

· 化学与分析 ·

## UPLC-QQQ-MS 测定中药材中马兜铃酸 I 的含量

李功辉<sup>1,2</sup>, 陈莎<sup>1</sup>, 邬兰<sup>1</sup>, 程锦堂<sup>1</sup>, 章军<sup>1</sup>,  
李西文<sup>1</sup>, 王跃生<sup>1,2</sup>, 刘安<sup>1\*</sup>

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;  
2. 江西中医药大学, 南昌 330004)

**[摘要]** 目的:利用 UPLC-QQQ-MS 建立复杂中药基质中马兜铃酸 I 的定性定量测定方法。方法:以马兜铃科中药材及其易于混淆的中药材为研究对象,色谱分离使用 Agilent ZORBAX XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm × 50 mm, 3.5 μm),流动相 0.2% 甲酸水溶液-甲醇梯度洗脱,流速 0.2 mL·min<sup>-1</sup>,柱温 35 °C,采用电喷雾离子源(ESI 源),正离子模式下,多反应监测模式(MRM)检测,以吡喹酮为内标计算浓度。结果:马兜铃酸 I 质量浓度在 21.65 ~ 1 732 μg·L<sup>-1</sup> 线性关系良好( $r=0.997 2$ ),加样回收率为 82.87% ~ 89.22%,平均加样回收率 86.07% ( $n=6$ ),RSD 2.5%,精密性及方法重复性均良好。基于这个方法笔者将从全国各地收集来的中药材进行定向马兜铃酸 I 含量的检测,结果精准可信。结论:该方法简便,快速,灵敏度高,专属性强,可以用于含有或者可能含有马兜铃酸 I 成分中药材的检测。结果表明,不同种类药材中马兜铃酸 I 的含量差异明显,尤以朱砂莲中马兜铃酸 I 含量最高。同时,该检测结果也可为马兜铃科中药材中马兜铃酸 I 的限量及其合理使用提供实验基础和参考依据。

**[关键词]** 马兜铃酸 I; 中药材; 超高压液相色谱-三重四级杆串联质谱; 含量测定

**[中图分类号]** R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)13-0061-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017130061

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1012.022.html>

**[网络出版时间]** 2017-03-09 10:12

## Determination of Aristolochic Acid I in Traditional Chinese Medicine by UPLC-QQQ-MS

LI Gong-hui<sup>1,2</sup>, CHEN Sha<sup>1</sup>, WU Lan<sup>1</sup>, CHENG Jin-tang<sup>1</sup>, ZHANG Jun<sup>1</sup>,  
LI Xi-wen<sup>1</sup>, WANG Yue-sheng<sup>1,2</sup>, LIU An<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish a qualitative and quantitative determination method by using ultra high performance liquid chromatography-tandem triple quadrupole mass spectrometry, in order to determine aristolochic acid I in complex traditional Chinese medicine matrix. **Method:** Chinese medicinal materials of aristolochiaceae and other easily confused species were used as the research object. Chromatographic separation was performed with Agilent ZORBAX XDB-C<sub>18</sub> column (2.1 mm × 50 mm, 3.5 μm) by gradient elution with mobile phase of 0.2% formic acid in water-methanol. The flow rate was 0.2 mL·min<sup>-1</sup>, and the column temperature was 35 °C. The target compounds were analyzed in the multiple reaction monitoring mode (MRM) with positive electrospray ionization (ESI<sup>+</sup>). The concentration was calculated with indomethacin as the internal standard. **Result:** Aristolochic acid I

