

# 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

王晓丽<sup>1</sup>, 彭梅梅<sup>1</sup>, 陈琪<sup>1</sup>, 梅茜<sup>1</sup>, 何天雨<sup>1</sup>, 侯金才<sup>2</sup>, 郭勇<sup>2</sup>, 陆兔林<sup>1\*</sup>, 毛春芹<sup>1\*</sup>

(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]** 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术鉴定经典名方黄连汤中的化学成分。采用 Agilent ZORBAX Extend-C<sub>18</sub> 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm), 以 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<sup>-1</sup>, 柱温 35 °C, 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 条件下采集多级质谱碎片信息。通过高分辨质谱数据分析, 结合参考文献数据以及对照品确认, 共鉴别出 134 个化学成分, 包括生物碱类 12 个、黄酮类 23 个、萜类及其皂苷类 22 个、酚类 12 个、香豆素类 7 个、氨基酸类 12 个、有机酸类 23 个及其他类化合物 23 个, 并对化合物的药材来源进行了归属。基于前期已有的研究, 选取 7 个成分作为指标性成分, 结合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 20 个核心靶点。该研究成功采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对经典名方黄连汤化学成分进行全面分析鉴定, 并结合网络药理学探讨其发挥药效的核心靶点, 为阐明黄连汤药效物质基础和质量控制奠定基础。

**[关键词]** 经典名方; 黄连汤; UPLC-Q-TOF-MS/MS; 网络药理学; 化学成分; 基准样品; 核心靶点

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

WANG Xiao-li<sup>1</sup>, PENG Mei-mei<sup>1</sup>, CHEN Qi<sup>1</sup>, MEI Xi<sup>1</sup>, HE Tian-yu<sup>1</sup>, HOU Jin-cai<sup>2</sup>, GUO Yong<sup>2</sup>, LU Tu-lin<sup>1\*</sup>, MAO Chun-qin<sup>1\*</sup>

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China;

2. China Shineway Pharmaceutical Group Limited, Shijiazhuang 051430, China)

**[Abstract]** The chemical components of Huanglian Decoction were identified by ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight-tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS/MS) technology. The gradient elution was conducted in Agilent ZORBAX Extend-C<sub>18</sub> 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<sup>-1</sup> and the column temperature of 35 °C. The MS adopted the positive and negative ion mode of electrospray ionization (ESI), and the MS data were collected under the scanning range of  $m/z$  100-1 500. Through high-resolution MS data analysis, combined with literature comparison and confirmation of reference substances, this paper identified 134 chemical components in Huanglian Decoction, including 12 alkaloids, 23 flavonoids, 22 terpenes and saponins, 12 phenols, 7 coumarins, 12 amino acids, 23 organic acids, and 23 other compounds, and the medicinal sources of the compounds were ascribed. Based on the previous studies, 7 components were selected as the index components. Combined with the network pharmacology research and analysis methods, the protein and protein interaction (PPI) network information of the intersection targets was obtained through the STRING 11.0 database, and 20 core targets of efficacy were screened out. In this study, UPLC-Q-TOF-MS/MS technology was successfully used to comprehensively analyze and identify the chemical components of Huanglian Decoction, and the core targets of its efficacy were dis-

**[收稿日期]** 2022-09-02

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707000)

**[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; \* 毛春芹, 正高级实验师, 主要从事新药研发及中药质量研究, E-mail: 300555@njucm.edu.cn

**[作者简介]** 王晓丽, 硕士研究生, E-mail: 2667631348@qq.com

combined in combination with network pharmacology, which laid the foundation for clarifying the material basis and quality control of Huanglian Decoction.

[Key words] classic prescription; Huanglian Decoction; UPLC-Q-TOF-MS/MS; network pharmacology; chemical components; reference substances; core targets

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20221130.302

经典名方黄连汤出自东汉张仲景的《伤寒论》，全方由黄连、甘草(水炙)、干姜、桂枝(去皮)、人参、半夏(汤洗)、大枣(擘)7味药组成，主治伤寒胸中有热、胃中有邪气、腹中痛、欲呕吐者<sup>[1]</sup>。现代临床上主要应用于胃肠疾病<sup>[2]</sup>。本方中黄连苦寒，可清胸中之热，兼和胃气；干姜、桂枝(去皮)辛散温通，可祛寒止痛；半夏和胃降逆止呕，宽胸散结消痞；人参、大枣、甘草益气健脾，调和诸药。黄连汤应用广泛、疗效明确，收录于第一批《古代经典名方目录》<sup>[3]</sup>中，但复方中的化学成分尚未见系统分析。UPLC-Q-TOF-MS/MS是一种快速而有效的新型的多成分分析技术，已成为研究中药复方物质基础的重要工具<sup>[4]</sup>。网络药理学可实现对中药复方的综合网络分析，通过中药的活性成分、作用于疾病的靶点，阐明药物治疗疾病的机制，已成为研究中药复方的常用方法<sup>[5]</sup>。

本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术结合网络药理学，对黄连汤基准样品的化学成分进行系统深入分析，为该方的药效物质基础、量值传递、质量控制及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+质谱仪(美国 AB Sciex 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 十分之一电子天平(德国 Sartorius 公司)；KQ-500E 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司)；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)。

对照品盐酸巴马汀(批号 110732-201611)、甘草苷(批号 111610-201607)、甘草酸铵(批号 110731-201720)、6-姜辣素(批号 111833-201806)均

购自中国食品药品检定研究院。人参皂苷 Rb<sub>1</sub>(批号 110704-202129)、人参皂苷 Re(批号 110754-202129)均购自上海源叶生物科技有限公司。

磷酸二氢钾、磷酸，色谱纯，上海阿拉丁生化科技有限公司；乙腈，质谱纯，默克股份有限公司；甲醇，质谱纯，江苏汉邦科技有限公司；其他试剂均为分析纯。

黄连、甘草(水炙)、干姜、桂枝(去皮)、人参、半夏(汤洗)和大枣7味药材基原、药用部位、产地、采收加工均明确，均经过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，见表1，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炮制成合格饮片。

表1 药材及对应饮片来源

Table 1 Source of medicinal materials and corresponding decoction pieces

药材	产地	饮片炮制标准
黄连	重庆石柱	《中国药典》2020年版一部“黄连”
甘草(水炙)	内蒙古鄂尔多斯	《水炙甘草炮制及质量标准研究》(草案)
干姜	四川	《中国药典》2020年版一部“干姜”
桂枝(去皮)	广西桂林	《中国药典》2020年版一部“桂枝”
人参	吉林抚松	《中国药典》2020年版一部“人参”
大枣	山西闻喜	《中国药典》2020年版一部“大枣”
半夏(汤洗)	甘肃陇南	《汤洗半夏炮制及质量标准研究》(草案)

## 2 方法

### 2.1 色谱和质谱条件

色谱条件：采用 Agilent ZORBAX Extend-C<sub>18</sub> 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<sup>-1</sup>；柱温 35 °C；自动进样器保持 4 °C；进样体积 1 μL。

TOF MS 条件: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  $\approx$  6.895 kPa);辅助加热气 55.00 psi;气帘气 35.00 psi;离子化温度 550.00  $^{\circ}\text{C}$ 。

Product Ion 条件: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 黄连汤基准样品的制备

按处方量分别称取黄连 9 g,甘草(水炙)9 g,干姜 9 g,桂枝(去皮)9 g,人参 6 g,半夏(汤洗)7.5 g,大枣 12 g 于砂锅中,加 2 000 mL 水,浸泡 60 min,以武火(2 200 W)煮沸后,调节火力至文火(900 W)保持微沸,煎煮约 80 min 后,趁热过滤,滤液放凉后加水调整体积至 1 200 mL,即得黄连汤基准样品。

## 2.3 供试品溶液的制备

精密量取本品 10 mL,置 50 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,称定质量,超声处理(功率 250 W,频率 40 kHz)10 min,放冷,再称定质量,用 80%甲醇补足缺失的质量,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

## 2.4 对照品溶液的制备

精密称取各对照品适量,加入甲醇配制成分别含甘草苷  $91.68 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、甘草酸铵  $97.93 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、6-姜辣素  $97.52 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、人参皂苷  $\text{Rb}_1$   $93.50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、人参皂苷  $\text{Re}$   $91.06 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、盐酸巴马汀  $97.18 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的混合对照品溶液,即得。

## 2.5 化合物结构分析

按 2.1 项下的质谱条件对供试品溶液和对照品溶液进行检测,将所得原始质谱数据导入 PeakView 2.1 软件,得到正、负离子模式下的总离子流图(TIC),见图 1。对于有对照品进行对比的化合物,将供试品溶液中各成分的相对保留时间、准分子离子、MS/MS 碎片离子信息等与对照品图谱比对确认。无对照品比对的化合物,采用 PeakView 2.1 软件对其一级质谱提供的精确准分子离子峰,结合 BATMAN、SymMap、TCMSP 数据库、参考文献,分析其未知化合物的元素组成和可能的分子式,筛选出误差在  $5\times 10^{-6}$  以内的成分,再将二级谱图中化合物的碎片离子信息与相关文献资料、不同类别成分 MS 裂解规律进行比对分析,以准确推定无对照品比对的化学成分。

