

HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析盐酸小檗碱的杂质谱

来灿林¹, 侯梦妮¹, 楼明波¹, 孔琼荣², 陈悦³, 朱坤丹³, 谢升谷³, 何厚洪^{1*} (1.浙江康恩贝制药股份有限公司药品研发中心, 杭州 310052; 2.云南康恩贝希陶药业有限公司, 云南 曲靖 655000; 3.浙江省食品药品检验研究院, 国家药品监督管理局仿制药评价关键技术重点实验室, 杭州 310052)

摘要: 目的 采用高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱(HPLC-Q-TOF-MS/MS)联用技术对盐酸小檗碱杂质谱进行结构鉴定。方法 采用 Agilent ZORBAX SB-C₁₈(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 10 mmol·L⁻¹ 乙酸铵溶液(冰醋酸调节 pH 至 3.0)-乙腈(75 : 25)为流动相, 流速为 0.8 mL·min⁻¹, 紫外检测波长为 345 nm, 对小檗碱原料进行杂质分离。再采用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 测定小檗碱及其杂质一级精确分子量及二级碎片离子, 并进行结构解析。结果 小檗碱与其杂质分离良好, 植物提取原料中存在 7 个杂质, 化学合成原料中存在 5 个杂质。结论 液质联用技术能有效地鉴定小檗碱及其杂质结构, 为质量控制提供了参考依据。

关键词: 小檗碱; 杂质谱; 杂质质谱裂解途径; 液相色谱-串联质谱法

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)04-0512-12

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.013

引用本文: 来灿林, 侯梦妮, 楼明波, 等. HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析盐酸小檗碱的杂质谱[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 512-523.

Analysis of Impurity Spectra of Berberine Hydrochloride by HPLC-Q-TOF-MS/MS

LAI Canlin¹, HOU Mengni¹, LOU Mingbo¹, KONG Qiongrong², CHEN Yue³, ZHU Kundan³, XIE Shenggu³, HE Houhong^{1*} (1. Drug Research and Development Center, Zhejiang Conba Pharmaceutical Co., Ltd., Hangzhou 310052, China; 2. Yunnan Conba Xitao Pharmaceutical Co., Ltd., Qujing 655000, China; 3. Key Laboratory of Key Technologies for Generic Drug Evaluation of the State Drug Administration, Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To identify the structure of berberine hydrochloride impurities by high performance liquid chromatography coupled to tandem quadrupole time-of-flight mass spectrometry(HPLC-Q-TOF-MS/MS). **METHODS** An Agilent ZORBAX SB-C₁₈ (4.6 mm×250 mm, 5 μm) column was used for the separation of berberine and its impurities. The impurities of berberine were separated by the 10 mmol·L⁻¹ ammonium acetate solution (adjusted pH to 3.0 with glacial acetic acid)-acetonitrile (75 : 25) as the mobile phase, the flow rate was 0.8 mL·min⁻¹, and the UV detection wavelength was 345 nm. The HPLC-Q-TOF-MS/MS was used to determine the precise first-order molecular weight and second-order fragment ions of berberine and its impurities, and the structure was elucidated. **RESULTS** Berberine and its impurities were well separated. There were 7 impurities in materials from plant extraction, and 5 impurities from chemical synthesis. **CONCLUSION** The LC-MS can effectively identify the structure of berberine and its impurities, providing a reference for quality control.

KEYWORDS: berberine; impurity spectrums; MS spectrum of impurity and fragmentation pathway; LC-MS/MS

小檗碱又称为黄连素, 是一种常见的季铵生物碱, 临床上多用其盐酸盐, 结构式见图 1。据报道, 小檗碱具有抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤、降血糖、保护心脑血管、保护中枢神经系统、保护动脉粥样硬化、保护脏器、免疫抑制、抗阿尔茨海默病、治疗消化系统疾病等药理活性^[1-5]。小檗碱可从植物中提取制得, 亦可通过化学合成制得。小檗碱主要存在于小檗科、栗科、毛茛科植物中, 黄柏是目前的主要植物来源之一。黄柏为



图 1 盐酸小檗碱结构式

Fig. 1 Structural formula of berberine hydrochloride

芸香科植物黄皮树(*Phellodendron chinese* Schneid.) 或黄檗(*Phellodendron amurense* Rupr.)的干燥树

作者简介: 来灿林, 男, 硕士, 工程师
E-mail: laicl@conbagroup.com

E-mail: laicl@conbagroup.com

*通信作者: 何厚洪, 男, 高级工程师

E-mail: hehh@conbagroup.com

皮。前者习称“川黄柏”，后者习称“关黄柏”。黄柏生于深山、树林、河边、溪边，主要分布于东北三省、河北、内蒙古、四川、云南、贵州、湖北、湖南、广西、山东、甘肃、浙江。其性寒，味苦，具有清热燥湿，泻火除蒸，解毒疗疮之功效。黄柏的主要成分包括黄酮及生物碱类，生物碱类为主要活性成分，包括小檗碱、黄柏碱、木兰碱、巴马亭等^[6-12]。小檗碱的化学合成早在1912年就已经实现，目前较常用的合成路线见图2。

小檗碱中的各类杂质可能影响产品的安全性与有效性，中国药典^[13]规定原料中药根碱和巴马汀2个杂质的限度均应 $\leq 1.0\%$ ，其余杂质总和应 $\leq 2.0\%$ ，但对单个杂质的限度未做控制，这与《化学药物杂质研究的技术指导原则》等国内外相关技术指导原则的要求存在一定差异。本研究采用高效液相色谱串联高分辨四级杆飞行时间质谱(HPLC-Q-TOF-MS/MS)联用技术对不同来源的小檗碱进行了研究，以期对各杂质进行精准的结构解析，为明确各个杂质的来源以及进一步提升产品质量奠定基础。

1 仪器与试剂

Agilent 1290-6545 LC/Q-TOF 高分辨液质联用仪(美国 Agilent 公司)。

盐酸小檗碱(四川协力制药有限公司，植物提取，批号：C025E190501；纯度：99.8%)；盐酸小檗碱(东北制药集团股份有限公司，化学合成，批号：0361604032)；盐酸小檗碱对照品(批号：110713-201212；纯度：86.7%)、盐酸巴马汀对照品(批号：110732-201510；纯度：87.4%)、盐酸药根碱对照品(批号：110733-20110；纯度：90.3%)均由中国食品药品检定研究院提供；小檗红碱对

照品(成都普菲德生物技术有限公司，批号：16121302；纯度：98.06%)；去亚甲基小檗碱对照品(上海诗丹德标准技术服务有限公司，批号：4845；纯度：95.7%)；唐松草分定对照品(成都普思生物科技股份有限公司，批号：PS200430-01；纯度：95.0%)；乙酸铵、冰醋酸、乙腈均为色谱级，水为纯化水。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱：Welch Ultimate XB-C₁₈(4.6 mm×300 mm，5 μm)；0.01 mol·L⁻¹ 乙酸铵溶液(冰醋酸调节 pH 至 3.0)-乙腈(75：25)为流动相，流速：0.8 mL·min⁻¹；紫外检测波长：345 nm；柱温：20 ℃；紫外检测进样量：10 μL；质谱检测进样量：2 μL。

