

UPLC-QqQ-MS/MS 同时测定热毒宁注射液中 6 个活性成分

葛 雯^{1,2,3}, 李海波^{2,3}, 何亮伟^{2,3,4}, 孟兆青^{2,3}, 房 卉^{2,3}, 丁 岗^{2,3}, 黄文哲^{2,3}, 萧 伟^{1,2,3*}, 王振中^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046
2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001
3. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001
4. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

摘 要: **目的** 采用超高效液相色谱串联三重四级杆质谱法 (UPLC-QqQ-MS/MS) 技术建立了同时测定热毒宁注射液中 6 个活性成分 [japonicaside A (JA)、*L*-phenylalanion secologanin B (PSB)、木犀草苷、东莨菪内酯、(1*S*,6*R*,7*R*,10*R*)-6-羧基-10-甲基- α -亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸 (CMCA)、3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam (TL)] 的定性定量的检测方法。**方法** 色谱条件为 Agilent Zorbax SB-Aq C₁₈ 色谱柱 (150 mm×2.1 mm, 3.5 μ m), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液-甲醇, 梯度洗脱: 0.01~2.00 min, 5% 甲醇; 2.00~4.00 min, 5%~40% 甲醇; 4.00~11.00 min, 40%~95% 甲醇; 11.00~13.00 min, 95% 甲醇; 13.00~13.10 min, 95%~5% 甲醇; 13.10~14.00 min, 5% 甲醇; 体积流量 0.5 mL/min; 柱温 20 $^{\circ}$ C。质谱条件: 采用电喷雾电离源 (ESI), 扫描方式为正、负离子多反应监测模式。其中, 正离子监测模式的质谱条件为碰撞气 (CAD) 体积流量 8 mL/min, 气帘气 (CUR) 体积流量 20 mL/min, 雾化温度 (TEM) 500 $^{\circ}$ C, 喷雾电压 (IS) 4 500 V; 负离子监测模式的质谱条件为碰撞气 (CAD) 体积流量 8 mL/min, 气帘气 (CUR) 体积流量 20 mL/min, TEM 500 $^{\circ}$ C, 喷雾电压 (IS) -4 500 V。**结果** 热毒宁注射液中 6 个活性成分在测定的质量浓度范围内均具有良好的线性关系 ($r \geq 0.999 0$), 平均加样回收率分别为 78.93%、114.65%、101.99%、90.98%、98.08%、115.58%; 16 批次热毒宁注射液中 6 个活性成分的平均质量浓度依次为 2.00、26.63、52.63、5.29、34.64、9.69 μ g/mL。**结论** 该方法简单准确, 具有良好的重复性和稳定性, 可为热毒宁注射液的质量标准的完善提供科学依据。

关键词: 热毒宁注射液; UPLC-QqQ-MS/MS; 活性成分; japonicaside A; *L*-phenylalanion secologanin B; 木犀草苷; 东莨菪内酯; (1*S*,6*R*,7*R*,10*R*)-6-羧基-10-甲基- α -亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸; 3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)11-2225-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.11.012

Simultaneous determination of six bioactive constituents in Reduning Injection by UPLC-QqQ-MS/MS

GE Wen^{1,2,3}, LI Hai-bo^{2,3}, HE Liang-wei^{2,3,4}, MENG Zhao-qing^{2,3}, FANG Hui^{2,3}, DING Gang^{2,3}, HUANG Wen-zhe^{2,3}, XIAO Wei^{1,2,3}, WANG Zhen-zhong^{1,2,3}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China
2. Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China
3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China
4. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective An ultra high performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry (UPLC-QqQ-MS/MS) method has been established to simultaneously determine the contents of six bioactive constituents [japonicaside A (JA), *L*-phenylalanion secologanin B (PSB), luteolin, scopolamine, (1*S*,6*R*,7*R*,10*R*)-6-carboxy-10-methyl- α -methylene-1-(1-

