

液质联用技术在中药质量控制中的应用

张黎媛

(河北省人民医院药学部,石家庄,050051)

摘要 中医药是中华民族宝贵的文化遗产,为中华民族的健康和繁衍做出了不可磨灭的贡献。中药独特的疗效及其对疑难杂症治疗的突出效果在世界范围内产生了积极的影响。但复杂的中药物质,对中药质量控制提出了很大的挑战,不利于中药走向现代化和国际化。在中药质量控制的众多分析检测手段中,液质联用技术具有选择性强、灵敏度高、分离能力好等优点而广泛应用。现以液质联用技术为切入点,主要阐述单味中药、中药复方制剂的主要成分或特征性成分的鉴别与含量测定,同时阐述部分非法添加成分检查方法等内容,拟为中药质量控制的进一步研究提供依据。

关键词 中药;质量控制;液质联用技术

Research Progress on the Quality Control of Chinese Herbal Medicine by Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry

Zhang Liyuan

(Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract Traditional Chinese medicine (TCM) is a precious cultural heritage of China, which has made indelible contributions to the health and development of China. The effects of Chinese herbal medicine and its unique advantages on the treatment of difficult miscellaneous diseases have a positive impact in the world. However, Chinese herbal medicine has a unique theoretical system and complex material basis, which poses a great challenge to the quality control of Chinese herbal medicine, and it is not conducive to the modernization and internationalization of Chinese herbal medicine. Among many analytical methods for the quality control of Chinese herbal medicine, liquid chromatography coupled with mass spectrometry is widely used because of its high selectivity, high sensitivity and good separation ability. In this paper, liquid chromatography-mass spectrometry technology as the starting point, the determination and identification of the content or characteristic for single herb and compound Chinese herbal preparation were mainly elaborated. The determination of illegal addition inspection methods was also elaborated. The paper provided basic references for further research of quality control of Chinese herbal medicine.

Key Words Chinese herbal medicine; Quality control; Liquid chromatography coupled with mass spectrometry

中图分类号:R284;R-331 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.065

中医药是中华民族宝贵的文化遗产,为中华民族的健康和繁衍做出了不可磨灭的贡献。中药独特的疗效及其对疑难杂症治疗的突出效果在世界范围内产生了积极的影响。中药产业是我国在世界上最有特色和优势的产业之一,但是中药在国际天然药物市场中仅占3%~5%的份额^[1]。这是因为中药具有复杂的物质基础,所含化学成分数量多、结构类型复杂、性质和相对含量差异大等,使中药质量控制的较为困难,很难达到精细、准确的标准,缺乏国际公认的质量控制方法体系,继而使其难以进入国际主流医药市场^[2]。提高中药质量控制标准,逐步实现中药现代化和国际化,已成为我国相关科研工作者的努力目标。不少学者既往常采用多种传统分析技术如红外分光光度法^[3]、紫外分光光度法^[4]、薄层色谱法、高效毛细管电泳法^[5]、高效逆流色谱法^[6]、高

效液相色谱法^[7]、气相色谱法^[8]等进行中药质量控制。但上述方法只能对中药及其复方制剂的单一成分或者是几种成分进行准确定性定量,无法达到“全成分”准确的定性定量分析。指纹图谱是目前国际公认的控制中药或天然药物质量最有效的方式之一,能够实现“全成分”的分析,是中药走向现代化的重要手段之一。

液质联用技术是20世纪90年代发展起来的一门综合性分析技术,是当代最重要的分离和鉴定分析方法之一,具有选择性强、灵敏度高、分离能力好等优点,该技术不仅能够准确定量,而且适合复杂体系的成分分析,能够提供化合物大量的结构信息,弥补了紫外检测的定量灵敏度不足以及高效液相色谱无法对“全成分”的定性分析,因此液质联用技术是指纹图谱分析的一个强大手段。目前该技术已逐渐

广泛应用于中药及其复方制剂的鉴别、主要成分及其特征组分的定量以及其非法添加成分等分析中。本文主要阐述近年来液质联用技术在中药及其复方制剂的鉴别、主要成分及其特征组分的定量以及其非法添加成分研究等各方面的研究进展,拟为中药质量控制提供依据。

