

UPLC-Q-TOF-MS 法鉴定消痔丸给药大鼠血浆中化学成分

郝艳琦^{1,2}, 彭子峰³, 张嘉慧⁴, 许 浚^{1,2}, 孙 科^{3*}, 张铁军^{1,2*}

1. 天津药物研究院 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津市中药质量标志物重点实验室, 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300462
2. 和光中药科技(天津)有限公司, 天津 300462
3. 兰州佛慈制药股份有限公司, 甘肃 兰州 730000
4. 天津中医药大学, 天津 301617

摘要: 目的 采用 UPLC-Q-TOF-MS 对大鼠 ig 消痔丸吸收入血成分进行鉴定。方法 采用 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 流动相为 0.1% 甲酸水-甲醇, 梯度洗脱, 体积流量 0.3 mL/min, 柱温 25 °C, 进样量 5 μL。采用电喷雾离子源, 正负离子模式, 质量数扫描范围 m/z 100~1 200; 离子源温度 100 °C, 脱溶剂气流温度 250 °C; 毛细管电压正离子模式 3.0 kV, 负离子模式 2.5 kV, 样品锥孔电压 40 V, 锥孔气流速 50 L/h, 脱气流速 600 L/h; 内参校准液亮氨酸脑啡肽用于相对分子质量实时校正。结果 共识别出 16 种原型入血成分, 鉴定出 15 种消痔丸的代谢产物。推断了木兰花碱、芹菜素、高良姜素、白术内酯 II、毛蕊异黄酮葡萄糖苷、粉防己碱、小檗碱、染料木素在大鼠体内可能的代谢途径。结论 UPLC-Q-TOF-MS 分析技术可快速鉴定大鼠 ig 消痔丸后血浆中化学成分, 为挖掘消痔丸的药效物质提供依据。

关键词: 消痔丸; 原型入血成分; 代谢产物; 木兰花碱; 芹菜素; 高良姜素; UPLC-Q-TOF-MS

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)07-1900-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.006

Identification of chemical constituents in rat plasma after administration of Xiaozhi Pills by UPLC-Q-TOF-MS method

HAO Yanqi^{1,2}, PENG Zifeng³, ZHANG Jiahui⁴, XU Jun^{1,2}, SUN Ke³, ZHANG Tiejun^{1,2}

1. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, National Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
2. Huguang Chinese Medicine Technology (Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300462, China
3. Lanzhou Foci Pharmaceutical Co., Ltd., Lanzhou 730000, China
4. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Objective To identify the absorbed blood constituents in rat after ig administrated with Xiaozhi Pills using UPLC-Q-TOF-MS method. **Methods** Waters Acquisition UPLC BEH C₁₈ column (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) was used. The mobile phase consisted of 0.1% formic acid water and methanol with gradient elution at a flow rate of 0.3 mL/min. The column temperature was maintained at 25 °C, and the injection volume was 5 μL. Mass spectrometric detection was carried out using an electrospray ion (ESI) source in positive and negative ion modes, and the mass scanning range was m/z 100 — 1 200. Ion source temperature was 100 °C, and desolvation gas flow temperature was 250 °C. Capillary voltage in positive ion mode was set at 3.0 kV and 2.5 kV in negative mode. The sample cone voltage was 40 V, the cone gas flow rate was 50 L/h, and degassing flow rate was 600 L/h. Internal reference calibration solution leucine enkephalin was used for real-time correction of relative molecular weight. **Results** A total of 16 prototype blood components and 15 metabolites of Xiaozhi Pills were identified. The proposed metabolic pathways of magnolol, apigenin,

收稿日期: 2026-04-08

基金项目: 甘肃省重点人才项目 (2025RCXM029)

作者简介: 郝艳琦 (1994—), 女 (蒙古族), 内蒙古通辽人, 助理研究员, 硕士, 从事中药质量研究。E-mail: haoyanqi@cmhk.com

*通信作者: 孙 科, 高级工程师, 从事中药质量控制、工艺研究。E-mail: skwind@163.com

张铁军, 研究员, 从事中药新药开发、大品种二次开发研究。E-mail: zhangtj@cmhk.com

galangin, atractylenolide II, calycosin 7-*O*- β -*D*-glucopyranoside, tetrandrine, berberine, and genistein in rats were inferred. **Conclusion** UPLC-Q-TOF-MS method can quickly identify the chemical components in the plasma of rats after ig administrated with Xiaozhi Pills, providing a basis for exploring the pharmacological substances of Xiaozhi Pills.