## 2.6 网络药理学分析

### 2.6.1 黄连汤成分-靶点预测

黄连为黄连汤君药,生物碱类化合物是其最主要的活性成分,具有抗菌抗炎、抗胃溃疡等作用。桂枝(去皮)的主要有效成分为挥发油类,可起到镇静镇痛、解热的作用。挥发油是干姜的关键成分,其辣味主要来源于姜辣素,具有抗炎抑菌、镇吐止呕等作用。甘草中的甘草总黄酮、甘草酸等成分具有解毒抗癌、抗溃疡等作用。半夏的主要有效成分为生物碱、有机酸、氨基酸等成分。人参的主要物质基础是人参皂苷及多糖,大枣的有效成分为多糖类化合物。

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:小檗碱、巴马汀、黄连碱、甘草苷、甘草酸、桂皮醛、6-姜辣素 7 个活性化合物作为候选化合物。通过 NCBI 中的 PubChem Compound 化合物数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获取 7 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。

### 2.6.2 蛋白-蛋白互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络构建

对 7 个化合物的靶点相互作用进行分析筛选,将选出的 458 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,筛选得到 267 个靶点。将 PPI 结果以 TSV 文本格式导入 Cytoscape 3.7.1 软件中,并利用 Network Analyzer 功能对 PPI 网络进行拓扑属性分析,计算选取度值 (degree)、介数中心性 (betweenness centrality) 和接近中心性 (closeness centrality) 3 个重要拓扑参数均大于中位数且度值在前二十的靶点作为核心靶点,并构建核心靶点 PPI 网络。

## 3 结果

### 3.1 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的黄连汤化学成分

采用 UPLC-Q-TOF-MS 按 2.1 项下的质谱条件对黄连汤基准样品进行正、负离子全扫描,获得正、负离子模式下的 BPI 图见图 1。按 2.5 项下数据处理方法,在黄连汤中鉴定出生物碱类 12 个、黄酮类 23 个、萜类及其皂苷类 22 个、酚类 12 个、香豆素类

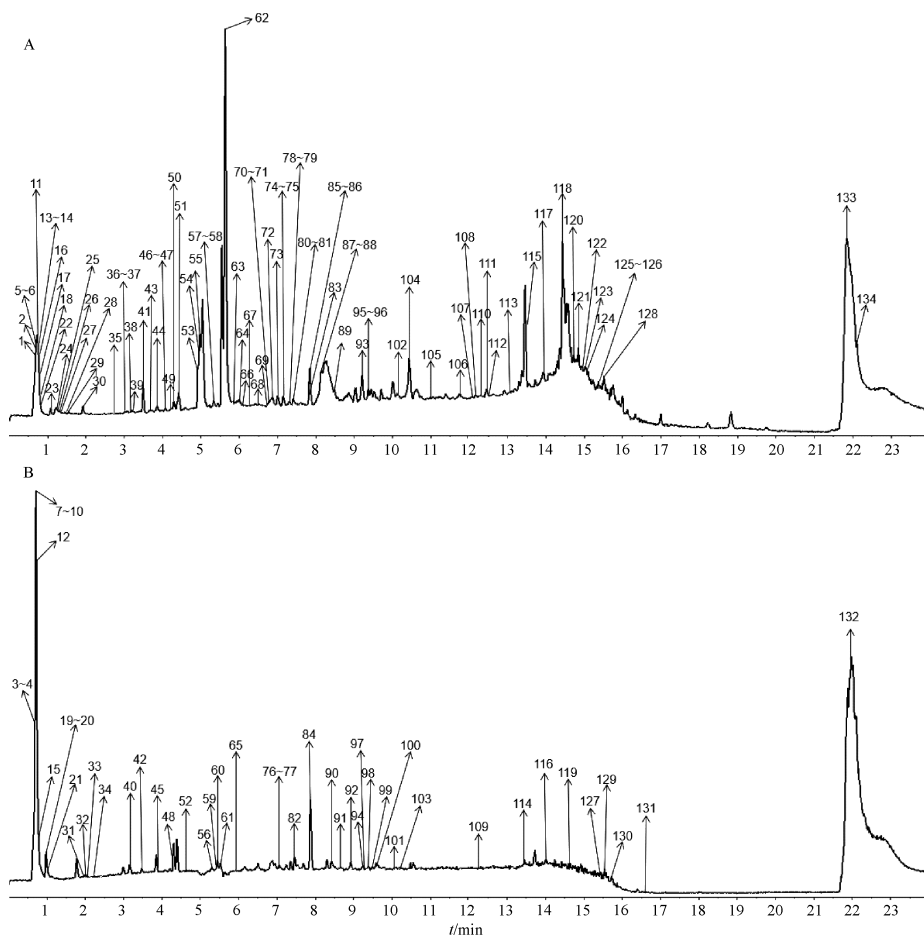


图1 黄连汤的正离子(A)和负离子(B)模式下TIC图

Fig. 1 TIC diagram of Huanglian Decoction in positive ion (A) and negative ion (B) mode

7个、有机酸类23个、氨基酸类12个及其他类化合物23个。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。

**3.1.1 生物碱类化合物** 异喹啉类生物碱为黄连的主要有效成分,如黄连碱、小檗碱、巴马汀等。当以异喹啉为母核的原小檗碱型生物碱发生高能碰撞时,若 $R_1$ 为 $-OCH_3$ ,则会失去端基上的 $-CH_3$ ,与 $R_2$ 环合形成1,3-二氧五元环;若 $R_6$ 为 $-CH_3$ 或 $R_3$ 为 $-OCH_3$ ,其端位的 $-CH_3$ 都会脱落。当异喹啉母核被氧化,生成的氧化小檗碱型生物碱发生高能碰撞时,其异喹啉结构断裂,失去 $-CO$ 碎片。对于普罗托品型生物碱,其结构中无大 $\pi$ -共轭体系,母核易断裂发生 $\alpha$ -裂解形成小分子片段,并且失去O原子或1分子 $H_2O$ ,分别形成M-16、M-18的碎片峰<sup>[10]</sup>。在黄

连汤中鉴别出的生物碱类化合物共有12个,分别是7、8、15、38、41、49、50、51、53、59、62、132。

以51号峰为例,阐述氧化小檗碱型生物碱的裂解规律和结构鉴定的解析过程。在正离子模式下,其准分子离子峰 $m/z$  352.1189  $[M+H]^+$ ,根据元素组成综合分析预测可能的分子式为 $C_{20}H_{17}NO_5$ 。母离子在质谱高能碰撞下,异喹啉结构断裂,形成 $m/z$  308.0931的碎片离子,继续失去1分子 $CH_3$ ,得到 $m/z$  294.0755的碎片离子。此外,可连续2次失去 $CH_3$ ,分别生产 $m/z$  337.0961和 $m/z$  322.0718的碎片离子。结合以上信息以及文献研究<sup>[10]</sup>和质谱裂解规律可知,此化合物为氧化小檗碱。可能的裂解途径见图2。

**3.1.2 黄酮类化合物** 黄酮类化合物主要来源于甘草,包括黄酮及其苷类、异黄酮及其苷类、查尔酮

表 2 黄连汤中化学成分分析鉴定

Table 2 Analysis and identification of chemical components in Huanglian Decoction

