

熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的相关性

李艳英^{1,2}, 陈建红², 李雪梅^{3*}

(1. 北京大学, 北京 100871; 2. 北京盈科瑞创新医药股份研究有限公司, 北京 102200;
3. 北京盈科瑞创新药物研究有限公司, 北京 102200)

[摘要] **目的:** 建立熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的 HPLC 指纹图谱, 并对其质量相关性进行评价。同时结合出膏率和毛蕊花糖苷转移率等指标, 评价熟地黄配方颗粒制备工艺的的科学性和合理性。**方法:** 采用 HPLC 法对多批次饮片、标准汤剂、中间体及配方颗粒进行指纹图谱检测和毛蕊花糖苷含量测定。指纹图谱方法采用 Phenomenex Luna 100A C₁₈ (2) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 流动相乙腈-0.1% 磷酸水, 流速 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长 300 nm。毛蕊花糖苷含量测定方法参照 2015 年版《中国药典》熟地黄饮片项下方法。同时, 结合出膏率和毛蕊花糖苷转移率, 进行配方颗粒制备过程中量值传递相关性分析。**结果:** 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体中毛蕊花糖苷含量基本一致, 熟地黄中间体、配方颗粒的出膏率、毛蕊花糖苷转移率均在标准汤剂标准范围之内且与标准汤剂基本一致; 熟地黄 17 批饮片, 17 批标准汤剂, 10 批中间体及 10 批配方颗粒指纹图谱均呈现 7 个共有峰, 呈良好的相关性; 采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析技术成分归属了熟地黄配方颗粒中 13 个主要色谱峰, 对 7 个共有峰中 4 个共有峰进行了指认, 分别为 5-羟甲基糠醛、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、地黄苷。**结论:** 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的主要化学成分组成基本相同, 熟地黄配方颗粒制备工艺合理, 建立的 HPLC 指纹图谱方法可用于熟地黄配方颗粒的生产全过程的质量控制。

[关键词] 熟地黄; 饮片; 配方颗粒; 标准汤剂; 中间体

[中图分类号] R289; R284.1; R22; R2-031 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)03-0146-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200212

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191011.0819.001.html>

[网络出版时间] 2019-10-11 09:25

Correlation Analysis of HPLC Fingerprint of Pieces, Standard Decoction, Intermediates and Dispensing Granules of Rehmanniae Radix Praeparata

LI Yan-ying^{1,2}, CHEN Jian-hong², LI Xue-mei^{3*}

(1. Peking University, Beijing 100871, China;

2. Beijing Increase Pharm Co. Ltd., Beijing 102200, China;

3. Beijing Increase Innovative Drug Co. Ltd., Beijing 102200, China)

[Abstract] **Objective:** To establish HPLC fingerprint spectra of the pieces, standard decoction, intermediates, dispensing granules of Rehmanniae Radix Praeparata, and assess the quality correlation among them, then to evaluate the scientificity and rationality of preparation process based on the yields of dry extract and the transfer rate of acteoside. **Method:** Fingerprints of several batches of the pieces, standard decoction, intermediates and dispensing granules of Rehmanniae Radix Praeparata were detected by HPLC, and the content of acteoside was determined according to the method of *ChP* 2015. The fingerprint chromatographic separation was carried out on Phenomenex Luna 100A C₁₈ (2) chromatographic column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm). The mobile phase was acetonitrile-0.1% phosphoric acid for gradient elution, with a flow rate of 1 mL·min⁻¹, and the

[收稿日期] 20190408(017)

[基金项目] 北京市“十病十药”科技攻关项目(Z161100001816023)

[第一作者] 李艳英, 硕士, 高级工程师, 从事中药研究, Tel:010-89720100, E-mail:liyanying@ykrskj.com

[通信作者] *李雪梅, 博士, 高级工程师, 从事中药研究, Tel:010-89720100, E-mail:lixuemei@ykrskj.com

detection wavelength was 330 nm. At the same time, the correlation analysis of quality transmission during the preparation of dispensing granules was carried out based on the yields of dry extract and the transfer rates of acteoside. **Result:** The contents of acteoside pieces, standard decoction and intermediates were basically consistent. The yield of dry extracts of intermediates and dispensing granules, and the transmission rate of acteoside were all within the range of standard decoction, and basically consistent with standard decoction. There were 7 common peaks in all fingerprint spectra of 17 batches of pieces, 17 batches of standard decoction, 10 intermediates and 10 dispensing granules of *Rehmanniae Radix Praeparata*, with a good correlation. The 13 main chromatographic peaks in the dispensing granules were identified by UPLC-Q-TOF-MS analysis, and 4 of the 7 fingerprint common peaks were identified as 5-hydroxymethyl furfural, acteoside, isoacteoside and martynoside. **Conclusion:** The main chemical constituents of *Rehmanniae Radix Praeparata* pieces, standard decoction, intermediates and dispensing granules are basically identical. The established HPLC fingerprint method can be used for the quality control of preparation process of *Rehmanniae Radix Praeparata* dispensing granules.

[**Key words**] *Rehmanniae Radix Praeparata*; pieces; standard decoction; intermediates; dispensing granules

中药配方颗粒是以饮片投料,经水提、浓缩、干燥、制粒而成,经中医临床配方后,供患者冲服使用,是对传统中药饮片的补充,其保持了传统中药汤剂水煎提取的物质基础,免除了临床服用前的煎煮环节,方便患者携带、服用,是中药汤剂现代化、标准化发展的重要实践方式。《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》中将标准汤剂作为衡量中药配方颗粒是否与临床汤剂基本一致的标准参照物,并应进行原料、中间体、成品与“标准汤剂”的比对研究,以说明生产全过程量值传递。近年来,中药配方颗粒的研究内容主要在化学分析方面,内容涉及中药配方颗粒原料(中药饮片)和成品的鉴别与鉴定、含量测定、质量标准的制定和质量监控等内容^[1],但对配方颗粒相关性的研究较少。

生地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* 的干燥块根,秋季采挖,除去芦头、须根及泥沙,缓缓烘焙约八成干^[2]。熟地黄是生地黄经酒炖或蒸制炮制加工而得。熟地黄味甘,微温,归肝、肾经,长于补血滋阴、益精填髓,常被用于治疗精血不足和肝肾阴虚等。熟地黄中主要含有环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类、糖类、氨基酸类、金属离子等多种化学成分。目前关于熟地黄的 HPLC 指纹图谱的研究,大多都是研究原料、配方颗粒的指纹图谱,但由熟地黄饮片经标准汤剂最终制成熟地黄配方颗粒,整个过程其化学成分如何进行传递,尚无相关研究报道。因此本研究选用山西(产量约占全国 50% 左右),河南(产量约占全国 40% 左右)两大产区的饮片,利用 HPLC 法建立了熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、

