

基于指纹图谱分析和多成分同时定量的双鱼颗粒质量评价研究

秦建平^{1,2}, 郎悦^{1,2}, 李家春^{1,2}, 黄文哲^{1,2}, 王振中^{1,2}, 萧伟^{1,2*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

摘要: **目的** 建立双鱼颗粒(SG)指纹图谱, 并进行多成分定量分析, 为评价 SG 提供依据。**方法** 采用 Kromasil C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 3.5 μm) 色谱柱, 以乙腈-0.05%三氟乙酸水溶液梯度洗脱, 体积流量 0.8 mL/min, 柱温 30 ℃, 检测波长为 230、327 nm。采用 Q-TOF/MS 对指纹图谱中共有峰进行指认。**结果** 得到分离度、重现性均较好的 SG 指纹图谱, 标示出 17 个共有峰, 10 批样品相似度均大于 0.95; 采用 LC/Q-TOF/MS 方法指认了 14 个共有峰, 其中 7 个共有峰经对照品比对, 分别为芍药苷、绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C 和新绿原酸, 并对这 7 个成分进行了定量分析, 平均回收率在 97.8%~101.8%, RSD 均小于 2%。**结论** 本方法能够快速、简便、准确地对 SG 指纹图谱及 7 个指标成分同时进行分析, 可作为全面评价该制剂质量的有效方法。

关键词: 双鱼颗粒; 指纹图谱; 多成分测定; HPLC 法; LC/Q-TOF/MS; 芍药苷; 绿原酸; 隐绿原酸; 异绿原酸 A; 异绿原酸 B; 异绿原酸 C; 新绿原酸

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)19-3426-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.19.013

Quality assessment of Shuangyu Granules based on simultaneous determination by HPLC fingerprint and multi-components

QIN Jian-ping^{1,2}, LANG Yue^{1,2}, LI Jia-chun^{1,2}, HUANG Wen-zhe^{1,2}, WANG Zhen-zhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-tech for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To establish an HPLC fingerprint chromatography and determine seven compounds of multi-components in Shuangyu Granules (SG). **Methods** The Kromasil C₁₈ (250 mm × 4.6 mm, 3.5 μm) column was used with a mobile phase of acetonitrile-0.05% trifluoroacetic acid gradient elution. The flow rate was 0.8 mL/min, the column temperature was 30 °C, and the detection wavelengths were 230 and 327 nm. The common peaks were identified by Q-TOF/MS. **Results** The fingerprint chromatography included 17 mutual peaks, and the similarity was more than 0.95. Fourteen common peaks had been identified by LC-Q-TOF/MS, seven of which were unequivocally identified via comparing the retention times and mass spectra data with those of the standard compounds. Then the seven marker components were quantified. The developed quantitative method was validated in terms of accuracy (the recoveries ranged from 97.8% to 101.8% with RSDs less than 2%). **Conclusion** The method is rapid, simple, and accurate and can be used for the quality control of SG.

Key words: Shuangyu Granules; fingerprint chromatography; multi-components determination; HPLC; LC/Q-TOF MS; paeoniflorin; chlorogenic acid; cryptochlorogenic acid; isochlorogenic acid A; isochlorogenic acid B; isochlorogenic acid C; neochlorogenic acid

双鱼颗粒(SG)处方由鱼腥草、金银花、赤芍、艾叶和薄荷 5 味药组成, 为江苏康缘药业股份有限公司研制的中药复方 6 类新药, 具有辛凉解表、清热解毒之功效, 用于外感风热型普通感冒, 症见发

热头痛、全身酸痛、鼻塞、流涕、咳嗽、咳痰、咽喉发痒、口干而渴、咽喉红肿疼痛、舌红、脉数等症^[1]。目前, SG 质量标准中对挥发性成分按油精、薄荷脑和甲基正壬酮进行了鉴别, 并对绿原酸和芍

收稿日期: 2016-04-29

基金项目: 国家科技部“重大新药创制”项目(2013ZX090420203)

作者简介: 秦建平(1979—), 女, 硕士, 高级工程师, 研究方向为中药质量标准研究。Tel: (0518)81152321 E-mail: qinjianping111@126.com

*通信作者 萧伟(1959—), 研究员级高级工程师, 博士, 研究方向为中药制剂和创新中药的开发与研究。E-mail: kanionlunwen@163.com

