

基于UPLC-Orbitrap-HRMS技术鉴定当归-川芎药对化学成分及大鼠体内入血成分

陈紫琪¹, 董义伟¹, 胡开银¹, 赵 芮¹, 苏 友¹, 刘金鑫¹, 孙 黎^{1, 2, 3*}

1. 安徽中医药大学 药学院, 安徽 合肥 230012

2. 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

3. 现代药物制剂安徽省工程技术研究中心, 安徽 合肥 230012

摘要: 目的 鉴定当归-川芎药对化学成分及大鼠ig后的入血原型成分和代谢产物。方法 基于超高效液相色谱-静电场轨道阱-高分辨率质谱技术(UPLC-Orbitrap-HRMS), 结合对照品图谱、自建数据库、相关文献信息及Compound Discoverer 3.3、Xcalibur qual browser 4.3等软件对当归-川芎药对的化学成分进行分析鉴定; 大鼠经ig给药后制得含药血清, 通过比对含药血清与对照组血清, 鉴定入血原型成分和代谢产物。结果 共在当归-川芎药对中鉴定出69个化学成分, 主要包括苯酞类24个、有机酸类24个、氨基酸类8个、含氮类7个、香豆素类4个、木脂素类1个、黄酮类1个; 在含药血清中共鉴定出30个入血原型成分, 包括苯酞类15个、有机酚酸类13个、香豆素类2个; 鉴定出45个代谢产物, 包括32个苯酞类代谢产物, 13个有机酚酸类代谢产物。结论 明确了当归-川芎药对的化学成分及入血原型成分和代谢产物。

关键词: 当归-川芎药对; 血清药物化学; 苯酞类; 有机酸类; 氨基酸类; 入血原型成分; 代谢产物; 超高效液相色谱-静电场轨道阱-高分辨率质谱

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2024)04-0776-16

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.04.011

Identification of chemical components of *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs and absorbed components in serum of rats based on UPLC-Orbitrap-HRMS

CHEN Ziqi¹, DONG Yiwei¹, HU Kaiyin¹, ZHAO Rui¹, SU You¹, LIU Jinxin¹, SUN Li^{1, 2, 3}

1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China

2. Anhui Province Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, Hefei 230012, China

3. Engineering Technology Research Center of Modernized Pharmaceuticals' Anhui Education Department, Hefei 230012, China

Abstract: Objective To identify the chemical components of *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs and their prototype components into blood and metabolites after oral administration in rats. **Methods** Based on the ultra-performance liquid chromatography coupled with Orbitrap high-resolution mass spectrometry technology (UPLC-Orbitrap-HRMS), the chemical components of *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs were analyzed and identified in combination with reference substance, self-established database, relevant literature information, Compound Discoverer 3.3, and Xcalibur qual browser 4.3 software; Drug-containing serum were prepared from normal rats by intragastric administration. The prototype components and metabolites were identified by comparing drug-containing serum with blank serum. **Results** A total of 69 chemical components were identified in the *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs, including 24 phthalides, 24 organic acids, eight amino acids, seven nitrogen-containing, four coumarins, one lignan and one flavonoid. A total of 30 prototype components were identified in the drug-containing serum, including 15 phthalides, 13 organic acids, and two coumarins; 45 metabolites were identified *in vivo*, including 32 phthalides and 13 organic acids. **Conclusion** The chemical components, prototype components, and metabolites of

收稿日期: 2023-12-27

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目(KJ2021A0595)

第一作者: 陈紫琪(1998—), 硕士研究生。E-mail: 379586626@qq.com

*通信作者: 孙 黎, 硕士, 副教授, 主要从事药物新剂型和新技术研究。E-mail: sljwc@ahtcm.edu.cn

Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma herb pairs were clarified.

Key words: *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs; serum pharmacochimistry; phthalides; organic acids; amino acids; prototype components into blood; metabolites; UPLC-Orbitrap-HRMS

当归为伞形科植物当归 *Angelica Sinensis* (Oliv.) Diels. 的根, 具有养血补血、活血止痛的功效, 是“补血之要药”^[1]; 川芎为伞形科草本植物川芎 *Ligusticum Chuanxiong* Hort. 的根茎, 具有行气开郁、祛风止痛的功效, 被称为“血中气药”^[2]; 而当归-川芎药对是经典的活血化瘀药, 用药历史悠久, 最早可追溯至《太平惠民和剂局方》的芎归汤, 既可独自成方, 如佛手散、芎归散、舒脑欣滴丸等, 亦可与其他中药配伍组方, 如血府逐瘀汤、少腹逐瘀汤、四物合剂等^[3-5]。现代药理学研究亦表明当归-川芎药对具有抗炎、抗氧化、保护心脑血管缺血损伤、保护血管等药理作用^[3,6]。

中药具有多成分、多靶点、综合作用的特点, 其药效和作用机制的阐明需建立在对物质基础的充分明确上^[7-8]。中药血清药物化学认为“吸收入血是发挥药效的基础”, 通过分析中药经口服后的入血原型成分及其代谢产物, 就可以从入血的角度去明确中药发挥药效的物质基础^[9]。而目前, 对当归-川芎药对的研究主要集中在药理作用、质量控制及单味中药的成分分析上, 对当归-川芎药对的化学成分、入血原型成分及代谢产物系统的分析研究还未见报道, 其发挥活血化瘀功效的物质基础还有待进一步阐明。基于此, 本研究依托于现代高分辨的液质联用仪(UPLC-Orbitrap-HRMS), 采用血清药物化学方法, 鉴定当归-川芎药对的化学成分及大鼠ig后的入血原型成分及其代谢产物, 以期阐明此药对的药效物质基础、临床应用和作用机制提供参考。

1 材料

1.1 仪器

UPLC-Orbitrap-HRMS 高分辨液质联用仪(美国 Thermo Fisher Scientific Corporation 公司); AB135-S 型十万分之一电子天平(德国 Sartorius 公司); Cascada III.I 型纯水机(美国 PALL 公司); 高速离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司); HX-200 型中药粉碎机(永康市溪岸五金药具厂); 中药煎煮锅(九阳股份有限公司)。

1.2 药物与主要试剂

洋川芎内酯 A (批号 PS011037)、洋川芎内酯 H (批号 PS011038)、洋川芎内酯 I (批号 PS011036)、Z-藁本内酯 (批号 PS012821)、正丁基苯酚 (批号

PS020613)、咖啡酸 (批号 PS010522)、阿魏酸 (批号 PS012244)、绿原酸 (批号 PS010694) 对照品均购于成都普思生物科技有限公司, 质量分数均 $\geq 98.0\%$ 。甲醇、乙腈均为质谱纯(美国 Fisher Scientific 公司); 甲酸质谱纯(上海阿拉丁生化科技股份有限公司); 水为超纯水; 当归饮片 (批号 230601, 产地甘肃)、川芎饮片 (批号 230423, 产地四川) 均购于瓦屋山药业有限公司, 经安徽中医药大学杨青山副教授鉴定分别为伞形科植物当归 *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. 的干燥根、伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎。

1.3 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 190~210 g, 购于辽宁长生生物技术股份有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK(辽)2020-0001, 动物实验经安徽中医药大学实验动物伦理委员会审查批准, 批准号 AHUCM-rats-2023108。

2 方法

2.1 UPLC-Orbitrap-HRMS 检测条件

色谱条件: 采用 ACQUITY BEH C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μ m); 流动相为乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B); 梯度洗脱: 柱温 35 $^{\circ}$ C; 体积流量 0.2 mL·min⁻¹; 进样量 2 μ L。梯度洗脱程序: 0~3 min, 5% A; 3~6 min, 5%~13% A; 6~22 min, 13%~30% A; 22~25 min, 30%~36% A; 25~27 min, 36%~70% A; 27~29 min, 70%~5% A; 29~32 min, 5% A。

质谱条件: 采用电喷雾离子源(H-ESI), 在正、负离子模式下分别进行检测, 扫描范围 m/z 100~1 500; 正、负离子模式毛细管电压分别为 3.5、-2.5 kV, 毛细管温度 325 $^{\circ}$ C, 气化温度 350 $^{\circ}$ C, 鞘气体积流量 50 arb, 辅助气体体积流量 10 arb。扫描方式采用正、负离子 Full MS/dd-MS₂ 模式, 碰撞能梯度为 ± 20 、 ± 40 、 ± 60 V。

2.2 混合对照品溶液的制备

精密称取洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 H、洋川芎内酯 I、Z-藁本内酯、正丁基苯酚、咖啡酸、阿魏酸、绿原酸等对照品适量, 置于量瓶中, 加 80% 甲醇配制成各对照品质量浓度均为 10 μ g·mL⁻¹ 的混合对照品溶液, 12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液待测。

2.3 当归-川芎药对水煎液的制备

以当归-川芎药对常用的配伍比例(1:1)和常用提取方法(水煎法)制备样品。称取当归和川芎饮片各50 g,粉碎为粗粉,置于中药煎煮锅中,加8倍量水分别煎煮2次,趁热滤过,合并滤液,减压浓缩至生药质量浓度为 $1\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$,即得当归-川芎药对水煎液。

2.4 供试品溶液的制备

取“2.3”项下当归-川芎药对水煎液1 mL,置于10 mL量瓶中,加80%甲醇至刻度,摇匀, $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液即得当归-川芎药对水煎液的供试品溶液,置于进样小瓶中,待测。

2.5 血清样品的采集

对照组和给药组大鼠各6只,适应性喂养7 d后,对照组ig纯净水,给药组ig当归-川芎药对水煎液,给药剂量均为 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$,每天2次,连续给药3 d。末次给药前12 h禁食不禁水,末次给药30 min后腹主动脉取血,静置1 h后, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $3\,500\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液,即得血清样品, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。

2.6 血清样品的处理

分别取对照组和给药组血清样品, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下解冻,同组血清样品混合做混合血清,取混合血清0.5 mL,加入3倍量乙腈沉淀蛋白,涡旋10 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液,氮气吹干,残渣加入200 μL 甲醇,涡旋10 min, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、 $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液待测。

2.7 质谱数据的处理

采用2步法进行当归-川芎药对质谱数据的处理与分析。第一步,基于自建库的靶向筛选策略,通过检索CNKI、PubMed和Medline等文献数据库和Pubchem、TCMID、TCMSP和Chemspider等化学成分数据库,构建当归-川芎药对可能的化学成分数据库,包括化学成分的名称、分子式、精确相对分子质量、化学结构和一级、二级质谱信息,采用Xcalibur qual browser 4.3软件,在供试品的质谱数据中靶向地筛选自建库中的化学成分并与对照品图谱进行对比。第二步,基于Compound Discoverer 3.3软件的在线匹配预测,采用Compound Discoverer 3.3化合物分析软件将供试品质谱数据与软件中mzCloud、mzVault、Chemspider等在线数据库相匹配,进一步补充和完善当归-川芎药对的化学成分。通过上述2步对当归-川芎药对化学成分进行全面的分析鉴

