

## · 基础研究 ·

HPLC-Q-TOF/MS 鉴定白屈菜中异喹啉类生物碱<sup>△</sup>杨鹏<sup>1</sup>, 卿志星<sup>1</sup>, 左姿<sup>1</sup>, 余坤<sup>1</sup>, 曾建国<sup>1,2\*</sup>

(1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208;

2. 湖南农业大学兽用中药资源与中兽药创制国家地方联合工程研究中心, 湖南 长沙 410128)

[摘要] 目的: 利用 HPLC-Q-TOF/MS 分析技术快速、系统地鉴定白屈菜中异喹啉类生物碱。方法: 采用 XAqua C<sub>8</sub> 色谱柱(150 mm × 2.1 mm, 5 μm); 以乙腈-0.1% 甲酸水溶液为流动相梯度洗脱; 体积流量为 0.3 mL·min<sup>-1</sup>; ESI 源正离子模式检测。结合对照品的二级质谱及相关文献推测生物碱的结构。结果: 从白屈菜的甲醇提取物中鉴定了 18 个生物碱, 其中木兰箭毒碱(1)、北美黄连碱(4)、药根碱(12)、非洲防己碱(14)为首次在白屈菜中报道。结论: HPLC-Q-TOF/MS 方法能快速、准确地鉴定白屈菜中的化学成分, 为白屈菜化学成分的进一步提取分离和药效物质基础的研究提供科学依据。

[关键词] HPLC-Q-TOF/MS; 白屈菜; 异喹啉类生物碱

Identification of Isoquinoline Alkaloids in *Chelidonium majus* by HPLC-Q-TOF/MSYANG Peng<sup>1</sup>, QING Zhixing<sup>1</sup>, ZUO Zi<sup>1</sup>, YU Kun<sup>1</sup>, ZENG Jianguo<sup>1,2\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. National and Provincial Union Engineering Research Center for the Veterinary

Herbal Medicine Resources and Initiative, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, China)

[Abstract] Objective: To systematically and rapidly identify isoquinoline alkaloids in *Chelidonium majus* using the HPLC-Q-TOF/MS. Methods: The separation was performed on a XAqua C<sub>8</sub> column(150 mm × 2.1 mm, 5 μm) with acetonitrile-0.1% formic acid in water by gradient elution. The flow rate was 0.3 mL·min<sup>-1</sup>. Electrospray ionization-(ESI) source was applied and operated in positive ion mode. The structure of alkaloids was speculated by MS/MS fragmentation behaviors of standards and related references. Results: 18 alkaloids were elucidated from the methanolic extracts of *Ch. majus*. Compounds magnocurarine(1), canadine(4), jatrorrhizine(12), columbamine(14) were reported firstly in *Ch. majus*. Conclusion: HPLC-Q-TOF/MS is rapid and reliable method for identification of the alkaloids in *Ch. majus*. The results would provide scientific evidence for further extraction and separation of components and study of pharmacodynamic material basis in *Ch. majus*

[Keywords] Isoquinoline alkaloids; HPLC-Q-TOF/MS; *Chelidonium majus* L.

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.2017.2.003

白屈菜 *Chelidonium majus* L. 系罂粟科白屈菜属植物, 别名地黄连、土黄连、牛金花、断肠草, 分布于东北、华北等丘陵地带<sup>[1]</sup>。作为我国传统中药, 主要用于止咳平喘、镇痛消炎、抗癌抑菌<sup>[2-4]</sup>。研究表明其主要有效成分是异喹啉类生物碱。目前发现的生物碱(如白屈菜碱、血根碱、白屈菜红碱、原阿片碱、别隐品碱、小檗碱、黄连碱、四氢黄连碱、白屈菜明碱等<sup>[5-8]</sup>)主要属于苯并菲啶类、原小檗碱类、普罗托品类、四氢原小檗碱类、二聚苯并菲啶

类等, 而异喹啉类生物碱生源合成途径中的二氢苯并菲啶类、苜基异喹啉类却少见报道。因此, 有必要对白屈菜中的化学成分进行进一步的研究。HPLC-Q-TOF/MS 技术由于其高分辨率、高灵敏度的分析特点, 已广泛运用到中药药效物质基础、中药化学成分分析、代谢组学等研究领域。本研究采用 HPLC-Q-TOF/MS 的方法对白屈菜中的生物碱进行鉴定, 为其化学成分的进一步研究和药效物质基础的阐明提供科学依据。

<sup>△</sup> [基金项目] 长沙市科技计划重点项目(K1308182-21)

\* [通信作者] 曾建国, 教授, 研究方向: 中药资源与开发; Tel: (0731)84673824, E-mail: ginkgo@world-way.net

## 1 仪器与材料

1290 HPLC 串联 6530 Q-TOF/MS (美国 Agilent 公司); ML 204/02 型精密天平 [梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

乙腈、甲酸(色谱纯, Merck); 甲醇(色谱纯, 安徽时联特种溶剂股份有限公司); 水为 Milli-Q 超纯水; 血根碱、小檗碱、北美黄连碱、别隐品碱对照品由本实验室分离得到, 白屈菜采自国家中药材生产(湖南)技术中心基地。

## 2 方法

### 2.1 样品的制备

取 1.0 g 白屈菜干燥粉末于 150 mL 锥形瓶中, 加入 50 mL 甲醇超声提取 60 min, 过滤, 滤液过 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜, 待用。

### 2.2 色谱条件

Agilent 1290 液相色谱仪, 色谱柱: XAquaC<sub>8</sub> 柱

(150 mm  $\times$  2.1 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相 A 为 0.1% 甲酸-水, 流动相 B 为乙腈; 洗脱条件: 0 ~ 5 min, 5% ~ 30% B; 5 ~ 18 min, 30% ~ 45% B; 18 ~ 25 min, 45% ~ 90% B; 流速 0.3 mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>; 检测波长: 284 nm; 进样量: 1  $\mu\text{L}$ ; 柱温: 30  $^{\circ}\text{C}$ 。

### 2.3 质谱条件

ESI 离子源, 采用正离子检测模式, 干燥器温度: 300  $^{\circ}\text{C}$ , 干燥气体积流量: 8 L  $\cdot$  min<sup>-1</sup>, 雾化器压力:  $3.8 \times 10^6$  Pa, 脱溶剂温度: 350  $^{\circ}\text{C}$ , 脱溶剂气体积流量: 12 L  $\cdot$  min<sup>-1</sup>, 毛细管电压: 3500 V, 锥孔电压: 100 V, 扫描范围  $m/z$ : 120 ~ 1200, 二级裂解电压: 15 ~ 35 eV。

