

## 基于 HPLC-Q-TOF/MS 的六经头痛片化学成分分析

游飞祥<sup>1</sup>, 袁雪海<sup>3</sup>, 许浚<sup>1,2</sup>, 朱晓丹<sup>3</sup>, 张洪兵<sup>2</sup>, 李冲冲<sup>1</sup>, 韩彦琪<sup>2</sup>, 龚苏晓<sup>2</sup>, 陈常青<sup>2\*</sup>, 张铁军<sup>2\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院, 天津 300193

3. 天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂, 天津 300457

**摘要:** 目的 运用高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱联用技术(HPLC-Q-TOF/MS), 对六经头痛片中的化学成分进行分析鉴定。方法 采用 Diamonsil C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 μm, 5 μm) 反相 HPLC 梯度洗脱法分离各主要成分, 电喷雾电离源正负离子模式下对色谱流出物进行高分辨四级杆飞行时间串联质谱检测, 对各主要色谱峰进行归属; 同时结合化合物准确相对分子质量、质谱碎片离子信息及相关文献数据分析鉴定化合物。结果 通过质谱裂解规律结合自建的 8 味组方药材的化学成分库信息, 共鉴定出 95 个化合物, 主要包括异黄酮类、香豆素类、环烯醚萜类和苯酞类等成分, 并对化合物的药材来源进行了归属。结论 采用 HPLC-Q-TOF/MS 联用技术比较全面地阐明了六经头痛片的化学组成, 为其药效物质基础研究和质量控制提供了参考。

**关键词:** 六经头痛片; 高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱联用技术; 异黄酮类; 香豆素类; 环烯醚萜类; 苯酞类

**中图分类号:** R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)20-4157-10

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.20.005

## Analysis of chemical constituents in Liujiang Toutong Tablets by HPLC-Q-TOF/MS

YOU Fei-xiang<sup>1</sup>, YUAN Xue-hai<sup>3</sup>, XU Jun<sup>1,2</sup>, ZHU Xiao-dan<sup>3</sup>, ZHANG Hong-bing<sup>2</sup>, LI Chong-chong<sup>1</sup>, HAN Yan-qi<sup>2</sup>, GONG Su-xiao<sup>2</sup>, CHEN Chang-qing<sup>2</sup>, ZHANG Tie-jun<sup>2</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., Ltd., Longshunrong Pharmaceutical Factory, Tianjin 300457, China

**Abstract:** **Objective** To separate and identify the chemical constituents in Liujiang Toutong Tablets (LTT) by HPLC-Q-TOF/MS. **Methods** The main components were separated by using the gradient elution method with RP-HPLC, Diamonsil C<sub>18</sub> (250 mm × 4.6 μm, 5 μm). The positive and negative electro spray ionization (ESI) source was adopted for determine the chromatographic effluent, the main chromatographic peaks are assigned and distinguished by Q-TOF. These components were further analyzed by accurately relative molecular mass of compounds, and Combined with Positive and negative ions MS information and related literature data. **Results** According to the MS principle, the corresponding reference substances and literature datas, Ninety-five compounds of LTT were identified, mainly including isoflavones, coumarins, iridoids and phthalides. Furthermore, all of the constituents were surveyed and classified according to their medicinal materials derivation. **Conclusion** In this study, the main components in LTT were elucidated completely by HPLC-Q-TOF/MS. The results could provide the evidence for the research on active constituents and quality control of LTT.

**Key words:** Liujiang Toutong Tablets; HPLC-Q-TOF/MS; isoflavones; coumarins; iridoids; phthalides

六经头痛片收载于《卫生部药品标准》,是由白芷、葛根、女贞子、川芎、藁本、菴蔚子、辛夷、细辛、荆芥穗油 9 味药制成的中药复方片剂,具有疏风活络、止痛利窍的功效,用于治疗全头痛、偏

头痛及局部头痛等证<sup>[1]</sup>。六经头痛片临床疗效确切,但目前尚无关于其药效物质基础的研究报道,有关该制剂的化学成分研究报道也多局限于单一指标成分的定量分析<sup>[2-3]</sup>或单一药材成分的定性分析。因此,

收稿日期: 2017-05-20

作者简介: 游飞祥 (1991—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药质量和复方制剂研究。Tel: (022)23006843 E-mail: 1500325743@qq.com

\*通信作者 陈常青 Tel: (022)23006829 E-mail: chencq@tjpr.com

张铁军 Tel: (022)23006848 E-mail: tiezheng4@sina.com

全面地分析六经头痛片中的化学成分对于明确该复方的活性成分及作用机制有重要的意义。

近年来,液质联用技术(LC-MS)已成为快速分离和鉴定中药复方制剂化学成分的强有力手段,高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱联用技术(HPLC-Q-TOF/MS)更具有高选择性、高分辨率、高灵敏度等优势,利用该技术能获取化合物的精确相对分子质量及质谱碎片信息,结合文献建立的化学成分库及对照品可以更准确地推测未知化合物的结构<sup>[4]</sup>,本实验首次采用HPLC-Q-TOF/MS技术对六经头痛片进行化学成分定性分析,并对色谱峰药材来源进行归属研究,通过高分辨质谱分析结合对照品数据及相关文献共鉴定出95个化合物,其主要为异黄酮类、香豆素类、环烯醚萜类和苯酞类等成分,比较全面地阐明了其化学物质基础,为六经头痛片的药效物质基础和质量控制提供了有效参考。

## 1 仪器与试药

Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); micrOTOF 飞行时间质谱仪(德国 Bruker 公司); Diamonsil C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 μm, 5 μm) 色谱柱(美国 Dikma 公司); AB204-N 电子天平(德国 Meteler 公司); 超声波清洗仪(宁波新芝生物科技公司)。

对照品葛根素(批号 110752-200511)、欧前胡素(批号 110726-201414)、异欧前胡素(批号 110853-201404)、大豆苷(批号 11138-201302)、特女贞苷(批号 111926-201404)、盐酸水苏碱(批号 110712-201513)购自中国食品药品检定研究院; 橄榄苦苷(批号 MUST-16052512)购自成都曼思特生物科技有限公司,所有对照品质量分数均大于98.0%。甲酸、乙腈(色谱纯,美国 Merck 公司),甲醇(色谱纯,天津市康科德科技有限公司),纯净水(杭州娃哈哈集团有限公司),其他试剂均为分析纯。

六经头痛片(批号 DK12444)和白芷、葛根、女贞子、川芎、藁本、茺蔚子、辛夷、细辛8味药材均由天津中新药业隆顺榕制药厂提供,各药材经过天津药物研究院张铁军研究员鉴定,均符合《中国药典》2015年版规定。

## 2 方法

### 2.1 供试品溶液的制备

**2.1.1 全方溶液的制备** 取本品适量,研细,取1.0 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入60%甲醇10 mL,称定质量,超声处理30 min,放冷,称定质量,加60%甲醇补足减失的质量,摇匀,用0.45

μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

**2.1.2 单味药材溶液的制备** 取葛根0.9 g、女贞子0.9 g、藁本0.9 g、茺蔚子0.9 g、白芷0.45 g、辛夷0.45 g、川芎0.3 g、细辛0.15 g(等生药量),分别精密加入60%甲醇10 mL,按“2.1.1”项下方法制备,得到各单味药材样品溶液。