配方颗粒的指纹图谱,运用 UPLC-Q-TOF-MS 分析技术指认特征峰,并对其相关性进行评价,为熟地黄配方颗粒制备全过程的质量控制提供实验依据。

1 材料

LC-20AT 型高效液相色谱仪(日本岛津),1290 型超高效液相色谱,连接 6530 型四级杆-飞行时间串联质谱仪(美国安捷伦公司),BT25S 型 1/10 万,BS124S 型 1/1 万电子分析天平(赛多利斯科学仪器有限公司),DR-98-II A 型电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司),KQ-500B 型超声波提取清洗器(昆山市超声仪器有限公司),RE5205 型旋转蒸发器(上海亚荣生化仪器厂),BGZ-140 型电热鼓风干燥箱(上海博迅实业有限公司医疗设备厂),98-1-B 型电子调温电热套(天津市泰斯特仪器有限公司)。

甲醇、乙腈为色谱级(赛孚瑞公司),磷酸为分析纯(天津福晨化学试剂厂);水为娃哈哈纯净水。

17 批生地黄药材来源河南、山西。经暨南大学药学院传统中药研究中心主任曹晖老师鉴定均为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* 的干燥块根。由本实验室参照 2015 年版《中国药典》(以下简称药典)熟地黄炮制方法(酒蒸法)将 17 批地黄药材炮制为熟地黄饮片,经检验均符合药典规定。由本实验室根据《中药配方颗粒质量控制与标准制定技术要求(征求意见稿)》制备熟地黄的标准汤剂,并制定熟地黄标准汤剂的质量标准。根据标准汤剂的要求,研究熟地黄的配方颗粒制备工艺,使配方颗粒与标准汤剂的质量保持一致性。选取具有代表性的 10 批饮片,按确定的配方颗粒制备工艺,制成 10 批

中试批量的熟地黄配方颗粒。

毛蕊花糖苷(批号 111530-201512, 纯度 96.7%), 地黄对照药材(批号 121180-201506), 5-羟甲基糠醛(批号 111626-201512), 均购自中国食品药品检定研究院。

2 方法与结果

2.1 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒中毛蕊花糖苷含量测定

2.1.1 色谱条件 InertSustion AQ C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.1% 乙酸溶液(16:84); 流速 1.0 mL · min⁻¹; 检测波长 334 nm; 进样体积 20 μL。

2.1.2 对照品溶液的制备 取毛蕊花糖苷对照品适量, 精密称定, 加流动相制成每 1 mL 含 10 μg 的溶液, 即得。

2.1.3 供试品溶液的制备 熟地黄饮片供试品溶液的制备同药典熟地黄饮片项下方法。

熟地黄标准汤剂、中间体、配方颗粒供试品制备方法: 分别取标准汤剂粉末约 0.5 g, 中间体约 2 g, 配方颗粒约 2 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入流动相 50 mL, 密塞, 称定质量, 超声处理(功率 250 W, 频率 40 kHz) 30 min, 取出, 放冷, 再称定质量, 用流动相补足缺失的质量, 摇匀, 经 0.45 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液, 即得。

2.1.4 线性关系考察 取毛蕊花糖苷对照品适量, 加流动相, 配制成质量浓度为 100.04 mg · L⁻¹ 的毛蕊花糖苷对照品贮备溶液; 精密量取对照品贮备溶液 0.1, 0.5, 1, 3, 7 mL, 分置 10 mL 量瓶中, 用流动

相稀释至刻度, 摇匀, 配制成质量浓度分别为 1.000 4, 5.002, 10.004, 30.012, 70.028, 100.04 mg · L⁻¹ 的对照品溶液, 连同对照品贮备溶液, 分别精密吸取 20 μL, 注入液相色谱仪, 以进样量为横坐标, 峰面积为纵坐标, 得回归方程 $Y = 1\ 825\ 414.938\ 3X - 16\ 503.308\ 4$ ($r = 1.000\ 0$), 结果表明, 毛蕊花糖苷在 0.020 008 ~ 2.000 8 μg 内线性良好。

2.1.5 精密度试验 取同一批次熟地黄标准汤剂样品, 按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液, 连续进样 6 次, 测定毛蕊花糖苷峰面积, 计算得其 RSD 为 0.3%。

2.1.6 稳定性试验 取同一批次熟地黄标准汤剂样品, 按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液, 分别在制备后 0, 2, 4, 8, 13, 18, 24 h 进样测定, 测定毛蕊花糖苷峰面积, 计算得其 RSD 为 0.3%。

2.1.7 重复性试验 取同一批次熟地黄标准汤剂样品, 按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液, 平行制备 6 份供试品溶液, 测定毛蕊花糖苷含量, 计算得其 RSD 为 1.0%。

2.1.8 加样回收试验 取同一批次熟地黄标准汤剂样品 9 份, 分别精密加入与其相当量的 50%, 100%, 150% 的毛蕊花糖苷对照品, 各平行 3 份, 制备供试品溶液, 测定含量, 计算得毛蕊花糖苷的平均回收率为 104.85%, RSD 为 0.8%。

2.1.9 样品含量测定 熟地黄饮片中毛蕊花糖苷质量分数均 > 0.020%, 符合药典要求。见表 1。

表 1 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒物理化学特征参数

Table 1 Physicochemical parameters of pieces, standard decoction, intermediates and dispensing granules of *Rehmanniae Radix Praeparata*

编号	饮片来源	质量分数				转移率			出膏率	
		饮片	标准汤剂	中间体	配方颗粒	标准汤剂	中间体	配方颗粒	标准汤剂	中间体
1	河南温县	0.038	0.036	0.035	0.031	68.73	73.90	76.13	64.8	61.1
2		0.033	0.030	0.027	0.024	64.48	68.91	68.19	62.8	64.2
3		0.028	0.029	0.027	0.023	74.18	77.77	77.30	62.7	61.2
4		0.042	0.037	0.042	0.035	60.75	76.20	74.82	65.0	60.5
5	河南焦作孟州	0.026	0.028	0.024	0.021	72.31	72.73	72.60	61.2	62.2
6		0.030	0.033	0.026	0.023	69.06	69.38	69.92	57.3	62.3
7		0.029	0.037	0.026	0.023	78.70	72.25	71.04	56.7	64.5
8	山西临汾襄汾	0.038	0.032	0.036	0.031	55.26	71.45	72.38	61.1	60.9
9		0.026	0.032	0.026	0.022	78.87	79.39	76.56	58.6	62.3
10		0.059	0.044	0.057	0.052	54.59	78.78	78.98	67.9	64.7