## 3 结果与讨论

本实验运用 HPLC-Q-TOF/MS 对白屈菜甲醇提取物进行分析鉴定(总离子流图见图 1), 选择 40 余个峰进行二级质谱分析, 最终推断出 18 个生物碱结构, 其特征性二级质谱数据如表 1 所示。

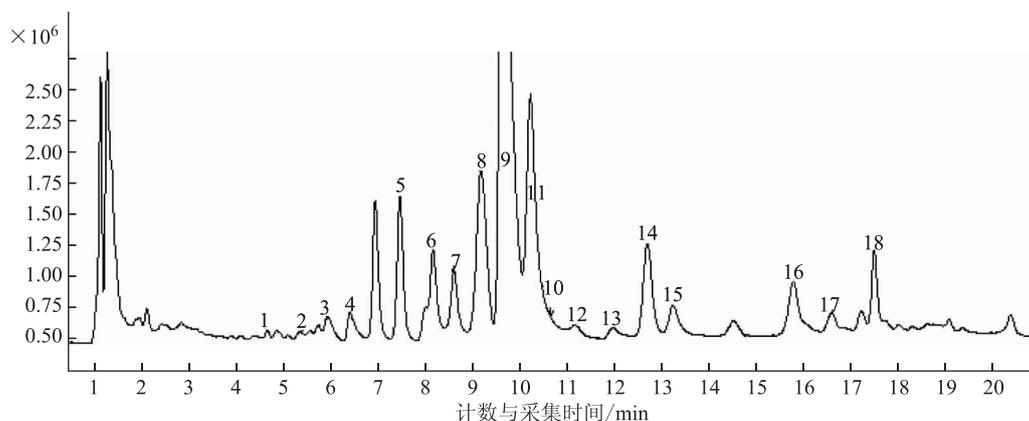


图 1 白屈菜甲醇提取物的总离子流图

### 3.1 苯并菲啶类生物碱

苯并菲啶类生物碱结构较稳定, 其母核一般不会发生裂解, 二级质谱中碎片离子峰都在  $m/z$  200 以上, 只有部分取代基( $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{O}$ 、 $\text{CH}_4$ )从母核上丢失<sup>[9]</sup>, 如对照品血根碱特征碎片离子峰  $m/z$  317、304、274、246 均为取代基的丢失所形成(血根碱对照品二级质谱见图 2)。据此推断化合物 13、16、17、18 为苯并菲啶类。

化合物 13, 离子化分子量为  $m/z$  332.092 1 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{NO}_4^+$ ),  $m/z$  317 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup> 是分子离子失去氮甲基形成,  $m/z$  304 [ $\text{M}-\text{CO}$ ]<sup>+</sup>、274 [ $\text{M}-\text{CO}-2\text{H}-\text{CO}$ ]<sup>+</sup> 和 246 [ $\text{M}-\text{CO}-2\text{H}-\text{CO}-\text{CO}$ ]<sup>+</sup> 推测分子中存在

两个亚甲二氧基, 综上所述, 参考文献<sup>[10]</sup>, 推断化合物 13 为血根碱。化合物 16, 离子化分子量为  $m/z$  348.122 8 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_4^+$ ),  $m/z$  333 [ $\text{M}-\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup>、332 [ $\text{M}-\text{CH}_4$ ]<sup>+</sup>、318 [ $\text{M}-2\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup>、304 [ $\text{M}-\text{CH}_4-\text{CO}$ ]<sup>+</sup> 和 290 [ $\text{M}-2\text{CH}_3-\text{CO}$ ]<sup>+</sup> 推测分子中存在相邻的甲氧基, 从离子峰  $m/z$  260 [ $\text{M}-2\text{CH}_3-\text{CO}-\text{CO}-2\text{H}$ ]<sup>+</sup> 推测分子中存在亚甲二氧基。综上所述, 参考文献<sup>[11]</sup>, 推断化合物 16 为白屈菜红碱。化合物 17, 离子化分子量为  $m/z$  362.102 5 ( $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ ),  $m/z$  332 [ $\text{M}-\text{CH}_3-\text{CH}_3$ ]<sup>+</sup> 丢失的两个甲基一个为氮甲基, 一个为 12 位甲氧基的甲基, 因为该化合物的二级碎片中没有 M-16 的碎片, 所以不存在邻二甲氧基, 该化合物

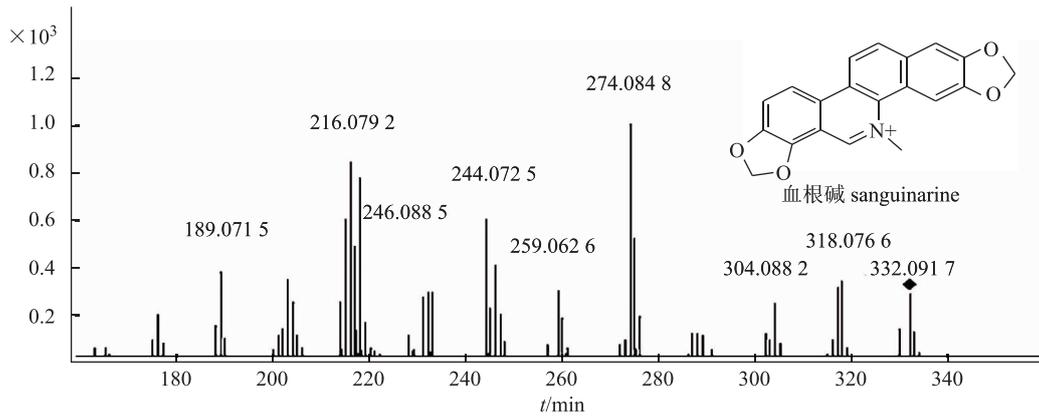


图2 血根碱质谱图

的其他裂解方式与血根碱相似, 结合生源合成途径<sup>[12]</sup>, 参考文献<sup>[13]</sup>, 推断化合物 **17** 为白屈菜如宾碱。化合物 **18**, 离子化分子量为  $m/z$  378.1341 ( $C_{22}H_{20}NO_5^+$ ), 该化合物裂解方式与白屈菜红碱裂解方式相同, 每

