

基于UHPLC-Q-TOF/MS、GC-MS陈皮化学成分分析及其治疗“痰、咳、喘”网络药理学研究

郭忠会^{1,2}, 罗鑫², 冯玉燕², 韦志英³, 陈奎奎^{1,2*}, 梁洁^{1,2*}

1. 广西中医药大学 广西壮瑶药重点实验室, 广西 南宁 530200

2. 广西中医药大学 药学院, 广西 南宁 530200

3. 广西中医药大学 教学实验实训中心, 广西 南宁 530200

摘要: **目的** 通过超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱 (UHPLC-Q-TOF/MS) 和气相色谱-质谱 (GC-MS) 鉴定陈皮中的化学成分, 结合网络药理学分析其治疗“痰、咳、喘”的药效物质基础及作用机制。**方法** 建立UHPLC-Q-TOF/MS和GC-MS结合诊断特征滤过和标准谱库比较的分析方法, 表征陈皮的化学成分。利用Swiss Target Prediction数据库获取陈皮主要成分的作用靶点信息; 通过GeneCards数据库获取“痰、咳、喘”相关的靶点; 将陈皮主要成分对应靶点与“痰、咳、喘”相关靶点取交集, 借助String平台和Cytoscape 3.10.0软件绘制交集靶点蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络; 利用DAVID数据库对核心靶点进行基因本体 (GO) 功能与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 通过微信云平台对富集结果可视化。**结果** 共鉴定了108个非挥发性成分和28个挥发性成分; 陈皮的主要活性成分可能为乙酸香茅酯、乙酸香叶酯、(-)-紫苏醛、(1R, 5S)-香芹醇、癸醛、(+)- α -松油醇、(-)-4-萜品醇、芳樟醇、壬醛、桔皮素、甜橙黄酮、异橙黄酮、香叶木素、枸橼苷、日当药黄素; 陈皮可能通过热休克蛋白 (HSP90AA1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、SCR蛋白激酶 (SRC)、磷酸化蛋白激酶 (AKT1)、磷酸肌醇激酶 (PIK3CA)、信号传导转录激活因子 (STAT1) 等关键靶点, 协同调控磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B (PI3K-Akt)、Janus激酶-信号传导和转录激活蛋白 (JAK-STAT) 等信号通路发挥止咳平喘祛痰的治疗作用。**结论** 分析获得了陈皮发挥止咳平喘祛痰功效可能的药效物质基础及作用机制, 可为其质量标志物和质量标准的提升研究奠定基础。

关键词: 陈皮; 非挥发性成分; 挥发油; 网络药理学; 止咳; 平喘; 祛痰

中图分类号: R284, R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2024) 08-1715-20

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2024.08.007

Analysis on chemical constituents in *Citri Reticulatae Pericarpium* by UHPLC-Q-TOF/MS, GC-MS and network pharmacology study on treating "phlegm, cough, and asthma"

GUO Zhonghui^{1,2}, LUO Xin², FENG Yuyan², WEI Zhiying³, CHEN Kuikui^{1,2}, LIANG Jie^{1,2}

1. Guangxi Zhuang Yao Key Laboratory of Medicine, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

2. School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

3. Teaching Experiment Training Center, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract: Objective To identify the chemical constituents in *Citri Reticulatae Pericarpium* by ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight tandem mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF/MS) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and to analyze the pharmacological basis of its efficacy in the treatment of phlegm, cough and asthma and its mechanism of action by combining with network pharmacology. **Methods** A UHPLC-Q-TOF/MS and GC-MS analytical method

收稿日期: 2024-01-17

基金项目: 广西青年科学基金资助项目 (2023GXNSFBA026276); 广西科技基地与人才专项 (桂科 AD21238032); 国家重大新药创制科技重大专项资助项目 (2019ZX09201004); 国家自然科学基金资助项目 (82160771); 广西中医药大学博士科研启动项目 (2020BS015); 广西中医药大学青年科学基金资助项目 (2021QN006); 广西中医药大学第三批“岐黄工程”高层次人才团队培育项目 (202406)

第一作者: 郭忠会, 女, 硕士研究生, 讲师, 研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: 997213822@qq.com

***共同通信作者:** 陈奎奎, 男, 博士, 讲师, 研究方向为中药分析及体内过程研究。E-mail: 1358632635@qq.com

梁洁, 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为中药药效物质基础与质量控制。E-mail: liangjie1101@126.com

was established to characterize the chemical constituents of *Citri Reticulatae Pericarpium* by combining diagnostic feature filtering and comparison of standard spectral libraries. The Swiss Target Prediction database was used to obtain the target information of the main components of *Citri Reticulatae Pericarpium*; the GeneCards database was used to obtain the targets related to "phlegm, cough and asthma"; The intersection of the main components of *Citri Reticulatae Pericarpium* and the targets related to "phlegm, cough and asthma" was taken, and the protein-protein interaction (PPI) network of the intersected targets was drawn with the help of the String platform and the Cytoscape 3.10.0 software; the core targets were enriched by the Gene Ontology (GO) function and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway using the DAVID database; the results of the enrichment were visualized by the Microbiology Cloud platform. **Results** A total of 108 nonvolatile and 28 volatile components were identified; the main active components of *Citri Reticulatae Pericarpium* may be geranyl acetate, citronellyl acetate, (-)-perillaldehyde, (1R,5S)-carveol, decanal, (+)-alpha-terpineol, (-)-terpinen-4-ol, nonanal, linalool, tangeretin, sinensetin, isosinensetin, diosmetin, poncirin and swertiajaponin; *Citri Reticulatae Pericarpium* may exert the therapeutic effects of cough suppressant, asthma and expectorant through the synergistic regulation of PI3K-Akt, JAK-STAT signaling pathways via the key targets of HSP90AA1, EGFR, SRC, AKT1, PIK3CA, STAT1 and so on. **Conclusion** The possible pharmacological basis and mechanism of action of *Citri Reticulatae Pericarpium* in relieving cough, asthma and phlegm were analyzed, which can lay the foundation for the improvement of its quality markers and quality standards.

Key words: *Citri Reticulatae Pericarpium*; non-volatile components; volatile oil; network pharmacology; phlegm; cough; asthma

呼吸系统疾病是一种常见病、多发病,涵盖感冒、哮喘、支气管炎和慢性阻塞性肺疾病等。随着老龄化加剧、新型微生物、细菌和病毒的涌现,这些疾病的发病率和死亡率正呈上升趋势^[1]。中医将呼吸系统疾病分为“咳嗽”和“喘证”两类,其形成涉及肺失宣降、气逆导致咳嗽,以及脾虚生痰、阻滞气机导致喘证等因素。中药被广泛用于治疗呼吸系统疾病,但解析其药效物质基础、作用机制一直是研究的难点。网络药理学作为一种新方法,通过预测和筛选药物与疾病相关靶点信息,构建药物-靶点-疾病作用网络,进行靶标富集分析,揭示中药多成分、多靶点、多途径的治疗特点,是研究中药复杂体系的重要手段^[2]。

陈皮为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 及栽培变种的干燥成熟果皮,味苦、辛,性温,归肺、脾经^[3]。陈皮最早以橘柚之名载于《神农本草经》,被列为上品,在药膳、保健食品、茶饮等方面具有较好的开发前景,其主要含有挥发油类、黄酮类、生物碱类和柠檬苦素类等化学成分,具有理气宽中、祛痰止咳的功效,常用于咳嗽痰多、脘腹胀满等呼吸系统及胃肠道疾病。现代研究表明,陈皮具有抗炎、抗氧化、调血脂、解痉平喘、止咳祛痰的作用^[4-6],常被用于各种具有咳、喘、痰症状的呼吸系统疾病的治疗。但陈皮中发挥止咳祛痰平喘功效的活性成分和作用机制有待进一步研究。

本研究采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱联用技术(UHPLC-Q-TOF/MS)和气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)对陈皮化学成分进行表征,结

合网络药理学对陈皮止咳、祛痰、平喘的活性成分及潜在作用靶点和通路进行分析,为陈皮质量标准提升研究和资源开发利用提供参考。

1 材料与方法

1.1 仪器

Agilent 1290 超高效液相色谱-Agilent 6550 离子漏斗四极杆飞行时间-串联质谱仪,配有电喷雾双喷离子源(Dual AJS ESI)及 Agilent MassHunter Qualitative Analysis B.07.00 数据处理系统(美国安捷伦科技有限公司);岛津 GC MS-QP2010 SE 气相色谱质谱联用仪,配有 GC MS solution 工作站(日本岛津公司);Milli-Q 超纯水制备仪(美国 Millipore 公司);KQ-500E 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);ZDHW 型电热套(北京中兴伟业仪器有限公司)。

1.2 药物与试剂

陈皮购自北京三和药业有限公司,由北京中医药大学中药学院王学勇教授鉴定为芸香科植物橘 *Citrus reticulata* Blanco 的干燥成熟果皮。枸橼酸(批号 5949-29-1)、没食子酸(批号 M-017-161223)、金丝桃苷(批号 J-012-170317)、异槲皮苷(批号 Y-076-171216)、绿原酸(批号 110753-201716)、芦丁(批号 L-001-171216)、槲皮素(批号 H-009-170426)、山柰酚(批号 S-014-17-1216)、橙皮苷(批号 110721-201818)、芸香柚皮苷(批号 Y-071-190329)、柚皮苷(批号 Y-006-161216)、橙皮素(批号 C-017-181129)、柚皮素(批号 Y-030-190812)、川陈皮素(批号 C-015-170316)、桔皮素(批号 J-022-

180714)、紫云英苷(批号 Z-020-171205)、咖啡酸(批号 K-003-161216)、表儿茶素(批号 B-020-161216)、儿茶素(批号 E-011-161216)、异鼠李素(批号 Y-076-161216)对照品均购自成都瑞芬思生物科技有限公司,质量分数均>98%。甲醇、乙腈、正己烷均购自美国 Fisher 公司,均为色谱纯。甲酸购自美国 Sigma 公司,为色谱纯。

1.3 数据库与软件

PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); TCMSP 数据库(<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>); Swiss Target Prediction 数据库(<http://www.swisstargetprediction.ch/>); GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>); String 数据库(<https://string-db.org/>); Venny 2.1.0 (<http://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>); KEGG 数据库(<http://www.kegg.jp/>); UniProt 数据库(<https://www.uniprot.org/>); DAVID 6.8 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>); Cytoscape 3.10.0 软件。

1.4 样品制备

1.4.1 非挥发性样品制备 取陈皮适量,加10倍量水,加热回流提取3次,每次1 h,滤过、合并滤液、浓缩、醇沉(60%乙醇),减压干燥,粉碎得陈皮提取物粉末。取提取物粉末约100 mg,加入80%甲醇10 mL,涡旋2 min,超声溶解30 min,静置放冷,过滤,取上清液,于12 000 r·min⁻¹条件下离心15 min,取上清液,备用。

1.4.2 挥发油样品制备 按照《中国药典》(2020年版)挥发油提取甲法提取陈皮挥发油,将脱水后的挥发油加正己烷稀释10倍,于12 000 r·min⁻¹条件下离心10 min,取上清液备用。

