

构建中药数字化指纹图谱研究*

孙国祥, 胡玥珊, 张春玲, 王璐

(沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016)

摘要: 定义数字化指纹图谱内涵, 构建中药数字化指纹图谱基础框架和内核以及数字化中药的核心。采用 (1) 指纹峰特征技术参数; (2) 色谱指纹图谱潜信息特征判据参数即以色谱指纹图谱指数 F 和色谱指纹图谱信息量指数 I 及色谱指纹图分离量指数 RF 等综合性指标为核心挖掘色谱指纹图谱的潜信息特征; (3) 色谱指纹图谱定性相似度和定量相似度判据参数; (4) 色谱指纹图谱相对统一化特征判据参数。用以上 4 类参数构建中药数字化指纹图谱。确定 (1) 指纹峰特征技术参数 15 个; (2) 色谱指纹图谱潜信息特征判据参数 42 个; (3) 色谱指纹图谱定性相似度和定量相似度判据参数 32 个, 其中定性相似度 15 个, 定量相似度 17 个, 使用时仅需 32 个参数的 1 到 4 个即可得到确切评价结果; (4) 色谱指纹图谱相对统一化特征判据参数 25 个。用以上 4 类参数可构建详实的中药数字化指纹图谱, 能清晰准确地反映和控制中药质量。数字化指纹图谱技术是数字化中药质控的典型代表和核心技术, 是中药现代质量控制的一种理想技术和正确选择。

关键词: 数字化指纹图谱; 指纹峰特征技术参数; 信息质量控制; 数字化中药; 色谱指纹图谱潜信息特征判据参数; 色谱指纹图谱相对统一化特征判据参数; 全定性相似度和全定量相似度质控体系; “中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统 3.0” 软件

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2009)01-0160-10

Study on construction of traditional Chinese medicine digitized fingerprints*

SUN Guo-xiang HU Yue-shan, ZHANG Chun-ling WANG Lu

(College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016 China)

Abstract To define the potential concept of digitized fingerprints and construct both the foundational frame and nucleus and the core of digitized traditional Chinese medicine (TCM). To select (1) the characteristic technique parameters of fingerprint peaks (2) the digitized criterion parameters of potential characteristic information of chromatographic fingerprints in which the potential information of chromatographic fingerprints was mined by digital core parameters such as the chromatographic fingerprint index (F), and the chromatographic fingerprint information index (I) and the chromatographic fingerprint resolution index (RF); (3) the qualitative similarity and quantitative similarity criterion parameters and (4) the unified criterion parameters of the relative characteristics of chromatographic fingerprints etc as the bases those construct the digitized fingerprints Making (1) 15 of the characteristic technique parameters of fingerprint peaks (2) 42 of the digitized criterion parameters of potential characteristic information of chromatographic fingerprints (3) 32 of the qualitative similarity and quantitative similarity criterion parameters in which employing one to four parameter may result out a definite results and (4) 25 of the unified criterion parameters of the relative characteristics of chromatographic fingerprints to serve as the bases constructed the digitized fingerprints The digitized fingerprints are the core and typical techniques of digital quality control of TCM, and are the base techniques and most right selection of quality control method of modern TCM.

Key words digitized fingerprints the characteristic technique parameters of fingerprint peaks quality control by information; digital TCM; the digitized criterion parameters of potential characteristic information of chromatographic fingerprints the unified criterion parameters of the relative characteristics of chromatographic fingerprints the quality

* 国家自然科学基金重大研究计划项目 (No. 90612002)

第一作者 Tel (024) 23986286 E-mail gxswnwys@163.com

control system by overall qualitative similarities and overall quantitative similarities The software of “Digitized Evaluation System for Super-information Characteristics of the Traditional Chinese Medicine Chromatographic Fingerprints 3.0”

早在 7000 年前人类就利用指纹当作图章来代替签名,是最早作为身份鉴别的工具。由于指纹终生不变,人各不同,成为世界公认的最重要的个体特征而被广泛应用于刑事侦探、保密工作。借用“指纹”一词形象鲜明地表述经现代分析仪器检测得到的各种反映中药材、半成品和中成药(或植物药)所含复杂化学物质成分分布的量化特征关联药效活性控制为特点,从宏观上整体反映中药材、半成品和成药(或植物药)中所含化学物质成分的种类、数量和含量特征,并能量化揭示潜在复杂的生物活性信息特征的图谱,称为中药指纹图谱。这里沿用了指纹的特征性和恒定不变性内涵,它不仅代表化学成分复杂性和分布的特征性而更重要的是代表中药化学成分分布比例和含量特征、潜在的生物活性和药效量化特征,满足了天然药物创新实践和生产所必备的基本要求。广泛、丰富和高度自动化的现代分析仪器技术基本能消除环境和操作中各种因素对系统稳定性和重现性变动的影响,可很容易获得指纹图谱,但其信息评价、获取以及深层次数据挖掘却难以简便、快速、高效地进行。目前,分析中药指纹图谱特征信息时更多地采用了原始基础性方法,效率低且方法单一,获得有用信息量极少。面对研究中获得的海量数据让人有无所适从、束手无策的感觉,表现为对花费大量人力和物力获得的中药指纹图谱数据的评价和数据挖掘工作的浅尝辄止而放弃或抛弃有非常重要价值的控制中药质量的重要信息数据。数字化指纹图谱是利用数学原理或数学方法对指纹图谱本质特征进行定义、表达、重组、模拟、信息挖掘等处理过程,将检测方法和仪器检测的信号数据转化成易于判别、能揭示潜在复杂的化学和生物活性信息特征的数字化信息。利用现代信息技术对中药色谱指纹图谱原始信息进行数字化加工处理,与现代分析技术、中药学、中药化学、药理学、化学计量学和虚拟现实技术有机结合,简易化和最大限度揭示指纹图谱隐含的定性、定量和生物活性信息。因此数字化指纹图谱是数学原理在中药指纹图谱研究中运用的具体化,是指纹图谱研究的前沿性和核心课题。本文针对数字化指纹图谱构建内容展开基础性方法探讨研究,本文所公布的指标全部实现软件化计算即可使用孙国祥等研制的“中药色谱指纹

图谱超信息特征数字化评价系统 3.0”软件进行数字化指纹图谱研究(支持国内外最常用的 7 种色谱工作站数据),具有简单、便捷、快速和十分利于生产实践质控应用的特点,有重要的应用价值。

