

采用 HPLC-MS-AIS 法测定钩藤中四种生物碱含量

张燕^{1,2*}, 张锁^{1,2}, 丁靖^{1,2}, 魏玮^{1,2}, 赵彩萍^{1,2}, 戴尊孝^{1,2}

(1. 西安市精神卫生中心, 陕西 西安 710100;

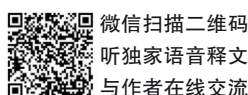
2. 西安市药学(精神卫生)重点实验室, 陕西 西安 710100

*通信作者: 张燕, E-mail: zy22661685@163.com)

【摘要】目的 采用高效液相-质谱联用-自体标法(HPLC-MS-AIS)测定钩藤中四种主要的吲哚类生物碱(钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱)含量。**方法** 采用C₁₈色谱柱(3.0 mm×50 mm, 3.3 μm); 0.1% 甲酸水溶液:乙腈=82:18为流动相;流速0.5 mL/min;柱温30℃。质谱条件:电喷雾离子源;正离子多反应监测模式;毛细管电压为4 000 v;选择质子数/电荷数(m/z):385.25/160.10(钩藤碱)、385.30/160.10(异钩藤碱)、383.25/160.15(去氢钩藤碱)、383.25/160.15(异去氢钩藤碱)作为检测离子对;进样量2 μL。**结果** 钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱线性范围分别为2.30~600.00 ng/mL($r=0.9993$)、2.30~600.00 ng/mL($r=0.9992$)、2.47~650.00 ng/mL($r=0.9994$)、2.47~650.00 ng/mL($r=0.9992$),精密度和稳定性的相对标准偏差(RSD)均<5.00%,准确度为92.40%~104.10%,加样回收率为95.90%~104.60%。**结论** 采用HPLC-MS-AIS法测定钩藤中四种生物碱含量简便准确,可作为钩藤药材质量控制的新方法。

【关键词】 HPLC-MS-AIS法;钩藤;钩藤碱;异钩藤碱;去氢钩藤碱;异去氢钩藤碱;含量测定

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20210907004

Content determination of four kinds of alkaloids in Uncaria by HPLC-MS-AIS

Zhang Yan^{1,2*}, Zhang Suo^{1,2}, Ding Jing^{1,2}, Wei Wei^{1,2}, Zhao Caiping^{1,2}, Dai Zunxiao^{1,2}

(1. Xi'an Mental Health Center, Xi'an 710100, China;

2. Xi'an Key Laboratory of Pharmacy (Mental Health), Xi'an 710100, China

*Corresponding author: Zhang Yan, E-mail: zy22661685@163.com)

【Abstract】 Objective To determine the contents of four kinds of indole alkaloids (rhynchophylline, isorhynchophylline, corynoxine, isocorynoxine) in Uncaria by high-performance liquid chromatography-mass spectrometry-automatic internal standard (HPLC-MS-AIS). **Methods** Chromatographic separation was performed using C₁₈ column (3.0 mm×50 mm, 3.3 μm), and the mobile phase, comprising 0.1% formic acid aqueous solution-acetonitrile (82:18, V/V), was eluted at a flow rate of 0.5 mL/min and column temperature of 30℃. Mass spectrometric detection was performed using an electrospray ionization source and positive multiple-reaction monitoring mode at a voltage capillary of 4 000 V. The mass-to-charge ratio (m/z) transition was 385.25/160.10 for rhynchophylline, 385.30/160.10 for isorhynchophylline, 383.25/160.15 for corynoxine and 383.25/160.15 for isocorynoxine, respectively. The injection volume was kept constant at 2 μL. **Results** The linear concentration ranges of rhynchophylline, isorhynchophylline, corynoxine and isocorynoxine were 2.30~600.00 ng/mL ($r=0.9993$), 2.30~600.00 ng/mL ($r=0.9992$), 2.47~650.00 ng/mL ($r=0.9994$) and 2.47~650.00 ng/mL ($r=0.9992$), respectively. The relative standard deviation (RSD) of precision and stability were all lower than 5.00%, the accuracy ranged from 92.40% to 104.10%, and the average recovery was 95.90%~104.60%. **Conclusion** HPLC-MS-AIS method is simple and accurate for the determination of four kinds of alkaloids in Uncaria, and can be used as a new method for quality control of Uncaria.

