

基于 HPLC-ESI-MSⁿ 的杂多酸化学 转化原人参三醇型皂苷 Re, 20(S)-Rf 研究

高月¹, 修洋¹, 赵幻希¹, 刘淑莹^{1,2}

(1. 长春中医药大学, 吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117;

2. 中国科学院长春应用化学研究所, 吉林 长春 130022)

摘要:采用高效液相色谱-电喷雾-多级串联质谱技术(HPLC-ESI-MSⁿ)定性分析 Keggin 型杂多酸(12-磷钨酸)化学转化原人参三醇型皂苷 Re 和 20(S)-Rf 的产物结构。在负离子模式下,结合化合物的保留时间、碎片离子的质荷比、中性丢失以及人参皂苷同分异构体的极性差异,分析鉴定了 Re 的 8 种主要转化产物为 20(S)-Rf₂、20(R)-Rf₂、20(S)-Rg₂、20(R)-Rg₂、25-OH-Rg₆、25-OH-Rg₄、Rg₆ 和 Rg₄; 20(S)-Rf 的 7 种主要转化产物为 20(R)-Rf、20(S)-Rf₃、20(R)-Rf₃、25-OH-Rg₈、25-OH-Rg₉、Rg₈ 和 Rg₉。并通过化学转化方法获得了苷元结构 3β, 12β, 25-三羟基-达玛烷-20(21/22)-烯 (3β, 12β, 25-trihydroxy-dammar-20(22)-ene)。12-磷钨酸显示出良好的 Re 和 20(S)-Rf 转化率,在 90 min 和 4 h 内的转化率接近 100%。该方法可以快速有效地鉴定人参皂苷结构并区分其同分异构体,能够为杂多酸等固体酸催化剂应用于皂苷类中药有效成分的化学转化研究奠定基础。

关键词:原人参三醇型皂苷;高效液相色谱-电喷雾-多级串联质谱(HPLC-ESI-MSⁿ);Keggin 型杂多酸

中图分类号:O657.63 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-2997(2017)02-0203-08

doi:10.7538/zpzb.2016.0142

Chemical Transformation of Protopanaxatriol-Type Ginsenosides Re and 20(S)-Rf by Heteropoly Acid Based on HPLC-ESI-MSⁿ Analysis

GAO Yue¹, XIU Yang¹, ZHAO Huan-xi¹, LIU Shu-ying^{1,2}

(1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Science, Changchun 130022, China)

Abstract: The chemical transformations of protopanaxatriol-type ginsenosides Re and 20(S)-Rf were performed using Keggin-type heteropoly acid catalysis dodeca tungsto-phosphoric acid. All the transformed products were identified based on a high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry (HPLC-ESI-MSⁿ) method in association with the comparison of retention time to authentic

收稿日期:2016-08-29;修回日期:2016-11-24

基金项目:吉林省科技发展计划青年科研基金项目(20160520123JH);吉林省科技发展计划产业技术创新战略联盟项目(20160309002YY)资助

作者简介:高月(1991—),女(满族),吉林人,硕士研究生,中药学专业。E-mail: 284296526@qq.com

通信作者:刘淑莹(1943—),女(汉族),黑龙江人,研究员,从事中药化学和有机质谱学研究。E-mail: syliu@ciac.ac.cn

修洋(1983—),男(汉族),吉林人,助理研究员,从事中药化学和有机质谱学研究。E-mail: ys830805@sina.com

standard. Each of the generated ginsenosides had isomeric counterparts, all of which were further differentiated through their multiple tandem mass spectra as well as the polarity difference. The molecular mass of ginsenosides could be obtained based on the deprotonated molecular $[M-H]^-$ ions and formic acid adducted ions $[M+HCOO]^-$. Based on the neutral loss information, the kind of the saccharide substitution was recognized rapidly. And the constituents of the saccharide were also identified on the basis of the fragment ions from glycosidic bond cleavage and rearrangement after cross-ring cleavage. Ginsenoside Re was transformed into 8 products, i. e. 20(S)-Rf₂, 20(R)-Rf₂, 20(S)-Rg₂, 20(R)-Rg₂, 25-OH-Rg₆, 25-OH-Rg₄, Rg₆ and Rg₄, while 7 products were derived from ginsenoside 20(S)-Rf, i. e. 20(R)-Rf, 20(S)-Rf₃, 20(R)-Rf₃, 25-OH-Rg₈, 25-OH-Rg₉, Rg₈ and Rg₉. Based on the established HPLC method, all the products were well separated. Moreover, the specific aglycone structure of 3 β , 12 β , 25-trihydroxy-dammar-20(22)-ene was obtained for the first time through chemical transformation, which has been proved to be safe and effective therapeutic agents. Chemical transformation pathways of ginsenoside Re and 20(S)-Rf were also summarized, which involved deglycosylation, hydration, dehydration, and epimerization reactions. Deglycosylation at C-20 position was thought to occur prior to the other three reactions during the transformation of ginsenoside Re, whereas since there is no saccharide substitutions at C-20 position of 20(S)-Rf, epimerization occurred firstly in the dodeca tungstophosphoric acid dissolved strongly acidic aqueous phase. The double bond between C-24 and C-25 tends to be hydrated, while the tertiary alcohol at C-20 is reactive for dehydration. All the transformation process could be deduced through the analysis of tandem mass spectra. Furthermore, the conversion of ginsenoside Re approximately reached to 100% within 90 min. Especially, the conversion was up to 45% within 15 min. While for 20(S)-Rf, it lasted for 4 h to reach 100% conversion. The conversion of Re was superior to most of that resulting from biotransformation. All the results indicate that HPLC-ESI-MSⁿ is an effective method for the rapid identification of ginsenosides. Heteropoly acid catalysts open up a clean, economical and environmentally benign process in the chemical transformation of saponin-type active components in traditional Chinese medicine.

