

HPLC-MS/MS法同时测定龙胆泻肝丸中高毒成分马兜铃酸I与鬼臼毒素

曹雅静, 温家欣, 胡佳哲, 赖宇红

广东省药品检验所 (广州 510663)

【摘要】目的 建立液相色谱-质谱联用法同时测定龙胆泻肝丸中高毒成分马兜铃酸I与鬼臼毒素的研究方法, 为龙胆泻肝丸的质量控制提供技术依据。**方法** 采用Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 2.7 μm) 分离, 以0.1%甲酸溶液 (含5 mmol·L⁻¹ 乙酸铵)-0.1% 甲酸乙腈为流动相进行梯度洗脱, 柱温35℃, 流速0.3 mL·min⁻¹, 进样量为5 μL。在电喷雾离子源正离子模式下, 采用多反应监测方式测定, 外标法定量。**结果** 马兜铃酸I与鬼臼毒素线性关系良好, 线性范围分别为9.5~94.9 ng·mL⁻¹、10.0~99.7 ng·mL⁻¹, *r* 均大于0.9950。马兜铃酸I与鬼臼毒素平均回收率大蜜丸分别为81.89% (RSD=8.55%)、84.34% (RSD=8.67%); 小蜜丸分别为82.19% (RSD=7.63%)、96.05% (RSD=6.18%); 浓缩丸分别为67.99% (RSD=6.70%)、94.98% (RSD=5.01%); 水丸分别为75.98% (RSD=11.37%)、93.88% (RSD=6.01%) (*n*=18)。**结论** 该方法操作简单, 结果可行, 可快速测定龙胆泻肝丸中高毒成分马兜铃酸I与鬼臼毒素含量。

【关键词】 液相色谱-质谱联用法; 龙胆泻肝丸; 高毒性成分; 马兜铃酸I; 鬼臼毒素

Simultaneous determination of aristolochic acid I and podophyllotoxin in Longdan Xiegan pills by HPLC-MS/MS

Ya-Jing CAO, Jia-Xin WEN, Jia-Zhe HU, Yu-Hong LAI

Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China

Corresponding author: Ya-Jing CAO, Email: caoyajing85@163.com

【Abstract】Objective An HPLC-MS/MS method was established for the simultaneous determination of aristolochic acid I and podophyllotoxin, the highly toxic components in Longdan Xiegan pills, so as to provide the technical basis for the quality control of Longdan Xiegan pills. **Methods** The samples were separated on an Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ column (100 mm×2.1 mm, 2.7 μm) with a gradient elution of 0.1% formic acid solution (containing 5 mmol·L⁻¹ ammonium acetate)-0.1% formic acid acetonitrile as the mobile phase at a column temperature of 35°C, a flow rate of 0.3 mL·min⁻¹, and the injection volume of 5 μL. Multi-reaction monitoring (MRM) was applied to the determination in positive ion mode of electrospray ion source, and the quantification was conducted by external standard method.

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202305006

基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目 (2021TDB02、2022TDZ02)

通信作者: 曹雅静, 主管药师, Email: caoyajing85@163.com

Results Aristolochic acid I and podophyllotoxin showed a good linear relationship in the range of 9.5-94.9 ng·mL⁻¹ and 10.0-99.7 ng·mL⁻¹, respectively, and *r* was greater than 0.9950. The average recovery rates of aristolochic acid I and podophyllotoxin in Big Honeyed pills were 81.89% (*RSD*=8.55%) and 84.34% (*RSD*=8.67%); in the Small Honeyed pills were 82.19% (*RSD*=7.63%) and 96.05% (*RSD*=6.18%); in the Concentrated pills were 67.99% (*RSD*=6.70%) and 94.98% (*RSD*=5.01%); in the Water pills were 75.98% (*RSD*=11.37%) and 93.88% (*RSD*=6.01%) (*n*=18), respectively. **Conclusion** The method is simple and accurate, and could be used for the rapid determination of aristolochic acid I and podophyllotoxin, the highly toxic components in Longdan Xiegan pills.

