

丹参酮提取物物理化学质量属性相关性分析*

罗 贛, 徐 冰**, 孙 飞, 崔向龙, 史新元, 乔延江**

(北京中医药大学中药信息工程研究中心 北京 100102)

摘 要:目的:探寻丹参酮提取物化学成分的含量与物理性质之间的相关性。方法:HPLC 测定 50 批丹参酮提取物中隐丹参酮、丹参酮 IIA 的含量,经典方法测定物理性质,将成分含量与物理性质进行相关性分析。结果:两变量组组内的隐丹参酮与丹参酮 IIA 含量, D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 之间,松装密度与振实密度,豪斯纳比率与压缩度指数均具有较强的相关性,休止角与均齐度、豪斯纳比率、压缩度指数具有一定的相关性,但相关性不强。两变量组的原始变量组间相关性系数最大不超过 0.400,相关性不强。经过典型相关性分析,3 对典型变量的相关性显著,相关系数分别为 0.851,0.674,0.565。结论:对于丹参酮提取物的化学、物理质量属性,原始变量组内具有较好的相关性,但组间相关性较差。相比原始变量,典型变量呈现出了较好的组间相关性,表明丹参酮提取物的物理化学属性之间具有一定的相关性。

关键词:丹参酮提取物 隐丹参酮 丹参酮 IIA 物理化学质量属性 典型相关性分析

doi: 10.11842/wst.2014.12.010 中图分类号:R284.1 文献标识码:A

中药提取物传统的质量控制集中于有效成分的含量测定^[1-4],但中药提取物成分复杂多样,多种成分共存,相互抑制结晶形成,多以无定型状态存在,易生成亚稳态。故仅以有效成分的含测控制中药提取物的质量略显不足,中药提取物的物理性质应纳入到中药提取物的质量控制体系中^[5,6]。

中药提取物的物理性质主要有粒度、孔隙率等微观特征,以及由这些微观特征所决定的比表面积、吸湿性、流动性和可压性等宏观表现。这些物理性质会影响到整个制剂过程,甚至最终制剂的疗效^[7,8]。目前,已有学者采用多元逐步回归的方法对制剂原料吸湿性、干法制粒工艺、粉末直接压片工艺、干燥工艺与物理性质的相关性进行了研究^[9-12],采用主成分分析、Jenike 指数对比 Carr 指数表征药

用粉体流动性^[13-15],对比不同干燥工艺所得提取物的粉体学性能进行评价^[16],但对中药提取物化学成分含量与物理性质的相关性研究尚属空白。本文以丹参酮提取物为研究对象,测定 50 批丹参酮提取物中隐丹参酮、丹参酮 IIA 以及水分的含量作为丹参酮提取物的化学质量属性,测定其比表面积、粒度、松装密度、振实密度以及休止角作为丹参酮提取物的物理质量属性,并对二者进行相关性分析,以期寻找丹参酮物理化学质量属性之间的相关性。

1 仪器与试剂

Agilent 1100 液相色谱仪(美国安捷伦公司)、电热套(北京中兴伟业仪器有限公司)、DZF-6050 型真空干燥箱(上海一恒科技有限公司)、Sartorius BS210S 天平、MA-35 型快速水分测定仪(德国赛多

收稿日期:2014-10-13

修回日期:2014-12-19

* 国家自然科学基金委青年基金项目(81403112):串联型中药制药过程质量传递模型和全局优化方法研究,负责人:徐冰;北京市教育委员会重点实验室建设项目:中药基础与新药研究实验室 2014,负责人:史新元;北京中医药大学青年教师骨干专项(2014QNJZX011):中药高速剪切湿法制粒过程无尺度建模研究,负责人:徐冰。

** 通讯作者:徐冰,博士,讲师,主要研究方向:中药质量与过程控制;乔延江,本刊编委,博士,教授,博士生导师,主要研究方向:中药信息学研究。

[World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 2575

利斯公司)、3H-2000A 全自动比表面积分析仪(贝士德仪器科技(北京)有限公司)、BT-2001 激光粒度测试仪(丹东百特仪器有限公司)、HY-100 型粉体密度测试仪(丹东市恒宇仪器有限公司)、BEP2 流动性测试仪休止角附件(英国 Copley 公司)。

