

大麻中大麻素类化学成分及其分析方法研究进展

李 俊¹, 朱雪雯¹, 万会花¹, 米要磊¹, 王思凡¹, 孟祥霄¹, 杜 伟², 苏 畅³, 孙 伟^{1*}, 杨 维^{1*}

1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

2. 安捷伦科技(中国)有限公司, 北京 100700

3. 深圳市药品检验研究院, 广州 深圳 518057

摘 要: 大麻 *Cannabis sativa* 又名线麻、白麻、胡麻、野麻和火麻, 为大麻科大麻属一年生草本植物, 是我国传统经济作物, 应用涉及医药、食品和化妆品等多个领域。大麻素类成分是大麻的主要活性成分, 具有镇痛、抗炎、抗氧化、镇静、抗呕吐等功效。根据化合物结构特点, 对大麻中已报道的 121 个大麻素类成分进行了总结归纳, 并在此基础上按分离技术对大麻素类成分的常用分析方法进行了综述, 旨在为大麻资源的质量控制以及大麻的深入研究提供参考依据。

关键词: 大麻; 大麻素类; 大麻萜酚类; 大麻环萜酚类; 大麻环酚类; 大麻艾尔松类; 分析方法

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)24-6414-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.24.033

Progress on chemical constituents and analytical methods of cannabinoids in *Cannabis sativa*

LI Jun¹, ZHU Xue-wen¹, WAN Hui-hua¹, MI Yao-lei¹, WANG Si-fan¹, MENG Xiang-xiao¹, DU Wei², SU Chang², SUN Wei¹, YANG Wei¹

1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

2. Agilent Technologies (China) Co., Ltd., Beijing 100700, China

3. Shenzhen Institute of Drug Inspection, Shenzhen 518057, China

Abstract: *Cannabis sativa*, an annual herbaceous plant, belongs to the family Cannabaceae. It is a traditional economic crop in China, which has been applied in many fields such as medicine, food, and cosmetics. Cannabinoids are the main active ingredients of *C. sativa*, with analgesic, anti-inflammatory, antioxidant, sedative, and anti-vomiting activity. Here, we summarized 121 cannabinoids according to recent reports, meanwhile, analytical methods of cannabinoids were also presented. This review could lay the foundation for the quality control and further research on *C. sativa*.

Key Words: *Cannabis sativa* L.; cannabinoids; cannabigerols; cannabichromenes; cannabicyclics; cannabielsoins; analytical methods

大麻 *Cannabis sativa* L. 是大麻科 (Cannabaceae) 大麻属 *Cannabis* L. 一年生草本植物。我国现行的大麻种质资源分类仅依据四氢大麻酚 (THC) 含量和用途将大麻分为医用大麻 (THC > 0.3%) 和工业大麻 (THC < 0.3%)。2019 年, 陈士林课题组提出了全新的大麻种质资源管理三级分类方式, 根据 THC 和 CBD 的含量将大麻分为医用大麻 (THC > 0.3%)、工业大麻 (THC < 0.3%, CBD 低含量) 和药用大麻 (THC < 0.3%, CBD 高含量) 3 类^[1]。在中国, 大麻具有悠久的用药历史,

常以种子入药, 称“火麻仁”或“大麻仁”, 其性平、味甘, 具有润燥、滑肠、通淋和活血之功效。大麻花也可入药, 称“麻勃”, 主治恶风、经闭和健忘。大麻果壳和苞片称“麻蕒”, 有毒, 治劳伤, 破积、散瘀, 多服令人发狂。其叶含麻醉性树脂可以配制麻醉剂。现代药理研究表明, 大麻具有镇痛、抗肿瘤、降眼压、抗呕吐等多种生物活性^[2]。此外, 大麻也被开发用于化妆品、食品、保健品等行业。大麻素类成分是大麻的主要活性成分, 具有镇痛、抗炎、抗氧化、镇静、抗呕吐等功效。大麻应用广泛, 但

收稿日期: 2020-05-06

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81803722); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助 (ZXKT19019); 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助 (ZZ11-096)

作者简介: 李 俊 (1997-), 女, 在读硕士, 研究方向为中药生物技术研究。E-mail: lj25150903@163.com

***通信作者** 孙 伟, 副研究员。E-mail: wsun@icmm.ac.cn

杨 维, 助理研究员。E-mail: wyang@icmm.ac.cn

其主活性成分大麻素类化学成分复杂,分析方法多样,给研究者造成了一定的不便。为了更好地利用大麻的药用价值,本文将大麻中大麻素类成分及其分析方法进行了归纳总结。

1 大麻素类化学成分

大麻素类化合物是从大麻中分离提取出来的具有典型 C_{21} 萜酚骨架的天然产物,以及由其衍生和转化来的化合物。根据间苯二酚侧链的性质、异戊烯基残基的性质,以及是否存在间苯二酚和氧桥将大麻素类化合物分为了 11 类。

1.1 大麻萜酚类 (cannabinigerols)

目前已发现 16 个大麻萜酚类化合物,结构见图 1。在该类化合物中,大麻萜酚(2)是从大麻中分离出来的第一个化合物^[3],其对革兰阳性菌有很大的抗菌活性。大麻萜酚酸(8)是大麻产生的基础化合物,其处于大麻素系的级联反应的顶端,并具有治疗心血管疾病、代谢紊乱和结肠癌等潜在医疗用途。2005 年以前,除大麻萜酚外,研究者们还从大麻中发现了 6 种大麻萜酚类化合物。Shoyama

等^[4-7]从大麻中分离出了次大麻萜酚(1)、大麻萜酚单甲醚(3)、次大麻萜酚酸(4)和大麻萜酚酸单甲醚(11)。Mechoulam 等^[8]从大麻中分离出了大麻萜酚酸(8)。Taura 等^[9]从大麻中分离出了化合物:3-[(2Z)-3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-基]-2,4-二羟基-6-戊基-苯甲酸(9)。2008 年, Radwan 等^[10]从大麻成熟雌性植株的芽中分离出了(±)-6,7-顺式-环氧大麻萜酚(5)、(±)-6,7-反式-环氧大麻萜酚(6)、5-乙酰基-4-羟基-大麻萜酚(10)、(±)-6,7-反式-环氧大麻萜酚酸(12)和(±)-6,7-顺式-环氧大麻萜酚酸(13) 5 种化合物。Ahmed 等^[11]从同一大麻品种中分离出了 γ -乙二酰-大麻萜酚酸酯(15)和 α -炔基-大麻萜酚酸酯(16) 2 种化合物。Appendino 等^[12]从大麻品种“carma”地上部分的丙酮提取物中纯化出了一种极性二羟基大麻酚衍生物 2-[(E)-6,7-二羟基-3,7-二甲基辛-2-烯基]-5-戊基苯-1,3-二醇(7)。2011 年, Pollastro 等^[13]从同一大麻品种“carma”中分离出了 5-戊基-2-[(2E, 6E)-3,7,11-三甲基十二烷基-2,6,10-三烯基]-苯-1,3-二醇(14)。

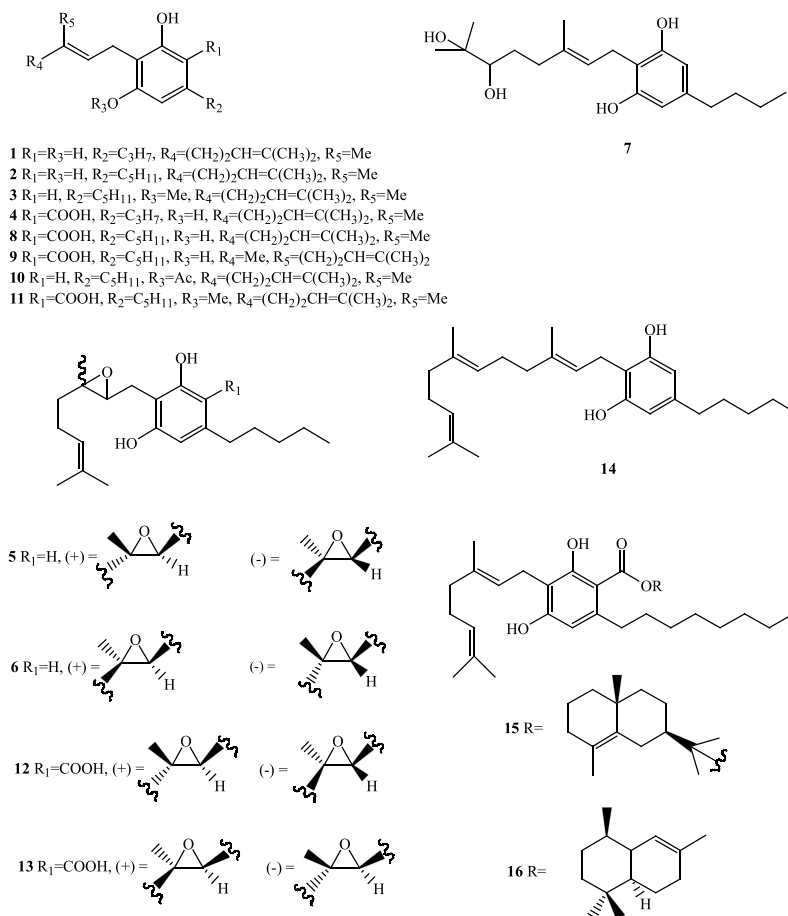


图 1 大麻中大麻萜酚类化合物结构
 Fig. 1 Structure of cannabinigerols in cannabis

1.2 大麻环萜酚类 (cannabichromenes)