收稿日期: 2017-01-10

基金项目: 江苏省自然科学基金: 基于活性成分追踪分离及快速检识分析新策略的中药复方药效物质基础研究 (BK20140441); 江苏省博士后科研资助计划 (1401171C); “重大新药创制”科技重大专项 (2013ZX09402203); 国家中药标准化项目 (ZYBZH-C-JS-31)

作者简介: 葛 雯 (1993—), 女, 江苏扬州人, 硕士在读, 研究方向为中药检验与质量分析。E-mail: gewen19931598@163.com

***通信作者** 王振中, 博士, 研究员级高级工程师, 研究方向为中药新药的研究与开发。Tel: (0518)81522367 E-mail: wzzh-nj@163.com
萧 伟, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型的研究与开发。Tel: (0518)85521956 E-mail: xw_kanion@163.com

oxobutyl)-cyclohexane acrylic acid (CMCA), and 3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam (TL)] from Reduning Injection. **Methods** This chromatographic separation was performed on an Agilent Zorbax SB-Aq C₁₈ (150 mm $\times$ 2.1 mm, 3.5 μ m) column with the mobile phase consisting of 0.1% formic acid water (A) and methanol (B) in a gradient elution (0.01—2.00 min, 5% B; 2.00—4.00 min, 5%—40% B; 4.00—11.00 min, 40%—95% B; 11.00—13.00 min, 95% B; 13.00—13.10 min, 95%—5% B; 13.10—14.00 min, 5% B) at a flow rate of 0.5 mL/min and the column temperature was set at 20 $^{\circ}$ C. The analytes were detected using electrospray ionization (ESI) source by positive and negative ion monitoring mode. A triple quadrupole mass spectrometer was operated by ESI source in positive and negative ionization mode with multiple reaction monitoring for the detection of the six compounds. In the positive ion monitoring mode, the flow rate of Collision Gas (CAD) was 8 mL/min, the flow rate of Curtain Gas (CUR) was 20 mL/min, the temperature (TEM) was 500 $^{\circ}$ C and the Ion Spray Voltage (IS) was 4 500 V. In the negative ion monitoring mode, the flow rate of Collision Gas (CAD) was 8 mL/min, the flow rate of Curtain Gas (CUR) was 20 mL/min, the temperature (TEM) was 500 $^{\circ}$ C and the Ion Spray Voltage (IS) was -4 500 V. **Results** All calibration curves of the six components showed excellent linear regressions ($r \geq 0.999\ 0$) within the test range. The average recoveries were 78.93%, 114.65%, 101.99%, 90.98%, 98.08%, and 115.58%, and the average contents of six bioactive constituents in 16 batches of Reduning Injection were 2.00, 26.63, 52.63, 5.29, 34.64, and 9.69 μ g/mL, respectively. **Conclusion** The established method is rapid, accurate, and has high repeatability, which could provide scientific evidences for the quality control of Reduning Injection.

Key words: Reduning Injection; UPLC-QqQ-MS/MS; bioactive constituents; quantitative analysis; japonicaside A; *L*-phenylalanion secologanin B; luteolin; scopolamine; (1*S*,6*R*,7*R*,10*R*)-6-carboxy-10-methyl- α -methylene-1-(1-oxobutyl)-cyclohexane acrylic acid; 3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam

热毒宁注射液是江苏康缘药业股份有限公司自主研发的原国家中药二类新药,由青蒿、金银花和栀子 3 味常用中药组成,具有清热、疏风、解毒的功效^[1],临床上主要用于治疗外感风热所致的感冒、咳嗽,上呼吸道感染,急性支气管炎,手足口病等病症^[2-8],其临床疗效确切,效果显著。

