

应用液相色谱质谱联用技术 进行中药质量控制*

□李松林** 宋景政 乔春峰 周 燕 徐宏喜**

(香港赛马会中药研究院 香港)

摘 要:以作者近几年研究成果为例,探讨应用液相色谱质谱联用技术进行中药质量控制研究。重点讨论中药“全成分”快速表征方法及其在中药近缘品种的鉴别和化学多型性揭示、药材初加工质量评价、炮制品与非炮制品区分、配方颗粒质量评价、活性成分资源寻找和毒性成分筛选监测等方面的应用。

关键词:色谱质谱联用技术 中药 质量控制

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.03.017

对中药多成分多靶点作用的认知给从中药整体观角度对中药进行质量控制提出了挑战。中药所含化学成分数量多、结构类型复杂、性质和相对含量差异大、生物活性不详等是目前大多数中药的基本特征,也是影响中药质量控制的主要因素。在生物活性成分还未阐明的情况下,对中药或其产品进行“全成分”分析基础上的质量控制,可能是体现中药整体观的权宜策略。现代色谱质谱联用技术具备了成分分离和多种在线结构鉴定功能,为中药的“全成分”快速分析提供了有效的手段。我们曾利用多种色谱分析技术如薄层色谱^[1-2]、气相色谱^[3-5]、高效液相色谱^[6-22]、高效毛细管电泳^[23]和高速逆流色谱^[24-25]进行中药质量控制研究,并作了系统评述^[26],本文以作者近年来的部分最新研究成果为例,重点探讨利用液相色谱质谱联用技术进行中药质量控制研究的方法和实际应用。

一、技术和方法

1. 化学成分的快速表征技术

色谱指纹谱是目前国际公认的草药制剂质量控制的有效技术之一,但色谱指纹谱通常只能提供每一色谱峰有限的化学信息,而对色谱指纹谱中每一个色谱峰的化学表征不但可为中药的质量控制提供更精确的信息,还能为深入的化学和药效研究奠定基础。

应用现代色谱质谱联用技术快速表征中药化学成分主要包括两种方法,即非目标成分(Non-targeted Components)表征和目标成分(Targeted Components)表征。

(1)非目标成分(Non-targeted Components)表征方法。

非目标成分表征是以中药“全成分”分析为主要目的,即对样品中在一定的色谱质谱条件下有响应

收稿日期: 2009-10-30

修回日期: 2010-05-08

* 本课题由香港赛马会慈善基金会赞助。

** 联系人: 李松林, 博士, 香港赛马会中药研究院研究员, 主要研究方向: 中药质量控制和健康产品研发, Tel: 852-2603-6990, E-mail: lisonglin@hkjcicm.org; 徐宏喜, 博士, 香港赛马会中药研究院副院长, Tel: 852-3406-2873, E-mail: xuhongxi@hkjcicm.org。

的成分全部进行检测和鉴定,基本步骤包括:专科专属化学数据库的创建、可获得化学对照品质谱信息的构建和样品中化学成分的快速表征^[27]。

专科专属化学数据库的创建就是通过多种检索工具如美国化学会 SciFinder Scholar、美国国家图书馆 PubMed 和中文全库期刊资源 CNKI 等,系统查考待研究的某中药同属或同科生物化学研究信息,使用常规办公软件如 Microsoft Excel 对文献报道的已知化合物的相关资料进行整理,如科学名称、分子式、精确分子量、紫外最大吸收波长和化学结构式等,从而创建专科专属化学数据库。

可获得化学对照品质谱信息的构建即是对可获得的待测中药中含有的化学对照品进行质谱分析,分别做正负离子模式的一级质谱,验证分子离子峰和各种准分子离子峰 $[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ 、 $[M+Na]^+$ 、 $[M+K]^+$ 、 $[M+CHOO]^-$ 等的存在,以及可能存在的源内裂解(In-source Fragmentation)的碎片离子峰的存在。然后再对选择的离子进行二级至多级质谱分析,探究化合物质谱裂解的各种参数和质谱裂解方式,总结某类化合物在特定色谱和质谱条件下的裂解规律。如果是色谱与高分辨质谱(High Resolution Mass Spectrometry, HRMS)联用,则可获取分子离子以及碎片离子精确的质荷比(m/z)数据和可能的分子式信息。