【Keywords】 HPLC-MS/MS; Longdan Xiegan pills; Highly toxic componets; Aristolochic acid I; Podophyllotoxin

龙胆泻肝丸是传统中成药著名的大品种之一。系由龙胆、柴胡、黄芩、栀子(炒)、泽泻、木通、盐车前子、酒当归、地黄、甘草十味药组成的中药复方制剂^[1],其中马兜铃酸 I 与鬼臼毒素均为龙胆泻肝丸中可能因误用原料药材带入的高风险成分。早在 1964 年,我国医生吴松寒在《江苏中医》报道了马兜铃酸的相关病例,患者服用含马兜铃酸的木通后引起了急性肾功能衰竭^[2];之后国际陆续发现马兜铃酸主要在泌尿系统、前胃和结肠出现损害甚至形成恶性肿瘤,2012 年国际癌症研究所将其列为一级致癌物^[3],2017 年 Steven Rozen 等发现亚洲地区肝癌与马兜铃酸有关,再次引起学术界极大关注^[4]。2003 年,原国家食品药品监督管理局下发《关于取消关木通药用标准的通知》(国药监注[2003]121 号),要求将龙胆泻肝丸处方中的关木通替换为木通,因此现处方中已全部改用木通投料。当前龙胆泻肝丸中仍存在混用关木通的风险,但中国药典标准对其尚未予以控制,因此中检院申请龙胆泻肝丸中马兜铃酸 I 检查项补充检验方法,该方法为液相色谱-质谱联用法(HPLC-MS/MS),与传统薄层色谱法和液相色谱法比较可知,HPLC-MS/MS 具有定性准确、灵敏度高、专属性强的特点,广泛应用于基质复杂的中药制剂的痕量分析及质量控制等方面。

鬼臼毒素具非常强的细胞毒性^[5],为龙胆草混用品桃儿七致中毒的主要成分。龙胆与桃儿七为不同科、属的植物,临床上用药差别也很大,但是由于外形相似,容易混淆,该品味苦、性寒、有毒^[6],不宜内服。人体服用后轻者出现上腹部不适、轻度腹泻、头痛头晕,重者可导致中毒身亡。鬼臼毒素目前没有相应补充检测方法,文献报道

检测方法有性状特征和显微特征、薄层色谱、光谱法^[7-8]、液相色谱法^[9]、液质联用法^[10]等。

本研究建立 HPLC-MS/MS 法同时检测龙胆泻肝丸中高毒成分马兜铃酸 I 与鬼臼毒素,并对当前全国生产、流通、医疗机构中的龙胆泻肝丸进行风险监测,对龙胆泻肝丸的安全用药有重要意义。

1 仪器与试药

液相串联三重四级杆质谱仪(日本岛津 LC-20ADXR 和美国 ABI TripleQuad5500);Secura 225D-1CN 十万分之一分析电子天平(德国 SARTORIUS 公司);QUINTIX224-1CN 万分之一分析电子天平(德国 SARTORIUS 公司);MS 3 digital 涡旋振荡器(德国 IKA 公司);EOFO 混合器(美国 Talboys 公司);KQ-500DE 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)。

马兜铃酸 I 对照品(批号:110746-201912,含量以 99.1% 计)、鬼臼毒素对照品(批号:111645-201803,含量以 99.6% 计)均购自中国食品药品检定研究院。乙腈、甲酸、甲醇、乙酸铵均为色谱纯;水为 Milli-Q 纯水。

2 方法与结果

2.1 分析条件

色谱条件:以 Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ 柱(100 mm × 2.1 mm, 2.7 μm)为色谱柱;以 0.1% 甲酸溶液(含 5 mmol · L⁻¹ 乙酸铵)为流动相 A,以 0.1% 甲酸乙腈为流动相 B,按表 1 进行梯度洗脱;柱温为 35℃;流速为 0.3 mL · min⁻¹。

