

基于 UPLC-LTQ Orbitrap HRMS 分析天芪降糖胶囊的化学成分

何晨婕, 彭 丰, 刘 彤, 彭静波*

中南大学湘雅医院临床药理研究所, 湖南 长沙 410008

摘要: 目的 运用超高压液相色谱-双压线性离子阱高分辨率组合型质谱联用 (UPLC-LTQ Orbitrap HRMS) 技术对天芪降糖胶囊化学成分进行分析和鉴定。方法 采用 Waters ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 流动相 (pH≈3.5) 为甲酸-甲酸铵缓冲盐溶液 (A)-甲醇 (B), 梯度洗脱, ESI 采用正负离子扫描模式。根据精确相对分子质量、二级质谱裂解碎片和色谱峰保留时间等信息结合对照品的碎片裂解规律, 以及对照品对照和文献数据进行结构鉴定。结果 通过文献比对、裂解规律及对照品对比共鉴定出 17 个化合物, 其中包括 9 个生物碱、3 个糖苷、3 个有机酸、2 个黄酮类化合物。结论 该研究为天芪降糖胶囊的活性研究、质量控制及临床应用提供了化学基础。

关键词: 天芪降糖胶囊; 超高压液相色谱-双压线性离子阱高分辨率组合型质谱联用; 生物碱; 糖苷; 黄酮

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)09-2019-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.09.007

Identifications of components of Tianqi Jiangtang Capsules by UPLC-LTQ Orbitrap HRMS

HE Chen-jie, PENG Feng, LIU Tong, PENG Jing-bo

Department of Clinical Pharmacology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China

Abstract: **Objective** To analysis and identify the components of Tianqi Jiangtang Capsules. **Methods** The components of Tianqi Jiangtang Capsules were separated on Waters ACQUITY UPLC® BEH C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm). The mobile phase consisted of ammonium formate (A) and methanol (B) using a gradient elution (buffer pH ≈ 3.5). The mass spectrometer was operated in both positive and negative mode, and the main chromatographic peaks were detected by UPLC-LTQ/Orbitrap/MS/MS. Compounds were identified on the basis of their accurate molecular weight and MSⁿ fragment data, or by comparing the relative retention time and the mass spectrometric data of the standard substance and consulting the reference literature. **Results** A total of 17 compounds were identified, including 9 alkaloids, 3 glycosides, 3 organic acids, and 2 flavonoids. **Conclusion** The results of components identification can provide the evidence for pharmacological studies, quality control, and clinical application of Tianqi Jiangtang Capsules.

Key words: Tianqi Jiangtang Capsules; UPLC-LTQ Orbitrap HRMS; alkaloids; glycosides; flavonoids

天芪降糖胶囊是国家“十一五”科技项目“2 型糖尿病前期中医治疗研究”主要干预药物, 为多年临床有效经验方。其主要由黄芪、天花粉、石斛、人参、地骨皮、黄连、山茱萸、墨旱莲和五味子 10 味中药组成, 有益气养阴、清热生津之功效, 临床上主要用于 2 型糖尿病气阴两虚证。临床试验研究^[1-2]表明其可显著降低糖耐量受损患者向 2 型糖尿病发展的风险、预防糖尿病发生、有效改善患者的临床不适症状。

天芪降糖胶囊现行质量标准为国家药品监督管

理局标准 (试行) WS-666 (Z-186) -2008Z, 规定了女贞子、人参、黄芪、黄连、五倍子的薄层色谱法鉴别, 并采用高效液相色谱法测定黄连中盐酸小檗碱的含量^[3]。定量测定部分仅以盐酸小檗碱的含量控制药品质量, 未控制山茱萸、地骨皮等药材中化学成分的含量。超高分辨的线性离子阱-静电场轨道阱质谱 (LTQ Orbitrap HRMS) 可以实现 MS 和 MSⁿ 多级质谱分析, 其提供的精确相对分子质量和 MSⁿ 多级质谱信息可对化合物的结构进行全面的描述, 是目前复杂体系结构确证快速有效的分析方法^[4]。

