

基于 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 的天丹通络胶囊中化学成分研究

左莉华^{1,2}, 周霖^{1,2}, 李卓伦^{1,2}, 王振辉³, 师莹莹^{1,2}, 姜晓芳^{1,2}, 李鑫³, 孙志^{1,2*}, 张晓坚^{1,2*}

1. 郑州大学第一附属医院 药学部, 河南 郑州 450052

2. 河南省精准临床药学重点实验室, 河南 郑州 450052

3. 河南理工大学医学院, 河南 焦作 454000

摘要: 目的 系统阐明复方中药制剂天丹通络胶囊中的化学成分组成, 同时建立一种可以实现对中药复杂成分进行精准、快速鉴定的高效分析方法。方法 采用超高效液相色谱-四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱 (UPLC-Q-Orbitrap HRMS), 对天丹通络胶囊中的化学成分进行鉴定分析, 通过 UPLC-Q-Orbitrap MS 扫描提供的化合物精确相对分子质量、多级碎片离子信息, 同时与对照品的相对保留时间和质谱数据进行比对, 并结合相关参考文献及数据库从而实现化合物的准确定性。结果 共鉴定出 40 种化学成分, 其中主要包括酚酸类、醌类、黄酮类、苯酞内酯类、脂肪酸类及其他类。结论 本研究可系统、准确、快速地鉴定天丹通络胶囊中的多种化学成分, 并为其药效物质基础及质量控制研究提供了科学的理论依据。

关键词: 天丹通络胶囊; UPLC-Q-Orbitrap HRMS; 酚酸类; 醌类; 黄酮类; 苯酞内酯类

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)05-1031-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.05.007

Study on chemical constituents of Tiandan Tongluo Capsule based on UPLC-Q-Orbitrap HRMS

ZUO Li-hua^{1,2}, ZHOU-Lin^{1,2}, LI Zhuo-lun^{1,2}, WANG Zhen-hui³, SHI Ying-ying^{1,2}, JIANG Xiao-fang^{1,2}, LI-Xin³, SUN-Zhi^{1,2}, ZHANG Xiao-jian^{1,2}

1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

2. Laboratory of Accurate Clinical Pharmaceutical of Henan Province, Zhengzhou 450052, China

3. College of Medicine, Henan Polytechnic University, Jiaozuo 454000, China

Abstract: Objective To clarify the chemical constituents of Tiandan Tongluo Capsule and establish a precise and effective identification method for the complex composition of TCM. **Methods** This objective was achieved mainly depending on the information of the accurate mass and the multistage fragment ions obtained by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole/orbitrap high resolution mass spectrometry (UPLC-Q-Orbitrap HRMS), comparing the relative retention time and the mass spectrometric data of the standard substance and consulting the reference literature. **Results** Forty compounds were identified in this study, including the phenolic acids, anthraquinones, flavones, phthalides, fatty acids, and the others. **Conclusion** This study can identify various chemical constituents of Tiandan Tongluo Capsule systematically, accurately, and rapidly. Moreover, the scientific theory basis will be provided for the pharmacodynamic material basis and the quality control of this drug at the same time.

Key words: Tiandan Tongluo Capsule; UPLC-Q-Orbitrap HRMS; phenolic acids; anthraquinones; flavones; phthalides

天丹通络胶囊是治疗心脑血管疾病的常用中药复方制剂, 主要由川芎、丹参、槐花、石菖蒲、黄芪、豨莶草、水蛭、天麻、人工牛黄及牛膝共 10 味中药材经现代工艺加工提取而成。该药具有活血

通络、熄风化痰之功效, 临床上主要用于治疗中风中经络、风痰瘀血痹阻络证引起的半身不遂、偏瘫麻木等症, 对于急性脑梗死具有显著的疗效^[1-3]。

天丹通络胶囊疗效确切, 临床应用广泛, 但查

收稿日期: 2017-11-22

基金项目: 郑州大学第一附属医院创新基金项目 (2015)

作者简介: 左莉华, 博士, 研究方向为中药成分分析。Tel: (0371)66862570 E-mail: zuolihua2013@126.com

*通信作者 孙志, 博士, 研究方向为中药质量控制。Tel: (0371)66862570 E-mail: sunzhi2013@163.com

张晓坚, 主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0371)66913047 E-mail: zhangxiaojian_yxb@163.com

阅文献发现目前尚未有关其化学成分研究的报道, 仅有个别资料对其中的黄酮类成分进行了定量研究^[1]。中药常以复方的形式治疗疾病, 具有多层次、多靶点的特点, 其有效性是药材中的化学物质群总体作用的综合体现, 单一成分并不能代替原药材的药效和药性, 明确中药的药效成分, 阐明药效物质基础对于中药走向现代化、科学化、国际化有着至关重要的作用。因此本实验采用超高效液相色谱-四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱 (UPLC-Q-Orbitrap HRMS) 技术, 为系统分析天丹通络胶囊的化学成分建立了一种灵敏度高、准确性好的定性方法, 同时结合组方中各药材所含化学成分的相关文献, 根据高分辨质谱获得的精准相对分子质量、碎片离子峰、保留时间及对照品信息, 可快速分析鉴定未知化合物。该方法对今后研究中药复杂体系化学组成具有广泛的适用性和借鉴意义, 为天丹通络胶囊的药效物质基础研究和质量控制水平的提升奠定了基础。

1 仪器与试剂

UltMate 3000 系列高效液相色谱仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司), 包括四元梯度泵、在线脱气机、自动进样器、柱温箱、恒温箱及紫外检测器; Q-Exactive 四级杆-静电轨道阱高分辨质谱系统 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Acquity UPLC[®] BEH C₁₈ 色谱柱 (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm, 美国 Waters 公司); BX7200HP 台式超声波清洗器 (上海新苗医疗器械制造有限公司); AL104 型万分之一分析天平 (瑞士 Mettler Toledo 上海有限公司)。

槲皮素 (批号 MUST-16031804)、洋川芎内酯 I (批号 MUST-16053115)、5-羟甲基糠醛 (批号 MUST-16031202)、原儿茶酸 (批号 MUST-16032112)、原儿茶醛 (批号 MUST-15091608)、绿原酸 (批号 MUST-16031610)、芦丁 (批号 MUST-16031812)、咖啡酸 (批号 MUST-15090803)、阿魏酸 (批号 MUST-15091605)、迷迭香酸 (批号 MUST-15082904)、丹酚酸 A (批号 MUST-16012810)、丹酚酸 B (批号 MUST-15081916)、丹参酮 I (批号 MUST-16030210)、隐丹参酮 (批号 MUST-16022403)、丹参酮 II_A (批号 MUST-15092512)、芍药苷 (批号 MUST-15090711)、金丝桃苷 (批号 MUST-16032113)、山柰酚 (批号 MUST-16032801) 对照品购于成都曼思特生物科技有限公司, 洋川芎内酯 A (批号 wkq16050603)、姜

黄素 (批号 wkq16071501) 对照品购于四川省维克奇生物科技有限公司, 以上对照品经峰面积归一化质量分数均大于 99%; 甲醇、乙腈、甲酸 (色谱纯, 美国 Fisher 公司), 水为超纯水, 其他试剂均为分析纯。天丹通络胶囊 (山东凤凰制药股份有限公司, 批号为 1610214)。

