

基于HPLC-Q-TOF-MS/MS与网络药理学小儿佛芍和中颗粒成分解析及治疗功能性腹痛药效物质基础及机制预测

胡 萌^{1,3}, 付 娟^{2,3}, 胡军华^{2,3}, 王振中^{1,2,3}, 胡思源⁴, 肖 伟^{1,2,3*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210000

2. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

3. 中药制药过程新技术国家重点研究室, 江苏 连云港 222001

4. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300000

摘要: 目的 通过HPLC-Q-TOF-MS/MS分析小儿佛芍和中颗粒(XFHG)中的化学成分, 依据解析的化学成分结合网络药理学预测其治疗功能性腹痛的药效物质基础, 筛选出潜在功效成分, 预测作用机制。方法 采用HPLC-Q-TOF-MS/MS对XFHG进行化学成分分析, 分别在正、负离子模式下扫描, 结合对照品与中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、文献中的碎片离子信息、保留时间进行匹配, 确认化学成分。筛选质谱解析得到的化学成分中口服生物利用度 $\geq 20\%$ 、类药性 ≥ 0.5 的成分, 同时纳入《中国药典》2020年版中规定的指标成分以及SwissADME数据库筛选得到的成分作为活性成分; 通过TCMSP、Massbank、本草组鉴数据库、Genecards数据库及文献筛选, 分别建立XFHG活性成分靶点数据库、功能性腹痛相关疾病的靶点数据库, 筛选出共同靶点, 导入网络可视化软件Cytoscape 3.9.1中, 构建“XFHG-成分-功能性腹痛”靶点相互作用网络图, 筛选出核心成分; 共有靶点导入STRING11.5数据库中, 构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络图, 并将得到的数据导入Cytoscape 3.9.1中, 筛选出核心作用的靶点; 将核心靶点导入DAVID数据库进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路和基因本体(GO)富集分析。结果 XFHG定性分析中共解析出96个化学成分, 包括26个黄酮类、17个有机酸类、13个萜类、11个生物碱类、6个柠檬苦素类、8个苯丙素类、4个苯乙醇苷类及11个其他类; 筛选出发挥治疗功能性腹痛作用的核心成分15个, 来源于6味药材, 包括小檗碱、芍药苷、连翘酯苷A、连翘苷、吴茱萸碱、吴茱萸次碱等; XFHG治疗功能性腹痛的核心靶点有TNF、AKT1、IL6、IL-1 β 、VEGFA、TP53、CASP3、PTGS2、CAT、MAPK3; KEGG通路分析共得到109条通路, 免疫应答、炎症反应相关的信号通路排名靠前; GO富集分析得到生物过程(BP)条目145个、细胞组分(CC)条目10个、分子功能(MF)条目9个, 富集值排名靠前的条目涉及脂多糖介导的信号通路、糖皮质激素反应、一氧化氮生物合成过程的正向调控等与炎症反应相关的生物过程。结论 根据HPLC-Q-TOF-MS/MS解析的化学成分结合网络药理学预测了XFHG治疗功能性腹痛的潜在功效成分, 预测其作用机制与免疫调节、抗炎相关。

关键词: 小儿佛芍和中颗粒; HPLC-Q-TOF-MS/MS; 功能性腹痛; 小檗碱; 芍药苷; 连翘酯苷A; 连翘苷; 吴茱萸碱; 吴茱萸次碱; 炎症; 免疫

中图分类号: R284.1, R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)05-0997-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.05.009

Component analysis and pharmacological mechanism prediction of Xiaoe Foshao Hezhong Granules in treatment of functional abdominal pain based on HPLC-Q-TOF-MS/MS and network pharmacology

HU Meng^{1,3}, FU Juan^{2,3}, HU Junhua^{2,3}, WANG Zhenzhong^{1,2,3}, HU Siyuan⁴, XIAO Wei^{1,2,3}

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, China

2. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

3. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China

4. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300000, China

收稿日期: 2023-02-14

基金项目: 2021年国家中医药管理局岐黄学者项目

第一作者: 胡 萌(1998—)女, 硕士研究生, 研究方向为中药新药研发和应用基础研究。E-mail: humenglink@163.com

*通信作者: 肖 伟, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药新药研发及过程控制研究。E-mail: kanionlunwen@163.com

Abstract: Objective To Analyze the chemical composition of Xiaoer Foshao Hezhong Granules (XFHG) by HPLC-Q-TOF-MS/MS, then predicting the pharmacodynamic substance basis of treating functional abdominal pain based on its chemical composition and network pharmacology, checking out the potential efficacy ingredients and mechanism of action. **Methods** HPLC-Q-TOF-MS/MS was used to analyze the chemical composition of XFHG, which were scanned in positive and negative modes respectively. The chemical composition was confirmed by matching the reference substance with the fragment ion information and retention time in the Systems Pharmacology Database and Analysis Platform of traditional Chinese medicine (TCMSP) and literatures. The chemical components obtained through mass spectrometry analysis with oral bioavailability $\geq 20\%$ and drug like properties ≥ 0.5 were selected, and the target components specified in the 2020 edition of the Chinese Pharmacopoeia and the components screened from the SwissADME database were included as active ingredients. By using TCMSP, Massbank, Herbal Pharmacopoeia Database, Genecards Database, and literature screening, we established target databases for active ingredients of XFHG, as well as target databases for functional abdominal pain related diseases. We screened common targets and imported them into the network visualization software Cytoscape 3.9.1 to construct a target interaction network diagram for "XFHG-components-functional abdominal pain", and screened the core components. Import common targets into the STRING 11.5 database, construct a protein-protein interaction (PPI) network diagram, and import the obtained data into Cytoscape 3.9.1 to screen out the core targets. The core targets were imported into the DAVID database for Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway and Gene Ontology (GO) enrichment analysis. **Results** There were 96 chemical components analyzed by qualitative analysis of XFHG, including 26 flavonoids, 17 organic acids, 13 terpenoids, 11 alkaloids, 6 lemon, 8 phenylpropanoids, 4 benzylethanol side and 11 other classes. Screening out 15 core components that play a therapeutic role in functional abdominal pain, sourced from six medicinal herbs, including berberine, paeoniflorin, forsythrin A, forsythrin, evodiamine, rutaecarpine, etc. The core targets of XFHG for treating functional abdominal pain include TNF, AKT1, IL6, IL-1 β , VEGFA, TP53, CASP3, PTGS2, CAT, and MAPK3. A total of 109 pathways were identified through KEGG pathway analysis, with immune response and inflammatory response related signaling pathways ranking high. GO enrichment analysis yielded 145 entries for biological processes (BP), 10 entries for cellular components (CC), and nine entries for molecular functions (MF). The entries with the highest enrichment values involved biological processes related to inflammation, such as lipopolysaccharide-mediated signaling pathways, glucocorticoid responses, and positive regulation of nitric oxide biosynthesis processes. **Conclusion** Based on the chemical components analyzed by HPLC-Q-TOF-MS/MS combined with network pharmacology, the potential efficacy components of XFHG in the treatment of functional abdominal pain were predicted, and its mechanism of action was predicted to be related to immune regulation and anti-inflammatory effects.

Key words: Xiaoer Foshao Hezhong Granules; HPLC-Q-TOF-MS/MS; functional abdominal pain; berberine; paeoniflorin; forsythia glycoside A; forsythia glycoside; evodiamine; rutaecarpine; inflammation; immune

功能性腹痛是指任何与腹痛相关的功能性胃肠病,主要表现为反复发作或持续存在的腹部疼痛^[1]。患者出现腹痛等相关症状但不伴有器质性改变及生化异常,患有功能性腹痛的儿童出现非腹部的多部位疼痛也非常普遍^[2-3]。目前临床上主要治疗药物包括解痉药、抗抑郁药、抗组胺药、纤维素、肠道微生态制剂等;非药物疗法主要包括饮食调节、心理行为干预(如行为-认知疗法)、催眠疗法等^[4]。中医理论认为腹痛治疗以脾为主,并涉及肝、肾,儿童脏腑娇嫩,脾常不足;饮食稍有不当地就容易损伤脾胃,脾失于运化而导致食积气滞,从而引起腹痛的症状;过冷时寒邪伤脾,也会导致腹痛,临床上以脾论治,通过调节胃肠道运动、调节肠道菌群、保护胃肠黏膜,以及抗溃疡、抗痉挛等机制起到止痛的疗效,祛邪固本解决儿童功能性腹痛^[5]。

小儿佛手和中颗粒(Xiaoer Foshao Hezhong Granules, XFHG)处方,是30多年临床探索而形成

的经验方,由佛手、白芍、吴茱萸、黄连、清半夏、连翘、炒麦芽、香附、石菖蒲、炙甘草组成,具有理气和中、平调寒热、缓急止痛之功效,既针对本病中焦气机失调的基本病机,又照顾到食滞、痰浊、肝郁等多种致病因素,适用于儿童功能性腹痛偏实之气滞证。

本实验采用高效液相联合四极杆飞行时间质谱仪(HPLC-Q-TOF-MS/MS)对XFHG进行化学成分分析,分别在正、负离子模式下扫描,结合对照品和文献中的碎片离子信息、保留时间进行匹配,并结合网络药理学预测XFHG治疗功能性腹痛的药效物质基础,为XFHG定量分析指标成分筛选、质量标准的建立提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

