

【综述】

液质联用技术在中药化学成分定性分析中的研究进展

李 丹^{1,2}, 李爱平^{1,2}, 李 科^{1,2}, 刘月涛^{1,2*}, 秦雪梅^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代化研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006

摘 要: 中药化学成分复杂, 寻找中药化学成分快速识别与定性的方法是亟待解决的问题。液质联用技术具有分离能力强、检测灵敏度高和专属性强等特点, 在中药研究中发挥重要作用。为了寻找快速定性中药化学成分的方法, 加快中药现代化的步伐, 从四级杆飞行时间串联质谱、静电场轨道阱质谱和离子淌度质谱3种质谱技术以及诊断离子、分子网络、最佳碰撞能、碰撞截面、定量结构-保留关系模型5种研究方法对近年来液质联用技术在中药化学成分定性分析方面的发展进行综述, 以期对中药质量控制和中药现代分析提供新的思路和方法。

关键词: 液质联用; 中药化学成分; 定性分析; 结构鉴定; 分析技术; 研究方法

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2020) 10-2112-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.034

Research progress on qualitative analysis of chemical composition of traditional Chinese medicine by liquid chromatography-mass spectrometry

LI Dan^{1,2}, LI Aiping^{1,2}, LI Ke^{1,2}, LIU Yuetao^{1,2}, QIN Xuemei^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. Shanxi University Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China

Abstract: The chemical constituents of traditional Chinese medicines (TCM) are complex and have many structures. It is urgent to find a rapid identification and characterization method of TCM. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) with the characteristics of strong separation ability, high detection sensitivity and specificity plays an important role in the research of TCM. In order to find a rapid method to determine the chemical composition of TCM and speed up the modernization of TCM, this paper summarized the application of LC-MS in recent years from three kinds of mass spectrometry techniques: quadrupole time-of-flight mass spectrometry, Orbitrap mass spectrometry and ion mobility mass spectrometry, as well as five research methods: diagnostic ion, molecular network, optimal collision energy, collision cross section and quantitative structure retention relationship model. The development of qualitative analysis of chemical components of traditional Chinese medicine were reviewed, and provide new ideas and methods for quality control and modern analysis of traditional Chinese medicine.

Key words: liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS); chemical composition of Chinese medicine; qualitative identification; structural identification; analytical skills; research method

中药化学成分研究是阐明中药药效物质、药理作用及其机制和临床疗效的先决条件, 是中药现代化的重要组成部分^[1]。但中药化学成分复杂, 结构

类型繁多, 传统的鉴定方法需要消耗大量的药材、繁琐的分离耗时耗力、得到的微量成分的结构解析也十分困难^[2]。因此, 寻找快速、便捷的中药成分定

收稿日期: 2020-05-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31770362; 81703697)

第一作者: 李 丹(1997—), 女, 在读硕士, 研究方向为中医药代谢组学研究。Tel: 18536380080 E-mail: 1780899797@qq.com

*通信作者: 刘月涛, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为中医药代谢组学研究。Tel: (0351) 7018379 E-mail: yuetao.liu@sxu.edu.cn

秦雪梅, 女, 博士, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与活性成分、中医药代谢组学。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

性方法,是中药分析和中药现代化方面亟待解决的问题。液质联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)起源于20世纪70年代^[3],是目前使用最广泛的分析手段之一,液质联用技术将色谱的高分离性能和质谱的高鉴别能力相结合,实现了两者的优势互补。对于中药分析领域,液质联用技术以高效快速、灵敏度高、样品处理简单、用量少的优势^[4];其在化学成分分析、质量控制、结构鉴定、异构体区分、药动学等多方面展现出极大的发展潜力,得到了广泛的应用,实现了中药分析的自动化和现代化,有效的降低了分析工作的难度,提高了工作效率。为了寻找快速定性中药化学成分的方法,推进中药现代化的步伐,本文从分析技术、研究方法两个方面对近年来液质联用技术在中药化学成分定性分析方面的发展进行综述,为中药质量评价、结构鉴定、定量分析以及中药代谢组学分析和中药现代化提供新的思路和方法,为突破中药研究关键科学及瓶颈问题带来新的希望。

1 分析技术的研究进展

近年来,中药分析方面出现了多种类型的质谱检测技术,如傅里叶变换离子回旋共振质谱(FT-ICR-MS)、二极管阵列检测质谱法(DAD-MS)、高分辨质谱法(HRMS)、离子阱质谱(IT-MS)、四级杆飞行时间串联质谱(Q-TOF-MS)、静电场轨道阱质谱(Orbitrap)和离子淌度质谱(IMMS)等,其中Q-TOF-MS、Orbitrap、IMMS在中药化学成分定性方面具有独特优势,为中药成分的定性、定量研究提供了极大帮助。