**[收稿日期]** 20170104(006)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09304307001)

**[第一作者]** 李功辉,在读硕士,从事中药化学研究,E-mail:ligonghui@yeah.net

**[通讯作者]** \*刘安,研究员,从事中药化学研究,Tel: 010-64014411-2938,E-mail: aliu@icmm.ac.cn

showed a good linearity within the range of 21.65-1 732  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  ( $r=0.9972$ ). The recovery was 82.87%-89.22%, the average recovery rate was 86.07% ( $n=6$ ), and the RSD was 2.5%. Precision of the instrument and repeatability of the method were good. Based on this method, the content of aristolochic acid I in the Chinese herbal medicines collected nationwide was determined, and the results were accurate and reliable. **Conclusion:** This method is simple, quick, highly sensitive and specific, and can be used for the detection of Chinese medicinal materials containing or possibly containing aristolochic acid I component. The results of resource data showed that the contents of aristolochic acid I in different kinds of herbs were significantly different, especially in *Aristolochia tuberosa*, which had the highest content. The results can also provide an experimental basis and reference for content limit of aristolochic acid I in Aristolochiaceae plants and its reasonable use.

[Key words] aristolochic acid I; Chinese herbal medicine; UPLC-QQQ-MS; content determination

马兜铃酸 (aristolochic acid, AA) 是 3,4-次甲二氧基-10-硝基-1-菲酸类化合物, 普遍存在于马兜铃科植物中。马兜铃科植物存在 8 属<sup>[1]</sup>, 600 多种植物中, 几乎遍及五大洲。我国产 4 属, 分别为马兜铃属、细辛属、马蹄香属和线果兜铃属。马兜铃属药用植物有马兜铃、青木香、天仙藤、广防己、通城虎、汉中防己、寻骨风、朱砂莲、木香马兜铃、淮通等。细辛属药用植物有细辛、杜衡、荜叶细辛、山慈菇、短尾细辛等。马蹄香属为中国特有属, 含 1 种植物即马蹄香, 主产于江西、湖北、河南等地。线果兜铃属主要分布于印度和东南亚, 中国仅有 1 种, 海南线果兜铃。有学者认为马兜铃科植物的特征性成分就是马兜铃酸类物质, 但是未见充分的依据<sup>[1]</sup>。

随着马兜铃科植物在医药领域的不断应用, 这些中药的毒副作用也日益受到人们的关注。长期或者超量不规范使用含有马兜铃酸中草药可以导致马兜铃酸肾病 (aristolochic acid nephropathy, AAN)。我国自 1960 年代陆续有因服用大剂量木通导致肾功能衰竭的案例报告<sup>[2-5]</sup>。1993 年比利时女性在减肥药中把粉防己误用为马兜铃科的广防己, 从而造成间质性纤维化, 甚至导致了肾衰竭<sup>[6-7]</sup>。于此, 美国 FDA 禁止了含有马兜铃酸及其易于混淆的中药材的进口和销售。我国自《中国药典》2005 年版也取消了青木香、广防己和关木通的药用标准, 加大了该类中药和中成药的监管力度。

马兜铃科植物中主要的毒性成分是马兜铃酸类物质, 其中以马兜铃酸 I 的毒性最强。目前, 文献中关于马兜铃酸 I 含量测定的方法, 主要有 TLCS 法<sup>[8]</sup>, HPLC 法<sup>[9-10]</sup>, HPLC-MS 法<sup>[11-12]</sup>。其中以 HPLC 方法应用最多。HPLC 方法在分析马兜铃酸类成分时, 因其紫外吸收较弱<sup>[13]</sup>, 在有杂质干扰和含量较低的情况下, 仅靠特征光谱图和 HPLC 的保留时间来定性并不准确, 存在灵敏度低, 杂质干扰多

和前处理方法繁琐等缺点。UPLC-MS 方法定性准确, 分析时间短, 灵敏度高, 专属性强, 已经广泛应用于中药化学成分分析, 中药质量控制等研究领域。

本文以马兜铃科中药材及其易于混淆的中药材为研究对象, 用超高效液相色谱-串联质谱检测法 (UPLC-QQQ-MS), 以吲哚美辛为内标计算浓度, 采用多反应监测模式 (MRM) 检测, 建立了复杂中药基质中马兜铃酸 I 的定性定量方法。

