

基于UPLC-Q-TOF-MS技术的黄芪桂枝五物汤基准样品 化学成分分析及表征

韩迪, 王姗姗, 唐嵩媛, 孙晖, 闫广利, 张爱华, 王喜军*
(黑龙江中医药大学经典名方有效性评价及产业化开发教育部工程研究中心,
国家中医方证代谢组学研究中心, 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的:对黄芪桂枝五物汤基准样品(冻干粉)进行化学成分分析,为该经典名方制剂的质量标准制定提供质量标志物。方法:采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间-串联质谱法(UPLC-Q-TOF-MS),色谱条件为Waters ACQUITY UPLC™ HSS T3色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm),流动相甲醇(A)-0.1%甲酸水溶液(B)梯度洗脱(0~8 min, 1%~20%A; 8~10 min, 20%~30%A; 10~12 min, 30%~35%A; 12~14 min, 35%~40%A, 14~23 min, 40%~55%A, 23~27 min, 55%~99%A; 27~28 min, 99%A; 28~28.5 min, 99%~1%A; 28.5~30 min, 1%A),柱温40℃,进样量2 μL,流速0.3 mL·min⁻¹。在正、负离子模式下采集黄芪桂枝五物汤基准样品(冻干粉)的质谱数据,质谱条件为电喷雾离子源(ESI),扫描范围 m/z 50~1 200,碰撞能量10~30 eV。利用UNIFI 1.8和Progenesis QI 2.0软件解析,结合对照品和文献信息比对,对黄芪桂枝五物汤基准样品(冻干粉)的化学成分进行表征。结果:一共表征出123化学成分,其中黄酮类33个、苷类26个、有机酸类18个、萜类11个、苯丙素类7个、姜辣素类4个、生物碱类3个、氨基酸类3个、酰胺类2个、其他类16个。结论:建立的方法可以快速、准确地表征黄芪桂枝五物汤基准样品(冻干粉)中的化学成分,可为该经典名方的质量评价指标筛选提供依据,并为其制剂研究提供参考。

[关键词] 超高效液相色谱-四级杆-飞行时间-串联质谱法(UPLC-Q-TOF-MS); 经典名方; 黄芪桂枝五物汤; 基准样品; 冻干粉; 化学成分; 黄酮类

[中图分类号] R22;R28;R914;O657 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2022)09-0141-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20212154 [增强出版附件] 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211117.1608.003.html>

[网络出版日期] 2021-11-18 13:33

Chemical Composition Analysis and Characterization of Reference Sample of Huangqi Guizhi Wuwutang Based on UPLC-Q-TOF-MS

HAN Di, WANG Shan-shan, TANG Song-yuan, SUN Hui, YAN Guang-li,
ZHANG Ai-hua, WANG Xi-jun*

(Engineering Research Center for Effectiveness Evaluation and Industrialization Development of
Classic Prescription, Ministry of Education, National Research Center of Chinmedomics,
Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the chemical composition of the reference sample of Huangqi Guizhi Wuwutang (lyophilized powder), and to provide quality markers for the formulation of quality standards of this formula. **Method:** Ultra performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) was performed on a Waters ACQUITY UPLC™ HSS T3 column (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm), the mobile phase was methanol (A) -0.1% formic acid aqueous solution (B) for gradient

[收稿日期] 2021-08-31

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973745)

[第一作者] 韩迪,在读硕士,从事经典名方相关技术开发研究,E-mail:18846832189@126.com

[通信作者] *王喜军,博士,教授,从事中药血清药物化学及中医方证代谢组学研究,Tel:0451-82110818,E-mail:xijunw@sina.com

elution (0-8 min, 1%-20%A; 8-10 min, 20%-30%A; 10-12 min, 30%-35%A; 12-14 min, 35%-40%A, 14-23 min, 40%-55%A, 23-27 min, 55%-99%A; 27-28 min, 99%A; 28-28.5 min, 99%-1%A; 28.5-30 min, 1%A), the column temperature was 40 °C, the injection volume was 2 μ L, and the flow rate was 0.3 mL \cdot min⁻¹. The mass spectrometry data of the reference sample of Huangqi Guizhi Wuwutang (lyophilized powder) were collected under positive and negative ion modes. The conditions of mass spectrometry were electrospray ionization (ESI), scanning range of m/z 50-1 200, and impact energy of 10-30 eV. UNIFI 1.8 and Progenesis QI 2.0 software were used to analyze and characterize the chemical constituents in reference sample of Huangqi Guizhi Wuwutang (lyophilized powder) combined with reference comparison and literature review. **Result:** A total of 123 chemical constituents were identified, including 33 flavonoids, 26 glycosides, 18 organic acids, 11 terpenoids, 7 phenylpropanoids, 4 gingerol, 3 alkaloids, 3 amino acids, 2 amides and 16 other compounds. **Conclusion:** The established method can quickly and accurately characterize the chemical components in the reference sample of Huangqi Guizhi Wuwutang (lyophilized powder), which can provide a basis for the selection of quality evaluation indicators of this formula, and provide a reference for its preparation research.

[Keywords] ultra performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS); classical famous formulas; Huangqi Guizhi Wuwutang; reference sample; lyophilized powder; chemical composition; flavonoids

黄芪桂枝五物汤出自张仲景《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》，被收录于《古代经典名方目录(第一批)》^[1]，由黄芪、桂枝、芍药、生姜和大枣5味中药组成，原文记载“血痹，阴阳俱微，寸口关上微，尺中小紧，外证身体不仁，如风痹状，黄芪桂枝五物汤主之”。现代研究表明黄芪桂枝五物汤主要用于治疗糖尿病周围神经病变^[2-3]、关节炎^[4-5]、心脑血管疾病^[6]等，具有良好的开发价值。为缩短经典名方的研发周期，国家药品监督管理局发布了《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》，指出“经典名方制剂的研制分‘经典名方物质基准’研制与制剂研制两个阶段”，说明经典名方基准样品质量控制体系对于制剂的质量保障具有重要意义^[7]。为保障制剂的质量，应重点关注基准样品质量控制体系的建立，该质量控制体系的建立应以按照国家发布的古代经典名方关键信息及古籍记载内容制备的基准样品为前提^[7-8]。2020年11月，国家中医药管理局和国家药品监督管理局联合发布《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》的通知，确切指出了东汉时期《金匮要略》医籍中方剂的现代用量等关键信息^[9]。

