

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)12-0049-09
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.12.012



基于超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法的清热凉血方化学成分分析*

刘家邑¹, 刘静², 吴豆豆¹, 蔡锐¹, 白彦萍^{3Δ}

(1. 北京中医药大学中日友好临床医学院, 北京 100029; 2. 陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710003;
3. 中日友好医院, 北京 100029)

摘要:目的 研究清热凉血方的化学成分。方法 查阅中国知网、PubChem等数据库,检索清热凉血方药材化学成分的相关文献,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(UPLC-Q Exactive Focus MS/MS)法分析该方剂的图谱数据,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,并结合相关化学成分数据和文献信息对目标化学成分进行鉴定和确证。结果 共鉴定出66个化学成分,包括单萜苷类20个,酚酸类10个,环烯醚萜苷类8个,糖苷类、没食子酰葡萄糖类各4个,有机酸类、苯乙醇苷类、香豆素类各2个,苯丙素类、生物碱类、黄酮类、环肽类、茶醌类、糠醛类各1个,其他类8个。结论 所建立的方法可系统地清热凉血方中的化学成分进行定性分析。

关键词:超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱;清热凉血方;化学成分分析;结构鉴定;裂解规律

Chemical Constituent Analysis of Qingre Liangxue Formula Based on UPLC-Q Exactive Focus MS/MS

LIU Jiayi¹, LIU Jing², WU Doudou¹, CAI Rui¹, BAI Yanping³

(1. China - Japan Friendship Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China 100029; 2. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China 710003; 3. China - Japan Friendship Hospital, Beijing, China 100029)

Abstract: Objective To study the chemical constituents of Qingre Liangxue Formula. **Methods** Studies on the chemical constituents of relevant medicinal herbs of Qingre Liangxue Formula in the CNKI, PubChem and other databases were searched to establish a chemical constituent database. The spectral data of the formula were analyzed by the ultra-high-performance liquid chromatography quadrupole/electrostatic field orbitrap high-resolution mass spectrometry (UPLC-Q Exactive Focus MS/MS) method, the molecular formulas were fitted by the Xcalibur 4.0 software and matched with the information of the self-built database to preliminarily infer the molecular formula information. On this basis, the target chemical constituents were identified and

*基金项目:国家自然科学基金[82074445];国家中医药管理局2021年岐黄学者支持项目[国中医药人教函[2022]6号]。

第一作者:刘家邑,女,在读硕士研究生,研究方向为中西医结合治疗皮肤病,(电子信箱)314816344@qq.com。

Δ通信作者:白彦萍,女,博士研究生,主任医师,研究方向为中西医结合治疗皮肤病,(电子信箱)zhi@tsinghua.edu.cn。

- 应用的中国专家共识专家组. 血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识[J]. 中国血液净化, 2023, 22(4): 241-253.
- [19] CHO IJ, KANG SM. Angiotensin receptor - neprilysin inhibitor in patients with heart failure and chronic kidney disease[J]. Kidney Res Clin Pract, 2021, 40(4): 555-565.
- [20] JUDGE PK, HAYNES R. TaleNepriylsin and Nepriylsin inhibition in chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2021, 30(1): 123-130.
- [21] FENG Y, YIN Y, DENG R, et al. Renal safety and efficacy of angiotensin receptor - neprilysin inhibitor: A meta - analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1235-1243.
- [22] MASARONE D, MELILLO E, ERRIGO V, et al. Clinical relevance of transient worsening renal function after initiation of sacubitril/valsartan [J]. Current Medical Research and Opinion, 2021, 37(1): 9-12.
- [23] GAN L, LYU X, YANG X, et al. Application of Angiotensin Receptor - Neprilysin Inhibitor in Chronic Kidney Disease Patients: Chinese Expert Consensus[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 877237.
- [24] CHEN C, WU B, ZHANG C, et al. Angiotensin receptor - neprilysin inhibitor and sodium - dependent glucose cotransporter - 2 inhibitor - associated renal injury: a pharmacovigilance study[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2023, 22(3): 259-266.
- [25] 刘尚. 血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂的认知和研究进展[J]. 吉林医学, 2023, 44(6): 1596-1599.
- [26] 潘凌云. 基于触发器及数据挖掘技术的抗肿瘤药物安全性研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2019.
- [27] 季春梅, 周建成. 基于FAERS数据库的替格瑞洛相关不良事件信号检测与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(5): 632-635.

(收稿日期: 2023-11-20; 修回日期: 2024-04-15)

confirmed according to relevant chemical constituent data and study information. **Results** Sixty - six chemical constituents were identified, including twenty monoterpenoid glycosides, ten phenolic acids, eight iridoid glycosides, four glycosides, four galloylglucoses, two organic acids, two phenylethanoid glycosides, two coumarins, one phenylpropanoid, one alkaloid, one flavone, one cyclic peptide, one naphthoquinone, one furfural and eight other constituents. **Conclusion** The established method can systematically and qualitatively analyze the chemical constituents in the Qingre Liangxue Formula.

Key words: UPLC - Q Exactive Focus MS / MS; Qingre Liangxue Formula; chemical constituent analysis; structural identification; cleavage pattern

银屑病为常见且易复发的慢性炎性皮肤病,俗称“牛皮癣”,属中医“白疔”范畴。清热凉血方是中日友好医院白彦萍教授在中医基础理论及现代药理学研究指导下总结出的诊治血热型银屑病的经验方,该方由经典名方犀角地黄汤化裁而成,由白英、蛇莓、紫草、土茯苓、白花蛇舌草、赤芍、丹皮、生地8味中药组方,具有清热解毒、凉血活血功效。课题组的前期随机平行对照试验已证实清热凉血方(祛银颗粒)治疗血热型银屑病的有效性及安全性^[1]。目前,清热凉血方的物质基础研究较少,暂无系统、全面的相关化学成分组成报道。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/MS)分析技术在现代中药物质研究中可发挥重要作用,本研究中借助其对清热凉血方的化学成分进行检测并鉴定,探究其有效成分,旨在为其药效质量评价及作用机制研究提供物质基础。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UltiMate 3000型超高效液相色谱仪(美国Dionex公司);Q Exactive Focus型静电场轨道阱高分辨质谱仪,包括加热电喷雾离子源(HESI)和Xcalibur 4.1数据处理软件(美国Thermo Fisher Scientific公司);SB-5200DT型超声波清洗机(宁波新艺超声设备有限公司);BT25S型电子分析天平(精度0.01 mg),BS210S型电子分析天平(精度0.1 mg),均购自北京赛多利斯天平有限公司。

1.2 试剂

清热凉血方浸膏(中日友好医院药剂科,生药含量1 g/mL);对照品原儿茶酸(批号为220412)、没食子酸(批号为221026)、丹皮酚(批号为220425)、芍药苷(批号为220425)、5-O-咖啡酸莽草酸(批号为220314)、去乙酰基车叶草苷酸(批号为220620)、地黄苷D(批号为221110)、丹皮酚原苷(批号为221203)、连翘酯苷E(批号为220806)、苯甲酰芍药苷(批号为220412)、咖啡酸(批号为220412),均购于成都植化纯生物技术有限公司对照品,含量≥98%;对照品东莨菪内酯(四川省维克奇生物科技有限公司,批号为WKP20011001,含量≥98%);甲醇为色谱级,甲酸为质谱级,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 C₁₈柱(150 mm × 2.1 mm, 2.6 μm);流动相为甲醇(A)-0.1%甲酸水溶液,梯度洗脱(0~10 min时2%A→50%A,10~25 min时50%A→95%A);流速为0.3 mL/min;柱温为35℃;进样量为3 μL。