2 方法

2.1 色谱及质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱为沃特世 Acquity UPLC[®] BEHC₁₈ 色谱柱 (50 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相为乙腈 (A) -0.1% 甲酸水溶液 (B), 梯度洗脱, 洗脱程序为 0~0.5 min, 5%~15% A; 0.5~1.0 min, 15%~40% A; 1.0~3.5 min, 40%~70% A; 3.5~5.0 min, 70%~100% A; 5.0~8.0 min, 100% A; 体积流量 0.2 mL/min; 进样量 5 μL; 柱温 40 °C。

2.1.2 质谱条件 UPLC-Q Exactive 液质联用仪: 离子源采用 HESI 源, 辅助气体积流量为 10 μL/min, 辅助气温度为 300 °C, 离子传输管温度 320 °C; 正离子模式: 鞘气体积流量 40 μL/min, 喷雾电压 3.50 kV; 负离子模式: 鞘气体积流量 38 μL/min, 喷雾电压 2.80 kV。扫描方式采用正、负离子 Full MS/dd-MS² 模式, 其中包括 1 次一级全扫描 (分辨率为 70 000 FWHM) 和 1 次数据依赖的二级扫描 (分辨率为 17 500 FWHM) 2 个事件, 质荷比窗口宽度设置为 2, 碰撞能梯度为 20、30、40 eV, 扫描范围 m/z 80~1 200。

2.2 供试品溶液和对照品溶液制备

2.2.1 供试品溶液的制备 取本品 3 粒, 取内容物约 1.0 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 加甲醇, 超声处理 (功率 200 W, 频率 50 kHz) 30 min, 摇匀, 滤过, 续滤液用纯甲醇稀释 10 倍, 经 0.22 μm 微孔滤膜滤过后即得供试品溶液。

2.2.2 对照品溶液的制备 取各对照品约 1.0 mg, 精密称定后, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加入纯甲醇, 并稀释至刻度, 摇匀, 使制备成质量浓度为 0.1 mg/mL 的单一对照品储备液; 分别精密量取上述单一对照品储备液适量, 混合后加入纯甲醇稀释, 最终制备成各对照品质量浓度均为 1 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.3 化合物结构分析

进样后, 根据质谱提供的准分子离子和加荷离子等信息推测并得到一级质谱的精确相对分子质量, 经 Xcalibur 2.0 软件拟合分子式, 并与数据库进

行比对, 对各色谱峰进行初步推测, 再依据对照品或参考文献提供的保留时间及高能碰撞下产生的碎片离子信息, 进一步推断待测化学成分。

3 结果与分析

天丹通络胶囊及混合对照品在“2.1”项下色谱及质谱条件下采集的 UPLC-Q-Orbitrap 总离子流图 (TIC) 见图 1、2。根据“2.3”项下数据分析方法, 共鉴定出 40 种化学成分, 其中经推测得到的有 20 种, 结果见表 1。

3.1 酚酸类

酚酸类化合物在负离子模式下主要以 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰形式存在, 质谱高能碰撞下主要发生 CO_2 或 H_2O 分子的中性丢失而产生 $[M-H-CO_2]^-$ 或 $[M-H-H_2O]^-$ 的碎片离子。当酚酸类化合物结构中含咖啡酸时, 易出现咖啡酰基的丢失而形成 $[M-H-caffeoyl]^-$ 和咖啡酸碎片离子^[18-20]; 当化合物结构中含没食子酸时, 易出现没食子酸丢失产生 $[M-H-gallic\ acid]^-$ 和没食子酸残基碎片离子。

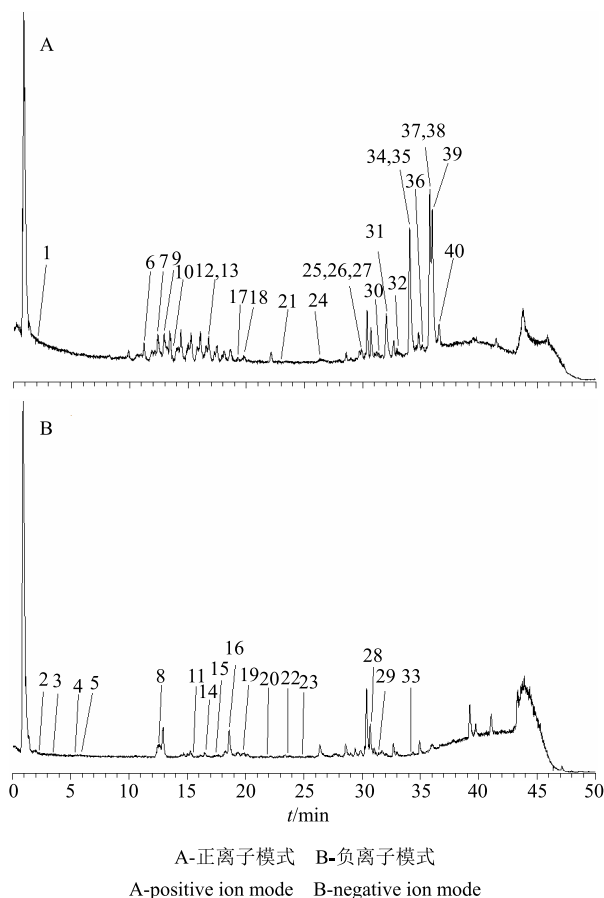
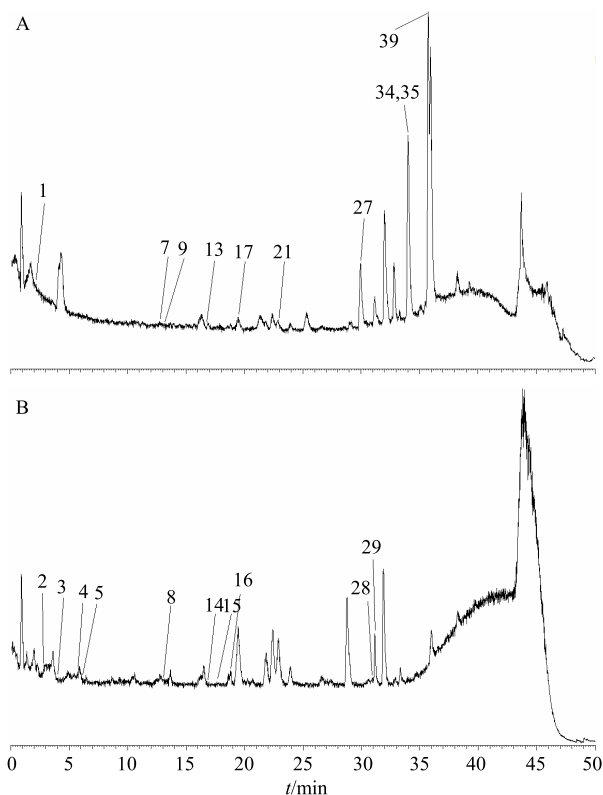


