

HPLC-MS/MS 法同时测定心通口服液中 10 种活性成分

陈博年^{1,2}, 孙立伟², 张毅², 吴剑涓³, 马骏^{1*}

1. 天津医科大学公共卫生学院, 天津 300070

2. 天津市环湖医院, 天津 300350

3. 天津市神经外科研究所, 天津 300350

摘要: **目的** 建立高效液相色谱-串联质谱 (HPLC-MS/MS) 同时测定心通口服液 (XOL) 中阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮 II_A、辛弗林的方法。**方法** 采用 Phenomenex Luna-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 乙腈-甲醇-0.02 mol/L 乙酸铵溶液为流动相, 梯度洗脱, 体积流量为 0.9 mL/min。质谱条件: ESI 源, 采用多反应监测模式 (MRM), 以定量离子对峰面积进行定量。**结果** 阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮 II_A、辛弗林 10 种成分的线性范围分别为 15.22~15 220 ng/mL ($r=0.999\ 3$)、19.52~19 520 ng/mL ($r=0.999\ 4$)、25.41~25 410 ng/mL ($r=0.999\ 5$)、35.27~35 270 ng/mL ($r=0.999\ 2$)、30.28~30 280 ng/mL ($r=0.999\ 4$)、50.11~50 110 ng/mL ($r=0.999\ 3$)、20.33~20 330 ng/mL ($r=0.999\ 2$)、25.22~25 220 ng/mL ($r=0.999\ 6$)、25.36~25 360 ng/mL ($r=0.999\ 3$)、30.29~30 290 ng/mL ($r=0.999\ 2$), 平均加样回收率分别为 98.15%、101.84%、99.86%、101.08%、100.52%、100.67%、100.46%、99.43%、100.81%、98.37%, RSD 分别为 1.04%、0.98%、0.75%、0.87%、1.31%、1.27%、1.64%、1.48%、0.67%、1.16%。10 批样品中 10 种指标成分质量浓度分别为 0.294~0.319 mg/mL、0.640~0.665 mg/mL、4.671~4.699 mg/mL、0.244~0.264 mg/mL、2.211~2.231 mg/mL、0.180~0.201 mg/mL、0.306~0.324 mg/mL、1.540~1.564 mg/mL、0.504~0.522 mg/mL、0.809~0.829 mg/mL。**结论** 该法分离度好, 高效快速, 可用于 XOL 的质量控制。

关键词: 心通口服液; 阿魏酸; 二苯乙烯苷; 葛根素; 毛蕊异黄酮苷; 柚皮苷; 原儿茶醛; 丹酚酸 B; 淫羊藿苷; 丹参酮 II_A; 辛弗林; HPLC-MS/MS; 多反应监测模式

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)12-2455-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.12.014

Simultaneous determination of 10 active components in Xintong Oral Liquid by HPLC-MS/MS

CHEN Bo-nian^{1,2}, SUN Li-wei², ZHANG Yi², WU Jian-juan³, MA Jun¹

1. Tianjin Medical University School of Public Health, Tianjin 300070, China

2. Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

3. Tianjin Neurosurgery Institute, Tianjin 300350, China

Abstract: **Objective** To establish an HPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of ferulic acid, tetrahydroxystilbene glucoside, puerarin, calycosin-7-glucoside, naringin, protocatechuic aldehyde, salvianolic acid B, icariin, tanshinone II_A, and synephrine in Xintong Oral Liquid (XOL). **Methods** The analysis was performed on Phenomenex Luna-C₁₈ column (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) by gradient elution of acetonitrile-methanol-0.02 mol/L ammonium acetate. The flow rate was 0.9 mL/min. MS conditions: electrospray ionization (ESI) and multiple reaction monitoring (MRM) were adopted, the detected peak areas of ion pairs were used for quantitative determination. **Results** The linear ranges of ferulic acid, tetrahydroxystilbene glucoside, puerarin, calycosin-7-glucoside, naringin, protocatechuic aldehyde, salvianolic acid B, icariin, tanshinone II_A, and synephrine were 15.22—15 220 ($r = 0.999\ 3$), 19.52—19 520 ($r = 0.999\ 4$), 25.41—25 410 ($r = 0.999\ 5$), 35.27—35 270 ($r = 0.999\ 2$), 30.28—30 280 ($r = 0.999\ 4$), 50.11—50 110