Agilent 1290 UPLC型超高效液相系统、Agilent 6538 Q-TOF 质谱仪; Milli-QAcademic型超纯水

仪(美国密理博公司);XP6型电子分析天平、AL204型电子分析天平(瑞士梅特勒公司);KQ500-DB型超声清洗器(昆山市超声仪器有限公司);TG16MW型台式高速离心机(湖南赫西仪器装备有限公司)。

1.2 制剂及主要试剂

XFHG(批号211101,江苏康缘药业股份有限公司),制剂药材来源:佛手 *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* Swingle (Y2009109)、吴茱萸 *Euodia rutaecarpa* (Juss.) Benth (Y2009110)、黄连 *Coptis chinensis* Franch. (Y2009110)、清半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. (Y2009112)、炒麦芽 *Hordeum vulgare* L. (Y201104)、制香附 *Cyperus rotundus* L. (Y2009111),均购于安徽盛海堂中药饮片有限公司;白芍 *Paeonia lactiflora* Pall. (Y2104075)、连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl (Y2012114),均购于江苏三和兴中药研究有限公司;石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott (Y201111)、炙甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. (Y201025),均购于安徽新盛中药饮片有限公司;以上药材均经过江苏康缘药业股份有限公司王振中研究员鉴定为正品。XFHG经水提、浓缩、干燥等工艺制成颗粒剂,以盐酸小檗碱、芍药苷、连翘酯苷A、连翘苷作为含量测定指标成分。

乙腈(德国默克公司)、甲酸(赛默飞世尔科技有限公司),均为质谱级;甲醇(国药集团化学试剂有限公司)为分析级。

对照品:没食子酸(质量分数90.8%,批号110831-201906)、原儿茶酸(质量分数99.9%,批号110809-201906)、红景天苷(质量分数98.6%,批号110818-202009)、原儿茶醛(质量分数99.3%,批号110810-201608)、绿原酸(质量分数96.3%,批号110753-202119)、芍药苷(质量分数94.6%,批号110736-202145)、甘草苷(质量分数95.0%,批号111610-201908)、连翘酯苷A(质量分数96.2%,批号111810-202108)、芦丁(质量分数91.6%,批号100080-202012)、连翘苷(质量分数94.9%,批号110821-202117)、柠檬苦素(质量分数97.9%,批号110800-201707)、吴茱萸碱(质量分数99.6%,批号110802-201710)、吴茱萸次碱(质量分数99.3%,批号110801-202109)、盐酸小檗碱(质量分数85.9%,批号110713-202015),均购自中国食品药品检定研究院;芍药内酯苷(质量分数98%,批号Wkq17122003)、新甘草苷(质量分数98%,批号

Wkq22042607)、甘草素(质量分数 $\geq 98\%$,批号Wkq22031503)、异甘草素(质量分数 $\geq 98\%$,批号Wkq22041503)、芹糖甘草苷(质量分数 $\geq 98\%$,批号Wkq18020107)、新异甘草苷(质量分数98%,批号Wkq21082512),购自四川省维克奇生物科技有限公司;表小檗碱(质量分数98.0%,批号ST23680105)、甘草酸(质量分数96.3%,批号RS00661020-555Y),购自上海诗丹德标准技术服务有限公司;黄连碱(质量分数99.99%,批号MUST-15011004)、苯甲酰芍药苷(质量分数99.50%,批号MUST-20012310),购自成都曼思特生物科技有限公司;连翘酯苷E(质量分数98%,批号DSTDL008301),购自成都德思特生物技术有限公司;连翘酯苷B(质量分数98%,批号141220)、儿茶素(质量分数97.2%,批号18061201)、隐绿原酸(质量分数 $\geq 98\%$,批号15121701),购自成都普菲德生物技术有限公司;新绿原酸(质量分数 $\geq 98\%$,批号BCBL3529V),购自Sigma公司。

2 方法

2.1 HPLC-Q-TOF-MS/MS化学成分分析

2.1.1 供试品溶液的制备 取XFHG,研细,取约0.5 g,精密称定,置具塞锥形瓶中,精密加入50%甲醇25 mL,超声(频率40 kHz,功率500 W)处理30 min,放冷后,取适量离心滤过,取上清液,过0.45 μm 有机微孔滤膜即得。

2.1.2 对照品溶液的制备 取各对照品适量,置50 mL量瓶中,加入50%甲醇,稀释溶解后定容制成10~100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的混合对照品溶液。

2.1.3 色谱条件 Avantor Ace Excel 3 Super C_{18} 色谱柱(150 mm $\times$ 4.6 mm,3 μm);流动相:乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B),梯度洗脱:0~15 min,4%~9% A;15~26 min,9%~10% A;26~27 min,10%~11% A;27~30 min,11%~12% A;30~31 min,12%~14% A;31~46 min,14%~15% A;46~58 min,15%~16% A;58~60 min,16%~20% A;60~82 min,20%~24% A;82~100 min,24%~85% A;100~110 min,85%~4% A;110~120 min,4% A;体积流量0.9 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,柱温30 $^{\circ}\text{C}$,进样量5 μL 。

2.1.4 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI),正、负离子模式;干燥气体温度350 $^{\circ}\text{C}$;干燥气体体积流量10 L $\cdot\text{min}^{-1}$;雾化器压力344.75 kPa;毛细管电压3 500 V;裂解电压135 V;锥孔电压65 V;扫描范围 m/z :200~1 500;采用Agilent Qualitative Analysis 10.0质谱分析软件进行数据采集和分析。

2.1.5 化合物成分解析 建立各味药材化学成分数据库:根据XFHG处方组成的10味药材,分别在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)及文献中检索各药材化学组成成分及其分子式、相对分子质量、CAS号等信息,建立XFHG化学成分数据库。数据收集、成分解析:采用Agilent Qualitative Analysis 10.0质谱分析软件进行数据分析,将得到的质谱图化合物碎片离子信息与数据库及相关文献中的裂解碎片、规律、保留时间等信息进行比对,确认化学成分。

2.2 网络药理学分析-核心成分预测

2.2.1 数据库建立及处理 活性成分的筛选:筛选质谱解析得到的化学成分中口服生物利用度 $\geq 20\%$ 、类药性 ≥ 0.5 的成分;纳入《中国药典》2020年版中规定的指标成分;将其余不符合筛选要求的成分分子式输入SwissADME数据库中,以胃肠吸收、类药性中任意2个值为yes作为筛选成分条件;合并筛选出的化学成分,将其作为XFHG的活性成分。

活性成分靶点数据库的建立:以上述筛选出的活性成分,在TCMSP、Massbank、本草组鉴数据库及文献中找到与之对应的靶点,与UNIPROT数据库中人类体内并经过验证的靶蛋白进行筛选、标准化,统计上述靶点并删除重复的靶蛋白,建立XFHG活性成分靶点数据库。

疾病靶点数据库的建立:以“functional abdominal pain”“irritable bowel syndrome”为关键词,从Genecards数据库中搜索与功能性腹痛疾病相关的靶蛋白,与UNIPROT数据库中人类体内并经过验证的靶蛋白进行筛选、标准化、删除重复的靶蛋白,建立功能性腹痛相关的疾病靶点数据库。

2.2.2 药物-成分-疾病靶点网络构建及数据分析 通过活性成分靶点、疾病靶点,筛选出成分-疾病共有靶点,将XFHG和疾病相关的共有靶点及其对应的化学成分导入网络可视化软件Cytoscape 3.9.1中,构建“XFHG-成分-功能性腹痛”靶点相互作用网络图;运用Cytoscape软件中的工具Network Analyzer来分析节点度值(degree),筛选出核心成分(度值 ≥ 20)。

2.2.3 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与核心靶点的筛选 将共有靶点导入STRING11.5数据库中,构建PPI网络图,并将得到的数据导入Cytoscape 3.9.1中,运用Network Analyzer工具计算此网络的拓扑参数,根据节点度(degree)、介度(betweenness)及紧密度(closeness)数据筛选出

核心作用的靶点。

2.2.4 京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路和基因本体(GO)富集分析 将核心靶点导入DAVID数据库进行KEGG通路和GO富集分析,筛选具有显著性差异的GO和KEGG数据进行可视化处理,进一步诠释XFHG治疗功能性腹痛的关键靶基因。

3 结果

3.1 HPLC-MS/MS化学成分分析结果

HPLC-Q-TOF-MS/MS分析总离子流图见图1,从XFHG中共推测鉴定出96个化合物,包括26个黄酮类、17个有机酸类、13个萜类、11个生物碱类、6个柠檬苦素类、5个木脂素类、3个香豆素类、4个苯乙醇苷类以及11个其他类化合物;归属到药材中,有9个来源于佛手,以香豆素苷类和黄酮苷类为主;10个来自白芍,以有机酸类、萜类为主;19个来自吴茱萸,以有机酸类、生物碱类、柠檬苦素为主;21个来自黄连,以有机酸类、生物碱类为主;4个来自清半夏,主要是氨基酸类;14个来自连翘,以有机酸类、苯乙醇苷类、木脂素苷类为主;4个来自炒麦芽,8个来自石菖蒲,10个来自制香附,29个来自炙甘草。29个化合物经过对照品比对:没食子酸、原儿茶酸、新绿原酸、红景天苷、原儿茶醛、连翘酯苷E、儿茶素、绿原酸、隐绿原酸、芍药内酯苷、芍药苷、新甘草苷、甘草苷、芹糖甘草苷、芦丁、连翘酯苷B、连翘酯苷A、黄连碱、表小檗碱、小檗碱、新异甘草苷、连翘苷、甘草酸、柠檬苦素、吴茱萸碱、吴茱萸次碱、甘草素、异甘草素、苯甲酰芍药苷。结果见表1。

