

## 不同生长时期丹皮的品质评价

武 嫚, 肖超妮, 张 欢, 张亚军, 于 洁, 郑晓晖\*

西北大学生命科学学院, 陕西 西安 710069

**摘 要:** **目的** 运用植物代谢组学方法对一年、二年和三年生长时期的丹皮提取液进行分析, 评价丹皮的品质。**方法** 高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱 (HPLC/Q-TOF-MS) 技术与代谢组学方法相结合用于寻找丹皮中与生长时期相关的代谢物。**结果** 根据准分子离子和二级质谱信息共归属了丹皮中的 46 种代谢物, 主成分分析结果表明不同生长期的丹皮存在明显差异, 发现了与生长时期相关的 13 种重要代谢物。一年生长期丹皮中苹果酸和没食子酸的量较高, 表明丹皮在生长初期需要大量的能量物质以及合成复杂次生代谢物的原料; 在二年和三年生长期丹皮中, 丹皮酚以及一类结构相似的单萜苷类活性成分的含量不断增加, 由此推断三年生长期内, 丹皮的生长期越长其品质越好。**结论** 本研究为不同生长时期丹皮的品质评价提供依据, 而且证实基于 HPLC-MS 技术的代谢组学方法是一种有效的中药品质评价方法。

**关键词:** 丹皮; 高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱; 代谢组学; 品质评价; 苹果酸; 没食子酸

**中图分类号:** R286.022 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)20 - 2987 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.20.022

## Quality evaluation of *Moutan Cortex* at different growth stages

WU Man, XIAO Chao-ni, ZHANG Huan, ZHANG Ya-jun, YU Jie, ZHENG Xiao-hui

College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, China

**Abstract: Objective** To evaluate the quality of *Moutan Cortex* at different growth stages. **Methods** Metabonomics based on high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (HPLC/Q-TOF-MS) was applied to find the variation of different growth stages. **Results** Forty-six metabolites were identified by MS molecular ions and major fragments in conjugation with literature data. The results of principal component analysis showed that the constituent of *Moutan Cortex* at three growth stages were obviously different. The levels of 13 metabolites were related to the growth time of *Moutan Cortex*. One-year-old *Moutan Cortex* contained higher levels of malic acid and gallic acid, suggesting the requirement of sufficient materials for growth and synthesis of complicated secondary metabolites at the first stage. However, in two- and three-years-old *Moutan Cortex* the levels of some important active compounds such as paeonol and monoterpene glucosides increased. It could be deduced that within three years growth, good quality of *Moutan Cortex* was associated with the longer growth time. **Conclusion** These results provide the evidence for the quality evaluation of *Moutan Cortex* at different growth stages, and demonstrate that metabonomics is a powerful approach for the quality evaluation of traditional Chinese malera medica.

**Key words:** *Moutan Cortex*; high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry; metabonomics; quality evaluation; malic acid; gallic acid

丹皮为毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮, 具有清热凉血、活血化瘀的功效<sup>[1]</sup>, 在抗炎、止痛、降血糖和保护心脏等方面疗效显著<sup>[2-3]</sup>, 属于常用中药材。丹皮市场需求量大, 但质量良莠不齐, 其化学成分易受生长环境等因素的影响<sup>[4]</sup>。目前对丹皮的品质评价已从单个或多个指标性成分检测发展到指纹图谱的综合分析<sup>[5-6]</sup>。

基于 HPLC 技术的指纹图谱具有选择性, 相似度评价软件侧重评价相似性而忽略非共有峰, 用于中药材质量评价逐渐显示出一定的局限性。在现代中药研究中, 代谢组学在质量控制研究方面具有重要的理论意义和应用价值<sup>[7]</sup>。

植物代谢组学是代谢组学的一个重要分支, 研究不同物种、不同基因类型或不同生态类型的植物

收稿日期: 2014-05-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (21005062); 高等学校博士学科点专项科研基金 (20106101120024); 陕西省教育厅专项科研计划项目 (12JK1011); 陕西省重点科技创新团队项目 (2013KCT-24)