目前，按照国家相关文件制备的黄芪桂枝五物汤基准样品的药效成分和质量控制方面的研究较少^[10-12]，导致现有研究无法科学指导和保障该经典名方制剂的开发。基于此，本实验拟采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间-串联质谱法(UPLC-Q-TOF-MS)分析和表征黄芪桂枝五物汤基准样品(冻

干粉)的化学成分，以期为该经典名方质量评价指标的筛选提供依据，并为其后续的制剂研究奠定基础。

1 材料

ACQUITY™ UPLC型超高效液相色谱仪和SYNAPT™ G2-Si型高分辨质谱分析系统(美国Waters公司)，JE1002型电子天平(上海浦春计量仪器有限公司)，C21-RT2148型多功能电磁炉(广东美的生活电器制造有限公司)，BTP-3ES00X型冷冻干燥机(美国SP Scientific公司)。

黄芪甲苷、香豆素和黄芩素对照品(成都瑞芬思生物科技有限公司，批号分别为H-013-171013、H-016-170616、H-018-170427，纯度均>98%)，槲皮素、刺芒柄花素、阿魏酸、芍药内酯苷和苯甲酰芍药苷对照品(四川省维克奇生物科技有限公司，批号分别为201608、201805、201908、201807、201605，纯度均≥98%)，毛蕊异黄酮葡萄糖苷、肉桂酸、肉桂醛、芍药苷、白桦脂酸、6-姜酚、没食子酸、汉黄芩素、5-羟甲基糠醛和咖啡酸对照品(中国食品药品检定研究所，批号分别为111920-201606、110786-201604、110710-201821、110736-202044、111802-201703、111833-2018006、110831-201605、111514-201706、11626-201912、110885-201703，纯度分别为97.6%、98.8%、99.6%、96.8%、99.2%、99.9%、90.8%、92.8%、99.2%、99.7%)，水为屈臣氏蒸馏水，乙腈、甲醇均为质谱纯，其他试剂均为分析纯。饮片黄芪(产地内蒙古赤峰市喀喇沁旗，批号JL001-180501)、桂枝

(产地广东省德庆县高良镇,批号JL076-180601)、白芍(产地安徽省亳州市董桥村,批号JL067-180401)、生姜(产地山东省莱芜市,批号JL206-180601)、大枣(产地山西省临县林家坪镇,批号JL202-180401)均由哈尔滨中药四厂有限公司提供,经黑龙江中医药大学王喜军教授鉴定,均符合2020年版《中华人民共和国药典》(一部)有关规定。

2 方法

2.1 色谱条件 Waters ACQUITY UPLC™ HSS T3 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm),流动相选择甲醇(A)-0.1%甲酸水溶液(B)梯度洗脱(0~8 min, 1%~20%A; 8~10 min, 20%~30%A; 10~12 min, 30%~35%A; 12~14 min, 35%~40%A, 14~23 min, 40%~55%A, 23~27 min, 55%~99%A; 27~28 min, 99%A; 28~28.5 min, 99%~1%A; 28.5~30 min, 1%A),柱温40 °C,流速0.3 mL·min⁻¹,进样室温度4 °C,进样量2 μL。

2.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI),以氮气为雾化气和锥孔气,毛细管电压2.5 kV,离子源温度110 °C,样品锥孔电压40 V,离子源补偿电压80 V,脱溶剂气温度400 °C,锥孔气流量50 L·h⁻¹,脱溶剂气流量800 L·h⁻¹,雾化气压力650 kPa,碰撞能量10~30 eV,扫描范围 *m/z* 50~1 200,扫描时间0.2 s,以 MS^E continuum 模式进行数据全扫描采集,LockSpray 校正系统在线质量校正,亮氨酸-脑啡肽([M+H]⁺ 556.277 1, [M-H]⁻ 554.261 5),锁定质量溶液质量浓度1 μg·L⁻¹,流速5 μL·min⁻¹。

2.3 样品制备

2.3.1 基准样品(冻干粉)的制备 原文记载“黄芪三两,芍药三两,桂枝三两,生姜六两,大枣十二枚。上五味,以水六升,煮取二升,温服七合,日三服。”根据文献考证结果^[9,13],东汉时期一两约13.8 g,一升约200 mL。因此取黄芪、桂枝和白芍各41.4 g,生姜82.8 g,大枣55.2 g,加水1.2 L后浸泡30 min,电磁炉设定1.2 kW,加盖,7 min煮沸后,转换为500 W保持微沸,55 min后煎煮至400 mL,药液趁热过滤。将滤液转至冻干瓶中,-80 °C预冻12 h,于-45 °C和真空度29 Pa条件下冷冻干燥,36 h后得到棕黄色鳞片状粉末,即黄芪桂枝五物汤基准样品(冻干粉)。

2.3.2 供试品溶液的制备 取基准样品(冻干粉)1.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,分别精密加入75%甲醇10 mL,密塞,称定质量,超声提取30 min(频率50 kHz,功率250 W),放置冷却至室温,称定质量,加75%甲醇补足减失的质量,摇匀,离心处理

(13 000 r·min⁻¹, 10 min, 4 °C, 半径10 cm),取上清液,过0.22 μm微孔滤膜,即得。

2.3.3 对照品溶液的制备 分别精密称取上述对照品各0.3 mg,加至10 mL量瓶中,加甲醇使溶解并定容,摇匀,得质量浓度均约0.03 g·L⁻¹的混合对照品溶液,冷藏保存,备用。进样时过0.22 μm微孔滤膜。

