

- 信号通路抑制人前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(15): 1688-1693.
- [11] Gu Y, Hu Z F, Zheng D W, et al. Baohuoside I suppresses the NLRP3 inflammasome activation via targeting GPER to fight against Parkinson's disease[J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155435.
- [12] Zhao Z, Yang L L, Wang Q L, et al. Baohuoside I inhibits FXR signaling pathway to interfere with bile acid homeostasis via targeting ER  $\alpha$  degradation[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(4): 1215-1235.
- [13] 李莹滢, 林蒙蒙, 曹波, 等. 一种中药相关特异质肝损伤成分筛选的体外评价方法的建立: 以补骨脂和淫羊藿为例[J]. 药学学报, 2024, 59(3): 621-632.
- [14] 刘鑫, 何小英, 刘柏龙, 等. UPLC 结合一测多评法测定药典中淫羊藿的 13 种化学成分[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 981-988.
- [15] 张建伟, 刘伟, 沈沁, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap-MS 的鹿角方化学成分及组织分布分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 148-156.
- [16] 马临科, 王娟娟, 郑成. HPLC-MS/MS 测定鱼腥草和复方鱼腥草合剂中马兜铃酸类化合物含量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(15): 2011-2015.
- [17] 马浩然, 詹健婷, 罗鑫, 等. 基于 HPLC-MS/MS 的高良姜活性部位中 7 种特征成分在幽门螺杆菌胃炎大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(7): 1949-1958.
- [18] 薛佳, 陈海杰, 周永逸, 等. 淫羊藿不同部位多元活性成分的分析与评价[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(13): 3448-3461.
- [19] 田慧, 梁雪, 马雯芳, 等. 基于指纹图谱、化学模式识别及多成分定量评价十一方药酒质量[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(15): 1539-1545.
- [20] 王梦, 于梦婷, 彭梅梅, 等. 基于 UPLC 特征图谱、多成分含量测定结合化学计量学的不同基原郁金质量评价研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(11): 2964-2974.
- [21] 杨智涵, 周靖惟, 王伟超, 等. 石决明(皱纹盘鲍)药材、饮片及标准汤剂的物相变化及量质传递分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(13): 206-214.
- [22] 郑振秋, 巩长芹, 张雪, 等. HPLC-MS/MS 法同时测定荆防颗粒中 10 种成分[J]. 中成药, 2023, 45(12): 3901-3905.

## 基于含量测定、化学计量学、加权 TOPSIS 与灰色关联度融合模型评价宣肺止嗽合剂质量

邱瑞玉, 张德宏, 闫晓龙, 赵仁美  
(武威市凉州医院, 甘肃武威 733000)

**摘要:** 目的 评价宣肺止嗽合剂质量。方法 测定相对密度、pH, HPLC 法测定吗啡、5-O-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮含量, 进行聚类分析、正交偏最小二乘法-判别分析, 建立加权 TOPSIS 与灰色关联度融合模型。结果 30 批样品平均相对密度为  $1.12 \pm 0.01$ , pH 为  $4.72 \pm 0.06$ 。8 种成分在各自范围内线性关系良好 ( $R^2 > 0.999 0$ ), 平均加样回收率 92.4%~99.2%, RSD 0.58%~1.73%。各批样品聚为 2 类, 胡薄荷酮、甘草酸铵、橙皮苷、迷迭香酸、吗啡是差异性成分。融合模型相对贴适度 0.446~0.567, 各批样品批间差异较小, 质量稳定。结论 加权 TOPSIS 与灰色关联度融合模型能有效识别质量控制关键点, 为宣肺止嗽合剂质量评价提供了更科学的决策依据。

**关键词:** 宣肺止嗽合剂; 质量评价; 含量测定; 化学计量学; 加权 TOPSIS 与灰色关联度融合模型

中图分类号: R283.6

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-1793-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.003

收稿日期: 2025-08-20

基金项目: 2024 年度甘肃省药品监督管理局青年科技创新项目 (2024GSMPA072)

作者简介: 邱瑞玉 (1986—), 男, 副主任中药师, 从事中药质量控制及其制剂开发研究。E-mail: 80400570@qq.com

# Quality evaluation of Xuanfei Zhisou Mixture based on content determination, chemometrics and weighted TOPSIS and grey relational analysis integrated model

