

中图分类号: R932; R284.1; R286.0 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)17-0050-06  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.17.013



# 高分辨液质联用技术评价半夏及其炮制品硫熏前后的品质\*

徐丹洋, 张金星, 张志同, 王舒, 朱琳<sup>△</sup>

(江苏省南通市食品药品监督管理局, 江苏 南通 226014)

**摘要:**目的 建立评价半夏及其炮制品硫熏前后品质的超高效液相色谱-四极杆-飞行时间高分辨质谱(UPLC-Q-TOF-MS)法。方法 色谱柱为 Waters HSS T<sub>3</sub> 柱(100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), 流动相为甲醇-乙腈(1:1, V/V)-0.1% 甲酸溶液(梯度洗脱), 在正、负离子监测模式下采集半夏及其炮制品硫熏前后的化合物数据, 与在 Chemspider, mzCloud, Metaboanalyst 数据库及相关文献中检索到的化合物进行比对。应用 Sciex OS 软件对采集到的硫熏样品数据进行分析, 找到含硫化合物的特征性中性丢失或特征性碎片离子, 判定半夏及其炮制品硫熏后的含硫产物。结合偏最小二乘判别分析(PLS-DA)法对半夏及其炮制品进行分类。结果 半夏及其炮制品中共检出 254 种化合物, 主要为氨基酸、核苷及其衍生物、有机酸等小分子化合物, 以及皂苷、生物碱、木质素衍生物等天然产物。半夏炮制品(姜半夏、法半夏、清半夏)硫熏后均可检出 31 种含硫化合物, 其中 6-姜辣素仅在姜半夏中检出, 大豆苷和甘草酸仅在法半夏中检出。在不同程度硫熏半夏中, 含硫量变化趋势基本符合严重硫熏、超限度 > 稍熏、略超限度 > 未熏的变化趋势。结论 建立的 UPLC-Q-TOF-MS 法可快速、全面地分析对半夏及其炮制品中的化学成分。硫熏会影响半夏及其炮制品的品质, 在半夏加工过程中应合理、规范使用硫熏技术, 避免过度硫熏对半夏药材质量的影响。

**关键词:**超高效液相色谱-四极杆-飞行时间高分辨质谱法; 半夏; 半夏炮制品; 硫熏; 化学成分; 质量评价

## Quality Evaluation of Pinelliae Rhizoma and Its Processed Products Before and After Sulfur Fumigation Based on UPLC-Q-TOF-MS

XU Danyang, ZHANG Jinxing, ZHANG Zhitong, WANG Shu, ZHU Lin  
(Nantong Food and Drug Control Center, Nantong, Jiangsu, China 226014)

**Abstract: Objective** To establish an ultra-performance liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight high-resolution mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) method for evaluating the quality of Pinelliae Rhizoma and its processed products before and after sulfur fumigation. **Methods** The chromatographic column was Waters HSS T<sub>3</sub> column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), the mobile phase was methanol acetonitrile (1:1, V/V) - 0.01 formic acid solution (gradient elution). Compound data of Pinelliae Rhizoma and its processed products before and after sulfur fumigation were collected under positive and negative ion monitoring modes, and those were compared with compounds retrieved from Chemspider, mzCloud, Metaboanalyst databases, and relevant literature. The Sciex OS software was used to analyze the collected data of the sample processed by sulfur fumigation, identify characteristic neutral loss or characteristic fragment ions of sulfur-containing compounds, and determine the sulfur-containing products of Pinelliae Rhizoma and its processed products after sulfur fumigation. The Pinelliae Rhizoma and its processed products were classified by the partial least squares-discriminant analysis (PLS-DA) method. **Results** A total of 254 compounds were identified from Pinelliae Rhizoma and its processed products, and the main compounds identified were small molecule compounds such as amino acids, nucleosides and their derivatives, organic acids, and natural products such as saponins, alkaloids and lignin derivatives. A total of 31 sulfur-containing compounds could be detected in all the processed products of Pinelliae Rhizoma (Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine, Pinelliae Rhizoma Praeparatum, and Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Alumine) after sulfur fumigation, among which 6-gingerol was found only in Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine, Daidzein and glycyrrhizin were found only in Pinelliae Rhizoma Praeparatum. In Pinelliae Rhizoma processed with different degrees of sulfur fumigation, the trend of peak area changes in sulfur content was basically in line with the trend of severe sulfur fumigation, exceeding the limit > slightly fumigation, and slightly exceeding the limit > no fumigation. **Conclusion** The established UPLC-Q-TOF-MS method can rapidly and comprehensively analyze the chemical compounds of Pinelliae Rhizoma and its processed products. Sulfur fumigation can affect the quality of Pinelliae Rhizoma and its processed products. During the processing of Pinelliae Rhizoma, sulfur fumigation technology should be used in a reasonable and standardized manner to avoid the impact of excessive sulfur fumigation on the quality of Pinelliae Rhizoma.

