

## 二妙丸 HPLC 指纹图谱及 UPLC-LTQ-Orbitrap 成分分析

雷 蓉, 周亚楠, 刘永利\*, 冯 丽\*

河北省药品检验研究院, 河北 石家庄 050011

**摘要:** 目的 建立二妙丸的 HPLC 指纹图谱质量评价方法, 并对二妙丸中的化学成分进行 UPLC-LTQ-Orbitrap 定性分析。方法 指纹图谱采用 HPLC 法, 色谱柱为 Shiseido C<sub>18</sub> 柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm), 乙腈-0.1% 甲酸水溶液为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为 1.0 mL/min, 检测波长为 330 nm, 以黄柏、苍术混合对照药材生成的色谱图作为标准对照图谱, 采用“中国药典委员会相似度评价软件 (2012A)”对样品进行相似度评价; 采用 UPLC-LTQ-Orbitrap 技术对二妙丸中化学成分进行定性分析, 色谱柱为 Thermo Scientific Synchronis C<sub>18</sub> 柱 (100 mm×2.1 mm, 1.9 μm), 乙腈-0.1% 甲酸水溶液梯度洗脱, 经 DAD 检测器后采用 LTQ-Orbitrap Elite 质谱正离子模式采集, 各成分的一级全扫描离子在离子阱内进行 CID 多级质谱、FT 检测高分辨质谱数据分析。结果 所建立的指纹图谱有 10 个共有色谱峰, 20 批样品的相似度在 0.869~0.992。通过对照品指认、文献比对以及高分辨质谱数据解析, 鉴定了 21 个化学成分, 分别为 *neo*-chlorogenic acid、木兰箭毒碱、竹叶椒碱、木兰花碱、3-*O*-feruloylquinic acid、蝙蝠葛碱、demethyleneberberine、oxyberberine、非洲防己碱、药根碱、小檗红碱、巴马汀、小檗碱、丁香酸、咖啡酸、(*E*)-4-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenol、白术内酯 II、acetosyringone、白术内酯 I、selina-4(14),7(11)-dien-8-one、苍术素。结论 建立的二妙丸 HPLC 指纹图谱专属性强, 重现性好, 结合液质联用技术的定性分析, 可全面评价二妙丸的内在质量。

**关键词:** 二妙丸; 指纹图谱; HPLC; UPLC; LTQ-Orbitrap; 质量评价; 成分分析; 相似度评价; *neo*-chlorogenic acid; 木兰箭毒碱; 竹叶椒碱; 木兰花碱; 3-*O*-feruloylquinic acid; 蝙蝠葛碱; demethyleneberberine; oxyberberine; 非洲防己碱; 药根碱; 小檗红碱; 巴马汀; 小檗碱; 丁香酸; 咖啡酸; (*E*)-4-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenol; 白术内酯 II; acetosyringone; 白术内酯 I; selina-4(14),7(11)-dien-8-one; 苍术素

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)17-3511-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.17.010

## HPLC fingerprint of Ermiao Pills and chemical constituents analysis by UPLC-LTQ-Orbitrap

LEI Rong, ZHOU Ya-nan, LIU Yong-li, FENG Li

Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China

**Abstract: Objective** To establish a quality assessment method for Ermiao Pills (EP) based on HPLC fingerprint and qualitatively analyze the chemical constituents. **Methods** The chromatographic column Shiseido C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 mm, 5 μm) was used, acetonitrile-0.1% formic acid as mobile phase with gradient elution at the flow rate of 1.0 mL/min, and the detection wavelength was 330 nm. The standard chromatographic fingerprint was synthesized from chromatogram of the mixed standard herbs of *Phellodendron* Rupr. and *Atractylodes* DC, and the similarity evaluation of Ermiao Pills samples was carried out by the *Similarity Evaluation System for Chromatographic Fingerprints of TCM* (Chinese Pharmacopoeia Commission, version 2012A). Ultra high-performance liquid chromatography coupled with linear ion trap-Orbitrap Elite mass spectrometer (UPLC-LTQ-Orbitrap) was used to characterize the chemical constituents of Ermiao Pills. A Thermo Scientific Synchronis C<sub>18</sub> (100 mm × 2.1 mm, 1.9 μm) column and a gradient elution of acetonitrile-0.1% formic acid were used for UPLC separation. The combination of ESI-LTQ-Orbitrap mass analyzer with a linear ion trap was applied for high resolution mass spectrometry and collision-induced dissociation (CID). **Results** The chromatographic

