

NQAD 和 ELSD 在黄氏响声丸中贝母素甲和 贝母素乙含量测定的对比研究*

刘惠一¹, 左利民¹, 仇小丹¹, 郭鑫¹, 连晓芳¹,
贾庆莹¹, 谷永升², 刘宣麟^{3**}, 山广志^{1**}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所以,北京 100050; 2. 新疆医科大学,乌鲁木齐 830063;
3. 新疆维吾尔自治区维吾尔药重点实验室,新疆维吾尔自治区药物研究所,乌鲁木齐 830004)

摘要 目的:采用纳克级水凝粒子激光计数检测器(nano quantity analyte detector,NQAD)测定黄氏响声丸中贝母素甲和贝母素乙的含量,并对NQAD和蒸发光散射检测器(evaporative light scattering detector,ELSD)的性能进行比较。方法:以CAPCELL PAK MG III C18色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm)为固定相,流动相为乙腈-水-二乙胺(65:35:0.03),流速为1.0 mL·min⁻¹,柱温为25℃。结果:NQAD测得贝母素甲在2.450~1.470 μg·mL⁻¹范围内其进样量与峰面积有良好的线性关系,相关系数为0.999 3,检出限为14.70 ng,加样回收率为99.50% (n=9);贝母素乙在3.657~1.170 μg·mL⁻¹范围内其进样量与峰面积有良好的线性关系,相关系数为0.999 1,检出限为21.94 ng,加样回收率为100.5% (n=9)。ELSD检测贝母素甲和贝母素乙的检出限分别为24.50及36.57 ng;经双对数拟合线性范围分别为4.900~490.0、7.314~585.1 μg·mL⁻¹。结论:与ELSD相比,NQAD测定贝母素甲及贝母素乙具有较高的准确度、精密度和灵敏度,动态线性范围更宽,可以直接通过线性回归进行含量计算,无需繁琐的双对数计算过程,数据处理更加高效,从而提升了分析方法的整体处理能力,能够更好满足黄氏响声丸中贝母素甲和贝母素乙的检测分析。

关键词:高效液相色谱;纳克级水凝粒子激光计数检测器;蒸发光散射检测器;黄氏响声丸;贝母素甲;贝母素乙
中图分类号:R 921.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1009-3656(2024)06-0529-07

doi:10.19778/j. chp. 2024. 06. 001

A comparative study of NQAD and ELSD for the determination of peimine and peiminine in huangshi xiangsheng pills**

LIU Huiyi¹, ZUO Limin¹, QIU Xiaodan¹, GUO Xin¹, LIAN Xiaofang¹,
JIA Qingying¹, GU Yongsheng², LIU Xuanlin^{3**}, SHAN Guangzhi^{1**}

(1. Analysis and Testing Center of Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, China; 3. Key Laboratory for Traditional Chinese Medicine, Uyghur Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Pharmaceutical Research, Urumqi 830004, China)

Abstract Objective: The study aimed to quantify the contents of peimine and peiminine in huangshi xiangsheng

* **基金项目:**中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(2023-RW350-02);新疆维吾尔自治区重大科技专项项目(2022A03019-4)

