

## • 专论与综述 •

## 高效毛细管电泳技术用于生物碱的分析

张蕊, 郭宝林\*

(中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100038)

**摘要:** 综述了高效毛细管电泳用于生物碱类化合物的应用情况。介绍了毛细管区带电泳(CZE)和胶束电动毛细管色谱(MECC或MEKC)2种模式应用于生物碱类化合物时各自特点和应用范围,分析了影响生物碱类成分分离的主要因素,阐述了如何根据待分离化合物的特性建立并优化方法,还介绍了实验中存在的一些技术问题。

**关键词:** 高效毛细管电泳;生物碱;毛细管区带电泳;胶束电动毛细管色谱

**中图分类号:** R286.02 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2005)12-1889-04

## Analysis of alkaloids by high performance capillary electrophoresis

ZHANG Rui, GUO Bao-lin

(Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China)

**Key words:** high performance capillary electrophoresis (HPCE); alkaloids; capillary zone electrophoresis (CZE); micellar electrokinetic capillary chromatography (MECC)

毛细管电泳又称高效毛细管电泳(HPCE),是一类以毛细管为分离通道的电泳技术,主要依据样品各组分之间淌度(单位电场下的电泳速度)的差异而实现分离。此项技术突出的特点是应用范围广,不仅应用于生物大分子(肽、蛋白质、低聚核苷酸和DNA片断等)的分析,而且也可应用于无机离子和一般有机化合物的分离,如生物碱类、黄酮类、蒽醌类、有机酸类、香豆素类及皂苷类等;此外,还可有效地分析手性化合物。

生物碱是一类具有多种生理活性的重要天然产物,目前已发现超过10 000种不同结构的该类化合物。其分析方法目前主要是高效液相色谱法,但是组成复杂的样品如植物提取物,容易造成色谱柱的污染,常需要进行复杂的前处理,有时难以在较短时间内使各种组分达到有效分离;另外生物碱中的-N-基可与填料上的残余-Si-OH基结合而造成峰拖尾,使分离度变差。而HPCE分离效率高,是以毛细管为通道进行分离,容易清洗,不存在污染问题,同时对样品预处理要求低,而且HPCE进样体积小,一般为纳升级,使用样本量少;另外,化学试剂用量少、价廉,也降低了分析成本,因此适用于广泛的样本。HPCE方法本身需要分析带有一定电荷的物质,而生物碱在结构上以含有氮原子为特点,氮原子上的孤电子对能接受质子而显碱性,常携带正电荷,所以十分适用于HPCE的分析。迄今报道的天然产物的HPCE的分析研究中,也以生物碱类化合物为多。

HPCE具有十分多样的分离模式,生物碱类成分同其他天然的次生代谢产物一样一般采用毛细管区带电泳(capil-

lary zone electrophoresis, CZE)和胶束电动毛细管色谱(micellar electrokinetic capillary chromatography, MECC)两种分离模式。

## 1 CZE和MECC分离原理简介

1.1 毛细管区带电泳: HPCE中最简单的、应用最广泛的一种方式,毛细管内只充入缓冲溶液,分离过程中电渗流由毛细管内壁表面电荷所引起的管内液体的整体流动起着主导作用。由于常用的石英毛细管产生的电渗流方向是从正极指向负极,一组化合物中,迁移方向与电渗流同向的阳离子迁移最快,中性物质居中,而阴离子则因为其迁移方向与电渗流反向而速度最慢。被分析物中各化合物带电荷数差别越大,相对分子质量的差别越大,分离度越大,但所有的中性物质彼此不能分离。

1.2 胶束电动毛细管色谱(MECC或MEKC): 结合了电泳技术与色谱技术,也是HPCE中应用最广的方式之一。MECC是唯一的既能分离中性组分又能分离带电组分的电泳技术。其原理是在缓冲溶液中加入表面活性剂,如果表面活性剂的浓度足够大,则表面活性剂单体就结合在一起,即长链疏水基通过分子间的引力互相缔合在一起,亲水基朝向外,形成了一个球体,称为胶束。“足够大浓度”就是胶束的临界浓度。所有的阴离子和阳离子表面活性剂形成胶束后带电荷,前者带负电荷,后者带正电荷。如常用的十二烷基硫酸钠为阴离子表面活性剂,在电场作用下,其胶束的迁移方向与电渗流的方向相反。但在中性和碱性条件下,电渗流的移动比胶束的迁移快,