2.2 质谱条件

电喷雾离子源，正离子检测模式，质量扫描范围(*m/z*)：50~800；毛细管电压：3 500 V；干燥气温度：320 ℃；脱溶剂气流速：8 L·min⁻¹；雾化气压力：35 psi；鞘气温度：350 ℃；鞘气流速：11 L·min⁻¹；碰撞电压：175 V；锥孔电压：65 V；碰撞能量：30，50 eV。

2.3 溶液制备

2.3.1 溶剂 10 mmol·L⁻¹ 乙酸铵溶液(冰醋酸调节 pH 至 3.0)-乙腈(75：25)。

2.3.2 对照品溶液 分别取盐酸小檗碱对照品、盐酸巴马汀对照品、盐酸药根碱对照品、小檗红碱对照品、去亚甲基小檗碱对照品、唐松草分定对照品适量，用溶剂稀释成约为 2 μg·mL⁻¹ 的对照品溶液。

2.3.3 供试品溶液 取批号分别为 C025E190501 和 0361604032 的盐酸小檗碱原料适量，用溶剂配置成 1 mg·mL⁻¹ 的供试品溶液 1 和供试品溶液 2。

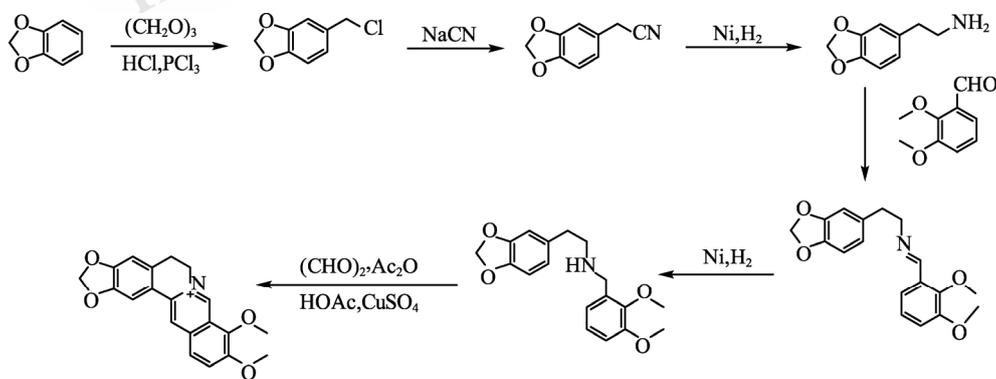


图2 小檗碱的合成路线

Fig. 2 Synthetic route of berberine

2.4 样品测定与杂质谱分析

取对照品溶液及供试品溶液进行液相检测, 质谱扫描, 通过一级、二级质谱图, 进行定性分析, 推测盐酸小檗碱中各杂质的可能结构。

3 结果

本实验根据中国药典^[13]有关物质分析方法制定 HPLC 条件, 测得盐酸小檗碱原料供试品 1 中共存在 7 个杂质峰, 盐酸小檗碱原料供试品 2 中除主成分外共存在 4 个色谱峰, 包含 5 个杂质, 分别见图 3~4。将对照品及供试品进行质谱扫描, 通过一级、二级质谱图, 进行定性分析, 推测盐酸小檗碱各杂质的可能结构。各杂质质谱信息及推测结构见表 1。

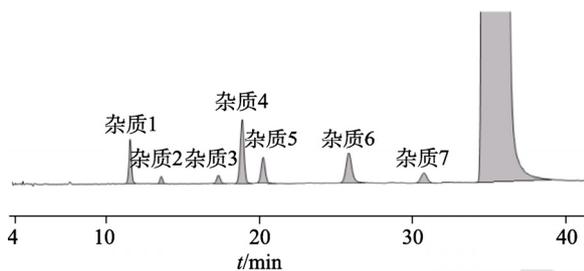


图 3 植物提取中盐酸小檗碱的高效液相色谱图
Fig. 3 HPLC chromatogram of berberine hydrochloride from plant extraction

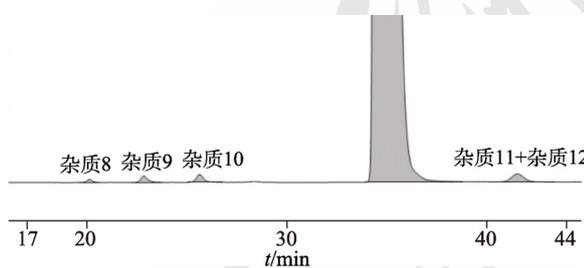


图 4 化学合成中盐酸小檗碱的高效液相色谱图
Fig. 4 HPLC chromatogram of berberine hydrochloride from chemical synthesis

3.1 盐酸小檗碱及其杂质的质谱解析

3.1.1 盐酸小檗碱 在正离子模式下, 一级全扫描质谱图中 m/z 336.122 6 为小檗碱的 $[M]^+$ 准分子离子峰, 根据二级质谱图得到小檗碱的主要碎片为 320.091 4, 306.075 7, 292.096 6, 278.080 9。根据文献^[14]报道裂解规律, 推断小檗碱裂解途径见图 5。

3.1.2 杂质 1 在正离子模式下, 一级全扫描质谱图中 m/z 324.122 7 为杂质 1 的 $[M]^+$ 准分子离子峰, 其精确分子量比小檗碱减少了 12 Da, 预测离子式为 $C_{19}H_{18}NO_4^+$, 二级质谱图得到的主要碎片为

308.091 9, 294.075 9, 280.097 1, 266.080 8。保留时间、精确分子量及二级质谱得到的主要碎片与去亚甲基小檗碱对照品相应参数一致。推测杂质 1 为去亚甲基小檗碱, 可能裂解途径见图 6。

3.1.3 杂质 2 在正离子模式下, 一级全扫描质谱图中 m/z 352.117 6 为杂质 2 的 $[M]^+$ 准分子离子峰, 其精确分子量比小檗碱增加了 16 Da, 预测离子式为 $C_{20}H_{18}NO_5^+$, 二级质谱图得到的主要碎片为 337.093 4, 322.070 4, 308.091 3, 294.075 8。推测杂质 2 可能裂解途径见图 7。

3.1.4 杂质 3 在正离子模式下, 一级全扫描质谱图中 m/z 338.138 1 为杂质 3 的 $[M]^+$ 准分子离子峰, 其精确分子量比小檗碱增加了 2 Da, 预测离子式为 $C_{20}H_{20}NO_4^+$, 二级质谱图得到的主要碎片为 322.106 9, 308.091 2, 294.111 9, 280.096 1。根据文献^[14-17]报道推测杂质 3 为非洲防己碱。推测可能裂解途径见图 8。

3.1.5 杂质 4 在正离子模式下, 一级全扫描质谱图中 m/z 338.138 5 为杂质 4 的 $[M]^+$ 准分子离子峰, 其精确分子量比小檗碱增加了 2 Da, 预测离子式为 $C_{20}H_{20}NO_4^+$, 二级质谱图得到的主要碎片为 322.107 3, 308.091 8, 294.112 3, 280.096 2。保留时间、精确分子量及二级质谱得到的主要碎片与药根碱对照品相应参数一致。推测杂质 4 为药根碱, 可能裂解途径见图 9。

