HPLC-DAD-ESI-MSⁿ 分析双黄连注射液中 22 个化学成分陈秋竹¹, 王钢力², 林瑞超³

(1. 贵州省食品药品检验所, 贵阳 550004; 2. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 3. 北京中医药大学, 北京 100102)

摘要 目的: 采用高效液相色谱 (HPLC)-DAD-ESI-MSⁿ 联用技术分析双黄连注射液中化学成分。方法: 采用 Phenomenex Luna C₁₈ 色谱柱 (250 mm × 4.60 mm, 5 μm), 以甲醇-10 mmol · L⁻¹ 乙酸铵为流动相, 梯度洗脱, 流速 1.0 mL · min⁻¹, 检测波长 254 nm, 柱温 30 °C; 采用电喷雾离子源 (ESI) 正负离子模式检测, 质谱扫描 *m/z* 100~1 500。对双黄连注射液的氯仿、乙酸乙酯、正丁醇和水 4 个溶剂萃取部位的化学成分进行分析。结果: 利用多级质谱信息, 结合对照品对照及文献数据分析, 初步确定了注射液中 22 个成分的结构, 包括 3 种糖类成分, 3 种奎宁酸类成分, 4 种苯乙醇苷类成分, 6 种木脂素类成分, 3 种黄酮苷类成分, 1 种三萜皂苷类成分和 2 种其他类成分。结论: HPLC-DAD-ESI-MSⁿ 联用技术对于中药注射液物质基础的研究有较好的应用价值。
关键词: 中药注射液; 双黄连注射液; 化学成分; 液相色谱-质谱联用; 金银花; 连翘; 黄芩; 溶剂萃取; 奎宁酸; 苯乙醇苷; 木脂素; 黄酮苷; 三萜皂苷

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793 (2020) 02-0321-08

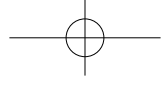
doi: 10.16155/j.0254-1793.2020.02.17

Analysis of chemical constituents of Shuanghuanglian injection by HPLC-DAD-ESI-MSⁿCHEN Qiu-zhu¹, WANG Gang-li², LIN Rui-chao³

(1. Guizhou Provincial Institute for Food and Drug Control, Guiyang 550004, China; 2. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract **Objective:** To analyze the chemical constituents of Shuanghuanglian injection by HPLC-DAD-ESI-MSⁿ. **Methods:** The chromatography separation was performed on a Phenomenex Luna C₁₈ column (250 mm × 4.60 mm, 5 μm) maintained at 30 °C. Methanol and 10 mmol · L⁻¹ ammonium acetate were used as the mobile phase in gradient elution at a flow rate of 1.0 mL · min⁻¹. Electrospray ionization source was used and the MS scanning was set at the range of *m/z* 100-1 500. The components in the extractions of chloroform, ethyl acetate, *n*-butanol and water in Shuanghuanglian injection were detected at 254 nm and positive and negative mode. **Results:** Based elution at a flow rate of 1.0 mL · min⁻¹ on their MSⁿ fragmentation pattern information, 22 compounds including three carbohydrates, three quinic acids, four phenylethanoids, six lignans, three flavonoids, one saponin and two other ingredients were primarily identified by comparing with reference standards and reference data. **Conclusion:** HPLC-DAD-ESI-MSⁿ technology was applicable for the study of material base of traditional Chinese medicine injection.

Keywords: traditional Chinese medicine injection; Shuanghuanglian injection; chemical constituents; LC-MS; Flos Lonicerae Japonicae; Fructus Forsythiae; Radix Scutellariae; solvent extraction; quinic acid; phenylethanoids; lignans; flavonoids; triterpenoids



双黄连注射液为金银花、连翘、黄芩3味中药提取物组成的纯中药注射用无菌水溶液,具有清热解毒、清宣风热的功效,临床上用于外感风热引起的发热、咳嗽、咽痛,适用于病毒及细菌引起的上呼吸道感染、肺炎、扁桃体炎、咽炎等,现行标准为国家药品标准WS₃-B-2104-96-2010。由于中药成分复杂,各化学成分含量低,对照品少,由多味药组成的复方制剂更显其复杂性,这些因素增加了中药物质成分研究的困难。有关双黄连注射液中化学成分的研究较少,吕本强等^[1-3]从双黄连粉针剂中分离得到13个化合物,钮旭升等^[4]又从双黄连粉针剂的正丁醇提取部位分离得到6个化合物,但传统植化技术费时费力。为保证公众用药安全,国家食品药品监督管理局于2009年启动了中药注射剂安全性再评价工作。本文采用高效液相色谱-二极管阵列检测器-电喷雾离子化-多级质谱(HPLC-DAD-ESI-MSⁿ)方法,对双黄连注射液中化学成分进行了较全面的定性分析^[5],为进一步阐明该品种物质基础,提高其质量控制水平提供了实验基础。