1966 年, Claussen 等^[14]首次报道了大麻色原烯 (20) 的结构。之后, 其他大麻环萜酚类化合物被相继发现。1968 年, Shoyama 等^[15]分离出了大麻色烯酸 (24)。1973 年, De Zeeuw 等^[16]利用 GC-MS 技术从大麻中分离鉴定出了 (±)-次大麻色烯 (17)。1975 年, Shoyama 等^[4]分离出了 (+)-次大麻色酚 (18)。1977 年, Shoyama 等^[6]分离出

了 (±)-次大麻环萜酚酸 (21)。1984 年, Morita 等^[17]分离出了 2-甲基-2-(4-甲基-2-戊烯基)-7-丙基-2*H*-1-苯并吡喃-5-醇 (19)。2009 年 Radwan 等^[18]利用真空液相色谱法从大麻中又分离出 3 个新的大麻素类化合物, 分别为 (±)-3''-羟基- $\Delta^{(4'',5'')}$ -大麻色原烯 (22)、(-)-7-羟基大麻色烯 (23)、(±)-4-乙酰氧基大麻色烯 (25)。大麻环萜酚类化合物结构见图 2。

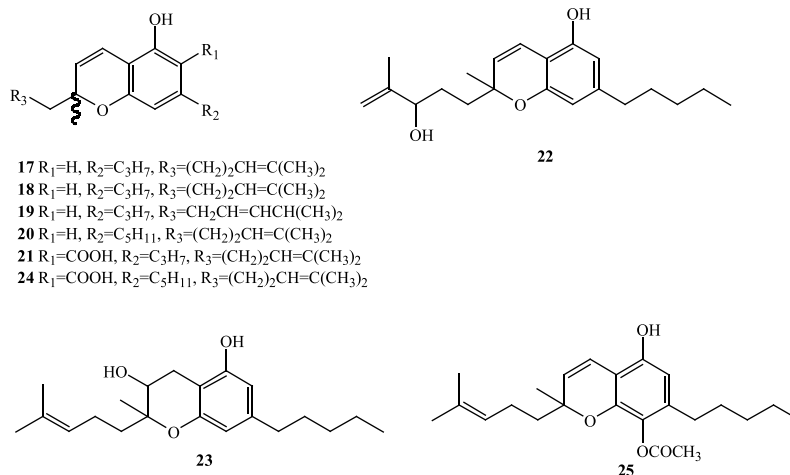


图 2 大麻中大麻环萜酚类化合物结构

Fig. 2 Structure of cannabichromenes in cannabis

1.3 Δ^9 -四氢大麻酚类 (Δ^9 -tetrahydrocannabinols)

目前已发现 22 个 Δ^9 -四氢大麻酚类大麻素化合物, 结构见图 3。1964 年, Gaoni 等^[19]首次报道了 Δ^9 -四氢大麻酚 (30) 的结构, 并确定其绝对构型为

反式。其是大麻中的主要精神活性物质。 Δ^9 -四氢大麻酚可以用来治疗癌症引起的疼痛, 并具有降眼压、抗肿瘤等多种生理活性。在大麻植物中, 四氢大麻酚主要以四氢大麻酚酸的形式存在。1965

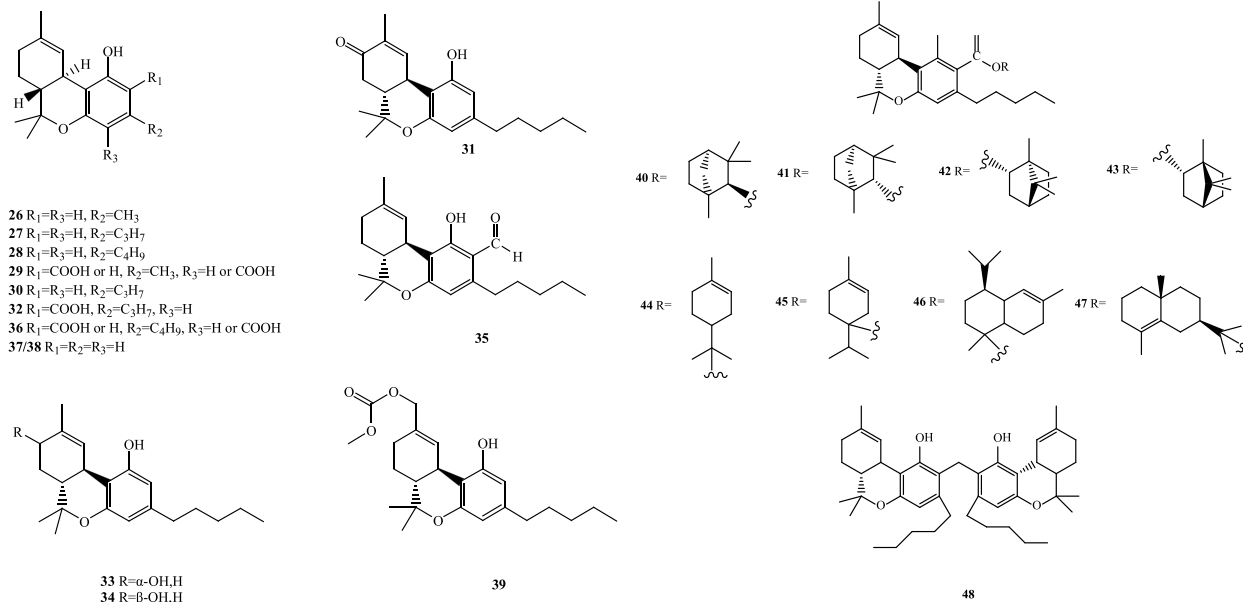


图 3 大麻中 Δ^9 -四氢大麻酚类化合物结构

Fig. 3 Structure of Δ^9 -tetrahydrocannabinols in cannabis

年, Korte 等^[20]首次报道了用石油醚从大麻中提取出 Δ^9 -四氢大麻酚酸 A (37), 直到 1967 年, Yamauchi 等^[21]才完成了纯 Δ^9 -四氢大麻酚酸 A (37) 的分离。1969 年, Mechoulam 等^[22]从大麻中分离出了 Δ^9 -四氢大麻酚酸 B (38)。1971 年, Gill 等^[23]最早从大麻的商业制品 (大麻花配制而成的酊剂) 中分离出 Δ^9 -四氢大麻素 (27)。1974 年, Mole 等^[24]从印度大麻变种的茎、叶和花顶上分离出了 Δ^9 -四氢大麻素 (27)。1972 年, Fetterman 等^[25]最早提出 Δ^9 -四氢次大麻酚酸 (32) 存在于新鲜大麻中。同年, Vree 等^[26]鉴定出了 Δ^9 -四氢大麻酚-Ci (26) 的结构。1976 年, Harvey 等^[27]从大麻中分离出了 Δ^9 -四氢大麻酚-C₄ (28) 和 Δ^9 -四氢大麻酚酸-C₄ (36), 并检测到低浓度的 Δ^9 -四氢大麻酚酸-Ci (29)。2008 年, Ahmed 等^[11]采用多种色谱技术从大麻中分离鉴定了 8 个 Δ^9 -四氢大麻酚酸类化合物: β -苯甲基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (40)、 α -苯甲基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (41)、表冰片基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (42)、冰片基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (43)、 α -萜烯基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (44)、4-萜烯基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (45)、 α -炔基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (46) 和 γ -亚氨基- Δ^9 -四氢大麻酚酸酯 (47)。2012 年, Zulfiqar