样品中化学成分的表征有 3 种基本方法。第 1 种方法是将可获得的化学对照品与待测样品在同样的色谱和质谱条件下进行分析,将样品中每一色谱峰的保留时间、最大紫外吸收光谱和正负离子模式的质谱数据与对照品的相应数据进行比较,如果样品中的某个色谱峰在这 3 个方面的数据与某对照品相应的数据完全一致,则此色谱峰所代表的化合物得到确证;第 2 种方法是首先通过正负离子模式的一级质谱判断每一色谱峰相应化合物的分子离子峰,再通过假定的分子离子峰的精确 m/z 数据获得分子式(此时设定精确 m/z 数值的实测值与理论值的误差不大于 3 或 5ppm),进一步将可能的分子式和精确分子量利用应用软件中的比对功能与创建的专科专属数据库进行比对,如果分子式、精确分子量和紫外最大吸收波长都匹配,则被鉴定的化合物可初步被指认为数据库中已匹配的化合物。其正确性还可通过多级质谱的分析加以验证,当然这种鉴别方式对立体异构体往往无法区分;第 3 种方法是某一色谱峰可能的分子式和精确分子量在构建的数据库中没

有匹配的化合物,这时只能通过多级质谱数据的解析对化合物加以推定。这种鉴定是基于结构类似的化合物可能具有相同的或类似的质谱裂解规律的认识,其结构鉴定的正确性还需要计算化学或对纯品的进一步 NMR 等光谱数据的验证^[28]。

(2) 目标成分(Targeted Components)表征方法。

在中药研究过程中,通常需要对一些结构类似的化合物进行快速筛选并研究其构效关系,或检测可能存在的结构类似的毒性成分等。目标成分表征方法则可以达到以上目的。我们根据不同的仪器配置尝试了两种基本方法:选择离子扫描(Selected Ions Monitoring, SIM)^[29]和母离子扫描(Precursor Ions Discovery, PID)^[30]。这两种方法主要基于结构类似的化合物可能产生相同的特征碎片离子推断,如将这种共同具有的特征碎片离子作为目标离子,对多个样品进行高通量扫描,则可以快速发现潜在的目标化合物,这样就可以缩小所要鉴定的色谱峰的数目,提高工作效率。具体操作步骤是先对可获得的系列对照品进行质谱分析,优化质谱参数以及解析裂解规律,寻找出相同的特征裂解碎片离子,然后将共同的特征碎片离子作为目标离子对样品进行选择离子扫描或母离子扫描,选择离子扫描方式时先对发现的色谱峰进行标记(保留时间),再对样品重新进行多级质谱分析^[29],而母离子扫描方式时先直接进行多级质谱切换分析^[30],再结合其它辅助手段(精确 m/z 值、最大紫外吸收波长等)对检测到的化合物进行鉴定。

2. 实验设计优化实验条件

针对中药中化学成分数量多、结构类型复杂、性质和相对含量差异大等特点,良好的分离效率和检测灵敏度是“全成分”分析成功的关键。就 LC-MS 联用技术来讲,流动相的组成和流速、梯度洗脱的方式、柱温,以及质谱的毛细管电压、进样孔电压、离子源温度、离子解析温度、解析气流速度等参数都会影响分析方法的分离度和灵敏度。为了提高分析方法的分离度和灵敏度,我们应用了反应曲面法(Response Surface Methodology, RSM)并结合 Box-Behnken 实验设计对以上多因素进行优化,在未知待测样品的组成或理化性质的情况下,通过最少的实验获得系统优化的色谱梯度洗脱条件和 QTOF-MS 的质谱条件^[31-32],从而提高了检测 Meconopsis 属植物中微量生物碱的灵敏度($LOD\ 0.5\sim0.1ng\cdot mL^{-1}$)^[31],或

