

运用 GC-MS 对三种不同方法提取的艾叶挥发油成分的比较分析

李玲^a, 吕磊^b, 董昕^a, 吕狄亚^a, 娄子洋^a (第二军医大学, a. 药学院分析测试中心, 上海 200433; b. 东方肝胆外科医院药材科, 上海 200438)

[摘要] 目的 运用 GC-MS 对不同提取方法所得的艾叶挥发油成分进行比较分析。方法 分别采用水蒸气蒸馏, 正己烷回流, 静态顶空提取艾叶挥发油, 运用气相色谱-质谱联用技术, 结合 NIST05 数据库对分离的化合物进行鉴定, 并应用峰面积归一化法计算各成分的相对含量。结果 3 种方法共鉴别出艾叶中 80 个挥发油成分, 其中静态顶空进样 59 个, 水蒸气蒸馏 37 个, 正己烷回流 31 个。结论 结合水蒸气蒸馏和静态顶空进样两种方法可以建立更全面的艾叶挥发性成分 GC-MS 表征体系; 静态顶空进样在挥发油成分鉴别上存在一定优势。

[关键词] 艾叶; 气相色谱质谱联用; 静态顶空进样; 桉油精

[中图分类号] R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0279-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.09

Analysis of volatile oil from *Artemisia argyi* Levi. et Vant extracted by three different methods by GC-MS

LI Ling^a, LV Lei^b, DONG Xin^a, LV Di-ya^a, LOU Zi-yang^a (Second Military Medical University, a. Pharmaceutical Analysis Center, School of Pharmacy, Shanghai 200433, China; b. Department of Pharmacy, Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the the compositions of volatile oil from *Artemisia argyi* Levi. et Vant extracted by three different methods by GC-MS. **Methods** The volatile oil from *Artemisia argyi* Levi. et Vant were extracted by Steam distillation, Hexane reflux extraction and Static headspace. GC-MS was used for the separation and identification. **Results** By the three methods, 80 compounds were identified. 59 components were extracted by static headspace, 37 by steam distillation and 31 by hexane reflux extraction. **Conclusion** Combination of steam distillation and static headspace, sampling was feasible to establish GC-MS representation system for *Artemisia argyi* Levi. et Vant; there were certain advantages of static headspace in determination of volatile oil content.

[Key words] *Artemisia argyi* Levi. et Vant; GC-MS; static headspace; eucalyptol

艾叶为菊科植物艾 *Artemisia argyi* Levi. et Vant 的干燥叶, 为历版《中国药典》(一部) 收录的品种, 具有散寒止痛、温经止血的功效^[1]。大量的药理研究证明艾叶具有抗菌抗病毒, 镇咳平喘, 护肝利胆及抗过敏等作用^[2,3]。艾叶的挥发油为其重要的有效成分, 如桉油精具有平喘和抑制炎症等作用, 可用于哮喘, 神经痛及皮肤病的治疗^[4]。另外艾叶挥发油对革兰阴性菌、革兰阳性菌、真菌均具有强抑菌作用, 还对呼吸道合胞病毒有抑制作用^[5], 具有广阔的应用前景。

艾叶挥发油传统的提取方法主要有水蒸气蒸馏法、溶剂提取法、超临界流体萃取法等^[6], 其中以水蒸气蒸馏法最为常用, 其提取工艺要求高温

且提取时间较长, 故一些低沸点的挥发性成分或热敏性成分容易被破坏; 溶剂提取法可根据化合物性质的差异, 采用不同的溶剂提取不同类型的化合物; 顶空进样是通过样品基质上方的气体来测定该样品中的组分和含量一种间接分析方法, 该方法操作简便, 样品用量少, 既免除了冗长烦琐的样品前处理过程, 又可避免有机溶剂带入的杂质对分析造成干扰, 减少了对色谱柱污染及对分析人员和环境的危害, 另外, 与其它提取方法相比既可避免在除去溶剂或高温提取过程中引起挥发性成分的损失, 又可降低共提物引起的噪音, 具更高灵敏度和分析速度。艾叶挥发油成分的 GC-MS 分析已有报道^[7-9], 但未有将这三种方法进行比较分析的研究。本实验首次将水蒸气蒸馏, 正己烷回流以及静态顶空进样得到艾叶挥发油进行 GC-MS 比较分析^[10], 为艾叶挥发油成分的鉴别及资源的合理利用提供了参考依据。

[作者简介] 李玲, 女, 硕士研究生, 实验师. E-mail: 316262150@163.com.

