

“宽中除胀”功效关联的樟帮蜜麸枳壳饮片质量标志物(Q-marker)成分库预测分析

祝婧¹, 黄艺¹, 袁恩¹, 熊耀坤¹, 张梓悦¹, 杨莹¹, 王善丽³, 钟凌云^{1*}, 陆兔林^{2*}

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210046

3. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

摘要: 目的 基于中药质量标志物(Q-marker)理念, 采用 UPLC-Q-TOF-MS、GC-MS 以及网络药理学技术, 建立与蜜麸枳壳核心功效关联的潜在 Q-marker 库, 为探讨建立樟帮特色蜜麸枳壳饮片质量标准奠定基础。方法 采用 Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 以甲醇-0.1%甲酸水溶液为流动相进行梯度洗脱, 电喷雾离子源(ESI), 正离子模式采集数据, 质谱扫描范围 m/z 50~1 200, 通过对照品、相对分子质量、质谱裂解规律和文献信息鉴定蜜麸枳壳醇提液化学成分; 采用水蒸气蒸馏法提取挥发油与芳香水, 利用气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术对挥发油及芳香水进行检测, 进样口温度 260 °C, 传输线温度 250 °C, 载气为氦气, 体积流量 1.0 mL/min, 分流比 10:1, 进样量 1 μL; 程序升温设定起始柱温 70 °C, 以 2 °C/min 升至 150 °C, 保持 2 min, 以 6 °C/min 升至 240 °C, 保持 3 min, 再以 25 °C/min 升至 300 °C, 保持 2 min 后结束, 质谱图经 NIST08 标准质谱图检索鉴定化学成分; 利用 Cytoscape 3.7.1 软件构建蜜麸枳壳中化学成分与功能性消化不良(FD)治疗靶点胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)的“饮片-成分-疾病-靶点”网络。结果 通过 UPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定出 55 个化学成分, GC-MS 技术鉴定出 63 个化学成分, 其中的柚皮苷、新橙皮苷、圣草酚-7-*O*-葡萄糖苷、柚皮素、柠檬苦素、川陈皮素、橙皮素、辛弗林、诺米林、5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮、香风草苷、咖啡酸、(1*R*)-(+)- α -蒎烯、*D*-柠檬烯、间伞花烃、 γ -松油烯 16 个成分可作为蜜麸枳壳饮片 Q-marker 库。结论 UPLC-Q-TOF-MS 及 GC-MS 技术可快速定性分析蜜麸枳壳中化学成分, 网络药理学研究可预测建立与宽中除胀功效相关的潜在 Q-marker, 为蜜麸枳壳饮片质量标准的建立提供依据。

关键词: 中药质量标志物; 枳壳; 樟帮; 宽中除胀; 靶点; 网络药理学

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)19-4713-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.19.025

Predictive analysis of Q-marker composition library of Zhangbang *Aurantii Fructus* pieces with honeyed bran associated with efficacy of “regulating vital energy and eliminating flatulence”

ZHU Jing¹, HUANG Yi¹, YUAN En¹, XIONG Yao-kun¹, ZHANG Zi-yue¹, YANG Ying¹, WANG Shan-li³, ZHONG Ling-yun¹, LU Tu-lin²

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

3. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Objective Based on the idea of Q-marker, UPLC-Q-TOF-MS, GC-MS and network pharmacology techniques were used to establish a potential Q-Marker component library associated with the core efficacy of Zhangbang *Aurantii Fructus* with honeyed

收稿日期: 2019-09-10

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1707000); 江西省自然科学基金资助项目(20192BAB215055); 国家中医药管理局公益性行业科研专项(201507002-2); 江西省卫生健康委员会科技计划项目(20195646); 江西中医药大学中药学一流学科专项科研基金项目(JXSYLXK-ZHYAO041)

作者简介: 祝婧, 博士, 讲师, 从事中药饮片炮制机制研究。Tel: (0791)87118995 E-mail: 277836041@qq.com

***通信作者** 钟凌云, 教授, 博士生导师, 从事中药饮片质量标准与炮制机制研究。E-mail: ly1638163@163.com

陆兔林, 教授, 博士生导师, 从事中药饮片质量标准研究。E-mail: lutuling2005@126.com

bran, in order to lay the foundation for exploring the establishment of pieces quality standards. **Methods** Chromatography separation was achieved on an Acquity UPLC BEH C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 1.7 μm), and eluted with a gradient of methanol-water containing 0.1% formic acid. Data acquisition was carried out in electrospray ionization (ESI) under the positive ion mode, the scanning range was 50—1 200 *m/z*. Ingredients in alcohol extract of *Aurantii Fructus* with honeyed bran were identified according to reference substance, relative molecular weight, mass spectrometric cleavage rule and literature information; The volatile oil and aromatic water was extracted by steam distillation and analyzed by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). The inlet temperature was 260 °C, the transmission line temperature was 250 °C, the carrier gas was helium, the flow rate was 1.0 mL/min, the split ratio was 10:1, the injection volume was 1 μL; The program temperature was 70 °C for the starting column, 2 °C/min to 150 °C for 2 min, 6 °C/min to 240 °C for 3 min, and then 25 °C/min to 300 °C for 2 min. Mass spectrometry was identified by NIST08 standard mass spectrometry library to identify chemical constituents; Cytoscape 3.7.1 was used to construct a “pieces-compounds-diseases-targets” network of chemical constituents and functional dyspepsia in *Aurantii Fructus* with honeyed bran. **Results** A total of 55 chemical components were identified by UPLC-Q-TOF-MS, and 63 chemical components were identified by GC-MS. Naringin, neohesperidin, eriodictyol-7-*O*-glucoside, naringenin, limonin, nobiletin, hesperitin, 5-hydroxy-6,7,8,4'-tetramethoxyflavone, didymin, *D*-limonene, cymene, γ-terpinene nomilin, (1*R*)-(+)-α-pinene, caffeic acid and synephrine can be used as a Q-marker ingredient library for *Aurantii Fructus* with honeyed bran. **Conclusion** UPLC-Q-TOF-MS and GC-MS can quickly and qualitatively analyze the chemical constituents in the pieces. The network pharmacology can predict the potential Q-marker library related to efficacy of regulating vital energy and eliminating flatulence, and provide the basis for the establishment of quality standards for the pieces.

Key words: Q-marker; *Aurantii Fructus*; Zhangbang; regulating vital energy and eliminating flatulence; target; network pharmacology

“饮片入药，生熟异用”是中医的用药特色，药物经炮制可发挥减毒、增效、纠性等作用，使之更加适应于辨证论治的需要。枳壳可行气健脾、宽中除胀，当前临床多以麸炒后入药组方，以发挥“减燥增效”的目的^[1]。樟帮为我国四大炮制流派之一，具有炮制用料考究、工艺独特、临床疗效显著等特点，其中双重辅料蜜麸炒制药物，即是樟帮炮制的特点之一^[2]。本课题前期通过查阅大量盱江医家临床医案，并进行相关实验发现^[3-5]，较之目前临床主流炮制品种枳壳、麸炒枳壳，樟帮特色蜜麸枳壳作用更强，燥性更缓和，为枳壳的优势炮制品种。但因蜜麸枳壳作为地方特色饮片品种，其炮制工艺仅靠樟帮药工口传心授传承，并未建立饮片质量标准，导致了饮片质量的不可控，限制了在全国范围的推广使用。因此，明确蜜麸枳壳中与核心功效“宽中除胀”相关的关键成分，对于建立蜜麸枳壳饮片质量标准具有重要意义。

枳壳中化学成分复杂、种类多样，《中国药典》2015 年版^[6]中将柚皮苷、新橙皮苷作为枳壳及麸炒枳壳饮片的含量测定指标。现代研究表明^[7-8]，除药典收载的 2 种有效成分外，橙皮苷、柚皮素等黄酮类成分，辛弗林等生物碱类成分，柠檬烯等单萜类成分均对胃肠动力具有一定调节作用，且均为芸香科柑橘属植物的专属性成分。目前仅以柚皮苷及新橙皮苷作为有效成分评价枳壳饮片质量，不能全面

衡量药物“宽中除胀”作用特点。此外，在炮制过程中，辅料蜜麸及加热处理势必对枳壳中化学成分产生一定影响，若完全按照《中国药典》2015 年版^[6]中枳壳药材含量测定指标建立蜜麸枳壳质量标准，欠缺科学性。基于上述问题，本实验以刘昌孝院士提出的“中药质量标志物”(Q-marker)新概念为指导^[9]，采用 UPLC-Q-TOF-MS 和 GC-MS 检测技术全面鉴定蜜麸枳壳中化学成分，并根据 Q-marker 研究思路中密切相关中药固有成分与功效的特点^[10]，利用网络药理学将蜜麸枳壳化学成分与主治疾病靶蛋白进行分子对接，以期筛选出蜜麸枳壳核心功效的 Q-marker，为建立樟帮特色蜜麸枳壳饮片的质量标准奠定基础。

1 材料

1.1 仪器

Triple TOF TM5600 型 LC-MS 质谱 (AB SCIEX, 配备 DuoSpray™ 离子源, 30A 型液相色谱系统), 7890B-5977A 型气质联用仪 (美国安捷伦科技有限公司), DB-5 石英毛细管柱 (0.25 μm×250 μm×30.0 m), AE 240 型十万分之一电子分析天平 (梅特勒-托利多仪器上海有限公司), FA1004B 型电子天平 (上海精密科学仪器有限公司), TGL-16B 型高速冷冻离心机 (上海安亭科学仪器厂), GZX-9076MBE 型电热鼓风干燥箱 (上海博迅实业有限公司医疗设备厂), KQ-250E 型医用超声波清

洗机(昆山市超声仪器有限公司), FW135 型中药粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司), ZNHW 型智能恒温电热套(巩义市予华仪器责任有限公司), Raytek Raynger ST20 红外测温仪(美国雷泰公司), 双档调温电炒锅(广东省湛江市家用电器工业公司)。

1.2 药材

枳壳由江西古汉精制中药饮片有限公司提供, 经江西中医药大学中药炮制学科龚千锋教授鉴定为芸香科植物酸橙 *Citrus aurantium* L. 的干燥未成熟果实; 麦麸(益海嘉里食品工业有限公司, 批号 NY/T119), 蜂蜜(江西汪氏蜂蜜园有限公司, 批号 M109)。

1.3 试剂与试药

柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷对照品(四川省维克奇生物科技有限公司, 批号分别为 wkq16051305、wkq15123105、wkq16041804, 质量分数均 $\geq 98\%$), 辛弗林对照品(中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 批号 BCTG-0709, 质量分数 $\geq 98\%$), 桔皮素、柚皮芸香苷、伞型花内酯、川陈皮素、橙皮油内酯对照品(实验室自制, 经 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、ESI-MS 鉴定, HPLC 峰面积归一法计算质量分数不低于 98.0%), 甲醇、乙腈、甲酸[质谱纯, 德国默克生物科技(中国)有限公司], 分析纯乙醚、分析纯无水硫酸钠(国药集团化学试剂有限公司), 双蒸水为实验室自制。