1 液质联用仪常用类型及其特点

液质联用技术是指液相色谱串联质谱技术,该技术均具有高效分离能力、高灵敏度及专属性等优势,降低对样品前处理的要求和液相分离的要求,提高分析效率。根据串联的四级杆数不同可分为单级和多级串联质谱。其中第一级四级杆可以得出化合物的分子量信息,即母离子;第二级四级杆则给予化合物碰撞能量,通过碰撞诱导解离化合物,得到丰富的碎片离子;第三级四级杆可以通过子离子扫描,得到众多化合物的碎片信息,满足结构解析功能,提供化合物更多的结构信息。根据液相与质谱的接口装置不同可分为热喷雾(TSP)、离子喷雾(PSP)、快原子轰击(FAB)、粒子束(LINIC)及大气压电离(API)等,其中API在中药质量控制中应用最广泛,主要分为电喷雾电离(ESI)、大气压化学电离(APCI)和大气压光离子化电离三大类。接口的不同,其应用的化合物类型就不同。根据质谱检测器类型的不同可以分为液相色谱串联四级杆质谱仪、液相色谱串联飞行时间质谱仪、液相色谱串联四级杆离子阱质谱仪和液相色谱法串联傅里叶变换离子回旋共振仪等。检测器类型不同,其主要功能就不同,这些技术具有各自特点,适用范围也各不相同。液相色谱串联四级杆质谱仪是利用交变电场的作用,使符合的 m/z 离子通过四级杆达到检测器。该技术定量分析结果的准确度和精密度最好,是目前应用最为广泛的技术,适于进行常规的和高通量定性定量的中药成分分析,对多组分中药的分析能力强^[9]。四级杆质量分析器的灵敏度一般比离子阱高1~2个数量级,因此更适合于微量或痕量成分的定量分析。液相色谱串联飞行时间质谱仪应用不同 m/z 离子的飞行速度不同,不同 m/z 离子飞行通过相同的路径到达检测器,其时间不同而获得质量分离。飞行时间质谱仪可检测的分析质量范围大,扫描速度快。仪器结构简单,其缺点是分辨力低,随着放射式能量聚焦技术的发展,延长离子飞行距离及离子延长延迟引出技术的发展,飞行时间质谱的分辨能力得到很大的提高,分辨力可达10 000,可以帮助我们更准确地了解化合物裂解后离子碎片的质量数,能得到更

丰富而全面的指纹图谱^[10]。但灵敏度随分辨力的提高而降低,其稳定度易受多个因素影响,分析的准确性较差,适用于中药化合物的结构鉴定和定性分析。液相色谱串联四级杆离子阱质谱仪是把不同 m/z 离子聚集到阱内,通过改变阱内参数能够将离子阱内特定的 m/z 离子逐个释放到检测器中。该技术具有多级质谱的功能(5~11级),对于解释化合物的结构更为有利,三维的四级杆离子阱得到广泛的应用,再与线形加速碰撞池离子化源连接后,相对单纯的四级杆离子阱质谱仪,可大大提高灵敏度,避免相对小分子质量碎片的干扰,得到更整洁、美观的色谱峰。在未知化合物结构鉴定方面,比液相色谱串联飞行时间质谱仪的更精细,更强大,降低解谱的要求,但是质量准确度不及四级杆质量分析器,定量能力四级杆质量分析器稍差,定性分析相比于飞行时间质谱,能得到更丰富的指纹图谱^[11]。液相色谱法串联傅里叶变换离子回旋共振仪明显不同于上述3种质谱仪^[12]。该质谱是利用快速傅立叶变换方法将离子的频率信号转换为质谱信号,该技术分辨力超高,可达1 000 000,而且灵敏度随分辨力的提高而提高^[13],因此能够同时满足高灵敏度、高分辨力的效果,是其他类型质谱分析器所不能达到的。但仪器昂贵、体积庞大,需维持超导磁体工作,运行费用较高,操作相对复杂,在中药质量控制的分析中较少。液质联用技术能够实现了高效液相色谱和质谱的优势互补,具有高效的分离能力、高灵敏度及其专属性等方面的优势,为中药及其复方制剂的鉴别、含量测定及其非法添加物的监测提供了强大的技术支持。

