

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)10-0037-11
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.10.009



清瘟护肺颗粒化学成分研究*

龙凯花¹, 刘静¹, 曹利平², 刘满军², 刘洋¹, 杜霞¹, 张红^{1,2Δ}

(1. 陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710003; 2. 陕西省中医医院, 陕西 西安 710003)

摘要:目的 研究清瘟护肺颗粒的化学成分。方法 查阅中国知网、PubMed、Web of Science 等数据库, 检索该制剂组方药材化学成分的相关文献, 结合文献报道和 ChemicalBook 数据库信息, 建立化学成分数据库。采用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS)法分析制剂的图谱数据, 并以 Xcalibur 4.0 软件拟合分子式, 与自建数据库信息进行匹配, 初步推测分子式信息, 与 ChemicalBook 或 ChemSpider 数据库比对, 推测化学成分结构。结果 共鉴定出 158 个化学成分, 包括萜类 36 个, 黄酮类 29 个, 苯丙素类 28 个, 有机酸类 18 个, 萜类 17 个, 色原酮类 8 个, 其他类 22 个。结论 所建立的方法可系统、准确、快速地定性分析清瘟护肺颗粒中的化学成分。

关键词: 清瘟护肺颗粒; 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法; 化学成分; 结构鉴定

Study on the Chemical Constituents of Qingwen Hufei Granules

LONG Kaihua¹, LIU Jing¹, CAO Liping², LIU Manjun², LIU Yang¹, DU Xia¹, ZHANG Hong^{1,2}

(1. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China 710003; 2. Shaanxi Hospital of Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China 710003)

Abstract: Objective To study the chemical constituents of Qingwen Hufei Granules. **Methods** The studies related to the chemical constituents of medicinal materials in Qingwen Hufei Granules were searched from the CNKI, PubMed, Web of Science and other databases. Based on studies and ChemicalBook database, a chemical constituent database was established. The ultra-high-

* 基金项目: 陕西省重点研发计划项目[2022ZDXM-SF-06, 2022SF-273]; 秦创原中医药创新研发转化项目[2022-QCYZH-006]; “秦药”研发重点实验室项目[2021-QYPT-001]; 陕西省科协青年人才托举计划项目[20230321]; 陕西省中医药管理局项目[2021-ZZ-JC022]; 陕西省西安市科技计划项目[21YXYJ0097, 23YXYJ0142]; 曹利平全国名中医传承工作室项目。

第一作者: 龙凯花, 女, 硕士研究生, 助理研究员, 研究方向为中药药效物质基础, (电子信箱)longkaihua@126.com。

Δ通信作者: 张红, 女, 博士, 研究员, 研究方向为中药药效物质基础, (电子信箱)zhanghong919919@163.com。

cn / xxgk / fgwj / gzwj / gzwjyp / 20220329161925106.html.

- [5] 李博, 高蕊, 李睿, 等. 药物临床试验不良反应/不良事件关联性判定方法研究探讨[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(12): 1465-1470.
- [6] 刘力亨, 裴东根. 59例热毒宁注射液致儿童皮肤系统不良反应报告分析[J]. 儿科药学杂志, 2021, 27(4): 52-54.
- [7] 陈敏, 张月月, 王丹丹, 等. 某院213例抗菌药物不良反应情况及其危险因素分析[J]. 临床合理用药, 2023, 16(3): 46-49.
- [8] 李帆, 邢海燕, 王浩浩, 等. 某院2021年度抗菌药物药品不良反应报告分析[J]. 中国药业, 2022, 31(24): 118-121.
- [9] 王彬, 赵汝霞. 90例儿童中成药不良反应报告分析[J]. 儿科药学杂志, 2022, 28(10): 20-22.
- [10] 邹凤丹, 李永林, 纪亚明, 等. 中药注射剂不良反应/事件回顾性分析[J]. 中成药, 2021, 43(1): 285-288.
- [11] 胡雪, 张月明, 曹雪, 等. 429例中成药不良反应报告回顾性分析[J]. 食品与药品, 2020, 22(5): 412-415.
- [12] 田磊, 黄磊, 于莉, 等. 国产与进口碘克沙醇注射液的药品不良反应比较分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(11): 1397-1399.
- [13] 李艳艳, 程一帆, 杨雅琳, 等. 碘对比剂静脉注射致皮肤不良反应的危险因素分析[J]. 中国药房, 2020, 31(18): 2252-2258.
- [14] 胡泊, 刘慧茹, 曹靓, 等. 141例碘克沙醇不良反应报告分析[J]. 中国药事, 2022, 36(2): 209-216.
- [15] 熊波, 倪晓峰, 夏云. 上海市宝山区2018-2019年抗感染药物不良反应报告分析[J]. 中国临床药学杂志, 2021, 30(2): 115-119.
- [16] 王新宇. 碘克沙醇注射液致过敏性休克一例[J]. 云南医药, 2019, 40(3): 288-289.
- [17] 辛丽丽, 张祥芳, 王烁烁. 99例注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠不良反应报告分析[J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(8): 122-126.
- [18] 陈春燕, 单慧亭, 赵海霞, 等. 莫西沙星110例不良反应及其神经/精神毒性的危险因素分析[J]. 中国药事, 2021, 35(4): 456-461.
- [19] 陈永刚, 王光勇. 2020-2021年徐州市中心医院抗肿瘤药物严重不良反应和相关因素调查分析[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(5): 1124-1128.
- [20] 刘洁, 刘英. 老年住院患者使用抗菌药物发生不良反应的危险因素分析及风险列线图模型的建立[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(1): 109-112.
- [21] 杨璐, 时正媛, 王淑梅. 北京某三甲医院2005年至2021年药品不良反应报告的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(2): 286-289.

(收稿日期: 2023-07-12; 修回日期: 2023-12-01)

performance liquid chromatography coupled with quadrupole / electrostatic field orbital trap high - resolution mass spectrometry (UHPLC - Q Exactive Focus MS / MS) method was used to analyze the spectral data of formulations. The molecular formulas were fitted by the Xcalibur 4.0 software and matched with the information of self - built database to preliminarily infer the molecular formula information, and the molecular formulas were compared with the information of ChemicalBook or ChemSpider databases to infer the structures of chemical constituents. **Results** A total of 158 chemical constituents were identified, including 36 glycosides, 29 flavonoids, 28 phenylpropanoids, 18 organic acids, 17 terpenoids, 8 chromones and 22 other constituents. **Conclusion** The established method can systematically, accurately and fastly qualitatively analyze the chemical constituents in Qingwen Hufei Granules.

Key words: Qingwen Hufei Granules; ultra - high - performance liquid chromatography coupled with quadrupole / electrostatic field orbital trap high - resolution mass spectrometry method; chemical constituent; structural identification

中医药在新型冠状病毒感染(COVID - 19)治疗过程中实现了全覆盖,疗效显著^[1-4]。清瘟护肺颗粒为全国名中医曹利平医师依据 COVID - 19 的临床特点,结合中医温病学研制而成,适用于 COVID - 19 的轻症、疑似症,以及冬春季急性呼吸道感染的治疗。本研究中采用高灵敏度、高分辨率及高通量的超高效液相色谱 - 四极杆 / 静电场轨道阱高分辨质谱(UHPLC - Q Exactive Focus MS / MS)技术,对制剂中的复杂化学成分进行快速在线分离与鉴定,为其药效物质基础、质量控制及作用机制研究提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UltiMate 3000 型超高效液相色谱系统和 Q Exactive Focus 型质谱仪(美国 Thermo Fisher 公司);BT25S 型电子分析天平(赛多利斯科学仪器 <北京> 有限公司,精度为 0.01 mg)。

1.2 试药

清瘟护肺颗粒(陕西省中医医院制剂中心,批号为 20210901);绿原酸、甘草苷、滨蒿内酯、5 - O - 甲基维斯阿米醇苷、哈巴苷、连翘酯苷 A、木犀草苷、4,5 - O - 二咖啡酰奎宁酸、连翘苷、哈巴俄苷、升麻素苷的对照品(成都克洛玛生物科技有限公司,批号分别为 CHB201114, CHB201102, CHB201102, CHB201227, CHB201219, CHB201203, CHB201227, CHB210104, CHB201202, CHB201218, CHB201107, 含量 $\geq 98\%$);甲酸为质谱纯,甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