收稿日期: 2017-02-02

作者简介: 陈博年 (1981—), 男, 主治医师, 在读硕士, 研究方向为药物临床试验管理及统计。Tel: 13920680682 E-mail: chenbonian@163.com

*通信作者 马骏 (1963—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为综合评价方法及应用, 生物统计方法及应用。

Tel: 13174860166 E-mail: majun@tmu.edu.cn

($r = 0.999\ 3$), 20.33—20 330 ($r = 0.999\ 2$), 25.22—25 220 ($r = 0.999\ 6$), 25.36—25 360 ($r = 0.999\ 3$), and 30.29—30 290 ng/mL ($r = 0.999\ 2$). The average recoveries ($n = 6$) were 98.15% (RSD = 1.04%), 101.84% (RSD = 0.98%), 99.86% (RSD = 0.75%), 101.08% (RSD = 0.87%), 100.52% (RSD = 1.31%), 100.67% (RSD = 1.27%), 100.46% (RSD = 1.64%), 99.43% (RSD = 1.48%), 100.81% (RSD = 0.67%), and 98.37% (RSD = 1.16%), respectively. The contents of 10 batches of the 10 active components were 0.294—0.319, 0.640—0.665, 4.671—4.699, 0.244—0.264, 2.211—2.231, 0.180—0.201, 0.306—0.324, 1.540—1.564, 0.504—0.522, and 0.809—0.829 mg/mL. **Conclusion** This method is simple and rapid, and can be used for the quality control of XOL with satisfactory separation and repeatability.

Key words: Xintong Oral Liquid; ferulic acid; tetrahydroxystilbene glucoside; puerarin; calycosin-7-glucoside; naringin; protocatechuic aldehyde; salvanolic acid B; icariin; tanshinone II_A; synephrine; HPLC-MS/MS; multiple reaction monitoring

心通口服液(Xintong Oral Liquid, XOL)由黄芪、党参、麦冬、何首乌、淫羊藿、葛根、当归、丹参、皂角刺、海藻、昆布、牡蛎和枳实13味药材组成,方中黄芪、党参益气强心、复脉固脱,为君药;麦冬养阴清心,何首乌滋阴养肝肾,当归活血养血,丹参化瘀通脉,共为臣药。佐以淫羊藿补肾阳,葛根解肌除烦,皂角刺消肿解毒,海藻、昆布软坚散结,枳实行气散痞,牡蛎潜阳补阴。诸药合用,具有益气活血、化痰通络的作用。该药用于气阴两虚、痰瘀痹阻所致的胸痹,症见心痛、胸闷、气短、呕恶、纳呆,冠心病心绞痛见上述证候者^[1-3]。临床上可以防治动脉粥样硬化和高脂血症^[4-5]。目前《中国药典》2015年版一部中该中成药以葛根素作为定量测定的指标成分。

文献中主要以HPLC为分析手段进行定量分析,选取的指标成分差异也较大^[6-14]。本实验根据文献和各成分的药理活性,确定辛弗林^[15]、丹参酮II_A^[16]、丹酚酸B^[17]、原儿茶醛^[18]、淫羊藿苷^[19]、葛根素^[20]、阿魏酸^[21]、柚皮苷^[22]、二苯乙烯苷^[23]和毛蕊异黄酮葡萄糖苷为XOL的指标成分,该10种成分都具有心血管相关的药理活性,如阿魏酸具有调血脂和抗心肌缺血等药理作用^[21],临床已开始试用于动脉硬化的治疗;柚皮苷具有明显的心肌保护作用,能有效地防治心血管疾病^[22]。液质联用技术^[24-30]已经成为中成药定性定量研究的主要手段,本实验建立一种HPLC-MS/MS法同时测定XOL中10种成分的方法,能较为全面地反映该中成药的质量。

1 仪器和材料

Finnigan Advantage LCQ液相色谱质谱联用仪:配有电喷雾离子源(ESI)及Xcalibur1.2数据处理系统,美国Finnigan公司;XS105DU型电子天平,十万分之一,瑞士Mettler Toledo公司;Milli-Q超纯水系统,默克密理博公司;KQ-1000型超声波清