定,并建立其体外化学成分库。

采用Xcalibur qual browser 4.3软件,以对照组血清作为背景,结合体外化学成分鉴定结果及相关文献,鉴定给药血清中的入血原型成分。将入血原型成分以mol文件导入Compound Discoverer 3.3软件中,再导入含药血清和对照组血清图谱,将对照血清图谱设置为背景,用于内源性成分的扣除,选择“MetID w Stats Expected w FISH Scoring and Background Removal”处理流程,设置14种I相和20种II相代谢反应,其他主要参数:最大位移0.2 min;质量误差 5×10^{-6} ;最小相对分子质量100;最小峰强度 1×10^5 ;峰面积的比值(给药组血清/对照组血清)大于5。系统自动鉴定并给出潜在的代谢产物,随后进行人工复核筛选。

3 结果

3.1 当归-川芎药对化学成分分析

通过UPLC-Orbitrap-HRMS技术快速获取了当归-川芎药对在正、负离子模式下的总离子流图,见图1。按照“2.7”项下数据处理方法对总离子流图进行分析鉴定,最终共在当归-川芎药对水煎液中鉴定出69个化学成分,包括苯酚类24个、有机酸类24个、氨基酸类8个、生物碱类7个、香豆素类4个、木脂素类1个、黄酮类1个,其中8个成分与对照品进行对比并确认,各成分的具体质谱信息及分类情况见表1。

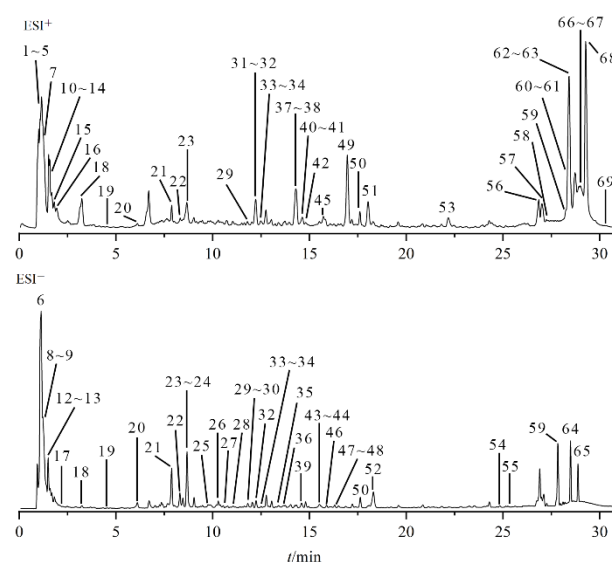


图1 当归-川芎药对在正、负离子模式下的总离子流图
Fig. 1 Total ion chromatograms of *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs in positive and negative ion modes

表 1 当归-川芎药对化学成分和入血原型成分鉴定结果

Table 1 Identification of chemical components and prototype components into blood in *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs

编号	t_R / min	化合物	分子式	离子 模式	理论 m/z	实测 m/z	误差/ ($\times 10^{-6}$)	二级碎片离子	分 类	文献
1	0.88	亚精胺	$C_7H_{19}N_3$	$[M+H]^+$	146.165 2	146.165 3	0.7	112.112 1、84.080 8、72.080 8	C	[8]
2	1.01	精氨酸	$C_6H_{14}N_4O_2$	$[M+H]^+$	175.119 0	175.119 1	0.6	158.092 5、116.070 6、70.065 1	C	[9]
3	1.07	胆碱	$C_5H_{13}NO$	$[M+H]^+$	104.107 0	104.107 1	1.0	87.044 0	D	[10]
4	1.11	脯氨酸	$C_5H_9NO_2$	$[M+H]^+$	116.070 6	116.070 5	-0.9	70.065 2	C	[9,11]
5	1.13	腺嘌呤	$C_5H_5N_5$	$[M+H]^+$	136.061 8	136.061 7	-0.7	119.035 3	D	[12-13]
6	1.15	奎宁酸	$C_7H_{12}O_6$	$[M-H]^-$	191.055 4	191.056 0	3.1	173.009 1、129.019 3、111.008 7、 85.029 5	B	[13-14]
7	1.21	尿嘧啶	$C_4H_4N_2O_2$	$[M+H]^+$	113.034 6	113.034 5	-0.9	96.007 9、70.028 8	D	[11]
8	1.22	L-苹果酸	$C_4H_6O_5$	$[M-H]^-$	133.013 1	133.013 7	4.5	115.003 7、71.013 9	B	[14]
9	1.27	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	$[M-H]^-$	191.018 6	191.019 5	4.7	173.008 9、129.019 3、111.008 7、 87.008 7、85.0296 5	B	[14]
10	1.51	烟酸	$C_6H_5NO_2$	$[M+H]^+$	124.039 3	124.039 2	-0.8	80.049 5	D	[10]
11	1.52	焦谷氨酸	$C_5H_7NO_3$	$[M+H]^+$	130.049 9	130.050 0	0.8	84.044 4	C	[11,14]
12	1.61	腺苷	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	$[M+H]^+$	268.104 0	268.104 1	0.4	136.061 8、119.035 4	D	[11,14]
13	1.61	L-酪氨酸	$C_9H_{11}NO_3$	$[M-H]^-$	266.088 4	266.089 2	3.0	134.047 1	C	[9]
				$[M+H]^+$	182.081 2	182.081 3	0.6	165.054 7、147.041 1、136.075 7、 119.049 2		
P14	1.64	香豆素	$C_9H_6O_2$	$[M-H]^-$	180.065 5	180.066 3	4.4	163.040 0、136.076 9、72.009 1	E	[16]
				$[M+H]^+$	147.044 1	147.044 2	0.7	119.049 1、91.054 2		
15	1.81	异亮氨酸	$C_6H_{13}NO_2$	$[M+H]^+$	132.101 9	132.102 0	0.8	86.096 3、69.069 9	C	[9,13]
16	1.96	亮氨酸	$C_6H_{13}NO_2$	$[M+H]^+$	132.101 9	132.102 0	0.8	86.096 4、69.070 0	C	[9,13]
17	2.22	没食子酸	$C_7H_6O_5$	$[M-H]^-$	169.013 2	169.014 0	4.7	125.024 3、107.013 7、97.029 5、 69.034 6	B	[18-19]
18	3.24	苯丙氨酸	$C_9H_9NO_2$	$[M+H]^+$	166.086 3	166.086 2	-0.6	149.059 7、120.080 8、103.054 2	C	[10]
19	4.71	原儿茶酸	$C_7H_6O_4$	$[M-H]^-$	164.070 6	164.071 4	4.9	147.045 1、120.045 2、72.009 1	B	[19-20]
				$[M+H]^+$	153.018 2	153.018 9	4.4	109.029 4、91.018 9		
P20	6.12	新绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M+H]^+$	355.102 4	355.103 5	3.1	163.039 0	B	[21]
				$[M-H]^-$	353.086 7	353.087 5	2.3	191.055 9、179.034 8、173.045 3、 135.045 1		
P21*	7.87	绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M+H]^+$	355.102 4	355.103 6	3.4	163.038 9	B	[21]
				$[M-H]^-$	353.086 7	353.088 0	2.6	191.056 0、179.035 0、173.045 5、 161.024 4、135.045 1		
P22	8.30	隐绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M+H]^+$	355.102 4	355.103 6	3.4	163.038 9	B	[21]
				$[M-H]^-$	353.086 7	353.087 8	3.1	191.055 9、179.035 0、173.045 5、 135.045 2		
P23*	8.57	咖啡酸	$C_9H_8O_4$	$[M+H]^+$	181.049 5	181.049 1	-2.2	163.038 9、135.044 1	B	[22]
				$[M-H]^-$	179.033 9	179.034 9	4.5	135.045 2、107.050 3		
P24	8.70	香草酸	$C_8H_8O_4$	$[M-H]^-$	167.033 9	167.034 7	4.8	123.045 2、79.055 5	B	[9,16]
25	9.89	1,3-二咖啡 酰奎宁酸	$C_{25}H_{24}O_{12}$	$[M-H]^-$	515.118 4	515.117 9	-1.0	353.087 3、191.055 9、179.034 8、 173.045 4、135.045 1	B	[24-25]
26	10.30	3-O-阿魏酰 奎宁酸	$C_{17}H_{20}O_9$	$[M-H]^-$	367.102 4	367.102 5	0.3	191.056 9、173.045 4、134.037 3、 93.034 6	B	[16,23]

表1 (续)