图 1 天丹通络胶囊的 TIC
Fig. 1 TIC of Tiandan Tongluo Capsule



A-正离子模式 B-负离子模式
A-positive ion mode B-negative ion mode

图 2 混合对照品的 TIC
Fig. 2 TIC of mixed reference

本品中鉴定出的有机酸类化合物主要包括绿原酸、咖啡酸、迷迭香酸、丹酚酸 A、原儿茶酸、丹酚酸 B、阿魏酸等。

以绿原酸为例, 供试品中该化合物的保留时间为 5.42 min, 混合对照品中其保留时间为 5.37 min。根据一级质谱数据, 其在负离子模式下失去 H^+ , 得到 m/z 353.09 的分子离子峰, 因此确定该化合物的相对分子质量为 354, 该类化合物在质谱裂解中常丢失奎宁酸 (m/z 192) 得到咖啡酰基 (m/z 161.02), 从而形成绿原酸的特征碎片离子。本实验中该化合物的二级裂解碎片离子主要有 m/z 191.06、173.05 和 161.02 分别对应 $[quinic\ acid-H]^-$ 、 $[quinic\ acid-H-H_2O]^-$ 和 $[M-H-quinic\ acid]^-$, 根据其断裂方式, 并与对照品比对, 鉴定该化合物为绿原酸, 其质谱裂解途径见图 3。

3.2 醌类化合物

醌类化合物在自然界中分布广泛, 以蒽醌类居多, 萘醌和苯醌类次之, 大多具有重要的生物活性。天然存在的蒽醌类化合物在其母核上常有甲氧基、

表 1 天丹通络胶囊 40 种化学成分质谱信息

Table 1 Mass spectrum information of 40 identified compounds in Tiandan Tongluo Capsule

峰号	化合物	分子式	t_R /min	偏差 ($\times 10^{-6}$)	相对分子质量		检测模式	二级质谱信息	中药归属
					计算值	实验值			
1	5-羟甲基糠醛 ^R	C ₆ H ₆ O ₃	1.97	-0.162	127.038 97	127.038 95	正	127.04 [M+H] ⁺ , 109.03 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 99.04 [M+H-CO] ⁺ , 81.03 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 71.05 [M+H-CO-CO] ⁺ , 53.04 [M+H-H ₂ O-CO-CO] ⁺	d, j
2	原儿茶酸 ^R	C ₇ H ₆ O ₄	2.22	2.711	153.019 33	153.018 65	负	153.02 [M-H] ⁻ , 109.03 [M-H-CO ₂] ⁻ , 81.03 [M-H-CO ₂ -CO] ⁻ , 53.04 [M-H-CO ₂ -CO-CO] ⁻	a, b, d
3	原儿茶醛 ^R	C ₇ H ₆ O ₃	3.62	1.529	137.024 42	137.023 53	负	137.02 [M-H] ⁻ , 109.03 [M-H-CO] ⁻ , 93.03 [M-H-CO ₂] ⁻ , 81.03 [M-H-CO-CO] ⁻ , 66.03 [M-H-CO-CO-CH ₃] ⁻	b
4	绿原酸 ^R	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	5.42	6.462	353.087 81	353.088 99	负	353.09 [M-H] ⁻ , 191.06 [M-H-C ₆ H ₆ O ₃] ⁻ , 173.05 [M-H-C ₉ H ₆ O ₃ -H ₂ O] ⁻	b, e
5	咖啡酸 ^R	C ₉ H ₈ O ₄	5.85	3.434	179.034 98	179.034 52	负	179.03 [M-H] ⁻ , 135.04 [M-H-CO ₂] ⁻ , 71.01 [M-H-C ₆ H ₄ O ₂] ⁻	a, b, d, e
6	洋川芎内酯 H ^[4]	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	11.16	-5.089	225.112 14	225.110 99	正	225.11 [M+H] ⁺ , 207.10 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 193.09 [M+H-H ₂ O-CH ₂] ⁺ , 165.09 [M+H-H ₂ O-CH ₂ -CO] ⁺	a
7	芍药苷 ^R	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	12.48	-6.085	481.170 44	481.261 41	正	481.26 [M+H] ⁺ , 179.06 [M+H-C ₁₇ H ₁₇ O ₅] ⁺ , 163.00 [M+H-C ₁₃ H ₁₆ O ₈ -H ₂ O] ⁺	c
8	金丝桃苷 ^R	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	12.74	1.768	463.088 20	463.088 87	负	463.09 [M-H] ⁻ , 300.03 [M-H-C ₆ H ₁₁ O ₃] ⁻ , 271.03 [M-H-C ₆ H ₁₁ O ₅ -CHO] ⁻ , 255.03 [M-H-C ₆ H ₁₁ O ₅ -CHO ₂] ⁻ , 179.00 [M-H-C ₆ H ₁₁ O ₅ -C ₇ H ₅ O ₂] ⁻ , 151.00 [M-H-C ₆ H ₁₁ O ₅ -C ₇ H ₅ O ₂ -CO] ⁻	j
9	芦丁 ^R	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	12.93	-1.317	611.160 66	611.160 22	正	611.16 [M+H] ⁺ , 465.10 [M+H-C ₆ H ₁₀ O ₄] ⁺ , 303.05 [M+H-C ₆ H ₁₀ O ₄ -C ₆ H ₁₀ O ₅] ⁺	c, e, j
10	洋川芎内酯 N ^[5]	C ₁₂ H ₁₈ O ₄	13.64	-4.603	227.127 78	227.126 74	正	227.13 [M+H] ⁺ , 209.12 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 191.11 [M+H-H ₂ O-H ₂ O] ⁺ , 181.12 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 163.11 [M+H-H ₂ O-H ₂ O-CO] ⁺ , 153.05 [M+H-H ₂ O-CO-CO] ⁺ , 145.10 [M+H-H ₂ O-H ₂ O-CO-H ₂ O] ⁺ , 135.12 [M+H-H ₂ O-CO-CO-H ₂ O] ⁺ , 121.10 [M+H-H ₂ O-CO-CO-H ₂ O-CH ₂] ⁺ , 107.09 [M+H-H ₂ O-CO-CO-H ₂ O-CH ₂ -CH ₂] ⁺	a
11	壬二酸 ^[6]	C ₉ H ₁₆ O ₄	15.50	3.392	187.097 58	187.097 12	负	187.10 [M-H] ⁻ , 169.09 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 143.11 [M-H-CO ₂] ⁻ , 125.10 [M-H-CO ₂ -H ₂ O] ⁻ , 97.06 [M-H-CO ₂ -H ₂ O-C ₂ H ₄] ⁻ , 83.04 [M-H-CO ₂ -H ₂ O-C ₂ H ₄ -CH ₂] ⁻ , 69.03 [M-H-CO ₂ -H ₂ O-C ₂ H ₄ -CH ₂ -CH ₂] ⁻	j
12	洋川芎内酯 F ^[7]	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	16.38	-0.251	207.101 57	207.101 32	正	207.10 [M+H] ⁺ , 189.09 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 179.11 [M+H-CO] ⁺ , 165.09 [M+H-CO-CH ₂] ⁺ , 147.07 [M+H-CO-CH ₂ -H ₂ O] ⁺ , 133.10 [M+H-H ² O-CH ₂ O ₂] ⁺ , 119.09 [M+H-H ₂ O-CH ₂ O ₂ -CH ₂] ⁺ , 105.07 [M+H-H ₂ O-CH ₂ O ₂ -CH ₂] ⁺ , 91.05 [M+H-H ₂ O-CH ₂ O ₂ -CH ₂] ⁺	a
13	洋川芎内酯 I ^R	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	16.46	-3.134	225.112 14	225.111 43	正	225.11 [M+H] ⁺ , 207.10 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 193.09 [M+H-H ₂ O-CH ₂] ⁺ , 189.09 [M+H-H ₂ O-H ₂ O] ⁺ , 165.09 [M+H-H ₂ O-CH ₂ -CO] ⁺ , 151.08 [M+H-H ₂ O-CH ₂ -CO-CH ₂] ⁺	a
14	迷迭香酸 ^R	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	16.57	4.919	359.077 24	359.077 91	负	359.08 [M-H] ⁻ , 197.05 [M-H-C ₉ H ₆ O ₃] ⁻ , 179.03 [M-H-C ₉ H ₆ O ₃ -H ₂ O] ⁻ , 161.02 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃] ⁻ , 135.04 [M-H-C ₉ H ₆ O ₃ -H ₂ O-CO ₂] ⁻ , 123.04 [M-H-C ₉ H ₆ O ₃ -H ₂ O-CO-CO] ⁻	b
15	丹酚酸 A ^R	C ₂₆ H ₂₂ O ₁₀	17.36	3.137	493.114 02	493.114 47	负	493.12 [M-H] ⁻ , 313.07 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄] ⁻ , 295.06 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -H ₂ O] ⁻ , 277.05 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -H ₂ O-H ₂ O] ⁻ , 197.05 [M-H-C ₁₇ H ₁₂ O ₅] ⁻ , 185.02 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -H ₂ O-C ₆ H ₆ O ₂] ⁻ , 179.03 [M-H-C ₁₇ H ₁₂ O ₅ -H ₂ O] ⁻ , 135.04 [M-H-C ₁₇ H ₁₂ O ₅ -H ₂ O-CO ₂] ⁻ , 109.03 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄ -H ₂ O-C ₁₁ H ₆ O ₃] ⁻	b

