

UPLC-MS/MS 法同时测定康艾注射液中 11 种成分

袁一凡¹, 陈晓月^{1#}, 刘保霞¹, 刘笑¹, 李瑞宏², 祁金龙^{1*}, 贾庆忠^{1*}

1. 河北医科大学 药理学教研室, 河北 石家庄 050017

2. 河北省儿童医院 药剂科, 河北 石家庄 050013

摘要: **目的** 建立 UPLC-MS/MS 法同时测定康艾注射液中 11 种成分(毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、芒柄花素、黄芪甲苷、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rb₁)的方法。**方法** 采用正负离子切换多反应监测模式(MRM), ESI 离子源; Phenomenex C₁₈ 色谱柱(100 mm×3.0 mm, 2.6 μm)进行分离, 流动相为甲醇(A)、乙腈(B)、5 mmol/L 乙酸铵-0.05 mmol/L 乙酸钠水溶液(C), 梯度洗脱, 分析时间为 7.0 min。**结果** 所测 11 种主要有效成分在测定浓度范围内线性关系良好, *r* 均大于 0.99; 精密度、重复性和稳定性良好; 平均加样回收率为 95.2%~104.4%, RSD≤4.64%。4 个批次康艾注射液中毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、芒柄花素、黄芪甲苷、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rb₁ 测得量分别为 0.004~0.006 μg/mL、0.002~0.003 μg/mL、125.75~148.00 μg/mL、51.75~77.00 μg/mL、0.010~0.013 μg/mL、51.50~87.75 μg/mL、27.83~30.73 μg/mL、4.23~5.15 μg/mL、8.40~13.35 μg/mL、17.33~27.68 μg/mL 和 9.03~11.00 μg/mL。**结论** 首次建立可同时测定康艾注射液的 11 种主要成分的 UPLC-MS/MS 方法, 该法操作简便, 灵敏度高, 专属性好, 分析速度快, 可用于康艾注射液的质量控制。

关键词: UPLC-MS/MS; 康艾注射液; 毛蕊异黄酮; 毛蕊异黄酮苷; 人参皂苷 Rg₁; 人参皂苷 Re; 芒柄花素; 黄芪甲苷; 人参皂苷 Rf; 人参皂苷 Rb₂; 人参皂苷 Rc; 人参皂苷 Rd; 人参皂苷 Rb₁

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)13-2660-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.13.012

Simultaneous determination of 11 components in Kang'ai Injection by UPLC-MS/MS

YUN Yi-fan¹, CHEN Xiao-yue¹, LIU Bao-xia¹, LIU Xiao¹, LI Rui-hong², QI Jin-long¹, JIA Qing-zhong¹

1. Department of Pharmacology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

2. Department of Pharmacy, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050013, China

Abstract: Objective To develop and validate an ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method for the simultaneous determination of 11 components (calycosin, calycosin-7-glucoside, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re, formononetin, astragaloside IV, ginsenoside Rf, ginsenoside Rb₂, ginsenoside Rc, ginsenoside Rd, and ginsenoside Rb₁) in Kang'ai Injection (KI). **Methods** Multiple reaction monitoring (MRM) with a polarity-switching electrospray ionization (ESI) source between positive and negative mode was used for the quantification. The 11 components were separated within 7.0 min on a Phenomenex Luna C₁₈ column (100 mm × 3.0 mm, 2.6 μm) using a mobile phase consisted of methanol, acetonitrile, 5 mmol/L ammonium acetate-0.05 mmol/L sodium acetate water solution with gradient elution. **Results** The linear relationships showed well in the area of determination. The average recovery varied between 95.2% and 104.4% with RSD ≤ 4.64%. The precision, repeatability, and stability of the method were good for the determination of 11 components. The content ranges of calycosin, calycosin-7-glucoside, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Re, formononetin, astragaloside IV, ginsenoside Rf, ginsenoside Rb₂, ginsenoside Rc, ginsenoside Rd,