作者简介: 武 嫚 (1990—), 女, 在读硕士, 研究方向为代谢组学。E-mail: wu\_man@163.com

\*通信作者 郑晓晖, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为药物代谢及分析。Tel: (029)88302686 E-mail: zhengxh@nwu.edu.cn

在不同生长时期或受某种刺激前后的所有小分子代谢产物, 其进行定性、定量分析并找出代谢变化的规律<sup>[7-8]</sup>。高效液相色谱-质谱联用技术 (high performance liquid chromatography-mass spectrometry, HPLC-MS) 具有强大的分离能力以及高通量、高分辨率和高检测灵敏度<sup>[9]</sup>, 且能够得到代谢物的结构信息。HPLC-MS 技术与代谢组学方法相结合已经成为一种有力的中药品评价新方法。本实验基于 HPLC/Q-TOF-MS 技术的植物代谢组学方法, 研究道地药材丹皮不同生长时期的代谢组学差异, 从而为丹皮的品质评价提供科学依据。

## 1 仪器与材料

G6520 LC/MS Q-TOF 型高效液相-质谱联用仪 (美国安捷伦公司) 包括 1200 系列高效液相色谱仪 (G1322A 真空脱气机、G1312A 二元高压泵、G1329A 自动进样器和 G1316A 柱温箱) 和四级杆飞行时间质谱仪 (ESI 电喷雾离子源), 该仪器配有采集与处理数据的软件 (MassHunter Workstation Software Version B.04.00)。其他仪器有 KQ5200DE 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司)。

甲醇、乙腈均为色谱纯试剂 (美国 Fisher 公司), 乙酸铵为分析纯 (天津恒兴试剂公司), Q-TOF/MS 质谱使用的参比液和校准液由安捷伦公司提供。

牡丹植株 (赵粉) 于 2012 年 10 月经高级农艺师赵弟行采自山东菏泽信军园艺公司栽培基地 (山东菏泽牡丹北路国花社区 1 189 号), 在一年、二年和三年生长期种植区内各随机采集 5 株新鲜牡丹根, 经西北大学中药系房敏峰副教授鉴定为毛茛科芍药属植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的鲜根。将新鲜根部除去细根, 洗涤, 刮去粗皮, 除去木心, 晒干制成刮丹皮 (按《中国药典》2010 年版规定), 经粉碎后过 40 目筛制成丹皮粉末备用。

## 2 方法

### 2.1 样品制备

各取 3 组丹皮 (一年、二年和三年生长期) 中的 5 个样品, 平行制样。精密称取 1.0 g 丹皮粉末置 100 mL 具塞锥形瓶中, 加入甲醇-水 (1:3) 的混合溶剂 50 mL, 加盖后用封口膜密封, 将锥形瓶放入超声波振荡仪中冰水浴超声提取 30 min (频率: 40 kHz, 功率: 200 W), 称定质量, 用甲醇-水 (1:3) 的混合溶剂补足减失的质量, 静置, 滤过。取滤液用 0.45  $\mu\text{m}$  有机微孔滤膜滤过, 即得。

### 2.2 HPLC/Q-TOF-MS 条件

样品采用梯度洗脱以期分开样品中的复杂成分, 改善分离效果, 提高检测灵敏度。对色谱条件进行优化, 最终确定色谱条件: 色谱柱为 Agilent Extend-C<sub>18</sub> 柱 (150 mm×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ); 流动相为 2 mmol/L 乙酸铵水溶液 (A)-乙腈 (B); 体积流量为 0.6 mL/min; 柱温为 30  $^{\circ}\text{C}$ ; 梯度洗脱程序为 0~13 min, 15%~28% B; 13~22 min, 28% B; 22~37 min, 28%~58% B; 37~45 min, 58% B; 进样量为 20  $\mu\text{L}$ 。

