

基于 LC-TOF-MS 分析不同品种和产地厚朴中 化学成分的轮廓差异

刘芳¹, 李奇娟¹, 刘巧¹, 方明², 徐亚吉², 高玉莲², 胡慧玲^{1*}, 卫莹芳¹, 王战国^{2*}

- (1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137;
2. 成都大学医学院, 护理学院, 代谢组学协同创新实验室, 成都 610106)

[摘要] 目的:对不同品种和不同产地厚朴的化学物质进行轮廓谱差异研究,筛选并鉴定影响该药材质量差异的特征性成分。**方法:**采用液相色谱-飞行时间-质谱联用技术(LC-TOF-MS)分析并获得不同品种和不同产地厚朴的色谱图数据集,运用变量统计分析方法比较不同品种和不同产地厚朴的化学轮廓差异,筛选出导致这些差异的特征性化学成分,并对其进行质谱分析和比对。**结果:**分析并鉴定出了11个特征峰,包括厚朴酚、和厚朴酚、石竹厚朴酚、厚朴碱、木兰花碱、鹅掌楸碱、罗默碱、海罂粟碱、阿西米洛宾、塔斯品碱、观音莲明碱。**结论:**LC-TOF-MS可简便、快速地对不同产地和不同品种厚朴中化学物质进行轮廓差异性研究,为后期厚朴品质评价和药效物质基础研究提供了一定的实验依据。

[关键词] 液质联用技术;厚朴;特征性成分;化学轮廓;生物碱;木脂素类;药材基原

[中图分类号] R22;R931;R28;C37;O657 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)10-0121-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190210

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20181024.1530.003.html>

[网络出版时间] 2018-10-29 13:52

Research on Profile Differences of Chemical Components in Magnoliae Officinalis Cortex from Different Varieties and Habitats by LC-TOF-MS

LIU Fang¹, LI Qi-juan¹, LIU Qiao¹, FANG Ming², XU Ya-ji², GAO Yu-lian², HU Hui-ling^{1*},
WEI Ying-fang¹, WANG Zhan-guo^{2*}

- (1. Pharmacy College, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, Chengdu 611137, China;
2. Synergy Innovation Laboratory of Metabonomics, School of Nursing, College of Medicine, Chengdu University, Chengdu 610106, China)

[Abstract] **Objective:** To study on the differences of profile spectra among chemical components in Magnoliae Officinalis Cortex from different varieties and habitats, and to screen and identify the characteristic components affecting the quality difference of this herb. **Method:** The chromatogram data sets of Magnoliae Officinalis Cortex from different varieties and habitats were obtained by liquid chromatography-time-of-flight-mass spectrometry (LC-TOF-MS). Principal component analysis, partial least squares-discriminant analysis and cluster

[收稿日期] 20180515(011)

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81603300);四川省教育厅重点项目(16ZA0107)

[第一作者] 刘芳,博士,实验师,从事中药炮制与中药制剂研究,Tel:028-61800107,E-mail:297933995@qq.com

[通信作者] *胡慧玲,副教授,硕士生导师,从事中药炮制与中药制剂研究,Tel:028-61800231,E-mail:hhlmedicine@126.com;

*王战国,副教授,从事中药的代谢组学研究,Tel:028-61800231,E-mail:wangzhanguo@cd.edu.cn

analysis were used to compare the differences in chemical profiles among *Magnoliae Officinalis Cortex* from different varieties and habitats, and adopted to screen out the characteristic chemical constituents that resulted in these differences and to perform mass spectrometry analysis and comparison. **Result:** Eleven characteristic peaks were identified by LC-TOF-MS chromatographic data and reported in the literature. The use of chemical profile could distinguish different habitats of *Magnoliae Officinalis Cortex*, but could not completely distinguish different varieties of this herb. **Conclusion:** LC-TOF-MS can easily and quickly study on the profile differences of chemical substances in *Magnoliae Officinalis Cortex* from different varieties and different habitats, the results of this study can provide a theoretical basis for the quality evaluation and pharmacodynamic material basis of this herb.

