

中图分类号: R932; R284.1; R286.0

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2025)01-0053-09

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.01.012



超高效液相色谱-电喷雾四极杆-飞行时间串联质谱法 鉴定丹楂通脉丸化学成分*

陶叶琴^{1,2}, 刘 辉^{1,2}, 熊 丹^{1,2}, 蔡小霞^{1,2}, 高明果^{1,2}, 谢宗明^{1,2}, 蒋翠平^{1,2△}

(1. 湖南中医药大学附属第二中西医结合医院, 湖南 长沙 410300; 2. 湖南省浏阳市中医医院, 湖南 长沙 410300)

摘要:目的 建立鉴定丹楂通脉丸化学成分的超高效液相色谱-电喷雾四极杆-飞行时间串联质谱法。方法 色谱柱为 Acquity UPLC BEH C₁₈ 柱(100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), 流动相为 0.1% 甲酸水溶液-乙腈(梯度洗脱), 流速为 0.3 mL/min, 柱温为 30 °C, 进样量为 1 μL。通过对照品、一级和二级质谱数据离子信息、文献等预测裂解规律, 鉴定化学成分。结果 共鉴定出 54 种化学成分, 包括皂苷类 17 种, 有机酸类 12 种, 黄酮类 8 种, 醌类 8 种, 酚及酚酸类 6 种, 其他类 4 种。结论 该方法快速准确, 可为丹楂通脉丸的物质基础研究提供参考。

关键词: 丹楂通脉丸; 超高效液相色谱-电喷雾四极杆-飞行时间串联质谱法; 化学成分分析; 质量控制

Identification of Chemical Constituents in Danzha Tongmai Pills by UPLC-Q-TOF-MS/MS

TAO Yeqin^{1,2}, LIU Hui^{1,2}, XIONG Dan^{1,2}, CAI Xiaoxia^{1,2}, GAO Mingguo^{1,2}, XIE Zongming^{1,2}, JIANG Cuiping^{1,2}

(1. The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China 410300; 2. Liuyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan, China 410300)

Abstract: **Objective** To establish an ultra-performance liquid chromatography electrospray quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS/MS) method for the identification of the chemical constituents of Danzha Tongmai Pills. **Methods** The chromatographic column was Acquity UPLC BEH C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), the mobile phase was 0.1% formic acid aqueous solution-acetonitrile (gradient elution), the flow rate was 0.3 mL/min, the column temperature was 30 °C, and the injection volume was 1 μL. The fragmentation rules were predicted and the chemical constituents were identified by reference substances, ion information of primary and secondary mass spectrometry data, literature, etc. **Results** Fifty-four chemical constituents were identified, including seventeen saponins, twelve organic acids, eight flavonoids, eight quinones, six phenols and phenolic acids, and four others. **Conclusion** The method is rapid and accurate, which can provide a reference for the material basis research of Danzha Tongmai Pills.

Key words: Danzha Tongmai Pills; UPLC-Q-TOF-MS/MS; chemical constituents analysis; quality control

丹楂通脉丸由丹参、山楂、三七、西洋参组方, 具有活血散瘀、化痰通络功效, 主治痰瘀互结所致动脉粥样

*基金项目: 湖南省中医药管理局科研项目[B2024135]。

第一作者: 陶叶琴, 女, 硕士研究生, 主管药师, 研究方向为医院中药制剂开发, (电子信箱)1120965119@qq.com。

△通信作者: 蒋翠平, 女, 硕士研究生, 副主任中药师, 研究方向为中药制剂开发与质量管理, (电子信箱)86263293@qq.com。

- 优势及其研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(18): 217-226.
- [14] 姚云霞, 李 云, 李 媛, 等. 纳米乳在药剂学中的研究及应用进展[J]. 军事医学, 2021, 45(6): 473-478.
- [15] 刘丽芳, 张阳德. 中药纳米乳研究进展[J]. 中医药导报, 2010, 16(8): 112-115.
- [16] 冯艾灵, 王英姿, 张胜海, 等. 苦参总碱纳米乳的理化性质及其体外透皮实验研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 2628-2632.
- [17] 胡可可, 刘旭平, 蔡海波, 等. 基于 Box-Behnken 实验设计与响应面法优化禽流感疫苗生产工艺[J]. 高校化学工程学报, 2019, 33(2): 394-399.
- [18] 周 坤, 付永莉, 罗 婷, 等. Box-Behnken 响应面法优选紫斑牡丹中丹皮酚和芍药苷提取工艺[J]. 中国药业, 2024, 33(3): 68-73.
- [19] 孙 强, 李小芳, 罗开沛, 等. 基于 CRITIC 权重赋值的 Box-Behnken 响应面法优化甘草黄酮纳米海绵制备工艺[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4855-4861.
- [20] 陈丽楠, 彭 飞, 靳长迎, 等. 响应面法优化板栗芭中抑制痢疾杆菌活性成分的提取工艺[J]. 精细化工, 2023, 40(1): 101-108.
- [21] 宋艺君, 郭 涛, 孙志强, 等. 响应面法优化醋延胡索微波炮制工艺研究[J]. 中草药, 2017, 48(20): 4261-4267.
- [22] 费雅蓉, 徐 畅, 周丹婷, 等. 延胡索乙素醇质体的制备及其离体皮肤渗透特性研究[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1088-1094.

(收稿日期: 2024-03-18; 修回日期: 2024-08-15)

硬化、脑动脉供血不足、高脂血症、中风等症,临床疗效显著,不良反应少。近年来,已有对丹楂通脉丸中单味中药的化学成分进行表征的相关研究^[1-5]。但丹楂通脉丸的物质基础并非4味中药成分的线性组合,而是通过组方配比、不同药味间的化学成分发生相互作用,产生新的化合物,相互促进释放或抑制释放的重新组合,从而发挥中药复方独特的配伍作用。超高效液相色谱-电喷雾四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)法具有分离度、灵敏度和精密度均高的特点,可快速分离复杂的中药成分,鉴定未知化合物,广泛用于中药成分分析和质量控制研究^[6]。本研究建立了快速鉴定丹楂通脉丸化学成分的UPLC-Q-TOF-MS/MS法,阐明了其所含部分化合物可能的裂解途径,为丹楂通脉丸的独特配伍规律、质量标志物(Q-marker)和物质基础研究奠定了基础。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Waters Acquity 型 UPLC 仪、Xevo G2-XS 型 Q-TOF/MS 仪(美国 Waters 公司);ME204E 型电子分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司,精度为万分之一);YP2002N 型电子分析天平(上海菁海仪器有限公司,精度为万分之一);KQ-800DE 型超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司,功率为 800 W,频率为 40 kHz);Option R₇ Ultra AN 型超纯水系统(英国 ELGA Lab Waters 公司);DZTW 型电热套(北京市永光明医疗仪器有限公司);SY-5000 型旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂)。

1.2 试剂

人参皂苷 Re 对照品(批号为 110754-202330,纯度 ≥ 98.5%),表儿茶素对照品(批号为 110878-201703,纯度 ≥ 99.7%),枸橼酸对照品(批号为 100396-202104,纯度 ≥ 99.7%),隐丹参酮对照品(批号为 110852-201807,纯度 ≥ 99.0%),人参皂苷 R_{g1}对照品(批号为 110703-202235,纯度 ≥ 98.5%),丹参酮 II_A对照品(批号为 110766-202022,纯度 ≥ 98.9%),均购自中国食品药品检定研究院;丹酚酸 B 对照品(批号为 115939-25-8,纯度 ≥ 98%),人参皂苷 R_{b1}对照品(批号为 41753-43-9,纯度 ≥ 98%),熊果酸对照品(批号为 77-52-1,纯度 ≥ 98%),三七皂苷 R₁对照品(批号为 80418-24-2,纯度 ≥ 98%),均购自上海源叶生物科技有限公司;甲醇、乙腈、甲酸(色谱纯),其他试剂均为分析纯;丹参、山楂、西洋参、三七中药饮片均由湖南省浏阳市中医医院提供,经该院谢宗明主任中药师鉴定均为正品;丹楂通脉丸(医院制剂,批号为 230908,规格为每瓶 60 g)。