等^[28]从大麻中分离出来一种具有独特亚甲基桥结构的新型 Δ^9 -THC 二聚体, 即 Δ^9 -四氢大麻酚二聚体 (48)。2015 年, 研究者们等^[29-30]又从大麻中分离鉴定了 8-氧代- Δ^9 -四氢大麻酚 (31)、8 α -羟基- Δ^9 -四氢大麻酚 (33)、8 β -羟基- Δ^9 -四氢大麻酚 (34)、 Δ^9 -四氢大麻酚醛 A (35) 和 11-乙酰氧基- Δ^9 -四氢大麻酚酸 A (39)。

1.4 Δ^8 -四氢大麻酚类 (Δ^8 -tetrahydrocannabinols)

目前共发现了 5 种 Δ^8 -四氢大麻酚类大麻素化合物, 结构见图 4。很多年以来, 只有 2 种 Δ^8 -四氢大麻酚类化合物被报道, 1966 年, Hively 等^[31]从大麻石油醚提取物中分离出了 (-)- Δ^8 -四氢大麻酚 (49)。1975 年, Hanus 等^[32]从大麻中分离出了 (-)- Δ^8 -反式- (6aR,10aR) -四氢大麻酚酸 A (53)。直到 2015 年, 研究者们才从大麻中分离出了 3 种新的 Δ^8 -四氢大麻酚类化合物: Radwan 等^[30]从大麻中分离出的 10 α -羟基反式- Δ^8 -四氢大麻酚 (50) 和 10 β -羟基反式- Δ^8 -四氢大麻酚 (51), Ahmed 等^[29]从大麻中分离出的 10 $\alpha\alpha$ -羟基-10-氧代- Δ^8 -四氢大麻酚 (52)。 Δ^8 -四氢大麻酚类大麻素对成年人会产生轻微的精神活性作用, 其还具有刺激食欲、减轻恶心、呕吐等症状的作用。

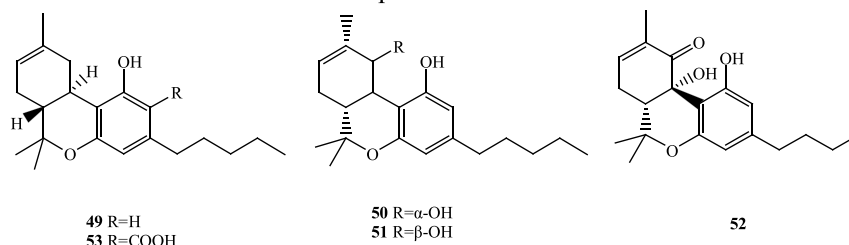


图 4 大麻中 Δ^8 -四氢大麻酚类化合物结构

Fig. 4 Structure of Δ^8 -tetrahydrocannabinols in cannabis

1.5 大麻环酚类 (cannabicyclols)

大麻环酚 (55) 是在大麻中发现的一种非精神活性物质。光照可将大麻中大麻二烯转化为大麻环酚。1967 年, Mechoulam 等^[33]从大麻中分离并重新命名了大麻环酚 (55)。1972 年, Shoyama 等^[34]从大麻中分离得到大麻环酚酸 (56)。1972 年, Vree 等^[35]利用 GC-MS 技术检测到了次大麻环酚 (54)。1981 年, Shoyama 等^[36]等分离出了次大麻环酚 (54)。大麻二烯类化合物结构见图 5。

1.6 大麻艾尔松类 (cannabielsoins)

截止目前, 已报道的大麻艾尔松类化合物共有 5 个, 结构见图 6。1973 年, Bercht 等^[37]首次分离

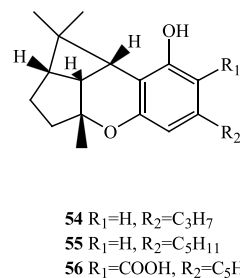
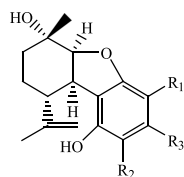


图 5 大麻中大麻环酚类化合物结构

Fig. 5 Structure of cannabicyclols in cannabis

得到了大麻艾尔松 (58), 1974 年, Uliass 等^[38]才最终确定了其结构和绝对构型。1974 年, Shani 等^[39]从大麻的石油醚提取物中分离得到大麻艾尔松酸



57 $R_1=R_2=H$, $R_3=C_3H_7$
 58 $R_1=R_2=H$, $R_3=C_5H_{11}$
 59 $R_1=H$, $R_2=COOH$, $R_3=C_3H_7$
 60 $R_1=COOH$, $R_2=H$, $R_3=C_5H_{11}$
 61 $R_1=H$, $R_2=COOH$, $R_3=C_5H_{11}$

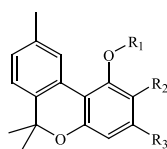
图 6 大麻中大麻艾尔松类化合物结构

Fig. 6 Structure of cannabielsoins in cannabis

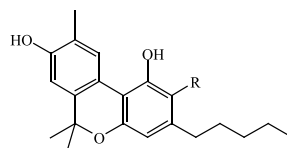
A (60)、大麻艾尔松酸 B (61)、(5a*S*,6*S*,9*R*,9a*R*)-6-甲基-9-丙-1-烯-2-基-3-丙基-7,8,9a-四氢-5a*H*-二苯并呋喃-1,6-二醇 (57) 和大麻艾尔松酸 B- C_3 (59)。

1.7 大麻酚类 (cannabinols)

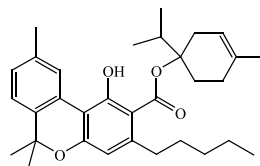
大麻酚类化合物是四氢大麻酚的完全芳香化衍



62 $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$
 63 $R_1=R_2=H$, $R_3=C_2H_5$
 64 $R_1=R_2=H$, $R_3=C_3H_7$
 65 $R_1=R_2=H$, $R_3=C_4H_9$
 66 $R_1=R_2=H$, $R_3=C_5H_{11}$
 67 $R_1=CH_3$, $R_2=H$, $R_3=C_5H_{11}$
 69 $R_1=H$, $R_2=COOH$, $R_3=C_5H_{11}$



68 $R=H$
 70 $R=COOH$



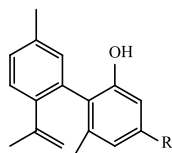
71

图 7 大麻中大麻酚类化合物结构

Fig. 7 Structure of cannabinols in cannabis

1.8 脱氢大麻二酚类 (cannabinodiols)

脱氢大麻二酚类化合物是大麻二酚的芳香化衍生物。目前在大麻中共发现了 2 个该类型化合物，即脱氢大麻二酚- C_3 (72) 和脱氢大麻二酚 (73)，结构见图 8。这 2 个化合物都在 1972 年被从大麻中



72 $R=C_3H_7$
 73 $R=C_5H_{11}$

图 8 大麻中脱氢大麻二酚类化合物结构

Fig. 8 Structure of cannabinodiols in cannabis

生物，在大麻产品的储存过程中，大麻酚的浓度会增加。目前在大麻中共发现了 10 个大麻酚类化合物，结构见图 7。1896 年，Wood 等^[40]在大麻中发现了大麻酚 (66)，它是一种极具医疗用途的大麻素，具有镇静助眠、缓解疼痛和刺激骨骼生长等作用，也可用于治疗青光眼等。1965 年，Mechoulam 等^[8]从大麻中分离出了大麻酚酸 (69)。1971 年，Merkus 等^[41]分离出了次大麻酚 (64)。1972 年，Vree 等^[26]从大麻的正己烷提取物中发现了大麻酚-Ci (62)。1973 年，Bercht 等^[37]从大麻的乙醇提取物中分离出了大麻酚单甲醚 (67)。1976 年，Harvey 等^[27]从大麻中分离出了大麻酚- C_4 (65) 和大麻酚- C_2 (63)。2008 年，Ahmed 等^[11]报道了从大麻中分离得到的 4-萘烯基大麻酚酸酯 (71)。2009 年，Radwan 等^[18]从同一大麻品种中分离得到的了 8-羟基大麻酚 (68) 和 8-羟基大麻酚酸 A (70)。

