

# 液相色谱 – 串联质谱法测定 Beagle 犬血浆中升麻苷 H – 1 的浓度

王颖琳<sup>1</sup>, 沙春洁<sup>2</sup>, 刘万卉<sup>2,3\*</sup>, 盖芸芸<sup>2</sup>

(1. 山东省烟台毓璜顶医院药学部, 烟台, 264000; 2. 山东绿叶制药有限公司, 烟台 264003; 3. 烟台大学药学院, 烟台 264005)

**摘要** 目的: 建立液相色谱 – 串联质谱的方法测定 Beagle 犬血浆中升麻苷 H – 1 的浓度。方法: 采用 20(S) – 人参皂苷 Rg3 为内标, 血浆样品经液 – 液萃取后, 以甲醇和水为流动相, 梯度洗脱进行分离。通过液相色谱 – 串联质谱法以多反应监测 (MRM) 方式检测。用于定量的离子反应分别为  $m/z$  615.5 → 369.6 (升麻苷 H – 1) 和 783.5 → 161.1 (内标人参皂苷 Rg3)。结果: 血浆中升麻苷 H – 1 的线性范围为 0.5 ~ 1000 ng · mL<sup>-1</sup>, 定量下限为 0.5 ng · mL<sup>-1</sup>。在升麻苷 H – 1 浓度为 2.0, 50, 500 ng · mL<sup>-1</sup> 时的提取回收率分别为 90.4%, 94.0%, 89.0%。方法的日内和日间精密性 (RSD) 分别为 5.9%, 4.7%, 3.8% 和 10.8%, 6.3%, 7.8%。结论: 该方法灵敏、准确, 重复性好, 可用于 Beagle 犬血浆中升麻苷 H – 1 的浓度测定。

**关键词:** 中药; 升麻; 升麻苷; 液相色谱; 质谱法; 血药浓度; 药动学

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 0254 – 1793 (2011) 08 – 1453 – 05

## HPLC – MS/MS determination of cimicifugoside H – 1 in Beagle dog plasma

WANG Ying – lin<sup>1</sup>, SHA Chun – jie<sup>2</sup>, LIU Wan – hui<sup>2,3\*</sup>, GAI Yun – yun<sup>2</sup>

(1. Department of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Yantai 264000, China;

2. ShanDong Luye Pharmaceutical Co. Ltd., Yantai 264003, China; 3. School of Pharmacy, Yantai University, Yantai 264005, China)

**Abstract Objective:** To establish a liquid chromatography tandem mass spectrometry (HPLC – MS/MS) method for the determination of cimicifugoside H – 1 in Beagle dog plasma. **Method:** The structural analogues 20(S) – ginsenoside Rg3 was used as the internal standard. After liquid – liquid extraction, samples were separated by a gradient elution procedure and the mobile phase consisted of methanol and water. The quantitation was performed on an API – 4000 HPLC – MS/MS with negative electrospray ionization in multiple reaction monitoring (MRM) mode. The precursor to product ion transitions for cimicifugoside H – 1 and 20(S) – ginsenoside Rg3 (IS) were 615.5 → 369.6 and 783.5 → 161.1, respectively. **Results:** The assay was reproducible and linear for cimicifugoside H – 1 in the range of 0.5 – 1000 ng · mL<sup>-1</sup>. The lower limit of quantification (LLOQ) was 0.5 ng · mL<sup>-1</sup>. The extract recovery was 90.4%, 94.0% and 89.0% for cimicifugoside H – 1 at concentrations of 2.0, 50, 500 ng · mL<sup>-1</sup>, the intra – and inter – day precision of analysis was 5.9%, 4.7%, 3.8% and 10.8%, 6.3%, 7.8%, respectively. **Conclusion:** The method is sensitive, accurate and suitable for determination of cimicifugoside H – 1 in Beagle dog plasma.