1.1 Q-TOF-MS在中药定性方面的应用

Q-TOF-MS是1种可以同时定性定量的质谱,以其高灵敏度、高选择性、高精密度、高信息采集速度、能够产生多级质谱^[5],获得化合物的元素组成和结构信息等优点,在中药化学成分定性方面有很大的优势。

张博等^[6]使用RRLC-Q-TOF-MS对黑龙江、吉林、辽宁3个产地不同生长年限人參的化学成分进行分析,使用一级和二级质谱信息结合标准品比对进行化合物鉴定,从人參整体化学成分出发分析不同年限不同产地人參之间化学成分的差异,结果表明不同产地、生长年限的人參中所含的化学成分存在差异,为人參生长年限和产地的判断提供了信息。刘海松等^[7]采用UHPLC-Q-TOF-MS对霉茶进行分析,先利用AUTO-MS模式采集数据,对霉茶总黄酮提取物进行非靶向定性分析,后采用MS/MS模

式对可能的低丰度黄酮类成分及常见的取代基进行靶向定性分析,鉴定出27种黄酮类化学成分,为霉茶总黄酮提取物的药效物质基础研究提供依据。

Q-TOF的出现有效地解决了药物现代化分析中组分复杂、定量困难等问题,但Q-TOF只能形成二级碎片,对于未知结构化合物的解析尚有不足,且离子源更换麻烦,配套的液相系统问题较多。因此,Q-TOF技术未来发展应注重改善其质量稳定性,更好发挥其定性分析的优势。

1.2 Orbitrap在中药定性方面的应用

Orbitrap是1种新型的高分辨质谱技术^[8],优势为分离效率高,扫描速度快,可以在很宽的质量范围内生成全扫描数据,精确地采集母离子质核比和碎片离子质量数^[9],有利于中药化学成分的鉴定。

张权等^[10]利用UHPLC-LTQ-Orbitrap MS对无患子果皮中齐墩果酸型、常春藤型、达玛烷型、甘遂烷型皂苷以及倍半萜苷类进行快速筛查和鉴定,通过母离子列表、高能碰撞技术、In silico策略成功鉴别出67种苷类化合物,包括18个母核结构相近化合物的精细区分以及推测出的11个新成分,为无患子的质量控制和药效学研究提供参考数据。Guo等^[11]利用UHPLC-Orbitrap HRMS技术对32种镇咳药物进行分析,建立了筛选镇咳药复方中掺杂物的方法和数据库,对声称是“纯天然”镇咳药的87批中药进行筛查,发现12批样品呈阳性。结果表明建立的筛选方法数据库可以筛查中药中的非法掺假镇咳药。

Orbitrap技术可提供更大的扫描间动态范围,但不能改善扫描内动态范围。且测量痕量分析物与高丰度基质化合物共洗脱时,灵敏度将大大降低。Orbitrap未来应集中在弥合扫描内和扫描间动态范围与数据采集速度之间的差距,还需要强大的辅助分析软件和丰富的化合物质谱数据库支持。

1.3 IMMS在中药定性方面的应用

IMMS是离子迁移谱与质谱联用的1种新型二维质谱分析技术。不同离子的形状和大小不同,离子按淌度预分离后,再通过每一组分质荷比求得质量数,便可获得离子淌度质谱二维图谱或三维图谱^[12]。IMMS可提供离子结构信息和精确的质量信息,增强定性分析的能力,在区分异构体或复合物方面具有独特优势^[13]。

张桂清等^[14]利用高分辨离子淌度液质联用技术,对紫苏茎叶的提取物进行分析,通过质谱仪的高能量质谱碎片信息,参照数据库和文献资料鉴定

出6,8-二葡萄糖苷、木犀草素-7-氧-二葡萄糖醛酸苷等6种黄酮及其苷类成分,咖啡酸、咖啡酸四聚体等4种有机酸类成分,实现了紫苏茎叶提取物中化学成分的快速分离与结构鉴定。Colson等^[15]使用液相色谱和离子淌度质谱联用技术分析七叶树种子中所含的皂苷,通过整体方法结合MALDI-TOF、LC-MS和碰撞诱导解离实验分析其中的皂苷提取物,区分出具有细微差异的异构体皂苷,如七叶皂苷和异七叶皂苷。结果表明液相色谱和离子迁移质谱联用可用于区分区域异构和立体异构的皂苷。