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						
1	0.67	$C_6H_{14}O_2N_4$	175.119 0	175.119 1	0.9	$[M+H]^+$	精氨酸	116.068 9, 130.097 4, 175.116 5, 158.091 0, 112.087 3, 116.083 3	人参	[6-7]
2	0.69	$C_{12}H_{24}N_4O_7$	337.171 8	337.172 6	2.4	$[M+H]^+$	精氨酸葡萄糖苷	337.173 8, 198.111 7, 175.119 0, 337.120 0, 114.099 5	人参	[8]
3	0.70	$C_{10}H_{10}O_2$	161.060 8	161.060 2	-3.8	$[M-H]^-$	2'-甲氧基肉桂醛	161.045 7, 166.992 3, 161.060 2, 158.082 0	桂枝	[6]
4	0.70	$C_6H_{12}O_7$	195.051 0	195.051 3	1.2	$[M-H]^-$	葡萄糖酸	195.048 8, 129.018 3, 195.076 4, 129.032 9, 159.028 6	人参	[8]
5	0.71	$C_{10}H_{13}N_5O_3$	252.109 1	252.108 5	-2.6	$[M+H]^+$	虫草素	252.108 2	人参	[8]
6	0.71	$C_6H_{12}O_6$	181.070 7	181.070 7	0.4	$[M+H]^+$	fructose	175.119 1, 176.091 6, 180.086 3, 176.120 8,	桂枝	[9]
7	0.71	$C_{20}H_{18}NO_4$	334.108 5	334.109 5	3.0	$[M-H]^-$	小檗碱	336.125 1, 337.128 5	黄连	[10]
8	0.71	$C_{27}H_{36}NO_9$	517.231 7	517.229 4	-4.5	$[M-H]^-$	蝙蝠葛任碱葡萄糖苷	517.144 7, 517.171 1	黄连	[11]
9	0.71	$C_6H_{10}O_8$	209.030 3	209.030 5	1.2	$[M-H]^-$	葡萄糖二酸	204.051 5, 209.031 0, 203.067 8	人参	[8]
10	0.71	$C_{18}H_{32}O_{16}$	503.161 8	503.161 2	-1.0	$[M-H]^-$	棉子糖	503.160 7, 501.016 3	人参	[8]
11	0.72	$C_{30}H_{36}O_{17}$	669.202 5	669.205 7	4.7	$[M+H]^+$	tenuifolids B	669.120 8, 665.211 3, 662.244 8, 663.196 5, 660.081 7	黄连	[11]
12	0.72	$C_5H_9NO_2$	114.056 1	114.056 0	-0.8	$[M-H]^-$	脯氨酸	114.021 5	大枣	[6]
13	0.74	$C_7H_{12}O_6$	193.070 7	193.070 6	-0.5	$[M+H]^+$	奎宁酸	194.118 7	黄连	[11]
14	0.74	$C_{12}H_{22}O_{11}$	343.123 5	343.124 4	2.6	$[M+H]^+$	sucrose	343.124 5, 337.172 3, 344.127 8, 342.140 0, 338.146 3	桂枝、 人参	[9]
15 <sup>1)</sup>	0.74	$C_{21}H_{22}ClNO_4$	386.116 5	386.117 7	3.3	$[M-H]^-$	盐酸巴马汀	387.114 6, 377.085 5, 379.082 5, 388.117 4, 378.088 9	黄连	-
16	0.76	$C_{14}H_{14}O_3$	231.101 6	231.102 0	1.7	$[M+H]^+$	7-去甲基软木花椒素	224.128 4, 223.064 1, 234.133 9, 234.019 3	甘草	[12]
17	0.77	$C_5H_5N_5$	136.061 8	136.061 8	0.2	$[M+H]^+$	腺嘌呤	127.038 6, 130.086 4, 130.097 3	大枣	[6]
18	0.91	$C_{10}H_{16}O$	153.127 4	153.127 3	-1.0	$[M+H]^+$	柠檬醛	107.085 6, 105.071 7, 109.102 8, 153.135 5	干姜	[13]
19	0.98	$C_6H_8O_7$	191.019 7	191.020 0	1.4	$[M-H]^-$	柠檬酸	191.020 0, 188.056 6	桂枝	[6]
20	0.98	$C_9H_{12}N_2O_6$	243.062 3	243.062 0	-0.9	$[M-H]^-$	uridine	243.062 0, 235.926 3, 236.929 0, 245.945 5	桂枝、 大枣	[6]
21	1.06	$C_{10}H_{13}N_5O_5$	282.084 4	282.084 1	-1.1	$[M-H]^-$	鸟苷	150.042 4, 133.016 4, 108.019 2, 282.078 9, 107.038 1	半夏	[14]
22	1.08	$C_6H_6N_2O$	123.055 3	123.054 9	-3.4	$[M+H]^+$	烟酰胺	118.086 1, 128.950 5, 117.090 9	人参	[8]
23	1.26	$C_5H_7NO_3$	130.049 9	130.049 8	-0.5	$[M+H]^+$	L-焦谷氨酸	102.046 3, 130.062 0	人参	[11]
24	1.31	$C_4H_4N_2O_2$	113.034 6	113.034 4	-1.1	$[M+H]^+$	尿嘧啶	113.029 1	人参	[11]
25	1.35	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	268.104 0	268.104 4	1.3	$[M+H]^+$	腺苷	136.060 6, 119.036 4, 268.100 0	大枣	[6]
26	1.41	$C_9H_{11}NO_3$	182.081 2	182.081 0	-1.2	$[M+H]^+$	酪氨酸	136.074 4, 119.049 0, 123.043 0, 107.048 5	大枣	[6]
27	1.44	$C_{10}H_{12}N_5O_6P$	330.059 8	330.060 2	1.3	$[M+H]^+$	环磷酸腺苷	136.061 4, 330.063 7, 136.076 7, 312.058 1, 176.998 6	大枣	[6]
28	1.47	$C_5H_5N_5O$	152.056 7	152.056 4	-2.1	$[M+H]^+$	鸟嘌呤	135.029 8, 105.752 4, 110.031 8, 152.056 9	大枣	[6]
29	1.52	$C_{12}H_{23}NO_7$	294.154 7	294.155 0	0.9	$[M+H]^+$	异亮氨酸果糖苷	159.944 6, 230.142 8, 230.129 0, 276.143 2, 144.105 6	人参	[15]
30	1.97	$C_9H_{11}NO_2$	166.086 3	166.086 1	-0.9	$[M+H]^+$	苯丙氨酸	120.080 8, 103.054 2, 119.069 6, 102.050 4, 107.062 4	大枣	[6]
31	1.99	$C_8H_8O_4$	167.035 0	167.035 8	5.0	$[M-H]^-$	香草酸	160.842 5, 157.863 5, 162.839 6, 166.994 5	桂枝	[6]

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						
32	2.00	$C_9H_{10}O_5$	197.045 6	197.045 8	1.1	$[M-H]^-$	丹参素	135.044 1, 123.042 4, 123.052 2, 179.032 7, 135.056 0	黄连	[11]
33	2.01	$C_{13}H_{16}O_9$	315.072 2	315.072 1	-0.2	$[M-H]^-$	protocatechuic acid 4- <i>O</i> -glucoside	108.020 8, 315.069 5, 152.010 6, 109.031 1, 152.027 6	桂枝	[6]
34	2.24	$C_7H_6O_4$	153.019 3	153.019 8	2.9	$[M-H]^-$	原儿茶酸	109.030 0, 108.022 4, 108.032 3, 108.061 5	黄连	[11]
35	2.69	$C_{11}H_9NO_2$	188.070 6	188.070 4	-1.1	$[M+H]^+$	3-氨基-2-萘酸	118.065 3, 115.054 7, 143.074 4, 144.077 2, 100.085 2	半夏	[14]
36	3.02	$C_7H_6O_3$	139.039 0	139.038 6	-2.8	$[M+H]^+$	原儿茶醛	121.036 1	桂枝	[6]
37	3.02	$C_7H_6O_3$	139.039 0	139.038 6	-2.8	$[M+H]^+$	4-hydroxybenzoic acid	121.036 1	桂枝	[9]
38	3.23	$C_{20}H_{23}NO_5$	354.133 6	354.134 2	1.6	$[M+H]^+$	原阿片碱	339.109 6, 354.134 4, 296.100 3, 321.104 5	黄连	[10]
39	3.33	$C_{21}H_{20}O_9$	417.118 0	417.118 4	0.9	$[M+H]^+$	异黄酮苷	297.077 8, 267.065 4, 417.116 9, 399.112 6, 381.099 0	半夏	[14]
40 <sup>1)</sup>	3.33	$C_{21}H_{22}O_9$	417.119 1	417.118 6	-1.2	$[M-H]^-$	甘草苷	297.077 8, 267.065 4, 417.116 9, 399.112 6, 381.099 0	甘草	-
41	3.47	$C_{20}H_{21}NO_4$	340.154 3	340.155 0	1.9	$[M+H]^+$	四氢小檗碱	310.107 7, 325.131 0, 340.154 5, 224.045 8	黄连	[10]
42	3.50	$C_{15}H_{14}O_6$	289.071 8	289.071 2	-1.8	$[M-H]^-$	儿茶素	289.073 1, 123.046 4, 109.027 5, 125.020 2, 245.080 1	大枣	[6]
43	3.75	$C_{26}H_{28}O_{14}$	565.155 2	565.155 5	0.6	$[M+H]^+$	夏佛塔苷	445.115 3, 565.164 7, 379.078 5, 409.094 0, 433.095 1	甘草	[12]
44	3.86	$C_{10}H_8O_3$	177.054 6	177.054 5	-0.5	$[M+H]^+$	7-甲氧基香豆素	117.030 2, 149.056 9, 105.032 4, 117.934 7, 128.946 4	桂枝	[6]
45	3.94	$C_{26}H_{30}O_{13}$	549.161 4	549.161 7	0.5	$[M-H]^-$	芹糖甘草苷	255.065 2, 255.087 1, 549.153 9, 549.178 9	甘草	[16]
46	4.08	$C_{26}H_{32}O_{11}$	521.201 7	521.201 3	-0.8	$[M+H]^+$	pinoresinol glucoside	329.141 9, 358.968 7, 359.145 7, 521.220 4	黄连	[11]
47	4.09	$C_{27}H_{30}O_{14}$	579.170 8	579.171 6	1.3	$[M+H]^+$	佛莱心苷	441.118 4, 579.176 2, 325.071 7, 507.150 9, 525.141 0	甘草	[16]
48	4.20	$C_9H_8O_3$	163.040 1	163.040 7	3.7	$[M-H]^-$	4-羟基肉桂酸或2-羟基肉桂酸	119.049 1, 119.061 9, 119.072 8, 119.089 0, 145.888 1	桂枝	[6]
49	4.22	$C_{21}H_{25}NO_4$	356.186 2	356.186 8	1.6	$[M+H]^+$	四氢帕马汀	206.117 1, 356.186 8, 190.184 4	黄连	[10]
50	4.43	$C_{20}H_{17}NO_5$	322.107 9	322.108 9	3.0	$[M+H]^+$	格兰地新	307.085 4, 322.109 0, 279.090 2	黄连	[10]
51	4.59	$C_{20}H_{17}NO_5$	352.118 0	352.118 9	2.7	$[M+H]^+$	氧化小檗碱	352.120 1, 336.086 2, 337.096 1, 308.093 1, 294.075 5, 322.071 8	黄连	[10]
52	4.61	$C_{22}H_{36}O_{11}$	475.218 5	475.218 1	-0.9	$[M-H]^-$	penta- <i>O</i> -galloyl glucopyranose	475.220 9, 331.174 8, 429.163 4, 161.044 1, 413.233 3	干姜	[13]
53	4.70	$C_{10}H_9NO_3$	192.065 5	192.065 2	-1.8	$[M+H]^+$	降氧化北美黄连次碱	149.057 7, 147.042 6, 134.066 4, 192.064 2,	黄连	[10]
54	4.84	$C_{42}H_{71}O_{13}$	784.496 7	784.492 9	-4.9	$[M+H]^+$	人参皂苷 Rg <sub>2</sub>	784.484 2, 784.509 0, 767.461 9, 784.452 8, 133.099 1	人参	[15]
55	4.97	$C_{14}H_{20}O_7$	323.110 1	323.110 8	2.2	$[M+Na]^+$	salidoside	322.107 7, 323.110 8, 325.094 6, 320.886 5	黄连	[11]
56	5.40	$C_{28}H_{32}O_{14}$	591.171 9	591.171 5	-0.7	$[M-H]^-$	蒙花苷	591.174 4, 255.064 2, 549.159 2, 591.109 0, 591.239 4	黄连	[11]
57	5.43	$C_{48}H_{81}O_{18}$	946.549 6	946.547 6	-2.0	$[M+H]^+$	人参皂苷 Rd	854.396 2, 900.403 3, 946.543 2, 946.572 5, 900.425 3	人参	[15]
58 <sup>1)</sup>	5.43	$C_{48}H_{82}O_{18}$	946.549 6	946.547 6	-2.0	$[M+H]^+$	人参皂苷 Re	854.396 2, 900.403 3, 946.543 2, 946.572 5, 900.425 3	人参	-

