

液相色谱检测器联用技术在中药分析中的应用进展

邬伟魁¹, 严倩茹^{1*}, 宋伟^{2*} (1. 梅州市食品药品监督管理局检验所, 梅州 514071; 2. 武汉大学人民医院, 武汉 430060)

摘要 目的: 了解液相色谱检测器联用技术在中药分析中的现状, 为其进一步应用提供参考。方法: 在中国知网、万方、维普、PubMed等数据库中查找相关文献, 梳理中药分析常用检测器联用现状及存在问题。结果与结论: 液相系统适配多种检测器, 包括紫外-可见分光检测器(UVD)、荧光检测器(FLD)、蒸发光散射检测器(ELSD)、电喷雾检测器(CAD)、示差折光检测器(RID)、质谱检测器(MSD)等, 适用于大部分化合物分析。但是, 单一检测器色谱峰容量有限, 无法满足中药多组分同时准确测定需求。UVD与ELSD、FLD、CAD、MSD等联用, 可同时分析多种不同特性的化合物, 提高检测准确度。检测器联用技术已应用于中药含量测定、指纹图谱建立、炮制工艺及血清药物化学研究等方面, 为中药分析提供强有力的手段。

关键词: 液相色谱; 检测器联用; 二极管阵列检测器; 紫外-可见分光检测器; 荧光检测器; 蒸发光散射检测器; 电喷雾检测器; 示差折光检测器; 质谱检测器

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2022)05-0569-09

doi:10.16153/j.1002-7777.2022.05.011

Progress in the Application of Liquid Chromatography Detector Combination Technology in the Analysis of Chinese Medicine

Wu Weikui¹, Yan Qianru^{1*}, Song Wei^{2*} (1. Meizhou Institute for Food and Drug Control, Meizhou 514071, China; 2. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract Objective: To understand the current situation of the application of liquid chromatography(LC) detector combination technology in the analysis of Chinese medicine(CM), and provide references for its further application. **Methods:** Relevant literature was found in databases such as CNKI, Wanfang, VIP and PubMed. The current situation and existing problems of detector combination technology in the analysis of CM were sorted out. **Results and Conclusion:** LC system is equipped with various detectors, including ultraviolet-visible detector(UVD), fluorescence detector(FLD), evaporative light-scattering detector(ELSD), charged aerosol detector(CAD), refractive index detector(RID) and mass spectrometric detector(MSD), which is suitable for the analysis of most compounds. However, the peak capacity of a single detector is limited, which can not meet the needs of simultaneous and accurate determination of multiple components of CM. UVD combined with ELSD, FLD, CAD and MSD is suitable for the simultaneous determination of a variety of compounds with different characteristics, and can improve the detection accuracy. The detector combination technology has been

基金项目: 广东省药品监督管理局科技创新项目(编号 2021TDB09)

作者简介: 邬伟魁 Tel: (0753) 2319696; E-mail: weikuiwu@qq.com

通信作者: 严倩茹 Tel: (0753) 2319611; E-mail: 499476976@qq.com

宋伟 Tel: (027) 88041911-88898; E-mail: lianzi87@whu.edu.cn

applied to the content determination of CM, CM fingerprint, CM process of preparing technology and serum pharmacology, which provides a powerful means for the analysis of CM.

Keywords: liquid chromatography; detector combination; diode array detector; ultraviolet-visible detector; fluorescence detector; evaporative light scattering detector; charged aerosol detector; refractive index detector; mass spectrometric detector

随着检测准确度、精密度要求的不断提高,以及现代检测技术的迅速发展,液相色谱(Liquid Chromatography, LC)在药物分析领域得到广泛应用。高效液相色谱(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)具有高分离效率、高选择性、高检测灵敏度、高准确度的优点,是一种定性和定量分析技术。输液泵、色谱柱、检测器为LC基础三部件,其中检测器为LC的“眼睛”,可将待测物转化为可供检测的信号,其重要性不言而喻。LC系统适配以二极管阵列检测器(Diode Array Detector, DAD)为代表的紫外-可见分光检测器(Ultraviolet-visible Detector, UVD)、荧光检测器(Fluorescence Detector, FLD)、蒸发光散射检测器(Evaporative Light-scattering Detector, ELSD)、电喷雾检测器(Charged Aerosol Detector, CAD)、示差折光检测器(Refractive Index Detector, RID)、质谱检测器(Mass Spectrometric Detector, MSD)等多种检测器,适用于大部分化合物分析。

中药常含多种不同类型的化学成分,例如黄酮、皂苷、甾体、萜类等,给质量分析带来很大挑战。《中华人民共和国药典》^[1](Chinese Pharmacopoeia, ChP)是我国药品法典,其中包括中药专册,对保证药品质量起着重要作用。色谱技术是中药质量评价的重要手段,已成为ChP的主要分析方法^[2]。质量分析是中药安全性信号早期发现与风险管控的重要手段^[3]。随着复杂组分分析要求越来越高,传统LC显得捉襟见肘。如何有效增

