

祛风消癥合剂 UHPLC 指纹图谱的建立

凌 霄^{1,2}, 张 辉^{1,2}, 李伟霞^{1,2}, 牛 璐², 唐进法^{1,2*}, 任献青^{3*}

(1. 河南中医药大学第一附属医院, 中药临床评价技术河南省工程实验室, 河南 郑州 450000; 2. 河南中医药大学, 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450006; 3. 河南中医药大学第一附属医院儿科, 河南 郑州 450000)

摘要: **目的** 建立祛风消癥合剂(忍冬藤、荆芥、防风等) UHPLC 指纹图谱。**方法** 该药物甲醇提取液的分析采用 Waters ACQUITY UHPLC CSH C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm); 流动相 0.2% 磷酸-乙腈, 梯度洗脱; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 25 ℃; 检测波长 236 nm。对照品比对联合 UHPLC-TOF-MS 法指认共有峰, PLS-DA 进行化学计量学分析。**结果** 12 批样品指纹图谱中有 24 个共有峰, 相似度均大于 0.95, 指认出 17 个。这些样品可按生产年份聚为 3 类, 新绿原酸、原儿茶醛、甘草苷、槲皮苷、橙皮苷、丹酚酸 B 对分组贡献较大(VIP>1)。**结论** 该方法稳定可靠, 可用于祛风消癥合剂的质量控制。

关键词: 祛风消癥合剂; 指纹图谱; UHPLC-TOF-MS; PLS-DA

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2020)11-2857-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2020.11.007

Establishment of UHPLC fingerprints for Qufeng Xiaodian Mixture

LING Xiao^{1,2}, ZHANG Hui^{1,2}, LI Wei-xia^{1,2}, NIU Lu², TANG Jin-fa^{1,2*}, REN Xian-qing^{3*}

(1. Henan Provincial Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine, the First Hospital Affiliated to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Collaborative Innovation Center for Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with Traditional Chinese Medicine Co-founded by Henan Province and MOST, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450006, China; 3. Department of Pediatrics, the First Hospital Affiliated to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT: **AIM** To establish the UHPLC fingerprints for Qufeng Xiaodian Mixture (*Caulis loniceræ Japonicæ*, *Schizonepetæ Herba*, *Saposhnikoviae Radix*, etc.). **METHODS** The analysis of this drug was performed on a 25 ℃ thermostatic Waters ACQUITY UHPLC CSH C₁₈ column (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm), with the mobile phase comprising of 0.2% phosphoric acid-acetonitrile flowing at 0.3 mL/min in a gradient elution manner, and the detection wavelength was set at 236 nm. The common peaks were identified by reference substance combined with UHPLC-TOF-MS, and PLS-DA was adopted in chemometric analysis. **RESULTS** There were twenty-four common peaks in the fingerprints of twelve batches of samples with the similarities of more than 0.95, seventeen of which were identified. These samples could be clustered into three types according to production year, neochlorogenic acid, protocatechualdehyde, liquiritigenin, quercetin, hesperidin and salvianolic acid B contributed a lot to grouping (VIP>1). **CONCLUSION** This stable and reliable method can be used for the quality control of Qufeng Xiaodian Mixture.

收稿日期: 2020-07-15

基金项目: 河南省科技攻关项目(18210241008); 河南中医药科学研究专项(2017JDZX039); 河南省中医药科学研究专项(2017ZY2046); 河南省中医药拔尖人才培养项目(2019ZYBJ08); 河南省高等学校重点科研项目计划(19A36004)

作者简介: 凌霄(1990—), 女, 博士, 主管药师, 从事中药安全性及合理用药研究。Tel: (0371) 66245274, E-mail: tanglima@126.com

* 通信作者: 唐进法(1974—), 男, 博士, 主任药师, 从事中药安全性及合理用药研究。Tel: (0371) 66245104, E-mail: a0519@163.com

任献青(1972—), 男, 博士, 主任医师, 从事中西医结合治疗小儿肾脏疾病及常见病研究。Tel: (0371) 66281963, E-mail: renxq723@163.com

