

UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分

张波泳^{1,2}, 江振作^{1,2}, 王跃飞^{1,2*}, 杨 龙^{1,2}, 杨 帆^{1,2}, 于卉娟^{1,2}

(1. 天津市现代中药国家重点实验室—省部共建国家重点实验室培育基地, 天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193; 2. 天津国际生物医药联合研究院, 中药新药研发中心, 天津 300457)

摘要: **目的** 建立超高效液相色谱-电喷雾/四极杆飞行时间串联质谱联用 (UPLC/ESI-Q-TOF MS) 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄中的化学成分。**方法** 分析采用 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 100 mm, 1.8 μm); 流动相为 0.1% 甲酸溶液-甲醇, 梯度洗脱; 柱温 40 ℃; 体积流量 0.3 mL/min; 进样量 2 μL。**结果** 共鉴定了 26 个化学成分, 包括 12 个环烯醚萜苷、8 个苯乙醇苷、3 个核苷、2 个有机酸、1 个紫罗兰酮。梓醇、益母草苷、毛蕊花糖苷是鲜地黄和生地黄中的主要成分, 而在熟地黄中含有量较低; 地黄苷 D 在 3 种炮制品中的含有量均较高, 比较稳定。**结论** 该方法可为控制地黄质量提供科学依据。

关键词: 鲜地黄; 生地黄; 熟地黄; 化学成分; UPLC/ESI-Q-TOF MS

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)05-1104-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.05.029

Analysis of chemical constituents in fresh, dried and prepared *Rehmanniae Radix* by UPLC/ESI-Q-TOF MS

ZHANG Bo-yong^{1,2}, JIANG Zhen-zuo^{1,2}, WANG Yue-fei^{1,2*}, YANG Long^{1,2}, YANG Fan^{1,2}, YU Hui-juan^{1,2}

(1. Tianjin Municipal State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine—State Key Laboratory Breeding Base Co-founded by Province and Ministry of Education; Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Research and Development Center of New Chinese Medicine, Tianjin International Joint Academy of Biomedicine, Tianjin 300457, China)

ABSTRACT: **AIM** To establish an ultra performance liquid chromatography/electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC/ESI-Q-TOF MS) method for analyzing the chemical constituents in fresh, dried and prepared *Rehmanniae Radix*. **METHODS** The analysis was carried out on an Agilent ZORBAX SB-C₁₈ column (4.6 mm × 100 mm, 1.8 μm), mobile phase was 0.1% formic acid solution-methanol with gradient elution, column temperature was maintained at 40 ℃, flow rate was 0.3 mL/min, and injection volume was 2 μL. **RESULTS** Total twenty-six chemical constituents were identified, including twelve iridoid glycosides, eight phenylethanoid glycosides, three nucleosides, two organic acids, and one ionone. Catalpol, leonuride and verbascoside were the main constituents in fresh and dried *Radix Rehmannia*, whose contents were low in prepared *Rehmanniae Radix*. The content of rehmannioside D was high in three processed products, which was relatively stable. **CONCLUSION** This method can provide the scientific evidence for controlling the quality of *Rehmanniae Radix*.

KEY WORDS: fresh *Rehmanniae Radix*; dried *Rehmanniae Radix*; prepared *Rehmanniae Radix*; chemical constituents; UPLC/ESI-Q-TOF MS

收稿日期: 2015-08-15

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金 (81202877)

作者简介: 张波泳 (1990—), 男, 硕士生, 从事中药质量控制研究。Tel: (022) 27386453

* 通信作者: 王跃飞, 男, 副研究员, 从事中药药效物质基础及质量控制研究。Tel: (022) 27386453, E-mail: wangyuefei_2006@hotmail.com

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根, 主要存在 3 种形式, 分别为鲜地黄、生地黄、熟地黄^[1]。其中, 鲜地黄味甘、苦, 性寒, 具有清热生津、凉血、止血的功效, 主要用于治疗热病伤阴、舌绛烦渴、温毒发斑等证; 生地黄具有清热凉血、养阴生津的功效, 擅于治疗热入营血、吐血、津伤便秘、阴虚发热等证; 熟地黄性由寒转温, 味由苦转甘, 具有滋阴补血、益精填髓的功效, 主要用于治疗血虚萎黄、心悸怔忡、月经不调等证。文献报道, 地黄主要含有多糖^[2]、环烯醚萜苷^[3-4]、苯乙醇苷^[5]、核苷等^[6]成分, 具有调节血糖^[7-9]、抑制肺纤维化^[10]、抗炎解热等^[11]作用。

