

基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的黑骨藤血清药物化学分析

覃小丽, 陈浩, 夏涛, 黄勇, 巩仔鹏, 李月婷, 李勇军, 郑林*

(贵州医科大学, 贵州省药物制剂重点实验室, 药用植物功效与利用国家重点实验室, 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心, 药学院, 贵阳 550004)

[摘要] 目的:对黑骨藤的血清药物化学进行研究,探讨黑骨藤提取物在大鼠体内的药效物质基础。方法:采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术,以及 Data Analysis 和 Metabolite Detect 等软件分析,通过比对黑骨藤提取物、含药血清、空白血清指纹图谱以及空白血清与含药血清的差异图谱,根据质谱所提供的保留时间、精确相对分子质量以及与对照品的比较,判定口服黑骨藤提取物后在大鼠体内的入血成分。结果:口服黑骨藤提取物后,从血清中检测出 17 个入血成分,其中 10 个为原型成分,7 个为代谢产物。鉴定了其中 7 个原型吸收入血成分,依次为 5-O-咖啡酰基奎宁酸,4-O-咖啡酰基奎宁酸,3-O-咖啡酰基奎宁酸,3,4-O-二咖啡酰基奎宁酸,3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸,4,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、杠柳毒苷。结论:这些入血成分可能是黑骨藤在体内直接作用的物质,有助于阐明其药效物质基础和作用机制。

[关键词] 黑骨藤; 血清药物化学; 咖啡酰基奎宁酸类; 药效物质基础; 杠柳毒苷; 提取物; 代谢途径

[中图分类号] R22;R969.1;R28;C37;R914 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0125-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182401

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180920.1509.001.html>

[网络出版时间] 2018-09-21 14:03

Serum Pharmacochemical Analysis of *Periploca forrestii* Rhizomes Based on UPLC-Q-TOF-MS

QIN Xiao-li, CHEN Hao, XIA Tao, HUANG Yong, GONG Zi-peng, LI Yue-ting, LI Yong-jun, ZHENG Lin*

(Provincial Key Laboratory of Pharmaceutics in Guizhou Province, State Key Laboratory of Functions and Applications of Medicinal Plants, Engineering Research Center for Development and Application of Ethnic Medicine and Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

[Abstract] **Objective:** To study the serum pharmacochemistry of *Periploca forrestii* rhizomes, and to investigate the pharmacological material basis of extract of *P. forrestii* rhizomes in rats. **Method:** Rapid identification of constituents absorbed into blood was carried out by UPLC-Q-TOF-MS, according to retention time, accurate relative molecular mass and standard substance comparison, these constituents were identified and speculated by Data Analysis, Metabolite Detect and other softwares, then preliminary determination of constituents absorbed into blood of rats after oral administration of extract of *P. forrestii* rhizomes was investigated. **Result:** Totally 17 constituents absorbed into blood were detected in serum, ten of them were prototype constituents and the other were metabolites. Seven of the prototypes were identified as 5-O-caffeoylquinic acid, 4-O-caffeoylquinic acid, 3-O-caffeoylquinic acid, 3, 4-di-O-caffeoylquinic acid, 3, 5-di-O-caffeoylquinic acid, 4, 5-di-O-caffeoylquinic acid and periplocin. **Conclusion:** These constituents absorbed into blood may be substances that act directly *in vivo* of *P. forrestii*

[收稿日期] 20180512(003)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81660691,81460641);贵州省科技计划项目(黔科合平台人才[2017]5601,黔科合平台人才[2016]5613,黔科合平台人才[2016]5677);贵阳市科研创新团队项目(筑科合同[2017]30-29号)

[第一作者] 覃小丽,在读硕士,从事活性物质基础与药物新剂型研究,E-mail:2806247283@qq.com

[通信作者] *郑林,博士,教授,从事中药药效物质基础及质量控制研究,Tel:0851-86908468,E-mail:mailofzl@126.com

rhizomes, and it is helpful to clarify pharmacological material basis and mechanism of this herb.