2 方法

2.1 供试液及对照品溶液制备

2.1.1 蜜麸枳壳的制备 按照江西樟帮炮制法制备^[2], 炼蜜加 0.5 倍量开水稀释后与麦麸拌匀, 置烘箱内 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 烘 1.5 h, 取出搓散, 过 50 目筛, 除去碎屑, 即得蜜麸。麦麸每 100 kg 用炼蜜 30 kg; 中火预热锅后均匀撒入蜜麸, 待起烟时投入枳壳, 炒至药物表面呈深黄色时取出, 筛去蜜麸, 放凉。枳壳每 100 kg 用蜜麸 10 kg。

2.1.2 UPLC-Q-TOF-MS 供试品溶液的制备 取适量蜜麸枳壳饮片, 粉碎后过 3 号筛, 精密称取粉末 50 mg, 加入甲醇 5 mL, 置于超声波清洗机中 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下超声提取 30 min, 取出后 $4\ 000\text{ r/min}$ 条件下离心 15 min, 取上清液, $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 即得。

2.1.3 UPLC-Q-TOF-MS 对照品溶液的制备 分别精密称取橙皮苷、柚皮苷、新橙皮苷、辛弗林、桔皮素、柚皮芸香苷、伞型花内酯、川陈皮素、橙皮

油内酯对照品各 5 mg, 加入甲醇溶解并分别定容于 10 mL 量瓶中, 即得各对照品储备液。吸取各对照品储备液适量, 分别加入甲醇稀释后, 即得各对照品溶液。将对照品溶液放置于 $4\ 000\text{ r/min}$ 条件下离心 15 min, 并以 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 供 UPLC-Q-TOF-MS 分析。

2.1.4 挥发油的提取 按照《中国药典》2015 年版^[6]挥发油测定法(通则 2204 甲法), 取蜜麸枳壳饮片适量, 粉碎后过 3 号筛, 精密称取粉末 50 g, 置于 1 L 圆底烧瓶中, 加入 600 mL 水和数粒碎瓷片, 连接挥发油提取装置, 浸泡 30 min 后加热提取 10 h, 挥发油提取器馏出液中上层油层即为挥发油, 取出后加入无水硫酸钠静置过夜, 再加适量乙醚配制成 1 g/L 的样品溶液, 经 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 即得。蜜麸枳壳挥发油为棕黄色, 并具有特殊浓郁香气。

2.1.5 芳香水的提取 按照“2.1.4”项下方法提取芳香水。挥发油提取器馏出液中下层水层即为芳香水, 收集后置于分液漏斗中加入 2 倍量体积乙醚充分振荡, 重复萃取 3 次后合并萃液, 减压回收乙醚后加入无水硫酸钠静置过夜, 经 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 即得芳香水供试液。蜜麸枳壳芳香水为半澄明状水液, 具有类似于挥发油的特殊香气。

2.2 UPLC-Q-TOF-MS 数据采集方法

2.2.1 色谱条件 Acquity UPLC BEH C_{18} 色谱柱($100\text{ mm}\times 2.1\text{ mm}$, $1.7\text{ }\mu\text{m}$); 流动相为 0.1%甲酸水(A)-0.1%甲酸乙腈(B), 梯度洗脱($0\sim 10\text{ min}$, $5\%\sim 35\%\text{ B}$; $10\sim 18\text{ min}$, $35\%\sim 75\%\text{ B}$; $18\sim 21\text{ min}$, $75\%\sim 100\%\text{ B}$; $21\sim 24\text{ min}$, $100\%\text{ B}$; $24\sim 24.1\text{ min}$, $100\%\text{ B}\sim 5\%\text{ B}$; $24.1\sim 28\text{ min}$, $5\%\text{ B}$), 体积流量 0.4 mL/min ; 柱温 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$; 进样量 $2\text{ }\mu\text{L}$ 。

2.2.2 质谱条件 ESI 离子源, 在正离子模式下采集数据。干燥气 N_2 体积流量 10 L/min , 干燥气温度 $325\text{ }^{\circ}\text{C}$, 保护气温度 $350\text{ }^{\circ}\text{C}$, 保护气体积流量 10 L/min , 雾化器压力 275.8 kPa 。正离子模式下喷雾电压 500 V , 毛细管电压 4 kV , 扫描范围 $m/z\ 50\sim 1\ 200$ 。

2.2.3 数据采集 通过对相关文献报道^[11-13]以及化学数据库(CNKI、SciFinder、Chemspider、Web of Science 等)进行检索, 共收集枳壳中 81 种化合物成分信息, 建立包括化合物名称、分子式和化学结构等信息的蜜麸枳壳潜在化学成分数据库。将枳壳化学成分数据库导入 Peakview 2.1 工作站的 XIC Manager 模块当中, 并结合柚皮苷等 9 种对照品的

保留时间和质谱信息,进行成分鉴定。

2.3 GC-MS 数据采集方法

2.3.1 气相色谱条件 进样口温度 260 °C,传输线温度 250 °C,载气为氦气,体积流量 1.0 mL/min,分流比 10:1,进样量 1 µL;程序升温为起始柱温 70 °C,以 2 °C/min 升至 150 °C,保持 2 min,以 6 °C/min 升至 240 °C,保持 3 min,再以 25 °C/min 升至 300 °C,保持 2 min 后结束。

2.3.2 质谱条件 电离方式为电子轰击电离源(EI),电子碰撞能量 70 eV,离子源温度 230 °C,加速电压 34.6 V,分辨率 2 500,倍增器电压 1.388 kV,四极杆温度 150 °C, m/z 10~650,扫描数 4.45 次/s,记录总离子流图。

2.3.3 数据采集 质谱图经 NIST08 标准质谱图库检索鉴定各化学成分,并以峰面积归一化法计算各成分的相对含量。

2.4 与功能性消化不良(FD)靶点胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)的对接

2.4.1 活性成分前处理 将鉴定所得化学成分保存为 mol2 文件格式,导入 DISCOVERY STUDIO 软件,赋予小分子力场,对小分子能量最小化处理后,对成分进行类药性筛选。

2.4.2 活性成分作用靶点获取 利用 PubChem 数据库,将满足类药性筛选条件的化合物转化为 Canonical SMILES 格式,将 SMILES 格式文件导入 Swiss Target Prediction 平台,设置属性为“homo sapiens”,预测化合物的潜在靶点。

2.4.3 疾病相关靶蛋白前处理 结合课题前期研究成果^[3-5],选择 GAS 和 SS 作为疾病治疗靶点。在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org/>)中搜索下载 GAS、SS 蛋白的复合晶体结构,导入软件 DISCOVERY STUDIO,利用 macromolecules 模块的 clean protein 功能,删除靶蛋白结构中的水分子,加上极化的氢原子,赋予其正电荷。定义靶蛋白为受体分子,提取位于活性口袋位置的配体小分子,暴露受体的活性口袋。将对接后配体的构象与原晶体结构中配体构象进行计算,得到的均方根偏差(RMSD)值若小于 0.2 nm,则说明所选用的蛋白结构可靠,可用于虚拟对接。

2.4.4 成分与关键蛋白对接 利用 DISCOVERY STUDIO 中 Define Site 下的 From Receptor Cavities 模块,寻找受体中可能的结合点位,在 LibDock 模块窗口下,选择最大的活性口袋为对接空腔,以靶

蛋白为刚性结构,化合物为柔性结构进行对接,并以 LibDock Score 默认打分函数进行评分,以 LibDock Score 为最终评价指标。

2.4.5 分子对接评价方法 通过查阅相关文献数据^[14],选择 LibDock Score ≥ 100 作为阈值,并将是否能与全部药效靶蛋白发生作用,作为化合物分子与 FD 蛋白靶点是否存在较强结合活性的评价指标。

2.4.6 构建“成分-靶点”作用网络 以筛选所得化合物及蛋白靶点作为研究对象,通过软件 Cytoscape 3.7.1 构建“成分-靶点”网络,形成能够显示彼此之间相互作用关系的网络图,运用 Tools 选项下的 Network analysis 计算相关网络参数。

2.4.7 可靠性验证 利用 DISCOVERY STUDIO 软件,验证所选取的 GAS、SS 靶蛋白的复合晶体结构是否可靠,计算对接后的配体构象与原晶体结构中的配体构象 RMSD 值,如该值小于 0.2 nm,则证明该对接方法可靠,FD 相关靶蛋白及其 RMSD 值见表 1,结果表明所选择蛋白结构可靠,可用于分子对接虚拟筛选。