收稿日期: 2017-03-31

基金项目: 河北医科大学大学生创新性实验计划项目(USIP2016137); 河北省医学科学研究重点课题计划项目(20150560); 河北省食品药品监督管理局(重点)科技项目(ZD2015023); 国家自然科学基金资助项目(21402139)

作者简介: 袁一凡(1996—), 女, 本科在读, 研究方向为中药质量控制与研究。Tel: 18931843671 E-mail: 857015214@qq.com

***通信作者** 祁金龙(1980—), 男, 博士, 副教授, 主要从事 PK、PD 研究工作。Tel: (0311)86266335 E-mail: jinlongqi@aliyun.com

贾庆忠(1972—), 男, 博士, 教授, 研究方向为新药评价。Tel: (0311)86265644 E-mail: qizhijia2000@sina.com

#并列第一作者 陈晓月(1995—), 女, 本科在读, 研究方向为中药质量控制与研究。Tel: 15373809363 E-mail: 1072223247@qq.com

and ginsenoside Rb₁ in four batches of KI were 0.004—0.006 μg/mL, 0.002—0.003 μg/mL, 125.75—148.00 μg/mL, 51.75—77.00 μg/mL, 0.010—0.013 μg/mL, 51.50—87.75 μg/mL, 27.83—30.73 μg/mL, 4.23—5.15 μg/mL, 8.40—13.35 μg/mL, 17.33—27.68 μg/mL, and 9.03—11.00 μg/mL, respectively. **Conclusion** A new rapid and reliable UPLC-MS/MS method was developed and validated to evaluate the quality of KI for the first time.

Key words: UPLC-MS/MS; Kang'ai Injection; calycosin; calycosin-7-glucoside; ginsenoside Rg₁; ginsenoside Re; formononetin; astragaloside IV; ginsenoside Rf; ginsenoside Rb₂; ginsenoside Rc; ginsenoside Rd; ginsenoside Rb₁

康艾注射液(Kang'ai Injection, KI)的主要组成为黄芪、人参、苦参素,具有益气扶正、增强机体免疫功能^[1],对原发性肝癌、直肠癌、妇科肿瘤、非小细胞肺癌、食管癌等有较好疗效^[2-5]。康艾注射液还可明显改善晚期恶性肿瘤患者临床症状,使患者食欲、睡眠改善,乏力、疼痛减轻,生活质量明显提高^[6]。

组方中氧化苦参碱(苦参素)具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒等药理学活性^[7-9];黄芪主要含多糖类、皂苷类及黄酮类成分,具有增强机体免疫力、抗病毒、抗肿瘤等作用^[10-11];同样人参皂苷及人参多糖抗肿瘤、增强免疫力功效明确^[12-13]。

作为临床使用最为广泛的中药抗肿瘤注射剂之一,康艾注射液年销售额巨大,然现行质量标准为国家中成药标准汇编,使用HPLC法测定人参皂苷Rg₁、Re,薄层色谱法测定苦参素的量^[14],标准较低。康艾注射液作为一种中药复方注射剂,氧化苦参碱是添加的单一化合物,量高、质量易于控制;而人参、黄芪作为中药材,只对其某一或极少成分进行质量标准的控制,不能很好地反映中药的复杂性和完整性^[15-16],不能保证中药注射剂的安全性、有效性及质量可控性。文献虽有针对康艾注射液中多组分进行定量测定的报道^[17-19],但检测成分较少,方法效率较差。本研究采用UPLC-MS/MS法^[20-21]对康艾注射液中11种成分,进行联合定量研究,选择了7种代表性的人参皂苷类成分,4种黄芪的主要或活性成分(毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、黄芪甲苷),快速、方便、准确测定各组分的量,对康艾注射液质量标准的提升具有重要意义。