收稿日期: 2017-02-15

基金项目: 国家“重大新药创制”子课题: 中成药标准研究平台建设 (2012ZX09304005005)

作者简介: 雷 蓉 (1988—), 女, 硕士, 研究方向为中药质量控制研究。E-mail: honaaa@126.com

\*通信作者 刘永利 (1973—), 男, 主任药师, 研究方向为中药质量控制研究。Tel: (0311)89892091 E-mail: liuyongli2008@126.com

冯 丽 (1960—), 女, 主任药师, 研究方向为中药标准与质量控制方法研究。Tel: (0311)85210960 E-mail: jianyan882@163.com

fingerprints were generated with 10 common peaks. The similarity scores of 20 samples between each material batch and the reference fingerprint ranged from 0.869—0.992. Twenty-one components were identified via referring to reference components and literatures and analyzing MS data, they were *neo*-chlorogenic acid, magnocurarine, xanthoplanine, magnoflorine, 3-*O*-feruloylquinic acid, menisperine, demethyleneberberine, oxyberberine, columbamine, jatrorrhizine, berberubine, palmatine, berberine, syringic acid, caffeic acid, (*E*)-4-(3-hydroxyprop-1-enyl)-2-methoxyphenol, atractylenolide II, acetosyringone, atractylenolide I, selina-4(14), 7(11)-dien-8-one, and atractylodin. **Conclusion** The established method of fingerprint is specific, combined with LC-MS qualitative analysis, can be used for the quality evaluation of Ermiao Pills, giving support to quality control comprehensively.

**Key words:** Ermiao Pills; fingerprint; UPLC; LTQ-Orbitrap; quality assessment; constituents analysis; similarity evaluation; *neo*-chlorogenic acid; magnocurarine; xanthoplanine; magnoflorine; 3-*O*-feruloylquinic acid; menisperine; demethyleneberberine; oxyberberine; columbamine; jatrorrhizine; berberubine; palmatine; berberine; syringic acid; caffeic acid; (*E*)-4-(3-hydroxyprop-1-enyl)-2-methoxyphenol; atractylenolide II; acetosyringone; atractylenolide I; selina-4(14),7(11)-dien-8-one; atractylodin

二妙丸由苍术、黄柏 2 味药组成, 始载于元代《丹溪心法》<sup>[1]</sup>, 原为散剂,《世医得效方》中又名苍术散。《医学纲目》中记载, 黄柏、苍术等份, 炼蜜为丸, 具有燥湿清热功能, 常用于治疗湿热下注、足膝红肿热痛、下肢丹毒、白带、阴囊湿痒等病症<sup>[2-3]</sup>。黄柏中以生物碱类为主要活性成分, 主要包括小檗碱、木兰花碱和黄柏碱等<sup>[4-5]</sup>, 苍术中主要含有挥发性成分, 以苍术素、苍术醇、白术内酯等萜类成分为主<sup>[6]</sup>。

二妙丸现收载于《中国药典》2015 年版一部, 定量测定部分仅以盐酸小檗碱<sup>[2]</sup>的量控制药品的质量, 不能控制苍术药材的质量。指纹图谱是现代分析评价中药整体质量的常用技术, 因其可分析中药中成分种类和量分布的信息, 符合中医中药整体性和模糊性的特点<sup>[7-12]</sup>。线性离子阱-静电场轨道阱串联质谱联用技术 (LTQ-Orbitrap) 是可以实现多级质谱和高分辨能力相结合的质谱新技术, 能同时完成多级质谱碎裂和离子高分辨采集工作, 并为小分子药物、大分子蛋白质的鉴定与分析提供更多更准确信息<sup>[13-15]</sup>。本研究采用 HPLC 法建立二妙丸的指纹图谱, 并采用 UPLC-LTQ-Orbitrap 联用方法对二妙丸中化学成分进行鉴定和分析, 为全面评价二妙丸的质量提供依据。