第一作者简介:刘惠一,硕士研究生;研究方向:药物分析。Tel:010-67019851;E-mail:S2023010054@pumc.edu.cn

** **通讯作者简介:**山广志,博士研究生;研究员;研究方向:药物分析及药物发现。Tel:010-67019851;E-mail:shanguan-gzhi@imb.pumc.edu.cn

刘宣麟,硕士研究生,研究员;研究方向:新药研发。Tel:13999829427;E-mail:xjlxlin@163.com

pills using a nano quantity analyte detector (NQAD) and compare the results with the evaporative light scattering detector (ELSD). **Methods:** Analytical separation was conducted utilizing a CAPCELL PAK MG III C18 column (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) as the stationary phase. The mobile phase consisted of a mixture of acetonitrile-water-diethylamine (65:35:0.03), with a flow rate set at 1.0 mL · min⁻¹ and the column maintained at a temperature of 25 °C. **Results:** NQAD analysis revealed a robust linear correlation between the concentration and the peak area for peimine within a concentration range of 2.450 to 1.470 μg · mL⁻¹, achieving a correlation coefficient of 0.999 3. The limit of detection (LOD) and recovery rate for peimine were determined to be 14.70 ng and 99.50% (*n* = 9), respectively. Similarly, a linear relationship was observed for peiminine between the concentration and the peak area, spanning a range of 3.657 to 1.170 μg · mL⁻¹, with a correlation coefficient of 0.999 1. The LOD and recovery rate for peiminine were 21.94 ng and 100.5% (*n* = 9), respectively. In contrast, ELSD yielded LOD of 24.50 ng for peimine and 36.57 ng for peiminine, with linear range of double logarithmic fitting was 4.900 to 490.0 μg · mL⁻¹ and 7.314 to 585.1 μg · mL⁻¹, respectively. **Conclusion:** NQAD outperforms ELSD in the quantification of peimine and peiminine, offering superior accuracy, precision, and sensitivity, along with an extended dynamic linear range. By enabling direct content calculation via linear regression, it streamlines the process, bypassing the complex double logarithmic calculations. This approach not only boosts the efficiency of data handling but also substantially simplifies the computational steps, addressing the detection and analysis needs for peimine and peiminine in huangshi xiangsheng pills.

Key words: high performance liquid chromatography; nano quantity analyte detector; evaporative light scattering detector; huangshi xiangsheng pills; peimine; peiminine

黄氏响声丸为复方制剂,由薄荷、浙贝母、连翘、蝉蜕、胖大海、酒大黄、川芎、方儿茶、桔梗、诃子肉、甘草、薄荷脑 12 味药材制成,具有疏风清热、化痰散结、利咽开音功效^[1],用于风热外束、痰热内盛所致的急、慢性喉痹、急慢性喉炎等症者^[2-3]。处方中浙贝母为君药,可解毒散结消痛,贝母素甲和贝母素乙(图 1)是浙贝母中特有的药效成分^[4-5]。

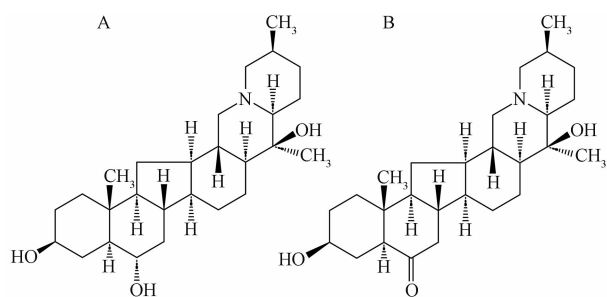


图 1 贝母素甲(A)和贝母素乙(B)结构式图

Fig. 1 Structure diagram of peimine (A) and peiminine(B)

贝母素甲及贝母素乙的结构中缺乏生色团,无法利用常规的 HPLC-UV 法测定以上二者含量。ELSD 检测器不依赖于被检测物的光学特征,挥发性低于流动相的物质均可被检测,广泛应用于无紫外或弱紫外吸收的化合物检测^[6-9]。《中国药典》2020 年版一部收录了测定黄氏响声丸中贝母素甲

和贝母素乙含量的高效液相色谱-蒸发光散射检测器(high performance liquid chromatography-evaporative light scattering detector, HPLC-ELSD)法^[10],相关文献[11-13]亦主要采用 ELSD 检测贝母素甲和贝母素乙的含量。

纳克级水凝粒子激光计数检测器(nano quantity analyte detector, NQAD)同样是一种质量响应型检测器。流动相成分在蒸发器气流中雾化,在水蒸气饱和环境下,雾化的颗粒吸收水蒸气形成水分凝结核;增大到微米级别的各水分凝结核通过检测区时,在激光照射下发出脉冲式散射光,通过对脉冲计数信号进行转换后便可获得检测图谱^[14-15]。NQAD 检测信号只与水分凝结核数量相关,与待测物化学性质无关。水蒸气使得待测物颗粒粒径增加,提高了检测灵敏度和动态检测范围,也使得检测器的重现性和稳定性大幅提高。作为新型检测器, NQAD 是无紫外吸收或弱紫外吸收化合物定量分析的有力工具^[16-18]。

本文以黄氏响声丸中贝母素甲和贝母素乙两种化合物为研究对象,通过考察 NQAD 和 ELSD 两种检测器的仪器精密性、线性范围、灵敏度等相关参数,对比两种检测器的性能情况,为实际检测工作提供方法选择思路及解决方案。本研究可为无紫外吸收化合物的检测方法改进与提升奠定