### 2.2 色谱条件

色谱柱为 Diamonsil C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 μm, 5 μm); 流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B),梯度洗脱程序:0~15 min, 2%~11% A; 15~30 min, 11% A; 30~45 min, 11%~14% A; 45~80 min, 14%~35% A; 80~100 min, 35%~100% A。体积流量1.0 mL/min; 柱温30℃; 检测波长250 nm,进样量10 μL。

### 2.3 质谱条件

Bruker 高性能电喷雾-四级杆-飞行时间串联质谱仪(micrOTOF-Q II); 电喷雾离子源(ESI); 采用正、负两种模式检测; 干燥气的体积流量6 L/min,干燥气温度180℃。正离子模式下,毛细管电压4 500 V,负离子模式下的毛细管电压2 600 V,碎裂电压200。扫描范围 *m/z* 50~1 500; 柱后分流,分流比为1:4。

### 2.4 供试品的检测

在“2.2”及“2.3”项条件下对六经头痛片全方进行HPLC-UV及HPLC-Q-TOF/MS分析,结果见图1,色谱峰获得了良好的分离与检测; 相同条件下,对单味药材进行等生药量随行对照分析,确定全方色谱峰的来源归属,见图2。

## 3 结果与分析

### 3.1 鉴定结果

根据化合物保留时间、准确相对分子质量、碎片离子信息并结合自建的8味组方药材的化学成分信息库和对照品验证,共鉴定出95个化合物,其中包括31个异黄酮类成分、15个香豆素类成分、13个苯酞类成分、13个环烯醚萜类成分、6个木脂素类成分、4个苯乙醇类成分、3个黄酮类成分、3个葛根苷类成分、2个有机酚酸类成分、2个三萜类成分、2个生物碱类成分、1个甾醇类成分。各化合物通过与药材基峰离子图(BPC)图谱对照确定其来源归属,全方96个色谱峰中,有34个峰来源于葛根、20个峰来源于女贞子、17个峰来源于白芷、14个峰来源于川芎、12个峰来源于藁本、10个峰来源于辛夷、1个峰来源于茺蔚子,具体鉴定结果见表1。

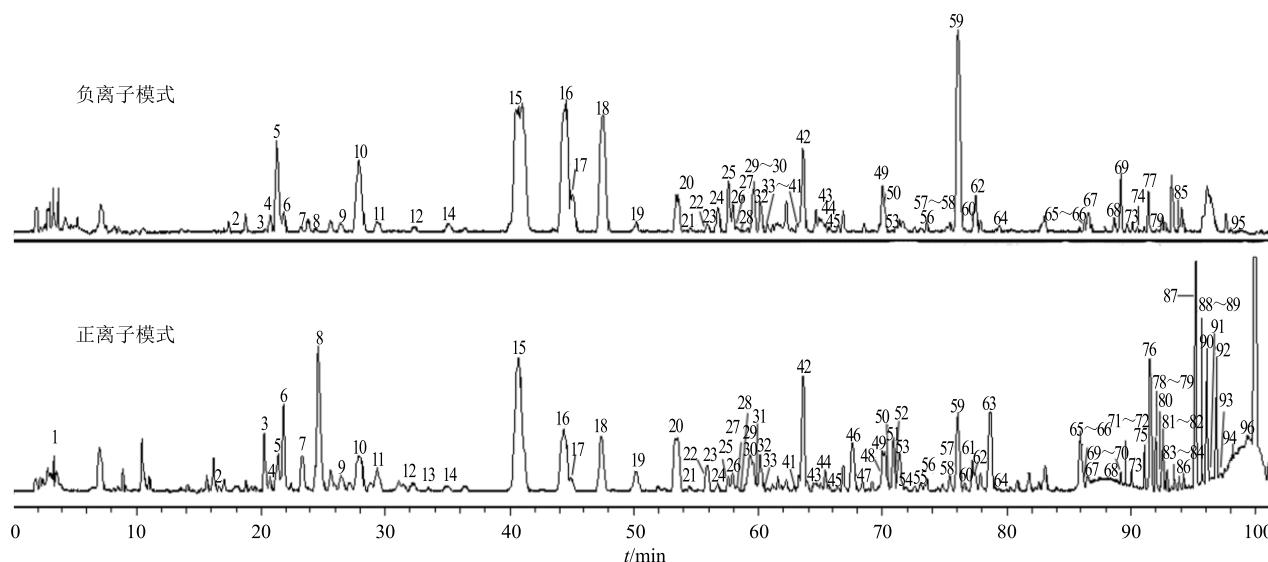


图 1 六经头痛片 HPLC-Q-TOF/MS 正、负离子模式基峰离子色谱图

Fig. 1 HPLC-Q-TOF/MS Base peak ion chromatogram (BPC) in positive ion and negative ion mode of LTT

### 3.2 结构解析

采用 HPLC/Q-TOF MS 技术并依据质谱裂解规律与文献检索的方法,在六经头痛片中鉴定得到 95 个化合物,主要为异黄酮类、香豆素类、环烯醚萜类和苯酞类等成分,根据化合物类别对部分典型峰的质谱数据进行了解析。

**3.2.1 异黄酮类化合物** 从六经头痛片中共鉴别了 31 个异黄酮类成分,均源于药材葛根,该类成分是葛根的特征性成分。经研究发现异黄酮的裂解方式主要是通过断裂糖苷键和 C<sub>4</sub> 位羰基中性丢失 CO 的 C 环裂解以及产生 A<sup>1,3+</sup> 碎片离子的 RDA 裂解<sup>[5-6]</sup>,此外,因异黄酮母核中多有酚羟基取代,故在负离子模式下易与流动相中甲酸分子生成加合离子峰 [M+HCOO]<sup>-</sup>。以 14 号峰为例,准分子离子峰为 m/z 415,经裂解后生成 m/z 253 的碎片 ([M-H-162]<sup>-</sup>),说明脱去 1 分子葡萄糖,碎片 m/z 295 是糖分子中的碳苷碎裂中性丢失 m/z 120 的基团生成,该碎片进一步丢失 CO 和 H<sub>2</sub>O 产生 m/z 267 和 m/z 277 碎片,所得碎片信息与文献数据<sup>[7-8]</sup>一致,并通过葛根素对照品及其 UV 吸收光谱验证,鉴定 14 号色谱峰为葛根素,可能的裂解途径见图 3。

**3.2.2 香豆素类化合物** 从六经头痛片中共鉴别了 16 个香豆素类成分,均来源于药材白芷,经研究发现香豆素本身主要的裂解规律为连续的失去一系列的 CO 基团,再失去 H 和 C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>,因此,其裂解途径是: M-CO-CO-H-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>,而失去 CO 的碎裂形式主要有 2 种:环上的 CO (5、8 位) 碎裂;酯键