1 仪器与材料

4000Q Trap型质谱仪,美国AB SCIEX公司;LC-30A液相色谱仪,日本岛津公司;BT125D型分析天平,北京赛多利斯仪器系统有限公司。

对照品毛蕊异黄酮(批号2314/22166)、毛蕊异黄酮苷(批号3672/22165)、人参皂苷Rf(批号3496)、人参皂苷Rb₂(批号2761)、人参皂苷Rc(批号3508)、人参皂苷Rd(批号3351)均购于上

海诗丹德生物技术有限公司;人参皂苷Rg₁(批号110703-200322)、人参皂苷Re(批号110754-200320)、芒柄花素(批号111703-200501)、人参皂苷Rb₁(批号110704-200318)购于中国食品药品检定研究院;黄芪甲苷(批号JA0815TA14)购于上海源叶生物科技有限公司,所有对照品质量分数均大于98%;人参对照药材(批号120917-200406),黄芪对照药材(批号974-200106)购于中国食品药品检定研究院。

甲醇、乙腈、乙酸铵、乙酸钠均为色谱纯,水为超纯水;康艾注射液,长白山制药股份有限公司,批号01160123、01160320、01160407、01150407,规格10 mL/支。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为Phenomenex Luna C₁₈柱(100 mm×3.0 mm, 2.6 μm);柱温40℃;进样量5 μL;体积流量0.4 mL/min;流动相A为乙腈、B为甲醇、C为5 mmol 乙酸铵-0.05 mmol 乙酸钠水溶液,以0~5.0 min: 10% A、40%~80% B、50%~10% C; 5.0~7.0 min: 10% A、80% B、10% C进行梯度洗脱。

2.2 质谱条件

电喷雾离子源(ESI源),采用正、负离子模式同时检测,多反应监测模式(MRM);离子源温度为550℃,源喷射电压(IS)为5 500/-4 500 V,雾化气(gas 1)和加热气(gas 2)分别为310.275 kPa(45 psi)和379.225 kPa(55 psi),帘气为137.900 kPa(20 psi);CAD: high。其他质谱参数见表1。

2.3 对照品溶液的制备

分别精密称取11种组分对照品适量,加甲醇定容至刻度,摇匀,即得对照品储备液。精密量取各对照品储备液适量置于同一量瓶中,定容至刻度,制得质量浓度分别为毛蕊异黄酮苷0.16 μg/mL、毛蕊异黄酮0.8 μg/mL、人参皂苷Re 36.0 μg/mL、人参皂苷Rg₁ 60.0 μg/mL、芒柄花素0.64 μg/mL、人参皂苷Rf 16 μg/mL、人参皂苷Rb₁ 8.0 μg/mL、人参皂苷Rc 8.0 μg/mL、人参皂苷Rb₂ 4.0 μg/mL、人

表 1 康艾注射液中 11 种有效成分的保留时间和主要质谱参数

Table 1 Retention time (t_R) and main mass parameters of 11 constituents in KI

时间/min	扫描模式	化合物	t_R /min	MS_1 (m/z)	MS_2 (m/z)	解簇电压 (DP)/V	碰撞能 (CE)/eV
0.0~2.0	ESI ⁺	毛蕊异黄酮苷	1.24	447.3	285.2	69.0	21.5
2.0~2.8	ESI ⁻	毛蕊异黄酮	2.44	283.1	268.0	-77.4	-27.0
2.8~3.5	ESI ⁺	人参皂苷 Re	2.86	969.8	789.6	212.3	60.0
		人参皂苷 Rg ₁	2.99	823.7	643.6	186.0	51.9
3.5~4.5	ESI ⁻	芒柄花素	3.86	267.1	252.0	-88.0	-28.2
4.5~7.0	ESI ⁺	人参皂苷 Rf	4.51	823.7	365.1	227.2	67.3
		人参皂苷 Rb ₁	5.82	1 132.0	365.3	240.0	83.0
		人参皂苷 Rc	5.89	1 101.9	335.0	217.0	82.9
		人参皂苷 Rb ₂	6.13	1 101.9	335.1	230.1	84.2
		人参皂苷 Rd	6.51	969.9	790.1	226.7	65.2
		黄芪甲苷	6.52	785.6	473.5	104.0	15.8