**Key words:** UPLC-Q-TOF-MS; Pinelliae Rhizoma; processed products of Pinelliae Rhizoma; sulfur fumigation; chemical compounds; quality evaluation

\*基金项目: 江苏省南通市科技项目基础科学研究面上项目[Jc22022065]。

第一作者: 徐丹洋, 女, 硕士研究生, 副主任中药师, 研究方向为中药质量标准, (电子信箱)407224341@qq.com。

<sup>△</sup>通信作者: 朱琳, 女, 大学本科, 副主任中药师, 研究方向为中药质量标准, (电子信箱)4442464@qq.com。

半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternate* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎,入药首见于《神农本草经》,其在历代经典名方及新冠疫情期间应用广泛,是小柴胡汤、小青龙汤、温胆汤等中医十大名方及射干麻黄汤等经典处方不可或缺的药材。现代药理学研究表明,半夏治疗恶性肿瘤、脑卒中、糖尿病、失眠、厌食症的疗效较好<sup>[1-3]</sup>。关于半夏的研究主要集中在种质资源、种植技术、生长发育、真伪鉴别、化学成分、药理学、药效学等方面,少见商品规格及品质评价的报道<sup>[4-6]</sup>。阴干或晒干干燥时间长,会造成半夏色泽偏深,影响外观品质。快速烘干会造成半夏角质化,粉性不强。半夏经以上工艺加工后,与2020年版《中国药典(一部)》<sup>[7]</sup>的描述严重不符。硫熏有利于药材的干燥,也能使药材色泽更白、更鲜艳,粉性更好,但现行标准已限制半夏硫熏。产地调研时发现,硫熏仍是半夏快速干燥的主要手段。半夏药材中二氧化硫(SO<sub>2</sub>)残留量普遍超标,炮制品中SO<sub>2</sub>残留量较少或远低于2020年版《中国药典(四部)》<sup>[8]</sup>通则的限度。硫熏对半夏炮制品化学成分影响的研究较少,是否对其质量、药理学、药效学有影响还有待进一步研究。超高效液相色谱-四极杆-飞行时间高分辨质谱(UPLC-Q-TOF-MS)法具有高效、准确、可靠、多样、通用等优点,可用于天然产物结构的鉴定、药物代谢产物的鉴定及代谢途径的研究。本研究中建立了评价半夏及其炮制品硫熏前后品质的UPLC-Q-TOF-MS法。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

ExionLC型超高效液相色谱仪,X500 Q-TOF型高分辨质谱仪,均购自AB Sciex公司;CPA225D型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司,精度为0.01 mg);KQ-500DB型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,功率为200 W,频率为40 kHz);JD-20D型台式高速离心机(广州吉迪仪器有限公司)。

### 1.2 试剂

甲醇(批号为11263607304),乙腈(批号为JA120930),均为色谱纯,购自德国Merck公司;甲酸(色谱纯,上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号为F2314299);甲醇(分析纯,上海凌峰化学试剂有限公司,批号为20230602);水为屈臣氏蒸馏水;半夏及其炮制品(编号为1-18)样品信息见表1,经江苏省南通市食品药品监督检验中心周溢副主任中药师鉴定为正品。

## 2 方法与结果

### 2.1 试验条件

#### 2.1.1 色谱条件

色谱柱:Waters HSS T<sub>3</sub>柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm);流动相:A为甲醇-乙腈(1:1, V/V),B为0.1%甲酸溶液,梯度洗脱(0~2 min时5%A,2~22 min时5%A→