1 仪器与试药

Agilent 1200-6320 高分离度快速液相色谱-离子阱质谱联用仪, METTLER TOLEDO XS105 电子天平。

甲醇为色谱纯(J.T.Baker公司),乙酸铵为分析纯,国药集团化学试剂有限公司,超纯水(Millipore制得),其余试剂均为分析纯。

对照品果糖(批号1504-200701)、葡萄糖(批号110833-200503)、蔗糖(批号1507-200801)、咖啡酸(批号110885-200602)、绿原酸(批号110753-200413)、连翘苷(批号110821-200711)、黄芩苷(批号110715-200514)、汉黄芩苷(批号111514-200403),由中国食品药品检定研究院提供,均为含量测定用;连翘酯苷A和连翘环己醇为中国食品药品检定研究院中药民族药检定所实验室从连翘中间体中分离得到,经波谱分析鉴定结构;双黄连注射液(批号090912321,规格20 mL·支⁻¹)由多多药业有限公司提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 色谱柱:Phenomenex Luna C₁₈(250 mm×4.60 mm, 5 μm);流动相:甲醇(A)-10 mmol·L⁻¹乙酸铵(B),梯度洗脱(0~20 min, 3%A→25%A; 20~60 min, 25%A→45%A; 60~70 min, 45%A→55%A; 70~90 min, 55%A→70%A; 90~100 min, 70%A→

100%A; 100~110 min, 100%A→3%A);流速:1.0 mL·min⁻¹(分流模式,分流比4:1);检测波长:254 nm;柱温:30℃;进样量:10 μL。

2.2 质谱条件

检测模式:正负离子同时扫描模式。调谐参数:毛细管电压:1 kV,雾化气压力 275.79 kPa,离子源温度 350℃,干燥氮气流量为 10 L·min⁻¹,目标质量 *m/z* 500,化合物稳定性 100%,离子阱驱动水平 100%。ICC 参数:50 000,最大累积时间 200 ms,扫描范围 *m/z* 100~1 500。二级和三级质谱参数:强度阈值 2 000,母离子数 2,分离宽度 2.0,碰撞电压 1.0 V。

2.3 溶液制备

2.3.1 对照品溶液 分别取对照品适量,加 70% 甲醇溶解制成每 1 mL 约含 0.1 mg 的溶液,即得。

2.3.2 供试品溶液 取双黄连注射液 3 支(60 mL),依次用三氯甲烷、乙酸乙酯、水饱和正丁醇各萃取 5 次,每次 20 mL,将各萃取部位合并,蒸干,备用。分别取萃取物各 10 mg,置 5 mL 量瓶中,用 70% 甲醇水溶解并稀释至刻度,摇匀,即得。

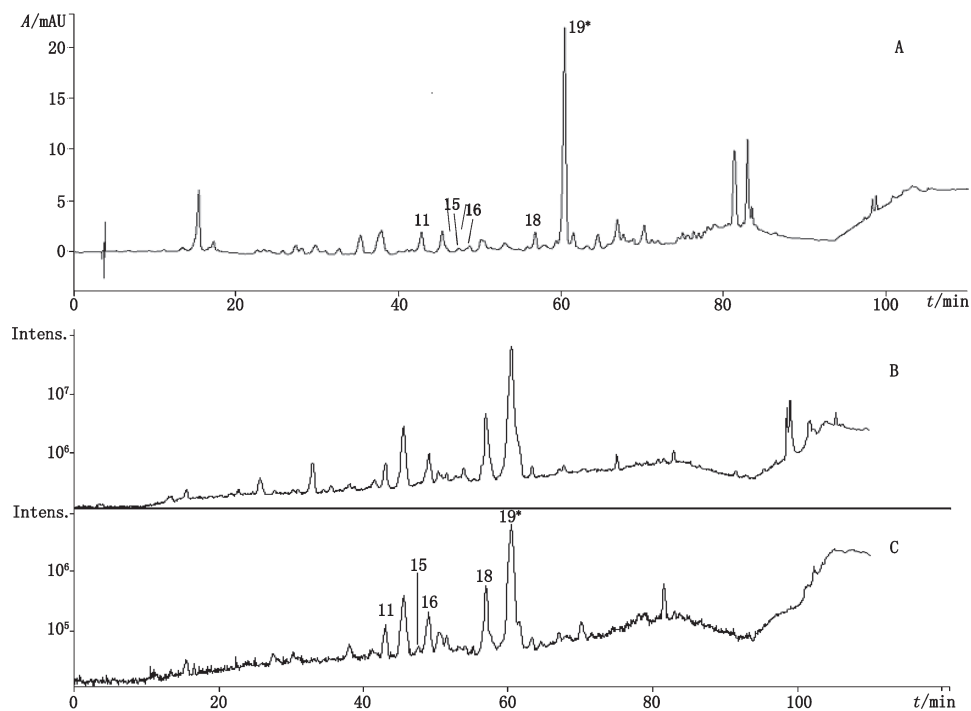
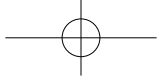
2.4 结构鉴定

采用 HPLC-DAD-ESI-MSⁿ,在上述色谱-质谱条件下对供试品溶液进行分析^[8],以 254 nm 为检测波长,采用正离子和负离子 2 种电离模式,4 个萃取部位的色谱图和正负离子流图见图 1~4。

2.4.1 样品中糖类化合物分析 与对照品比对,确定峰 1 为葡萄糖、峰 2 为果糖、峰 3 为蔗糖。

2.4.2 样品中奎宁酸衍生物的分析 与对照品比对,确定峰 4 为咖啡酸。峰 7 和峰 8 相对分子质量均为 354,二级质谱峰 7 产生基峰为 *m/z* 191 的碎片,峰 8 产生 *m/z* 191 和基峰为 *m/z* 179 的碎片。有研究证明^[6-7],当酰基基团连接在单取代咖啡酰奎宁酸的 3 位或 5 位时,二级质谱产生 *m/z* 191 峰丰度最大;当连接在 4 位时,则产生丰度最大的 *m/z* 173 碎片。与对照品比对,确定峰 7 为绿原酸,即 3-咖啡酰奎宁酸。与文献比对^[7-9],推测峰 8 为 4-咖啡酰奎宁酸。