对质谱的主要参数进行优化, 获得了更好的灵敏度和分辨率, 质谱的主要参数: 电喷雾离子源, 负离子模式下检测样品, N<sub>2</sub> 干燥气温度为 350  $^{\circ}\text{C}$ 、体积流量为 10 L/min, 喷雾器压力为 275.8 kPa, 毛细管电压为 4 000 V, 溶剂化离子去簇电压为 170 V, 锥孔电压为 65 V。高纯 N<sub>2</sub> 作为二级质谱碰撞气, 为获取更丰富的二次碎片, 二级质谱碰撞能量设置为 10、20、30、40 eV 4 个能量级, 一级质谱的离子采集范围为  $m/z$  100~1 000, 二级质谱的离子采集范围为  $m/z$  50~1 000, 使用棒状图记录总离子流图 (TIC), 采集速率均为 1 张/s。在分析过程中选用  $m/z$  112.985 5 和 1 033.988 1 作为数据采集过程中的参比离子, 以实时监测仪器的运行情况。

### 2.3 精密度、稳定性和重复性试验

按“2.1”项下的方法制备三年生长期丹皮的供试品溶液, 按“2.2”项下 HPLC/Q-TOF-MS 条件连续进样 5 次, 选取特征峰芍药苷与丹皮酚计算峰面积的 RSD 分别为 1.21%、2.65%; 另取该样品供试品溶液, 按“2.2”项下 HPLC/Q-TOF-MS 条件每 3 小时进样 1 次, 选取特征峰芍药苷与丹皮酚计算峰面积的 RSD 分别为 1.45%、2.44%; 按“2.1”项下的方法平行制备 5 份样品, 分别按“2.2”项下 HPLC/Q-TOF-MS 进样, 选取特征峰芍药苷与丹皮酚计算峰面积的 RSD 分别为 1.77%、2.86%。

### 2.4 数据处理

采用 MassHunter Workstation 软件分析处理丹皮的代谢谱, 利用分子特征提取法 (MFE) 寻找丰度随时间先升高后降低的离子, 精确提取 TIC 中的准分子离子信息, 以 CEF 文件格式导入 MPP (Mass profiler professional, 美国安捷伦) 软件。

在 MPP 软件中进行数据处理, 首先使用精确相对分子质量和保留时间对化合物进行数据对齐 (设定保留时间最大误差为 0.5 min、相对分子质量

最大误差为  $1.5 \times 10^{-5}$ ), 然后保留绝对丰度  $> 5\ 000$  且至少有 2 个同位素峰的化合物, 接着对数据进行归一化处理 and 频率筛选 (任意一组超过 80% 样品中能检测到此化合物), 筛选后得到用于代谢组学分析的数据矩阵。

首先进行非监督模式下的主成分分析 (PCA), 然后进行数据分析: 使用 ANOVA 进行统计学分析, 同时计算倍数 (FC 值) 的变化。选择  $P < 0.05$  同时质量分数在两组间变化大于 2 倍的化合物 (FC 值  $> 2$ ), 得到一个  $15 \times 598$  的数据矩阵。

为了保证统计学结果的准确性, 将此数据矩阵再次导入质谱 MassHunter Workstation 软件中, 保留峰形对称的化合物, 并结合此化合物的 FC 值, 确定出差异性物质。

### 3 结果与分析

#### 3.1 成分分析与鉴定

图 1 是不同生长时期丹皮提取液的总离子流图。根据全扫描模式下的准分子离子峰及选择离子扫描模式下的二级质谱信息, 与美国安捷伦 PCDL 数据库和 MTELIN 数据库进行比对 (相对分子质量偏差  $< 1 \times 10^{-5}$ ), 共归属了 46 个代谢物 (表 1), 这些代谢物包括了单萜苷类、丹皮酚类、水解鞣质类、缩合鞣质类等。从图 1 可以看出, 不同生长时期丹皮提取液中没有新代谢物出现, 而只表现在代谢物量的不同, 例如, 12 号峰 (原花青定二聚体) 在三年生长期的 TIC 谱中峰最高, 19 号峰 (牡丹酚原苷) 在二年生长期的总离子流图谱中峰最低。为寻找不同生长时期丹皮的代谢组差异, 采用 MPP 软件进行统计分析。