洗器,昆山超声仪器有限公司。

10批XOL,鲁南厚普制药有限公司,批号分别为16040211、16052314、16062154、16062182、16062195、16080326、16080416、16080433、16091616、16091676。阿魏酸(批号110773-201313,质量分数以99.6%计)、二苯乙烯苷(批号110844-200003,质量分数96.4%)、葛根素(批号110752-201514,质量分数95.5%)、毛蕊异黄酮苷(批号111920-201505,质量分数97.1%)、柚皮苷(批号110722-201312,质量分数94.7%)、原儿茶醛(批号110810-201608,质量分数99.3%)、丹酚酸B(批号111211-201601,质量分数99.5%)、淫羊藿苷(批号111521-201603,质量分数99.6%)、丹参酮II_A(批号110766-201520,质量分数98.9%)和辛弗林(批号110944-201605,质量分数99.6%)均购自中国食品药品检定研究院;乙腈、甲醇为色谱纯,美国西格玛公司;水为超纯水,其余试剂均为分析纯。

黄芪 *Astragali Radix*、党参 *Codonopsis Radix*、麦冬 *Ophiopogonis Radix*、何首乌 *Polygoni Multiflori Radix*、淫羊藿 *Epimedii Folium*、葛根 *Puerariae Lobamle Radix*、当归 *Angelicae Sinensis Radix*、丹参 *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma*、皂角刺 *Gleditsiae Spina*、海藻 *Sargassum*、昆布 *Laminariae Thallus Eckloniae Thallus*、牡蛎 *Ostreae Concha*、枳实 *Aurantii Fructus Immaturus* 均购自天津市环湖医院药剂科,经天津中医药大学李伟副教授鉴定均为正品,其基原植物黄芪为豆科黄芪属植物黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 的干燥根茎,党参为桔梗科党参属植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 的干燥根,麦冬为百合科沿阶草属植物麦冬 *Ophiopogon japonicas* (Linn. f.) Ker-Gawl. 的干燥块根,何首乌为蓼科何首乌属植物何首乌 *Polygortum multiflorum* Thunb. 的干燥块根,淫羊藿为小檗科淫羊藿属植物淫羊藿

Epimedium brevicornu Maxim. 的干燥叶, 葛根为豆科葛属植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根, 当归为伞形科当归属植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels 的干燥根, 丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎, 皂角刺为豆科皂荚属植物皂荚 *Gleditsia sinensis* Lam. 的干燥棘刺, 海藻为马尾藻科松藻属植物海蒿子 *Sargassum pallidum* (Turn.) C. Ag. 的干燥藻体, 昆布为海带科植物海带 *Laminaria japonica* Aresch. 的干燥叶状体, 牡蛎为牡蛎科动物长牡蛎 *Ostrea gigas* Thunberg 的贝壳, 枳实为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥幼果。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Phenomenex Luna-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相 A 为乙腈-甲醇 (1:1), 流动相 B 为乙酸铵溶液, 梯度洗脱: 0~10 min, 10% A; 10~45 min, 10%~90% A; 45~50 min, 90%~10% A; 体积流量为 0.9 mL/min; 进样量 10 μL; 柱温 35 °C。

2.2 质谱条件

LCQ 型离子阱质谱仪, 离子源: 电喷雾电离源 (ESI); 测定模式: 多反应离子监测 (MRM) 模式, 正负离子切换扫描。鞘气 (N₂) 体积流量 0.65 L/min; 辅助气 (N₂) 体积流量 0.2 L/min; 源电压 4.5 kV; 毛细管温度 250 °C; 毛细管电压 25 V。各成分的部分质谱分析参数见表 1, 总离子流色谱图 (TIC) 见图 1。10 种对照品 TIC 相应的保留时间处, 阴性对照溶液没有对应的色谱峰, 说明阴性无干扰。

2.3 溶液的制备

2.3.1 混合对照品溶液的制备 精密称取阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮 II_A 和辛弗林对照品适量, 置于 10 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇定容至刻度, 制得各成分质量浓度分别 15.12、20.24、20.11、30.42、25.55、29.41、10.11、25.21、10.62、20.42 μg/mL 的混合对照品溶液, 备用。

2.3.2 供试品溶液的制备 精密量取本品 1 mL, 置 25 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇至刻度, 摇匀, 滤过, 取续滤液, 即得。

2.3.3 阴性对照溶液的制备 按照 XOL 处方比例, 分别制备缺少黄芪, 缺少当归、何首乌、丹参, 缺少麦冬、淫羊藿、葛根、皂角刺、海藻、昆布、牡蛎和枳实药材的阴性对照溶液, 按“2.3.2”项方法制备, 摇匀, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液作为阴性对照溶液。

