

· 药物代谢 ·

## 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢产物及代谢途径分析

赵林林<sup>1</sup>, 于雅楠<sup>1</sup>, 黄晓斌<sup>1</sup>, 汪欢<sup>1</sup>, 刘怡<sup>2</sup>, 陈磊<sup>1\*</sup>

(1. 广东药科大学 中药学院, 国家中医药管理局中药数字化质量评价技术重点实验室, 广东高校中药质量工程技术研究中心, 广州 510006; 2. 南方医科大学 中医药学院, 广州 510515)

**[摘要]** 目的:通过超高效液相色谱与质谱联用技术(UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS)分析 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢产物和代谢途径。方法:按剂量 50 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃给予 SD 大鼠 2'-甲氧基苦参酮后,由眼眶静脉丛取血并获得血浆。血浆样品经固相萃取柱处理后,以乙腈和 0.1% 甲酸水溶液为流动相,经 Hypersil GOLD C<sub>18</sub> 色谱柱分离后进入质谱,电喷雾离子源在负离子模式下进行一级和二级数据的采集,电喷射电压 3 kV,离子传输管温度 320 °C, *m/z* 100~1 000,使用 Xcalibur 4.0 软件对数据进行处理,对比给药血浆与空白血浆的总离子流图,通过色谱和质谱信息分析,筛选出 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内可能的代谢产物。结果:共检测到 11 个代谢产物,其中 7 个为 I 相代谢产物,包括脱氢、羟基化、水合反应、羟基化和脱氢相结合的代谢物;其余 4 个为 II 相代谢产物,包括葡萄糖醛酸化、硫酸化、葡萄糖醛酸化与羟基化相结合的代谢物。结论:UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 结合 Xcalibur 4.0 软件的方法能够提供分析物的结构信息,为鉴定 2'-甲氧基苦参酮的代谢产物提供了可靠的检测手段;由检测到的代谢产物,推测 2'-甲氧基苦参酮 I 相代谢反应位置主要是异戊烯基基团。

**[关键词]** 2'-甲氧基苦参酮; 代谢产物; 代谢途径; 血浆; 固相萃取法; 葡萄糖醛酸化; 羟基化

**[中图分类号]** R24;R289;R283.6;R284;R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)08-0079-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180897

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180209.1139.004.html>

**[网络出版时间]** 2018-02-10 16:34

### Analysis of Metabolites and Metabolic Pathway of 2'-Methoxykurarinone in Rats

ZHAO Lin-lin<sup>1</sup>, YU Ya-nan<sup>1</sup>, HUANG Xiao-bin<sup>1</sup>, WANG Huan<sup>1</sup>, LIU Yi<sup>2</sup>, CHEN Lei<sup>1\*</sup>

(1. Engineering Technology Research Center for Chinese Materia Medica Quality of Universities in Guangdong Province, Key Laboratory of Digital Quality Evaluation of Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine (TCM), School of TCM, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;

2. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[Abstract]** **Objective:** To profile and identify metabolites of 2'-methoxykurarinone in rat plasma by UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS. **Method:** SD rats were orally administered 2'-methoxykurarinone and blood samples were collected through retro orbital sinus to obtain plasma. The extraction of analytes from rat plasma were achieved by solid-phase extraction method on a HyperSep Retain PEP column. The mobile phase consisted of acetonitrile and 0.1% formic acid in water. Separation was achieved on a Hypersil GOLD column. The data acquisition was carried out by electrospray ionization (ESI) with full scan and second stage mass scan in negative ion mode (spray voltage of 3 kV, capillary temperature at 320 °C, *m/z* 100-1 000). Possible metabolites were

**[收稿日期]** 20171218(028)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673556,81403063);广东省基础与应用基础研究专项(2017A030313753)

**[第一作者]** 赵林林,在读硕士,从事中药分析研究,Tel:020-39352177,E-mail:zll449158@163.com

**[通信作者]** \*陈磊,博士,副教授,硕士生导师,从事中药分析化学与代谢研究,Tel:020-39352177,E-mail:chenlei0080@163.com

detected and identified according to the information of chromatograph and mass spectrometry. **Result:** Seven phase I metabolites and four phase II metabolites of 2'-methoxykurarinone were detected in rat plasma. These metabolites were formed by a series of metabolic reactions, including dehydrogenation, hydroxylation, hydroxylation + dehydrogenation, hydration, sulfation conjugation, glucuronidation, and hydroxylation + glucuronidation. **Conclusion:** The method of UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS coupled with Xcalibur 4.0 can provide structural information of analytes, which provides a reliable method for the identification of metabolites of 2'-methoxykurarinone. The phase I metabolic reaction of 2'-methoxykurarinone occurs mainly in the prenyl moiety.