前期研究先后建立了热毒宁注射液的多成分定量分析方法及 HPLC 指纹图谱^[9]、一测多评法测定热毒宁注射液中 9 个成分的量^[10]和 UPLC 法测定热毒宁注射液中 11 个成分及其指纹图谱研究^[11],以及热毒宁注射液中高分子物质的体积排阻色谱法测定^[12]。上述定量测定方法已对热毒宁注射液指纹图谱中占总峰面积 90% 以上的色谱峰^[9-11]进行了定量测定。为进一步提升热毒宁注射液中结构明确成分占固含物的比例,同时增加来源于青蒿药材的质量控制指标。本课题组在前期研究基础上^[13-15],采用 UPLC-QqQ-MS/MS 技术对现有质量控制成分以外的 6 个活性成分^[16-20]进行定量测定,其中包括来源于青蒿药材的特征性成分东莨菪内酯^[21]和 (1*S*,6*R*,7*R*,10*R*)-6-羧基-10-甲基- α -亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸 (CMCA)^[22]。该方法简单快捷灵敏,可为热毒宁注射液质量标准的进一步提升提供参考。

1 仪器与试剂

Milli-Q 超纯水系统,美国 Millipore 公司; AB Sciex API 4000⁺质谱仪,美国 AB 公司; LC-30A 超

高效液相色谱仪,日本岛津公司; HSC-24A 型氮吹仪,天津市恒奥科技发展有限公司; -70 $^{\circ}$ C 超低温冰箱,海尔集团; METTLER XS 205 分析天平,梅特勒-托利多上海仪器有限公司; KQ-500 型超声波清洗器,昆山市超声仪器有限公司; Dionex Ultimate 3000 高效液相色谱仪,赛默飞世尔科技公司。

对照品 japonicaside A (JA)、*L*-phenylalanion secologanin B (PSB)、木犀草苷、东莨菪内酯、(1*S*,6*R*,7*R*,10*R*)-6-羧基-10-甲基- α -亚甲基-1-(1-氧丁基)-环己烷丙烯酸 (CMCA)、3 α ,5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam (TL) 均由本实验室分离制备,经与文献报道^[23-24]比对 ¹H、¹³C-NMR 数据确认;质量分数经 HPLC (高低浓度对比法) 检测均大于 98.0%。甲醇为色谱纯,美国默克公司;甲酸为色谱纯,美国天地公司。化合物结构见图 1。

16 批热毒宁注射液 (批号分别为 Z150519、Z160101、Z160102、Z160103、Z160104、Z160105、Z160106、Z160107、Z160108、Z160109、Z160110、Z160111、Z160112、Z160113、Z160115、Z160116) 均由江苏康缘药业股份有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Agilent Zorbax SB-Aq C₁₈ 柱 (150 mm $\times$ 2.1 mm, 3.5 μ m), 体积流量 0.5 mL/min, 柱温室温,流动相为 0.1% 甲酸水溶液-甲醇,梯度洗脱: 0.01~2.00 min, 5% 甲醇; 2.00~4.00 min, 5%~

40%甲醇; 4.00~11.00 min, 40%~95%甲醇; 11.00~13.00 min, 95%甲醇; 13.00~13.10 min, 95%~5%甲醇; 13.10~14.00 min, 5%甲醇; 进样量 1 μ L。

2.2 质谱条件

正离子模式 (ESI^+): 碰撞气 (CAD) 体积流量 8 mL/min; 气帘气 (CUR) 体积流量 20 mL/min;

雾化温度 (TEM) 500 $^{\circ}\text{C}$; 喷雾电压 (IS) 4 500 V; 参数设定见表 1, MRM 色谱图见图 1。负离子检测 (ESI^-): 碰撞气 (CAD) 体积流量 8 mL/min; 气帘气 (CUR) 体积流量 20 mL/min; 雾化温度 (TEM) 500 $^{\circ}\text{C}$; 喷雾电压 (IS) -4 500 V; 参数设定见表 1, MRM 色谱图见图 1。

