

基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的经典名方竹茹汤 化学成分鉴定及网络药理学研究

何天雨¹, 王璐¹, 李林¹, 苏联麟¹, 谢辉¹, 赵晓莉¹, 毛靖¹, 郭勇²,
侯金才², 毛春芹¹, 陆兔林^{1*}, 梅茜^{1*}

(1. 南京中医药大学 药学院, 江苏 南京 210023; 2. 神威药业集团有限公司, 河北 石家庄 051430)

[摘要] 通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术明确经典名方竹茹汤中的主要化学成分, 并通过网络药理学进一步探讨其清热化痰解毒, 治疗胃热呕吐、酒呕的作用机制。以 Agilent ZORBAX Extend-C₁₈ (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) 为色谱柱, 0.1% 甲酸水溶液 (A)-乙腈 (B) 为流动相进行梯度洗脱, 流速 0.3 mL·min⁻¹, 柱温 35 ℃。质谱采用电喷雾离子源 (ESI) 正、负离子模式, 扫描范围 m/z 100~1 500 条件下采集质谱数据。通过 BATMAN、SYMMAP、TCMSP 数据库及参考相关文献共分析、鉴定出 98 个化合物, 包括 36 个黄酮类、7 个三萜类、8 个姜辣素类、20 个有机酸类、5 个氨基酸类以及 22 个其他类化合物。基于前期已有的研究, 选取 9 个成分作为指标性成分, 并且通过网络药理学研究分析方法, 通过 STRING 11.0 数据库, 获得交集靶点蛋白与蛋白互作 (PPI) 的网络信息, 并筛选药效作用的 10 个核心靶点。该研究建立了经典名方竹茹汤 UPLC-Q-TOF-MS/MS 的分离鉴定方法, 全面阐明了竹茹汤中的化学成分, 同时整合网络药理学探讨其发挥药效的核心靶点, 为竹茹汤的质量控制及药效物质基础研究提供了参考。

[关键词] 竹茹汤; 经典名方; 化学成分; 葛根素; 甘草苷; UPLC-Q-TOF-MS/MS; 网络药理学; 核心靶点

Identification of chemical components based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network pharmacology of Zhuru Decoction

HE Tian-yu¹, WANG Lu¹, LI Lin¹, SU Lian-lin¹, XIE Hui¹, ZHAO Xiao-li¹, MAO Jing¹, GUO Yong², HOU Jin-cai²,
MAO Chun-qin¹, LU Tu-lin^{1*}, MEI Xi^{1*}

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of traditional Chinese medicine, Nanjing 210023, China;
2. Shenwei Pharmaceutical Group Co., Ltd., Shijiazhuang 051430, China)

[Abstract] This study analyzed the main chemical components of Zhuru Decoction via ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS/MS), and then predicted the mechanism of Zhuru Decoction in clearing heat, resolving phlegm, detoxifying, and treating vomiting and alcohol-related vomiting caused by heat in stomach based on network pharmacology. The gradient elution was conducted in Agilent ZORBAX extend-C₁₈ column (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) with the mobile phase of 0.1% formic acid aqueous solution (A)-acetonitrile (B) at a flow rate of 0.3 mL·min⁻¹ and the column temperature of 35 ℃. The MS adopted the positive and negative ion mode of electrospray ionization (ESI), and the data were collected in the scanning range of m/z 100-1 500. A total of 98 compounds in Zhuru Decoction were identified via BATMAN, SYMMAP, TCMSP, and relevant literature, including 36 flavonoids, 7 triterpenoids, 8 gingerols, 20 organic acids, 5 amino acids, and 22 other compounds. On the basis of the available studies, 9 components were selected as index components, and the protein-protein interaction

[收稿日期] 2022-02-11

[基金项目] 江苏省研究生科研与实践创新训练计划项目 (KYCX21_1773)

[通信作者] * 陆兔林, 教授, 博士生导师, 主要从事中药炮制及中药饮片质量标准研究, E-mail: ltl2021@njucm.edu.cn; * 梅茜, 助理实验师, 主要从事中药炮制及中药饮片质量标准研究, E-mail: 3544651869@qq.com

[作者简介] 何天雨, 硕士研究生, E-mail: 13844563203@163.com

(PPI) network of the common targets was established with STRING 11.0. Finally, 10 core targets associated with the pharmacodynamic effect were screened out. This study established the UPLC-Q-TOF-MS/MS method for identifying the chemical components in the classic prescription Zhuru Decoction, and employed network pharmacology to explore the core targets of its efficacy, which provided a reference for the quality control and the research of the pharmacodynamic substances of Zhuru Decoction.

[Key words] Zhuru Decoction; classic prescription; chemical components; puerarin; glycyrrhizin; UPLC-Q-TOF-MS/MS; network pharmacology; core target

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20210401.302

近年来,经典名方成为中医药领域的研究热点之一,国家药品监督管理局制定了《古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定》^[1] 传承发展中医药事业。竹茹汤(Zhuru Decoction, ZRD)出自宋朝许叔微所著《普济本事方》,原方记载为“干葛三两。甘草三分(炙),半夏三分(姜汁半盏,浆水一升煮耗半)”,其处方用法:将上述 3 味饮片混合粉碎成粗末后,每次称取其中的五钱,再加水二盏,加入生姜三片,竹茹一弹大,枣一个,同煎至一盏,去滓温服^[2]。本方中葛根能升阳祛风,重用以升清降浊、生津清热,《神农本草经》谓其主“身大热、呕吐”^[3],半夏、竹茹、生姜用以安胃止呕,同时发挥甘草、大枣利脾健气,调和诸药的功效。诸药合用,共奏清热化痰、和胃止呕之功,以治疗胃热呕吐,服之即时愈^[4]。

经典名方竹茹汤长期的临床应用已证明其疗效明确,列入国家药品监督管理局发布的第一批《古代经典名方目录》中,但对其复方中的化学成分尚未见系统分析,制约了其药效物质基础的研究及质量控制指标的确定。UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术具有灵敏度高、质量精度高、分辨率高、扫描范围广等特点,通过分析化合物的相对分子质量、元素组成和裂解碎片等信息,有效识别复杂方剂中的各类成分及其化学结构,为经典名方的研究提供了强有力的技术支撑^[5-7]。网络药理学通过“多成分-多靶点-多途径”构建多层次的网络,形象地反映中药发挥药效的特点,直观地阐明药物配伍的作用机制^[8],对揭示中药及其相关复方的内在作用机制有着巨大贡献,也为经典名方的研究方向提供更多的选择。本研究采用液质联用技术结合网络药理学对竹茹汤基准物质的化学物质进行系统分析研究,为进一步对该方的药效物质基础、制剂工艺的有效物质传递、质量控制和临床应用等相关研究提供依据。

1 材料

LC-30A 超高效液相色谱仪(日本岛津公司),配置自动进样器和柱温箱冷却系统;Triple ToF 5600⁺质

5236

谱仪(美国 ABSCIEX 公司),配置电喷雾电离源(Electron Spray Ionization, ESI)接口;用 AB Sciex 程序中 Analyst 1.6.2 软件进行仪器控制和数据采集。Milli-Q 超纯水机(美国 Millipore 公司);Multi Reax 试管振荡器(德国 Heidolph 公司);BT25S 电子天平(十万分之一,德国 Sartorius 公司);KQ-500E 超声波清洗器(昆山超声仪器有限公司);Sorvall Legend Micro21R 低温高速离心机(美国 Thermo 公司);Centri Vap 台式低温浓缩离心机(美国 Labconco 公司)。

