

【 实验研究 】

基于 UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS 技术和网络药理学探讨黄连上清丸解热抗炎的活性成分及其作用机制

曲婷丽^{1*}, 王二兵², 张楠¹, 许信学³, 周小雪¹, 高耀^{4*}

1. 山西医科大学药学院, 山西太原 030001

2. 太原科技大学化学工程与技术学院, 山西太原 030024

3. 山西华康药业股份有限公司, 山西运城 0442004

4. 山西医科大学第一医院精神卫生科, 山西太原 030001

摘要: **目的** 基于超高效液相色谱串联四极杆静电场轨道阱质谱 (UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS) 技术、网络药理学和分子对接探究黄连上清丸解热抗炎的活性成分及其作用机制。**方法** 根据质谱信息、对照品裂解规律及参考文献资料对黄连上清丸中的化学成分进行指认; 利用 SwissADME 数据库筛选黄连上清丸中的成药性成分, PharmMapper 数据库获取成药性成分相关作用靶点; 利用 Gene cards 和 Disgenet 数据库筛选解热、炎症相关靶点; 对得到的成分作用靶点与疾病相关靶点取交集, 获得黄连上清丸发挥解热抗炎作用的潜在靶点, 采用 Cytoscape 3.10.1 软件构建“成分-靶点-疾病-复方”网络, 分析活性成分; 将共有靶点导入 STRING 网站, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络, 分析关键靶点; 通过微信网站对关键靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析; 将活性成分与关键靶点进行分子对接验证; 通过建立 HPLC 指纹图谱, 控制黄连上清丸的质量。**结果** 从黄连上清丸中共鉴定 144 个化合物, 其中黄酮类 58 个、生物碱类 17 个、环烯醚萜类 7 个、木脂素类 4 个、色原酮类 8 个、蒽醌类 7 个、香豆素类 2 个、皂苷类 5 个、有机酸类 5 个、酚酸类 7 个、苯丙素类 9 个、苯乙醇苷类 4 个、糖类 2 个、内酯类 1 个, 以及其他类 8 个。黄连上清丸发挥解热抗炎作用的潜在作用靶点有 218 个, 涉及 2 036 个生物过程、119 个细胞组分、281 个分子功能和 155 条信号通路。筛选得到莲心季铵碱、甘草宁 G、大黄素、氧化小檗碱、甘草素、大黄素甲醚、花椒毒酚、粘毛黄芩素Ⅲ等 12 个潜在活性成分, 胰岛素 (INS)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、热休克蛋白 HSP 90- α (HSP90AA1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP9) 等 10 个关键靶蛋白, 以及 Ras 信号通路、叉头框蛋白 O 信号通路、Rap1 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路等信号通路。12 个潜在活性成分与关键靶点有较强的结合活性。建立的指纹图谱可指认黄连上清丸中的 8 个活性成分。**结论** 黄连上清丸可能是通过莲心季铵碱、甘草宁 G、大黄素、氧化小檗碱、甘草素、大黄素甲醚等活性成分, 作用于 INS、AKT1、EGFR、HSP90AA1、MMP9 等关键靶点, 通过 Ras 信号通路、叉头框蛋白 O 信号通路、Rap1 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路等信号通路, 发挥解热抗炎作用。

关键词: 黄连上清丸; UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS; 网络药理学; 抗炎; 解热; 莲心季铵碱; 大黄素; 氧化小檗碱

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)02-0394-22

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.014

Exploration of active components and action mechanism of Huanglian Shangqing Pills in effect on antipyretic and anti-inflammatory using UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS and network pharmacology

QU Tingli¹, WANG Erbing², ZHANG Nan¹, XU Xinxue³, ZHOU Xiaoxue¹, GAO Yao⁴

1. School of Pharmaceutical Science, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

2. College of Chemical Engineering and Technology, Taiyuan University of Science and Technology, Taiyuan 030024, China

3. Shanxi Huakang Pharmaceutical Co., Ltd., Yuncheng 044200, China

4. Department of Psychiatry, First Hospital/First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

收稿日期: 2024-06-27

基金项目: 国家自然科学基金青年项目 (82301725); 中国博士后科学基金第 73 批面上资助项目 (2023M732155); 山西省科技厅基础研究项目 (20210302124586); 山西省重点研发项目 (202102130501023); 太原市科技局“双百攻关行动”首批关键核心技术攻关“揭榜挂帅”项目 (2024TYJB0147); 山西省技术创新中心项目 (202104010911006); 山西省教育厅教改项目 (J20230518)

作者简介: 曲婷丽 (1981—), 女, 博士, 从事中药新药及代谢组学研究。E-mail: qutingli@126.com

***通信作者:** 高耀 (1990—), 男, 博士, 研究方向为中药生物信息和数据挖掘。E-mail: gaoyao@sxmu.edu.cn

Abstracts: Objective To investigate the active components and its mechanism for the effect on antipyretic and anti-inflammatory in Huanglian Shangqing Pills using UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS, network pharmacology and molecular docking. **Methods** According to the mass spectrometry information, the cleavage law of the reference substance and the reference literatures, the chemical compositions in Huanglian Shangqing Pills were identified; SwisSADME database was used to screen the druggable components in Huanglian Shangqing Pills, and the PharmMapper database was used to obtain the relevant targets of the druggable components; Antipyretic and inflammation-related targets was screened by Gene cards and Disgenet databases; The intersections between the obtained component targets and disease-related targets were used to obtain the potential targets of Huanglian Shangqing Pills to exert antipyretic and anti-inflammatory effects, and the "component-target-disease-compound" network was constructed by Cytoscape 3.10.1 software to analyze the active ingredients; The common targets were imported into the String website for protein-protein interaction analysis to search for key targets; GO function and KEGG pathway enrichment analysis of key targets were carried out through bioinformatics website; Molecular docking was used to validate the active ingredients and key targets; The quality of Huanglian Shangqing Pills was controlled by establishing HPLC fingerprints. **Results** A total of 144 compounds were identified in Huanglian Shangqing Pills, including 58 flavonoids, 17 alkaloids, 7 iridoid terpenoids, 4 lignans, 8 chromogenone, 7 anthraquinones, 2 coumarins, 5 saponins, 5 organic acids, 7 phenolic acids, 9 phenylpropanoids, 4 phenylethanolic glycosides, 2 sugars, 1 lacone, and 8 other substances. There were 218 potential targets for antipyretic and anti-inflammatory effects, involving 2036 biological processes, 119 cellular components, 281 molecular functions and 155 signaling pathways. Twelve potential active ingredients including lotusine, gancaonin G, emodin, berlambine, glycyrrhizin, physcion, xanthotoxol, ganhuangenin and others, 10 key target proteins such as INS, AKT1, EGFR, HSP90AA1, MMP9 and so on, and signaling pathways such as Ras signaling pathway, FoxO signaling pathway, Rap1 signaling pathway, and MAPK signaling pathway were screened. The 12 potential active ingredients have strong binding activity to key targets. The established fingerprint identified eight active ingredients in Huanglian Shangqing Pills. **Conclusion** Huanglian Shangqing Pills may act on key targets such as INS, AKT1, EGFR, HSP90AA1, MMP9, etc. through active components such as lotusine, gancaonin G, emodin, berlambine, glycyrrhizin, physcion, etc., and play the role through the signaling pathways such as Ras signaling pathway, FoxO signaling pathway, Rap1 signaling pathway, and MAPK signaling pathway, etc.

Key words: Huanglian Shangqing Pills; UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS; network pharmacology; inflammation; antipyretic; lotusine; emodin; berlambine

黄连上清丸(粉末)为传统中药制剂,质量标准收载于《中国药典》2020 年版一部,由黄连、栀子(姜制)、连翘等 17 味中药组成。具有散风清热、泻火止痛之功效。用于风热上攻、肺胃热盛所致的头晕目眩、暴发火眼、牙齿疼痛、口舌生疮、咽喉肿痛、耳痛耳鸣、大便秘结、小便黄赤^[1-3]。

黄连上清丸有抗感染、解热、镇静、降压等作用,在临床上可用于急性口腔炎、急性扁桃体炎、急性齿龈炎、急性结膜炎、急性中耳炎、急性肠炎、内耳迷路炎、前庭神经元炎、血管神经性头痛等^[4]的治疗。但是,目前对该药发挥解热抗炎作用的活性成分及其作用机制的认识尚不完全清晰。因此,本研究采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS)技术对黄连上清丸中的化学成分进行鉴定,结合网络药理学分析基因、蛋白、疾病以及黄连上清丸中活性成分之间的关联性,并通过分子对接对活性成分的作用进行虚拟验证,最后建立活性成分的指纹图谱,系统阐释黄连上清丸发挥解热抗炎作用的潜在活性物质及可能参与调控的分子机制,为黄连上清

丸的临床应用提供数据支持。

1 材料

1.1 仪器

Q Exactive Orbitrap 型高分辨液质联用仪(美国 Thermo Scientific Q Exactive 公司); Waters e2695 高效液相色谱仪,配自动进样器、四元梯度泵、柱温箱、Waters 2489 紫外检测器以及 Empower 色谱工作站(美国 Waters 公司); CPA 225 D 型分析天平(十万分之一,德国 Sartorius 公司); SB25-12DTD 型超声波清洗器(宁波新芝生物科技股份有限公司); Milli-Q 超纯水系统(美国 Millipore 公司); DZKW-4 电热恒温水浴锅(北京中兴伟业世纪仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

大黄酸对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110757-202308,质量分数:95.0%),黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110715-202223,质量分数:97.2%),芦荟大黄素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110795-202011,质量分数:97.5%),盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110713-202316,质量分数:

85.9%), 大黄素甲醚对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 110758-202218, 质量分数: 99.2%), 大黄素对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 110756-201913, 质量分数: 98.5%), 花椒毒酚对照品(宝鸡市翊瑞生物科技有限公司, 批号: YR-H0043201029, 质量分数: 98.4%), 汉黄芩苷对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 112002-201702, 质量分数: 98.5%); 乙腈(色谱纯, 天津市康科德科技有限公司, 货号 230418); 甲醇(色谱纯, 天津市康科德科技有限公司, 货号 230522); 甲酸(分析纯, 天津市致远化学试剂有限公司, 20221001527); 磷酸(色谱纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司, 20191008); 黄连上清丸(批号: 202212020、202212021、202304126、202304127、202304128、202304129、202305110、202305111、202305112、202305113、202305114、202305115, 规格: 每丸 6 g, 山西华康药业股份有限公司)。

1.3 数据库与软件

SEA 数据库(<http://sea.bkslab.org/>)、Swiss Target Prediction 数据库(<http://swisstargetprediction.ch/>)、DisGeNET 数据库(<http://www.disgenet.org/>)、GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)、Venny 2.1(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)、RCSB PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)、PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、STRING 网站(<https://string-db.org/>)、微生信网站(<http://www.bioinformatics.com.cn/>)、Cytoscape 软件(版本号: 3.9.1)、Pymol 软件(版本号: 2.6)、AutoDock 软件(版本号: 4.2.6)。

2 方法与结果

2.1 黄连上清丸化学成分的分析

2.1.1 供试品溶液的制备 取本品剪碎, 取约 0.5 g, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 50 mL, 密塞, 浸泡 2 h 后, 超声处理(250 W, 40 kHz) 30 min, 放冷, 称定质量, 用甲醇补足减失的质量, 摇匀, 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 取续滤液。

2.1.2 色谱条件 以 C_{18} 为色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7 μm), 流动相洗脱条件见表 1, 体积流量 0.3 mL $\cdot$ min⁻¹, 检测波长 270 nm, 进样量 1.0 μL , 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.1.3 质谱条件 电喷雾离子源(ESI), 正、负离子同时扫描, 电离电压均为 3 500 V, 鞘气体积流量 35 个流量单位, 辅助气体体积流量 10 个流量单位,

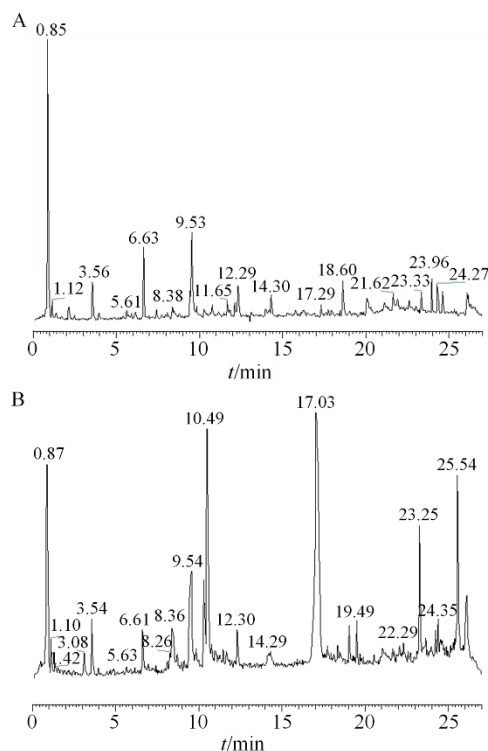
表 1 流动相梯度洗脱条件

Table 1 Condition of mobile phase gradient elution

时间/min	乙腈/%	0.1%甲酸水/%
0	10	90
12.20	30	70
19.00	60	40
23.10	85	15
23.40	10	90
25.80	10	90

毛细管温度 320 $^{\circ}\text{C}$, 探头加温器温度 300 $^{\circ}\text{C}$, 数据采集范围 m/z 100~1 500, 质量分辨率 70 000。

2.1.4 成分指认结果 采用 UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS 技术, 分别在正、负离子模式下对黄连上清丸中的化学成分进行指认, 总离子流图如图 1 所示, 质谱信息结合对照品裂解规律, 并参考文献资料共鉴定和推断黄连上清丸中的化学成分 144 个, 其中黄酮类 58 个、生物碱类 17 个、环烯醚萜类 7 个、木脂素类 4 个、色原酮类 8 个、蒽醌类 7 个、香豆素类 2 个、皂苷类 5 个、有机酸类 5 个、酚酸类 7 个、苯丙素类 9 个、苯乙醇苷类 4 个、糖类 2 个、内酯 1 个、其他类 8 个。指认结果见表 2。



A-正离子模式; B-负离子模式。

A-positive ion; B-negative ion.