表1 半夏及其炮制品样品信息

Tab. 1 Information of *Pinelliae Rhizoma* and its processed products

编号	生品	产地	SO <sub>2</sub> 残留量 (mg/kg)	编号	炮制品	产地	SO <sub>2</sub> 残留量 (mg/kg)
1	半夏	河北安国	3019	11	姜半夏	湖北	3
2	半夏	湖北荆门	2949	12	姜半夏	四川	3
3	半夏	贵州毕节	1272	13	姜半夏	甘肃陇南	3
4	半夏	湖北赤壁	244	14	法半夏	甘肃陇南	3
5	半夏	海安李堡	580	15	法半夏	四川	22
6	半夏	甘肃西和	165	16	法半夏	甘肃西和	11
7	半夏	四川达州	173	17	清半夏	甘肃天水	49
8	半夏	湖南邵阳	36	18	清半夏	山西陇西	39
9	半夏	甘肃	3				
10	半夏	江苏海门(自挖)	3				

95%A, 22~27 min时95%A, 27~27.1 min时95%A→5%A, 27.1~30 min时5%A);流速:0.3 mL/min;柱温:40 °C;进样室温度:4 °C;进样量:2 μL。

#### 2.1.2 质谱条件

离子源:加热电喷雾电离(HESI);监测模式:正、负离子模式;喷雾电压:+5 500 V(正离子模式)和-4 500 V(负离子模式);气帘气压:35 psi;雾化气压:55 psi;加热气压:55 psi;碰撞气压:7 psi;加热温度:550 °C;去簇电压:80 V;碰撞电压:30 V;质荷比(*m/z*)扫描范围:60~1 500。

### 2.2 供试品溶液制备

取半夏粉末约5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入50%甲醇10 mL,密塞,浸泡过夜,称定质量,超声(功率为200 W,频率为40 kHz)30 min,放冷,用50%甲醇补足减失的质量,摇匀,离心(转速为11 000 r/min)10 min,取上清液,经0.22 μm微孔滤膜滤过,即得。

### 2.3 数据处理

采用Sciex OS软件打开数据,并与数据库中的二级谱库进行比对,快速筛查化合物。将筛查结果与Chemspider(<https://www.chemspider.com>)、mzCloud(<https://www.mzCloud.org>)、Metaboanalyst(<https://www.metaboanalyst.ca/>)等数据库中的化合物数据匹配,通过精准的相对分子质量及二级质谱碎片离子对化合物进行归属和鉴定。查阅文献[8-12],检索化合物可能的化学结构式和裂解碎片。

### 2.4 化合物鉴定结果

取18批样品(编号为1-18)各适量,按2.2项下方法制备供试品溶液,按2.1项下试验条件进样分析,分别得正、负离子模式下的总离子流图。根据Sciex OS软件计算出的高分辨精确质量数,实测相对分子质量与理论相对分子质量的偏差范围为±5.0×10<sup>6</sup>,以及同位素的丰度比,确定各色谱峰对应化合物的分子式,并

通过二级质谱的碎片离子推测化合物的结构式,再结合文献进行鉴定。结果半夏及其炮制品中检出254种化合物,主要为氨基酸、核苷及其衍生物、有机酸等小分子化合物,以及皂苷、生物碱、木质素衍生物等天然产物。主要化合物信息见表2。根据含硫化合物在负离子模式下极易产生三氧化硫(SO<sub>3</sub>)中性丢失及含硫的特征性碎片离子[SO<sub>3</sub>、亚硫酸(HSO<sub>3</sub>)、四氧化硫(SO<sub>4</sub>)等],用

Sciex OS软件的Fragment and Neutral Lost filter功能对硫熏样品进行数据分析,找到包含特征性中性丢失或特征性碎片离子的化合物。结果8批半夏炮制品(编号为11-18)硫熏后均可检出31种含硫化合物,见表3。其中,6-姜辣素仅在姜半夏中检出,大豆苷和甘草酸仅在法半夏中检出。

高分辨质谱分析结果显示,硫熏对半夏及其炮制

表2 半夏及其炮制品在正、负离子模式下的主要化合物鉴定结果

Tab. 2 Identification results of main compounds of Pinelliae Rhizoma and its processed products under the positive and negative ion mode