2.4 线性关系的考察

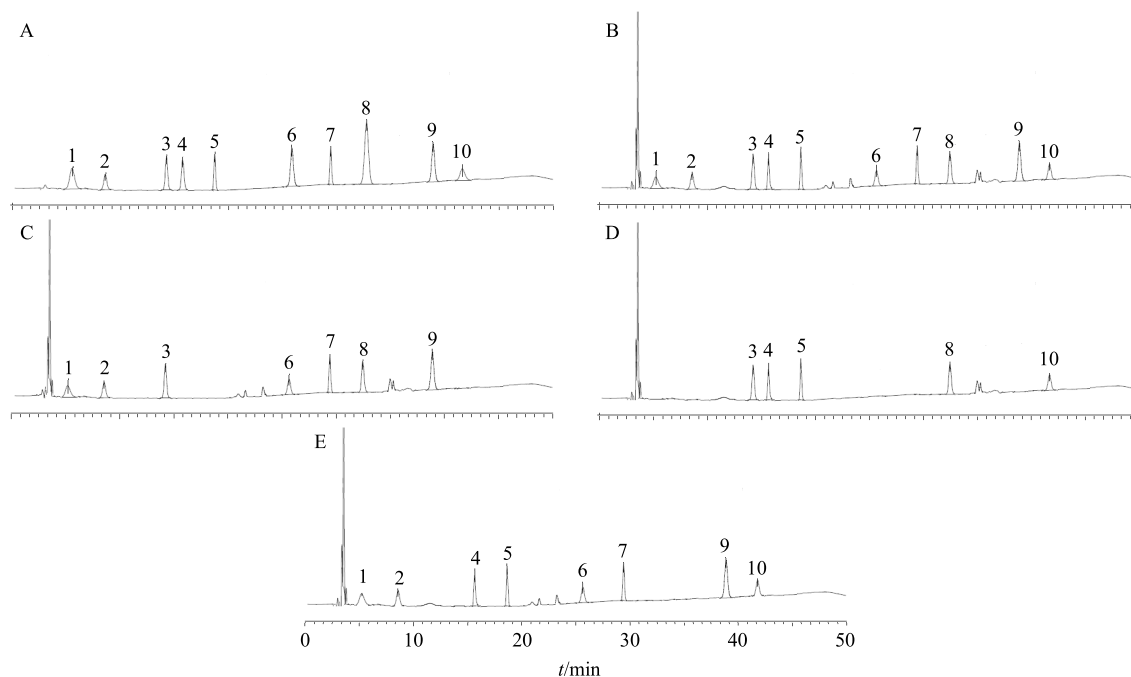
分别精密量取“2.3.1”项下混合对照品溶液适量, 置于 10 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇稀释成系列质量浓度的混合对照品溶液, 按照“2.1”和“2.2”项下条件进样 10 μL 测定。以各成分的质量浓度为横坐标 (X), 以各成分的峰面积均值为纵坐标 (Y) 进行线性回归, 得各成分的回归方程、相关系数 (r) 和线性范围, 以信噪比为 10 与 3 分别确定各成分的定量限与检测限。结果见表 2。

2.5 精密度试验

取同一批 XOL 供试品 (批号 16040211) 溶液连续进样 6 针, 记录色谱图。结果阿魏酸、二苯乙

表 1 10 种成分的部分质谱分析参数
Table 1 MS parameters of 10 components

成分	分子式	t/min	电离模式	离子对 (m/z)	解簇电压 (DP)/V	碰撞能量/%
阿魏酸	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	5.51	[M+H] ⁺	195.21→151.13	60	25
二苯乙烯苷	C ₂₀ H ₂₂ O ₉	8.53	[M+H] ⁺	407.24→228.21	45	40
葛根素	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	14.06	[M+H] ⁺	417.06→381.17	50	40
毛蕊异黄酮苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	15.95	[M+H] ⁺	446.81→285.01	35	40
柚皮苷	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	18.42	[M+H] ⁺	581.60→270.44	70	30
原儿茶醛	C ₇ H ₆ O ₃	26.11	[M+H] ⁺	139.04→110.17	45	45
丹酚酸 B	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	29.64	[M-H] ⁻	719.83→520.72	-55	50
淫羊藿苷	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₅	33.72	[M+H] ⁺	677.77→368.31	60	40
丹参酮 II _A	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	38.21	[M+H] ⁺	295.22→249.26	65	50
辛弗林	C ₉ H ₁₃ NO ₂	42.06	[M+H] ⁺	168.40→138.39	80	40