Key words: Xiaozhi Pills; prototype blood component; metabolite; magnolol; apigenin; galangin; UPLC-Q-TOF/MS

消痔丸是一种广泛应用于治疗痔疮的中药复方制剂,由地榆(炒炭)、牡丹皮、三颗针皮(炒炭)、大黄(酒炒)、黄芪、白及、槐角(蜜炙)、防己、白术(炒)、当归(酒炒)、火麻仁(炒黄)、动物大肠 12 味中药组成,具有消肿生肌、清热润便、补气固脱、止血、止痛的功效,临床用于痔疾肿痛,便秘出血,脱肛不收,肠风下血,积滞不化等症。消痔丸为多组分复方制剂,其复杂的化学成分体系不仅大幅提升了血清药物化学研究的难度,各类活性组分亦与痔疮防治的作用机制高度关联。因此,通过科学的血清药化分析能够进一步明确消痔丸中药效物质基础,优化临床应用。中药血清药物化学依据中药经口给药的特点,通过表征口服给药吸收入血的化学成分及其体内代谢产物,从入血化学成分层面阐释中药的药效物质基础^[1]。超高效液相-质谱联用(UPLC-MS)兼备分析速度快、检测灵敏度高、分离效能突出等优势,可实现中药入血组分的快速筛查和精准识别,是该研究领域重要的分析手段^[2]。借助血清药物化学分析手段,既能明确消痔丸中有效成分在生物体内的代谢转化通路和体内活性特征^[3],还可追溯潜在毒性相关物质,为临床合理给药剂量的优化制定数据支撑^[4]。本实验采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析技术,对比空白大鼠血浆与消痔丸 ig 后的含药血浆样本进行分析,共从血浆中表征 31 种化学成分,包含 16 个原型成分和 15 个代谢产物,为挖掘消痔丸的药效物质提供依据。

1 仪器与材料

Acquity UPLC 超液相色谱仪,美国 Waters 公司; Xevo G2 Q-Tof 高分辨质谱,美国 Waters 公司; Sartorius BCE 224I-1CCN 电子天平、Sartorius MSA6 6S-OCE-DM,德国赛多利斯集团; KQ-500DE 超声波清洗仪,昆山舒美超声仪器有限公司; VORTEX-5 涡旋混合器,海门市其林贝尔仪器制造公司; HAC-I 自动浓缩氮吹仪,天津市恒奥科技有限公司; 3K15 高速冷冻离心机,德国 Sigma 公司。

消痔丸(水蜜丸,规格 6 g/袋,批号 210712)由兰州佛慈制药有限公司提供。粉防己碱(批号 0711-200005,质量分数 $\geq 99.0\%$)、大黄素(批号

110756-200110,质量分数 96.0%)、芦荟大黄素(批号 110795-200806,质量分数 $\geq 97.5\%$)、大黄酚(批号 110796-200716,质量分数 $\geq 99.0\%$)、大黄素甲醚(批号 110758-200912,质量分数 $\geq 98.5\%$)、没食子酸(批号 0831-9501,质量分数 $\geq 99.0\%$)对照品均购自中国药品生物制品检定研究院;儿茶素(批号 F22IA207944,质量分数 $\geq 98\%$)、丹皮酚(批号 L15D9D77791,质量分数 $\geq 98\%$)、小檗碱(批号 S01A10K94340,质量分数 $\geq 98\%$)、槐角苷(批号 Z29D6L8101,质量分数 $\geq 98\%$)、白术内酯II(批号 M22A10S95762,质量分数 $\geq 98\%$)、阿魏酸(批号 L03A9D57744,质量分数 $\geq 98\%$)对照品均购自上海源叶生物科技有限公司;黄芪甲苷(批号 MUST-18091311,质量分数 $\geq 98\%$)、防己诺林碱(批号 MUST-16040317,质量分数 $\geq 98\%$)、大黄酸(批号 MUST-14111905,质量分数 $\geq 98\%$)对照品均购自成都曼思特生物科技有限公司;白芨苷(批号 20081703,质量分数 $\geq 98\%$)对照品购自成都格利普生物科技有限公司;毛蕊异黄酮葡萄糖苷(批号 10060223,质量分数 $\geq 98\%$)对照品均购自天津一方科技有限公司。色谱纯甲醇、甲酸购自天津康德科技有限公司;纯净水购自广州屈臣氏饮用水有限公司。

