

中药复方四逆汤化学成分的 RRLC-TOF/MS 分析

谭光国¹,朱臻宇¹,李翔²,赵亮³,张海³,刘易¹,柴逸峰¹ (1. 第二军医大学药学院药物分析教研室,上海 200433; 2. 北京军区疾病预防控制中心,北京 100042; 3. 第二军医大学东方肝胆外科医院药材料,上海 200438)

摘要 目的:通过高分离度快速液相-飞行时间质谱(RRLC-TOF/MS)联用技术定性分析中药复方四逆汤中的主要化学成分。**方法:**色谱分离采用资生堂 CAPCELL PAK C₁₈反相柱(50 mm × 2.0 mm, 2 μm),流动相组成分别为 0.1%甲酸水溶液和乙腈,梯度洗脱,流速为 0.25 mL/min;质谱定性采用飞行时间质谱,正离子模式扫描。**结果:**在优化的液质联用条件下,通过飞行时间质谱鉴定出四逆汤中 34 个成分,并对其药材来源进行了归属。**结论:**通过 RRLC-TOF/MS 联用技术,为鉴定四逆汤中的化学成分建立起了一种快速、高效的分析方法。

关键词 四逆汤; RRLC-TOF/MS; 化学成分

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2009)04-0270-05

Analysis on chemical constituents of Sini decoction by RRLC-TOF/MS

TAN Guang-guo¹, ZHU Zhen-yu¹, LI Xiang², ZHAO Liang³, ZHANG Hai³, LU Yi¹, CHAI Yi-feng¹ (1. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Center of Disease Prevention and Control, Beijing Military Region, Beijing 100042, China; 3. Department of Pharmacy, Eastern Hepatobiliary Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To analyze chemical constituents of Sini decoction by rapid-resolution liquid chromatography-time of flight mass spectrometry (RRLC-TOF/MS). **Methods:** The separation was performed on a SHISEDO CAPCELL PAK C₁₈ reverse phase column (50 mm × 2.0 mm, 2 μm). The mobile phase consisted of water containing 0.1% formic acid and acetonitrile was used as gradient elute. The flow rate was 0.25 mL/min. Time-of-flight mass spectrometer (TOF/MS) was applied for qualitative analysis under positive ion mode. **Results:** Under optimized LC/MS condition, thirty-four of the major chemical constituents of Sini decoction were identified by RRLC-TOF/MS. All of the constituents were surveyed and classified according to their medicinal materials derivation. **Conclusion:** A rapid and efficient method for studying the chemical constituents of Sini decoction by RRLC-TOF/MS was established.

KEY WORDS Sini decoction; RRLC-TOF/MS; chemical constituents

中药复方中多成分的鉴定分析是中药现代化研究的重要组成部分之一。传统方法主要采用色谱分离技术从中分离提取出单一化学成分,然后通过核磁共振(NMR)、质谱(MS)等其它分析技术进行鉴定。这种方法通常需要经过复杂的分离、提取过程,比较费时,并且是针对某一类化合物的鉴定,难以完整、系统地体现中药复方中多类成分的复杂性^[1]。近年来,液质联用技术为中药化学成分的分析鉴别提供了简便准确可靠的方法。高分辨飞行时间质谱是一种新兴且发展迅速的质谱技术,其具有检测灵敏度高,测定化合物质荷比精确,离子扫描范围宽等优点,现已越来越多的用于中药分析中^[2,3]。

四逆汤是东汉张仲景所创名方,始载于《伤寒

论》,由附子、干姜、炙甘草组成,具有保护心肌、改善心功能、防止缺血再灌注的损伤等功效,是治疗冠心病心绞痛的常用药^[4]。研究显示,附子的活性成分主要包含乌头碱和次乌头碱等乌头碱类化合物,干姜的活性成分主要是 6-姜酚等姜辣素类成分,炙甘草的活性成分主要包含甘草酸等三萜皂苷类和甘草黄酮类成分^[5-7]。