Key words: protopanaxatriol-type ginsenosides; high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry (HPLC-ESI-MSⁿ); Keggins-type heteropoly acid

人参(*Panax ginseng* C. A. Meyer)是五加科(Araliaceae)人参属(*Panax*)植物,为中国传统名贵中药^[1-2]。人参皂苷是人参的主要活性成分,其中 Re 和 20(S)-Rf 是固有的主要原人参三醇型皂苷,具有抗肿瘤、抗氧化等活性^[3-4]。人参皂苷的天然含量较低,以 5 年生人参的干燥根为例,人参皂苷只占其总质量的 4%~5%。稀有人参皂苷具有相对分子质量小、生物活性高等特点,表现出良好的药理活

性,但稀有皂苷在人参中的含量甚微,许多皂苷在自然界中并不存在,只存在于红参等炮制品中^[5-7]。通过化学或生物方法实现去糖基化反应减少人参皂苷的糖基数量或改变其皂苷元结构,进而制备具有更高生物利用度与药理活性的稀有皂苷,现已成为人参理论和应用研究的重点。化学转化方法常用的催化剂为硫酸、三氟乙酸等无机和有机酸,这些液体酸可以高效地催化皂苷中的糖苷键水解,并且成本低廉,但

在使用时却面临腐蚀反应器、催化剂难以回收、残留酸不易处理等问题^[8]。

杂多酸(Heteropoly Acid, HPA)是由杂原子(如 P、Si、Fe、Co 等)和多原子(如 Mo、W、V、Nb 等)按一定的结构通过氧原子配位桥联而组成的一类含氧多酸^[9]。通常具有极强的质子酸性、简便的分离方法和可调节的结构组成,是一类可循环利用并且环境友好的固体酸催化剂,已在工业催化中得到了广泛应用^[10-13]。

本工作拟将 Keggin 型 12-磷钨酸 $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 10H_2O$ 应用于人参皂苷的化学转化中,系统地研究在 12-磷钨酸产生的酸性溶液中原人参三醇型皂苷 Re 和 20(S)-Rf 的转化途径,并利用高效液相色谱-电喷雾-多级串联质谱技术(HPLC-ESI-MSⁿ)分析鉴定转化产物的结构及反应物的转化效率,希望为人参皂苷的化学转化与制备开拓新的途径。

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

Dionex Ultimate 3000-LTQ XL 液相色谱-质谱联用仪:美国 Thermo 公司产品。

人参皂苷 Re 和 20(S)-Rf 标准品:购自吉林大学;12-磷钨酸 $H_3PW_{12}O_{40} \cdot 10H_2O$:购自上海源叶生物科技有限公司;乙腈、甲酸:均为色谱纯,购自美国 Tedia 公司。

1.2 实验过程

精密称取 1.02 mg 和 1.04 mg 人参皂苷 Re 和 20(S)-Rf 标准品,分别溶解于 5 mL 12-磷钨酸调节的 1.44 g/L 水溶液中。于 80 °C 水浴摇床中反应 2 h 后,在冰浴中迅速冷却降

温终止反应,以等体积的无水乙醚重复萃取溶液中的 12-磷钨酸 3 次,将萃取液置于真空干燥箱中烘干得到催化剂。取 200 μ L 反应液,用去离子水定容至 1 mL,过 0.25 μ m 滤膜,待测。

1.3 实验条件

1.3.1 色谱条件 Thermo Synchronis C18 色谱柱(2.1 mm \times 100 mm \times 1.7 μ m);流动相:0.1%甲酸水溶液(A),乙腈(B);梯度洗脱:0~5 min(30%B),5~8 min(30%~32%B),8~10 min(32%~35%B),10~25 min(35%~37%B),25~27 min(37%~25%B),27~30 min(25%B);流速 0.2 mL/min;柱温 35 °C;柱平衡时间 20 min;进样量 5 μ L。