QIU Rui-yu, ZHANG De-hong, YAN Xiao-long, ZHAO Ren-mei

(Wuwei Municipal Liangzhou Hospital, Wuwei 733000, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To evaluate the quality of Xuanfei Zhisou Mixture. **METHODS** The relative density and pH were determined, after which HPLC was adopted in the content determination of morphine, 5-*O*-methylvisamminoside, hesperidin, neohesperidin, rosmarinic acid, luteolin, ammonium glycyrrhizinate and pulegone, cluster analysis and orthogonal partial least squares discriminant analysis were performed, and the weighted TOPSIS and grey relational analysis integrated model was established. **RESULTS** Thirty batches of samples demonstrated the average relative density of  $1.12 \pm 0.01$ , pH of  $4.72 \pm 0.06$ . Eight constituents showed good linear relationships within their own ranges ( $R^2 > 0.999 0$ ), whose average recoveries were 92.4%–99.2% with the RSDs of 0.58%–1.73%. Various batches of samples were clustered into 2 types, pulegone, ammonium glycyrrhizinate, hesperidin, rosmarinic acid and morphine were taken as differential components. The relative closeness degrees of the integrated model were 0.446–0.567, and various batches of samples demonstrated small batch-to-batch variations with stable quality. **CONCLUSION** The weighted TOPSIS and grey relational analysis integrated model can effectively identify critical quality control points, which provides a more scientific decision-making basis for the quality control of Xuanfei Zhisou Mixture.

**KEY WORDS:** Xuanfei Zhisou Mixture; quality evaluation; content determination; chemometrics; weighted TOPSIS and grey relational analysis integrated model

宣肺止嗽合剂由荆芥、前胡、桔梗、蜜百部等10味中药组成,临床上主要用于治疗风邪犯肺证咳嗽,能有效改善感冒后咳嗽、痰多等症状<sup>[1-3]</sup>,2019年至2022年其销量从850万盒提升到2 061万盒,增幅达142.5%<sup>[4]</sup>,为了满足市场需求,生产企业通过改造生产线、增加设备、扩充产能等措施来保障供给。但在扩大生产规模的同时,如何维持宣肺止嗽合剂质量、疗效的稳定性成为关键问题。

宣肺止嗽合剂作为中药复方制剂,其质量评价不能只关注个别成分含量,而应进行全方控制。研究表明,化学计量学可用于复杂化学成分的数据挖掘与模式识别<sup>[5]</sup>,而TOPSIS-灰色关联度融合模型能通过互补优势来实现更全面的质量评价<sup>[6-7]</sup>,但上述方法在中成药质量评价中的应用较少。因此,本实验测定宣肺止嗽合剂相对密度、pH值及吗啡、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮的含量,并结合化学计量学与加权TOPSIS-灰色关联度融合模型对该制剂整体质量进行评价,通过多维度数据挖

掘来为其全面的质量控制体系建设提供数据支持。

## 1 材料

1.1 仪器 LC-20AD 高效液相色谱仪(日本岛津公司);Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱系统(美国安捷伦公司);Quintix224-1CN 电子天平(万分之一,德国赛多利斯公司);UA10MFD 超声波清洗器(德国Wiggins公司);S210 酸度计(瑞士梅特勒-托利多公司);SPE C<sub>18</sub> 固相萃取小柱(250 mg/3 mL)(天津市希波氏科技有限公司)。

1.2 试剂与药物 宣肺止嗽合剂(每盒6支,每支20 mL,甘肃普安制药股份有限公司)。吗啡(批号171201-201324,纯度99.1%)、橙皮苷(批号110721-202220,纯度95.3%)、新橙皮苷(批号11857-201102,纯度99.6%)、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷(批号111523-201208,纯度96.4%)、迷迭香酸(批号111871-202007,纯度100%)、木犀草素(批号111520-202107,纯度96.3%)、甘草酸铵(批号110723-202122,纯度100%)、胡薄荷酮(批号111706-201902,纯度98.8%)对照品均购于中国食品药品检定研究院。乙腈(色谱纯,

批号 JA086330, 德国 Merck 公司); 甲酸 (色谱纯, 上海麦克林生化科技有限公司、批号 C10332080); 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

2.1 相对密度测定 将本品装入清洁、干燥、质量已知的比重瓶中, 插入瓶塞, 20 ℃ 恒温水浴 15 min, 随时擦去溢液, 直至液体不再溢出时取出, 精密称定质量, 同法测定水相对密度。结果, 本品平均相对密度为 1.12±0.01 (RSD=0.56%)。

2.2 pH 值测定 将供试品溶液置于小烧杯中, 采用两点 (pH=4.01、7.00) 校准后的酸度计进行测定, 平行 2 次, 取平均值。结果, 平均 pH 值为 4.72±0.06 (RSD=1.16%), 接近最低控制限 4.5。

2.3 吗啡含量测定 采用 HPLC 法。

2.3.1 色谱条件 Ultimate LP-C<sub>8</sub> 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5.0 μm); 流动相 0.05 mol/L 磷酸二氢钾-0.005 mol/L 庚烷磺酸钠-乙腈 (5:5:2); 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 30 ℃; 检测波长 220 nm; 进样量 20 μL; 采集时间 60 min。

