

# UPLC-MS/MS法同时测定藿香正气软胶囊中10种成分的含量<sup>△</sup>

张强<sup>1\*</sup>,张纯刚<sup>1#</sup>,郭勇<sup>2</sup>,程岚<sup>1#b</sup>(1.辽宁中医药大学药学院,辽宁大连 116620;2.神威药业集团有限公司,石家庄 051430)

中图分类号 R917;R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)03-0287-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.03.06



**摘要** 目的 建立同时测定藿香正气软胶囊中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、白木内酯Ⅲ、欧前胡素、和厚朴酚、异欧前胡素、厚朴酚10种成分含量的超高效液相色谱-串联质谱法。方法 12批藿香正气软胶囊内容物经乙醇超声提取,以Ultimate XB-C<sub>18</sub>为色谱柱、乙腈-0.1%甲酸溶液为流动相进行梯度洗脱,流速为0.4 mL/min,柱温为30℃;采用电喷雾离子源、正负离子扫描的多反应监测模式。结果 甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、白木内酯Ⅲ、欧前胡素、和厚朴酚、异欧前胡素、厚朴酚的检测质量浓度线性范围分别为1.64~52.40、1.73~55.20、1.54~49.20、1.71~54.80、1.74~55.60、4.19~134.00、1.51~48.40、1.61~51.60、1.80~57.60、1.74~55.60 ng/mL( $r \geq 0.999 5$ );定量限分别为0.41、0.43、0.19、0.43、0.11、1.05、0.19、0.40、0.45、0.11 ng/mL;精密密度、稳定性(24 h)、重复性试验的RSD均小于6%;平均加样回收率分别为102.42%、98.65%、98.34%、101.48%、96.74%、100.40%、104.92%、98.53%、99.50%、105.40%(RSD为1.34%~5.44%, $n=9$ )。12批藿香正气软胶囊中上述10种成分的含量分别为201.21~287.89、5.03~20.37、1 465.56~1 988.35、5.35~9.01、217.09~306.44、1.91~16.17、1 081.59~1 377.12、2 388.34~2 915.13、341.26~397.45、7 633.47~8 976.99  $\mu\text{g/g}$ 。结论 所建含量测定方法便捷、灵敏、准确,可用于藿香正气相关制剂的质量控制与评价。

**关键词** 藿香正气软胶囊;超高效液相色谱-串联质谱法;化学成分;质量控制

## Simultaneous determination of 10 constituents in Huoxiang zhengqi soft capsules by UPLC-MS/MS

ZHANG Qiang<sup>1</sup>, ZHANG Chungang<sup>1</sup>, GUO Yong<sup>2</sup>, CHENG Lan<sup>1</sup>(1. College of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Dalian 116620, China; 2. Shineway Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To establish the ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry method for simultaneous determination of liquiritin, naringin, hesperidin, neohesperidin, nobiletin, atractylenolide III, imperatorin, honokiol, isoimperatorin and magnolol in Huoxiang zhengqi soft capsules. **METHODS** Twelve batches of Huoxiang zhengqi soft capsules were extracted by ultrasonic extraction with ethanol. The determination was performed on Ultimate XB-C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of acetonitrile -0.1% formic acid solution for gradient elution at the flow rate of 0.4 mL/min. The column temperature was 30 °C. The electrospray ionization source was applied to carry out the positive and negative ion scanning with multiple reaction monitoring mode. **RESULTS** The linear range of liquiritin, naringin, hesperidin, neohesperidin, nobiletin, atractylenolide III, imperatorin, honokiol, isoimperatorin and magnolol were 1.64-52.40, 1.73-55.20, 1.54-49.20, 1.71-54.80, 1.74-55.60, 4.19-134.00, 1.51-48.40, 1.61-51.60, 1.80-57.60, 1.74-55.60 ng/mL( $r \geq 0.999 5$ ), respectively. The limits of quantitation were 0.41, 0.43, 0.19, 0.43, 0.11, 1.05, 0.19, 0.40, 0.45, 0.11 ng/mL, respectively. RSDs of precision, stability (24 h) and repeatability tests were all lower than 6%. Average recoveries were 102.42%, 98.65%, 98.34%, 101.48%, 96.74%, 100.40%, 104.92%, 98.53%, 99.50%, 105.40% (RSD=1.34%-5.44%, $n=9$ ). The contents of the above 10 constituents in 12 batches of Huoxiang zhengqi soft capsules were 201.21-287.89, 5.03-20.37, 1 465.56-1 988.35, 5.35-9.01, 217.09-306.44, 1.91-16.17, 1 081.59-1 377.12, 2 388.34-2 915.13, 341.26-397.45 and 7 633.47-8 976.99  $\mu\text{g/g}$ , respectively. **CONCLUSIONS** The established method for content determination is convenient, sensitive and accurate, which can be used for the quality control and evaluation of Huoxiang zhengqi related preparations.

