

基于 UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS 和网络药理学的枣仁安神胶囊治疗失眠的潜在质量标志物预测

曲 彤, 张 红, 李 宁, 鲁文静, 崔小敏, 胡 静, 梁 超, 任 慧*, 陈志永*

陕西省中医药研究院, 陕西 西安 710003

摘 要: **目的** 运用超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱 (UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS) 技术鉴定枣仁安神胶囊化学成分, 结合网络药理学和分子对接对枣仁安神胶囊治疗失眠的质量标志物 (Q-Marker) 进行预测。**方法** 采用 UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS 技术在正、负离子模式下对枣仁安神胶囊中化学成分进行定性分析; 将所得成分导入 SwissADME 数据库检索成分靶点; 利用 GeneCards、OMIM 数据库收集失眠相关疾病靶点, 取交集后利用 Cytoscape 3.7.2 软件构建“成分-疾病-靶点”网络, STRING 数据库建立蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络并筛选核心成分与核心靶点。利用 DAVID 数据库对共同靶点进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析, 借助分子对接预测核心成分和关键靶点的结合能力, 初步探索枣仁安神胶囊的 Q-Marker。**结果** 通过 UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS 共鉴定了枣仁安神胶囊中 147 种化学成分, 结合数据库得到 35 个具有作用靶点的活性成分, 644 个与失眠相关靶点。其中, 戈米辛 E、表丹参隐螺内酯、五味子酯乙、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、木兰箭毒碱为枣仁安神胶囊治疗失眠的核心成分, 蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、信号传导子及转录激活子 3 (STAT3)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白 (BCL2)、胱天蛋白酶 3 (CASP3) 为枣仁安神胶囊治疗失眠的核心靶点。作用于失眠与神经退行性变的途径、生长激素的合成、趋化因子信号通路等 15 条信号通路。分子对接结果表丹参隐螺内酯、戈米辛 E、五味子醇乙、木兰箭毒碱 4 个核心成分与相关核心靶点的结合活性较好可作为枣仁安神胶囊的 Q-Marker。**结论** 预测枣仁安神胶囊可能通过表丹参隐螺内酯、戈米辛 E、五味子醇乙、木兰箭毒碱等关键成分, 作用于 AKT1、TNF、STAT3 和 BCL2 等靶点, 通过干预 neurodegeneration-multiple diseases、Chemokine、FoxO 等通路发挥治疗失眠的作用。

关键词: 枣仁安神胶囊; 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱 (UPLC-Q Exactive Focus MS/MS); 网络药理学; 分子对接; 质量标志物; 表丹参隐螺内酯; 戈米辛 E; 五味子醇乙; 木兰箭毒碱

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)11-3206-20

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.11.014

Prediction of potential quality markers (Q-Marker) for Zaoren Anshen Capsules in treatment of insomnia based on UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS and network pharmacology

QU Tong, ZHANG Hong, LI Ning, LU Wenjing, CUI Xiaomin, HU Jing, LIANG Chao, REN Hui, CHEN Zhiyong

Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China

Abstract: Objective To establish a high-resolution mass spectrometry method for rapid identification of chemical constituents of Zaoren Anshen Capsules. To predict and analyze the quality markers (Q-Markers) of Zaoren Anshen Capsules based on ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole/electrostatic field orbital trap high resolution mass spectrometry (UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS technology) and network pharmacology. **Methods** UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS technology was used to qualitatively analyze the chemical components of Zaoren Anshen Capsules in both positive and negative ion modes. The identified

收稿日期: 2025-04-17

基金项目: “陕西省中医药管理局双链融合”中青年科研创新团队项目 (2022-SLRH-YQ-003); 陕西省中医药管理局“医研校企”中医药传承创新平台项目 (中医药创新药物/器械“研发-转化-推广”平台, 2023); 陕西省中医药管理局中医药全省性专款专项项目 (2021-QYZL-01)

作者简介: 曲 彤 (1995—), 女, 硕士研究生, 主管中药师, 主要从事中药质量控制与活性成分研究。E-mail: 328127279@qq.com

***通信作者:** 任 慧, 女, 博士, 副研究员, 主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: renhui1.cool@163.com

陈志永, 男, 博士, 副研究员, 主要从事中药质量控制与活性成分研究。E-mail: 18829014325@163.com

components were imported into the SwissADME database to retrieve their target proteins. Targets related to insomnia were collected from GeneCards and OMIM databases, and a "component-disease-target" network was constructed using Cytoscape 3.7.2 software. Protein-protein interaction (PPI) networks were established through the STRING database to screen core components and core targets. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analyses of shared targets were conducted using the DAVID database. Molecular docking was employed to predict the binding affinity of core ingredients and key targets. The Q-Markers of Zaoren Anshen Capsules were preliminarily explored. **Results** A total of 147 chemical constituents in Zaoren Anshen Capsules were identified through UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS. Database integration generated 35 active components with target proteins and 644 insomnia-related targets. Among them, gomisin E, epi-cryptoacetalide, schisandrin B, schisandrol A, schisandrol B, schisandrin A, and magnoflorine were identified as core components for treating insomnia. Protein kinase B (AKT1), tumor necrosis factor (TNF), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), B-cell lymphoma/leukemia-2 protein (BCL2), and Caspase-3 (CASP3) were identified as core targets. These components acted on 15 signaling pathways, including those related to neurodegeneration, growth hormone synthesis, and chemokine signaling. Molecular docking results indicated that epi-cryptoacetalide, gomisin E, schisandrol B, and magnoflorine exhibited strong binding activity with core targets, making them potential Q-Markers of Zaoren Anshen Capsules. **Conclusion** Zaoren Anshen Capsules may exert therapeutic effects on insomnia through key components such as epi-cryptoacetalide, gomisin E, schisandrin B, and magnoflorine, by acting on targets such as AKT1, TNF, STAT3, and BCL2, and by intervening in pathways such as neurodegeneration-multiple diseases, Chemokine, and FoxO.

Key words: Zaoren Anshen Capsules; UPLC-Q Exactive Focus MS/MS; network pharmacology; molecular docking; Q-Markers; epi-cryptoacetalide; gomisin E; schisandrol B; magnoflorine

枣仁安神胶囊为临床常用中药制剂,由炒酸枣仁、丹参、醋五味子组成,具养血安神之效,主治心脾两虚所致失眠、健忘、心烦、头晕及神经衰弱等症^[1-2]。方中炒酸枣仁为君药,能养心补肝、安神敛汗、生津,可治虚烦不眠、惊悸多梦、体虚多汗及口渴等;丹参为臣药,有活血化瘀、通经止痛、清心除烦、凉血消痈之功,适用于胸闷心痛、脘腹疼痛、癥瘕积聚、热痹疼痛、心烦不眠、月经不调、痛经及疮疡肿痛等;醋五味子为佐药,具收敛固涩、益气生津、补肾宁心作用,可治久咳虚喘、梦遗滑精、尿频遗尿、久泻不止、自汗盗汗、津伤口渴、内热消渴及心悸失眠等^[3-4]。目前,该药物质量评估多采用高效液相色谱(HPLC)技术对单个或多个成分进行定量检测^[5-7],但其物质基础尚未完全明确,活性成分及作用机制仍待深入探究。

刘昌孝院士^[8-10]结合中药传统药性理论、制备工艺、组方规律及用药特征,提出中药质量标志物(Q-Marker)概念,并基于质量传递与溯源、成分有效性、特性显著性、配伍规律及可测定性五大要素构建其架构,为药材饮片到制剂全链条质量评价提供新思维。超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS)技术,整合了超高效液相色谱对复杂样本的高效分离优势、质谱技术的高分辨率与高灵敏度特性,且具备精准剖析化合物元素组成及碎片离子信息的能力,

可实现化合物结构的快速鉴定^[11-12]。网络药理学以整体化、系统化视角探究药物作用机制,不仅契合中医辨证施治的核心规律,更能针对中药“多成分、多靶点”的复杂特点,在分子层面清晰揭示其作用通路,构建化学成分与生物靶标间的联动关系,为Q-Marker的预测提供关键技术支撑^[13-15]。

本研究采用UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS技术解析枣仁安神胶囊的物质组成,同时结合网络药理学方法,系统筛选其治疗失眠的核心活性成分、关键作用靶标及相关信号通路,进而推测与临床疗效直接关联的Q-Marker,最终为枣仁安神胶囊质量标准的科学制定提供参考依据。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS 高分辨质谱仪配有高效电喷雾离子源(HESI)及Xcalibur 4.0 数据处理软件、UltiMate 3000 系列高效液相色谱仪(Thermo Fisher Scientific 公司);KQ-100 型超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司);BT25S 型 0.01 mg 电子分析天平及 BS210S 型 0.1 mg 电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]。

1.2 试药及试剂

枣仁安神胶囊[国药集团同济堂(贵州)制药有限公司,规格每盒 0.45 g×25 粒,批号 240314]。酸枣仁皂苷 B(批号 CHB230826)、斯皮诺素(批

号 CHB230717)、当药黄素(批号 CHB240928)、五味子乙素(批号 CHB240719)、五味子醇乙(批号 CHB240925)、五味子酯甲(批号 CHB240228)、丹参酮 II_A(批号 CHB231030)、隐丹参酮(批号 CHB231020)质量分数均 $\geq 98\%$,均购自成都克玛科技有限公司,水为屈臣氏蒸馏水,甲醇、甲酸为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液的制备 称取酸枣仁皂苷 B、斯皮诺素、当药黄素、五味子乙素、五味子醇乙、五味子酯甲、丹参酮 II_A、隐丹参酮对照品约 10 mg,精密称定,分别置于 10 mL 量瓶,加甲醇溶解并定容至刻度,作为对照品贮备液;再取各对照品贮备液用甲醇稀释至适宜浓度,即得各对照品溶液。

2.1.2 供试品溶液的制备 取枣仁安神胶囊,研细,精密称取样品粉末 1.0 g,用体积分数为 70% 甲醇进行超声提取(功率 400 W、频率 40 kHz)45 min,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2 色谱条件

色谱柱为 Thermo Accucore aQ RP₁₈ (150 mm $\times$ 2.1 mm, 2.6 μm);流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B),梯度洗脱 0~45 min, 5% $\rightarrow$ 95%A; 45~50 min, 95%A;柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,体积流量 0.3 mL $\cdot\text{min}^{-1}$,进样量 2 μL 。

2.3 质谱条件

采用加热电喷雾离子源(HESI),正、负离子监测模式,扫描方式为一级全扫描/数据依赖型二级质谱扫描(full MS/dd MS²),Full MS 分辨率为 70 000,dd-MS² 分辨率为 17 500,扫描范围 m/z 80~1 200,离子传输毛细管温度为 350 $^{\circ}\text{C}$,透镜电压 55 kPa,鞘气压力为 275 kPa,辅助气流量为 3.3 L $\cdot\text{min}^{-1}$,正离子模式下喷雾电压为 3.2 kV,负离子模式下喷雾电压为-3.0 kV,碰撞电压为阶梯能量 20、40、60 eV,以获得更丰富的二级质谱信息。

2.4 数据处理

整理处方药材的化学成分信息涵盖名称,分子式和精确相对分子质量等内容,用于构建高分辨质谱本地库,将该库导入 TraceFinder 软件后实验结果可自动匹配数据,成功匹配则提取二级质谱图,借助二级碎片离子推测裂解路径,并通过文献与对照品比对确认化合物身份,对于未收录于数据库中的色谱峰运用 Xcalibur 4.0 计算其高分辨精确质量数

