· 论著 ·

参柏抑菌洗剂中 6 种活性成分的含量测定

张媛　李君

作者单位：015000　内蒙古自治区巴彦淖尔，巴彦淖尔市医院检验科（张媛）
010110　内蒙古自治区呼和浩特，内蒙古医科大学药学院（李君）
通信作者：张媛，Email：51637859@qq.com
DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2023.01.022

【摘要】 目的　建立高效液相色谱串联三重四级杆质谱法（HPLC-MS/MS）同时测定参柏抑菌洗剂中 6 种成分的含量。**方法**　采用 HPLC-MS/MS 分析方法，色谱柱为 Shim-pack GIST-HP C_{18}（2.1 mm×100.0 mm，3 μm），流动相为甲醇（A）- 体积分数 0.1% 甲酸水溶液（B），梯度洗脱，流速 0.3 mL/min，进样量 5 μL，柱温 35 ℃。质谱条件：采用电喷雾电离源（ESI），正、负离子切换扫描模式，多反应监测模式（MRM）检测 6 种成分（包括氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷）的含量。**结果**　参柏抑菌洗剂中氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷分别在 20.75～622.50 μg/L、24.96～748.80 μg/L、8.25～247.50 μg/L、2.80～84.00 μg/L、0.42～12.60 μg/L、31.50～945.00 μg/L 范围内线性关系良好（均 r≥0.999 0），精密度、重复性、稳定性试验的相对标准偏差（*RSD*）均<3%；平均加样回收率为 98.58%～100.32%（*RSD*<4%）。6 批参柏抑菌洗剂样品中氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷的含量范围分别为 69.862～73.062 μg/g，120.997～124.097 μg/g，37.323～39.111 μg/g，11.425～12.258 μg/g，0.742～0.822 μg/g，101.286～105.677 μg/g。**结论**　该实验建立的 HPLC-MS/MS 方法简便、灵敏、高效，可用于参柏抑菌洗剂中多种活性成分的测定和质量控制。

【关键词】 参柏抑菌洗剂；　高效液相色谱串联三重四级杆质谱；　多组分含量测定

基金项目：内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目（202201186）；内蒙古自治区高等学校科学研究项目（NJZY22655）

Simultaneous determination of 6 constituents in Shenbai Lotion

Zhang Yuan, Li Jun.　Department of Clinical Laboratory, Bayannaoer Hospital, Bayannaoer 015000, Inner Mongolia Autonomous Region, China (Zhang Y); College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, Inner Mongolia Autonomous Region, China (Li J)
Corresponding author: Zhang Yuan, Email: 51637859@qq.com

【Abstract】 Objective　To establish high performance liquid chromatography tandem triple quadrupole mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method for simultaneous determination of 6 chemical constituents in Shenbai Lotion. **Methods**　HPLC-MS/MS was used and the chromatographic conditions were as follows: Shim-pack GIST-HP C_{18} column (2.1 mm×100.0 mm, 3 μm), mobile phase was consisted of methanol (A)-water (0.1% formic acid, B) at a flow rate of 0.3 mL/min with gradient elution, injected 5 μL to HPLC-MS/MS, and the column temperature was 35 ℃. Mass spectrometer conditions: triple quadrupole mass spectrometer equipped with electrospray ionization source (ESI) was used in positive and negative ion mode, and multiple reaction monitoring (MRM) for the detection of 6 constituents (including oxymatrine, berberine, phellodendron, osthole, rhodamine B and astilbin). **Results**　Under the optimized conditions, oxymatrine, berberine, phellodendron, osthole, rhodamine B and astilbin all showed good linear relationships in the ranges of 20.75–622.50 μg/L, 24.96–748.80 μg/L, 8.25–247.50 μg/L, 2.80–84.00 μg/L, 0.42–12.60 μg/L and 31.50–945.00 μg/L (all r≥0.999 0), relative standard deviation (*RSD*) of stability, precision and reproducibility tests was all < 3%, and average recoveries were 98.58%–100.32% (*RSD* < 4%). The average contents of oxymatrine, berberine, phellodendron, osthole, rhodamine B and astilbin in 6 batches of Shenbai Lotion were 69.862–73.062 μg/g, 120.997–124.097 μg/g, 37.323–39.111 μg/g, 11.425–12.258 μg/g, 0.742–0.822 μg/g and 101.286–105.677 μg/g. **Conclusion**　This simple, sensitive and efficient method could be used for the rapid determination of main active components in Shenbai Lotion.

