

- [5] 吴超伟, 周军, 马军花, 等. 复方金钱草颗粒抗菌作用和急性毒性实验研究[J]. 中医药导报, 2012, 18(3): 59-61.
- [6] 温幼敏, 何飞, 曾宪彪, 等. 复方金钱草颗粒利胆及体外抗豚鼠胆囊平滑肌痉挛作用研究[J]. 中国药业, 2014, 23(7): 8-9.
- [7] 马军花, 邱宏聪, 陈明生, 等. 复方金钱草颗粒的质量控制研究[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(4): 381-384.
- [8] 邱宏聪, 马军花, 陈露, 等. 复方金钱草颗粒的指纹图谱[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(1): 36-39.
- [9] 陆绍铭, 徐鑫, 薛倩倩, 等. 基于超高效液相色谱-紫外检测定量指纹图谱结合化学模式识别的复方金钱草颗粒质量评价[J]. 色谱, 2022, 40(12): 1102-1110.
- [10] 冯军, 陈明生, 刘布鸣, 等. 广金钱草总黄酮提取物的质量检测方法[J]. 广西医学, 2018, 40(1): 73-75; 79.
- [11] 陈亮元, 程轩轩, 唐晓敏, 等. 指纹图谱、模式识别结合一测多评法在广金钱草质量评价中的应用研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(16): 3322-3328.
- [12] 陈铁柱, 林娟, 黄清, 等. 不同来源和部位的广金钱草中化学成分研究[J]. 中药材, 2018, 41(5): 1133-1137.
- [13] 赖丽嫦, 林裕英, 陈丰连, 等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 和 HPLC-DAD 的广金钱草主要活性成分分析[J]. 中草药, 2016, 47(20): 3578-3585.
- [14] 黄盼, 周改莲, 周文良, 等. 广金钱草的化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 135-139.
- [15] 张奇龙, 徐红, 何康. 光石韦化学成分研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 49-51.
- [16] 郑兴, 余磷, 廖端芳, 等. 光石韦化学成分的研究[J]. 中草药, 1999, 30(4): 253-254.
- [17] 谷立勃, 黄清泉, 何颂华, 等. 光石韦中芒果苷和异芒果苷的一测多评含量测定方法的建立[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(17): 6235-6240.
- [18] 李刚, 封传华, 郭慧玲, 等. 低共熔溶剂高效提取车前草中大车前苷和毛蕊花糖苷研究[J]. 中国药师, 2021, 24(9): 1676-1679; 1707.
- [19] 纪玉华, 魏梅, 李国卫, 等. 不同部位车前草 HPLC 特征图谱的建立及多指标成分含量测定[J]. 中药材, 2020, 43(3): 660-664.
- [20] 李冲冲, 龚苏晓, 许浚, 等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2018, 49(6): 1233-1246.
- [21] 谢思敏, 陈俊妃, 黄浩宇, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定妇康片中 11 种人参皂苷的含量[J]. 中成药, 2024, 46(9): 2858-2863.
- [22] 李纯, 陈俊妃, 熊颖, 等. QuEChERS/高效液相色谱-串联质谱法测定黄金罗汉果中 50 种常用农药残留[J]. 分析测试学报, 2022, 41(12): 1793-1799.

LC-MS/MS 法同时测定复方薤白胶囊中 7 种成分的含量

廖智鹏, 刘月恒, 边欣芳, 陈瑜洁, 戴国梁, 居文政*
(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要: 目的 建立 LC-MS/MS 法同时测定复方薤白胶囊中木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱、巴马汀、葫芦巴碱的含量。方法 分析采用 MicroPulite XP RP-C₁₈ Plus 色谱柱 (3.0 mm×100 mm, 3.5 μm); 流动相 0.2% 甲酸 (含 1 mmol/L 甲酸铵) -乙腈 (58:42); 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 40 ℃; 电喷雾离子源; 正离子扫描; 多反应监测模式。结果 7 种成分在各自范围内线性关系良好 ($r > 0.998 5$), 平均加样回收率 98.83% ~ 102.25%, RSD 1.73% ~ 4.38%。结论 该方法快速灵敏, 简便准确, 专属性强, 可为复方薤白胶囊质量控制提供参考。