2.3.2 供试品溶液制备 精密量取本品 2 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 加入 5% 醋酸, 超声 (120 W、50 kHz) 处理 30 min, 5% 醋酸定容, 取 0.5 mL 续滤液, 加到固相萃取小柱上, 氨试液调 pH 至约为 9, 抽吸干净后加入 20 mL 水洗脱, 弃去水液, 再用含 5% 醋酸的 20% 甲醇洗脱, 置于 5 mL 量瓶中并定容至刻度, 摇匀, 即得。

2.3.3 对照品溶液制备 精密称取吗啡对照品 10.32 mg, 用含 5% 醋酸的 10% 甲醇制成每 1 mL 含 10.32 μg 该成分的溶液, 即得。

2.3.4 专属性试验 取空白溶剂、“2.3.2”项下供试品溶液、“2.3.3”项下对照品溶液适量, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。结果, 供试品、

对照品在相同位置出峰, 其他成分色谱峰和空白溶剂无干扰, 表明该方法专属性良好。

2.3.5 精密度试验 取本品 (批号 CP002230618) 适量, 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定 5 次, 测得吗啡峰面积 RSD 为 1.11%, 表明仪器精密度良好。

2.3.6 稳定性试验 取“2.3.5”项下供试品溶液适量, 于 2、4、8、10、12、24 h 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 测得吗啡峰面积 RSD 为 1.41%, 表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.7 重复性试验 取本品 (批号 CP002230618) 6 份, 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 测得吗啡峰面积 RSD 为 1.41%, 表示该方法重复性良好。

2.3.8 线性关系考察 取“2.3.3”项下对照品溶液适量, 依次稀释至 10.32、5.16、2.08、1.032、0.516 μg/mL, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积为纵坐标 (Y), 质量浓度为横坐标 (X) 进行回归, 得方程为  $Y = 59.315X - 2.0817$  ( $r = 0.9997$ ), 在 0.516~10.32 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.3.9 加样回收率试验 精密量取吗啡含量已知的本品 (批号 CP002230618) 6 份, 每份 1 mL, 精密加入 3 mL 对照品溶液, 置于 10 mL 量瓶中 (相当于 100% 水平), 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 吗啡平均加样平均回收率为 98.52% (RSD=0.01%)。

2.3.10 样品含量测定 取 30 批样品, 按“2.3.2”项下方法平行制备 2 份供试品溶液, 在“2.3.1”项下色谱条件进样测定, 外标法计算含量, 结果见表 1。

表 1 吗啡含量测定结果 (n=2)

Tab. 1 Results for content determination of morphine (n=2)

编号	批号	含量/mg	编号	批号	含量/mg	编号	批号	含量/mg
S1	CP002230603	0.053	S11	CP002230614	0.057	S21	CP002230606	0.054
S2	CP002230618	0.037	S12	CP002230526	0.046	S22	CP002230702	0.049
S3	CP002230633	0.061	S13	CP002230631	0.040	S23	CP002230711	0.053
S4	CP002230528	0.054	S14	CP002230625	0.064	S24	CP002230701	0.064
S5	CP002230615	0.043	S15	CP002230524	0.045	S25	CP002230522	0.049
S6	CP002230605	0.054	S16	CP002230523	0.049	S26	CP002230705	0.047
S7	CP002230610	0.062	S17	CP002230601	0.056	S27	CP002230527	0.072
S8	CP002230627	0.055	S18	CP002230626	0.040	S28	CP002230619	0.038
S9	CP002230602	0.071	S19	CP002230704	0.047	S29	CP002230604	0.073
S10	CP002230525	0.061	S20	CP002230609	0.043	S30	CP009230634	0.044

2.4 5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮含量测定 采用HPLC法。

2.4.1 色谱条件 CAPCELL PAK C<sub>18</sub>色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5.0 μm); 流动相乙腈(A)-0.1%甲酸(B), 梯度洗脱, 程序见表2; 体积流量1.0 mL/min; 柱温30℃; 检测波长276 nm; 进样量20 μL; 采集时间60 min。

表2 梯度洗脱程序

Tab. 2 Gradient elution programs

时间	A 乙腈/%	B 0.1% 甲酸/%
0~15	20	80
15~25	25	75
25~45	50	50
45~60	50	50

2.4.2 对照品溶液制备 取5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷峰、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮对照品适量, 制成质量浓度分别为0.67、0.83、0.66、0.12、0.13、0.80、0.11 mg/mL的溶液, 即得。

2.4.3 供试品溶液制备 精密量取本品1 mL, 置于10 mL量瓶中, 加入9 mL甲醇, 超声(120 W、50 kHz)处理30 min, 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 过滤, 取续滤液, 过0.22 μm微孔滤膜, 即得。