[**Key words**] liquid chromatography-mass spectrometry; *Magnoliae Officinalis Cortex*; characteristic components; chemical profile; alkaloids; lignans; origin of medicinal materials

厚朴是我国特有的珍贵药材、国家 2 级保护中药材,始载于《神农本草经》,具有燥湿消痰、下气除满的功能,是临床常用芳香化湿药。厚朴主产于四川、浙江、重庆、贵州等地^[1-2],因品种、产地和加工方法等不同,厚朴药材质量差异较大^[3-4]。目前不同产地、不同加工方法厚朴的质量评价主要选择对其有效成分进行含量测定,这难以从整体反映该药材的品质^[5-8]。化学轮廓分析法与中医药的整体观思想不谋而合,已应用于中医病证模式研究、中药作用机制研究、安全性评价与质量评价研究等领域^[9-10]。如对不同部位三七^[11]、不同品种人参^[12-13]、不同炮制方法人参^[14]质量差异进行研究。本课题组前期已运用化学轮廓分析技术对醋柳黄酮^[15]、银杏叶片^[16]、红景天提取物^[17]、川木香煨制前后^[18]等进行全成分的质量分析研究,取得了一定的进展。在此基础上,本实验采用 LC-TOF-MS 对不同产地和品种的厚朴药材进行化学物质轮廓谱差异研究,为该药材综合质量评价指标的选择和药效物质基础的研究提供理论依据。

1 材料

CPA225D 型电子天平(德国赛多利斯公司),1200 系列高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),Micro Q II 型飞行时间质谱(德国 Bruker 公司)。厚朴酚与厚朴酚对照品(成都曼思特生物科技有限公司,批号分别为 161102,161105,纯度均 > 98%),水为实验室自制的纯化水,甲醇、乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。厚朴药材从四川、湖北、浙江、广西、安徽、贵州、陕西 7 个省区 19 个产地采集或购买,经成都中医药大学中药鉴定教研室卫莹芳教授鉴定为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* 或凹叶厚朴 *M. officinalis* var. *biloba* 的干燥干皮,具体信息见表 1。

表 1 厚朴药材的样品信息

Table 1 Sample information of *Magnoliae Officinalis Cortex*

No.	编号	品种	产地
1	A	凹叶厚朴	广西省桂林市资源县梅溪乡
2	B	凹叶厚朴	浙江省丽水市缙云县白竹乡
3	C	凹叶厚朴	安徽省六安市金寨县长岭乡
4	D	凹叶厚朴	四川省阿坝州松潘县白羊乡
5	E	凹叶厚朴	四川省绵阳市北川县小坝乡
6	F	凹叶厚朴	四川省都江堰市虹口乡虹口村
7	G	凹叶厚朴	四川省峨眉山市峨眉山
8	H	厚朴	四川省广元市青川县骑马乡
9	I	厚朴	四川省雅安市宝兴县崇兴村
10	J	厚朴	四川省阿坝州平武县黄羊关藏族乡
11	K	厚朴	四川省峨眉山市峨眉山
12	L	厚朴	四川省绵阳市北川县小坝乡
13	M	厚朴	湖北省恩施市厚朴生产规范种植基地
14	N	厚朴	湖北省恩施市建始县龙平乡
15	O	厚朴	四川省都江堰市虹口乡虹口村
16	P	厚朴	贵州省遵义市习水县双龙乡
17	Q	厚朴	四川省阿坝州松潘县白羊乡
18	R	厚朴	陕西省安康市紫阳县汉王镇
19	S	厚朴	四川省都江堰市虹口乡高原村

2 方法与结果

2.1 色谱条件 采用 HaloTM C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 150 mm, 2.7 μm),流动相乙腈(A)-水(B)梯度洗脱(0 ~ 5 min, 20% A; 5 ~ 10 min, 20% ~ 30% A; 10 ~ 15 min, 30% ~ 40% A; 15 ~ 20 min, 40% ~ 70% A; 20 ~ 25 min, 70% A; 25 ~ 30 min, 70% ~ 40% A; 30 ~ 35 min, 40% ~ 20% A; 35 ~ 40 min, 20% A),检测波长 294 nm,流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 30 °C,进样量 10 μL。

