

毛细管电泳指纹图谱及毛细管电泳-质谱联用 在中药质量控制中的作用

孙毓庆¹, 孙国祥¹, 金 郁²

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016 ; 2. 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116023)

摘要 :以作者多年从事毛细管电泳、毛细管电泳-质谱联用及其指纹图谱对中药的研究成果为基础,介绍了毛细管电泳实验条件的优化方法、毛细管电泳指纹图谱的研究方法与评价方法及其在中药质量控制中的作用。

关键词 :毛细管电泳 ;指纹图谱 ;毛细管电泳-质谱联用 ;中药

中图分类号 :O658 文献标识码 :A 文章编号 :1000-8713(2008)02-0160-06 栏目类别 :中药质量控制专栏

Quality control of traditional Chinese medicines by the capillary electrophoresis fingerprint and capillary electrophoresis-mass spectrometry

SUN Yuqing¹, SUN Guoxiang¹, JIN Yu²

(1. College of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China ;

2. Dalian Institute of Chemical Physics, the Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China)

Abstract : The quality control of traditional Chinese medicines by capillary electrophoresis (CE) fingerprint and CE-mass spectrometry(CE-MS) is reviewed. The optimum experimental conditions of CE , the research and appraisal methods of CE fingerprint for traditional Chinese medicines are also discussed . This review is based on the authors ' work.

Key words : capillary electrophoresis (CE) ; chromatographic fingerprints ; capillary electrophoresis-mass spectrometry (CE-MS) ; traditional Chinese medicines (TCMs)

任何药物都必须安全、有效。随着中药在世界各地的影响和应用日益广泛,人们对中药的安全性、有效性、稳定性提出了更高的要求,但中药的质量控制一直是制约中药现代化与出口的“瓶颈”。

在我国,众多的科研工作者致力于中药质量控制方法的研究,其中色谱法的应用取得了可喜的成绩^[1,2]。仅以《中华人民共和国药典》2005 版一部^[3]为例,用薄层色谱法(TLC)鉴别的品种达 1 523 项,用于含量测定的 45 项;用高效液相色谱法(HPLC)测含量的品种达 479 种,涉及 518 项;用气相色谱法(GC)鉴别和进行含量测定的有 47 种。与 2000 版中国药典比较,采用 TLC、HPLC 及 GC 鉴别的品种分别大幅度增加了 866、413 及 37 项。可见色谱法在中药质量控制中应用之广泛。虽然中药的质量控制有了很大的进步,但由于中药的成分极其复杂,中成药则尤甚,更由于其疗效是基于中药物质群的整体作用,因此对少数成分的定性、定量,不足

以代表中药质量的总体表征。在这种情况下,中药指纹图谱应运而生。

1 中药指纹图谱概述

中药指纹图谱^[4,5]是基于总体识别中药的观念,以系统的化学成分结合药理学研究为基础,采用一定的分析手段,将中药的药效和化学成分的相关性以图谱的形式描绘出来,以鉴别真伪,辨认优劣。

以往分析工作者力求运用各种分析检测手段测定某种有效成分,以某一活性成分含量的多少来判断某种药材及制剂的质量。这样的分析方法有两个主要缺点:一是有效成分不一定是该种药材药效的专属成分;二是不符合中医理论,尤其在复方制剂中,任何一种活性成分均不能反映中医用药所体现的整体疗效,分析的越细,目标越缩小,离中药的整体疗效的距离越远。因此,凭借某一种化学成分定性和定量的中药质量评价方法的有效性和专属性逐

渐受到质疑。在不可能将中药复杂成分完全搞清楚的情况下,指纹图谱是总体反映药材及其制剂内在质量和稳定性的可行手段。

国际上,如美国食品药品监督管理局(FDA)、世界卫生组织(WHO)、欧洲共同体、印度和加拿大草药典等对草药产品的质量评价也提倡采用指纹图谱^[5,6]。

1.1 指纹图谱的属性

指纹图谱的基本属性是整体性和模糊性,分析指纹图谱时强调的是“准确的辨认(accurate recognition)”而不是“精密的计算(precise calculation)”；比较指纹图谱时强调的是“相似(similarity)”而不是“相同(identity)”。因此,指纹图谱作为一种综合的、量化的鉴别模式,对中药产品的真实性和质量的一致性、稳定性均可有效地加以检测和控制。

