

桂枝茯苓胶囊中三萜酸类成分的 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱研究

马莹¹, 郑伟然², 王振中², 萧伟², 黄文哲², 张永文^{3*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100022

摘要: 目的 建立桂枝茯苓胶囊(GFC)中三萜酸类成分 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱方法, 为评价 GFC 的质量提供新方法。方法 采用 UPLC 分离三萜酸类成分, 用 Q-TOF-MS 检测, 建立 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱。结果 得到灵敏度、选择性和专属性良好的 GFC 中三萜酸类成分 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱, 确定了 26 个共有峰, 其中 3、5~18、20、23、24 共 18 个峰来自于茯苓, 2 号峰来自于白芍和牡丹皮, 4 号峰来自于茯苓、牡丹皮、白芍、桂枝, 19 号峰来自于牡丹皮、白芍和桂枝, 21 号峰来自于牡丹皮和白芍, 22、25 号峰来自于茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍、桂枝, 26 号峰来自于桂枝、白芍、桃仁。10 批 GFC 指纹图谱相似度在 0.90 以上。UPLC-Q-TOF-MS 共鉴定出 16 个成分, 分别为 16 α -羟基松苓新酸、16 α -羟基-栓菌酸、3-酮基-6,16 α -二羟基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21 酸、去氢土莫酸、土莫酸、3-酮基-6,16 α -二羟基-羊毛甾-8,24-二烯-21 酸、依布利酸、猪苓酸 C、3-表去氢土莫酸、3-O-乙酰基-16 α -羟基松苓新酸、3-表去氢茯苓酸、3-O-乙酰基-16 α -羟基-栓菌酸、去氢茯苓酸、茯苓酸、松苓新酸、去氢齿孔酸。结论 该方法准确、快速, 具有较好的精密性、重复性和稳定性, 适用于 GFC 的质量控制。

关键词: 桂枝茯苓胶囊; 指纹图谱; 三萜酸类成分; UPLC/Q-TOF-MS; 桂枝; 牡丹皮; 桃仁; 白芍; 茯苓; 去氢土莫酸; 猪苓酸 C; 去氢茯苓酸; 茯苓酸; 松苓新酸; 去氢齿孔酸

中图分类号: R286.02 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)03-0626-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.03.014

Establishment of UPLC/Q-TOF-MS chromatographic fingerprint of triterpenoic acids in Guizhi Fuling Capsule

MA Ying¹, ZHENG Wei-ran², WANG Zhen-zhong², XIAO Wei², HUANG Wen-zhe², ZHANG Yong-wen³

1. School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. Center for Drug Evaluation, China National Drug Administration, Beijing 100022, China

Abstract: Objective To construct the fingerprint of the triterpenoic acid in Guizhi Fuling Capsule (GFC) by UPLC/Q-TOF-MS, and give a new method for its quality control. **Methods** The triterpenoic acid were isolated by UPLC and detected by Q-TOF-MS. The established fingerprint was an atlas of UPLC/Q-TOF-MS. **Results** The UPLC/Q-TOF-MS fingerprints of triterpenoids in GFC were established, which preserved high precision, selectivity, and specificity. A total of 26 common peaks were selected as the fingerprint peaks of GFC, of which a total of 18 mutual peaks (3, 5—18, 20, 23, and 24) from *Poria*, peak 2 was from *Paeoniae Radix Alba* and *Moutan Cortex*. Peak 4 was from *Poria*, *Moutan Cortex*, *Paeoniae Radix Alba*, and *Cinnamomi Ramulus*. Peak 19 was from *Moutan Cortex*, *Paeoniae Radix Alba*, and *Cinnamomi Ramulus*, peak 21 was from *Moutan Cortex* and *Paeoniae Radix Alba*, peaks 22 and 25 were from *Poria*, *Moutan Cortex*, *Persicae Semen*, *Paeoniae Radix Alba*, and *Cinnamomi Ramulus*, peak 26 was from *Cinnamomi Ramulus*, *Paeoniae Radix Alba*, and *Persicae Semen*. The similarity among the 10 batches of GFC was above 0.90. The results of validation met technical requirement of fingerprints. Sixteen chemical components were identified by UPLC-Q-TOF-MS, which were 16 α -hydroxydehydrotrametenolic acid, 16 α -hydroxychalcic acid, 3-oxo-6,16 α -dihydroxy-lanosta-7,9(11),24(31)-trien-21-

