

# 基于 UPLC-Q-TOF MS 技术的 血栓心脉宁片成分分析

谭 静<sup>1</sup>, 林红强<sup>1</sup>, 刘云鹤<sup>1</sup>, 王 涵<sup>1</sup>, 吴福林<sup>1</sup>, 董庆海<sup>1</sup>,  
赵 莹<sup>2</sup>, 李平亚<sup>1</sup>, 刘金平<sup>1</sup>, 郝秀华<sup>1,3</sup>

(1. 吉林大学药学院天然药物研究中心, 吉林 长春 130021;

2. 吉林大学再生医学科学研究所生化研究室, 吉林 长春 130021;

3. 吉林大学药学院药物制剂教研室, 吉林 长春 130021)

**摘要:**为全面了解中药大品种血栓心脉宁片(XXT)化学成分,采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱联用技术(UPLC-Q-TOF MS)测定该复方制剂的小分子成分(100~1 500 u),通过 UNIFI 天然产物分析平台,比对各成分的精确分子质量、保留时间及质谱碎片离子信息,分析鉴定各化合物结构。结果表明,在 XXT 中共鉴定出 187 种化学成分,包括三萜皂苷类、菲醌类、蟾蜍甙二烯类和甾体类及其他结构类型的化合物。血栓心脉宁片富含小分子化学成分且结构类型多样,是其发挥抗血瘀活性及多靶点作用机制的物质基础。该研究可为阐明 XXT 的药效物质基础和提升质量控制标准提供数据参考。

**关键词:**血栓心脉宁片(XXT);化学成分;超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱联用技术(UPLC-Q-TOF MS)

中图分类号:O657.63

文献标志码:A

文章编号:1004-2997(2019)03-0244-09

doi:10.7538/zpxb.2018.0126

## Comprehensive Component Screening of Xueshuan Xinmaining Tablet Based on UPLC-Q-TOF MS

TAN Jing<sup>1</sup>, LIN Hong-qiang<sup>1</sup>, LIU Yun-he<sup>1</sup>, WANG Han<sup>1</sup>, WU Fu-lin<sup>1</sup>,  
DONG Qing-hai<sup>1</sup>, ZHAO Ying<sup>2</sup>, LI Ping-ya<sup>1</sup>, LIU Jin-ping<sup>1</sup>, HAO Xiu-hua<sup>1,3</sup>

(1. *Natural Product Research Center, College of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China;*

2. *Department of Biochemistry, Institute of Regenerative Medicine, Jilin University,*

*Changchun 130021, China;* 3. *Department of Pharmaceutical Preparation,*

*College of Pharmacy, Jilin University, Changchun 130021, China)*

**Abstract:** For comprehensively understanding of the chemical composition in Xueshuan Xinmaining Tablet (XXT), ultra high performance liquid chromatography-quadrupole

收稿日期:2018-10-11;修回日期:2018-11-26

基金项目:吉林省省校共建重大专项项目(SXGJSF2017-1-1)资助

作者简介:谭 静(1996—),女(汉族),山东人,硕士研究生,天然药物化学专业。

E-mail: tanjing17@mails.jlu.edu.cn

通信作者:郝秀华(1973—),女(汉族),吉林人,教授,从事天然药物化学成分及其生物活性研究。E-mail: haoxh@jlu.edu.cn

网络出版时间:2019-04-16;网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20190416.0851.006.html>

time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF MS) was developed. The automated data processing software UNIFI was selected to perform the screening analysis on the structural characteristics and MS fragmentation behavior, especially for characteristic fragments. Separation was performed on a Waters ACQUITY UPLC BEH C18 column (100 mm×2.1 mm×1.7 μm) at 40 °C. The mobile phase was consisted of 0.1% formic acid aqueous solution (A) and 0.1% formic acid in acetonitrile (B) with the flow rate of 0.4 mL/min. The data were collected with Masslynx V4.1 workstation. The MS raw data were processed using the streamlined workflow of UNIFI software to quickly identify the chemical components that met the match criteria with the in-house Traditional Medicine Library and the self-built database. The self-built database of compounds, such as saponins, flavonoids, volatile oil, amino acids and so on, was established by searching online databases such as China Journals of Full-Text Database (CNKI), PubMed, Medline, Web of Science and ChemSpider. By comparing the exact molecular mass, retention time, and mass spectrometry fragment ion information of each component, a total of 187 chemical constituents are identified, including triterpenoid saponins, phenanthrenes, oxadienes, steroids and other structural types of compound. This method is rapid and comprehensive for analysis of the chemical constituents of complicated herbal extracts. XXT is rich in small chemical components with various structural types. The study offers the pharmacodynamic basis for antithrombus effect and multi-target mechanism of XXT.