3.1.6 杂质 5 在正离子模式下, 一级全扫描质谱图中 m/z 322.106 9 为杂质 5 的 $[M]^+$ 准分子离子峰, 其精确分子量比小檗碱减小了 12 Da, 预测离子式为 $C_{19}H_{16}NO_4^+$, 二级质谱图得到的主要碎片为 307.083 9, 279.088 5。保留时间、精确分子量及二级质谱得到的主要碎片与唐松草分定对照品相应参数一致。推测杂质 5 为唐松草分定, 推测可能裂解途径见图 10。

3.1.7 杂质 6 在正离子模式下, 一级全扫描质谱图中 m/z 322.107 3 为杂质 6 的 $[M]^+$ 准分子离子峰, 其精确分子量比小檗碱减小了 12 Da, 预测离子式为 $C_{19}H_{16}NO_4^+$, 二级质谱图得到的主要碎片为 307.084 1, 279.088 5。保留时间、精确分子量及二级质谱得到的主要碎片与小檗红碱对照品相应参数一致。推测杂质 6 为小檗红碱, 可能裂解途径见图 11。

表 1 小檗碱杂质的质谱特征和推断结构

Tab. 1 Mass spectrometry characteristics and proposed chemical structures of impurities of berberine

化合物	[M] ⁺ /m/z	推测离子分子式	偏差	保留时间/min	碎片离子/m/z	可能化学结构
杂质 1	324.122 7	C ₁₉ H ₁₈ NO ₄ ⁺	0.20	11.7	308.091 9 294.075 9 280.097 1 266.080 8	
杂质 2	352.117 6	C ₂₀ H ₁₈ NO ₅ ⁺	1.28	13.7	337.093 4 322.070 4 308.091 3 294.075 8	
杂质 3	338.138 1	C ₂₀ H ₂₀ NO ₄ ⁺	0.34	17.4	322.106 9 308.091 2 294.111 9 280.096 1	
杂质 4	338.138 5	C ₂₀ H ₂₀ NO ₄ ⁺	3.61	19.0	322.107 3 308.091 8 294.112 3 280.096 2	
杂质 5	322.106 9	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄ ⁺	0.05	20.4	307.083 9 279.088 5	
杂质 6	322.107 3	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄ ⁺	0.05	26.0	307.084 1 279.088 5	
杂质 7	352.154 4	C ₂₁ H ₂₂ NO ₄ ⁺	1.04	30.9	336.123 1 322.107 2 308.127 9 294.111 9	
杂质 8	322.107 2	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄ ⁺	0.36	20.1	307.084 4 279.088 7	
杂质 9	320.091 5	C ₁₉ H ₁₄ NO ₄ ⁺	2.71	22.8	305.068 1 290.081 1 277.072 8 262.086 0	
杂质 10	322.107 4	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄ ⁺	0.36	25.6	307.084 2 279.088 5	
杂质 11	352.118 1	C ₂₀ H ₁₈ NO ₅ ⁺	0.43	41.4	336.086 8 322.070 9 308.091 7 294.075 8	
杂质 12	334.107 0	C ₂₀ H ₁₆ NO ₄ ⁺	0.65	41.7	318.076 0 304.060 6 290.081 2 276.065 5	

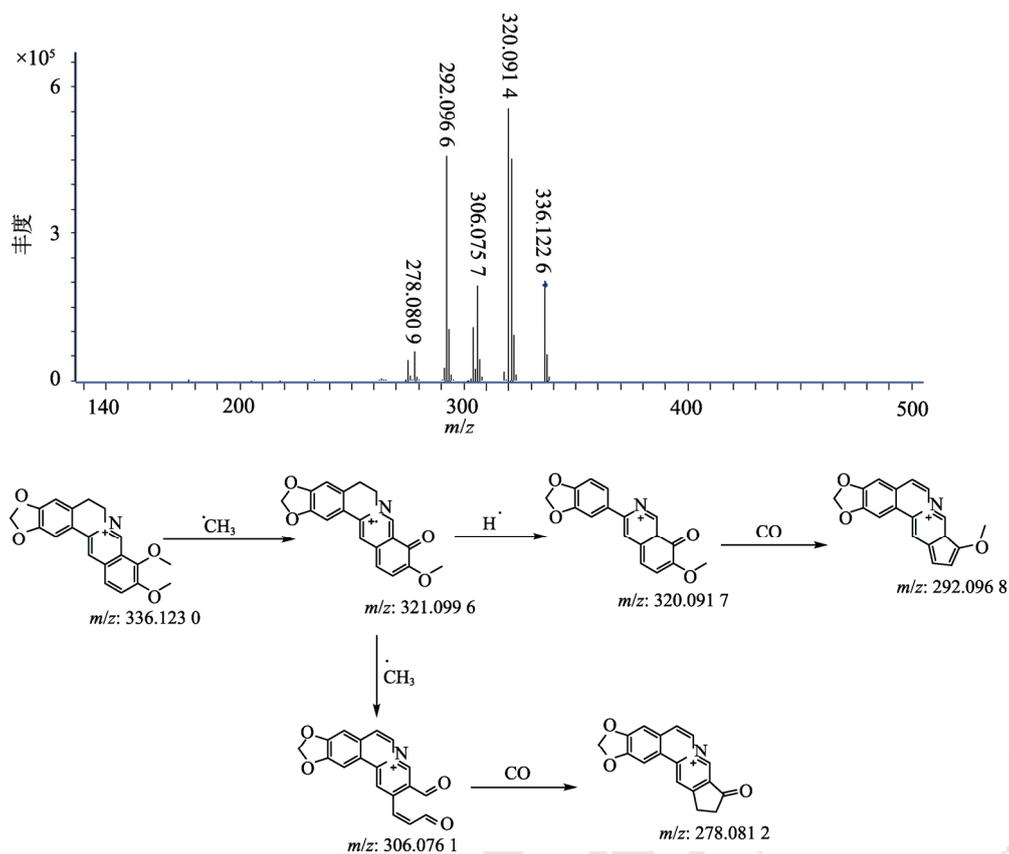


图5 小檗碱二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 5 MS² spectra of berberine and proposed fragmentation pathways

