

复方感冒灵流浸膏的 HPLC 指纹图谱及化学成分鉴定

李柯¹, 陈丹², 符国成³, 侯茜¹, 沈冰冰^{1*}, 龚小兵³, 李若存¹ (1.湖南省中医药研究院, 长沙 410013; 2.湘潭医卫职业技术学院, 湖南 湘潭 411102; 3.华润三九制药有限公司, 湖南 郴州 423000)

摘要: 目的 建立复方感冒灵流浸膏 HPLC 指纹图谱并对其化学成分进行分析, 为复方感冒灵流浸膏质量评价与药效物质基础研究提供依据。方法 采用 Kromasil C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 以乙腈-0.1%甲酸水溶液为流动相, 进行梯度洗脱, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 290 nm, 柱温为 30 °C, 测定 10 批复方感冒灵流浸膏。利用中药色谱相似度评价系统建立复方感冒灵流浸膏 HPLC 指纹图谱, 并通过对照品对共有峰进行指认, 应用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对复方感冒灵流浸膏中的化学成分进行鉴定。结果 建立了复方感冒灵流浸膏成分指纹图谱共有模式, 显示 12 个共有峰, 各峰分离度良好, 各批次间共有峰相对保留时间 RSD 均 < 3.0%, 样品间相似度均 > 0.9。鉴定出复方感冒灵流浸膏中 12 个化学成分, 分别为奎尼酸、原儿茶酸、新绿原酸、swertiajaposide F、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、二咖啡酰奎宁酸、异绿原酸 B、异绿原酸 A、异绿原酸 C、蒙花苷。结论 该指纹图谱具有良好的精密度、重复性、稳定性, 各共有峰间分离度好, 可用于复方感冒灵流浸膏的质量评价; 该研究为复方感冒灵流浸膏物质基础的研究提供基础。

关键词: 复方感冒灵流浸膏; 高效液相色谱法; 指纹图谱; 化学成分; 质量控制

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)15-1887-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.15.007

引用本文: 李柯, 陈丹, 符国成, 等. 复方感冒灵流浸膏的 HPLC 指纹图谱及化学成分鉴定[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(15): 1887-1891.

HPLC Fingerprint Analysis and Chemical Component Analysis of Fufang Ganmaoling Fluid Extract

LI Ke¹, CHEN Dan², FU Guocheng³, HOU Xi¹, SHEN Bingbing^{1*}, GONG Xiaobing³, LI Ruocun¹ (1. Hunan Academy of TCM, Changsha 410013, China; 2. Xiangtan Medical and Health Vocational and Technical College, Xiangtan 411102, China; 3. Huarun 39 Pharmaceutical Co., Ltd., Chenzhou 423000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish the HPLC fingerprint of Fufang Ganmaoling fluid extract and analyze its chemical components for its quality control and medicinal substance study. **METHODS** Kromasil C₁₈ column(4.6 mm × 250 mm, 5 μm) was used with acetonitrile-0.1% formic acid solution as the mobile phase for gradient elution, and the flow rate was 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was 290 nm, the column temperature was set at 30 °C. Ten batches of Fufang ganmaoling fluid extract were detected, their HPLC fingerprint was established by using Similarity Evaluation System for Chromatographic Fingerprint, and the chemical components in common peaks were identified by reference standard and HPLC-Q-TOF-MS/MS. **RESULTS** Fingerprints of Fufang Ganmaoling fluid extract were established and 12 common peaks were identified. The peaks were well separated, and the relative retention time of common peaks in each batch was less than 3.0% respectively; the similarity was > 0.9 among different samples and 12 chemical components were identified as follows: quinic acid, protocatechuic acid, neochlorogenic acid, swertiajaposide F, chlorogenic acid, cryptochlorogenic acid, caffeic acid, dicaffeoylquinic acid, 3,4-dicaffeoylquinic acid, 3,5-dicaffeoylquinic acid, 4,5-dicaffeoylquinic acid and buddleioside. **CONCLUSION** The method can be used for the quality control of Fufang Ganmaoling fluid extract with good precision, reproducibility and stability, providing basis for further studies on therapeutic efficacy of Fufang Ganmaoling fluid extract.

