

基于指纹图谱及聚类分析的蒲地蓝消炎片质量评价

刘婷^{1,2}, 王琼芬², 陈碧莲^{3*}, 李彬²(1.浙江中医药大学, 杭州 310053; 2.舟山市食品药品检验检测研究院, 浙江 舟山 316000; 3.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052)

摘要: 目的 采用 HPLC 建立蒲地蓝消炎片指纹图谱, 并结合聚类分析对不同产地的蒲地蓝消炎片进行质量评价。方法 基于波长切换技术, 采用 Agilent Poroshell 120 SB-C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×50 mm, 2.7 μm), 以甲醇、乙腈和 0.1%磷酸溶液为流动相, 梯度洗脱, 流速为 0.3 mL·min⁻¹; 柱温为 30 ℃, 检测波长为 323 nm(0~10 min)和 280 nm(10~40 min)。运用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”软件(2012.130723 版), 对 12 家企业生产的 45 批样品进行相似度评价, 并应用 SPSS 24.0 统计软件进行系统聚类分析。**结果** 建立的指纹图谱共确定 14 个共有峰, 并对其中 7 个共有峰进行鉴定。45 批样品的相似度为 0.901~0.999, 表明该制剂总体质量较为稳定。聚类分析结果表明, 样品可分为 4 类, 分类受生产工艺、药材质量的影响较大。**结论** 通过相似度评价和聚类分析发现个别企业存在低质饮片投料、少投料、工艺过程控制不当以及疑似添加黄芩苷的情况。建立的指纹图谱方法科学、可靠, 能为蒲地蓝消炎片中活性成分的鉴定和分析提供准确的信息, 为综合评价和控制相关制剂质量提供依据。

关键词: 高效液相色谱法; 蒲地蓝消炎片; 指纹图谱; 聚类分析

中图分类号: R284.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)09-1069-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.09.009

引用本文: 刘婷, 王琼芬, 陈碧莲, 等. 基于指纹图谱及聚类分析的蒲地蓝消炎片质量评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(9): 1069-1074.

Quality Evaluation of Pudilan Xiaoyan Tablets Based on Fingerprint and Cluster Analysis

LIU Ting^{1,2}, WANG Qiongfeng², CHEN Bilian^{3*}, LI Bin²(1.Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.Zhoushan Institute for Food and Drug Control, Zhoushan 316000, China; 3.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish fingerprints of Pudilan Xiaoyan tablets by HPLC, and the quality of Pudilan Xiaoyan tablets from different producing areas was evaluated by cluster analysis. **METHODS** Based on wavelength switching technology, Agilent Poroshell 120 SB-C₁₈ column(2.1 mm×50 mm, 2.7 μm) was used, the mobile phase was methanol, acetonitrile and 0.1% phosphoric acid with gradient elution, flow rate was 0.3 mL·min⁻¹. The temperature was 30 ℃, and the detection wavelength was 323 nm(0–10 min) and 280 nm(10–40 min). Used the “Chinese medicine chromatographic fingerprint similarity evaluation system” software(2012.130723 version), 45 batches of samples produced by 12 enterprise were evaluated for similarity, and SPSS 24.0 statistical software was used for system cluster analysis. **RESULTS** The established fingerprints defined 14 common peaks and identified 7 common peaks. The similarity of the 45 batch samples was 0.901–0.999, indicating that the overall quality of the preparation was relatively stable. The results of cluster analysis showed that the samples could be divided into four categories, and the classification was greatly influenced by the production process and the quality of the medicinal materials. **CONCLUSION** Through the similarity evaluation and cluster analysis results, it is found that individual enterprises have low-quality decoction pieces, less feeding, improper control in the process, and suspected addition of baicalin. The method of fingerprint is scientific and reliable, and can provide accurate information for the identification and analysis of active ingredients in Pudilan Xiaoyan tablets. This study provides the basis of comprehensive evaluation and quality control of related preparations.