根据技术要求,对熟地黄标准汤剂的质量标准进行了研究,暂定熟地黄标准汤剂中出膏率在 40.0% ~ 83.0%,毛蕊花糖苷转移率在 45.0% ~ 90.0%。对同批次饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒进行测定,以出膏率、毛蕊花糖苷含量和转移率为评价指标,进行量值传递研究。

从表 1 数据可见熟地黄饮片、标准汤剂、中间体中毛蕊花糖苷含量基本一致,熟地黄中间体的出膏率、毛蕊花糖苷转移率均在标准汤剂标准范围之内且与标准汤剂基本一致,熟地黄配方颗粒中间体的毛蕊花糖苷含量稍偏低,原因为加入了辅料,但转移率基本一致。

2.2 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒 HPLC 指纹图谱的建立

2.2.1 色谱条件

Phenomenex Luna 100A C₁₈ (2) 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相乙腈(A)和 0.1% 磷酸水(B),梯度洗脱(0 ~ 30 min, 5% ~ 10% A; 30 ~ 80 min, 10% ~ 15% A; 80 ~ 110 min, 15% ~ 20% A; 110 ~ 130 min, 20% ~ 30% A; 130 ~ 140 min, 30% A);流速 1.0 mL · min⁻¹;检测波长 300 nm;进样体积 10 μL。

2.2.2 对照品溶液的制备

取毛蕊花糖苷对照品适量,加甲醇制成每 1 mL 含 40 μg 的溶液,即得。

2.2.3 供试品溶液的制备

取熟地黄饮片粗粉(过四号筛)约 1.5 g,精密称定,置圆底烧瓶中,精密加水 25 mL,称定质量,煎煮 30 min,放冷,用水补足减失的质量,滤过,精密量取续滤液 10 mL,通过 D101 型大孔吸附树脂柱(内径为 1 cm,柱长 15 cm),以水 20 mL 洗脱,弃去水液,再用 30% 甲醇 40 mL 洗脱,弃去 30% 甲醇洗脱液,继用甲醇 40 mL 洗脱,收集洗脱液,减压回收溶剂近干,残渣加乙腈-0.1% 磷酸(10:90)使溶解,转移至 10 mL 量瓶中,用乙腈-0.1% 磷酸(10:90)稀释至刻度,摇匀,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

分别取标准汤剂 1 g,中间体 1.5 g,配方颗粒 1.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加水 25 mL,超声使溶解,滤过,精密量取续滤液 10 mL,通过 D101 型大孔吸附树脂柱(内径为 1 cm,柱长 15 cm),以水 20 mL 洗脱,弃去水液,再用 30% 甲醇 40 mL 洗脱,弃去 30% 甲醇洗脱液,继用甲醇 60 mL 洗脱,收集洗脱液,减压回收溶剂至近干,残渣加 10% 甲醇使溶解,转移至 10 mL 量瓶中,用 10% 甲醇稀释至刻度,摇匀,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

经与对照品比对,峰 4 为毛蕊花糖苷的色谱峰,因其吸收较强,响应稳定,达到基线分离且为药典熟地黄项下含量测定指标成分,故选择毛蕊花糖苷作为参照峰,并将毛蕊花糖苷标记为峰 S,计算熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒中共有峰的相对保留时间和相对峰面积的 RSD。以熟地黄标准汤剂进行方法学考察。

2.2.4 精密度试验

取同一批次熟地黄标准汤剂样品,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按照 2.1.1 项下条件连续进样 6 次,结果各共有峰相对保留时间和相对峰面积 RSD 均 < 3.0%,表明仪器精密度良好。

2.2.5 稳定性试验

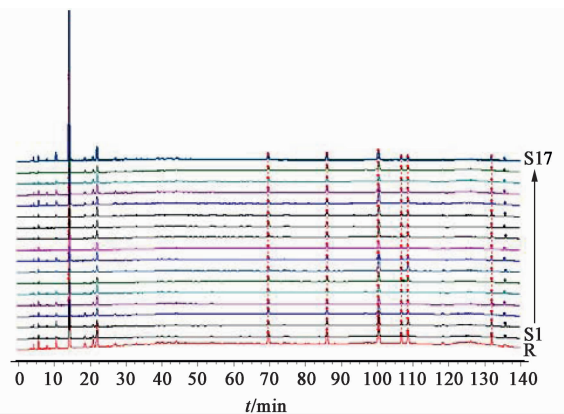
取同一批次熟地黄标准汤剂样品,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,分别在 0, 2, 4, 8, 12, 24, 48 h 进样,结果各共有峰相对保留时间和相对峰面积 RSD 均 < 3.0%,表明供试品溶液在 48 h 内稳定性良好。

2.2.6 重复性试验

取同一批次熟地黄标准汤剂样品 6 份,按 2.2.3 项下方法制备供试品溶液,按照 2.2.1 项下色谱条件测定,结果各共有峰相对保留时间和相对峰面积 RSD 均 < 3.0%,表明该方法重复性良好。

2.2.7 样品的测定

取 17 批熟地黄饮片,17 批熟地黄标准汤剂,10 批熟地黄中间体,10 批熟地黄配方颗粒供试品溶液 10 μL,熟地黄饮片、熟地黄标准汤剂、中间体、配方颗粒色谱图见图 1 ~ 4。



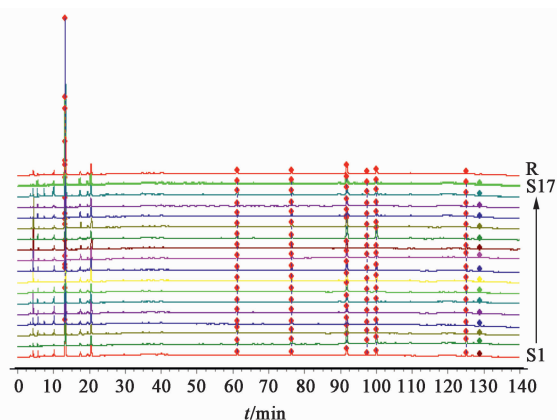
S1 ~ S17. 17 批熟地黄饮片;R. 熟地黄饮片对照指纹谱

图 1 17 批熟地黄饮片 HPLC 指纹谱及其对照指纹谱

Fig. 1 HPLC fingerprints of 17 batches of *Rehmanniae Radix Praeparata* and its reference fingerprint