收稿日期: 2005-05-20

作者简介: 张蕊(1978—),女,北京人,中国协和医科大学药用植物研究所研究生。Tel: 62899732 E-mail: rinahao@126.com

\*通讯作者 郭宝林 Tel: (010)62899732 E-mail: guobaolin010@yahoo.com.cn

这就迫使胶束最终以低于电渗流的速度较慢地向阴极移动。在缓冲液中添加的表面活性剂具有吸附、增溶、形成胶束等功能,因此增加了该模式分离化合物的范围。

在 MECC 系统中,存在着类似于色谱的两相,一是流动的水相,另一是起到相对固定作用的胶束相,溶质在这两相之间分配,因为各组分在胶束中拥有不同的保留能力会产生不同的保留值,从而将组分分离。中性组分是依据本身疏水性的不同而达到分离的,在含阴离子表面活性剂的缓冲系统中,其疏水性越强,与胶束间作用力就越强,留在胶束相中的时间就越长,则迁移时间越长,反之越短。如果使用阳离子表面活性剂,情况与上述相反。

## 2 生物碱的 HPCE 分析

### 2.1 分离模式的选择

2.1.1 CZE 模式:用于带电荷物质的分析,这些物质在一定 pH 值的缓冲溶液中会发生质子化-去质子化作用和络合作用,从而带有不同的净电荷数,进而以不同的迁移时间而分离。在此模式下,对分离结果产生影响的最根本的两个因素是电荷数和相对分子质量,而这二者中又以电荷数更为重要。

通常情况下,质子化程度高的强碱性物质会先被检测到,随后是中等碱性的物质,最后是弱碱性的物质。被分离的生物碱成分如果具有较大的碱性差别很容易分离。季一兵<sup>[1]</sup>、陈永川<sup>[2]</sup>均用不同的缓冲条件很好地分离了麻黄中的一级胺(去甲基麻黄碱)、二级胺(麻黄碱)、三级胺(甲基麻黄碱);王桂芳等<sup>[3]</sup>分析了苦参中的苦参碱和氧化苦参碱,后者的氮原子上有氧原子从而使电子云密度改变,二者的分离度大于 1.5。

除了与氮原子直接连接的基团影响生物碱带电荷数(碱性强弱)外,其他因素还有:分子空间结构、缓冲溶液的 pH 值。

有些情况下,因为空间位阻、亲水性的差别,化合物的分子结构中不同的功能基会对氮原子的质子化程度产生影响,从而改变物质电荷数;或者分子特定的几何结构使得其易与缓冲液溶剂分子发生作用,从而改变自身电荷数。Jing 等<sup>[4]</sup>分离了槐果碱(sophocarpine)和 lehmannine,二者的差别只是双键的位置不同,槐果碱中有 $\alpha, \beta$ -共轭酮结构,而 lehmannine 的双键不形成共轭,于是二者具有不同的原子空间排列,不同的分子形状,使得它们在缓冲液中的电荷数产生差别而达到分离。

缓冲溶液的 pH 值一方面影响溶质组分的电离度,即影响电荷数的多少;另一方面影响电渗流的大小,结果导致迁移时间的变化<sup>[5]</sup>,所以是影响分离结果的关键因素。理论上说,选择的缓冲液 pH 值为化合物的  $pK_a \pm 1$ 。实际操作中发现,由于 pH 值除控制化合物的有效淌度外,还影响着电渗甚至化合物在管壁上的吸附水平,合适的 pH 值难以用公式计算,就需要通过实验的摸索来选择最佳 pH 值。值得注意的是,石英毛细管的化学稳定性高,可使用的 pH 范围在 2~12。

Bo 等<sup>[6]</sup>在分析阿托品和东莨菪碱时,为了选择最佳的缓冲液 pH 值,首先用 50 mmol/L 的磷酸盐缓冲液在不同的 pH 值(6~9)下试验,结果显示 pH 值在 6~8 内,由于电渗