色谱条件:色谱柱为 Thermo Accucore aQ RP18 柱(150 mm \times 2.1 mm, 2.6 μ m);流动相为甲醇(A) - 0.1% 甲酸水溶液(B),梯度洗脱(0 ~ 3 min 时 1%A, 3 ~ 20 min 时 1%A \rightarrow 35%A, 20 ~ 33 min 时 35%A \rightarrow 80%A, 33 ~ 35 min 时 80%A, 35 ~ 44 min 时 80%A \rightarrow 98%A, 44 ~ 46 min 时 98%A);流速为 0.3 mL / min;柱温为 35 $^{\circ}$ C;进样量为 3 μ L。

质谱条件:加热电喷雾离子源(HESI),正、负离子监测模式。喷雾电压为 3.0 kV;鞘气体积流量为 40 个流量单位;辅助气流量为 10 个流量单位;毛细管温度为 320 $^{\circ}$ C;雾化温度为 350 $^{\circ}$ C;S - lens RF level 为 50。扫描模式为 Full MS / dd - MS²;分辨率为 70 000 / 17 500;扫描范围为 m/z 80 ~ 1 200;碰撞能量(CE)为 30 eV。

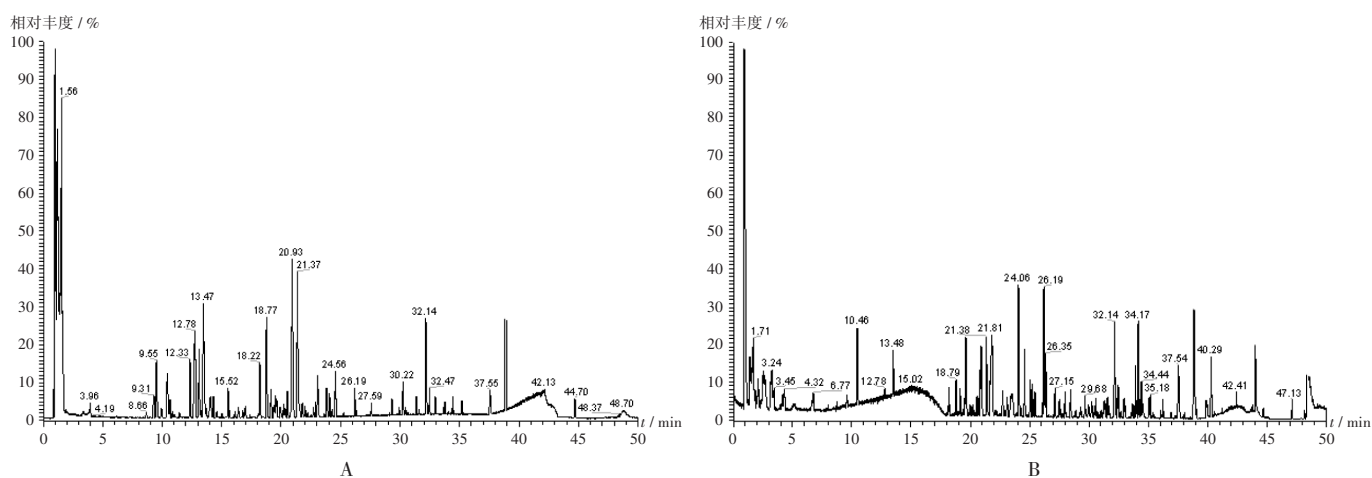
2.2 溶液制备

对照品溶液:分别称取各对照品适量,精密称定,置 10 mL 容量瓶中,加甲醇溶解并定容,制成绿原酸、甘草苷、滨蒿内酯、5 - O - 甲基维斯阿米醇苷、哈巴苷、连翘酯苷 A、木犀草苷、4,5 - O - 二咖啡酰奎宁酸、连翘苷、哈巴俄苷、升麻素苷质量浓度分别为 0.135, 0.800, 0.118, 0.146, 0.157, 0.140, 0.164, 0.198, 0.157, 0.190, 0.215 mg / mL 的单一对照品溶液。

供试品溶液:取样品 0.2 g,精密称定,加 70% 甲醇 10 mL,超声(功率 400 W,频率 40 kHz)处理 30 min,冷却至室温,用 70% 甲醇补足减失的质量,经 0.22 μ m 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.3 化学成分鉴定

检索中国知网(CNKI)、PubMed、Web of Science 等数据库中清瘟护肺颗粒各组方药材化学成分的相关文献,并结合 ChemicalBook 数据库信息,汇总上述化学成分的结构鉴定信息,包括分子式、相对分子质量、结构式和(一级、多级)质谱信息,建立清瘟护肺颗粒化学成分数据库。采用 Xcalibur 4.0 软件拟合分子式,与自建化学成分数据库信息进行匹配,初步推测分子信息,与 ChemicalBook 或 ChemSpider 数据库比对,对色谱峰进行解析,根据对照品、数据库、参考文献等提供的碎片离子信息进一步推测化学成分结构及其裂解规律。色谱图见图 1。共解析出 158 个化学成分(其中有 11 个成分与对照品比对后得到确认),正离子模式 74 个成分(见表 1),负离子模式 96 个成分(见表 2)。两表中,*为通过对照品对比确认;DQY, JYH, KXR, FL, GC, YC, ZSY, CBZ, XS, DS, LQ, FF, DZY, ZBM 分别代表大青叶、金银花、苦杏仁、茯苓、甘草、茵陈、紫苏叶、炒白术、玄参、党参、连翘、防风、淡竹叶、浙贝母;a - g 分别代表



A. 正离子模式 B. 负离子模式

图1 正负离子模式下的色谱图

A. Positive ion mode B. Negative ion mode

Fig. 1 Chromatograms under positive and negative ion modes

表1 清瘟护肺颗粒化学成分UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS鉴定(正离子模式)

Tab. 1 Identification of chemical constituents in Qingwen Hufei Granules by the UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS (positive ion mode)

序号	保留时间 (min)	名称	分子式	m/z		类别	来源
				实测值	误差($\times 10^{-6}$)		
1	0.92	精氨酸 ^[5-6]	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	175.1194	2.2842	a	DQY/JYH
2	0.98	缬氨酸 ^[6]	C ₅ H ₁₁ NO ₂	118.0863	0.0000	a	JYH
3	1.01	蔗糖 ^[7]	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	365.1058	1.0956	b	KXR/FL/GC/DQY/JYH
4	1.44	苯丙氨酸 ^[6,8]	C ₉ H ₉ NO ₂	166.0863	0.0000	a	GC/JYH/KXR/YC/ZSY
5	2.03	亮氨酸或其异构体 ^[6]	C ₆ H ₁₃ NO ₂	132.1020	0.7570	a	JYH/KXR
6	2.14	酪氨酸 ^[9]	C ₉ H ₉ NO ₃			a	ZSY
7	3.32	5-羟甲基糠醛 ^[10-11]	C ₆ H ₆ O ₃	127.0392	1.5743	b	CBZ/XS
8	7.25	codonopiloside A ^[12]	C ₁₉ H ₂₉ NO ₉	416.1916	0.2403	b	DS
9	7.67	codonopsinol B ^[12]	C ₁₃ H ₁₉ NO ₄	254.1395	3.1479	b	DS
10	8.01	1-O-咖啡酰奎宁酸或其异构体 ^[13]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉			c	JYH
11	8.65	色氨酸 ^[9]	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂			a	ZSY
12	9.32	对羟基苯乙醇 ^[14]	C ₈ H ₁₀ O ₂	139.0756	1.4381	b	LQ
13	9.61	伞形花内酯或7-羟基香豆素 ^[15]	C ₉ H ₆ O ₃	163.0401	6.7468	c	FF/ZSY
14	9.62	绿原酸 ^{[13]*}	C ₁₆ H ₁₈ O ₉			c	JYH/LQ
15	9.84	N-(9-(β-ribofuranosyl)-9H-purin-6-yl)-aspartic acid ^[9]	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₈	384.1146	-1.0414	b	ZSY
16	10.98	4-乙酰基咪唑 ^[8]	C ₉ H ₇ NO	146.0602	1.3693	b	YC
17	11.43	secologanin-7-methylester ^[6]	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	405.1396	1.2341	d	JYH
18	12.30	4-[2-(β-D-吡喃葡萄糖基氧基)乙基]-4-羟基-2,5-环己二烯-1 ^[14]	C ₁₄ H ₂₀ O ₈	317.1209	-6.9374	e	LQ
19	13.16	咖啡酸 ^[6,11,13]	C ₉ H ₈ O ₄	181.0503	4.4187	a	XS/ZSY/JYH/DZY/LQ
20	14.16	断马钱子酸或其异构体 ^[16]	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	375.1289	0.7997	d	JYH
21	16.04	5-对香豆酰奎宁酸或其异构体 ^[17]	C ₁₆ H ₁₈ O ₈			c	JYH/DZY
22	16.47	codonopyrrolidion A或其异构体 ^[12,18]	C ₁₉ H ₂₉ NO ₅	350.1967	1.4278	b	DS
23	16.64	3-O-阿魏酰基奎宁酸或其异构体 ^[8,16-17]	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	369.1149	-8.6694	c	YC/DZY/JYH
24	17.33	3-O-咖啡酰奎宁酸甲酯 ^[13]	C ₁₇ H ₂₀ O ₉			c	JYH
25	17.36	东莨菪素 ^[15]	C ₁₀ H ₈ O ₄	193.0500	2.5900	c	FF
26	18.12	秦皮啉 ^[15]	C ₁₁ H ₁₀ O ₅	223.0603	0.8966	c	FF
27	18.17	断氧化马钱子苷 ^[12,18]	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	405.1396	1.2341	d	JYH
28	18.18	丁香油酚 ^[14]	C ₁₀ H ₁₂ O ₂			b	LQ