2.4.4 成分鉴定 通过与对照品出峰时间、光谱图比对, 指出5-*O*-甲基维斯阿米醇苷(峰5)、橙皮苷峰(峰6)、新橙皮苷(峰7)、迷迭香酸(峰9)、木犀草素(峰14)、甘草酸铵(峰19)、胡薄荷酮(峰22), 见图1。

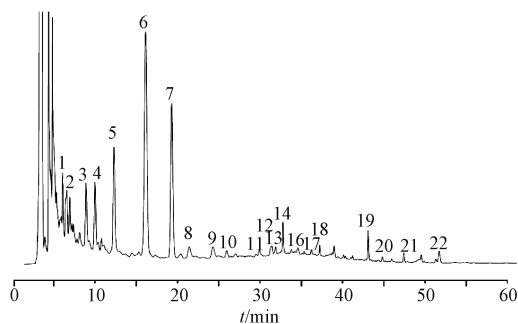


图1 宣肺止咳剂共有模式色谱图

Fig. 1 Common pattern chromatogram of Xuanfei Zhisou Mixture

2.4.5 精密度试验 取本品(批号CP002230618)适量, 按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.4.1”项色谱条件下进样测定5次, 测得5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷峰、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮峰面积RSD

分别为0.81%、0.65%、0.88%、1.76%、1.43%、1.21%、1.86%, 表明仪器精密度良好。

2.4.6 稳定性试验 取“2.4.5”项下供试品溶液适量, 于2、4、8、10、12、24 h在“2.4.1”项色谱条件下进样测定, 测得5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷峰、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮峰面积RSD分别为0.80%、0.75%、0.90%、1.72%、1.05%、1.11%、1.88%, RSD均小于2.0%, 表明溶液在24 h内稳定良好。

2.4.7 重复性试验 取本品(批号CP002230618)适量, 按“2.4.3”项下方法制备6份供试品溶液, 在“2.4.1”项色谱条件下进样测定, 测得5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷峰、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮峰面积RSD分别为1.01%、0.98%、1.28%、1.56%、1.63%、1.43%、1.91%, 表示该方法重复性良好。

2.4.8 线性关系考察 取“2.4.2”项下对照品溶液适量, 依次稀释5、10、15、20、25倍, 在“2.4.1”项色谱条件下各进样20 μL测定。以对照品峰面积为纵坐标(Y), 质量浓度为横坐标(X)进行回归, 结果见表3, 可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表3 各成分线性关系

Tab. 3 Linear relationships of various constituents

成分	回归方程	R <sup>2</sup>	线性范围/ (μg·mL <sup>-1</sup> )
5- <i>O</i> -甲基维斯阿米醇苷	Y=20 788X+12 434	0.999 8	26.9~134.5
橙皮苷	Y=32 392X+16 569	0.999 6	33.0~165.1
新橙皮苷	Y=33 449X+4 233	0.999 6	26.4~132.2
迷迭香酸	Y=33 281X+1 921	0.999 7	4.9~24.3
木犀草素	Y=48 590X+12 004	0.999 0	5.3~26.3
甘草酸铵	Y=3 113.5X+1 453	0.999 8	32.0~150.1
胡薄荷酮	Y=18 730X +241	0.999 7	4.4~22.0

2.4.9 加样回收率试验 精密量取各成分含量已知的本品(批号CP002230618)6份, 每份1 mL, 精密加入1 mL稀释10倍的对照品溶液, 按“2.4.3”项下方法制备供试品溶液, 在“2.4.1”项色谱条件下进样测定, 计算回收率。结果, 5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷峰、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮平均加样回收率分别为99.2% (RSD=0.78%)、98.5% (RSD=0.58%)、98.7% (RSD=0.98%)、95.5% (RSD=1.58%)、95.1% (RSD=1.38%)、97.4% (RSD=1.03%)、92.4% (RSD=1.73%)。