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Acquity UPLC BEH C₁₈柱(100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm);流动相:0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~5 min 时 5%B~10%B, 5~15 min 时 10%B→30%B, 15~20 min 时 30%B→60%B, 20~30 min 时 60%B→90%B, 30~33 min 时 90%B→100%B, 33~35 min 时 100%B→5%B);流速:0.3 mL/min;柱温:30℃;进样量:1 μL。

2.1.2 质谱条件

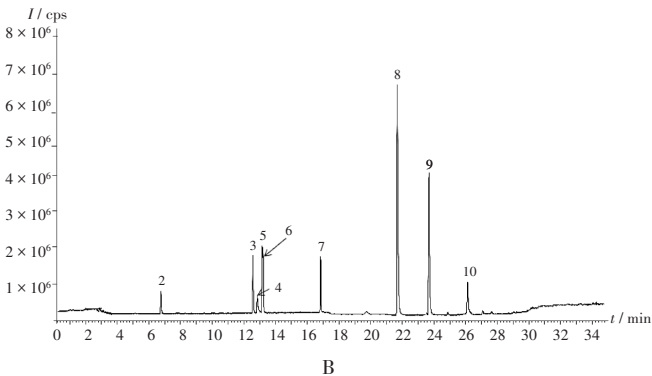
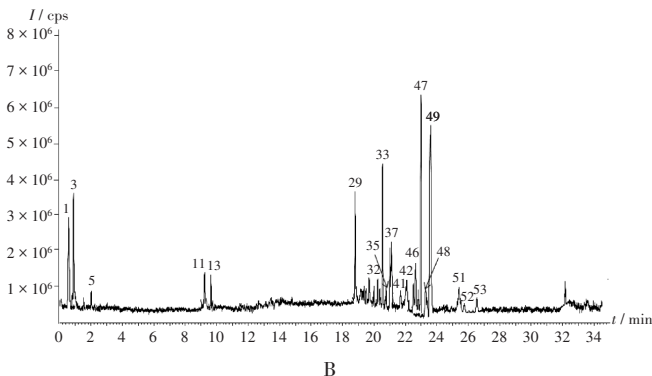
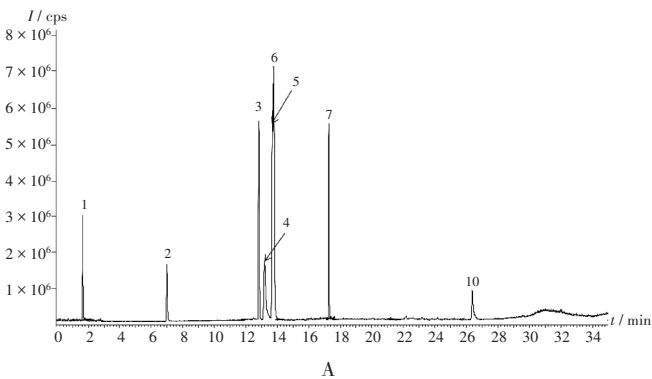
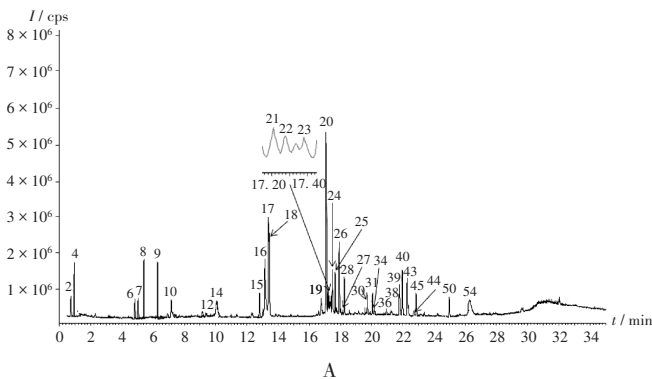
扫描模式:电喷雾离子源(ESI),正、负离子模式下的 Continuum 模式;扫描范围:质荷比(*m/z*)50~1 500;扫描时间:0.1 s;毛细管电压:正离子为 3 000 V,负离子为 2 500 V;喷嘴电压:40 V;干燥气流速:800 L/h;离子源温度:120℃;碰撞气体:氦气;碰撞能:20~50 eV;采用 Lock Mass 通路实时校正采集的数据。

2.2 溶液制备

取丹楂通脉丸 10 g,粉碎,过 80 目筛,取粉末 1 g,精密称定,置 50 mL 具塞锥形瓶中,精密加入 60% 甲醇溶液 25 mL,密塞,称定质量,浸泡 12 h 后超声提取 60 min 使溶解,取出,冷却,再称定质量,用 60% 甲醇溶液补足减失的质量,离心(转速为 4 000 r/min)10 min,取上清液,0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得供试品溶液。取丹参、山楂、西洋参、三七单味中药饮片,干燥,粉碎,过 80 目筛,取粉末各 0.5 g,精密称定,置锥形瓶中,分别精密加入 60% 甲醇溶液 20 mL,按供试品溶液制备方法制备各单味药材样品溶液。分别取人参皂苷 Re、表儿茶素、枸橼酸、隐丹参酮、人参皂苷 R_{g1}、丹参酮 II_A、丹酚酸 B、人参皂苷 R_{b1}、熊果酸、三七皂苷 R₁对照品各适量,精密称定,分别置 10 mL 容量瓶中,用 60% 甲醇溶液稀释并定容,摇匀,用移液枪精密移取上述溶液各适量,混匀,0.22 μm 微孔滤膜滤过,即得混合对照品溶液。

2.3 化学成分分析

在正、负离子模式下对丹楂通脉丸的化学成分进行定性分析,得总离子流图(见图 1)。质谱数据通过 UNIFI 软件处理,与混合对照品溶液总离子流图(见图 2)中 10 种已知成分的相对保留时间、准分子离子等进行比对,依据各对照品 MS² 碎片离子信息进一步确认。对于无对照品的化合物,根据特征母离子峰、离子质荷比、二级质谱图中化学结构的断裂模式、相关文献报道中的信息进行定性。共鉴定出丹楂通脉丸中 54 种化学成分,包括皂苷类 17 种,有机酸类 12 种,黄酮类 8 种,醌类 8 种,酚及酚酸类 5 种,其他类 4 种。详见表 1。



A. 负离子模式 B. 正离子模式

图 1 丹楂通脉丸总离子流图

A. Negative ion mode B. Positive ion mode

Fig. 1 TIC chromatograms of Danzha Tongmai Pills

2.4 化合物结构解析

2.4.1 皂苷类

共鉴定出 17 种皂苷类化合物,主要来源于三七、西洋参、丹参,是丹楂通脉丸的主要药效物质基础,其中以人参皂苷为主要类型。人参皂苷由苷元和糖基构成,根

1. 枸橼酸 2. 表儿茶素 3. 三七皂苷 4. 丹酚酸 B 5. 人参皂苷 Rg₁ 6. 人参皂苷 Re 7. 人参皂苷 Rb₁ 8. 隐丹参酮 9. 丹参酮 II_A 10. 熊果酸