2.2.8 共有峰的标定

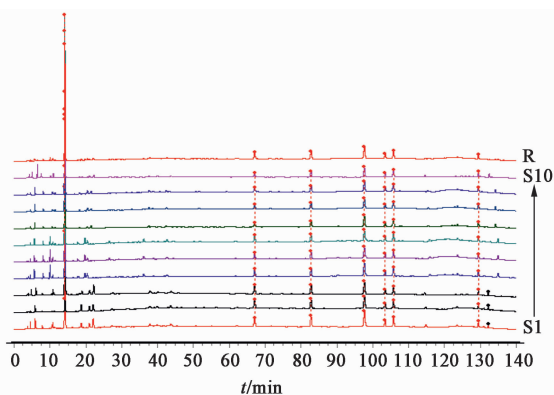
采用国家药典委员会颁布的《中药色谱指纹图谱相似度评价软件系统 2012 年 A 版》,分别将 17 批熟地黄饮片,17 批熟地黄标准汤剂,10 批熟地黄中间体,10 批熟地黄配方颗粒的



S1 ~ S17. 17 批标准汤剂; R. 标准汤剂对照指纹谱

图 2 17 批标准汤剂指纹图谱及其对照指纹谱

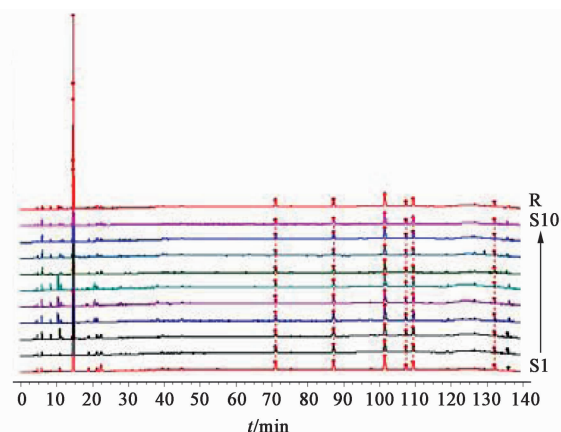
Fig. 2 HPLC fingerprints of 17 batches of standard decoction and its reference fingerprint



S1 ~ S10. 10 批中间体; R. 中间体对照指纹谱

图 3 10 批中间体 HPLC 指纹谱及其对照指纹谱

Fig. 3 HPLC fingerprints of 10 batches of intermediates and reference fingerprint



S1 ~ S10. 10 批配方颗粒; R. 配方颗粒对照指纹谱

图 4 10 批颗粒指纹图谱及其对照指纹图谱

Fig. 4 HPLC fingerprints of 10 batches of dispensing granules and reference fingerprint

HPLC 图谱色谱峰进行自动匹配, 形成共有模式图,

并建立对照图谱。经比较分析后确定熟地黄饮片、熟地黄标准汤剂、中间体、配方颗粒的 HPLC 指纹图谱基本一致, 均有 7 个共有峰, 其中因 1 号 5-羟甲基糠醛峰面积占比超过 60%, 故计算相似度时屏蔽此峰。除 1 号 5-羟甲基糠醛峰外, 以共有峰计算相似度, 相似度均在 0.90 ~ 1, 结果显示, 17 批熟地黄饮片、标准汤剂, 10 批熟地黄中间体, 配方颗粒的 HPLC 相似度均在 0.90 以上, 说明熟地黄配方颗粒生产工艺稳定。见表 2 ~ 5。

2.3 共有峰的指认 通过质谱检测对熟地黄配方颗粒指纹图谱中的共有峰进行指认。

2.3.1 仪器 Agilent 1290 型超高效液相色谱 (UPLC), 连接 6530 型四级杆-飞行时间串联质谱仪 (Q-TOF-MS)。配有 2 个独立二元泵、可控温自动进样器、可控温柱温箱、二极管阵列检测器 (DAD) 和电喷雾离子源 (ESI)。

2.3.2 供试品溶液的制备 同 2.1.3 项下方法制备供试品溶液。

2.3.3 色谱条件 采用 Agilent Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm × 150 mm, 1.8 μm), 配有在线过滤器; 柱温 40 °C; 流速 0.3 mL · min⁻¹; 流动相 0.1% 甲酸水 (A)-乙腈 (B), 梯度洗脱程序 (0 ~ 10 min, 5% ~ 10% B; 10 ~ 27 min, 10% ~ 15% B; 27 ~ 37 min, 15% ~ 20% B; 37 ~ 43 min, 20% ~ 30% B; 43 ~ 47 min, 30% B; 47 ~ 48 min, 30% ~ 100% B; 48 ~ 52 min, 100% B); 检测波长 300 nm; 每次进样 1 μL。

2.3.4 质谱条件 分别在正、负离子模式下进行, 干燥气温度 350 °C, 干燥气流速 10 L · min⁻¹, 雾化气压力 206 kPa, 毛细管电压 3 500 V (正模式) 和 3 000 V (负模式), 碰撞电压 150 V。一级质谱选用 MS1 模式, 质量扫描范围 *m/z* 50 ~ 1 500。二级质谱选用 Target-MS/MS 模式, 碰撞电压 20, 40 V。所得数据由 Agilent MassHunter 软件采集。

2.3.5 质谱分析 精密吸取熟地黄配方颗粒供试品溶液注入 UPLC-Q-TOF-MS 仪, 按上述条件进行检测, 得到熟地黄配方颗粒 UPLC-UV 色谱图和正负模式的 UPLC-MS 总离子流图, 见图 5。利用软件 Agilent Mass Hunter Qualitative Analysis B.08.00 对供试品进行一级质谱分析, 选择误差在 5 × 10⁻⁶ 以内的分子式进行数据库自动匹配, 对化合物进行初步鉴定。再通过选择目标化合物进行二级质谱扫描, 得到化合物的碎片离子信息, 结合对照品 (5-羟甲基糠醛、毛蕊花糖苷) 以及相关文献对目标化合物进行鉴定, 分析结果见表 6。