[**Key words**] 2'-methoxykurarinone; metabolites; metabolic pathway; plasma; solid-phase extraction method; glucuronidation; hydroxylation

苦参为豆科植物苦参 *Sophora flavescens* 的干燥根,主要用于湿疹、发热、皮肤病、黄疸和细菌性痢疾等疾病的治疗<sup>[1-2]</sup>。前期研究报道苦参中的异戊烯基黄酮大多具有多种显著的生物活性<sup>[3]</sup>。2'-甲氧基苦参酮是苦参中的一种含量相对较大的异戊烯基黄酮,研究证明该化合物具有多种药理活性,如抗肿瘤、降血糖、抗氧化<sup>[4-7]</sup>等。然而,目前尚未见有 2'-甲氧基苦参酮体内药物代谢的研究报道。系统的药物体内代谢和清除研究是药物开发的关键部分,研究药物在生物体内的代谢类型及过程,对于评价药物的治疗效果、阐释该药物的作用机制及其在临床中的合理使用具有重要意义<sup>[8]</sup>。

近年来,随着高分辨率质谱的发展,使得药物代谢产物分析具有更高的准确性和可重复性,再加上与新颖数据处理技术的搭配,使得代谢产物的鉴定过程变得更为快捷和方便<sup>[9]</sup>。超高效液相色谱与质谱联用技术具有高分离能力、高灵敏度和强选择性的功能,已被广泛应用于生物样品中原型药物及其代谢产物的鉴定<sup>[10-14]</sup>。本实验采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 结合 Xcalibur 4.0 软件对 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢产物进行鉴定,并分析其在大鼠体内的代谢规律及代谢途径,为解释该药物的药效机制及后续的药代动力学研究提供实验依据。

## 1 材料

UltiMate 3000 型超高效液相系统(美国 Dionex 公司),Quadrupole-Exactive Orbitrap 型质谱仪(美国 Thermo Scientific 公司),2-16 KL 型低温高速离心机(美国 Sigma 公司)。2'-甲氧基苦参酮(自制,纯度 >98%,其结构已通过<sup>1</sup>H-NMR,<sup>13</sup>C-NMR 和 HR-MS/MS 鉴定),水为超纯水,乙腈、甲醇、甲酸均为色谱纯,其余试剂为分析纯。

6 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量 200 ~ 250 g,

由广州中医药大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(粤)2013-0020,将其饲养在温度(25 ± 2) °C,湿度(70 ± 5)% 的环境中,适应性喂养 1 周。本研究涉及的动物实验经广州中医药大学实验动物伦理委员会批准。

## 2 方法与结果

**2.1 动物给药及血浆样品的制备** 将 6 只大鼠随机等分为 2 组(空白组和给药组)。实验前,大鼠禁食 12 h,自由饮水。给药组按剂量 50 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃给予 2'-甲氧基苦参酮(将 2'-甲氧基苦参酮用 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配制成质量浓度为 5 g·L<sup>-1</sup> 的混悬液),空白组给予 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液。分别于给药后 30,60,120,240 min 由眼眶静脉丛取血 0.3 mL,置于放有肝素钠抗凝剂的离心管中,离心(4 °C,4 000 r·min<sup>-1</sup>) 10 min,收集上层血浆,将所有空白组血浆合并为空白样品,给药组各时间段血浆合并为血浆样品,均置于 -20 °C 冰箱保存,待处理。

**2.2 血浆样品处理** 采用固相萃取(SPE)的方法处理血浆。SPE 小柱经甲醇 5 mL 活化,用水 5 mL 进行平衡。将在室温溶解的血浆样品 0.3 mL 上样于 SPE 小柱,相继用水 5 mL 和甲醇 5 mL 进行洗脱。收集甲醇洗脱液并在室温下用氮气吹干。残渣用甲醇 100 μL 复溶,离心(4 °C,14 000 r·min<sup>-1</sup>) 15 min,取上清液进样分析。