续表1 清瘟护肺颗粒化学成分的UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS鉴定(正离子模式)

Continued Tab.1 Identification of chemical constituents in Qingwen Hufei Granules by the UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS (positive ion mode)

序号	保留时间 (min)	名称	分子式	m/z		类别	来源
				实测值	误差($\times 10^{-6}$)		
29	18.51	甘草苷 ^[7] *	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	419.134 1	0.954 3	g	GC
30	18.72	木通苯乙醇B ^[14]	C ₂₃ H ₂₀ O ₁₁	479.155 5	1.460 9	e	LQ
31	19.02	divaricataacid ^[15,19]	C ₁₆ H ₁₆ O ₇	321.097 3	1.245 7	f	FF
32	19.26	异甘草苷 ^[7]	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	419.134 1	0.954 3	g	GC
33	19.39	对羟基苯乙酮 ^[8]	C ₈ H ₈ O ₂	137.060 2	3.648 0	b	YC
34	19.64	升麻素苷 ^[19-20] *	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₁	469.171	1.278 9	f	FF
35	19.91	山柰酚-3-O-葡萄糖苷 ^[8]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	449.105 8	-4.453 3	g	YC
36	20.19	新异甘草苷 ^[7]	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	419.134 1	0.954 3	g	GC
37	20.66	贝母辛氮氧化物或其异构体 ^[21]	C ₂₇ H ₄₂ O ₄ N	444.311 2	0.900 3	b	ZBM
38	20.81	罗汉松脂素或其异构体 ^[22-23]	C ₂₀ H ₂₂ O ₆			c	LQ/GC
39	20.90	滨蒿内酯 ^[8] *	C ₁₁ H ₁₀ O ₄	207.065 4	0.965 9	c	YC
40	21.57	木犀草素 ^[16,24]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	287.055 1	0.348 4	g	JYH/ZSY
41	21.82	升麻素 ^[19,25]	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	307.118	1.302 4	f	FF
42	22.57	金丝桃苷或其异构体 ^[8]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂			g	YC
43	22.75	槲皮素 ^[8,14]	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	303.050 3	1.319 9	g	LQ/YC/GC/JYH/ZSY
44	22.79	芦丁 ^[14,16,22]	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611.161 4	1.145 4	g	JYH/LQ/YC/GC
45	22.90	木犀草素-7-O-芸香糖苷或其异构体 ^[6]	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595.167 0	2.184 3	g	JYH
46	23.86	连翘脂素或其异构体 ^[14]	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	373.164 9	0.803 9	c	LQ
47	23.91	4,5-O-二咖啡酰奎宁酸或其异构体 ^[13]	C ₃₅ H ₂₄ O ₁₂			c	JYH
48	23.95	甘草素或其异构体 ^[7,26]	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	257.080 6	-0.778 0	g	GC
49	24.13	5-O-甲基维斯阿米醇苷 ^[19-20,25] *	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₀	453.176	1.103 3	f	FF
50	24.27	山柰酚 ^[14]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	287.055 6	2.090 2	g	LQ
51	24.44	山柰酚-3-O-芸香糖苷或其异构体 ^[16]	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595.166 6	1.512 2	g	JYH/YC
52	24.56	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷 ^[8]	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂			g	YC/JYH
53	24.86	补骨脂素 ^[15,27]	C ₁₁ H ₆ O ₃	187.039 3	1.603 9	c	FF
54	24.87	3S-2,2-dimethyl-3,5-dihydroxy-8-hydroxymethyl-3,4-dihydro-2H,6H-benzoz [1,2-b:5,4-b']dipyrans-6-one ^[25]	C ₁₅ H ₁₆ O ₆	293.102 4	1.364 7	f	FF
55	24.92	芹糖甘草苷/芹糖异甘草苷 ^[7]	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	551.176 6	1.270 0	g	GC
56	25.14	花椒毒素 ^[15]	C ₁₂ H ₈ O ₄	217.049 8	1.382 2	c	FF
57	25.88	芫花素 ^[8]	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	285.076 1	1.052 4	g	YC
58	26.02	5-O-甲基维斯阿米醇 ^[19-20,25]	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	291.123	1.030 5	f	FF
59	27.38	5-甲氧基补骨脂素 ^[27]	C ₁₂ H ₈ O ₄	217.049 7	0.921 4	c	FF
60	28.71	异欧前胡素 ^[15]	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	271.094 9	-5.902 0	c	FF
61	28.78	4H-1-benzopyran-4-one,7-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl) ^[27]	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	269.081 1	1.114 9	b	FF
62	28.86	亥茅酚 ^[20,25]	C ₁₅ H ₁₆ O ₅	277.107 4	1.082 6	f	FF
63	30.61	白术内酯Ⅲ ^[10,12]	C ₁₅ H ₂₀ O ₃			d	CBZ/DS
64	31.04	路路通酸 ^[14]	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	455.351 7	-0.658 8	d	LQ
65	31.31	cyrtophyllones B ^[28]	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	333.203 1	-8.703 4	d	DQY
66	31.47	5-羟基-8-甲氧基补骨脂素 ^[15]	C ₁₂ H ₈ O ₅	233.044	-1.716 4	c	FF
67	31.60	2-amino-octadecane-1,3,4-triol ^[9,24]	C ₁₈ H ₃₈ NO ₃	318.300 8	1.570 8	e	ZSY
68	31.69	白术内酯Ⅵ ^[10]	C ₁₅ H ₂₂	203.178 9	-2.460 9	d	CBZ
69	31.70	3-O-乙酰亥茅酚 ^[25]	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	319.117 8	0.626 7	f	FF
70	32.08	白术内酯Ⅱ ^[10]	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	233.153 6	0.000 0	d	CBZ

续表1 清瘟护肺颗粒化学成分的UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS鉴定(正离子模式)

Continued Tab. 1 Identification of chemical constituents in Qingwen Hufei Granules by the UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS (positive ion mode)

序号	保留时间 (min)	名称	分子式	m/z		类别	来源
				实测值	误差($\times 10^{-6}$)		
71	32.11	紫花前胡素 ^[15]	C ₁₉ H ₂₀ O ₅	329.138 2	-0.607 6	c	FF
72	32.23	甘草酸或其异构体 ^[7]	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	823.406 3	-5.829 4	e	GC
73	32.25	3 β ,16 α -dihydroxy-lanosta-7,9(11),24-trien-21-oic acid ^[29]	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	471.347 4	1.060 8	b	FL
74	33.56	白术内酯 I ^[10]	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	231.138 2	0.865 3	d	CBZ

表2 清瘟护肺颗粒化学成分的UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS鉴定(负离子模式)

Tab. 2 Identification of chemical constituents in Qingwen Hufei Granules by the UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS (negative ion mode)