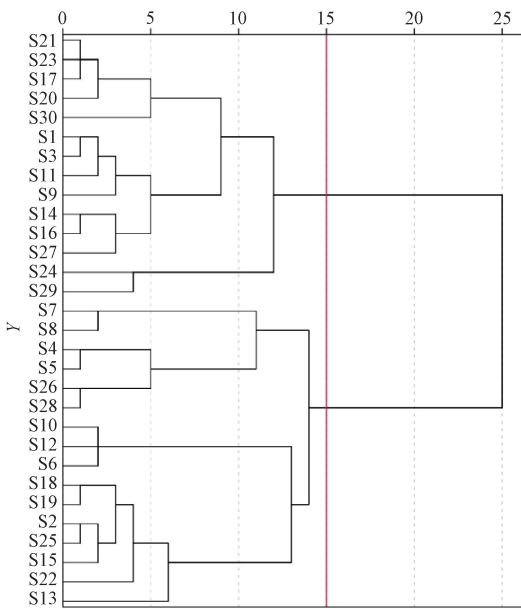


图2 30批宣肺止咳合剂聚类分析图

Fig.2 Cluster analysis plot for 30 batches of Xuanfei Zhisou Mixture

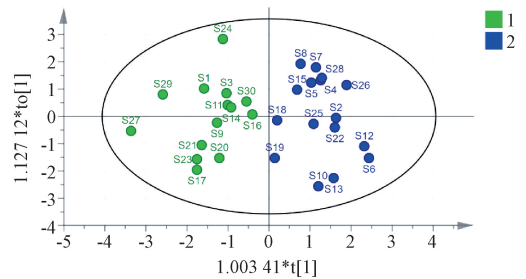


图3 30批宣肺止咳合剂 OPLS-DA 图

Fig.3 OPLS-DA plot for 30 batches of Xuanfei Zhisou Mixture

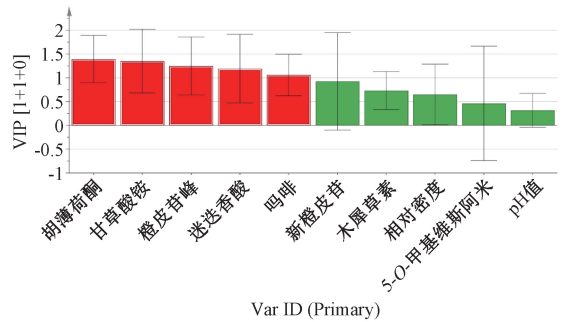


图4 OPLS-DA VIP 值

Fig.4 VIP values for OPLS-DA

同时  $D^2$  越大, 结果见表6。

表5 各指标加权 TOPSIS 分析矩阵

Tab.5 Weighting TOPSIS analysis matrices for various indices

编号	5- O-甲基维斯 阿米醇苷含量	橙皮苷 含量	新橙皮苷 含量	迷迭香酸 含量	木犀草素 含量	甘草酸铵 含量	胡薄荷酮 含量	咖啡含量	相对密度	pH 值
S1	0.475 7	1.323 5	0.949 0	1.316 3	0.723 0	1.517 8	1.542 5	1.066 0	0.645 2	0.313 7
S2	0.436 1	1.254 7	0.898 2	1.096 9	0.723 0	1.324 8	1.028 4	0.744 2	0.651 0	0.313 7
S3	0.467 8	1.271 9	0.915 1	1.316 3	0.723 0	1.414 9	1.371 1	1.226 9	0.645 2	0.313 7
S4	0.475 7	1.237 5	0.906 6	1.206 6	0.783 2	1.054 7	0.857 0	1.086 1	0.645 2	0.313 7
S5	0.507 5	1.254 7	0.940 5	1.206 6	0.783 2	1.080 5	0.857 0	0.864 9	0.645 2	0.313 7
S6	0.475 7	1.014 1	0.923 6	0.987 2	0.723 0	1.119 0	0.685 6	1.086 1	0.651 0	0.320 3
S7	0.420 2	1.289 1	0.872 7	1.316 3	0.783 2	1.041 9	1.028 4	1.247 1	0.651 0	0.313 7
S8	0.364 7	1.237 5	0.923 6	1.316 3	0.783 2	1.299 1	1.199 8	1.106 3	0.651 0	0.313 7
S9	0.499 5	1.203 2	0.898 2	1.206 6	0.783 2	1.440 6	1.371 1	1.428 1	0.645 2	0.313 7
S10	0.491 6	1.014 1	0.923 6	1.096 9	0.723 0	1.041 9	1.199 8	1.226 9	0.656 8	0.313 7
S11	0.483 7	1.289 1	0.906 6	1.316 3	0.783 2	1.402 0	1.371 1	1.146 5	0.651 0	0.313 7
S12	0.475 7	1.065 7	0.915 1	1.096 9	0.723 0	0.964 7	1.028 4	0.925 2	0.651 0	0.313 7
S13	0.436 1	1.203 2	0.872 7	1.096 9	0.662 7	1.376 3	1.028 4	0.804 6	0.662 6	0.313 7
S14	0.467 8	1.271 9	0.915 1	1.206 6	0.723 0	1.376 3	1.885 3	1.287 3	0.645 2	0.320 3
S15	0.452 0	1.289 1	0.949 0	1.096 9	0.723 0	1.453 5	0.685 6	0.905 1	0.645 2	0.313 7
S16	0.459 9	1.289 1	0.940 5	1.206 6	0.723 0	1.363 4	1.885 3	0.985 6	0.651 0	0.320 3
S17	0.452 0	1.254 7	0.898 2	1.206 6	0.662 7	1.427 7	3.085 1	1.126 4	0.651 0	0.313 7
S18	0.459 9	1.254 7	0.889 7	1.206 6	0.662 7	1.427 7	1.542 5	0.804 6	0.645 2	0.313 7
S19	0.459 9	1.220 4	0.898 2	1.096 9	0.662 7	1.466 3	1.542 5	0.945 4	0.651 0	0.313 7
S20	0.467 8	1.254 7	0.906 6	1.206 6	0.723 0	1.466 3	2.399 5	0.864 9	0.651 0	0.307 0
S21	0.459 9	1.254 7	0.940 5	1.206 6	0.723 0	1.492 1	2.399 5	1.086 1	0.651 0	0.313 7
S22	0.404 4	1.186 0	0.864 3	1.096 9	0.723 0	1.312 0	1.542 5	0.985 6	0.651 0	0.320 3
S23	0.467 8	1.254 7	0.915 1	1.206 6	0.723 0	1.427 7	2.913 7	1.066 0	0.651 0	0.313 7
S24	0.444 0	1.426 6	1.025 3	1.206 6	0.843 5	1.749 3	0.857 0	1.287 3	0.651 0	0.320 3
S25	0.444 0	1.220 4	0.906 6	1.096 9	0.723 0	1.376 3	0.857 0	0.985 6	0.651 0	0.313 7
S26	0.483 7	1.271 9	0.906 6	1.206 6	0.723 0	1.144 8	0.171 4	0.945 4	0.651 0	0.320 3
S27	0.483 7	1.306 3	0.966 0	1.316 3	0.723 0	1.530 6	2.742 3	1.448 2	0.651 0	0.320 3
S28	0.491 6	1.323 5	0.966 0	1.206 6	0.723 0	1.183 4	0.514 2	0.764 3	0.651 0	0.320 3
S29	0.499 5	1.409 4	1.042 2	1.206 6	0.723 0	1.697 9	1.371 1	1.468 3	0.651 0	0.313 7
S30	0.452 0	1.323 5	0.974 4	1.206 6	0.723 0	1.556 4	0.857 0	0.885 0	0.651 0	0.307 0