KEY WORDS: Qufeng Xiaodian Mixture; fingerprints; UHPLC-TOF-MS; PLS-DA

过敏性紫癜常见于儿童，相当一部分患儿由于其反复发作而引起肾脏病变等其他严重并发症^[1-2]，故研发合适的药物以降低该疾病发病率、预防重要器官损伤是亟需解决的问题。研究表明，风热伤络证是过敏性紫癜常见证型^[3]，针对其特征，河南中医药大学第一附属医院儿科专家根据长期临床经验总结研制了祛风消癜方，由忍冬藤、荆芥、防风、徐长卿、茜草、海风藤、丹参、炙甘草组成，方中忍冬藤善于清热疏风通络，荆芥长于透疹止血，共为君药；防风祛风止痒，海风藤深入经络，祛除风邪，共为臣药；配以徐长卿祛风止痒，丹参祛瘀生新、凉血活血，茜草凉血止血、化瘀通经，共为佐药；甘草泻火解毒、调和诸药，为使药，诸药相伍，用于过敏性紫癜辨证属风热伤络者，其疗效显著，不良反应小^[4-5]。祛风消癜合剂是在祛风消癜方基础上开发的院内制剂，本实验建立其 UHPLC 指纹图谱，以期为全面评价和控制其质量提供依据。

1 材料

XS105 型电子天平（十万分之一，瑞士 Mettler-Toledo 公司）；UHPLC-Q-TOF-MS 系统，配置 ACQUITY-UHPLC 型高效液相色谱仪、电喷雾离子源 XEVO-G2XSQTOF 飞行时间质谱、Acquity UHPLC H-Class 型超高效液相色谱仪（美国 Waters 公司）；KQ-100DE 型超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）。

马钱苷（纯度>98%，批号 R23D7F27552）、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷（纯度>98%，批号 P05M8F35478）、原儿茶醛（纯度>98%，批号 P05M7F14533）对照品均购于上海源叶生物科技有限公司；新绿原酸（纯度>98%，批号 lw190124015）对照品购于南京良纬科技有限公司；甘草苷（纯度>98%，批号 PRF8110742）对照品购于成都普瑞法科技开发有限公司；绿原酸（纯度 96.8%，批号 110753-201817）、槲皮苷（纯度 90.6%，批号 111538-201606）、橙皮苷（纯度 96.2%，批号 110721-201818）、丹酚酸 B（纯度 96.6%，批号 111562-201917）、丹皮酚（纯度 99.8%，批号 110708-201908）、甘草酸铵（纯度 97.7%，批号 110731-201720）对照品均购于中国食品药品检定研究院。甲醇、乙腈、磷酸为色谱纯；其余试剂均为分析纯；水为娃哈哈纯净水

（杭州娃哈哈集团有限公司）。

祛风消癜合剂共 12 批，均由医院制剂室制备（批号分别为 20181124、20181127、20181201、20190311、20190315、20190328、20191118、20191215、20200121、20200206、20200208、20200301），编号 S1~S12。忍冬藤（批号 1809080172）购于湖北天济中药饮片有限公司；荆芥（批号 1805282）、防风（批号 1807171）、徐长卿（批号 1804112）、海风藤（批号 1805192）、丹参（批号 1807231）均购于安徽普仁中药饮片有限公司；茜草（批号 180916）、炙甘草（批号 180916）均购于安徽人民中药饮片有限公司，经河南中医药大学第一附属医院药检室施钧瀚副主任药师鉴定为正品。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Waters ACQUITY UHPLC CSH C₁₈ 色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.7 μm）；流动相 0.2% 磷酸（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0~5 min，5% B；5~30 min，5%~22% B；30~45 min，22%~95% B；45~47 min，95% B；48~50 min，95%~5% B）；体积流量 0.3 mL/min；柱温 25℃；检测波长 236 nm；进样量 1 μL。

2.2 质谱条件 电喷雾离子源（ESI），正、负离子扫描模式；毛细管电压 2 500 V；锥孔电压 40 V；脱溶剂气温度 250℃，体积流量 600 L/h；离子源温度 100℃，锥孔气体流量 50 L/h；亮氨酸-脑啡肽（正离子模式 *m/z* 556.277 1，负离子模式 *m/z* 554.261 5）溶液在线校正，扫描质量 100~1000 Da，全扫描模式。采用 Waters UNIFI 软件对采集数据进行处理。

2.3 溶液制备

2.3.1 对照品溶液 取马钱苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷、原儿茶醛、新绿原酸、甘草苷、绿原酸、槲皮苷、橙皮苷、丹酚酸 B、丹皮酚、甘草酸铵对照品各约 1 mg，精密称定，甲醇制成 1 mg/mL 贮备液，再进一步稀释至 0.05 mg/mL，即得。