并拟合分子式,与自建枣仁安神胶囊成分库对比,在质量偏差不超过 5×10^{-6} 时快速判定目标获得分子式,随后结合二级碎片数据及文献分析明确结构与裂解规律。

2.5 网络药理学研究

2.5.1 枣仁安神胶囊化学成分靶点及疾病靶点筛选 将分析确定的化学成分输入 SwissADME 数据库,初步设定胃肠道吸收为“High”来筛选具备潜在良好口服生物利用度的活性成分;随后依据 5 种类药规则(Lipinski, Ghose, Veber, Egan, Muegge)进行评判,若结果中有 2 条及以上标注“Yes”,视其为符合条件的活性化合物^[16-17];进一步启用 Swiss Target Prediction 工具对这些筛选出的活性成分匹配其对应的潜在靶点信息。在 GeneCards(<https://genealacart.genecards.org/>)和 OMIM(<https://www.omim.org/>)数据库中输入“insomnia”检索相关靶基因,汇总后剔除重复数据,接着利用韦恩图工具挖掘活性成分与失眠症的共有靶点并深入分析,之后,将药物-疾病交集靶点整理成 type 和 network 文件导入 Cytoscape 3.7.2 构建“成分-疾病-靶点”网络模型,并对其拓扑特性展开研究,以度值(Degree)、中介中心度(Betweenness)、接近中心性(Closeness)均大于其平均值进行筛选,取度值排名靠前的作为枣仁安神胶囊治疗失眠的主要活性成分。

2.5.2 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建 使用 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)探究枣仁安神胶囊对失眠作用机制时锁定在 PPI 网络层面,先将基因交集导入 STRING 11.5 版本平台,并将物种选定为“homo sapiens”,设定置信分值 ≥ 0.9 ,再剔除孤立的节点后构造蛋白质相互作用关系可视图,详细统计靶点之间彼此的联系,最后将数据存储备份为 TSV 格式文件,随即导入 Cytoscape 3.7.2 软件系统搭建起 PPI 网络的框架模型,依托其 Network Analyzer 组件计算拓扑参数数据,挖掘重要的靶点绘制更直观化表现形式的 PPI 网络图,将结果可视化。

2.5.3 基因本体(GO)生物功能与京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 用 DAVID 6.8 生物信息学平台输入潜在靶点 symbol 时,将 identifier 设为“OFFICIAL_GENE_SYMBOL”,物种选择“Homo sapiens”,列表类型定义为“genelist”之后执行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析,按 P 值升序排序后摘取靠前的条目,在微生信网上

(<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 利用在线绘图工具完成气泡图和柱状图绘制, 依据 *P* 值标准筛选出与作用靶点可能相关的生物学途径和通路。

2.6 分子对接

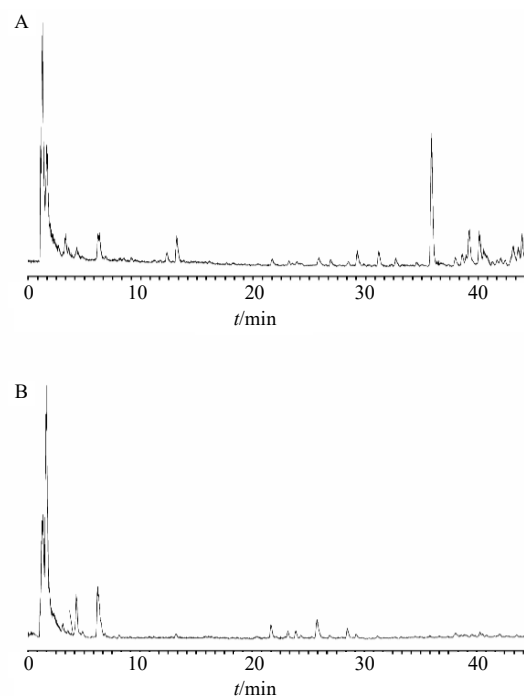
为了深入探索枣仁安神胶囊活性成分与失眠潜在靶点的结合机制, 从 PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>) 获取关键靶点的 PDB 文件, 从中中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP) (<https://tcmsp-e.com/>) 下载主要活性成分的 mol2 格式文件。通过应用 PyMOL 2.4.0 软件, 执行去水化, 去配体等预处理步骤, 同时利用 AutoDockTools-1.5.6 软件对受体蛋白进行氢原子添加和电荷计算, 确保分子结构的准确性。随后, 将处理后的受体蛋白和活性成分小分子分别转换为 pdbqt 格式, 以便于后续的对接分析。采用 “autogrid” 和 “autodock” 插件进行活性位点的精确定位与对接模拟, 最终借助 PyMOL 2.4.0 软件将对接结果以三维可视化的方式呈现, 从而直观地揭示枣仁安神胶囊活性成分与失眠靶点之间的相互作用模式。

3 结果

3.1 枣仁安神胶囊化学成分分析

采用 UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS 技术对枣仁安神胶囊进行检测, 在正、负离子扫描模式下获得样品总离子流图, 如图 1 所示。通过保留时间比对、质谱碎裂特征解析及特征碎片归属推断, 从该制剂中快速鉴定出 147 种化合物, 其中 8 种成分经对照品比对得到确证。上述化合物可追溯至特定药材来源, 具体包括: 来源于丹参的二萜类化合物 35

个、有机酸类成分 30 个; 来源于酸枣仁的黄酮类成分 38 种; 来源于五味子的木脂素类成分 21 种; 以及其他类型化合物 23 种。各化合物的保留时间、分子式、质谱数据、质谱碎片详情及具体名称等信息见表 1。



A-正离子模式; B-负离子模式。
A-postive ion mode; B-negative ion mode.

图 1 枣仁安神胶囊 UPLC-Q-Exactive Focus-MS/MS 总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatogram of Zaoren Anshen Capsules by UPLC-Q Exactive Focus-MS/MS

表 1 枣仁安神胶囊中化学成分的 UPLC-Q-Exactive Focus MS/MS 鉴定

Table 1 Identification of chemical constituents of Zaoren Anshen Capsules by UPLC-Q Exactive Focus-MS/MS

序号	化合物	分子式	t/min	理论值/ (<i>m/z</i>)	实测值/ (<i>m/z</i>)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(<i>m/z</i>)	来源
1	麦芽三糖	C ₁₈ H ₃₂ O ₁₆	1.20	503.1618	503.1625	1.39	[M-H] ⁻	323.0983	丹参
2	麦芽四糖	C ₂₄ H ₄₂ O ₂₁	1.21	665.2146	665.2148	0.30	[M-H] ⁻	485.1500、443.1392、 383.1194、341.1086	丹参
3	麦芽糖	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	1.27	341.1089	341.1086	-0.88	[M-H] ⁻	179.0555、161.0442、 89.0231	丹参
4	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	3.22	191.0197	191.0192	-2.62	[M-H] ⁻	111.0076、87.0074、 85.0282	酸枣仁、 丹参
5	香草酸	C ₈ H ₈ O ₄	4.10	167.0350	167.0342	-4.79	[M-H] ⁻	139.0392、123.0441、 109.0283、93.0333	丹参
6	3 <i>R</i> - <i>N</i> -glc-3-hydroxy indoleacetic acid	C ₁₆ H ₁₉ NO ₃	4.12	370.1133	370.1132	-0.27	[M+H] ⁺	212.0706、188.0706、 146.0601	酸枣仁
7	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	4.34	179.0350	179.0342	-4.47	[M-H] ⁻	135.0441	丹参

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	t/min	理论值/ (m/z)	实测值/ (m/z)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(m/z)	来源
8	3 <i>S</i> -1- <i>N</i> - β - <i>D</i> - glucopyranosyl-3- hydroxy-indole-3-acetic acid/3 <i>R</i> -1- <i>N</i> - β - <i>D</i> - glucopyranosyl-3- hydroxyindole-3-acetic acid	C ₁₆ H ₁₉ NO ₉	4.28	370.113 3	370.113 2	-0.27	[M+H] ⁺	212.069 6、188.070 6、 146.060 1	酸枣仁
9	丹参素	C ₉ H ₁₀ O ₅	4.34	197.045 6	197.044 8	-4.06	[M-H] ⁻	179.034 4、135.044 1、 123.044 0、72.991 8	丹参
10	pseudolaroside B	C ₁₄ H ₁₈ O ₉	5.67	329.087 8	329.087 9	0.30	[M-H] ⁻	167.034 1、152.010 6	酸枣仁
11	<i>L</i> -色氨酸	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	8.81	205.097 2	205.096 9	-1.46	[M+H] ⁺	146.060 2、118.065 5	丹参
12	去甲异紫堇碱	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	10.07	328.154 3	328.154 4	0.30	[M+H] ⁺	265.085 7、237.090 9	酸枣仁
13	异喹啉类酸李碱	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	13.18	342.170 5	342.169 7	-2.34	M ⁺	297.111 5、282.088 3、 265.085 4、237.090 7、 191.070 1、179.070 3、 165.069 9	酸枣仁
14	木兰箭毒碱 莲心季铵碱	C ₁₉ H ₂₄ NO ₃	14.56	314.175 6	314.174 6	-3.18	M ⁺	237.090 4、209.096 1	酸枣仁
15	sapronide	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	16.17	269.081 9	269.082 4	1.86	[M-H] ⁻	253.049 6	丹参
16	丹酚酸K	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₃	16.70	555.114 4	555.114 5	0.18	[M-H] ⁻	493.111 2、295.060 4	丹参
17	丹酚酸U/T	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₂	18.27	537.103 9	537.103 9	0.00	[M-H] ⁻	493.114 5、338.988 7、 295.002 7	丹参
18	斯皮诺素 ^a	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	20.41	609.181 4	609.181 7	0.49	[M+H] ⁺	447.128 4、429.118 8、 351.085 5、327.085 9、 297.075 7、285.075 7	酸枣仁
		C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	20.55	607.166 8	607.167 2	0.66	[M-H] ⁻	487.125 9、445.115 2、 427.102 6、281.046 3	酸枣仁
19	6"-(<i>4</i> "- <i>O</i> - β - <i>D</i> - glucopyranosyl)- vaniloylspinosin	C ₄₂ H ₄₈ O ₂₃	20.51	919.251 4	919.252 8	1.52	[M-H] ⁻	757.198 2、427.102 6	酸枣仁
20	6"-(<i>4</i> "- <i>O</i> -葡萄糖)-香 草酰斯皮诺素	C ₄₂ H ₄₈ O ₂₃	20.58	921.265 9	921.266 6	0.76	[M+H] ⁺	429.118 3、351.086 4、 327.086 3、151.039 1	酸枣仁
21	异牡荆素-2"- <i>O</i> - β - <i>D</i> -吡 喃葡萄糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	20.98	595.165 8	595.166 3	0.84	[M+H] ⁺	433.113 0、337.070 5、 283.060 1	酸枣仁
22	维采宁II	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	21.14	595.165 7	595.166 3	1.01	[M+H] ⁺	379.081 1、337.070 5、 295.060 5	酸枣仁
		C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	21.25	593.151 2	593.150 8	-0.67	[M-H] ⁻	473.109 7、383.073 7、 353.068 2	酸枣仁
23	6"-(<i>4</i> "- <i>O</i> - β - <i>D</i> - glucopyranosyl)- <i>P</i> - hydroxybenzoylspinosin	C ₄₁ H ₄₆ O ₂₂	21.25	889.240 8	889.241 8	1.12	[M-H] ⁻	727.187 9、607.154 7、 427.103 5	酸枣仁
24	isovitexin-2"- <i>O</i> - β - <i>D</i> - glucopyranoside	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	21.25	593.151 2	593.150 8	-0.67	[M-H] ⁻	413.087 6、353.068 2、 293.045 5	酸枣仁
25	当药黄素 ^a	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	21.28	445.114 0	445.114 0	0.00	[M-H] ⁻	297.039 5、282.053 9	酸枣仁