雄性 SD 大鼠,SPF 级,体质量(200 ± 20) g,购自维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号 SYXK(京)2021-0008。大鼠饲养环境控制为温度 25 ℃、相对湿度 50%,采用 12 h 明暗循环光照模式,动物可自由摄取饲料与饮用水,适应性饲养周期 7 d。动物实验经天津天诚新药评价有限公司实验动物伦理委员会批准,动物伦理批准号 2023091401。

2 方法与结果

2.1 分组和给药

取消痔丸粉末适量,置于 EP 管中,加入 0.5% 的羧甲基纤维素钠溶解混匀,制成混悬液。正式实验开始前大鼠禁食 12 h,期间正常供水。随后依据体质量随机划分为 6 个组别并称质量记录,设置对照组、消痔丸组。按 1 mL/100 g ig 给药,消痔丸组

ig 消痔丸混悬药液, 对照组 ig 给予等体积 0.5% 羧甲基纤维素钠溶媒。分别于给药后 0.5、1.0、2.0、3.0、4.0 h 使用盐酸赛拉嗪联合舒泰复合麻醉大鼠, 经肝门静脉采集全血, 并转移至肝素抗凝采血管; 血液样本在 4 °C、3 500 r/min 条件下离心 10 min, 置-20 °C 冰箱中保存备用。

2.2 样品处理

将各时间点大鼠血浆按比例混合, 取混合血浆样品 1 mL 置于 EP 管中, 加入 5 mL 乙腈, 涡旋 1 min 以沉淀蛋白, 4 °C 条件下 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清液 N₂ 吹干, 残渣以 200 μ L 70% 甲醇涡旋 1 min 复溶, 4 °C 条件下 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清。空白血浆进行同样操作。

2.3 色谱-质谱条件

色谱条件: Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μ m), 流动相为 0.1% 甲酸水 (A) - 甲醇 (B), 梯度洗脱 (程序 0~5 min, 5%~20% B; 5~22 min, 20%~46% B; 22~35 min, 46%~95% B; 35~40 min, 95% B), 体积流量 0.3 mL/min, 柱温 25 °C, 进样量 5 μ L。

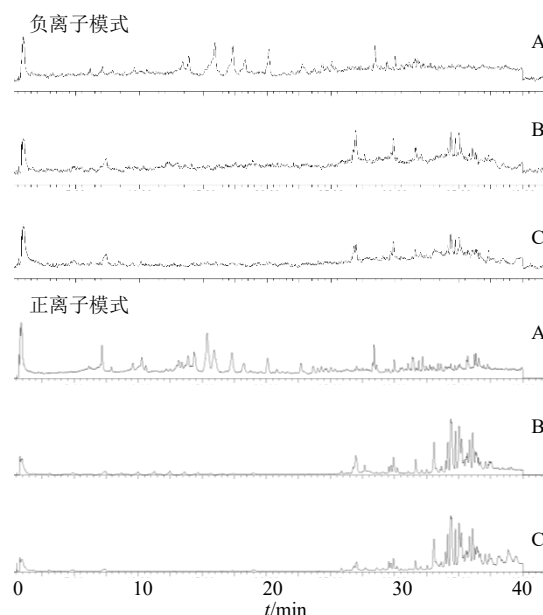
质谱条件: 采用 Waters Xevo G2 Q-ToF 高分辨质谱, 配备电喷雾离子源 (ESI), 检测模式 MSE; 正负离子模式, 质量数扫描范围 m/z 100~1 200; 离子源温度 100 °C, 脱溶剂气流温度 250 °C; 毛细管电压正离子模式 3.0 kV, 负离子模式 2.5 kV, 样品锥孔电压 40 V, 锥孔气流速 50 L/h, 脱气流速 600 L/h; 一级电压 6 eV; 二级电压 20~40 eV; 采样频率 0.2 s; 间隔 0.02 s; 内参校准液亮氨酸脑啡肽用于相对分子质量实时校正。

2.4 数据处理

使用 MasslynxTM 4.1 软件对液-质数据进行处理分析, 包括色谱图信息以及各个保留时间的一级、二级质谱信息, 结合对照品和文献检索, 对消痔丸吸收入血的原型成分进行结构鉴定; 使用其中的 Metabolynx 功能, 基于质量亏损过滤 (MDF) 技术对得到的空白样品和给药样品进行代谢物的检测和筛查, 明确体内代谢过程。

2.5 UPLC-Q-TOF/MS 分析谱图采集

采用 UPLC-Q-TOF/MS 法对消痔丸、大鼠空白血浆、给药血浆样品进行检测分析, 各样品中所含化学成分的色谱峰得到了较好地分离。正、负离子模式下, 消痔丸、大鼠空白血浆和给药血浆样品的基峰色谱图见图 1。



A-消痔丸, B-空白血浆, C-给药大鼠血浆。
A- Xiao Zhi Pills, B-blank plasma, C-drug-containing rats plasma.