1 指纹峰特征技术参数

指纹峰特征技术参数是标定数字化指纹图谱峰信息的基本特征和本质属性的指标,用以描述指纹系统的整体特征概貌。表 1 中给出了色谱峰的保留时间、峰高、半峰宽、理论塔板数、峰面积和峰面积百分数的基础信息;以单参照物峰体系确定的相对时间和相对峰面积;以统一化参照物峰确定的统一化相对时间和统一化相对积分^[1];以双参照物峰体系确定的洗脱动量数和折合相对积分,一定程度上代表定量结构性质相关原理的表观分子量和描述峰位的表观保留指数等参数^[2];同时给出了代表指纹峰对相似度贡献大小的方向余弦平方^[3]。这些参数构成了色谱指纹图谱的数字化基础信息来描述指纹系统的基本特征。考察和研究系统指纹峰特征技术参数变动情况能够发现中药质量变异或检测系统恒定性是否出现问题,指导科研或检验人员对供检品的质量作出适当的处理。指纹峰特征技术参数是数字化色谱指纹图谱的根本参数,是建立和应用指纹图谱的基石。检测中药材、中药饮片、标准浸膏、标准提取物、中药配方颗粒和中药制剂的指纹对照品可直接获得即时检测条件下的对照指纹图谱特征技术参数。

2 色谱指纹图谱潜信息特征判据参数^[2,4-12]

由于中药色谱指纹图谱结果是一个巨大的潜信息库,一张二维 HPLC 指纹图谱的数据量低者 5000 多个,多者几十万(3D 色谱光谱图)。以 HPLC、GC、HPCE、TLC 等色谱方法为主要手段,包括质谱和光谱等多方面的大量信息,必须采用多维数据处理的方法和理论,对大量信息提取、加工、精练和挖掘,才能从多维数据角度揭示中药指纹图谱所具有的潜信息特征。色谱指纹图谱潜信息特征判据参数是从大量的、分散的、多侧面的色谱数据中挖掘出的对中药创新研究和质量控制有效的、新颖的、潜在有价值的特征数据。结合不断发展的计算机技术和化学计量学手段,通过指纹图谱变异研究追溯产生变异的中药质量研究,最终构成了中药色谱指纹图谱的特征

表 1 指纹峰特征技术参数和物理意义

Tab 1 The characteristic technique parameters of HPLC fingerprint peaks and their physical meaning

编号 (No)	物理符号 (physical sign)	参数 (parameter)	物理意义 (physical meaning)
1	P. No	峰号 (peak number)	描述共有指纹峰编号顺序 (display the number of fingerprints)
2	t_R /min	保留时间 (retention time)	描述指纹峰绝对峰位情况 (display fingerprint positions)
3	H	峰高 (peak height)	描述指纹峰绝对峰高大小 (display fingerprint peak height)
4	$W_{1/2}$	半峰宽 (peak width at half- height)	描述指纹峰绝对半峰宽大小 (display fingerprint half peak width)
5	N	理论塔板数 (theoretical plates)	描述指纹峰计算的理论柱效大小 (display fingerprint theoretical plate)
6	A_i	峰面积 (peak area)	描述指纹峰绝对积分大小 (display fingerprint peak area)
7	$A_i/\%$	峰面积百分值 (percent of peak area)	描述指纹峰绝对积分归一化值大小 (display percent of fingerprint area)
8	RT	相对保留时间 (relative retention time)	描述指纹峰相对峰位情况 (display relative retention time)
9	RA	相对峰面积 (relative peak area)	描述指纹峰相对积分大小 (display relative peak area)
10	rt	统一化相对时间 (unified relative retention time)	描述指纹峰相对峰位情况 (display unified relative retention time)
11	ra	统一化相对积分 (unified relative peak area)	描述指纹峰相对积分大小 (display unified relative peak area)
12	$\cos^2Y_i$	方向余弦平方 (square cosine of component)	描述该指纹峰对定性相似度贡献大小 (display square cosine of component)
13	I_x	表观保留指数 (apparent retention index)	描述指纹峰相对峰位大小 (display apparent retention index)
14	M_x	表观分子质量 (apparent molecular mass)	描述指纹表观相对分子质量大小 (display apparent molecular mass)
15	δ	洗脱动量数 (elution force index)	表观描述洗脱指纹时相对动量大小 (display elution force index)
16	ϕ	折合相对积分 (pseudo relative peak area)	表观描述指纹峰相对折合积分大小 (display pseudo relative peak area)

判据质控方法。表 2给出了 42个从整体上描述色谱指纹图谱潜信息特征判据参数,可划分为 5类: I .系统基本特征参数(6个): 单因素直接获得参数,描述系统的简单性特征; II .系统分离特征参数(7个): 二因素相关联参数,描述系统的有效分离特征; III 系统指纹成分分布与含量参数(15个): 描述峰信号大小、含量分布特征和均化性; IV .系统绝对综合指数(5个): 描述系统总信号强弱、均化性、分离率以及信息量综合大小; V .系统相对综合指数(9个): 描述系统获得总信号强度、均化性、分离率、信息量的时间效率或样品化学信息率大小。用此 42个数字化特征参数可判断不同种类药材或制剂的指纹图谱差异,也可比较同种药材或制剂批间质量差异。可实现从多维数据角度、多侧面、全方位揭示色谱指纹图谱的特征性与变异性,其中多数指标可作为试验条件的优化目标函数。中药质量的微小变异能够通过此 42个指标清晰反映出来,能为进行中药组方与配伍研究提供重要的信息参量变化晴雨表。色谱指纹图谱潜信息特征判据参数法有效地考虑了单位质量药材含有的化学信息量。通过对大量数据的精确分析进行评价和揭示数据背后的质量变异而作为中药信息质控的依据,是实现数字化中药质量控制的重要方法之一。

3 色谱指纹图谱定性相似度和定量相似度判据参数^[13~ 18]