为进一步研究鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学物质基础。本实验采用超高效液相色谱-电喷雾/四极杆飞行时间串联质谱联用 (UPLC/ESI-Q-TOF MS) 技术, 通过比较标准品, 结合准分子离子、二级碎片离子信息以及相关文献, 共鉴定出 26 个化学成分, 包括 12 个环烯醚萜苷、8 个苯乙醇苷、3 个核苷、2 个有机酸、1 个紫罗兰酮。

1 仪器与试剂

超高效液相色谱仪 (包括 Waters ACQUITY 二元泵、自动进样器、在线脱气机、柱温箱、MassLynx 色谱工作站)、电喷雾串联四级杆-飞行时间质谱仪 (美国 Waters 公司); Milli-Q 纯水系统 (美国 Millipore 公司); SB25-12 DTN 超声波清洗器、SCI-ENTZ-10N 冷冻干燥机 (宁波新芝生物科技有限公司); TGL-16C 高速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); XS205 十万分之一、AL204 万分之一电子天平 (瑞士 Mettler-Toledo 公司); ACS-30 电子计价秤 (上海花潮电器有限公司); DHG-9145A 电热恒温鼓风干燥箱 (上海一恒科学仪器有限公司)。甲醇为色谱纯 (美国 Sigma-Aldrich 公司); 甲酸为色谱纯 (美国 Mreda 公司)。

鲜地黄于 2014 年采自甘肃, 经天津中医药大学李天祥副教授鉴定为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch 的块根。黄酒 (批号 20140105) 购自绍兴越皇贡酿酒有限公司。

地黄苷 C、地黄苷 D、梓醇、益母草苷、密力特苷、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷 (成都普菲德生物技术有限公司); 鸟苷、腺苷 (天津一方科技有限公司); 桃叶珊瑚苷 (中国食品药品检定研究院); 京尼平苷 (四川省维克奇生物科技有限公司)。

2 实验方法

2.1 鲜地黄、生地黄、熟地黄样品的制备 鲜地黄: 除去芦头、须根及泥沙。生地黄: 鲜地黄缓慢烘焙至约 8 成干, 切厚片, 即得。熟地黄: 将生地黄和黄酒以 10:3 比例混合, 拌匀, 置于密闭容器内, 炖至黄酒吸尽, 放凉, 取出, 缓慢烘干至外皮黏液稍干, 如此反复 9 次, 干燥, 即得^[1,12]。

地黄炮制过程质量变化曲线见图 1。

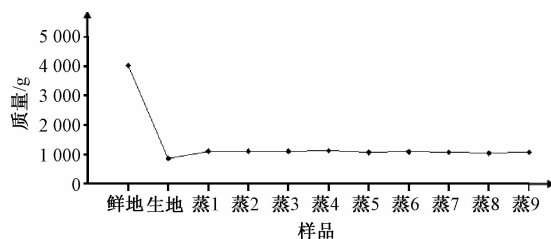


图 1 质量变化曲线

Fig. 1 Curve of weight change

2.2 供试品溶液制备 分别精密称取鲜地黄 (冻干)、生地黄、熟地黄粉末 (过 100 目筛) 0.5 g, 置于 10 mL 量瓶中, 加入 50% 甲醇适量, 超声 (功率 500 W) 30 min, 放冷至室温, 50% 甲醇定容, 摇匀, 14 000 r/min 离心 10 min, 取 1 mL 上清液置于 2 mL 量瓶中, 加水稀释定容, 摇匀, 即得。