收稿日期: 2018-07-11

基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(2011ZX09101-403)

作者简介: 马莹, 硕士研究生, 研究方向为中药化学与分析。Tel: 18811789780 E-mail: my18811789780@163.com

*通信作者 张永文, 博士, 研究员, 研究方向为中药化学与分析、中药药理学评价与研究。Tel: (010)85242941 E-mail: zhangyw@cde.org.cn

oic acid, dehydrotumulosic acid, tumulosic acid, 3-oxo-6,16 α -dihydroxy-lanosta-8,24-diene-21-oic acid, eburicoic acid, polyporenic acid C, 3-epidehydrotumulosic acid, 3-*O*-acetyl-16 α -hydroxydehydrotrametenolic acid, 3-epidehydropachymic acid, 3-*O*-acetyl-16 α -hydroxyplugymic acid, dehydropachymic acid, pachymic acid, dehydrotrametenolic acid, and dehydroeburicoic acid. **Conclusion** The method is rapid, accurate, and has desirable precision, reproducibility, and stability, which could be applied to the quality control of GFC.

Key words: Guizhi Fuling Capsules; fingerprint; triterpenoic acid; UPLC/Q-TOF MS; *Cinnamomi Ramulus*; *Moutan Cortex*; *Persicae Semen*; *Paeoniae Radix Alba*; *Poria*; dehydrotumulosic acid; polyporenic acid C; dehydrotumulosic acid; pachymic acid; dehydroeburicoic acid

桂枝茯苓胶囊 (Guizhi Fuling Capsule, GFC) 处方源自汉代名医张仲景《金匱要略》中的经典方剂桂枝茯苓丸, 由桂枝、牡丹皮、桃仁、白芍和茯苓 5 味中药材组成, 具有活血、化瘀、消癥的功效, 用于治疗妇科血瘀症、子宫肌瘤、慢性盆腔炎、卵巢囊肿、原发性痛经、子宫内膜异位症等疾病^[1-8]。近年来, 由于妇科疾病患者的增多, GFC 的用量也在逐渐增加, 因此对其质量标准的进一步完善与提高提出了新的要求。目前, GFC 在《中国药典》2015 年版一部^[9]中主要采用液相指纹图谱结合定量测定、TLC 方法检测处方中的白芍、牡丹皮、桃仁和桂枝药材, 采用显微鉴别方法鉴别茯苓, 却未见对茯苓中的化学成分进行质量控制, 而作为佐药的茯苓, 其三萜酸类成分具有抗炎、免疫调节等药理作用^[10-11], 与 GFC 临床疗效相关, 也是其重要的有效成分^[12-15], 因此有必要对此类成分进行质量控制。迄今为止对该类成分的质量控制方面报道较少^[16-18]。为了更好地反映 GFC 的内在质量, 本实验首次运用 UPLC/Q-TOF-MS 对 GFC 中三萜酸类成分的指纹图谱进行研究, 为完善 GFC 的质量控制标准提供了参考。

1 仪器和材料

Agilent 1290-6538 液质联用仪; Mettler Tol-edo XP6 电子分析天平, 瑞士梅特勒公司; Sartorius BSA224S-CW 电子分析天平, 德国赛多利斯公司; Centrifuge 5415D 台式高速冷冻离心机, 德国 Eppendorf 公司; GL-88B 涡旋混合器, 海门市其林贝尔仪器制造有限公司; H1650-W 台式高速离心机, 湖南湘仪实验室仪器开发有限公司; Milli-Q Academic 纯水机, 美国密理博公司。

茯苓酸、去氢茯苓酸、去氢土莫酸、去氢齿孔酸、猪苓酸 C 和松苓新酸对照品, 由本实验室自制, 经面积归一化法测定质量分数 $\geq 98\%$; GFC 由江苏康缘药业股份有限公司提供, 规格: 0.31 g/粒, 100 粒/盒, 批号 140702、150601、150902、160202、160301、160302、160401、160701、160802、170230,