3.2 网络药理学核心成分预测结果

3.2.1 药物-成分-疾病靶点网络构建及数据分析 XFHG与功能性腹痛的共同靶点有203个,见图2。XFHG-成分-功能性腹痛靶点网络图见图3。计算各节点度值,并根据度值对活性成分进行排序,筛选出度值排名前15的成分,见表2。

3.2.2 PPI网络的构建与核心靶点的筛选结果 PPI网络见图4。图中节点数192,边数2 690,平均节点度28,节点代表靶蛋白。将得到的数据导入到Cytoscape 3.9.1软件中,见图5,利用“Analyze Network”功能对PPI网络进行拓扑分析,根据各节点度、介数中心度、接近中心度值排名前10筛选出XFHG治疗功能性腹痛的核心靶点有肿瘤坏死因子(TNF)、蛋白激酶B α (AKT1)、白细胞介素6(IL6)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、TP53、胱天蛋白酶3(CASP3)、环加氧

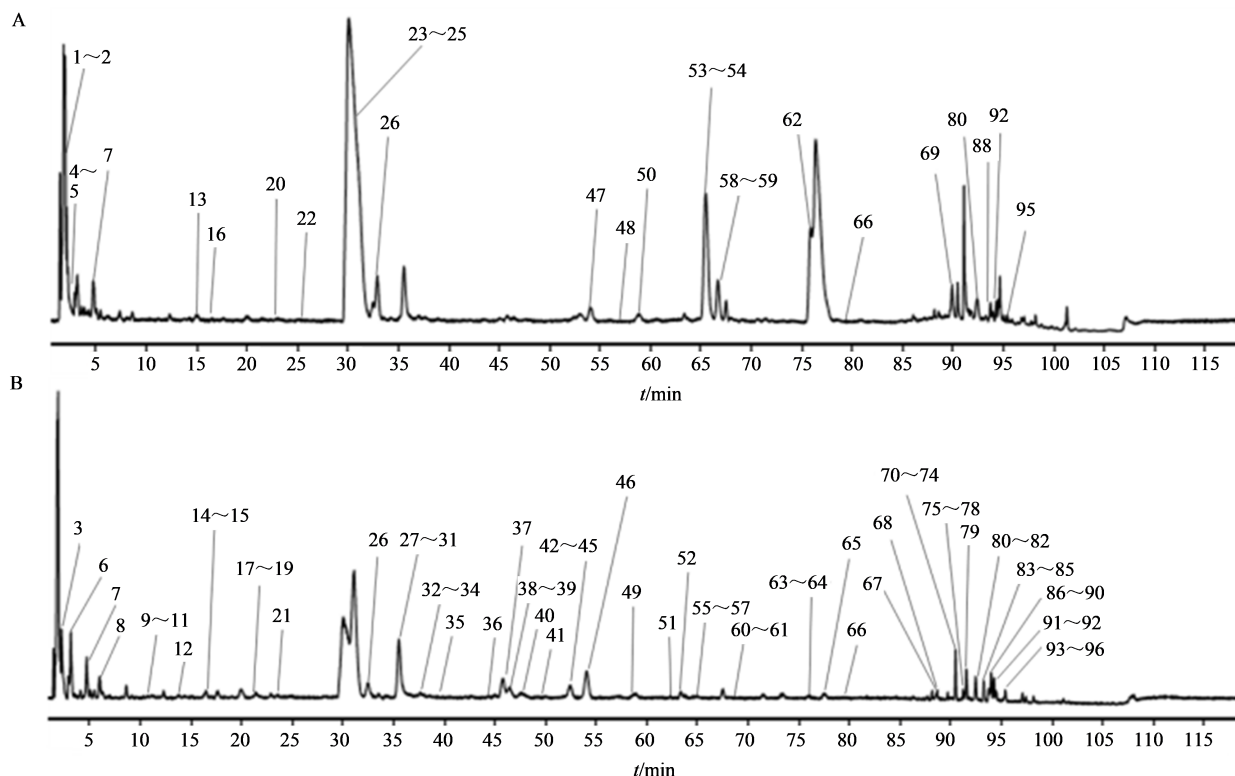


图1 XFHG正离子(A)和负离子(B)的HPLC-Q-TOF-MS/MS总离子流图

Fig. 1 Positive ions (A) and negative ions (B) TIC of XFHG by HPLC-Q-TOF-MS/MS

表1 XFHG 化学成分的HPLC-Q-TOF-MS/MS

Table 1 HPLC-Q-TOF-MS/MS analysis of chemical compositions of XFHG

编号	t_R/min	分子式	化合物	离子化模式	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差/ ($\times 10^6$)	MS/MS 碎片(m/z)	归属
1	1.59	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$	精氨酸 ^[6]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	175.118 3	175.119 0	-4.03	158.089 8 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$	D、G、I
2	2.08	$\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$	腺嘌呤 ^[6]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	136.061 4	136.061 8	-5.74	119.033 4 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$	E、G
3	2.31	$\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_5$	苹果酸 ^[7]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	133.012 9	133.014 2	-9.77	115.002 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^-$	D
4	2.64	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$	五福花苷酸 ^[8]	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	399.125 2	399.126 2	-2.48	215.042 5 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$	F
5	2.75	$\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_7$	未知 ^[9]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	294.153 4	294.154 7	-4.59	276.142 4 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$ 、 248.871 1 $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}]^+$	E
6	3.17	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	柠檬酸 ^[7]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	191.018 8	191.019 7	-4.99	173.019 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、 111.007 6 $[\text{M}-\text{H}-2\text{H}_2\text{O}-\text{CO}_2]^-$	C、D
7	4.68	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$	cornoside ^[10]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	315.107 0	315.108 5	-4.87	287.688 9 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}]^-$ 、135.046 3、55.019 2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 339.105 4 339.105 0 1.03 203.048 7 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}-4\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2]^+$	F
8	5.98	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$	没食子酸 ^{[11]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	169.014 1	169.014 2	-0.52	125.026 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$	B
9	11.24	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_8$	4-O-β-D-葡萄糖基香草醇 ^[12]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	315.108 0	315.108 5	-1.64	153.057 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$	C
10	11.39	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$	原儿茶酸 ^{[13]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	153.018 6	153.019 3	-3.80	109.031 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{COO}]^-$ 、 108.022 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{HCOO}]^-$	A、B、 D、I、H
11	11.39	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$	2,5-二羟基苯甲酸	$[\text{M}-\text{H}]^-$	153.018 6	153.019 3	-3.80	123.047 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-2\text{H}]^-$ 、 109.031 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 、 108.362 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{H}]^-$	D、I
12	13.83	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$	新绿原酸 ^{[12]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	353.086 8	353.087 8	-3.05	191.058 1 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3]^-$ 、 179.036 2 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、 135.047 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CO}_2]^-$	C、D

续表1

编号	t_R/min	分子式	化合物	离子化模式	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差/ ($\times 10^6$)	MS/MS 碎片(m/z)	归属
13	15.07	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_7$	红景天苷 ^{[10]*}	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	323.109 3	323.110 1	-2.91	165.064 6 $[\text{M}+\text{H}-3\text{H}_2\text{O}-\text{C}_5\text{H}_6\text{O}]^+$	C、F
14	16.35	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	原儿茶醛 ^{[14]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	137.023 8	137.024 4	-4.93	119.015 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、 108.023 4 $[\text{M}-2\text{H}-\text{CO}]^-$	B、D
15	16.35	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	对羟基苯甲酸 ^[15]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	137.023 8	137.024 4	-4.93	136.018 8 $[\text{M}-2\text{H}]^-$ 、93.036 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 、92.057 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 、 65.039 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{CO}]^-$	H
16	16.52	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_{12}$	连翘酯苷E ^{[10]*}	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	485.160 7	485.162 9	-4.83	339.103 9 $[\text{M}+\text{Na}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4]^+$	F
17	21.40	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_6$	儿茶素 ^{[16]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	289.070 5	289.071 8	-4.08	245.082 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 、179.036 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2]^-$ 、165.071 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}-\text{CH}_2]^-$ 、151.041 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2-\text{CO}]^-$ 、 109.029 4	B、G、I
18	21.40	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_6$	奎宁酸 ^[14]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	191.055 2	191.056 1	-4.92	127.037 5 $[\text{M}-\text{H}-2\text{H}_2\text{O}-\text{CO}]^-$	D、H
19	21.40	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$	绿原酸 ^{[12]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	353.086 4	353.087 8	-4.31	191.058 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3]^-$ 、 135.045 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CO}_2]^-$	C、D、I
20	22.88	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3$	4-甲基伞形酮 ^[17]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	177.053 9	177.054 6	-3.29	149.058 6 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}]^+$ 、133.925 7 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2]^+$ 、121.064 5 $[\text{M}+\text{H}-2\text{CO}]^+$	A
21	23.61	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$	隐绿原酸 ^{[12]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	353.086 4	353.087 8	-4.31	191.059 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3]^-$ 、 179.037 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$	C、H
22	25.73	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	5-甲氧基- <i>N,N</i> -二甲基色胺 ^[18]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	219.148 2	219.149 2	-4.33	174.423 4 $[\text{M}+\text{H}-(\text{CH}_3)_2\text{NH}]^+$ 、 130.063 9 $[\text{M}+\text{H}-(\text{CH}_3)_2\text{NH}-\text{CO}_2]^+$	C
23	30.96	$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$	<i>N</i> -苯亚甲基异甲胺 ^[9]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	120.080 6	120.080 8	-1.89	103.054 6 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$ 、93.069 6、91.054 4	E
24	30.97	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_2$	苯丙氨酯	$[\text{M}+\text{H}]^+$	180.101 4	180.101 9	-2.96	120.080 9、119.194 1、91.052 9、92.055 4	D、G、I
25	30.98	$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$	黄樟素	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$	180.101 4	180.101 9	-3.58	131.048 2、119.070 2、103.053 8	F
				$[\text{M}+\text{H}]^+$	163.074 7	163.075 4		93.069 1、91.053 5、79.053 2	
26	32.77	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$	芍药内酯苷 ^{[19]*}	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	503.151 1	481.170 4	-1.79	381.105 2 $[\text{M}+\text{Na}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2]^+$ 、341.100 6	B
				$[\text{M}+\text{H}]^+$	481.168 5			$[\text{M}+\text{Na}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$	
				$[\text{M}+$	525.159 6	525.161 4	-3.86	121.031 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_9]^-$	
				$\text{HCOO}]^-$					
				$[\text{M}-\text{H}]^-$	479.154 0	479.155 9			
27	35.59	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_9$	关黄柏内酯A/ B ^[14]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	367.102 4	367.103 5	-2.87	134.083 1、117.035 9	D
28	35.69	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_9$	阿魏酰奎宁酸及其同分异构体 ^[12]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	367.102 4	367.103 5	-2.87	193.053 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、 191.057 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5]^-$	C、D
29	35.71	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_7$	白西尼多	$[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$	365.087 4	365.087 8	-1.28	245.648 4、243.336 5	I
30	35.74	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$	芍药苷 ^{[19]*}	$[\text{M}+\text{HCOO}]^-$	525.160 5	525.161 4	-2.33	449.140 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{O}]^-$ 、327.125 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2]^-$ 、165.052 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、121.028 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_9]^-$	B
31	36.05	$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_3$	反式-4-羟基肉桂酸	$[\text{M}-\text{H}]^-$	163.039 9	163.040 1	-0.34	119.051 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 、93.034 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{C}_2\text{H}_2]^-$	D、H、I
32	37.38	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$	三色堇黄苷或 异三色堇黄苷	$[\text{M}+\text{HCOO}]^-$	623.159 2	623.161 8	-4.45	503.118 5	J