【Keywords】 HPLC-MS-AIS method; Uncaria; Rhynchophylline; Isorhynchophylline; Corynoxine; Isocorynoxine; Content determination

钩藤为茜草科植物钩藤、大叶钩藤、毛钩藤、华

钩藤或无柄果钩藤的干燥带钩茎枝^[1],始载于《名医别录》,可用于治疗偏头痛^[2]、焦虑^[3]、老年痴呆^[4]等。钩藤植物中生物碱约七十余种^[5-6]。神经精神系统药效学研究表明,钩藤总碱可以恢复模型大鼠的学

基金项目:西安市科技计划项目(项目名称:西安市药学(精神卫生)重点实验室,项目编号:201805051ZD2CG35)

习记忆能力^[7];钩藤碱对癫痫有明显的抑制作用^[8];异钩藤碱具有镇静、促进睡眠^[9]及改善帕金森症状的作用^[10];去氢钩藤碱及其异构体可以改善谷氨酸功能缺陷小鼠的探究行为^[11]。作用强度与钩藤生物碱含量相关,故对其生物碱的准确测定尤为重要。

钩藤中有效生物碱成分主要为钩藤碱及其同分异构体、异钩藤碱及其同分异构体,上述四种物质可作为钩藤药材生物碱的质量标志物。目前,已报道的关于钩藤生物碱分析方法有高效液相色谱法(HPLC)^[12-13]、液质联用法(HPLC-MS)^[14-15]、毛细管电泳法(HPCE)^[16-18]以及超高效液相色谱法(UPLC-MS)^[19]等。上述方法存在诸多局限性,例如,HPLC分析时间较长,HPLC-MS采用外标法或是多组分定量使用同一个内标,均不利于样本的快速准确定量。高效液相-质谱联用-自体标法(HPLC-MS-AIS)采用自体标法(Autogenous Internal Standard, AIS),避免了HPLC分析时间过长、HPLC-MS外标法与被分析物质碰撞能量不同,因而在定量分析方法中具有独特优势。AIS是通过时间程序设定,使待测物与内标物质先后进入分离系统,实现利用化合物本身作为内标的新技术。本研究主要采用HPLC-MS-AIS技术测定钩藤中四种生物碱的含量,为钩藤药材的质量控制提供新方法。

1 材料与方法

1.1 仪器

液相色谱仪 30AT、三重四极杆质谱仪 8050CL、色谱工作站 Version 5.81(日本岛津公司);全自动液相色谱串联质谱耦合仪 9500Ms-Mate(湖南德米特公司);XW 涡旋混合器(上海琪特分析仪器有限公司);吉尔森移液枪(吉尔森科技有限公司);高速冷冻离心机 HC-3616R(安徽中科中佳科学仪器有限公司);万分之一分析天平(上海民桥精密科学仪器有限公司);Milli-Q Academic 超纯水仪(美国 Millipore 公司);电热套、循环水泵(上海晖创化学仪器有限公司)。

1.2 试药与试剂

甲酸(天津市天力化学试剂有限公司);分析级甲醇、分析级乙腈(美国安可化学公司);钩藤碱对照品(LOT: C22M11S113789)、异钩藤碱对照品(LOT: P08A10S85061)、去氢钩藤碱对照品(LOT:

MUST-12101703)、异去氢钩藤碱对照品(LOT: MUST-17092903)均购自成都曼思特生物科技有限公司;钩藤药材(四川成都荷花池中药材专业市场)。

1.3 色谱与质谱条件

色谱条件: C₁₈ 色谱柱(3.0 mm×50 mm, 3.3 μm);流动相 A 为 0.1% 甲酸(pH=4.2),流动相 B 为乙腈, A:B=82:18(v/v);柱温 30℃;流速 0.5 mL/min;进样量 2 μL。