图 1 黄连上清丸总离子流图

Fig. 1 Total ion diagrams of Huanglian Shangqing Pills

表 2 黄连上清丸化学成分指认结果

Table 2 Identification results of chemical compositions in Huanglian Shangqing Pills

编号	tr/min	分子式	离子模式	理论值	m/z	误差/ ×10 ⁻⁶	二级碎片离子	化合物	类别	来源	参考文献
1	0.85	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	341.107 9	341.108 8	2.64	113.024 4、101.024 4、 89.024 4、71.013 8、59.013 8	乳果糖	糖	荆芥穗	5
2	0.85	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	341.107 9	341.108 9	2.93	179.056 1、161.045 4、149.045 5、 119.034 9、113.024 4、89.024 4、 71.013 8、59.013 8	蔗糖	糖	防风	6
3	1.10	C ₁₁ H ₁₈ NO	[M+H] ⁺	180.138 2	180.138 1	-0.56	121.064 7、103.054 2	N-甲基大 麦芽碱		黄柏	7
4	1.15	C ₇ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	169.013 1	169.014 3	7.10	125.024 4、107.014 0	没食子酸	酚酸		8
5	1.29	C ₁₆ H ₂₆ O ₉	[M-H] ⁻	361.149 4	361.150 5	3.05	181.087 0、137.097 3、113.024 5、 89.024 4	白花败酱醇 苷	木脂 素	梔子	8
6	1.33	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	[M-H] ⁻	375.128 7	375.129 6	2.40	169.087 0、151.076 5、125.060 8	玉叶金花苷 酸	环烯 醚萜	梔子	7, 9
7	1.65	C ₇ H ₆ O ₄	[M-H] ⁻	153.018 3	153.019 3	6.54	109.029 5、108.021 7、91.018 9	原儿茶酸	酚酸	梔子、荆芥 穗	5, 8, 10
8	1.72	C ₁₆ H ₂₆ O ₈	[M-H] ⁻	345.154 5	345.156 1	4.64	165.092 0	苦藏红花酸	环烯 醚萜	梔子	7, 9
9	1.87	C ₁₂ H ₁₄ O ₂	[M+H] ⁺	191.106 6	191.106 2	-2.09	191.106 2、173.095 8、145.101 1、 129.069 8、117.069 9、105.070 1	E-藁本内酯	内酯	川芎	11
10	2.09	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	[M+H] ⁺	291.086 3	291.085 9	-1.37	207.064 7、177.054 6、161.059 3、 147.043 7	儿茶素	黄酮	菊花	12
			[M-H] ⁻	289.070 8	289.071 8	3.46	245.081 8、205.050 6				
11	2.11	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.086 8	353.086 5	-0.85	191.056 2、179.035 0、135.045 4	新绿原酸	酚酸	黄连、黄芩、 黄柏、梔子、 荆芥穗、薄荷	9
12*	2.15	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.083 6	353.086 5	8.21	191.056 2、179.035 0	绿原酸	苯丙 素	梔子、黄芩、 黄连、黄柏、 荆芥穗、薄荷	9
			[M+H] ⁺	355.102 3	355.101 8	-1.41	163.038 7、145.028 1、135.043 8、 117.033 4				
13	2.32	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.086 8	353.088 7	5.38	191.056 2	隐绿原酸	苯丙 素	黄连、黄芩、 黄柏、梔子、 薄荷	9
14	2.43	C ₇ H ₆ O ₃	[M-H] ⁻	137.023 4	137.024 5	8.03	122.894 2、103.920 5、93.034 6	原儿茶醛	苯丙 素	黄柏、黄 连、梔子	9
15	2.66	C ₁₉ H ₂₄ NO ₃	[M+H] ⁺	314.175 0	314.174 5	-1.59	269.116 8、107.049 2	木兰箭毒碱	生物 碱	黄柏	7
16	2.97	C ₁₇ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	385.113 0	385.113 3	0.78	325.093 8、223.060 9	芥子酰基葡 萄糖苷	其他	黄柏	9
17	3.08	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	[M+H] ⁺	342.170 0	342.169 2	-2.34	192.101 5、177.078 0	木兰花碱	生物 碱	黄柏	7, 8

表 2 (续)

编号	tr/ min	分子式	离子 模式	理论值	m/z	误差/ × 10 ⁻⁶	二级碎片离子	化合物	类别	来源	参考文献
18	3.42	C ₈ H ₈ O ₄	[M-H] ⁻	167.034 0	167.035 0	5.99	123.045 2、108.021 5	香草酸	酚酸	荆芥穗	5
19	3.51	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	[M+H] ⁺	227.091 4	227.091 1	-1.32	209.164 6	京尼平	环烯醚 萜	梔子	9
20	3.54	C ₈ H ₈ O	[M+H] ⁺	121.064 8	121.064 7	-0.83	95.049 3	苯乙酮	其他	梔子	9
21	3.64	C ₂₀ H ₂₃ NO ₄	[M+H] ⁺	342.170 0	342.169 2	-2.34	297.111 4、265.085 3	木兰花碱异构体	生物碱	黄柏	7,8
22	3.75	C ₂₀ H ₂₆ NO ₄	[M+H] ⁺	344.185 6	344.185 3	-0.87	299.127 6、175.075 1、 137.059 5	藤泊它碱	生物碱	黄柏	7
23	3.91	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	367.102 5	367.103 6	3.00	193.049 8、173.045 6、 134.037 4	5-O-阿魏酰奎宁 酸	酚酸	梔子	7
24	3.91	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	[M-H] ⁻	303.050 1	303.051 2	3.63	275.055 5、259.060 6、 241.049 5、125.024 5	花旗松素	黄酮	菊花	12
25	3.95	C ₁₅ H ₁₂ O ₇	[M-H] ⁻	303.050 0	303.051 2	3.96	217.050 8、177.019 4、 149.024 6、125.024 5	(2R,3R)-3,5,7,2',6'- 五羟基黄烷酮	黄酮	黄芪	9
26	3.95	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	367.102 5	367.103 1	1.63	191.056 3、173.045 6、 134.037 4	阿魏酰奎宁酸	有机酸	黄柏、 黄连、 梔子	7, 9, 13
27	4.85	C ₁₉ H ₂₄ NO ₃	[M+H] ⁺	314.175 0	314.174 7	-0.95	269.116 3、107.049 2	莲心季铵碱	生物碱	黄柏	7
28	4.88	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₁	[M+H] ⁺	469.170 4	469.169 7	-1.49	307.116 9、289.106 6、 261.111 8、235.059 6、 189.054 1、159.043 8	升麻素苷	色原酮	防风	14
29	5.24	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	[M+H] ⁺	356.185 6	356.185 2	-1.12	192.101 6	延胡索乙素	生物碱	梔子	7
30	5.43	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[M+H] ⁺	611.160 6	611.160 2	-0.65	465.103 6、303.049 5	芦丁	黄酮	薄荷、 连翘、 梔子	9, 15- 18
			[M-H] ⁻	609.145 1	609.146 9	2.95	301.034 1、300.027 7、 271.024 8				
31	5.51	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	[M-H] ⁻	183.101 7	183.102 7	5.46	157.123 5、139.113 1	茉莉醇	环烯醚 萜	梔子	9
32	5.54	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	[M-H] ⁻	183.101 7	183.102 7	5.46	139.113 1	茉莉二醇	其他	梔子	7, 10
33	5.61	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.196 9	623.198 6	2.73	461.167 1、161.024 5	连翘酯苷 A	苯乙醇 苷	连翘	8, 19
34	5.61	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.197 2	623.198 7	2.41	461.167 1、179.035 0	毛蕊花糖苷异构体	苯乙醇 苷	黄芪	9
35	5.64	C ₁₀ H ₁₈ O ₄	[M-H] ⁻	201.112 3	201.113 5	5.97	183.102 7、157.087 2	癸二酸	有机酸	荆芥穗	5
36	5.78	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	463.087 0	463.088 5	3.24	301.034 3、271.024 7、 151.003 6	金丝桃苷	黄酮醇 苷		8, 12
37	5.82	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	417.118 1	417.119 5	3.36	255.066 5、135.008 9、 119.050 3	新甘草苷	黄酮	甘草	7
38	5.85	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	417.117 9	417.119 6	4.08	255.066 5、153.019 4	甘草苷	黄酮	甘草	7, 20
39	5.93	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₃	[M-H] ⁻	547.144 7	547.146 4	3.11	457.113 6、427.103 9、 367.082 5、337.072 1	白杨素-6-C-五 糖-8-C-己糖苷	黄酮	黄芪	9

表 2 (续)

编号	t _R / min	分子式	离子 模式	理论值	m/z	误差/ ×10 ⁻⁶	二级碎片离子	化合物	类别	来源	参考 文献
40	6.12	C ₂₁ H ₂₆ NO ₄	[M+H] ⁺	356.185 6	356.185 3	-0.84	311.127 1、296.103 6、 279.100 9	蝙蝠葛任碱	生物碱	黄柏	7
41	6.14	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.092 3	447.093 6	2.91	285.040 2	木犀草苷	黄酮	薄荷	15, 18
42	6.14	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.092 3	447.093 6	2.91	285.042 0、227.034 1、 151.003 8	紫云英苷	黄酮	菊花	12
			[M+H] ⁺	449.107 8	449.110 0	4.90	145.028 7				
43	6.33	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	[M-H] ⁻	461.071 6	461.073 0	3.04	285.040 7	木犀草素-7-O-葡萄糖醛酸苷	黄酮	荆芥穗	5
44	6.44	C ₁₉ H ₁₆ NO ₄	[M+H] ⁺	322.107 3	322.106 8	-1.55	307.083 3、279.088 1	小檗红碱	生物碱	黄连、黄柏	7, 9
45	6.51	C ₂₀ H ₂₆ NO ₃	[M+H] ⁺	328.190 7	328.190 2	-1.52	283.132 7	4-[(1R)-6,7-二甲氧基-2,2-二甲基-3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基-1-基]甲基苯酚	其他	黄柏	7
46	6.61	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.196 9	623.198 3	2.25	461.165 6、161.024 5	连翘酯苷 A	苯乙醇苷	连翘	8, 19
			[M+Na] ⁺	647.194 6	647.194 0	-0.93	325.094 2、163.038 8				
47	6.65	C ₁₉ H ₁₈ NO ₄	[M+H] ⁺	324.123 0	324.122 5	-1.54	309.098 0、308.091 2、 280.096 5	去亚甲基小檗碱	生物碱	黄柏、黄连	7, 9
48	6.66	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.197 2	623.198 9	2.73	461.166 6、179.035 1	毛蕊花糖苷	苯乙醇苷	黄芪	9
49	6.70	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₃	[M-H] ⁻	547.144 7	547.146 1	2.56	457.114 4、427.103 3、 367.082 4、337.072 3	白杨素-6-C-α-L-拉伯糖苷-8-C-β-D-葡萄糖苷	黄酮	黄芪	9
50	6.72	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	[M+H] ⁺	307.117 6	307.117 5	-0.33	289.106 3、259.059 8、 235.059 7、221.043 9	升麻素	色原酮	防风	6
51	6.93	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅	[M+H] ⁺	352.117 9	352.117 6	-0.85	337.092 7、322.070 3、 308.091 3	氧化小檗碱	生物碱	黄柏	7
52	7.12	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.118 5	515.118 8	0.58	353.087 9、191.056 4、 179.035 1、173.045 7	3, 5-二-O-咖啡酰酚酸奎宁酸		栀子	7, 10
53	7.21	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	[M+H] ⁺	517.134 1	517.134 0	-0.19	499.122 2、163.038 7、 145.028 2	异绿原酸 A	苯丙素	栀子、薄荷	7
54	7.31	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	[M+H] ⁺	356.185 6	356.185 2	-1.12	192.101 6	四氢棕榈碱异构体	生物碱	栀子	7
55	7.37	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	519.186 2	519.187 4	2.31	357.134 6、151.040 2	松脂醇葡萄糖苷	木脂素	黄连	9, 21
56	7.38	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	[M+Na] ⁺	543.183 6	543.182 7	-1.66		(+)-表松脂素-4-O-β-D-葡萄糖苷	木脂素	连翘	19
57	7.65	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M-H] ⁻	285.039 4	285.040 6	4.21	257.912 9、151.003 8	山柰酚	黄酮	菊花	12
58	7.96	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	[M-H] ⁻	607.165 9	607.166 7	1.32	299.056 3、284.032 8、 151.003 5	香叶木苷	黄酮	薄荷	15, 22
59	8.01	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₀	[M+H] ⁺	453.175 5	453.174 8	-1.54	453.174 8、291.122 1、 273.111 6、243.064 7、 231.064 8、216.041 4、 205.049 5、85.028 9	5-O-甲基维斯米醇苷	阿色原酮	防风	6