续表1

编号	t_R/min	分子式	化合物	离子化模式	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差/ ($\times 10^6$)	MS/MS 碎片(m/z)	归属
33	37.45	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$	异夏佛塔昔 ^[6]	$[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$	623.159 2	623.161 8	-4.56	383.081 6	H、J
34	37.45	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_{14}$	夏佛塔昔 ^[6]	$[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$	623.159 2	623.161 8	-4.56	413.084 6	J
35	39.5	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$	芍药内酯苷 $\text{R}_1^{[20]}$	$[\text{M}+\text{HCOO}]^-$	525.159 7	525.161 4	-3.51	121.029 5 $[\text{M}-\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_{10}]^-$ 、77.041 3 $[\text{M}-\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_{11}]^-$	B
36	44.46	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	新甘草昔 ^{[21]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	417.118 5	417.119 1	-1.76	255.067 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、148.179 9、135.009 9 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^-$	J
37	45.69	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$	甲基橙皮昔 ^[6]	$[\text{M}-2\text{H}]^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$	311.094 9 623.196 4	623.198 1	-1.53	461.166 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、135.045 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{10}]^-$	A
38	46.47	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	甘草昔 ^{[21]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	417.117 4	417.119 1	-4.05	255.067 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、148.373 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^-$	J
39	46.47	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	异甘草昔 ^[22]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	417.118 6	417.119 1	-1.46	255.069 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、135.010 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^-$	J
40	47.59	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$	芹糖甘草昔 ^{[22]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$ $[\text{M}+\text{CH}_3\text{COO}]^-$	549.195 3 609.179 9	549.161 4	3.69	417.116 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4]^-$ 、255.071 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、135.008 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^-$	J
41	49.74	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$	芦丁 ^{[12]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	609.145 0	609.146 1	-2.01	301.040 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$	C、D、F、H
42	52.31	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$	茴香酸	$[\text{M}-\text{H}]^-$	151.039 7	151.040 1	-2.31	106.959 2 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{H}]^-$ 、92.929 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{H}-\text{CH}_2]^-$	E
43	52.31	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$	对羟基苯乙酸 ^[10]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	151.039 9	151.040 1	-0.90	106.163 1 $[\text{M}-\text{H}-\text{COOH}]^-$ 、93.004 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{COOH}-\text{CH}]^-$	F
44	52.56	$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{O}_{19}$	连翘酯苷 B ^{[10]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	755.239 0	755.240 4	-1.84	623.206 1 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4]^-$ 、593.211 2 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3]^-$ 、161.029 2 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_{16}]^-$	F
45	52.62	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$	没食子酰芍药昔 ^[20]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	631.163 8	631.166 8	-4.77	509.127 1 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2-\text{H}]^-$ 、491.129 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_5\text{O}_2-\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、313.065 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6]^-$ 、169.016 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_{10}]^-$ 、125.025 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_{10}-\text{CO}_2]^-$	B
46	54.31	$\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$	连翘酯苷 A ^{[10]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	623.196 3	623.198 1	-3.04	461.169 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、443.157 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、179.036 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6]^-$ 、161.026 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-2\text{H}_2\text{O}-\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_6]^-$	F
47	54.31	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_8$	茵芋昔 ^[17]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	325.090 6	325.091 8	-3.72	163.038 1 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$ 、119.048 2 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CO}_2]^+$ 、107.048 6 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-2\text{CO}]^+$	A
48	57.14	$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_5$	氧化小檗碱	$[\text{M}+\text{H}]^+$	352.116 4	352.117 9	-3.79	320.091 0 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$	D
49	58.92	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$	(+)-表松脂素-4'-O- β -D-葡萄糖苷及其同分异构体 ^[23]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	519.185 8	519.187 2	-2.79	357.133 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、151.042 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3]^-$	F
50	59.05	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$	glepidotin B	$[\text{M}+\text{H}]^+$	341.137 4	341.138 4	-4.93	189.087 0 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_4]^+$ 、139.052 7 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2]^+$	J
51	63.34	$\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{14}$	野漆树昔 ^{[24]*}	$[\text{M}+\text{HCOO}]^-$	623.159 9	623.161 8	-3.55	269.088 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4]^-$	A、I

续表1

编号	t_R/min	分子式	化合物	离子化模式	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	MS/MS 碎片(m/z)	归属
52	63.42	$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$	异鼠李素-3- <i>O</i> - 芸香糖苷 ^[12]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	623.159 9	623.161 8	-3.24	315.052 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、 300.031 6	C
53	65.38	$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$	去氢吴茱萸 碱 ^[12]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	302.128 3	302.128 8	-2.18	286.097 6 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_3-\text{H}]^+$ 、273.081 4 $[\text{M}+\text{H}-\text{NCH}_3]^+$ 、258.100 4 $[\text{M}+\text{H}-$ $\text{NCH}_3-\text{CH}_3]^+$	C
54	65.45	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_4$	黄连碱 ^{[14]*}	$[\text{M}+\text{H}]^+$	321.098 2	321.099 6	-3.79	320.092 8 $[\text{M}]^+$ 、292.096 9 $[\text{M}-\text{CO}]^+$ 、 262.085 7 $[\text{M}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{O}]^+$	D
55	65.65	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$	四氢小檗碱	$[\text{M}-\text{H}]^-$	338.133 8	338.139 8	-3.2	308.094 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-2\text{H}]^-$ 、294.079 9 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$	D
56	65.65	$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$	香叶木苷 ^[25]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	607.164 6	607.166 8	-0.87	299.058 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9]^-$ 、284.032 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_9-\text{CH}_3]^-$	A、C
57	65.65	$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_{11}$	牡丹皮苷 ^[11]	$[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$	525.159 9	525.161 4	-3.19	357.116 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2]^-$ 、121.029 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_9]^-$	B
58	66.69	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4$	表小檗碱 ^{[26]*}	$[\text{M}+\text{H}]^+$	337.129 2	337.130 9	-4.49	336.123 6 $[\text{M}]^+$ 、320.095 1 $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$	D
59	66.75	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_4$	小檗红碱 ^[27]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	323.113 7	323.115 2	-4.52	322.103 6 $[\text{M}]^+$ 、306.107 1 $[\text{M}+\text{H}-\text{OH}]^+$ 、 294.107 4 $[\text{M}+\text{H}-\text{OH}-\text{C}]^+$ 、278.076 0 $[\text{M}+2\text{H}-2\text{OH}-\text{C}]^+$	D
60	68.21	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$	(+)-表松脂 素-4'- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡 萄糖苷或其同 分异构体 ^[23]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	519.184 6	519.187 2	-4.88	357.137 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$	F
61	68.21	$\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$	罗汉松脂苷	$[\text{M}-\text{H}]^-$	519.184 6	519.187 2	-4.88	357.137 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、313.146 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CO}_2]^-$ 、311.912 0 $[\text{M}-$ $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{CO}_2-2\text{H}]^-$ 、137.066 0 $[\text{M}-$ $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4]^-$ 、59.515 4 $[\text{M}-$ $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5]^-$	F
62	75.98	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_4$	小檗碱 ^{[14]*}	$[\text{M}+\text{H}]^+$	337.129 2	337.130 9	-4.49	336.124 6 $[\text{M}]^+$ 、320.092 4 $[\text{M}-\text{CH}_4]^+$ 、 292.097 4 $[\text{M}-\text{CH}_4-\text{CO}]^+$	D
63	76.10	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	新异甘草苷 ^{[21]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	417.117 8	417.119 1	-3.31	255.074 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、148.015 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_7\text{H}_7\text{O}]^-$ 、135.011 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^-$	J
64	76.04	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$	甘草查尔酮 B ^[28]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	285.076 4	285.076 8	-1.56	165.059 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_2]^-$	J
65	77.67	$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$	连翘苷*	$[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$	579.208 2	579.210 1	-0.41	371.150 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$ 、356.132 1 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5]^-$	F
66	79.46	$\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$	licorice- glycoside B	$[\text{M}+\text{Na}]^+$	557.197 5	557.199 3	-3.73	395.158 9、309.091 3	J
67	88.19	$\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{O}_{12}$	苯甲酰芍药 苷 ^[20]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	695.195 9	695.198 1	-3.14	255.073 6、135.011 4、109.525 5	B
68	88.65	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_6$	罗汉松脂素	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{M}-\text{H}]^-$	607.175 8 357.133 5	607.178 6 5357.134 4	-5.00 -2.11	583.177 7 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 、553.168 2 $[\text{M}-\text{H}-$ $\text{CH}_2\text{O}]^-$ 、121.842 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_{10}]^-$	F
69	90.13	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_4$	滨蒿内酯6,7- 二甲氧基香豆 素 ^[25]	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$	229.046 2 207.046 2	229.047 0 21207.0452	-4.39	342.111 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_3]^-$ 、137.969 5 $[\text{M}-$ $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5-\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4]^-$ 207.131 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$	A、I
70	90.33	$\text{C}_{42}\text{H}_{64}\text{O}_{15}$	甘草皂苷B ₂ ^[28]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	807.416 6	807.417 2	-0.87	135.108 9 $[\text{M}+\text{H}-\text{CO}_2-\text{CO}]^+$ 807.414 5 $[\text{M}-\text{H}]^-$	J