### 1 材料

UPLC-MS 系统 (包括 1290 系列超高效液相色谱仪, 6460 型三重四极杆质谱仪, 美国 Agilent 公司), BS224S 型 1/10 万电子分析天平 (德国赛多利斯公司), 舒美 KQ-3200E 型超声波清洗器 (功率 100 W, 昆山市超声仪器有限公司), BS210S 型 1/1 万电子分析天平 (德国赛多利斯公司)。

马兜铃酸 I, 吲哚美辛 (均购于中国食品药品检定研究院, 纯度均 >99.0%, 批号 110746-201309, 100258-200904); 甲醇色谱纯 (美国 Fisher 公司), 甲酸色谱纯 (美国 ACS 恩科化学); 娃哈哈纯净水 (杭州娃哈哈集团有限公司); 其他试剂均为分析纯。马兜铃酸 I 和吲哚美辛的结构式见图 1。

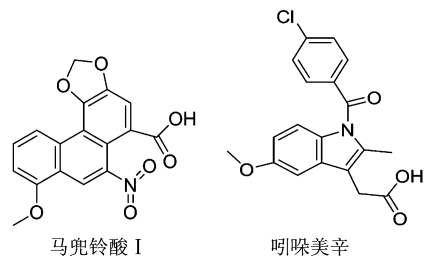


图 1 马兜铃酸 I 和吲哚美辛的结构

Fig. 1 Chemical structure of AA I and indomethacin

木通、白木通、三叶木通、防己、绣球藤、细辛、汉城细辛、北细辛、华细辛、马兜铃、广防己、关木通、青木香、朱砂莲等药材均为本实验室由不同地区采集

或者相关饮片公司购买获得,其相关信息见表 1,所有药材均经中国中医科学院中药研究所李西文副研究员鉴定,均符合 2015 年版《中国药典》规定或者地方中药材标准,木通系木通科植物木通 *Akebia quinata* 的干燥藤茎,白木通系木通科植物白木通 *Ak. trifoliata* var. *australis* 的干燥藤茎或叶子。三叶木通系木通科植物三叶木通 *Ak. trifoliata* 的干燥藤茎或叶子。防己系防己科植物粉防己 *Stephania tetrandra* 的干燥根。绣球藤系毛茛科植物绣球藤 *Clematis montana* 的干燥藤茎或叶子。细辛为马兜铃科植物北细辛 *Asarum heterotropoides* var. *mandshuricum* 的干燥根。汉城细辛为马兜铃科植物汉城细辛 *As. sieboldii* var. *seoulense* 的干燥根。华细辛为马兜铃科植物华细辛 *As. sieboldii* 的干燥根。马兜铃为马兜铃科植物马兜铃 *Aristolochia debilis* 或北马兜铃 *Ar. contorta* 的干燥成熟果实。广防己为马兜铃科植物广防己 *Ar. fangchi* 的干燥根。关木通为马兜铃科植物东北马兜铃 *Ar. manshuriensis* 的干燥藤茎。青木香为马兜铃科植物马兜铃 *Ar. debilis* 的干燥根。朱砂莲为马兜铃科马兜铃属植物四川朱砂莲 *Ar. cinnabarina* 的块根。

## 2 方法与结果

**2.1 色谱-质谱条件** Agilent ZORBAX XDB-C<sub>18</sub> 色谱柱(2.1 mm × 50 mm, 3.5 μm), 流动相 0.2% 甲酸水(A)-甲醇(B), 梯度洗脱(0 ~ 10 min, 60% ~ 70% B; 10 ~ 10.1 min, 70% ~ 90% B; 10.1 ~ 15 min, 90% B), 柱温 35 °C, 进样体积 10 μL, 流速 0.2 mL·min<sup>-1</sup>。

