

UPLC-Q-TOF-MS 法分析胃炎专利方中化学成分

黄芳¹, 罗辉泰¹, 谢淑桐¹, 邓欣¹, 周熙¹, 吴惠勤^{1*}, 黄华强², 杨素明²,
罗晓霞², 祁江博²

[1. 广东省科学院测试分析研究所(中国广州分析测试中心), 广东省化学测量与应急检测技术重点实验室, 广东省中药质量安全工程技术研究中心, 广东广州 510070; 2. 广州今典精方药业有限公司, 广东广州 511450]

摘要: **目的** 建立 UPLC-Q-TOF-MS 法分析胃炎专利方中化学成分。**方法** 该复方甲醇提取物的分析采用 Shim-pack Scepter C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 3 μm); 流动相乙腈-0.1% 甲酸, 梯度洗脱; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 35 ℃。电喷雾离子源在正、负离子模式下进行高质量数据采集, 根据色谱图中每个峰的精确质量数及同位素分布推测分子式, 结合对照品、质谱数据库和文献报道进行鉴定和归属。**结果** 共鉴定出 40 种成分, 来源分别为黄连 15 种, 白芍 9 种, 高良姜 12 种, 桂枝 5 种, 主要成分包括芍药苷、小檗碱、没食子酸、5-羟基-1-苯基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮、原花青素二聚体和三聚体等。**结论** 该方法稳定可靠, 可为胃炎专利方药效物质基础及质量控制研究提供科学依据和数据支撑。

关键词: 胃炎专利方; 化学成分; UPLC-Q-TOF-MS

中图分类号: R284.1

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)05-1675-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.05.057

慢性胃炎是指不同病因引起的各种慢性胃黏膜炎性病变^[1], 可用于治疗该疾病的中药处方有很多, 但往往治疗效果不明显、复发率高。胃炎专利方是治疗慢性胃炎的经验组方, 经过长期临床应用证明其效果显著、疗效稳定, 该方由白芍、桂枝、高良姜、黄连组成, 具有疏肝和胃、缓急止痛的功效。目前该专利方质量的控制是按照 2020 年版《中国药典》单味饮片的要求, 但是中药具有多成分、多靶点的特点, 测定单一成分难以反映整体质量, 所以认识其药效物质基础并明确其作用机制成为重中之重。UPLC-Q-TOF-MS 法兼具 UPLC 快速、高效的分离特性和 Q-TOF-MS 高分辨率、高灵敏度的定性分析特点, 能够实现复杂样品的快速分离和多成分的准确定性分析, 而且已有报道采用该方法鉴定专利方中的 4 味药材或其他复方中的化学成分^[1-4], 基于此, 本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术, 分析胃炎专利方汤剂中的成分, 并对其来源进行归属, 以期胃炎专利方质量控制的主要指标成分提供依据, 对其质量控制提供有效的检测指标, 为扩展其临床应用及质量控制提供科学依据。

1 材料

1.1 仪器 Agilent1290 UPLC-6540-Q-TOF-MS 配有双喷射电喷雾离子源(美国 Agilent 公司); TP-114 型电子天平(德国 Sartorius 公司); Allegra 64R 型高速冷冻离心机(美国 Beckman 公司); RE-52AA 型旋转蒸发器(上海亚荣生

化仪器厂); 煎药壶(广州今典精方药业有限公司)。

1.2 试剂 没食子酸(批号 110831-201204, 纯度 90.8%)、乔松素(批号 111829-201703, 纯度 99.5%)、高良姜素(批号 111699-200501, 纯度 98.5%)、儿茶素(批号 110877-201604, 纯度 99.2%)、表儿茶素(批号 110878-201602, 纯度 99.7%)、芍药苷(批号 161106-201609, 纯度 96.4%)、丹参素钠(批号 110855-201311, 纯度 98.1%) 对照品均购自中国食品药品检定研究院; 原花青素(批号 Y22F7Y17095, 纯度 ≥95%) 对照品购自上海源叶生物科技有限公司; 桂皮醛(批号 106718, 纯度 98.9%) 对照品购自德国 Dr. Ehrenstorfer 公司。甲醇、乙醇、乙腈为色谱纯, 购自德国 Merck 公司; 甲酸、甲酸铵购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 水为蒸馏水。