个特征碎片离子分子量相差 30, 结合这类化合物的生源合成途径推测甲氧基位于12位, 参考文献<sup>[13]</sup>, 推断化合物 **18** 为白屈菜黄碱。生物碱 **13**、**16**、**17**、**18** 的质谱裂解途径见图3。

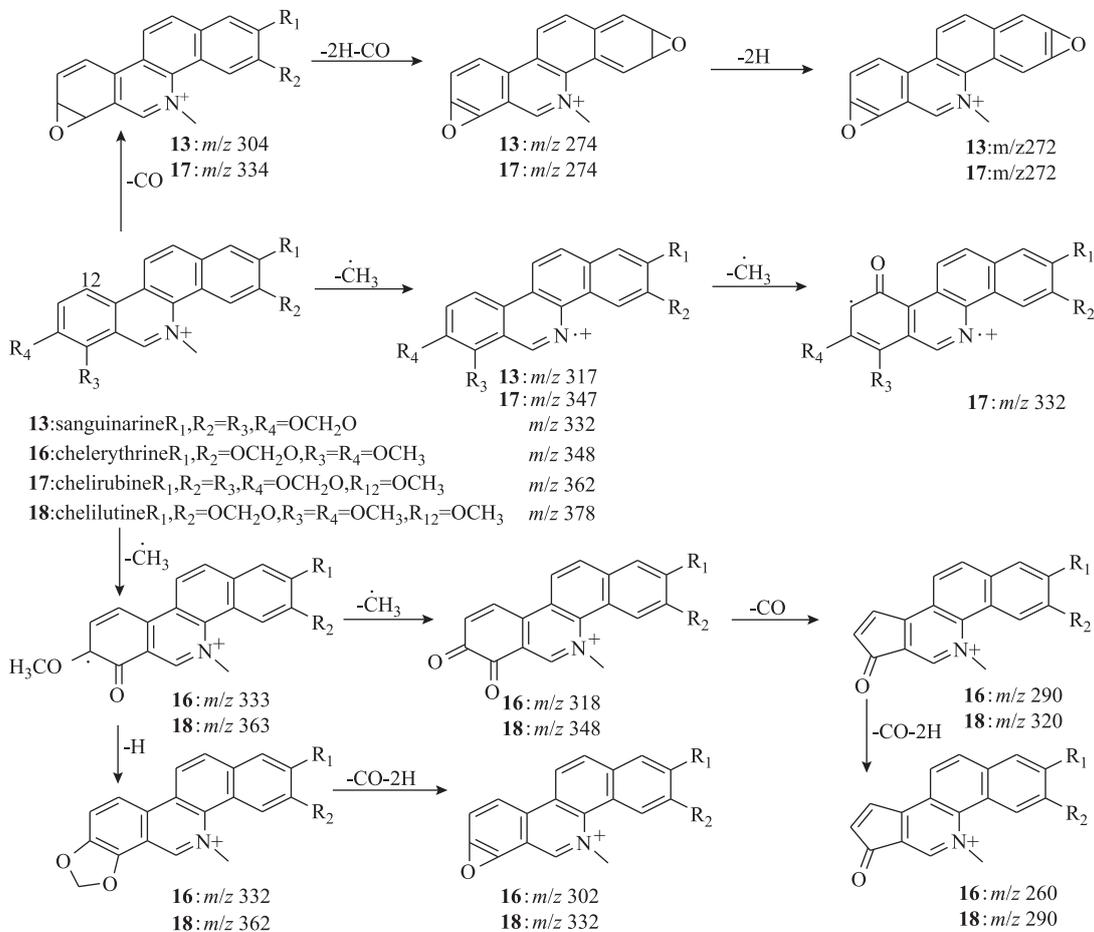


图3 苯并菲啶类生物碱质谱裂解途径

### 3.2 原小檗碱类生物碱

原小檗碱类生物碱母核一般不会发生裂解, 仅

有小分子取代基的裂解与丢失, 由于 C-5、6 位碳碳单键的存在, 容易使母核失去 2 个氢形成更稳定的

大  $\pi$  共轭体系, 小檗碱特征碎片离子峰  $m/z$  334、321、320、306、292、278 为取代基的丢失所形成, 小檗碱特征碎片离子峰  $m/z$  318、304、290、276 均

为失去 5, 6 位的氢而形成(小檗碱对照品二级质谱见图 4)。据以上特征性的裂解规律推断化合物 **9**、**10**、**12**、**14**、**15** 为原小檗碱类。

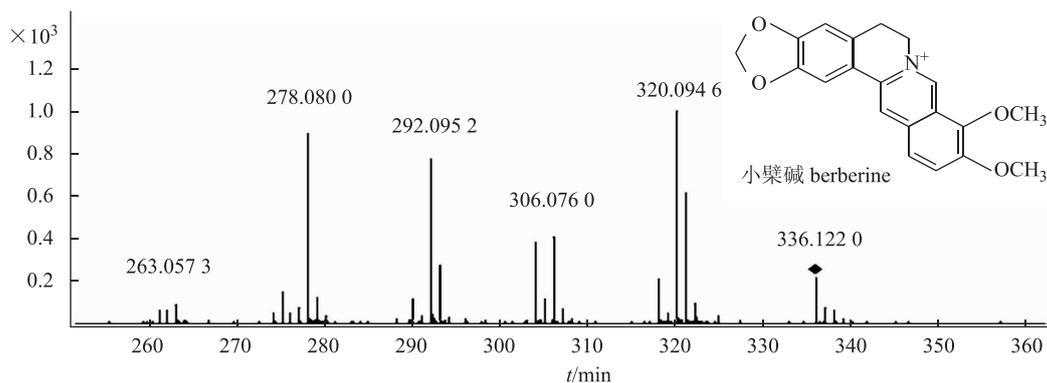


图 4 小檗碱质谱图

化合物 **9**, 离子化分子量为  $m/z$  322.1054 ( $C_{19}H_{16}NO_4^+$ ),  $m/z$  320 [ $M-2H$ ] $^+$ 、292 [ $M-CO-2H$ ] $^+$  和 264 [ $M-CO$ ] $^+$  说明该化合物中存在 1 个亚甲二氧基,  $m/z$  307 [ $M-CH_3$ ] $^+$  和 279 [ $M-CH_3-CO$ ] $^+$  说明该化合物中存在相邻的甲氧基和羟基, 综上所述, 参考文献<sup>[14]</sup>, 推断化合物 **9** 为康松草碱。化合物 **10**, 离子化分子量为  $m/z$  320.0918 ( $C_{19}H_{14}NO_4^+$ ), 二级质谱中主要为  $m/z$  318 [ $M-2H$ ] $^+$ 、290 [ $M-CO-2H$ ] $^+$  和 262 [ $M-CO-2H-CO$ ] $^+$  3 个碎片离子峰, 故推断该化合物中存在 2 个亚甲二氧基, 综上所述, 参考文献<sup>[15]</sup>, 推断化合物 **10** 为黄连碱。化合物 **12** 和 **14**, 离子化分子量为  $m/z$  338.1396 ( $C_{20}H_{20}NO_4^+$ ) 和  $m/z$  338.1386 ( $C_{20}H_{20}NO_4^+$ ),  $m/z$