丹参饮片(购自北京本草方源药业有限公司,批号 20120402),对照品隐丹参酮、丹参酮 IIA(购自中国食品药品检定所,批号分别为 110852-200806 和 110766-200619),乙腈、甲醇(色谱纯, Fisher),其它试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 丹参酮提取物的制备

30 批丹参酮提取物分别购自于 5 个不同的厂家,为了扩大样本集的变异范围,本研究通过中心点复合设计(Central-Composite Design, CCD)自制 20 批丹参酮提取物。CCD 因素水平表如表 1 所示, α 表示星点到中心点的距离,中心点重复 5 次,实验总计 20 次,得到 20 批自制的丹参酮提取物。参照 2010 版《中国药典》,其制备过程如下:取丹参饮片 500 g,加乙醇回流提取 2 次,滤过,合并滤液,减压回收乙醇并浓缩至稠膏,80℃干燥,粉碎成细粉。综合以上 50 批丹参酮提取物作为本研究的研究对象。

2.2 丹参酮提取物化学质量属性的测定

2.2.1 HPLC 测定隐丹参酮、丹参酮 IIA 的含量

对照品溶液的制备:取隐丹参酮、丹参酮 IIA 对照品适量,精密称定,加甲醇制成每 1 mL 含隐丹参酮 30 μ g、丹参酮 IIA 130 μ g 的混合对照品溶液。

供试品溶液的制备:取丹参酮提取物细粉约 10 mg,精密称定,置 10 mL 容量瓶中,加甲醇使溶解,并稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液即得。

色谱条件:Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μ m),柱温 25℃,流速 0.8 mL·min⁻¹,流动相为乙腈-0.026%磷酸水溶液,梯度洗脱,梯度设置如表 2 所示,检测波长为 270 nm,相邻两针的平衡时间为 10 min,进样体积 10 μ L。

2.2.2 水分含量的测定

量取约 2 g 丹参酮提取物置于测试盘上,加热温度 105℃,加热 10 min,每份样品测试 3 次,取平均值作为其水分含量。

2.3 丹参酮提取物物理质量属性的测定

根据 BET 吸附理论,采用固体标样参比法测定

丹参酮提取物的比表面积。取待测粉体约 2 g 置于测试杯中,吹扫介质和吸附质均为氮气,30℃吹扫 60 min,载气为氮气,测试可得比表面积。

基于光散射理论,采用干法激光粒度测试法测定丹参酮提取物的粒径及粒径分布。取待测粉体约 3 g,置于 BT-2001 型激光粒度测试仪干法进样器金属盒上,选择已建立的工作方法,以空气为分散媒介,颗粒折射率设为 1.502,测定粉体的粒径及粒径分布,得到累计粒径 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 和均齐度 $Span$, D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 分别代表包含累计 10%、50%、90%的颗粒的最大粒径, $Span=(D_{90}-D_{10})/D_{50}$ 。

称取质量 m 约为 5 g 的丹参酮提取物置于 25 mL 量筒中,读取松装体积 V_b ,将量筒置于密度测试仪上,振实 1 250 次,读取振实体积 V_t ,每份样品测试 3 次,取平均值。计算松装密度 $\rho_b=m/V_b$,振实密度 $\rho_t=m/V_t$,豪斯纳比率= ρ_t/ρ_b ,压缩度指数= $(\rho_t-\rho_b)/\rho_t$ 。

称取质量约为 100 g 的待测粉体,从流动性测试仪休止角附件的顶部缓慢倒下,在底部直径 d 为 100 mm 的托盘上形成粉锥,记录粉锥的高度 h ,休止角 $\theta=\arctan(2h/d)$,每份样品测试 3 次,取平均值。

2.4 相关性分析

定义化学质量属性组为 X ,包括隐丹参酮含量、丹参酮 IIA 含量和水分含量,三者分别命名为 X_1 、 X_2 、 X_3 ;定义物理质量属性组为 Y ,包括比表面积、 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 、均齐度 $Span$ 、松装密度、振实密度、豪斯纳比率、压缩度指数和休止角,分别命名为 Y_1 - Y_{10} 。利用 canonical correlation.sps 对两组变量进行相关性分析,在 SPSS v16.0(IBM SPSS software, USA)平台上实现。