序号	保留时间 (min)	名称	分子式	m/z		类别	来源
				实测值	误差($\times 10^{-6}$)		
1	1.01	蔗糖 ^[7,16,29]	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	341.107 6	-3.811 1	b	KXR/FL/GC/DQY/JYH
2	1.59	柠檬酸 ^[9]	C ₆ H ₈ O ₇			a	ZSY
3	2.86	没食子酸 ^[22]	C ₉ H ₆ O ₅	169.012 9	-7.691 7	a	LQ/FL/GC
4	3.55	香草酸或其异构体 ^[14]	C ₈ H ₈ O ₄	167.034 5	-2.993 4	a	LQ
5	5.01	dihydro-harpagide ^[30]	C ₁₅ H ₂₆ O ₁₀	365.143 8	-4.108 0	e	XS
6	7.18	6-O- β -glucosylaucubin或其异构体 ^[30]	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₄	553.174 9	-4.519 4	b	XS
7	7.90	1-O-咖啡酰奎宁酸或其异构体 ^[13]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.085 9	-5.381 1	c	JYH
8	7.98	连翘酯苷 D ^[31]	C ₂₀ H ₃₀ O ₁₃	477.159 9	-3.143 6	e	LQ
9	8.26	ningpogside A ^[30]	C ₁₅ H ₂₄ O ₈			b	XS
10	8.72	4-羟基苯甲酸/水杨酸 ^[12,16,29]	C ₇ H ₆ O ₃	137.023 7	-5.108 6	a	JYH/FL/DS/DQY
11	8.91	comoside ^[31]	C ₁₄ H ₂₀ O ₈	315.107 1	-4.442 9	e	LQ
12	9.34	哈巴苷 ^[30] *	C ₁₅ H ₂₄ O ₁₀	409.133 1	-4.888 4	e	XS
13	9.55	绿原酸 ^[13,17] *	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.085 4	-6.797 2	c	JYH/LQ
14	10.04	6-O-甲基梓醇 ^[11]	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	421.134 4	-1.662 2	e	XS
15	10.86	6-O- β -glucosylharpagide或其异构体 ^[30]	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₅			e	XS
16	11.08	(2R)-[(6-O- β -D-glucopyranosyl- β -D-glucopyranosyl)oxy](phenyl)ethanoic acid ^[32]	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₃	475.143 2	-5.261 6	b	FL
17	11.58	3,4-dihydromethylcatalpol ^[30]	C ₁₆ H ₂₆ O ₁₀	423.150 3	-1.181 6	e	XS
18	12.41	连翘酯苷 E ^[31]	C ₂₀ H ₃₀ O ₁₂	461.164 1	-4.987 4	e	LQ
19	12.52	香豆酸葡萄糖苷 ^[12,31]	C ₁₅ H ₁₈ O ₈	325.091 4	-4.614 1	c	DS/LQ
20	13.07	咖啡酸 ^[6,11,13,16-17,24,31]	C ₉ H ₈ O ₄	179.033 9	-6.144 1	a	XS/ZSY/JYH/DZY/LQ
21	13.84	马钱苷酸或其异构体 ^[16]	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	375.129 5	-0.533 1	d	JYH/LQ
22	14.13	断马钱子酸或其异构体 ^[33]	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	373.111 9	-5.628 3	d	JYH
23	14.84	咖啡酸乙酯 ^[15]	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	253.070 4	-5.532 1	a	JYH
24	15.03	phenylmethyl 6-O- α -L-ara-binopyranosyl- β -D-glucopyr-anoside ^[30]	C ₁₈ H ₂₆ O ₁₀	401.144 7	-1.495 7	b	XS
25	15.30	连翘酯苷 B ^[31]	C ₂₂ H ₂₆ O ₁₁	465.137 3	-6.234 7	e	LQ
26	15.46	12-O- β -D-glucopyrano-syloxy jasmonic acid ^[9]	C ₁₈ H ₂₈ O ₉	387.164 1	-5.165 8	b	ZSY
27	15.57	6-O-p-coumaroylsucrose ^[30]	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₃	487.142 9	-5.747 8	e	XS
28	15.82	8-Epiloganin ^[13]	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀			d	JYH
29	15.98	deferuloylangoroside C ^[30]	C ₂₆ H ₄₀ O ₁₆	607.221 6	-4.611 2	e	XS
30	16.02	5-对香豆酰奎宁酸或其异构体 ^[16-17]	C ₁₆ H ₁₈ O ₈			c	JYH/DZY
31	16.51	对香豆酸或4-羟基肉桂酸 ^[14,31]	C ₉ H ₈ O ₃	163.039 2	-5.520 1	a	LQ
32	16.59	aucubin ^[30]	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	391.123 3	-3.323 8	b	
33	16.74	6'-O-feruloylsucrose ^[30]	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₄	517.154 1	-4.254 1	e	XS
34	17.22	对羟基苯乙酸 ^[14]	C ₈ H ₈ O ₃	151.039 4	-4.634 6	a	LQ

续表2 清瘟护肺颗粒化学成分的UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS鉴定(负离子模式)

Continued Tab. 2 Identification of chemical constituents in Qingwen Hufei Granules by the UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS (negative ion mode)

序号	保留时间 (min)	名称	分子式	m/z		类别	来源
				实测值	误差($\times 10^{-6}$)		
35	17.45	3-O-咖啡酰奎宁酸甲酯 ^[13]	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	367.1002	-8.9894	c	JYH
36	17.48	phenethyl β -primevero-side ^[30]	C ₁₉ H ₂₈ O ₁₀	461.164	-5.2042	e	XS
37	17.49	连翘烯苷A、F ^[31]	C ₂₂ H ₂₆ O ₁₀	449.1436	-3.7850	e	LQ
38	17.67	异牡荆素-3''-O-吡喃葡萄糖苷 ^[5]	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593.1486	-4.3834	g	DQY
39	18.29	断氧化马钱子苷 ^[13,33]	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	403.1227	-4.7132	d	JYH
40	18.49	连翘酯苷C ^[31]	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₆	639.1902	-4.5370	e	LQ
41	18.58	8-hydroxypinoresinol-4'-O- β -D-glucopyranoside ^[31]	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₂	535.1793	-5.2319	c	LQ
42	18.79	S-suspensaside ^[31]	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₆	639.1897	-5.3192	e	LQ
43	18.91	连翘烯苷B ^[31]	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₂	535.1789	-5.9793	c	LQ
44	19.14	异牡荆素-6''-O-吡喃葡萄糖苷 ^[5]	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593.1482	-5.0578	g	DQY
45	19.22	车前草苷B或其异构体 ^[31]	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₁	477.1381	-4.4012	e	LQ
46	19.49	木犀草素-7-氧-二葡萄糖醛酸苷或其异构体 ^[9,24]	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₈	637.1017	-4.5519	g	ZSY
47	19.54	(+)-异落叶松脂素-9'-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[31]	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	521.1995	-6.3315	c	LQ
48	19.85	异金雀花素-7-O-吡喃葡萄糖苷 ^[5]	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	623.1575	-6.9003	g	DQY
49	19.90	异荜草苷 ^[5,17]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.0909	5.3680	g	DZY/DQY
50	19.90	橙皮苷或其异构体 ^[14,31]	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	609.1797	-4.5963	e	LQ
51	20.00	斩龙剑苷A或其异构体 ^[30]	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₂	517.1541	-4.2541	c	XS
52	20.05	荜草苷 ^[17]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.0904	6.4863	g	DZY
53	20.11	日当药黄素 ^[17]	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	461.1068	4.5542	g	DZY
54	20.25	己基- β -槐糖苷或己基- β -龙胆二糖苷 ^[12]	C ₁₈ H ₃₄ O ₁₁	425.1998	-7.0555	e	DS
55	20.30	党参苷V ^[12,18]	C ₂₁ H ₂₆ O ₁₂	469.1321	-6.3948	c	DS
56	20.37	Forsythenside L ^[31]	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₁	443.1533	-5.8670	b	LQ
57	20.49	连翘榉木苷A或其异构体/连翘新苷B ^[31]	C ₂₉ H ₃₄ O ₁₅	621.1794	-4.9905	e	LQ
58	20.80	罗汉松脂素或其异构体 ^[12-23,31]	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	357.1326	-5.0401	c	LQ/GC
59	20.94	连翘酯苷B ^[14,31]	C ₃₄ H ₄₄ O ₁₉	755.2371	-4.3695	e	LQ
60	20.99	阿格托苷/异阿格托苷 ^[30]	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	623.195	-4.9744	e	XS
61	21.07	芹菜素-7-氧-二葡萄糖醛酸苷 ^[9]	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₇	621.1038	-9.4992	g	ZSY
62	21.07	芹菜素-7-氧-葡萄糖醛酸苷 ^[9]	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁			g	ZSY
63	21.30	连翘酯苷A ^[14,31] *	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	623.1953	-4.4930	e	LQ
64	21.52	连翘烯苷J ^[31]	C ₂₄ H ₂₈ O ₁₁	491.1516	-8.7549	e	LQ
65	21.55	木犀草苷 ^[9,16] *	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.0909	-5.3680	g	JYH/ZSY
66	21.79	Forsythianoside A ^[31]	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₂	595.2003	-4.8723	c	LQ
67	21.82	(+)-松脂素-4-O- β -D-葡萄糖苷或其异构体 ^[31]	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	519.1836	-6.9340	c	LQ
68	21.87	牡荆素或异牡荆素 ^[17,31]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.0957	-6.2631	g	DQY/DZY
69	22.28	木犀草素-7-O-葡萄糖醛酸苷或野黄芩素 ^[9,24]	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	461.0701	-5.2053	g	ZSY
70	22.42	连翘酯苷G或其异构体 ^[30-31]	C ₃₅ H ₄₆ O ₁₉	769.2525	-4.6799	e	LQ/XS
71	22.59	金丝桃苷或其异构体 ^[13,16,31,33]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	463.0860	-4.7507	g	JYH/LQ
72	22.61	8-O-香豆酰基哈巴苷或其异构体 ^[30]	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₂	509.1636	-5.4992	e	XS
73	22.65	芦丁 ^[14,16,22,31,33]	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.1429	-5.2533	g	JYH/LQ/YC/GC
74	22.98	壬二酸 ^[12,18,31]	C ₉ H ₁₆ O ₄	187.097	-3.2069	a	DS/KXR/LQ
75	23.01	8-O-阿魏酰基哈巴苷或其异构体 ^[30]	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₃	539.1735	-6.4914	e	XS
76	23.02	Forsythenside K ^[31]	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₄	607.2007	-4.1173	e	LQ
77	23.15	迷迭香酸 ^[9,24]	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	359.0753	-5.2914	c	ZSY