收稿日期: 2018-02-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目: 基于 HPLC-TPMT EAD-MS 联用技术的天芪降糖胶囊中 TPMT 酶亲和活性成分研究 (81403086)

作者简介: 何晨婕 (1992—), 女, 硕士研究生在读, 主要研究方向为药理学和代谢组学。

*通信作者 彭静波 (1984—), 女, 讲师。Tel: 18684872018 E-mail: jingbopeng@csu.edu.cn

本研究采用 UPLC-LTQ-Orbitrap HRMS 联用方法对天芪降糖胶囊的化学成分进行鉴定和分析, 为全面评价天芪降糖胶囊的质量提供依据。

1 仪器与材料

DIONEX Ultimate 3000 高效液相色谱仪, LTQ-Orbitrap XL hybrid 质谱仪, Xcalibur 2.1、MetWorks 1.3 数据处理系统, 美国 Thermo 公司; AB265-S 型天平, 瑞士 Mettler Toledo 公司; KQ5200DA 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; 超纯水仪, 美国 Millipore 公司。

天芪降糖胶囊, 黑龙江宝泉制药有限公司 (批号 150503); 对照品小檗碱 (批号 I1622006), 上海阿拉丁生物科技股份有限公司; 芒柄花素 (批号 16787), 美国 Medchem Express 公司; 毛蕊异黄酮 (批号 23300), 美国 Medchem Express 公司; 甲醇、乙腈 (色谱纯), 德国 Merck 公司; 甲酸铵, 色谱纯, 上海安谱实验科技股份有限公司; 甲酸, 天津市光复精细化工研究所。

2 方法与结果

2.1 天芪降糖胶囊溶液制备

取天芪降糖胶囊 0.3 g, 置 100 mL 具塞锥形瓶中, 加入 50 mL 甲醇, 密塞并称定质量; 超声 2 h 后, 称定质量, 并用甲醇补足减失质量; 摇匀, 0.22 μm 滤膜滤过, 将滤液转移至新的具塞锥形瓶中, 即得。

2.2 UPLC-LTQ-Orbitrap HRMS 分析条件

2.2.1 色谱条件 ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 美国 Waters 公司; 流动相为 pH≈3.5 甲酸-甲酸铵缓冲盐溶液 (A) 和甲醇 (B), 梯度洗脱 (0~1.5 min, 1%~15% B; 1.5~10 min, 15%~35% B; 10~17 min, 35%~50% B; 17~17.2 min, 50%~70% B; 17.2~24 min, 70%~90% B; 24~24.5 min, 90%~1% B; 24.5~25 min, 1% B); 体积流量 0.2 mL/min, 进样量 5 μL , 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$, 检测波长 220、280、340 nm。

2.2.2 质谱条件 通过电喷雾离子源 (ESI) 与液相部分连接, 分别采用正、负离子检测模式各采集一次。毛细管温度 275 $^{\circ}\text{C}$, 鞘气体积流量 10 L/min, 辅助气体流量 5 L/min, 喷雾电压 5 kV。样本采用 FT 进行全离子扫描, 分辨率 R 设为 30 000, 正、负离子扫描范围均为 m/z 100~1 000, 隔离宽度 m/z 1.0。多级质谱采用数据依赖式扫描, 碰撞诱导解离 (CID) 模式, 碰撞能设为 35%。

3 结构鉴定及结果

按照“2.1”项下方法处理样品, 并按照“2.2.1”和“2.2.2”项下的色谱质谱条件进样, 得到的基峰离子流图见图 1。通过分析 UPLC-LTQ Orbitrap MS 检测得到的天芪降糖胶囊提取液中各色谱峰的保留时间和准分子离子峰、结合多级质谱裂解碎片信息, 并与数据库及相关文献数据比对进行结构确认。其中小檗碱、毛蕊异黄酮及芒柄花素正离子模式下碎片信息已与对照品进行对照。共鉴定 17 个化合物, 其中正离子模式下鉴定 11 个化合物 (表 1), 负离子模式下鉴定 10 个化合物 (表 2)。结构见图 2。