## 1 仪器与材料

2965e 高效液相色谱仪, 美国 Waters 公司; 超高压液相-线性离子阱-静电场轨道阱质谱联用仪, 配备 Dionex UltiMate 3000 UHPLC, LTQ Orbitrap Elite, 美国 Thermo 公司; AE240 电子分析天平, 感应量 0.1 mg, 瑞士 Mettler Toledo 公司; KQ-500DE 型数控超声波清洗器; 昆山市超声仪器有限公司; 超纯水仪, 美国 Millipore 公司。

对照品盐酸小檗碱 (批号 110713-200911, 质

量分数 86.8%)、盐酸巴马汀 (批号 110732-200506, 质量分数 100%)、苍术素对照品 (批号 11924-201102, 质量分数 99.5%)、苍术对照药材 (批号 120983-201605) 和黄柏对照药材 (批号 121510-200904) 均购自中国食品药品检定研究院; 木兰花碱对照品, 批号 150808, 质量分数 98%, 购自南京泽朗医药科技有限公司。

乙腈、甲酸, 色谱纯, 德国 Merck 公司; 水为超纯水。20 批二妙丸样品来源见表 1。

表 1 20 批二妙丸样品来源

Table 1 Sources of 20 batches of samples

| 编号  | 批号       | 生产企业 | 编号  | 批号       | 生产企业 |
|-----|----------|------|-----|----------|------|
| S1  | 16081089 | A    | S11 | 15081221 | A    |
| S2  | 150902   | B    | S12 | 150904   | D    |
| S3  | 15081156 | A    | S13 | 15081155 | C    |
| S4  | 16081120 | A    | S14 | 160402   | B    |
| S5  | 150903   | C    | S15 | 160401   | C    |
| S6  | 15081220 | A    | S16 | 15081303 | A    |
| S7  | 150901   | B    | S17 | 150905   | A    |
| S8  | 15081049 | A    | S18 | 16081232 | A    |
| S9  | 16081090 | A    | S19 | 160702   | B    |
| S10 | 16081155 | A    | S20 | 160703   | B    |

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

**2.1.1 对照品溶液的制备** 取盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、木兰花碱和苍术素对照品适量, 精密称定, 分别加甲醇制成对照品溶液。

**2.1.2 供试品溶液的制备** 取本品约 0.5 g, 研细, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入提取溶剂 (每 100 mL 60% 石油醚乙醇溶液中加入 1 mL 甲酸) 25 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理 (功率 250 W, 频

率 40 kHz) 40 min, 放冷, 再称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 过 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜, 取续滤液, 即得。

**2.1.3 混合对照药材溶液的制备** 按二妙丸处方比例取黄柏、苍术对照药材适量, 混合均匀, 按“2.1.2”项下方法制备混合对照药材溶液。

## 2.2 HPLC 指纹图谱的建立

**2.2.1 色谱条件** 色谱柱为 Shiseido  $\text{C}_{18}$  柱 (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), 流动相为乙腈-0.1% 甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~20 min, 14%~40% 乙腈; 20~25 min, 40%~55% 乙腈; 25~45 min, 55%~80% 乙腈; 体积流量 1.0 mL/min, 柱温 30  $^{\circ}\text{C}$ , 进样量 10  $\mu\text{L}$ , 检测波长 330 nm。理论塔板数按小檗碱峰计算不低于 15 000。

**2.2.2 精密度试验** 取样品 (S11), 按“2.1.2”项方法制备供试品溶液, 连续进样 6 次, 计算各主要色谱峰与峰 6 (小檗碱) 相对峰面积和相对保留时间。结果相对峰面积的 RSD 均小于 2.0%, 相对保留时间的 RSD 均小于 0.2%, 符合指纹图谱要求, 表明精密度良好。

**2.2.3 重复性试验** 取样品 (S11) 6 份, 按“2.1.2”项方法制备供试品溶液, 进样测定, 计算各主要色谱峰与峰 6 (小檗碱) 相对峰面积和相对保留时间。

结果相对峰面积的 RSD 均小于 3.0%, 相对保留时间的 RSD 均小于 0.2%, 说明重复性良好, 符合指纹图谱要求。

**2.2.4 稳定性试验** 取供试品溶液 (S11) 分别在 0、4、8、12、16、20、24 h 进样分析, 计算各主要色谱峰与峰 6 (小檗碱) 相对峰面积和相对保留时间。结果相对峰面积的 RSD 均小于 2.0%, 相对保留时间的 RSD 均小于 0.3%, 说明供试品溶液在 24 h 内稳定。