分离出来^[42-43]。其中，脱氢大麻二酚以低浓度存在于植物大麻中，可以作为大麻酚的光化学转化产物出现。

1.9 二羟基大麻酚类 (cannabitriols)

目前，在大麻中发现了 8 个二羟基大麻酚类化合物。1966 年，Obata 等^[44]首次报道了二羟基大麻酚 (76) 的存在，但 10 年后，二羟基大麻酚的化学结构才被阐明^[45]。1984 年，McPhail 等^[46]又利用 X 射线分析确定了该化合物的绝对构型。1968 年，von Spulak 等^[47]报道了大麻中存在四氢二羟基大麻酚大麻二醇酸酯 (81)。1976 年，Chan 等^[45]报道了 (±)-顺式-二羟基大麻酚 (77) 的结构。1977 年，Elsahly 等^[48]分离出了 (-)-反式-10-乙氧基-9-羟基-

$\Delta^{6a(10a)}$ -四氢大麻酚 (79)。1978 年, Elsohly 等^[49]分离出了(±)-8,9-二羟基- $\Delta^{6a(10a)}$ -四氢大麻酚 (80)。1985 年, Harvey 等^[50]利用 GC-MS 技术在大麻的乙醇提取物中鉴定出了(±)-反式-二羟基大麻酚- C_3 (74)、二羟基大麻酚- C_3 -同系物 (75) 和(-)-反式-10-乙氧基-9-羟基- $\Delta^{6a(10a)}$ -四氢次大麻酚- C_3 (78) 3 个二羟基大麻酚类化合物。二羟基大麻酚类化合物结构见图 9。

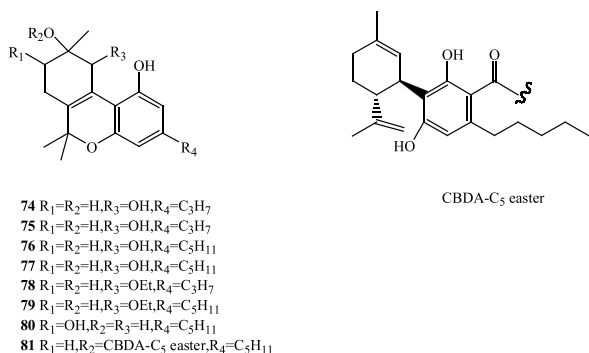


图 9 大麻中二羟基大麻酚类化合物结构

Fig. 9 Structure of cannabitrils in cannabis

1.10 大麻二酚类 (cannabinoids)

在大麻中共发现了 8 个大麻二酚类化合物。1940 年, Adams 等^[51]从大麻中分离出了大麻二酚 (85), Petrzilka 等^[52]在 1969 年对其绝对构型进行了确定。大麻二酚具有抗焦虑、抗精神分裂、抗成瘾、抗癫痫、抗炎等一系列生理活性^[53]。大麻二酚酸 (88) 是最早被发现的大麻酸, 于 1955 年被分离出来^[54]。1969 年, Vollner 等^[55]从大麻中分离出了(-)-次大麻二酚 (83)。1972 年, Vree 等^[26]从大麻中检测出了大麻二酚-C (82)。同年, Shoyama 等^[56]从大麻中分离出了大麻二酚-3-单甲基醚 (86)。1975 年, Harvey 等^[27]报道了大麻二酚- C_4 (84)。1977 年, Shoyama 等^[6]从大麻的苯提取物中分离出了次大麻酚酸 (87)。2020 年, Chianese 等^[57]从大麻中分离鉴定了具有亚甲基桥结构的大麻二酚二聚体 (89)。大麻二酚类化合物结构见图 10。

1.11 其他类

目前, 该类型共包括了 32 种化合物, 结构见图 11。1974 年, Bercht 等^[58]从大麻的乙醇提取物中分离出了大麻二吡喃环烷 (98)。1975 年, Friedrich-Fiechtel 等^[59]分离出了脱氢大麻呋喃 (96)、大麻呋喃 (97)、10-氧- $\Delta^{6a(10a)}$ -四氢大麻酚 (101) 和 2,2-二甲基-5-羟基-3-(3-氧丁基)-7-戊基-4-色酮 (107)。1976 年, Ottersen 等^[60]报道了 2',3'-二氢-7'-

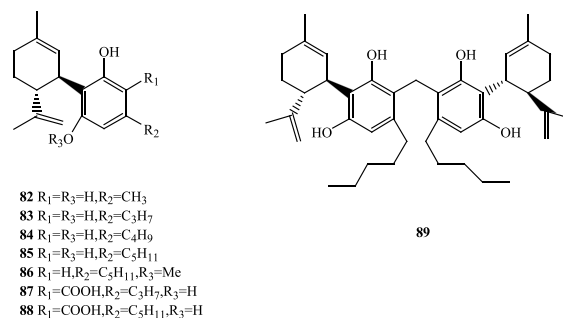


图 10 大麻中大麻二酚类化合物结构

Fig. 10 Structure of cannabinoids in cannabis

羟基-5'-甲氧基螺 [环己烷-1,1'-[1H]茛]-4-酮 (90) 的结构。1977 年, Smith 等^[61]分离出了(-)- Δ^9 -(6a*S*,10a*R*-顺式)-四氢大麻酚 (99)。1978 年, Grote 等^[62-63]分离出了 2,2-二甲基-5-羟基-3-(3-氧丁基)-7-戊基-4-色酮- C_3 (93) 和大麻香豆酮 (102)。1979 年, Boeren 等^[64]从大麻的己烷提取物中分离出了(-)-(6a*R*,9*S*,10*S*,10a*R*)-9,10-二羟基六氢大麻酚 (115)。1980 年, Crombie 等^[65]从大麻中提取出了大麻烯 (111)。1981 年, Turner 等^[66]报道了 8-羟基-异六氢次大麻酚 (94) 的特征及其分离方法, Shoyama 等^[36]分离出了(±)- Δ^7 -顺式-(1*R*,3*R*,6*S*)-异四氢大麻素- C_3 (91)。1984 年, Elsohly 等^[67]分离鉴定出了(-)-6a,7,10a-三羟基- Δ^9 -四氢大麻酚 (117), Morita 等^[68]鉴定出了(-)- Δ^7 -反式-(1*R*,3*R*,6*R*)-异四氢大麻酚- C_3 (92) 和(-)- Δ^7 -反式-(1*R*,3*R*,6*R*)-异四氢大麻酚- C_5 (100)。2005 年, Ross 等^[69]对大麻花粉中包括 10-*O*-乙基二羟基大麻酚 (120) 在内的 16 种大麻素进行了鉴定。2008 年, Ahmed 等^[70]又从大麻中分离出 2,2-二甲基-3,5-(4-基氧基戊-3-烯-1-基)-7-正戊基苯并吡喃-4-酮 (103), 5-羟基-2,2-二甲基-3 (*R*)-(3,4-二氧戊基)-7-正戊基苯并吡喃-4-酮 (116)、5-羟基-3-(1-羟基-4-氧戊基)-2,2-二甲基-7-正戊基苯并吡喃-4-酮 (118), 并对 3 个化合物的构型进行了归属。之后, Radwan 等^[18]利用硅胶柱色谱和正相高效液相色谱分离出 2-香叶基-5-3-正戊基-1,4-苯醌 (104)、(-)-7*R*-大麻香豆酸 A (119)、4-乙酰氧基-2-香叶基-5-羟基-3-正戊基苯酚 (121)。2010 年, Tagliatelascafati 等^[71]从大麻中分离出了 1-[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-(2,6-二羟基-4-戊基苯基)-2-羟基-4-丙-1-烯-2-基环戊基] 乙酮 (113)。2011 年, Pagani 等^[72]又从大麻 “caramagnola” 品种中分离出了 12-甲基-8-亚甲基-3-戊基-6,16-二氧杂环戊酸酯 [11.2.1.5,15.9,14]六环-1(15),2,4,9(14),10,12-己烯

