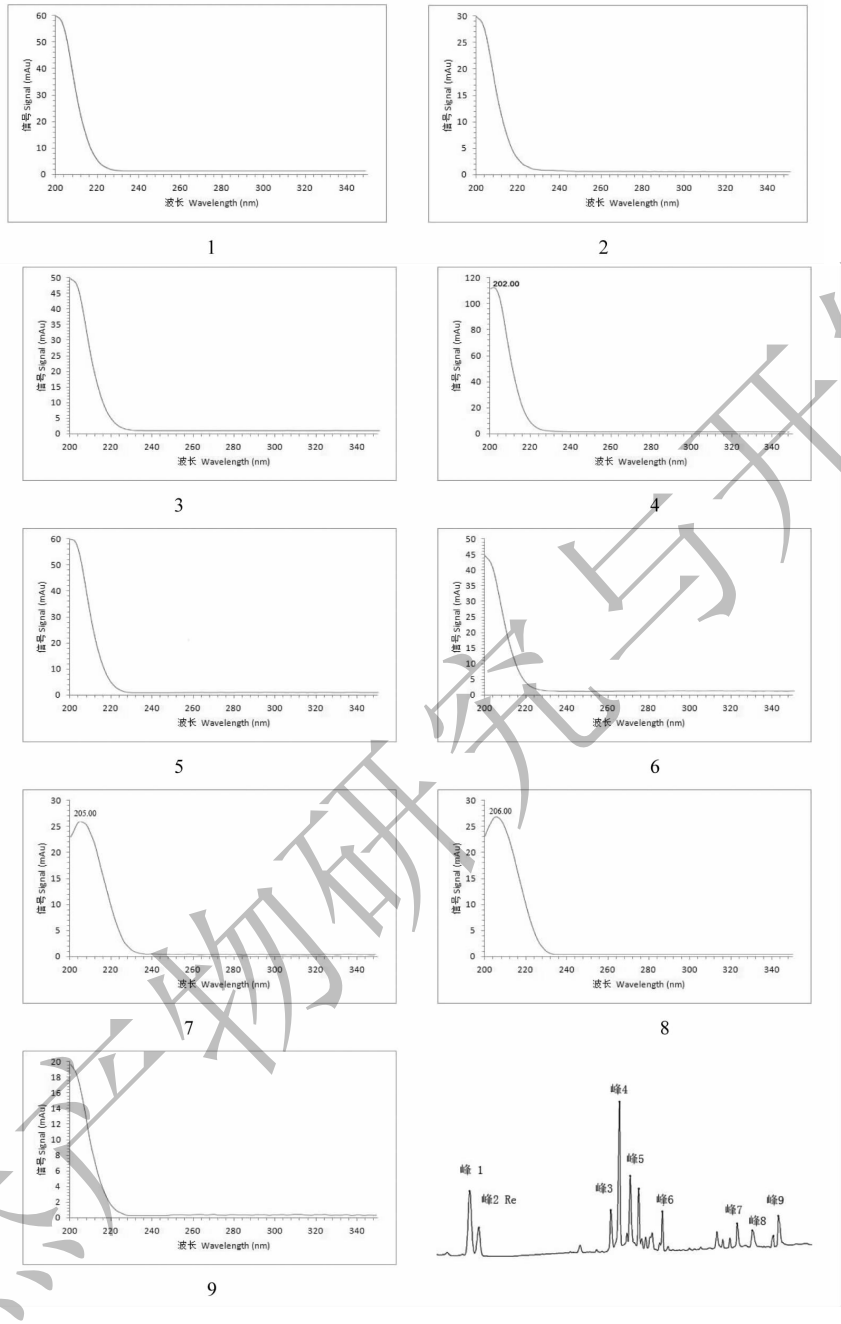

图 2　9 个色谱峰选择及其紫外光谱图

Fig. 2　The section of 9 peaks and UV spectrums

表 2　指纹图谱中 9 个峰峰面积

Table 2　The peak areas in fingerprints for 9 peaks

编号 No.	*X*1	*X*2	*X*3	*X*4	*X*5	*X*6	*X*7	*X*8	*X*9
M1	220.9	125.0	77.5	222.6	123.2	74.6	20.6	31.9	51.0
M2	260.4	142.0	103.0	318.1	177.6	101.0	28.2	33.1	32.1
M3	203.0	116.4	87.7	281.3	151.3	86.8	17.9	17.8	23.9