质谱条件:离子源为HESI,喷雾电压为3.5 kV,鞘气(N₂)流量为40 arb,辅助气流量为10 arb,辅助加热器温度为350℃,毛细管温度为320℃,S-lens射频水平为50,自动增益控制(AGC)为106。扫描方式采用正、负离子Full MS/dd-MS²模式,Full MS分辨率为70 000,dd-MS²分辨率为35 000;扫描范围 m/z 为100~1 500,碰撞能为30 eV。

2.2 溶液制备

对照品溶液:取各对照品适量,精密称定,加甲醇溶解,制成质量浓度均约为1 mg/mL的单一对照品贮备液;精密量取0.1 mL,置10 mL容量瓶,加甲醇定容,经0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

供试品溶液:取浸膏样品适量,稀释,超声(功率200 W,频率40 kHz)处理30 min,放冷至室温,移液于10 mL容量瓶,加甲醇定容,摇匀,经0.22 μm微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

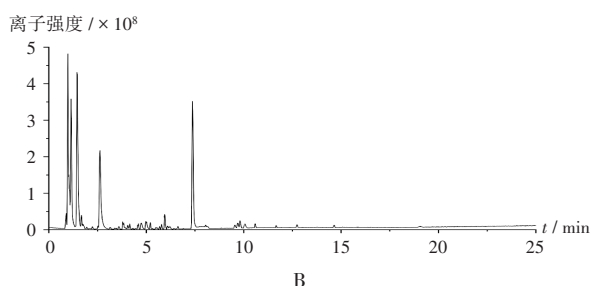
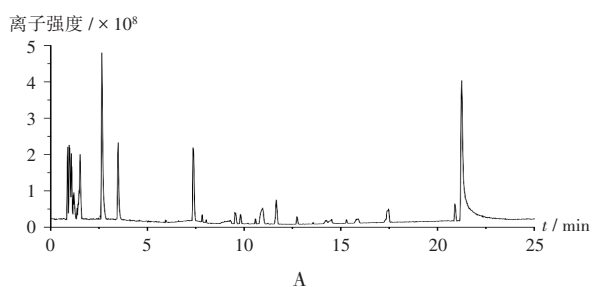
2.3 数据处理

基于中国知网、PubChem等数据库,检索清热凉血方药材化学成分的相关文献,构建该方各单味药的化学成分库,按质谱数据精确各化学成分的相对分子量,筛选一级准分子离子峰 m/z 实测值与理论值误差小于 5×10^{-6} 的分子,与自建数据库信息进行匹配,初步推测化学成分信息。采用Xcalibur 4.1软件进一步对目标化学成分色谱峰及其二级碎片离子信息进行提取,根据二级碎片推断其可能的裂解途径,并结合相关化学成分数据和文献信息对目标化学成分进行鉴定和确证。

2.4 化学成分分析

分别于正、负离子扫描模式下采集数据,结果见图1。

通过核对对照品的文献信息、二级质谱数据及自建数据库信息,快速鉴定目标化学成分。结合化学成分的一级、二级质谱及裂解规律进行分析和鉴别,最终表



A. 正离子 B. 负离子

图1 基峰色谱图

A. Positive ions B. Negative ions

Fig. 1 Base peak chromatograms

征出68个化学成分,包括单萜苷类20个,酚酸类10个,环烯醚萜苷类8个,糖苷类、没食子酰葡萄糖类各4个、有机酸类、苯乙醇苷类、香豆素类各2个,苯丙素类、生物碱类、黄酮类、环肽类、萘醌类、糠醛类各1个,其他类8个,未知2个。详见表1。

2.5 主要类别化学成分的鉴定及其裂解规律分析

2.5.1 单萜苷类

赤芍、牡丹皮中多含单萜苷类化学成分,其裂解时母核上易丢失苯甲酸分子,以峰29为例,在正离子模式下,其准分子离子峰 m/z 519.1472 $[M + Na]^+$,根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{23}H_{28}O_{12}$,该离子通过双键断裂,丢失1分子对羟基苯甲酸形成 m/z 381.1159 $[M + Na - C_7H_6O_3]^+$ 的碎片离子峰,再丢失1分子1,5-脱水-D-山梨醇形成 m/z 219.0625 $[M + Na - C_7H_6O_3 - C_6H_{12}O_5]^+$ 的碎片离子峰;同时准分子离子峰还可直接丢失1分子1,5-脱水-D-山梨醇形成 m/z 357.0938 $[M + Na - C_6H_{12}O_5]^+$ 的碎片离子峰,再丢失1分子对羟基苯甲酸形成 m/z 219.0625 $[M +$

表1 清热凉血方浸膏样品中化学成分鉴定

Tab. 1 Identification of chemical constituents in Qingre Liangxue Formula extract samples

序号	化学成分	分子式	离子模式	m/z		t_R (min)	δ ($\times 10^{-6}$)	二级碎片离子	药材归属	成分类别
				理论值	实测值					
1	蔗糖或麦芽糖或帕拉金糖 ^[2-7]	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M - H]^-$	341.1089	341.1089	1.07	0.1014	119.0330, 113.0229, 89.0229, 71.0136	牡丹皮、赤芍、生地、白花蛇舌草、白芨	其他类
				$[M + Na]^+$	365.1054	365.1052	1.09	0.6371		
2	赤芍药苷 ^[8]	$C_{16}H_{24}O_{10}$	$[M + Na]^+$	399.1262	399.1260	1.70	0.4209	237.0736	赤芍	单萜苷类
3	没食子酰葡萄糖或其同分异构体 ^[1]	$C_{13}H_{16}O_{10}$	$[M - H]^-$	331.0671	331.0673	1.89	-0.6950	169.0142	牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
4	酪氨酸 ^[2]	$C_9H_{11}NO_3$	$[M + H]^+$	182.0812	182.0811	1.99	0.3833	136.0609	牡丹皮	其他类
5	5-羟甲基糠醛 ^[8-10]	$C_6H_6O_3$	$[M - H]^-$	125.0244	125.0245	2.21	-0.6615	124.0167, 123.0087, 97.0295, 95.0139, 79.0190, 69.0346	生地、牡丹皮	糠醛类
6	鸡屎藤次苷 ^[11-13]	$C_{16}H_{22}O_{11}$	$[M - H]^-$	389.1089	389.1087	2.51	0.6029	209.0455, 183.0657, 165.0557, 147.0451	环烯醚萜苷类	
7	没食子酸 ^[14-19]	$C_7H_6O_5$	$[M - H]^-$	169.0142	169.0144	2.57	-0.9076	125.0246, 124.0165, 107.0138, 97.0295, 81.0346, 79.0189, 69.0346	酚酸类	
8	腺苷 ^[4]	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	$[M + H]^+$	268.1040	268.1041	2.58	-0.2596	136.0618, 119.0353	生地、牡丹皮	其他类
9	没食子酰葡萄糖 ^[20]	$C_{13}H_{16}O_{10}$	$[M - H]^-$	331.0671	331.0673	2.79	-0.6950	213.9121, 169.0143, 124.0164	牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
10	牡丹酮-1- β -D-葡萄糖苷或其异构体 ^[16,18]	$C_{16}H_{24}O_9$	$[M + COOH]^-$	405.1391	405.1404	3.14	-3.1150	359.1344, 197.0819, 179.0713, 122.0372	赤芍/牡丹皮	其他类
11	乙酰梓醇或鸡屎藤次苷甲酯 ^[5]	$C_{17}H_{24}O_{11}$	$[M - H]^-$	403.1246	403.1248	3.46	-0.5341	195.0659, 179.0561	生地	环烯醚萜苷类
12	去乙酰基车叶草苷酸 ^[13]	$C_{16}H_{22}O_{11}$	$[M - H]^-$	389.1089	389.1087	3.78	0.6029	227.0571, 209.0455, 191.0356, 183.0663, 165.0556, 147.0453	白花蛇舌草	环烯醚萜苷类
13	6-O-galloylsucrose ^[2]	$C_{19}H_{26}O_{15}$	$[M - H]^-$	493.1199	493.1205	3.81	-1.2305	331.0667, 313.0567, 169.0142, 125.0244	牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
14	丁香酸或没食子酸乙酯 ^[21-22]	$C_9H_{10}O_5$	$[M - H]^-$	197.0455	197.0456	3.83	-0.2705	123.0452	土茯苓、牡丹皮、赤芍	酚酸类
15	地黄苷D ^[23]	$C_{27}H_{42}O_{20}$	$[M + COOH]^-$	731.2240	731.2261	3.87	-2.8047	685.2211, 505.1548, 343.1023, 341.1100, 323.0983, 263.0771, 221.0666, 181.0506, 179.0560, 161.0456, 89.0244	生地	环烯醚萜苷类