A. 负离子模式 B. 正离子模式

图 2 混合对照品溶液总离子流图

1. Citric acid 2. Epicatechin 3. Notoginseng saponins 4. Salvianolic acid B 5. Ginsenoside Rg₁ 6. Ginsenoside Re 7. Ginsenoside Rb₁ 8. Cryptotanshinone 9. Tanshinone II_A 10. Ursolic acid A. Negative ion mode B. Positive ion mode

Fig. 2 TIC chromatograms of the mixed reference solution

表 1 丹楂通脉丸化学成分分析结果

Tab. 1 Identification results of chemical constituents from Danzha Tongmai Pills

峰号	保留时间 (min)	化合物名称	测量[M+HCOO] ⁻ / [M+H] ⁺ / [M-H] ⁻	分子式	离子类型	MS ²	化合物类型	来源
1	0.747	腺苷 ^[2]	268.122 6	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	[M+H] ⁺	136.064 7, 119.053 9	其他类	山楂
2	0.774	奎宁酸 ^[7]	192.062 8	C ₇ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	127.049 9, 136.998 5, 161.058 7	有机酸类	山楂
3	0.825	5-O-feruloyl-D-quinic acid ^[8]	366.024 6	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M+H] ⁺	337.076 7, 255.015 2, 129.017 9	有机酸类	山楂
4	1.035	枸橼酸 [▲]	191.032 0	C ₆ H ₈ O ₇	[M-H] ⁻	173.020 3, 129.026 1, 111.014 6, 87.012 2	有机酸类	山楂
5	2.347	5-羟甲基糠醛 ^[2]	127.067 2	C ₆ H ₆ O ₃	[M+H] ⁺	127.067 9, 109.045 5, 53.031 1	其他类	山楂
6	4.885	3-羟基根皮苷 ^[9]	451.167 7	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₁	[M-H] ⁻	331.113 3, 191.071 9	酚类	山楂
7	4.910	丹参醇 B ^[10]	353.119 6	C ₂₂ H ₃₆ O ₄	[M-H] ⁻	331.111 1, 191.076	醌类	丹参
8	5.476	(2S)-2-amino-3-[(2R)-2-amino-3-hydroxy-3-oxopropyl]disulfanyipropanoic acid ^[11]	293.075 7	C ₆ H ₁₂ N ₂ O ₄ S ₂	[M-H] ⁻	222.017 3, 179.046 8, 146.955 4	有机酸类	丹参
9	6.183	原花青素 B ₂ ^[2]	577.192 9	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₂	[M-H] ⁻	425.129 1, 407.116 9, 289.098 1	黄酮类	山楂
10	7.005	表儿茶素 [▲]	289.091 2	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M-H] ⁻	271.097 1, 247.081 4, 163.076 1, 145.084 6	黄酮类	山楂
11	9.770	槲皮素 ^[1]	303.048 8	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	[M+H] ⁺	275.040 4, 180.058 1, 153.043 1, 128.949 9	黄酮类	山楂
12	9.799	金丝桃苷 ^[1]	463.133 5	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	300.127 7, 271.125 0, 255.130 0	黄酮类	山楂
13	9.998	槲皮素的同分异构体 ^[2]	303.049 3	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	[M+H] ⁺	275.050 6, 180.059 3, 153.060 1, 163.037 6	黄酮类	山楂

续表 1 丹楂通脉丸化学成分分析结果
Continued Tab. 1 Identification results of chemical constituents from Danzha Tongmai Pills