KEYWORDS: HPLC; Pudilan Xiaoyan tablets; fingerprint; cluster analysis

蒲地蓝消炎片由黄芩、蒲公英、板蓝根、苦地丁 4 味中药组成, 具有清热解毒, 抗炎消肿的作用, 广泛用于疖肿、咽炎、扁桃腺炎等的治疗,

是临床常用的非处方药。目前国内生产蒲地蓝消炎片的企业 20 余家, 涉及的产品质量标准达 10 余个, 各企业执行标准中处方与制法大致相同,

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGF19H280009)

作者简介: 刘婷, 女, 主管药师 Tel: 15068009835 E-mail: 553633404@qq.com *通信作者: 陈碧莲, 女, 主任中药师 Tel: (0571)86459402 E-mail: zsyonly@hotmail.com

收载的检验项目仅对咖啡酸、黄芩苷等少数几种有效成分进行定性或定量分析。由于蒲地蓝消炎片成分的复杂性,仅依赖现行标准来判定制剂质量,难以体现各成分之间的相互关系,不能全面反映制剂的内在质量,也无法保证制剂工艺的均一性和质量的稳定性。

中药指纹图谱系指中药经适当处理后,采用一定的分析方法得到能够体现中药整体特性的图谱^[1]。目前中药指纹图谱技术已成为国际公认的控制中药质量的最有效的质控模式^[2],作为一种综合的、量化的鉴定手段,在中药质量控制和鉴别中起到重要作用^[3]。HPLC 指纹图谱是建立中药指纹图谱最常用的方法^[4-6],具有分析速度快、适用范围广、灵敏度高等特点。

本研究采用基于波长切换技术的 HPLC 建立蒲地蓝消炎片的指纹图谱,对 12 个厂家 45 批样品进行中药指纹图谱相似度评价和聚类分析的模式识别研究,为蒲地蓝消炎片总体质量评价提供新的途径。

1 仪器与试剂

Agilent 1260 液相色谱仪(美国 Agilent 公司); XSE205DU 电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

单咖啡酰酒石酸(上海源叶生物科技有限公司,批号: P30JTF16909; 纯度 $\geq 98\%$); 千层纸素 A(上海诗丹德生物技术有限公司,批号: 3945, 纯度 $\geq 98\%$); 千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷(武汉天植生物技术有限公司,批号: CFS201801, 纯度 $\geq 98\%$); 黄芩苷(批号: 111752-201703; 纯度: 93.5%); 汉黄芩苷(批号: 112002-201702; 纯度: 98.5%); 黄芩素(批号: 111595-201306; 纯度: 97.8%); 汉黄芩素(批号: 111514-201304)均购自中国食品药品检定研究院。黄芩、蒲公英、板蓝根、苦地丁均购自舟山医药存德有限公司,经舟山市食品药品检验检测研究院李彬副主任中药师鉴定为正品药材。

12 家不同生产企业的 45 批蒲地蓝消炎片样品均为浙江省药品质量分析考核品种,分别来自安徽济人药业有限公司(A 厂,批号: 2171208, 2180214)、甘肃岷海制药有限责任公司(B 厂,批号: 171110, 171129, 171136, 180124, 180127, 180309)、广东心宝药业科技有限公司(C 厂,批号: 20180120, 20180122)、哈尔滨市龙生北药生物工

程股份有限公司(D 厂,批号: 20171112, 20171206, 20171233, 20180102, 20180108, 20180204, 20180304)、湖南方盛制药股份有限公司(E 厂,批号: 170616, 171224, 180305, 180328)、吉林道君药业股份有限公司(F 厂,批号: 20180103, 20180109)、锦州本天药业有限公司(G 厂,批号: 170903, 171201, 171215, 180207, 180212)、山东孔府制药有限公司(H 厂,批号: 171203, 180101)、山东仙河药业有限公司(I 厂,批号: 70940BO, 70940B6)、武汉双龙药业有限公司(J 厂,批号: 170401, 170414, 171006, 180122, 180208)、云南白药集团股份有限公司(K 厂,批号: ZLB1720, ZDD1801, ZBB1806, ZBB1809, ZBB1814, ZBB1828)、云南龙发制药有限公司(L 厂,批号: 171131, 171227)。