表6 欧氏距离、灰色关联度测定结果

Tab. 6 Results for Euclidean distance and grey relational degree determination

编号	$D^+$	$D^-$	$R_{ib}$	$R_{is}$
S1	1.659	1.917	0.877	0.751
S2	2.109	1.229	0.796	0.802
S3	1.749	1.817	0.848	0.760
S4	1.989	1.545	0.783	0.833
S5	1.994	1.665	0.787	0.824
S6	2.233	1.493	0.747	0.865
S7	1.897	1.728	0.770	0.832
S8	1.859	1.664	0.787	0.804
S9	1.710	1.926	0.840	0.752
S10	2.011	1.549	0.751	0.858
S11	1.504	1.948	0.845	0.752
S12	2.228	1.199	0.748	0.880
S13	2.169	1.482	0.783	0.800
S14	1.656	1.932	0.837	0.762
S15	2.024	1.411	0.852	0.796
S16	1.551	1.859	0.832	0.778
S17	1.781	1.785	0.852	0.744
S18	2.160	1.442	0.833	0.763
S19	2.021	1.384	0.826	0.770
S20	1.927	1.614	0.873	0.751
S21	1.516	1.774	0.871	0.759
S22	2.057	1.454	0.765	0.816
S23	1.577	1.815	0.870	0.749
S24	1.187	2.510	0.875	0.761
S25	1.965	1.282	0.807	0.801
S26	1.966	1.714	0.775	0.833
S27	1.130	2.447	0.904	0.736
S28	1.871	1.854	0.809	0.815
S29	1.265	2.403	0.891	0.731
S30	1.911	1.627	0.866	0.772

2.6.3 灰色关联度 取5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、橙皮苷峰、新橙皮苷、迷迭香酸、木犀草素、甘草酸铵、胡薄荷酮、吗啡含量，相对密度、pH值相应特征的最大值(0.64、0.83、1.23、0.12、0.14、1.21、0.18、1.14、4.8、0.073)组成最优参考序列，其最小值(0.46、0.59、1.02、0.09、0.11、0.75、0.01、1.11、4.60、0.037)组成最差参考序列，采用均值化方式进行无量纲化处理，设定分辨系数为0.5，计算各序列与最优参考序列的关联度 $R_{ib}$ ，以及与最差参考序列的关联度 $R_{is}$ <sup>[12-13]</sup>。结果，优质批次S27以最优关联度( $R_{ib}=0.904$ )趋近最优序列，而劣质批次S12以最差关联度( $R_{is}=0.880$ )趋近最劣序列，见表6。

2.6.4 融合模型 对 $D^+$ 、 $D^-$ 、 $R_{ib}$ 、 $R_{is}$ 采用极值化进行无量纲化处理，分别得到 $d^+$ 、 $d^-$ 、 $r_{ib}$ 、 $r_{is}$ ，以期消除不同特征指标之间的量纲影响，使数据具有可比性<sup>[14]</sup>。再以 $E_i^+$ 、 $E_i^-$ 分别表示融合欧氏距

