

基于 UPLC-Q/TOF-MS 的小儿消积止咳口服液化学物质组快速辨识研究

吴美琪¹, 刘建庭², 许浚^{2,3}, 张铁军^{2,3*}, 贾景明^{1*}

1. 沈阳药科大学 中药资源教研室, 辽宁 沈阳 110016

2. 释药技术与药代动力学国家重点实验室(天津药物研究院), 天津 300462

3. 天津药物研究院 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

摘要: 目的 基于 UPLC-QTOF-MS 系统解析小儿消积止咳口服液物质组。方法 采用 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 以 0.1% 甲酸乙腈-0.1% 甲酸水溶液进行梯度洗脱, 柱温 40 °C, 体积流量 0.4 mL/min, 进样量 5 μL; 质谱条件为 XEVO-G2 QTOF 质谱仪, 电喷雾离子源, 正、负离子模式扫描。结果 通过对照品确认、高分辨质谱数据分析及文献检索比对, 共鉴别出 108 个化学成分, 包括 37 个黄酮类、11 个生物碱类、13 个三萜类、4 个木脂素类、2 个香豆素类、5 个简单苯丙素类、4 个苯乙醇苷类、14 个有机酸类以及 18 个包括氨基酸、聚炔类等其他化学成分。结论 建立的方法可系统、准确、快速辨识小儿消积止咳口服液中多种化学成分, 为后续对口服液质量及药效研究提供物质基础。

关键词: 小儿消积止咳口服液; UPLC-Q/TOF-MS; 化学物质组; 黄酮类; 生物碱类; 三萜类

中图分类号: R284.1

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2021)23-7117-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.23.006

Rapid identification of chemical material basis of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid based on UPLC-Q/TOF-MS

WU Mei-qi¹, LIU Jian-ting², XU Jun^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,3}, JIA Jing-ming¹

1. Department of Traditional Chinese Medicinal Resources, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

Abstract: Objective To analyze the chemical material basis of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid (小儿消积止咳口服液) by UPLC-Q/TOF-MS. **Methods** The separation was performed on ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm, Waters US) column with gradient elution of 0.1% formic acid acetonitrile-0.1% formic acid aqueous solution. The column temperature was 40 °C, the flow rate was 0.4 mL/min, the injection volume was 5 μL, and the mass spectrometry condition was XEVO-G2 Q/TOF mass spectrometer, electrospray ion source, positive and negative mode scanning. **Results** A total of 108 chemical components were identified by reference substance confirmation, high mass spectrometry data analysis and the comparison of related literature. The chemical material basis was composed of 37 flavonoids, 11 alkaloids, 13 triterpenes, 4 lignanoids, 2 coumarins, 5 simple phenylpropanoids, 4 phenethyl alcohol glycosides, 14 organic acids, and 18 other compound including amino acids and polyacetylenes. **Conclusion** This study can help identify various chemical constituents of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid systematically, accurately and rapidly, which provides the material basis for the follow-up study on the quality and pharmacodynamics of the oral liquid.

Key words: Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid; UPLC-Q/TOF-MS; chemical material basis; flavonoids; alkaloids; triterpenes

收稿日期: 2021-06-09

基金项目: “中医药现代化研究”重点专项(2019YFC1711201); 国家自然科学基金重点项目(81830111); 国家重大新药创制计划课题(2018ZX09721004-006); 中央引导地方科技发展专项(20ZYCGSN00200)

作者简介: 吴美琪, 女, 硕士研究生。E-mail: wumeiqi2021@163.com

*通信作者: 贾景明, 男, 教授。E-mail: jiajingming@163.com

张铁军, 男, 研究员。E-mail: zhangtj@tjipr.com

小儿消积止咳口服液是依据“食积咳嗽”论治理论研制的儿科用中药制剂^[1],为国家中药保护品种,由炒山楂、槟榔、枳实、蜜枇杷叶、瓜蒌、炒莱菔子、炒葶苈子、桔梗、连翘、蝉蜕 10 味药组成,具有清热肃肺、消积止咳的功能,临床用于小儿饮食积滞、痰热蕴肺所致的咳嗽、夜间加重、喉间痰鸣、腹胀、口臭等症^[2]。目前对小儿消积止咳口服液的研究多为其联合用药对小儿肺炎等疾病的临床疗效和安全性的观察^[3-5],对于其物质组的研究未见报道。近年来液质联用技术在中药复方中的应用愈见广泛,为复方中有效物质的探寻提供了强有力的支持,本实验采用 UPLC-Q/TOF-MS 技术,对小儿消积止咳口服液的化学成分进行了全面表征,共鉴别或表征出 108 个化学成分,揭示了其化学物质组成,为后续研究提供实验支持。