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	t/min	理论值/ (m/z)	实测值/ (m/z)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(m/z)	来源
26	丹酚酸 H I	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₂	21.35	537.103 9	537.103 9	0.00	[M-H] ⁻	339.050 7、320.998 1、 295.059 9	丹参
27	丹酚酸 J	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₂	21.38	537.103 9	537.103 5	-0.74	[M-H] ⁻	279.029 3、185.023 6、 109.028 2	丹参
28	异斯皮诺素	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	21.65	609.181 3	609.180 8	-0.82	[M+H] ⁺	447.127 3、429.118 1、 351.086 0、327.086 0、 297.075 5、285.073 7	酸枣仁
29	3'-羟基葛根素	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	21.64	607.166 8	607.166 3	-0.82	[M-H] ⁻	427.103 6、307.060 8	酸枣仁
		C ₂₁ H ₃₀ O ₁₀	21.73	433.112 9	433.115 8	6.70	[M+H] ⁺	313.070 6、283.059 9	丹参
		C ₂₁ H ₃₀ O ₁₀	21.81	431.098 4	431.097 8	-1.39	[M-H] ⁻	341.066 5、311.056 2	酸枣仁
30	异牡荆素	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₀	21.81	431.098 4	431.097 8	-1.39	[M-H] ⁻	341.066 5、311.056 2	酸枣仁
31	丹酚酸 G	C ₁₈ H ₁₂ O ₇	21.90	339.051 0	339.051 0	0.00	[M-H] ⁻	295.001 2、248.979 1、 185.081 2、109.028 4	丹参
32	毛蕊异黄酮葡萄糖苷	C ₁₈ H ₁₂ O ₇	24.40	341.065 6	341.065 9	0.88	[M+H] ⁺	295.059 1、251.070 2	丹参
		C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	21.99	447.128 6	447.126 7	-4.25	[M+H] ⁺	285.074 3	丹参
33	异迷迭香酸苷	C ₂₄ H ₃₆ O ₁₃	22.03	521.130 1	521.130 7	1.15	[M-H] ⁻	359.076 3、323.077 2、 197.044 8、179.034 0、 161.023 4	丹参
34	5-羟基芒柄花苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	22.15	447.128 6	447.128 6	0.00	[M+H] ⁺	285.075 3	丹参
35	丹酚酸 D	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₀	22.74	417.082 7	417.083 0	0.72	[M-H] ⁻	175.039 1、147.044 1、 135.044 1、123.043 9、 72.991 8	丹参
36	4-羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃	22.90	417.082 7	417.082 8	0.24	[M-H] ⁻	119.049 0、93.033 3	丹参
37	kaempferol-3-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-O-glucopyranoside-O- β -xylopyranosyl	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₉	22.96	725.193 5	725.192 8	-0.97	[M-H] ⁻	285.038 2	酸枣仁
38	6"-spinosin	C ₃₀ H ₃₄ O ₁₆	23.06	649.177 4	649.177 3	-0.15	[M-H] ⁻	427.103 4	酸枣仁
39	丹酚酸 B	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	23.69	717.146 1	717.147 0	1.25	[M-H] ⁻	293.045 4、265.050 6、 185.023 6、109.028 2	丹参
40	15,16-二氢丹参二醇 B	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	25.73	719.160 7	719.160 1	-0.83	[M+H] ⁺	521.107 9、341.065 9、 323.054 8	丹参
		C ₁₈ H ₁₈ O ₅	23.74	315.122 7	315.122 3	-1.27	[M+H] ⁺	297.111 5、269.117 4、 251.106 4	丹参
41	6"-香草酰斯皮诺素	C ₃₆ H ₃₈ O ₁₈	23.81	759.213 1	759.212 0	-1.45	[M+H] ⁺	429.118 5、351.086 0、 327.085 9、151.038 9	酸枣仁
42	丹酚酸 A	C ₂₆ H ₂₂ O ₁₀	23.83	493.114 0	493.115 4	2.84	[M-H] ⁻	185.023 6、159.044 2、 135.044 1、109.028 2、 72.991 8、313.071 3、 295.060 9	丹参
43	紫草酸	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₂	23.85	537.103 9	537.103 5	-0.74	[M-H] ⁻	185.023 7、135.044 0、 109.028 2、72.991 3、 339.050 6、295.061 1	丹参
44	沙利酸	C ₃₆ H ₃₂ O ₁₆	23.87	719.161 8	719.162 3	0.70	[M-H] ⁻	359.077 2、160.841 0	丹参

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	t/min	理论值/ (m/z)	实测值/ (m/z)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(m/z)	来源
45	迷迭香酸	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	23.86	359.077 2	359.077 2	0.00	[M-H] ⁻	197.044 5、179.028 2、 160.975 9、135.043 5	丹参
46	6"-香草酰斯皮诺素	C ₃₆ H ₃₈ O ₁₈	23.90	757.198 5	757.198 9	0.53	[M-H] ⁻	637.156 6、589.158 7、 445.115 6、427.103 1、 307.061 0、269.066 6	酸枣仁
47	去甲荷叶碱	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	24.16	282.148 9	282.148 7	-0.71	[M+H] ⁺	250.098 5	酸枣仁
48	6"-对羟基苯甲酰斯皮诺素	C ₃₅ H ₃₆ O ₁₇	24.26	729.202 5	729.199 6	-3.98	[M+H] ⁺	429.118 2、351.086 2、 327.086 2、297.075 4、 121.028 4	酸枣仁
49	6"-P-hydroxybenzoyl spinosin	C ₃₅ H ₃₆ O ₁₇	24.34	727.188 0	727.188 4	0.55	[M-H] ⁻	427.103 3、307.061 2、 292.038 1、281.045 4	酸枣仁
50	isovitexin-2"-O-β(6-O-E-feruloyl) glucopyranoside	C ₃₇ H ₃₈ O ₁₈	24.61	769.198 5	769.198 8	0.39	[M-H] ⁻	593.146 5、413.087 6、 293.045 8	酸枣仁
51	nervilifordin J	C ₃₇ H ₃₈ O ₁₈	24.77	769.198 5	769.199 5	1.30	[M-H] ⁻	593.146 1、413.088 2、 293.045 5	酸枣仁
52	6"-芥子酰斯皮诺素	C ₃₉ H ₄₂ O ₁₉	25.19	813.224 8	813.224 4	-0.49	[M-H] ⁻	427.103 0、307.062 0、 265.071 8	酸枣仁
53	6"-芥子酰斯皮诺素	C ₃₉ H ₄₂ O ₁₉	25.22	815.239 3	815.237 4	-2.33	[M+H] ⁺	351.084 0、327.086 3、 297.075 7、207.065 2	酸枣仁
54	6"-阿魏酰斯皮诺素	C ₃₈ H ₄₀ O ₁₈	25.7	785.228 7	785.229 6	1.15	[M+H] ⁺	351.086 0、327.086 1、 297.075 8、177.054 6、 145.028 4	酸枣仁
55	丹酚酸 E	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₆	25.72	717.146 1	717.143 3	-3.90	[M-H] ⁻	339.050 8、321.040 3、 295.061 0、265.049 9、 185.023 6、109.028 2	丹参
56	methyl melitate A	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₂	25.84	553.134 1	553.133 7	-0.72	[M+H] ⁺	301.106 7、191.070 1、 167.070 1、147.044 0	丹参
57	6"-P-阿魏酰斯皮诺素	C ₃₈ H ₄₀ O ₁₈	25.86	785.228 7	785.228 1	-0.76	[M+H] ⁺	665.183 6、605.161 2、 489.138 4、447.130 0、 429.117 9、351.086 1、 327.086 0、285.075 3、 177.054 6	酸枣仁
58	6"-阿魏酰异斯皮诺素	C ₃₈ H ₄₀ O ₁₈	26.02	785.228 7	785.228 1	-0.76	[M+H] ⁺	447.127 3、327.086 2、 285.075 2、145.028 5	酸枣仁
59	6"-P-香豆酰斯皮诺素	C ₃₇ H ₃₈ O ₁₇	26.04	753.203 6	753.203 9	0.40	[M-H] ⁻	633.161 4、607.166 3、 445.114 9、427.103 1、 325.071 2、307.060 9	酸枣仁
60	6"-对香豆酰斯皮诺素	C ₃₇ H ₃₈ O ₁₇	26.06	755.218 2	755.218 1	-0.13	[M+H] ⁺	429.117 8、351.086 2、 327.086 2、147.044 1	酸枣仁
61	山柰酚-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	26.07	593.151 2	593.151 2	0.00	[M-H] ⁻	285.039 9、257.045 4、 185.060 0	酸枣仁
62	6"-dihydrophase oylspinosin	C ₄₃ H ₅₂ O ₁₉	26.37	871.303 0	871.303 5	0.57	[M-H] ⁻	607.167 4、427.103 4、 307.062 4	酸枣仁