加色谱峰容量、提高分离能力是一大难题。人们通过两根不同极性色谱柱联用(二维液相色谱, 2D-LC)、两种检测器联用,更好地满足了复杂样品分析要求。近年,2D-LC在中药分析中的应用增多^[4],已有综述报道^[5],但其普及应用受制于柱填充新材料、接口新技术的发展^[6]。当前,很多实验室都配备多种检测器,检测器联用接口简单、连接方便,可同时分析多种物质^[7],利于产品质量综合评价^[8],例如HPLC-DAD-ELSD可同时测定饮料中的甜味剂与防腐剂^[9]、蛹虫草中的核苷与糖类^[10]。近年,LC检测器联用技术已用于中药分析,但文献报道碎片化存在,未见综述报道。笔者通过检索中国知网、万方、维普、PubMed等数据库,对相关技术在中药分析中的应用进行汇总整理,分析存在的问题并作展望,为其进一步发展提供参考。

1 常用检测器

LC是当前药物分析应用最广泛的技术之一。对ChP与欧洲药典(European Pharmacopoeia, EP)收录的73种中药统计发现,HPLC含量测定品种数分别为60个和57个^[11],使用频率远高于气相色谱等方法,HPLC是中药定量分析最常用的技术。UVD、FLD为选择性检测器,ELSD、CAD、RID、MSD为通用型检测器。当待测物缺乏合适的发色基团时,不适用UVD,可选择通用型检测器。不同检测器各有优缺点,需综合考虑化合物性质、灵敏度、线性响应、是否适合梯度洗脱、检测成本等因素。常用检测器主要检测对象见表1。

表1 常用检测器主要检测对象

检测器	检测原理	主要构造	主要局限	主要检测对象
UVD	待测物吸收紫外/可见光	光源、分光系统、检测池	依赖于待测物结构	有紫外吸收的物质
FLD	待测物受紫外光激发后发射出荧光	光源、分光系统、检测池	依赖于待测物结构	自身或衍生物能发荧光的物质,如氨基酸、维生素、真菌毒素、多环芳烃 ^[12] 等

续表 1

检测器	检测原理	主要构造	主要局限	主要检测对象
ELSD	雾化-气溶胶原理	雾化器、漂移管、光散射池	线性、灵敏度、重现性不理想	不易挥发物质, 如糖类、脂类等
CAD	雾化-气溶胶原理	雾化器、干燥管、收集器	挥发性物质无法检测	非挥发性和半挥发物质, 如糖类、脂类、氨基酸、酚类 ^[13] 等
RID	待测物与流动相折射率差	光源、分光系统、检测池	不兼容梯度洗脱	糖类
MSD	待测物被电子轰击后电离和裂解成质荷比不同的离子	离子源、质量分析器	难电离物质无法检测, 价格高	易电离的物质

1.1 UVD

UVD是LC最常用的检测器之一, 其优点: 适用范围广, 灵敏度高, 线性范围宽, 适用于梯度洗脱等。UVD已成为评价中药整体质量、揭示中药作用机理、全面提高中药内在质量、监测非法添加物质^[14]的有效手段。其缺点: 当待测物缺乏合适的生色团、无紫外吸收或存在末端吸收时不适用。

1.2 FLD

待测物需有荧光基团, 或需进行衍生化处理, 是FLD的主要局限。但其灵敏度高、选择性好, 不易受基质效应影响。研究^[15]认为UVD的精密度更好, 而FLD的耐用性、灵敏度更高。FLD可用于真菌毒素测定和制剂中金属元素测定^[16]。Yu等^[17]建立了47批天麻FLD指纹图谱, 为天麻的质量评价提供参考。

1.3 ELSD

ELSD是一种蒸发/气溶胶检测器, 适用于不易挥发物质检测。其优点: 可检测没有生色团的物质, 响应与样品光学特性无关。其缺点: 流动相应全部蒸发, 防止不挥发物沉积在加热管、检测池中; 所用空气泵易产生水汽, 干燥管长时间使用易变色, 检测池进水后无法继续分析; 非线性响应, 灵敏度较低, 高浓度进样时峰形重现性差^[18]。

1.4 CAD

近年, 为填补UVD、ELSD的不足, 人们开发了CAD等检测器。CAD连接氮气为载气, 使用挥发性流动相, 具有灵敏度高、定量限低等特点。CAD问世10余年已得到ChP、EP、美国药典(United States Pharmacopoeia, USP)认可^[19]。对

