

• 综 述 •

博落回中生物碱质谱裂解规律研究进展

卿志星¹, 程 辟^{2,3}, 曾建国^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 湖南农业大学园艺园林学院, 湖南 长沙 410128

3. 湖南省中药提取工程研究中心, 湖南 长沙 410331

摘 要: 博落回中生物碱的代谢途径可简化为: 氨基酸→苄基异喹啉类生物碱→四氢原小檗碱型生物碱(或者转化成阿朴芬类生物碱)→*N*-甲基-四氢原小檗碱型生物碱(或者转化成原小檗碱型生物碱)→普罗托品类生物碱→二氢苯并菲啶类生物碱→苯并菲啶类生物碱→苯并菲啶类生物碱二聚体。对博落回代谢途径中 9 类生物碱质谱裂解规律的总结, 为利用质谱裂解方式初步确定生物碱的结构类型; 利用 LC-MS 鉴定不同产地、不同时期、不同部位博落回中标识性生物碱; 以博落回中生物碱为原料而开发的中兽药药动学以及药物残留的研究; 解析博落回中微量生物碱的结构式以及对其他天然药物中同类生物碱的质谱研究提供参考。

关键词: 博落回; 质谱裂解规律; 生物碱; 代谢途径; 结构解析

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2013)20-2929-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.20.025

Research progress on mass spectral fragmentation behaviour of alkaloids in *Macleaya cordata*QING Zhi-xing¹, CHENG Pi^{2,3}, ZENG Jian-guo^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. College of Horticulture and Landscape, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China

3. Hunan Engineering Research Center of Botanical Extraction, Changsha 410331, China

Key words: *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br.; mass spectral fragmentation behaviour; alkaloid; metabolic pathway; structure analysis

博落回 *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. 系罂粟科博落回属植物, 多年生高大草本, 主要分布在中国和东南亚, 在中国作为药用植物已经有 1 000 多年的使用历史^[1]。博落回具有抗菌、杀灭微生物^[2-3]、杀虫^[4]、抗炎^[5]、抗肿瘤^[6-7]、抗肝纤维化作用以及对肝脏的保护作用^[8-9]、抗 HIV 病毒作用^[10]、调节动物肠道菌群的作用^[11-12]、净化废水以及防止水土流失的作用^[13-14]。目前博落回已经被开发成不同的产品, 博落回注射液广泛应用于各种家禽的抗菌、消炎、抗病毒治疗; 曾建国研究团队利用博落回开发出国内第 1 个 2 类中兽药——美佑壮, 成为后抗生素时代的领跑者。在欧洲博落回被开发成为饲料添加剂——Sangrovit®; 同时博落回还被开发成博落回生物杀虫剂、博落回肿痒酊以及能源调节剂——

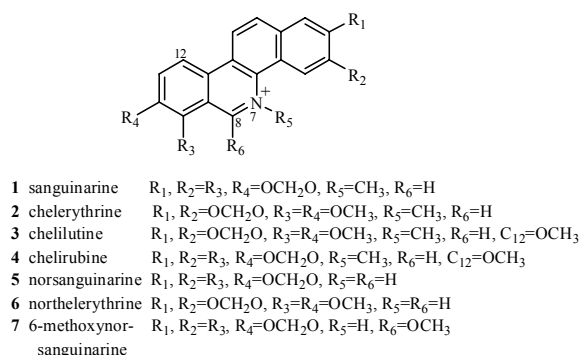
SensoPower®等^[15-17]。博落回广泛的药理作用和应用源于其复杂的物质基础, 生物碱被认为是博落回中主要的活性物质。目前国内外文献报道了约 30 个博落回生物碱, 这些生物碱主要分属于苯并菲啶、二氢苯并菲啶、普罗托品、原小檗碱、*N*-甲基-四氢原小檗碱以及苯并菲啶二聚体六大类(图 1)^[18-23]。而代谢途径中的苄基异喹啉、阿朴芬以及四氢原小檗碱等类型生物碱未见报道^[24]。本研究团队通过 HPLC 和 LC-MS 分析, 发现博落回中的生物碱远不止 30 余个, 对博落回中生物碱的充分挖掘是本团队研究的方向之一。博落回中生物碱结构的解析离不开质谱数据的佐证, 对这些生物碱质谱裂解规律的研究, 有助于利用 LC-MS 方法鉴定不同产地、不同时期、不同部位博落回中标识性生物碱; 有助于

收稿日期: 2013-05-02

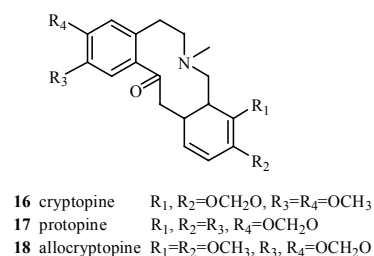
基金项目: 科技部新药创制重大专项(2011ZX09401-309)

作者简介: 卿志星(1987—), 男, 湖南邵阳人, 硕士研究生, 研究方向为中药化学与分析。Tel: 15111224245 E-mail: 719764893@qq.com

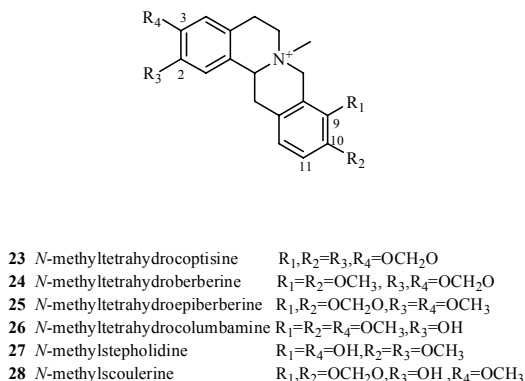
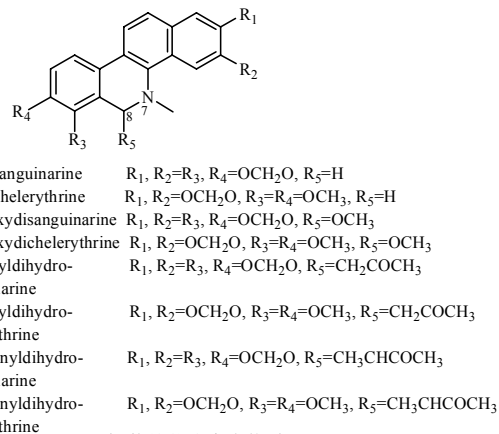
*通信作者 曾建国(1965—), 男, 教授, 博士生导师。E-mail: ginkgo@world-way.net



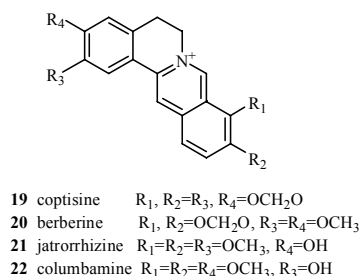
苯并菲啶类生物碱



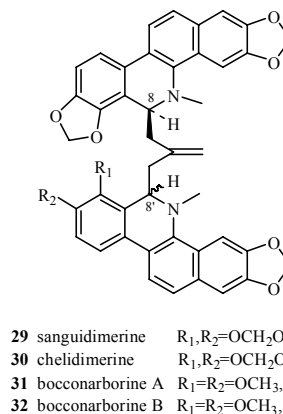
普罗托品类生物碱

*N*-甲基-四氢原小檗碱型生物碱

二氢苯并菲啶类生物碱



原小檗碱型生物碱



苯并菲啶类生物碱二聚体

图1 博落回中生物碱的化学结构式

Fig. 1 Chemical structures of alkaloids in *M. cordata*

利用生物碱质谱裂解方式来鉴定博落回中生物碱的结构类型以及以博落回中生物碱为原料而开发的中兽药药动学和药物残留的研究。本文通过对博落回代谢途径中九大类生物碱的质谱裂解规律的综述,旨在对博落回中生物碱的研究以及罂粟科同类生物碱的研究提供帮助。

