

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.09.09

一测多评法在含生物碱类成分中药质量控制中的应用研究

张璐, 龚旭昊, 范强, 顾进华*

(中国兽医药品监察所, 北京 100081)

[收稿日期] 2023-03-03 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 09-0050-14 [中图分类号] S859.79

[摘要] 生物碱(alkaloid)是广泛分布于中药中的一类含氮有机化合物,其显著的药理活性和疗效已被大量研究文献和临床应用证实。在全球抗微生物药物耐药性背景下,生物碱类中药凭借其良好的抗菌、抗病毒活性广受关注。一测多评(quantitative analysis of multi-components by single maker, QAMS)法是一种适用于中药多成分质量控制的检测方法,可在缺少对照品条件下实现对多个待测成分的同步分析检测,在中药质量控制和评价领域得到较好验证和发展。本文梳理近 15 年 QAMS 法在生物碱类中药质量控制中的应用情况,系统分析常见问题并提出解决方法,以期 QAMS 法的正确应用提供一些参考。

[关键词] 中药;一测多评法;生物碱;质量控制

Applicability of QAMS in Quality Control of Chinese Medicinal Materials Containing Alkaloids

ZHANG Lu, GONG Xu-hao, FAN Qiang, GU Jin-hua*

(China Institute of Veterinary Drugs Control, Beijing 10081, China)

Corresponding author: GU Jin-hua, E-mail: gujinhua@sohu.com

Abstract: Alkaloids are a kind of nitrogen-containing organic compounds and widely distributed in Chinese medicinal materials (CMMs). The significant pharmacological activity and therapeutic effects of alkaloids have been confirmed by a large number of research literature and clinical application. Due to global antimicrobial resistance, alkaloids have attracted much attention because of their antibacterial and antiviral activities. Quantitative analysis of multi-components by single maker (QAMS) can be used to determine multiple components of CMMs at the same time in the case of a shortage of reference materials. It has been

基金项目:“十四五”国家重点研发计划项目“兽用中药质量控制、有效性和安全性评价技术研究”课题(2022YFD1801105)

作者简介: 张璐,助理研究员,从事兽药质量研究相关工作。

通讯作者: 顾进华。E-mail: gujinhua@sohu.com

well developed and validated in the QC and evaluation of CMMs for more than ten years since it was put forward. Based on the investigation of QAMS theory and literatures in the past decade, studies on the QC of CMMs and related preparations containing alkaloids by QAMS were summarized and discussed systematically. In addition, some possible problems were analyzed and interpreted, in order to provide reliable basis for more QC of CMMs and reference for the continuous use and in – depth development of this method in the research of CMMs.

Key words: Chinese medicinal materials (CMMs); quantitative analysis of multi – components by single maker (QAMS); alkaloid; quality control

中药质量控制和评价是制约其现代化的瓶颈之一。针对中药多成分、多功效的作用特点,有学者基于中药化学成分间存在的内在关系提出了一测多评质量评价方法^[1],自提出后不断有学者对方法的适应范围、方法学验证、具体应用等进行补充完善,关于 QAMS 研究的技术指南已被简要概述和总结。随着色谱分析技术的迅速发展,QAMS 的应用范围愈加宽泛,在药材种植、饮片炮制、工艺改进、制剂研究、新药开发等领域取得了丰硕成果。

生物碱是许多中药 (Chinese medicinal materials, CMMs) 的重要活性成分,其显著的药理活性和疗效已被大量研究文献和临床应用证实。中药作为复杂体系的特点决定着单一成分难以准确全面表达中药质量,多成分测定是其质量控制的有效手段和主要方向。生物碱质量控制所需的多成分同步测定方法由于对照品的供需矛盾、高昂的检测成本难以在实际生产、科研和监管领域推广应用^[2]。QAMS 法则可较好解决这一难题。本文通过文献

研究,概述了 QAMS 法的理论基础,探究影响其应用的关键要素,分析可能存在的问题并展望应用前景,旨在为该方法在相关中药的质量控制应用中提供一些参考。

1 生物碱类成分及分布简介

生物碱是生物界除生物体必需的含氮化合物 (如氨基酸、蛋白质和 B 族维生素等) 外所有含氮的有机化合物,一般具有较复杂的环状结构,有似碱性质,广泛存在于毛茛科、小檗科、木兰科等双子叶植物中,在单子叶植物中少见,仅个别动物含有。中药化学成分中,生物碱是种类和数量仅次于萜类的第二大成分,采用生源结合化学结构法对生物碱进行分类,可分为鸟氨酸系、赖氨酸系等 8 类,其中,苯丙氨酸和酪氨酸系生物碱在中药中分布最广,色氨酸系生物碱则是生物碱中数量最多的一类,总结生物碱的类型及结构特点见表 1,其在常用中药中的分布及药理活性见表 2。

表 1 生物碱分类及结构特点

Tab 1 Classification and structural characteristics of alkaloids

类型	二级分类	三级分类	结构特点	代表化合物
鸟氨酸系	吡咯烷类	/	以吡咯或四氢吡咯为母核,结构简单	红古豆碱
	莨菪碱类	/	由莨菪醇类和芳香族有机酸缩合而成	莨菪碱
	吡咯里西啶类	/	两个吡咯烷共用 1 个氮原子稠合而成	大叶千里光碱
赖氨酸系	哌啶类	/	由吡啶或哌啶 (六氢吡啶) 衍生而成	槟榔碱
	喹诺里西啶类	/	两个哌啶共用 1 个氮原子稠合而成	苦参碱
	吲哚里西啶类	/	哌啶和吡咯共用 1 个氮原子稠合而成	一叶萩碱

				续表
类型	二级分类	三级分类	结构特点	代表化合物
苯丙氨酸和酪氨酸系	苯丙胺类	/	以苯丙胺为母核,氮原子不结合在环内	麻黄碱
	四氢异喹啉类	/	以四氢异喹啉为母核,结构简单	萨苏碱
		小檗碱类和原小檗碱类	2 个异喹啉通过 C ₁ - N 和 C ₃ - N 稠合而成	小檗碱
		苄基四氢异喹啉类	异喹啉母核 1 位连有苄基	罂粟碱
		阿朴菲类及异阿朴菲类	具有联苯型的四环特殊结构 ^[3]	土藤碱
	苄基四氢异喹啉类	原阿朴菲类	阿朴芬的前体	斯替法灵
		双苄基异喹啉类	由 2 个苄基异喹啉经醚键相连而成	防己诺林
		吗啡烷类	以吗啡烷为母核,结构较复杂	吗啡
		普托品类	由原小檗碱类开环衍生而成	普托品
		苯骈非啶类	原小檗碱 B 环开环重排的结构	白屈菜碱
	苄乙基四氢异喹啉类	/	四氢异喹啉母核 1 位连有苄乙基	奥特拉明
	苄基苯乙胺类	/	由苄基和苯乙胺两部分组合而成,一般苄基部分保留芳环结构,苄基部分的芳环被还原 ^[4]	石蒜碱
	吐根碱类	/	有些具有多巴胺结构	吐根碱
色氨酸系	简单吲哚类	/	只有吲哚母核,无其他杂环	靛青苷
	色胺吲哚类	/	含有色胺部分,结构较简单	吴茱萸碱
	半萜吲哚类	/	色胺构成的吲哚衍生物上连有 1 个异戊二烯单位	麦角新碱
	单萜吲哚类	/	分子中具有吲哚母核和 1 个 C ₉ 或 C ₁₀ 的裂环番木鳖萜及其衍生物的结构单元	土的宁
	双吲哚类	/	由两分子单萜吲哚缩合而成	长春碱
邻氨基苯甲酸系	喹啉类	/	由邻氨基苯甲酸衍生而成	白鲜碱
	吡啶酮类	/		山油柑碱
组氨酸系	咪唑类	/	以咪唑为母核,结构较简单	毛果芸香碱
萜类	单萜类	/	基本骨架为萜类,氮原子在环状结构内或侧链上	龙胆碱
	倍半萜类	/		石斛碱
	二萜类	/		乌头碱
甾体类	/	/	有甾体母核,但氮原子都不在甾体母核内	环氧绿黄杨碱 D