**Key words:** xueshuan xinmaining Tablet (XXT); chemical composition; ultra high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF MS)

血栓心脉宁片(XXT)为中国药典(2015年版)收载品种,其处方组成包括丹参、川芎、槐花、人参茎叶总皂苷、毛冬青、水蛭、人工牛黄、人工麝香、冰片和蟾酥等10味中药,具有芳香开窍、活血散瘀之功效<sup>[1-3]</sup>,临床上主要用于脑血栓、冠心病、心绞痛属血瘀证者<sup>[4]</sup>。研究表明<sup>[3,5-6]</sup>,XXT抗血瘀的作用靶点很多,包括下调 F13a1、Car1 和 Tbx2r 等基因以改善血流状态,上调 Keap1、Nrf2、HMOX1、GCLM 和 NQO1 等 Nrf2 信号通路的蛋白表达以抗血管内皮细胞氧化损伤,调控类固醇激素生物合成、花生四烯酸代谢和脂类代谢等内源性代谢物通路以治疗血瘀等。目前,XXT的化学成分研究主要集中于指纹图谱的建立及含量测定等方面<sup>[7-8]</sup>。2015版药典分别对XXT中的阿魏酸、芦丁和丹酚酸B等5种成分进行了含量测定<sup>[1]</sup>;明磊等<sup>[9]</sup>运用UPLC-ESI-MS/MS和GC-MS技术从XXT中共鉴定出丹参酮类、人参皂苷类及蟾酥甾二烯类等47种非挥发性成

分和龙脑、异龙脑等36种挥发性成分。但XXT的药效物质基础研究稍显薄弱,许多成分尚未明确。

超高效液相色谱-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF MS<sup>E</sup>)联用技术以其快速、灵敏、高分辨的优势,不仅适用于多组分快速检测,还能够对复杂基质中的组分准确定性。UNIFI天然产物分析平台提供的数据库包括从600多种中药中发现的6000多种化合物信息,该平台能够将数据采集、峰提取、分子式确定、数据库检索以及生成报告相结合,可对化学成分进行快速、全面地定性分析。目前,已有较多文献<sup>[10-17]</sup>报道将UPLC-Q-TOF MS与UNIFI平台结合用于传统中药及复方中药化学成分鉴定。但尚未见采用该方法对XXT的化学成分进行研究的报道。

本研究拟采用UPLC-Q-TOF MS结合UNIFI平台,对该复方制剂开展小分子化学成分(100~1500 u)的快速、全面分析与鉴定,以

全面了解该中药大品种的化学组成。希望为阐明 XXT 的药效物质基础和提升质量控制标准提供依据。

## 1 实验材料

### 1.1 仪器与装置

Xevo G2-XS 型 Q-TOF 四极杆飞行时间质谱仪、ACQUITY UPLC 二元泵和样品管理器、UNIFI 科学信息学系统 V1.7; 美国 Waters 公司产品; TGL-16aR 型飞鸽超离速离心机: 上海安亭科学仪器厂产品; FA-N/JA-N 型电子天平: 上海民桥精密科学仪器有限公司产品; RE 52CS 型旋转蒸发器: 上海亚荣生化仪器厂产品。

### 1.2 材料与试剂

血栓心脉宁片(批号分别为: 180103、180404 和 180605); 吉林华康药业股份有限公司产品; 甲酸钠、乙腈: UPLC-MS 级, 美国 Fisher 公司产品; 亮氨酸-脑啡肽: 美国 Sigma 公司产品; 纯净水: 购自广州屈臣氏食品饮料有限公司; 胆红素、齐墩果酸、丹参酮 IIA、二氢丹参酮 I、人参皂苷 Rg<sub>2</sub>、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rh<sub>2</sub>、人参皂苷 Rb<sub>2</sub>、人参皂苷 Rb<sub>3</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、芦丁、槲皮素、腺苷、山柰酚、咖啡酸、脂蟾毒配基、丹参酮 I、猪去氧胆酸、胆酸、华蟾酥毒基、绿原酸对照品: 购自中国药品生物制品检定所; 染料木素、金丝桃苷和隐丹参酮: 购自四川省维克奇生物科技有限公司; 丹酚酸 B、丹参素、原儿茶酸、原儿茶醛: 购自北京普天同创生物科技有限公司。

## 2 实验部分

### 2.1 样品及对照品溶液的制备

取 90 片(每批次随机取 30 片)血栓心脉宁片, 研细, 混合均匀, 精密称取 5.0 g 粉末, 加 50 mL 70% 甲醇, 回流提取 3 次, 每次 2 h, 过滤, 合并滤液, 减压浓缩至干, 加甲醇溶解并定容至 5 mL, 过 0.22 μm 微孔滤膜, 备用。

精密称取适量丹参酮 IIA、人参皂苷 Rg<sub>2</sub>、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rh<sub>2</sub>、人参皂苷 Rb<sub>2</sub>、人参皂苷 Rb<sub>3</sub>、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、芦丁、脂

蟾毒配基、丹参酮 I、胆酸、华蟾酥毒基、绿原酸、隐丹参酮和丹酚酸 B 等对照品, 加入适量甲醇, 超声溶解, 并定容至 10 mL, 于 4 °C 避光保存, 备用。