**2.2.5 二妙丸指纹图谱的建立与相似度评价** 将按“2.1.2”项方法制备的 20 批样品供试品溶液和混合对照药材溶液, 进样分析, 记录色谱图, 以混合对照药材生成的色谱图作为标准对照图谱, 确立了 10 个共有峰, 结果见图 1。采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统” (2012 版) 进行相似度评价。由于 6 号峰 (小檗碱) 峰面积较大, 在相似度计算中贡献较大, 所计算出相似度结果均在 0.99 以上, 样品间差异难以体现, 故在指纹图谱匹配相似度计算时, 将 6 号峰 (小檗碱) 剔除, 由此计算出的 20 批样品 (S1~S20) 相似度分别为 0.969、0.863、0.956、0.926、0.989、0.982、0.965、0.978、0.992、0.942、0.928、0.976、0.969、0.972、0.987、0.960、0.991、0.973、0.936、0.978, 叠加图见图 1。

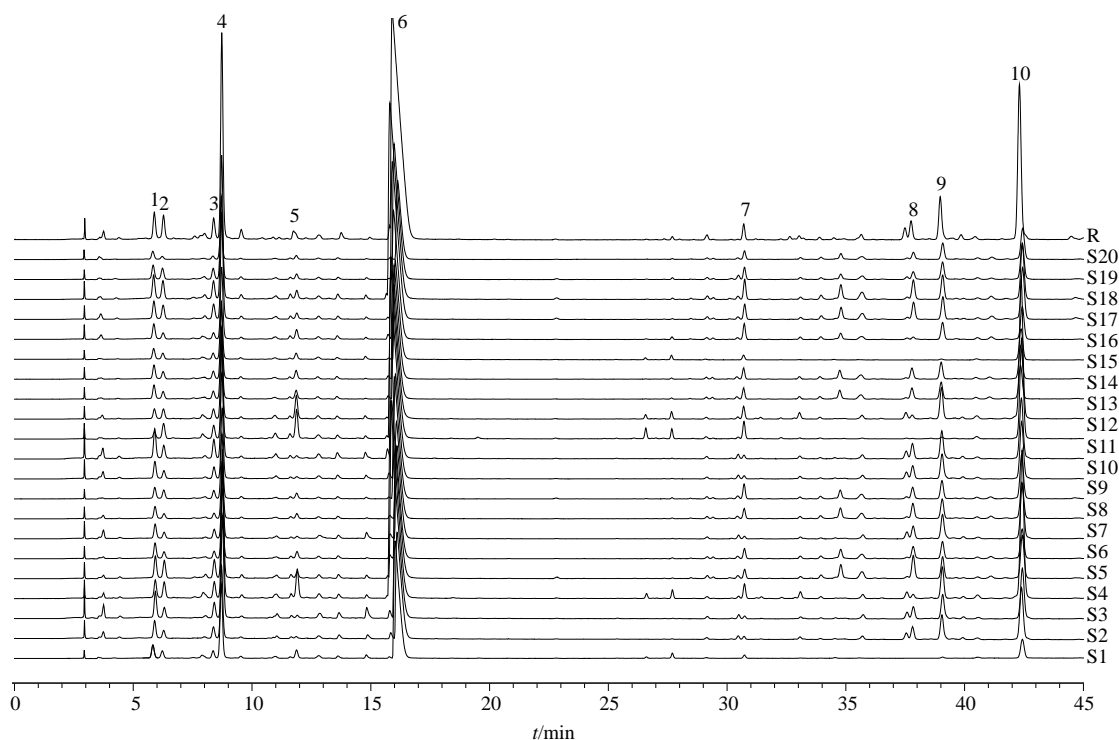


图 1 20 批二妙丸样品叠加图谱

Fig. 1 Superposition chart of 20 Ermiao Pills samples

## 2.3 UPLC-LTQ-Orbitrap 分析条件

**2.3.1 色谱条件** 色谱柱为 Thermo Scientific Synchronis C<sub>18</sub> 柱 (100 mm×2.1 mm, 1.9 μm), 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液, 梯度洗脱: 0~35 min, 5%~80%乙腈; 体积流量 0.3 mL/min, 柱温 30 ℃; 进样量 2 μL; 检测波长 330 nm。理论塔板数按小檗碱峰计算不低于 20 000。