关键词: 复方薤白胶囊; 化学成分; 含量测定; LC-MS/MS

中图分类号: R927.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)06-2005-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2026.06.032

复方薤白胶囊是江苏省中医院特色制剂, 由薤白、瓜蒌皮、姜半夏、黄连等中药组成, 常用于治疗慢性支气管炎急性发作期肺气肿^[1-2], 可降低肺动脉高压, 改善慢性阻塞性肺疾病症状, 临床疗效

显著^[3-4]。然而, 关于复方薤白胶囊的现有研究大多聚焦于临床疗效与作用机制^[5-6], 鲜有针对成分含量, 在一定程度上制约了该制剂质量控制体系的构建。

收稿日期: 2026-02-28

基金项目: 江苏省科技项目社会发展项目 (BE2023790); 江苏省医学重点实验室项目 (ZDXYS202209); 江苏省中药特色制剂融合创新中心 (苏中医科教 [2024] 7 号)

作者简介: 廖智鹏 (2001—), 男, 硕士在读, 研究方向为临床中医学。E-mail: 1965697561@qq.com

* 通信作者: 居文政 (1965—), 男, 博士, 教授, 从事中药药理学、PK-PD 研究。E-mail: juwz333@hotmail.com

目前,虽然有研究采用HPLC法对复方薤白胶囊中的小檗碱进行含量测定^[7],但未涉及多成分,同时该制剂组成复杂,同类成分结构相似,单靠该方法难以在短时间内实现有效分离。高效液相色谱-三重四极杆串联质谱(HPLC-QQQ-MS)法具有灵敏度高、分离能力强、耗时短的优点,适用于中药复方复杂化学成分分析^[8],故本实验采用LC-MS/MS法同时测定复方薤白胶囊中木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱、巴马汀、葫芦巴碱的含量,以期为该制剂质量控制提供参考。

1 材料

1.1 仪器 API 4000 三重四极杆质谱仪(美国AB SCIEX公司);Agilent 1260 高效液相色谱仪(美国Agilent公司);Secura225D-1CN 电子天平(德国Sartorius公司);Legend Micro 17R 冷冻离心机(美国Thermo公司);KH5200E 超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);MIX-25P 涡旋混合仪(杭州米欧仪器有限公司);Barnstea GenPur Pro 水净化系统(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

1.2 药物与试剂 复方薤白胶囊(江苏省中医院,批号2408005、2408007、2408008)。替硝唑(批号T3058,纯度98.00%)购于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司。木兰花碱(批号MUST-

20071701,纯度99.02%)、盐酸药根碱(批号MUST-20062609,纯度98.62%)、盐酸黄连碱(批号MUST-20051111,纯度99.58%)、小檗红碱(批号MUST-20060701,纯度98.71%)、盐酸小檗碱(批号MUST-20073011,纯度98.96%)、盐酸巴马汀(批号MUST-21022604,纯度98.75%)、葫芦巴碱(批号MUST-24060719,纯度99.61%)对照品均购于成都曼斯特生物科技有限公司。质谱纯甲酸购于美国Honeywell公司;质谱纯甲酸铵购于美国Sigma公司;色谱纯甲醇、乙腈均购于德国Merck公司;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 LC-MS/MS 分析条件

2.1.1 色谱 MicroPulite XP RP-C₁₈ Plus 色谱柱(3.0 mm×100 mm, 3.5 μm);流动相 0.2% 甲酸(含 1 mmol/L 甲酸铵)-乙腈(58:42);体积流量 300 μL/min;进样室温度 8 ℃;柱温 40 ℃;进样量 5 μL。

2.1.2 质谱 电喷雾离子源;正离子扫描;多反应监测(MRM)模式;离子源温度 500 ℃;电喷雾电压 5 500 V;气帘气、碰撞气压力 25、10 psi(1 psi=6.895 kPa);雾化气(GS1)、辅助加热气(GS2)压力 55 psi,其他参数见表 1。