2.4 成分集的建立与数据处理 收集中药系统药理学数据库及分析平台(TCMSP)、PubChem及文献[14-15]中有关黄芪桂枝五物汤各单味药的化学成分信息,包括名称、分子式、结构式(.mol格式)等,并通过Progenesis QI 2.0软件中Progenesis SDF Studio构建黄芪桂枝五物汤专属化学成分集,并将其导入UNIFI 1.8软件。将MS^E continuum模式下采集的质谱数据与UNIFI软件中数据集进行自动匹配,选择误差(δ)<10 ppm(1 ppm=1×10⁻⁶)的化合物,将UNIFI匹配结果在MassLynx 4.1软件中经人工鉴定和验证,得到最终结果。

3 结果

3.1 黄芪桂枝五物汤的化学成分分析 应用UPLC-Q-TOF-MS系统,分别采集对照品溶液和供试品溶液在正、负离子模式下的数据,得基峰离子(BPI)色谱图,见图1和增强出版附加材料。

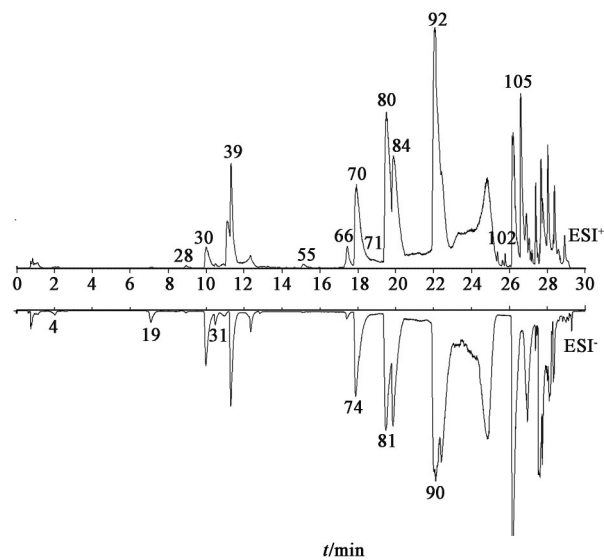


图1 混合对照品在不同离子模式下的BPI色谱

Fig. 1 Base-peak ion (BPI) chromatograms of mixed reference substance in different ion modes

3.2 化学成分表征 按2.4项下方法分析,结果在黄芪桂枝五物汤中共表征出123个化合物,其中黄酮类33个、苷类26个、有机酸类18个、萜类11个、苯丙素类7个、姜辣素类4个、生物碱3个、氨基酸

3个、酰胺类2个、其他类16个。对UNIFI给定的归属筛选结果归类,结果发现在表征的123个化合物中,54个源自黄芪(化合物1、7、17、19~22、26、27、29、31、39、43、44、47、48、50、51、53、54、59~61、64、68、69、71~73、75、76、79、81、84、89~91、93、94、96~99、104~106、108、110、111、113、115、118~120),11个源自桂枝(化合物16、40~42、55、58、66、78、100、101、116),42个源自白芍(化合物3、4、6、8、9、11~

14、18、23、25、28、30、32~38、45、46、49、52、56、57、62、63、67、70、74、82、83、95、102、103、107、109、112、114、117),5个源自生姜(化合物65、85、88、92、121),4个源自大枣(化合物5、86、87、122),化合物2和123为黄芪、大枣共有成分;化合物10为黄芪、桂枝、白芍共有成分;化合物15为生姜、大枣共有物质;化合物24和77为桂枝、白芍共有成分;化合物80为黄芪、桂枝共有成分,具体信息见表1^[12-23]。

表1 黄芪桂枝五物汤基准样品中化学成分的UPLC-Q-TOF-MS鉴定

Table 1 Identification of chemical constituents in reference samples of Huangqi Guizhi Wuwutang by UPLC-Q-TOF-MS

化合物	t_R /min	名称	CAS号	模式	分子式	碎片离子 m/z	类别
1	0.87	甜菜碱 ^[12]	107-43-7	[M+H] ⁺	C ₅ H ₁₁ NO ₂	118.089 2、72.080 7	G
2	0.99	蔗糖 ^[15]	57-50-1	[M-H] ⁻	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	341.110 6、179.056 5	J
3	1.83	柠檬酸 ^[12]	77-92-9	[M-H] ⁻	C ₆ H ₈ O ₇	191.022 5、173.011 7、129.019 5	C
4	2.02	没食子酸 ¹⁾	149-91-7	[M-H] ⁻	C ₇ H ₆ O ₅	169.013 1、125.022 0	C
5	2.11	烟酰胺	98-92-0	[M+H] ⁺	C ₆ H ₆ N ₂ O	123.046 4	I
6	2.52	苯酚	108-95-2	[M+H] ⁺	C ₆ H ₆ O	95.048 9、77.037 9	J
7	3.61	鸟嘌呤核苷 ^[14]	118-00-3	[M-H] ⁻	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₅	282.087 6、150.041 8、133.014 5	B
8	4.12	芍药内酯A ^[15]	98751-79-2	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₄ O ₄	199.086 8	D
9	4.13	1-O-β-D-glucopyranosyl-paonisufrone ^[15]		[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₂₄ O ₉	361.147 9、112.084 5	B
10	4.81	香草酸 ^[12]	121-34-6	[M-H] ⁻	C ₈ H ₈ O ₄	167.036 9、123.046 8	C
11	4.89	糠醇 ^[15]	98-00-0	[M+H] ⁺	C ₅ H ₆ O ₂	99.044 7、81.035 9、69.033 0	J
12	5.01	牡丹皮苷E亚硫酸酯 ^[12]		[M-H] ⁻	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₅ S	589.120 9、427.146 7	B
13	5.19	糠醛 ^[15]	98-01-1	[M+H] ⁺	C ₅ H ₄ O ₂	97.030 1	J
14	5.20	1-没食子酰基-β-D-葡萄糖 ^[15]	13405-60-2	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	333.079 7、315.073 1	A
15	5.32	原儿茶酸 ^[12]	99-50-3	[M-H] ⁻	C ₇ H ₆ O ₄	153.020 8、109.026 0	C
16	5.38	3,4-二羟基苯甲酸 ^[15]	99-50-3	[M+H] ⁺	C ₇ H ₆ O ₄	155.033 2、109.026 0	C
17	6.69	succinoadenosine ^[20]	4542-23-8	[M-H] ⁻	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₈	382.103 5	H
18	6.89	lactinolide ^[16]		[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ O ₄	201.112 7、183.101 0	D
19	7.00	咖啡酸 ¹⁾	501-16-6	[M+H] ⁺	C ₉ H ₈ O ₄	181.050 6、163.078 0、123.046 4	C
20	7.41	astragaline A ^[17]		[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₁ NO ₄	210.077 6、148.072 6、122.060 3	G
21	7.47	sorbitol hexaacetate	7208-47-1	[M-H] ⁻	C ₁₈ H ₂₆ O ₁₂	433.135 2	J
22	8.05	苯甲醇	100-51-6	[M+H] ⁺	C ₇ H ₈ O	109.063 4、79.055 3	J
23	8.13	氧化芍药苷 ^[15]	39011-91-1	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	497.167 4、306.131 4、197.083 4、121.030 1	B
24	8.22	原儿茶醛 ^[22]	139-85-5	[M+H] ⁺	C ₇ H ₆ O ₃	139.038 8、121.030 1	J
25	8.26	(+)-儿茶素 ^[17]	154-23-4	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	291.087 3、139.038 8、123.046 4	A
26	8.66	kaempferide-4'-methyl ether-3-glucoside ^[17]		[M+H] ⁺	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	463.121 2、153.125 4	A
27	8.91	10-griselinoidic acid	146714-09-2	[M-H] ⁻	C ₁₇ H ₂₂ O ₁₂	417.103 9	C
28	8.95	芍药内酯苷 ¹⁾	39011-90-0	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	481.175 5、319.124 1、197.083 4、105.033 8	B
29	10.34	7-hydroxy-4'-dimethoxy-isoflavan-5',2'-di-O-β-D-glucoside ^[19]		[M+H] ⁺	C ₂₉ H ₃₈ O ₁₆	643.212 5	A
30	10.47	芍药苷 ^{1)[15,22]}	23180-57-6	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	481.175 5、319.116 2、199.086 8、137.058 5、107.088 8	B
31	10.50	阿魏酸 ^{1)[12]}	537-98-4	[M-H] ⁻	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.050 4、177.057 2	C