续表 1

峰号	化合物	分子式	t_R/min	偏差 ($\times 10^{-6}$)	相对分子质量		检测模式	二级质谱信息	中药归属
					计算值	实验值			
16	丹酚酸 B ^R	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	18.63	-0.125	717.146 11	717.146 10	负	717.15 [M-H] ⁻ , 519.09 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃] ⁻ , 339.05 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃ -C ₉ H ₈ O ₄] ⁻ , 321.04 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃ -C ₉ H ₁₀ O ₃] ⁻ , 295.06 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃ -C ₉ H ₈ O ₄ -CO ₂] ⁻ , 249.06 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃ -C ₉ H ₈ O ₄ -CO ₂ -CH ₂ O ₂] ⁻ , 185.02 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃ -C ₉ H ₈ O ₄ -CO ₂ -C ₆ H ₆ O ₂] ⁻ , 109.03 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃ -C ₉ H ₈ O ₄ -CO ₂ -C ₁₁ H ₆ O ₃] ⁻	b
17	槲皮素 ^R	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	19.46	-0.579	303.049 93	303.049 35	正	303.05 [M+H] ⁺ , 285.04 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 257.04 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 229.05 [M+H-H ₂ O-CO-CO] ⁺ , 183.03 [M+H-C ₇ H ₄ O ₃] ⁺ , 165.02 [M+H-C ₇ H ₄ O ₃ -H ₂ O] ⁺	c, e, j
18	毛蕊异黄酮 ^[8]	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	19.76	-1.403	285.075 75	285.075 35	正	285.08 [M+H] ⁺ , 270.05 [M+H-CH ₃] ⁺ , 253.05 [M+H-CH ₃ OH] ⁺ , 225.05 [M+H-CH ₃ OH-CO] ⁺ , 197.06 [M+H-CH ₃ OH-CO-CO] ⁺ , 169.06 [M+H-CH ₃ OH-CO-CO-CO] ⁺	e
19	大黄素甲醚 ^[9]	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	19.86	5.123	283.061 20	283.061 55	负	283.06 [M-H] ⁻ , 268.04 [M-H-CH ₃] ⁻ , 240.04 [M-H-CH ₃ -CO] ⁻ , 224.03 [M-H-CH ₃ -CO ₂] ⁻ , 211.04 [M-H-CH ₃ -CO-CHO] ⁻ , 195.04 [M-H-CH ₃ -CO ₂ -CHO] ⁻	b
20	大黄素 ^[9]	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	21.89	5.278	269.045 55	269.045 87	负	269.05 [M-H] ⁻ , 241.05 [M-H-CO] ⁻ , 225.06 [M-H-CO ₂] ⁻ , 181.07 [M-H-CO ₂ -CO ₂] ⁻	d
21	山柰酚 ^R	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	22.96	-0.325	287.055 01	287.054 69	正	287.05 [M+H] ⁺ , 269.15 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 258.05 [M+H-CHO] ⁺ , 241.05 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 213.06 [M+H-H ₂ O-CO-CO] ⁺ , 165.02 [M+H-C ₇ H ₆ O ₂] ⁺ , 153.02 [M+H-C ₈ H ₆ O ₂] ⁺ , 121.03 [M+H-C ₇ H ₆ O ₂ -CO ₂] ⁺	c, d, e, j
22	丹酚酸 C ^[10]	C ₂₆ H ₂₀ O ₁₀	23.61	6.184	491.098 37	491.100 31	负	491.10 [M-H] ⁻ , 311.06 [M-H-C ₉ H ₈ O ₄] ⁻ , 293.05 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃] ⁻ , 265.05 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₃ -CO] ⁻ , 197.05 [M-H-C ₁₇ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 135.04 [M-H-C ₁₇ H ₁₀ O ₅ -CO ₂ -H ₂ O] ⁻ , 109.03 [M-H-C ₁₇ H ₁₀ O ₅ -CO ₂ -H ₂ O-C ₂ H ₄] ⁻	b
23	丹酚酸 F ^[11]	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	24.87	3.659	313.071 76	313.071 81	负	313.07 [M-H] ⁻ , 161.02 [M-H-C ₈ H ₆ O ₂ -H ₂ O] ⁻ , 151.04 [M-H-C ₉ H ₆ O ₃] ⁻ , 133.03 [M-H-C ₉ H ₆ O ₃ -H ₂ O] ⁻	b
24	刺芒柄花素 ^[12]	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	26.18	-1.469	269.080 84	269.080 44	正	269.08 [M+H] ⁺ , 254.06 [M+H-CH ₃] ⁺ , 237.05 [M+H-CH ₃ OH] ⁺ , 226.06 [M+H-CH ₃ -CO] ⁺ , 213.09 [M+H-CO-CO] ⁺ , 197.06 [M+H-CH ₃ -CO-CHO] ⁺ , 163.04 [M+H-C ₇ H ₇ O] ⁺ , 137.02 [M+H-C ₇ H ₇ O-C ₂ H ₂] ⁺ , 118.04 [M+H-C ₇ H ₇ O-CO-OH] ⁺	e
25	洋川芎内酯 G ^[13]	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	29.72	-0.291	209.117 22	209.116 93	正	209.12 [M+H] ⁺ , 194.09 [M+H-CH ₃] ⁺ , 181.09 [M+H-C ₂ H ₄] ⁺ , 178.10 [M+H-CH ₃ O] ⁺ , 162.07 [M+H-CH ₃ -CH ₃ OH] ⁺ , 151.08 [M+H-C ₂ H ₄ -CH ₂ O] ⁺ , 137.06 [M+H-C ₂ H ₄ -CH ₂ O-CH ₂] ⁺ , 121.06 [M+H-C ₂ H ₄ -CH ₂ O-CH ₂ O] ⁺	a
26	丹参酮 II _B ^[14]	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	29.99	-0.496	311.127 79	311.127 29	正	311.13 [M+H] ⁺ , 293.12 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 275.11 [M+H-H ₂ O-H ₂ O] ⁺ , 265.12 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 251.11 [M+H-H ₂ O-CO-CH ₂] ⁺ , 247.11 [M+H-H ₂ O-H ₂ O-CO] ⁺ , 223.11 [M+H-H ₂ O-CO-CH ₂ -CO] ⁺ , 205.10 [M+H-H ₂ O-CO-CH ₂ -CO-H ₂ O] ⁺	b
27	洋川芎内酯 A ^R	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	30.04	-0.296	193.122 31	193.122 01	正	193.12 [M+H] ⁺ , 175.11 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 147.12 [M+H-CO] ⁺ , 137.06 [M+H-C ₄ H ₈] ⁺ , 119.09 [M+H-CO-C ₂ H ₄] ⁺ , 105.07 [M+H-CO-C ₂ H ₄ -CH ₂] ⁺	a
28	阿魏酸 ^R	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	30.96	3.503	195.066 28	195.138 64	负	195.14 [M-H] ⁻ , 179.11 [M-H-CH ₄] ⁻ , 167.14 [M-H-CO] ⁻	a, f, j
29	姜黄素 ^R	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	31.21	1.515	367.118 71	367.119 17	负	367.12 [M-H] ⁻ , 217.05 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₂] ⁻ , 173.06 [M-H-C ₉ H ₁₀ O ₂ -CO ₂] ⁻ , 149.08 [M-H-C ₁₂ H ₁₀ O ₄] ⁻ , 134.04 [M-H-C ₁₂ H ₁₀ O ₄ -CH ₃] ⁻	d

