

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.05.007

超高效液相色谱法测定麻黄中 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的含量*高青山^{1,2} 袁亮² 王彦^{1Δ} 阎超^{1Δ}

(1 上海交通大学药学院 上海 200240; 2 罗氏研发(中国)有限公司 上海 201203)

摘要 目的:建立超高效液相色谱法(UPLC)测定麻黄中 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱含量的方法,为麻黄药材质量评价提供依据。**方法:**UPLC 测定麻黄碱色谱柱为 Waters Acquity BEH-C₁₈ (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm);检测波长:214 nm;流动相为 0.15%氨水水溶液(A)和乙腈(B),梯度洗脱(0.0~4.0 min, 5% B→55% B; 4.0~4.1 min, 55% B→95% B; 4.1~4.7 min, 95% B; 4.7~4.8 min, 95% B→5% B; 4.8~5.0 min, 5% B), 流速:0.7 mL/min; 柱温:25 °C。**结果:***l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱分别在 12.50~500.00 μg/mL 和 10.50~420.00 μg/mL 范围内具有良好的线性关系, 相关系数均为 0.9999, UPLC 方法测定 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的回收率分别为 101.99% 和 98.68%。应用 UPLC 方法测定麻黄药材中的 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的含量,麻黄药材两者含量分别为 0.80% 和 0.18%。**结论:**与常规 HPLC 测定 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱含量方法比较,本文所用方法测定结果更加准确、全面、且重复性好,能够快速测定麻黄药材中的 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的实际含量;并且对麻黄碱及相关物质的测定有一定的指导意义。

关键词:超高效液相色谱; *l*-麻黄碱; *d*-伪麻黄碱; 非对映异构体; 含量测定

中图分类号:R-33; O657.72; R96 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)05-832-06

Determination of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine by Ultra Performance Liquid Chromatography*GAO Qing-shan^{1,2}, YUAN Liang², WANG Yan^{1Δ}, YAN Chao^{1Δ}

(1 School of Pharmacy Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China;

2 Roche Research and Development (China) Center, Shanghai, 201203, China)

ABSTRACT Objective: To establish a method based on ultra-high performance liquid chromatography (UPLC) for analysis of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine, providing the basis for their qualitative evaluation of Ephedra sinica. **Methods:** *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine were separated on Waters Acquity BEH-C₁₈ (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm). The detection wavelength was 214 nm. Mobile phase A was 0.15% ammonium in water and B was acetonitrile with gradient elution (0.0~4.0 min, 5% B→55% B; 4.0~4.1 min, 55% B→95% B; 4.1~4.7 min, 95% B; 4.7~4.8 min, 95% B→5% B; 4.8~5.0 min, 5% B). The flow rate was 0.7 mL/min. Column temperature was 25 °C. **Results:** The developed method had good linearity in the range of 12.50~500.00 μg/mL for *l*-Ephedrine and 10.50~420.00 μg/mL for *d*-Pseudoephedrine respectively, and both of the correlation coefficients were 0.9999. The recoveries of UPLC method for *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine were 101.99% and 98.68%, respectively. The content determination of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine from *E. sinica* was used by the UPLC method, the obtained results of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine were 0.80% and 0.18%, respectively. **Conclusion:** Compared with the commonly used content determination of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine by HPLC, the established method has been proven to be accurate, comprehensive and reproducible, and can be applied for rapid determination of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine for *E. sinica*. Furthermore, it might shed light on the determination of ephedrine and related substance.

Key words: Ultra high performance liquid chromatography (UPLC); *l*-Ephedrine; *d*-Pseudoephedrine; Diastereomer; Content determination

Chinese Library Classification (CLC): R-33; O657.72; R96 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)05-832-06

前言

麻黄为常用中药,中药名为麻黄,英文名 Ephedra Herba,主要包括麻黄科植物草麻黄(华麻黄, *Ephedra sinica* Stapf)、

中麻黄(*E. intermedia* Schrenk et G. A. Mey)和木贼麻黄(*E. equisetina* Bunge)。麻黄主要药效成分为有机胺生物碱,其中主要为麻黄碱和伪麻黄碱。麻黄药材中提取的麻黄碱称天然麻黄碱,提取的伪麻黄碱为天然伪麻黄碱,具有发汗散寒、宣肺

* 基金项目:国家自然科学基金项目(21874088)

作者简介:高青山(1979-),本科,高级研究助理,主要研究方向:色谱分离,电话:18621988643, E-mail: qingshangao@163.com