表 1 丹参酮提取物的制备中心点复合设计因素水平表($\alpha=1$)

因素	低水平	高水平	$-\alpha$	$+\alpha$
乙醇浓度/%	80	100	80	100
乙醇倍量/BV	8	12	8	12
煎煮时间/h	0.5	3	0.5	3

表 2 HPLC 梯度洗脱表

时间/min	A: 乙腈	B: 0.026%磷酸水溶液
0-20	20→60	80→40
20-50	60→80	40→20

3 结果与讨论

3.1 成分含量结果

3.1.1 隐丹参酮和丹参酮 IIA 的 HPLC 测定结果

隐丹参酮在 $0.73\text{--}102.48 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内,峰面积的响应值与样品浓度有良好的线性关系,其含量校正曲线为 $y=46.95x+2.506$ ($R^2=0.9999$, $n=11$);丹参酮 IIA 在 $0.83\text{--}182.56 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内,峰面积的响应值与样品浓度呈现良好的线性关系,其含量校正曲线为 $y=44.74x+19.93$ ($R^2=0.9999$, $n=11$)。从表 3 可以看出,自制的丹参酮提取物中,隐丹参酮和丹参酮 IIA 的含量均值高于购买的丹参酮提取物,二者隐丹参酮含量的相对标准偏差均为 1.0,表明其波动程度相当,但购买丹参酮提取物的丹参酮 IIA 含量的波动程度约是自制丹参酮提取物的 2 倍。即使所有丹参酮提取物都在 2010 版《中国药典》丹参酮提取物的规格下,两种丹参酮类成分含量的差异也反映了丹参酮提取物具有较大的质量波动,可能是由于不同产地的丹参、不同的提取工艺和储存条件导致。

3.1.2 水分含量测定结果

水分含量测定结果如表 4 所示。可知二样品组的水分

含量并无明显差异。除自制样品组内的 2 个样品,其他所有样品的水分含量均在 5% 以下。因为原料的水分含量可以直接影响后续的单位操作,例如制粒、压片,所以需要将水分含量控制在一个合理的范围内。

3.2 物理质量属性测定结果

由表 5 可知,无论自制样品组还是购买样品组,各物理性质指标的相对标准偏差均小于 0.5,而隐丹参酮和丹参酮 IIA 含量的相对标准偏差均不小于

表 3 隐丹参酮和丹参酮 IIA 含量测定结果

类型	成分	范围/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	均值/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	标准差/ $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$	相对标准偏差(RSD)
自制样品	隐丹参酮	3.1-84	21	22	1.0
	丹参酮 IIA	$3.2\text{--}1.0\times 10^2$	25	27	1.1
购买样品	隐丹参酮	2.8-88	18	18	1.0
	丹参酮 IIA	$0.85\text{--}1.4\times 10^2$	12	28	2.3

表 4 丹参酮提取物中水分含量测定结果

类型	范围	均值	标准差	相对标准偏差(RSD)
自制样品	1.25-5.64	3.01	1.22	0.405
购买样品	1.66-4.79	3.21	0.846	0.264

表 5 物理性质测定结果

类型	名称	范围	均值	标准差	相对标准偏差(RSD)
自制样品	比表面积/ $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$	0.107-0.358	0.240	0.066 3	0.276
	$D_{10}/\mu\text{m}$	7.367-29.98	12.05	5.335	0.442 7
	$D_{50}/\mu\text{m}$	35.52-83.33	52.52	12.36	0.235 3
	$D_{90}/\mu\text{m}$	95.52-165.4	126.1	19.20	0.152 3
	Span	1.625-2.668	2.218	0.258 1	0.116 4
	松装密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0.40-0.60	0.48	0.044	0.093
	振实密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0.61-0.83	0.72	0.064	0.089
	豪斯纳比率	1.3-1.7	1.5	0.13	0.088
	压缩度指数	0.21-0.42	0.32	0.060	0.18
	休止角/ $^\circ$	28.33-51.60	41.49	4.731	0.114 0
购买样品	比表面积/ $\text{m}^2\cdot\text{g}^{-1}$	0.206-0.404	0.317	0.054 6	0.172 2
	$D_{10}/\mu\text{m}$	4.630-10.90	6.917	1.466	0.211 9
	$D_{50}/\mu\text{m}$	15.34-57.17	27.49	11.57	0.420 9
	$D_{90}/\mu\text{m}$	32.40-171.9	101.0	31.20	0.308 9
	Span	1.673-4.387	3.521	0.754 7	0.214 3
	松装密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0.35-0.55	0.49	0.043	0.087
	振实密度/ $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$	0.47-0.81	0.73	0.071	0.098
	豪斯纳比率	1.3-1.7	1.5	0.094	0.063
	压缩度指数	0.23-0.40	0.33	0.043	0.13
	休止角/ $^\circ$	36.12-48.08	45.52	1.278	0.028 08

