

采用 LC-ESI/MS 方法同时测定荆防败毒口服液中 4 个有效成分含量

冯雪¹, 高玉乔¹, 范琼瑛³, 苏军华^{2*}, 赵宝华¹

(1. 河北师范大学生命科学学院, 石家庄 050024; 2. 河北医科大学第二医院, 石家庄 050000;

3. 河北省石家庄市第一医院, 石家庄 050011)

摘要 目的: 建立同时测定荆防败毒口服液中 4 个有效成分(升麻素苷、紫花前胡苷、二氢欧山芹醇当归酸酯和欧当归内酯 A)含量的 LC-ESI/MS 方法。**方法:** 通过优化, 建立了如下方法同时测定荆防败毒口服液中 4 个有效成分(升麻素苷、紫花前胡苷、二氢欧山芹醇当归酸酯和欧当归内酯 A): 采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm), 柱温为 30 ℃, 以 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B)为流动相, 梯度洗脱(0~10 min, 90%A→0%A; 10~11 min, 0%A→90%A; 11~13 min, 90%A), 流速 0.2 mL·min⁻¹, 分析时间为 13 min, 进样量 1 μL; 采用 ESI 正负离子模式, 多反应监测(MRM), 应用 Masslynx V4.1 软件进行数据分析。**结果:** 升麻素苷、紫花前胡苷、二氢欧山芹醇当归酸酯和欧当归内酯 A 能够在 13 min 内完全分离, 质量浓度在一定范围内与峰面积呈良好的线性关系($r^2>0.998$), 日内精密度 RSD 为 0.19%~0.68%, 日间精密度 RSD 为 0.74%~1.9%, 重复性 RSD 为 0.11%~1.9%, 稳定性 RSD 为 3.3%~8.6%, 加样回收率在 97.7%~102.3%(RSD 为 0.50%~2.7%); 测得的 4 批样品中升麻素苷、二氢欧山芹醇当归酸酯、紫花前胡苷和欧当归内酯 A 的含量范围分别为 2.27~2.52、6.35~7.06、143.14~180.534 和 0.076~0.186 μg·mL⁻¹。**结论:** 该方法可以用于荆防败毒口服液中 4 个有效成分的含量测定和质量控制。

关键词: 中药制剂; 荆防败毒口服液; 防风; 羌活; 独活; 川芎; 升麻素苷; 紫花前胡苷; 二氢欧山芹醇当归酸酯; 欧当归内酯 A

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2017)08-1489-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2017.08.19

Simultaneous quantification of four bioactive constituents in Jingfangbaidu oral liquid by LC-ESI/MS

FENG Xue¹, GAO Yu-qiao¹, FAN Qiong-ying³, SU Jun-hua^{2*}, ZHAO Bao-hua¹

(1. College of Life Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China; 2. The second hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China; 3. The first hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract Objective: To establish a LC-ESI/MS method for simultaneous determination of four bioactive constituents (*prim-O*-glucosylcimifugin, nodakenin, columbianadin and levistolide A) in Jingfangbaidu oral liquid. **Methods:** The separation was performed on an ACQUITY UPLC BEH C₁₈ column(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm) with gradient elution(0-10 min, 90%A→0%A; 10-11 min, 0%A→90%A; 11-13 min, 90%A) using 0.1% formic acid

* 通信作者 Tel: 17717112909; E-mail: 1120237924@qq.com

第一作者 Tel: 15227180242; E-mail: 15227180242@163.com

(A) and acetonitrile (B) as mobile phase. And the column temperature, flow rate, injection volume and analysis time were 30 °C, 0.2 mL · min⁻¹, 0.1 μL and 13 min, respectively. Quantification of the analytes was performed on a Triple quadrupole mass spectrometer. A multiple-reaction monitoring scanning and an electrospray ionization (ESI)–tandem interface in the positive and negative ion polarity mode were employed. Data analysis was operated on Masslynx V4.1 software. **Results:** Four ingredients, *prim-O*-glucosylcimifugin, nodakenin, columbianadin and levistolide A could be separated in 13 min, and all calibration curves showed good linearity ($r^2 > 0.998$) within the test range. The RSD of intra-day precision, inter-day precision, repeatability and stability were within 0.19%–0.68%, 0.74%–1.9%, 0.11%–1.9% and 3.3%–8.6%, respectively. The average recoveries for the four analytes were between 97.7% and 102.3%, and the RSD was within 0.50%–2.7%. The contents of *prim-O*-glucosylcimifugin, nodakenin, columbianadin and levistolide A in four batches of samples were within 2.27–2.52 μg · mL⁻¹, 6.35–7.06 μg · mL⁻¹, 143.14–180.534 μg · mL⁻¹ and 0.076–0.186 μg · mL⁻¹, respectively. **Conclusion:** The proposed method could be used to determine the four components and quality control of Jingfangbaidu oral liquid.

