UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 法定性及定量分析复方甘草口服溶液中的 18 种化学成分

刘冰如[1,2]，王 攀[1]，许海山[1]，冀恩惠[1]，乔 湜[1*]

（1. 中国民用航空局民用航空医学中心（民航总医院），北京 100123；2. 首都医科大学药学院，北京 100069）

摘要：建立了一种 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 法同时定性与定量分析复方甘草口服溶液（CGOS）中的 18 种化学成分。采用全扫描 / 数据依赖二级质谱扫描模式采集数据，使用 Mass Frontier 8.1 质谱解析软件和 mzVault 2.1 质谱数据库进行成分鉴定。结合质谱信息、对照品和文献比对，共鉴定出 CGOS 中的 18 种成分，再采用平行反应监测模式进行定量分析。结果表明，18 种化合物在各自质量浓度范围内与响应值线性关系良好（r>0.994 6），精密度和重复性的 RSD（n=6）小于 5%，稳定性的相对误差小于 15%，加样回收率为 80.73%～ 116.32%。该研究建立的 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 法快速、可靠，可同时检测 CGOS 中的 18 种化学成分，适用于该品种的质量控制。

关键词：复方甘草口服溶液；UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS；定性分析；定量分析；鉴定；阿片类生物碱；黄酮类

中图分类号：TQ460.7^{+}2；R284.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)08-0929-13

引用：刘冰如, 王攀, 许海山, 等. UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS法定性及定量分析复方甘草口服溶液中的18种化学成分[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 929-941. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.007

Qualitative and Quantitative Analysis of 18 Chemical Constituents in Compound Glycyrrhiza Oral Solution by UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS

LIU Bingru[1,2], WANG Pan[1], XU Haishan[1], JI Enhui[1], QIAO Shi[1*]

(*1. Civil Aviation Medicine Center (Civil Aviation General Hospital), Civil Aviation Administration of China, Beijing 100123; 2. School of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069*)

ABSTRACT: A UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS method was established for the simultaneous qualitative and quantitative determination of 18 chemical constituents in compound glycyrrhiza oral solution (CGOS). A full MS/dd-MS^2 acquisition mode was employed with compound identification supported by Mass Frontier 8.1 software and mzVault 2.1 reference database. A total of 18 chemical constituents in CGOS were identified via comparison of mass spectral data, reference standards and literature data, and parallel reaction monitoring was adopted for quantitative analysis. The results showed that all 18 compounds exhibited good linear relationships within their respective mass concentration ranges (r>0.994 6). The RSD values (n=6) for precision and repeatability were less than 5%, and the relative error for stability was below 15%. The recoveries ranged from 80.73% to 116.32%. This rapid and reliable method allows simultaneous qualitative and quantitative analysis of the 18 chemical constituents in CGOS, making it suitable for its quality control.

Key Words: CGOS; UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS; qualitative analysis; quantitative analysis; identification; opioid alkaloids; flavonoids

复方甘草口服溶液（compound glycyrrhiza oral solution，CGOS）是 ChP 2025 年版中收载的中枢性镇咳药，含有甘草流浸膏、复方樟脑酊、甘油等成分，临床上常用于缓解呼吸道感染、支气管炎及感冒引发的咳嗽、咳痰症状[1]。该制剂中的甘草（*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.）含有三萜皂苷、黄酮苷等 400 余种活性成分[2]，可通过抗炎、抑菌、调节免疫等多重

收稿日期：2025-12-04

作者简介：刘冰如，博士研究生，专业方向：人工智能与药物发现。

通信作者：乔 湜，副研究员，从事航空医学研究工作。

作用减轻呼吸道感染及炎症反应；复方樟脑酊中的阿片酊含有吗啡、可待因等生物碱，具有中枢镇咳的功效。两类组分协同作用，共同奠定了CGOS镇咳、祛痰的药效物质基础。然而，NMPA因质量不合格问题已注销了多款同类制剂的药品批准文号[3]。在此形势下[4-5]，有必要对市场在售的CGOS开展系统性质量控制研究，建立更为完善的质量标准，从源头防范质量风险，保障临床用药安全。

CGOS的质量控制相关研究目前多采用色谱法[6-9]及液质联用法[10-11]对甘草酸、吗啡等少数成分开展单一或有限组分的定量检测。超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱（UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS）技术分辨率和精度高[12-13]，可为复杂中药体系中化学成分的精准解析提供技术支撑[14-15]。基于此，本研究旨在建立一种更为全面、精准的质量控制方法，构建针对CGOS的多组分同步定性与定量分析策略，以期系统鉴定与精确定量制剂中的关键活性成分，为提升该制剂的整体质量控制水平、保障临床用药安全提供帮助。

1　仪器与试药

Q-Exactive型高分辨质谱仪、Vanquish Flex型超高效液相色谱仪均购自美国赛默飞世尔科技公司；NM32LA型氮气发生器（英国Peak公司）；BSA2248型电子分析天平（德国Sartorius公司）；3-18K型台式高速冷冻离心机（德国Sigma-Aldrich公司）；GSWP04700型微孔滤膜（孔径0.22 μm，德国Merck Millipore公司）。

芹糖甘草苷（**1**，批号CHB-Q-029）、异芹糖甘草苷（**2**，批号CHB-Y-188）、7,4-二羟基黄酮（**3**，批号CHB-E-037）、甘草异黄酮A（**4**，批号CHB-G-064）、芒柄花苷（**5**，批号CHB-M-026）、甘草香豆素（**6**，批号CHB-G-069）、光甘草定（**7**，批号CHB-G-049）、甘草苷（**9**，批号111610-2022092）、异甘草苷（**11**，批号CHB-Y-079）、甘草酸（**12**，批号CHB-G-008）、芒柄花素（**13**，批号111703-202401）均购自成都克洛玛生物科技有限公司；甘草素（**8**，批号16111522）、异甘草素（**10**，批号18052921）均购自上海同田生物技术有限公司；吗啡（**14**，批号FE080411-01）、可待因（**15**，批号FE05241802）、蒂巴因（**18**，批号FE02926103）均购自德国Sigma-Aldrich公司；罂粟碱（**16**，批号S075391）、那可汀（**17**，批号S139651）均购自天津阿尔塔科技有限公司。上述对照品纯度均大于98%。

不同来源的CGOS：样本A（批号230209）、样本B（批号231115）、样本C（批号240316）、样本D（批号240202）、样本E（批号240218）均来自厂家1，每10 mL中含甘草流浸膏1.2 mL、复方樟脑酊1.8 mL、甘油1.2 mL、愈创甘油醚0.05 g、浓氨溶液适量，规格为500 mL；样本F（批号20230522）来自厂家2，每10 mL中含甘草流浸膏1.2 mL、复方樟脑酊1.8 mL（含合成樟脑5.4 mg、阿片酊0.09 mL、八角茴香油0.005 mL、苯甲酸9 mg）、甘油1.2 mL、愈创甘油醚0.05 g、浓氨溶液适量，规格为500 mL；样本G（批号231203）来自厂家3，由氯化铵、复方樟脑酊、甘草流浸膏、酒石酸锑钾、亚硝酸乙酯醑等组成，未标识各成分含量，规格为500 mL。甲醇、甲酸均为色谱纯，试验用水为超纯水。

2　方法与结果

2.1　色谱质谱条件

色谱条件：色谱柱ACQUITY® UPLC HSS C_{18}柱（2.1 mm×150 mm，1.8 μm）；流动相A为0.1%甲酸溶液，B为0.1%甲酸甲醇溶液，梯度洗脱（0—1.5 min，B 10%；1.5—3.0 min，B 35%；3.0—11.5 min，B 98%；11.5—13.0 min，B 10%）；柱温40 ℃；流速0.3 mL/min；进样体积2 μL。

质谱条件：离子源　电喷雾电离源，正、负离子模式；流速　鞘气7.8 L/min，辅助气3.0 L/min；喷雾电压3.8 kV；毛细管、辅助气加热器温度320 ℃；质量扫描范围　*m/z* 150～*m/z* 2 000，全扫描模式下质量分辨率35 000；定性分析模式　数据依赖二级质谱扫描；三个阶梯碰撞能量25、30和35 V；定量分析模式　平行反应监测（parallel reaction monitoring，PRM）。各目标离子的碰撞能量根据预试验所得优化结果进行设定，具体优化数值如表1所示。

2.2　溶液配制

稀释液：75%甲醇溶液。

供试品贮备液：精密量取CGOS样品A～G适量，经微孔滤膜过滤，取续滤液作为供试品贮备液。

供试品溶液A：精密量取供试品贮备液1 mL，置10 mL量瓶中，加稀释液定容，摇匀，即得，用

于低丰度化合物（**3**、**4**）的测定。

供试品溶液 B：精密量取供试品溶液 A 1 mL，置 10 mL 量瓶中，加稀释液定容，摇匀，即得供试品稀释溶液；精密量取 1 mL，置 10 mL 量瓶中，同法定容，摇匀，得供试品溶液 B，用于高丰度化合物（**1**、**2**、**5** ～ **18**）的测定。

对照品贮备液：精密称取 **1** ～ **18** 对照品 1 mg，分别置 10 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容，摇匀，得质量浓度为 1 mg/mL 的对照品贮备液。

对照品中间液：精密量取 **2**、**4**、**5**、**8**、**9**、**11**、**14** 对照品贮备液各 1 mL，**3**、**6**、**7**、**10**、**13**、**15**、**18** 对照品贮备液各 0.1 mL，**16**、**17** 对照品贮备液各 0.01 mL，分别置不同 10 mL 量瓶中，加稀释液定容，摇匀，即得。