1.0, 可见各物理性质指标的波动范围要小于丹参酮类成分含量的波动范围。

一直以来, 中药提取物被认为具有相对较大的表面积^[1], 但本研究比表面积的测试结果显示所有丹参酮提取物的比表面积均小于 $0.500 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$, 这表明提取物粉末内部并不存在大量的微孔结构, 粉末本身相对较致密。若采用丹参酮提取物直接滚压制粒或者直接压片, 仅从结构角度考虑, 可能会由于其过于致密的结构而导致溶出度难以达到预期。

3 种累计粒径 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 呈现出了类似的趋势, 自制样品组的各累计粒径均大于购买样品组, 除自制样品组 D_{50} 的相对标准偏差小于购买样品组, 另外二累计粒径的相对标准偏差均为自制样品组大于购买样品组。这表明相比自制样品组, 购买样品组粒径分布的波动范围较小。由于自制样品采用真空干燥后研磨成粉, 而购买样品均为提取液直接喷雾干燥, 工艺的差异可能是导致二样品组粒径差异的主要原因。

自制和购买两样品组在松装密度、振实密度两指标并没有呈现出较大的差异。但结合成分含量发现不同的成分组成的样品可能会有相同的松装/振实密度, 成分含量类似的样品可能会有不同的松装/振实密度。例如, 从 50 个样品中选取 5 个, 1、2 号样

品的丹参酮 IIA 含量类似, 但相比 3 号样品差异较大, 2、3 号隐丹参酮含量类似, 但相比 1 号样品差异较大, 但三者具有相同的振实密度 $0.74 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$; 3、4 号样品隐丹参酮与丹参酮 IIA 的含量差异均较大, 但二者有相同的松装密度 $0.53 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$; 4、5 号样品具有类似的隐丹参酮和丹参酮 IIA 含量, 且二者具有类似的松装密度, 但二者的振实密度差异较大(见表 6)。

休止角、豪斯纳比率、压缩度指数和均齐度均可评价粉体的流动性。4 个指标数值越小, 可认为粉体的流动性越好。除自制样品中的 2 样品之外, 其余所有样品的休止角均大于 30° , 样品组中所有样品的压缩度指数均大于 0.20, 最大值接近最小值的 2 倍, 表明粉体的流动性较差, 而且存在着较大的质量波动。因此, 如果将此提取物干法制粒或者直接压片, 产品可能会存在较大装量差异的风险。自制样品组的均齐度小于购买样品组, 且相对标准偏差仅为购买样品组的一半, 表明自制样品组的粒径分布较为均匀, 波动较小。

3.3 相关性分析结果

3.3.1 简单相关分析结果

两变量组组内简单相关分析结果见表 7 和表 8。由表 7 可知, X_1 与 X_2 的相关系数达到 0.897 4,

表 6 成分含量与密度对比例证

样品编号	隐丹参酮含量 $/\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	丹参酮 IIA 含量 $/\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$	松装密度 $/\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$	振实密度 $/\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$
1	3.4	1.5	0.50	0.74
2	37	2.5	0.48	0.74
3	33	28	0.53	0.74
4	4.0	2.0	0.53	0.70
5	4.3	2.9	0.52	0.77