中药色谱指纹图谱评价中药质量的 2个重要功能,前者是基础和前提,后者是评价的高级阶段,二者有机结合才能得到最合理质量评价结果,撇开宏观定量分析等于丧失中药指纹图谱的高级功能,宏观定性定量分析恰当结合才能利用指纹图谱最大限度地控制好中药质量^[13]。定性分析是指纹图谱分析的初级阶段,定量分析是高级阶段,其准确与否与检测时采集数据的代表性和准确性密切相关。从目前建立中药材色谱指纹图谱操作规程来看,收集代表性药材样品还有很大难度,这会直接影响所建立的对照指纹图谱的可靠性,进而影响质量评价的准确性。制剂工艺的恒定性也直接影响着制剂对照指纹图谱的真实性。我们认为只有系统地建立中药指纹对照品标准系,才能真正实现中药指纹图谱的宏观定性定量分析,才能真正地控制好中药质量。通常中药色谱指纹图谱宏观定性分析是宏观定量分析的基础和必要前提,它解决中药所含化学成分的种类、数量和分布比例等问题,显得更为重要;宏观定量分析建立在宏观定性分析合格的基础上,它直接判别中药成分在总体上含量是否合格问题,具有鲜明的实用性和可操作性。孙国祥^[13]等将中药指纹图谱的相似度评价划分为定性相似度和定量相似度评价 2个侧面真实地符合指纹图谱的特点,提出了中药色谱指纹图谱全定性相似度和全定量相似度质控体系^[14],用定性相似度 S_F 和比率定性相似度 S'_F 构成全定性相似度法,彻底地解决了中药指纹图谱定性

表 2 色谱指纹图谱潜信息特征判据参数和物理意义

Tab 2 The digitized criterion parameters of potential characteristic information of chromatographic fingerprints and their physical meaning

编号 (No.)	物理意义 (physical meaning)	参数名称 (parameter name)	物理符号 (physical sign)	类别 (type)
1	表征指纹峰紫外吸收状况 (describe the absorption of sample to ultraviolet)	检测波长 (detection wavelength)	λ	I
2	揭示共有峰容量大小 (describe the capacity of common peaks)	指纹峰总数 (total peak number)	n	I
3	直观反映分离情况 (directly reflect the system separation)	基线分离峰对儿数 (peak pairs separated)	m	II
4	揭示系统分离好坏 (disclose how about the separation system)	有效分离率 (effective separation ratio)	β	II
5	为 $(1, 1, 1, \dots, 1)$ 与 $(A_1, A_2, A_3, \dots, A_n)$ 夹角余弦 (be the cosine between $(1, 1, 1, \dots, 1)$ and $(A_1, A_2, A_3, \dots, A_n)$)	指纹信号均化系数 (leveling coefficient of signals)	γ	III
6	简要揭示指纹信号大小 (simply disclose how high about signals)	几何平均峰面积 (geometric mean of peak areas)	A_{geo}	III
7	揭示指纹信号大小 (disclose how high about signals)	算术平均峰面积 (arithmetical mean of peak areas)	A_{avg}	III
8	A_0 越趋与 A 相等 (δ 越接近 1) 时均化性越好 (The A_0 closer to A (δ to 1), the leveling the signals)	平峰面积比率 (Ratio of A_0 to mean)	δ	III
9	揭示指纹峰的色谱空间利用率大小 (disclose how about space-occupying ratio of fingerprints)	色谱空间占用率 (space-occupying ratio)	η	III
10	揭示各成分的总信号及对应总体含量大小 (disclose how high about the total fingerprint signals)	总积分面积和 (sum of all fingerprint areas)	$\sum A_i$	III
11	揭示第 1 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose percent of the first strongest fingerprints)	第 1 强峰归一化面积 (percent of the 1st fingerprint)	$A_1\% (i)$	III
12	揭示第 2 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose the percent of the second strongest fingerprints)	第 2 强峰归一化面积 (percent of the 2nd fingerprint)	$A_2\% (i)$	III
13	揭示第 3 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose the percent of the third strongest fingerprints)	第 3 强峰归一化面积 (percent of the 3rd fingerprint)	$A_3\% (i)$	III
14	揭示第 4 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose the percent of the fourth strongest fingerprints)	第 4 强峰归一化面积 (percent of the 4th fingerprint)	$A_4\% (i)$	III
15	揭示第 5 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose the percent of the fifth strongest fingerprints)	第 5 强峰归一化面积 (percent of the 5th fingerprint)	$A_5\% (i)$	III
16	揭示第 6 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose the percent of the sixth strongest fingerprints)	第 6 强峰归一化面积 (percent of the 6th fingerprint)	$A_6\% (i)$	III
17	揭示第 7 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose the percent of the seventh strongest fingerprints)	第 7 强峰归一化面积 (percent of the 7th fingerprint)	$A_7\% (i)$	III
18	揭示第 8 强峰积分百分值大小 (峰号) (disclose the percent of the eighth strongest fingerprints)	第 8 强峰归一化面积 (percent of the 8th fingerprint)	$A_8\% (i)$	III
19	揭示重要指纹成分的比例含量 (disclose the proportion of important fingerprints)	三强峰比例 (ratio of 3 largest peaks)	$A_1:A_2:A_3$	III
20	从总体上揭示指纹信号强弱 (describe the magnitude of all fingerprint signals)	平均峰高 (average peak height)	H_{avg}	I
21	可揭示指纹系统总体柱效情况 (disclose the magnitude of column efficiency)	共有峰平均峰宽 (average peak width)	W_{avg}	I
22	约为系统最低柱效 (be about the lowest column efficiency of system)	最强峰柱效 (theoretical plate of strongest peak)	N	II
23	揭示系统总分离情况 (describe the separation degrees of fingerprint system)	总分离度和 (sum of all resolutions)	$\sum R_i$	II
24	简要揭示系统分离状况 (simply disclose the separation degrees of fingerprint system)	平均分离度 (average resolution)	R_{avg}	II
25	为 $(1, 1, 1, \dots, 1)$ 和 $(R_1, R_2, R_3, \dots, R_{n-1})$ 的夹角余弦 (be the cosine between $(1, 1, 1, \dots, 1)$ and $(R_1, R_2, R_3, \dots, R_{n-1})$)	分离度均化系数 (leveling coefficient of resolutions)	τ	II
26	揭示分析方法的时间效率 (denote the time efficiency of the method)	末指纹峰保留时间 (retention time of the last peak)	$T_{\text{fin in}}$	I
27	表征化学成分含量高低, 越小产生越大信号为佳 (denote the contents of chemical components)	表观进样量 (apparent loading mass)	$Q_{\text{fin g}}$	I