【Key words】 Shenbai Lotion;　High performance liquid chromatography tandem triple quadrupole mass spectrometry;　Muti-component determination

Fund Program: Medical and Health Technology Plan Project of Inner Mongolia Autonomous Region Health Commission (202201186); Inner Mongolia Autonomous Region Higher Education Science Research Project (NJZY22655)

参柏抑菌洗剂为多年临床验方，组方由苦参、黄柏、蛇床子、土茯苓等药味组成，临床主要用于细菌性及真菌性阴道炎所致女性阴部瘙痒、红肿等症的治疗。细菌、真菌感染后若得不到有效干预，常会导致多种并发症[1-2]，前期药物敏感试验证实，参柏抑菌洗剂对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌等菌株具有较好的抑制效果。现代药理学研究表明，方中苦参所含生物碱类成分氧化苦参碱在抗炎、抑菌、调节免疫等方面效果显著[3-4]。蛇床子所含成分多样，其中香豆素类成分蛇床子素能够有效抑制组胺依赖性皮肤瘙痒，减少炎症细胞浸润[5-6]。花椒的药用历史悠久，具有抗炎、抗氧化、局部麻醉等多重药理作用，可外用于湿疹、阴痒等症[7-8]。黄柏中含生物碱类、柠檬苦素类等多种化学成分，有研究表明，小檗碱、黄柏碱等为黄柏的主要活性成分，具有抗菌、抗病毒等作用[9-10]。落新妇苷作为土茯苓药材中的特征性成分，具有免疫抑制、抗炎、抗氧化等诸多药理作用，其中独特的选择性免疫抑制活性成为学者研究的热点[11]。

虽然参柏抑菌洗剂已在临床应用多年，但其在质量控制（质控）方面的研究却鲜有报道，由于传统复方制剂药效的发挥具有“多成分、多靶点、多途径”的作用特点，仅通过方中单一成分或某味药材中几种成分对其进行质量评价可能存在一定的局限性，而多成分同时测定的研究策略为提高传统制剂质量和保障制剂稳定性提供了新的思路。

近年来，高效液相色谱串联三重四级杆质谱法（high performance liquid chromatography tandem triple quadrupole mass spectrometry，HPLC-MS/MS）因具有分析周期短、敏感度高、选择性强等优点，已被广泛应用于复杂成分的定性和定量分析中[12]，因此，本研究采用 HPLC-MS/MS 定量分析了参柏抑菌洗剂中的 6 种活性成分（氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷）含量，以期为参柏抑菌洗剂的质量分析与控制提供可靠的方法学支撑，现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 仪器与试剂 AP135W 型十万分之一电子天平，LC-MS8045 型三重四极杆 HPLC-MS/MS 联用仪（日本 Shimadzu 公司），KH-500DV 型数控超声波清洗器（昆山禾创超声仪器有限公司），DZTW 型电子调温电热套（上海力辰邦西仪器科技有限公司）；氧化苦参碱（批号：DSTDY-004001，纯度 98.0%）、蛇床子素（批号：DSTDS-005501，纯度 98.0%）、罗丹明 B（批号：DST-210628-340，纯度 98.0%）、盐酸小檗碱（批号：DSTDY-002801，纯度 98.1%）、黄柏碱（批号：DST-200217-031，纯度 99.1%）、落新妇苷（批号：DST-201015-054，纯度 98.0%）均购自成都德思特生物技术有限公司；甲醇、乙腈均为色谱纯，甲酸为质谱级，水为屈臣氏蒸馏水。