续表1

编号	t_R/min	分子式	化合物	离子化模式	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差/ ($\times 10^6$)	MS/MS 碎片(m/z)	归属
71	90.34	$\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}$	甘草酸 ^{[22]*}	$[\text{M}-\text{H}]^-$	821.399 5	821.396 5	3.04	469.323 0 $[\text{M}-\text{H}-2\text{GlcA}]^-$ 、351.058 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{O}_4]^-$	J
72	90.34	$\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}$	甘草皂苷 H_2	$[\text{M}-\text{H}]^-$	821.399 5	821.396 5	3.04	351.058 0	J
73	90.51	$\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}$	乌拉尔甘草皂 苷B	$[\text{M}-\text{H}]^-$	821.399 5	821.396 5	3.04	645.365 0、131.033 6	J
74	90.51	$\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{16}$	甘草皂苷 K_2	$[\text{M}-\text{H}]^-$	821.399 5	821.396 5	3.04	645.365 0、423.904 8、131.036 6、103.006 3	J
75	90.92	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$	甘草素或异甘 草素 ^[6,29]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	255.066 1	255.066 3	-1.04	135.006 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_8\text{H}_8\text{O}]^-$ 、119.944 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_3]^-$	J
76	91.14	$\text{C}_{42}\text{H}_{62}\text{O}_{17}$	甘草皂苷 G_2 ^[6]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	837.391 4	837.391 4	2.92	351.059 0	J
77	91.24	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$	芒柄花素 ^[6]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	267.066 0	267.066 3	-1.21	223.042 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$	J
78	91.24	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_4$	异芒柄花素	$[\text{M}-\text{H}]^-$	267.066 0	267.066 3	-1.21	123.007 0、92.930 2	J
79	91.58	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_9$	吴茱萸苦素 ^[12]		485.180 9	485.181 7	-2.81	423.183 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、397.170 5 $[\text{M}-\text{H}-2\text{CO}_2]^-$ 、383.153 3 $[\text{M}-\text{H}-$ $3\text{CO}-\text{H}_2\text{O}]^-$	C
80	92.48	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$	4-烯丙基苯甲 醚	$[\text{M}+\text{Na}]^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ $[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$	509.176 6 487.194 8 193.087 3	509.178 2487.1963 193.087 0	-3.14 2.07	130.993 4、116.994 3	H
81	92.57	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_8$	柠檬苦素 ^{[25]*}	$[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$ $[\text{M}-\text{H}]^-$	515.193 0 469.187 0 469.186 8	515.192 3	1.35	381.214 2 $[\text{M}-\text{H}-2\text{CO}_2]^-$ 、229.124 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2]^-$ 、219.008 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2]^-$ 、203.102 7 $[\text{M}-\text{H}-$ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4]^-$ 、175.113 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4]^-$	A、C、 D
82	92.57	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_6$	3'-(γ,γ - dimethylallyl)- kievitone	$[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$	469.187 0 469.186 8	469.186 8	3.72	381.207 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2]^-$ 、219.008 6 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2]^-$ 、203.102 7 $[\text{M}-\text{H}-$ $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4]^-$ 、175.113 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4]^-$	J
83	93.31	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_7$	kanzonol T	$[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$	483.165 7 483.166 1	483.166 1	-0.97	221.083 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3]^-$ 、175.074 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3]^-$	J
84	93.34	$\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_9$	吴茱萸内酯 醇 ^[12]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	483.165 7	483.166 1	-0.71	421.168 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}-\text{CO}_2]^-$ 、395.154 3 $[\text{M}-\text{H}-2\text{CO}_2]^-$ 、161.062 8	C
85	93.44	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6$	isoangustone A	$[\text{M}-\text{H}]^-$	421.165 1	421.165 7	-1.17	193.007 5 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}-\text{CO}]^-$ 、 177.021 9 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2-\text{CO}]^-$ 、 175.075 8 $[\text{M}-\text{H}-\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4]^-$	J
86	93.6	$\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6$	glyrallin B	$[\text{M}-\text{H}]^-$	421.165 1	421.165 7	-1.17	379.395 0 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_2]^-$ 、377.038 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}-\text{CH}_4]^-$ 、219.059 8 $[\text{M}-\text{H}-$ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_2]^-$	J
87	93.6	$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4$	kanzonol V	$[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$	421.165 1 421.165 7	421.165 7	-1.52	319.175 2、309.108 3、239.011 8、57.016 4	J
88	93.69	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_9$	诺米林 ^[17]	$[\text{M}+\text{H}]^+$	515.225 2	515.227 6	-4.88	469.217 7 $[\text{M}+\text{H}-\text{CH}_2\text{O}_2]^+$ 、411.206 6 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_4]^+$ 、95.010 1 $[\text{M}+\text{H}-$ $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{O}_8]^+$	A
89	93.83	$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$	吴茱萸苦素乙 酸酯 ^[12]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	527.191 2	527.192 3	-2.17	485.186 2 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{CO}]^-$ 、467.178 3 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、383.156 0 $[\text{M}-$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CO}-3\text{CO}]^-$	C
90	93.98	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$	光甘草素 ^[22]	$[\text{M}+$ $\text{HCOO}]^-$	367.117 9 367.118 7	367.118 7	-2.88	198.913 6、174.978 2	J
91	94.36	$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{10}$	6 β -乙酰氧基-5- 表柠檬苦素 ^[12]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	527.190 7	527.192 3	-3.05	485.181 7 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{CO}]^-$ 、467.168 9 $[\text{M}-\text{H}-\text{CH}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、383.150 8 $[\text{M}-$ $\text{H}-\text{CH}_2\text{CO}-3\text{CO}]^-$	C

续表1

编号	t_R/min	分子式	化合物	离子化模式	实测值 (m/z)	理论值 (m/z)	误差/ ($\times 10^6$)	MS/MS 碎片 (m/z)	归属
92	94.51	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$	吴茱萸碱 ^{[12]*}	$[\text{M}+\text{H}]^+$	304.143 6	304.144 4	-1.86	171.090 2 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}]^+$ 、161.069 8 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}]^+$ 、144.079 5 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}]^+$ 、134.058 9 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}-\text{NO}+3\text{H}]^+$	C
				$[\text{M}+\text{Na}]^+$	326.125 4				
				$[\text{M}-\text{H}]^-$	302.129 2	302.129 9	-2.18		J
93	95.28	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$	甘草黄酮醇 ^[22]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	353.103 2	353.103 1	0.32	297.552 9、283.026 0、269.084 1	
94	95.28	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$	kanzonol U ^[22]	$[\text{M}+\text{HCOO}]^-$	353.103 2	353.103 1	0.11	252.076 8	J
95	95.28	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$	吴茱萸次碱 ^{[12]*}	$[\text{M}+\text{H}]^+$	288.111 9	288.113 1	-4.38	169.102 2 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}]^+$	C
96	95.55	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6$	甘草异黄酮 ^[21]	$[\text{M}-\text{H}]^-$	353.103 2	353.103 1	0.32	243.101 7、227.073 6、198.999 5、125.026 0	J

*与对照品比对的成分; A-佛手; B-白芍; C-吴茱萸; D-黄连; E-清半夏; F-连翘; G-炒麦芽; H-石菖蒲; I-制香附; J-炙甘草

*Components compared with the reference substance; A-Citrus medica; B-Paeonia lactiflora; C-Euodia rutaecarpa; D-Coptis chinensis; E-Pinellia ternata; F-Forsythia suspensa; G-Hordeum vulgare; H-Acorus tatarinowii; I-Cyperus rotundus; J-Glycyrrhiza uralensis