混合对照品溶液：分别精密量取 **1** 和 **12** 对照品贮备液 0.50 和 1.00 mL，**2**、**4** ～ **8**、**16** 对照品中间液各 0.10 mL，**3**、**15**、**17**、**18** 对照品中间液各 0.20 mL，**9** 对照品中间液 0.15 mL，**10**、**11**、**13** 对照品中间液各 0.50 mL，**14** 对照品中间液 0.30 mL，置于同一 10 mL 量瓶中，加稀释液定容，摇匀，即得 **1** 的质量浓度为 50.00 μg/mL，**2**、**4**、**5**、**8** 的质量浓度为 1.00 μg/mL，**3**、**15**、**18** 的质量浓度为 0.20 μg/mL，**6**、**7** 的质量浓度为 0.10 μg/mL，**9** 的质量浓度为 1.50 μg/mL，**10**、**13** 的质量浓度为 0.50 μg/mL，**11** 的质量浓度为 5.00 μg/mL，**12** 的质量浓度为 100.00 μg/mL，**14** 的质量浓度为 3.00 μg/mL，**16** 的质量浓度为 0.01 μg/mL，**17** 的质量浓度为 0.02 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.3 化学成分的定性分析

取“**2.2**”项下供试品贮备液，按“**2.1**”项下条件进样测定，通过 MassLynx 4.1 软件采集质谱数据，并使用 Mass Frontier 8.1 质谱解析软件和 mzVault 2.1 质谱数据库对获得的数据进行成分鉴定。根据实测相对分子质量与理论值偏差小于 5×10^{-6} 的规则，通过准分子离子峰确定分子式；结合二级碎片信息分析化合物的质谱裂解规律，再与对照品及相关文献数据比对，对其中 18 种目标成分进行了定性和定量分析，结果如表 1 所示。

2.3.1 黄酮类化合物

2.3.1.1 黄烷酮类

黄烷酮类化合物来源于甘草流浸膏，共鉴定出 3 种黄烷酮类化合物，为峰 1、峰 8、峰 9（图 1）。峰 1 的准分子离子峰 *m/z* 549.160 3，推测分子式为 $C_{26}H_{30}O_{13}$，保留时间为 6.3 min，二级碎片为 *m/z* 417.119 1$[M-H-C_6H_{10}O_5]^-$、*m/z* 255.066 2$[M-H-C_6H_{10}O_5-C_6H_{10}O_5]^-$，推测是其连续丢失两分子葡萄糖所致，通过与对照品比对，鉴定其为 **1**[16-17]。峰 8 的准分子离子峰 *m/z* 255.066 0$[M-H]^-$，推测分子式为 $C_{15}H_{12}O_4$，保留时间为 7.9 min，其二级碎片离子 *m/z* 153.019 1$[C_7H_5O_4]^-$、*m/z* 135.008 5$[C_8H_7O_2]^-$、*m/z* 119.049 0$[C_8H_7O]^-$、*m/z* 91.018 7$[C_6H_3O]^-$ 与文献[17-19]报道一致，通过与对照品比对，鉴定为 **8**。峰 9 的准分子离子峰为 *m/z* 417.118 6$[M-H]^-$，推测分子式为 $C_{21}H_{22}O_9$，保留时间为 6.4 min，二级碎片离子 *m/z* 255.066 1$[M-H-C_6H_{10}O_5]^-$ 为其葡萄糖糖苷键断裂产生，而碎片离子 *m/z* 153.019 0$[C_7H_5O_4]^-$、*m/z* 135.008 5$[C_8H_7O_2]^-$、*m/z* 119.049 2$[C_8H_7O]^-$、*m/z* 91.018 6 $[C_6H_3O]^-$ 与 **8** 相同，通过与对照品比，鉴定其为 **9**。黄烷酮类化合物的质谱裂解规律如图 1 所示。

2.3.1.2 异黄烷类

异黄烷类化合物来源于甘草流浸膏，本研究中共鉴定出 1 种异黄烷类化合物，峰 7 的准分子离子峰 *m/z* 323.128 3，推测分子式为 $C_{20}H_{20}O_4$，保留时间为 11.3 min，苯并二氢呋喃环 B 环断裂得到碎片离子 *m/z* 201.091 8$[C_{13}H_{13}O_2]^-$ 和 *m/z* 121.029 3 $[C_7H_5O_2]^-$，前者丢失 CH_2 基团产生 *m/z* 187.076 2 $[C_{12}H_{11}O_2]^-$，继续丢失 C_3H_4 基团产生的碎片离子 *m/z* 147.045 2$[C_9H_7O_2]^-$，通过与对照品比对，鉴定其为 **7**。异黄烷类化合物的质谱裂解规律如图 2 所示。

2.3.1.3 黄酮类

黄酮类化合物来源于甘草流浸膏，峰 3 的准分子离子峰 *m/z* 253.050 3$[M-H]^-$，推测分子式为 $C_{15}H_{10}O_4$，保留时间为 9.1 min，其二级碎片离子 *m/z* 153.019 2$[C_7H_5O_4]^-$、117.034 5$[C_8H_5O]^-$、*m/z* 91.018 8 $[C_6H_3O]^-$ 为 **3** 的特征碎片，通过与对照品比对，鉴

表 1　CGOS 中化学成分的定性鉴定和定量分析参数

Tab.1　Qualitative Identification and Quantitative Analysis Parameters of Chemical Constituents in CGOS

化合物	保留时间 /min	分子式	母离子 (*m/z*)	误差 ($\Delta\times10^{-6}$)	加合物	碰撞电压 /V	碎片离子 [1] (*m/z*)
1	6.3	$C_{26}H_{30}O_{13}$	549.160 3	0.20	$[M-H]^-$	18	417.119 1, **255.066 2**
2	7.4	$C_{26}H_{30}O_{13}$	549.161 3	0.07	$[M-H]^-$	18	417.117 8, **255.066 0**
3	9.1	$C_{15}H_{10}O_4$	253.050 3	0.78	$[M-H]^-$	18	153.019 2, 117.034 5, **91.018 8**
4	10.7	$C_{20}H_{18}O_6$	353.102 6	0.34	$[M-H]^-$	19	**284.032 2**, 243.102 2, 201.091 6
5	7.8	$C_{22}H_{22}O_9$	429.119 0	−0.02	$[M-H]^-$	10	**267.066 8**, 252.042 0, 119.049 7
6	10.8	$C_{21}H_{20}O_6$	367.118 6	0.90	$[M-H]^-$	27	352.096 2, **309.040 4**, 297.040 2, 284.032 6
7	11.3	$C_{20}H_{20}O_4$	323.128 3	0.77	$[M-H]^-$	28	**201.091 8**, 187.076 2, 135.044 9, 121.029 3, 109.029 4
8	7.9	$C_{15}H_{12}O_4$	255.066 0	0.16	$[M-H]^-$	33	153.019 1, 135.008 5, **119.049 0**, 91.018 7
9	6.4	$C_{21}H_{22}O_9$	417.118 6	0.36	$[M-H]^-$	40	**255.066 1**, 153.019 0, 135.008 5, 119.049 2, 91.018 6
10	9.4	$C_{15}H_{12}O_4$	255.066 2	−0.31	$[M-H]^-$	38	153.019 2, 135.008 5, **119.051 0**, 91.003 5
11	7.6	$C_{21}H_{22}O_9$	417.119 1	0.36	$[M-H]^-$	50	**255.066 0**, 153.019 0, 135.008 7, 119.049 4
12	10.8	$C_{42}H_{62}O_{16}$	821.395 8	0.95	$[M-H]^-$	35	645.362 7, 469.331 6, **351.056 3**
13	9.9	$C_{16}H_{12}O_4$	267.066 0	1.01	$[M-H]^-$	22	**252.042 6**, 223.039 7, 91.018 9
14	2.1	$C_{17}H_{19}NO_3$	286.143 4	3.22	$[M+H]^+$	43	268.133 2, 229.085 9, 201.090 5, **165.069 6**
15	4.4	$C_{18}H_{21}NO_3$	300.158 4	−0.30	$[M+H]^+$	43	285.028 2, 243.102 4, 215.106 5, **165.069 7**
16	6.4	$C_{22}H_{23}NO_7$	340.154 0	2.90	$[M+H]^+$	30	**324.122 5**, 202.086 0
17	6.4	$C_{20}H_{21}NO_4$	414.153 8	2.79	$[M+H]^+$	35	353.101 1, **220.096 5**
18	5.7	$C_{19}H_{21}NO_3$	312.158 4	3.20	$[M+H]^+$	23	266.093 0, **255.101 5**, 195.080 4