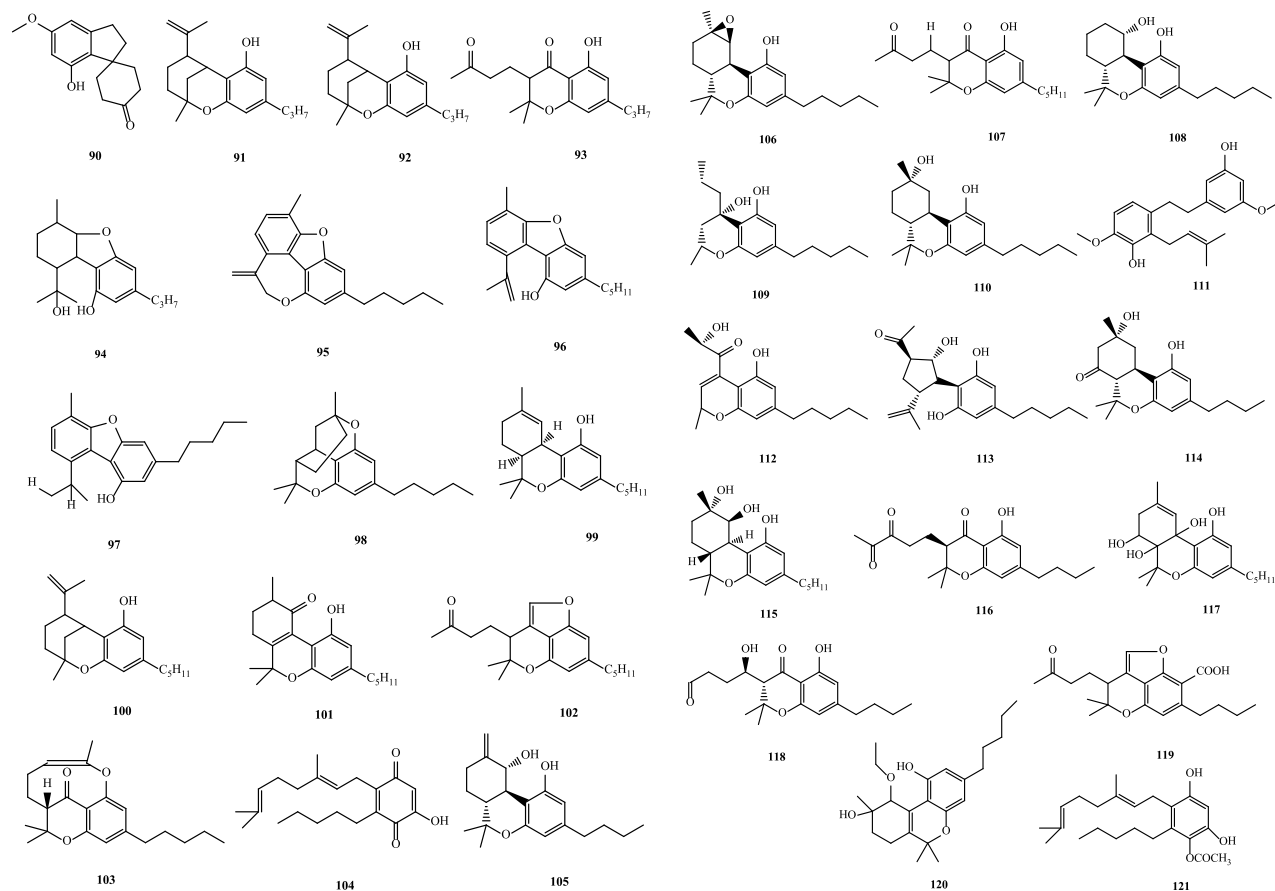


图 11 大麻中其他大麻素类成分结构

Fig. 11 Structure of other cannabinoids in cannabis

(95)。近几年, Zulfiqar 等^[28]和 Ahmed 等^[29]又从同一品种的大麻中分离出 10α -羟基- $\Delta^9,11$ -6H-大麻酚 (105)、 $9\beta,10\beta$ -环氧六氢大麻酚 (106)、 10α -羟基六氢大麻酚 (108)、 $10aR$ -羟基六氢大麻酚 (109)、 9α -羟基六氢大麻酚 (110)、 9α -羟基-10-氧代- $\Delta^{6a,10a}$ -四氢大麻酚 (112)、7-氧- 9α -羟基六氢大麻酚 (114)。

2 分析方法

大麻中大麻素类成分的常用检测方法包括液相色谱紫外检测 (HPLC-UV) 法和气相色谱火焰离子化检测 (GC-FID) 法。随着分析方法的改进, 液质联用 (LC-MS)、气质联用 (GC-MS) 等新技术正在被广泛应用于大麻素类成分的检测。本文以大麻素类成分为研究对象, 并主要按高效液相色谱 (HPLC) 和气相色谱 (GC) 2 种常用分离技术对大麻素类成分的分析方法进行了归类总结。除此之外, 薄层色谱法 (TLC) 和核磁共振光谱法 (NMR) 也被用到大麻素类成分的检测当中。

2.1 HPLC 法

HPLC 采用高压输液系统, 将具有不同极性的

单一溶剂或不同比例的混合溶剂、缓冲液等流动相泵入装有固定相的色谱柱, 样品各成分在柱内被分离后, 入检测器进行检测。HPLC 具有“三高一广一快”的特点, 即高压、高效、高灵敏度、应用范围广、分析速度快。最常采用反向 C_{18} 柱进行大麻类化合物的 HPLC 分析, 有时也会使用 C_8 柱和苯基柱。流动相通常为乙腈、甲醇, 以及含少量甲酸或乙酸的水, 或者是甲酸或乙酸盐缓冲液。近年来, 以 HPLC 作为分离技术的分析方法已被广泛应用于大麻的分析中, 如 HPLC-UV、HPLC-MS 等。

2.1.1 HPLC-UV HPLC-UV 是比较传统的检测方法, 其使用的二极管阵列检测器 (DAD) 是一种基于光电二极管阵列技术的新型检测器, 也是 HPLC 应用最多的一款通用型检测器。DAD 具有灵敏度高、噪音低、线性范围宽等优点, 可以对色谱峰进行光谱扫描、峰纯度鉴定等定性分析, 但只能检测有紫外吸收的物质。Mandrioli^[73]等采用 HPLC-UV 法对大麻花序中 10 种大麻素类化合物 (大麻萜酚、大麻萜酚酸、大麻色烯、 Δ^9 -四氢大麻素、 Δ^9 -四氢

大麻酚、 Δ^9 -四氢大麻酚酸 A、 Δ^8 -四氢大麻酚、大麻酚、大麻二酚、大麻二醇酸) 进行定量分析研究, 建立了一种快速检测大麻中大麻素类化合物的方法, 为大麻的分类提供了一定的依据。Burnier 等^[74]开发了一种 HPLC-UV 快速检测法, 可以在不到 5 min 的时间内将大麻中的 Δ^9 -四氢大麻酚、 Δ^9 -四氢大麻酚酸 A、大麻酚、和大麻二酚进行有效分离。Patel 等^[75]建立了一个基于 HPLC-UV 对大麻中各种大麻素类化合物进行准确和高通量分析的方法, 在不到 10 min 的时间内对 8 种大麻素类化合物(大麻萜酚、大麻萜酚酸、 Δ^9 -四氢大麻酚、 Δ^9 -四氢大麻酚酸 A、 Δ^8 -四氢大麻酚、大麻酚、大麻二酚、大麻二醇酸) 进行了分离。高宝昌等^[76]建立了测定工业大麻叶中大麻二酚的 HPLC-UV 定量分析方法, 并考察了提取溶剂、提取时间、提取次数和固液比对提取效率的影响, 确定了最佳提取条件。

2.1.2 HPLC-MS HPLC-MS 法除具高分离能力外, 还具有灵敏度高、可提供结构信息等优点, 在很多领域都得到了广泛的应用。对于天然存在的大麻素分析, 质谱检测是最有用的检测技术。迄今为止, 已有很多采用 HPLC-MS 技术对大麻素类化合物进行定性和定量分析的研究^[77-80]。Aizpurua-olaizola 等^[81]采用 HPLC-MS/MS 技术对大麻植物提取物中 6 种大麻素类化合物(大麻萜酚、 Δ^9 -四氢大麻素、 Δ^9 -四氢大麻酚、 Δ^9 -四氢大麻酚酸 A、大麻酚、大麻二酚) 进行了定量分析。并采用高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱法(HPLC-QTOF-MS) 通过对微量大麻素类化合物进行了鉴定, 阐明了研究室内和室外种植的大麻之间的差异。Gul 等^[82]采用 HPLC-MS/MS 技术, 定量分析了大麻根提取物中的 10 种大麻素类化合物(大麻萜酚、大麻萜酚酸、大麻色烯、 Δ^9 -四氢大麻素、 Δ^9 -四氢大麻酚、 Δ^9 -四氢大麻酚酸 A、 Δ^8 -四氢大麻酚、大麻酚、大麻二酚、大麻二醇酸)。该方法采用 Synergi Hydro-RP 色谱柱, 以 D3-四氢大麻酚和 D3-大麻酚为内标建立了同时测定 10 种大麻素类化合物的方法, 10 种化合物均表现出良好的线性关系。Christina 等^[83]采用 LC-MS/MS 法, 对大麻类食品中包括大麻二酚、大麻萜酚、 Δ^9 -四氢大麻酚等在内的 15 种大麻素类成分的含量进行了测定。