1.3 药物 白芍(产地安徽)、高良姜(产地海南)、桂枝(产地广西)、黄连(产地重庆) 饮片均由广州今典精方药业有限公司提供, 组方生产批号 181201, 经专家鉴定为正品。

2 方法

2.1 检测条件

2.1.1 色谱 Shim-pack Scepter C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 3 μm); 流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸(B), 梯度洗脱 (0~5 min, 100%A~0; 5~20 min, 0~10%A; 20~30 min, 10%A; 30~40 min, 10%~25%A; 40~45 min,

收稿日期: 2020-07-14

作者简介: 黄芳(1975—), 女, 硕士, 高级工程师, 从事有机化学分析、药物分析及分析方法开发与研究。Tel: (020) 88321850, E-mail: thymol206@126.com

* 通信作者: 吴惠勤(1961—), 研究员, 从事有机质谱分析及应用研究。Tel: (020) 87687096, E-mail: 13802959756@139.com

25%~30% A; 45~55 min, 30%~70% A; 55~57 min, 70%~100% A; 57~60 min, 100% A; 61~68 min, 100% A~0); 体积流量0.3 mL/min; 柱温30℃; 进样量5 μL。

2.1.2 质谱 电喷雾正、负离子模式, 扫描范围 m/z 80~1100; 离子源温度350℃; 离子喷雾电压3000 V; 离子源气体1、240 psi (1 psi=6.895 kPa); 去簇电压110 V; 碰撞能10、20、40 V。

2.2 溶液制备

2.2.1 复方供试品溶液 称取1个剂量复方的中药饮片, 加入800 mL水浸泡30 min, 煎煮至沸腾, 文火煎煮2 h, 滤出药液, 滤渣继续加入600 mL水, 煎煮至沸腾, 文火煎煮2 h, 滤出药液, 合并2次滤液, 减压浓缩至200 mL, 取50 mL浓缩液, 加入甲醇至其体积分数为50%, 沉淀药液(可在4℃以下保存1周), 10 000 r/min离心5 min, 取50 mL上清液, 减压浓缩至5 mL, 0.22 μm微孔滤膜过滤, 即得。

2.2.2 单味药材供试品溶液 取“2.2.1”项下中等量白芍、桂枝、高良姜、黄连饮片, 按“2.2.1”项下方法制备, 即得。

2.2.3 空白供试品溶液 在煎药壶不加药材只加水, 按“2.2.1”项下方法制备, 即得。

2.2.4 对照品溶液 精密称取没食子酸、乔松素、高良姜素、儿茶素、表儿茶素、芍药苷、原花青素、桂皮醛、丹参素钠对照品各5 mg, 甲醇溶解并稀释至10 mL, 摇匀, 得贮备液, 分别精密吸取1 mL, 50%甲醇稀释至10 mL, 摇匀, 即得。为区分同分异构体, 同法再制备儿茶素对照品溶液1份。

2.3 数据分析 采用UPLC-Q-TOF-MS自带软件, 对图中每个色谱峰对应的精确质量数及同位素进行分析, 确定离子的状态并推测分子式, 根据其二级质谱的特征碎片离子, 结合参考文献和Chemspider、PubChem等数据库鉴定化学成分, 并根据相同类型化合物的裂解规律对首次报道者进行质谱鉴定。