续表 1

化合物	t_R /min	名称	CAS号	模式	分子式	碎片离子 m/z	类别
32	10.53	牡丹皮苷 E ^[12]	172705-25-8	[M-H] ⁻	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₃	525.160 2	B
33	10.54	芍药内苷 B ^[15]	98751-78-1	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	197.083 4、105.033 8	B
34	10.54	芍药内酯 C ^[15]	98751-77-0	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	319.116 2、197.083 4、105.033 8、77.037 9	D
35	10.59	愈创木酚 ^[15]	90-05-1	[M+H] ⁺	C ₇ H ₈ O ₂	125.059 7、109.063 4	J
36	10.59	6-O-β-D-glucopyranosyl lactinolide ^[16]		[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₂₆ O ₉	363.167 1、167.072 2、123.080 3	B
37	10.74	(-)-monatin ^[15]	146142-94-1	[M+H] ⁺	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₅	293.109 6、249.117 4	H
38	10.86	香芹酚 ^[15]	499-75-2	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₄ O	151.111 3、135.117 8、123.080 3	D
39	11.30	毛蕊异黄酮葡萄糖苷 ^{1)[12]}	20633-67-4	[M+H] ⁺	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	447.127 7、285.077 0、270.056 4、213.056 2	A
40	11.38	丁香醛 ^[15]	134-96-3	[M+H] ⁺	C ₉ H ₁₀ O ₄	183.065 5、140.049 7	A
41	11.45	丁香酚 ^[20]	97-53-0	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₂ O ₂	165.091 5、135.082 3、95.087 2	E
42	11.45	2-甲氧基肉桂酸 ^[12]	6099-03-2	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₀ O ₃	179.070 3、77.037 9	E
43	11.46	9,10-二甲氧基紫檀烷-3-O-β-D-葡萄糖苷 ^[17]	94367-42-7	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	463.158 8、301.109 9、271.148 1、193.088 8、167.106 1	A
44	11.70	维生素 B ₂ ^[20]	83-88-5	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₆	377.145 3、319.116 2	J
45	12.03	芍药内酯酮 ^[15]		[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ O ₂	169.121 6、123.080 3	D
46	12.23	苯甲酰氧芍药苷 ^[15]	72896-40-3	[M+H] ⁺	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₃	601.186 0、371.182 4	B
47	12.84	7-(D-glucopyranosyloxy)-3'-hydroxy-4'-methoxyisoflavone ^[12]	20633-67-4	[M+HCOO] ⁻	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	491.121 8、283.064 3、268.061 0	A
48	13.07	3'-甲氧基-5'-羟基异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷 ^[18]	241129-90-8	[M+H] ⁺	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	447.127 7、285.077 0、270.056 4	A
49	13.44	山柰酚-3,7-二-O-β-D-葡萄糖苷 ^[15]	25615-14-9	[M+H] ⁺	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611.162 3	A
50	13.73	odoratin-7-O-β-D-glucoside ^[18]		[M+H] ⁺	C ₂₂ H ₂₄ O ₉	433.140 2	A
51	13.95	雌三醇 ^[20]	50-27-1	[M-H] ⁻	C ₁₈ H ₂₄ O ₃	287.165 3、272.161 8、225.173 2	J
52	14.09	pinen-10-yl vicianoside ^[16]	88623-94-3	[M+H] ⁺	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀	447.215 2	B
53	14.15	8,3'-二羟基-7,4'-二甲氧基异黄酮 ^[18]	210413-43-7	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	315.088 6、301.109 9、137.117 8	A
54	14.94	黄芪异黄酮苷 ^[19]	94367-43-8	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₀	465.518 9	A
55	15.10	肉桂酸 ^{1)[12]}	140-10-3	[M+H] ⁺	C ₉ H ₈ O	149.062 5、133.065 0、105.069 5、79.055 3	E
56	15.37	紫苏醇 ^[15]	536-59-4	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₆ O	153.125 4、123.119 0、113.085 2、85.065 5、83.084 7	D
57	15.86	kaempferol 3-O-β-D-glucopyranoside ^[15]	31159-41-8	[M+H] ⁺	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	449.105 7、303.121 1	A
58	15.91	邻甲氧基苯甲酸	579-75-9	[M+H] ⁺	C ₈ H ₈ O ₃	153.055 1、137.058 5	C
59	16.14	芒柄花苷 ^[14]	486-62-4	[M+HCOO] ⁻	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	475.126 2、267.069 2、252.045 4	B
60	16.49	鼠李素 ^[12]	90-19-7	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	317.068 1、167.072 2、147.080 7	A
61	16.50	(6αR, 11αR)-3-hydroxy-9, 10-dimethoxy-pterocarpan ^[18-19]	73340-41-7	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	301.109 9、167.072 2、147.080 7	A
62	16.50	水杨酸乙酯 ^[15]	118-61-6	[M+H] ⁺	C ₉ H ₁₀ O ₃	167.072 2、152.046 7、137.058 5、123.042 4	J
63	16.50	芍药新苷 ^[15]	88623-95-4	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	463.158 8、301.105 9、167.072 2	B
64	16.74	柚木苷 ^[17]	14941-08-3	[M-H] ⁻	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	593.188 7、299.207 0	B
65	17.21	6-姜辣二酮 ^[21]	61871-71-4	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₄ O ₄	293.169 4	F
66	17.42	肉桂醛 ¹⁾	104-55-2	[M+H] ⁺	C ₉ H ₈ O	133.066 2、77.039 3	E
67	17.48	apocynin ^[15]	498-02-2	[M+H] ⁺	C ₉ H ₁₀ O ₃	167.072 2、153.055 1	J
68	17.74	山柰酚 ^[19]	520-18-3	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	287.056 2、231.116 2	A
69	18.06	2'-hydroxy-3',4'-dimethoxy-isoflavan-7-O-β-D-glucoside ^[17]	94367-43-8	[M+H] ⁺	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₀	465.171 9、207.101 1、167.072 2、163.078 0	A