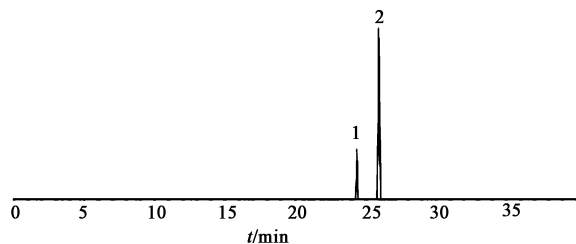
2.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),离子源电压

4.5 kV,干燥气流速 $6 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$,雾化气压力 210 Pa,干燥气温度 $180 \text{ }^\circ\text{C}$,质谱扫描范围 m/z 49 ~ 1 001,正离子模式采集。

2.3 供试品溶液的制备 称取厚朴药材粉末(过三号筛)约 1.0 g,每批样品平行制备 3 份,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入甲醇 25 mL,摇匀,密塞并称重,40 kHz 超声 30 min,放凉至室温,用甲醇补足减失的质量,经 $0.22 \text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,即得。

2.4 质量控制样品溶液的制备 分别精密量取 2.3 项下制备的各供试品溶液 1 mL 置于 25 mL 量瓶中,超声混匀,经 $0.22 \text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过,即得质量控制样品溶液。质量控制样品溶液用于考察仪器的精密度和方法的准确度。为评价仪器和方法的漂移程度,样品分析前连续进样质量控制(QC)样品溶

液 3 次,记为 QC1 ~ QC3,并于分析批次间每 3 个测试样品进样 QC 样品溶液 1 次,记为 QC4 ~ QC21。对照品色谱图见图 1, QC 样品的色谱图显现出相似的峰谱信息,能够满足质量控制要求,总离子流图见图 2。



1. 和厚朴酚; 2. 厚朴酚

图 1 混合对照品溶液的 HPLC 色谱

Fig.1 HPLC chromatogram of mixed reference solution

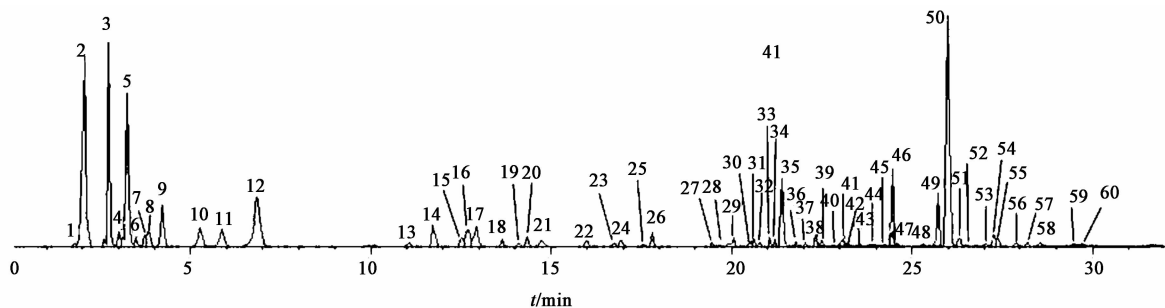


图 2 厚朴 QC 样品溶液的 HPLC 总离子流

Fig.2 Total ion current of QC sample solution of Magnoliae Officinalis Cortex by HPLC

2.5 数据采集与数据分析 以 $S/N > 3$ 作为色谱峰的入选依据,将 LC-TOF-MS 色谱图,按保留时间和各色谱峰的质谱信息进行比对,将样品信息经人工比对反复校准后,把所有样品信息包括保留时间、色谱峰序号、色谱峰面积、样品信息等参数输入 Microsoft Office Excel 表格形成数据集。以数据集中的样品作为研究对象,以峰面积为自变量,峰号对应的化学成分为影响因素,将数据导入 SIMCA-P⁺ 12.0 软件中,对数据采用 Pareto 尺度化预处理,采用化学计量学方法进行主成分分析(PCA)和偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA),并结合聚类分析(HCA)识别对此分类有显著贡献的变量。