续表 1

峰号	化合物	分子式	t_R/min	偏差 ($\times 10^{-6}$)	相对分子质量		检测模式	二级质谱信息	中药归属
					计算值	实验值			
30	拟丹参醌 ^[14]	$C_{19}H_{16}O_4$	31.25	-2.703	309.112 14	309.111 30	正	309.11 [M+H] ⁺ , 281.11 [M+H-CO] ⁺ , 265.12 [M+H-CO ₂] ⁺ , 235.11 [M+H-CO ₂ -CH ₂ O] ⁺	b
31	丁基苯酚 ^[15]	$C_{12}H_{14}O_2$	31.94	-1.184	191.106 66	191.106 43	正	191.11 [M+H] ⁺ , 173.10 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 163.11 [M+H-CO] ⁺ , 155.09 [M+H-H ₂ O-H ₂ O] ⁺ , 145.10 [M+H-CO-H ₂ O] ⁺ , 117.07 [M+H-CO-H ₂ O-C ₂ H ₄] ⁺	a
32	新隐丹参酮 ^[14]	$C_{19}H_{22}O_4$	33.08	-0.456	315.159 09	315.158 63	正	315.16 [M+H] ⁺ , 297.15 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 279.14 [M+H-H ₂ O-H ₂ O] ⁺ , 251.14 [M+H-H ₂ O-H ₂ O-CO] ⁺ , 237.09 [M+H-H ₂ O-H ₂ O-C ₃ H ₆] ⁺ , 201.09 [M+H-H ₂ O-H ₂ O-C ₆ H ₆] ⁺ , 183.08 [M+H-H ₂ O-H ₂ O-C ₆ H ₆ -H ₂ O] ⁺	b
33	二氢丹参酮 I ^[14]	$C_{18}H_{14}O_3$	34.07	1.209	277.087 02	277.087 13	负	277.09 [M-H] ⁻ , 249.09 [M-H-CO] ⁻ , 221.10 [M-H-CO-CO] ⁻	b
34	丹参酮 I ^R	$C_{18}H_{12}O_3$	34.09	1.209	277.085 92	277.087 13	正	277.09 [M+H] ⁺ , 262.06 [M+H-CH ₃] ⁺ , 249.09 [M+H-CO] ⁺ , 231.08 [M+H-CO-H ₂ O] ⁺ , 221.10 [M+H-CO-CO] ⁺ , 193.10 [M+H-CO-CO-CO] ⁺ , 178.08 [M+H-CO-CO-CO-CH ₃] ⁺	b
35	隐丹参酮 ^R	$C_{19}H_{20}O_3$	34.12	1.417	297.148 52	297.148 10	正	297.15 [M+H] ⁺ , 279.14 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 251.14 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 237.09 [M+H-H ₂ O-C ₃ H ₆] ⁺ , 209.10 [M+H-H ₂ O-C ₃ H ₆ -CO] ⁺	b
36	丹参内酯 ^[16]	$C_{17}H_{12}O_3$	35.27	-0.291	265.085 92	265.085 63	正	265.09 [M+H] ⁺ , 250.06 [M+H-CH ₃] ⁺ , 237.09 [M+H-CO] ⁺ , 209.10 [M+H-CO-CO] ⁺ , 193.10 [M+H-CO-CO ₂] ⁺ , 178.08 [M+H-CO-CO ₂ -CH ₃] ⁺	b
37	丁香烯 ^[17]	$C_{15}H_{24}$	35.80	-1.888	205.195 08	205.194 69	正	205.19 [M+H] ⁺ , 163.15 [M+H-C ₃ H ₆] ⁺ , 135.12 [M+H-C ₃ H ₆ -C ₂ H ₄] ⁺ , 121.10 [M+H-C ₃ H ₆ -C ₂ H ₄ -CH ₃] ⁺ , 107.09 [M+H-C ₃ H ₆ -C ₂ H ₄ -CH ₂ -CH ₂] ⁺	d
38	去氢丹参新酮 ^[14]	$C_{19}H_{20}O_2$	35.81	-1.019	281.153 61	281.153 32	正	281.15 [M+H] ⁺ , 266.13 [M+H-CH ₃] ⁺ , 253.16 [M+H-CO] ⁺ , 238.14 [M+H-CO-CH ₃] ⁺	b
39	丹参酮 II _A ^R	$C_{19}H_{18}O_3$	36.02	-1.426	295.132 87	295.132 45	正	295.13 [M+H] ⁺ , 277.12 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 249.13 [M+H-H ₂ O-CO] ⁺ , 221.13 [M+H-H ₂ O-CO-CO] ⁺	b
40	丹参新酮 ^[14]	$C_{19}H_{22}O_2$	36.65	-0.376	283.169 26	283.168 88	正	283.17 [M+H] ⁺ , 265.16 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 241.12 [M+H-C ₃ H ₆] ⁺ , 223.11 [M+H-C ₃ H ₆ -H ₂ O] ⁺ , 208.09 [M+H-C ₃ H ₆ -H ₂ O-CH ₃] ⁺ , 195.12 [M+H-C ₃ H ₆ -H ₂ O-CO] ⁺ , 181.07 [M+H-C ₃ H ₆ -H ₂ O-CH ₃ -CO-CH ₂] ⁺	b