分析样品所用甲醇、乙腈色谱纯,均来自德国 Merck 公司; 磷酸(分析纯,国药集团化学试剂有限公司); 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Agilent Poroshell 120 SB- C_{18} (2.1 mm $\times$ 50 mm, 2.7 μ m); 以甲醇为流动相 A、乙腈为流动相 B, 0.1% 磷酸溶液为流动相 C, 梯度洗脱, 程序见表 1; 流速: 0.3 mL $\cdot$ min⁻¹; 检测波长: 0~10 min, 323 nm, 10~40 min, 280 nm; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 进样体积: 2 μ L。

表 1 流动相梯度表

Tab. 1 Mobile phase process table

时间/min	流动相 A/%	流动相 B/%	流动相 C/%
0~5	10 $\rightarrow$ 20	5	85 $\rightarrow$ 75
5~20	20 $\rightarrow$ 25	5 $\rightarrow$ 10	75 $\rightarrow$ 65
20~30	25 $\rightarrow$ 40	10 $\rightarrow$ 15	65 $\rightarrow$ 45
30~40	40	15	45

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液的制备 取单咖啡酰酒石酸、黄芩苷、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸素 A 对照品适量,精密称定,加甲醇制成单咖啡酰酒石酸、黄芩苷、千层纸素 A-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素、千层纸素 A 含量分别为 10.20, 210.38, 25.92, 41.37, 16.30, 8.74, 2.29 μ g $\cdot$ mL⁻¹ 的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 取本品 10 片,除去包衣,研细,取约 0.3 g,精密称定,置具塞锥形瓶

中,精密加入 50%甲醇 50 mL, 密塞, 称定质量, 加热回流 2 h, 取出, 放冷, 再称定质量, 用 50% 甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.2.3 单味药材溶液的制备 取黄芩、蒲公英、苦地丁、板蓝根四味药材按“2.2.2”项下方法制备各单味药材溶液。

2.3 指纹图谱方法学考察

2.3.1 仪器精密度试验 取样品(B 厂, 批号: 171129)按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件, 连续进样 6 次, 记录色谱图, 并按国家药典委员会提供的中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版)对其相似度进行评价, 采用全谱峰匹配, 以夹角余弦计算相似度, 相似度均为 1.000, 表明仪器精密度良好, 符合指纹图谱方法学验证的技术要求。

2.3.2 重复性试验 取样品(B 厂, 批号: 171129)按“2.2.2”项下方法平行制备供试品溶液 6 份, 按“2.1”项下色谱条件进行测定, 记录色谱图, 并按国家药典委员会提供的中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版)对其相似度进行评价, 采用全谱峰匹配, 以夹角余弦计算相似度, 相似度均为 1.000。表明该方法具有良好的重复性, 符合指纹图谱方法学验证的技术要求。

2.3.3 稳定性试验 取样品(B 厂, 批号: 171129)按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件, 分别在 0, 2, 4, 8, 10, 12, 24 h 测定, 记录色谱图, 并按国家药典委员会提供的中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版)对其相似度进行评价, 采用全谱峰匹配, 以夹角余弦计算相似度, 相似度均为 1.000。表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.4 指纹图谱的建立及相似度考察

2.4.1 指纹图谱的建立 在 12 个厂家生产的样品中随机抽取 1 批(S1~S12 批号分别为 2171208, 171110, 20180120, 20171112, 170616, 20180103, 170903, 171203, 70940BO, 170401, ZLB1720, 171131), 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件分析测定, 得到各样品的色谱图。将得到的色谱数据导入国家药典委员会提供的“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版)”, 其中以样品 S1 采集得到的色谱图作为参照图谱, 经多点校正, 采用平均数法, 时