续表 2

编号 (No.)	物理意义 (physical meaning)	参数名称 (parameter name)	物理符号 (physical sign)	类别 (type)
28	揭示指纹系统信号强弱、均化性和有效分离率大小 (denote the magnitude uniformity and separation of signals)	色谱指纹图谱指数 (chromatofingerprint index, F)	F	IV
29	揭示总信号强弱、均化性、分离率、信息量和效率 (denote total magnitude, uniformity and separation of signals)	色谱指纹图谱相对指数 (relative CFP index)	F_r	V
30	揭示总信号强弱、均化性、分离率和时间效率 (denote the information as 29 and time efficiency)	时间校正指数 (F corrected by time)	$F_r(t)$	V
31	揭示总信号强弱、均化性、分离率和成分信息量大小 (denote the information as 29 and component amount)	表观进样量校正指数 (F corrected by loading mass)	$F_r(q)$	V
32	揭示指纹系统绝对信息量大小 (denote the absolute information)	指纹图谱总熵值 (Sum of entropies of CFP)	S	IV
33	揭示总信号强弱、均化性和信息量大小 (denote the magnitude uniformity and information of signals)	色谱指纹图谱信息量指数 (Index of information amount IA)	I	IV
34	揭示总信号强弱、均化性、信息量和效率 (denote the information as 33 and efficiency)	指纹图谱相对信息量指数 (relative IA)	I_r	V
35	揭示总信号强弱、均化性、信息量和时间效率 (denote the information as 33 and time efficiency)	时间校正信息量指数 (IA corrected by time)	$I_r(t)$	V
36	揭示总信号强弱、均化性、信息量和样品化学信息量 (denote the information as 33 and component amount)	进样量校正信息量指数 (IA corrected by loading mass)	$I_r(q)$	V
37	揭示两种指数的比值大小 (denote ratio of two kinds of indices)	两种指数比值 (ratio of two kinds of indices)	ω	IV
38	揭示分离度关联信号强弱、均化性和分离率大小 (denote resolution amount associated signals and uniformity)	色谱指纹图分离量指数 (index of resolution amount RA)	RF	IV
39	揭示分离度关联信号强弱、均化性、分离率和效率大小 (denote the information as 38 and efficiency)	色谱指纹图相对分离量指数 (relative RA)	RF_r	V
40	揭示分离度关联信号强弱、均化性、分离率和时间效率 (denote the information as 38 and time efficiency)	时间校正分离量指数 (RA corrected by time)	$RF_r(t)$	V
41	揭示分离度关联信号强弱、均化性、分离率和信息效率 (denote the information as 38 and component amount)	进样量校正分离量指数 (RA corrected by loading mass)	$RF_r(q)$	V
42	揭示系统指纹峰的理论最大容量 (denote the theoretical capacity of fingerprint system)	色谱指纹图分离数 (separation number of CFP)	TZ	II

相似度评价问题;用模长百分比 $W(\%)$ 与宏观含量相似度 $R(\%)$ 、投影含量相似度 $C(\%)$ 与定量相似度 $P(\%)$ 、平均质量百分数 $M(\%)$ 与含量相似度 $Q(\%)$ 、校正平均质量百分数 $M_F(\%)$ 与校正含量相似度 $Q_F(\%)$ 分别构成第 1、第 2、第 3、第 4 级全定量相似度法。规定全定性相似度大于 0.9 为必要条件;任选一组全定量相似度控制在 85% ~ 120% (药材)和 90% ~ 110% (制剂)且组内相差不超过 10% 为合格,建立了系统的中药指纹图谱的宏观定性和定量评价新体系。其中以全定性相似度和第 2 级全定量相似度组合所构成的双定性双定量相似度法^[3]是这一体系方法的最合理的集中代表。孙国祥^[18]等建立了定性定量评价功能兼备的中药色谱指纹图谱乘方相似度评价法,具有很实用的特点。表 3 列出了目前可进行相似度评价的共 15 种定性相似度法和 17 种定量相似度法^[18],使用时应根据需要选择其中几个参数进行评价即可。从宏观定性

和宏观定量 2 个方面兼顾评价中药色谱指纹图谱所体现的中药质量是现代中药质控的最合理选择和完善发展的必然方法。

4 色谱指纹图谱相对统一化特征判据参数^[12]

在研究指纹图谱时遇到的一个基本问题就是不同仪器采用相同方法检测同一样品的指纹图谱的比较问题,仪器间的系统差别导致比较有困难甚至无法进行。孙国祥等提出统一化色谱指纹图谱即取末指纹峰为参照物峰计算各峰统一化相对时间作横坐标,取积分最大峰为另一参照物峰计算各峰统一化相对积分为纵坐标,所作图称为统一化色谱指纹图谱。进一步提出了中药统一化色谱指纹图谱理论假设: 1. 假设指纹峰通过后移(保留时间延长)能够使其峰面积增大至与最大峰相等而得到相对积分统一化参数; 2. 假设所有指纹峰定点于最末峰位置时积分发生变化而得到相对时间统一化参数。据此建立了统一化中药色谱指纹图谱的特征判据参数包括:

表 3 色谱指纹图谱定性相似度和定量相似度判据参数及物理意义

Tab 3 The qualitative similarity and quantitative similarity criterion parameters of chromatographic fingerprints and their physical meaning