322 [ $M-CH_4$ ] $^+$ 、323 [ $M-CH_3$ ] $^+$  和 308 [ $M-CH_3-CH_3$ ] $^+$  说明 2 个化合物中都存在相邻的甲氧基, 化合物 **12** 中存在  $m/z$  320 [ $M-H_2O$ ] $^+$  碎片离子, 化合物 **14** 中不存在失去水的碎片离子, 参考文献<sup>[16]</sup>, 推断化合物 **12** 为药根碱, 推断化合物 **14** 为非洲防己碱。化合物 **15**, 离子化分子量为  $m/z$  336.1228 ( $C_{20}H_{18}NO_4^+$ ),  $m/z$  334 [ $M-2H$ ] $^+$ 、306 [ $M-CO-2H$ ] $^+$  和 278 [ $M-CO-2H-CO$ ] $^+$  说明化合物中存在 1 个亚甲二氧基,  $m/z$  320 [ $M-CH_4$ ] $^+$ 、321 [ $M-CH_3$ ] $^+$  和 306 [ $M-CH_3-CH_3$ ] $^+$  说明该化合物中存在相邻甲氧基, 综上所述, 参考文献<sup>[17]</sup>, 推断化合物 **15** 为小檗碱。原小檗碱类生物碱 **9**、**10**、**12**、**14**、**15** 的质谱裂解途径见图 5。

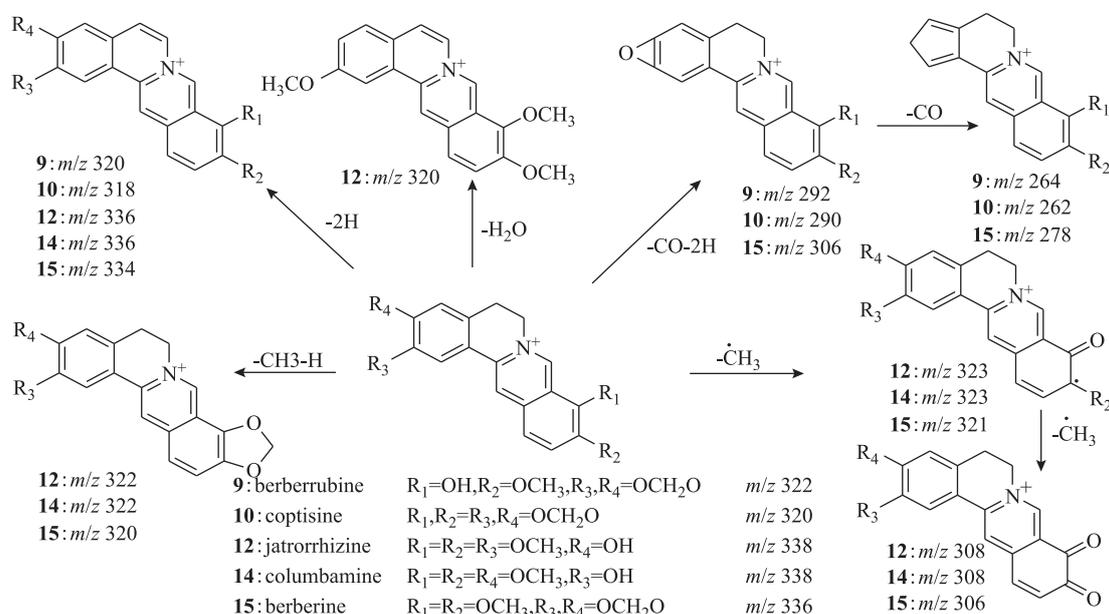


图 5 原小檗碱类生物碱质谱裂解途径

### 3.3 四氢原小檗碱类生物碱

四氢原小檗碱类生物碱有两条裂解途径, 第一条途径是 RDA (Retro Diels-Alder reaction) 裂解, 发生在 C 环形成两分子小片段, B 环裂解同样也可以形成两分子小片段<sup>[18]</sup>。第二条途径就是母核上丢失一些取代基, 与原小檗碱类生物碱类似, 四氢原小檗碱类生物碱对照品北美黄连碱特征碎片离子峰  $m/z$  176 和  $m/z$  149 为发生 RDA 裂解以及 B 环裂解所形成(北美黄连碱对照品二级质谱见图 6), 据此推断化合物 4、8 为四氢原小檗碱类生物碱。

化合物 4 和 8, 离子化分子量分别为  $m/z$

340.155 2( $C_{20}H_{22}NO_4^+$ ) 和  $m/z$  324.115 2( $C_{19}H_{18}NO_4^+$ ), 第一条途径  $m/z$  176 是 C 环发生 RDA 裂解产生的碎片离子,  $m/z$  149 是发生 B 环裂解产生的碎片离子; 第二条途径, 化合物 4 中存在  $m/z$  324 [ $M-CH_4$ ]<sup>+</sup> 和  $m/z$  310 [ $M-CO-2H$ ]<sup>+</sup>, 说明化合物 4 中存在相邻的甲氧基和一个亚甲二氧基, 化合物 8 中只存在  $m/z$  294 [ $M-CO-2H$ ]<sup>+</sup>, 说明化合物 8 中存在 2 个亚甲二氧基。综上所述, 参考文献<sup>[19]</sup>, 推断化合物 4 为北美黄连碱, 化合物 8 为四氢黄连碱。四氢原小檗碱类生物碱 4 和 8 质谱裂解途径见图 7。