表 7 化学质量属性组组内简单相关系数表

	X_1	X_2	X_3
X_1	1.000	0.897 4	-0.649 6
X_2	0.897 4	1.000	-0.469 2
X_3	-0.649 6	-0.469 2	1.000

表 8 物理质量属性组组内简单相关系数表

	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y_6	Y_7	Y_8	Y_9	Y_{10}
Y_1	1.000	-0.782 3	-0.775 2	-0.719 3	0.427 4	-0.357 5	-0.211 9	0.124 4	0.119 5	0.244 5
Y_2	-0.782 3	1.000	0.830 4	0.619 8	-0.571 8	0.146 8	0.057 5	-0.086 5	-0.091 0	-0.348 7
Y_3	-0.775 2	0.830 4	1.000	0.845 0	-0.706 2	0.187 0	0.114 5	-0.047 0	-0.059 1	-0.448 4
Y_4	-0.719 3	0.619 8	0.845 0	1.000	-0.255 6	0.466 3	0.387 6	-0.022 4	-0.014 6	-0.359 1
Y_5	0.427 4	-0.571 8	-0.706 2	-0.255 6	1.000	0.316 3	0.383 6	0.110 6	0.145 7	0.359 3
Y_6	-0.357 5	0.146 8	0.187 0	0.466 3	0.316 3	1.000	0.688 8	-0.285 4	-0.265 1	-0.356 9
Y_7	-0.211 9	0.057 5	0.114 5	0.387 6	0.383 6	0.688 8	1.000	0.495 8	0.514 3	-0.075 1
Y_8	0.124 4	-0.086 5	-0.047 0	-0.022 4	0.110 6	-0.285 4	0.495 8	1.000	0.999 6	0.332 4
Y_9	0.119 5	-0.091 0	-0.059 1	-0.014 6	0.145 7	-0.265 1	0.514 3	0.999 6	1.000	0.331 5
Y_{10}	0.244 5	-0.348 7	-0.448 4	-0.359 1	0.359 3	-0.356 9	-0.075 1	0.332 4	0.331 5	1.000

表明 50 批丹参酮提取物的隐丹参酮和丹参酮 IIA 含量具有较好的相关性。由表 8 可见, Y_2 与 Y_3 , Y_2 与 Y_4 , Y_3 与 Y_4 的相关系数分别为 0.830 4, 0.619 8, 0.845 0, 表明直接反映粒径信息的 D_{10} 、 D_{50} 、 D_{90} 三者之间相关程度较高; Y_6 与 Y_7 的相关系数为 0.688 8, 表明作为反映粉体装填特性的松装密度与振实密度具有较好的相关性; Y_8 与 Y_9 的相关系数达到 0.999 6, 二者相关程度在本组内达到最高, 由豪斯纳比率和压缩度指数的计算公式可知: 压缩度指数 = $1 - 1/\text{豪斯纳比率}$, 二者可相互转化故相关性最好; Y_{10} 与 Y_5 , Y_8 , Y_9 的相关系数分别为 0.359 3, 0.332 4, 0.331 5, 表明作为从不同角度反映粉体流动性的指标, 休止角与均齐度、豪斯纳比率、压缩度指数具有一定的相关性, 但相关性不强。

两组变量组间简单相关分析结果如表 9 所示, 可知两变量组组间简单相关系数最大值为 0.304 3, 表明两变量组的原始变量组间并不存在强相关性, 有必要进行典型相关分析, 利用典型变量观察两变量组组间是否具有相关性。

3.3.2 典型相关分析结果

两组变量经过典型相关分析后, 得到 3 对典型变量 CV_{1-1} 、 CV_{2-1} , CV_{1-2} 、 CV_{2-2} , CV_{1-3} 、 CV_{2-3} , 3 对典型变量间的相关系数分别为 0.851, 0.674, 0.565。3 对典型变量的相关系数均大于组间原始变量的相关系数, 表明典型变量的相关性要优于原始变量。在此基础上进行显著性检验, 假设对应典型变量之间的相关系数为 0, 进行 Bartlett χ^2 检验, 检验水平为 0.05, 检验结果见表 10。对 3 对典型变量的 p 值均小于 0.05, 推翻原假设, 3 对典型变量相关性均显著。