1.2 药材 花椒（批号：C270200501，产地为辽宁）、黄柏（批号：20111803，产地为四川）、苦参（批号：200601337，产地为河北）、蛇床子（批号：20012402，产地为辽宁）、土茯苓（批号：20111404，产地为湖南）药材均购自内蒙古北域药业有限责任公司，经内蒙古医科大学药学院中药资源教研室渠弼教授鉴定，花椒为芸香科植物青椒（*Zanthoxylum bungeanum* Maxim.）的干燥成熟果皮，黄柏为芸香科植物黄皮树（*Phellodendron chinense* Schneid.）的干燥树皮，苦参为豆科槐属植物苦参（*Sophora flavescens* Ait.）的干燥根，蛇床子为伞形科蛇床属植物蛇床〔*Cnidiummonnieri*（L.）Cuss.〕的干燥成熟果实，土茯苓为百合科植物光叶菝葜（*Smilax glabra* Roxb.）的干燥根茎。

1.3 溶液的配制

1.3.1 供试品溶液配制 按处方比例称取参柏抑菌洗剂各味药材合计 51.00 g，置于圆底烧瓶中，加入纯化水 510 mL，于电热套加热提取 1.5 h，提取 2 次，合并 2 次滤液，浓缩滤液，最终定容至 1 000 mL 容量瓶中，取浓缩液 10 μL 置于体积分数为 70% 的甲醇水溶液 990 μL 中，涡旋混匀 30 s，经 0.22 μm 微孔滤膜滤过，即得供试品溶液。

1.3.2 对照品溶液配制 精密称取各对照品：氧化苦参碱 4.15 mg、小檗碱 4.16 mg、黄柏碱 5.50 mg、蛇床子素 4.00 mg、罗丹明 B 4.15 mg、落新妇苷 6.30 mg，分别置于 10 mL 容量瓶中，加入适量甲醇，超声 10 min，冷却至室温，加入甲醇定容至刻度，配制为质量浓度分别为氧化苦参碱 415 mg/L、小檗碱 416 mg/L、黄柏碱 550 mg/L、蛇床子素 400 mg/L、罗丹明 B 415 mg/L、落新妇苷 630 mg/L 的单一对照品储备液，精密吸取上述单一对照品溶液至 10 mL 容量瓶中，加入甲醇，配制氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷质量浓度分别为 2.075、2.496、0.825、0.280、0.042、3.150 mg/L 的混合对照品储备液，于 4 ℃保存备用。

1.4 色谱-质谱条件 色谱柱为 Shim-pack GIST-HP C_{18} 柱（2.1 mm×100.0 mm，3.0 μm），流动相为甲醇（A）-

体积分数 0.1% 甲酸水溶液(B),流速为 0.3 mL/min,柱温 35 ℃,进样量 5 μL。梯度洗脱程序为:0.01 ~ 0.45 min,8%→35% A;0.45 ~ 1.1 min,35%→48% A;1.1 ~ 2.8 min,48%→65% A;2.8 ~ 5.2 min,65%→75% A;5.2 ~ 5.21 min,75% ~ 95% A;5.21 ~ 6.5 min,95% A;6.5 ~ 6.51 min,95% ~ 10% A;6.51 ~ 10.0 min,8% A。

质谱条件:采用电喷雾离子源(electron spray ionization, ESI),在多重反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)模式和正、负离子切换电离模式下,雾化气流量为 3 L/min,干燥及加热气流量均为 10.0 L/min,脱溶剂(desolvation, DL)温度为 250 ℃,转换打拿极电压 10.0 kV,

2　结果

2.1　质谱参数　氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷 6 种成分的保留时间、定量离子对、碰撞能量参数见表 1,对照品二级质谱图见图 1。