间窗为 0.1 s, 生成共有模式的对照指纹图谱见图 1。

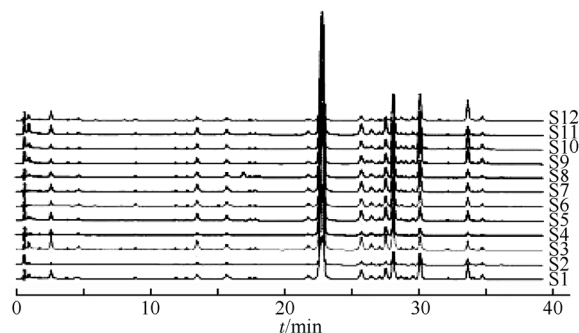


图 1 不同厂家蒲地蓝消炎片指纹图谱叠加图

Fig. 1 Overlay fingerprints of Pudilan Xiaoyan tablets from different manufacturers

2.4.2 共有指纹峰的确定及指认 根据 12 批供试品溶液的色谱峰生成对照指纹图谱, 选择对照指纹图谱中峰面积相对较大且分离度较好的峰为共有指纹峰, 分析确定蒲地蓝消炎片有 14 个共有指纹峰, 经计算共有峰的总面积大于总峰面积的 90%, 符合建立指纹图谱方法的规定。

将“2.2.1”项下的混合对照品溶液按“2.1”项下的色谱条件进样, 采用 DAD 全扫描对蒲地蓝消炎片中的成分进行解析, 结合色谱峰的保留时间和紫外吸收光谱图指认了其中 7 个成分, 判断 1 号峰为单咖啡酰酒石酸, 5 号峰为黄芩苷, 9 号峰为千层纸素 A-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷, 10 号峰为汉黄芩苷, 12 号峰为黄芩素, 13 号峰为汉黄芩素, 14 号峰为千层纸素 A。其中 5 号峰为蒲地蓝消炎片的指标成分黄芩苷, 该峰吸收强, 峰面积最大, 分离度良好, 保留时间适中, 因此将其作为参照峰(S)。混合对照品色谱图及以黄芩苷为参照峰的对照指纹图谱见图 2。

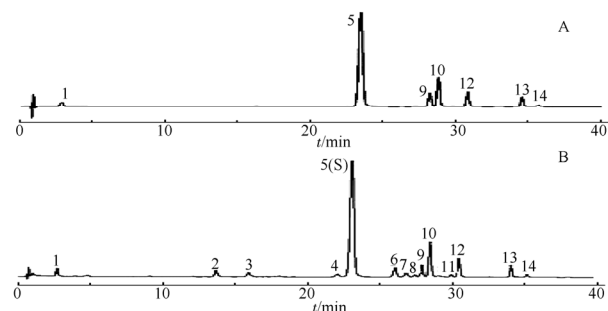


图 2 混合对照品(A)和对照指纹图谱(B)色谱图

1-单咖啡酰酒石酸; 5-黄芩苷; 9-千层纸素 A-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷; 10-汉黄芩苷; 12-黄芩素; 13-汉黄芩素; 14-千层纸素 A。

Fig. 2 Chromatograms of mixed reference(A) and standard fingerprint(B)

1-caftaric acid; 5-baicalin; 9-oroxylin A-7-O-β-D-glucuronide; 10-wogonoside; 12-baicalein; 13-wogonin; 14-oroxylin A.

2.4.3 部分共有峰归属分析 取“2.2.3”项下的各单味药材溶液，按“2.1”项下色谱条件进行测定，通过对比相对保留时间和紫外吸收光谱图，对蒲地蓝消炎片样品中共有峰的来源进行追溯，得出1号峰来自蒲公英，其余13个峰均来自黄芩。板蓝根和苦地丁的特征峰均未出现。处方中蒲公英、板蓝根和苦地丁通过加水煎煮后浓缩成稠膏状制成颗粒，经过煎煮后成分难免有所损失，加上板蓝根和苦地丁在处方中占比较少(分别占处方的18.8%和12.5%)，所以其特征成分含量较低，较难被检出；处方中的黄芩一部分(占处方的10.4%)用60%乙醇提取浓缩成膏，另一部分以生粉(占处方的8.3%)形式加入制成颗粒，故黄芩中各成分在蒲地蓝指纹图谱中占较大比重。