2.3.2 供试品溶液 精密吸取 12 批样品，每批 2 mL，甲醇定容至 10 mL 量瓶中，超声提取 20 min，各吸取 10 mL 至离心管中，150 000 r/min 离心 5 min，取上清液，过 0.22 μm 微孔滤膜，即得。

2.3.3 阴性样品溶液 按照处方比例及工艺流程，制备缺忍冬藤、缺荆芥、缺防风、缺徐长卿、缺茜草、缺海风藤、缺丹参、缺炙甘草的阴性样品，按

“2.3.2”项下方法制备，即得。

2.3.4 单味药材溶液 按照处方比例，称取忍冬藤、荆芥、防风、徐长卿、茜草、海风藤、丹参、炙甘草 8 种单味药材，按“2.3.2”项下方法制备，即得。

2.4 方法学考察

2.4.1 精密度试验 精密吸取同一份供试品溶液(S4)，在“2.1”项色谱条件下进样测定 6 次，以 14 号峰（升麻素苷）为对照，测得各共有峰相对峰面积 RSD 为 1.17%~2.86%，相对保留时间 RSD 为 0.03%~0.82%，表明仪器精密度良好。

2.4.2 稳定性试验 精密吸取同一份供试品溶液(S4)，分别于 0、3、6、12、18、24 h，在“2.1”项色谱条件下进样测定，以 14 号峰（升麻素苷）为对照，测得各共有峰相对峰面积 RSD 为 1.02%~2.92%，相对保留时间 RSD 为 0.03%~1.11%，表明溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.4.3 重复性试验 精密称取合剂（S4）6 份，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，以 14 号峰（升麻素苷）为对照，测得各共有峰相对峰面积 RSD 为 1.19%~2.82%，相对保留时间 RSD 为 0.04%~1.52%，表明该方法重复性良好。

2.5 指纹图谱建立 取 12 批样品，按“2.3.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.1”项色谱条件下进样测定，将所得图谱以 CDF 格式导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件（2012 版）进行分析，自动多点匹配法生成对照图谱，计算相似度，结果见图 1、表 1。由此可知，各批样品相似度均大于 0.97；有 24 个共有峰，分离度均大于 1.5，其中 14 号峰（升麻素苷）峰面积较高，出峰时间稳定适中，分离度良好，故选择其作为对照峰。各共有峰相对保留时间 RSD 为 0.05%~1.15%，总体上较稳定；相对峰面积 RSD 为 3.83%~29.62%，上下浮动较大，表明个别成分在不同批次样品中的含量有较大差异。