电喷雾离子源(ESI 源), 扫描方式正离子模式, 干燥气(N<sub>2</sub>)温度 250 °C, 干燥气流速 9 L·min<sup>-1</sup>, 雾化气压力 310 kPa, 毛细管电压 3 500 V, 多反应监测模式(MRM)检测。各成分的质谱参数见表 2。对照品和部分药材样品的总离子流(TIC)见图 2。

**2.2 对照品溶液的制备** 精密称取马兜铃酸 I 对照品适量, 加入甲醇制成 43.3 mg·L<sup>-1</sup> 的对照品储备液, 即得。

**2.3 内标溶液的制备** 精密称取吡啶美辛对照品适量, 加入甲醇制成每 1 mL 含 370 ng 的内标溶液。

**2.4 供试品溶液的制备** 取各药材样品适量, 粉碎, 过 60 目筛, 精密称取约 1.0 g, 置于具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇-水(7:3) 50 mL, 称定质量。超声提取 40 min, 放冷至室温后用甲醇-水(7:3) 补足减失质量, 摇匀, 过滤, 精密量取续滤液 4.5 mL 于 5 mL 量瓶中, 加内标溶液至刻度, 摇匀, 滤过, 即得。

表 1 不同品种药材信息

Table 1 Information of different herbs

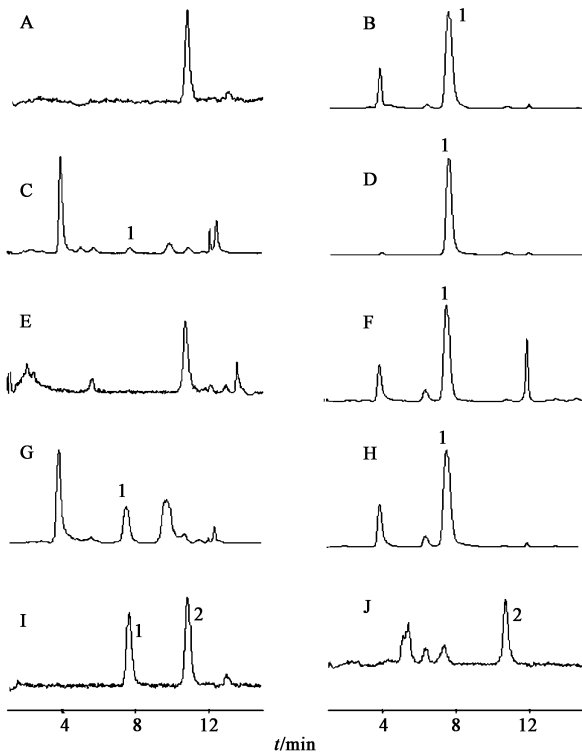
No.	药材	批号	产地
S1	木通	LS00302	江西庐山植物园
S2	木通	LS00303	江西庐山植物园
S3	木通	20150516	四川
S4	白木通(叶)	071	北京中国医学科学院药用植物研究所
S5	白木通	CQYZ29	重庆
S6	白木通	HBN01	云南西双版纳热带植物园
S7	三叶木通(叶)	YFJ032	重庆万州
S8	三叶木通(叶)	W4402	武汉植物园
S9	三叶木通	W4405	武汉植物园
S10	三叶木通	W4401	武汉植物园
S11	防己	GZY13	广州清平药市购买
S12	防己	HB04	湖北
S13	防己	HB05	湖北
S14	防己	20160217	浙江
S15	绣球藤	QL144	陕西
S16	绣球藤	XQT02	广西
S17	绣球藤(叶)	XQT01	广西
S18	细辛	412221	辽宁
S19	细辛	SA7091	辽宁
S20	细辛	51080301	辽宁
S21	细辛	51080302	辽宁
S22	细辛	1511008	辽宁
S23	汉城细辛	LJ04	辽宁省丹东市宽甸县下露河镇连江村
S24	汉城细辛	LJ03	辽宁省本溪市桓仁县古城镇业主沟村
S25	北细辛	LJ02	辽宁省本溪市桓仁县古城镇业主沟村
S26	华细辛	SL02	陕西省华县新特药医药超市
S27	马兜铃	JX01	江西
S28	马兜铃	JX02	江西
S29	马兜铃	JX03	江西
S30	广防己	TB34	河北安国药市
S31	广防己	HB03	湖北
S32	关木通	CBS701	吉林通化长白山
S33	关木通	CBS702	吉林通化长白山
S34	青木香	GZY07	广州清平药市购买
S35	青木香	GZY08	广州清平药市购买
S36	朱砂莲	TB36	四川
S37	朱砂莲	XJ01	新疆
S38	朱砂莲	TB16	四川