Keywords: TCM preparation; Jingfangbaidu oral liquid; Radix sileris; Notopterygium root; Angelica; Ligusticum wallichii; *prim-O*-glucosylcimifugin; nodakenin; columbianadin; levistolide A

荆防败毒散出自《摄生众妙方》，主要由荆芥、防风、羌活、独活、前胡、柴胡、枳壳、桔梗、茯苓、川芎、甘草、薄荷共 12 味药材组成^[1]，应用灵活，可随症加减；具有发汗解表，散风祛湿，消疮止痛，调整疏通气血，活血祛瘀之功效；主要用于感冒、发热、上呼吸道感染和湿疹等疾病的治疗，疗效显著^[2-5]。荆防败毒散本为人畜共用药，本研究中的荆防败毒口服液是为了改善荆防败毒散原有剂型不方便给药，不易吸收，不易储存等缺点而改良的一种新剂型中兽药，在兽医治疗中广泛应用，效果较好。

中药成分复杂，其药效是多种成分共同作用的结果，荆防败毒口服液中黄芩、香豆素、色原酮、萜、挥发油、多糖、有机酸、皂苷、甾醇等类多种活性成分，但具体成分以及成分的含量尚不明确，这便极大地限制了荆防败毒口服液在国内外的广泛应用。荆防败毒散方虽在国内应用已久，但药理学和质量控制方面的研究甚少。在荆防败毒口服液的配方中，荆芥、防风、独活、羌活为主药，川芎、柴胡为辅药，枳壳、桔梗、前胡、茯苓为佐药，甘草和薄荷为使药。经高效液相色谱方法鉴定，荆防败毒口服液中含有防风中的升麻素苷，羌活中的紫花前胡苷，独活中的二氢欧山芹醇当归酸酯和川芎中的欧当归内酯 A 等有效成分。为建立荆防败毒口服液的质量标准，本实验欲测定主药中独有的有效成分的含量，但经液相色谱–质谱联用方法测定之后，未检测到荆芥中的有效成分木犀草素，因此本实验中只测定了荆防败毒口服液中的升

麻素苷、紫花前胡苷、二氢欧山芹醇当归酸酯和欧当归内酯 A 4 个有效成分的含量。

目前，对基质复杂成分定量的方法主要有紫外光谱法^[6]、薄层扫描法^[7]、高效液相色谱法^[8-9]、液相色谱–质谱联用法^[10-12]、气相色谱法^[13]、气相色谱–质谱联用法^[14-15]、毛细管电泳法^[16-17]以及电化学法^[18]等。对于中草药中有效成分测定应用比较广泛的是高效液相色谱法、液相色谱–质谱联用法、气相色谱法以及气相色谱–质谱联用法。荆防败毒口服液成分复杂，某些成分又含量较低，采用高效液相色谱法很难同时测定多种微量化学成分。液相色谱–质谱联用技术，既包含高效液相色谱高效的分离能力，又拥有质谱高灵敏度、高特异性的优点，能够在短时间内同时测定多种微量化学成分，高效、快速、灵敏度高、特异性强，已经广泛应用到中药化学成分的测定中^[19]。本文主要是为了建立一种灵敏度高、选择性强的分析方法，同时测定荆防败毒口服液中升麻素苷、紫花前胡苷、二氢欧山芹醇当归酸酯和欧当归内酯 A 4 个有效成分的含量，为荆防败毒口服液的质量控制提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ACQUITY 超高效液相色谱仪 (Waters 公司)，Xevo TQ-S 三重四极杆质谱仪 (Waters 公司)，ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm; 填料：十八烷基硅烷键合硅胶；Waters 公

司), AB265S/FACT 型电子分析天平(梅特勒公司), KQ-250B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。Masslynx V4.1 软件(Waters 公司)。

1.2 试药

对照品升麻素苷(批号 Y24S6H3805)、紫花前胡苷(批号 ZN1122BB13)、二氢欧山芹醇当归酸酯(批号 Y19D5J2)和欧当归内酯 A(批号 R23A3F1)均购于上海源叶生物科技有限公司,纯度均大于 98%。荆防败毒口服液由石家庄锦绣大地动物药业有限公司生产。各待测物结构见图 1。乙腈、甲酸、甲醇为色谱纯,乙酸乙酯为分析纯,超纯水由本实验室 MILLIPORE 纯水仪制备。