1 仪器与试剂

ACQUITY UPLC 液相色谱仪、XEVO-G2 QTOF 质谱仪;ME104/02 电子天平(METTLER TOLEDO 公司);G&G JJ100 电子天平(美国双杰兄弟公司);高速中药粉碎机(浙江瑞安市永历制药机械有限公司);SB-3200DTN 超声波清洗机(宁波新芝生物科技公司)。

枸橼酸(批号 100396-201603,质量分数 100%)、金丝桃苷(批号 111521-201205,质量分数 93.3%)、芦丁(批号 100080-200707,质量分数 100%)、绿原酸(批号 110753-200413,质量分数 98%)、氢溴酸槟榔碱(批号 111684-202003,质量分数 99.8%)、柚皮苷(批号 110722-201815,质量分数 90%)、熊果酸(批号 110742-201421)、异槲皮苷(批号 111809-201403,质量分数 98%)、3,29-二苯甲酰基栝楼仁三醇(批号 111931-201804,质量分数 98.8%)、木犀草素(批号 111520-201605,质量分数 99.6%)、芥子碱硫酸盐(批号 111702-202006,质量分数 99%)、槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖-7-O-β-D-龙胆双糖苷(批号 111854-201905,质量分数 94.5%)、桔梗皂苷 D(批号 111851-201708,质量分数 95%)、连翘酯苷 A(批号 111810-201707,质量分数 95%)购自中国食品药品检定研究院;原儿茶酸(批号 110809-200604,质量分数 95%)、表儿茶素(批号 110878-200102,质量分数 95%)、齐墩果酸(批号 110709-200505,质量分数 95%)、异鼠李素(批号 110860-200608,质量分数 95%)、阿魏酸(批号 0773-9910,质量分数 95%)购自中国药

品生物制品检定所;槲皮素(批号 MUST-18101104,质量分数 95%)、辛弗林(批号 MUST-14082611,质量分数 98%)、芸香柚皮苷(批号 MUST-17030408,质量分数 99.2%)、橙皮素(批号 MUST-16040814,质量分数 95%)、新橙皮苷(批号 MUST-17040707,质量分数 98.1%)、柚皮素(批号 MUST-16032406,质量分数 95%)购自成都曼斯特生物科技有限公司;连翘酯苷 B(批号 ps10061801,质量分数 99%)购自成都普思生物科技有限公司;橙皮苷(批号 P06D9F77001,质量分数 98%)、槲皮苷(批号 P19D10F106420,质量分数 98%)购自上海源叶生物科技有限公司。小儿消积止咳口服液及其原料药材:炒山楂、槟榔、枳实、蜜枇杷叶、瓜蒌、炒莱菔子、炒葶苈子、桔梗、连翘、蝉蜕 10 味药材饮片均由山东鲁南厚普制药有限公司提供,经天津药物研究院中药现代研究部张铁军研究院鉴定,均符合《中国药典》2020 年版一部有关规定。

2 方法与结果

2.1 供试品溶液的制备

2.1.1 小儿消积止咳口服液溶液的制备 取小儿消积止咳口服液 2 mL,置 10 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.1.2 药材溶液的制备 炒山楂、槟榔、连翘打粉过五号筛;枳实、炒葶苈子打粉过四号筛;炒莱菔子、蝉蜕、瓜蒌打粉过三号筛;蜜枇杷叶、桔梗打粉过二号筛。准确称量与制剂同等生药量的处方中各药材分别置于 50 mL 具塞锥形瓶中,精密加入 60%甲醇 20 mL,超声 30 min,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,取续滤液,即得。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取各对照品适量,置 25 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,制成质量浓度约为 40 μg/mL 的混合对照品溶液。