近年来IMMS在异构体分析方面彰显出极大的优势,但IMMS的分析速度受到迁移率与质谱仪之间界面效率的限制,且缺乏离子迁移的主要标准。因此,使用IMMS分析化合物时也需要考虑上述问题,未来IMMS的发展应对上述不足进行研究。

1.4 分析方法小结

目前Q-TOF已用于分析甘草^[16]、黄芪^[17]、黄芩^[18]、连翘叶、枳壳、霉茶、淫羊藿^[19]、芒萁、降香、槐角中黄酮类成分,玫瑰石斛^[20]、乌头类植物、吴茱萸^[21]、叶百部^[22]、雷公藤、白屈菜中的生物碱类成分,人参^[23]、牛膝、绞股蓝、鳖血柴胡^[24]、黄花败酱、葫芦巴中的皂苷类成分。Orbitrap已分析杜仲^[25]、杜仲叶^[26]、紫苏、沙棘叶、蕲艾^[27]、酸枣仁、无患子、龙眼叶、川佛手^[28]中的黄酮类成分,丹参、诃子^[29]、艾叶、金银花、紫草、黑枸杞、玫瑰茄^[30]、鬼箭羽中的酚酸类成分,三七、龙胆、黄精、绞股蓝^[31]、刺五加叶、延龄草^[32]中的皂苷类成分。IMMS已用于分离白参和红参中皂苷异构体^[33],茯苓中羊毛脂三帖酸异构体,栀子中番红花异构体。有理由相信随着液质联用技术的发展,将会有越来越多的中药化学成分被鉴定出来。

2 研究方法的研究进展

传统上,液质联用技术对中药化学成分定性时,大多是通过将所得化合物结合文献资料、质谱裂解规律^[34]、质谱数据库^[35]、化合物的保留时间^[36]、质谱数据等进行比对,从而进行鉴定,但这些方法具有局限性,难以对化合物进行全面表征。因此,探索其他鉴定方法,如诊断离子、分子网络、最佳碰撞能量、碰撞截面、定量结构-保留关系(QSRR)模型对传统方法进行补充、完善,从而实现对化合物的全面表征。

2.1 诊断离子

诊断离子过滤方法是利用HRMS提供的离子精确质量信息、根据同类化学成分的质谱裂解特点

提出的中药化学成分快速筛查手段,特别适合结构类似物的搜索^[37]。分析中药化学成分时,首先要分析化合物裂解规律选择诊断离子,通过化合物高质量数精度的一级质谱和二级质谱信息提取可能的化合物,根据裂解规律推测结构。

李伟等^[38]利用UPLC-Q-TOF/MS技术结合诊断离子分析连钱草中的黄酮类化合物,以具有代表性的黄酮标准化合物裂解规律和特征碎片离子为诊断信息,鉴定出连钱草中35个黄酮类化合物,常见黄酮类化合物有木犀草素、山柰酚、槲皮素,其共有离子为151.003 7,木犀草素母核诊断离子为285.040 5、241.050 6、133.029 5,山柰酚为285.040 5、255.029 9、239.035 0,槲皮素为301.035 4、271.024 9、255.029 9。

诊断离子扩展策略结合诊断离子强度分析方法有利于筛选和鉴定具有相同碳骨架的成分,特别是对中药复杂提取物中异构体的分析。Zhang等^[39]利用HPLC-ESI-MSⁿ分析金银花中的绿原酸异构体,通过碎片离子诊断和扩展策略,结合诊断碎片离子强度分析,鉴定出金银花中41个绿原酸异构体,包括咖啡酰奎尼酸、二咖啡酰奎尼酸糖苷、*p*-香豆酰奎尼酸、阿魏酰奎尼酸等。郭茜茜等^[40]利用特征碎片离子的质谱导向策略分析白鲜皮中喹啉类生物碱,通过生物碱对照品寻找特征离子峰,建立母离子扫描的质谱分析方法,鉴定出常规方法难以分离的喹啉类生物碱8-methoxyflindersine和N-metilatanina。

利用诊断离子分析中药化学成分,具有高选择性和高灵敏度的特点。相较于常规的分析方法,无需多次进样,简便快速,能够同时识别发现已知及未知的化合物为中药成分分析提供了新的思路 and 手段。

2.2 分子网络

分子网络(MN)是1种可视化计算策略^[41],可以直观地看到1针完整LC-MS/MS中检测到的所有分子离子以及他们之间的化学关系^[42],化合物进入LC-MS/MS形成二级质谱碎片,相似的结构在相同条件下会产生相似的MS/MS离子碎片,MN通过计算机计算质谱数据的相似度,根据相似度的大小将质谱图整合成一张可视化的网络图谱。