3 结果

基峰色谱图见图1, 共鉴定出41种成分, 通过对照品比对确认了没食子酸、乔松素、高良姜素、表儿茶素、儿

茶素、芍药苷、花青素二聚体和三聚体、肉桂醛、丹参素, 再对其来源进行归属, 结果见表1。

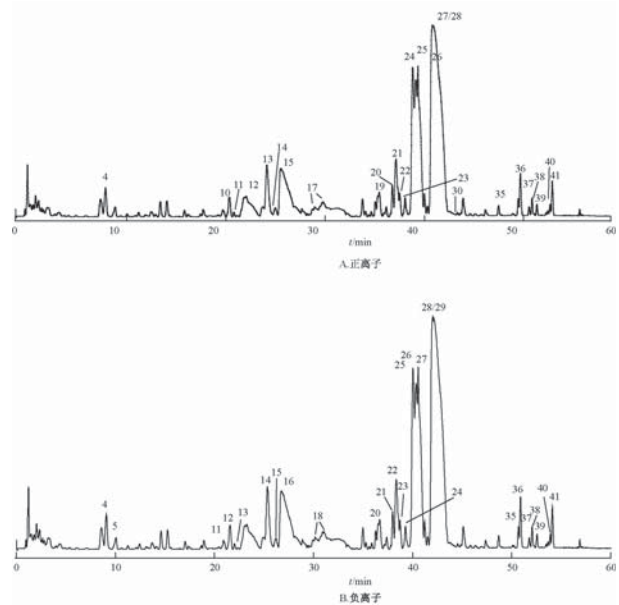


图1 胃炎专利方基峰色谱图

3.1 丹参素 6号峰 ($t_R=11.82$ min) 准分子离子峰 $[M-H]^-$ 的精确质量数为197.0456, 推测分子式为 $C_9H_{10}O_5$, 其精确质量数理论值197.0455与实测值误差为 0.5×10^{-6} , 二级质谱见图2, 主要生成碎片离子 m/z 179.0346、151.0394、135.0453、123.0451、72.9935等。质谱裂解规律为准分子离子 m/z 197.0456失去1份子 $HCOOH$ 产生 m/z 151.0394的碎片离子; 或失去1分子 H_2O 产生 m/z 179.0346的碎片离子, 再失去1分子 $-COO$ 产生135.0453的碎片离子; 或C-C键断裂得到 m/z 123.0451、72.9935的碎片离子。综上所述, 推测该化合物为丹参素, 与相应对照品比对一致。另外, 8号峰 ($t_R=13.69$ min) 与6号峰精确质量数相差162.0519, 可能是其母离子失去1分子葡萄糖残基而得, 其余碎片离子信息均与6号峰一致(图3), 推测为6号峰的葡萄糖苷化合物。丹参素裂解途径见图4。