续表 1

化合物	t_R /min	名称	CAS号	模式	分子式	碎片离子 m/z	类别
70	18.20	5-羟甲基糠醛 ¹⁾	67-47-0	[M+H] ⁺	C ₆ H ₆ O ₃	127.040 2、105.069 6、97.030 1	J
71	18.46	槲皮素 ¹⁾	117-39-5	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	303.052 7、181.050 6	A
72	18.49	(6 <i>aR</i> , 11 <i>aR</i>)-3-hydroxy-9, 10-dimethoxy pterocarpan ^[18-19]	73340-41-7	[M-H] ⁻	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	299.093 7、269.050 4	A
73	18.51	methylnissolin ^[19]	73340-41-7	[M-H] ⁻	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	299.093 7	A
74	18.58	苯甲酰芍药苷 ¹⁾	38642-49-8	[M-H] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	583.187 9、341.142 9	B
75	18.59	毛蕊异黄酮 ^[19]	20575-57-9	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	285.077 0、270.056 4	A
76	18.67	黄豆黄素 ^[20]	40957-83-3	[M-H] ⁻	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.064 3、268.041 0	A
77	18.73	苯甲醛	100-52-7	[M+H] ⁺	C ₇ H ₆ O	107.048 2、79.055 3、77.037 9	J
78	18.73	3-(2-甲氧基苯基)-2-丙烯醛 ^[20]	60125-24-8	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₀ O ₂	163.078 0、131.047 9	E
79	19.18	芒柄花黄素 ^[20]	485-72-3	[M-H] ⁻	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	267.069 2、209.065 0	A
80	19.41	香豆素 ^{1)[22]}	91-64-5	[M+H] ⁺	C ₉ H ₆ O ₂	147.043 6、105.033 8	E
81	19.48	黄芩素 ^{1)[17]}	491-67-8	[M-H] ⁻	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.045 6、241.051 5、223.041 3	A
82	19.90	牡丹皮苷 C ^[16]	172760-03-1	[M+H] ⁺	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₃	601.183 4	B
83	20.05	芍药酮 ^[15]	80454-42-8	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	319.116 2、105.069 6、77.037 9	D
84	20.20	刺芒柄花素 ¹⁾	485-72-3	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	269.081 4、253.088 9	A
85	20.71	6-姜烯酚 ^[21]	555-66-8	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₄ O ₃	277.177 7、259.098 1、163.078 0、139.110 8	F
86	20.88	苯乙酸 ^[22]	103-82-2	[M+H] ⁺	C ₈ H ₈ O ₂	137.058 5、121.063 7、93.067 1	C
87	21.28	邻苯二甲酸二乙酯	84-66-2	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	223.095 2、207.101 1、181.097 6	J
88	21.39	β -phellandrene ^[20]	555-10-2	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₁₆	137.130 1	D
89	21.47	thymidine ^[20]	502-37-4	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₅	271.133 8、94.144 3	H
90	22.70	汉黄芩素 ¹⁾	632-85-9	[M-H] ⁻	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.064 3、268.041 0	A
91	22.25	2'-hydroxy-7, 3', 4'-trimethoxy-isoflavan ^[18-19]	136027-12-8	[M+H] ⁺	C ₁₈ H ₂₀ O ₅	317.138 1、167.072 2、135.117 8	A
92	22.48	6-姜酚 ¹⁾	23513-14-6	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₂₆ O ₄	295.191 5、179.058 9、177.089 1、137.058 5	F
93	22.65	(3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-7, 2'-dihydroxy-4'-methoxyisoflavanol ^[19]	162290-05-3	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₆ O ₅	289.109 0、184.118 6	A
94	22.72	7, 2'-dihydroxy-3', 4'-dimethoxy-isoflavan ^[18-19]	64474-51-7	[M+H] ⁺	C ₁₇ H ₁₈ O ₅	303.121 1、175.113 3、167.072 2、123.046 4	A
95	22.73	苯甲酸	65-85-0	[M+H] ⁺	C ₇ H ₆ O ₂	123.046 4、105.069 6	C
96	22.83	huangqiyenin D ²⁾		[M+H] ⁺	C ₃₈ H ₆₂ O ₁₁	695.429 2	A
97	23.61	astragaloside VII ^[23]	84687-46-7	[M+H] ⁺	C ₄₇ H ₇₈ O ₁₉	947.111 0	B
98	24.40	polycanthisine	161068-62-8	[M+H] ⁺	C ₁₃ H ₂₁ NO	208.170 7、130.075 0	G
99	24.69	agroastragaloside II ²⁾		[M+H] ⁺	C ₄₃ H ₇₂ O ₁₅	829.487 1	B
100	24.70	truxinic acid ^[22]	528-34-7	[M-H] ⁻	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	295.103 1、277.091 6、233.101 2、205.104 7、147.044 4、103.057 3	C
101	24.95	1,4-diphenyl-2,3-butanedione	13832-10-5	[M+H] ⁺	C ₁₆ H ₁₄ O ₂	239.103 1、77.095 4	J
102	25.80	白桦脂酸 ¹⁾	472-15-1	[M+H] ⁺	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	457.360 3、439.359 9	C
103	26.07	11 α , 12 α -epoxy-23 β , 23-ihydroxyolean-28, 13 β -olide ^[15]		[M+H] ⁺	C ₃₀ H ₄₆ O ₆	503.329 4	A
104	26.19	黄芪皂苷 VI ^[23]	84687-45-6	[M+H] ⁺	C ₄₇ H ₇₈ O ₁₉	947.520 8	B
105	26.23	黄芪甲苷 ¹⁾	84687-43-4	[M+H] ⁺	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	785.472 4、431.355 6、355.339 8、159.119 8	B
106	26.26	agroastragaloside IV ²⁾		[M+H] ⁺	C ₄₉ H ₈₀ O ₂₀	989.524 3	B
107	26.27	紫罗醇 ^[15]	128-37-0	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₂₄ O	221.188 4、203.179 9	D