### 2.2 色谱条件

ACQUITY UPLC BEH C18 色谱柱(100 mm×2.1 mm×1.7 μm); 柱温 30 °C; 样品管理器温度 15 °C; 进样体积 5 μL; 流速 0.4 mL/min; 流动相: A 为 0.1% 甲酸-水溶液, B 为 0.1% 甲酸-乙腈溶液; 梯度洗脱条件: 0~2 min(10%B), 2~26 min(10%~90%B), 26~28 min(90%B), 28~28.1 min(90%~10%B), 28.1~30 min(10%B)。

### 2.3 质谱条件

电喷雾离子源(ESI), MS<sup>F</sup> continuum 模式, 正离子及负离子检测模式; 质量扫描范围  $m/z$  50~1 500; 优化的仪器参数如下: ESI<sup>+</sup> 和 ESI<sup>-</sup> 模式下, 毛细管电压 3.0 kV, 锥孔电压 40 V, 锥孔气流量 50 L/h, 脱溶剂氮气流量 600 L/h, 氩气流量 0.15 mL/min, 离子源温度 120 °C, 脱溶剂气温度 300 °C, 低能通道中碰撞能量设置为 6 V, 高能通道设置为 20~40 V。亮氨酸-脑啡肽  $m/z$  556.277 1[M+H]<sup>+</sup>,  $m/z$  554.262 0[M-H]<sup>-</sup> 作为 Lock Spray 实时校正标准液(100 ng/L), 流速 15 μL/min, 以甲酸钠溶液对质量数进行校正。

### 2.4 数据处理

首先, 通过查阅文献汇总文献中的化合物结构式, 建立 XXT 数据库, 作为 UNIFI 分析平台自带数据库的补充, 并将自建数据库导入分析方法; 第二, 将 LC-MS 原始数据以 Waters Compression and Archival Tool v1.10 软件进行压缩; 第三, 通过 UNIFI 处理平台对数据进行自动筛查与鉴定; 第四, 筛选质量误差为 ±5 mu, 且响应值大于 3 000 的成分; 最后, 根据碎片离子精确质量数、相对保留时间和分子式、元素分析、离线及在线质谱数据库(PubMed、Chemspider、Mass Bank、METLIN)、对照品比对以及查阅相关文献, 对各主要化合物进行人工识别和鉴定。

## 3 结果与讨论

MS<sup>F</sup> 数据采集模式可同时进行母离子、

子离子、中性缺失分析,通过快速切换低碰撞能和高碰撞能扫描,同时完成两种扫描功能的数据采集,排除假阳性结果。低碰撞能扫描可得到相关分子离子峰及加合离子峰信息;高碰撞能扫描可得到相关碎片峰信息<sup>[18]</sup>,可为定性分析提供较多的结构信息,实现一次性快速分析多个复杂成分。

本实验以指纹图谱共有峰的个数及强度为指标,考察了 30%、70%、100% 甲醇作为提取剂对样品的提取效果<sup>[19]</sup>。结果表明,70% 甲醇提取物中色谱峰最多,峰强度较大,表明其对各类型成分均具有较好的提取效果,故选择 70% 甲醇为提取溶剂。

本研究共鉴定了 187 种化学成分,包括三萜皂苷、菲醌、蟾蜍甙二烯类、甾体及其他结构类型的化合物。其中,人参皂苷 Rb<sub>1</sub>、人参皂苷 Rg<sub>2</sub>、人参皂苷 Rd 等 33 种成分是通过比对对照品的保留时间、一级质谱及二级质谱中碎片离子信息进行鉴定。其余成分是通过精确分子质量,并结合文献报道的特征质谱信息进行鉴定。正、负离子模式下的基峰离子流图示于图 1。各保留时间、分子

式、准分子离子峰实测值及理论值、质量误差、主要碎片离子和来源信息列于附表 1,其结构示于附图 1~9(附表和附图请登录《质谱学报》官网下载)。

### 3.1 XXT 中三萜皂苷类成分分析

从 XXT 中共鉴定了 46 种三萜皂苷类成分。以四环三萜类化合物 90 为例,在 ESI<sup>-</sup> 模式下,高能通道质谱图和裂解碎片示于图 2a(详细裂解碎片列于附表 1),其准分子离子峰为  $m/z$  1 123.594 0[M+HCOO]<sup>-</sup>,碎片离子  $m/z$  459.354 7 是原人参二醇皂苷元的特征离子,主要碎片离子  $m/z$  915.532 6 是由母离子峰丢失 1 分子葡萄糖残基(162 u)产生,继而丢失 1 分子阿拉伯糖残基(132 u)及甲基形成碎片离子  $m/z$  765.439 6; $m/z$  621.434 3 由母离子脱去 1 分子阿拉伯糖残基和 2 分子葡萄糖残基产生,继而丢失 1 分子葡萄糖残基形成碎片离子  $m/z$  459.354 7,这与文献<sup>[20]</sup>报道基本一致。由此推测,化合物 90 为人参皂苷 Rc。

五环三萜类化合物 114 的高能质谱图和裂解碎片示于图 2b。准分子离子峰为  $m/z$  765.445 6[M-H]<sup>-</sup>,碎片离子  $m/z$  601.387 5