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	<i>t</i> /min	理论值/ (<i>m/z</i>)	实测值/ (<i>m/z</i>)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(<i>m/z</i>)	来源
63	6"-二羟苯基酰斯皮诺素	C ₄₃ H ₃₂ O ₁₉	26.44	873.317 6	873.316 4	-1.37	[M+H] ⁺	351.086 1、327.086 0、 297.075 8	酸枣仁
64	9"-丹酚酸B 单甲酯	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₂	27.10	551.119 5	551.119 9	0.73	[M-H] ⁻	145.028 7、135.044 2、 123.043 7、108.020 6、 72.991 8	丹参
65	epi-6" (- <i>N</i> -β- <i>D</i> - lucopyranosyl) - 2"-3"-dihydro-2"-oxo- 3"-ylacetate spinosin	C ₄₄ H ₄₀ NO ₂₂	27.37	944.281 9	944.281 4	-0.53	[M+H] ⁺	764.217 2、489.139 5、 393.096 6、327.086 0、 297.075 3	酸枣仁
66	(+)-戈米辛M1	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	27.39	387.180 2	387.179 7	-1.29	[M+H] ⁺	299.090 7、323.127 3、 331.117 3、355.153 0	五味子
67	迷迭香酸甲酯	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	27.46	373.092 9	373.093 0	0.27	[M-H] ⁻	193.034 7、135.044 1	丹参
68	二氢丹参酮甲酯	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	27.50	373.092 9	373.093 1	0.54	[M-H] ⁻	135.044 1、134.046 1	丹参
69	6"-阿魏酰斯皮诺素	C ₃₈ H ₄₀ O ₁₈	27.71	783.214 2	783.214 9	0.89	[M-H] ⁻	607.164 1、427.100 9、 325.073 2、307.059 8	酸枣仁
70	6"-(-)-phascospinosin	C ₄₃ H ₃₀ O ₁₉	27.73	869.287 3	869.287 7	0.46	[M-H] ⁻	839.276 9、607.166 0、 427.103 5、307.063 0	酸枣仁
71	6"-benzoylspinosin	C ₃₅ H ₃₆ O ₁₆	27.79	711.193 1	711.193 1	0.00	[M-H] ⁻	427.102 5、307.061 4	酸枣仁
72	甲基丹酚酸B	C ₃₇ H ₃₂ O ₁₆	28.05	731.161 8	731.161 6	-0.27	[M-H] ⁻	293.045 5、185.023 5、 135.044 0、108.019 8	丹参
73	丹酚酸C	C ₂₆ H ₂₂ O ₁₀	28.38	491.098 4	491.098 4	0.00	[M-H] ⁻	135.044 0、109.028 2、 72.991 8	丹参
74	紫草酸单甲酯	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₂	28.39	551.119 5	551.119 9	0.73	[M-H] ⁻	135.043 8、109.028 3	丹参
75	戈米辛S	C ₂₃ H ₃₀ O ₇	30.6	419.206 4	419.206 4	0.00	[M+H] ⁺	332.125 5、370.177 0、 401.194 7	五味子
76	丹酚酸F	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	32.47	313.071 8	313.072 0	0.64	[M-H] ⁻	283.109 3、255.006 0、 199.097 1、183.065 6	丹参
77	羟基丹参酮I	C ₁₈ H ₁₂ O ₄	34.89	293.080 8	293.080 3	-1.71	[M+H] ⁺	249.090 8、234.067 8、 193.101 2、178.077 6	丹参
78	紫丹参素B	C ₁₈ H ₁₂ O ₄	35.05	293.080 8	293.081 8	3.41	[M+H] ⁺	249.090 8、193.101 3、 178.077 6	丹参
79	戈米辛S 同分异构体	C ₂₃ H ₃₀ O ₇	35.5	419.206 4	419.206 4	0.00	[M+H] ⁺	401.195 8、402.196 6、 419.202 1	五味子
80	五味子醇甲	C ₂₄ H ₃₂ O ₇	35.82	433.222 1	433.222 0	-0.23	[M+H] ⁺	346.142 0、369.169 0、 384.193 2、342.146 6	五味子
81	甘西鼠尾草酸甲	C ₁₈ H ₁₄ O ₈	36.61	357.061 6	357.061 8	0.56	[M-H] ⁻	225.061 4、181.071 6、 121.028 4	丹参
82	降丹参醌	C ₁₇ H ₁₂ O ₄	36.65	281.080 8	281.081 1	1.07	[M+H] ⁺	253.085 6、235.075 3、 207.080 7	丹参
83	丹参新醌	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	36.81	297.112 1	297.112 1	0.00	[M+H] ⁺	261.090 8、190.077 4	丹参
84	紫丹参乙素	C ₁₈ H ₁₂ O ₄	36.88	293.080 8	293.080 5	-1.02	[M+H] ⁺	249.091 0、193.100 3、 178.077 7	丹参
85	丹参醌酮I其同分异构体	C ₁₉ H ₂₂ O ₄	37.12	313.143 4	313.143 2	-0.64	[M+H] ⁺	295.133 4	丹参

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	t/min	理论值/ (m/z)	实测值/ (m/z)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(m/z)	来源
86	(+)-戈米辛 M2	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	37.26	387.1802	387.1793	-2.32	[M+H] ⁺	299.0912、331.1162、 355.1542、387.1793	五味子
87	戈米辛 R	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	37.43	387.1802	387.1813	2.84	[M+H] ⁺	372.1570、355.1531、 324.1342、285.1112	五味子
88	丹参醇 A	C ₁₈ H ₁₂ O ₄	37.64	293.0808	293.0808	0.00	[M+H] ⁺	249.0910、234.0673、 219.0809、193.1012	丹参
89	戈米辛 D	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₀	37.82	531.2224	531.2225	0.19	[M+H] ⁺	485.2169、401.1594、 383.1489、371.1492、 352.1299、341.1017	五味子
90	salvifarin	C ₂₀ H ₁₂ O ₅	38.44	341.1384	341.1381	-0.88	[M+H] ⁺	178.0778、165.0698	丹参
91	二氢丹参酮酸甲酯	C ₂₀ H ₁₂ O ₅	38.44	341.1384	341.1381	-0.88	[M+H] ⁺	295.1334、281.1171、 263.1066、235.1117	丹参
92	小红参酮丙	C ₂₀ H ₁₂ O ₅	38.44	341.1384	341.1381	-0.88	[M+H] ⁺	263.1066、235.1117、 220.0879、207.1166、 192.0934	丹参
93	戈米辛 J	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	38.57	389.1959	389.1960	0.26	[M+H] ⁺	227.0701、287.0915、 288.0980、301.1074、 357.1695	五味子
94	二氢丹参酮水合代谢 产物	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	38.81	297.1121	297.1121	0.00	[M+H] ⁺	279.1012、261.0908、 233.0962	丹参
95	五味子醇乙*	C ₂₃ H ₂₈ O ₇	39.04	439.1727	439.1725	-0.46	[M+Na] ⁺	353.2287	五味子
96	表丹参酮螺旋内酯	C ₂₀ H ₁₂ O ₅	39.18	341.1384	341.1380	-1.17	[M+H] ⁺	281.1176、263.1069、 235.1115	丹参
97	丹参酮 II _B	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	39.50	311.1278	311.1277	-0.32	[M+H] ⁺	293.1172、275.1060、 251.1060、247.1115	丹参
98	丹参醛	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	39.50	311.1278	311.1277	-0.32	[M+H] ⁺	283.1292、265.1217、 237.1275	丹参
99	15-hydroxy-anhydride of 16R-cryptotanshinone	C ₁₉ H ₁₂ O ₅	39.57	327.1238	327.1238	0.00	[M-H] ⁻	283.0610、239.1288	丹参
100	紫丹参甲素	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	39.58	311.1278	311.1275	-0.96	[M+H] ⁺	293.1169、267.1377、 252.1138	丹参
101	3 α -羟基丹参酮 IA	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	39.58	311.1278	311.1275	-0.96	[M+H] ⁺	293.1169、267.1377、 252.1138	丹参
102	3-羟基亚甲基丹参酮	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	39.88	295.0965	295.0959	-2.03	[M+H] ⁺	277.0860、267.1012、 253.0853、249.0910、 221.0961	丹参
103	五味子酯甲*	C ₃₀ H ₃₂ O ₉	39.98	537.2119	537.2095	-4.47	[M+H] ⁺	437.1571、371.1494、 325.1068、299.0899	五味子
104	五味子乙素*	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	40.13	401.1959	401.1958	-0.25	[M+H] ⁺	386.1739、370.1770、 345.1335	五味子
105	cryptotanshinone/ isocryptotanshinone	C ₁₉ H ₁₂ O ₃	40.31	297.1485	297.1484	-0.34	[M+H] ⁺	279.1382、251.1428、 237.0793、197.0809	丹参
106	表丹参酮螺旋内酯	C ₁₈ H ₁₂ O ₃	40.48	285.1496	285.1502	2.10	[M-H] ⁻	211.1488、78.9576	丹参

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	t/min	理论值/ (m/z)	实测值/ (m/z)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(m/z)	来源
107	propinquinin F	C ₂₈ H ₃₆ O ₈	40.31	501.248 3	501.248 0	-0.60	[M+H] ⁺	83.049 1、318.1100、 332.125 5、370.174 9	五味子
108	甲基异戈米辛 O(methylisogomisin O)	C ₂₄ H ₃₀ O ₇	40.51	431.206 4	431.205 7	-1.62	[M+H] ⁺	341.138 1、356.161 2、 372.155 5、387.179 8	五味子
109	当归酰戈米辛 Q	C ₂₉ H ₃₈ O ₉	40.52	553.240 8	553.241 5	1.27	[M+Na] ⁺	431.206 7、400.187 1、 387.180 8	五味子
110	戈米辛 J 同分异构体	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	40.7	389.195 9	389.195 1	-2.06	[M+H] ⁺	91.054 1	五味子
111	neoisostegane	C ₂₃ H ₂₆ O ₇	40.7	415.175 1	415.175 8	1.69	[M+H] ⁺	340.130 6、342.108 7、 371.149 0、373.127 6	五味子
112	五味子酯甲/戈米辛 G	C ₃₀ H ₃₂ O ₉	40.74	559.193 8	559.193 7	-0.18	[M+Na] ⁺	415.174 6、384.155 0、 371.147 6、356.124 6、 340.130 3、325.107 5、 310.118 6	五味子
113	酸枣仁皂苷 B*	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₁	40.85	1043.543 2	1043.543 6	0.38	[M-H] ⁻	911.501 6、893.492 0、 749.449 0、603.388 9	酸枣仁
114	丹参酮 II _A 羟基化+氧 化代谢产物	C ₁₉ H ₁₆ O ₄	41.28	309.112 1	309.112 8	2.26	[M+H] ⁺	265.121 6	丹参
115	2,3-去氢丹参酮 II _A *	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	41.40	293.117 2	293.116 8	-1.36	[M+H] ⁺	275.106 7、247.112 2	丹参
116	1,2-去氢丹参酮 II _A	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	41.40	293.117 2	293.116 8	-1.36	[M+H] ⁺	278.093 3、263.070 3、 247.112 2、232.088 2、 219.116 8、204.093 1	丹参
117	丹参酮水合代谢产物	C ₁₈ H ₁₄ O ₄	41.55	295.096 5	295.096 6	0.34	[M+H] ⁺	267.100 7、249.090 5	丹参
118	sibiriquinone A	C ₁₉ H ₁₆ O ₂	41.64	281.153 6	281.153 8	0.71	[M+H] ⁺	266.129 8	丹参
119	轮叶婆婆纳对醌 A	C ₁₉ H ₁₆ O ₂	41.81	281.153 6	281.153 3	-1.07	[M+H] ⁺	266.129 5、252.113 0、 239.106 5	丹参
120	隐丹参酮	C ₁₉ H ₁₆ O ₃	41.95	297.148 5	297.148 2	-1.01	[M+H] ⁺	279.101 2、251.107 1、 237.091 1	丹参
121	丹参醇 B	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	42.05	295.097 6	295.097 6	0.00	[M-H] ⁻	249.113 6、135.044 1	丹参
122	丹参新醌甲	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	42.06	295.097 6	295.097 4	-0.68	[M-H] ⁻	277.087 2、265.086 9、 249.092 1、237.091 7	丹参
123	丹参酮 II _A 羟基化+去 甲基化代谢产物	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	42.11	297.112 1	297.112 1	0.00	[M+H] ⁺	279.101 6、261.090 9	丹参
124	五味子丙素	C ₂₂ H ₂₄ O ₆	42.17	385.164 6	385.164 0	-1.56	[M+H] ⁺	355.153 2、285.075 7、 242.055 1、212.047 3	五味子
125	丹参螺萜酮内酯	C ₁₇ H ₁₆ O ₃	42.55	269.117 2	269.117 1	-0.37	[M+H] ⁺	251.106 6、223.111 2、 195.116 7	丹参
126	五味子酯乙/ 五味子酯丙	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	42.7	515.227 6	515.226 0	-3.11	[M+H] ⁺	469.220 5、385.164 3、 355.153 9、323.127 1、	五味子
127	亚甲基丹参醌	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	42.91	279.101 6	279.101 3	-1.07	[M+H] ⁺	261.091 1、233.096 0、 205.101 3	丹参

表 1 (续)