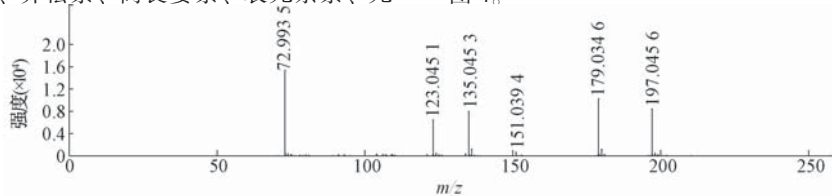


图2 6号峰二级质谱图

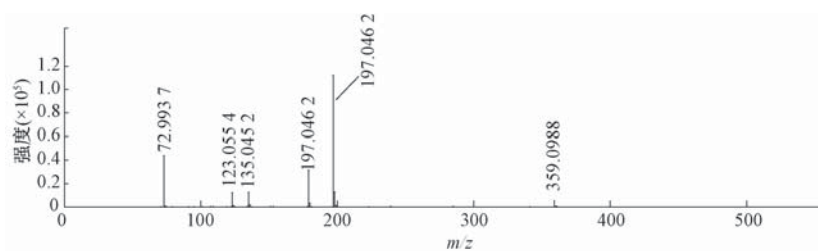


图3 8号峰二级质谱图

表1 胃炎专利方化学成分和药材归属

序号	t_R /min	分子式	离子模式	分子离子峰		MS/MS 碎片离子	鉴定	药材归属
				理论值	实测值			
1	2.39/2.85	C ₆ H ₈ O ₇	[M-H] ⁻	191.019 7	191.019 8	173.009 3, 111.009 1	柠檬酸/异柠檬酸 ^[5]	黄连
2	4.26	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	[M+COOH] ⁻	421.135 1	421.135 4	375.129 9, 345.135 4	去苯甲酰基芍药苷 ^[6]	白芍
3	7.00	C ₇ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	169.014 2	169.014 3	125.024 7, 81.035 1	没食子酸 ^{Δ[6]}	白芍
4	8.99	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	[M+H] ⁺	268.104 0	268.103 3	136.061 6	腺苷 ^[7]	黄连
5	11.24	C ₈ H ₈ O ₄	[M-H] ⁻	167.035 0	167.035 2	123.045 0, 108.021 6	香草酸 ^[8]	桂枝
6	11.82	C ₉ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	197.045 5	197.044 6	179.034 6, 151.039 4, 135.045 3, 123.045 1, 72.993 5	丹参素 ^Δ	黄连
7	12.56	C ₇ H ₆ O ₄	[M-H] ⁻	153.019 3	153.019 3	109.029 5, 91.019 5	原儿茶酸 ^[9]	桂枝, 白芍
8	13.69	C ₁₅ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	359.098 4	359.098 7	197.045 5, 179.034 6, 135.045 1, 123.045 3, 72.993 3	(2R)-2-hydroxy-3-{3-hydroxy-4-[(2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxyphenyl} propanoic acid	黄连
9	21.02	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	289.071 8	289.072 7	245.081 7, 109.029 6	儿茶素 ^{Δ[6]}	白芍
10	21.55	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	367.103 5	367.105 0	193.050 6, 173.045 7	关黄柏内酯 A/B ^[10]	黄连
11	22.10	C ₁₉ H ₂₄ NO ₃	[M+H] ⁺	314.175 1	314.139 5	298.107 6, 283.083 9	oblongine ^[10]	黄连
12	23.36/24.36	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	[M-H] ⁻	577.135 1	577.136 7	407.076 2, 289.070 9, 125.024 6, 425.087 6	B型原花青素二聚体 ^{Δ[11]}	高良姜
13	25.36	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M+COOH] ⁻	525.161 4	525.163 4	479.155 1, 121.028 7	芍药内酯苷 ^[6]	白芍
14	26.29	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	289.071 8	289.072 7	245.081 6, 109.029 6	表儿茶素 ^Δ	白芍
15	26.97	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	[M+H] ⁺	342.170 0	342.169 5	297.112 5, 265.086 4	木兰花碱 ^[10]	黄连
16	28.84	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M+COOH] ⁻	525.161 4	525.163 4	479.154 0, 121.028 6	芍药苷 ^[6]	白芍
17	29.95/31.02	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	367.103 5	367.105 0	193.050 6, 173.045 7	3/5-O-feruloylquinic acid ^[10]	黄连
18	33.86	C ₄₅ H ₃₈ O ₁₈	[M-H] ⁻	865.198 5	865.199 9	407.076 7, 289.071 7, 125.024 5	原花青素三聚体 ^{Δ[12]}	高良姜
19	36.71	C ₉ H ₆ O ₂	[M+H] ⁺	147.044 1	147.044 1	103.054 6, 91.054 7	香豆素 ^[13]	桂枝