天然产物研究与开发

续表 2(Continued Tab. 2)

编号 No.	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9
M4	225.5	121.3	79.6	253.9	135.5	80.0	24.3	35.8	26.0
M5	225.2	122.8	92.7	268.7	152.0	85.1	23.4	30.0	30.5
M6	229.8	125.2	95.2	272.4	147.1	88.0	28.1	32.4	29.5
M7	218.5	109.5	89.8	256.7	127.5	69.9	30.9	42.3	29.5
M8	208.4	105.8	81.1	230.5	115.5	65.5	25.4	33.0	27.9
M9	243.8	213.1	117.1	331.7	219.0	189.9	39.2	43.5	40.9
M10	198.2	110.6	75.8	227.5	122.1	71.0	19.7	31.3	23.6
M11	208.4	117.3	92.1	237.9	112.7	91.2	21.1	31.5	22.7
M12	223.4	128.5	102.6	294.7	157.3	105.7	22.7	35.4	25.0
M13	222.2	131.2	96.1	287.8	151.2	94.1	26.5	35.6	35.3
M14	218.1	127.3	85.1	280.2	158.0	97.9	26.6	37.3	29.8
M15	200.3	101.7	78.7	220.3	110.5	64.3	24.4	31.9	26.9
M16	245.7	134.2	102.1	306.4	168.8	96.1	25.8	35.2	25.8
M17	206.0	111.0	82.0	230.3	117.7	71.5	27.9	38.0	36.8
M18	225.2	126.9	92.9	241.2	134.4	79.0	21.0	28.0	24.1
M19	248.7	122.3	98.4	309.0	162.2	91.3	37.5	42.3	38.7
M20	242.1	127.8	92.0	333.1	186.2	101.6	29.8	39.8	28.4
M21	261.8	176.8	117.0	347.0	212.0	155.0	36.0	50.0	55.9
M22	261.6	167.4	108.1	287.5	170.7	117.0	34.3	48.2	36.3
M23	235.8	194.9	113.2	320.7	227.2	180.9	39.8	45.1	40.3
M24	220.9	136.5	84.6	236.7	138.5	79.8	8.1	11.8	11.1
M25	271.5	177.9	114.2	331.7	195.7	142.9	32.3	51.0	45.9
V1	241.2	146.5	96.9	298.6	165.9	110.4	19.3	46.4	22.6
V2	264.2	163.9	103.2	320.7	155.5	120.5	20.7	45.9	21.4
V3	249.9	157.2	95.9	265.4	128.5	107.0	20.2	44.9	21.6
V4	248.1	160.5	95.6	287.5	143.4	113.2	20.8	32.7	20.0
V5	234.3	150.5	93.5	276.5	131.5	109.8	25.2	39.6	24.7
V6	237.0	147.7	90.9	265.4	127.1	104.9	17.7	38.7	31.1
V7	298.7	168.3	108.2	287.5	159.5	107.2	18.4	44.0	20.6
V8	254.5	146.2	94.9	210.1	115.5	84.9	19.1	40.1	19.9
V9	277.2	155.3	96.6	243.3	110.3	92.2	17.6	36.3	17.1
V10	294.2	164.9	106.2	276.5	127.6	105.2	16.4	34.0	18.2
V11	303.2	172.1	103.7	309.6	174.7	112.7	18.6	30.7	18.2
V12	285.0	159.0	100.9	265.4	121.4	99.8	15.6	32.3	18.7
V13	284.1	161.3	105.7	287.5	132.0	109.2	19.3	42.0	30.6
V14	295.3	166.3	111.8	331.7	157.1	117.1	20.1	34.0	19.0
V15	303.3	176.7	112.4	298.6	139.9	111.2	34.3	18.8	21.4
V16	294.0	164.2	105.6	276.5	124.9	103.9	13.5	31.8	19.5
V17	319.6	175.1	116.0	320.7	142.9	112.7	19.9	36.1	21.5