同时快速测定丹参(*Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae*)中脂溶性的二萜醌类化合物和水溶性的丹参酚酸类化合物^[32]。

3. 快速优化分析条件

超高压液相色谱(Ultra High Performance Liquid Chromatography, UHPLC)具有分离效能高、分析速度快等优点,非常适合中药样品的分析。我们尝试了应用试验设计对UHPLC分析条件进行优化,再通过计算将优化的条件转移到普通的液相色谱系统,提高分析方法创建的速度,使得创建的新方法适合于常规分析。例如应用反应曲面法(RSM)在短UHPLC柱上(2.1mm×50mm, 1.7μm)对丹参的水溶性和脂溶性成分同时进行流速梯度和流动相组成梯度(双模式梯度)优化,在5小时内进行62次实验即可优化出最佳流速梯度和流动相组成梯度的洗脱条件。将优化后的梯度洗脱模式通过计算转移到其他色谱柱同时分析丹参脂溶性成分和水溶性成分,如较长的UHPLC柱(2.1mm×100mm, 1.7μm)和常规液相色谱分析柱(2.1mm×100mm, 3.5μm和4mm×100mm, 5μm),均达到理想的分离和检测效果^[32]。

4. 多维色谱技术

多维色谱是采用多种色谱系统实现理想分离的方法。高速逆流色谱(High-Speed Counter-Current Chromatography, HSCCC)由于其不需要固定相,理论上能保证样品的100%回收。我们将HSCCC与UHPLC-QTOFMS联用,快速筛选藤黄(*Gamboge*)中诱导细胞凋亡的成分。具体做法是先用HSCCC将样品分离成不同的组分,将所有组分进行HeLa-C3细胞凋亡活性测试,对有活性的组分进行UPLC-QTOFMS分析,最后鉴定出诱导HeLa-C3细胞凋亡活性成分Gambogenic Acid^[33]。

二、应用举例

1. 鉴别同属药材

人参(*Panax ginseng*)和西洋参(*P. quinquefolius*)是同属植物,但功效和价格相差很大。我们通过LC-MS分析方法,采用目标成分表征策略,首先解析出人参特有成分人参皂苷Rf和西洋参特有成分拟人参皂苷F11的特征裂解碎片离子,再利用SIM扫描模式以特征离子为目标离子快速鉴别样品,检测商品人参的来源^[34]。同样我们还利用LC-UV-MS/MS方法首次成功将中药吴茱萸(*Fructus evodiae*)与其非正品

同属替代品*Evodia glabrifolium*相区别^[35]。

2. 检测不合法的加工方法

不同的加工方法对中药材的质量影响很大。硫磺熏蒸是传统中药材加工方法之一。但是由于硫磺熏蒸的安全性问题一直没有得到科学实验确证,国家食品药品监督管理局曾于2004年发文规定所有中药材原药不能用硫磺熏蒸或浸泡,将硫磺熏蒸的药材列为劣药处理。我们运用UHPLC-PDA-QTOFMS技术,采用非目标成分表征技术研究发现,经硫磺熏蒸的白芍,其主要成分芍药苷及其它萜苷类似物均发生化学变化,生成相应的磺酸化产物,也就是说药材的指纹谱发生了明显的改变。同时还发现,所检测的从市场购得的11个白芍饮片样品均是硫磺熏蒸品,此结果值得有关监督部门的重视^[36]。

3. 区分炮制品与非炮制品

根据中医药理论,多数中药材在使用前均要经过适当的方法炮制,炮制品和非炮制品的功效往往不同。我们应用UHPLC-TOFMS技术,采用非目标成分表征技术,结合多变量统计分析建立了快速区分生地黄(*Radix Rehmanniae*)和熟地黄(*Radix Rehmanniae Praeparata*)的方法,分别找到了生地黄和熟地黄各自稳定的特征性化学标志物(Chemical Marker)Leonuride和5-(α-D-glucopyranosyl-(1-6)-α-D-glucopyranosyloxymethyl)-2-furancarboxaldehyde^[37]。