表 1 FD 相关靶蛋白及其 RMSD 值

Table 1 FD-related target proteins and their RMSD values

蛋白	全称	PDB 编号	RMSD 值/nm
GAS	gastrin	5wrj	0.167
SS	somatostatin	3oe0	0.138

3 结果

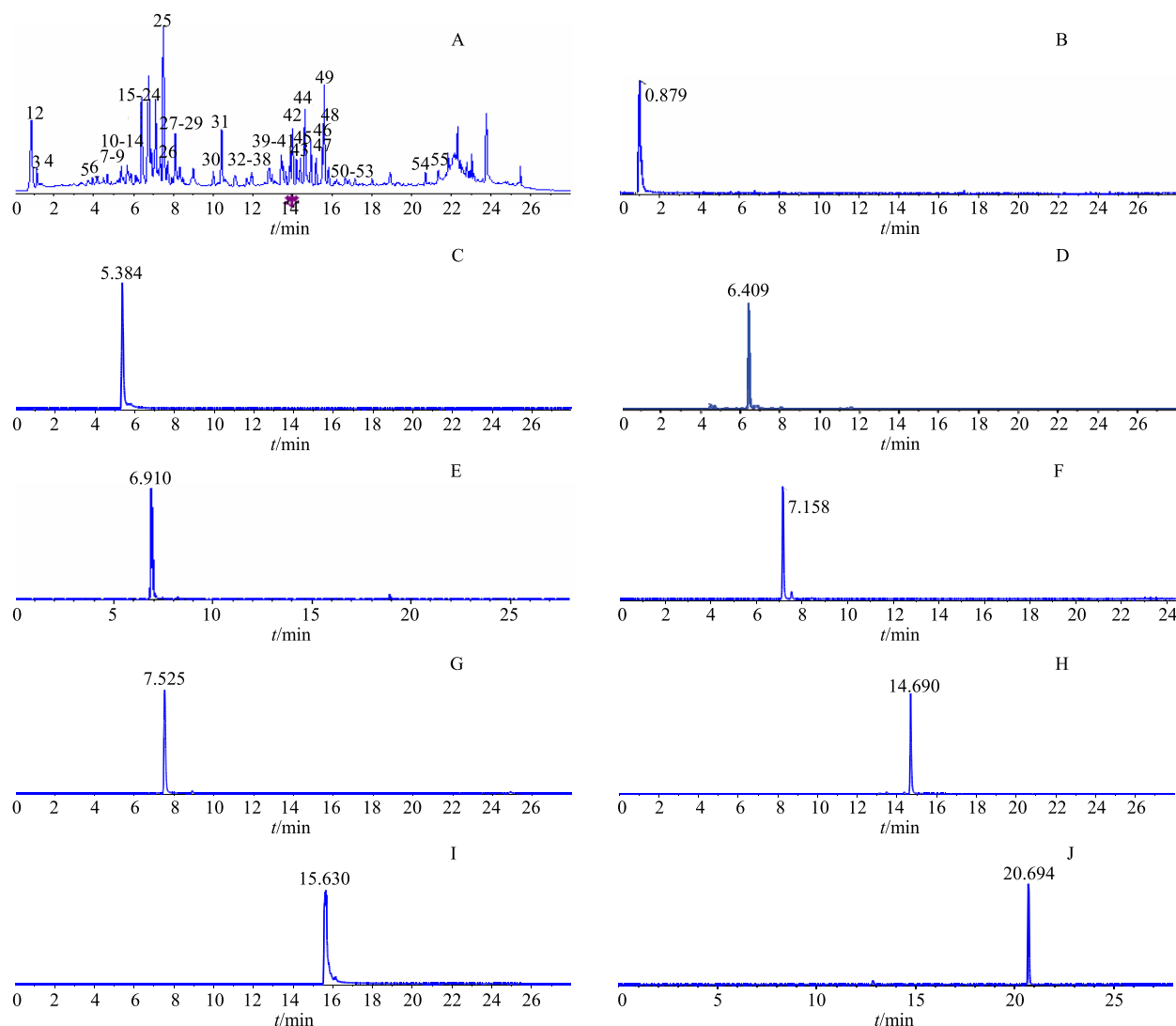
3.1 UPLC-Q-TOF-MS 成分鉴定结果

为准确检测蜜麸枳壳中化学成分,前期已对提取工艺、色谱条件及质谱条件进行了优化,并分别以正、负离子模式对蜜麸枳壳样品进行检测,发现在正离子模式下所显示的成分信息更加丰富,故选择正离子模式进行成分分析。通过 Peakview 2.1 工作站对目标化合物进行峰提取和匹配,并结合柚皮苷等 9 种对照品的保留时间和质谱信息,共鉴定蜜麸枳壳中 55 个化学成分。总离子流图见图 1,化合物详细信息见表 2。

3.1.1 根据对照品定位和质谱数据分析

2 号峰($t_R = 0.87$ min)在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配,分子式为 $C_9H_{13}NO_2$,其保留时间和质谱行为与辛弗林对照品一致,据此推断为辛弗林。

9 号峰($t_R = 5.38$ min)在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配,分子式为 $C_9H_6O_3$,其保



A-蜜麸枳壳 B-辛弗林 C-伞形花内酯 D-柚皮芸香苷 E-柚皮苷 F-橙皮苷 G-新橙皮苷 H-川陈皮素 I-桔皮素 J-橙皮油内酯
A-*Aurantii Fructus* with honeyed bran B-synephrine C-umbelliferone D-narirutin E-naringin F-hesperidin G-neohesperidin H-nobiletin I-tangeretin J-auraptene

图 1 蜜麸枳壳供试品及对照品总离子流图 (正离子模式)

Fig. 1 Total ion current chromatogram of *Aurantii Fructus* with honeyed bran and reference substance in positive ion mode

留时间和质谱行为与伞形花内酯对照品一致, 据此推断为伞形花内酯。

16 号峰 ($t_R = 6.42$ min) 在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配, 分子式为 $C_{27}H_{32}O_{14}$, 其保留时间和质谱行为与柚皮芸香苷对照品一致, 据此推断为柚皮芸香苷。

20 号峰 ($t_R = 6.78$ min) 在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配, 分子式为 $C_{27}H_{32}O_{14}$, 其保留时间和质谱行为与柚皮苷对照品一致, 据此推断为柚皮苷。

23 号峰 ($t_R = 7.16$ min) 在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配, 分子式为 $C_{28}H_{34}O_{15}$,

其保留时间和质谱行为与橙皮苷对照品一致, 据此推断为橙皮苷。

25 号峰 ($t_R = 7.52$ min) 在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配, 分子式为 $C_{28}H_{34}O_{15}$, 其保留时间和质谱行为与新橙皮苷对照品一致, 据此推断为新橙皮苷。

44 号峰 ($t_R = 14.69$ min) 在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配, 分子式为 $C_{21}H_{22}O_8$, 其保留时间和质谱行为与川陈皮素对照品一致, 据此推断为川陈皮素。

49 号峰 ($t_R = 15.63$ min) 在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配, 分子式为 $C_{20}H_{20}O_7$,

表 2 UPLC-Q-TOF-MS 鉴别所得蜜麸枳壳中的化学成分信息

Table 2 Identification of chemical constituents in *Aurantii Fructus* with honeyed bran by UPLC-Q-TOF-MS

编号	t_R/min	可能化合物	分子式	$[M+H]^+ (m/z)$	误差($\times 10^{-6}$)	碎片离子 MS/MS
1	0.85	泼朗弗林	$C_{18}H_{22}O_5$	319.152 13	-5.8	
2	0.87	辛弗林	$C_9H_{13}NO_2$	168.101 98	-1.0	
3	1.41	N-甲基酪胺	$C_9H_{13}NO$	152.107 27	1.8	77.041 5, 91.055 9, 103.055 8, 121.065 3, 93.071 5, 51.028 0, 65.042 2
4	1.50	大麦芽碱	$C_{10}H_{15}NO$	166.122 92	1.7	
5	3.96	咖啡酸	$C_9H_8O_4$	181.049 39	-0.8	
6	4.20	忍冬苷	$C_{27}H_{30}O_{15}$	595.166 03	0.5	325.071 3, 379.081 8, 337.071 3, 457.111 4, 439.102 6, 481.113 2, 294.053 6, 449.027 4, 287.038 6
7	4.71	枇杷苷	$C_{20}H_{22}O_{11}$	439.123 49	0.9	151.039 4, 169.050 1, 295.081 3
8	4.72	柚皮素-4'-葡萄糖苷	$C_{33}H_{42}O_{19}$	743.239 85	0.7	85.030 4, 195.028 6, 273.076 5, 315.086 6, 401.122 8
9	5.38	伞形花内酯	$C_9H_6O_3$	163.039 42	2.8	77.041 2, 107.041 2, 79.056 3, 91.055 7, 119.049 1, 163.038 5
10	5.56	阿魏酸	$C_{10}H_{10}O_4$	195.065 23	0.2	89.040 7, 117.035 1, 145.028 7, 134.037 2, 149.061 0, 177.054 1, 78.048 9
11	5.75	新北美圣草苷	$C_{27}H_{32}O_{15}$	597.181 99	0.9	289.071 7, 153.018 2, 195.029 3
12	5.76	圣草酚-7-O-葡萄糖苷	$C_{21}H_{22}O_{11}$	451.123 88	0.8	163.039 3, 145.028 9, 307.082 2
13	5.77	圣草次苷	$C_{27}H_{32}O_{15}$	597.181 91	0.9	289.070 5, 287.055 6, 153.018 1, 355.082 1
14	6.14	橙皮素-5-O-葡萄糖苷	$C_{22}H_{24}O_{11}$	465.139 49	0.7	153.018 4, 177.054 4, 303.086 1, 179.033 9
15	6.38	柚皮素-7-O-甘油三酯	$C_{33}H_{42}O_{19}$	743.239 85	0.7	273.076 9, 153.018 7, 315.087 0, 417.119 5
16	6.42	柚皮芸香苷	$C_{27}H_{32}O_{14}$	581.187 01	0.9	273.075 1, 153.017 9, 263.054 4, 339.086 0
17	6.43	3-羟基-5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮	$C_{21}H_{22}O_9$	419.134 93	3.0	195.029 0, 245.044 9, 263.055 5, 273.076 6, 165.018 4, 147.044 1
18	6.74	野漆树苷	$C_{27}H_{30}O_{14}$	579.171 21	0.6	271.060 6, 271.748 9, 271.892 4
19	6.77	黄芩素-4',7-二甲醚	$C_{17}H_{14}O_6$	315.086 65	1.1	
20	6.78	柚皮苷	$C_{27}H_{32}O_{14}$	581.187 01	0.9	273.075 4, 153.018 0, 195.028 7, 263.055 2, 285.076 0, 85.030 0
21	6.79	柚(苷)配基-7-O-葡萄糖苷	$C_{21}H_{22}O_{10}$	435.129 22	1.5	273.076 3, 153.018 8, 147.044 5, 195.029 2, 273.376 7
22	7.13	橙皮素-7-O-葡萄糖苷	$C_{22}H_{24}O_{11}$	465.139 49	0.7	153.018 8, 177.055 1, 303.086 6, 197.034 2, 145.028 8, 303.401 8
23	7.16	橙皮苷	$C_{28}H_{34}O_{15}$	611.197 49	0.5	303.086 1, 195.028 6, 303.402 6, 449.144 4
24	7.18	单葡萄糖基橙皮苷	$C_{34}H_{44}O_{20}$	773.250 01	-0.5	303.087 3, 153.019 4, 345.097 0, 465.141 7
25	7.52	新橙皮苷	$C_{28}H_{34}O_{15}$	611.197 49	0.5	303.085 9, 195.028 3, 153.018 0, 263.055 1, 315.086 3, 369.096 7, 413.123 1
26	7.73	橙皮素-7-O-β-D-葡萄糖苷	$C_{22}H_{24}O_{11}$	465.139 49	0.7	177.054 4, 153.018 4, 303.086 1, 145.028 8, 179.033 9
27	8.08	异橙皮内酯	$C_{15}H_{16}O_4$	261.112 30	0.6	131.049 2, 189.054 5, 103.055 1
28	8.09	橙皮内酯水合物	$C_{15}H_{18}O_5$	279.122 80	1.0	
29	8.10	4',5'-二氢补骨脂素	$C_{11}H_8O_3$	189.054 97	1.0	77.041 1, 103.055 0, 131.049 3
30	9.99	香风草苷	$C_{28}H_{34}O_{14}$	595.202 64	0.9	287.091 7, 153.018 4, 195.028 9, 263.055 3, 85.030 6
31	10.41	枸橼苷	$C_{28}H_{34}O_{14}$	595.202 71	0.9	287.091 7, 153.018 4, 195.028 9, 263.055 3, 161.059 8, 353.102 8, 85.030 6
32	11.09	柚皮素	$C_{15}H_{12}O_5$	273.076 36	1.5	153.018 2, 147.043 6, 273.075 3
33	11.89	橙皮素	$C_{16}H_{14}O_6$	303.086 55	0.8	153.018 8, 177.054 9, 145.029 1, 179.034 4, 89.041 2
34	12.69	佛手苷内酯	$C_{12}H_8O_4$	217.049 62	0.4	202.026 8, 174.031 7, 118.042 6, 146.036 6, 217.050 5, 90.048 6
35	12.82	6',7'-环氧-7-香叶基氧基香豆素	$C_{19}H_{22}O_4$	315.159 49	1.3	163.039 4, 91.056 1, 135.117 4, 107.050 7
36	12.83	马尔敏	$C_{19}H_{24}O_5$	333.170 05	0.9	163.039 4, 135.117 6, 153.128 3