表 2 各成分的质谱参数

Table 2 Ion pairs for multiple reaction monitoring (MRM) scanning and turbo spray source for monitoring AA I and internal standard

物质	前体离子	碎片电压/V	子离子 1	碰撞能 1 /V	子离子 2	碰撞能 2 /V
马兜铃酸 I	324	170	151	35	237	20
吡啶美辛	358	70	312	10	174	10

注: 驻留时间均为 80 ms。



A. 木通; B. 广防己; C. 细辛; D. 关木通; E. 防己; F. 青木香; G. 马兜铃; H. 朱砂莲; I. 对照品; J. 绣球藤; 1. 马兜铃酸 I; 2. 吡啶美辛

图 2 对照品和药材样品的总离子流

Fig. 2 Total ion current chromatograms of reference substance and herb samples

## 2.5 方法学考察

**2.5.1 线性关系、定量限的考察** 将质量浓度为  $43.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的马兜铃酸 I 对照品储备液用甲醇稀释, 分别配制成质量浓度为  $1.732, 0.866, 0.433, 0.1732, 0.0866, 0.0433, 0.02165 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$  的马兜铃酸 I 对照品溶液。精密量取以上 7 个系列浓度的马兜铃酸 I 对照品溶液  $4.5 \text{ mL}$  于  $5 \text{ mL}$  量瓶中, 加内标溶液至刻度, 摇匀, 进样  $10 \mu\text{L}$ , 按照 2.1 项下色谱-质谱条件测定, 以马兜铃酸 I 对照品溶液的质量浓度作为横坐标 ( $X$ ), 以马兜铃酸 I 对照品和内标吡啶美辛的峰面积比作为纵坐标 ( $Y$ ), 得线性回归方程  $Y = 0.0066X - 0.0308$  ( $r = 0.9972$ ), 线性范围  $216.5 \sim 17320.0 \text{ pg}$ 。并以信噪比 ( $S/N$ ) 为 10 时确定马兜铃酸 I 的最低定量限 (LOQ) 为  $12.9 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.5.2 精密度试验** 取细辛药材粉末 1 份, 按照 2.4 项下方法进行处理, 按 2.1 项下色谱-质谱条件测定, 连续进样测定 6 次, 并记录马兜铃酸 I 的峰面积。结果, 马兜铃酸 I 的峰面积几乎无变化, 峰面积的 RSD  $3.6\%$  ( $n = 6$ )。表明仪器精密度良好。

**2.5.3 稳定性试验** 取 2.5.2 项下制备的供试品

溶液, 在  $0, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 \text{ h}$  按照 2.1 项下色谱-质谱条件进行测定, 记录峰面积, 以内标法计算马兜铃酸 I 的含量。结果, 其含量的 RSD  $3.1\%$ 。表明供试品溶液在  $48 \text{ h}$  内稳定。

**2.5.4 重复性试验** 取同一批次细辛药材粉末 6 份, 按照 2.4 项下方法制备供试品溶液, 并按 2.1 项下色谱-质谱条件测定, 计算马兜铃酸 I 的含量。结果, 马兜铃酸 I 的平均质量分数为  $3.03 \mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$ , RSD  $3.3\%$ 。表明该方法的重复性好。