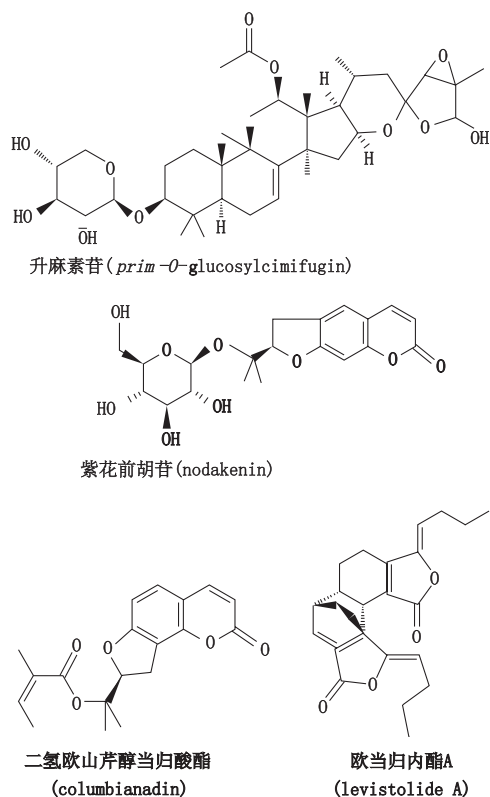


图 1 4 个化合物的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of the 4 compounds

2 分析条件

液相色谱条件: 采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 柱温 30 °C, 流动相为 0.1% 甲酸水溶液 (A)–乙腈 (B), 梯度洗脱 (0~10 min, 90%A → 0%A; 10~11 min, 0%A → 90%A; 11~13 min, 90%A), 流速 0.2 mL·min⁻¹, 进样量 1 μL, 分析时间为 13 min。质谱条件: 采用 ESI 正负离子模式, 毛细管电压 2 000 V, 锥体电压 30 V,

离子源温度 350 °C, 溶剂温度 350 °C, 雾化气压 700 kPa, 脱溶剂气体温度 250 °C, 脱溶剂气体流速为 800 L·h⁻¹, 孔气体流速为 150 L·h⁻¹, 采用多反应监测 (MRM)。以 Masslynx V4.1 软件进行数据分析。

3 溶液制备

3.1 对照品溶液 精密称取升麻素苷、二氢欧山芹醇当归酸酯、紫花前胡苷和欧当归内酯 A 的对照品适量, 用甲醇制成升麻素苷、二氢欧山芹醇当归酸酯、紫花前胡苷和欧当归内酯 A 的质量浓度分别为 19.76、30.40、17.29 和 24.51 g·mL⁻¹ 的对照品储备液; 分别精密量取各对照品储备液适量, 混合, 以甲醇稀释成混合对照品溶液 (含升麻素苷 4.94 μg·mL⁻¹, 二氢欧山芹醇当归酸酯 7.6 μg·mL⁻¹, 紫花前胡苷 4.323 μg·mL⁻¹, 欧当归内酯 A 6.128 μg·mL⁻¹)。另称取升麻素苷 1.975 mg, 二氢欧山芹醇当归酸酯 4.951 mg, 紫花前胡苷 111.693 mg, 欧当归内酯 A 0.061 3 mg, 以甲醇定容于 25 mL 量瓶中, 制备成高浓度的混合对照品溶液; 再取高浓度的混合对照品溶液 8 mL, 以甲醇定容于 10 mL 的量瓶中, 制备成中浓度的混合对照品溶液; 再取高浓度的混合对照品溶液 6 mL, 以甲醇制备成低浓度的混合对照品溶液。

3.2 供试品溶液 准确量取荆防败毒口服液 50 mL, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 每次 150 mL, 合并萃取液, 用水洗涤 2 次, 每次 20 mL, 加少量无水硫酸钠, 过滤, 滤液蒸干, 残渣加甲醇溶解稀释, 过 0.22 μm 滤膜, 用甲醇定容于 1 000 mL 量瓶中, 即得。

4 方法学验证

4.1 线性关系考察及、检测限和定量限测定 精密量取混合对照品溶液适量, 用甲醇逐级稀释 2.5、5、25、50、250 和 500 倍, 制成系列浓度的混合对照品溶液。按“2”项下条件依次进样测定, 记录色谱图及峰面积。以对照品质量浓度 *X* 为横坐标, 峰面积 *Y* 为纵坐标, 绘制标准曲线, 进行线性回归。分别按信噪比 *S/N*=3 和 *S/N*=10 测定检测限和定量限。4 个待测成分的回归方程、线性范围、LOD 和 LOQ 见表 1。