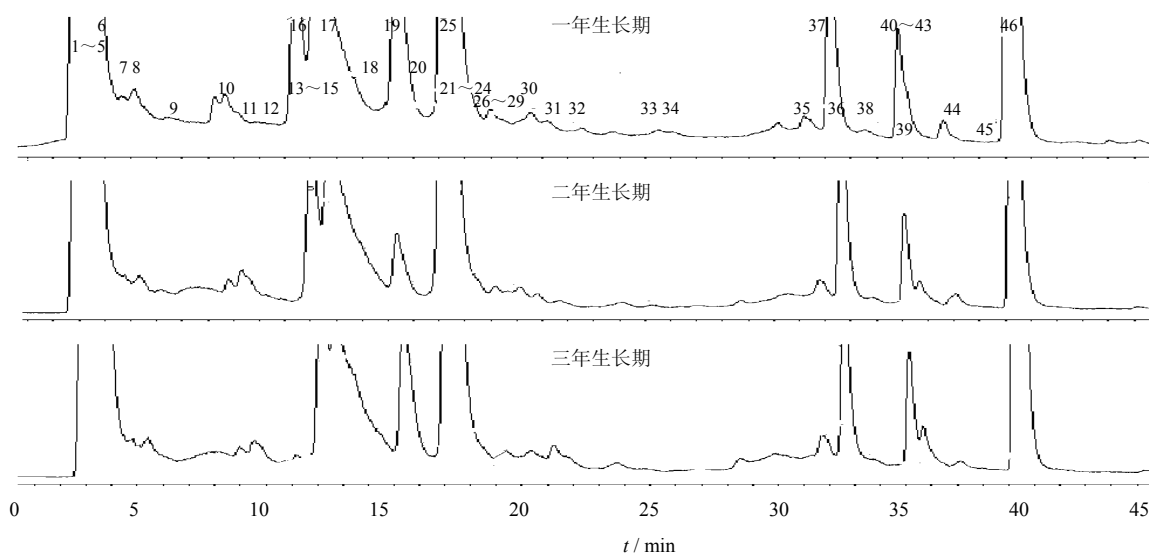


图 1 不同生长时期丹皮提取液的总离子流图

Fig. 1 Mass spectrometry-total ion current chromatogram of extract of *Moutan Cortex* at different growth stages

#### 3.2 代谢组学分析及品质评价

图 2 为不同生长时期丹皮提取液的 PCA 得分图。可以看出一年、二年和三年生长时期的丹皮提取液组内聚集, 组间明显分离, 这说明不同生长时期丹皮的代谢物存在明显差异。为了表达生长时间对丹皮品质的影响, 选定一年生长期丹皮中的化合物为对照, 并结合统计学软件计算出的差异性物质, 共确定了与生长时期有关的 13 个重要代谢物 (图 3)。

由图 3 可知, 丹皮中的苹果酸和没食子酸在一年生长期时量最高, 但随着生长时期增长有降低的趋势。由于苹果酸是三羧酸循环的中间产物, 在植

物代谢中发挥着重要作用, 为植物体的生长发育提供能量, 也是 C4 和景天酸植物的光合作用产物, 可以保护植物免受病原体侵害<sup>[19]</sup>。而没食子酸具有抗炎、抗突变和抗氧化等多种生物学活性<sup>[20]</sup>, 且在植物代谢通路中为没食子酰芍药苷和没食子酰氧化芍药苷等复杂单萜苷类物质的合成提供没食子酰基原料, 更是合成水解鞣质的必需原料。这些物质在一年生长期时量较高, 表明在植物在生长发育初期需要大量的能量物质, 而且为生成结构更复杂的次生代谢物提供物质基础。