研究基础。

1 仪器与试药

Thermo Vanquish Core 高效液相色谱仪(美国赛默飞世尔科技公司);Alltech 2000ES ELSD 检测器(美国奥泰科技有限公司);5600 NQAD 检测器(日本三耀精细化工品销售有限公司);Milli-Q IQ7000 纯水仪(德国默克密理博公司);XP6 百万分之一天平(梅特勒托利多科技中国有限公司);TLCX-600 超声波样品处理机(济宁天之蓝生物科技有限公司)。

贝母素甲对照品(批号为 110750-201913, 含量为 98.4%);贝母素乙对照品(批号为 110751-202213, 含量为 97.7%)均购自中国食品药品检定研究院;乙腈为色谱纯(北京百灵威科技有限公司, 批号 LQ60Y02);二乙胺为色谱纯(北京百灵威科技有限公司, 批号 LE50V98);实验用水为超纯水;其余试剂均为分析纯。黄氏响声丸样品(无锡济民可信山禾药业股份有限公司, 批号:230528、230604、231013)。

2 方法

2.1 色谱条件

色谱柱:CAPCELL PAK MGIII C18 柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相:乙腈-水-二乙胺 = 65:35:0.03;柱温:25 °C;流速:1.0 mL · min⁻¹。

纳克级水凝粒子激光计数检测器参数:蒸发温度:90 °C;喷雾温度:25 °C;倍率:1;出口流速:1.5 mL · min⁻¹;平滑度:5 sec;线性补正:开。

蒸发光散射检测器参数:蒸发温度:95 °C;气体流速:2.4 L · min⁻¹;撞击器:关;放大系数:1。

2.2 溶液配制

空白溶液:以 80% 甲醇作为空白溶液。

供试品溶液:取本品适量,除去包衣,精密称定,研细。取细粉约 4 g,精密称定,滴加浓氨试液-乙醇(1:1)混合溶液 6 mL 使湿润,密塞,放置 30 min。加乙醚-三氯甲烷-乙醇(50:16:5)混合溶液 50 mL,超声处理(功率 250 W,频率 50 KHz,水浴温度为 30 °C 以下)1 h,滤过,滤渣用乙醚-三氯甲烷-乙醇(50:16:5)混合溶液适量洗涤,合并滤液及洗液,置温水浴上挥干。残渣用 80% 甲醇溶解并转移至 5 mL 量瓶中,加 80% 甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

贝母素甲对照品储备溶液:精密称取贝母素甲对照品 5 mg 置 5 mL 量瓶中,加 80% 甲醇溶解并稀

释至刻度,制成每 1 mL 中含贝母素甲约为 1 mg 的溶液。

贝母素乙对照品储备溶液:精密称取贝母素乙对照品 5 mg 置 5 mL 量瓶中,加 80% 甲醇溶解并稀释至刻度,制成每 1 mL 中含贝母素乙约为 1 mg 的溶液。

对照品溶液 1:精密量取贝母素甲对照品储备溶液、贝母素乙对照品储备溶液适量置 5 mL 量瓶中,加 80% 甲醇稀释至刻度,摇匀,制成每 1 mL 中含贝母素甲约为 0.25 mg、贝母素乙约为 0.15 mg 的对照溶液。

对照品溶液 2:精密量取贝母素甲对照品储备溶液、贝母素乙对照品储备溶液适量置 5 mL 量瓶中,加 80% 甲醇稀释至刻度,摇匀,制成每 1 mL 中含贝母素甲约为 0.50 mg、贝母素乙约为 0.30 mg 的对照溶液。

3 方法考察与研究

3.1 检测器参数对 NQAD 及 ELSD 响应值的影响

考察蒸发温度和喷雾温度对 NQAD 响应值的影响,选取适宜检测器参数进行后续实验。温度过低时流动相蒸发不完全,待测物响应低;温度过高时,虽能降低噪音,但过高的温度会使样品汽化,导致信噪比减小^[19]。在本研究中,贝母素甲和贝母素乙信噪比随 NQAD 温度变化呈现先升高后下降的趋势。在蒸发温度为 90 °C、喷雾温度为 25 °C 时待测物在 NQAD 上达到最大响应(图 2-A、图 2-B)。因此,选择以上条件作为 NQAD 最佳检测条件。