质谱条件:电喷雾离子源;正离子检测方式;多反应监测模式;干燥气流速 10 L/min;雾器流速为 3.0 L/min;接口温度 300℃;毛细管电压为 4 000 v;选择质子数/电荷数(m/z):385.25/160.10(钩藤碱)、385.30/160.10(异钩藤碱)、383.25/160.15(去氢钩藤碱)、383.25/160.15(异去氢钩藤碱)作为检测离子对。

1.4 溶液配制

1.4.1 储备液配制

精确称取钩藤碱 2.40 mg、异钩藤碱 2.40 mg、去氢钩藤碱 2.60 mg、异去氢钩藤碱 2.60 mg 于 10 mL 容量瓶,以甲醇定容至 10 mL。将溶液进行 4 倍稀释,获得钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱混合对照品溶液,浓度分别为 60.0、60.0、65.0、65.0 μg/mL,置于-20℃冰箱备用。

1.4.2 AIS 溶液配制

精确吸取“1.4.1”项下配制的混合对照品溶液,流动相溶液作为稀释剂,配得内标溶液中钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱浓度分别为 0.40、0.40、0.45、0.45 ng/mL,在分析样本时,进样后 2.0 min,切入分析系统,进样量 50 μL。

1.4.3 对照品溶液及质控溶液制备

将“1.4.1”项中的混合对照品溶液吸取适量,用流动相逐级稀释得到不同浓度对照品溶液及质控溶液,钩藤碱和异钩藤碱系列浓度为 2.30、23.04、115.20、288.00、480.00、600.00 ng/mL,高、中、低质控溶液标示浓度分别为 5.40、270.00、540.00 ng/mL;去氢钩藤碱和异去氢钩藤碱系列浓度为 2.47、24.70、124.80、312.00、520.00、650.00 ng/mL,高、中、低质控溶液标示浓度分别为 5.85、292.50、585.00 ng/mL。

1.4.4 药材供试品溶液制备

称取药材约 30 g 于圆底烧瓶中,加入 300 mL 水,接入回流装置,煮沸 1 h。冷却至室温后,取适量提取液,经 4℃、17 757×g 离心 10 min,精确吸取上清液 1 mL 至棕色瓶中,用流动相进行 11 倍稀释,密封保存。

1.5 分析性能评价

1.5.1 专属性

按照分析条件,将制备的供试品溶液进样,得到目标物色谱保留时间。各峰间无干扰则专属性良好。

1.5.2 线性范围

分别取系列对照品溶液 100 μL,在色谱和质谱条件下依次进样。计算被测物质在不同浓度下峰面积与内标物峰面积的比值,然后将比值与浓度进行线性回归,绘制标准曲线,得到回归方程及相关系数,并以信噪比(S/N)=10 为定量下限。

1.5.3 精密度

取 1 份对照品溶液,在分析条件下测定,连续进样 6 次。计算各对照品与 AIS 的峰面积比值的精密度。

1.5.4 准确度

取系列浓度对照品溶液及质控溶液,进样分析。对高、中、低浓度质控溶液各测定 3 次,计算各质控溶液测定浓度均值。准确度=(测定浓度均值/标示浓度)×100%。

1.5.5 稳定性

取供试品溶液,分别间隔 0、6、12、24、48 和 72 h 进样分析,按照标准曲线计算各成分的浓度,得到

稳定性。

1.5.6 重复性

取 6 份钩藤药材各 30 g,制备药材供试品溶液,进样分析,计算四种钩藤生物碱的重复性。

1.5.7 加样回收率

精确吸取药材供试品溶液 6 份,各 100 μL,分别精确加入等量对照品溶液,进样分析,计算四种钩藤生物碱的加样回收率。

1.5.8 含量测定

取 3 份药材供试品溶液进行分析测定,并计算折合生药量。

1.6 统计方法

数据处理采用 Lab Solution 工作站,采用 Excel 进行计算,结果以($\bar{x} \pm s$)表示,精密度、稳定性、重复性采用相对标准偏差(RSD)进行评价。

2 结 果

2.1 专属性

钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱保留时间分别为 4.88、3.50、2.91、3.73 min,见表 1。色谱峰见图 1,与 AIS 无相互干扰。