[作者简介] 娄子洋. Tel: (021) 81871335, E-mail: louziyang@126.com.

1 仪器和试剂

气相色谱 Thermo Trace GC Ultra, 质谱 Thermo DSQII, 顶空自动进样器 Thermo Triplus HS (美国赛默飞世尔公司), Xcalibur 工作站。挥发油测定器 (上海华连医疗器械有限公司), METTLER AE240 型电子天平 (瑞士梅特勒公司); LX-02 药材粉碎机 (上海利祥公司)。

药材艾叶 (产地安徽, 批号 20110803) 购自上海雷允上大药房, 经第二军医大学药学院生药教研室黄宝康副教授鉴定确为菊科植物艾 *Artemisia argyi* Levi. et Vant 的干燥叶。所用试剂正己烷为分析纯, 水为重蒸水, 载气为高纯氦气。

2 试验方法

2.1 提取方法

2.1.1 水蒸气蒸馏 取粉碎后的艾叶药材 50 g, 精密称定, 置于圆底烧瓶中, 加蒸馏水, 按照 2010 年版《中国药典》(一部) 附录“挥发油测定法”中甲法提取挥发油, 得到淡绿色、味浓香的油状液体, 样品以 5 ml 正己烷溶解, 稀释 100 倍后取 1 μ l 注入气相色谱仪。

2.1.2 正己烷回流 取粉碎后的艾叶药材 5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入正己烷 50 ml, 称定重量, 加热回流 1 h, 放冷, 再称定重量, 用正己烷

补足减失的重量, 摇匀, 滤过, 取续滤液 1 μ l 注入气相色谱仪。

2.1.3 静态顶空 取粉碎后的艾叶药材 0.1 g, 精密称定, 置 10 ml 顶空进样瓶中, 用密封瓶盖密封; 孵化箱温度 110 $^{\circ}$ C, 孵化时间 40 min, 进样针温度 115 $^{\circ}$ C, 进样体积 1 ml。

2.2 色谱及质谱条件

2.2.1 色谱条件 色谱柱 HP-5MS (30 m \times 0.25 mm, 0.25 μ m), 分流比 10 : 1, 进样口温度 200 $^{\circ}$ C, 程序升温: 起始温度 40 $^{\circ}$ C, 以 3 $^{\circ}$ C/min 的速率升至 100 $^{\circ}$ C, 然后以 10 $^{\circ}$ C/min 升至 200 $^{\circ}$ C 并保持 7 min, 传输线温度 250 $^{\circ}$ C, 载气为高纯氦气, 流速 1 ml/min。

2.2.2 质谱条件 离子源: EI 源; 离子源温度: 250 $^{\circ}$ C; 电子能量: 70 eV; 扫描范围 (m/z): 50 ~ 350。

3 结果

按 2.1 和 2.2 项下实验条件分别对艾叶进行提取分析, 37 min 得到艾叶挥发油成分的总离子流图, 如图 1 所示。通过检索 NIST05 数据库, 结合参考文献^[11-14], 以相似度 SI > 800 为依据, 初步鉴定出 3 种提取方法下得到的艾叶挥发油成分 80 个, 以除溶剂以外的全部色谱峰面积作为 100%, 通过面积归一化法计算得出各成分的相对百分含量, 结果如表 1 所示。