参皂苷 Rd 12.0 $\mu\text{g/mL}$ 、黄芪甲苷 60 $\mu\text{g/mL}$ 的混合对照品储备液。分别精密量取混合对照品储备液适量于 10 mL 量瓶中，以流动相稀释成系列质量浓度的混合对照品溶液。

2.4 供试品溶液的制备

精密量取康艾注射液 100 μL 置于 5 mL 量瓶中，用流动相稀释至刻度，即得供试品溶液。进样前过 0.45 μm 微孔滤膜。

2.5 阴性对照溶液的制备

人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Rd 来源于人参，毛蕊异黄酮苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、黄芪甲苷来源于黄芪。取黄芪及人参对照药材适量，按其处方比例和工艺^[4]，分别制备缺少人参和缺少黄芪药材的阴性对照样品，并按“2.4”项下方法制备各阴性对照溶液。

2.6 专属性考察

取人参阴性对照溶液、黄芪阴性对照溶液、混合对照品溶液和供试品溶液，按“2.1”和“2.2”项色谱和质谱条件下分析，由图 1 可见，黄芪阴性对照溶液没有检测到毛蕊异黄酮苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素、黄芪甲苷；人参阴性对照溶液未检测到人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rc、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Rd，各组分检测无干扰，方法专属性良好。

2.7 线性关系、检测限和定量限考察

精密量取上述混合对照品溶液适量，将其等倍数进行稀释，得到 5 个不同质量浓度的系列对照品溶液，在“2.1”和“2.2”项色谱和质谱条件下测定，

以对照品进样质量浓度为横坐标 (X)，峰面积积分为纵坐标 (Y)，绘制标准曲线，得到各成分的线性回归方程。将混合对照品溶液逐步稀释并进行测定，以信噪比 (S/N) 3 和 10 时各对照品进样质量浓度分别作为检测限 (LOD) 和定量限 (LOQ)，结果见表 2。