续表 2

编号	t_R/min	可能化合物	分子式	$[M+H]^+ (m/z)$	误差/ $(\times 10^{-6})$	碎片离子 MS/MS
37	12.88		$C_{26}H_{34}O_9$	491.227 74	0.9	161.060 0, 369.208 3, 175.075 0, 367.191 1
38	13.11	5-去甲川陈皮素	$C_{20}H_{20}O_8$	389.123 69	2.0	331.081 0, 313.070 7, 356.089 1, 389.123 4, 341.065 9, 359.076 4
39	13.44	橙皮内酯	$C_{15}H_{16}O_4$	261.112 45	0.6	131.049 4, 189.054 7, 103.055 3, 159.044 2
40	13.53	去乙酰诺米林	$C_{26}H_{32}O_8$	473.217 58	0.9	161.059 6, 427.212 1, 369.206 9, 473.217 7, 341.211 6
41	13.68	甜橙黄酮	$C_{20}H_{20}O_7$	373.128 89	2.6	343.080 5, 297.074 7, 325.069 8, 344.291 1, 343.417 2, 211.023 2
42	14.01	柠檬苦素	$C_{26}H_{30}O_8$	471.201 73	1.0	161.060 4, 425.195 1, 471.199 6, 213.091 9
43	14.41	诺米林酸	$C_{28}H_{36}O_{10}$	533.238 66	1.4	161.060 1, 369.207 8, 533.240 5, 187.075 8, 351.193 6
44	14.69	川陈皮素	$C_{21}H_{22}O_8$	403.138 93	1.6	373.091 8, 327.085 6, 355.081 0, 330.073 5, 388.114 9
45	14.94	诺米林	$C_{28}H_{34}O_9$	515.227 79	1.9	161.060 2, 515.228 6, 205.050 1, 215.107 2
46	15.20	3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮	$C_{22}H_{24}O_9$	433.149 60	2.3	403.101 5, 385.091 2, 433.148 9, 403.467 4, 403.942 1
47	15.37	5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮	$C_{19}H_{18}O_7$	359.113 40	2.4	298.084 9, 359.113 8, 343.082 9, 344.090 6, 162.068 5
48	15.53	柚皮黄素	$C_{21}H_{22}O_9$	419.134 00	3.0	389.085 6, 361.090 6, 371.075 6, 346.067 6, 419.133 1, 331.044 1
49	15.63	桔皮素	$C_{20}H_{20}O_7$	373.128 89	2.6	343.080 0, 357.095 6, 312.097 7, 373.126 7, 315.085 4, 153.017 4
50	16.25	去甲川陈皮素	$C_{20}H_{20}O_8$	389.123 89	2.0	359.076 8, 341.066 3, 389.123 5, 356.089 3, 197.008 8, 169.014 1
51	16.29	3-羟基-4',5,7-三甲氧基黄酮	$C_{18}H_{18}O_6$	331.117 86	0.5	
52	17.50	花椒毒酚	$C_{11}H_6O_4$	203.034 33	2.2	147.044 0, 91.055 7, 131.049 3, 203.033 6, 119.049 4, 65.042 2
53	17.51	异欧前胡素	$C_{16}H_{14}O_4$	271.096 93	1.6	147.044 3, 203.034 2, 131.049 5, 159.044 2, 91.055 6
54	20.70	橙皮油内酯	$C_{19}H_{22}O_3$	299.164 55	1.3	163.039 0, 107.049 9, 91.055 6, 163.370 1
55	21.66	植物甾醇	$C_{29}H_{50}O$	415.389 67	-6.9	319.302 5, 336.327 9, 301.289 7, 69.072 1, 336.360 3, 142.160 4, 415.4 069

其保留时间和质谱行为与桔皮素对照品一致，据此推断为桔皮素。

54 号峰 ($t_R = 20.70 \text{ min}$) 在正离子模式下获得的分子离子峰经数据库匹配，分子式为 $C_{19}H_{22}O_3$ ，其保留时间和质谱行为与橙皮油内酯对照品一致，据此推断为橙皮油内酯。

3.1.2 根据质谱数据和文献参照分析

3 号峰 ($t_R = 1.41 \text{ min}$) 在一级质谱准分子离子峰为 $m/z 152 [M+H]^+$ ，说明其相对分子质量为 151，经数据库匹配分子式为 $C_9H_{13}NO$ ，二级质谱中存在 $m/z 121 [M+H-CH_3N]^+$ ， $m/z 91 [121-CH_2O]^+$ ， $m/z 77 [91-CH_2]^+$ 等碎片离子，根据文献报道^[15]，可推断该化合物为 *N*-甲基酪胺。

6 号峰 ($t_R = 4.20 \text{ min}$) 在一级质谱准分子离子峰为 $m/z 595 [M+H]^+$ ，说明其相对分子质量为 594，经数据库匹配分子式为 $C_{27}H_{30}O_{15}$ ，二级质谱中存在 $m/z 449 [M+H-rha]^+$ ， $m/z 287 [M+H-rha-glu]^+$ 等碎片离子，根据文献报道^[16]可推断该化合物为忍

冬苕。

7 号峰 ($t_R = 4.71 \text{ min}$) 在一级质谱准分子离子峰为 $m/z 439 [M+H]^+$ ，说明其相对分子质量为 438，通过数据库匹配出分子式为 $C_{20}H_{22}O_{11}$ ，二级质谱中存在 $m/z 151 [M+H-C_{15}H_{12}O_6]^+$ ， $m/z 169 [M+H-C_{12}H_{14}O_7]^+$ 等碎片离子，与文献报道^[17]中枇杷苷一致，故推断为枇杷苷。

8 号峰 ($t_R = 4.72 \text{ min}$) 在一级质谱准分子离子峰为 $m/z 743 [M+H]^+$ ，说明其相对分子质量为 742，经数据库匹配其分子式为 $C_{33}H_{42}O_{19}$ ，二级质谱碎片峰有 $m/z 195 [M+H-548]^+$ ， $m/z 273 [M+H-470]^+$ ， $m/z 315 [M+H-428]^+$ 等，根据文献数据^[18]可推断为柚皮素-4'-葡萄糖苷。

10 号峰 ($t_R = 5.56 \text{ min}$) 在一级质谱准分子离子峰为 $m/z 195 [M+H]^+$ ，说明其相对分子质量为 194，经数据库匹配分子式为 $C_{10}H_{10}O_4$ ，二级质谱中存在 $m/z 177 [M+H-H_2O]^+$ ， $m/z 149 [177-CO]^+$ ， $m/z 134 [149-CH_3]^+$ ， $m/z 117 [177-CH_3OH-CO]^+$

等碎片离子, 根据文献数据^[19]可推断为阿魏酸。

11 号峰($t_R = 5.75$ min)和 13 号峰($t_R = 5.77$ min)的质谱图相似, 只是质谱响应强度略有不同, 在一级质谱准分子离子峰为 m/z 597 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 596, 经数据库匹配可知 2 种成分分子式均为 $C_{27}H_{32}O_{15}$, 多级质谱中存在 m/z 289 $[M+H-rha-glu]^+$ 等碎片离子, 根据与文献数据^[20]比对可以确定峰 11 和峰 13 分别为新北圣草苷和圣草次苷。

12 号峰($t_R = 5.76$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 451 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 450, 经数据库匹配, 分子式为 $C_{21}H_{22}O_{11}$, 二级质谱中存在 m/z 163 $[M+H-288]^+$, m/z 145 $[M+H-306]^+$, m/z 307 $[M+H-144]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中圣草酚-7-*O*-葡萄糖苷一致, 故推断为圣草酚-7-*O*-葡萄糖苷。

14 号峰($t_R = 6.14$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 465 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 464, 经数据库匹配可知分子式为 $C_{22}H_{24}O_{11}$, 二级质谱中存在 m/z 153 $[M+H-321]^+$, m/z 177 $[M+H-288]^+$ 等碎片离子, 根据文献数据^[17], 可推断为橙皮素 5-*O*-葡萄糖苷。

15 号峰($t_R = 6.38$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 743 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 742, 经数据库匹配可知分子式为 $C_{33}H_{42}O_{19}$, 二级质谱中存在 m/z 273 $[M+H-470]^+$, m/z 153 $[M+H-590]^+$, m/z 315 $[M+H-428]^+$ 等碎片离子, 根据文献数据^[21], 可推断为柚皮素-7-*O*-甘油三酯。

17 号峰($t_R = 6.43$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 419 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 418, 经数据库匹配可知其分子式为 $C_{21}H_{22}O_9$, 二级质谱中存在 m/z 195 $[M+H-224]^+$, m/z 245 $[M+H-174]^+$, m/z 263 $[M+H-156]^+$ 等碎片离子, 根据文献数据^[22], 可推断为 3-羟基-5,6,7,8,3',4'-六甲氧基黄酮。

18 号峰($t_R = 6.14$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 579 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 578, 经数据库匹配可知分子式为 $C_{27}H_{30}O_{14}$, 二级质谱中存在 m/z 271 $[M+H-rha-glu]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[23]中野漆树苷一致, 故推断为野漆树苷。

21 号峰($t_R = 6.17$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 435 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为

434, 经数据库匹配可知其分子式为 $C_{21}H_{22}O_{10}$, 二级质谱碎片峰为 m/z 273 $[M+H-C_6H_{10}O_5]^+$, 根据文献数据^[24], 可推断为柚(苷)配基-7-*O*-葡萄糖苷。

22 号峰($t_R = 7.13$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 465 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 464, 经数据库匹配可知其分子式为 $C_{22}H_{24}O_{11}$, 二级质谱碎片峰分别为 m/z 153 $[M+H-162-150]^+$, m/z 177 $[M+H-288]^+$, m/z 303 $[M+H-162]^+$, 与文献报道^[17]中橙皮素 7-*O*-葡萄糖苷一致, 故推断为橙皮素 7-*O*-葡萄糖苷。