**2.5.5 加样回收率试验** 取已知马兜铃酸 I 含量的细辛药材粉末 6 份, 精密称取  $1.0 \text{ g}$ , 加入马兜铃酸 I 对照品溶液适量, 并补加甲醇-水 ( $7:3$ ) 至  $50.0 \text{ mL}$ , 按照 2.4 项下方法进行处理, 2.1 项下色谱-质谱条件进行测定, 计算回收率。结果马兜铃酸 I 的加样回收率在  $82.87\% \sim 89.22\%$ , 平均加样回收率为  $86.07\%$ , RSD  $2.5\%$ , 结果见表 3。

表 3 细辛中马兜铃酸的加样回收率试验

Table 3 Recovery test of AA I of Asari Radix et Rhizoma

称样量 /g	样品中量 / $\mu\text{g}$	测得量 / $\mu\text{g}$	回收率 /%	平均回收率 /%	RSD /%
0.999 9	3.029 7	5.994 1	85.68		
1.000 0	3.030 0	6.009 4	86.11		
0.999 2	3.027 6	6.051 3	87.39		
0.999 9	3.029 7	6.116 8	89.22	86.07	2.5
1.000 2	3.030 6	5.976 1	85.13		
0.999 4	3.028 2	5.895 6	82.87		

注: 加样量均为  $3.4600 \mu\text{g}$ 。

**2.6 样品测定** 取中药材样品适量, 粉碎, 按照 2.4 项下的方法制备供试品溶液, 以 2.1 项下的色谱-质谱条件进行测定, 按内标法计算中药材中马兜铃酸 I 的含量, 结果见表 4。

**2.7 资源数据分析** 从表 4 的试验结果可以看出, 不同种类药材中马兜铃酸 I 含量差异较大。易于和广防己混淆的防己药材或者易于和关木通混淆的木通、三叶木通、白木通药材均没有检出马兜铃酸 I 成分。表明此类药材不应与马兜铃科药材混为一谈。细辛类与马兜铃、广防己、关木通、青木香、朱砂莲等药材, 其马兜铃酸 I 含量有明显差别。马兜铃科植物中, 以朱砂莲中马兜铃酸 I 的含量最高。

## 3 讨论

本文采用 UPLC-QQQ-MS 建立了复杂中药基质中马兜铃酸 I 的快速简便的含量测定方法, 以细辛为质控样本, 加入吡啶美辛做为内标, 有效地避免了样品前处理中实验误差和含量测定过程中的系统

表 4 中药材中马兜铃酸 I 的质量分数测定

Table 4 Contents of aristolochic acid I in Chinese herbal medicine

$\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$			
No.	质量分数	No.	质量分数
S1	-	S20	1.51
S2	-	S21	1.41
S3	-	S22	1.47
S4	-	S23	2.29
S5	-	S24	1.13
S6	-	S25	1.28
S7	-	S26	7.72
S8	-	S27	474.88
S9	-	S28	492.09
S10	-	S29	554.93
S11	-	S30	163.71
S12	-	S31	197.49
S13	-	S32	347.10
S14	-	S33	308.31
S15	-	S34	355.86
S16	-	S35	619.53
S17	-	S36	886.53
S18	3.13	S37	852.30
S19	-	S38	1 197.14

注：“-”表示未检测到马兜铃酸 I 成分或者低于定量限。

误差,精确度高,重复性好,能够满足中药材中痕量马兜铃酸 I 的检测要求。

实验中对提取溶剂(2% 甲酸甲醇,70% 甲醇,甲醇,50% 三氯甲烷甲醇),提取方式(超声、加热回流)以及提取时间(30,40,60 min)进行了考察。结果表明,70% 甲醇作为提取溶剂;以超声做提取方式,提取时间 40 min,具有较好的提取效率。

