

基于UPLC-Q-TOF/HRMS^E的活血解毒方化学成分定性分析研究

杨欣欣¹, 刘传鑫¹, 颜昌钰¹, 常鑫鑫², 李娅琦¹, 王梓轩¹, 肖治均¹, 马长华^{1*}

1. 北京中医药大学 中药学院, 北京 102488

2. 河北中医学院 药学院, 河北 石家庄 050200

摘要: 目的 采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/HRMS^E)技术对活血解毒方中的化学成分进行研究。方法 采用ACQUITY UPLC BEH C₁₈色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm), 以0.1%甲酸溶液(A)和0.1%甲酸乙腈(B)作为流动相进行梯度洗脱, 体积流量为0.3 mL/min, 采用ESI源在正、负离子模式下采集数据。根据化合物精确相对分子质量及二级特征碎片离子信息, 结合参考文献数据与UNIFI数据库, 鉴定活血解毒方的主要化学成分。结果 从活血解毒方中鉴定出66个化学成分, 其中黄酮类化合物8个、生物碱类化合物7个、酚类化合物6个、皂苷类化合物30个、木质素类化合物6个、萜类化合物4个和其他类化合物5个。结论 建立的UPLC-Q-TOF/HRMS^E联用技术与UNIFI结合法能够系统、快速、准确地鉴定多种化学成分, 为其质量评价指标选择及药效物质基础深入研究提供了参考。

关键词: 活血解毒方; UPLC-Q-TOF/HRMS^E; UNIFI; 化学成分; 定性分析; 黄酮类; 生物碱类; 酚类; 皂苷类; 木质素类; 萜类
中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2207-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.010

Analysis of chemical constituents of Huoxue Jiedu Decoction extract by UPLC-Q-TOF/HRMS^E

YANG Xinxin¹, LIU Chuanxin¹, YAN Changyang¹, CHANG Xinxin², LI Yaqi¹, WANG Zixuan¹, XIAO Zhijun¹, MA Changhua¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. School of Pharmacy, Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050200, China

Abstract: **Objective** The chemical constituents of Huoxue Jiedu Decoction were studied by ultra-high performance liquid chromatography-four-stage rod-time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/HRMS^E). **Method** ACQUITY UPLC BEH C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm) was used for gradient elution with 0.1% formic acid aqueous solution (A) and 0.1% acetonitrile formate (B) as mobile phases. The volume flow rate was 0.3 mL/min. ESI source was used to collect data in positive and negative ion modes. According to the precise relative molecular weight and secondary fragment ion information of compounds, the main chemical constituents of Huoxue Jiedu Formula were identified with reference data and UNIFI database. **Results** Sixty-six chemical constituents were identified from Huoxue Jiedu Recipe, including eight flavonoids, seven alkaloids, six phenolics, 30 saponins, six lignins, four terpenoids and five other compounds. **Conclusion** The established UPLC-Q-TOF/HRMS^E combined with UNIFI method can identify a variety of chemical components systematically, quickly and accurately, which provides a reference for the selection of quality evaluation indexes and in-depth study of the material basis of its efficacy.

Key words: Huoxue Jiedu Decoction; UPLC-Q-TOF/HRMS; UNIFI; chemical constituents; qualitative analysis; flavonoids; alkaloids; phenols; saponins; lignans; terpenoids

糖尿病视网膜病变是一种糖尿病患者常见的并发症^[1],是微血管最严重的病变之一,主要症状表现为视力降低、视物闪光、视野缺损,严重可致盲^[2]。目前临床西医主要应用手术、药物注射等方式进行

治疗,然而,存在不能完全控制疾病,可能引起白内障、新生血管性青光眼、视网膜出血、视网膜缺陷和潜在安全问题等不良影响^[3-5]。

活血解毒方是由黄连、三七、天花粉和鬼箭羽4

收稿日期: 2020-05-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81774014)

第一作者: 杨欣欣(1994—),女,内蒙赤峰人,硕士在读,研究方向为中药质量控制研究。E-mail: 1219463857@qq.com

*通信作者: 马长华(1960—),教授,硕士研究生导师,研究方向为中药质量控制研究。E-mail: machanghua60@sina.cn

味中药组成的经验方,研究发现,本方能够保护视网膜神经细胞、降低糖化血红蛋白^[6],改善血流动力学和抑制毛细血管内皮细胞的增生,对糖尿病视网膜病变症状有明显的改善作用^[7-9]。然而,到目前为止,尚未发现系统的活血解毒方化学成分定性分析。

UPLC-Q-TOF/HRMS^E是研究中药复杂体系中化学成分和定性分析的重要方法,具有高通量、分析速度快、高分辨、高质量精度等优势,现广泛应用于中药复杂化学成分的定性鉴别研究^[10-11]、血清药物化学研究^[12]、中药谱效关系研究^[13]、一测多评^[14]、代谢组学研究^[15]。

基于以上研究现状,本研究采用UPLC-Q-TOF/HRMS^E与UNIFI平台结合的方式,对其化学成分进行快速分析鉴定,以期阐明活血解毒方的药效物质基础,提高质量控制水平,提供进一步研究基础。

1 材料

1.1 主要仪器

Waters-ACQUITYTM I-Class SYNAPT G2-Si MS超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱仪(美国Waters公司产品,配有电喷雾离子源及Mass-Lynx 4.1工作站);电子天平(瑞士Mettler Toledo公司);KQ-500DV超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);TGL-16aR离心机(上海飞鸽牌)。

1.2 药材

黄连(*Coptidis Rhizoma*)、三七(*Notoginseng Radix et Rhizoma*)、鬼箭羽(*Euonymus Alatus*)、天花粉(*Trichosanthis Radix*),购买于河北省安国市安兴中药饮片有限公司,由北京中医药大学中药学院马长华教授鉴定分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根;五加科植物三七 *Panax notoginseng* (Burkill) F. H. Chen 的干燥根;卫矛科植物卫矛 *Euonymus alatus* (Thunb.) Sieb 的具翅状物的枝条;天花粉为葫芦科植物瓜蒌 *Trichosanthes kirilowii* Maxim. 的干燥根。

2 方法

2.1 供试品溶液的制备

取CC 100 g、PG 100 g、EA 100 g、Ts 100 g,加10倍量的水,回流提取1 h,滤过,收集滤液;滤渣加8倍量的水,回流提取1 h,滤过,合并2次提取液,12 000 r/min 高速离心15 min,取上清液过0.45 μm 微孔滤膜进行UPLC-Q-TOF/HRMS^E分析。

2.2 色谱条件

采用Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈(100 mm × 2.1 mm, 1.8 μm)色谱柱对活血解毒方中的化学成分进行分析,柱温为40 °C,以0.1%甲酸溶液(A)和

0.1% 甲酸乙腈(B)作为流动相,体积流量为0.3 mL/min,进样量5 μL。梯度洗脱程序为:0 min, 98%A; 0~14 min, 98%~40%A; 14.0~16.5 min: 40%~2%A; 16.5~20.0 min, 2%A。

2.3 质谱条件

采用ESI电喷雾电离源,辅助喷雾电离,脱溶剂气体为高纯氮气,温度达120 °C,10 mL/min干燥体积分流量,310 kPa的雾化气气压,50 L/h的锥孔反吹氮气,900 L/h的脱溶剂氮气,毛细血管电力电压达500 V,40 V的锥孔电压,20~70 eV的碰撞能量。扫描范围为50~1 200。

3 结果

3.1 UPLC-Q-TOF/HRMS^E色谱轮廓分析

活血解毒方中的化学成分相对复杂,为鉴定出更多的化学成分,分别采用正、负两种电离(ESI⁻和ESI⁺)模式对活血解毒方中的成分进行扫描分析,2种模式下的基峰色谱图(BPI)见图1。