续表1 清热凉血方浸膏样品中化学成分鉴定

Continued Tab. 1 Identification of chemical constituents in Qingre Liangxue Formula extract samples

序号	化学成分	分子式	离子模式	m/z		t _R (min)	δ (×10 ⁻⁶)	二级碎片离子	药材归属	成分类别
				理论值	实测值					
16	龙胆酸5-O-葡萄糖苷 ^[3]	C ₁₃ H ₁₆ O ₉	[M-H] ⁻	315.072 2	315.072 4	3.89	-0.777 0	152.011 5, 108.021 7	白花蛇舌草	其他类
17	牡丹皮苷B ^[19]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₄	[M-H] ⁻	463.109 3	463.109 8	3.92	-1.018 1	403.087 9, 373.077 9, 343.067 1, 301.056 6, 241.035 4, 169.014 2, 125.024 4	牡丹皮	单萜苷类
18	没食子酰蔗糖或其异构体 ^[18,22]	C ₁₉ H ₂₈ O ₁₃	[M-H] ⁻	493.119 9	493.120 5	4.04	-1.230 5	331.067 2, 313.056 7, 169.014 2, 125.024 4	赤芍、牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
19	原儿茶酸 ^[16,24]	C ₇ H ₆ O ₄	[M-H] ⁻	153.019 3	153.019 5	4.13	-1.097 9	109.029 7, 108.021 7, 91.018 9	生地、白花蛇舌草、赤芍、牡丹皮	酚酸类
20	mudanoside A ^[10]	C ₁₄ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	329.087 8	329.088 1	4.45	-0.895 5	167.034 9	牡丹皮	单萜苷类
21	去咖啡酰毛蕊花糖苷或连翘酯苷E ^[23,25]	C ₂₀ H ₃₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	461.166 4	461.166 6	4.92	-0.326 3	461.170 3, 315.108 8, 135.045 2, 85.029 5	生地、牡丹皮	苯乙醇苷类
22	对羟基苯甲酸 ^[17,19]	C ₇ H ₆ O ₃	[M-H] ⁻	137.024 4	137.024 4	4.96	0.127 0	137.024 9, 119.013 8	白芷、牡丹皮	酚酸类
23	galloyl desbenzoyl paeoniflorin or isomer ^[26]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₄	[M-H] ⁻	527.140 6	527.140 8	5.27	-0.325 2	527.140 7, 497.130 2, 451.127 0	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
24	8-epiloganic acid ^[27]	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	[M-H] ⁻	375.129 7	375.129 9	5.32	-0.612 9	213.077 0, 169.086 9, 151.076 5, 119.034 8, 113.024 4, 89.024 4	生地	环烯醚萜苷类
25	未知 ^[13]	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	419.119 5	419.119 8	5.67	-0.717 5	401.107 8, 357.122 2, 239.055 8, 221.045 7, 195.066 2, 177.055 6	白花蛇舌草	
			[M+Na] ⁺	443.117 1	443.115 9	5.68	2.694 5	263.052 9, 203.052 7, 185.042 4		
26	对羟基桂皮酸 ^[12,28]	C ₉ H ₈ O ₃	[M-H] ⁻	163.040 1	163.040 1	5.75	-0.200 0	119.050 2, 93.034 5	蛇莓、白花蛇舌草	苯丙素类
27	车叶草苷酸 ^[12]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	431.119 5	431.119 8	5.77	-0.697 5	431.123 2, 251.055 0, 225.076 0, 165.055 8	白花蛇舌草	环烯醚萜苷类
28	10-acetyl scandoside ^[12]	C ₁₈ H ₂₄ O ₁₂	[M+Na] ⁺	455.117 1	455.115 8	5.80	2.843 2	275.052 4, 249.073 0, 185.042 4	白花蛇舌草	单萜苷类
29	氧化芍药苷 ^[24]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	[M+Na] ⁺	519.147 3	519.147 2	5.96	0.187 4	519.147 3, 381.115 9, 357.093 8, 323.073 2, 219.062 5, 185.042 0	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
30	氧化芍药苷异构体 ^[26]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	[M+COOH] ⁻	541.156 3	541.156 4	5.99	-0.224 1	495.151 1, 477.139 5, 465.138 3, 333.098 7	赤芍	单萜苷类
31	未知 ^[11]	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	[M-H] ⁻	563.140 6	563.137 8	6.00	5.022 9	563.161 7	白花蛇舌草	
32	奎宁酸衍生物 ^[3,11]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.087 8	353.088 2	6.14	-1.117 9	191.056 1, 135.045 2	白花蛇舌草	其他类
33	3-羟基香豆素 ^[8]	C ₉ H ₈ O ₃	[M+H] ⁺	163.039 0	163.038 9	6.16	0.433 0	117.033 3, 107.049 0, 89.038 5	牡丹皮	香豆素类
34	绿原酸 ^[29-30]	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M+H] ⁺	355.102 4	355.102 1	6.24	0.728 2	191.056 2	赤芍	酚酸类
35	短叶芥木酚酸 ^[31]	C ₁₁ H ₁₀ O ₈	[M-H] ⁻	291.014 6	291.015 0	6.54	-1.235 7	247.024 7	蛇莓	酚酸类
36	梓苷 ^[8]	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₂	[M+H] ⁺	483.146 8	483.147 1	6.61	-0.620 9	483.146 8	生地	环烯醚萜苷类
37	芍药苷R ₁ 或其异构体 ^[32]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M+COOH] ⁻	525.161 4	525.161 4	6.62	-0.068 4	167.035	赤芍	单萜苷类
38	芍药苷 ^[17,19,33]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M+Na] ⁺	503.152 4	503.152 1	6.65	0.561 9	503.151 9	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
			[M+H] ⁺	481.170 4	481.170 2	6.66	0.494 8	197.081 0, 179.070 3, 121.064 7, 105.033 5		
			[M+COOH] ⁻	525.161 4	525.161 4	9.15	-0.068 4	449.144 3, 327.108 7, 165.055 6, 121.029 4		
			[M-H+Cl] ⁻	515.132 6	515.132 5	9.19	0.121 3	449.143 3		
39	丹皮酚新苷 ^[10,17-18]	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₂	[M+COOH] ⁻	505.155 2	505.156 7	6.97	-3.005 2	293.088 5, 233.066 6, 165.055 6, 150.032 4	牡丹皮	糖苷类
40	丹皮酚原苷 ^[17]	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₂	[M+Na] ⁺	483.147 3	483.147 1	6.98	0.408 4	483.145 2, 317.084 3	牡丹皮	糖苷类
41	去乙酰车叶草苷 ^[11,15]	C ₁₆ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	371.098 4	371.098 5	7.21	-0.350 3	249.061 3, 231.050 6, 121.029 5	白花蛇舌草	环烯醚萜苷类
42	6'-O-β-葡萄糖白芍苷或其异构体 ^[18,26]	C ₂₉ H ₃₈ O ₁₆	[M+COOH] ⁻	687.214 2	687.215 2	7.28	-1.473 5	611.196 8, 593.188 0, 519.172 4, 489.161 7, 479.153 2, 121.029 5	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
43	苯甲酰甲酸乙酯 ^[9]	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	[M+H] ⁺	179.070 3	179.070 2	7.34	0.394 8	161.059 5, 133.064 8, 105.069 9, 79.054 1	牡丹皮	其他类
44	牡丹皮苷 ^[16,20,22,24]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M-H] ⁻	479.155 9	479.155 6	7.44	0.594 4	121.029 4	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
45	芍药内酯苷 ^[4,23-24]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	[M+Na] ⁺	503.153 5	503.152 1	7.49	2.741 7	503.151 9, 341.100 0, 219.063 0	赤芍	单萜苷类
46	对甲氧基桂皮酸 ^[35]	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	[M+H] ⁺	179.070 3	179.070 2	7.51	0.394 8	133.064 9, 77.038 4	白花蛇舌草	苯丙素类
47	牡丹皮苷E ^[36]	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₃	[M-H] ⁻	525.161 4	525.161 4	7.52	-0.068 4	449.145 5, 327.108 5, 177.055 3, 165.055 6, 121.029 5, 123.045 2	赤芍、牡丹皮	单萜苷类