目前对四逆汤中化学成分分析已有少量文献报道,均采用传统的植物化学的方法进行分离提取^[8-10]。另外,采用串联质谱技术不经过色谱柱直接对四逆汤氯仿部位中的乌头碱进行分析,检测到苯甲酰单酯型、双酯型和脂类生物碱等二萜生物碱^[11]。显然,这些方法难以系统地体现中药复方中多类成分的复杂性。本研究采用 RRLC-TOF/MS 技术对四逆汤中多成分进行了鉴别,该法操作简便、快速、准确,对阐明四逆汤药效物质基础、质量控制、开发现代中药新药等具有重要意义。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30873196)。

作者简介:谭光国(1979-),男,硕士研究生。Tel: 13052287737, E-mail: guangguotan@gmail.com。

通讯作者:柴逸峰。Tel: (021) 81871203, E-mail: yfchai@smmu.edu.cn。

1 仪器和试剂

安捷伦 1200型液相色谱仪,包括在线脱气机,二元泵,高性能自动进样器;安捷伦 G6220A 飞行时间质谱仪,配有标准电喷雾离子源(ESI),MassHunter 色谱工作站和 Qualitative Analysis 质谱分析软件;R201 型旋转蒸发器(上海申胜生物技术有限公司)。

HPLC 级乙腈(Merck, Germany); HPLC 级甲酸(Tedia, USA); 无水乙醇为分析醇(中国医药集团上海化学试剂公司); 水为娃哈哈纯净水。次乌头碱、异甘草素、6姜酚、甘草酸标准品均购自中国生物制品检定所。附子、干姜、炙甘草药材购自上海德康大药房,经第二军医大学药学院生药教研室孙莲娜副教授鉴定。

2 试验

2.1 色谱及质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:资生堂 CAPCELL PAK C₁₈ (50 mm × 2.0 mm, 2 μm), 流动相:A 0.1% 甲酸水溶液, B 乙腈; 梯度洗脱: 0 ~ 5 min (5% B ~ 15% B), 5 ~ 10 min (15% B ~ 22% B), 10 ~ 22 min (22% B ~ 30% B), 22 ~ 35 min (30% B ~ 40% B), 35 ~ 40 min (40% B ~ 60% B), 40 ~ 43 min (60% B ~ 65% B), 43 ~ 45 min (65% B); 柱温 25 °C, 进样体积 1 μL, 流速 0.25 mL/min。

2.1.2 质谱条件 电喷雾正离子模式; 质量扫描范围 m/z 100 ~ 1 200; 毛细管电压 4 000 V; 雾化气压力 30 psi; 干燥气流速 8 L/min; 干燥气温度 350 °C; 碎片电压 220 V。选择参比校准液做实时质量数校正。实验数据采用 Qualitative Analysis 软件处理。

测定样品之前,使用调谐液校准质量轴,以保证质量精度误差小于 2 ppm。

2.2 供试品溶液制备 按四逆汤处方比例称取附子粉末 0.3 g, 干姜粉末 0.2 g, 炙甘草粉末 0.3 g, 加水 80 mL 煮沸 90 min, 四层纱布滤去药渣, 滤液旋转蒸发浓缩至 4 mL, 取 0.5 mL 浓缩液加 1 mL 无水乙醇沉淀多糖, 10 800 r/min 离心 5 min, 上清 80 °C 水浴下氮气吹干, 残渣用 0.5 mL 甲醇复溶, 经 0.22 μm 微孔滤膜过滤, 滤液在“2.1 项下色谱条件下进样分析”。

2.3 四逆汤中化学成分数据库的建立 根据四逆汤各组方药材的化学成分研究报告, 收集了乌头碱类、二苯基庚烷类、姜辣素类、三萜皂苷类、黄酮类化学成分共 313 个, 并通过安捷伦“formula-database-generator”软件建立四逆汤各组方药材中已知化学成分的数据库。