续表2 清瘟护肺颗粒化学成分的UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS鉴定(负离子模式)

Continued Tab. 2 Identification of chemical constituents in Qingwen Hufei Granules by the UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS (negative ion mode)

序号	保留时间 (min)	名称	分子式	m/z		类别	来源
				实测值	误差($\times 10^{-6}$)		
78	23.56	centauroside或其异构体 ^[16]	$C_{34}H_{46}O_{19}$	757.2535	-3.4335	d	JYH
79	23.89	4,5-O-二咖啡酰奎宁酸 ^{[16,33]*}	$C_{25}H_{34}O_{12}$	515.1169	-5.0474	c	JYH
80	23.97	连翘苷 ^{[31]*}	$C_{27}H_{34}O_{11}$	579.2059	-4.1436	c	LQ
81	24.23	安格洛苷C或其异构体 ^[30]	$C_{36}H_{48}O_{19}$	783.2682	-4.4685	g	XS
82	24.94	茉莉酸 ^[9,24]	$C_{12}H_{18}O_4$	225.1121	-4.8865	b	ZSY
83	25.71	6"-O- α -D-半乳糖哈巴俄苷 ^[30]	$C_{30}H_{40}O_{16}$	701.2337	5.5616	e	XS
84	25.89	樱黄素 ^[13]	$C_{16}H_{12}O_5$	283.0600	-4.2394	g	JYH
85	27.30	dihydro boronolide ^[9]	$C_{18}H_{28}O_8$	371.1678	-8.8909	b	ZSY
86	27.68	哈巴俄苷 ^{[30]*}	$C_{24}H_{30}O_{11}$	539.1743	-5.0077	e	XS
87	28.01	8-O-methoxycinnamoyl-harpagide或其异构体 ^[30]	$C_{25}H_{32}O_{12}$	569.1844	-5.6221	e	XS
88	29.41	9,12,13-三羟基-10,15-十八碳二烯酸或其异构体 ^[12,18,26]	$C_{18}H_{32}O_5$	327.216	-5.1953	a	DS/GC
89	29.77	17,19-dihydroxylabda-7(8),13(E)-dien-15-oic acid ^[31]	$C_{20}H_{32}O_4$	335.2207	-6.2645	d	LQ
90	30.22	9,12,13-三羟基-10-十八碳烯酸 ^[9,12,18]	$C_{18}H_{34}O_5$	329.232	-3.9486	a	DS/ZSY
91	31.19	18-hydroxy-7-oxolabda-8(9),13(E)-dien-15-oic acid或其异构体 ^[31]	$C_{20}H_{30}O_4$	333.2057	-4.2016	d	LQ
92	32.66	Forsythidin A ^[31]	$C_{20}H_{28}O_4$	331.1898	-5.1330	d	LQ
93	33.35	scrophuloside B4 ^[30]	$C_{42}H_{48}O_{18}$	885.28	-2.5980	e	XS
94	33.36	积雪草酸 ^[31]	$C_{30}H_{48}O_5$	487.3406	-4.7195	d	LQ
95	34.60	18-hydroxylabda-8(17),13(E)-dien-15-oic acid或其异构体 ^[31]	$C_{20}H_{32}O_5$	319.2263	-5.0121	d	LQ
96	35.18	9-羟基-10,12-十八碳二烯酸或其异构体 ^[12,18]	$C_{18}H_{32}O_5$	295.2264	-5.0808	a	DS

有机酸类、其他类、苯丙素类、萜类、苷类、色原酮类、黄酮类。可见,咖啡酸、蔗糖、1-O-咖啡酰奎宁酸、绿原酸、5-对香豆酰奎宁酸、3-O-咖啡酰奎宁酸甲酯、罗汉松脂素、4,5-O-二咖啡酰奎宁酸、断马钱子酸、断氧化马钱子苷、金丝桃苷、芦丁12个成分在正负离子模式下均有响应。

萜类:化学成分17个,其中,正离子模式9个,负离子模式10个,断氧化马钱子苷、断马钱子酸2个化学成分在正、负离子模式下均有响应。按烷类倍半萜以白术内酯I为例,准分子离子峰为 m/z 233.1536 $[M+H]^+$,对应分子式为 $C_{15}H_{20}O_2$,丢失1分子 H_2O ,接着再丢失1分子CO。二级质谱图中,主要碎片离子峰有215.1430 $[M+H-H_2O]^+$,187.1484 $[M+H-H_2O-$

$CO]^+$,177.0912 $[M+H-C_4H_8]^+$ 、151.0755 $[M+H-C_6H_{10}]^+$,145.1012 $[M+H-H_2O-CO-C_3H_6]^+$,131.0857 $[M+H-H_2O-CO-C_3H_6-CH_2]^+$,105.0699 $[M+H-H_2O-CO-C_3H_6-CH_2-C_2H_2]^+$,91.0543 $[M+H-H_2O-CO-C_3H_6-CH_2-C_2H_2-CH_2]^+$,79.0543 $[M+H-H_2O-CO-C_3H_6-CH_2-C_2H_2-C_2H_2]^+$,结合相对分子质量可确认。裂解途径见图2。环烯醚萜以断氧化马钱子苷为例,准分子离子峰为 m/z 405.1391 $[M+H]^+$,对应化学成分分子式为 $C_{17}H_{24}O_{11}$,丢失1分子葡萄糖,接着再丢失1分子 H_2O ,二级质谱图中,主要碎片离子峰有243.0853 $[M+H-Glc]^+$,225.0752 $[M+H-Glc-H_2O]^+$,193.0490 $[M+H-Glc-H_2O-CH_3OH]^+$,165.0548 $[M+H-Glc-H_2O-$