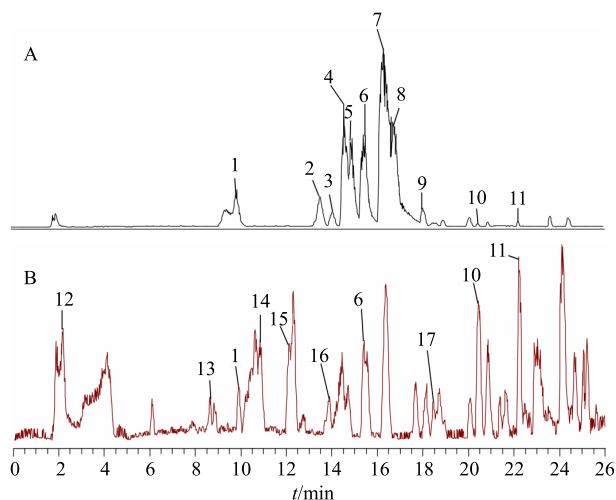


图 1 天芪降糖胶囊提取液在正离子 (A) 及负离子 (B) 模式下的基峰离子流图

Fig. 1 UPLC-LTQ Orbitrap MS base peak ion chromatogram (BPC) in positive ion (A) and negative ion (B) mode of Tianqi Jiangtang Capsules extracts

3.1 原小檗碱类化合物

从天芪降糖胶囊提取液中, 共鉴定出了 9 个生物碱类化合物, 其中 8 个原小檗碱化合物, 该类成分是小檗碱的代表性成分。原小檗碱类化合物是一种常见的异喹啉生物碱, 结构中含 1 个 N 原子, 主要通过丢失取代基的方式裂解。以化合物 7 为例, 其在正离子一级质谱中具有 m/z 336.123 0 的准分子离子峰 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 计算分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4$ 。脱去 1 个甲基和 1 个氢自由基生成 m/z 320.088 0 $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{H}]^+$; 准分子离子峰脱去 1 个甲基生成 m/z 321.099 6 $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 该结构进一步丢失 1 个羰基和氢自由基后生成 m/z 292.052 8 的碎片。所得碎片信息与文献报道一致^[5], 初步确定化合物 7 为小檗碱, 进一步与对照品碎片信息对比, 可确定化合物 7 为小檗碱。

表 1 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS 对天芪降糖胶囊中化学成分的鉴定分析 (正离子模式)

Table 1 Identification of chemical constituents from Tianqi Jiangtang Capsules in positive ESI