4. 揭示化学多型性

中国药典中有部分中药属于多来源品种,但是,多个品种来源的不同中药作为同一种药材使用,其化学成分和药效是否相似,并未得到科学的验证,有待进一步深入研究。如百部(*Radix Stemonae*)来源于直立百部(*Stemona sessilifolia*)、蔓生百部(*S. japonica*)和对叶百部(*S. tuberosa*)。我们运用HPLC-MS技术,采用非目标成分表征技术研究发现,不同的百部品种含有的主要生物碱结构类型和相对含量差异较大^[38],不仅如此,即便是对叶百部,由于产地不同,样品所含主要生物碱的结构类型也不同,存在着化学的多型性。对叶百部至少存在4个化学类型,即Croomine型、Stemoninine型、Neotuberostemonine型和Tuberostemonine型^[22]。这4个化学类型的样品止咳强度和止咳机制也不同,Croomine型为中枢性止咳,而Stemoninine型、Neotuberostemonine型和Tuberostemonine型则是周边性止咳^[39]。

5. 评价配方颗粒质量

配方颗粒是对传统中药饮片的改革和创新,配方颗粒由于饮片形态已消失,对其内在质量控制就显得尤为重要。我们应用 UPLC-MS 技术结合多变量统计分析方法对丹参(*Salvia miltiorrhiza*)配方颗粒质量进行了研究,不但寻找到适合丹参配方颗粒质量控制的指标性化合物^[40],而且发现配方颗粒的生产工艺比药材来源对其质量的影响更大^[41]。

6. 寻找新资源

丹参中二萜醌类成分具有抗菌、消炎等活性,已被开发成药物应用于临床治疗痤疮。为了寻找丹参二萜醌类成分新资源,我们应用 UHPLC-DAD-QTOFMS 技术,采用目标成分表征技术,结合多变量统计分析手段建立了快速筛选二萜醌类成分的方法。通过对已有二萜醌类化合物的质谱分析,分析质谱裂解规律,根据裂解规律和结构类型,将丹参二萜醌类化合物分成 6 个主要类型。同时利用建立的分析方法对丹参属 25 个物种进行快速筛选,并应用主成分分析方法对数据进行处理,发现了化学成分组成与丹参(*Salvia miltiorrhiza*)相近似的物种,再通过定量分析,找到了丹参二萜醌类化合物潜在的物种资源,为科学开发利用我国丹参属植物资源提供了化学依据^[42]。

7. 快速筛选活性成分或毒性成分

从中药中快速筛选结构类似的化合物并进一步进行构效关系研究是中药新药创制的有效途径之一。Phloroglucinol 类化合物是藤黄科(*Guttiferae*)特别是藤黄属(*Garcinia*)植物中一类重要的化合物,具有抗抑郁、抗肿瘤和抗病毒等生物活性。我们应用 UHPLC-TOFMS 技术和目标成分表征技术,采用母离子扫描(PID)模式,以质荷比为 m/z 177.02 的特征裂解碎片离子为目标离子,对藤黄属 9 个物种的 29 个样品进行快速筛选,结果发现 *G. lancilimba*、*G. yunnanensis*、*G. multiflora* 和 *G. oblongifolia* 富含 Phloroglucinol 类化合物,*G. cowa*、*G. xipshuanbannanensis*、*G. xanthochymus* 和 *G. subelliptica* 则含量较少,而 *G. esculenta* 几乎不含这类化合物^[30],为有选择性地对藤黄属植物进行化学研究提供了依据,并达到了减少重复性工作、提高效率的目的。

吡啶里西啶生物碱(Pyrrolizidine Alkaloids)是植物中分布广泛的生物碱,有 3 种结构类型,分别是 Retronecine 型、Otonecine 型和 Platynecine 型。研究证明 Retronecine 型和 Otonecine 型生物碱具有肝脏毒