2.3 色谱条件

采用 ACQUITY UPLC 系统,色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm, Waters 美国)色谱柱;以 0.1%甲酸乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)进行梯度洗脱,0~5 min, 5%~13% A; 5~20 min, 13%~25% A; 20~25 min, 25%~60% A; 25~35 min, 60%~90% A;柱温 40 °C,体积流量 0.4 mL/min,进样量 5 μL。

2.4 质谱条件

质谱鉴定采用 Xevo™ G2Q-TOF 系统。离子源

为 ESI 源, 正、负离子模式检测; 脱溶剂气体积流量为 800 L/h; 脱溶剂气温度为 400 °C; 锥孔气体积流量为 50 L/h; 源温度为 120 °C; 正离子毛细管电压为 3.0 kV, 负离子毛细管电压 2.5 kV; 锥孔电压为 35 V。校准液采用亮氨酸脑啡肽 $[M+H]^+$ (m/z 556.277 1)、 $[M-H]^-$ (m/z 554.261 5) 进行实时质量校准, 体积流量为 5 μ L/min。为了获得物质母离子及碎片离子信息, 采用 MS^E 模式进行样品测定, 参数如下: 1 通道的扫描范围 m/z 50~1500, 扫描时间 1.0 s, 扫描延迟 20 ms, 碰撞能量 6 eV; 2 通

道的扫描范围 m/z 50~1500, 扫描时间 1.0 s, 扫描延迟 20 ms, 碰撞能量 30~50 eV。

2.5 实验结果

通过对照品的比对, 结合准分子离子、二级碎片离子信息、相关文献以及数据库^[6], 共鉴别出 108 个化学成分, 包括 37 个黄酮类、11 个生物碱类、13 个三萜类、4 个木脂素类、2 个香豆素类、5 个简单苯丙素类、4 个苯乙醇苷类、14 个有机酸类以及 18 个其他类成分^[7-26]。小儿消积止咳口服液中化学成分的基峰色谱图见图 1, 具体成分信息见表 1。

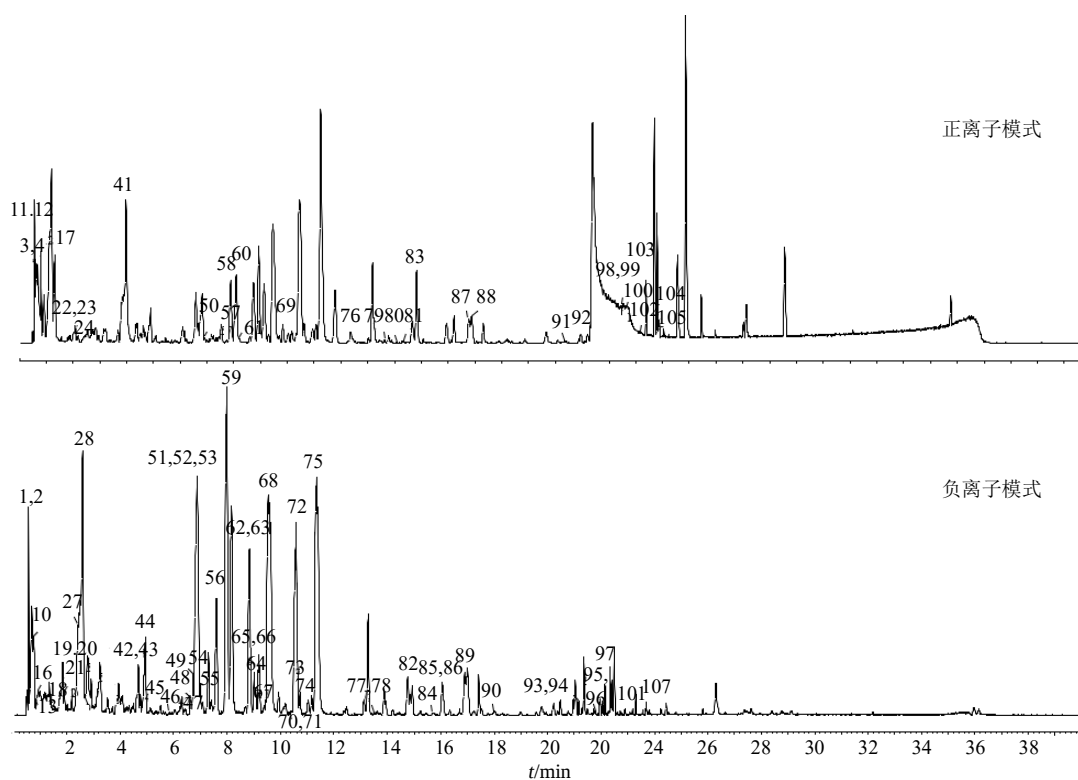


图 1 基于 UPLC-Q/TOF-MS 的小儿消积止咳口服液化学成分基峰色谱图

Fig. 1 Base peak chromatogram (BPIs) of chemical components of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid by UPLC-Q/TOF-MS