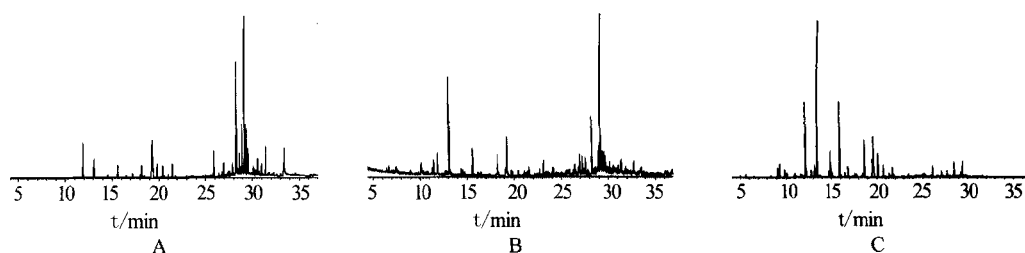


图 1 艾叶挥发性成分总离子流图

A-水蒸气蒸馏; B-正己烷回流; C-静态顶空进样

表 1 艾叶挥发性成分分析结果

编号	保留时间 (t/min)	化合物名称	分子式	分子量	相似度	相对含量 (%)		
						SD	HRE	SH
1	4.35	1,3,5-环庚三烯 (1,3,5-Cycloheptatriene)	C ₇ H ₈	92	853	—	1.37	—
2	4.99	己醛 (Hexanal)	C ₁₀ H ₁₂ O	100	830	—	—	0.18
3	6.49	环己巴比妥 (2-Hexenal)	C ₁₀ H ₁₆ O	98	889	—	—	0.10
4	6.62	3-甲基丁酸 (3-Methyl-butanoic acid)	C ₅ H ₁₀ O ₂	102	810	—	—	0.07
5	8.36	月桂烯 (Myrcene)	C ₁₀ H ₁₆	136	860	—	—	0.15
6	9.09	黏蒿三烯 (Artemisia triene)	C ₁₀ H ₁₆	136	923	0.06	—	1.12
7	9.29	α -蒎烯 (α -Pinene)	C ₁₀ H ₁₆	136	956	0.04	0.49	1.51
8	9.87	樟烯 (Camphene)	C ₁₀ H ₁₆	136	936	—	0.39	0.82
9	10.11	1,2,3,4,5,8-六氢萘 (1,2,3,4,5,8-Hexahydron Naphthalene)	C ₁₀ H ₁₄	134	834	0.30	—	0.50