表 1 6 个化合物的多反应监测模式信息

Table 1 MRM information of six compounds

化合物编号	相对分子质量	离子模式	母离子 (Q1) m/z	子离子 (Q3) m/z	解簇电压 (DP) /V	碰撞能 (CE) /eV
JA	758	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	781.1	549.2	110	48
PSB	505	$[\text{M}-\text{H}]^-$	504.4	272.2	-100	-31
木犀草苷	448	$[\text{M}-\text{H}]^-$	447.2	284.7	-133	-36
东莨菪内酯	192	$[\text{M}+\text{H}]^+$	193.0	133.1	70	28
CMCA	282	$[\text{M}-\text{H}]^-$	281.1	237.0	-75	-19
TL	542	$[\text{M}-\text{H}]^-$	541.4	309.1	-68	-28

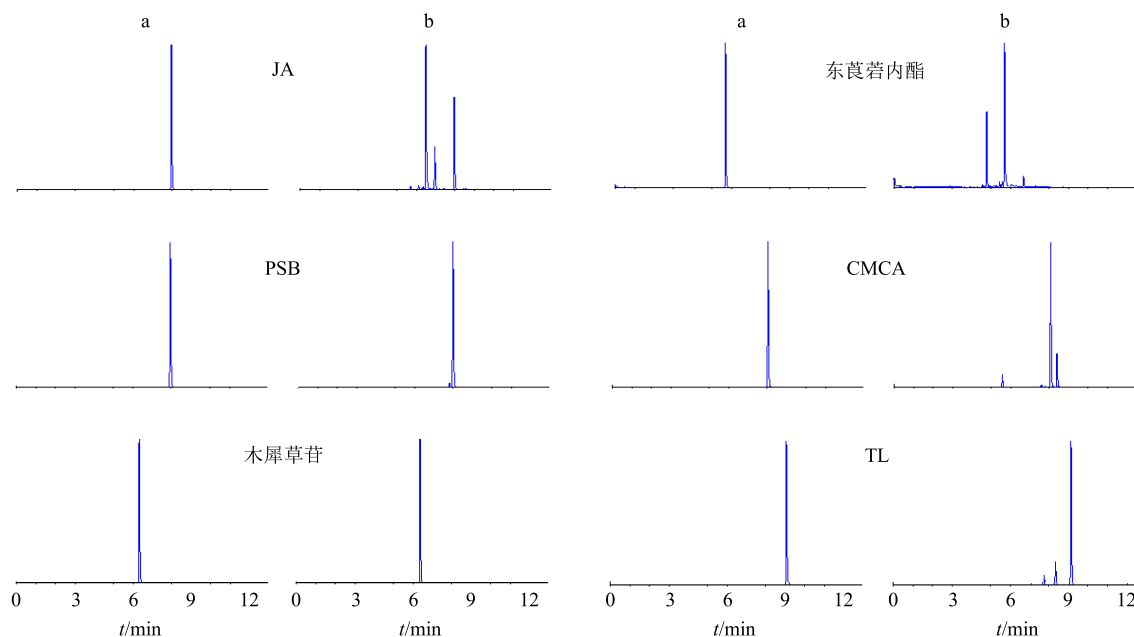


图 1 对照品 (a) 和热毒宁注射液 (b) 的 MRM 色谱图

Fig. 1 MRM chromatograms of reference substances (a) and Reduning Injection samples (b)

2.3 溶液的制备

2.3.1 供试品溶液的制备 精密量取 1 mL 热毒宁注射液置于 10 mL 量瓶中, 用 50%甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 采用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得。

2.3.2 对照品储备液的制备 分别精密称取对照品 JA 2.19 mg、PSB 2.13 mg、木犀草苷 1.60 mg、东莨菪内酯 2.10 mg、CMCA 1.95 mg、TL 1.92 mg 分别置于 10 mL 量瓶中, 加入适量的 50%甲醇溶液, 超声溶解, 再用 50%甲醇溶液定容至刻度, 摇匀, 采

用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得质量浓度分别为 214.73、205.72、155.41、208.74、195.00、183.98 $\mu\text{g/mL}$ 的对照品溶液, 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱放置, 备用。