甲醇(质谱纯,批号 H4870288)购自德国 CNW Technologies 公司;乙腈(质谱纯,批号 10901229730)购自美国默克公司;甲酸(质谱纯,批号 75C1812LP)购自美国 ACS 恩科化学公司;乙醇为分析纯,水为娃哈哈纯净水。

ZRD 由葛根、甘草、半夏、竹茹、生姜和大枣 6 味饮片组成,均购自道地产区或主产区,经南京中医药大学药学院陈建伟教授鉴定。本课题组前期已按照《中国药典》2020 年版项下各味药的检测方法和要求对药材进行检测,并将合格的优质药材按照《中国药典》2020 年版项下炮制方法及经典名方申报资料要求拟定的饮片草案,将药材炮制合格饮片,见表 1。

表 1 药材及对应饮片来源

Table 1 Sources and corresponding decoction pieces of medicinal materials

药材	产地	饮片炮制标准
葛根	陕西商洛	《中国药典》2020 年版一部“葛根”
甘草	甘肃榆中	《水炙甘草炮制及质量标准研究》(草案)
半夏	江苏泰州	《姜汁浆水制半夏工艺及质量标准研究》(草案)
竹茹	广东广宁	《中国药典》2020 年版一部“竹茹”
生姜	四川沐川	《中国药典》2020 年版一部“生姜”
大枣	山西闻喜	《中国药典》2020 年版一部“大枣”

2 方法

2.1 色谱和质谱条件

2.1.1 色谱 采用 Agilent ZORBAX Extend-C₁₈ 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.8 μm);流动相 0.1%甲酸

水溶液(A)-乙腈(B);梯度洗脱(0~10 min,6%~60% B;10~13 min,60%~80% B;13~15 min,80%~95% B;15~18 min,95%~100% B;18~20 min,100% B;20~22 min,100%~6% B;22~24 min,6% B);采集时间 30 min,流速 0.3 mL·min⁻¹;柱温 35℃;自动进样器保持 4℃;进样体积 1 μL。

2.1.2 质谱 TOF MS:扫描范围 m/z 100~1 500;离子化电压 5 500.00 V/-4 500.00 V;去簇电压 60 V/-60 V;补偿电压 10 V/-10 V;雾化气 55.00 psi(1 psi≈6.895 kPa);辅助加热气 55.00 psi;气帘气 35.00 psi;离子化温度 550.00℃。

Product Ion:扫描范围 m/z 50~1 000,高灵敏度扫描;去簇电压 60 V/-60 V;补偿电压 10 V/-10 V。离子释放延迟 67;离子释放宽度 25。质谱配备有自动校正系统,设定每 3 h 自动校正。

2.2 竹茹汤基准样品的制备

分别称取 1 份处方量竹茹汤(葛根 13.77 g、甘草 3.44 g、半夏 3.44 g、竹茹 3 g、生姜 3 g、大枣 3 g)、加水 600 mL,浸泡 60 min,以红外炉最大功率 2 200 W 加热至沸腾,调整火力至 900 W,煎煮至半,趁热采用 80 目筛过滤,放冷,定容至 300 mL,即得竹茹汤基准样品。

2.3 供试品的制备

分别取上述液体 30 mL 于蒸发皿水浴挥干,50%甲醇复溶,定容至 10 mL 量瓶中,离心,过 0.22 μm 微孔滤膜即得。

2.4 化合物结构分析

按 2.1.2 项下的质谱条件进样后,得到正、负离子模式下采集竹茹汤基准样品的质谱数据,采用 Peakview 2.1 软件对其一级质谱提供的精确准分子离子峰,分析其未知化合物的元素组成和可能的分子式(误差 $\pm 5.0\times 10^{-6}$),通过 BATMAN、SYMMAP、TCMSP 数据库及参考相关文献,收集化合物保留时间及高能碰撞下产生的多级碎片离子信息,与高分辨质谱提供的质谱峰进行比对分析,对各化合物进行初步鉴定,再通过二级质谱碎片信息进一步与数据库及文献报道提供的保留时间、裂解规律等信息进行比对,确认化学成分及结构分析并推导化合物的质谱裂解规律,并按照化合物结构类型进行总结归纳。

2.5 网络药理学分析

2.5.1 竹茹汤成分-靶点预测

葛根为竹茹汤君

药,其主要活性成分为异黄酮类成分,具有解酒、增强免疫力等药理作用,甘草中甘草苷有清热解毒的功效,甘草酸有抗炎镇咳、免疫调节作用。生姜中 6-姜酚活性强含量高且具特征性,能够止呕。半夏主要有效成分为生物碱类及有机酸类,大枣和竹茹的有效成分为多糖类。通过质谱分析及文献研究,选取方中活性强、药效明确、前期研究确定的指标性成分:3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、葛根芹菜糖苷、大豆苷、甘草苷、大豆苷元、甘草酸铵、6-姜辣素,9 个活性化合物作为候选化合物,通过 NCBI 中的 Pubchem Compoundt 化合物数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)获取 9 个候选化合物的 Canonical SMILESS 编号,输入 SwissTargetPrediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)进行对应的靶蛋白预测,将相关的靶蛋白进行整理并记录 UniProt ID。

2.5.2 蛋白-蛋白互作(protein-protein interaction, PPI) 网络构建 PPI 能够体现蛋白靶点彼此之间的相互作用,这些作用包括参与传递生物信号、调节基因表达、调控能量和物质代谢及细胞周期等。对 9 个化合物的靶点相互作用进行分析筛选,将筛选出的 237 个靶点,导入在线 STRING 11.0 数据库软件(<https://string-db.org/cgi/input.pl>)进行 PPI 网络分析,选择物种为“*Homo sapiens*”,蛋白交互参数评分值为 medium confidence>0.4,获得核心靶点 PPI 网络图,结果共获得 137 个节点,834 条边。将 PPI 结果以 TSV 文本格式导入 Cytoscape 3.7.1 软件中,并利用 Cytoscape 3.71 软件中的 Network Analyzer 功能对 PPI 网络进行拓扑属性分析,计算选取度值、介数中心性和接近中心性 3 个重要拓扑参数均大于中位数且度值在前十的靶点作为核心靶点。

3 结果

3.1 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的竹茹汤化学成分

采用 UPLC-Q-TOF-MS 按照 2.1.2 项下的质谱条件对竹茹汤基准样品进行正、负离子全扫描,获得正、负离子模式下的 BPI 图,见图 1。按照 2.4 项下数据处理方法,在竹茹汤中鉴定出 98 个化合物,包括 36 个黄酮类、7 个三萜类、8 个姜辣素类、20 个有机酸类、5 个氨基酸类以及 22 个其他类化合物。各化学成分的保留时间(t_R)、准分子离子峰质荷比的理论值和测量值、碎片离子、参考文献等数据,见表 2。