药昔进行了定量控制, 但仅对 2 个成分进行定量控制, 难以保证产品批间一致性。为了更好地控制产品质量, 保证临床疗效和产品批间一致性, 本实验采用 HPLC 法同时对 SG 进行了指纹图谱研究(标出 17 个共有峰)和 7 个指标成分的定量测定, 所测定的 7 个指标成分分别为金银花、艾叶中的酚酸类成分和赤芍中的单萜类成分, 具有较广泛的药理活性^[2-6]。本实验所建立的方法可作为全面控制 SG 质量的有效方法之一。

1 仪器和试剂

Agilent 1200 高效液相色谱仪, DAD 紫外检测器及 MWD 紫外检测器, 美国安捷伦公司; Agilent 1290 超高压液相色谱仪, Agilent 6538 Q-TOF/MS 质谱检测器, 电喷雾 (ESI) 离子源, 美国安捷伦公司; Mettler AE240 电子分析天平、Mettler XP-6 电子分析天平, 瑞士梅特勒公司; Centrifuge 5415D 高速离心机, 德国 Eppendorf 公司; Milli-Q Academic 纯水机, 密理博公司; KQ-250DB 型超声波清洗仪, 昆山超声仪器有限公司。

10 批 SG, 批号分别为 150201、150202、150203、141201、141202、141203、141102、141104、150301、150302, 江苏康缘药业股份有限公司生产; 绿原酸对照品(批号 110753-201314, 质量分数以 96.6%计)和芍药苷对照品(批号 110736-201337, 质量分数以 94.9%计), 均购自中国食品药品检定研究院; 新绿原酸对照品(批号 MUST-13013001, 质量分数以 99.37%计)、隐绿原酸对照品(批号 MUST-13013002, 质量分数以 99.07%计)、异绿原酸 A 对照品(批号 MUST-13101101, 质量分数以 98.82%计)、异绿原酸 B 对照品(批号 MUST-13081402, 质量分数以 99.05%计)、异绿原酸 C 对照品(批号 MUST-13081401, 质量分数以 99.84%计), 均购自成都曼斯特生物技术有限公司; 乙腈和三氟乙酸, 均为色谱纯, 美国天地公司; 水为超纯水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

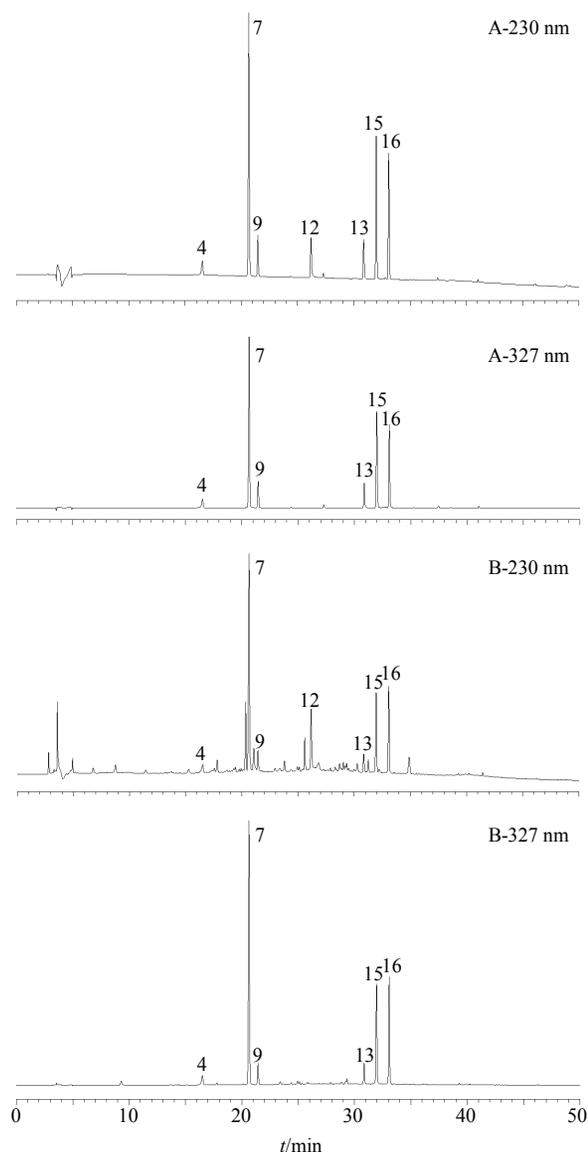
色谱柱为 Kromasil C₁₈ 柱 (250 mm×4.6 mm, 3.5 μm); 流动相为乙腈-0.05%三氟乙酸水溶液, 梯度洗脱, 线性洗脱程序为 0~10 min, 5%~10%乙腈; 10~15 min, 10%~15%乙腈; 15~25 min, 15%~25%乙腈; 25~34 min, 25%~34%乙腈; 34~45 min, 34%~70%乙腈; 45~50 min, 70%乙腈;