编号	t_R / min	化合物	分子式	离子 模式	理论 m/z	实测 m/z	误差/ ($\times 10^{-6}$)	二级碎片离子	分 类	文献
27	10.53	香草醛	$C_8H_8O_3$	$[M-H]^-$	151.039 0	151.039 7	4.6	136.016 5	B	[23]
P28	10.96	对香豆酸	$C_9H_8O_3$	$[M-H]^-$	163.039 0	163.039 7	4.3	145.890 4、119.050 2、93.034 6	B	[13]
29	11.84	茛菪亭	$C_{10}H_8O_4$	$[M+H]^+$	193.049 5	193.049 7	1.0	178.026 1、133.028 4	E	[26]
				$[M-H]^-$	191.033 9	191.034 8	4.7	176.011 4、148.016 5		[27]
30	11.84	辛二酸	$C_8H_{14}O_4$	$[M-H]^-$	173.080 8	173.081 6	4.6	129.092 1、111.081 5	B	[28]
P31	12.22	6-甲氧基 香豆素	$C_{10}H_8O_3$	$[M+H]^+$	177.054 6	177.054 7	0.6	163.039 0、149.059 8、145.028 5、 134.036 4、117.033 5	E	[29]
P32*	12.24	阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	$[M+H]^+$	195.065 2	195.065 2	0.0	177.054 6、149.059 7、134.036 2	B	[9,24]
				$[M-H]^-$	193.049 5	193.050 4	4.7	178.027 0、149.060 7、134.037 3		[28]
33	12.45	芦丁	$C_{27}H_{30}O_{16}$	$[M+H]^+$	611.160 7	611.161 3	1.0	465.108 0、303.052 7、85.030 3	G	[30]
				$[M-H]^-$	609.145 0	609.145 4	0.7	300.027 1、271.024 6、255.029 3、 243.029 7、151.003 2		[13]
34	12.53	异嗪皮啶	$C_{11}H_{10}O_5$	$[M+H]^+$	223.060 1	223.060 5	1.8	207.028 8、190.026 0、179.033 8、 162.031 1、134.0636 1	E	[31]
				$[M-H]^-$	221.045 0	221.045 4	1.8	206.021 9、190.998 4、163.003 6		[32]
P35	13.39	异阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	$[M-H]^-$	193.049 5	193.050 4	4.7	178.027 1、149.060 8、134.037 3	B	[19]
P36	13.66	洋川芎内 酯S/R	$C_{12}H_{16}O_5$	$[M-H]^-$	239.091 4	239.092 3	3.8	227.892 8、195.012 6、177.092 1、 167.107 7、151.076 5	A	[31]
P37	14.28	洋川芎内 酯G/K	$C_{12}H_{16}O_3$	$[M+H]^+$	209.117 2	209.117 3	0.5	191.106 8、163.111 8、153.054 7	A	[33-34]
38	14.35	洋川芎内 酯J/N	$C_{12}H_{18}O_4$	$[M+Na]^+$	249.109 7	249.109 8	0.4	227.127 8、209.117 2、191.106 6、 163.111 8、153.054 6	A	[33-34]
39	14.54	1,4-二咖啡 酰奎宁酸	$C_{25}H_{24}O_{12}$	$[M-H]^-$	515.118 4	515.118 9	1.0	353.087 4、191.056 0、179.034 9、 173.045 4、135.045 1	B	[25,28]
P40	14.60	洋川芎内 酯G/K	$C_{12}H_{16}O_3$	$[M+H]^+$	209.117 2	209.117 5	1.4	191.106 7、163.111 8、153.054 6	A	[33-34]
41	14.64	川芎嗪	$C_{16}H_{12}N_2O_2$	$[M+H]^+$	265.097 2	265.097 0	-0.8	247.086 1、227.840 9、219.091 7	D	[33,35]
P42	14.79	洋川芎内 酯J/N	$C_{12}H_{18}O_4$	$[M+Na]^+$	249.109 7	249.109 9	0.8	227.127 7、209.117 2、191.106 6、 163.111 7、153.054 6	A	[33-34]
P43	15.41	洋川芎内 酯S/R	$C_{12}H_{16}O_5$	$[M-H]^-$	239.091 4	239.092 3	3.8	195.012 5、177.092 2	A	[33]
P44	15.52	水杨酸	$C_7H_6O_3$	$[M-H]^-$	137.023 3	137.023 4	0.7	93.034 6	B	[14,28]
P45	15.76	洋川芎内 酯F	$C_{12}H_{14}O_3$	$[M+H]^+$	207.101 6	207.101 5	-0.5	189.091 0、161.096 1、147.080 5、 133.064 8、119.085 5、105.069 8	A	[33,35]
P46	15.88	壬二酸	$C_9H_{16}O_4$	$[M-H]^-$	187.096 5	187.097 4	4.8	169.087 1、125.097 1	B	[16,28]
47	16.28	1,5-二咖啡 酰奎宁酸	$C_{25}H_{24}O_{12}$	$[M-H]^-$	515.118 4	515.117 5	-1.8	353.087 4、191.056 0、179.034 9、 173.045 4、135.045 1	B	[25]
48	16.60	开环异落 叶松脂素	$C_{20}H_{26}O_6$	$[M-H]^-$	361.164 6	361.165 1	1.4	346.141 7、315.123 9、179.071 2、 165.055 5	F	[36]
P49*	17.01	洋川芎内 酯I	$C_{12}H_{16}O_4$	$[M+Na]^+$	247.094 4	247.094 1	-1.2	225.113 3、207.102 8、189.092 7、 179.108 0、165.092 5、161.097 2	A	[9,34]
P50	17.76	洋川芎内 酯D	$C_{12}H_{14}O_4$	$[M+H]^+$	223.096 5	223.096 7	0.9	205.086 1、177.091 1、149.059 8	A	[34]
				$[M-H]^-$	221.080 8	221.081 8	4.5	177.092 0		[33]

表 1 (续)

编号	t_R / min	化合物	分子式	离子 模式	理论 m/z	实测 m/z	误差/ ($\times 10^{-6}$)	二级碎片离子	分 类	文献
P51*	18.15	洋川芎内 酯 H	C ₁₂ H ₁₆ O ₄	[M+Na] ⁺	247.094 1	247.094 3	0.8	225.112 1、207.103 2、189.092 6、 179.108 0、161.097 3、151.112 9、 133.102 1	A	[9,35]
P52	18.32	对羟基苯 甲酸丁酯	C ₁₁ H ₁₄ O ₃	[M-H] ⁻	193.085 9	193.086 9	5.2	150.032 3、136.016 6、122.031 7、 108.021 7	B	[28]
53	22.14	丁烯基苯 酐或异构体	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	[M+H] ⁺	189.091 0	189.091 1	0.5	171.080 5、161.096 1、143.085 5、 128.062 0	A	[9,34]
P54	24.82	阿魏酸松 柏酯	C ₂₀ H ₂₀ O ₆	[M-H] ⁻	355.117 6	355.118 3	2.0	311.128 7、296.105 2、281.081 7、 235.076 4、173.060 6、159.045 0	B	[8]
55	25.65	4,7-二羟基-3- 丁基苯酐	C ₁₂ H ₁₄ O ₄	[M-H] ⁻	221.080 8	221.081 7	4.1	177.092 0、148.053 0、134.037 3	A	[33]
P56	26.79	丁烯基苯酐 或异构体	C ₁₂ H ₁₂ O ₂	[M+H] ⁺	189.091 0	189.091 1	0.5	171.080 5、161.096 2、143.085 6、 128.062 1	A	[9,34]
P57	27.04	E-藁本内酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	[M+H] ⁺	191.106 7	191.106 8	0.5	173.096 0、163.112 0、149.059 6、 145.101 2、135.044 0、91.054 2	A	[9,28]
58	27.23	新当归内酯	C ₂₄ H ₂₈ O ₄	[M+H] ⁺	381.206 0	381.205 6	-1.1	363.122 6、335.127 7、191.033 7	A	[37]
P59	27.83	4-羟基-3- 丁基苯酐	C ₁₂ H ₁₄ O ₃	[M+H] ⁺	207.101 6	207.101 7	0.5	189.091 0、161.096 1、147.080 4、 133.064 8、119.085 6、105.069 9	A	[33,35]
				[M-H] ⁻	205.085 9	205.086 9	4.9	161.097 2、132.058 1、106.042 4		[38]
60	28.25	新蛇床内酯	C ₁₂ H ₁₈ O ₂	[M+H] ⁺	195.138 0	195.137 9	-0.5	177.127 3、159.116 8、149.132 4	A	[31,33]
61	28.34	欧当归内 酯 A	C ₂₄ H ₂₈ O ₄	[M+H] ⁺	381.206 0	381.205 4	-1.6	191.106 7、173.096 2、163.111 8、 145.101 1	A	[31,33]
P62*	28.42	Z-藁本内酯	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	[M+H] ⁺	191.106 7	191.106 8	0.5	173.096 0、163.112 0、149.059 6、 145.101 2、135.044 0、91.054 2	A	[33-34]
63	28.42	洋川芎内 酯 M、Q	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	[M+H] ⁺	279.159 1	279.159 4	1.1	261.148 5、233.153 9、191.106 8	A	[34]
P64	28.49	洋川芎内 酯 B	C ₁₂ H ₁₂ O ₃	[M-H] ⁻	203.070 3	203.071 3	4.9	174.032 2、160.016 5、145.029 5、 132.021 8	A	[33,35]
P65	28.79	13-羟基-9, 11-十八碳 二烯酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	[M-H] ⁻	295.226 8	295.227 9	3.7	277.217 3、195.139 0	B	[28]
66	28.89	十二烷基 乙醇胺	C ₁₆ H ₃₅ NO ₂	[M+H] ⁺	274.274 1	274.274 3	0.7	256.263 6、88.075 6	D	[39]
67	28.96	洋川芎内 酯 M/Q	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	[M+H] ⁺	279.159 1	279.159 3	0.7	261.148 5、233.153 7、191.106 7	A	[34]
P68*	29.30	洋川芎内 酯 A	C ₁₂ H ₁₆ O ₂	[M+H] ⁺	193.122 3	193.122 3	0.0	175.111 7、147.116 8、137.059 7、 119.085 6、105.069 8、93.069 9	A	[34-35]
P69*	30.28	正丁基苯 酐	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	[M+H] ⁺	191.106 7	191.106 6	-0.5	173.096 1、163.111 8、149.059 7、 145.101 2、135.044 0、91.054 2	A	[9,35]

P-入血原型成分;*-经过对照品比对;A-苯酐类;B-有机酚酸类;C-氨基酸类;D-生物碱类;E-香豆素类;F-木脂素类;G-黄酮类。
P-ingredient of blood prototype; *-after comparison with reference materials; A-phthalides; B-organic phenolic acids; C-amino acids; D-alkaloids; E-coumarins; F-lignans; G-flavonoids.

3.2 主要化学成分质谱解析

3.2.1 苯酐类成分质谱解析 苯酐类化合物多在正离子模式下具有较好响应,在裂解过程中其内酯

环易开环,其烷基侧链也易在高能碰撞下脱去。本研究共鉴定出苯酐类成分 24 个,现以示例阐述其质谱裂解规律。化合物 P68 的母离子为 m/z 193.122 3

$[M+H]^+$, 可推断该化合物分子式为 $C_{12}H_{16}O_2$, 内酯环开环脱水产生 m/z 175.111 7 $[M+H-H_2O]^+$ 碎片离子, 再脱去 1 分子 CO 形成 m/z 147.116 8 $[M+H-H_2O-CO]^+$ 碎片离子, 进而其烷基侧链依次脱去产生 m/z 119.085 6 $[M+H-H_2O-CO-C_2H_4]^+$ 、 m/z 105.069 8 $[M+H-H_2O-CO-C_3H_6]^+$ 和 m/z 91.054 2 $[M+H-H_2O-CO-C_4H_8]^+$ 碎片离子; 母离子先脱烷基侧链则产生丰度较高的 m/z 137.059 7 $[M+H-C_4H_8]^+$ 碎片离子, 然后再开环形成 m/z 93.069 9 $[M+H-C_4H_8-CO_2]^+$ 碎片离子。根据文献报道^[40-42]且进行对照品比对, 确定化合物 **P68** 为洋川芎内酯 A, 二级质谱图及可能的裂解途径见图 2。