原始变量标准化处理后经过典型相关分析, 得到的 3 对典型变量的系数如表 11 和表 12 所示。其中 * 代表经标准化处理后的数据, 即标准化处理后的变量 = (原始变量 - 均值) / 标准差。则 3 对典型变量的表达式如下:

$$CV_{1-1} = -0.340X_1^* - 0.792X_2^* - 0.238X_3^*$$

$$CV_{2-1} = 0.059Y_1^* + 0.058Y_2^* + 1.176Y_3^* - 0.664Y_4^* + 0.772Y_5^* + 2.215Y_6^* - 1.722Y_7^* + 1.602Y_8^* + 0.230Y_9^* + 0.454Y_{10}^*$$

$$CV_{1-2} = -1.645X_1^* + 1.651X_2^* + 0.434X_3^*$$

$$CV_{2-2} = -1.146Y_1^* - 0.070Y_2^* + 0.049Y_3^* - 0.247Y_4^* + 0.063Y_5^* - 11.738Y_6^* + 12.952Y_7^* - 3.984Y_8^* - 6.115Y_9^* + 0.555Y_{10}^*$$

$$CV_{1-3} = 2.238X_1^* - 1.565X_2^* + 1.308X_3^*$$

$$CV_{2-3} = -0.461Y_1^* - 1.323Y_2^* - 0.315Y_3^* + 1.156Y_4^* - 0.177Y_5^* - 11.329Y_6^* + 12.201Y_7^* - 6.761Y_8^* - 2.521Y_9^* + 0.118Y_{10}^*$$

典型载荷系数表示的是该典型变量与本组所有原变量的简单相关系数。典型载荷系数表见表 13。对于第一对典型相关变量 CV_{1-1} 和 CV_{2-1} , 其相关系数达到 0.851, 表明 CV_{1-1} 和 CV_{2-1} 之间具有良好的相关性。而 CV_{1-1} 与 X_2 有良好的负相关性, 简单相关系数达到 -0.985, 而 CV_{2-1} 与 Y_7 有良好的正相关性, 简单相关系数达到 0.847, 表明丹参酮提取物中丹参酮 IIA 的含量越高, 则其振实密度越小。同理对于第二、三对典型变量而言, 丹参酮提取物中水分含量越高, 其比表面积越小, 其 D_{10} 值越小。

冗余分析以原始变量与典型变量间相关为基础, 通过计算变量组由自身的典型变量解释与由对

表 9 两变量组组间简单相关系数表

	Y_1	Y_2	Y_3	Y_4	Y_5	Y_6	Y_7	Y_8	Y_9	Y_{10}
X_1	0.304 3	-0.150 9	-0.060 1	-0.247 1	-0.326 8	-0.391 8	-0.610 6	-0.341 2	-0.352 9	-0.370 2
X_2	0.137 1	0.011 9	0.022 9	-0.248 9	-0.461 1	-0.415 6	-0.718 5	-0.458 6	-0.473 8	-0.343 4
X_{10}	-0.243 7	0.015 9	0.017 2	0.141 7	0.151 4	0.184 4	0.231 3	0.067 5	0.080 2	0.296 8

表 10 典型相关显著性检验结果表

	Wilk's	Chi-SQ	DF	P
1	0.102	95.737	30.000	<0.001
2	0.372	41.535	18.000	0.001
3	0.681	16.130	8.000	0.041