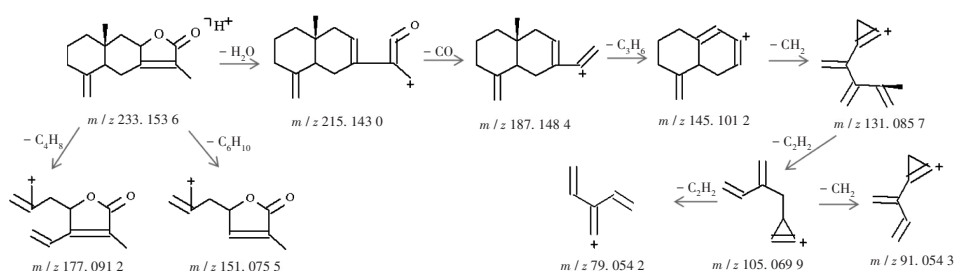


图2 白术内酯I的质谱裂解途径

Fig. 2 Mass spectrometry cleavage pathway of atractylenolide I

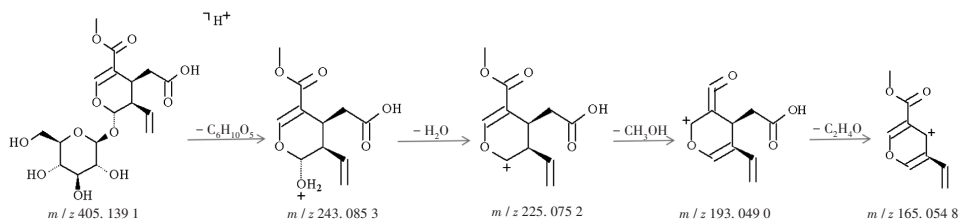


图3 断氧化马钱子苷的质谱裂解途径

Fig. 3 Mass spectrometry cleavage pathway of secoxyloganin

$C_2H_4O_2]^+$, 结合相对分子质量可确认。裂解途径见图3。

苯丙素类: 化学成分28个, 其中, 正离子模式18个, 负离子模式16个, 1-O-咖啡酰奎宁酸、绿原酸、5-对香豆酰奎宁酸、3-O-咖啡酰奎宁酸甲酯、罗汉松脂素、1,3-O-二咖啡酰奎宁酸6个化学成分在正、负离子模式下均有响应。香豆素类以东茛菪素为例, 准分子离子峰为 m/z 193.0495 $[M + H]^+$, 对应化合物分子式为 $C_{10}H_8O_4$, 二级质谱图中, 主要碎片离子峰有 178.0263 $[M + H - CH_3]^+$, 165.0550 $[M + H - CO]^+$, 161.0236 $[M + H - CH_3 - OH]^+$, 150.0314 $[M + H - CH_3 - CO]^+$, 149.0604 $[M + H - CO_2]^+$, 137.0599 $[M + H - 2CO]^+$, 133.0285 $[M + H - CH_3 - OH - CO]^+$, 122.0363 $[M + H - CH_3 - 2CO]^+$, 结合相对分子质量可确认。裂解途径见图4。木脂素类以罗汉松脂素为例, 准分子离子峰为 m/z 359.1489 $[M + H]^+$, 对应化合物分子式为 $C_{20}H_{22}O_6$, 二级质谱图中, 主要碎片离子峰有 341.1384 $[M + H - H_2O]^+$, 323.1281 $[M + H - H_2O - H_2O]^+$, 311.1269 $[M + H - H_2O - CH_2O]^+$, 137.0600 $[M + H - C_{12}H_{14}O_4]^+$, 122.0369 $[M + H - C_{12}H_{14}O_4 -$

$CH_3]^+$, 109.0649 $[M + H - H_2O - C_{13}H_{12}O_4]^+$, 95.0492 $[M + H - C_{12}H_{14}O_4 - C_2H_2O]^+$, 91.0542 $[M + H - H_2O - CH_2O - C_{12}H_{12}O_4]^+$, 结合相对分子质量可确认。裂解途径见图5。

色原酮类: 化学成分8个, 均在正离子模式下有响应。以亥茅酚为例, 准分子离子峰为 m/z 277.1071 $[M + H]^+$, 对应化学成分分子式为 $C_{15}H_{16}O_5$, 二级质谱图中, 主要碎片离子峰有 259.0966 $[M + H - H_2O]^+$, 244.0721 $[M + H - H_2O - CH_3]^+$, 229.0498 $[M + H - H_2O - 2CH_3]^+$, 217.0497 $[M + H - H_2O - C_3H_6]^+$, 205.0498 $[M + H - C_4H_8O_2]^+$, 177.0549 $[M + H - C_4H_8O_2 - CO]^+$, 189.0549 $[M + H - C_4H_8O_3]^+$, 结合相对分子质量可确认。裂解途径见图6。

黄酮类: 化学成分29个, 正离子模式15个, 负离子模式16个, 金丝桃苷和芦丁2个化学成分在正、负离子模式下均有响应。以金丝桃苷为例, 准分子离子峰为 m/z 465.1028 $[M + H]^+$, 对应化学成分分子式为 $C_{21}H_{20}O_{12}$, 二级质谱图中, 主要碎片离子峰有 303.0501 $[M + H - C_6H_{10}O_5]^+$, 285.0389 $[M + H - C_6H_{10}O_5 - H_2O]^+$,

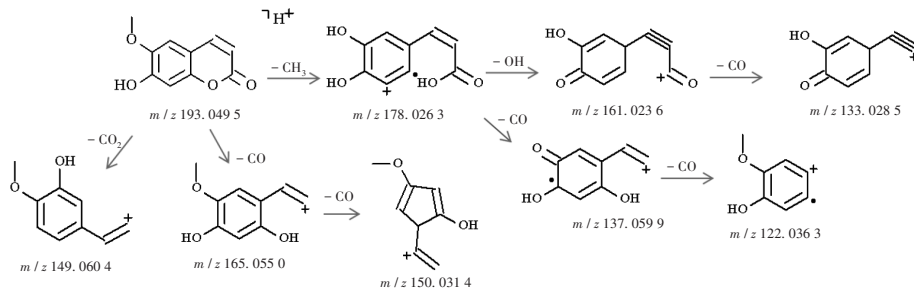


图4 东茛菪素的质谱裂解途径

Fig. 4 Mass spectrometry cleavage pathway of scopoletin

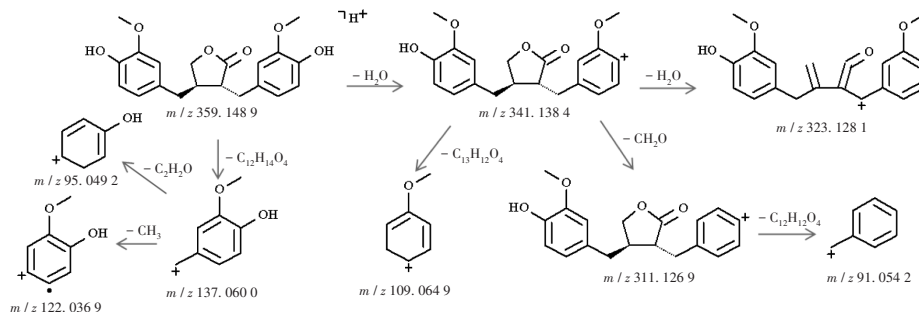


图5 罗汉松脂素的质谱裂解途径

Fig. 5 Mass spectrometry cleavage pathway of matairesinol

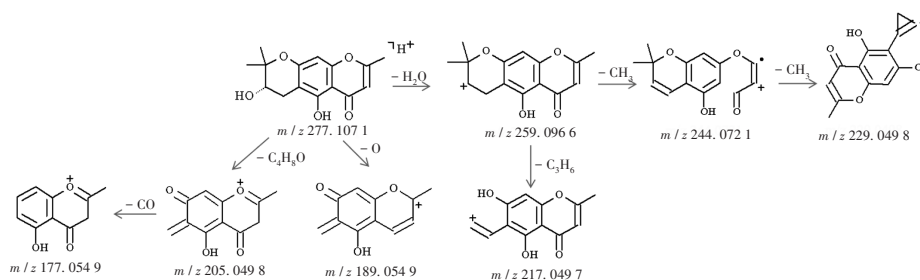


图6 亥茅酚的质谱裂解途径

Fig. 6 Mass spectrometry cleavage pathway of hamadul

165.0186[M + H - C₆H₁₀O₅ - C₇H₆O₃]⁺, 153.0187[M + H - C₁₄H₁₆O₈]⁺, 137.0234[M + H - C₁₄H₁₆O₉]⁺, 结合相对分子质量可确认。裂解途径见图7。