3.2.2 有机酚酸类成分质谱解析 有机酚酸在负离子模式下具有较高响应, 在裂解过程中容易丢失 CO、 H_2O 、 CO_2 和 NH_3 等基团。本研究共鉴定出有机酚酸类成分 24 个, 现以示例阐述其质谱裂解规律。化合物 **P21** 的母离子为 m/z 353.087 6 $[M-H]^-$, 可

推断该化合物分子式为 $C_{16}H_{18}O_9$, 母离子通过酰基断裂得到 m/z 191.056 0 $[M-H-C_8H_6O_3]^-$ 、 m/z 179.035 0 $[M-H-C_7H_{10}O_5]^-$ 2 个碎片, 分别对应奎宁酸和咖啡酸碎片, m/z 191.056 0 $[M-H-C_8H_6O_3]^-$ 脱去 1 分子 H_2O 后得到 m/z 173.045 5 $[M-H-C_8H_6O_3-H_2O]^-$, m/z 179.035 0 $[M-H-C_7H_{10}O_5]^-$ 脱去 1 分子 CO_2 后得到 m/z 135.045 1 $[M-H-C_7H_{10}O_5-CO_2]^-$, **P21** 母离子脱去 1 分子奎宁酸得到 m/z 161.024 4 $[M-H-C_7H_{12}O_6]^-$ 。根据文献报道^[43-45]且进行对照品比对, 可确定化合物 **P21** 为绿原酸, 二级质谱图及可能的裂解途径见图 3。

3.2.3 氨基酸类成分质谱解析 氨基酸类化合物结构中具有氨基和羧基, 在质谱中一般沿侧链向苯环方向逐步丢失 NH_3 、 $COOH_2$ 等基团, 在正离子模式下常检测到丰度较低的母离子^[24]。本研究共鉴定出 8 种氨基酸类成分, 现以示例阐述其质谱裂解规律。化合物 **13** 的母离子为 m/z 182.081 3 $[M+$

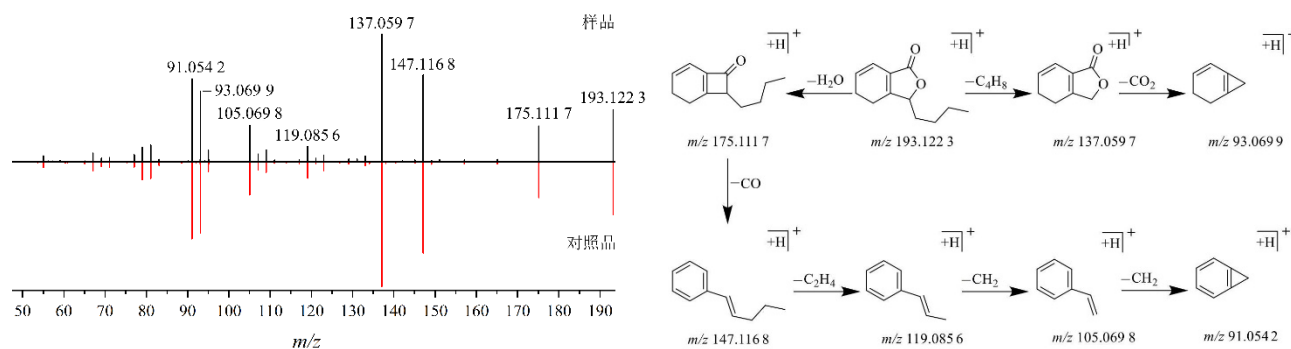


图2 洋川芎内酯 A 的二级质谱图和可能的裂解途径

Fig. 2 Secondary mass spectrum and possible cleavage pathway of senkyunolide A

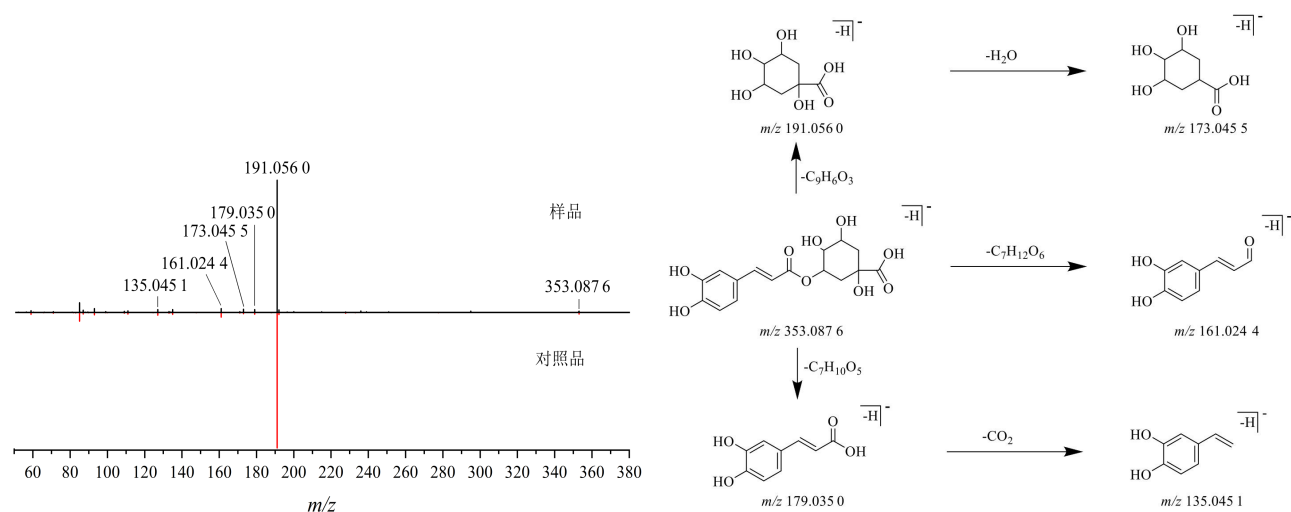


图3 绿原酸的二级质谱图和可能的裂解途径

Fig. 3 Secondary mass spectrum and possible cleavage pathway of chlorogenic acid

$\text{H}]^+$, 推测其分子式为 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$, 丢失 1 分子 NH_3 基团, 产生 m/z 165.054 7 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$ 碎片离子, 进一步丢失 1 分子 COOH_2 基团, 产生 m/z 119.049 2 $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3-\text{COOH}_2]^+$ 碎片离子; 如母离子先丢失 1 分子 COOH_2 基团, 则产生丰度较高的 m/z 136.075 8 $[\text{M}+\text{H}-\text{COOH}_2]^+$ 碎片离子, 进一步丢失 1 分子 NH_3 基团, 同样产生 m/z 119.049 2 $[\text{M}+\text{H}-\text{COOH}_2-\text{NH}_3]^+$ 碎片离子。根据文献报道^[46]且结合质谱裂解规律, 可推测化合物 **13** 为 *L*-酪氨酸, 其二级质谱图及可能的裂解途径见图 4。

3.2.4 生物碱类成分质谱解析 生物碱类化合物指含氮的有机化合物, 通常有含氮原子的环状结构。本研究共鉴定出生物碱类成分 7 个。现以示例阐述其质谱裂解规律。化合物 **12** 的母离子为 m/z 268.104 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 推测其分子式为 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_4$, 在二级质谱中可见丢失 1 分子核糖产生的丰度较高的 m/z 136.061 8 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4]^+$ 碎片离子, 进一步丢失 1 分子 NH_3 产生 m/z 119.035 4 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_4-\text{NH}_3]^+$ 碎片离子。根据文献报道^[47]且结合质谱裂解规律, 可推测化合物 **12** 为腺苷, 二级质谱图及可能的裂解途径见图 5。

3.3 当归-川芎药对入血原型成分鉴定

通过 UPLC-Orbitrap-HRMS 技术快速获取了含药血清和对照组血清样品分别在正、负离子模式下的总离子流图, 见图 6-A、B。按照“2.7”项下对数据

处理方法进行分析鉴定, 最终共鉴定出 30 个入血原型成分, 其中有苯酚类 15 个、有机酚酸类 13 个、香豆素类 2 个, 由此可见当归-川芎药对能够吸收入血的主要成分为苯酚类和有机酚酸类, 入血原型成分的质谱信息及分类情况见表 1, 提取离子流图见图 6-C。

3.4 当归-川芎药对体内代谢产物分析

在含药血清样品中共鉴定出 45 个代谢产物, 其中有 32 个苯酚类代谢产物, 13 个有机酚酸类代谢产物; 由此可见当归-川芎药对水煎液在大鼠体内的主要代谢产物为苯酚类和有机酚酸类, 代谢产物的质谱鉴定信息见表 2, 提取离子流图见图 6-D。

3.4.1 苯酚类成分代谢途径分析 苯酚类成分在体内主要发生的 I 相代谢反应包括羟基化反应、还原反应、水合反应等, II 相代谢反应为甲基化、硫酸化、葡萄糖醛酸化、谷胱甘肽结合、半胱氨酸结合等。现以示例阐述其代谢途径, 如洋川芎内酯 I/H, 由于这 2 个成分互为同分异构体, 故将其代谢产物合并处理。代谢物 **M23** 母离子为 m/z 223.096 5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 同时检测到 m/z 205、177、149 等碎片离子, 比洋川芎内酯 I/H 的母离子和碎片离子相对分子质量均少 2, 推测为洋川芎内酯 I/H 的去饱和代谢产物; 代谢物 **M35** 母离子为 m/z 239.127 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 相对分子质量比洋川芎内酯 I/H 多 14, 且检测到 m/z 207、189、179 等洋川芎内酯 I/H 的特征碎片离子, 推