表 1　参柏抑菌试剂中 6 种成分的保留时间及电离参数

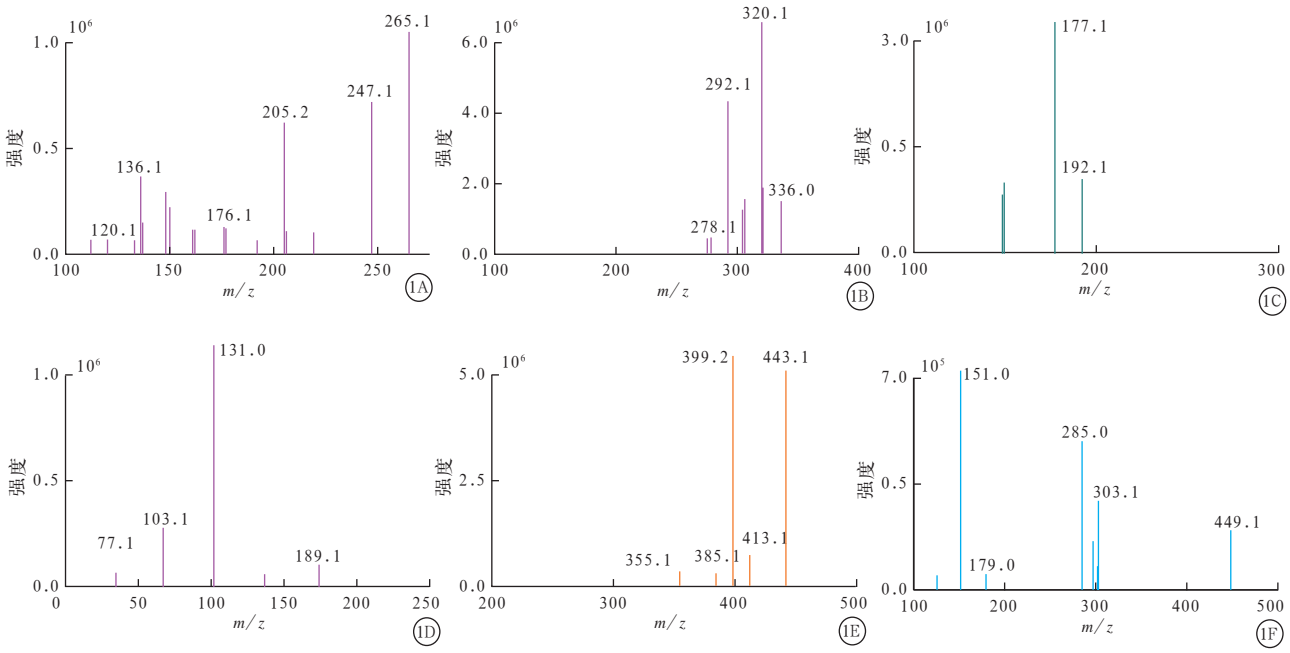
成分	保留时间(min)	母离子→子离子(*m/z*)	碰撞能量(eV)
氧化苦参碱	2.346	265.0 → 205.2(+)	−29
小檗碱	4.170	336.0 → 292.0(+)	−31
黄柏碱	2.579	342.0 → 177.2(+)	−47
蛇床子素	7.318	245.0 → 131.1(+)	−27
罗丹明 B	6.012	443.2 → 399.0(+)	−45
落新妇苷	4.300	449.2 → 284.9(−)	23

注:*m/z* 为质荷比

2.2　方法学考察

2.2.1　线性关系考察与定量限　分别精密吸取“1.3.2”项下混合对照品溶液 10、20、50、100、200、300 μL,加入 70% 甲醇定容至 1 mL,配制成氧化苦参碱质量浓度分别为 20.75、41.50、103.75、207.50、415.00、622.50 μg/L,小檗碱质量浓度分别为 24.96、49.92、124.80、249.60、499.20、748.80 μg/L,黄柏碱质量浓度分别为 8.25、16.50、41.25、82.50、165.00、247.50 μg/L,蛇床子素质量浓度分别为 2.80、5.60、14.00、28.00、56.00、84.00 μg/L,罗丹明 B 质量浓度分别为 0.42、0.84、2.10、4.20、8.40、12.60 μg/L,以及落新妇苷质量浓度分别为 31.50、63.00、157.50、315.00、630.00、945.00 μg/L 的系列线性溶液,按“1.4”项下条件进样测定,以各成分质量浓度(*X*, μg/L)为横坐标,峰面积(*Y*)为纵坐标,拟合各成分线性回归方程,结果表明各成分在相应质量浓度范围内均有良好的线性关系(均 $r \geqslant 0.999\,0$);取“1.3.2”项下混合对照品溶液并逐步稀释,以信噪比(signal-noise ratio, S/N)≥10 作为定量限,结果见表 2。