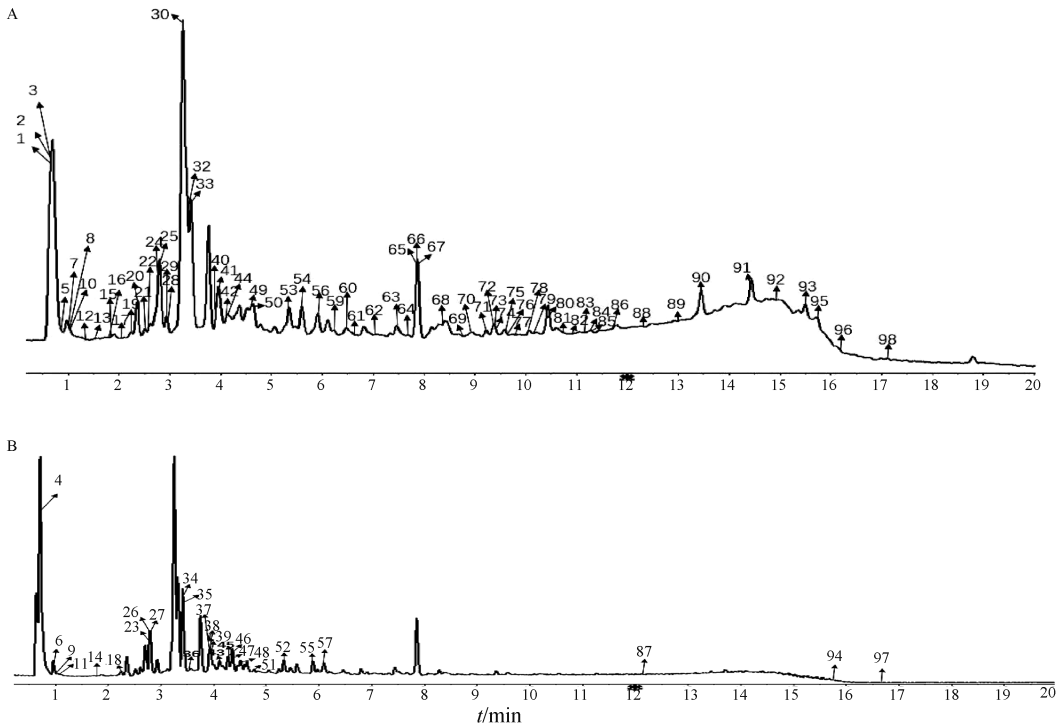


图1 竹茹汤的正离子(A)和负离子(B)模式下TIC图

Fig. 1 TIC diagrams of Zhuru Decoction in positive ion (A) and negative ion (B) modes

表2 竹茹汤中化学成分分析鉴定

Table 2 Identification results of chemical components in Zhuru Decoction

No.	<i>t</i> _R /min	分子式	<i>m/z</i>		误差 /×10 ⁻⁶	离子模式	化合物	主要碎片离子	来源	参考 文献
			理论值	实测值						
1	0.66	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	175.118 9	175.119 3	1.9	[M+H] ⁺	精氨酸	175.119 2,158.108 9,116.071 1	生姜	[6]
2	0.72	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	343.123 5	343.123 7	0.5	[M+H] ⁺	蔗糖	307.172 2,255.272 9,181.043 9	竹茹	[9]
3	0.72	C ₅ H ₉ NO ₂	116.070 6	116.070 6	-0.4	[M+H] ⁺	脯氨酸	116.067 7	生姜	[6]
4	0.74	C ₅ H ₁₀ O ₅	149.045 6	149.045 7	0.8	[M-H] ⁻	D-核糖	149.045 5,131.033 5	全部	[10]
5	0.95	C ₆ H ₈ O ₇	193.034 3	193.034 4	0.4	[M+H] ⁺	柠檬酸	129.018 0	全部	[10]
6	0.96	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	243.062 3	243.062 2	-0.4	[M-H] ⁻	阿糖尿苷	152.899 1	全部	[6]
7	0.97	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	268.104 0	268.104 5	1.7	[M+H] ⁺	腺苷	268.102 5,136.063 1	大枣、半夏	[11]
8	1.04	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₅	284.099 0	284.099 8	3.0	[M+H] ⁺	鸟苷	152.056 6,135.029 8	大枣	[6,12]
9	1.05	C ₄ H ₆ O ₄	117.019 3	117.020 5	9.9	[M-H] ⁻	丁二酸	116.938 1	葛根、竹茹	[10]
10	1.05	C ₉ H ₁₁ NO ₃	182.081 2	182.081 2	-0.1	[M+H] ⁺	酪氨酸	165.051 3,147.044 7,136.074 8	生姜	[6]
11	1.09	C ₇ H ₈ O ₆	187.024 8	187.025 3	2.6	[M-H] ⁻	1-丁烯-2,3,4-三羧酸	142.896 3,125.023 2,115.040 0	葛根	[10]
12	1.25	C ₆ H ₁₃ NO ₂	132.101 9	132.102 0	1.0	[M+H] ⁺	l-isoleucine	113.962 5	半夏	[11]
13	1.63	C ₁₂ H ₁₆ O ₈	289.091 8	289.092 5	2.3	[M+H] ⁺	glucosylisomaltol	127.039 9	全部	[10]
14	1.72	C ₇ H ₁₂ O ₆	191.056 1	191.056 3	1.0	[M-H] ⁻	quinic acid	162.893 7,146.936 2,129.052 9	葛根	[10,13]
15	1.79	C ₉ H ₁₁ NO ₂	166.086 3	166.086 2	-0.6	[M+H] ⁺	phenprobamate	120.079 5,103.054 4	生姜	[14]
16	1.79	C ₈ H ₉ N	120.080 8	120.080 9	1.0	[M+H] ⁺	N-苯亚甲基异甲胺	103.050 0	半夏	[11]
17	1.90	C ₆ H ₆ O ₃	127.039 0	127.039 1	0.8	[M+H] ⁺	5-hydroxymethylfurfural	127.034 9,109.027 5	未知	-
18	2.24	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593.151 2	593.151 1	-0.2	[M-H] ⁻	鸢尾黄素-7-O-木糖葡萄糖苷	593.158 0,473.111 2	葛根	[15]
19	2.24	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595.165 8	595.166 7	1.6	[M+H] ⁺	山柰酚-3-O-芸香糖苷	595.167 5,433.114 4,283.060 4	大枣	[6]
20	2.35	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₄	579.170 8	579.171 2	0.6	[M+H] ⁺	山柰苷	579.171 5,417.118 0,399.108 0	葛根	[16]
21	2.50	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	609.181 4	609.181 8	0.7	[M+H] ⁺	kakkalide	339.087 1,335.091 3,327.088 0	葛根	[10]