表 1 各成分质谱参数

成分	母离子 <i>m/z</i>	离子模式	子离子 <i>m/z</i>	子离子生成机制	去簇电压/V	碰撞能/V	来源
木兰花碱	342.4	[M] ⁺	297.1	[M-(CH ₃) ₂ NH] ⁺	86	32	黄连 ^[9]
药根碱	338.2	[M] ⁺	294.0	[M-CH ₄ -CO] ⁺	104	35	黄连 ^[9]
黄连碱	320.1	[M] ⁺	292.2	[M-CO] ⁺	106	40	黄连 ^[9]
小檗红碱	322.3	[M] ⁺	307.0	[M-CH ₃] ⁺	103	39	黄连 ^[9]
小檗碱	336.0	[M] ⁺	320.1	[M-CH ₃ -H] ⁺	99	39	黄连 ^[9]
巴马汀	352.3	[M] ⁺	336.3	[M-CH ₃ -H] ⁺	89	35	黄连 ^[9]
葫芦巴碱	138.0	[M+H] ⁺	92.1	[M+H-CO-H ₂ O] ⁺	30	35	半夏 ^[10] 、瓜蒌皮 ^[11] 、黄连 ^[12]
替硝唑(内标)	248.3	[M+H] ⁺	121.1	[M+H-C ₄ H ₅ N ₃ O ₂] ⁺	60	25	内标

2.2 溶液制备

2.2.1 对照品、内标溶液 精密称取各对照品适量,甲醇溶解,制成葫芦巴碱、盐酸巴马汀、木兰花碱、盐酸药根碱、盐酸黄连碱、小檗红碱、盐酸小檗碱质量浓度分别为 0.810 0、1.190、1.110、1.130、1.270、0.960 0、1.260 mg/mL 的储备液,4 ℃避光保存。取适量储备液,50%乙腈制成各成分质量浓度分别为 128.0、64.00、64.00、128.0、64.00、25.60、128.0 ng/mL 的对照品溶液。精密称取替硝唑对照品适量,加入甲醇,制成 60 ng/mL 内标溶液。

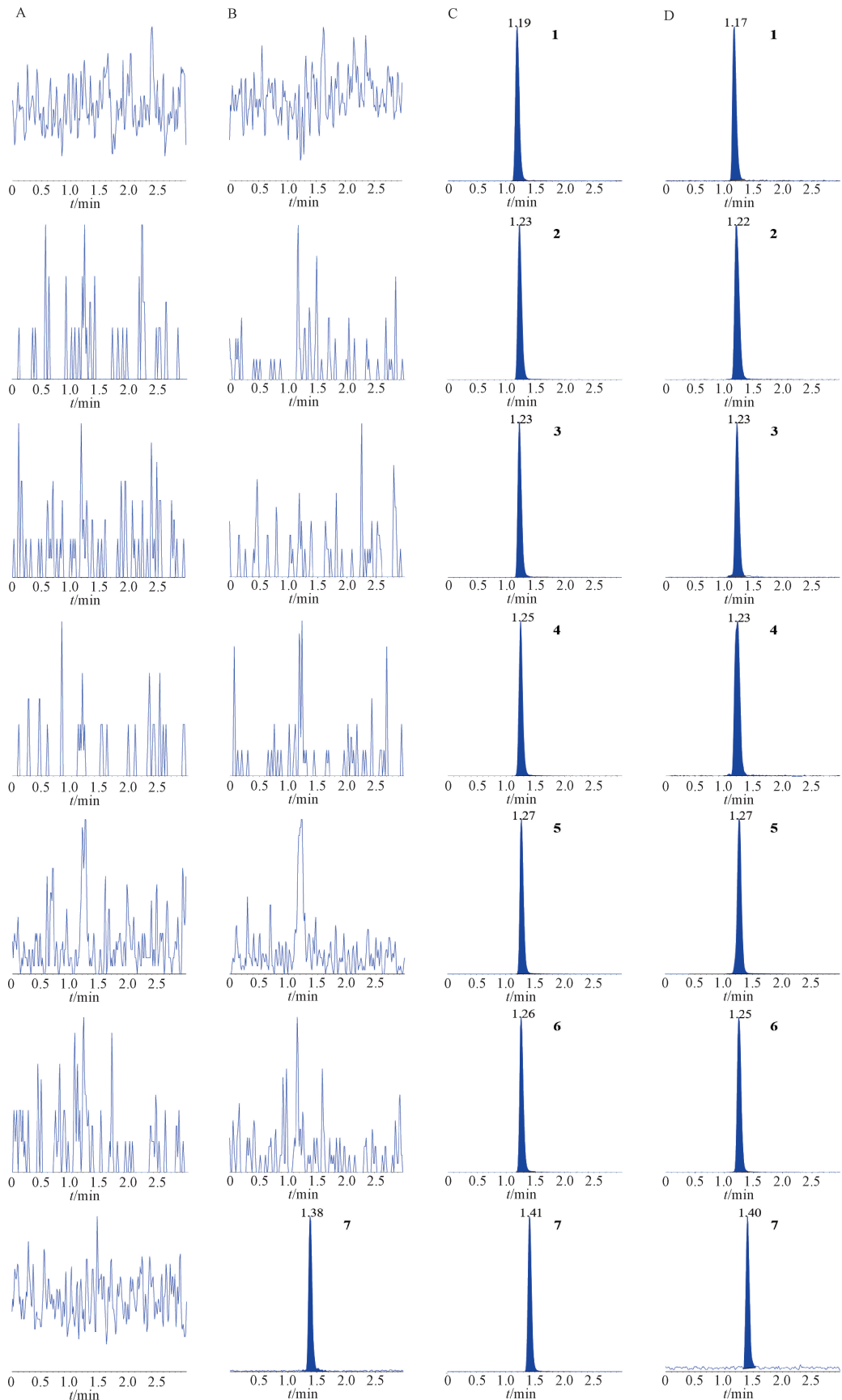
2.2.2 供试品溶液 取本品内容物约 10 mg,精密称定,置于 50 mL 量瓶中,加入适量 50% 甲醇,