蒸发温度对 ELSD 响应值也具有显著影响。贝母素甲和贝母素乙信噪比随 ELSD 温度变化呈现先升高后下降的趋势,在蒸发温度为 95 °C 时,两者在 ELSD 上达到最大响应(图 2-C)。因此,选择 95 °C 作为 ELSD 最佳蒸发温度。气体流速的变化也是影响待测组分在 ELSD 中响应的因素之一。气体流速过小时流动相可能蒸发不完全,导致基线噪音增大;而在气体流速过大时可能导致待测物质还未被检测便被载气流带出检测器。为优化气体流速以提高待测组分响应,本研究对比不同载气流速下待测组分在检测器中信噪比的变化。结果显示,随气体流速升高,贝母素甲及贝母素乙的信噪比均呈现先上升后下降的趋势,在气体流速为 2.4 L · min⁻¹ 时达到最大值(图 2-D)。因此,选择 2.4 L · min⁻¹ 为 ELSD 最佳气体流速。

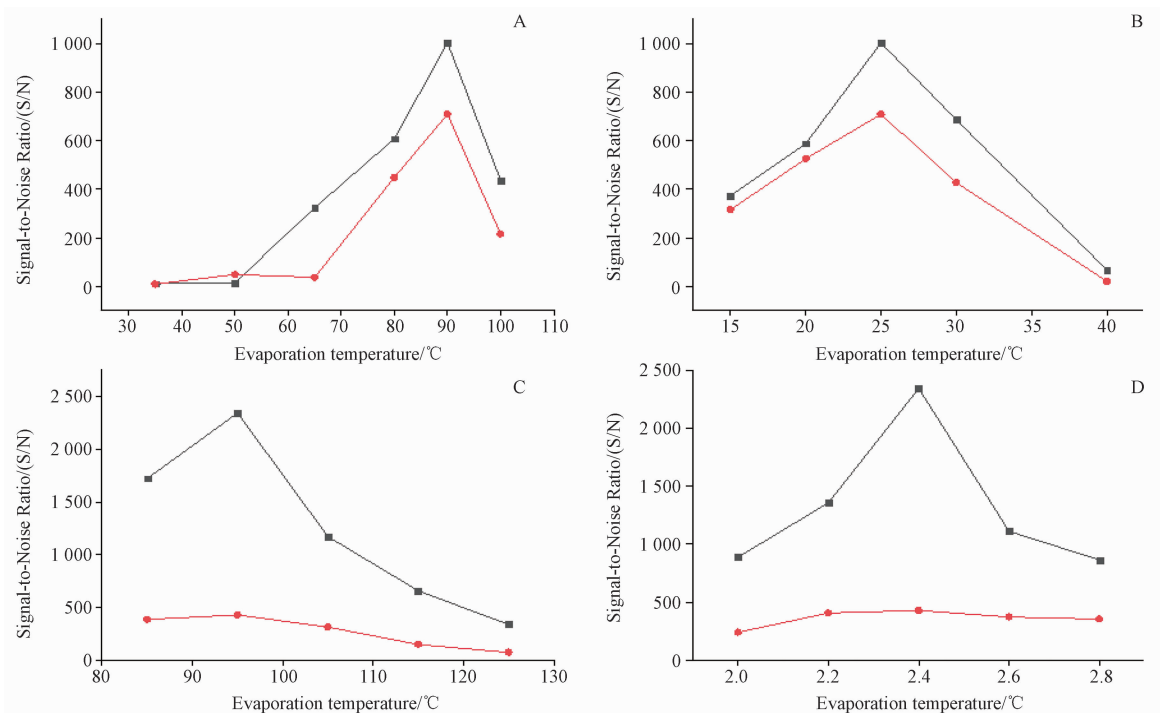


图2 NQAD 蒸发温度变化(A)、NQAD 喷雾温度变化(B)、ELSD 蒸发温度变化(C)、ELSD 气体流速变化(D)对贝母素甲和贝母素乙响应的影响(黑色-贝母素甲,红色-贝母素乙)

Fig. 2 Effects of NQAD evaporation temperature (A), NQAD nebulization temperature (B), ELSD evaporation temperature (C) and ELSD gas flow (D) on the peimine and peiminine response (black curve; peimine, red curve; peiminine)