2.3 对照品溶液制备 精密称取梓醇、鸟苷、腺苷、桃叶珊瑚苷、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、京尼平苷、地黄苷 D、地黄苷 C、益母草苷、密力特苷对照品适量, 分别置于 10 mL 量瓶中, 少量 DM-SO 溶解, 甲醇定容, 摇匀, 各取适量置于 10 mL 量瓶中, 甲醇定容, 摇匀, 即得 (质量浓度分别为 40.24、43.92、87.20、21.28、10.68、10.64、16.14、20.96、20.68、20.72、22.44 $\mu\text{g/mL}$)。

2.4 色谱条件 Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm $\times$ 100 mm, 1.8 μm); 流动相 0.1% 甲酸水溶液 (A)-甲醇 (B), 梯度洗脱 (0 ~ 7 min, 1% $\rightarrow$ 22% B; 7 ~ 9 min, 22% $\rightarrow$ 25% B; 9 ~ 16 min, 25% $\rightarrow$ 44% B; 16 ~ 20 min, 44% $\rightarrow$ 55% B; 20 ~ 30 min, 55% $\rightarrow$ 80% B; 30 ~ 31 min, 80% $\rightarrow$ 99% B); 柱温 40 $^{\circ}\text{C}$; 体积流量 0.3 mL/min; 进样量 2 μL 。

2.5 MS 检测条件 Xevo G2-S ESI 离子源, 负离子模式; 毛细管电压 -2.0 kV; 锥孔电压 40 V; 补偿电压 80 V; 离子源温度 100 $^{\circ}\text{C}$; 脱溶剂温度 450 $^{\circ}\text{C}$; 锥孔气 50 L/h; 脱溶剂气 800 L/h; 质量扫描范围 m/z 100 ~ 1 500。校正液亮氨酸-脑啡肽,

[M + H]⁺ 556.277 1, [M-H]⁻ 554.261 5。

3 结果

通过标准品比对, 结合准分子离子、二级碎片离子信息及相关文献, 共鉴定出 26 个化合物, 其中, 色谱峰 2、4、7~13、15、18、26 为环烯醚萜

苷类化合物, 14、16、17、19、21、22、23、25 为苯乙醇苷类化合物, 3、5、6 为核苷类化合物, 1、20 为有机酸类化合物, 24 为紫罗兰酮类化合物, 具体见表 1。UPLC/ESI-Q-TOF MS 色谱图见图 2。