质谱条件:采用电喷雾离子源,气帘气 40 psi,雾化气 50 psi,离子化电压 5 500 eV,

离子化温度 550℃, 扫描模式为多反应监测模式正离子扫描, 马兜铃酸 I 定量离子对为质荷比 (m/z) 359.0 → 297.7, 去簇电压 (declustering potential, DP) 60 V, 碰撞电压 (collision energy, CE) 20 eV, 碰撞室射出电压 (cell exit potential, CXP) 10 V, 入口电压 (entrance potential, EP) 10 V, 定性离子对为质荷比 (m/z) 359.0 → 296.2, DP 60 V, CE 25 eV, CXP 10 V, EP 10 V; 鬼臼毒素定量离子对为质荷比 (m/z) 415.1 → 247.2, DP 63 V, CE 25 eV, CXP 15 V, EP 10 V, 定性离子对为 (m/z) 415.1 → 229.2, DP 63 V, CE 35 eV, CXP 15 V, EP 10 V。

表1 梯度洗脱程序表

Table 1. Gradient elution program table

时间 (min)	流动相A (%)	流动相B (%)
0~0.5	70	30
0.5~3	70→30	30→70
3~7	30	70
7~7.01	30→70	70→30
7.01~10	70	30

2.2 对照品溶液制备

马兜铃酸 I 储备液: 精密称取马兜铃酸 I 9.58 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 浓度即为 $0.949 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

鬼臼毒素储备液: 精密称取鬼臼毒素 10.01 mg, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇溶解并稀释至刻度, 摇匀, 浓度即为 $0.997 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

混合对照品溶液: 分别精密吸取马兜铃酸 I 储备液和鬼臼毒素储备液 0.1 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀; 精密吸取上述溶液 1.0 mL, 置 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释至刻度, 摇匀, 浓度分别为 $0.949, 0.997 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.3 供试品溶液制备

取装量差异项下的水丸, 研细, 取约 1 g 或取重量差异项下的浓缩丸, 研细, 取约 1 g, 精密称定, 置 50 mL 聚苯乙烯具塞离心管中, 精密加入甲醇 10 mL, 涡旋使药粉充分浸润, 超声处理 (功率: 300 W, 频率: 40 kHz) 30 min, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 用微孔滤膜 ($0.22 \mu\text{m}$) 滤过, 取续滤液, 即得。或取重量差异项下的蜜丸, 剪碎, 取约 1 g, 精密称定, 置 50 mL 聚苯乙烯具塞离心管中, 准确加入甲醇 10 mL, 置涡旋振荡器上剧烈振荡 10 min, 待样

品充分分散后, 超声处理 30 min, 放冷, 再称定重量, 用甲醇补足减失的重量, 摇匀, 用微孔滤膜 ($0.22 \mu\text{m}$) 滤过, 取续滤液, 即得。

2.4 方法学验证

2.4.1 专属性试验

取不含马兜铃酸 I 及鬼臼毒素为阴性样品、混合对照品溶液和加标供试品溶液, 在上述分析条件下进样分析, 比较阴性样品、混合对照品溶液和加标供试品溶液的总离子图。阴性样品对待测成分无干扰, 表明该方法专属性较好。图 1 为大蜜丸 (批号: 113011) 总离子图谱。

2.4.2 线性关系考察

精密移取 10, 20, 30, 50, 100 μL 混合对照品溶液, 用各基质溶液定容至 1 mL, 制成一系列浓度混合对照品溶液, 在上述分析条件下进样分析, 记录色谱图。以对照品浓度为横坐标 (X , $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$), 峰面积为纵坐标 (Y), 分别计算大蜜丸、小蜜丸、浓缩丸、水丸不同基质的马兜铃酸 I 与鬼臼毒素的线性回归方程和相关系数。结果表明, 马兜铃酸 I 及鬼臼毒素分别在 $9.5\sim 94.9 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $10.0\sim 99.7 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内呈良好线性关系, r 均 > 0.9950 , 结果见表 2。