表 2 生物碱类成分在中药中的分布及主要药理活性

Tab 2 Distribution of alkaloids in CMMs and corresponding pharmacologic activity				
科	名称	主要生物碱类成分		药理活性
麻黄科	麻 黄	麻黄碱,伪麻黄碱		调节血压、利尿、平喘、发汗等 ^[5]
毛茛科	黄 连	黄连碱,甲基黄连碱,巴马汀,药根碱,表小檗碱		抗细菌、抗毒素、抗炎、降血糖、抗心律失常等
	乌头、附子	乌头碱,乌头次碱,乌头原碱		强心扩血管、抗炎镇痛、抗风湿、抗肿瘤等
木兰科	厚 朴	厚朴碱,木兰花碱		抗细菌、降血压、抗肿瘤等
茄 科	洋金花	莨菪碱,东莨菪碱,山莨菪碱,樟柳碱		抗菌、抗炎、抗氧化、抗瘙痒以及细胞保护 ^[6]
小檗科	三颗针	小檗碱,巴马汀,尖刺碱,小檗胺		抗菌、抗炎、肝保护
	十大功劳	药根碱,巴马汀,小檗碱		抗菌、抗炎、降血糖与血脂、抗肿瘤
罂粟科	延胡索	延胡索乙素		镇痛、镇静、催眠、抗心肌缺血、抗溃疡等
	白屈菜	黄连碱,白屈菜红碱,白屈菜碱,血根碱,小檗碱		抗肿瘤、抗炎、止咳平喘、镇痛
	博落回	原阿片碱,别隐品碱,血根碱,白屈菜红碱		抗菌消肿、抗肿瘤、杀虫杀蛆、止咳平喘等 ^[7]

续表			
科	名称	主要生物碱类成分	药理活性
豆 科	苦 参	苦参碱,氧化苦参碱,槐果碱	调节免疫、肝保护、抗病毒、抗心律失常等
	苦豆子	槐定碱,槐果碱,金花雀碱,苦参碱,氧化苦参碱	抗心律失常、抗肿瘤、抗病毒、抗炎及免疫调节等 ^[8]
	山豆根	苦参碱,氧化苦参碱	抗病毒、抗癌、抗炎、抗心律失常等
茜草科	钩 藤	钩藤碱,去氢钩藤碱,异钩藤碱	降低心肌兴奋、抗癫痫、抗炎、镇痛、抗癌等 ^[9]
	吐 根	盐酸吐根碱,盐酸吐根酚碱,盐酸小檗碱	抗寄生虫、避孕、催吐、抗病毒、抗癌等
防己科	防 己	汉防己甲素,汉防己乙素	抗炎、抗病原微生物、抗肿瘤、降血压等
马钱科	马钱子	土的宁,马钱子碱	抗炎、镇痛、调节免疫、抗肿瘤等
菊 科	千里光	千里光宁碱,千里光菲宁碱,阿多弗林碱	抗菌、抗肿瘤、抗病毒、抗炎、保肝等
卫矛科	雷公藤	雷公藤春碱,雷公藤晋碱,雷公藤定碱,雷公藤次碱	抗肿瘤、抗炎、免疫抑制活性等
芸香科	黄 柏	小檗碱,木兰花碱,黄柏碱,药根碱,巴马汀	抗炎、抗菌、抗癌、降血糖、降血压、免疫调节
	吴茱萸	吴茱萸碱,吴茱萸次碱,吴茱萸卡品碱	调节免疫、抗肿瘤、松弛血管平滑肌等
旋花科	华佗豆	华佗豆碱甲、碱乙、碱丙、碱丁	抗真菌、抗细菌、镇痛、止血
虎耳草科	常 山	常山碱,异常山碱	抗肿瘤、抗球虫、抗癫痫、抗疟疾等
唇形科	益母草	益母草碱、盐酸水苏碱	调节免疫、活血化瘀、利水消肿
百合科	贝 母	贝母乙素,贝母甲素	镇咳、祛痰、降血压、抗菌等
兰 科	金钗石斛	石斛碱	神经保护、肝保护、降血糖、抗白内障、抗癌 ^[10]

2 一测多评法原理

QAMS 法是一种适用中药多成分质量控制的检测方法,用于对照品难得、制备成本高或不稳定的情况下同类多成分同时测定。原理是在一定的线性范围,成分的量(质量或浓度)与检测器响应成正比^[11]。在多指标质量评价时,以某一典型成分(易得、廉价、有效)为内参物,建立其与其它待测成分间的相对校正因子(relative correction factor, RCF),无需其它对照品,通过 RCF 计算待测成分的量。

假设某中药进行多指标($s,a,b,\cdots,i,\cdots$)质量评价,选择典型成分(s)为内参物,内参物与其它待测成分($a,b,\cdots,i,\cdots$)间的 RCF 具体表示为($f_{sa},f_{sb},\cdots,f_{si},\cdots$),则 $f_{si}=\frac{f_s}{f_i}=\frac{A_s/C_s}{A_i/C_i}$,式中, A_s 和 A_i 分别为内参物和待测成分的峰面积, C_s 和 C_i 分别为内参物和待测成分的浓度(或量),那么根据内参物(s)实测值(C_s),可计算待测成分($a,b,\cdots,i,\cdots$)的浓度(或量),即 $C_i=f_{si}\times C_s\times\frac{A_i}{A_s}$ 。

有学者归纳 QAMS 法为 3 个步骤:方法的建立、验证和应用,见图 1^[12],建立同时测定内参物对照品与待测成分含量的色谱法,对方法进行专属性

(分离度)、线性和范围、检测限和定量限、溶液稳定性、精密度、准确度、耐用性考察,并选择合适方法计算 RCF,图中所列计算方法为斜率法。综合考虑外部因素(试验环境、仪器、操作者等)、内部因素(对照品、待测成分、内参物、化学结构等)对 RCF 的影响,并进行验证。将求得的 RCF 代入公式应用于供试品计算,运用合理的方法评价实测值与计算值之间的差异^[13],充分证明方法的准确性、适用性和可行性。

3 QAMS 在含生物碱类成分中药控制中的应用

目前,运用 QAMS 进行研究的单味药及其炮制品已达二十余种。由于同一类化合物的结构相似,紫外吸收接近,因此,大部分研究集中于有相似母核的化合物,例如黄连苳基四氢异喹啉类、苦参喹诺里西啶类等;也有对不同母核的化合物的研究,例如吴茱萸中吴茱萸碱和吴茱萸次碱属于生物碱类化合物,吴茱萸内酯属于三萜类化合物。试验常使用高效液相色谱法,新技术如高效液相色谱四级杆飞行时间串联质谱(HPLC-QTOF-MS)法也已被引入使用。鉴于各研究的研究思路、技术路线基本相同或相似,故将所涉及单味药、化合物以及各化合物之间的 RCF 归纳在表 3 中。