序号 (No)	名称 (name)	参数 (parameter)	物理意义 (physical meaning)	支持所有 (Support All)	范围 (range)
1	定性相似度 (qualitative similarity)	S_F	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
2	相关系数 (correlation coefficient)	r	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
3	比率定性相似度 (qualitative ratio similarity)	S'_F	定性等权描述化学成分数量和比例, 大、小峰等权 (QDDP of CC, big peak and small peak have equal weight)	No	[0, 1]
4	差异角相似度 (difference ratio similarity)	S_r	定性描述化学成分数量和分布比例, 大、小峰适权 (QDDP of CC, big peak and small peak have adequate weight)	Yes	[0, 1]
5	调平角相似度 (leveling ratio similarity)	S'_p	定性描述化学成分数量和分布比例, 大、小峰等权 (QDDP of CC, big peak and small peak have equal weight)	No	[0, 1]
6	相似性比 (jaccard similarity)	S_b	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
7	尼尔系数 (Nei coefficient)	S_{-nr}	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
8	改进尼尔系数 (improved Nei coefficient)	S_{-nr}	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
9	Minkowski 系数 (Minkowski coefficient)	S_{-mp}	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
10	颜色相似度 (colour similarity)	S_{-ml}	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
11	差和比相似度 (minus to plus similarity)	S_{-ch}	定性描述化学成分数量和分布比例, 大峰掩盖小峰 (QDDP of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, 1]
12	差异欧氏相似度 (Euclidean difference similarity)	S_d	定性描述化学成分数量和分布比例, 大、小峰等权 (QDDP of CC, big peak and small peak have equal weight)	Yes	[0, 1]
13	乘方相似度 (involution similarity IS)	S_{-gs}	定性描述化学成分数量和分布比例, 大、小峰等权 (QDDP of CC, big peak and small peak have equal weight)	No	[0, 1]
14	样权乘方相似度 (Sample weight)	S_{-gsp}	定性描述化学成分数量和分布比例, 突出样峰权重 (QDDP of CC, in which it protrude sample peaks weights)	No	[0, 1]
15	对权乘方相似度 (IS with reference weight)	S_{-gsq}	定性描述化学成分数量和分布比例, 突出对峰权重 (QDDP of CC, where it protrude reference made peaks weights)	No	[0, 1]
16	定量乘方相似度 (quantitative IS QIS)	S_{gxs}	定量描述总化学成分宏观含量, 大、小峰等权 (QDOC of CC, big peak and small peak have equal weight)	No	[0, ∞]
17	样权定量乘方相似度 (QIS with sample weight)	S_{gsp}	定量描述总化学成分宏观含量, 突出样峰权重 (QDOC of CC, in which it protrude sample peaks weights)	No	[0, ∞]
18	对权定量乘方相似度 (QIS with reference weight)	S_{gsq}	定量描述总化学成分宏观含量, 突出对峰权重 (QDOC of CC, where it protrude reference made peaks weights)	No	[0, ∞]
19	欧氏距离百分比 (Euclidean distance percent)	$d \%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大峰掩盖小峰 (QDOC of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, ∞]
20	宏观含量相似度 (macro-content similarity)	$R \%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大、小峰等权 (QDOC of CC, big peak and small peak have equal weight)	Yes	[0, ∞]
21	定量相似度 (quantitative similarity)	$P \%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大、小峰等权 (QDOC of CC, big peak and small peak have equal weight)	Yes	[0, ∞]
22	投影含量相似度 (projection content similarity, C)	$C \%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大峰掩盖小峰 (QDOC of CC, big peak defile small peak)	Yes	[0, ∞]
23	投影含量相对误差 (error of C)	$\Delta C \%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大、小峰等权 (QDOC of CC, big peak and small peak have equal weight)	Yes	$[-\infty, \infty]$

续表 3

序号 (No)	名称 (name)	参数 (parameter)	物理意义 (physical meaning)	支持所有 (Sup All)	范围 (range)
24	模长百分比 (percent of module length)	$W\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大峰掩盖小峰 (QDOC of CC, big peak hide small peak)	Yes	[0 ∞]
25	含量相似度 (content similarity)	$Q\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大、小峰等权 (QDOC of CC, big peak and small peak have equal weight)	No	[0 ∞]
26	校正含量相似度 (correct content similarity)	$Q_F\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大、小峰等权 (QDOC of CC, big peak and small peak have equal weight)	No	[0 ∞]
27	平均质量百分数 (mean percent of mass M)	$M\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 大、小峰等权 (QDOC of CC, big peak and small peak have equal weight)	No	[0 ∞]
28	校正平均质量百分数 (correct M, M_F)	$M_F\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 校正分布比例 (QDOC of CC, where it was corrected by distribution proportion)	No	[0 ∞]
29	样权平均质量百分数 (M with sample weight M_p)	$M_p\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 突出样峰权重 (QDOC of CC, in which it protrude sample peaks weights)	No	[0 ∞]
30	样权校正平均质量百分数 (correct M_p, M_{Fp})	$M_{Fp}\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 校正分布比例 (QDOC of CC, where it was corrected by distribution proportion)	No	[0 ∞]
31	对权平均质量百分数 (M with reference weight M_q)	$M_q\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 突出对峰权重 (QDOC of CC, where it protrude reference made peaks weights)	No	[0 ∞]
32	对权校正平均质量百分数 (M_q with reference weight M_{Fq})	$M_{Fq}\%$	定量描述总化学成分宏观含量, 校正分布比例 (QDOC of CC, where it was corrected by distribution proportion)	No	[0 ∞]

注 (note): QDDR qualitatively describe the distribution proportion; CC: chemical components; QDOC quantitatively describe the overall content

平均相对时间, 平均相对积分, 峰等距系数, RA 统一化相对时间均值, RA 统一化相对时间和, 峰后等距系数, 前等距 RA 统一化相对时间均值, 后等距 RA 统一化相对时间均值, RT 扩展率, RT 统一化相对积分和, RT 统一化相对积分均值, RA 扩展率、积分速率指数和, 平均积分速率指数, 峰体指数和, 平均峰体指数, 扩展比, 积分效率指数, 色谱指纹图谱定点指数, 色谱指纹图谱定信号指数, 指纹相对空间占用率, 相对时间斜率因子, RT 对峰号的相关系数, 等距系数比率和定信号定点参数比值等 25 个参数。色谱指纹系统统一化特征判据参数可划分为 4 类: I. 描述系统基本特征的判据参数 ($\overline{r_i}$ 、 $\overline{r_a}$ 、 φ 、 k 、 r 、 α 和 α' , 为双因素直接获得参数), 7 个参数用来揭示统一化色谱指纹图谱和指纹峰相对特征变化特性规律; II. 描述系统指纹峰定点性质参数 ($F_{a/i}$ 、 V 、 q): 4 个参数描述在假设各指纹峰都在末指纹峰位置时相对积分的变化规律; III 描述系统指纹峰定信号性质参数 ($F_{i/a}$ 、 $\overline{b}$ 、 B 、 $\overline{b'}$ 、 $\overline{b''}$ 、 f 、 π 、 p 和 ξ): 9 个参数描述在假设各指纹峰与最大指纹峰信号都相等时相对时间的变化规律。IV. 描述系统指纹峰动力参数 (E 、 $\overline{e}$ 和 $\Sigma \Lambda$ 、 $\overline{\Lambda}$ 及 q): 5 个参数描述综合信号强度和因变量大小。 π 和 ξ 为新增参数, 定义见 (1)、(2) 式。上述 4 类统一化参数总计 25 个, 通过对指纹峰积分、保留时间的统一化变换和对定信号、定点位置条件下的特征描述, 实现对静态图谱的动态化考察和揭示色