**Key words:** traditional Chinese drug; Rhizome Cimicifugae; cimicifugoside; HPLC; MS/MS; plasma concentration; pharmacokinetics

升麻是中国的传统中药, 具有升阳、发表、透疹、解毒之功效, 主要用于治疗头痛寒热、喉痛、口疮、斑疹不透等病症。现代药理学表明, 升麻根茎的皂苷提取物可以用于女性更年期综合症的治疗<sup>[1,2]</sup>。目前上市的升麻制剂有希明婷片、remifemin 等等。其主要成分为升麻皂苷。目前有关升麻提取物的定量

测定报道较少, 有关其体内药物浓度测定的方法尚未见。曾有报道<sup>[3~5]</sup>利用液相色谱法对中药升麻及制剂中的升麻亭、27 – 脱氧升麻亭和升麻苷进行定量检测, 检测限分别为 40, 33, 33 ng, 灵敏度不高<sup>[6]</sup>, 无法满足体内药物测定的要求。本文的目的是建立一种高灵敏度的液相色谱 – 串联质谱的方法用于

\* 通讯作者 Tel: (0535) 6717618 – 8030; E – mail: wanhuiliu@ytu.edu.cn

Beagle 犬血浆中升麻苷 H-1 浓度的测定,以进行其药动学的研究。

## 1 仪器、试剂与动物

API4000 质谱仪(美国 Applied Biosystem 公司),配有大气压化学离子源(APCI)和电喷雾离子源(ESI)以及 Analyst 1.4.1 系统软件数据处理系统;Agilent 1100 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),配以在线脱气机、二元泵、自动进样器、柱温箱、DAD 检测器、Chemstations 色谱管理系统工作站;小型离心机(上海飞鸽);DL-4000B 型低速冷冻大容量离心机(上海安亭科学仪器厂)。

对照品升麻苷 H-1、20(S)-人参皂苷 Rg3(内标,自制);升麻提取物胶囊(自制,含升麻总皂苷 33 mg);甲醇、乙腈、异丙醇(色谱纯,美国 Honeywell);甲酸、醋酸铵(色谱纯,德国 Sigma-Aldrich),其他试剂为分析纯。

对照品溶液的配制:精密称取升麻苷 H-1 对照品 10 mg,置 100 mL 量瓶中,加甲醇溶解,并稀释至刻度,配制成浓度为  $0.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的储备液;精密量取升麻苷 H-1 储备液适量,用甲醇-水(90:100, v/v) 稀释至浓度分别为 0.5, 2.0, 10, 50, 200, 500, 1000  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  的对照品系列溶液。

内标溶液的配制:精密称取人参皂苷 Rg3 对照品 10 mg,置 100 mL 量瓶中,加甲醇溶解,并稀释至刻度,配制成  $0.10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的储备液;精密量取人参皂苷 Rg3 储备液适量,用甲醇-水 90:10( v/v) 稀释至浓度为  $2.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的内标溶液。

动物:Beagle 犬(山东天然药物研究中心实验动物中心提供),体重为 9.5~13 kg,均为雌性。

## 2 色谱及质谱条件

2.1 色谱条件 Phenomenex Hydro-RP  $\text{C}_{18}$  柱(50 mm×2 mm, 4  $\mu\text{m}$ ),预柱为 Agilent  $\text{C}_{18}$  保护柱,流动相为甲醇-水,梯度洗脱(梯度见表 1),流速为  $0.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,柱温  $30 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ,进样量 10  $\mu\text{L}$ 。

2.2 质谱条件 离子源为电喷雾离子源(ESI 源);离子喷射电压为 -4.5 kV;CAD(碰撞气压力)为  $4.137 \times 10^4 \text{ Pa}$ ;CUR(气帘气压力)为  $1.034 \times 10^5 \text{ Pa}$ ;源内气体 GS1 为  $3.447 \times 10^5 \text{ Pa}$ ;加热气 GS2 为  $3.447 \times 10^5 \text{ Pa}$ ;加热气温度为  $500 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ;碰撞电压 DP 为 -112.4 V;碰撞能量 CE 为 -26.74 V;负离子方式扫描,扫描方式为多反应监测(MRM),用于定量分析的离子反应分别为  $m/z$  615.5→369.6(升麻苷 H-1)和  $m/z$  783.5→161.1(人参皂苷 Rg3)(图 1)。

表 1 流动相梯度表

Tab1 Gradient elution program

| 时间<br>(time) /min | 流动相(mobile phase) /%<br>甲醇(methanol) - 水(water) |
|-------------------|-------------------------------------------------|
| 0                 | 60:40                                           |
| 1.2               | 90:10                                           |
| 4                 | 90:10                                           |
| 4.1               | 95:5                                            |
| 6.0               | 95:5                                            |
| 6.1               | 5:95                                            |
| 7.1               | 5:95                                            |
| 7.2               | 60:40                                           |
| 9.5               | 60:40                                           |