图 1 负离子、正离子模式下基峰色谱图
Fig. 1 BPI chromatogram in negative ion mode

2.6 血浆样品中原型成分分析

消痔丸原液与大鼠含药血浆的液-质联用检测图谱, 若特征离子信号可同时在两种样本中检出, 则判定为经胃肠道吸收入血的原型组分。结合现有关于消痔丸中化学组成的文献报道, 依据各色谱峰对应的质谱碎裂特征开展结构解析, 最终在 ig 消痔丸的大鼠血浆内共识别出 16 种原型入血成分, 见表 1。将 TOF/MS 实测精确相对分子质量与理论相对分子质量进行比对, 所有组分的质量偏差均低于 10。

2.7 血浆代谢物的鉴定

中药复方多经口服给药起效, 药物成分需经胃肠道吸收入血方可产生体内药理效应。入血后的化学成分会参与体内一系列生物转化过程, 部分组分可转化为活性代谢产物发挥药效, 也有部分成分经代谢后丧失生物活性, 因此体内生物转化是中药复方发挥整体药效的关键环节。入血原型成分可在体内多种药物代谢酶的介导下发生进一步转化, 通过氧化、还原等 I 相代谢反应及与内源性物质结合的 II 相代谢反应, 使自身化学结构和精确相对分子质量发生改变。本实验应用 MatabolynxTM 软件中的质量亏损过滤技术 (MDF), 可从成分复杂的生物样本基质中高效筛选、识别药物代谢产物。本实验通过

特异性筛选仅存在于含药血浆中的特征离子信号，其主要体内代谢方式包括去甲基化、葡萄糖醛酸化、脱氧还原、硫酸化反应。数据见表 2。

表 1 消痔丸吸收入血原型成分的 UPLC-MS 数据
Table 1 UPLC-MS data of prototype constituents absorbed into blood from Xiaozhi Pills

编号	t _R /min	离子	理论值 m/z	测定值 m/z	碎片离子 m/z	成分名称	来源
P1	6.725	[M+H] ⁺	342.170 5	342.169 1	192.10, 177.07, 148.07	异紫堇定碱	防己
P2	7.196	[M+H] ⁺	342.170 5	342.168 5	327.14, 310.13, 299.12	木兰花碱	防己
P3	8.022	[M-H] ⁻	197.045 0	197.044 3	169.00	没食子酸乙酯	槐角
P4*	11.299	[M+H] ⁺	447.129 1	447.131 2	285.10	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	黄芪
P5*	14.417	[M+H] ⁺	623.312 1	623.310 2	592.27, 580.26, 381.18	粉防己碱	防己
P6*	15.434	[M+H] ⁺	336.123 6	336.123 6	321.10, 320.10, 306.08, 292.09, 278.08	小檗碱	三颗针皮
P7	15.444	[M+H] ⁺	307.081 8	307.081 4	289.05, 181.07, 163.04, 151.05	没食子儿茶素	地榆
P8	15.761	[M-H] ⁻	269.045 0	269.044 3	241.05, 225.06, 201.06	染料木素同分异构体	槐角
P9	17.330	[M+H] ⁺	271.060 6	271.060 7	253.05, 215.07, 153.01	高良姜素	槐角
P10	17.767	[M+H] ⁺	287.055 6	287.054 2	259.12, 241.03	山柰酚	黄芪、槐角
P11	24.985	[M+H] ⁺	271.060 6	271.061 5	253.04, 215.07, 153.01	芹菜素	黄芪
P12	26.844	[M-H] ⁻	269.045 0	269.047 2	241.05, 169.07, 225.06, 201.06	染料木素	槐角
		[M+H] ⁺	271.060 6	271.061 2	243.06, 215.06, 253.04, 153.01		
P13*	29.761	[M+H] ⁺	233.154 2	233.154 8	215.14, 131.08	白术内酯II	白术
P14	30.567	[M+H] ⁺	191.107 2	191.108 3	173.09, 163.11, 149.06, 145.10, 117.06	藁本内酯异构体	当归
P15	32.952	[M+H] ⁺	283.263 7	283.264 5	247.17, 191.17	油酸	火麻仁
P16	35.130	[M-H] ⁻	277.216 8	277.216 4	233.22	亚麻酸	槐角

*通过与对照品比对。
*comparing with the reference substance.