表 1 化学成分分析结果

Tab. 1 Analysis results of chemical constituents

序号	<i>t</i> _R /min	[M-H] ⁻ <i>m/z</i>			#MS ²	分子式	鲜地黄	生地黄	熟地黄	化学成分
		实验值	理论值	偏差						
1	5.846	191.019 3	191.019 2	0.5	173.008 8 [M-H-H ₂ O] ⁻ 、129.018 6 [M-H-CO ₂ -H ₂ O] ⁻ 、 111.008 0 [M-H-CO ₂ -2H ₂ O] ⁻	C ₆ H ₈ O ₇	+	+	+	柠檬酸 ^[13]
2	5.906	363.129 4	363.129 1	0.8	201.076 6 [M-H-Glc] ⁻ 、171.066 2 [M-H-Glc-CH ₂ O] ⁻	C ₁₅ H ₂₄ O ₁₀	-	+	-	二氢 梓醇 ^[14-16]
3	6.452	243.062 3	243.061 7	2.5	111.019 8 [M-H-Rib] ⁻	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	+	+	+	尿苷
4*	6.870	361.114 4	361.113 5	2.5	199.061 3 [M-H-Glc] ⁻ 、169.050 5 [M-H-Glc-CH ₂ O] ⁻	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	+	+	+	梓醇
5*	7.379	266.088 8	266.088 9	-0.4	134.046 7 [M-H-Rib] ⁻	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	+	+	+	腺苷
6*	7.584	282.084 1	282.083 8	1.1	150.041 7 [M-H-Rib] ⁻	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₅	+	+	+	鸟苷
7	8.209	523.166 3	523.166 3	0.0	323.097 7 [M-H-HHC] ⁻ 、199.060 6 [M-H-DDP] ⁻	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₅	+	+	-	地黄苷 A ^[14-16]
8*	8.659	345.118 2	345.118 6	-1.2	183.065 5 [M-H-Glc] ⁻ 、165.054 5 [M-H-Glc-H ₂ O] ⁻	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	+	+	-	桃叶珊瑚苷
9*	8.755	685.220 7	685.219 1	2.3	505.156 4 [M-H-Glc-H ₂ O] ⁻ 、179.055 6 [M-H-TPT] ⁻	C ₂₇ H ₄₂ O ₂₀	+	+	+	地黄苷 D
10	8.829	361.112 5	361.113 5	-2.8	199.060 3 [M-H-Glc] ⁻ 、179.055 0 [M-H-PD] ⁻ 、 161.044 1 [M-H-PT] ⁻	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	+	+	+	单蜜力特苷 ^[17]
11*	9.099	523.166 1	523.166 3	-0.4	463.146 4 [M-H-ED] ⁻ 、343.102 4 [M-H-Glc-H ₂ O] ⁻	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₅	+	+	+	蜜力特苷
12*	10.437	509.187 9	509.187 0	1.8	449.167 2 [M-H-ED] ⁻ 、179.055 5 [M-H-HTP] ⁻	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₄	+	+	+	地黄苷 C
13*	11.140	347.133 5	347.134 2	-2.0	329.122 7 [M-H-H ₂ O] ⁻ 、167.070 4 [M-H-Glc-H ₂ O] ⁻	C ₁₅ H ₂₄ O ₉	+	+	+	益母草苷
14	11.544	461.165 5	461.165 9	-0.9	161.043 1 [M-H-DMP] ⁻ 、135.043 5 [M-H-MTP] ⁻	C ₂₀ H ₃₀ O ₁₂	+	+	+	decaffeoyl- verbascoside ^[18-19]
15	12.627	375.128 1	375.1291	-2.7	213.075 6 [M-H-Glc] ⁻ 、169.085 7 [M-H-Glc-CO ₂] ⁻	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	+	+	+	8-表番木 鳖酸 ^[19-21]
16	16.196	785.251 2	785.250 4	1.0	623.219 6 [M-H-Caffeoyl] ⁻ 、161.024 2 [M-H-DPT] ⁻	C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀	+	+	+	洋地黄叶苷 C/ 松果菊苷 ^[19]
17	16.696	785.249 7	785.250 4	-0.9	623.219 3 [M-H-Caffeoyl] ⁻ 、161.023 7 [M-H-DPT] ⁻	C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀	+	+	+	洋地黄叶苷 C/ 松果菊苷 ^[19]
18*	16.849	387.129 4	387.129 1	0.8	225.076 4 [M-H-Glc] ⁻	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	+	+	+	京尼平苷
19	17.647	799.265 6	799.266 1	-0.6	769.254 8 [M-H-CH ₂ O] ⁻ 、623.214 7 [M-H-feruloyl] ⁻	C ₃₆ H ₄₈ O ₂₀	+	+	+	焦地黄苷 A1/A2 ^[19]
20	17.918	345.155 1	345.154 9	0.6	183.104 9 [M-H-Glc] ⁻ 、179.055 9 [M-H-TDA] ⁻ 、 165.091 8 [M-H-Glc-H ₂ O] ⁻	C ₁ 6H ₂₆ O ₈	+	+	+	地黄苦苷 ^[19]
21*	19.008	623.197 8	623.197 6	0.3	461.165 9 [M-H-Caffeoyl] ⁻ 、161.024 4 [M-H-MPT] ⁻	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	+	+	+	毛蕊花糖苷
22	19.674	813.279 1	813.281 7	-3.2	637.232 0 [M-H-Feruloyl] ⁻ 、175.039 3 [M-H-DMH] ⁻	C ₃₇ H ₅₀ O ₂₀	+	+	+	焦地黄苷 B1/B2 ^[19,22]
23*	20.291	623.198 1	623.197 6	0.8	461.1661 [M-H-Caffeoyl] ⁻ 、161.024 1 [M-H-MPT] ⁻	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	+	+	+	异毛蕊花糖苷
24	22.004	389.217 5	389.217 5	0.0	435.223 0 [M-H + HCOOH] ⁻	C ₁₉ H ₃₄ O ₈	+	+	+	地黄紫罗兰 苷 A/B ^[19]
25	22.955	651.230 2	651.228 9	2.0	475.181 8 [M-H-Feruloyl] ⁻ 、193.049 4 [M-H-HMP] ⁻ 、 175.039 1 [M-H-HMP-H ₂ O] ⁻	C ₃₁ H ₄₀ O ₁₅	+	+	+	地黄苷/异地 黄苷 ^[19,22-23]