谱指纹系统的固有特征。见表 4

$$\xi = \frac{F_{i/a}}{F_{a/i}} = \frac{B}{V} = \frac{b}{v} \tag{1}$$

$$\pi = \frac{\overline{b'}}{\overline{b''}} \tag{2}$$

5 “中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统 3.0”软件与中药数字化指纹图谱

孙国祥等以 Microsoft Visual Studio .net 2003 开发了基于 Windows 界面的“中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价系统 3.0”软件, 将实验的数据信号首先进行积分处理后, 把获得的积分信号直接调入该软件中可即刻获得中药数字化色谱指纹图谱的 114 个参数的计算结果。这些参数能提供十分详细的中药质量变异信息, 为理想地控制中药质量提供了重要的信息判定依据, 该软件是进行数字化指纹图谱研究的最佳工具。虽然这些参数主要揭示化学指纹的质量变异特征, 随着色谱指纹图谱结合药效活性规律研究的展开, 参数数值的变异必然引起药效的变化。因此, 中药数字化指纹图谱技术所展示的应是化学指纹与药效的互动性并应清晰渗透到指纹图谱研究过程每一刻。中药数字化指纹图谱就是借助合理的数学建模规范处理中药色谱指纹图谱, 将中药中许多复杂的化学和生物活性特征的综合信息转变为量化的数字, 实现中药数字化、量化信息质量控制^[19~30]

表 4 色谱指纹图谱相对统一化特征判据参数和物理意义

Tab 4 The unified criterion parameters of the relative characteristics of chromatographic fingerprints and their meanings

编号 (No.)	参数 (parameter)	物理符号 (physical sign)	物理意义 (physical meaning)	类别 (type)
1	统一化平均相对时间 (mean of normalized relative time)	rt_{-avg}	小于 0.5 说明峰集中在前边, 反之在后边 (less than 0.5 indicating fingerprints emerging in the latter)	I
2	统一化平均相对积分 (mean of normalized relative area)	ra_{-avg}	小于 0.5 说明峰多数小于最大峰, 反之亦反 (less than 0.5 indicating most peaks less than the biggest one)	I
3	峰等距系数 (distance uniformity coefficient of relative time)	α	相对时间间距向量与 $(1, 1, \dots, 1)$ 余弦 (be cosine of $(RT_2 - RT_1, \dots, RT_n - RT_{n-1})$ and $(1, 1, \dots, 1)$)	I
4	RA 统一化相对时间均值 (mean of relative time under unified relative area)	b_{-avg}	越大表明指纹峰后移越多或原信号越小 (the more big of b_{-avg} the much farmotion back)	III
5	RA 统一化相对时间和 (sum of relative time under unified relative area)	B	越大表明多数指纹峰后移越多或原信号小 (the more big of B , the much farmotion back)	III
6	峰后等距系数 (distance uniformity coefficient after motion)	α'	后移相对间距向量与 $(1, 1, \dots, 1)$ 余弦 (be cosine of $(RT'_2 - RT'_1, \dots, RT'_n - RT'_{n-1})$ and $(1, 1, \dots, 1)$)	I
7	前等距 RA 统一化相对时间均值 (b_{-avg} with same interval of relative time)	b_{-avg}'	描述在等距条件下 RA 统一化相对时间大小 (display the b_{-avg} with same interval of relative time)	III
8	后等距 RA 统一化相对时间均值 (b_{-avg} with same interval of relative time after motion)	b_{-avg}''	描述在后等距时 RA 统一化相对时间大小 (display the b_{-avg} with same interval of relative time after motion)	III
9	RT 扩展率 (magnification factor of relative time)	f	描述定信号时系统相对时间扩增倍数 (display magnification factor of relative time at maxima)	III
10	RT 统一化相对积分和 (sum of relative area under unified relative time)	V	越大, 多数峰 RA 达到 1 越费时或位于前面 (the more big the difficult RA come to 1 for most peaks)	II
11	RT 统一化相对积分均值 (mean of relative area under unified relative time)	v_{-avg}	越大, 多数峰 RA 达到 1 越费时或位于前面 (the more big the difficult RA come to 1 for most peaks)	II
12	RA 扩展率 (magnification factor of relative area)	g	越大说明 $RT = 1$ 时越难, 峰集中在谱图前边 (the more big the difficult RT come to 1 for most peaks)	II
13	积分速率指数和 (sum of integral rate index)	E	描述各指纹峰出峰快慢和信号大小 (describe how fast elution or big for every fingerprint)	IV
14	平均积分速率指数 (mean of integral rate index)	e_{-avg}	描述系统总体指纹峰出峰快慢和信号大小 (describe how fast elution or big for system fingerprints)	IV
15	峰体指数和 (sum of peak body index)	$\Sigma\Lambda$	描述指纹峰被洗脱的难易 (describe how easy or difficult fingerprints are eluted)	IV
16	平均峰体指数 (mean of peak body index)	Λ_{avg}	描述系统总体指纹峰被洗脱的难易 (display how easy or difficult system peaks are eluted)	IV
17	扩展比 (magnification ratio)	p	描述定信号与定点信号放大倍数 (describe of maxima signals to maxima retention times)	III
18	积分效率指数 (integral efficiency index)	q	描述系统指纹峰积分效率高, 越大越好 (describe how about the integral efficiency, better the big)	IV
19	色谱指纹图谱定指数 (maxima retentions index of CFP)	$F_{a/t}$	分离率、均化性、等距性 $RT = 1$ 积分综合值 (be combination of resolution, uniformity and equal intervals when $RT = 1$)	II
20	色谱指纹图谱定信号指数 (maxima signals index of fingerprints)	$F_{t/a}$	分离率、均化性、等距性 $RA = 1$ 积分综合值 (be combination of resolution, uniformity and equal intervals when $RA = 1$)	III
21	指纹相对空间占用率 (relative space occupation ratio of all fingerprints)	φ	描述系统中指纹峰的色谱空间利用率 (describe the space occupation ratio of all fingerprints)	I