Δ 通讯作者:王彦,电话:(021)38953588, E-mail: wangyan11@sjtu.edu.cn;

阎超,电话:(021)38953588, E-mail: chaoyan@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2019-07-28 接受日期:2019-08-23)

平喘、利尿消肿的功效^[1-4],临床上多用于治疗风寒感冒、胸闷咳嗽、支气管哮喘等病症^[5-7]。麻黄碱和伪麻黄碱是一对差向异构体^[8-10],因具有中枢神经兴奋作用,因此,两者均被国际奥委会

列入体育比赛禁用药物^[11]。图1显示 *l*-麻黄碱与 *d*-伪麻黄碱的结构差异^[12,13],*l*-麻黄碱即天然麻黄碱,*d*-伪麻黄碱即天然伪麻黄碱。



图1 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱结构

Fig.1 The structures of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine

已报道的分离检测麻黄碱的方法主要包括高效液相色谱法(HPLC)^[14-17],毛细管电泳法(CE)^[18-20],气相色谱法(GC)^[21-23]。药典收载有银量法和非水滴定法,制剂规范收载有中和法和旋光法。麻黄生物碱多为旋光异构体,较难分离。报道的方法中,大多数方法具有运行时间较长,或是流动相含盐等非挥发性物质不方便串联质谱检测器等不足。超高效液相色谱(Ultra Performance Liquid Chromatography, UPLC)是一种采用小颗粒填料色谱柱和超高压系统的新型液相色谱技术,能显著地改善色谱峰的分离度和检测灵敏度。与常规的HPLC法相比,UPLC具有运行时间短,溶剂消耗少等优点^[24-26]。本文拟采用UPLC建立 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的含量测定方法,为麻黄药材及麻黄复方制剂的质量标准提供一定参考。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Waters 超高效液相色谱仪 Acquity UPLC, (紫外检测器为二极管阵列检测器 DAD, Waters 自动进样器, Empower 色谱工作站), Mettler-Toledo X26 电子天平, MilliQ 纯水仪, 艾本德电子移液器。

l-麻黄碱(盐酸麻黄碱)及 *d*-伪麻黄碱(盐酸伪麻黄碱)对照品购自中国药品生物制品检定所;HPLC 级别的甲醇,HPLC 级别的乙腈,均购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;氨水购自瑞士 Fluka 公司;水为 MilliQ 纯水仪制得去离子水;其余试

剂均为分析纯。

麻黄药材,产地内蒙古赤峰,为麻黄科植物草麻黄 *Ephedra sinica* Stapf, 购自上海虹桥药业有限公司。

1.2 溶液的配制

1.2.1 对照品溶液的配制 分别精密称取 20.00 mg *l*-麻黄碱和 21.00 mg *d*-伪麻黄碱标准品,用甲醇溶解并稀释至 10 mL,配成标准储备液,于 4℃ 冰箱中避光保存。

1.2.2 供试品溶液的制备 取麻黄药材若干,研磨成细粉。精密称取 533.20 mg,加入 2 mL 氨水润湿,加氯仿-甲醇(1:1)混合溶液 40 mL 置于 250 mL 容量瓶,超声提取 2 次,每次 30 min,过滤,合并滤液,加入 1 mL 的稀盐酸(浓盐酸稀释 20 倍,约 0.60 mol/L),水浴蒸干,残渣加氯仿-甲醇(1:1)混合溶液使溶解并稀释至 5.00 mL,精密吸取 1.00 mL,以甲醇稀释至 10 mL,用 0.22 μm 滤膜过滤,滤液即得供试品溶液^[2]。

1.3 色谱条件与方法学验证

1.3.1 色谱条件 Waters Acquity BEH-C₁₈ 色谱柱 (2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm);流动相 A: 0.15% 氨水水溶液,流动相 B: 100% 乙腈;梯度洗脱 (0.0~4.0 min, 5% B→55% B; 4.0~4.1 min, 55% B→95% B; 4.1~4.7 min, 95% B; 4.7~4.8 min, 95% B→5% B; 4.8~5.0 min, 5% B),检测波长: 214 nm;流速: 0.7 mL/min;柱温: 25℃。标准品 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的色谱图见图 2,麻黄药材色谱图见图 3。