2.2 GC 法

GC 是以惰性气体作为流动相, 利用试样中各组分在色谱柱中的气相和固定相之间的分配系数

不同, 当汽化后的样品被载气带入色谱柱中运行时, 组分在两相间经过反复多次的吸附-解吸过程, 彼此分离, 顺序离开色谱柱进入检测器。GC 具有分析速度快、分离效率高的特点。气相色谱分析需要衍生化步骤以检测不耐热的酸性大麻酚类, 然而当前所采用的衍生化方法反应条件苛刻、反应速度较慢, 所以需要寻找反应条件温和、反应速度快的衍生化方法。

2.2.1 GC-FID FID 是一种高灵敏度型检测器, 它几乎对所有的有机物都有响应, 对无机物、惰性气体或火焰中不解离的物质等无响应或响应很小。在大多数大麻类化合物的常规分析中, GC-FID 是首选方法。Ibrahim 等^[84]建立并验证了 GC-FID 定性定量分析大麻提取物中酸性和中性大麻素类化合物的方法, 这些大麻素类化合物包括大麻萜酚、大麻萜酚酸、大麻色烯、 Δ^9 -四氢大麻酚、四氢大麻酚酸 A、 Δ^8 -四氢大麻酚、大麻酚、(-)-次大麻二酚、次大麻酚酸、大麻二醇酸。方法学验证显示这 10 种大麻素类化合物线性良好, 检出限为 0.11~0.19 $\mu\text{g/mL}$ 。Pellati 等^[85]联合采用 HPLC-UV、HPLC-MS、GC-FID 和 GC-MS 法对大麻花序中的活性成分进行了全面的分析。彭兴盛等^[86]采用 GC-FID 法对大麻中的 Δ^9 -四氢大麻酚、大麻酚和大麻二酚的含量进行了测定。Baranauskaite 等^[87]采用 96%乙醇、料液比 1:10 的超声辅助法对大麻中的大麻萜酚和大麻二酚进行了提取, 并采用 GC-FID 法对其含量进行了测定。

2.2.2 GC-MS GC-MS 是目前解决未知物定性最有效的工具之一, 现已被用于大麻素类化合物的分析。在 GC-MS 中, 电子轰击源质谱(EI-MS) 是分析大麻类化合物最常用检测器, 此外化学电离质谱(CI-MS) 也常用于大麻素类化合物的分析。Omar 等^[88]建立了一种使用乙醇和超临界二氧化碳作为共溶剂从大麻中提取大麻素类化合物, 并基于 GC-MS 技术对 3 种主要的大麻素类化合物(Δ^9 -四氢大麻酚、大麻酚、大麻二酚) 进行了鉴定和定量的方法。Cardenia 等^[89]建立了一种基于 GC-MS 技术测定大麻花序中大麻素类化合物含量的常规方法, 该方法可以在少于 7.0 min 的时间内对大麻萜酚酸、 Δ^9 -四氢大麻素、大麻二酚、和大麻二醇酸进行定性和定量分析, 并具有良好的分离度。Calvi 等^[90]建立了顶空-固相微萃取(HS-SPME) 与 GC-MS 和 HPLC-HRMS 相结合的分析方法, 对两个医用级大麻品种的花序及其浸渍油中大麻素类

化合物谱进行了深入的分析。

2.3 其他方法

除了 HPLC 和 GC 2 种常用分析方法外, TLC、NMR、FT-IR 等也有用于大麻素类成分的分析。Fischedick 等^[91]利用 TLC 法对大麻中的 Δ^9 -四氢大麻酚进行定量分析, 与 HPLC 和 GC 相比, TLC 具有成本低、操作迅捷等优点, 但其灵敏度较低, 具有一定的局限性。Hazekamp 等^[92]利用 ^1H -NMR 法对大麻中的 7 种大麻素类成分 (Δ^9 -四氢大麻酚、四氢大麻酚酸 A、大麻二酚、大麻酚、大麻二醇酸、大麻色原稀、大麻色烯酸) 进行了定性定量分析, 化合物的检测限为 0.1 mg/g。NMR 法分析时间短、重现性好, 但是仪器昂贵且对操作人员的专业性要求较高, 尚未得到广泛的应用。

3 结语

大麻含有多种活性化合物, 其中大麻素类成分是大麻中的主要活性成分。大麻素类成分大多不溶于水, 但溶于醇类和非极性有机溶剂。GC-MS 和 LC-MS 是近几年大麻素类成分检测使用最多的方法, 同时具有分离多成分和提供化合物结构信息的能力。GC-MS 分离效率高, 适宜分析易挥发和热稳定的化合物, 对于酸性大麻素类成分需要衍生化处理。LC-MS 不受样品挥发性和热稳定性的限制, 不需要样品的衍生化处理。GC-MS 和 LC-MS 各具优点, 同时可弥补彼此的不足, 均在大麻素类化合物的检测中发挥着重要的作用。

参考文献

- [1] 李秋实, 孟莹, 陈士林. 药用大麻种质资源分类与研究策略 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4309-4316.
- [2] 弓佩含, 杨洋, 刘玉婷, 等. 大麻化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(13): 212-219.
- [3] Gaoni Y, Mechoulam R. Structure and synthesis of cannabigerol, a new hashish constituent [J] *Proceed Chem Soc*, 1964, 82: 1646-1647.
- [4] Shoyama Y, Hirano H, Oda M, *et al.* Cannabichromevarin and cannabigerovararin, two new propyl homologues of cannabichromene and cannabigerol [J]. *Chem Pharm Bull*, 1975, 23(8): 1894-1895.
- [5] Yamauchi T, Shoyama Y, Matsuo Y, *et al.* Cannabigerol monomethyl ether, a new component of hemp [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1968, 16(6): 1164-1165.
- [6] Shoyama Y, Hirano H, Makino H, *et al.* Cannabis. X. The isolation and structures of four new propyl cannabinoid acids, tetrahydrocannabivarinic acid, cannabidivarinic acid, cannabichromevarinic acid and cannabigerovararinic acid, from Thai *Cannabis*, 'Meao variant' [J]. *Chem Pharm Bull*, 1977, 25(9): 2306-2311.
- [7] Shoyama Y, Yamauchi T, Nishioka I. Cannabis. V. cannabigerolic acid monomethyl ether and cannabinolic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1970, 18(7): 1327-1332.
- [8] Mechoulam R, Gaoni Y. Hashish. IV. The isolation and structure of cannabinolic cannabidiolic and cannabigerolic acids [J]. *Tetrahedron*, 1965, 21(5): 1223-1229.
- [9] Taura F, Morimoto S, Shoyama Y. Cannabinerolic acid, a cannabinoid from *Cannabis sativa* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 39(2): 457-458.
- [10] Radwan M M, Ross S A, Slade D, *et al.* Isolation and characterization of new *Cannabis* constituents from a high potency variety [J]. *Planta Med*, 2008, 74(3): 267-272.
- [11] Ahmed S A, Ross S A, Slade D, *et al.* Cannabinoid ester constituents from high-potency *Cannabis sativa* [J]. *J Nat Prod*, 2008, 71(4): 536-542.
- [12] Appendino G, Giana A, Gibbons S, *et al.* A polar cannabinoid from *Cannabis sativa* var. *carma* [J]. *Nat Prod Commun*, 2008, 3(12): 1977-1980.
- [13] Pollastro F, Taglialatela-Scafati O, Allarà M, *et al.* Bioactive prenylogous cannabinoid from fiber hemp (*Cannabis sativa*) [J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(9): 2019-2022.
- [14] Claussen U, Von Spulak F, Korte F, *et al.* Chemical classification of plants. XXXI. Hashish 10. Cannabichromene, a new hashish component [J]. *Tetrahedron*, 1966, 22 (4): 1477-1479.
- [15] Shoyama Y, Fujita T, Yamauchi T, *et al.* Cannabichromenic acid, a genuine substance of cannabichromene [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1968, 16(6): 1157-1158.
- [16] De Zeeuw R A, Vree T B, Breimer D D, *et al.* Cannabivarinichromene, a new cannabinoid with a propyl side chain in *Cannabis* [J]. *Experientia*, 1973, 29(3): 260-261.
- [17] Morita M, Ando H. Analysis of hashish oil by gas chromatography/mass spectrometry [J]. *Kagaku Keisatsu Kenkyusho Hokoku Hokagaku Hen*, 1984, 37(2): 137-140.
- [18] Radwan M M, Elsohly M A, Slade D, *et al.* Biologically active cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(5): 906-911.
- [19] Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial

- synthesis of an active constituent of hashish [J]. *J Am Chem Soc*, 1964, 86(8): 1646-1647.
- [20] Korte F, Haag M, Claussen U. Tetrahydrocannabinolcarboxylic acid, a component of hashish. I [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1965, 4(10): 872.
- [21] Yamauchi T, Shoyama Y, Aramaki H, et al. Tetrahydrocannabinolic acid, a genuine substance of tetrahydrocannabinol [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 1967, 15(7): 1075-1076.
- [22] Mechoulam R, Ben-Zvi Z, Yagnitinsky B, et al. A new tetrahydrocannabinolic acid [J]. *Tetrahedron Lett*, 1969, 10(28): 2339-2341.
- [23] Gill E W. Propyl homologue of tetrahydrocannabinol: Its isolation from Cannabis, properties, and synthesis [J]. *J Chem Soc, C*, 1971: 579.
- [24] Mole M L, Turner C E. Phytochemical screening of *Cannabis sativa* L. I. Constituents of an Indian variant [J]. *J Pharm Sci*, 1974, 63(1): 154-156.
- [25] Fetterman P S, Turner C E. Constituents of *Cannabis sativa* L. I. Propyl homologs of cannabinoids from an Indian variant [J]. *J Pharm Sci*, 1972, 61(9): 1476-1477.
- [26] Vree T B, Breimer D D, van Ginneken C A, et al. Identification in hashish of tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol analogues with a methyl side-chain [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1972, 24(1): 7-12.
- [27] Harvey D I. Characterization of the butyl homologues of Δ^1 -tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol in samples of *Cannabis* by combined gas chromatography and mass spectrometry [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1976, 28(4): 280-285.
- [28] Zulfıqar F, Ross S A, Slade D, et al. Cannabisol, a novel Δ^9 -THC dimer possessing a unique methylene bridge, isolated from *Cannabis sativa* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53(28): 3560-3562.
- [29] Ahmed S A, Ross S A, Slade D, et al. Minor oxygenated cannabinoids from high potency *Cannabis sativa* L [J]. *Phytochemistry*, 2015, 117: 194-199.
- [30] Radwan M M, ElSohly M A, El-Alfy A T, et al. Isolation and pharmacological evaluation of minor cannabinoids from high-potency *Cannabis sativa* [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(6): 1271-1276.
- [31] Hively R L, Mosher W A, Hoffmann F W. Isolation of trans- Δ^6 -tetrahydrocannabinol from marijuana [J]. *J Am Chem Soc*, 1966, 88(8): 1832-1833.
- [32] Hanus L, Zd K. Isolation of two new cannabinoid acids from *Cannabis sativa* L. of Czechoslovak origin [J]. *Acta Universitatis Palack Olomucensis Facultatis Med*, 1975: 161-166.
- [33] Mechoulam R, Gaoni Y. Recent advances in the chemistry of hashish [J]. *Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe*, 1967, 25: 175-213.
- [34] Shoyama Y, Oku R, Yamauchi T, et al. Cannabis. VI. cannabicyclic acid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1972, 20(9): 1927-1930.
- [35] Vree T B, Breimer D D, van Ginneken C A, et al. Identification of cannabicyclicol with a pentyl or propyl side-chain by means of combined gas chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr*, 1972, 74(1): 124-127.
- [36] Shoyama Y, Morimoto S, Nishioka I. Cannabis. XIV. Two new propyl cannabinoids, cannabicyclovarin and DELTA.7-Cis-Iso-tetrahydrocannabivarin, from Thai Cannabis [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(12): 3720-3723.
- [37] Bercht C A, Lousberg R J, Küppers F J, et al. Cannabis. VII. Identification of cannabinol methyl ether from hashish [J]. *J Chromatogr*, 1973, 81(1): 163-166.
- [38] Ullis D B, Razdan R K, Dalzell H C. Letter: Stereospecific intramolecular epoxide cleavage by phenolate anion. Synthesis of novel and biologically active cannabinsids [J]. *J Am Chem Soc*, 1974, 96(23): 7372-7374.
- [39] Shani A, Mechoulam R. Cannabielsoic acids : Isolation and synthesis by a novel oxidative cyclization [J]. *Tetrahedron*, 1974, 30(15): 2437-2446.
- [40] Wood T B, Spivey W T N, Easterfield T H. XL.—Charas. The resin of Indian hemp [J]. *J Chem Soc Trans*, 1896, 69: 539-546.
- [41] Merkus F W. Cannabivarin and tetrahydrocannabivarin, two new constituents of hashish [J]. *Nature*, 1971, 232(5312): 579-580.
- [42] van Ginneken C A, Vree T B, Breimer D D, et al. Cannabinodiol, a new hashish constituent, identified by gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Tamburini Editore*, 1997, 26: 109-129.
- [43] Vree T B, Breimer D D, van Ginneken C A, et al. Gas chromatography of *Cannabis* constituents and their synthetic derivatives [J]. *J Chromatogr*, 1972, 74(2): 209-224.
- [44] Obata Y, Ishikawa Y. Studies on the constituents of hemp plant (*Cannabis sativa* L.) [J]. *Agric Biol Chem*, 1966, 30(6): 619-620.
- [45] Chan W R, Magnus K E, Watson H A. The structure of cannabitril [J]. *Experientia*, 1976, 32(3): 283-284.
- [46] McPhail A T, ElSohly H N, Turner C E, et al. Stereochemical assignments for the two enantiomeric