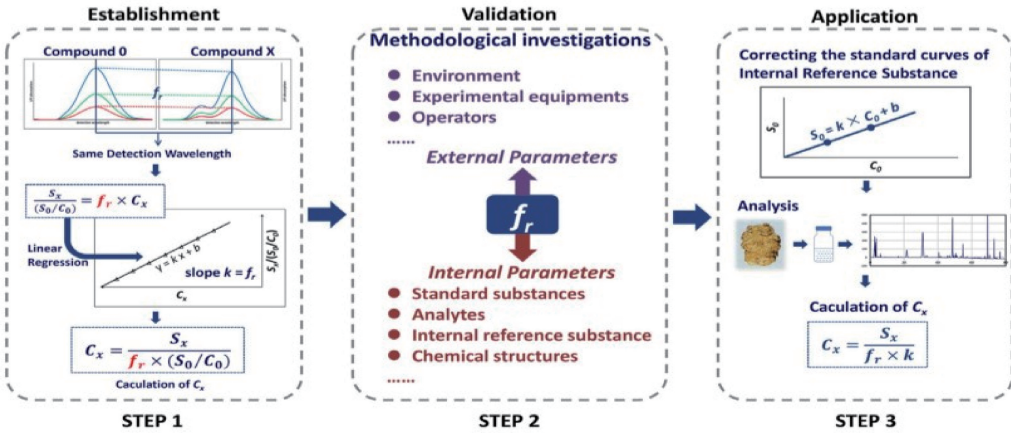


图 1 一测多评法的建立、验证和应用

Fig 1 Establishment, validation and Application of QAMS

表 3 QAMS 在含生物碱类中药成分测定中的应用

Tab 3 Application of QAMS in determination of alkaloids in CMMs medicine

序号	名称	测定成分(编号)	内参物(编号)	相对校正因子	检测方法
1	斑花黄堇	桔桔灵(2),原阿片碱(3),黄连碱(4)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 1.6692, f_{1/3} = 4.7301, f_{1/4} = 0.7138$	HPLC - UV ^[14]
2	吐根	吐根碱(2),吐根酚碱(3)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 0.4995, f_{1/3} = 0.4392$	HPLC - UV ^[15]
3	黄柏	木兰花碱(2),黄柏碱(3),药根碱(4),巴马汀(5)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 0.7014, f_{1/3} = 0.7581, f_{1/4} = 1.2727, f_{1/5} = 1.3448$	HPLC - PDA ^[16]
4	黄柏炭	黄柏碱(2),木兰花碱(3),小檗红碱(4)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 0.3354, f_{1/3} = 0.3091, f_{1/4} = 1.0060$	HPLC - UV ^[17]
5	盐黄柏	黄柏碱(2),木兰花碱(3),药根碱(4),小檗红碱(5),巴马汀(6)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 0.1214, f_{1/3} = 0.6541, f_{1/4} = 0.8597, f_{1/5} = 0.4556, f_{1/6} = 0.8375$	HPLC - UV ^[18]
6	关黄柏	药根碱(2),巴马汀(3)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 1.2068, f_{1/3} = 1.0028$	HPLC - UV ^[19]
7	黄连	药根碱(2),非洲防己碱(3),表小檗碱(4),黄连碱(5),巴马汀(6)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 1.128, f_{1/3} = 0.994, f_{1/4} = 1.008, f_{1/5} = 1.070, f_{1/6} = 1.025$	HPLC - UV ^[20]
8	味连	非洲防己碱(2),药根碱(3),表小檗碱(4),黄连碱(5),巴马汀(6)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 1.351, f_{1/3} = 1.094, f_{1/4} = 1.304, f_{1/5} = 1.361, f_{1/6} = 1.451$	HPLC - UV ^[21]
9	黄连须	药根碱(2),表小檗碱(3),黄连碱(3),巴马汀(4)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 1.128, f_{1/3} = 1.008, f_{1/4} = 1.070, f_{1/5} = 1.025$	HPLC - UV ^[22]
10	长柱十大功劳	药根碱(2),巴马汀(3)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 0.911, f_{1/3} = 0.934$	HPLC - UV ^[23]
11	小檗皮	巴马汀(2),木兰花碱(3),药根碱(4)	小檗碱(1)	$f_{1/2} = 2.4537, f_{1/3} = 0.9783, f_{1/4} = 1.0035$	HPLC - UV ^[24]
12	钩藤	去氢钩藤碱(2),异钩藤碱(3),异去氢钩藤碱(4),缝籽嗉甲醚(5),去氢毛钩藤碱(6),毛钩藤碱(7)	钩藤碱(1)	$f_{1/2} = 0.959, f_{1/3} = 1.002, f_{1/4} = 0.973, f_{1/5} = 0.663, f_{1/6} = 0.658, f_{1/7} = 0.790$	HPLC - UV ^[25]
13	大叶钩藤	异钩藤碱(2),柯诺辛 B(3),柯诺辛(4)	钩藤碱(1)	$f_{1/2} = 0.9655, f_{1/3} = 1.0518, f_{1/4} = 0.9529$	HPLC - UV ^[26]
14	莲心子	异莲心碱(2),甲基莲心碱(3)	莲心碱(1)	$f_{2/1} = 1.1037, f_{3/1} = 1.1039$	HPLC - UV ^[27]

续表					
序号	名称	测定成分(编号)	内参物(编号)	相对校正因子	检测方法
15	延胡索	延胡索甲素(2),去氢延胡索甲素(3), 原阿片碱(4),巴马汀(5),四氢小檗碱(6), 小檗碱(7),黄连碱(8)	延胡索 乙素(1)	$f_{1/2}=1.463, f_{1/3}=0.687, f_{1/4}=0.717,$ $f_{1/5}=0.686, f_{1/6}=1.273,$ $f_{1/7}=0.239, f_{1/8}=0.206$	HPLC-DAD ^[28]
16	白屈菜	白屈菜红碱(2),白屈菜碱(3), 血根碱(4),小檗碱(5)	黄连碱(1)	$f_{1/2}=0.517, f_{1/3}=0.310,$ $f_{1/4}=0.790, f_{1/5}=0.540$	HPLC-UV ^[29]
17	川 乌	次乌头碱(2)、新乌头碱(3)、苯甲酰 乌头原碱(4)、苯甲酰次乌头原碱(5)、 苯甲酰新乌头原碱(6)、乌头原碱(7)、 次乌头原碱(8)、新乌头原碱(9)	乌头碱(1)	$f_{2/1}=1.1736, f_{3/1}=1.1979,$ $f_{4/1}=1.0471, f_{5/1}=0.9242,$ $f_{6/1}=1.2901, f_{7/1}=1.3078,$ $f_{8/1}=1.2859, f_{9/1}=1.0948,$ $f_{1/2}=2.798, f_{1/3}=1.000,$ $f_{1/4}=0.793, f_{1/5}=1.402,$ $f_{1/6}=1.566$	HPLC-QTOF- MS ^[30]
18	苦豆子	金花雀碱(2),氧化苦参碱(3), 苦参碱(4),槐果碱(5),莱曼碱(6)	槐定碱(1)	$f_{2/1}=0.8455, f_{3/1}=2.9032,$ $f_{4/1}=1.3610$	HPLC-UV ^[31]
19	华佗豆	华佗豆碱甲,碱丙,碱丁	华佗豆碱乙(1)	$f_{2/1}=0.8455, f_{3/1}=2.9032,$ $f_{4/1}=1.3610$	HPLC-UV ^[32]
20	苦 参	氧化槐果碱(2),槐定碱(3), N-甲基野靛碱(4),苦参碱(5), 槐果碱(6),三叶豆紫檀苷(7)	氧化苦参碱(1)	$f_{1/2}=0.789, f_{1/3}=1.872,$ $f_{1/4}=0.408, f_{1/5}=1.533,$ $f_{1/6}=0.953, f_{1/7}=0.409$	HPLC-UV ^[33]
21	卷叶贝母	贝母甲素(2)	贝母乙素(1)	$f_{1/2}=0.8547$	HPLC-ELSD ^[34]
22	博落回	别隐品碱(2),血根碱(3), 白屈菜红碱(4)	原阿片碱(1)	$f_{1/2}=0.71, f_{1/3}=3.98,$ $f_{1/4}=3.53$	HPLC-UV ^[35]
23	常 山	异常山碱(2)	常山碱(1)	$f_{2/1}=1.03$	HPLC-UV ^[36]
24	吴茱萸	吴茱萸内酯(2),吴茱萸碱(3)	吴茱萸次碱(1)	$f_{1/2}=0.02534, f_{1/3}=1.849$	HPLC-UV ^[37]

QAMS 法在含生物碱类中药制剂中的应用与在单味药中的应用相似,选择复方中具有代表性且稳定易得的有效成分作为内参物,建立内参物与其他待测组分间的 RCF,将 RCF 作为常数来计算待测组分的含量。QAMS 在含生物碱类中药制剂质量控制研究中已经涉及到多种剂型,包括片剂、颗粒剂、丸剂、胶囊剂、注射液等,建立 QASM 法对此

类中药多成分进行同时定性定量分析可以更全面、科学地控制质量,提高临床用药的有效性和安全性,也更有利于中药制剂的质量控制和发展。目前,QAMS 法在含生物碱类中药制剂中的应用迅速增加,是最具发展潜力的质量控制方法之一,将已开展 QAMS 研究的复方研究情况归纳在表 4 中。

表 4 QAMS 在含生物碱类成分的中药制剂中的应用

Tab 4 Application of QAMS in traditional Chinese medicine preparations containing alkaloids