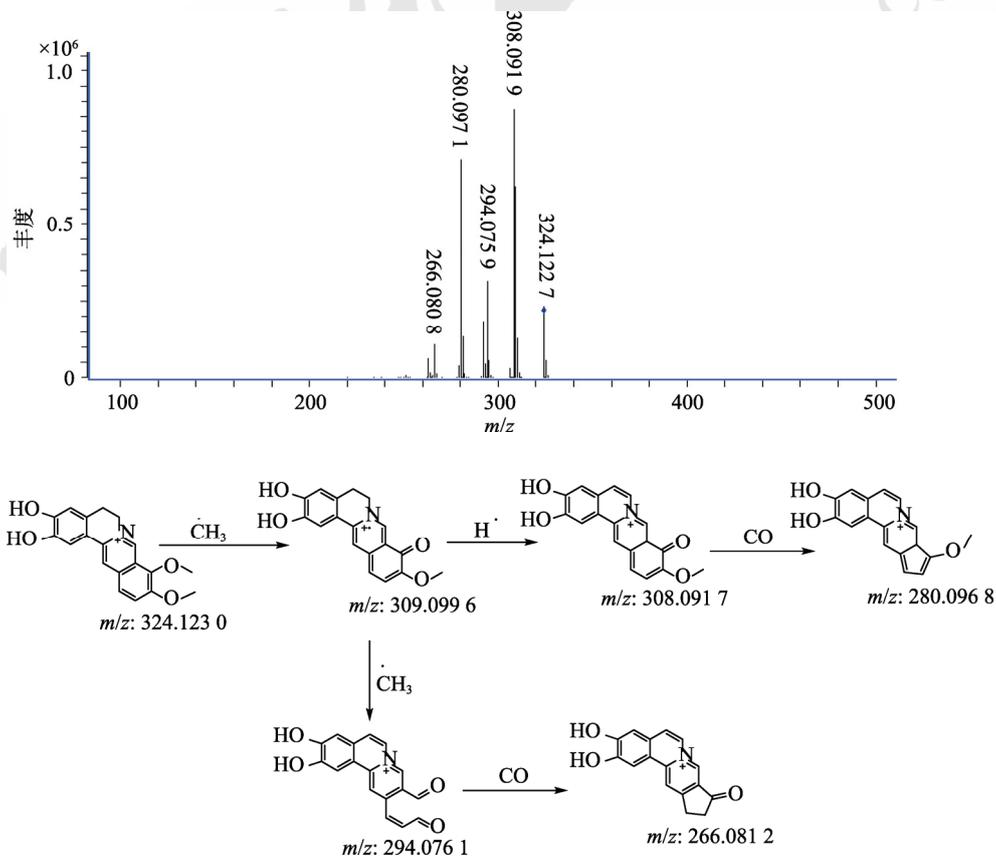


图6 杂质1二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 6 MS² spectra of impurity 1 and proposed fragmentation pathways

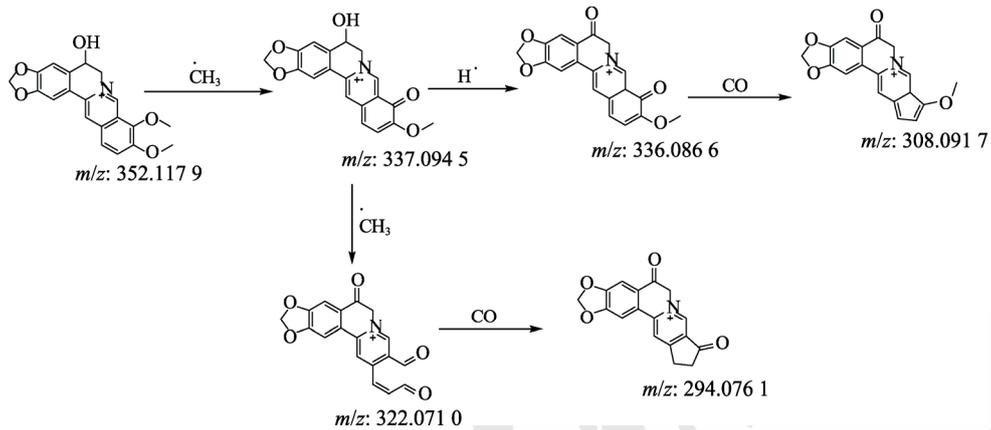
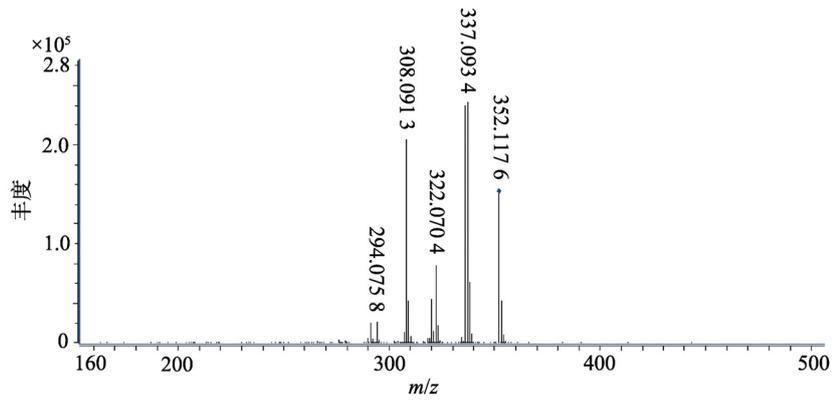


图 7 杂质 2 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 7 MS² spectra of impurity 2 and proposed fragmentation pathways

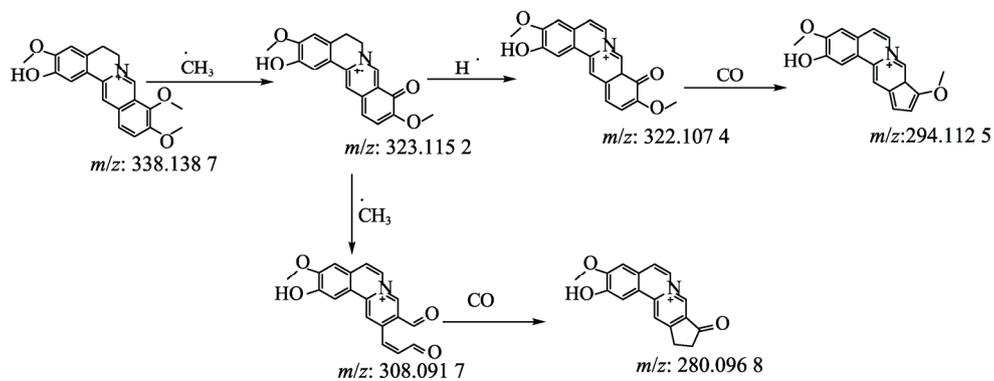
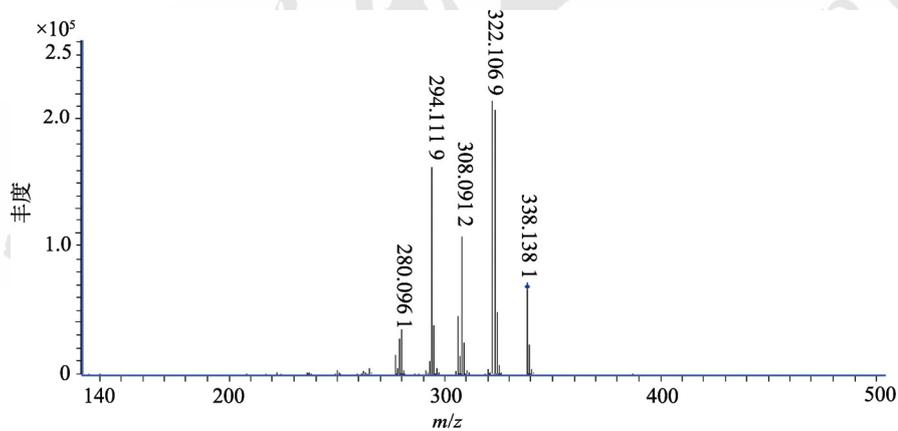


图 8 杂质 3 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 8 MS² spectra of impurity 3 and proposed fragmentation pathways