2.6 分析方法的验证 为保障 19 批不同品种和产地厚朴数据的可靠性,采用 QC 样品溶液对仪器和方法的漂移程度进行了评价。所有分析样品(包括 QC 样品)的 PCA 结果经 Pareto 尺度化,用标准偏差的平方根作为尺度因子方法预处理后的分析结果见图 3。结果发现在整个分析过程中,所有 QC 样品(QC1 ~ QC21)均较好的聚成 1 类,说明仪器和分析

方法学的重复性和精密度的均较好,实验中 19 批不同品种和产地厚朴数据是可靠的,可纳入后期的数据分析和评价研究。

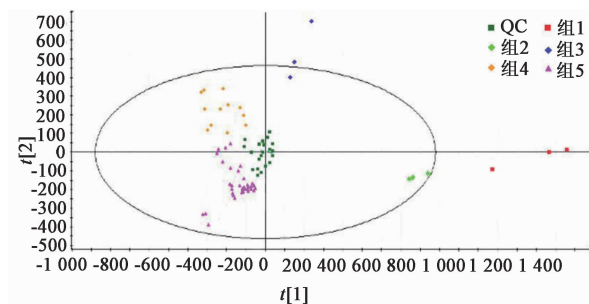


图 3 厚朴样品及其 QC 样品经 Pareto 处理的 PCA

Fig.3 PCA of Magnoliae Officinalis Cortex and its QC samples treated by Pareto

2.7 厚朴质量评价的多变量数据分析 将扣除 QC 样品的数据集经 Pareto 尺度化,标准偏差的平方根作为尺度因子方法预处理后进行 PCA,以初步分析供试样品的质量差异和聚类信息,经人工选择权重为 10 万的水平上将供试样品进行聚类分析,

见图 4。结果发现供试样品被清晰地分成五大类,分别是组 1(样品 A),组 2(样品 P),组 3(样品 D),组 4(样品 B,J,C2,I1,I2,O),组 5(样品 E,H,S,N,L,R,C1,M,C3,I3,Q,F,G,K)。在上述 PCA 基础上,数据集同样经 Pareto 尺度化用标准偏差的平方根作为尺度因子方法预处理后进行 PLS-DA,以分析供试样品的质量差异和聚类信息,经人工选择权重为 10 万的水平上将供试样品进行 HCA,与 PCA 结果类似。

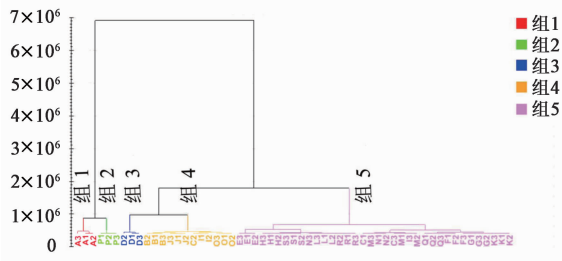


图 4 厚朴供试样品经 Pareto 处理的 HCA

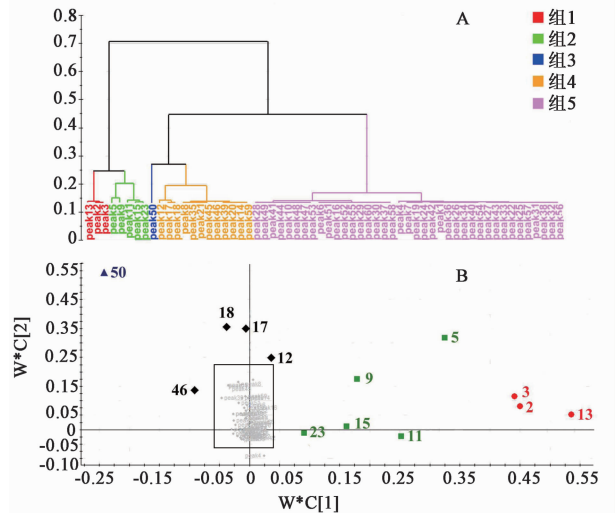
Fig. 4 HCA of Magnoliae Officinalis Cortex samples treated by Pareto