3.2 HPLC-NQAD 方法学验证

3.2.1 专属性和系统适用性实验 分别取空白溶液 10 μL 、“对照品溶液 1”10 μL 、“对照品溶液 2”10 μL 、供试品溶液 20 μL 注入高效液相色谱仪,按“2.1”项下色谱条件进行分离测定,记录色谱图。实验结果显示,空白溶液及供试品中各杂质峰均不干扰贝母素甲和贝母素乙测定。试验结果见图 3。

3.2.2 精密度实验 精密量取“对照品溶液 1”10 μL ,在“2.1”项下色谱条件下连续进样 6 次。结果显示,贝母素甲峰面积的相对标准偏差为 1.93%,贝母素乙峰面积的相对标准偏差为 1.50%。以上结果表明 NQAD 具有良好精密度。

3.2.3 线性关系考察 分别精密称取贝母素甲、贝母素乙对照品 10 mg 置 5 mL 容量瓶中,加 80% 甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取上述溶液适量,配制成贝母素甲浓度约为 2.450、24.50、122.5、245.0、490.0、980.1、1 225、1 470 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 及贝母素乙浓度约为 3.657、14.62、73.14、146.3、292.6、438.9、877.8、1170 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液。分别吸取上述溶液各 10 μL ,注入液相色谱仪,按“2.1”项下色谱条件进样分析,测定峰面积,以峰面

积(A)对进样浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)(C)进行线性回归,回归方程见下:

$$A = 0.0197C + 0.1747 \quad r = 0.9993$$

$$A = 0.0189C - 0.1721 \quad r = 0.9991$$

结果表明:在 2.450 ~ 1.470 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内,贝母素甲进样浓度与峰面积有良好的线性关系;在进样量为 3.657 ~ 1.170 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内,贝母素乙进样浓度与峰面积有良好的线性关系。

3.2.4 稳定性实验 取同一批对照品溶液 1 和供试品溶液,在“2.1”项下色谱条件下,分别于 0、2、4、6、8、12、18、24 h 进样。对照品溶液中贝母素甲峰面积的相对标准偏差为 1.64%,贝母素乙峰面积的相对标准偏差为 1.92%;供试品溶液中贝母素甲峰面积的相对标准偏差为 1.85%,贝母素乙峰面积的相对标准偏差为 2.07%。表明对照品溶液和供试品溶液中贝母素甲和贝母素乙在常温下 24 h 内稳定。

3.2.5 重复性实验 按“2.2”项下供试品溶液和对照溶液的配制方法,平行配制 6 份。按“2.1”项下色谱条件测定,结果显示贝母素甲含量为 0.1509 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,相对标准偏差为 1.76%;贝母素乙含量为 0.1452 $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$,相对标准偏差为 1.66%。以上结果表明方法具有优良的重复性。