2.8 精密度试验

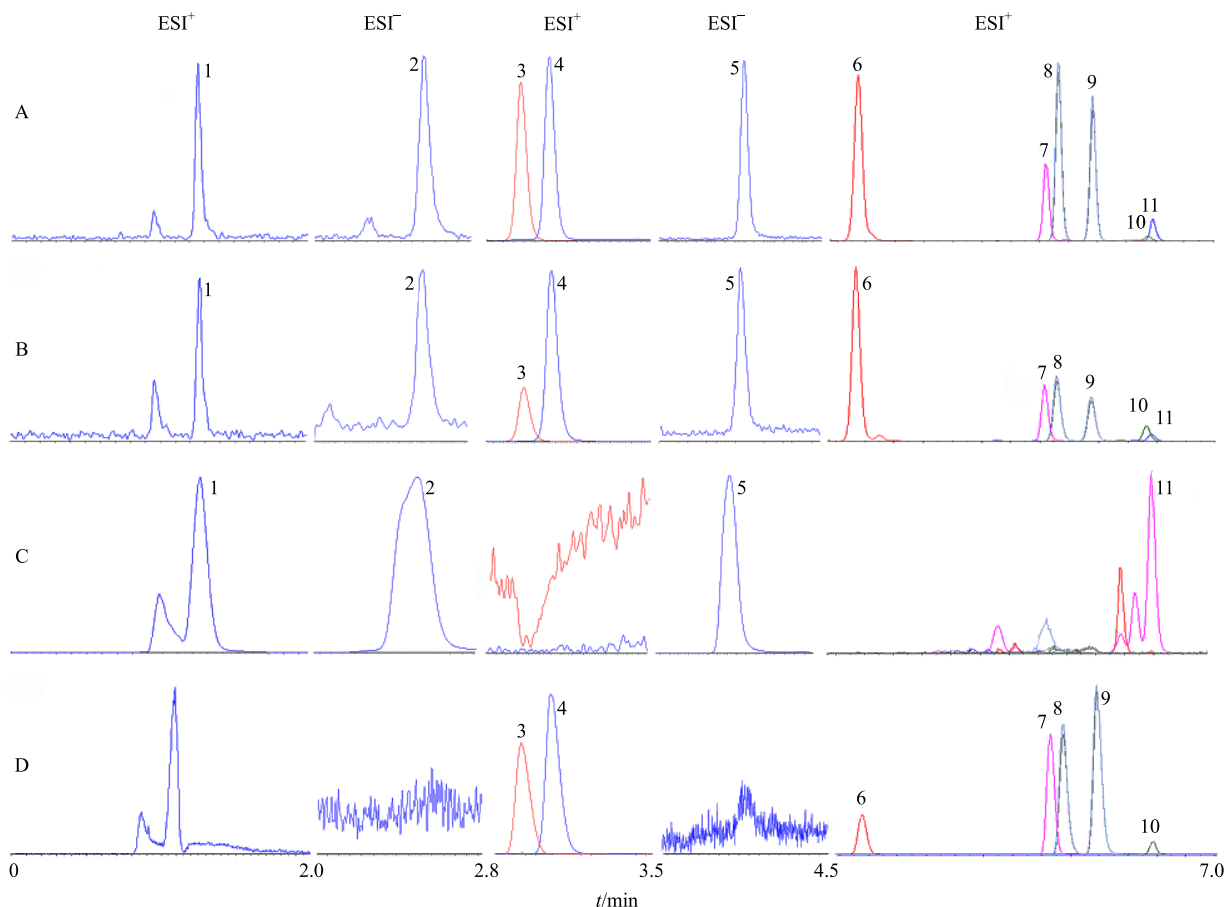
取康艾注射液 (批号 01150407)，按“2.4”项下方法制备供试品溶液，连续进样 6 次，计算各组分峰面积的 RSD，分别为毛蕊异黄酮苷 2.08%、毛蕊异黄酮 2.62%、人参皂苷 Re 1.89%、人参皂苷 Rg₁ 2.56%、芒柄花素 2.53%、人参皂苷 Rf 1.07%、人参皂苷 Rb₁ 1.01%、人参皂苷 Rc 0.56%、人参皂苷 Rb₂ 1.53%、人参皂苷 Rd 1.05%、黄芪甲苷 3.46%，表明仪器精密度良好。

2.9 重复性试验

按“2.4”项下方法制备康艾注射液 (批号 01150407) 的供试品溶液 6 份，分别进样测定，测得各成分质量浓度的 RSD 值分别为毛蕊异黄酮苷 4.36%、毛蕊异黄酮 4.66%、人参皂苷 Re 2.85%、人参皂苷 Rg₁ 1.81%、芒柄花素 2.90%、人参皂苷 Rf 2.67%、人参皂苷 Rb₁ 2.33%、人参皂苷 Rc 1.28%、人参皂苷 Rb₂ 4.57%、人参皂苷 Rd 1.64%、黄芪甲苷 2.98%，表明该方法重复性良好。

2.10 稳定性试验

将康艾注射液 (批号 01150407) 的供试品溶液室温放置 0、2、4 h 后分别进样，记录峰面积，计算各组分峰面积的 RSD，依次为毛蕊异黄酮苷 3.79%、毛蕊异黄酮 2.72%、人参皂苷 Re 2.86%、