超声提取 45 min,50% 甲醇定容至刻度。用 50% 乙腈将 100 μL 醇提液稀释 10 倍,12 000 r/min 离心 10 min,取 100 μL 上清液,与 50 μL 内标溶液(替硝唑)混合,50% 乙腈补足至 1 mL,即得。

2.2.3 阴性样品溶液 参照工艺要求,分别制成缺瓜蒌皮、半夏、黄连,缺黄连的阴性样品,按“2.2.2”项下方法制备,即得。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性试验 取对照品、供试品、阴性样品溶液适量,在“2.1”项条件下进样测定,结果见图 1。由此可知,各成分在供试品、对照品溶液中的保留时间一致,色谱峰峰形良好,阴性无干扰,表明该方法专属性良好。



注：A~D分别为缺瓜蒌皮、半夏、黄连阴性样品，缺黄连阴性样品，对照品，供试品。
1. 木兰花碱 2. 药根碱 3. 黄连碱 4. 小檗红碱 5. 小檗碱 6. 巴马汀 7. 葫芦巴碱

图1 各成分提取离子流色谱图

2.3.2 线性关系考察 精密吸取对照品溶液适量, 50%乙腈梯度稀释后加入适量内标溶液, 涡旋混匀, 在“2.1”项条件下进样测定。以对照品、内标峰面积比值为纵坐标 (Y), 对照品质量浓度为横坐标 (X) 进行回归, 结果见表 2, 可知各成分在各自范围内线性关系良好。

表 2 各成分线性关系

成分	回归方程	r	线性范围/(ng·mL ⁻¹)
木兰花碱	Y=0.162X+0.020 6	0.998 7	0.250 0~32.00
药根碱	Y=0.325X+0.038 5	0.999 6	0.452 6~57.93
黄连碱	Y=0.4X+0.022 3	0.999 4	0.225 1~28.81
小檗红碱	Y=1.2X+0.035 7	0.999 3	0.100 0~12.80
小檗碱	Y=0.578X+0.135	0.999 5	0.452 3~57.90
巴马汀	Y=0.586X+0.046 4	0.999 8	0.227 1~29.07
葫芦巴碱	Y=0.228X+0.024 6	0.999 8	0.500 0~64.00

2.3.3 精密度试验 取对照品溶液适量, 在“2.1”项条件下进样测定 6 次, 测得葫芦巴碱、巴马汀、木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱峰面积 RSD 分别为 1.73%、1.71%、1.26%、1.85%、1.70%、0.85%、1.69%, 表明仪器精密度良好。