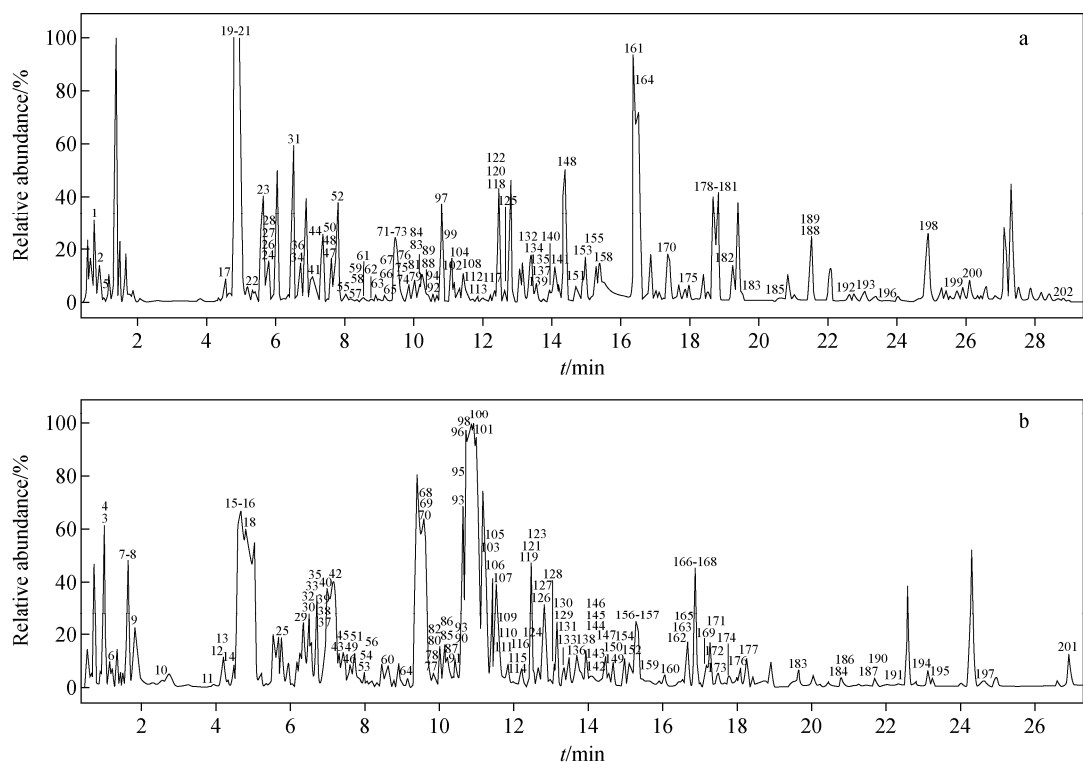


图 1 正(a)、负(b)离子模式下,血栓心脉宁片的基峰离子流图

Fig. 1 Chromatograms of XXT in ESI<sup>+</sup> (a) and ESI<sup>-</sup> (b) mode

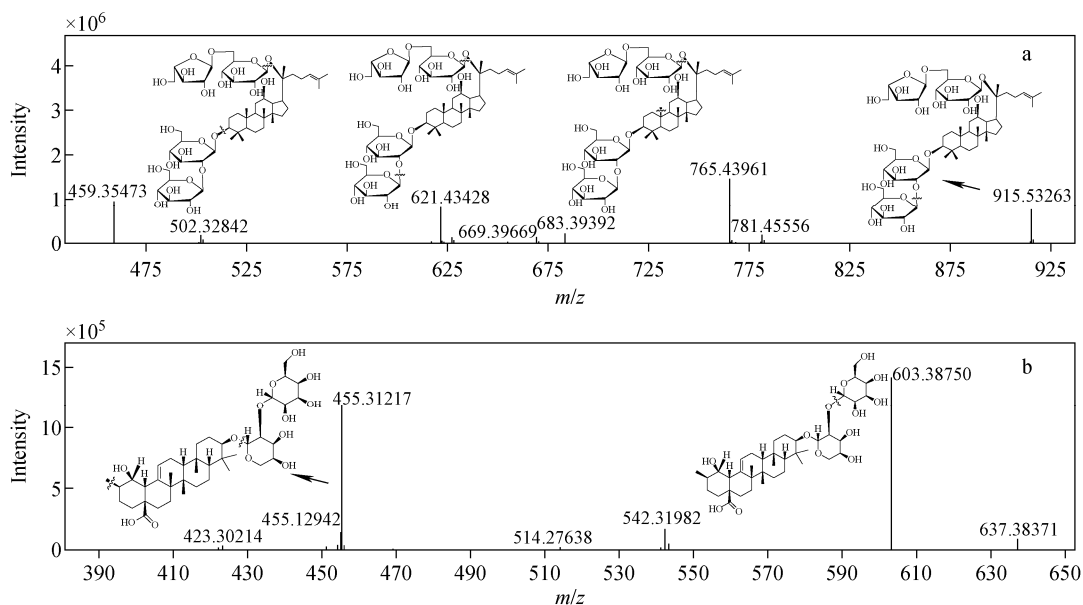


图2 ESI<sup>-</sup>模式下,化合物90(a)和化合物114(b)的高能质谱图

Fig. 2 High-energy mass spectra of compound 90 (a) and compound 114 (b) in ESI<sup>-</sup> mode