R-经对照品对照 a-川芎 b-丹参 c-槐花 d-石菖蒲 e-黄芪 f-豨莶草 g-水蛭 h-天麻 i-人工牛黄 j-牛膝

R-Compared with standard substance a-Chuanxiong Rhizoma b-Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma c-Sophorae Flos d-Acori Tatarinowii Rhizoma e-Astragali Radix f-Siegesbeckiae Herba g-Hirudo h-Gastrodiae Rhizoma i-Bovis Calculus Artifactus j-Achyranthis Bidentatae Radix

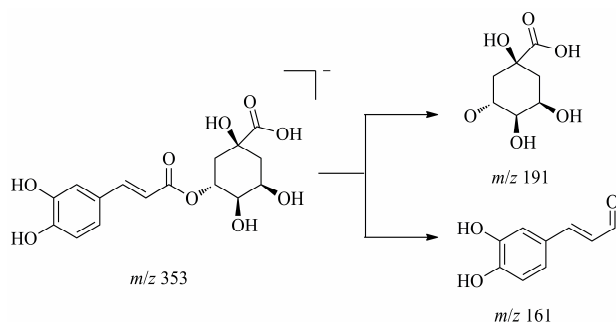


图 3 绿原酸质谱裂解途径

Fig. 3 Fragment pathways of chlorogenic acid

羟甲基、羟基以及羧基取代，并常以游离形式或者与糖结合形成苷两种形式存在于植物体内^[21]。大多数该类化合物在多级质谱分析过程中发现，其主要碎裂方式为逐级脱去 CO 中性碎片，且明显伴随 CO₂ 中性丢失；另外苯环上的取代基，如 CH₃、CH₃O 等极易丢失形成碎片离子；在碰撞过程中也易发生苷键断裂而丢失糖苷配基^[22]。

以本品中鉴定出的大黄素为例，供试品中该化合物的保留时间为 21.89 min，混合对照品中其保留时间为 22.31 min。根据其一级质谱信息，其在负离

子模式下得到 m/z 269.05 的 $[M-H]^-$ 分子离子峰，因此确定其相对分子质量为 270。该化合物的二级裂解碎片离子主要有 m/z 241.05、225.06 和 181.07 分别对应 $[M-H-CO]^-$ 、 $[M-H-CO_2]^-$ 和 $[M-H-CO_2-CO]^-$ ，根据其断裂方式，并与对照品比对，鉴定该化合物为大黄素，其质谱裂解途径见图 4。

3.3 黄酮类化合物

黄酮类化合物在植物体内大部分与糖结合成苷

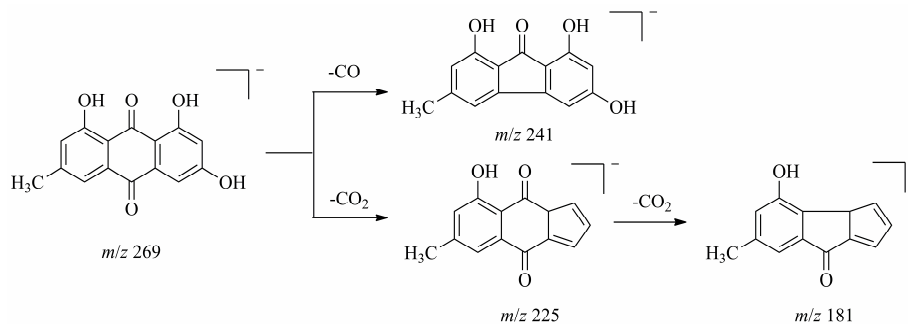


图 4 大黄素质谱裂解途径

Fig. 4 Fragment pathways of rheum emodin

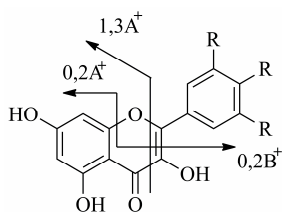


图 5 黄酮类化合物的主要断裂方式

Fig. 5 Cracking law of flavonoid

36.06 min，混合对照品中其保留时间为 36.07 min。根据一级质谱信息显示，其在正离子模式下得到了 m/z 633.14 的 $[M+Na]^+$ 准分子离子峰，这是由于芦丁具有 2-苯基色原酮的基本母核结构，有较高的超离域度和完整的共轭体系以及强配位的氧原子和合适的空间构型，易与金属离子形成稳定的金属络合物结构。根据二级质谱数据分析，准分子离子峰 $[M+Na]^+$ 经过高能碰撞诱导解离，主要丢失寡糖链末端的鼠李糖基 (Rha, m/z 146) 生成了 m/z 487.07 的碎片离子，即 $[M-Rha+Na]^+$ ，此外 $[M+Na]^+$ 还可通过丢失整个寡糖链 (m/z 308) 生成 m/z 325.10 的离子，或者丢失中性碎片黄酮苷元 (m/z 302) 而产生 m/z 331.10 的寡糖链离子，根据其断裂方式，并与对照品比对，鉴定该化合物为芦丁，其质谱裂解途径见图 6。

3.4 苯酞内酯类

苯酞内酯类化合物主要存在于当归、川芎等中

类或以碳糖基的形式存在或者完全以游离形式存在，查阅相关文献报道^[23]，可知黄酮类化合物在质谱条件下的断裂方式主要有 CO、CO₂、C₂H₂O、H₂O 等中性离子的丢失及 1,3A⁺、0,2A⁺、0,2B⁺ 等 RDA 裂解 (图 5) 以及糖基的断裂。本品中鉴定出的黄酮类物质主要包括芦丁、槲皮素、金丝桃苷、木犀草素、山柰酚等。

以芦丁为例，供试品中该化合物的保留时间为

药材中，该类化合物具有抗氧化损伤、消炎止痛、抗血小板聚集、抗凝血及扩血管等药理作用。在正离子模式下，该类化合物的典型质谱行为表现为其准分子离子容易从不饱和侧链上失去末端烷基 C₂H₅ 和 C₃H₆ 从而形成 $[M+H-29]^+$ 和 $[M+H-42]^+$ 的特征离子峰，如洋川芎内酯 I、Z-蒿本内酯等；或者直接失去饱和侧链 C₄H₉ 基团从而形成 $[M+H-57]^+$ 的特征离子峰，如洋川芎内酯 A、丁基苯酞等。