分别编号 S1~S10。乙腈, 色谱纯, 德国默克公司; 甲酸, 色谱纯, 美国 ACS 恩科化学公司; 甲醇, 色谱纯, 美国天地公司; 醋酸乙酯, 分析纯, 南京化学试剂有限公司; 超纯水, 自制。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱为 Agilent RRHD SB-C₁₈ 柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8 μ m); 流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液, 洗脱程序: 0~20 min, 52%乙腈; 20~23 min, 52%~65%乙腈; 23~27 min, 65%~70%乙腈; 27~31 min, 70%乙腈; 31~45 min, 70%~78%乙腈; 45~52 min, 78%~84%乙腈; 52~54 min, 84%~90%乙腈; 54~65 min, 90%乙腈; 体积流量 0.2 mL/min; 柱温 25 $^{\circ}$ C; 进样量 1 μ L。理论塔板数以茯苓酸计算应不低于 100 000。

2.2 质谱条件

电喷雾离子源 (ESI), 离子模式: 负离子模式; 质量扫描范围 m/z 100~3 000; 干燥气温度 350 $^{\circ}$ C; 干燥气体积流量 10 L/min; 雾化气压力 310 kPa; 毛细管电压, 负离子模式 3 500 V; 源内裂解电压 135 V; 仪器分辨率大于 20 000。

2.3 对照品溶液的配制

分别精密称取茯苓酸、去氢茯苓酸、去氢土莫酸、去氢齿孔酸、猪苓酸 C、松苓新酸对照品适量, 精密称定, 用甲醇定容制得各成分质量浓度均为 10 μ g/mL 的混合对照品溶液, 于 4 $^{\circ}$ C 保存, 备用。

2.4 供试品溶液的制备

取 GFC 20 粒, 内容物, 混匀, 取约 3.1 g, 精密称定, 置于 100 mL 量瓶中, 加入醋酸乙酯溶液 60 mL, 超声提取 (功率 250 W, 频率 50 kHz) 2 次, 每次 30 min, 滤过, 减压浓缩 (40 $^{\circ}$ C) 至干, 用甲醇溶解定容至 25 mL 量瓶中, 摇匀, 静置, 0.22 μ m 微孔滤膜滤过, 备用。

2.5 方法学考察^[17]

2.5.1 精密度考察 精密称取同一批 GFC, 按上述

“2.4”项下的方法制备供试品溶液,按“2.1”项下的色谱条件连续进样 6 次,记录色谱图,以去氢茯苓酸为参照峰(S),计算主要色谱峰相对保留时间及主要色谱峰的相对峰面积。结果 RSD 均小于 5.0%。以第 1 次进样所得图谱作为对照计算后 5 次进样所得指纹图谱的相似度,结果均大于 0.99。表明仪器进样精密度良好,符合指纹图谱分析要求。

2.5.2 稳定性考察 精密称取同一批 GFC,按上述“2.4”项下的方法制备供试品溶液,按“2.1”项下的色谱条件分别在 0、2、4、6、8、12、24 h 进样分析,以去氢茯苓酸为参照峰(S),计算主要色谱峰相对保留时间及主要色谱峰的相对峰面积。结果 RSD 均小于 4.86%。以 0 h 进样所得图谱做为对照计算后 6 个时间点进样所得指纹图谱的相似度,结果均大于 0.99。表明供试品溶液在室温 24 h 内是稳定的。

2.5.3 重复性考察 精密称取同一批 GFC 6 份,按上述“2.4”项下的方法制备供试品溶液,按“2.1”

项下的色谱条件进样分析,记录色谱图,以去氢茯苓酸为参照峰(S),计算主要色谱峰相对保留时间及主要色谱峰的相对峰面积。结果 RSD 均小于 4.47%。以第 1 份进样所得图谱作为对照计算后 5 份进样所得指纹图谱的相似度,结果均大于 0.99。表明该方法重复性好,符合指纹图谱分析要求。

2.6 指纹图谱研究

2.6.1 指纹图谱的建立 分别精密吸取 10 批 GFC 制备的供试品溶液,按“2.1”项下的色谱条件及“2.2”项下的质谱条件,依法测定,记录总离子流(TIC)图,将所得的 10 批样品图谱代入到“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版本)”中,设定第 S1 批样品图谱为参照图谱,同时以峰 5、6、7 进行多点校正,自动匹配色谱峰,采用平均数法生成 GFC 的对照指纹图谱,并对各批次指纹图谱进行叠加,得到 10 批 GFC 样品的指纹图谱,见图 1。

2.6.2 相似度分析 采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012.130723 版本)”软件,对 10 批