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						
59	5.45	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	334.108 5	334.108 6	0.3	[M-H] <sup>-</sup>	表小檗碱	334.108 8, 306.114 6, 304.094 5, 291.090 2, 319.084 6	黄连	[10]
60	5.47	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>2</sub>	233.154 7	233.153 8	-3.8	[M-H] <sup>-</sup>	青蒿酸	105.064 4, 115.051 0, 146.971 3, 175.110 4, 233.157 9	甘草	[16]
61	5.56	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	361.165 7	361.164 7	-2.6	[M-H] <sup>-</sup>	裂异落叶松树脂酚	361.161 7	桂枝	[6]
62	5.63	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>4</sub>	336.123 0	336.124 7	5.0	[M+H] <sup>+</sup>	未知	320.091 7, 321.103 3, 292.096 6, 336.123 1, 306.075 7	黄连	
63	5.80	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>5</sub>	337.201 0	337.200 6	-1.1	[M+H] <sup>+</sup>	乙酰氧基-6-姜酚	320.111 3, 293.101 5, 337.128 8, 321.097 1, 293.101 5	干姜	[17]
64	5.86	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	287.091 4	287.091 9	1.6	[M+H] <sup>+</sup>	甘草查耳酮 B	121.025 8, 287.098 8, 245.080 9, 107.050 2, 155.877 7	甘草	[16]
65	5.99	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	354.095 1	355.102 4	1.8	[M-H] <sup>-</sup>	绿原酸	167.034 9, 152.010 7, 143.067 9, 115.084 0, 282.084 7	黄连	[11]
66	6.00	C <sub>9</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	147.044 1	147.043 9	-0.8	[M+H] <sup>+</sup>	香豆素	103.054 5, 147.043 6, 102.051 5, 102.743 8, 110.966 3	桂枝	[6]
67	6.27	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	285.075 8	285.076 0	0.7	[M+H] <sup>+</sup>	毛蕊异黄酮	285.074 9, 270.049 3, 213.051 5, 270.067 6, 225.052 0	甘草	[18]
68	6.43	C <sub>48</sub> H <sub>70</sub> O <sub>21</sub>	985.463 9	985.467 7	3.8	[M+H] <sup>+</sup>	甘草皂苷 A <sub>3</sub>	985.468 1, 986.471 5, 987.473 3	甘草	[16]
69	6.74	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	149.059 7	149.059 1	-4.2	[M+H] <sup>+</sup>	肉桂酸	103.053 4, 131.046 0, 149.020 3, 102.749 8, 121.033 1	桂枝	[6]
70	6.85	C <sub>59</sub> H <sub>99</sub> O <sub>27</sub>	1 240.644 7	1 240.644 8	0.1	[M+H] <sup>+</sup>	人参皂苷 Ra <sub>3</sub>	1 240.644 8, 1 238.268 6, 1 243.621 1, 1 243.126 8, 1 247.169 2	人参	[15]
71 <sup>1)</sup>	6.85	C <sub>42</sub> H <sub>65</sub> NO <sub>16</sub>	878.393 5	878.390 0	-3.9	[M+K] <sup>+</sup>	甘草酸铵	879.403 8, 880.406 0, 881.409 7	甘草	-
72 <sup>1)</sup>	6.89	C <sub>54</sub> H <sub>92</sub> O <sub>23</sub>	1 109.610 2	1 109.606 7	-3.2	[M+H] <sup>+</sup>	人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	1 107.597 7, 1 108.599 1, 1 109.606 7, 1 110.603 5	人参	-
73	7.00	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	271.096 5	271.096 5	0.1	[M+H] <sup>+</sup>	刺甘草查尔酮	121.028 2, 229.089 7, 271.091 0, 146.986 4, 100.930 2	半夏	[14]
74	7.04	C <sub>58</sub> H <sub>97</sub> O <sub>26</sub>	1 210.634 1	1 210.633 5	-0.5	[M+H] <sup>+</sup>	人参皂苷 Ra <sub>2</sub>	1 209.632 4, 1 210.633 5, 1 211.632 4, 1 203.391 1, 1 212.612 7	人参	[15]
75	7.05	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	271.060 1	271.061 2	4.2	[M+H] <sup>+</sup>	芹菜素	271.058 3, 118.939 3, 142.939 8, 146.976 9, 153.012 3	甘草	[16]
76	7.05	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	271.061 2	271.061 2	0.1	[M-H] <sup>-</sup>	柚皮素	271.059 9, 119.048 6, 119.058 8, 151.004 8, 107.013 7	甘草	[16]
77	7.05	C <sub>41</sub> H <sub>70</sub> O <sub>13</sub>	769.474 4	769.474 4	0.1	[M-H] <sup>-</sup>	三七皂苷 R <sub>2</sub>	769.487 4, 619.412 7, 475.384 9, 637.449 1, 637.488 3	人参	[15]
78	7.33	C <sub>55</sub> H <sub>91</sub> O <sub>23</sub>	1 120.602 4	1 120.599 1	-3.0	[M+H] <sup>+</sup>	人参皂苷 Rs <sub>2</sub>	1 123.591 6, 1 119.599 6, 1 124.601 7, 1 120.599 1	人参	[15]
79	7.33	C <sub>53</sub> H <sub>91</sub> O <sub>23</sub>	1 120.602 4	1 120.599 1	-3.0	[M+H] <sup>+</sup>	人参皂苷 Rs <sub>1</sub>	1 120.606 2, 1 120.511 5, 1 120.558 7	人参	[15]
80	7.41	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>17</sub>	839.406 0	839.407 7	2.0	[M+H] <sup>+</sup>	甘草皂苷 G <sub>2</sub>	469.332 8, 487.345 4, 839.408 4, 839.363 7, 451.323 2	甘草	[16]
81	7.41	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>4</sub>	469.331 2	469.332 0	1.6	[M+H] <sup>+</sup>	光甘草内酯	469.332 0, 470.335 5, 471.339 3	甘草	[16]
82	7.41	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	469.332 3	469.332 1	-0.4	[M-H] <sup>-</sup>	甘草次酸	469.330 8, 451.322 0, 423.320 3, 439.324 2	甘草	[16]
83	7.81	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>6</sub>	359.148 9	359.149 5	1.6	[M+H] <sup>+</sup>	松脂素	137.062 2, 188.878 4, 271.257 7, 271.274 3, 281.058 7	桂枝	[6]
84	7.83	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	453.337 4	453.337 3	-0.3	[M-H] <sup>-</sup>	雷公藤内酯甲	453.338 8, 407.332 5, 435.326 8	甘草	[16]
85	7.84	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	823.411 1	823.413 2	2.6	[M+H] <sup>+</sup>	甘草酸	453.338 2, 647.382 2, 471.349 2	甘草	[16]
86	7.84	C <sub>42</sub> H <sub>64</sub> O <sub>16</sub>	823.412 2	823.413 2	1.3	[M+H] <sup>+</sup>	甘草皂苷 J <sub>3</sub>	453.338 2, 647.382 2, 471.349 2	甘草	[16]
87	8.08	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	257.080 8	257.081 4	2.4	[M+H] <sup>+</sup>	乔松素	119.047 1, 137.021 3, 147.042 5, 163.033 2, 239.068 3, 257.080 8	甘草	[16]