24 号峰($t_R = 7.18$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 773 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 772, 经数据库匹配可知分子式为 $C_{34}H_{44}O_{20}$, 二级质谱碎片峰存在 m/z 303 $[M+H-470]^+$, m/z 345 $[M+H-428]^+$, m/z 465 $[M+H-308]^+$ 等, 与文献报道^[17]中单葡萄糖基橙皮苷一致, 故推断为单葡萄糖基橙皮苷。

26 号峰($t_R = 7.73$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 465 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 455, 经数据库匹配, 分子式为 $C_{22}H_{24}O_{11}$, 二级质谱碎片峰存在 m/z 153 $[M+H-312]^+$, m/z 177 $[M+H-288]^+$, m/z 303 $[M+H-162]^+$, 根据文献数据^[12], 可推断为橙皮素 7-*O*-β-*D*-葡萄糖苷。

27 号峰($t_R = 8.01$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 261 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 260, 经数据库匹配分子式为 $C_{15}H_{16}O_4$, 二级质谱中存在 m/z 189 $[M+H-4H_2O]^+$, m/z 131 $[189-CH_2O-CO]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[24]中异橙皮内酯一致, 故推断为异橙皮内酯。

29 号峰($t_R = 8.10$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 189 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 188, 经数据库匹配分子式为 $C_{11}H_8O_3$, 二级质谱中存在 m/z 131 $[M+H-C_2H_2O_2]^+$, m/z 103 $[131-CO]^+$ 等碎片离子, 根据文献报道^[25]可推断为 4',5'-二氢补骨脂素。

30 号峰($t_R = 9.99$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 595 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 594, 经数据库匹配分子式为 $C_{28}H_{34}O_{14}$, 二级质谱中存在 m/z 287 $[M+H-308]^+$, m/z 153 $[M+H-442]^+$, m/z 263 $[M+H-332]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[7]中香风草苷一致, 故推断为香风草苷。

31 号峰($t_R = 10.41$ min)在一级质谱准分子离子峰为 m/z 595 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为

594, 经数据库匹配分子式为 $C_{28}H_{34}O_{14}$, 二级质谱中存在 m/z 287 $[M+H-308]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中枸橼萜一致, 故推断为枸橼萜。

32 号峰 ($t_R = 11.09$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 273 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 272, 经数据库匹配分子式为 $C_{15}H_{12}O_5$, 二级质谱中存在 m/z 153 $[M+H-C_8H_8O]^+$, m/z 147 $[M+H-C_6H_6O_3]^+$, m/z 119 $[M+H-C_7H_6O_4]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中柚皮素一致, 故推断为柚皮素。

33 号峰 ($t_R = 11.89$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 303 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 302, 经数据库匹配可知分子式为 $C_{16}H_{14}O_6$, 二级质谱中存在 m/z 153 $[M+H-C_9H_{10}O_2]^+$, m/z 177 $[M+H-C_6H_6O_3]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中橙皮素一致, 故推断为橙皮素。

34 号峰 ($t_R = 12.69$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 217 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 216, 经数据库匹配其分子式为 $C_{12}H_8O_4$, 二级质谱中存在 m/z 202 $[M+H-CH_3]^+$, m/z 174 $[M+H-CH_3-CO]^+$ 等碎片离子, 根据文献数据^[17]可推断为佛手苷内酯。

35 号峰 ($t_R = 12.82$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 315 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 314, 经数据库匹配可知分子式为 $C_{19}H_{22}O_4$, 二级质谱中存在 m/z 163 $[M+H-152]^+$, m/z 135 $[M+H-180]^+$, m/z 107 $[M+H-208]^+$ 等碎片离子, 根据文献数据^[26]可推断为 6',7'-环氧-7-香叶基氧基香豆素。

36 号峰 ($t_R = 12.83$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 333 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 332, 经数据库匹配分子式为 $C_{19}H_{24}O_5$, 二级质谱中存在 m/z 163 $[M+H-C_{10}H_{18}O_2]^+$, m/z 135 $[163-CO]^+$, m/z 153 $[135-CO]^+$ 等碎片离子, 根据文献报道^[27]可推断为马尔敏。

37 号峰 ($t_R = 12.88$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 491 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 490, 经数据库匹配分子式为 $C_{26}H_{34}O_9$, 二级质谱中存在 m/z 161 $[M+H-330]^+$, m/z 369 $[M+H-122]^+$, m/z 175 $[M+H-316]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中 sudachinoid A 一致, 故推断为 sudachinoid A。

38 号峰 ($t_R = 13.11$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 389 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 388, 经数据库匹配分子式为 $C_{20}H_{20}O_8$, 二级质谱中存在 m/z 341 $[M+H-2CH_3-H_2O]^+$, m/z

359 $[M+H-2CH_3]^+$ 等碎片离子, 根据文献数据^[28]可推断为 5-去甲川陈皮素。

39 号峰 ($t_R = 13.44$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 261 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 260, 经数据库匹配分子式为 $C_{15}H_{16}O_4$, 二级质谱中存在 m/z 189 $[M+H-C_4H_8O]^+$, m/z 159 $[189-CH_2O]^+$, m/z 131 $[159-CO]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[24]中橙皮内酯一致, 故推断为橙皮内酯。

40 号峰 ($t_R = 13.53$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 473 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 472, 经数据库匹配分子式为 $C_{26}H_{32}O_8$, 二级质谱中存在 m/z 161 $[M+H-C_{18}H_{28}O_8]^+$, m/z 427 $[M+H-CH_2O_2]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[25]中去乙酰诺米林一致, 故推断为去乙酰诺米林。

41 号峰 ($t_R = 13.68$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 373 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 372, 经数据库匹配分子式为 $C_{20}H_{20}O_7$, 二级质谱中存在 m/z 343 $[M+H-CH_2O]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中甜橙黄酮一致, 故推断为甜橙黄酮。

42 号峰 ($t_R = 14.01$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 471 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 470, 经数据库匹配分子式为 $C_{26}H_{30}O_8$, 二级质谱中存在 m/z 161 $[M+H-C_{16}H_{22}O_6]^+$, m/z 425 $[M+H-C_2H_2]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[25]中柠檬苦素一致, 故推断为柠檬苦素。

43 号峰 ($t_R = 14.41$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 533 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 470, 经数据库匹配分子式为 $C_{28}H_{36}O_{10}$, 二级质谱中存在 m/z 161 $[M+H-C_{18}H_{28}O_8]^+$, m/z 369 $[M+H-C_3H_8O_6]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[25]中诺米林酸一致, 故推断为诺米林酸。

45 号峰 ($t_R = 14.94$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 515 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 514, 经数据库匹配分子式为 $C_{28}H_{34}O_9$, 二级质谱中存在 m/z 161 $[M+H-C_{18}H_{28}O_8]^+$, m/z 515 $[M+H-OH]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[25]中诺米林一致, 故推断为诺米林。

46 号峰 ($t_R = 15.2$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 433 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 432, 经数据库匹配分子式为 $C_{22}H_{24}O_9$, 二级质谱中存在 m/z 403 $[M+H-30]^+$, m/z 385 $[M+H-48]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中 3,5,6,7,8,3',4'-七甲氧基黄酮一致, 故推断其为 3,5,6,7,8,3',4'-七甲

氧基黄酮。

47 号峰 ($t_R = 15.37$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 359 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 358, 经数据库匹配分子式为 $C_{19}H_{18}O_7$, 二级质谱中存在 m/z 298 $[M+H-61]^+$, m/z 343 $[M+H-16]^+$ 等碎片离子, 根据文献数据^[29]可推断为 5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮。

48 号峰 ($t_R = 15.53$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 419 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 418, 经数据库匹配分子式为 $C_{21}H_{22}O_9$, 二级质谱中存在 m/z 389 $[M+H-2CH_3]^+$, m/z 361 $[M+H-58]^+$, m/z 371 $[M+H-48]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[17]中柚皮黄素一致, 故推断为柚皮黄素。

50 号峰 ($t_R = 16.25$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 389 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 388, 经数据库匹配分子式为 $C_{20}H_{20}O_8$, 二级质谱中存在 m/z 359 $[M+H-2CH_3]^+$, m/z 341 $[M+H-2CH_3-H_2O]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[25]中去甲川陈皮素一致, 故推断为去甲川陈皮素。

52 号峰 ($t_R = 17.5$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 203 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 202, 经数据库匹配分子式为 $C_{11}H_6O_4$, 二级

质谱中存在 m/z 131 $[M+H-CO_2-CO]^+$, m/z 119 $[M+H-3CO]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[25]中花椒毒酚一致, 故推断为花椒毒酚。

53 号峰 ($t_R = 17.51$ min) 在一级质谱中获得的准分子离子峰为 m/z 271 $[M+H]^+$, 说明其相对分子质量为 270, 经数据库匹配分子式为 $C_{16}H_{14}O_4$, 二级质谱中存在 m/z 203 $[M+H-C_5H_8]^+$, m/z 147 $[203-2CO]^+$, m/z 159 $[203-CO_2]^+$, m/z 131 $[159-CO]^+$ 等碎片离子, 与文献报道^[30]中异欧前胡素一致, 故推断为异欧前胡素。

3.1.3 裂解规律探讨 由化合物分析鉴定结果可知, 蜜麸枳壳中化学成分与枳壳类似, 主要为黄酮类、生物碱类、香豆素类等 3 大类, 此外还少量存在酚酸类、柠檬苦素类成分。其中柚皮素是黄酮类的代表性成分, 伞形花内酯是香豆素类的代表性成分, *N*-甲基酪胺是生物碱类的代表性成分, 阿魏酸是酚酸类的代表性成分, 且上述成分的质谱碎片裂解途径特征明显, 本实验初步对这 19 种代表性成分二级碎片裂解途径进行了解析, 结果见图 2、3。