续表1 清热凉血方浸膏样品中化学成分鉴定

Continued Tab. 1 Identification of chemical constituents in Qingre Liangxue Formula extract samples

序号	化学成分	分子式	离子模式	m/z		t _R (min)	δ (×10 ⁻⁶)	二级碎片离子	药材归属	成分类别
				理论值	实测值					
48	咖啡酸 ^[8,21]	C ₉ H ₆ O ₄	[M+H] ⁺	181.049 5	181.049 4	7.71	0.747 3	163.039 0, 135.044 0, 107.049 0	土茯苓、生地	酚酸类
49	5-O-咖啡酰莽草酸 ^[37]	C ₁₆ H ₁₆ O ₈	[M-H] ⁻	335.077 2	335.077 4	7.72	-0.475 4	179.034 9, 161.024 4, 135.045 2	土茯苓	黄酮类
50	sulfuricoside B/D ^[3,18]	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₆	[M-H] ⁻	611.161 8	611.162 0	7.81	-0.396 1	611.162 2, 445.098 9, 301.057 3, 283.045 4, 211.025 0, 169.014 2, 165.055 7, 125.024 5	牡丹皮	糖苷类
51	东莨菪内酯 ^[29]	C ₁₀ H ₈ O ₄	[M+H] ⁺	193.049 5	193.049 6	8.03	-0.335 1	193.049 9, 178.025 9, 150.031 2, 137.059 7, 133.028 4, 105.003 2	赤芍	香豆素类
52	牡丹皮苷D ^[10,17-18]	C ₂₅ H ₃₀ O ₁₂	[M+COOH] ⁻	555.170 8	555.171 9	8.13	-1.923 9	479.156 6, 327.108 2, 165.055 6, 151.040 1	牡丹皮	单糖苷类
			[M+Na] ⁺	533.162 9	533.162 7	8.14	0.464 0	533.162 5, 371.109 8		
53	sulfuricoside A/C ^[2,18]	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₆	[M-H] ⁻	611.161 8	611.162 0	8.41	-0.396 1	611.161 4, 445.098 8, 301.057 2, 169.014 2, 165.055 6, 125.024 4	牡丹皮	糖苷类
54	芍药苷降解物 ^[38]	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	[M+H] ⁺	197.117 2	197.117 2	8.51	0.106 0	179.107 7, 161.096 0, 137.060 3, 135.116 8, 123.116 7, 109.064 8	赤芍	单糖苷类
55	resacetophenone ^[22]	C ₈ H ₆ O ₃	[M-H] ⁻	151.040 1	151.040 1	8.67	-0.215 8	135.008 9	牡丹皮	酚酸类
56	没食子酰芍药苷或没食子酰芍药内酯苷或其异构体 ^[16-20]	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₃	[M-H] ⁻	631.166 8	631.167 3	8.86	-0.723 6	631.166 9, 613.156 1, 509.129 0, 491.119 7, 463.125 6, 399.093 2, 375.071 5, 331.067 6, 313.056 4, 271.046 0, 241.035 0, 211.024 9, 169.013 9, 125.024 4, 121.029 6	赤芍、牡丹皮	单糖苷类
57	乙酰芍药苷 ^[22]	C ₂₅ H ₃₀ O ₁₂	[M+COOH] ⁻	567.171 9	567.172 1	9.28	-0.302 0	491.154 4, 121.029 4	牡丹皮	单糖苷类
58	苯甲酸 ^[5,17]	C ₇ H ₆ O ₂	[M-H] ⁻	121.029 5	121.029 5	9.37	0.022 3	121.029 2	赤芍、牡丹皮	有机酸类
59	芍药新苷 ^[26,32]	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	[M+COOH] ⁻	507.150 8	507.150 9	9.77	-0.198 4	339.108 3, 121.029 4	赤芍	单糖苷类
60	鞣花酸 ^[8,24]	C ₁₄ H ₆ O ₈	[M-H] ⁻	300.999 0	300.999 2	10.17	-0.696 3	300.998 9, 257.008 5, 229.014 1, 201.019 3, 185.024 5	赤芍、牡丹皮	酚酸类
61	16,23-环氧-22,26-环亚胺-胆甾醇-22(N),23,25-三烯-3β-醇-3-O-β-D-吡喃葡萄糖基-(1→2)-β-D-吡喃葡萄糖基-(1→6)-β-D-吡喃半乳糖苷 ^[39]	C ₄₅ H ₆₉ NO ₁₇	[M+H] ⁺	896.463 8	896.463 1	11.27	0.809 7	896.462 0	白芷	生物碱类
62	cyclohexaleucyl (or isoleucyl) ^[26]	C ₃₀ H ₄₆ N ₂ O ₆	[M+H] ⁺	679.511 7	679.511 0	11.69	0.971 6	679.511 1, 661.500 9, 435.336 6	赤芍	环肽
63	香草乙酮或丹皮酮 ^[19,24]	C ₉ H ₈ O ₃	[M+H] ⁺	167.070 3	167.070 2	12.53	0.423 2	149.059 9, 122.068 1, 121.064 7, 110.036 3, 106.041 2, 105.044 8, 84.959 6, 78.046 3	赤芍、牡丹皮	酚酸类
64	苯甲酰芍药苷或其异构体 ^[18,29]	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	[M+Na] ⁺	607.179 7	607.178 2	12.70	2.461 1	607.177 7, 485.143 1, 105.033 6	赤芍、牡丹皮	单糖苷类
65	牡丹皮苷B/J ^[17-20]	C ₁₄ H ₁₆ O ₈	[M-H] ⁻	629.187 6	629.187 9	12.71	-0.510 5	553.173 8, 431.134 4, 413.124 7, 165.055 6, 121.029 5	牡丹皮	单糖苷类
66	corchorifatty acid F ^[6]	C ₃₁ H ₃₄ O ₁₄	[M-H] ⁻	327.217 7	327.217 9	15.25	-0.619 5	211.134 0, 171.102 6, 85.029 6	生地	有机酸类
67	邻苯二甲酸二丁酯 ^[8]	C ₁₈ H ₃₂ O ₄	[M+H] ⁺	279.159 1	279.158 8	21.24	1.023 4	149.023 6, 121.028 5, 57.070 3	生地	其他类
68	Des-O-methylsalsodiplodin ^[40]	C ₁₆ H ₂₀ O ₄	[M+Na] ⁺	301.141 0	301.140 8	22.16	0.765 1	149.701 7	紫草	萜醌类