峰号	保留时间 (min)	化合物名称	测量[M + HCOO] ⁻ / [M + H] ⁺ / [M - H] ⁻	分子式	离子类型	MS ²	化合物类型	来源
14	9.987	牡荆素-2"-O-鼠李糖苷 ^[11-12]	577.155 4	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	[M - H] ⁻	457.112 2, 413.086 3, 341.076 3	黄酮类	山楂
15	12.818	三七皂苷 R ₁ [▲]	977.609 5	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈	[M + HCOO] ⁻	931.599 3, 799.545 6, 637.480 0, 475.413 2	皂苷类	三七、丹参
16	13.079	丹酚酸 B [▲]	717.200 9	C ₃₀ H ₃₀ O ₁₆	[M - H] ⁻	519.132 3, 339.075 0, 321.063 0, 295.081 1, 185.035 8	酚酸类	丹参
17	13.397	人参皂苷 Rg ₁ [▲]	845.557 7	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	[M + HCOO] ⁻	845.557 7, 799.545 6, 637.480 0, 475.413 2	皂苷类	三七、丹参
18	13.435	人参皂苷 Re [▲]	991.627 0	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	[M + HCOO] ⁻	991.627 1, 945.618 8, 845.556 9, 799.548 2, 637.482 0	皂苷类	三七、西洋参、丹参
19	16.771	西洋参皂苷 L ₁₁ ^[13]	845.075 9	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	[M + HCOO] ⁻	799.560 1, 653.488 3	皂苷类	丹参、西洋参、三七
20	17.089	人参皂苷 Rb ₁ [▲]	1 153.694 1	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	[M + HCOO] ⁻	1 107.687 3, 945.619 9, 783.605 4, 621.575 6, 459.543 9	皂苷类	三七、丹参、西洋参
21	17.203	丙二酰基人参皂苷 Rb ₁ ^[14]	1 193.713 4	C ₅₇ H ₉₄ O ₂₆	[M - H] ⁻	1 149.720 2, 1 151.726 1, 1 107.704 5, 620.364 1	皂苷类	丹参、三七、西洋参
22	17.280	人参皂苷 Rc ^[13]	1 123.699 7	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	[M + HCOO] ⁻	1 077.691 4, 1 051.633 9, 584.346 1	皂苷类	丹参、三七、西洋参
23	17.392	丙二酰基人参皂苷 Rc ^[13]	1 163.693 2	C ₅₆ H ₉₂ O ₂₅	[M - H] ⁻	1 087.633 9, 641.366 8, 566.315 8	皂苷类	西洋参
24	17.476	人参皂苷 Ro ^[13]	955.584 4	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₉	[M - H] ⁻	955.584 7, 793.515 1, 500.290 7	皂苷类	丹参、三七、西洋参
25	17.663	西洋参皂苷 R ₁ ^[13]	1 195.717 3	C ₅₉ H ₉₄ O ₂₄	[M + HCOO] ⁻	1 149.711 1, 1 107.695 3, 620.358 4, 574.350 1	皂苷类	西洋参
26	17.928	人参皂苷 Rd ^[13]	991.646 1	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	[M + HCOO] ⁻	945.636 8, 965.590 8, 919.582 1, 783.566 5	皂苷类	丹参、三七、西洋参
27	18.019	丙二酰基人参皂苷 Rd ^[15]	1 031.643 3	C ₅₁ H ₈₄ O ₂₁	[M - H] ⁻	793.512 9, 987.649 5, 945.633 7, 927.620 7, 793.513 5	皂苷类	丹参
28	18.250	绞股蓝皂苷 X VII ^[13]	991.643 9	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	[M + HCOO] ⁻	945.635 0, 919.580 1, 323.126 5, 179.069 6	皂苷类	丹参、三七、西洋参
29	18.875	柚皮素 ^[2]	273.273 5	C ₁₅ H ₂₀ O ₅	[M + H] ⁺	256.262 6, 230.246 6, 212.236 1	黄酮类	山楂
30	19.367	人参皂苷 F ₂ ^[16]	829.576 5	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	[M - H] ⁻	783.565 6, 757.514 7, 621.499 9, 293.201 0	皂苷类	丹参
31	19.886	NSC733507 ^[17]	533.396 5	C ₃₁ H ₃₆ O ₅	[M + HCOO] ⁻	487.386 7, 469.377 2, 243.917 9	有机酸类	丹参
32	20.553	二氢丹参酮 I ^[18]	279.100 7	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	[M + H] ⁺	261.008 7, 233.094 7, 218.070 7, 205.099 4, 189.068 4, 178.075 6, 169.063 3	醌类	丹参
33	20.649	丹参新醌 A ^[19]	297.147 3	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	[M + H] ⁺	269.152 9, 171.079 2, 165.068 5, 143.083 9, 128.061 3	醌类	丹参
34	20.808	przewalskin A ^[17]	721.433 1	C ₂₃ H ₃₆ O ₆	[2M + HCOO] ⁻	675.425 6, 631.447 6, 415.190 9, 397.170 6, 277.241 0	酚类	丹参
35	20.876	丹参新醌乙 ^[3]	281.116 7	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	[M + H] ⁺	261.105 7, 235.110 5, 189.069 3, 139.987 2	醌类	丹参
36	20.953	羟基积雪草苷 ^[20]	502.343 4	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	[M - H] ⁻	502.340 2, 487.386 7, 277.240 5, 224.089 5	皂苷类	丹参、山楂
37	20.963	阿里红酸 ^[21]	500.313 6	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	[M + H] ⁺	500.312 0, 335.258 4, 184.072 3	有机酸类	山楂
38	21.240	疏色多孔菌酸 ^[22]	485.372 3	C ₃₁ H ₅₀ O ₄	[M - H] ⁻	531.377 5, 467.358 7, 231.194 2	皂苷类	丹参、山楂
39	21.798	亚油酸 ^[23]	279.258 1	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	[M - H] ⁻	196.055 1	有机酸类	山楂
40	21.855	quercetin-3-O-β-D-6"-ace-tyl glucopyranoside ^[2]	504.358 3	C ₂₅ H ₂₂ O ₁₃	[M - H] ⁻	279.258 2, 224.088 0	黄酮类	山楂
41	21.863	pinoresinol 4-O-glucoside ^[24]	520.339 9	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	[M + H] ⁺	502.328 8, 337.272 8, 184.072 6	酚类	山楂
42	21.976	隐丹参酮 [▲]	297.148 2	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	[M + H] ⁺	282.124 3, 279.137 3, 254.092 9, 269.108 1, 251.142 2	醌类	丹参
43	22.427	科罗索酸 ^[2]	517.397 3	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	[M + HCOO] ⁻	471.388 2, 243.917 7, 178.853 1, 146.976 4	有机酸类	丹参、山楂
44	22.614	山楂酸 ^[2]	471.393 3	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	[M - H] ⁻	452.324 0, 255.255 4, 146.976 4	有机酸类	山楂
45	22.604	24-羟基齐墩果酸 ^[25]	517.400 0	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	[M + HCOO] ⁻	471.390 7, 452.320 4, 243.921 1, 255.254 0	皂苷类	丹参
46	22.707	亚甲基丹参醌 ^[18]	279.100 5	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	[M + H] ⁺	261.090 5, 233.095 6, 189.058 3, 139.986 8	醌类	丹参
47	23.025	1,4-二烯-雄甾-3,17-二酮 ^[13]	284.200 0	C ₁₉ H ₂₄ O ₂	[M + H] ⁺	285.203 4, 256.204 9, 243.173 0, 225.162 6	其他类	西洋参
48	23.324	柳杉酚 ^[18]	301.140 4	C ₂₀ H ₂₈ O ₂	[M + H] ⁺	279.153, 205.084 9, 149.022 6	酚类	丹参
49	23.845	丹参酮 II _A [▲]	295.134 3	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	[M + H] ⁺	277.122 2, 249.127 1	醌类	丹参
50	24.955	18β-甘草次酸 ^[2]	469.377 8	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	[M - H] ⁻	515.388 1, 325.242 0, 265.174 1	有机酸类	山楂
51	25.911	甲亚基隐丹参醌 ^[19]	269.201 3	C ₁₈ H ₂₀ O ₂	[M + H] ⁺	196.111 8, 182.094 5, 162.072 5, 130.063 9	醌类	丹参
52	25.922	13-羟基-9,11-十六烷二酸 ^[13]	269.207 8	C ₁₆ H ₂₈ O ₃	[M + H] ⁺	196.109 7, 182.085 1, 167.071 6, 130.064 2	有机酸类	西洋参
53	26.327	二十四烷醇 ^[26]	355.283 0	C ₂₄ H ₅₀ O	[M + H] ⁺	263.235 2, 139.986 9	其他类	三七
54	26.403	熊果酸 [▲]	455.386 9	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[M - H] ⁻	437.367 9, 409.361 4, 391.357 6	有机酸类	山楂、丹参

注:▲为经与对照品比对确认。
Note:▲ is confirmed by comparison with the reference substance.

据苷元结构和糖基取代位置不同,主要分为达玛烷型、齐墩果酸型和奥克梯隆型,苷元化学结构见图3。其中,4种皂苷(人参皂苷 R_{g1} 、人参皂苷 R_e 、人参皂苷 R_{b1} 和三七皂苷 R_1)通过与对照品的二级质谱和保留时间进行比对来鉴定;其他13种皂苷的鉴定尤其是存在同分异构体结构的,通过比准确相对分子质量与报道的已知皂苷,根据皂苷结构预测其糖苷键的断裂可能生成的碎片离子,并结合二级质谱图,与预测的碎片离子进行比对,以鉴定该皂苷。质谱数据分析发现,人参皂苷类成分在负离子模式下,一级MS中准分子离子峰 $[M-H]^-$ 和加合离子峰 $[M+HCOO]^-$ 多同时出现;二级MS裂解分析时出现依次丢失1个和多个糖基的碎片离子,相对分子质量失去162,132,146分别对应于失去1个葡萄糖(-glc)、木糖(-xyl)、鼠李糖(-rha),并产生 m/z 475和 m/z 637的特征碎片离子,规律性强,易于识别。