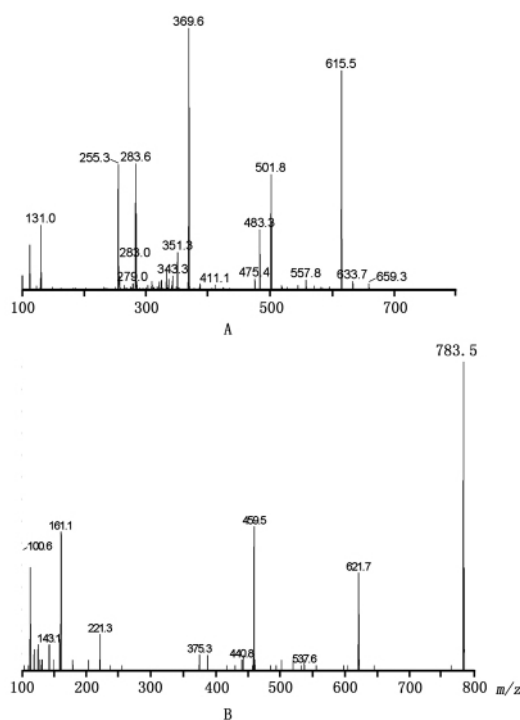


图 1 升麻苷 H-1(A) 和内标人参皂苷 Rg3(B) 的离子扫描质谱图  
Fig 1 Product ion mass spectra of cimicifugoside H-1(A) and Rg3(B) [20(S)-ginsenoside Rg3]

## 3 血浆样品处理

精密量取血浆样品 100  $\mu\text{L}$  置离心管中,加入内标溶液 100  $\mu\text{L}$  ( $2.0 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  人参皂苷 Rg3),补加甲醇-水(90:10, v/v) 100  $\mu\text{L}$ ,加入乙腈 100  $\mu\text{L}$ ,涡旋 1 min 混匀,加入水 300  $\mu\text{L}$ ,加正己烷-二氯甲烷-异丙醇(1:1:0.3, v/v/v) 3 mL,涡旋混合 10 min,离心 10 min( $3600 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ ),取上层有机相于另一试管中,  $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$  压缩空气吹干后加入 100  $\mu\text{L}$  流动相复溶,涡旋混合 1 min,进样 10  $\mu\text{L}$  进行 HPLC-MS/MS 分析。

#### 4 方法的专属性

分别取 6 只 Beagle 犬的空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 按“血浆样品处理”项下操作, 进样 10  $\mu\text{L}$ , 得色谱图 2-A, 将一定浓度的升麻苷 H-1 和内标人参皂苷 Rg3 溶液加入空白血浆中, 依法操作, 得色谱图 2-B, 取受试 Beagle 犬给药后的血浆样品, 依法操作, 得色谱图 2-C。结果表明, 血浆中的内源性物质不干扰升麻苷 H-1 和人参皂苷 Rg3 的测定, 说明该方法具有良好的专属性。升麻苷 H-1 和内标人参皂苷 Rg3 的保留时间分别约为 3.37 min 和 5.13 min。

#### 5 标准曲线与线性范围

取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入内标溶液 100  $\mu\text{L}$  (2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  人参皂苷 Rg3), 加入对照品系列溶液 100  $\mu\text{L}$ , 按“血浆样品处理”项下方法操作, 制备工作曲线。以血浆中待测物浓度  $C$  为横坐标, 待测物与内标物的峰面积比值  $Y$  为纵坐标, 用加权 ( $W = 1/C^2$ ) 最小二乘法进行回归运算, 求得的直线回归方程, 即为标准曲线。得回归方程及相关系数:

$$Y = 0.002C + 6.44 \times 10^{-4} \quad r = 0.9961$$

结果表明, 升麻苷 H-1 浓度在 0.5 ~ 1000  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  范围内, 线性关系良好, 定量下限为 0.5  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

#### 6 精密度和准确度

按“标准曲线”项下方法配制低、中、高 3 种浓度 (2.0, 50, 500  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 的质控 (QC) 样品, 每浓度 6 样本, 连续测定 3 d。根据当日的工作曲线, 计算 QC 样品的测定浓度, 结果见表 2, 表明此方法具有良好的精密度和准确度, 符合生物样品的测定要求。

表 2 升麻苷 H-1 在血浆中的准确度与精密度 ( $n=3$ )