注：[1] 加粗表示该碎片离子数据用于 PRM 定量检测。

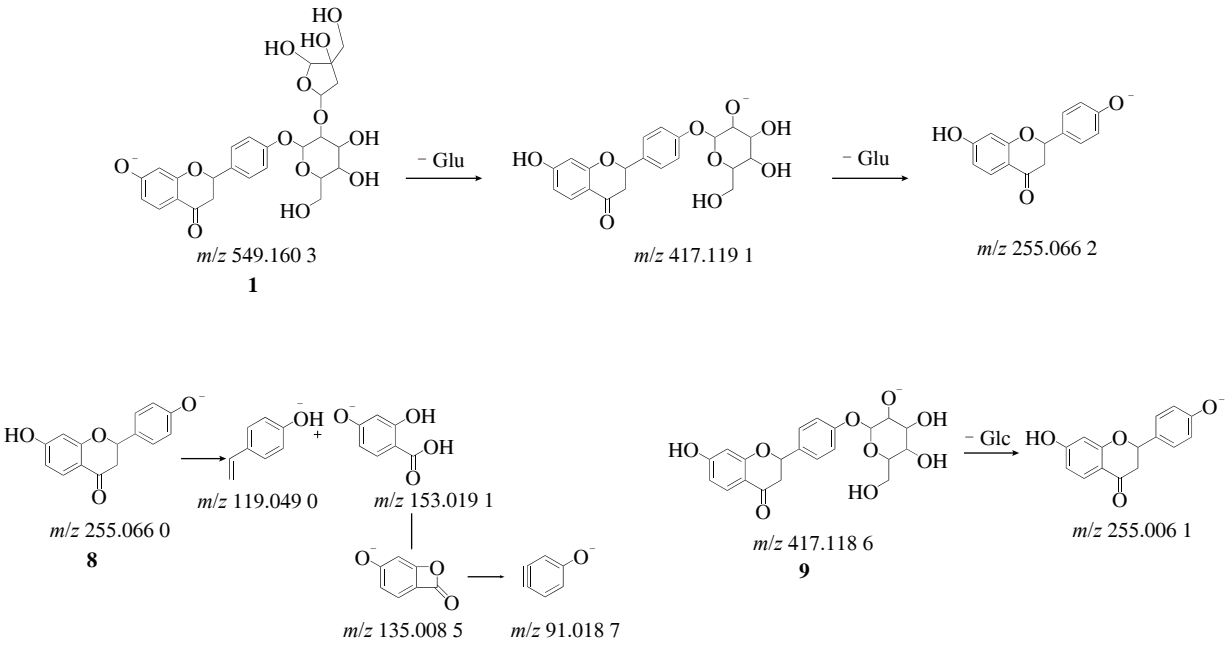


图 1　CGOS 中代表性黄烷酮类化合物的质谱裂解规律（1、8、9）

Fig.1　Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Flavanones in CGOS (**1**, **8**, and **9**)

定其为**3**。黄酮类化合物的质谱裂解规律如图 3 所示。

2.3.1.4　查尔酮类

查尔酮类化合物来源于甘草流浸膏，共鉴定 3 种查尔酮类化合物，包括峰 2、峰 10、峰 11。峰 2 的准分子离子峰为 *m/z* 549.161 3$[M-H]^-$，推测分子式为 $C_{26}H_{30}O_{13}$，保留时间为 7.4 min，其二级碎

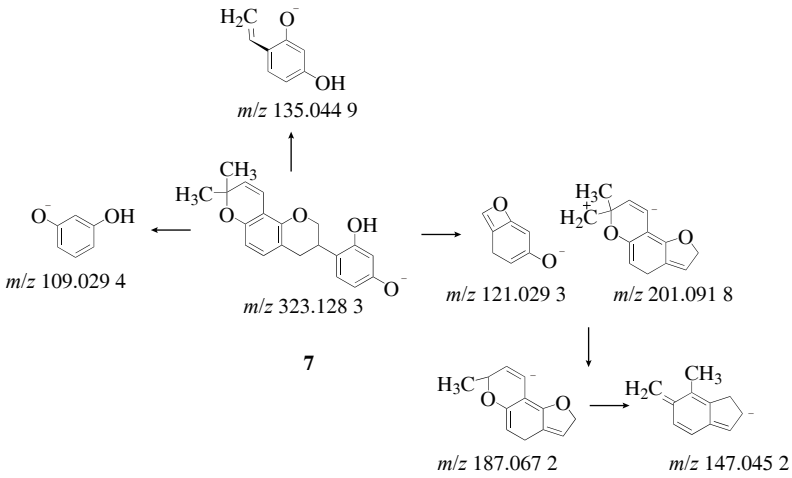


图 2 CGOS 中代表性异黄烷类化合物的质谱裂解规律（7）

Fig.2 Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Isoflavane in CGOS (**7**)

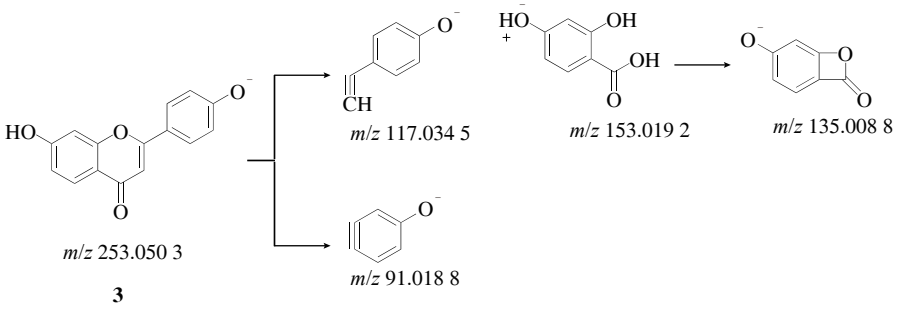


图 3 CGOS 中代表性黄酮类化合物的质谱裂解规律（3）

Fig.3 Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Flavonoids in CGOS (**3**)

片 *m/z* 417.117 8[M－H－$C_6H_{10}O_5$]⁻、*m/z* 255.066 0[M－H－$C_6H_{10}O_5$－$C_6H_{10}O_5$]⁻，为母离子连续丢失两分子葡萄糖所得，通过与对照品比对，鉴定其为 **1** 的同分异构体 **2**。峰 10 的准分子离子峰为 *m/z* 255.066 2[M－H]⁻，推测分子式为 $C_{15}H_{12}O_4$，保留时间为 9.4 min，其二级碎片离子为 *m/z* 153.019 2[$C_7H_5O_4$]⁻、*m/z* 135.008 5[$C_8H_7O_2$]⁻、*m/z* 119.051 0[C_8H_7O]⁻、*m/z* 91.003 5[C_6H_3O]⁻，与对照品比对，鉴定其为 **10**，是 **8** 的同分异构体。峰 11 的准分子离子峰为 *m/z* 417.119 1[M－H]⁻，推测分子式为 $C_{21}H_{22}O_9$，保留时间为 7.6 min，其二级碎片离子 *m/z* 255.066 0[M－H－$C_6H_{10}O_5$]⁻ 为其葡萄糖糖苷键断裂产生，其余碎片离子为 *m/z* 153.019 0[$C_7H_5O_4$]⁻、135.008 7[$C_8H_7O_2$]⁻、119.049 4[C_8H_7O]⁻，与对照品比较，鉴定其为 **11**，是 **9** 的同分异构体。查尔酮类化合物的质谱裂解规律如图 4 所示。

2.3.1.5 异黄酮类

异黄酮类化合物来源于甘草流浸膏，共鉴定 3 种异黄酮类化合物，包括峰 4、峰 5、峰 13。峰 4 的准分子离子峰为 *m/z* 353.102 6[M－H]⁻，推测分子式为 $C_{20}H_{18}O_6$，保留时间为 10.7 min，其二级碎片离子为 *m/z* 284.032 2[M－H－C_5H_9]⁻、*m/z* 243.102 2[M－H－$C_5H_2O_3$]⁻、*m/z* 201.091 6[M－H－$C_5H_2O_3$－C_2H_2O]⁻，与对照品比较，鉴定为 **4**。峰 5 的准分子离子峰为 *m/z* 429.119 0[M－H]⁻，推测分子式为 $C_{22}H_{22}O_9$，保留时间为 7.8 min，其二级碎片离子为 *m/z* 267.066 8[M－H－$C_6H_{10}O_5$]⁻、*m/z* 252.042 0[$C_{15}H_8O_4$]⁻、*m/z* 119.049 7[C_8H_7O]⁻，与对照品比较，鉴定为 **5**。峰 13

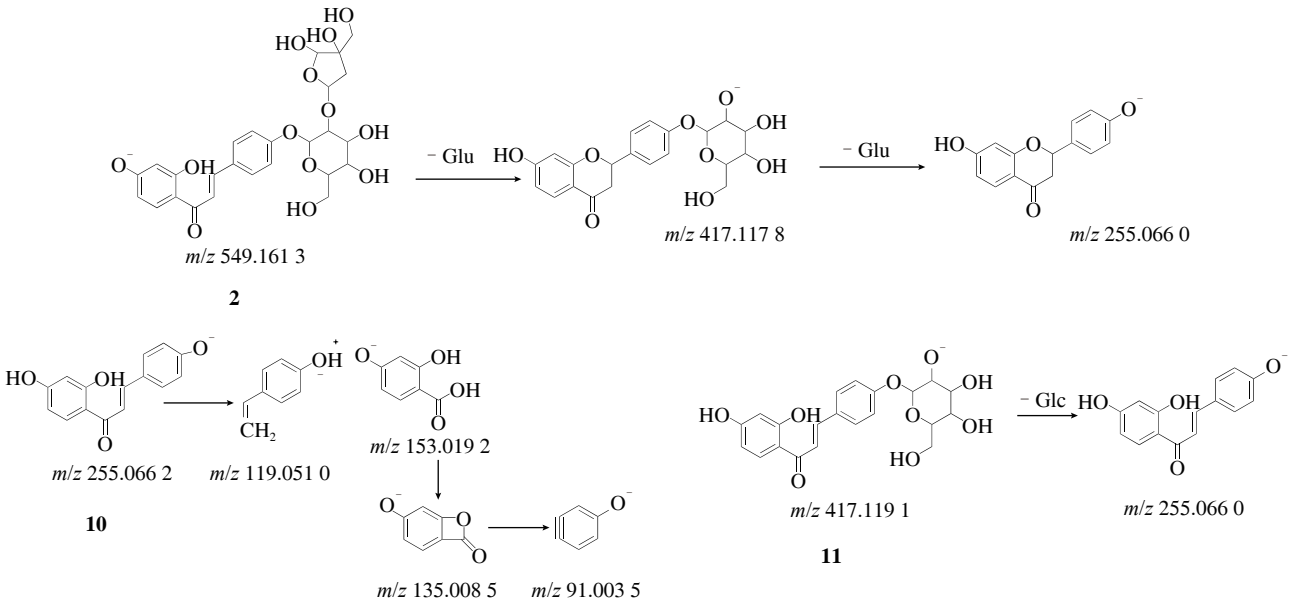


图 4　CGOS 中代表性查尔酮类化合物的质谱裂解规律（2、10、11）

Fig.4　Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Chalcones in CGOS (**2**, **10**, and **11**)