[Key words] *Periploca forrestii* rhizomes; serum pharmacochemistry; caffeoylquinic acid derivates; pharmacodynamic material basis; periplocin; extract; metabolic pathways

黑骨藤收载于 2003 年版《贵州省中药材、民族药材质量标准》，具有通经、活血和祛风等功效，临床用于治疗风湿关节痛、跌打损伤等^[1-2]。本课题组前期对黑骨藤的化学成分进行研究，从中鉴定出了咖啡酰基奎宁酸系列化合物，此系列化合物属首次在黑骨藤及杠柳属植物中发现，并且具有抗类风湿性关节炎的活性^[3-4]。但总体而言，黑骨藤的基础研究仍较为薄弱，特别是黑骨藤的药效物质基础尚不明确，这些都在一定程度上影响了黑骨藤的合理开发和使用。

中药成分复杂，通过口服给药，真正入血的成分才有可能成为中药的药效物质基础^[5-6]，分析和寻找口服后能够入血的原型成分及代谢产物，才能够为阐明其药效物质基础提供一定的依据。近年来，血清药物化学研究方法已被广泛运用于中药药效物质基础研究方面^[7-8]。通过中药血清药物化学研究，确定中药在体内的直接作用物质，为中药及其复方的药效物质基础提供可靠的实验依据。因此，本实验利用 UPLC-Q-TOF-MS 技术分析黑骨藤血中移行成分，以阐明其在体内的直接作用物质基础，为黑骨藤的药代动力学和质量控制研究提供参考。

1 材料

1290 Infinity 型超高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司), microTOF-Q II 型电喷雾-四极杆-飞行时间质谱仪(德国 Bruker 公司), Allegra 64R 型低温高速离心机(美国 Beckman 公司), MTN-2800D 型氮吹浓缩装置(天津奥特赛恩斯仪器有限公司), WP-UP-II-20 型超纯水机(四川沃特水处理设备有限公司), EL204 型电子分析天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]。

5-*O*-咖啡酰基奎宁酸, 4-*O*-咖啡酰基奎宁酸, 3,4-*O*-二咖啡酰基奎宁酸, 3,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸, 4,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸对照品(四川省维克奇生物科技有限公司, 批号分别为 AB7050442, AB7061002, wkq17060705, wkq17092212, wkq17120111, 纯度均 $\geq 98\%$); 杠柳毒苷和 3-*O*-咖啡酰基奎宁酸对照品(中国食品药品检定研究院, 批号分别为 111793-200901, 110753-201415, 纯度均 $\geq 98\%$), 黑骨藤药材(购自贵阳万东桥药材市场, 经贵州医科大学药学院生药教研室龙庆德副

教授鉴定为萝藦科植物黑龙骨 *Periploca forrestii* 的干燥根茎), 黑骨藤提取物(自制), 水为自制超纯水, 甲醇、乙腈为色谱纯, 其余试剂均为分析纯。

健康 SD 大鼠, 体质量 200 ~ 240 g, 雌雄各半, 购自贵州医科大学实验动物中心, 合格证号 SCXK(黔)2018-0001, 经贵州医科大学动物实验伦理委员会批准(批准号 1603125), 大鼠饲养于 SPF 级动物室。

2 方法与结果

2.1 色谱条件 Agilent RRHD Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.8 μm), 流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)-0.1% 甲酸乙腈溶液(B)梯度洗脱(0 ~ 1 min, 5% ~ 8% B; 1 ~ 2 min, 8% ~ 10% B; 2 ~ 8 min, 10% ~ 15% B; 8 ~ 14 min, 15% ~ 28% B; 14 ~ 16 min, 28% ~ 90% B; 16 ~ 17 min, 90% B; 17 ~ 18 min, 90% ~ 5% B), 流速 0.25 mL·min⁻¹, 柱温 40 °C, 进样量 1 μL。

2.2 质谱条件 电喷雾离子源, 扫描方式为负离子扫描(*m/z* 100 ~ 1 000), 毛细管电压 4.5 kV, 锥孔电压 150 V, 离子源温度 110 °C, 雾化气(N₂)压力设定 0.12 MPa, 雾化气温度 200 °C, 流速 8.0 mL·min⁻¹。准确质量测定采用甲酸钠校正标准液, 利用 Data Analysis 和 Metabolite Detect 软件进行数据分析。