续表2

No.	t_R /min	分子式	m/z		误差 / $\times 10^{-6}$	离子模式	化合物	主要碎片离子	来源	参考文献
			理论值	实测值						
22	2.52	C ₃₂ H ₃₆ O ₁₈	709.197 4	709.200 0	3.6	[M+H] ⁺	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-1, 2-cy-clobutanedicarboxylic acid, 3, 4-bis(3, 4-dihydroxyphenyl)-, 1,2-bis[(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-5-carboxy-2, 3, 5-trihydroxycyclohexyl] ester	709.205 3	甘草	-
23	2.79	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.098 4	431.098 1	0.6	[M-H] ⁻	3'-氢化葛根素	311.056 5, 283.061 6	葛根	[15]
24	2.79	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	433.112 9	433.113 2	0.6	[M+H] ⁺	genistin	397.092 3, 313.071 7, 283.060 9	葛根	[15]
25	2.80	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	433.112 9	433.114 0	2.5	[M+H] ⁺	3'-羟基葛根素	415.103 0, 433.113 6, 397.092 3	葛根	[10]
26	2.80	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.050 6	193.050 6	-0.1	[M-H] ⁻	阿魏酸	149.056 6, 109.028 8	葛根	[16]
27	2.80	C ₁₁ H ₁₀ O ₆	237.040 5	237.040 5	0.1	[M-H] ⁻	cyclopaldic acid	161.024 6	葛根	[10]
28	2.94	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	247.144 1	247.144 6	1.8	[M+H] ⁺	lenticin	188.070 4, 146.060 2, 144.080 0,	葛根	[10]
29	2.94	C ₁₁ H ₉ NO ₂	188.070 6	188.070 6	-0.2	[M+H] ⁺	3-amino-2-naphthoic acid	170.058 1, 144.082 9, 142.068 0	甘草	-
30	3.25	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	417.118 0	417.119 5	3.6	[M+H] ⁺	葛根素	399.107 2, 381.096 8, 351.086 3, 297.075 4, 267.064 6	葛根	[16]
31	3.32	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₃	547.145 7	547.146 1	0.7	[M-H] ⁻	葛根素-7-木糖苷	295.062 4, 267.067 2	葛根	[15]
32	3.33	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₃	549.160 3	549.162 0	3.1	[M+H] ⁺	芹糖葛根素苷	549.161 2, 417.119 0, 399.108 5, 381.098 1	葛根	[15]
33	3.41	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	447.128 6	447.129 8	2.8	[M+H] ⁺	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	411.108 9, 327.087 7, 297.076 5	葛根	[16]
34	3.41	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₀	447.129 7	447.130 0	0.7	[M-H] ⁻	isosakuranin	327.087 8, 297.077 8	葛根	[13]
35	3.41	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	445.114 0	445.114 4	0.9	[M-H] ⁻	3'-甲氧基葛根素	325.071 7, 307.061 0, 282.053 1, 297.076 5	葛根	[15]
36	3.51	C ₇ H ₆ O ₄	153.019 3	153.019 3	-0.3	[M-H] ⁻	5-propyl-2-thiouracil	109.030 9	竹茹	-
37	3.75	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	461.107 8	461.108 7	1.8	[M+HCOO-H] ⁻	daidzin	415.105 1, 153.051 2	甘草	-
38	3.92	C ₁₁ H ₁₂ O ₄	207.066 3	207.066 8	2.4	[M-H] ⁻	3,4-dimethoxycinnamonnitrile	118.992 3, 145.034 4, 162.983 0	未知	[17]
39	3.93	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	563.140 6	563.140 9	0.4	[M-H] ⁻	3'-氢化葛根素木糖苷	311.057 6, 283.062 1	葛根	[15]
40	3.93	C ₁₀ H ₈ O ₃	177.054 6	177.054 8	0.9	[M+H] ⁺	羟甲香豆素	149.057 5, 145.026 8, 117.032 2	葛根	[10]
41	3.93	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	565.155 2	565.156 6	2.4	[M+H] ⁺	芹菜苷	565.175 7, 433.114 6, 415.104 3	半夏	[11]
42	4.11	C ₂₉ H ₃₄ O ₁₄	607.202 1	607.202 1	0	[M+H] ⁺	葛根苷 A	461.139 0, 299.092 7, 107.050 6	葛根	[10]
43	4.15	C ₉ H ₈ O ₃	163.040 1	163.040 9	5.2	[M-H] ⁻	enol-phenylpyruvate	119.050 2	葛根	[10]
44	4.17	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	463.123 5	463.124 1	1.3	[M+H] ⁺	射干苷	463.125 4, 445.115 5, 343.081 5, 313.073 6	葛根	[10]
45	4.27	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₃	549.161 4	549.161 7	0.6	[M-H] ⁻	芹糖异甘草苷	549.164 7, 255.065 5	甘草	[18]
46	4.27	C ₃₂ H ₃₆ O ₁₈	707.182 9	707.182 0	-1.2	[M-H] ⁻	(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-1, 2-cy-clobutanedicarboxylic acid, 3, 4-bis(3, 4-dihydroxyphenyl)-, 1,2-bis[(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-5-carboxy-2, 3, 5-trihydroxycyclohexyl] ester	707.185 8, 443.098 1	甘草	-
47	4.36	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	417.119 1	417.119 5	1.0	[M-H] ⁻	甘草苷	255.066 7, 135.010 1	甘草	[18]
48	4.51	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	477.103 9	477.104 1	0.5	[M-H] ⁻	鼠李亭 3-半乳糖苷	431.098 0, 269.044 2		
49	4.60	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₂	503.118 4	503.119 5	2.3	[M+H] ⁺	6"- <i>O</i> -丙二酰基大豆苷	255.067 4	葛根	[10]
50	4.65	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₃	563.175 9	563.176 9	1.8	[M+H] ⁺	glycoside	431.135 7, 413.125 3, 311.093 7	甘草	[18]
51	4.77	C ₂₂ H ₂₂ O ₉	429.119 1	429.119 5	0.9	[M-H] ⁻	芒柄花苷	309.076 4, 281.080 6, 265.047 8	葛根	[15]
52	5.33	C ₉ H ₂₀ N ₃ O ₇ P	312.096 6	312.096 3	-1.0	[M-H] ⁻	L-serine	312.094 9, 253.080 7, 252.072 6, 268.105 3, 238.058 7	未知	-
53	5.35	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	313.107 1	313.108 1	3.5	[M+H] ⁺	刺芒柄花素	131.050 4, 121.064 0, 107.048 8	葛根	[10]
54	5.63	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	457.367 6	457.368 0	0.8	[M+H] ⁺	熊果酸	457.369 3, 439.367 9, 231.006, 141.095 6	大枣	[19]
55	5.89	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.050 6	253.051 2	2.4	[M-H] ⁻	大黄酚	223.038 9, 209.059 7	未知	-
56	5.90	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	255.065 2	255.066 0	3.1	[M+H] ⁺	大豆苷元	237.054 2, 227.070 3, 137.022 6	半夏	[11]