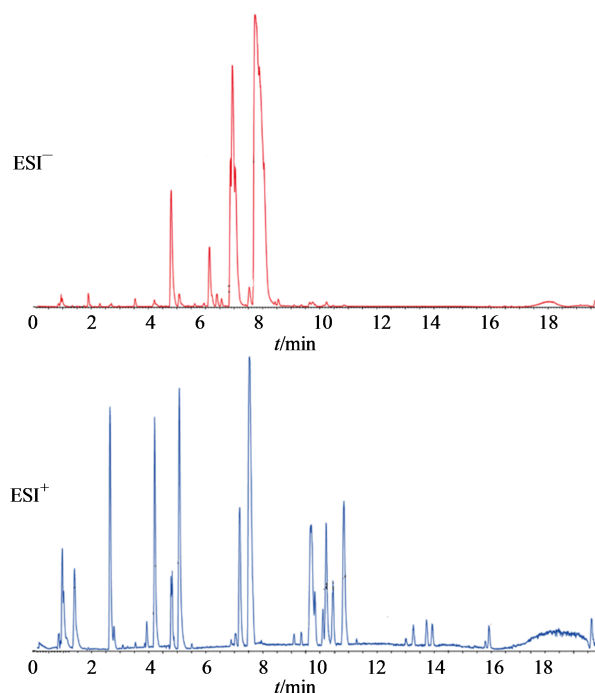


图1 UPLC-Q-TOF/HRMS ESI⁻和ESI⁺模式下活血解毒方的BPI图

Fig. 1 BPI chromatograms with negative and positive ion mode for HXJD formula extracting solution by UPLC-Q-TOF/HRMS

3.2 活血解毒方化学成分分析

通过UPLC-Q-TOF/HRMS^E技术分析活血解毒方中的化学成分,得到化合物保留时间(t_R)和精确相对分子质量等质谱信息,将质谱精确信息导入UNIFI软件结合数据库与化合物的特征裂解规律对色谱峰进行初步推导,并结合相关文献数据比对

进行化学成分的确证,从活血解毒方中共鉴定出 66 皂苷类 30 个、木脂素类 6 个、萜类 4 个和其他类化合物 5 个。化合物的详细信息见表 1。

表 1 活血解毒方 UPLC-Q-TOF/HRMS 化学成分鉴定

Table 1 Identification of chemical constituents of HXJD formula by UPLC-Q-TOF/HRMS

编号	t_R / min	监测 离子	计算值 m/z	观测值 m/z	分子式	特征离子	成分鉴定	来源
1	1.03	$[M+Cl]^-$	481.053 8	481.051 4	$C_{21}H_{18}O_{11}$	353.105 8 $[M-H-CO_2]^-$ 、367.049 3 $[M-H-C_2H_4O_3]^-$ 、385.097 4 $[M-H-CO_3]^-$ 、413.094 7 $[M-H-O_2]^-$ 、429.088 1 $[M-H-O]^-$	黄芩苷	三七
2	1.04	$[M+Na]^+$	177.052 8	177.050 7	$C_8H_{10}O_3$	118.041 3 $[M+H-H_2O_2]^+$ 、125.059 7 $[M+H-CH_2O]^+$ 、136.051 9 $[M+H-H_3O]^+$	3,4-二羟基苯乙醇	黄连
3	1.04	$[M-H]^-$	609.181 9	609.184 2	$C_{28}H_{34}O_{15}$	559.151 3 $[M-H-CH_2O_2]^-$ 、560.183 0 $[M-H-HO_3]^-$ 、563.144 3 $[M-H-C_2H_4O]^-$ 、565.162 2 $[M-H-C_2H_4O_2]^-$ 、575.148 8 $[M-H-CH_2O]^-$ 、593.157 6 $[M-H-CH_4]^-$	橙皮苷	三七
4	1.09	$[M+Na]^+$	301.141 6	301.141 4	$C_{16}H_{22}O_4$	73.018 4 $[M+H-C_{13}H_{18}O_2]^+$ 、85.018 6 $[M+H-C_{12}H_{18}O_2]^+$ 、119.008 0 $[M+H-C_8H_{20}O_2]^+$ 、146.009 5 $[M+H-C_8H_{21}O]^+$ 、161.017 3 $[M+H-C_7H_{18}O]^+$ 、191.026 8 $[M+H-C_6H_{16}]^+$	邻苯二甲酸二丁酯	三七
5	2.32	$[M+K]^+$	235.037 3	235.037 8	$C_{10}H_{12}O_4$	125.060 6 $[M+H-C_3H_4O_2]^+$ 、153.055 9 $[M+H-C_2H_4O]^+$	2,4-二羟基-6-甲基苯甲酸乙酯	鬼箭羽
6	2.66	$[M+Na]^+$	299.053 2	299.049 6	$C_{14}H_{12}O_6$	111.035 4 $[M+H-C_8H_6O_4]^+$ 、123.034 2 $[M+H-C_7H_6O_4]^+$	Caesalpininaphenol D	三七
7	3.72	$[M+Cl]^-$	373.108 1	373.111 9	$C_{20}H_{20}NO_4$	123.042 8 $[M-H-C_{13}H_{12}NO_2]^-$ 、289.070 1 $[M-H-C_2H_8O]^-$ 、312.121 7 $[M-H-C_2H]^-$	药根碱	黄连
8	4.1	$[M-H]^-$	353.087 3	353.086 5	$C_{16}H_{18}O_9$	135.042 9 $[M-H-C_8H_{10}O_7]^-$ 、146.034 7 $[M-H-C_7H_{11}O_7]^-$ 、137.956 6 $[M-H-C_6H_{12}O_6]^-$ 、191.042 4 $[M-H-C_9H_6O_3]^-$ 、173.044 1 $[M-H-C_9H_8O_4]^-$ 、179.033 7 $[M-H-C_7H_{10}O_5]^-$	绿原酸	黄连
9	4.48	$[M+HCOO]^-$	879.495 3	879.499 0	$C_{42}H_{74}O_{16}$	509.384 8 $[M-H-C_{12}H_{20}O_{10}]^-$ 、491.374 2 $[M-H-C_{12}H_{22}O_{11}]^-$ 、785.469 3 $[M-H-CH_4O_2]^-$ 、709.390 0 $[M-H-C_5H_{16}O_3]^-$ 、671.438 6 $[M-H-C_6H_{10}O_5]^-$ 、653.426 1 $[M-H-C_6H_{12}O_6]^-$	三七皂苷 J	三七
10	4.55	$[M+Na]^+$	364.152 5	364.151 8	$C_{20}H_{23}NO_4$	299.048 7 $[M+H-C_2H_5N]^+$ 、311.542 4 $[M+H-OCH_3]^+$ 、327.128 1 $[M+H-CH_3]^+$ 、151.066 7 $[M+H-C_{11}H_{13}NO_2]^+$ 、272.095 2 $[M+H-C_4H_8N]^+$	紫堇定碱	黄连
11	4.57	$[M+HCOO]^-$	583.202 7	583.202 1	$C_{26}H_{34}O_{12}$	356.151 0 $[M-H-C_9H_9O_4]^-$ 、344.126 4 $[M-H-C_7H_{13}O_6]^-$ 、327.121 8 $[M-H-C_7H_{14}O_7]^-$ 、289.069 6 $[M-H-C_{11}H_{20}O_6]^-$ 、203.071 4 $[M-H-C_{14}H_{22}O_9]^-$	Lanicepside A	黄连
12	4.6	$[M-H]^-$	289.071 2	289.069 6	$C_{15}H_{14}O_6$	151.037 7 $[M-H-C_7H_6O_3]^-$ 、161.019 6 $[M-H-C_6H_8O_3]^-$ 、163.037 2 $[M-H-C_6H_6O_3]^-$ 、165.018 1 $[M-H-C_7H_8O_2]^-$ 、167.032 8 $[M-H-C_7H_6O_2]^-$ 、179.034 6 $[M-H-C_6H_6O_2]^-$	D-儿茶素	鬼箭羽
13	4.81	$[M+H]^+$	209.081 4	209.081 0	$C_{11}H_{12}O_4$	137.049 8 $[M+H-C_3H_4O_2]^+$ 、163.042 3 $[M+H-C_2H_4O]^+$ 、164.050 7 $[M+H-C_2H_3O]^+$ 、165.059 0 $[M+H-C_2H_4O]^+$ 、175.047 9 $[M+H-CH_3O]^+$ 、176.051 2 $[M+H-CH_4O]^+$	E-3,4-二甲氧基肉桂酸	黄连
14	4.94	$[M+HCOO]^-$	727.249 9	727.243 8	$C_{32}H_{42}O_{16}$	160.043 1 $[M-H-C_{26}H_{33}O_{11}]^-$ 、278.044 5 $[M-H-C_{19}H_{31}O_9]^-$ 、324.085 7 $[M-H-C_{17}H_{26}O_8]^-$ 、343.118 2 $[M-H-C_{13}H_{22}O_{10}]^-$ 、357.132 0 $[M-H-C_{12}H_{20}O_{10}]^-$ 、621.180 1 $[M-H-C_3H_8O]^-$	(±)-松脂醇	黄连
15	5.08	$[M+Cl]^-$	499.064 3	499.063 6	$C_{21}H_{20}O_{12}$	374.060 0 $[M-H-C_3H_5O_3]^-$ 、387.040 8 $[M-H-C_2H_4O_2]^-$ 、389.077 9 $[M-H-C_2H_2O_3]^-$ 、391.035 9 $[M-H-H_8O_4]^-$ 、409.046 9 $[M-H-H_6O_3]^-$ 、446.084 8 $[M-H-HO]^-$	金丝桃苷	鬼箭羽
16	5.41	$[M+H]^+$	639.447 2	639.448 3	$C_{36}H_{62}O_9$	189.153 3 $[M+H-C_{26}H_{42}O_6]^+$ 、206.107 0 $[M+H-C_{27}H_{45}O_4]^+$ 、211.137 6 $[M+H-C_{24}H_{44}O_6]^+$ 、342.161 7 $[M+H-C_{19}H_{37}O_2]^+$ 、349.273 7 $[M+H-C_{14}H_{26}O_6]^+$	人参皂苷 F1	三七