2.4.3 回收试验及重复性试验

取不含马兜铃酸 I 与鬼臼毒素成分样品 (大蜜丸, 批号: 113011; 小蜜丸, 批号: 201101; 浓缩丸, 批号: 200923; 水丸, 批号: 181028) 作为空白基质, 分别精密吸取混合对照品溶液 0.1, 0.2, 0.5 mL 配制成低、中、高 3 种浓度水平加标溶液, 每个浓度平行添加 6 份, 采用“2.3”项下方法进行处理, 按“2.1”项下分析条件进样测定并分别记录大蜜丸、小蜜丸、浓缩丸、水丸不同基质的马兜铃酸 I 与鬼臼毒素的峰面积, 计算回收率及 RSD 值, 结果显示, 大蜜丸中的马兜铃酸 I 及鬼臼毒素平均回收率分别为 81.89% ($RSD=8.55\%$), 84.34% ($RSD=8.67\%$) ($n=18$); 小蜜丸分别为 82.19% ($RSD=7.63\%$), 96.05% ($RSD=6.18\%$) ($n=18$); 浓缩丸分别为 67.99% ($RSD=6.70\%$), 94.98% ($RSD=5.01\%$) ($n=18$); 水丸分别为 75.98% ($RSD=11.37\%$), 93.88% ($RSD=6.01\%$) ($n=18$)。其中各空白基质的高浓度水平加标溶液 6 份进样测定, 计算马兜铃酸 I 及鬼臼毒素含量的 RSD 值。结果显示, 马兜铃酸 I 及鬼臼毒素 RSD 分别为大蜜丸 5.73% , 6.26% ;