1-阿魏酸 2-二苯乙烯苷 3-葛根素 4-毛蕊异黄酮葡萄糖苷 5-柚皮苷 6-原儿茶醛 7-丹酚酸 B 8-淫羊藿苷 9-丹参酮 II_A 10-辛弗林
1-ferulic acid 2-tetrahydroxystilbene glucoside 3-puerarin 4-calycosin-7-glucoside 5-naringin 6-protocatechuic aldehyde 7-salvianolic acid B
8-icariin 9-tanshinone II_A 10-synephrine

图 1 混合对照品 (A), XOL 供试品 (B), 缺少黄芪和枳实的阴性对照 (C), 缺少当归、何首乌和丹参的阴性对照 (D), 缺少麦冬、淫羊藿、葛根、皂角刺、海藻、昆布和牡蛎药材的阴性对照 (E) 的总离子流色谱图 (TIC)

Fig. 1 TIC of mixed reference substances (A), XOL sample (B), *Astragalus membranaceus* and *Citrus aurantium* negative control solution (C), *Angelica sinensis*, *Fallopia multiflora*, *Salvia miltiorrhiza* negative control solution (D), and *Ophiopogon japonicus*, *Epimedium brevicornu*, *Pueraria lobata*, *Gleditsia sinensis* negative control solution (E)

表 2 10 种成分的线性回归方程

Table 2 Linear regression equations of 10 components

成分	回归方程	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	<i>r</i>	定量限/(ng·mL ⁻¹)	检测限/(ng·mL ⁻¹)
阿魏酸	$Y=112.58 X-256.4$	15.22~15 220	0.999 3	0.566	0.194
二苯乙烯苷	$Y=56.81 X-2.571$	19.52~19 520	0.999 4	0.531	0.172
葛根素	$Y=6.487 X+24.55$	25.41~25 410	0.999 5	0.405	0.135
毛蕊异黄酮苷	$Y=12.421 X-2 431.4$	35.27~35 270	0.999 2	0.367	0.121
柚皮苷	$Y=12.125 X+4.520$	30.28~30 280	0.999 4	0.264	0.102
原儿茶醛	$Y=175.8 X+458.3$	50.11~50 110	0.999 3	0.273	0.099
丹酚酸 B	$Y=254.8 X-438.4$	20.33~20 330	0.999 2	0.283	0.100
淫羊藿苷	$Y=664.6 X-8.457$	25.22~25 220	0.999 6	0.177	0.061
丹参酮 II _A	$Y=28.54 X-11.38$	25.36~25 360	0.999 3	0.271	0.096
辛弗林	$Y=66.27 X-129.5$	30.29~30 290	0.999 2	1.219	0.426

烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮 II_A 和辛弗林峰面积的 RSD 分别为 0.99%、0.85%、1.52%、1.28%、1.53%、1.77%、1.02%、1.27%、1.54%、1.84%，表明仪器精密度良好。

2.6 稳定性试验

取同一 XOL 批供试品 (批号 16040211) 溶液, 分别于 0、2、4、6、8、12、24 h 进样, 记录色谱图。结果阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、

丹参酮 II_A 和辛弗林峰面积的 RSD 分别为 1.22%、1.54%、1.11%、1.51%、1.64%、1.29%、1.05%、1.17%、1.38%、1.16%，表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.7 重复性试验

精密量取 XOL 供试样品（批号 16040211）溶液，按“2.3.2”项方法平行制备 6 份，依“2.1”和“2.2”项下色谱条件进行分析，记录色谱图。结果阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮 II_A 和辛弗林质量浓度的 RSD 分别为 0.68%、0.89%、0.55%、1.23%、1.67%、1.03%、0.72%、0.81%、0.94%、1.08%，结果表明本方法重复性良好。

2.8 加样回收率试验

精密配制 XOL 供试品（批号 16040211）溶液 9 等份，每 3 份为 1 组，分别精密加入样品中各成分的 150%、100%、50% 的 3 个质量浓度的混合对照品溶液后，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液进行测定。计算各成分的回收率，结果阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮 II_A 和辛弗林平均回收率依次为 98.15%、101.84%、99.86%、101.08%、100.52%、100.67%、100.46%、99.43%、