2.2.2　精密度考察　取“1.3.2”项下混合对照品溶液(氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷质量浓度分别为 207.50、249.60、82.50、28.00、4.20、315.00 μg/L),按“1.4”项下色谱 - 质谱条件连续进样 6 次,记录峰面积,上述 6 种成分峰面积的相对标准偏差(relative standard deviation, *RSD*)



注:1A 为氧化苦参碱,1B 为小檗碱,1C 为黄柏碱,1D 为蛇床子素,1E 为罗丹明 B,1F 为落新妇苷;*m/z* 为质荷比

图 1　参柏抑菌试剂中 6 种成分的对照品二级质谱图

分别为 0.94%、1.19%、0.71%、1.61%、2.30%、0.92%，表明仪器精密度良好。

2.2.3 重复性考察 按“1.3.1”项下方法平行制备供试品溶液 6 份，按“1.4”项下色谱 - 质谱条件进样测定，结果显示氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷的平均含量为 72.351、122.535、38.440、12.302、0.781、103.029 mg/L，*RSD* 分别为 1.16%、0.65%、1.55%、1.70%、2.91%、0.51%，表明重复性良好。

2.2.4 稳定性考察 取“1.3.1”项下供试品溶液，室温放置，并分别于 0、3、6、12、24 h 按“1.4”项下色谱 - 质谱条件分析测定，氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、蛇床子素、罗丹明 B、落新妇苷的峰面积 *RSD* 分别为 1.48%、1.03%、2.08%、2.22%、2.28%、2.79%，表明供试品溶液室温放置 24 h 稳定性良好。

2.2.5 加样回收率考察 精密称取已知含量参柏抑菌洗剂各味药材共 6 份，每份 25.50 g，分别按照约 1∶1 比例加入对照品混合溶液 1 mL（质量浓度为氧化苦参碱 35.414 g/L、小檗碱 60.046 g/L、黄柏碱 20.347 g/L、蛇床子素 6.048 g/L、罗丹明 B 0.410 g/L、落新妇苷 51.549 g/L），按“1.3.1”项下方法制备供试品溶液，按“1.4”项下色谱 - 质谱方法进行检测，结果见表 3。

2.3 样品含量测定 取 6 批参柏洗剂药材，按“1.3.1”项下方法制备供试品溶液，按“1.4”项下条件进样测定，计算含量，结果见表 4。

表 2 参柏抑菌洗剂中 6 种成分的线性回归方程与线性范围

成分	线性回归方程	*r* 值	线性范围（μg/L）	定量限（μg/L）
氧化苦参碱	$Y=1.42\times10^4X+3.59\times10^5$	0.999 0	20.75 ~ 622.50	5.11
小檗碱	$Y=1.20\times10^5X+2.12\times10^6$	0.999 2	24.96 ~ 748.80	5.36
黄柏碱	$Y=1.91\times10^5X+1.76\times10^6$	0.999 1	8.25 ~ 247.50	1.29
蛇床子素	$Y=2.09\times10^5X-1.25\times10^5$	0.999 9	2.80 ~ 84.00	0.43
罗丹明 B	$Y=1.02\times10^5X+5.73\times10^3$	0.999 1	0.42 ~ 12.60	0.19
落新妇苷	$Y=1.72\times10^3X-3.96\times10^3$	0.999 9	31.50 ~ 945.00	6.18