3.2 GC-MS 成分鉴定结果

经 NIST08 标准质谱图库检索蜜麸枳壳挥发油和芳香水中化学成分, 结果发现, 挥发油组中鉴定

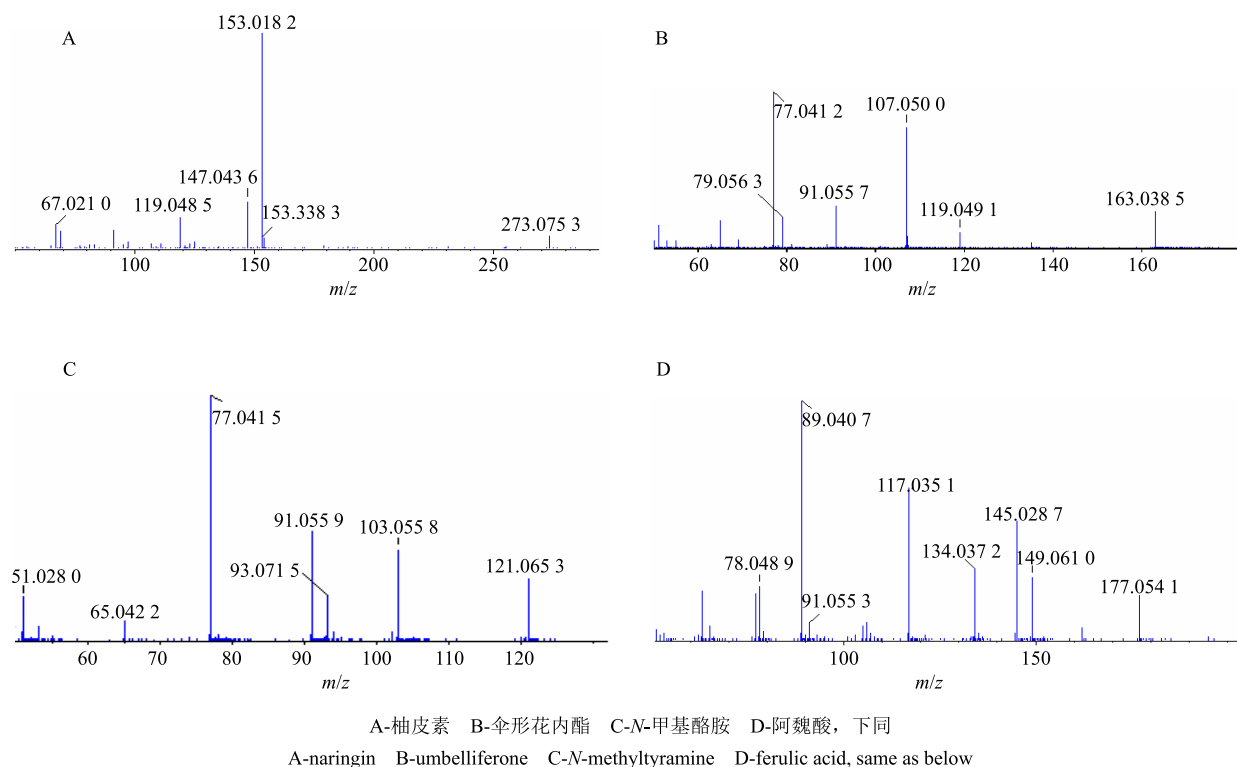


图 2 蜜麸枳壳中部分化学成分的质谱图

Fig. 2 Mass spectrogram of some chemical constituents in *Aurantii Fructus* with honeyed bran

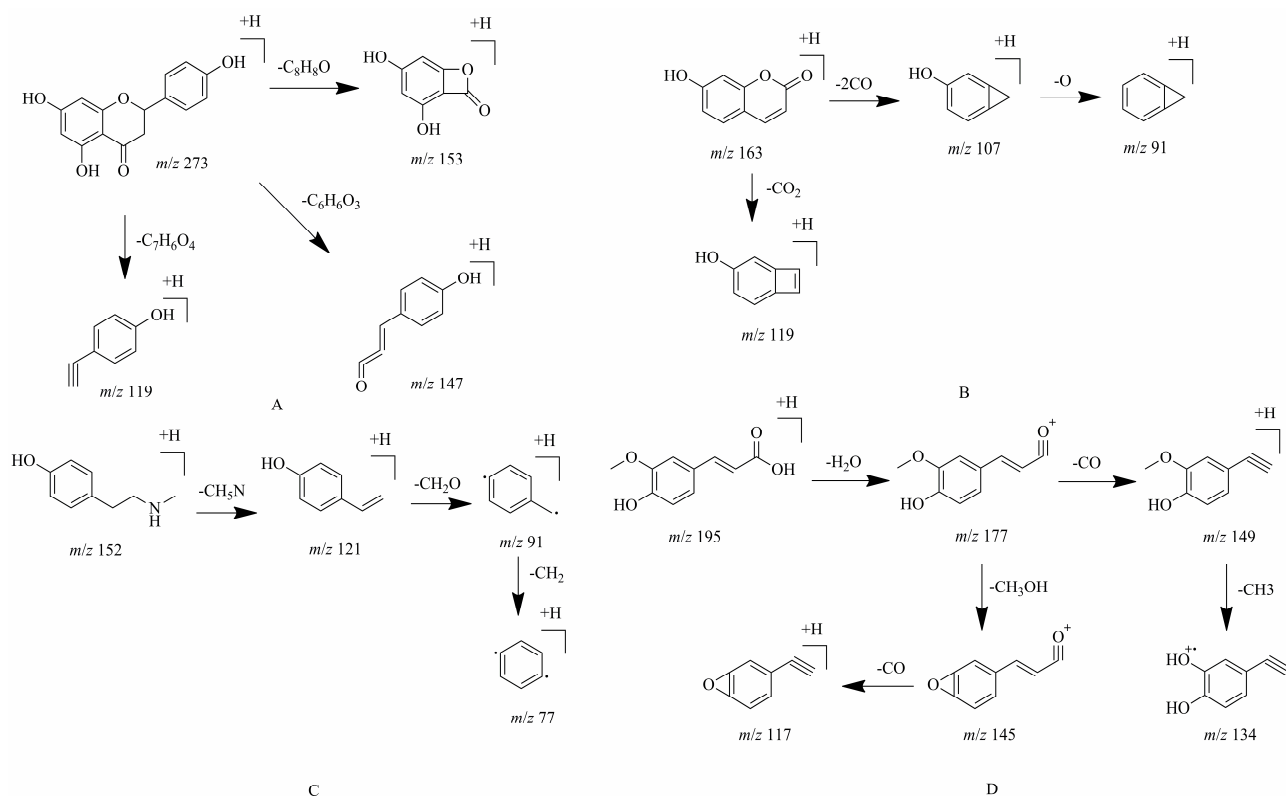


图 3 蜜麸枳壳中部分化学成分的可能裂解途径

Fig. 3 Pyrolysis pathway of some chemical constituents in *Aurantii Fructus* with honeyed bran

出 48 种成分, 其中包括烯类 25 种、醇类 11 种、碳氢化合物 7 种, 以及酮类、酯类、酚类、其他类化合物各 1 种; 芳香水中鉴定出 20 种成分, 其中包括烯类 9 种、碳氢化合物 5 种、其他类化合物 2 种, 以及醇类、酮类、酯类、酚类各 1 种。总离子流图及检测结果分别见图 4、表 3。

3.3 与 GAS、SS 蛋白对接结果

与 FD 疾病治疗靶点 GAS、SS 的分子对接结果显示, 在 UPLC-Q-TOF-MS 和 GC-MS 鉴定得到的 118 个化合物中, 有 14 个化合物的 LibDock Score ≥ 100 , 分别为圣草酚-7-O-葡萄糖苷、柚皮

素、柠檬苦素、川陈皮素、橙皮素、辛弗林、诺米林、5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮、香风草苷、咖啡酸、(1R)-(+)- α -蒎烯、D-柠檬烯、间伞花烃、 γ -松油烯, 上述成分与 GAS、SS 蛋白均具有较好的亲和力, 推测可能为蜜麸枳壳中发挥“宽中除胀”作用的主要活性成分。通过配体-蛋白相互作用二维平面图, 可以更直观的观察两者的相互作用及关键的氨基酸残基和分子官能团, 如柚皮素与 SS 蛋白通过 sigma 键产生相互作用, 而与 GAS 蛋白则通过形成氢键和产生范德华力产生相互作用, 具体见图 5。

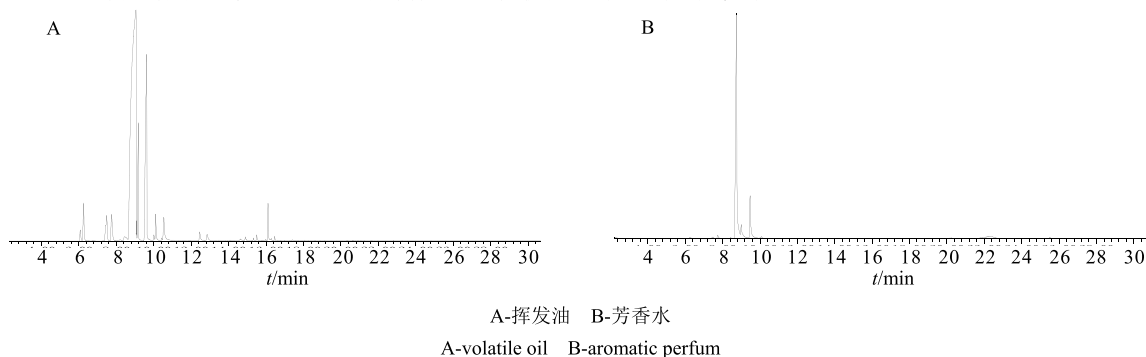


图 4 蜜麸枳壳挥发油和芳香香水总离子流

Fig. 4 Total ion chromatograms of volatile oil and aromatic perfume from *Aurantii Fructus* with honeyed bran

表 3 蜜麸枳壳挥发油和芳香水化学成分及其相对含量

Table 3 Chemical constituents and relative content of volatile oils and fragrance water in *Aurantii Fructus* with honeyed bran