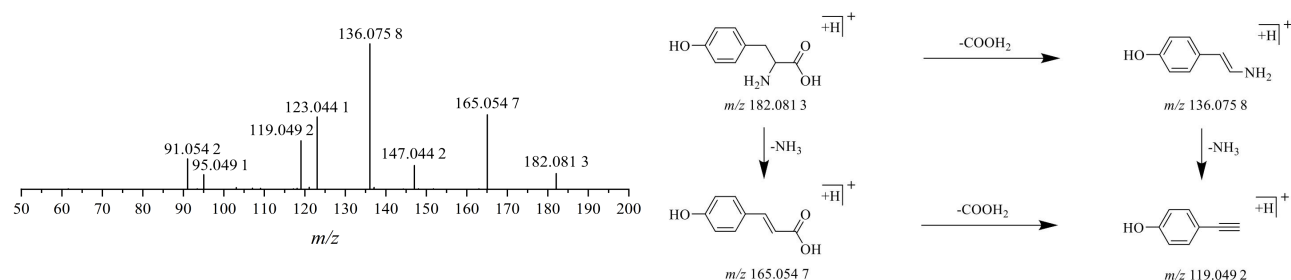


图 4 *L*-酪氨酸的二级质谱图和可能的裂解途径

Fig. 4 Secondary mass spectrum and possible cleavage pathway of *L*-tyrosine

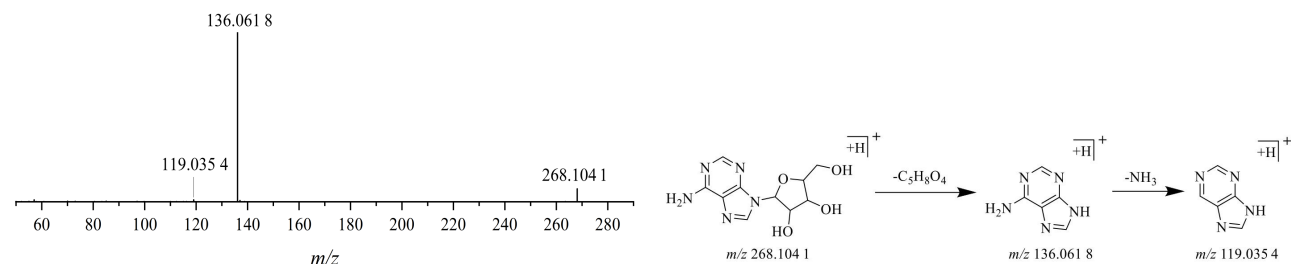


图 5 腺苷的二级质谱图和可能的裂解途径

Fig. 5 Secondary mass spectrum and possible cleavage pathway of adenosine

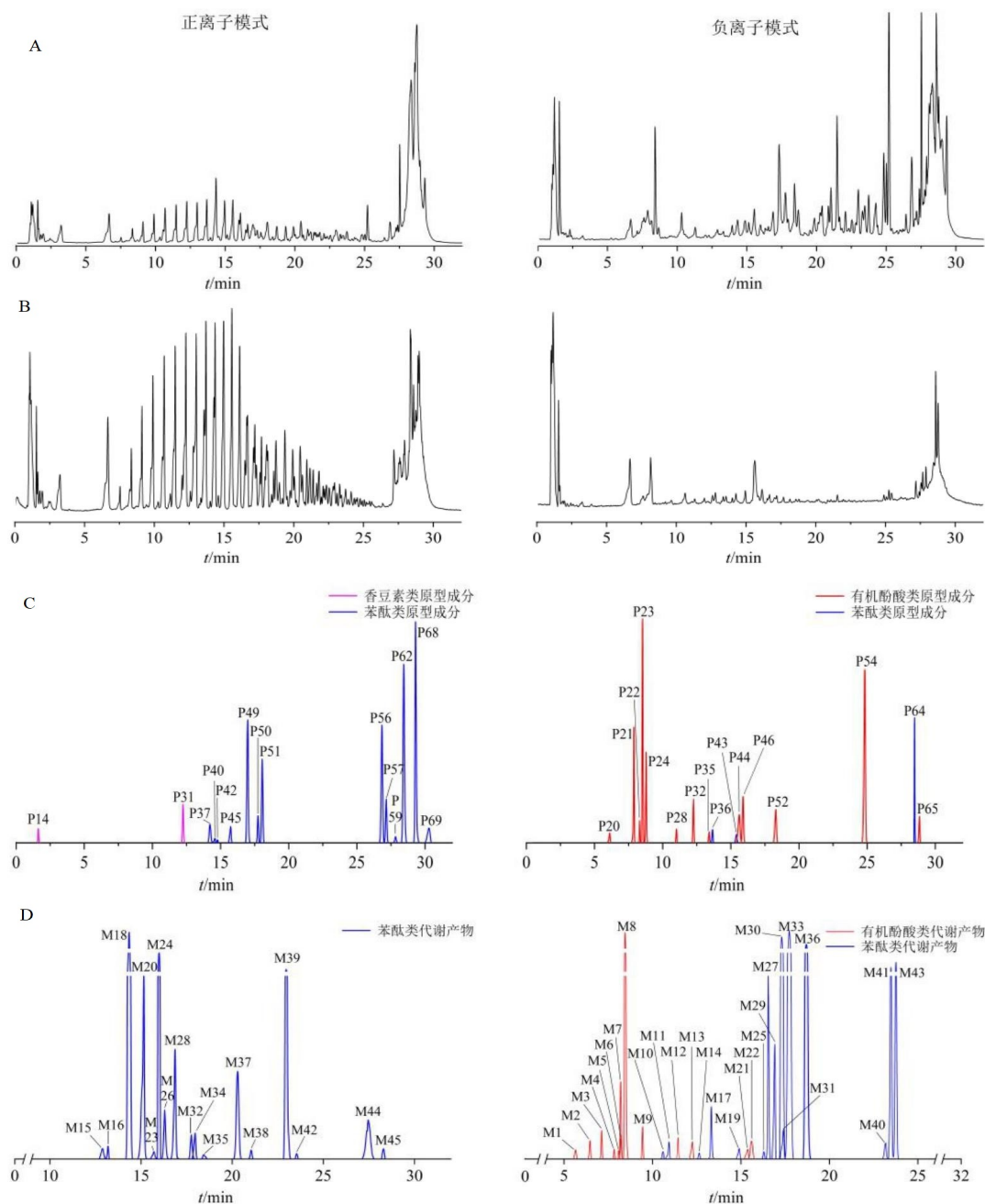


图6 血清样品总离子流图(A-含药血清,B-对照血清)和入血原型成分(C)及代谢产物(D)提取离子流图

Fig. 6 Total ion chromatograms of serum samples (A-drug containing serum, B-control serum) and extracted ion chromatograms of prototype components into blood (C) and metabolites(D)

测为其甲基化代谢产物;同理参考相关文献报道^[48-49]结合质谱裂解规律可推测M16为洋川芎内酯I/H羟基化再与谷胱甘肽结合产物;M24为其半胱氨酸结合产物;M28为其与谷胱甘肽结合产物;M38为其去羟基化再还原产物;M39为其N-乙酰半胱氨酸结合产物,洋川芎内酯I/H在大鼠体内可能的代谢途径见图7。

3.4.2 有机酸类成分代谢途径分析 有机酚酸类成分在体内发生的I相代谢反应主要为羟基化反应、

还原反应,II相代谢反应主要为甲基化、硫酸化、葡萄糖醛酸化。现以示例阐述其代谢途径,入血原型成分P23咖啡酸,其母离子为 m/z 179.034 7 $[M-H]^-$,丰度较高的碎片离子为 m/z 135.045 1 $[M-H-CO_2]^-$;代谢产物M4的母离子为 m/z 355.066 7 $[M-H]^-$,相对分子质量比咖啡酸多176,同时可见 m/z 179.034 9 $[M-H-C_6H_8O_6]^-$ 和 m/z 135.045 1 $[M-H-C_6H_8O_6-CO_2]^-$ 碎片离子,推测为咖啡酸葡萄糖醛酸化产物;代谢产物M13母离子为 m/z

表2 当归-川芎药对体内代谢产物鉴定结果

Table 2 Identification of metabolites *in vivo* in *Angelicae Sinensis Radix-Chuanxiong Rhizoma* herb pairs

编号	t_R / min	前体	代谢方式	分子式	母离子 m/z	误差/ ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 m/z
M1	5.66	P24	硫酸化	$C_8H_8O_7S$	246.991 6[M-H] ⁻	3.6	167.034 8、152.011 4、123.045 0、108.021 6
M2	6.48	P23	还原	$C_9H_{10}O_4$	181.050 5[M-H] ⁻	-0.6	163.039 9、135.045 1、119.050 2
M3	7.12	P32	葡萄糖醛酸化	$C_{16}H_{18}O_{10}$	369.081 1[M-H] ⁻	-1.4	193.050 4、178.027 1、149.060 7、134.037 2
M4	7.82	P23	葡萄糖醛酸化	$C_{15}H_{16}O_{10}$	355.066 7[M-H] ⁻	-2.0	179.034 9、135.045 1
M5	8.05	P21	脱奎宁酸+硫酸化	$C_9H_8O_6S$	242.996 5[M-H] ⁻	-2.9	163.039 9、119.050 2
M6	8.19	P23	硫酸化	$C_9H_8O_7S$	258.991 6[M-H] ⁻	-0.8	179.034 9、135.045 1
M7	8.20	P21	马尿酸	$C_9H_9NO_3$	178.050 7[M-H] ⁻	4.5	134.061 1
M8	8.48	P23	甲基化+硫酸化	$C_{10}H_{10}O_7S$	273.007 4[M-H] ⁻	0.0	193.050 5、178.027 1、149.060 8、134.037 3
M9	9.44	P32	硫酸化	$C_{10}H_{10}O_7S$	273.007 4[M-H] ⁻	0.0	193.050 5、178.027 1、149.060 7、134.037 3
M10	10.59	P45	内部水解+硫酸化	$C_{12}H_{16}O_7S$	303.054 3[M-H] ⁻	3.3	223.097 4、205.087 1、177.092 1
M11	10.96	P45	内部水解+硫酸化	$C_{12}H_{16}O_7S$	303.054 1[M-H] ⁻	2.6	223.097 4、205.086 7、177.091 8
M12	11.45	P32	脱CO	$C_9H_{10}O_3$	165.055 4[M-H] ⁻	4.9	147.045 0、121.029 6
M13	12.24	P23	甲基化	$C_{10}H_{10}O_4$	193.050 6[M-H] ⁻	0.0	178.027 1、134.037 3
M14	12.65	P50	去饱和	$C_{12}H_{12}O_4$	219.066 1[M-H] ⁻	4.1	175.076 3、133.065 8
M15	12.86	P68	羟基化+内部水解	$C_{12}H_{18}O_4$	227.126 7[M+H] ⁺	-4.8	209.117 3、191.106 8、181.122 5、163.111 9、 153.054 7
M16	13.18	P49/P51	羟基化+谷胱甘肽 结合	$C_{22}H_{33}N_3O_{10}S$	532.196 4[M+H] ⁺	0.9	457.163 0、403.154 5、385.142 6、367.133 0、 207.101 9
M17	13.34	P57/P62	羟基化+葡萄糖醛 酸化	$C_{18}H_{22}O_9$	381.118 7[M-H] ⁻	1.8	205.086 7、187.076 3
M18	14.31	P42	半胱氨酸结合	$C_{15}H_{23}NO_5S$	330.137 2[M+H] ⁺	0.6	284.131 7、209.117 4、191.106 8
M19	14.89	P57/P62	羟基化+还原	$C_{12}H_{14}O_3$	207.101 7[M-H] ⁻	0.5	189.091 0、161.096 1
M20	15.09	P42	谷胱甘肽结合	$C_{22}H_{33}N_3O_9S$	516.200 6[M+H] ⁺	-0.8	441.169 0、387.158 5、284.131 4、191.106 7
M21	15.40	P32	二甲基化	$C_{12}H_{14}O_4$	221.081 4[M-H] ⁻	2.7	177.091 9、149.097 3
M22	15.63	P24	脱CH ₂ O	$C_7H_6O_3$	137.023 9[M-H] ⁻	-4.3	93.034 6
M23	15.74	P49/P51	去饱和	$C_{12}H_{14}O_4$	223.096 5[M+H] ⁺	0.0	205.086 2、177.091 1、149.059 6
M24	15.99	P49/P51	半胱氨酸结合	$C_{15}H_{21}NO_5S$	328.121 6[M+H] ⁺	0.9	282.116 1、207.101 7、189.091 0
M25	16.26	P50	羟基化+硫酸化	$C_{12}H_{14}O_8S$	317.033 3[M-H] ⁻	2.2	237.076 6、193.086 8
M26	16.29	P57/P62	脱氢+谷胱甘肽结合	$C_{22}H_{29}N_3O_8S$	496.175 4[M+H] ⁺	1.2	367.132 2、189.091 0
M27	16.55	P50	葡萄糖醛酸化	$C_{18}H_{22}O_{10}$	397.114 7[M-H] ⁻	4.5	221.081 8、177.092 0
M28	16.87	P49/P51	谷胱甘肽结合	$C_{22}H_{31}N_3O_9S$	514.185 7[M+H] ⁺	0.6	439.153 0、385.142 8、282.115 8、207.101 6、 189.090 9
M29	16.89	P57/P62	羟基化+还原+葡 萄糖醛酸化	$C_{18}H_{24}O_9$	383.134 5[M-H] ⁻	2.1	207.102 6、161.060 8
M30	17.31	P57/P62	羟基化+硫酸化	$C_{12}H_{14}O_6S$	285.043 8[M-H] ⁻	3.9	205.086 9、177.029 1、161.097 1
M31	17.53	P57/P62	羟基化+葡萄糖醛 酸化	$C_{18}H_{22}O_9$	381.119 1[M-H] ⁻	2.9	205.086 8、161.097 0
M32	17.75	P64	硫酸化	$C_{12}H_{12}O_6S$	285.042 8[M+H] ⁺	0.4	205.085 9、187.075 3、149.023 3
M33	17.78	P50	硫酸化	$C_{12}H_{14}O_7S$	301.038 7[M-H] ⁻	3.7	221.081 8、177.092 0、92.026 8
M34	17.95	P68	内部水解	$C_{12}H_{18}O_3$	211.133 0[M+H] ⁺	0.5	193.122 1、175.111 8、165.127 5、147.116 8
M35	18.42	P49/P51	甲基化	$C_{13}H_{18}O_4$	239.127 9[M+H] ⁺	-0.4	221.117 0、207.101 6、189.091 5、179.106 6、 165.091 0、137.096 1
M36	18.71	P56	羟基化+硫酸化	$C_{12}H_{12}O_6S$	283.028 0[M-H] ⁻	3.2	203.071 3、159.081 5、130.042 4