1.3.2 质谱条件 负离子扫描模式,ESI 源毛细管温度 320 °C,鞘气流速 35 arb unit,辅助气流速 10 arb unit,吹扫气流速 30 arb unit,毛细管电压 -3 200 V,全扫描模式的质量扫描范围 m/z 100~1 400,多级串联模式的质量扫描范围 m/z 200~1 000。

2 结果与讨论

2.1 人参皂苷 Re 的化学转化

人参皂苷 Re 在 12-磷钨酸中的化学转化产物的总离子流图示于图 1,共检测出 9 种产物,依次命名为峰 1~9。利用 HPLC-ESI-MSⁿ 技术对峰 1~9 进行串联质谱分析,碎片离子采用 Costello 规则命名^[14]。结合标准品的保留时间、碎片离子质荷比和人参皂苷同分异构体的极性差异等信息,对 9 种化合物进行结构鉴定。

在负离子模式一级质谱图中,人参皂苷的

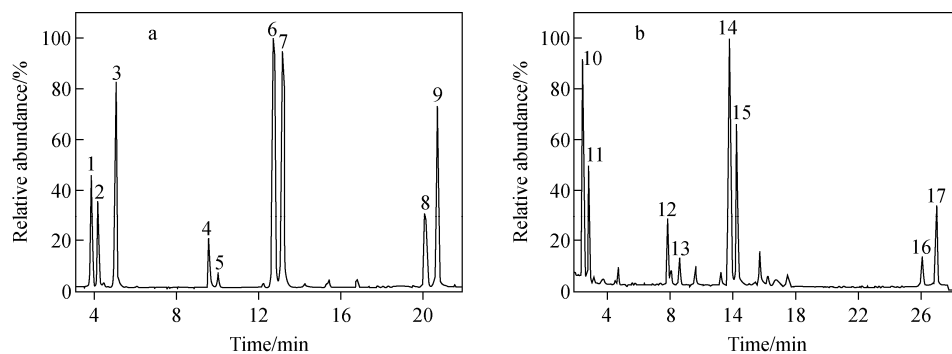


图 1 人参皂苷 Re(a)和 20(S)-Rf(b)化学转化产物的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of chemical transformation for ginsenoside Re (a) and 20(S)-Rf (b)

准分子离子以 $[M-H]^-$ 和 $[M+HCOO]^-$ 形式存在,根据标准品比对可以确定峰3为反应物 Re。根据 Re 的 $[M+HCOO]^-$ 离子 m/z 991 和 $[M-H]^-$ 离子 m/z 945,推断 Re 的相对分子质量为 946。在 Re $[M-H]^-$ 离子的二级串联质谱图中,主要观察到 $Y_{1\beta}$ 、 $Y_{0\alpha}$ 、 $Z_{0\alpha}$ 、 $Y_{0\beta}/Y_{1\beta}'$ 、 $Z_{1\beta}$ 和 $Y_{0\beta}'$ 离子,示于图 2。Y 和 Z 离子代表糖苷键断裂后的电荷保留在还原端的碎片。 $Y_{1\beta}$ 和 $Y_{0\alpha}$ 分别由母离子去除一分子鼠李糖取代基 (Rha, 146 u) 和一分子葡萄糖取代基 (Glc, 162 u) 产生,说明 Re 结构中有 2 个糖基取代位点。 $Y_{0\alpha}$ 的丰度显著高于 $Y_{1\beta}$,说明 C-20 位 Glc 比 C-6 位 Rha 更容易失去。C-3 位糖苷键 B/Y 断裂产生 $Y_{0\beta}$ 离子。 $Y_{0\beta}'$ 是原人参三醇型皂苷元的特征 $[M-H]^-$ 离子。 $B_{1\alpha}$ 和 $C_{1\alpha}$ 是糖苷键 B/Y 和 C/Z 断裂时,电荷保留在非还原端的离子,进一步证明了 Glc 的存在。 $X_{0\beta}$ 离子由 Rha 结合 Glc 的键 0 和键 2 断裂产生的碎片离子所形成 (164 u + 41 u),表明 Re 的 1 个糖基取代基为 Rha 与 Glc 相连接的二糖,并且 Rha 为端基,另一个为 Glc 单糖。

峰 4、5、6、7 的相对分子质量均为 784,是 Re 去糖基化反应的产物。峰 4 和 5、峰 6 和 7 分别具有相近的保留时间,因此推断这 4 种同分异构体具有两种结构。4 种产物 $[M+HCOO]^-$ 离子的二级串联质谱图具有相同的