续表2

No.	t_{R} /min	分子式	m/z		误差 / $\times 10^{-6}$	离子模式	化合物	主要碎片离子	来源	参考文献
			理论值	实测值						
57	6.08	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.061 2	283.061 6	1.6	[M-H] ⁻	5, 7-dihydrox-4'-methoxy isoflavone	268.037 6	葛根	[15]
58	6.10	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	255.066 3	255.067 0	2.7	[M-H] ⁻	甘草素	135.008 3, 119.051 2	甘草	[18]
59	6.22	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	517.134 1	517.134 7	1.2	[M+H] ⁺	未知	269.081 9	未知	[10]
60	6.47	C ₄₈ H ₇₂ O ₂₁	985.463 9	985.464 6	0.7	[M+H] ⁺	甘草皂苷	809.499 7, 647.384 7, 615.389 4, 453.338 4	甘草	[20]
61	6.66	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	315.086 3	315.087 0	2.3	[M+H] ⁺	尼泊尔鳶尾异黄酮	315.088 4, 259.091 7, 283.071 1, 175.047 1	葛根	[13]
62	7.06	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	271.060 1	271.060 7	2.2	[M+H] ⁺	芹菜素	253.050 1, 243.064 1, 153.017 1	甘草	[6]
63	7.45	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₇	839.406 0	839.407 8	2.2	[M+H] ⁺	甘草皂苷 G2	645.361 8, 469.333 8, 451.321 8	甘草	[20]
64	7.66	C ₁₈ H ₂₈ O ₄	309.206 0	309.206 4	1.3	[M+H] ⁺	甲基-6-姜辣素	309.206 0, 293.048 5, 221.083 6, 193.152 9, 165.098 2	生姜	[21]
65	7.86	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	823.411 1	823.413 9	3.4	[M+H] ⁺	甘草酸	647.382 1, 471.347 4, 453.338 7	甘草	[22]
66	7.86	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	471.346 9	471.347 7	1.6	[M+H] ⁺	甘草次酸	317.213 2	甘草	[23]
67	7.86	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	823.411 1	823.413 9	3.4	[M+H] ⁺	甘草皂苷 H2	647.382 1, 471.347 4	甘草	[11]
68	8.39	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	441.372 7	441.373 0	0.7	[M+H] ⁺	未知	441.374 0, 365.324 4, 275.242 4	未知	[10]
69	8.80	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	269.080 8	269.082 0	4.3	[M+H] ⁺	芒柄花素	253.050 5, 237.055 6	葛根、甘草	[18]
70	8.98	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	272.258 4	272.259 2	2.8	[M+NH ₄] ⁻	棕榈油酸	137.062 0	未知	-
71	9.22	C ₁₉ H ₃₀ O ₄	295.190 4	295.190 6	0.8	[M+H] ⁺	6-姜辣素	293.062 4	生姜	[21]
72	9.35	C ₂₀ H ₁₈ O ₄	323.127 8	323.128 2	1.3	[M+H] ⁺	8-prenyldaidzein	267.066 0, 239.073 2, 255.066 2	葛根	[10]
73	9.37	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	369.133 3	369.134 6	3.5	[M+H] ⁺	curcumin	271.060 9, 229.085 7	生姜	[6]
74	9.38	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	302.305 4	302.306 3	3.2	[M+NH ₄] ⁻	硬脂酸	302.307 7, 284.296 7	未知	-
75	9.58	C ₂₁ H ₂₄ O ₅	357.169 7	357.170 6	2.5	[M+H] ⁺	姜烯酮 A	357.172 3, 301.108 0, 235.137 2, 221.119 4, 165.056 0, 123.044 5	生姜	[6]
76	9.67	C ₂₁ H ₂₂ O ₅	355.154 0	355.154 8	2.3	[M+H] ⁺	甘草宁 L	299.093 2	甘草	[11]
77	9.84	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	286.274 1	286.274 8	2.7	[M+NH ₄] ⁻	反-9-十六烯酸甲酯	239.515 4	未知	-
78	10.09	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	355.117 6	355.118 0	1.0	[M+H] ⁺	甘草黄酮醇	299.058 1	甘草	[11, 23]
79	10.14	C ₂₁ H ₂₂ O ₄	339.159 1	339.159 8	2.0	[M+H] ⁺	甘草查尔酮 A	339.157 4, 283.111 8, 219.105 8, 163.060 4, 121.023 3	甘草	[23]
80	10.39	C ₂₁ H ₁₈ O ₆	367.117 6	367.118 4	2.0	[M+H] ⁺	甘草酚	311.056 6, 281.046 5	甘草	[23]
81	10.83	C ₉ H ₆ O ₃	163.039 0	163.038 9	-0.6	[M+H] ⁺	benzene-1,3,5-tricarbaldehyde	163.036 8, 135.043 0, 133.027 9	葛根	[10]
82	10.90	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	355.117 6	355.118 0	1.0	[M+H] ⁺	异甘草黄酮	299.058 1	甘草	[18]
83	11.16	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	353.138 4	353.139 3	2.8	[M+H] ⁺	甘草宁	189.091 1	甘草	[11]
84	11.21	C ₂₁ H ₄₂ O ₂	344.352 3	344.352 9	1.8	[M+NH ₄] ⁻	methyl arachidate	327.086 2	未知	-
85	11.23	C ₁₉ H ₂₈ O ₃	305.211 1	305.211 9	2.4	[M+H] ⁺	8-姜烯酚	177.104 9, 137.061 2	生姜	[21]
86	11.67	C ₂₀ H ₁₆ O ₅	337.107 1	337.108 0	2.7	[M+H] ⁺	daldinone A	295.058 8	葛根	[10]
87	12.31	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	295.227 9	295.228 1	0.8	[M-H] ⁻	(E)-8-oxo-9-octadecenoic acid	295.227 1, 277.218 3, 195.141 5	葛根	[10]
88	12.31	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	279.231 9	279.232 5	2.2	[M+H] ⁺	linolenic acid	149.023 6, 121.029 7	未知	-
89	13.00	C ₂₁ H ₃₂ O ₃	333.242 4	333.243 2	2.3	[M+H] ⁺	10-shogaol	192.853 0, 177.091 6, 166.897 0, 148.883 7, 137.060 4	生姜	[6]
90	13.66	C ₂₃ H ₃₆ O ₃	361.273 7	361.274 8	2.9	[M+H] ⁺	12-shogaol	157.114 5	生姜	[6]
91	14.37	C ₂₆ H ₅₄ O ₈	495.389 2	495.390 5	2.8	[M+H] ⁺	十二烷基七聚乙二醇醚	177.108 8	半夏	[11]
92	14.97	C ₁₉ H ₂₈ O ₄	321.206 0	321.207 1	3.2	[M+H] ⁺	8-gingerdione	321.205 8, 207.089 7	生姜	[6]
93	15.50	C ₃₈ H ₄₄ N ₂ O ₆	659.288 2	659.287 6	-0.9	[M+Cl] ⁻	蝙蝠葛碱	581.224 1, 310.018 1, 268.010 5	未知	-
94	15.72	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	279.233 0	279.233 4	1.5	[M-H] ⁻	亚油酸	279.233 0	大枣	[6]
95	15.74	C ₁₉ H ₃₈ O ₄	331.284 3	331.284 6	0.9	[M+H] ⁺	甘油单棕榈酸酯	313.272 3, 257.240 9, 239.264 6	甘草	-
96	16.27	C ₂₆ H ₃₈ O ₂	328.321 0	328.321 2	0.7	[M+NH ₄] ⁻	(E)-11-二十烯酸	311.292 9	未知	-
97	16.63	C ₂₂ H ₄₄ O ₂	339.326 9	339.327 4	1.6	[M-H] ⁻	花生酸乙酯	339.322 5	未知	-
98	17.12	C ₂₁ H ₃₈ O ₄	355.284 3	355.285 3	2.0	[M+H] ⁺	甘油亚油酸酯	355.120 5, 245.230 0	甘草	[23]

3.1.1 黄酮类化合物 竹茹汤中的黄酮类化合物 主要来源于葛根,包括黄酮及其苷类、异黄酮及其苷

类、多甲氧基黄酮类及其苷类等。黄酮苷元在 A、B 环上常有羟基、甲基、甲氧基、异戊烯基等取代基,因此在质谱中,黄酮苷类主要通过高能碰撞失去糖基,形成丰度较高的黄酮苷元,苷元再进一步裂解丢失 CO 和侧链取代基,黄酮母核 C 环则发生逆狄尔斯-阿尔德(RDA)裂解生成一系列特征离子峰^[23]。在竹茹汤中鉴定和推测出 36 个黄酮类化合物,包括化合物 18、20~25、30~35、37、41、42、44~51、53、57、58、61、62、69、72、76、78、79、82、83。