表 2 (续)

编号	t_R / min	分子式	离子 模式	理论值	m/z	误差/ $\times 10^{-6}$	二级碎片离子	化合物	类别	来源	参考 文献
60	8.22	$C_{19}H_{13}NO_4$	$[M+H]^+$	320.091 7	320.091 1	-1.87	292.096 1、277.072 4、 264.101 8	黄连碱	生物碱	黄连	8
61	8.28	$C_{25}H_{24}O_{12}$	$[M-H]^-$	515.118 5	515.119 6	2.14	353.087 9、191.056 3、 173.045 6	3,5-二-O- 咖啡酰奎宁 酸异构体	苯丙素	梔子	10
62	8.38	$C_{28}H_{34}O_{15}$	$[M+H]^+$	611.197 0	611.196 7	-0.49	465.135 4、303.085 8	橙皮苷	黄酮	薄荷	15, 23- 24
			$[M-H]^-$	609.181 5	609.182 8	2.13	301.072 0、286.048 3、 151.003 4				
63	8.41	$C_{18}H_{16}O_8$	$[M-H]^-$	359.076 3	359.078 2	5.29	197.045 7、179.035 1、 161.024 5、151.040 1、 135.045 3、134.033 8、 133.029 6、123.045 2、 72.993 1	迷迭香酸	苯丙素	薄荷	15, 25
64	8.64	$C_{20}H_{20}NO_4$	$[M+H]^+$	338.138 6	338.138 0	-1.77	322.106 7、294.111 7、 280.095 6	药根碱	生物碱	黄柏、 黄连	7, 9, 13
65	8.94	$C_{32}H_{40}O_{17}$	$[M-H]^-$	695.218 3	695.220 0	2.45	469.135 7、225.076 8、 207.066 7	京尼平龙胆双 糖苷	环烯醚 萜	梔子	7, 10
66	9.11	$C_{31}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	659.160 8	659.162 5	2.58	497.130 6、335.078 9、 191.056 3	3,5-二-O-咖啡苯丙素 酰基-4-O-(3- 羟基-3-甲基) 戊二酰奎宁 酸	苯丙素	梔子	7
67	9.12	$C_{34}H_{44}O_{19}$	$[M-H]^-$	755.239 4	755.240 7	1.72	529.154 8、265.072 9、 223.061 6、205.050 8、 123.045 2	6"-O-反式- 芥子酰基京 尼平龙胆双 糖苷	环烯醚 萜	梔子	9, 26
68	9.18	$C_{26}H_{30}O_{13}$	$[M-H]^-$	549.160 4	549.161 8	2.55	255.066 4、135.008 9、 119.050 2	甘草苷芹菜苷	黄酮	甘草	7
69	9.29	$C_{17}H_{14}O_8$	$[M-H]^-$	345.060 6	345.061 7	3.19	330.038 4、315.014 9	粘毛黄芩素III	黄酮	黄芪	9
70	9.48	$C_{15}H_{10}O_6$	$[M-H]^-$	285.039 5	285.040 6	3.86	256.037 4、239.035 1	木犀草素	黄酮	菊花、 薄荷	8, 20
71 *	9.51	$C_{21}H_{18}O_{11}$	$[M-H]^-$	445.076 4	445.078 4	4.49	269.045 7	黄芩苷	黄酮	黄芩、 黄芪	9, 20
			$[M+H]^+$	447.092 2	447.092 6	0.89	271.059 7				
72	9.63	$C_{15}H_{10}O_5$	$[M+H]^+$	271.060 0	271.059 7	-1.11	253.048 8、169.013 0	黄芩素	黄酮	黄芩	8-9, 20
			$[M-H]^-$	269.044 5	269.045 7	4.46	251.035 4、241.049 0、 197.060 9				
73	9.78	$C_{26}H_{30}O_{13}$	$[M-H]^-$	549.160 4	549.161 3	1.64	255.066 2、135.008 8、 119.050 1	异甘草苷芹菜 苷	黄酮	甘草	7, 11
74	9.85	$C_{27}H_{28}O_{13}$	$[M-H]^-$	559.144 7	559.146 1	2.50	397.114 4、223.061 2、 173.045 6	4-芥子酰基-5- 咖啡酰 奎宁酸	酚酸	梔子	7, 10
75	9.92	$C_{27}H_{36}O_{12}$	$[M-H]^-$	551.212 4	551.214 8	4.35	325.093 0、295.081 8、 265.071 9、223.061 2	芥子苷L	环烯醚 萜	梔子	9, 27

表 2 (续)

编号	tr/ min	分子式	离子 模式	理论值	m/z	误差/ × 10 ⁻⁶	二级碎片离子	化合物	类别	来源	参考 文献
76	10.02	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	[M-H] ⁻	255.065 3	255.066 4	4.31	135.008 9、119.050 3、 91.018 9	甘草素	黄酮	甘草	7, 20
77	10.02	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	[M-H] ⁻	255.065 3	255.066 4	4.31	135.008 9、119.050 3	异甘草素	黄酮	甘草	8
78	10.05	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	417.118 1	417.119 5	3.36	255.066 4、135.008 9、 119.050 3	甘草	黄酮	甘草	7, 20
79*	10.52	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	[M+H] ⁺	336.123 0	336.122 3	-2.08	321.097 8、306.075 5、 292.096 2、278.080 6	小檗碱	生物碱	黄柏	7-8
80	10.56	C ₂₁ H ₂₂ NO ₄	[M+H] ⁺	352.154 3	352.153 7	-1.70	337.129 0、322.106 5、 308.127 4	巴马汀	生物碱	黄柏	7, 9
81	10.75	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[M-H] ⁻	445.076 4	445.077 4	2.25	269.045 7、197.061 0	黄芩苷异构体	黄酮	黄芩	8
			[M+H] ⁺	447.092 2	447.092 5	0.67	271.059 9				
82	10.75	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	[M-H] ⁻	445.078 8	445.078 0	-1.80	269.045 7	去甲汉黄芩素-黄芩 7-O-β-D- 葡萄糖苷酸	黄酮	黄芪	9, 27
83	10.77	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	[M+H] ⁺	291.122 7	291.122 4	-1.03	273.112 1、243.064 7、 219.064 7、205.049 1、 191.069 9、176.047 2、 151.038 8、59.049 7	5-O-甲基维斯 阿米醇	色原酮	防风	6
84	10.77	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₁	[M+Na] ⁺	557.199 3	557.198 9	-0.72		连翘苷	木脂素	连翘	19
85	11.07	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	475.087 4	475.088 6	2.53	299.056 2、284.032 7	5,7,8-三羟基- 6-甲氧基黄 酮-7-O-葡萄 糖醛酸苷	黄酮	黄芪	9
86	11.13	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	475.087 2	475.088 6	2.95	299.056 2、284.032 7	5,7,2'-三羟基- 6-甲氧基黄 酮-7-O-葡萄 糖醛酸苷	黄酮	黄芪	9
87	11.15	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₄	[M+H] ⁺	593.186 5	593.186 0	-0.84	447.128 1、285.075 3、 85.028 7	蒙花苷	黄酮	黄连	9, 2]
88	11.48	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₀	[M-H] ⁻	429.081 7	429.083 0	3.03	253.050 8、175.024 9、 113.024 5	白杨素-7-O-β- D-葡萄糖醛 酸苷	黄酮	黄芪	9
89	11.65	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	459.092 3	459.093 8	3.27	283.061 3、268.037 9	木蝴蝶素-A-7- O-葡萄糖苷	黄酮	黄芪	9
90	11.67	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	459.092 1	459.093 8	3.70	283.061 3、268.037 9	汉黄芩苷异构	黄酮	黄芩	8
			[M+H] ⁺	461.107 8	461.106 3	-3.25	285.075 1、270.051 6				
91	11.69	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	253.049 5	253.050 8	5.14	225.055 9	大黄酚	蒽醌	大黄	8, 28
92	11.71	C ₁₄ H ₈ N ₂ O	[M+H] ⁺	221.070 9	221.070 6	-1.36	193.075 8	坎丁-6-酮		黄柏	7
93	11.72	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	253.049 7	253.050 8	4.35	225.055 9	7,4'-二羟基 酮	黄芩酮	甘草	7
94	11.80	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	475.087 2	475.088 4	2.53	299.056 2、284.032 8	5,6,7-三羟基-8- 甲氧基黄芩- 7-O-葡萄糖 醛酸吡喃糖	黄酮	黄芪	9

表 2 (续)

编号	tr/ min	分子式	离子 模式	理论值	m/z	误差/ ×10 ⁻⁶	二级碎片离子	化合物	类别	来源	参考 文献
95	11.80	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	431.097 4	431.098 8	3.25	269.045 6、241.049 5	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷	蒽醌	大黄	28
96	11.93	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	491.118 5	491.120 0	3.05	283.061 3、268.037 8	甘草苷A	黄酮	甘草	7
97	12.11	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	415.102 5	415.103 9	3.37	253.050 8、225.055 8	大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷	蒽醌	大黄	28
98	12.15	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	253.049 7	253.050 8	4.35	225.055 8	7,4'-二羟基黄酮异构体	黄酮	甘草	7
99	12.18	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	417.118 1	417.119 5	3.36	255.066 4	异甘草苷	苯丙素	甘草	7
100	12.24	C ₁₄ H ₁₄ O ₄	[M+H] ⁺	247.096 5	247.096 3	-0.81	229.085 5、289.106 6、 261.111 8、235.059 6、 189.054 1、159.043 8	异紫花前胡内酯	香豆素	防风	6
101*	12.27	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻ [M+H] ⁺	459.092 1 461.107 8	459.093 8 461.108 3	3.70 1.08	283.061 2、268.037 8 285.075 2、270.051 7	汉黄芩苷	黄酮	黄芩	8, 20
102	12.34	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.075 7	285.074 7	-3.51	270.051 6	毛异黄酮	黄酮	甘草	7
103	12.67	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	271.060 2	271.061 3	4.06	187.040 2、165.019 8、 107.013 9	柚皮素	黄酮	菊花	12
104	12.69	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₇	[M-H] ⁻	837.390 5	837.392 2	2.03	661.363 3、485.325 1、 351.057 3、193.035 4	甘草皂苷G ₂	皂苷	甘草	10
105	12.78	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₂	[M-H] ⁻	489.102 9	489.104 2	2.66	313.072 0、298.048 5、 283.025 5	5,7-二羟基-8,2'-二甲氧基黄酮-7-O-β-D-葡萄糖醛酸苷	黄酮	黄芪	9
106	13.28	C ₁₃ H ₁₁ NO ₃	[M+H] ⁺	230.081 1	230.080 9	-0.87		崖椒碱	生物碱	黄柏	7
107	13.28	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	[M-H] ⁻	329.232 4	329.233 7	3.95	229.144 6、211.134 2、 183.139 1、171.102 9、 139.113 1	天师酸	有机酸	荆芥穗5	
108	13.72	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	283.060 2	283.061 2	3.53	268.037 7、240.042 4、 239.035 2、211.039 4、 151.003 6、107.013 6	金合欢素	黄酮	薄荷	15, 29
109	14.05	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	283.060 2	283.061 5	4.59	268.038 0	芫花素	黄酮	荆芥穗5	
110	14.20	C ₂₃ H ₂₄ O ₁₂	[M-H] ⁻	491.118 5	491.119 9	2.85	283.061 3、240.042 8	甘草苷A异构体	黄酮	甘草	7
111	14.20	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	[M+H] ⁺	315.086 3	315.086 0	-0.95	300.062 6	毡毛美洲茶素	黄酮	荆芥穗5	
112	14.29	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	[M+H] ⁺	255.065 2	255.064 6	-2.35	153.069 7	白杨素	黄酮	菊花	12
113	15.28	C ₄₈ H ₇₂ O ₂₁	[M-H] ⁻	983.448 5	983.448 7	0.20	821.393 4、645.366 0、 351.056 5、193.035 1	甘草皂苷A ₃	皂苷	甘草	7, 10
114	15.42	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	[M-H] ⁻	267.065 3	267.066 2	3.37	252.042 7、195.045 1	刺芒柄花素	黄酮	甘草	7
115*	15.75	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.075 7	285.075 1	-2.10	242.056 6、211.074 6	大黄素甲醚	蒽醌		8, 28
116	15.75	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.075 7	285.075 3	-1.40	270.051 0、242.056 6	千层纸素A异构体	黄酮	黄芪	9
117*	16.22	C ₁₅ H ₈ O ₆	[M-H] ⁻	283.023 8	283.025 0	4.24	239.035 1、211.040 2、 183.045 2	大黄酸	蒽醌	大黄	8, 28
118	16.65	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₇	[M+H] ⁺	839.405 9	839.404 4	-1.79	487.340 7、469.330 4	甘草皂苷G ₂ 异构体	皂苷	甘草	7