并非任何一张色谱图都可以称之为中药的指纹图谱,能称之为中药指纹图谱的谱图还必须符合专属性(特征性)、重现性、可行性及代表性等要求。

1.2 指纹图谱研究的意义

指纹图谱研究的主要意义在于(1)能够指导生产,控制中药质量。可由成分与含量不恒定的药材获得成分与含量及药效相对稳定的中成药。即根据指纹图谱及含量测定的结果,可将不同含量、不同产地、不同储藏期等的药材,采取“勾兑”或调整投料量的方法,达到该中药指纹图谱的标准,获得质量稳定的产品；(2)能够有效地鉴定中药的质量优劣及真伪。

1.3 谱效学与组效学指纹图谱

在指纹图谱可以有效控制中药药效的前提下,可将指纹图谱分为两个层次:谱效学指纹图谱与组效学指纹图谱。前者指中药的有效组分虽知之不多或不知,但其指纹图谱与其疗效相关,这种指纹图谱可称为谱效学指纹图谱；后者指中药中与疗效相关的有效组分已知,主要成分已经认定,这种图谱可称为组效学指纹图谱。某一种有效组分虽然并不足以完全表征中药的整体疗效,但了解了主要有效组分,等于抓住了中药质量控制的关键。

1.4 建立指纹图谱的方法

目前建立指纹图谱的方法有光谱法、色谱法和色谱联用法。

光谱法中应用较多的是近红外光谱法,其分析速度快,可直接测定含水的样品、中药材粉末(散射法)。光谱法具有加和性,对混合物的鉴别专属性虽然不如分离分析方法,但一定中药的成分相对稳定,因此根据其加和的近红外光谱,借助计算机模式

识别技术或模糊数学方法进行处理也具有鉴别意义^[7,8]。

色谱法包括 TLC、GC、HPLC 及毛细管电泳(CE)等。TLC 操作简单、快速,展开剂多样,已在中药鉴别中大量应用,但因其是开放系统,器材和操作的差异导致重现性差。GC 具有分离效率和灵敏度高、分析速度快等优点,是研究含挥发性组分的药材和制剂的重要手段,尤其是全二维气相色谱法(GC×GC)对具有挥发成分的中药的鉴定尤为适宜。HPLC 具有稳定性好、柱效高、应用范围广等特点,是中药指纹图谱研究中最常用的手段。CE 是上世纪 90 年代迅速发展起来的一项色谱技术,具有柱效高、分辨率高、速度快、分离模式多、运行成本低、安全(背景电解质为水溶液)、能分析“脏”样品、进样量少及特别适合分析水溶液样品等特点,在中药分析中其优势尤为突出。对中药注射液或水提取物而言,其 CE 指纹图谱的特征性远超过 HPLC 指纹图谱。

多维指纹图谱采用色谱-质谱(MS)联用技术,如:HPLC-DAD(二极管阵列检测)-MS 或 CE-DAD-MS 等,在多种分析仪器联用的模式下,可同时得到色谱、紫外光谱、总离子流色谱、一级质谱和二级质谱等多种信息,可获得多信息相互佐证的多维指纹图谱,从而能更有效地鉴定及控制中药的质量。孙毓庆等^[2]用 CE-DAD-ESI(电喷雾离子源)-MS/MS 分析了银杏叶提取物,获得 CE、3D(三维)-CE-UV、总离子流色谱、一级质谱及二级质谱等信息,从而构成多信息的多维指纹图,使鉴定的专属性与准确性大为提高。

2 中药毛细管电泳指纹图谱

2.1 毛细管电泳指纹图谱(CEFP)的优势

中药成分,尤其是中药制剂的成分极其复杂,水溶性的极性成分占很大比例。这从常用中药方剂为汤剂,现代中药制剂——注射剂近百种,以及中药成分的研究多采用水醇提取法等可得到印证。