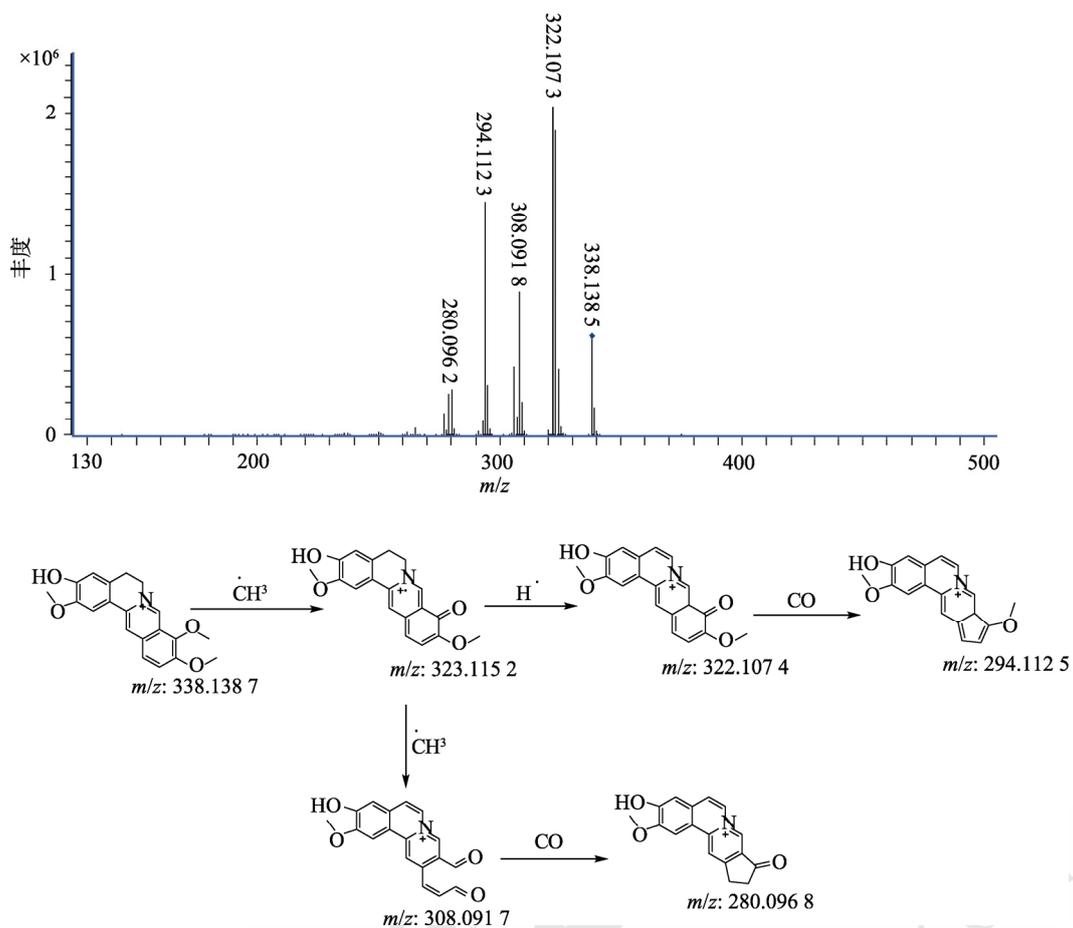


图 9 杂质 4 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 9 MS² spectra of impurity 4 and proposed fragmentation pathways

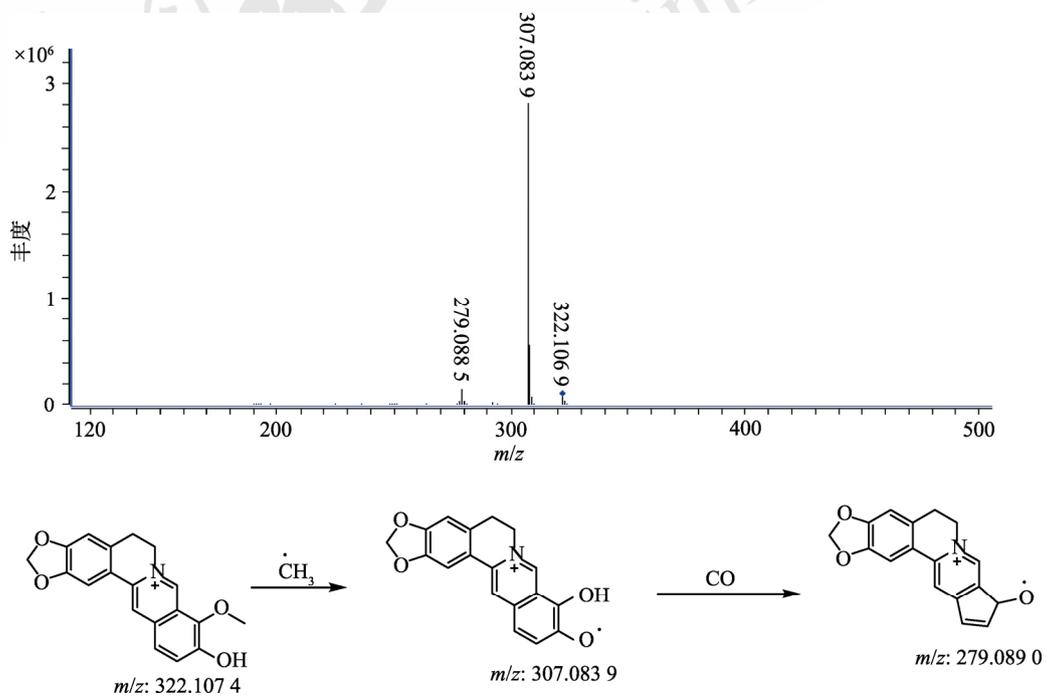


图 10 杂质 5 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 10 MS² spectra of impurity 5 and proposed fragmentation pathways

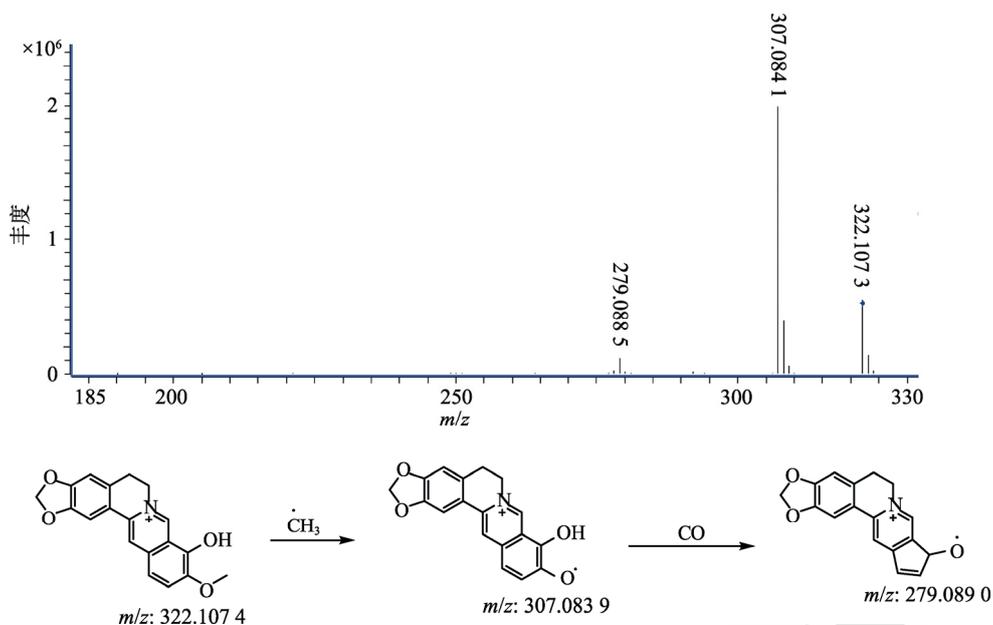


图 11 杂质 6 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 11 MS² spectra of impurity 6 and proposed fragmentation pathways