表 2 (续)

编号	tr/ min	分子式	离子 模式	理论值	m/z	误差/ ×10 ⁻⁶	二级碎片离子	化合物	类别	来源	参考 文献
119	16.86	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.075 7	285.075 4	-1.05	270.051 6、242.046 0	千层纸素A	黄酮	黄芪	9
120	16.88	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	283.060 2	283.061 2	3.53	268.037 8、163.003 8	汉黄芩素	黄酮	黄芩	8
121	17.20	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.075 7	285.075 3	-1.40	270.051 7、242.057 0	千层纸素A异构体	黄酮	黄芪	9
122	17.27	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	[M+H] ⁺	823.411 0	823.409 9	-1.34	647.375 9、471.345 9、 453.335 4	甘草酸	皂苷	甘草	7, 11
123	17.31	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆	[M+H] ⁺	823.411 0	823.410 0	-1.21	647.375 9、471.345 9、 453.335 4	甘草皂苷	皂苷	甘草	8
124	17.72	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	[M+H] ⁺	375.107 4	375.106 6	-2.13	345.059 8、227.054 4	6, 2'-二羟基- 5, 7, 8, 6'- 四甲氧基黄酮	黄酮	菊花	12
125	17.74	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	[M-H] ⁻	373.091 9	373.092 8	2.41	358.069 5	黄芩新素-II	黄酮	黄芩	20
126	18.01	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄	[M-H] ⁻	651.264 9	651.266 3	2.15		全反式西红花酸 二-β-D-葡萄糖酯	其他	栀子	9
127	18.16	C ₃₂ H ₄₄ O ₁₄	[M-H] ⁻	651.264 8	651.266 4	2.46	327.160 3、283.170 7、 239.180 7	西红花苷 III	其他	栀子	7, 9
128*	18.54	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.044 6	269.045 7	4.09	241.050 6、225.055 8	芦荟大黄素	蒽醌	大黄	8, 28
129*	18.60	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.044 6	269.045 7	4.09	241.050 6、225.058 8	大黄素	蒽醌	大黄	8, 28
130	18.70	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	[M-H] ⁻	487.341 9	487.343 7	3.69		Erubigenin		栀子	9
131	18.93	C ₂₁ H ₂₀ O ₅	[M+H] ⁺	353.138 3	353.137 9	-1.13	189.090 1、147.043 8	甘草宁G	黄酮	甘草	7
132	18.98	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	[M-H] ⁻	353.102 1	353.103 4	3.68	285.114 1	甘草宁L	黄酮	甘草	7
133	19.00	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	[M+H] ⁺	271.096 4	271.096 1	-1.11	203.033 5、147.043 7	欧前胡素	色原酮	白芷, 防风	30-31
134*	19.07	C ₁₁ H ₆ O ₄	[M+H] ⁺	203.033 8	203.033 8	0.00	147.043 7	花椒毒酚	色原酮	白芷	30
135	19.26	C ₂₂ H ₂₂ O ₆	[M-H] ⁻	381.133 4	381.134 6	3.15	366.110 2、351.087 3	甘草酮	黄酮	甘草	7
136	19.30	C ₂₂ H ₂₂ O ₆	[M-H] ⁻	381.133 4	381.134 6	3.15	366.110 2、351.087 3、 323.056 2	甘氨酸		甘草	7
137	19.49	C ₁₇ H ₁₇ O ₅	[M+H] ⁺	301.107 0	301.106 8	-0.66	233.043 9、218.020 5、 190.025 1、162.030 5、 134.035 7、106.041 1、 173.022 5、205.047 7、 69.070 3	蛇床子内酯	香豆素	白芷	32
138	19.49	C ₁₂ H ₈ O ₅	[M+H] ⁺	233.044 4	233.044 3	-0.43	218.020 6、190.025 9、 172.014 2、162.031 1、 134.036 0、106.041 5、 78.047 0	5-羟基-8- 甲氧基补骨脂素	色原酮	防风	6
139	19.72	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[M-H] ⁻	323.127 9	323.129 1	3.71	201.092 3、135.045 3、 121.029 3	光甘草定	苯丙素 类	甘草	7
140	19.80	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	[M+H] ⁺	271.096 4	271.096 2	-0.74	203.033 5、147.043 7	异欧前胡素	色原酮	白芷, 防风	30-31
141	20.69	C ₂₅ H ₂₈ O ₄	[M-H] ⁻	391.190 5	391.191 7	3.07	187.112 9、132.058 1	光甘草酚	黄酮	甘草	7
142	21.47	C ₂₅ H ₂₆ O ₆	[M-H] ⁻	423.180 2	423.179 3	-2.13	367.117 0	glyrallin B	黄酮	甘草	7
143	23.96	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	[M-H] ⁻	279.232 0	279.232 9	3.22		亚油酸	有机酸	防风	6
144	24.61	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	[M-H] ⁻	281.247 6	281.248 6	3.56		油酸	有机酸	防风	6

*为通过对照品指认的成分。

*Ingredients identified by reference substances.

2.2 网络药理学分析

2.2.1 “成分-靶点”信息的收集 将通过 LC-MS 鉴定的黄连上清丸中的主要成分, 通过成药性分析后, 得到 70 个潜在活性的化学成分, 对 70 个化合物进行靶点的预测, 在 PharmMapper 数据库中, 以成分的 mol2 格式输入 Submit File 中, 设置 Generate Conformers 为 Yes, Maximum Generated Conformations 为 300, Select Targets Set 为 Human Protein Targets Only (v2010, 2241), Number of Reserved Matched Targets (Max 1000) 为 300, 按照打分最终选取 100 个蛋白构象。将收集到的靶点名称进行去重, PharmMapper 数据库在收集整理过程中可能存在命名方面的不规范等问题, 本研究采用另外一个数据库 UniProt 中 UniProtKB 搜索功能 (<http://www.uniprot.org/>) 进行搜索, 将检索的所有蛋白校正为其官方名称 (Official Symbol), 通过上述操作共获得与 70 个活性成分相关的靶点信息。通过 UniProt 指认, 共获得 279 个不同的蛋白。

2.2.2 疾病靶点信息的收集 在 Gene cards (<https://www.genecards.org/>) 和 Disgenet (<https://www.disgenet.org/>) 数据库分别以 “Fever” 和 “Inflammation” 为关键词进行疾病靶点的检索, 将在 Gene cards 和 Disgenet 数据库检索到的 “Fever” 的靶点取并集, “Inflammation” 的靶点同样操作, 最后取两种疾病靶点交集, 共有交集的靶点 6 249 个。见图 2。

2.2.3 成分-靶点-疾病-复方网络的构建 在 Venny

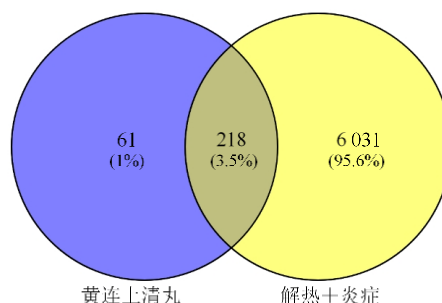


图 2 黄连上清丸活性成分靶点和解热、炎症靶点的韦恩图

Fig. 2 Venn diagram of active components of Huanglian Shangqing Pills targets and antipyretic, inflammatory targets 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 对上述疾病和活性成分靶点进行相交, 共获得 218 个交集靶点。将潜在活性成分、核心靶点蛋白导入 Cytoscape 3.10.1 软件, 进行可视化分析。根据图 3 中节点的连接度 (degree), 判断潜在活性成分的解热抗炎作用, degree 值越高, 解热抗炎作用越强。排在前 12 的成分有莲心季铵碱 (degree=81)、甘草宁 G (degree=80)、大黄素 (degree=80)、氧化小檗碱 (degree=80)、甘草素 (degree=79)、大黄素甲醚 (degree=79)、花椒毒酚 (degree=78)、粘毛黄芩素 III (degree=78)、小檗红碱 (degree=78)、新蛇床内酯 (degree=77)、光甘草定 (degree=77)、汉黄芩苷 (degree=77)。通过分析发现, 黄连上清丸的 12 个活性成分均有多个靶点, 多数靶点通常对应多个成分, 说明黄连上清丸通过多成分、多靶点协同发挥解热、抗炎作用。

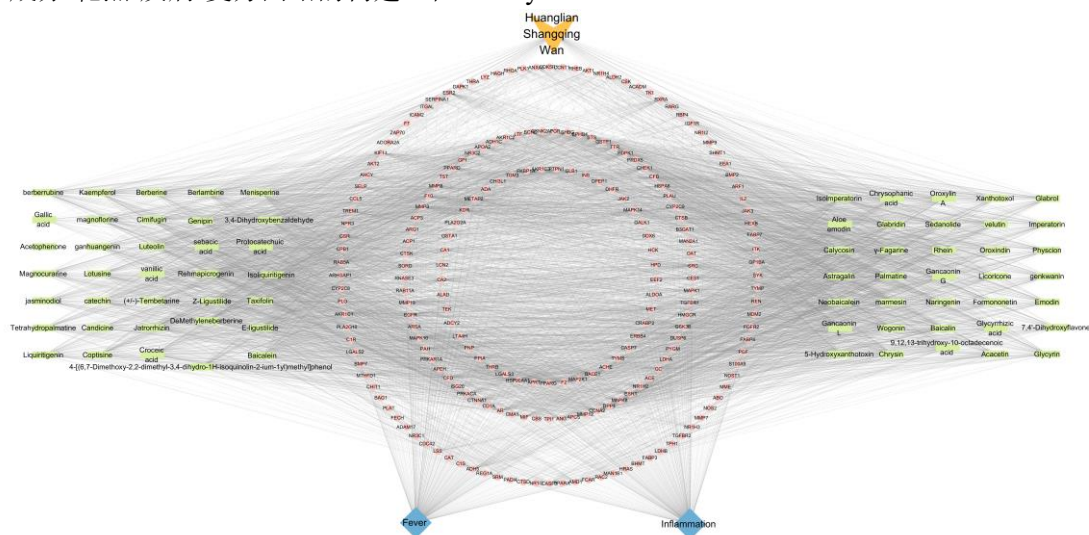


图 3 黄连上清丸发挥解热抗炎作用的 “成分-靶点-疾病-复方” 网络

Fig. 3 “Ingredients-targets-diseases-compounds” network of Huanglian Shangqing Pills in effects on antipyretic and anti-inflammatory

2.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络的构建与核心基因的筛选 在 Venny 2.1.0 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 上对上述疾病和活性成分靶点进行相交, 共获得 218 个交集靶点。将这些共同靶点导入 STRING 网站 (<https://cn.string-db.org/>), 进行蛋白互作分析, 构建 PPI 网络 (图 4)。Organisms 选择 Homo sapiens, 导出 TSV 文件用于 Cytoscape 3.10.1 作图, 利用软件插件 CytologyNAC 获得 degree 值, 通过 degree 值筛选得到交互作用评分在前 10 的基因, 分别为胰岛素 (INS)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、热休克蛋白 HSP 90- α (HSP90AA1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP9)、雌激素受体 1 (ESR1)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、非

受体酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPARG)、白细胞介素-2 (IL-2), 提示这些基因在 PPI 中发挥了关键的作用 (图 5)。

2.2.5 基因本体 (GO) 功能富集分析和 (KEGG) 通路富集分析 利用微生信网站 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 对核心交集靶点蛋白进行 GO 和 KEGG 富集分析。GO 功能富集分析了 2436 个功能条目, 包括 2036 个生物学过程 (BP), 119 个细胞组分 (CC) 和 281 个分子功能 (MF)。根据 P 值进行排序, 分别取 BP、CC、MF 富集基因前 10 位进行可视化分析, 见图 6。BP 主要与 proteolysis (蛋白水解)、response to xenobiotic stimulus (对异生物质刺激的反应)、negative regulation of apoptotic process (对凋亡过程的负调控)、response to hypoxia