**KEYWORDS** Huoxiang zhengqi soft capsules; ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry method; chemical constituents; quality control

藿香正气软胶囊由苍术、陈皮、姜厚朴、白芷、茯苓、大腹皮、生半夏、甘草浸膏、广藿香油、紫苏叶油等组成,适用于外感风寒、内伤湿滞、夏伤暑湿所致的感冒,具有解表化湿、理气和中的作用<sup>[1-2]</sup>。目前,2020年版《中国药

<sup>△</sup>基金项目:国家重点研发计划项目(No.2018YFC1706903)

\* 硕士研究生。研究方向:中药新剂型、新技术及体内药物分析。电话:0411-85890145。E-mail:1466951777@qq.com

#a通信作者:副教授,硕士生导师。研究方向:中药新剂型、新技术及体内药物分析。电话:0411-85890145。E-mail:gaogaonii123@163.com

#b通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药新剂型、新技术及体内药物分析。电话:0411-85890145。E-mail:sychenglan@163.com

典》(一部)藿香正气软胶囊的含量测定项仅对厚朴中的厚朴酚、和厚朴酚和陈皮中的橙皮苷作了规定<sup>[2]</sup>。有文献采用高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)法或超高效液相色谱(ultra-high performance liquid chromatography, UPLC)法对该药品中的厚朴酚、和厚朴酚、橙皮苷、苍术素等成分进行了含量测定<sup>[3-4]</sup>。药理学实验研究发现,上述成分具有抗炎、抗氧化、保护心血管系统和胃肠道、镇痛、抗菌、抗腹泻等药理作用<sup>[5-7]</sup>。可见,通过对藿香正气软胶囊中的多种指标成分进行定性定量,不仅可完善该药品的质量控制方法,也可为后续该药品的药理学研究提供理论依据,从而有利于指导临床合理用药。

UPLC-串联质谱(mass spectrometry/mass spectrometry, MS/MS)法是一项以UPLC作为分离系统、MS作为检测系统的分析技术<sup>[8]</sup>。该分析技术将UPLC高速、高分离度的优势与MS高灵敏度的特性相结合,广泛地应用于中药或中药复方中指标成分的定性定量分析<sup>[9]</sup>。基于此,本研究采用UPLC-MS/MS法同时测定12批藿香正气软胶囊中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、白术内酯Ⅲ、欧前胡素、和厚朴酚、异欧前胡素、厚朴酚10种成分的含量,以期为藿香正气相关制剂的质量控制及临床应用提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有LC-30AD型UPLC仪、LCMS-8050CL型三重四极杆MS仪、AP125WD型十万分之一电子天平[岛津企业管理(中国)有限公司], H2050R型高速冷冻离心机(长沙高新技术产业开发区湘仪离心机仪器有限公司), KQ2200DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)等。

### 1.2 主要试剂与药物

本研究所用的主要试剂有甘草苷(批号111610-201908)、柚皮苷(批号110722-201815)、橙皮苷(批号110721-202019)、新橙皮苷(批号110721-202019)、川陈皮素(批号ST00690120)、白术内酯Ⅲ(批号111978-201501)、欧前胡素(批号110826-201918)、和厚朴酚(批号110730-201915)、异欧前胡素(批号110826-201918)、厚朴酚(批号110729-202015)对照品(纯度均大于98%),其中川陈皮素对照品购于上海诗丹德标准技术服务有限公司,其他对照品均购自中国食品药品检定研究院。藿香正气软胶囊(批号20032511、20032512、20032513、21040311、21040312、21040313、21051411、21051412、21051413、21051611、21051612、21051613)由神威药业集团有限公司提供。甲醇、乙腈、甲酸均为色谱纯,购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;其他试剂均为分析纯;水为纯净水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的制备

2.1.1 混合对照品溶液的制备 精密称取各对照品(甘草苷1.31 mg、柚皮苷1.38 mg、橙皮苷1.23 mg、新橙皮苷1.37 mg、川陈皮素1.39 mg、白术内酯Ⅲ1.34 mg、欧前胡素1.21 mg、和厚朴酚1.29 mg、异欧前胡素1.44 mg、厚朴酚1.39 mg),分别置于10 mL量瓶中,加甲醇适量,超声(功率100 W,频率40 kHz,下同)15 min,加甲醇定容,配制成质量浓度分别为甘草苷131 μg/mL、柚皮苷138 μg/mL、橙皮苷123 μg/mL、新橙皮苷137 μg/mL、川陈皮素139 μg/mL、白术内酯Ⅲ134 μg/mL、欧前胡素121 μg/mL、和厚朴酚129 μg/mL、异欧前胡素144 μg/mL、厚朴酚139 μg/mL的单一对照品贮备液。精密吸取上述各单一对照品贮备液适量,加甲醇配制为上述成分质量浓度依次为1.31、1.38、1.23、1.37、1.39、3.35、1.21、1.29、1.44、1.39 μg/mL的混合对照品贮备液,于4 °C保存,待用。

2.1.2 供试品溶液的制备 取藿香正气软胶囊内容物约0.3 g,置于10 mL棕色量瓶中,精密称定,加乙醇适量,超声1 h,放冷至室温,用乙醇定容,摇匀,转移至离心管内,以13 780×g离心10 min,取上清液,过0.22 μm微孔滤膜,取续滤液作为供试品溶液。