20	37.99	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₅	[M-H] ⁻	631.166 8	631.168 8	491.119 1, 399.092 8, 313.056 3, 271.046 0, 169.014 2	没食子酰芍药苷 ^[13]	白芍
21	38.43	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄	[M+H] ⁺	322.107 4	322.107 4	307.084 4, 279.089 0	小檗碱 ^[10]	黄连
22	38.76	C ₂₀ H ₁₈ NO ₅	[M+H] ⁺	352.117 9	352.118 3	336.086 7, 308.092 0	氧化小檗碱 ^[10]	黄连
23	39.2	C ₂₁ H ₂₄ NO ₄	[M+H] ⁺	354.170 0	354.169 7	338.139 2, 323.115 9	N-甲基卡那定 ^[10]	黄连
24	40.02	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	[M+H] ⁺	336.123 0	336.122 7	320.091 8, 292.096 7	表小檗碱 ^[10]	黄连
25	40.23	C ₁₉ H ₁₄ NO ₄	[M+H] ⁺	320.091 7	320.092 2	292.096 7, 262.086 1	黄连碱 ^[10]	黄连
26	40.70	C ₂₀ H ₂₀ NO ₄	[M+H] ⁺	338.138 7	338.138 8	322.107 3, 280.096 3	药根碱 ^[10]	黄连
27	42.11	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	[M+H] ⁺	336.123 0	336.122 7	320.091 8, 292.096 7	小檗碱 ^[10]	黄连
28	43.18	C ₂₀ H ₁₈ NO ₅	[M+H] ⁺	352.117 9	352.154 2	336.123 6, 294.112 6	巴马汀 ^[10]	黄连
29	43.19	C ₉ H ₈ O ₂	[M-H] ⁻	147.045 2	147.045 4	103.055 3	肉桂酸 ^[11]	桂枝
30	44.49	C ₉ H ₈ O	[M+H] ⁺	133.064 8	133.063 9	105.069 2, 77.037 9, 115.053 6, 91.053 9	桂皮醛 ^{Δ[14]}	桂枝
31	44.80	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	299.056 1	299.093 0	255.102 5, 239.071 6	山柰素 ^[15]	高良姜
32	45.84	C ₂₀ H ₂₄ O ₅	[M-H] ⁻	343.155 1	343.156 1	179.070 7, 149.060 3	5-羟基-1-苯基-7-(3,4-二羟基-5-甲氧基苯基)-3-庚酮 ^[15]	高良姜
33	46.97	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	[M+COOH] ⁻	629.187 6	629.190 2	583.182 5, 553.172 1	苯甲酰芍药苷 ^[16]	白芍
34	47.52	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	271.061 2	271.062 5	253.050 5	二氢高良姜醇 ^[15]	高良姜
35	50.72	C ₁₉ H ₂₂ O ₃	[M-H] ⁻	297.149 6	297.151 0	173.096 9, 149.060 9	5-羟基-1-苯基-7-(4-羟基苯基)-3-庚酮 ^[15]	高良姜
36	50.93	C ₂₀ H ₂₄ O ₄	[M-H] ⁻	327.160 2	327.161 3	179.070 8, 147.081 2	5-羟基-1-苯基-7-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3-庚酮 ^[15]	高良姜
37	51.80	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	[M+H] ⁺	257.080 8	257.080 3	153.018 0, 131.048 7, 103.054 2	乔松素 ^{Δ[15]}	高良姜
38	52.08	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.045 5	269.046 5	223.039 9, 195.045 4	高良姜素 ^{Δ[15]}	高良姜
39	52.55	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	283.061 2	283.062 5	239.034 7, 211.040 3	高良姜素-3-甲醚 ^[17]	高良姜
40	53.90	C ₂₀ H ₂₂ O ₃	[M+H] ⁺	311.164 2	311.163 6	163.075 3, 137.059 5	1-苯基-7-(3-甲氧基-4-羟基苯基)-4-烯-3-庚酮 ^[15]	高良姜
41	54.21	C ₁₉ H ₂₂ O ₂	[M+H] ⁺	283.169 3	283.168 5	117.069 9, 105.070 1, 91.054 4	5-羟基-1,7-二苯基-3-庚酮 ^[18]	高良姜