中成药中甜味剂的分析表明, CAD比ELSD的线性范围更宽, 灵敏度更高, 稳定性好且适合大批量样品的长时间分析^[20]。CAD在中药分析中的应用日渐增多, 包括知母^[21]、银杏叶制剂^[22]、补肾活血制剂^[23]、小儿解感片^[24]、川芎茶调颗粒^[25]、灵芝多糖酸解产物中的单糖^[26]、太子参中的蔗糖及寡糖^[27], 研究表明该方法操作简便, 结果准确、灵敏。基于CAD建立指纹图谱, 有助于中药质量标准提高^[28]。CAD分析能力强大, 在中药分析中的应用将日益增多。

1.5 RID

RID是一种通用型检测器, 但不能兼容梯度洗脱, 易受外界干扰, 在中药分析中的应用较少。RID已用于测定咽立爽口含滴丸^[29]中的樟脑、石竹烯、龙脑、异龙脑, 冬虫夏草及发酵虫草制剂^[30]中的虫草酸, 天麻丸^[31]中的果糖、葡萄糖、蔗糖, 为中药质量控制提供了适用方法。

1.6 MSD

MSD为通用型检测器, 适用范围广、灵敏度高、检测速度快, 具有定性定量双重优势, 克服了上述检测器的部分缺点。MSD在中药分析中潜力巨大, 可用于结构鉴定、成分定性定量分析、有害物质检测、活性物质筛选^[32]、药代动力学研究^[33]等。Xu等^[34]采用MSD同时测定金芪降糖片中21个化合物的含量, 为该制剂质量评价提供参考。其缺点: ①需将待测物电离, 难电离者无法检测; ②较昂贵, 使用成本较高。现行ChP^[1]收录的MS检测品种较少, 见表2。

表2 ChP 收录的采用MSD检测药物情况

药物	项目	指标
龟甲胶	鉴别	与对照药材离子流色谱一致
鹿角胶	鉴别	与对照药材离子流色谱一致
千里光	检查	阿多尼弗林碱 $\leq 0.004\%$
川楝子	含量测定	川楝素: $0.060\% \sim 0.20\%$
苦楝皮	含量测定	川楝素: $0.010\% \sim 0.20\%$
阿胶	含量测定	驴源多肽 $A_1 + A_2 \geq 0.15\%$
	鉴别	与对照药材离子流色谱一致

2 检测器联用

实践中通常依据待测物性质与检测器特点选择适宜的检测器。中药组分的复杂性与单一检测器适用范围的局限性是一对难以调和的矛盾,检测器联用可取长补短,有益于一次检测获得更多、更准确的信息。检测器联用技术拓展了中药分析的色谱峰容量与定量准确度,主要包括UVD与ELSD、FLD、CAD、MSD等的联用,为指纹图谱研究、含量测定、工艺研究、血清药物化学研究等提供了基础。

2.1 LC-UVD-ELSD

中药成分复杂,药效往往来自于多组分协同作用,即“多组分-多靶点-多途径”整体作用模式。不同类型的化合物具有不同的特性,皂苷类化

合物没有紫外吸收或只在200 nm处有弱吸收,通常不适用UVD,可选用ELSD。UVD与ELSD联用,可同时测定有紫外吸收和无紫外吸收的多种化合物,在中药分析中备受关注。

2.1.1 含量测定

通常,单一成分含量的高低不能代表中药质量的优劣,多组分综合评价方法成为当前研究的热点。Chao等^[35]用HPLC-DAD-ELSD测定番石榴叶中9个三萜类化合物,其中,ELSD检测积雪草酸、山楂酸、熊果酸等5个成分,DAD检测其余4个成分。文献还报道了多种中药的LC-UVD-ELSD测定法,见表3。该技术实现了有无紫外吸收组分的同时测定,具有色谱峰容量大、定量准确的特点,实用意义较大。

表3 LC-UVD-ELSD 测定中药多组分含量的情况

药物	UVD 检测	ELSD 检测	文献
通关藤	通关藤苷 G、I	通关藤苷 H	[36]
牛膝	β -蜕皮甾酮	人参皂苷 Ro 和竹节参皂苷 IV a	[37]
狭叶红景天	没食子酸、红景天苷、酪醇	百脉根苷	[38]
黄芪	毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素	黄芪甲苷, 黄芪皂苷 I、II、III, 异黄芪皂苷 I、II	[39]
人参	人参皂苷 Rg ₁ 、Re、Rf、Rb ₁ 、Rc、Ro、Rb ₂ 、Rb ₃ 、Rd	果糖、葡萄糖、蔗糖、麦芽糖	[40]
肾康灵颗粒	梓醇、毛蕊花糖苷	黄芪甲苷	[41]
牛黄镇惊丸	升麻素苷、甘草苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、甘草酸	胆酸	[42]