KEYWORDS: Fufang Ganmaoling fluid extract; HPLC; fingerprint; chemical component; quality control

复方感冒灵流浸膏系复方感冒灵颗粒(复方感冒灵茶)中间体, 由山银花、五指柑、野菊花、三叉苦、南板蓝根、岗梅 6 味中药组成。成品为治疗风热感冒常用药品, 临床疗效确切, 市场需求量大。但其基础研究较为薄弱, 如现有的质量标准(WS₃-B-2384-97-2017)简单, 中间体及成品的中

药未建立定性定量指标, 既不能有效控制产品质量, 也不能反映和评价中药的有效性和质量的一致性。复方感冒灵颗粒每袋含中药 25 g, 每次服 1 袋, 1 日 3 次, 每日服用生药量为 75 g, 采用水提醇沉工艺制成流浸膏再与对乙酰氨基酚、马来酸氯苯那敏、咖啡因及辅料混合制成颗粒, 所以流浸膏的质

基金项目: 郴州市科技局科技计划项目(czgx201512); 湘发改投资(2018)236 号

作者简介: 李柯, 男, 硕士, 副研究员 Tel: 13469428061 E-mail: 17848689@qq.com *通信作者: 沈冰冰, 男, 硕士, 助理研究员 Tel: (0731)88807491 E-mail: shenbingbing24@126.com

量与成品有效性和安全性密切相关,迫切需要通过基础物质与质量标准提升研究,建立可溯源的、与临床疗效高度关联的全程质量控制体系和质量标准。本研究基于对复方感冒灵流浸膏中药指纹图谱研究的基础上,运用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 对指纹图谱色谱峰指认。同时,采用负离子模式进行扫描,通过质谱中分子离子峰和碎片离子峰的分子量匹配,结合紫外吸收光谱特征,相关文献以及对照品对照,鉴定指纹图谱中色谱峰的主要化学成分,为复方感冒灵颗粒的药效物质基础的阐明和终产品的质量标准的制定提供参考^[1-7]。

1 材料

1.1 仪器

1290 型高效液相色谱系统,530Accurate-Mass Q-TOF-LC-MS/MS(美国 Agilent 公司);Qualitative Analysis B.05.00 色谱处理软件;KQ5200DE 型数控超声波清洗器(昆山市超声波仪器有限公司);XPE105 电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司)。

1.2 试剂

对照品绿原酸(批号:110753-201716;含量以 99.3%计)、原儿茶酸(批号:110809-200604;含量以 100.0%计)、咖啡酸(批号:110885-200102;含量以 100.0%计)、蒙花苷(批号:111528-201710;含量以 96.6%计)均购自中国食品药品检定研究院;异绿原酸 A(批号: MUST-18032601;含量以 98.82%计)、异绿原酸 B(批号: MUST-18031602;含量以 99.05%计)、新绿原酸(批号: MUST-18031001;含量以 99.67%计)、隐绿原酸(批号: MUST-18032403;含量以 99.07%计)、异绿原酸 C(批号: MUST-18031603;含量以 99.84%计)均购自成都曼思特生物科技有限公司;乙腈、甲醇为色谱纯(Tedia 公

司);甲酸为分析纯(长沙市汇虹化玻仪器设备有限公司);水为怡宝纯净水。

1.3 样品

复方感冒灵流浸膏由华润三九(郴州)制药有限公司提供,共取 10 批,批号分别为: Z1804045, Z1806018, Z1806025, Z1806026, Z1806027, Z1806028, Z1806031, Z1806032, Z1806132, Z1806135, 分别编号为 S1~S10。

2 方法与结果

2.1 对照品溶液的制备

取原儿茶酸、咖啡酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、绿原酸、新绿原酸、隐绿原酸、异绿原酸 C、蒙花苷对照品适量,精密称定,置量瓶中,加适量 50%甲醇超声溶解,制成每 1 mL 含原儿茶酸 10.13 μg 、咖啡酸 4.47 μg 、异绿原酸 A 21.12 μg 、异绿原酸 B 42.86 μg 、绿原酸 103.67 μg 、新绿原酸 78.54 μg 、隐绿原酸 82.62 μg 、异绿原酸 C 44.53 μg 、蒙花苷 102.59 μg 的混合对照品溶液。