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						
88	8.08	$C_{16}H_{12}O_4$	269.080 8	269.081 3	1.8	$[M+H]^+$	刺苳柄花素	269.080 4, 254.059 6, 213.089 6, 237.052 2, 253.046 7	半夏	[14]
89	8.38	$C_{47}H_{80}O_{18}$	933.541 7	933.541 4	-0.4	$[M+H]^+$	三七皂苷 $R_1$	925.510 2, 933.541 4, 929.548 9, 927.521 7	人参	[15]
90	8.48	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.151 2	593.150 7	-0.8	$[M-H]^-$	山柰酚-3-O-芸香糖苷	593.150 7, 583.320 9	甘草	[16]
91	8.69	$C_{18}H_{28}O_4$	307.191 5	307.191 2	-0.9	$[M-H]^-$	甲基-6-姜辣素	309.226 3, 137.103 5, 193.160 9, 221.157 2, 259.242 1	干姜	[13]
92	8.92	$C_{15}H_{29}NO_3$	270.207 5	270.207 2	-1.0	$[M-H]^-$	十三酰甘氨酸	270.203 4, 209.187 8, 253.178 2, 252.194 3, 252.213 1	半夏	[14]
93	9.21	$C_{17}H_{24}O_3$	277.179 8	277.180 5	2.4	$[M+H]^+$	6-姜烯酚	137.059 8, 145.064 8, 177.091 6, 117.069 4, 162.067 2	干姜	[13]
94	9.22	$C_{17}H_{28}O_4$	295.191 5	295.191 2	-1.0	$[M-H]^-$	6-姜二醇	137.059 8, 122.034 6, 162.068 6, 177.091 0, 259.172 9	干姜	[13]
95	9.37	$C_{21}H_{20}O_6$	369.133 3	369.133 7	1.3	$[M+H]^+$	甘草宁 N	369.133 4, 285.075 0, 313.071 2, 270.053 2, 281.051 4	甘草	[16]
96	9.37	$C_{16}H_{14}O_6$	303.086 3	303.087 6	4.3	$[M+H]^+$	橙皮素	302.306 6, 303.310 0	甘草	[16]
97	9.37	$C_{17}H_{14}O_6$	313.071 8	313.071 9	0.4	$[M-H]^-$	华良姜素	285.077 3, 270.052 9, 156.882 9, 171.054 4, 187.071 2	甘草	[16]
98 <sup>1)</sup>	9.49	$C_{17}H_{26}O_4$	293.175 8	293.175 7	-0.4	$[M-H]^-$	6-姜辣素	221.152 7, 220.144 3, 236.103 3, 205.121 6, 220.174 1	干姜	-
99	9.54	$C_{20}H_{20}O_6$	355.118 7	355.118 7	0	$[M-H]^-$	蛇菰宁	229.083 5, 125.022 9, 125.033 6, 174.034 8, 355.147 3	桂枝	[9]
100	9.59	$C_{21}H_{24}O_5$	355.155 1	355.155 0	-0.4	$[M-H]^-$	姜烯酮 A	355.154 3, 323.127 7, 125.023 6, 135.044 3, 191.070 1	干姜	[13]
101	10.12	$C_{17}H_{16}O_4$	283.097 6	283.097 6	0.1	$[M-H]^-$	刺果甘草查尔酮	163.038 8, 133.027 4, 133.045 3, 107.048 1, 181.048 5	甘草	[16]
102	10.18	$C_{20}H_{18}O_6$	355.117 6	355.118 3	1.9	$[M+H]^+$	异甘草黄酮醇	355.118 9, 123.044 4, 179.037 0, 258.858 8, 337.107 8	甘草	[16]
103	10.25	$C_{15}H_{26}O$	221.191 1	221.190 4	-3.2	$[M-H]^-$	反式-橙花叔醇	221.156 1, 105.066 1, 109.097 8, 114.943 1, 119.082 1	干姜	[13]
104	10.44	$C_{26}H_{48}NO_7P$	518.324 1	518.323 1	-2.0	$[M+H]^+$	LPC(18; 3)	518.330 1, 184.073 3, 104.105 6, 184.086 9, 500.318 8	半夏	[14]
105	11.26	$C_{26}H_{50}NO_7P$	520.339 8	520.340 5	1.4	$[M+H]^+$	LPC(18; 2)	520.338 3, 184.071 4, 104.106 6, 502.323 5, 104.121 7	半夏	[14]
106	11.87	$C_{24}H_{50}NO_7P$	496.339 8	496.340 2	0.9	$[M+H]^+$	LPC(16; 1)	496.342 1, 184.072 9, 478.332 2, 104.108 4, 478.311 9	半夏	[14]
107	12.11	$C_{10}H_{12}O_2$	165.091 0	165.090 4	-3.8	$[M+H]^+$	丁香酚	137.058 9, 107.056 7, 103.053 9, 107.064 0, 117.072 8	桂枝	[6]
108	12.26	$C_{26}H_{52}NO_7P$	522.355 4	522.355 9	1.0	$[M+H]^+$	LPC(18; 1)	522.357 3, 184.072 6, 104.108 6, 504.371 7, 184.060 9	半夏	[14]
109	12.26	$C_{16}H_{16}O_3$	255.102 7	255.102 3	-1.6	$[M-H]^-$	紫檀芪	135.078 2, 115.052 6, 107.049 4, 130.160 7, 183.083 0	甘草	[16]
110	12.32	$C_{18}H_{30}O_2$	279.231 9	279.232 3	1.6	$[M+H]^+$	亚麻酸	149.023 2, 121.027 5, 148.562 0	大枣	[6]
111	12.43	$C_{19}H_{30}O_4$	323.221 7	323.222 3	1.8	$[M+H]^+$	8-姜辣醇	235.170 9, 221.151 8, 221.164 3, 282.055 4, 179.107 8	干姜	[13]
112	12.50	$C_{25}H_{26}O_6$	423.180 2	423.181 9	4.0	$[M+H]^+$	粗毛甘草素 A	367.120 1, 367.148 1, 311.052 7, 299.053 2, 367.102 5	甘草	[16]
113	13.01	$C_{21}H_{32}O_3$	333.242 4	333.242 8	1.2	$[M+H]^+$	10-姜辣素	137.059 9, 250.856 1, 177.087 6, 117.070 5, 137.075 7	干姜	[13]
114	13.45	$C_{15}H_{12}O_8$	319.045 9	319.047 5	4.8	$[M-H]^-$	二氢杨梅素	318.042 7, 317.117 2, 321.166 6	甘草	[16]



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						
115	13.53	$C_{26}H_{54}NO_7P$	524.371 1	524.371 3	0.4	$[M+H]^+$	LPC(18:0)	524.372 8, 184.073 3, 104.106 6, 506.366 8, 524.366 8	半夏	[14]
116	13.97	$C_{19}H_{28}O_3$	303.196 6	303.195 6	-3.3	$[M-H]^-$	8-姜烯酚	297.152 8, 299.201 8	干姜	[13]
117	13.99	$C_{15}H_{24}$	205.195 1	205.194 9	-0.8	$[M+H]^+$	$\alpha$ -姜烯	105.068 7, 149.020 5, 107.085 8, 109.099 5, 121.103 6	干姜	[13]
118	14.43	$C_{36}H_{62}O_9$	639.446 7	639.446 6	-0.1	$[M+H]^+$	人参皂苷 Rh <sub>1</sub>	632.635 3, 629.545 5, 637.426 9, 632.306 9, 631.085 6	人参	[15]
119	14.69	$C_{19}H_{38}O_4$	329.269 7	329.269 9	0.5	$[M-H]^-$	甘油单棕榈酸酯	327.272 7, 319.284 9	半夏	[14]
120	14.79	$C_9H_{10}O$	135.080 4	135.080 2	-1.8	$[M+H]^+$	肉桂醇	107.047 6, 135.083 5	桂枝	[6]
121	14.85	$C_{21}H_{38}O_4$	355.284 3	355.284 4	0.4	$[M+H]^+$	甘油亚油酸酯	355.279 0, 200.859 9, 258.862 0, 254.866 9, 258.882 4	半夏	[14]
122	14.91	$C_{18}H_{34}O_2$	283.263 2	283.263 7	2.1	$[M+H]^+$	十八碳烯酸	283.263 4, 109.101 1, 265.254 9, 107.083 4, 109.111 7	半夏	[14]
123	15.02	$C_{29}H_{48}O$	413.377 8	413.378 0	0.5	$[M+H]^+$	豆甾醇	413.374 5, 395.365 8, 133.107 3, 147.130 1, 159.114 8	半夏	[14]
124	15.08	$C_{20}H_{38}O_2$	311.294 5	311.294 9	1.4	$[M+H]^+$	(E)-11-二十烯酸	223.063 5, 111.131 2, 163.149 3, 191.006 7, 207.033 3	半夏	[14]
125	15.48	$C_{10}H_{10}O_3$	179.070 3	179.070 0	-1.3	$[M+H]^+$	2-甲氧基肉桂酸	133.064 3, 118.040 9, 161.058 9, 103.056 3, 105.070 9	桂枝	[6]
126	15.48	$C_{10}H_8O_2$	161.059 7	161.059 7	-0.3	$[M+H]^+$	6-甲基香豆素	133.064 1, 103.053 8, 118.042 1, 161.059 7, 105.067 7	桂枝	[6]
127	15.49	$C_{20}H_{34}O_2$	305.248 6	305.248 2	-1.4	$[M-H]^-$	亚麻酸乙酯	203.178 9, 259.242 0, 305.245 3, 135.113 0, 177.165 8	半夏	[14]
128	15.57	$C_{16}H_{30}O_2$	255.231 9	255.232 0	0.4	$[M+H]^+$	十六碳烯酸	115.076 0	半夏	[14]
129	15.57	$C_{16}H_{32}O_2$	255.233 0	255.232 7	-1.2	$[M-H]^-$	棕榈酸	115.076 0	大枣	[6]
130	15.73	$C_{18}H_{32}O_2$	279.233 0	279.232 6	-1.2	$[M-H]^-$	亚油酸	279.232 0, 279.255 4, 134.890 8	大枣	[6]
131	16.67	$C_{18}H_{34}O_2$	281.248 6	281.248 5	-0.5	$[M-H]^-$	油酸	281.247 6	桂枝	[9]
132	21.91	$C_{26}H_{34}NO_9$	503.216 1	503.218 5	4.9	$[M-H]^-$	木兰花碱葡萄糖苷	500.783 6, 498.784 5, 498.713 7	黄连	[11]
133	21.97	$C_{28}H_{32}O_{16}$	625.176 3	625.176 5	0.4	$[M+H]^+$	异鼠李素-3-O-芸香糖苷	627.537 1, 628.539 1, 616.649 1, 626.672 7	甘草	[16]
134	22.14	$C_{42}H_{71}O_{13}$	784.496 7	784.494 0	-3.5	$[M+H]^+$	人参皂苷 F <sub>2</sub>	788.559 5, 775.586 7, 781.492 5	人参	[15]