表 2 消痔丸大鼠血浆中代谢物 UPLC-MS 数据
Table 2 UPLC-MS data of metabolites in rat plasma after administration of Xiaozhi Pills

编号	t _R /min	离子	理论值 m/z	测定值 m/z	碎片离子 m/z	代谢途径	原型成分
M1	5.577	[M+H] ⁺	328.154 9	328.154 2	297, 283, 265, 255	去甲基化	木兰花碱
M2	6.710	[M+H] ⁺	518.202 6	518.201 8	342, 192	葡萄糖醛酸化	木兰花碱
M3	8.435	[M+H] ⁺	273.076 3	273.075 5	271, 153	还原反应	芹菜素
M4	8.973	[M+H] ⁺	351.017 5	351.017 2	271, 153, 119	硫酸化	芹菜素
M5	9.023	[M+H] ⁺	351.017 5	351.017 2	271, 229, 165	硫酸化	高良姜素
M6	13.342	[M+H] ⁺	609.296 5	609.295 7	578, 566, 381, 213, 192	去甲基化	粉防己碱
M7	14.954	[M-H] ⁻	417.118 6	417.119 4	241, 181, 175	葡萄糖醛酸化	染料木素
M8	16.800	[M+H] ⁺	285.076 3	285.077 1	285, 270, 253, 225, 197	水解反应	毛蕊异黄酮葡萄糖苷
M9	16.850	[M+H] ⁺	285.076 3	285.076 3	270, 242, 165	甲基化	高良姜素
M10	24.537	[M+H] ⁺	255.065 7	255.066 1	227, 211, 199, 181, 149	脱氧还原反应	高良姜素
M11	24.550	[M+H] ⁺	255.065 7	255.065 7	227, 199, 181, 137	脱氧还原反应	毛蕊异黄酮葡萄糖苷
M12	26.252	[M+H] ⁺	323.115 8	323.116 0	307, 279	去甲基化	小檗碱
M13	27.240	[M+H] ⁺	271.060 6	271.060 8	253, 225, 197, 137	去甲基化	毛蕊异黄酮葡萄糖苷
M14	28.773	[M+H] ⁺	249.149 1	249.149 5	249	羟基化反应	白术内酯II
M15	30.271	[M+H] ⁺	409.179 7	409.176 7	409	半胱氨酸、甘氨酸加成	白术内酯II

2.8 代谢途径

M1 在正离子模式下, 显示准分子离子峰 $[M+H]^+$ 为 m/z 328.15, 分子式为 $C_{19}H_{22}NO_4^+$, 与木兰花碱分子离子相比降低 14; 在 MS/MS 谱中, 可观测到特征碎片离子 $[M-C_2H_7N]^+ m/z$ 283、 $[M-C_4H_{11}N]^+ m/z$ 255, 与木兰花碱的裂解规律一致, 因此, M1 被鉴定为木兰花碱的去甲基化代谢产物。M2 在正离子模式下, 准分子离子峰显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 518.20, 分子式为 $C_{26}H_{32}NO_{10}^+$, 相比木兰花碱母体准分子离子质量升高 176, 其二级质谱出现特征性碎片离子 m/z 342, 对应葡萄糖醛酸中性丢失碎片 $[M-Gluc]^+$, 综合一级、二级质谱数据可证实该代谢物发生葡萄糖醛酸化修饰, 故推断 M2 为木兰花碱的葡萄糖醛酸化代谢产物^[5]。可能的代谢途径见图 2。

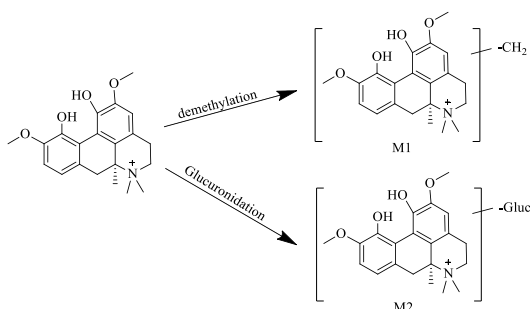


图 2 木兰花碱在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 2 Proposed metabolic pathway of magnoflorine in rats