3 结果与讨论

3.1 实验条件优化 首先考察了甲醇-水和乙腈-水两种体系, 结果显示乙腈的洗脱效果要优于甲醇, 故选择乙腈作为有机相。在流动相体系中加入甲酸可有效抑制皂苷类和黄酮类等酸性化合物的拖尾, 并增加乌头碱类成分的质谱响应, 实验考察了甲酸的添加量对分离的影响, 结果发现甲酸浓度在 0.1% 时已经足够抑制酸类物质的拖尾情况, 并且大多数成分有不错的质谱响应。因此, 最终采用 0.1% 甲酸水溶液作为水相。

质谱检测分别比较了正、负离子两种扫描模式, 结果发现正模式下峰容量更大、质谱响应更强, 故实验最终选择在正模式下进行。四逆汤提取液 RRLC-TOF/MS 总离子流图见图 1。

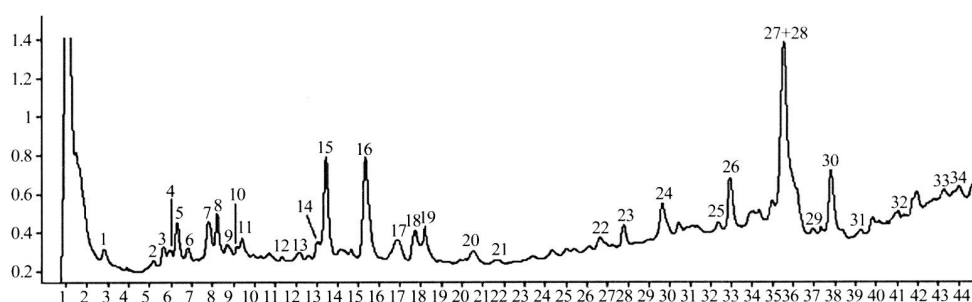


图 1 四逆汤质谱总离子流图

3.2 飞行时间质谱成分筛查 应用 Qualitative Analysis 质谱分析软件计算可能的分子组成(误差 < 3 ppm), 结合四逆汤化学成分数据库, 对四逆汤样品