毛细管电泳非常适合水溶性或醇溶性成分的分析,是进行中药质量控制的绿色分析方法。其中毛细管区带电泳(CZE)及毛细管凝胶电泳(CGE)的分析对象为可解离的物质或带电荷的物质,适用于分离中药中的生物碱、黄酮及其苷、香豆素类、有机酸类、氨基酸类、核酸类、多肽类及蛋白质类等化合物。采用胶束电动毛细管色谱(MECC)除了能分析上述物质外,还能分析中性分子,因此它适用于各类物质的分析。

孙毓庆与孙国祥等对冬虫夏草^[9]、银杏叶^[10]、

地黄^[11]、牡丹皮^[12,13]、山茱萸^[14]、山药^[15]、射干^[16]、大青叶^[17]、连翘^[18]及金银花^[19]等药材,以及复方甘草片^[20]、苦碟子注射液^[21]及六味地黄丸^[22,23]等中药制剂进行了毛细管电泳分析或其指纹图谱研究。实验证明,这些药材及制剂的 CE 指纹图谱具有专属性的鉴定意义,某些化学成分的 CE 定量分析合乎要求。

以冬虫夏草为例:冬虫夏草是滋补强壮的名贵中药材,价格昂贵,自然资源接近枯竭,因而其人工培育品、代用品及伪品充斥市场,鉴定冬虫夏草的真伪、优劣成为当务之急。孙毓庆等^[2]用毛细管电泳分析冬虫夏草的水提取液获 44 个峰,而蛹虫草、人工冬虫夏草、人工蛹虫草、亚香棒草等伪品及次品的 CE 图谱与冬虫夏草的 CE 图谱有着非常明显的区别,很容易用 CE 加以鉴别。而冬虫夏草的 HPLC 图谱,只有十几个色谱峰,因而较难鉴别。他们还同时进行了冬虫夏草主要成分的定量分析,精密度与准确度均符合要求。10 个产地的冬虫夏草的 CE 指纹图谱的测定结果表明,其 CE 指纹图谱完全可用于冬虫夏草的鉴别与质量评价。

2.2 毛细管电泳指纹图谱研究方法

2.2.1 CEFP 研究中对 CE 背景电解质的选择

孙国祥等^[24]提出用色谱指纹图谱指数 F (或色谱指纹图谱相对指数 F_r) 作为优化的目标函数优化选择背景电解质 (BGE), 优化条件的确立应尽量使 F (或 F_r) 有较大值。 F 是从有效分离率 (β)、峰信号响应强度 (R) 和峰信号均化系数 (γ) 三个方面综合评价指纹图谱, 不考虑各成分药理活性强弱。它直接反映了获得基线分离的指纹峰数目和指纹总信号的大小, 因此称之为色谱指纹图谱指数。 $F = \lg R = n\beta\gamma \cdot \lg A_0 = \beta\gamma \sum_{i=1}^n \lg A_i$, n 为指纹峰总数, A_0 为 n 个指纹峰的几何平均峰面积, A_i 为以谷-谷积分获得的指纹峰面积, 因此 F 是代表指纹峰信号大小、信号均匀化程度和分离效率高低的指数。假设检测指纹图谱 (FP) 的合理时间为 50 min, 实际时间为 t , 同时考察表观进样量 $Q = 1$ mg 时的 F 值, 得到色谱指纹图谱相对指数 $F_r = 50F / (Qt)$, F_r 综合了指纹峰信号强度、信号分布的均匀性、分离效率 (有效分离率和时间效率) 以及原生药材 (或制剂) 中所含化学物质信息量的多寡。

孙国祥等^[25]还提出用三角形优化法和四面体优化法优化选择 BGE。他们以色谱指纹图谱指数 F 为目标函数, 采用三角形和四面体优化法优化出以 50 mmol/L $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$ -150 mmol/L NaH_2PO_4 (含 3% 乙腈) (体积比为 1:1) 或以 50 mmol/L 硼砂-