2.3 黑骨藤提取物的制备 通过本课题组前期药效学试验优选并确定了黑骨藤提取物的制备工艺。取黑骨藤药材 6 kg, 加 8 倍量 70% 乙醇提取 3 次, 提取时间分别为 1.5, 1.0, 1.0 h, 过滤, 合并滤液, 减压浓缩至 1 g·mL⁻¹(以生药量计), 加 1 倍量水饱和的正丁醇溶液萃取 3 次, 合并正丁醇液, 减压回收正丁醇, 45 °C 真空干燥, 即得。

2.4 供试品溶液的制备 取黑骨藤提取物粉末(过三号筛, 下同)0.1 g, 精密称定, 加入 50% 甲醇 10 mL, 超声 10 min, 12 000 r·min⁻¹ 低温离心 10 min, 取上清液, 即得。

2.5 对照品溶液的制备 精密称取杠柳毒苷等对照品适量, 分别置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇超声使溶解并定容。得 3-*O*-咖啡酰基奎宁酸, 5-*O*-咖啡酰基奎宁酸, 4-*O*-咖啡酰基奎宁酸, 3,4-*O*-二咖啡酰基奎宁酸, 3,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸, 4,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸, 杠柳毒苷质量浓度分别为 1.110, 1.032, 1.026, 1.032, 1.038, 1.204, 1.058 g·L⁻¹ 的对照品

溶液,置 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,备用。

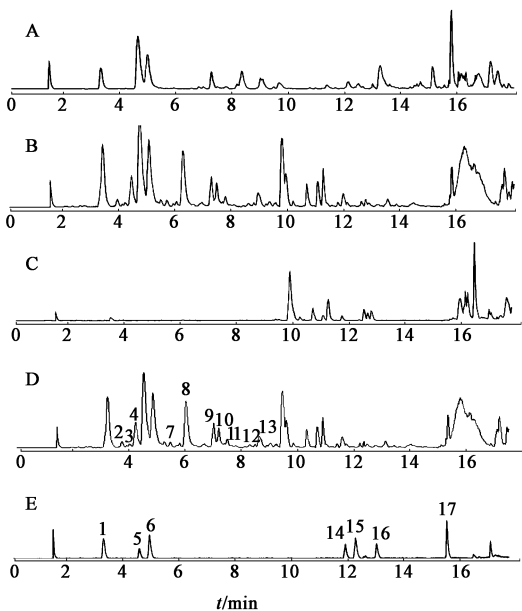
2.6 血清的制备 取清洁级 SD 大鼠,雌雄各半。随机分成空白组和给药组,每组 6 只。禁食 12 h,但自由饮水。根据《贵州省中药材、民族药材质量标准》^[1]《中华本草》(苗药卷)^[9]记载的黑骨藤临床常用剂量和课题组前期开展的药效学实验^[3],以及血清药物化学预试验的结果,选择 $116\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (以生药量计)作为给药剂量灌胃给予黑骨藤提取物,每日 2 次,连续给药 3 d^[10],于末次给药 45 min 后股动脉采血,取全血置于 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴保温至上层有淡黄色液体析出,取出后于 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心机中 $3\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min。取上层血清,将同一组各血清混合,以消除个体差异,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,备用。

2.7 血清样品的处理 取含药血清和空白血清各 600 μL ,依次加入 10% 甲酸水溶液 120 μL 和甲醇 2.4 mL,涡旋混合 2 min,超声 5 min,低温离心 ($12\ 000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$, 10 min, 下同)。随后取上清液置氮吹仪中, $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下吹干。残留物加入 50% 甲醇 150 μL 复溶,涡旋 1 min,超声 10 min,低温离心,取含药血清样品、空白血清样品,供血清药物化学研究。

2.8 图谱的采集 根据 2.1 与 2.2 项下条件,采用负离子模式对黑骨藤提取物、含药血清和空白血清等样品进行数据采集,见图 1。

2.2 项下条件,利用 Metabolite Detect 软件比较黑骨藤提取物样品液、黑骨藤提取物含药血清和空白血清的差异色谱图发现,黑骨藤提取物含药血清中出现了 17 个人血成分,结合对照品比对及文献^[4,11-16]报道,其中 10 个为原型成分,7 个为代谢产物,并鉴定出了其中 7 个原型吸收入血成分,见表 1。