1.4.3 对照品溶液制备 精密称取橙皮苷、柚皮苷等各对照品粉末适量,用少量二甲基亚砜助溶,以80%甲醇为溶剂,配制成单个对照品及混合对照品溶液,4℃避光保存,备用。

1.5 实验条件

1.5.1 非挥发性成分的UHPLC-Q-TOF/MS分析 色谱条件:Acquity UPLC HSS T3 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μm);流动相 A 为0.1%甲酸水,流动相 B 为0.1%甲酸乙腈;梯度洗脱:0~3 min, 5%~10% B; 3~15 min, 10%~35% B; 15~20 min, 35%~95% B; 20~22 min, 95%~100% B; 22~25 min, 100% B; 体积流量0.3 mL·min⁻¹;检测波长为254 nm 和286 nm;柱温45℃;进样量2 μL。

质谱条件: Dual AJS ESI 正、负离子电离模式下检测;干燥气温度200℃,干燥气体积流量14 L·min⁻¹;鞘气温度350℃,鞘气体积流量11 L·min⁻¹;喷嘴电压1 kV;毛细管出口电压380 V,毛细管电压:4 kV(ESI⁺)/3.5 kV(ESI⁻); Auto-MS/MS 扫描模式;碰撞能量10、20、40 V;质谱扫描范围 m/z 100~1 100。

1.5.2 挥发性成分的GC-MS分析 色谱条件: Agilent HP-5MS 石英毛细管柱(60 m×250 μm, 0.25 μm);进样口温度250℃;载气为高纯氦气(He),体积分数99.9%;体积流量1.2 mL·min⁻¹;进样量1 μL;分流比10:1;程序升温:初始温度60℃,维持3 min,以1℃·min⁻¹升温至80℃,维持3 min,再以5℃·min⁻¹升温至250℃,溶剂延迟3 min。

质谱条件:电子轰击离子源(EI);电子能量70 eV;传输线温度275℃;离子源温度230℃;四极杆温度150℃;质量扫描范围 m/z 30~650。

1.6 数据处理方法

1.6.1 UHPLC-Q-TOF/MS 数据后处理 建立诊断特征滤过的数据后处理策略:(1)基于文献报道、实测数据,整理陈皮非挥发性成分的质谱裂解规律和诊断特征;(2)根据“特征离子和中性丢失”对质谱数据进行快速筛选分类、识别候选化合物;(3)通过保留时间、精确相对分子质量、碎片离子分析、对照品比对、文献比对、质谱数据库比对等方法对“候选成分”进行鉴定。

1.6.2 GC-MS 数据后处理 通过谱库(NIST17)检索和标准品图谱比对,鉴定陈皮挥发油组分,采用面积归一化法测定挥发油各组分的相对含量。

1.7 网络药理学

1.7.1 陈皮化学成分靶点基因筛选 将鉴别的化合物输入 TCMSP 数据库,获取口服生物利用度(OB)和类药性(DL),以OB≥20%、DL≥0.1为筛选条件,对鉴定的化学成分进行滤过,得到候选活性化学成分;进一步采用 PubChem 数据库查询 Isomeric SMILES,再通过 Swiss Target Prediction 数据库对上述成分的靶点进行预测,作为药物靶点。

1.7.2 疾病靶点基因筛选 在 GeneCards 数据库以“asthma”为“哮喘”的关键词,以“cough”为“咳嗽”的关键词,以“phlegmatic”和“hypersecretion of airway mucus”为“痰”的关键词,以“Homo sapiens”为限定词进行分析,获取疾病靶点。

1.7.3 化学成分基因与疾病基因的交集靶点 将整理好的药物靶点和疾病靶点数据导入 Venny2.1.0 平台中,分别得到3个疾病靶点与陈皮化学成分靶

点的交集靶点。

1.7.4 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络的构建 将从Venny2.1.0平台下载的交集靶点数据分别导入String数据库中,选择“Homo sapiens”,隐藏没有联系的靶点,以Score ≥ 0.7 得到数据,再将得到的数据分别导入Cytoscape 3.10.0软件,根据度(Degree)值降序排序,取前20项,作为核心靶点,构建PPI网络。

1.7.5 “成分-核心靶点-疾病”网络构建 整理收集的数据,借助Cytoscape 3.10.0软件构建“成分-核心靶点-疾病”网络。

1.7.6 基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 采用DAVID数据库分别对3个疾病与药物的共有靶点进行富集分析,并通过微生信绘制GO富集分析柱状图和KEGG富集分析高级气泡图。

1.7.7 “成分-核心靶点-通路”网络构建 整理收集的数据,借助Cytoscape3.10.0软件构建“成分-核心靶点-通路”网络。

2 结果

2.1 非挥发性成分分析

正、负离子模式下陈皮非挥发性样品的基峰色谱图见图1。根据文献和实测质谱数据,整理陈皮非挥发性成分质谱诊断特征,以“特征离子和中性丢失”表示,见表1。基于Agilent MassHunter Qualitative Analysis B.07.00软件,根据“特征离子和中性丢失”对质谱数据进行处理,高效识别了108个

候选化合物,并实现了化合物的快速分类,可划分为3种大类,13种亚类别。在此基础上,进一步通过精确相对分子质量、碎片离子分析、文献报道、对照品比对等完成对候选化合物的鉴定,详细结果见表2。

2.2 挥发性成分分析

经GC-MS采集,获得陈皮挥发油的质谱数据信息。通过与标准谱库图谱(NIST 17.L)比较靶向鉴定挥发油组分,并采用面积归一化法计算挥发油各组分的相对量。共检出30个色谱峰,鉴定了28种化合物(表3),占总挥发油的99.99%。(+) - 柠檬烯在陈皮挥发油中的量最高,高达65.67%;相对含量大于1%的有9种化合物,分别为(+)-柠檬烯、 γ -松油烯、月桂烯、 β -榄香烯、 α -蒎烯、 α -法呢烯、芳樟醇、 β -蒎烯、蒎品油烯。

2.3 网络药理学分析

2.3.1 药物靶点和疾病靶点分析 根据“OB $\geq 20\%$ ”“DL ≥ 0.1 ”对陈皮中鉴定的化学成分进行筛选,获得17个候选活性成分,分别为日当药黄素(swertiajaponin)、枸橼苷(poncirin)、香叶木素(diosmetin)、橙皮素(hesperetin)、异橙黄酮(isosinensetin)、甜橙黄酮(sinensetin)、川陈皮素(nobiletin)、桔皮素(tangeretin)、芳樟醇(linalool)、壬醛(nonanal)、(-)-4-蒎品醇[(-)-terpinen-4-ol]、(+)- α -松油醇[(+)-alpha-terpineol]、癸醛(decanal)、(1R,5S)-香芹醇[(1R,5S)-

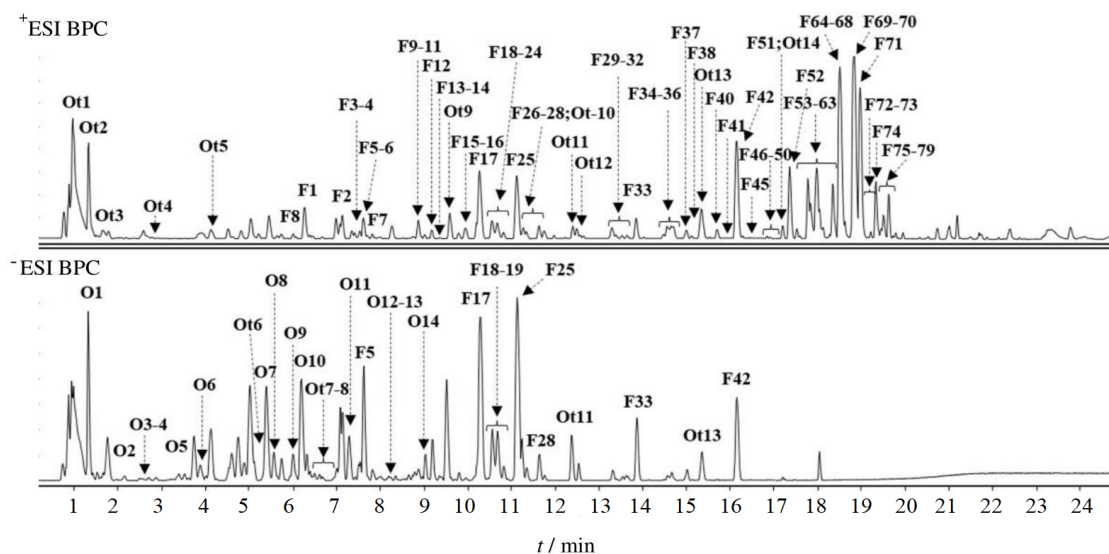


图1 正、负离子模式下陈皮非挥发性样品的基峰色谱图

Fig. 1 Base peak chromatograms of non-volatile sample of *Citri Reticulatae Pericarpium* in positive and negative ion mode

表 1 陈皮非挥发性成分的诊断特征

Table 1 Diagnostic features of non-volatile components in *Citri Reticulatae Pericarpium*

类别	亚类别	诊断特征	
		特征碎片离子	中性丢失
黄酮类	碳苷类		120.049 5 [C ₄ H ₈ O ₄]
	碳氧苷类		252.084 5 [C ₉ H ₁₆ O ₈]
	氧苷类		486.158 5 [C ₁₈ H ₃₀ O ₁₅]; 308.110 7 [C ₁₂ H ₂₀ O ₉]; 470.163 6 [C ₁₈ H ₃₀ O ₁₄]
	苷元类	151.003 7 [C ₇ H ₄ O ₄] ⁻	
	单糖 HMG 衍生物类		306.095 1 [C ₁₂ H ₁₈ O ₉]
	双糖 HMG 衍生物类		468.147 9 [C ₁₈ H ₂₈ O ₁₄]
	多甲氧基黄酮类		30.047 0 [C ₂ H ₆]; 177.076 3 [C ₈ H ₁₆ O ₅]
有机酸类	普通有机酸类		43.989 8 [CO ₂]; 206.042 7 [C ₇ H ₁₀ O ₇]
	柠檬酸类	191.019 7 [C ₆ H ₈ O ₇] ⁻	
其他类	柠檬苦素类		62.000 4 [CH ₂ O ₃]
	苷类		162.052 8 [C ₆ H ₁₀ O ₅]
	环肽类		45.021 5 [CONH ₃]
	生物碱类		17.026 5 [NH ₃]; 31.042 2 [CH ₃ NH ₂]; 49.052 8 [CH ₇ NO]

HMG-3-羟基-3-甲基戊二酸。
HMG-3-hydroxy-3-methylglutaric acid.