续表 3

药物	UVD 检测	ELSD 检测	文献
牛黄降压丸	芍药苷、阿魏酸、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、黄芩苷	黄芪甲苷	[43]
芪蛭降糖胶囊	毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、毛蕊异黄酮、芒柄花素	黄芪甲苷、黄芪皂苷 I	[44]
清热八味胶囊	胆红素、羟基红花黄色素 A、胡黄连苷 II、胡黄连苷 I、肉桂酸、紫堇灵、山柰素	胆酸	[45]
参芪五味子胶囊	毛蕊异黄酮葡萄糖苷、芒柄花苷、党参炔苷、斯皮诺素、五味子酯甲、五味子酯乙、五味子甲素	酸枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B、黄芪甲苷	[46]
消栓通络片	毛蕊异黄酮葡萄糖苷、阿魏酸、芦丁、金丝桃苷、丹酚酸 B、肉桂酸	黄芪甲苷, 三七皂苷 R ₁ , 人参皂苷 R _{g1} 、R _{b1}	[47]

2.1.2 指纹图谱

王晓伟等^[48]建立19批柴胡配方颗粒的指纹图谱,其中DAD(210 nm)共有峰14个,DAD(254 nm)共有峰9个,ELSD共有峰10个,确认了4个成分。钟荣荣等^[49]建立40批黄芪药材和饮片的指纹图谱,其中DAD共有峰12个,ELSD共有峰11个,指认了6个峰,药材和饮片相似度良好。该技术符合中药成分复杂性特点,拓展了既往单检测器指纹图谱研究方法,对于提升中药整体宏观质控水平意义重大。

2.1.3 指纹图谱及含量测定

HPLC-UVD-ELSD指纹图谱及含量测定法是一种既能整体定性,又可多成分定量的质量评价模式。邓哲等^[50]认为,TLC鉴别存在诸多不足,可用指纹图谱鉴别替代,并建议指纹图谱及含量测定尽量“一个条件,一张图谱”,以提高检测效率。该技术已用于药材(黄芪^[51]、酸枣仁^[52]、知母^[53]等)分析、药对研究^[54]以及制剂(肾康颗粒^[55]、金振口服液^[56]、仙灵骨葆胶囊^[57]等)质控。其特点是集定性定量于一体,可分析不同产地药材质量差异,提升制剂批间质控水平,对于缩短分析时间、降低能耗具有现实意义。

2.1.4 炮制工艺研究

药材经过炮制后使用是中医临床用药特色。药材加工、炮制工艺可导致成分变化,影响药品质量与疗效,炮制是中药品质传递过程的关键控制环节之一^[58]。杨志城等^[59]用HPLC-DAD-ELSD结合指纹图谱证实黄芪在浸润过程中成分发生变化,建

议严格控制浸润参数,保证饮片质量。有研究^[60]报道,黄芪发酵前后8个成分测定结果显示黄芪皂苷IV与异黄芪皂苷I、II含量增加。炮制导致中药成分种类及含量发生不同程度的改变,检测器联用符合该特点,对于炮制工艺优化、成分变化研究具有重要意义。

2.1.5 血清药物化学研究

为更科学合理地控制中药质量,对中药的药效学和血清药物化学进行研究,有助于明确入血成分并制定质控方法。Chen等^[61]给大鼠服黄芪颗粒后采血,用质谱测得5个入血成分,再用HPLC-DAD-ELSD定量相关成分,为黄芪颗粒质量评价提供参考。中药成分药代动力学具有复杂性特点,检测器联用可用于揭示中药效应物质,检测入血成分,对于药效实验与临床患者血药浓度监测均具有借鉴意义。

2.2 LC-UVD-FLD

多组分同时测定对样品前处理技术提出更高要求,各组分均需要获得良好的回收率。该技术可同时测定柑橘果汁^[62]中12个多甲氧基黄酮、香豆素及呋喃香豆素类物质,提高了检测灵敏度。还可同时测定麦麸^[63]中7个真菌毒素,DAD测定呕吐霉素,FLD测定玉米赤霉烯酮、赭曲霉毒素A以及黄曲霉毒素G₁、G₂、B₁、B₂。还被用于恭城油茶^[64]、山茶花^[65]抗氧化成分的研究。相关报道对中药成分及外源性毒性物质分析颇具参考意义,该技术在中药分析中鲜见报道,值得进一步深入研究。

2.3 LC-UVD-CAD

在药物分析领域,活性物质与辅料同时测定可简化检测方法,对制剂进行全面质控。然而,多种成分性质差异通常较大,单一检测器无法实现有效分析。例如,卡前列素氨丁三醇注射液中,卡前列素存在近紫外端弱吸收,氨丁三醇无紫外吸收,而辅料苯甲醇有紫外吸收,用CAD采集卡前列素、氨丁三醇,UVD采集苯甲醇,可实现同时检测^[66]。吴莹等^[67]建立盐知母指纹图谱,标定12个CAD共有峰和5个紫外共有峰,并测定7个成分含量。该技术特点是色谱峰容量大且定量准确,对制剂质量评价具有一定的借鉴意义。