上的 CO 碎裂,而环上的 CO 更易失去<sup>[9]</sup>。以色谱峰 87 和 92 为例,准分子离子峰均为 m/z 271,而且有共有的离子碎片 m/z 203、147、131,提示二者为同分异构体。分子离子首先失去 1 分子 C<sub>3</sub>H<sub>8</sub> 产生 m/z 203 的碎片离子,碎片离子 m/z 203 继续裂解,连续丢失 2 分子 CO 形成 m/z 175、m/z 147 的碎片离子;丢失 1 分子 H<sub>2</sub>O 产生碎片离子 m/z 185,继而再失去 1 分子 CO 形成 m/z 157 的碎片离子;以及连续丢失 CO<sub>2</sub>、CO 产生的碎片离子 m/z 159、m/z 131,且结合 m/z 159 和 m/z 175 碎片离子的丰度大小及出峰先后顺序,并参照文献数据<sup>[10-11]</sup>及对照品验证,鉴定 87 号色谱峰为欧前胡素,92 号色谱峰为欧前胡素的同分异构体,即异欧前胡素,可能的裂解途径见图 4。

**3.2.3 环烯醚萜类化合物** 从六经头痛片中共鉴别了 13 个环烯醚萜类成分,均来源于药材女贞子,该类成分是女贞子的特征性成分。经研究发现,正离子模式下,通常检测到 [M+H]<sup>+</sup> 或 [M+Na]<sup>+</sup> 准分子离子峰;负离子模式下,若流动相中有甲酸, C<sub>4</sub> 位是酯基或甲氧基时,易产生 [M+HCOO]<sup>-</sup> 加合离子峰,若 C<sub>4</sub> 位是羧基,则产生去质子化分子离子 [M-H]<sup>-</sup>。环烯醚萜苷主要的裂解途径是脱去母环上的功能基团,如丢失 H<sub>2</sub>O、CO<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>OH、CH<sub>3</sub>COOH 和糖单元部分等,其次是母核环的断裂,环烯醚萜苷母核环上半缩醛结构的异构化造成二氢吡喃环的断裂<sup>[12]</sup>。以色谱峰 42 为例,准分子离子峰为 m/z 709 [M+Na]<sup>+</sup>,经裂解后生成 m/z 525 的碎片

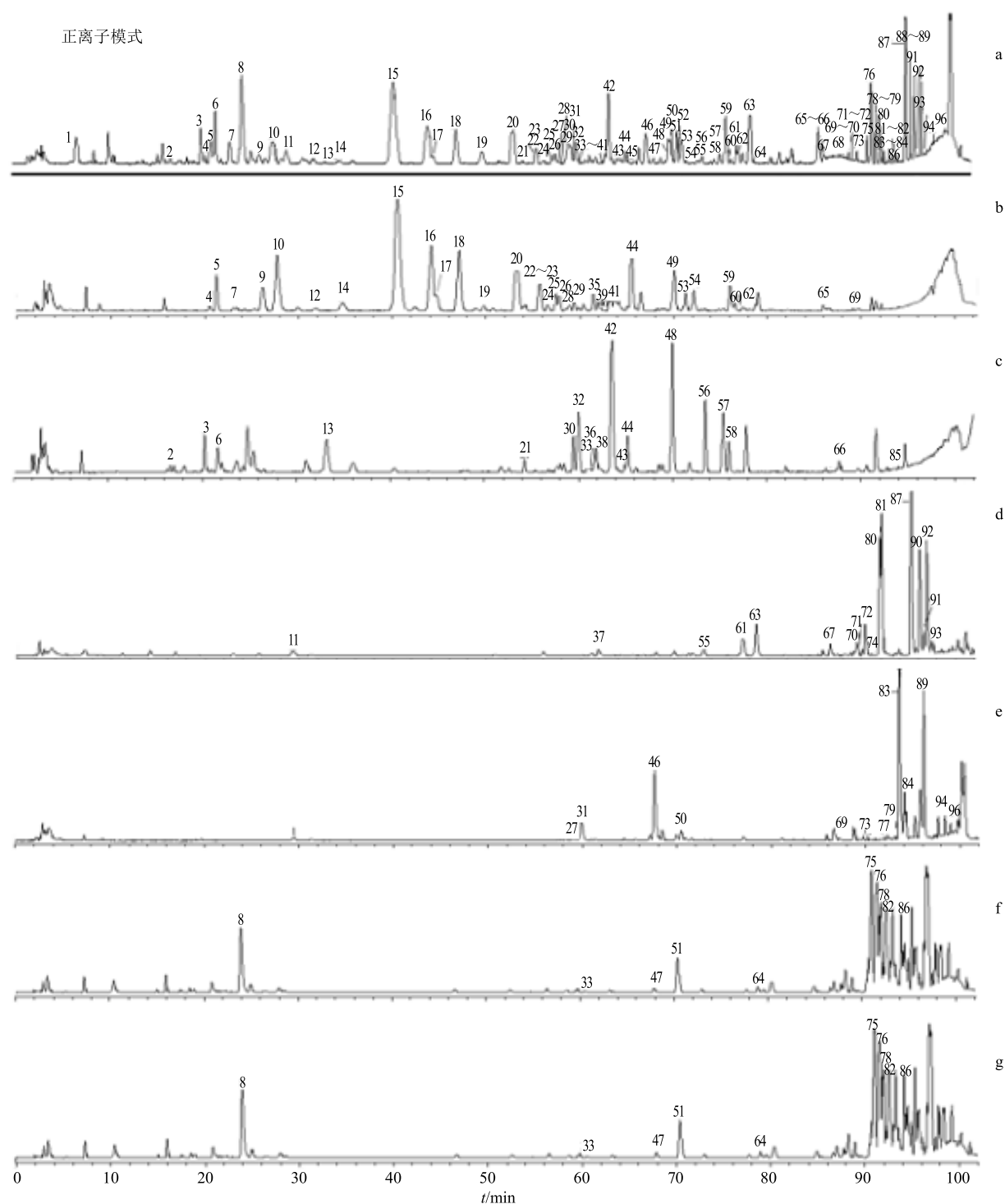


图2 六经头痛片与处方药材的 HPLC-Q-TOF/MS 基峰离子色谱图

Fig. 2 HPLC-Q-TOF/MS base peak ion chromatogram (BPC) of LTT and prescription medicine

( $[M+H-162]^+$ ), 说明脱去 1 分子葡萄糖, 继续中性丢失 1 分子  $H_2O$  产生  $m/z$  507 的离子碎片,  $m/z$  387 是  $m/z$  525 碎裂失去 138 的中性分子产生, 该碎片

丢失 1 分子  $H_2O$  产生  $m/z$  369 的碎片离子, 再连续失去 144 和 60 的中性分子, 产生  $m/z$  225 和  $m/z$  165 碎片离子, 所得碎片信息与文献数据一致<sup>[13-14]</sup>, 并