4.2 精密度试验 取同一混合对照品溶液, 按“2”项下条件连续进样测定 6 次, 记录 4 个待测成分峰面积并计算 RSD 即得日内精密度, 连续测定 3 d 求得日间精密度; 结果见表 2, 4 个待测组分的日内精密度 RSD 小于 0.68%, 日间精密度 RSD 小于 1.9%, 说明该方法的精密度良好。

表 1 4 个成分的回归方程、相关系数和线性范围、定量限和检测限

Tab. 1 Regression equation, correlation coefficient and linearity range, LOQs and LODs of the 4 compounds

分析物 (analyte)	回归方程 (regression equation)	r^2	线性范围 (linear range)/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	LOD/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	LOQ/ ($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)
升麻素苷 (<i>prim-O-glucosylcimifugin</i>)	$Y=809.6X-745.8$	0.999 8	9.880~1 976	0.034	0.11
二氢欧山芹醇当归酸酯 (<i>columbianadin</i>)	$Y=401.3X-774.1$	0.999 8	15.20~3 040	1.58	5.2
紫花前胡苷 (<i>nodakenin</i>)	$Y=1 101X-768.9$	0.999 9	8.645~8 645	0.05	0.17
欧当归内酯 A (<i>levistolide A</i>)	$Y=5 610X$	0.999 4	1.226~2 451	0.03	0.08

表 2 4 个待测成分的精密性、重复性和稳定性试验结果

Tab. 2 The results of precision, accuracy, repeatability and stability

分析物 (analyte)	精密性 (precision)		重复性 (repeatability)		稳定性 (stability) RSD/% ($n=6$)
	日内 (intra-day) RSD/% ($n=6$)	日间 (inter-day) RSD/% ($n=3$)	平均含量 (mean content)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	RSD/% ($n=6$)	
升麻素苷 (<i>Prim-O-glucosylcimifugin</i>)	0.61	0.74	2.485	0.19	4.4
二氢欧山芹醇当归酸酯 (<i>columbianadin</i>)	0.68	1.3	6.348	0.11	8.6
紫花前胡苷 (<i>nodakenin</i>)	0.68	1.8	143.136	1.4	3.3
欧当归内酯 A (<i>levistolide A</i>)	0.19	1.9	0.076	1.9	7.5

4.3 重复性试验 取同一批待测样品 6 份,分别按“3.2”项下方法制备供试品溶液,按“2”项下条件进样测定,记录色谱图及峰面积,计算 RSD;结果见表 2,各成分含量的 RSD 小于 1.9%,说明该方法重复性好。

4.4 稳定性试验 取同一批待测样品的供试品溶液,按“2”项下条件,分别在 0、2、4、8、12 和 24 h 进行测定,记录色谱图及峰面积,计算 RSD,考察供试品溶液在常温条件下的稳定性;结果见表 2, RSD 小于 8.6%,说明供试品溶液保存在常温条件下,在 24 h

之内具有良好的稳定性。

4.5 加样回收率试验 精密量取荆防败毒口服液 (第 1 批次) 9 份,每份 25 mL,加入“3.1”项下低、中、高 3 种浓度的混合对照品溶液 1 mL,每个水平 3 份,按“3.2”项下方法制备供试品溶液,按“2”项下方法依次进样测定,记录色谱图及峰面积,计算回收率;结果见表 3,9 份样品中 4 个待测成分的加样回收率均在 97.7%~102.3% 之间, RSD 为 0.50%~2.7%,说明该方法准确度高。