150 mmol/L 磷酸二氢钠-200 mmol/L 硼酸 (体积比为 1:1:4, 用 0.1 mol/L 氢氧化钠调 pH 8.55) 作为雪莲药材水提取液 CE 分析的 BGE, 相对而言后者的分析时间较短。

2.2.2 系统适用性试验

系统适用性试验是在给定 CE 系统中用已知成分峰 (最好为参照物峰) 标定系统理论柱效的必要试验, 通过这个试验, 可得到理论塔板数和峰拖尾因子, 说明系统应具备的基本条件。

2.2.3 指纹峰的确定

选择 CE 指纹峰时, 应考察不同产地的药材或不同批次的制剂的 CE 指纹谱, 按各指纹峰的共有率 $f_i \geq 70\%$ ^[16] 作为确定 CE 指纹峰的依据; 若按 $f_i = 100\%$ 确定 CE 指纹峰会丢失较重要的化学指纹信息。建议 CE 指纹峰应收录 5 倍噪声以上的电泳峰。

2.2.4 指纹峰的标定

在进行中药指纹图谱研究时, 最通用的方法是采用相对迁移时间、相对积分标定指纹峰, 这是沿用 HPLC 指纹图谱的研究方法。由于 CE 系统具有易变性, 因而应采用双参照物法以消除单一参照物峰标定时可能带来的误差。对照品 CEFP 指纹峰的特征技术参数应包括迁移时间 t 、峰积分值 A 、相对迁移时间 RT 、相对积分 RA 以及统一化相对迁移时间 rt ^[26]、统一化相对积分 ra 、洗脱动量数 δ ^[27]、折合相对积分 ψ 和描述各指纹峰对定性相似度贡献大小的方向余弦平方值 $\cos^2 Y_i$ 。这样可展示系统的 3 个基本参数 t , A , $\cos^2 Y_i$ 以及单一参照物峰标定的 RT , RA 和双参照物峰标定的 rt , ra , δ , ψ , 总计 9 个特征技术参数。这些参数本质上都是描述电泳指纹峰特征的, 以多参照物系统给出的参数显得更为重要。

2.2.5 中药 CEFP 的评价

在“十五”期间, 我国一大批科学工作者积极投身到中药指纹图谱研究的实践中, 建立了中药指纹图谱具体的控制理论和实践方法, 集中集体智慧创立了一个切实可行的符合中药指纹图谱规律特点的相似度控制法并将其软件化, 为指纹图谱技术进入生产控制领域奠定了坚实基础并提供了极为便利的条件。孙国祥等^[28-31]从中药指纹图谱的规律特点出发, 系统地发展了中药色谱指纹图谱超信息特征数字化评价法, 用 37 个量化参数揭示了中药色谱指纹图谱的潜信息特征, 这些参数组成了中药数字化指纹图谱; 目前已发展到用 42 个数字化参数描述中药指纹图谱潜信息特征。根据这些参数, 研究者在不看原指纹图谱情况下, 就能非常清晰地掌握和了

解中药质量的变动,感知中药质量的微小差异,这为数字化中药的发展提供了有益的质量控制技术的支持。该方法是中药指纹图谱化学信息数据挖掘的简捷方法,它不涉及复杂数学方法和繁杂计算,并且已软件化,非常适合中药生产过程中中药化学成分的质量变动监控。孙国祥等^[32]提出了中药色谱指纹图谱全定性和全定量相似度宏观评价理论和方法,提出指纹图谱宏观含量相似度 $R(\%)$ 、投影含量相似度 $\alpha(\%)$ 、含量相似度 $Q(\%)$ 、定量相似度 $P(\%)$ 和指纹图谱平均质量分数 $M(\%)$ 等 10 个定量化指标^[33]。研究结果表明,我国广泛使用的相似度法(夹角余弦法)只具备定性描述各指纹成分分布比例的作用,无定量评价功能。其显著受大指纹峰影响,忽略小峰作用,其评价结论常产生很大误差。夹角余弦相似度合格只完成了中药指纹图谱评价的一半,更重要的是保证宏观定量相似度的合格。针对目前中药色谱指纹图谱评价方法的缺陷,他们还提出中药色谱指纹图谱全定性全定量相似度质控体系,提出用定性相似度和比率定性相似度结合来完成中药色谱指纹图谱的定性评价,从而构成了全定性相似度评价法(指出全定性相似度大于 0.9 是进行定量评价的必要条件),同时还提出了四级全定量相似度法(进行质控时任选一级并控制相似度在 85% 至 120%,制剂应控制在 90% 至 110% 且组内相差不超过 10%)。其中的全定性相似度法与第二级全定量相似度法结合即构成双定性双定量相似度法^[34]。以双定性双定量相似度法为典型代表的中药色谱指纹图谱全定性全定量相似度质控体系可以满足中药色谱指纹图谱评价的实际需要,将为中药的生产质量控制技术提供重要保证。目前,这些定量评价方法都已编成计算机软件,应用极为便捷。