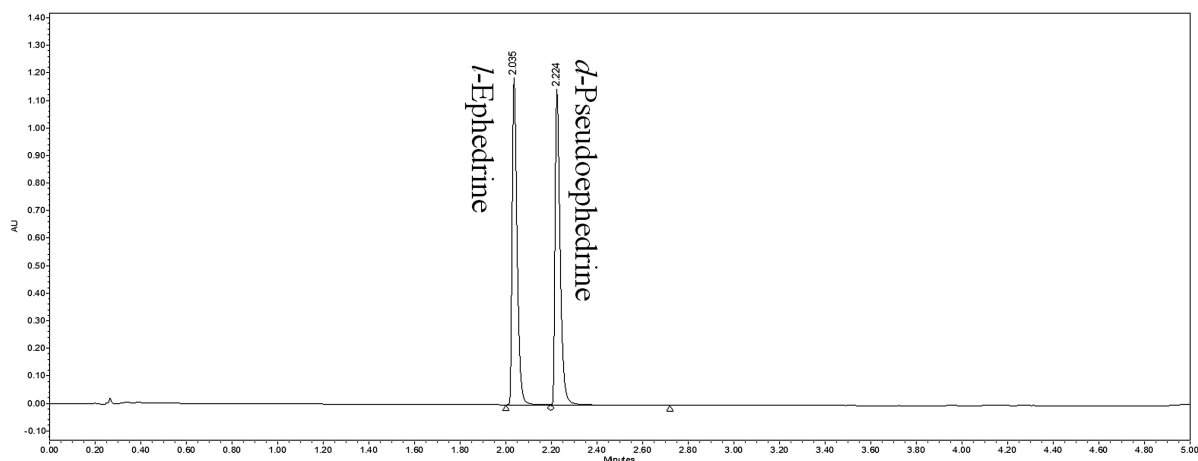


图2 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的 UPLC 色谱图

Fig.2 The UPLC chromatogram of *l*-Ephedrine and *d*-Pseudoephedrine

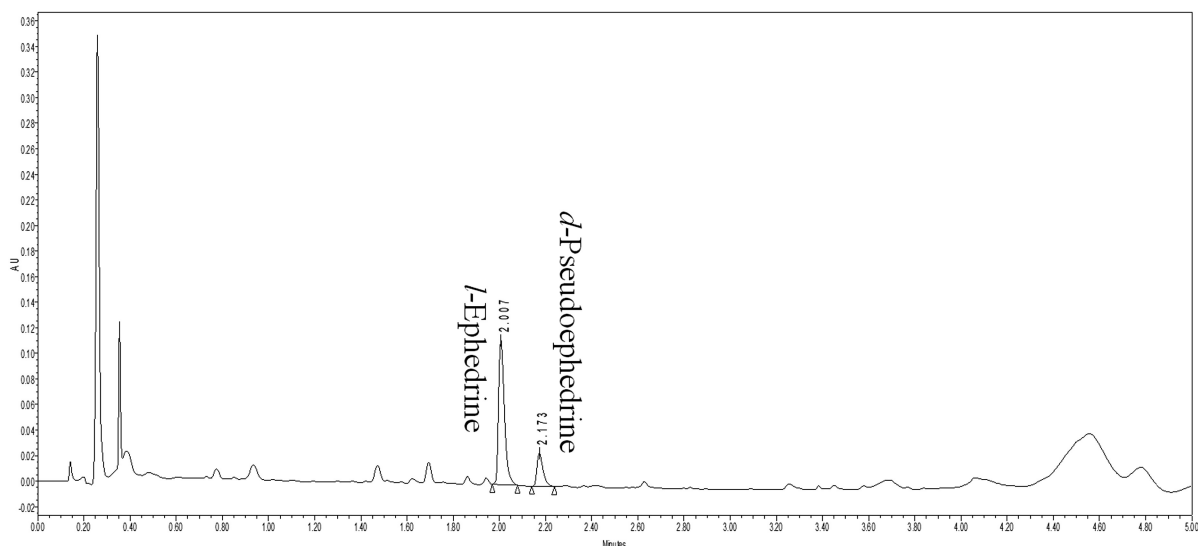


图3 麻黄药材 UPLC 色谱图

Fig.3 The UPLC chromatogram of Ephedra sinica

1.3.2 线性关系及 LOD 和 LOQ 取 *l*-麻黄碱对照品贮备液 (2.00 mg/mL), 用甲醇制成质量浓度分别为 12.50、25.00、125.00、250.00、500.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标准工作液。按照上述“1.3.1”色谱条件下测定峰面积, 以峰面积对溶液质量浓度进行线性回归。用稀释的 *l*-麻黄碱对照品溶液, 平行 5 针, 使得 S/N 值均高于 10, 该溶液浓度即为最低定量限 (LOQ)。平行 5 针, 使得 S/N 值均高于 3 且低于 10, 该溶液浓度即为最低检测限 (LOD)。