表 3 4 个待测成分的平均加样回收率

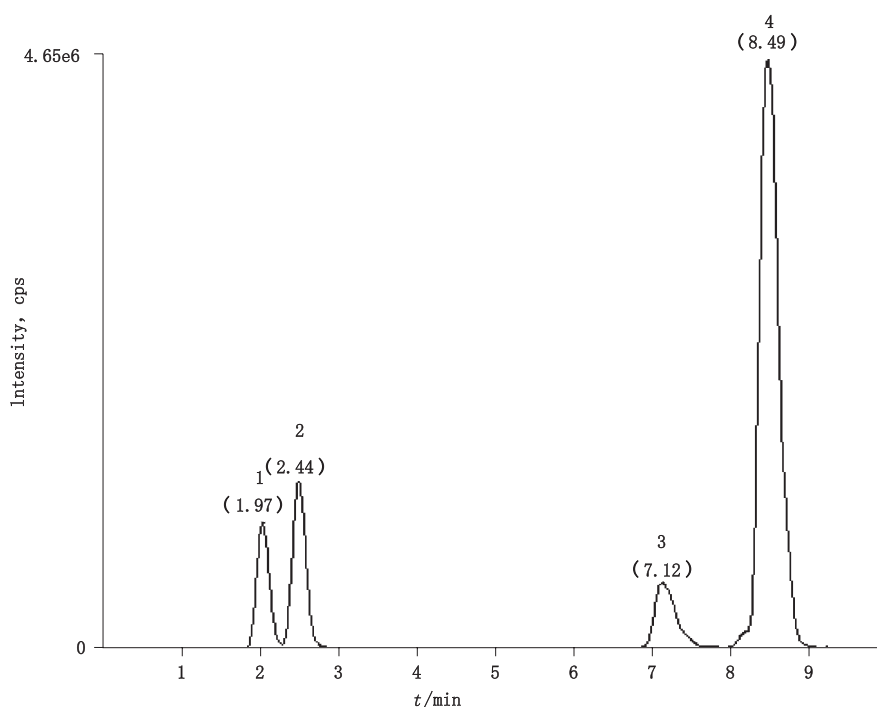
Tab. 3 The recoveries of the four tested compounds

分析物 (analyte)	原始量 (original)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	加入量 (spiked)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	检测量 (detected)/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回收率 (recovery) /%	RSD/%
升麻素苷 (<i>prim-O-glucosylcimifugin</i>)	2.385	1.823	4.188	98.9	1.7
		2.431	4.790	98.9	
		3.038	5.398	99.2	
二氢欧山芹醇当归酸酯 (<i>columbianadin</i>)	6.106	4.570	10.735	101.3	2.7
		6.094	12.139	99.0	
		7.617	13.549	97.7	
紫花前胡苷 (<i>nodakenin</i>)	137.635	103.101	246.158	99.9	0.50
		137.468	279.951	99.5	
		171.835	314.691	99.8	
欧当归内酯 A (<i>levistolide A</i>)	0.073	0.057	0.131	102.3	2.7
		0.075	0.147	98.7	
		0.094	0.168	100.7	

5 样品含量测定

取分4次生产的荆防败毒口服液,每一生产批次6份,按“3.2”项下方法制备供试品溶液。按“2”项下条件进样测定,记录色谱峰面积,外标法计算含量;结果4个待测成分的色谱图和质谱图分别见图2和图3,图3中,4个有效成分多反应监测模式

质谱图显示升麻素苷、紫花前胡苷和二氢欧山芹醇当归酸酯在当前质谱条件下均可产生2种稳定的子离子,具有2个母子离子对,而欧当归内酯A只产生1种稳定的子离子,只有1个母子离子对。样品溶液色谱图见图4,各待测成分的含量测量结果见表4。



1. 升麻素苷 (*prim-O-glucosylcimifugin*) 2. 紫花前胡苷 (*nodakenin*) 3. 二氢欧山芹醇当归酸酯 (*columbianadin*) 4. 欧当归内酯A (*levistolide A*)