2.2.6 中药 CEFP 的应用

目前进行中药指纹图谱研究以 CZE 为主。孙国祥等^[16]在对射干水提取液进行 CEFP 研究时,用三角形优化法并未得到理想的分离条件,但采用四面体优化法获得的 BGE(80 mmol/L 硼酸和 15 mmol/L 硼砂(用氢氧化钾溶液调 pH 9.7))能使射干提取物获得良好的分离,共检测到 21 个 CE 指纹峰。孙国祥等^[17]用此方法优化大青叶的毛细管电泳指纹图谱的 CE 条件,并在优化条件下获得 18 个指纹峰。孙国祥等在进行连翘毛细管电泳指纹图谱分析时用三角形法试验发现 1 点效果最好,并通过增大硼砂浓度至 75 mmol/L,同时调节 pH 9.7 获得良好的 CEFP 结果^[18];在研究复方甘草片 CEFP 时获得的也是 1 点形成的 BGE^[10]。由于中药成分的复杂性和硼酸盐中 B 原子电子结构的特殊性,导致

50 mmol/L 硼砂水溶液是最重要的实验点,考察 BGE 条件时应首先试验此点。对于一般的中药水提取液,若用上述方法优化不理想时,可考虑在三角形各溶剂中加入 1 mg/mL 的庚烷磺酸钠或加入 20 mmol/L β -环糊精,或二者同时加入,均可达到较好的分离效果。孙国祥等^[20]在研究金银花 CEFP 时用三角形法试验发现 1 点效果相对较好,当采用 50 mmol/L 硼砂中添加 20 mmol/L β -环糊精并用磷酸调 pH 8.0 作 BGE 时共获得 18 个指纹峰,分离效果较佳。

3 中药毛细管电泳-质谱联用法

目前,CE-MS 主要应用于生物大分子、蛋白质和肽的分析,中药分析的报道相对较少,且多为生物碱类化合物。Henion 等^[35]首次用 CE-MS 技术对几种草药中的多种异喹啉生物碱进行了分离,并用四氢小檗碱作内标,对小檗碱和巴马亭进行了定量分析。Unger 等^[36]对单萜吲哚生物碱(如氢化小檗碱、 β -咔啉生物碱和异喹啉生物碱)进行了分析。Sturm 等^[37]分离了异喹啉类生物碱,对多种药用植物甲醇提取液中的异喹啉生物碱进行了鉴定。Madteus 等^[38]用 CE-ESI-MS 分离分析了莨菪碱和莨菪胺,并用于实际样品的分析。Chen 等^[39]用 CE-ESI-MS 技术分析中药中的黄连碱、小檗碱和巴马亭,并用此对真假中成药进行鉴别;由于使用了 MS-MS 多级质谱,因而可以追踪碎片离子中的母离子,从而对化合物进行更加确切的指认。Armendia 等^[40]则报道了采用 CE-MS 技术以负离子检测模式分析黄酮类化合物,在定量的同时对每种成分的结构进行了解析。Feng 等^[41]报道了用 CE-MS 分析中药马钱子与乌头制剂中的生物碱。Edwards 等^[42]用 CE-MS 在 10 min 内分析了降血糖植物金雀花(*Genista tinctoria*)中的 26 种成分。