峰号	t_R/min	m/z	误差 ($\times 10^{-6}$)	二级质谱 (m/z)	三级质谱 (m/z)	分子式	鉴定成分	参考文献
1	9.90	342.179 4 [M+H] ⁺	-5.48	297.093 1, 265.046 0	265.042 6	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	木兰花碱	5
2	13.50	322.107 6 [M+H] ⁺	-2.67	322.069 4, 307.042 9, 294.044 2	307.063 0, 279.053 0, 251.043 1, 320.044 0, 92.053 3	C ₁₉ H ₁₅ NO ₄	小檗红碱	6
3	14.12	324.123 5 [M+H] ⁺	0.60	324.074 9, 308.048 6, 280.012 7	309.073 8, 294.034 9, 280.052 1	C ₁₉ H ₁₈ NO ₄	去亚甲基小檗碱	5
4	14.48	320.091 6 [M+H] ⁺	0.13	320.086 6, 292.075 7, 264.139 6	320.081 8, 292.033 7, 262.087 8, 234.049 5	C ₁₉ H ₁₄ NO ₄	黄连碱	7
5	14.92	336.123 0 [M+H] ⁺	-0.07	321.091 6, 308.1401	320.081 8, 292.075 1, 308.113 9, 292.075 1	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	表小檗碱	8
6	15.48	338.138 6 [M+H] ⁺	0.08	323.080 7	323.074 6, 322.070 9, 320.079 3, 307.062 3, 294.087 95, 279.037 4	C ₂₀ H ₂₀ NO ₄	药根碱	6
7	16.25	336.123 0 [M+H] ⁺	0.14	320.088 0, 292.052 8	321.099 6, 292.058 0, 318.071 0	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	小檗碱	5
8	16.64	352.154 2 [M+H] ⁺	0.27	337.147 4, 308.146 0	336.129 0, 320.048 9, 308.135 3, 292.053 3	C ₂₁ H ₂₂ NO ₄	巴马亭	6
9	18.05	350.139 5 [M+H] ⁺	0.94	335.070 3, 306.072 2	334.144 7, 320.155 5, 60.279 3	C ₂₁ H ₂₀ NO ₄	13-甲基小檗碱	9
10	20.47	285.076 5 [M+H] ⁺	0.60	285.033 6, 270.025 6, 253.013 6, 224.993 3, 136.949 5	269.045 9, 253.052 6, 213.993 7, 136.941 9	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	毛蕊异黄酮	10
11	22.24	269.081 6 [M+H] ⁺	0.92	268.984 8, 254.024 2, 213.019 7, 136.015 3	237.043 5, 226.114 6, 136.014 9, 118.098 7	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	芒柄花素	11-12

表 2 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS 对天芪降糖胶囊中化学成分的鉴定分析 (负离子模式)

Table 2 Identification of chemical constituents from Tianqi Jiangtang Capsules in negative ESI

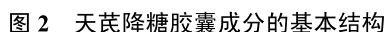
峰号	t_R/min	m/z	误差 ($\times 10^{-6}$)	二级质谱 (m/z)	三级质谱 (m/z)	分子式	鉴定成分	参考文献
12	2.20	169.013 8 [M-H] ⁻	0.67	151.010 4, 124.947 4	106.857 6	C ₇ H ₆ O ₅	没食子酸	13,14
13	8.63	367.102 9 [M-H] ⁻	0.58	321.085 5, 192.957 1, 133.937 1	178.043 5, 33.943 8	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	3-O-阿魏酰奎尼酸	7,15
1	9.90	340.154 6 [M-H] ⁻	0.87	325.081 4	310.100 6	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	木兰花碱	5
14	10.85	367.102 5 [M-H] ⁻	-0.16	190.972 8, 172.972 5	154.993 2, 111.101 7, 93.009 7	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	4-O-阿魏酰奎尼酸	7,15
15	12.11	435.150 2 [M+COOH-H] ⁻	0.54	389.015 0, 227.032 2	209.021 0, 127.044 8, 100.959 6	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	马钱苷	16
16	13.88	491.117 7 [M+COOH-H] ⁻	-0.66	283.011 4	267.969 3	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	11
6	15.42	338.139 4 [M-H] ⁻	0.72	323.087 9, 308.100 1	308.071 9	C ₂₀ H ₂₀ O ₄ N	药根碱	6
17	18.47	475.123 9 [M+COOH-H] ⁻	-0.11	429.096 4, 266.982 8, 181.212 5	251.987 5	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	芒柄花苷	17
10	20.47	283.060 0 [M-H] ⁻	-0.68	267.986 1	267.977 6, 239.972 1, 223.977 4, 210.985 5, 194.959 8, 183.965 8	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	毛蕊异黄酮	10
11	22.26	267.066 3 [M-H] ⁻	0.58	252.034 9, 223.093 7	251.948 3, 222.990 8, 207.965 1, 131.928 0	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	芒柄花素	11-12