取 *d*-伪麻黄碱对照品贮备液 (2.10 mg/mL), 用甲醇制成质量浓度分别为 10.50、21.00、105.00、210.00、420.00 $\mu\text{g/mL}$ 的标准工作液。按照上述“1.3.1”色谱条件下测定峰面积, 以峰面积对溶液质量浓度进行线性回归。用稀释的 *d*-伪麻黄碱对照品溶液, 平行 5 针, 使得 S/N 值均高于 10, 该溶液浓度即为最低定量限 (LOQ)。平行 5 针, 使得 S/N 值均高于 3 且低于 10, 该溶液浓度即为最低检测限 (LOD)。

1.3.3 稳定性试验 取同一混合标准品溶液, 分别于 0、2、4、8、12、24、48 h, 按照上述“1.3.1”色谱条件下测定峰面积, 进样体积 4 μL , 平行进三针, 比较 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱平均峰面积。

1.3.4 精密度试验 取同一混合标准品溶液, 按照上述“1.3.1”色谱条件下测定峰面积, 重复进样 6 次, 进样体积 4 μL , 比较 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱峰面积。

1.3.5 回收率试验 精密量取待测供试品溶液, 平行取 6 份 200 μL 样品溶液至样品瓶, 分别准确加入适量 *l*-麻黄碱标准品, 加入量按一定比例, 如样品的含量的 80%、100%、120%, 再分别稀释至 500 μL 。依照上述“1.3.1”色谱条件下测定峰面积, 进样体积为 4 μL , 每份样品溶液平行进三针, 以平均峰面积计算得到 *l*-麻黄碱的量。回收率 = 测得值 / 理论值 $\times 100\%$, 平均回收率 = 回收率 / n , (n 为平行取样的份数)。

精密量取供试品溶液, 平行取 6 份 200 μL 样品溶液至样品瓶, 分别准确加入适量 *d*-伪麻黄碱标准品, 加入量按一定比例, 如样品含量的 80%、100%、120%, 再分别稀释至 500 μL 。依照上述“1.3.1”色谱条件下测定峰面积, 进样体积为 4 μL , 每份样品溶液平行进三针, 以平均峰面积计算得到 *d*-伪麻黄碱

的量。回收率 = 测得值 / 理论值 $\times 100\%$, 平均回收率 = 回收率 / n , (n 为平行取样的份数)。

1.4 统计学分析方法

本文主要有如下三类数据。第一, 均值。在 Excel 表格中, 点击公式, 平均值, 为算术平均值。第二, 相对标准偏差 RSD%。在 Excel 表格中, STDEV/AVERAGE*100, 即可得到 RSD% 值。第三, 线性方程。在 Excel 表格中, 输入实验数据, 通常以 UPLC 进样量为一列, 峰面积为另一列, 选择此两列, 插入散点图, 显示图表, 图表处点击右键, 点击添加趋势线。再右键, 点击设置趋势线格式, 选择显示公式和显示 R 平方值, 公式即线性方程。

2 结果

2.1 方法学验证

2.1.1 线性关系及 LOD 和 LOQ *l*-麻黄碱对照品, 以峰面积对溶液质量浓度进行线性回归, 得到回归方程为 $Y=3290 \times X+29463$; $R^2=0.9999$ ($n=5$), 线性范围 12.50~500.00 $\mu\text{g/mL}$ 。最小检测限 (LOD) 为 0.12 $\mu\text{g/mL}$, $S/N>3$ 。最小定量限 (LOQ) 为 0.24 $\mu\text{g/mL}$, $S/N>10$ 。

d-伪麻黄碱对照品, 以峰面积对溶液质量浓度进行线性回归, 得到回归方程为 $Y=4541.9 \times X-53983$; $R^2=0.9999$ ($n=5$), 线性范围 10.50~420.00 $\mu\text{g/mL}$ 。最小检测限 (LOD) 为 0.17 $\mu\text{g/mL}$, $S/N>3$ 。最小定量限 (LOQ) 为 0.34 $\mu\text{g/mL}$, $S/N>10$ 。

2.1.2 稳定性试验 比较 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱平均峰面积, 结果见表 1。结果表明, *l*-麻黄碱的 RSD 值为 0.48%, *d*-伪麻黄碱的 RSD 值为 0.31%, 表明待测样品溶液在 48 h 内稳定。