离、灰色关联度，计算公式<sup>[15]</sup>分别为 $E_i^+ = \alpha d^+ + \beta r_{ib}$ ， $E_i^- = \alpha d^- + \beta r_{is}$ ，其中 $\alpha = \beta = 0.5$ ， $E_i^+$ 越大，越接近理想样本； $E_i^-$ 越大，越远离理想样本。然后，以相对贴适度 $\gamma_i$  [公式为 $\gamma_i = E_i^+ / (E_i^+ + E_i^-)$ ]反映融合模型情况，排序越高，质量越好，结果25批样品 $\gamma_i$ 大于0.5，占总量的83%，表明其质量良好，见表7。

表7 加权TOPSIS与灰色关联度融合模型参数

Tab. 7 Parameters for weighted TOPSIS and grey relational analysis integrated model

编号	$d^+$	$d^-$	$r_{ib}$	$r_{is}$	$E_i^+$	$E_i^-$	$\gamma_i$	排序
S1	0.743	0.764	0.970	0.853	0.857	0.809	0.514	20
S2	0.945	0.490	0.881	0.911	0.913	0.701	0.566	2
S3	0.783	0.724	0.938	0.864	0.861	0.794	0.520	16
S4	0.891	0.616	0.866	0.947	0.879	0.781	0.529	12
S5	0.893	0.663	0.871	0.936	0.882	0.800	0.524	14
S6	1.000	0.595	0.826	0.983	0.913	0.789	0.536	11
S7	0.850	0.688	0.852	0.945	0.851	0.817	0.510	23
S8	0.832	0.663	0.871	0.914	0.852	0.788	0.519	17
S9	0.766	0.767	0.929	0.855	0.848	0.811	0.511	22
S10	0.901	0.617	0.831	0.975	0.866	0.796	0.521	15
S11	0.674	0.776	0.935	0.855	0.804	0.815	0.497	27
S12	0.998	0.478	0.827	1.000	0.913	0.739	0.553	6
S13	0.972	0.590	0.866	0.909	0.919	0.750	0.551	7
S14	0.742	0.770	0.926	0.866	0.834	0.818	0.505	25
S15	0.907	0.562	0.942	0.905	0.925	0.733	0.558	4
S16	0.695	0.740	0.920	0.884	0.807	0.812	0.499	26
S17	0.798	0.711	0.942	0.845	0.870	0.778	0.528	13
S18	0.967	0.575	0.921	0.867	0.944	0.721	0.567	1
S19	0.905	0.551	0.914	0.875	0.909	0.713	0.560	3
S20	0.863	0.643	0.966	0.853	0.914	0.748	0.550	8
S21	0.679	0.707	0.963	0.863	0.821	0.785	0.511	21
S22	0.921	0.579	0.846	0.927	0.884	0.753	0.540	10
S23	0.706	0.723	0.962	0.851	0.834	0.787	0.515	19
S24	0.532	1.000	0.968	0.865	0.750	0.932	0.446	30
S25	0.880	0.511	0.893	0.910	0.887	0.711	0.555	5
S26	0.880	0.683	0.857	0.947	0.869	0.815	0.516	18
S27	0.506	0.975	1.000	0.836	0.753	0.906	0.454	29
S28	0.838	0.739	0.895	0.926	0.867	0.832	0.510	24
S29	0.567	0.957	0.986	0.831	0.776	0.894	0.465	28
S30	0.856	0.648	0.958	0.877	0.907	0.763	0.543	9

### 3 讨论

30批宣肺止嗽合剂平均相对密度为 $1.12 \pm 0.01$  (RSD = 0.56%)，pH为 $4.72 \pm 0.06$  (RSD = 1.16%)，表明制剂工艺整体稳定<sup>[16-17]</sup>，但需警惕pH值接近标准下限(4.5~5.5)，可能会影响其稳定性与生物利用度<sup>[18-20]</sup>，故建议在生产过程中增加实时监控频次。另外，吗啡平均含量为 $(0.053 \pm 0.01)$  mg/mL，虽然符合安全标准 (<2 mg/mL)，但其高波动性 (RSD = 18.97%) 反映原料药质量控制有缺陷，主要与罂粟壳品种、产地及储存有

关,故亟需建立全链条溯源体系以强化原料管理<sup>[21-23]</sup>。

化学计量学首次揭示核心药材主导批次差异,即薄荷(薄荷酮)、甘草(甘草酸铵)、陈皮(橙皮苷)、蜜罂粟壳(吗啡)VIP值>1。其中,薄荷、陈皮所含成分在生产过程中易损失,需优化工艺控制;甘草基原差异显著,应固定产地来源。

加权TOPSIS与灰色关联融合模型解决了单一评价方法的局限性,即前者会忽略指标内在关联性,后者会弱化整体排序。上述模型经标准化欧氏距离与关联系数量化耦合后,有25批(占比83%)宣肺止咳合剂相对贴进度>0.5(范围0.446~0.567),客观量化了批次间质量排序与成分敏感性波动,为其他中药制剂质量控制提供了兼具客观性与敏感性的决策工具,可精准识别关键质量控制点。

#### 参考文献:

[1] 张洪春,王成祥,崔红生,等.宣肺止咳合剂治疗咳嗽临床应用专家共识[J].中华中医药学刊,2022,40(8):252-258.

