

基于高分辨质谱物质基础的蓝芩颗粒指纹图谱质量评价研究

谭春梅^{1,2}, 张文婷^{1,2}, 董婷^{1,2}, 周颖^{1,2}, 黄琴伟^{3*}(1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052; 2.国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室, 杭州 310052; 3.上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: 目的 建立蓝芩颗粒的 HPLC 指纹图谱, 整体评价该制剂质量。方法 采用 HPLC 测定蓝芩颗粒的指纹图谱, 采用 Waters Xselect HSS T3 C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 3.5 μm), 乙腈为流动相 A, 0.05 mol·L⁻¹ 甲酸铵的 0.05% 甲酸溶液为流动相 B, 梯度洗脱, 流速 0.7 mL·min⁻¹, 柱温为 35 °C, 检测波长为 254 nm; 采用 HPLC-Orbitrap-MS/MS 对蓝芩颗粒物质基础进行研究并对各色谱峰进行归属; 同时应用中药色谱指纹图谱相似度软件, 对 2 家生产企业的 54 批样品进行相似度评价。**结果** 建立了蓝芩颗粒的 HPLC 指纹图谱; 鉴定共有峰 30 个, 分别归属于板蓝根、黄芩、栀子、黄柏和胖大海 5 味药; 54 批样品的相似度为 0.92~0.99, 相似度评价结果显示, 蓝芩颗粒各企业之间的差异较小, 整体质量较高。**结论** 建立的指纹图谱能快速、特征性地对蓝芩颗粒质量进行综合评价。

关键词: 蓝芩颗粒; 指纹图谱; 相似度; 物质基础; 质量评价

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)09-1203-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.09.012

引用本文: 谭春梅, 张文婷, 董婷, 等. 基于高分辨质谱物质基础的蓝芩颗粒指纹图谱质量评价研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(9): 1203-1207.

Study on Fingerprint Quality Evaluation of Lanqin Granules Based on Orbitrap Ultra-high Resolution Mass Spectrometry

TAN Chunmei^{1,2}, ZHANG Wenting^{1,2}, DONG Ting^{1,2}, ZHOU Ying^{1,2}, HUANG Qinwei^{3*}[1.Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 2.NMPA Key Laboratory for Quality Evaluation of Traditional Chinese Medicine(Traditional Chinese Patent Medicine), Hangzhou 310052, China; 3.Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China]

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the HPLC fingerprint of Lanqin granules for the quality evaluation and control. **METHODS** HPLC fingerprint of Lanqin granules was performed on a Waters Xselect HSS T3 C₁₈ column(4.6 mm×150 mm, 3.5 μm). The mobile phase was acetonitrile(A)-0.05mol·L⁻¹ ammonium formate(containing 0.05% formic acid)(B) with gradient elution, with the flow rate of 0.7 mL·min⁻¹, the column temperature was 35 °C and the detection wavelength was 254 nm. The material basis of Lanqin granules was studied and the characteristic peaks were identified by HPLC-Orbitrap-MS/MS. Similarity of 54 batches samples from 2 manufactures were evaluated by chromatographic fingerprint similarity evaluation software. **RESULTS** The HPLC fingerprint of Lanqin granules was established and 30 common peaks were identified. The detected peaks belonged to Isatidis Radix, Scutellariae Radix, Gardeniae Fructus, Phellodendri Chinensis Cortex and Sterculiae Lychnophorae Semen, respectively. The similarity values of 54 batches samples ranged from 0.92 to 0.99. Similarity evaluation results showed that the difference between enterprises was small, the overall quality was good. **CONCLUSION** The established fingerprint can quickly and characteristic comprehensively evaluate the quality of Lanqin granules.