**2.3.2 质谱条件** 电喷雾离子源 (ESI) 正离子模式检测, 全离子扫描模式, 质量扫描范围  $m/z$  150~2 000。喷雾电压为 3.5 kV, 鞘气体积流量为 35

L/min, 辅助气体流量为 10 L/min, 毛细管温度为 300 ℃, 加热器温度为 300 ℃。扫描方式为一级质谱 FT 全扫描, 分辨率为 3 000, 多级质谱采用数据依赖式扫描, 碰撞诱导解离 (CID) 模式, 碰撞能设为 35%。

## 2.4 成分鉴定及药材归属

取供试品溶液 (S11), 按“2.3”项下分析条件进样分析, UPLC 色谱图见图 2, 总离子流图见图 3。共鉴定了 21 个化合物, 通过与对照品比对, 峰 4、12、13、21 分别为木兰花碱、巴马汀、小檗碱和苍

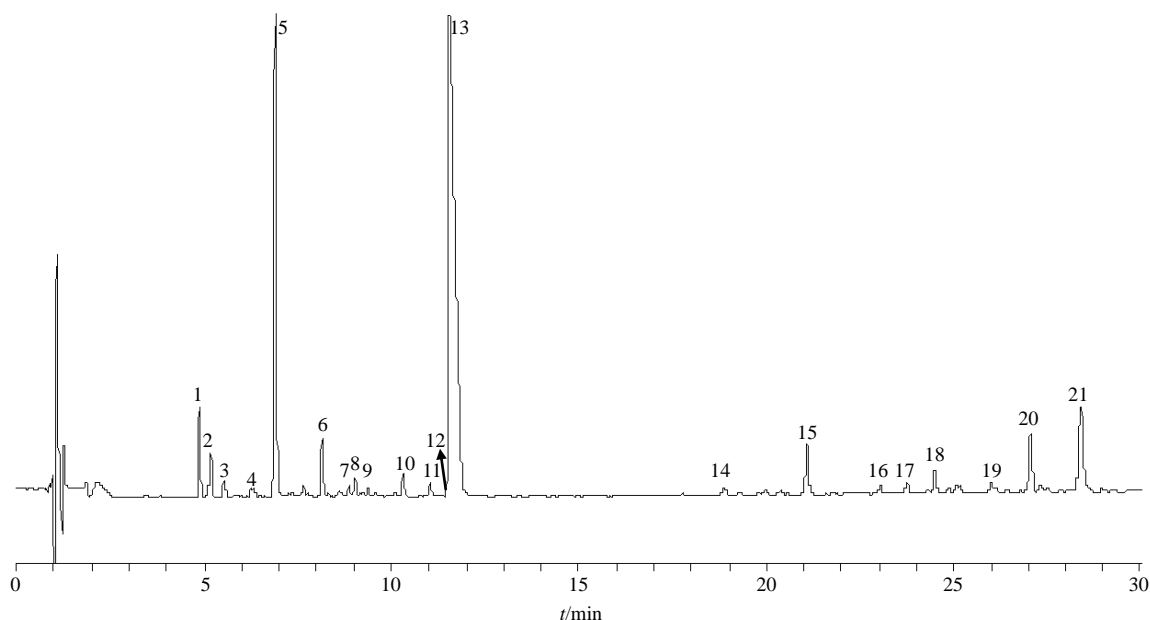


图 2 二妙丸样品 UPLC 图

Fig. 2 UPLC of Ermiao Pills sample