续表 1

序号	t_R/min	$[\text{M}-\text{H}]^- m/z$			#MS ²	分子式	鲜地黄	生地黄	熟地黄	化学成分
		实验值	理论值	偏差						
26	23.509	523.180 5	523.181 6	-2.1	193.049 8 [M-H-HTP] ⁻ 、175.039 6 [M-H-HTP-H ₂ O] ⁻	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₂	+	+	+	6- <i>O</i> - <i>E</i> -阿魏酰基筋骨草醇 ^[24]
27	24.404	591.206 7	591.207 8	-1.9	429.174 3、161.023 9、113.023 7	C ₂₆ H ₃₆ O ₁₃	+	+	+	未知

注：*表示与对照品比较，+表示检测到，-表示未检测到。

Glc = glucose; Rib = ribose; DDP = 4, 5-dihydroxy-6-(((3, 4, 5-trihydroxy-6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) methyl) dihydro-2*H*-pyran-3 (4*H*)-one;

DMH = 2-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-3, 5-dihydroxy-2- (3-hydroxy-4-methoxyphenethoxy) -6-(((3, 4, 5-trihydroxy-6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) methyl) tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl) oxy) -6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3, 4, 5-triol;

DMP = 2- (3, 4-dihydroxyphenethoxy) -6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3, 4, 5-triol;

DPT = 2-(((2*R*, 3*R*, 4*R*, 5*R*, 6*R*)-6- (3, 4-dihydroxyphenethoxy) -3, 5-dihydroxy-4- ((3, 4, 5-trihydroxy-6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) methoxy) -6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-3, 4, 5-triol;

ED = ethene-1, 2-diol;

HHC = 1α- (hydroxymethyl) -1α, 1β, 2, 5α, 6, 6α-hexahydrooxireno [2', 3': 4, 5] cyclopenta [1, 2-*c*] pyran-2, 6-diol;

HMP = 2-(((2*R*, 3*R*, 4*R*)-3-hydroxy-2- (2-hydroxy-3-methoxyphenethoxy) -6- (hydroxymethyl) -3, 4-dihydro-2*H*-pyran-4-yl) oxy) -6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3, 4, 5-triol;

HTP = 2- ((7-hydroxy-7-methyl-1, 6, 7, 7α-tetrahydrocyclopenta [c] pyran-1-yl) oxy) -6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-3, 4, 5-triol;

MPT = 2- ((2- (3, 4-dihydroxyphenethoxy) -3, 5-dihydroxy-6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl) oxy) -6-methyltetrahydro-2*H*-pyran-3, 4, 5-triol;

MTP = 6-methyl-4- ((3, 4, 5-trihydroxy-6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl) oxy) tetrahydro-2*H*-pyran-2, 3, 5-triol;

PD = 7- (hydroxymethyl) -4α, 5-dihydrocyclopenta [c] pyran-4α, 5-diol; PT = 7- (hydroxymethyl) -1, 4α, 5, 7α-tetrahydrocyclopenta [c] pyran-1, 4α, 5-triol;

TDA = 2, 6, 6-trimethylcyclohexa-1, 3-dienecarboxylic acid;

TPT = 2- ((4, 5-dihydroxy-2- ((5-hydroxy-7- (hydroxymethyl) -4a, 5-dihydrocyclopenta [c] pyran-4α-yl) oxy) -6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl) oxy) -6- (hydroxymethyl) tetrahydro-2*H*-pyran-3, 4, 5-triol