表 2 17 批饮片的指纹图谱相似度

Table 2 17 Batches similarity of fingerprints of pieces

批号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	R
S1	1.000	0.988	0.996	0.994	0.998	0.992	0.922	0.993	0.994	0.995	0.985	0.991	0.967	0.992	0.993	0.987	0.976	0.997
S2	0.988	1.000	0.980	0.986	0.987	0.992	0.956	0.996	0.990	0.998	0.955	0.996	0.987	0.981	0.970	0.966	0.958	0.995
S3	0.996	0.980	1.000	0.989	0.999	0.989	0.914	0.987	0.988	0.990	0.993	0.986	0.962	0.992	0.998	0.990	0.979	0.994
S4	0.994	0.986	0.989	1.000	0.990	0.991	0.901	0.990	0.992	0.991	0.981	0.987	0.951	0.988	0.988	0.989	0.980	0.991
S5	0.998	0.987	0.999	0.990	1.000	0.992	0.930	0.990	0.989	0.994	0.987	0.990	0.971	0.990	0.994	0.985	0.973	0.997
S6	0.992	0.992	0.989	0.991	0.992	1.000	0.933	0.995	0.991	0.995	0.968	0.985	0.971	0.993	0.986	0.985	0.981	0.996
S7	0.922	0.956	0.914	0.901	0.930	0.933	1.000	0.935	0.914	0.947	0.864	0.945	0.985	0.902	0.887	0.866	0.854	0.942
S8	0.993	0.996	0.987	0.990	0.990	0.995	0.935	1.000	0.998	0.998	0.968	0.993	0.978	0.993	0.983	0.981	0.978	0.998
S9	0.994	0.990	0.988	0.992	0.989	0.991	0.914	0.998	1.000	0.994	0.975	0.990	0.966	0.995	0.987	0.987	0.983	0.994
S10	0.995	0.998	0.990	0.991	0.994	0.995	0.947	0.998	0.994	1.000	0.971	0.997	0.984	0.989	0.983	0.977	0.969	0.999
S11	0.985	0.955	0.993	0.981	0.987	0.968	0.864	0.968	0.975	0.971	1.000	0.970	0.928	0.981	0.995	0.988	0.974	0.977
S12	0.991	0.996	0.986	0.987	0.990	0.985	0.945	0.993	0.990	0.997	0.970	1.000	0.984	0.980	0.976	0.968	0.956	0.995
S13	0.967	0.987	0.962	0.951	0.971	0.971	0.985	0.978	0.966	0.984	0.928	0.984	1.000	0.957	0.944	0.930	0.920	0.981
S14	0.992	0.981	0.992	0.988	0.990	0.993	0.902	0.993	0.995	0.989	0.981	0.980	0.957	1.000	0.994	0.995	0.994	0.993
S15	0.993	0.970	0.998	0.988	0.994	0.986	0.887	0.983	0.987	0.983	0.995	0.976	0.944	0.994	1.000	0.996	0.988	0.988
S16	0.987	0.966	0.990	0.989	0.985	0.985	0.866	0.981	0.987	0.977	0.988	0.968	0.930	0.995	0.996	1.000	0.997	0.983
S17	0.976	0.958	0.979	0.980	0.973	0.981	0.854	0.978	0.983	0.969	0.974	0.956	0.920	0.994	0.988	0.997	1.000	0.975
R	0.997	0.995	0.994	0.991	0.997	0.996	0.942	0.998	0.994	0.999	0.977	0.995	0.981	0.993	0.988	0.983	0.975	1.000

表 3 17 批标准汤剂的指纹图谱相似度

Table 3 17 Batches similarity of standard decoction

批号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	S11	S12	S13	S14	S15	S16	S17	R
S1	1.000	0.996	0.985	0.994	0.996	0.986	0.984	0.995	0.996	0.986	0.984	0.933	0.975	0.995	0.993	0.996	0.999	0.995
S2	0.996	1.000	0.971	0.997	0.995	0.986	0.985	1.000	0.999	0.982	0.983	0.935	0.980	0.996	0.994	0.991	0.995	0.995
S3	0.985	0.971	1.000	0.976	0.986	0.978	0.979	0.971	0.976	0.983	0.989	0.917	0.959	0.984	0.984	0.983	0.988	0.983
S4	0.994	0.997	0.976	1.000	0.997	0.990	0.989	0.998	0.997	0.993	0.990	0.924	0.976	0.995	0.996	0.993	0.995	0.995
S5	0.996	0.995	0.986	0.997	1.000	0.994	0.993	0.996	0.998	0.991	0.995	0.940	0.984	0.998	0.998	0.994	0.999	0.999
S6	0.986	0.986	0.978	0.990	0.994	1.000	0.999	0.987	0.992	0.985	0.993	0.962	0.993	0.987	0.988	0.977	0.990	0.997
S7	0.984	0.985	0.979	0.989	0.993	0.999	1.000	0.985	0.990	0.986	0.994	0.958	0.991	0.985	0.987	0.974	0.988	0.995
S8	0.995	1.000	0.971	0.998	0.996	0.987	0.985	1.000	0.999	0.984	0.985	0.931	0.980	0.997	0.996	0.992	0.996	0.995
S9	0.996	0.999	0.976	0.997	0.998	0.992	0.990	0.999	1.000	0.985	0.988	0.943	0.986	0.997	0.996	0.992	0.997	0.998
S10	0.986	0.982	0.983	0.993	0.991	0.985	0.986	0.984	0.985	1.000	0.991	0.903	0.960	0.985	0.988	0.988	0.989	0.986
S11	0.984	0.983	0.989	0.990	0.995	0.993	0.994	0.985	0.988	0.991	1.000	0.933	0.980	0.991	0.994	0.983	0.991	0.993
S12	0.933	0.935	0.917	0.924	0.940	0.962	0.958	0.931	0.943	0.903	0.933	1.000	0.982	0.929	0.927	0.906	0.936	0.954
S13	0.975	0.980	0.959	0.976	0.984	0.993	0.991	0.980	0.986	0.960	0.980	0.982	1.000	0.979	0.979	0.961	0.979	0.991
S14	0.995	0.996	0.984	0.995	0.998	0.987	0.985	0.997	0.997	0.985	0.991	0.929	0.979	1.000	0.999	0.995	0.998	0.996
S15	0.993	0.994	0.984	0.996	0.998	0.988	0.987	0.996	0.996	0.988	0.994	0.927	0.979	0.999	1.000	0.994	0.997	0.996
S16	0.996	0.991	0.983	0.993	0.994	0.977	0.974	0.992	0.992	0.988	0.983	0.906	0.961	0.995	0.994	1.000	0.997	0.989
S17	0.999	0.995	0.988	0.995	0.999	0.990	0.988	0.996	0.997	0.989	0.991	0.936	0.979	0.998	0.997	0.997	1.000	0.997
R	0.995	0.995	0.983	0.995	0.999	0.997	0.995	0.995	0.998	0.986	0.993	0.954	0.991	0.996	0.996	0.989	0.997	1.000