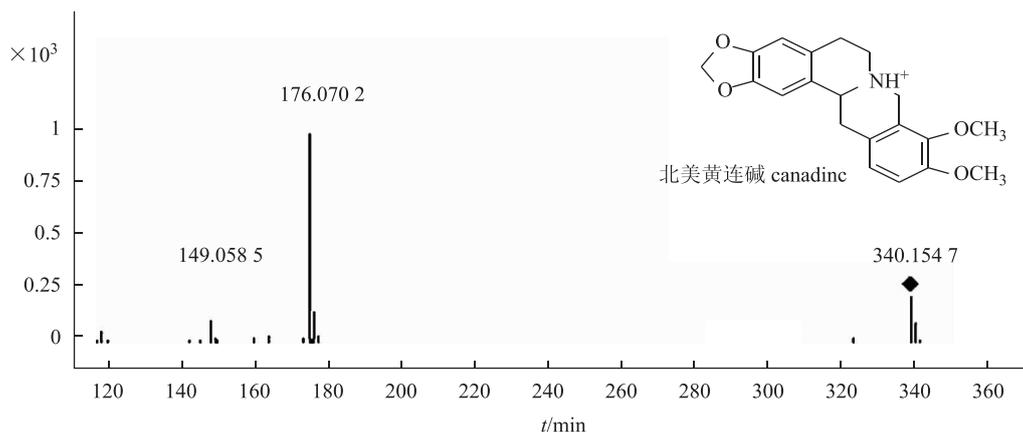


图 6 北美黄连碱质谱图

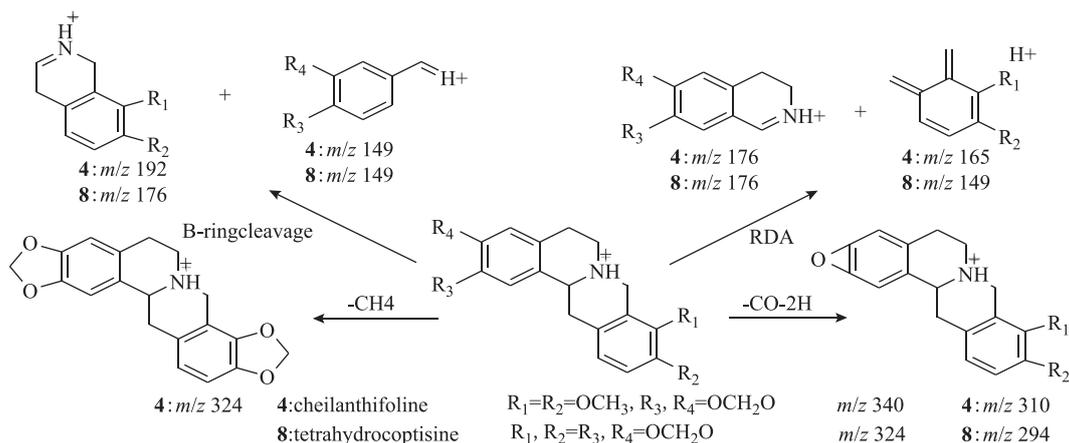


图 7 四氢原小檗碱类生物碱质谱裂解途径

### 3.4 普罗托品类生物碱

普罗托品类生物碱中没有大  $\pi$  共轭体系易发生 RDA 裂解和  $\alpha$  裂解, 裂解后的碎片会继续失去一些小分子片段, 普罗托品类生物碱另外一个特征性的质谱裂解就是会出现 [ $M-H_2O$ ]<sup>+</sup> 的碎片离子。别隐品碱特征碎片离子峰  $m/z$  206、 $m/z$  188、 $m/z$  149 为 RDA 裂解和  $\alpha$  裂解所产生, 碎片离子峰  $m/z$  352 为

失去一分子  $H_2O$  所产生(别隐品碱标准品二级质谱见图 8)。据此故推断化合物 5、6 为普罗托品类。

化合物 5 和 6, 离子化分子量分别为  $m/z$  354.133 6( $C_{20}H_{20}NO_5^+$ ) 和  $m/z$  370.164 9( $C_{21}H_{24}NO_5^+$ ), 化合物 5、6 发生 RDA 裂解后分别产生  $m/z$  206、165、149 的碎片离子, 接着碎片离子  $m/z$  206 失去 1 分子羟基或者 1 分子水形成  $m/z$  189、188 的碎片

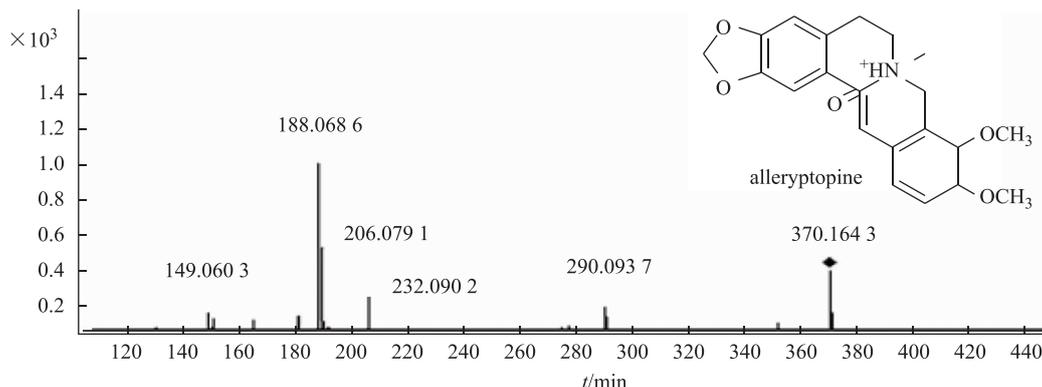


图8 别隐品碱质谱图

离子。化合物 **5**、**6** 发生  $\alpha$  裂解后产生  $m/z$  190、181、165 的碎片离子，接着继续失去 CO 和 2H 形成  $m/z$  160 的碎片离子。化合物 **5** 中存在  $m/z$  308 [M-H<sub>2</sub>O-CO]<sup>+</sup>，化合物 **6** 中存在  $m/z$  336 [M-H<sub>2</sub>O-CH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>，

说明化合物 **6** 中存在一个相邻的甲氧基，综上所述，参考文献<sup>[20]</sup>，推断化合物 **5** 为原阿片碱，化合物 **6** 推断为别隐品碱。普罗托品类生物碱 **5** 和 **6** 质谱裂解途径见图 9。