续表1

编号	t_R / min	监测 离子	计算值 m/z	观测值 m/z	分子式	特征离子	成分鉴定	来源
17	5.46	$[M-H]^-$	361.165 1	361.162 9	$C_{20}H_{26}O_6$	346.138 9 $[M-H-CH_3]^-$ 、307.137 9 $[M-H-3H_2O]^-$ 、179.067 8 $[M-H-C_{10}H_4O_3]^-$ 、165.052 8 $[M-H-C_{11}H_{16}O_3]^-$ 、146.034 8 $[M-H-C_{11}H_{19}O_4]^-$ 、136.046 5 $[M-H-C_{12}H_{17}O_4]^-$	开环异落叶松树脂酚	黄连
18	5.52	$[M-H]^-$	359.149 5	359.147 8	$C_{20}H_{24}O_6$	205.084 0 $[M-H-C_8H_{10}O_3]^-$ 、208.071 1 $[M+H-C_9H_{11}O_2]^-$ 、314.115 5 $[M+H-C_2H_2O]^-$ 、315.121 5 $[M+H-C_2H_4O]^-$ 、329.137 5 $[M+H-CH_2O]^-$ 、345.133 2 $[M+H-CH_2]^-$	(±)-落叶松脂醇	黄连
19	5.55	$[M+H]^+$	611.161 2	611.161 7	$C_{27}H_{30}O_{16}$	119.074 5 $[M+H-C_{22}H_{20}O_{13}]^+$ 、285.083 3 $[M+H-C_{12}H_{22}O_{10}]^+$ 、275.023 8 $[M+H-C_{13}H_{20}O_{10}]^+$ 、303.032 9 $[M+H-C_{12}H_{20}O_9]^+$ 、465.922 3 $[M+H-C_6H_{10}O_4]^+$	芦丁	三七
20	6.55	$[M-H]^-$	417.154 9	417.152 5	$C_{22}H_{26}O_8$	71.012 2 $[M-H-C_{19}H_{22}O_6]^-$ 、413.067 9 $[M-H_3]^-$ 、263.050 8 $[M-H-C_8H_{10}O_3]^-$ 、381.060 3 $[M-H-H_4O_2]^-$ 、247.024 7 $[M-H-C_8H_{10}O_4]^-$ 、387.108 5 $[M-H-C_2H_6]^-$	表丁香脂素	鬼箭羽
21	6.58	$[M+H]^+$	963.552 9	963.557 8	$C_{48}H_{82}O_{19}$	105.059 6 $[M+H-C_{44}H_{74}O_{16}]^+$ 、147.105 2 $[M+H-C_{41}H_{68}O_{16}]^+$	三七皂苷 M	三七
22	6.63	$[M+HCOO]^-$	1 153.600 6	1 153.607 0	$C_{54}H_{92}O_{23}$	822.438 6 $[M-H-C_{11}H_{25}O_8]^-$ 、931.533 2 $[M-H-C_7H_{12}O_5]^-$ 、943.526 4 $[M-H-C_6H_{12}O_5]^-$ 、945.542 4 $[M-H-C_6H_{10}O_5]^-$ 、969.501 1 $[M-H-C_5H_{14}O_4]^-$ 、1093.582 6 $[M-H-CH_2]^-$	人参皂苷 Rb ₁	三七
23	7	$[M+H]^+$	801.500 0	801.505 6	$C_{42}H_{72}O_{14}$	334.098 8 $[M+H-C_{29}H_{55}O_4]^+$ 、381.302 3 $[M+H-C_{19}H_{32}O_{10}]^+$ 、405.345 7 $[M+H-C_{16}H_{28}O_{11}]^+$ 、423.355 3 $[M+H-C_{16}H_{26}O_{10}]^+$ 、441.369 3 $[M+H-C_{12}H_{24}O_{12}]^+$ 、497.308 3 $[M+H-C_{15}H_{28}O_6]^+$	人参皂苷 Rf	三七
24	7.02	$[M-H]^-$	1 139.584 9	1 139.587 4	$C_{54}H_{92}O_{25}$	1105.583 4 $[M-H-H_2O_2]^-$ 、1104.571 1 $[M-H-H_3O_2]^-$ 、1093.583 0 $[M-H-CH_2O_2]^-$ 、1081.548 3 $[M-H-C_3H_6O]^-$ 、1077.591 9 $[M-H-CH_2O_3]^-$ 、1073.527 1 $[M-H-C_2H_{10}O_2]^-$	三七皂苷 C	三七
25	7.21	$[M+K]^+$	1 017.503 7	1 017.511 6	$C_{48}H_{82}O_{20}$	915.493 6 $[M+H-C_3H_8O_2]^+$ 、926.530 9 $[M+H-H_3O_3]^+$ 、937.496 4 $[M+H-C_3H_6]^+$ 、944.543 3 $[M+H-H_3O_2]^+$ 、952.531 9 $[M+H-C_2H_3]^+$ 、965.540 4 $[M+H-CH_2]^+$	三七皂苷 E	三七
26	7.21	$[M+Na]^+$	971.519 2	971.516 9	$C_{47}H_{80}O_{19}$	67.045 1 $[M+H-C_{42}H_{74}O_{19}]^+$ 、69.025 4 $[M+H-C_{43}H_{76}O_{18}]^+$ 、69.060 7 $[M+H-C_{42}H_{72}O_{19}]^+$ 、77.028 6 $[M+H-C_{45}H_{76}O_{16}]^+$ 、79.044 4 $[M+H-C_{45}H_{74}O_{16}]^+$ 、81.060 1 $[M+H-C_{41}H_{72}O_{19}]^+$	三七皂苷 H	三七
27	7.21	$[M+H]^+$	753.478 9	753.483 7	$C_{41}H_{68}O_{12}$	67.045 1 $[M+H-C_{36}H_{62}O_{12}]^+$ 、69.025 4 $[M+H-C_{37}H_{64}O_{11}]^+$ 、69.060 7 $[M+H-C_{36}H_{60}O_{12}]^+$ 、77.028 6 $[M+H-C_{39}H_{64}O_9]^+$ 、79.044 4 $[M+H-C_{39}H_{62}O_9]^+$ 、81.060 1 $[M+H-C_{35}H_{60}O_{12}]^+$	三七皂苷 T ₅	三七
28	7.25	$[M+H]^+$	801.500 0	801.504 4	$C_{42}H_{72}O_{14}$	703.436 4 $[M+H-C_2H_{10}O_4]^+$ 、715.467 1 $[M+H-C_4H_6O_2]^+$ 、719.404 2 $[M+H-C_3H_{14}O_2]^+$ 、723.394 8 $[M+H-C_4H_{14}O]^+$ 、753.482 1 $[M+H-CH_4O_2]^+$ 、772.459 3 $[M+H-C_3H_5]^+$	人参皂苷 Rg ₁	三七
29	7.54	$[M+H]^+$	621.436 6	621.437 5	$C_{36}H_{60}O_8$	557.348 1 $[M+H-C_3H_{12}O]^+$ 、558.351 6 $[M+H-C_3H_{11}O]^+$ 、565.368 9 $[M+H-C_4H_8]^+$ 、567.408 1 $[M+H-H_6O_3]^+$ 、585.424 1 $[M+H-H_4O_2]^+$ 、603.42 44 $[M+H-H_2O]^+$	人参皂苷 Rh ₄	三七
30	7.61	$[M+Na]^+$	339.048 1	339.050 5	$C_{16}H_{12}O_7$	143.005 4 $[M+H-C_7H_{10}O_5]^+$ 、265.012 1 $[M+H-CH_8O_2]^+$	鼠李素	黄连
31	7.62	$[M+K]^+$	891.153 9	891.161 7	$C_{44}H_{36}O_{18}$	332.081 9 $[M+H-C_{27}H_{21}O_{11}]^+$ 、357.098 3 $[M+H-C_{25}H_{20}O_{11}]^+$ 、393.060 6 $[M+H-C_{23}H_{24}O_{10}]^+$	去氢双儿茶精 A	鬼箭羽
32	7.67	$[M+HCOO]^-$	367.105 6	367.102 9	$C_{19}H_{16}NO_4$	134.034 7 $[M-H-C_{11}H_9NO_2]^-$ 、281.068 8 $[M-H-C_3H_4]^-$	格兰地新	黄连