1-毛蕊异黄酮苷 2-毛蕊异黄酮 3-人参皂苷 Re 4-人参皂苷 Rg₁ 5-芒柄花素 6-人参皂苷 Rf 7-人参皂苷 Rb₁ 8-人参皂苷 Rc
9-人参皂苷 Rb₂ 10-人参皂苷 Rd 11-黄芪甲苷
1-calycosin-7-glucoside 2-calycosin 3-ginsenoside Re 4-ginsenoside Rg₁ 5-formononetin 6-ginsenoside Rf 7-ginsenoside Rb₁
8-ginsenoside Rc 9-ginsenoside Rb₂ 10-ginsenoside Rd 11-astragaloside IV

图 1 混合对照品溶液 (A)、康艾注射液样品 (B)、人参阴性对照样品 (C) 和黄芪阴性对照样品 (D) 提取离子流色谱图
Fig. 1 Extract ions chromatograms of mixed reference solution (A), KI (B), *Ginseng Radix* negative control solution (C), and *Astragalus Radix* negative control solution (D)

表 2 11 种化学成分的线性回归方程、检测限和定量限
Table 2 Linear regression equations, LODs, and LOQs of 11 constituents

化合物	线性回归方程	<i>r</i>	线性范围/(ng·mL ⁻¹)	LOD/(ng·mL ⁻¹)	LOQ/(ng/mL)
毛蕊异黄酮苷	$Y=2.49 \times 10^4 X+16.4$	0.991 8	0.01~0.16	0.003	0.01
毛蕊异黄酮	$Y=9.56 \times 10^3 X-47$	0.994 1	0.05~0.80	0.030	0.10
芒柄花素	$Y=3.71 \times 10^4 X+655$	0.990 0	0.04~0.64	0.005	0.03
黄芪甲苷	$Y=2.18 X-108$	0.998 4	375~6 000	0.500	2.00
人参皂苷 Rg ₁	$Y=251 X+1.51 \times 10^4$	0.998 9	375~6 000	0.010	0.05
人参皂苷 Re	$Y=246 X+1.61 \times 10^4$	0.999 2	225~3 600	0.050	0.20
人参皂苷 Rb ₁	$Y=357 X+3.98 \times 10^3$	0.999 7	50~800	0.005	0.03
人参皂苷 Rf	$Y=406 X+8.04 \times 10^3$	0.999 9	100~1 600	0.100	0.50
人参皂苷 Rb ₂	$Y=729 X+3.54 \times 10^3$	1.000 0	25~400	0.005	0.10
人参皂苷 Rc	$Y=659 X+1.04 \times 10^4$	0.999 3	50~800	0.020	0.10
人参皂苷 Rd	$Y=57.8 X+2.7 \times 10^3$	0.999 0	75~1 200	0.100	0.50

人参皂苷 Rg_1 1.92%、芒柄花素 4.05%、人参皂苷 Rf 0.69%、人参皂苷 Rb_1 4.14%、人参皂苷 Rc 1.22%、人参皂苷 Rb_2 3.24%、人参皂苷 Rd 1.55%、黄芪甲苷 2.83%，表明样品稳定性良好。

2.11 加样回收率考察

精密量取康艾注射液（批号 01150407）100 μ L 置于 5 mL 量瓶中，分别加入计算量（100%测定量）的 11 种待测组分对照品溶液，然后用流动相定容至刻度，摇匀。重复 6 份。按“2.1”和“2.2”项下色谱和质谱条件进样测定，计算得到 11 种成分的平均回收率，结果平均回收率分别为毛蕊异黄酮苷 95.3%、毛蕊异黄酮 95.2%、人参皂苷 Re 104.4%、人参皂苷 Rg_1 103.9%、芒柄花素 98.8%、人参皂苷 Rf 97.1%、人参皂苷 Rb_1 98.4%、人参皂苷 Rc 102.6%、人参皂苷 Rb_2 97.9%、人参皂苷 Rd 96.9%、黄芪甲苷 96.2%，均在 92.2%~104.4%；RSD 分别为 4.64%、2.80%、3.22%、2.23%、3.68%、3.87%、