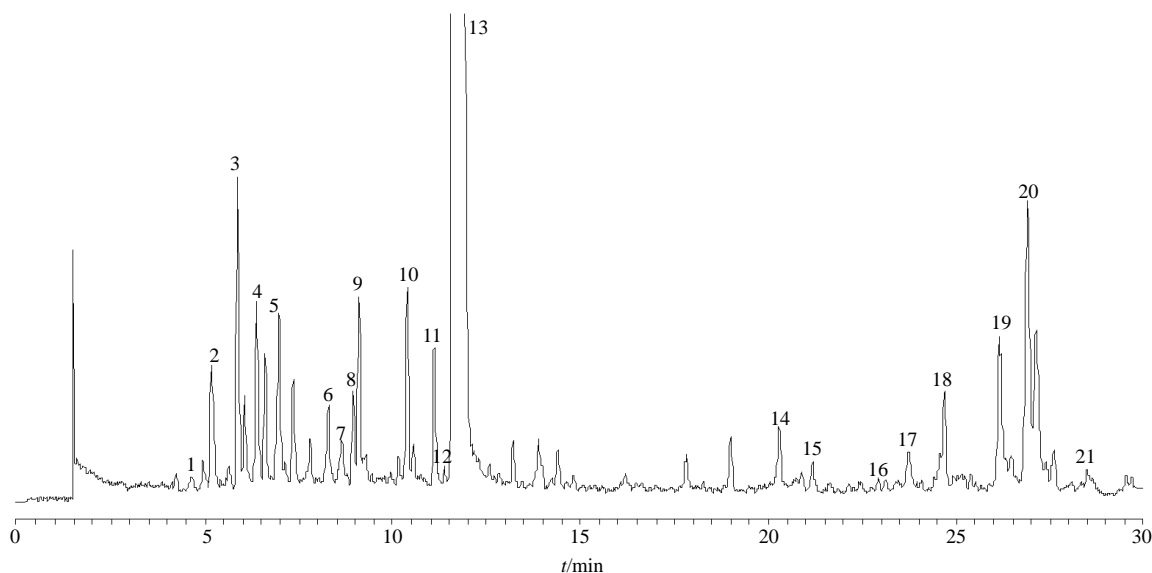


图 3 二妙丸样品总离子流图 (ESI<sup>+</sup>)

Fig. 3 ESI chromatogram of Ermiao Pills sample (ESI<sup>+</sup>)

术素,通过分析质谱裂解信息,结合相关文献报道数据,推断了其他 17 个化合物结构<sup>[16-25]</sup>,见表 2,由表 2 并结合文献报道可推测其中 1~13 号峰所对应的的化合物来源于黄柏,16~21 号峰所对应的化

合物来源于苍术<sup>[16-25]</sup>。

### 3 讨论

#### 3.1 提取溶剂的选择

指纹图谱的提取要求与定量测定不同,定量测

表 2 二妙丸中化学成分鉴定结果 (MS)

Table 2 Identification of chemical components in Ermiao Pills (MS)