**2.3 色谱条件** Hypersil GOLD C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm × 100 mm,1.9 μm),流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)和乙腈(B)梯度洗脱(0 ~ 8 min,3% ~ 25% B;8 ~ 10 min,25% ~ 30% B;10 ~ 18 min,30% ~ 40% B;18 ~ 24 min,40% ~ 55% B;24 ~ 27 min,55% ~ 70% B;27 ~ 28 min,70% ~ 90% B;28 ~ 30 min,90% B),流速 0.3 mL·min<sup>-1</sup>,柱温 40 °C,进样量 3 μL。

**2.4 质谱条件** 电喷雾离子源结合负离子模式对数据进行采集。质谱参数设置为鞘气 45 arb, 辅助气 10 arb, 电喷射电压设定 3.0 kV, 离子传输管温度 320 °C, 碰撞能量分别为 15, 35, 55 eV。

**2.5 负离子模式下的碎片分析** 在血浆样品中检测到 2'-甲氧基苦参酮原型, 保留时间 23.34 min, 分子离子峰  $m/z$  451.212 5 ( $\delta$  -0.34 ppm,  $C_{27}H_{31}O_6$ ), 主要碎片离子有  $m/z$  301.144 0 ( $C_{18}H_{21}O_4$ ), 149.059 6 ( $C_9H_9O_2$ ), 134.036 0 ( $C_8H_6O_2$ ), 163.002 5 ( $C_8H_3O_4$ ), 与先前的报道一致<sup>[15]</sup>, 其裂解途径见图 1。结果表明 2'-甲氧基苦参酮的 C 环发生逆狄尔斯-阿尔德 (RDA) 裂解产生碎片离子 301.144 0 和 149.059 6, 碎片离子 149.059 6 和 301.144 0 分别进一步丢失甲基 ( $CH_3$ ) 和  $C_9H_{15} + CH_3$  产生碎片离子 134.036 0 和 163.002 5。

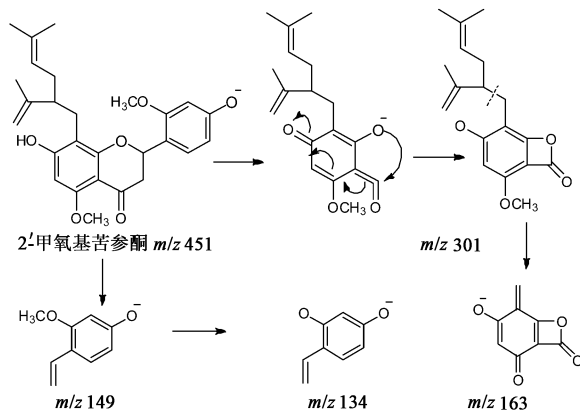


图 1 2'-甲氧基苦参酮在负离子模式下的裂解途径

Fig. 1 Proposed fragmentation pattern for  $[M - H]^-$  ions of 2'-methoxykurarinone

**2.6 代谢产物的鉴定** 药物进入机体后会发生一系列代谢反应, 产生结构与原型药物相似的 I 相和 II 相代谢产物, 且具有原型药物的特征裂解碎片。因此, 可通过二级碎片离子或碎片离子间的质量差推测并鉴定代谢产物<sup>[16]</sup>。通过对比给药血浆与空白血浆的总离子流图, 从提取离子流图 (EIC) 中提取目标分子质量来完成代谢产物的筛选, 通过分析二级质谱信息, 从大鼠血浆中共检测到 11 个代谢产物, EIC 见图 2, 其详细信息见表 1。

M1, M2 的保留时间分别为 23.01, 23.26 min, 其分子离子  $[M - H]^-$  分别为  $m/z$  449.197 27, 449.197 20。M1 的碎片离子  $m/z$  149.059 51, 134.036 01, 163.002 73 和 M2 的碎片离子  $m/z$  149.059 07, 134.036 16, 163.002 46 与 2'-甲氧基苦参酮的特征碎片离子一致, 推测 M1 和 M2 为 2'-甲