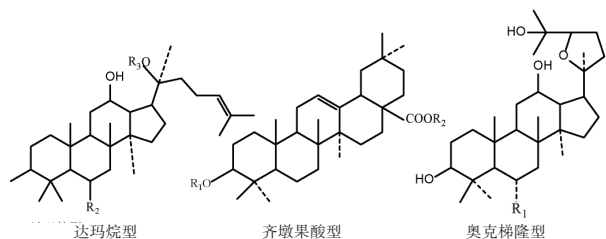


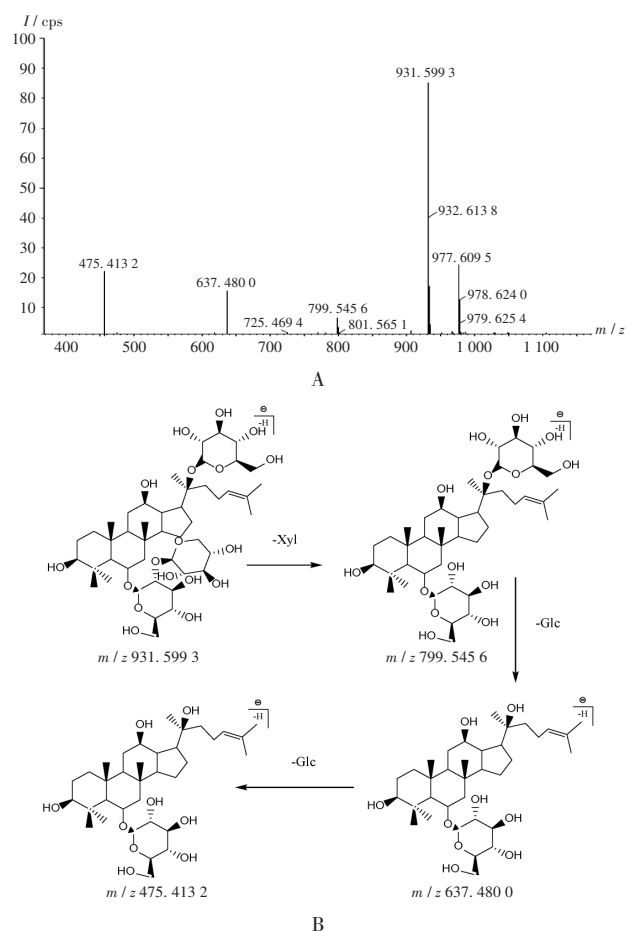
图3 人参皂苷苷元化学结构

Fig. 3 Structures of ginsenoside aglycone

以化合物15为例分析。化合物15的保留时间(t_R)为12.818 min,一级质谱分析时出现 m/z 931.599 3 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰和977.609 5 $[M+HCOO]^-$ 的加合离子峰;二级碎裂分析时依次出现脱去末端糖基的碎片离子 m/z 799.545 6 $[M-H-Xyl]^-$, 637.480 0 $[M-H-Glc-Xyl]^-$, 475.413 2 $[M-H-2Glc-Xyl]^-$ 。与对照品比对,确认化合物15为三七皂苷 R_1 ,其二级质谱图与裂解途径见图4。

以化合物17为例分析。化合物17的 t_R 为13.397 min,一级质谱分析时出现 m/z 845.557 7 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰和799.545 6 $[M+HCOO]^-$ 的加合离子峰;二级碎裂分析时出现脱去末端糖基的碎片离子637.480 0 $[M-H-Glc]^-$ 和475.413 2 $[M-H-2Glc]^-$ 。与对照品比对,确认化合物17为人参皂苷 R_{g1} ,其二级质谱图与裂解途径见图5。

以化合物20为例进行分析。化合物20的 t_R 为17.089 min,一级质谱分析时出现 m/z 1107.687 3 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰和1153.694 1 $[M+HCOO]^-$ 的加合离子峰;二级碎裂分析时依次出现脱去葡萄糖基的碎片离子 m/z 945.619 9 $[M-H-Glc]^-$, 783.605 4 $[M-H-2Glc]^-$, 621.575 6 $[M-H-3Glc]^-$, 459.543 9 $[M-H-4Glc]^-$ 的碎片离子。与对照品比对,确认化合物20为人



A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图4 三七皂苷 R_1 的二级质谱图与裂解途径

A. Secondary mass spectrum B. Fragmentation pathway

Fig. 4 Secondary mass spectrum and fragmentation pathway of notoginsenoside R_1

参皂苷 R_{b1} 。

裂解规律与人参皂苷 R_{b1} C-20和C-3位羟基均有二糖取代,分别由6→1位两分子葡萄糖和2→1位两分子葡萄糖相连相符合。结合三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g1} 和人参皂苷 R_{b1} 的裂解规律及文献[27],系列皂苷类化合物15,17-28,30,36,38,45均被鉴定出。

2.4.2 有机酸类

共鉴定出12种有机酸类化合物,主要来源于山楂。有机酸类化合物常在羧基处断裂得其特征酸,也常丢失 H_2O , CO_2 , -COOH而形成碎片离子。

以化合物4为例分析。化合物4的 t_R 为1.035 min,一级质谱分析时出现 m/z 191.032 0 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰;二级碎裂分析时,出现脱去 H_2O 和 CO_2 的碎片离子,碎片离子为 m/z 173.020 3 $[M-H-H_2O]^-$, m/z 129.026 1 $[M-H-H_2O-CO_2]^-$, m/z 111.014 6 $[M-H-2H_2O-CO_2]^-$ 。与对照品比对,确认化合物4为枸橼酸,其二级质谱图与裂解途径见图6。

以化合物54为例分析。化合物54的 t_R 为26.403 min,

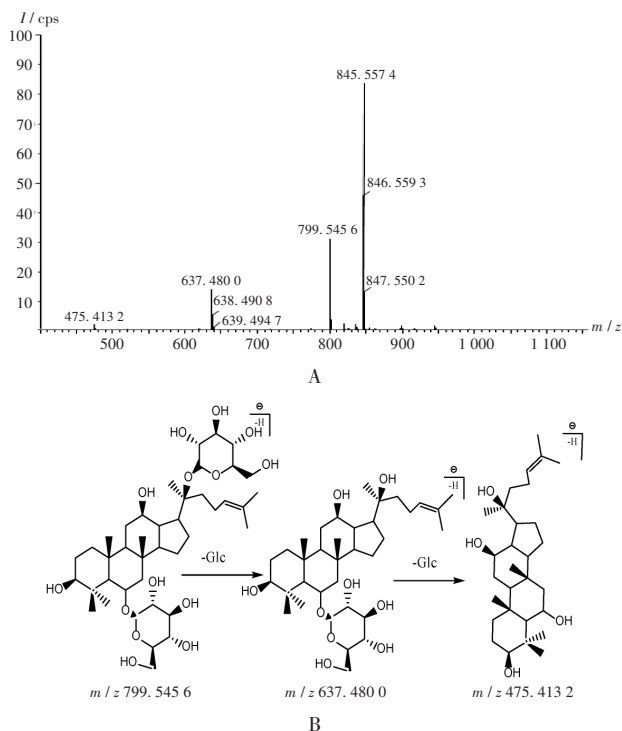


图5 人参皂苷Rg₁的二级质谱图与裂解途径
A. 二级质谱图 B. 裂解途径

A. Secondary mass spectrum B. Fragmentation pathway

Fig. 5 Secondary mass spectrum and fragmentation pathway of ginsenoside Rg₁

一级质谱分析时出现 m/z 455.3869 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰;二级质谱分析时出现 m/z 437.3679 为母离子失去一分子 H_2O 形成的碎片离子, m/z 409.3614 为继续失去一分子 CO 形成的碎片离子, m/z 391.3576 为再失去一分子 H_2O 生成的碎片离子。与对照品比对, 确认化合物 **54** 为熊果酸。

2.4.3 酚及酚酸类

共鉴定出5种酚及酚酸类化合物, 主要来源于丹参。酚及酚酸类化合物含较多的羧基和酚羟基, 裂解时易失去 H_2O , CO_2 , CO , $HCOOH$ 等基团。通过化合物的质谱信息发现, 多数酚酸类化合物在负离子模式下的质谱响应信号更明显。

以化合物 **16** 为例分析。化合物 **16** 的 t_R 为 13.079 min, 一级质谱分析时出现 m/z 717.2009 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰; 其二级碎片主要有 m/z 519.1323 $[M-H-C_9H_{10}O_5]^-$, 339.0750 $[M-H-C_9H_{10}O_5-C_9H_8O_4]^-$, 321.0630 $[M-H-2C_9H_{10}O_5]^-$, 295.0811 $[M-H-C_9H_{10}O_5-C_9H_8O_4-CO_2]^-$, 185.0358 $[M-H-C_9H_{10}O_5-C_9H_8O_4-CO_2-C_6H_6O_2]^-$ 。与对照品的 t_R 及二级碎片比对, 裂解规律与丹酚酸B(以丹参素基团形成的二聚体化合物)通常会脱去1个或2个 $C_9H_{10}O_5$ 分子, 形成 $[M-H-C_9H_{10}O_5]^-$ 的分子碎片相符合。确认化合