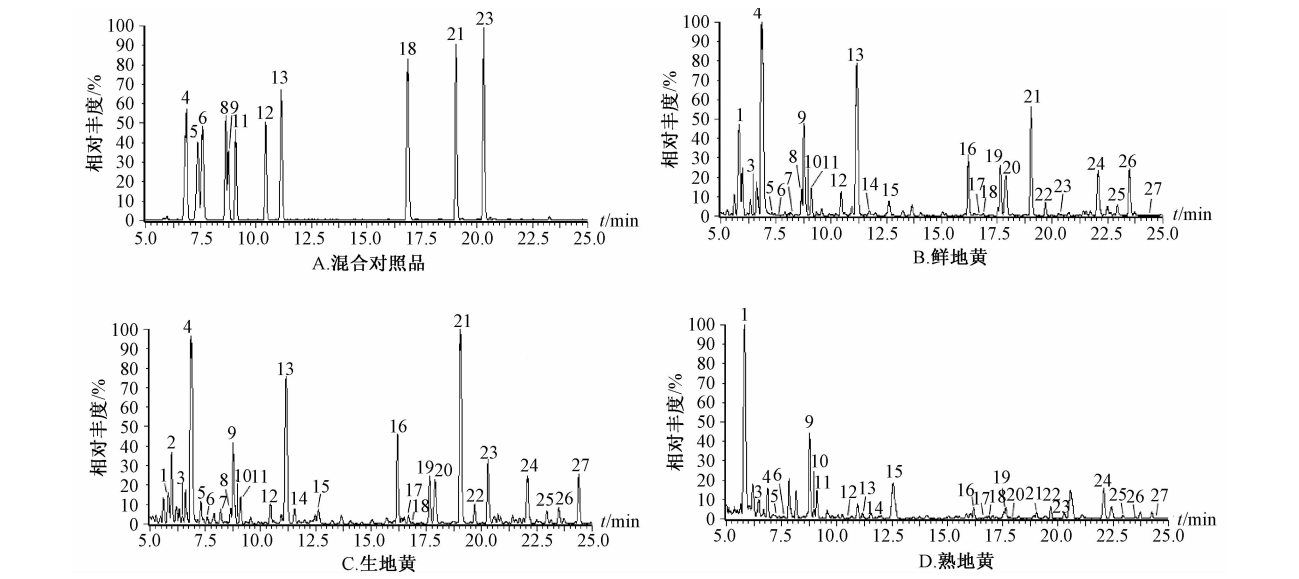


图 2 UPLC/ESI-Q-TOF MS 色谱图
Fig. 2 UPLC/ESI-Q-TOF MS chromatograms

4 讨论

实验显示，地黄炮制后化学成分有所变化。其中，梓醇、益母草苷、毛蕊花糖苷等是鲜地黄和生

地黄中的主要成分，具有降糖等^[25-26]功效，而在熟地黄中含有量较低，推测可能与此类结构热稳定性差有关，在高温炮制时易发生降解^[27]；地黄苷

D 在鲜地黄、生地黄、熟地黄中的含有量均较高，具有滋阴补血^[28-30]功效，在炮制过程中比较稳定，变化不明显。

参考文献：

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：2010 年版一部[S]. 北京：中国医药科技出版社，2010：115-116.

[2] 胡志方，王小平，陈建章. HPLC-ELSD 测定地黄不同炮制品中单糖含量[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(13)：72-74.

[3] 陈新贵. HPLC 法测定不同来源地黄中梓醇的含量[J]. 安徽医药，2012，16(7)：910-911.

[4] 邱建国，张汝学，贾正平，等. HPLC 法测定地黄、不同提取物及熟地黄中的梓醇[J]. 中国实验方剂学杂志，2010，16(1)：23-25.

[5] 尚伟庆，贺清辉，张建军. 地黄炮制过程中毛蕊花糖苷变化的研究[J]. 新中医，2014，46(5)：209-211.

[6] 张文萌，贾玉荣，付锦楠，等. RP-HPLC 法同时测定熟地黄中 5 个核苷类成分的含量[J]. 药物分析杂志，2013，33(1)：94-97.

[7] 张汝学，贾正平，李茂星，等. 地黄寡糖对 2 型糖尿病大鼠外周血像、激素水平和胰岛病理学的影响[J]. 西北国防医学杂志，2009，30(3)：161-164.

[8] 张汝学，贾正平，李茂星，等. 地黄寡糖改善 HepG₂ 细胞胰岛胰岛素抵抗的分子机制研究[J]. 中草药，2008，39(8)：868-871.