| 序号 | $t_R/\text{min}$ | 分子式                                       | $[\text{M}+\text{H}]^+ (m/z)$ | 碎片离子 ( $m/z$ )                                 | 鉴定结果  |
|----|------------------|---|-------------------------------|--|---|
| 1  | 4.94             | $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_9$    | 355.103 91                    | 285.011 29, 267.000 61, 163.039 89             | neo-chlorogenic acid  |
| 2  | 5.25             | $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$ | 314.176 39                    | 269.118 65, 175.076 30                         | 木兰箭毒碱 (magnocurarine)   |
| 3  | 5.62             | $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4^+$ | 356.150 70                    | 328.156 65, 325.653 29                         | 竹叶椒碱 (xanthoplanine)  |
| 4  | 6.38             | $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ | 342.171 26                    | 342.170 42, 311.128 70, 297.113 01, 265.085 0  | 木兰花碱 (magnoflorine)   |
| 5  | 6.97             | $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_9$    | 369.119 45                    | 177.055 68, 145.029 34                         | 3-O-feruloylquinic acid <sup>[20]</sup>                         |
| 6  | 8.23             | $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4^+$ | 356.190 20                    | 311.129 46, 279.103 09, 265.124 03, 248.084 11 | 蝙蝠葛碱 (menisperine) <sup>[19]</sup>                              |
| 7  | 8.94             | $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ | 324.124 30                    | 309.101 44, 280.098 63                         | demethyleneberberine  |
| 8  | 9.11             | $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_5$   | 352.119 14                    | 337.096 37, 308.093 60                         | oxyberberine <sup>[21]</sup>                                    |
| 9  | 10.14            | $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ | 338.140 23                    | 323.117 07, 294.114 35                         | 非洲防己碱 (columbamine) <sup>[20]</sup>                             |
| 10 | 10.38            | $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_4^+$ | 338.140 05                    | 323.117 07, 294.114 35                         | 药根碱 (jatrorrhizine) <sup>[20]</sup>                             |
| 11 | 11.11            | $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_4^+$ | 322.108 46                    | 307.085 27, 292.098 33, 279.089 26             | 小檗红碱 (berberubine) <sup>[19]</sup>                              |
| 12 | 11.39            | $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4^+$ | 352.154 79                    | 352.155 15, 337.134 00, 308.123 32             | 巴马汀 (palmatine)   |
| 13 | 11.60            | $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ | 336.123 40                    | 321.100 01, 292.090 03                         | 小檗碱 (berberine)   |
| 14 | 18.91            | $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$       | 199.113 40                    | 184.089 80, 171.081 94, 143.086 76             | 丁香酸 (syringic acid)   |
| 15 | 18.91            | $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$          | 181.066 01                    | 152.063 20                                     | 咖啡酸 (caffeic acid)  |
| 16 | 23.11            | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$    | 181.102 22                    | 166.078 63, 153.070 82, 141.070 74             | (E)-4-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-2-methoxyphenol <sup>[23]</sup> |
| 17 | 23.72            | $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2$    | 233.144 53                    | 215.144 12, 187.491 10, 177.091 95             | 白术内酯 II (atractylenolide II) <sup>[16]</sup>                    |
| 18 | 24.56            | $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$    | 197.096 90                    | 178.078 72, 154.078 52                         | acetosyringone <sup>[23]</sup>                                  |
| 19 | 26.17            | $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$    | 231.138 76                    | 213.128 71, 203.107 93, 185.133 56, 143.086 40 | 白术内酯 I (atractylenolide I) <sup>[16]</sup>                      |
| 20 | 27.14            | $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$      | 219.142 83                    | 175.149 46, 159.118 06                         | selina-4(14),7(11)-dien-8-one <sup>[22]</sup>                   |
| 21 | 28.39            | $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}$      | 183.217 90                    | 无  | 苍术素 (atractylodin)  |

定要求对目标成分的提取率尽可能接近 100%,而指纹图谱则要求尽可能多地提取各药味不同极性的成分<sup>[26]</sup>,以全面地反映样品信息,因此考察了不同极性溶剂的提取效果。二妙丸中黄柏的主要成分为高极性的生物碱类,苍术的主要成分为低极性的苍术素等挥发性成分,分别考察了不同配比的石油醚-乙醇、石油醚-甲醇、石油醚-醋酸乙酯、乙醚-醋酸乙酯-甲醇及各混合溶剂中分别加入 1%甲酸水溶液等,结果表明石油醚-乙醇-甲酸(60:40:1)混合溶液提取效果最佳。

#### 3.2 检测波长的选择

采用 PDA 检测器进行全波长扫描,结果发现在 330 nm 处色谱信息最为丰富,基线平稳,各峰峰面积适中。

#### 3.3 指纹图谱的评价

由于样品来自不同企业,质量参差不齐,因此标准指纹图谱未采用全部样品生成,而是采用混合对照药材模式生成<sup>[27]</sup>,使标准指纹图谱更准确地表达样品质量。相似度计算去除了峰面积最大的小檗碱,由此相似度可客观地反映样品的优劣。

### 3.4 成分分析

Orbitrap 可测得物质的精确相对分子质量等质谱信息,可准确地推断化合物结构,本研究采用 UPLC-LTQ-Orbitrap 推断出了二妙丸中 21 个化学成分,为二妙丸的进一步研究提供了基础。