注:*为与对照品比对鉴定的化学成分。

Note:* refers to the chemical constituents identified by comparison with the reference substance.

Na - C₆H₁₂O₅ - C₇H₆O₃]⁺的碎片离子峰;准分子离子峰还可直接丢失C₁₄H₂₂O₉形成m/z 185.042 0[M+Na - C₁₄H₂₂O₉]⁺的碎片离子峰。根据碎片离子信息及文献[23],推测该化学成分为氧化芍药苷,其质谱图及可能的裂解途径见图2。

峰38,在正离子模式下,其准分子离子峰m/z 481.170 4[M+H]⁺,根据元素组成综合分析出可能的分子式C₂₃H₂₈O₁₁,该离子丢失C₁₈H₆O₅形成特征碎片离

子m/z 179.070 3[M+H - C₁₈H₆O₅]⁺,进一步开环丢失1分子丁二醇形成m/z 105.033 5[M+H - C₁₈H₆O₅ - C₃H₆O₂]⁺的碎片离子峰;准分子离子峰还可直接丢失C₂₀H₈O₇形成m/z 121.064 7[M+H - C₂₀H₈O₇]⁺的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[17,19,33],推测该化学成分为芍药苷,其质谱图及可能的裂解途径见图3。

2.5.2 酚酸类

酚酸类化学成分主要以羟基苯甲酸类和羟基肉桂

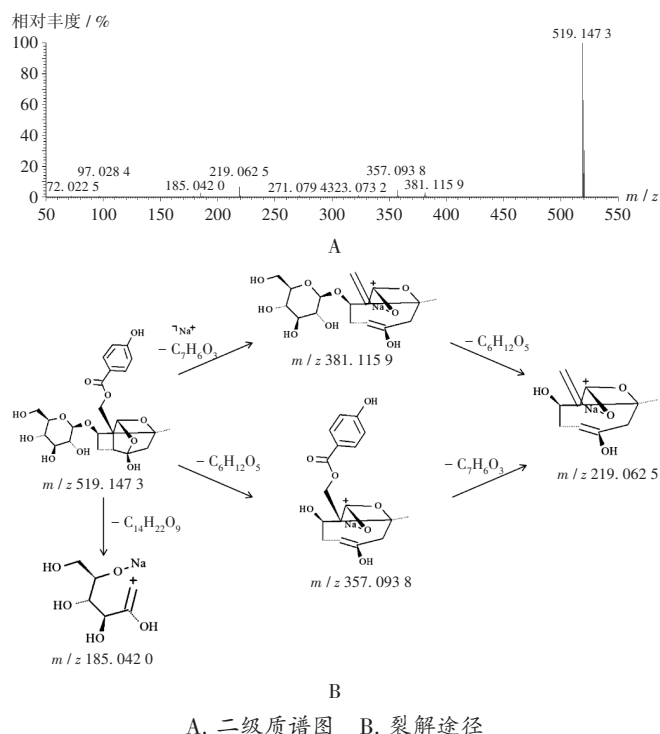


图2 氧化芍药苷的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 2 Secondary mass spectrum of oxypaeoniflorin and its cleavage pathway analysis

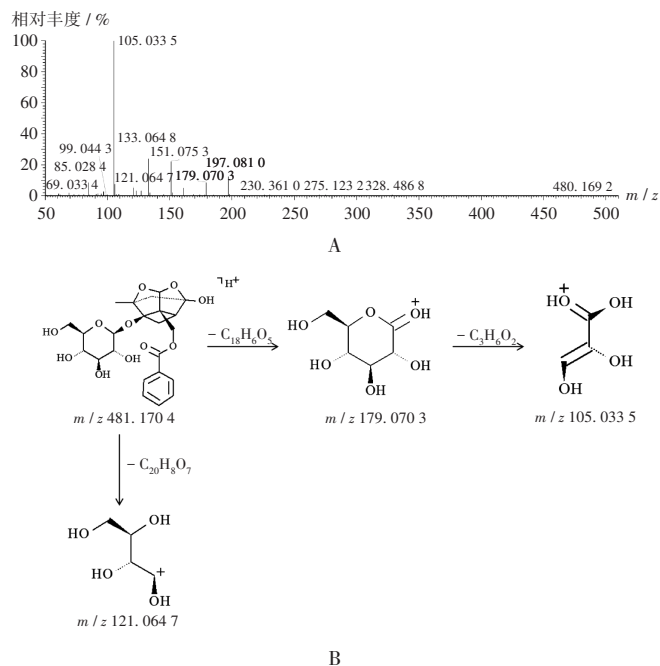


图3 芍药苷的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 3 Secondary mass spectrum of paeoniflorin and its cleavage pathway analysis

酸类为主,结构不稳定,易受酸、碱等影响而裂解。以峰48为例,在正离子模式下,其准分子离子峰 m/z 181.0494 $[M + H]^+$,根据元素组成综合分析出可能的

分子式为 $C_9H_8O_4$,该离子丢失1分子 H_2O 形成 m/z 163.0390 $[M + H - H_2O]^+$ 的碎片离子峰,丢失1分子 CO 形成 m/z 135.0440 $[M + H - H_2O - CO]^+$ 的碎片离子峰,再丢失1分子 CO 形成 m/z 107.0490 $[M + H - H_2O - CO - CO]^+$ 的碎片离子峰;准分子离子峰还可直接丢失1分子羧基形成 m/z 135.0441 $[M + H - COOH]^+$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[8, 21],推测该化学成分为咖啡酸,其质谱图及可能的裂解途径见图4。