表 4 10 批中间体的指纹图谱相似度

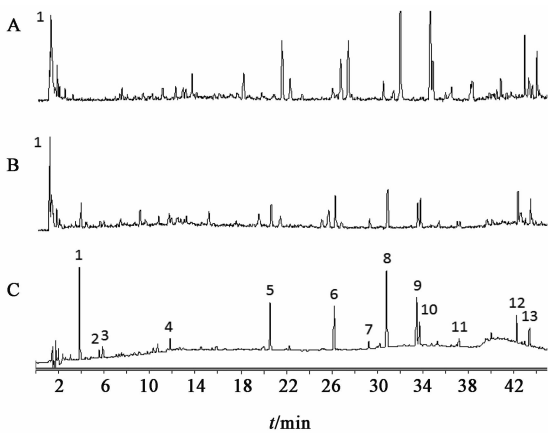
Table 4 10 batches similarity of intermediates

批号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	R
S1	1.000	0.997	0.999	0.995	0.997	0.996	0.990	0.997	0.995	0.968	0.998
S2	0.997	1.000	0.999	0.988	0.993	0.991	0.978	0.991	0.987	0.949	0.993
S3	0.999	0.999	1.000	0.992	0.995	0.994	0.985	0.995	0.992	0.959	0.996
S4	0.995	0.988	0.992	1.000	0.998	0.999	0.995	0.996	0.996	0.982	0.998
S5	0.997	0.993	0.995	0.998	1.000	1.000	0.994	0.999	0.998	0.979	1.000
S6	0.996	0.991	0.994	0.999	1.000	1.000	0.994	0.998	0.998	0.980	0.999
S7	0.990	0.978	0.985	0.995	0.994	0.994	1.000	0.997	0.998	0.993	0.996
S8	0.997	0.991	0.995	0.996	0.999	0.998	0.997	1.000	1.000	0.982	0.999
S9	0.995	0.987	0.992	0.996	0.998	0.998	0.998	1.000	1.000	0.987	0.999
S10	0.968	0.949	0.959	0.982	0.979	0.980	0.993	0.982	0.987	1.000	0.980
R	0.998	0.993	0.996	0.998	1.000	0.999	0.996	0.999	0.999	0.980	1.000

表 5 10 批配方颗粒的指纹图谱相似度

Table 5 10 batches similarity of dispensing granules

批号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	R
S1	1.000	0.996	0.988	0.999	0.999	0.997	0.992	0.997	0.995	0.918	0.995
S2	0.996	1.000	0.996	0.997	0.999	0.999	0.996	0.999	0.999	0.939	0.999
S3	0.988	0.996	1.000	0.992	0.993	0.995	0.997	0.995	0.998	0.965	0.998
S4	0.999	0.997	0.992	1.000	0.999	0.999	0.997	0.998	0.997	0.935	0.998
S5	0.999	0.999	0.993	0.999	1.000	1.000	0.995	0.998	0.998	0.932	0.998
S6	0.997	0.999	0.995	0.999	1.000	1.000	0.997	0.998	0.999	0.940	0.999
S7	0.992	0.996	0.997	0.997	0.995	0.997	1.000	0.997	0.999	0.958	0.999
S8	0.997	0.999	0.995	0.998	0.998	0.998	0.997	1.000	1.000	0.939	0.999
S9	0.995	0.999	0.998	0.997	0.998	0.999	0.999	1.000	1.000	0.948	1.000
S10	0.918	0.939	0.965	0.935	0.932	0.940	0.958	0.939	0.948	1.000	0.951
R	0.995	0.999	0.998	0.998	0.998	0.999	0.999	0.999	1.000	0.951	1.000



A. 负离子; B. 正离子; C. UV 色谱

图 5 熟地黄配方颗粒 UPLC-UV 色谱和 UPLC-MS 总离子流

Fig. 5 UPLC-UV chromatogram and UPLC-MS total ion chromatograms of dispensing granules of Rehmanniae Radix Praeparata

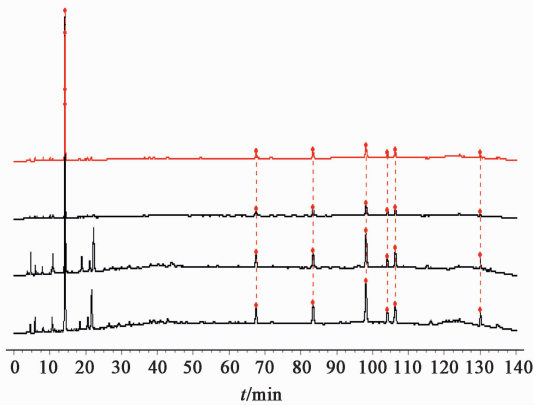
通过 UPLC 色谱图与熟地黄配方颗粒 HPLC 指纹图谱中各色谱峰的紫外吸收特点及相对保留时间的比较,确定两组图色谱峰之间的对应关系,并对 HPLC 指纹图谱共有峰进行指认,分别得到峰 1 为 5-羟甲基糠醛,峰 4 为毛蕊花糖苷,峰 5 为异毛蕊花糖苷,峰 7 为地黄苷。

2.4 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒相关性分析 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒 HPLC 指纹图谱比采用国家药典委员会颁布的《中药色谱指纹图谱相似度评价软件系统(2012A)》,分别将熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒生成的对照指纹图谱导入,计算熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒的相似度,结果见图 6,表 7。由图谱可知熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒相应位置上均呈现 7 共有峰。由表 7 可以看出

表 6 熟地黄配方颗粒 UPLC-Q-TOF-MS 分析

Table 6 UPLC-Q-TOF-MS analysis results of dispensing granules of *Rehmanniae Radix Praeparata*