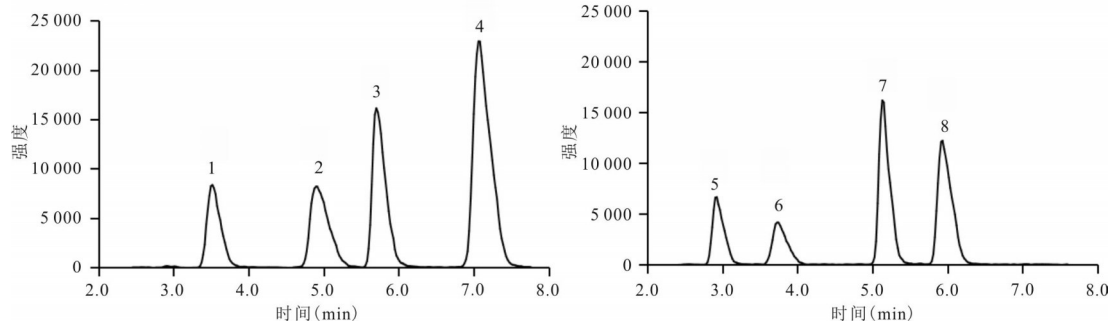
2.2 定量线性范围

四种钩藤生物碱回归方程相关系数均>0.99,其定量线性范围、检测下限、定量下限见表 2。

表 1 各化合物保留时间(min)

Table 1 Retention time of each compound

类 别	保留时间			
	钩藤碱	异钩藤碱	去氢钩藤碱	异去氢钩藤碱
对照品	4.88	3.50	2.91	3.73
生物碱内标	7.08	5.69	5.14	5.93



注:1为异钩藤碱,2为钩藤碱,3为异钩藤碱内标,4为钩藤碱内标,5为去氢钩藤碱,6为异去氢钩藤碱,7为去氢钩藤碱内标,8为异去氢钩藤碱内标

图 1 各成分专属性结果色谱图

Figure 1 Chromatogram of specific results for each component

表 2 各成分的回归方程、线性范围、检测下限、定量下限

Table 2 Regression equation, linear range, lower limit of detection and lower limit of quantification for each component

成分	回归方程	线性范围(ng/mL)	相关系数	检测下限(ng/mL)	定量下限(ng/mL)
钩藤碱	Y=0.049X+0.015	2.30~600.00	0.9993	0.76	2.30
异钩藤碱	Y=0.080X+0.006	2.30~600.00	0.9992	0.76	2.30
去氢钩藤碱	Y=0.061X+0.037	2.47~650.00	0.9994	0.83	2.47
异去氢钩藤碱	Y=0.043X+0.028	2.47~650.00	0.9992	0.83	2.47

2.3 精密度、准确度和稳定性

钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱精密度 RSD 分别为 2.30%、1.10%、0.90%、1.70%，均 < 3.00%。四种钩藤生物碱的高、中、低质控溶液浓度测定准确度为 92.40%~104.10%。四种钩藤生物碱稳定性 RSD 分别为 1.60%、3.50%、5.00%、1.80%，均 ≤ 5.00%。见表 3。

表 3 四种钩藤生物碱的精密度、准确度、稳定性

Table 3 Precision, accuracy and stability of four kinds of alkaloids in Uncaria

名称	精密度 RSD	准确度			稳定性 RSD
		低质控溶液	中质控溶液	高质控溶液	
钩藤碱	2.30%	98.00%	99.60%	92.40%	1.60%
异钩藤碱	1.10%	96.30%	95.70%	96.80%	3.50%
去氢钩藤碱	0.90%	95.20%	104.10%	97.70%	5.00%
异去氢钩藤碱	1.70%	102.40%	96.30%	101.20%	1.80%

注：RSD，相对标准偏差

2.4 重复性

钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱含量 RSD 分别为 2.80%、2.80%、4.90%、5.20%，均 < 6.00%。

2.5 加样回收率

钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱加样回收率分别为 101.40%、104.60%、96.60%、95.90%，均在 (100%±5%) 范围内，RSD 均 < 3.00%。见表 4。

表 4 四种钩藤生物碱的回收率试验结果 (n=6)