2.4 LC-UVD-MSD

LC-UVD-MSD已成为药物残留^[68]、真菌毒素^[69]检测研究热点。该方法可先利用DAD初步判断未知化合物的结构类型,再用一级、二级质谱获得更多结构信息,进行结构推测,简化了分离、纯化、结构鉴定的流程。该技术已用于双黄连注射液^[70]、安神补脑液^[71]等中药成分的鉴定及定量分析。李淑娇等^[72]用相关技术建立黄连特征化学成分和抗氧化活性相关联的二维指纹图谱,共鉴定出14个成分,其中8个有抗氧化活性。该技术特点是结合了色谱的强分离性能与质谱的强鉴定优势,通过质谱强大的组分识别能力实现复杂成分的高效分离,拓宽了检测范围,具有分离度好、灵敏度高等特点。

3 存在问题

检测器联用包括串联(待测物经一个检测器后流入另一检测器)与并联(柱后待测物分成多路,被多检测器同时检测)。串联法简易,有不同检测器的实验室即可用管线将其连接,易于实现,较常用;并联法需增用流量分离器,进入各检测器的样品量减少,且可能影响定量准确性,较不常用。检测器串联使用或将干扰检测。RID串联使用时,为避免其他检测器影响温度、压力,一般将RID放后面。通常将UVD、FLD等非破坏性检测器放前面,ELSD、CAD等破坏性检测器放后面。检测器串联延长了流路,或将导致峰变宽、灵敏度变低。因此,建议:①尽量缩短检测器连接管线;②串联时,池体积小的检测器在前。

检测器联用分析条件相互关联,样品前处理要求高,中药多成分同时测定,并非一类成分越多单体化合物同时测定越好。应基于血清药理学、药

效学等研究结果,充分考虑生物碱类、黄酮类、皂苷类、糖类等多种类成分,优选各类组分中的指标性成分进行质量控制。从中药复杂基质中纯化、分离大量待测物,需加强简单、快速样品前处理方法的开发。

4 总结与展望

LC具有良好的重现性、耐用性,使用方便、检测成本低、适用于分析大量样品等特点,已在药物分析中发挥重要作用。由于中药化学成分的多样性及其作用机制的复杂性,LC已成为中药分析的主要方法。当部分目标化合物无发色基团或紫外检测不够灵敏时,与其他检测器联用,可扩展同时检测化合物的数量,有益于提供线性范围广、检测限低、选择性好、灵敏度高的检测器联用方法。

中药的药效建立在复杂化学成分综合作用的基础上,仅用一个或几个指标难以评价中药质量。通过LC与分子生物学、蛋白质组学、代谢组学等技术相结合,加强有效成分鉴别方法的研究,是全面控制中药内在质量的基础。中药非法添加物质分析的难点在于其基质复杂,待测物数量巨大,结构类型多样,此时检测器联用的重要性不言而喻。随着LC检测器联用技术应用范围的不断扩大,其在中药化学物质鉴别、毒性成分分析、外源性有害物质残留检测、化学药非法添加监测、质量系统评价中将发挥更重要的作用。相信通过优化联用技术、降低仪器成本,必将促进中药分析朝着更高水平发展。

参考文献:

- [1] 中华人民共和国药典:一部[S]. 2020: 35, 44, 188, 197, 212, 335.
- [2] Shen MR, Yi Y, Shi SM. Development of Chromatographic Technologies for the Quality Control of Traditional Chinese Medicine in the Chinese Pharmacopoeia[J]. J Pharm Anal, 2021, 11(2): 155-162.
- [3] 刘福梅,王连心,谢雁鸣. 中药安全性信号早期发现与风险管控[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5456-5461.
- [4] 高雯,宋慧鹏,杨华,等. 在线二维液相色谱技术在中药研究中的应用进展[J]. 色谱, 2017, 35(1): 121-128.
- [5] 朱雪妍. 二维液相色谱在中药质量控制中的应用研究进