1 苯并菲啶类生物碱的质谱裂解规律

博落回中的血根碱(sanguinarine)、白屈菜红

碱(chelerythrine)、博落回碱(chelirubine)、甲氧基白屈菜红碱(chelilutine)等均为苯并菲啶类生物碱。这类生物碱的质谱裂解有如下规律:①苯并菲啶类生物碱为大 π 共轭系统,母核很难裂解,仅有一些取代基的丢失;②如果苯并菲啶类生物碱中存在邻二甲氧基,则此邻二甲氧基会先失去1分子甲基后再失去1个氢从而形成亚二甲氧基,亚二甲氧基会继续丢失1分子一氧化碳从而形成一个稳定的三元氧

环; ③如果苯并菲啶类生物碱中含有亚甲二氧基则会直接丢失1分子一氧化碳从而形成1个稳定的三元氧环; ④如果苯并菲啶类生物碱含有甲氧基, 这个甲氧基首先会失去1分子甲基后再失去1分子一氧化碳;

⑤如果苯并菲啶类生物碱的7位或者8位含有甲氧基或者甲基, 则会直接失去这个甲氧基或者甲基从而形成 $[M-31]^+$ 或者 $[M-15]^+$ 的质谱碎片^[25-29]。苯并菲啶类生物碱的质谱裂解规律见图2。

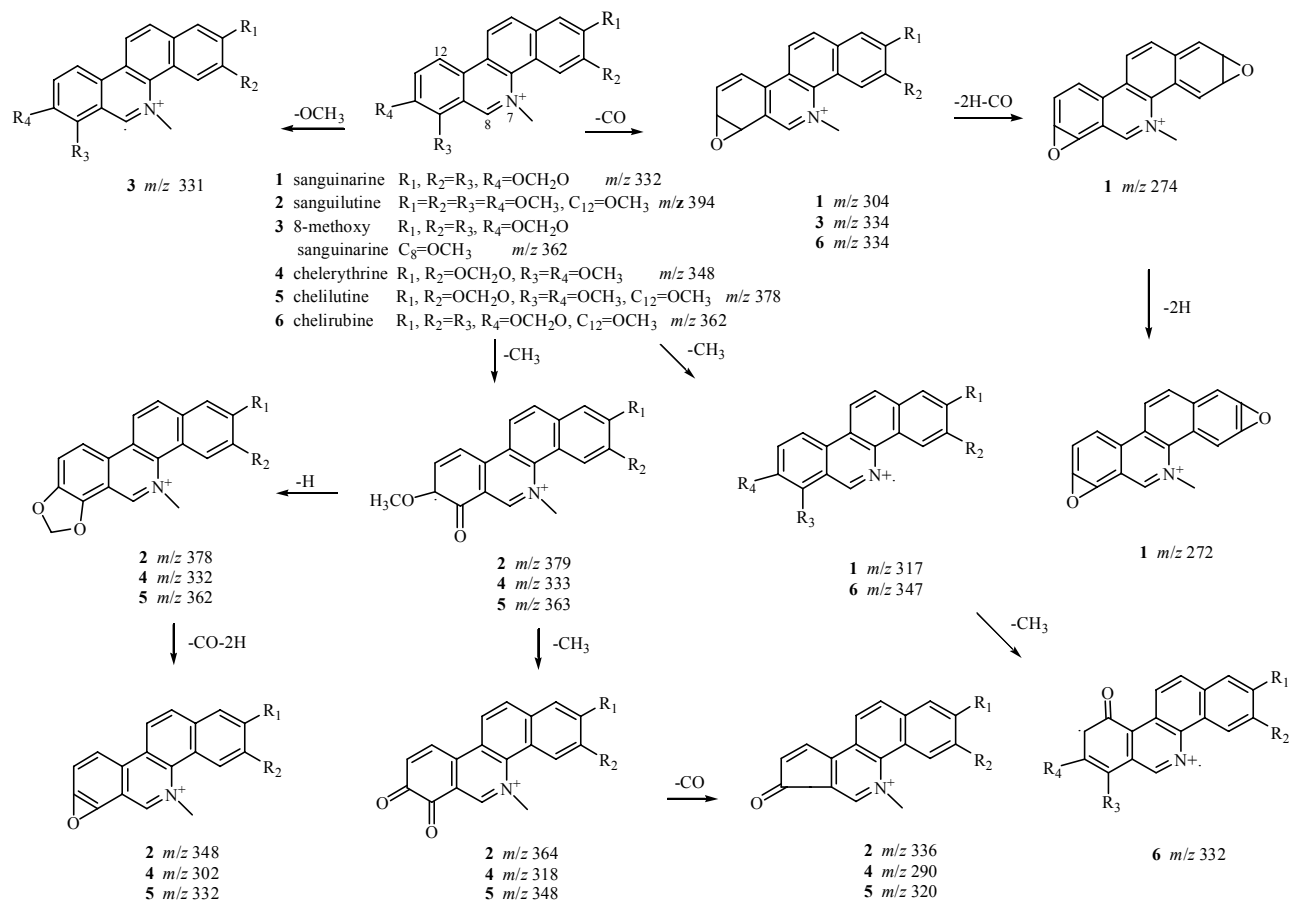


图2 苯并菲啶类生物碱的质谱裂解

Fig. 2 Mass spectral fragmentation pathway of benzophenanthrine-type alkaloids

2 二氢苯并菲啶类生物碱的质谱裂解规律

二氢血根碱 (dihydrosanguinarine)、二氢白屈菜红碱 (dihydrochelerythrine)、8-甲氧基-二氢血根碱 (8-methoxy-dihydrosanguinarine)、8-甲氧基-二氢白屈菜红碱 (8-methoxy-dihydrochelerythrine) 等均为二氢苯并菲啶类生物碱。这一类生物碱的质谱规律非常明显: 会先失去8位或者7位的取代基形成相对较稳定的苯并菲啶类生物碱, 如果8位的取代基是氢、甲基、羟基、甲氧基、丙酮基则会相应地失去1分子氢、甲基、羟基、甲氧基、丙酮基形成相应的苯并菲啶类生物碱。接下来的裂解规律就与苯并菲啶类生物碱的裂解规律一致^[30-33]。二氢苯并菲啶类生物碱的质谱裂解规律见图3。