续表1

编号	t_R / min	监测 离子	计算值 m/z	观测值 m/z	分子式	特征离子	成分鉴定	来源
33	7.75	$[M+CH_3COO]^-$	380.113 4	380.112 1	$C_{19}H_{15}NO_4$	292.059 7 $[M-H-C_2H_4]^-$ 、295.085 3 $[M-H-C_2H]^-$ 、304.101 5 $[M-H-O]^-$ 、305.068 2 $[M-H-CH_3]^-$ 、306.074 4 $[M-H-CH_2]^-$	小檗红碱	黄连
34	8.08	$[M+CH_3COO]^-$	447.223 0	447.223 4	$C_{19}H_{32}O_8$	99.005 9 $[M-H-C_{15}H_{28}O_5]^-$ 、129.016 8 $[M-H-C_{14}H_{26}O_4]^-$ 、150.029 4 $[M-H-C_{11}H_{25}O_3]^-$	dendranthemoside B	三七
35	8.22	$[M+HCOO]^-$	1 005.527 0	1 005.529 9	$C_{48}H_{80}O_{19}$	931.529 0 $[M-H-CO]^-$ 、877.486 3 $[M-H-CH_6O_4]^-$ 、837.431 4 $[M-H-C_5H_{14}O_3]^-$ 、835.425 9 $[M-H-C_8H_{12}O]^-$ 、823.421 2 $[M-H-C_6H_{16}O_3]^-$ 、815.479 1 $[M-H-C_6H_8O_4]^-$	三七皂苷 G	三七
36	8.5	$[M+HCOO]^-$	887.500 4	887.502 9	$C_{44}H_{74}O_{15}$	815.479 6 $[M-H-C_2H_2]^-$ 、799.485 6 $[M-H-C_2H_2O]^-$ 、773.438 4 $[M-H-C_3H_8]^-$ 、769.475 0 $[M-H-C_3H_4O_2]^-$ 、655.442 1 $[M-H-C_8H_{10}O_5]^-$ 、637.435 0 $[M-H-C_8H_{12}O_6]^-$	yesanchninoside D	三七
37	8.76	$[M+H]^+$	785.505 1	785.512 3	$C_{42}H_{72}O_{13}$	589.325 0 $[M+H-C_{13}H_{25}O]^+$	人参皂苷 Rg ₂	三七
38	8.81	$[M+HCOO]^-$	1 007.542 7	1 007.547 1	$C_{48}H_{82}O_{19}$	883.459 7 $[M-H-C_3H_{10}O_2]^-$ 、867.445 1 $[M-H-C_4H_{14}O_2]^-$ 、855.446 7 $[M-H-C_5H_{14}O_2]^-$ 、853.492 0 $[M-H-C_3H_8O_4]^-$ 、849.443 2 $[M-H-C_7H_{12}O]^-$ 、847.431 8 $[M-H-C_7H_{14}O]^-$	三七皂苷 N	三七
39	9.06	$[M-H]^-$	271.060 6	271.059 1	$C_{15}H_{12}O_5$	151.001 9 $[M-H-C_8H_8O]^-$ 、125.022 5 $[M-H-C_9H_6O_2]^-$ 、119.049 5 $[M-H-C_7H_4O_4]^-$	柚皮素	鬼箭羽
40	9.63	$[M+NH_4]^+$	1 140.616 6	1 140.609 1	$C_{54}H_{90}O_{24}$	129.091 4 $[M+H-C_{47}H_{78}O_{22}]^+$ 、204.072 2 $[M+H-C_{46}H_{79}O_{18}]^+$ 、141.985 7 $[M+H-C_{49}H_{89}O_{19}]^+$ 、217.075 0 $[M+H-C_{45}H_{78}O_{18}]^+$ 、115.076 5 $[M+H-C_{48}H_{80}O_{22}]^+$ 、142.990 6 $[M+H-C_{49}H_{88}O_{19}]^+$	西洋参皂苷 IV	三七
41	9.67	$[M+H]^+$	305.066 1	305.065 6	$C_{15}H_{12}O_7$	61.019 3 $[M+H-C_{13}H_8O_5]^+$ 、152.006 7 $[M+H-C_8H_9O_3]^+$	二氢槲皮素	鬼箭羽
42	9.7	$[M+H]^+$	785.505 1	785.511 9	$C_{42}H_{72}O_{13}$	715.440 8 $[M+H-CH_{10}O_3]^-$ 、731.469 6 $[M+H-H_3O_3]^-$ 、740.438 0 $[M+H-C_3H_8]^-$ 、749.487 3 $[M+H-H_3O_2]^-$ 、767.495 6 $[M+H-H_2O]^-$ 、770.479 9 $[M+H-CH_3]^-$	人参皂苷 F ₂	三七
43	9.7	$[M+H]^+$	605.447 1	605.444 0	$C_{36}H_{60}O_7$	481.318 4 $[M+H-C_9H_{16}]^+$ 、523.356 5 $[M+H-C_6H_{10}]^+$ 、531.367 5 $[M+H-C_4H_{10}]^+$ 、533.399 8 $[M+H-H_8O_4]^+$ 、551.415 1 $[M+H-H_6O_3]^+$ 、569.416 0 $[M+H-H_4O_2]^+$	人参皂苷 Rh ₃	三七
44	9.7	$[M+HCOO]^-$	1 123.590 0	1 123.594 5	$C_{53}H_{90}O_{22}$	945.546 2 $[M-H-C_5H_8O_4]^-$ 、961.539 5 $[M-H-C_3H_8O_3]^-$ 、971.530 4 $[M-H-C_4H_{10}O_3]^-$ 、989.539 7 $[M-H-C_4H_8O_2]^-$ 、1005.568 0 $[M-H-C_3H_4O_2]^-$ 、1015.548 8 $[M-H-C_2H_6O_2]^-$	人参皂苷 Rb ₂	三七
45	9.7	$[M+HCOO]^-$	991.543 8	991.549 1	$C_{48}H_{82}O_{18}$	840.521 7 $[M-H-C_3H_2O_4]^-$ 、850.454 9 $[M-H-C_7H_{11}]^-$ 、853.498 9 $[M-H-C_3H_8O_3]^-$ 、879.509 7 $[M-H-CH_6O_3]^-$ 、891.503 0 $[M-H-C_4H_6]^-$ 、927.531 8 $[M-H-H_2O]^-$	人参皂苷 Rd	三七
46	9.71	$[M+H]^+$	1 125.605 7	1 125.616 2	$C_{54}H_{92}O_{24}$	1 027.535 2 $[M+H-C_6H_{10}O]^+$ 、1 031.535 0 $[M+H-C_3H_{10}O_3]^+$ 、1 038.556 1 $[M+H-C_4H_7O_2]^+$ 、1 044.595 8 $[M+H-CH_3O_4]^+$ 、1 045.521 4 $[M+H-C_3H_{12}O_2]^+$ 、1 060.554 0 $[M+H-C_2H_9O_2]^+$	三七皂苷 A	三七
47	9.93	$[M+HCOO]^-$	561.306 4	561.302 2	$C_{30}H_{44}O_7$	165.089 3 $[M-H-C_{20}H_{30}O_5]^-$ 、325.180 1 $[M-H-C_9H_{18}O_4]^-$ 、341.209 4 $[M-H-C_8H_{14}O_4]^-$ 、351.201 1 $[M-H-C_7H_{16}O_4]^-$ 、369.206 3 $[M-H-C_7H_{14}O_3]^-$ 、499.302 1 $[M-H-O]^-$	异葫芦素 D	天花粉
48	10.34	$[M+K]^+$	1 131.571 7	1 131.575 6	$C_{54}H_{92}O_{22}$	192.062 8 $[M+H-C_{47}H_{81}O_{16}]^+$ 、107.070 3 $[M+H-C_{50}H_{82}O_{19}]^+$ 、278.063 2 $[M+H-C_{44}H_{79}O_{13}]^+$ 、119.070 3 $[M+H-C_{49}H_{82}O_{19}]^+$ 、344.110 2 $[M+H-C_{39}H_{73}O_{13}]^+$ 、121.008 59 $[M+H-C_{49}H_{80}O_{19}]^+$	三七皂苷 I	三七
49	10.39	$[M+K]^+$	1 189.577 2	1 189.581 2	$C_{56}H_{94}O_{24}$	139.043 7 $[M+H-C_{49}H_{88}O_{21}]^+$ 、141.129 7 $[M+H-C_{47}H_{78}O_{23}]^+$ 、144.121 5 $[M+H-C_{48}H_{79}O_{22}]^+$ 、278.069 7 $[M+H-C_{46}H_{81}O_{15}]^+$ 、293.078 7 $[M+H-C_{45}H_{78}O_{15}]^+$ 、318.062 4 $[M+H-C_{44}H_{81}O_{14}]^+$	yesanchninoside F	三七