流加大,阿托品和东莨菪碱的迁移时间随 pH 的增加而缩短;pH 8~9 时,二者的迁移时间又加大,原因是在高 pH 下,尽管电渗流会增加,但是氮原子会发生低质子化作用从而导致分析物的低迁移率。迁移时间过长会导致峰形变宽,在考虑了分离度、峰形和分析时间后选定了 pH 为 8,二者分别在 4.5 和 5.3 min 出峰。Ji 等<sup>[7]</sup>在分析小檗碱、巴马亭和药根碱时采用了磷酸盐缓冲液,确定最佳 pH 值时发现在  $pH > 7.5$  和  $pH < 6.5$  时均不能达到满意的分离度,而在 pH 7 时完全分离。陈亚飞等<sup>[8]</sup>在分析复方石韦片中的槐果碱和苦参碱(均为弱碱)时,曾选用过 pH 5.5 和 6.0,分离度均欠佳,后采用 pH 5.75 的缓冲液,可以达到良好的分离并同时改善了峰形。袁炜等<sup>[9]</sup>在分析槟榔中的槟榔碱(arecoline)和槟榔次碱(arecaidine)时,由于二者在结构上的差异仅为氮原子间位上的取代基不同,当 pH 在 2~4 时,槟榔次碱上的羧基的电离倾向加大,其有效电荷呈减小趋势,因此迁移时间增大,而槟榔次碱中酯基相对稳定,迁移时间略微增大但变化不大,于是两样品分离度增加;当 pH 值增到 4 时,电渗流加大,二者的迁移时间均缩短,分离度不再增加,此外发现两组分的柱效与各自迁移时间的变化趋势相类似。所以选定 pH 为 3.2。总之,缓冲液的 pH 值是分离成败的关键因素。

由于影响电泳速度的因素为各组分的荷质比,如果电荷数相同或相近,可因相对分子质量差别而分离,但待分离组分相对分子质量的绝对差值相对于相对分子质量的比值(即相对分子质量的相对差)要足够大才可达分离。到目前为止研究的生物碱类物质的相对分子质量范围是 150~700。如果带电荷数相同、结构类似、被分析的各组分的相对分子质量又均在 700 以上,那么当相对分子质量绝对差别小于 50 时,用 CZE 模式很难分离,应考虑选用 MECC 模式。

用一个具体的例子来说明各因素在 CZE 模式下对电泳淌度、分离度的影响。Stöckigt 等<sup>[10]</sup>对 15 种吲哚类生物碱进行了毛细管电泳分析,缓冲液条件是 0.1 mol/L 醋酸铵(pH 3.1)-乙腈为 1:1,出峰顺序是禾碱(gramine, 相对分子质量 174),色胺(tryptanmine, 160),蛇根碱(serpentine, 348),鸭脚木碱(alstonine, 348), $\beta$ -methylajmaline(341),柳叶水甘草碱(tabersonine, 336),长春碱(vinblastine, 810),柯楠碱(corynanthine, 354),长春新碱(vincristine, 824),raufloridine(382),阿马灵(ajmaline, 326),yohimbic acid(340),去甲氧利血平(deserpidine, 578),利血平(reserpine, 608),萝芙木碱(rescinnamine, 634)。出峰的一般规律是:低相对分子质量、中等碱性的物质先被检测,如禾碱(属于季铵型生物碱)、色胺(属于伯胺型生物碱),接着是中等相对分子质量、强碱性物质,如蛇根碱和鸭脚木碱;再后面是中等相对分子质量、中等碱性物质,如柯楠碱和 raufloridine;最后是高相对分子质量而弱碱性物质,如利血平和萝芙木碱等。

值得注意的是,长春碱和长春新碱是二聚物,拥有相似的结构,前者的吲哚环上的氮原子取代了甲基,而后者这个位置氧化成了乙醛基,推测二者的淌度不同是因为长春新碱的乙醛基上附加了水分子,从而导致了高溶解性和低荷质