表 1 六经头痛片中化学成分的 HPLC-Q-TOF/MS 鉴别分析结果

Table 1 Qualitative analysis results of chemical constitutions in LTT by HPLC-Q-TOF/MS

| 峰号 | $t_R/\text{min}$ | $[\text{M}-\text{H}]^-$ | $[\text{M}+\text{H}]^+$ | $[\text{M}+\text{Na}]^+$ | $\text{MS}^2(\text{ESI}^-/\text{ESI}^+)$ | 鉴定成分                                    | 分子式                                                 | 来源药材 |
|----|------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|------|
| 1  | 3.31             | —                       | 144.108 9               | —                        | 135, 115, 102, 99, 84                    | 盐酸水苏碱 <sup>a</sup>                      | $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$ | 7    |
| 2  | 16.61            | 315.112 5               | —                       | 339.110 6                | 287, 135, 108/296, 227, 160              | 北升麻宁                                    | $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$              | 2    |
| 3  | 20.25            | 299.122 0               | —                       | 323.120 4                | 214, 199, 118, 48/200, 141, 119          | 红景天苷                                    | $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$              | 2    |
| 4  | 20.54            | 593.168 8               | 595.178 1               | 617.166 2                | 676, 310, 282/488, 313, 340              | 3'-羟基葛根素-4'-葡萄糖苷                        | $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{15}$           | 1    |
| 5  | 21.38            | 577.419 0               | 579.185 5               | 601.731 9                | 457, 429, 294, 266/381, 363, 297, 267    | 葛根素-4'-O-β-D-葡萄糖苷                       | $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 6  | 21.87            | 433.113 3               | 435.084 3               | 457.103 0                | 401, 389, 271, 221, 179/273, 255, 223    | 10-hydroxyloeosidedimethylester         | $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_{13}$           | 2    |
| 7  | 23.24            | 607.185 4               | 609.152 0               | 631.117 0                | 487, 324, 213, 174/469, 417, 379, 218    | 3'-甲氧基葛根素-4'-葡萄糖苷                       | $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$           | 1    |
| 8  | 24.68            | 340.160 4               | 342.428 6               | —                        | 342, 297, 265, 282, 222, 191             | 木兰花碱                                    | $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$           | 6    |
| 9  | 26.38            | 577.176 0               | 579.182 6               | 601.167 9                | 415, 295, 253/417, 255                   | 大豆苷元-7,4'-二葡萄糖苷                         | $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 10 | 27.78            | 431.439 9               | 433.424 7               | —                        | 311, 283, 255, 227, 211/313, 283, 256    | 3'-羟基葛根素                                | $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$           | 1    |
| 11 | 29.29            | 353.098 4               | —                       | 377.091 5                | 191, 179, 161, 135/, 272, 163, 137       | 绿原酸                                     | $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$              | 3、5  |
| 12 | 31.93            | 563.145 2               | 565.124 9               | 587.146 4                | 609, 433, 311, 283/433, 163              | 3'-hydroxypuerarin-6"-O-apioside        | $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 13 | 33.45            | 403.121 3               | 427.128 9               | —                        | 807, 403, 371, 223/405, 225, 151         | oleoside-11-methyl ester                | $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_{11}$           | 2    |
| 14 | 35.04            | 563.160 1               | 565.125 0               | 587.146 5                | 311, 283, 255/433, 415, 366              | 3'-羟基葛根素木糖苷                             | $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 15 | 40.52            | 415.121 4               | 417.130 0               | 439.108 6                | 831, 295, 267, 253/399, 297, 267, 195    | 葛根素 <sup>a</sup>                        | $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9$              | 1    |
| 16 | 44.47            | 445.132 2               | 447.139 6               | —                        | 325, 310, 282, 254/429, 327, 297, 267    | 3'-甲氧基葛根素                               | $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$           | 1    |
| 17 | 44.99            | 547.444 4               | 549.169 4               | 571.509 3                | 547, 295, 267/549, 417, 351              | 6"-O-xylosylpuerarin                    | $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{13}$           | 1    |
| 18 | 47.44            | 547.716 5               | 549.558 3               | 571.520 6                | 295, 267/381, 351, 321, 297              | 葛根素芹菜糖苷                                 | $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{13}$           | 1    |
| 19 | 49.71            | 577.494 3               | —                       | 601.161 2                | 325, 282, 191, 179/429, 391, 349, 245    | 3'-methoxypuerarin-6"-O-β-apionoside    | $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 20 | 53.43            | 253.058 5               | 255.071 3               | —                        | 253, 195, 133/255, 227, 199, 137         | 大豆苷 <sup>a</sup>                        | $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9$              | 1    |
| 21 | 54.46            | 785.272 1               | —                       | 809.260 0                | 623, 461, 315, 161/439, 325, 163         | 松果菊苷                                    | $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_{20}$           | 2    |
| 22 | 55.66            | 563.164 2               | 565.132 7               | 587.146 6                | 433, 311, 283, 165/392, 316, 275         | 染料木素-7-O-木糖-8-C-葡萄糖苷                    | $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 23 | 55.70            | 445.127 4               | 447.134 2               | 469.093 9                | 491, 283, 310, 267/285, 270, 253         | 3'-甲氧基大豆苷                               | $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_{10}$           | 1    |
| 24 | 56.70            | 431.113 5               | 433.120 1               | 455.076 8                | 311, 283, 239/415, 313, 283              | 染料木素-8-C-葡萄糖苷                           | $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_{10}$           | 1    |
| 25 | 57.60            | 563.162 6               | 565.163 1               | 587.116 4                | 341, 311, 283/397, 367, 337, 313, 283    | genistein-8-C-(6"-O-apioside)-glucoside | $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 26 | 57.99            | 605.630 0               | 607.168 4               | 629.194 6                | 297, 253, 119/483, 411, 321, 167         | 葛根苷 A                                   | $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 27 | 58.04            | 193.055 8               | —                       | —                        | 193, 167, 134/177, 135                   | 阿魏酸                                     | $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4$              | 4、5  |
| 28 | 58.51            | 593.172 0               | 595.178 7               | 617.155 0                | 301, 299, 284, 255/301, 285              | 鸢尾黄素-7-O-木糖葡萄糖苷                         | $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{15}$           | 1    |
| 29 | 59.27            | 415.118 9               | 417.124 2               | 439.082 6                | 267, 252/297, 255, 199, 181              | daidzein-4'-O-glucoside                 | $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_9$              | 1    |
| 30 | 59.47            | 701.250 9               | —                       | 725.240 1                | 469, 315, 135/685, 541, 339, 265         | 新女贞苷                                    | $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{18}$           | 2    |
| 31 | 59.74            | —                       | 249.114 1               | —                        | 227, 216, 191, 153                       | 川芎内酯 J                                  | $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$              | 4、5  |
| 32 | 60.23            | 569.171 5               | 571.134 3               | 593.159 7                | 525, 389, 209/431, 377, 355, 273         | 橄榄苦苷酸                                   | $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_{15}$           | 2    |
| 33 | 61.07            | 609.163 9               | —                       | 633.150 8                | 609, 555/579, 303, 237, 137              | 芦丁                                      | $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$           | 2、6  |
| 34 | 61.10            | 555.190 3               | —                       | 579.176 4                | 537, 395, 343/417, 385, 239              | 10-羟基橄榄苦苷                               | $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_{14}$           | 2    |
| 35 | 61.51            | 635.219 3               | 637.178 8               | 659.204 8                | 681, 473, 269, 237/497, 313, 185         | 葛根苷 B                                   | $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$           | 1    |
| 36 | 61.68            | 685.255 7               | —                       | 709.243 1                | 473, 396, 311/515, 427, 369, 225         | 女贞子苷                                    | $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{O}_{17}$           | 2    |
| 37 | 61.86            | —                       | 431.136 4               | —                        | 431, 271, 255                            | 紫花前胡苷                                   | $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_9$              | 3    |
| 38 | 61.95            | 623.217 4               | —                       | 647.202 6                | 623, 461, 352/501, 321, 253              | 毛蕊花苷                                    | $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$           | 2    |
| 39 | 61.98            | 563.161 3               | 565.122 5               | 587.147 1                | 519, 269, 253/433, 293, 175              | 染料木素-8-C-葡萄糖-木糖苷                        | $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$           | 1    |
| 40 | 62.23            | 561.179 4               | 563.183 6               | —                        | 452, 309, 282/395, 311, 281              | formononetin-8-C-glucoside-oxyloside    | $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$           | 1    |