2.3.3 混合对照品储备液的制备 精密量取 JA 对照品储备液 0.2 mL、PSB 对照品储备液 2 mL、木犀草苷对照品储备液 5 mL、东莨菪内酯对照品储备液 0.4 mL、CMCA 对照品储备液 2 mL、TL 对照品储备液 1 mL 至 20 mL 量瓶中, 然后加入 50%的甲醇稀释, 超声混匀, 再用 50%甲醇溶液定容至刻度,

摇匀, 采用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得质量浓度分别为 2.147 3、20.572 0、38.852 7、4.174 9、19.500 0、9.198 9 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液, 作为混合对照品储备液。

2.4 线性关系、检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ) 的考察

分别精密量取“2.3.3”项下的混合对照品储备液 0.25、0.5、1、1.6、2、3.2、4 mL 置 10 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇稀释、混匀并定容, 采用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得 7 个不同质量浓度的混和对照

品溶液。分别吸取上述溶液 1 μL , 按“2.1”项下色谱条件和“2.2”项下质谱条件进行测定。以峰面积积分值 (Y) 对质量浓度 (X) 进行回归分析, 得到各对照品的回归方程和线性范围, 结果见表 2。将混合对照品溶液用 50% 甲醇进行逐级稀释后测定, 得到各成分的 LOD ($S/N=3$) 和 LOQ ($S/N=10$), 结果见表 2。

2.5 精密度试验

精密量取“2.3.3”项下的混合对照品储备液 1.6 mL 置 10 mL 量瓶中, 用 50% 甲醇溶解并定容, 按

表 2 线性关系、检测限和定量限考察结果

Table 2 Results of linear regression, LOD, and LOQ

化合物	回归方程	r	线性范围/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$	LOD/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$	LOQ/ $(\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1})$
JA	$Y=395 X-1\ 830$	0.999 8	0.053 7~ 0.858 9	1.192 9	3.578 8
PSB	$Y=257 X+9\ 290$	0.999 3	0.514 3~ 8.228 8	0.267 9	1.071 5
木犀草苷	$Y=358 X+7\ 830$	0.999 3	0.973 1~15.541 1	2.023 6	8.094 3
东莨菪内酯	$Y=1\ 820 X+46\ 500$	0.999 0	0.104 4~ 1.670 0	10.437 2	34.790 8
CMCA	$Y=517 X-90\ 100$	0.999 1	0.487 5~ 7.800 0	4.062 5	8.125 0
TL	$Y=123 X-599$	0.999 5	0.230 0~ 3.679 6	76.657 6	229.972 8

“2.1”项下色谱条件和“2.2”项下质谱条件进行检测, 连续进样 6 次, 记录峰面积, 结果 JA、PSB、木犀草苷、东莨菪内酯、CMCA、TL 峰面积的 RSD 值分别为 1.30%、3.37%、2.47%、0.46%、2.17%、1.22%, 说明仪器的精密度良好。

2.6 重复性试验

取同一批次 (批号 Z150519) 热毒宁注射液, 按“2.3.1”项下方法制备 6 份供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件和“2.2”项下质谱条件进行检测, 测得 6 个化合物 JA、PSB、木犀草苷、东莨菪内酯、CMCA、TL 的平均质量浓度分别为 2.172 4、30.480 4、63.137 7、3.483 2、36.278 9、9.527 8 $\mu\text{g/mL}$, RSD 值分别为 2.73%、1.71%、1.53%、2.51%、0.70%、2.49%, 说明该方法重复性良好。

2.7 稳定性试验

取同一批次 (批号 Z150519) 热毒宁注射液的供试品溶液, 室温下放置, 分别在不同时间点 (0、2、4、8、12、24 h) 进样, 按“2.1”项下色谱条件和“2.2”项下质谱条件进行检测, 记录峰面积, 结果 JA、PSB、木犀草苷、东莨菪内酯、CMCA、TL 的峰面积的 RSD 值分别为 1.78%、1.07%、1.83%、2.52%、1.15%、1.97%, 说明供试品溶液在 24 h 内稳定。