近年来MN发展迅速,在天然产物方面有大量的研究,但在中药定性方面却少有报道^[43],大多用来研究中药作用机制。徐甜等^[43]研究四逆散的活性成分和抗抑郁症的治疗靶点,通过构建活性成分

-靶点相互作用网络和抗抑郁有效成分-交集靶点-信号通路相互作用网络,筛选出107个有效成分和28个重要的抗抑郁症靶点,从MN的角度初步揭示了四逆散治疗抑郁症的潜在作用机制。郭晴晴等^[44]结合多个数据库检索和生物信息学分析平台研究白术黄芪汤的免疫调节作用,检索到白术黄芪汤化学成分的靶蛋白61个,构建成6个MN,得到多条与细胞免疫相关的生物通路,为研究四逆散抗抑郁症的潜在生物学奠定了基础。谭勇等^[45]应用PubChem数据库与MN平台结合,构建靶蛋白和基因的分子网络及生物学通路,通过网络比较可视化的呈现降压四物汤治疗高血压的作用靶点和分子网络机制。结果表明,降压四物汤主要针对NF- κ B、VEGF、ERK 1/2、GPR signaling、VEGF signaling对高血压发挥疗效,采用MN成功预测出中药复方治疗病证的分子机制。

在中药分析中,将LC-MS与MN结合,利用液相对中药化学成分进行分离,通过质谱得到化合物的碎片信息,构建MN或利用已有的MN对已知化合物定性鉴别,对未知化合物进行推断和鉴别。尽管MN在中药分析方面具有很大的优势,但MN也有其自身的不足和局限性。目前,MN仍然不能区分立体异构和位置异构,GNPS数据库对中药化学成分的收录相对较少。未来MN的应建立中药全成分质谱数据库,将MN与多种计算机算法整合运用,有利于更多的已知化合物及其类似物甚至新物质鉴定。

2.3 最佳碰撞能

化合物在质谱中的裂解过程受固有的物理化学性质影响,通过液质联用技术可以反映化合物的结构特征。目前,结构注释大多是利用HR-MS/MS输出的前体离子和碎片离子的质荷比^[46],通过质量裂解规则推测元素组成和子结构,但子结构之间的关系仍旧是技术难点。

产物离子和前体离子的生成是由某些键裂变引发的,碎片离子的强度通常先随碰撞能量增大然后减小^[47],最大强度的碰撞能量值被称为最佳碰撞能量(OCE)。OCE对化学结构敏感,在各种化合物、区域异构体、非对映异构体之间可能存在很大差异,例如区域异构体 praeruptorin A 和 pteryxin 之间存在不同的OCE,praeruptorin A 的OCE为35 eV,而 pteryxin 的OCE为38 eV^[48]。

Song等^[48]对抗痴呆剂松果菊苷的代谢产物进行分析,将保留时间(t_R)与OCE作为结构线索,通过分析 m/z 值得到经验公式和子结构,鉴定出紫苏苷、

异紫苏糖苷、乙酰-紫苏糖苷等19种代谢物,并进行结构验证,结果表明 t_R 和解离行为的整合可提高只依赖HR-MS/MS进行结构注释的可信度。Cao等^[47]研究绿原酸衍生物(CADS)结构的化学图谱,通过LC-IT-TOF-MS分别在两种忍冬属植物中发现24个CAD,并进行了鉴定,通过应用OCE对结构注释进行改进,发现OCE是化合物的固有物理化学参数。

OCE具有区分同分异构的潜力,可作为合格的结构证据,将LC-MS/MS的潜力推向复杂基质的化学分析。当从前体离子到产物离子的反应中涉及两个以上的键时,要在OCE和键性质之间建立直接的关系是很大的技术障碍,且OCE难以区分异构点分布在解离键很远的化合物。为了更好的利用OCE区分化合物,应针对上述不足进行研究。

2.4 碰撞截面

中药化学成分复杂,经体内代谢后会产生许多异构体,通过对异构体表征,将有利于对原化合物的定性。目前,分析代谢物中异构体常通过碰撞诱导解离、电子转移解离等得到化合物的结构信息。但许多代谢物异构体的分子量较小,在相似的能量阈值下具有相同的碎片光谱,难以达到鉴别的目的。离子的碰撞截面(CCS)作为离子的特征结构属性之一,可用于化合物的结构判定^[49]。由于分子的化学结构会影响分子的CCS值,因此,利用CCS进行结构鉴定,可以提高鉴定的可信度^[50]。