3.1.8 杂质 7 在正离子模式下，一级全扫描质谱图中 m/z 352.154 4 为杂质 7 的 $[M]^+$ 准分子离子峰，其精确分子量比小檗碱增加了 16 Da，预测离子式为 $C_{21}H_{22}NO_4^+$ ，二级质谱图得到的主要碎片为

336.123 1，322.107 2，308.127 9，294.111 9。保留时间、精确分子量及二级质谱得到的主要碎片与巴马汀对照品相应参数一致。推测杂质 7 为巴马汀，可能裂解途径见图 12。

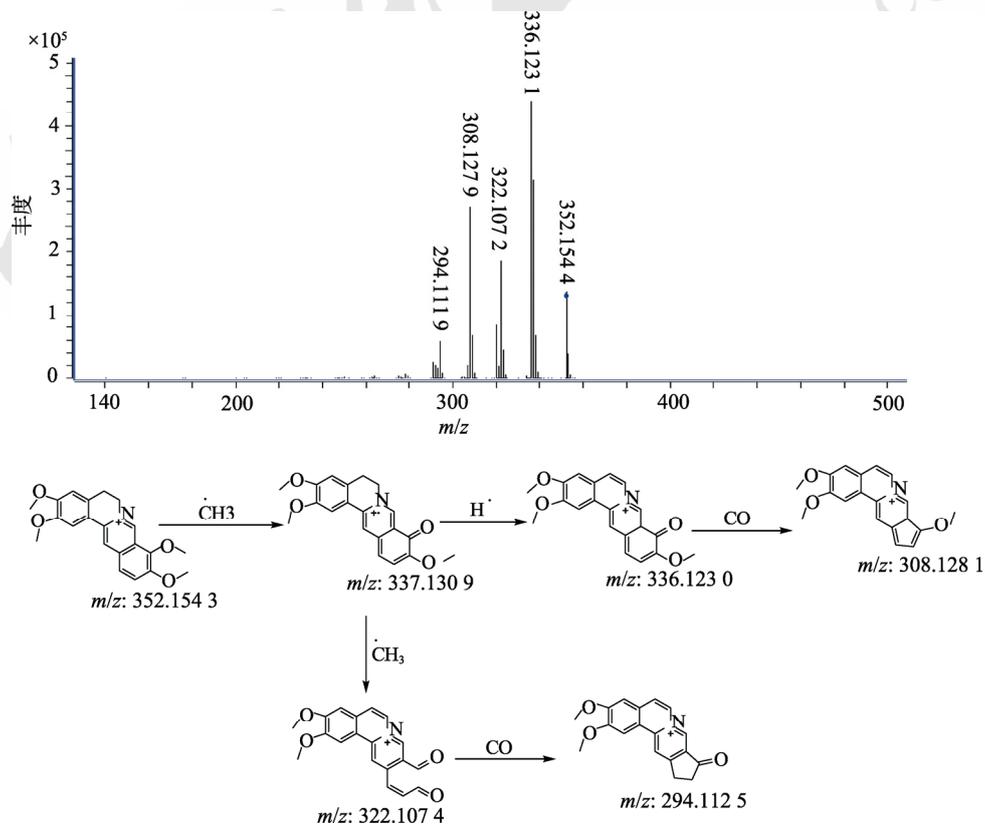


图 12 杂质 7 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 12 MS² spectra of impurity 7 and proposed fragmentation pathways

3.1.9 杂质 8 在正离子模式下,一级全扫描质谱图中 m/z 322.107 2 为杂质 8 的 $[M]^+$ 准分子离子峰,其精确分子量比小檗碱减小了 12Da,预测离子式为 $C_{19}H_{16}NO_4^+$,二级质谱图得到的主要碎片为 307.084 4, 279.088 7, 见图 13。保留时间、精确分子量及二级质谱得到的主要碎片与唐松草分定对照品相应参数一致。推测杂质 8 与杂质 5 为同一物质,即为唐松草分定,推测可能裂解途径同

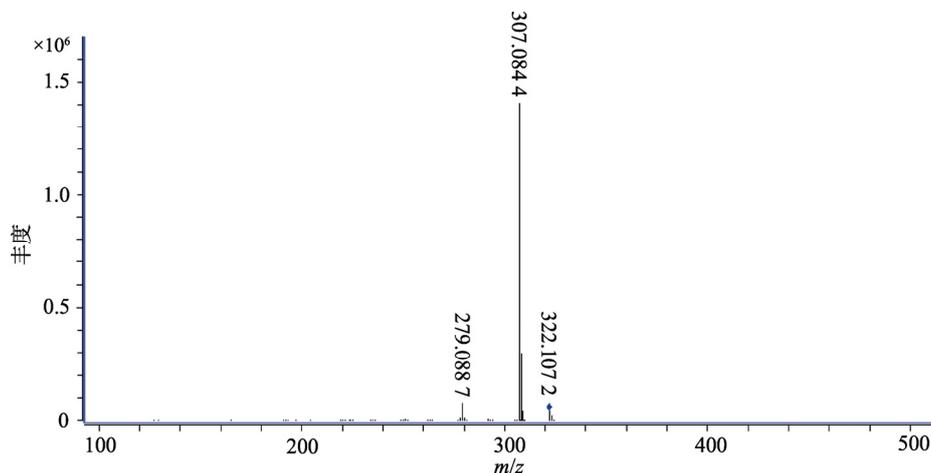


图 13 杂质 8 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 13 MS² spectra of impurity 8 and proposed fragmentation pathways