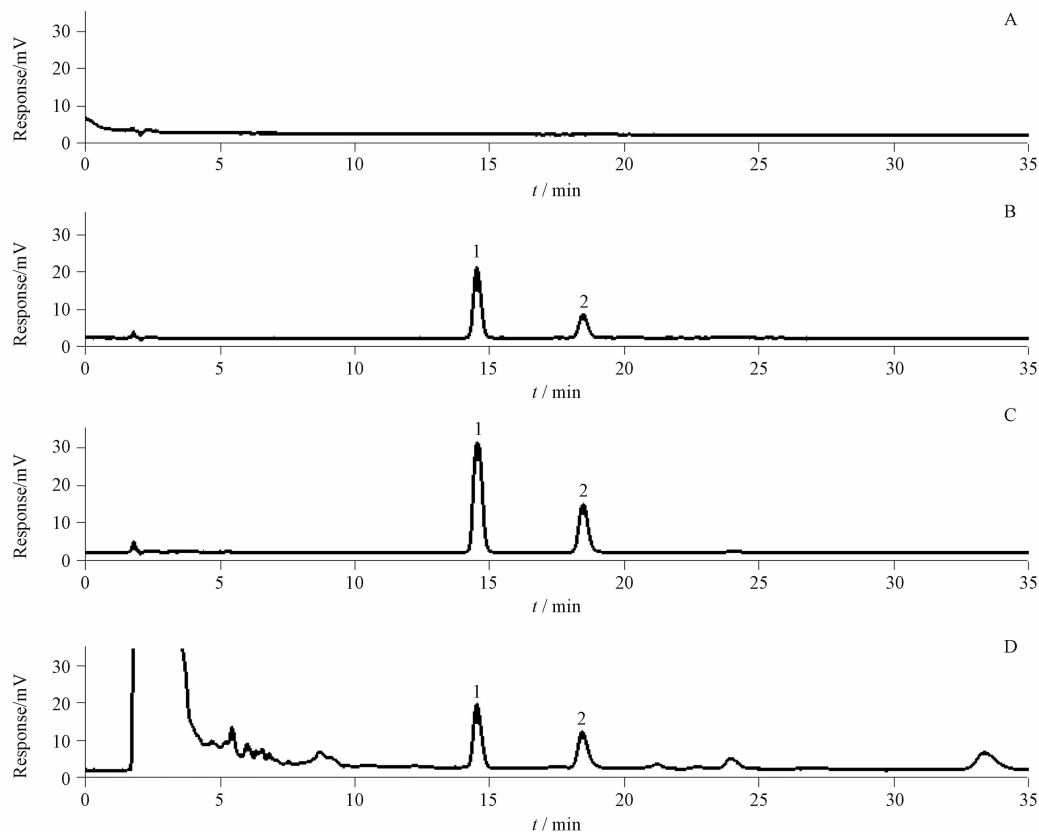


图3 NQAD 检测器专属性色谱图

A - 空白溶液; B - 对照品溶液 1; C - 对照品溶液 2; D - 供试品溶液; 1 - 贝母素甲; 2 - 贝母素乙。

Fig. 3 Chromatograms of specificity using NQAD

A - blank solution; B - reference solution 1; C - reference solution 2; D - test solution; 1 - indicates peimine; 2 - indicates peiminine.

3.2.6 准确度实验 精密称取贝母素甲和贝母素乙对照品适量,加 80% 甲醇溶解并分别制成浓度为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。精密称取已知含量的同一批样品适量,每个浓度水平分别加入不等对照品溶液适量,制成供试溶液为 80%、100%、120% 的溶液,每个浓度溶液重复测定 3 次,计算加标回收率。贝母素甲高、中、低浓度的回收率 ($n=3$) 分别为 100.1%、99.87%、98.57%, 相对标准偏差分别为 1.49%、0.98%、1.92%, 平均回收率 ($n=9$) 为 99.50%。贝母素乙高、中、低浓度的回收率 ($n=3$) 分别为 100.1%、99.55%、101.3%, 相对标准偏差分别为 2.02%、0.34%、1.16%, 平均回收率 ($n=9$) 为 100.5%。以上结果表明方法具有良好的准确性。

4 讨论

采用《中国药典》2020 版收载的 HPLC-ELSD 方法对相应样品进行检测,与本文中的 HPLC-NQAD 方法结果进行比较。同时用一次线性回归和双对数

拟合回归两种方法考察 NQAD 及 ELSD 样品浓度与峰面积的关系,计算相关系数,并将两方法的拟合结果进行对比。比较结果见表 1。

根据两种方法的分析结果可知,NQAD 较 ELSD 具有更宽的线性范围。NQAD 可直接通过线性回归进行含量计算,不需繁琐的对数回归,而 ELSD 只有在利用双对数进行线性回归时才能满足线性相关系数 r 大于 0.999 的要求。因此,与 ELSD 相比,利用 NQAD 检测贝母素甲及贝母素乙能够简化数据处理过程,提高分析方法通量。此外,贝母素甲和贝母素乙在 NQAD 上的灵敏度约为 ELSD 的 2 倍,且两种方法含量测定结果相对标准偏差小于 2%,进一步表明 NQAD 测定结果的准确。

5 结论

NQAD 的响应与待测物的质量直接相关,而与其化学性质无关,这表明 NQAD 几乎可以用于除挥发性物质之外的所有成分的检测,尤其是难以通过 UV 检测器检测的物质。在实际应用中,NQAD 已经