- pairs of 9, 10-dihydroxy- Δ^6 a(10a)-tetrahydrocannabinols. X-ray crystal structure analysis of ($\pm$) trans-cannabitrilol [J]. *J Nat Prod*, 1984, 47(1): 138-142.
- [47] von Spulak F, Claussen U, Fehlhaber H W, Korte F. Hashish. XIX. Ester of cannabidiolic acid and tetrahydrocannabitrilol, a new constituent of hashish [J]. *Tetrahedron*, 1968, 24(15): 5379-5383.
- [48] Elsohly M A, El-Ferali F S, Turner C E. Isolation and characterization of (+)-cannabitrilol and (-)-10-ethoxy-9-hydroxy- Δ^6 a(10a)-tetrahydrocannabinol: Two new cannabinoids from *Cannabis sativa* L. extract [J]. *Lloydia*, 1977, 40(3): 275-280.
- [49] Elsohly M A, Boeren E G, Turner C E. ($\pm$)₉, 10-dihydroxy- Δ^6 a(10a)-tetrahydrocannabinol and ($\pm$)₈, 9-dihydroxy- Δ^6 a(10a)-tetrahydrocannabinol: 2 new cannabinoids from *Cannabis sativa* L [J]. *Experientia*, 1978, 34(9): 1127-1128.
- [50] Harvey D J. Examination of a 140 year old ethanolic extract of cannabis: identification of new cannabitrilol homologues and the ethyl homologue of cannabinol [C]// Symposium on Marihuana 84: Oxford Symposium on Cannabis: International Congress of Pharmacology. 1985.
- [51] Adams R, Hunt M, Clark J H. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I [J]. *J Am Chem Soc*, 1940, 62(1): 196-200.
- [52] Petržilka T, Haeffliger W, Sikemeier C. Synthesis of hashish components. IV [J]. *Helv Chim Acta*, 1969, 52: 1102-1102.
- [53] 韩莎莎, 张殿杭, 李 丽. 大麻二酚的药理研究进展 [J]. *药物资讯*, 2019, 8(3): 49-55.
- [54] Turner C E, Elsohly M A, Boeren E G. Constituents of *Cannabis sativa* L. XVII. A review of the natural constituents [J]. *J Nat Prod*, 1980, 43(2): 169-234.
- [55] Vollner L, Bieniek D, Korte F, *et al.* Hashish. XX. Cannabidivarin, a new hashish constituent [J]. *Tetrahedron Lett*, 1969, 10(3): 145-147.
- [56] Shoyama Y, Kuboe K, Nishioka I, *et al.* Cannabidiol monomethyl ether. A new neutral cannabinoid [J]. *Chem Pharm Bull*, 1972, 20(9): 2072-2072.
- [57] Chianese G, Lopatriello A, Schiano-Moriello A, *et al.* Cannabitolin, a dimeric phytocannabinoid from hemp, *Cannabis sativa* L., is a selective thermo-TRP modulator [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(9): 2727-2736.
- [58] Bercht C A L, Lousberg R J J C, Küppers F J E M, *et al.* Cannabicitran: A new naturally occurring tetracyclic diether from Lebanese *Cannabis sativa* [J]. *Phytochemistry*, 1974, 13(3): 619-621.
- [59] Friedrich-Fiechtel J, Spiteller G. Neue cannabinoide-1 [J]. *Tetrahedron*, 1975, 31(6): 479-487.
- [60] Ottersen T, Aasen A, El-Ferali F S, *et al.* X-Ray structure of cannabispiran: A novel *Cannabis* constituent [J]. *J Chem Soc, Chem Commun*, 1976, 15: 580.
- [61] Smith R M, Kempfert K D. Δ^1 -3, 4-Cis-tetrahydrocannabinol in *Cannabis sativa* [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16(7): 1088-1089.
- [62] Grote H, Spiteller G. New cannabinoids. II [J]. *J Chromatogr A*, 1978, 154(1): 13-23.
- [63] Grote H, Spiteller G. New cannabinoids. The structure of cannabicumaronone and analogous compounds [J]. *Chem Inform*, 1979, 10(8): 126-135.
- [64] Boeren E G, Elsohly M A, Turner C E. Cannabiripsol: A novel *Cannabis* constituent [J]. *Experientia*, 1979, 35(10): 1278-1279.
- [65] Crombie L, Crombie W M L, Jamieson S V. Extractives of Thailand cannabis: Synthesis of canniprene and isolation of new geranylated and prenylated chrysoerols [J]. *Tetrahedron Lett*, 1980, 21(37): 3607-3610.
- [66] Turner C E, Mole M L, Hanus L, *et al.* Constituents of *Cannabis sativa*. XIX. Isolation and structure elucidation of cannabiglendol, A novel cannabinoid from an Indian variant [J]. *J Nat Prod*, 1981, 44(1): 27-33.
- [67] Elsohly H N, Boeren E G, Turner C E, *et al.* Constituents of *Cannabis sativa*. xxiii: Cannabitolin, A New Polyhydroxylated Cannabinoid [M]. Amsterdam: Elsevier, 1984.
- [68] Morita M, Ando H. Analysis of hashish oil by gas chromatography/mass spectrometry [J]. *Kagaku Keisatsu Kenkyujo Hokoku*. Hokagaku-Hen, 1984, 37(2): 137-140.
- [69] Ross S A, ElSohly M A, Sultana G N, *et al.* Flavonoid glycosides and cannabinoids from the pollen of *Cannabis sativa* L [J]. *Phytochem Anal*, 2005, 16(1): 45-48.
- [70] Ahmed S A, Ross S A, Slade D, *et al.* Structure determination and absolute configuration of cannabichromanone derivatives from high potency *Cannabis sativa* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(42): 6050-6053.
- [71] Tagliatelascafati O, Pagani A, Scala F, *et al.* Cannabimovone, a cannabinoid with a rearranged terpenoid skeleton from hemp [J]. *Eur J Org Chem*, 2010, 2010(11): 2067-2072.
- [72] Pagani A, Scala F, Chianese G, *et al.* Cannabioxepane, a novel tetracyclic cannabinoid from hemp, *Cannabis sativa* L [J]. *Tetrahedron*, 2011, 67(19): 3369-3373.
- [73] Mandrioli M, Tura M, Scotti S, *et al.* Fast detection of 10 cannabinoids by RP-HPLC-UV method in *Cannabis sativa* L [J]. *Molecules*, 2019, 24(11): E2113.

- [74] Burnier C, Esseiva P, Roussel C. Quantification of THC in *Cannabis* plants by fast-HPLC-DAD: A promising method for routine analyses [J]. *Talanta*, 2019, 192: 135-141.
- [75] Patel B, Wene D, Fan Z T. Qualitative and quantitative measurement of cannabinoids in *Cannabis* using modified HPLC/DAD method [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 146: 15-23.
- [76] 高宝昌, 孙宇峰, 张旭, 等. 工业大麻叶中大麻二酚含量分析研究 [J]. *黑龙江科学*, 2018, 9(1): 61-63.
- [77] Desrosiers N A, Scheidweiler K B, Huestis M A. Quantification of six cannabinoids and metabolites in oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Drug Test Anal*, 2015, 7(8): 684-694.
- [78] Dulaurent S, Gaulier J M, Imbert L, et al. Simultaneous determination of Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol, cannabinol and 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylic acid in hair using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Forensic Sci Int*, 2014, 236: 151-156.
- [79] Ferreirós N, Labocha S, Walter C, et al. Simultaneous and sensitive LC-MS/MS determination of tetrahydrocannabinol and metabolites in human plasma [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(4): 1399-1406.
- [80] Di Marco Pisciotano I, Guadagnuolo G, Soprano V, et al. A rapid method to determine nine natural cannabinoids in beverages and food derived from *Cannabis sativa* by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry on a QTRAP 4000 [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2018, 32(19): 1728-1736.
- [81] Aizpurua-Olaizola O, Omar J, Navarro P, et al. Identification and quantification of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. plants by high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2014, 406(29): 7549-7560.
- [82] Gul W, Gul S W, Chandra S, et al. Detection and quantification of cannabinoids in extracts of *Cannabis sativa* roots using LC-MS/MS [J]. *Planta Med*, 2018, 84(4): 267-271.
- [83] Christinat N, Savoy M C, Mottier P. Development, validation and application of a LC-MS/MS method for quantification of 15 cannabinoids in food [J]. *Food Chem*, 2020, 318: 126469.
- [84] Ibrahim E A, Gul W, Gul S W, et al. Determination of acid and neutral cannabinoids in extracts of different strains of *Cannabis sativa* using GC-FID [J]. *Planta Med*, 2018, 84(4): 250-259.
- [85] Pellati F, Brighenti V, Sperlea J, et al. New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in *Cannabis sativa* L. (hemp) [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): E2639.
- [86] 彭兴盛. 毛细管气相色谱法对大麻中主要成分的定性定量分析 [J]. *色谱*, 1998, 16(2): 3-5.
- [87] Baranauskaite J, Marksa M, Ivanauskas L, et al. Development of extraction technique and GC/FID method for the analysis of cannabinoids in *Cannabis sativa* L. spp. *santicha* (hemp) [J]. *Phytochem Anal*, 2020, 31(4): 516-521.
- [88] Omar J, Olivares M, Alzaga M, et al. Optimisation and characterisation of marihuana extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking GC-MS [J]. *J Sep Sci*, 2013, 36(8): 1397-1404.
- [89] Cardenia V, Gallina Toschi T, Scappini S, et al. Development and validation of a fast gas chromatography/mass spectrometry method for the determination of cannabinoids in *Cannabis sativa* L [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(4): 1283-1292.
- [90] Calvi L, Pentimalli D, Panseri S, et al. Comprehensive quality evaluation of medical *Cannabis sativa* L. inflorescence and macerated oils based on HS-SPME coupled to GC-MS and LC-HRMS (q-exactive orbitrap®) approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 150: 208-219.
- [91] Fishedick J T, Glas R, Hazekamp A, et al. A qualitative and quantitative HPTLC densitometry method for the analysis of cannabinoids in *Cannabis sativa* L [J]. *Phytochem Anal*, 2009, 20(5): 421-426.
- [92] Hazekamp A, Choi Y H, Verpoorte R. Quantitative analysis of cannabinoids from *Cannabis sativa* using $^1\text{H-NMR}$ [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2004, 52(6): 718-721.