序号	名称	测定成分(编号)	内参物(编号)	相对校正因子	参考文献
1	黄松胶囊	表小檗碱(2),黄连碱(3), 巴马汀(4)	小檗碱(1)	$f_{1/2}=1.102, f_{1/3}=1.038,$ $f_{1/4}=1.026$	HPLC-UV ^[38]
2	热痹消颗粒	黄柏碱(2),药根碱(3), 巴马汀(4)	小檗碱(1)	$f_{1/2}=3.025, f_{1/3}=0.966,$ $f_{1/4}=0.965$	HPLC-UV ^[39]
3	一清片	表小檗碱(2),黄连碱(3), 巴马汀(4)	小檗碱(1)	$f_{2/1}=1.018, f_{3/1}=0.986,$ $f_{4/1}=0.968$	HPLC-UV ^[40]

					续表
序号	名称	测定成分(编号)	内参物(编号)	相对校正因子	参考文献
4	香连制剂	表小檗碱(2),黄连碱(3), 巴马汀(4)	小檗碱(1)	$f_{1/2}=0.9655, f_{1/3}=1.0518,$ $f_{1/4}=0.9529$	HPLC-UV ^[41]
5	白头翁口服液	黄连碱(2),巴马汀(3)	小檗碱(1)	$f_{2/1}=1.02, f_{3/1}=1.00$	HPLC-UV ^[42]
6	金鸡胶囊	药根碱(2)、小檗碱(3)	巴马汀(1)	$f_{1/2}=0.9176, f_{1/3}=1.0434$	HPLC-UV ^[43]
7	银屑配方颗粒	槐果碱(2),氧化槐果碱(3), 氧化苦参碱(4)	苦参碱(1)	$f_{2/1}=2.087, f_{3/1}=1.365,$ $f_{4/1}=0.931$	HPLC-UV ^[44]
8	复方苦参注射液	氧化槐果碱(2),槐定碱(3), 甲基野靛碱(4),苦参碱(5), 槐果碱(6),三叶豆紫檀苷(7)	氧化苦参碱(1)	$f_{1/2}=0.789, f_{1/3}=1.872,$ $f_{1/4}=0.408, f_{1/5}=1.533,$ $f_{1/6}=0.953, f_{1/7}=0.409$	HPLC-UV ^[45]
9	麻黄配方颗粒	伪麻黄碱(2),去甲基麻黄碱(3), 去甲基伪麻黄碱(4),甲基麻黄碱(5)	麻黄碱(1)	$f_{2/1}=0.9895, f_{3/1}=1.0475,$ $f_{4/1}=1.0047, f_{5/1}=1.0612$	HPLC-UV ^[46]
10	金铃子散	黄连碱(2),紫堇碱(3),巴马汀(4), 去氢紫堇碱(5)	延胡索乙素(1)	$f_{1/2}=0.3705, f_{1/3}=0.7560,$ $f_{1/4}=0.2214, f_{1/5}=0.3332$	HPLC-UV ^[47]
11	小活络丸	次乌头碱(2),新乌头碱(3), 苯甲酰乌头原碱(4),苯甲酰次 乌头原碱(5),苯甲酰新乌头原碱(6), 乌头原碱(7),次乌头原碱(8), 新乌头原碱(9)	乌头碱(1)	$f_{2/1}=1.1736, f_{3/1}=1.1979,$ $f_{4/1}=1.0471, f_{5/1}=0.9242,$ $f_{6/1}=1.2901, f_{7/1}=1.3078,$ $f_{8/1}=1.2859, f_{9/1}=1.0948$	HPLC-QTOF- MS ^[48]
12	枇杷止咳软胶囊	磷酸可待因(2)	硫酸吗啡(1)	$f_{2/1}=0.859$	HPLC-UV ^[49]
13	栀子金花丸	小檗碱(2),黄芩苷(3), 汉黄芩苷(4),黄芩素(5), 芦荟大黄素(6),汉黄芩素(7), 大黄酸(8),大黄酚(9), 大黄素甲醚(10)	大黄素(1)	$f_{2/1}=1.02, f_{3/1}=0.428,$ $f_{4/1}=0.536, f_{5/1}=0.863,$ $f_{6/1}=1.35, f_{7/1}=0.783,$ $f_{8/1}=1.17, f_{9/1}=1.50,$ $f_{10/1}=1.00$	HPLC-PDA ^[50]
14	哮喘宁片	磷酸可待因(2),罂粟碱(3), 麻黄碱(4),伪麻黄碱(5)	吗啡(1)	$f_{1/2}=1.357, f_{1/3}=0.542,$ $f_{1/4}=2.410, f_{1/5}=2.465,$	HPLC-PDA ^[51]
15	莨菪浸膏片	阿托品(2),东莨菪碱(3), 山莨菪碱(4)	硫酸阿托品(1)	$f_{1/2}=0.8551,$ $f_{1/3}=0.9503, f_{1/4}=0.7605$	HPLC-UV ^[52]

4 分析与讨论

4.1 QAMS 法应用中的常见问题及解决方法

QAMS 法源于内标法、校正因子法、主成分自身对照法及紫外吸收系数法,根据在一定范围内检测成分的量与检测器响应成正比的原理,利用相对保留时间(relative retention time, RRT)对色谱峰定性、相对校正因子(relative correction factor, RCF)计算待测物含量,因此待测成分色谱峰的定位、相对校正因子的计算、内参物的选择及色谱系统的适用性和稳定性等是 QAMS 法应用的关键。

4.1.1 如何定位待测组分色谱峰 中药成分复

杂,色谱图中除待测成分色谱峰外,还存在多个其他色谱峰,因此待测成分色谱峰的正确定位是保证 QAMS 法准确测定的前提。虽然 RRT 法已经被各国药典(《美国药典》、《欧洲药典》和《中华人民共和国药典》等)和文献所采用,但由于色谱柱品牌型号繁多,即使运用同一类型填料的色谱柱也存在一些性能差异,导致计算的保留时间与实测保留时间误差较大,色谱柱耐用性不佳^[53]。目前色谱峰定位方法主要有以下两种。

(1)王智民等根据保留时间提出的保留时间差法(Δt_{Ras})或相对保留值法(r_{as})^[1],即采用待测成

分与内参物保留时间的差值或保留时间的比值定位,目前应用较多。如谭静玲等^[40]建立了一清片中 4 种生物碱的含量测定方法,通过考察相对保留值和保留时间差在不同品牌仪器和不同品牌色谱柱中的重复性,最终采用相对保留值法对各待测组分进行定位。刘永利等^[15]考察了 4 种高效液相色谱系统和 6 种色谱柱上 Δt_{Ras} 与 r_{as} 的重复性,结果显示不同仪器与色谱柱对 r_{as} 影响较大,不同仪器对磷酸可待因 Δt_{Ras} 影响较大而对其他 3 种成分无明显影响,说明各成分结构不同,其影响因素各异,因此在色谱峰定位时应多考察不同因素对 Δt_{Ras} 与 r_{as} 产生的影响,在条件允许的情况下,尽可能选择对照品进行定位,以准确定位目标峰。

(2) 孙磊等^[54]提出的“双标多测法”,原理是液相色谱中化学成分在不同色谱仪和不同色谱柱上的保留时间具有线性关系。刘军玲等^[55]建立双标多测法定位补骨脂中补骨脂苷等 4 种成分。以补骨脂苷和补骨脂素为对照,通过研发的 DRS origin 软件进行双标线性校正预测特征峰的保留时间,结果表明双标线性校正预测保留时间结果准确度高,显著提高了色谱峰定性的准确度和色谱柱的适用性。“双标多测法”在生物碱类成分一测多评中的应用报道较少,赵倩等^[50]在进行栀子金花丸一测多评时,分别选择蒽醌类大黄素和生物碱类小檗碱进行两点校正,定位效果优于相对保留值法,提出该法应用的前提是在不同系统或色谱柱下所有待测成分保留时间回归曲线的相关性良好,即 $r > 0.999$,若再结合待测成分的紫外吸收光谱和栀子金花丸的标准图谱则会大幅提高定位的准确性。

因此,色谱峰有多种定位方法。在研究时应依据“深入浅出”的原则,充分考察每种方法应用于色谱峰定位的准确性,选择一种简单可靠方法即可。必要时,可结合化合物的紫外吸收特征、对照图谱等进行辅助确认。

4.1.2 如何计算相对校正因子(RCF) 根据一测多评法计算公式,相对校正因子要参与待测成分含量计算,因此需要获取准确度高且适用性广的相对校正因子,一般采用多点法或斜率法^[56]。