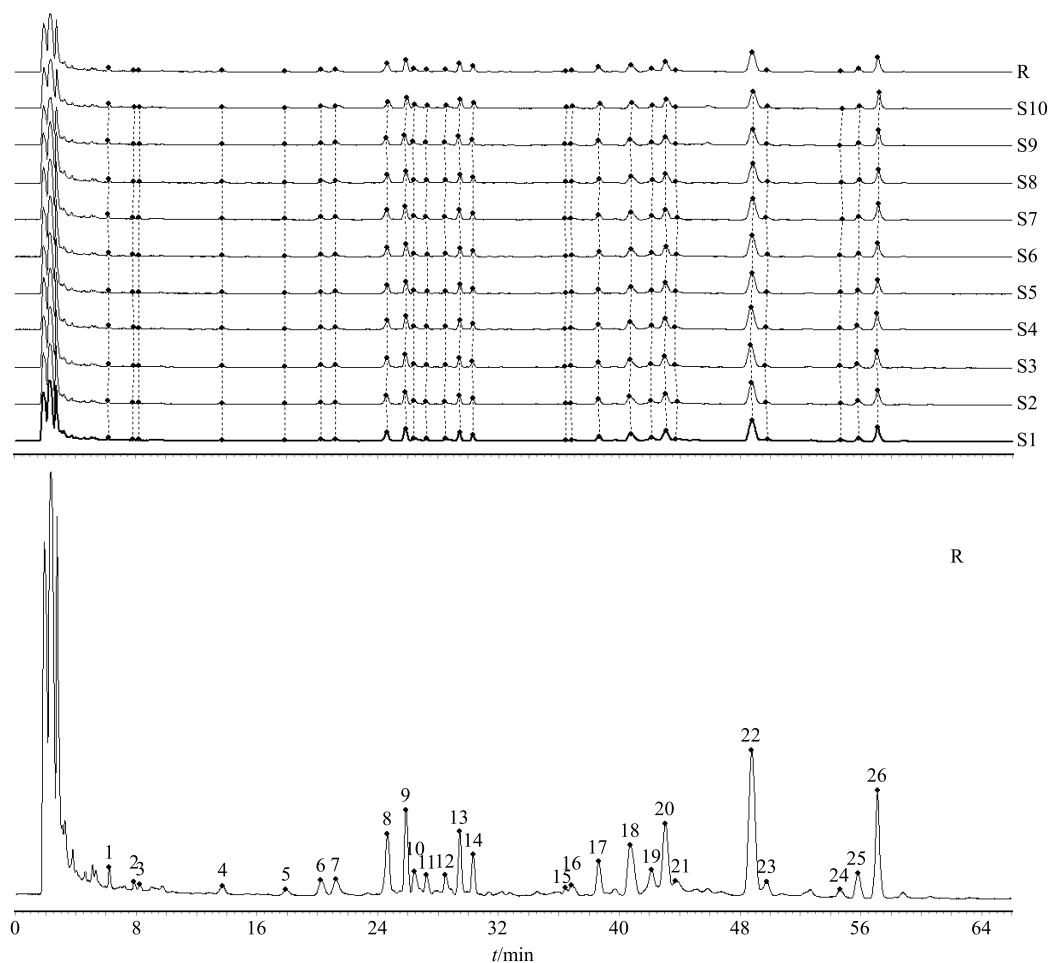


图 1 10 批 GFC 样品中三萜酸类成分的指纹图谱及其对照指纹图谱 (R)

Fig. 1 Fingerprint for ten batches of triterpenic acid in GFC and its reference fingerprint (R)

GFC 中三萜酸类成分指纹图谱的实验数据进行分析, 计算各批次样品与对照指纹图谱的相似度, 结果相似度在 0.978~0.998, 见表 2。

2.6.3 共有峰的标定 根据 10 个不同批次的 GFC 的检测结果, 比较各个色谱图, 以色谱峰的相对保留时间标定出 10 批谱图的共有峰 26 个, 见图 1-R, 根据对照品的比对及色谱图的保留时间及质谱信息, 确定色谱峰 18 为去氢茯苓酸, 以去氢茯苓酸为参照峰 (S), 计算各色谱峰的相对保留时间和相对峰面积, 结果发现 10 批 GFC 样品图谱中共有峰的相对保留时间 RSD 值均小于 0.43%, 相对峰面积的 RSD 值均小于 30%, 说明所建立的指纹图谱符合国