2.4.4 数据分析 将45批样品按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液，按“2.1”项下的色谱条件进行测定，记录色谱图。将得到的色谱数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723版)”，计算45批样品与“2.4.1”项下生成的对照指纹图谱之间的相似度，结果见表2。结果表明，样品与对照图谱的相似度均>0.900，说明各生产厂家的蒲地蓝消炎片相似度较高，质量较为稳定。

表2 各厂家样品相似度计算结果

Tab. 2 Similarity results of samples from each manufacturer

序号	批号	相似度	序号	批号	相似度
1	2171208	0.995	24	170903	0.999
2	2180214	0.996	25	171201	0.998
3	171110	0.986	26	171215	0.999
4	171129	0.981	27	180207	0.999
5	171136	0.983	28	180212	0.998
6	180124	0.983	29	171203	0.997
7	180127	0.985	30	180101	0.995
8	180309	0.982	31	70940BO	0.983
9	20180120	0.998	32	70940B6	0.979
10	20180122	0.997	33	170401	0.998
11	20171112	0.987	34	170414	0.998
12	20171206	0.987	35	171006	0.998
13	20171233	0.987	36	180122	0.999
14	20180102	0.987	37	180208	0.997
15	20180108	0.987	38	ZLB1720	0.998
16	20180204	0.987	39	ZDD1801	0.997
17	20180304	0.987	40	ZBB1806	0.997
18	170616	0.999	41	ZBB1809	0.997
19	171224	0.999	42	ZBB1814	0.997
20	180305	0.998	43	ZBB1828	0.997
21	180328	0.999	44	171131	0.923
22	20180103	0.998	45	171227	0.901
23	20180109	0.998			

2.5 聚类分析

聚类分析是根据事物本身的特征研究个体分类的方法，可依据所测得样品的色谱指纹图谱特征数据，对样品进行分类，是目前常用的数据挖掘分析方法之一^[7-8]。

本研究以45批不同产地不同批号的样品为研究对象，以5号黄芩苷为参照峰，以参照峰的峰面积为1，计算各共有色谱峰的相对峰面积，并将得到的结果导入SPSS 24.0统计软件进行聚类分析，聚类方法为组间联接，测量区间为平方欧式距离，聚类结果见图3。结果显示，45批样品可分为4类；I类：1#~2#(A)、9#~10#(C)、18#~21#(E)、22#~23#(F)、24#~28#(G)、29#~30#(H)、33#~37#(J)、38#~43#(K)相似度均>0.995；II类：11#~17#(D)相似度均为0.987；III类：3#~8#(B)、31#~32#(I)相似度为0.986，0.981，0.983，0.983，0.985，0.982，0.983，0.979；IV类：44#~45#(L)相似度为0.923，0.901。分类可能受生产工艺、药材质量的影响较大。