是由母离子丢失1分子葡萄糖残基产生,继而丢失1分子木糖残基及甲基形成 $m/z$  455.312 2,与文献<sup>[21]</sup>报道基本一致,故鉴定化合物114为毛冬青皂苷B<sub>1</sub>。

### 3.2 XXT中菲醌类成分分析

从XXT中鉴定了30种菲醌类化合物,其母核多为邻菲醌和对菲醌,易失去CHO、CH<sub>3</sub>、H<sub>2</sub>O及CO等基团。以化合物161为例,准分子离子峰为 $m/z$  297.147 6[M+H]<sup>+</sup>,在ESI<sup>+</sup>模式下,高能质谱图和裂解碎片示于图3。 $m/z$  282.122 9、269.115 6 8是其特征离子峰,与丹参酮IIA碎片离子特征相似,碎片离子 $m/z$  282.122 9、269.115 6 8和239.110 8分别为母离子丢失CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>O、C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O产生; $m/z$  269.115 6

和239.110 8继而分别丢失1分子C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>、CH<sub>3</sub>产生碎片离子 $m/z$  199.073 5和225.089 8,这与文献<sup>[22]</sup>报道基本一致,据此可推断化合物161为隐丹参酮。

### 3.3 XXT中蟾蜍甙二烯类成分分析

从XXT中鉴定了25种蟾蜍甙二烯类成分,该类成分多羟基,C-17侧链为 $\Delta^{\alpha,\beta,\gamma,\delta}$ 内酯,质谱裂解较易脱去H<sub>2</sub>O和 $m/z$  96、109、123、135、136等含有 $\delta$ -吡喃环的碎片,其中 $\delta$ -吡喃环较易丢失CO形成 $\delta$ -呋喃环。以化合物118为例,准分子离子峰为 $m/z$  443.242 5[M+H]<sup>+</sup>。在ESI<sup>+</sup>模式下,其高能质谱图和裂解碎片示于图4。 $m/z$  401.215 2是通过酯键断裂丢失C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O产生,继而脱去 $\delta$ -吡喃环(96 u)

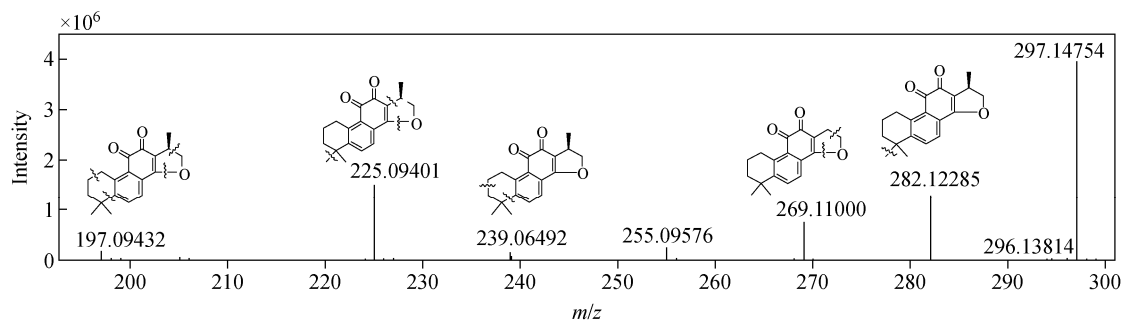


图3 ESI<sup>+</sup>模式下,化合物161的高能质谱图

Fig. 3 High-energy mass spectrum of compound 161 in ESI<sup>+</sup> mode

( $-C_5H_3O_2$ )形成  $m/z$  287.167 2;母离子脱去 CO 和  $H_2O$  产生  $m/z$  393.202 7,脱去 1 分子  $H_2O$  和侧链  $C_2H_3O_2$  形成  $m/z$  365.210 6, $m/z$  261.182 8由母离子丢失含  $\delta$ -吡喃环的碎片  $C_9H_8O_4$  产生。通过与对照品比对,可推断化合物 118 为华蟾酥毒基。

### 3.4 XXT 中甾体类成分分析

鉴定了 18 种甾体类成分,均以环戊烷骈多氢菲为母核,较易脱去 C-3 位羟基和 C-17 位侧链和羧基。以化合物 121 为例,其保留时间为 12.47 min,准分子离子峰为  $m/z$  407.281 2  $[M-H]^-$ , $m/z$  327.251 3 是其特征离子峰。在  $ESI^-$  模式下,其高能通道质谱图示于图 5。质谱图中出现了碎片离子  $m/z$  353.247 7  $[M-H-3H_2O]^-$ 、 $m/z$  343.264 0  $[M-H-H_2O-HCOOH]^-$ 、 $m/z$  327.251 3  $[M-H-2H_2O-HCOOH]^-$ 、 $m/z$  289.217 5  $[M-H-2H_2O-C_5H_9O_2]^-$ ,这与对照品的保留时间、碎片离子信