图2 混合对照品的色谱图

Fig. 2 Chromatograms of mixed reference substances

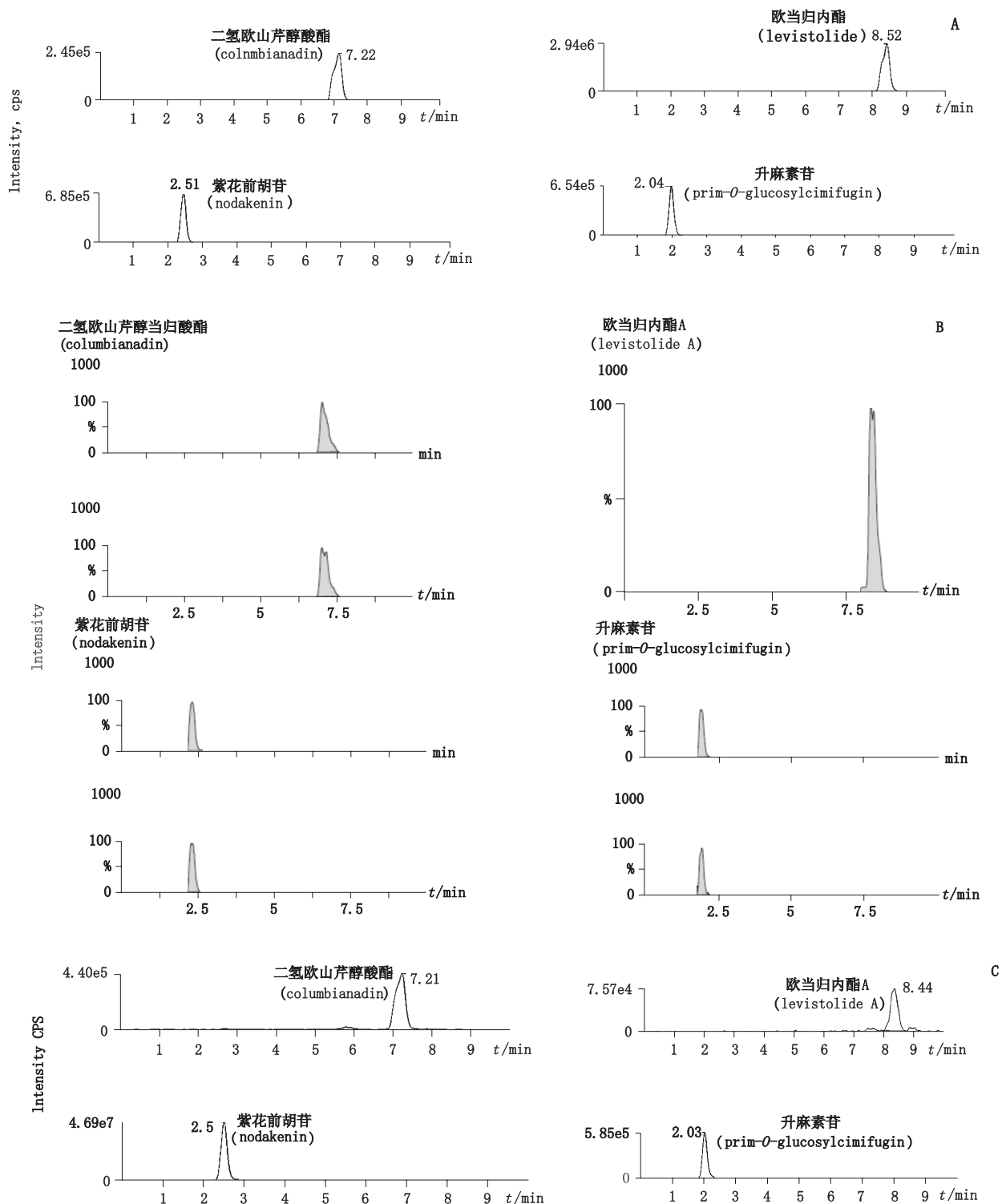
6 讨论

荆防败毒口服液成分复杂,即使萃取之后,成分也相当之多,本实验首选乙酸乙酯萃取,为提高待测成分萃取率,比较了不同比例用量乙酸乙酯对口服液的萃取效果(1:5, 1:1, 3:1和5:1),结果发现当乙酸乙酯与口服液比例为1:5和1:1时,检测到待测成分浓度较低,萃取不完全,当比例为3:1和5:1时,测得待测成分浓度基本相同,干扰成分较少,说明待测成分基本萃取完全,本着节约试剂的原则,选择3:1的比例萃取样品。

本实验中还比较了不同流动相的分离效果,包括水-乙腈、0.1%甲酸水溶液-乙腈、水-甲醇和0.1%甲酸水溶液-甲醇。对于有机相,乙腈和甲醇相比,使用乙腈,色谱峰较尖锐,峰与峰之间分离效果较好,而对于无机相,发现仅仅使用纯水,待测化