3 原小檗碱型生物碱质谱裂解规律

小檗碱 (berberine)、黄连碱 (coptisine)、小檗红碱 (berberabine)、药根碱 (jatrorrhizine)、紫堇沙明碱 (corysamine)、非洲防己碱 (columbamine) 等均为原小檗碱型生物碱。这类生物碱的质谱裂解有如下规律: ①母核一般不会发生裂解, 仅有小分子取代基的裂解与丢失; ②如果C-13或者C-3位含有羟基, 母核会直接失去1分子的 H_2O 从而形成 $[M-18]^+$ 的碎片; 由于C-5, 6位碳碳单键的存在, 使母核很容易失去2个氢而形成稳定的大 π 共轭系统; ③在母核上如果存在邻二甲氧基, 则此邻二甲氧基会先失去1分子甲基后再失去1个氢从而形成亚甲二氧基, 亚甲二氧基会继续丢失1分子一氧化

碳从而形成1个稳定的三元氧环;④如果母核上含有亚甲二氧基则会直接从母核上丢失1分子一氧化碳从而形成1个稳定的三元氧环;⑤如果母核含有

甲氧基,这个甲氧基首先会失去1分子甲基后再失去1分子一氧化碳^[34-40]。原小檗碱型生物碱质谱裂解规律见图4。

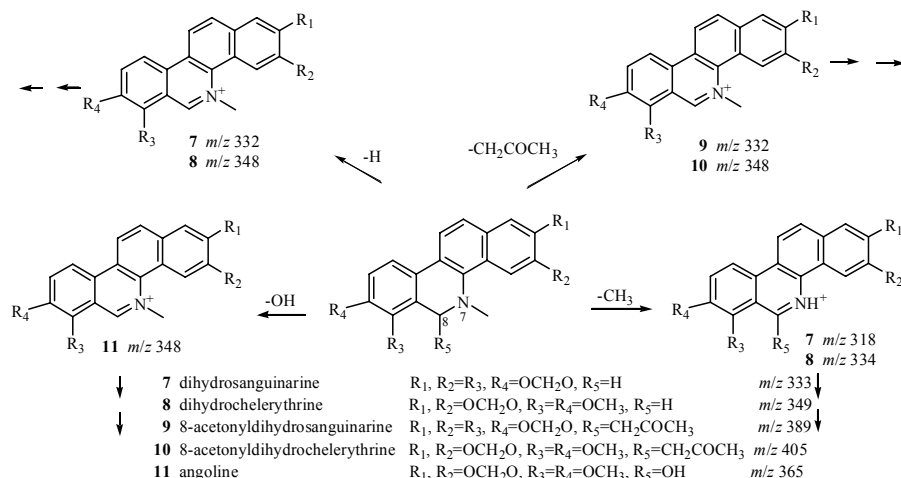


图3 二氢苯并菲啉类生物碱的质谱裂解

Fig. 3 Mass spectral fragmentation pathway of dihydrobenzophenanthridine-type alkaloids

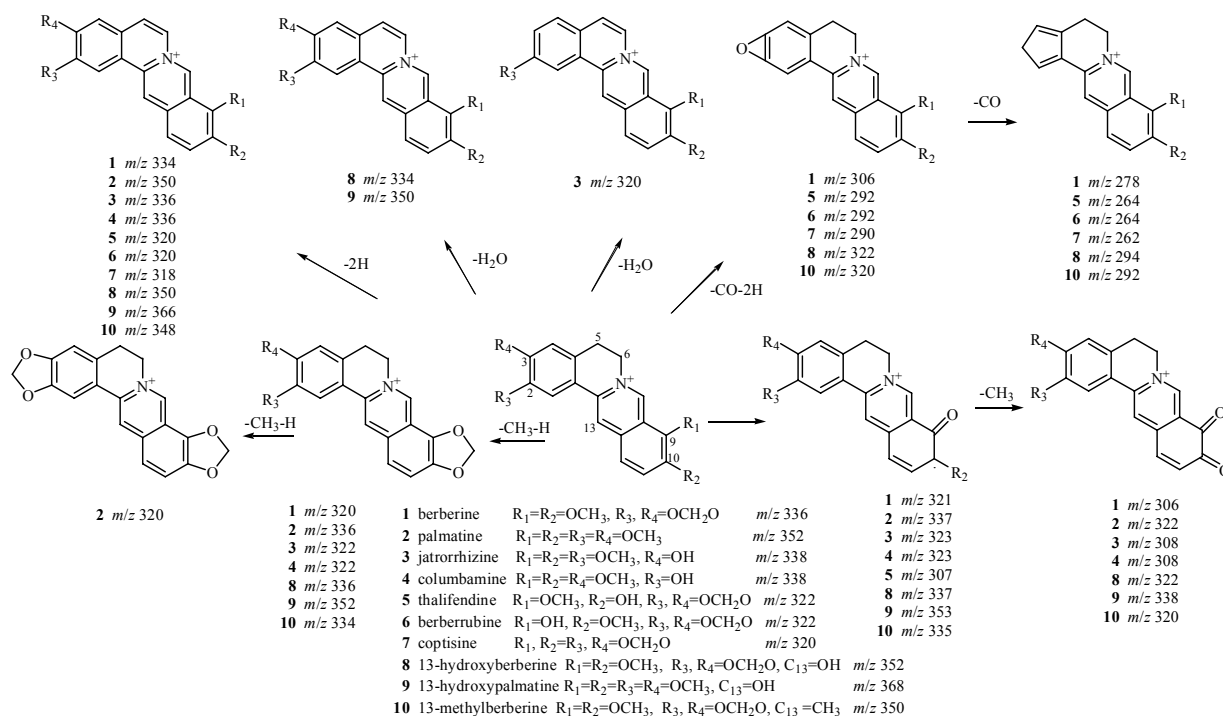


图4 原小檗碱型生物碱质谱裂解

Fig. 4 Mass spectral fragmentation pathway of protoberberine-type alkaloids

4 普罗托品类生物碱的质谱裂解规律

α -别隐品碱 (α -allocryptopine)、隐品碱 (cryptopine)、原阿片碱 (protopine) 等均为普罗托品类生物碱。这类生物碱的质谱裂解有如下规律:①普罗托品类生物碱不存在大 π 共轭系统,母核很容

易发生断裂,进行逆狄尔斯-阿德尔 (RDA) 裂解与 α 裂解反应形成小片段分子,小分子片段 A 会继续失去1分子羟基或者1分子水从而形成 $[M_A-17]^+$ 或者 $[M_A-18]^+$ 的碎片峰;②母核会失去1分子 H_2O 形成闭合的四元环,四元环的质谱裂解规律与原小檗碱型

生物碱的质谱裂解规律相似^[41-45]。RDA 裂解与 α 裂解反应以及由母核失去 1 分子 H_2O 形成 $[\text{M}+\text{H}-18]^+$