表 2 基于 UHPLC-Q-TOF/MS 的陈皮非挥发性成分分析结果

Table 2 Analysis results of non-volatile components in *Citri Reticulatae Pericarpium* based on UHPLC-Q-TOF/MS

序号	t _R /min	分子式	分子离子	误差/(×10 ⁻⁶)	化合物	参考文献
F1	6.39	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611.160 7[M+H] ⁺	0.33	光牡荆素-2(lucenin-2)	7-9
F2	7.12	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595.164 4[M+H] ⁺	-1.67	6,8-二-C-葡萄糖基芹素(vicenin-2)	7,9-10
F3	7.50	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₆	627.191 6[M+H] ⁺	0.52	7-新橙皮苷(7-neohesperidosides)	11
F4	7.53	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	625.177 1[M+H] ⁺	-3.17	香叶木素-6,8-二-C-葡萄糖苷 (diosmetin-6,8-di-C-glucoside)	12
F5	7.61	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₉	743.239 3[M+H] ⁺	-1.08	芸香柚皮苷-4'-葡萄糖苷 (narirutin-4'-glucoside)	8-9
F6	7.68	C ₃₃ H ₄₀ O ₁₉	741.225 0[M+H] ⁺	1.23	野漆树苷-4'-O-葡萄糖苷 (rhoifolin-4'-O-glucoside)	12
F7	7.81	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	625.176 2[M+H] ⁺	0.60	金圣草黄素-6,8-二-C-葡萄糖苷(stellarin-2)	9-10
F8	6.06	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₁	773.213 6[M+H] ⁺	0.26	槲皮素 3-O-芸香苷-7-O-葡萄糖苷 ^b (quercetin 3-rutinoside-7-glucoside)	
F9	8.94	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	565.154 3[M+H] ⁺	1.67	牡荆素-O-木糖苷(vitexin-O-xyloside)	13
F10	9.01	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₅	597.180 9[M+H] ⁺	1.11	圣草次苷或新圣草次苷 (eriocitrin/neoeriocitrin)	7-8,13
F11	9.09	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	565.153 9[M+H] ⁺	-0.38	牡荆素-O-木糖苷(vitexin-O-xyloside)	13
F12	9.18	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611.160 9[M+H] ⁺	-2.17	芦丁 ^a (rutin)	7,10,13
F13	9.39	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595.167 1[M+H] ⁺	2.66	忍冬苷(lonicerin)	7,10
F14	9.59	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₅	599.195 9[M+H] ⁺	2.53	根皮素-3',5'-二-C-葡萄糖苷 (phloretin-3',5'-di-C-glucoside)	10
F15	9.93	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	463.122 3[M+H] ⁺	2.79	金雀花苷(scoparin)	14
F16	10.10	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	463.120 2[M+H] ⁺	2.52	日当药黄素(swertiajaponin)	15
F17	10.23	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	581.187 5[M+H] ⁺	2.28	芸香柚皮苷 ^a (narirutin)	7-8,16

表2 (续)

序号	t_R/min	分子式	分子离子	误差/ $(\times 10^{-6})$	化合物	参考文献
F18	10.52	$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$	$625.176\ 3[\text{M}+\text{H}]^+$	0.31	异鼠李素-3- <i>O</i> -芸香苷或异构体 (isorhamnetin-3- <i>O</i> -rutinose/isomer)	16
F19	10.55	$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_{22}$	$815.223\ 7[\text{M}+\text{H}]^+$	0.79	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(limocitrin-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside/isomer)	8
F20	10.66	$\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{O}_{22}$	$815.224\ 1[\text{M}+\text{H}]^+$	0.29	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(limocitrin-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside/isomer)	8
F21	10.70	$\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_{23}$	$845.234\ 6[\text{M}+\text{H}]^+$	0.24	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(limocitrol-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside/isomer)	8
F22	10.72	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$	$581.186\ 5[\text{M}+\text{H}]^+$	2.13	柚皮苷 ^a (naringin)	8, 13
F23	10.81	$\text{C}_{36}\text{H}_{44}\text{O}_{23}$	$845.234\ 5[\text{M}+\text{H}]^+$	0.12	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(limocitrol-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside/isomer)	8
F24	10.85	$\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$	$609.179\ 5[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.03	金圣草(黄)素-7-芸香糖苷 (chrysoeriol-7- <i>O</i> -rutinoside)	17
F25	11.13	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$	$611.197\ 0[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.02	橙皮苷 ^a (hesperidin)	7-10, 13
F26	11.33	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{17}$	$653.170\ 9[\text{M}+\text{H}]^+$	0.83	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(limocitrin-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside/isomer)	8
F27	11.55	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$	$611.197\ 0[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.12	新橙皮苷(neohesperidin)	7-8
F28	11.63	$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{O}_{17}$	$653.171\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	0.26	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(limocitrin-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside/isomer)	8
F29	13.25	$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_{23}$	$873.265\ 8[\text{M}+\text{H}]^+$	0.48	单羟基五甲氧基黄酮醇-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(monohydroxy-pentamethoxyflavonol-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside)	8
F30	13.38	$\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_{23}$	$873.266\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	0.06	单羟基五甲氧基黄酮醇-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(monohydroxy-pentamethoxyflavonol-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside)	8
F31	13.52	$\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_{23}$	$859.250\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	0.10	7,4-二羟基-5,6,8,3-四甲氧基黄酮醇-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(7,4-dihydroxy-5,6,8,3-tetramethoxyflavonol-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside/isomer)	8
F32	13.65	$\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{O}_{23}$	$859.250\ 4[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.19	7,4-二羟基-5,6,8,3-四甲氧基黄酮醇-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基-3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(7,4-dihydroxy-5,6,8,3-tetramethoxyflavonol-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside/isomer)	8
F33	13.85	$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{O}_{14}$	$595.202\ 5[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.29	枸橼苷或新枸橼苷(poncirin/neoponcirin)	8, 10, 16

表2 (续)

序号	t_R/min	分子式	分子离子	误差/($\times 10^{-6}$)	化合物	参考文献
F34	14.56	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{17}$	$695.218\ 8[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.52	五甲氧基黄酮-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷 ^b (pentamethoxyflavone-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside)	
F35	14.61	$\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{O}_{23}$	$887.282\ 3[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.47	柚皮黄素-3- <i>O</i> -(5- α -葡萄糖基 3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷(natsudaïd-3- <i>O</i> -(5- α -glucosyl-HMG)- β -glucoside)	8
F36	14.66	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$	$711.214\ 0[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.88	单羟基-五甲氧基黄酮醇-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷(monohydroxy-pentamethoxyflavonol-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside)	8
F37	14.99	$\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{O}_{18}$	$697.197\ 4[\text{M}+\text{H}]^+$	0.07	7,4-二羟基-5,6,8,3-四甲氧基黄酮醇-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷(7,4-dihydroxy-5,6,8,3-tetramethoxyflavonol-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside)	8
F38	15.13	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{17}$	$695.218\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	0.05	五甲氧基黄酮-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷 ^b (pentamethoxyflavone-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside)	
F39	15.39	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_5$	$271.062\ 0[\text{M}-\text{H}]^-$	-1.12	柚皮素 ^a (naringenin)	18
F40	15.71	$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$	$581.186\ 4[\text{M}+\text{H}]^+$	0.41	单羟基六甲氧基黄酮- <i>O</i> -葡萄糖苷 ^b (monohydroxyhexamethoxyflavone- <i>O</i> -Glu)	
F41	15.99	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$	$359.112\ 0[\text{M}+\text{H}]^+$	1.76	单羟基四甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-tetramethoxyflavone)	
F42	16.14	$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{18}$	$725.230\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.74	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(natsudaïd-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside/isomer)	8
F43	16.25	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_6$	$299.056\ 9[\text{M}-\text{H}]^-$	-2.46	香叶木素(diosmetin)	19
F44	16.31	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_6$	$301.072\ 0[\text{M}-\text{H}]^-$	-0.62	橙皮素 ^a (hesperetin)	20
F45	16.45	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{18}$	$711.212\ 0[\text{M}+\text{H}]^+$	1.92	单羟基五甲氧基黄酮醇-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷(monohydroxy-pentamethoxyflavonol-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside)	8
F46	16.82	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$	$359.112\ 1[\text{M}+\text{H}]^+$	1.51	单羟基四甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-tetramethoxyflavone)	
F47	16.83	$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{O}_{18}$	$725.228\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	1.17	柠檬黄素-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷或异构体(natsudaïd-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside/isomer)	8
F48	16.91	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$	$375.143\ 4[\text{M}+\text{H}]^+$	1.38	5,6,7,3',4'-五甲氧基黄烷酮(5,6,7,3',4'-pentamethoxyflavanone)	21
F49	16.95	$\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{O}_{17}$	$695.218\ 6[\text{M}+\text{H}]^+$	0.31	五甲氧基黄酮-3- <i>O</i> -(3-羟基-3-甲基戊二酸酯)- β -葡萄糖苷 ^b (pentamethoxyflavone-3- <i>O</i> -HMG- β -glucoside)	
F50	17.15	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	$419.134\ 4[\text{M}+\text{H}]^+$	2.65	单羟基六甲氧基黄酮 ^b (monohydroxyhexamethoxyflavone)	
F51	17.18	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$	$389.123\ 1[\text{M}+\text{H}]^+$	0.27	单羟基五甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-pentamethoxyflavone)	
F52	17.35	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$	$373.128\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.03	异橙黄酮(isosinensetin)	7-8, 22
F53	17.53	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$	$389.122\ 9[\text{M}+\text{H}]^+$	0.60	单羟基五甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-pentamethoxyflavone)	

表2 (续)

序号	t_R/min	分子式	分子离子	误差/ $(\times 10^{-6})$	化合物	参考文献
F54	17.60	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	$419.133\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	0.64	单羟基六甲氧基黄酮 ^b (monohydroxyhexamethoxyflavone)	
F55	17.78	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$	$403.138\ 8[\text{M}+\text{H}]^+$	0.94	5,7,8,3',4',5'-六甲氧基黄酮 (5,7,8,3',4',5'-hexamethoxyflavone)	22
F56	17.88	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	$419.132\ 7[\text{M}+\text{H}]^+$	1.32	单羟基六甲氧基黄酮 ^b (monohydroxyhexamethoxyflavone)	
F57	17.96	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$	$343.118\ 1[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.23	5,7,3',4'-四甲氧基黄酮 (5,7,3',4'-tetramethoxyflavone)	23
F58	17.98	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$	$373.129\ 1[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.97	甜橙黄酮(sinensetin)	7,22
F59	18.04	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$	$389.124\ 0[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.96	单羟基五甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-pentamethoxyflavone)	
F60	18.13	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_7$	$375.144\ 1[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.44	5,7,8,3',4'-五甲氧基黄酮 (5,7,8,3',4'-pentamethoxyflavanone)	23
F61	18.29	$\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$	$313.106\ 9[\text{M}+\text{H}]^+$	0.64	5,7,4'-三甲氧基黄酮 (5,7,4'-trimethoxyflavone)	7,22
F62	18.34	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$	$403.138\ 5[\text{M}+\text{H}]^+$	0.21	5,6,7,3',4',5'-六甲氧基黄酮 (5,6,7,3',4',5'-hexamethoxyflavone)	22
F63	18.41	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_8$	$405.154\ 4[\text{M}+\text{H}]^+$	0.30	5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮 (5,6,7,8,3',4'-hexamethoxyflavanone)	22
F64	18.51	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$	$403.138\ 3[\text{M}+\text{H}]^+$	-2.54	川陈皮素 ^a (nobiletin)	7-8,22
F65	18.53	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$	$343.117\ 9[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.52	5,6,7,4'-四甲氧基黄酮 (5,6,7,4'-tetramethoxyflavone)	22
F66	18.62	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$	$389.122\ 8[\text{M}+\text{H}]^+$	0.91	单羟基五甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-pentamethoxyflavone)	
F67	18.67	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$	$343.117\ 1[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.51	5,7,8,4'-四甲氧基黄酮 (5,7,8,4'-tetramethoxyflavone)	23
F68	18.77	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_6$	$345.132\ 8[\text{M}+\text{H}]^+$	1.72	四甲氧基黄酮 ^b (tetramethoxyflavanone)	
F69	18.82	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_9$	$433.149\ 9[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.05	3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮 (3,5,6,7,8,3',4'-heptemethoxyflavone)	7-8,22
F70	18.92	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$	$359.111\ 9[\text{M}+\text{H}]^+$	2.04	单羟基四甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-tetramethoxyflavone)	
F71	18.98	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_7$	$373.128\ 7[\text{M}+\text{H}]^+$	0.99	桔皮素 ^a (tangeretin)	24
F72	19.01	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	$419.133\ 3[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.24	单羟基六甲氧基黄酮 ^b (monohydroxyhexamethoxyflavone)	
F73	19.16	$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$	$359.112\ 0[\text{M}+\text{H}]^+$	1.79	单羟基四甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-tetramethoxyflavone)	
F74	19.34	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_8$	$403.139\ 8[\text{M}+\text{H}]^+$	1.44	六甲氧基黄酮(hexamethoxyflavone)	22
F75	19.35	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$	$389.123\ 3[\text{M}+\text{H}]^+$	0.12	单羟基五甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-pentamethoxyflavone)	
F76	19.45	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$	$389.123\ 5[\text{M}+\text{H}]^+$	-0.71	单羟基五甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-pentamethoxyflavone)	
F77	19.50	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_8$	$389.123\ 8[\text{M}+\text{H}]^+$	-1.29	单羟基五甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-pentamethoxyflavone)	
F78	19.62	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_9$	$419.133\ 2[\text{M}+\text{H}]^+$	1.29	单羟基六甲氧基黄酮 ^b (monohydroxyhexamethoxyflavone)	