2 液质联用技术对单味中药的质量控制

2.1 液质联用技术控制单味中药的鉴别和含量测定 为了将中药能够走向国际市场,中药需要建立一个符合国际市场要求的中药质量标准。大多数的中药质量标准模仿化学合成药物的质量控制模式,即已知某一种或多种有效成分的控制质量标准,通过定性和定量测定药品是否含有该活性成分而判断药品是否合格。如尤娇娇等^[14]应用HPLC-MS/MS法,在负离子多反应监测模式下,通过平卧菊三七水提物种9种标准品定量测定平卧三七水提物种9种主要药效成分,精密度、重复性和稳定性良好,专属性强,灵敏度较高,为平卧菊三七水提取物的质量标准的建立提供了参考。但中药的药效并非是某几个“指标成分”或“主要成分”在起作用,而是多成分共同作用的结果,需要对中药进行全面的含量测定。

因此需要建立“全成分”的分析方法。张晨曦等^[15]采用高效液相色谱串联飞行时间质谱(HPLC-Q-TOF),在正负离子模式下,鉴定连翘药材的24个化合物、12个苯乙醇苷类成分、7个木脂素成分、5个黄酮类化合物等,提供了丰富的结构信息,可做较为全面的“全成分”分析,为阐明连翘的药效物质基础提供数据参考,并可作为连翘药材的指纹图谱,为连翘药材的质量控制技术提供支持。宋青青等^[16]采用液相色谱串联四级杆离子阱质谱仪对15个批次的生地黄药材进行定性分析,初步鉴定67个化合物,为生地黄药材提供了丰富的指纹图谱,为生地黄药材的质量控制提供可行的方法。董昕等^[17]对3种乌头对照品进行离子阱多级质谱分析,分析裂解规律后,为川乌炮制品提供了丰富的指纹图谱,然后对炮制前后的川乌药材进行液质联用分析,并对各色谱峰进行归属,提出了川乌炮制减毒的两方面原因,为液质联用技术引入中药炮制品的质量控制奠定基础。液相色谱串联四级杆质谱仪、液相色谱串联飞行时间质谱仪和液相色谱串联四级杆离子阱质谱仪在单味中药材或者炮制品的含量鉴定和测定中应用较多,而液相色谱法串联傅里叶变换离子回旋共振仪在中药材含量鉴定和测定中应用较少。我们需要探索新的分析手段或方法,不断完善指纹图谱的方法,促进单味中药材质量控制的发展。

2.2 液质联用技术对单味中药材的非法添加物的检查

中药起效慢,且复方化学成分复杂,很多研究不能对中药进行“全成分”检测,不法分子则通过非法添加西药,使疗效缓和的中成药具有暂时的速效、特效,以此赚取非法利润,严重危害了广大消费者的健康,建立健全液质联用在中药复方中非法添加化学品的检测方法尤为重要。徐昱婷等^[18]采用超高效液相色谱串联四级杆质谱测定朱砂、紫苏梗、乌梅、五味子、枸杞子、鸡血藤、丁香、红花、玫瑰花、丹参中的非法添加6种水溶性红色素,该方法具有简便快捷、灵敏度高、结果准确的特点,适用于中药材中非法添加6种水溶性红色素的筛查和确证工作,为中药的质量安全检测提供参考。于泓等^[19]应用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱法检测中药中的21种非法添加的降脂药物,采用电喷雾离子源正负离子模式,通过保留时间、精确分子量和二级碎片离子进行定性分析,为降脂中药的质量安全检查提供依据。张甦等^[20]采用液相色谱-离子阱质谱联用法,在电喷雾离子源、正离子模式下,定性测定中成药和保健食品中非法添加的48种磺胺类、喹诺酮

类、四环素类、氯霉素类、大环内酯类和抗真菌类的方法,适用于中成药和保健食品中违禁抗生素类化学药品的测定。上述研究体现,液相色谱串联四级杆质谱仪、液相色谱串联飞行时间质谱仪和液相色谱串联四级杆离子阱质谱仪对单味中药非法添加物等杂质的检测较多,而且非常便捷、快速、实现高通量检查,明显提高了检测效率,为中药质量安全检查提供了强有力的手段。