天然产物研究与开发

续表 2(Continued Tab. 2)

编号 No.	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9
V18	301.4	172.7	113.1	331.7	152.4	116.6	20.9	37.4	29.6
V19	289.8	168.0	99.5	265.4	112.2	104.7	15.5	31.1	21.3
V20	269.0	148.9	100.6	232.2	103.7	92.8	12.6	27.6	18.7
V21	302.4	180.0	120.6	309.6	140.2	121.7	16.6	40.0	24.8
V22	298.7	165.8	91.8	276.5	121.4	103.5	14.3	32.4	20.9
V23	288.8	169.2	93.4	309.6	139.5	113.2	15.6	23.1	20.5
V24	299.5	173.1	93.3	309.6	144.6	118.3	16.2	35.4	22.4
V25	271.1	151.2	103.7	265.4	123.6	101.9	14.9	26.0	22.5

注:M1 ~25 为校正集,V1 ~25 为预测集。
Note: M1 ~25 were correction set, V1 ~25 were prediction set.

多元线性模型,但系数必须非负,否则无法满足 2-1 式系数意义。

$C_i = \beta_i \times X_i + b_i$($\beta_i \geqslant 0$, b_i 为常数, X_i 为峰面积, $i = 1, 2, \cdots, n$)　2-1 式

$Y = C_1 + C_2 + \cdots + C_i + \cdots + C_n$　2-2 式

将 1-1 式代入 1-2 式,得:

$Y = \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 \cdots + \beta_i \times X_i + \cdots + \beta_n \times X_n + (b_1 + b_2 + \cdots + b_i + \cdots b_n)$

即得:

$Y = \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 \cdots + \beta_i \times X_i + \cdots + \beta_n \times X_n + b$ ($\beta_i \geqslant 0$, $i = 1, 2, \cdots, n$, b 为常数)2-3 式

以表 2 中峰面积 X_i 为自变量,表 1 中总皂苷含量为因变量,偏最小二乘回归法建立数学模型(变量累积大于 95%),得 2-4 式,模型相关系数为 0.987,回归参数见表 3。

$Y = 1.99 \times 10^{-3} X_1 + 0.698 \times 10^{-3} X_2 - 2.70 \times 10^{-3} X_3 + 1.69 \times 10^{-3} X_4 + 1.65 \times 10^{-3} X_5 + 0.425 \times 10^{-3} X_6 + 1.14 \times 10^{-3} X_7 + 1.98 \times 10^{-3} X_8 + 0.706 \times 10^{-3} X_9 + 0.1427$　2-4 式

以上模型中 $b = 0.143$, $\beta_3 < 0$,因此需要对回归模型进行非负系数修正。

令修正后模型为:

$Y' = p_1 \times \beta_1 \times X_1 + p_2 \times \beta_2 \times X_2 + \cdots + p_9 \times \beta_9 \times X_9 + b'$, p_i($i = 1, 2, \cdots, 9$)为变量修正系数　2-5 式

令约束方式为:$-12p_3 = p_4 = 4p_6$　2-6 式

带入 2-5 式得:

$Y' = p_1 \times \beta_1 \times X_1 + p_2 \times \beta_2 \times X_2 + p_4 \times (-\beta_3 \times X_3 \div 12 + \beta_4 \times X_4 + \beta_6 \times X_6 \div 4) + p_5 \times \beta_5 \times X_5 + p_7 \times \beta_7 \times X_7 + p_8 \times \beta_8 \times X_8 + p_9 \times \beta_9 \times X_9 + b'$　2-7 式

将表 3 中一次回归参数和表 2 数据带入 2-7 式,可得等式如下:

$1.204 = 0.439 \times p_1 + 0.0873 \times p_2 + 0.402 \times p4 + 0.203 \times p_5 + 0.0234 \times p_7 + 0.0631 \times p_8 + 0.036 \times p_9 + b'$

$1.454 = 0.518 \times p_1 + 0.0991 \times p_2 + 0.572 \times p4 + 0.293 \times p_5 + 0.0321 \times p_7 + 0.0654 \times p_8 + 0.0227 \times p_9 + b'$