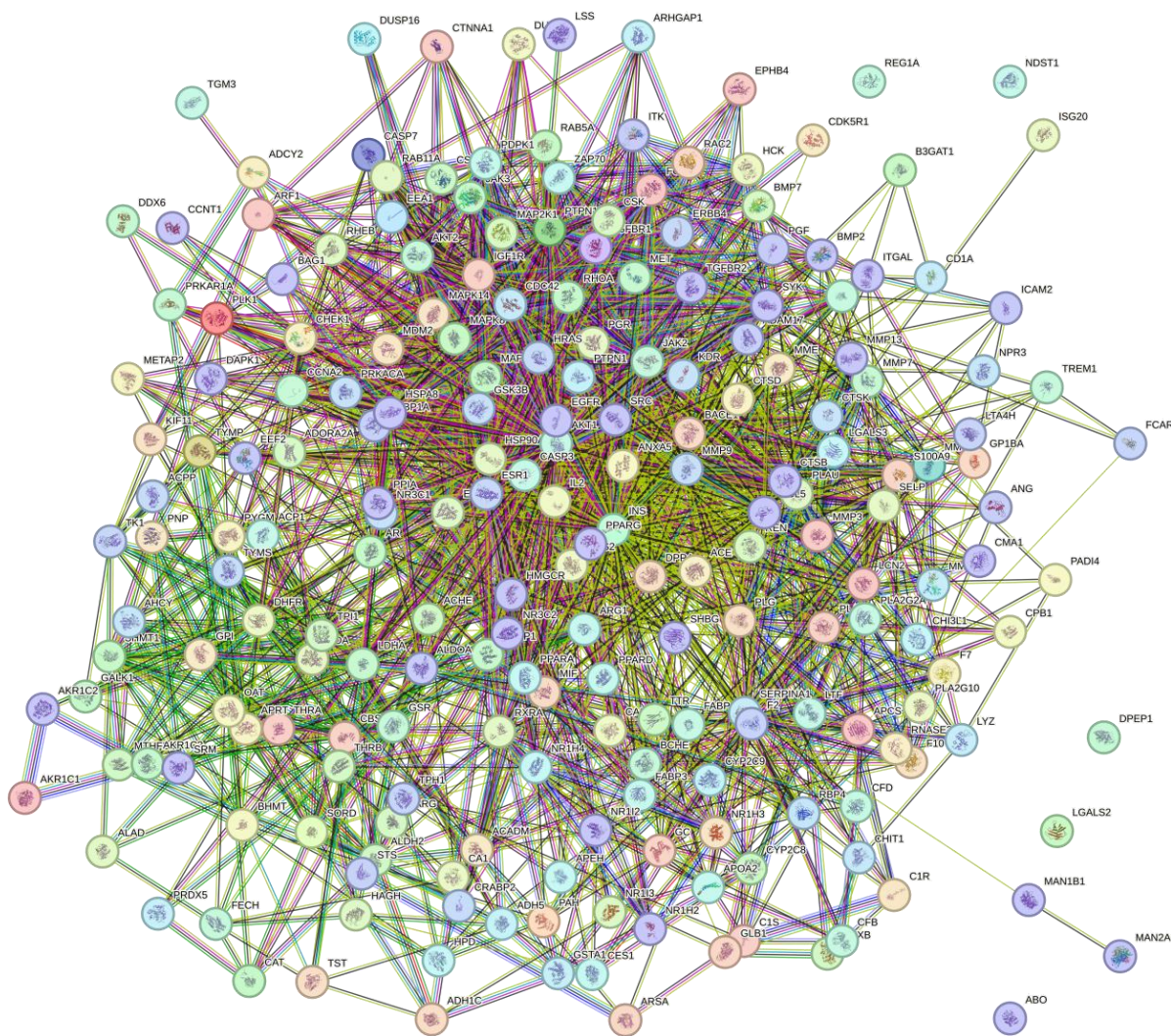


图 4 黄连上清丸发挥解热抗炎作用的共有靶点 PPI 网络图

Fig. 4 PPI network for common targets of Huanglian Shangqing Pills in effects on antipyretic and anti-inflammatory

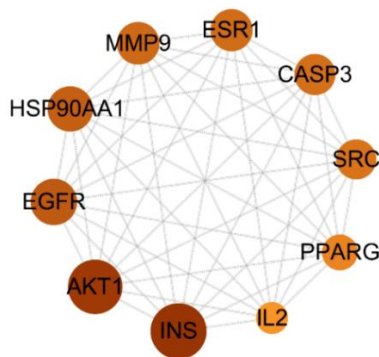


图 5 10 个核心基因交互网络图

Fig. 5 Interaction network diagram of 10 core genes

(对缺氧的反应)等有关, CC 主要与 extracellular exosome (细胞外囊泡)、extracellular region (细胞外区域)、extracellular space (细胞外间隙)、cytosol (细胞质)等有关, MF 主要与 RNA polymerase II

transcription factor activity, ligand-activated sequence-specific DNA binding(RNA 聚合酶 II 转录因子活性、配体激活的序列特异性 DNA 结合)、zinc ion binding (锌离子结合)、serine-type endopeptidase activity (丝氨酸型内肽酶)、protein serine/threonine kinase activity (蛋白丝氨酸/苏氨酸/酪氨酸激酶活性)等有关。KEGG 通路分析结果显示(图 7): 核心靶点主要涉及 Ras signaling pathway (Ras 信号通路)、FoxO signaling pathway (叉头框蛋白 O 信号通路)、Rap1 signaling pathway(Rap1 信号通路)、MAPK signaling pathway (丝裂原活化蛋白激酶信号通路)等通路。

2.3 分子对接分析

根据“成分-靶点-疾病-复方”网络筛选出 degree 值排名前 12 的活性成分与 PPI 网络中的 5 个核心靶点基因进行分子对接。通过 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获得靶点蛋白三维晶体结

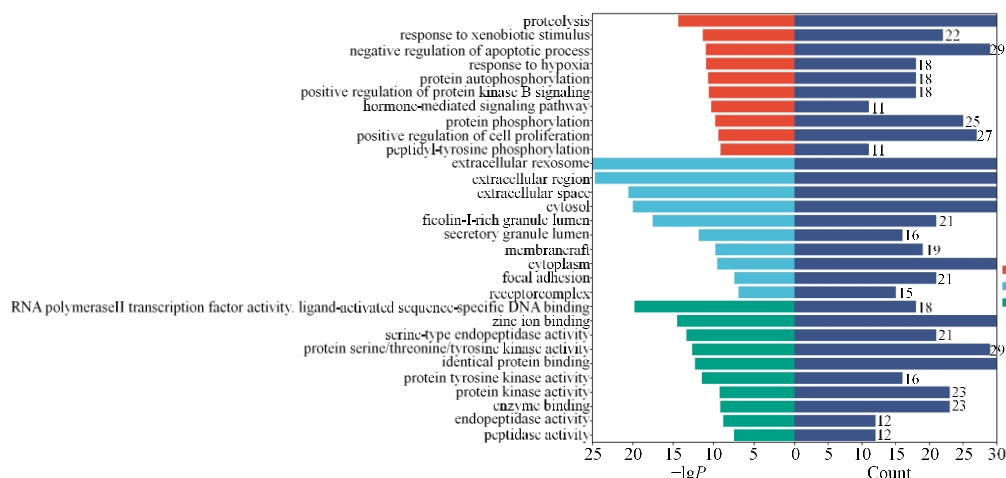


图 6 黄连上清丸发挥解热抗炎作用的共有靶点 GO 功能富集分析

Fig. 6 Enriched GO terms of common targets of Huanglian Shangqing Pills in effects on antipyretic and anti-inflammatory

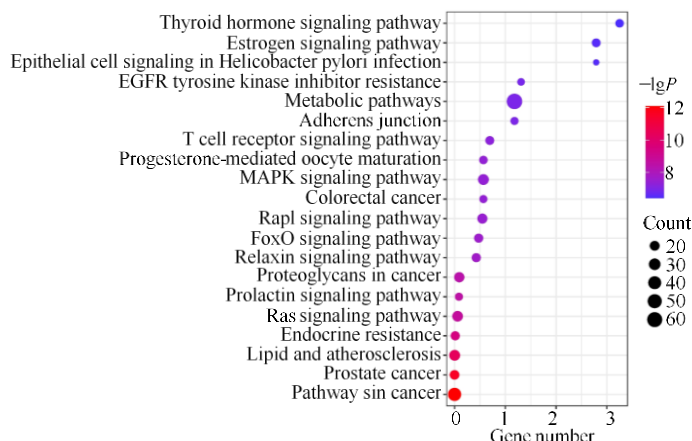


图 7 黄连上清丸发挥解热抗炎作用的共有靶点的 KEGG 通路富集分析

Fig. 7 Enrichment analysis of KEGG metabolic pathway of Huanglian Shangqing Pills in effects on antipyretic and anti-inflammatory

构的 pdb 格式，通过 PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 获得活性成分二维结构的 sdf 格式，后用 Chem 3D 22.0.0 打开 sdf 格式，并转化为 mol2 格式保存。应用 Pymol 软件对靶点蛋白进行去除溶剂、配体等预处理，使用 AutoDock 软件对靶点蛋白进行去水，加氢，计算电荷等预处理，活性成分进行加氢，设置扭转角等预处理后进行分子对接并计算出结合能。利用微生信绘图网站 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>) 绘制出结合能的热图。

对接结果显示 (表 3)：12 个成分均能与 5 个蛋白较好地结合 (结合能 $\leq -19.65 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$)，12 个成分与 MMP9 靶点、INS 靶点结合能力强，说明这 12 个成分可能为黄连上清丸发挥解热抗炎作用的活性成分，MMP9、INS 可能为黄连上清丸发挥作用的靶点。使用 PyMOL 2.6 软件将 12 个成分与结合能最低的靶点进行可视化分析 (图 8)，莲心季铵碱与 MMP9 在 HIS-401、HIS-411、HIS-405 位形成氢键，甘草宁 G 与 INS 在 CYS-20 位形成氢键，大黄素与 MMP9 在 LEU-418、MET-422、GIU-402、TYR-420 位形成氢键，氧化小檗碱与 MMP9 在 HIS-401、HIS-411 位形成氢键，甘草素与 MMP9 在 LYS-29、THR-27、ILE-2、VAL-3、GLU-4 位形成氢键，大黄素甲醚与 MMP9 在 ALA-417、LEU-418、LEU-397、MET-422、TYR-420，花椒毒酚与 MMP9 在 TYR-420、MET-422 位形成氢键，粘毛黄芩素 III 与 MMP9 在 LYS-29、THR-27、PHE-25、GLU-

4 位形成氢键，小檗红碱与 MMP9 在 HIS-411、HIS-401、ARG-424 位形成氢键，新蛇床内酯与 MMP9 在 ARG-424 位形成氢键，光甘草定与 MMP9 在 GLU-402、VAL-398、LEU-188、ALA-189 位形成氢键，汉黄芩苷与 MMP 在 PRO-430、PRO-419 位形成氢键。

2.4 基于潜在活性成分的黄连上清丸指纹图谱研究

2.4.1 色谱条件 色谱柱：Diamonsil C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相：乙腈 (A) -0.3%磷酸水 (B)，梯度洗脱；体积流量：1.0 mL·min⁻¹；检测波长：270 nm；柱温：30 ℃；进样量：20 μL。洗脱条件见表 4。

2.4.2 对照品溶液及供试品溶液的制备 对照品溶液的制备 取大黄酸对照品、黄芩苷对照品、芦荟大黄素对照品、盐酸小檗碱对照品、花椒毒酚对照品、汉黄芩苷对照品、大黄素对照品、大黄素甲醚对照品适量，加甲醇制成质量浓度分别为 14.73、39.27、16.22、50.34、15.82、13.98、37.76、4.89 μg·mL⁻¹ 的混合对照品溶液。

供试品溶液的制备 同“2.1.1”项供试品溶液的制备方法。

测定法 分别精密吸取对照品溶液与供试品溶液各 20 μL，注入液相色谱仪，测定，记录色谱图。

2.4.3 方法学考察 精密度试验：取 1 份黄连上清丸供试品溶液，在“2.4.1”项色谱条件下重复进样 6 次。以黄芩苷为参照物峰。结果表明：指定的 19 个共有峰相对保留时间 RSD<1%，相对峰面积的 RSD<3%，指纹图谱的相似度均大于 0.98。

表 3 黄连上清丸核心活性成分与关键靶点分子对接结果

Table 3 Molecular docking between core active components and key targets of Huanglian Shangqing Pills

No.	活性成分	结合能/(kJ·mol ⁻¹)				
		INS(1B9E)	AKT1(5AAR)	EGFR(5HG8)	HSP90AA1(5LRL)	MMP9(1GKC)
1	莲心季铵碱	-38.37	-34.86	-32.06	-32.02	-42.68
2	甘草宁G	-30.68	-25.25	-29.13	-26.54	-22.24
3	大黄素	-28.76	-24.24	-26.84	-27.04	-31.89
4	氧化小檗碱	-30.85	-27.30	-28.55	-29.97	-43.26
5	甘草素	-35.28	-25.92	-29.22	-25.08	-30.97
6	大黄素甲醚	-29.76	-25.75	-27.50	-25.12	-32.69
7	花椒毒酚	-25.29	-25.71	-28.63	-22.91	-32.10
8	粘毛黄芩素III	-30.18	-24.41	-23.95	-23.95	-19.65
9	小檗红碱	-38.79	-33.86	-38.87	-33.27	-54.76
10	新蛇床内酯	-25.33	-25.71	-29.55	-24.12	-32.19
11	光甘草定	-35.95	-28.97	-32.14	-29.34	-49.07
12	汉黄芩苷	-30.72	-24.62	-26.21	-24.37	-35.66