从表 4 中可以看出,细辛类药材中马兜铃酸 I 含量较低,均  $<10 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ,符合 2015 年版《中国药典》细辛项下马兜铃酸 I 的限量规定。同时也可以看出,马兜铃内的含量大约达到  $500 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ ,比细辛类药材高出几十甚至几百倍之多。因此,可以认为细辛类药材不易引起肾脏损伤,应该与高含量的马兜铃、朱砂莲等区别对待。同时,为了安全考虑,应该对 2015 年版《中国药典》收录的马兜铃中马兜铃酸 I 进行限量。

本文以马兜铃科中药材及其易于混淆中药材为实验样品,对其中马兜铃酸 I 的含量进行定向检测,其结果表明,马兜铃科植物大都含有致肾脏损伤的马兜铃酸 I 成分,尤以朱砂莲中含量最高。因此,建议国家现有的中药材标准或者地方收录的中药材标准对该类药材都应该给予高度的重视,尽量避免使用该类中药或者改为使用功效相似而不含有马兜铃酸 I 的中药,或者通过配伍减毒的方法,使处方中马兜铃酸 I 含量降低。

马兜铃酸的长期毒性、急性毒性实验结果显示,马兜铃酸具有肾毒性,且呈蓄积性,长期小剂量服用或者短期大剂量服用都有可能造成肾损伤,且以马兜铃酸 I 毒性最强。本文测定了马兜铃科植物及其易于混淆的中药材中马兜铃酸 I 的含量,为建立中药材中马兜铃酸 I 的含量测定方法,马兜铃酸类药材限量及其合理使用,提供了实验基础和参考依据。

[参考文献]

[ 1 ] 蔡少青. 含马兜铃酸中药的综合研究[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会第十届中药鉴定学术会议暨 WHO 中药材鉴定方法和技术研讨会论文集, 西安,2010:1-7.

[ 2 ] 吴松寒. 木通所致急性肾功能衰竭二例报告[J]. 江苏中医, 1964(10): 12-14.

[ 3 ] 洪用森,黄元林,王永钧. 应用大剂量木通能使肾功能衰竭致死[J]. 浙江中医杂志, 1965,8(12):32.

[ 4 ] 侯明斋,胡增志,蔡庆堂,等. 急性木通中毒致死 1 例报告[J]. 新医学, 1976, 7(11): 535.

[ 5 ] 李锋,程庆砾,董柯,等. 对 13 例木通中毒导致急性肾功能衰竭的分析[J]. 中国中药杂志,1999,24(7): 435-437.

[ 6 ] Nortier J L, Martinez M G, Schmeiser H H, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolichia fangchi*) [J]. New Eng J Med,2000, 342(23):1686-1692.

[ 7 ] Vanherweghem J L, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women; association with slimming regimen including Chinese herbs[J]. Lancet,1993,341(8842):387-391.

[ 8 ] 付桂香,赵世萍,陈文,等. 薄层扫描法测定龙胆泻肝丸中马兜铃酸的含量[J]. 药物分析杂志,2002,22(3):171-173.

[ 9 ] 姜旭,王智民,由丽双,等. RP-HPLC 法测定不同产地青木香和细辛中马兜铃酸 A 的含量[J]. 中国中药杂志,2004,29(5):408-410.

[10] 周跃华,周娟,黄莎莎,等. 部分马兜铃科药材中马兜铃酸 A 的含量测定研究[J]. 药物分析杂志,2008,28(7):1075-1080.

[11] 李伟,韩建平,高钧,等. 液相色谱-电喷雾质谱联用测定细辛及养血清脑颗粒中马兜铃酸 A [J]. 分析化学,2007,35(12):1798-1880.

[12] 何颂华,唐秀玲,桑彤,等. 液相色谱-质谱联用法测定消肿止痛酊中马兜铃酸 A 的含量[J]. 中国药房, 2013,24(20):1907-1909.

[13] 路军章,孙艳,魏锋. HPLC-MS 用于中药马兜铃中 6 种马兜铃酸类成分的检测[J]. 解放军药学学报, 2005,21(3):204-205.

[责任编辑 顾雪竹]