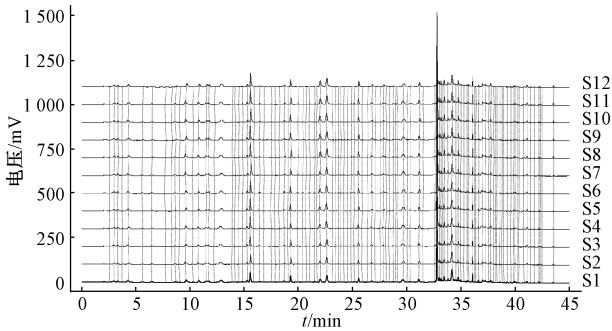


图 1 12 批样品 UHPLC 指纹图谱

Fig.1 UHPLC fingerprints for twelve batches of samples

表 1 12 批样品相似度

Tab.1 Similarities of twelve batches of samples

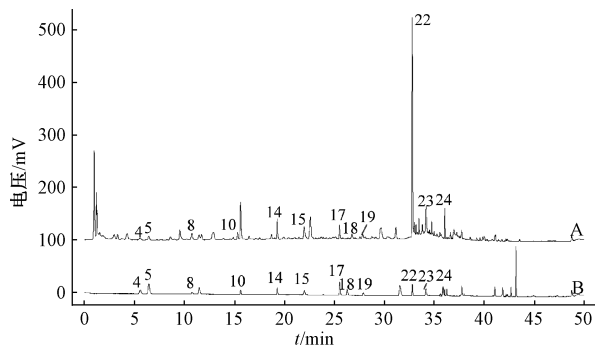
编号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12
S1	1	0.989	0.988	0.972	0.984	0.984	0.987	0.985	0.986	0.978	0.984	0.975
S2	0.989	1	0.994	0.984	0.984	0.984	0.985	0.985	0.98	0.981	0.98	0.979
S3	0.988	0.994	1	0.983	0.985	0.985	0.985	0.984	0.981	0.982	0.98	0.981
S4	0.972	0.984	0.983	1	0.988	0.989	0.985	0.986	0.984	0.986	0.983	0.988
S5	0.984	0.984	0.985	0.988	1	0.999	0.995	0.982	0.985	0.981	0.982	0.982
S6	0.984	0.984	0.985	0.989	0.999	1	0.996	0.983	0.985	0.981	0.983	0.982
S7	0.987	0.985	0.985	0.985	0.995	0.996	1	0.987	0.989	0.983	0.987	0.983
S8	0.985	0.985	0.984	0.986	0.982	0.983	0.987	1	0.997	0.991	0.997	0.992
S9	0.986	0.98	0.981	0.984	0.985	0.985	0.989	0.997	1	0.989	0.997	0.992
S10	0.978	0.981	0.982	0.986	0.981	0.981	0.983	0.991	0.989	1	0.988	0.996
S11	0.984	0.98	0.98	0.983	0.982	0.983	0.987	0.997	0.997	0.988	1	0.99
S12	0.975	0.979	0.981	0.988	0.982	0.982	0.983	0.992	0.992	0.996	0.99	1

2.6 共有峰指认和归属 将对照品、供试品溶液色谱图叠加，比对两者保留时间，指认出 4、5、8、10、14、15、17、18、19、22、23、24 号峰分别为新绿原酸、原儿茶醛、绿原酸、马钱苷、升麻素苷、甘草苷、5-O-甲维阿斯米醇苷、槲皮苷、橙皮苷、丹酚酸 B、丹皮酚、甘草酸，见图 2。

对其余未指认出的共有峰，在分离后不经检测器而直接接取其出峰时间前 0.5 min 至出峰时间后

0.5 min 的洗脱液，在“2.1”项色谱条件下进样测定 10 次，于氮气流下吹干，残留物用 200 μL 甲醇复溶，涡流 2 min，15 000 r/min 离心 10 min，上清液采用 UHPLC-TOF-MS 法进行分析，通过 Waters UNIFI 软件对所采集数据进行处理，将碎片离子信息与对照品图谱和相关文献作比对，其裂解规律见图 3，鉴定结果见表 2。

由此可知，3 号峰一级质谱准分子离子峰为



注：A 为供试品，B 为对照品。

4. 新绿原酸 5. 原儿茶醛 8. 绿原酸 10. 马钱苷 14. 升麻素
苷 15. 甘草苷 17. 5-*O*-甲维阿斯米醇苷 18. 槲皮苷 19. 橙
皮苷 22. 丹酚酸 B 23. 丹皮酚 24. 甘草酸

4. neochlorogenic acid 5. protocatechuic aldehyde 8. chlorogenic acid
10. loganin 14. cimicifugin 15. liquiritigenin 17. 5-*O*-methylvisam-
mioside 18. quercetin 19. hesperidin 22. salviolic acid B
23. paeonol 24. glycyrrhizic acid

图 2 各成分 UHPLC 色谱图 (I)

Fig. 2 UHPLC chromatograms of various constituents (I)

m/z 179.034 8 $[M-H]^-$ ，苯环上邻二酚羟基脱水后生成碎片离子 m/z 161，再脱羧失去 CO_2 ，生成碎片离子 m/z 135，与对照品和文献 [6-7] 比对后推测其为咖啡酸；11 号峰一级质谱准分子离子峰为 m/z 403.124 5 $[M-H]^-$ ，脱去一分子葡萄糖后生成碎片离子 m/z 223，再脱去一分子 CO_2 和乙酰氧基，生成碎片离子 m/z 121，与对照品和文献