续表 1

化合物	t_R /min	名称	CAS号	模式	分子式	碎片离子 m/z	类别
108	26.57	huangqiyein A ²⁾ [18]		[M+H] ⁺	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₀	651.408 9, 599.399 5	A
109	26.60	齐墩果醛 ^[15]	17020-22-3	[M+H] ⁺	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441.366 6	D
110	26.63	苯甲酰胺	138385-29-2	[M+H] ⁺	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	254.097 1	I
111	26.64	agrostragaloside III ²⁾		[M+H] ⁺	C ₅₁ H ₈₂ O ₂₁	1031.534 9	B
112	26.76	3 β -hydroxy-11-oxo-olean-12-en-28-oic acid ^[15]	17990-42-0	[M+H] ⁺	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	471.339 6	C
113	26.78	黄芪皂苷 III ^[23]	84687-42-3	[M+H] ⁺	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	785.479 6, 403.214 9, 311.132 8, 269.117 2	B
114	26.81	23-羟基白桦酸 ^[15]	85999-40-2	[M+H] ⁺	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	473.363 1, 437.339 6, 223.251 7	C
115	26.86	黄芪皂苷 II ^[17]	91739-01-4	[M+H] ⁺	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₅	827.474 6, 404.223 8, 233.173 4	B
116	26.98	2-羟基肉桂酸 ^[12]	614-60-8	[M-H] ⁻	C ₉ H ₈ O ₃	163.041 4	E
117	27.02	palbinone ^[15]	139954-00-0	[M+H] ⁺	C ₂₂ H ₃₀ O ₄	359.217 1, 179.073 1	D
118	27.23	异黄芪皂苷 I ^[17]	84676-88-0	[M+H] ⁺	C ₄₅ H ₇₂ O ₁₆	869.494 3, 671.408 0, 473.363 1	B
119	27.34	13-hydroxy-9, 11-octadecadienoic acid ^[20]	5204-88-6	[M-H] ⁻	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	295.230 7	C
120	27.56	乙酰黄芪皂苷 I ^[17]	84687-47-8	[M+H] ⁺	C ₄₇ H ₇₄ O ₁₇	911.492 6	B
121	27.58	α -姜烯 ^[21]	495-60-3	[M+H] ⁺	C ₁₅ H ₂₄	205.189 0	F
122	27.74	顺式十八碳-9-烯酸 ^[20]	112-79-8	[M+H] ⁺	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	283.258 9, 223.206 1	C
123	28.28	亚油酸 ^[14]	60-33-3	[M-H] ⁻	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	279.233 6	C

注: ¹⁾通过与对照品比对后确定该化合物; ²⁾该化合物已被 PubChem 数据库收录, 但尚无 CAS 号; A. 黄酮类成分; B. 苷类成分; C. 有机酸类成分; D. 萜类成分; E. 苯丙素类成分; F. 姜辣素类成分; G. 生物碱成分; H. 氨基酸成分; I. 酰胺类成分; J. 其他成分

3.3 主要类别化合物的鉴定及其裂解规律研究

3.3.1 黄酮类 共表征出 33 个黄酮类化合物, 主要来源于黄芪。以化合物 43 为例, 在正离子模式下, 其准分子离子峰为 m/z 463.158 8 [M+H]⁺。借助 MassLynx 4.1 的 Elemental Composition 功能, 推测化合物元素组成为 C₂₃H₂₆O₁₀。母离子脱去一分子葡萄糖 (Glu) 得 m/z 301.109 9 [M+H-Glu]⁺, 继续脱去 OCH₂ 得 m/z 271.148 1 [M+H-Glu-OCH₂]⁺, 或脱去 C₆H₄O₂ 得 m/z 193.088 8 [M+H-Glu-C₆H₄O₂]⁺, 其继续脱去 C₂H₂ 得 m/z 167.106 1 [M+H-Glu-C₆H₄O₂-C₂H₂]⁺, 查阅参考文献 [17] 及碎片信息, 推断该化合物为 9, 10-二甲氧基紫檀烷-3-O- β -D-葡萄糖苷, 其裂解过程见增强出版附加材料。