编号	保留时间 (t/min)	化合物名称	分子式	分子量	相似度	相对含量 (%)		
						SD	HRE	SH
10	10.23	2,2,6-三甲基辛烷(2,2,6-Trimethyl-octane)	C ₁₁ H ₂₄	156	813	—	1.95	—
12	10.93	β-水芹烯(β-Phellandrene)	C ₁₀ H ₁₆	136	893	—	—	0.17
13	11.03	6,6-二甲基-2-亚甲基双环[3.1.1]庚烷(6,6-Dimethyl-2-methylene-bicyclo[3.1.1]heptane)	C ₁₀ H ₁₆	136	911	—	—	0.42
14	11.26	1-辛烯-3-醇(1-Octen-3-ol)	C ₈ H ₁₆ O	128	879	0.06	—	0.13
15	11.44	1,2,4-三甲基苯(1,2,4-Trimethyl-Benzene)	C ₉ H ₁₂	120	901	—	1.91	—
16	11.67	2,3-脱氢-1,8-桉叶素(2,3-Dehydro-1,8-cineole)	C ₁₀ H ₁₆ O	152	847	—	—	0.33
17	11.76	2,6-二甲基-3,5-庚二烯-2-醇(2,6-Dimethyl-3,5-heptadien-2-ol)	C ₉ H ₁₆ O	140	842	—	—	0.23
18	12.17	艾醇(Yomogi alcohol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	905	7.31	2.46	8.85
19	12.25	α-水芹烯(α-Phellandrene)	C ₁₀ H ₁₆	136	833	—	—	0.62
20	12.79	α-松油烯(α-Terpinen)	C ₁₀ H ₁₆	136	922	—	—	0.73
21	13.16	邻异丙基甲苯(1-Methyl-2-(1-methylethyl)-Benzene)	C ₁₀ H ₁₄	134	925	—	—	1.19
22	13.44	桉油精(Fucalylptol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	912	2.47	13.21	38.56
23	14.71	δ-松油醇(δ-Terpinen)	C ₁₀ H ₁₆	136	926	—	—	0.69
24	14.89	青蒿酮(Artemisia Ketone)	C ₁₀ H ₁₆ O	152	866	0.38	0.97	2.67
25	15.08	α-松油醇(α-Terpineol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	913	—	0.46	0.53
26	15.28	2,6-二甲基-3,7-辛二烯-2,6-二醇(2,6-Dimethyl-3,7-octadiene-2,6-diol)	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	170	816	—	—	0.06
27	15.92	蒿醇(Artemisia alcohol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	917	1.93	3.72	8.99
28	16.07	萜品油烯(1-Methyl-4-(1-methylethylidene)-cyclohexene)	C ₁₀ H ₁₆	136	824	—	—	0.24
29	16.51	4-异丙基-1-甲基-2-环己烯-1-醇(4-Isopropyl-1-methyl-2-cyclohexen-1-ol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	913	—	0.56	0.46
30	16.85	侧柏酮(Thujone)	C ₁₀ H ₁₆ O	152	905	0.34	0.46	1.26
31	17.13	异松香芹醇(Isopinocarveol)	C ₁₀ H ₁₆ O	152	858	—	—	0.05
32	17.58	1-甲基-4-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-醇(1-methyl-4-(1-methylethyl)-2-Cyclohexen-1-ol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	931	0.66	—	0.53
33	17.76	菊油环酮(Chrysanthenone)	C ₁₀ H ₁₄ O	150	851	—	—	0.31
34	18.59	樟脑(Camphor)	C ₁₀ H ₁₆ O	152	943	2.04	3.09	4.62
35	18.80	1-甲基-1,4-环己二烯(1-Methyl cyclo hexa-1,4-diene)	C ₇ H ₁₀	94	866	0.31	—	—
36	19.54	顺式-马鞭草烯醇(Cis-verbenol)	C ₁₀ H ₁₆ O	152	858	—	—	1.56
37	19.62	龙脑(Borneol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	928	6.98	6.19	4.58
38	20.09	4-甲基-1-(1-甲基乙基)-3-环己烯-1-醇(4-Methyl-1-(1-methylethyl)-3-Cyclohexen-1-ol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	847	2.13	—	3.4
39	20.52	麝香草酚(Thymol)	C ₁₀ H ₁₄ O	150	801	0.10	—	0.07
40	20.71	3-环己烯-a,β,4-三甲基-1-甲醇(3-Cyclohexene-a,β,4-trimethyl-1-methanol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	897	1.89	0.97	1.14
41	20.89	3-甲基-6-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-醇(3-Methyl-6-(1-methylethyl)-2-cyclohexen-1-ol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	842	0.40	—	0.19
42	21.22	反式-3-甲基-6-(1-甲基乙基)-2-环己烯基-1-醇(Trans-3-methyl-6-(1-methylethyl)-2-cyclohexen-1-ol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	896	0.58	—	—
43	21.35	马鞭草烯酮(1-Verbenone)	C ₁₀ H ₁₄ O	150	818	—	0.62	0.51
44	21.51	3-甲基-2-己酮(3-Methyl-2-hexanone)	C ₇ H ₁₀ O ₂	126	816	—	—	0.12
45	21.7	顺式-2-甲基-5-(1-甲基乙基)-1,2-环己烯-1-醇(Cis-2-Methyl-5-(1-methylethyl)-1,2-cyclohexen-1-ol)	C ₁₀ H ₁₆ O	152	932	1.76	0.46	0.90
46	21.82	2,6,6-三甲基-二环(3,1,1)庚-2,3-二醇(2,6,6-Trimethyl-bicyclo(3,1,1)heptane-2,3-diol)	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	170	897	—	1.01	0.30
47	21.97	5-丙烯基-2-甲基环己醇(5-Isopropenyl-2-methyl-cyclohexanol)	C ₁₀ H ₁₈ O ₂	170	859	—	—	0.09
48	22.41	2-甲基-5-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-酮(2-methyl-5-(1-methylethenyl)-2-Cyclohexen-1-one)	C ₁₀ H ₁₄ O	150	863	—	—	0.10
49	22.69	3-甲基-6-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-酮(3-methyl-6-(1-methylethyl)-2-Cyclohexen-1-one)	C ₁₂ H ₂₀ O ₃	212	864	—	—	0.09
50	22.9	2,6,6-三甲基-醋酸双环[3.1.1]庚-2-烯-4-醇(2,6,6-Trimethyl-,acetatebicyclo[3.1.1]hept-2-en-4-ol)	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	194	834	—	—	0.08
51	23.11	4,6-二甲基十二烷(4,6-Dimethyl-Dodecane)	C ₁₄ H ₃₀	198	847	—	1.15	—
52	23.49	乙酸龙脑酯(Bornyl acetate)	C ₁₂ H ₂₀ O ₂	196	905	0.14	—	0.19
53	23.89	2-甲基-5-(1-甲基乙基)苯酚(2-Methyl-5-(1-methylethyl)-pheno)	C ₁₀ H ₁₄ O	150	859	0.16	—	—
54	24.63	反-3-甲基-6-(1-甲基乙基)-2-环己烯-1-醇(Trans-3-methyl-6-(1-methylethyl)-2-Cyclohexen-1-ol)	C ₁₀ H ₁₈ O	154	850	—	—	0.10