2.9.1 黑骨藤入血成分的鉴定^[11-16] 化合物 1,5,6 均产生准分子离子峰 $m/z\ 353.09\ [M-H]^{-}$,可知其分子式为 $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$ 。通过保留时间和对照品比对,将化合物 1,5,6 分别准确鉴定为 5-*O*-咖啡酰基奎宁酸,3-*O*-咖啡酰基奎宁酸和 4-*O*-咖啡酰基奎宁酸。化合物 14,15,16 均产生准分子离子峰 $m/z\ 515.12\ [M-H]^{-}$ 。根据所获得的高分辨质谱精确相对分子质量可推断其分子式为 $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_{12}$ 。失去一分子咖啡酸得到单咖啡酰基奎宁酸去质子化碎片 $m/z\ 353\ [M-H-C_{16}\text{H}_{17}\text{O}_9]^{-}$ 。由此推断这 3 个化合物为双咖啡酰基奎宁酸。通过与对照品的保留时间、质谱准分子离子峰等信息进行比对,可将化合物 14,15,16 准确鉴定为 3,4-二咖啡酰基奎宁酸,3,5-二咖啡酰基奎宁酸和 4,5-二咖啡酰基奎宁酸。化合物 12 在 $t_R\ 8.6\text{ min}$ 的准分子离子 $m/z\ 367.108\ 6\ [M-H]^{-}$,由 Smart Formula 预测其为 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_9$,与单取代咖啡酰基奎宁酸类原型化合物 $m/z\ 353.09\ [M-H]^{-}$ 相比减少了 14 Da,为失去 1 个亚甲基,且其保留时间较单取代咖啡酰基奎宁酸类长,亲水性降低,可能是单取代咖啡酰基奎宁酸类甲基化的结果,或者可能是双取代咖啡酰基奎宁酸类化合物失去一分子咖啡酸转变成单取代咖啡酰基奎宁酸类再甲基化。故推测化合物 12 是单取代咖啡酰基奎宁酸类或双取代咖啡酰基奎宁酸类水解后甲基化产物,但本实验的数据并不能说明具体甲基化的位置,有待进一步研究确认。化合物 13 用 Data Analysis 软件进行预测,在 $t_R\ 8.9\text{ min}$ 时,得准分子离子峰 $m/z\ 559.153\ 9\ [M-H]^{-}$,其容易失去一分子芥子酸得到碎片离子为 $m/z\ 353\ [M-H-C_{11}\text{H}_{12}\text{O}_5 + \text{H}_2\text{O}]^{-}$,故推测此化合物为 (1*S*, 3*R*, 4*R*, 5*R*)-3-[(2*E*)-3-(3, 4-dihydroxyphenyl)-2-propenoyl]oxy}-1,5-dihydroxy-4-[(2*E*)-3-(4-hydroxy-3, 5-dimethoxyphenyl)-2-propenoyl]oxy} cyclohexa-necarboxylic acid。化合物 17 色谱峰在 $t_R\ 15.8\text{ min}$ 的准分子离子峰为 $m/z\ 741.383\ 6\ [M+HCOO]^{-}$,主要碎片离子为 $m/z\ 695\ [M-H]^{-}$ 。与杠柳毒苷对照品相同,故鉴定化合物 17 为杠柳毒苷。



A. 黑骨藤提取物; B. 含药血清; C. 空白血清; D. B 与 C 的差异谱; E. 混合对照品

图 1 黑骨藤提取物末次给药 45 min 后血清的总离子流
Fig.1 Total ion-flow chromatograms of serum at 45 minutes after final administration of extract of *Periploca forrestii* rhizomes