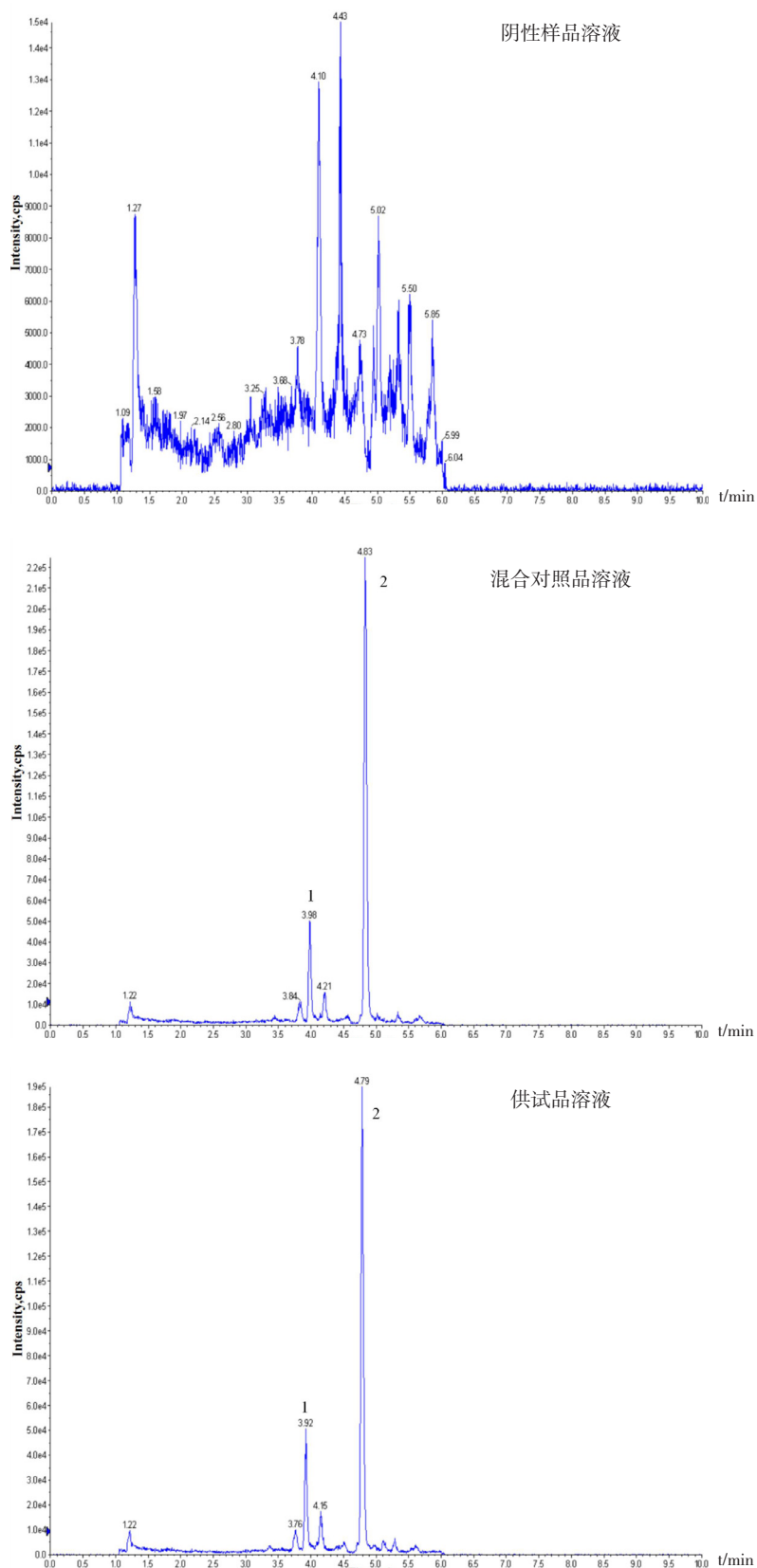


图1 专属性试验总离子图
Figure 1. Total ion diagram of specificity test

注：1. 鬼臼毒素；2. 马兜铃酸I

表2 4种基质的线性关系

Table 2. Linear relationships of four matrices

基质	马兜铃酸I 回归方程 (r)	鬼臼毒素回归方程 (r)
大蜜丸	$Y=11\ 029.2X+33\ 923.6$ (0.9963)	$Y=3\ 818.1X-9\ 286.2$ (0.9960)
小蜜丸	$Y=12\ 914.8X-2\ 184.6$ (0.9997)	$Y=6\ 177.7X-7\ 823.6$ (1.0000)
浓缩丸	$Y=9\ 664.2X+9\ 254.6$ (0.9991)	$Y=3\ 594.3X+2\ 332.5$ (0.9998)
水丸	$Y=9\ 901.5X-17\ 462.9$ (0.9998)	$Y=2\ 684.5X-2\ 733.3$ (0.9999)

小蜜丸 4.70%, 4.68%; 浓缩丸 5.89%, 3.76%; 水丸 5.81%, 5.00% ($n=6$)。表明方法重复性良好。

2.4.4 精密度试验

取“2.4.2”项下浓度为 $50\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 混合对照品溶液,在上述分析条件下连续进样6次,分别记录大蜜丸、小蜜丸、浓缩丸、水丸不同基质的马兜铃酸 I 与鬼臼毒素的峰面积,计算 RSD 值。 RSD 分别为大蜜丸 3.70%, 2.72%; 小蜜丸 2.94%, 3.86%; 浓缩丸 2.77%, 2.73%; 水丸 2.41%, 1.73% ($n=6$)。表明仪器的精密度良好。

2.4.5 稳定性试验

取各空白基质的高浓度水平加标溶液 1 份,分别于 0, 2, 4, 10, 14, 18, 24 h 按“2.1”项下分析条件进样,测定马兜铃酸 I 与鬼臼毒素的峰面积以考察样品稳定性。结果 24 h 内 RSD 分别为大蜜丸 12.78%, 6.04%; 小蜜丸 11.99%, 6.98%; 浓缩丸 8.64%, 3.85%; 水丸 8.08%, 10.55% ($n=7$)。表明对照品溶液在 24 h 内较为稳定。