化合物名称	加合物/电荷	分子式	母离子相对分子质量	化合物名称	加合物/电荷	分子式	母离子相对分子质量
脱氧腺苷(deoxyadenosine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	252.109	精氨酸(arginine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	175.119
单磷酸腺苷(adenosine monophosphate)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> O <sub>6</sub> P	348.070	水苏碱(stachydrine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	144.102
环(缬氨酸-赖氨酸)二肽(val-pro)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	197.128	葫芦巴碱(trigonelline)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>2</sub>	138.055
谷胱甘肽(glutathione)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	308.091	环(脯氨酸-丙氨酸)二肽(pro-ala)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	169.097
2'-O-甲基尿苷(2'-O-methylguanosine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	298.115	苯丙氨酸(phenylalanine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	166.086
环(缬氨酸-异亮氨酸)二肽(val-ile)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	213.160	酪氨酸(tyrosine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	182.081
环(异亮氨酸-谷氨酰胺)二肽(ile-pro)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	229.155	尿苷(uridine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	245.077
掌叶半夏碱G(pedatisectine G)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub> N <sub>2</sub>	305.134	胞苷(cytidine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	244.093
苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	265.118	掌叶半夏碱D(pedatisectine D)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub> N <sub>2</sub>	199.108
大黄酮(chrysophanol)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	255.065	掌叶半夏碱E(pedatisectine E)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>2</sub>	215.103
芹菜素(apigenin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	271.060	香豆素(coumarin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	147.044
表儿茶素(epicatechin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	291.086	肉桂酸(cinnamic acid)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	149.06
环(组氨酸-苯丙氨酸)二肽(his-phe)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	303.145	对羟基桂皮酸(hydrocinnamic acid)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	165.055
刺芒柄花素(formononetin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	269.081	阿魏酸(ferulic acid)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	193.051
环(亮氨酸-色氨酸)二肽(leu-trp)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	318.181	肌苷(inosine)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub>	267.073
鞘氨醇(sphingosine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub>	300.290	黄嘌呤核苷(xanthosine)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>6</sub>	283.068
大豆苷(daidzin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	417.118	脱氧鸟苷(deoxyguanosine)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	266.089
环柄花苷(aronin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	431.134	鸟苷(guanosine)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	282.084
夏佛塔苷(schaftoside)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>14</sub>	565.155	黄豆苷元(daidzein)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	253.051
异夏佛塔苷(isoschaftoside)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>14</sub>	565.155	甘草素(liquiritigenin)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	255.066
野漆树苷(rhoifolin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>14</sub>	579.171	羟基芫花素(hydroxygenkwanin)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	299.056
次乌头碱(hypaconitin)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>33</sub> H <sub>48</sub> NO <sub>10</sub>	616.312	6-姜辣素(6-gingerol)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	293.176
尿嘧啶(uracil)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	113.035	γ-亚麻酸(γ-linolenic acid)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	277.217
胞嘧啶(cytosine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>5</sub> N <sub>3</sub> O	112.051	亚麻酸(linoleic acid)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	279.233
L-缬氨酸(L-valine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	118.086	油酸(oleic acid)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	281.249
甜菜碱(betaine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	118.086	二氢去氢愈创木基醇(dehydroconiferylalcohol)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> O <sub>6</sub>	359.15
次黄嘌呤(6-hydroxypurine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O	137.046	异甘草苷(isoliquiritin)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	417.119
黄嘌呤(xanthine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	153.041	芹糖异甘草苷(isoliquiritin apioside)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	549.161
腺嘌呤(adenine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	136.062	松脂素-4-O-β-葡萄糖苷 (pinoresinol-4-O-β-glucoside)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>26</sub> H <sub>32</sub> O <sub>11</sub>	519.187
胸腺嘧啶(thymine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	127.050	柚皮苷(naringin)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	579.172
焦谷氨酸(pyroglutamic acid)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>	130.050	黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>9</sub> O <sub>15</sub> P <sub>2</sub>	784.150
脯氨酸(proline)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>2</sub>	116.071	甘草次酸(glycyrrhetic acid)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	469.332
谷氨酸(glutamic acid)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	148.060	早莲苷 A(ecliptasaponin A)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>36</sub> H <sub>58</sub> O <sub>9</sub>	633.401
瓜氨酸(citrulline)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	176.103	甘草酸(glycyrrhizic acid)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	821.397
亮氨酸(leucine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	132.102	三七皂苷 Fe(notoginsenoside Fe)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>47</sub> H <sub>80</sub> O <sub>17</sub>	915.532
异亮氨酸(isoleucine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	132.102	人参皂苷 Ro(ginsenoside Ro)	[M - H] <sup>-</sup>	C <sub>48</sub> H <sub>78</sub> O <sub>19</sub>	955.491
赖氨酸(lysine)	[M + H] <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	147.113				

续表2 半夏及其炮制品在正、负离子模式下的主要化合物鉴定结果

Continued Tab. 2 Identification results of main compounds of Pinelliae Rhizoma and its processed products under the positive and negative ion mode