续表 4

编号 (No)	参数 (parameter)	物理符号 (physical sign)	物理意义 (physical meaning)	类别 (type)
22	相对时间斜率因子 (slope rate factor of the relative time)	k	描述峰相对时间增率, 越大, 后面峰 RT 大 (describe the enlarge ratio of relative time)	I
23	RT 对峰号的相关系数 (correlation coefficient of RT versus peak number)	r	描述峰相对时间增率, 越大, 后面峰 RT 大 (describe the enlarge ratio of relative time)	I
24	等距系数比率 (the ratio of two distance uniformity coefficients)	π	描述指纹峰定信号移动前后等距系数变化 (describe the ratio of two uniformity coefficients)	III
25	定信号定点参数比值 (the ratio of $F_{t/d}$ to $F_{a/t}$)	ξ	描述指纹系统定信号参数是定点参数倍数 (describe the ratio of $F_{t/d}$ to $F_{a/t}$)	III

6 中药数字化指纹图谱与数字化中药

中药数字化指纹图谱具有通用性和实用性,直接面向生产实践,是一种将多元化学成分构成的 n 元空间向量表现的非线性质量控制技术简易化、通俗化。通过 n 维参数采掘最大信息,着眼于宏观规律性研究,能够客观化、整体化和多元化综合化评价中药质量。因此数字化指纹图谱从整体性出发、强调特征性参数存在于整体性之中,整体性参数也不是简单特征性参数的综和。表 1 中参数用于标定系统基本特征,是基础;表 2 中参数是对系统超信息特征的数据挖掘,揭示重要隐含信息;表 3 中参数是宏观定性定量控制中药质量的评价方法,是最重要方法;表 4 中参数是对指纹图谱虚拟变换评判和统一化处理;四者意义逐渐依次增强,但各以前面数据为重要前提和基础。数字化指纹图谱利用现代信息技术对中药色谱指纹图谱原始信息进行数字化加工处理,与现代分析技术、中药学、中药化学、药理学、化学计量学和虚拟现实技术有机结合,简易化和最大限度揭示指纹图谱隐含的定性、定量和生物活性信息。数字化指纹图谱非常适合形成人工智能在线中药指纹图谱数据库,一旦形成,就可利用计算机网络共享中药指纹图谱研究成果,聚合全国或全世界中药指纹图谱研究的数据资源,对加速中药现代化进程具有十分重要现实意义和迫切性。本文公布的指标均避免了复杂的数学处理方法,解决问题时力争简易化和可操作性。数字化指纹图谱提供了大量特征信息数据,通过对其精确分析进行评价可揭示数据背后的质量变异而作为中药信息质控的依据。因此,数字化指纹图谱技术是数字化中药质控的典型代表和核心技术,是中药现代质量控制的一种最佳技术和正确选择。数字化指纹图谱技术真正走向生产实践的前提,是我国必须系统地完善地建

立中药指纹对照品标准系质量控制模式,把以 10 批样品 (具有很大的随机性) 的平均模式作为对照指纹图谱的质控模式改为通过实时检测中药指纹对照品获得对照指纹图谱的标准模式,实施以即时即刻检测的中药对照指纹图谱标准模式的质量控制,届时可真正获得中药的统一化、标准化和综合量化控制。

参考文献

1 SUN Guo-xiang(孙国祥), REN Pei-pei(任培培), HUO Cui-xia(雒翠霞), et al Unified chromatographic fingerprints of traditional Chinese medicine and the relatively unified criterion of the characteristics(中药统一化色谱指纹图谱和相对统一化特征判据研究). *Cent South Pharm* (中南药学), 2007, 5(2): 168

2 SUN Guo-xiang(孙国祥), WANG Lu(王璐), HOU Zhi-fei(侯志飞). Study on the digitized fingerprints of *Ilexer sonchifolia* Hance injection by HPLC(注射用苦碟子 HPLC 数字化指纹图谱研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2008, 30(6): 784

3 SUN Guo-xiang(孙国祥), REN Pei-pei(任培培), BI Yu-meng(毕雨萌), et al Quality assessment on high performance liquid chromatographic fingerprints of *Ginkgo* leaf extract and dipyrindamole injection by double qualitative similarities and double quantitative similarities(双定性双定量相似度法评价银杏达莫注射液高效液相色谱指纹图谱). *Chin J Chromatogr* (色谱), 2007, 25(4): 518

4 SUN Guo-xiang(孙国祥), HOU Zhi-fei(侯志飞), BI Yu-meng(毕雨萌), et al The digital criterion of the potential characteristics of the traditional Chinese medicine chromatographic fingerprints(中药色谱指纹图谱潜信息特征判据研究). *Acta Pharm Sin* (药学学报), 2006, 41(9): 857

5 SUN Guo-xiang(孙国祥), YANG Hong-tao(杨宏涛), DENG Xiang-yu(邓湘昱), et al Study on capillary electrophoresis fingerprints of Fbs *Lonicerae Japonicae*(金银花的毛细管电泳指纹图谱研究). *Chin J Chromatogr* (色谱), 2007, 25(1): 96

6 SUN Guo-xiang(孙国祥), LIU Xiao-ling(刘晓玲), DENG Xiang-yu(邓湘昱), et al The index F and relative index F_r of chromatographic fingerprints(色谱指纹图谱指数 F 和相对指数 F_r