- 展[J]. 中国药物警戒, 2020, 17(9): 643-646.
- [6] 刘朝霞, 周亚楠, 何兰, 等. 二维液相色谱技术在药物分析中的应用[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(12): 941-946.
- [7] Plainfossé H, Trinel M, Verger-Dubois G, et al. Valorisation of Ribes nigrum L. Pomace, an Agri-Food By-Product to Design a New Cosmetic Active[J]. Cosmetics, 2020, 7(3): 56.
- [8] Stójk A, Kapusta I, Domagała D, et al. Classification of Red Wines Produced from Zweigelt and Rondo Grape Varieties Based on the Analysis of Phenolic Compounds by UPLC-PDA-MS/MS[J]. Molecules, 2020, 25(6): 1342.
- [9] Divi P, Jureković Z, Vespalcova M, et al. Simultaneous Determination of Sweeteners and Preservatives in Beverages by HPLC-DAD-ELSD[J]. Potravinarstvo, 2020, 14(1): 881.
- [10] Wang LY, Liang X, Zhao J, et al. Dynamic Analysis of Nucleosides and Carbohydrates During Developmental Stages of Cordyceps Militaris in Silkworm (Bombyx mori) [J]. J AOAC Int, 2019, 102(3): 741-747.
- [11] Leong F, Hua X, Wang M, et al. Quality Standard of Traditional Chinese Medicines: Comparison Between European Pharmacopoeia and Chinese Pharmacopoeia and Recent Advances[J]. Chin Med, 2020, 15(1): 1938-1940.
- [12] Tereshchenko N, Khyzhan O, Kovshun L, et al. Development of Extraction Method of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons from Sunflower Oil[J]. Fr-Ukr J Chem, 2020, (2): 7-16.
- [13] Wang HY, Song SJ, Shao MW, et al. Determination of Bisphenol Analogues in Food-contact Plastics Using Diode Array Detector, Charged Aerosol Detector and Evaporative Light-scattering Detector[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 186(C): 109778.
- [14] Rana R, Kumar A, Bhatia R. Estimation of Tartrazine and Brilliant Blue Supra in Marketed Formulation Through HPLC and Photo Stability Studies[J]. Anal Chem Lett, 2020, 10(4): 507-516.
- [15] Soliman K, Jirjees F, Sonawane R, et al. Latanoprost Quantification in Ocular Implants and Tissues: HPLC-Fluorescence vs HPLC-UV[J]. J Chromatogr Sci, 2021, 59(1): 64-70.
- [16] 阚微娜, 杨宏伟. 高效液相色谱法-荧光检测器测定复方氨基酸注射液中铝元素含量[J]. 中国现代应用药理学, 2020, 37(21): 2633-2636.
- [17] Yu BC, Li Z, Wu JY, et al. Quality Control of Gastrodia Elata by High-Performance Liquid Chromatography with Fluorescence Detection (HPLC-FLD) and Principal Component Analysis (PCA) and Hierarchical Cluster Analysis (HCA)[J]. Anal Lett, 2020(5): 746-759.
- [18] 冯鑫, 程睿, 王珮玥, 等. 电喷雾检测器、蒸发光散射检测器与示差折光检测器测定食品中5种糖成分的方法比较[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 1(4): 1513-1518.
- [19] Schilling K, Holzgrabe U. Recent Applications of the Charged Aerosol Detector for Liquid Chromatography in Drug Quality Control[J]. J Chromatogr A, 2020, 1619: 460911.
- [20] 王亚琼, 张华锋, 周坚. HPLC-CAD法测定中成药中甜味剂及其蜂蜜类辅料的质量评价[J]. 中成药, 2020, 42(11): 3087-3090.
- [21] 南易, 郑伟, 马凤霞, 等. HPLC-CAD同时测定知母中芒果苷和知母皂苷B II的含量[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(1): 111-116.
- [22] 白钢钢, 袁斐, 叶慧, 等. HPLC-CAD法测定4种银香叶制剂中萜类内酯类成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2019, 3(6): 1102-1107.
- [23] Xie MJ, Yu YT, Zhu ZY, et al. Simultaneous Determination of Six Main Components in Bushen Huoxue Prescription by HPLC-CAD[J]. J Pharm Biomed Anal, 2021(2): 114087.
- [24] 方灵芝, 吴雪松, 张玥. 高效液相色谱-电雾式检测器法同时测定小儿解感片中7种黄酮类成分的含量[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(2): 2402-2406.
- [25] 刘群, 王磊, 肖云娜. 高效液相色谱-电雾式检测器法同时测定川芎茶调颗粒中7个活性成分[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1417-1422.
- [26] 梁琰, 赵志国, 张敏敏, 等. 超声辅助酸解-超高效液相色谱-电雾式检测器测定灵芝多糖的单糖组成[J]. 食品工业科技, 2020, 41(23): 216-222.
- [27] Hu DJ, Han BX, Chen CW, et al. Determination of Seven Oligosaccharides and Sucrose in Pseudostellaria Heterophylla by Pressurized Liquid Extraction and Ultra-high Performance Liquid Chromatography with Charged