Table 4 Recovery results of four kinds of alkaloids in Uncaria

成分	原含量 (ng)	添加量 (ng)	测得量 (ng)	回收率	RSD
钩藤碱	79.40	70.00	151.50±1.80	101.40%	1.20%
异钩藤碱	25.70	20.00	47.80±1.81	104.60%	1.10%
去氢钩藤碱	22.20	21.70	42.30±0.90	96.60%	2.10%
异去氢钩藤碱	102.70	91.00	185.70±2.60	95.90%	1.40%

注：RSD，相对标准偏差

2.6 样品测定结果

钩藤碱、异钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱折合生药量分别为 99.54、33.51、30.38、139.16 μg/g。见表 5。

表 5 钩藤生物碱含量测定结果

Table 5 Results of alkaloid content determination of Uncaria

样品	折合生药量 (μg/g)			
	钩藤碱	异钩藤碱	去氢钩藤碱	异去氢钩藤碱
1	97.48	32.80	30.87	142.61
2	102.75	34.58	31.58	143.95
3	98.40	33.16	28.70	130.92
均值	99.54	33.51	30.38	139.16

3 讨论

有研究表明^[20]，钩藤生物碱水溶液在酸性环境中更加稳定，故采用 pH=4.2 的 0.1% 甲酸水作为分离水相，其配制的流动相作为供试品的稀释溶液，保证了供试品溶液在酸性环境下的稳定性，并使钩藤生物碱色谱峰获得了良好的峰型。本研究定量分析的四种生物碱互为同分异构体^[21]，化合物检测离子对相同，不能通过质谱定性，故需要借助液相色谱进行分离。采用甲醇和乙腈^[22]作为移动相均有报道，本研究考察了 3 种流动相系统（乙腈-0.1% 甲酸水、甲醇-0.1% 甲酸水、甲醇乙腈-0.1% 甲酸水），结果表明乙腈-0.1% 甲酸水分离效果最佳，同分异构体分离度良好，在 8 min 内实现了钩藤中四种生物碱的分离定量。

与池雨锋等^[14]研究结果相比，本研究采用 HPLC-MS-AIS 方法测定的钩藤药材生物碱含量偏低，分析原因有两点：一是供试品制备时参照钩藤入药的传统方法，即将 2~3 cm 带钩茎枝水煎，未将钩藤饮片粉碎处理，钩藤药材粉碎度对水提取生物碱含量的影响较大^[23]；二是不同产地的钩藤药材中生物碱的含量也可能存在差异^[24]。

样本测定时由自动进样器先行进样，2.4 min 后，液相串联质谱藕合仪通过阀切换将 AIS 和分析流路连通，内部的计量泵吸入 50 μL AIS 注入色谱柱前

端,由流动相带入柱内分析。切入时间决定样本和 AIS 的分离程度,切入时间为 2.4 min 时,目标物与 AIS 色谱峰分离度 >1.5。目前,内标法定量通常使用同位素或物理化学性质类似的化合物,同位素具有弱放射性、昂贵、稳定性差的特点,性质类似的其他类型化合物与目标物分子的碎裂方式以及碰撞能量不同,对定量准确性存在一定的干扰。本研究中,AIS 法使用目标物自身作为内标,弥补了其他类型内标的不足,并且每种化合物均有与之对应的内标,凸显了 AIS 法在多组分分析中的优势。

HPLC-MS-AIS 方法将色谱对复杂样品的高分离能力和质谱的高选择性、高灵敏度以及能够提供相对分子质量与结构信息的优点结合起来,在测定钩藤生物碱含量中,具有准确、可靠、重现性好的特点,为钩藤药材质量控制提供了新方法。相较于 HPLC 技术^[12],HPLC-MS 技术根据化合物离子鉴别,洗脱时间更短;但与 UPLC-MS 方法^[21]比较,HPLC-MS-AIS 分析速度依然不足,有待进一步改进。