KEYWORDS: Lanqin granules; fingerprint; similarity; material basis; quality evaluation

蓝芩颗粒由板蓝根、黄芩、栀子、黄柏和胖大海 5 味药组成, 具有清热解毒、利咽消肿的功能, 用于急性咽炎、肺胃实热证所致的咽痛、咽干、咽部灼热等症。蓝芩颗粒为 2019 年国家抽验品种, 执行标准为 YBZ13302004-2007Z 和 YBZ10902009, 生产企业 2 家, 本次评价共收到 2 家企业共 54 批样品。由于 2 家企业执行的标准不一致, 设置的项目也不一致, 其中共同的项目包括黄芩、黄柏

的薄层鉴别和栀子的含量测定项。相比较, 其中一个标准多了栀子的薄层鉴别, 2 个标准栀子苷含量测定的限度差别也较大(每袋 ≥ 60 mg 与每袋 ≥ 80 mg), 无法对不同生产企业生产的同一品种进行评价, 同时也无整体质量控制的项目来评价不同生产企业样品的一致性及产品质量。另由于其良好的治疗效果, 在临床上被广泛应用于儿童的抗病毒治疗, 因此对其进行严格的质量控制尤为重

作者简介: 谭春梅, 女, 硕士, 主管中药师
E-mail: tanchunmei83@163.com

E-mail: tanchunmei83@163.com

*通信作者: 黄琴伟, 女, 博士, 副主任中药师

E-mail:

110616233@qq.com

要。指纹图谱是基于图谱的整体信息,用于中药质量的整体评价手段,确保中药内在质量的均一和稳定,目前国内对于该品种的研究较少,仅张丹丹和陈辉等^[1-2]对系列品种蓝芩口服液的多指标含量测定进行了研究,故本研究拟通过全面的物质基础研究,建立反映整体信息的指纹图谱,为全面评价蓝芩颗粒质量及质量标准提升提供参考。

1 仪器与试剂

LC-20ADXR 高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);UHPLC-LTQ-Orbitrap 液质联用仪(美国 Thermo 公司);Elmasonic P 超声波清洗仪(德国 Elma 公司);XPE-205 型分析天平(瑞士 Mettler Toledo);Milli-Q Advantage A 超纯水机(美国 Millipore 公司)。栀子苷(批号:110749-201718;纯度:97.6%)、盐酸黄柏碱(批号:111895-201805 纯度:94.9%)、盐酸巴马汀(批号:110732-201611 纯度:86.8%)、盐酸小檗碱(批号:110713-201613 纯度:86.8%)、黄芩苷(批号:110715-201718;纯度 93.5%)、汉黄芩苷(批号:112002-201702;纯度 98.5%)、黄芩素(批号:111595-201607;纯度 98.5%)和汉黄芩素(批号:111514-201706;纯度 100%)均购自中国食品药品检定研究院;6 β -羟基栀子苷(批号:DST190518-108;纯度 \geq 98.0%)、千层纸素 A(批号:DST180328-041;纯度 \geq 98.0%)、京尼平龙胆双糖苷(批号:DST190528-092;纯度 \geq 98.0%)和千层纸素 A-7-O-葡萄糖醛酸苷(批号:DST190628-040;纯度 \geq 98.0%)均购自成都德思特生物技术有限公司,均为供含量测定用。甲醇为分析纯;乙腈、甲酸为色谱纯(德国 Merck);甲酸铵为色谱纯试剂(阿拉丁);水为超纯水。2 家生产企业的 54 批蓝芩颗粒样品批号分别为 A 厂家:180101、180302、181008、180817、180416、180404、180818、180803、180407、180303、180304、180706、180411、190202、180816、180602、180804、180414、181009、181002、190104、180203、190202、180202、190106、180201、180110、180405、180810、180508、180509;B 厂家:180510、180404、180514、180512、180407、180503、180801、180903、180403、180512、181202、180507、180902、180903、180905、180902、180301、180906、190401、190301、181201、190304、180906。

2 方法与结果

2.1 HPLC 色谱条件

色谱柱: Xselect HSS T3 C₁₈(4.6 mm \times 150 mm,

3.5 μ m);流动相:乙腈(A)-0.05 mol \cdot L⁻¹ 甲酸铵的 0.05%甲酸溶液(B),梯度洗脱(0~10 min, 5% \rightarrow 10%A;10~20 min,10% \rightarrow 16%A;20~40 min,16% \rightarrow 30%A;40~50 min,30% \rightarrow 50%A;50~55 min,50%A);流速:0.7 mL \cdot min⁻¹;柱温:35 $^{\circ}$ C;检测波长:254 nm;进样量:10 μ L。