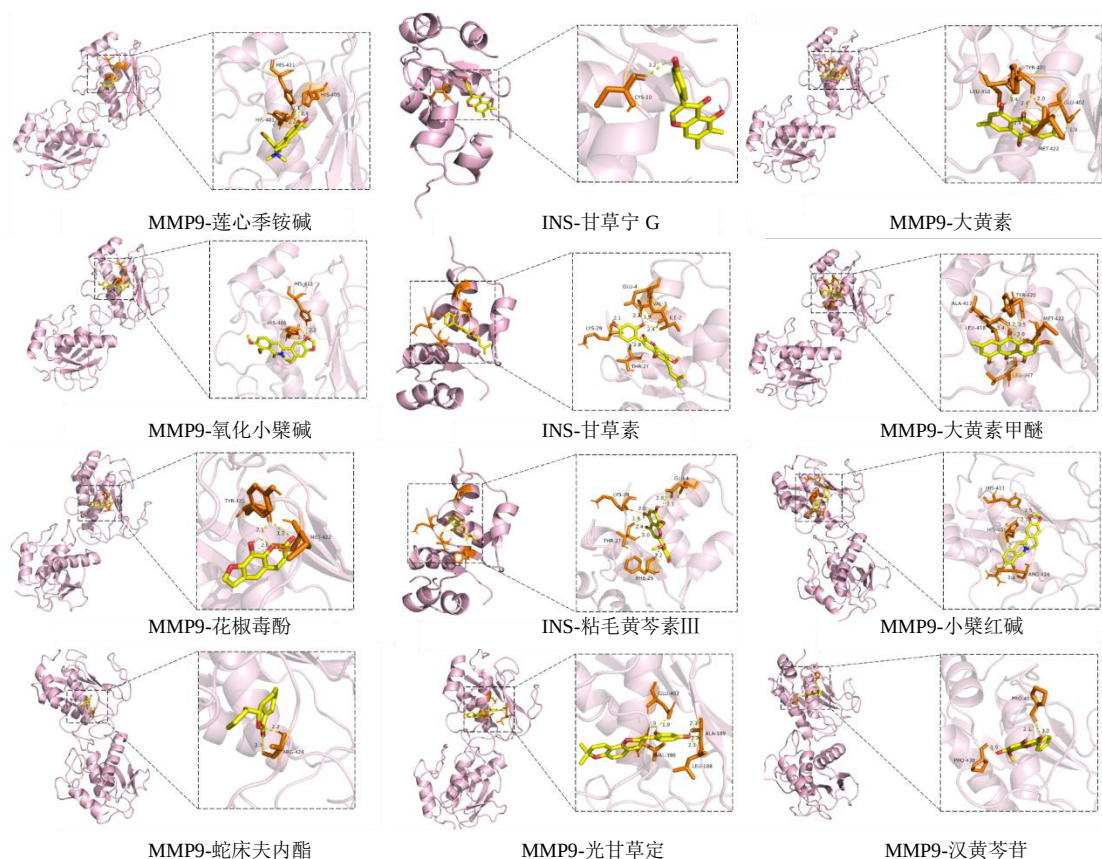


图 8 活性成分与关键靶点的分子对接结果

Fig. 8 Molecular docking results of active components and key targets

表 4 流动相梯度洗脱条件

Table 4 Condition of mobile phase gradient elution

时间/min	A/%	B/%
0	10	90
45	30	70
70	60	40
85	85	15
86	10	90
95	10	90

重复性试验：取 6 份黄连上清丸供试品溶液，在“2.4.1”项色谱条件下分别进样。以黄芩苷为参照物峰。结果表明：指定的 19 个共有峰相对保留时间 $RSD < 1\%$ ，相对峰面积的 $RSD < 3\%$ ，各供试品指纹图谱的相似度均大于 0.98。

稳定性试验：取黄连上清丸供试品溶液，在“2.4.1”项色谱条件下，分别于 0、6、12、24 h 下进样，记录指纹图谱，以黄芩苷为参照物峰。结果表明：指定的 19 个共有峰其相对保留时间 $RSD < 1\%$ ，相对峰面积 $RSD < 3\%$ ，各供试品指纹图谱的相似度均大于 0.98，表明样品在 24 h 内稳定性良好。

2.4.4 黄连上清丸（粉末）指纹图谱的建立 取黄连上清丸（12 个批次），按上述建立的指纹图谱方法进行分析，将检测结果导入《中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2012 版）》，经数据匹配，生成对照指纹图谱（图 9）。对 12 批供试品的色谱图进行相似度评价，匹配色谱图见图 10，相似度结果见表 5。结果表明，12 批供试品的相似度在 0.985~1.000。

共有指纹峰的标定：选择黄芩苷为参照物，以其保留时间为 1，计算指纹峰的相对保留时间。相对保留时间应相对固定。根据 12 批样品的检测结果，选择稳定性较好、吸收强、特征明显的色谱峰为共有峰。经匹配共标定 19 个共有指纹峰（图 11），其中峰 7 为花椒毒酚，峰 8 为黄芩苷，峰 9 为小檗碱，峰 10 为汉黄芩苷，峰 13 为芦荟大黄素，峰 14 为大黄酸，峰 16 为大黄素，峰 19 为大黄素甲醚（图 12）。

3 讨论

本研究通过 UPLC-Q Exactive Orbitrap-HRMS 技术共鉴定黄连上清丸中的化学成分 144 个，主要为黄酮类、生物碱类、环烯醚萜类、色原酮类和蒽醌类等成分。

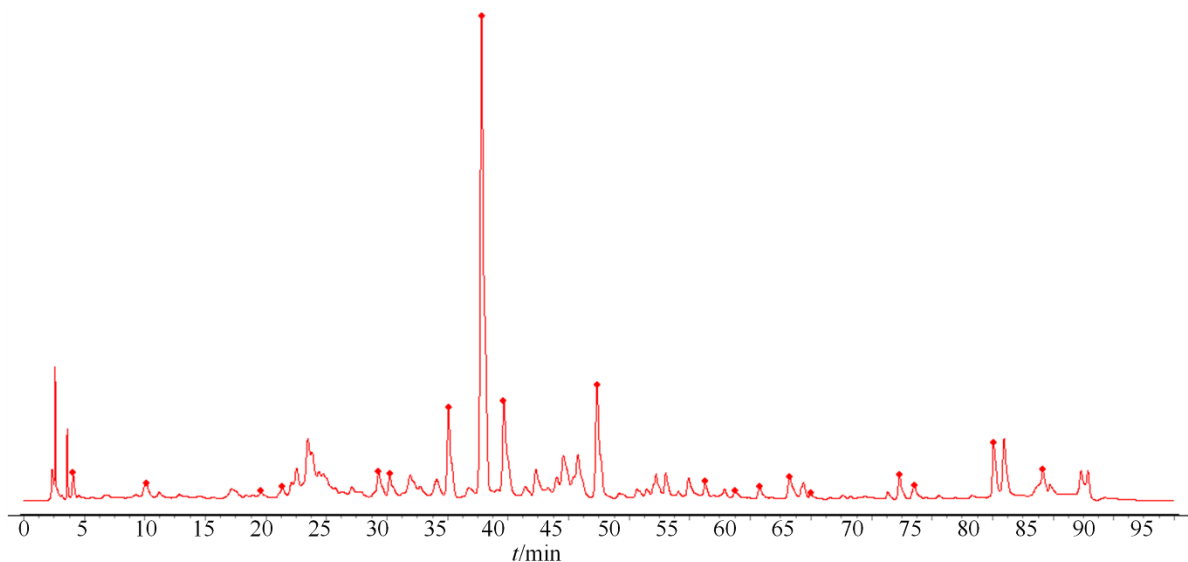


图 9 供试品溶液的 HPLC 对照指纹图谱

Fig. 9 HPLC fingerprint of test solution

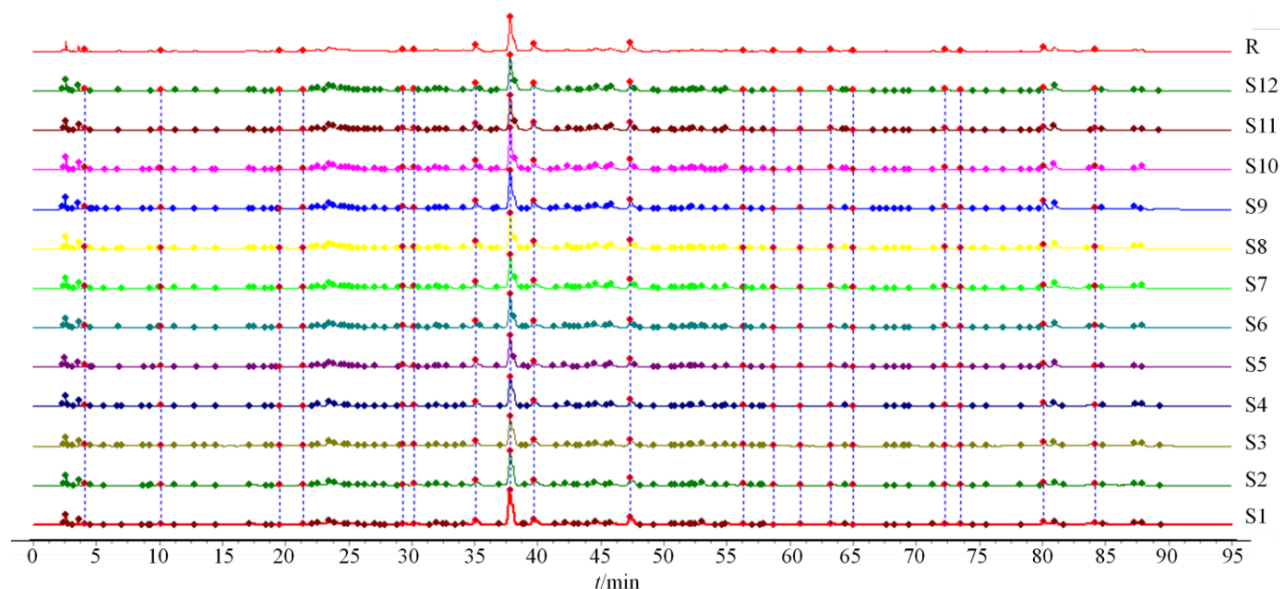


图 10 12 批黄连上清丸匹配结果

Fig. 10 Matching results of 12 batches of Huanglian Shangqing Pills

本研究基于黄连上清丸中关键药效成分进行了网络药理学分析及分子对接验证,以寻找黄连上清丸中发挥药效作用的活性成分,并对其发挥作用的机制进行初步分析。结果显示黄连上清丸中的 12 种药效成分可通过干预胰岛素 (INS)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (AKT1)、表皮生长因子受体 (EGFR)、热休克蛋白 HSP 90- α (HSP90AA1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP9) 等关键靶点,发挥解热抗炎作用。在以上筛选的关键靶点及通路中,AKT1 为与炎症相关的靶点,可通过调控叉头框蛋白 O1

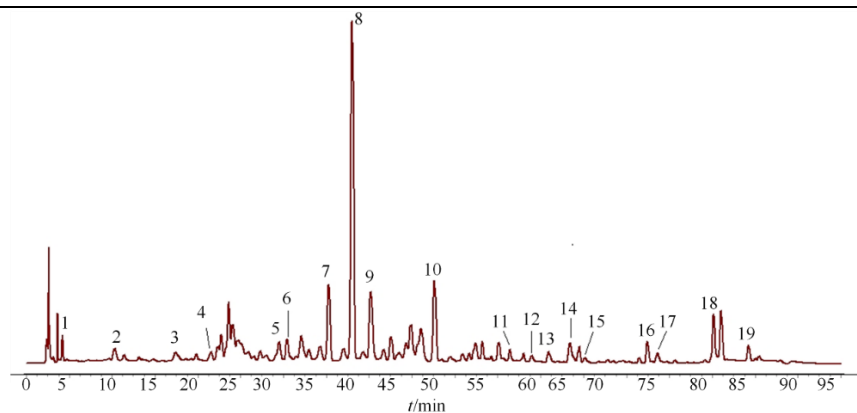
(FoxO1)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR (mTOR) 和一氧化氮合酶 3 (eNOS) 等下游蛋白,进行炎症反应平衡调节^[33]; MMP9 为药物发挥解热抗炎作用的关键靶点,可通过与炎症因子形成正反馈性循环,调节机体炎症反应^[34-35]; EGFR 可参与炎症反应调控的机制,调节炎症反应,其介导的信号通路在炎症发生发展中具有重要的作用^[36-38]。

丝裂原活化蛋白激酶信号通路是调节炎症的重要通路,鼠类肉瘤病毒基因 (Ras) 信号通路作为丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 亚族的经典信号通