其中各空白基质的高浓度水平加标溶液 6 份进样测定,计算马兜铃酸 I 及鬼臼毒素含量的 RSD 。结果马兜铃酸 I 及鬼臼毒素 RSD 分别为:大蜜丸 5.73%, 6.26%; 小蜜丸 4.70%, 4.68%; 浓缩丸 5.89%, 3.76%; 水丸 5.81%, 5.00% ($n=6$)。表明方法重复性良好。

2.4.6 样品测定

118 批样品采用“2.3”项下方法按“2.1”项下分析条件进行测定,结果均未检出马兜铃酸 I 与鬼臼毒素。

3 讨论

3.1 色谱柱的选择

比较了 Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC- C_{18} 色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 2.7 μm)、Agilent Eclipse Plus RRHD C_{18} 色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 1.8 μm)、Thermo Hypersil GOLD C_{18} 色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 1.9 μm)、Water ACQUITY

UPLC BEH C_{18} 色谱柱 (100 mm \times 2.1 mm, 1.7 μm) 四种型号的色谱柱均能检测两种成分,且能满足色谱峰与基线分离,其中 Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC- C_{18} 色谱柱的对称因子及响应均最佳,故选用此色谱柱。

3.2 流动相的选择

考察了 0.1% 甲酸水-乙腈、0.1% 甲酸 (含 $5\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵)-乙腈、0.1% 甲酸 (含 $5\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵)-0.1% 甲酸乙腈、0.1% 甲酸-0.1% 甲酸乙腈、0.1% 甲酸-甲醇乙腈 (6:4) 不同流动相对分离效果影响,发现在流动相中添加适量甲酸和乙酸铵有利于目标成分的离子化,改善峰形,故选用 0.1% 甲酸 (含 $5\text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 乙酸铵)-0.1% 甲酸乙腈作为该方法的流动相。

3.3 提取方法的选择

考察了提取溶剂甲醇、0.5% 氨水甲醇、0.1% 甲酸甲醇、70% 甲醇、0.5% 氨水乙腈、0.1% 甲酸乙腈提取效果,发现 70% 甲醇以及以乙腈作为提取溶剂均不能分散大蜜丸,估计含有水分不能与大蜜丸中的油脂类成分混合使溶散,同理乙腈渗透能力比甲醇弱,所以不能充分提取目标成分。甲醇的酸碱性对目标成分提取影响并不明显,故选用纯甲醇作为提取溶剂。另考察了 QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe) 法简单提取技术对基质进行净化,以便提高目标成分响应值,分别以佛罗里硅土、氧化铝、氨基、 N -丙基乙二胺 (PSA)、硅胶、活性炭、硅藻土 7 种净化材料考察对目标成分是否吸附,发现氧化铝、氨基、PSA、活性炭对马兜铃酸 I 有明显吸附作用,另外不同基质用同一种净化材料也有不同程度的吸附作用,影响目标成分回收率,因此甲醇提取后,直接进样,操作简单方便。

为评价基质效应,分别使用甲醇制成空白溶剂以及大蜜丸、小蜜丸、浓缩丸、水丸 4 种空白样品基质溶液配成质量浓度为 $10\sim 100\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准工作溶液,以外标法制作标准曲线,样品基

质溶液标准曲线的斜率与空白溶剂标准曲线的斜率比即为该样品的基质效应的影响值 (SSE)^[11], 当 SSE 在 80%~120% 之间时, 可认为基质效应对目标成分的检测结果影响不大。结果显示, 各基质的 SSE 值为马兜铃酸 I 61%~79%、鬼臼毒素 70%~160%, 可见四种基质各存在基质效应, 因此应采取基质标准曲线进行定量检测。

3.4 小结

本试验以龙胆泻肝丸为研究对象, 首次建立同时测定高毒性成分马兜铃酸 I 与鬼臼毒素的方法, 同时对提取条件、色谱条件以及定量检测等参数进行优化。方法学验证表明, 所建立的含量测定方法满足定量要求, 操作简单, 可为龙胆泻肝丸中的马兜铃酸 I 及鬼臼毒素进行质量评价, 为其他中药制剂中含马兜铃酸 I 及鬼臼毒素等高毒性成分的质量研究提供了参考依据。