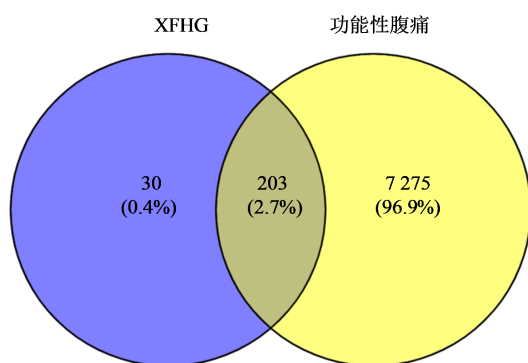
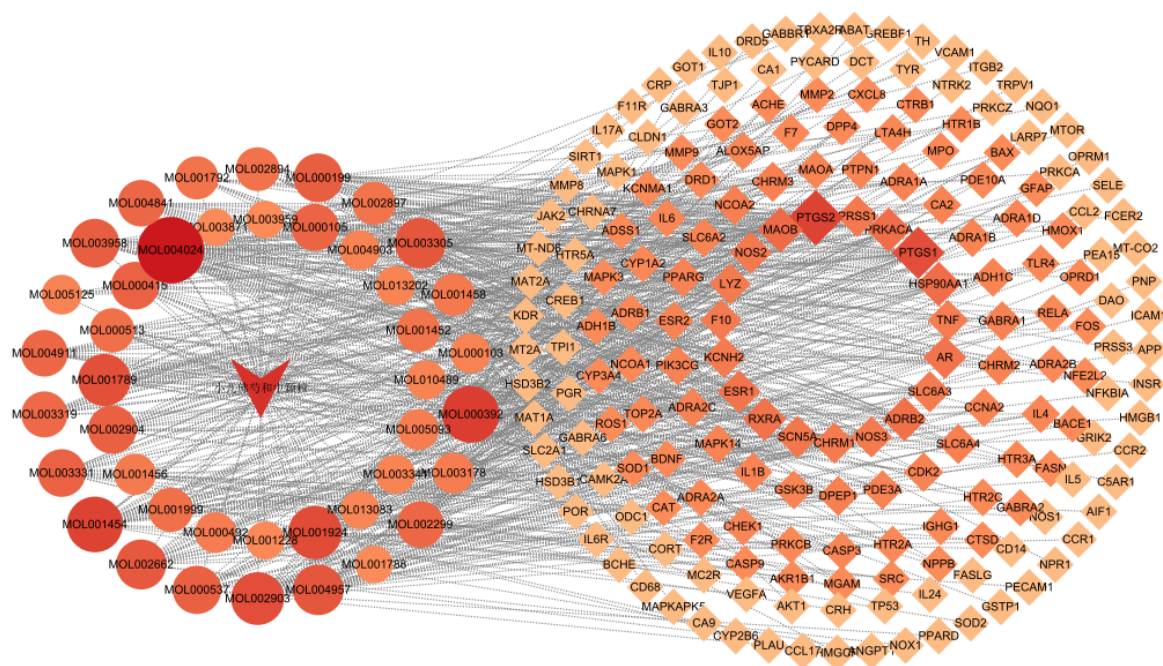


图2 药物成分-疾病共有靶点图

Fig. 2 Co-targets of drug-components-diseases

酶2 (PTGS2)、过氧化氢酶 (CAT)、丝裂原活化蛋白激酶3 (MAPK3)。TNF、AKT1、IL-1 β 、CASP3、PTGS2等靶点在免疫调节环节发挥作用,刺激机体局部炎症反应,表明XFHG主要通过参与免疫调节发挥治疗功能性腹痛的作用。

3.2.3 KEGG和GO富集分析结果 KEGG通路分析共得到109条通路,根据 $P < 0.01$,基因数大于4(中位数)筛选出富集值排名前15的通路,见图6。主要包括免疫应答、炎症反应相关的信号通路:人巨细胞病毒感染、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信



箭头-XFHG; 圆形-成分; 菱形-共有靶点; 颜色越深节点越大说明度值越大、越重要

Arrow-Xiaofeng Shao Hezhong Granules; circular-component; diamond-common target; the darker the color, the larger the node, indicating a higher and more important degree value

图3 XFHG-成分-疾病靶点相互作用图

Fig. 3 XFHG-compositions-disease targets interaction diagram

表2 度值前15的成分

Table 2 Top 15 components of degree value

MOL	名称	度值	归属
MOL004024	5-甲氧基-N, N-二甲基色胺	53	吴茱萸
MOL000392	芒柄花素	36	炙甘草
MOL001454	小檗碱	34	黄连
MOL001924	芍药苷	30	白芍
MOL002903	四氢小檗碱	29	黄连
MOL001789	异甘草素	28	炙甘草
MOL003305	连翘苷	25	连翘
MOL004957	异芒柄花素	25	炙甘草
MOL002662	吴茱萸次碱	24	吴茱萸
MOL003958	吴茱萸碱	22	吴茱萸
MOL000199	黄樟素	22	连翘
MOL002904	氧化小檗碱	21	黄连
MOL000537	罗汉松脂素	21	连翘
MOL000415	芦丁	20	吴茱萸、黄连、连 翘、石菖蒲
MOL003331	连翘酯苷 A	20	连翘

号通路、TNF 信号通路、卡波西肉瘤相关的疱疹病毒感染、IL-17 信号通路、c 型凝集素受体信号通路、Toll 样受体信号通路等;疾病通路:乙型肝炎、百日咳、流体剪切应力和动脉粥样硬化、酒精性肝疾病

等。GO 富集分析得到生物过程(BP)条目 145 个,细胞组分(CC)条目 10 个,分子功能(MF)条目 9 个,根据 $P < 0.01$,筛选出富集值排名前 5 的各项条目,绘制三合一柱状图,如图 7 所示,涉及到脂多糖介导的信号通路、糖皮质激素反应、一氧化氮生物合成过程的正向调控等与炎症反应相关的生物过程。

4 讨论

本实验采用 HPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对 XFHG 化学成分进行分析,共分析鉴定出了 96 个化合物,依据网络药理学对 XFHG 进行分析,筛选出 15 个成分对治疗功能性腹痛有重要作用,其中小檗碱(黄连)、芍药苷(白芍)、连翘酯苷 A(连翘)、连翘苷(连翘)、吴茱萸碱(吴茱萸)、吴茱萸次碱(吴茱萸)6 种成分均为《中国药典》2020 年版质控指标成分。

基于网络药理学分析中,在筛选过程中发现多成分共同拥有核心靶点——前列腺素内过氧化物合酶 2(PTGS2),也称 COX-2,PTGS2 的下游产物-前列腺素 E2(PGE2),已被证明可以改善炎症、溃疡和腹痛(胃肠道)模型损伤系统中其他常见的疾病指标^[30]。CASP3(Caspase-3)属于半胱氨酸型蛋白酶,参与细胞凋亡,研究发现,Caspase-3 高表达导致大鼠小肠 Cajal 间质细胞(ICC)凋亡是功能性消化

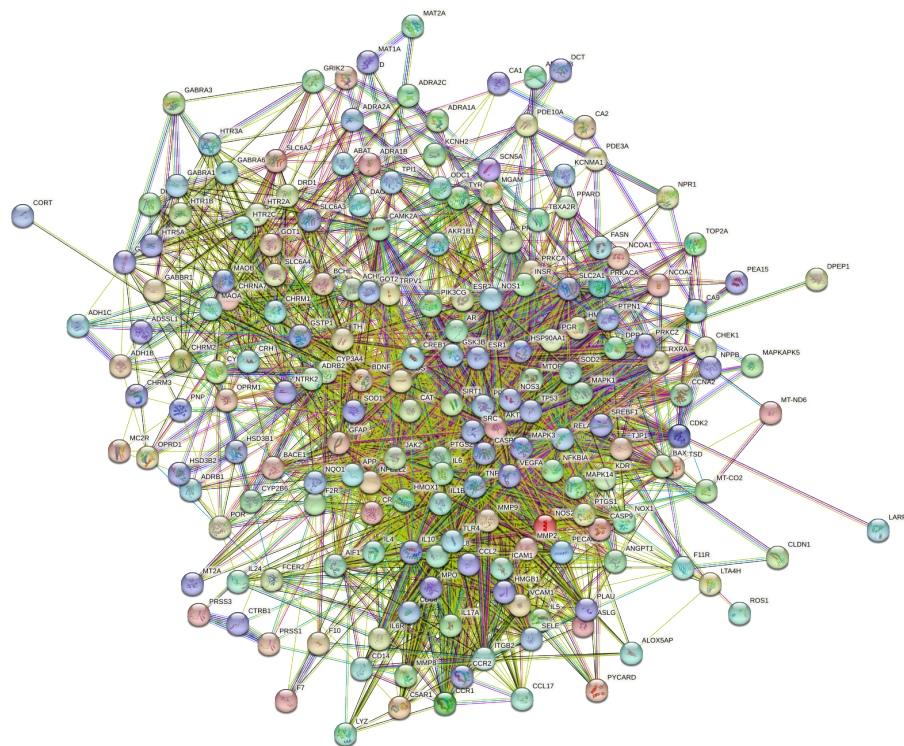
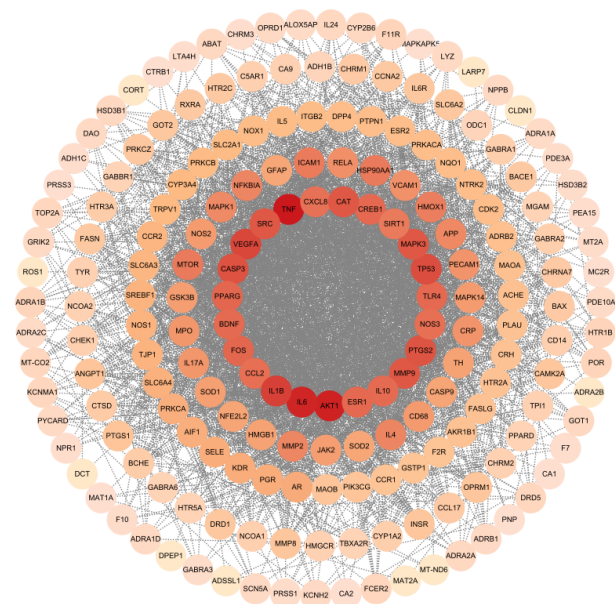