多点法(average - relative correction factor, AVG - RCF)要求配制内参物和待测成分的混合对照溶液,进样不同浓度或不同体积,记录内参物与待测成分响应值,按照公式 $f_{i/s} = f_i/f_s = (C_s \times A_i)/(C_i \times A_s)$ 计算,得到的 $f_{i/s}$ 取平均值,即为最后计算用 RCF。式中 A_s 为内参物的峰面积, C_s 为内参物的浓度(或量), A_i 为待测组分的峰面积, C_s 为待测组分的浓度(或量)。含生物碱类成分的中药多使用多点法计算 RCF。但此法容易受到待测成分浓度波动的影响,若选择参与计算的浓度点超出了线性范围,计算得到的 f 值带入平均值计算会导致结果产生较大偏差。为此,有学者提出线性回归方法计算 RCF,即斜率法(linear regression - relative correction factor, LRG - RCF),需先建立内参物的标准曲线,并获得斜率。在标准曲线 $A = kc + b$ 中, $c = (A - b)/k = A/k - b/k$,由于 b 值通常由系统或随机误差引起,若 k/b 值大于 100 时, b/k 可忽略不计,则 $c = A/k$ 。由于在一定线性范围内,成分含量与检测器的响应值呈正比,即: $c = f \times A$,那么校正因子 f 即为内参物和待测成分标准曲线斜率比值,计算公式为 $f_{i/s} \approx k_i/k_s$ ^[57],式中 k_s 为内参物斜率, k_i 为待测组分斜率。斜率法是由不同浓度点拟合而成的曲线斜率的比值,避免了离群浓度点带来的计算误差。

陈俊等^[58]以延胡索为研究对象,采用多点法与斜率法分别计算原阿片碱等 6 种成分相对于内参物延胡索乙素的 RCF,计算得到的 7 种成分含量与外标法结果进行 Pearson 相关性分析,结果表明:外标法与两种一测多评法之间的相关系数均大于 0.999,说明外标法和两种一测多评法测得结果相似性极高。同时经方差分析, P 值远大于 0.05,说明三种方法计算结果无显著性差异。

4.1.3 如何选择内参物 从表 3、表 4 所列的内参物和检测成分来看,选择的检测成分是公认的与药材(成药)临床功效具有相关性的指标成分或专属成分,选择的内参物还应具备性质稳定、对照品来源有保障、价廉易得等特性以体现 QAMS 法简便、易操作、低成本的特点,《中国药典》黄连药材标准项下小檗碱、表小檗碱、黄连碱、巴马汀的含量测定

方法即为 QAMS 研究的典型实例^[59]。赵倩等^[50]选择栀子金花丸 QAMS 内参物时,黄芩苷、小檗碱、大黄素均符合内参物要求,但在进行相对校正因子耐用性考察时发现,以小檗碱或黄芩苷为内参物时,某些成分的相对校正因子波动较大,以大黄素为内参物时,各成分间的相对校正因子较稳定。提示进行内参物选择时,还需分别建立与其他成分间的 RCF 并考察其重复性,必要时用外标法实测值对 QAMS 法结果进行验证,选择偏差最小的 QAMS 模型作为该中药的质量评价方法。若无满足上述条件的化学成分,可以添加同类型结构的化合物作为内参物。如孙茜^[15]等加入同为异喹啉型生物碱的盐酸小檗碱为内标,分别建立盐酸吐根碱、盐酸吐根酚碱的相对校正因子,从而计算药材及制剂中两种成分的量。

4.1.4 如何评价 QAMS 法结果 QAMS 质量评价模式能否准确应用于生物碱类成分含量测定关键在于计算结果的可靠程度。基于当前生物碱 QAMS 研究实例,多用外标法实测值与 QAMS 推算值进行比较。采用的比较方法主要有直接计算两者偏差法、Pearson 相关性分析、配对 *t* 检验等,其中计算两者之间偏差应用较多。QAMS 法推算值与外标法实测值之间没有显著性差异,说明建立的 RCF 有良好的重现性和准确性,在缺乏对照品的情况下,可以用 QAMS 法对生物碱类成分含量进行同步测定。

4.2 影响 QAMS 法准确性的关键因素

4.2.1 建立良好的色谱系统 在 QAMS 重现性考察中,不同实验室研究人员采用不同的分析仪器系统进行检测,间接考察了流动相组成、色谱柱、柱温、流速等因素对 RCF 的影响。其中,流动相组成可显著影响色谱峰的分离度和峰参数,若引起 RCF 偏差,需要优化色谱条件进行调整。程中琴等^[18]首次提出对色谱系统进行定量分析,对色谱条件进行了多方面的考察,包括色谱柱、柱温、流动相系统组成、流动相 pH,选取各组分对称因子、峰宽、分离度平均值为评价指标,根据各参数对色谱图评价的影响,分别赋予权重 0.35、0.30、0.35,计算综合评

分(综合评分 = $T/T_{\max} \times 0.35 - W/W_{\max} \times 0.30 + R/R_{\max} \times 0.35$),通过比较各色谱图综合评分,优选 QAMS 测定的色谱条件。

4.2.2 选择适宜的检测波长 目前,生物碱 QAMS 研究中常用的检测器为紫外检测器,对无紫外系数或紫外吸收弱的化合物,使用 ELSD 蒸发光散射检测器作补充,例如徐彦等^[34]采用 HPLC - ELSD 建立了卷叶贝母的“一测多评”法,同时测定其中贝母乙素和贝母甲素。对于紫外检测器,根据待测物的结构特征选择合适的检测波长至关重要,若无法兼顾各组分选用最佳波长,会降低各组分的定量限,影响含量测定。检测波长的选择有以下三种情况,一是选择共有最大吸收波长区,如栀子金花丸待测成分中,小檗碱和 4 个黄芩黄酮类成分在 254 nm 波长附近有明显吸收,内参物大黄素及其他 4 个大黄萘醌类成分在 254 nm 波长处为特征吸收,在此波长下,供试品溶液中各待测成分色谱峰分离度良好,且峰纯度检查符合含量测定要求。因此,选择了 254 nm 作为检测波长^[50]。二是综合选择峰数量多且基线稳定的波长。如黄柏中黄柏碱、木兰花碱与巴马汀、药根碱、小檗碱母核结构不同,最大吸收波长不一致。对 5 种成分进行紫外吸收光谱并结合 3D 图谱分析,选择了 5 种成分都有较好吸收的波长作为检测波长,虽然每个成分都不能实现最优的波长检测,但在一定含有量范围仍然可以实现较为准确的定量^[16]。三是在梯度洗脱过程中实现可变波长检测。通过设置洗脱条件,根据待测成分的最大吸收波长分别选择相应的检测波长。如栀子中栀子苷和西红花酸类衍生物为不同类别的化合物,前 20 min 选择栀子苷的最大吸收 238 nm,后 20 min 选择西红花酸类最大吸收 440 nm^[60]。

4.2.3 确保对照品的纯度准确 同类成分结构及其相似(母核相同,取代基有微小差异)的同系物之间最大紫外吸收相近,RCF 理论上应该接近于 1^[61],但表 3、表 4 中反映某些实际测定值却偏离 1,因对照品纯度不准确造成 RCF 严重偏离现象需要引起关注。许多生物碱类对照品价格昂贵不易获

得,所使用的单体成分尽管已经进行结构鉴定和纯度检查,但未进行严格的纯度标定,纯度值或高或低,对实验结果影响较大。建议尽可能采用原理不同的定值方法相互佐证,确保标定的纯度结果准确。

4.2.4 科学进行样品的前处理 样品的前处理对成功分析药品质量起关键作用。尤其在 QAMS 应用中,若某个有效成分本身含量较低,又不能被完全提取,检测的浓度值过低,则极易受实验仪器、检测波长、对照品的纯度等参数影响导致低于检测灵敏度、超出线性范围或 RCF 值不准确。生物碱类成分可应用酸提碱沉法提取分离,如斑花黄堇药材中生物碱成分用碱沉后调节 pH,用不同有机溶剂萃取,用紫外分光光度计在波长 200 ~ 550 nm 处扫描紫外吸收情况,根据吸收峰数量和吸光度大小确定提取方法^[14]。梁颖欣等^[25]在钩藤生物碱的提取试验中,通过考察不同聚酰胺加入量对各生物碱类成分吸附损失和去除鞣质的程度来确定供试品溶液的制备方法。有研究提示,由于大多数生物碱在植物中以成盐形式存在,用氨水浸润后可使其游离而溶于有机试剂。因此,在提取生物碱时加入少量氨水可增加生物碱的溶出^[58]。