1.64%、2.44%、2.65%、3.21%、3.01%，均在 1.64%~4.64%。

2.12 样品测定

取 4 批不同批号康艾注射液，分别按“2.4”项下方法处理，按“2.1”和“2.2”项条件，外标标准曲线法测定并计算各被测成分的量，结果见表 3。4 个批次康艾注射液中毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、人参皂苷 Rg_1 、人参皂苷 Re 、芒柄花素、黄芪甲苷、人参皂苷 Rf 、人参皂苷 Rb_2 、人参皂苷 Rc 、人参皂苷 Rd 、人参皂苷 Rb_1 测得量分别为 0.004~0.006 μ g/mL、0.002~0.003 μ g/mL、125.75~148.00 μ g/mL、51.75~77.00 μ g/mL、0.010~0.013 μ g/mL、51.50~87.75 μ g/mL、27.83~30.73 μ g/mL、4.23~5.15 μ g/mL、8.40~13.35 μ g/mL、17.33~27.68 μ g/mL、9.03~11.00 μ g/mL。结果表明，人参皂苷类成分各批次间差异较小，黄芪中的成分差异相对较大。

表 3 康艾注射液中 11 种化学成分定量测定结果

Table 3 Quantitative determination of 11 constituents in KI

批号	质量浓度/(μ g·mL ⁻¹)					
	毛蕊异黄酮苷	毛蕊异黄酮	芒柄花素	人参皂苷 Re	人参皂苷 Rg_1	人参皂苷 Rf
1150407	0.003	0.005	0.010	77.00	148.00	30.40
1160123	0.002	0.006	0.013	70.75	140.75	30.73
1160320	0.002	0.005	0.013	61.50	153.25	30.60
1160407	0.003	0.004	0.011	51.75	125.75	27.83

批号	质量浓度/(μ g·mL ⁻¹)				
	人参皂苷 Rb_1	人参皂苷 Rc	人参皂苷 Rb_2	人参皂苷 Rd	黄芪甲苷
1150407	9.55	8.40	4.48	17.33	51.50
1160123	11.00	13.00	5.15	27.68	87.75
1160320	10.13	13.35	4.23	21.68	74.00
1160407	9.03	12.48	4.25	26.18	65.50

3 讨论

在质谱条件优化时，由于检测化合物种类多，性质各异，毛蕊异黄酮与芒柄花素在负离子模式检测时灵敏度高，其他成分则在正离子模式下灵敏度高，故将整个分析时间划分为 5 个时间段进行正负离子切换扫描，从而保证了各个组分的最高灵敏度。对于多种人参皂苷的测定，通过引入了微量的钠盐，获得了稳定的 $[M+Na]^+$ 峰，从而大大提高了检测灵敏度。

在色谱条件优化时，由于人参皂苷 Rc 和 Rb_2 ，人参皂苷 Re 和 Rd 分别为同分异构体，质谱所选检

测离子对相同，通过改变流动相（甲醇-乙腈-水）组成比例，并添加不同的电解质，最后发现甲醇，乙腈、5 mmol 乙酸铵-0.05 mmol 乙酸钠水溶液作为流动相进行梯度洗脱时，相同离子对同分异构体物质可完全分离，兼顾了液相色谱仪和质谱仪二者的优点，在 7 min 内完成了 11 种成分的测定。

应用本方法对多个批次的康艾注射液制剂进行多组分检测，发现人参皂苷与黄芪甲苷量较高，与现行标准相符。黄芪中的主要成分毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷和芒柄花素量均很低，与人参阴性对照样品差距较大，同时由于三者量太低，接近方法定

量限,在方法学研究中一些指标偏离较大。

本实验建立的 UPLC-MS/MS 法^[22-23]可以快速、准确地测定毛蕊异黄酮、毛蕊异黄酮苷、芒柄花素、黄芪甲苷及多种重要的人参皂苷,为康艾注射液质量标准的提高提供了参考,也为该制剂的药效学及药动学研究打下了定量方法基础。同时,该方法亦可以推广到其他含有此类成分的药材或者中成药的定量测定。