碱。质谱碎片信息及可能的裂解途径见图 3。

3.2 异黄酮类化合物

从天芪降糖胶囊提取液中, 共鉴定出了 2 个异黄酮类化合物和 2 个异黄酮苷, 主要来源于黄芪。异黄酮类化合物母核为 3-苯基色原酮。该类化合物易发生环内双键的六元环分解的逆狄尔斯-阿尔德

(RDA) 裂解。以化合物 **10** 为例, 在正离子一级质谱中具有 m/z 285.076 5 的准分子离子峰 [M+H]⁺, 计算分子式为 C₁₆H₁₂O₅。发生 RDA 裂解产生 m/z 136.941 9 [M-C₁₀H₆O₂]⁺ 的碎片。准分子离子峰失去 1 个甲基或甲氧基产生 m/z 270.025 6 [M-CH₃]⁺ 和 m/z 253.013 6 [M-OCH₃]⁺ 的碎片, m/z 270.025 6



A

B

C

Chemical structures and fragmentation pathways for compounds 1, 2, 3, 4, and 5 are shown. Compound 1 ($C_{20}H_{18}NO_4$, m/z 336.1230) is a tetracyclic alkaloid with a methoxy group and a trimethoxy group. It fragments to compound 2 ($C_{19}H_{14}NO_4$, m/z 320.0880) via loss of CH_3-H , to compound 3 ($C_{20}H_{12}NO_4$, m/z 318.0719) via loss of $2H$, to compound 4 ($C_{19}H_{15}NO_4$, m/z 321.0996) via loss of CH_3 , and to compound 5 ($C_{18}H_{14}NO_3$, m/z 292.0528) via loss of $H-CO$.

图3 天芪降糖胶囊提取液中小檗碱 (A) 和小檗碱对照品 (B) 在正离子扫描模式下 ESI-MSⁿ 质谱图及裂解规律 (C)

Fig. 3 MSⁿ spectra of berberine in Tianqi Jiangtang Capsules extract (A) and standard substance (B) and proposed fragmentation pathway (C) of berberine in positive ESI

$[M-CH_3]^+$ 脱去 2 个 CO 产生 m/z 213.993 7 的碎片, m/z 253.013 6 $[M-OCH_3]^+$ 脱去 1 个 CO 产生 m/z 224.993 3 的碎片。根据碎片的裂解规律和文献报道^[10], 初步确定化合物 **10** 为毛蕊异黄酮, 与对照品碎片信息对比后, 可确定化合物 **10** 为毛蕊异黄酮。质谱信息和可能的裂解规律见图 4。

3.3 有机酸类化合物

从天芪降糖胶囊中共鉴别了 3 种有机酸, 来源于药材黄连和女贞子。3 个有机酸均在负离子模式下检测到 $[M-H]^-$ 。有机酸类化合物结构中含多个羟基结构, 以化合物 **12** 为例, 负离子模式下一级质谱中具有 m/z 169.013 8 的准分子离子峰 $[M-H]^-$, 计算分子式为 $C_7H_6O_5$ 。丢失 1 个 COOH 或 1

分子 H_2O , 产生 m/z 124.947 4 $[M-COOH]^-$ 和 m/z 151.010 4 $[M-H_2O]^-$ 的碎片离子, m/z 151.010 4 可进一步丢失羧基产生 m/z 106.857 6 的碎片。对比文献报道^[13-14]中的碎片信息, 鉴定化合物 **12** 为没食子酸。质谱信息和可能的裂解规律见图 5。

4 讨论

本实验进行了提取及分析条件的多重优化, 优化提取条件时对比了甲醇、80% 甲醇及乙醇 3 种提取溶剂系统, 结果显示甲醇作为提取溶剂时提取效果最佳。而在流动相考察时, 对比了 0.1% 甲酸水-0.1% 甲酸乙腈和 $pH \approx 3.5$ 甲酸-甲酸铵缓冲盐溶液-甲醇 2 个体系, 发现 $pH \approx 3.5$ 甲酸-甲酸铵缓冲盐溶液-甲醇的洗脱效果优于 0.1% 甲酸水-0.1% 甲酸乙