……

$1.574 = 0.539 \times p_1 + 0.124 \times p_2 + 0.602 \times p4 + 0.323 \times p_5 + 0.0367 \times p_7 + 0.101 \times p_8 + 0.0324 \times p_9 + b'$

根据上述等式,以等式左边值为因变量(Y),以变量修正系数为自变量(p_i),重新进行偏最小二乘回归计算(变量累积大于 95%),得到各变量修正系数和 b',见表 3。

表 3　偏最小二乘回归结果

Table 3　The results of partial least squares regression

一次回归 First regression		约束回归 Constraint regression	
参数 Parameter	回归结果 Result	参数 Parameter	回归结果 Result
b	0.1427	b'	0.105

天然产物研究与开发

续表 3(Continue Tab. 3)

一次回归 First regression		约束回归 Constraint regression	
参数 Parameter	回归结果 Result	参数 Parameter	回归结果 Result
β_1	1.987×10^{-3}	p_1	0.762
β_2	0.698×10^{-3}	P_2	0.749
β_3	-2.701×10^{-3}	–	–
β_4	1.692×10^{-3}	P_4	0.878
β_5	1.648×10^{-3}	P_5	0.962
β_6	0.425×10^{-3}	–	–
β_7	1.137×10^{-3}	P_7	0.709
β_8	1.977×10^{-3}	P_8	0.819
β_9	0.706×10^{-3}	P_9	1.800

将表 3 结果带入 2-5 式和 2-6 式,得修正后模型 2-8 式,模型相关系数为 0.985。

$$Y' = 1.51\times10^{-3}X_1 + 0.523\times10^{-3}X_2 + 0.198\times10^{-3}X_3 + 1.49\times10^{-3}X_4 + 1.59\times10^{-3}X_5 + 0.934\times10^{-4}X_6 + 0.806\times10^{-3}X_7 + 1.62\times10^{-3}X_8 + 1.27\times10^{-3}X_9 + 0.105 \quad \text{2-8 式}$$

2.6　定量模型验证

用原模型(2-4 式)和修正模型(2-8 式),预测表 1 中 V1 ~ V25 样总皂苷含量(C(Cal)),并以相对预测偏差(RSEP)评价模型预测效果,结果见表 4。从表中得出,两个模型均能较准确预测验证样品总皂苷含量。比较两个模型预测结果的残差平方和(SSE)、预测均方根误差(RMSECP)和预测值与实验值相关系数(Rp),见表 5。从表中可知,非负修正后模型 SSE、RMSECP 均小于原模型,Rp 大于原模型,说明非负修正后模型预测值更准确。

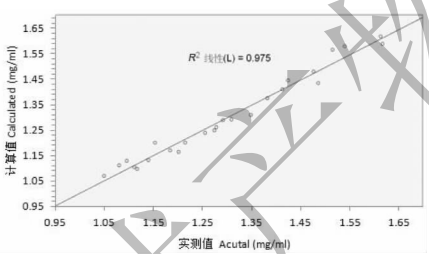

图 3　一次回归模型(2-4 式)

Fig. 3　First PLSR model

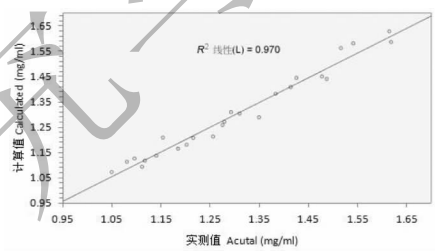

图 4　修正后模型(2-8 式)

Fig. 4　Non-negative corrected model

表 4　预测模型验证结果

Table 4　The verification results of prediction model

样品 Sample	实测值 C(Acu) (mg/mL)	预测值 C(Cal)(mg/mL)		相对预测偏差(RSEP)	
		一次回归模型 First regression model	修正模型 Corrected model	一次回归模型 First regression model	修正模型 Corrected model
V1	1.43	1.418	1.402	-0.9%	-2.0%
V2	1.43	1.483	1.464	3.7%	2.3%
V3	1.3	1.323	1.309	1.8%	0.7%

天然产物研究与开发

续表 4(Continued Tab. 4)