5 意义及展望

QAMS 法是利用一个对照品来实现对多个成分的同步测定,不仅可以节约成本,还能够更全面控制中药质量,可有效缓解对照品供应不足与多指标定量评价之间的矛盾,已广泛应用于中药材、中药饮片、中药提取物、中成药等多种中药领域。除生物碱外,QAMS 法目前已经实现了中药复杂体系中黄酮类、酚类酸、皂苷类、木脂素类、蒽醌类等多种成分的同时定量分析。检测范围也从结构相似的同类成分扩展到不同结构母核的化学成分。

RCF 的准确性是影响 QAMS 法准确应用的关键参数。未来在试验设计阶段就应充分考察不同因素对 RCF 的影响,例如环境因素(检测时间、检测人员、仪器设备、色谱柱)、操作参数(流动相组成、检测波长、色谱柱长度、进样体积、色谱柱温度、对照品浓度)、峰检测参数(不同狭缝宽度、谱带宽、

积分参数)等,原则上不少于 3 家实验室间进行验证,以建立相对稳定、重现性好的 RCF,并根据实际情况制定 RCF 的可接受范围和应用条件。在目标分子有较好分离度的前提下,RCF 应具有广泛的适用性,可同时适用于不同剂型的成药和药材的多成分定量评价。随着研究数据不断集成,可考虑优选经典应用实例建立 QAMS—RCF 数据库,收录各类成分的色谱条件及成分间 RCF 值,实现数据、方法共享,节约试验成本,为更多中药材和成药的质量控制及评价提供可靠参考,推动建立更完善的中药质量控制体系,实现中药的传承创新发展。

参考文献:

- [1] 王智民,钱忠直,张启伟,等. 一测多评法建立的技术指南[J]. 中国中药杂志,2011,06:657-658.
Wang Z M, Qian Z Z, Zhang Q W, *et al.* A technical guide to the establishment of QAMS[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2011, 06: 657-658.
- [2] 朱春胜,林志健,张冰,等. 谱效整合一测多评在中药质量评价中的应用进展[J]. 中成药,2016,38(9): 2018-2021.
Zhu C S, Lin Z J, Zhang B, *et al.* Application progress of spectroscopy combined with QAMS in quality evaluation of traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2016, 38(9): 2018-2021.
- [3] 辛爱一,柳军玺,邸多隆. 阿朴菲类生物碱研究进展[J]. 中草药,2018,49(03): 712-724.
Xin A Y, Liu J X, Di D L. Research progress on aporphine alkaloids[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2018, 49(03): 712-724.
- [4] 郑颖,刘鑫,丁立生. 苄基苯乙胺类生物碱的植物化学研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2009,21: 171-176.
Zheng Y, Liu X, Ding L S. Progress on Phytochemical Research for Benzylphenethylamine Alkaloids. [J]. Natural Product Research and Development, 2009, 21: 171-176.
- [5] 李佳莲,方磊,张永清,等. 麻黄的化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中国现代中药. 2012,7(14): 21-27.
Li J L, Fang L, Zhang Y Q, *et al.* Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of Ephedra sinica [J]. Modern Chinese Medicine, 2012, 7(14): 21-27.
- [6] 井佳楠,吕邵佳,匡海学,等. 洋金花化学成分和药理作用及临床应用研究进展[J]. 中草药. 2016,47(19): 3513-3521.
Jing J N, Lv S W, Kuang H X, *et al.* Research progress in

- chemical constituents, pharmacological effects, and clinical applications of *Daturae Flos*[J]. Chinese Traditional and herbal drugs[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs,2016,47(19): 3513–3521.
- [7] 陈伟,张锐,雷思敏,等. 博落回化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(03):243–250.
- Chen W, Zhang R, Lei S M, *et al.* Advances in Chemical Constituents and Bioactivities of *Macleaya cordata* [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2020, 26 (03):243–250.
- [8] 苏永霞. 苦豆子种子成分分析与毒性评价及生物碱抗小鼠结肠炎的作用研究[D]. 西北农林科技大学,2021.
- Su Y X. Evaluation of Composition and Toxicity of *Sophora alopecuroides* Seed and Study on anti-colitis effect of alkaloids in mice[D]. Northwest Agricultural and Forestry University,2021.
- [9] 崔莹. 钩藤化学成分和药理活性研究进展[J]. 西安文理学院学报(自然科学版),2015,18(4):16–18.
- Cui Y. Advances in Study on Chemical Compositions and Pharmacological Activities of *Uncaria Rhynchophylla*[J]. Journal of Xi'an University (Natural Science Edition), 2015, 18(4): 16–18.
- [10] 张成宸,袁仁锋. 金钗石斛生物碱的提取技术及临床前药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药,2022,31(19):46–52.
- Zhang C C, Yuan R F. Advances in Extraction Methods and Preclinical Pharmacological Effects of *Dendrobium Nobile* Alkaloids [J]. Chinese Journal of Ethnomedicine and Ethnopharmacy,2022,31(19):46–52.
- [11] Wang Z M, Gao H M, Fu X T, *et al.* Multi-component quantitation by one marker new method for quality evaluation of Chinese herbal medicine [J]. China J Chin Mater Med,2006,31: 1925–1928.
- [12] Chao Q W, Xiu H J, Shu Zh, *et al.* A systematic study on the influencing parameters and improvement of quantitative analysis of multi-component with single marker method using notoginseng as research subject[J]. Talanta,2015,134:587–595.
- [13] 陈杨,徐光前,徐德生,等. 一测多评法在中药质量控制中的应用及关键问题[J]. 环球中医药,2017,10(5):635–640.
- Chen Y, Xu G L, Xu D S, *et al.* Application and key problems of QAMS for quality control of traditional Chinese medicine [J]. Global Traditional Chinese Medicine,2017,10(5):635–640.
- [14] 杜清,陈志,吴江,等. 一测多评法同时测定斑花黄堇药材中 4 种生物碱成分[J]. 中草药,2021,52(19):6038–6044.
- Du Q, Chen Z, Wu J, *et al.* Simultaneous determination of four alkaloids in different original *Corydalis conspersa* by QAMS
- [10] Chinese Traditional and Herbal Drugs. 2021, 52 (19): 6038–6044.
- [15] 孙茜,袁浩,白洁,等. 一测多评结合内标加入法测定吐根及其制剂中生物碱类成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报,2020,37(02):136–142.
- Sun H, Yuan H, Bai J, *et al.* Simultaneous assay with standard addition method of alkaloids in *ipecacuanhae* and the preparation by quantitative analysis of multi-components by single marker [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University. 2020, 37 (02):136–142.
- [16] 吴珊珊,胡昌江,吕非非,等. 一测多评法测定黄柏中 5 种生物碱[J]. 中成药,2014,36(01):130–134.
- Wu S S, Hu C J, Lv F F, *et al.* Determination of 5 alkaloids in cortex *phellodendri* by QAMS. Chinese Traditional Patent Medicine[J],2014,36(01):130–134.
- [17] 罗婷,王佳琪,江宇勤,等. 一测多评法测定不同产地黄柏炭中 4 种生物碱含量[J]. 天然产物研究与开发,2019,31(08):1357–1364.
- Luo T, Wang J Q, Wang Y Q, *et al.* Determination of four alkaloids in *Phellodendron chinense* charcoal from different producing areas by quantitative analysis of multi-components via single marker method [J]. Natural Product Research and Development,2019,31(08):1357–1364.
- [18] 程中琴,施崇精,刘小妹,等. 盐黄柏一测多评法色谱评价系统的建立[J]. 时珍国医国药,2018,29(07):1637–1640.
- Cheng Z Q, Shi C J, Liu X M, *et al.* Establishment of chromatographic system evaluation for determination multi-component constituents for salt Cortex *Phellodendri* [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research,2018,29(07): 1637–1640.
- [19] 尹萌,孟月兰,闻珺毓. 关黄柏中生物碱类成分的“一测多评”[J]. 中草药,2011,42(06):1093–1096.
- Yin M, Meng Y L, Wen L Y. Quantitative analysis of multi-components with single marker for determination of alkaloids in *Phellodendri Amurensis* Cortex [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs,2011,42(06):1093–1096.
- [20] 卿大双,罗维早,孙建彬,等. 一测多评法测定黄连及其炮制品中 6 种生物碱[J]. 中草药,2016,47(02):324–329.
- Qing D S, Luo W Z, Sun J B, *et al.* Determination of six alkaloids in crude and processed *Coptidis Rhizoma* with quantitative analysis of multi-components by single marker [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs,2016,47(02):324–329.
- [21] 李听弦,李蒙,张志,等. 一测多评法测定不同味连饮片片 6