序号	化合物	分子式	t/min	理论值/ (m/z)	实测值/ (m/z)	误差/ ($\times 10^{-6}$)	离子 模式	碎片离子(m/z)	来源
128	戈米辛 E	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	42.7	515.227 5	515.226 0	-2.91	[M+H] ⁺	355.153 9、312.098 0、 316.094 4、301.071 3、 286.048 6	五味子
129	紫丹参蒽醌	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	43.11	273.184 9	273.184 8	-0.37	[M+H] ⁺	199.111 8、171.080 4、 147.080 3	丹参
130	戈米辛 K1	C ₂₃ H ₃₀ O ₆	43.16	403.211 5	403.211 1	-0.99	[M+H] ⁺	388.187 1、371.183 9	五味子
131	异二氢丹参酮	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	43.55	279.101 6	279.101 5	-0.36	[M+H] ⁺	233.096 4、190.077 2	丹参
132	丹参酮还原化代谢产物	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	43.55	279.101 6	279.101 5	-0.36	[M+H] ⁺	261.090 8、205.101 2	丹参
133	戈米辛 K2/K3	C ₂₃ H ₃₀ O ₆	44.19	403.211 5	403.211 8	0.74	[M+H] ⁺	388.188 5、371.185 6、 340.166 8	五味子
134	丹参酮IIA	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	44.40	295.132 9	295.133 1	0.68	[M+H] ⁺	280.109 8、277.122 8	丹参
135	四氢丹参酮	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	44.47	281.117 2	281.117 1	-0.36	[M+H] ⁺	263.106 4、235.111 5	丹参
136	丹参新醌 B	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	44.47	281.117 2	281.117 8	2.13	[M+H] ⁺	263.106 4、235.111 5、 248.082 2	丹参
137	隐丹参酮羟基化代谢产物	C ₁₉ H ₂₀ O ₄	44.49	313.143 4	313.143 3	-0.32	[M+H] ⁺	269.153 6、171.080 2	丹参
138	二氢丹参酮	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	44.56	279.101 6	279.101 5	-0.36	[M+H] ⁺	261.090 9、233.096 4、 205.101 4	丹参
139	丹参新醌乙	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	44.63	281.117 2	281.117 3	0.36	[M+H] ⁺	263.106 4、235.111 5	丹参
140	丹参新醌乙/ 四氢丹参酮	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	44.63	281.117 2	281.117 3	0.36	[M+H] ⁺	235.111 5、220.087 6、 207.116 8	丹参
141	microstegiol	C ₂₀ H ₂₆ O ₂	44.69	299.200 6	299.200 5	-0.33	[M+H] ⁺	257.153 3、229.122 2、 187.075 5	丹参
142	5,6-脱氢丁香酚	C ₂₀ H ₂₆ O ₂	44.69	299.200 6	299.200 5	-0.33	[M+H] ⁺	229.122 2、201.090 4、 187.075 5、159.080 2、 83.085 5、55.054 6	丹参
143	去氢丹参新醌	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	44.79	315.195 5	315.195 2	-0.95	[M+H] ⁺	253.084 7、235.074 1、 221.096 1	丹参
144	丹参酮V	C ₁₉ H ₂₂ O ₄	44.79	315.159 0	315.159 2	0.63	[M+H] ⁺	255.100 6、223.109 5、 181.101 3	丹参
145	24-hydroxyceanothi c acid	C ₃₀ H ₄₆ O ₆	44.92	501.322 2	501.322 8	1.20	[M-H] ⁻	471.311 4、409.313 8	酸枣仁
146	异隐丹参酮	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	44.92	297.148 5	297.148 8	1.01	[M+H] ⁺	237.090 8	丹参
147	新隐丹参酮	C ₁₉ H ₂₂ O ₄	44.93	313.144 5	313.144 6	0.32	[M-H] ⁻	295.134 4、283.133 9、 255.138 9	丹参
	新隐丹参酮	C ₁₉ H ₂₂ O ₄	44.96	315.159 1	315.158 4	-2.22	[M+H] ⁺	297.148 5、253.085 7	丹参

*-经与对照品比对

*-identified with reference substance

3.2 网络药理学分析

3.2.1 枣仁安神胶囊活性成分筛选及靶点预测
将鉴定到的化学成分经肠胃吸收、5 种类药性筛选后得到活性成分，得到 35 个具有作用靶点的活性化合物，其中丹参 21 个、酸枣仁 3 个、五味子 11

个，见表 2。然后查询其 Smiles 结构后导入 Swiss Target Prediction 预测靶点，去除未匹配的成分，筛选 probability>0 的靶点作为枣仁安神胶囊潜在作用靶点，汇总、去重得到 644 个靶点。

3.2.2 药物-疾病交集靶点的获取 以“insomnia”为

表 2 枣仁安神胶囊有效成分
Table 2 Zaoren Anshen Capsules active ingredients

ID 编号	化合物名称	英文名称	分子式	CAS 号	归属药材
DS1	香草酸	vanillic acid	C ₈ H ₈ O ₄	121-34-6	丹参
DS2	丹参素	danshensu	C ₉ H ₁₀ O ₅	76822-21-4	丹参
DS3	咖啡酸	caffeic acid	C ₉ H ₈ O ₄	331-39-5	丹参
DS4	L-色氨酸	L-tryptophan	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	73-22-3	丹参
DS5	sapronide	sapronide	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	453518-31-5	丹参
DS6	4-羟基肉桂酸	4-hydroxycinnamic acid	C ₉ H ₈ O ₃	4501-31-9	丹参
DS7	迷迭香酸甲酯	methyl rosmarinate	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	99353-00-1	丹参
DS8	丹参新醌	danshenxinkun	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	65907-75-7	丹参
DS9	salvifaricin	salvifaricin	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	87321-87-7	丹参
DS10	丹参酮II _B	tanshinone II _B	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	17397-93-2	丹参
DS11	紫丹参甲素	przewaquinone A	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	76843-23-7	丹参
DS12	3α-羟基丹参酮II _A	3α-hydroxytanshinone II _A	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	97399-71-8	丹参
DS13	表丹参隐螺内酯	epi-cryptoacetalide	C ₁₈ H ₂₂ O ₃	132152-57-9	丹参
DS14	sibiriquinone A	sibiriquinone A	C ₁₉ H ₂₀ O ₂	723300-08-1	丹参
DS15	隐丹参酮	cryptotanshinone	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	35825-57-1	丹参
DS16	丹参酮II _A	tanshinone II _A	C ₁₉ H ₁₈ O ₃	568-72-9	丹参
DS17	二氢丹参酮I	dihydrotanshinone I	C ₁₈ H ₁₄ O ₃	87205-99-0	丹参
DS18	丹参新醌乙	danshenxinkun B	C ₁₈ H ₁₆ O ₃	65907-76-8	丹参
DS19	microstegiol	microstegiol	C ₂₀ H ₂₆ O ₂	143246-41-7	丹参
DS20	去氢丹参新醌	dehydromiltirone	C ₂₀ H ₂₆ O ₃	116064-77-8	丹参
DS21	异隐丹参酮	isocryptotanshinone	C ₁₉ H ₂₀ O ₃	22550-15-8	丹参
SZR1	去甲异紫堇啡碱	norisocorydine	C ₁₉ H ₂₁ NO ₄	475-70-7	酸枣仁
SZR2	木兰箭毒碱	magnocurarine	C ₁₉ H ₂₄ NO ₃	6801-40-7	酸枣仁
SZR3	6"-香草酰斯皮诺素	6"-vanillin	C ₃₆ H ₃₈ O ₁₈	77690-92-7	酸枣仁
WWZ1	五味子醇甲	schisandrin A	C ₂₄ H ₃₂ O ₇	7432-28-2	五味子
WWZ2	(+)-戈米辛 M2	gomisin M2	C ₂₂ H ₂₆ O ₆	82425-45-4	五味子
WWZ3	戈米辛 D	gomisin D	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₀	60546-10-3	五味子
WWZ4	戈米辛 J	gomisin J	C ₂₂ H ₂₈ O ₆	66280-25-9	五味子
WWZ5	五味子醇乙	schisandrol B	C ₂₃ H ₂₈ O ₇	58546-54-6	五味子
WWZ6	五味子酯甲	schisantherin A	C ₃₀ H ₃₂ O ₉	58546-56-8	五味子
WWZ7	五味子乙素	schisandrin	C ₂₃ H ₂₈ O ₆	61281-37-6	五味子
WWZ8	五味子丙素	schizandrin C	C ₂₂ H ₂₄ O ₆	61301-33-5	五味子
WWZ9	五味子酯乙	schisantherin B	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	58546-55-7	五味子
WWZ10	戈米辛 E	gomisin E	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	72960-21-5	五味子
WWZ11	戈米辛 K1	gomisin K1	C ₂₃ H ₃₀ O ₆	75629-20-8	五味子

关键词，检索 GeneCards、OMIM 数据库，经汇总与去重后获得 insomnia 相关靶基因 2 016 个。运用 UniProt 数据库对预测到的靶点信息格式进行标准化，将上述二者所得靶点用 Venny 2.1.0 获得交集基因共 167 个，见图 2。应用 Cytoscape 3.7.2 中构建“药物-成分-靶点”网络并进行拓扑分析，见图 3（图中绿色椭圆表示枣仁安神胶囊有效成分治疗失眠的

潜在靶点，桔色、粉色、紫色六边形分别表示丹参、酸枣仁和五味子有效活性成分，红色圆形表示枣仁安神胶囊的 3 个单味药），该网络图共有节点 206 个、边 585 条。利用软件内置插件“Centiscape 2.2”对网络进行拓扑分析，以度值、中介中心度、接近中心性均大于其平均值进行筛选，取度值排名靠前的作为枣仁安神胶囊治疗失眠的主要活性成分。包括戈米

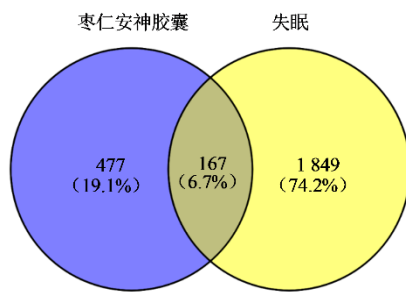


图 2 枣仁安神胶囊成分靶点与失眠靶点韦恩图
Fig. 2 Venn diagram of Zaoren Anshen Capsules component target and insomnia target

辛 E、表丹参隐螺内酯、五味子酯乙、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、木兰箭毒碱、五味子乙素、去甲异紫堇啡碱、五味子丙素，其度值均 ≥ 24 ，见表 3。

3.3 PPI 网络

应用 STRING 12.0 (<https://cn.string-db.org/>) 数据库对 167 个交集靶基因所对应的蛋白质进行相互作用分析，物种选择为“homo sapiens”，交互置信度选择“0.4”，单一节点删掉，将靶点间相互作用表格，导入 cytoscape 3.7.2 软件，构建 PPI 网络，见图 4。该网络由 164 个节点、2 063 条边组成。通过