M3 在正离子模式下, 显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 273.08, 分子式为 $C_{15}H_{12}O_5$, 与芹菜素分子离子相比增加 2, 在二级质谱图中, 出现特征碎片离子 m/z 271 $[M+H-H_2]^+$ 、153 $[M+H-H_2-C_8H_6O]^+$, 据此推测 M3 为芹菜素的还原产物。M4 在一级质谱中显示 $[M+H]^+$ m/z 351.01, 较芹菜素分子离子相比增加 80, 在 MS/MS 谱中, 观察到特征性碎片离子 m/z 271 $[M+H-SO_3]^+$ 、 m/z 153 $[M+H-SO_3-C_8H_6O]^+$ 、 m/z 119 $[M+H-SO_3-C_7H_4O_4]^+$, 表明其发生 SO_3 中性丢失, 因此, 推测 M4 为芹菜素的硫酸化代谢产物^[6]。其可能的代谢途径见图 3。

M5 在正离子模式下, 显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 351.01, 分子式为 $C_{15}H_{10}O_8S$, 与高良姜素分子离子相比高 80, 在二级质谱中, 检测到二级碎片 m/z 271、229, 为 M5 丢失 SO_3 $[M+H-SO_3]^+$ 和发生 RDA 裂解 $[M+H-SO_3-CO_2]^+$, 与高良姜素的裂解规律相同, 表明高良姜素发生硫酸化反应。M9 在正离子模式下, 显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 285.07, 分子式为

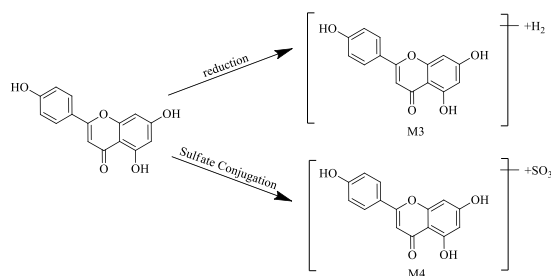


图 3 芹菜素在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 3 Proposed metabolic pathway of apigenin in rats

$C_{16}H_{12}O_5$, 与高良姜素分子离子相比高 14, 在二级质谱中检测到 m/z 270 $[M+H-CH_3]^+$ 、242 $[M+H-CH_3-CO]^+$, 表明高良姜素发生甲基化反应。M10 在正离子模式下, 显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 255.06, 分子式为 $C_{15}H_{10}O_4$, 与高良姜素分子离子相比少 16。在二级质谱图中, 主要二级碎片 m/z 227、211、199、181、149, 分别归属于 $[M+H-CO]^+$ 、 $[M+H-CO_2]^+$ 、 $[M+H-2CO]^+$ 、 $[M+H-2CO-CO]^+$ 和 RDA 反应, 表明高良姜素发生脱氧还原反应^[7]。其可能的代谢途径见图 4。

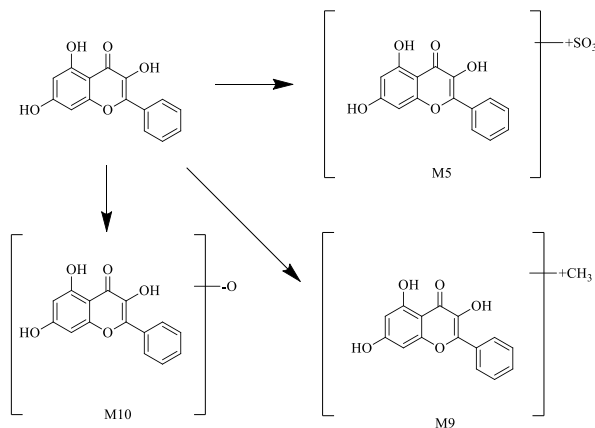


图 4 高良姜素在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 4 Proposed metabolic pathway of galangin in rats

M14 在正离子模式下, 显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 249.15, 分子式为 $C_{15}H_{20}O_3$, 与白术内酯II分子离子相比多 16, 推测可能是白术内酯II发生羟基化反应。M15 在正离子模式下, 显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 409.17, 分子式为 $C_{20}H_{28}N_2O_5S$, 与白术内酯II分子离子相比多 176, 推测其可能是白术内酯II的半胱氨酸、甘氨酸加成代谢产物^[8]。其可能的代谢途径见图 5。

M8 在正离子模式下, 显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 285.07, 分子式为 $C_{16}H_{12}O_5$, 与毛蕊异黄酮葡萄糖苷分子离子相比少 162, 在二级质谱中, 主要二级