- 个生物碱类成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(07): 1132–1138.
- Li T X, Li M, Zhang Z, *et al.* Simultaneous determination of 6 alkaloids in prepared slides of *Coptis chinensis* Franch. by QAMS [J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2018, 38(07): 1132–1138.
- [22] 王欣, 覃瑶, 孙建彬, 等. 一测多评法测定黄连须中的 5 种生物碱[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(04): 417–420.
- Wang X, Qin Y, Sun J B, *et al.* Determination of five kinds of alkaloids in *Coptidis Rootlet* by Quantitative analysis of multi-components with single marker [J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017, 32(04): 417–420.
- [23] 高微, 何开家, 刘布鸣, 等. 长柱十大功劳生物碱一测多评测定法及动态变化分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 80–83.
- Gao W, He K J, Liu B M, *et al.* Contents Determination of Alkaloid in *Mahonia duclouxiana* with Method of Multi-components Quantitive by One Marker and Dynamic Analysis [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2014, 20(12): 80–83.
- [24] Su Y, Peng Y, Ren J, *et al.* Quantitative Analysis of Berberidis Cortex via Quantitative Analysis of Multicomponents by Single Marker (QAMS) Combined with Fingerprint and Chemometrics Methods. [J]. *Journal of analytical methods in chemistry*, 2022, 2022.
- [25] 梁颖欣, 朱旦, 黄舒婷, 等. 一测多评法测定钩藤中 7 种生物碱类成分的含量[J]. 中药材, 2019, 42(08): 1820–1823.
- Liang Y X, Zhu D, Huang S T, *et al.* Content Determination of Seven Alkaloids in *Uncaria rhynchophylla* by QAMS Method [J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2019, 42(08): 1820–1823.
- [26] 张赞赞, 李嘉, 朱润发, 等. 一测多评法测定大叶钩藤中 4 种生物碱含量[J]. 中药材, 2019, 42(04): 835–837.
- Zhang Y Y, Li J, Zhu R F, *et al.* The content of 4 alkaloids in *Uncaria macrophylla* was determined by QAMS [J]. *Journal of Chinese Medicinal Material*. 2019, 42(04): 835–837.
- [27] 王协和, 顾超, 周雁玲, 等. 基于指纹图谱及一测多评法的莲子心质量评价研究[J]. 中药材, 2020, 43(10): 2493–2498.
- Wang X H, Gu C, Zhou Y L, *et al.* Study on quality evaluation of lotus seed based on fingerprint and QAMS [J]. *Journal of Chinese Medicinal Material*, 2020, 43(10): 2493–2498.
- [28] Yang X R, Jiang S, Gan C L, *et al.* Developing a novel single-marker-based method for the quantitative evaluation of the multiple active components in *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang [J]. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 9(1).
- [29] 黄涛阳, 王晖, 翁燕君, 等. 一测多评法测定白屈菜中 5 种生物碱的含量[J]. 中药材, 2016, 39(10): 2268–2271.
- Huang T Y, Wang H, Weng Y J, *et al.* Determination of Five Alkaloids from *Chelidonium majus* by HPLC – QAMS [J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2016, 39(10): 2268–2271.
- [30] 陈洪岩, 孙晓, 张小龙, 等. 一测多评法同时测定制川乌中 9 种生物碱的含量[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(02): 113–116 + 162.
- Chen H Y, Sun X, Zhang X L, *et al.* Simultaneous Determination of Nine Aconitum Alkaloids in *Radix Aconiti Praeparata* with Quantitative Analysis of Multi-Components by Single Marker [J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2017, 25(02): 113–116 + 162.
- [31] 宋丽军, 梁丽萍, 赵淑敏, 等. 一测多评法测定苦豆子总生物碱中 6 种成分的含量[J]. 中药材, 2017, 40(06): 1380–1383.
- Song L J, Liang L P, Zhao S M, *et al.* The content of 6 components in total alkaloids of *Sophora alopecuroides* L. was determined by QAMS [J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2017, 40(06): 1380–1383.
- [32] 陈超, 周福军, 单淇, 等. 一测多评法测定华佗豆 4 种生物碱[J]. 药物评价研究, 2017, 40(07): 938–941.
- Chen C, Zhou F J, Shan Q, *et al.* Quantitative analysis on contents of four alkaloid components in *Calonyction muricatum* by QAMS [J]. *Drug Evaluation Research*, 2017, 40(07): 938–941.
- [33] 陈静, 王淑美, 孟江, 等. 一测多评法测定苦参中 5 种生物碱的含量[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(09): 1406–1410.
- Chen J, Wang S M, Meng J, *et al.* Simultaneous quantitative analysis of five alkaloids in *Sophora flavescens* by multi-components assay by single marker [J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2013, 38(09): 1406–1410.
- [34] 徐彦, 刘圆, 吕露阳, 等. “一测多评法”测定卷叶贝母中生物碱类成分含量[J]. 天然产物研究与开发, 2012, 24(11): 1513–1516.
- Xu Y, Liu Y, Lv L Y, *et al.* Determination of Alkaloids in *Fritillaria cirrhosa* D. Don by QAMS [J]. *Natural Product Research and Development*, 2012, 24(11): 1513–1516.
- [35] 李文亮, 曾建国, 刘发宝, 等. 一测多评法测定博落回果实中原阿片碱、别隐品碱、血根碱和白屈菜红碱的含量[J]. 湖南中医药大学学报, 2011, 31(07): 25–28.
- Li W L, Zeng J G, Liu F B, *et al.* Contents determination of