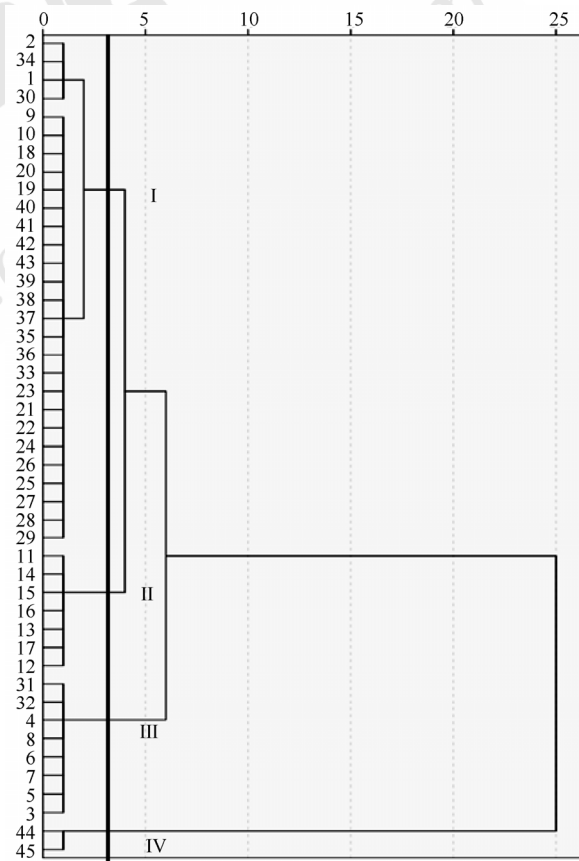


图3 45批蒲地蓝消炎片聚类分析结果

Fig. 3 Cluster analysis results of 45 batches of Pudilan Xiaoyan tablets

聚类分析结果与中药指纹图谱相似度评价系统计算的相似度结果基本类似,采用 2 种不同统计计算方式分析蒲地蓝消炎片指纹图谱,趋势一致,相互得到验证。根据此结果可为评价蒲地蓝消炎片的质量提供依据。

3 讨论

3.1 流动相的选择

本研究考察了甲醇-水、乙腈-水、甲醇-0.1%磷酸、乙腈-0.1%磷酸、甲醇-乙腈-0.1%磷酸等流动相对蒲地蓝消炎片中各成分的分离效能。结果显示,采用甲醇-水、乙腈-水作为流动相时会有拖尾现象,尤其是 5 号峰,因此需要在流动相中加入少量酸抑制其拖尾现象。采用甲醇-0.1%磷酸作为流动相系统时出峰时间过长且峰型较宽,9 号峰和 10 号峰之间分离度不佳,采用乙腈-0.1%磷酸作为流动相系统时出峰时间较快、柱压较低且峰型较好,但是 7 号峰和 8 号峰之间的分离效果不佳,当使用甲醇-乙腈-0.1%磷酸作为流动相系统时,各色谱峰峰形良好,且均能达到基线分离。因此,最终选择甲醇-乙腈-0.1%磷酸作为流动相系统进行梯度洗脱。

3.2 波长的选择

本研究采用全波长 DAD 检测器,通过比较不同波长下的图谱信息,以选择最佳检测波长。结果显示黄芩中绝大多数黄酮类成分的最大吸收波长在 280 nm,而蒲公英中多种酚酸类成分的最大吸收波长在 323 nm。由于黄酮和酚酸类成分的结构和极性相差较大,导致保留时间差异较大,酚酸类成分出峰在前,黄酮类成分出峰在后。为获得较全面的指纹图谱色谱峰信息,故采用波长切换法。

3.3 提取溶剂的选择

本研究考察了不同比例的甲醇(10%, 30%, 50%, 70%, 100%)超声提取或加热回流提取对检测结果的影响,发现蒲地蓝消炎片成分的提取与溶剂极性有关,水溶性成分随着提取溶剂的极性增大而增加,脂溶性成分随着提取溶剂的极性增大而减少。结果显示,采用 50%甲醇提取可以兼顾水溶性和脂溶性成分,色谱图中所采集的峰数最多,能更全面地反映蒲地蓝消炎片中化学成分的组成信息。

3.4 提取方法的选择

本研究考察了超声提取和回流提取对检测结果的影响,发现超声提取的样品各黄酮类成分在超声过程中和供试液放置过程中稳定性较差,其中黄芩苷降解最为明显,其含量随时间的延长逐渐降低,而黄芩素的含量逐渐增大。可能是黄芩中含有的一种内源水解酶,将黄芩苷转化为黄芩素^[9-10]。而回流提取的供试液在 24 h 内稳定性良好,可能因为酶在高温环境中失去活力,故本实验采用回流提取的方法。同时考察了回流时间(0.5, 1, 2, 3 h)对峰面积的影响,结果显示回流 2 h 时提取效果最佳,3 h 时各峰的峰面积均有不同程度的下降。故最佳提取方法选为加热回流 2 h。