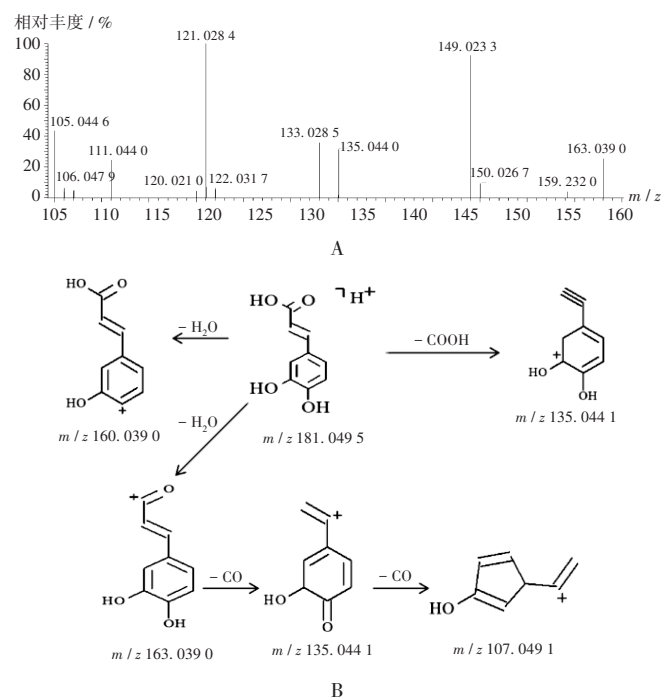


图4 咖啡酸的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 4 Secondary mass spectrum of caffeic acid and its cleavage pathway analysis

峰63,在正离子模式下,其准分子离子峰 m/z 167.0702 $[M + H]^+$,根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_9H_{10}O_3$,该离子通过丢失1分子 H_2O 形成 m/z 149.0599 $[M + H - H_2O]^+$ 的碎片离子峰,再丢失1分子 CO 形成 m/z 121.0647 $[M + H - H_2O - CO]^+$ 的碎片离子峰,再丢失1分子甲基形成 m/z 105.0699 $[M + H - H_2O - CO - CH_3]^+$ 的碎片离子峰;同时 m/z 149.0599 $[M + H - H_2O]^+$ 的碎片离子峰还可通过丢失1分子乙酰基形成 m/z 106.0412 $[M + H - H_2O - COCH_3]^+$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[19, 24],推测该化学成分为丹皮酚,其质谱图及可能的裂解途径见图5。

2.5.3 苯丙素类

苯丙素类化学成分质谱裂解中易丢失 CO , CH_3 , CH_3OH 等中性分子。以峰51为例,在正离子模式下,其

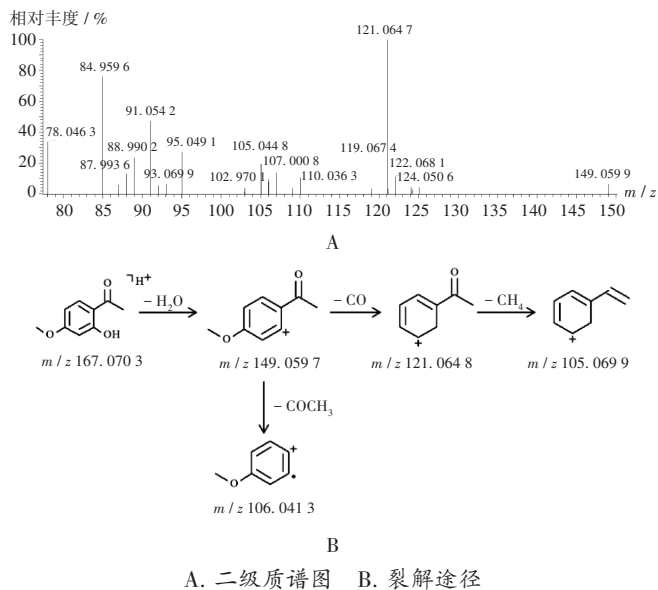


图5 丹皮酚的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 5 Secondary mass spectrum of paeonol and its cleavage pathway analysis

准分子离子峰 m/z 193.049 6 $[M + H]^+$, 根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{10}H_8O_4$, 该离子通过丢失 2 分子 CO 形成 m/z 137.059 7 $[M + H - CO - CO]^+$ 的碎片离子峰, 再丢失 1 分子甲醇形成 m/z 105.003 2 $[M + H - CO - CO - CH_3OH]^+$ 的碎片离子峰; 准分子离子峰还可通过丢失 1 分子甲基形成 m/z 178.025 9 $[M + H - CH_3]^+$ 的碎片离子峰, 通过丢失 1 分子 CO 和 1 分子甲醇形成 m/z 133.028 4 $[M + H - CO - CH_3OH]^+$ 的碎片离子峰, 通过丢失 1 分子 CO 和 1 分子甲基形成 m/z 150.031 2 $[M + H - CO - CH_3]^+$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[29], 推测该化学成分为东莨菪内酯, 其质谱图及可能的裂解途径见图 6。

2.5.4 环烯醚萜苷类

以峰 15 为例, 在负离子模式下, 准分子离子峰 m/z 731.226 1 $[M + COOH]^-$, 根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{27}H_{42}O_{20}$, 同时可观察到特征碎片离子, 该离子通过丢失 1 分子乙醇形成 m/z 685.221 1 $[M + COOH - CH_3CH_2OH]^-$, 再丢失 1 分子鼠李糖和甲基形成 m/z 505.154 8 $[M + COOH - C_6H_{12}O_5 - CH_4]^-$, 其后丢失 2 分子鼠李糖和 2 分子 CO_2 形成 m/z 89.024 4 $[M + COOH - 3C_6H_{12}O_5 - CH_4 - 2CO_2]^-$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[22], 推测该化学成分为地黄苷 D。

2.5.5 苯乙醇苷类

苯乙醇苷属酚苷类化学成分, 由苯乙醇和糖组合形成。母核通常为 β -葡萄糖, 其中苯乙基和羟基被羟基或甲氧基取代, 肉桂酰基被甲氧基取代, 通过酯键或

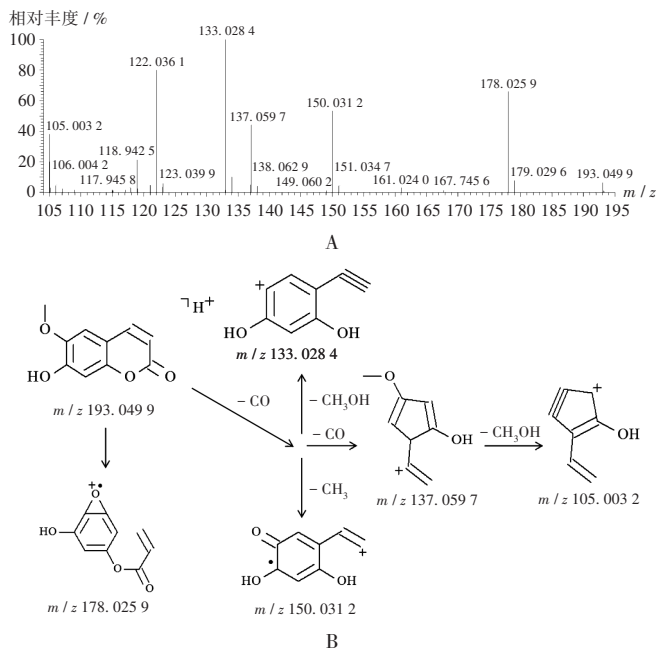


图6 东莨菪内酯的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 6 Secondary mass spectrum of scopoletin and its cleavage pathway analysis