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, 2020: 257.
National Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China (1) [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 257.
- [2] 杨琦先. 天麻钩藤饮治疗偏头痛疗效观察[J]. 中国保健营养(中旬刊), 2014(7): 4526-4527.
Yang Q. Observation on the curative effect of Tianma Uncaria decoction in the treatment of migraine[J]. China Health Care and Nutrition, 2014(7): 4526-4527.
- [3] 李晶晶, 汤建林, 胡岚岚, 等. 钩藤总碱对焦虑模型行为学和脑组织单胺类神经递质的影响[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(3): 237-240.
Li J, Tang J, Hu L, et al. Effect of rhynchophylla total alkaloids on behavior and contents of monoamine neurotransmitters in brain tissues of anxiety model rats [J]. Journal of Army Medical University, 2013, 35(3): 237-240.
- [4] 黄厚才. 钩藤散浸膏治疗鼠实验性老年痴呆及作用机理研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2005.
Huang H. Studies on therapeutic effects and mechanism of Goutengsan extract on experimental Alzheimer dementia in rats [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2005.
- [5] 王明阳, 唐颖, 刘芳, 等. 钩藤总生物碱提取工艺的优化[J]. 遵义医科大学学报, 2020, 43(5): 656-661.
Wang M, Tang Y, Liu F, et al. Optimization of the extraction technology of total alkaloids from Uncaria rhynchophylla [J]. Journal of Zunyi Medical University, 2020, 43(5): 656-661.
- [6] 余俊, 黄宗雯. 钩藤属化学成分研究进展[J]. 中药材, 2021, 44(1): 233-239.
Yu J, Huang Z. Research progress on chemical constituents of Uncaria [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2021, 44(1): 233-239.
- [7] 王海波, 王波, 邸学, 等. 钩藤生物碱部位对 AD 大鼠学习记忆作用研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(5): 1027-1029.
Wang H, Wang B, Di X, et al. Influences of alkaloids of Uncaria rhynchophylla on memory, AchE and antioxidation ability in rats with Alzheimer's disease [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2017, 28(5): 1027-1029.
- [8] Hsieh CL, Ho TY, Su SY, et al. Uncaria rhynchophylla and rhynchophylline inhibit c-Jun N-terminal kinase phosphorylation and nuclear factor- κ B activity in kainic acid-treated rats [J]. Am J Chin Med, 2009, 37(2): 351-360.
- [9] 周卿, 燕飞, 彭盼. 复方钩藤口服液的制备及其对小鼠睡眠的改善[J]. 食品工业科技, 2020, 41(2): 121-126.
Zhou Q, Yan F, Peng P. Preparation and improvement sleep effects in mice of compound Uncaria hirsute Havil.oral liquid [J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(2): 121-126.
- [10] 陈海云, 魏来娇, 曹杰, 等. 异钩藤碱对 MPTP 所致帕金森病小鼠的疗效研究[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(4): 61-66.
Chen H, Wei L, Cao J, et al. Effects of isorhynchophylline on MPTP-induced Parkinson's disease in mice [J]. Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2021, 35(4): 61-66.
- [11] 肖凡, 师建国, 张燕, 等. 去氢钩藤碱对谷氨酸功能低下精神分裂症模型小鼠自主活动和探究行为的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(30): 1-3.
Xiao F, Shi J, Zhang Y, et al. The influence of locomotor activity and exploration behavior in dehydrogenase rhynchophylline on schizophrenia models of glutamate dysfunction in mice [J]. Guide of Chinese Medicine, 2013, 11(30): 1-3.
- [12] 吴婷婷, 鲍曦, 蔡进章, 等. HPLC 法测定钩藤不同部位中钩藤碱、去氢钩藤碱、异去氢钩藤碱含量[J]. 北京中医药, 2019, 38(12): 1237-1240.
Wu T, Bao X, Cai J, et al. Determination of uncarine, dehydrouncarine and isohydrouncarine in different parts of Uncaria by HPLC [J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 38(12): 1237-1240.
- [13] 张媛媛, 曾慧婷, 陈超, 等. 以离子液体为流动相添加剂的 HPLC 法分离并测定钩藤中钩藤碱和异钩藤碱的含量[J]. 中国药房, 2019, 30(21): 2952-2957.
Zhang Y, Zeng H, Chen C, et al. Separation and determination of rhynchophylline and isorhynchophylline in Uncaria rhynchophylla by HPLC with Ionic liquid as mobile phase additives [J]. China Pharmacy, 2019, 30(21): 2952-2957.
- [14] 池雨锋, 王小明, 张玲, 等. HPLC-MS 法同时测定钩藤药材中四种生物碱含量[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(3): 262-265.