2.1.3 精密度试验 比较 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱峰面积, 结果见表 2。结果表明, *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的 RSD 值分别为 0.15% 和 0.13%, 说明方法符合分析要求。

2.1.4 回收率试验 加入 *l*-麻黄碱标准品的样品溶液, 依照上述“1.3.1”色谱条件下测定峰面积, 每份样品溶液平行进三针, 以平均峰面积计算得到 *l*-麻黄碱的量, 通过数据处理, 得到回收率和平均回收率, 结果见表 3。

加入 *d*-伪麻黄碱标准品的样品溶液, 依照上述“1.3.1”色

表 1 稳定性试验结果

Table 1 The results of stability test

Substance	0/h	2/h	4/h	8/h	12/h	24/h	48/h	RSD (%)
<i>l</i> -Ephedrine Area	6615975	6588593	6602135	6577053	6591534	6567256	6593459	0.48
<i>d</i> -Pseudoephedrine Area	7575951	7583384	7582867	7583713	7572103	7567733	7551734	0.31

表 2 精密度试验结果

Table 2 The results of precision test

Substance	1	2	3	4	5	6	RSD (%)
<i>l</i> -Ephedrine Area	6615975	6590906	6594018	6615328	6604057	6597384	0.15
<i>d</i> -Pseudoephedrine Area	7575951	7551084	7565868	7583511	7569104	7568733	0.13

谱条件下测定峰面积,每份样品溶液平行进三针,以平均峰面积计算回收率,结果见表 4。
积计算得到 *d*- 伪麻黄碱的量。通过数据处理,得到回收率和平

表 3 *l*- 麻黄碱回收率试验结果Table 3 The results of recovery tests for *l*- Ephedrine

Test	Added Amount (μg)	Theoretical Amount (μg)	Determined Amount (μg)	Recovery (%)	Average Recovery (%)
1	13.75	30.68	32.31	105.31	101.99
2	15.00	31.93	32.87	102.95	
3	17.50	34.43	34.55	100.35	
4	16.25	33.18	34.29	103.35	
5	21.25	37.64	38.06	99.69	
6	20.00	36.93	38.03	100.26	

表 4 *d*- 伪麻黄碱回收率试验结果Table 4 The results of recovery tests for *d*-Pseudoephedrine

Test	Added Amount (μg)	Theoretical Amount (μg)	Determined Amount (μg)	Recovery (%)	Average Recovery (%)
1	3.15	7.05	6.90	97.87	98.68
2	3.26	7.16	6.82	95.25	
3	3.99	7.89	7.79	98.73	
4	3.89	7.79	7.75	99.49	
5	4.62	8.52	8.63	101.29	
6	4.83	8.73	8.68	99.43	

2.2 含量测定

色谱条件下测定峰面积,进样体积为 3 μL ,平行进 3 针。通过

取供试品溶液约 1 mL 置 UPLC 样品瓶,按照上述“1.3.1” 数据处理,得到实验结果,结果见表 5。

表 5 麻黄药材测定结果

Table 5 The results of content in Herba Ephedrae sample

Substance	Retention time	RSD(%)	Area	RSD(%)	Average content (%)
<i>l</i> -Ephedrine	2.014	0.13	866059	0.32	0.80
	2.011		861820		
	2.009		866929		
	2.177		213983		
<i>d</i> -Pseudoephedrine	2.174	0.10	209095	1.25	0.18
	2.173		213292		

实验结果可见,该批次草麻黄的 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱含量分别为 0.80% 和 0.18%,说明 *l*-麻黄碱的含量高,约高于 *d*-伪麻黄碱含量的 4 倍。

3 讨论

3.1 色谱条件的选择

3.1.1 色谱柱的选择 用传统方法分离强极性化合物是富有挑战性的,比如麻黄碱和伪麻黄碱^[27]。*l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱为极性碱性化合物,本文考察了两化合物在 5 种固定相,分别为 Waters BEH-C₁₈、Waters BEH-C₈、Waters Shield RP₁₈、Waters Phenyl 和 Waters CSH-C₁₈,规格均为(2.1 mm × 50 mm, 1.7 μm)的分离情况。实验结果表明,除 Phenyl 固定相外,其它四种固定相均能完全分开 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱。色谱图可见,*l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱在 Shield RP₁₈ 固定相的保留时间分别为 3.821 和 4.128,比 BEH-C₁₈、BEH-C₈ 和 CSH-C₁₈ 保留时间长,说明 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱在有键入极性基团的 Shield RP₁₈ 色谱柱上有强保留。