2.9 黑骨藤入血成分的分析与鉴定 根据 2.1 与

表 1 黑骨藤提取物总离子流图中色谱峰的保留时间及归属

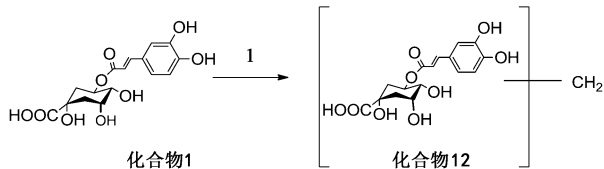
Table 1 Retention times and attribution of chromatographic peaks in serum total ion-flow chromatogram of extract of *P. forrestii* rhizomes

| 峰号 | t_R /min | 化合物 | 离子模式 | 相对分子质量 | 分子式 | 误差 /ppm | 质谱碎片离子 m/z | 来源 |
|------------------|---------------|---|-------------------------|-----------|--|------------|-----------------|-----|
| 1 | 3.4 | 5- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸 | [M - H] ⁻ | 353.094 0 | C ₁₆ H ₁₈ O ₉ | -17.6 | 191,353,707 | 原型 |
| 2 ¹⁾ | 3.9 | 未知 | [M - H] ⁻ | 411.157 7 | C ₁₀ H ₂₈ N ₄ O ₁₃ | - | 313,353,463 | 代谢物 |
| 3 | 4.2 | 杠柳毒苷的代谢物 | [M - H] ⁻ | 337.156 9 | - | - | 225,443,515 | 代谢物 |
| 4 ¹⁾ | 4.4 | 未知 | [M - H] ⁻ | 353.093 5 | C ₇ H ₁₀ N ₁₄ O ₄ | - | 249,375,411 | 代谢物 |
| 5 | 4.7 | 3- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸 | [M - H] ⁻ | 353.094 0 | C ₁₆ H ₁₈ O ₉ | -17.6 | 191,353,707 | 原型 |
| 6 | 5.0 | 4- <i>O</i> -咖啡酰基奎宁酸 | [M - H] ⁻ | 353.093 7 | C ₁₆ H ₁₈ O ₉ | -16.7 | 179,353,707 | 原型 |
| 7 ¹⁾ | 5.7 | 未知 | [M - H] ⁻ | 369.088 4 | C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₄ | - | 221,275,397 | 代谢物 |
| 8 ¹⁾ | 6.2 | 未知 | [M - H] ⁻ | 353.094 0 | C ₂₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ | - | 353,375,707 | 代谢物 |
| 9 ¹⁾ | 7.2 | 未知 | [M - H] ⁻ | 547.173 5 | C ₁₇ H ₃₂ N ₄ O ₁₆ | - | 385,437,489 | 原型 |
| 10 ¹⁾ | 7.4 | 未知 | [M - H] ⁻ | 547.173 2 | C ₁₇ H ₃₂ N ₄ O ₁₆ | - | 293,439,489 | 原型 |
| 11 | 7.7 | 未知 | [M - H] ⁻ | 437.209 4 | - | - | 325,367,533 | 代谢物 |
| 12 | 8.6 | 单取代咖啡酰基奎宁酸类或双取代咖啡酰基奎宁酸类水解后甲基化产物 | [M - H] ⁻ | 367.108 6 | C ₁₇ H ₂₀ O ₉ | -14.1 | 225,321,439 | 代谢物 |
| 13 | 8.9 | (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-[[<i>(2E)</i> -3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-propenoyl]oxy]-1,5-dihydroxy-4-[[<i>(2E)</i> -3-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-2-propenoyl]oxy]cyclohexanecarboxylic acid | [M - H] ⁻ | 559.153 9 | C ₂₇ H ₂₈ O ₁₃ | -14.6 | 335,353,489 | 原型 |
| 14 | 12.1 | 3,4- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸 | [M - H] ⁻ | 515.129 0 | C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂ | -18.5 | 353,379,515 | 原型 |
| 15 | 12.6 | 3,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸 | [M - H] ⁻ | 515.121 1 | C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂ | -3.1 | 353,417,515 | 原型 |
| 16 | 13.3 | 4,5- <i>O</i> -二咖啡酰基奎宁酸 | [M - H] ⁻ | 515.129 6 | C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂ | -0.2 | 353,393,515 | 原型 |
| 17 | 15.8 | 杠柳毒苷 | [M + HCOO] ⁻ | 741.383 6 | C ₃₆ H ₅₆ O ₁₃ | -18.0 | 480,695,741 | 原型 |