的准分子离子峰为 *m/z* 267.066 0[M－H]⁻，推测分子式为 $C_{16}H_{12}O_4$，保留时间为 9.9 min，其碎片离子为 *m/z* 252.042 6[$C_{15}H_8O_4$]⁻、*m/z* 223.039 7[M－H－C_2H_4O]⁻、91.018 9[C_6H_3O]⁻，与对照品比较，鉴定为 **13**。异黄酮类化合物的质谱裂解规律如图 5 所示。

2.3.2　香豆素类

香豆素类化合物来源于甘草流浸膏，鉴定 1 种香豆素类化合物，峰 6 的准分子离子峰为 *m/z* 367.118 6[M－H]⁻，推测分子式为 $C_{21}H_{20}O_6$，保留时间为 10.8 min，其碎片离子为 *m/z* 352.096 2[M－H－CH_3]⁻、*m/z* 309.040 4[M－H－C_4H_{10}]⁻、297.040 2[M－H－C_2H_6－C_3H_4]⁻、*m/z* 284.032 6[M－H－CH_3－C_5H_8]⁻，与对照品比对，鉴定为 **6**。香豆素类化合物的质谱裂解规律如图 6 所示。

2.3.3　萜类

萜类化合物来源于甘草流浸膏，共鉴定 1 种成分。峰 12 的准分子离子峰为 *m/z* 821.395 8[M－H]⁻，推测其分子式为 $C_{42}H_{62}O_{16}$，保留时间为 10.8 min。其二级质谱图中，碎片离子 *m/z* 645.362 7[M－H－$C_6H_8O_6$]⁻为母离子脱去 1 分子葡糖醛酸产生。继续丢失第 2 分子葡糖醛酸，则生成碎片离子 *m/z* 469.331 6[M－H－2$C_6H_8O_6$]⁻，同时伴随碎片离子 *m/z* 351.056 3[$C_{12}H_{15}O_{12}$]⁻。通过质谱裂解规律分析及与对照品比对，鉴定该化合物为 **12**。萜类化合物的质谱裂解规律如图 7 所示。

2.3.4　生物碱类

2.3.4.1　阿片类生物碱

在 CGOS 中主要检测到的阿片类化合物包括吗啡类和异喹啉类。其中吗啡类化合物包括峰 14 和峰 15。峰 14 的准分子离子峰为 *m/z* 286.143 4[M+H]⁺，推测其分子式为 $C_{17}H_{19}NO_3$，保留时间为 2.1 min。在二级质谱中，特征碎片离子有 *m/z* 268.133 2[M+H－H_2O]⁺、源于哌啶环断裂的碎片离子 *m/z* 229.085 9[M+H－$CH_2CHNHCH_3$]⁺，以及哌啶环断裂后进一步丢失 CO 所形成的碎片离子 *m/z* 201.090 5[M+H－C_3H_7N－CO]⁺。在哌啶环断裂的基础上，还可连续失去 2 分子水，生成碎片离子 *m/z* 165.069 6[M+H－C_3H_7N－2H_2O]⁺，该碎片离子可用于定量分析。通过对照品比对并结合质谱裂解规律，鉴定其为 **14**。峰 15 的准分子离子峰为 *m/z* 300.158 4[M+H]⁺，推测分子式为 $C_{18}H_{21}NO_3$，保留时间为 4.4 min。其二级碎片离子 *m/z* 285.028 2[M+H－CH_3]⁺、*m/z* 243.102 4[M+H－

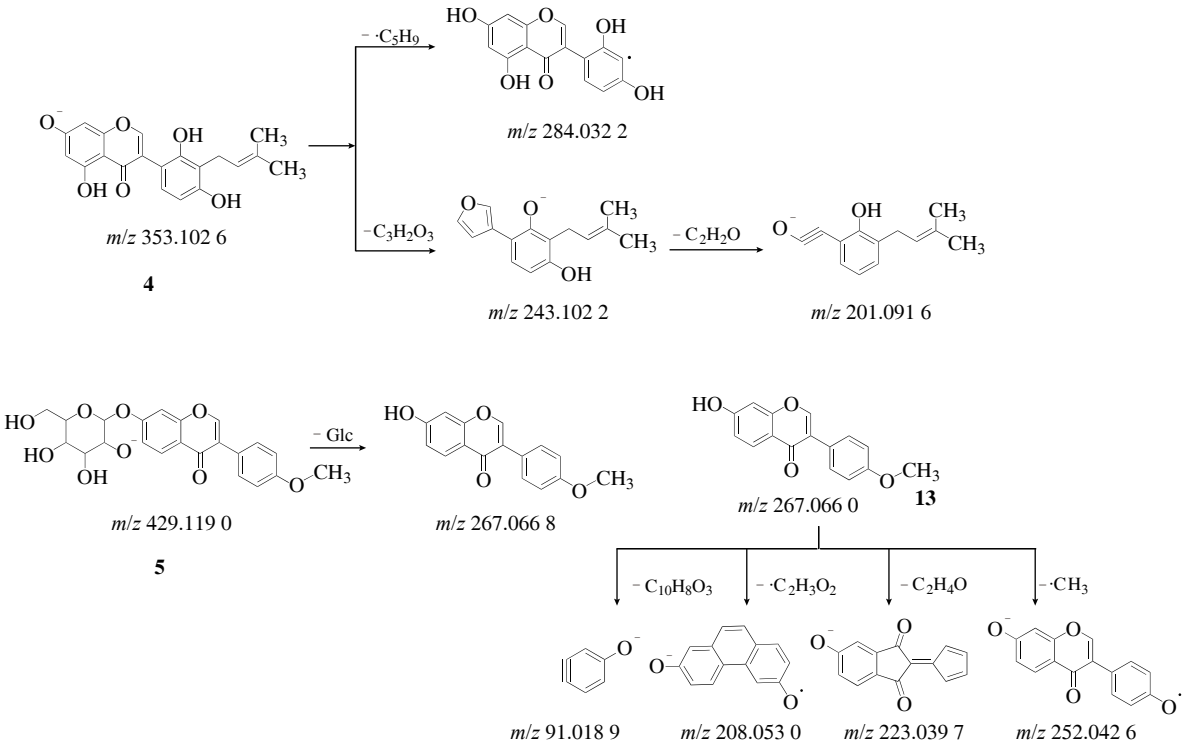


图 5 CGOS 中代表性异黄酮类化合物的质谱裂解规律（4、5、13）

Fig.5 Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Isoflavones in CGOS (**4**, **5**, and **13**)

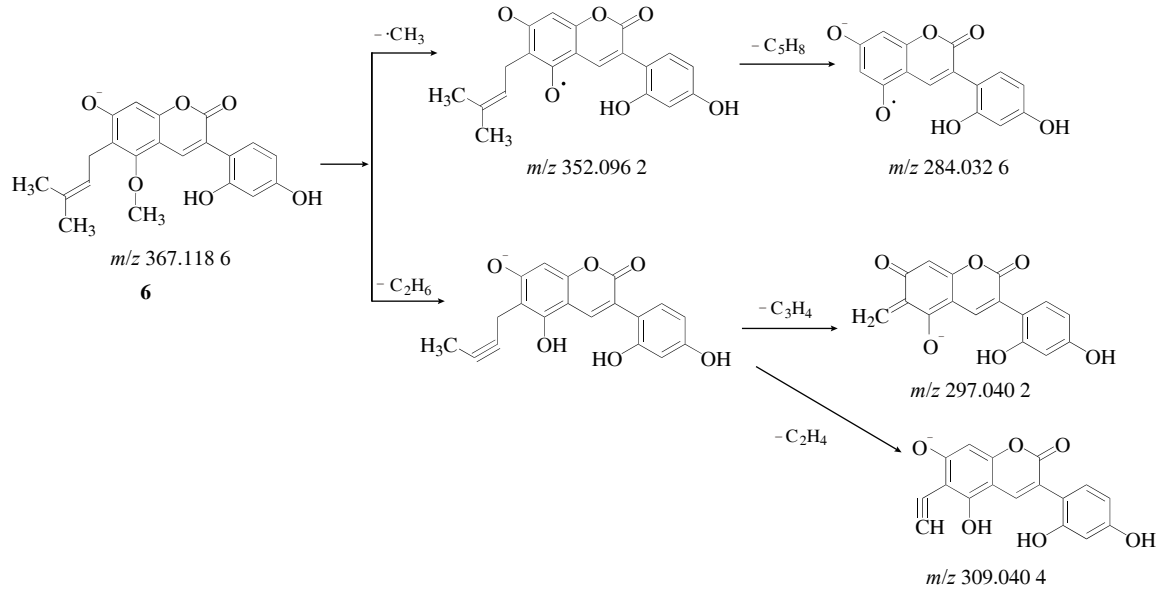


图 6 CGOS 中代表性香豆素类化合物的质谱裂解规律（6）

Fig.6 Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Coumarin in CGOS (**6**)