表2 (续)

编号	t_R / min	前体	代谢方式	分子式	母离子 m/z	误差/ ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 m/z
M37	20.28	P42	乙酰半胱氨酸结合	$C_{17}H_{25}NO_6S$	372.147 9[M+H] ⁺	1.1	354.136 8、330.137 1、284.131 5、209.117 2、191.106 7
M38	21.04	P49/P51	去羟基化+还原	$C_{12}H_{20}O_3$	213.147 9[M+H] ⁺	-2.8	195.138 6、177.127 6、149.132 4
M39	22.95	P49/P51	乙酰半胱氨酸结合	$C_{17}H_{23}NO_6S$	370.132 9[M+H] ⁺	2.7	352.122 2、328.121 3、282.115 8、207.101 6、189.091 0
M40	23.16	P45	乙酰半胱氨酸结合	$C_{17}H_{21}NO_5S$	350.106 5[M-H] ⁻	2.3	221.064 0、177.074 2、162.022 9
M41	23.48	P59	甲基化+羟基化+葡萄糖醛酸化	$C_{19}H_{24}O_{10}$	411.129 7[M-H] ⁻	2.7	235.097 5、203.071 3、175.024 9
M42	23.52	P68	去甲基化+氧化	$C_{11}H_{14}O_3$	195.101 5[M+H] ⁺	-0.5	177.127 4、149.132 5
M43	23.74	P59	甲基化+羟基化+葡萄糖醛酸化	$C_{19}H_{24}O_{10}$	411.129 7[M-H] ⁻	2.7	235.097 4、203.071 2、175.024 8
M44	27.46	P68	甲基化+氧化	$C_{13}H_{18}O_3$	223.132 7[M+H] ⁺	-0.9	205.122 4、191.106 7、173.096 1、163.111 9、149.059 7
M45	28.25	P68	还原	$C_{12}H_{18}O_2$	195.138 0[M+H] ⁺	0.0	177.127 4、153.090 5、149.132 5、139.075 4

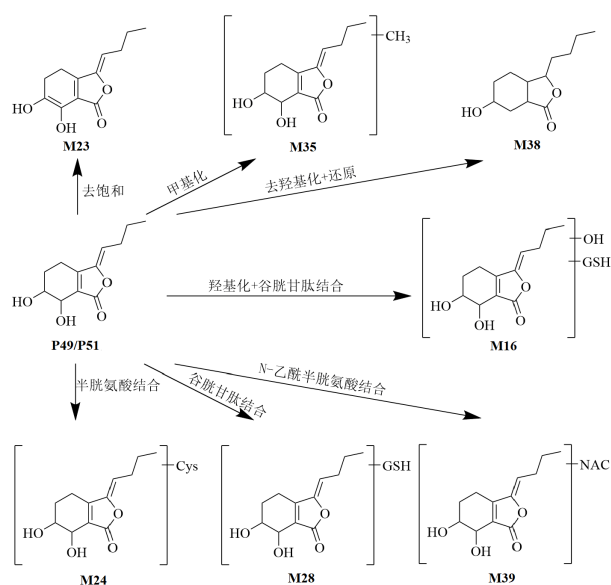


图7 洋川芎内酯 I/H 可能的代谢途径

Fig. 7 Possible metabolic pathways of senkyunolide I/H

193.050 6 [M-H]⁻, 相对分子质量比咖啡酸多 14, 且发现 m/z 178.027 1 [M-H-CH₃]⁻、 m/z 134.037 3 [M-H-CH₃-CO₂]⁻ 碎片离子, 推测为咖啡酸的甲基化代谢产物。同理参考相关文献^[50-52]结合质谱裂解规律可推测 M2 为咖啡酸侧链双键加氢还原的代谢产物; M6 为咖啡酸的硫酸化代谢产物; M8 为咖啡酸甲基化后和硫酸化代谢产物。咖啡酸在大鼠体内可能的代谢途径见图 8。

4 讨论

4.1 当归-川芎药对配伍比例分析

当归、川芎常以不同配伍比例用于许多中医方

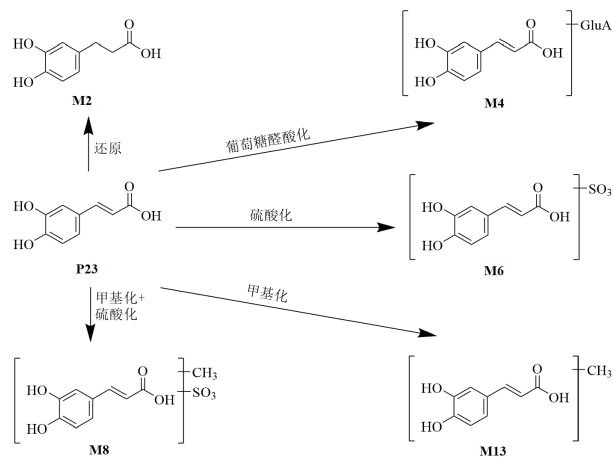


图8 咖啡酸可能的代谢途径

Fig. 8 Possible metabolic pathways of caffeic acid

剂和现代中药复方中。王欢等^[53]从《中医方剂大辞典》中选取了从汉代到清代 1 242 首含有当归和川芎的方剂, 发现两者以 1:1 配比时出现频次最多, 占总数的 68.06%; 李伟霞等^[54]基于真实世界分析某三甲医院住院处方, 发现当归和川芎以 1:1 的配伍剂量在临床中使用的频次最多, 占 42.4%; 由此可见, 当归-川芎药对用药历史悠久且从古至今主要的配伍剂量比均为 1:1。同时考虑到中药主流的提取方式仍为水煎, 故本实验以当归、川芎 1:1 配伍的水煎液为研究样本, 以期更贴近当归-川芎药对在中医临床的实际用药情况。

4.2 当归-川芎药对药效物质基础分析

在当归-川芎药对中共鉴定出 69 个化学成分, 主要包括苯酞类、有机酚酸类、生物碱类、香豆素类

等;在给药血清中鉴定出30个入血原型成分,主要是以藁本内酯、洋川芎内酯I/H/A等为代表的苯酞类成分和以阿魏酸、咖啡酸、绿原酸等为代表的有机酚酸类成分;同时在含药血清中鉴定出45种代谢产物,也主要为苯酞类和有机酚酸类成分的代谢产物。有研究表明^[55-57],入血的苯酞类和有机酚酸类成分具有镇痛、抗炎、抗氧化、抑制血小板凝集、保护心脑血管系统等作用,这恰与血瘀证发作时由于局部缺血而引起的炎症反应和氧化应激反应的治疗相契合,因此本研究推测苯酞类成分、有机酚酸类成分及二者在体内的代谢产物可能是当归-川芎药对发挥活血化瘀功效的药效物质基础。值得指出的是,在当归-川芎药对中亦鉴定出较多的氨基酸成分和生物碱成分,如精氨酸、酪氨酸、腺苷、胆碱等,这些成分也是生物体内的内源性成分,因此无法判断其是否为入血成分;但这些成分也可能在当归-川芎药对活血化瘀功效的发挥中起着积极的作用,如周艳等^[58]发现川芎的生物碱组分可以抑制大鼠的心肌纤维化,并对缺血的心肌具有保护作用。