2.4.3 苯乙醇苷类化合物 与对照品比对,确定峰 13 为连翘酯苷 A。峰 9 一级质谱产生 *m/z* 461 的准分子离子峰,二级质谱产生 *m/z* 315 的碎片离子和 *m/z* 135 的基峰,说明依次脱掉一分子鼠李糖、一分子葡萄糖和水,而且相对分子质量比连翘酯苷 A 小 162,与文献^[7,10]比对,推测峰 9 为连翘酯苷 E。根据

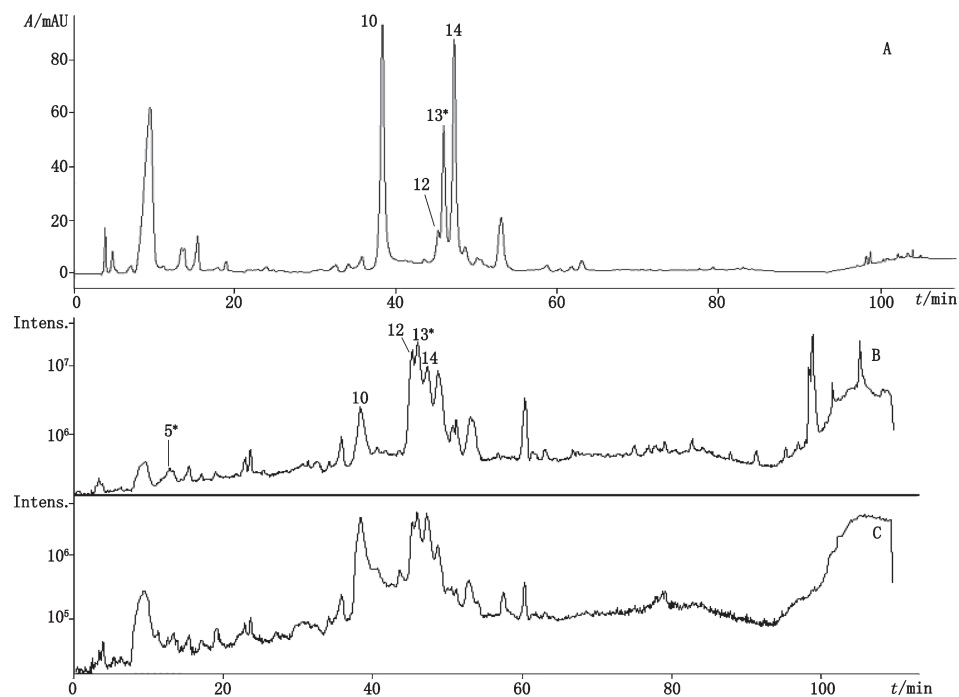


11. 异落叶松脂素 (isolariciresinol) 15. 1-羟基松脂酚 (1-hydroxypinoresinol) 16. 表松脂素-4'-O-β-D-葡萄糖苷 (epipinoresinol-4'-O-β-D-glucoside) 18. 松脂素甲醚葡萄糖苷 (pinoresinol monomethyl ether β-D-glucoside) 19*. 连翘苷 (forsythin)

图1 双黄连注射液氯仿萃取部位色谱图(A)及正负离子模式总离子流图(B、C)

Fig. 1 HPLC chromatogram (A) and positive (B), negative (C) total ionization chromatograms of Shuanghuanglian chloroform fraction

注 (note): “*” 表示经由对照品比对确认的成分 (“*” means constituents identified with standards)