续表1

编号	t_R / min	监测 离子	计算值 m/z	观测值 m/z	分子式	特征离子	成分鉴定	来源
50	10.46	$[M+HCOO]^-$	683.437 0	683.438 8	$C_{36}H_{62}O_9$	491.374 7 $[M-H-C_6H_{10}O_4]^-$ 、497.365 2 $[M-H-C_4H_{12}O_5]^-$ 、545.379 9 $[M-H-C_3H_{10}O_3]^-$ 、553.342 7 $[M-H-C_6H_{12}]^-$ 、603.422 8 $[M-H-H_2O_2]^-$ 、619.423 4 $[M-H-H_2O]^-$	人参皂苷 Rh ₁	三七
51	10.69	$[M+CH_3COO]^-$	975.552 9	975.556 5	$C_{47}H_{80}O_{17}$	799.483 9 $[M-H-C_5H_8O_3]^-$ 、821.456 5 $[M-H-C_7H_{10}]^-$ 、823.439 7 $[M-H-C_4H_{12}O_2]^-$ 、857.480 7 $[M-H-C_3H_6O]^-$ 、869.447 9 $[M-H-C_3H_{10}]^-$ 、885.476 1 $[M-H-C_2H_6]^-$	七叶胆昔 IX	三七
52	10.84	$[M+CH_3COO]^-$	991.547 8	991.553 9	$C_{47}H_{80}O_{18}$	883.459 7 $[M-H-C_2H_6O]^-$ 、867.445 1 $[M-H-C_3H_{12}O]^-$ 、855.446 7 $[M-H-C_4H_{12}O]^-$ 、853.492 0 $[M-H-C_2H_6O_3]^-$ 、849.443 2 $[M-H-C_6H_{10}]^-$ 、847.431 8 $[M-H-C_6H_{12}]^-$	三七皂苷 R ₁	三七
53	10.87	$[M+Na]^+$	777.476 5	777.479 8	$C_{41}H_{70}O_{12}$	661.408 2 $[M+H-C_7H_{10}]^+$ 、669.387 9 $[M+H-C_6H_{14}]^+$ 、683.406 3 $[M+H-C_5H_{12}]^+$ 、689.417 8 $[M+H-C_2H_{10}O_2]^+$ 、692.410 1 $[M+H-C_3H_{11}O]^+$ 、697.408 3 $[M+H-C_4H_{10}]^+$	人参皂苷 MC	三七
54	10.92	$[M+Na]^+$	1 131.592 7	1 131.590 1	$C_{54}H_{92}O_{23}$	120.070 9 $[M+H-C_{49}H_{81}O_{20}]^+$ 、128.048 9 $[M+H-C_{48}H_{85}O_{20}]^+$ 、141.053 1 $[M+H-C_{47}H_{84}O_{20}]^+$ 、144.008 1 $[M+H-C_{47}H_{81}O_{20}]^+$ 、151.106 1 $[M+H-C_{44}H_{78}O_{22}]^+$ 、170.019 7 $[M+H-C_{47}H_{87}O_{18}]^+$	yesaninoside E	三七
55	11.31	$[M+H]^+$	947.557 9	947.558 9	$C_{48}H_{82}O_{18}$	849.495 5 $[M+H-C_2H_{10}O_4]^+$ 、849.516 9 $[M+H-C_3H_6O_2]^+$ 、860.540 5 $[M+H-C_3H_3O_3]^+$ 、865.472 1 $[M+H-C_6H_{10}O_2]^+$ 、869.494 9 $[M+H-C_3H_{10}O_2]^+$ 、871.514 8 $[M+H-C_3H_8O_2]^+$	七叶胆昔 XVII	三七
56	12.45	$[M+HCOO]^-$	605.332 6	605.331 8	$C_{32}H_{48}O_8$	85.027 2 $[M-H-C_{28}H_{42}O_6]^-$ 、113.022 5 $[M-H-C_{27}H_{42}O_5]^-$ 、487.343 9 $[M-H-C_2O_3]^-$	二氢异葫芦素 B	天花粉
57	12.85	$[M-H]^-$	487.342 3	487.341 9	$C_{30}H_{48}O_5$	85.027 0 $[M-H-C_{26}H_{42}O_3]^-$	委陵菜酸	三七
58	15.87	$[M-H]^-$	469.331 8	469.330 2	$C_{30}H_{46}O_4$	150.063 1 $[M-H-C_{21}H_{35}O_2]^-$ 、423.323 1 $[M-H-CH_2O_2]^-$	脱氢山楂酸	鬼箭羽
59	17.11	$[M+H]^+$	653.426 5	653.423 1	$C_{36}H_{60}O_{10}$	167.060 7 $[M+H-C_{35}H_{72}O_{16}]^+$ 、193.079 6 $[M+H-C_{41}H_{70}O_{13}]^+$ 、196.067 7 $[M+H-C_{38}H_{71}O_{15}]^+$ 、203.168 7 $[M+H-C_{37}H_{60}O_{16}]^+$ 、321.200 5 $[M+H-C_{17}H_{32}O_6]^+$ 、374.203 5 $[M+H-C_{14}H_{31}O_5]^+$ 、388.228 0 $[M+H-C_{13}H_{29}O_5]^+$ 、446.223 3 $[M+H-C_{11}H_{27}O_3]^+$	三七皂苷 T ₁	三七
60	17.64	$[M-H]^-$	389.160 0	389.156 7	$C_{21}H_{26}O_7$	250.085 6 $[M-H-C_8H_{11}O_2]^-$ 、309.120 6 $[M-H-C_3H_8O_3]^-$ 、310.084 9 $[M-H-C_3H_{13}O_2]^-$ 、313.102 2 $[M-H-C_3H_8O_2]^-$ 、345.127 5 $[M-H-C_2H_4O]^-$ 、360.130 5 $[M-H-C_2H_5]^-$	(±)-5'-甲氧基落叶松脂醇	黄连
61	18.81	$[M-H]^-$	359.149 5	359.147 1	$C_{20}H_{24}O_6$	156.040 0 $[M-H-C_9H_{15}O_5]^-$ 、185.051 1 $[M-H-C_8H_{13}O_4]^-$ 、199.071 6 $[M-H-C_7H_{12}O_4]^-$ 、200.091 5 $[M-H-C_7H_{11}O_4]^-$	(+)-异落叶松脂素	黄连
62	19.2	$[M+CH_3COO]^-$	411.168 2	411.165 1	$C_{21}H_{22}NO_4$	306.118 2 $[M-H-C_2H_5O]^-$ 、199.071 0 $[M-H-C_9H_{12}O_2]^-$ 、189.079 6 $[M-H-C_{10}H_{10}O_2]^-$ 、175.062 3 $[M-H-C_{11}H_{12}O_2]^-$ 、173.055 4 $[M-H-C_{11}H_{14}O_2]^-$	巴马汀	黄连
63	19.27	$[M-H]^-$	181.050 1	181.050 5	$C_9H_{10}O_4$	105.042 7 $[M-H-C_2H_4O_3]^-$	3,4-二羟基苯乙酸甲酯	三七
64	19.5	$[M-H]^-$	167.034 4	167.034 3	$C_8H_8O_4$	154.032 7 $[M-H-CH]^-$ 、151.012 0 $[M-H-CH_4]^-$ 、150.028 0 $[M-H-OH]^-$ 、122.033 0 $[M-H-CHO_2]^-$ 、120.018 2 $[M-H-CH_3O_2]^-$ 、116.992 0 $[M-H-CH_6O_2]^-$	原儿茶酸甲酯	黄连
65	19.51	$[M+CH_3COO]^-$	212.055 9	212.054 5	$C_7H_7NO_3$	120.018 2 $[M-H-CH_4O]^-$ 、122.033 0 $[M-H-CH_2O]^-$ 、134.034 3 $[M-H-H_2O]^-$ 、135.029 5 $[M-H-HO]^-$ 、136.044 8 $[M-H-O]^-$	5-羟基-2-吡啶甲酸甲酯	黄连
66	19.52	$[M-H]^-$	141.018 8	141.018 4	$C_6H_6O_4$	90.007 7 $[M-H-H_3O_3]^-$ 、92.023 7 $[M-H-HO_3]^-$ 、92.992 8 $[M-H-CH_4O_2]^-$ 、104.993 3 $[M-H-H_4O_2]^-$ 、108.017 7 $[M-H-HO_2]^-$ 、108.987 5 $[M-H-CH_4O]^-$	5-羟基麦芽酚	三七