### 2.2 实验条件

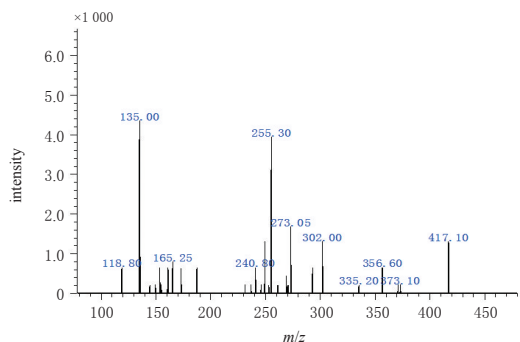
2.2.1 色谱条件 以Ultimate XB-C<sub>18</sub>(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm)为色谱柱、乙腈(A)-0.1%甲酸溶液(B)为流动相进行梯度洗脱(0~10 min, 10% A→30% A; 10~17.5 min, 30% A→75% A; 17.5~17.51 min, 75% A→100% A; 17.51~23 min, 100% A; 23~23.01 min, 100% A→10% A; 23.01~25 min, 10% A);流速为0.4 mL/min;柱温为30 °C;进样量为5 μL。

2.2.2 MS条件 采用电喷雾离子源(electron spray ionization, ESI),正负离子扫描,多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)模式;离子源喷雾电压为4.0 kV,接口温度为350 °C;脱溶剂管温度为150 °C;加热块温度为500 °C;雾化气流量为3.0 L/min;干燥气流量为15.0 L/min;加热气流量为5.0 L/min;碰撞气为氮气。其他MS参数见表1;二级MS图见图1。

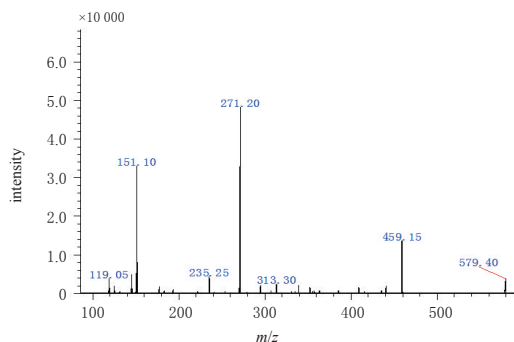
表1 甘草苷等10种待测成分对应的其他MS参数

成分	分子式	保留时间/min	扫描方式	母离子 m/z	子离子 m/z	碰撞能量/eV
甘草苷	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>9</sub>	5.77	负离子	417.2	135.00 <sup>a</sup> , 119.05, 255.20	27
柚皮苷	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> O <sub>14</sub>	7.22	负离子	579.2	271.05 <sup>a</sup> , 459.05, 151.00	33
橙皮苷	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> O <sub>15</sub>	7.53	负离子	609.2	301.10 <sup>a</sup> , 286.05	35
新橙皮苷	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> O <sub>15</sub>	7.95	负离子	609.2	301.10 <sup>a</sup> , 343.10, 286.05	35
川陈皮素	C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>8</sub>	14.30	正离子	403.2	373.10 <sup>a</sup> , 271.10	-35
白术内酯Ⅲ	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	14.95	正离子	249.2	163.00 <sup>a</sup> , 175.00, 185.00	-14
欧前胡素	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	15.74	正离子	271.2	147.05 <sup>a</sup> , 203.10, 175.25	-30
和厚朴酚	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	16.12	负离子	265.2	223.15 <sup>a</sup> , 249.15, 197.20	30
异欧前胡素	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub>	16.55	正离子	271.2	147.05 <sup>a</sup> , 203.10, 131.10	-30
厚朴酚	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	16.89	负离子	265.2	247.20 <sup>a</sup> , 245.20	30