注: ¹⁾ 通过 Data Analysis 软件对未知化合物的推测。

2.9.2 黑骨藤入血成分可能的代谢途径分析

黑骨藤入血成分可能的代谢途径为单取代咖啡酰基奎宁酸类化合物的甲基化或者由双取代咖啡酰基奎宁酸类化合物失去一分子咖啡酸转变成单取代咖啡酰基奎宁酸类再甲基化和杠柳毒苷失去两分子的葡萄糖再去羟基化。可能的代谢途径分别见图 2~4。



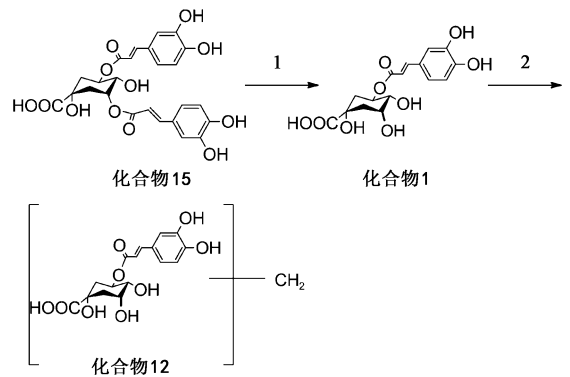
1. 甲基化

图 2 5-*O*-咖啡酰基奎宁酸可能的生物转化途径

Fig. 2 Possible biotransformation pathway of 5-*O*-caffeoylquinic acid

3 讨论

本实验建立了 UPLC-Q-TOF-MS 对黑骨藤含药血清的检测方法,合理地将超高效液相色谱强大的分离能力和质谱的高分辨特点运用在复方中药体系中,具有离子传输效率高、灵敏度高、重复性高等优点。大鼠灌胃黑骨藤提取物后,分别考察 10,30,

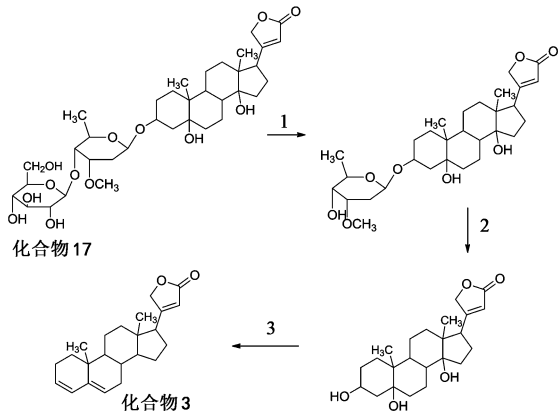


1. 水解;2. 甲基化

图 3 3,5-*O*-二咖啡酰基奎宁酸可能的生物转化途径

Fig. 3 Possible biotransformation pathways of 3,5-di-*O*-caffeoylquinic acid

45,60,120 min 血清的质谱信息,通过对不同样品的色谱图峰强度、峰数目及入血峰面积等结果进行对比,最终确定灌胃后的最佳采血时间点为 45 min。预试验还分别采用正、负离子扫描方式对黑骨藤提取物样品液进行全扫描,结果发现在负离子模式下黑骨藤提取物样品液中的化合物响应相对较高,并且各色谱峰之间实现了较好地分离,故选择了负离



1, 2. 脱糖; 3. 去羟基

图 4 杠柳毒苷可能的生物转化途径

Fig. 4 Possible biotransformation pathways of periplocin

子模式。

本研究通过对比黑骨藤提取物、含药血清、空白血清以及对照品等指纹图谱,运用 Data Analysis 和 Metabolite Detect 软件进行空白血清与含药血清的差异图谱分析,从血清中检测出 17 个入血成分,其中 10 个为原型成分,7 个为代谢产物。根据质谱所提供的保留时间、精确相对分子质量以及对照品的比较,鉴定出了其中的 7 个原型吸收入血成分,分别是 5-O-咖啡酰基奎宁酸,4-O-咖啡酰基奎宁酸,3-O-咖啡酰基奎宁酸,3,4-O-二咖啡酰基奎宁酸,3,5-O-二咖啡酰基奎宁酸,4,5-O-二咖啡酰基奎宁酸、杠柳毒苷。黑骨藤血中移行成分大多数为单咖啡酰基奎宁酸类和二咖啡酰基奎宁酸类等化学成分,这些成分具有明显的抗菌、抗病毒、抗炎、清除自由基、降血糖、降血脂等作用^[14-15];杠柳毒苷则可用于治疗胃癌、结肠癌、人乳腺癌、肝癌等^[17-20]。由于中药成分复杂,黑骨藤提取物有关成分的体内代谢及动态变化规律报道较少,本实验从含药血清中推测出了 7 个代谢峰,推测为原型成分的水解、甲基化、脱糖、去羟基化代谢产物。提示上述直接吸收入血成分和代谢产物可能为黑骨藤在体内发挥药效的有效组分群,这为黑骨藤的后续药理活性和药代动力学研究提供了实验依据,也可为阐明黑骨藤药效物质基础及作用机制提供参考。