家标准。

2.7 指纹图谱中共有峰的归属

分别精密称取 GFC 成品和桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍药材适量, 按上述“2.4”项下的方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下的色谱条件, 依法测定, 得到相应 TIC 图, 将样品图谱代入到“中药色谱指纹图谱相似度评价系统 (2012.130723 版本)”中, 得到 5 味药与 GFC 相匹配的色谱图, 按照各色谱峰的保留时间、峰形、以及质谱信息等, 确认指纹图谱共有峰与单味药材图谱的相关性, 结果见图 2。指纹图谱中共有 26 个共有峰, 其中 3、5~18、20、23、24 号峰来自茯苓, 2 号峰来自于白芍和牡

表 2 相似度评价结果

Table 2 Similarity evaluation results

样品	相似度									
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
S1	1.000	0.969	0.953	0.972	0.969	0.956	0.979	0.969	0.969	0.941
S2	0.969	1.000	0.962	0.995	0.993	0.964	0.978	0.985	0.992	0.979
S3	0.953	0.962	1.000	0.980	0.981	0.990	0.965	0.973	0.978	0.936
S4	0.972	0.995	0.980	1.000	0.998	0.979	0.981	0.989	0.996	0.969
S5	0.969	0.993	0.981	0.998	1.000	0.981	0.979	0.986	0.995	0.966
S6	0.956	0.964	0.990	0.979	0.981	1.000	0.965	0.973	0.979	0.950
S7	0.979	0.978	0.965	0.981	0.979	0.965	1.000	0.984	0.985	0.961
S8	0.969	0.985	0.973	0.989	0.986	0.973	0.984	1.000	0.994	0.979
S9	0.969	0.992	0.978	0.996	0.995	0.979	0.985	0.994	1.000	0.976
S10	0.941	0.979	0.936	0.969	0.966	0.950	0.961	0.979	0.976	1.000
R	0.978	0.993	0.981	0.996	0.995	0.983	0.989	0.995	0.998	0.980

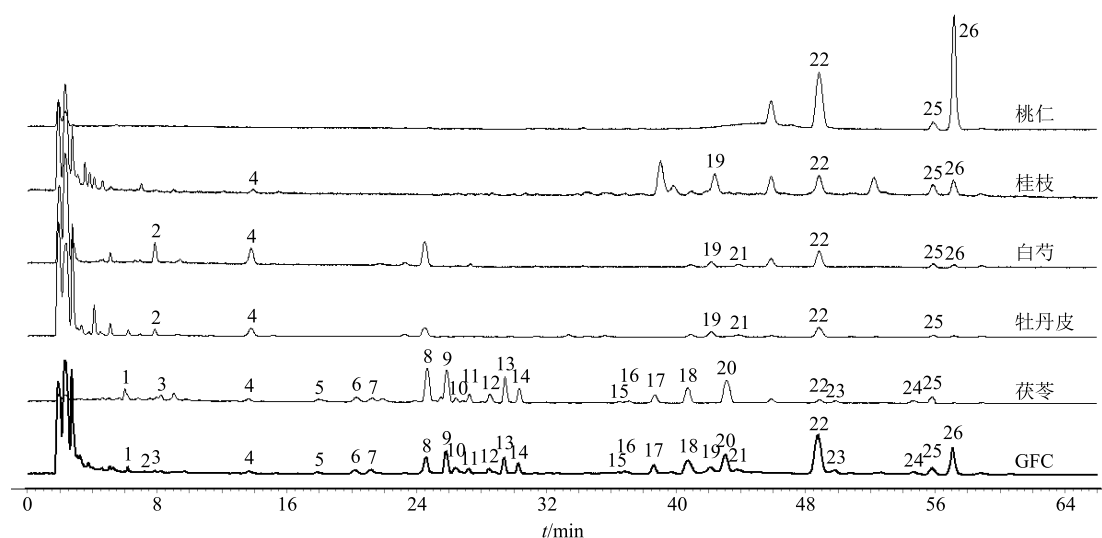


图 2 GFC 部分特征峰的归属

Fig. 2 Characteristic peak assignments in fingerprint of GFC

丹皮药材, 4 号峰来自于茯苓、牡丹皮、白芍、桂枝药材, 19 号峰来自于牡丹皮、白芍和桂枝药材, 21 号峰来自于牡丹皮和白芍药材, 22、25 号峰来自于茯苓、牡丹皮、桃仁、白芍、桂枝药材, 26 号峰来自于桂枝、白芍、桃仁药材。