有 3 篇有关 CE-MS 的综述文章,很值得阅读与参考。Schmitt 等^[43]的“15 年来毛细管电泳-质谱联用法的进展与应用”,全面综述了 1987~2002 年 CE-MS 的理论、装置、应用及进展。Smyth^[44]的“CE-ESI-MS 在药物分析中的最新应用”一文,综述了具有含氮侧链的药物类(如吩噻嗪等)、具有含氮饱和环的药物类(如吗啡等)、催眠药、碳水化合物、磺胺类、抗生素类、甾体类及大麻酚类等的分析方法。Simo 等^[45]的“食品 CE-MS 分析”,虽然题目是食品分析,但其内容是分析氨基酸、多肽与蛋白质等,因此也值得参考。

Cherkaoui 等^[46]用非水毛细管电泳(NACE)-DAD-MS 联用法分析从植物中提取的甾体激素。

该文章有助于对 NACE 用于疏水性成分分析及 NACE-MS 的了解。

孙毓庆、赵新峰、马欣等^[23, 47]用 CE-ESI-MS/MS 分析了中药材银杏叶、熟地黄、牡丹皮、山茱萸、泽泻及成药六味地黄丸等。采用该联用法能快捷识别上述药材中的某些成分;对于分离不佳和完全分不开的成分,或已知含有而在总离子流色谱图上找不到的成分,则根据它的相对分子质量确定准分子离子的 m/z ,进行选择离子检测(SIM),进而获得该成分的一级、二级或多级质谱,以确定其结构。

4 展望

毛细管电泳的分离模式包括:毛细管区带电泳、胶束电动毛细管色谱(MECC)、环糊精电动毛细管色谱(CDECC)、毛细管凝胶电泳、毛细管等电聚焦电泳(CIEF)、毛细管等速电泳(CITP)及非水毛细管电泳等。CZE 适于分离小分子的有机、无机阴阳离子;MECC 适于分离小分子的有机中性分子;CDECC 适于分离异构体;CGE、CITP 与 CIEF 适于分离水溶性高分子(如蛋白质、多肽、多糖等);NACE 则适于分离非水溶性小分子的化合物。

虽然毛细管电泳有着广泛的应用,但人们常常存在着误解,认为毛细管电泳的重复性差、定量的准确性差;其次是分辨率虽高,但定性困难。根据我们多年从事中药毛细管电泳的分析结果表明,由于精密的毛细管电泳仪具有自动进样器,且背景电解质可及时补充,因此完全可以达到相对标准偏差(RSD)≤3%的重复性和联用仪器分析定量要求的准确度。根据我们的实验结果,即使用简易的毛细管电泳仪,采用相对保留时间^[48]及采用叠加对比法进行定量分析^[49],也可以达到定量分析的要求。同时,由于 CE-MS 的出现,使得 CE 峰的定性分析变得容易起来,相信人们对 CE 分析的误解将伴随着 CE 的普及而消除。

由此可见,毛细管电泳能囊括中药所有类型复杂成分的分析,而且其指纹图谱的特征性远远高于其他色谱法。可以预见,CE 在中药分析中的应用会越来越广泛,而中药毛细管电泳指纹图谱将是极有发展前途的中药质量控制方法。

参考文献:

[1] Sun Y Q, Ruan J H, Ma X. Chinese Journal of Chromatography (孙毓庆,阮婧华,马欣. 色谱), 2003, 21(4): 303
[2] Sun Y Q, Wang Y C. Modern chromatography and its application for pharmaceutical analysis. Beijing: Science Press (孙毓庆,王延琮. 现代色谱法及其在药物分析中的应用. 北京:科学出版社), 2005