比;还有柯楠碱和 yohimbic acid, 结构类似且相对分子质量相差不大, 但因为后者结构中 C(16) 上有部分解离的羧基功能团, 使得净电荷数少, 导致了在分析时间上的较大差距, 再有  $\beta$ -methylajmaline 和阿马灵, 如果假定在选的 pH 值的缓冲液中完全质子化了, 则相对分子质量高的应该比低的拥有较低的电泳淌度, 但是  $\beta$ -methylajmaline 中, 在  $\beta$ -咪啉结构中的  $\beta$ -氮原子上有取代的甲基, 出现季铵结构, 它阻止了氮原子与醋酸盐缓冲液中溶剂分子的相互作用, 于是溶解度降低, 荷质比增加; 蛇根碱和鸭脚木碱, 二者是差向异构, 反式构型的蛇根碱使得分子呈扩展的形式因此降低了摩擦力, 相对于顺式的鸭脚木碱具有较高的电泳淌度。

从这个例子中可以看出, 碱性大小在分离中的重要作用, 同时也看到了分子结构对称性的影响(如二聚体)、不同的功能基团、分子的几何结构等都可能影响碱性, 另外分析物与溶剂分子的相互作用也会导致化合物电泳淌度的变化。

2.1.2 MECC 模式: 常用的表面活性剂如溴化十六烷基三甲基铵(阳离子型)、十二烷基硫酸钠(SDS)、胆酸钠或去氧胆酸钠(阴离子型)中, 用于生物碱分析时多选择 SDS。SDS 常用的浓度范围为 0.02~0.15 mol/L, 其中以 0.05 mol/L 最常用(临界胶束浓度 0.082 mmol/L)<sup>[6]</sup>。

缓冲溶液的 pH 值同时影响电渗流、溶质的有效电荷以及溶质与胶束的相互作用, 常用的 pH 范围为 6~9, 过低则胶束向正极迁移的速度可能超过电渗流, 过高可能增大电渗流导致溶质还未完全分离就被洗脱出来。

在中性或碱性条件下弱碱的溶解度低, 有些强碱类物质会与阴离子胶束(如 SDS)之间有强烈的电荷作用而延长保留时间, 对于碱性弱或几乎无碱性的化合物优先选用此模式, 如辣椒碱(capsaicin)和嘌呤类生物碱<sup>[11]</sup>。当然 MECC 也可分离强碱性的生物碱, 如防己碱、防己诺林碱<sup>[12]</sup>。

在已报道过的文献中发现有些生物碱用 CZE 和 MECC 两种模式均得到了很好的分离, 如槐果碱、苦参碱、氧化苦参碱<sup>[3,4,13]</sup>; 小檗碱、巴马亭<sup>[14]</sup>; 吗啡、可待因、罂粟碱<sup>[15,16]</sup>; 莨菪碱、东莨菪碱<sup>[17]</sup>。

2.2 水溶性问题: 在毛细管电泳分析时, 水溶性较差的生物

碱不易得到满意的分离结果(MECC 模式可部分解决水溶性差的问题, 但作用有限), 而且会导致不同程度的毛细管管壁吸附, 甚至堵塞毛细管, 可以通过添加有机溶剂来改善。

可选用的有机溶剂的种类受其对电解质溶解能力和本身是否具有紫外吸收等因素的限制, 常用的有甲醇、乙醇、乙腈、丙酮、甲酰胺、尿素, 其中以甲醇、乙腈、异丙醇使用较多。添加量的多少要根据被测物的性质而定, 通常在 5%~25%, 有时甚至完全采用有机溶剂作为缓冲溶液主体, 即非水毛细管电泳。在 MECC 模式下, 有机溶剂一般在 50%<sup>[3]</sup>以下, 否则可能引起胶束解体或造成其他不利影响。添加有机溶剂会影响电流的稳定性, 所以要使其与缓冲溶液充分混匀, 也可以通过延长空白对照样品的分析时间来平衡系统。