合物色谱峰有拖尾,加入0.1%的甲酸之后,拖尾现象明显改善。故采用0.1%甲酸水溶液-乙腈作为流动相,结果各化合物响应值较高,色谱峰分离效果及峰形均较好。

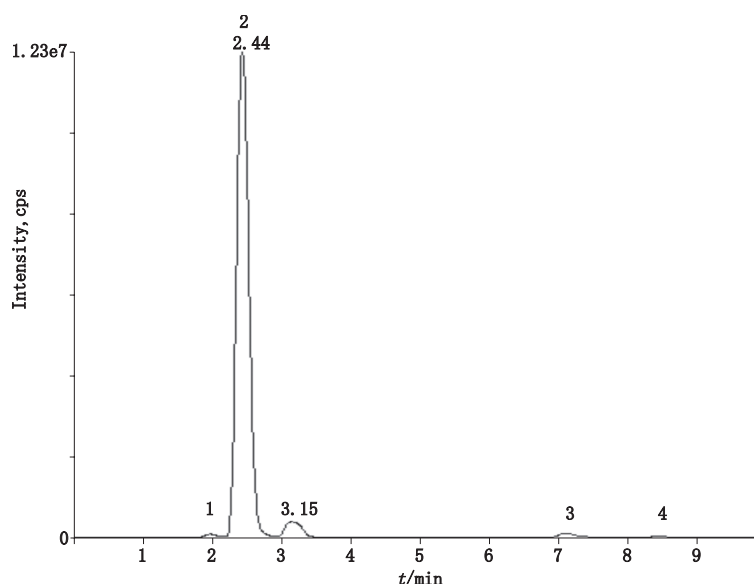
复方制剂成分复杂,成分分析时干扰成分较多,仅仅采用LC方法,分析时间一般在40~90 min^[20-22],分析时间较长,耗时耗溶剂,而采用UPLC-MS方法,分析时间大大缩短,待测化合物一般能够在十几分钟得到很好的分离,测定结果准确可靠^[23-24]。本实验首次采用UPLC-ESI/MS法同时测定了荆防败毒口服液中的升麻素苷、紫花前胡苷、二氢欧山芹醇当归酸酯和欧当归内酯A 4个有效成分,该方法专属性强,灵敏度高,快速,简单,结果准确可靠,可为中兽药荆防败毒口服液的质量控制提供参考。



A. 4个有效成分对照品色谱图 (chromatograms of the 4 standards) B. 4个有效成分多反应监测模式质谱图 (multiple-reaction monitoring (MRM) chromatograms of the 4 standards) C. 荆防败毒口服液样品色谱图 (chromatogram of Jingfangbaidusan oral solution samples)

图3 4个有效成分色谱图

Fig. 3 The chromatograms of the 4 bioactive ingredients



1. 升麻素苷 (*prim-O*-glucosylcimifugin) 2. 紫花前胡苷 (nodakenin) 3. 二氢欧山芹醇当归酸酯 (columbianadin) 4. 欧当归内酯 A (levistolide A)

图 4 样品色谱图

Fig. 4 Chromatograms of samples

表 4 荆防败毒口服液中 4 个成分的含量 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $n=6$)

Tab. 4 The contents of the 4 components in Jingfangbaidu oral liquid

批号 (lot No.)	升麻素苷 (<i>prim-O</i> -glucosylcimifugin)	二氢欧山芹醇当归酸酯 (columbianadin)	紫花前胡苷 (nodakenin)	欧当归内酯 A (levistolide A)
1	2.48	6.35	143.14	0.076
2	2.27	7.06	180.534	0.186
3	2.52	6.84	175.16	0.176
4	2.41	6.98	170.32	0.168

参考文献

- [1] 中华人民共和国兽药典 2010 年版. 二部[S]. 2010: 645
ChVP 2010. Vol II [S]. 2010: 645
- [2] 郭瑞明, 王荃. 浅谈中医内科治疗感冒[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(5): 16
GUO RM, WANG Q. Discussion of the treatment of colds in Chinese internal medicine[J]. Chin Med Mod Dis Educ China, 2013, 11(5): 16
- [3] 季旭荣, 刘小秋, 周玲玲. 荆防败毒散治疗急性病毒性上呼吸道感染[J]. 中国社区医师, 2012, 14(14): 235
JI XR, LIU XQ, ZHOU LL. The treatment of acute viral upper respiratory tract infection using Jingfangbaidu powder[J]. Chin Commun Doct, 2012, 14(14): 235
- [4] 梅光桥. 荆防败毒散化裁治疗疟疾的体会[J]. 求医问药, 2012, 10(12): 81
MEI GQ. Experience in the treatment of mumps using Jingfangbaidu powder[J]. Seek Med Ask Med, 2012, 10(12): 81
- [5] 王新明, 王晔. 运用汗法治疗湿疹 23 例体会[J]. 中医药导报, 2011, 17(9): 108
WANG XM, WANG Y. Experience of 23 eczema cases treated by sweating[J]. Guiding J Tradit Chin Med Pharm, 2011, 17(9): 108
- [6] LI Y, ZHANG J, JIN H. Ultraviolet spectroscopy combined with ultra-fast liquid chromatography and multivariate statistical analysis for quality assessment of wild Wolfiporia extensa from different geographical origins[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2016, 165: 61
- [7] 杨云乔, 汤里平, 姚秋霞, 等. 薄层扫描法测定苦参中苦参碱和氧化苦参碱含量研究[J]. 中兽医医药杂志, 2016(1): 30
YANG YQ, TANG LP, YAO QX, et al. Determination of matrine and oxymatrine in Radix Sophorae Flavescentis by TLC scanning[J]. J Tradit Chin Vet Med, 2016(1): 30
- [8] YANG KS, ZHAO HY, GU CZ, et al. Quantitative determination of mangiferin in *Mangifera indica* from different species in Yunnan province by HPLC[J]. Sci Tech Food Ind, 2014, 35(16): 61