体积流量 0.8 mL/min; 检测波长为 230 nm (测定指纹图谱和芍药苷)和 327 nm (测定绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C 和新绿原酸); 柱温 30 °C; 进样量 10 μL。见图 1。

进行质谱分析时, 流动相中 0.05%三氟乙酸水溶液用 0.2%甲酸水溶液替代。

2.2 质谱条件

ESI 离子源, 正、负离子模式分别扫描, 毛细



4-新绿原酸 7-绿原酸 9-隐绿原酸 12-芍药苷 13-异绿原酸 B
15-异绿原酸 A 16-异绿原酸 C
4-neochlorogenic acid 7-chlorogenic acid 9-cryptochlorogenic acid
12-paeoniflorin 13-isochlorogenic acid B 15-isochlorogenic acid A
16-isochlorogenic acid C

图 1 混合对照品 (A) 和 SG 供试品 (B) HPLC 图
Fig. 1 HPLC of mixed reference substance (A) and SG sample (B)

管电压 3 500 V, 雾化气压力 310.30 kPa (45 psi), 干燥气体积流量 10 L/min, 加热毛细管温度 350 °C, 源内裂解电压 175 V, 质量数扫描范围为 m/z 100~1 000。

2.3 溶液制备

2.3.1 混合对照品溶液的制备 取新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、芍药苷、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C 对照品适量, 加 70% 甲醇制成含新绿原酸 18 $\mu\text{g/mL}$ 、绿原酸 110 $\mu\text{g/mL}$ 、隐绿原酸 25 $\mu\text{g/mL}$ 、芍药苷 30 $\mu\text{g/mL}$ 、异绿原酸 B 16 $\mu\text{g/mL}$ 、异绿原酸 A 30 $\mu\text{g/mL}$ 、异绿原酸 C 58 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 即得。

2.3.2 供试品溶液的制备 取本品 5 袋, 混匀, 研细, 取约 0.25 g, 置具塞锥形瓶中, 精密加入 70% 甲醇 25 mL, 超声提取 (250 W, 40 kHz) 30 min, 放冷, 称质量, 用 70% 甲醇补足减失的质量, 摇匀, 即得。

2.4 线性范围考察

精密称取新绿原酸对照品、绿原酸对照品、隐绿原酸对照品、芍药苷对照品、异绿原酸 B 对照品、异绿原酸 A 对照品、异绿原酸 C 对照品适量, 加 70% 甲醇配制成质量浓度分别为 164.8、806.4、189.6、243.2、135.2、241.6、465.6 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 将其作为母液用 70% 甲醇逐倍稀释, 分别精密吸取 10 μL , 注入液相色谱仪, 测定, 以进样质量浓度为横坐标 (X), 峰面积积分值为纵坐标 (Y), 绘制回归曲线, 得各对照品线性范围、回归方程和相关系数分别为新绿原酸 $Y=13.61 X+3.048$, $r=1.000 0$, 线性范围 5.15~164.80 $\mu\text{g/mL}$; 绿原酸 $Y=22.83 X+42.19$, $r=0.999 9$, 线性范围 25.2~806.4 $\mu\text{g/mL}$; 隐绿原酸 $Y=17.72 X+4.590$, $r=0.999 9$, 线性范围 5.925~189.600 $\mu\text{g/mL}$; 芍药苷 $Y=15.06 X+18.48$, $r=0.999 7$, 线性范围 7.6~243.2 $\mu\text{g/mL}$; 异绿原酸 B $Y=21.45 X-1.348$, $r=1.000 0$, 线性范围 4.225~135.200 $\mu\text{g/mL}$; 异绿原酸 A $Y=25.71 X-8.784$, $r=1.000 0$, 线性范围 7.55~241.60 $\mu\text{g/mL}$; 异绿原酸 C $Y=23.84 X+53.36$, $r=0.999 8$, 线性范围 14.55~465.60 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.5 方法学考察