2.8 加样回收率试验

精密量取“2.3.2”项下 JA、PSB、木犀草苷、东莨菪内酯、CMCA、TL 对照品储备液适量, 用 50% 甲醇溶液稀释定容至 20 mL, 得到质量浓度分别为 1.551 8、18.103 3、41.891 4、3.026 8、23.408 0、6.255 3 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品溶液。分别精密量取该混合对照品溶液 0.60、0.75、0.90 mL 和已测定各成分量的热毒宁注射液 (Z160101) 0.5 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加入 50% 甲醇稀释至刻度, 摇匀, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过。平行制备 9 份 (高、中、低每个质量浓度各 3 份) 加样供试品溶液, 按“2.1”和“2.2”项下的检测条件进行测定, 计算加样回收率, 结果 JA、PSB、木犀草苷、东莨菪内酯、CMCA、TL 的平均回收率分别为 78.93%、114.65%、101.99%、90.98%、98.08%、115.58%, RSD 值分别为 5.28%、2.15%、3.89%、1.29%、3.90%、5.19%, 符合《中国药典》2015 年版的规定^[25]。

2.9 样品定量测定

取 Z150519、Z160101、Z160102、Z160103、Z160104、Z160105、Z160106、Z160107、Z160108、Z160109、Z160110、Z160111、Z160112、Z160113、Z160115、Z160116 批热毒宁注射液, 按照“2.3.1”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”和“2.2”项下

的检测条件测定各成分量, 结果见表 3, 相关图谱见图 2。结果显示, JA、PSB、木犀草苷、东莨菪内酯、CMCA、TL 在 16 批热毒宁注射液中的质量浓度分别为 1.58~2.40、19.89~32.25、42.27~63.17、3.48~6.26、29.16~40.53、7.73~12.02 $\mu\text{g/mL}$ 。

表 3 热毒宁注射液中 6 个活性成分的量 ($n=3$)
Table 3 Contents of six bioactive components from Reduning Injection ($n=3$)

批号	质量浓度/ $(\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})$					
	JA	PSB	木犀草苷	东莨菪内酯	CMCA	TL
150519	2.17	30.48	63.14	3.48	36.28	9.53
160101	2.23	26.99	62.84	4.59	31.38	8.83
160102	2.38	29.34	55.17	4.56	32.12	10.95
160103	1.59	21.25	43.13	5.49	34.97	7.73
160104	1.61	19.89	43.86	4.91	31.60	8.09
160105	1.63	21.05	43.13	4.90	29.16	8.55
160106	2.00	27.20	55.55	6.26	36.78	10.36
160107	2.22	28.64	60.04	6.25	40.53	11.27
160108	2.37	31.39	63.17	5.25	33.72	11.74
160109	2.37	32.24	60.19	6.24	39.67	11.99
160110	1.91	25.18	49.49	6.20	38.37	9.70
160111	1.58	22.22	43.37	6.28	37.75	8.13
160112	1.94	26.60	49.82	5.84	32.75	9.49
160113	2.40	33.25	62.97	5.34	30.55	12.02
160115	1.90	24.88	42.27	4.52	35.94	8.35
160116	1.67	25.42	43.95	4.54	32.60	8.28
平均值	2.00	26.63	52.63	5.29	34.64	9.69
RSD/%	15.68	15.52	16.30	15.94	9.84	15.58

3 讨论

3.1 检测方法的选择

实验前期曾尝试采用 HPLC 分析方法对上述 6 个活性成分进行定量测定, 但结果发现, 这 6 个成分无法在指纹图谱中进行指认。而 UPLC-QqQ-MS/MS 法具有高选择性和高灵敏度, 可通过定量离子对对化合物进行定量分析, 最终选用 UPLC-QqQ-MS/MS 技术对热毒宁注射液现有质量控制成分以外的 6 个活性成分进行定量测定。