[3] The Pharmacopoeia Committee of People's Republic China. Pharmacopoeia of People's Republic China, Part I. Beijing: Chemical Industry Press (国家药典委员会. 中华人民共和国药典,一部. 北京:化学工业出版社), 2005
[4] Xie P S. Chromatographic fingerprints of traditional Chinese medicine. Beijing: People's Health Publishing House (谢培山. 中药色谱指纹图谱. 北京:人民卫生出版社), 2004
[5] Xie P S. China Journal of Chinese Materia Medica (谢培山. 中国中药杂志), 2001, 26(10): 653
[6] Natalie J L, Peter P P. Drug Information Journal, 1998, 32: 497
[7] Sun S Q, Tang J M, Yuan Z M. Spectroscopy and Spectral Analysis (孙素琴,汤俊明,袁子民. 光谱学与光谱分析), 2003, 23(2): 258
[8] Xu Y Q, Huang H, Zhou Q. Chinese Journal of Analytical Chemistry (徐永群,黄昊,周群. 分析化学), 2003, 31(1): 5
[9] Ruan J H, Sun Y Q. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (阮婧华,孙毓庆. 沈阳药科大学学报), 2002, 19(3): 112
[10] Ma X, Sun Y Q. Chinese Journal of Chromatography (马欣,孙毓庆. 色谱), 2003, 21(6): 562
[11] Zhao X F, Sun Y Q. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis (赵新峰,孙毓庆. 药物分析杂志), 2002, 22(6): 471
[12] Zhao X F, Sun Y Q. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (赵新峰,孙毓庆. 沈阳药科大学学报), 2002, 19(1): 35
[13] Zhao X F, Wang W, Sun Y Q. Chinese Traditional and Herbal Drugs (赵新峰,王伟,孙毓庆. 中草药), 2003, 34(3): 271
[14] Zhao X F, Wang W, Sun Y Q. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (赵新峰,王伟,孙毓庆. 沈阳药科大学学报), 2003, 20(1): 32
[15] Zhao X F, Sun Y Q. Chinese Traditional and Herbal Drugs (赵新峰,孙毓庆. 中草药), 2002, 33(11): 1038
[16] Sun G X, Wan Y S, Sun Y Q. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥,万月生,孙毓庆. 色谱), 2004, 22(3): 206
[17] Sun G X, Mu S X, Hou Z F, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (孙国祥,慕善学,侯志飞,等. 分析化学), 2005, 33(6): 853
[18] Sun G X, Mu S X, Hou Z F, et al. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥,慕善学,侯志飞,等. 色谱), 2006, 24(2): 196
[19] Sun G X, Yang H T, Deng X Y, et al. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥,杨宏涛,邓湘昱,等. 色谱), 2007, 25(1): 96
[20] Sun G X, Wang Y, Sun Y Q. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥,王宇,孙毓庆. 色谱), 2002, 20(1): 72
[21] Sun G X, Dong Y X, Mu S X, et al. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (孙国祥,董玉霞,慕善学,等. 沈阳药科大学学报), 2006, 23(4): 233
[22] Zhao X F, Wang Y, Sun Y Q. J Pharm Biomed, 2007, 44: 1183
[23] Zhao X F. [PhD Dissertation]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University (赵新峰. [博士学位论文]. 沈阳:沈阳药科大学), 2003
[24] Sun G X, Liu X L, Deng X Y, et al. Acta Pharmaceutica Sinica (孙国祥,刘晓玲,邓湘昱,等. 药学报), 2004, 39