样品 Sample	实测值 C(Acu) (mg/mL)	预测值 C(Cal)(mg/mL)		相对预测偏差(RSEP)	
		一次回归模型 First regression model	修正模型 Corrected model	一次回归模型 First regression model	修正模型 Corrected model
V4	1.36	1.363	1.344	0.2%	-1.2%
V5	1.3	1.316	1.302	1.2%	0.2%
V6	1.31	1.293	1.281	-1.3%	-2.2%
V7	1.51	1.479	1.469	-2.0%	-2.7%
V8	1.17	1.191	1.194	1.8%	2.1%
V9	1.23	1.277	1.265	3.9%	2.8%
V10	1.39	1.377	1.372	-0.9%	-1.3%
V11	1.49	1.540	1.510	3.3%	1.3%
V12	1.31	1.334	1.324	1.8%	1.1%
V13	1.42	1.412	1.409	-0.6%	-0.7%
V14	1.53	1.517	1.509	-0.9%	-1.3%
V15	1.44	1.439	1.440	0.0%	0.0%
V16	1.37	1.366	1.362	-0.3%	-0.6%
V17	1.54	1.522	1.519	-1.2%	-1.4%
V18	1.48	1.538	1.534	3.9%	3.7%
V19	1.32	1.339	1.323	1.5%	0.2%
V20	1.20	1.195	1.206	-0.4%	0.5%
V21	1.47	1.466	1.484	-0.3%	0.9%
V22	1.38	1.411	1.365	2.3%	-1.1%
V23	1.45	1.462	1.417	0.8%	-2.3%
V24	1.45	1.523	1.466	5.1%	1.1%
V25	1.35	1.287	1.297	-4.7%	-3.9%

注：V1 ~25 为预测集。
Note: V1 ~25 were prediction set.

表 5 预测集验证参数比较

Table 5 The comparison of prediction set verification parameters

项目 Project	残差平方和 SSE	预测均方根误差 RMSECP	相关系数 Rp
一次回归模型 First regression model	0.0256	0.0320	0.9533
修正模型 Corrected model	0.0161	0.0253	0.9665

3 讨论

参麦注射液指纹图谱快速测定法[10]，是利用小粒径色谱柱，经 HPLC 分析；该方法分析时间为 19 min，分析速度比目前文献报道的 HPLC 指纹图谱法[16,17]和 UPLC 指纹图谱法[18-10]更快，是本文快速预测总皂苷含量的数据基础。

本文利用参麦注射液质量标准中总皂苷测定法对 50 批参麦注射液总皂苷含量进行检测，每批检测 3 次，所得结果相对标准偏差最大为 3%，说明方法稳定性较好，但检测结果存在一定的误差对于利用该检测结果进行模型建立时，会影响模型建立过程

天然产物研究与开发

的系数估计。

关于预测模型可以通过多元线性回归法[5]、主成分分析法[20]、偏最小二乘回归法[21]等进行建立。本文建立模型利用的原始数据集,存在多重线性共线现象(见表6),因此选择偏最小二乘回归法避免因变量共线性问题造成模型估计不准确[22]。采用PLSR法建立的原始模型,第三个自变量系数小于0,采用对照品保留时间指认,确认该峰为人参皂苷Rf(见图5),因此,该峰应对总皂苷含量正贡献,与实际意义不符。因此本研究对该变量进行约束后,再次采用PLSR对原模型进行修正。修正后的模型各变量系数均为正,各系数实际意义得到合理解释。利用建立的模型,分析预测集数据的相对预测偏差(RSEP),结果显示预测结果准确;比较原模型和修正模型的预测集的残差平方和(SSE)、预测均方根误差(RMSECP)和预测值与实验值相关系数(Rp),表明采用非负系数修正的模型预测更准确。