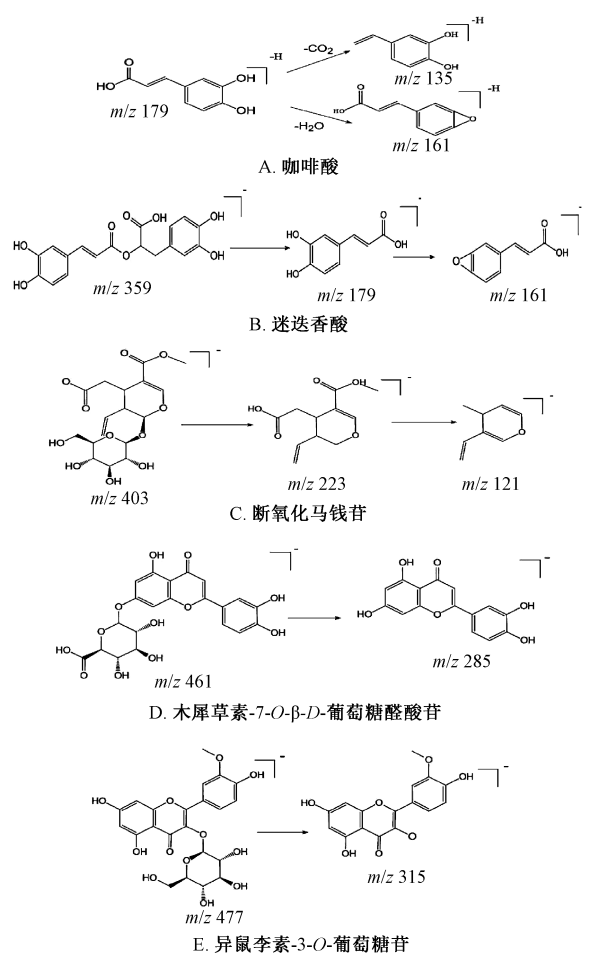


图 3 各成分质谱裂解规律

Fig. 3 MS fragmentation patterns for various constituents

表 2 未知共有峰鉴定结果						
Tab. 2 Results of unknown common peak identification						
峰号	t_R/min	负离子模式 m/z			特征碎片(负离子)	来源
		实测值	理论值	误差/mDa		
3	3.96	179.034 8	179.035 0	-0.2	179,161,135	$C_9H_8O_4$ 咖啡酸 忍冬、丹参 ^[6-7]
7	9.76	477.081 2	477.080 8	0.4	477,315,285	$C_{22}H_{22}O_{12}$ 异鼠李素-3- <i>O</i> -葡萄糖苷 忍冬藤、茜草、丹参 ^[11]
11	15.73	403.124 5	403.124 6	-0.1	403,223,121	$C_{17}H_{24}O_{11}$ 断氧化马钱苷 忍冬 ^[7-8]
20	28.91	359.076 9	359.077 1	-0.4	359,179,161	$C_{18}H_{16}O_8$ 迷迭香酸 荆芥、丹参、忍冬藤、茜草 ^[10]
21	30.37	461.072 9	461.072 5	0.4	461,285,219,185,179,109	$C_{21}H_{18}O_{12}$ 木犀草素-7- <i>O</i> -β- <i>D</i> -葡萄糖醛酸苷 丹参 ^[9]

[8] 比对后推测其为断氧化马钱苷；21 号峰一级质谱准分子离子峰为 m/z 461.072 9 $[M-H]^-$ ，从苷键处脱去一分子葡萄糖醛酸，生成碎片离子 m/z 285，与对照品和文献 [9] 比对后推测其为木犀草素-7-*O*-β-*D*-葡萄糖醛酸苷；20 号峰一级质谱准分子离子峰为 m/z 359.076 9 $[M-H]^-$ ，酰氧键断裂，生成碎片离子 m/z 179，苯环上邻二酚羟基脱水，生成碎片离子 m/z 161，与对照品和文献 [10] 比对后推测其为迷迭香酸；7 号峰一级质谱准分子离子峰为 m/z 477.081 2 $[M-H]^-$ ，脱去一

分子糖苷，生成碎片离子 m/z 315，与对照品和文献 [11] 比对后推测其为异鼠李素-3-*O*-葡萄糖苷。

将单味药材、阴性样品溶液色谱图进行比对，发现各药材色谱峰均与合剂共有峰对应，表明单味药材与合剂化学信息的相关性良好。其中，1、3、4、6、9、10、11、13 号峰归属于忍冬藤，12 号峰归属于海风藤，14、17 号峰归属于防风，15、24 号峰归属于炙甘草，19 号峰归属于荆芥，21、22 号峰归属于丹参，23 号峰归属于徐长卿；2 号峰为荆芥、丹参、防风共有，18 号峰为丹参、忍冬藤