的碎片峰是普罗托品类生物碱显著的质谱裂解规律。普罗托品类生物碱的质谱裂解规律见图 5。

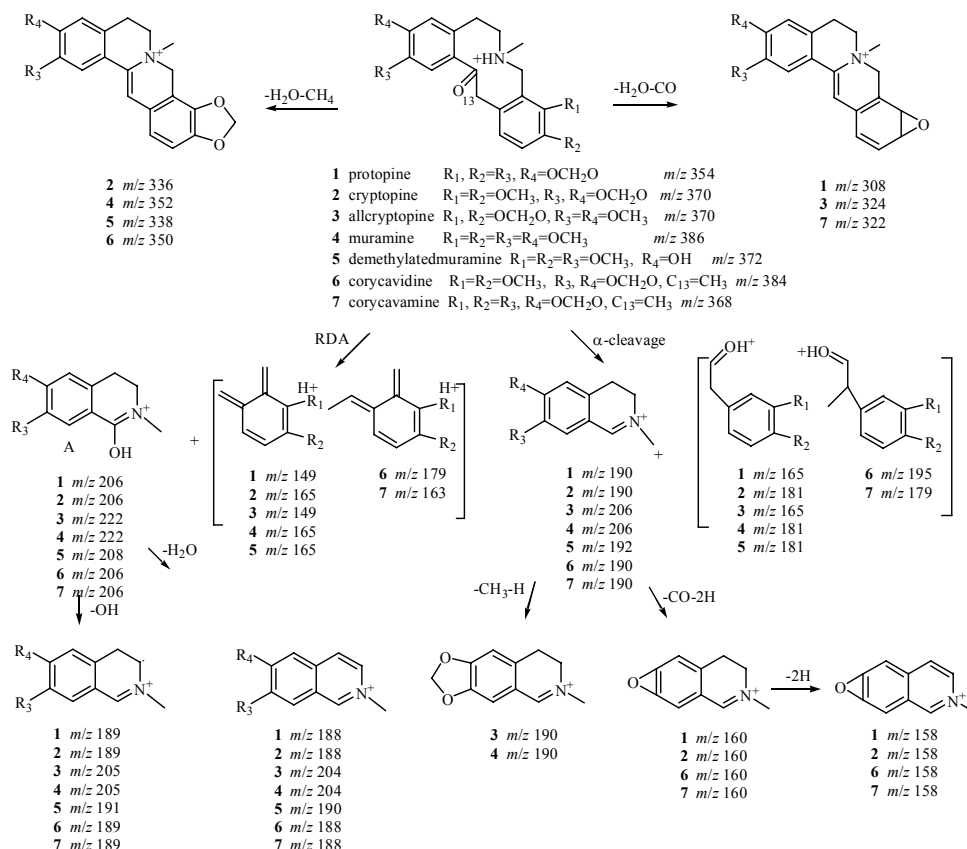


图 5 普罗托品类生物碱的质谱裂解

Fig. 5 Mass spectral fragmentation pathway of protopine-type alkaloids

5 N-甲基-四氢原小檗碱型生物碱质谱裂解规律

黄柏碱 (phellodendrine)、轮环藤酚碱 (cyclanoline)、N-甲基-紫堇达明碱 (N-methylcorydalmine)、N-甲基-金黄紫堇碱 (N-methylscoulerine) 等均为 N-甲基-四氢原小檗碱型生物碱。这一类生物碱的质谱裂解有 2 条途径：第 1 条途径是 RDA 裂解，也是 N-甲基-四氢原小檗碱型生物碱主要的质谱裂解途径，RDA 裂解发生在 C 环形成 2 分子小片段，B 环的裂解同样产生 2 分子小片段。第 2 条途径就是从母核上丢失一些取代基，这条途径与原小檗碱型生物碱质谱裂解规律很相似，不同的是在 N-甲基-四氢原小檗碱型生物碱的母核上如果存在相邻的羟基与甲氧基，则有可能失去甲氧基或者失去 1 分子甲醇从而形成 $[\text{M}-31]^+$ 或者 $[\text{M}-32]^+$ 的碎片峰；并且能失去氮甲基以及相邻的氢从而形成 $[\text{M}-16]^+$ 的碎片峰^[46-50]。N-甲基-四氢原小檗碱型生物碱质谱裂解规律见图 6。

6 四氢原小檗碱型生物碱质谱裂解规律

四氢巴马亭 (tetrahydropamaine)、氢化小檗碱 (canadine)、金黄紫堇碱 (scoulerine)、四氢黄连碱 (tetrahydrocoptisine) 等属于四氢原小檗碱型生物碱，这一类生物碱的质谱裂解规律与 N-甲基-四氢原小檗碱型生物碱质谱裂解规律相似，最主要的区别是 N-甲基-四氢原小檗碱型生物碱会同时失去氮上的甲基以及相邻的氢从而形成 $[\text{M}-16]^+$ 的碎片；而四氢原小檗碱型生物碱氮上无甲基存在，故不存在此碎片^[41-42,51-52]。四氢原小檗碱型生物碱质谱裂解规律见图 7。

7 苄基异喹啉类生物碱的质谱裂解规律

甲基杏黄罂粟碱 (methyarmepavine)、N-甲基网脉番荔枝碱 (tembetarine)、网脉番荔枝碱 (reticulline)、可旦民碱 (codamine)、杏黄罂粟碱 (armepavine)、去甲网脉番荔枝碱 (norreticulline) 等属于苄基异喹啉类生物碱。这一类生物碱的质谱裂解有其自身的规

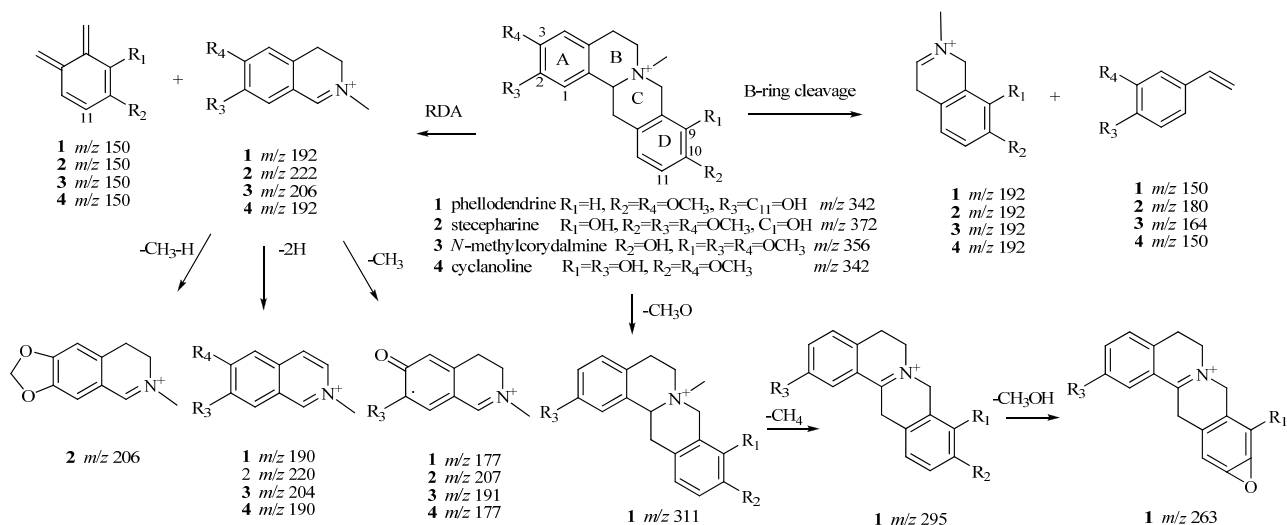
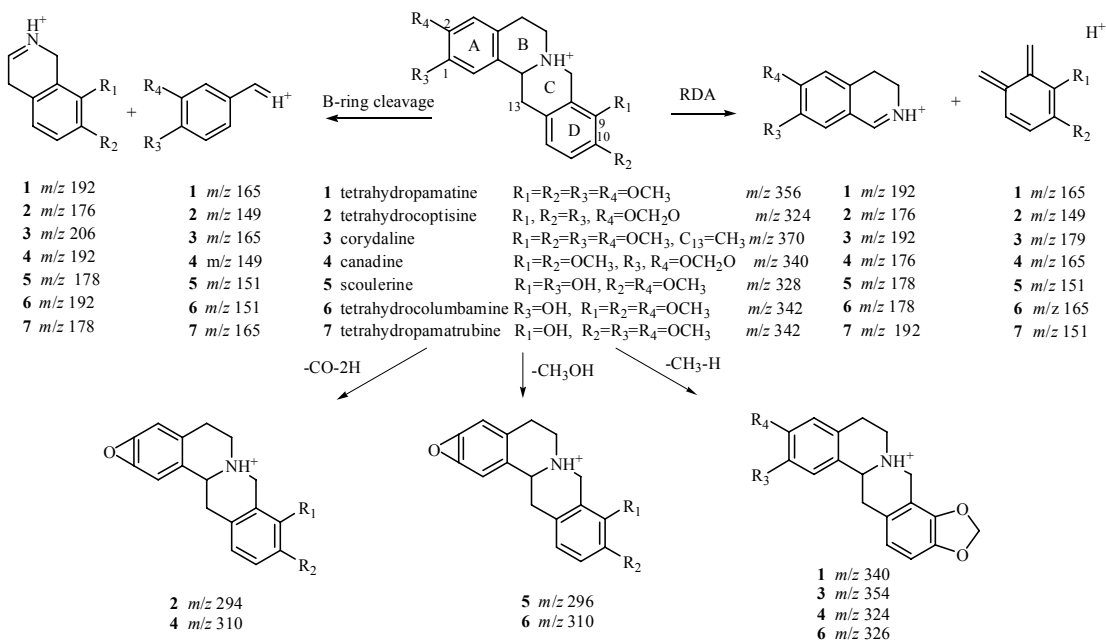
图6 *N*-甲基-四氢原小檗碱型生物碱质谱裂解Fig. 6 Mass spectral fragmentation pathway of *N*-methyl-tetrahydropotoberberine-type alkaloids