2.2 质谱条件

电喷雾离子源(ESI),高分辨检测模式(FTMS),分辨率 60 000 FWHM,离子源参数:离子源温度 350 $^{\circ}$ C;鞘气流速 35 arb;辅助气流速 10 arb;I Spray 电压 4.0 kV;毛细管温度 275 $^{\circ}$ C;采集模式为正离子模式;质谱扫描范围 m/z 110~1 200。

2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液的制备 取京尼平龙胆双糖苷、栀子苷、黄芩苷、千层纸素 A-7-O-葡萄糖醛酸苷、千层纸素 A、6 β -羟基栀子苷、盐酸小檗碱、盐酸巴马汀、盐酸黄柏碱、汉黄芩苷、黄芩素和汉黄芩素适量,精密称定,分别加 70%甲醇制成每 1 mL 含京尼平龙胆双糖苷 25 μ g、栀子苷 193 μ g、黄芩苷 76 μ g、千层纸素 A-7-O-葡萄糖醛酸苷 15 μ g、千层纸素 A 8 μ g、6 β -羟基栀子苷 10 μ g、盐酸小檗碱 10 μ g、盐酸巴马汀 10 μ g、盐酸黄柏碱 10 μ g、汉黄芩苷 19 μ g、黄芩苷 10 μ g 和汉黄芩素 6 μ g 的混合对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液的制备 取装量差异项下的本品内容物适量,研细,取约 0.4 g(规格:每袋 4 g)或 0.8 g(规格:每袋 8 g),精密称定,置 50 mL 量瓶中,用 70%甲醇适量超声 20 min 使溶解,放冷,用 70%甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

2.4 指纹图谱方法学考察

2.4.1 仪器精密度试验 取样品(批号:180403)1 份,按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次,记录色谱图,并按国家药典委员会提供的中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 版)对其相似度进行评价,采用全谱峰匹配,结果相似度均为 1.000,表明仪器的精密度良好。

2.4.2 重复性试验 取样品(批号:180403)6 份,按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件测定,记录色谱图,并按国家药典委员会提供的中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 版)对其相似度进行评价,采用全谱峰匹配,

相似度均为 1.000,表明该方法具有较好的重复性。

2.4.3 稳定性试验 取供试品溶液(批号: 180403) 1 份,按“2.1”项下色谱条件,分别在 0, 11, 22, 33, 43, 55 和 66 h 注入液相色谱仪,记录色谱图,并按国家药典委员会提供的中药色谱指纹图谱相似度评价系统(2012 年版)对其相似度进行评价,与生成的对照色谱图比较,相似度均为 1.000,结果表明供试品溶液在 66 h 内稳定。

2.4.4 共有峰指认及归属 采用 LC-MS 技术,按“2.1”项下色谱条件和“2.2”项下质谱条件对蓝芩颗粒的物质基础进行解析,液相色谱图及总离子流图见图 1。根据准分子离子[M+H]⁺和/或加合离子[M+Na]⁺信息判断并得到的一级质谱精确相对分子质量,并根据产生的二级质谱碎片离子信息,通过与对照品或文献数据比对,对 30 个共有峰进行成分鉴定并进行色谱峰的药味归属,分别归属于 5 味药,结果见表 1。

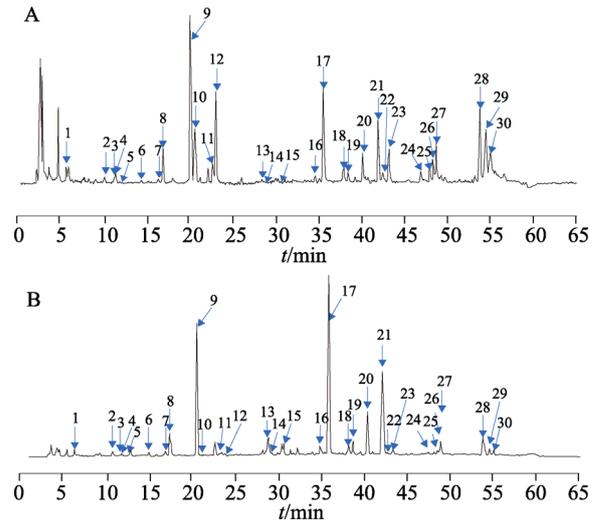


图 1 蓝芩颗粒一级质谱总离子流图(A)和 HPLC-UV 指纹图谱(B)

1~30-共有峰。

Fig. 1 Total ion chromatogram(TIC) of primary mass spectrometry(A) and HPLC-UV fingerprint(B) of Lanqin granules
1~30-common peaks.