[9] 赵素容，卢充伟，陈金龙. 地黄梓醇降糖作用的研究[J]. 时珍国医国药，2009，20(1)：171-172.

[10] 刘 力，唐 岚，徐德生，等. 生地黄对大鼠肺间质成纤维细胞 I、II 型胶原表达的作用[J]. 中成药，2008，30(2)：175-178.

[11] 崔 瑛，王君明，冯志毅，等. 地黄对家兔阴虚热盛证型发热的解热作用[J]. 河南中医，2007，27(1)：31-34.

[12] 中华人民共和国药政管理局. 全国中药炮制规范[S]. 北京：人民卫生出版社，1988：47-48.

[13] Zhang L, Zhu L, Wang Y F, *et al.* Characterization and quantification of major constituents of Xue Fu Zhu Yu by UPLC-DAD-MS/MS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 62(25)：203-209.

[14] 赵新峰，李 平，孙毓庆. 熟地黄的高效液相色谱/电喷雾电离-质谱分析[J]. 药物分析，2007，27(6)：874-876.

[15] 赵新峰，孔宏伟，汪江山，等. UFLC-ESI-IT-TOF 鉴定六味地黄丸中的化学成分和代谢成分[J]. 世界科学技术：中医药现代化，2009，11(1)：153-157.

[16] Morota T, Sasaki H, Nishimura H, *et al.* Two iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(8)：2149-2153.

[17] Nishimura H, Sasaki H, Morota T, *et al.* Six iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(10)：2705-2709.

[18] Sasaki H, Nishimura H, Chin M, *et al.* Hydroxycinnamic acid esters of phenethylalcohol glycosides from *Rehmannia glutinosa* var. *Purpurea* [J]. *Phytochemistry*, 1989, 28(3)：875-879.

[19] Nishimura H, Sasaki H, Morota T, *et al.* Six glycosides from *Rehmannia glutinosa* var. *Purpurea*[J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(10)：3303-3306.

[20] Morota T, Sasaki H, Sugama K, *et al.* Two non-glycosidic iridoids from *Rehmannia glutinosa*[J]. *Phytochemistry*, 1999, 29(2)：523-526.

[21] Li S L, Song J Z, Qiao C F, *et al.* A novel strategy to rapidly explore potential chemical markers for the discrimination between raw and processed *Radix Rehmanniae* by UHPLC-TOF MS with multivariate statistical analysis[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(4)：812-823.

[22] Zhang R X, Li M X, Jia Z P. *Rehmannia glutinosa*: Review of botany, chemistry and pharma-cology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(1)：10-20.

[23] Liang Q D, Ma J, Ma Z C, *et al.* Chemical comparison of dried rehmannia root and prepared rehmannia root by UPLC-TOF MS and HPLC-ELSD with multivariate statistical analysis[J]. *Acta Pharmaceu Sin B*, 2013, 3(1)：55-64.

[24] 刘彦飞，赵 宇，武卫红，等. 地黄的化学成分及其在加工炮制过程中的变化[J]. 国外医药：植物药分册，2007，22(3)：102-108.

[25] 阴 健，郭力弓. 中药现代研究与临床应用[M]. 北京：学苑出版社，1993.

[26] 马晶晶，赵 帆，孙 云，等. 类叶升麻苷对肾虚小鼠补肾壮阳作用的研究[J]. 扬州大学学报，2009，30(1)：22-25.

[27] 樊克锋，汤法银，孙素琴，等. 酒制熟地黄炮制过程中梓醇的变化趋势及变化机理[J]. 中国兽药杂志，2007，41(10)：22-24.

[28] 蔡瑞利，刘高胜，龚千锋. 地黄炮制的历史沿革及现代研究[J]. 江西中医学院学报，2006，18(3)：41-43.

[29] 李更生，刘 明，土惠森，等. 生地黄与熟地黄中地黄苷 A、D 的比较分析[J]. 中成药，2008，30(1)：93-95.

[30] 边宝林，土宏洁，倪慕云. 地黄及其炮制品中总糖及几种主要糖的含量测定[J]. 中国中药杂志，1995，20(8)：469-470.