溶液所得色谱图上色谱峰进行分析, 初步推测了 34 个成分的分子组成。其中峰 20、22、27 和 28 通过标准品无偏差的确认为异甘草素、次乌头碱、甘草酸和

6姜酚。结果如表 1所示。

表 1 四逆汤化学成分鉴别分析结果

No	tR (min)	Identification	Formula	Experimental m/z	M + X	Theoretical m/z	Error	
							mDA	ppm
1 a	2.83	chuanfumine	C ₂₂ H ₃₅ NO ₅	394.2584	M + H	394.2593	-0.95	-2.41
2 a	5.18	senbusine A	C ₂₃ H ₃₇ NO ₆	424.2698	M + H	424.2699	-0.11	-0.27
3 a	5.64	mesaconine	C ₂₄ H ₃₉ NO ₉	486.2694	M + H	486.2703	-0.91	-1.86
4 a	6.01	senbusine B	C ₂₃ H ₃₇ NO ₆	424.2696	M + H	424.2699	-0.31	-0.74
5 a	6.31	isotalatizidine	C ₂₃ H ₃₇ NO ₅	408.2739	M + H	408.2750	-1.10	-2.69
6 a	6.83	songorine	C ₂₂ H ₃₁ NO ₃	358.2373	M + H	358.2382	-0.92	-2.57
7 a	7.82	fuziline	C ₂₄ H ₃₉ NO ₇	454.2804	M + H	454.2805	-0.08	-0.17
8 a	8.22	10-hydroxytalatizamine	C ₂₄ H ₃₉ NO ₆	438.2861	M + H	438.2856	0.54	1.23
9 a	8.68	15-epifuziline	C ₂₄ H ₃₉ NO ₇	454.2797	M + H	454.2805	-0.78	-1.71
10 b	9.16	liquiritigenin-7-O-glucoside- 4'-O-apiosyl-O-glucoside	C ₂₀ H ₂₂ O ₅	735.2107	M + Na	735.2112	-0.53	-0.73
				751.1866	M + K	751.1852	1.43	1.90
11 a	9.41	talatizamine	C ₂₄ H ₃₉ NO ₅	422.2906	M + H	422.2906	-0.05	-0.11
12 b	11.33	schaftoside	C ₂₆ H ₂₈ H ₁₄	565.1547	M + H	565.1557	-1.03	-1.82
				587.1378	M + Na	587.1377	0.12	0.21
13 a	12.22	14-acetyltalatizamine	C ₂₆ H ₄₁ NO ₆	464.3008	M + H	464.3012	-0.41	-0.89
14 b	13.03	liquiritin apioside	C ₂₆ H ₃₀ H ₁₃	573.1569	M + Na	573.1584	-1.51	-2.64
				589.1329	M + K	589.1324	0.55	0.93
15 b	13.43	liquiritigenin-4'- apiosyl (1-2)-glucoside	C ₂₆ H ₃₀ H ₁₃	573.1573	M + Na	573.1584	-1.11	-1.94
				589.1312	M + K	589.1324	-1.15	-1.95
16 a	15.32	benzoylmesaconitine	C ₃₁ H ₄₃ NO ₁₀	590.2966	M + H	590.2965	0.08	0.13
17 a	16.85	benzoylaconitine	C ₃₂ H ₄₅ NO ₁₀	604.3114	M + H	604.3122	-0.77	-1.28
18 b	17.71	ononin	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	431.1332	M + H	431.1342	-1.01	-2.34
				453.1151	M + Na	453.1162	-1.05	-2.32
19 a	18.19	benzoylhypaconitine	C ₃₁ H ₄₃ NO ₉	574.3012	M + H	574.3016	-0.41	-0.71
20 b	20.57	isoliquiritigenin	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	257.0811	M + H	257.0814	-0.28	-1.10
				279.0628	M + Na	279.0633	-0.53	-1.90
21 b	21.70	gancaonin K	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	285.0758	M + H	285.0763	-0.50	-1.75
				307.0583	M + Na	307.0582	0.06	0.18
22 a	26.62	hypaconitine	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₀	616.3109	M + H	616.3122	-1.27	-2.06
23 b	27.78	licoricesaponin A3	C ₄₈ H ₇₂ O ₂₁	985.4648	M + H	985.4644	0.37	0.37
				1007.4459	M + Na	1007.4464	-0.48	-0.48
24 b	29.65	yunganoside K2 / licoricesaponine G2	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₇	839.4047	M + H	839.4065	-1.83	-2.17
				861.3876	M + Na	861.3885	-0.87	-1.01
25 b	32.35	licoricesaponine J2	C ₄₂ H ₆₄ O ₁₆	825.4275	M + H	825.4273	0.24	0.29
				847.4085	M + Na	847.4092	-0.71	-0.83
26 b	32.91	licoricesaponine G2 /yunganoside K2	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₇	839.4061	M + H	839.4065	-0.43	-0.51
				861.3883	M + Na	861.3885	-0.17	-0.20
27 b	35.49	glycyrrhizic acid	C ₄₃ H ₆₄ O ₁₆	823.4119	M + H	823.4116	0.29	0.35
				845.3950	M + Na	845.3936	1.44	1.71
28 c	36.10	[6]-gingerol	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	317.1720	M + Na	317.1729	-0.88	-2.77
				333.1464	M + K	333.1468	-0.42	-1.26
29 b	36.93	licoricesaponine B2	C ₄₂ H ₆₄ O ₁₅	809.4309	M + H	809.4323	-1.45	-1.79
				831.4137	M + Na	831.4143	-0.59	-0.71
30 b	37.80	licoricesaponine H2 /K2	C ₄₃ H ₆₄ O ₁₆	823.4107	M + H	823.4116	-0.91	-1.11
				845.3943	M + Na	845.3936	0.74	0.88
31 b	39.24	licoricesaponine K2 /H2	C ₄₃ H ₆₄ O ₁₆	823.4121	M + H	823.4116	0.49	0.59
				845.3932	M + Na	845.3936	-0.36	-0.42
32 b	40.66	licoricesaponine C2	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₅	807.4146	M + H	807.4167	-2.10	-2.60
				829.3977	M + Na	829.3986	-0.94	-1.13
33 c	43.28	[8]-gingerol	C ₁₉ H ₃₀ O ₄	345.2042	M + Na	345.2042	0.02	0.06
				361.1783	M + K	361.1781	0.18	0.50
34 c	44.00	[6]-shogaol	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	299.1618	M + Na	299.1623	-0.51	-1.72
				315.1367	M + K	315.1363	0.45	1.41