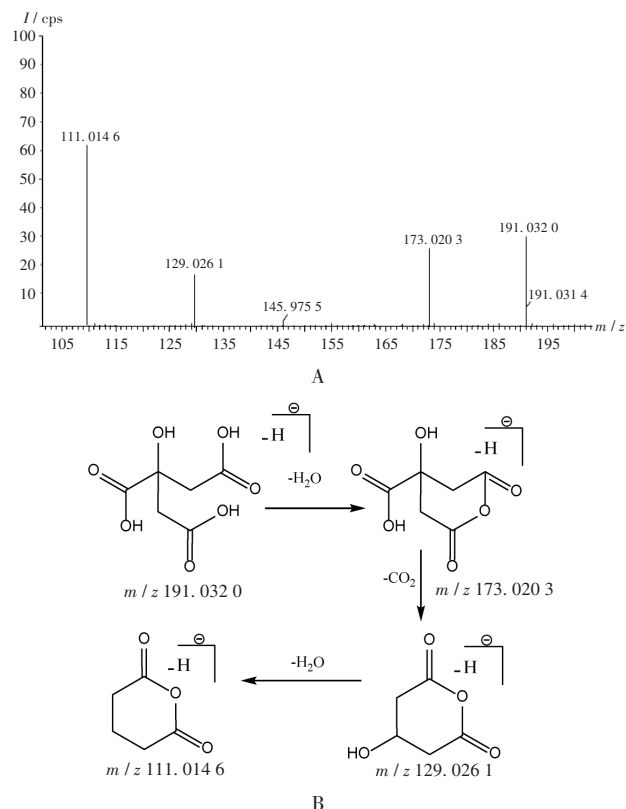


图6 枸橼酸的二级质谱图与裂解途径
A. 二级质谱图 B. 裂解途径

A. Secondary mass spectrum B. Fragmentation pathway

Fig. 6 Secondary mass spectrum and fragmentation pathway of citric acid

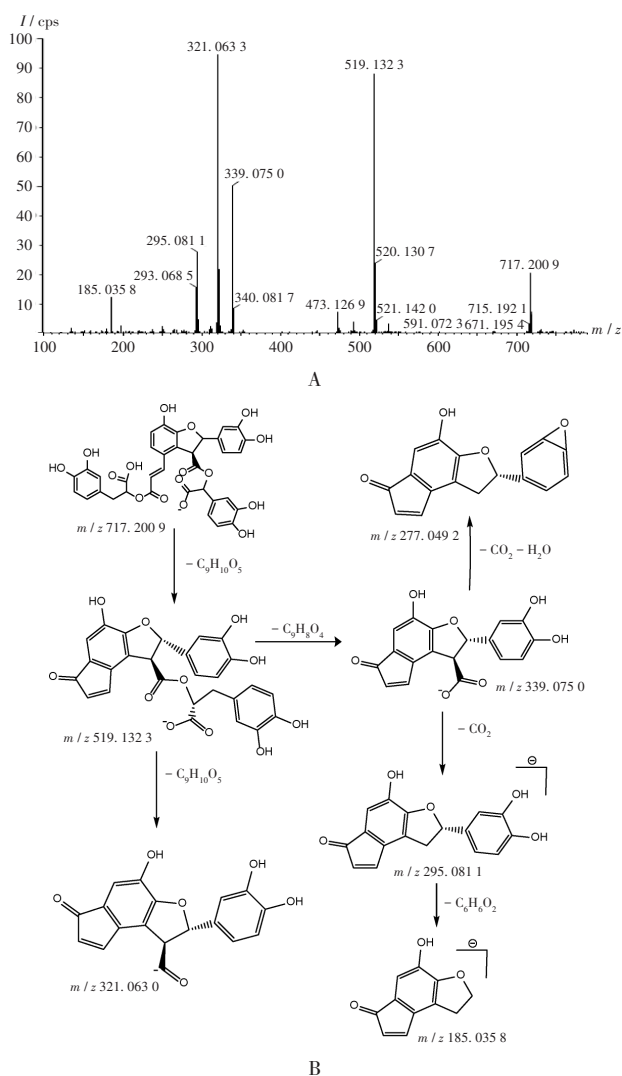
物 **16** 为丹酚酸B, 其二级质谱图与裂解途径见图7。

2.4.4 黄酮类

共鉴定出8种黄酮类化合物, 均来源于山楂。黄酮类化合物是以2-苯基色原酮为母核, 以 $C_6-C_3-C_6$ 为基本骨架。黄酮类化合物在正、负离子模式下的响应均较好, 主要裂解方式包括取代基羟基、甲氧基等的断裂, 母核C环开环断裂, CO , H_2O , CO_2 等中性离子的丢失。

以化合物 **10** 为例分析。化合物 **10** 的 t_R 为 7.005 min, 一级质谱分析时出现 m/z 289.0912 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰; 二级碎裂分析时出现脱去 H_2O , C_2H_2O , $C_6H_6O_3$ 的碎片离子, 碎片离子为 m/z 271.0971 $[M-H-H_2O]^-$, 247.0814 $[M-H-H_2O-CO_2]^-$, m/z 163.0761 $[M-H-C_6H_6O_3]^-$, m/z 145.0846 $[M-H-C_6H_6O_3-H_2O]^-$ 。与对照品比对, 并结合数据库及文献[28], 确认化合物 **10** 为表儿茶素。

以化合物 **14** 为例分析。化合物 **14** 的 t_R 为 9.987 min, 一级质谱分析时出现 m/z 577.1554 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰; 二级质谱分析时出现 m/z 457.1122 $[M-H-C_4H_8O_4]^-$, m/z 413.0863 $[M-H-C_6H_{12}O_5]^-$, m/z 341.0763 $[M-H-C_6H_{12}O_5-C_3H_4O_2]^-$ 的碎片离子。结



A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图7 丹酚酸B的二级质谱图与裂解途径

A. Secondary mass spectrum B. Fragmentation pathway

Fig. 7 Secondary mass spectrum and fragmentation pathway of salvianolic acid B

合数据库及文献[11-12], 确认化合物14为牡荆素-2"-O-鼠李糖苷。

以化合物11和13为例分析。化合物11和13的 t_R 分别为9.770, 9.998 min, 准分子离子峰均为 m/z 303.05 $[M+H]^+$ 。二级质谱分析时出现 m/z 275.0404 $[M+H-CO]^+$ 的碎片离子为槲皮素C环上脱去CO; m/z 180.0581的碎片离子为槲皮素同时失去B环和CH; m/z 153.0431的碎片离子为槲皮素RDA裂解形成。结合数据库及文献[1-2], 确认化合物11和13分别为槲皮素、槲皮素的同分异构体。