性,世界卫生组织和欧美国家对含有肝毒吡啶里西啶生物碱的草药都有监管措施。如何快速检测中草药中的肝毒吡啶里西啶生物碱是中药安全评价的重要内容之一。我们基于不同类型的吡啶里西啶生物碱具有不同类型的质谱裂解特征碎片的认识,即 Retronecine 型会同时出现质荷比为 m/z 120 和 138 的碎片离子,Otonecine 型会同时出现质荷比为 m/z 150 和 168 的碎片离子,而 Platynecine 型会同时出现质荷比为 m/z 122 和 140 的碎片离子,利用 LC-MS 的选择离子扫描模式(SIM),成功建立快速检测肝毒吡啶里西啶生物碱的方法,并对常用中药千里光(*Herba Senecionis Scandentis*)进行了详细分析研究,从中检测出至少 5 种肝毒吡啶里西啶生物碱,为安全使用千里光提供了依据^[29]。

三、小 结

现代色谱质谱联用技术的分离和在线鉴定功能使中药复杂体系的质量控制变得更加方便和快捷,现已越来越多地应用于以“全成分”分析为基础的中药质量控制研究,采用不同的研究方法可以达到不同的质量研究目的,较好地解决中药复杂体系的质量控制问题。相信随着这类高尖端仪器的不断普及、自动化程度的不断提高、研究工作的不断探索和积累,体现中医药整体观的全成分分析的中药质量控制体系将为中药的现代化做出贡献。

致谢:香港赛马会慈善基金会对本研究提供资助。

参考文献

- 1 He ZD, Qiao CF, Han QB, et al. Comparison and quality assessment of cassia bark (*Cortex Cinnamomi*) by thin layer chromatography. *J Chin Pharm Sci*, 2006, 15:195-199.
- 2 Chen SB, Liu HP, Tian RT, et al. High-performance thin-layer chromatographic fingerprints of isoflavonoids for distinguishing between *Radix Puerariae Lobatae* and *Radix Puerariae Thomsonii*. *J Chromatogr A*, 2006, 1121:114-119.
- 3 陈卫东,詹庆丰,吴萍,等.裂解-气相色谱-质谱法对中药材指纹谱的研究. *质谱学报*, 2007, 28 (2):267-274.
- 4 Li SL, Li P, Lin G, et al. Simultaneous Determination of Seven Major Triterpenoidal Alkaloids in Bulbs of *Fritillaria* by Gas Chromatography. *J Chromatogr A*, 2000, 873:221-228.
- 5 Li SL, Chan SW, Li P, et al. Pre-column Derivatization and Gas Chromatographic Determination of Alkaloids in Bulbs *Fritillaria*. *J Chromatogr A*, 1999, 859(2):183-192.
- 6 Song JZ, Yip YK, Han QB, et al. Rapid determination of polyprenylated