编号	保留时间 (t/min)	化合物名称	分子式	分子量	相似度	相对含量 (%)		
						SD	HRE	SH
55	24.71	古巴烯 (Copaene)	C ₁₅ H ₂₄	204	821	—	—	0.10
56	24.83	葑烯茄油烯醇 (Cubenol)	C ₁₅ H ₂₆ O	222	802	—	—	0.11
57	24.97	丁香酚 (Eugenol)	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164	824	0.22	—	0.19
58	25.32	胡椒烯 (Copaene)	C ₁₅ H ₂₄	204	875	—	—	0.08
59	26.09	石竹烯 (Caryophyllene)	C ₁₅ H ₂₄	204	925	1.20	—	0.51
60	26.45	2,6,10-三甲基-十二烷 (2,6,10-Trimethyl-Dodecane)	C ₁₅ H ₃₂	212	848	—	1.49	—
61	26.86	2,6,10-三甲基-十四烷 (2,6,10-Trimethyl-Tetradecane)	C ₁₇ H ₃₆	240	839	—	1.09	—
62	26.96	2-甲基-十三 (2-methyl-Tridecane)	C ₁₄ H ₃₀	198	841	—	2.26	—
63	27.14	4(14),11-桉叶二烯 (Eudesma-4(14)11-diene)	C ₁₅ H ₂₄	204	915	1.11	—	0.30
64	27.21	喇叭烯 (Ledene)	C ₁₅ H ₂₄	204	807	0.58	—	—
65	27.42	2,4-双(1,1-二甲基)苯酚 (2,4-bis(1,1-dimethylethyl)-Phenol)	C ₁₄ H ₂₂ O	206	832	—	1.55	—
66	27.53	柠檬烯-6-醇新戊酸盐 (Limonen-6-ol pivalate)	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	236	841	0.25	—	—
67	27.75	(E)3,6-二甲基-3-(1-甲基乙基)-4,6-庚二烯-2-酮 (E)3,6-Dimethyl-3-(1-methylethyl)-4,6-heptadien-2-one	C ₁₂ H ₂₀ O	204	832	—	—	0.29
68	28.41	匙叶桉油烯醇 (Spathulenol)	C ₁₅ H ₂₄ O	220	892	2.02	1.49	0.21
69	28.5	石竹烯氧化物 (Caryophyllene oxide)	C ₁₅ H ₂₄ O	220	920	9.11	4.45	0.86
70	28.83	环氧白菖烯 (Calarene epoxide)	C ₁₅ H ₂₄ O	220	890	1.94	—	—
71	29.18	异长叶醇 (Isolongifolol)	C ₁₅ H ₂₆ O	222	822	—	4.58	0.45
72	29.4	桉叶烷-7(11)-烯-4-醇 (Eudesm-7(11)-en-4-ol)	C ₁₅ H ₂₆ O	222	867	22.86	11.87	2.42
73	29.57	3,7,11-三甲基-(E)-1,6,10-十二烷三烯-3-醇 (3,7,11-Trimethyl-(E)-1,6,10-dodecatrien-3-ol)	C ₁₅ H ₂₄ O	220	822	3.96	1.79	—
74	29.74	顺式-Z-没药烯环氧物 (Cis-Z-bisabolene epoxide)	C ₁₅ H ₂₄ O	220	847	0.16	—	—
75	30.77	c-环氧化古芸烯 (c-Gurjunenepoxide)	C ₁₅ H ₂₄ O	220	810	1.76	—	—
76	31.35	异香橙烯环氧物 (Isoaromadendrene epoxide)	C ₁₅ H ₂₄ O	220	820	5.37	1.16	0.56
77	31.64	6,10,14-三甲基-2-十五烷酮 (6,10,14-Trimethyl-2-pentadecanone)	C ₁₈ H ₃₆ O	268	828	1.53	1.86	—
78	32.98	α-广木香醇 (α-Costol)	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	276	814	—	1.79	—
79	33.32	异植醇 (Isophytol)	C ₂₀ H ₄₀ O	296	816	5.67	0.23	—
80	33.44	十六烷酸 (Hexadecanoic acid)	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	256	874	1.08	—	—