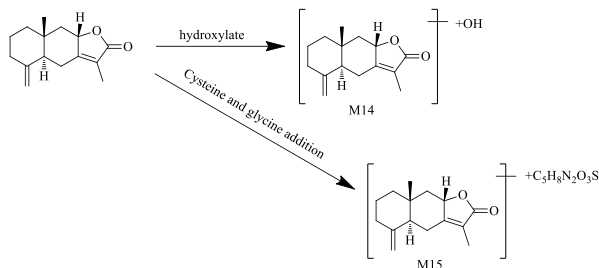


图 5 白术内酯 II 在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 5 Proposed metabolic pathway of atractylenolide II in rats

碎片 m/z 270、253、225、197，推测其可能是毛蕊异黄酮葡萄糖苷的水解产物。M13 在正离子模式下，显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 271.06，分子式为 $C_{15}H_{10}O_5$ ，与 M8 相比少 14，在二级质谱中，主要二级碎片 m/z 253、225、197。推测其可能是毛蕊异黄酮葡萄糖苷元的去甲基化代谢产物。M11 在正离子模式下，显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 255.06，分子式为 $C_{15}H_{10}O_4$ ，与 M13 少 16。二级质谱主要碎片为 m/z 227、199、181、137。推测由毛蕊异黄酮葡萄糖苷元发生脱甲基化生成 M13，再脱去酚羟基上的氧原子（16），故鉴定为毛蕊异黄酮葡萄糖苷元的脱羟基脱氧代谢产物^[9]。其可能的代谢途径见图 6。

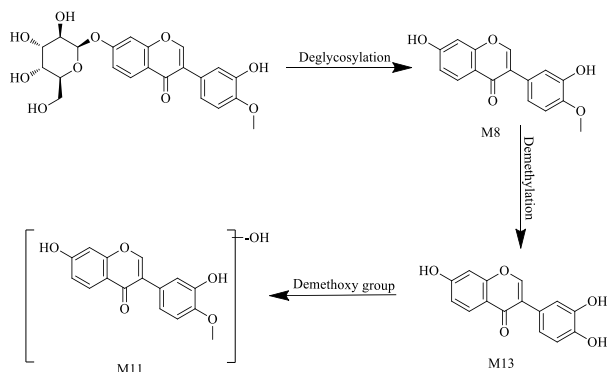


图 6 毛蕊异黄酮葡萄糖苷在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 6 Proposed metabolic pathway of calycosin 7-O-β-D-glucopyranoside in rats

M6 在一级质谱中显示 $[M+H]^+$ 为 m/z 609.30，分子式为 $C_{37}H_{40}N_2O_6$ ，较粉防己碱分子离子少 14，在二级质谱中，出现特征碎片离子 m/z 578、566，推测其为粉防己碱的去甲基化代谢产物^[10]。此外，M12 较小檠碱分子离子减少 14，并具有相似裂解特征，推测亦为其去甲基化产物^[11]。M7 在负离子模式下显示准分子离子峰 m/z 417.11 $[M-H]^-$ ，分子式为 $C_{21}H_{21}O_9$ ，在二级质谱中，检测到碎片离子 m/z

241，较染料木素增加 176，是染料木素先失去 1 分子 CO 形成的，再结合葡萄糖醛酸形成，推测其为葡萄糖醛酸结合物^[12]。可能的代谢途径见图 7~9。

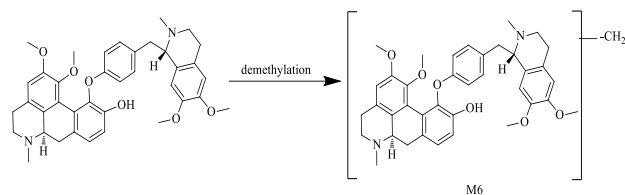


图 7 粉防己碱在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 7 Proposed metabolic pathway of tetrandrine in rats

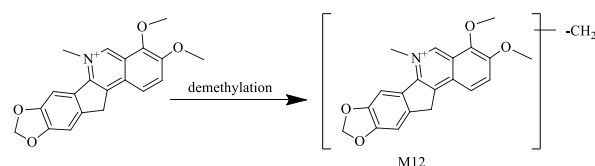


图 8 小檠碱在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 8 Proposed metabolic pathway of berberine in rats

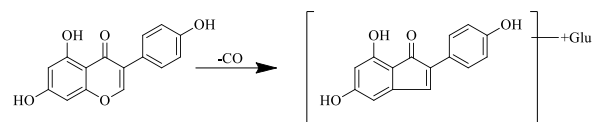


图 9 染料木素在大鼠体内可能的代谢途径

Fig. 9 Proposed metabolic pathway of genistein in rats

综上，消痔丸中多种入血成分在大鼠体内主要经历I相代谢（如去甲基化、氧化、还原等）和II相代谢（如葡萄糖醛酸化、硫酸化等），形成多种代谢产物，共同构成其体内代谢网络。