续表 1

| 峰号 | <i>t<sub>R</sub></i> /min | [M-H] <sup>-</sup> | [M+H] <sup>+</sup> | [M+Na] <sup>+</sup> | MS <sup>2</sup> (ESI <sup>+</sup> /ESI <sup>-</sup> ) | 鉴定成分                                                                     | 分子式                                             | 来源药材 |
|----|---------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------|
| 41 | 63.09                     | 431.112 4          | 433.119 1          | 455.101 7           | 477, 269, 225/267, 253, 153                           | 染料木苷                                                                     | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub> | 1    |
| 42 | 63.38                     | 685.629 6          | —                  | 709.547 5           | 685, 523, 309, 223/547, 525, 387                      | 特女贞苷 <sup>a</sup>                                                        | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>17</sub> | 2    |
| 43 | 64.91                     | 685.256 4          | —                  | 709.240 9           | 411, 295, 223/547, 515, 323, 275                      | 异女贞子苷                                                                    | C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> O <sub>17</sub> | 2    |
| 44 | 65.31                     | 553.175 7          | —                  | 577.162 3           | 315, 245, 177/393, 255, 174                           | ligstrosidic acid                                                        | C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub> | 2    |
| 45 | 65.56                     | 501.000 0          | 503.126 1          | 525.107 5           | 295, 253/503, 255, 137                                | 6"-O-malonyldaidzin                                                      | C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub> | 1    |
| 46 | 67.57                     | —                  | —                  | 247.104 6           | 247, 223, 207, 189, 145                               | 洋川芎内酯 I                                                                  | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>  | 4、5  |
| 47 | 68.21                     | —                  | 415.177 2          | —                   | 326, 285, 199, 164                                    | β-谷甾醇                                                                    | C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O               | 6    |
| 48 | 69.95                     | 539.610 0          | —                  | 563.180 3           | 507, 315, 224, 139/401, 369, 265, 137                 | 橄榄苦苷 <sup>a</sup>                                                        | C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub> | 2    |
| 49 | 70.05                     | 473.160 6          | 475.164 6          | 497.429 2           | 311, 296, 252, 173/497, 313, 107                      | 葛根苷 D                                                                    | C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub> | 1    |
| 50 | 70.38                     | 247.097 9          | —                  | —                   | 247, 207, 164, 119                                    | 洋川芎内酯 H                                                                  | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub>  | 4、5  |
| 51 | 70.82                     | —                  | —                  | 427.180 9           | 427, 382, 369, 231, 158                               | rel-(7S,8S,8'S)-3,4,3',4'-teltamethoxy-9,7'-dihydroxy-8.8',7.0.9'-lignan | C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub>  | 6    |
| 52 | 71.05                     | 577.175 1          | —                  | 601.159 4           | 355, 325, 297, 282/417, 379, 275                      | daidzein-6-C-(6"-glucosyl)-glucoside                                     | C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub> | 1    |
| 53 | 71.26                     | —                  | 431.137 6          | 453.123 8           | 431, 269, 237, 213                                    | 芒柄花苷                                                                     | C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>  | 1    |
| 54 | 71.83                     | —                  | 519.152 4          | 541.075 6           | 357, 254, 271, 153                                    | genistein-4'-O-(6"-malonyl)-glucoside                                    | C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>13</sub> | 1    |
| 55 | 72.89                     | —                  | 305.110 4          | 327.089 3           | 263, 252, 207, 192, 169, 148                          | heraclenol                                                               | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>  | 3    |
| 56 | 73.51                     | 1 071.389 6        | —                  | 1 096.029 9         | 1 117, 685, 523, 223/771, 547, 339, 165               | 女贞苷 G13                                                                  | C <sub>48</sub> H <sub>64</sub> O <sub>27</sub> | 2    |
| 57 | 75.22                     | 523.199 5          | —                  | 547.179 0           | 361, 291, 241, 193/389, 363, 293                      | ligustroside                                                             | C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>12</sub> | 2    |
| 58 | 75.35                     | 1 071.384 0        | —                  | 1 095.359 5         | 685/875, 593, 369, 225                                | oleonuezheneide                                                          | C <sub>48</sub> H <sub>64</sub> O <sub>27</sub> | 2    |
| 59 | 76.01                     | 253.182 7          | 255.283 4          | —                   | 223, 195, 132/237, 227, 199, 137                      | 大豆苷元                                                                     | C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>  | 1    |
| 60 | 76.53                     | 577.175 6          | 579.148 6          | 601.156 1           | 482, 341, 283, 179/479, 307, 285                      | 6-甲氧基-7-木糖基-染料木苷                                                         | C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub> | 1    |
| 61 | 76.99                     | —                  | 305.102 6          | 327.085 7           | 305, 203, 175, 147                                    | 水和氧化前胡素                                                                  | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>  | 3    |
| 62 | 77.41                     | 283.222 2          | 285.076 9          | 307.059 3           | 268, 239, 211, 195/269, 241, 197, 137                 | 鹰嘴豆芽素 A                                                                  | C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>  | 1    |
| 63 | 78.61                     | —                  | —                  | 357.331 5           | 357, 238, 162                                         | 白当归素                                                                     | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>7</sub>  | 3    |
| 64 | 79.28                     | 593.680 2          | —                  | 617.128 8           | 389, 284, 255, 227, /617, 308                         | 望春花黄酮醇苷                                                                  | C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub> | 6    |
| 65 | 86.20                     | 269.054 7          | 271.061 7          | —                   | 225, 182, 149, 132/271, 197                           | 染料木素                                                                     | C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>  | 1    |
| 66 | 86.26                     | 269.054 7          | 271.061 7          | —                   | 225, 159, 133/253, 243, 215, 153                      | 芹菜素                                                                      | C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>  | 2    |
| 67 | 86.52                     | 329.245 4          | —                  | 353.230 5           | 283, 215, 186/308, 270, 171, 127                      | 未知                                                                       | 未知                                              | 3    |
| 68 | 88.38                     | 205.093 2          | —                  | 229.090 4           | 205, 173, 130                                         | 川芎酚                                                                      | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>  | 4    |
| 69 | 89.04                     | 267.076 4          | 269.269 1          | —                   | 252, 223, 195, 167/253, 118                           | 芒柄花素                                                                     | C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>  | 1    |
| 70 | 89.22                     | —                  | 217.050 5          | 239.031 9           | 239, 202, 174, 146, 118                               | 佛手苷内酯                                                                    | C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>   | 3、5  |
| 71 | 89.43                     | —                  | 247.061 2          | 269.044 8           | 247, 217, 189, 161                                    | 异茴芹内酯                                                                    | C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>  | 3    |
| 72 | 89.77                     | —                  | 287.093 9          | 309.073 9           | 275, 202, 173, 147                                    | 栓翅芹烯醇                                                                    | C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>  | 3    |
| 73 | 89.97                     | 205.093 6          | —                  | 229.089 5           | 205, 186, 161                                         | 洋川芎内酯 F                                                                  | C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>  | 4    |
| 74 | 90.37                     | 229.093 7          | 231.086 2          | —                   | 229, 173, 145, 117                                    | osthenol                                                                 | C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>  | 3    |
| 75 | 90.90                     | —                  | —                  | 409.165 5           | 409, 355, 279, 174, 165                               | 松脂素二甲醚                                                                   | C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>  | 6    |
| 76 | 91.26                     | —                  | 417.180 0          | 439.175 9           | 439, 385, 254, 151, 108                               | 木兰脂素                                                                     | C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>7</sub>  | 6    |
| 77 | 91.35                     | 203.079 7          | 205.105 3          | —                   | 203, 173, 145, 132, 117                               | 洋川芎内酯 B                                                                  | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>  | 4    |
| 78 | 91.79                     | —                  | 469.185 4          | —                   | 469, 294, 273, 220, 181                               | 里立脂素 B 二甲醚                                                               | C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>  | 6    |
| 79 | 92.41                     | 203.087 2          | —                  | —                   | 203, 173, 159, 145, 117                               | 洋川芎内酯 C                                                                  | C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>  | 4    |