表 2 (续)

序号	<i>t_R</i> /min	分子式	分子离子	误差/(×10 ⁻⁶)	化合物	参考文献
F79	19.72	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	359.112 3[M+H] ⁺	0.99	单羟基四甲氧基黄酮 ^b (monohydroxy-tetramethoxyflavone)	
O1	1.33	C ₆ H ₈ O ₇	191.020 6[M-H] ⁻	-4.48	柠檬酸 ^a (citric acid)	25
O2	2.32	C ₁₃ H ₁₆ O ₈	299.077 2[M-H] ⁻	2.38	对羟基苯甲酸葡萄糖苷 (4-hydroxybenzoic acid 4-β-D-glucoside)	
O3	2.87	C ₁₃ H ₁₆ O ₉	315.072 5[M-H] ⁻	-0.85	5-(β-D-葡萄糖基氧基)-2-羟基苯甲酸 (gentesic acid 5-O-glucoside)	
O4	2.97	C ₁₅ H ₁₆ O ₁₁	371.062 2[M-H] ⁻	-0.28	2-O-咖啡酰葡萄糖酸(2-O-caffeoylglucaric acid)	
O5	3.43	C ₇ H ₆ O ₄	153.020 1[M-H] ⁻	-5.16	原儿茶酸(protocatechuic acid)	
O6	3.89	C ₁₅ H ₁₆ O ₁₀	355.066 8[M-H] ⁻	0.98	香豆酰葡萄糖二酸(coumaroyl glucaric acid)	26
O7	5.33	C ₁₅ H ₁₈ O ₉	341.088 5[M-H] ⁻	-2.26	1-O-咖啡酰葡萄糖(caffeoyl-glucose)	27
O8	5.59	C ₁₅ H ₁₈ O ₈	325.092 3[M-H] ⁻	1.70	香豆酸-4-葡萄糖苷 (p-coumaric acid glucoside)	28
O9	6.15	C ₉ H ₈ O ₄	179.036 1[M-H] ⁻	-5.88	咖啡酸(caffeic acid)	29
O10	6.21	C ₁₆ H ₁₈ O ₁₁	385.079 1[M-H] ⁻	-3.45	2-(E)-O-阿魏酰-D-半乳酸 [2-(E)-O-feruloyl-D-galactaric acid]	
O11	7.38	C ₁₅ H ₁₄ O ₉	337.056 0[M-H] ⁻	1.22	香豆酰异柠檬酸酯或异构体 (coumaroylisocitrate/isomer)	
O12	8.06	C ₉ H ₈ O ₃	163.040 9[M-H] ⁻	-4.96	对香豆酸(p-coumaric acid)	30
O13	8.57	C ₁₅ H ₁₄ O ₉	337.055 9[M-H] ⁻	1.97	香豆酰异柠檬酸酯或异构体 (coumaroylisocitrate/isomer)	
O14	9.04	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	193.051 7[M-H] ⁻	-5.45	阿魏酸(ferulic acid)	29
Ot1	0.98	C ₉ H ₁₃ NO ₂	168.103 0[M+H] ⁺	-6.70	辛弗林或异构体(synephrine/ isomer)	31
Ot2	1.33	C ₉ H ₁₃ NO ₂	168.102 4[M+H] ⁺	-3.14	辛弗林或异构体(synephrine/ isomer)	31
Ot3	1.73	C ₉ H ₁₃ NO	152.107 2[M+H] ⁺	-1.43	n-甲基酪胺(n-methyltyramine)	32
Ot4	2.78	C ₆ H ₆ O ₃	127.039 6[M+H] ⁺	-5.13	5-羟甲基糠醛(5-hydroxymethylfurfural)	
Ot5	4.15	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	205.097 2[M+H] ⁺	-2.98	色氨酸(tryptophan)	33
Ot6	5.13	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₀	443.192 2[M-H] ⁻	0.11	cynaroside A	
Ot7	6.45	C ₁₆ H ₂₀ O ₉	355.103 7[M-H] ⁻	-0.67	1-阿魏酰-β-D-吡喃葡萄糖苷 (1-feruloyl-β-D-glucopyranoside)	
Ot8	6.70	C ₁₇ H ₂₂ O ₁₀	385.114 2[M-H] ⁻	-0.24	1-芥子酰-β-D-吡喃葡萄糖苷 (1-sinapoyl-β-D-glucopyranoside)	
Ot9	9.58	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	471.200 9[M+H] ⁺	1.32	柠檬苦素异构体(linonin isomer)	34
Ot10	11.27	C ₂₆ H ₃₂ O ₈	473.217 1[M+H] ⁺	2.13	去乙酰闹米林(deacetylnomilin)	
Ot11	12.41	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	515.226 9[M+H] ⁺	1.61	诺米林(nomilin)	35
Ot12	12.57	C ₂₈ H ₃₆ O ₁₀	533.236 8[M+H] ⁺	2.94	闹米林酸(nomilinic acid)	
Ot13	15.34	C ₃₆ H ₅₃ N ₇ O ₉	728.398 3[M+H] ⁺	-0.30	citrusin III	7-8
Ot14	17.20	C ₃₄ H ₅₃ N ₇ O ₉	704.397 2[M+H] ⁺	1.32	citrusin I	7-8
Ot15	18.05	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	471.199 7[M+H] ⁺	2.14	柠檬苦素 ^a (linonin)	

a-与对照品比对;b-首次从陈皮中发现;F-黄酮类;O-有机酸类;Ot-其他类;HMG-3-羟基-3-甲基戊二酸。
a-comparison with control; b-first discovery from Chen Pi; F-flavonoids; O-organic acids; Ot-others; HMG-3-hydroxy-3-methylglutaric acid.

carveol]、(-)-紫苏醛[(-)-perillaldehyde]、乙酸香茅酯(citronellyl acetate)和乙酸香叶酯(geranyl acetate)。在 Swiss Target Prediction 数据库中提取每个化学成分的靶点基因,合并去掉重复项后共得

到 356 个药物靶点。在 GeneCards 数据库以“asthma”为“哮喘”的关键词,以“cough”为“咳嗽”的关键词,以“phlegmatic”和“hypersecretion of airway mucus”为“痰”的关键词,以 Homo sapiens 为

表3 陈皮挥发性成分分析结果

Table 3 Analysis results of volatile components in *Citri Reticulatae Pericarpium*

序号	t_R/min	分子式	化合物	相对量/%	类别
V1	2.56	C_7H_{16}	正庚烷	0.64	萜类
V2	5.45	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	α -侧柏烯	0.36	萜类
V3	5.58	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	α -蒎烯	2.17	萜类
V4	6.20	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	桉烯	0.20	萜类
V5	6.27	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	β -蒎烯	1.32	萜类
V6	6.44	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	月桂烯	6.97	萜类
V7	7.40	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	(+)-柠檬烯	65.67	萜类
V8	7.43	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	罗勒烯	0.25	萜类
V9	7.67	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	γ -松油烯	8.90	萜类
V10	8.06	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	萜品油烯	1.13	萜类
V11	8.17	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	芳樟醇	1.39	萜类
V12	8.21	$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$	壬醛	0.15	醛类
V13	9.42	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	(-)-4-萜品醇	0.63	萜类
V14	9.61	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	(+)- α -松油醇	0.94	萜类
V15	9.74	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$	癸醛	0.74	醛类
V16	10.01	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$	(1R,5S)-香芹醇	0.24	萜类
V17	10.84	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$	(-)-紫苏醛	0.23	醛类
V18	11.73	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	δ -榄香烯	0.62	萜类
V19	11.80	$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$	乙酸香茅酯	0.17	酯类
V20	12.22	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$	乙酸香叶酯	0.42	酯类
V21	12.30	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	(-)- α -蒎烯	0.23	萜类
V22	12.50	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	β -榄香烯	2.30	萜类
V23	12.92	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	(-)-异丁香烯	0.18	萜类
V24	13.02	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	大根香叶烯 B	0.18	萜类
V25	13.36	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	α -律草烯	0.38	萜类
V26	13.71	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	(-)-菊酯 D	0.82	酯类
V27	13.87	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	α -法呢烯	1.93	萜类
V28	14.18	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	4,7-dimethyl-1-propan-2-yl- 1,2,3,5,6,8a-hexahydronaphthalene	0.35	萜类

限定词进行分析,最终得到“哮喘”相关靶点 9 516 个,“咳嗽”相关靶点 5 813 个,“痰”相关靶点 649 个。

2.3.2 PPI 网络分析 利用绘图工具 Venny 2.1.0, 将药物靶点和疾病靶点加以映射(图2),得到陈皮与“哮喘”的交集靶点 231 个,陈皮与“咳嗽”的交集靶点 233 个,陈皮与“痰”的交集靶点 67 个。借助 String 平台,通过 Cytoscape 3.10.0 软件分别构建“哮喘”“咳嗽”“痰”和化学成分共有靶点的 PPI 网络图。如图3所示,“哮喘”相关 PPI 网络图中共有 20 个节点,120 条相互作用连线;“咳嗽”相关 PPI 网络图中共有 20 个节点,117 条相互作用连线;“痰”相关 PPI 网络图中共有 20 个节点,87 条相互作用连线。随着节点颜色越深、节点形状越大,靶点的度值越大。