2.2 供试品溶液的制备

称取复方感冒灵流浸膏 1.0 g,精密称定,置 150 mL 锥形瓶中,加 50%甲醇约 50 mL,称重,超声处理 30 min,冷却,重新称重,用 50%甲醇补重,摇匀,滤过,即得。

2.3 色谱条件

Kromasil C₁₈ 色谱柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm)。流动相为乙腈(A)-0.1%的甲酸水溶液(B),梯度洗脱,0~20 min, 3% $\rightarrow$ 15%A; 20~45 min, 15% $\rightarrow$ 24%A; 45~55 min, 24% $\rightarrow$ 35%A; 55~60 min 35% $\rightarrow$ 3%A; 60~65 min, 3%A。检测波长: 290 nm;柱温: 30 $^{\circ}\text{C}$;流速: 1.0 mL $\cdot\text{min}^{-1}$;进样量 10 μL 。色谱图见图 1。

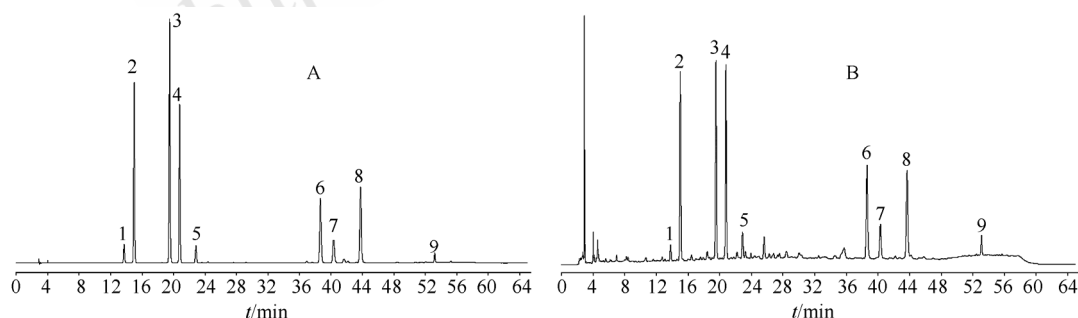


图 1 对照品与供试品 HPLC 色谱图

A-混合对照品; B-供试品; 1-原儿茶酸; 2-新绿原酸; 3-绿原酸; 4-隐绿原酸; 5-咖啡酸; 6-异绿原酸 B; 7-异绿原酸 A; 8-异绿原酸 C; 9-蒙花苷。

Fig. 1 HPLC chromatograms of reference substances and sample

A-mixed control; B-sample; 1-protocatechuic acid; 2-neochlorogenic acid; 3-chlorogenic acid; 4-cryptochlorogenic acid; 5-caffeic acid; 6-3,4-dicaffeoylquinic acid; 7-3,5-dicaffeoylquinic acid; 8-4,5-dicaffeoylquinic acid; 9-buddleioside.

2.4 质谱条件

采用电喷雾电离源离子化(ESI), 在负离子模式下采集。使用高纯 N_2 作为辅助喷雾电离与脱溶剂气体, 干燥气体流量为 $6.8\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 鞘气温度 $350\text{ }^\circ\text{C}$, 毛细管电压 4.0 kV , 碎片电压 130 V , 质量数范围为 $m/z\ 50\sim 1\ 000$ 。

2.5 方法学考察

2.5.1 仪器精密度试验 取复方感冒灵流浸膏(S1)按“2.2”项下方法制备, 按“2.1”项下色谱条件连续进样6次, 每次 $10\text{ }\mu\text{L}$, 测得各主要共有峰的相对峰面积和相对保留时间。结果以绿原酸的保留时间和峰面积为参照, 12个化合物的相对保留时间的RSD分别为0.3%, 0.4%, 0.2%, 0.4%, 0.3%, 0.3%, 0.2%, 0.3%, 0.3%, 0.1%, 0.3%, 0.4%; 相对峰面积的RSD值分别为1.8%, 1.0%, 1.5%, 2.7%, 0.9%, 1.3%, 2.1%, 1.4%, 1.8%, 0.6%, 1.7%, 2.6%, 说明仪器精密度良好。