续表 1

| 峰号 | $t_R/\text{min}$ | $[M-H]^-$ | $[M+H]^+$ | $[M+Na]^+$ | $MS^2 (ESI^-/ESI^+)$    | 鉴定成分                        | 分子式               | 来源药材 |
|----|------------------|-----------|-----------|------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------|------|
| 80 | 92.40            | —         | —         | 339.088 5  | 254, 233, 218, 191      | 白当归脑                        | $C_{17}H_{16}O_6$ | 3    |
| 81 | 92.47            | —         | 287.093 0 | 309.088 5  | 287, 202, 174, 146, 118 | 氧化前胡素                       | $C_{16}H_{14}O_5$ | 3    |
| 82 | 92.53            | —         | 439.177 6 | —          | 439, 344, 321, 196      | 表木兰脂素 A                     | $C_{23}H_{28}O_7$ | 6    |
| 83 | 93.25            | —         | 191.066 6 | 215.036 6  | 173, 156, 145, 117      | 正丁基苯酚                       | $C_{12}H_{14}O_2$ | 4    |
| 84 | 93.16            | —         | 193.132 9 | 215.106 4  | 175, 147, 137, 119      | 洋川芎内酯 A                     | $C_{12}H_{16}O_2$ | 4、5  |
| 85 | 93.60            | 487.358 6 | —         | 511.341 5  | 471, 425, 391, 316, 167 | 委陵菜酸                        | $C_{30}H_{48}O_5$ | 2    |
| 86 | 94.07            | —         | 393.133 8 | —          | 393, 285, 237, 136      | 望春玉兰酮 C                     | $C_{21}H_{22}O_6$ | 6    |
| 87 | 95.08            | —         | 271.099 7 | 293.086 2  | 271, 203, 175, 147, 129 | 欧前胡素 <sup>a</sup>           | $C_{16}H_{14}O_4$ | 3    |
| 88 | 95.14            | —         | 191.085 8 | —          | 173, 145, 127, 117      | <i>E</i> -藁本内酯              | $C_{12}H_{14}O_2$ | 5    |
| 89 | 95.60            | —         | 191.108 4 | 213.000 0  | 213, 173, 145, 115      | <i>Z</i> -藁本内酯 <sup>a</sup> | $C_{12}H_{14}O_2$ | 4、5  |
| 90 | 95.98            | —         | 301.290 6 | 323.849 7  | 233, 218, 173, 134      | 8-甲氧基异欧前胡内酯                 | $C_{17}H_{16}O_5$ | 3    |
| 91 | 96.47            | —         | —         | 323.101 8  | 323, 301, 254, 233      | 珊瑚菜内酯                       | $C_{17}H_{16}O_5$ | 3    |
| 92 | 96.79            | —         | 271.099 0 | 293.085 2  | 203, 159, 147, 131, 119 | 异欧前胡素 <sup>a</sup>          | $C_{16}H_{14}O_4$ | 3    |
| 93 | 97.13            | —         | 245.216 9 | 267.245 7  | 187, 131, 115           | 蛇床子素                        | $C_{15}H_{16}O_3$ | 3    |
| 94 | 98.20            | —         | —         | 403.191 3  | 332, 297, 213, 191      | riligustilide               | $C_{24}H_{28}O_4$ | 4、5  |
| 95 | 98.97            | 471.361 1 | —         | —          | 325, 293, 248, 180      | 2 $\alpha$ -羟基熊果酸           | $C_{30}H_{48}O_4$ | 2    |
| 96 | 99.48            | —         | 383.206 1 | —          | 215, 191, 173, 145      | 洋川芎内酯 P                     | $C_{24}H_{30}O_4$ | 4、5  |

1-葛根 2-女贞子 3-白芷 4-川芎 5-藁本 6-辛夷 7-茺蔚子; *a*-对对照品比对鉴定

1-*Pueraria Lobatae Radix* 2-*Ligustri Lucidi Fruit* 3-*Angelicae Dahuricae Radix* 4-*Chuanxiong Rhizoma* 5-*Ligustici Rhizoma et Radix* 6-*Magnoliae Flos* 7-*Leonuri Fructus*; *a*-confirmation by reference substance

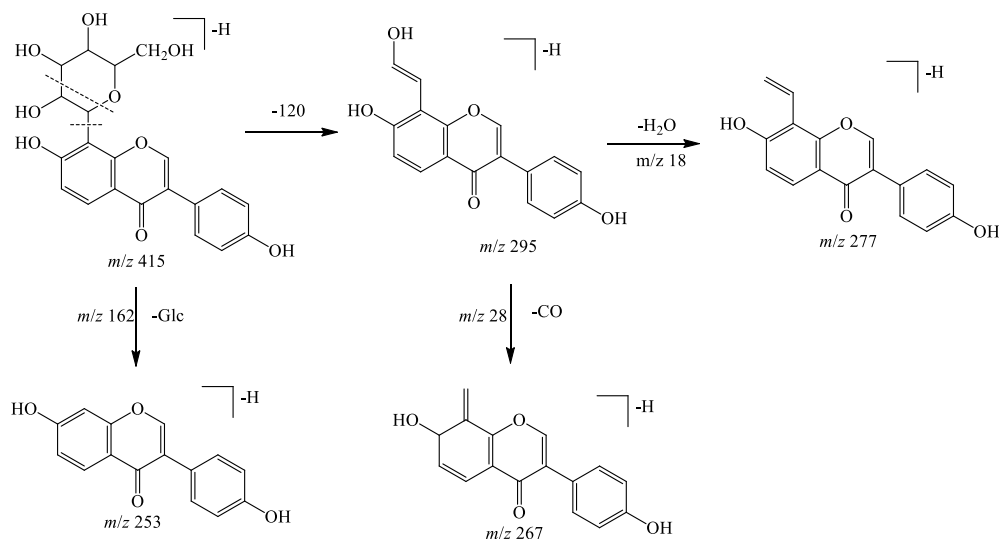


图 3 葛根素的裂解途径

Fig. 3 Fragmentation pathway of puerarin

通过特女贞苷对照品及其 UV 吸收光谱验证, 鉴定 42 号色谱峰为特女贞苷, 可能的裂解途径见图 5。

**3.2.4 苯酞类化合物** 从六经头痛片中共鉴别了 13 个苯酞类成分, 来源于药材川芎和藁本, 经研究发现, 在正离子模式下, 通常检测到  $[M+H]^+$  或  $[M+Na]^+$  准分子离子峰, 推测其裂解途径有 2 种, 一种为侧