共有，5 号峰为荆芥、忍冬藤、丹参共有，20 号峰为荆芥、丹参共有，7 号为忍冬藤、茜草共有，8 号为忍冬藤、荆芥共有，16 号峰为防风、炙甘草共有。色谱图见图 4。

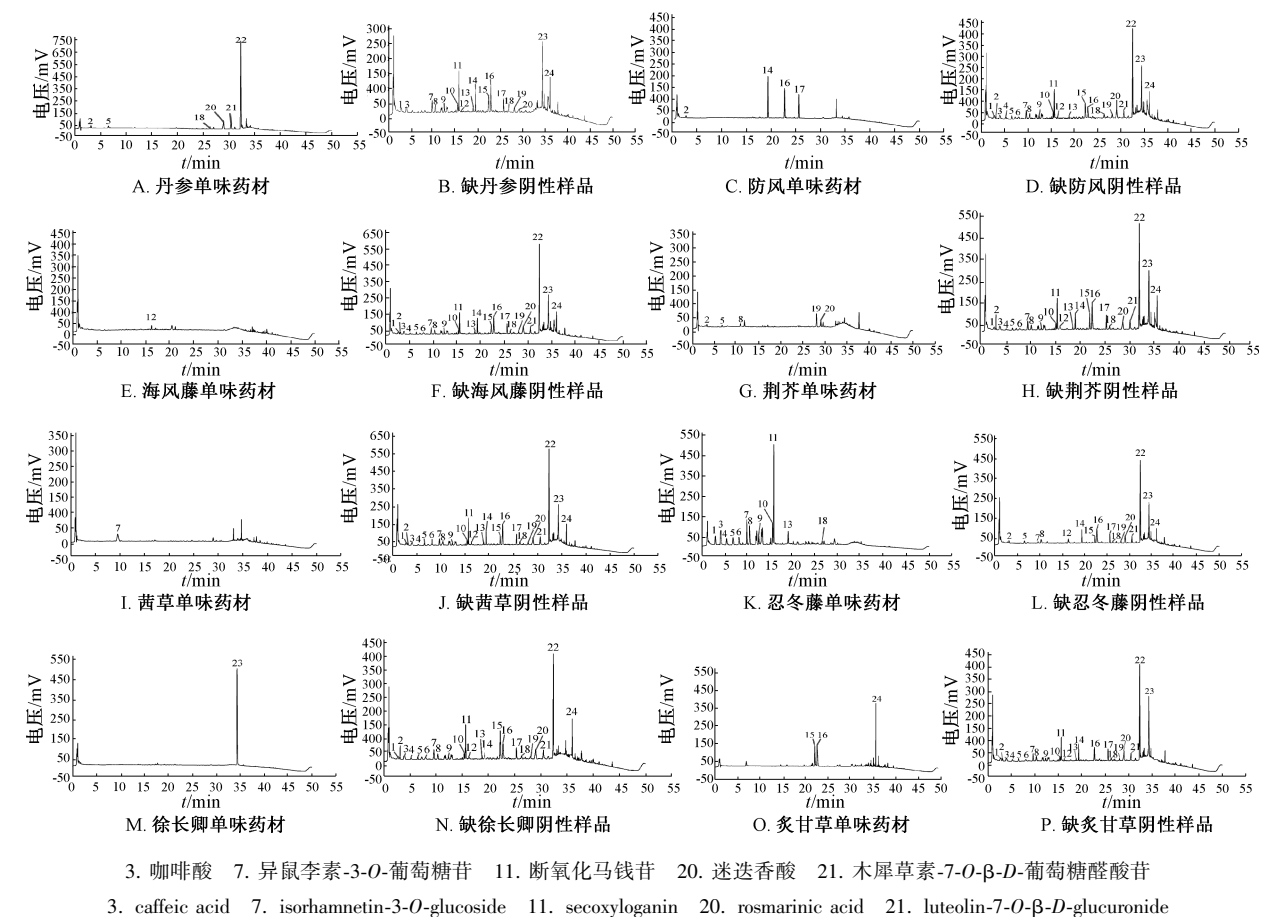


图 4 各成分 UHPLC 色谱图 (II)
Fig. 4 UHPLC chromatograms of various constituents (II)