以洋川芎内酯 I 为例，供试品中该化合物的保留时间为 16.46 min，混合对照品中其保留时间为 16.39 min。根据一级质谱信息，其 $[M+H]^+$ 分子离子峰为 m/z 225.11，由此可确定其相对分子质量为 224.10，二级质谱提供的碎片离子 m/z 195.05 为化合物分子不饱和末端失去 C₂H₅ (m/z 29) 基团同时五元内酯环开环重排产生的，该碎片离子继续末端断裂 C₂H₂ 和脱去 1 分子 H₂O 生成 m/z 151.09 的离子峰， m/z 151.09 末端失去 2 分子的 CO 后生成 m/z 95.13 的离子峰；碎片离子 m/z 181.04 为化合物分子的不饱和末端失去 C₃H₆ 和 H₂ (m/z 44) 基团同时五元内酯环开环重排产生的，碎片离子 m/z 165.15 是由 $[M+H-C_2H_5-CO-H_2]^+$ 产生的。根据其断裂方式，并与对照品比对，鉴定该化合物为洋川芎内酯 I，其质谱裂解途径见图 7。

3.5 脂肪酸类

脂肪酸类化合物的负离子模式响应较好，直链

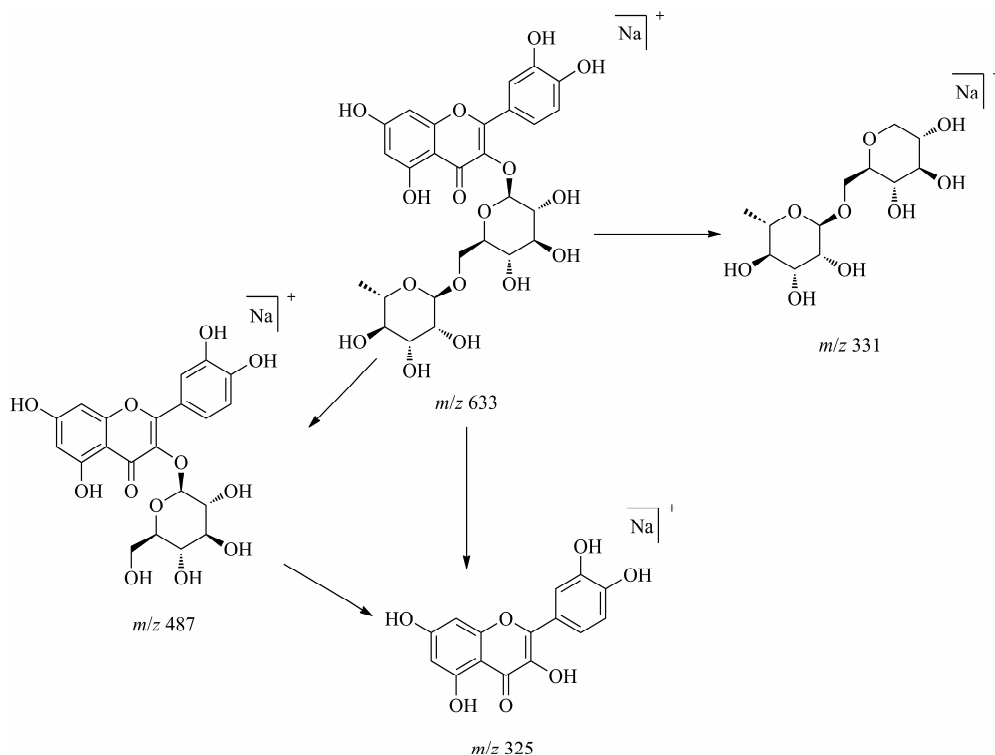


图 6 芦丁质谱裂解途径

Fig. 6 Fragment pathways of rutin

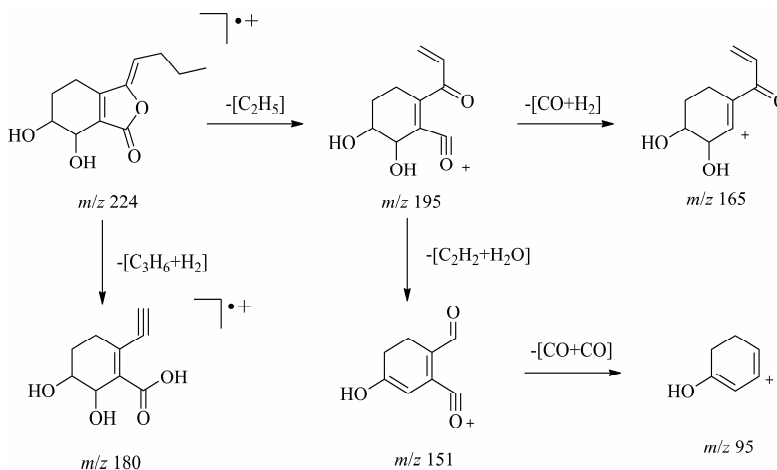


图 7 洋川芎内酯 I 质谱裂解途径

Fig. 7 Fragment pathways of senkyunolide I

饱和脂肪酸通过 γ 氢迁移和麦氏重排后使 C_2-C_3 键断裂, 生成的新离子峰丰度极强, 可作为质谱图中的基峰, 其他碎片一般为相对分子质量相差 $14n$ 的 $(CH_2)_n-COOH$ 离子峰和一系列烃离子碎片峰。

以本实验鉴定的壬二酸为例, 一级质谱数据提供的分子离子峰为 m/z 187.097 1, 经软件拟合分子式为 $C_9H_{16}O_4$, 二级碎片离子信息显示的 m/z 143.11、

125.10、97.06、83.04 和 69.03 分别对应 $[M-H-CO_2]^-$ 、 $[M-H-CO_2-H_2O]^-$ 、 $[M-H-CO_2-H_2O-C_2H_4]^-$ 、 $[M-H-CO_2-H_2O-C_3H_6]^-$ 和 $[M-H-CO_2-H_2O-C_4H_8]^-$ 。最后查阅相关文献数据^[24]分析后, 确定该化合物为壬二酸, 其质谱裂解途径见图 8。

3.6 其他类

此外, 从本品中还鉴定出了三环倍半萜类化合

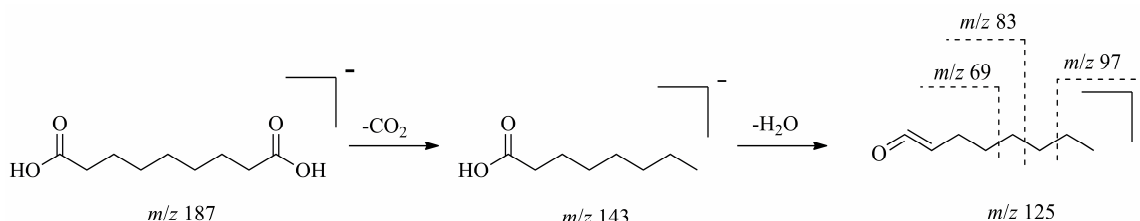


图 8 壬二酸的质谱裂解途径

Fig. 8 Fragment pathways of azelaic acid

物丁香烯、萜苷类化合物芍药苷以及呋喃类化合物 5-羟基糠醛等成分，主要涉及石菖蒲、丹参等多种药材。

4 讨论

4.1 分析方法的选择

UPLC-Q-Orbitrap 色谱质谱联用技术以其分离能力强、灵敏度高、稳定性好以及定性定量准确的优势为特点，目前被广泛应用于中药或复杂基质中未知物的筛选、鉴定及定量分析。本实验采用基于四级杆-静电场轨道阱技术的高分辨质谱系统对天丹通络胶囊中的各类活性化学成分进行定性研究，首先对采集到的一级质谱数据进行初步分析，根据精确质量数以及二级高分辨质谱图等信息对可能的化合物进行进一步确认，并采用 Mass Frontier 软件推断已鉴定化合物的碎裂途径，极大程度上简化了数据处理流程，为天丹通络胶囊中各类化合物的进一步研究提供科学、稳定、可靠的实验依据。