原花青定二聚体和山柰酚二糖苷在二年和三年生长时期的丹皮中量较高。其中, 原花青定二聚体

表 1 丹皮提取液的中代谢物归属

Table 1 Characterization of major metabolites from *Moutan Cortex* extract

峰号	$t_R$ / min	化合物	$m/z$ [M-H] <sup>-</sup>	分子式	MS <sup>2</sup>	文献
1	2.65	苹果酸	133.013 7	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>		
2	2.76	柠檬酸	191.019 5	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>		
3	2.81	没食子酸	169.013 3	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	125, 97, 81, 69	
4	2.92	肌醇	179.055 1	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	161, 141, 87, 71, 59, 55	
5	3.01	蔗糖	341.109 6	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	179, 119, 89, 59	
6	3.73	二糖	325.114 8	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	193, 161, 101, 89, 71, 59	
7	4.19	没食子酰葡萄糖	331.068 0	C <sub>13</sub> H <sub>16</sub> O <sub>10</sub>	271, 211, 169, 125	
8	5.68	没食子酰蔗糖	493.120 6	C <sub>19</sub> H <sub>26</sub> O <sub>15</sub>	331, 313, 179, 169, 125, 89, 59	
9	6.09	mudanoside B	463.108 8	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> O <sub>14</sub>	403, 373, 343, 301, 241, 169	[9]
10	9.87	牡丹皮苷 F	343.140 2	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> O <sub>8</sub>	181, 151	[10]
11	10.62	儿茶素葡萄糖苷	451.124 0	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	289, 245, 151, 137, 109	
12	11.25	原花青定二聚体	577.135 6	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	425, 289, 273, 137, 125	[11]
13	11.94	山柰酚二糖苷	609.146 1	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>		[12]
14	12.11	羟基苯甲酸	137.023 3	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	93, 65	
15	12.17	儿茶素	289.072 4	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	245, 221, 151, 137, 125	
16	12.19	氧化芍药苷	495.150 6	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>12</sub>	281, 165, 137	
17	12.82	没食子酸甲酯	183.030 2	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	168, 124	
18	14.53	牡丹新苷	459.151 8	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>12</sub>	293, 165	
19	15.47	牡丹酚原苷	459.151 1	C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>12</sub>	293, 233, 165	
20	15.70	牡丹苷 E	621.205 4	C <sub>26</sub> H <sub>38</sub> O <sub>17</sub>	455, 293, 165, 161, 150, 131, 89	[13]
21	16.45	没食子酰氧化芍药苷	647.161 2	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	491, 399, 313, 271, 211, 169, 137	
22	16.65	槲皮素二糖苷	625.141 0	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>17</sub>		[12]
23	17.13	牡丹皮苷 E	525.161 3	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	463, 363, 313, 167, 165, 123	[9-10]
24	17.28	4-O-methyl-4"-hydroxy-3"-methoxy-paeoniflorin	539.177 5	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>		[14]
25	17.38	芍药苷	479.157 2	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>11</sub>	449, 327, 165, 121, 77	
26	17.59	牡丹苷 B	611.161 6	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	445, 343, 313, 301, 283, 169, 165	[13]
27	18.12	羟基苯乙酮	135.044 6	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	120, 92, 65	[15]
28	18.32	异鼠李素二糖苷	639.156 7	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>17</sub>		[12]
29	19.45	牡丹苷 A	611.161 9	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	445, 343, 301, 283, 169, 165	[13]
30	20.31	牡丹苷 D	611.167 1	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	445, 343, 313, 301, 283, 169, 165, 125, 89, 59	[13]
31	21.22	牡丹苷 C	611.161 1	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	445, 343, 301, 283, 169, 165, 125, 89, 59	[13]
32	21.85	没食子酰芍药苷	631.168 5	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	479, 313, 169, 151, 121	
33	24.91	异牡丹皮苷 H	615.171 0	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	585, 477, 447, 437, 281, 239, 137	[9]
34	26.82	二羟基苯乙酮	151.039 6	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	135, 108, 91	[16]
35	31.68	苯甲酰氧化芍药苷	599.178 2	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	551, 447, 431, 281, 137, 121	
36	32.45	paeobrin	463.161 6	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>10</sub>	301, 179, 121	[17]
37	32.65	牡丹皮苷 C	599.177 7	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	477, 281, 165, 137, 121	[9-10]
38	33.85	牡丹皮苷 J	629.187 5	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>14</sub>	599, 477, 315, 167, 165, 151, 121	[9]
39	34.76	suffruyabioside B	745.235 9	C <sub>36</sub> H <sub>42</sub> O <sub>17</sub>	715, 623, 501, 461, 121	[18]
40	35.12	苯甲酰芍药苷	583.182 7	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>12</sub>	535, 431, 165, 121	
41	35.16	牡丹皮苷 B	629.185 8	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>14</sub>	583, 553, 535, 431, 165, 137	[9-10]
42	35.44	牡丹皮苷 A	613.192 7	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>13</sub>	461, 431, 165, 151, 121	[9-10]
43	35.72	羟基丹皮酚	181.050 8	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	166, 138, 123, 95, 83, 65	[16]
44	37.06	三羟基三甲氧基黄烷酮	361.092 9	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	181, 166	
45	38.91	五没食子酰葡萄糖	469.051 8	C <sub>41</sub> H <sub>32</sub> O <sub>26</sub>	769, 617, 393, 317, 241, 169, 125	[9]
46	39.59	丹皮酚	165.057 1	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	150, 135, 122, 91	