2.5.2 重复性试验 取复方感冒灵流浸膏(S1), 按“2.2”项下方法制备, 按“2.1”项下色谱条件测定, 每次进样 $10\text{ }\mu\text{L}$, 测得12个化合物的相对保留时间的RSD分别为0.4%, 0.5%, 0.3%, 0.4%, 0.4%, 0.2%, 0.3%, 0.3%, 0.4%, 0.4%, 0.5%, 0.6%; 相对峰面积的RSD分别为2.4%, 1.4%, 2.2%, 2.5%, 1.8%, 2.1%, 1.6%, 1.8%, 2.0%, 1.2%, 1.9%, 2.7%, 说明方法重复性良好。

2.5.3 稳定性试验 取复方感冒灵流浸膏(S1)供试品溶液, 分别于0, 3, 6, 9, 12, 15, 24 h时间点进样, 进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$, 记录指纹图谱, 测得12个化合物的相对保留时间的RSD分别为0.2%, 0.2%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.2%, 0.3%, 0.3%, 0.1%, 0.3%, 0.4%, 0.5%; 相对峰面积的RSD分别为2.3%, 2.7%, 2.6%, 2.8%, 2.9%, 2.1%, 2.4%, 2.0%, 1.9%, 1.7%, 2.6%, 2.5%。其保留时间的RSD均 $<1\%$, 峰面积的RSD均 $<3\%$, 说明供试品溶液在24 h内进样稳定性良好。

2.6 样品测定

精密吸取10批复方感冒灵流浸膏制得的供试品溶液各 $10\text{ }\mu\text{L}$, 在“2.1”色谱条件下测定, 色谱图见图2。

2.7 HPLC 指纹图谱的建立

2.7.1 参照峰的选择 由图1可知, 绿原酸(3号

峰)分离度较好, 峰面积适中, 对照品易得, 因此将其作为复方感冒灵流浸膏指纹图谱的参照峰(S)。

2.7.2 对照图谱建立 采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”软件处理各色谱数据, 选择S1作参照图谱, 时间窗宽度设定 0.1 min , 用平均数法生成对照指纹图谱, 共12个共有峰。结果见图3。

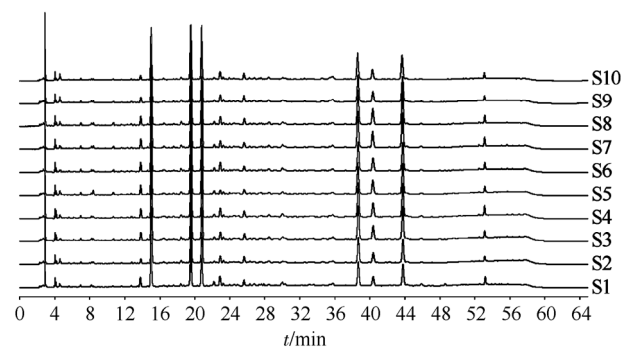


图2 10批样品 HPLC 指纹图谱

Fig. 2 10 batches of HPLC fingerprint

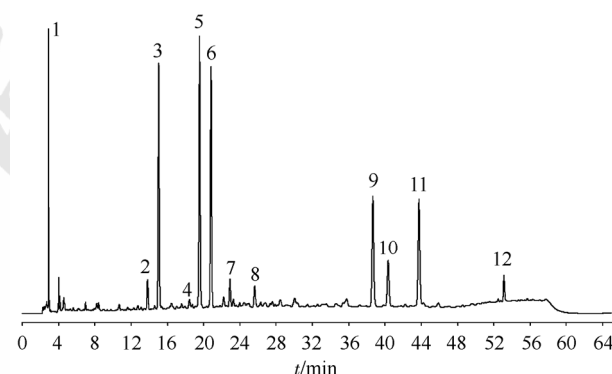


图3 对照 HPLC 指纹图谱

Fig. 3 HPLC reference fingerprint

2.7.3 相似度评价 将各指纹图谱与对照图谱进行相似度评价分析, 结果10批复方感冒灵流浸膏与各自对照图谱相似度均 >0.90 , 表明不同批次流浸膏质量稳定。结果见表1。