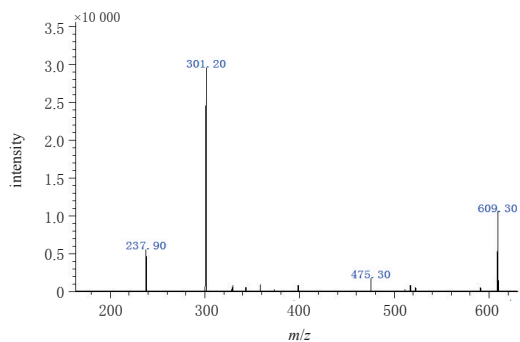
a: 定量离子对



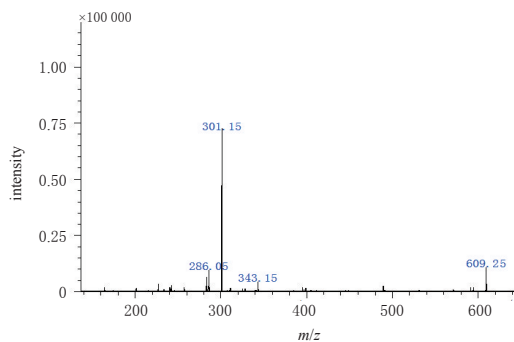
A. 甘草苷



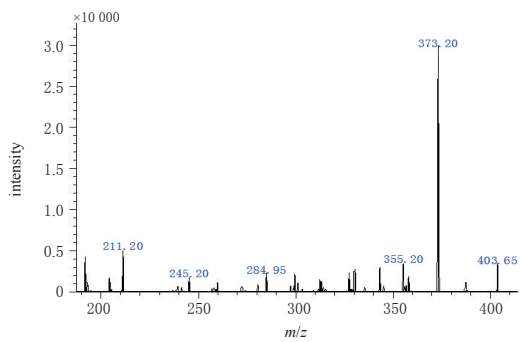
B. 柚皮苷



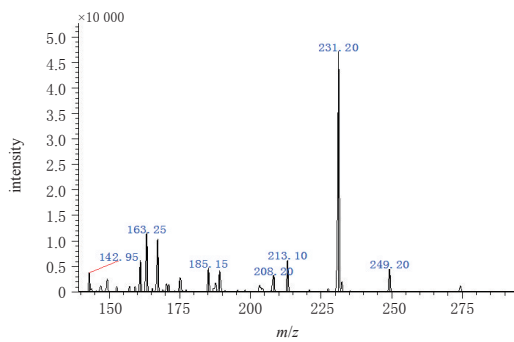
C. 橙皮苷



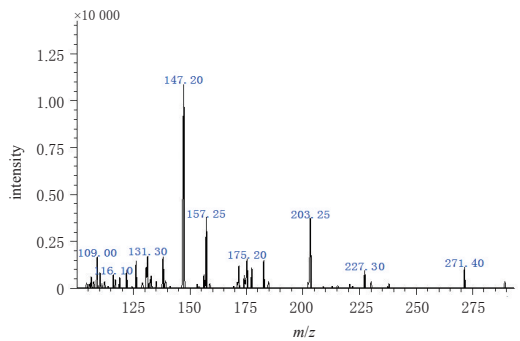
D. 新橙皮苷



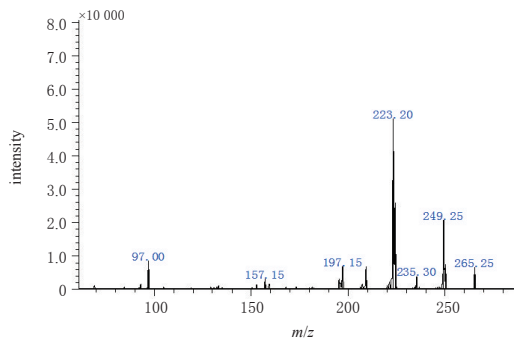
E. 川陈皮素



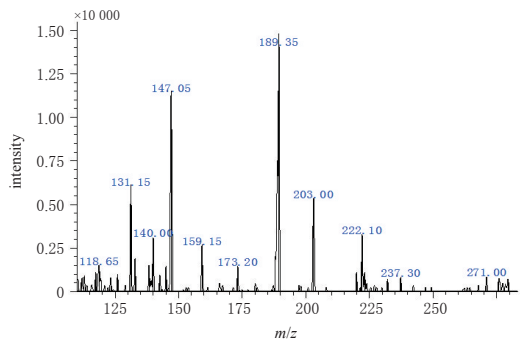
F. 白术内酯III



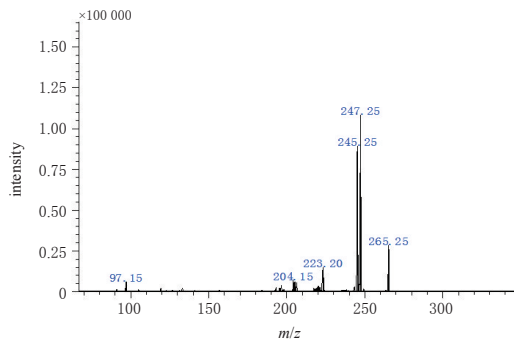
G. 欧前胡素



H. 和厚朴酚



I. 异欧前胡素

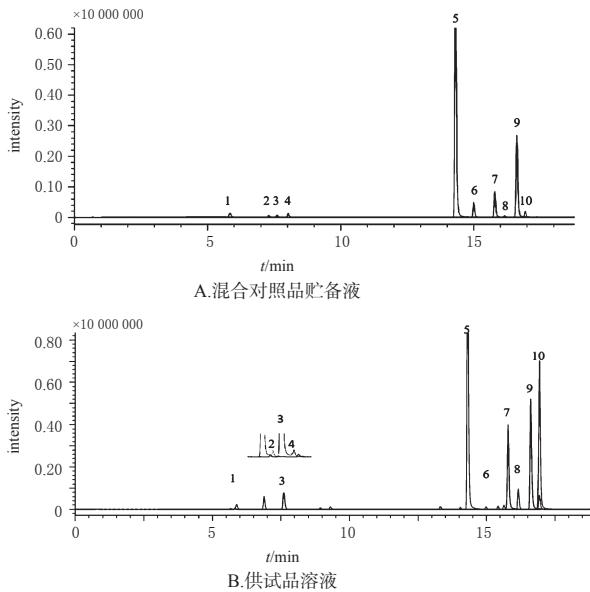


J. 厚朴酚

图1 甘草苷等10种待测成分的二级MS图

## 2.3 方法学考察

2.3.1 专属性考察 取混合对照品贮备液和供试品溶液各适量,按“2.2”项下实验条件进样测定,记录色谱图(图2)。由图2可知,各目标化合物的峰形良好,无杂质峰干扰,表明本方法专属性较强。