3.2 流动相的选择

实验中分别考察了甲醇-水、甲醇-0.1%甲酸水、乙腈-水、乙腈-0.1%甲酸水等流动相体系。结果发现甲醇-0.1%甲酸水做流动相时峰形较好。另外, 虽然化合物 PSB 和 CMCA 在色谱分离上存在相互干

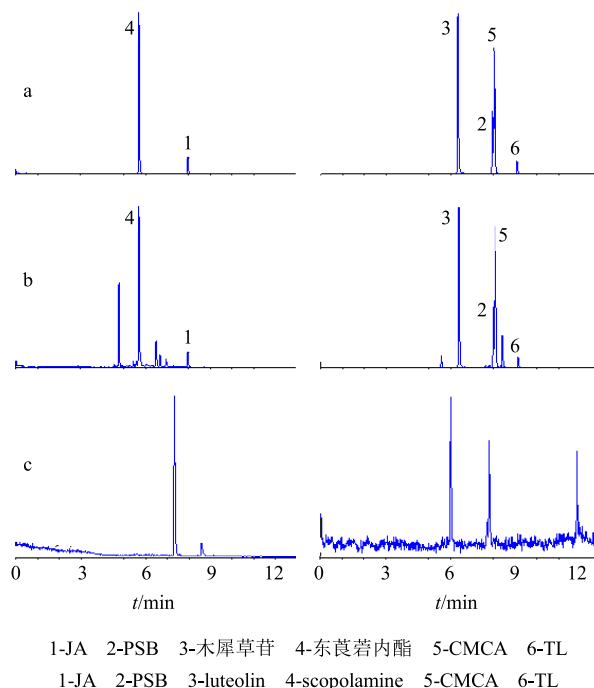


图 2 混合对照品溶液 (a)、热毒宁注射液 (b) 和空白溶液 (c) 的总离子流 (TIC) 色谱图

Fig. 2 TIC of mixed references substances (a), Reduning Injection samples (b), and blank solution (c)

扰, 但是其在质谱定量通道上 504.4 $\rightarrow$ 272.2 (PSB) 与 281.1 $\rightarrow$ 237.0 (CMCA) 互不干扰, 故两者均可准确定量。

3.3 定量离子对的考察

质谱分析中, 对各被测成分的质谱参数进行优化, 结果显示化合物 JA 和东莨菪内酯在正离子模式下响应较好, 其最佳定量离子对分别为 781.1/549.2 (JA) 和 193.0/133.1 (东莨菪内酯), 而化合物 PSB、木犀草苷、CMCA 和 TL 在负离子模式下的响应高于正离子模式, 其最佳定量离子对分别为 504.4/272.2 (PSB)、447.2/284.7 (木犀草苷)、281.1/237.0 (CMCA) 和 541.4/309.1 (TL)。

3.4 小结

本实验建立了 UPLC-QqQ-MS/MS 法同时检测热毒宁注射液现有质量控制成分以外的 6 个活性成分的方法, 各被测成分专属性强, 无杂质干扰, 方法学考察结果显示, 在各成分的线性范围内, 回归方程的线性关系良好 ($r \geq 0.999 0$), 仪器的精密度和方法的重复性均良好 (RSD 值均小于 3.5%), 且供试品溶液中各成分在 24 h 内基本稳定。

本实验的方法学考察符合《中国药典》2015 年版的相关要求, 且能快速、准确、灵敏地同时测定

热毒宁注射液现有质量控制成分以外的 6 个活性成分的量。本实验增加了对热毒宁注射液中来源于青蒿药材的 2 个指标性成分的质量控制, 为热毒宁注射液生产过程中的质量控制提供了一定的科学依据, 为热毒宁注射液质量标准的提升奠定了一定的基础。