试验结果可见,选择因子从小到大的顺序是 BEH-C₁₈ < BEH-C₈ < CSH-C₁₈ < Shield RP₁₈,最小选择因子是 1.14,最大选择因子是 1.15。分离度从小到大的顺序是 CSH-C₁₈ < Shield RP₁₈ < BEH-C₈ < BEH-C₁₈,最小分离度是 CSH-C₁₈ 色谱柱的 2.64,最大分离度是 BEH-C₁₈ 色谱柱的 5.70。从理论塔板数上看,*l*-麻黄碱的理论塔板数的大小顺序是 Shield RP₁₈ < CSH-C₁₈ < BEH-C₈ < BEH-C₁₈,最小的是 Shield RP₁₈ 色谱柱的 7442,最大为 BEH-C₁₈ 色谱柱的 35991;*d*-伪麻黄碱的理论塔板数的大小顺序是 Shield RP₁₈ < CSH-C₁₈ < BEH-C₈ < BEH-C₁₈,最小为 Shield RP₁₈ 色谱柱的 7364,最大为 BEH-C₁₈ 色谱柱的 42222。由此看来,BEH-C₁₈ 色谱柱分离 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱优势明显,所以选择 BEH-C₁₈ 色谱柱。

3.1.2 柱温和流动相 pH 本文通过改变柱温(25℃、35℃和 45℃),考察了 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱在 BEH-C₁₈ 色谱柱的容量因子、分离度和选择因子的变化。一般而言,随着温度升高,溶质的容量因子减小,减小的程度与溶质的焓变有关,焓变越大,温度对保留的影响越大^[28]。Mohamed M.等认为大多数情况下,低温有利于手性化合物的分离^[29]。试验结果表明,容量因子随着温度降低而增大;分离度随着温度降低而减小,但分离度仍有 5.63;选择因子随温度降低而增加。然而过低的温度,会使流动相的粘度增大,造成系统柱压过高。所以,选择 25℃ 的柱温。

反相色谱分离极性化合物时经常遇到不保留或保留差和峰形很差的情况,实验过程中,往往向流动相中加入改性剂来抑制分析物的电离。麻黄碱, pKa 值大于 9.3 的碱性化合物^[27],采用添加氨水改性剂。本文选择不同体积比的氨水水溶液,如 0.05%、0.10%、0.15% 的氨水水溶液,考察了 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱在 BEH-C₁₈ 色谱柱的容量因子、分离度和选择因子的变化。试验结果表明,容量因子随着流动相 pH 升高而增加;分离度随着流动相 pH 升高增加的,从 4.82 增加到 6.06;选择因子亦随流动相 pH 升高而增大,即 0.15% 氨水水溶液对麻黄碱和伪麻黄碱的选择因子最大,α 值为 1.14。所以,选择 0.15% 氨水水溶液作为流动相 A。

3.2 含量测定

《中国药典》2015 年版规定麻黄药材中含盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的总量不得少于 0.80 %^[30]。草麻黄中 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的含量比在 1.14 : 1 ~ 7.83 : 1 的范围内变化^[1]。本文建立的 UPLC 方法测定麻黄药材中的 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱的含量,表 5 可见,*l*-麻黄碱的含量(0.80%)和 *d*-伪麻黄碱的含量(0.18 %),表明该批次草麻黄中 *l*-麻黄碱的含量比 *d*-伪麻黄碱的含量高约 4 倍,与文献报道相符,且两者总量大于 0.80 %,符合药用标准。

3.3 结论

本文建立了 UPLC 同时测定 *l*-麻黄碱和 *d*-伪麻黄碱含量的方法,该方法具有灵敏度高、重复性好、运行时间短、溶剂消耗少等优点^[25,26]。许多含麻黄的中成药、中西复方制剂常以麻黄碱作为定量指标,可采用本文建立的方法进行质量评价。当处理含麻黄碱及相关物质的生物样品时,本方法可串联质谱检测器,如 UPLC-Q-TOF-MS 联用技术,能够通过再次碰撞裂解得到二级质谱,准确鉴定分子结构^[26]。麻黄碱被国际奥委会列入体育比赛禁用药物,并规定了限量^[11],本文建立的 UPLC 方法可快速鉴别违禁药和准确测定其含量。综上所述,UPLC 法测定 *d*-伪麻黄碱和 *l*-麻黄碱具有专属性强、稳定、快速、灵敏度高、重现性好和操作简便等特点,可作为麻黄药材的质量控制新方法。

参考文献(References)