注: Δ表示与相应对照品比对。

3.2 原花青素二聚体 12号峰 ($t_R = 23.36、24.36$ min, 推测两者为同分异构体) 二级质谱图见图5, 准分子离子峰 [M-H]⁻ 的精确质量数为 577.136 7, 推测分子式为

C₃₀H₂₆O₁₂; 其精确质量数理论值为 577.135 1, 与实测值误差为 2.8×10^{-6} ; 二级质谱主要生成碎片离子 m/z 451.102 3、425.087 6、407.076 2、289.070 9、125.024 6 等。质谱裂

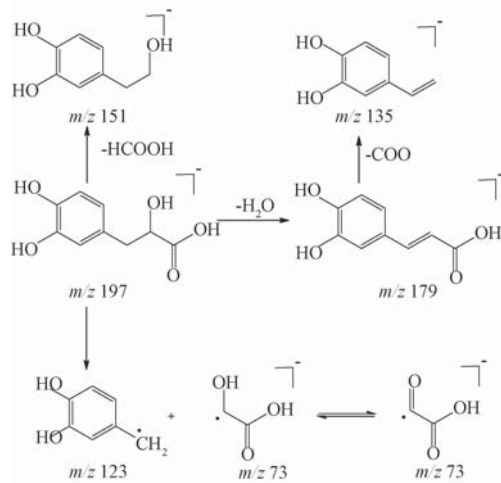


图4 丹参素裂解途径

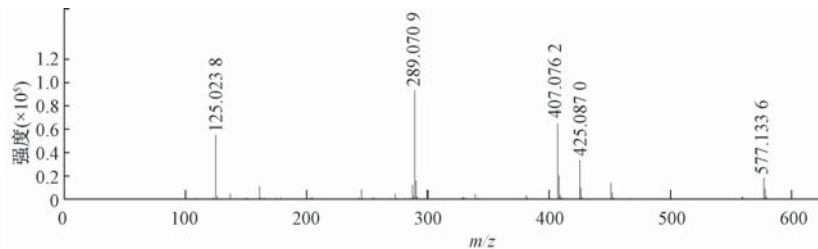


图5 12号峰二级质谱图

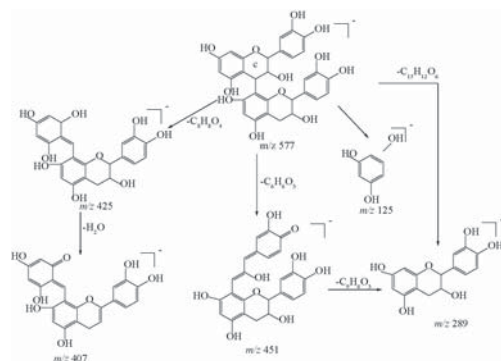


图6 原花青素二聚体的裂解途径

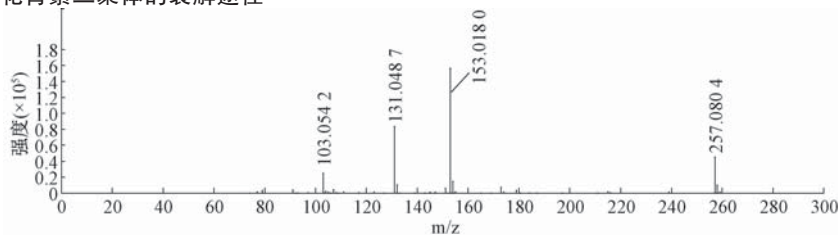


图7 37号峰二级质谱图

解规律为准分子离子 m/z 577.1367 发生 RDA 反应分别产生 m/z 451.1023、425.0876 的碎片离子, m/z 425.0876 失去 1 分子 H_2O 得到 m/z 407.0762 的碎片离子; 或发生 C-C 键断裂产生 m/z 289.0709 的碎片离子; 或 C 环开环后产生 m/z 289.0709 的碎片离子; 或失去 1 个间苯三酚, 形成 m/z 125.0246 的碎片离子。综上所述, 推测 12 号峰为原花青素二聚体, 裂解途径见图 6。