100.81%、98.37%，RSD 依次为 1.04%、0.98%、0.75%、0.87%、1.31%、1.27%、1.64%、1.48%、0.67%、1.16%。

2.9 样品定量测定

取 XOL 供试品，按“2.3.2”项下方法制备，按“2.1”和“2.2”项下色谱条件分析，记录色谱图，按外标法计算 XOL 样品中阿魏酸、二苯乙烯苷、葛根素、毛蕊异黄酮苷、柚皮苷、原儿茶醛、丹酚酸 B、淫羊藿苷、丹参酮 II_A 和辛弗林的质量浓度，结果见表 3。

结果表明，10 批 XOL 样品中阿魏酸在 0.294~0.319 mg/mL，二苯乙烯苷在 0.640~0.665 mg/mL，葛根素在 4.671~4.699 mg/mL，毛蕊异黄酮葡萄糖苷在 0.244~0.264 mg/mL，柚皮苷在 2.211~2.231 mg/mL，原儿茶醛在 0.180~0.201 mg/mL，丹酚酸 B 在 0.306~0.324 mg/mL，淫羊藿苷在 1.540~1.564 mg/mL，丹参酮 II_A 在 0.504~0.522 mg/mL，辛弗林在 0.809~0.829 mg/mL。通过对 XOL 样品的测定结果进行分析，10 批样品中 10 种成分的量相对稳定，同时质谱测定方法相对于液相测定方法灵敏度和准确度更高，能够更加真实和准确地反映该中成药的质量。

表 3 10 批 XOL 样品中 10 种成分定量测定结果
Table 3 Determination of 10 constituents in 10 batches of samples in XOL

批号	质量分数/(mg·mL ⁻¹)									
	阿魏酸	二苯乙烯苷	葛根素	柚皮苷	辛弗林	丹酚酸 B	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	原儿茶醛	淫羊藿苷	丹参酮 II _A
16040211	0.305	0.655	4.688	2.218	0.817	0.311	0.258	0.184	1.547	0.512
16052314	0.312	0.648	4.695	2.222	0.811	0.314	0.248	0.181	1.555	0.515
16062154	0.298	0.651	4.697	2.215	0.823	0.318	0.244	0.186	1.544	0.518
16062182	0.308	0.653	4.682	2.225	0.825	0.321	0.255	0.191	1.554	0.520
16062195	0.309	0.660	4.680	2.220	0.829	0.324	0.261	0.195	1.540	0.513
16080326	0.315	0.665	4.675	2.211	0.815	0.319	0.264	0.180	1.564	0.522
16080416	0.319	0.642	4.692	2.214	0.814	0.317	0.251	0.182	1.559	0.508
16080433	0.294	0.640	4.699	2.228	0.809	0.320	0.254	0.185	1.557	0.504
16091616	0.301	0.658	4.671	2.231	0.818	0.306	0.260	0.198	1.541	0.519
16091676	0.303	0.663	4.674	2.216	0.812	0.306	0.259	0.201	1.548	0.522

3 讨论

关于 XOL 定量测定的文献报道基本以液相色谱法为主要测定方法，但是液质联用的方法对其进行定量却未见报道。本实验首次建立了 HPLC-MS/MS 同时测定 XOL 中 10 种成分的方法，对于 XOL 的质量控制具有一定的意义。

本实验考察了多个流动相体系，因为质谱对于流动相的要求，只能在挥发性盐类中进行选择，包括乙酸水体系、甲酸水体系、乙酸铵水溶液体系、甲酸铵水溶液体系，结合各个体系中各成分的分离效果，以及质谱的响应情况，最终确定了乙酸铵水溶液体系。同时对质谱条件进行了优化，包括毛细