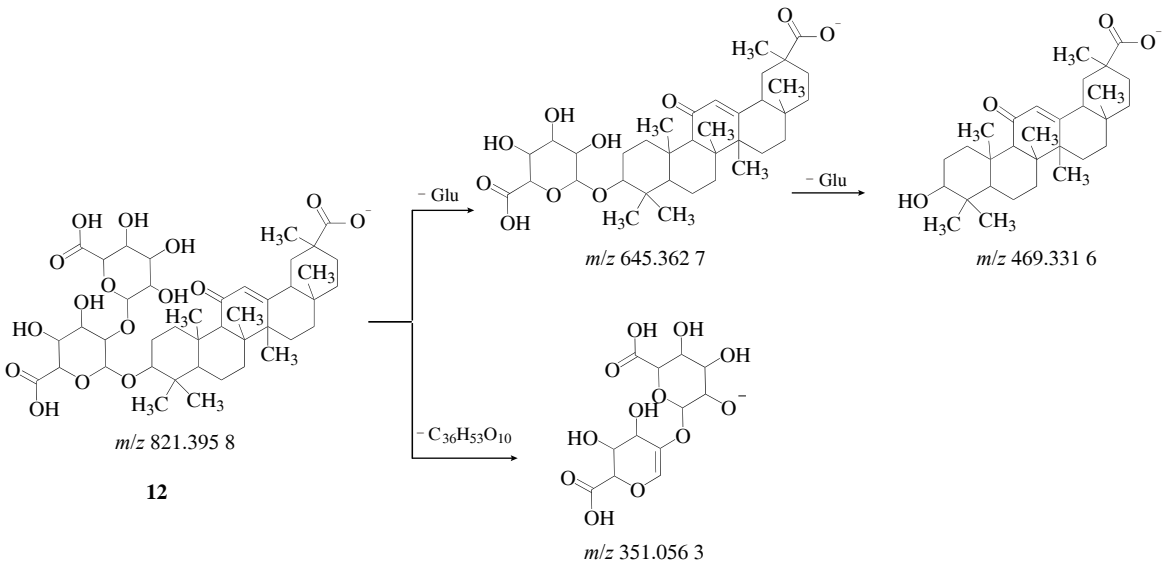


图 7　CGOS 中代表性萜类化合物的质谱裂解规律（12）

Fig.7　Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Terpenoids in CGOS (**12**)

$CH_2CHNHCH_3]^+$ 为其哌啶环断裂产生的碎片；*m/z* 215.106 5[M+H－$CH_2CHNHCH_3CO]^+$，是在哌啶环断裂后进一步丢失 CO；碎片离子 *m/z* 165.069 7 [M+H－CH_3－C_3H_6N－$2H_2O]^+$，可用于定量分析。上述碎片离子信息符合 **15** 的裂解规律，再结合对照品比对，鉴定其为 **15**。阿片类生物碱的质谱裂解规律如图 8 所示。

2.3.4.2　异喹啉生物碱

异喹啉生物碱包括峰 16、峰 17 和峰 18。峰 16 的准分子离子峰为 *m/z* 340.154 0[M+H]$^+$，推测分子式为 $C_{22}H_{23}NO_7$，保留时间为 6.4 min。其二级碎片包括 *m/z* 324.122 5[M+H－·$CH_2]^+$ 离子，以及由罂粟碱骨架断裂、脱去 1,2- 二甲氧苯后形成的碎片离子 *m/z* 202.086 0[$C_{12}H_{12}NO_2]^+$，通过与对照品比较，鉴定其为 **16**。峰 17 的准分子离子峰为 *m/z* 414.153 8 [M+H]$^+$，推测分子式为 $C_{20}H_{21}NO_4$，保留时间为 6.4 min。其二级碎片 *m/z* 353.101 1[M+H－CH_3－$CH_2O_2]^+$ 为丢失甲基后呋喃环断裂产生的碎片，*m/z* 220.096 5[$C_{12}H_{14}NO_3]^+$ 为其 C5—C3' 化学键断裂产生的主要碎片离子，通过质谱裂解规律和标准对照品比较，鉴定其为 **17**。峰 18 的准分子离子峰为 *m/z* 312.158 4[M+H]$^+$，推测分子式为 $C_{19}H_{21}NO_3$，保留时间为 5.7 min。在二级质谱中，主要产生以下特征碎片离子：*m/z* 266.093 0[$C_{19}H_{21}NO_3$－CO－$H_2O]^+$、*m/z* 255.101 5[$C_{19}H_{21}NO_3$－$C_3H_6N]^+$、丢失 1 分子 H_2O 和 CO 后发生哌啶环部分断裂的 *m/z* 195.080 4 [$C_{19}H_{21}NO_3$－C_3H_6N－CO－$H_2O]^+$，通过质谱裂解规律和对照品比较，鉴定其为 **18**。异喹啉生物碱的质谱裂解规律如图 9 所示。

2.4　18 种化学成分的定量分析

2.4.1　线性试验

精密量取“**2.2**”项下混合对照品溶液 1 mL，置于 10 mL 量瓶中，加稀释液定容，摇匀，作为标准曲线第 1 浓度点；采用逐级等倍稀释法，依次得到第 2 至第 7 浓度点。按“**2.1**”项下条件进样测定，以各待测成分的质量浓度为横坐标（*c*），对应的色谱峰面积为纵坐标（*A*），进行线性回归。结果表明，18 种化合物在各自质量浓度范围内与响应值线性关系良好，*r* 均大于 0.994 6（表 2）。各待测物的提取离子流色谱图见图 10。

2.4.2　LOD 与 LOQ

在完成各待测化合物的离子对优化后，采用 PRM 模式按“**2.2**”项下方法配制混合对照品溶液，用稀释液逐步稀释成系列溶液，按“**2.1**”项下条件

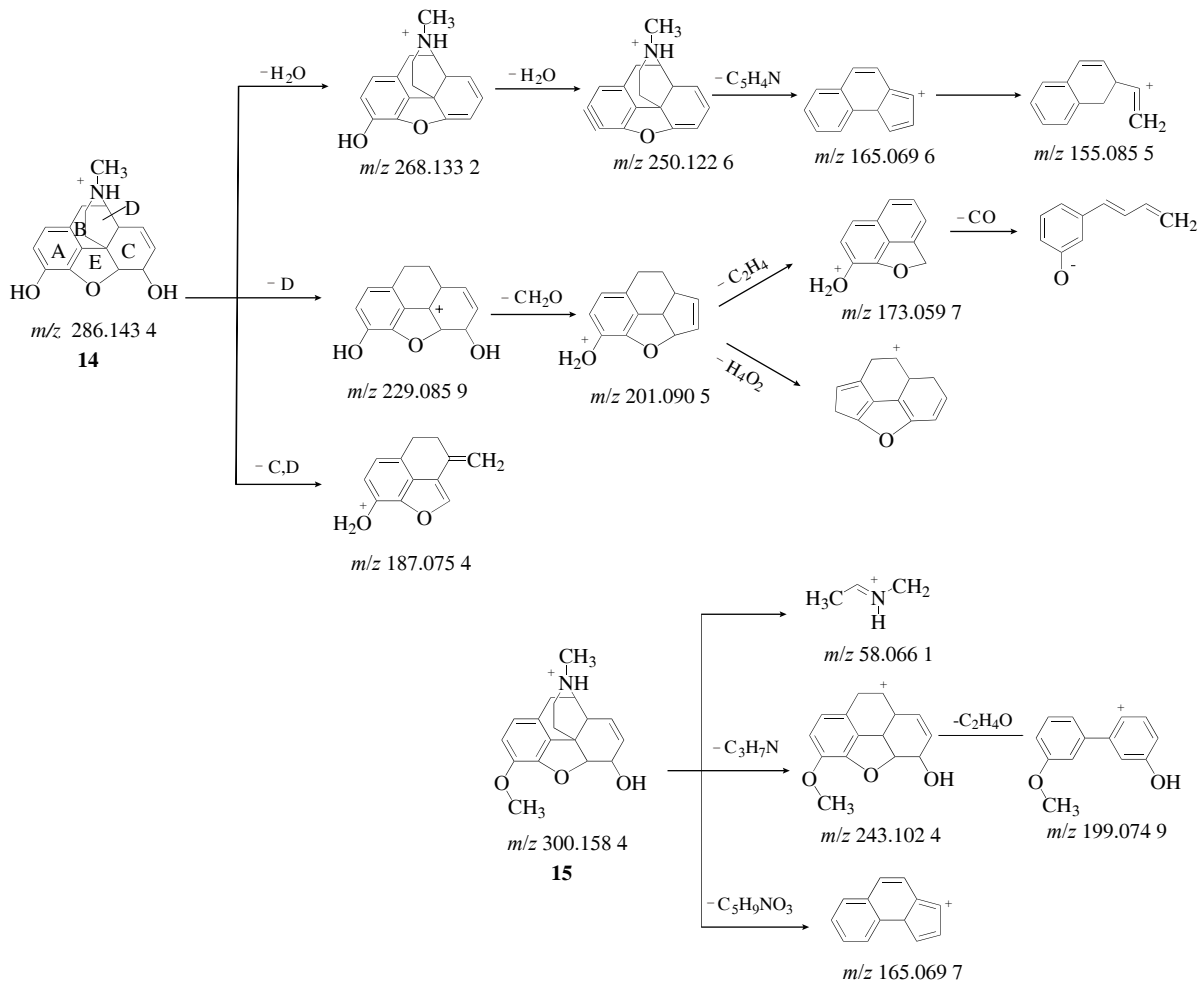
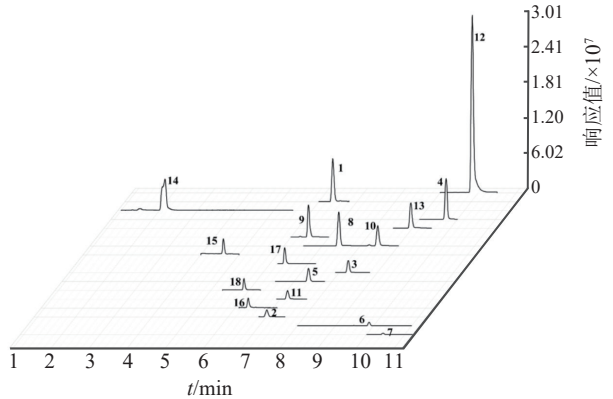