以 30 号葛根素为例,阐述异黄酮类成分的裂解规律和结构鉴定的解析过程。在正离子模式下

准分子离子峰为 m/z 417.119 5 $[M+H]^+$,根据元素组成综合分析预测出可能的分子式为 $C_{21}H_{20}O_9$ 。母离子先脱去 1 分子 H_2O 生成 m/z 399.107 2 碎片离子,再进一步糖环交叉环切除裂解,丢失 $C_4H_6O_3$ 分子生成 m/z 297.075 4 碎片离子,继而丢失 1 个 CH_2O 分子生成 m/z 267.064 6 的碎片离子。此外,脱去 1 分子 H_2O 生成 m/z 381.096 8 碎片离子再进一步丢失 1 分子 CH_2O 生成 m/z 351.086 3 碎片离子。根据文献报道^[15]和化合物的结构推测该化合物为葛根素,其可能的裂解途径见图 2。

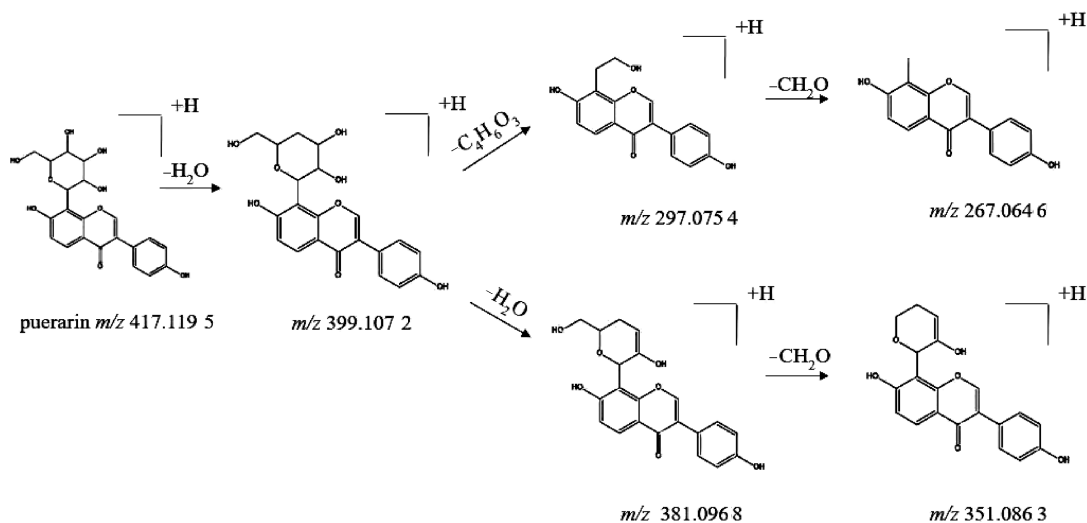


图 2 葛根素在正离子模式下裂解规律

Fig. 2 Cleavage of puerarin in positive ion mode

47 号化合物的保留时间为 4.36 min,在负离子模式下准分子离子峰为 417.119 5 $[M-H]^-$,根据元素组成综合分析预测出可能的分子式为 $C_{21}H_{22}O_9$ 。母离子丢失特征碎片可见丢失 1 分子葡萄糖生成 m/z 255.066 7 碎片离子,再进一步 B 环断裂,C 环裂解重排产生碎片 m/z 135.010 1。根据文献报道^[17]和化合物结构推测该化合物为甘草苷。

3.1.2 萜类化合物 竹茹汤中的萜类化合物主要来自于甘草,主要是三萜皂苷类化合物,该类化合物结构中有葡萄糖、葡萄糖醛酸、芹糖等基团,常与糖结合形成苷,裂解规律较为复杂,易发生脱糖的中性丢失或连续脱糖的中性丢失而形成碎片离子。常丢失 C-3、C-16 位取代基而发生变化,如丢失 1 分子或多分子 H_2O ,丢失 $-CH_3$ 、 $-OH$ 及 $-CH_3COOH$ 等。在竹

茹汤中鉴别出三萜类化合物共有 7 个,分别是化合物 54、60、63、65~67、94。

以 65 号峰为例,阐述三萜皂苷类成分的裂解规律和结构鉴定的解析过程。在正离子模式下的准分子离子峰为 m/z 823.413 9 $[M+H]^+$,根据元素组成综合分析预测出可能的分子式为 $C_{42}H_{62}O_{16}$ 。母离子脱去葡萄糖醛酸生成 m/z 647.382 1 和 m/z 471.347 4 的碎片离子,再进一步脱去 1 分子 H_2O 生成 m/z 453.338 7 的碎片离子。根据文献报道^[21]和化合物的结构推测该化合物为甘草酸,其可能的裂解途径见图 3。

3.1.3 姜辣素类化合物 姜辣素是生姜中相关辣味物质的总称,主要来源于生姜。已经报道的姜辣素类化合物分析方法包括高效液相色谱 (HPLC)、

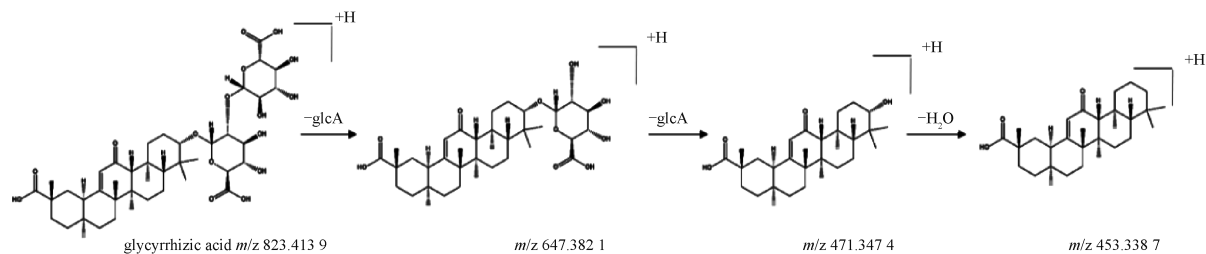


图 3 甘草酸在正离子模式下裂解规律

Fig. 3 Cleavage of glycyrrhizic acid in positive ion mode

气相色谱质谱联用 (GC-MS) 和高效液相色谱-质谱联用 (HPLC-MS) [24-25]。此类成分其化学组分中均含有 3-甲氧基-4-羟基苯基官能团, 根据官能团所连接烃链的不同, 可把姜辣素分为姜酚类、姜烯酚类、姜酮类、姜二醇等。姜辣素类成分主要以中性分子的丢失和麦氏重排为主要的质谱裂解方式。在竹茹汤中鉴别出姜辣素类成分 8 个, 分别是化合物 **64**、

71、**73**、**75**、**85**、**89**、**90**、**92**。

以 **64** 号峰为例, 在正离子模式下, 其准分子离子峰 m/z 309.2064 $[M+H]^+$, 根据元素组成综合分析预测出可能的分子式为 $C_{18}H_{28}O_4$ 。根据 m/z 293.0485、221.0836、193.1529、165.0982 等碎片离子信息及文献报道 [26-27] 推测该化合物为甲基-6-姜辣素, 其可能的裂解途径见图 4。