子离子 $Y_{1\beta}$ 、 $Z_{1\beta}$ 和 $Y_{0\beta}$,表明这 4 种产物具有相同的糖基取代基,示于图 3。从四级串联质谱图可以看出, $Y_{0\beta}$ 进一步碎裂产生 m/z 417 和 m/z 391 离子,即这 4 种产物的皂苷元结构存在差异,示于图 4。 $Y_{0\beta}$ 中性丢失 58 u 产生 m/z 417 离子,58 u 对应分子式 C_3H_6O ,即连接了 2 个甲基的叔醇结构,说明皂苷元发生水合反应生成 C-25 位的叔醇。此外,可以推断 Re 去糖基化产生的 C-20 位羟基发生脱水反应,抵消水合反应导致的 +18 u 质量差异,生成结构为 $3\beta,12\beta,25$ -三羟基-达玛烷-20(21/22)-烯的同分异构体。由于 $\Delta 20(21)$ 的皂苷极性强于 $\Delta 20(22)$,因此归属峰 4 和 5 分别为人参皂苷 25-OH-Rg₆ 和 25-OH-Rg₁。峰 6 和峰 7 中, $Y_{0\beta}$ 与 m/z 391 离子的 84 u 中性丢失表明其为人参皂苷 20(S)-Rg₂ 和 20(R)-Rg₂。无论是人参皂苷 Rg₂、25-OH-PPT,还是具有相似结构的二醇型皂苷 25-OH-PPD,都显示出良好的抑制癌细胞生长、降低血糖浓度等生物活性,并且相对于反应物 Re,转化得到的稀有皂苷具有更高的生物利用度^[15-16]。

峰 1 和峰 2 是相对分子质量为 802 的同分异构体。其 $[M-H]^-$ 离子 (m/z 801) 与 Re (m/z 945) 相差 144 u (162 u - 18 u),可以推断峰 1 和峰 2 是 Re 的去糖基化反应产物。二级串联质谱图示于图 5a,可以看出, $Y_{0\beta}$ 与 Re 有

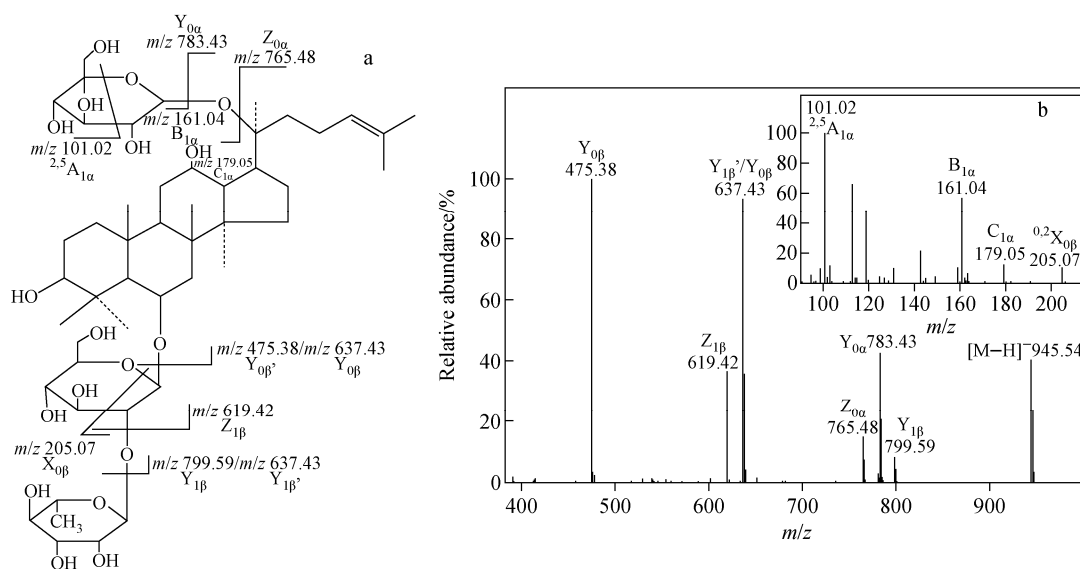
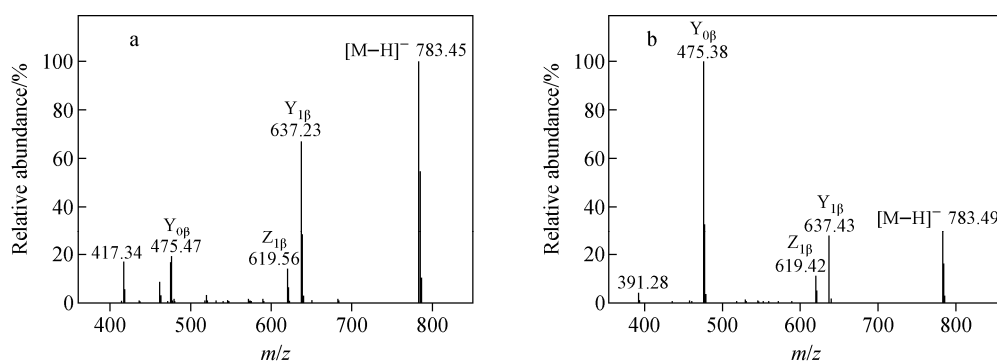
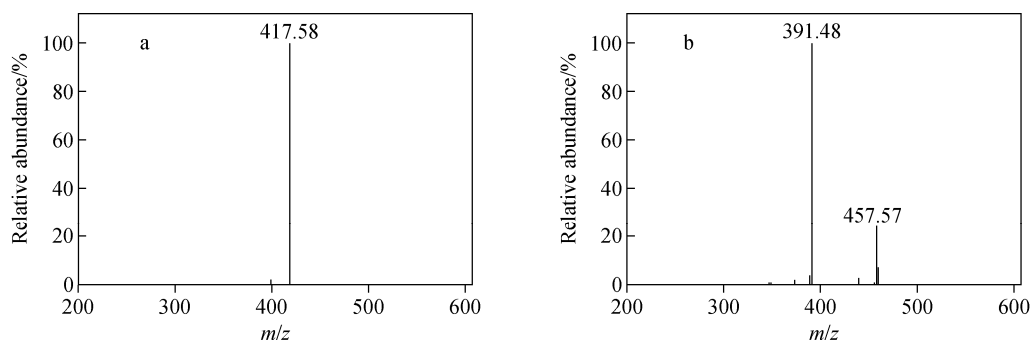
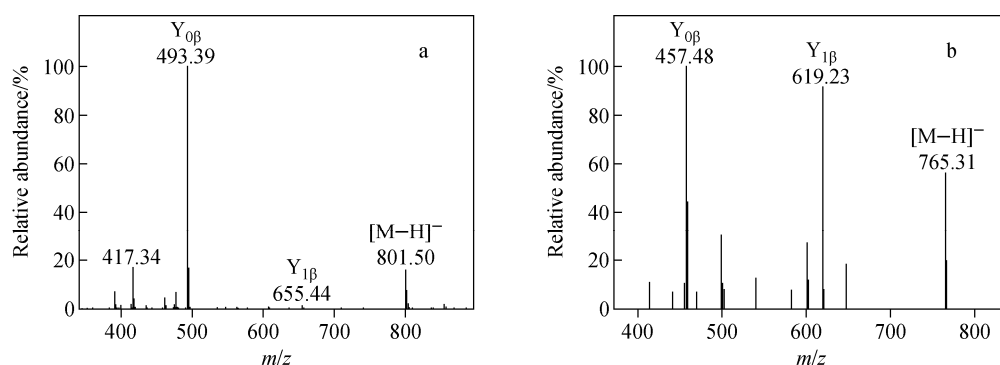