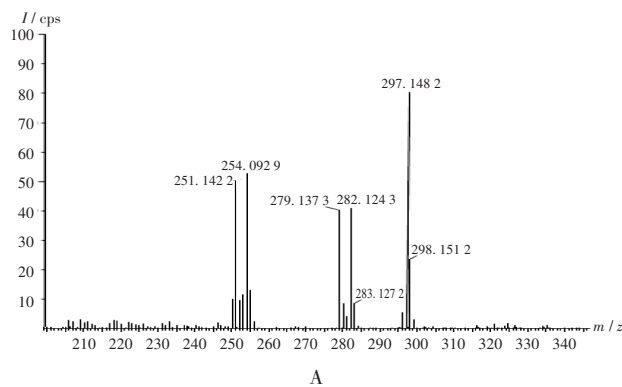
以化合物12为例分析。化合物12的 t_R 为9.799 min, 一级质谱分析时出现准分子离子峰为 m/z 463.1335 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰; 二级质谱分析时出现 m/z 300.1277 $[M-H]^-$ 为其通过3-O苷键的均裂产生的

碎片离子。还有碎片离子 m/z 271.1250 $[M-H-CO]^-$ 和 m/z 255.1300 $[M-H-CO-OH]^-$ 的碎片离子。结合数据库及文献[1], 确认化合物12为金丝桃苷。

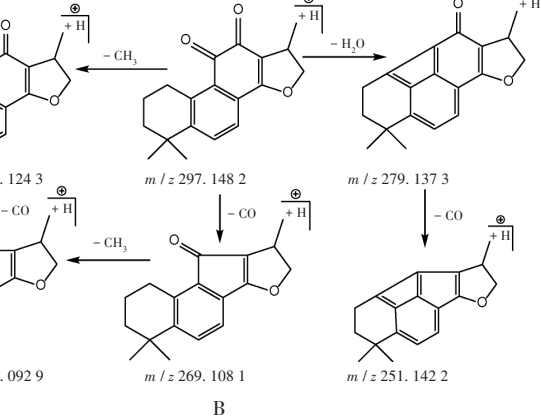
2.4.5 醌类

共鉴定出8种醌类化合物, 均来源于丹参。醌类化合物是丹参的重要有效物质基础, 如隐丹参酮、丹参酮II_A。质谱分析发现, 丹参中的醌类化合物仅在正离子模式下出现分子离子峰, 一级MS分析时出现很强的 $[M+H]^+$ 准分子离子峰, 二级质谱分析时会产生 m/z $[M+H-H_2O]^+$ 和 $[M+H-CO]^+$ 的特征性碎片离子。

以化合物42为例分析。化合物42的 t_R 为21.976 min, 一级质谱分析时出现了 m/z 297.1482 $[M+H]^+$ 的准分子离子峰; 在二级质谱分析时出现 m/z 282.1243 $[M+H-CH_3]^+$, 279.1373 $[M+H-H_2O]^+$, 269.1081 $[M+H-CO]^+$, 254.0929 $[M+H-CO-CH_3]^+$, 251.1422 $[M+H-H_2O-CO]^+$ 等碎片离子。与对照品比对, 确认化合物42为隐丹参酮, 其二级质谱图与裂解途径见图8。



A. 二级质谱图 B. 裂解途径



A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图8 隐丹参酮的二级质谱图与裂解途径

A. Secondary mass spectrum B. Fragmentation pathway

Fig. 8 Secondary mass spectrum and fragmentation pathway of cryptotanshinone

以化合物49为例分析。化合物49的 t_R 为23.845 min, 一级质谱分析时出现了 m/z 295.1343 $[M+H]^+$ 的准分子离子峰; 在二级质谱分析时出现了 m/z 277.1222

$[M + H - H_2O]^+$, 249.127 1 $[M + H - H_2O - CO]^+$ 等碎片离子。与对照品比对, 确认化合物 49 为丹参酮 II_A, 其二级质谱图与裂解途径见图 9。

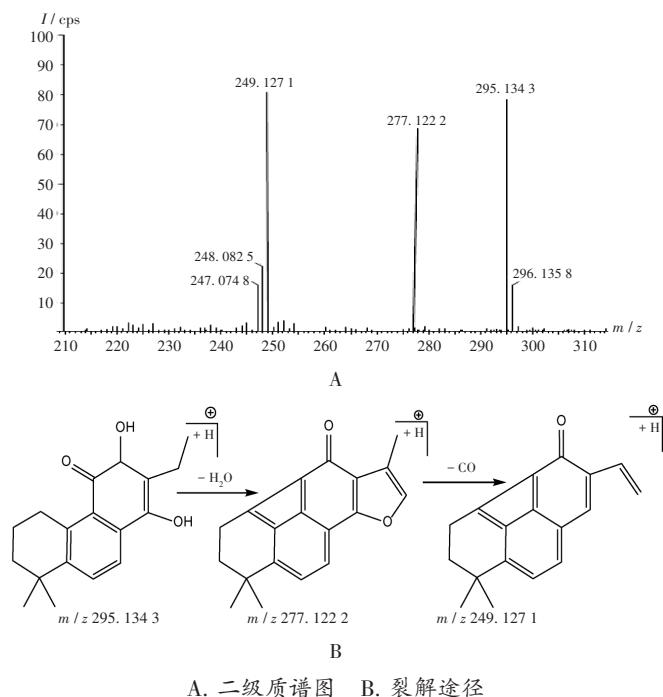


图9 丹参酮 II_A 的二级质谱图与裂解途径

A. Secondary mass spectrum B. Fragmentation pathway

Fig. 9 Secondary mass spectrum and fragmentation pathway of tanshinone II_A

2.4.6 其他类

共鉴定出4种其他类化合物, 包括腺苷、5-羟甲基糠醛、1,4-二烯-雄甾-3,17-二酮、二十四烷醇。以化合物 1 为例分析。化合物 1 的 t_R 为 0.747 min, 一级质谱分析时出现了 m/z 268.122 6 $[M + H]^+$ 的准分子离子峰; 二级质谱分析时出现了 m/z 136.064 7 $[M + H - C_5H_9O_4]^+$, 119.053 9 $[M + H - C_5H_9O_4 - NH_2]^+$ 等碎片离子峰。与二级质谱的碎片离子和文献[2]的离子碎片比对, 可推测化合物 1 为腺苷。

3 讨论

3.1 样品提取方法选择

前期试验考察了丹楂通脉丸的提取溶剂(水及40%, 50%, 70%, 80%, 100% 甲醇), 浸泡时间(1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h), 提取时间(30, 45, 60 min)的提取效果, 结果显示, 用60% 甲醇、浸泡12 h、超声提取60 min 提取的成分种类多。故样品提取方法选择60% 甲醇溶液浸泡12 h后, 超声提取60 min。

3.2 化学成分鉴定结果分析

本研究中从丹楂通脉丸中共鉴定出54种化学成分, 包括皂苷类17种, 有机酸类12种, 酚及酚酸类5种, 黄酮类8种, 醌类8种, 其他类4种。通过与单味中药比

对, 确定30种化合物来源于丹参, 23种来源于山楂, 12种来源于西洋参, 11种来源于三七。其中, 被鉴别出的西洋参化学成分较文献[5]报道的少, 可能主要在于分析方法不同。文献[5]采用不同提取溶剂和不同部位对西洋参进行系统分析; 而本研究中主要是对丹楂通脉丸复方进行整体分析, 采用的提取溶剂和提取方法是根据组方的君臣佐使原则进行优选, 方中西洋参为佐药, 组方含量占比较低, 故检出的成分种类与文献[5]报道的数量相差较大。