Tab 2 Precision and accuracy of cimicifugoside

H-1 in Beagle dog plasma

| 添加浓度<br>(added)<br>$/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 测量浓度<br>(found)<br>$/\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 精密度 (precision), RSD/% |                   | 准确度<br>(accuracy)<br>/% | RE<br>/% |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|-------------------------|----------|
|                                                      |                                                      | 日内<br>(intra-day)      | 日间<br>(inter-day) |                         |          |
| 2.00                                                 | 2.14                                                 | 5.9                    | 10.8              | 107.0                   | 7.1      |
| 50.0                                                 | 49.8                                                 | 4.7                    | 6.3               | 99.6                    | -0.4     |
| 500                                                  | 488                                                  | 3.8                    | 7.8               | 97.7                    | -2.3     |

#### 7 提取回收率

取空白血浆 100  $\mu\text{L}$  按“标准曲线”项下方法操作, 制备低、中、高 3 个浓度 (升麻苷 H-1 浓度为 2.0, 50, 500  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 的 QC 样品, 每浓度 6 样本。同时另取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 按“血浆样品处理”项下操作, 将获得的空白血浆提取液吹干后, 残留物以对

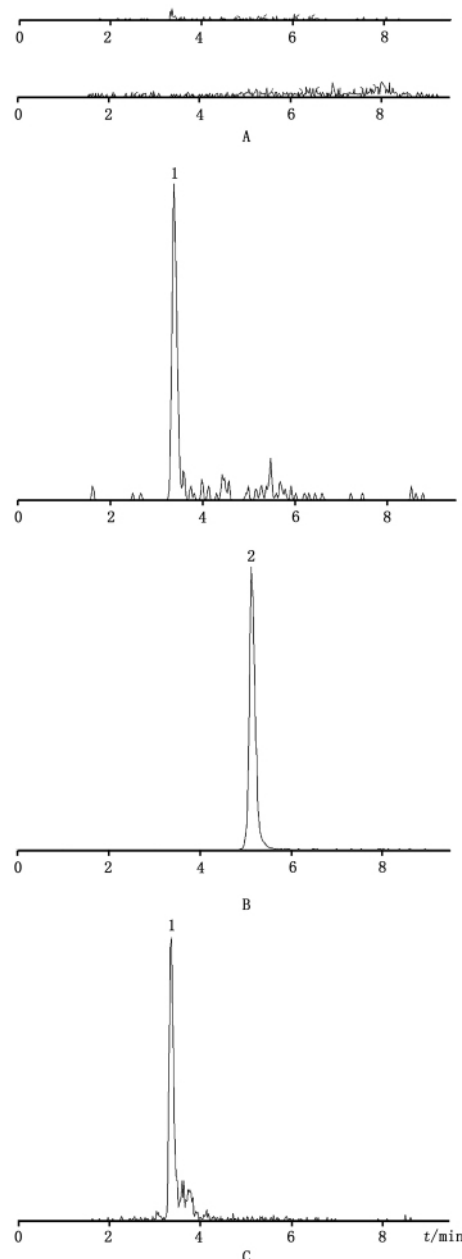


图 2 LC-MS/MS 测定血浆中升麻苷 H-1 和内标人参皂苷 Rg3 的色谱图

Fig 2 LC-MS/MS of cimicifugoside H-1 and 20(S)-ginsenoside Rg3 (I.S.) in Beagle dog plasma

A. 空白血浆 (blank Beagle dog plasma) B. 空白血浆中加入升麻苷 H-1 对照品溶液 (0.5  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 和内标人参皂苷 Rg3 (2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) [blank Beagle dog plasma spiked with 0.5  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (LLOQ) cimicifugoside H-1 and 2.0  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  20(S)-ginsenoside Rg3 (I.S.)] C. 受试犬给药自制升麻提取物 (7.42  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 1 h 后的血浆样品 (plasma sample from a Beagle dog 1 h after oral administration of the home-made capsules)

1. 升麻苷 H-1 (cimicifugoside H-1) 2. 人参皂苷 Rg3 [20(S)-ginsenoside Rg3]

照品溶液 100  $\mu\text{L}$  复溶,涡流混合 1 min,进样 10  $\mu\text{L}$  进行 HPLC-MS/MS 分析,以每一浓度 2 种处理方法的峰面积比值计算提取回收率,测得以上 3 个浓度升麻苷 H-1 及内标的平均提取回收率分别为 90.4%,94.0%,89.0%,94.7%,RSD 分别为 7.0%,4.1%,11.2%,1.0%。

## 8 稳定性考察

分别配制升麻苷 H-1 低、中、高 3 个浓度 (2.0,50,500  $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) 的对照品血浆各 6 份,考察其室温放置 24 h、3 次反复冻融及长期稳定性(冰冻条件下放置 30 d)的试验。将室温放置 24 h 后和冻融后及冰冻后的测定结果与理论浓度进行比较,结果见表 3。结果显示低、中、高浓度的 RSD 均 < 15%。表明升麻苷 H-1 在上述条件下稳定,各种贮存条件不影响本方法的准确测定。