2.5.1 精密度试验 取同一供试品 (批号 150201) 溶液连续进样 6 针, 以峰面积计算各指标成分 RSD, 分别为新绿原酸 0.16%、绿原酸 0.06%、隐绿原酸 0.15%、芍药苷 0.16%、异绿原酸 B 0.22%、异绿原

酸 A 0.17% 和异绿原酸 C 0.25%。以芍药苷为参照峰, 计算共有峰相对保留时间及相对峰面积, 结果 RSD 均小于 2.53%。

2.5.2 稳定性试验 取同一供试品 (批号 150201) 内容物, 研细, 取约 0.25 g, 精密称定, 按“2.3.2”项方法制备供试品溶液, 精密吸取 10 μL , 分别于 0、2、4、6、8、12 h 注入高效液相色谱仪, 以峰面积计算各指标成分 RSD, 分别为新绿原酸 0.85%、绿原酸 0.21%、隐绿原酸 1.01%、芍药苷 0.69%、异绿原酸 B 0.90%、异绿原酸 A 0.41% 和异绿原酸 C 0.25%。以芍药苷为参照峰, 计算共有峰相对保留时间及相对峰面积, 结果 RSD 均小于 2.47%。结果表明供试品溶液室温放置 12 h 稳定。

2.5.3 重复性试验 取同一供试品 (批号 150201) 内容物, 研细, 取约 0.25 g, 精密称定, 按“2.3.2”项方法制备供试品溶液, 平行制备 6 份, 测定, 计算质量分数。结果新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、芍药苷、异绿原酸 B、异绿原酸 A 和异绿原酸 C 的平均质量分数分别为 2.29、13.18、2.57、3.50、1.69、2.99、6.26 mg/g, RSD 分别为 1.00%、0.30%、0.73%、0.72%、1.65%、1.02%、0.60%。以芍药苷为参照峰, 计算共有峰相对保留时间及相对峰面积, 结果 RSD 均小于 2.73%。结果表明本方法重复性良好。

2.5.4 回收率试验 取同一供试品 (批号 150201) 内容物, 研细, 取约 0.125 g, 精密称定, 共称取 6 份, 置具塞锥形瓶中, 分别精密加入混合对照品溶液 (各指标成分质量浓度分别为新绿原酸 286.2 $\mu\text{g/mL}$ 、绿原酸 1 605.3 $\mu\text{g/mL}$ 、隐绿原酸 324.1 $\mu\text{g/mL}$ 、芍药苷 435.4 $\mu\text{g/mL}$ 、异绿原酸 B 208.5 $\mu\text{g/mL}$ 、异绿原酸 A 365.6 $\mu\text{g/mL}$ 和异绿原酸 C 763.8 $\mu\text{g/mL}$) 1 mL, 再精密加入 70% 甲醇 24 mL, 称定质量, 超声提取 (250 W, 40 kHz) 30 min, 放冷, 再称定质量, 用 70% 甲醇补足减失的质量, 摇匀, 滤过, 取续滤液离心, 测定, 计算回收率。结果新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、芍药苷、异绿原酸 B、异绿原酸 A 和异绿原酸 C 的平均回收率分别为 97.8%、101.3%、100.2%、101.6%、98.4%、100.0%、101.8%, RSD 分别为 0.67%、1.23%、0.83%、0.65%、1.26%、0.66%、0.78%。

2.6 指纹图谱的建立与技术参数

根据 10 批 SG 检测所得图谱, 标定 17 个共有峰, 共有峰峰面积占总峰面积 90% 以上, 其中芍药苷 (12 号峰) 在本品指纹图谱中保留时间适中、分

离较好、质量分数较稳定、对照品易获得，因此选择芍药苷为本品指纹图谱参照物。

采用国家药典委员会颁布的《中药色谱指纹图谱相似度评价系统 2012 版》进行分析，经数据匹配，以中位数法建立对照指纹图谱。见图 2。10 批所测供试品色谱图与对照指纹图谱相似度分别为 0.970、0.969、0.978、0.951、0.957、0.962、0.985、0.980、0.987、0.988。

2.7 药材与制剂的相关性

取 SG 处方中 5 味药材分别按 SG 制剂工艺制备样品，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，测定，对比各吸收峰的紫外吸收光谱和相对保留时间，得到 SG 指纹图谱中的 17 个特征峰在 5 味药材中的归属，见图 3。结果表明 3、4、5、6、7、8、10、11、14、15、16 号峰来源于金银花，4、7、9、13、15、16 号峰来源于艾叶，2、12、17 号峰来源于赤芍