注: <sup>1)</sup>通过对照品对比确认。

类及其苷类等。在 MS<sup>2</sup> 中,黄酮苷元 C 环易在 C<sub>1</sub> 与 C<sub>2</sub> 位和 C<sub>3</sub> 与 C<sub>4</sub> 位发生 Retro-Diels-Alder(RDA) 裂解反应,生成 A 环和 B 环 2 个碎片离子<sup>[19]</sup>。在黄连汤中鉴别出的黄酮类化合物共有 23 个,分别是 **39、40、42、43、45、47、55、64、67、73、75、76、87、88、90、95~97、101、102、112、114、133**。

以 **76** 号峰为例,阐述黄酮类化合物的裂解规律和结构鉴定的解析过程。在负离子模式下,其准分子离子峰  $m/z$  271.061 2  $[M-H]^-$ ,根据元素组成综合分析预测可能的分子式为 C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>。母离子通过 RDA 裂解反应,产生  $m/z$  151.004 8 碎片离子和 119.048 6 的碎片离子。结合以上信息以及文献研究<sup>[20]</sup>和质谱裂解规律可知,此化合物为柚皮素。可能的裂解途径见图 3。

**3.1.3 萜类及皂苷类化合物** 萜类及其皂苷类化合物主要来源于人参和甘草,包括原人参二醇型、原人参三醇型、齐墩果酸型等。多数皂苷至少含有 1 分子的配糖基,通常在母核的 C-3、C-6、C-20 位上与葡萄糖(Glc)、鼠李糖(Rha)、阿拉伯糖(Ara)、木糖(Xyl)等单糖或寡糖相连。在发生高能碰撞时,与皂苷母核连接的配糖基、丙二酰基、乙酰基等糖苷键或酯键容易断裂,而皂苷母核则较为稳定,不易断裂。在黄连汤中鉴别出的萜类及其皂苷类化合物共有 22 个,分别是 **54、56~58、68、70、72、74、77~82、84~86、89、103、120、118、134**。

以 **77** 号峰为例,阐述皂苷类化合物的裂解规律和结构鉴定的解析过程。在负离子模式下,其准分

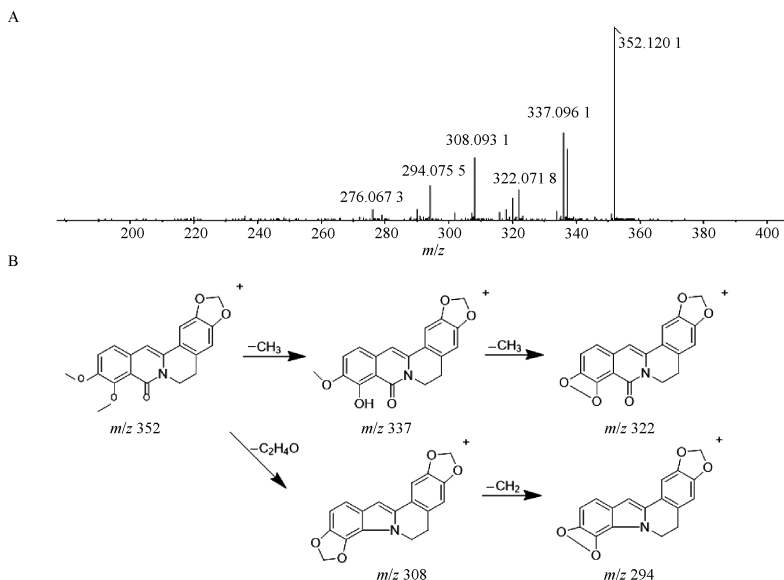


图2 氧化小檗碱的二级质谱图(A)及可能的裂解方式(B)

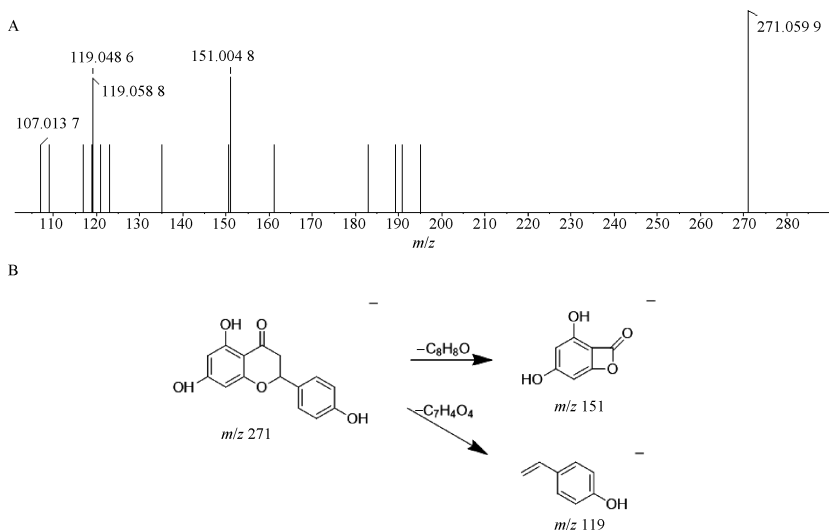
Fig. 2 MS<sup>2</sup> spectra of the fragment ions (A) and possible cleavage modes (B) of oxidized berberine

图3 柚皮素的二级质谱图(A)及可能的裂解方式(B)

Fig. 3 MS<sup>2</sup> spectra of the fragment ions (A) and possible cleavage modes (B) of naringenin

子离子峰  $m/z$  769.4744  $[M-H]^-$ , 根据元素组成综合分析预测可能的分子式为  $C_{41}H_{70}O_{13}$ 。母离子先失去1分子 Xyl, 得到碎片离子  $m/z$  637.4491, 在此基础上再失去1分子 Glc, 得到碎片离子  $m/z$  475.3849。结合以上信息以及文献研究<sup>[21]</sup>和质谱裂解规律可知, 此化合物为三七皂苷  $R_2$ 。可能的裂解途径见图4。

**3.1.4 酚类化合物** 酚类主要由姜辣素类化合物组成。姜辣素来源于干姜, 是含有3-甲氧基-4-羟基

苯基官能团的酚类化合物的统称, 根据官能团所连脂肪链的不同, 可分为姜酚类、姜烯酚类、姜酮类、姜醇类等<sup>[22]</sup>。根据数据库分析, 在黄连汤中共鉴定出12个酚类化合物, 包括化合物 **63**、**91**、**93**、**94**、**98**、**100**、**107**、**109**、**111**、**113**、**116**、**117**。

以 **94** 号峰为例, 阐述酚类化合物的裂解规律和结构鉴定的解析过程。在负离子模式下, 准分子离子峰为  $[M-H]^-$   $m/z$  295.1912, 根据元素组成综合分析预测可能的分子式为  $C_{17}H_{28}O_4$ 。推测有以下

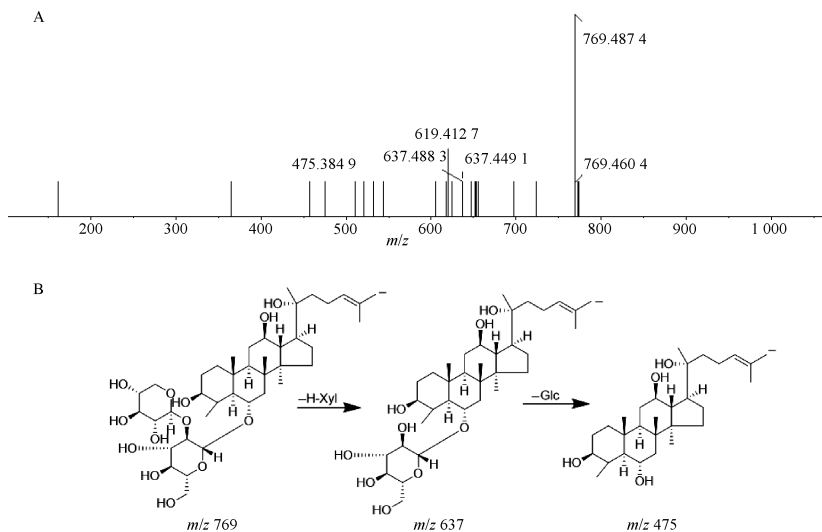


图4 三七皂苷二级质谱图(A)及可能的裂解方式(B)

Fig. 4 MS<sup>2</sup> spectra of the fragment ions (A) and possible cleavage modes(B) of notoginsenoside

2种裂解途径:①苯环和C<sub>5</sub>上2个羟基丢失,生成 *m/z* 259.172 9 的碎片离子;②母离子先失去 C<sub>7</sub>H<sub>18</sub>O,生成 *m/z* 177.091 0 碎片离子,再失去 2分