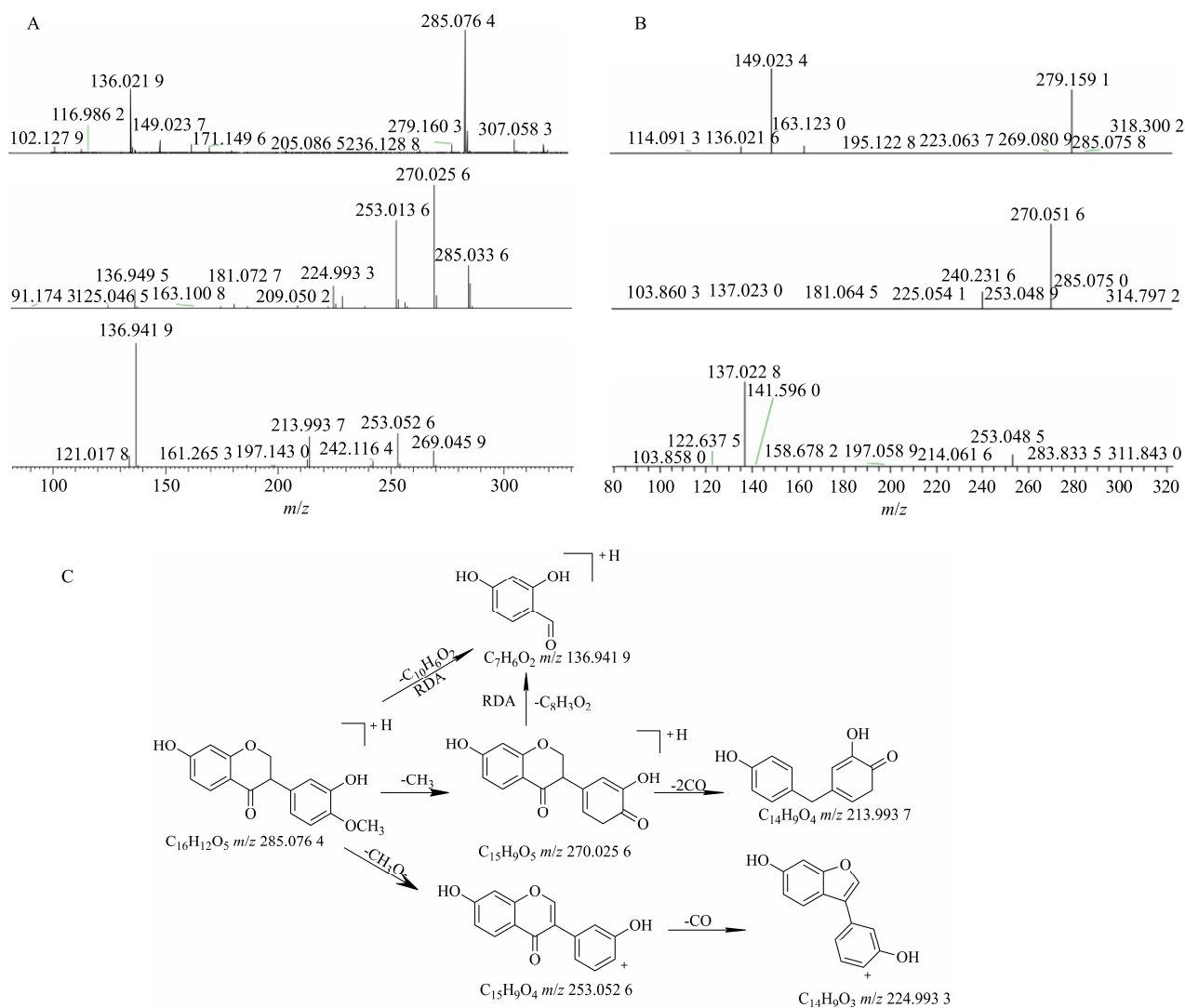


图 4 天芪降糖胶囊提取液中毛蕊异黄酮 (A) 和毛蕊异黄酮对照品 (B) 在正离子扫描模式下 ESI-MSⁿ 质谱图及裂解规律 (C)
Fig. 4 MSⁿ spectra of calycosin in Tianqi Jiangtang Capsules extract (A) and standard substance (B) and proposed fragmentation pathway (C) of calycosin in positive ESI

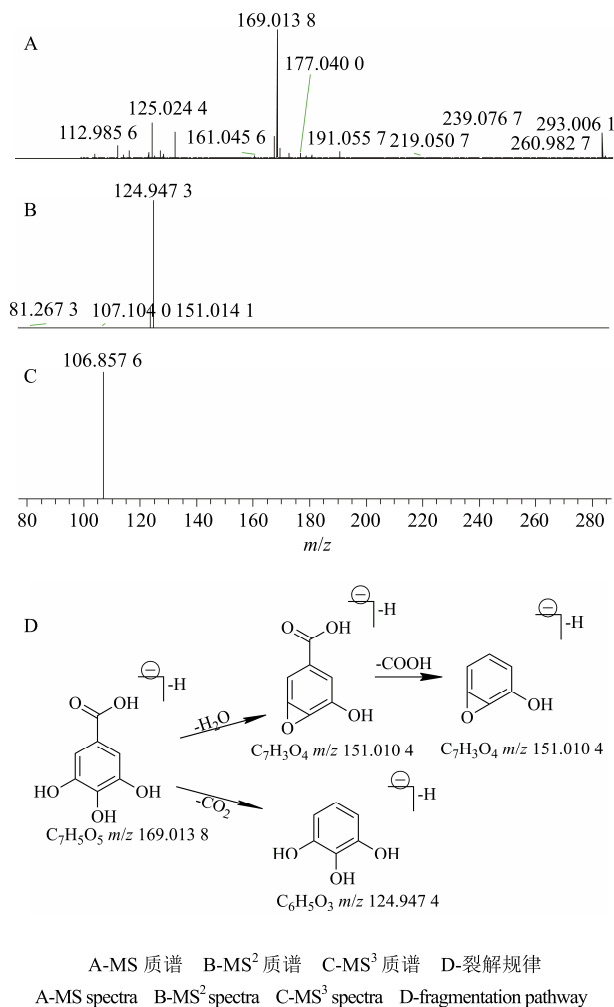


图5 天芪降糖胶囊提取液中没食子酸在负离子扫描模式下ESI-MSⁿ质谱图及裂解规律

Fig. 5 MSⁿ spectra of gallic acid in Tianqi Jiangtang Capsules extract and proposed fragmentation pathway of gallic acid in negative ESI

睛。因此采用了甲醇作为提取溶剂,甲酸-甲酸铵缓冲盐溶液-甲醇作为流动相(pH≈3.5)。对比正负离子扫描模式,发现在正离子模式下峰响应值明显高于负离子模式,由于不同化合物在不同扫描模式下响应不同,如生物碱类化合物在正离子中响应值高,在负离子中响应值较低,有机酸类则在负离子中响应较高,因此本实验采用同时正、负离子扫描模式检测,以最大程度获得天芪降糖胶囊成分的质谱信息。

天芪降糖胶囊全方具有益气养阴,止渴生津,补肾涩精之功效,是唯一针对2型糖尿病前中期组方的纯中药制剂,且唯一入选国家“十一五”课题“糖尿病前期(IGT)中医治疗研究”制剂药物。为