表 1 蓝芩颗粒 HPLC 指纹图谱共有峰的鉴定与归属及 OPLS-DA 分析的重要性指标值

Tab. 1 Component identification and origin in HPLC fingerprint and VIP value in OPLS-DA analysis of Lanqin granules

峰号	t _R /min	分子式	ESI ⁺	准分子离子峰	MS/MS	化合物名称	重要性指标值	归属
1	5.44	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	[M+H] ⁺	268.102 9	136	腺苷 ^[3]	/	ABCDE
2	9.91	C ₁₀ H ₈ O ₄	[M+H] ⁺	193.049 5	147, 103/175, 165	7-羟基-5-甲氧基-色原酮/东莨菪内酯 ^[4]	/	C
3	10.97	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	[M+Na] ⁺	427.123 4	225	羟异梔子苷 ^[5]	/	C
4	10.99	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	[M+H] ⁺	207.064 5	189	滨蒿内酯 ^[4]	/	C
5	12.00	C ₁₇ H ₂₃ O ₁₁	[M+Na] ⁺	427.123 6	225	6-β-羟梔子苷*	/	C
6	14.16	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	[M+H] ⁺	185.117 2	170, 141	5, 6-二羟甲基-1, 1-二甲基环己-4-烯酮 ^[4]	/	C
7	16.49	C ₂₀ H ₂₁ NO ₃	[M+H] ⁺	356.147 5	311, 285	氧化木兰花碱 ^[6]	/	D
8	16.66	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₅	[M+H] ⁺	551.200 6	227, 209	京尼平龙胆双糖苷*	/	C
9	19.86	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	[M+Na] ⁺	411.129 2	209	梔子苷*	/	C
10	20.48	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	[M+H] ⁺	342.168 4	192	黄柏碱*	2.609 54	D
11	22.56	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	[M+H] ⁺	342.168 9	297, 265	木兰花碱 ^[6]	1.656 21	D
12	22.84	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₅	[M+H] ⁺	295.128 0	263	阿斯巴甜*	/	无糖型颗粒辅料
13	28.30	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₃	[M+H] ⁺	549.157 7	531	白杨素-6-C-阿拉伯糖-8-C-葡萄糖苷 ^[7]	/	B
14	28.66	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	[M+H] ⁺	356.183 7	311	蝙蝠葛碱 ^[6]	/	D
15	30.14	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₃	[M+H] ⁺	549.157 3	531	白杨素-6-C-葡萄糖-8-C-阿拉伯糖苷 ^[7]	/	B
16	34.46	C ₃₂ H ₄₀ O ₁₇	[M+H] ⁺	697.235 8	443, 309	6"-对香豆酰基京尼平龙胆双糖苷 ^[8]	/	C
17	35.42	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[M+H] ⁺	447.089 9	271	黄芩苷*	1.748 82	B
18	37.83	C ₁₇ H ₁₄ O ₈	[M+H] ⁺	347.074 7	332, 317	5, 7, 2', 5'-四羟基-8, 6'-二甲氧基黄酮 ^[7]	/	B
19	38.29	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[M+H] ⁺	447.090 1	271	黄芩苷异构体 ^[7]	/	B
20	40.03	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	461.105 5	285, 270	千层纸素 A-7-O-葡萄糖醛酸苷*	1.312 79	B
21	41.85	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	[M+H] ⁺	461.105 4	285, 270	汉黄芩苷*	2.077 37	B
22	42.40	C ₂₁ H ₂₁ NO ₄	[M+H] ⁺	352.156 6	308	盐酸巴马汀*	/	D
23	42.89	C ₂₀ H ₁₇ NO ₄	[M+H] ⁺	337.128 5	321, 292	盐酸小檗碱*	1.069 01	D
24	46.84	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.069 2	286	切黄芩素 II ^[7]	/	B
25	48.23	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.069 2	286	三羟基-单甲氧基黄酮 ^[7]	1.429 62	B
26	48.58	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M+H] ⁺	271.058 6	241	黄芩素*	/	B
27	53.09	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	[M+H] ⁺	345.095 2	330	二羟基-三甲氧基黄酮 ^[7]	/	B
28	53.65	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.074 4	270	汉黄芩素*	2.898 39	B
29	54.40	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	[M+H] ⁺	375.105 6	360, 345	5, 6-二羟基-6, 8, 2', 3'-四甲氧基黄酮 ^[7]	2.843 85	B
30	54.90	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.074 3	270	千层纸素 A*	2.128 63	B