a) 附子中的成分, b) 炙甘草中的成分, c) 干姜中的成分

从表 1 中 TOF/MS 所测得的精确分子量和计算所得的理论值比较结果可知,实验测得的分子量准确可信(误差均小于 3ppm)。在数据匹配的基础上,还利用了峰物质特征的同位素分布进行验证。以 16 号峰 Benzoylmesaconitine 和 27 号峰 Glycyrrhizic acid 为例,我们采用 Qualitative Analysis 软件的

“同位素匹配功能”分别对这两种化合物离子的同位素峰进行匹配,匹配结果见图 2。从图中可以看出,这两种离子理论上计算的(由方框表示)同位素峰强度比、出峰位置与实际测得的(由框内的峰表示)结果吻合良好,更进一步说明推导结果的准确可信。

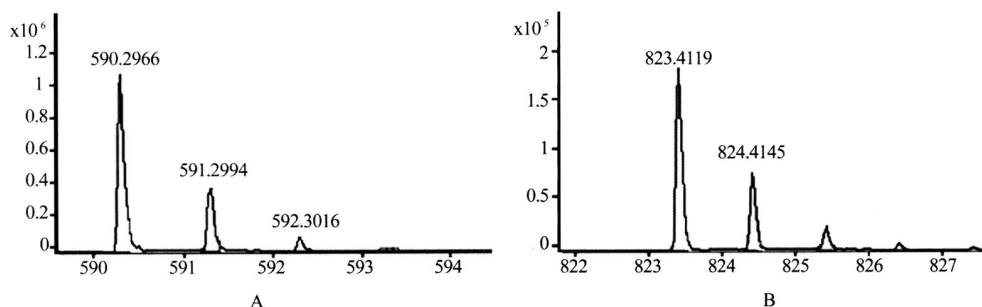


图 2 16 号(A)和 27 号(B)化合物离子峰的理论同位素峰强度与实际同位素强度匹配结果

3.3 同分异构体的区分 实验中发现四逆汤中含有多组同分异构体,本文用对照品鉴别区分了部分同分异构体。其余同分异构体采用 ACD/ChemSketch 软件计算化合物的亲水亲油系数 $\log P$ 值判断出峰顺序。以 2 号峰 Senbusine A 与 4 号峰 Senbusine B 为例,在 RRLC-TOF/MS 总离子流图中,提取 m/z 为 424.23 的离子,结果见图 3。

头碱类成分具有强心、抗心律失常、抗炎等作用^[12];姜辣素类成分具有抵制血小板聚集、清除自由基和增强心肌收缩力等作用^[13];三萜皂苷类和黄酮类成分具有抗氧化、抗病毒、抗心律失常和肾上腺皮质激素样等作用^[14]。这些活性成分伍伍之后,相互协调、相互促进,在体内发挥着协同药效作用,可使复方药物产生更为理想的疗效。