图 8 CGOS 中代表性阿片类生物碱类化合物的质谱裂解规律（14、15）

Fig.8 Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Opioid Alkaloids in CGOS (**14** and **15**)



1—**1**；2—**2**；3—**3**；4—**4**；5—**5**；6—**6**；7—**7**；8—**8**；9—**9**；10—**10**；11—**11**；12—**12**；13—**13**；14—**14**；15—**15**；16—**16**；17—**17**；18—**18**。

图 10 混合对照品溶液的提取离子流色谱图

Fig.10 Extracted Ion Chromatograms of the Target Compounds

进样测定，记录各待测物的提取离子流色谱图。分别以信噪比 S/N ≥ 3 和 S/N ≥ 10 时对应的化合物浓度作为 LOD 和 LOQ（表 2）。

2.4.3 精密度试验

取“**2.4.1**”项下标准曲线系列溶液中第 4 个浓度点的混合对照品溶液，按“**2.1**”项下色谱条件连续进样 6 次，记录各成分的峰面积。计算得仪器精度的 RSD（n=6）均小于 5%，说明仪器精密度符合定量分析要求（表 2）。

取样本 A（批号 230209），按“**2.2**”项下方法分别制备供试品溶液 A 和供试品溶液 B，每组各平行制备 6 份。按“**2.1**”项下方法分别进样测定，各化合物测得含量的 RSD（n=6）均小于 5%，表明该方法精密度符合定量分析要求（表 2）。

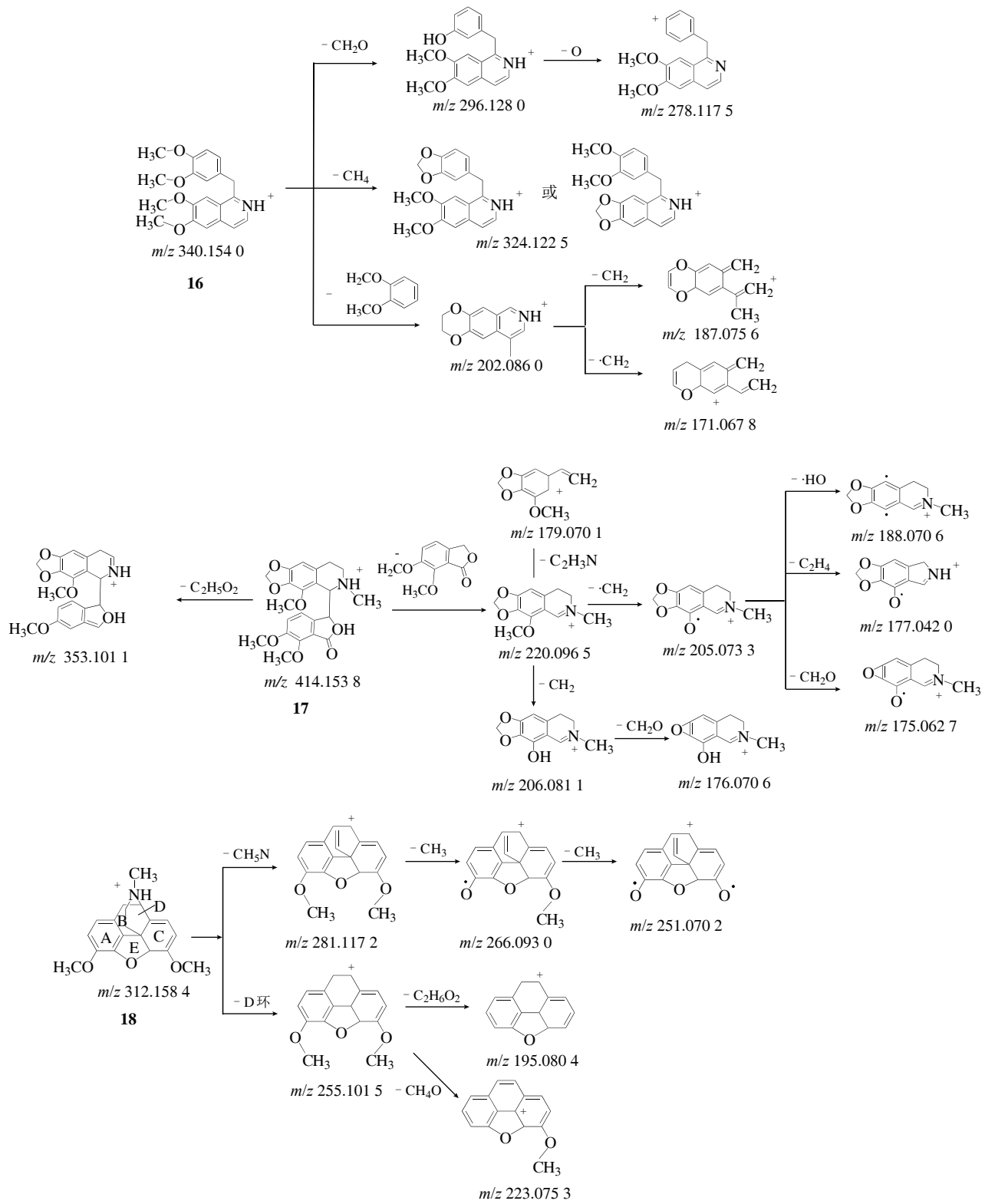


图 9　CGOS 中代表性异喹啉生物碱类化合物的质谱裂解规律（16、17、18）

Fig.9　Mass Spectrometric Fragmentation Patterns of Representative Isoquinoline Alkaloids in CGOS (**16**, **17**, and **18**)

表 2 18 种待测化学成分方法学验证结果

Tab.2 Evaluation of the Analytical Methodology for the Determination of 18 Chemical Constituents

化合物	线性回归方程	r	线性范围 / (ng·mL^{-1})	LOD/ (ng·mL^{-1})	LOQ/ (ng·mL^{-1})	仪器 RSD/%	方法 RSD/%	加样回收率 /%		4 ℃放置 4 h		－80 ℃放置 30 d	
								$\bar{x}\pm s$ (n=6)	RSD/%	RE/%	RSD/%	RE/%	RSD/%
1	A=13 976.9c－40 092.4	0.999 2	8.26 ～ 528.71	0.50	1.00	1.62	2.67	80.73±2.84	3.51	－4.06	2.45	－10.14	3.21
2	A=10 219.6c+9 249.4	0.999 3	1.67 ～ 106.82	0.50	1.00	2.09	2.53	88.09±2.62	2.98	3.97	4.94	－4.21	4.80
3	A=30 845.9c－7 356.8	0.999 9	0.35 ～ 22.54	0.10	0.20	2.49	2.41	86.46±5.17	4.98	－5.02	3.02	－3.62	2.16
4	A=16 650.8c+15 829.9	0.999 8	1.92 ～ 122.70	0.50	1.00	1.77	2.50	105.91±3.65	3.45	4.31	2.12	－4.90	1.26
5	A=39 591.6c－29 170.4	0.999 8	1.66 ～ 106.43	0.50	1.00	1.28	1.40	112.42±3.24	2.88	－3.03	2.42	－1.03	4.03
6	A=29 095.6c－6 983.7	0.999 6	0.17 ～ 10.62	0.05	0.10	4.43	4.40	88.13±2.52	3.23	－4.32	4.08	1.61	3.39
7	A=14 299.2c－6 368.9	0.997 3	0.16 ～ 10.10	0.05	0.10	2.78	4.60	113.17±2.78	2.45	－9.62	2.89	－9.62	3.68
8	A=60 879.1c+46 103.7	0.999 9	1.83 ～ 117.01	0.50	1.00	0.68	0.69	108.71±5.40	4.96	12.14	3.77	－2.43	2.64
9	A=36 413c+15 914.7	0.999 5	2.48 ～ 159.00	1.00	2.00	1.64	1.47	81.01±1.55	1.91	－3.79	3.18	3.77	2.47
10	A=99 755.7c+12 311.5	0.999 9	0.96 ～ 61.35	0.20	0.50	1.53	1.55	88.90±2.81	3.16	－9.86	3.95	－9.78	3.47
11	A=1×10^{-5}c+0.130 8	0.994 6	0.79 ～ 50.67	0.20	0.50	2.49	3.40	95.46±4.38	4.59	－7.74	0.68	－8.21	1.71
12	A=2 402.6c+276 515.0	0.998 2	151.44 ～ 9 692.20	50.00	100.00	2.91	2.06	91.49±2.08	2.27	7.78	1.05	1.96	2.09
13	A=143 863.0c+9 054.7	0.999 9	0.85 ～ 54.30	0.20	0.50	1.04	1.34	106.96±3.71	3.47	－4.82	4.28	－10.00	4.12
14	A=10 582.6c－11 980.2	0.999 9	4.69 ～ 300.00	0.50	1.00	2.49	1.00	102.83±4.10	3.99	－2.17	1.31	－4.79	4.83
15	A=30 487.0c－9 294.5	0.999 5	0.33 ～ 21.14	0.10	0.20	4.47	4.82	104.31±4.16	3.99	－9.52	1.81	－4.65	1.55
16	A=1×10^{-6}c+0.1	0.997 5	0.02 ～ 1.00	0.01	0.02	2.05	2.87	83.25±4.10	4.93	8.70	1.69	12.77	2.21
17	A=29 451.8c－18 114.4	0.999 9	0.03 ～ 2.00	0.01	0.02	1.66	3.89	110.01±2.79	2.54	－12.50	4.74	10.23	4.95
18	A=20 121.1c－9 165.7	0.996 0	0.31 ～ 20.00	0.10	0.20	2.85	4.88	116.32±2.29	1.97	－13.69	1.04	－12.61	2.99