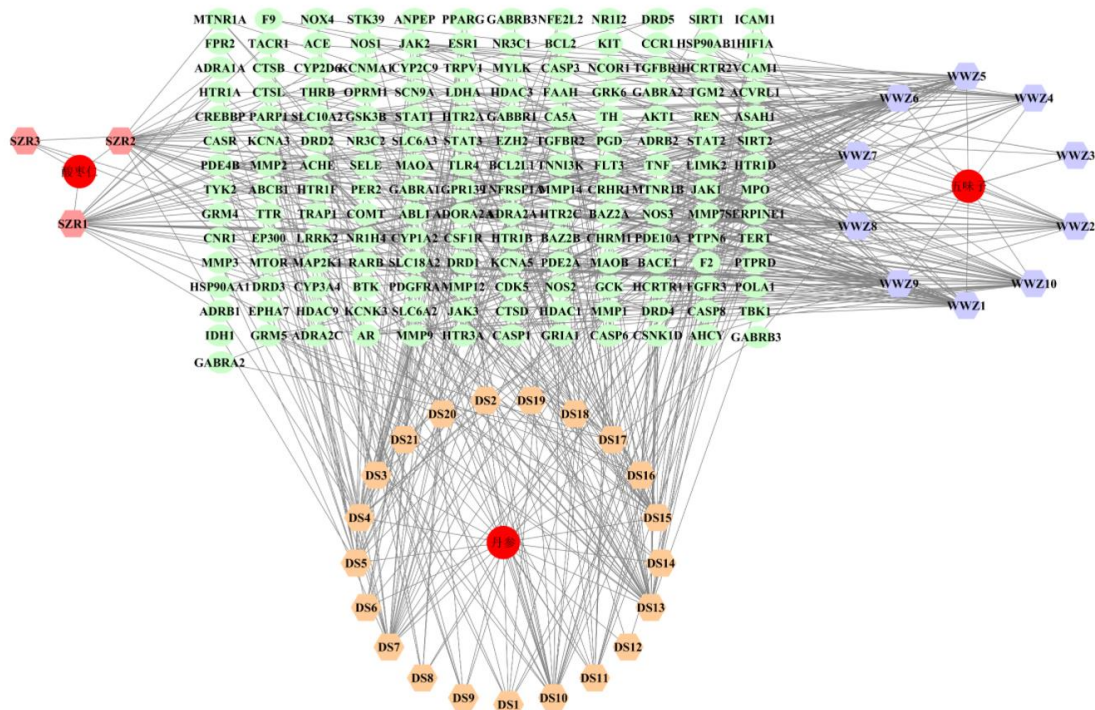


图 3 枣仁安神胶囊药物-成分-靶点网络图
Fig. 3 Drug-Components-targets network diagram of Zaoren Anshen capsules

表 3 枣仁安神胶囊排名前 10 活性成分网络节点特征参数

Table 3 Zaoren Anshen Capsules ranked top ten active ingredients network node characteristic parameters

ID 编号	成分名称	英文名称	接近中心性	中介中心度	度值
WWZ10	戈米辛 E	gomisin E	0.382 462	0.081 875 19	37
DS13	表丹参隐螺内酯	epi-cryptoacetalide	0.398 832	0.136 405 93	36
WWZ9	五味子酯乙	schisantherin B	0.370 036	0.053 492 12	34
WWZ1	五味子醇甲	schisandrin A	0.379 629	0.102 708 81	34
WWZ5	五味子醇乙	schisandrol B	0.379 629	0.080 114 41	32
WWZ6	五味子酯甲	schisantherin A	0.368 705	0.052 267 40	31
SZR2	木兰箭毒碱	magnocurarine	0.385 338	0.106 923 37	31
WWZ7	五味子乙素	schisandrin	0.358 391	0.072 174 86	29
SZR1	去甲异紫堇啡碱	norisocorydine	0.359 649	0.085 490 13	29
WWZ8	五味子丙素	schizandrin C	0.372 727	0.037 009 41	24

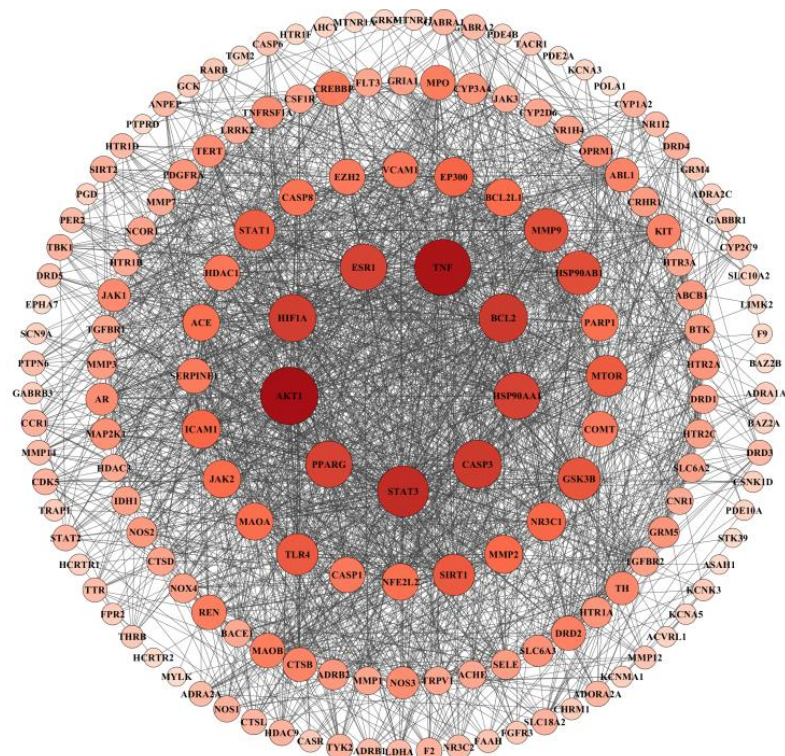


图 4 交集靶点 PPI 网络
Fig. 4 PPI network of intersection target

Network Analysis 步骤将靶点按度值进行排序,度值越大,形状越大,表明靶点所连接的靶点蛋白数目越多。其中度值排名靠前的蛋白激酶 B (AKT1)、肿瘤坏死因子 (TNF)、信号传导子及转录激活子 3 (STAT3)、B 细胞淋巴瘤/白血病-2 蛋白 (BCL2)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、缺氧诱导因子-1A (HIF1A)、热休克蛋白 90 α 型 1 (HSP90AA1)、雌激素受体 1 (ESR1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPARG)、热休克蛋白 α B1 (HSP90AB1) 可能为

枣仁安神胶囊治疗失眠的核心靶点,为枣仁安神胶囊潜在治疗失眠的关键蛋白发挥着重要作用,具体信息见表 4。

3.4 交集靶基因的 GO 功能和 KEGG 富集分析

167 个交集靶点导入 DAVID 6.8 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>) 在线数据库后,共筛选得到 983 个条目,其中生物过程 (BP) 条目 655 个,主要涉及精氨酸分解代谢过程 (arginine catabolic process)、白细胞介素-23 介导的信号通路

表 4 度值排名前 10 的核心靶点

Table 4 Top 10 core targets in terms of degree value

Uniport ID	靶点	接近中心性	中介中心度	度值
P31749	AKT1	0.693 617 02	0.087 613 62	93
P01375	TNF	0.679 166 67	0.070 182 43	90
P40763	STAT3	0.649 402 39	0.049 487 39	78
P10415	BCL2	0.622 137 40	0.030 965 18	72
P42574	CASP3	0.624 521 07	0.019 739 65	71
Q16665	HIF1A	0.603 703 70	0.025 536 42	69
P07900	HSP90AA1	0.603 703 70	0.038 357 92	67
P03372	ESR1	0.622 137 40	0.037 729 41	67
P37231	PPARG	0.617 424 24	0.031 030 16	67
P08238	HSP90AB1	0.573 943 66	0.021 472 63	61

(interleukin-23-mediated signaling pathway)、运动调节(regulation of locomotion)、cGMP 介导的信号传导的负调控(negative regulation of cGMP-mediated signaling)等;细胞组分(CC)条目 94 个,主要涉及细胞外空间(extracellular space)、溶酶体(lysosome)、黑素小体(melanosome)、常染色质(euchromatin)等;分子功能(MF)条目 234 个,主要涉及异三聚体 G 蛋白结合(heterotrimeric G-protein binding)、肾上腺素结合(epinephrine binding)、肽结合(peptide binding)、蛋白丝氨酸激酶活性(protein serine kinase activity)、初级甲胺氧化酶活性(primary methylamine oxidase activity)等。根据富集基因数量降序排序,选取每个类别 *P* 值最小的前 10 个条目通过微生信进行可视化分析(图 5)。KEGG 通路富集分析得到 124 条通路,筛选排除如“癌症”“肺炎”“类风湿性关节炎”等不相关的通路,按 *P* 值从小到大的顺序选取富集靶点最多的前 15 条通路绘制气泡图,其中气泡大小代表该信号通路富集的基因数量,颜色越红代表该通路富集显著性越高,见图 6。KEGG 富集分析表明枣仁安神胶囊治疗失眠与神经退行性变的途径、生长激素的合成、分泌和作用、细胞凋亡、鞘脂、趋化因子、脂肪细胞因子等通路关系密切。

3.5 分子对接

从 PPI 网络中度值排名前 5 (大于 70) 的核心靶点中选取与失眠相关的核心靶点(AKT1、TNF、STAT3、BCL2、CASP3)与度值(大于 30)排名前 7 的核心成分(戈米辛 E、表丹参隐螺内酯、五味子酯乙、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、木兰箭毒碱)进行 35 次分子对接。具体对接结合能结果见图 7,颜色越深代表结合能越小,表明核心成分与核心靶点结合稳定,生物亲和力高,具有较高的药效活性。由图 7 可知,表丹参隐螺内酯与 AKT1、TNF、STAT3、BCL2、CASP3 蛋白;戈米辛 E 与 AKT1、STAT3、BCL2 蛋白;五味子醇乙与 AKT1、BCL2 蛋白;木兰箭毒碱与 AKT1 蛋白对接结合能均小于 $20.92 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 可作为候选 Q-Markers,分子对接模拟见图 8。由此证明,上述 4 个成分对 AKT1、TNF、STAT3、BCL2、CASP3 蛋白的干预作用在失眠的治疗过程中至关重要。使用 PyMol 软件对与 AKT1、TNF、STAT3、BCL2、CASP3 核心靶点结合较好的代表活性成分的分子结果进行可视化分析,部分可视化分析结果见图 8。