图7 四氢原小檗碱型生物碱质谱裂解

Fig. 7 Mass spectral fragmentation pathway of tetrahydropotoberberine-type alkaloids

律: ①苕基异喹啉类生物碱会发生 α 裂解, 断裂成 m/z 相对较小的碎片; ②如果苕基异喹啉类生物碱存在相邻的羟基和甲氧基, 则还会失去 CH_3OH 或者失去 OCH_3 从而形成 $[M-32]^+$ 或者 $[M-31]^+$ 的碎片; ③如果有氮甲基存在, 这一类生物碱会失去 $(CH_3)_2NH$ 或者 CH_3NH_2 , 从而形成 $[M-45]^+$ 或者 $[M-31]^+$ 的碎片峰, 如果还存在相邻的羟基和甲氧基, 则还会失去 CH_3OH 从而形成 $[M-45-32]^+$ 或者 $[M-31-32]^+$ 的碎片^[40-42,46,50,53-54]。苕基异喹啉类

生物碱的质谱裂解如图8。

8 阿朴芬类生物碱的质谱裂解规律

木兰花碱 (magnoflorine)、蝙蝠葛碱 (menisporine)、去甲异紫堇定 (norisocorydine)、*N*-methylhernagine 等为阿朴芬类生物碱, 这一类生物碱的质谱裂解规律与苕基异喹啉类生物碱的相似。如果有氮甲基存在, 这一类生物碱会失去 $(CH_3)_2NH$ 或者 CH_3NH_2 从而形成 $[M-45]^+$ 或者 $[M-31]^+$ 的碎片。如果苕基异喹啉类生物碱存在相邻的羟基和甲氧基,

则会失去 CH_3OH 或者 OCH_3 从而形成 $[\text{M}-32]^+$ 或者 $[\text{M}-31]^+$ 的碎片。不同的是苄基异喹啉类生物碱会发生母核骨架的断裂, 而阿朴芬类生物碱只有侧链的断裂与重组, 不会形成 m/z 较小、丰度较大的碎片离子^[30,39-40,46,49]。阿朴芬类生物碱的质谱裂解规律见图9。

9 苯并菲啶类生物碱二聚体的质谱裂解规律

血根碱二聚体 (sanguidimerine)、血根碱-白屈菜红碱二聚体 (bocconarborine)、1,3-双-(8-二氢白

屈菜红碱基) 丙酮 [1, 3-bis-(8-dihydrochelerythrinyl) acetone] 等属于苯并菲啶类生物碱二聚体。这一类生物碱的裂解有如下规律: ①苯并菲啶类生物碱二聚体的裂解主要发生在2个生物碱的连接部位, 会丢失连接的丙酮基, 生成相应的血根碱和白屈菜红碱; ②生成的血根碱和白屈菜红碱的裂解规律与苯并菲啶类生物碱的一致^[55]。苯并菲啶类生物碱二聚体的质谱裂解规律见图10。