本研究基于UPLC-Orbitrap-HRMS技术,系统地阐明了当归-川芎药对的化学成分及经大鼠口服后的入血原型成分和代谢产物,剖析了各类成分的质谱裂解规律,初步理清了苯酞类和有机酚酸类成分在大鼠体内的代谢轮廓,为当归-川芎药对药效物质基础、临床应用和作用机理研究提供了科学依据和参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张铮, 张培彤, 常瑞婷, 等. 经典名方当归四逆汤的文献考证及临床应用分析 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 8252-8262.
Zhang Z, Zhang P T, Chang R T, et al. Literature research and clinical application analysis of famous classical formula Danggui Sini Decoction [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(24): 8252-8262.
- [2] 张艳, 曹唯仪, 张艳虹, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS^E技术分析栀子-川芎药对化学成分及入血成分 [J]. 中药材, 2022, 45(7): 1638-1643.
Zhang Y, Cao W Y, Zhang Y H, et al. Based on UPLC-Q-TOF-MS^E technology, the chemical components and blood components of *Gardenia-Ligusticum chuanxiong* were analyzed [J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(7): 1638-1643.
- [3] 蔡双洁, 方居正. 川芎及其药对研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, 2023. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230921.0755.002.html>.
- [4] 袁可欣, 谭艺, 张成玲, 等. 基于网络药理学和分子对接的"当归-川芎"药对作用机制研究 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2021, 43(10): 77-83.
Yuan K X, Tan Y, Zhang C L, et al. Research of the pharmacological mechanism of the drug pair angelicae sinensis *Radix*-*Chuanxiong* rhizoma based on network pharmacology and molecular docking [J]. J Southwest Univ Nat Sci Ed, 2021, 43(10): 77-83.
- [5] 泥文娟, 张书琦, 王晓艳, 等. 当归-川芎药对对脑缺血/再灌注损伤大鼠 JAK-STAT 信号通路的影响 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(9): 1305-1311.
Ni W J, Zhang S Q, Wang X Y, et al. Effect of Danggui-Chuanxiong herb pair on JAK-STAT signaling pathway in rats with cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(9): 1305-1311.
- [6] Yang W Z, Zhang Y B, Wu W Y, et al. Approaches to establish Q-markers for the quality standards of traditional Chinese medicines [J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(4): 439-446.
- [7] 武晓伟, 郝艳艳, 聂春霞, 等. 中药血清药物化学的方法学概述及应用领域研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 173-179.
Wu X W, Hao Y Y, Nie C X, et al. An overview of methodology and research progress on application of serum pharmacochimistry of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2019, 25(3): 173-179.
- [8] 胡静. 基于UPLC-Q-TOF-MS结合诊断离子与分子网络策略解析当归补血汤的化学成分 [D]. 太原: 山西大学, 2021.
Hu J. Study on chemical components of Danggui Buxue Decoction based on UPLC-Q-TOF-MS combined with diagnostic ions and molecular network strategies [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2021.
- [9] 杨福燕, 许如玲, 钮炜, 等. 经典名方一贯煎标准煎液UPLC-Q-TOF-MS化学成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2134-2147.
Yang F Y, Xu R L, Niu W, et al. UPLC-Q-TOF-MS analysis of chemical constituents of classical prescription Yiguanjian standard decoction [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(8): 2134-2147.
- [10] 王允吉, 潘文华, 王海丹, 等. 基于UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS技术的乌鳖返春口服液化学成分分析 [J].

- 中南药学, 2023, 21(5): 1228-1239.
- Wang Y J, Pan W H, Wang H D, et al. Chemical components in Wubie Fanchun oral liquid by UHPLC-QExactive-Orbitrap-MS [J]. Cent South Pharm, 2023, 21 (5): 1228-1239.
- [11] 田孟尧, 王梦晓, 罗珂珂, 等. 地黄宝源颗粒治疗糖尿病药效评价及基于UHPLC-LTQ-Orbitrap MS的成分分析和体内分布[J/OL]. 中国中药杂志, 2024. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20231230.201>.
- Tian M Y, Wang M X, Luo K K, et al. Evaluation of efficacy of Dihuang Baoyuan Granules for diabetes mellitus and composition analysis and *in vivo* distribution based on UHPLC-LTQ-Orbitrap MS [J/OL]. China J Chin Mater Med, (2024-01-11) [2024-02-08]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20231230.201>.
- [12] 于爽, 潘艳丽, 刘慧宁, 等. 基于序贯代谢的五味子入血及脑脊液成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30 (3): 114-123.
- Yu S, Pan Y L, Liu H N, et al. Analysis on components absorbed into blood and cerebrospinal fluid of *Schisandrae Chinensis Fructus* based on sequential metabolism [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30 (3): 114-123.
- [13] 院军, 张宏伟, 张振凌, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS的文冠果种子不同部位化学成分比较[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6347-6360.
- Yuan J, Zhang H W, Zhang Z L, et al. Comparison of chemical compositions of different parts of *Xanthoceras sorbifolium* seeds based on UHPLC-Q-Orbitrap HRMS [J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(23): 6347-6360.
- [14] Ma Y, Huang B X, Tang W W, et al. Characterization of chemical constituents and metabolites in rat plasma after oral administration of San Miao Wan by ultra-high performance liquid chromatography tandem Q-Exactive Orbitrap mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2021, 1178: 122793.
- [15] 朱徐东, 姚伟, 严斐霞, 等. 基于UPLC-Q/TOF-MS技术快速分析樟帮九蒸九晒地黄的化学成分及固体辅料缓解地黄"滋腻碍脾"的功能研究[J/OL]. 中国现代应用药学, (2023-12-27) [2024-02-13]. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223933>.
- Zhu X D, Yao W, Yan F X, et al. Rapid analysis of the chemical composition of Zhangbang Nine Steamming Nine Sun-dying *Rehmanniae Radix* based on UPLC-Q/TOF-MS technique and study on the function of solid excipients in alleviating the "Nourishing and Spleen-impairing" effect of *Rehmanniae Radix* [J/OL]. Chin J Mod Appl Pharm, (2023-12-27) [2024-02-13]. <https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20223933>.
- [16] 武宇佳, 万浩芳, 李畅, 等. 基于HPLC-Q-Exactive液质联用技术与HPLC的通脉降糖胶囊成分分析及指纹图谱研究[J]. 中草药, 2022, 53(21): 6686-6697.
- Wu Y J, Wan H F, Li C, et al. Composition analysis and fingerprint establishment of Tongmai Jiangtang Capsule based on HPLC-Q-Exactive-MS and HPLC [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(21): 6686-6697.
- [17] 蒋勋, 陶会, 宋杰玉, 等. 基于UPLC-Q-Orbitrap高分辨质谱分析贵州红茶的品质特征[J]. 中国食品学报, 2023, 23(5): 341-351.
- Jiang X, Tao H, Song J Y, et al. Analysis of quality characteristics of Guizhou black tea based on UPLC-Q-orbitrap high-resolution mass spectrometry [J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2023, 23(5): 341-351.
- [18] 高文雅, 赵海誉, 高双荣, 等. 液质联用技术鉴定至宝三鞭丸化学成分[J]. 中成药, 2024, 46(1): 161-169.
- Gao W Y, Zhao H Y, Gao S R, et al. Identification of chemical constituents from Zhibao Sanbian Pills based on LCMS technology [J]. Chin Tradit Pat Med, 2024, 46(1): 161-169.
- [19] 杨彦涛, 李卓伦, 周霖, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS技术的肾康注射液在大鼠体内代谢产物的鉴定及代谢途径分析[J]. 中草药, 2024, 55(3): 730-745.
- Yang Y T, Li Z L, Zhou L, et al. Metabolites identification and metabolic pathway analysis of Shenkang Injection in rats based on UHPLC-Q-Orbitrap HRMS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(3): 730-745.
- [20] He Y, Su W W, Chen T B, et al. Identification of prototype compounds and derived metabolites of Naoxintong capsule in beagle dog urine and feces by UFLC-Q-TOF-MS/MS [J]. J Pharm Biomed Anal, 2019, 176: 112806.
- [21] 牟越, 刘博, 张璇, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS的连翘不同部位成分分析及其抗炎活性评价[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 968-980.
- Mu Y, Liu B, Zhang X, et al. Analysis of constituents in different parts of *Forsythia suspensa* by UPLC-Q-TOF-MS and evaluation of their anti-inflammatory activity [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(4): 968-980.
- [22] 梁洁, 郑飘雪, 陈辉华, 等. 止得咳颗粒在大鼠体内的代谢产物研究[J]. 中国药房, 2024, 35(2): 172-178.
- Liang J, Zheng P X, Chen H H, et al. Study on metabolites derived from Zhideke Granules in rats *in vivo* [J]. China Pharm, 2024, 35(2): 172-178.
- [23] 罗玉婷, 曾宇骄, 彭家艳, 等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS技术的藏药吉尼德协化学成分分析研究[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(17): 1727-1735.
- Luo Y T, Zeng Y J, Peng J Y, et al. Chemical composition