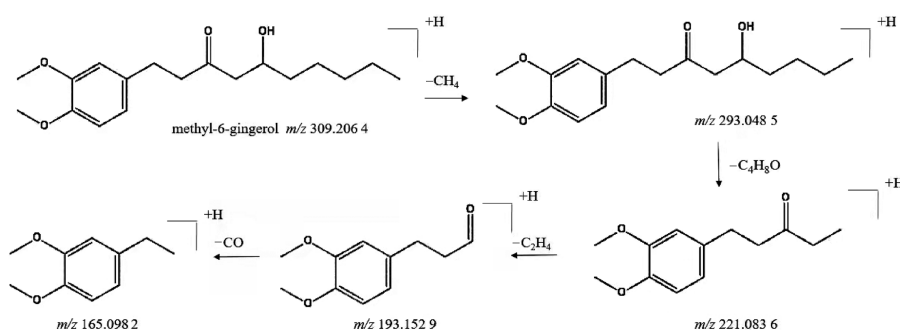


图 4 甲基-6-姜辣素在正离子模式下裂解规律

Fig. 4 Cleavage of methyl-6-gingerol in positive ion mode

3.1.4 氨基酸类化合物 氨基酸类化合物在质谱裂解中易发生 NH_3 、 H_2O 、 CO_2 结构的丢失, 从而产生相应的特征碎片离子峰。在竹茹汤中鉴定和推测出 5 个氨基酸类化合物包括化合物 **1**、**3**、**10**、**15**、**52**。这些化合物广泛存在于生姜和方中各药味中。

以 **1** 号峰为例, 在正离子模式下其分子离子峰 m/z 175.1193 $[M+H]^+$, 根据元素组成综合分析预测出可能的分子式为 $C_6H_{14}N_4O_2$ 。二级质谱碎片离子信息有 158.1089 $[M+H-NH_3]^+$; 116.0711 $[M+H-CH_3N_3]^+$ 根据碎片离子信息及文献报道 [6] 推测该化合物为精氨酸, 其可能的裂解途径见图 5。

3.1.5 有机酸类化合物 有机酸类化合物在质谱

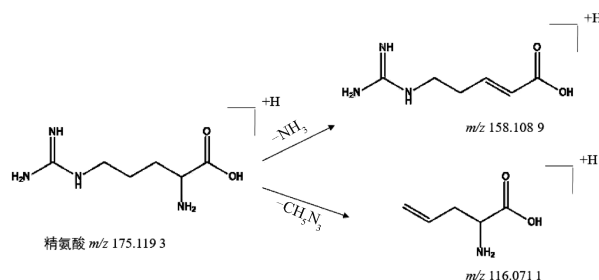


图 5 精氨酸在正离子模式下裂解规律

Fig. 5 Cleavage of arginine in positive ion mode

裂解中易发生 H_2O 、 CO_2 等中性分子丢失, 从而产生相应的特征碎片离子峰。在竹茹汤中鉴定和推测出 20 个有机酸类化合物包括化合物 **5**、**9**、**11**、**12**、**14**、

17、22、27、29、36、43、46、70、74、77、84、87、95、96、98。这些化合物广泛存在于方中各药味中。

以 11 号峰为例,在负离子模式下,其准分子离子峰 m/z 187.025 3 $[M-H]^-$,根据元素组成综合分析预测出可能的分子式为 $C_7H_8O_6$ 。该离子脱去 1 分子 CO_2 产生 m/z 142.896 3 的碎片离子,然后再失去 1 分子 OH 产生 m/z 125.023 2 的碎片离子,此外直接脱去 $C_3H_3O_2$ 产生 m/z 115.040 0 的碎片离子。根据碎片离子信息推测该化合物为 1-丁烯-2,3,4-三羧酸,其可能的裂解途径见图 6。

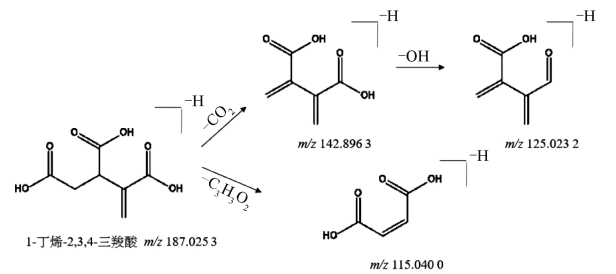


图 6 1-丁烯-2,3,4-三羧酸在负离子模式下裂解规律
Fig. 6 Cleavage of 1-butene-2,3,4-tricarboxylic acid in negative ion mode

3.2 竹茹汤网络药理学分析

葛根为竹茹汤君药,其主要活性成分为异黄酮类成分包含 3-甲氧基葛根素、葛根素、3-羟基葛根素、大豆苷等,具有解酒、增强免疫力等药理作用。甘草的主要活性成分为三萜类 and 黄酮类,甘草苷有清热解毒的功效,甘草酸有抗炎镇咳、免疫调节作用。生姜主要有效成分为姜辣素类,具有止呕等药理作用。其中,6-姜辣素活性强含量高且具特征性。

表 3 10 个核心靶点及其度值

靶点	名称	度值	介数中心性	接近中心性
NR3C1	glucocorticoid receptor	23	0.031 0	0.509 4
KDR	kinase insert domain receptor	29	0.016 2	0.517 1
GSK3B	glycogen synthase kinase 3 beta	30	0.026 2	0.511 3
BCL2L1	BCL2-like 1	34	0.012 0	0.515 2
MTOR	mammalian target of rapamycin	36	0.026 0	0.523 1
CD4	CD4 molecule	38	0.052 8	0.535 4
MMP9	matrix metalloproteinase 9	40	0.039 2	0.539 7
PPARG	peroxisome proliferative activated receptor	41	0.069 1	0.539 7
STAT3	signal transducer and activator of transcription 3	44	0.024 7	0.548 4
SRC	tyrosine-protein kinase SRC	46	0.074 8	0.569 0

半夏主要有效成分为生物碱类及有机酸类,大枣和竹茹的有效成分为多糖类。结合前期对于竹茹汤的指纹图谱和质谱的研究,选取 3'-羟基葛根素、葛根素、3'-甲氧基葛根素、葛根芹菜糖苷、大豆苷、甘草苷、大豆苷元、甘草酸铵、6-姜辣素,9 个活性化合物作为候选化合物,基于 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建 PPI 网络见图 7,筛选出 10 个核心靶点见表 3,分别是 NR3C1、KDR、GSK3B、BCL2L1、MTOR、CD4、MMP9、PPARG、STAT3、SRC。其中 BCL2L1、MTOR、CD4、MMP9、PPARG、STAT3、SRC 的度值均>30,这 7 个靶点可能在竹茹汤临床清热解酒、和胃止呕治疗胃热呕吐的过程中发挥重要作用。

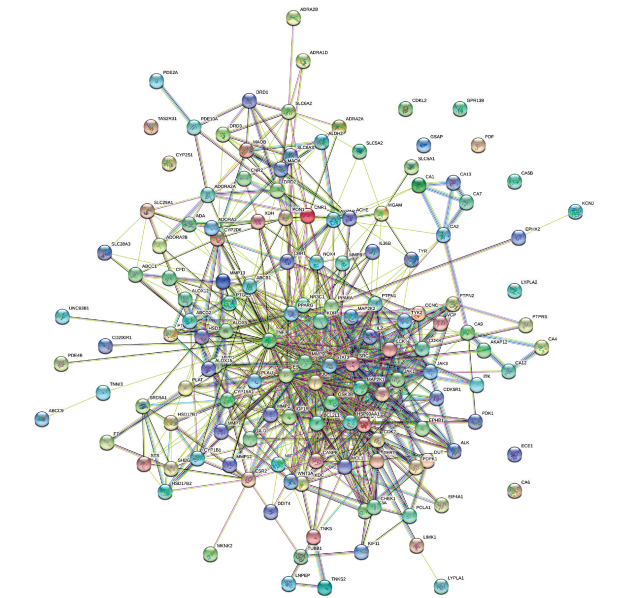


图 7 靶点 PPI 网络图
Fig. 7 PPI network of targets



4 讨论

本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术与网络药理学相结合的方法,分析经典名方竹茹汤的化学成分并针对其中代表性成分进行 PPI 分析得到药理作用核心靶点。