表 11 化学质量属性组典型变量系数表

	1	2	3
X_1^*	-0.340	-1.645	2.238
X_2^*	-0.792	1.651	-1.565
X_3^*	-0.238	0.434	1.308

方的典型变量解释的方差百分比与累计百分比,反映由典型变量预测原始变量的程度。冗余分析结果见表 14,可见化学质量属性组 X 的第一、二、三典型变量 CV_{1-1} 、 CV_{1-2} 、 CV_{1-3} 分别解释了其方差的 63.3%、24.2%、12.5%,三者之和为 100%,表明化学质量属性组 X 的全部信息已被自身的典型变量 CV_{1-1} 、 CV_{1-2} 和 CV_{1-3} 所概括;而 CV_{2-1} 、 CV_{2-2} 、 CV_{2-3} 分别解释了化学质量属性组方差的 45.9%、11.0%、4%,三者之和为 60.9%,表明化学质量属性组 X 的全部信息的 60.9%可以通过对方的典型变量 CV_{2-1} 、 CV_{2-2} 、 CV_{2-3} 所概括。同理,物理质量属性组 Y 全部信息的 35.6%可以通过自身的典型变量 CV_{2-1} 、 CV_{2-2} 、 CV_{2-3} 所概括,而仅有 20.9%的信息可以通过对方的典型变量 CV_{1-1} 、 CV_{1-2} 和 CV_{1-3} 所概括。结果显示,丹参酮提取物化学质量属性组的 3 个典型变量可以用于预测化学质量属性组的原始变量,但预测物理质量属性组的原始变量效果可能较差;物理质量属性组的 3 个典型变量预测物理质量属性组的原始变量效果尚可,但几乎无法预测化学质量属

性组的原始变量。

中药提取物的物理性质包含粒度、孔隙率等微观特征以及由这些微观特征所决定的比表面积、密度、流动性、可压性等宏观表现,而本研究结果显示成分含量作为微观特征,也能够从一定程度上影响或决定其物理性质。不同种类的成分组成、相同成分组成但含量有差异均可能会导致中药提取物物理性质千差万别,从而直接影响整个制剂过程和最终制剂的疗效。因此,将中药提取物的物理性质纳入到质量控制体系中,丰富其质量控制手段,更有效的控制其质量。

4 结论

本文通过测定 50 批丹参酮提取物中隐丹参酮和丹参酮 IIA 含量及其物理性质,并进行相关性分析,以期探寻丹参酮提取物化学、物理质量属性之间的相关性。结果表明,丹参酮提取物化学、物理质量属性两变量组原始变量组内相关性较好,组间相关性较差,典型相关变量呈现出了较好的组间相关

表 12 物理质量属性组典型变量系数表

	1	2	3
X_1^*	0.059	-1.146	-0.461
X_2^*	0.058	-0.070	-1.323
X_3^*	1.176	0.049	-0.315
X_4^*	-0.664	-0.247	1.156
X_5^*	0.772	0.063	-0.177
X_6^*	2.215	-11.738	-11.329
X_7^*	-1.722	12.952	12.201
X_8^*	1.602	-3.984	-6.761
X_9^*	0.230	-6.115	-2.521
X_{10}^*	0.454	0.555	0.118

表 13 典型载荷系数表

	1	2	3
X_1	-0.896	-0.444	-0.016
X_2	-0.985	-0.028	-0.170
X_3	0.354	0.727	0.588
Y_1	-0.181	-0.564	0.262
Y_2	0.045	0.408	-0.594
Y_3	-0.002	0.214	-0.262
Y_4	0.290	0.084	0.039
Y_5	0.517	-0.235	0.333
Y_6	0.491	0.056	0.026
Y_7	0.847	-0.122	0.107
Y_8	0.544	-0.248	0.075
Y_9	0.559	-0.248	0.100
Y_{10}	0.384	0.253	0.172

表 14 典型变量冗余分析结果

组别名称	由自身典型变量解释的方差比例		由对方典型变量解释的方差比例	
	典型变量名称	解释的方差比例	典型变量名称	解释的方差比例
化学质量属性组 X	CV_{1-1}	0.633	CV_{2-1}	0.459
	CV_{1-2}	0.242	CV_{2-2}	0.110
	CV_{1-3}	0.125	CV_{2-3}	0.040
物理质量属性组 Y	CV_{2-1}	0.210	CV_{1-1}	0.152
	CV_{2-2}	0.080	CV_{1-2}	0.036
	CV_{2-3}	0.066	CV_{1-3}	0.021