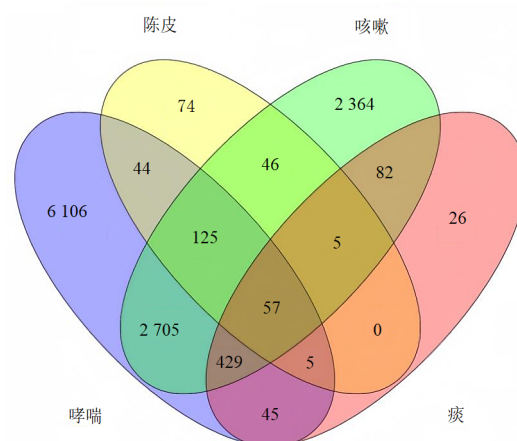


图2 陈皮与“咳嗽”“哮喘”“痰”相关靶点韦恩图
Fig. 2 Venn diagram of relevant targets of *Citri reticulatae* pericarpium and "phlegm", "cough", and "asthma"

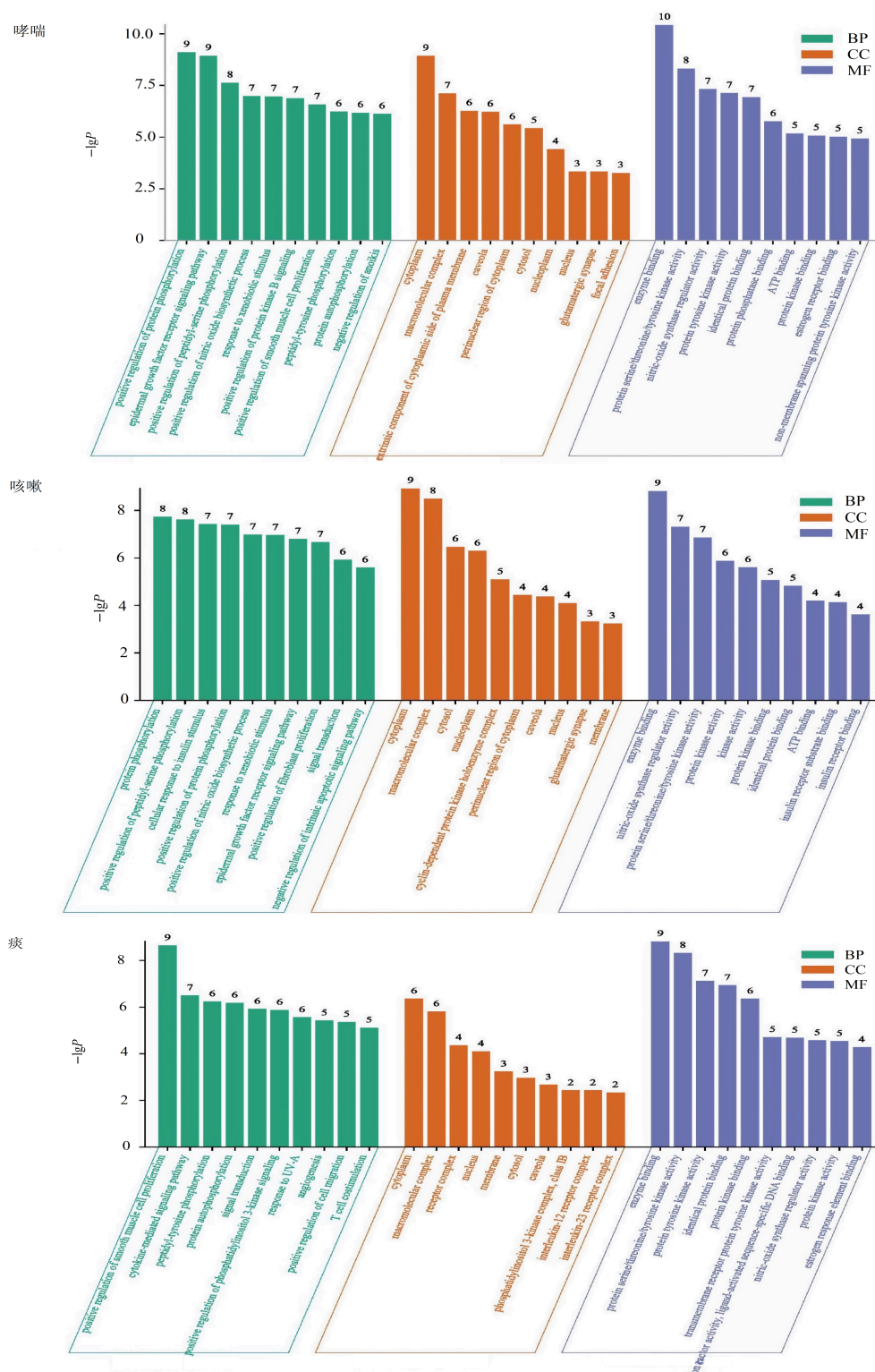


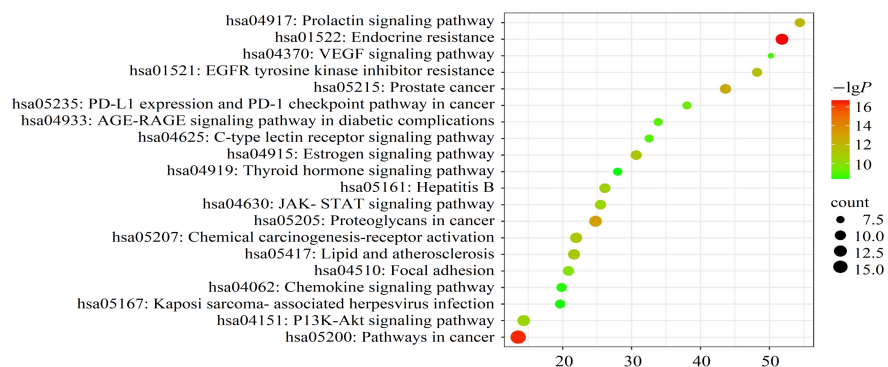
图5 GO富集分析图

Fig. 5 GO enrichment analysis plot

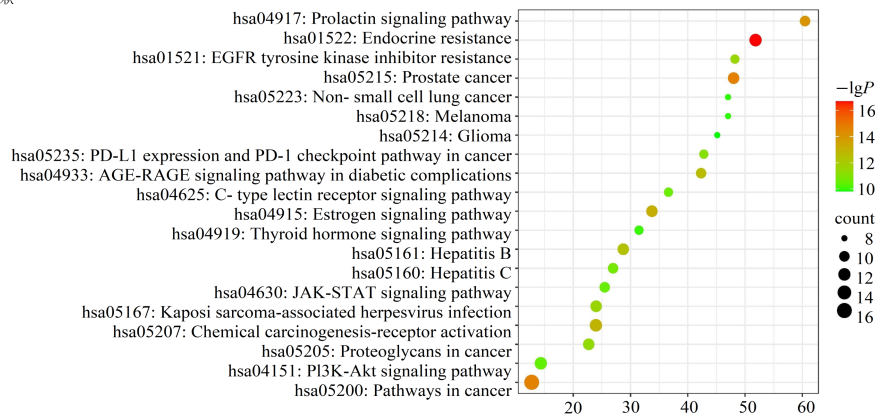
见,陈皮止咳祛痰平喘作用的BP主要与蛋白质磷酸化、细胞因子等有关,CC主要与高分子配合物、细胞质等有关,MF主要与蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性、酶结合等有关。共富集“哮喘”相关KEGG通路126条,“咳嗽”相关KEGG通路130

条,“痰”相关KEGG通路95条。以 P 值大小为标准,分别取前20项,绘制气泡图(图6),主要包括磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B(P13K-Akt)信号通路、癌症中的蛋白多糖、Janus激酶-信号传导和转录激活蛋白(JAK-STAT)信号通路、癌症途径、内分泌抵

哮喘



咳嗽



痰

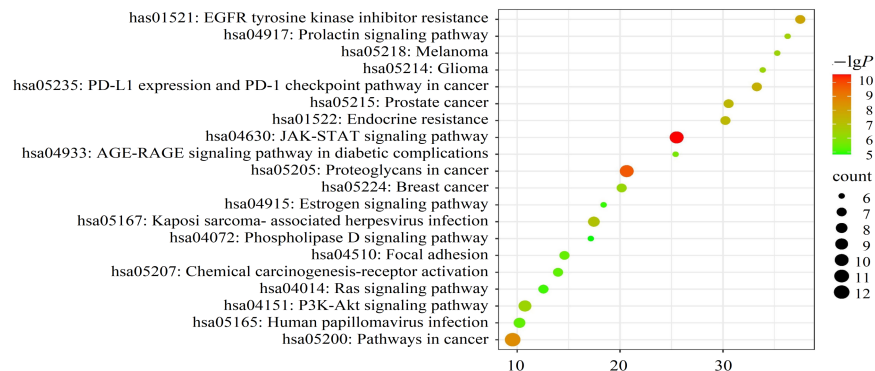


图 6 KEGG 富集气泡图

Fig. 6 KEGG enrichment bubble

抗等。

2.3.5 “成分-核心靶点-通路”网络分析 基于陈皮化学成分、关键靶点和主要 KEGG 通路信息,构建“活性成分、核心靶点、主要通路”之间的联系,并通过 Cytoscape 3.10.0 软件进行可视化。如图 7 所示,该网络图包含 80 个节点和 237 条边,其中成分 15 个,靶点 37 个,通路 28 个,详细通路信息见表 4。“成分-核心靶点-通路”网络揭示了陈皮多个活性成分和核心靶点之间的协同治疗作用,以及靶点与通路之间的相互作用关系,反映了中药功效发挥的整体性特征。

3 讨论

呼吸系统疾病是中老年群体中的高发性疾病,发病表现多为“咳、喘、痰”三证交杂^[36]。人体咽喉和气管处有高敏感的咳嗽感受器,受到呼吸道黏膜刺激时,会产生神经反射引发咳嗽。吸入有害气体、病原微生物侵入、气道炎症产生的炎症因子和气道平滑肌收缩等刺激均可触发咳嗽反射。“喘”症路上的重要组成部分。PI3K-Akt 信号通路和 JAK-STAT 信号通路在调节炎症反应和免疫细胞的活化中发挥重要作用^[41-43]。免疫细胞如巨噬细胞、淋巴细胞等在炎症过程中释放炎症介质,炎症介质的释