3 液质联用技术对中药复方制剂的质量控制

3.1 液质联用技术对中药复方制剂的主要有效成分的鉴定和含量测定

中药复方中化学成分是阐释中药复方药效物质基础,实现中药复方现代化的关键。然而其化学成分种类繁多,化学性质差异巨大,尤其是众多成分含量较小,分离提纯困难,各成分之间还存在相互作用,中药复方的质量标准研究受复杂化学成分的影响,严重制约了中药复方面向世界的步伐。对中药复方的几味重要的中药成分进行定性定量是不够的。如胡莹等^[21]采用高效液相色谱串联四级杆质谱法同时测定金樱子中7种主要成分(蔷薇酸、原儿茶酸、没食子酸、木犀草素、山柰素、槲皮素和芦丁)含量的方法,该方法虽能够快速、灵敏、有效的测定出金樱子中7种主要成分,可用于金樱子的质量评价。但是这样的结果相对片面,只对其主要成分进行测定,而其他的有效成分被忽略,因此需要对中药复方制剂进行“全成分”分析,建立中药复方制剂的指纹图谱。如吕亚男等^[22]应用高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱法对中药复方芎归汤中主要化学成分进行鉴定,采用正离子模式共鉴定了47种主要成分,并且依据碎片结构和保留时间,结合文献对部分同分异构体做了鉴定,尽可能提供中药复方芎归汤的“全成分”的信息,为中药复方化学成分分析和质量控制提供了有力支持。中药质量标志物(Q-Marker)是控制中成药质量的代表成分,是由刘昌孝院士^[23]提出的,为中药质量控制提供新的观点,为复杂体系的多类别成分分析提供了一种有效、可靠的新模式。周秀娟等^[24]采用基于UPLC-Q EXactive四级杆-轨道阱液质联用,在负离子模式下,对清热灵颗粒中成分进行识别及鉴定,并快速建立清热灵颗粒中潜在中药Q-Marker成分库,将黄芩苷、汉黄芩苷、连翘酯苷A、甘草苷、连翘酯苷B、连翘酯苷、异甘草苷、黄芩素、连翘苷、汉黄芩素、甘草素N个成分作为清热灵颗粒的Q-Marker,为清热灵颗粒建立一个丰富的指纹图谱,为清热灵颗粒成分分析和质量控制提供了一个新的视角和模式。

3.2 液质联用技术对中药复方制剂非法添加成分的检查 中药可视为一个“小复方”,因此液质联用技术对单味中药非法添加成分的检查的很多检测方法可用于中药复方制剂。但是需要注意的是,中药复方制剂较于单味中药,化学成分更复杂,不同成分间更容易发生相互作用,加大了检测分析方法的前处理的难度,需要花更多的时间在前处理上。宋祥珍等^[25]采用高效液相色谱串联四级杆质谱法检查中药制剂及保健食品中非法添加的14种化学合成止咳平喘药物,该方法的灵敏度、准确性均可满足定性检查的要求,能够灵敏、准确地测定中药中非法添加止咳平喘类药物。Shi等^[26]采用高分辨力的台式四级杆-轨道阱液质联用质谱快速筛查草药和膳食补充剂中的非法掺假的磷酸二酯酶-5抑制剂,结果显示,该方法是一个非常强大的常规筛查非法掺假草药和膳食补充剂的工具。

4 小结

伴随着分离科学的发展和硬件设备的革新,液质联用技术取得了较大的发展,液质联用技术具有选择性强、灵敏度高、分离性能好等优点,目前该技术已广泛应用于中药及其复方制剂的鉴别、主成分及特征组分的定量以及非法添加成分分析中。

5 讨论

中药是中国医药学宝库中的一颗璀璨的明珠,是几千年临床经验的沉淀和朴素唯物主义哲学观升华的结晶,其发展前景十分广阔。但是中药多成分、多靶点和作用多样性,给中药质量控制的研究带来很大困难。目前中药质量控制主要是对一些主要成分或特征性成分进行定性鉴别及含量测定,但是中药的药效并非是某几个“指标成分”或“主要成分”在起作用,而是多成分共同作用的结果,中药的质量控制不能完全复制西方的药品质量控制标准,我们需要对中药或其产品进行“全分析”,这样才能符合中药整体观,是中药质量控制研究的必然趋势。利用液相色谱串联质谱等现代分析手段对中药的物质基础、质量控制等方面进行研究,对中药或其产品进行“全分析”,是实现中药现代化、国际化的必然要求。液质联用技术对中药已知成分能够定性定量分析,对未知成分,能够给出大量的结构信息,为中药药效物质基础研究和质量控制提供了一个高效、可靠的分析方法,可成为建立中药指纹图谱的有力手段。同时,液相色谱串联质谱技术在中药质量控制方面已逐渐得到广泛的应用,为中医药文化的传承和发展起到推动作用。但是在中药质量控制中,液