No.	化合物名称	分子式	一级正模式下 加合离子 $m/z(\delta)$	一级负模式下 加合离子 $m/z(\delta)$	二级正、负模式下特征 碎片离子 m/z
1	5-羟甲基糠醛 ^[3-4] (5-hydroxymethyl furfural)	C ₆ H ₆ O ₃	127.039 2 [M + H] ⁺ (1.82) 149.021 1 [M + Na] ⁺ (1.25)	125.024 4 [M - H] ⁻ (0.14)	125.024 6 [M - H] ⁻ , 107.014 1 [M - HCOO] ⁻
2	5-羟甲基糠酸 ^[5] (5-hydroxymethyl furoic acid)	C ₆ H ₆ O ₄	143.033 9 [M + H] ⁺ (0.10)	无响应	143.033 6 [M + H] ⁺ , 125.022 9 [M + H - H ₂ O] ⁺ , 99.031 8 [M + H - HCOOH] ⁺
3	2,5-二羟甲基呋喃 ^[6-7] (2, 5-bis-hydroxymethyl furan)	C ₆ H ₆ O ₃	129.054 6 [M + H] ⁺ (0.16), 151.036 6 [M + Na] ⁺ (0.23)	127.040 1 [M - H] ⁻ (0.25)	127.040 3 [M - H] ⁻ , 109.030 0 [M - H - H ₂ O] ⁻ , 91.020 1 [M - H - H ₂ O] ⁻
4	3-甲氧基酪氨酸 ^[8] (3-methoxytyrosine)	C ₁₀ H ₁₃ NO ₄	234.074 0 [M + Na] ⁺ (1.38), 212.091 4 [M + H] ⁺ (1.58)	210.075 8 [M - H] ⁻ (2.75)	212.091 5 [M + H] ⁺ , 166.097 3 [M + H - HCOOH] ⁺ , 151.092 6 [M + H - HCOOH - CH ₃] ⁺
5	洋地黄叶苷 C/松果菊苷 ^[8-9] (purgureaside C/echinacoside)	C ₃₅ H ₄₆ O ₂₀	804.290 9 [M + NH ₄] ⁺ (1.46), 809.246 9 [M + Na] ⁺ (0.70), 825.221 7 [M + H] ⁺ (0.36)	785.249 5 [M - H] ⁻ (1.87), 821.225 3 [M + Cl] ⁻ (2.85)	785.252 7 [M - H] ⁻ , 623.220 9 [M - H - caffeoyl] ⁻ , 461.167 4 [M - H - caffeoyl - Glc] ⁻ , 161.023 6 [caffeic acid - H - H ₂ O] ⁻
6	焦地黄苯乙醇苷 A ₁ /焦地黄苯乙醇苷 A ₂ ^[8,10] (jionoside A ₁ /jionoside A ₂)	C ₃₆ H ₄₈ O ₂₀	818.306 9 [M + NH ₄] ⁺ (1.00), 823.262 1 [M + Na] ⁺ (1.23), 839.236 7 [M + H] ⁺ (0.42)	799.264 1 [M - H] ⁻ (2.90), 835.243 7 [M + Cl] ⁻ (0.48)	799.265 2 [M - H] ⁻ , 623.218 9 [M - H - feruloyl] ⁻ , 461.166 2 [M - H - feruloyl - Glc] ⁻ , 175.040 3 [ferulic acid - H - H ₂ O] ⁻
7	焦地黄苯乙醇苷 A ₁ /焦地黄苯乙醇苷 A ₂ ^[8,10] (jionoside A ₁ /jionoside A ₂)	C ₃₆ H ₄₈ O ₂₀	818.307 2 [M + NH ₄] ⁺ (0.64), 823.262 3 [M + Na] ⁺ (0.99), 839.236 1 [M + H] ⁺ (1.14)	799.265 0 [M - H] ⁻ (2.02), 835.243 2 [M + Cl] ⁻ (0.11)	799.267 9 [M - H] ⁻ , 623.225 2 [M - H - feruloyl] ⁻ , 461.173 5 [M - H - feruloyl - Glc] ⁻ , 175.039 5 [ferulic acid - H - H ₂ O] ⁻
8	毛蕊花糖苷 ^[8,11] (acteoside)	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	642.238 6 [M + NH ₄] ⁺ (1.01), 647.193 5 [M + Na] ⁺ (1.77), 625.213 0 [M + H] ⁺ (0.49)	623.195 9 [M - H] ⁻ (2.47), 659.176 0 [M + Cl] ⁻ (1.78)	623.198 3 [M - H] ⁻ , 461.168 8 [M - H - caffeoyl] ⁻ , 315.109 6 [M - H - caffeoyl - Rha] ⁻ , 161.024 1 [caffeic acid - H - H ₂ O] ⁻
9	异毛蕊花糖苷 ^[8,11] (isoacteoside)	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	647.195 5 [M + Na] ⁺ (1.33), 625.212 3 [M + H] ⁺ (0.64), 642.238 9 [M + NH ₄] ⁺ (0.54)	623.196 1 [M - H] ⁻ (2.15), 659.170 1 [M + Cl] ⁻ (2.91)	623.201 2 [M - H] ⁻ , 461.170 0 [M - H - caffeoyl] ⁻ , 315.110 0 [M - H - caffeoyl - Rha] ⁻ , 161.024 4 [caffeic acid - H - H ₂ O] ⁻
10	焦地黄苯乙醇苷 B ₁ /焦地黄苯乙醇苷 B ₂ ^[8,10] (jionoside B ₁ /jionoside B ₂)	C ₃₇ H ₅₀ O ₂₀	837.278 3 [M + Na] ⁺ (0.56), 832.322 3 [M + NH ₄] ⁺ (1.29), 853.252 9 [M + K] ⁺ (0.23)	813.280 9 [M - H] ⁻ (1.68), 849.260 1 [M + Cl] ⁻ (1.36)	813.285 4 [M - H] ⁻ , 637.233 8 [M - H - feruloyl] ⁻ , 473.170 1 [M - H - feruloyl - Rha - H ₂ O] ⁻ , 175.039 6 [ferulic acid - H - H ₂ O] ⁻
11	焦地黄苯乙醇苷 D/米团花苷 A ^[10,12] (jionoside D/leucoseptoside A)	C ₃₀ H ₃₈ O ₁₅	661.209 6 [M + Na] ⁺ (1.05), 656.254 1 [M + NH ₄] ⁺ (1.21), 639.226 5 [M + H] ⁺ (2.74)	637.212 1 [M - H] ⁻ (2.65), 673.189 4 [M + H - feruloyl - Rha] ⁻ (1.59)	637.219 0 [M - H] ⁻ , 461.168 7 [M - H - feruloyl] ⁻ , 315.110 2 [M - H - feruloyl - Rha] ⁻ , 175.039 7 [ferulic acid - H - H ₂ O] ⁻
12	地黄苷 ^[8,13] (martynoside)	C ₃₁ H ₄₀ O ₁₅	675.225 5 [M + Na] ⁺ (0.66), 670.270 7 [M + NH ₄] ⁺ (0.23), 691.199 6 [M + K] ⁺ (0.40)	651.228 2 [M - H] ⁻ (1.91), 687.204 7 [M + H - feruloyl - Rha] ⁻ (2.07)	651.232 6 [M - H] ⁻ , 475.187 0 [M - H - feruloyl] ⁻ , 329.123 6 [M - H - feruloyl - Rha] ⁻ , 175.040 2 [ferulic acid - H - H ₂ O] ⁻
13	异地黄苷 ^[8,13] (isomartynoside)	C ₃₁ H ₄₀ O ₁₅	675.224 3 [M + Na] ⁺ (2.43), 670.270 6 [M + NH ₄] ⁺ (0.08), 691.198 7 [M + K] ⁺ (1.71)	1 651.227 9 [M - H] ⁻ (2.37), 687.203 5 [M + Cl] ⁻ (2.94)	651.233 8 [M - H] ⁻ , 475.187 0 [M - H - feruloyl] ⁻ , 329.127 4 [M - H - feruloyl - Rha] ⁻ , 175.039 6 [ferulic acid - H - H ₂ O] ⁻