有机酸类:化学成分18个,正离子模式7个,负离子模式12个,咖啡酸在正、负离子模式下均有响应。以苯丙氨酸为例,准分子离子峰为 m/z 166.0863[M + H]⁺,对应化合物分子式为C₉H₁₁NO₂,二级质谱图中,主要碎片离子峰有148.0757[M + H - H₂O]⁺, 120.0807[M + H - H₂O - CO]⁺, 109.0649[M + H - C₂H₅ON]⁺, 103.0545[M + H - H₂O - CO - NH₃]⁺, 91.0543[M + H - C₂H₅O₂N]⁺, 77.0385[M + H - HCOOH - NH₃ - C₂H₂]⁺, 51.0232[M + H - HCOOH - NH₃ - C₂H₂]⁺, 结合相对分子质量可确认。裂解途径见图8。

苷类:化学成分36个,正离子模式4个,负离子模式32个。以连翘酯苷A为例,准分子离子峰为 m/z

623.1981[M - H]⁻,对应化学成分分子式为C₂₉H₃₆O₁₅,二级质谱图中,主要碎片离子峰有461.1641[M - H - Caffeoyl]⁻, 443.1540[M - H - Caffeoyl - H₂O]⁻, 161.0236[M - H - Rha - C₈H₈O₂ - Glu - H₂O]⁻, 结合相对分子质量可确认。裂解途径见图9。

其他类:除以上化学成分外,从样品中解析出的其他类化学成分有22个,如生物碱类、糖类、吡啶类、皂苷类、酚类、咪唑类、环己基乙醇衍生物等,正离子模式13个,负离子模式10个,其中蔗糖在正、负离子模式下均有响应。

3 讨论

UHPLC - Q Exactive Focus MS / MS法具有高分辨率、高灵敏度、快速分析数据等优点,近年来已成为中药复方分析的重要手段^[34]。预试验中分别选择流动相甲醇 - 0.1%甲酸水溶液、0.1%甲酸乙腈溶液 - 0.1%

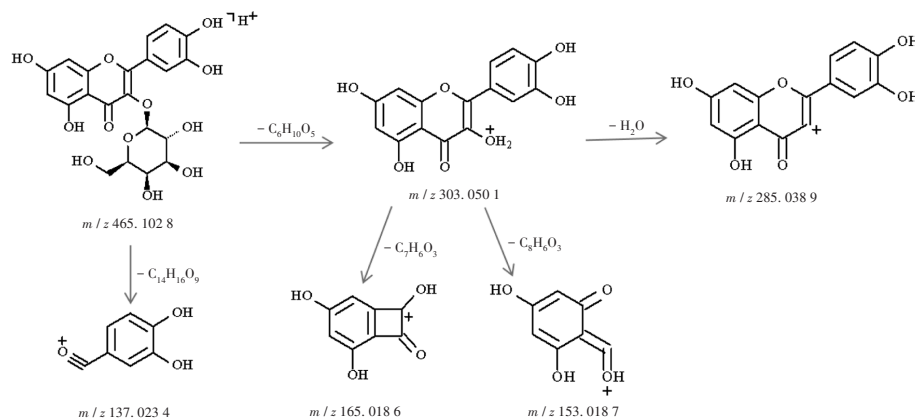


图7 金丝桃苷的质谱裂解途径

Fig. 7 Mass spectrometry cleavage pathway of hyperoside

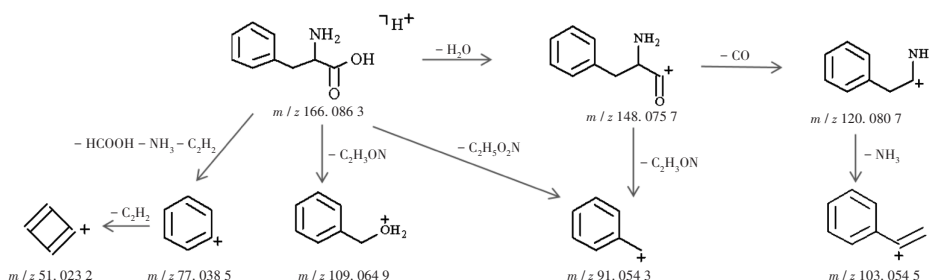


图8 苯丙氨酸的质谱裂解途径

Fig. 8 Mass spectrometry cleavage pathway of phenylalanine

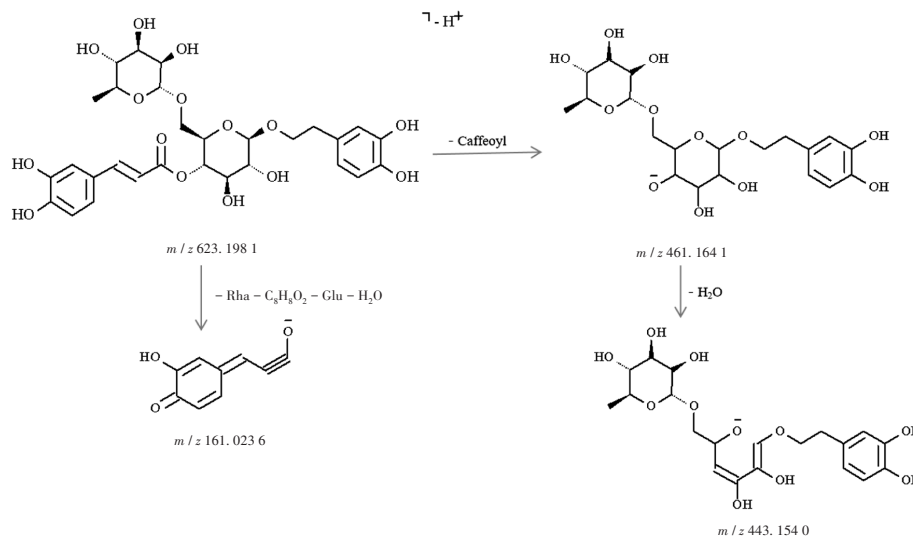


图9 连翘酯苷A的质谱裂解途径

Fig. 9 Mass spectrometry cleavage pathway of forsythoside A

甲酸水溶液梯度洗脱。通过比较化学成分在正、负离子模式下的基峰离子流图,发现前者在正、负离子模式下均有较好响应,为最大限度地获取样品化学成分丰富的质谱信息,采用2种模式分别进样扫描、采集数据。在化学成分解析过程中,发现苷类、有机酸类在负离子模式下有较好响应,色原酮类在正离子模式下有较好响应,苯丙素类、萜类、黄酮类在正、负离子模式下均有较好响应。

查阅前述各数据库,从84篇文献中汇总得到组方药材的2010个化学成分的结构鉴定信息。通过与质谱裂解碎片信息进行比对,解析出565个化学成分,去重后确定样品的420个成分,正离子模式下209个,负离子模式下211个。删除裂解的碎片较少且二级碎片分子式信息缺乏的化学成分,共筛选出158个化学成分,其中金银花39个、连翘51个、浙贝母1个、大青叶10个、淡竹叶9个、党参12个、炒白术5个、茯苓6个、玄参25个、苦杏仁5个、茵陈13个、防风18个、紫苏叶21个和甘草16个。金银花配伍连翘为临床常用药对,有轻宣透表、清热解毒功效,适用于流感初期症状较轻的患者,可降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)、C反应蛋白等炎症因子水平^[35]。

本研究中选择与清瘟护肺颗粒抗新型冠状病毒感染及冬春季急性呼吸道感染可能相关的多种化学成分进行裂解途径分析。据报道,白术内酯I可抑制炎症因子和炎症介质释放^[36];断氧化马钱子苷具有较好的抗病毒及提高免疫功能的作用^[37];东莨菪素具有镇痛、抗炎、抗肿瘤等作用^[38];罗汉松脂素可阻断炎症信号转导通路,减少炎症刺激下的白细胞介素1(IL-1),白细胞

介素2(IL-2),IL-6,TNF- α 等的生成,起到抗炎作用^[39];亥茅酚为防风色原酮类成分,具有解热、镇痛、抗炎、抗肿瘤、抗血小板聚集等多种功效,用于治疗小儿呼吸道感染、过敏性鼻炎、牙痛等^[40];金丝桃苷可抵消肺炎支原体感染的诱导,并促进肺炎支原体感染的A549细胞的增殖,也可显著减少白细胞介素8和TNF- α 的产生,可通过趋化因子(CCL5-CCR4)相互作用治疗肺炎^[41];连翘酯苷A可抑制感染H9N2禽流感病毒小鼠的炎症反应,且可改善新生大鼠的肺损伤及免疫功能^[42]。对以上化学成分进行裂解途径分析,可为深入研究清瘟护肺颗粒的药效物质基础及质量控制提供理论依据。