相色谱串联质谱技术主要应用了液相色谱串联四级杆质谱、液相色谱串联飞行时间质谱和液相色谱串联四级杆离子阱质谱,而液相色谱法串联傅里叶变换离子回旋共振仪的应用较少,该技术分辨力超高,可达1 000 000,而且灵敏度随分辨力的提高而提高,可见对中药质量控制具有极大帮助。相信将来不久,越来越多的学者克服了相色谱法串联傅里叶变换离子回旋共振仪的仪器昂贵、体积庞大,运行费用较高,操作相对复杂等缺点,促进该技术在中药质量控制中应用,同时促进中药质量控制的发展,实现中药现代化和、国际化。

参考文献

- [1]梁鑫淼,丰加涛,金郁,等. 中药质量控制技术发展展望[J]. 色谱,2008,26(2):130-135.
- [2]刘荣霞,叶敏,果德安,等. 中药质量控制研究的思路与方法[J]. 中国天然药物,2006,4(5):332-337.
- [3]余金燕,任平远,马小兵,等. 中药材樟脑质量标准研究[J]. 亚太传统医药,2016,12(15):49-51.
- [4]Lan K,Zhang Y,Yang J,et al. Simple quality assessment approach for herbal extracts using high performance liquid chromatography-UV based metabolomics platform[J]. J Chromatogr A,2010,1217(8):1414-8.
- [5]Zhu Q,Xu X,Huang Y,et al. Field enhancement sample stacking for analysis of organic acids in traditional Chinese medicine by capillary electrophoresis[J]. J Chromatogr A,2012,1246:35-9.
- [6]徐双双,王尉,贺天雨. 高速逆流色谱法分离纯化红景天苷、葛根素和淫羊藿苷3种标准样品[J]. 食品安全质量检测学报,2016,7(11):4323-4328.
- [7]汪铜芳,张咏梅,李姗姗,等. 高效液相色谱法测定川芎-白芷药对不同比例配伍中阿魏酸含量[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(3):44-46.
- [8]Chen J,Zhou J,Wei S,et al. Effect of a traditional Chinese medicine prescription Quzhuotongbi decoction on hyperuricemia model rats studied by using serum metabolomics based on gas chromatography-mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2016,1026:272-278.
- [9]Krueve A,Rebane R,Kipper K,et al. Tutorial review on validation of liquid chromatography-mass spectrometry methods: part II[J]. Anal Chim Acta,2015,870:8-28.
- [10]张莉,张丽萍,孙成春. 液-质联用技术在中药研究中的应用[J]. 解放军药学报,2010,26(6):558-561.
- [11]靳淑敏,韩茹,董振咏,等. 液质联用技术在中药制剂分析中的应用进展[J]. 河北医药,2015,37(5):725-728.
- [12]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):349-354.
- [13]熊少祥,赵镇文,蒲丹,等. 液相基质辅助激光解吸电离-傅里叶变换离子回旋共振质谱研究[J]. 分析化学,2004,32(1):14-18.
- [14]尤娇娇,彭志红,韩凤梅. HPLC-MS/MS法同时测定平卧菊三七水提物中9种主要有效成分[J]. 中草药,2017,37(2):294-298.