息基本一致,结合文献<sup>[23]</sup>鉴定化合物 121 为胆酸。

### 3.5 XXT 中其他类成分分析

应用提取离子色谱法结合 UNIFI 平台,共推断出 68 种其他类化合物,包括苯丙酸、黄酮、生物碱及内酯类等成分。各化合物准分子离子峰的精确质量数均在  $\pm 5$  mu 误差范围内,具体质谱数据列于附表 1。以化合物 40 为例,其保留时间为 6.96 min,准分子离子峰为  $m/z$  717.147 3  $[M-H]^-$ 。在  $ESI^-$  模式下,其高能质谱图和裂解碎片示于图 6。 $m/z$  519.092 9 是其特征离子峰,由母离子丢失  $C_9H_9O_5$  产生, $m/z$  519.092 9 继而丢失 1 分子羧基形成碎片离子  $m/z$  473.086 0; $m/z$  519.092 9 断裂酯键分别丢失  $C_9H_9O_4$ 、 $C_9H_9O_5$  产生  $m/z$  339.050 5、321.040 0, $m/z$  321.040 0 继而丢失 CO 产生  $m/z$  293.045 0,这与对照品的保留时间及碎片离子信息基本一致,结合文献<sup>[24]</sup>推断化合物 40 为丹酚酸 B。