3.3 主要类别化合物色谱峰的快速鉴定和归属

3.3.1 黄酮类化合物的鉴定 在质谱ESI⁺模式下, 黄酮苷类化合物主要的裂解途径表现在糖基部分的裂解和苷元的特征裂解。化合物19的准分子离子峰[M+H]⁺, m/z 611.1617, 推断其可能的元素组成为C₂₇H₃₀O₁₆, 质量偏差为 0.81×10^{-6} , 根据黄酮类化合物的裂解规律与UNIFI数据库匹配结果, 其二级特征碎片有 m/z 633.23 [M+Na]⁺、 m/z 465.32 [M+H-C₆H₁₀O₄]⁺、 m/z 303.03 [M+H-C₆H₁₀O₅-C₆H₁₀O₄]⁺、 m/z 275.02 [M+H-C₆H₁₀O₅-C₆H₁₀O₄-CO]⁺和 m/z 285.08 [M+H-C₆H₁₀O₅-C₆H₁₀O₄-

H₂O]⁺, 并根据文献报道^[16], 推断化合物19可能为芦丁(rutin), 其可能的裂解途径见图2。

3.3.2 酚类化合物的鉴定 在ESI⁻模式下, 根据化合物8的准分子离子[M-H]⁻, m/z 353.086 5, 推断其可能的分子式为C₁₆H₁₈O₉, 质量偏差为 2.27×10^{-6} , 二级特征碎片包括 m/z 173 [Quinic acid-H₂O-H]⁻, m/z 179 [caffeic acid-H]⁻, m/z 135 [caffeic acid-H-COOH]⁻, 根据一级高分辨质谱数据, 二级特征碎片与文献报道^[17], 推断化合物8为绿原酸(chlorogenic acid), 其可能的裂解途径见图3。