3 讨论

本研究对消痔丸的血清药化特征进行了深入探讨，通过给大鼠 ig 后采集含药血浆，结合多时间点采血和混合血浆的检测方式，系统性分析了消痔丸的入血原型成分和代谢产物。

研究表明，消痔丸含有多种化学物质，如黄酮类、异喹啉类生物碱、有机酸等，这些化学物质是其抗炎、止血、消肿等药理作用的关键成分^[13-15]。多数成分在进入体内后会发​​生不同程度的代谢转化。其中的主要活性成分包括毛蕊异黄酮葡萄糖苷、异紫堇定碱、木兰花碱等。此外，消痔丸中富含的黄酮类成分，如芹菜素、高良姜素等，具有显著的抗炎和抗氧化作用，而生物碱类成分，如粉防己碱和小檠碱，在缓解痔疮肿痛和抗菌方面可能发挥重要作用^[16-17]。

采用 UPLC-MS 技术分别对空白血浆、给药后含药血浆以及消痔丸提取物进行基峰色谱图对比。

通过分析色谱峰的保留时间、质谱碎片信息、同分异构体差异等信息,精确鉴定出原型成分及其代谢产物。含药血浆中,检测到 16 种原型成分和 15 种相关代谢产物。这些成分在体内的存在和转化是中药复方作用机制研究的重要依据。通过这种方法,能够深入理解消痔丸在体内的传递过程,揭示其从体外制剂到体内生物活性成分的转变。这些入血的原型成分和代谢产物不仅是消痔丸发挥药理作用的基础,同时也为后续药效成分的筛选和机制研究提供了实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 谢佳辰,杨艺,李昆蔚,等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 代谢组学技术探究药根碱治疗溃疡性结肠炎模型小鼠的作用机制 [J]. 中草药, 2025, 56(5): 1617-1627.
- [3] Li Q. Metabolomic analysis and pharmacokinetic study of Xiao Zhi Wan using HPLC-MS/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(3): 218-225.
- [4] Wang S. Analysis of the bioactive components of Xiao Zhi Wan and their potential anti-inflammatory mechanism in the treatment of hemorrhoids [J]. *Molecules*, 2018, 23(6): 1507.
- [5] 魏桂杰,薛宝娟,王宏雅,等. LC-MS/MS 鉴定木兰花碱在大鼠体内主要代谢产物 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 31-37.
- [6] 张亚洲,王涛,邹树良,等. 芹菜素在大鼠体内代谢产物的鉴定与分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(4): 479-482.
- [7] 马银玲. 高良姜素的吸收机制与代谢轮廓及其对大鼠细胞色素 P450 酶及 mRNA 表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [8] 姚兆敏,陈卫东,仰忠华,等. 白术研究进展及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4796-4807.
- [9] 陈烁吉. 毛蕊异黄酮-7-O- β -D-吡喃葡萄糖苷及苷元的大鼠体内过程研究 [D]. 上海: 上海师范大学, 2018.
- [10] 魏珊. 基于中药血清药物化学方法的防己黄芪汤药效物质基础研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2017.
- [11] 廖翠平. 中药黄芦木的体内外代谢研究及其抗肉瘤网络药理学预测分析 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2021.
- [12] 赵文靖,梁耀月,王子健,等. UHPLC-LTQ-Orbitrap 质谱法鉴定染料木素在大鼠体内的代谢产物 [J]. 质谱学报, 2019, 40(2): 109-122.
- [13] Xu X. A study on the pharmacokinetics and bioavailability of traditional Chinese medicine compound Xiao Zhi Wan in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 264: 113329.
- [14] Zhao Y. Pharmacokinetic and serum pharmacochimistry studies of multiple active components after oral administration of Xiao Zhi Wan in rats [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 174, 112-118.
- [15] Li Q. Metabolomic analysis and pharmacokinetic study of Xiao Zhi Wan using HPLC-MS/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(3), 218-225.
- [16] Wang S. Analysis of the bioactive components of Xiao Zhi Wan and their potential anti-inflammatory mechanism in the treatment of hemorrhoids [J]. *Molecules*, 2018, 23(6), 1507.
- [17] Zhang L. Study of pharmacokinetic interactions and serum pharmacochimistry of major bioactive compounds in Xiao Zhi Wan [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414(7), 2351-2361.

[责任编辑 解学星]