1:甘草苷;2:柚皮苷;3:橙皮苷;4:新橙皮苷;5:川陈皮素;6:白术内酯Ⅲ;7:欧前胡素;8:和厚朴酚;9:异欧前胡素;10:厚朴酚

图2 混合对照品贮备液与供试品溶液的色谱图

2.3.2 线性关系考察 精密量取“2.1.1”项下混合对照品贮备液0.4 mL,加甲醇定容于10 mL量瓶中,再用甲醇对半逐级稀释制成系列质量浓度的对照品溶液,按“2.2”项下实验条件进样测定,记录峰面积。以各成分的质量浓度( $X$ )为横坐标、峰面积( $Y$ )为纵坐标进行线性回归,并以信噪比为10计算定量限,结果见表2。由表2可知,甘草苷等10种待测成分在各自质量浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系( $r \geq 0.9995$ )。

表2 甘草苷等10种待测成分的线性关系考察结果

成分	回归方程	线性范围/(ng/mL)	$r$	定量限/(ng/mL)
甘草苷	$Y=4\,240.12X+312.82$	1.64~52.40	0.9999	0.41
柚皮苷	$Y=2\,074.51X-245.21$	1.73~55.20	0.9999	0.43
橙皮苷	$Y=5\,311.94X+469.59$	1.54~49.20	0.9999	0.19
新橙皮苷	$Y=6\,068.74X+539.30$	1.71~54.80	0.9999	0.43
川陈皮素	$Y=582\,484.00X+75\,763.80$	1.74~55.60	0.9999	0.11
白术内酯Ⅲ	$Y=6\,029.32X+187.99$	4.19~134.00	0.9999	1.05
欧前胡素	$Y=22\,685.80X+22\,361.80$	1.51~48.40	0.9995	0.19
和厚朴酚	$Y=1\,961.80X-49.79$	1.61~51.60	0.9999	0.40
异欧前胡素	$Y=59\,400.60X+15\,874.60$	1.80~57.60	0.9998	0.45
厚朴酚	$Y=10\,734.00X+1\,147.11$	1.74~55.60	0.9999	0.11

2.3.3 精密度试验 取“2.3.2”项下混合对照品溶液(甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、白术内酯Ⅲ、欧前胡素、和厚朴酚、异欧前胡素、厚朴酚)的质量浓度分别为52.40、55.20、49.20、54.80、55.60、134.00、48.40、51.60、57.60、55.60 ng/mL,按“2.2”项下实验条件

连续进样测定6次,记录峰面积。结果可得,上述10种成分峰面积的RSD依次为1.82%、1.67%、2.46%、3.52%、1.78%、3.26%、2.54%、1.55%、3.18%、2.98% ( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

2.3.4 稳定性试验 取同一批藿香正气软胶囊(批号20032511)制成的供试品溶液,于室温下放置0、3、6、12、24 h后,按“2.2”项下实验条件进样测定,记录峰面积。结果可得,甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、白术内酯Ⅲ、欧前胡素、和厚朴酚、异欧前胡素、厚朴酚峰面积的RSD分别为1.07%、5.65%、1.59%、1.77%、2.01%、4.80%、3.70%、2.35%、5.29%、0.71% ( $n=5$ ),表明供试品溶液在室温下放置24 h内稳定性良好。

2.3.5 重复性试验 精密称取同一批藿香正气软胶囊(批号20032511)内容物适量,按“2.1.2”项下方法平行制备6份供试品溶液,按“2.2”项下实验条件进样测定,记录峰面积,采用外标法计算样品含量。结果可得,甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、白术内酯Ⅲ、欧前胡素、和厚朴酚、异欧前胡素、厚朴酚含量的RSD分别为1.70%、3.26%、1.61%、3.97%、1.32%、3.75%、3.65%、2.13%、2.26%、2.66% ( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

2.3.6 加样回收率试验 称取同一批已知各成分含量的藿香正气软胶囊(批号20032511)内容物约0.3 g,共9份,精密称定,分别精密加入各成分对照品溶液适量,使加入各成分含量分别为样品中相应成分含量的80%、100%和120%,再按“2.1.2”项下方法平行制备供试品溶液,按“2.2”项下实验条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表3。

2.3.7 耐用性试验 精密称取同一批藿香正气软胶囊内容物适量,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,对“2.2.1”项下色谱条件中的流速(0.38、0.40、0.42 mL/min)、柱温(25、30、35  $^{\circ}\text{C}$ )、甲酸体积分数(0.09%、0.10%、0.11%)等参数进行适当调整后测定样品含量,用以考察本方法的耐用性。结果显示,改变流速后进样测定,各成分峰面积的RSD均小于3.06%;改变柱温后进样测定,各成分峰面积的RSD均小于3.88%;改变流动相中甲酸体积分数后进样测定,各成分峰面积的RSD均小于4.03%,表明本方法耐用性较好。