3.5 相似度差异分析

相似度较低的 4 个厂家中,B 和 L 厂家的供试品溶液中各成分含量明显低于其他 10 家企业,可能存在低质饮片投料、少投料或者工艺过程控制不当的情况,且 2 家生产企业使用的质量标准均为部颁标准,标准仅收载性状和片剂检查项,未收载鉴别、含量测定项,无法较全面地反映制剂内在质量,故有必要对标准进行提高。D 厂家 7 批样品的指纹图谱相似度均为 0.987(<0.990),其中黄芩苷的含量呈现异常,计算 7 批样品中黄芩苷/汉黄芩苷比值,平均值为 13.1(RSD=4.0%),明显高于其他 38 批样品的平均值 4.51(RSD=7.1%),同时本研究对来自 6 个省份不同产地的 28 批黄芩饮片中黄芩苷/汉黄芩苷比值进行考察,平均比值为 4.51(RSD=3.7%),故怀疑 D 厂家可能存在人为添加黄芩苷指标成分的行为。2 批 I 厂家指纹图谱相似度为 0.983, 0.979(<0.990),其中黄芩素的含量明显偏高,可能与黄芩的质量或炮制工艺有关。根据文献^[11-12]报道,黄芩中各黄酮类成分因产地、采收季节、炮制工艺、储存环境的不同而出现差异。

综上所述,本实验提供的指纹图谱测定方法科学、可靠,能为蒲地蓝消炎片中活性成分的鉴定和分析提供准确的信息,能较好地整体上评价其质量,为蒲地蓝消炎片质量标准提高提供科学依据。

REFERENCES

- [1] LI X T, LI R Y, XIANG H E, et al. Study on quality evaluation of *Lycium chinense* from different areas by HPLC

- fingerprint and cluster analysis [J]. Mod Food Sci Technol(现代食品科技), 2012, 28(9): 1251-1253, 1261.
- [2] 徐今宁, 龙卿, 秦秀丽. 中药指纹图谱技术的研究现状及应用[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(11): 2311-2313.
- [3] ZHU M, CHEN B L, SHI S M. Application of fingerprint technology on traditional Chinese medicine in Chinese Pharmacopoeia(2015 edition) volume I [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2016, 33(5): 611-614.
- [4] ZHOU J, MO C L, CHEN G, et al. Study on the HPLC fingerprint chromatogram of *Cimicifugae Rhizoma* and *Cimicifuga* species root formula granules [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(2): 252-255.
- [5] ZHAO X M, YANG Z J, YUAN W J, et al. Fingerprint analysis and determination of alkaloids in *Aconitum excelsum* Reichb by HPLC [J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2019, 28(22): 2776-2782.
- [6] ZHANG Y, ZHANG Y P, HE F. Fingerprint chromatography of Shuganning injection by HPLC [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(7): 824-827.
- [7] CHEN J H, XIE M Y, WANG F M, et al. Classification of *Panax quinquefolium*. L samples by cluster analysis [J]. J Instrum Anal(分析测试学报), 2006, 25(2): 20-24, 28.
- [8] WANG S Y, LI Q, LIU Y F, et al. HPLC fingerprint of *Fructus Schisandrae Chinensis* [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2018, 29(11): 2680-2683.
- [9] YI J H, LIU Y H, CHEN Y, et al. Preparation method of baicalein and *scutellaria baicalensis* flavones total-aglycone extractives: China, 103356740B [P]. 2015-01-21.
- [10] LI X Y, ZHAO S H, HAN G R. Method for quantitatively measuring baicalein and wogonin in *scutellaria baicalensis* simultaneously: China, 102128889B [P]. 2013-05-08.
- [11] ZHAO W. Comparatively study main active ingredient content of *Scutellaria baicalensis* samples from different origins [J]. China Med Pharm(中国医药科学), 2014, 4(23): 79-80, 189.
- [12] LI E Z, LIU Y F, LIU Y J, et al. Simultaneous determination of six components in *Scutellaria baicalensis* Georgi from different districts by HPLC [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(9): 946-948.

收稿日期: 2019-04-23

(本文责编: 沈倩)