表 5 相似度评价结果
Table 5 Results of similarity evaluation

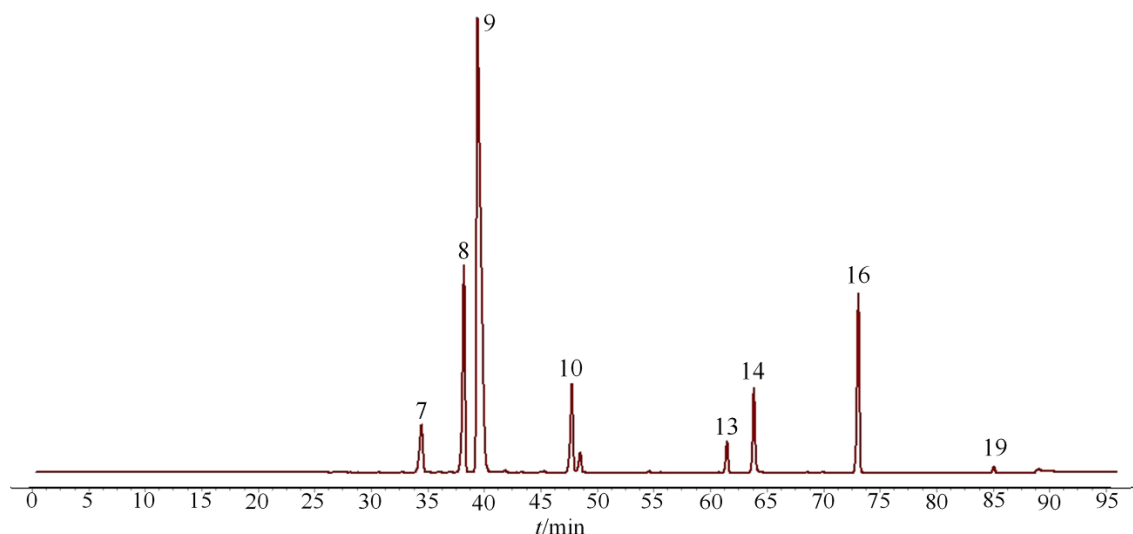
编号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	对照指纹图谱
S1	1.000	1.000	0.998	0.998	0.987	0.990	0.995
S2	1.000	1.000	0.998	0.998	0.988	0.990	0.995
S3	0.998	0.998	1.000	1.000	0.993	0.995	0.998
S4	0.998	0.998	1.000	1.000	0.993	0.995	0.998
S5	0.987	0.998	0.993	0.993	1.000	0.998	0.998
S6	0.990	0.990	0.995	0.995	0.998	1.000	0.999
S7	0.985	0.985	0.993	0.993	0.998	0.999	0.997
S8	0.988	0.988	0.994	0.994	0.998	0.999	0.998
S9	0.992	0.992	0.995	0.995	0.998	0.997	0.998
S10	0.991	0.991	0.996	0.996	0.997	0.999	0.999
S11	0.988	0.989	0.994	0.994	0.999	0.999	0.998
S12	0.990	0.990	0.995	0.995	0.999	0.999	0.999
对照指纹图谱	0.995	0.995	0.998	0.998	0.998	0.999	1.000

编号	S7	S8	S9	S10	S11	S12	对照指纹图谱
S1	0.985	0.988	0.992	0.991	0.988	0.990	0.995
S2	0.985	0.988	0.992	0.991	0.989	0.990	0.995
S3	0.993	0.994	0.995	0.996	0.994	0.995	0.998
S4	0.993	0.994	0.995	0.996	0.994	0.995	0.998
S5	0.998	0.998	0.998	0.997	0.999	0.999	0.998
S6	0.999	0.999	0.997	0.999	0.999	0.999	0.999
S7	1.000	1.000	0.994	0.998	0.999	0.998	0.997
S8	1.000	1.000	0.996	0.999	0.999	0.999	0.998
S9	0.994	0.996	1.000	0.995	0.997	0.997	0.998
S10	0.998	0.999	0.995	1.000	0.999	0.999	0.999
S11	0.999	0.999	0.997	0.999	1.000	1.000	0.998
S12	0.998	0.999	0.997	0.999	1.000	1.000	0.999
对照指纹图谱	0.997	0.999	0.998	0.999	0.998	0.999	1.000



峰 7-花椒毒酚；峰 8-黄芩苷；峰 9-小檗碱；峰 10-汉黄芩苷；峰 13-芦荟大黄素；峰 14-大黄酸；峰 16-大黄素；峰 19-大黄素甲醚。
Peak 7-xanthotoxol；Peak 8-baicalin；Peak 9-berlambine；Peak 10-wogonin；Peak 13-aloe emodin；Peak 14-rhein acid；Peak 16-emodin；Peak 19-physcion

图 11 供试品溶液的 HPLC 图谱
Fig. 11 HPLC chromatogram of test solution



7-花椒毒酚; 8-黄芩苷; 9-小檗碱; 10-汉黄芩苷; 13-芦荟大黄素; 14-大黄酸; 16-大黄素; 19-大黄素甲醚。
7-xanthotoxol; 8-baicalin; 9-berlambine; 10-wogonin; 13-aloe emodin; 14-rhein acid; 16-emodin; 19-phycion.

图 12 混合对照品 HPLC 图谱

Fig. 12 HPLC chromatogram of mixed standard reference substance

路可有效减轻炎症反应^[39]。叉头框蛋白 O 信号通路为与炎症相关的信号通路, FoxO1 作为一种转录因子, 可通过抑制核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、羟基甾醇受体 (LXR) 及甾醇调节元件结合蛋白 1 (SREBP-1) 转录^[40-42], 而降低炎症因子的释放, 大黄素可通过作用于叉头框蛋白 O 信号通路减少肝细胞损伤中肝组织的炎症反应^[43]。鼠类肉瘤病毒基因相关蛋白 1 (Rap1) 信号通路是与炎症相关的信号通路, Rap1 是一种小 G 蛋白酶且与 Ras 蛋白具有高度相似性^[44-45], 文献资料显示: Rap1 信号转导通路介导了软骨组织中炎症反应的发生^[46]; 丝裂原活化蛋白激酶信号通路与炎症反应关系密切, 是参与调控炎症反应的经典信号通路, 具有调控细胞生长、分化、炎症反应等作用^[47-48]。文献资料报道: 花椒毒酚^[49]、大黄素^[50-51]、大黄素甲醚^[52]、光甘草定^[53]、汉黄芩苷^[54]均可通过作用于丝裂原活化蛋白激酶信号通路发挥抗炎作用。

指纹图谱中共指认化合物 8 个, 其中大黄素、大黄素甲醚、汉黄芩苷、花椒毒酚均为网络药理学预测的黄连上清丸中的主要活性成分, 小檗碱 (degree=70)、黄芩苷 (degree=72)、芦荟大黄素 (degree=73)、大黄酸 (degree=74) 的 degree 值也比较大, 均具有解热抗炎的活性^[55-57], 建立的 HPLC 指纹图谱中, 包括了黄连上清丸中的主要活性成分, 可有效地控制黄连上清丸的质量, 能保证黄连上清丸临床用药质量的一致性。

4 结论

本研究采用 UPLC-MS 方法对黄连上清丸中的化学成分进行指认, 共指认了 144 个成分, 通过网络药理学及分子对接对黄连上清丸中的活性化学成分进行预测分析, 以 degree 值筛选出 12 个活性成分, 主要为生物碱类、黄酮类、蒽醌类、色原酮类、香豆素类及苯丙素类等化合物, 黄连上清丸可通过作用于 Ras 信号通路、叉头框蛋白 O 信号通路、Rap1 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶信号通路等通路发挥解热抗炎作用, 建立的指纹图谱可较好的控制黄连上清丸的质量。后续课题组将通过动物模型或细胞实验对预测的活性成分进行活性验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2020
- [2] 占丽琴, 彭玲娜, 马杰, 等. 黄连上清丸的显微鉴别 [J]. 药品评价, 2021, 18(24): 1502-1504. Zhan L Q, Peng L N, Ma J, et al. Microscopic identification of Huanglian Shangqing Pills [J]. Drug Eval, 2021, 18(24): 1502-1504.
- [3] 许苗苗, 王云霞, 王舒懿, 等. 变换波长 HPLC 法同时测定黄连上清丸中 12 种成分的含量 [J]. 中南药学, 2016, 14(8): 851-854. Xu M M, Wang Y X, Wang S Y, et al. Determination of 12

- compounds in Huanglian Shangqing Pills by HPLC combined with wavelength switching method [J]. Central South Pharma, 2016, 14(8): 851-854.
- [4] 李斌. 黄连上清丸临床应用解析 [J]. 社区用药指导, 2009, 25(14): 20.
Li B. Analysis of the clinical application of Huanglian Shangqing Pills [J]. Chinese community doctors, 2009, 25(14): 20.
- [5] 赵毅萌, 张礼欣, 杨舒昀, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的中药荆芥穗化学成分表征与鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(2): 420-430.
Zhao Y M, Zhang L X, Yang S Y, et al. Characterization and identification of chemical constituents from *Schizonepetae Spica* based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS technique [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(2): 420-430.
- [6] 卢紫瑕, 任晓蕾, 孙国东, 等. 基于网络药理学和多元统计分析的防风质量标志物预测 [J]. 中药材, 2022, 45(5): 1143-1151.
Lu Z X, Ren X L, Sun G D, et al. Prediction of quality markers of *Saposhnikovia Radix* based on network pharmacology and multivariate statistical analysis [J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(5): 1143-1151.
- [7] 于新颖, 尹然, 张瓚, 等. 基于 HPLC-Q-TOF MS 的梔子柏皮汤化学成分研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2023, <https://link.cnki.net/urlid/21.1349.r.20231122.1709.005>.
Yu X Y, Yi R, Zhang Z, et al. Study on the chemical composition of Zhizi Baipi Tang based on HPLC-Q-TOF MS [J]. J Shenyang Pharm Univ, 2023, <https://link.cnki.net/urlid/21.1349.r.20231122.1709.005>.
- [8] 章开. 黄连上清丸的药代动力学及血清药物化学研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
Zhang K. Pharmacokinetic and serum pharmacochimistry studies of Huanglian Shangqing Pills [D]. Nanchang: Nanchang University, 2015.
- [9] 王永丽, 黄广建, 刘从进, 等. UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS 分析黄连解毒汤的化学成分及大鼠组织分布 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 6985-7000.
Wang Y L, Huang G J, Liu C J, et al. Chemical profiling and tissue distribution study of Huanglian Jiedu Decoction in rats by UHPLC-Q-Exactive Orbitrap HRMS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(22): 6985-7000.
- [10] 夏慧敏, 张慧文, 刘宏, 等. HPLC-Q-Exactive-MS/MS 快速鉴定蒙药三子散化学成分 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 3005-3014.
Xia H M, Zhang H W, Liu H, et al. Rapid identification of the chemical components of Mongolian Medicine Sanzi Powder by HPLC-Q-Exactive-MS/MS [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2023, 40(21): 3005-3014.
- [11] 任海东. 加味酸枣仁汤化学成分分析及体内代谢物质基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
Ren H D. Analysis of chemical composition and metabolic material basis *in vivo* of Jiawei Suanzaotang [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2020.
- [12] 白海玉, 刘宝忠, 霍金海. 基于液质联用技术的野菊花中黄酮成分分析 [J]. 中国中医药科技, 2018, 25(6): 826-830.
Bai H Y, Liu B Z, Huo J H. Analysis on flavonoids composition of Chrysanthemum by LC-MS [J]. Chin J Tradit Med Sci Technol, 2018, 25(6): 826-830.
- [13] 张焯, 邓琦, 魏敏, 等. 黄连花茎化学成分的 UPLC-Q-Orbitrap HRMS 鉴定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(15): 91-99.
Zhang Y, Deng Q, Wei M, et al. Identification of chemical constituents in *Coptis Chinensis* inflorescence by UPLC-Q-Orbitrap HRMS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(15): 91-99.
- [14] 吴呈祥. 正柴胡饮活性成分的液质联用分析及其抗炎活性评价 [D]. 杭州: 浙江大学, 2020.
Wu C X. Analysis of active components of Zhengchaihui Yin by LC-MS and evaluation of its anti-inflammatory activity [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2020.
- [15] 甄亚钦, 田伟, 支雅婧, 等. UPLC-MS/MS 分析薄荷配方颗粒与传统饮片中非挥发性成分的相关性 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(5): 1134-1140.
Zhen Y Q, Tian W, Zhi Y J, et al. Correlation study on non-volatile ingredients of *Menthae Haplocalycis Herba* formula granules and traditional herbal pieces by UPLC-MS/MS [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(5): 1134-1140.
- [16] 支旭然, 苑霖, 生宁, 等. HPLC-MS/MS 法测定不同采收期连翘叶中 9 种成分 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3231-3235.
Zhi X R, Yuan L, Sheng N, et al. Determination of nine components in *Forsythia Folium* collected in different periods [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2013, 44(22): 3231-3235.
- [17] 韩雨澄, 刘学铭, 杨春英, 等. 高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱法解析桑椹酒渣中的酚类物质 [J]. 现代食品科技, 2023, 39(10): 289-297.
Han Y C, Liu X M, Yang C Y, et al. Determination of phenolic compounds in mulberry wine pomace by HPLC-Q-time-of-flight mass spectrometry [J]. Mod Food Sci Technol, 2023, 39(10): 289-297.
- [18] 胡玉霞, 李君, 王跃武, 等. HPLC-MS/MS 法同时测