注: A-板蓝根; B-黄芩; C-梔子; D-黄柏; E-胖大海; *-经对照品确认的化合物。

Note: A-Isatidis Radix; B-Scutellariae Radix; C-Gardeniae Fructus; D-Phellodendri Chinensis Cortex; E-Sterculiae Lychnophorae Semen; *-compounds identified by reference substances.

2.5 多元数据处理

采用建立的 HPLC-Orbitrap-MS/MS 方法在正离子模式下对不同企业的蓝芩颗粒进行分析, 利用 SIEVE 软件对图谱进行预处理和信息筛选, 去除杂质信号, 并将筛选的信息转化为数据矩阵, 得到 238 个变量(精确质量/保留时间数据对), 然后采用 Simca-P 软件对获得的大量数据信息进行数理统计分析, 将上述得到的 54 个样品及其 238 个变量导入 Simca 软件进行主成分分析, 见图 2。

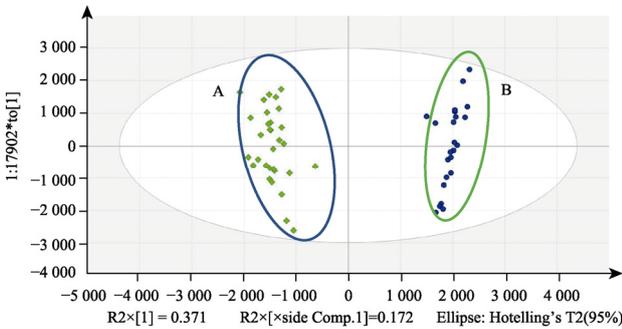


图 2 企业 A 与企业 B 样品的 OPLS-DA 图

Fig. 2 OPLS-DA diagram of samples from manufacturers A and B

OPLS-DA 结果表明不同生产企业的样品分别各自聚集在一起, 说明不同生产企业的样品存在差异。进一步通过 OPLS-DA 分析得到的变量投影重要性指标(VIP)值, 提取 VIP 值>1 和 *t*-test 检验的 $P<0.05$ 的成分进行分析, 找出差异性成分, 结

表 2 蓝芩颗粒相似度结果

Tab. 2 Similarity analysis result of Lanqin granules

编号	生产企业	批号	相似度	编号	生产企业	批号	相似度	编号	生产企业	批号	相似度
1	A	180101	0.980	19	B	180903	0.962	37	A	190104	0.994
2	B	180510	0.975	20	A	180706	0.977	38	A	180203	0.979
3	A	180302	0.987	21	A	180411	0.968	39	A	190202	0.993
4	A	181008	0.993	22	A	190202	0.993	40	A	180202	0.982
5	A	180817	0.992	23	A	180816	0.987	41	A	190106	0.991
6	A	180416	0.973	24	B	180403	0.971	42	A	180201	0.984
7	A	180404	0.984	25	B	180512	0.975	43	A	180110	0.984
8	A	180818	0.993	26	A	180602	0.976	44	B	180301	0.942
9	B	180404	0.980	27	A	180804	0.970	45	A	180405	0.979
10	B	180514	0.963	28	A	180414	0.982	46	B	180906	0.959
11	B	180512	0.974	29	A	181009	0.991	47	B	190401	0.917
12	B	180407	0.981	30	B	181202	0.944	48	B	190301	0.936
13	A	180803	0.981	31	B	180507	0.975	49	A	180810	0.996
14	B	180503	0.960	32	B	180902	0.963	50	A	180508	0.966
15	A	180407	0.975	33	B	180903	0.964	51	A	180509	0.975
16	A	180303	0.979	34	B	180905	0.963	52	B	181201	0.945
17	B	180801	0.964	35	B	180902	0.963	53	B	190304	0.917
18	A	180304	0.983	36	A	181002	0.994	54	B	180906	0.963