- (11):921
- [25] Sun G X , Song W J , Lin T , et al. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥,宋文璟,林婷,等. 色谱), 2008 , 26 (2):232
- [26] Sun G X , Ren P P , Luo C X , et al. Central South Pharmacy (孙国祥,任培培,雒翠霞,等. 中南药学), 2007 , 5(2): 168
- [27] Sun G X , Wang L , Hou Z F. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine (孙国祥,王璐,侯志飞. 中成药), 2008 , in press
- [28] Sun G X , Hou Z F , Bi Y M , et al. Acta Pharmaceutica Sinica (孙国祥,侯志飞,毕雨萌,等. 药学报), 2006 , 41 (9):857
- [29] Sun G X , Dong Y X , Mu S X , et al. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (孙国祥,董玉霞,慕善学,等. 沈阳药科大学学报), 2006 , 23(4):233
- [30] Hou Z F , Sun G X , Liu W F. Chinese Traditional Patent Medicine (侯志飞,孙国祥,刘唯芬. 中成药), 2006 , 28 (11):1561
- [31] Sun G X , Liu J D , Hou Z F , et al. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis (孙国祥,刘金丹,侯志飞,等. 药物分析杂志), 2007 , 27(6):791
- [32] Sun G X , Song Y , Bi Y M , et al. Central South Pharmacy (孙国祥,宋杨,毕雨萌,等. 中南药学), 2007 , 5(3):263
- [33] Sun G X , Hou Z F , Zhang C L , et al. Acta Pharmaceutica sinica (孙国祥,侯志飞,张春玲,等. 药学报), 2007 , 42 (1):75
- [34] Sun G X , Ren P P , Bi Y M , et al. Chinese Journal of Chromatography (孙国祥,任培培,毕雨萌,等. 色谱), 2007 , 25(4):518
- [35] Henion J D , Mordehai A V , Cai J Y. Anal Chem , 1994 , 66 : 2 103
- [36] Unger M , Stockigt D , Belder D , et al. J Chromatogr A , 1997 , 767 :263
- [37] Sturm S , Stuppner H. Electrophoresis , 1998 , 19 :3 026
- [38] Madteus L , Cherkaoui S , Christen P , et al. Electrophoresis , 1999 , 20 :3 402
- [39] Chen Y R , Wen K C , Her G R. J Chromatogr A , 2000 , 866 : 273
- [40] Aramendia M A , Garcia I , Lafont F , et al. J Chromatogr A , 1995 , 707 :327
- [41] Feng H T , Yuan L L , Li S F Y. J Chromatogr A , 2003 , 1 014 :83
- [42] Edwards E L , Rodriques J A , Ferreira J , et al. Electrophoresis , 2006 , 27 :2 164
- [43] Schmitt-Kopplin P , Frommberger M. Electrophoresis , 2003 , 24 :3 837
- [44] Smyth W F. Electrophoresis , 2005 , 26 :1 334
- [45] Simo C , Barbas C , Cifuentes A. Electrophoresis , 2005 , 26 :1 306
- [46] Cherkaoui S , Bekkouche K , Christen P , et al. J Chromatogr A , 2001 , 922 :321
- [47] Ma X. [MS Dissertation]. Shenyang : Shenyang Pharmaceutical University (马欣.[硕士学位论文]. 沈阳:沈阳药科大学), 2003
- [48] Ruan J H , Sun Y Q. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (阮婧华,孙毓庆. 沈阳药科大学学报), 2002 , 19(2):37
- [49] Sun G X , Sun Y Q , Li Y. Journal of Shenyang Pharmaceutical University (孙国祥,孙毓庆,李阳. 沈阳药科大学学报), 2002 , 19(4):265

书 讯

色谱技术丛书

气相色谱方法及应用(第二版)

本书荣获第七届石油和化学工业优秀科技图书奖一等奖

刘虎威 编著

出版日期:2007年6月

页数:280页

定价:¥35.00元

本书重点讲述气相色谱(GC)的分析方法、常用技术和应用,是给一般GC技术人员和操作人员的一本实用参考书。书中不少操作问题的讨论和建议是基于作者20多年GC工作经验和教学经验的总结。第一章为概述;第二章是色谱基本理论的简单讨论;第三章涉及GC的仪器组成和操作;第四章则集中介绍GC的各种进样技术,如填充柱进样、毛细管柱分流/不分流进样、冷柱上进样、程序升温汽化进样、大体积进样和阀进样;第五章是从总体上讲述毛细管GC的一般应用;接下来用专门的两章较详细地介绍了顶空色谱和裂解色谱;第八章讨论了近年来快速发展的几种GC新技术,包括快速气相色谱、保留时间锁定、微型气相色谱及其应用、高温气相色谱及其应用,以及多维气相色谱及其应用;第九章则简单地介绍了超临界流体色谱与应用。

本书可作为GC实验室人员培训教材和广大GC工作者的参考书,也可用作大中专学校相关专业的教学参考书。

化学工业出版社

购书热线(010)64518888 64519686(传真)

地址:北京市东城区青年湖南街13号

电子邮件:goushu999@126.com

邮编:100011