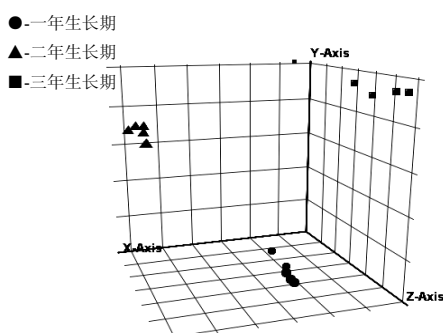


图2 不同生长时期丹皮提取液的PCA得分图

Fig. 2 Score plots of *Moutan Cortex* extract at different growth stages

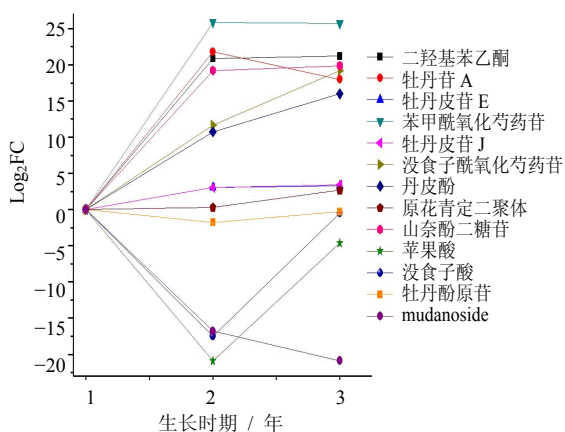


图3 13种重要代谢物随丹皮生长时期的变化趋势

Fig. 3 Changes of 13 metabolites in *Moutan Cortex* with increasing growth stages

属于原花色素低聚物，具有抗氧化、清除自由基、保护心血管、抗肿瘤和抗诱变等多种生物活性<sup>[11]</sup>，现已在医药、保健和化妆品行业被开发成多种产品。山柰酚二糖苷属于黄酮类成分，牡丹中的这些黄酮类成分有很强的抗氧化活性，对 DPPH<sup>•</sup>、ABTS<sup>•+</sup>、OH<sup>•</sup> 基团具有自由基清除作用并可显著减少三价铁的氧化<sup>[12]</sup>。

更为重要的是，随着生长时期的增长，丹皮标志性成分丹皮酚的量不断增加（图3），由此推断丹皮酚是丹皮生长成熟的指标性成分之一，这与文献中报道的丹皮酚随生长期增长呈累积趋势相一致<sup>[4]</sup>。另外，一类具有相同萜烷骨架和不同芳香酸取代基的没食子酰氧化芍药苷、苯甲酰氧化芍药苷、牡丹皮苷E和牡丹皮苷J单萜苷类物质的量也随着生长时期增长而逐渐增高。这些单萜苷中的芳香酸基团在抑制细菌感染产生的血小板聚集和炎症等方

面发挥重要作用<sup>[15]</sup>。值得注意的是，二年、三年生长期丹皮中没食子酸氧化芍药苷的量上升，而其前体物没食子酸量相应下降，说明在生长后期没食子酸更多地转化为带有没食子酰基的次生代谢产物。存在于丹皮水提物和醇提物中的丹皮酚及单萜苷类，是丹皮发挥降糖、抗炎、抗肿瘤和保护心血管作用的活性物质，通常作为丹皮质量控制的指标性成分。根据这些物质质量的增加，可初步推断丹皮的生长期越长，其品质越好。