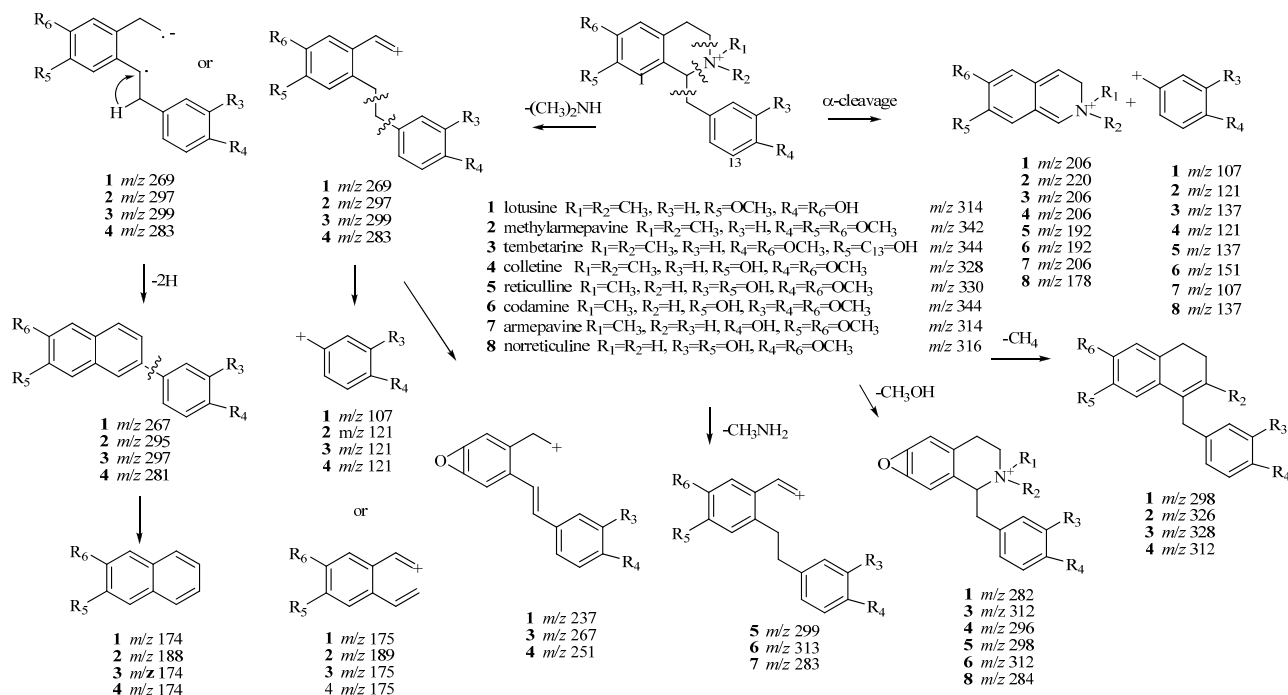


图8 苄基异喹啉类生物碱的质谱裂解规律

Fig. 8 Mass spectral fragmentation pathway of benzyisoquinoline-type alkaloids

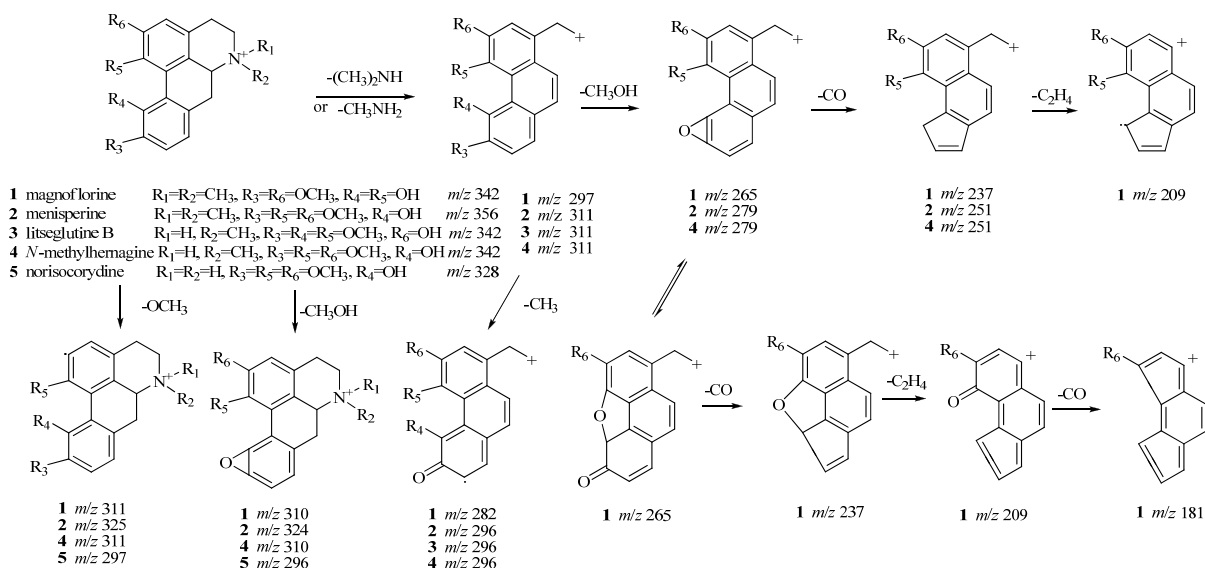


图9 阿朴芬类生物碱的质谱裂解

Fig. 9 Mass spectral fragmentation pathway of aporphine-type alkaloids

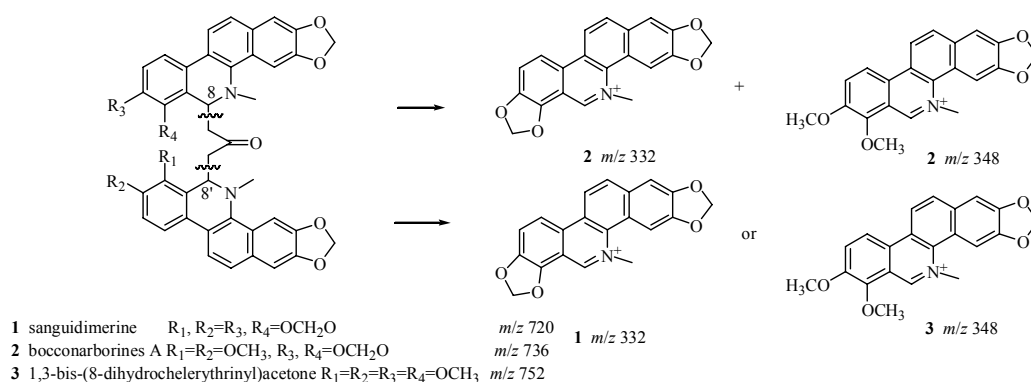


图 10 苯并菲啶类生物碱二聚体的质谱裂解

Fig. 10 Mass spectral fragmentation pathway of benzophenanthridine dimers

10 总结与展望

本文对博落回中生物碱的质谱裂解规律进行总结发现：九大类生物碱中，只有苯并菲啶类生物碱二聚体的相对分子质量大于 700，当生物碱的相对分子质量大于 700 时可初步判定为苯并菲啶类生物碱二聚体；有苕基异喹啉类生物碱与阿朴芬类生物碱会失去 $(CH_3)_2NH$ 或者 CH_3NH_2 从而形成 $[M-45]^+$ 或者 $[M-31]^+$ 的碎片。但是苕基异喹啉类生物碱会发生母核骨架的断裂从而形成 m/z 较小、丰度较大的碎片离子，而阿朴芬类生物碱只有侧链的断裂与重组，据此可将这两大类生物碱区分开来；对于普罗托品类生物碱、四氢原小檗碱型生物碱与 *N*-甲基-四氢原小檗碱型生物碱均会发生 RDA 裂解，但是普罗托品类生物碱总是存在 $[M+H-18]^+$ ($[M+H-H_2O]^+$) 的碎片，*N*-甲基-四氢原小檗碱型生物碱总是存在 $[M-16]^+$ ($[M-$

$CH_3-H]^+$) 碎片，而四氢原小檗碱型生物碱则不存在以上特征性碎片，据此可将这三大类生物碱很好地区分开来；对于二氢苯并菲啶类生物碱，其总是先失去 C-7 位或者 C-8 位的取代基而形成 $[M-1]^+$ ($[M-H]^+$)， $[M-17]^+$ ($[M-OH]^+$)、 $[M-31]^+$ ($[M-OCH_3]^+$)、 $[M-15]^+$ ($[M-CH_3]^+$) 的碎片，这一规律使该类生物碱很容易用质谱识别；苯并菲啶类生物碱与原小檗碱型生物碱的质谱裂解规律很相似，但是原小檗碱型生物碱会存在 $[M-2]^+$ ($[M-2H]^+$) 的碎片，而苯并菲啶类生物碱则不存在。同时，如果原小檗碱型生物碱存在羟基取代基，则会出现 $[M-18]^+$ ($[M-H_2O]^+$) 的碎片而苯并菲啶类生物碱则不会出现，据此可将二者初步区分。由此可以利用生物碱质谱裂解方式来初步判定生物碱的结构类型。鉴定博落回中生物碱结构类型的流程图见图 11。