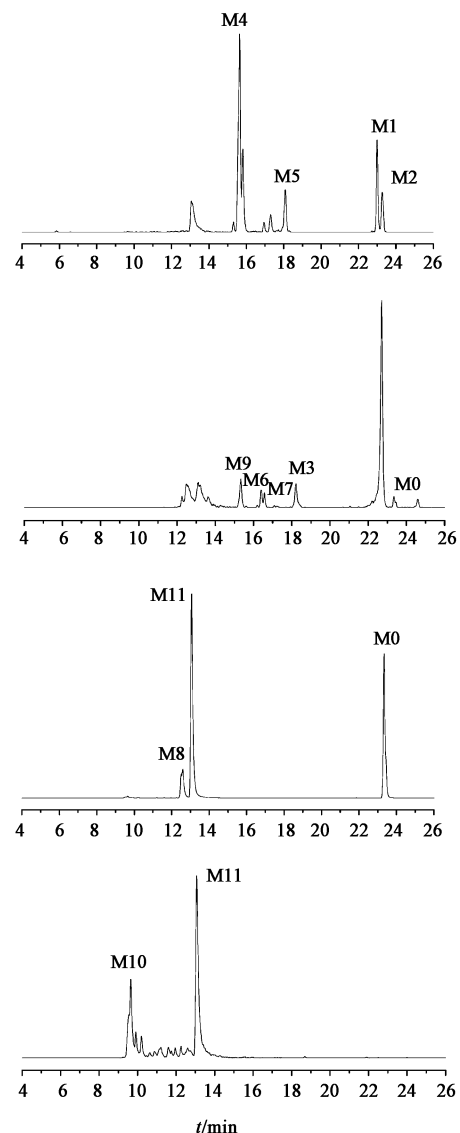


图 2 2'-甲氧基苦参酮及其代谢物的提取离子流

Fig. 2 EIC for 2'-methoxykurarinone and its metabolites

氧基苦参酮的代谢产物。M1 和 M2 的相对分子质量均比 2'-甲氧基苦参酮少 2 Da, 推测这 2 种化合物为 2'-甲氧基苦参酮脱氢后的代谢产物。由 M1 和 M2 的碎片离子可推测 2'-甲氧基苦参酮脱氢的位置发生在异戊烯基基团上。

M3 的分子离子  $[M - H]^-$   $m/z$  465.191 22, 相对分子量比 M1, M2 多 16 Da, 根据精确分子质量, 推测的分子式为  $C_{27}H_{29}O_7$ , 其分子组成比 M1, M2 增加 1 个氧原子, 推测 M3 为 2'-甲氧基苦参酮脱氢与羟基化后的代谢产物。在二级质谱信息中, M3 的离子碎片  $m/z$  149.059 59, 163.002 44 和 134.035 93 与 2'-甲氧基苦参酮的特征碎片离子一致, 推测脱氢和羟基化的位置均在异戊烯基基团上。

M4, M5 的保留时间分别为 15.64, 18.08 min,

表 1 大鼠血浆中 2'-甲氧基苦参酮及其代谢物的数据分析

Table 1 Summary of metabolites of 2'-methoxykurarinone in rat plasma

代谢产物	$t_R$ /min	$m/z$ 实测值	$m/z$ 理论值	$\delta$ /ppm	分子式 [M - H]	碎片离子	代谢方式
M0	23.34	451.212 46	451.212 61	-0.337	$C_{27}H_{31}O_6$	149.059 57, 134.036 00, 163.002 47, 301.144 04	原型
M1	23.01	449.197 27	449.196 91	0.686	$C_{27}H_{29}O_6$	149.059 51, 134.036 01, 163.002 73	脱氢
M2	23.26	449.197 20	449.196 91	0.530	$C_{27}H_{29}O_6$	449.197 42, 163.002 46, 149.059 07, 134.036 16	脱氢
M3	18.22	465.191 22	465.191 81	-1.411	$C_{27}H_{29}O_7$	149.059 59, 315.123 60, 163.002 44, 134.035 93	脱氢、羟基化
M4	15.64	467.207 24	467.207 51	-0.613	$C_{27}H_{31}O_7$	149.059 46, 134.035 93, 163.002 37, 317.137 85	羟基化
M5	18.08	467.207 49	467.207 51	-0.078	$C_{27}H_{31}O_7$	149.059 56, 134.035 98, 317.139 01, 163.002 44	羟基化
M6	16.40	469.223 02	469.223 20	-0.334	$C_{27}H_{33}O_7$	149.059 56, 163.002 46, 134.036 06, 319.154 69	水合反应
M7	16.57	469.222 75	469.223 20	-0.909	$C_{27}H_{33}O_7$	149.059 56, 319.154 72, 163.002 49, 134.036 00	水合反应
M8	12.59	627.244 81	627.244 71	0.176	$C_{33}H_{39}O_{12}$	451.212 13, 149.059 51, 163.002 50, 301.144 10, 134.036 01	葡萄糖醛酸化
M9	15.33	531.168 70	531.169 41	-1.368	$C_{27}H_{31}O_9S$	451.212 13, 301.144 13, 149.059 49, 229.016 85	硫酸化
M10	9.68	643.239 81	643.239 61	0.304	$C_{33}H_{39}O_{13}$	149.059 57, 467.207 18, 134.035 93, 163.002 56, 317.139 56	羟基化、葡萄糖醛酸化
M11	13.08	643.239 50	643.239 61	-0.178	$C_{33}H_{39}O_{13}$	149.059 46, 134.035 95, 467.208 01, 317.137 33, 163.002 12	羟基化、葡萄糖醛酸化