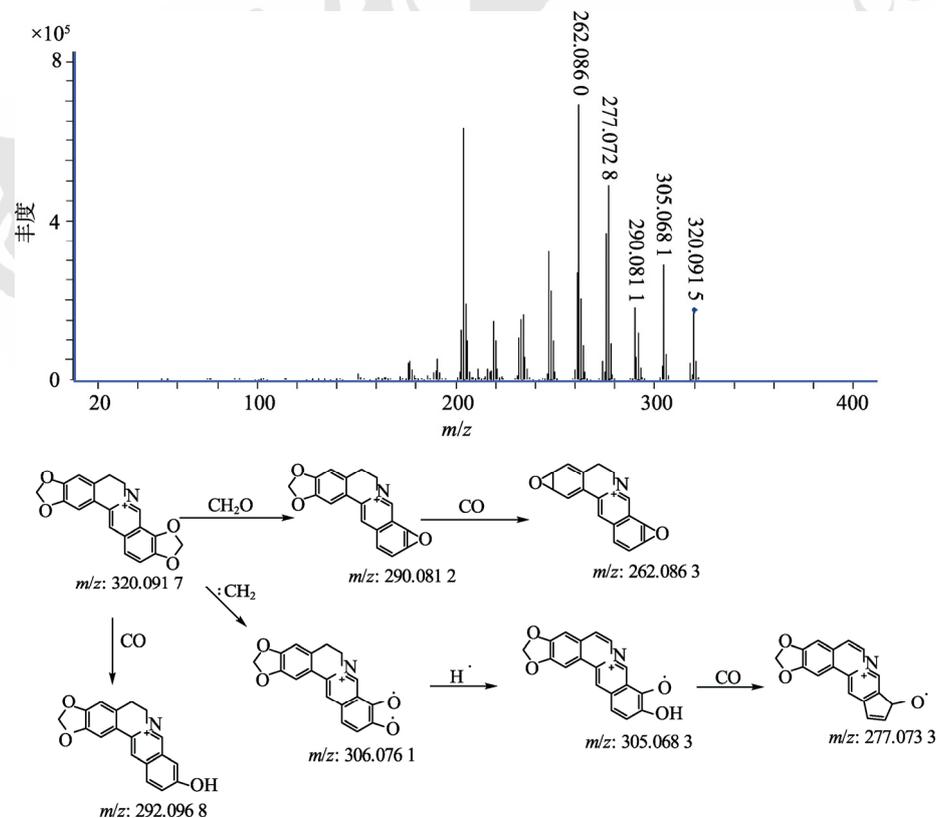


图 14 杂质 9 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 14 MS² spectra of impurity 9 and proposed fragmentation pathways

3.1.11 杂质 10 在正离子模式下，一级全扫描质谱图中 m/z 322.107 4 为杂质 10 的 $[M]^+$ 准分子离子峰，其精确分子量比小檗碱减小了 12 Da，预测离子式为 $C_{19}H_{16}NO_4^+$ ，二级质谱图得到的主要碎片为 307.084 2，279.088 5，见图 15。保留时间、精确分子量及二级质谱得到的主要碎片与小檗红碱对照品相应参数一致。推测杂质 10 与杂质 6 为同一物质，即为小檗红碱，可能裂解途径见图 11。

3.1.12 杂质 11 在正离子模式下，一级全扫描质谱图中 m/z 352.118 1 为杂质 11 的 $[M]^+$ 准分子离子

峰，其精确分子量比小檗碱增加了 16 Da，预测离子式为 $C_{20}H_{18}NO_5^+$ ，二级质谱图得到的主要碎片为 336.086 8，322.070 9，308.091 7，294.075 8。猜测杂质 11 可能裂解途径见图 16。

3.1.13 杂质 12 在正离子模式下，一级全扫描质谱图中 m/z 334.107 0 为杂质 12 的 $[M]^+$ 准分子离子峰，其精确分子量比小檗碱减小了 2 Da，预测离子式为 $C_{20}H_{16}NO_4^+$ ，二级质谱图得到的主要碎片为 318.076 0，304.060 6，290.081 2，276.065 5。猜测杂质 12 可能裂解途径见图 17。

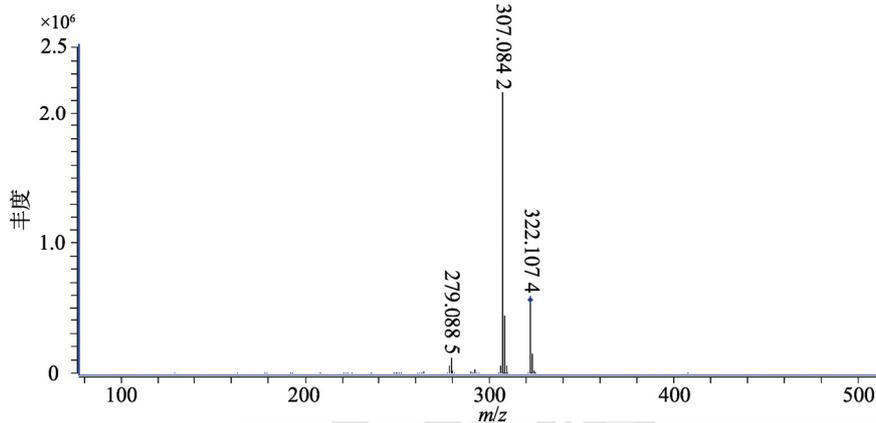


图 15 杂质 10 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 15 MS² spectra of impurity 10 and proposed fragmentation pathways

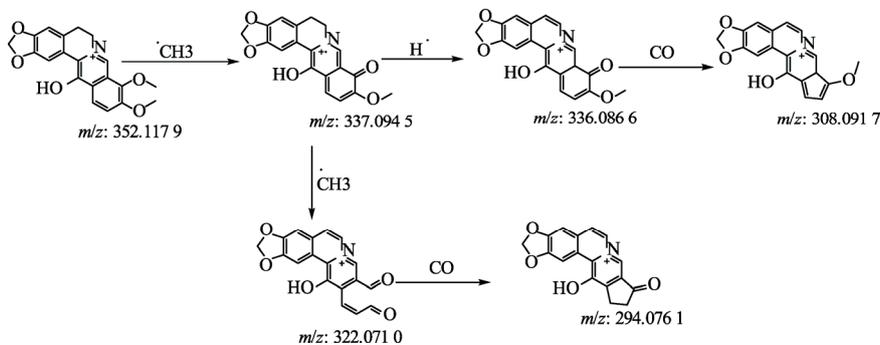
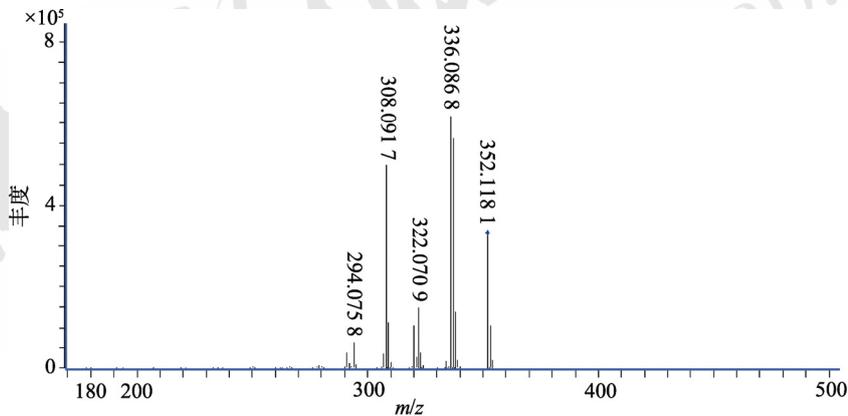


图 16 杂质 11 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 16 MS² spectra of impurity 11 and proposed fragmentation pathways