2.7.4 主要共有峰的鉴定 通过对照品确证, 峰2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12分别为原儿茶酸、新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、异绿原酸B、异绿原酸A、异绿原酸C、蒙花苷。另外比对精确相对分子质量、特征碎片峰, 并结合质谱碎片分析软件确定化合物的相对分子质量和可能分子式, 比对已建立的目标数据库和文献, 推测共有峰1, 4, 8分别为奎尼酸、swertiajaposide F, 二咖啡酰奎宁酸结果见表2、图4。

表 1 10 批复方感冒灵流浸膏 HPLC 指纹图谱相似度

Tab. 1 Similarities of HPLC fingerprint of 10 batches Fufang Ganmaoling fluid extract

编号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	对照
S1	1.000	0.996	0.995	0.997	0.994	0.996	0.995	0.996	0.997	0.996	0.997
S2	0.996	1.000	0.998	0.998	0.997	0.998	0.997	0.999	0.999	0.998	0.999
S3	0.995	0.998	1.000	1.000	0.998	0.998	1.000	0.999	0.998	0.998	0.999
S4	0.997	0.998	1.000	1.000	0.998	0.999	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000
S5	0.994	0.997	0.998	0.998	1.000	0.999	0.998	0.999	0.998	0.995	0.999
S6	0.996	0.998	0.998	0.999	0.999	1.000	0.999	1.000	0.999	0.996	0.999
S7	0.995	0.997	1.000	0.999	0.998	0.999	1.000	0.999	0.998	0.997	0.999
S8	0.996	0.999	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	1.000	0.999	0.997	1.000
S9	0.997	0.999	0.998	0.999	0.998	0.999	0.998	0.999	1.000	0.999	0.999
S10	0.996	0.998	0.998	0.999	0.995	0.996	0.997	0.997	0.999	1.000	0.998
对照	0.997	0.999	0.999	1.000	0.999	0.999	0.999	1.000	0.999	0.998	1.000

表 2 主要共有峰 HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析

Tab. 2 HPLC-Q-TOF-MS/MS analysis of mine common peaks

编号	t_R/min	准分子离子峰	准分子离子质量 计算值(误差)	相对分子质量	分子式	特征碎片 m/z	化合物	参考文献
1	2.595	191.055 3[M-H] ⁻	191.055 6(-1.57)	192.063 4	C ₇ H ₁₂ O ₆	172,108	奎尼酸	[8]
2	14.022	153.018 7[M-H] ⁻	153.018 8(-0.65)	154.026 6	C ₇ H ₆ O ₄	135,109	原儿茶酸	[8]
3	15.223	353.087 5[M-H] ⁻	353.087 3(0.57)	354.095 1	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	191,179,135	新绿原酸	[8]
4	18.423	375.129 3[M-H] ⁻	375.129 1(0.53)	376.136 9	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	357,213	swertiajaposide F	[9]
5	19.707	353.086 9[M-H] ⁻	353.087 3(-1.13)	354.095 1	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	191,179,135	绿原酸	[8]
6	20.991	353.087 0[M-H] ⁻	353.087 3(-0.85)	354.095 1	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	191,179,173,135	隐绿原酸	[8]
7	23.074	179.034 1[M-H] ⁻	179.034 4(-1.68)	180.042 3	C ₉ H ₈ O ₄	161,135	咖啡酸	[8]
8	25.792	515.119 6[M-H] ⁻	515.119 0(1.17)	516.126 8	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	353,191,135	二咖啡酰奎宁酸	[10]
9	38.795	515.118 8[M-H] ⁻	515.119 0(-1.57)	516.126 8	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	353,191,173	异绿原酸 B	[10]
10	40.478	515.118 8[M-H] ⁻	515.119 0(-0.39)	516.126 8	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	353,191,173	异绿原酸 A	[10]
11	43.896	515.118 9[M-H] ⁻	515.119 0(-0.39)	516.126 8	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	353,191,179,135	异绿原酸 C	[10]
12	53.298	637.177 8[M+COOH] ⁻	637.176 9(-1.41)	592.179 2	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄	285	蒙花苷	[11]