4 讨论

枣仁安神胶囊由炒酸枣仁、丹参、醋五味子 3 味中药配伍而成,临床主要用于治疗心脾两虚所致

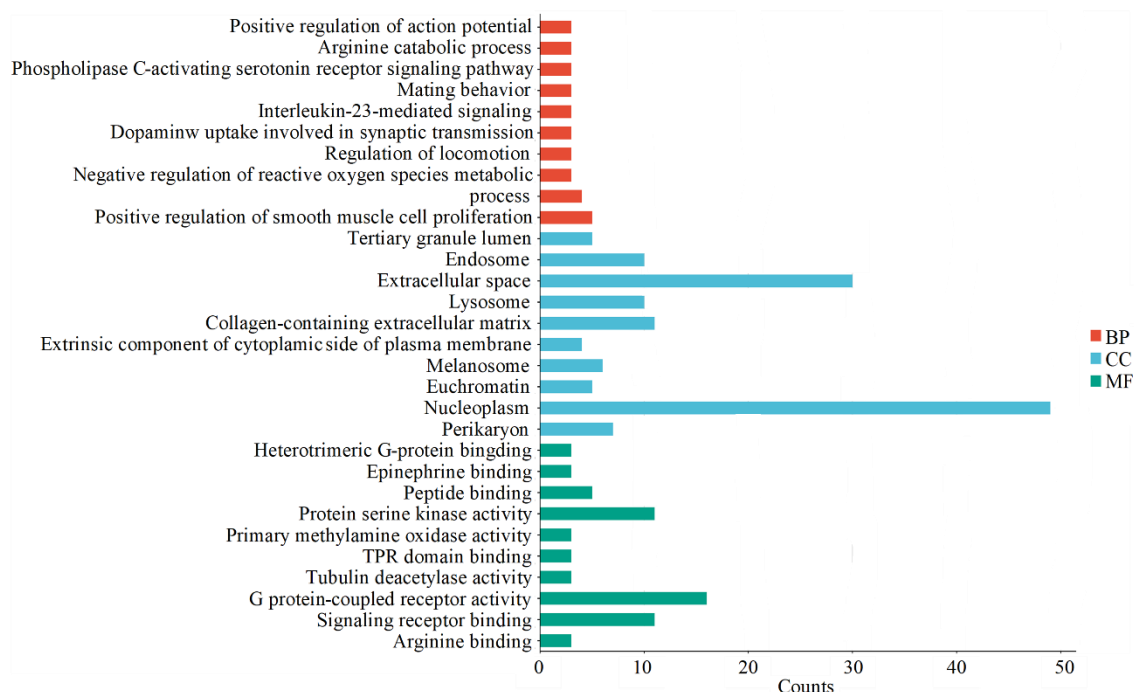


图 5 GO 富集分析结果

Fig. 5 GO enrichment analysis results

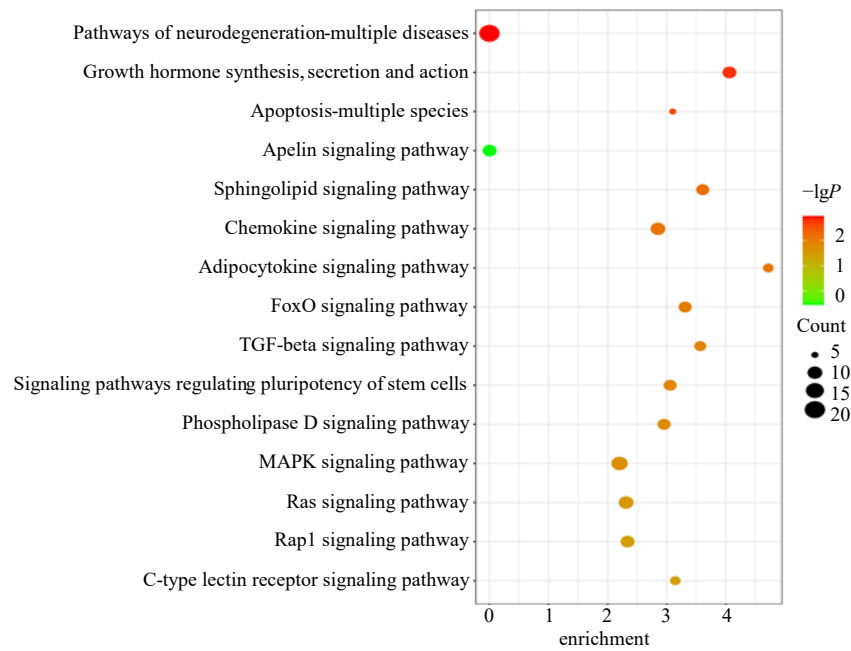


图 6 KEGG 通路富集分析结果
Fig. 6 KEGG enrichment analysis results

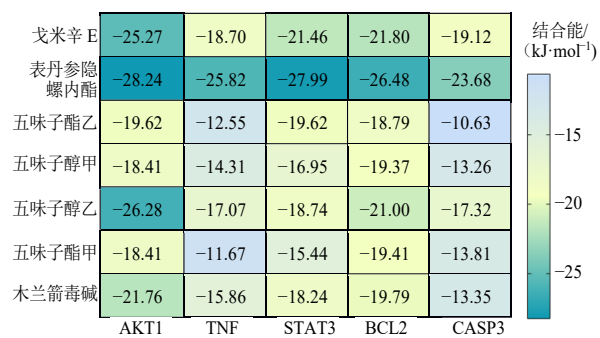


图 7 枣仁安神胶囊核心成分与核心蛋白分子对接结合能热图

Fig. 7 Binding energy heatmap of Zaoren Anshen Capsules key ingredient and target protein molecule

的失眠、健忘、心烦、头晕，以及由此引发的神经衰弱等症状^[1]。网络药理学筛选出枣仁安神胶囊中 10 个主要活性成分，且各成分的药效重要性严格遵循中医“君臣佐使”配伍原则：其中，君药炒酸枣仁的核心活性成分为木兰箭毒碱与去甲异紫堇啡碱；臣药丹参以表丹参隐螺内酯为主要活性成分；佐药醋五味子则包含戈米辛 E、五味子酯乙、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、五味子乙素、五味子丙素 7 种活性成分。据此可明确各成分药效重要性排序为：君药（木兰箭毒碱、去甲异紫堇啡碱）>臣药（表丹参隐螺内酯）>佐药（戈米辛 E、五味子酯乙、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、五味子乙素、五味子丙素）。且戈米辛 E、五味子醇甲、五

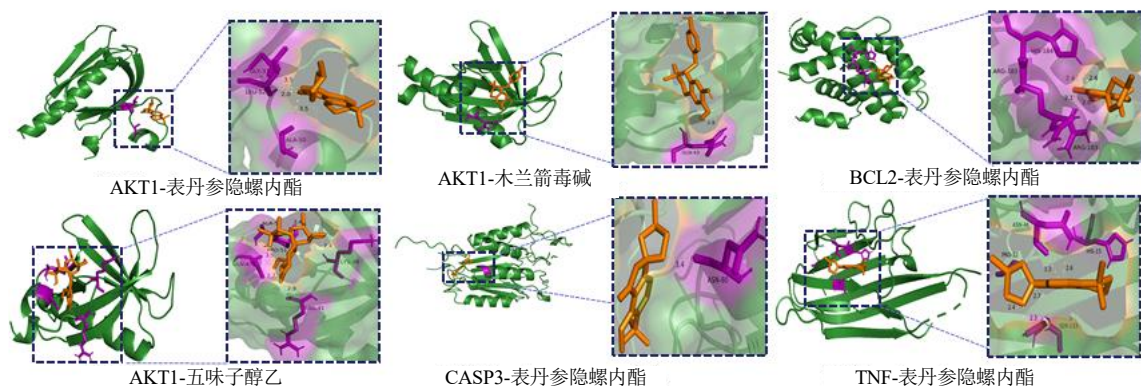


图 8 候选 Q-Marker 与核心蛋白的分子对接模拟图

Fig. 8 Molecular docking simulation diagram of Q-Marker of Zaoren Anshen Capsules and key targets

五味子醇乙、五味子酯甲、五味子丙素等是五味子 HPLC 常用的定量成分^[5]。刘晓明等^[7]曾对 8 批枣仁安神胶囊样品的指标成分质量分数进行检测,结果显示各成分质量分数如下:五味子醇甲 1.545 7~1.909 9 mg·g⁻¹、五味子醇乙 0.129 8~0.235 1 mg·g⁻¹、隐丹参酮 0.508 4~0.523 4 mg·g⁻¹、丹参酮 I 0.111 7~0.122 3 mg·g⁻¹、丹参酮 II_A 0.755 8~0.874 4 mg·g⁻¹、五味子乙素 0.120 2~0.190 1 mg·g⁻¹,为该胶囊的质量控制提供了具体数据支撑。

运用 Cytoscape 3.7.2 构建枣仁安神胶囊活性“药物-成分-靶点”网络关系图。通过网络拓扑分析,对活性成分进行度值排序(度值越高代表成分在网络中作用越关键),最终筛选出戈米辛 E、表丹参隐螺内酯、五味子酯乙、五味子醇甲、五味子醇乙、五味子酯甲、木兰箭毒碱、五味子乙素、去甲异紫堇啡碱及五味子丙素等 10 种核心成分。在核心活性成分的作用机制研究中,五味子乙素可通过增加外周血与大脑组织中抑制性神经递质 γ 氨基丁酸(GABA)的含量、降低兴奋性神经递质谷氨酸的水平,同时上调 GABAA 受体 $\alpha 1$ 亚单位与 GABAA 受体 $\gamma 2$ 亚单位的蛋白表达量,为其发挥镇静催眠功效提供了分子生物学依据^[18-20]。木兰箭毒碱作为酸枣仁中典型的生物碱类成分,相关研究已证实其镇静催眠活性:酸枣仁生物碱能显著减少小鼠自发活动频次,延长阈上剂量戊巴比妥钠所致小鼠的睡眠时间,并增加阈下剂量戊巴比妥钠诱导的睡眠动物数量及睡眠时长,直接证明该类成分的镇静催眠作用^[21]。此外,多项实验研究进一步验证了枣仁安神胶囊关键药材及成分的镇静催眠效果:陈金锋等^[22]针对酸枣仁-五味子药对的醇水双提物开展研究,结果显示该提取物的中、高剂量组均能展现出一定程度的镇静催眠功效;葛会奇等^[23]以小鼠为实验模型,采用五味子生品及酒制、醋制炮制品进行镇静催眠实验,结果清晰表明:无论是生品还是两种炮制品,均能有效延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时间,有力证实了五味子本身具有显著的镇静催眠作用;张羽翀等^[24]聚焦五味子中的木脂素类成分,探究其对氯苯丙氨酸(PCPA)致失眠大鼠的治疗效果。研究数据显示:与空白对照组相比,模型组大鼠下丘脑中 5-羟色胺(5-HT)与 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)水平显著降低;而五味子木脂素可显著改善 PCPA 所致的失眠症状,且该催眠作用与提升大鼠下丘脑组织中 5-羟色胺水平密切相关。

在枣仁安神胶囊干预失眠的分子机制中, TNF 与 PPARG 是发挥核心调控作用的关键蛋白,二者通过调控炎症反应与神经功能稳态,共同参与睡眠-觉醒周期的调节。其中, PPARG 通过抗炎作用与神经保护功能,为枣仁安神胶囊改善失眠提供关键分子基础: PPARG 被激活后,可通过下调核因子 κB (NF- κB)等经典炎症通路的活性,减少 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子的释放,从而减轻中枢及外周炎症反应对睡眠调节系统的干扰^[25];同时, PPARG 还能参与调控神经细胞的能量代谢过程,并增强其抗氧化应激能力,进而修复神经退行性变中受损的关键脑区,维持睡眠-觉醒周期的稳定^[26]。TNF 作为典型促炎因子,在失眠的炎症病理过程中具有核心驱动作用:当机体处于神经退行性变或长期应激状态时,中枢神经系统内的小胶质细胞与星形胶质细胞会被过度激活,进而大量释放 TNF- α 。TNF- α 对睡眠调节系统的干扰主要通过两条路径实现,一方面可靶向作用于下丘脑交叉上核(SCN, 人体昼夜节律调控核心),破坏昼夜节律的稳定性,直接引发入睡困难、睡眠片段化等典型失眠症状;另一方面能抑制 5-HT(维持睡眠结构的关键神经递质)的合成与释放,打破睡眠-觉醒周期的平衡,间接加剧睡眠障碍。临床研究进一步证实,慢性失眠患者血浆中的 TNF 水平显著高于健康人群及急性失眠患者,这一现象的核心机制在于长期持续的觉醒状态会促使脑脊液中细胞炎症因子(包括 TNF)含量升高,形成“炎症反应-睡眠障碍”的恶性循环^[27]。此外, PPARG 与睡眠相关疾病的关联性也得到研究证实,携带 PPARG rs1801282 CG 基因型的受试者,其患阻塞性睡眠呼吸暂停的风险显著降低^[28-29]。