二者的分子离子 [M - H]<sup>-</sup> 分别为  $m/z$  467.207 24, 467.207 49。M4 和 M5 相对分子质量均比 2'-甲氧基苦参酮多 16 Da, M4 的碎片离子  $m/z$  317.137 85 和 M5 的碎片离子  $m/z$  317.139 01 均比 2'-甲氧基苦参酮的碎片离子  $m/z$  301.144 04 相差 16 Da, 推测 M4 和 M5 是 2'-甲氧基苦参酮羟基化后的产物。此外, M4 的碎片离子  $m/z$  149.059 46, 134.035 93, 163.002 37 和 M5 的碎片离子  $m/z$  149.059 56, 134.035 98, 163.002 44 与 2'-甲氧基苦参酮的特征碎片离子一致, 推测羟基化发生的位置是在异戊烯基基团上。

M6 和 M7 的分子离子 [M - H]<sup>-</sup> 分别为  $m/z$  469.223 02,  $m/z$  469.222 75, 其相对分子质量均比 2'-甲氧基苦参酮多 18 Da, 在二级质谱信息中, M6 的碎片离子  $m/z$  319.154 69 和 M7 的碎片离子  $m/z$  319.154 72 比 2'-甲氧基苦参酮的碎片离子  $m/z$  301.144 04 相差 18 Da, 推测 M6, M7 为 2'-甲氧基苦参酮发生水合反应后的代谢产物。此外, M6 的碎片离子  $m/z$  149.059 56, 163.002 46, 134.036 06 和 M7 的碎片离子  $m/z$  149.059 56, 163.002 49, 134.036 00 揭示了水合反应的位置是在异戊烯基基团上。

M8 的保留时间为 12.59 min, 分子离子 [M - H]<sup>-</sup>  $m/z$  627.244 81, 其相对分子质量比 2'-甲氧基苦参酮多 176 Da, 推测 M8 是 2'-甲氧基苦参酮葡萄

糖醛酸化的代谢产物。在二级质谱信息中, 碎片离子 [M - H - C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>]<sup>-</sup>  $m/z$  451.212 13 进一步证实了 2'-甲氧基苦参酮发生了葡萄糖醛酸化的代谢反应。由于葡萄糖醛酸比较容易与 OH 结合, 推测羟基化的位置是 7'-OH 或 4'-OH。M9 的分子离子 [M - H]<sup>-</sup>  $m/z$  531.168 70, 其相对分子质量比 2'-甲氧基苦参酮多 80 Da, 推测 M9 是 2'-甲氧基苦参酮硫酸化的代谢产物。在 M9 的二级碎片中, 碎片离子  $m/z$  229.016 85 比 2'-甲氧基苦参酮的碎片离子  $m/z$  149.059 57 多 80 Da, 推测硫酸化的位置是 4'-OH。M10 和 M11 具有相近的相对分子质量, 二者的分子离子 [M - H]<sup>-</sup> 分别为  $m/z$  643.239 81,  $m/z$  643.239 50。M10 和 M11 的相对分子质量比 M4, M5 多了 176 Da, 其分子组成比 M4, M5 增加 C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, 推测 M10, M11 是 2'-甲氧基苦参酮羟基化和葡萄糖醛酸化后的代谢产物。