糖苷键形成天然糖苷类化合物。以峰 21 为例, 在负离子模式下, 准分子离子峰 m/z 461.166 6 $[M - H]^-$, 根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{20}H_{30}O_{12}$, 同时可观察到特征碎片离子 m/z 315.108 8 $[M - H - C_6H_{10}O_4]^-$, 该离子通过丢失 1 分子咖啡酸后形成 m/z 135.045 2 $[M - H - C_9H_8O_4]^-$ 。再丢失 1 分子苷元形成 m/z 85.029 5 $[M - H - C_9H_8O_4]^-$, 结合碎片离子信息及文献[23, 25], 推测该化学成分为连翘酯苷 E。

2.5.6 其他类

以峰 43 为例, 在正离子模式下, 其准分子离子峰 m/z 179.070 2 $[M + H]^+$, 根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{10}H_{10}O_3$, 该离子通过丢失 1 分子 H_2O 形成 m/z 161.059 5 $[M + H - H_2O]^+$ 的碎片离子峰, 再丢失 1 分子 CO 形成 m/z 133.064 8 $[M + H - H_2O - CO]^+$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[9], 推测该化合物为苯甲酰甲酸乙酯, 其质谱图及可能的裂解途径见图 7。

3 讨论

UHPLC - Q - Exactive Orbitrap MS/MS 技术具有高分辨率、高灵敏度、高效率的特点, 能对复杂体系的化学成分进行快速检测。物质组分的全面分析是制订其质量标准的基础, 为控制清热凉血方的质量, 需对其化学成分进行全面研究。本研究中为最大限度地获取清热凉血方化学成分的质谱信息并快速鉴定, 依据文献及预试验结果(考察了 50% 甲醇、70% 甲醇、甲醇和

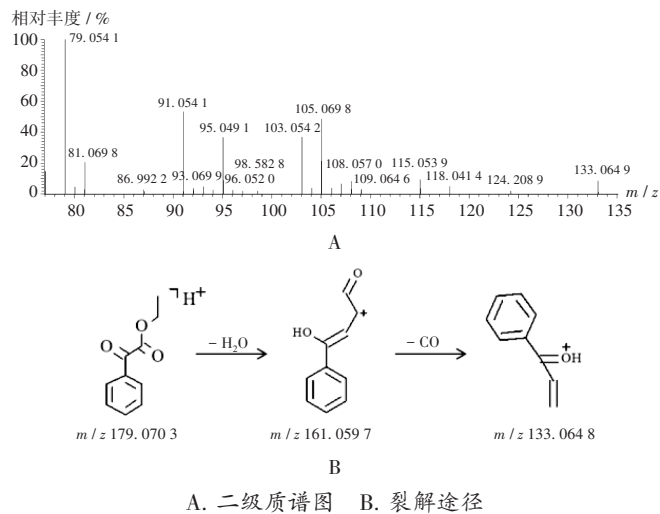


图7 苯甲酰甲酸乙酯的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 7 Secondary mass spectrum of ethyl benzoylformate and its cleavage pathway analysis

水为提取溶剂时对清热凉血方的提取效果,结果显示水提取液中检测成分最多;同时考察了甲醇-0.1%甲酸水溶液、乙腈-0.1%甲酸水溶液这2种液相体系,发现甲醇-0.1%甲酸水溶液洗脱系统特征峰较明显、分离效果较好,结合对照品和参考文献,比对化学成分准分子离子峰、保留时间、二级碎片等,并对主要类型化学成分二级碎片的质谱裂解规律进行推断,鉴定并推测出68种化学成分,其中3种源自白英,2种源自蛇莓,14种源自白花蛇舌草,1种源自紫草,40种源自牡丹皮,25种源自赤芍,12种源自生地黄,3种源自土茯苓,涵盖了处方的所有药材,为阐明该方的化学物质基础提供了科学依据。

据文献报道及课题组的前期临床研究,清热凉血方主治血热型银屑病,症见皮疹呈点滴状,颜色鲜红,上覆鳞屑,瘙痒,抓后点状出血,伴口渴咽痛、心烦易怒、便秘、尿黄、舌红苔薄黄及脉弦、滑或数^[41]。鉴定的清热凉血方68个化学成分对羟基苯甲酸具有抑制细胞增殖、干扰细胞周期、抗炎性反应和抗氧化活性的作用^[2],通过激活雌激素受体 β (ER β)的表达,抵抗雌激素受体 α (ER α)以促细胞凋亡,并显著下调炎性细胞因子的mRNA和蛋白质水平^[42]。对羟基桂皮酸、车叶草苷酸具有抗炎、抗肿瘤和提高机体免疫力的作用,显著下调肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及白细胞介素6(IL-6)的水平^[43-44]。丹皮酚是牡丹皮中重要的活性成分,其通过调节VEGFR₂/Akt/ERK1/2信号通路,参与VEGFR₂, Akt, ERK1/2的蛋白翻译过程,抑制VEGF诱导的血管新生^[45],并降低全血表观黏度影响血液流变学指标,同时显著抑制 γ 干扰素(IFN- γ)和IL-6的分泌以调节炎症反应。没食子酸对5-羟色

胺、右旋糖酐等物质诱发的急性炎症及甲醛引起的慢性炎症均有明显抗炎作用^[46]。芍药内酯苷可能通过降低白细胞介素2(IL-2), IL-6, IFN- γ 银屑病相关性因子的水平而发挥抗银屑病活性^[47]。咖啡酸参与蛋白表达过程,抑制炎症核因子- κ B(NF- κ B)、B淋巴细胞瘤-2基因(BCL-2)等表达^[48]。本研究中同时鉴定出部分药材的共有成分,如化合物19源自生地、白花蛇舌草、赤芍、牡丹皮等。

综上所述,本研究中所建立的方法高效、灵敏、准确,鉴定并归属了清热凉血方中的化学成分,为其质量控制标准、物质基础、作用机制等深入研究奠定了一定基础。但本研究尚有不足,如仍有未鉴定的成分,考察可能为中药材间相互作用所得新物质,课题组将在此基础上对清热凉血方未鉴定成分进行探究,以进一步阐明方剂的物质基础。