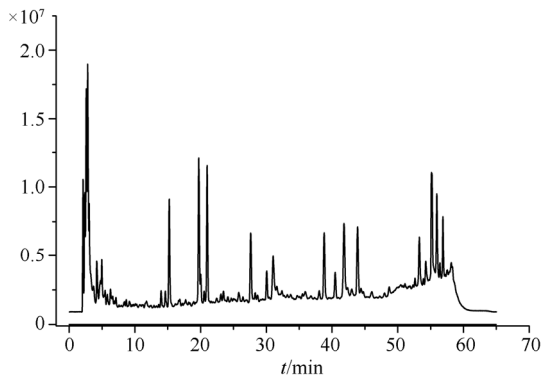


图 4 复方感冒灵流浸膏 HPLC-Q-TOF-MS/MS 负离子流图
Fig. 4 HPLC-Q-TOF-MS/MS anion current chromatograms of Fufang Ganmaoling fluid extract

3 讨论

3.1 制备方法的确定

本实验考察了超声法、加热回流法及直接溶解法制备,结果显示直接溶解法提取不完全,而超声法与回流法测定结果无差别,故选择操作简便的超声法提取;并且对提取溶剂(甲醇、乙醇、

50%甲醇、50%乙醇)、溶剂用量(25, 50, 100 mL)及提取时间(20, 30, 40 min)进行了比较,根据谱图结果(色谱峰数、分离度、对称因子、相对内参比峰面积和)综合考虑,选择用 50%甲醇 50 mL,超声处理 30 min。

3.2 检测波长的选择

查阅文献及中国药典 2015 年版,复方感冒灵颗粒处方中所含药材含量测定多采用 HPLC 法检测,利用二极管阵列检测器全波长扫描考察了不同吸收波长下的指纹图谱特征,重点考察了 245, 256, 260, 273, 290, 325, 330, 334 nm 吸收波长下的指纹图谱,以谱图色谱峰数、分离度和大小、相对内参比峰面积和大小综合评价,290 nm 处测定较好,因此选择 290 nm 作为检测波长。

3.3 流动相的优化

因为本品处方中野菊花、山银花等药材所含有效成分略偏酸性,流动相应略偏酸,查找文献资料^[12-15],山银花、野菊花中主要成分的 HPLC

分离一般采用有机相为乙腈,液质采用甲酸较好,所以水相为 0.1%甲酸溶液。设置了 5 组不同流动相比比例进行梯度条件的优化,结果以“2.3”项下的流动相,得到的图谱效果较好,基线较平稳,谱峰分离较好,谱峰数多,色谱峰高度适中。

中国药典 2015 年版一部含量测定项下的指标成分,山银花为绿原酸、灰毡毛忍冬皂苷乙、川续断皂苷乙;野菊花为蒙花苷;南板蓝根为靛蓝和靛玉红;湖南省中药材标准(2009 年版)或其他省标收载的五指柑、三叉苦、岗梅未以化学成分建立定性定量指标。对复方感冒灵流膏的化学成分分析表明,现有药材标准的定性定量指标,不能完全向流浸膏有效延伸,如流浸膏中检不出南板蓝根中靛蓝和靛玉红,山银花中的灰毡毛忍冬皂苷乙和川续断皂苷乙,这是因为复方感冒灵流浸膏是以水为溶媒,限制了药材中脂溶性成分的溶出,提高了水溶性成分的溶出,而且复方共煎过程可能导致一些遇热不稳定成分的降解。现代研究表明处方中的山银花、野菊花、五指柑、岗梅药材含有原儿茶酸、咖啡酸、绿原酸、奎尼酸及其同分异构体,这些成分有抗菌、消炎、抗氧化、抗病毒、祛痰平喘、增强免疫等药理活性,与复方感冒颗粒辛凉解表,清热解暑功效相关^[15-18]。本研究采用 HPLC 方法建立了复方感冒灵流浸膏指纹图谱共有模式,显示 12 个共有峰,得到了标准化生产的 10 批次复方感冒灵流浸膏指纹图谱,同时采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析复方感冒灵流浸膏存在的化学成分,根据负离子模式下准分子离子峰,结合各个化合物的裂解规律确证了 3 个化合物,用对照品对照确证了 9 个化合物。本研究证实了水煎醇沉工艺主要有效成分从药材向流浸膏的有效延伸,为复方感冒灵颗粒药效物质基础阐释研究的开展和成品的质量标准的制定提供了技术支持。下一步本课题需要根据复方感冒灵流浸膏的标准生产工艺进行 6 味药材质量标准研究,建立药材、中药中间体及成品的质量溯源体系,全面提升其质量控制水平,为该品种的临床推广应用提供重要的理论和实验依据。