2.3.4 重复性试验 取本品 (批号 2408005) 适量, 按“2.2.2”项下方法平行制备 6 份供试品溶液, 在“2.1”项条件下进样测定, 测得葫芦巴碱、巴马汀、木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱含量 RSD 分别为 4.85%、3.67%、4.14%、4.93%、4.79%、4.04%、4.31%, 表明该方法重复性良好。

2.3.5 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液, 于 0、2、4、8、12、24 h 在“2.1”项条件下进样测定, 测得葫芦巴碱、巴马汀、木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱峰面积 RSD 分别为 3.39%、4.43%、4.84%、4.75%、4.09%、4.86%、4.48%, 表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.3.6 加样回收率试验 精密称定各成分含量已知的本品 (批号 2408005) 5 mg, 共 6 份, 按 100% 水平加入对照品, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1”项条件下进样测定, 计算回收率。结果, 葫芦巴碱、巴马汀、木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱平均加样回收率分别为 99.98%、100.54%、99.23%、98.83%、101.96%、102.25%、100.68%, RSD 分别为 1.73%、2.29%、2.80%、3.57%、3.80%、1.86%、4.38%。

2.3.7 样品含量测定 取 3 批样品, 按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1”项条件下进

样测定, 计算含量, 结果见表 3。

表 3 各成分含量测定结果 (mg/g, n=3)

成分	批号		
	2408005	2408006	2408007
木兰花碱	0.237 9	0.245 4	0.238 7
药根碱	0.814 1	0.939 6	0.786 5
黄连碱	0.791 8	0.953 1	0.849 0
小檗红碱	0.089 65	0.104 0	0.092 72
小檗碱	6.282	7.589	6.550
巴马汀	1.266	1.533	1.280
葫芦巴碱	0.365 5	0.357 2	0.273 3

3 讨论

3.1 指标成分选择 复方薤白胶囊是由经典方剂瓜蒌薤白白酒汤加半夏、黄连组成, 目前整方的成分研究较少, 大多集中于单味药、瓜蒌薤白白酒汤、瓜蒌薤白半夏汤^[13-15]。陈晓琳等^[16]测定瓜蒌薤白半夏汤中黄酮、三萜类等 8 种成分的含量; Lin 等^[14]同时测定瓜蒌薤白白酒汤、瓜蒌薤白半夏汤中皂苷、黄酮、核苷等 19 种成分的含量, 但相关报道都鲜有涉及黄连、半夏主要活性成分生物碱^[9,17]。

研究表明, 黄连生物碱可通过抑制蛋白质合成等途径来发挥抗菌作用^[18]; Kong 等^[19]发现, 黄连中 4 种生物碱对大肠杆菌的抑制作用依次为小檗碱>黄连碱>巴马汀>药根碱; 半夏生物碱可通过抑制促炎因子的释放来缓解急性肺损伤早期的肺上皮细胞炎症反应^[20], 其中葫芦巴碱可减轻炎症反应, 调节氧化应激状态, 从而对多种慢性代谢性疾病发挥不同的治疗效果^[21]。因此, 本实验选择木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱、巴马汀、葫芦巴碱进行含量测定。

3.2 色谱条件筛选 本实验发现, 经 MicroPulite XP RP-C₁₈ Plus 色谱柱分离, 各成分色谱峰峰形良好, 响应高, 检测时间短 (3 min 内即可完成分离检测)。考察流动相体系发现, 以 0.2% 甲酸 (含 1 mmol/L 甲酸铵)-乙腈洗脱时, 各成分色谱峰峰形及响应均良好。再考察不同溶剂对各成分色谱峰峰形及响应的影响, 最终确定为 50% 乙腈。

3.3 提取方法筛选 本实验分别考察了不同超声时间 (15、30、45、60、75 min)、提取溶剂 (甲醇、20% 甲醇、50% 甲醇、水) 的提取效果, 发现超声提取 45 min 时各成分基本提取完全; 50% 甲醇提取时各成分色谱峰响应较高, 峰形良好。最终确定, 最优提取方法为 50% 甲醇超声提取 45 min。

4 结论

本实验建立 LC-MS/MS 法同时测定复方薤白胶囊中木兰花碱、药根碱、黄连碱、小檗红碱、小檗碱、巴马汀、葫芦巴碱的含量,该方法快速灵敏,简便准确,专属性强,可为该制剂质量控制提供参考。

参考文献:

[1] 奚肇庆. 奚肇庆·复方薤白胶囊[J]. 江苏中医药, 2010, 42(5): 13.