由图 4 可知,从产地的层次看,不同产地的凹叶厚朴可以分为四类,分别是样品 A(产地广西),样品 B(产地浙江),样品 D(四川阿坝州)和样品 C, E~G(产地分别为安徽六安,四川绵阳、都江堰、峨眉山);不同产地的厚朴可以分为三类,分别是样品 P,样品 J,I1,I2,O 和样品 H,I3,K,L,M,N,Q,R,S。从品种的层次看,凹叶厚朴(C,E,F,G)与厚朴存在交叉,表明从化学成分组的角度,该实验方法无法将品种完全区别开。从品种的层次看,凹叶厚朴与厚朴存在交叉,表明从化学成分组的角度,该实验方法无法将品种完全区别开。

2.8 影响不同产地厚朴化学物质轮廓的成分分析

2.8.1 影响不同产地厚朴质量评价的多变量数据分析 采用 HCA 和 PLS-DA 处理。PLS-DA 分析的权重矩阵,经 HCA 后可自动根据各变量对 PLS-DA 分类的贡献大小进行聚类处理。HCA 的结果见图 5 (A),在权重为 0.2 的水平上各变量可聚集为五类,该聚类模式图同时可见于 PLS-DA 得分图,见图 5 (B),并表现为同一种颜色,在 PLS-DA 得分图上,经人工选择权重 $W * C (\pm 0.05)$, $W * C (-0.10 \sim 0.20)$ 作矩形图,矩形图之外的变量即为影响不同产地厚朴化学物质轮廓相对贡献较大的 13 个峰。

2.8.2 影响不同产地厚朴化学物质轮廓的差异成分识别与鉴定 在不同品种及产地厚朴化学物质轮廓差异相对贡献较大的 13 个峰中,由大到小排序依



a. HCA; b. PLS-DA 得分

图 5 厚朴供试样品的多变量数据分析

Fig. 5 Multivariate data analysis of Magnoliae Officinalis Cortex samples

次为色谱峰 peak13 > peak2 > peak3 > peak5 > peak9 > peak11 > peak15 > peak23 > peak50 > peak12 > peak17 > peak18 > peak46。其中 peak50 和 peak46 为 2015 年版《中国药典》选择的质量控制指标性成分——厚朴酚与和厚朴酚。通过 LC-TOF-MS 色谱图分析 13 个峰的质谱信息,并与文献[19-28]进行比对,除厚朴酚、和厚朴酚外,初步鉴定出了 9 个成分,相关数据分析见表 2。结果发现所鉴别出的 11 个成分主要为木脂素类和生物碱类,其中木脂素类成分有 3 个,分别是厚朴酚、和厚朴酚、石竹厚朴酚;生物碱类成分有 8 个,分别为厚朴碱、木兰花碱、鹅掌楸碱、罗默碱、海罂粟碱、阿西米洛宾、塔斯品碱、观音莲明碱。

3 讨论

本文开展了不同品种和不同产地厚朴化学物质轮廓差异评价研究,分析了厚朴药材中凹叶厚朴 7 份与厚朴 12 份,PCA,PLS-DA 及 HCA 显示凹叶厚朴和厚朴二者化学物质轮廓谱存在一定交叉,无法完全区分开,这可能与二者之间存在的近缘性有关。从化学成分组成角度来看,厚朴与凹叶厚朴之间质量存在相似性。本文进行了 4 个省区 7 个不同产地凹叶厚朴的化学轮廓谱差异评价研究,PCA,PLS-DA 及 HCA 表明不同产地的凹叶厚朴可以分为四类;进行了 4 个省区 12 个不同产地的厚朴的化学轮廓谱差异评价研究,结果表明共分为三类。通过化学轮廓谱的全成分分析,分析出 13 个特征峰,并鉴定出 11 个特征峰(包括厚朴酚与和厚朴酚),结果