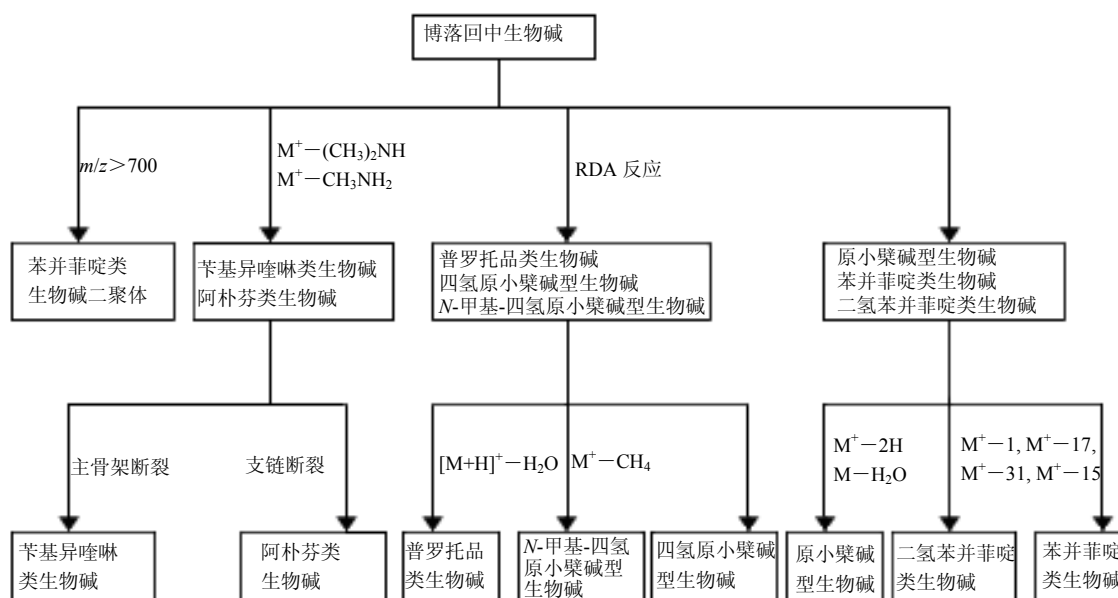


图 11 鉴定博落回中生物碱结构类型的流程图

Fig. 11 Flowchart for identification of structure-types of alkaloids in *M. cordata*

通过对博落回中生物碱质谱裂解规律的综述,旨在为后期博落回中微量生物碱的化学结构式的研究;不同产地、不同时期、不同部位博落回中差异生物碱的 LC-MS 解析以及对罂粟科、芸香科以及其他植物中同类生物碱的研究提供帮助。

参考文献

- [1] Kristýna P, Jana U, Pavel M, *et al.* Seasonal variation of bioactive alkaloid contents in *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde [J]. *Molecules*, 2011, 16: 3391-3401.
- [2] Kang Y J, Yi Y L, Zhang C, *et al.* Bioassay-guided isolation and identification of active compounds from *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde against fish pathogenic bacteria [J]. *Aquac Res*, 2012, 44(8): 1221-1228.
- [3] Pavel K, Jana G, Jiri G, *et al.* Phytochemical and antimicrobial characterization of *Macleaya cordata* herb [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81: 1006-1012.
- [4] Zhou N L, Yu Q L, Wu B Y, *et al.* Contact activity of root extracts from *Macleaya cordata* against *Tenhrionotlitorlin* [J]. *Plant Diseases Pests*, 2012, 3(1): 42-44.
- [5] Guo P P, Ping R, Yu J M, *et al.* Separation of sanguinarine and chelerythrine in *Macleaya cordata* (Willd) R. Br. based on methyl acrylate-co-divinylbenzene macroporous adsorbents [J]. *J Chromatogr A*, 2008, 1192: 17-24.
- [6] Jiri V, Petr D, Jaroslav V, *et al.* Chelerythrine and dihydrochelerythrine induce G1 phase arrest and bimodal cell death in human leukemia HL-60 cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2008, 22: 1008-1017.
- [7] 杨舒, 刘岩, 杨千帆, 等. 博落回抗肿瘤作用及诱导人体端粒 DNA 形成 G-四链体分子机制研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 738-742.
- [8] 肖俐, 易键, 曾建国, 等. 博落回提取物对大鼠急性酒精性肝损伤的保护作用 [J]. 中南药学, 2011, 9(7): 485-488.
- [9] 曾建国, 肖俐, 王宇红, 等. 博落回提取物对实验性肝纤维化的防治作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1): 134-140.
- [10] Cheng P, Liu W, Zeng J G, *et al.* Synthesis of quinolin-2-one alkaloid derivatives and their inhibitory activities against HIV-1 reverse transcriptase [J]. *Molecules*, 2011, 16: 7649-7661.
- [11] Adela Z, Eva V, Jitka V, *et al.* Natural feed additive of *Macleaya cordata*: safety assessment in rats a 90-day feeding experiment [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46: 3721-3726.
- [12] Marie S, Jitka V, Adela Z, *et al.* *Macleaya cordata* extract and sangrovit genotoxicity assessment *in vivo* [J]. *Vet Med*, 2006, 51(4): 145-155.
- [13] 易婷, 申婷婷, 李小明, 等. Fenton/SBR 组合工艺处理博落回提取废水研究 [J]. 环境科学学报, 2010, 30(5): 959-964.
- [14] 邹序安, 龙正权. 博落回的生物学特性与生态价值 [J]. 福建林业科技, 2009, 36(3): 244-247.
- [15] 郁建生. 博落回注射液: 中国, CN200510020409.0 [P]. 2005-10-19.
- [16] 曾建国. 博落回提取物在经济动物兽药中的应用: 中国, 200910043145.9 [P]. 2009-04-17.
- [17] 黄文荣. 博落回肿痒制剂的制备方法: 中国, 201210324836. 8 [P]. 2012-09-05.
- [18] Zhong M, Huang K, Zeng J G, *et al.* Optimization of microwave-assisted extraction of protopine and allocryptopine from stems of *Macleaya cordata* (Willd) R. Br. using response surface methodology [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33: 2160-2167.
- [19] Yang L O, Su X L, He D S, *et al.* A study on separation and extraction of four main alkaloids in *Macleaya cordata* (Willd) R. Br. with strip dispersion hybrid liquid membrane [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33: 2026-2034.
- [20] 叶冯芝, 冯锋, 柳文媛. 博落回的生物碱成分 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(13): 1683-1686.
- [21] 刘巧霞. 苜蓿异喹啉类生物碱的选择性分离 [D]. 上海: 华东理工大学, 2012.
- [22] 夏虎, 郁建平. 博落回小檗碱含量的测定 [J]. 山地农业生物学报, 2011, 30(3): 280-282.
- [23] Feng F, Ye F Z, Li C L, *et al.* Two new benzophenanthridine isoquinoline alkaloids from *Macleaya cordata* [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(5): 378-382.
- [24] Katherine G Z, Anthony C, Timothy E D, *et al.* Gene transcript and metabolite profiling of elicitor-induced opium poppy cell cultures reveals the coordinate regulation of primary and secondary metabolism [J]. *Planta*, 2007, 225: 1085-1106.
- [25] Gathungu R M, Oldham J T, Bird S S, *et al.* Application of an integrated LC-UV-MS-NMR platform to the identification of secondary metabolites from cell cultures: benzophenanthridine alkaloids from elicited *Eschscholzia californica* (california poppy) cell cultures [J]. *Anal Methods*, 2012, 4(5): 1315-1325.
- [26] Cui X G, Zhao Q G, Chen Q L, *et al.* Two new benzophenanthridine alkaloids from *Zanthoxylum nitidum* [J]. *Helv Chim Acta*, 2008, 91: 155-157.
- [27] Bertuzzi T, Agosti B, Gualla A, *et al.* LC-MS-MS determination of sanguinarine and chelerythrine using a HILIC column [J]. *Chromatographia*, 2010, 72: 969-973.