2.7 偏最小二乘法判别分析 (PLS-DA) 采用 PLS-DA 对 24 个共有峰的相对峰面积进行判别分析, 得分图 [R^2_x (cum) = 0.87, Q^2 (cum) = 0.964] 见图 5, 可知 12 批样品可按生产年份聚为 3 类, 即 2018 年产 (S1 ~ S3)、2019 年产 (S4 ~ S8)、2020 年产 (S9 ~ S12); 载荷图见图 6, 可知 11、16、7、6、1、22、4、15、8、13、19、18、21 号峰的圆形距离原点较远, 表明这些成分对分组贡献较大; VIP 见图 7, 可知大于 1 的有 10 种, 分别为 5 号峰 (原儿茶醛)、2 号峰、18 号峰 (槲皮苷)、21 号峰 (木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷)、19 号峰 (橙皮苷)、15 号峰 (甘草苷)、22 号峰 (丹酚酸 B)、13 号峰、4 号峰 (新绿原酸)、1 号峰, 但其相对峰面积均在 2018 年产样品中最低, 而 18、21、19、15、13 号峰在 2019 年产样品中最高, 5、2、22、4 号峰在 2020 年产样品中最高。综上所述, 造成不同年份样品质量差异的主要

成分为槲皮苷、木犀草素-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、橙皮苷、甘草苷、丹酚酸 B、新绿原酸、13 号峰、1 号峰。

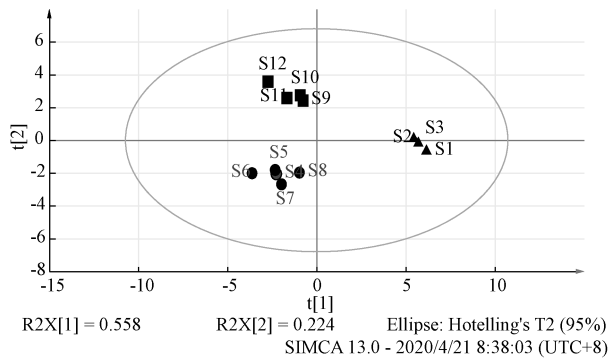


图 5 12 批样品 PLS-DA 得分图
Fig. 5 PLS-DA score plot for twelve batches of samples

3 讨论

本实验对色谱条件进行了考察, 发现 Waters ACQUITY UHPLC CSH C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm ×

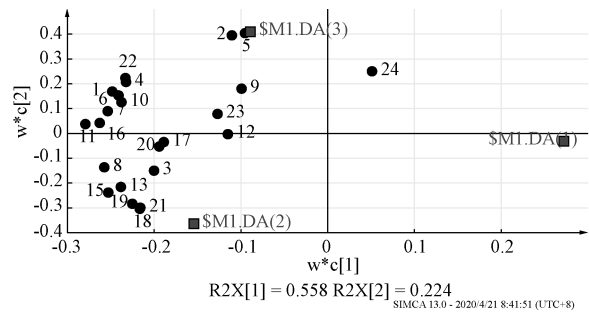


图 6 12 批样品 PLS-DA 载荷图

Fig. 6 PLS-DA loading plot for twelve batches of samples

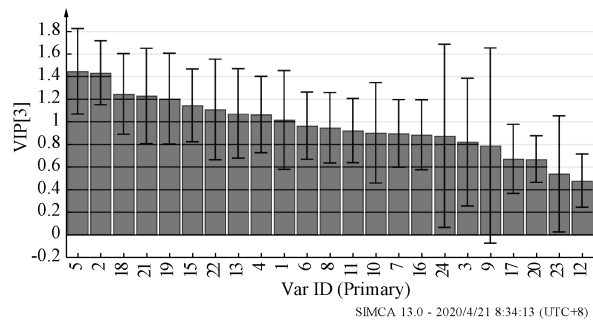


图 7 共有峰相对峰面积 VIP 图

Fig. 7 VIP diagram for relative peak areas of common peaks

100 mm, 1.7 μm) 分离效果最好; 乙腈-0.2% 磷酸洗脱时各成分色谱峰分离度较好, 出峰时间适中; 不同柱温 (25、30、35 $^{\circ}\text{C}$) 差别不大; 体积流量 0.3 mL/min 时洗脱效果最好; 采用 DAD 检测器在 190~400 nm 波长处进行扫描, 发现 236 nm 处色谱峰数量最多, 峰高度合适, 故选择其作为检测波长。再对供试品溶液制备方法进行了考察, 发现超声提取效果明显优于冷浸, 而且 15 mL 甲醇提取 20 min 时, 只需 1 次各成分即已基本提取完全。