3.3 乔松素 37 号峰 ($t_R = 51.80$ min) 准分子离子的精确质量数为 257.0803, 推测分子式为 $C_{15}H_{12}O_4$, 离子状态为 $[M+H]^+$, 二级质谱图见图 7, 含碎片离子 m/z 153.0180、131.0487、103.0542 等, 其吡喃环 (C 环) 以不同断裂方式分别产生 m/z 153.0180、131.0487 的碎片离子, 后者失去 1 分子 CO 得到 m/z 103.0542 的碎片离子。综上所述, 推测该化合物为乔松素, 与相应对照品比对一致, 裂解途径见图 8。

4 讨论

本研究对样品前处理方法进行优化, 为了保证测定成分与病人服用的成分一致性, 选择煎药罐煎出汤剂, 旋转蒸发浓缩得到中药提取液, 过滤后进样测定, 测得的色谱图基线噪音高、分离不理想, 这可能是由于药材本身含有的蛋白质、多糖、黏液质等大分子杂质的影响。而且, 水提液直接测试容易导致色谱柱柱压升高, 因此在提取液中加入甲醇至体积分数为 50% 后离心处理, 取上清液减压浓缩后进样测定, 得到相对理想的色谱峰。

中药汤剂历经数千年发展, 沿用至今, 以水为溶剂, 价廉易得, 尤其对一些慢性病、疑难杂症等均有很好的疗效^[19], 且中药汤剂只需简单的煎煮提取, 能更大程度地保全化学成分和活性物质。小檗碱可用于消化性溃疡、胃炎、肠炎、腹泻等消化系统疾病的治疗^[20]; 桂皮醛有健胃益脾、调理肠胃的作用, 通过细胞保护和胃碳酸氢盐屏障加

强机制起到预防胃黏膜损伤的作用^[21]; 高良姜素具有镇痛、止呕的作用, 其中的二芳基庚烷类化合物具有对抗幽门螺旋杆菌的药理活性^[22]; 芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷等单萜苷类化合物被认为是白芍的重要药效物质^[23]。由此可见, 本研究鉴定出得到的成分均有可能是在体内产生药效作用的物质, 具有治疗胃病相关的药理作用。

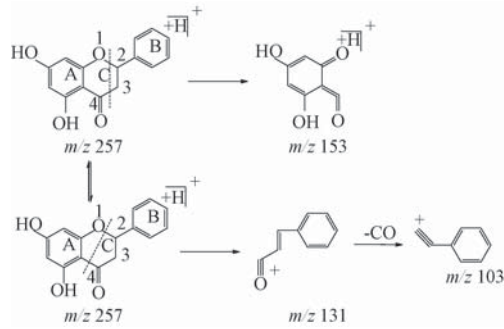


图8 乔松素部分裂解途径

明确这些成分,完善其药效物质基础研究,可为筛选产品质量控制指标提供依据,现有研究结果可以为胃炎专利方深入研究及推广提供前期数据支持。

参考文献:

[1] Ren L L, Xue X Y, Liang X M, *et al.* Characterization of protoberberine alkaloids in *Coptidis Rhizoma* (Huanglian) by HPLC with ESI-MS/MS [J]. *J Sep Sci*, 2013, 36 (8): 1389-1396.

[2] Tang Y, Li S L, Li S N, *et al.* Screening and isolating potential α -glucosidase inhibitors from *Rhizoma Coptidis* by ultrafiltration LC-PDA-ESI/MS combined with high-speed countercurrent chromatography and reverse-phase medium-pressure liquid chromatography[J]. *Med Chem Res*, 2017, 26 (12): 3384-3394.