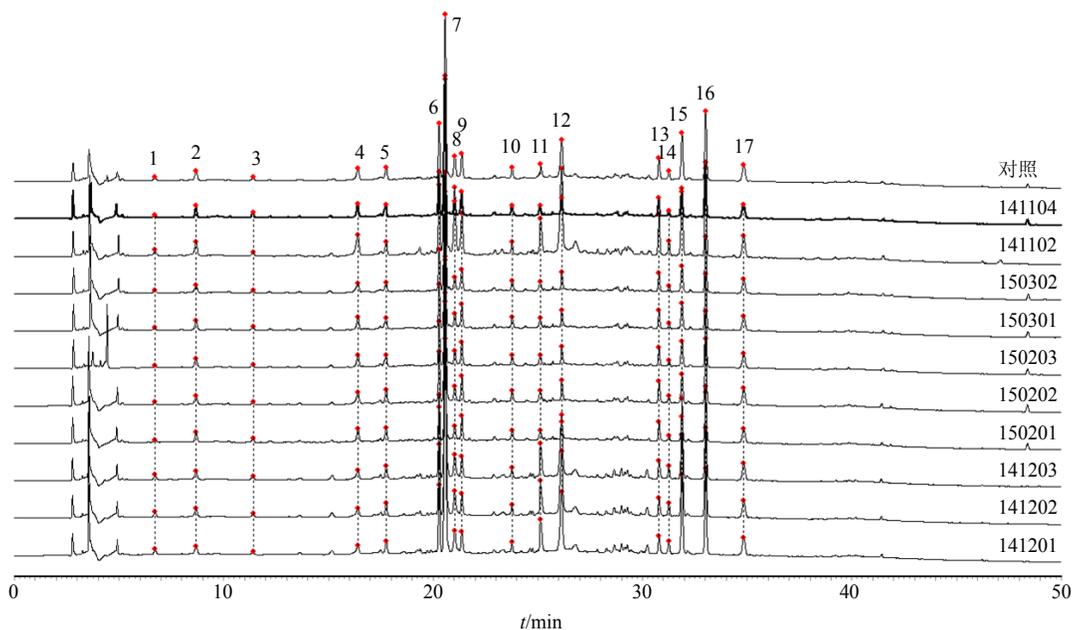


图 2 10 批 SG 的 HPLC 指纹图谱和对照指纹图谱

Fig. 2 HPLC fingerprints for 10 batches of SG and control fingerprint

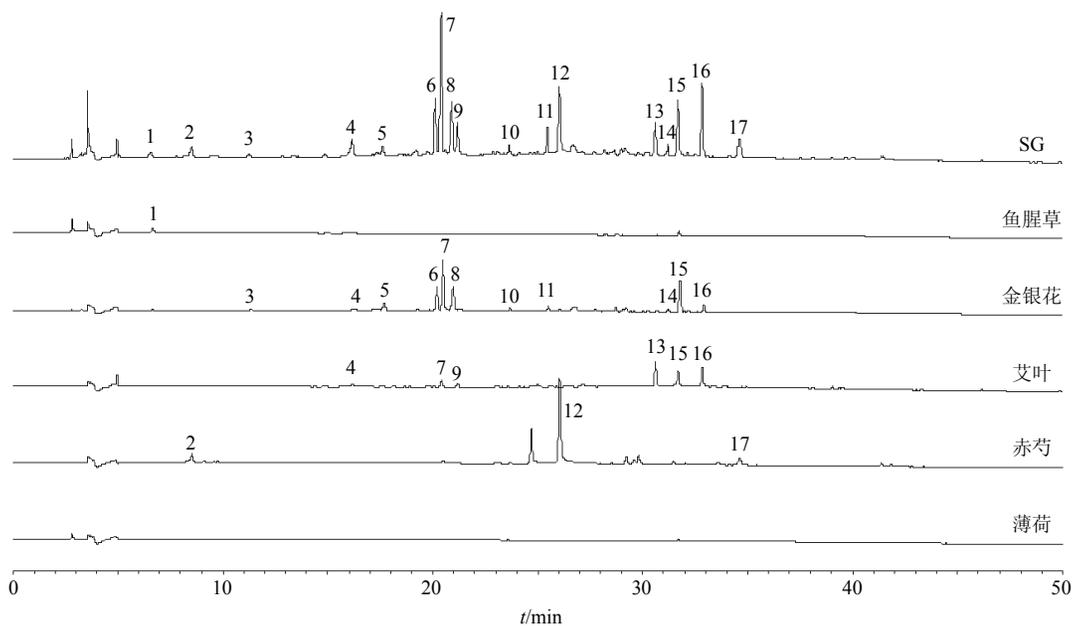


图 3 SG 指纹图谱中各共有峰归属色谱图

Fig. 3 SG fingerprints of each common peak attribution

芍, 1 号峰来源于鱼腥草。结果表明 4 味药材对本实验所建立的 SG 指纹图谱有贡献, 薄荷中主要化学成分无紫外吸收或响应较低, 在该指纹图谱中无体现。

2.8 指纹图谱共有峰的鉴定

为进一步阐明 SG 的化学物质成分, 采用 UPLC Q-TOF/MS 技术对指纹图谱中各共有峰进行指认。通过正、负离子模式扫描, 将已知化合物的理论相

对分子质量与获取的目标化合物的精确相对分子质量进行比对, 设置 Analyst QS 数据库分析软件质谱测量误差小于 $\pm 5 \times 10^{-6}$, 计算出化合物可能的元素组成, 同时结合对照品信息、对比相关文献报道进行化学成分指认^[7-10], 对 SG 指纹图谱中 14 个共有峰进行了指认, 结果见表 1。共有峰 1、14、17 对应的化学成分未能查阅到其相关的文献报道, 有待于进一步研究。

表 1 14 个共有峰通用名称、分子式和质谱数据

Table 1 Common name, molecular formula, and mass spectral data of 14 common peaks

峰号	t/min	分子式	一级离子	实际值 (m/z)	理论值 (m/z)	偏差/($\times 10^{-6}$)	鉴定化合物
2	7.898	C ₇ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	169.014 1	169.014 2	0.92	没食子酸 ^[1]
3	10.027	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	[M+H] ⁺	391.123 4	391.123 5	0.24	loganin ^[2-3]
			[M-H] ⁻	389.108 9	389.108 9	0.09	
4*	14.548	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M+H] ⁺	355.102 6	355.102 4	-0.78	新绿原酸
			[M-H] ⁻	353.087 8	353.087 8	-0.11	
5	15.717	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	373.113 9	373.114 0	0.27	secolganic acid ^[4]