编号	t_R/min	化合物名称	分子式	相对百分含量/%	
				挥发油	芳香水
1	6.25	(1 <i>R</i>)-(+)- α -蒎烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$		0.68
2	6.76	茨烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	0.03	
3	7.48	β -蒎烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$		0.93
4	7.75	β -月桂烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$		1.41
5	8.19	α -水芹烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	0.09	
6	8.44	α -蒎品烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	0.53	0.45
7	9.06	<i>D</i> -柠檬烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	66.75	79.60
8	9.18	间伞花烃	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	3.17	
9	9.62	γ -松油烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	16.98	12.13
10	10.01	α -甲基- α -[4-甲基-3-戊烯基] 环氧乙烷甲醇	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$	0.07	
11	10.10	异松油烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	1.09	
12	10.43	顺式氧化芳樟醇	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$	0.19	
13	10.55	芳樟醇	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	1.72	
14	12.45	(-)-4-蒎品醇	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	0.56	
15	12.84	α -松油醇	$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}$	0.57	
16	13.43	(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-rel-香芹醇	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$	0.03	
17	14.55	百里酚	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$	0.13	
18	15.33	反式石竹烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.09	
19	15.79	α -可巴烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.01	
20	15.93	朱栾倍半萜	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.01	
21	15.99	1,2,3,4,4a,5,6,8a-八氢-7-甲基-4-亚甲基-1-(1-甲基乙基)萘	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.04	
22	16.28	双环大根香叶二烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.08	
23	16.46	(1 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-1-异丙基-4,7-二甲基-1,2,3,5,6,8a-六氢萘	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.16	
24	17.84	斯巴醇	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$	0.06	
25	17.92	2-(6,10-二甲基-2-螺[4.5]癸-9-烯基)丙-2-醇	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$		
26	18.05	α -毕澄茄醇	$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}$	0.03	
27	18.37	3-羟基-2-吡啶甲酸	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_3$		
28	18.45	6-isopropenyl-4,8a-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalen-2-ol	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$	0.03	
29	19.94	棕榈酸	$\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$	0.01	
30	23.26	9-氧-新戊酰基- <i>N</i> -乙酰基秋水仙醇	$\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6$		0.08
31	6.26	(1 <i>S</i>)-(-)- α -蒎烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	2.24	
32	7.76	(1 <i>S</i>)-(-)- β -蒎烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	2.47	
33	11.23	3-萜烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	0.01	
34	14.89	<i>L</i> -柠檬烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	0.18	
35	15.15	5-甲基-2-(1-甲基乙烯基)-4-己烯-1-醇乙酸酯	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$	0.01	
36	6.08	双环[3.1.0]-4-甲基-1-异丙基己烷二脱氢衍生物		0.60	
37	7.75	双环[3.1.0]-4-甲基-1-异丙基-2-己烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	2.29	
38	8.08	双环[4.2.0]-6,7-二甲基辛烷		0.01	
39	11.38	(+)-氧化柠檬烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$	0.02	

续表 3

编号	t_R/min	化合物名称	分子式	相对百分含量/%	
				挥发油	芳香水
40	11.75	1-甲基-4-丙-1-烯-2-基-环己-2-烯-1-醇	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$	0.03	
41	11.91	7,7-二甲基-2-亚甲基-双环[2.2.1]庚烷	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	0.02	
42	13.15	环丙烷甲脒盐酸盐	$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_2\text{ClH}$	0.02	
43	13.48	香芹醇 1	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$	0.06	
44	14.07	(+)-4-萜烯	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}$	0.02	0.46
45	14.20	左旋香芹酮	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$	0.05	
46	15.50	(Z)- β -金合欢烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.22	
47	16.11	[S-(E,E)]-1-甲基-5-亚甲基-8-(1-甲基乙基)-1,6-环癸二烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	1.28	0.15
48	16.69	表圆形藻烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.01	
49	16.85	α -金合欢烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.01	
50	16.98	1-乙烯基-1-甲基-4-丙-2-亚基-2-丙-1-烯-2-基环己烷	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.01	
51	17.28	香橙烯氧化物 2	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$	0.01	
52	17.72	γ -芹子烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.03	
53	17.86	γ -雪松烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.01	
54	17.93	(-)-A-古芸烯	$\text{C}_{15}\text{H}_{24}$	0.01	
55	9.18	对伞花烃	$\text{C}_{10}\text{H}_{14}$		1.90
56	15.62	二十五烷	$\text{C}_{25}\text{H}_{52}$		0.08
57	18.63	二十八烷	$\text{C}_{28}\text{H}_{58}$		0.07
58	18.70	碘代十八烷	$\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{I}$		0.08
59	20.09	9-辛基-十七烷	$\text{C}_{25}\text{H}_{52}$		0.04
60	20.22	7,9-二叔丁基-1-噁螺[4.5]-6,9-癸二烯-2,8-二酮	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$		0.11
61	25.50	2,2'-亚甲基双-(4-甲基-6-叔丁基苯酚)	$\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_2$		0.48
62	20.14	3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)-丙酸甲酯	$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3$		0.05
63	16.48	早熟素II	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$		0.11
64	17.04	二十二烷	$\text{C}_{22}\text{H}_{46}$		0.06
65	22.26	4-胆甾烯-3-酮-缩氨基脒	$\text{C}_{28}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}$		4.16

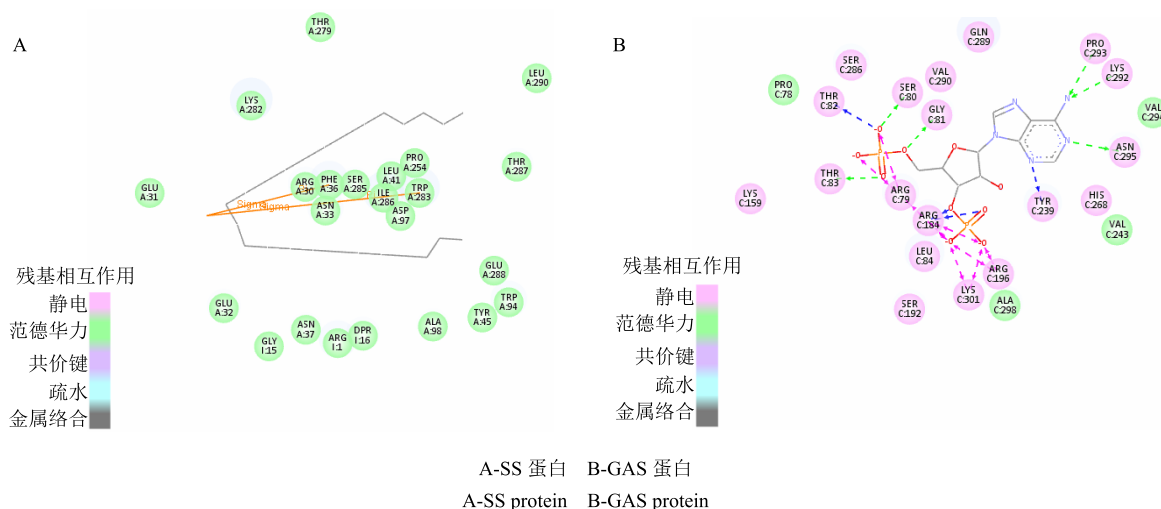


图 5 柚皮素与靶蛋白相互作用二维平面图

Fig. 5 Two-dimensional plan of interaction of SS protein with naringenin

4 讨论

中药炮制是联通中医与中药的桥梁,中药饮片作为中药配方颗粒、中药汤剂、中成药的原料药,其质量直接影响中药产品的质量与中医临床疗效^[31]。随着科技的不断进步,中药饮片的质量评价方法也从传统时期对于形色气味等外观性状的鉴定,发展为可精确量化的成分含量测定技术。近年来,已有学者先后提出了指纹图谱^[32]、一测多评^[33]、DNA 生物测序^[34]、人工智能仿生^[35]等技术与方法,为饮片质量标准评价体系的不断完善提供了新的思路。刘昌孝院士于 2016 年提出的“中药质量标志物”概念^[9],进一步密切了中药成分与功效之间的关系,可作为目前全面准确评价饮片质量标准的有效方法。本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS 及 GC-MS 技术对蜜麸枳壳的醇提液、挥发油和芳香水进行了分析,共鉴定出 118 个化学成分,主要包括黄酮类、生物碱类、香豆素类、酚酸类、柠檬苦素类、烯类、醇类、碳氢化合物酮类、酯类、酚类等,符合文献中^[36]关于枳壳化学成分的报道。据此分析,炮制过程中辅料蜜麸及加热处理对枳壳的中化学成分的影响,应主要表现为量变而非质变。

挥发油是枳壳的主要化学成分之一,具有促胃肠运动等药理作用,是枳壳“宽中除胀”的主要活性成分^[37]。中药中部分挥发性成分能在水中少量溶解,从而使其水溶液具有类似于挥发油的特有香气,此类芳香挥发性成分的饱和或近饱和水溶液通常称为芳香水^[38]。汤剂为中药煎煮、去渣后的药汁,是传统中医最主要的给药形式。中药经煎煮后,其中挥发性成分除部分混悬于汤剂之中外,另有少量溶解于其中,从而形成类似于芳香水的饱和或近饱和挥发性成分水溶液,故此推测芳香水中应含有部分药物中化学成分。枳壳为芸香科植物,富含挥发性成分,本研究在选取醇溶性部位以及挥发油作为研究对象以外,还选取芳香水作为成分检测部位,以期更加全面分析蜜麸枳壳中化学成分,为筛选 Q-marker 奠定基础。

FD 为临床常见消化疾病,以上腹胀痛、早饱、嗳气为主要症状,属中医“痞满”“胃脘痛”“嘈杂”范畴^[39],亦为枳壳“宽中除胀”适应症,因此,本研究选取 FD 作为蜜麸枳壳“宽中除胀”的疾病模型。胃肠激素 GAS 具有促进胃肠道分泌的功能,可通过增强结肠平滑肌的收缩,促进结肠运动;SS 可抑制胃肠道运动及各种胃肠激素的释放,并可以抑

制因 GAS 释放所引起的胃肠平滑肌细胞的收缩活动^[40]。陈瑞超等^[41]研究发现,增液八珍汤可通过调节便秘模型大鼠血液及肠壁组织中 GAS 和 SS 含量,产生促胃肠动力作用,说明 GAS 和 SS 是调控机体消化功能正常进行的重要指标。结合课题前期研究结果,故选择 GAS、SS 作为 FD 疾病的靶蛋白,借助网络药理学研究手段,通过活性分子筛选、靶点预测、分子对接及网络分析,将蜜麸枳壳中鉴定所得 118 种化学成分与 GAS、SS 蛋白进行分子对接,确定了圣草素-7-葡萄糖苷等 14 种成分对于 GAS 和 SS 蛋白具有较好的对接活性,因而推测上述成分可作为蜜麸枳壳中发挥核心药效作用的主要成分。

分子对接结果显示,《中国药典》2015 年版枳壳饮片质控指标柚皮苷、新橙皮苷并未被筛选为枳壳发挥宽中除胀作用的活性成分,而现代研究则发现,柚皮苷和新橙皮苷均具有较强的促胃排空、肠推进及调节肠道菌群作用^[42],新橙皮苷还可通过调节胃环氧合酶-2 (COX-2) 和胃 DNA 碎片的表达,改善由吡啶美辛诱导胃溃疡大鼠症状^[43],是枳壳发挥促胃肠动力的主要成分,也是柑橘属植物的专属性成分。而柚皮苷和新橙皮苷未能与 FD 疾病靶点 GAS、SS 的对接的原因,分析可能为此两者虽均为药物的主要入血成分,口服后可在肠道菌群的作用下,脱糖基化产生橙皮素和柚皮素被吸收进入肝脏,苷元直接与 GAS、SS 蛋白对接反应而发挥治疗作用。王喜军等^[44]研究发现,口服枳术丸后,在血浆中未检测到柚皮苷新和橙皮苷,进一步印证了该类成分不以原型产生疗效的推测。根据中药 Q-marker 必须为药物中固有存在的化学物质,而非代谢产物这一特点^[10],并结合上述分析,亦可将新橙皮苷和柚皮苷作为蜜麸枳壳的 Q-marker。