子C和1分子O,生成 *m/z* 137.059 8 碎片离子。结合以上信息以及文献研究<sup>[17]</sup>和质谱裂解规律可知,此化合物为6-姜二醇。可能的裂解途径见图5。

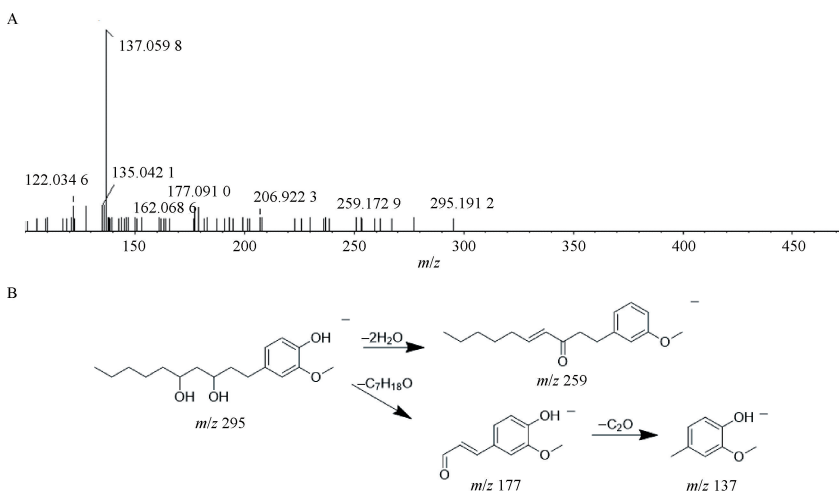


图5 6-姜二醇的二级质谱图(A)及可能的裂解方式(B)

Fig. 5 MS<sup>2</sup> spectra of the fragment ions (A) and possible cleavage modes(B) of 6-diol ginger

**3.1.5 香豆素类化合物** 香豆素类化合物主要来源于桂枝,在正离子模式下响应较高,其内酯环容易丢失 CO、CO<sub>2</sub> 产生质量损失 28 和 44 的碎片离子,质谱也常出现连续失去-OH、H<sub>2</sub>O 或 CH<sub>3</sub> 的碎片离子峰<sup>[23]</sup>。根据数据库分析,在黄连汤中共鉴定出 7 个香豆素类化合物,包括化合物 **16**、**47**、**49**、**61**、**66**、**83**、**126**。

以 **44** 号峰为例,阐述香豆素类化合物的裂解规律和结构鉴定的解析过程。在正离子模式下,其准分子离子峰 *m/z* 177.054 5 [M+H]<sup>+</sup>,根据元素组成综合分析预测可能的分子式为 C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>。母离子可先失去 1 分子 CO,产生 *m/z* 149.056 9 的碎片离子,再失去 1 分子 CO<sub>2</sub>,得到 *m/z* 105.032 4 的碎片离子。结合以上信息以及文献研究<sup>[23]</sup>和质谱裂解规

律可知,此化合物为7-甲氧基香豆素。可能的裂解途径见图6。

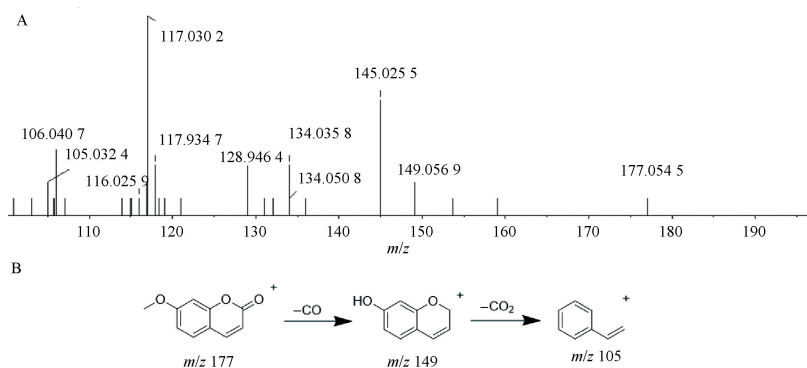


图6 7-甲氧基香豆素的二级质谱图(A)及可能的裂解方式(B)

Fig. 6 MS<sup>2</sup> spectra of the fragment ions (A) and possible cleavage modes(B) of 7-methoxycoumarin

**3.1.6 氨基酸类化合物** 氨基酸类化合物主要来源于大枣,是含有氨基和羧基的一类有机化合物。在正离子模式下,准分子离子常脱去 NH<sub>3</sub> 或 COOH,即常丢失 17 或 45。根据数据库分析,在黄连汤中共鉴定出 12 个氨基酸类化合物,包括化合物 **1**、**12**、**17**、**21**、**23~28**、**30**、**92**。

以 **1** 号峰为例,阐述氨基酸类化合物的裂解规

律和结构鉴定的解析过程。在正离子模式下,其准分子离子峰  $m/z$  175.1191 [M+H]<sup>+</sup>,根据元素组成综合分析预测可能的分子式为 C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub>。其碎片离子峰为  $m/z$  158.0910 [M+H-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>、 $m/z$  116.0689 [M+H-CH<sub>3</sub>N<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。结合以上信息以及文献研究<sup>[6]</sup>和质谱裂解规律可知,此化合物为精氨酸。可能的裂解途径见图7。

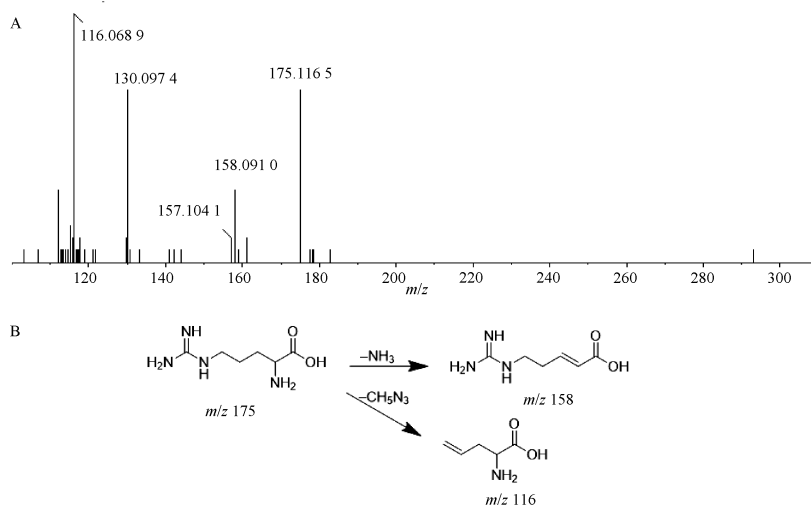


图7 精氨酸的二级质谱图(A)及可能的裂解方式(B)

Fig. 7 MS<sup>2</sup> spectra of the fragment ions (A) and possible cleavage modes(B) of 6-L(+)-arginine

**3.1.7 有机酸类化合物** 有机酸类化合物来源于半夏及方中各药,通常失去 H<sub>2</sub>O、CO、CO<sub>2</sub> 而产生碎片离子峰。根据数据库分析,在黄连汤中共鉴定出 23 个有机酸类化合物,包括化合物 **4**、**9**、**13**、**19**、**31**、

**32**、**34~36**、**48**、**60**、**65**、**69**、**110**、**121**、**122**、**124**、**125**、**127~131**。

以 **69** 号峰为例,阐述有机酸类化合物的裂解规律和结构鉴定的解析过程。正离子模式下,准分子

离子峰为  $m/z$  149.059 1  $[M+H]^+$ , 根据元素组成综合分析预测可能的分子式为  $C_9H_8O_2$ 。母离子可先失去 1 分子水, 得到  $m/z$  131.046 0 的碎片离子, 在此基础继续失去 1 分子 CO, 得到  $m/z$  103.053 4 的

碎片离子。此外, 也可直接失去 1 分子 CO, 得到碎片离子  $m/z$  121.033 1。结合以上信息以及文献研究<sup>[24]</sup>和质谱裂解规律可知, 此化合物为肉桂酸。可能的裂解途径见图 8。

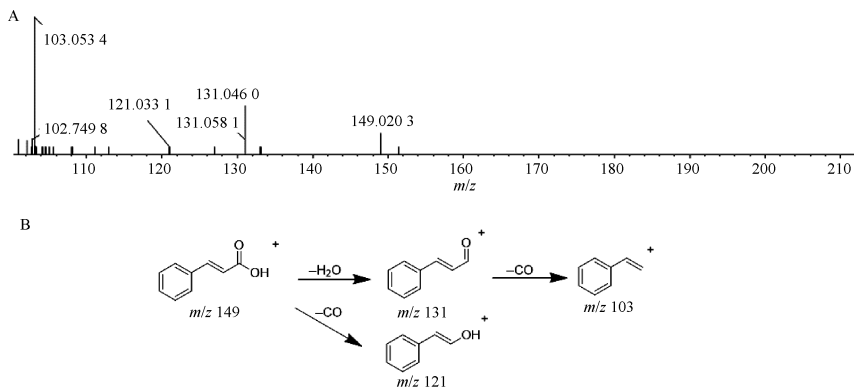


图 8 肉桂酸的二级质谱图(A)及可能的裂解方式(B)

Fig. 8 MS<sup>2</sup> spectra of the fragment ions (A) and possible cleavage modes(B) of *trans*-cinnamic acid