表6　色谱峰峰面积相关性判断

Table 6　Correlation judgment of area among 9 peaks

色谱峰 Peaks	*X*1	*X*2	*X*3	*X*4	*X*5	*X*6	*X*7	*X*8	*X*9
*X*1	1	0.849**	0.643**	0.459*	0.187	0.283	-0.084	-0.376	-0.196
*X*2	0.849**	1	0.620**	0.696**	0.408*	0.650**	0.179	-0.252	-0.036
*X*3	0.643**	0.620**	1	0.500*	0.326	0.403*	0.227	-0.049	0.063
*X*4	0.459*	0.696**	0.500*	1	0.798**	0.934**	0.282	0.041	0.224
*X*5	0.187	0.408*	0.326	0.798**	1	0.736**	0.343	0.262	0.099
*X*6	0.283	0.650**	0.403*	0.934**	0.736**	1	0.296	0.126	0.313
*X*7	-0.084	0.179	0.227	0.282	0.343	0.296	1	-.032	0.181
*X*8	-0.376	-0.252	-0.049	0.041	0.262	0.126	-0.032	1	0.324
*X*9	-0.196	-0.036	0.063	0.224	0.099	0.313	0.181	0.324	1

注:*X*1~*X*9为选定的9个色谱峰。**.在0.01水平(双侧)上显著相关。*.在0.05水平(双侧)上显著相关。

Note: *X*1~*X*9 were 9 peaks selected. **. Means significant correlation on the level of 0.01 (two-tailed). *. Means significant correlation on the level of 0.05 (two-tailed).

本研究在数据收集时,指纹图谱数据为同台仪器同时采集,因此对于峰面积未作统一校正,若要开展不同时候采集的指纹图谱数据进行总皂苷含量分析,则应用对照品对采集的峰面积进行统一校正后,再进行建模分析,否则可能存在仪器检测误差。

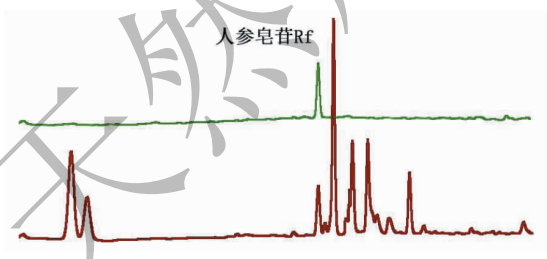

图5　第三个色谱峰(*X*3)指认

Fig. 5　The identification of third peak(*X*3)

参考文献

1 Chinese Pharmacopoeia Commission(国家药典委员会). Drug Standard of Ministry of Health of the People's Republic of China, Traditional Chinese medicine preparation: Vol 18 (中华人民共和国卫生部药品标准,中药成方制剂:第十八册)[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 1998: 170.

2 China Food and Drug Administration(国家食品药品监督管理局). ShenmaiZhusheye [M]. Beijing: China Food and Drug Administration, 2011.

3 Zhang T(张涛), Ling JC(凌解春), QinYL(秦裔丽). New clinical application of Shenmai injection[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2005, 16: 245.

4 Xu CH(徐成恒). Progress of clinical application for Shenmai injection[J]. *Anhui Med J*(安徽医学), 2011, 32: 839-840.

5 Wang HW(王惠文), Meng J(孟洁). Predictive modeling on multivariate linear regression[J]. *J B Univ Aeronaut Astronaut*(北京航空航天大学学报), 2007, 33: 500-504.

6 Xie ZQ(谢中秋). Model construction of non-negative coefficient linear regression[J]. *Stats Edu*(统计教育), 2006, 1: 22-26.

7 Fang KT(方开泰), He SG(贺曙东). Regression models with linear constraints and non negative regression coefficients[J]. *Math Num Sin*(计算数学), 1985, 3: 237-246.

8 Fang KT(方开泰), Wang DQ(王东谦), Wu GF(吴国

天然产物研究与开发

富). A class of constrainted regression-programming regression[J]. *Math Num Sin*(计算数学),1982,1:57-69.

9 Chinese Pharmacopoeia Commission(国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China, Vol 4(中华人民共和国药典)[M]. Beijing: China Medical Science Press,2015:59.

10 Dong L(董礼),Gan JW(干建伟),Li M(李梅),*et al*. Rapid determination of Shenmai Injection fingerprint by HPLC [J]. *Chin Tradit Pat Med*(中成药),2016,38:599-602.

11 Liu Y(刘燕),Nie LX(聂黎行),Chen FJ(陈方军),*et al*. Analysis on chemical constitutes of Shenmai injection by RRLC-ion trap mass spectrometry[J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志),2011,31:1672-1677.