2.8 共有峰的指认

分别精密吸取混合对照品溶液及按上述“2.4”

项下的方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下的色谱条件及“2.2”项下的质谱条件, 依法测定, 对比样品中各色谱峰保留时间及质谱信息, 对样品中的共有峰进行指认, 结果见表 3 和图 5。

3 讨论

3.1 色谱条件

UPLC 比一般 HPLC 具有更高的选择性和分离

表 3 对照品保留时间与色谱峰的归属

Table 3 Attribution of retention time and chromatographic peak

峰号	t_R/min	对照品	峰号	t_R/min	对照品
5	17.893	16 α -羟基松苓新酸	14	30.533	3-表去氢土莫酸
6	20.115	16 α -羟基栓菌酸	15	36.794	3- <i>O</i> -乙酰基-16 α -羟基松苓新酸
7	21.724	3-酮基-6,16 α -二羟基-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-21 酸	16	37.312	3-表去氢茯苓酸
8	24.421	去氢土莫酸	17	38.826	3- <i>O</i> -乙酰基-16 α -羟基-栓菌酸
9	26.037	土莫酸	18	40.740	去氢茯苓酸
10	26.603	3-酮基-6,16 α -二羟基-羊毛甾-8,24-二烯-21 酸	20	43.105	茯苓酸
11	27.436	依布里酸	23	49.833	松苓新酸
13	29.450	猪苓酸 C	24	54.745	去氢齿孔酸

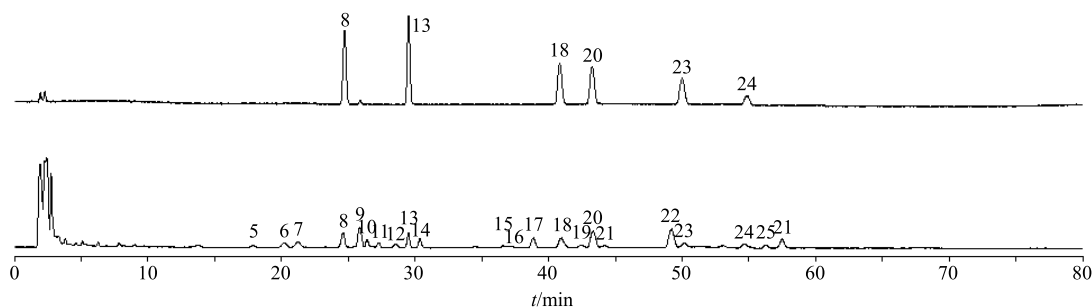


图 5 混合对照品 (A) 及样品 (B) 的 TIC

Fig. 5 TIC of mixed reference solution (A) and sample solution (B)

度, 通过不同溶剂系统 (乙腈-水、乙腈-0.1%甲酸水溶液和乙腈-0.3%甲酸水溶液) 对三萜酸类成分分离效果影响的实验比较。结果乙腈-0.1%甲酸水溶液系统色谱峰较多, 峰形及响应较好, 同时考虑到 pH 偏低会影响色谱柱使用的寿命, 故最终选择流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液; 考察不同的体积流量 (0.2、0.3、0.4 mL/min), 发现体积流量为 0.2 mL/min 时, 茯苓酸与邻近峰的分度及峰型均较好, 且色谱峰响应最高, 故最终体积流量确定为 0.2 mL/min。

3.2 供试品制备方法

对制剂样品前处理过程中, 以甲醇、95%乙醇、醋酸乙酯为提取溶剂, 采用超声提取与回流提取法, 同时考察提取次数、溶剂用量以及时间对实验结果的影响。结果发现醋酸乙酯的提取效果更好, 原因可能是醋酸乙酯较甲醇、95%乙醇的极性小, 与三

萜酸类成分的极性更接近, 由于相似相溶作用, 成分提取的更完全。最终确定供试液最佳提取条件为醋酸乙酯为提取溶剂, 溶剂用量为 60 mL, 超声提取 2 次, 每次提取 30 min。