- xanthenes in Gamboge resin of *Garcinia hanburyi* by HPLC. *J Sep Sci*, 2007, 30:304-309.
- 7 Li SL, Song JZ, Han QB, et al. Improved high performance liquid chromatographic method for simultaneous determination of 12 cytotoxic caged xanthenes in gamboges, a potential anticancer resin from *Garcinia hanburyi*. *Biomed Chromatogr*, 2008, 22:637-644.
 - 8 Qiao CF, Han QB, Song JZ, et al. HPLC analysis of bioactive diterpenoids from the root bark of *Pseudolarix kaempferi*. *J Food Drug Anal*, 2006, 14:353-356.
 - 9 Han QB, Yip YK, Wong LN, et al. Rapid analysis of pseudolaric acids in *Cortex Pseudolaricis* and related medicinal products by high performance liquid chromatography. *Talanta*, 2007, 73:757-763.
 - 10 Jiang RW, Wong KL, Chan YM, et al. Isolation of iridoid and secoiridoid glycosides and comparative study on *Radix Gentianae* and related adulterants by HPLC analysis. *Phytochemistry*, 2005, 66:2674-2680.
 - 11 Han QB, Li SL, Qiao CF, et al. A simple method to identify the unprocessed *Strychnos* seeds used in herbal medicinal products. *Planta Med*, 2008, 74:458-463.
 - 12 He ZD, Qiao CF, Han QB, et al. Authentication and quantitative analysis on the chemical profile of cassia bark (*Cortex Cinnamomi*) by high-pressure liquid chromatography. *J Agric Food Chem*, 2005, 53:2424-2428.
 - 13 Qiao CF, Han QB, Mo SF, et al. Psoralenoside and isopsoralenoside, two new benzofuran glycosides from *Psoralea corylifolia*. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54:714-716.
 - 14 Qiao CF, Han QB, Song JZ, et al. Quality assessment of *Fructus Psoraleae*. *Chem Pharm Bull*, 2006, 54:887-890.
 - 15 Qiao CF, Han QB, Song JZ, et al. Chemical fingerprint and quantitative analysis of *Fructus Psoraleae* by high-performance liquid chromatography. *J Sep Sci*, 2007, 30:813-818.
 - 16 Qiao CF, He ZD, Han QB, et al. The use of lobetyolin and HPLC-UV fingerprints for quality assessment of *Radix Codonopsis*. *J Food Drug Anal*, 2007, 15:258-264.
 - 17 乔春峰, 贺震旦, 韩全斌, 等. HPLC 测定半边莲药材中 2 个多炔类成分的含量. *中国中药杂志*, 2006, 31(9):744-746.
 - 18 乔春峰, 韩全斌, 贺震旦, 等. RP-HPLC 法测定狼毒中岩大戟内酯 A 和 B 的含量. *药物分析杂志*, 2006, 26 (9): 1204-1206.
 - 19 乔春峰, 韩全斌, 宋景政, 等. RP-HPLC 测定半枝莲药材中 4 种主要黄酮类成分的含量. *中国药学杂志*, 2006, 41(17):1342-1344.
 - 20 Song JZ, Mo SF, Yip YK, et al. Development of microwave assisted extraction for the simultaneous determination of isoflavonoids and saponins in *Radix Astragali* by high performance liquid chromatography. *J Sep Sci*, 2007, 30:819-824.
 - 21 Song JZ, Yiu HW, Qiao CF, et al. Chemical comparison and classification of *Radix Astragali* by determination of isoflavonoids and astragalosides. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47:399-406.
 - 22 Li SL, Jiang RW, Hon PM, et al. Quality evaluation of *Radix Stemonae* through simultaneous quantification of bioactive alkaloids by high-performance liquid chromatography coupled with diode array and evaporative light scattering detectors. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21:1088-1094.
 - 23 Song JZ, Han QB, Qiao CF, et al. Development and validation of a rapid capillary zone electrophoresis method for the determination of aconite alkaloids in aconite roots. *Phytochem Anal*, 2009, DOI 10.1002/pca.1168.
 - 24 Han QB, Song JZ, Qiao CF, et al. Preparative isolation of cyclolanostane-type saponins from *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* Hsiao by TLC-MS/MS guided high-speed counter-current chromatography. *J Sep Sci*, 2007, 30:135-140.
 - 25 Han QB, Song JZ, Qiao CF, et al. Preparative separation of gambogic acid and its C-2 epimer using recycling high-speed counter-current chromatography. *J Chromatogr A*, 2006, 1127:298-301.
 - 26 李松林, 徐宏喜. 中药质量控制和新药研发的思路和方法. *中国天然药物* 2009, 7:2-12.
 - 27 Li SL, Song JZ, Choi FK, et al. Chemical profiling of *Radix Paeoniae* evaluated by ultra-performance liquid chromatography/photo-diode-array/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49:253-266.
 - 28 Zhou Y, Liu X, Yang J, et al. Analysis of caged xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi* using ultra-performance liquid chromatography/electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *Anal Chim Acta*, 2008, 629:104-118.
 - 29 Li SL, Lin G, Fu PF, et al. Identification of five hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids in a commonly used Chinese medicinal herb, *Herba Senecionis Scandentis* (Qianliguang). *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2008, 22:591-602.
 - 30 Zhou Y, Huang SX, Song JZ, et al. Screening of polycyclic polyprenylated acylphloroglucinols from *Garcinia* species using precursor ion discovery (PID) scan and ultra performance liquid chromatography electrospray ionization Q-TOF tandem mass spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2009, 20:1846-1850.
 - 31 Zhou Y, Song JZ, Choi FK, et al. Using SAS statistic strategy to obtain optimal gradient LC and ESI-QTOF-MS conditions to determine the alkaloids from *Meconopsis* species. *J Chromatogr A*, 2009, 1216:7013-7023.
 - 32 Song JZ, Qiao CF, Li SL, et al. Rapid optimization of dual-mode gradient high performance liquid chromatographic separation of *Radix et Rhizoma Salviae Miltiorrhizae* by Response Surface Methodology. *J Chromatogr A*, 2009, 1216:7007-7012.
 - 33 Han QB, Zhou Y, Feng C, et al. Bioassay guided discovery of apoptosis inducers from gamboges by high-speed counter-current chromatography and high-pressure liquid chromatography/electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Chromatogr B*, 2009, 877:401-407.
 - 34 Chan TWD, But PPH, Cheng SW, et al. Differentiation and Authentication of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*, and *Ginseng* Products by Using HPLC/MS. *Anal Chem*, 2000, 72:1281-1287.
 - 35 Zhou Y, Li SH, Jiang RW, et al. Quantitative analyses of indoloquinazoline alkaloids in *Fructus Evodiae* by high-performance liquid chromatography with atmospheric pressure chemical ionization tandem mass

- spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20:3111~3118.
- 36 Li SL, Song JZ, Choi FK, et al. Chemical profiling of Radix Paeoniae evaluated by ultra-performance liquid chromatography/photo-diode-array/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49:253~266.
 - 37 Li SL, Song JZ, Qiao CF, et al. A novel strategy to rapidly explore potential chemical markers for the discrimination between raw and processed Chinese herbs by UHPLC-TOFMS with multivariate statistical analysis. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, doi:10.1016/j.jpba.2009.10.002.
 - 38 Zhou Y, Jiang RW, Hon PM, et al. Analyses of Stemona alkaloids in *Stemona tuberosa* by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2006, 20:1030~1038.
 - 39 Xu YT, Hon PM, Jiang RW, et al. Antitussive effects of *Stemona tuberosa* with different chemical profiles. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108: 46~53.
 - 40 Song JZ, Qiao CF, Zhou Y, et al. Approach to quality assessment of extract granule *Radix Salviae Miltiorrhizae* by UHPLC-PDA-Q-TOF MS and robust principal component analysis. *J Chromatogr A*, 2009, submitted.
 - 41 李松林, 宋景政, 徐宏喜. 中药配方颗粒研究浅析. *中草药*, 2009, 40 (Supp):1~7.
 - 42 Zhou Y, Xu G, Choi FK, et al. Qualitative and quantitative analysis of diterpenoids in *Salvia* species by liquid chromatography coupled with electrospray ionization quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*, 2009, 1216:4847~4858.

Application of Modern Hyphenated Chromatographic Techniques in the Quality Control of Chinese Medicines

Li Songlin, Song Jingzheng, Qiao Chunfeng, Zhou Yan, Xu Hongxi

(Chinese Medicine Laboratory, Hong Kong Jockey Club Institute of Chinese Medicine, Hong Kong, China)

Abstract: In the present paper, the application of modern hyphenated chromatographic techniques, in particular the high performance liquid chromatography - mass spectrometry, in the quality control of Chinese medicines is discussed based on the recent research progress achieved in our group. Focus is put on the innovative strategies and methodologies for the holistic chemical profiling of Chinese medicines by LC-MS, as well as their application in authentication of raw materials, evaluation of post-harvest handling, discrimination between raw and processed herbs, quality control of water-extracts granules, exploration of new resources for bioactive components, and detection of toxic components.

Keywords: Chromatography, Hyphenated techniques, Chinese medicines, Quality control

(责任编辑:李沙沙, 责任译审:张立威)