图4 PPI网络

Fig. 4 PPI network



颜色越深表示度值越大

The darker the color, the higher the degree value

图5 PPI拓扑学分析网络

Fig. 5 Topological analysis network of PPI

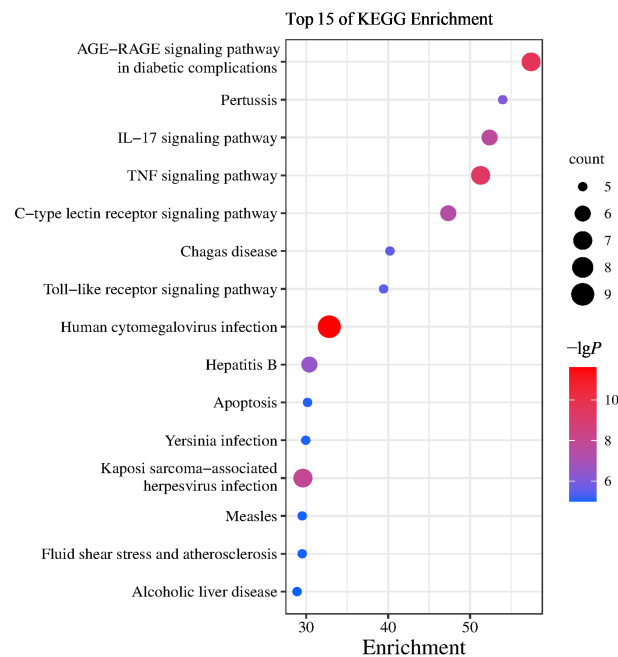


图6 XFHG核心靶点KEGG富集分析

Fig. 6 KEGG enrichment analysis of XFHG

不良症状的可能原因^[31]。研究表明 Toll 样受体 (TLR4), 是脂多糖 (LPS) 的信号传导因子, 与 LPS 结合可激活多条信号转导途径, 包括蛋白激酶 B (Akt)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等, 最终导致核因子 κ B (NF- κ B) 的激活, 从而介导促炎细胞因子的产生^[32-33]。结合筛选的 6 个药典中规定的指标成分来看, 有研究发现小檗碱通过下调 caspase-3 等内质网应激标志物的水平而减轻溃疡性结肠炎症,

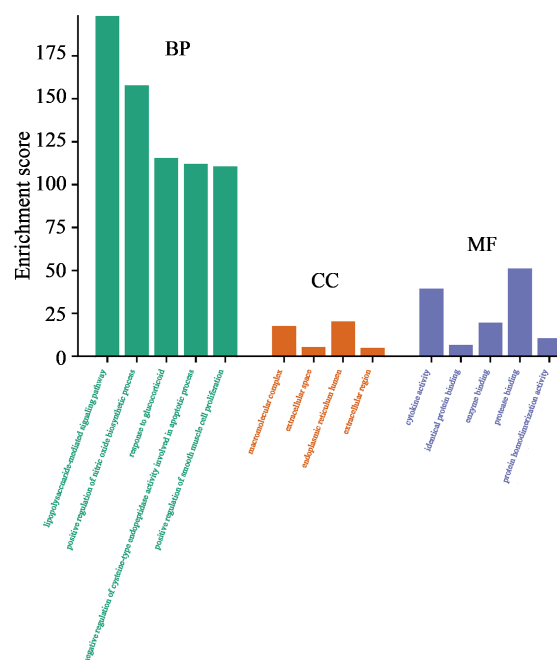


图7 XFHG核心靶点GO富集分析

Fig. 7 GO enrichment analysis of XFHG

可抑制胃酸分泌, 保护胃黏膜^[34]; 吴茱萸碱能降低 PGE2、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平, 提高过氧化氢酶 (CAT) 的水平, 对抗乙醇诱导的小鼠胃溃疡, 明显改善胃部病变, 可以逆转压力引起的胃肠道过度运动, 可通过介导 Akt 等去磷酸化抑制低氧诱导的 COX-2 的表达; 吴茱萸次碱可抑制小鼠胃肠道蠕动, 对胃黏膜损伤具有保护作用, 抑制内质网应激/NF- κ B 途径的激活来减轻脓毒血症诱导的炎症反应^[35-36]。芍药苷等化合物与甘草中的化学成分可协同作用于中枢或外周神经发挥解痉镇痛作用^[22]。连翘酯苷 A 和连翘苷均具有抗炎镇痛的作用, 连翘酯苷 A 可调节 MAPK 信号通路来抑制炎症反应, 连翘苷可抑制促炎因子的产生、激活 MAPK 信号通路^[37]。

本实验通过 HPLC-Q-TOF-MS/MS 分析 XFHG 化学成分, 依据网络药理学进行其治疗功能性腹痛的核心成分、核心靶点预测, XFHG 可能通过多成分、多靶点、多通路发挥治疗功能性腹痛的作用。本研究初步筛选出 XFHG 质量控制的候选指标, 不足之处在于网络药理学的预测仍需要靶点的活性验证实验, 此次筛选结果仅作为功效成分筛选的参考依据, 后续将结合体内外化学成分分析、各成分的含量测定, 筛选出质量控制指标, 建立 XFHG 质量标准。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 樊慧, 洪天一. 自拟香砂元芍散保留灌肠治疗儿童功能

- 性腹痛 [J]. 长春中医药大学学报, 2022, 38(12): 1328-1330.
- Fan H, Hong T Y. Exploration of retention enema with self-made Xiangsha Yuanshao Powders in the treatment of functional abdominal pain in children [J]. J Chang Univ Chin Med, 2022, 38(12): 1328-1330.
- [2] Chumpitazi B P, Palermo T M, Hollier J M, et al. Multisite pain is highly prevalent in children with functional abdominal pain disorders and is associated with increased morbidity [J]. J Pediatr, 2021, 236: 131-136.
- [3] Brekke M, Brodwall A. Understanding parents' experiences of disease course and influencing factors: A 3-year follow-up qualitative study among parents of children with functional abdominal pain [J]. BMJ Open, 2020, 10(8): e037288.
- [4] 李禹言, 胡思源, 武建婷. 中药治疗儿童功能性腹痛临床研究技术要点 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1386-1388.
- Li Y Y, Hu S Y, Wu J T. Key technologies of clinical study of traditional Chinese medicine on pediatric functional abdominal pain [J]. Drug Eval Res, 2017, 40(10): 1386-1388.
- [5] 付锦锦, 王君, 段宇航, 等. 中医从脾论治方药治疗儿童功能性腹痛 Meta 分析 [J]. 中日友好医院学报, 2021, 35(2): 102-104.
- Fu J J, Wang J, Duan Y H, et al. Meta-analysis on the treatment of functional abdominal pain in children with TCM prescriptions based on spleen [J]. J China Jpn Friendsh Hosp, 2021, 35(2): 102-104.
- [6] 朱赟斐, 谭善忠, 王洪兰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的益气健脾颗粒化学成分分析 [J]. 中草药, 2022, 53(12): 3601-3613.
- Zhu Y F, Tan S Z, Wang H L, et al. Identification of chemical constituents in Yiqi Jianpi Granules by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(12): 3601-3613.
- [7] 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): 354-358.
- Hao Y M, Huo J H, Wang T, et al. UPLC-Q-TOF/MS analysis of non-alkaloid components in *Rhizoma coptidis* [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(2): 354-358.
- [8] 叶良红, 郭延垒, 阳勇, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 法快速分析鉴定连翘化学成分 [J]. 中药与临床, 2020, 11(3): 14-18, 35.
- Ye L H, Guo Y L, Yang Y, et al. Analysis of chemical constituents in Lianqiao by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Pharm Clin Chin Mater Med, 2020, 11(3): 14-18, 35.
- [9] 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): 173-183.
- Zhai X Y, Zhang L, Li B T, et al. Chemical components in *Pinelliae rhizoma* by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(7): 173-183.
- [10] 周明月, 霍金海, 孙国东, 等. 采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定连翘中 45 种化学成分 [J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3067-3073.
- Zhou M Y, Huo J H, Sun G D, et al. Identification of 45 kinds of chemical components of *Forsythia suspensa* by UPLC-Q-TOF-MS [J]. China Pharm, 2019, 30(22): 3067-3073.
- [11] 刘杰, 陈琳, 范彩荣, 等. 基于 HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS 的白芍和赤芍主要成分定性定量研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1762-1770.
- Liu J, Chen L, Fan C R, et al. Qualitative and quantitative analysis of major constituents of *Paeoniae Radix Alba* and *Paeoniae Radix Rubra* by HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS [J]. China J Chin Mater Med, 2015, 40(9): 1762-1770.
- [12] 赵晓梅, 程宇欣, 梁彩霞, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的吴茱萸化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(6): 113-126.
- Zhao X M, Cheng Y X, Liang C X, et al. Analysis of chemical constituents in *Euodiae fructus* by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(6): 113-126.
- [13] 吴学峰, 谢斌, 黄晓兰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF MS 技术快速鉴定蒸制广佛手化学成分 [J]. 质谱学报, 2021, 42(3): 207-217.
- Wu X F, Xie B, Huang X L, et al. Rapid analysis compositions of processed *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* swingle by UPLC-Q-TOF MS [J]. J Chin Mass Spectrom Soc, 2021, 42(3): 207-217.
- [14] 朱童, 杨丹, 刘珊珊, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS^E 技术的黄连地上部分与地下部分化学成分比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 980-987.
- Zhu T, Yang D, Liu S S, et al. Comparison of chemical components between aerial and underground parts of *Coptis chinensis* based on UPLC-Q-TOF-MS^E technology [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(4): 980-987.
- [15] 董世奇, 赵鹿, 张东旭, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的扎冲十三味丸化学成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1546-1557.
- Dong S Q, Zhao L, Zhang D X, et al. Identification of chemical constituents in Zhachong Shisanwei Pills by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. China J Chin Mater Med,