3.3.2 萜类 共表征 11 个萜类, 主要来源于白芍。以化合物 56 为例, 在正离子模式下, 其准分子离子峰为 m/z 153.125 4 [M+H]⁺。借助 MassLynx 4.1 工作站中的 Elemental Composition 功能, 推测化合物元素组成为 C₁₀H₁₆O。母离子脱去一分子 CH₂O 得 m/z 123.119 0 [M+H-CH₂O]⁺ 和母离子脱去 C₃H₄ 得 m/z 113.085 2 [M+H-C₃H₄]⁺, m/z 123.119 0 脱去 C₃H₄ 得 m/z 83.084 7 [M+H-CH₂O-C₃H₄]⁺ 和 m/z 113.085 2 脱去一分子 CO 得 m/z 85.065 5 [M+H-

C₃H₄-CO]⁺, 查阅文献 [15] 及碎片信息, 推断该化合物为紫苏醇, 其裂解过程见增强出版附加材料。

3.3.3 苷类 共表征 26 个苷类化合物, 该类化合物主要源于黄芪和白芍。以化合物 30 为例, 在正离子模式下其准分子离子峰为 m/z 481.175 5 [M+H]⁺。借助 MassLynx 4.1 的 Elemental Composition 功能, 推测化合物的元素组成为 C₂₃H₂₈O₁₁。母离子脱去一分子 Glu 得 m/z 319.116 2 [M+H-Glu]⁺, 继续脱掉一分子 C₇H₄O₂ 得 m/z 199.086 8 [M+H-Glu-C₇H₄O₂]⁺; 另外, 母离子分别脱去 C₁₆H₂₂O₁₀ 和 C₁₅H₂₀O₉, 依次得 m/z 107.088 8 [M+H-C₁₆H₂₂O₁₀]⁺ 和 m/z 137.058 5 [M+H-C₁₅H₂₀O₉]⁺, 根据对照品对比, 并查阅文献 [15, 22] 及碎片信息, 推断该化合物为芍药苷, 其裂解过程见增强出版附加材料。

3.3.4 有机酸 一共表征了 18 个有机酸, 以化合物 100 为例, 在正离子模式下, 其准分子离子峰 m/z 295.103 1 [M-H]⁻。借助 MassLynx 4.1 工作站中的 Elemental Composition 功能, 推测该化合物的元素组成为 C₁₈H₁₆O₄。母离子脱去一分子 H₂O 得 m/z 277.091 6 [M-H-H₂O]⁻, 其继续脱去一分子 CO₂ 得 m/z 233.101 2 [M-H-H₂O-CO₂]⁻, 再脱去一分子 CO 得 m/z 205.104 7 [M-H-H₂O-CO₂-CO]⁻; 此外, m/z

295.103 1 [M-H]⁻脱去 C₉H₈O₂得 m/z 147.044 4 [M-H-C₉H₈O₂]⁻,继续脱去一分子 CO₂得 m/z 103.057 3 [M-H-C₉H₈O₂-CO₂]⁻,查阅文献[22]及碎片信息,推断该化合物为 truxinic acid,其裂解过程见增强出版附加材料。

3.3.5 苯丙素类 共表征7个苯丙素类成分,主要来源于桂枝。以化合物41为例,在正离子模式下,其准分子离子峰为 m/z 165.091 5 [M+H]⁺。借助 MassLynx 4.1 工作站中的 Elemental Composition 功能,推测化合物的元素组成为 C₁₀H₁₂O₂。母离子脱去 OCH₃得 m/z 135.082 3 [M+H-OCH₃]⁺,再脱去 C₃H₄得 m/z 95.087 2 [M+H-OCH₂-C₃H₄]⁺,查阅文献[20]及碎片信息,推断该化合物为丁香酚,其裂解过程见增强出版附加材料。

3.3.6 姜辣素类 共表征4个姜辣素类,来源于生姜。以化合物85为例,在正离子模式下,其准分子离子峰为 m/z 277.177 7 [M+H]⁺。借助 MassLynx 4.1 工作站中的 Elemental Composition 功能,推测化合物的元素组成为 C₁₇H₂₄O₃。母离子脱去一分子 H₂O得 m/z 259.098 1 [M+H-H₂O]⁺,或者脱去一分子 C₉H₁₄O得到 m/z 139.110 8 [M+H-C₉H₁₄O]⁺,碎片离子 m/z 259.098 1 [M+H-H₂O]⁺继续脱去 C₇H₁₂后得到 m/z 163.078 0 [M+H-H₂O-C₇H₁₂]⁺,查阅文献[21]及碎片信息,推断该化合物为6-姜烯酚,其裂解过程见增强出版附加材料。

4 讨论

本实验采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术、利用 UNIFI 1.8 和 Progenesis QI 2.0 软件,并结合数据集、二级碎片离子信息及与对照品比对,并参考相关文献资料,实现了黄芪桂枝五物汤基准样品(冻干粉)中123个化合物的快速表征和归属。所表征化合物涵盖了黄酮类、苷类、有机酸、萜类、苯丙素类、姜辣素类、生物碱类、氨基酸类和酰胺类等类型。值得注意的是,在所有类别化合物中黄酮类和苷类占比最大。此外,中药复方在煎煮过程中可能会发生一系列反应,如牡丹皮苷E转化为牡丹皮苷E亚硫酸酯、齐墩果酸转化为3β-hydroxy-11-oxo-olean-12-en-28-oic acid,煎煮中物质的质变和量变可作为后续研究的重点方向之一。

据报道,黄芪桂枝五物汤的主要活性成分为黄酮类和苷类,如毛蕊异黄酮葡萄糖苷、毛蕊异黄酮和刺芒柄花素可促进胰岛素释放的而发挥降糖作用^[24];同时,刺芒柄花素及其衍生物可能成为抗癌的潜在新药^[25]。黄芪甲苷可促进骨髓间充质干细