在非靶向实验中,CCS可提供独立于系统设置的分子描述符^[51],利用IMMS分析时,收集CCS可达到区分复杂混合物中异构体的目的。目前,CCS多用于蛋白质组学、代谢组学、类固醇^[52]、药物和类似药物^[53]等。Hernández-Mesa等^[52]报告了第1个支持类固醇分析的CSS数据库,并基于类固醇之间CCS的差异,分离到几个异构体类固醇对,如5 β -雄烷-3,17-二酮和5 α -雄烷-3,17-二酮。研究表明将CCS添加到数据库可提高分析的选择性。Hines等^[53]对Spectrum Collection中1425种药物或类药物分子的CCS值进行分析,发现相同质量数的药物,其CCS值范围十分广泛,表明药物的结构存在很大差异。利用FIA-IM-MS分析克林霉素,发现药物和类药物化合物的CCS值可提供从复杂混合物中识别药物分析物的方法。

CCS在化合物结构鉴定方面具有独特的优势,因此在中药化学定性方面CCS也可作为定性及结构鉴定的手段之一,将CCS用于分析中的识别参数之前,应该建立包含不同漂移气体和不同IMS技术

支持的CCS数据库,此外还应建立CCS测量的不确定性阈值。

2.5 定量结构-保留关系模型

在分析化合物前预测分析物的保留行为,解释化合物的分子特性与色谱参数的关系,对分析化合物来说具有极大的优势^[54]。QSRR能够通过预测分析物在液相色谱上的保留时间和性质获得化合物结构信息^[47],适用于鉴定仅凭精确质量无法鉴定或者无法获得可靠标准品的化合物,且QSRR可以仅通过结构描述符预测尚未合成的新型化合物的保留数据。

目前,QSRR用于区分中药异构体,Zhang等^[55]将HRMS与QSRR结合,提出一种潜在的新型邻苯二甲酸酯化合物的结构表征新策略,该策略根据结构特征和MS/MS片段化模式合理预测邻苯二甲酸酯化合物的结构,使用邻苯二甲酸酯标准品建立了筛选6个物理化学变量的多元线性回归QSRR模型,从川芎中鉴定出52种邻苯二甲酸酯化合物,26种潜在的新化合物,并对新化合物进行了结构表征。研究表明建立的策略可以提高复杂材料中同系物的识别效率和可靠性。

Wu等^[56]以中药为例,建立了从复杂基质中快速鉴定非目标化合物的通用策略,开发了以诊断离子为导向的桥接网络策略来对相似化合物进行快速分类和结构表征,并建立QSRR模型以验证鉴定并区分异构体。该策略成功地从脉络宁注射液和金银花注射液中成功鉴定出45种有机酸,从脉络宁注射液样品中鉴定出46种人参皂苷。研究显示QSRR方法可成功区分大多数异构体,适用于鉴定复杂混合物中的非目标化合物。

当HRMS与QSRR结合时,可以提高预测的置信度并增加对未知化合物的正确识别。Goryński等^[57]开发了1种QSRR模型,该模型可以预测LC-HRMS平台上单一方案中代谢物和药物的保留时间,在代谢组学数据的解释期间消除假阳性识别,并证明该模型适用于鉴定仅凭精确质量或者无法获得可靠标准品的化合物,提高鉴定小分子的预测可信度。

QSRR模型为中药异构体的区分和未知化合物的预测提供了极大的帮助,但QSRR必须使用许多可靠的化合物来构成所谓的训练集,并且实验室间的差异通常会削弱QSRR模型的应用,QSRR应根据上述不足进行改进。

2.6 研究方法小结

目前,诊断离子已用于分析大黄、桑叶、甘草^[58]、连钱草、麦冬、枳壳花中黄酮类成分,桑叶、钩吻^[59]、大黄、卫矛、虎杖、枳壳花中酚酸类成分,麦冬、大蓟、黄芩^[60]、紫花地丁、短萼仪花、半枝莲中苷类成分,乌头属植物、钩藤、钩吻^[59]中生物碱类成分。MN已用于分析白头翁汤、桃核承气汤、理中汤^[61]、葛根芩连汤、二至丸、冠心丹参滴丸、左金丸等中药方剂与中药制剂的活性成分。OCE已用于识别区分白头翁、忍冬中的异构体。CCS已用于分析蛋白质组学、脂质组学、代谢组学、药物和类似药物分子的结构鉴定。QSRR已分析川芎、麻黄、脉络宁注射液、金银花注射液等中药及制剂中异构体。虽然目前OCE、CCS、QSRR模型用于中药化学定性方面的研究相对较少,但其发展前景广阔,可为中药研究提供新思路和新方法。