### 3.2 黄连汤网络药理学分析

根据文献研究, 黄连的主要活性成分为生物碱类成分, 包括包含小檗碱、巴马汀、黄连碱、非洲防己碱等, 具有抗菌、降糖调脂、抗肿瘤、抗胃溃疡等药理作用<sup>[25]</sup>; 甘草的主要活性成分为黄酮类和三萜类, 甘草苷有清热解毒的功效, 甘草酸有抗炎镇咳、免疫调节的作用<sup>[26]</sup>。干姜的主要有效成分为姜辣素类, 具有止呕等药理作用<sup>[27]</sup>。桂枝的主要有效成分为挥发油类, 具有抗菌抗炎、抗病毒等药理作用<sup>[28]</sup>。人参的主要有效成分为多糖类、皂苷类, 具有强心抗休克、抗心肌缺血等药理作用<sup>[29]</sup>。半夏主要有效成分为生物碱类及有机酸类, 大枣的有效成分为多糖类。

结合前期指纹图谱研究与质谱研究, 选取小檗碱、巴马汀、黄连碱、甘草苷、甘草酸、桂皮醛、6-姜辣素, 7 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 9, 包括 20 个节点, 166 条边。

### 4 讨论

经典名方药味普遍较多, 所含的化学成分非常复杂。目前, 经典名方成分分析的常用技术有 HPLC 等色谱技术、UV 等波谱技术、指纹图谱技术及色谱-波谱联用技术等。其中, 经典谱学只可测定某一化学成分, 难以体现中药复方的整体性; 近红外等光谱学易出现鉴定不准确等问题, 专属性不强; 中

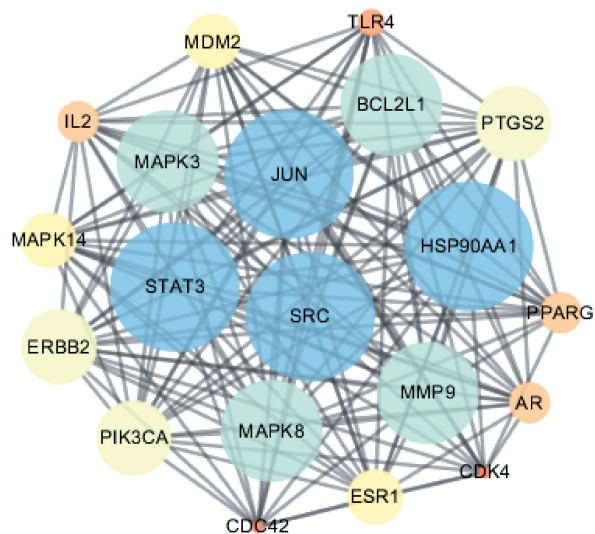


图 9 靶点 PPI 网络

Fig. 9 Target PPI network

药指纹图谱对含量太低、缺乏合适检测手段的成分难以鉴别。而 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术能够准确快速地进行定性分析, 具有高灵敏度、高分辨率的优点, 现在中药复方中主要用于定性鉴别研究。

现代临床研究发现黄连汤可通过抗炎、调节胃肠蠕动和调节肠道微生态等多个方面改善慢性胃炎、消化性溃疡等胃肠道疾病<sup>[30]</sup>。液质联用技术结合网络药理学分析, 根据前期已有研究<sup>[31]</sup>选定 7 个指标性成分, 并通过 STRING 数据库和 Cytoscape 软

件构建 PPI 网络及拓扑属性分析,最终得到与黄连汤治疗发挥平调寒热、和胃降逆功效的 20 个核心靶点。其中,MAPK3 属于丝裂原活化蛋白激酶家族,其介导的信号通路在胃溃疡的发生发展过程中通过抗炎发挥治疗作用,对炎症因子的表达有直接抑制作用;抑制原癌基因肉瘤基因(sarcoma gene, SRC)活化可发挥有效的抑癌作用,推测小檗碱可通过 MAPK3、SRC 发挥抗胃癌抗胃溃疡功效<sup>[32]</sup>。PIK3CA 属于一种脂质激酶编码基因,所产生的突变与胃癌发病存在相关性<sup>[33]</sup>。HSP90AA1 可以调节细胞的增殖和凋亡,HSP90AA1 的过表达与肿瘤细胞的侵袭转移、新陈代谢紧密相关,导致疾病预后不良<sup>[34]</sup>。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,巴马汀、甘草酸、6-姜辣素 3 个活性成分通过调控 STAT3 等靶点发挥作用<sup>[35]</sup>。

本研究采用液质联用技术结合网络药理学,定性挖掘经典名方黄连汤中所含的化学成分并探讨其发挥药效的核心靶点,从黄连汤基准样品中鉴定出生物碱类、黄酮类、姜辣素类、香豆素类等共 134 种化合物。此外,方中仍存在一部分响应较好但未鉴定出的化合物,仍需进一步深入研究。对黄连汤处方中的挥发性成分,将采用 GC-MS 或气相电子鼻法对其进行进一步定性分析。本研究结果可为后期进一步研究经典名方黄连汤基准样品的药效物质基础研究及其制剂质量标准提供科学参考。

#### [参考文献]

[1] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:中医古籍出版社,1997:42.

[2] 张玲,张婷婷. 基于中药整合药理学平台分析黄连汤治疗胃炎的作用机制研究[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(1):114.

[3] 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,2018-06-04(002).

[4] 曾彬,刘红梅,刘晓梅,等. UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术在中药分析中的应用[J]. 中药材,2020,43(9):2312.

[5] 李秀云,章新友,吴地尧,等. 中药复方网络药理学研究的文献分析[J]. 中国药房,2021,32(2):182.

[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] 刘丽伟,周霖,孙志,等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术的芪参益气滴丸中主要化学成分研究[J]. 中草药,2018,49(24):5761.

[8] 王静,姚长良,张建青,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的人参配方颗粒化学成分及指纹图谱研究[J]. 中草药,2022,53(11):

3286.

[9] 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.

[10] 郝艺铭,霍金海,王涛,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术对黄连须生物碱类成分及其裂解规律的分析[J]. 中国现代应用药学,2020,37(21):2582.

[11] 郝艺铭,霍金海,王涛,等. UPLC-Q-TOF/MS 技术分析黄连中非生物碱类成分[J]. 中药材,2020,43(2):354.

[12] 杨丽,袁丰瑞,曹岚,等. 基于 UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS 技术快速鉴定柴石退热颗粒的化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(17):152.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 王红,崔议方,姜慧祯,等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术分析不同干燥方法对人参皂苷类成分的影响[J]. 中国中药杂志,2022,47(19):5246.

[16] 续艳丽,李晨曦,杨飞霞,等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术分析经典名方芍药甘草汤的化学成分[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(6):938.

[17] 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.

[18] 常冠华,薄颖异,崔洁,等. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 分析甘草地上部分主要化学成分[J]. 中国中药杂志,2021,46(6):1449.

[19] 李想. 黄酮醇类化合物 ESI-ITMS<sup>n</sup> 质谱裂解规律的量子化学研究[D]. 佳木斯:佳木斯大学,2015.

[20] 李哲,宋瑞,许凤国,等. 大鼠灌服积实提取液后体内黄酮类代谢产物的 LC-MS/MS 分析[J]. 中国药科大学学报,2010,41(6):539.

[21] 陈佳丽,谈梦霞,邹立思,等. 基于 UFLC-Triple TOF MS/MS 技术分析竹节参中皂苷类成分[J]. 食品科学,2019,40(14):249.

[22] 刘云,李婷,李玲,等. 经典名方甘姜苓术汤文献综述[J]. 中国中药杂志,2020,45(24):5929.

[23] 游飞翔,袁雪海,许凌,等. 基于 HPLC-Q-TOF/MS 的六经头痛片化学成分分析[J]. 中草药,2017,48(20):4157.

[24] 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.

[25] 付琳,付强,李冀,等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报,2021,49(2):87.

[26] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究,2014,6(10):147.

[27] 龙全江,徐雪琴. 干姜化学成分、药理作用及加工炮制研究文

- 献分析[J]. 现代中药研究与实践,2015,29(1):82.
- [28] 李丽萍. 桂枝的药理作用分析及其临床应用研究[J]. 中国医药指南,2017,15(4):180.
- [29] 李倩,柴艺汇,高洁,等. 人参现代药理作用研究进展[J]. 贵阳中医学院学报,2019,41(5):89.
- [30] 李国臣,孔立,张飞虎,等. 基于中医传承辅助系统治疗脓毒症胃肠功能障碍方剂组方规律分析[J]. 中国中医急症,2018,27(11):1903.
- [31] 彭梅梅,郭爽,王璐,等. 经典名方黄连汤的物质基准量值传递分析[J]. 中国中药杂志,2022,47(2):313.
- [32] 王晓燕,张曦文,李卫东,等. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨中医药通过活性氧介导的内质网应激调控细胞自噬和凋亡抑制结肠癌转移的研究概况[J]. 中华中医药学刊,2019,37(1):40.
- [33] 刘季芳,李文,祁岩超. PIK3CA 过表达对胃癌细胞侵袭力影响的探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(21):1727.
- [34] WANG J H, CUI S Z, ZHANG X L, et al. High expression of heeat shock protein 90 is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in patients with advanced gastric cancer[J]. PLoS ONE,2013, 8(4):e62876.
- [35] 卫江鹏,刘刚,张霆,等. 溃疡性结肠炎患者肠道机械屏障变化与 STAT3 信号通路关系的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2016,25(1):47.

[责任编辑 孔晶晶]