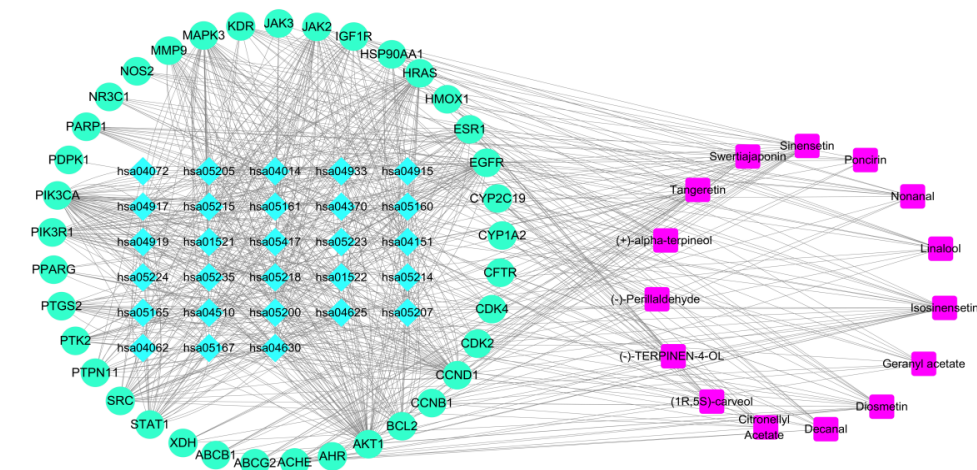


图7 “成分-核心靶点-通路”网络图

Fig. 7 "ingredients-core targets-pathways" network diagram

表4 KEGG通路

Table 4 KEGG pathways

序号	类别	数量	P 值	基因
hsa01522	endocrine resistance	12	1.96×10^{-17}	CCND1, PIK3CA, SRC, BCL2, AKT1, HRAS, ESR1, MMP9, PTK2, EGFR, IGF1R, MAPK3
hsa05200	pathways in cancer	17	3.72×10^{-17}	HSP90AA1, STAT1, PTGS2, ESR1, MMP9, EGFR, PTK2, IGF1R, PIK3CA, CCND1, BCL2, AKT1, PPARG, JAK2, HRAS, JAK3, MAPK3
hsa05205	proteoglycans in cancer	12	8.21×10^{-14}	CCND1, PIK3CA, SRC, AKT1, PTPN11, HRAS, ESR1, MMP9, PTK2, EGFR, IGF1R, MAPK3
hsa05215	prostate cancer	10	1.96×10^{-13}	HSP90AA1, CCND1, PIK3CA, BCL2, AKT1, HRAS, MMP9, EGFR, IGF1R, MAPK3
hsa04917	prolactin signaling pathway	9	1.02×10^{-12}	CCND1, PIK3CA, STAT1, SRC, AKT1, JAK2, HRAS, ESR1, MAPK3
hsa01521	EGFR tyrosine kinase inhibitor resistance	9	2.79×10^{-12}	PIK3CA, SRC, BCL2, AKT1, JAK2, HRAS, EGFR, IGF1R, MAPK3
hsa04915	estrogen signaling pathway	10	5.03×10^{-12}	HSP90AA1, PIK3CA, SRC, BCL2, AKT1, HRAS, ESR1, MMP9, EGFR, MAPK3
hsa05207	chemical carcinogenesis-receptor activation	11	5.96×10^{-12}	HSP90AA1, CCND1, PIK3CA, SRC, BCL2, AKT1, JAK2, HRAS, ESR1, EGFR, MAPK3
hsa05417	lipid and atherosclerosis	11	6.86×10^{-12}	HSP90AA1, PIK3CA, SRC, BCL2, AKT1, PPARG, JAK2, HRAS, MMP9, PTK2, MAPK3
hsa05161	hepatitis B	10	2.16×10^{-11}	PIK3CA, STAT1, SRC, BCL2, AKT1, JAK2, HRAS, JAK3, MMP9, MAPK3
hsa04630	JAK-STAT signaling pathway	10	2.70×10^{-11}	CCND1, PIK3CA, STAT1, BCL2, AKT1, PTPN11, JAK2, HRAS, JAK3, EGFR
hsa04151	PI3K-Akt signaling pathway	12	3.29×10^{-11}	HSP90AA1, CCND1, PIK3CA, BCL2, AKT1, JAK2, HRAS, JAK3, PTK2, EGFR, IGF1R, MAPK3
hsa04510	focal adhesion	10	1.65×10^{-10}	CCND1, PIK3CA, SRC, BCL2, AKT1, HRAS, PTK2, EGFR, IGF1R, MAPK3
hsa05235	PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathway in cancer	8	5.09×10^{-10}	PIK3CA, STAT1, AKT1, PTPN11, JAK2, HRAS, EGFR, MAPK3

表 4 (续)

序号	类别	数量	P 值	基因
hsa04933	AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications	8	1.17×10^{-9}	CCND1, PIK3CA, STAT1, BCL2, AKT1, JAK2, HRAS, MAPK3
hsa04625	C-type lectin receptor signaling pathway	8	1.54×10^{-9}	PIK3CA, STAT1, SRC, AKT1, PTPN11, PTGS2, HRAS, MAPK3
hsa04370	VEGF signaling pathway	7	2.23×10^{-9}	PIK3CA, SRC, AKT1, PTGS2, HRAS, PTK2, MAPK3
hsa04062	chemokine signaling pathway	9	3.70×10^{-9}	PIK3CA, STAT1, SRC, AKT1, JAK2, HRAS, JAK3, PTK2, MAPK3
hsa05167	kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	9	4.01×10^{-9}	CCND1, PIK3CA, STAT1, SRC, AKT1, JAK2, PTGS2, HRAS, MAPK3
hsa04919	thyroid hormone signaling pathway	8	4.48×10^{-9}	CCND1, PIK3CA, STAT1, SRC, AKT1, HRAS, ESRI, MAPK3
hsa05160	hepatitis C	10	1.63×10^{-11}	CCND1, PIK3CA, STAT1, CDK4, CDK2, AKT1, PIK3R1, HRAS, EGFR, MAPK3
hsa05218	melanoma	8	1.11×10^{-10}	CCND1, PIK3CA, CDK4, AKT1, PIK3R1, HRAS, EGFR, MAPK3
hsa05223	non-small cell lung cancer	8	1.11×10^{-10}	CCND1, PIK3CA, CDK4, AKT1, PIK3R1, HRAS, EGFR, MAPK3
hsa05214	glioma	8	1.49×10^{-10}	CCND1, PIK3CA, CDK4, AKT1, PIK3R1, HRAS, EGFR, MAPK3
hsa05224	breast cancer	7	5.58×10^{-7}	CCND1, PIK3CA, AKT1, PGR, ESRI, EGFR, IGF1R
hsa05165	human papillomavirus infection	8	4.40×10^{-6}	PDGFRB, CCND1, PIK3CA, STAT1, AKT1, TYK2, PTGS2, EGFR
hsa04014	ras signaling pathway	7	8.82×10^{-6}	PDGFRB, PIK3CA, KDR, AKT1, PTPN11, EGFR, IGF1R
hsa04072	phospholipase D signaling pathway	6	1.46×10^{-5}	PDGFRB, PIK3CA, AKT1, PTPN11, EGFR, PIK3CG

与过敏性气道炎症和气道神经反应相关,过敏原引发免疫球蛋白 E(IgE)产生,激活炎症细胞导致过敏性炎症,引起气道平滑肌与黏液分泌,诱发哮喘。在中医范畴中,痰分为“有形之痰”与“无形之痰”,现代医学中的黏液分泌与有形之痰相似,是机体对疾病的保护机制,但不受控的高分泌可能导致呼吸道阻塞,加重疾病。现代药理研究及临床治疗均已证明陈皮适用于多种临床表现出咳嗽、喘息、痰多等症状的疾病治疗^[37-40]。本研究通过 UHPLC-Q-TOF/MS、GC-MS 结合网络药理学探究了陈皮发挥止咳、平喘、祛痰功效可能的药效物质基础及其分子机制。

采用 UHPLC-Q-TOF/MS 和 GC-MS 结合诊断特征滤过和标准谱库比较的分析方法,实现了陈皮化学成分的高效系统分析。共表征了 108 个非挥发性成分和 28 个挥发性成分,非挥发性成分主要包括黄酮类 79 个、有机酸类 14 个和其他类 15 个;挥发性成分主要包括萜类 22 个、醛类 3 个、酯类 3 个,其中相

对含量最高的为(+)-柠檬烯,占 65.67%,(+)-柠檬烯、 γ -松油烯等 9 个成分相对含量占比超过 1%。此外,本研究还获得了陈皮 3 种大类和 13 种小类化学成分的质谱裂解规律及诊断特征,研究结果可为其他中药或含陈皮中成药化学成分的快速分析提供参考。在成分分析的基础上,通过网络药理学的方法,筛选了陈皮中 15 个活性成分,包括乙酸香茅酯、乙酸香叶酯、(-)-紫苏醛、(1R,5S)-香芹醇、癸醛、(+)- α -松油醇、(-)-4-萜品醇、芳樟醇、壬醛、桔皮素、甜橙黄酮、异橙黄酮、香叶木素、枸橼苷、日当药黄素。将 PPI 网络图、“成分-核心靶点-疾病”网络图、KEGG 富集气泡图和文献报道整合分析,发现 HSP90AA1、EGFR、AKT1、PIK3CA、JAK2、STAT1 为陈皮化学成分调控“哮喘”“咳嗽”和“痰”的共有靶点且它们在 PPI 网络图中具有较高的度值;PI3K-Akt 信号通路、JAK-STAT 信号通路为陈皮与“哮喘”“咳嗽”和“痰”密切相关的共有通路,有趣的是 HSP90AA1、EGFR 等上述靶点也是这两条信号通

放和炎症细胞的增加可能刺激气道上皮细胞产生更多的黏液,导致痰液增多^[44]。此外,炎症介质的释放和炎症细胞的增加可能刺激气道神经末梢,导致咳嗽反射的增强和持续^[45]。在哮喘发作时,气道内炎症反应加剧,免疫细胞的异常激活和炎症介质的释放也是哮喘病理过程的重要组成部分^[46]。过度激活的PI3K-Akt信号通路可诱导核因子 κ B(NF- κ B)的激活并上调促炎细胞因子白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的表达,导致气道持续炎症,加速慢性阻塞性肺疾病的进展,陈皮可能通过参与PI3K-Akt信号通路,预防慢性阻塞性肺疾病及其向癌症发展^[47-48]。JAK-STAT信号通路已被证实在炎症反应、免疫调节、肿瘤的发生发展中扮演重要角色。屈乐言等^[49]发现JAK-STAT信号通路与支气管哮喘患儿气道重构密切相关,有望成为支气管哮喘诊治新靶点。哮喘患者的支气管上皮细胞中STAT1持续活化和过度表达可导致ICAM-1基因转录的增强,促进一氧化氮的合成,引发气道和肺组织中嗜酸粒细胞和淋巴细胞的聚集,产生大量TNF- α 等炎症因子,加剧气道炎症反应和气道高反应性^[50]。在哮喘急性发作中,IL-6与受体结合可激活JAK1,进而磷酸化STAT3,导致支气管平滑肌痉挛和气道炎症^[51];抑制JAK-STAT通路有望改善肺部炎症、缓解支气管平滑肌痉挛,缓解哮喘症状。Xu等^[52]采用回顾性队列研究中药对慢性阻塞性肺疾病急性加重期间死亡率的影响,发现在最常用的10种中药中,茯苓、陈皮和甘草可显著降低死亡率,这些中药治疗慢性阻塞性肺疾病的机制可能与JAK-STAT和TNF信号通路有关。“成分-核心靶点-疾病”网络图还显示陈皮可能通过影响非共有靶点簇发挥祛痰作用,如囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)、乙酰胆碱酯酶(ACHE)、人核受体亚家族3C组成员1(NR3C1)、活化基因组修复基因(AHR)、一氧化氮合酶2(NOS2)、血红素氧合酶1(HMOX1)等。CFTR是一种膜蛋白,在氯离子运输和对维持细胞内外液体平衡至关重要。CFTR蛋白异常,可导致黏液变得异常黏稠,痰也变得黏稠^[53]。AHR被认为可以影响黏液的分泌和气道上皮细胞的功能,AHR的激活可能导致黏液过度分泌,加剧痰的形成^[54]。ACHE可降解神经递质乙酰胆碱,在一些神经系统疾病中,神经递质的异常释放可能导致呼吸道肌肉功能障碍,影响痰的正常清除。炎症反应常伴随黏液过度分泌和痰的形成,NR3C1和NOS2可通过调节炎症反应,影响呼吸道