- [1] 高湘,许爱霞,宋平顺,等.甘肃不同采收期人工种植及野生麻黄中麻黄碱与伪麻黄碱含量分析[J].兰州大学学报(医学版),2006,32(2): 43-49
- [2] 林朝展,祝展,杨金燕,等.麻黄药材的质量分析研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(1): 56-58
- [3] 王乐,李重阳,贾宗平,等.麻黄碱检测方法研究进展[J].云南警官学院学报,2017,6(6): 32-39
- [4] 木塔尔·吐尔洪,楚刚辉,木尼热·阿不都克里木,等.新疆戈壁野生木贼麻黄中麻黄碱和盐酸伪麻黄碱含量的测定[J].南开大学学报,2016,49(5): 74-78
- [5] 杨昕宇,肖长芳,张凯熠,等.麻黄临床应用与药理作用研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(12): 2874-2877
- [6] Jack R, Kathryn P, Luigi L, et al. Stereochemistry of ephedrine and its environmental significance: Exposure and effects directed approach[J]. Hazard. Mater., 2018, 348: 39-46
- [7] Abdelwahab NS, Abdelaleem EA. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of guaifenesin and pseudoephedrine hydrochloride in the presence of syrup excipients[J]. Arab. J. Chem., 2017, 10: S2896-S2901
- [8] Sandeep SV, Dennis RF. Direct Effect of Ephedrine Isomers on Human β-Adrenergic Receptor Subtypes[J]. Biochem. Pharmacol., 1999, 58: 807-810
- [9] Abdel Hameed RM. A core-shell structured Ni-Co@Pt/C nanocomposite-modified sensor for the voltammetric determination of pseudoephedrine HCl[J]. New J. Chem., 2018, 42: 2658-2668
- [10] Deng Dong-li, Deng Hao, Zhang Li-chun, et al. Determination of Ephedrine and Pseudoephedrine by Field-Amplified Sample Injection Capillary Electrophoresis[J]. Chromatogr. Sci., 2014, 52: 357-362
- [11] Wei Fang, Zhang Min, Feng Yu-Qi. Combining poly (methacrylic acid-co-ethylene glycol dimethacrylate) monolith microextraction and on-line pre-concentration-capillary electrophoresis for analysis of

- ephedrine and pseudoephedrine in human plasma and urine [J]. Chromatogr. B, 2007, 850: 38-44
- [12] 栾燕, 陈笑艳, 司端运, 等. 麻黄碱对映异构体的柱前手性衍生化-反相高效液相色谱法拆分[J]. 分析测试学报, 2001, 20(5): 12-14
- [13] 刘长海, 赵亮, 张海, 等. 毛细管电泳法检查左旋麻黄碱中对映异构体杂质的研究[J]. 药学实践杂志, 2009, 27(1): 33-36
- [14] Moustafa A A, Salem H, Hegazy M, et al. Simultaneous Determination of Carbinoxamine, Pholcodine and Ephedrine in Antitussive Preparation by High-Performance Liquid Chromatography and Thin-Layer Chromatography-Densitometry[J]. Planar Chromatogr, 2015, 28 (4) 307-315
- [15] Tircova B, Kozlik P. HILIC-MS/MS Method for Analysis of Ephedrine in internet-available Drugs[J]. Chromatogr., 2017, 80: 523-528
- [16] 彭玲, 朱倩云, 张洁, 等. HPLC 法测定小儿咳喘灵中麻黄碱、伪麻黄碱的含量[J]. 广州化工, 2017, 18(45): 112-114
- [17] 王朝虹, 张琳, 赵蒙, 等. 超高效液相色谱-MS/MS 法测定血中 11 种苯丙胺类物质[J]. 中国法医学杂志, 2015, 30(3): 260-264
- [18] 周建, 岳美娥. 放大进样反向迁移胶束电动色谱法富集分离检测尿样中麻黄碱兴奋剂[J]. 化学试剂, 2015, 37(2): 142-144
- [19] 乔姗姗, 王雄飞, 丁月珠, 等. 麻黄碱和伪麻黄碱的毛细管电泳分离研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2016, 23(11): 90-93
- [20] Maria RG, Lorena S, Roberto AO, et al. Development and validation of a capillary electrophoresis method for the determination of codeine, diphenhydramine, ephedrine and nescapine in pharmaceuticals[J]. IL Farmaco, 2005, 60: 85-90
- [21] Jiang TF, Lv ZH, Wang YH. Chiral Separation of Ephedrine Alkaloids from Ephedra sinica Extract and Its Medicinal Preparation Using Cyclodextrin-Modified Capillary Zone Electrophoresis[J]. Anal Chem, 2007, 62(1): 85-89
- [22] Robers HM, Hoffmann C, Ross M, et al. A Rapid Differentiation of Pseudoephedrine and Ephedrine by Stereospecific Derivatization[J]. The Big M, 2005, 1: 58-64
- [23] Lv Meng-ying, Sun Jian-bo, Wang Min, et al. GC-MS based metabolomics study of stems and roots of ephedra hensinic [J]. Pharma Biomed Anal, 2015, 114: 49-52
- [24] Holness HK, Jamal A, Mebel A, et al. Separation mechanism of chiral impurity, ephedrine and pseudoephedrine, found in amphetamine-type substances using achiral modifiers in the gas phase[J]. Anal. Bioanal Chem, 2012, 404: 2407-2416
- [25] Taleuzzaman M, Ali S, Gilani SJ, et al. Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC)- A Review[J]. Austin J Anal Pharma Chem, 2015, 2(6): 1056-1060
- [26] 刘丹, 齐双辉, 马海英. UPLC 在中药组分分析及代谢组学中的应用进展[J]. 中国药房, 2016, 27(7): 973-975
- [27] Heaton J, Gray N, Cowan DA, et al. Comparison of reversed-phase and hydrophilic interaction liquid chromatography for the separation of ephedrine[J]. Chromatogr A, 2012, 1228: 329-337
- [28] 成洪达, 李彤, 张维冰. 温度对高效液相色谱分离性能的影响[J]. 现代科学仪器, 2006, 5: 74-78
- [29] Mohamed M, Christine GL, Evelyne C, et al. Screening approach for chiral separation of pharmaceuticals Part III. Supercritical fluid chromatography for analysis and purification in drug discovery [J]. Chromatogr A, 2005, 1088: 67-81
- [30] 国家药典委员会. 中国药典 [M]. 北京: 中国医药出版社, 2015: 321