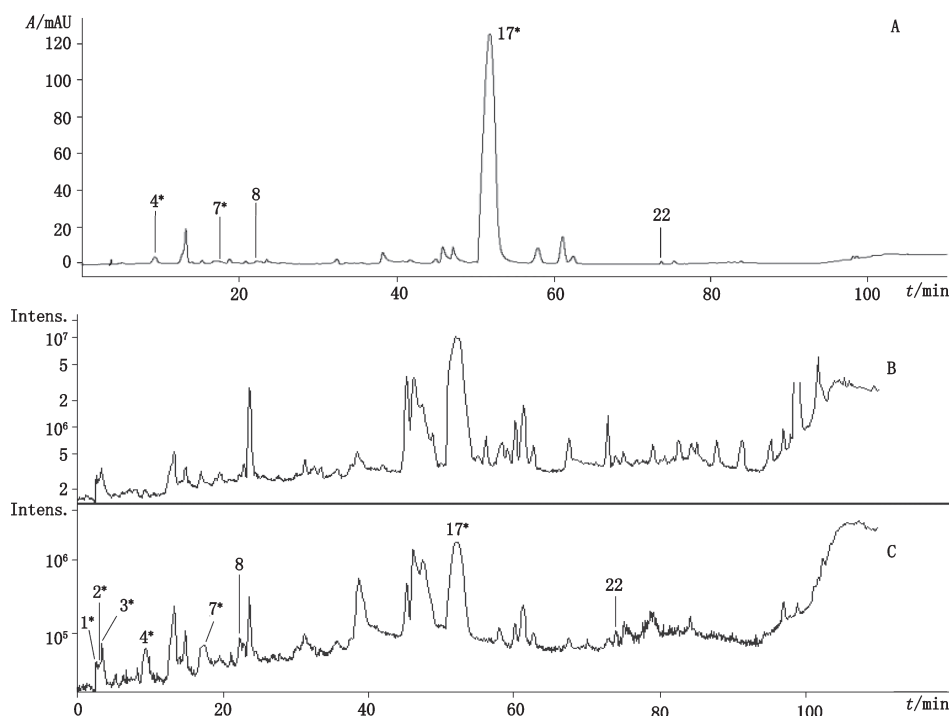


5*. 连翘环己醇 (rengyol) 10. 毛蕊花糖苷 (acteoside) 12. 松脂素-4'-O-β-D-葡萄糖苷 (pinoresinol-4'-O-β-D-glucoside) 13*. 连翘酯苷 A (forsythoside A) 14. 连翘酯苷 H (forsythoside H)

图2 双黄连注射液乙酸乙酯萃取部位色谱图(A)及正负离子模式总离子流图(B、C)

Fig. 2 HPLC chromatogram (A) and positive (B), negative (C) total ionization chromatograms of Shuanghuanglian acetoacetate fraction

注 (note): “*” 表示经由对照品比对确认的成分 (“*” means constituents identified with standards)

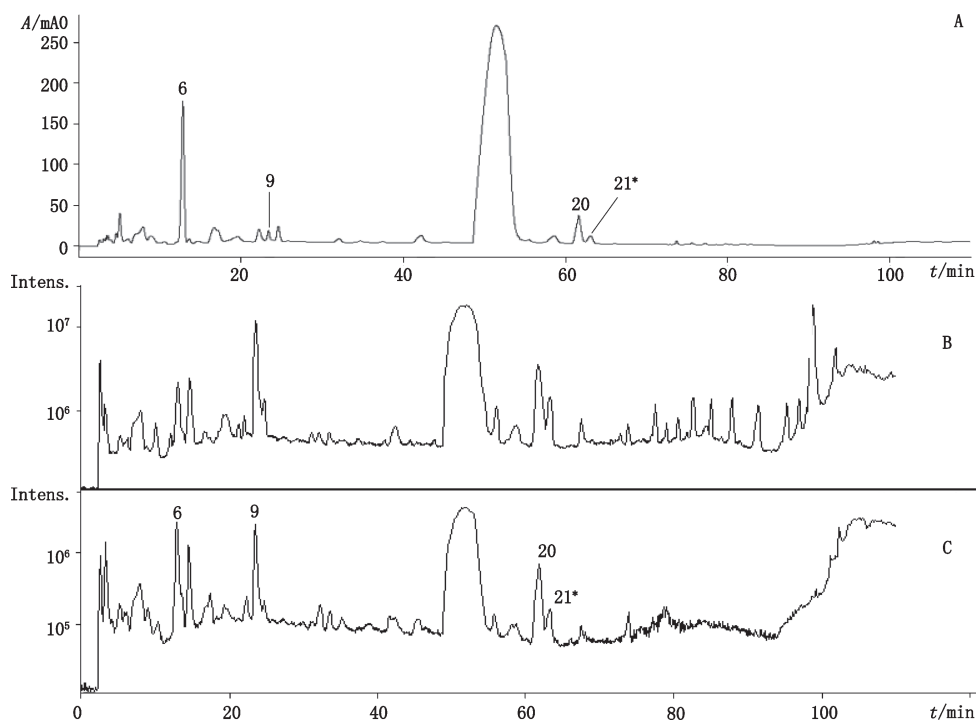


1*. 葡萄糖 (glucose) 2*. 果糖 (fructose) 3*. 蔗糖 (sucrose) 4*. 咖啡酸 (caffeic acid) 7*. 绿原酸 (chlorogenic acid) 8. 4-咖啡酰奎宁酸 (4-caffeoylquinic acid) 17*. 黄芩苷 (baicalin) 22. 川续断皂苷乙 (dipsacoside B)

图3 双黄连注射液正丁醇萃取部位色谱图 (A) 及正负离子模式总离子流图 (B、C)

Fig. 3 HPLC chromatogram (A) and positive (B), negative (C) total ionization chromatograms of Shuanghuanglian *n*-butanol fraction

注 (note): “*” 表示经由对照品比对确认的成分 (“*” means constituents identified with standards)

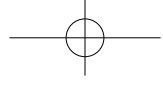


6. 棘木苷 (angioside) 9. 连翘酯苷 E (forsythoside E) 20. 千层纸素甲 -7-O- 葡萄糖醛酸 (oroxylin A 7-O-glucuronide) 21*. 汉黄芩苷 (wogonoside)

图4 双黄连注射液水萃取部位色谱图 (A) 及正负离子模式总离子流图 (B、C)

Fig. 4 HPLC chromatogram (A) and positive (B), negative (C) total ionization chromatograms of Shuanghuanglian water fraction

注 (note): “*” 表示经由对照品比对确认的成分 (“*” means constituents identified with standards)



保留时间和连翘酯苷 A 相同的质谱裂解行为,推测峰 10 为毛蕊花糖苷^[10-11],峰 14 为连翘酯苷 H^[12],该化合物由 Wang^[12]从连翘中分离得到。