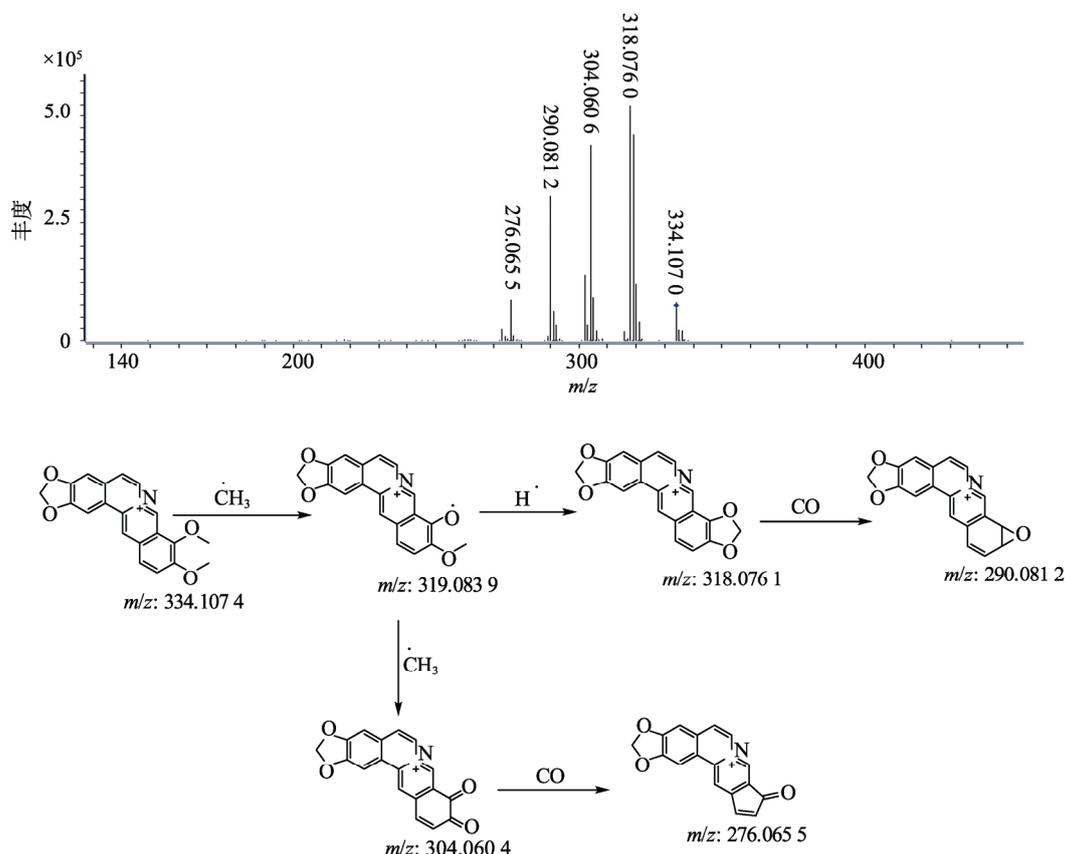


图 17 杂质 12 二级质谱图及可能裂解途径

Fig. 17 MS² spectra of impurity 12 and proposed fragmentation pathways

4 讨论

本实验研究了从黄柏中提取和化学合成的小檗碱 2 种原料, 采用液质联用技术, 使小檗碱及其杂质达到了有效分离, 并通过飞行时间质谱测定一级质谱精确分子质量, 二级质谱碎片, 对提取小檗碱原料 7 个杂质及合成小檗碱原料 5 个杂质进行了结构推测, 其中杂质 5 与杂质 8 为同一物质, 杂质 6 与杂质 10 为同一物质。10 个杂质中, 药根碱和巴马汀为已知杂质, 在药典中已有控制, 剩余 8 个杂质在各国药典中均未明确控制, 且现行药典方法对杂质 11 与杂质 12 的分离效果较差。杂质谱研究是药品质量研究的重要组成部分, 可为药品的质量控制提供参考依据。中国于 2017 年 6 月正式成为 ICH 成员国, 相关要求也将逐步与国际接轨, 盐酸小檗碱的质量, 尤其对有关物质的控制, 也需在此次质量与疗效一致性评价中得到提升, 为患者用药提供安全性保障。

REFERENCES

[1] DING N N, TONG S S, DING L X, et al. Research progress in analysis methods and pharmacological effects of berberine[J].

Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2012, 32(7): 1296-1300.

- [2] YANG X H, ZHANG L J, LUO M J, et al. Research progress in mechanism of berberine's antitumor action[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2021, 46(10): 2449-2455.
- [3] 李俊平, 吴春芝, 岳文, 等. 小檗碱的临床新用途及新剂型研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3154-3158.
- [4] YU H, DU J L. Research progress on pharmacological effect and mechanism action of berberine[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(4): 501-507.
- [5] XIE T F, WANG L Y, LIU L, et al. Berberine inhibits growth and metastasis of laryngeal carcinoma cells by regulating PI3K/Akt pathway[J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2020, 39(1): 43-48.
- [6] 周敬, 于天浩, 陈平, 等. HPLC 法测定黄柏提取液中盐酸小檗碱含量[J]. 江西中医药, 2013, 44(4): 63-64.
- [7] LIU Y, RAN C, YOU G X, et al. Determination of berberine hydrochloride in crystal of *Phellodendron chinensis* by HPLC and evaluation of bacteriostatic activity[J]. J Agric Sci Technol(中国农业科技导报), 2020, 22(2): 179-186.
- [8] 张博, 张婷, 王树春. 黄柏的化学成分质量分析方法及药理作用研究[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(10): 1505-1507.
- [9] WANG S. Research advances in Chinese medicine *Phellodendron chinensis*[J]. J Anhui Agric Sci(安徽农业科学), 2015, 43(8): 39, 111.
- [10] CHEN Y F, ZHONG X H. Pharmacological effects of Cortex *Phellodendri* and its active ingredient extraction[J]. Crop

- Res(作物研究), 2015, 29(5): 564-568.
- [11] LI J C, WU L, CAI T K, et al. Research progress of Cortex Phellodendri in the chemical constituents and their pharmacological effects[J]. J Pharm Pract(药学实践杂志), 2018, 36(5): 389-391, 398.
- [12] 刘丽梅, 陈琳, 王瑞海, 等. 黄柏生物碱大孔树脂纯化工艺研究[J]. 中草药, 2010, 41(12): 1990-1993.
- [13] 中国药典. 二部[S]. 2015: 附录 875.
- [14] HUO Z P, WANG Y, ZHOU S P, et al. Analysis of main alkaloids in Rhizoma Coptidis by hplc dad ms[J]. Tianjin Pharm(天津药学), 2016, 28(2): 8-12.
- [15] LI M, XU J, ZHAO M, et al. UPLC- Q- TOF MS /MS analysis of berberine and gut microbiota transformed metabolites[J]. J Xinyang Norm Univ: Nat Sci Ed(信阳师范学院学报: 自然科学版), 2014, 27(4): 510-514.
- [16] MA J Y, FENG R, TAN X S, et al. Excretion of berberine and its metabolites in oral administration in rats[J]. J Pharm Sci, 2013, 102(11): 4181-4192.
- [17] CHEN J H, WANG F M, LIU J, et al. Analysis of alkaloids in *Coptis chinensis* Franch by accelerated solvent extraction combined with ultra performance liquid chromatographic analysis with photodiode array and tandem mass spectrometry detections[J]. Anal Chimica Acta, 2008, 613(2): 184-195.
- [18] BU H, WANG L Q, TANG Z Q, et al. Rapid identification of alkaloids in *Coptis chinensis* by UPLC-ESI-Q-TOF-MS^E[J]. Chem Eng(化学工程师), 2018, 32(2): 21-24, 31.
- 收稿日期: 2020-11-24
(本文责编: 曹粤锋)

中国现代应用药学
http://www.chinjmap.com