3 结语

液质联用技术的出现,极大地提高了中药化学成分定性的速度、准确度和可信度。诊断离子、分子网络、最佳碰撞能量、碰撞截面、定量结构-保留关系模型的出现,使液质联用技术在中药定性方面的优势更加突出。这些新发展的技术和方法,提高了分析工作的效率,扩大了化合物的分析范围,在中药定性分析方面展现出了不可估量的潜力,为中药现代化发展做出了极大的贡献。虽然上述方法在中药分析方面具有独特的优势,但中药成分十分复杂,常含有几百种到上千种组分,目前的定性方法和手段尚不能达到中药有效成分的完全解析,且中药中含有较多的异构体,对于异构体的鉴别也是一项极具挑战性的工作。中药中还含有微量成分,在现有分析级别下,很多成分仍难以得到很好的鉴别。因此,未来还需研究者们不断提高分析仪器的分析能力,弥补各类分析方法的不足之处,探索更好的鉴定方法与技术。相信随着研究的深入,仪器的分析能力、分析方法、分析过程、分析结果等各方面的不足将被逐步解决。液质联用技术将成为中药化学成分定性过程不可或缺的技术,越来越广泛地应用于中药分析,为中药研究和中药现代化提供了新的思路和方法,为建立更加科学、可行、有效的质量评价体系,提升完善中药质量标准,突破中药分析及质量标准研究关键问题指明新的方向,为保证临床用药安全提供重要支撑。

参考文献

- [1] 屠鹏飞, 史社坡, 姜 勇. 中药物质基础研究思路与方法 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 209-215.
- [2] 张玉峰. 基于液质联用技术的中药化学成分鉴定方法学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2008.
- [3] 张文君, 李敏敏, 张 凤. 液质联用技术及其应用 [J]. 山东化工, 2014(11): 121-122.
- [4] 张加余, 乔延江, 张 倩, 等. 液质联用技术在天然产物结构鉴定中的应用进展 [J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 349-354.
- [5] 张 杨, 冯宝民, 卢 轩. UPLC/Q-TOF-MS联用技术在药物分析中的应用进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2017, 29(11): 1992-1996.
- [6] 张 博, 孙秀丽, 郭云龙, 等. 液质联用技术分析不同产地不同年限人参的化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(8): 206-212.
- [7] 刘海松, 李汝月, 胡俊杰, 等. 霉茶总黄酮提取物中黄酮类成分的UHPLC-Q-TOF-MS分析 [J]. 中药材, 2019, 42(10): 2311-2317.
- [8] 贺美莲, 郭常川, 石 峰, 等. Orbitrap高分辨质谱技术在药物分析领域中的应用进展 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(1): 105-110.
- [9] 周立分, 赵栋云, 刘 霞, 等. LTQ-Orbitrap MS在中药研发中的应用 [J]. 江西中医药, 2017, 48(12): 75-78.
- [10] 张 权, 齐梦蝶, 康 莹, 等. UHPLC-LTQ Orbitrap MS快速鉴别无患子果皮中部分苷及苷元成分 [J]. 质谱学报, 2018, 39(2): 224-239.
- [11] Guo C C, Gong L P, Wang W J, et al. Rapid screening and identification of targeted or non-targeted antitussive adulterants in herbal medicines by Q-Orbitrap HRMS and screening database [J]. Int J Mass Spectrom, 2020, 447: 116250.
- [12] 王海龙, 魏开华. 离子淌度质谱及其理论研究进展 [J]. 军事医学科学院院刊, 2004, 28(6): 585-589.
- [13] 王玉娜, 孟宪双, 刘丽娟, 等. 离子淌度质谱技术及其应用研究进展 [J]. 分析测试学报, 2018, 37(10): 1130-1138.
- [14] 张桂清, 杨宇森, 许艺敏, 等. 采用高分辨离子淌度液质联用技术鉴定紫苏的化学成分 [J]. 福建农林大学学报: 自然科学版, 2019, 48(1): 123-130.