3.3 峰归属

在前期的文献总结中发现三萜酸类成分的分子量在 400~600。通过对比 GFC 制剂与处方中药材的指纹图谱及其各色谱峰的质谱信息, 对制剂中各共有峰进行归属, 归属分析可得出各共有峰的药材来源, 其中 3、5~18、20、23、24 号峰来自于茯苓药材中, 且相对分子质量均在 400~600, 因此, GFC 中的三萜酸类成分主要来自于茯苓药材中。

3.4 小结

所建立的 GFC 中三萜酸类成分 UPLC/Q-TOF-MS 指纹图谱, 共标定了 26 个共有峰, 相似度在

0.978~0.998, 说明不同批次间 GFC 的化学组成一致性较好, 所选择的原药材的质量较一致, 且各生产工艺过程较稳定。该方法灵敏度高, 稳定可靠, 重现性好, 可为 GFC 的质量标准提升提供参考, 也可含有茯苓药材的中药成方制剂中控制三萜酸类成分提供一种新的方法。

3.5 方法优势

本实验采用 UPLC/Q-TOF-MS 建立 GFC 中三萜酸类成分的指纹图谱, 与 HPLC 相比, 该方法具有较高的灵敏度、选择性和专属性, 利用质谱的优势, 可以全面地反映出 GFC 中三萜酸类成分的化合物信息, 可为 GFC 的质量标准提升提供参考方法, 而且该方法不但丰富了 GFC 指纹图谱研究的思路, 也为其后期的化学成分研究和物质基础的进一步研究奠定了基础。

参考文献

- [1] 王振中, 范麒如, 窦霞, 等. 桂枝茯苓胶囊抑制小鼠离体子宫收缩效应及其物质基础评价 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 609-611.
- [2] 刘菊红, 唐世倩, 彭沙, 等. 桂枝茯苓胶囊联合屈螺酮炔雌醇治疗子宫内膜异位症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(12): 3279-3283.
- [3] 张华. 桂枝茯苓胶囊在妇产科临床应用近况 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 22(12): 28-29.
- [4] 牛晶娟. 桂枝茯苓胶囊联合孕三烯酮治疗子宫腺肌症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(5): 835-839.
- [5] Ji X, Gao J, Cai X, *et al.* Immunological regulation of Chinese herb Guizhi Fuling Capsule on rat endometriosis model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(3): 624-629.
- [6] Sun L, Liu L, Zong S, *et al.* Traditional Chinese medicine Guizhi Fuling capsule used for therapy of dysmenorrhea via attenuating uterus contraction [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 191: 273-279.
- [7] Strawn Jr E Y, Novy M J, Burry K A, *et al.* Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth *in vitro* [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172(6): 1837.
- [8] 冯丽娜, 洪莉. 桂枝茯苓胶囊联合左炔诺孕酮宫内节育系统治疗子宫腺肌症的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(8): 1516-1519.
- [9] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [10] 冯亚龙, 赵英永, 丁凡, 等. 茯苓皮的化学成分及药理研究进展 (I) [J]. 中国中药杂志, 2013, 28(7): 1098-1102.
- [11] 林虢, 何艳梅. 茯苓三萜化合物的药理作用研究进展 [J]. 黑龙江科技信息, 2014(31): 77.
- [12] 张新庄, 萧伟, 徐筱杰, 等. 基于网络药理学的桂枝茯苓胶囊治疗痛经、子宫肌瘤和盆腔炎的分子作用机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 81-94.
- [13] 杨鹏飞, 王振中, 王洪, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (III) [J]. 中草药, 2012, 43(3): 463-466.
- [14] 王振中, 李成, 李家春, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (I) [J]. 中草药, 2011, 42(5): 856-858.
- [15] 王洪庆, 刘超, 方莲花, 等. 桂枝茯苓胶囊化学成分研究 (IV) [J]. 中草药, 2013, 44(11): 1368-1390.
- [16] 杨鹏飞, 李保明, 王振中, 等. HPLC 法同时测定桂枝茯苓胶囊中 4 种茯苓三萜酸成分 [J]. 中草药, 2016, 47(18): 3215-3218.
- [17] 林夏, 何艳梅, 李家春, 等. 桂枝茯苓胶囊中三萜类成分 UPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2857-2862.
- [18] 马莹, 李家春, 黄文哲, 等. UPLC-MS/MS 同时测定桂枝茯苓胶囊中 6 种三萜酸类成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(17): 3368-3373.