本实验建立了祛风消癥合剂 UHPLC 指纹图谱, 确定了 24 个共有峰的药材来源归属和其中 17 个的化学成分归属, 但海风藤、茜草信号较弱, 专属峰较少, 将在今后研究中进行改进。PLS-DA 显示, 不同年份样品在整体质量上存在一定差异, 原儿茶醛、槲皮苷、木犀草素-7-O- β -D-葡萄糖醛酸苷、橙皮苷、甘草苷、丹酚酸 B、新绿原酸可作为差异标志物, 其中原儿茶醛、新绿原酸、丹酚酸 B 相对峰面积随着贮藏时间延长逐渐降低。新绿原酸、原儿茶醛是君药忍冬藤标志性成分, 具有较好的抗氧化、抗炎作用, 但其结构中有酯键、不饱和双键、多元酚等不稳定部分^[12-13]; 丹酚酸 B 具有较强的抗氧化、清除自由基作用, 是臣药丹参重要功效成分, 但其性质也不稳定^[14-15], 这些化合物

含有量差异可能是造成不同年份样品质量存在差异的主要原因之一, 提示祛风消癥合剂在贮藏过程中需要关注成分的稳定性。因此, 建议对祛风消癥合剂进行品质评价时应增加新绿原酸、原儿茶醛、丹酚酸 B 等稳定性较差成分的含有量测定, 以期最大程度保证该制剂质量。

参考文献:

[1] Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children[J]. *J Paediatr Child Health*, 2013, 49(12): 995-1003.

[2] 吴云刚, 何 方. 过敏性紫癜患儿发生肾脏损害危险因素 Logistic 回归分析[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2019, 18(5): 397-400.

[3] 张 霞, 徐向宇, 于文静, 等. 1228 例过敏性紫癜儿童中医证候分布规律研究[J]. *中医杂志*, 2013, 54(18): 1577-1579; 1595.

[4] 李雪军, 张 霞, 胡明格, 等. 丁樱教授从“风”论治过敏性紫癜经验体会[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(45): 315-316.

[5] 任献青, 郑贵珍, 管志伟, 等. 丁樱教授从热、瘀、虚辨治小儿过敏性紫癜性肾炎经验[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(12): 3586-3588.

[6] Kucharska A Z, Sokół-Łętowska A, Oszmiański J, et al. Iridoids, phenolic compounds and antioxidant activity of edible honeysuckle berries (*Lonicera caerulea* var. *kamtschatica* Sevest.) [J]. *Molecules*, 2017, 22(3): 405.

[7] Kucharska A Z, Fecka I. Identification of iridoids in edible honeysuckle berries (*Lonicera caerulea* L. var. *kamtschatica* Sevest.) by UHPLC-ESI-qTOF-MS/MS[J]. *Molecules*, 2016, 21(9): 1157.

[8] 陈素慧, 王小平, 谌赛男, 等. UPLC-MS/MS 法同时测定银黄制剂中 26 种成分含量[J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34(5): 586-598.

[9] 史培颖. 中药四类成分质谱裂解规律及芪参益气方药代动力学研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2010.

[10] 郭少波, 徐露露, 蒋丽娟, 等. 迷迭香酸的大鼠体内代谢产物及代谢途径分析[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(21): 4704-4712.

[11] 林文振, 李坤平, 曾玉冰, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 分析异鼠李素-3-O- β -D-芸香糖苷大鼠肠道菌群代谢产物的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20): 140-143.

[12] 陈 钢, 侯世祥, 胡 平, 等. 金银花提取物中绿原酸的稳定性研究[J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(3): 223-226.

[13] 李建平, 肖礼娥, 肖 馨. 丹参口服液中 4 个酚酸成分的稳定性考察及其相关性研究[J]. *海峡药学*, 2019, 31(7): 33-36.

[14] 黄世超, 瞿海斌. 丹酚酸 B 稳定性研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2015, 32(5): 644-648.

[15] 吴凤芝, 唐 祺, 吴 妍, 等. 注射用丹参(冻干)调配技术正交优化及其成品输液质量稳定性[J]. *中成药*, 2016, 38(5): 1159-1163.