果见表 1。

2.6 相似度测定

54 批蓝芩颗粒按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下色谱条件进行分析, 记录色谱图, 并以 20 批样品的色谱图为基础, 采用中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件(2012 版)建立共有模式, 采用全谱峰匹配, 计算 54 批样品与共有模式间的相似度, 结果见表 2, 图 3。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

采用 PDA 检测器在 200~400 nm 对蓝芩颗粒的供试品溶液进行扫描检测, 结果在 254 nm 波长下, 基线平稳, 色谱峰信息量较大且主峰相应较高, 故选择 254 nm 作为检测波长。

3.2 物质基础的研究

在指纹图谱色谱条件的基础上, 进一步采用 UPLC-LTQ-Orbitrap 技术对蓝芩颗粒中的化学成分进行快速鉴别分析, 在正离子模式下对母离子及多级质谱碎裂进行采集, 结合文献报道数据, 根据化合物的精确相对分子质量、碎片信息和对照品比对, 更准确地鉴定了蓝芩颗粒中的化学成分。从蓝芩颗粒中共鉴定了 30 个化合物, 主要包括黄酮类和生物碱类成分。并对每个成分进行了药味归属, 分别归属于板蓝根、黄芩、栀子、黄柏和胖大海 5 味药, 实现处方全覆盖。