- [15] Colson E, Decroo C, Cooper-Shepherd D, et al. Discrimination of regioisomeric and stereoisomeric saponins from *Aesculus hippocastanum* seeds by ion mobility mass spectrometry [J]. J Am Soc Mass Spectrom, 2019, 30(11): 2228-2237.
- [16] 崔园园, 周永峰, 马艳芹, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS法分析生、炙甘草中化学成分的差异性 [J]. 中国药房, 2020, 31(9): 1049-1053.
- [17] 祁晓霞, 董 宇, 单晨啸, 等. 基于UFLC-Q-TOF/MS分析黄芪-丹参药对化学成分研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(1): 93-96, 103.
- [18] 柴冲冲, 曹 妍, 毛 民, 等. 基于HPLC特征图谱、UPLC-Q-TOF/MS定性及多成分定量的黄芩酒炙前后化学成分变化研究 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2436-2447.
- [19] 马文娟, 姚广哲, 贾 琪, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS法定性分析淫羊藿中的化学成分 [J]. 中药材, 2019, 42(7): 1554-1559.
- [20] 李振坚, 周文雅, 韩 彬, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术的玫瑰石斛生物碱研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(3): 482-488, 426.
- [21] 黄小龙, 沈冰冰, 梁雪娟, 等. HPLC-Q-TOF-MS/MS快速鉴别吴茱萸中的生物碱类组分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(19): 102-108.
- [22] 吴思宇, 杨丹丹, 傅 静, 等. 基于UV法和UPLC-Q-TOF/MS技术分析对叶百部加工前后生物碱的变化研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(2): 9-12.
- [23] 张 琰, 李方彤, 韩铭鑫, 等. 通过RRLC-Q-TOF MS和UPLC-QQQ MS分析原人参三醇型皂苷在人肠道菌群中的代谢产物 [J]. 质谱学报, 2020, 41(1): 66-75.
- [24] 陈文彬, 史 毅, 马亚男, 等. 基于UPLC/Q-TOF-MS/MS分析鳖血柴胡皂苷类化学成分 [J]. 现代食品科技, 2019, 35(7): 247-253.
- [25] 周 坤, 简 平, 梁文仪, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS分析藏药诃子与毛诃子化学成分 [J]. 质谱学报, 2020, 41(3): 254-267.
- [26] 王喻淇, 梅晓丹, 李 洁, 等. 基于UHPLC-LTQ-Orbitrap的发酵玫瑰茄化学成分筛查和研究 [J]. 质谱学报, 2019, 40(1): 50-59.
- [27] 何芋岐, 鲁艳柳, 邱 敏, 等. 基于静电场轨道阱质谱技术对绞股蓝总皂苷提取物化学成分的分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 77-81.
- [28] 欧阳俊摇, 邹海艳, 李慢中, 等. 延龄草根茎HPLC定量与UPLC-LTQ-Orbitrap-MS定性研究 [J]. 中药材, 2017, 40(2): 373-378.
- [29] 马永青, 王 璐, 刘 颖, 等. 基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS技术快速解析杜仲颗粒化学成分 [J]. 分析测试学报, 2019, 38(7): 817-822.
- [30] 康 莹, 毛怡宁, 王方方, 等. UPLC-LTQ Orbitrap MS对沙棘叶化学成分的分析 [J]. 中国现代中药, 2018, 20(11): 1340-1346, 1366.
- [31] 王小俊, 邓玉环, 张丽萍, 等. UPLC-DAD-MS定性和定量分析蕲艾中的酚酸和黄酮类成分 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 983-989.
- [32] 胡瀚文, 赵永艳, 杨天龙, 等. 基于UPLC-Q-Orbitrap HRMS的川佛手化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 148-155.