通过利用 Peakview 2.0 软件结合 BATMAN、SYMMAP、TCMSP 数据库及参考相关文献竹茹汤化学成分全面系统地解析,并研究总结了黄酮类、萜类、姜辣素、氨基酸等化合物在质谱中的裂解规律,为其质量属性研究和后续临床研究提供了实验数据支持,有助于建立全程质量控制体系。但实验仍有不足之处,由于中药复方一般由多种药味组成,其成分复杂,且在煎煮过程中易发生多种物质间反应,极易产生新的化学成分,同时受火候、煎煮时间等影响,其成分存在不同程度的损失^[6]。文中仍存在一部分响应值高,但没有确定成分归属或者未鉴定出来的化合物,今后有待深入研究。

将液质联用和在网络药理学分析进行结合,根据前期已有研究^[28]选定 9 个指标性成分,并且通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建 PPI 网络及拓扑属性分析,最终得到与竹茹汤治疗具有清热化痰解毒,治疗胃热呕吐、酒呕功效 10 个核心靶点,其中通过相关文献报道已知发现促炎症细胞因子通过激活 STAT3 信号转导通路,引起肠黏膜屏障的受损,导致腹泻发生,大豆苷元、葛根素、大豆苷 3 个活性成分通过调控 STAT3 等靶点发挥止泻的作用,甘草和葛根共同通过 SRC 靶点发挥其清热解暑的作用^[29-30],MMP2 通过降解细胞外基质膜有效成分,参与组织再塑及创伤修复等生理过程,可能参与损伤胃黏膜的微血管内皮层下基膜降解,以及新的基膜形成等过程,6-姜辣素通过调控此靶点对损伤胃黏膜进行修复^[31]。核心靶点的发现和研究可以为进一步实验验证、潜在药理学机制及临床拓展应用提供参考依据。

综上所述,本研究通过 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术初步阐明了经典名方竹茹汤中包含的化学成分,并结合网络药理学方法从多个角度探索了其清热化痰,和胃止呕之功效的核心。为该方进一步的药效物质基础和作用机制研究提供了参考依据。

【参考文献】

[1] 古代经典名方中药复方制剂简化注册审批管理规定[N]. 中国中医药报,2018-6-4(2).

- [2] 许叔微.普济本事方[M].北京:中国中医药出版社,2007.
- [3] 吴普.神农本草经[M].北京:人民卫生出版社,1982.
- [4] 李翠娟.许叔微《普济本事方》论治呕吐经验探析[J].陕西中医学院学报,2012,35(5):25.
- [5] 周严严,高文雅,顾欣如,等.基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术的清肺排毒汤化学成分鉴定及归属研究[J].中国中药杂志,2020,45(13):3035.
- [6] 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.
- [7] 高家荣,朱梦情,汪小莉,等. UPLC-Q-TOF-MS^E 技术结合 UNIFI 软件分析黄地安消胶囊化学成分[J].中国中药杂志,2020,45(10):2395.
- [8] 李文静,肖帅,郑琴,等.基于 GC-MS 技术和网络药理学探讨益智仁挥发油治疗阿尔茨海默病的作用机制[J].中国中药杂志,2021,46(12):3052.
- [9] 张采,李佳,张永清,等.大枣化学成分研究概况[J].中国现代中药,2011,13(11):49.
- [10] 张启云,彭国梅,李冰涛,等. UHPLC-Q-TOF/MS 技术分析葛根醇提液中化学成分[J].中药新药与临床药理,2017,28(4):513.
- [11] 翟兴英,张凌,李冰涛,等.采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析半夏药材中的化学成分[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(7):173.
- [12] 王辉俊,柯樱,叶冠,等.瓜蒌皮注射液中化学成分的 UPLC/ESI-QTOF-MS 分析[J].上海医药,2017,38(5):60.
- [13] 戴雨霖,于珊珊,张颖,等.葛花中异黄酮类化学成分的 RRLC-Q-TOFMS/MS 研究[J].高等学校化学学报,2014,35(7):1396.
- [14] 王宇卿,黄涵. UPLC-Q-TOF/MS 法分析瓜蒌薤白半夏汤中主要化学成分[J].中国医院药学杂志,2018,38(19):2017.
- [15] 洪方,闫艳,赵雷,等.基于 UHPLC-Q-TOF-MS 鉴定葛根汤的入血成分及其代谢产物[J].中国中药杂志,2021,46(22):5944.
- [16] 殷会敏,黄文哲,肖伟,等.基于 RRLC-Q-TOF-MS/MS 技术快速分析芪葛颗粒的化学成分[J].中国中药杂志,2018,43(21):4240.
- [17] ZHANG C, FAN L, FAN S, et al. *Cinnamomum cassia* Presl: a review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. Molecules, 2019, 24(19): 3473.
- [18] 张宁,高霞,周宇,等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速分析杏仁止咳颗粒化学成分[J].中国中药杂志,2018,43(22):4439.
- [19] GAO Q H, WU C S, WANG M, et al. The jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) fruit: a review of current knowledge of fruit composition and health benefits[J]. J Agric Food Chem, 2013, 61(14): 3351.
- [20] 闫利利,史家文,王金芳,等.基于 UPLC/Q-TOF-MS^E 方法分析半夏泻心汤的化学成分[J].药学学报,2013,48(4):526.
- [21] 梁娜,桑亚新,周妍,等. HPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 法分析干姜中的姜辣素类化合物[J].食品工业科技,2018,39(9):

252.

[22] 郭敏群,严曾豪,吴灏,等. 基于 UFLC-Triple-TOF-MS/MS 技术的白虎加桂枝汤化学物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019,25(10):134.

[23] 杨彬,王媛,田梦,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 研究法半夏中甘草化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):45.

[24] 胡瀚文,赵永艳,杨天龙,等. 基于 UPLC-Q-OrbitrapHRMS 的川佛手化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7):148.

[25] JOLAD S D, LANTZ R C, CHEN G J, et al. Commercially processed dry ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-stimulated PGE2 production[J]. Phytochemistry, 2005, 66(13):1614.

[26] JIANG H L, SOLYOM A M, TIMMERMAN B N, et al. Characterization of gingerol-related compounds in Ginger Rhizome (*Zingiber officinale* Rose.) by high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2005, 19(20):2957.

[27] 黄雪松. 10-姜酚的质谱分析[J]. 质谱学报,1999,20(2):49.

[28] 许金国,黄紫炎,沈钱能,等. 经典名方竹茹汤的指纹图谱及功效关联物质预测分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(23):5599.

[29] 王璐,张礼欣,贾奥蒙,等. 基于指纹图谱和网络药理学对经典名方竹茹汤中葛根的质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药,2021,52(20):6197.

[30] 王璐,谢辉,赵晓莉,等. 经典名方“竹茹汤”的物质基准量值传递分析[J]. 中国中药杂志,2022,47(2):306.

[31] 徐升,汤丽芬,杨帆,等. 黄芪建中汤对胃黏膜损伤模型大鼠 MMP-9、TIMP-2 表达的影响[J]. 安徽中医学院学报,2010,29(5):50.

[责任编辑 孔晶晶]