4 讨论

本实验采用了传统的水蒸气蒸馏,正己烷回流和静态顶空进样3种方法提取艾叶的挥发油,初步鉴别出80个成分,其中静态顶空进样59个,水蒸气蒸馏37个,正己烷回流31个。通过NIST05谱库检索,并采用峰面积归一化法计算,其主要成分及相对含量存在一定差异。用水蒸气蒸馏法得到的挥发油中桉叶烷-7(11)-烯-4-醇和氧化石竹烯的相对含量较高,分别为22.86%和9.11%;在正己烷回流中相对含量较高的成分为桉油精和桉叶烷-7(11)-烯-4-醇,分别为13.21%和11.87%;在静态顶空进样中相对含量较高的成分为桉油精和蒿醇,分别为38.56%和8.99%。

水蒸气蒸馏法是中药挥发油提取中最经典的方法,操作相对容易,成本较低,适用于绝大多数的中药挥发油的提取。由图1可以看出,水蒸气蒸馏法提取的挥发油成分相对含量较高的组分主要集中在25~35 min时间段,为沸点相对较高的一些成分,而在静态顶空进样中相对含量较高的组分主要集中在10~20 min时间段,为沸点相对较低的一些成分。

由于水蒸气蒸馏法提取时间较长,温度较高,提取过程中一些沸点较低及易氧化的成分容易丢失。静态顶空进样对于这些低沸点的成分保留良好,但由于顶空进样的孵化箱加热温度的高温限制,一些高沸点的成分难以完全被提取检测到。因此,将水蒸气蒸馏法和静态顶空进样结合起来分析,有利于建立更全面的艾叶挥发油成分的化学信息。

正己烷回流得到的艾叶挥发油的主要成分为桉油精,桉叶烷-7(11)-烯-4-醇,长链脂肪酸及长链烷烃等,从成分上看,该方法与水蒸气蒸馏法提取的挥发油的在数量上没有明显的差异。从峰相对含量上看,正己烷回流提取所得艾叶的主要有效成分桉油精相对含量最高,进一步佐证了2010年版《中国药典》用正己烷回提取艾叶中的桉油精并测定其含量作为艾叶的质量控制标准的意义。

静态顶空进样操作简单,样品用量少,不需要任何溶剂,不需要高温提取,既减少了污染又避免了一些热敏性成分的破坏,在中药挥发油的定性分析中已有较多的应用。在定量方面,含量测定的方法还未得到完全认可,但已有报道用顶空进样结合标准

(下转第286页)

物可抑制去甲肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺的再摄取,增加饱食感并加速能量消耗。SIB口服后吸收迅速,可被肝脏的CYP3A4代谢为具有药理活性的代谢物单和双去甲基的 M_1 与 M_2 , M_1 与 M_2 进一步羟基化和结合代谢为非药理活性代谢物 M_3 与 M_6 。本研究结果显示,SIB代谢物 M_2 的群体药动学参数 V_1 和 CL 的典型值分别为:7.85 L和1.08 L/h;个体间变异分别为42.8%,38.5%,提示SIB代谢物 M_2 药动学的个体间变异较大。同时,协变量筛选未见体重、身高和年龄对模型参数有显著影响,初步提示在肥胖人群中的药物动力学,对于实际应用的肥胖人群的体内处置过程可能影响不大。由于纳入的是健康志愿者,经过筛选肝肾功能均在正常范围,没有肝肾不正常的结果,所以最终没有考察肝肾功能对模型参数的影响。