3.3.3 生物碱类化合物的鉴定 从活血解毒方质

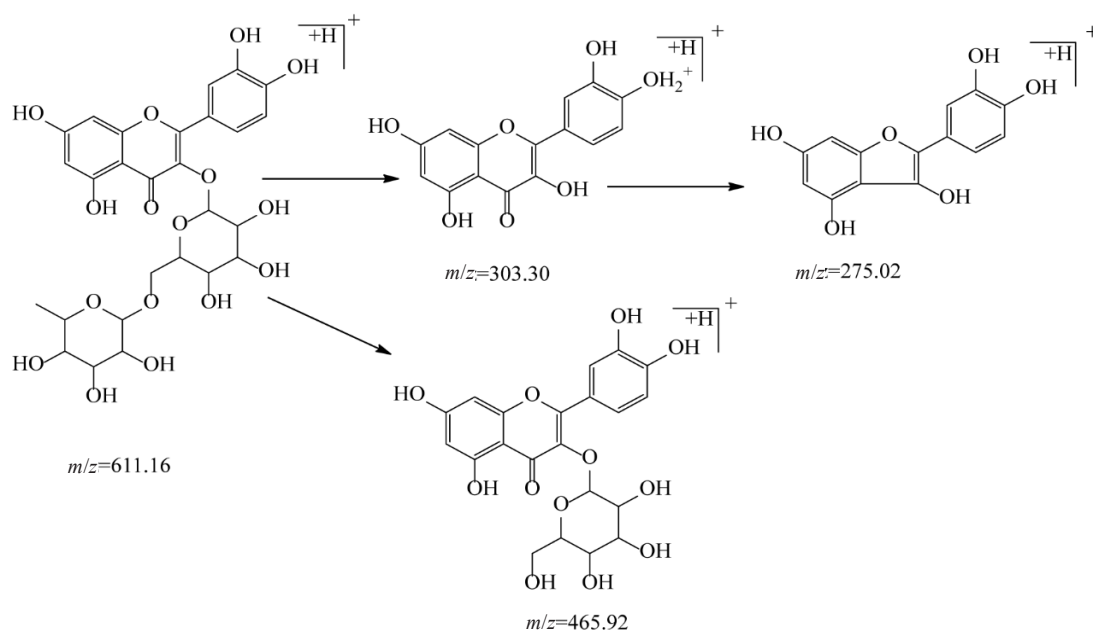


图2 芦丁的可能裂解途径

Fig. 2 Possible cleavage pathway of rutin

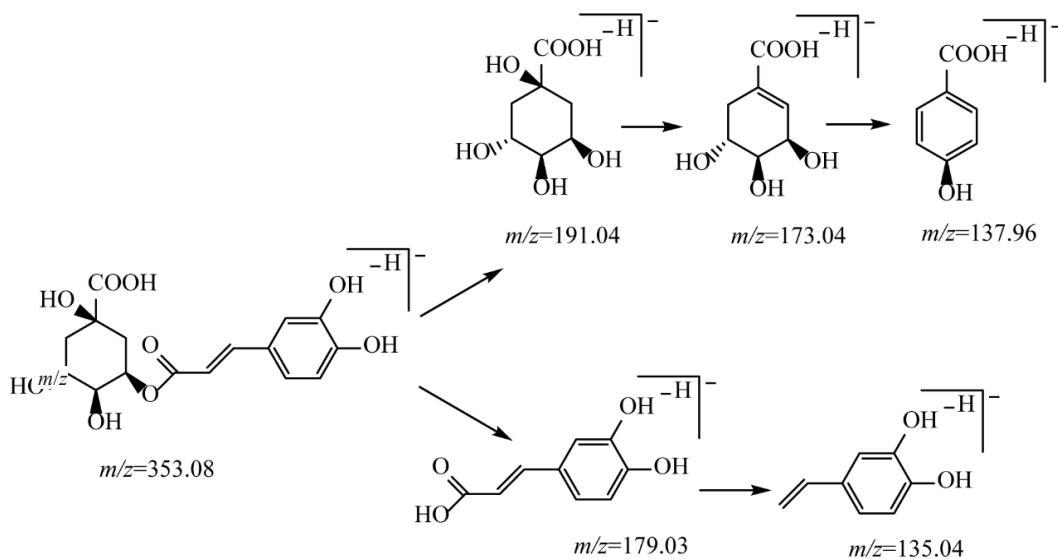


图3 绿原酸的可能裂解途径

Fig. 3 Possible cleavage pathway of chlorogenic acid

谱的ESI⁺模式下检测到有阿朴啡类生物碱和原小檗碱型生物碱。阿朴啡类生物碱在质谱上的主要特征裂解表现在B环上发生的RDA裂解,以及母核丢失-OH、-CH₃和-OCH₃等基团^[18]。以紫堇定碱(corydine)为例,在质谱ESI⁺模式下得到分子离子峰[M+H]⁺, m/z 341.162 7,质量偏差为 1.92×10^{-6} ,推测其可能的分子式为C₂₀H₂₃NO₄,二级特征碎片有 m/z 364.15[M+Na]⁺,B环发生RDA裂解生成的 m/z 299.05[M+H-C₂H₅N]⁺、 m/z 327.13[M+H-CH₃]⁺和 m/z 311.54[M+H-OCH₃]⁺,根据一级高分辨质谱和二级特征碎片,鉴定化合物10可能为紫堇定碱,其可能的裂解途径见图4。

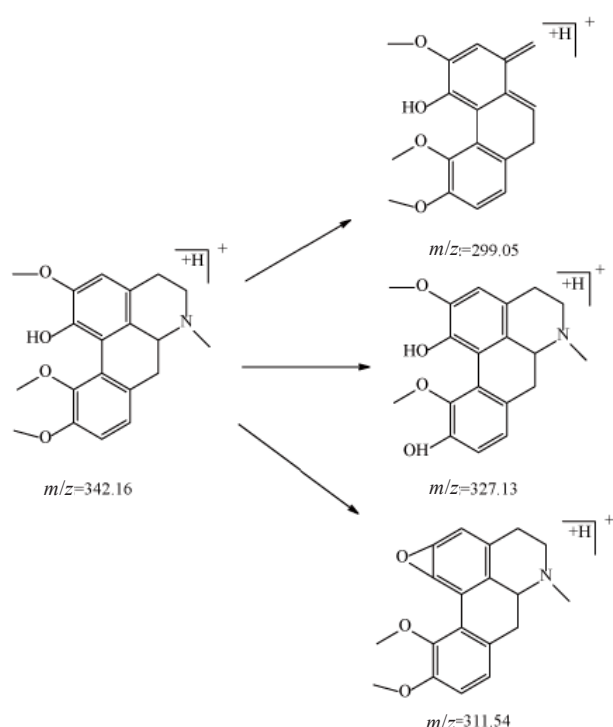


图4 紫堇定碱的可能裂解途径

Fig. 4 Possible cleavage pathway of corydine

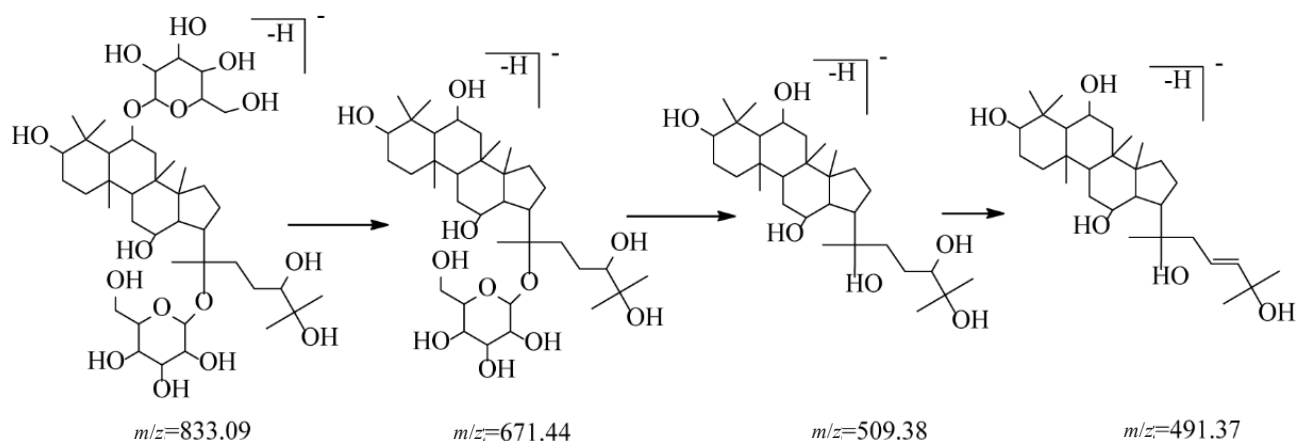


图5 三七皂苷J的可能裂解途径

Fig. 5 Possible cleavage pathway of notoginsenoside J

3.3.4 皂苷类化合物的鉴定 从活血解毒方质谱的ESI⁺模式下鉴定出皂苷类化合物,这类化合物表现出的特征裂解为丢失糖基和苷元的特征裂解^[19],以三七皂苷J(notoginsenoside J)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,化合物三七皂苷J在质谱ESI⁺模式下可以观测到 m/z 833.091 7 [M-H]⁻,综合分析确定了其分子式为C₄₂H₇₄O₁₆,质量偏差为 4.21×10^{-6} ,在ESI⁺质谱的碎片峰中可以观测到 m/z 671.44[M-H-C₆H₁₀O₅]⁻, m/z 653.43[M-H-C₆H₁₂O₆]⁻, m/z 509.38[M-H-2C₆H₁₀O₅]⁻和 m/z 491.37[M-H-2C₆H₁₀O₅-H₂O]⁻,其裂解过程见图5。