6	18.641	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	389.109 0	389.108 9	-0.17	8- <i>epi</i> -loganin ^[2]
7*	18.747	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M+H] ⁺	355.102 9	355.102 4	-1.39	绿原酸
			[M-H] ⁻	353.087 8	353.087 8	-0.09	
8	19.361	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	373.114 0	373.114 0	0.14	secolganic acid ^[2-3]
9*	19.542	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M+H] ⁺	355.102 3	355.102 4	0.06	隐绿原酸
			[M-H] ⁻	353.087 8	353.087 8	-0.11	
10	22.169	C ₁₆ H ₂₃ O ₉	[M+H] ⁺	359.134 2	359.133 7	-1.44	sweroside ^[3]
11	22.169	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	[M-H] ⁻	403.124 7	403.124 6	-0.27	secoxyloganin ^[3]
12*	24.454	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M+Na] ⁺	503.152 8	503.150 8	-3.98	芍药苷
			[M-H+COOH] ⁻	525.161 2	525.161 4	0.26	
13*	28.877	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.119 5	515.119 5	-0.04	异绿原酸 B
15*	29.929	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.119 5	515.119 5	-0.46	异绿原酸 A
16*	31.055	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.119 5	515.119 5	-0.23	异绿原酸 C

*为用对照品比对的化合物

*confirmed by reference compounds

2.9 样品定量测定

为更好地控制产品质量, 在指纹图谱研究的基础上, 对具有广泛药理活性和指纹图谱中峰面积较大的 7 个主要共有峰进行了定量测定。取 10 批 SG, 按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 分别计算 7 个成分质量分数, 结果见表 2。从 10 批样品定量测定结果可知, 个别成分如异绿原酸 A 质量分数差异较大, 通过溯源留样的工艺中间体和投料药材中质量分数, 不同批次成品中质量分数差异主要来源于药材的质量分数差