链断裂脱烯 ( $C_nH_{2n}$ ), 产生  $[M-C_2H_4+H]^+$ 、 $[M-C_3H_6+H]^+$ 、 $[M-C_4H_8+H]^+$  等碎片离子, 另一种表现为开环脱水再脱羧, 产生  $[M-H_2O+H]^+$ 、 $[M-H_2O-CO+H]^+$  等碎片,  $[M-H_2O+H]^+$  碎片离子通常丰度较高<sup>[15]</sup>。以色谱峰 88 和 89 为例, 分子离子峰均为  $m/z$  191, 加合离子峰为  $m/z$  213  $[M+Na]^+$ ,

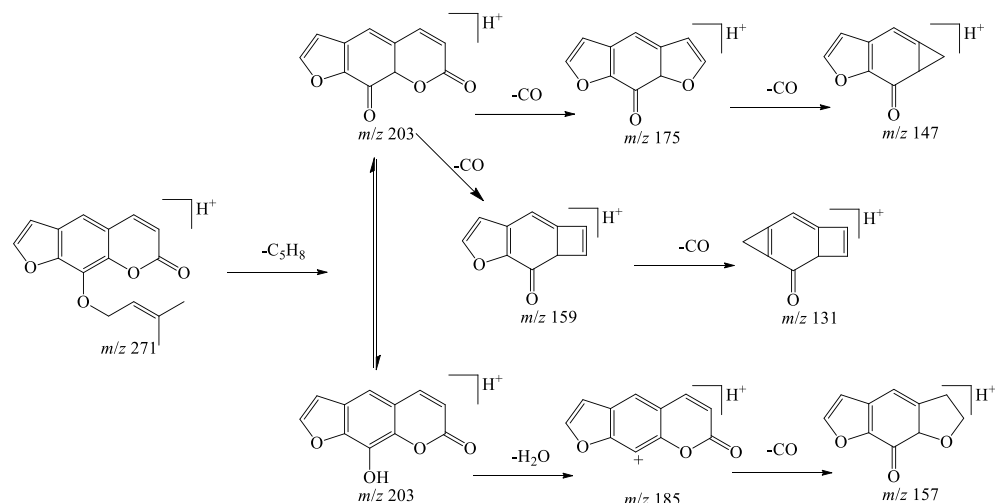


图 4 欧前胡素裂解途径

Fig. 4 Fragmentation pathway of imperatorin

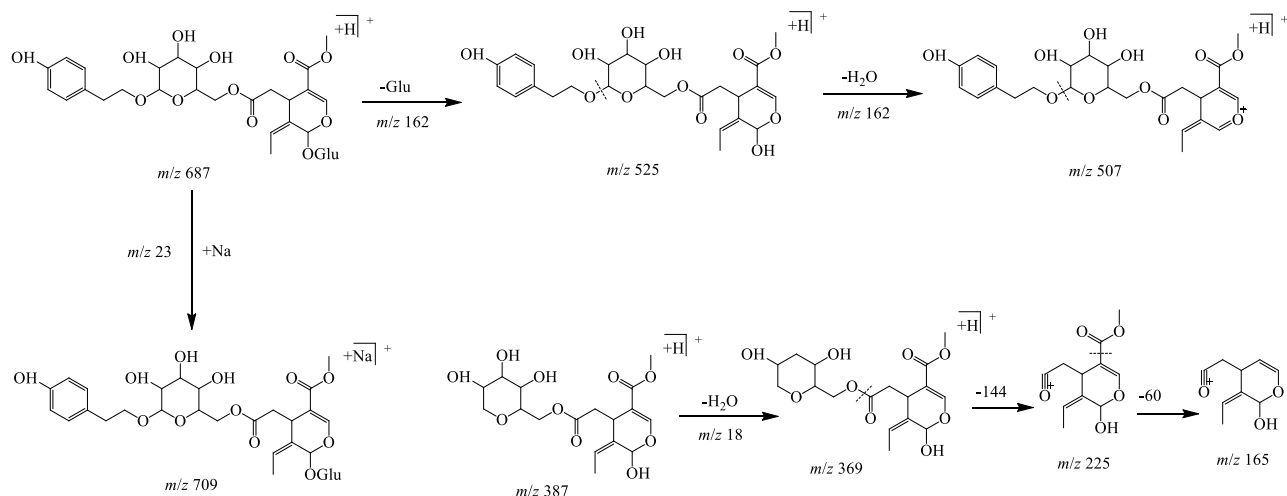


图 5 特女贞苷裂解途径

Fig. 5 Fragmentation pathway of specnuezhenide

而且有共有的离子碎片  $m/z$  173, 163、145、117 和 105, 提示二者为同分异构体, 共有的碎片  $m/z$  163 是准分子离子经侧链断裂脱烯  $[M+H-C_2H_4]^+$  产生,  $m/z$  173 则是  $m/z$  191 开环脱水形成的, 而  $m/z$  145 又是在  $m/z$  173 碎片离子的基础上中性丢失 CO 形成,  $m/z$  145 又可中性丢失  $C_2H_4$  或  $C_3H_4$  形成  $m/z$  117 或  $m/z$  105 碎片离子, 结合文献碎片信息<sup>[16-17]</sup>及出峰先后顺序, 并通过对照品验证, 鉴定 88 号色谱峰为 *E*-藁本内酯, 89 号色谱峰为 *Z*-藁本内酯, 可能的裂解途径见图 6。

#### 4 讨论

本实验进行了分析条件的多重优化, 流动相考察时比较了 2 种溶剂系统, 结果显示乙腈-水的洗脱效果要优于甲醇-水, 且加入 0.1% 的甲酸可以有效

的改善异黄酮类成分色谱峰的拖尾现象, 并且能提高负离子模式的质谱响应, 因此采用乙腈-0.1% 甲酸水溶液作为流动相; 质谱扫描模式比较了正、负离子检测模式, 发现正离子模式下峰响应优于负离子模式, 但考虑到六经头痛片中原料药较多, 故组方中所含多种化合物响应模式各有不同, 一种模式下质谱信息不全, 因此本实验同时采用正、负 2 种离子化模式检测, 最大程度地获取质谱信息。实验发现, 碰撞能 (CE) 大小的合理选择很重要。若碰撞能过大, 则  $[M-H]^-$  离子裂解产生的子离子多, 但关键离子的强度差异会消失。若碰撞能过低,  $[M-H]^-$  离子峰为基峰, 一般观察不到有益且丰富的碎片离子信息。