**2.7 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢途径分析**  
共检测出了 7 个 I 相代谢产物和 4 个 II 相代谢产物。2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢途径见图 3。结果发现 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢反应主要有脱氢、羟基化、脱氢 + 羟基化、水合反应、硫酸化、葡萄糖醛酸化、葡萄糖醛酸化 + 羟基化等, 该结果可为后续 2'-甲氧基苦参酮的药代动力学及药代-药效相关性研究提供基础。

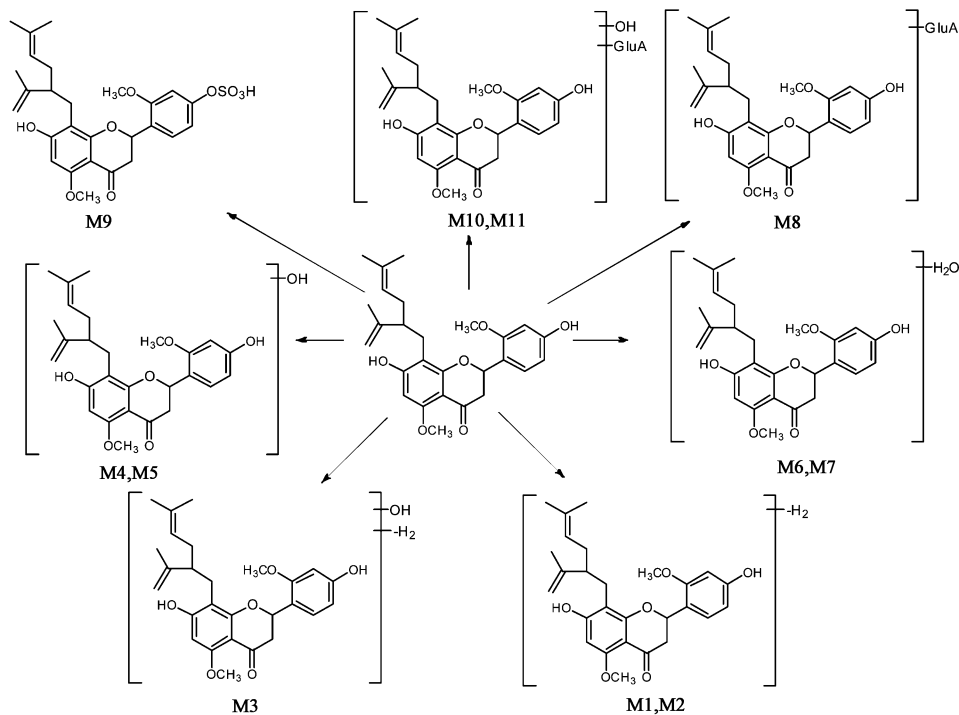


图 3 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢途径分析

Fig. 3 Proposed metabolic pathways of 2'-methoxykurarinone in rat plasma

### 3 讨论

本实验通过采集给药后 30, 60, 120, 240 min 的血浆, 分析 2'-甲氧基苦参酮在大鼠体内的代谢产物, 此方法有助于检测到更多的代谢产物, 能全面反映 2'-甲氧基苦参酮在大鼠血浆中的代谢过程。对于血浆样品预处理, 本实验考察了固相萃取法和蛋白沉淀法 2 种方法, 结果发现上述 2 种预处理方法的分析结果基本一致。固相萃取法对生物样品具有净化和富集的作用, 可降低生物样品中的基质干扰, 提高检测灵敏度, 避免杂质对色谱柱的破坏, 故本研究采用固相萃取法处理血浆样品。

UPLC-MS/MS 具有分离和检测的功能, 对待测物不需要经过复杂的富集或衍生化过程即可进样, 由质谱获得的结构信息有助于在无对照品的情况下对未知物进行定性分析, 此方法已被广泛应用于药物代谢产物的研究<sup>[17]</sup>。因此, 本实验采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 对大鼠血浆中 2'-甲氧基苦参酮的代谢物进行分析, 经检测分析发现代谢产物 11 个, 代谢途径有脱氢、羟基化、水合反应、硫酸化、葡萄糖醛酸化等。2'-甲氧基苦参酮结构中存在的 4'-OH 和 7-OH 为硫酸化和葡萄糖醛酸化的代谢反应提供了结构基础。分析 I 相代谢产物的二级碎片后发现, 2'-甲氧基苦参酮的 I 相代谢反应位置主要是异戊烯基基团, 由于现有检测方法只能提供二级碎