异, 10 批 SG 分别为 3 批次药材投料所得, 3 批次药材中各指标成分的质量分数存在一些差异, 尤其是异绿原酸 A 的量最高的一批为最低一批的 2.6 倍。目前本课题组正在收集药材, 对其量差异的原因进行研究。为了控制好成品质量、确保样品批间一致性, 需对药材质量进行严格控制。

3 讨论

采用 DAD 检测器在 190~400 nm 对供试品溶液进行扫描, 结果 230 nm 下反映的信息较全面, 各色谱峰分离较好, 因此选择 230 nm 作为指纹图

表 2 样品中 7 种成分定量测定结果 ($n = 3$)Table 2 Determination of seven components in Shuangyu Granules ($n = 3$)

批号	质量分数/($\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$)						
	新绿原酸	绿原酸	隐绿原酸	芍药苷	异绿原酸 B	异绿原酸 A	异绿原酸 C
150201	2.29	13.18	2.57	3.50	1.69	2.99	4.26
150202	2.25	12.94	2.45	3.53	1.80	2.81	4.86
150203	2.41	13.37	2.60	3.46	1.61	3.01	4.43
141201	2.94	11.23	2.27	4.81	1.95	2.22	3.14
141202	2.67	11.46	2.27	4.85	2.14	2.31	3.24
141203	2.78	11.00	2.48	4.79	2.06	2.16	3.30
141102	2.09	15.03	1.61	5.95	2.53	4.87	6.29
141104	2.18	12.79	1.82	5.99	1.68	4.38	5.41
150301	1.62	10.76	2.30	3.25	1.79	2.74	4.35
150302	1.89	10.65	2.18	3.29	1.61	2.65	4.47
平均值	2.31	12.24	2.26	4.34	1.89	3.01	4.38

谱的检测波长; 芍药苷最大吸收波长为 230 nm, 因此芍药苷定量测定波长选择为 230 nm, 结合绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C 和新绿原酸紫外吸收曲线, 这 6 个成分定量测定波长选择为 327 nm。

考虑到本品含有大量有机酸类成分, 选用乙腈-酸水系统进行研究。实验比较了乙腈-0.05%三氟乙酸水溶液、乙腈-0.3%甲酸水溶液和乙腈-0.05%磷酸水溶液系统, 结果显示乙腈-0.05%三氟乙酸水溶液所得色谱图中各色谱峰峰型较好、分离较佳, 因此选用乙腈-0.05%三氟乙酸水溶液作为流动相。

本实验建立了 SG 指纹图谱, 并同时对 7 个成分进行定量测定, 方法简便、稳定、可靠、重复性好, 可以控制 SG 的质量, 保证生产的稳定性。

参考文献

- [1] 王俨如, 张新庄, 李娜, 等. 基于网络药理学方法探讨双鱼颗粒治疗上呼吸道感染的作用机制 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(11): 1222-1227.
- [2] 宋亚玲, 王红梅, 倪付勇, 等. 金银花中酚酸类成分及其抗炎活性研究 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 490-495.
- [3] 王亚丹, 杨建波, 戴忠, 等. 中药金银花的研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(11): 1928-1935.
- [4] 王永丽, 尉小慧, 刘伟, 等. 不同产地艾叶炮制前后总酚酸的含量比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(1): 88-90.
- [5] 陆小华, 马骁, 王建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.
- [6] 郑世存, 李晓宇, 欧阳兵, 等. 芍药苷药理作用研究新进展 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2): 100-103.
- [7] 范玛莉, 邢婕, 李震宇, 等. 基于 NMR 代谢组学技术的白芍与赤芍化学成分比较研究 [J]. 中草药, 2014, 45(22): 3230-3237.
- [8] Qi L W, Chen C Y, Li P. Structural characterization and identification of iridoid glycosides, saponins, phenolic acids and flavonoids in *Flos Lonicerae Japonicae* by a fast liquid chromatography method with diode-array detection and time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, 23(19): 3227-3242.
- [9] 白雪, 黄惠锋, 吴修红, 等. HPLC-DAD-MS/MS 法分析金银花中化学成分 [J]. 食品与药品, 2015, 17(1): 5-8.
- [10] 张丽媛, 李遇伯, 李利新, 等. HPLC-Q-TOF/MS 分析金银花的化学成分 [J]. 中南药学, 2012, 10(3): 204-208.