[2] 张文曦. 复方薤白胶囊治疗肺动脉高压抗内皮细胞凋亡的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.

[3] 姜 静, 奚肇庆, 尚 宁, 等. 复方薤白胶囊干预慢性阻塞性肺疾病的临床研究[J]. 南京中医药大学学报, 2007, 23(6): 362-364.

[4] 奚肇庆, 蒋 萌, 居文政, 等. 复方薤白胶囊治疗慢性阻塞性肺病 36 例临床与实验研究[J]. 中医杂志, 2000, 41(4): 218-220; 196.

[5] 曾 亮, 陈井亚, 袁永丰, 等. 复方薤白胶囊对 COPD 模型大鼠 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(4): 357-359.

[6] 彭炳贤, 罗子清, 张 溪. 白虎加人参汤联合复方薤白胶囊治疗重症肺部感染疗效研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(12): 1692-1695.

[7] 王 进, 居文政, 郁锡峰. 复方薤白胶囊中盐酸小檗碱含量测定[J]. 时珍国医国药, 2001, 12(1): 37-38.

[8] 梅余琪, 魏丽芳, 邹立思, 等. 鸡血藤中多元活性成分动态积累的分析与评价[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 584-595.

[9] 蒋丽施, 李潇彧, 罗 曦, 等. 黄连的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 97-109.

[10] 甄子萱, 葛淑俊. 不同产地掌叶半夏中 4 种核苷类成分和葫芦巴碱测定[J]. 中药材, 2017, 40(12): 2820-2823.

[11] 陶 香, 张静娴, 胡 青, 等. 亲水作用色谱-串联质谱法同时测定瓜蒌皮注射液中 35 种化合物[J]. 药学学报, 2023, 58(5): 1293-1300.

[12] 李凯鹏. 黄连及其有效成分改善糖脂代谢异常仓鼠肠道-肠

系膜功能的关联性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.

[13] Lin P, Qin Z F, Yao Z H, et al. Metabolites profile of Gualou Xiebai Baijiu Decoction (a classical traditional Chinese medicine prescription) in rats by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2018, 1085: 72-88.

[14] Lin P, Wang Q, Liu Y H, et al. Qualitative and quantitative analysis of the chemical profile for Gualou-Xiebai-Banxia Decoction, a classical traditional Chinese medicine formula for the treatment of coronary heart disease, by UPLC-Q/TOF-MS combined with chemometric analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 197: 113950.

[15] Xiang Z, Wang Y Z, Liu S D. The chemical and metabolite profiles of Gualou-Xiebai-Banxia Decoction, a classical traditional Chinese medicine formula, by using high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and in-house software[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114994.

[16] 陈晓琳, 王雪纯, 白国玉, 等. 经典名方瓜蒌薤白半夏汤液相色谱-质谱指纹图谱及多指标成分定量分析[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4381-4393.

[17] 周亚丽, 杨 萍, 李喜香, 等. 半夏化学成分与药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测[J]. 中草药, 2024, 55(14): 4939-4952.

[18] Wang J, Wang L, Lou G H, et al. *Coptidis Rhizoma*: a comprehensive review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 193-225.

[19] Kong W J, Zhao Y L, Xiao X H, et al. Comparison of anti-bacterial activity of four kinds of alkaloids in *Rhizoma Coptidis* based on microcalorimetry[J]. *Chin J Chem*, 2009, 27(6): 1186-1190.

[20] 吴伟斌, 祝春燕, 罗 超. 半夏生物碱对肺上皮细胞炎症损伤的保护作用研究[J]. 内蒙古农业大学学报 (自然科学版), 2018, 39(4): 1-8.

[21] Nguyen V, Taine E G, Meng D H, et al. Pharmacological activities, therapeutic effects, and mechanistic actions of trigonelline[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3385.