有机溶剂不仅可以对疏水性溶质起增溶作用, 还可降低电渗流、减小离子迁移速率, 提高分离度和选择性, 并且有改善峰形的作用, 所以添加有机溶剂是可以考虑的优化条件之一。如纪秀红等<sup>[18]</sup>在分析十大功劳属部分植物茎中生物碱时(CZE 模式)对缓冲液和甲醇的比例进行了选择: 实验表明在 2:1~3:4 分离良好, 甲醇比例再低, 峰变宽, 出现拖尾; 甲醇比例增大, 峰变锐, 同时各峰分离距离加大, 分析时间相应延长; 甲醇比例再大, 由于磷酸盐的溶解度降低, 溶液变得不稳定。综合考虑的结果是缓冲液与甲醇的比例为 2:1。陈亚飞<sup>[8]</sup>等分析槐果碱和苦参碱时, 考察了不同体积分数(0、10%、20%、30%)的异丙醇对出峰时间的影响, 大于 20% 时, 出峰时间达 20 min 以上; 最后选定 5% 的添加量, 10 min 内出峰且分离度达到 1.5。总之, 加入有机溶剂产生的效果是多方面的, 应该通过实验确定添加量。

2.3 缓冲溶液的选择: 缓冲溶液一般为无机钠盐类, 如磷酸盐、硼砂、醋酸盐、碳酸盐等, 最常用的是磷酸盐、硼砂、醋酸钠缓冲溶液体系, 见表 1。磷酸盐的紫外吸收低, pH 值缓冲范围比较宽, pH=1.5~13 较为常用, 醋酸氨缓冲液因具有挥发性, 适于质谱联用技术; 硼酸缓冲液适于含羟基或多羟基化合物的分离; 使用磷酸-硼砂混合缓冲系统时, 尽量使两种缓冲液的浓度相近或相等。许多化合物使用不同的缓冲系统可达到良好的分离, 但分离时间的长短有所差异。

表 1 HPCE 主要应用的缓冲液体系

Table 1 Applied buffer system in HPCE

缓冲液类型	常用浓度范围/(mol·L <sup>-1</sup> )	选用的 pH 值范围	分离对象
醋酸盐缓冲液	0.02~0.2	3~8	麻黄中的 6 种主要生物碱 <sup>[1]</sup> , 黄连中的 6 种生物碱 <sup>[14]</sup> ; 9 种喹诺里西丁类和 1 种吡啶类生物碱 <sup>[4]</sup> ; 乌头碱、次乌头碱、中乌头碱、土的宁和番木鳖碱 <sup>[19]</sup> 、雷公藤次碱 <sup>[20]</sup>
磷酸盐缓冲液	0.02~0.08	1.5~13	黄连中的主要生物碱 <sup>[18]</sup> ; 阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱、樟柳碱 <sup>[17]</sup> ; 可待因、吗啡、罂粟碱; 浙贝乙素、西贝素、西贝苷 <sup>[21]</sup> ; 苦参碱、氧化苦参碱; 防己碱、防己诺林碱 <sup>[12]</sup> ; 茶碱、可可碱、咖啡因 <sup>[22]</sup> ; 血根碱、加里福尼碱、前鸚片碱、花菱草碱 <sup>[23]</sup> ; 氢溴酸东莨菪碱、溴丁东莨菪碱 <sup>[24]</sup>
硼砂缓冲液	0.02~0.08	6~9	黄连中的主要生物碱 <sup>[25]</sup> ; 苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱 <sup>[3]</sup> ; 吗啡、可待因、罂粟碱 <sup>[16]</sup> ; 月桂木姜碱、樟菴碱、异紫萘啡碱、波耳定等 9 种 <sup>[26]</sup>
磷酸-硼砂混合缓冲系统	0.01~0.03	6~9	吗啡、可待因、罂粟碱等 9 种生物碱 <sup>[15]</sup> ; 吴茱萸碱等 9 种生物碱 <sup>[27]</sup> ; 辣椒碱、二氢辣椒碱 <sup>[28]</sup> 、莨菪碱、东莨菪碱、后马托品; 奎宁、奎尼丁、辛可宁、辛可尼丁 <sup>[29]</sup>