2.4.4 加样回收率

取样本 A（批号 230209），按“**2.2**”项下方法分别制备供试品溶液 A 和供试品溶液 B，每组各平行制备 6 份。精密量取供试品溶液 A 和供试品溶液 B 各 0.5 mL，置于 10 mL 量瓶中，加入混合对照品溶液 1 mL，加稀释液定容，摇匀，即得加样供试品溶液，平行制备 6 份。按“**2.1**”项下条件进样测定，记录峰面积，计算各成分的回收率。由表 2 可知，各被测成分的平均回收率范围为 80.73％～ 116.32％，RSD（n=6）为 1.91％～ 4.98％。表明本方法准确度良好。

2.4.5 稳定性试验

取样本 A（批号 230209），按“**2.2**”项下方法制备供试品溶液 A 和供试品溶液 B，分别于 0 h、4 ℃放置 24 h 及 －80 ℃放置 30 d 后，按“**2.1**”项下条件进样测定。结果显示相对误差均小于 15％，表明供试品溶液在 4 ℃放置 24 h 及 －80℃放置 30 d 内稳定性良好（表 2）。

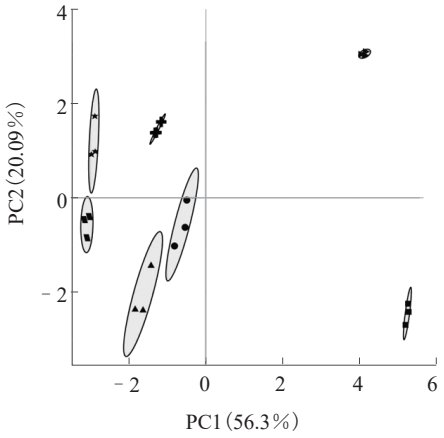
2.5 样品含量测定

依据 ChP 2025 年版要求，每 1 mL CGOS 中，**14** 的含量应为 0.076 5 ～ 0.104 0 mg，**12** 的含量不得低于 2.0 mg。对样本 A ～ G 进行含量测定，每批样品平行测定 6 次。结果表明，**12** 的含量为 2.65 ～ 3.11 mg，均符合药典规定；而成分 **14** 的含量为 0.06 ～ 0.08 mg，仅样品 A、B、C 符合药典标准。18 种化学成分的含量测定结果如表 3 所示。

2.6 PCA 分析

为全面评估 7 批 CGOS 样品的质量一致性，本研究对 18 种化学成分的含量数据进行主成分分析（principal component analysis，PCA）。结果表明，第一主成分（PC1）与第二主成分（PC2）的累计方差贡献率达 76.39％，其中 PC1 贡献率为 56.30％，PC2 贡献率为 20.09％，可有效反映样本间的整体质量差异（图 11）。从样本分布特征来看，7 批样品未呈现紧密聚集状态，样本 G（厂家 3）位于 PC1 轴正向极端位置，与其他批次样品完全分离；样本 F（厂家 2）位于 PC1 轴负向边缘；厂家 1 的 5 批样品（A ～ E）则分散分布于坐标中间区域，未形成明显聚类，表明不同厂家间及同一厂家不同批次间的 CGOS 质量存在差异。

PC1（贡献率 56.30%）主要反映甘草类特征成分的整体丰度。载荷分析结果显示，除少数生物碱类成分外，绝大多数甘草特征成分在 PC1 轴上均呈现负载荷（－0.31 ～ －0.20），提示 PC1 得分越低，样本中甘草类成分的整体含量越高。图 11 中样本 F 位于 PC1 轴最左端（负值区域），表明其甘草类成分整体含量最高；而样本 G 位于 PC1 轴最右端（正值区域），提示其甘草类成分整体含量偏低，这与前期含量测定中该样品多种成分含量低于平均水平的结果相一致；PC2（贡献率 20.09%）主要揭示不同批次样品中特异性成分的分布差异。载荷分析表明，**5**（载荷 0.37）与 **12**（载荷 0.35）是 PC2 轴正向分布的关键变量，**15**（载荷 －0.47）与 **18**（载荷 －0.43）则主导 PC2 轴的负向分布，进一步阐明了不同批次样品中生物碱类与黄酮类成分的比例存在差异。上述质量差异的产生，主要与药材的生长年份、采收时间、产地来源等因素相关。该研究结果提示，后续 CGOS 的质量控制体系应进一步增加检测指标，为完善其质量控制研究、提升质量稳定性提供更有效的技术支撑。



▲—样本A；●—样本B；★—样本C；►—样本D；✚—样本E；▙—样本F；■—样本G。

图 11　样本的 PCA 得分图

Fig.11　PCA Score Plot of the Samples

3　讨论

本研究基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术，建立了 CGOS 中 18 种化学成分的同步定性、定量分析方法。相较于前期研究中仅针对单一或部分组分的分析策略[8,16]，本方法系统优化前处理步骤与

表 3　18 种化学成分的含量测定结果 /（μg·mL^{-1}，$\bar{x}\pm s$，n=6）

Tab.3　Determinations of 18 Chemical Constituents in CGOS/（μg·mL^{-1}, $\bar{x}\pm s$, n=6）

化合物	样本 A	样本 B	样本 C	样本 D	样本 E	样本 F	样本 G
1	126.66±2.57	134.93±3.70	224.43±0.30	27.46±0.49	153.71±2.14	146.10±1.56	48.84±0.39
2	17.03±0.94	19.07±0.40	23.96±0.39	3.23±0.01	17.23±0.85	16.38±0.60	8.42±0.23
3	0.05±0	0.04±0	0.03±0	0.04±0	0.03±0	0.05±0	0.02±0
4	0.15±0	0.13±0	0.11±0	0.05±0	0.14±0	0.16±0	—
5	52.09±0.91	71.66±1.76	69.12±1.62	70.84±0.56	64.26±1.58	60.31±0.50	59.43±1.50
6	0.60±0.03	2.05±0.11	1.41±0.10	0.43±0.05	0.62±0.04	0.07±0	0.46±0.02
7	3.01±0.29	6.10±0.30	9.79±0.19	5.41±0.14	9.79±0.08	7.52±0.23	1.93±0.14
8	27.79±0.13	18.31±0.16	32.43±0.46	—	21.35±0.33	29.68±0.27	—
9	119.34±2.40	104.00±1.49	139.88±2.06	10.66±0.16	92.23±2.82	122.39±3.34	19.75±0.16
10	11.32±0.01	8.94±0.06	12.77±0.04	0.41±0.02	8.66±0.07	12.84±0.17	0.41±0.02
11	10.19±0.16	9.30±0.15	23.96±0.39	0.87±0.01	6.47±0.14	8.52±0.44	1.82±0.16
12	3 094.92±61.08	2 898.54±73.35	3 111.36±42.89	3 260.00±19.99	2 954.64±40.30	3 045.81±17.25	2 654.67±26.14
13	13.27±0.13	12.32±0.02	12.19±0.13	10.54±0.20	11.11±0.09	14.93±0.16	9.16±0.07
14	81.47±1.57	75.89±1.58	76.50±2.33	74.62±1.74	74.07±1.26	80.02±2.37	59.48±0.99
15	2.58±0.13	2.20±0.11	2.29±0.13	1.89±0.02	2.30±0.05	2.51±0.06	2.74±0.07
16	0.53±0.01	0.44±0.01	0.70±0.01	0.28±0	0.68±0.01	0.73±0	0.24±0
17	0.52±0.02	0.68±0.01	1.58±0	0.28±0.01	1.31±0.02	1.59±0.03	0.01±0
18	4.51±0.20	4.89±0.20	3.94±0.17	3.49±0.06	3.66±0.17	4.34±0.12	4.41±0.18