- analysis of Tibetan medicine Ji-ni-de-Xie based on UPLC-Q-Executive Orbitrap MS technology [J]. Chin J N Drugs, 2022, 31(17): 1727-1735.
- [24] 朱赞斐, 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.
- [25] 游飞祥, 韩彦琪, 龚苏晓, 等. HPLC-Q-TOF-MS 分析植物凉茶中的化学成分 [J]. 食品研究与开发, 2016, 37(8): 161-165.
- You F X, Han Y Q, Gong S X, et al. Analysis of chemical constituents in herbal tea based on HPLC-Q-TOF-MS [J]. Food Res Dev, 2016, 37(8): 161-165.
- [26] 刘静, 龙凯花, 马战平, 等. 基于 UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS 的益肺解毒颗粒化学成分分析 [J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(21): 1940-1954.
- Liu J, Long K H, Ma Z P, et al. Analysis of chemical constituents of Yifei Jiedu Granules by UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS [J]. Chin Pharm J, 2023, 58(21): 1940-1954.
- [27] 乔亚玲, 孟昭军, 刘亚蓉, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap-MS 技术的青海枸杞"柴杞1号"化学成分分析 [J]. 中南药学, 2023, 21(9): 2342-2347.
- Qiao Y L, Meng Z J, Liu Y R, et al. Chemical constituents of *Lycium barbarum* "Chaiqi 1" from Qinghai based on UPLC-Q-Orbitrap-MS [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(9): 2342-2347.
- [28] 张宝, 李悦, 陈婷婷, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive-Plus-Orbitrap-MS 技术分析蛇含委陵菜的化学成分 [J]. 中药材, 2023, (12): 3014-3022.
- Zhang B, Li Y, Chen T T, et al. Chemical composition analysis of *Potentilla kleiniana* Wight based on UPLC-Q-Exactive-Plus-Orbitrap-MS [J]. J Chin Med Mater, 2023, (12): 3014-3022.
- [29] 孙璐, 邓仕任, 夏林波, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap-MS 技术的九里香根化学成分分析 [J]. 药学研究, 2023, 42(12): 982-987, 993.
- Sun L, Deng S R, Xia L B, et al. Chemical composition analysis of the root of *Murraya exotica* based on UPLC-Q-Orbitrap-MS [J]. J Pharm Res, 2023, 42(12): 982-987, 993.
- [30] 安琪, 武林芝, 侯丽华, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 的生脉饮(党参方)口服液化学成分分析 [J/OL]. 中国现代中药, (2024-01-30) [2024-02-13]. <https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20230710003>.
- An Q, Wu L Z, Hou L H, et al. Identification of chemical constituents in Shengmai Yin (Dangshen Prescription) Oral Liquid by UPLC-Q-TOF/MS/MS [J/OL]. Mod Chin Med, (2024-01-30) [2024-02-13]. <https://doi.org/10.13313/j.issn.1673-4890.20230710003>.
- [31] 线金珠, 孙国东, 李贵森, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的五加生化胶囊血清药物化学的初步研究 [J]. 中国中医药科技, 2023, 30(4): 671-679.
- Xian J Z, Sun G D, Li G S, et al. Preliminary Study On Serum Pharmacochimistry of Wujia Shenhua Capsule (五加生化胶囊) based on UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2023, 30(4): 671-679.
- [32] 韦卓纯, 林绘, 彭颖, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的清热消炎宁胶囊化学成分分析 [J]. 今日药学, 2021, 31(10): 741-747, 760.
- Wei Z C, Lin H, Peng Y, et al. Identification of chemical compositions in qingrexiaoyanning capsule by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Pharm Today, 2021, 31(10): 741-747, 760.
- [33] 裴科, 宁燕, 蔡皓, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 和整合网络药理学的川芎酒制后增强抗脑缺血损伤作用机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(12): 164-173.
- Pei K, Ning Y, Cai H, et al. Mechanism analysis of strengthening anti-cerebral ischemia injury of *Chuanxiong* rhizoma processed with wine based on UHPLC-Q-orbitrap HRMS and integrated network pharmacology [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(12): 164-173.
- [34] 刘建庭, 仇瑜, 卜睿臻, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的痹祺胶囊化学物质组及入血成分的研究 [J]. 中草药, 2021, 52(18): 5496-5513.
- Liu J T, Zhang Y, Bu R Z, et al. Identification of chemical components and blood components of Biqi Capsules by UPLC-Q/TOF-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(18): 5496-5513.
- [35] 刘佳星, 魏洁, 武锦春, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的酸枣仁汤颗粒化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 1-12.
- Liu J X, Wei J, Wu J C, et al. Identification of chemical constituents in Suanzaoren Tang Granules by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(12): 1-12.
- [36] 廖翠平, 赵鹿, 肖娟兰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术分析蒙药黄芦木中的化学成分 [J]. 中药材, 2020, 43(10): 2459-2464.
- Liao C P, Zhao L, Xiao J L, et al. Analysis of chemical constituents in Mongolian medicine *Astragalus membranaceus* based on UPLC-Q-TOF-MS/MS technology [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(10): 2459-2464.

- [37] 张纪红, 吴卫东, 刘建庭, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS技术活血止痛胶囊化学成分的快速分析[J]. 中草药, 2020, 51(12): 3139-3146.
- Zhang J H, Wu W D, Liu J T, et al. Rapid analysis of chemical constituents of Huoxue Zhitong Capsules based on UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(12): 3139-3146.
- [38] 尹权微, 林夏, 秦建平, 等. UPLC-QTOF/MS法对活血通络粉针化学成分的初步分析[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(3): 198-200.
- Yin Q W, Lin X, Qin J P, et al. Chemical composition of Huoxue Tongluo sterile powder by UPLC-QTOF/MS [J]. Pharm Clin Res, 2016, 24(3): 198-200.
- [39] 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 Formulae, 2019, 25(7): 173-183.
- [40] Zhang H, Liu C J, Wang M H, et al. Metabolic profiling of senkyunolide A and identification of its metabolites in hepatocytes by ultra-high-performance liquid chromatography combined with diode-array detector and high-resolution mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2020, 34(21): e8894.
- [41] 贾志鑫, 丛诗语, 潘明霞, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS的速效救心丸化学成分定性分析[J]. 药物评价研究, 2023, 46(2): 330-341.
- Jia Z X, Cong S Y, Pan M X, et al. Analysis of chemical constituents of Suxiao Jiuxin Pills by UPLC-Q-TOF-MS [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(2): 330-341.
- [42] 张奥, 段天华, 徐荣荣, 等. 基于UHPLC-Q-TOF-MS技术的洋川芎内酯A在大鼠体内的代谢产物分析[J]. 中国药理学杂志, 2023, 58(14): 1287-1294.
- Zhang A, Duan T H, Xu R R, et al. Metabolite identification of senkyunolide A in rats by ultra-high performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. Chin Pharm J, 2023, 58(14): 1287-1294.
- [43] 鲁正熹, 姚静远, 印敏, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术的脉络宁注射液酯提废渣大孔树脂富集液的化学成分鉴定和含量测定[J]. 中南药学, 2023, 21(10): 2638-2646.
- Lu Z X, Yao J Y, Yin M, et al. Chemical composition and content determination in macroporous resin enrichment solution from ester extraction residue of Mailuoning injection based on UPLC-Q-TOF-MS [J]. Cent South Pharm, 2023, 21(10): 2638-2646.
- [44] Wang Y R, Wang C Z, Lin H Q, et al. Discovery of the potential biomarkers for discrimination between *Hedyotis diffusa* and *Hedyotis corymbosa* by UPLC-QTOF/MS metabolome analysis [J]. Molecules, 2018, 23(7): 1525.
- [45] Yin J X, Li C, Zhang J, et al. Comprehensive multicomponent characterization and quality assessment of Shuang-Huang-Lian Powder injection using ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight-mass spectrometry and ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole-Orbitrap-mass spectrometry [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2023, 37(7): e9479.
- [46] 姜奇瑶, 刘臣臣, 陈惠玲, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS和UPLC的六君子汤化学成分定性定量分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 169-178.
- Jiang Q Y, Liu C C, Chen H L, et al. Qualitative and quantitative analysis of chemical constituents in Liu junzintang by UPLC-Q-TOF-MS/MS and UPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2024, 30(6): 169-178.
- [47] 郑鹏, 黄敏, 张金莲, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术的江西特产中药茶芎化学成分研究[J/OL]. 天然产物研究与开发, 2023: 1-12. (2023-11-23). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20231123.1043.002.html>.
- Zheng P, Huang M, Zhang J L, et al. Study on the chemical composition of Jiangxi specialty Chinese medicine Chaxiong based on UPLC-Q-TOF-MS/MS [J/OL]. Nat Prod Res Dev, 2023: 1-12. (2023-11-23). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1335.Q.20231123.1043.002.html>.
- [48] 刘明亮, 张奥, 段天华, 等. 基于超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术的洋川芎内酯H在大鼠体内的代谢产物分析[J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(18): 1549-1556.
- Liu M L, Zhang A, Duan T H, et al. Metabolite identification of senkyunolide H in rats by ultra-high performance liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. Chin Pharm J, 2022, 57(18): 1549-1556.
- [49] Yan Y Q, Chen F P, Zou H Z, et al. A high-resolution mass spectrometric method for identification and characterization of the *in vitro* metabolites of senkyunolide H [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2022, 36(19): e9362.
- [50] 金汉台, 刘建庭, 王建方, 等. 基于UPLC-Q-TOF/MS的复方鱼腥草合剂大鼠血清药物化学研究[J]. 中草药, 2021, 52(10): 2890-2896.
- Jin H T, Liu J T, Wang J F, et al. Identification of absorbed components in rat plasma after oral administration of Yuxingcao Mixture by UPLC-Q-TOF/MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(10): 2890-

- 2896.
- [51] 史静超, 裴科, 张维钲, 等. 基于UPLC-QE-Orbitrap-MS法的芪蛭降糖胶囊血清药物化学研究 [J]. 中成药, 2023, 45(7): 2414-2419.
- Shi J C, Pei K, Zhang W Z, et al. Study on serum pharmacochemistry of Qizhi Jiangtang Capsule based on UPLC-QE-Orbitrap-MS method [J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(7): 2414-2419.
- [52] 张祎盈, 吴励萍, 冯一帆, 等. 益气葆元方提取液在大鼠血浆、胆汁、尿液和粪便中代谢产物鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4469-4479.
- Zhang Y Y, Wu L P, Feng Y F, et al. Identification of metabolites of Yiqi Baoyuan Prescription in rat plasma, bile, urine and feces after oral administration [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(16): 4469-4479.
- [53] 王欢, 唐于平, 丁安伟, 等. 当归-川芎药对不同配比的中医应用数据分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(11): 44-47.
- Wang H, Tang Y P, Ding A W, et al. Data analysis of *Radix angelicae Sinensis* and rhizoma *Ligusticum* of different proportions in the TCM clinic application [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2009, 15(11): 44-47.
- [54] 李伟霞, 张辉, 唐进法, 等. 基于真实世界的当归-川芎药对中医临床应用特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(7): 1338-1341.
- Li W X, Zhang H, Tang J F, et al. Clinical application characteristics of Danggui-Chuanxiong herb pair in Chinese medicines on basis of real-world [J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(7): 1338-1341.
- [55] 李伟霞, 泥文娟, 王晓艳, 等. 当归化学成分、药理作用及其质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(6): 40-47, 274.
- Li W X, Ni W J, Wang X Y, et al. Chemical components and pharmacological action for Danggui (*Radix angelicae Sinensis*) and predictive analysis on its quality markers [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(6): 40-47, 274.
- [56] 任伟光, 郭丽丽, 张翠英. 川芎的研究进展及质量标志物(Q-marker)的预测分析 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3307-3314.
- Ren W G, Guo L L, Zhang C Y. Research progress and predictive analysis of quality markers in rhizoma ligustici Chuanxiong [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2021, 23(9): 3307-3314.
- [57] 周鸿, 黄含含, 张静泽, 等. 川芎-当归药对研究进展 [J]. 中成药, 2015, 37(1): 184-188.
- Zhou H, Huang H H, Zhang J Z, et al. Research progress of Chuanxiong-Danggui drug pair [J]. Chin Tradit Pat Med, 2015, 37(1): 184-188.
- [58] 周艳, 刘絮, 王立英. 川芎生物碱对大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 北华大学学报(自然科学版), 2022, 23(2): 200-203.
- Zhou Y, Liu X, Wang L Y. Effects of Chuanxiong alkaloid on myocardial fibrosis in rats [J]. J Beihua Univ Nat Sci, 2022, 23(2): 200-203.

[责任编辑 兰新新]