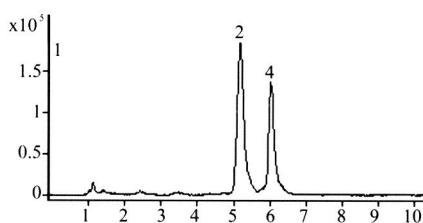


图 3 2 号峰 (Senbusine A) 和 4 号峰 (Senbusine B) 的提取离子色谱图

采用 ACD/ChemSketch 软件计算 Senbusine A 和 Senbusine B 的 $\log P$ 值分别为 -1.46 和 -1.16,表明 Senbusine B 的疏水更强,在反相色谱柱中的保留时间则越长,确定这两个化合物的出峰顺序为 Senbusine A 先于 Senbusine B 出峰,从而对异构体的色谱峰进行相应归属。

3.4 鉴定成分归属 本研究采用 RRLC-TOF/MS 分析方法,从四逆汤中鉴定出了 15 个乌头碱类、3 个姜辣素类和 9 个三萜皂苷类与 7 个黄酮类成分,分别归属于附子、干姜和炙甘草 3 种药材,该鉴定结果与其复方配伍基本吻合。现代药理研究表明,乌

4 结论

本实验采用 RRLC-TOF/MS 技术,实现了对四逆汤中多成分的快速定性分析。总共鉴定出 15 个乌头碱类、3 个姜辣素类、9 个三萜皂苷类和 7 个黄酮类成分(共 34 个)活性成分,并对其药材来源进行了归属。该技术为中药复方多成分分析提供了一种有效、可靠的方法,也同样适用于其它复杂体系的分析。

参考文献:

[1] Zhan ZJ, Fan CQ, Ding J, et al Novel diterpenoids with potent inhibitory activity against endothelium cell HMEC and cytotoxic activities from a well-known TCM plant Daphne genkwa[J]. Bioorg Med Chem, 2005, 13(3): 645.
 [2] Zhu ZY, Zhang H, Zhao L, et al Rapid separation and identification of phenolic and diterpenoid constituents from Radix Salvia miltiorrhizae by high-performance liquid chromatography diode-array detection, electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry and electrospray ionization quadrupole ion trap mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom. 2007; 21: 1855.
 [3] Zhao L, Lou ZY, Zhu ZY, et al Characterization of constituents in Stelleria chamaejasme L. by rapid-resolution liquid chromatog-

(下转第 278 页)

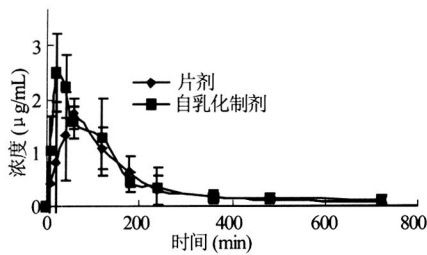


图3 阿德福韦酯自乳化制剂和片剂大鼠血浆中血药浓度-时间曲线

采用 3P87 程序,将不同时间内血浆浓度数据对时间进行拟合,并计算相关药动学参数^[7],见表 1。

表 1 单剂量灌胃阿德福韦酯自乳化制剂和片剂后测得的药动学参数 (n=6)

参数	阿德福韦酯	
	片剂组	自乳化制剂组
C _{max} (μg/mL)	1.725 8	2.509 4
AUC (μg·min/mL)	215.919 6	277.291 1
MRT _{0-∞} (min)	138.283 3	122.970 2
MRT ₀₋₁₂ (min)	110.164 7	102.259 9
AUC _{0-∞} (μg·min/mL)	271.710 5	339.800 0
AUC ₀₋₁₂ (μg·min/mL)	247.122 3	316.640 1

由拟合的数据得出结论:阿德福韦酯自乳化制剂口服生物利用度优于阿德福韦酯片剂。

4 讨论

阿德福韦酯自乳化制剂大鼠体内药动学的实验中采用 CCl₃COOH 提取血样中的药物,一方面有利于对蛋白的沉淀作用,另一方面,杂质干扰峰

少,且血样萃取液不产生乳化现象,回收率较高,便于操作。本项研究采用了高效液相色谱法测定阿德福韦血浆浓度,方法灵敏度高,日内、日间精密密度试验结果表明变异小,专属性强,重现性良好。由拟合的数据可以得出,阿德福韦酯自乳化制剂口服生物利用度优于阿德福韦酯片剂,表明进行阿德福韦酯自乳化制剂大鼠体内药动学的实验具有一定的研究意义。