## 9 方法应用

将建立的 HPLC-MS/MS 方法应用于升麻苷 H-1 在 Beagle 犬体内的药代动力学研究。6 只健康的 Beagle 犬(雌性),以剂量 7.42  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  口服给药 自制升麻提取物胶囊(规格为 33.0  $\text{mg} \cdot \text{粒}^{-1}$ )

表 4 6 只受试 Beagle 犬口服自制升麻提取物胶囊 (7.42  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 后在不同时刻升麻苷 H-1 的血药浓度 ( $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

Tab 4 The plasma concentration of cimicifugoside H-1 after oral administration of the home-made capsules (7.42  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) for six Beagle dog

| T/h   | No. 1 | No. 2 | No. 3 | No. 4 | No. 5 | No. 6 | 平均( mean) | SD    |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-----------|-------|
| 0     | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |
| 0.17  | n. d. | 0.674 | n. d. | n. d. | n. d. | 1.04  | 0.29      | 0.46  |
| 0.50  | 7.72  | 17.1  | n. d. | 2.08  | 5.91  | 3.86  | 6.11      | 6.03  |
| 0.75  | 11.7  | 10.9  | n. d. | 5.02  | 15.3  | 8.78  | 8.617     | 5.42  |
| 1.00  | 12.3  | 5.00  | n. d. | 22.2  | 11.3  | 10.6  | 10.23     | 7.49  |
| 1.50  | 14.0  | 3.51  | 14.4  | 9.21  | 10.8  | 26.5  | 13.07     | 7.67  |
| 2.00  | 8.99  | 4.57  | 6.15  | 10.3  | 7.83  | 14.3  | 8.69      | 3.42  |
| 3.00  | 7.28  | 2.18  | 2.00  | 2.13  | 1.37  | 3.8   | 3.13      | 2.19  |
| 4.00  | 4.68  | n. d. | n. d. | 4.44  | n. d. | n. d. | 1.52      | 2.36  |
| 6.00  | 0.73  | n. d. | n. d. | n. d. | 0.60  | n. d. | 0.22      | 0.35  |
| 8.00  | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |
| 10.00 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |
| 12.00 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |
| 18.00 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |
| 24.00 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |
| 36.00 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |
| 48.00 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d.     | n. d. |

## 10 讨论

目前有关体内升麻苷 H-1 的测定方法还未见

表 3 升麻苷 H-1 血浆样品的稳定性

Tab3 Stability of quality control samples of cimicifugoside H-1

| 添加浓度<br>(added)<br>$\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | 室温放置 24 h<br>(24 h room temperature) |           | 反复冻融 3 次<br>(freeze-thaw)        |           | 冰冻 30 d<br>(freezing for 30 day) |           |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|----------------------------------|-----------|
|                                                     | 均值<br>(mean)                         | RSD<br>/% | 均值<br>(mean)                     | RSD<br>/% | 均值<br>(mean)                     | RSD<br>/% |
|                                                     | $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$     | %         | $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | %         | $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ | %         |
| 2.00                                                | 2.00                                 | 5.2       | 2.02                             | 4.8       | 2.04                             | 5.0       |
| 50.0                                                | 50.67                                | 5.7       | 50.6                             | 2.2       | 50.5                             | 2.6       |
| 500                                                 | 508.67                               | 2.1       | 506                              | 3.4       | 509                              | 2.8       |

后,分别于给药前 0 h 和给药后 0.167,0.5,0.75,1,1.5,2,3,4,6,8,10,12,18,24,36,48 h 于犬的前肢静脉取血 3 mL,并立即移入经肝素处理的离心试管中,离心 10 min (3600  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ ),分离血浆,于 -40  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存待测。采用所建立的 HPLC-MS/MS 方法测定所采血样中升麻苷 H-1 的浓度,个体血药浓度数据和平均血药浓度数据见表 4,平均药时曲线见图 3。测定结果表明本文建立的方法能够满足 Beagle 犬血浆中升麻苷 H-1 的测定要求。