#### 参考文献

- [1] 李经纬. 简明中医辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1979.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [3] 吕耀中, 胡庆华, 王 星, 等. 二妙丸水提取物对高尿酸血症小鼠尿酸失衡及其相关基因和蛋白水平的影响 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 418-423.
- [4] 吴珊珊, 胡昌江, 吕非非, 等. 一测多评法测定黄柏中 5 种生物碱 [J]. 中成药, 2014, 35(12): 130-134.
- [5] 李利新, 乔 斌, 李遇伯, 等. 基于 RPLC/Q-TOF-MS 技术的黄柏炭制前后化学成分变化研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1314-1319.
- [6] 王爱妮, 刘玉强, 才 谦, 等. 3 种苍术的特征图谱及苍术素醇、苍术素和白术内酯 II 含量测定研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(1): 91-95.
- [7] 李 强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3095-3104.
- [8] 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.
- [9] Chen F F, Qi H Y, Shi Y P. Fingerprint analysis of *Codonopsis Radix* by HPLC coupled with chemometrics analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2013, 5(4): 307-312.
- [10] 陈文霞, 武静莲, 马 东, 等. 小柴胡颗粒制剂-药材谱峰匹配指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3154-3161.
- [11] 李明月, 周立红, 章顺楠, 等. 加味逍遥提取物超高效液相色谱指纹图谱研究 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(2): 230-236.
- [12] 李 明, 李瑞明, 张依倩, 等. 芪参益气滴丸及其挥发性成分降香油的 GC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1702-1708.
- [13] 徐 文, 丘小惠, 张 靖, 等. 超高压液相/电喷雾-LTQ-Orbitrap 质谱联用技术分析三七根中皂苷类成分 [J]. 药学学报, 2012, 47(6): 773-778.
- [14] Hi Q Z, Robert J N, Li H Y, *et al.* The orbitrap: A new mass spectrometer [J]. *J Mass Spectrom*, 2005, 40(4): 430-443.
- [15] Albert K, Gary W, Vinod K N, *et al.* High-resolution extracted ion chromatography, a new tool for metabolomics and lipidomics using a second generation orbitrap mass spectrometer [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23(10): 1411-1418.
- [16] 单晨啸, 崔小兵, 柴 川, 等. 基于 UFLC/Q-TOF-MS 分析麸炒北苍术的成分变化 [J]. 中成药, 2013, 35(12): 2703-2707.
- [17] 汪六英, 段金廛, 钱士辉, 等. 茅苍术化学成分的研究 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 499-500.
- [18] 周 慧, 宋凤瑞, 刘志强, 等. ESI-MS 和 HPLC-UV 法研究大黄、黄柏、赤芍炮制前后化学成分变化 [J]. 药物分析杂志, 2009, 29(6): 883-888.
- [19] 李利新, 乔 斌, 李遇伯, 等. 基于 RPLC/Q-TOF-MS 技术的黄柏炭制前后化学成分变化研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1314-1319.
- [20] Yong M L, Guang H S, Stephen C W S, *et al.* Quality assessment of *Cortex Phellodendri* by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24(4): 438-453.
- [21] Yang F, He H W, Yan R. Relative determination of the alkaloid metabolites of Er Miao San in rat urine by LC-MS/MS and its application to pharmacokinetics [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 951/952(1): 38-43.
- [22] Shan G S, Zhang L X, Zhao Q M, *et al.* Metabolomic study of raw and processed *Atractylodes macrocephala* Koidz by LC-MS [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2014, 98(10): 74-84.
- [23] Xu K, Feng Z M, Yang Y N, *et al.* Eight new eudesmane-and eremophilane-type sesquiterpenoids from *Atractylodes lancea* [J]. *Fitoterapia*, 2016, 114: 115-121.
- [24] 聂 慧, 严 辉, 钱大玮, 等. 百合药材 UPLC 特征图谱及特征峰 QTOF-MS 分析研究 [J]. 中药材, 2013, 36(7): 1087-1092.
- [25] 宋青青, 赵云芳, 张 娜, 等. 生地黄 HPLC 指纹图谱的建立及其 HPLC-ESI-MS 分析 [J]. 中草药, 2016, 47(23): 4247-4252.
- [26] 林 夏, 何艳梅, 李家春, 等. 桂枝茯苓胶囊中三萜类成分 UPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2857-2862.
- [27] 冯 丽, 刘永利, 王 嫚, 等. 利用混合对照对中成药进行全面质量控制的方法: 中国专利, ZL201010221934.X [P]. 2013-09-03.