参考文献

- [1] 白彦萍,杨顶权,王煜明,等. 祛银颗粒治疗血热型银屑病疗效分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2007,23(12):1065-1067.
- [2] 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.
- [3] 苏延旭,覃静华,陶林,等. UPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS法鉴定白花蛇舌草注射液中化学成分[J]. 现代药物与临床,2022,37(2):281-284.
- [4] 王敏,刘欢欢,张婷,等. 基于化学特征和核心功效的经典名方清胃散中地黄炮制品研究[J]. 中草药,2022,53(13):3940-3952.
- [5] 尹权微,林夏,秦建平,等. UPLC-QTOF/MS法对活血通络粉针化学成分的初步分析[J]. 药学与临床研究,2016,24(3):198-200.
- [6] 李壮壮. 和血止痒方药效学评价、化学成分分析及质量控制研究[D]. 北京:北京协和医学院,2021.
- [7] 杨颖达. 三种植物的化学成分和生物活性研究[D]. 武汉:华中科技大学,2014.
- [8] 练杭芸,徐王彦君,梁乾德,等. UPLC-QTOF MS法比较赤芍、白芍煎液化学成分差异[J]. 质谱学报,2014,35(3):269-278.
- [9] 杨华杰. 六味地黄丸和金匱肾气丸药效物质基础和作用机理研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2021.
- [10] 樊晓荃,付娟,胡军华,等. UPLC-Q-TOF-MS/MS快速分析六味地黄糖片化学成分[J]. 中草药,2021,52(21):6473-6484.
- [11] 范姣姣. 基于液质联用技术的消癌解毒方药效物质基础研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [12] 王信,李莉,张瑞,等. 基于指纹图谱和网络药理学的白花蛇舌草质量标志物预测分析[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(16):1633-1641.
- [13] 于莉. 白花蛇舌草抗肿瘤活性成分的研究[D]. 沈阳:沈

- 阳药科大学, 2009.
- [14] 王东超, 魏颖, 高佳琪, 等. UPLC-ESI-MSⁿ法测定糖痹康颗粒入血成分研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(5): 774-779.
- [15] 丁雯, 钱大玮, 刘培, 等. 不同提取溶剂对当归赤芍药对主要活性成分溶出率的影响[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(7): 916-919.
- [16] 刘杰, 陈琳, 范彩荣, 等. 基于HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS的白芍和赤芍主要成分定性定量研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1762-1770.
- [17] 杜新刚, 姜慧洁, 张慧, 等. 牡丹皮配方颗粒的质量评价体系研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(10): 2065-2071.
- [18] 王培. 牡丹皮质量评价及血清药物化学研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [19] 聂欣, 鹿兰, 鲜静, 等. 整合文献计量学、血清药物化学及网络药理学辨识经典名方化肝煎关键质量属性研究[J]. 中草药, 2022, 53(2): 382-394.
- [20] 侯锡鸿, 葛梅, 张迎春, 等. 牡丹皮药材的HPLC指纹图谱建立和聚类分析[J]. 中国药房, 2018, 29(24): 3354-3358.
- [21] 郭威, 孙蓉, 王亮, 等. 基于指纹图谱和OPLS-DA的越南和国产土茯苓差异性化合物探索[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(14): 62-67.
- [22] 李金花, 曾锐, 瞿燕, 等. UPLC-Q-TOF-MSⁿ技术结合UNIFI数据库快速定性分析黄牡丹化学成分[J]. 中草药, 2017, 48(8): 1529-1536.
- [23] 张蓓. 基于UPLC-ESI-Q-TOF-MS的芪仙清鸣颗粒的物质基础研究[D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2018.
- [24] 唐清, 郑玉莹, 关敏怡, 等. 基于UFLC-Triple TOF MS/MS技术的补肺活血胶囊化学物质基础研究[J]. 中南药学, 2018, 16(12): 1677-1683.
- [25] 张波泳, 江振作, 王跃飞, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分[J]. 中成药, 2016, 38(5): 1104-1108.
- [26] 吴呈祥. 正柴胡饮活性成分的液质联用分析及其抗炎活性评价[D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [27] 宋青青, 赵云芳, 张娜, 等. 生地黄HPLC指纹图谱的建立及其HPLC-ESI-MS分析[J]. 中草药, 2016, 47(23): 4247-4252.
- [28] 苗青. 蛇莓化学成分的研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2008.
- [29] 邹翔, 隋洋, 唐锡玉, 等. UPLC-Q-TOF-MS结合网络药理学探讨南柴胡-赤芍药对抗肝癌作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3597-3608.
- [30] 罗奇志, 王有志, 罗佳波. 绿原酸水解产物的高效液相色谱-电喷雾串联质谱分析[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(7): 1345-1349.
- [31] 许文东, 林厚文, 邱峰, 等. 蛇莓的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(7): 402-406.
- [32] 何洋. 复方龙芪汤对2型糖尿病大鼠周围神经病变药效学研究及其化学成分分析[D]. 北京: 北京协和医学院, 2019.
- [33] 韩聪敏, 朱靖博, 丁燕, 等. 超高压液相色谱-飞行时间质谱法分析牡丹皮化学成分[J]. 大连工业大学学报, 2014, 33(3): 166-170.
- [34] 龙红萍, 秦裕辉, 刘峥嵘, 等. UPLC-Q-TOF法分析双丹明目胶囊化学成分[J]. 中成药, 2017, 39(7): 1527-1531.
- [35] 孙东东, 闫秋莹, 沈卫星, 等. 基于HPLC-ESI-Q-TOF-MS技术分析白花蛇舌草二氯甲烷部位化学成分[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2): 388-391.
- [36] 谷雨龙, 刘斌, 姜艳艳. LCMS-IT-TOF法分析黄芪赤风汤提取物的化学成分[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 630-637.
- [37] 徐文皓, 尹莲. 土茯苓黄酮部位成分分析及指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(7): 112-116.
- [38] 黄海英, 康俊丽, 余亚辉, 等. 基于UPLC-Q-Orbitrap MS法分析补肺益肾方的化学成分[J]. 分析测试学报, 2019, 38(1): 1-13.
- [39] 吕佳. 白英化学成分研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2012.
- [40] 王宇卿, 庄果, 王晓瑜, 等. 基于UPLC-ESI-Q-TOF-MS技术定性分析苏孜阿甫化学成分[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(22): 2353-2360.
- [41] 中华中医药学会皮肤科分会. 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017年版)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(3): 273-277.
- [42] 李媛. I型、II型寻常型银屑病临床分析和ERβ在其皮损中的表达及意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [43] XU XT, LUO AL, LU X, et al. p-Hydroxybenzoic acid alleviates inflammatory responses and intestinal mucosal damage in DSS-induced colitis by activating ERβ signaling[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 87: 104835.
- [44] 洪庆, 徐曼丽, 汤建. 车叶草苷的研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2018, 37(4): 43-45.
- [45] 许聪聪, 林鹭, 梁惠芬, 等. HPLC用于蛇莓中对羟基桂皮酸的含量测定[J]. 中国医药导报, 2019, 16(22): 33-37.
- [46] 栾冰, 袁蓉, 信琪琪, 等. 化痰通络中药单体对VEGF诱导的人脐静脉内皮细胞血管新生和炎症反应的影响[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 737-744.
- [47] LI XQ, GAI LM, LIU J, et al. Liquiritin suppresses UVB-induced skin injury through prevention of inflammation, oxidative stress and apoptosis through the TLR4/MyD88/NF-κB and MAPK/caspase signaling pathways[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(3): 1445-1459.
- [48] 张树蓉, 赵宏苏, 佟沫儒, 等. 牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药, 2022, 53(16): 5215-5224.

(收稿日期: 2023-09-27; 修回日期: 2024-01-19)