在 KEGG 富集分析中,“Pathways of neurodegeneration-multiple diseases”(神经退行性变-多种疾病通路)不仅富集的靶点数量最多,且具有极显著的统计学差异,提示该通路是枣仁安神胶囊干预失眠的核心作用通路。相关研究已证实,该通路在失眠等神经系统疾病的发生发展中扮演关键角色^[30],其调控失眠的具体机制可从多方面解析:首先是神经递质系统紊乱,神经退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病等)常伴随多种神经递质系统异常,其中 5-HT 系统在维持睡眠结构中发挥重要作用,其神经元的退行性变会导致 5-HT 合成与释放减少,可能引发入睡困难、睡眠片段化等失眠症状;其次是睡眠调节脑区功能受损,神经退行性变常累及

丘脑、下丘脑、基底前脑等与睡眠调节相关的结构,比如丘脑功能异常会影响睡眠中感觉过滤,使睡眠易受外界干扰,SCN 受退行性病变影响则会破坏昼夜节律稳定性,引发入睡时间异常、早醒等问题;最后是炎症通路激活,神经退行性变过程中被激活的炎症通路也会参与失眠的发生发展,过度激活的小胶质细胞和星形胶质细胞会释放大促炎因子,通过影响神经递质代谢、破坏血脑屏障等方式干扰睡眠调节网络,最终降低睡眠质量^[31-32]。综上,本研究整合 3 种技术手段,预测枣仁安神胶囊可能通过表丹参隐螺内酯、戈米辛 E、五味子醇乙、木兰箭毒碱等关键成分,作用于 AKT1、TNF、STAT3 和 BCL2 等靶点,通过干预 neurodegeneration-multiple diseases、Chemokine、FoxO 等通路发挥治疗失眠的作用。预测表丹参隐螺内酯、戈米辛 E、五味子醇乙、木兰箭毒碱可以作为枣仁安神胶囊治疗失眠的 Q-Marker。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 单建敏,徐道祥. 枣仁安神胶囊联合劳拉西泮对失眠症患者入睡潜伏期及神经递质水平的影响 [J]. 新中医, 2025, 57(4): 27-30.
Shan J M, Xu D X. Effect of Zaoren Anshen Capsules combined with lorazepam on sleep latency and levels of neurotransmitters of patients with insomnia [J]. New Chin Med, 2025, 57(4): 27-30.
- [2] 徐金梅,周晓香. 枣仁安神颗粒联合右佐匹克隆治疗老年原发性失眠症的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37(9): 2012-2016.
Xu J M, Zhou X X. Clinical study on Zaoren Anshen Granules combined with dexzopiclone in treatment of senile primary insomnia [J]. Drugs Clin, 2022, 37(9): 2012-2016.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2025.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025.
- [4] 解满江,屠鹏飞,张庆英. 枣仁安神处方制剂的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(6): 1301-1326.
Xie M J, Tu P F, Zhang Q Y. Research advances of Zaoren Anshen prescription preparations [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(6): 1301-1326.
- [5] 许慧君,吉祥,张兰桐,等. 高效液相色谱法同时测定枣仁安神胶囊中 7 种木脂素类成分 [J]. 中成药, 2011, 33(9): 1528-1531.
Xu H J, Ji X, Zhang L T, et al. Simultaneous determination of seven lignans in Zaoren Anshen Capsules by HPLC [J]. Chin Tradit Pat Med, 2011, 33(9): 1528-1531.
- [6] 高家荣,魏良兵,韩燕全,等. 复方枣仁安神胶囊质量控制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(7): 57-59.
Gao J R, Wei L B, Han Y Q, et al. Study on quality control of Fufang Zaoren Anshen Capsule [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2010, 17(7): 57-59.
- [7] 刘晓明,崔晓燕,庞文哲,等. HPLC 法同时测定枣仁安神胶囊中 6 种成分 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2467-2471.
Liu X M, Cui X Y, Pang W Z, et al. Simultaneous determination of six index components analysis in Zaoren Anshen Capsules [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(9): 2467-2471.
- [8] 刘昌孝,陈士林,肖小河,等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
Liu C X, Chen S L, Xiao X H, et al. A new concept on quality marker of Chinese materia Medica: Quality control for Chinese medicinal products [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [9] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
Liu C X. Five-year review on development of quality markers of traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [10] Zhang T J, Bai G, Liu C X. Innovation theory, technical methods and industrial application of quality marker of traditional Chinese medicine [J]. Chin Herb Med, 2025, 17(1): 84-86.
- [11] Mattoli L, Gianni M, Burico M. Mass spectrometry-based metabolomic analysis as a tool for quality control of natural complex products [J]. Mass Spectrom Rev, 2023, 42(4): 1358-1396.
- [12] 王静,姚长良,张建青,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的人参配方颗粒化学成分及指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3286-3294.
Wang J, Yao C L, Zhang J Q, et al. Study on chemical components and chromatographic fingerprints of Ginseng Dispensing Granules based on UPLC-Q-TOF-MS [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(11): 3286-3294.
- [13] Wang D N, Ding J M, Feng X F, et al. Identification of Q-Markers from Hedan Tablet by employing "spider-web" mode and taking compounds' hepatotoxicity into account [J]. Chin Herb Med, 2022, 14(4): 612-621.
- [14] 解静,高杉,李琳,等. 网络药理学在中药领域中的研

- 究进展与应用策略 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2257-2265.
- Xie J, Gao S, Li L, et al. Research progress and application strategy on network pharmacology in Chinese materia Medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(10): 2257-2265.
- [15] 廖韵诺, 赵凯丽, 郭宏伟. 中药网络药理学的应用与挑战 [J]. 中草药, 2024, 55(12): 4204-4213.
- Liao Y N, Zhao K L, Guo H W. Application and challenges of network pharmacology research in traditional Chinese medicine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(12): 4204-4213.
- [16] 雷乐庭, 马丽娟, 魏宇楠, 等. 中药大品种制造关键质量属性表征: 化学与功效属性结合的同仁牛黄清心丸模块化辨识研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(7): 1606-1615.
- Lei L T, Ma L J, Wei Y N, et al. Critical quality attribute assessment of big brand traditional Chinese medicine: Modular identification of Tongren Niu Huang Qingxin Pills based on efficacy with chemical properties [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(7): 1606-1615.
- [17] 李金尧, 王雅梦, 雷霞, 等. 补阳还五汤治疗阿尔茨海默病的网络药理学研究及实验验证 [J]. 中南药学, 2022, 20(10): 2265-2271.
- Li J Y, Wang Y M, Lei X, et al. Network pharmacology research and experimental verification of Buyang Huanwu Decoction for Alzheimer's disease [J]. Cent South Pharm, 2022, 20(10): 2265-2271.
- [18] 郭笑, 叶玉洁, 宋昆, 等. 五味子木脂素改善衰老小鼠学习记忆能力的机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(14): 85-91.
- Guo X, Ye Y J, Song K, et al. Mechanism of *Schisandra chinensis* fructus lignans in alleviating learning and memory ability in *D*-galactose aging mice [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(14): 85-91.
- [19] 于泽鹏, 高佳琪, 刘聪, 等. 五味子醋镇静催眠抗焦虑作用及其作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11): 139-143.
- Yu Z P, Gao J Q, Liu C, et al. Sedative, hypnotic and anxiolytic effect and mechanism of *Schisandra chinensis* fructus vinegar [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2018, 24(11): 139-143.
- [20] Li N, Liu J L, Wang M Y, et al. Sedative and hypnotic effects of Schisandrin B through increasing GABA/Glu ratio and upregulating the expression of GABAA in mice and rats [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 509-516.
- [21] 符敬伟, 乔卫, 陈朝晖. 酸枣仁总生物碱镇静催眠作用的实验研究 [J]. 天津医科大学学报, 2005, 11(1): 52-54.
- Fu J W, Qiao W, Chen Z H. Study on sedative and hyponotic effect of total alkaloid from *Semen Zizyphi Spinosae* [J]. J Tianjin Med Univ, 2005, 11(1): 52-54.
- [22] 陈金锋, 高家荣, 季文博, 等. 酸枣仁-五味子药对镇静催眠作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 128-131.
- Chen J F, Gao J R, Ji W B, et al. To explore the sedation and hypnosis effect and the mechanism of *Semen Zizyphi spinosae* and *Fructus schisandrae chinensis* [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2013, 29(4): 128-131.
- [23] 葛会奇, 贾天柱. 五味子炮制品镇静催眠作用研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(5): 636-637.
- Ge H Q, Jia T Z. Research on the pharmacological effect of the crude and parched *schisanara chinensis* baill [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2007, 34(5): 636-637.
- [24] 张羽翀, 王梦阳, 林慧娇, 等. 五味子木脂素对氯苯丙氨酸致失眠大鼠的催眠作用 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4): 861-863.
- Zhang Y C, Wang M Y, Lin H J, et al. Hypnotic effect of *Schisandra chinensis* lignans on insomnia rats induced by chlorophenylalanine [J]. Chin J Gerontol, 2020, 40(4): 861-863.
- [25] Vandenbark A A, Offner H, Matejuk S, et al. Microglia and astrocyte involvement in neurodegeneration and brain cancer [J]. J Neuroinflam, 2021, 18(1): 298.
- [26] Solas M, Van Dam D, Janssens J, et al. 5-HT₇ receptors in Alzheimer's disease [J]. Neurochem Int, 2021, 150: 105185.
- [27] Li Y Y, Zhang B, Zhou Y, et al. Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with acute and chronic insomnia [J]. Nat Sci Sleep, 2020, 12: 895-905.
- [28] Xie J Q, Li Y H, Liang Y L, et al. Integration of non-targeted metabolomics with network pharmacology deciphers the anxiolytic mechanisms of *Platycladi Semen* extracts in CUMS mice [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 315: 116571.
- [29] Jiao X L, Yang S, Yang Y Y, et al. Targeted sequencing analysis of PPARG identifies a risk variant associated with obstructive sleep apnea in Chinese Han subjects [J]. Sleep Breath, 2020, 24(1): 167-174.
- [30] Reus L M, Boltz T, Francia M, et al. Quantitative trait loci mapping of circulating metabolites in cerebrospinal fluid to uncover biological mechanisms involved in brain-related phenotypes [J]. Mol Psychiatry, 2025, 30(8): 3478-3490.
- [31] Steele T A, St Louis E K, Videnovic A, et al. Circadian

rhythm sleep-wake disorders: A contemporary review of neurobiology, treatment, and dysregulation in neurodegenerative disease [J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 53-74.

- [32] 刘鑫. 基于核受体 PPAR γ 及其共激活因子 PGC-1 α 研究酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠中枢 SCN 昼夜节律及能量代谢的并联调控机制 [D]. 武汉:

湖北中医药大学, 2021.

Liu X. Parallel regulatory mechanism of Ziziphi Spinosae Decoction on the circadian rhythm and energy metabolism of the central SCN in the model of elderly rats with chronic rapid eye movement sleep deprivation based on nuclear receptor PPAR γ and its coactivator PGC-1 α was studied. [D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2021.

[责任编辑 孙英杰]