(上接第 812 页)

- [19] Wei F, C Ma, T Zhou, et al. Exosomes derived from gemcitabine-resistant cells transfer malignant phenotypic traits via delivery of miRNA-222-3p[J]. Molecular cancer, 2017, 16(1): 132-132
- [20] Liu Y, L Lin, R Zou, et al. MSC-derived exosomes promote proliferation and inhibit apoptosis of chondrocytes via lncRNA-KLF3-AS1/miR-206/GIT1 axis in osteoarthritis [J]. Cell Cycle, 2018, 17(21-22): 2411-2422
- [21] Bian EB, EF Chen, YD Xu, et al. Exosomal lncRNAATB activates astrocytes that promote glioma cell invasion[J]. Int J Oncol, 2019, 54 (2): 713-721
- [22] Bevan L, ZW Lim, B Venkatesh, et al. Specific macrophage populations promote both cardiac scar deposition and subsequent resolution in adult zebrafish[J]. Cardiovasc Res, 2019[Epub ahead of print]
- [23] Hofmann U, N Beyersdorf, J Weirather, et al. Activation of CD4⁺ T lymphocytes improves wound healing and survival after experimental myocardial infarction in mice[J]. Circulation, 2012, 125(13): 1652-63
- [24] Zhang B, P Zhang, Y Tan, et al. C1q-TNF-related protein-3 attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy by suppressing the p38/CREB pathway and p38-induced ER stress[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(7): 520
- [25] Jing R, TY Long, W Pan, et al. IL-6 knockout ameliorates myocardial remodeling after myocardial infarction by regulating activation of M2 macrophages and fibroblast cells [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14): 6283-6291
- [26] Feng B, S Chen, AD Gordon, et al. miR-146a mediates inflammatory changes and fibrosis in the heart in diabetes [J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 105: 70-76
- [27] Pieters BCH, A Cappariello, MHJ van den Bosch, et al. Macrophage-Derived Extracellular Vesicles as Carriers of Alarmins and Their Potential Involvement in Bone Homeostasis[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1901
- [28] Wang Y, L Jia, Y Xie, et al. Involvement of macrophage-derived exosomes in abdominal aortic aneurysms development [J]. Atherosclerosis, 2019, 289: 64-72
- [29] Ying W, M Riopel, G Bandyopadhyay, et al. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity[J]. Cell, 2017, 171(2): 372-384.e12
- [30] Lu X. The Role of Exosomes and Exosome-derived microRNAs in Atherosclerosis[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(40): 6182-6193