- Chi Y, Wang X, Zhang L, et al. Content determination of four kinds of alkaloids in *Uncaria* by HPLC-MS [J]. *Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 41(3): 262-265.
- [15] 布赫, 王立乾, 唐振球, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MSE 快速鉴定钩藤中吲哚类生物碱[J]. *化学工程师*, 2018(4): 20-24.
- Bu H, Wang L, Tang Z, et al. Rapid identification of indole alkaloids in *Uncaria rhynchophylla* by UPLC-ESI-Q-TOF-MSE [J]. *Chemical Engineer*, 2018(4): 20-24.
- [16] 王义祥, 侍媛媛, 解双陆, 等. 钩藤吲哚类生物碱分析方法研究进展[J]. *药学进展*, 2013, 37(6): 257-264.
- Wang Y, Shi Y, Xie S, et al. Advances in research on analytical methods of indole alkaloids from *Uncaria* [J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2013, 37(6): 257-264.
- [17] 唐才林, 高言明, 杨春, 等. HPLC 内标法测定中药钩藤中钩藤碱含量[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(7): 1477-1478.
- Tang C, Gao Y, Yang C, et al. Determination of uncarine in *Uncaria* by HPLC internal standard method [J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 41(7): 1477-1478.
- [18] 陈思蔚, 卢佳, 李章万, 等. 非水毛细管电泳法测定钩藤中的钩藤碱和异钩藤碱[J]. *华西药学杂志*, 2009, 24(6): 635-637.
- Chen S, Lu J, Li Z, et al. Contents determination of rhynchophylline and isorhynchophylline in *Uncaria rhynchophylla* Jacks by NACE [J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2009, 24(6): 635-637.
- [19] 蒋艳芳, 徐慧. 超高效液相色谱法测定钩藤中的钩藤碱和异钩藤碱的含量[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(9): 2119-2121.
- Jiang Y, Xu H. Determination of rhynchophylline and isorhynchophylline in *Uncaria rhynchophylla* by UPLC [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2011, 26(9): 2119-2121.
- [20] 王珺滢, 刘秀秀, 何芸岸, 等. 钩藤碱水溶液稳定性和降解动力学研究[J]. *华西药学杂志*, 2021, 36(2): 198-201.
- Wang J, Liu X, He Y, et al. Study on stability and degradation kinetics of rhynchophylline in aqueous solution [J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2021, 36(2): 198-201.
- [21] Xie S, Shi Y, Wang Y, et al. Systematic identification and quantification of tetracyclic monoterpenoid oxindole alkaloids in *Uncaria rhynchophylla* and their fragmentations in Q-TOF-MS spectra [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013(81-82): 56-64.
- [22] 江夏娟, 林崇良, 蔡进章, 等. 超高效液相色谱质谱联用技术快速检测中药钩藤中 6 种钩藤碱含量[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(2): 147-149.
- Jiang X, Lin C, Cai J, et al. Rapid determination of six *Uncaria* alkaloids in *Uncaria rhynchophylla* by ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2019, 29(2): 147-149.
- [23] 张建军, 曹广智, 董秀琴, 等. 正交设计法对复方中钩藤碱水煮工艺的研究[J]. *中成药*, 1999, 21(9): 443-445.
- Zhang J, Cao G, Dong X, et al. Study on water-extraction process for rhynchophylline in compound prescription with ramulus *Uncariae Cum Uncis* by orthogonal design [J]. *Chinese Traditional Patent Medicine*, 1999, 21(9): 443-445.
- [24] 付金娥, 龙海荣, 谷筱玉, 等. 不同产地钩藤中钩藤碱含量比较研究[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(12): 3000-3001.
- Fu J, Long H, Gu X, et al. Comparative study on the content of rhynchophylline in *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. from different areas [J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2013, 24(12): 3000-3001.

(收稿日期:2021-09-07)

(本文编辑:陈霞)