参考文献:

- [1] Tanji N, Tanji K, Kambham N, *et al* Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondria DNA depletion [J]. *Hum Pathol*, 2001, 32 (7): 734.
- [2] Ray AS, Vela JE, Olson L, *et al* Effective metabolism and long intracellular half life of the anti-hepatitis B agent adefovir in hepatic cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2004, 68 (9): 1825.
- [3] 茅益民,曾民德.抗乙型肝炎新药 阿德福韦酯 [J]. *中国肝病杂志*, 2004, 12 (1): 61.
- [4] 郑萍,陈志良,胡敏燕,等.单剂量口服阿德福韦酯片人体药动学研究 [J]. *中国药房*, 2007, 18 (14): 1073.
- [5] 黄萍,王冰,王本杰,等.阿德福韦酯分散片、胶囊及片剂的药物动力学与生物等效性研究 [J]. *中医药工业杂志*, 2007, 38 (12): 858.
- [6] Seigneres B, Aguesse-Gemron S, Pichoud C, *et al* Duck hepatitis B virus polymerase gene mutants associated with resistance to lamivudine have a decreased replication capacity *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Hepatol*, 2001, 34: 114.
- [7] 潘坚扬,赵筱萍,邵青.丹参素大鼠体内药代动力学及生物利用度研究 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33 (2): 146.
- [8] 郭瑞臣,孙德清.抗乙肝新药阿德福韦酯的研究现状及展望 [J]. *中国药事*, 2005, 19 (3): 169.

收稿日期: 2008-09-22

(上接第 273 页)

raphy-diode array detection and electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr* 2008, 22: 64.

- [4] 窦有业,杜蓉.四逆汤的临床应用与实验研究进展 [J]. *医药导报*. 2008, 27 (1): 74.
- [5] Hu R, Zhao J, Qi LW, *et al* Structural characterization and identification of C19-and C20-diterpenoid alkaloids in roots of *Aconitum camichaeli* by rapid-resolution liquid chromatography coupled with time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun. Mass Spectrom*. 2009; 23: 1619.
- [6] Jiang H, Solyom AM, Timmermann BN, *et al* Characterization of gingerol-related compounds in ginger rhizome (*Zingiber officinale* Rosc.) by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2005, 19 (20): 2957.
- [7] Zhang QY, Ye M. Chemical analysis of the Chinese herbal medicine Gan-Cao (licorice) [J]. *Journal of Chromatography A*,

2009, 1216: 1954.

- [8] 刘红霞,林文翰,王晓良,等.四逆汤活性成分的研究 [J]. *中华临床医药杂志(北京)*, 2003, 4 (20): 5.
- [9] 刘红霞,林文翰,杨峻山.复方四逆汤水煎剂的化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2004, 29 (5): 434.
- [10] 刘红霞,林文翰,杨峻山.复方四逆汤水煎剂化学成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2005, 30 (21): 1710.
- [11] 王勇,宋凤瑞,金东明,等.复方中药四逆汤中乌头碱类二萜生物碱的电喷雾串联质谱研究 [J]. *高等学校化学学报*, 2004, 25 (1): 85.
- [12] 阎爱荣,张宏.附子的药理研究 [J]. *中国药物与临床*. 2008, 8 (9): 745.
- [13] 陈惠芳.植物活性成分辞典(第一册) [J]. 北京:中国医药科技出版社. 2001: 90.
- [14] Marjan NA, Hossein H. Review of Pharmacological Effects of *Glycyrrhiza* sp. and its Bioactive Compounds [J]. *Phytother Res* 2008, 22: 709.

收稿日期: 2008-12-03