- Aerosol Detector and Tandem Mass Spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1609 (C): 460441.
- [28] 张怡欣, 孙帅, 程绒绒, 等. 基于超高效液相色谱串联电喷雾式检测器新技术的熊胆粉特征指纹图谱研究[J]. *上海中医药大学学报*, 2020, 34 (3): 83-90.
- [29] 吴竹, 杨佳年, 王秋萍, 等. HPLC-RID同时测定咽立爽口含滴丸中樟脑、石竹烯、龙脑、异龙脑含量[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32 (1): 5625-5628.
- [30] 张萍, 周玉春, 杨明, 等. HPLC-RID测定冬虫夏草及发酵虫草制剂中虫草酸的含量[J]. *药物分析杂志*, 2016, 36 (9): 1671-1678.
- [31] 李纯, 谢思敏, 栗建明, 等. HPLC-RID法同时测定天麻丸中3种成分[J]. *中成药*, 2018, 40 (6): 1421-1424.
- [32] Shi YD, Sun W, Pan XY, et al. Establishment of Thrombin Affinity Column (TAC)-HPLC-MS/MS Method for Screening Direct Thrombin Inhibitors from Radix Salviae Miltiorrhiae[J]. *J Chromatogr B*, 2020, 1139 (C): 121894.
- [33] Guo YY, Lü SW, Yang BY, et al. HPLC-MS/MS Method for the Determination and Pharmacokinetic STUDY of Six Compounds Against Rheumatoid Arthritis in Rat Plasma after Oral Administration of the Extract of Caulophyllum Robustum Maxim[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 181: 112923.
- [34] Xu Z, Zhao Y, Qiu Z, et al. A Systematic Method for Evaluating Quality of Jinqi Jiangtang Tablet: Simultaneous Determination of 21 Compounds by HPLC-MS[J]. *Chromatographia*, 2019, 82 (2): 605-613.
- [35] Chao IC, Chen Y, Gao MH, et al. Simultaneous Determination of α -Glucosidase Inhibitory Triterpenoids in Psidium guajava Using HPLC-DAD-ELSD and Pressurized Liquid Extraction[J]. *Molecules*, 2020, 25 (6): 1278.
- [36] 李思雨, 张冬月, 韩丽, 等. HPLC-DAD-ELSD法同时测定22个产地通关藤中3种皂苷[J]. *中成药*, 2019, 41 (5): 1144-1146.
- [37] 杨柳, 姜海, 苏晓琳, 等. HPLC-DAD-ELSD法同时测定牛膝中 β -蜕皮甾酮、人参皂苷Ro、竹节参皂苷IVa的含量[J]. *中医药信息*, 2019, 36 (3): 87-91.
- [38] 余羊羊, 洪道鑫, 范刚, 等. HPLC-UV-ELSD同时测定藏药狭叶红景天中4种成分含量[J]. *中药材*, 2018, 41 (8): 1926-1928.
- [39] 王亚丽, 田曼, 李江, 等. HPLC-DAD-ELSD法同时测定黄芪中10个成分的含量[J]. *中南药学*, 2018, 16 (9): 1268-1271.
- [40] Zhu L, Luan X, Yuan Y, et al. The Characteristics of Ginsenosides and Oligosaccharides in Mountain-and Garden-cultivated Ginseng[J]. *J Sci Food Agric*, 2021, 101 (4): 1491-1498.
- [41] 翁淑琴, 严国鸿, 韩莹, 等. HPLC-DAD-ELSD串联法同时测定肾康灵颗粒中黄芪甲苷、梓醇和毛蕊花糖苷的含量[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37 (6): 698-702.
- [42] 何风艳, 刘静, 何轶, 等. HPLC-DAD-ELSD法同时测定牛黄镇惊丸中5个成分的含量[J]. *药物分析杂志*, 2017, 3 (12): 2260-2265.
- [43] 张松达, 李积杰, 辛晓恩, 等. HPLC-PAD-ELSD法同时测定牛黄降压丸中6个成分的含量[J]. *中国药师*, 2021, 2 (5): 972-976.
- [44] 史静超, 柴智, 杨丽. HPLC-DAD-ELSD法同时测定芪蛭降糖胶囊中6种成分的含量[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33 (10): 4627-4630.
- [45] 李依哲. HPLC-DAD-ELSD法同时测定清热八味胶囊中8个成分的含量及主成分分析[J]. *中国药师*, 2021, 24 (6): 1161-1166.
- [46] 赵娜, 付瑶, 张诗航, 等. HPLC-PDA-ELSD测定参芪五味子胶囊中10个成分含量及化学模式识别研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38 (5): 609-614.
- [47] 马靖, 袁兴君, 杨雪姣, 等. HPLC-DAD-ELSD法同时测定消栓通络片中10种成分的含量[J]. *中国药师*, 2020, 23 (10): 2057-2061.
- [48] 王晓伟, 代雪平, 王海波, 等. 柴胡配方颗粒的HPLC-DAD-ELSD指纹图谱研究[J]. *中南药学*, 2019, 17 (12): 2112-2119.
- [49] 钟荣荣, 李默影, 肖苏萍, 等. 不同产地黄芪药材和饮片的HPLC-DAD-ELSD指纹图谱分析[J]. *中国现代中药*, 2021, 23 (4): 632-637.
- [50] 邓哲, 荆文光, 刘安. 薄层色谱法在当前中药质量标准中的应用探讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (7): 201-206.
- [51] 廖小芳, 毕晓黎, 胥爱丽, 等. 市售不同产地黄芪HPLC-DAD-ELSD指纹图谱及同时测定3种成分含量的方法研究[J]. *广东药科大学学报*, 2018, 34 (5): 558-563.