缓冲溶液的离子浓度通常要通过实验优化,不过一般电导率高的磷酸盐、硼砂缓冲液的浓度可以在 0.02~0.04 mol/L 的基础上进行优化,一般不大于 0.2 mol/L。王桂芳等<sup>[3]</sup>在分离槐定碱、苦参碱、氧化苦参碱时,在 pH 相同的情况下,摸索不同的硼砂缓冲液浓度,因为电渗流随着浓度的增大而下降,所以三者的迁移时间都随浓度的增大而延长,当浓度为 0.06 mol/L 时分离结构和迁移时间最理想。Bo 等<sup>[6]</sup>在分析阿托品(Atropine)和东莨菪碱(scopolamine)时,在确定了最佳 pH 后,又在 0.02~0.06 mol/L 的范围内优化缓冲液的浓度,考虑到分离度和分析时间,最后选定了 0.05 mol/L 的磷酸盐缓冲液。

2.4 可优化分离的添加剂:为了得到良好的分离度、对称的色谱峰,还有一些备选的添加剂。如 Yn 等<sup>[13]</sup>分析槐果碱和 lehmantine 时,加入 1% 的 HP-β-CD 时,分离度和峰形都得到了明显的提高;Bo 等分析阿托品和东莨菪碱时加入了 10% 四氢吡喃改善峰形,Song 等<sup>[4]</sup>分析 10 种生物碱时加入了 10% 的四氢吡喃提高分离度。麻黄碱和伪麻黄碱是非镜像异构物,在酸性缓冲液中均带正电无法分离,Liu 等<sup>[30]</sup>利用有光学活性的异亮氨酸与之结合,再配合钡离子使之具有不同的移动速度达到分离;陈水川等<sup>[2]</sup>使用了缬氨酸缓冲液使二者达到分离。

2.5 其他技术问题:在毛细管电泳分析过程中还有一些较重要的因素会影响分离结果,如电压、温度、进样方式、毛细管内径大小和毛细管长度。运行的电压主要影响分离度和分离效率。从目前的统计来看,20、25 kV 常用,实验时可根据具体情况调整;温度多为室温;进样方式多选用压力进样,主要是重现性和精密度较好;毛细管内径有 50 和 75 μm 两种规格,长度在 30~80 cm,多数情况下 50~60 cm 就足以达到满意的分离结果。

3 结语

HPCE 是一种高效、快速的分离、分析技术,不管毛细管区带电泳还是胶束电动色谱(MEKC 或 MECC)都有其各自的特点和适用范围,在生物碱测定中存在着巨大的研究潜力。

致谢:承蒙北京大学刘虎教授审改文稿。

References:

[1] Ji Y B, Chen Y Y, Wu R J. Determination of ephedrine alkaloids in *Ephedra sinica* by nonaqueous capillary electrophoresis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2003, 34(12): 1127.

[2] Chen Y C, Dong H. Content determination of ephedrine and pseudoephedrine in Mafu Capsules (*Herba Ephedrae, Radix Aconiti Praeparata*, etc.) by high performance capillary electrophoresis [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1999, 21(3): 117-119.

[3] Wang G F, Zhang S Y, Guo Z G, et al. Simultaneous determination of three alkaloids in *Sophora flavescens* Ait. and in *Yeyeen Lotions* by high performance capillary electrophoresis [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2000, 20(5): 331-333.

[4] Jing Z S, Hong X X. Determination of quinolizidine alkaloids in traditional Chinese herbal drugs by nonaqueous capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 1999, 857(1-2): 303-311.

[5] Fu X Y, Lu J D. *Capillary Electrophoresis* (毛细管电泳) [M]. Hangzhou: Zhejiang University Press, 1997.

[6] Bo T, Li K A, Liu H W. Investigation of the effect of space environment on the contents of atropine and scopolamine in

*Datura metel* by capillary zone electrophoresis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, (31)5: 885-891.

[7] Ji X H, Li Y, Liu H W, Yang Y, et al. Determination of the alkaloid content in different parts of some *Mahonia* plants by HPCE [J]. *Pharm Acta Helvetiae*, 2000, 74(4): 387-391.

[8] Chen Y F, Tian S J, Sun Z P. Separation and determination of alkaloids in Compound Shiwei Tablets [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2002, 22(2): 94-97.