REFERENCES

- [1] 陈海刚, 龚小兵, 符国成, 等. 复方感冒灵流浸膏化学成分标准指纹图谱及构建方法应用: 中国, ZL201510888682. 9

- [P]. 2018-4-24.
- [2] 中国药典. 四部[S]. 2015: 49.
- [3] HU H, LONG L, LIU C Y, et al. Quality standards of Salt Eucommia Dispensing Granules [J]. Her Med(医药导报), 2018, 37(2): 219-222.
- [4] LV Y N, XIA Z T, LI X, et al. UPLC fingerprints of Sanhuang Jingshiming Pills [J]. Chin Tradit Patent Med(中成药), 2018, 40(4): 880-885.
- [5] XIE J J, SUN Y Z, GAO S, et al. HPLC fingerprint for Xinjiaxiangruyin standard decoction [J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2017, 44(3): 288-291.
- [6] ZOU J L, SHENG B, WANG H J, et al. HPLC Fingerprints and quality standard of Huiru Yizeng Granules [J]. Her Med(医药导报), 2018, 37(8): 990-995.
- [7] XU T, HUANG M M, CHEN J J, et al. HPLC fingerprint and chemical pattern recognition analysis of angong niuhuangwan [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(20): 14-19.
- [8] 张倩. 基于 LC-MS-n 技术的清开灵注射液绿原酸类成分研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [9] KIKUCHI M, KAKUDA R, YAOITA Y, et al. New secoiridoid glucosides from *Swertia japonica* [J]. Helvetica Chim Acta, 2010, 91(7): 1236-1243.
- [10] MAKOLA M M, STEENKAMP P A, DUBERY I A, et al. Preferential alkali metal adduct formation by cis geometrical isomers of dicaffeoylquinic acids allows for efficient discrimination from their trans isomers during ultra-high-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2016, 30(8): 1011-1018.
- [11] ZHONG K R, XU J J, XU C, et al. HPLC-MS/MS for determination of four flavonoid glycosides in *Mentha haplocalyx* Briq [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2014, 37(12): 841-844.
- [12] LIU T N, ZHU E Y, CHOU G X, et al. Quality evaluation of Flos *Chrysanthemi Indici* by HPLC fingerprint and component analysis [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2009, 20(4): 823-825.
- [13] GUO Q S, FANG H L, SHEN H J. Determination of chlorogenic acid, caffeic acid and linarin in Flos *Chrysanthemi Indici* from different places by RP-HPLC [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm(中国中药杂志), 2010, 35(9): 1160-1163.
- [14] ZHOU P, HU J Y, MAO C Q, et al. Optimization of conditions and establishment of the fingerprint of *Lonicera japonica* Thunb. by HPLC [J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2013, 24(1): 97-99.
- [15] WANG Y D, HE Y, DAI Z, et al. Simultaneous determination of seven organic acids in *Lonicerae Flos* using HPLC-MS/MS [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2016, 36(6): 998-1005.
- [16] LIU H Y, SHEN G B. Simultaneous determination of seven components in *Chrysanthemum indicum* by QAMS [J]. Chin Tradit Herbal Drug(中草药) 2017, 48(10): 2012-2017.
- [17] 马奕斌, 宋伟峰, 何秋毅, 等. 高效液相色谱串联质谱分析五指柑水煎液的化学成分[J]. 中药材, 2013, 36(1): 75-77.
- [18] DU B Z, YANG X Y, FEN X, et al. A phytochemical and pharmacological advance on *Ilex asprella* [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志) 2017, 36(6): 20-27.

收稿日期: 2018-09-05

(本文责编: 曹粤锋)