化合物名称	加合物 / 电荷	分子式	母离子相对分子质量	化合物名称	加合物 / 电荷	分子式	母离子相对分子质量
醉鱼草皂苷ⅣB(buddlejasaponins ⅣB)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>48</sub> H <sub>78</sub> O <sub>19</sub>	957.506	亮氨酸(aminocaproic acid)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	130.087
琥珀酸(succinic acid)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	117.019	L-别异亮氨酸(L-alloisoleucine)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	130.087
苹果酸(malic acid)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	133.014	D-精氨酸(D-arginine)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	173.104
天(门)冬氨酸(aspartic acid)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>4</sub>	132.030	3,4-二羟基甲脞葡萄糖苷(3,4-hydroxytyrosol-1-glucopyranoside)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	299.077
伪原薯蓣皂苷(pseudoprotodioscin)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>51</sub> H <sub>82</sub> O <sub>21</sub>	1029.528	原儿茶酸(protocatechuic acid)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	153.019
原薯蓣皂苷(protodioscin)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>51</sub> H <sub>84</sub> O <sub>22</sub>	1047.538	尿苷(uridine)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub>	243.062
酸枣仁皂苷A(jujuboside A)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>38</sub> H <sub>58</sub> O <sub>26</sub>	1205.596	5-尿苷酸钠(uridine 5-monophosphate)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> P	323.029
鸟氨酸(ornithine)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	131.083	瑞香素(daphnetin)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	177.019
尿酸(uric acid)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	167.021	4-二氢色原酮(4-chromanone)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	147.045
腺嘌呤(adenine)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	134.047	松柏醇(coniferyl alcohol)	[M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	163.075
柠檬酸(citraconic acid)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	129.019	12-氧代-9(Z)-十二烯酸[12-oxo-9(Z)-dodecenoic acid]	[M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	195.138
(R)-(-)-柠檬酸[(R)-(-)-citramalic acid]	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	147.03	13(S)-过氧羟基十八碳三烯酸[13(S)-HPOT]	[M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	293.211
L-羟基脯氨酸(L-hydroxyproline)	[M-H] <sup>-</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	130.051				

表3 半夏炮制品硫熏后含硫化合物信息

Tab. 3 Information of sulfur-containing compounds in processed products of Pinelliae Rhizoma after sulfur fumigation

硫化前化合物名称	硫化后分子式	硫化前化合物名称	硫化后分子式
癸二酸(sebacic acid)	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	13(S)-羟基十八碳二烯酸[13(S)-HODE]	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>
苹果酸(malic acid)	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub> SO <sub>3</sub>	皮甾酮(cortisolone)	C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>
环(甘氨酸-苯丙氨酸)二肽(gly-Phe)	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	琥珀酸(succinic acid)	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>
环(缬氨酸-组氨酸)二肽(val-His)	C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	2-羟基-2-甲基丁酸(2-hydroxy-2-methylbutyric acid)	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>
N-乙酰-5-甲氧基色胺(melatonin)	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	甲基丁二酸(methylsuccinic acid)	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>
苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine)	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	(R)-(-)-柠檬酸[(R)-(-)-citramalic acid]	C <sub>5</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub> SO <sub>3</sub>
环(酪氨酸-脯氨酸)二肽(tyr-Pro)	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	(S)-2-乙基-2-羟基-3-氧代丁酸[(S)-2-aceto-2-hydroxybutanoate]	C <sub>6</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>
环(亮氨酸-色氨酸)二肽(leu-Trp)	C <sub>17</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	果糖(D-fructose)	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub> SO <sub>3</sub>
顺9,反11共轭亚油酸甲酯(9-cis,11-trans-octadecadienoate)	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	海椒酸(pimelic acid)	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>
鞘氨醇(sphingosine)	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	2-异丙基苹果酸(2-isopropylmalic acid)	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> SO <sub>3</sub>
茴香醛(anisaldehyde)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	4'-羟基苯乙酮(4'-hydroxyacetophenone)	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>
色氨酸(tryptophan)	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	松柏醇(coniferyl alcohol)	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>
十二烷二酸(dodecanedioic acid)	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	13(S)-过氧羟基十八碳三烯酸[13(S)-HPOT]	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>
十四烷二酸(tetradecanedioic acid)	C <sub>14</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>	9,10-二羟基-十八碳一烯酸(9,10-DHOME)	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub> SO <sub>3</sub>
棕榈酸(palmitic acid)	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	D-二氢鞘氨醇(D-sphinganine)	C <sub>18</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>
亚油酸(linoleic acid)	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>		