表 3 参柏抑菌洗剂中 6 种成分的加样回收率

成分	原始量（mg）	加入量（mg）	测得量（mg）	回收率（%）	平均回收率（%）	*RSD*（%）	成分	原始量（mg）	加入量（mg）	测得量（mg）	回收率（%）	平均回收率（%）	*RSD*（%）
氧化苦参碱	36.176	35.414	70.446	96.77	98.75	2.10	蛇床子素	6.151	6.048	12.425	103.73	100.32	3.41
	36.176		70.385	96.60				6.151		12.265	101.09		
	36.176		71.247	99.03				6.151		12.356	102.59		
	36.176		72.346	102.14				6.151		11.896	94.98		
	36.176		71.518	99.80				6.151		12.335	102.24		
	36.176		70.946	98.18				6.151		12.037	97.31		
小檗碱	61.268	60.046	120.474	98.60	100.09	2.40	罗丹明 B	0.391	0.410	0.806	101.38	99.41	3.48
	61.268		120.197	98.14				0.391		0.813	103.01		
	61.268		122.825	102.52				0.391		0.783	95.68		
	61.268		123.474	103.60				0.391		0.810	102.35		
	61.268		121.149	99.73				0.391		0.797	99.11		
	61.268		120.099	97.98				0.391		0.780	94.91		
黄柏碱	19.220	20.347	38.577	95.14	98.58	3.37	落新妇苷	51.515	51.549	101.574	97.11	100.08	3.23
	19.220		38.957	97.00				51.515		101.168	96.32		
	19.220		38.911	96.78				51.515		103.074	100.02		
	19.220		39.725	100.78				51.515		105.433	104.60		
	19.220		39.073	97.57				51.515		104.618	103.02		
	19.220		40.427	104.23				51.515		102.773	99.44		

注：*RSD* 为相对标准偏差

表 4 参柏抑菌洗剂中 6 种成分含量

成分	含量（mg/L）						均值（mg/L）	*RSD*（%）
	20210805	20210808	20210811	20210815	20210818	20210825		
氧化苦参碱	69.862	71.162	73.062	72.235	70.632	71.762	71.453	1.61
小檗碱	120.997	122.196	124.097	122.063	123.430	123.835	122.770	0.98
黄柏碱	37.577	38.011	39.111	37.323	38.561	38.253	38.139	1.71
蛇床子素	11.425	12.258	11.758	11.814	12.241	11.964	11.910	2.66
罗丹明 B	0.796	0.763	0.816	0.792	0.822	0.742	0.789	3.91
落新妇苷	101.657	103.176	105.677	103.503	101.286	104.139	103.240	1.57

注：*RSD* 为相对标准偏差

3 讨论

本研究中实验前期对不同色谱条件进行了摸索，当以乙腈作为有机相时，虽然分析时间优于甲醇，但落新妇苷出现双峰现象，且峰型存在严重拖尾，通过设置不同柱温（30、35、40 ℃）对其进行优化，仍无法满足分析要求。当以甲醇水溶液作为流动相体系时，落新妇苷双峰现象消失。为改善待测成分峰型，提高响应强度，在水相中分别加入甲酸和乙酸铵，结果显示当水相中含有体积分数为 0.1% 的甲酸时，所得色谱峰型尖锐，各成分响应值更高，因此最终确定以甲醇 -0.1% 甲酸水溶液作为流动相。同时，在进样前对供试品和对照品溶液稀释液进行考察，结果显示采用体积分数为 70% 的甲醇水溶液对供试品及标准品进行稀释后，各成分离子化程度、峰型及响应强度均优于其他条件。

传统复方制剂的化学成分复杂[13]，各成分在不同电离模式下的响应强度有较大差异，本研究中实验前期通过质谱全扫描模式对各待测成分进行电离模式确认，结果显示氧化苦参碱、小檗碱、黄柏碱、罗丹明 B、蛇床子素 5 种成分在正离子模式下具有较高响应值，而落新妇苷则在负离子模式下响应强度较高，因此采用正、负离子切换模式检测各成分。为获取最优定量离子对，本研究对不同碰撞能量（50、40、30、20、10 eV）进行考察，通过电压自动优化，最终获得“1.4”项下最优质谱分析条件。

传统复方制剂由多种药材组成，化学成分种类繁多，各成分的含量变化对制剂质量及药效发挥有较大的影响[14]，因此，在对其进行质量控制时，采取多种成分同时定量分析的策略对评价制剂质量具有重要意义[15]。本研究采用 HPLC-MS/MS 技术，建立了同时测定参柏抑菌洗剂中 6 种活性成分含量的方法，该方法具有简便、快捷等优势，可为参柏抑菌洗剂的质量控制提供参考依据。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1 李睿，任然，熊大迁. 多种检测指标对血液恶性肿瘤合并深部真菌感染患者的诊断价值 [J]. 实用检验医师杂志，2017, 9 (2): 73–76. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2017.02.004.