胞移植的存活,从而靶向修复脑缺血后受损血管,促进血管新生^[26]。芍药苷可以抑制血栓的形成,改善血管微循环^[27-28]。黄芪桂枝五物汤是糖尿病周围神经病变、心脑血管疾病等临床高发病证的常用复方,本文表征所得化学成分可为该方的物质基础研究提供参考。本实验参照国家公布的相关信息制备了黄芪桂枝五物汤基准样品(冻干粉),并对其进行了全景式化学成分分析,发现了黄芪桂枝五物汤现有化学成分研究中未表征到的化学成分,更加全面地展现了方剂在配伍条件下化学成分分布,可指导黄芪桂枝五物汤的制剂开发,后续本课题组将利用中医方证代谢组学技术,寻找方剂有效状态下与疾病直接相关的体内外源性药效物质^[29-30]。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 国家中医药管理局. 关于发布《经典名方目录(第一批)》的通知[EB/OL]. (2018-04-13)[2021-08-04]. <http://kjs.satcm.gov.cn/Zhengcewenjian/2018-04-16/7107.html>.
- [2] 吴万军. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(2): 242-244.
- [3] 方颖,王亚东,周雯,等. 黄芪桂枝五物汤对糖尿病周围神经病变大鼠模型 AGEs/RAGE/NF-κB 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(13): 52-58.
- [4] 赵乐,李艳彦,王永辉,等. 黄芪桂枝五物汤对骨关节炎大鼠血管新生的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 87-93.
- [5] 李鑫,曹建中,满荣勇,等. 黄芪桂枝五物汤治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 176-181.
- [6] 韦玉娜,莫雪梅,王强,等. 黄芪桂枝五物汤合生脉饮治疗糖尿病心脏病心脏功能的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(19): 104-109.
- [7] 国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》的公告[EB/OL]. (2018-05-29)[2021-08-04]. <https://www.nmpa.gov.cn/zhuanti/ypqxgg/ggzchfg/20180601163901361.html>.
- [8] 徐婧.《按古代经典名方目录管理的中药复方制剂药学研究技术指导原则(试行)》发布[J]. 中医药管理杂志, 2021, 29(17): 42.
- [9] 国家中医药管理局,国家药品监督管理局. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》的通知[EB/OL]. (2020-11-11)[2021-10-29]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/>

- fgwj/gzwj/gzwjyp/20201111091109170.html.
- [10] 关皎,张颖,刘爽爽,等. UFLC法同时测定黄芪桂枝五物汤中4个活性成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2018,38(10):1683-1688.
- [11] 熊德庆. LC-MS测定黄芪桂枝五物汤中3种活性成分的含量[J]. 贵州医药,2018,42(11):1396-1397.
- [12] 许如玲,范君婷,董惠敏,等. 经典名方黄芪桂枝五物汤标准煎液化学成分的UPLC-Q-TOF-MS分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(23):5614-5630.
- [13] 陈士林,刘安. 经典名方开发指引[M]. 北京:科学出版社,2020:403.
- [14] 史静超,张淑蓉,柴智,等. 基于UPLC-QE-Orbitrap-MS技术的芪蛭降糖胶囊化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(16):116-123.
- [15] 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.
- [16] MURAKAMI N, SAKA M, SHIMADA H, et al. New bioactive monoterpene glycosides from *Paeoniae Radix* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1996, 44(6): 1279-1281.
- [17] 徐菲,潘宇,李涵颖,等. UPLC-Q-TOF/MS技术结合UNIFI软件分析肝复乐化学成分[J]. 药物分析杂志, 2021,41(5):760-778.
- [18] BI Z M, YU Q T, LI P, et al. Flavonoids from the aerial parts of *Astragalus mongholicus* [J]. Chin J Nat Med, 2007, 5(4): 263-265.
- [19] LIN L Z, HE X G, LINDENMAIER M, et al. Liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry study of the flavonoids of the roots of *Astragalus mongholicus* and *A. membranaceus* [J]. J Chromatogr A, 2000, 876(1/2): 87-95.
- [20] 张颖,关皎,刘爽爽,等. 黄芪桂枝五物汤的化学成分和药理作用研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2018, 39(4):295-298.
- [21] 李曼倩,张晓娟,胡雪雨,等. 基于ESI-Q-TOF MS/MS技术的姜辣素类成分质谱裂解规律研究[J]. 质谱学报,2021,42(3):218-227.
- [22] 陈永财,钱江辉,王彬辉,等. “桂枝与白芍”药对化学成分UPLC-Q/TOF-MS分析[J]. 中国医药导报, 2017,14(16):12-15,23.
- [23] 苏彦雷. 蒙古黄芪的研究进展[J]. 海峡药学, 2009, 21(11):1-4.
- [24] MA W J, NOMURA M, TAKAHASHI-NISHIOKA T, et al. Combined effects of fangchinoline from *Stephania Tetrandra Radix* and formononetin and calycosin from *Astragalus Membranaceus Radix* on hyperglycemia and hypoinsulinemia in streptozotocin-diabetic mice [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(11): 2079-2083.
- [25] 赵玉民,冯叶雯,张黎,等. 芒柄花素抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10):193-203.
- [26] 李艳玲,丁煌,杨芙蓉,等. 黄芪甲苷配伍三七总皂苷对脑缺血大鼠BMSCs移植后血管新生的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(21):73-79.
- [27] KADOTA S, BASNET P, TERASHIMA S, et al. Palbinone, a novel terpenoid from *Paeonia albiflora*: A potent inhibitory activity on human monocyte interleukin [J]. Phytotherapy Res, 1995, 9(5): 379-381.
- [28] ZHENG Z Y, CAO G, WU X, et al. Ultra-performance liquid chromatography coupled with high-resolution quadrupole time-of-flight mass spectrometry analysis of the impact of bran-processing on the chemical profile of *Radix Paeoniae Alba* (Baishao) [J]. Nat Prod Res, 2015, 29(8): 776-779.
- [29] WANG X J, ZHANG A H, SUN H. Future perspectives of Chinese medical formulae: Chinmedomics as an effector[J]. Omics, 2012, 16(7/8): 414-421.
- [30] 张爱华,孙晖,闫广利,等. 中医方证代谢组学——中医药研究的新策略[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(4): 569-576.

[责任编辑 刘德文]