- 定土茯苓七味散中 12 种成分的含量 [J]. 中成药, 2024, 46(12): 3906-3910.
- Hu Y X, Li J, Wang Y W, et al. Simultaneous content determination of twelve constituents in Tufuling Qiwei Powder by HPLC-MS/MS [J]. Chin Tradit Patent Medic, 2024, 46(12): 3906-3910.
- [19] 张晨曦, 刘素香, 赵艳敏, 等. 基于液质联用技术的连翘化学成分分析 [J]. 中草药, 2016, 47(12): 2053-2060.
- Zhang C X, Liu S X, Zhao Y M, et al. Analysis on chemical constituents from *Forsythiae Fructus* by HPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(12): 2053-2060.
- [20] 周秀娟, 李燕芳, 陈莹, 等. 基于 UPLC-Q Exactive 四级杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物(Q-Marker)成分库 [J]. 中草药, 2017, 48(1): 67-74.
- Zhou X J, Li Y F, Chen Y, et al. Rapid establishment of Q-Marker database for Qingreling Granules with UPLC coupled with hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometry [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2017, 48(1): 67-74.
- [21] 郝艺铭, 霍金海, 王涛, 等. UPLC-Q-TOF/MS 技术分析黄连中非生物碱类成分 [J]. 中药材, 2020, 43(2): 354-358.
- Hao Y M, Huo J H, Wang T, et al. UPLC-Q-TOF/MS analysis of non-alkaloid components in *Rhizoma Coptidis* [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(2): 354-358.
- [22] 史颖珠, 侯建波, 谢文, 等. 液相色谱-串联质谱法测定山银花中有机酸和黄酮类化合物的含量 [J]. 现代食品科技, 2021, 37(3): 275-285.
- Shi Y Z, Hou J B, Xie W, et al. Simultaneous determination of organic acids and flavonoids in *Lonicerae Flos* by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Mod Food Sci Technol, 2021, 37(3): 275-285.
- [23] 张建伟, 刘伟, 沈沁, 等. 基于 UPLC-Q-Orbitrap-MS 的鹿角方化学成分及组织分布分析[J]. 中国实验方剂学, 2024, 30(8): 148-156.
- Zhang J W, Liu W, Shen Q, et al. Analysis of chemical components and tissue distribution of Lujiao Formula based on UPLC-Q-Orbitrap-MS [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(8): 148-156.
- [24] 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 Junzitang by UPLC-Q-TOF-MS/MS and UPLC [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2024, 30(6): 169-178.
- [25] 刘静, 霍志鹏, 田介峰, 等. 迷迭香酸及咖啡酸的 ESI 四级杆飞行时间高分辨质谱裂解规律研究 [J]. 化工与医药工程, 2023, 44(3): 29-34.
- Liu J, Huo Z P, Tian J F, et al. Study on the fragmentation patterns of rosmarinic acid and caffeic acid by ESI quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. Chem Pharm Eng, 2023, 44(3): 29-34.
- [26] 陈梦倩, 王允吉, 冯芳. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 的栀子甘草豉汤化学成分分析 [J]. 广州化工, 2021, 49(8): 97-103.
- Chen M Q, Wang Y J, Feng F. Analysis of chemical components of Zhi-Zi-Gan-Cao-Chi decoction based on UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS [J]. Guangzhou Chemical Industry, 2021, 49(8): 97-103.
- [27] 陈俊, 陈聪, 彭小芝, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS/MS 的葛根黄芩黄连汤主要成分分析及鉴定 [J]. 中药材, 2019, 42(9): 2074-2078.
- Chen J, Chen C, Peng X Z, et al. Analysis and identification of main components of *Pueraria baicalensis* Georgi and Huanglian decoction based on UPLC-Q/TOF-MS/MS [J]. J Chin Med Mater, 2019, 42(9): 2074-2078.
- [28] 刘梦娇, 王云, 李玲云, 等. 三黄片化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速鉴定分析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1685-1692.
- Liu M J, Wang Y, Li L Y, et al. UPLC-Q-TOF/MS for rapid analysis of chemical constituents in Sanhuang Tablets [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(9): 1685-1692.
- [29] 尹金妥. 基于液质联用技术的四种黄酮类成分的体内外代谢研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- Yin J T. Study on metabolism of four flavonoids *in vitro* and *in vivo* based on LC-MS [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020.
- [30] 霍好利. 白芷香豆素类成分与其代谢物的体内外研究及溪黄草的排泄动力学 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- Huo H L. Studies on coumarins and their metabolites in *Angelica dahurica* *in vitro* and *in vivo* and excretion kinetics of *Rabdosia rubescens* [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2012.
- [31] 李永生, 杨媛媛, 陈志永. 实时直接分析质谱法快速鉴别白芷药材 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 587-589.
- Li Y S, Yang Y Y, Chen Z Y. Rapid identification of *Angelicae Dahuricae Radix* by DART-MS [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2018, 45(3): 587-589.
- [32] 苑霖. 基于液质联用技术的中药三种单体成分体外代谢研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2017.
- Yuan L. Studies on the *in vitro* metabolism of three traditional Chinese medicine monomers based on LC-MS and UHPLC-Q-TOF-MS/MS [D]. Shijiazhuang: Hebei

- Medical University, 2017.
- [33] 赵青婷. ISOC1 可通过 AKT1/PEX11B/过氧化物酶体途径调节巨噬细胞的炎症反应 [D]. 重庆: 重庆大学, 2022.
- Zhao Q T. ISOC1 regulates the inflammatory response of macrophages through the AKT1/PEX11B/peroxisome pathway [D]. Chongqing: Chongqing University, 2022.
- [34] 杨军. HP 感染胃溃疡患者炎症活动水平与血清 MMP-9、IL-6 的相关性 [J]. 辽宁医学杂志, 2021, 35(4): 66-68.
- Yang J. Correlation between inflammatory activity level and serum MMP-9 and IL-6 in patients with HP infection and gastric ulcer [J]. Liaoning Med J, 2021, 35(4): 66-68.
- [35] 刘康珍, 覃智芳. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染患者血清炎症因子、尿酸、NT-proBNP 水平与肺功能的相关性研究 [J]. 现代医学, 2019, 47(6): 692-696.
- Liu K Z, Tan Z F. Correlation between serum inflammatory factor, uric acid, NT-proBNP levels and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated with pulmonary infection [J]. Modern Med J, 2019, 47(6): 692-696.
- [36] Inoue H, Akimoto K, Homma T, et al. Airway epithelial dysfunction in asthma: Relevant to epidermal growth factor receptors and airway epithelial cells [J]. J Clin Med, 2020, 9(11): 3698.
- [37] Burgess A W. Regulation of signaling from the epidermal growth factor family [J]. J Phys Chem B, 2022, 126(39): 7475-7485.
- [38] 韩璇. P. gingivalis 促进肺组织炎症反应及 EGFR 表达的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- Han X. P. gingivalis promotes inflammatory response and EGFR expression in lung tissue [D]. Shenyang: China Medical University, 2023.
- [39] 葛海雅. 化湿定痛汤基于 Ras/Raf/Mek/Erk 通路减轻膝关节炎大鼠滑膜炎的机制探讨 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- Ge H Y. Effects of Huashi Dingtong Decoction in alleviating inflammation of synovial in rat with knee osteoarthritis by Ras/Raf/Mek/Erk pathway [D]. Fuzhou: Fujian University of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [40] Thiel G, Guethlein L A, Rössler O G. Insulin-responsive transcription factors [J]. Biomolecules, 2021, 11(12): 1886.
- [41] Boughanem H, Cabrera-Mulero A, Millán-Gómez M, et al. Transcriptional analysis of FOXO1 C/EBP- α and PPAR- γ 2 genes and their association with obesity-related insulin resistance [J]. Genes, 2019, 10(9): 706.
- [42] 邓方祺, 刘思, 罗小华, 等. 大黄素通过抑制 IGF-1 介导的 Akt/FoxO1 信号通路调控人角质形成细胞脂质分泌的机制 [J]. 实用医学杂志, 2023, 39(14): 1733-1739.
- Deng F Q, Liu S, Luo X H, et al. Effects of emodin on proliferation, cell cycle, apoptosis and lipid synthesis in HaCaT keratinocytes [J]. J Pract Med, 2023, 39(14): 1733-1739.
- [43] 寇小妮, 解新科, 郝明霞, 等. 基于 SIRT3/FXO1 信号通路探讨大黄素对 NASH 大鼠肝细胞损伤和肝组织炎症的影响 [J]. 肝脏, 2019, 24(5): 510-514.
- Kou X N, Xie X K, Hao M X, et al. Effects of emodin on hepatocyte injury and hepatic inflammation in NASH rats based on SIRT3/FXO1 signaling pathway [J]. Chin Hepatol, 2019, 24(5): 510-514.
- [44] Zwartkruis F J, Bos J L. Ras and Rap1: Two highly related small GTPases with distinct function [J]. Exp Cell Res, 1999, 253(1): 157-165.
- [45] Shah S, Brock E J, Ji K, et al. Ras and Rap1: A tale of two GTPases [J]. Semin Cancer Biol, 2019, 54: 29-39.
- [46] 范元赫, 杨永菊, 马贤德, 等. 基于 RAP1 信号通路探讨右归丸延缓膝关节炎的软骨退变 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 137-142.
- Fan Y H, Yang Y J, Ma X D, et al. Investigating effect of Yougui Pill on chondrocyte apoptosis in knee osteoarthritis model rats based on RAP1 signaling [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2024, 42(4): 137-142.
- [47] 葛海雅, 李楠, 张燕, 等. 基于 Ras/Raf/Mek/Erk 信号通路探讨化湿定痛汤减轻膝关节炎大鼠滑膜炎的机制 [J]. 中华中医药杂志 (原中国医药学报), 2022, 37(8): 4428-4432.
- Ge H Y, Li N, Zhang Y, et al. Mechanism of Huashi Dingtong Decoction in alleviating inflammation of synovial in knee osteoarthritis rats based on Ras/Raf/Mek/Erk signaling pathway [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2022, 37(8): 4428-4432.
- [48] Kim E K, Choi E J. Compromised MAPK signaling in human diseases: An update [J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6): 867-882.
- [49] 庄正陵, 吴志明, 柯广水, 等. 花椒毒酚通过抑制炎症治疗大鼠膝关节炎的实验研究 [J]. 军事医学, 2019, 43(10): 767-771.
- Zhuang Z L, Wu Z M, Ke G S, et al. Xanthotoxol against knee osteoarthritis in rats by inhibiting inflammation: An experimental study [J]. Mil Med Sci, 2019, 43(10): 767-771.
- [50] Wang J P, Huang H Q, Liu P Q, et al. Inhibition of phosphorylation of p38 MAPK involved in the protection of nephropathy by emodin in diabetic rats [J]. Eur J Pharmacol, 2006, 553(1/2/3): 297-303.
- [51] 赵青, 万毅刚, 王朝俊, 等. 慢性肾脏病肾组织炎症信

- 号通路 p38MAPK 的调节机制及中药的干预作用 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(12): 1700-1704.
- Zhao Q, Wan Y G, Wang C J, et al. Regulatory mechanism of p38MAPK signaling pathway on renal tissue inflammation in chronic kidney disease and interventional effect of traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2012, 37(12): 1700-1704.
- [52] 杨璐, 赵国宏, 白莉敏. 大黄素甲醚通过调节 RAGE/MAPK 信号通路减轻糖尿病性骨质疏松损伤 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(5): 607-615.
- Yang L, Zhao G H, Bai L M. Physcion attenuates the injury of diabetic osteoporosis by regulating RAGE/MAPK signal pathway [J]. J Shanxi Med Univ, 2023, 54(5): 607-615.
- [53] 张利鹏. 光甘草定对脂多糖诱导大鼠肺损伤的保护作用及机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- Zhang L P. Protective effect and mechanism of glabridin on lung injury induced by lipopolysaccharide in rats [D]. Wuhan: Wuhan University, 2017.
- [54] 柯亚琼, 郝建波, 芦玲, 等. 汉黄芩苷抗糖尿病大鼠肾损伤及纤维化的机制研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(9): 2109-2115.
- Ke Y Q, Hao J B, Lu L, et al. Study on the mechanism of wogonoside protecting against renal injury and fibrosis in diabetic rats [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2022, 39(9): 2109-2115.
- [55] 梁自飞, 吴安石, 沈文振, 等. 基于 NLRP 3 炎症小体信号通路探讨盐酸小檗碱对三叉神经痛大鼠的影响 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 658-662.
- Liang Z F, Wu A S, Shen W Z, et al. Effects of berberine hydrochloride on trigeminal neuralgia in rats based on NLRP3 inflammatory signaling pathway [J]. Eval Anal Drug Use Hosp China, 2021, 21(6): 658-662.
- [56] 甘灿云, 陈海红, 杨海燕. 黄芩苷抗炎作用的研究进展 [J]. 中国当代医药, 2023, 30(27): 23-29.
- Gan C Y, Chen H H, Yang H Y. Research progress on anti-inflammatory effects of baicalin [J]. China Mod Med, 2023, 30(27): 23-29.
- [57] 曹强, 郭亚菲, 叶蕾蕾, 等. 大黄及其活性成分抗炎作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7285-7294.
- Cao Q, Guo Y F, Ye L L, et al. Research progress on anti-inflammatory effects and mechanism of *Rhei Radix et Rhizoma* and its active components [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(22): 7285-7294.

[责任编辑 齐静雯]