## 2.4 样品含量测定

分别取12批藿香正气软胶囊内容物适量,按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液,平行3份,按“2.2”项下实验条件进样测定,记录峰面积,采用外标法计算样品中10种待测成分的含量,结果见表4。

表3 甘草苷等10种待测成分的加样回收率试验结果 (n=9)

待测成分	取样量/ g	已知量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	加样回收 率/%	平均加样回 收率/%	RSD/ %
甘草苷	0.298 2	66.06	52.40	116.05	95.40	102.42	3.94
	0.300 8	66.63	52.40	123.01	107.60		
	0.300 7	66.61	52.40	120.23	102.33		
	0.299 6	66.37	65.50	130.95	98.60		
	0.294 4	65.22	65.50	132.77	103.13		
	0.297 3	65.86	65.50	135.88	106.90		
	0.298 2	66.06	78.60	147.44	103.54		
	0.301 2	66.72	78.60	144.68	99.19		
	0.303 5	67.23	78.60	149.84	105.10		
柚皮苷	0.298 2	5.86	4.64	10.46	99.14	98.65	1.34
	0.300 8	5.91	4.64	10.47	98.28		
	0.300 7	5.91	4.64	10.45	97.84		
	0.299 6	5.89	5.80	11.69	100.00		
	0.294 4	5.79	5.80	11.57	99.66		
	0.297 3	5.84	5.80	11.54	98.28		
	0.298 2	5.86	6.96	12.62	97.13		
	0.301 2	5.92	6.96	12.66	96.84		
	0.303 5	5.97	6.96	12.98	100.72		
橙皮苷	0.298 2	589.13	476.20	1 057.47	98.35	98.34	1.34
	0.300 8	594.26	476.20	1 065.89	99.04		
	0.300 7	594.07	476.20	1 055.65	96.93		
	0.299 6	591.89	595.25	1 173.33	97.68		
	0.294 4	581.62	595.25	1 165.80	98.14		
	0.297 3	587.35	595.25	1 162.96	96.70		
	0.298 2	589.13	714.30	1 296.14	98.98		
	0.301 2	595.05	714.30	1 317.35	101.12		
	0.303 5	599.60	714.30	1 300.47	98.12		
新橙皮苷	0.298 2	2.69	2.21	4.78	94.57	101.48	5.44
	0.300 8	2.71	2.21	5.03	104.98		
	0.300 7	2.71	2.21	4.98	102.71		
	0.299 6	2.70	2.76	5.46	100.00		
	0.294 4	2.65	2.76	5.23	93.48		
	0.297 3	2.68	2.76	5.60	105.80		
	0.298 2	2.69	3.31	5.89	96.68		
	0.301 2	2.71	3.31	6.28	107.86		
	0.303 5	2.73	3.31	6.28	107.25		
川陈皮素	0.298 2	64.74	52.40	116.59	98.95	96.74	2.69
	0.300 8	65.30	52.40	117.63	99.87		
	0.300 7	65.28	52.40	114.15	93.26		
	0.299 6	65.04	65.50	127.59	95.50		
	0.294 4	63.91	65.50	127.90	97.69		
	0.297 3	64.54	65.50	125.76	93.47		
	0.298 2	64.74	78.60	138.88	94.33		
	0.301 2	65.39	78.60	143.09	98.86		
	0.303 5	65.89	78.60	143.50	98.74		
白术内酯Ⅲ	0.298 2	4.62	3.76	8.41	100.80	100.40	1.95
	0.300 8	4.66	3.76	8.51	102.39		
	0.300 7	4.65	3.76	8.48	101.86		
	0.299 6	4.64	4.70	9.26	98.30		
	0.294 4	4.56	4.70	9.22	99.15		
	0.297 3	4.60	4.70	9.47	103.62		
	0.298 2	4.62	5.64	10.21	99.11		
	0.301 2	4.66	5.64	10.18	97.87		
	0.303 5	4.70	5.64	10.37	100.53		
欧前胡素	0.298 2	367.34	296.00	658.31	98.30	104.92	4.01
	0.300 8	370.54	296.00	678.80	104.14		
	0.300 7	370.42	296.00	690.34	108.08		
	0.299 6	369.07	370.00	732.37	98.19		
	0.294 4	362.66	370.00	747.64	104.05		
	0.297 3	366.23	370.00	765.42	107.89		