表 2 显著影响不同品种与产地厚朴中化学物质轮廓的差异成分鉴定

Fig. 2 Identification of components affecting quality differences of *Magnoliae Officinalis* Cortex from different varieties and habitats

t_R /min	色谱峰	相对分子质量/Da	分子式	离子形式	化合物	参考文献
2.1	2	314.7, 342.5, 356.5	$C_{19}H_{24}NO_3$	$[M+H]^+$	厚朴碱 magnocurarine	[19-20]
2.7	3	314.4, 487.4	$C_{33}H_{42}O_3$	$[M+H]^+$	石竹厚朴酚 caryolanemagnolol	[21]
3.3	5	342.7	$C_{20}H_{24}NO_4$	$[M+H]^+$	木兰花碱 magnoflorine	[20, 22]
4.2	9	314.4	$C_{18}H_{13}NO_3$	$[M+Na]^+$	观音莲明碱 lysicamine	[23-24]
5.2	11	268.4, 251.3	$C_{17}H_{17}NO_2$	$[M+H]^+$	阿西米洛宾 asimilobine	[25]
5.8	12	356.7	$C_{21}H_{25}NO_4$	$[M+H]^+$	海罂粟碱 glaucine	[26]
6.5	13	370.4	$C_{20}H_{19}NO_6$	$[M+H]^+$	塔斯品碱 taspine	[27]
11.0	15	276.5, 298.3	$C_{17}H_9NO_3$	$[M+H]^+$	鹅掌楸碱 liriodenine	[25]
12.8	17	280.6	$C_{18}H_{17}NO_2$	$[M+H]^+$	罗默碱 roemerine	[20]
13.0	18	453.7, 475.7	-	-	-	
15.4	23	277.4	-	-	-	
24.4	46	267.5	$C_{18}H_{18}O_2$	$[M+H]^+$	和厚朴酚 honokiol	[20, 28]
25.9	50	267.5	$C_{18}H_{18}O_2$	$[M+H]^+$	厚朴酚 magnolol	[20, 28]

表明同品种间不同产地厚朴药材的化学成分差异较大,这可能与厚朴药材的生长环境密切相关。后期将开展化学物质轮廓谱的质量差异研究,以期为厚朴的品质评价提供一定理论依据。

本课题组前期研究表明,厚朴不同产地、不同炮制方法对其主要化学成分及药代动力学^[27]均有影响,推测其药效差异与化学成分变化有关。本研究从全成分分析角度入手,通过化学轮廓谱分析出了 13 个特征峰,可较为全面的鉴别出特征性差异成分,为后期厚朴质量评价和药效学研究提供实验依据。

[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, 2015:251-252.

[2] 翁德会,刘先琼,许腊英,等. 不同等级厚朴饮片质量评价指标的系统聚类分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(23):6-10.

[3] 张春霞,杨立新,余星,等. 种源、产地及采收树龄对厚朴药材质量的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(19):2431-2437.

[4] 方小平,卢永书,吴琼,等. 贵州省不同地区的凹叶厚朴挥发油成分 GC-MS 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17):142-145.

[5] 闫婕,卫莹芳,胡慧玲,等. 全国不同产地厚朴药材品质评价[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(2):472-474.

[6] 董佳悦,刘美琳,任波. 等. 四川不同产地厚朴中挥发油及多糖含量分析[J]. 中药与临床, 2017, 8(2):

22-25.

[7] 胡慧玲,卫莹芳,马雪玮,等. 不同加工方法对厚朴主要化学成分的影响研究[J]. 中成药, 2011, 33(5):834-837.

[8] 薛珍珍,晏仁义,余盛贤,等. HPLC-DAD 测定厚朴中 6 种活性成分的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(22):45-49.

[9] 赵艳敏,刘素香,张晨曦,等. 基于 HPLC-Q-TOF-MS 技术的甘草化学成分分析[J]. 中草药, 2016, 47(12):2061-2068.

[10] 闫广利,孙晖,张爱华,等. 基于中医方证代谢组学的中药质量标志物发现研究[J]. 中草药, 2018, 49(16):3729-3734.