图 2 人参皂苷 Re 的裂解规律 (a) 和 m/z 945 离子的二级串联质谱图 (b)

Fig. 2 Fragmentation (a) and MS/MS spectrum of the ion at m/z 945 (b) of ginsenoside Re

图3 人参皂苷 25-OH-Rg₆ (a) 和 20(S)-Rg₂ (b) 的 [M+HCOO]⁻ m/z 829 离子的二级串联质谱图Fig. 3 MS/MS spectra of the [M+HCOO]⁻ ion at m/z 829 of ginsenosides 25-OH-Rg₆ (a) and 20(S)-Rg₂ (b)图4 人参皂苷 25-OH-Rg₆ (a) 和 20(S)-Rg₂ (b) 的 m/z 475 离子的四级串联质谱图Fig. 4 MS⁴ spectra of the ion at m/z 475 from the [M+HCOO]⁻ ion of ginsenosides 25-OH-Rg₆ (a) and 20(S)-Rg₂ (b)图5 人参皂苷 20(S)-Rf₂ (a) 和 Rg₆ (b) 的 [M+HCOO]⁻ 离子的二级串联质谱图Fig. 5 MS/MS spectra of the [M+HCOO]⁻ ion of ginsenosides 20(S)-Rf₂ (a) and Rg₆ (b)

+18 u 的质量差异,说明皂苷元发生了水合反应。结合原人参三醇型皂苷的结构特征,可以确定水合反应发生在皂苷元 C-24(25) 位的双键。由于 20(S) 型人参皂苷的极性强于其 20(R) 型的差向异构体^[17],因此确定峰 1 和峰 2 分别

为人参皂苷 20(S)-Rf₂ 和 20(R)-Rf₂。相应的,峰 8 和峰 9 为 Re 去糖基化反应后在 C-20 位发生脱水反应生成的 Δ20(21) 和 Δ20(22) 同分异构体,即人参皂苷 Rg₆ 和 Rg₄, 示于图 5b。

在 12-磷酸中,Re 首先发生 C-20 位的去

糖基化反应,这可能是由于 C-20 位的去糖基化反应可以生成相对于 C-6 位活性更高的叔醇结构,示于图 6a。去糖基化反应产物可以通过 C-24(25)双键和 C-20 叔醇结构的连续水合以及脱水反应进一步转化,生成稀有皂苷。