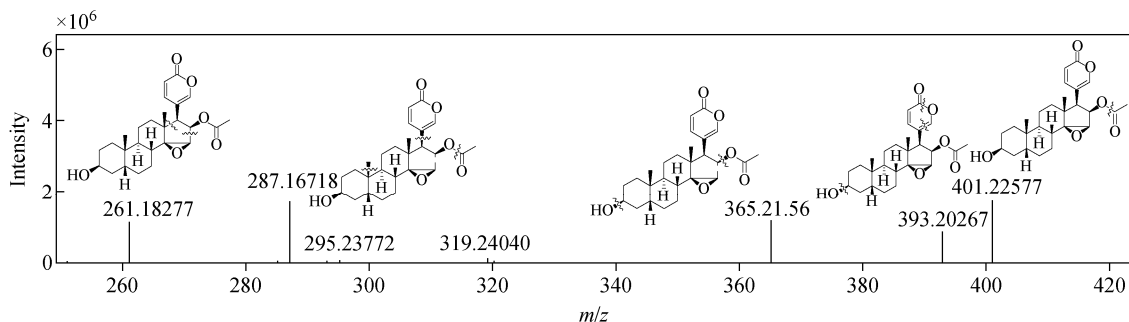


图 4  $ESI^+$  模式下,化合物 118 的高能质谱图

Fig. 4 High-energy mass spectrum of compound 118 in  $ESI^+$  mode

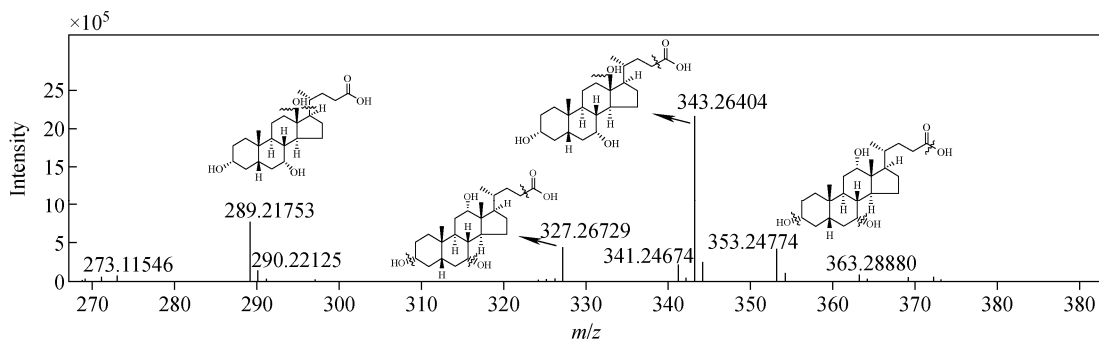


图 5  $ESI^-$  模式下,化合物 121 的高能质谱图

Fig. 5 High-energy mass spectrum of compound 121 in  $ESI^-$  mode

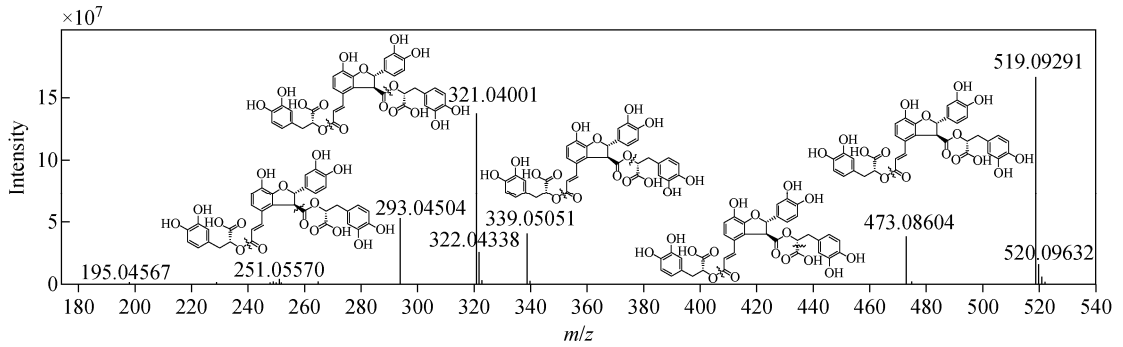


图 6 ESI<sup>-</sup>模式下,化合物 40 的高能质谱图

Fig. 6 High-energy mass spectrum of compound 40 in ESI<sup>-</sup> mode

## 4 结论

本研究将 UPLC-Q-TOF MS 与 UNIFI 天然产物分析平台相结合,用于分析血栓心脉宁片化学成分。通过比对各成分对照品的精确分子量、保留时间及质谱碎片离子信息,并借助文献报道,从 XXT 中共鉴定了三萜皂苷、菲醌、蟾蜍甙二烯及甾体等多种结构类型共 187 种化学成分。结果表明,该复方制剂中化学成分丰富、结构多样,为全面了解血栓心脉宁片的化学组成提供了数据支持,同时,化学成分的结构多样性可为阐明其作用靶点多样性奠定物质基础。由于对照品和文献报道有限,仍有一些未鉴定的成分,在后续工作中有待进一步分离与鉴定,同时对各成分与各作用靶点进行关联性研究。

## 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,2015:853.
- [2] 李妍怡,樊省安,巩婷. 血栓心脉宁在心脑血管疾病中的应用进展[J]. 西部中医药,2017,30(4):143-145.  
LI Yanyi, FAN Xing'an, GONG Ting. Progress in the application of thrombus Xinmaining in cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. Western Journal of Traditional Chinese Medicine, 2017, 30(4): 143-145(in Chinese).
- [3] TAN J, WANG C Z, ZHU H L, ZHOU B S, XIONG L X, WANG F, LI P Y, LIU J P. Comprehensive metabolomics analysis of Xueshuan Xinmaining tablet in blood stasis model rats using UPLC-Q/TOF-MS [J]. Molecules, 2018, 23(7): 1 650-1665.
- [4] LI Y, XIE Y M, LIU Y, ZHAO W. Explore Xueshuan Xinmaining tablet effecting on treatment outcome of coronary heart disease based on propensity score [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2015, 40(24): 4 791-4 796.
- [5] ZHANG X T, ZHANG C, SAI J Y, LI F, LIU J P, LI Y, WANG F. Xueshuan Xinmaining tablet treats blood stasis through regulating the expression of F13a1, Car1, and Tbx2r [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 704 390-704 397.
- [6] XIONG L X, XIE J S, SONG C X, LIU J P, ZHENG J T, LIU C G, ZHANG X T, LI P Y, WANG F. The activation of Nrf2 and its downstream regulated genes mediates the antioxidative activities of Xueshuan Xinmaining tablet in human umbilical vein endothelial cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 187 265-187 271.
- [7] 胡惠君,林龙飞,刘宇灵,朱继忠,刘传贵,李慧,龚千锋. 血栓心脉宁片 UPLC-PDA 指纹图谱研究[J]. 中草药,2017,48(20):4 268-4 274.  
HU Huijun, LIN Longfei, LIU Yuling, ZHU Jizhong, LIU Chuangui, LI Hui, GONG Qianfeng. Study on UPLC-PDA fingerprint of xueshuan xinmaining tablets [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2017, 48(20): 4 268-4 274 (in Chinese).
- [8] 孟金金. XXT 药品含量测定分析[J]. 北方药学,2017,14(6):127.  
MENG Jinjin. Determination of XXT drug content determination [J]. North Pharmaceutical, 2017, 14(6): 127(in Chinese).