续表3

待测成分	取样量/ g	已知量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	加样回收 率/%	平均加样回 收率/%	RSD/ %		
欧前胡素	0.298 2	367.34	444.00	837.58	105.91	98.53	4.83		
	0.301 2	371.04	444.00	853.93	108.76				
	0.303 5	373.87	444.00	857.74	108.98				
	0.298 2	712.20	572.00	1 250.74	94.15				
	0.300 8	718.41	572.00	1 274.63	97.24				
	0.300 7	718.17	572.00	1 309.16	103.32				
	0.299 6	715.55	715.00	1 402.52	96.08				
	0.294 4	703.13	715.00	1 397.54	97.12				
	0.297 3	710.05	715.00	1 390.02	95.10				
和厚朴酚	0.298 2	712.20	858.00	1 512.63	93.29	99.50	3.63		
	0.301 2	719.37	858.00	1 616.84	104.60				
	0.303 5	724.86	858.00	1 633.05	105.85				
	0.298 2	101.76	81.28	184.07	101.27				
	0.300 8	102.65	81.28	187.07	103.86				
	0.300 7	102.62	81.28	180.89	96.30				
	0.299 6	102.24	101.60	199.03	95.27				
	0.294 4	100.47	101.60	198.36	96.35				
	0.297 3	101.46	101.60	208.07	104.93				
异欧前胡素	0.298 2	101.76	121.92	220.27	97.20	105.40	2.62		
	0.301 2	102.79	121.92	222.37	98.08				
	0.303 5	103.57	121.92	228.20	102.22				
	0.298 2	2 349.70	1 880.52	4 374.64	107.68			105.40	2.62
	0.300 8	2 370.19	1 880.52	4 369.18	106.30				
	0.300 7	2 369.40	1 880.52	4 258.95	100.48				
	0.299 6	2 360.73	2 350.65	4 851.71	105.97				
	0.294 4	2 319.76	2 350.65	4 807.22	105.82				
	0.297 3	2 342.61	2 350.65	4 891.65	108.44				
0.298 2	2 349.70	2 820.78	5 376.40	107.30					
0.301 2	2 373.34	2 820.78	5 228.53	101.22					
0.303 5	2 391.46	2 820.78	5 364.85	105.41					

表4 藿香正气软胶囊中甘草苷等10种待测成分的含  
量测定结果(n=3, μg/g)

批号	甘草苷	柚皮苷	橙皮苷	新橙皮苷	川陈皮素
20032511	221.52	19.66	1 975.61	9.01	217.09
20032512	211.08	19.58	1 988.35	7.27	228.10
20032513	201.21	20.37	1 938.77	6.63	221.38
21040311	287.89	12.81	1 704.48	6.24	268.20
21040312	260.88	7.80	1 736.36	7.89	249.13
21040313	251.95	9.48	1 648.12	5.60	267.38
21051411	241.04	5.03	1 525.60	6.73	267.71
21051412	264.66	6.98	1 465.56	7.75	306.44
21051413	263.54	10.73	1 608.37	5.35	297.88
21051611	255.70	6.69	1 642.39	5.63	275.41
21051612	248.86	11.18	1 689.95	6.08	266.68
21051613	260.54	6.87	1 649.87	6.87	258.16
批号	白术内酯Ⅲ	欧前胡素	和厚朴酚	异欧前胡素	厚朴酚
20032511	15.48	1 231.86	2 388.34	341.26	7 879.61
20032512	15.18	1 329.89	2 672.29	344.71	8 756.61
20032513	16.17	1 377.12	2 711.78	346.68	8 976.99
21040311	2.15	1 351.90	2 871.06	371.35	7 633.47
21040312	2.69	1 297.82	2 915.13	378.97	8 701.18
21040313	1.91	1 196.46	2 742.11	383.06	8 246.01
21051411	5.40	1 292.80	2 621.34	386.41	8 072.60
21051412	4.66	1 096.35	2 708.54	353.31	8 756.71
21051413	2.80	1 081.59	2 649.88	359.73	7 771.46
21051611	3.69	1 231.97	2 684.10	397.45	8 036.59
21051612	3.38	1 189.70	2 787.52	368.70	8 443.41
21051613	4.27	1 274.94	2 670.65	374.94	8 602.99

### 3 讨论

因藿香正气软胶囊成分复杂,故本研究通过正负离子模式检测及对碰撞电压进行优化,使各化合物的响应值达到最大。其中,甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚为负离子模式采集,而川陈皮素、白术内酯Ⅲ、欧前胡素、异欧前胡素为正离子模式采集。

由于待测成分复杂且成分中具有多对极性相近的同分异构体(橙皮苷与新橙皮苷、厚朴酚与和厚朴酚、欧前胡素与异欧前胡素),因此本研究考察了多种流动相系统(甲醇-水、乙腈-水、乙腈-0.1%甲酸溶液等),以获得更好的分离度。结果发现,在流动相中加入适量的甲酸可以促进化合物离子化,有利于提高检测的灵敏度、改善色谱峰的峰形及拖尾现象,因此最终选择乙腈-0.1%甲酸溶液作为流动相系统,并通过调整流动相比例进行梯度洗脱,最终使各目标化合物均得到良好分离。

本研究还考察了不同提取溶剂(乙酸乙酯、乙醇、水等)对藿香正气软胶囊中各成分含量的影响。结果显示,当乙醇作为提取溶剂时,各成分提取完全;当水作为提取溶剂时,仅可将水溶性成分甘草酸和D-葡萄糖醛酸提取完全;当乙酸乙酯作为提取溶剂时,仅可将川陈皮素、欧前胡素、异欧前胡素、和厚朴酚、厚朴酚提取完全。因此,最终采用乙醇作为本研究的提取溶剂。