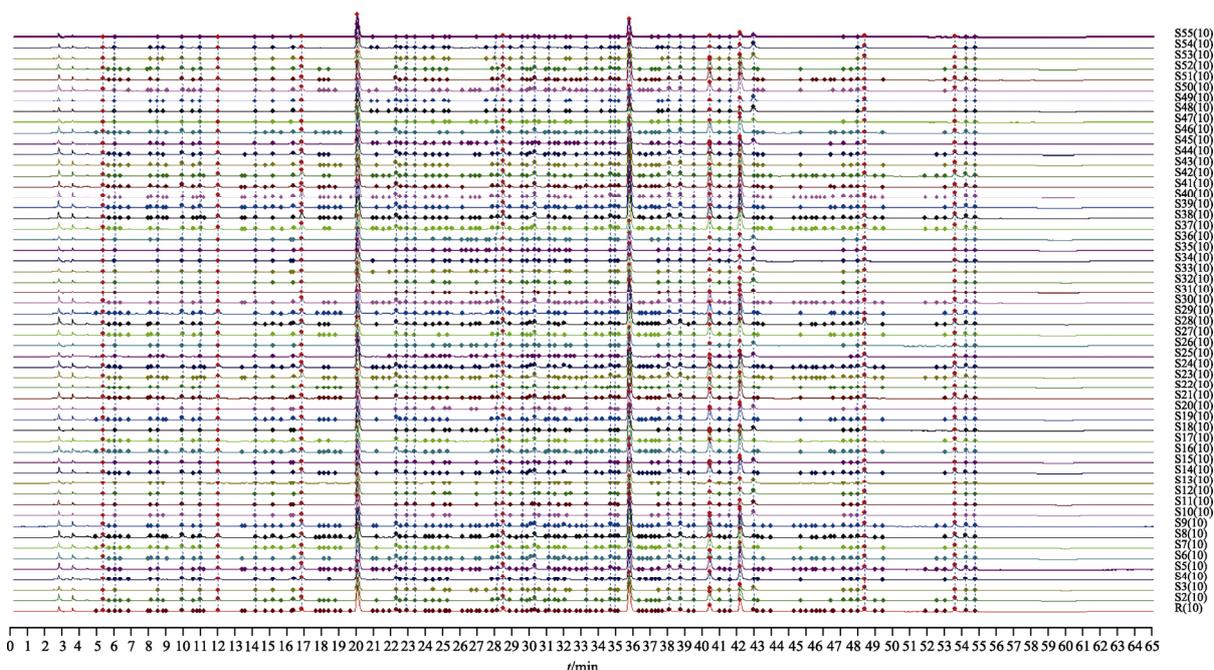


图3 蓝芩颗粒样品色谱图

Fig. 3 HPLC chromatograms of Lanqin granule samples

3.3 多元化数据统计结果

通过对物质基础数据的研究,发现不同生产企业的成分之间存在差异,且进一步发现存在的差异由黄芩和黄柏2味药引起。

3.4 指纹图谱的建立及在蓝芩颗粒评价中的应用

本研究以不同生产企业54批样品的色谱图为基础,生成了标准对照指纹图谱,并对54批样品的相似度进行测定。本次收集的一家生产企业23批样品的平均相似度为0.959,另一家生产企业31批样品的平均相似度为0.983。结合物质基础的结果,推断与黄芩和黄柏投料药材的质量相关或因工艺水平差异造成。于是进一步对黄芩药材进行了研究,已知黄芩原药材可用蒸、沸水煮等加热杀酶的方法炮制,达到杀酶保苷的作用,如杀酶保苷操作不当,黄芩中所含的黄芩酶可在一定的环境下把黄芩苷和汉黄芩苷氧化成黄芩素和汉黄芩素,这2种成分容易被空气氧化而转变成绿色,通过实验证实相似度偏低的生产企业的投料黄芩药材存在杀酶保苷不完全的现象。黄柏、黄芩对抗病毒等药效起到关键作用,但原标准只控制了栀子苷的含量,忽略了其他药味的质量控制。综上分析,本研究所建立的蓝芩颗粒指纹图谱方法具有化合物定性的准确度高及灵敏度较高的特点,为蓝芩颗粒的质量控制和抗病毒药效物质基础提供了重要的研究基础。

REFERENCES

- [1] ZHANG D D, DONG J J, YU H B, et al. Simultaneous determination of six components in Lanqin oral solution by LC-MS/MS[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2019, 36(23): 2899-2902.
- [2] CHEN H, ZHANG S N, MA X. Simultaneous determination of 5 components in Lanqin oral solution by dual-wavelength HPLC[J]. *Central South Pharm(中南药理学)*, 2018, 16(10): 1430-1433.
- [3] YAN J, ZHAO C F, LI B P, et al. Chemical constituents and antioxidant activity of Radix Isatidis[J]. *J Chin Mass Spectrom Soc(质谱学报)*, 2017, 38(2): 248-255.
- [4] YAN H, ZUO Y M, YUAN E, et al. Analysis of chemical constituents from Gardeniae Flos by UHPLC-Q-TOF-MS[J]. *J Chin Med Mater(中药材)*, 2018, 41(6): 1359-1364.
- [5] LI L Y, WANG Y, LIU M J, et al. Analysis of chemical components in Zhizi Jinhua wan by UPLC-Q-TOF-MS/MS[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2017, 23(14): 1-11.
- [6] SUN Z G, QIU K C, LI D, et al. Identification of the constituents in Zhimu-Huangbo herb pair by UPLC-LTQ-orbitrap XL[J]. *J Chin Med Mater(中药材)*, 2017, 40(1): 101-106.
- [7] LIU D W, YAN G L, FANG Y, et al. Utility of UPLC-ESI-TOF/MS for rapid analysis of the constituents in Scutellariae Radix[J]. *Inf Tradit Chin Med(中医药信息)*, 2012, 29(4): 20-24.
- [8] ZHOU Y Y, ZU L, ZHAO H Y, et al. Analysis of chemical composition and content difference of main components in water extracts of *Gardenia jasminoides*[J]. *J Zhejiang Chin Med Univ(浙江中医药大学学报)*, 2018, 42(12): 1037-1044, 1051.

收稿日期: 2021-04-02

(本文责编: 陈怡心)