参考文献

- [1] LI P, HU S, QIAN C, et al. The therapeutic effect of Traditional Chinese Medicine on inflammatory diseases caused by virus, especially on those caused by COVID19 [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 650425.
- [2] HUANG K, ZHANG P, ZHANG ZH, et al. Traditional Chinese Medicine (TCM) in the treatment of COVID-19 and other viral infections: efficacies and mechanisms [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107843.
- [3] 杨璐,王辉强,李玉环. COVID-19治疗药物的研究进展[J]. *药学学报*, 2020, 55(6): 1081-1090.
- [4] 王赫然,王茜. 新型冠状病毒有关药物和生物制品研究进展[J]. *药学学报*, 2020, 55(3): 349-354.
- [5] 闫峻,顾娟,冯硕,等. 大青叶化学成分及抗氧化活性研究[J]. *质谱学报*, 2019, 40(4): 381-390.
- [6] 李泮霖,李楚源,刘孟华,等. 基于UFLC-Triple-Q-TOF-MS/MS技术的金银花、山银花化学成分比较[J]. *中南药学*, 2016, 14(4): 363-369.
- [7] 刘杨,杨玉佩,沈冰冰. HPLC-Q-TOF-MS/MS法分析防

- 己茯苓汤的化学成分[J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1563 - 1569.
- [8] 于红红, 高晓燕. 基于 UPLC - Q - TOF / MS ~ E 快速分析绵茵陈中化学成分[J]. 中南药学, 2019, 17(5): 656 - 661.
- [9] 史月姘, 王 瑛, 朱惠照, 等. LC - MS 快速分析紫苏水煎液中的主要化学成分[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(8): 1417 - 1423.
- [10] 孙 学, 文红梅, 崔小兵, 等. HPLC - PDA 指纹图谱结合 UFLC - Q - TOF / MS 定性鉴别评价不同产地白术药材质量[J]. 中草药, 2016, 47(19): 3494 - 3501.
- [11] 王胜男, 徐 新, 刘训红. 基于超快速液相 - 串联四极杆飞行时间高分辨质谱技术分析不同产地玄参化学成分的差异[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(9): 741 - 748.
- [12] 安太勇, 陈晓虎, 张 梅, 等. UPLC - Q - Exactive 四极杆 - 静电场轨道阱高分辨质谱联用快速分析川党参的化学成分[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1533 - 1542.
- [13] 蔡芷辰, 陈 欢, 杨 蓉, 等. 基于液相色谱 - 串联质谱结合多元统计分析盐胁迫下金银花代谢产物积累的变化[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(5): 584 - 592.
- [14] 周明月, 霍金海, 孙国东, 等. 采用 UPLC - Q - TOF - MS 技术鉴定连翘中 45 种化学成分[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3067 - 3073.
- [15] 任晓蕾, 霍金海, 孙国东, 等. UPLC - Q - TOF - MS 法分析防风中香豆素类化学成分[J]. 中国药房, 2019, 30(3): 349 - 354.
- [16] 龚兴成, 刘文静, 曹丽波, 等. DI - MS / MS^{ALL} 法快速定性分析金银花的化学成分[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(9): 2220 - 2228.
- [17] 潘智然, 王腾华, 朱首伦, 等. 基于超高压液相色谱 - 高分辨多级质谱联用技术的中药淡竹叶化学成分分析[J]. 广东药学院学报, 2016, 32(3): 300 - 306.
- [18] 张 靖, 徐筱杰, 徐 文, 等. HPLC - LTQ - Orbitrap - MSⁿ 快速鉴别党参药材中化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 59 - 63.
- [19] 李悦悦, 章 斌, 原永芳. 基于 UPLC - Q - TOF - MS 技术鉴定防风在大鼠体内的入血成分及代谢产物[J]. 药学实践杂志, 2019, 37(6): 512 - 517.
- [20] 邵 怡, 杨玉佩, 李家宇, 等. HPLC - Q - TOF - MS / MS 分析防风芍药汤水煎液的化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8): 54 - 59.
- [21] 崔明超, 张加余, 陈少军, 等. 浙贝母植株各部位中生物碱和黄酮的 LC - LTQ - Orbitrap MSⁿ 分析[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 2124 - 2130.
- [22] 续艳丽, 李晨曦, 杨飞霞, 等. 基于 UHPLC - Q - Exactive Orbitrap MS 技术分析经典名方芍药甘草汤的化学成分[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(6): 938 - 948.
- [23] 叶良红, 郭延奎, 阳 勇, 等. 基于 UPLC - Q - TOF - MS 法快速分析鉴定连翘化学成分[J]. 中药与临床, 2020, 11(3): 14 - 18.
- [24] 亢倩丽, 李壮壮, 范珊珊, 等. 基于 UPLC - Q - Exactive - Orbitrap - MS 的紫苏叶与紫苏梗化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 156 - 162.
- [25] 刘亚娟, 任晓蕾, 霍金海, 等. 防风色原酮类化学成分的 UPLC - Q - TOF / MS 分析[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(3): 355 - 361.
- [26] 常冠华, 薄颖异, 崔 洁, 等. 基于 UPLC - Q - Exactive Orbitrap - MS 分析甘草地上部分主要化学成分[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1449 - 1459.
- [27] 王思森, 霍金海, 孙国东, 等. 基于 UPLC - Q - TOF / MS 技术的不同生长年限防风中香豆素成分分析[J]. 中国中医药科技, 2019, 26(3): 362 - 367.
- [28] 何雨晴, 陈迪路, 张郑洁, 等. UPLC - Q - TOF - MS 联合 UNIFI 筛查平台快速分析湘产大青叶化学成分[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(5): 33 - 37.
- [29] 杨慧敏, 杨 彪, 胡玉梅, 等. 基于 UPLC - ESI - Q - TOF - MS / MS 技术的桂枝茯苓胶囊化学成分分析[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 861 - 877.
- [30] 王静哲, 徐 风, 刘 震, 等. 玄参化学成分的 HPLC - ESI - IT - TOF - MS 分析[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1257 - 1268.
- [31] 魏丽芳. 连翘药材的品质评价研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [32] 李维思, 黄玲玲, 李振江, 等. 桂枝茯苓胶囊 HPLC - ESI - QTOF / MS 化学成分分析过程中提取溶剂的优化[J]. 生物加工过程, 2016, 14(4): 59 - 64.
- [33] 李 晨, 吕 婧, 杨龙飞, 等. 基于 UPLC - Q - Exactive - Orbitrap - MS 整合网络药理学探讨金银花抗 RSV 肺炎的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 769 - 776.
- [34] 任 慧, 崔小敏, 胡 静, 等. 秦岭岩白菜根茎化学成分的 UHPLC - Q Exactive Focus MS / MS 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9): 118 - 128.
- [35] 游 泓, 宋远瑛. 中药药对在流行性感冒治疗中的应用[J]. 医药导报, 2022, 41(5): 675 - 679.
- [36] 汲广全. 白术有效成分对巨噬细胞和树突细胞免疫活化的研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
- [37] 王永香, 米慧娟, 张传力, 等. Box - Behnken 响应面法优化热毒宁注射液金银花和青蒿(金青)的醇沉工艺研究[J]. 中草药, 2015, 46(5): 671 - 678.
- [38] 袁 冲. 基于网络药理学和分子对接的东莨菪素抗非小细胞肺癌的作用机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- [39] 张 铭, 赵海珍, 张 莉, 等. 基于分子对接方法的木犀草素和罗汉松脂素与 p38 α 激酶的分子作用机制研究[J]. 中国药师, 2021, 24(10): 1847 - 1852.
- [40] 姜艳艳, 刘 斌, 石任兵, 等. 防风色原酮部位中总色原酮含量测定方法研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(6): 413 - 416.
- [41] 闫 静, 王振华, 吴雅婷. 金丝桃苷联合核因子 - κ B 抑制剂对肺炎小鼠肺指数及 sB7 - H3 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(16): 1685 - 1688.
- [42] 王 云, 赵亚丽, 郎明瑶, 等. 连翘酯苷 A 通过 TLR4 / NF - κ B p65 / NLRP3 轴对宫内感染所致新生大鼠肺损伤及免疫功能的影响研究[J]. 重庆医学, 2022, 51(17): 2891 - 2895.

(收稿日期: 2023 - 04 - 25; 修回日期: 2023 - 11 - 09)