样品含量测定结果显示,12批藿香正气软胶囊中各成分含量分别为甘草苷 201.21~287.89  $\mu\text{g/g}$ 、柚皮苷 5.03~20.37  $\mu\text{g/g}$ 、橙皮苷 1 465.56~1 988.35  $\mu\text{g/g}$ 、新橙皮苷 5.35~9.01  $\mu\text{g/g}$ 、川陈皮素 217.09~306.44  $\mu\text{g/g}$ 、白术内酯Ⅲ 1.91~16.17  $\mu\text{g/g}$ 、欧前胡素 1 081.59~1 377.12  $\mu\text{g/g}$ 、和厚朴酚 2 388.34~2 915.13  $\mu\text{g/g}$ 、异欧前胡素 341.26~397.45  $\mu\text{g/g}$ 、厚朴酚 7 633.47~8 976.99  $\mu\text{g/g}$ 。不同批次样品中各种成分的含量有所差异,但其中2020年3月所生产的3批样品(批号20032511、20032512、20032513)之间、2021年4月所生产的3批样品(批号21040311、21040312、21040313)之间以及2021年5月所生产的6批样品(批号21051411、21051412、21051413、2121051611、21051612、21051613)之间各成分含量接近,这可能是由于各月份相邻批次样品均是由同一批原料制备而成。

2020年版《中国药典》(一部)规定:藿香正气软胶囊每粒含厚朴以厚朴酚与和厚朴酚总量计,不得少于3.0 mg;每粒含陈皮以橙皮苷计,不得少于3.0 mg<sup>[1]</sup>。本研究以每粒含0.45 g内容物换算,即每克内容物含共计不少于6 666.67  $\mu\text{g}$ 的厚朴酚与和厚朴酚;同时,每克内容物含不少于6 666.67  $\mu\text{g}$ 的橙皮苷。结果显示,所测出的厚朴酚与和厚朴酚的总量符合药典规定;但橙皮苷含量为

1 465.56~1 988.35  $\mu\text{g/g}$ ,小于药典规定,这可能是由于藿香正气软胶囊内容物中含有甘草酸、甘草次酸、D-葡萄糖醛酸等酸性物质,而橙皮苷在酸性条件下放置一段时间后可能发生水解,导致所测含量偏小<sup>[10]</sup>。本研究还发现,10种待测成分中柚皮苷、白术内酯Ⅲ的含量在不同批次样品中差异明显,这可能与陈皮、白术的产地、存放环境、入药部位有关。

综上所述,本研究建立了同时测定藿香正气软胶囊中甘草苷、柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷、川陈皮素、白术内酯Ⅲ、欧前胡素、和厚朴酚、异欧前胡素、厚朴酚10种成分含量的UPLC-MS/MS法。该法便捷、灵敏、准确,可用于藿香正气相关制剂的质量控制与评价。

### 参考文献

- [1] 韩德承.解表化湿的藿香正气软胶囊[J].现代养生,2020,20(7):34.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2020年版.北京:中国医药科技出版社,2020:1882-1884.
- [3] 王姣,罗廷顺,孙钢,等.HPLC法同时测定藿香正气系列制剂中6种成分的含量[J].中国药师,2017,20(10):1741-1744.
- [4] 利顺欣,陈随清.UPLC法测定藿香正气软胶囊中橙皮苷、和厚朴酚、厚朴酚和苍术素的含量[J].南京中医药大学学报,2015,31(6):598-600.
- [5] 王颖,陈文强,邓百万,等.厚朴酚与和厚朴酚的药理作用及提取合成研究进展[J].陕西理工大学学报(自然科学版),2018,34(2):58-64,78.
- [6] 王锋,姜宁,罗颖,等.和厚朴酚药理作用研究新进展[J/OL].中药材,2021,4(5):1271-1275(2021-06-01)[2021-10-30].[https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?db-code=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=ZYCA20-210531017&uniplatform=NZKPT&v=5WOF9EiWyL\\_Ton6dDj-fhEBiMtifmSCddo84qLPWV\\_ufKrmwlgqLZN-GayDscuCB](https://kns.cnki.net/kcms/detail/detail.aspx?db-code=CAPJ&dbname=CAPJLAST&filename=ZYCA20-210531017&uniplatform=NZKPT&v=5WOF9EiWyL_Ton6dDj-fhEBiMtifmSCddo84qLPWV_ufKrmwlgqLZN-GayDscuCB).DOI:10.13863/j.issn1001-4454.2021.05.044.
- [7] 汪晓辉,郭溶,聂晓彬,等.佛手抗菌活性及其药效成分橙皮苷对金黄色葡萄球菌的作用机制研究[J].中国抗生素杂志,2021,46(5):437-441.
- [8] 李丹,李爱平,李科,等.液质联用技术在中药化学成分定性分析中的研究进展[J].药物评价研究,2020,43(10):2112-2119.
- [9] 殷圣鑫,魏丽芳,梅余琪,等.超快速液相色谱-三重四极杆/线性离子阱质谱法同时测定黄蜀葵花药材中的多元活性成分[J].中国中药杂志,2021,46(10):2527-2536.
- [10] 郑美瑜,夏其乐,邢建荣,等.橙皮苷酸催化水解工艺的研究[J].食品科学,2010,31(6):60-64.

(收稿日期:2021-07-02 修回日期:2022-01-04)

(编辑:胡晓霖)