对筛选所得与 FD 治疗作用相关的活性成分进行分析后发现,化合物种类主要为黄酮类、萜类、酚类以及生物碱类。其中黄酮类有 6 种,分别为圣草酚-7-O-葡萄糖苷、柚皮素、川陈皮素、橙皮素、5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮、香风草苷;萜类有 6 种,分别为 D-柠檬烯、 γ -松油烯、柠檬苦素、间伞花烯、诺米林、(1R)-(+)- α -蒎烯;酚类有咖啡酸,生物碱类有辛弗林。对上述成分进行文献验证,发现柚皮苷、橙皮苷、川陈皮素、柠檬苦素、诺米林、(1R)-(+)- α -蒎烯、D-柠檬烯、1,4-环己二烯、 γ -松油烯、辛弗林等均有相关文献报道。如谭舒舒等^[45]发现柚皮素及橙皮素对正常小鼠小肠推进具有明显推

进作用,并对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌有较好的抑菌活性,能够通过调节肠道菌群而发挥宽中除胀作用;郑莹等^[37]研究发现,*D*-柠檬烯对胃排空、肠蠕动具有明显的促进作用,能抑制胃肠平滑肌收缩,且与剂量呈正相关性。此外,*D*-柠檬烯还可促进消化液的分泌^[46-47]; (1*R*)-(+)- α -蒎烯有抑制白色念珠菌、改善溃疡等作用,可用于对因白色念珠菌感染引起的肺炎及肠胃炎^[48];官福兰^[49]研究发现,辛弗林具有促胃肠动力作用,其作用机制可能是通过介导 5-HT、 Adr 受体对平滑肌产生抑制作用;而诺米林则可增强小肠黏膜和肝脏中谷肌甘肽转移酶的活性,具有抑制化学物质的致癌作用^[50]。

根据分子对接结果以及分析,本实验初步预测了蜜麸枳壳中 16 个成分可作为 Q-Marker 成分,分别为柚皮苷、新橙皮苷、圣草酚-7-*O*-葡萄糖苷、柚皮素、柠檬苦素、川陈皮素、橙皮素、辛弗林、诺米林、5-羟基-6,7,8,4'-四甲氧基黄酮、香风草苷、咖啡酸、(1*R*)-(+)- α -蒎烯、*D*-柠檬烯、间伞花烃、 γ -松油烯。本课题组后续将在目前研究的基础上,基于蜜麸枳壳的核心功效,对初步筛选出的 Q-Marker 进行定量分析,并结合代谢组学进一步验证本实验预测结果,为樟帮特色蜜麸枳壳炮制机制以及质量标准的建立奠定研究基础。

参考文献

- [1] 龚千锋. 中药炮制学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [2] 龚千锋. 樟树中药炮制全书 [M]. 南昌: 江西人民出版社, 1983.
- [3] 祝婧, 钟凌云, 叶喜德, 等. 枳壳不同炮制品的燥性比较及其对功能性消化不良大鼠胃肠功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 20-26.
- [4] 祝婧, 钟凌云, 童恒力, 等. 基于调控大鼠胃肠 c-kit 和 SCF mRNA 表达的枳壳燥性及炮制减燥机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 10-15.
- [5] 祝婧, 钟凌云, 王凤娇, 等. 中药枳壳“宽中除胀”作用及炮制增效机制分析 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 1914-1920.
- [6] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [7] Ma C, Gao W, Ying G, et al. Identification of chemical constituents in extracts and rat plasma from *Fructus Aurantii* by UPLC-PDA-Q-TOF/MS [J]. *Phytochem Anal*, 2011, 22(2): 112-118.
- [8] 李陈雪, 杨玉赫, 冷德生, 等. 枳壳化学成分及药理作用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 158-161.
- [9] 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.
- [10] 刘昌孝. 基于中药质量标志物的中药质量追溯系统建设 [J]. 中草药, 2017, 48(18): 3669-3676.
- [11] 施学骄, 黄伟, 刘友平. 枳壳果皮、核瓤有效成分的比较研究 [J]. 中国药房, 2012, 23(27): 2537-2537.
- [12] 于国华, 杨洪军, 李俊芳, 等. 基于 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS 技术分析枳壳中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3371-3378.
- [13] Liu W Y, Zhou C, Yan C M, et al. Characterization and simultaneous quantification of multiple constituents in *Aurantii Fructus Immaturus* extracts by HPLC-DAD-ESI-MS/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(6): 456-463.
- [14] 杜国华, 王宏旭, 闫征, 等. 灵芝三萜化合物的抗肿瘤靶点预测与活性验证 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 517-522.
- [15] Guo J H, Li G Z, Meng Q Y, et al. Study on alkaloids in *Fructus Hordei Germinatus* [J]. *Med Plant*, 2018, 9(6): 19-22.
- [16] 贾志鑫. 脂质组学分析技术的研究及其在与疾病相关潜在生物标志物和中药作用机制研究中的应用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [17] 张栋健, 李薇, 何庆文, 等. UHPLC-Q-TOF-MS 分析枳壳炮制前后成分变化 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 2070-2080.
- [18] 邢天天. 基于 UPLC-QToF-MS 的宽皮柑橘和橙果皮化学成分及代谢组学研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2018.
- [19] 詹勤. 桔梗在升陷汤中引经作用及其化学成分研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [20] 胡晓茹, 杨美丽, 孙磊, 等. 三七伤药片超高效液相色谱特征图谱的研究 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(10): 1755-1762.
- [21] Lin Z T, Wang H, Xu Y, et al. Identification of antioxidants in *Fructus Aurantii* and its quality evaluation using a new on-line combination of analytical techniques [J]. *Food Chem*, 2012, 134(2): 1011-1018.
- [22] Chen H F, Zhang W G, Yuan J B, et al. Simultaneous quantification of polymethoxylated flavones and coumarins in *Fructus Aurantii* and *Fructus Aurantii Immaturus* using HPLC-ESI-MS/MS [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2011, 59(11): 298-303.
- [23] 万茵, 谢明勇, 曾小星. 车前子总黄酮的纯化及其成分的液相质谱联用分析 [J]. 食品科学, 2008, 29(2): 328-332.
- [24] 刘群娣, 谢春燕, 闫李丽, 等. 化橘红化学成分的

- HPLC-DAD-MS/MS 分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(5): 864-867.
- [25] 徐洋洋. 白术芍药散炮制前后化学成分的变化及与溃疡性结肠炎疗效的相关性研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [26] Zhao X, Yang D H, Xu F, *et al.* The *in vivo* absorbed constituents and metabolites of Danshen decoction in rats identified by HPLC with electrospray ionization tandem ion trap and time-offlight mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2015, 29(2): 285-304.
- [27] 柳文媛, 周晨, 闫翠敏, 等. HPLC-DAD-ESI-MS/MS 法用于枳实提取物的化学成分分析及多组分同时定量测定 (英文) [J]. 中国天然药物, 2012, 10(6): 456-463.
- [28] 陈伟康, 马双成, 罗跃华, 等. 超高效液相串联质谱法同时测定乳块消颗粒中 6 种成分的含量 [J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(7): 629-633.
- [29] Mei W L, Han Z, Cui H B, *et al.* A new cytotoxic iridoid from *Callicarpa nudiflora* [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24(10): 899-904.
- [30] 田玉路. 前胡质量评价方法及呋喃香豆素类同分异构体质谱分析方法研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [31] 罗国安, 王义明, 曹进, 等. 建立我国现代中药质量标准体系的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(4): 5-11.
- [32] 李强, 杜思邈, 张忠亮, 等. 中药指纹图谱技术进展及未来发展方向展望 [J]. 中草药, 2013, 44(22): 3095-3104.
- [33] 段金芳, 肖洋, 刘影, 等. 一测多评法与电子眼和电子舌技术相结合优化山茱萸蒸制时间 [J]. 中草药, 2017, 48(6): 1108-1116.
- [34] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹. 生物评价在中药质量标准化中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(3): 514-518.
- [35] 刘瑞新, 陈鹏举, 李学林, 等. 人工智能感官: 药学领域的新技术 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(4): 559-567.
- [36] 李敏. 枳壳化学成分的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [37] 郑莹, 王帅, 孟宪生, 等. 中药枳壳挥发油成分气相色谱-质谱联用分析和促进胃肠动力药效研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(3): 516-518.
- [38] 陈海燕, 王明吉. 下垂白千层芳香水的化学成分分析 [J]. 广西林业科学, 2011, 40(2): 145-146.
- [39] 潘灿, 闫丽辉, 穆标, 等. 胃肠安丸对功能性消化不良肝郁脾虚大鼠胃动素的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3673-3676.
- [40] 刘红玉, 李志婷. 功能性消化不良患者焦虑、抑郁状态与胃窦黏膜 GAS 及 SS 表达的关系 [J]. 山东医药, 2016, 56(18): 57-58.
- [41] 陈瑞超, 佟瑶, 李玉刚, 等. 增液八珍汤对大鼠胃泌素、P 物质及生长抑素含量的影响 [J]. 光明中医, 2015, 30(10): 2098-2010.
- [42] 秦慧民, 朱思明, 于淑娟. 橙皮苷及铜配合物的抑菌抗氧化活性研究 [J]. 食品科技, 2006(6): 81-83.
- [43] Chen K H, Weng M S, Lin J K. Tangeretin suppresses JNK, IL-1 β -induced cyclooxygenase (COX)-2 expression through inhibition of p38 MAPK and AKT activation in human lung carcinoma cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2007, 73(2): 215-227.
- [44] 王喜军, 陈曦, 曹洪欣, 等. 口服枳术丸后人体内橙皮苷、柚皮苷的药代动力学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8): 18-20.
- [45] 谭舒舒, 陈海芳, 罗小泉, 等. 枳壳中芸香柚皮苷和橙皮苷配伍对正常小鼠小肠推进作用的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2017, 4(4): 56-60.
- [46] 王伟江. 天然活性单萜——柠檬烯的研究进展 [J]. 中国食品添加剂, 2005(1): 33-37.
- [47] 黄巧娟, 孙志高, 龙勇, 等. D-柠檬烯抗癌机制的研究进展 [J]. 食品科学, 2015, 36(7): 240-244.
- [48] 夏忠弟, 余俊龙. α -蒎烯对白色念珠菌生物合成的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(1): 44-46.
- [49] 官福兰. 陈皮、枳壳对胃肠运动作用规律和分子机理的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2002.
- [50] 徐云, 徐建, 白冰, 等. 枳壳主要化学成分研究进展 [J]. 食品与药品, 2018, 20(3): 244-247.