- [9] 明磊. 血栓心脉宁片药效物质基础研究[D]. 长春:吉林大学,2012.
- [10] WANG C Z, ZHANG N Q, WANG Z Z, QI Z, ZHU H L, ZHENG B Z, LI P Y, LIU J P. Nontargeted metabolomic analysis of four different parts of platycodon grandiflorum grown in northeast China[J]. *Molecules*, 2017, 22(8): 1 280.
- [11] ZHANG F X, LI M, QIAO L R, YAO Z H, LI C, SHEN X Y, WANG Y, YU K, YAO X S, DAI Y. Rapid characterization of *Ziziphi Spinosa* Semen by UPLC/Q TOF MS with novel informatics platform and its application in evaluation of two seeds from Ziziphus species[J]. *Pharm Biomed Anal*, 2016, 122: 59-80.
- [12] DENG L, SHI A M, LIU H Z, MERUVA N, LIU L, HU H, YANG Y, HUANG C, LI P, WANG Q. Identification of chemical ingredients of peanut stems and leaves extracts using UPLC-QTOF-MS coupled with novel informatics UNIFI platform[J]. *Mass Spectrom*, 2016, 51(12): 1 157-1 167.
- [13] TANG J F, LI W X, TAN X J, LI P, XIAO X H, WANG J B, ZHU M J, LI X L, MENG F. A novel and improved UHPLC-QTOF/MS method for the rapid analysis of the chemical constituents of Danhong injection[J]. *Anal Methods*, 2016, 8(14): 2 904-2914.
- [14] 杨岱琳, 佟玲, 李晓稳, 李东翔, 柳文媛. UPLC-Q-TOF/MS<sup>E</sup> 方法分析养血清脑颗粒的化学成分[J]. *药学报*, 2016, 64(5): 797-805.  
YANG Yulin, TONG Ling, LI Xiaowen, LI Dongxiang, LIU Wenyuan. Analysis of chemical constituents of Yangxue brain particles by UPLC-Q-TOF/MS<sup>E</sup> method[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2016, 64(5): 797-805(in Chinese).
- [15] GUO X, LIN S, YANG P M, YE J, DU J, MU X M, MI N, QI X P, LEI H B, ZHANG W D, TIAN X H. Rapid characterization and identification of the chemical constituents and rat metabolites of Deng-Zhan-Xi-Xin injection using ultra high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Journal of Separation Science*, 2018, 41(18): 3 569-3 582.
- [16] WANG Q, SONG W, QIAO X, JI S, KUANG Y, ZHANG Z X, BO T, GUO D A, YE M. Simultaneous quantification of 50 bioactive compounds of the traditional Chinese medicine formula Gegen-Qinlian decoction using ultra-high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2016, 1 454: 15-25.
- [17] FENG G F, ZHENG Y, SUN Y F, LIU S, PI Z F, SONG F R, LIU Z Q. A targeted strategy for analyzing untargeted mass spectral data to identify lanostane type triterpene acids in *Poria cocos* by integrating a scientific information system and liquid chromatography-tandem mass spectrometry combined with ion mobility spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2018, 1 033: 87-99.
- [18] WANG Y Q, JIAO J J, YANG Y Z, YANG M, ZHENG Q. Screening and Identification for immunological active components from *Andrographis Herba* using macrophage biospecific extraction coupled with UPLC/Q-TOF-MS[J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1 047.
- [19] 周卿意骏, 张水寒, 高尚, 蔡萍, 肖娟. 银黄清肺胶囊 HPLC 指纹图谱研究[J]. *中草药*, 2015, 46(9): 1 314-1 320.  
ZHOU Qingyijun, ZHANG Shuihan, GAO Shang, CAI Ping, XIAO Juan. HPLC fingerprint of Yinhuang Qingfei Capsule[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2015, 46(9): 1 314-1 320(in Chinese).
- [20] ZHANG H R, DING L, QU C L, HAN D L, ZHANG Q. Study on the noncovalent complexes of ginsenoside and cytochrome c by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Spectrochimica Acta Part A Molecular & Biomolecular Spectroscopy*, 2007, 68(2): 312-316.
- [21] 杨运云, 郭鹏然, 陈怡禄, 邓六勤, 钟鸣, 吴庆晖. 高效液相色谱-质谱法快速鉴定复方毛冬青冲剂中三萜皂苷活性成分[J]. *分析化学*, 2009, 37(10): 1 523-1 527.  
YANG Yunyun, GUO Pengran, CHEN Yilu, DENG Liuqin, ZHONG Ming, WU Qinghui. Rapid identification of active components of triterpenoid saponins in compound maodongqing granules by high performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2009, 37(10): 1 523-1 527(in Chinese).
- [22] 张驰, 张彩娟, 邱敏懿, 晋小雁, 邵远洋, 刘莉, 王



- 敏,卢彦冰,王春国,王学勇. 丹参多化学成分的 UPLC-LTQ Orbitrap MS 快速表征解析[J]. 中医药学报,2018,46(3):14-21.
- ZHANG Chi, ZHANG Caijuan, QIU Minyi, JIN Xiaoyan, SHAO Yuanyang, LIU Li, WANG Min, LU Yanbing, WANG Chunguo, WANG Xueyong. A rapid characterization of UPLC-LTQ Orbitrap MS with multiple chemical constituents of *Salvia miltiorrhiza*[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 46(3): 14-21(in Chinese).
- [23] 霍金海,孙国东,魏文峰,遆铁军,朱立刚,周有财,王伟明. UPLC-Q-TOF/MS 法分析牛黄清感胶囊成分[J]. 中成药,2018,40(10):2340-2348.
- HUO Jinhai, SUN Guodong, WEI Wenfeng, TI Tiejun, ZHU Ligang, ZHOU Youcai, WANG Weiming. Analysis of the composition of Niuhuang Qinggan Capsules by UPLC-Q-TOF/MS[J]. Chinese Patent Medicine, 2018, 40(10): 2340-2348(in Chinese).
- [24] 寇学良,杨东花,苏英英,刘峰. 丹参中丹酚酸 A 和丹酚酸 B 的 ESI-MS/MS 裂解规律解析[J]. 中国现代中药,2015,17(10):1026-1029.
- KOU Xueliang, YANG Donghua, SU Yingying, LIU Feng. Analysis of ESI-MS/MS cleavage of salvianolic acid A and salvianolic acid B in *Salvia miltiorrhiza*[J]. Chinese Modern Chinese Medicine, 2015, 17(10): 1026-1029(in Chinese).