[9] Yuan W, Lü J D, Fu X Y. Separation and quantitative determination of arecoline and arecaine by capillary electrophoresis [J]. *Chin J Anal Chem* (分析化学), 2000, 28(6): 749.

[10] Stockigt J, Sheludko Y, Unger M, et al. High-performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary electrophoretic-electrospray ionisation mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 967: 85-113.

[11] Issaq H J. Capillary electrophoresis of natural products [J]. *Electrophoresis*, 1997, 18: 2438.

[12] Yang J, Long H, Liu H, et al. Analysis of tetrandrine and fangchinoline in traditional Chinese medicines by capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 1998, 811: 274.

[13] Yu Y Q, Ding P L, Chen D F. Determination of quinolizidine alkaloids in *Sophora* medical plants by capillary electrophoresis [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 523(1): 15-20.

[14] Liu Y M. Determination of coptisine, berberine and palmatine in traditional Chinese medicinal preparations by capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr*, 1993, 639: 323.

[15] Trenery V C, Wells R J, Robertson J. Determination of morphine and related alkaloids in crude morphine, poppy straw and preparation by micellar electrokinetic capillary chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1995, 708: 169-170.

[16] Hao H Y, Guo J X, Shun Q S, et al. Determination of 3 bioactive alkaloids in the Chinese drug pericarpium papaveris by HPLC and HPCE [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学报), 2000, 35(4): 259-293.

[17] Lin M, Zhang Z X, An D K, et al. Systematic separation and quantitative analysis of tropane alkaloids in *Belladonna* Preparation by high performance capillary electrophoresis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1998, 29(8): 518-520.

[18] Liu Y M, Sheu S J. Determination of quaternary alkaloids from *Coptidis Rhizoma* by capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr*, 1992, 623: 196.

[19] Feng H T, Sam F, Li Y. Determination of five toxic alkaloids in two common herbal medicines with capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2002, 973(1-2): 243-247.

[20] Song X R, Zhao J X, Yang G L, et al. Determination of wilforine in *Tripterygium wilfordii* Hook. f. by nonaqueous capillary electrophoresis [J]. *J Hebei Univ: Nat Sci* (河北大学学报:自然科学版), 2001, 21(3): 330-332.

[21] Zhao X, Lu Y, Chen Z N. Quantitative analysis of several alkaloids in *Fritillaria L.* by capillary electrophoresis [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(2): 116-118.

[22] Lee K J, Heo G S. Separation of theophylline and its analogue by micellar electrokinetic chromatography: application to the determination of theophylline in human plasma [J]. *J Chromatogr A*, 1992, 628: 309.

[23] Sturm S. A differential sensitivity of oxindole alkaloids to normal and leukemic cell lines [J]. *Planta Med*, 1993, 59: A 583.

[24] Wu H L, Huang C H, Chen S H, et al. Micellar electrokinetic chromatography of scopolam in related anticholinergics [J]. *J Chromatogr A*, 1998, 802: 107-113.

[25] Zhou H L, Wei L X, Yang D H. Determination of alkaloids in *Coptis-cinnamomum* compatibility by capillary electrophoresis [J]. *J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 24(5): 308-310.

[26] Sun S W, Lee S S, Chen L Y, et al. Separation of aporphine alkaloids by micellar electrokinetic chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1997, 767: 277-284.

[27] Lee M C, Chuang W C, Sheu S J. Determination of the alkaloids in *Evodiae Fructus* by capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 1996, 755: 113-119.

[28] Monnerville A L. Determination of capsaicin and dihydrocapsaicin by micellar electrokinetic capillary chromatography and its application to various species of *Capsicum*, Solanaceae [J]. *J Chromatogr A*, 1999, 838: 293-302.

[29] Akada Y, Kurogi M. Determination of cinchona alkaloids in *Cinchona* bark by capillary electrophoresis [J]. *Bunseki Kagaku*, 1997, 46(12): 931.

[30] Liu Y M, Shuenn J S. Determination of ephedrine and pseudoephedrine in Chinese herbal preparations by capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr*, 1993, 637: 219.