[2] 刘旭婷,高胜男,齐冉,等.宣肺止咳合剂治疗风邪犯肺证咳嗽的药物经济学评价[J].中国药物经济学,2022,17(5):46-51;57.

[3] 张生杰,董欣昱,庞文娟.宣肺止咳合剂中总黄酮、总酚含量测定及其抗氧化活性研究[J].中成药,2024,46(4):1289-1292.

[4] 杨道文,张洪春,崔红生,等.宣肺止咳合剂治疗急性支气管炎(风邪犯肺证)的有效性及安全性的随机、安慰剂对照、双盲、多中心临床研究[J].辽宁中医杂志,2025,52(1):5-10.

[5] 姚静,杨晓宁,朱平,等.HPLC-CAD指纹图谱结合化学计量学评价不同产地黄芪质量[J].中成药,2022,44(10):3214-3219.

[6] 邵莉,乔隆,康宝文,等.基于化学计量学联合加权TOPSIS与灰色关联度融合模型评价不同产地接骨木药材质量[J].天然产物研究与开发,2025,37(3):438-449.

[7] 郭延红,吴敏,凌云智,等.基于多指标成分定量联合化学计量学、加权TOPSIS与灰色关联度融合模型评价柳叶菜药材质量[J].天然产物研究与开发,2025,37(7):1279-1288.

[8] 孙秀蕊,魏桂杰,王宏雅,等.基于外观性状和内在成分的

黄芪药材质量等级评价[J].中国中药杂志,2021,46(4):966-971.

[9] 刘天亮,杨林林,董诚明,等.基于化学模式识别的不同产地金银花HPLC指纹图谱研究[J].中草药,2022,53(15):4833-4843.

[10] 陈培锰,陈婷,李紫琳.HPLC多指标成分联合PCA和OPLS-DA法的复方儿茶胶囊综合质量评价[J].中国处方药,2024,22(2):50-53.

[11] Shin H S, Shyr H J, Lee E S. An extension of TOPSIS for group decision making[J]. *Math Comput Model*, 2007, 45(7): 801-813.

[12] 周永逸,陈海杰,薛佳,等.基于多元统计分析评价不同干燥方法对金钱草中多元指标成分的影响[J].中国药理学杂志,2024,59(5):398-408.

[13] 徐境荣,于钦川,赖莉,等.基于多指标成分含量测定探索黄芩药材质量综合评价模式[J].药学学报,2021,56(11):3141-3152.

[14] 张娜,翁伟锋,魏坤盛,等.基于灰色关联度与TOPSIS融合模型对不同产地广西郁金的质量评价[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(3):137-145.

[15] 闫倩倩,王建成,张文艳.基于多指标成分定量联合化学计量学、加权TOPSIS与灰色关联度融合模型评价不同产地缬草药材质量[J].药物评价研究,2024,47(6):1305-1315.

[16] 陈仕妍,李玲,邓李红,等.不同断面颜色土茯苓UPLC特征图谱的多模式识别和灰色关联分析[J].中国药理学杂志,2022,57(18):1535-1542.

[17] 陆继伟,陈祝康,杨美成,等.两项国家药品监督管理局理化检测能力验证结果分析[J].中国药理学杂志,2020,55(23):1913-1918.

[18] 马秋冉,于晓辉,王雷,等.国内外药典相对密度测定法比较研究[J].中国兽药杂志,2023,57(1):58-62.

[19] 虞慧华,李静娴,江春霞,等.知百安神口服液制备工艺优化及稳定性研究[J].药学实践杂志,2021,39(6):549-551;576.

[20] 裴勇.影响药物制剂稳定性因素及提高方法[J].中医研究,2014,27(12):70-71.

[21] Tembhare E, Gupta K R, Umekar M J. An approach to drug stability studies and shelf-life determination[J]. *Arch Current Res Inter*, 2019: 1-20.

[22] 宋月红,陈瑛,张晨熙,等.大鼠自然戒断和小鼠催促戒断模型评价宣肺止咳合剂的躯体依赖作用[J].中国医药导报,2022,19(13):33-37.

[23] 梁春御,王邦荣.宣肺止咳合剂中吗啡成分的控制[J].卫生职业教育,2013,31(19):156-158.