2.4.4 木脂素类化合物 紫外吸收为 230 nm 和 285 nm,推测峰 11 为木脂素类化合物,相对分子质量为 360,连续丢失 15、15、31 碎片,表明结构中存在甲基和甲氧基基团。与文献^[10-11]比对,推测峰 11 可能为异落叶松脂素。

推测峰 12 也为木脂素类化合物。 m/z 519 $[M-H]^-$ 峰产生 m/z 357 $[M-H-162]^-$ 的碎片,丢失一分子六碳糖。 m/z 357 进一步裂解产生 m/z 151、 m/z 327 和 m/z 136 的碎片,分别丢失 CH_3 和 CH_2O 基团。 m/z 151 的基峰由四氢呋喃环裂解产生,也可说明 2 个甲氧基在不同苯环上,否则会产生 m/z 176 的碎片。这与文献报道^[10-11]的裂解规律相符,推测峰 12 为松脂素 -4'-O- β -D-葡萄糖苷。

峰 15 推测为四氢呋喃型木脂素。分子离子峰 m/z 373 发生四氢呋喃环上特征裂解,产生 m/z 343。继而另 1 个四氢呋喃环又发生裂解,产生 m/z 313。其裂解碎片与峰 12 脱掉糖基后的裂解碎片相似,参考文献^[10-11],推测该峰为 1-羟基松脂酚。

峰 16 与峰 12 相对分子质量相同,裂解行为相似,根据文献报道的保留时间长短,推测该峰为表松脂素 -4''-O- β -D-葡萄糖苷^[10-11]。

峰 18 的裂解过程与峰 16 相似,其相对分子质量为 534,比峰 16 多 14,推测结构中多 1 个 CH_2 。参考文献推断^[10-11],该峰为松脂素甲醚葡萄糖苷。

峰 19 相对分子质量为 354,裂解碎片与峰 18 相似,相对分子质量相同,通过与对照品比对,确认该峰为连翘苷。

2.4.5 黄酮类化合物 峰 17 是双黄连注射液中含有最高的成分,该峰的分子离子峰 m/z 445 产生 m/z 269 碎片为丢失一分子葡萄糖醛酸。与对照品比对,确定为黄芩苷。

峰 20 和峰 21 准分子离子峰均为 m/z 459,二级质谱均产生 m/z 283、268、175 的碎片,可知分子中含 1 个葡萄糖醛酸基团和 1 个甲基基团。与对照品比对,确认峰 21 为汉黄芩苷。根据文献^[8-11]报道的色谱行为,推测峰 20 为千层纸素甲 -7-O-葡萄糖醛酸。

2.4.6 三萜类 峰 22 的准分子离子峰为 m/z 1 073 $[M-H]^-$,二级质谱产生基峰为 m/z 911 的碎片,丢

失一分子葡萄糖,三级质谱产生 m/z 841 和 679 的碎片,又丢失一分子葡萄糖。与参考文献^[10]比对,初步推测峰 22 为川续断皂苷乙,为忍冬属植物所含的化合物。

2.4.7 其他 峰 5 与对照品比对,确定为连翘环己醇。峰 6 一级质谱产生 m/z 631 和 315 的碎片峰,对其进行二级质谱分析, m/z 631 产生 m/z 315 的准分子离子峰和 m/z 179 的碎片峰, m/z 315 产生 m/z 179、153 的碎片离子,推测 m/z 631 为 $[2M-H]^-$ 峰, m/z 315 为 $[M-H]^-$ 峰,相对分子质量为 316,结构中含 1 个葡萄糖基。与金银花、黄芩、连翘中已知的化合物进行比对,初步推测峰 6 为棘木苷(cornoside)^[13]。

3 结果

通过液相色谱提供的保留时间信息、紫外光谱信息及离子阱质谱提供的多级碎片信息、相对分子质量信息,与对照品或组方的 3 味药材——金银花、黄芩、连翘中已报道的成分比对,初步确定了双黄连注射液样品中 10 个化学成分和 12 个可能的化学成分。结果见表 1。

4 讨论

液质联用技术能够将色谱的强分离性能与质谱的强鉴定优势相结合,在分析过程中,首先利用二极管阵列检测器,初步判断化合物的结构类型,一级质谱可给出化合物的准分子离子峰,结合二级质谱,进一步获得结构信息,从而对样品中未知化合物进行结构推测,简化了分离、纯化及结构鉴定的过程^[14]。但是,化合物结构的最终确定仍需与对照品进行对照。

由于中药成分复杂,所含化合物极性差别很大,色谱等度洗脱无法得到分离度较好的色谱图,必须进行梯度洗脱。本文所采用的梯度洗脱系统能较好地样品中各化学成分有效分离,便于质谱分析。采用 DAD 检测,发现 254 nm 处色谱峰较多且基线漂移较少,与质谱的总离子流图基本吻合,故采用 254 nm 作为检测波长。

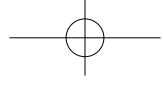
考察了流动相中加入乙酸或乙酸铵对色谱和质谱的影响,发现两者所产生的色谱峰差别较大,但峰数目相近。当采用含乙酸的流动相时,质谱图在正离子模式的响应大大降低,而乙酸铵做流动相时正负离子检测的响应都较好,故采用流动相中加入乙酸铵的方法。