- 的研究). *Acta Pharm Sin* (药学报), 2004, 39(11): 921
- 7 SUN Guo-xiang(孙国祥), LU Jin-dan(刘金丹), ZONG Dong-sheng(宗东升), *et al* Digital evaluation of multi-dimensional information characteristics in traditional Chinese medicine fingerprint (清热解毒注射液指纹图谱多维多息特征的数字化评价). *Cent South Pharm* (中南药学), 2006, 4(10): 323
 - 8 SUN Guo-xiang(孙国祥), DONG Yu-xia(董玉霞), MU Shan-xue(慕善学), *et al* Fingerprint of *Ilex sonchifolia* Hance injection by CE(苦碟子注射液毛细管电泳指纹图谱). *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2006, 23(4): 233
 - 9 DENG Xiang-yu(邓湘昱), SUN Guo-xiang(孙国祥). HPLC fingerprints of *Herba Artemisiae Scopariae*(茵陈的HPLC指纹图谱研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2005, 27(3): 253
 - 10 SUN Guo-xiang(孙国祥), MU Shan-xue(慕善学), HOU Zhi-fei(侯志飞), *et al* Study on the capillary electrophoresis fingerprints of *Foenum Isatidis*(大青叶毛细管电泳指纹图谱研究). *Chin J Anal Chem* (分析化学), 2005, 33(6): 853
 - 11 HOU Zhi-fei(侯志飞), SUN Guo-xiang(孙国祥), LIU Wei-fen(刘唯芬). Study on the fingerprints of *Fructus Gardeniae* by HPCE(栀子的毛细管电泳指纹图谱研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2006, 28(11): 962
 - 12 SUN Guo-xiang(孙国祥), MU Shan-xue(慕善学), HOU Zhi-fei(侯志飞), *et al* Fingerprints of *Fructus Forsythiae* by HPLC(连翘的HPLC指纹图谱研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2007, 29(2): 161
 - 13 SUN Guo-xiang(孙国祥), HOU Zhi-fei(侯志飞), ZHANG Chun-ling(张春玲), *et al* Comparison between the qualitative similarity and the quantitative similarity of chromatographic fingerprints of traditional Chinese medicines(色谱指纹图谱定性相似度和定量相似度的比较研究). *Acta Pharm Sin* (药学报), 2007, 42(1): 75
 - 14 SUN Guo-xiang(孙国祥), SONG Yang(宋杨), BI Yu-meng(毕雨萌), *et al* Quality control system of overall qualitative similarities and over quantitative of chromatographic fingerprints(色谱指纹图谱全定性相似度和全定量相似度质控体系研究). *Cent South Pharm* (中南药学), 2007, 5(3): 263
 - 15 SUN Guo-xiang(孙国祥), WAN Yue-sheng(万月生), SUN Yu-qing(孙毓庆). Study on the fingerprints of *Balananda chinensis* (L.) DC by capillary electrophoresis(射干的毛细管电泳指纹图谱研究). *Chin J Chromatogr* (色谱), 2004, 22(3): 206
 - 16 SUN Guoxiang LIU Jin-dan BI Yumeng *et al* A novel approach to the digitized fingerprint of *Radix Bupleuri* by HPLC. *Asian J Tradit Med*, 2006, 1(3-4): 142
 - 17 SUN Guoxiang Wang Yu, LIU Hongxia *et al* The quality assessment of compound liquorice tablets by capillary electrophoresis fingerprints *Anal Sci*, 2003, 19(10): 1395
 - 18 SUN Guoxiang LIU Jindan. The qualitative and quantitative assessment on the HPLC fingerprints of *Ginkgo biloba* extract by the inversion similarity method *Anal Sci*, 2007, 23(8): 1234
 - 19 SUN Guoxiang ShiCunyi The overall quality control of *Radix Scutellariae* by capillary electrophoresis fingerprint *J Chromatogr Sci*, 2008, 46(5): 454
 - 20 SUN Guo-xiang(孙国祥), YU Xiu-ming(于秀明), BI Kai-shun(毕开顺). HPLC digitized fingerprints of *Radix et Rhizome Seu Caulis Acanthopanaxis Senticos*(刺五加HPLC数字化指纹图谱研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2007, 29(9): 1235
 - 21 SUN Guo-xiang(孙国祥), MU Shan-xue(慕善学), HOU Zhi-fei(侯志飞), *et al* Study on the fingerprints of *Fructus Forsythiae* by high performance capillary electrophoresis(连翘的毛细管电泳指纹图谱研究). *Chin J Chromatogr* (色谱), 2006, 24(2): 196
 - 22 SUN Guo-xiang(孙国祥), LU Jin-dan(刘金丹), HOU Zhi-fei(侯志飞), *et al* Study on the digitized fingerprints of *Palicourea melo* by HPLC(甜瓜蒂HPLC数字化指纹图谱研究). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2007, 27(6): 791
 - 23 SUN Guo-xiang(孙国祥), LUO Cui-xia(雒翠霞), WANG Zhen(王真). Study on the digital HPLC fingerprints of *Myiobasis*(斑螫数字化HPLC指纹图谱研究). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2008, 28(7): 1031
 - 24 SUN Guo-xiang(孙国祥), YANG Hong-tao(杨宏涛), LU Wei-fen(刘唯芬), *et al* Digitized fingerprints of *Panax ginseng rubra* by HPLC(集安红参HPLC数字化指纹图谱研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2007, 29(7): 937
 - 25 SUN Guo-xiang(孙国祥), LIU Xiao-li(刘晓丽), JIANG Fen(姜芬). Study on the digitized fingerprints of *Panax notoginseng* by HPLC(三七HPLC数字化指纹图谱研究). *Cent South Pharm* (中南药学), 2007, 5(4): 362
 - 26 SUN Guo-xiang(孙国祥), LUO Cui-xia(雒翠霞), REN Pei-pe(任培培), *et al* Construction of fingerprintological system of traditional Chinese medicine(中药指纹图谱学体系的构建). *Cent South Pharm* (中南药学), 2007, 5(1): 69
 - 27 SUN Guo-xiang(孙国祥), HOU Zhi-fei(侯志飞), SONG Wen-jing(宋文璟). HPLC digital fingerprints of *Fructus Gardeniae* and its standardization(栀子HPLC数字化指纹图谱及其标准化研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2007, 29(11): 1561
 - 28 SUN Guo-xiang(孙国祥), SHI Cun-yi(时存义), SONG Wen-jing(宋文璟). Study on the digital fingerprints of *Radix Scutellariae* by HPLC(黄芩HPLC数字化指纹图谱研究). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2007, 29(10): 1408
 - 29 HONG Xiao-kun(洪筱坤), WANG Zhi-hua(王智华). Digital Chromatographic Fingerprints of Traditional Chinese Medicine(中药数字化色谱指纹谱). Shanghai(上海): Shanghai Science and Technology Publishers(上海科学技术出版社), 2003
 - 30 ZOU Chun-cai(邹纯才), FANG Hong-zhuang(方洪壮), LIU Juan(刘娟). Digital chromatographic fingerprints and its application in study of traditional Chinese medicine(数字化色谱指纹谱及其在中药研究中的应用). *Heilongjiang Med Pharm* (黑龙江医药科学), 2005(5): 54

(本文于 2007 年 8 月 30 日收到)