性。化学质量属性组的全部信息可以被自身典型变量所概括,而物理质量属性组仅有部分信息可以被自身典型变量所概括,两变量组均只有部分信息能被对方典型变量所概括。

参考文献

- 1 李丹,李会军,高雯,等.一测多评法测定山银花提取物中6种绿原酸类成分.中国中药杂志,2014,39(12):2305-2310.
- 2 邵萌,王英,翦雨青,等.番石榴叶乙醇提取物的化学成分研究.中国中药杂志,2014,39(6):1021-1029.
- 3 李云,萧伟,秦建平,等.HPLC同时测定龙血竭及其提取物中5个有效成分的含量.中国中药杂志,2012,37(7):929-933.
- 4 何雅君,苏娟,杨茜,等.HPLC同时测定山楂提取物中绿原酸和牡荆素鼠李糖苷的含量.中国中药杂志,2012,37(6):829-831.
- 5 向大雄,贺伏元,桑商斌,等.表征中药浸膏粉体特征的参数体系的建立及其在中药固体制剂质量评价中的意义.中医药学术发展大会论文集,2005:569-572.
- 6 徐德生,冯怡,张宁,等.中药提取物物理性质评价与改性技术研究的探索.世界科学技术-中医药现代化,2006,8(3):57-61.
- 7 汪海鸿,狄留庆,赵晓莉,等.中药制剂中间提取物制备工艺路线设计思路探讨-通塞脉微丸中间提取物制备工艺比较研究.世界科学与技术-中医药现代化,2011,13(2):232-239.
- 8 鹿丽丽,萧伟,徐连明,等.不同粒径三七粉物理性质及体外溶出度的比较研究.世界科学与技术-中医药现代化,2013,15(2):305-309.
- 9 赵立杰,冯怡,徐德生,等.基于多元数据分析研究中成药制剂原料吸湿性与其他物理特性的相关性.药学学报,2012,47(4):517-521.
- 10 李洁,杜若飞,冯怡,等.中药浸膏粉物理性质与干法制粒工艺相关性研究.中国中药杂志,2011,36(12):1606-1609.
- 11 李姝琦,冯怡,徐德生,等.影响粉末直接压片的中药提取物物理性质研究.中国药学杂志,2010,45(8):608-611.
- 12 杨胤,冯怡,徐德生,等.干燥工艺与中药提取物物理性质的相关性研究.中国药学杂志,2008,43(17):1295-1299.
- 13 杜焰,赵立杰,熊耀坤,等.药用粉体流动性的多元分析方法表征.药学学报,2012,47(9):1231-1236.
- 14 杜焰,冯怡,徐德生,等.基于主成分分析的中药粉体流动性表征研究.中成药,2012,34(7):1258-1263.
- 15 杜焰,赵立杰,冯怡,等.中药粉体流动性表征方法研究.中国中药杂志,2012,37(5):589-593.
- 16 胡荣峰,吕兴萍,张利,等.不同干燥工艺的六味地黄提取物的粉体学性能评价.中国生化药物杂志,2012,33(5):594-596.

Correlation Analysis on Chemical and Physical Quality Attributes of Tanshinone Extract Powders

Luo Gan, Xu Bing, Sun Fei, Cui Xianglong, Shi Xinyuan, Qiao Yanjiang

(Research Center of TCM Information Engineering, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract: This study was aimed to find out the correlation between chemical component contents and physical properties of tanshinone extract powders. The contents of cryptotanshinone and tanshinone IIA from 50 batches of tanshinone extract powders were determined by HPLC. And the physical properties were determined by classical methods. The correlation analysis between component contents and physical properties were also investigated. The results showed that two sets of variables had good intraclass correlation, especially for the contents of cryptotanshinone and tanshinone IIA, among D_{10} , D_{50} , D_{90} , there were relatively strong correlation between the bulk density and tapped density, between the Hausner ratio and compressibility index. The angle of repose had a certain correlation with the uniformity, Hausner ratio and compressibility index, but with no strong correlation. The correlation coefficient between two sets was below 0.400, suggesting there was a not so good inter-group correlation. After the canonical correlation analysis, three pairs of canonical variables had significant correlations with correlation coefficients being 0.851, 0.674 and 0.565, respectively. It was concluded that there was a good intraclass correlation for each of physical and/or chemical quality set, but the correlation between the two sets was bad. Canonical variables performed better inter-group correlation compared with original variables, indicating there was a certain correlation between chemical and physical quality attributes of tanshinone extract powders.

Keywords: Tanshinone extract powders, cryptotanshinone, tanshinone IIA, physical and chemical quality attributes, canonical correlation analysis

(责任编辑:李沙沙 张志华,责任译审:王 晶)