2.2 人参皂苷 20(S)-Rf 的化学转化

人参皂苷 20(S)-Rf 在 12-磷钨酸中化学转化产物的总离子流图示于图 1b, 8 种产物依次命名为峰 10~17。其中,反应物 20(S)-Rf 的相对分子质量为 800,在二级串联质谱图中主要观察到 $Y_{1\beta}$ 、 $Z_{1\beta}$ 和 $Y_{0\beta}$ 离子,示于图 7。 $^{0,2}X_{0\beta}$ 和 $B_{1\beta}$ 离子的存在说明了取代糖基为 Glc-Glc。葡萄糖环断裂产生的 $^{2,5}A_{1\beta}$ 也出现在谱图中。通过对峰 14 进行二级串联质谱分析与标准品

保留时间比对,可以确认峰 14 是未完全转化的反应物 20(S)-Rf。峰 15 是峰 14 的同分异构体,具有相似的串联质谱图,并且保留时间相近,因此可以确认峰 15 为 20(S)-Rf 的差向异构体 20(R)-Rf。峰 10 和 11、峰 12 和 13、峰 16 和 17 分别为相对分子质量 818、800、782 的 3 对同分异构体,其二级串联质谱图示于图 8。通过分析 Re 转化产物的谱图,可以将这 6 种产物分别归属为 20(S)-Rf₃ 和 20(R)-Rf₃、25-OH-Rg₉ 和 25-OH-Rg₈、Rg₉ 和 Rg₈。

20(S)-Rf 的转化途径示于图 6b。由于 20(S)-Rf 在 C-20 位没有糖基取代基,因此没有发生去糖基化反应。而是首先发生了 C-20 位的差向异构化反应,生成差向异构体 20(R)-Rf,然

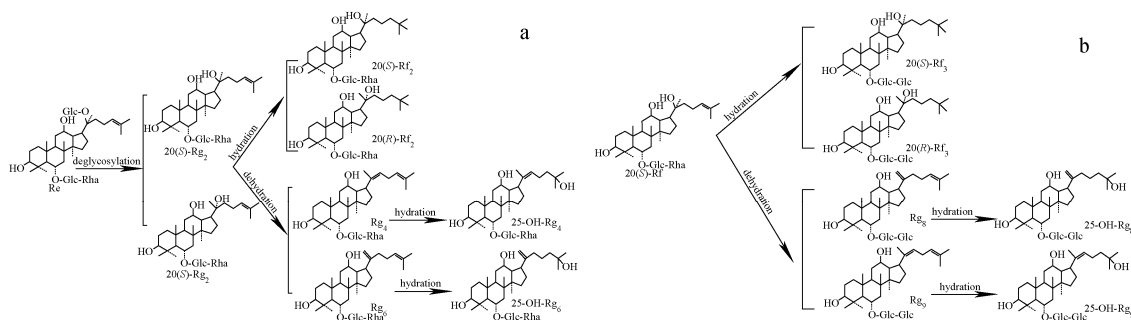


图 6 12-磷钨酸化学转化人参皂苷 Re(a)和 20(S)-Rf(b)的转化途径

Fig. 6 Chemical transformation pathways of ginsenoside Re (a) and 20(S)-Rf (b) by $H_3PW_{12}O_{40}$

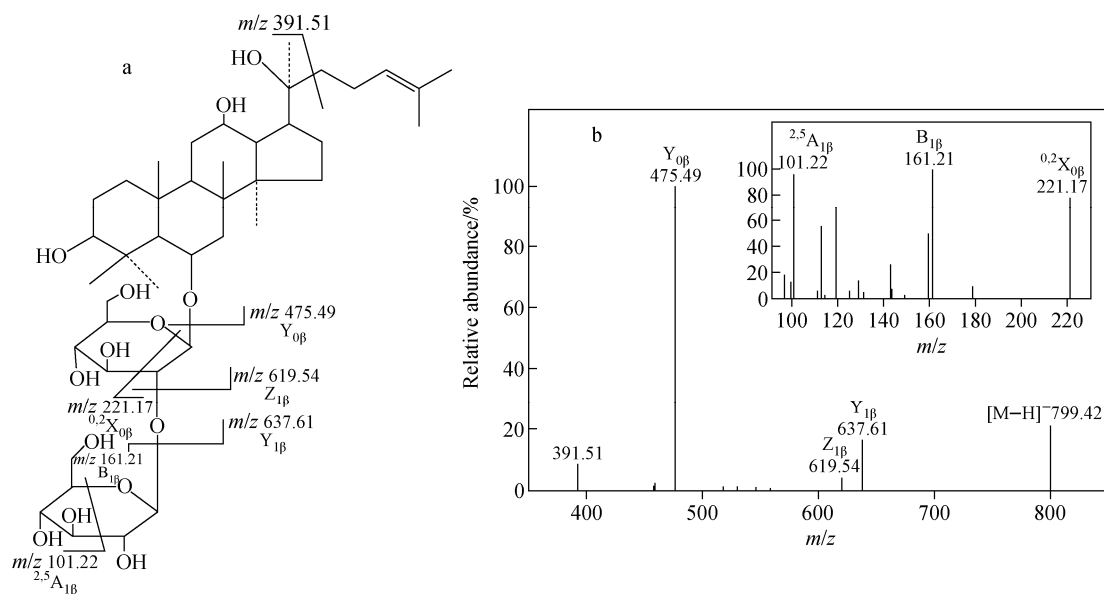


图 7 人参皂苷 20(S)-Rf 的裂解规律(a)和 $[M-H]^-$ 离子 m/z 945 的二级串联质谱图(b)