表 1 两种方法比较

Tab. 1 Comparison results of the two methods

Detector type	Ingred- ients	Concentration range/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Limit of detection/ ng	Limit of quantita- tion/ ng	Linear equations		<i>r</i>		Content result/($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)		
					Linear regression	Double logarithmic linear regression	Linear regression	Double logarithmic linear regression	Batch No. 230528	Batch No. 230604	Batch No. 231013
NQAD	peimine	2.450–1 470	14.70	24.50	$A=0.019\ 7C$ $+0.174\ 7$	$\ln A=1.012\ 6$ $\ln C=-1.723\ 6$	0.999 3	0.999 9	0.155 6 (RSD=1.03%)	0.152 7 (RSD=1.27%)	0.154 6 (RSD=1.23%)
	peiminine	3.657–1 170	21.94	36.57	$A=0.018\ 9C$ $-0.172\ 1$	$\ln A=0.983\ 1$ $\ln C=-1.712\ 2$	0.999 1	0.997 0	0.146 9 (RSD=2.00%)	0.146 2 (RSD=1.47%)	0.143 1 (RSD=1.68%)
ELSD	peimine	4.900–490.0	24.50	49.00	$A=0.541\ 6C$ -21.896	$\ln A=1.357\ 8$ $\ln C=-1.267$	0.991 0	0.999 1	0.151 2 (RSD=1.05%)	0.154 4 (RSD=1.64%)	0.156 1 (RSD=1.19%)
	peiminine	7.314–585.1	36.57	73.14	$A=0.281\ 9C$ $-8.003\ 5$	$\ln A=1.314\ 5$ $\ln C=-1.405\ 8$	0.995 3	0.999 0	0.145 6 (RSD=0.98%)	0.146 3 (RSD=1.48%)	0.147 2 (RSD=1.27%)

被证明适用于多种复杂体系的成分检测,如氨基酸、糖类、脂类及糖蛋白等的分析。在本文对黄氏响声丸的研究中,通过优化蒸发温度和喷雾温度,研究建立了 HPLC-NQAD 方法来检测其中的贝母素甲和贝母素乙含量。方法学验证结果表明,HPLC-NQAD 不仅满足了药典方法的要求,而且测定结果与 HPLC-ELSD 一致,表明了方法的准确性。

NQAD 是一种先进的检测技术,它与 ELSD 检测器在原理上具有相似之处,都是基于气溶胶的检测方法,均适用于弱紫外吸收化合物的检测^[20],但 NQAD 在多个方面展现出了较 ELSD 更为独特的优势和更广泛的应用潜力。从本文针对贝母素甲及贝母素乙的测定结果中可以看出,NQAD 较 ELSD 的检测灵敏度更高,动态线性范围更宽。在利用 NQAD 进行样品检测时可以直接通过线性回归进行含量计算而无需繁琐的双对数计算过程,可大大简化计算过程,提高分析方法的通量。

综上所述,NQAD 在药物分析领域展现出广泛的应用价值,特别是在分析弱紫外吸收或难以离子化的复杂化合物时,NQAD 提供了一种高灵敏度、高精密度的检测手段。随着技术的进一步发展和优化,NQAD 有望在液相色谱分析领域发挥更大的作用。

参考文献

[1] 侯惠芬. 布地奈德联合黄氏响声丸治疗慢性咽炎的临床疗效及对血清炎症因子的影响分析[J]. 分析中国医学文摘(耳鼻咽喉科学),2022, 37(2): 65.
HOU HF. Clinical effect of budesonide combined with Huang Shi Sheng Wan in the treatment of chronic pharyngitis[J]. Chin Med Digest (Otorhinolaryngol),2022, 37(2): 65.
[2] 赵冰清. 针刺联合黄氏响声丸治疗慢性肥厚性咽炎的临床

研究[J]. 中医临床研究,2016, 8(33): 85.
ZHAO BQ. Clinical study of acupuncture combined with Huang-shi Xiangsheng pill in treating chronic hypertrophic pharyngitis [J]. Clin J Chin Med,2016, 8(33): 85.
[3] 朱朝慧. 盐酸氨溴索片合黄氏响声丸治疗慢性咽炎的疗效观察[J]. 基层医学论坛,2014, 18(8): 1004.
ZHU CH. Observation on the efficacy of Ambroxol Hydrochloride Tablets combined with Huangshi Xiangsheng Pills in the treatment of chronic pharyngitis [J]. Med Forum, 2014, 18(8): 1004.
[4] 孙禹, 梁伟. 浙贝母的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 特产研究,2022, 44(1): 87.
SUN Y, LIANG W. Research progress on chemical constituent, pharmacological effects and clinical application of *Fritillaria thunbergii* [J]. Spec Wild Econ Anim Plant Res,2022, 44(1): 87.
[5] CUI M C, CHEN S J, WANG H H, *et al.* Metabolic profiling investigation of *Fritillaria thunbergii* Miq. by gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Food Drug Anal, 2018, 26(1): 337.
[6] 程华, 唐荣, 刘莉颖, 等. HPLC-ELSD 法测定硫酸庆大霉素碳酸铋胶囊中庆大霉素 C 组分及有关物质含量[J]. 中国抗生素杂志,2024, 49(1): 65.
CHENG H, TANG R, LIU LY, *et al.* HPLC-ELSD analysis of the components of gentamicin C and related substances in gentamicin sulfate and bismuth carbonate capsules [J]. Chin J Antibiot,2024, 49(1): 65.
[7] MELIS S, FOUBERT I, DELCOUR J A. Normal-Phase HPLC-ELSD to Compare Lipid Profiles of Different Wheat Flours [J]. Foods, 2021, 10(2): 428.
[8] SEPPÄNEN-LAAKSO T, NYGREN H, RISCHER H. UPLC-ELSD Analysis of Algal Lipid Classes and Derivatization of Bound and Free Fatty Acids and Sterols for GC-MS Methods [J]. Methods Mol Biol, 2017, 1980: 223.
[9] KOBAYASHI N, NOEL E A, BARNES A, *et al.* Rapid detection and quantification of triacylglycerol by HPLC-ELSD in *Chlamydomonas reinhardtii* and *Chlorella* strains [J]. Lipids, 2013, 48: 1035.