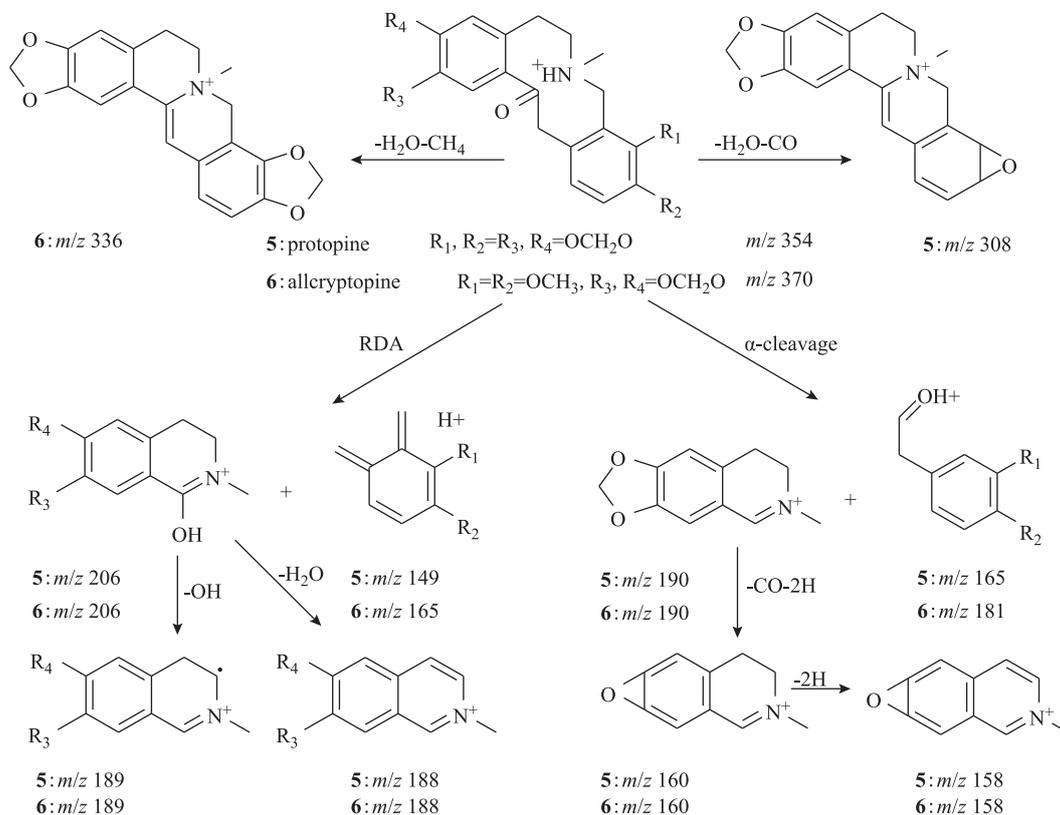


图9 普罗托品类生物碱质谱裂解途径

### 3.5 六氢苯并菲啶类生物碱

六氢苯并菲啶类生物碱由于 11 位接有羟基会失去 H<sub>2</sub>O 形成 [M-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 的碎片离子，由于存在氮甲基会发生  $\alpha$  裂解失去 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> 形成 [M-31]<sup>+</sup> 的碎片离子。化合物 **3**、**7** 和 **11**，其离子化分子量为  $m/z$  370.1216 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup>)、354.1270 (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>)

和 370.1580 (C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub><sup>+</sup>)，二级质谱中都有失去 H<sub>2</sub>O 的碎片离子  $m/z$  352、336、352，都有失去 CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> 的碎片离子  $m/z$  339、323、339。化合物 **3** 和 **7** 中存在  $m/z$  291 [M-CO-2H]<sup>+</sup>，且化合物 **3** 比化合物 **7** 分子量大 16，参考文献<sup>[21-22]</sup>，化合物 **3** 的 12 位接有羟基。化合物 **11** 中存在  $m/z$  305 [M-CH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> 的碎片离

子,说明该化合物有相邻的甲氧基,综上所述,推断化合物**3**为白屈菜明碱,化合物**7**为白屈菜碱,

化合物**11**为 $\alpha$ -高白屈菜碱。六氢苯并菲啶类化合物**3**、**7**、**11**的质谱图裂解途径见图10。

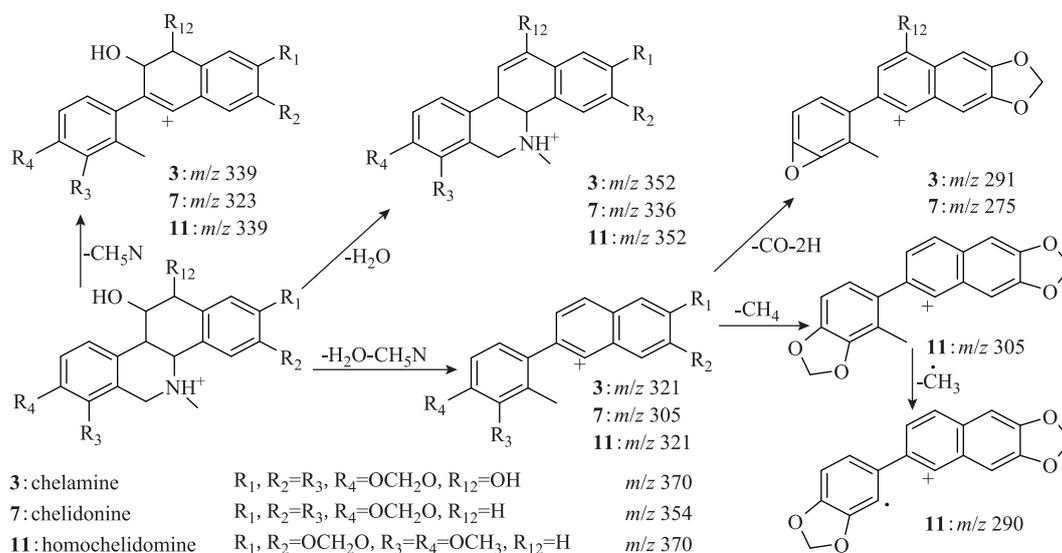


图10 六氢苯并菲啶类生物碱质谱裂解途径

### 3.6 苄基异喹啉类生物碱

化合物**1**,离子化分子量为 $m/z$  314.1756 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3^+$ ),苄基异喹啉类生物碱易失去 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 或者 $\text{CH}_3\text{NH}_2$ ,从而形成 $[\text{M}-45]^+$ 、 $[\text{M}-31]^+$ 的碎片峰, $m/z$  269是失去一分子 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 形成的碎片离子,接着发生 $\alpha$ 裂解形成 $m/z$  175碎片离子; $m/z$  269的碎片离子发生 $\beta$ 裂解形成 $m/z$  107的碎片离子,综上所述,推断化合物**1**为木兰箭毒碱,与文献报道相符<sup>[23]</sup>。生物碱**1**质谱裂解途径见图11。