报道,本文首次建立了 Beagle 犬血浆中升麻苷 H-1 的 HPLC-MS/MS 的方法,主要对分析条件进行了

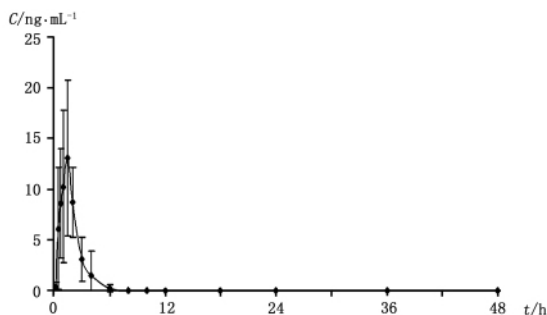


图3 6只Beagle犬口服自制升麻提取物胶囊(7.42 mg·kg<sup>-1</sup>)后的平均药时曲线

Fig 3 The mean plasma concentration - time curve of cimicifugoside H-1 after oral administration of the home-made capsules (7.42 mg·kg<sup>-1</sup>) for six Beagle dog

如下几方面的选择。

**10.1 内标物的选择** 根据结构相似原理,分别选取人参皂苷 Rh<sub>2</sub>, Re, CK 和 20(S) - 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 进行测试,发现 20(S) - 人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 具有最高的提取率和稳定的质谱响应。

**10.2 质谱条件的选择** 选择升麻苷 H-1 *m/z* 615.5→369.6 作为检测离子对,内标人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 选 *m/z* 783.5→161.1,这2个离子对,丰度大,灵敏度高。质谱条件优化后,采用选择性离子检测方式检测。

**10.3 色谱条件的选择**

比较了甲醇-0.1%甲酸-水、甲醇-10 mmol·L<sup>-1</sup>醋酸铵-水、甲醇-水3种流动相对升麻苷 H-1 的分离度及检测的影响,结果表明,甲醇-水流动相条件下升麻苷 H-1 具有良好的灵敏度和峰形。

为了降低血浆基质对升麻苷 H-1 离子化的抑制作用,还对流动相的配比进行了优化选择,发现在梯度洗脱的条件下基质抑制作用最小,血浆中的内源性物质不干扰待测组分的测定,方法具有良好的专属性。

**10.4 提取溶剂的选择** 液-液萃取法因其快速、简单、方便的通用性,是目前应用最为广泛的生物样

品处理方法。根据升麻皂苷的溶解性,按照“血浆样品处理”项下方法操作,分别选择了以下几种不同的提取溶剂进行考察:①乙醚;②正己烷-二氯甲烷-异丙醇(1:1:0.3, *v/v/v*);③正己烷-二氯甲烷-异丙醇(1:1.5:0.3, *v/v/v*);④乙醚-二氯甲烷(40:60, *v/v*);⑤乙醚-二氯甲烷(60:40, *v/v*)。结果表明提取溶剂正己烷-二氯甲烷-异丙醇(1:1:0.3, *v/v/v*)能够提高升麻苷 H-1 的提取率并减小基质效应。

## 11 结论

本文首次建立了液相色谱-串联质谱法测定血浆中的升麻苷 H-1 浓度,结果表明该方法简便、准确,灵敏度高,干扰小,可以用于升麻苷 H-1 血药浓度的测定及其药代动力学的研究。

## 参考文献

- Lieberman S. A review of the effectiveness of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh) for the symptoms of menopause. *J Womens Health*, 1998,7(5):525
- ZHANG Dan(张丹), XU Ke-hui(徐克惠), DUAN Xiu-rong(段秀蓉). The efficacy and safety of Ximingting tablets in the treatment of women with menopausal syndrome(希明婷片治疗妇女围绝经期综合症的临床观察). *Prog Obst Gynecol* (现代妇产科进展), 2006,15(12):934
- HOU Shi-guo(侯士果), MAO Yan-jie(毛彦杰), WANG Shu-yan(王书妍), et al. Studies on content of prim-O-glucosylcimifugin in Bimin Granules(RP-HPLC法测定鼻敏颗粒中升麻苷的含量). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志). 2006,26(6):815
- JIANG Ming-ming(姜明明), YANG Geng-liang(杨更亮), LIU Hai-yan(刘海燕), et al. RP-HPLC determination of prim-O-glucosylcimifugin and 5-O-methylvisammioside in Changbitong granules(RP-HPLC法测定畅鼻通颗粒中升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷的含量). *Chin J Pharm Anal*(药物分析杂志). 2008,28(9):1459
- Liang K, Xin L. Analysis of terpene compounds in *Cimicifuga foetida* L. by reversed-phase high-performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection. *J Chromatogr A*, 2001,936(1-):111

(本文于2010年5月6日修改回)