黏膜的炎症水平,从而影响痰的产生和排出^[55-56]。类似的,陈皮可能通过影响非共有靶点簇发挥“止咳”作用,如细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)、细胞周期蛋白B1(CCNB1)、细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4)和磷酸肌醇3激酶调节亚基1(PIK3R1)。靶点CDK2、CCNB1和CDK4属于细胞周期的调节因子,可以影响炎症细胞的增殖(如巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞等)和炎症介质的释放,刺激气道敏感的神经末梢,引发咳嗽^[57-59]。非共有靶点簇胰岛素样生长因子1受体(IGF1R)、Janus激酶3(JAK3)、蛋白酪氨酸激酶2(PTK2)与哮喘密切相关。IGF1R的活化可影响气道平滑肌细胞的收缩和气道的狭窄,从而导致哮喘发作和症状的加重^[60];此外,IGF1R可以激活多种炎症介质和细胞因子的产生,例如IL-6和TNF- α ,这些炎症介质在哮喘的炎症过程中发挥着重要作用^[61]。通过抑制JAK3的活性,可以减轻免疫细胞(如ILC2)的活化和炎症反应,缓解哮喘的症状和炎症程度。将JAK3抑制剂与类固醇结合有助于抑制类固醇耐药性哮喘^[62]。研究表明PTK2在气道平滑肌细胞中的活化可能与哮喘的气道重塑和收缩有关,影响哮喘病情的进展^[63]。综上所述,通过影响HSP90AA1、EGFR、AKT1、PIK3CA、JAK2、STAT1等共有靶点,调节PI3K-Akt信号通路、JAK-STAT信号通路,影响炎症反应和免疫细胞的活化,可能是陈皮发挥“止咳、祛痰、平喘”功效的相同机制。此外,陈皮还可能作用于“痰”“咳”“喘”相关的非共有靶点簇,通过影响细胞内外体液平衡、黏液的分泌、神经递质的释放和炎症反应等发挥“祛痰”的作用,调节炎症细胞的增殖和炎症介质的释放、影响气道敏感性发挥“止咳”作用,影响气道平滑肌的收缩、气道重塑和炎症反应等发挥“平喘”的作用。但目前尚未有关于陈皮发挥“止咳、祛痰、平喘”功效机制的文献报道,本研究可为陈皮功效机制的阐释提供参考,为进一步的实验验证研究提供思路。

4 结论

本研究建立了UHPLC-Q-TOF/MS和GC-MS结合诊断特征滤过和标准谱库比较的分析方法,初步阐明了陈皮化学物质基础;建立的分析方法能够快速处理庞杂的质谱数据信息,适用于中药等复杂体系化学成分的快速表征。通过网络药理学预测陈皮的主要活性成分,包括乙酸香茅酯、乙酸香叶酯、(-)-紫苏醛、(1R,5S)-香芹醇、癸醛、(+)- α -松油醇、(-)-4-萜品醇、芳樟醇、壬醛、桔皮素、甜橙黄酮、

异橙黄酮、香叶木素、枸橼苷、日当药黄素,通过调节 HSP90AA1、EGFR、AKT1、PIK3CA、JAK2、STAT1 等核心靶点,调控 PI3K-Akt 信号通路、JAK-STAT 信号通路等发挥止咳祛痰平喘的治疗作用。研究结果可为阐释陈皮通过多成分、多靶点、多通路发挥治疗呼吸系统疾病的作用提供依据,为后续陈皮质量标准提升研究和资源开发利用提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘丛颖, 丛竹凤, 贺梦媛, 等. 麻黄治疗呼吸系统疾病的研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 175-181, 277.
Liu C Y, Cong Z F, He M Y, et al. Research progress on Mahuang (*Ephedrae herba*) treating respiratory diseases and predictive analysis of quality markers [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2022, 40(10): 175-181, 277.
- [2] 曲彤, 李宁, 鲁文静, 等. 基于 UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS 技术的酸枣仁化学成分分析及其抗阿尔茨海默病机制的网络药理学研究 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(12): 2563-2579.
Qu T, Li N, Lu W J, et al. Analysis on chemical constituents in *Ziziphi Spinosae* Semen by UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS and network pharmacology study on anti-Alzheimer's disease mechanism [J]. Drug Eval Res, 2023, 46(12): 2563-2579.
- [3] 中国药典 [S]. 一部, 2020.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I, 2020.
- [4] 刘晓爽, 唐占明, 李慧君, 等. 基于 CiteSpace 的陈皮知识图谱可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(14): 4836-4848.
Liu X S, Tang Z M, Li H J, et al. Visual analysis of knowledge graph of *Citri Reticulatae Pericarpium* based on CiteSpace [J]. Chin Trad Herb Drugs, 2024, 55(14): 4836-4848.
- [5] 邹继伟, 胡海娥, 李学莉, 等. 陈皮生物活性成分及其保健功能研究进展 [J]. 饮料工业, 2021, 24(6): 68-72.
Zou J W, Hu H E, Li X L, et al. Research progress in bioactive components and their health-care function of citri reticulatae pericarpium [J]. Beverage Ind, 2021, 24(6): 68-72.
- [6] Wang Q, Qiu Z Y, Chen Y L, et al. Review of recent advances on health benefits, microbial transformations, and authenticity identification of *Citri reticulatae* Pericarpium bioactive compounds [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023: 1-29.
- [7] Zheng Y Y, Zeng X, Peng W, et al. Characterisation and classification of *Citri Reticulatae Pericarpium* varieties based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS combined with multivariate statistical analyses [J]. Phytochem Anal, 2019, 30(3): 278-291.
- [8] Wang S F, Chen P H, Jiang W, et al. Identification of the effective constituents for anti-inflammatory activity of Ju-Zhi-Jiang-Tang, an ancient traditional Chinese medicine formula [J]. J Chromatogr A, 2014, 1348: 105-124.
- [9] Barreca D, Gattuso G, Laganà G, et al. C- and O-glycosyl flavonoids in Sanguinello and Tarocco blood orange (*Citrus sinensis* (L.) Osbeck) juice: Identification and influence on antioxidant properties and acetylcholinesterase activity [J]. Food Chem, 2016, 196: 619-627.
- [10] Roowi S, Crozier A. Flavonoids in tropical citrus species [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(22): 12217-12225.
- [11] Jourdan P S, Weiler E W, Mansell R L. Radioimmunoassay for naringin and related flavanone 7-neohesperidosides using a tritiated tracer [J]. J Agric Food Chem, 1983, 31(6): 1249-1255.
- [12] 邢天天. 基于 UPLC-QToF-MS 的宽皮柑橘和橙果皮化学成分及代谢组学研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2018.
Xing T T. Study on Chemical Compositions and Metabonomics of the Peels of Mandarins and Oranges by UPLC-QToF-MS [D]. Chongqing: Southwest University, 2018.
- [13] Ledesma-Escobar C A, Priego-Capote F, Luque de Castro M D. Characterization of lemon (*Citrus limon*) polar extract by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in high resolution mode [J]. J Mass Spectrom, 2015, 50(11): 1196-1205.
- [14] Gattuso G, Caristi C, Gargiulli C, et al. Flavonoid glycosides in bergamot juice (*Citrus bergamia* Risso) [J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(11): 3929-3935.
- [15] Moon K M, Lee B, Cho W K, et al. Swertiajaponin as an anti-browning and antioxidant flavonoid [J]. Food Chem, 2018, 252: 207-214.
- [16] 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.
- [17] 黄晶晶, 李倩, 高小康, 等. 高效液相色谱-电喷雾-飞行时间串联质谱分析泽兰水提物 [J]. 中草药, 2013, 44(16): 2218-2222.
Huang J J, Li Q, Gao X K, et al. Identification of compounds in aqueous extract from aerial parts of *Lycopus lucidus* by HPLC-ESI-TOF-MS/MS [J]. Chin

- Tradit Herb Drugs, 2013, 44(16): 2218-2222.
- [18] 杨蓉, 庄小禹, 李修龙, 等. UPLC-MS/MS法同时测定芍药甘草汤中8种成分[J]. 中成药, 2021, 43(11): 2965-2969.
Yang R, Zhuang X Y, Li X L, et al. Simultaneous determination of eight constituents in Shaoyao Gancao Decoction by UPLC-MS/MS [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(11): 2965-2969.
- [19] 林彤, 段金殿, 钱大玮, 等. HPLC-MS/MS联用技术分析鉴定苏薄荷中的黄酮类成分[J]. 中国天然药物, 2006, 4(2): 111-115.
Lin T, Duan J A, Qian D W, et al. Identification of flavonoids from herb of *Mentha haplocalyx* by HPLC-MS/MS [J]. Chin J Nat Med, 2006, 4(2): 111-115.
- [20] 范帅帅, 任海波, 杨梦婷, 等. UPLC-MS/MS法同时测定橘红中7个成分的含量[J]. 药学学报, 2021, 56(10): 2835-2840.
Fan S S, Ren H B, Yang M T, et al. Simultaneous determination of seven components in *Citri Exocarpium Rubrum* by UPLC-MS/MS [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(10): 2835-2840.
- [21] Liu W Y, Zhou C, Yan C M, et al. Characterization and simultaneous quantification of multiple constituents in *Aurantii Fructus Immaturus* extracts by HPLC-DAD-ESI-MS/MS [J]. Chin J Nat Med, 2012, 10(6): 456-463.
- [22] 丁玉莲. 中药铁皮石斛的化学成分分析[D]. 上海: 上海中医药大学, 2019.
Ding Y L. Analysis of Chemical Composition of *Dendrobii Officinalis Caulis* [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [23] 杨洁. 陈皮化学成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
Yang J. Study on Chemical Constituents from *Citri Reticulatae Pericarpium* [D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [24] 吴蓓, 申梦园, 王福, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS的不同年限陈皮入血成分分析[J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 780-789.
Wu B, Shen M Y, Wang F, et al. Analysis of blood components of *Citri Reticulatae Pericarpium* in different years based on UHPLC-Q-Orbitrap HRMS [J]. Nat Prod Res Dev, 2022, 34(5): 780-789.
- [25] 郭忠会, 贾志鑫, 陈奎奎, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS分析何首乌提取物体内成分[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(13): 2796-2805.
Guo Z H, Jia Z X, Chen K K, et al. Studies on constituents of *Polygonum multiflorum* extract *in vivo* and *in vitro* based on UPLC-Q-TOF-MS [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(13): 2796-2805.
- [26] Risch B, Herrmann K, Wray V. (*E*)-*O*-p-Coumaroyl-, (*E*)-*O*-Feruloyl-derivatives of glucaric acid in citrus [J]. Phytochemistry, 1988, 27(10): 3327-3329.
- [27] 周建新, 沈硕, 杜茂波, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术和整合药理学方法探索吴茱萸经皮成分及其治疗腹泻的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 112-120.
Zhou J X, Shen S, Du M B, et al. Investigation of transdermal constituents and molecular mechanism of euodiae fructus in treatment of diarrhea by transdermal drug delivery based on integrated pharmacology and UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(7): 112-120.
- [28] 田宝泉, 杨益平, 何直升, 等. 苦瓜水溶性部位化学成分的研究[J]. 中草药, 2005, 36(5): 657-658.
Tian B Q, Yang Y P, He Z S, et al. Chemical constituents of water-soluble part of *Momordica charantia* [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2005, 36(5): 657-658.
- [29] 陈宏昌, 魏文峰, 霍金海, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS分析刺五加的化学成分[J]. 中药材, 2016, 39(7): 1536-1540.
Chen H C, Wei W F, Huo J H, et al. Identification of chemical constituents of the leaves from *Acanthopanax senticosus* by UPLC-Q-TOF-MS/MS [J]. J Chin Med Mater, 2016, 39(7): 1536-1540.
- [30] 王晴, 卢志威, 刘月红, 等. UPLC-Q-TOF/MS^E结合诊断离子过滤方法快速分析大黄中酚类成分[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1922-1931.
Wang Q, Lu Z W, Liu Y H, et al. Rapid analysis on phenolic compounds in *Rheum palmatum* based on UPLC-Q-TOF/MS^E combined with diagnostic ions filter [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(10): 1922-1931.
- [31] 宋玉鹏, 陈海芳, 谭舒舒, 等. 不同陈皮来源药材中橙皮苷、川陈皮素、橘皮素和辛弗林的含量比较[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(9): 2061-2064.
Song Y P, Chen H F, Tan S S, et al. A comparative study on content of hesperidin, nobiletin, tangeretin and synephrine in pericarpium citri reticulatae from different varieties [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(9): 2061-2064.
- [32] 沈明勤, 叶其正, 常复蓉. 陈皮水溶性总生物碱的升血压作用量-效关系及药动学研究[J]. 中国药学杂志, 1997, 32(2): 97-100.
Shen M Q, Ye Q Z, Chang F R. Study on the dose-effect relationship and pharmacokinetics of water-soluble total alkaloids from Pericarpium Citri Tangerinae in raising blood pressure [J]. Chin Pharm J, 1997, 32(2): 97-100.
- [33] 周燕妮, 赵亮, 郑磊, 等. HPLC-TOF-MS对中药石见穿化学成分的快速鉴别[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(23): 4109-4112.