片, 而有关 2'-甲氧基苦参酮代谢的研究并未见有报道, 故本实验大部分代谢产物结构尚不能确认, 还需更系统的方法对代谢产物的结构进行鉴定。本实验基于 UPLC-MS/MS 技术建立了 2'-甲氧基苦参酮大鼠体内代谢分析方法, 结果表明此方法快速、灵敏、可靠, 为 2'-甲氧基苦参酮后续的药代动力学研究提供了实验依据和参考方法。

#### [参考文献]

- [ 1 ] JIN J H, Kim J S, KANG S S, et al. Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of total flavonoids of the roots of *Sophora flavescens* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127 (3): 589-595.
- [ 2 ] Kim B H, Na K M, Oh I, et al. Kurarinone regulates immune responses through regulation of the JAK/STAT and TCR-mediated signaling pathways [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(8): 1134-1144.
- [ 3 ] HE X, FANG J, HUANG L, et al. *Sophora flavescens* Ait.: traditional usage, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 10-29.
- [ 4 ] KANG T H, Jeong S J, Ko W G, et al. Cytotoxic lavandulyl flavanones from *Sophora flavescens* [J]. *J Nat Prod*, 2000, 63(5): 680-681.
- [ 5 ] Jung H A, Yoon N Y, KANG S S, et al. Inhibitory

- activities of prenylated flavonoids from *Sophora flavescens* against aldose reductase and generation of advanced glycation endproducts[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(9):1227-1236.
- [ 6 ] Hwang E M, Ryu Y B, Kim H Y, et al. BACE1 inhibitory effects of lavandulyl flavanones from *Sophora flavescens* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(14):6669-6674.
- [ 7 ] Sasaki T, LI W, Higai K, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of lavandulyl flavonoids from roots of *Sophora flavescens* [J]. *Planta Med*, 2014, 80(7):557-560.
- [ 8 ] 陈勇, 沈少林, 陈怀侠, 等. HPLC-MS<sup>n</sup> 法鉴定葫芦巴碱及其在大鼠体内的主要代谢产物[J]. *药学学报*, 2006, 41(3):216-220.
- [ 9 ] ZHU M, ZHANG H, Humphreys W G. Drug metabolite profiling and identification by high-resolution mass spectrometry [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(29):25419-25425.
- [10] 袁海建, 陈宜刚, 安益强. 丹酚酸 B 大鼠体内代谢产物及途径分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9):93-96.
- [11] 刘亚丽, 宋永贵, 魏韶锋, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 分析白头翁皂苷 B<sub>3</sub> 在大鼠肠道菌群中的代谢产物[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(23):72-76.
- [12] 梁光焰, 吴云山, 陈伟英, 等. 巴西苏木素在大鼠体内的代谢产物与代谢途径分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(1):67-73.
- [13] Kaufmann A, Butcher P, Maden K, et al. Comprehensive comparison of liquid chromatography selectivity as provided by two types of liquid chromatography detectors (high resolution mass spectrometry and tandem mass spectrometry): "Where is the crossover point?" [J]. *Anal Chim Acta*, 2010, 673(1):60-72.
- [14] LIU A, QU G, ZHANG C, et al. Identification of two novel brominated contaminants in water samples by ultra-high performance liquid chromatography-Orbitrap Fusion Tribrid mass spectrometer[J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1377:92-99.
- [15] ZHANG Y, ZHANG P, CHENG Y. Structural characterization of isoprenylated flavonoids from Kushen by electrospray ionization multistage tandem mass spectrometry [J]. *J Mass Spectrom*, 2008, 43(10):1421-1431.
- [16] 陈腾飞, 刘建勋, 孙明谦, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析通络清脑注射剂在大鼠体内的代谢产物[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(17):98-103.
- [17] 陈勇, 沈少林, 陈怀侠, 等. HPLC-ESI-ITMS<sup>n</sup> 法鉴定麻黄碱及其大鼠体内主要代谢产物[J]. *药学学报*, 2005, 40(9):838-841.

[责任编辑 刘德文]