参考文献

- [1] 王永香, 郑伟然, 米慧娟, 等. 热毒宁注射液青蒿金银花浓缩过程近红外快速定量检测方法的建立 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 102-108.
- [2] 张东海, 马翠玲, 杨伟娜, 等. 热毒宁注射液联合阿奇霉素和细辛脑注射液治疗儿童支原体肺炎的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(5): 604-607.
- [3] 郭震浪, 苏振宁, 王正飞, 等. 热毒宁与利巴韦林比较治疗小儿急性上呼吸道感染的 Meta 分析 [J]. 中成药, 2016, 28(2): 278-283.
- [4] 常秀娟, 孙晓萍, 李 威, 等. 热毒宁注射液对内生致热原性发热家兔的解热作用及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(11): 1307-1310.
- [5] 曹泽戡, 常秀娟, 赵忠鹏, 等. 热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1450-1455.
- [6] 杜 娟. 中西医结合治疗小儿支气管肺炎 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(3): 214-215.
- [7] 常秀娟, 张 帅, 江益平, 等. 从细胞因子风暴探讨热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤作用机制 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 236-239.
- [8] 潘宇贵, 潘雅芳, 韦红梅, 等. 热毒宁治疗手足口病疗效分析 [J]. 中国处方药, 2016, 13(9): 67-68.
- [9] 毕宇安, 王振中, 宋爱华, 等. 热毒宁注射液高效液相色谱指纹图谱研究及多成分定量分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(2): 298-303.
- [10] 张亚非, 王 雪, 毕宇安, 等. 一测多评法测定热毒宁注射液中 9 种成分 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3162-3169.
- [11] 吴 莎, 王 雪, 吴亚男, 等. UPLC 用于热毒宁注射液中 11 种成分测定及其指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4804-4810.
- [12] 王 雪, 李家春, 张 伟, 等. 体积排阻色谱法测定热毒宁注射液中高分子物质 [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1412-1415.
- [13] 李海波, 于 洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液抗病毒活性成分研究 (I) [J]. 中草药, 2014, 45(12): 1682-1688.
- [14] 李海波, 于 洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (II) [J]. 中草药, 2015, 46(11): 1597-1602.
- [15] 李海波, 于 洋, 王振中, 等. 热毒宁注射液化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2016, 47(10): 1643-1649.
- [16] 何 玲, 孙桂波, 孙 潇, 等. 木犀草苷对阿霉素诱导乳鼠心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(9): 1229-1234.
- [17] Li D Y, Chen J Q, Ye J Q, *et al.* Anti-inflammatory effect of the six compounds isolated from *Nauclea officinalis* Pierre ex Pitard, and molecular mechanism of strictosamide via suppressing the NF- κ B and MAPK signaling pathway in LPS-induced RAW 264.7 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 66-74.
- [18] 韩 枫. 东莨菪内酯的药理活性和药动力学研究进展 [J]. 中国药房, 2011, 22(31): 2971-2972.
- [19] 萧 伟, 姚新生, 李海波, 等. 一种二聚环烯醚萜苷化合物及其制备方法和应用: 中国, CN 201410195134.3 [P]. 2014-10-01.
- [20] 萧 伟, 姚新生, 李海波, 等. 一种裂环杜松烷型倍半萜类化合物及其制备方法和应用: 中国, CN201410550172.6 [P]. 2016-04-06.
- [21] 赵祎武, 倪付勇, 宋亚玲, 等. 青蒿化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(24): 4816-4821.
- [22] Li H B, Yu Y, Wang Z Z, *et al.* Two new sesquiterpenoids from *Artemisia annua* [J]. *Magn Reson Chem*, 2015, 53(3): 244-247.
- [23] 李海波. 热毒宁注射液药效物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [24] Lamidi M, Ollivier E, Mahiou V, *et al.* Gluco-indole alkaloids from the bark of *Nauclea diderrichii*. ^1H and ^{13}C NMR assignments of 3 α -5 α -tetrahydrodeoxycordifoline lactam and cadambine acid [J]. *Magn Reson Chem*, 2005, 43(5): 427-429.
- [25] 中国药典 [S]. 四部. 2015.