品中化学成分的影响主要体现在对氨基酸、有机酸等小分子化合物的影响,详见图1。以羟基十八碳二烯酸为例,原化合物为羟基十八碳二烯酸C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>,保留时间为19.64 min;羟基十八碳二烯酸硫化物为C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>,保留时间为15.83 min。可见,硫化后的化合物极性增强,保留时间发生前移。化合物硫化前后一级母离子相差1个SO<sub>3</sub>,二级碎片离子均含有183,195,277,并有显著

的含硫特征性碎片离子。详见图2至图5。

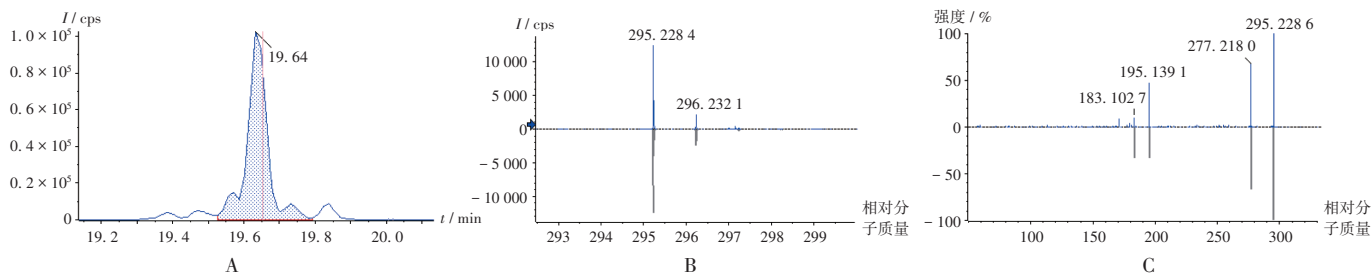
## 2.5 硫熏对半夏及其炮制品的影响

采用偏最小二乘判别分析(PLS-DA)法分析发现,姜半夏、法半夏和生半夏能较好区分,详见图6。清半夏因样本量不足3个,无法进行统计学分析。半夏及其炮制品的硫熏程度对半夏主要成分含量的影响不同,主要体现在氨基酸、有机酸等小分子化合物的含量



图1 化合物硫化后的结构式转化

Fig. 1 Structural formula transformation of sulfurized compounds



A. UPLC - Q - TOF - MS图 B. 一级质谱图 C. 二级质谱图

图2 羟基十八碳二烯酸质谱图

A. UPLC - Q - TOF - MS B. Primary mass spectrum C. Secondary mass spectrum

Fig. 2 Mass spectrums of the hydroxyoctadecadienoic acid

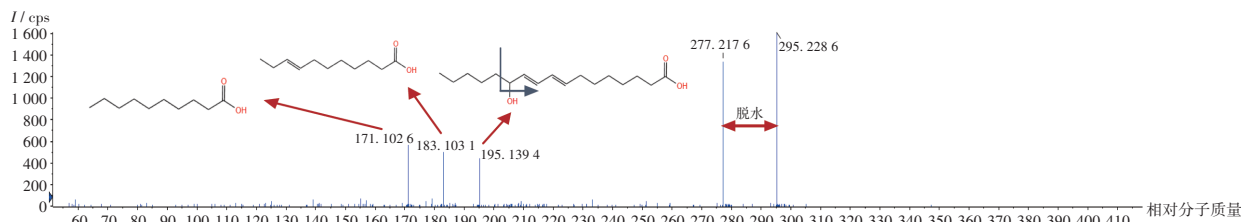
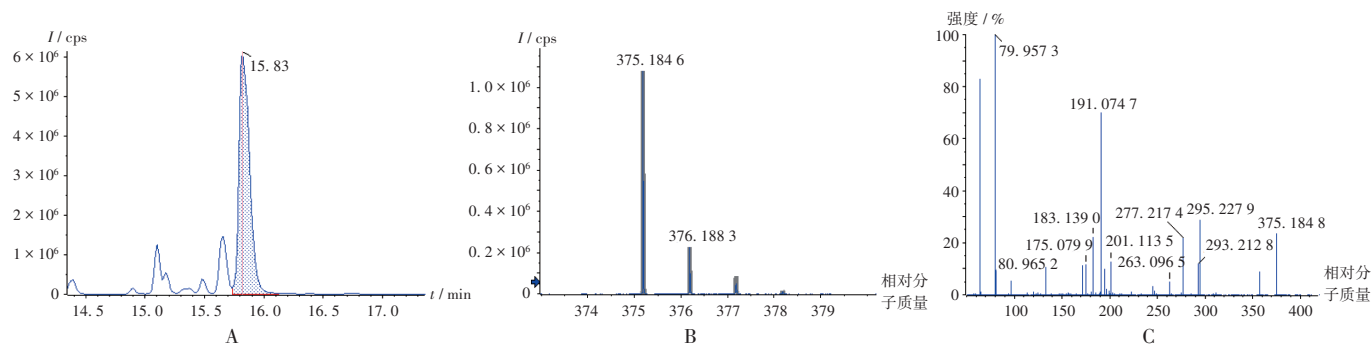