[3] Liu Q X, Qiu S Y, Yu H, *et al.* Selective separation of structure-related alkaloids in *Rhizoma coptidis* with “click” binaphthyl stationary phase and their structural elucidation with liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Analyst*, 2011, 136(20): 4357-4365.

[4] 张伟,王雪,秦建平,等. DART-Q-TOF-MS快速鉴别桂枝茯苓胶囊中6种化学成分[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(21): 4118-4122.

[5] 陈海滨,李玲玲,王红梅. HPLC-MS/MS法测定化妆品中 α -羟基酸的含量[J]. *药物分析杂志*, 2017, 37(11): 2057-2061.

[6] 贺晶,高晓霞,田俊生,等. UPLC-MS分析柴胡、白芍水煎液的化学成分及其对逍遥散的贡献[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(4): 375-382.

[7] 邓意辉,刘丹,吴琼,等. 苦碟子注射液中腺苷的含量测定[J]. *沈阳药科大学学报*, 2003, 20(6): 431-434.

[8] 李振华,徐金娣,鞠建明,等. 川楝子水提化学成分的上PLC-ESI-Q-TOF-MS分析[J]. *中草药*, 2015, 46(4): 496-501.

[9] 龙红萍,秦裕辉,刘峥嵘,等. UPLC-Q-TOF法分析双丹明目胶囊化学成分[J]. *中成药*, 2017, 39(7): 1527-1531.

[10] 李媛. 黄柏、黄连体内成分对比研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2013.

[11] 陈洋,王冰,玉佳男,等. RP-HPLC-ESI-MS/MS分离鉴定花生红衣原花青素A型和B型二聚体[J]. *食品科学*, 2013, 34(23): 142-146.

[12] 徐丽嫚,黄曼,涂世,等. 高粱原花青素的ESI-MS分析及其低聚体的RP-HPLC-MS/MS法分离鉴定[J]. *食品科学*, 2011, 32(20): 221-225.

[13] 袁鹏飞,张雯,徐风,等. 高效液相色谱/电喷雾-离子阱-飞行时间质谱联用法分析桂枝汤的化学成分[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(2): 145-151.

[14] 陈永财,钱江辉,王彬辉,等. “桂枝与白芍”药对化学成分UPLC-Q/TOF-MS分析[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(16): 12-15; 23.

[15] 袁源,周伟,黄晓兵,等. 基于UPLC-Triple TOF MS/MS技术比较高良姜根中髓及皮层间的差异[J]. *中药材*, 2017, 40(7): 1651-1654.

[16] 孙东东,徐晓芳,崔九成,等. 白芍水提部位化学成分的上PLC-ESI-Q-TOF-MS分析[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(11): 1760-1765.

[17] 韩亮,石忠峰,芮雯,等. 高良姜黄酮提取物特征谱分析及成分确认[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(21): 82-85.

[18] 罗京超. 高良姜中二苯基庚烷的UPLC/Q-TOFMS分析及单体抗炎活性研究[D]. 广州:广东药学院, 2010.

[19] 李艳,白明,宋亚刚,等. 中药标准汤剂的研究与思考[J]. *中草药*, 2018, 49(17): 3977-3980.

[20] 郭丽坤,王志荣,林永辉. 盐酸小檗碱抗幽门螺杆菌的实验及临床研究[J]. *河南中医*, 2017, 37(8): 1483-1487.

[21] 张朝阳,杜婷,谢娜,等. 桂皮醛对酒精性胃粘膜损伤的防治研究进展[J]. *转化医学电子杂志*, 2018, 5(9): 59-62.

[22] 李洪福,李永辉,王勇,等. 高良姜化学成分及药理活性的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(7): 236-244.

[23] 任娟,刘晓,李伟东,等. 基于UHPLC-Q-TOF-MS/MS的白芍炒制前后化学成分研究[J]. *世界中医药*, 2019, 14(2): 268-273.