LC-MS 是近几年出现的最有效的分离和鉴定

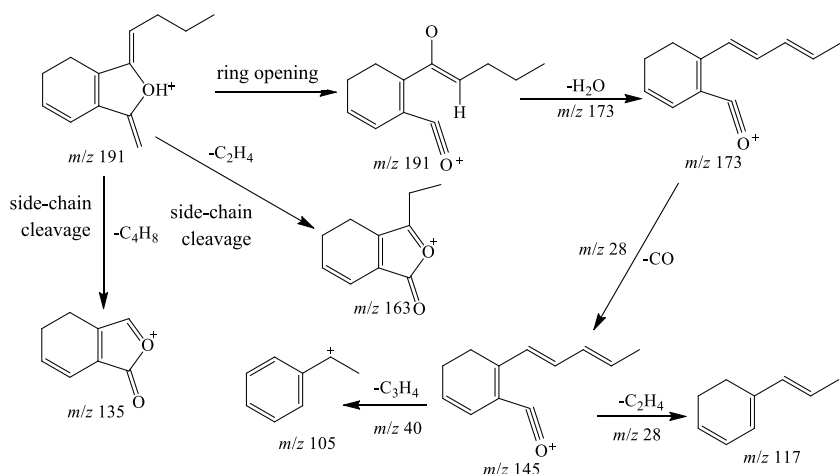


图 6 Z-藁本内酯裂解途径

Fig. 6 Fragmentation pathway of Z-ligustilide

化学组分的方法之一，把高效分离和高灵敏检测结合起来，快速获取分子结构信息，从而推断未知化合物的结构，是探索中药复杂体系物质基础的重要检测工具。Q-TOF (quadrupole-time of flight) -MS 是四极杆质谱和飞行时间质谱的串联，Q-TOF 作为一种新型的质量分析检测器，除了可以测定待分析物的色谱保留时间和精确分子量外，对于选择的分析物母离子可以通过进一步活化碰撞，测定母离子和碎片离子的精确相对分子质量，从而达到明确其结构的目的<sup>[18-19]</sup>。

本实验采用 HPLC-Q-TOF/MS 技术对六经头痛片的体外化学物质基础进行研究，分析鉴定了全方中含有的 95 个化学成分，主要为异黄酮类、香豆素类、环烯醚萜类和苯酞类等成分。并采用药材 BPC 图谱随行对照法对化合物来源进行了归属，分别来源于组方中的 7 味药材，其中来源于葛根药材有 34 个，多为异黄酮类成分且其量相对较高；来源于女贞子药材的有 21 个，多为环烯醚萜类成分；来源于白芷药材 17 个，主要为香豆素类成分；来源于川芎药材 14 个多为苯酞类成分；来源于藁本 12 个，也多为苯酞类成分；来源于辛夷 10 个，主要为木脂素类成分；来源于茺蔚子药材的只有 1 个。本实验全面解析了六经头痛片的化学物质基础，为进一步明确其药效物质基础和质量控制提供了参考。

#### 参考文献

- [1] 卫生部药品标准中药成方制剂 (第 20 册) [S]. 1998.
- [2] 张 力, 张 海, 李钦青, 等. 六经头痛片质量标准 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(9): 82-84.
- [3] 周 军, 赵 晨, 王 杰. HPLC 法测定六经头痛片中

的胡薄荷酮 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(5): 500-502.

- [4] Williamson L N, Bartlett M G. Quantitative gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry: A review [J]. *Biomed Chromat*, 2007, 21(7): 664-669.
- [5] Kang J, Hick L A, Price W E. A fragmentation study of isoflavones in negative electrospray ionization by MS<sup>n</sup> ion trap mass spectrometry and triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spec*, 2007, 21(6): 857-868.
- [6] Zhang Y, Xu F, Zhang J, *et al.* Investigations of the fragmentation behavior of 11 isoflavones with ESI-IT-TOF-MS<sup>n</sup> [J]. *J Chin Pharm*, 2014, 23(9): 631-641.
- [7] 李宇航, 戴海学, 李晓蓉, 等. 葛根素的电喷雾电离裂解规律解析 [J]. 质谱学报, 2007, 28(4): 224-228.
- [8] 周永刚, 吴 思, 毛 飞, 等. 葛根中黄酮类化学成分 UHPLC-Q-TOFMS 分析 [J]. 药学实践杂志, 2013, 31(2): 116-119.
- [9] Kang J, Zhou L, Sun J, *et al.* Chromatographic fingerprint analysis and characterization of furocoumarins in the roots of *Angelica dahurica* by HPLC/DAD/ESI-MS<sup>n</sup> technique [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47(4): 778-785.
- [10] Liu D P, Luo Q, Wang G H, *et al.* Furocoumarin derivatives from radix *Angelicae dahuricae* and their effects on RXR $\alpha$  transcriptional regulation [J]. *Molecules*, 2011, 16(8): 6339-6348.
- [11] Qiao S, Shi X, Shi R, *et al.* Identification of urinary metabolites of imperatorin with a single run on an LC/Triple TOF system based on multiple mass defect filter data acquisition and multiple data mining techniques

- [J]. *Analyt Bioanalyt Chem*, 2013, 405(21): 6721-6738.
- [12] 李存满, 骆亚薇, 田宝勇. 环烯醚萜类化合物的质谱裂解规律研究进展 [J]. 河北师范大学学报: 自然科学版, 2015, 39(6): 522-526.
- [13] Guo N, Yu Y, Ablajan K, *et al.* Seasonal variations in metabolite profiling of the fruits of *Ligustrum lucidum* Ait. [J]. *Rapid Commun Mass Spec*, 2011, 25(12): 1701-1714.
- [14] Song J N, Zhao L L, Rui W, *et al.* Identification and fragmentation pattern analysis of iridoid glycosides from *Fructus ligustri* Lucidi by UPLC/ESI-QTOF-MS [J]. *J Liq Chromat Related Technol*, 2014, 37(12): 1763-1770.
- [15] Hou P. A study of quality and safety of herbal medicine: Adulteration and herb-drug interactions [D]. Singapore: National University of Singapore, 2009.
- [16] 吕亚男, 谭光国. 芎归汤主要化学成分的HPLC-TOF-MS分析 [J]. 药学实践杂志, 2015(1): 49-52.
- [17] 王镇方, 赵阳, 庞旭, 等. 利用UPLC-Q-TOF-MSE快速分析四物汤中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3702-3708.
- [18] Chemshech I V, Ens W, Standing K G. *Electrospray Ionization Time of Flight Mass Spectrometry. Electrospray Ionization Mass Spectrometry* [M]. New York: Wiley-Interscience, 1997.
- [19] 罗娟敏, 肖雪, 洪流, 等. HPLC/TOF-MS和HPLC/IT-MS<sup>n</sup>联合用于补骨脂药材的化学成分分析 [J]. 中草药, 2014, 45(7): 924-928.