4.2 制备方法的优化

供试品制备方法的优化实验中分别对提取溶剂（水、体积分数为 30%、50% 甲醇及纯甲醇）、溶剂体积（20、30、50 mL）、提取方法（回流、超声处理）及提取时间（15、30、45、60 min）进行了单变量考察。结果表明，当纯甲醇作为溶剂时可得到更多提取物；超声提取效果比回流提取好，且方便易行；超声时间超过 30 min 后，提取物含量不会再增加，因此本实验最终选择以 50 mL 纯甲醇作为提取溶剂，超声处理 30 min 作为优化后的条件进行供试品制备。

4.3 色谱质谱条件的优化

本方法的优化实验中分别对不同的流动相系统（甲醇-水、乙腈-水和乙腈-0.1% 甲酸水）进行了单变量考察。结果表明，乙腈-0.1% 甲酸水作为流动相系统时，分离效果好、溶剂效应低、各成分的峰形更佳、质谱响应最优。此外，本实验前期采用了正、

负离子同时扫描的方式对目标化合物进行了检测，结果发现其在不同的离子模式下响应各不相同，根据质谱扫描时的响应强度并针对不同成分的理化性质，最终确定了不同化合物的离子扫描模式。

中药的有效成分复杂，其以多靶点、多通路调控为特点发挥药理作用，从而达到治疗疾病的目的^[25]。因此，中药质量控制需要同时对多个成分进行测定并综合评价，以使中药质量稳定性更好。

UPLC-Q-Orbitrap 色谱质谱联用技术以其分离能力强、灵敏度高、稳定性好以及定性定量准确的优势为特点，目前被广泛应用于中药或复杂基质中未知物的筛选、鉴定及定量分析。本实验采用基于四级杆-静电场轨道阱技术的高分辨质谱系统对天丹通络胶囊中的各类活性化学成分进行定性研究，该分析方法专属、准确可靠，能够更加全面地评价药物质量，可为天丹通络胶囊中各类化合物的进一步研究提供科学、稳定、可靠的技术支持和保障，同时为今后中药的质量控制研究提供了客观的科学依据和参考标准。

参考文献

- [1] 卢善亮. 天丹通络胶囊中总黄酮的含量测定 [J]. 首都食品与医药, 2015, 22(18): 73-74.
- [2] 李 军, 刘存勇. 天丹通络胶囊联合华佗再造丸对急性脑梗死患者 NSE、AIP 及 NIHSS 的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(1): 61-63.
- [3] 王世君, 曾兆云, 徐青青, 等. 天丹通络胶囊联合银杏达莫和依达拉奉治疗急性脑梗死的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1342-1346.
- [4] 张 延. 川芎药效成分对照品的制备和定量分析方法的研究 [D]. 天津: 天津大学, 2007.
- [5] PubChem. Senkyunolide N [DB/OL]. 2007-02-09. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15138552>.
- [6] MassBank of North America. Spectrum CCMSLIB00000578346 for AZELAIC ACID [DB/OL]. <http://mona.fiehnlab.ucdavis.edu/spectra/display/CCMSL>

- IB00000578346.
- [7] 金玉青, 洪远林, 李建蕊, 等. 川芎的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中药与临床, 2013, 4(3): 44-48.
- [8] 张曦, 孙衍国, 张峰, 等. 中药黄芪中异黄酮苷类化合物的高效液相色谱-串联质谱分析 [J]. 精细化工, 2005, 12(22): 898-902.
- [9] 马小红, 沈少林, 韩凤梅, 等. 大黄蒽醌类化合物电喷雾质谱研究 [J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2006, 28(4): 403-406.
- [10] PubChem. Salvianolic Acid C [DB/OL]. 2007-02-09. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13991590>.
- [11] 梁文仪, 陈文静, 杨光辉, 等. 丹参酚酸类成分研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 5(41): 806-812.
- [12] 刘亚丽, 魏韶锋, 宋永贵, 等. UPLC/Q-TOF-MS/MS 法分析丰城鸡血藤中刺芒柄花素在大鼠肠道菌群中的代谢 [J]. 中国新药杂志, 2015, 24(23): 2715-2723.
- [13] PubChem. Senkyunolide G [DB/OL]. 2006-10-25. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10013283>.
- [14] 刘劼, 杨黄浩, 黎先春, 等. 高效液相色谱-电喷雾飞行时间质谱分析丹参中的丹参酮类化合物 [J]. 质谱学报, 2008, 29(5): 261-267.
- [15] 高奥, 吕华冲, 蔡金艳, 等. 正丁基苯酐的合成及结构表征 [J]. 广东药学院学报, 2013, 29(3): 250-252.
- [16] PubChem. Tanshinlactone [DB/OL]. 2006-01-18. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5321617>.
- [17] 刘晶鑫, 谢建春, 孙宝国, 等. 荆条挥发油中 β -丁香烯的提取分离 [J]. 食品与发酵工业, 2007(10): 168-170.
- [18] 朱云祥, 陈璐琳, 龚婧如, 等. LC-Q-TOF-MS 及 LC-IT-MS 分析酸枣仁汤的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(3): 457-465.
- [19] Wei W L, Huang L F. Simultaneous determination of ferulic acid and phthalides of *Angelica sinensis* based on UPLC-Q-TOF/MS [J]. *Molecules*, 2015, 20(3): 4681-4694.
- [20] 毛艳, 张瑞萍, 贺金华, 等. 高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱分析紫草中酚酸类化合物 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(7): 1199-1206.
- [21] 马小红, 沈少林, 韩凤梅, 等. 大黄蒽醌类化合物电喷雾质谱研究 [J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2006, 28(4): 403-406.
- [22] 高亮亮. 唐古特大黄、药用大黄和掌叶大黄的化学成分和生物活性研究 [D]. 北京: 协和医学院中国医学科学院, 2012.
- [23] 阿布拉江·克依木. 黄酮苷类天然产物的质谱分析方法研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2006.
- [24] 涂宗财, 温庆辉, 王辉, 等. 高效液相色谱串联质谱鉴定甘薯叶中的主要化学组成 [J]. 中国粮油学报, 2016, 31(7): 142-147.
- [25] 石伟, 李家春, 刘汉清, 等. 基于多成分定量测定的六味地黄浓缩丸质量分析 [J]. 中草药, 2015, 46(7): 1002-1006.