- Induced Osteoclast Activation through NF- κ B, ERK, and Calcium Oscillation Signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): pii: E168.
- [37] Li S, Liu B, Zhang L, et al. Amyloid beta peptide is elevated in osteoporotic bone tissues and enhances osteoclast function[J]. *Bone*, 2014, 61: 164-175.
- [38] Cui S, Xiong F, Hong Y, et al. APPswe/A β regulation of osteoclast activation and RAGE expression in an age-dependent manner[J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(5): 1084-1098.
- [39] Zhang ND, Han T, Huang BK, et al. Traditional Chinese? medicine formulas for the treatment of osteoporosis; Implication for antiosteoporotic drug discovery[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 189: 61-80.
- [40] Shih WT, Yang YH, Chen PC. Prescription patterns of chinese herbal products for osteoporosis in taiwan; a population-based study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 752837.
- [41] Leung PC, Siu WS. Herbal treatment for osteoporosis; a current review[J]. *J Tradit Complement Med*, 2013, 3(2): 82-87.
- [42] Liu R, Kang X, Xu L, et al. Effect of the combined extracts of herba epimedii and fructus ligustri lucidi on sex hormone functional levels in osteoporosis rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 184802.
- [43] Chen Y, Han S, Huang X, et al. The Protective Effect of Icarin on Mitochondrial Transport and Distribution in Primary Hippocampal Neurons from 3 \times Tg-AD Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(2): E163.
- [44] Zhang D, Wang Z, Sheng C, et al. Icarin Prevents Amyloid Beta-Induced Apoptosis via the PI3K/Akt Pathway in PC-12 Cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 235265.
- [45] Zhang L, Shen C, Chu J, et al. Icarin decreases the expression of APP and BACE-1 and reduces the β -amyloid burden in an APP transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(2): 181-191.
- [46] Lee TH, Park SH, You MH, et al. A potential therapeutic effect of Saikosaponin C as a novel dual-target anti-Alzheimer agent[J]. *J Neurochem*, 2015.
- [47] Li JI, Ji X, Zhang J, et al. Paeoniflorin attenuates A β_{25-35} -induced neurotoxicity in PC12 cells by preventing mitochondrial dysfunction[J]. *Folia Neuropathol*, 2014, 52(3): 285-290.
- [48] Zhao L, Liu S, Wang Y, et al. Effects of Curculigoside on Memory Impairment and Bone Loss via Anti-Oxidative Character in APP/PS1 Mutated Transgenic Mice[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(7): e0133289. (2017-03-15 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 516 页)

- [15] 张晨曦, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于液质联用技术的连翘化学成分分析[J]. *中草药*, 2016, 47(12): 2053-2060.
- [16] 宋青青, 赵云芳, 张娜, 等. 生地黄 HPLC 指纹图谱的建立及其 HPLC-ESI-MS 分析[J]. *中草药*, 2016, 47(23): 4247-4252.
- [17] 董昕, 刘敏, 赵靖霞, 等. 传统中药川乌炮制前后的离子阱质谱研究[J]. *药学实践杂志*, 2009, 27(5): 349-352.
- [18] 徐昱婷, 张学博, 苏静, 等. 超高效液相色谱-串联四级杆质谱法测定中药材(饮片)中非法添加 6 种水溶性红色素通用方法的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(5): 911-918.
- [19] 于泓, 胡青, 张魁, 等. 超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱法检测中药及保健食品中 21 种非法添加的降脂类药物[J]. *食品安全质量检测学报*, 2016, 7(7): 2704-2709.
- [20] 张魁, 胡青, 孙健, 等. 液质联用检测中成药和保健食品中非法添加的 48 种抗生素类成分[J]. *中成药*, 2015, 37(3): 542-548.
- [21] 胡莹, 吴啟南, 郑嘯, 等. LC-MS/MS 法同时测定金樱子中 7 种主要成分的含量[J]. *中药材*, 2016, 39(12): 2798-2800.
- [22] 吕亚男, 谭光国. 芎归汤主要化学成分的 HPLC-TOF-MS 分析[J]. *药学实践杂志*, 2015, 33(1): 49-52, 71.
- [23] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. *中草药*, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [24] 周秀娟, 李燕芳, 陈莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物(Q-Marker)成分库[J]. *中草药*, 2017, 48(1): 67-74.
- [25] 宋祥珍, 李莉, 张自强. 非法添加止咳平喘类药物中药制剂的 HPLC-MS/MS 检测系统研究[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(10): 1822-1828.
- [26] Shi F, Guo C, Gong L, et al. Application of a high resolution benchtop quadrupole-Orbitrap mass spectrometry for the rapid screening, confirmation and quantification of illegal adulterated phosphodiesterase-5 inhibitors in herbal medicines and dietary supplements[J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1344: 91-98. (2017-03-12 收稿 责任编辑: 杨觉雄)