- Zhou Y N, Zhao L, Zheng L, et al. Rapid identification of chemical constituents in *Salvia chinensis* by HPLC-TOF-MS [J]. China J Chin Mater Med, 2013, 38(23): 4109-4112.
- [34] Dreyer D L. Citrus bitter principles-II: Application of NMR to structural and stereochemical problems [J]. Tetrahedron, 1965, 21(1): 75-87.
- [35] Ishii T, Ohta H, Nogata Y, et al. Limonoids in seeds of iyo tangor (*Citrus iyo* hort. ex Tanaka) [J]. Food Sci Technol Res, 2003, 9(2): 162-164.
- [36] 钟仁兴, 丁子禾, 杨燕妮, 等. 基于网络药理学分析的橘红痰咳液主治"痰、咳、喘"的药效物质基础与作用机制研究 [J]. 药学报, 2020, 55(9): 2134-2144.
- Zhong R X, Ding Z H, Yang Y N, et al. Study on the pharmacodynamic material basis and mechanisms of Ju-Hong Tan-Ke liquid for the treatment of "phlegm, cough, and asthma" based on network pharmacology [J]. Acta Pharm Sin, 2020, 55(9): 2134-2144.
- [37] 罗璇捷, 刘硕, 杨宜婷. 不同产地陈皮多甲氧基黄酮含量及祛痰、理气功效比较研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2015, 17(5): 38-40.
- Luo H J, Liu S, Yang Y T. Comparative study of content of polymethoxylated flavones in *Pericarpium Citri Reticulatae* from different producing area and their functions of eliminating phlegm and regulating qi [J]. J Hubei Univ Chin Med, 2015, 17(5): 38-40.
- [38] 彭国生. 不同贮存年限的中药陈皮的药效比较 [J]. 中外医学研究, 2013, 11(32): 146-147.
- Peng G S. The comparison of the efficacy of traditional Chinese medicine of *Pericarpium Citri Reticulatae* from different storage period [J]. Chin Foreign Med Res, 2013, 11(32): 146-147.
- [39] 余香, 龚千锋, 李群峰, 等. 特制新会陈皮炮制前后成分变化及临床疗效观察 [J]. 江西中医药大学学报, 2023, 35(5): 80-85.
- Yu X, Gong Q F, Li Q F, et al. The composition changes before and after the processing of special-made Xinhui tangerine peel and observation of cclinical curative effect [J]. J Jiangxi Univ Chin Med, 2023, 35(5): 80-85.
- [40] 罗春花, 莫斯锐, 黄杰连, 等. 陈皮的药理作用及产品开发研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(9): 229-234.
- Luo C H, Mo S R, Huang J L, et al. Review on pharmacological effect and product development of *Pericarpium Citri Reticulatae* [J]. Asia-Pacific Tradit Med, 2023, 19(9): 229-234.
- [41] Ma B W, Athari S S, Mehrabi Nasab E, et al. PI3K/AKT/mTOR and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling inhibitors attenuate pathological mechanisms of allergic asthma [J]. Inflammation, 2021, 44(5): 1895-1907.
- [42] Villarino A V, Kanno Y, O'Shea J J. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system [J]. Nat Immunol, 2017, 18(4): 374-384.
- [43] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. Erratum to: JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: Current and future prospects [J]. Drugs, 2017, 77(11): 1261.
- [44] 秦淑一. NR-026690在慢阻肺患者痰巨噬细胞中的表达及与粘液分泌的关系 [D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- Qin S Y. Expression of NR-026690 in sputum macrophages of patients with chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with mucus [D]. Qingdao: Qingdao University, 2021.
- [45] 杨涵, 闫永煌, 朱佩轩, 等. 柴蛻颗粒通过MAPK/Akt/NF- κ B信号通路改善气道炎症治疗咳嗽变异性哮喘的药效及机制研究 [J]. 环球中医药, 2023, 16(9): 1735-1742.
- Yang H, Yan Y H, Zhu P X, et al. To study the efficacy and mechanism of Chaitui Granules in the treatment of cough variant asthma by improving airway inflammation through MAPK/Akt/NF- κ B signaling pathway [J]. Glob Tradit Chin Med, 2023, 16(9): 1735-1742.
- [46] Niimi A, Torrego A, Nicholson A G, et al. Nature of airway inflammation and remodeling in chronic cough [J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(3): 565-570.
- [47] 陈菲, 虞敏, 钟永红, 等. 中性粒细胞在哮喘中的地位和作用 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(1): 123-130.
- Chen F, Yu M, Zhong Y H, et al. The role of neutrophils in asthma [J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2021, 50(1): 123-130.
- [48] Zhou L, Gu W W, Kui F G, et al. The mechanism and candidate compounds of aged citrus peel (*chenpi*) preventing chronic obstructive pulmonary disease and its progression to lung cancer [J]. Food Nutr Res, 2021, 65: 7526.
- [49] 屈乐言, 罗建江, 张多兰, 等. 支气管哮喘患儿外周血suPAR、JAK/STAT信号通路与气道重构的相关性分析 [J]. 疑难病杂志, 2024, 10(2): 160-164.
- Qu L Y, Luo J J, Zhang D L, et al. Correlation analysis of peripheral blood suPAR, JAK/STAT signaling pathways and airway remodeling in children with bronchial asthma [J]. Chin J Difficult Complicat Cases, 2024, 10(2): 160-164.
- [50] 石惠玲, 刘杰波, 芦爱萍. PI3K、NF- κ B和STAT1在支气管哮喘儿童外周血单个核细胞的表达和临床意义 [J]. 中国当代儿科杂志, 2016, 18(7): 614-617.
- Shi H L, Liu J B, Lu A P. Expression profiles of PI3K, NF- κ B, and STAT1 in peripheral blood mononuclear cells in children with bronchial asthma [J]. Chin J Contemp

- Pediatr, 2016, 18(7): 614-617.
- [51] 李凡, 刘久石, 李斌, 等. 基于网络药理学的丹参治疗哮喘作用机制初探[J]. 中国现代中药, 2021, 23(10): 1727-1736.
- Li F, Liu J S, Li B, et al. Mechanism of *Salviae Miltiorrhizae* Radix et Rhizoma against Asthma based on network pharmacology[J]. Mod Chin Med, 2021, 23(10): 1727-1736.
- [52] Xu N, Zhong K Y, Yu H B, et al. Add-on Chinese medicine for hospitalized chronic obstructive pulmonary disease (CHOP): A cohort study of hospital registry [J]. Phytomedicine, 2023, 109: 154586.
- [53] Okuda K, Shaffer K M, Ehre C. Mucins and CFTR: Their close relationship [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (18): 10232.
- [54] Chiba T, Chihara J, Furue M. Role of the arylhydrocarbon receptor (AhR) in the pathology of asthma and COPD [J]. J Allergy, 2012, 2012: 372384.
- [55] Sugiura H, Ichinose M. Nitrate stress in inflammatory lung diseases [J]. Nitric Oxide, 2011, 25(2): 138-144.
- [56] Panek M, Pietras T, Fabijan A, et al. The NR3C1 glucocorticoid receptor gene polymorphisms may modulate the TGF-beta mRNA expression in asthma patients [J]. Inflammation, 2015, 38(4): 1479-1492.
- [57] 余莉. CDK5介导的含TRPV1神经纤维可塑性对咳嗽高敏感性的作用及机制[Z]. 上海市, 上海市同济医院, 2015-12-01.
- Yu L. The effect and mechanism of CDK5 mediated plasticity of TRPV1 containing nerve fibers on cough hypersensitivity[Z]. Shanghai: Tongji University Affiliated Tongji Hospital, 2015-12-01.
- [58] Mathew N, Joel A, Andrews A G, et al. CDK 4/6 inhibitor induced lung injury: A case report and review of literature [J]. Ecancermedicalscience, 2021, 15: 1245.
- [59] Naqvi K F, Mazzone S B, Shiloh M U. Infectious and inflammatory pathways to cough [J]. Annu Rev Physiol, 2023, 85: 71-91.
- [60] Shao Y Y, Chong L, Lin P, et al. MicroRNA-133a alleviates airway remodeling in asthma through PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by targeting IGF1R [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(4): 4068-4080.
- [61] Alfaro-Arnedo E, López I P, Piñeiro-Hermida S, et al. IGF1R as a potential pharmacological target in allergic asthma [J]. Biomedicine, 2021, 9(8): 912.
- [62] Kim J, Ham J, Kang H R, et al. JAK3 inhibitor suppresses multipotent ILC2s and attenuates steroid-resistant asthma [J]. Sci Adv, 2023, 9(51): eadi3770.
- [63] Song T Y, Zheng Y M, Wang Y X. *Calcium signaling in airway smooth muscle remodeling* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2013.

【责任编辑 袁永兵】