本研究采用了Bootstrap法进行模型验证,结果显示Bootstrap法结果和NONMEM结果较为接近,模型稳定性好。Bootstrap法通过对原样本有放回的再抽样,可较为准确地估算样本总体的分布特征,较基于参数的置信区间估算方法更可靠。一般认为,Bootstrap结果与抽样次数密切相关,抽样次数高于样本量的20倍以上,置信区间的估计方可趋于稳定^[5]。为此本研究进行了1000次Bootstrap以获得较为准确的参数估计。

本研究采用了VPC和NPDE对模型的预测性

能进行评估。VPC是目前评估模型预测性能最为常用的工具,评估模拟数据与实际数据的符合程度以及是否存在趋势性,如符合度不佳或存在趋势性可能提示模型误设,对结构模型需要进行修正。本研究显示,17个实测值(7.1%)在模型的90%预测区间外,未见显著趋势性,提示模型的预测性能较好。NPDE法计算正态预测分布误差,评估分布特征,并评估群体预测值、时间与NPDE的趋势性;若NPDE服从正态分布,群体预测值、时间与NPDE不存在趋势性分布,则提示模型预测性能较好。

【参考文献】

- [1] Efron B, Gong G. A leisurely look at the bootstrap, the jack-knife, and cross-validation[J]. Am Stat, 1983, 37: 36.
- [2] Ette EI, Williams PJ, Kim YH, et al. Model appropriateness and population pharmacokinetic modeling[J]. J Clin Pharmacol, 2003, 43: 610.
- [3] Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic/pharmacodynamic models using the posterior predictive check[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2001, 28: 171.
- [4] Brendel K, Comets E, Laffont CM, et al. Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide[J]. Pharma Res, 2006, 23: 2036.
- [5] Singh K. Breakdown theory for Bootstrap quantiles[J]. Ann Stat, 1998, 28: 1719.

[收稿日期]2011-10-17

[修回日期]2012-05-23

(上接第282页)

加入法测定中药材中挥发性成分的含量^[15]。随着顶空进样在中药挥发性成分分析中越来越多的应用,相信在含量测定方面也会得到更多的肯定。

【参考文献】

- [1] 中国药典2010版.一部[S]. 2010:82.
- [2] 周峰,秦路平,连佳芳.艾叶的化学成分生物活性和植物资源[J]. 药学实践杂志, 2000, 18(2):96.
- [3] 梅全喜,高玉桥.艾叶化学及药理研究进展[J]. 中成药, 2006, 28(7):1030.
- [4] 徐巧萍,王砚,唐法娣,等.1,8-桉油精对卵白蛋白致哮喘豚鼠的气道高反应性和炎症的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(1):35.
- [5] 韩轶,戴璨,汤璐瑛.艾叶挥发油抗病毒作用的初步研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2005, 27(2):14.
- [6] 鲁争,鲁玉,左杰,等.艾叶挥发油提取工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(2):389.
- [7] 兰美兵,余永莉,李啸红.贵州产艾叶挥发油的化学成分分析

[J]. 药物分析杂志, 2009, 29(8):1305.

- [8] 钱伟,韩乐,刘训红,等.野艾叶与艾叶的挥发性成分HS-GC-MS比较分析[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(8):1766.
- [9] 何正有,张艳红,魏冬,等.湖北产鲜艾与陈艾挥发油的化学成分[J]. 中成药, 2009, 31(7):1079.
- [10] 温莉莉,王海英,蒋乃翔.小蓬草鲜叶正己烷提取物化学组分分析[J]. 中国林副特产, 2009, (3):8.
- [11] 刘向前,陈素珍,倪娜.湖南产艾叶挥发油成分的GC-MS研究[J]. 中药材, 2005, 28(12):1069.
- [12] 郭承军.山东艾叶与野艾叶的挥发油比较研究[J]. 中草药, 2001, 32(6):500.
- [13] 吴怀恩,韦志英,朱小勇,等.超临界CO₂流体萃取法提取艾叶与五月艾挥发油成分的研究[J]. 广西中医学院学报, 2008, 11(4):31.
- [14] 徐新建,宋海,韩玉琦,等.艾叶挥发油化学成分的气相色谱-质谱联用分析[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(11):2657.
- [15] 张小溪,郭星,吴雪缘,等.顶空气相色谱法测定砂仁中樟脑、龙脑、乙酸龙脑酯的含量[J]. 中药材, 2009, 32(6):904.

[收稿日期]2012-05-08

[修回日期]2012-05-29