对结果进行分析发现, 皂苷类化合物主要来源于丹参、三七、西洋参。现代研究表明, 皂苷类化合物是三七和西洋参的主要化学成分, 也是其药效物质基础的代表性成分, 三七皂苷是三七的主要活性成分, 有防治冠状动脉粥样硬化性心脏病及动脉粥样硬化、抗炎、抗肿瘤等药理学作用^[29-30]。研究发现, 人参皂苷 Rb₁ 能促进血管生成因子的表达, 增加微血管密度, 改善循环; 人参皂苷 Re 能抑制血小板聚集^[31-32]。有机酸类、酚及酚酸类化合物主要来源于山楂和丹参, 山楂的有机酸类成分具有促消化、抗心肌细胞损伤、保肝等作用^[33]。醌类化合物来源于丹参, 丹参酮 II_A 能调节血脂, 抑制5-脂氧酶/白三烯通路活性, 降低炎症因子水平, 抑制氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的大鼠胸主动脉平滑肌细胞(VSMC)凋亡及RAW264.7细胞增殖和迁移, 发挥抗动脉粥样硬化作用^[34]。黄酮类化合物来源于山楂, 能调节血脂, 降低血压, 改善冠脉血流量, 改善机体微循环状态^[9]。可见, 丹楂通脉丸被鉴别出的化学成分的现代药理学作用与其具有活血散瘀、化痰通络等功效具有良好的一致性, 可用于动脉粥样硬化、脑动脉供血不足、中风等的治疗。

3.3 方法评价

本研究中采用UPLC-Q-TOF-MS/MS法, 结合保留时间、精确相对分子质量与二级质谱碎片离子信息、数据库、相关文献, 鉴定了丹楂通脉丸的化学成分, 并探讨了其质谱裂解规律, 为丹楂通脉丸的配伍规律研究提供了方法, 为其质量标志物的确定提供了实验支撑, 为后续阐明丹楂通脉丸的药效物质基础奠定了基础。后续将基于本研究中分析出的化学成分对丹楂通脉丸独特的配伍规律进行研究, 通过比对单味中药与复方的成分差异和不同药味配伍的成分差异进行系统分析。

参考文献

- [1] 乔晓莉, 吴士杰, 祁向争, 等. 山楂中化学成分的UPLC/ESI-TOF/MS分析[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(2):

- 120-124.
- [2] 杨璐嘉,张传洋,王丽娟,等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 法比较不同炮制方法下山楂化学成分差异[J]. 山东化工, 2023, 52(10): 138-145.
- [3] 吴 鹏,李慧芬,张学兰,等. HPLC-TOF/MS 分析丹参酒炙前后化学成分的变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(11): 6-9.
- [4] 庞会婷,罗朵生,郭 姣. 三七化学成分分析及其抗炎机制的网络药理学探讨[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5538-5547.
- [5] 焦玉凤. 国内外不同产区西洋参化学成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [6] 车 爽. UPLC-Q-TOF-MS/MS 联合 UNIFI 技术在中药分析领域的应用进展[J]. 天津药学, 2022, 34(3): 67-74.
- [7] 徐殊红,周 慧,王慧英,等. 高效液相色谱指纹图谱结合一测多评的山楂与野山楂有机酸比较研究[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(6): 261-267.
- [8] 骆巧媚,范依霖,洪 冉,等. 山楂炒焦前后组方大山楂丸的体内化学成分分析[J]. 化学研究与应用, 2023, 35(11): 2577-2587.
- [9] 赵 帅,郝二伟,杜正彩,等. 广山楂的化学成分、药理作用与质量控制研究进展[J]. 中成药, 2020, 42(1): 169-175.
- [10] 刘建庭,仇 瑜,卜睿臻,等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的痹祺胶囊化学物质组及入血成分的研究[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5496-5513.
- [11] 郑一夫,孔令雷,贾 皓,等. 基于系统的化合物-靶点相互作用预测模型的消栓通络方抗脑卒中网络药理学研究[J]. 药学报, 2020, 55(2): 256-264.
- [12] 郑 伟,周 茗,王双艳,等. 不同来源山楂叶化学成分比较分析[J]. 药学报, 2021, 56(12): 3526-3539.
- [13] 林红强. 林下西洋参化学成分、抗 COPD 作用及新活性化合物药代动力学研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [14] 王晓丽,彭梅梅,陈 琪,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的经典名方黄连汤化学成分鉴定及网络药理学研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(5): 1249-1263.
- [15] 刘建庭,仇 瑜,卜睿臻,等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的痹祺胶囊化学物质组及入血成分的研究[J]. 中草药, 2021, 52(18): 5496-5513.
- [16] 焦玉凤. 国内外不同产区西洋参化学成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [17] 唐惠兰. 基于分子对接技术与斑马鱼血栓模型筛选丹参中的抗血栓活性成分[D]. 重庆: 重庆理工大学, 2022.
- [18] 屠 燕,孙连娜,董志颖,等. 基于 UPLC-QTOF-MS 技术分析不同产地丹参药材化学成分的差异[J]. 中药材, 2021, 44(6): 1337-1342.
- [19] 单晓晓,洪帮振,刘 洁,等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5496-5511.
- [20] 闫 凯,徐艳梅,徐敬朴,等. UPLC-MS/MS 法测定积雪草中 7 种有效成分的含量[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(19): 1949-1953.
- [21] 程冰冰,吕圭源,吴汉松,等. 基于网络药理学及分子对接探讨山楂改善代谢性高血压的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3377-3388.
- [22] 冯 薇,周玲玉,刘明亮,等. 阿里红中羊毛甾烷三萜类成分的 ESI-LTQ-Orbitrap-MS 高分辨质谱裂解规律研究[J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(4): 314-318.
- [23] 宁素云,孟美黛,王 鹏,等. 基于 UHPLC-Q Exactive Orbitrap-MS 法的山楂不同部位化学成分分析[J]. 广州化工, 2021, 49(13): 97-101.
- [24] FU S, CHENG R, DENG Z, et al. Qualitative analysis of chemical components in Lianhua Qingwen capsule by HPLC-Q Exactive-Orbitrap-MS coupled with GC-MS[J]. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2021, 11(6): 709-716.
- [25] 田晓明,颜立红,蒋利媛,等. 基于 UHPLC-QTOF/MS 代谢组学技术比较分析半枫荷不同组织化学成分[J]. 植物生理学报, 2021, 57(6): 1311-1318.
- [26] 叶馨露,吴建明,杨 杰,等. 白背三七化学成分及代表性成分质谱裂解特征的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(21): 6687-6700.
- [27] 杨 琳,宋海英,刘剑刚,等. 基于 LC-MS 技术快速鉴定冠心丹参滴丸的主要成分和入血成分[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(22): 2484-2490.
- [28] 隋振宇,侯朋艺. 基于超高效液相串联-四极杆静电场轨道阱质谱联用技术对荷叶中化学成分进行快速鉴定[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(10): 813-818.
- [29] 石礼平,张国壮,刘丛盛,等. 三七化学成分和药理作用研究概况及质量标志物的预测[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2059-2067.
- [30] 吴首蓉,郭晓宇,屠鹏飞,等. 西洋参化学成分、生物活性、品质评价及产品开发研究进展[J]. 药学报, 2022, 57(6): 1711-1725.
- [31] 刘耀晨,张铁军,郭海彪,等. 三七的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中草药, 2021, 52(9): 2733-2745.
- [32] 张 潇,张金枝,刘真真,等. 人参皂苷 Rb₁ 对脑梗死大鼠血管新生的作用及机制研究[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(4): 10-15.
- [33] 李 新,徐 旭,许 浚,等. 基于心血管保护作用的三七粉质量标志物研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(1): 19-34.
- [34] 何德全,陈友权. 丹参酮 II_A 通过 5-脂氧酶/白三烯通路治疗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(23): 3959-3962.

(收稿日期: 2024-02-20; 修回日期: 2024-08-15)