[参考文献]

[1] 贵州省药品监督管理局. 贵州省中药材、民族药材质量标准[M]. 贵阳:贵州科技出版社,2003:381.
[2] 陈芳,汪毅. 苗药黑骨藤的研究及开发应用[J]. 中国民族民间医药,2010,19(1):6-7.
[3] 王霞,杨建,宋菲,等. 苗药黑骨藤中咖啡酰基奎宁酸类部位对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞

MH7A 增殖及炎症因子分泌的影响[J]. 中国药房,2017,28(28):3949-3951.
[4] 赵珊,张宝,熊丹丹,等. 苗药黑骨藤的化学成分研究[J]. 中草药,2017,48(8):1513-1518.
[5] 王莉梅,金向群. 中药血清化学在中药及中药复方研究中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(1):77-80.
[6] 刘倩,喇万英. 基于体内代谢-药效学相关性分析的中药复方药效物质基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(10):272-274.
[7] 唐峥,尹然,毕开顺,等. 栀子大黄汤血清药物化学的初步研究[J]. 中草药,2014,45(23):3377-3382.
[8] 李月婷,李靖,肖婷婷,等. 基于中药血清药物化学及血清药理学方法探讨葶草保护心肌细胞氧化损伤的物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(2):158-162.
[9] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草·苗药卷[M]. 贵阳:贵州科技出版社,2005:526-527.
[10] 王莉梅,金向群. 中药血清化学在中药及中药复方研究中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(1):77-80.
[11] 汪培钧,叶飞. 基于液相色谱质谱联用的复方鱼腥草合剂化学成分分析及特征图谱研究[J]. 药物分析杂志,2015,35(4):659-665.
[12] 张丽媛,李遇伯,李利新,等. RRLC-Q-TOF/MS 分析金银花的化学成分[J]. 中南药学,2012,10(3):204-208.
[13] 常晋霞,刘文虎,王仕宝,等. 基于 GC-MS 代谢组学分析刺五加总苷提取物的降糖作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(16):101-107.
[14] 张小娜,童杰,周衍晶,等. 忍冬属药材药效成分及药理作用研究进[J]. 中国药理学通报,2014,30(8):1049-54.
[15] 巩仔鹏,陈亭亭,侯靖宇,等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS 分析羊耳菊有效组分的入血成分[J]. 中国药理学通报,2017,33(11):1605-1610.
[16] 巩仔鹏,吴林霖,伍萍,等. 羊耳菊提取物在大鼠粪便中的代谢产物分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24):100-105.
[17] 李磊,赵连梅,崔雯莹,等. 香加皮杠柳苷通过溶酶体途径诱导胃癌 MGC-803 细胞凋亡[J]. 肿瘤防治研究,2016,43(5):335-339.
[18] 杜彦艳,刘士斌,刘鑫,等. 香加皮杠柳苷对结肠癌细胞 SW480 体内外生长的影响[J]. 癌变·畸变·突变,2009,21(3):181-184.
[19] 鹿刚. 中药香加皮杠柳苷 MDA-MB-231 细胞增殖的抑制作用与作用机制的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2008.
[20] 张丽杰,鹿刚,张引娟,等. 香加皮提取物杠柳苷抑制 SMMC-7721 细胞 Stat3 信号通路诱导细胞凋亡的研究[J]. 第三军医大学学报,2008,30(15):1448-1451.

[责任编辑 刘德文]