- [28] Chen Y Z, Liu G Z, Shen Y, *et al.* Analysis of alkaloids in *Macleaya cordata* (Willd.) R. Br. using high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216: 2104-2110.
- [29] 从浦珠, 李笋玉. 天然有机质谱学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [30] Cai M, Zhou Y, Wang X L, *et al.* Rapid structural characterization of isomeric benzo [c] phenanthridine alkaloids from the roots of *Zanthoxylum nitidum* by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(12): 1931-1936.
- [31] Jitka P, Borivoj K, Rostislav V, *et al.* A liquid chromatographic-mass spectrometric evidence of dihydrosanguinarine as a first metabolite of sanguinarine transformation in rat [J]. *J Chromatogr B*, 2006, 830: 165-172.
- [32] Frick S, Kramell R, Schmidt J, *et al.* Comparative qualitative and quantitative determination of alkaloids in narcotic and condiment *Papaver somniferum* cultivars [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68: 666-673.
- [33] Deevanhxay P, Suzuki M, Maeshibu N, *et al.* Simultaneous characterization of quaternary alkaloids, 8-oxoprotoberberine alkaloids, and a steroid compound in *Coscinium fenestratum* by liquid chromatography hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 50: 413-425.
- [34] Wang D W, Liu Z Q, Guo M Q, *et al.* Structural elucidation and identification of alkaloids in *Rhizoma Coptidis* by electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Mass Spectrom*, 2004, 39: 1356-1365.
- [35] Ma C H, Fan M S, Tang Y H, *et al.* Identification of major alkaloids and steroidal saponins in rat serum by HPLC-diode array detection-MS/MS following oral administration of *Huangbai-Zhimu* herb-pair extract [J]. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22: 835-850.
- [36] Zhang Y F, Shi Q R, Shi P Y, *et al.* Characterization of isoquinoline alkaloids, diterpenoids and steroids in the chinese herb *Jin-Guo-Lan* (*Tinospora sagittata* and *Tinospora capillipes*) by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization with multistage mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20(15): 2328-2342.
- [37] Ma C H, Li Z X, Wang L X, *et al.* Identification of major alkaloids in rat urine by HPLC/DAD/ESI-MS/MS method following oral administration of *Cortex Phellodendri* decoction [J]. *Helv Chim Acta*, 2009, 92: 379-398.
- [38] Yan R, Wang Y, Liu Y P, *et al.* Comparative pharmacokinetics of berberine, palmatine and jatrorrhizine in rat plasma after oral administration of *Rhizoma coptidis* and *Zuojinwan* using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Iranian J Pharm Res*, 2012, 11(3): 949-957.
- [39] Ding B, Zhou T T, Fan G R, *et al.* Qualitative and quantitative determination of ten alkaloids in traditional Chinese medicine *Corydalis yanhusuo* W. T. Wang by LC-MS/MS and LC-DAD [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 45: 219-226.
- [40] Jeong E K, Lee S Y, Yu S M, *et al.* Identification of structurally diverse alkaloids in *Corydalis* species by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2012, 26(15): 1661-1674.
- [41] Liu Q X, Zhou B B, Wang X L, *et al.* Establishment of a search library about benzylisoquinoline alkaloids based on selective separation on the binaphthyl column and standard analysis on C₁₈ column [J]. *J Sep Sci*, 2012, 35(23): 3317-3325.
- [42] Schmidt J, Boettcher C, Kuhnt C, *et al.* Poppy alkaloid profiling by electrospray tandem mass spectrometry and electrospray FT-ICR mass spectrometry after [ring-¹³C₆]-tyramine feeding [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68: 189-202.
- [43] Shi J, Zhang X Y, Ma Z J, *et al.* Characterization of aromatase binding agents from the dichloromethane extract of *Corydalis yanhusuo* using ultrafiltration and liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Molecules*, 2010, 15: 3556-3566.
- [44] Nicolas F, Catherine C, Suzanne R, *et al.* Direct characterization of isoquinoline alkaloids in a crude plant extract by ion-pair liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry: example of *Eschscholtzia californica* [J]. *J Chromatogr A*, 2000, 904: 35-46.
- [45] Hu Y M, Su G H, 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: 438-453.
- [46] Zhu S L, DOU S S, Liu X R, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of alkaloids in *Cortex Phellodendri* by HPLC-ESI-MS/MS and HPLC-DAD [J]. *Chem Res Chin Univ*, 2011, 27(1): 38-44.
- [47] Liu Q X, Qiu S Y, Yu H, *et al.* Selective separation of structure-related alkaloids in *Rhizoma coptidis* with

- “click” binaphthyl stationary phase and their structural elucidation with liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Analyst*, 2011, 136: 4357-4365.
- [48] Li Y B, Zhang T J, Zhang X L, *et al.* Chemical fingerprint analysis of *Phellodendri Amurensis Cortex* by ultra performance LC/Q-TOF-MS methods combined with chemometrics [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33: 3347-3353.
- [49] Hu Y M, Wang Y T, Stephen C W S, *et al.* Identification of the major chemical constituents and their metabolites in rat plasma and various organs after oral administration of effective erxian decoction (EXD) fraction by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2010, 24: 479-489.
- [50] Li L, Ye M, Kaishun B, *et al.* Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the identification of *L*-tetrahydropalmatine metabolites in *Penicillium janthinellum* and rats [J]. *Biomed Chromatogr*, 2006, 20: 95-100.
- [51] Hong Z Y, Wen J, Zhang Q L, *et al.* Study on the stereoselective excretion of tetrahydropalmatine enantiomers in rats and identification of *in vivo* metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chirality*, 2010, 22: 355-360.
- [52] Wu N W, Huang C H. Structural elucidation of isoquinoline, isoquinolone, benzyloquinoline, aporphine, and phenanthrene alkaloids using API- ionspray tandem mass spectrometry [J]. *Chin Pharm J*, 2006, 58: 41-55.
- [53] Yaichiro K, Katsuhiko O, Machiko K, *et al.* Detection and determination of reticuline and *N*-methylcoclaurine in the annonaceae family using liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2004, 806: 75-78.
- [54] Hu Y H, Jiang P, Wang S P, *et al.* Plasma pharmacochemistry based approach to screening potential bioactive components in *Huang-Lian-Jie-Du-Tang* using high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometric detection [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141: 728-735.
- [55] Anibal J, Guillermo D. (±)-Bocconarborines A and B, novel 1, 3-bis-benzo [C]-phenanthridinyl acetone alkaloids from *Bocconia arborea* [J]. *Revista Sociedad Quimica de Mexico*, 2001, 45(4): 189-194.