- [52] 杨馥源, 魏洁, 王玉龙, 等. 山西产酸枣仁HPLC-UV-ELSD特征图谱及7个化学成分的含量测定[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(2): 194-200.
- [53] 张烨子, 贺中军, 蒋晗, 等. 知母HPLC-UVD-ELSD指纹图谱的建立与多特征成分含量测定的质控方法研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 252-258.
- [54] Zhang F, Yang Q, Sun LN, et al. Fingerprint Analysis of Zhimu-Huangbai Herb Pair and Simultaneous Determination of Its Alkaloids, Xanthone Glycosides and Steroidal Saponins by HPLC-DAD-ELSD[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(7): 525-534.
- [55] 杨晓莹, 潘成成, 窦桃艳, 等. 肾康颗粒HPLC-DAD-ELSD指纹图谱的建立及质量评价[J]. 现代中药研究与实践, 2017, 31(4): 67-71.
- [56] 李海波, 王团结, 杨群, 等. 金振口服液HPLC-UVD-ELSD特征指纹图谱及13个成分同时定量的整体质量控制研究[J]. 中草药, 2020, 51(22): 5737-5747.
- [57] 姚志红, 郑远茹, 周先强, 等. 基于HPLC-UVD-ELSD指纹图谱结合主要代表成分同时定量的仙灵骨葆整体质控研究[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(17): 1504-1510.
- [58] 马丽霞, 杨怀瑾, 张佳, 等. 中药制剂质量与临床疗效的保障: 中药品质传递过程控制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14): 222-228.
- [59] 杨志城, 张福明, 孙彩虹, 等. 基于HPLC-DAD-ELSD及响应面设计优化黄芪浸润工艺研究[J]. 中草药, 2020, 51(24): 6196-6204.
- [60] 杜以晴, 于钦辉, 文冉, 等. HPLC-DAD-ELSD法测定黄芪经九州虫草双向固体发酵前后8种成分的含量[J]. 中国药房, 2020, 31(23): 2841-2846.
- [61] Chen HG, Zhou X, Zhao Y, et al. HPLC-DAD-ELSD Combined Pharmacodynamics and Serum Medicinal Chemistry for Quality Assessment of Huangqi Granule[J]. PLoS ONE, 2015, 10(4): e0123176.
- [62] 李贵节, 谭祥, 王华, 等. HPLC-DAD-FLD同时测定柑橘果汁中12种多甲氧基黄酮和香豆素类物质[J]. 食品科学, 2017, 38(20): 112-118.
- [63] Irakli MN, Skendi A, Papageorgiou MD. HPLC-DAD-FLD Method for Simultaneous Determination of Mycotoxins in Wheat Bran[J]. J Chromatogr Sci, 2017, 55(7): 690-696.
- [64] 褚广翠, 刘文娟, 侯小涛, 等. HPLC-UV-FLD与显微注射法筛选恭城油茶中的抗氧化成分[J]. 中草药, 2019, 50(11): 2545-2551.
- [65] Cheng CJ, Hou XT, Hao EW, et al. Integrated Molecular Network and HPLC-UV-FLD Analysis to Explore Antioxidant Ingredients in Camellia Nitidissima Chi[J]. J Food Sci, 2021, 86(4): 1296-1305.
- [66] 周洁, 姜宏, 姚静, 等. HPLC-UV-CAD同时测定卡前列素氨丁三醇注射液中主要成分含量[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1): 22-26, 51.
- [67] 吴莹, 高慧, 宋泽璧. 盐知母HPLC-PDA-CAD指纹图谱研究[J]. 中药材, 2015, 38(5): 942-947.
- [68] Mu PQ, Xu NN, Chai TT, et al. Simultaneous Determination of 14 Antiviral Drugs and Relevant Metabolites in Chicken Muscle by UPLC-MS/MS after QuEChERS Preparation[J]. J Chromatogr B, 2016, 1023-1024: 17-23.
- [69] Ma S, Wang M, You TY, et al. Using Magnetic Multiwalled Carbon Nanotubes as Modified QuEChERS Adsorbent for Simultaneous Determination of Multiple Mycotoxins in Grains by UPLC-MS/MS[J]. J Agr Food Chem, 2019, 67(28): 8035-8044.
- [70] 陈秋竹, 王钢力, 林瑞超. HPLC-DAD-ESI-MSⁿ分析双黄连注射液中22个化学成分[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2): 321-328.
- [71] 程素盼, 张敏敏, 梁琰, 等. HPLC-DAD-ESI-TOF/MS法分析安神补脑液中化学成分[J]. 中成药, 2019, 41(4): 743-748.
- [72] 李淑娇, 王宇卿. HPLC-ABTS-DAD-Q-TOF/MS在线筛选黄连抗氧化活性物质[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(12): 2570-2574.

(收稿日期 2022年1月6日 编辑 郑丽娥)