表 1 双黄连注射液中化学成分的 HPLC-DAD-ESI-MSⁿ 的分析

Tab. 1 Characterization of compounds in Shuanghuanglian injection by HPLC-DAD-ESI-MSⁿ

编号 (No.)	萃取部位 (fraction)	t_R /min	M_w	准分子离子峰 (quasi-molecular ion) m/z	特征碎片离子 (fragmentat ion) m/z	化合物推测 (compound presumed)
1	C	2.9	180	203 [M+Na] ⁺	163 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 145 [M+H-2H ₂ O] ⁺	葡萄糖 (glucose) [*]
2	C	3.2	180	203 [M+Na] ⁺	163 [M+H-H ₂ O] ⁺ , 145 [M+H-2H ₂ O] ⁺	果糖 (fructose) [*]
3	C	3.4	342	365 [M+Na] ⁺	203 [M-Glc+Na] ⁺	蔗糖 (sucrose) [*]
4	C	9.5	180	179 [M-H] ⁻	135 [M-H-CO ₂] ⁻	咖啡酸 (caffeic acid) [*]
5	B	12.9	160	183 [M+Na] ⁺	107 [M+H-3H ₂ O] ⁺	连翘环己醇 (rengyol) [*]
6	D	13.2	316	315 [M-H] ⁻	135 [M-H-Glc] ⁻	棘木苷 (angioside)
7	C	17.4	354	353 [M-H] ⁻	191 [quinicacid-H] ⁻	绿原酸 (chlorogenic acid) [*]
8	C	22.4	354	353 [M-H] ⁻	173 [quinicacid-H-H ₂ O] ⁻	4- 咖啡酰奎宁酸 (4-caffeoylquinic acid)
9	D	23.6	462	461 [M-H] ⁻	315 [M-H-rha] ⁻ , 135 [M-H-rha-glu-H ₂ O] ⁻	连翘酯苷 E (forsythoside E)
10	B	38.2	624	623 [M-H] ⁻	461 [M-H-caffeoyl] ⁻ , 315 [M-H-caffeoyl-rha] ⁻	毛蕊花糖苷 (acteoside)
11	A	42.8	360	359 [M-H] ⁻	344 [M-H-CH ₃] ⁻ , 313 [M-H-CH ₃ -CH ₃ O [•]] ⁻	异落叶松脂素 (isolariciresinol)
12	B	45.3	520	519 [M-H] ⁻	357 [M-H-glc] ⁻ , 327 [M-H-glc-CH ₂ O] ⁻	松脂素 -4' -O- β -D- 葡萄糖苷 (pinoresinol-4' -O- β -D-glucoside)
13	B	46.0	624	623 [M-H] ⁻	461 [M-H-caffeoyl] ⁻ , 315 [M-H-caffeoyl-rha] ⁻	连翘酯苷 A (forsythoside A) [*]
14	B	47.2	624	623 [M-H] ⁻	461 [M-H-caffeoyl] ⁻ , 315 [M-H-caffeoyl-rha] ⁻	连翘酯苷 H (forsythoside H)
15	A	47.4	374	373 [M-H] ⁻	343 [M-H-CH ₂ O] ⁻ (100), 313 [M-H-CH ₂ O-CH ₂ O] ⁻	1- 羟基松脂酚 (1-hydroxypinoresinol)
16	A	49.0	520	579 [M+CH ₃ COO [•]] ⁻	519 [M-H] ⁻ , 357 [M-H-glc] ⁻	表松脂素 -4'' -O- β -D- 葡萄糖苷 (epipinoresinol-4'' -O- β -D-glucoside)
17	C	52.2	446	445 [M-H] ⁻	269 [M-H-GluA] ⁻	黄芩苷 (baicalin) [*]
18	A	57.0	534	593 [M+CH ₃ COO [•]] ⁻	533 [M-H] ⁻ , 371 [M-H-glc] ⁻	松脂素甲醚葡萄糖苷 (pinoresinol monomethyl ether β -D-glucoside)
19	A	60.3	534	593 [M+CH ₃ COO [•]] ⁻	533 [M-H] ⁻ , 371 [M-H-glc] ⁻ , 356 [M-H-glc-CH ₃] ⁻	连翘苷 (forsythin) [*]
20	D	62.0	460	459 [M-H] ⁻	283 [M-H-GluA] ⁻ , 268 [M-H-GluA-CH ₃] ⁻	千层纸素甲 -7-O- 葡萄糖醛酸 (oroxylin A 7-O-glucuronide)
21	D	63.4	460	459 [M-H] ⁻	283 [M-H-GluA] ⁻ , 268 [M-H-GluA-CH ₃] ⁻	汉黄芩苷 (wogonoside) [*]
22	C	73.8	1 074	1073 [M-H] ⁻	1029 [M-H-CO ₂] ⁻ , 911 [M-H-glc] ⁻	川续断皂苷乙 (dipsacoside B)

注 (note): 萃取部位 A、B、C、D 分别代表三氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇和水萃取部位 (part A, B, C, D mean the fraction of chloroform, acetoacetate, n-butanol and water); “*” 表示经由对照品比对确认的成分 (“*” means constituents identified with standards)