图3 羟基十八碳二烯酸二级裂解方式

Fig. 3 The secondary cracking mode of the hydroxyoctadecadienoic acid



A. UPLC - Q - TOF - MS图 B. 一级质谱图 C. 二级质谱图

图4 羟基十八碳二烯酸硫化物质谱图

A. UPLC - Q - TOF - MS B. Primary mass spectrum C. Secondary mass spectrum

Fig. 4 Mass spectrums of the hydroxyoctadecadienoic acid sulfide

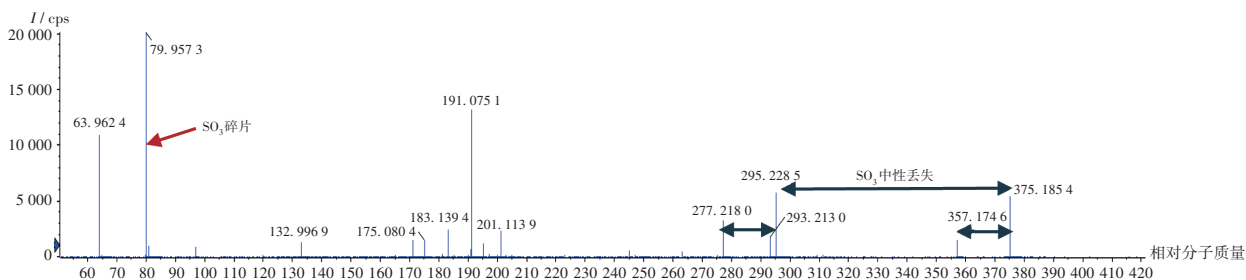


图5 羟基十八碳二烯酸硫化物二级裂解方式

Fig. 5 The secondary cracking mode of the hydroxyoctadecadienoic acid sulfide

差异,组内的载荷分布与硫熏程度有一定相关性。以10批生半夏(编号为1-10)为例,提取7种硫熏后的化合

物的一级色谱峰并积分,比较峰面积发现,基本符合严重硫熏、超限度>稍熏、略超限度>未熏的变化趋势,且

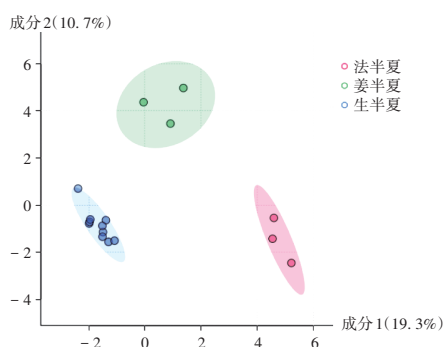


图6 PLS-DA得分图

Fig. 6 PLS-DA score chart

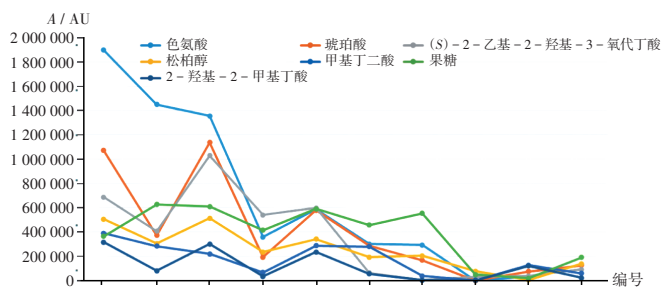


图7 7种硫熏后的化合物峰面积变化趋势

Fig. 7 Variation trend of peak area of seven compounds after sulfur fumigation

编号为2, 1, 3, 5, 7, 6, 4, 10, 9, 8半夏的含硫量依次递减, 详见图7。

采用2020年版《中国药典(四部)》通则中的SO<sub>2</sub>残留量测定法(第一法)测定8批半夏炮制品(编号为11-18)中的含硫量, 结果为3~49 mg/kg。但在高分辨质谱分析过程中均能检出表3中的31种含硫化合物, 提取硫化后的化合物一级色谱峰并积分, 比较峰面积发现, 8批半夏炮制品的31种硫化物含量差异不明显, 表明硫熏对半夏炮制品化学成分的影响不大。