管电压、毛细管温度、辅助气流速等条件进行了优化。通过对样品的测定结果分析, 10 批样品中 10 个成分的量差异较小, 本方法可用于 XOL 的质量控制。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 魏凤珍. 米力农联合心通口服液治疗慢性充血性心衰的临床疗效 [D]. 保定: 河北大学, 2016.
- [3] 张轶英. 心通口服液治疗冠心病不稳定型心绞痛疗效分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(31): 3473-3475.
- [4] 张玉芝. 心通口服液降低动脉粥样硬化和高脂血症药效学研究 [J]. 时珍国医国药, 2000, 11(9): 771-772.
- [5] 李树功. 心通口服液治疗冠心病心绞痛的临床研究 [J]. 时珍国医国药, 2002, 13(9): 541-542.
- [6] 孙媛, 李继美, 左石. HPLC-DAD 同时测定心通口服液中 4 种成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 133-136.
- [7] 武子敬, 孙仁爽, 冉靛. HPLC-ELSD 测定心通口服液中黄芪甲苷的含量 [J]. 安徽农业科学, 2011, 39(23): 14029-14030.
- [8] 梁丽谊, 罗伟良. HPLC 测定心通口服液中二苯乙烯苷的含量 [J]. 今日药学, 2016, 26(1): 39-41.
- [9] 涂文升, 黄其春. HPLC 测定心通口服液中柚皮苷的含量 [J]. 中国药师, 2009, 12(12): 1840-1842.
- [10] 吕娟涛, 吕文涛. 高效液相色谱法测定心通口服液中 2 种异黄酮类成分的含量 [J]. 卫生职业教育, 2004, 22(6): 101.
- [11] 官柳, 肖礼娥. 高效液相色谱法测定心通口服液中丹酚酸 B、原儿茶醛的含量 [J]. 海峡药学, 2011, 23(9): 66-67.
- [12] 叶强, 王燕. 心通口服液中淫羊藿苷的含量测定 [J]. 医药导报, 2004, 23(9): 678.
- [13] 王宁, 李进启, 石俊英, 等. 一种基于声光可调滤光器-近红外光谱技术建立的心通口服液的分析研究 [J]. 中草药, 2009, 40(1): 53-56.
- [14] 王宁, 魏红, 蔡绍松, 等. 一种快速测定心通口服液中葛根素含量的新方法 [J]. 中成药, 2009, 31(2): 228-231.
- [15] 彭彩云, 王福东, 盛文斌, 等. 辛弗林的药理、提取分离、含量检测研究进展 [J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(1): 330-332.
- [16] 张庆, 李晓静. 丹参酮 II_A 及其钠盐的药理作用研究进展 [J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(2): 44-46.
- [17] 孙仁弟, 徐向阳, 宋燕青, 等. 丹酚酸 B 的药理研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(9): 458-462.
- [18] 张翠英, 郭丽丽, 王阶, 等. 原儿茶醛的药理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 338-342.
- [19] 狄凯军, 章静波. 国内外淫羊藿苷药理作用研究要览 [J]. 自然杂志, 2003, 25(4): 191-196.
- [20] 高风英. 葛根素药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2003, 34(12): 7-8.
- [21] 张明发. 阿魏酸抗动脉粥样硬化研究进展 [J]. 中草药, 1990, 21(1): 41-43.
- [22] 游琼, 吴铿. 柚皮苷的心血管药理作用 [J]. 广东医学, 2010, 31(22): 3006-3008.
- [23] 陈万生, 刘文庸, 杨根金, 等. 制首乌中 1 个新的四羟基二苯乙烯苷的结构鉴定及其心血管活性研究 [J]. 药学报, 2000, 35(12): 906-908.
- [24] 张毅, 周慧. HPLC-MS/MS 法同时测定参乌健脑胶囊中 8 种成分 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2470-2474.
- [25] 黄丽萍. LC-MS 联用技术分析金线莲中黄酮类和银线莲中核苷类活性成分及银线莲指纹图谱的研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [26] 秦建平, 吴建雄, 郎悦, 等. 痛宁凝胶的 HPLC-MS 指纹图谱研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(4): 427-430.
- [27] 方昱, 万丽丽, 朱金辉, 等. HPLC-MS/MS 测定同济 2 号颗粒剂中黄芪甲苷、绿原酸、人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1} 和三七皂苷 R₁ [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 394-397.
- [28] 霍江燕. LC-MS 测定复方脑得生多元组合样品中有效成分含量研究 [D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [29] 程健, 狄留庆, 李俊松, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定通塞脉微丸中 10 种有效成分 [J]. 中草药, 2014, 45(5): 659-664.
- [30] Han Z M, Wang X, Xu M M, et al. Optimization of supercritical fluid extraction and rapid resolution LC-MS/ESI identification of chromones from *Saposhnikovia Radix* through orthogonal array design [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(4): 314-322.