[11] XIE G X, Plumb R, SU M M, et al. Ultra-performance LC/TOF MS analysis of medicinal *Panax* herbs for metabolomic research[J]. J Sep Sci, 2008, 31(6/7):1015-1026.

[12] KANG J H, Lee S Y, KANG S M, et al. NMR-based metabolomics approach for the differentiation of ginseng (*Panax ginseng*) roots from different origins[J]. Arch Pharm Res, 2008, 31(3):330-336.

[13] DAN M, SU M M, GAO X F, et al. Metabolite profiling of *Panax notoginseng* using UPLC-ESI-MS [J]. Phytochemistry, 2008, 69(11):2237-2244.

[14] Toh D F, New L S, Koh H L, et al. Ultra-high performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry (UHPLC/TOFMS) for time-dependent profiling of raw and steamed *Panax notoginseng* [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 52(1):43-50.

[15] 张艳,王战国,兰轲. 一种简便的用于中药质量评价

- 的代谢组学方法[J/OL]. 中国科技论文在线, <http://www.paper.edu.cn/index.php/default/releasepaper/content/201006-21>.
- [16] 王安齐,王战,杨俊毅,等. 代谢组学技术在银杏叶片质量评价中的应用初探[J/OL]. 中国科技论文在线, <http://www.paper.edu.cn/index.php/default/releasepaper/content/201108-70>.
- [17] WANG Z G, HU H L, CHEN F, et al. Metabolic profiling assisted quality assessment of *Rhodiola rosea* extracts by high-performance liquid chromatography [J]. *Planta Med*, 2012, 78(7):740-746.
- [18] 高飞,傅超美,胡慧玲,等. HPLC-UV 技术用于川木香煨制前后代谢物轮廓差异研究[J]. *中草药*, 2013, 44(5):547-551.
- [19] 郭健. 厚朴中生物碱成分及炮制地厚朴化学成分影响的研究[D]. 成都:西南交通大学, 2012.
- [20] HU H L, WANG Z G, HUA W, et al. Effect of chemical profiling change of processed *Magnolia officinalis* on the pharmacokinetic profiling of honokiol and magnolol in rats[J]. *J Chromatogr Sci*, 2016, 54(7):1201-1212.
- [21] CHENG X, Harzdorf N, Khaing Z, et al. Neuronal growth promoting sesquiterpene-neolignans; syntheses and biological studies[J]. *Org Biomol Chem*, 2012, 10(2):383-393.
- [22] 余盛贤. 基于水溶性成分分析的厚朴质量评价[D]. 北京:中国中医科学院, 2011.
- [23] WANG P, ZHU M Z, HUAGN W, et al. Lysicamine in a lotus leaves extract may be responsible for antibacterial and anti-inflammation activity [J]. *AMM*, 2012, 108:189-193.
- [24] da Silva F M, de Souza A D, Koolen H H, et al. Phytochemical study of the alkaloidal fractions of *Unonopsis duckei* R. E. Fr. guided by electrospray ionisation ion-trap tandem mass spectrometry [J]. *Phytochem Anal*, 2014, 25(1):45-49.
- [25] 钟圣海,付艳辉,周学明,等. 瓜馥木枝叶中生物碱类化学成分研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(15):2838-2842.
- [26] Singh A, Bajpai V, Kumar S, et al. Analysis of isoquinoline alkaloids from *Mahonia leschenaultia* and *Mahonia napaulensis* roots using UHPLC-Orbitrap-MSⁿ and UHPLC-QqQ_{LT}-MS/MS[J]. *J Pharm Anal*, 2017, 7(2):77-86.
- [27] De Marino S, Gala F, Zollo F, et al. Identification of minor secondary metabolites from the latex of *Croton lechleri* (Muell-Arg) and evaluation of their antioxidant activity[J]. *Molecules*, 2008, 13(6):1219-1229.
- [28] 赵慧,严颖,邹立思,等. 基于 LC-MS/MS 和 GC-MS/MS 技术分析“川朴”与“温朴”的差异化学成分[J]. *天然产物研究与开发*, 2018, 30(1):1-9.

[责任编辑 刘德文]