了深入地研究天芪降糖胶囊中的化学物质基础,本研究采用UPLC-LTQ Orbitrap HRMS联用技术对天芪降糖胶囊进行了系统的成分分析,在数据库匹配、相关文献及部分对照品质谱碎片信息的支持下,共鉴定出17个化合物,其中包括9个生物碱、3个苷类化合物、3个有机酸、2个黄酮类化合物。本研究基本阐明了天芪降糖胶囊的化学成分,研究结果为天芪降糖胶囊的活性研究、质量控制及临床应用提供了化学基础。

参考文献

- [1] Li X, Lian F M, Guo D, *et al.* The rs1142345 in TPMT Affects the therapeutic effect of traditional hypoglycemic herbs in prediabetes [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013(9833): 327629.
- [2] Lian F, Li G, Chen X, *et al.* Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2): 648-655.
- [3] 曹飞, 张清波, 姜文红. 天芪降糖胶囊质量标准研究 [J]. 中国药品标准, 2009, 10(5): 346-349.
- [4] 周立分, 赵栋云, 刘霞, 等. LTQ-Orbitrap MS 在中药研发中的应用 [J]. 江西中医药, 2017, 48(12): 75-78.
- [5] Li Y B, Zhang T J, Zhang X L, *et al.* Chemical fingerprint analysis of *Phellodendri Amurensis Cortex* by ultra performance LC/Q-TOF-MS methods combined with chemometrics [J]. *J Separ Sci*, 2010, 33(21): 3347-3353.
- [6] Ma J, Feng R, Tan X, *et al.* Excretion of berberine and its metabolites in oral administration in rats [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(11): 4181-4192.
- [7] 石康乐. 天芪降糖胶囊的成分分析及其作用机制的网络药理学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [8] Li Y, Zhou Y, Si N, *et al.* Comparative metabolism study of five protoberberine alkaloids in liver microsomes from rat, rhesus monkey, and human [J]. *Planta Med*, 2017, 83(16): 1281-1288.
- [9] 陈文文, 过林, 贺敏, 等. UPLC-DAD/Q-TOF-MS 法分析左金丸化学成分 [J]. 中成药, 2017, 39(11): 2412-2414.
- [10] Shaw L H, Chen W M, Tsai T H. Identification of multiple ingredients for a traditional Chinese medicine preparation (bu-yang-huan-wu-tang) by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *Molecules*, 2013, 18(9): 11281-11298.
- [11] 祁晓霞, 董宇, 单晨啸, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS 分析黄芪-丹参药对化学成分研究 [J]. 南京中医药大

- 学学报, 2017, 33(1): 93-96.
- [12] Tian Y, Li Q, Zhou X, *et al.* A UHPLC-MS/MS method for simultaneous determination of twelve constituents from *Erigeron breviscapus* extract in rat plasma: Application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1046(1): 1-12.
- [13] Chang Y X, Ge A H, Donnapee S, *et al.* The multi-targets integrated fingerprinting for screening anti-diabetic compounds from a Chinese medicine Jinqi Jiangtang, Tablet [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164(22): 210-222.
- [14] 杜伟锋, 蔡 皓, 丁 霞, 等. RP-HPLC 法测定山茱萸生品和酒制品中没食子酸、5-羟甲基糠醛、莫诺苷和马钱素 [J]. 中草药, 2008, 39(12): 1813-1815.
- [15] Cao G, Cai H, Zhang Y, *et al.* Identification of metabolites of crude and processed *Fructus Corni* in rats by microdialysis sampling coupled with electrospray ionization linear quadrupole ion trap mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(1): 118-125.
- [16] 芮 雯, 冯毅凡, 石忠峰, 等. 不同产地黄芪药材的 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱研究 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(4): 607-611.
- [17] Chen D, Lin S, Xu W, *et al.* Qualitative and quantitative analysis of the major constituents in Shexiang Tongxin Dropping Pill by HPLC-Q-TOF-MS/MS and UPLC-QqQ-MS/MS [J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 18597-18619.