2 唐广宁，展群岭，吴治龙. 危重病评分与炎症介质对危重患者预后的综合评估分析 [J]. 中国危重病急救医学，2006, 18 (12): 759–760. DOI: 10.3760/j.issn:1003–0603.2006.12.016.

3 张明发，沈雅琴. 苦参碱和氧化苦参碱对霉菌性和滴虫性阴道炎临床药理作用的研究进展 [J]. 抗感染药学，2021, 18 (8): 1083–1087. DOI: 10.13493/j.issn.1672–7878.2021.08–001.

4 苏佳昇，李晓霞，蒋雅娴，等. 苦参化学成分与药理作用研究进展 [J]. 湖北农业科学，2021, 60 (1): 5–9. DOI: 10.14088/j.cnki.issn0439–8114.2021.01.001.

5 陈姣蓉，洪小平，段妍君，等. 蛇床子素对特异性皮炎小鼠皮肤屏障及慢性瘙痒的作用 [J]. 中成药，2021, 43 (12): 3489–3492. DOI: 10.3969/j.issn.1001–1528.2021.12.045.

6 田斌，瞿孝兰，林义平，等. 基于多波长切换的 HPLC 法测定黄柏–蛇床子药对成分含量 [J]. 中药材，2020, 43 (8): 1952–1955. DOI: 10.13863/j.issn1001–4454.2020.08.029.

7 谷青青，周雯颖，周小江. 野花椒化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中成药，2022, 44 (6): 1895–1902. DOI: 10.3969/j.issn.1001–1528.2022.06.030.

8 张红，杨庆，陈颖，等. 中药花椒化学成分及其防治神经精神疾病的研究进展 [J]. 天然产物研究与开发，2021, 33 (11): 1969–1981. DOI: 10.16333/j.1001–6880.2021.11.020.

9 李丽，张超，郑威，等. 基于 UPLC–QqQ–MS 技术的黄柏生品及其盐炙品中 10 种成分量的变化 [J]. 中成药，2021, 43 (11): 3082–3088. DOI: 10.3969/j.issn.1001–1528.2021.11.026.

10 何巧玉，刘静，李春霞，等. 基于网络药理学和指纹图谱的黄柏质量标志物预测分析 [J]. 中草药，2021, 52 (16): 4931–4941. DOI: 10.7501/j.issn.0253–2670.2021.16.018.

11 谢静. 土茯苓药物代谢作用机制研究 [D]. 长春：长春师范大学，2020.

12 冯湘玲，丁玉峰，汪震，等. 高效液相色谱 – 串联质谱法测定雷公藤制剂中 5 种有效成分的含量 [J]. 中国医院药学杂志，2022, 42 (5): 478–484. DOI: 10.13286/j.1001–5213.2022.05.03.

13 苗娜，张占英，刘纪松. 高效液相色谱 – 串联质谱法测定人血清中万古霉素的浓度 [J]. 实用检验医师杂志，2019, 11 (4): 231–233. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2019.04.012.

14 肖润梅，王星翘，何秋月. 质控图联合 Westgard 多规则法在 SPE–HPLC–DAD 测定伏立康唑血药浓度方法中的应用 [J]. 实用检验医师杂志，2022, 14 (2): 195–199. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2022.02.021.

15 郭丽华. 全自动免疫分析系统与液相色谱串联质谱系统检测 25–羟基维生素 D 的一致性评价 [J]. 实用检验医师杂志，2022, 14 (2): 153–156. DOI: 10.3969/j.issn.1674–7151.2022.02.011.

（收稿日期：2023–02–20）

（本文编辑：郜文）