- protopine, allocryptopine, sanguinarine and chelerythrine in fruit of *Macleaya cordata* with method of multi-assay depending on one determination [J]. *Journal of Hunan University of Chinese Medicine*, 2011, 31(07): 25–28.
- [36] 张继远, 刘梓晗, 刘晓谦, 等. 常山中常山碱和异常山碱的同步测定研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(09): 1711–1716.
- Zhang J Y, Liu Z H, Liu X Q, *et al.* Simultaneous determination of febrifugine and isofebrifugine in *Dichroa febrifuga* root by HPLC method[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2017, 42(09): 1711–1716.
- [37] 宋亚芳, 王智民, 朱晶晶, 等. 一测多评法测定吴茱萸中吴茱萸内酯、吴茱萸碱及吴茱萸次碱的含量[J]. *中国中药杂志*, 2009, 34(21): 2781–2785.
- Song Y F, Wang Z M, Zhu J J, *et al.* Assay of evodine, evodiamine and rutaecarpine in *Fructus Evodiae* by QAMS[J]. *China Journal of Materia Medica*, 2009, 34(21): 2781–2785.
- [38] 刘菊, 崔瑛, 张红伟, 等. 一测多评法同步测定黄松胶囊中 4 种生物碱成分含量[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(12): 2733–2738.
- Liu J, Cui Y, Zhang H W, *et al.* Determination of Four Alkaloids in Huangsong Capsule with Quantitative Analysis of Multi-components by Single Marker[J]. *Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia—World Science and Technology*, 2019, 21(12): 2733–2738.
- [39] 陈晓斌, 周琴妹, 刘顺, 等. 一测多评技术在热痹消颗粒质量评价中的应用[J]. *中国中医药信息杂志*, 2013, 20(01): 60–63.
- Chen X B, Zhou Q M, Liu C, *et al.* Applicability of QAMS in Quality Control of Reboxiao Granule [J]. *Chinese Journal of Information on TCM*, 2013, 20(01): 60–63.
- [40] 谭静玲, 丁晓萍, 聂晶, 等. 一清片多成分、多指标质量控制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(11): 976–981.
- Tan J L, Ding X P, Nie J, *et al.* Study on multiple constituents and index quality control of Yiqing tablets[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2015, 35(11): 976–981.
- [41] 孔晶晶, 朱晶晶, 王智民, 等. 一测多评技术在中成药香连制剂质量评价中的应用[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(11): 1445–1448.
- Kong J J, Zhu J J, Wang Z M, *et al.* Quantitative analysis of four alkaloids in Xianglian preparations by QAMS method[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2011, 36(11): 1445–1448.
- [42] 张璐, 龚旭昊, 赵富华, 等. 一测多评法测定白头翁口服液 3 种生物碱成分研究[J]. *中国兽药杂志*, 2020, 54(07): 28–35.
- Zhang L, Gong X H, Zhao F H, *et al.* Simultaneous Determination of Three Alkaloid Ingredients in Baitouweng Oral Solution by QAMS[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 2020, 54(07): 28–35.
- [43] 杨艳模, 缪建荣, 林海. 一测多评法测定金鸡胶囊中巴马汀、小檗碱和药根碱的含量[J]. *中国药师*, 2014, 17(09): 1470–1472.
- Yang Y M, Miu J R, Lin H. Simultaneous Determination of Palmatine, Berberine and Jateorhizine in Jinji Capsules by QAMS[J]. *China Pharmacist*, 2014, 17(09): 1470–1472.
- [44] 张伟, 马桂芝, 王春芳, 等. 一测多评法测定银屑配方颗粒中 4 种生物碱的含量[J]. *西北药学杂志*, 2018, 33(05): 595–600.
- Zhang W, Ma G Z, Wang C F, *et al.* Simultaneous determination of 4 alkaloids in Dispensing Granules of Psoriasis by quantitative analyzing multi-components with a single-marker[J]. *Northwest Pharmaceutical Journal*, 2018, 33(05): 595–600.
- [45] 牛天增, 陈士林, 王红芳, 等. 一测多评法同时测定复方苦参注射液 7 种成分[J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(10): 1187–1192.
- Niu T Z, Chen S L, Wang H F, *et al.* Simultaneous Determination of Seven Constituents in Compound Kushen Injection with Quantitative Analysis of Multi-components by Single-marker [J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2019, 36(10): 1187–1192.
- [46] 王玉梅, 胡青, 孙健, 等. 一测多评法同时测定麻黄配方颗粒中 5 种生物碱[J/OL]. *中成药*: 1–6 [2023-02-11].
- Wang Y M, Hu Q, Sun J, *et al.* Simultaneous determination of five alkaloids in Mahuang Formula Granules by QAMS[J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*: 1–6 [2023-02-11].
- [47] 任慧, 崔小敏, 胡静, 等. 一测多评法对金铃子散中来源于延胡索的 5 个生物碱成分含量的同时测定[J]. *西部中医药*, 2022, 35(11): 73–77.
- Ren H, Cui X M, Hu J, *et al.* Simultaneous Determination of Five Alkaloids from *Corydalis Rhizoma* in Jinlingzi Powder by QAMS [J]. *Western Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 35(11): 73–77.
- [48] 陈洪岩, 孙晓, 张小龙, 等. 一测多评法测定小活络丸中 9 种乌头类生物碱的含量[J]. *中国药师*, 2017, 20(09): 1545–1549.
- Chen H Y, Sun X, Zhang X L, *et al.* Determination of Nine Aconitum Alkaloids in Xiaohuoluo Pills with Quantitative Analysis of Multi-components by Single Marker [J]. *China Pharmacist*, 2017, 20(09): 1545–1549.
- [49] 李晶, 陈超, 文萍, 等. 一测多评法测定枇杷止咳软胶囊中硫

- 酸吗啡和磷酸可待因的含量及其应用拓展[J]. 江西中医药大学学报,2019,31(06):67-70.
- Li J, Chen C, Wen P, *et al.* Simultaneous Assay of Morphin Sulfate and Codeine Phosphate in Pipa Zhike Soft Capsule through Quantitative Analysis of Multi-components by Single Marker and its Application[J]. Journal of Jiangxi University of Chinese Medicine,2019,31(06):67-70.
- [50] 赵倩,冯伟红,张启伟,等. “一测多评法”用于栀子金花丸多成分含量测定的可行性研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(10):1826-1833.
- Zhao Q, Feng W H, Zhang Q W, *et al.* Feasibility study of QAMS for quantitative analysis of multiple structural types of ingredients in Zhizi Jinhua pill[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2014,39(10):1826-1833.
- [51] 刘永利,李冬梅,冯丽,等. “一测多评”法测定咳嗽宁片中5种生物碱类成分的含量[J]. 中药新药与临床药理,2012,23(04):464-468.
- Liu Y L, Li D M, Feng L, *et al.* Simultaneous Assay of Five Kinds of Alkaloids in Kechuaning Tablets by Quantitative Analysis of Multi components by Single Marker[J]. Traditional Chinese Drug Research and Clinical Pharmacology,2012,23(04):464-468.
- [52] 丁琳,戴涌,刘雪峰,等. 一测多评法同时测定莨菪浸膏片中3个生物碱的含量[J]. 药物分析杂志,2018,38(04):696-702.
- Ding L, Dai Y, Liu X F, *et al.* Simultaneous determination of 3 alkaloids in Hyoscyamus extract tablets by QAMS method[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical analysis,2018,38(04):696-702.
- [53] 孙磊,叶六平,马双成,等. HPLC 相对保留时间法中参照物的优选[J]. 药物分析杂志,2020,40(3):420-428.
- Sun L, Ye L P, Ma S C, *et al.* Optimization of reference substance in HPLC relative retention time method[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis,2020,40(3):420-428.
- [54] 孙磊,金红宇,逢瑜,等. 双标多测法 I—双标线性校正技术用于色谱峰的定性[J]. 药物分析杂志,2013,33(8):1424.
- Sun L, Jin H Y, Pang Y, *et al.* Two reference substances for determination of multiple components(I):linear calibration using two reference substances for identification of chromatographic peaks[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis,2013,33(8):1424.
- [55] 刘军玲,张亚中,马双成,等. 双标多测法测定补骨脂中补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素、异补骨脂素的含量[J]. 药物分析杂志,2020,40(10):1799-1807.
- Liu J L, Zhang Y Z, Ma S C, *et al.* Determination of psoralenoside, isopsoralenoside, psoralen and isopsoralen in Psoralea Fructus by method of two reference substances for determination of multiple components[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis,2020,40(10):1799-1807.
- [56] 孙静涵,袁雪梅,郭慧雯,等. 一测多评法测定骨疏丹中12种有效成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报,2020,37(10):890-897.
- Sun J H, Yuan X M, Guo H W, *et al.* Simultaneous determination of twelve active constituents in Gushudan decoction by quantitative analysis of multi-components with single-marker[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2020,37(10):890-897.
- [57] He B, Yang S Y, Zhang Y. A new method of calibration and positioning in quantitative analysis of multicomponents by single marker. [J]. Acta Pharm Sin,2012,12:1653-1659.
- [58] 陈俊,许浚,张静雅,等. 基于一测多评法对延胡索中生物碱类成分的质量控制研究[J]. 中草药,2016,47(03):493-498.
- Chen J, Xu J, Zhang J Y, *et al.* Quality control for alkaloids of Corydalis Rhizoma based on quantitative analysis on multi-components with single marker[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs,2016,47(03):493-498.
- [59] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[S]. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2010.
- National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. Beijing: China Medical Science Press,2010.
- [60] 毕志明,周小琴,汤丹,等. 内标校正法在中药栀子多成分同时定量分析中的应用[J]. 中国药科大学学报,2010,41(1):50.
- Bi Z M, Zhou X Q, Tang D, *et al.* Application of internal standard correction method in the simultaneous determination of multi-components of Fructus Gardeniae [J]. Journal of China Pharmaceutical University,2010,41(1):50.
- [61] 高慧敏,宋宗华,王智民,等. 适合中药特点的质量评价模式——QAMS 研究概述[J]. 中国中药杂志,2012,37(04):405-416.
- Gao H M, Song Z H, Wang Z M, *et al.* Overview on quantitative analysis of multi-components by single-marker[J]. China Journal of Chinese Materia Medica,2012,37(04):405-416.