- 2022, 47(6): 1546-1557.
- [16] 陶佳晗. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS与网络药理学的麦芽生物碱化学物质及药效学研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2021.
- Tao J H. Study on chemical substances and pharmacodynamics of malt alkaloids based on UPLC-Q-TOF-MS/MS and network pharmacology [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2021.
- [17] 胡瀚文, 赵永艳, 杨天龙, 等. 基于UPLC-Q-Orbitrap HRMS的川佛手化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 148-155.
- Hu H W, Zhao Y Y, Yang T L, et al. Analysis and identification of chemical constituents of *Citri Sarcodactylis Fructus* by UPLC-Q-orbitrap HRMS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(7): 148-155.
- [18] 苏秀丽, 印敏, 徐曙, 等. UPLC-Q-TOF-MS法分析吴茱萸化学成分[J]. 中成药, 2017, 39(6): 1223-1227.
- Su X L, Yin M, Xu S, et al. Analysis of chemical constituents in *Evodia rutaecarpa* by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2017, 39(6): 1223-1227.
- [19] 母会丹, 朱靖博, 丁燕, 等. 白芍化学成分的UPLC/Q-TOF-MS分析[J]. 分析试验室, 2013, 32(7): 113-117.
- Mu H D, Zhu J B, Ding Y, et al. Analysis on chemical constituents of *Paeonia lactiflora* Pall. by UPLC/Q-TOF-MS [J]. Chin J Anal Lab, 2013, 32(7): 113-117.
- [20] 陈永财, 钱江辉, 王彬辉, 等. "桂枝与白芍"药对化学成分UPLC-Q/TOF-MS分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(16): 12-15, 23.
- Chen Y C, Qian J H, Wang B H, et al. Chemical constituents analysis of the drug pair of "*Cinnamomum cassia* Presl and *Paeoniae Radix Alba*" by UPLC-Q/TOF-MS [J]. China Med Her, 2017, 14(16): 12-15, 23.
- [21] 段伟萍, 李缘媛, 郑云枫, 等. 基于LC-MS/MS法分析生、炙甘草中水溶性成分[J]. 中成药, 2020, 42(5): 1237-1243.
- Duan W P, LI Y a, Zheng Y F, et al. Analysis of water-soluble components in raw and honey-roasted licorice based on LC-MS/MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(5): 1237-1243.
- [22] 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): 938-948.
- Xu Y L, Li C X, Yang F X, et al. Identification of chemical constituents in the classical prescription Shaoyao Gancao Decoction based on UHPLC-Q-exactive orbitrap MS [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2021, 37(6): 938-948.
- [23] 沈菲, 邹立思, 文红梅, 等. HPLC-PDA指纹图谱结合UFLC-Q-TOF-MS定性鉴别评价连翘药材质量[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4495-4503.
- Shen F, Zou L S, Wen H M, et al. Qualitative evaluation of *Forsythia suspensa* by HPLC-PDA fingerprint combined with UFLC-Q-TOF-MS qualitative identification [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(20): 4495-4503.
- [24] 张珂, 许霞, 李婷, 等. 利用UHPLC-IT-TOF-MS分析陈皮的化学成分组[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(4): 899-909.
- Zhang K, Xu X, Li T, et al. Chemome profiling of *Citri Reticulatae Pericarpium* using UHPLC-IT-TOF-MS [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(4): 899-909.
- [25] 钟艳梅, 冯毅凡, 郭姣. 基于UPLC-Q-TOF-MS的广佛手化学成分快速鉴定研究[J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(12): 1965-1970, 2040.
- Zhong Y M, Feng Y F, Guo J. Rapid identification of components from *Fructus citri sarcodactylis* based on ultra-high performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry [J]. Nat Prod Res Dev, 2014, 26(12): 1965-1970, 2040.
- [26] 孙彩虹, 田野, 李瑞明, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS和网络药理学的连夏消痞颗粒治疗功能性消化不良的潜在药效物质基础研究[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(1): 44-51.
- Sun C H, Tian Y, Li R M, et al. Potential pharmacological substance basis study of Lianxia Xiaopi Granules for the treatment of functional dyspepsia by UPLC-Q-TOF-MS integrated with network pharmacology [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(1): 44-51.
- [27] 布赫, 王立乾, 唐振球, 等. UPLC-ESI-Q-TOF-MS^E快速鉴定黄连中生物碱类成分[J]. 化学工程师, 2018, 32(2): 21-24, 31.
- Bu H, Wang L Q, Tang Z Q, et al. Rapid identification of alkaloids in *Coptis chinensis* by UPLC-ESI-Q-TOF-MS^E [J]. Chem Eng, 2018, 32(2): 21-24, 31.
- [28] 陈佩东, 周习, 丁安伟. 炙甘草水煎液的HPLC-MS分析[J]. 中成药, 2014, 36(10): 2115-2120.
- Chen P D, Zhou X, Ding A W. Constituents in aqueous extract of honey fried licorice by HPLC-MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2014, 36(10): 2115-2120.
- [29] 赵艳敏, 刘素香, 张晨曦, 等. 基于HPLC-Q-TOF-MS技术的甘草化学成分分析[J]. 中草药, 2016, 47(12): 2061-2068.
- Zhao Y M, Liu S X, Zhang C X, et al. Analysis on chemical constituents from *Glycyrrhizae Radix* et *Rhizoma* by HPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(12): 2061-2068.
- [30] Walker M R, Brown S L, Riehl T E, et al. Growth factor regulation of prostaglandin-endoperoxide synthase 2

- (Prgs2) expression in colonic mesenchymal stem cells [J]. J Biol Chem, 2010, 285(7): 5026-5039.
- [31] 王双德, 滕亚娟, 马雪蕾, 等. 凋亡相关蛋白 Caspase-3 在功能性消化不良大鼠小肠 Cajal 间质细胞中的表达及意义 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(9): 1282-1286.
- Wang S D, Teng Y J, Ma X L, et al. Expression and significance of Caspase-3 in interstitial cell of Cajal of small intestine in rats with functional dyspepsia [J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(9): 1282-1286.
- [32] 吴永继. 杜仲水提物对脂多糖诱导的小鼠神经炎症的保护作用及其机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2021.
- Wu Y J. Protective effect and mechanism of water extract of *Eucommia ulmoides* oliver on the neuroinflammation induced by lipopolysaccharide in mice [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2021.
- [33] 王丽杰, 孙梅. 炎症反应与小儿胃肠功能障碍 [J]. 国外医学: 儿科学分册, 2005, 32(4): 223-225.
- Wang L J, Sun M. Inflammatory response and child gastrointestinal dysfunction [J]. Foreign Med Sci Sect Pediatr, 2005, 32(4): 223-225.
- [34] 付琳, 付强, 李冀, 等. 黄连化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药学报, 2021, 49(2): 87-92.
- Fu L, Fu Q, Li J, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Coptis chinensis* [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(2): 87-92.
- [35] 魏舒婷, 刘元乾, 黄坚, 等. 吴茱萸化学成分、药效及肝毒性的研究进展 [J]. 世界中医药, 2020, 15(23): 3580-3585, 3592.
- Wei S T, Liu Y Q, Huang J, et al. Research progress of chemical component, medicinal efficacy and liver toxicity of *Fructus evodiae* [J]. World Chin Med, 2020, 15(23): 3580-3585, 3592.
- [36] 刘丽, 张笑敏, 许浚, 等. 吴茱萸化学成分和药理作用及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2689-2702.
- Liu L, Zhang X M, Xu J, et al. Chemical components and pharmacological action for *Euodiae Fructus* and predictive analysis on its Q-marker [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(10): 2689-2702.
- [37] 景奉堂, 冯帅, 王静, 等. 基于指纹图谱和网络药理学的连翘质量标志物预测分析 [J]. 中国药房, 2022, 33(3): 293-298, 307.
- Jing F T, Feng S, Wang J, et al. Predictive analysis of quality markers of *Forsythia suspensa* based on fingerprint and network pharmacology [J]. China Pharm, 2022, 33(3): 293-298, 307.

[责任编辑 兰新新]