- [9] HEFNI M, MCENTYRE C, LEVER M. A simple HPLC method with fluorescence detection for choline quantification in foods [J]. Food Anal Methods, 2015, 8 (9): 2401
- [10] SANDÍN-ESPAÑA P, MATEO-MIRANDA M, LÓPEZ-GOTI C, *et al.* Development of a rapid and direct method for the determination of organic acids in peach fruit using LC-ESI-MS [J]. Food Chem, 2016, 192: 268
- [11] LAI CJ, TAN T, ZENG SL. Relative quantification of multi-components in *Panax notoginseng* (Sanqi) by high-performance liquid chromatography with mass spectrometry using mobile phase compensation [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 102: 150
- [12] JIN MM, SONG GS, DU YF, *et al.* Simultaneous determination of triterpenoidal saponins in rat urine after oral administration of *Pulsatilla chinensis* extract using HPLC-MS [J]. Chromatographia, 2015, 20 (3): 231
- [13] CAI JN, XU GJ, JIN RL, *et al.* Analysis of coumarin constituents in *Fructus Cnidii* by capillary gas chromatography [J]. J Chin Pharm Univ 1991, 22: 345
- [14] HAMELIN G, CHAREST-TARDIF C, KRISHNAN K, *et al.* Determination of *p-tert-octylphenol* in blood and tissues by gas chromatography coupled with mass spectrometry [J]. J Anal Toxicol, 2008, 32 (4): 303
- [15] SAITOA AY, SUSSMANNA RAC, KIMURAA EA, *et al.* Quantification of nerolidol in mouse plasma using gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 111: 100
- [16] AVULA B, BEGUM S, AHMED S, *et al.* Quantitative determination of vasicine and vasicinone in *Adhatoda vasica* by high performance capillary electrophoresis [J]. Pharmazie, 2008, 63 (1): 20
- [17] WANG J, CHEN D, CHEN Z, *et al.* Fast separation and determination of coumarins in *Fructus Cnidii* extracts by CEC using poly [butyl Methacrylate-CO-ethylene dimethacrylate-CO-2-(methacryloyloxy) ethyl] trimethylammonium chloride) monolithic columns [J]. J Sep Sci, 2010, 33 (8): 1099
- [18] CAO XD, XU HC, DING S. Electrochemical determination of sulfide in fruits using alizarin-reduced graphene oxide nanosheets modified electrode [J]. Food Chem, 2016, 194: 1224
- [19] WEN XX, LUO KD, XIAO S, *et al.* Qualitative analysis of chemical constituents in traditional Chinese medicine analogous formula cheng-qi decoctions by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Biomed Chromatogr, 2016, 30 (3): 301
- [20] 石燕红, 赵森森, 王瑞, 等. RP-HPLC 同时测定独活中蛇床子素和二氢欧山芹醇当归酸酯的含量 [J]. 中国药学杂志, 2010, 45 (16): 1270
- SHI YH, ZHAO SM, WANG R, *et al.* Simultaneous determination of osthole and columbianadin of *radix angelicae pubescentis* by reversed phase high performance liquid chromatography [J]. Chin Pharm J, 2010, 45 (16): 1270
- [21] 董自波, 李超, 邵建国. HPLC 同时测定蒲地蓝消炎口服液中 7 个成分的含量 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40 (9): 1747
- DONG ZB, LI C, SHAO JG. Simultaneous determination of seven components in *Pudilan Xiaoyan* oral liquid by HPLC [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40 (9): 1747
- [22] 李巧玲, 王冬梅, 苗秋艳, 等. RP-HPLC 法同时测定九味羌活丸中升麻素苷等 5 种有效成分的含量 [J]. 沈阳药科大学学报, 2016, 33 (2): 114
- LI QL, WANG DM, MIAO YQ, *et al.* Simultaneous determination of five constituents' content in *Jiuweiqianghuo* pills by RP-HPLC [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2016, 33 (2): 114
- [23] SONG GS, ZHOU L, SHENG N, *et al.* Simultaneous quantification of 16 bioactive constituents in *Common cnidium* fruit by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 107: 304
- [24] 徐冉驰, 刘力, 徐德生. LC-MS/MS 法同时测定复方鹿角颗粒中 13 种成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2015, 35 (4): 612
- XU RC, LIU L, XU DS. Simultaneous determination of thirteen components in compound *Lujiao* granules by LC-MS/MS [J]. Chin J Pharm Anal, 2015, 35 (4): 612

(本文于 2016 年 8 月 14 日收到)