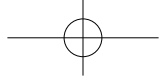


文献报道,双黄连注射液对呼吸道感染、病毒性及细菌性肺炎治疗效果显著,且对人体免疫系统具有正向调节作用^[15-17]。本文对双黄连注射液进行溶剂萃取,分成氯仿、乙酸乙酯、正丁醇及水4个萃取部位,不同提取部位均显示出不同程度的抗病毒作用,其中乙酸乙酯部位、正丁醇部位、水提部位的作用较强^[4]。利用液相色谱-质谱联用技术对其化学成分进行分析,通过保留时间信息、紫外吸收信息、相对分子质量信息及多级碎片信息,并与对照品或与组成双黄连注射液的3味药材——金银花、黄芩、连翘中已报道的成分比对,初步确定了样品中10个化学成分和12个可能的化学成分,包括3种糖类成分,3个奎宁酸衍生物,4个苯乙醇苷类成分,6个木脂素类成分,3种黄酮苷类成分,1个三萜皂苷类成分和2个其他类成分。其中7个峰来自金银花,主要为咖啡酸、绿原酸、4-咖啡酰奎宁酸,川续断皂苷乙和糖类化合物^[18-21],具有抗菌、抗病毒和利胆保肝的作用^[22];12个峰来自连翘,主要为连翘酯苷及其同分异构体化合物和连翘苷等木脂素类化合物^[23-24],具有抗菌、抗病毒及解热镇痛作用^[25];3个峰来自黄芩,主要为黄芩苷、汉黄芩苷等黄酮类化合物^[26],具有抗菌抗病毒等作用^[27-28]。以上对制剂中化合物的定性并分析其药味归属,可为阐明双黄连注射液的药效物质基础及其二次开发提供参考。

双黄连注射液总离子流图中,有一些响应较好的色谱峰,其质量数和裂解规律未能与金银花、黄芩、连翘已知报道中含有的化合物相一致,说明双黄连注射液中还大量的未知成分,也说明全方化学成分并不是单味药材的简单叠加,这有待于进一步研究。

参考文献

- [1] 吕本强,张永勇,罗佳波. 双黄连粉针剂的化学成分研究[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(5): 1113
Lǚ BQ, ZHANG YY, LUO JB. Studies on chemical constituents from Shuanghuanglian injection [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2007, 18(5): 1113
- [2] 吕本强,杨常成,张贞良,等. 双黄连粉针剂化学成分进一步研究[J]. 解放军药学报, 2009, 25(3): 225
Lǚ BQ, YANG CC, ZHANG ZL, et al. Further studies on chemical constituents of Shuanghuanglian injection [J]. Pharm J Chin PLA, 2009, 25(3): 225
- [3] 吕本强,罗佳波. 双黄连粉针剂中黄酮类化学成分的研究[J]. 中成药, 2007, 29(4): 55
Lǚ BQ, LUO JB. Flavonoids in Shuanghuanglian injection [J]. Chin Tradit Pat Med, 2007, 29(4): 55
- [4] 钮旭升,闫海霞,高慧媛,等. 双黄连粉针中抗病毒部位的活性与化学成分研究[J]. 中国现代中药, 2006, 8(1): 16
NIU XS, YAN HX, GAO HY, et al. Studies on the antivirus activity and chemical constituents from Shuanghuanglian injection powder [J]. Mod Chin Med, 2006, 8(1): 16
- [5] 张加余,乔延江,张倩,等. 液质联用技术在天然产物结构鉴定中的应用进展[J]. 药物分析杂志, 2013, 33(2): 349
ZHANG JY, QIAO YJ, ZHANG Q, et al. Progress on application of LC-MS technology in structural identification of the natural products [J]. Chin J Pharm Anal, 2013, 33(2): 349
- [6] 王征,CLIFFORD MN. LC-MSⁿ 比较分析三种传统中草药中绿原酸及其衍生物组分[J]. 药学报, 2008, 43(2): 185
WANG Z, CLIFFORD MN. Comparison of the profiles of chlorogenic acids and their derivatives from three Chinese traditional herbs by LC-MSⁿ [J]. Acta Pharm Sin, 2008, 43(2): 185
- [7] 罗奇志,罗佳波,王有志. 高效液相色谱-电喷雾串联四极杆质谱定性分析双黄连粉针中化学成分及其药味归属[J]. 药学报, 2009, 44(12): 1391
LUO QZ, LUO JB, WANG YZ. Qualitative analysis of the main chemical constituents of Shuanghuanglian injection powder and their origin by HPLC-ESI/MS/MS spectrometry [J]. Acta Pharm Sin, 2009, 44(12): 1391
- [8] 刘廷,狄留庆,彭琳秀,等. UPLC-MS/MS 同时测定双黄连口服液液中17种有效成分[J]. 中草药, 2015, 46(22): 3357
LIU T, DI LQ, PENG LX, et al. Simultaneous determination of 17 major components of Shuanghuanglian oral liquid by UPLC-MS/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2015, 46(22): 3357
- [9] 李文春,孙永慧,解黎雯,等. HPLC 同时测定双黄连粉针剂中15种成分的含量[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(22): 2614
LI WC, SUN YH, XIE LW, et al. Simultaneous determination of fifteen components in Shuanghuanglian powder for injection by HPLC [J]. Chin J New Drugs, 2014, 23(22): 2614
- [10] HAN J, YE M, GUO H, et al. Analysis of multiple constituents in a Chinese herbal preparation Shuanghuanglian oral liquid by HPLC-DAD-ESI-MSⁿ [J]. J Pharm Biomed Anal, 2007(44): 430
- [11] GUO H, LIU AH, YE M, et al. Characterization of phenolic compounds in the fruits of *Forsythia suspensa* by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2007, 21: 715
- [12] WANG FN, MA ZQ, LIU Y, et al. New phenylethanoid glycosides from the fruits of *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl. [J] Molecules, 2009, 14: 1324
- [13] YAMAMOTO H, YOSHIDA K, KONDO Y, et al. Production of cornoside in *Abeliophyllum distichum* cell suspension cultures [J] Phytochemistry, 1998, 48(2): 273
- [14] 吴立军. 天然药物化学 [M] 北京: 人民卫生出版社, 2004
WU LJ. Medicinal Chemistry of Natural Products [M]. Beijing:



- People's Medical Publishing House, 2004
- [15] 李凡, 易世红, 赵春艳, 等. 双黄连粉针剂抗病毒作用[J]. 中草药, 2002, 33(1): 52
- LI F, YI SH, ZHAO CY, *et al.* Studies on antiviral effect of Shuanghuanglian injection[J]. Chin Tradit Herb Drug, 2002, 33(1): 52
- [16] 莫红缨, 赖克方, 江永南, 等. 双黄连及其拆方抗呼吸道合胞病毒作用的药效学研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(3): 194
- MO HY, LAI KF, JIANG YN, *et al.* Anti-RSV effects of Shuanghuanglian and its disassembled prescriptions[J]. Chin J Basic Med Tradit Chin Med, 2005, 11(3): 194
- [17] 高春联, 苗明三. 双黄连注射液药理与临床研究分析[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(12): 3066
- GAO CL, MIAO MS. Analysis of pharmacology and clinical research of Shuanghuanglian injection[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2010, 21(12): 3066
- [18] 高玉敏, 王名洲, 王建平, 等. 金银花化学成分的研究[J]. 中草药, 1995, 26(11): 568
- GAO YM, WANG MZ, WANG JP, *et al.* Studies on the chemical constituents of Japanese Honeysuckle (*Lonicera japonica*) [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 1995, 26(11): 568
- [19] 娄红祥, 郎伟君, 吕木坚. 金银花中水溶性化合物的分离与结构确定[J]. 中草药, 1996, 27(4): 195
- LOU HX, LANG WJ, LÜ MJ, *et al.* Water soluble constituents from Japanese Honeysuckle (*Lonicera japonica*) [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 1996, 27(4): 195
- [20] 马双成, 毕培曦, 黄荣春, 等. 金银花药材中抗呼吸道感染咖啡酰奎宁酸类成分的定量研究[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(7): 751
- MA SC, BI PX, HUANG RC, *et al.* Determination of the antiviral caffeoyl quinic acids isolated from *Lonicera japonica* Thunb. [J]. Chin J Pharm Anal, 2005, 25(7): 751
- [21] 马双成, 刘燕, 毕培曦, 等. 金银花药材中抗呼吸道病毒感染的环烯醚萜苷类成分的定量研究[J]. 药物分析杂志, 2006, 26(8): 1039
- MA SC, LIU Y, BI PX, *et al.* Antiviral activities of iridoids isolated from *Lonicera japonica* Thunb. [J]. Chin J Pharm Anal, 2006, 26(8): 1039
- [22] 赵国玲, 刘佳佳, 林丹, 等. 金银花化学成分及药理研究进展[J]. 中成药, 2002, 24(12): 973
- ZHAO GL, LIU JJ, LIN D, *et al.* Studies on the chemical constituents in Flos *Lonicerae* [J]. Chin Tradit Pat Med, 2002, 24(12): 973
- [23] 刘东雷, 徐绥绪, 李会轻, 等. 连翘中的木脂素单糖苷[J]. 沈阳药科大学学报, 1997, 14(3): 197
- LIU DL, XU SX, LI HQ, *et al.* Lignan glucosides of *Forsythia Suspensa* Vahl. [J]. J Shenyang Pharm Univ, 1997, 14(3): 197
- [24] 刘悦, 宋少江, 徐绥绪, 等. 连翘化学成分研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2003, 20(2): 101
- LIU Y, SONG SJ, XU SX, *et al.* Study on the chemical constituents of the fruits of *Forsythia suspense* (Thunb.) Vahl [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2003, 20(2): 101
- [25] 张海燕. 连翘化学成分及药理活性的研究进展[J]. 中药材, 2000, 23(10): 657
- ZHANG HY. Advances in research on chemical constituents and pharmacological activities of *Fructus Forsythiae* [J]. J Chin Med Mater, 2000, 23(10): 657
- [26] 刘大伟, 闫广利, 方圆. UPLC-ESI-TOF/MS 应用于黄芩化学成分的快速分析[J]. 中医药信息, 2012, 29(4): 20
- LIU DW, YAN GL, FANG Y, *et al.* Utility of UPLC-ESI-TOF/MS for rapid analysis of the constituents in *Scutellariae Radix* [J]. Inf Tradit Chin Med, 2012, 29(4): 20
- [27] 潘飞, 冯毓秀. 黄芩研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 1994, 6(2): 61
- PAN F, FENG YX. Studies on *Radix Scutellariae* [J]. Nat Prod Res Dev, 1994, 6(2): 61
- [28] 杨忻, 孟庆刚. 黄芩解热化学成分述评[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(6): 1183
- YANG X, MENG QG. Reducing fever chemistry composition study of *Scutellaria* [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2009, 27(6): 1183

(本文于2019年10月16日修改回)