参考文献

- 1 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 809-810.
- 2 栾洋. 基于中药成分马兜铃酸致癌性的思考与探讨——本期专题讨论概述 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2019, 21(7): 1258-1264. [Luan Y. Thinking and discussion on the carcinogenicity of aristolochic acids, a class of compounds from traditional Chinese medicine: a summary of the presentations in the international symposium on the safety of traditional Chinese medicine[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(7): 1258-1264.] DOI: CNKI:SUN:SJKX.0.2019-07-001.
- 3 郭宁, 赵雍, 孙奕, 等. 朱砂莲中马兜铃酸类成分的 UPLC-QTOF-MS/MS 定性定量分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 162-170. [Guo N, Zhao Y, Sun Y, et al. Qualitative and quantitative analysis of aristolochic acids in aristolochia cinnabarina dried root tubers by UPLC-QTOF-MS/MS[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2021, 27(11): 162-170.] DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20210499.
- 4 刘静, 刘汇, 姚令文, 等. 龙胆泻肝丸中马兜铃酸 I 的液质联用法检测分析 [J]. 世界科学技术 - 中医药现代化, 2019, 21(7): 1306-1311. [Liu J, Liu H, Yao LW, et al. Detection of aristolochic acid I in Longdan Xiegan pills by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2019, 21(7): 1306-1311.] DOI: 10.11842/wst.2019.07.005.
- 5 张鹏, 魏岚. 龙胆的植物来源、商品及主要伪品 [J]. 中国药房, 2007, 18(12): 959-960. [Zhang P, Wei L. Plant resources, commodities and main forgeries of Radix gentiana[J]. China Pharmacy, 2007, 18(12): 959-960.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-0408.2007.12.035.
- 6 于萍, 陈吉炎, 陈师西, 等. 口服鬼臼类中药中毒 46 例分析 [J]. 医药导报, 2010, 29(11): 1518-1520. [Yu P, Chen JY, Chen SX, et al. Analysis of 46 cases of oral podophyllum traditional Chinese medicine poisoning[J]. Herald of Medicine, 2010, 29(11): 1518-1520.] DOI: 10.3870/yydh.2010.11.050.
- 7 王力, 刘艳新. 龙胆与伪品龙胆的 UV 光谱鉴定 [J]. 中医药学报, 2001, 29(5): 36. [Wang L, Liu YX. UV spectral identification of gentian and fake gentian[J]. Acta Chinese Medicine and Pharmacology, 2001, 29(5): 36.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-2392.2001.05.033.
- 8 陈娜. 鬼臼类药材的荧光分析方法研究 [D]. 石家庄: 河北师范大学, 2011.
- 9 栗晓黎, 林瑞超, 王兆基, 等. 中药鬼臼毒性成分 HPLC/UV 指纹图谱分析方法研究及与威灵仙、龙胆 HPLC 图谱比较 [J]. 中成药, 2000, 22(12): 819-824. [Su XL, Lin RC, Wang ZJ, et al. Identification of podophyllum species and Radix clematis and Radix gentiana by HPLC/UV fingerprint analysis[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2000, 22(12): 819-824.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2000.12.001.
- 10 张晨宇, 杨光义, 魏晋宝, 等. UPLC-MS/MS 法测定南方山荷叶与八角莲中 4 种木脂素类成分的含量 [J]. 中药材, 2015, 38(12): 2550-2553. [Zhang CN, Yang GY, Wei JB, et al. Determination of lotus leaf and Dysosma versipellis in the south by UPLC-MS/MS contents of four lignans[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2015, 38(12): 2550-2553.] DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2015.12.024.
- 11 Matuszewski BK, Constanzer ML, Chavez-Eng CM. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS[J]. Anal Chem, 2003, 75(13): 3019-3030. DOI: 10.1021/ac020361s.

收稿日期: 2022 年 08 月 15 日 修回日期: 2023 年 02 月 02 日
 本文编辑: 周璐敏 钟巧妮