12 LI Y(黎阳),Zhang TJ(张铁军),Liu SX(刘素香),*et al*. Study progress of ginseng on chemical constituents and pharmacological[J]. *China Tradit Herb Drugs*(中药材),2009,40:164-166.

13 Han X(韩宵),Yan CF(闫春风),Zhu L(朱磊),*et al*. Simultaneous determination of ginsenoside Rg1, Re and Rb1 in Yixinshu tablets by HPLC-ELSD[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志),2015,21(16):68-71.

14 Du WJ(杜文俊),Liu XS(刘雪松),Tao LY(陶玲艳),*et al*. Multi-indicators rapid determination in alcohol precipitation of Lonicerae Japonicae Flos and Artemisiae Annuae Herba in reduning injection by near-infrared spectroscopy[J]. *China Tradit Herb Drugs*(中药材),2015,46(1):61-66.

15 Chinese Pharmacopoeia Commission(国家药典委员会). Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Vol 4(中华人民共和国药典:第四部)[M]. Beijing: China Medical Science Press,2015:377.

16 Xia J(夏晶),Wang GL(王钢力),Ji S(季申),*et al*. Fingerprint chromatography of Shengmai injection by HPLC[J]. *China Tradit Herb Drugs*(中药材),2006,28:1093-1095.

17 Zheng XW(郑笑为),Wang Q(汪祺),Liu Y(刘燕),*et al*. Optimization of Shengmai injection fingerprint[J]. *Chin Pharm Aff*(中国药事),2013,27(1):33-37.

18 Wang Q(汪祺),Zheng XW(郑笑为),Yu JD(于健东),*et al*. Establishment of the fingerprint of Shengmai injection and analysis of its main chemical constituents by UPLC-MS/MS [J]. *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志),2012,32:1813-1817.

19 Dong XQ(董晓茜),Tang S(唐思),Yang R(杨瑞),*et al*. Fingerprint chromatography of Shengmai injection by UPLC [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药学刊),2015,33:1067-1069.

20 Li JL(李金玲),Zhao Z(赵致),Liu HC(刘红昌),*et al*. Content of mineral elements of Gastrodia elata by principal components analysis[J]. *China J Chin Mater Med*(中国中药杂志),2015,40:1123-1128.

21 Li XG(李晓光),Guan ZH(关泽华),Tian HR(田鸿儒),*et al*. Prediction of adenosine content based on near infrared spectroscopy detected and partial least squares method analysis model in Cordyceps militaris[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药),2009,20:2612-2614.

22 Yang CH(杨春华),Yang L(杨玲). Partial least squares modeling and its multiple collinear inhibition capability analysis[J]. *J Huaqiao Univ: Nat Sci*(华侨大学学报:自科版),2016,37:523-526.

(上接第 107 页)

6 Gu YY(顾媛媛),Wang JM(王建明),Tian ZK(田振坤),*et al*. *In vitro* antifungal activity of different extracts from *Impatiens balsam*[J]. *Lishizhen Med Mat Med Res*(时珍国医国药),2013,24:481-482.

7 Chen ND(陈乃东),Chen NF(陈乃富),Chen CW(陈存武),*et al*. Antioxidant activities and HPLC analysis of different parts partitioned from the ethanol extract of Pteridium aquilinum[J]. *Sci Tech of Food Ind*(食品工业科技),2013,34(17):49-52.

8 Lyu J(吕婧). The antimicrobial activity of flourescent brighter combined with antifungal agents against *Trichophyton rubrum*[D]. Chongqing: Chongqing University of Technology (重庆理工大学),2015.

9 Liu W(刘伟),Li ZW(李紫薇),Chen WQ(陈文强),*et al*. Study on antioxidant activity of different parts partitioned from Prunus divaricata Ldb branches and leaves in Xinjiang [J]. *Sci Tech of Food Ind*(食品工业科技),2016,37:119-122.

10 Huang MJ(黄梦姣),Lu TL(卢添林),Wang Y(王瑶),*et al*. *In vitro* antimicrobial activity of extracts of Ligustrum robustum and its phytochemicals[J]. *Mod Pre Med*(现代预防医学),2016,43:864-866.

天然产物研究与开发