3.3.5 木脂素类化合物的鉴定 在质谱ESI⁺模式下鉴定出木脂素类化合物,且多为双环氧类木脂素,以丁香脂素(episyringaresinol)为例并结合文献报道^[20]阐述双环氧木脂素类化合物的裂解规律和结构鉴定的解析过程,化合物丁香脂素在质谱ESI⁺模式下观测到 m/z 417.1525[M-H]⁻的准分子离子峰,质量偏差为 5.10×10^{-6} ,推断其可能的分子式为C₂₂H₂₆O₈,其二级特征碎片包括侧链羟基与甲氧基形成亚甲二氧基的特征碎片 m/z 413.07[M-H-H₄]⁻,并进一步裂解形成 m/z 263.05[M-H-C₈H₁₀O₃]⁻,还包括 m/z 381.06[M-H-O₂H₄]⁻和 m/z 247.02[M-H-C₈H₁₀O₄]⁻。丁香脂素的可能裂解途径见图6。

4 讨论

从活血解毒方中鉴定出66个化学成分,其中黄酮类化合物8个、生物碱类化合物7个、酚类化合物6个、皂苷类化合物30个、木脂素类化合物6个、萜类化合物4个和其他类化合物5个。其中活血解毒方中来源于三七中的皂苷类成分能够改善血管内皮功能,降低血液黏稠度,对多种原因引起的血管

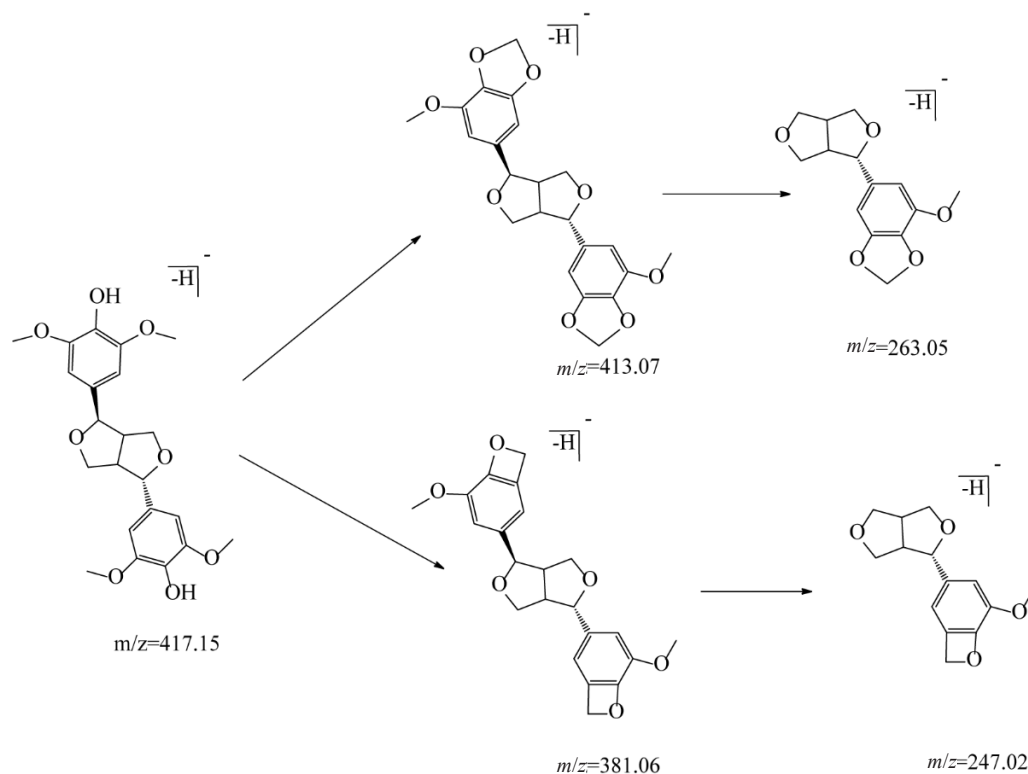


图6 表丁香脂素的可能裂解途径

Fig. 6 Possible cleavage pathway of episyringaresinol

通透性增加有明显的抑制作用^[21],并为治疗糖尿病眼病的物质基础方面研究提供了参考;天花粉皂苷对治疗缺血性脑损伤及降血糖也有良好效果。生物碱类具有抗氧化、抑制肿瘤生长、抗菌、改善心肌缺血和抗炎等生理活性^[22],生物碱主要来源于方中的黄连药材。活血解毒方中来源于鬼箭羽中的黄酮类成分能够清除活性氧自由基,具有抗氧化作用。

本研究采用UPLC-Q-TOF/HRMS技术,对活血解毒方提取液进行ESI⁻和ESI⁺2种模式分析,并首次结合UNIFI与在线数据库和文献数据报道对活血解毒方中的化学成分进行研究,提高了分析复方中化学成分的效率和准确性,进一步明确活血解毒方中的潜在物质基础。

参考文献

- [1] 赵颖,刘大川.对糖尿病视网膜病变患者视网膜血管循环时间的观察[J].国际眼科杂志,2018,18(1):54-58.
- [2] 贾玉叶,梁敏,李玲丽,等.糖尿病视网膜病变患者应用抗VEGF药物临床路径与护理路径的研究[J].中国实用医药,2017,12(26):187-189.
- [3] 左春兰.糖尿病视网膜病变的药物治疗[J].国际药杂志,2009,9(4):761-763.
- [4] 张保琴,胡艳糖.糖尿病视网膜膜病变发病机制及诊断

治疗进展[J].医学综述,2009,15(6):898-900.

- [5] 胡维沐.糖尿病性眼病防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2000.
- [6] 余俊达,韩静,潘秋,等.活血清热方对糖尿病大鼠红细胞中葡萄糖转运蛋白1的影响[J].江西中医学院学报,2010,22(4):58-60.
- [7] 姚青,韩静,黄黎明,等.活血解毒方对糖尿病早期大鼠视网膜功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(9):1271-1274.
- [8] 姚青,韩静,余俊达,等.活血解毒方对糖尿病大鼠视网膜病变的影响[J].中国中西医结合杂志,2012,32(3):362-366.
- [9] 姚青,韩静,黄黎明,等.活血解毒方对糖尿病大鼠视网膜病变内皮1表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):169-172.
- [10] 孙宁宁,张可佳,耿婉丽,等.基于UPLC-Q-TOF-MS的加参片提取物化学成分分析[J].中草药,2018,49(2):293-304.
- [11] 潘宏春,秦伟瀚,李晓明,等.基于UPLC-Q-TOF/MS法野马追化学成分分析鉴定[J].中草药,2020,51(12):3147-3156.
- [12] 李淑娇,王宇卿.基于HPLC-Q-TOF/MS法的黄芩血清药物化学分析[J].中成药,2019,41(3):595-600.
- [13] 徐芮.基于谱效关系的远志质量评价研究[D].银川:宁夏医科大学,2018.

- [14] 王晶晶, 梁娟娟, 陈两绵, 等. 一测多评法结合 UPLC-Q-TOF/MS 评价天舒胶囊中主要苯酚类成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(22): 86-93.
- [15] 农菲菲, 罗爽, 赵钟祥, 等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 技术的大黄牡丹汤治疗 IBD 大鼠的血清代谢组学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(5): 571-579.
- [16] 于红红, 高晓燕. 基于 UPLC-Q-TOF/MS-E 快速分析绵茵陈中化学成分 [J]. 中南药学, 2019, 17(5): 656-661.
- [17] 张倩, 张加余, 隋丞琳, 等. HPLC-DAD-ESI-MS/MS 研究金银花水提工艺中绿原酸类成分的变化规律 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23): 3564-3568.
- [18] 单锋. 荷叶, 莲子心药效分化的分子机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [19] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的甘草化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2061-2068.
- [20] 张晓旭, 贾佩佩, 张智勇, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法鉴定连翘脂素在人肝微粒体中的代谢产物 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(3): 226-230.
- [21] 龙朝明. 三七研究综述 [J]. 实用中医药杂志, 2013, 29(6): 502-503.
- [22] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(20): 4919-4927.