### 3.7 阿朴芬类生物碱

化合物**2**,离子化分子量为 $m/z$  342.1700 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$ ),阿朴芬类生物碱易失去一分子 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ 形成较稳定的 $[\text{M}-45]^+$ 碎片离子,主要是发生一些取代基的丢失。 $m/z$  310和282说明分子中存在相邻的羟基和甲氧基,二级质谱中 $m/z$  265是基峰失去一分子CO形成 $m/z$  237的碎片离子,综上所述,化合物**2**为木兰花碱,与文献报道相符<sup>[24]</sup>。生物碱**2**质谱裂解途径见图12。

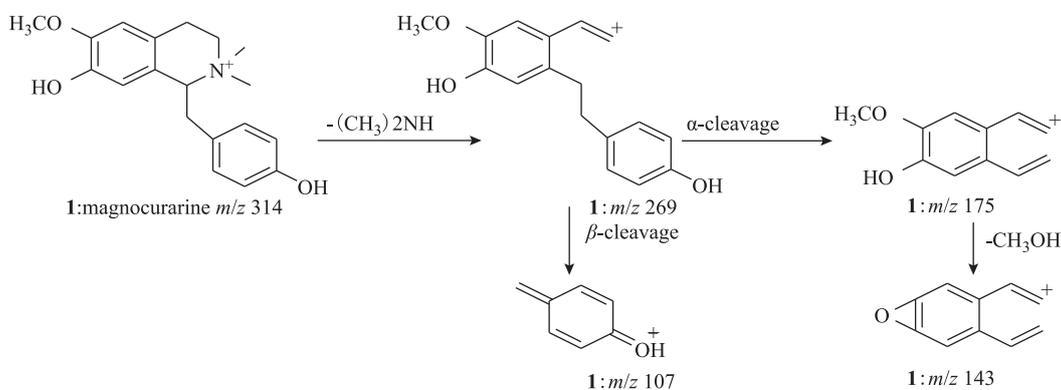


图11 苄基异喹啉类生物碱质谱裂解途径

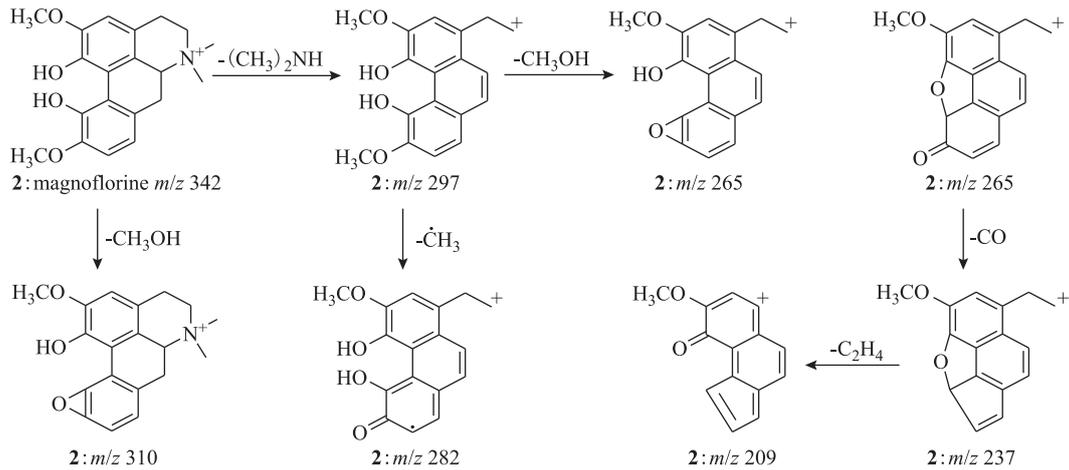


图12 阿朴芬类生物碱质谱裂解途径

表1 白屈菜中生物碱二级质谱数据

峰序	$t_R/\text{min}$	$[M]^+$ 或 $[M+H]^+$ ( $m/z$ )	特征离子 MS/MS ( $m/z$ )	推断化合物名称
1	4.828	314.175 6	314, 269, 175, 143, 107	木兰花箭毒碱
2	5.406	342.170 0	342, 310, 297, 282, 265, 237, 209	木兰花碱
3	5.755	370.121 6	370, 352, 339, 321, 291	白屈菜明碱
4*	6.484	340.155 2	340, 324, 310, 192, 176, 165, 149	北美黄连碱
5	7.452	354.133 6	354, 308, 206, 190, 189, 188, 165, 160, 158, 149	原阿片碱
6*	8.201	370.164 9	370, 336, 206, 190, 189, 188, 181, 165, 160, 158	别隐品碱
7	8.652	354.127 0	354, 336, 323, 305, 275	白屈菜碱
8	9.137	324.115 2	324, 294, 176, 149	四氢黄连碱
9	9.709	322.105 4	322, 320, 292, 264	康松草碱
10	10.307	320.091 8	320, 318, 290, 262	黄连碱
11	10.170	370.158 0	370, 352, 339, 321, 305, 290	$\alpha$ -高白屈菜碱
12	11.221	338.139 6	338, 336, 323, 322, 320, 308	药根碱
13*	12.020	332.092 1	332, 317, 304, 274, 272	血根碱
14	12.733	338.138 6	338, 336, 323, 322, 308	非洲防己碱
15*	13.284	336.122 8	336, 334, 321, 320, 306, 278	小檗碱
16	15.784	348.122 8	348, 333, 332, 318, 302, 290, 260	白屈菜红碱
17	16.523	362.102 5	362, 347, 334, 332, 274, 272	白屈菜如宾碱
18	17.487	378.134 1	378, 363, 362, 348, 332, 320, 290	白屈菜黄碱