参考文献

- [1] 宋文霞,陈敏,成明建,等.康艾注射液的临床应用研究进展[J].现代医院,2014,14(3):47-49.
- [2] 周红,高亚洲.康艾注射液联合吉西他滨治疗非小细胞肺癌的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(7):1050-1054.
- [3] 黄素培.康艾注射液和苦参素注射液对不同肿瘤细胞增殖的抑制作用[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(8):712-715.
- [4] 王庆奎,陈亮.康艾注射液联合低分子肝素钙治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(12):1942-1945.
- [5] 王伟华,陈前,江道文.康艾注射液联合放疗治疗中晚期食管癌的临床研究[J].现代药物与临床,2014,29(9):1032-1035.
- [6] 何伟星,朱艳仪,李洪胜.康艾注射液提高晚期恶性肿瘤患者生存质量的临床研究[J].中药材,2007,30(8):1045-1047.
- [7] 张绪慧,郑堰心,张丽,等.氧化苦参碱对人结肠癌 SW620 细胞 p16/cyclinD1/CDK4 通路的影响[J].中草药,2014,45(15):2201-2205.
- [8] 吴琴,高云.氧化苦参碱药理作用的分子机制研究进展[J].中国药理学通报,2015,31(6):759-762.
- [9] 张庆,茹庆国,刘艳,等.苦参碱与氧化苦参碱对炎症相关结直肠癌的化学预防作用研究[J].中草药,2016,47(9):1548-1553.
- [10] 刘德丽,包华音,刘杨.近5年黄芪化学成分及药理作用研究进展[J].食品与药品,2014,16(1):68-70.
- [11] 邱勇波,刘锦,武飞.黄芪化学成分及药理作用研究进展[J].中国疗养医学,2011,20(5):435-436.
- [12] 权恺,刘群,李萍,等.人参皂苷抗癌活性的最新研究进展[J].医学研究生学报,2015,28(4):427-431.
- [13] 李珊珊,金银萍,姚春林,等.人参多糖的结构与活性研究进展[J].中国中药杂志,2014,39(24):4709-4715.
- [14] 国家中成药标准汇编内科肺系(一)分册[S].2002.
- [15] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等.中药质量标志物(Q-Marker):中药产品质量控制的新概念[J].中草药,2016,47(9):1443-1457.
- [16] 李森.中药质量标准研究现状[J].黑龙江医药,2014,27(1):135-137.
- [17] 薛雅光,薛雅峰.HPLC法同时测定康艾注射液中人参皂苷 Rg₁、Re 的含量[J].中国医药指南,2015,13(10):78-79.
- [18] 张燕,杨钊.康艾注射液 UPLC/MS 指纹图谱研究[J].中国药师,2011,14(6):805-807.
- [19] 杨钊,张燕,朱韵洁,等.UPLC-MS/MS 测定康艾注射液中5种主要成分含量[J].中国药学杂志,2011,46(4):297-299.
- [20] 刘妍如,史鑫波,陈永琴,等.HPLC-ESI-MS/MS 法同时测定珠子参中15种皂苷类化合物[J].中草药,2016,47(19):3502-3507.
- [21] 张毅,周慧.HPLC-MS/MS 法同时测定参乌健脑胶囊中8种成分[J].中草药,2016,47(14):2470-2474.
- [22] 李婕,王英,袁松,等.UPLC-MS/MS 法研究丁苯酞原料药的杂质谱[J].药物评价研究,2015,38(5):516-519.
- [23] Liu E W, Lin Y P, Wang L, et al. Simultaneous determination of pinoresinol diglucopyranoside and pinoresinol glucoside in rat plasma by HPLC-tandem MS/MS for pharmacokinetic study[J].Chin Herb Med, 2016, 8(4): 337-343.