S1. 饮片对照图谱; S2. 标准汤剂对照图谱; S3. 中间体对照图谱; S4. 配方颗粒对照图谱

图 6 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒指纹谱比较
Fig. 6 Comparison on HPLC fingerprint of pieces, standard decoction, intermediates, and dispensing granules of *Rehmanniae Radix Praeparata*

相似度在 0.95 以上,说明熟地黄配方颗粒和饮片、中间体、标准汤剂主要化学成分基本一致,指纹图谱相关性良好,为采用 HPLC 指纹图谱对熟地黄配方颗粒生产全过程进行控制提供试验依据。

表 7 熟地黄饮片、标准汤剂、中间体、配方颗粒指纹图谱相似度
Table 7 Similarity of *Rehmanniae Radix Praeparata* correlation fingerprint

No.	S1	S2	S3	S4	R
S1	1.000	0.999	0.996	0.989	0.998
S2	0.999	1.000	0.998	0.994	1.000
S3	0.996	0.998	1.000	0.998	0.999
S4	0.989	0.994	0.998	1.000	0.995
R	0.998	1.000	0.999	0.995	1.000

注: S1. 熟地黄饮片; S2. 标准汤剂; S3. 中间体; S4. 配方颗粒。

3 讨论

本文 17 批地黄药材有河南、山西两个产地,涵盖了地黄的道地产区和主产区,经检测均符合 2015 年版《中国药典》要求,具有代表性。由本实验室建立的炮制工艺将 17 批地黄药材炮制为熟地黄饮片,经检验均符合药典规定。

本文采用 HPLC 建立了熟地黄饮片、标准汤剂、中间体及配方颗粒的毛蕊花糖苷的含量测定方法,并计算其转移率。结果表明熟地黄饮片、标准汤剂、中间体中毛蕊花糖苷含量基本一致,熟地黄中间体、配方颗粒的出膏率、毛蕊花糖苷转移率均在标准汤剂标准范围之内且与标准汤剂基本一致,说明熟地黄配方颗粒制备工艺合理,符合要求。

本文采用 HPLC 建立了熟地黄饮片、标准汤剂、中间体及配方颗粒的指纹图谱,并对其相似度进行了评估,可为熟地黄配方颗粒的大生产质量标准建立及全过程质量控制提供参考。

通过采用 DAD 检测器对熟地黄配方颗粒供试品溶液进行了紫外 190~400 nm 扫描,通过 3D 视图和等吸收图谱进行分析,结果显示 300 nm 下色谱峰信息较全,响应值适中,故选择 300 nm 作为检测波长。

熟地黄标准汤剂和配方颗粒均为水提取工艺,考察不同溶媒直接超声,结果色谱峰杂峰较多,故考察上大孔吸附树脂除去杂质,分别用 20% 甲醇,40% 甲醇,60% 甲醇,80% 甲醇洗脱,结果 40% 甲醇,60% 甲醇,80% 甲醇均有色谱峰体现,故考察 30% 甲醇洗脱,调整洗脱程序,结果得到基线平稳、色谱峰信息较多的图谱。为将熟地黄饮片与标准汤剂工艺保持基本一致,将熟地黄饮片进行水煎煮后同标准汤剂处理方法进行制备,结果饮片与标准汤剂指纹图谱基本一致。

通过采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析技术指认了熟地黄配方颗粒中 13 个化学成分,7 个共有峰中指认出 5-羟甲基糠醛、毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷、地黄苷 4 个成分。通过对熟地黄饮片、标准汤剂、中间体及配方颗粒的指纹图谱进行比较,发现熟地黄饮片指纹图谱中主要色谱峰在标准汤剂、中间体及配方颗粒的指纹图谱中均有体现,且标准汤剂、中间体及配方颗粒的主要色谱峰也均能在饮片指纹图谱中找到追溯,表明熟地黄饮片、标准汤剂、中间体及配方颗粒具有良好的一致性。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:124.

[2] 崔景朝,赵自明. 中药配方颗粒研究进展(I)——文献综合分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(3): 235-238.

[3] Won T H, LIAO L J, KANG S S, et al. Simultaneous analysis of furfural metabolites from *Rehmanniae Radix Praeparata* by HPLC-DAD-ESI-MS [J]. Food Chem, 2014,142(3):107-113.

[4] 秦向阳,周军,李晓晔,等. RP-HPLC 法测定熟地黄中 5-羟甲基糠醛的含量[J]. 第四军医大学学报, 2006,27(6):510-511.

[5] LIU Z L, Slinger P J, Dien B S, et al. Adaptive response of yeasts to furfural and 5-hydroxymethylfurfural

- and new chemical evidence for HMF conversion to 2,5-bis-hydroxymethylfuran[J]. *J Ind Microbiol Biotechnol*, 2004, 31(8):345-352.
- [6] Akillioglu H G, Mogol B A, Gokmen V. Degradation of 5-hydroxymethylfurfural during yeast fermentation [J]. *Food Addit Contam Part A*, 2011, 28(12):1629-1635.
- [7] Karthikeyan M, Balasubramanian T. Phytochemical Analysis of *Cynanchum callialatum* through GC-MS and LC-MS [J]. *J Homeop Ayurv Med*, 2014, 3 (1) : 1066-1074.
- [8] 张波泳,江振作,王跃飞,等. UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分 [J]. *中成药*, 2016, 38(5):1104-1108.
- [9] 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-TOFMS with multivariate statistical analysis [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2010, 51(4):812-823.
- [10] 宋青青,赵云芳,张娜,等. 生地黄 HPLC 指纹图谱的建立及其 HPLC-ESI-MS 分析 [J]. *中草药*, 2016, 47(23):4247-4252.
- [11] XU J, WU J, ZHU L Y, et al. Simultaneous determination of iridoid glycosides, phenethylalcohol glycosides and furfural derivatives in Rehmanniae Radix by high performance liquid chromatography coupled with triple-quadrupole mass spectrometry [J]. *Food Chem*, 2012, 135(4):2277-2286.
- [12] 杨爱梅,鲁润华,师彦平. 圆穗兔耳草中苯丙素苷类化合物 [J]. *天然产物研究与开发*, 2007, 19(2):263-265.
- [13] 陶益,蒋妍慧,唐克建,等. 地黄炮制前后化学成分的 UHPLC-Q-TOF/MS 比较研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(1):102-106.

[责任编辑 顾雪竹]