注: \*表示对照品化合物。

#### 4 结论

本文运用 HPLC-Q-TOF/MS 对白屈菜中生物碱进行分析, 通过对照品的裂解和文献核对推断了 18 个生物碱, 其中化合物 1、4、12、14 为首次在白屈菜中报道。HPLC-Q-TOF/MS 具有快速、准确、无需对照品等特点, 可以对多种类型的化合物进行定性鉴别。研究发现白屈菜中还存在很多微量生物碱, 运用 HPLC-Q-TOF/MS 对白屈菜中化学成分的分离具有指导作用, 对研究以白屈菜为原料开发的产品具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] 国家中医药管理局. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999.
- [2] 韦祖巧, 邹翔, 季宇彬, 等. 白屈菜化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(S1): 38-40.
- [3] García V P, Valdés F, Ayala J H, et al. Biosynthesis of anti-tumoral and bactericidal sanguinarine[J]. Biomed. Biotechnol, 2006(1): 71-81.
- [4] Gilca M, Gaman L, Atanasiu V, et al. An integrative review: traditional knowledge versus modern findings [J]. Forschende Komplementarmedizin, 2010, 17(5): 241-248.

- [5] Jung H A, Yoon N Y, Choi J S, et al. Inhibitory activities of the alkaloids from *Coptidis Rhizoma*. Against aldose reductase [J]. Archives of Pharmacal Research, 2008, 31 (11): 1405-1412.
- [6] Min Y D, Yang M C, Lee K R, et al. Protoberberine alkaloids and their reversal activity of Pgp expressed multidrug resistance (MDR) from the rhizome of *Coptis japonica* Makino [J]. Archives of pharmacal research, 2006, 29 (9): 757-761.
- [7] Wynne P M, Vine J H, Amiet R G. Protopine alkaloids in horse urine [J]. Journal of Chromatography B, 2004, 811 (1): 85-91.
- [8] Yusoff M, Hamid H, Houghton P. Anticholinesterase inhibitory activity of quaternary alkaloid from *Tinospora Crispa* [J]. Molecules, 2014, 19 (1): 1201-1211.
- [9] 卿志星, 程辟, 曾建国. 博落回中生物碱质谱裂解规律研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44 (20): 2929-2938.
- [10] Henri Hoellinger, Micheline Re, Alain Deroussent. Quantitative liquid chromatographic determination of sanguinarine in cell culture medium and in rat urine and plasma [J]. Journal of Chromatography B, 2004, 799: 195-200.
- [11] Ying Z C, Guo Z L, Yao S, et al. Analysis of alkaloids in *Macleaya Cordata* (Willd.) R. Br. Using high-performance liquid chromatography with diode array detection and electrospray ionization mass Spectrometry [J]. Journal of Chromatography A, 2009, 12 (16): 2104-2110.
- [12] Dang T T, Onoyovwi A, Facchini P J, et al. Biochemical genomics for gene discovery in benzylisoquinoline alkaloid biosynthesis in opium poppy and related species [J]. Methods Enzymol, 2012, 515: 231-266.
- [13] Gathungu R M, Oldham J T, Bird S S, et al. Application of an integrated LC-UV-MS-NMR platform to the identification of secondary metabolites from cell cultures: benzophenanthridine alkaloids from elicited *Eschscholzia californica* (california poppy) cell cultures [J]. Anal Methods, 2012, 4 (5): 1315-1325.
- [14] Xunlong Z, Jiao G, Laiyou W, et al. Analysis of the Constituents in Rat Serum after Oral Administration of Fufang Zhenzhu Tiaozhi Capsule by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chromatographia, 2012, 75: 111-129.
- [15] Wang D W, Liu Z Q, Guo M Q, et al. Structural elucidation and identification of alkaloids in *Rhizoma Coptidis* by electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Mass Spectrom, 2004, 39: 1356-1365.
- [16] Yan R, Wang Y, Liu Y P, et al. Comparative pharmacokinetics of berberine, palmatine and jatrorrhizine in rat plasma after oral administration of *Rhizoma coptidis* and Zuojinwan using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Iranian J Pharm Res, 2012, 11 (3): 949-957.
- [17] Ma C H, Fan M S, Tang Y H, et al. Identification of major alkaloids and steroidal saponins in rat serum by HPLC-diode array detection-MS/MS following oral administration of Huangbai Zhi mu herb-pair extract [J]. Biomed Chromatogr, 2008, 22: 835-850.
- [18] Zhi X Q, Pi C, Jian G Z, et al. Structural speculation and identification of alkaloids in *Macleaya cordata* fruits by high-performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry combined with a screening procedure. Rapid Commun. Mass SpecTrom [J]. 2014, 28: 1033-1044.
- [19] Li L, Ye M, Kaishun B, et al. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the identification of L-tetrahydropalmatine metabolites in *Penicillium janthinellum* and rats [J]. Biomed Chromatogr, 2006, 20: 95-100.
- [20] Shi J, Zhang X Y, Ma Z J, et al. Characterization of aromatase binding agents from the dichloromethane extract of *Corydalis yanhusuo* using ultrafiltration and liquid Chromatography tandem mass spectrometry [J]. Molecules, 2010, 15: 3556-3566.
- [21] Zhou Q, Liu Y, Wang X, et al. A sensitive and selective liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of five isoquinoline alkaloids from *Chelidonium majus* L. in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. J Mass Spectrom, 2013, 48: 111-118.
- [22] Fleming M J, McManus H A, Lautens M. Concise enantioselective total syntheses of (+)-homochelidonine, (+)-chelamidine, (+)-chelidonine, (+)-chelamine and (+)-norchelidonine by a Pd II catalyzed ring-opening strategy [J]. Chemistry. 2008, 14 (7): 2112-2124.
- [23] Yubo L, Tiejun Z, Xiaolan Z. Chemical fingerprint analysis of *Phellodendri Amurensis* Cortex by ultra performance LC/Q-TOF-MS methods combined with chemometrics [J]. J Sep Sci, 2010, 33: 3347-3353.
- [24] Cai M, Zhou Y, Wang X L, et al. Rapid structural characterization of isomeric benzo phenanthridine alkaloids from the roots of *Zanthoxylum nitidium* by liquid chromatography combined with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2007, 21 (12): 1931-1936.

(收稿日期 2016-05-10)