注：“—”表示低于 LOD。

质谱参数，首次实现了对该复方中化学性质差异的三大类关键活性成分，即甘草特有的 **12**、黄酮 / 香豆素类（**1** ～ **11**、**13**）及阿片类生物碱（**14** ～ **18**）的高效同步定性与定量分析。该方法依托高分辨率质谱提供的精确分子量及多级碎片信息，有效区分了 **1** 和 **2**、**8** 和 **10**、**9** 和 **11** 三对同分异构体，从而较为全面地揭示 CGOS 的化学组成。在定量方面，该方法表现出良好的特异性、高灵敏度与准确性，可实现各类成分含量的同步精准测定。所建立的分析策略不仅提升了 CGOS 化学成分的整体覆盖度，也为系统评估其物质基础及批次间一致性提供了可靠、完整的技术支持。

定量分析结果表明，目标产品中 18 种关键化学成分的含量分布存在差异。ChP 2025 年版仅对 **12** 和 **14** 两种成分设定了含量限度，而本研究发现，其余多类活性成分含量差异较大，如 **17** 的最高含量约为最低含量的 159.00 倍。这表明，仅依靠现有质控指标，难以全面反映产品的化学组成均一性，也无法保障其药效物质基础的稳定性与安全性。**12** 可能诱发假性醛固酮增多症并继发高血压 [20-22]，同时制剂中的阿片类生物碱虽能发挥中枢镇咳、镇静药效，但存在成瘾风险，因此亟需强化该制剂的全过程质量管控。

此外，愈创甘油醚（$C_{10}H_{14}O_4$）亦为 CGOS 的质控指标之一，ChP 2025 年版中规定其含量限度为 4.50 ～ 5.50 mg。但在本试验条件下，该成分响应不佳，难以满足方法学验证要求，故未进行测定，未纳入 LC-MS 定量体系。鉴于现行药典收载的愈创甘油醚法定测定方法为高效液相色谱法，后续可参照 ChP 2025 年版方法对该成分进行补充检测，以进一步完善 CGOS 的质量评价体系。

本研究建立的分析策略不仅为阐明 CGOS 药效物质基础提供了可靠技术手段，也为完善现行标准提供了关键依据，对提升该制剂质量控制水平、保障临床用药安全具有切实意义。

参考文献：

[1] 谢靳希, 邓艳萍, 史录文. 美国阿片类药物滥用危机与中国镇痛药使用与监管[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2020, **26**(4): 192-197.

[2] Wahab S, Annadurai S, Abullais S S, *et al*. Glycyrrhiza glabra (Licorice): a comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology [J]. *Plants*, 2021, **10**(12): 2751.

[3] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于7批次药品不符合规定的通告(2021年第78号)[EB/OL]. (2021-10-12)[2026-06-05]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ypggtg/ypchj/ypgjjgg/20211012150748176. html.

[4] 柯月娇, 张勇, 蔡斌, 等. 医院制剂复方甘草口服溶液质量回顾分析[J]. 安徽医药, 2022, **26**(1): 205-208.

[5] 曹颖, 周虎子威, 朱兰, 等. 复方甘草口服溶液的应用现状及思考[J]. 中国药物警戒, 2024, **21**(5): 529-534.

[6] 曾芳, 魏长勇, 余敏灵. 替代对照品法测定复方甘草口服溶液中甘草苷和甘草酸含量[J]. 中国药业, 2020, **29**(23): 52-55.

[7] 郝瑞峰, 李超, 黄秋萍, 等. 阿片及其复方口服制剂质量控制现状分析[J]. 中国药品标准, 2025, **26**(4): 371-379.

[8] 刘琳琳, 钟桂香, 严佳, 等. 不同使用条件下固相萃取柱对复方甘草口服溶液吗啡含量测定的影响[J]. 药学服务与研究, 2025, **43**(12): 599-602.

[9] 李冬云, 韦梦秋. 液相质谱联用法同时测定复方甘草片中甘草酸和吗啡[J]. 食品与药品, 2021, **23**(5): 429-432.

[10] 王艳平, 李新爱, 张燕娣, 等. 基于UPLC-Q-Orbitrap HRMS强力五虎合剂的化学成分分析[J]. 辽宁中医杂志, 2025, **52**(9): 130-137.

[11] Xie M Z, Gu S Q, Liu Y, *et al*. 2-Hydroxyisobutyric acid targeted binding to MT-ND3 boosts mitochondrial respiratory chain homeostasis in hippocampus to rescue diabetic cognitive impairment [J]. *Redox Biol*, 2025, **79**: 103446.

[12] 张宝, 匡维米, 刘佳, 等. 基于UPLC-Q-Exactive-Plus-Orbitrap-MS的酢浆草化学成分分析[J]. 中国现代应用药学, 2025, **42**(4): 611-622.

[13] 葛娴, 赵洪婷, 陈利, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS/MS技术分析加味二妙方的活性成分与代谢产物[J]. 南京中医药大学学报, 2025, **41**(8): 998-1010.

[14] 张奎斌, 邢斌, 宋纹, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS的经典名方温胆汤化学成分分析[J]. 天津中医药大学学报, 2024, **43**(2): 123-129.

[15] Li M L, Wang H X, Huan X H, *et al*. Simultaneous LC-MS/MS bioanalysis of alkaloids, terpenoids, and flavonoids in rat plasma through salting-out-assisted liquid-liquid extraction after oral administration of extract from *Tetradium ruticarpum*

（下转第 989 页）

参考文献：

[1] 陈丽华, 高文恒, 等. 奥贝胆酸胆碱缀合物对高脂血症小鼠降血脂作用研究[J]. 药学与临床研究, 2025, **33**(3): 206-210.

[2] 张尚师, 郑滔, 谢晓玲, 等. 奥贝胆酸关键双键杂质的合成研究[J]. 广东药科大学学报, 2021, **37**(2): 63-65.

[3] 朱元菊, 程瑞雪, 侯旭奔, 等. FXR激动剂治疗非酒精性脂肪肝炎的临床研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2025, **35**(6): 468-479.

[4] 傅宇洁, 陈曦慧, 刘珉宇. 非酒精性脂肪性肝炎治疗靶点及药物研发进展[J]. 世界临床药物, 2025, **46**(2): 123-129.

[5] 周培培, 孙春艳, 侯晓虹. 雷诺嗪缓释片剂量倾泻方法学建立与验证[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, **41**(12): 1627-1633.

[6] 郗伟, 李斌. 紫外-可见分光光度法测定H2O2氧化邻苯醌发色基团的实验研究[J]. 化学工程师, 2021, **35**(8): 22-25.

[7] 冉文华, 彭丽芳, 冷泽山, 等. 基于HPLC-CAD法与ELSD法测定蓖麻油中三蓖麻油酸甘油酯含量的对比研究[J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(12): 1270-1276.

[8] 张迪, 张丽, 李尚颖, 等. 吡拉西坦氯化钠注射液有关物质的测定及影响因素考察[J]. 中国药物评价, 2024, **41**(3): 192-197.

[9] 丁极武, 李恩澳, 陆荣政, 等. 左乙拉西坦注射液中有关物质HPLC测定方法的建立[J]. 山东化工, 2025, **54**(2): 153-156.

[10] 徐晓茜, 周佳彤, 文松松, 等. 高效液相色谱联用电喷雾检测器解析利丙双卡因乳膏中聚氧乙烯(40)氢化蓖麻油的含量[J]. 药学研究, 2025, **44**(7): 669-673.

[11] 陈震, 杨建红, 韩鹏, 等. 我国实施ICH Q系列技术指导原则的策略研究[J]. 现代药物与临床, 2018, **33**(4): 981-988.

[12] 孙昱, 郑蕊, 文海若. 单一成分药物有关物质的质量控制研究要点[J]. 药物评价研究, 2021, **44**(5): 924-930.

[13] 夏振华, 刘文志, 韩新荣, 等. HPLC分析方法验证中有关问题再探讨[J]. 药学与临床研究, 2020, **28**(2): 120-124.

（上接第 941 页）

and *Glycyrrhiza uralensis*: a sample preparation strategy to broaden analyte coverage of herbal medicines [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, **413**(23): 5871-5884.

[16] Zhen T, Wang H J, Li C H, *et al*. Characterization of chemical ingredients and in rats metabolic profiling of Lingyang Qingfei pills via ultra-high-performance liquid chromatography combined with Quadrupole-Exactive Orbitrap high-resolution mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2023, **46**(19): e2200793.

[17] Lener T, Štícha M, Nesměrák K. HPLC-MS/MS authentication of the eighteenth century liquorice drug remains and mass spectrometry of selected liquorice-specific compounds [J]. *Monatsh Chem*, 2024, **155**(8): 813-823.

[18] Perumal U, Sabareesh V. Molecular structural features and tandem mass spectral characteristics of flavonoids from the analysis of the LIPID MAPS Database [J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2026, **23**(5): e03379.

[19] Wang Y Q, Xu L P, Gu T G, *et al*. Direct identification and quantification of flavonoids and their structural isomers using ambient ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2026, **40**(3): e10169.

[20] Ceccuzzi G, Rapino A, Perna B, *et al*. Liquorice toxicity: a comprehensive narrative review [J]. *Nutrients*, 2023, **15**(18): 3866.

[21] Rao J Q, Peng T, Li N, *et al*. Nephrotoxicity induced by natural compounds from herbal medicines-a challenge for clinical application [J]. *Crit Rev Toxicol*, 2022, **52**(9): 757-778.

[22] Rossi B, Freni F, Carelli C, *et al*. Determination of traditional and designer benzodiazepines in urine through LC-MS/MS [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, **28**(32): 2622-2638.