#### 4 讨论

本实验基于 HPLC/Q-TOF-MS 联用技术的代谢组学研究方法，对一年、二年和三年不同生长时期的丹皮提取液代谢物进行分析。研究表明，代谢组学方法可以实现不同生长时期丹皮的质量评价，发现与生长时期有关的13种重要代谢物。在丹皮的生长初期，苹果酸和没食子酸的量较高，表明植物在生长发育初期需要大量的能量物质，并为生成更复杂的次生代谢物提供原料。而随着生长时期增长，丹皮酚以及一类结构相似的单萜苷类活性物质不断增加，由此可初步推断，三年生长期内，丹皮的生长期越长，其品质越好。

#### 参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] Shinichi T, Tamaki M, Tetsuya A, et al. Analgesic effect of extracts of Chinese medicinal herbs *Moutan Cortex* and *Coicis Semen* on neuropathic pain in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 370(2): 130-134.
- [3] Kim S H, Kim S A, Park M K, et al. Paeonol inhibits anaphylactic reaction by regulating histamine and TNF- $\alpha$  [J]. *Inter J Immunopharm*, 2004, 4: 279-287.
- [4] 范俊安. 重庆垫江牡丹皮质量分析与控制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2006.
- [5] 吴 昊. 中药牡丹皮质量控制及其有效成分的药代动力学研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2009.
- [6] 高新彪, 孙 磊, 乔善义, 等. 牡丹皮HPLC指纹图谱研究 [J]. *中草药*, 2013, 44(7): 900-904.
- [7] 刘昌孝. 代谢组学助推中药现代研究 [J]. *医学研究杂志*, 2007, 36(7): 1.
- [8] 许国旺. 代谢组学-方法与应用 [M]. 北京: 科学出版社, 2008.
- [9] 漆小泉. 植物代谢组学-方法与应用 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2011.
- [10] Xu S J, Liu Y, Xing G Z, et al. Characterization of compounds in the Chinese herbal drug Mu-Dan-Pi by liquid chromatography coupled to electrospray ionization

- mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2006, 20(22): 3275-3288.
- [11] Lin H C, Ding H Y, Wu T S, *et al.* Monoterpene glycosides from *Peonia suffruticosa* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(1): 237-242.
- [12] 李田田. 黑荆树皮原花色素提取分离集成技术研究 [D]. 南京: 南京林业大学, 2012.
- [13] Li C H, Du H, Wang L S, *et al.* Flavonoid composition and antioxidant activity of tree paeonoy (*Paeonia* section *Moutan*) yellow flowers [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(28): 8496-8503.
- [14] Yoshikawa M, Uchida E, Kawaguchi A, *et al.* Galloyl-oxypeoniflorin, suffruticoside A, B, C, and D, five new antioxidative glycosides, and suffruticoside E, a paeonol glycoside, from Chinese *Moutan Cortex* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, 40(8): 2248-2250.
- [15] Wu S H, Chen Y W, Yang L Y, *et al.* Monoterpene glycosides from *Paeonia delavayi* [J]. *Fitoterapia*, 2007, 78(1): 76-78.
- [16] Ding H Y, Lin H C, Teng C M, *et al.* Phytochemical and pharmacological studies on chinese *Paeonia* species [J]. *J Chin Chem Soc*, 2000, 47: 381-388.
- [17] Lin H C, Ding H Y, Ko F N, *et al.* Aggregation inhibitory activity of minor acetophenones from *Paeonia* species [J]. *Planta Med*, 1999, 65: 595-599.
- [18] Okasaka M, Kashiwada Y, Kodzhimatov O K, *et al.* Monoterpene glycosides from *Paeonia hybrid* [J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(8): 1767-1772.
- [19] Furuya R, Hu H, Zhang Z Y, *et al.* Suffruticosides A and B, two new monoterpene diglycosides from *Moutan Cortex* [J]. *Molecules*, 2012, 17(12): 4915-4923.
- [20] Fernie A R, Martinoia E. Malate. Jack of all trades or master of a few? [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(7): 828-832.
- [21] 李肖玲, 崔 岚, 祝德秋. 没食子酸生物学作用的研究进展 [J]. 中国药师, 2004, 7(10): 767-769.