- [33] Zhang H, Jiang J M, Zheng D, et al. A multidimensional analytical approach based on time-decoupled online comprehensive two-dimensional liquid chromatography coupled with ion mobility quadrupole time-of-flight mass spectrometry for the analysis of ginsenosides from white and red ginsengs [J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 163: 24-33.
- [34] 郝艺铭, 霍金海, 王 涛, 等. UPLC-Q-TOF/MS技术分析黄连中非生物碱类成分 [J]. 中药材, 2020, 43(2): 354-358.
- [35] 李剑豪, 杨天歌, 张 娜, 等. UPLC-Q-TOF-MS~E 技术结合 UNIFI 筛查平台快速分析刺梨籽中化学成分 [J]. 质谱学报, 2020, 41(1): 76-86.
- [36] 洪智慧, 杜伟锋, 杨 莹, 等. 基于 UPLC-Triple-TOF/MS 分析续断“发汗”前后化学成分 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1233-1241.
- [37] 王 晴, 卢志威, 刘月红, 等. UPLC-Q-TOF/MS~E 结合诊断离子过滤方法快速分析大黄中酚类成分 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1922-1931.
- [38] 李 伟, 冯育林, 黎田儿, 等. UPLC-Q-TOF/MS 技术结合诊断离子方法快速分析连钱草中黄酮类化合物 [J]. 质谱学报, 2016, 37(6): 504-516.
- [39] Zhang J Y, Zhang Q, Li N, et al. Diagnostic fragment-ion-based and extension strategy coupled to DFIs intensity analysis for identification of chlorogenic acids isomers in *Flos Lonicerae Japonicae* by HPLC-ESI-MSⁿ [J]. Talanta, 2013, 104: 1-9.
- [40] 郭茜茜, 毕启瑞, 汪 哲, 等. 基于特征碎片离子的质谱导向策略用于中药白鲜皮中喹啉类生物碱成分的追踪分离 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(19): 3887-3892.
- [41] Quinn R, Nothias L, Vining O, et al. Molecular networking as a drug discovery, drug metabolism, and precision medicine strategy [J]. Trend Pharmacol Sci, 2017, 38(2): 143-154.
- [42] 程桃芳, 金慧子, 刘昌孝, 等. LC-MS/MS 分子网络及其对中药研究的启发 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 265-273.
- [43] 徐 甜, 樊姝宁, 邓 楠, 等. 基于分子网络研究四逆散抗抑郁症作用的潜在生物学机制 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(9): 1723-1729.
- [44] 郭晴晴, 李 立, 何小鹏, 等. 白术黄芪汤分子网络及细胞免疫作用的生物信息学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14): 206-210.
- [45] 谭 勇, 韩学杰, 刘大胜, 等. 基于分子网络分析方法探索沈氏降压四物汤治疗高血压的分子机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(15): 199-205.
- [46] Song Q Q, Li J, Huo H X, et al. Retention time and optimal collision energy advance structural annotation relied on LC-MS/MS: an application in metabolite identification of an antidementia agent namely echinacoside [J]. Anal Chem, 2019, 91(23): 15040-15048.
- [47] Cao Y, Chai C C, Chang A Q, et al. Optimal collision energy is an eligible molecular descriptor to boost structural annotation: An application for chlorogenic acid derivatives-focused chemical profiling [J]. J Chromatogr A, 2020, 1609: 460515.
- [48] Song Y L, Song Q Q, Liu Y, et al. Integrated work-flow for quantitative metabolome profiling of plants, *Peucedani Radix* as a case [J]. Anal Chim Acta, 2017, 953: 40-47.
- [49] 范若静, 陈秀萍, 张 芳, 等. 液相色谱-离子淌度-四极杆/飞行时间串联质谱法快速检测烟叶中蔗糖酯 [J]. 质谱学报, 2016, 37(4): 301-309.
- [50] Zhou Z, Tu J, Xiong X, et al. Lipid CCS: prediction of collision cross-section values for lipids with high precision to support ion mobility-mass spectrometry-based lipidomics [J]. Anal Chem, 2017, 89(17): 9559-9566.
- [51] Nichols C M, Dodds J N, Rose B S, et al. Untargeted molecular discovery in primary metabolism: collision cross section as a molecular descriptor in ion mobility-mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2018, 90(24): 14484-14492.
- [52] Hernández-Mesa M, Le B B, Monteau F, et al. Collision Cross Section (CCS) database: an additional measure to characterize steroids [J]. Anal Chem, 2018, 90(7): 4616-4625.
- [53] Hines K M, Ross D H, Davidson K L, et al. Large-scale structural characterization of drug and drug-like compounds by high-throughput ion mobility-mass spectrometry [J]. Anal Chem, 2017, 89(17): 9023-9030.
- [54] Taraji M, Haddad P R, Amos R I J, et al. Chemometric-assisted method development in hydrophilic interaction liquid chromatography: a review [J]. Anal Chem, 2018, 1000: 20-40.
- [55] Zhang Q Q, Huo M Q, Zhang Y L, et al. A strategy to improve the identification reliability of the chemical constituents by high-resolution mass spectrometry-based isomer structure prediction combined with a quantitative structure retention relationship analysis: phthalide compounds in *Chuanxiong* as a test case [J]. J Chromatogr A, 2018, 1552: 17-28.
- [56] Wu L, Gong P, Wu Y Z, et al. An integral strategy toward the rapid identification of analogous nontarget compounds from complex mixtures [J]. J Chromatogr A, 2013, 1303: 39-47.
- [57] Goryński K, Bojko B, Nowaczyk A, et al. Quantitative structure - retention relationships models for prediction of high performance liquid chromatography retention time of

- small molecules: Endogenous metabolites and banned compounds [J]. *Anal Chim Acta*, 2013, 797: 13-19.
- [58] 方诗琦. 甘草药渣中黄酮类活性成分研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [59] 刘艳纯. 钩吻多组分的质谱裂解规律和定量方法学研究 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2018.
- [60] 谢 彤, 徐建亚, 沈存思, 等. 基于 UPLC/LTQ-Orbitrap-MS 的黄芩中黄酮碳苷的结构表征及同分异构体的区分 [J]. *中草药*, 2015, 46(22): 3318-3325.
- [61] 陈小娟, 曾梅艳, 宋厚盼, 等. 理中汤治疗胃溃疡的分子网络调控机制研究 [J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2020, 22(2): 516-527.