### 3 讨论

本研究中首次采用UPLC-Q-TOF-MS法快速、全面地对半夏及其炮制品硫熏前后的化学成分进行分析和鉴定, 以评价其硫熏前后的品质。结果显示, 硫熏对半夏中的有机酸、氨基酸等小分子化合物产生了不可逆的影响, 且有机酸、氨基酸等小分子化合物的硫化物含量与半夏中SO<sub>2</sub>的残留量呈正相关, 与文献[13-14]的结论一致。半夏为中医常用药材, 氨基酸是反映半夏品质的重要成分, 也是治疗疾病的主要有效成分或辅助成分, 具有抗早孕、镇吐等活性; 天门冬氨酸已被证实具有止咳作用; 有机酸在化痰、止呕、镇咳等方面也能发挥重要作用, 且可抑制胃癌细胞的生长<sup>[15-16]</sup>。在将半夏炮制成药半夏、姜半夏、清半夏的过程中, 虽存在水浸泡脱硫的过程, 但半夏炮制品中仍检出有机酸、氨基酸等小分子化合物的硫化物。可见, 不能忽略硫熏对半夏及其炮制

品化学成分的, 需严格控制硫熏。

### 参考文献

- [1] 李泽云, 刘城鑫, 蓝清霞, 等. 从象思维探讨“半夏-夏枯草”药对在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(3): 266-269.
- [2] 王芳, 付峰, 刘艳华, 等. 半夏泻心汤加减联合运脾开胃推拿手法治疗脾胃不和型厌食症疗效观察[J]. 中国药业, 2022, 31(1): 99-102.
- [3] 陈娜, 马民凯, 吴立国, 等. 加减半夏泻心汤治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效研究[J]. 中国药业, 2021, 30(5): 82-84.
- [4] 陈黎明, 何志贵, 韩蕊莲. 半夏种质资源研究进展[J]. 黑龙江农业科学, 2020(2): 131-135.
- [5] 石海霞, 周涛, 肖承鸿, 等. 半夏商品规格等级标准及质量评价研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(11): 2219-2225.
- [6] 李哲, 玄静, 赵振华, 等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(11): 154-158.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 119.
- [8] CHEN C, SUN YT, WANG ZJ, et al. *Pinellia* genus: A systematic review of active ingredients, pharmacological effects and action mechanism, toxicological evaluation, and multi-omics application[J]. Gene, 2023, 870: 147426.
- [9] LI SP, CHEN Y, LIU XH, et al. Comparative analysis of the metabolites in *Pinellia ternata* from two producing regions using ultra-high-performance liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry[J]. Open Chemistry, 2023, 21(1): 20220287.
- [10] BAI J, QI JB, YANG L, et al. A comprehensive review on ethnopharmacological, phytochemical, pharmacological and toxicological evaluation, and quality control of *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2022, 298: 115650.
- [11] 崔美娜, 钟凌云, 兰泽伦, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS分析多物料多流程炮制对半夏化学成分的影响[J]. 中草药, 2021, 52(24): 7428-7437.
- [12] 杨丽, 周易, 王晓明, 等. 炮制对半夏化学成分及药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(2): 49-53.
- [13] 赖月月, 敬勇, 李红彦, 等. 焦亚硫酸钠对半夏的质量影响研究[J]. 中成药, 2020, 42(4): 965-968.
- [14] 张浩波, 陈晖, 彭晓霞, 等. 不同加工方法对半夏中氨基酸含量的影响[J]. 湖南农业科学, 2016(6): 68-70.
- [15] 杨冰月, 李敏, 任敏, 等. 基于灰色关联度分析法对半夏及其炮制品总有机酸止咳作用的谱-效关系研究[J]. 中草药, 2016, 47(13): 2301-2307.
- [16] 杨冰月, 李敏, 敬勇, 等. 物质基础-功效-生物活性多元化的半夏质量评价模式的建立[J]. 中草药, 2018, 49(19): 4575-4580.

(收稿日期: 2023-08-16; 修回日期: 2024-01-08)