- [10] 中华人民共和国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020:1590
ChP 2020. Vol I [S]. 2020:1590.
- [11] 何敏, 郭田, 杜昕, 等. 高效液相色谱法测定浙贝母配方颗粒中贝母素甲和贝母素乙的含量 [J]. 医药导报, 2018, 37(4): 477.
HE M, Guo T, Du X, *et al.* Use high performance liquid chromatography to determine the contents of Peimine and Peiminine in the formula granules of Zhebeimu [J]. Herald Med, 2018, 37(4): 477.
- [12] 黄长煌. 蒸发光散射器测定浙贝母中贝母素甲、贝母素乙的含量探究 [J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(18): 139.
HUANG CH. Determination of the contents of peimine A and peimine B in *Fritillaria Thunbergii* by ELSD [J]. China Health Stand Manag, 2016, 7(18): 139.
- [13] 车朋, 刘久石, 齐耀东, 等. UPLC-ELSD 同时测定贝母类药材中 6 种生物碱的含量 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1393.
CHE P, LIU JS, QI YD, *et al.* Simultaneous determination of six major isosteroidal alkaloids in Beimu by UPLC-ELSD [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(6): 1393.
- [14] 罗英, 洪利娅, 龚青, 等. 水凝粒子激光计数检测器在药物分析中的研究进展 [J]. 中国药学杂志, 2024, 59(10): 868.
LUO Y, HONG LY, GONG Q, Nano quantity analyte detector and its application in pharmaceutical analysis [J]. Chin Pharm J, 2024, 59(10): 868.
- [15] MAGNUSSON L E, RISLEY D S, KOROPCHAK J A. Aerosol-based detectors for liquid chromatography [J]. J Chromatogr A, 2015, 1421: 68.
- [16] HUTCHINSON J P, LI J, FARRELL W, *et al.* Comparison of the response of four aerosol detectors used with ultra high pressure liquid chromatography [J]. J Chromatogr A, 2011, 1218(12): 1646.
- [17] CINTRÓN J M, RISLEY D S. Hydrophilic interaction chromatography with aerosol-based detectors (ELSD, CAD, NQAD) for polar compounds lacking a UV chromophore in an intravenous formulation [J]. Pharm Biol Anal, 2013, 78-79: 14.
- [18] COHEN R D, LIU Y, GONG X. Analysis of volatile bases by high performance liquid chromatography with aerosol-based detection [J]. J Chromatogr A, 2012, 1229: 172.
- [19] 仝慧. 高效液相色谱仪的故障分析及解决办法 [J]. 山东化工, 2020, 49(12): 88.
TONG H. Fault analysis and treatment methods of high performance liquid chromatography [J]. Shandong Chem Ind, 2020, 49(12): 88.
- [20] 孟飞, 周小华, 袁耀佐. 氨基糖苷类抗生素检测技术的发展 [J]. 药学与临床研究, 2022, 30(5): 441.
MENG F, ZHOU XH, YUAN YZ. Development of detection technologies for aminoglycoside antibiotics [J]. Pharm Clin Res, 2022, 30(5): 441.

(收稿日期: 2024-09-04)