Fig. 7 Fragmentation (a) and MS/MS spectrum of the ion at m/z 945 (b) of ginsenoside Re

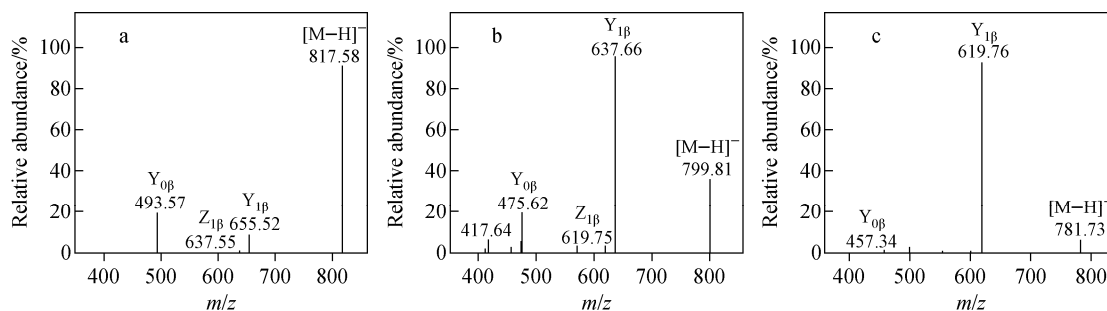


图 8 人参皂苷 20(S)-Rf₃ (a), 25-OH-Rg₉ (b) 和 Rg₉ (c) 的 [M-H]⁻ 离子的二级串联质谱图

Fig. 8 MS/MS spectrum of the [M-H]⁻ ion of ginsenosides 20(S)-Rf₃ (a), 25-OH-Rg₉ (b) and Rg₉ (c)

后继续通过 C-20 和 C-24(25) 位的脱水及水合反应转化生成稀有皂苷。在现有的实验条件下, Re 和 20(S)-Rf 在 C-6 位的二糖取代基并没有被转化, 转化反应主要发生在 C-20 位的烯炔链与糖基取代基上。

人参皂苷 Re 和 20(S)-Rf 的转化率与反应时间的关系示于图 9。可以看出, 12-磷钨酸对这 2 种皂苷都具有良好的转化活性。Re 的转化率随反应时间迅速增加, 15 min 时, 转化率达到 45%, 并于 90 min 后接近 100%; 而 20(S)-Rf 的转化率低于 Re, 反应开始 4 h 后转化率接近 100%。相对于生物转化方法来说, 12-磷钨酸对原人参三醇型皂苷具有较高的转化率, 但是产物的选择性仍需提高。

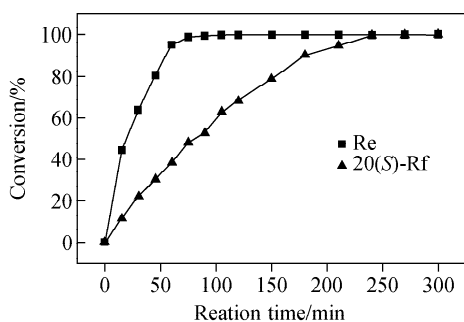


图 9 人参皂苷 Re 和 20(S)-Rf 转化率随时间的变化

Fig. 9 Conversion of ginsenoside Re and 20(S)-Rf versus reaction time

3 结论

本研究采用高效液相色谱-电喷雾-多级串联质谱技术对 12-磷钨酸化学转化原人参三醇型皂苷 Re、20(S)-Rf 得到的多种稀有皂苷进行了结构和转化途径解析。Re 的转化产物为

20(S)-Rf₂、20(R)-Rf₂、20(S)-Rg₂、20(R)-Rg₂、25-OH-Rg₆、25-OH-Rg₄、Rg₆ 和 Rg₄; 20(S)-Rf 的转化产物为 20(R)-Rf、20(S)-Rf₃、20(R)-Rf₃、25-OH-Rg₉、25-OH-Rg₈、Rg₈ 和 Rg₉。实验结果表明, HPLC-ESI-MSⁿ 技术可以快速鉴定人参皂苷结构, 12-磷钨酸可以有效地转化主要人参皂苷为多种稀有皂苷, 且杂多酸等固体酸催化剂具有化学转化皂苷类天然产物的潜在应用价值。

参考文献:

- [1] SHIN K C, SEO M J, OH H J, et al. Highly selective hydrolysis for the outer glucose at the C-20 position in ginsenosides by β -glucosidase from thermus thermophilus and its application to the production of ginsenoside F₂ from gypenoside XVII [J]. Biotechnology Letters, 2014, 36 (6): 1 287-1 293.
- [2] 李春梅, 于擎, 孙乐, 等. RRLC-Q-TOF-MS 法研究人参皂苷 Rh1 对映异构体在大鼠体内的药代动力学行为 [J]. 质谱学报, 2014, 35 (6): 509-515.
LI Chunmei, YU Qing, SUN Le, et al. The pharmacokinetics studies of ginsenoside Rh1 enantiomers in rats by RRLC-Q-TOF-MS [J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2014, 35(6): 509-515(in Chinese).
- [3] 马增春, 肖勇, 赵佳伟, 等. 人参皂苷 Re 对 H9c2 心肌细胞 CYP450 酶的影响 [J]. 中国药理通报, 2016, 32(4): 494-498.
MA Zengchun, XIAO Yong, ZHAO Jiawei, et al. Effect of ginsenoside Re on cytochrome P450 in H9c2 cells [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2016, 32(4): 494-498(in Chinese).

- [4] 周青, 项光刚, 刘超群, 等. 人参皂苷 Rf 诱导骨肉瘤细胞 DNA 损伤和修复受损的人成纤维细胞研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, (6): 35-38.
ZHOU Qing, XIANG Guanggang, LIU Chaogun, et al. Ginsenosides-Rf induces DNA damage in human osteosarcoma cells and reduces DNA damage in human fibroblasts[J]. Journal of Liaoning University of TCM, 2016, (6): 35-38 (in Chinese).
- [5] 周思思, 马增春, 梁乾德, 等. 基于 UPLC-TOF-MS 分析人参麦冬配伍后皂苷类成分的变化[J]. 质谱学报, 2013, 34(2): 88-95.
ZHOU Sisi, MA Zengchun, LIANG Qiande, et al. UPLC-TOF-MS based profiling approach to evaluate ginsenoside composition in combination of ginseng and radix ophiopogonis[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2013, 34(2): 88-95(in Chinese).
- [6] YANG H J, YOO G J, KIM H S, et al. Implication of the stereoisomers of ginsenoside derivatives in the antiproliferative effect of HSC-T6 cells[J]. Journal of Agricultural & Food Chemistry, 2012, 60(47): 11 759-11 764.
- [7] LEE S M, SHON H J. Ginsenosides from heat processed ginseng[J]. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2009, 57(1): 92-94.
- [8] 姚华, 金永日, 杨洁. 密闭式微波讲解法促进常见人参皂苷向稀有人参皂苷转化的规律[J]. 高等学校化学学报, 2014, 35(11): 2 317-2 323.
YAO Hua, JIN Yongri, YANG Jie, et al. Conversion rule of rare ginsenosides produced from major ginsenosides by confined microwave promoted degradation method[J]. Chem J Chinese Universities, 2014, 35(11): 2 317-2 323(in Chinese).
- [9] SADJADI S, HERAVI M M. Recent advances in applications of POMs and their hybrids in catalysis[J]. Current Organic Chemistry, 2016, 20 (999): 1.
- [10] IVANOVA S. Hybrid organic-inorganic materials based on polyoxometalates and ionic liquids and their application in catalysis [J]. ISRN Chemical Engineering, 2014, 2014: 963792, 1-13.
- [11] HUANG Y B. Hydrolysis of cellulose to glucose by solid acid catalysts [J]. Green Chemistry, 2013, 15(5): 1 095-1 111.
- [12] TIAN J, FANG C, CHENG M, et al. Hydrolysis of cellulose over $Cs_xH_{3-x}PW_{12}O_{40}$ ($x = 1-3$) heteropoly[J]. Acid Catalysts Chemical Engineering & Technology, 2011, 34(3): 482-486.
- [13] LI X, JIANG Y, WANG Y, et al. Effective low-temperature hydrolysis of cellulose catalyzed by concentrated $H_3PW_{12}O_{40}$ under microwave irradiation[J]. Rsc Advances, 2012, 2(17): 6 921-6 925.
- [14] DOMON B, COSTELLO C E. A systematic nomenclature for carbohydrate fragmentations in FAB-MS/MS spectra of glycoconjugates[J]. Glycoconjugate J, 1988, 5(4): 397-409.
- [15] WANG W, ELIZABETH R, ZHAO Y Q, et al. Novel ginsenosides 25-OH-PPD and 25-OCH₃-PPD as experimental therapy for pancreatic cancer: anticancer activity and mechanisms of action [J]. Cancer Lett, 2009, 278(2): 241-248.
- [16] WANG W, RAYBURN E M, ZHAO Y, et al. Experimental therapy of prostate cancer with novel natural product anti-cancer ginsenosides[J]. Prostate, 2008, 68(8): 809-819.
- [17] YANG H, LI D L, KANG K B, et al. Identification of ginsenoside markers from dry purified extract of *Panax ginseng* by a dereplication approach and UPLC-QTOF[J]. Analysis Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2015, (109): 91-104.