表 1 小儿消积止咳口服液的化学成分 LC-MS 数据

Table 1 LC-MS data of chemical constituents of Xiao'er Xiaoji Zhike Oral Liquid

编号	t_R /min	准分子离子	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子	分子式	名称	来源
1	0.56	$[M-H]^-$	181.071 2	181.072 6	7.73	179, 165, 101	$C_6H_{14}O_6$	鼠李糖/甘露醇 ^[7]	炒山楂
2	0.58	$[M-H]^-$	533.171 8	533.171 6	-0.38	377, 341, 101	$C_{19}H_{34}O_{17}$	吡喃葡萄糖基- 呋喃果苷奎宁酸 ^[8]	炒山楂
3	0.62	$[M+H]^+$	144.102 5	144.102 7	1.75	134, 114, 107	$C_7H_{13}NO_2$	3-哌啶甲酸甲酯 ^[9]	槟榔
4	0.63	$[M+H]^+$	168.102 5	168.103 1	3.57	150, 135, 107	$C_9H_{13}NO_2$	辛弗林 ^[10]	枳实
5	0.65	$[M+H]^+$	118.086 8	118.087 1	2.54	107, 91, 86, 81	$C_5H_{11}NO_2$	L-缬氨酸 ^[9]	槟榔

续表 1

编号	t _R /min	准分子离子	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	误差 (×10 ⁻⁶)	碎片离子	分子式	名称	来源
6	0.66	[M+H] ⁺	128.071 2	128.070 6	-4.68	110, 81	C ₆ H ₉ NO ₂	异去甲基槟榔次碱 ^[9]	槟榔
7	0.68	[M+H] ⁺	128.071 2	128.070 4	-6.25	110, 81	C ₆ H ₉ NO ₂	去甲基槟榔次碱 ^[9]	槟榔
8	0.71	[M+H] ⁺	142.086 8	142.087 3	3.52	113, 110, 81	C ₇ H ₁₁ NO ₂	去甲基槟榔碱 ^[9]	槟榔
9	0.74	[M+H] ⁺	343.124 0	343.122 4	-4.66	179, 161, 101,	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	蔗糖 ^[6]	辅料
10	0.74	[M-H] ⁻	133.013 7	133.014 1	3.01	115, 71	C ₄ H ₆ O ₅	苹果酸 ^[7]	炒山楂
11	0.75	[M+H] ⁺	142.086 8	142.086 6	-1.41	113, 110, 81	C ₇ H ₁₁ NO ₂	槟榔次碱 ^[11]	槟榔
12	0.80	[M+H] ⁺	156.102 5	156.101 6	-5.77	141, 125, 97, 82	C ₈ H ₁₃ NO ₂	氢溴酸槟榔碱 ^{*[11]}	槟榔
13	0.81	[M-H] ⁻	191.019 2	191.019 6	2.09	111	C ₆ H ₈ O ₇	枸橼酸 ^{*[7]}	桔梗、炒山楂
14	0.81	[M+H] ⁺	182.081 7	182.082 7	5.49	163, 145, 136	C ₉ H ₁₁ NO ₃	L-酪氨酸 ^[9]	槟榔
15	0.81	[M+H] ⁺	268.104 6	268.105 3	2.61	136	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	腺苷 ^[12]	瓜蒌
16	0.95	[M-H] ⁻	309.118 6	309.118 4	-0.65	191, 179, 161	C ₁₂ H ₂₂ O ₉	4,6-dideoxysucrose ^[8]	炒山楂
17	1.29	[M+H] ⁺	144.048 3	144.048 9	4.17	127, 87	C ₆ H ₉ NOS	5-甲亚砷基戊-4-烯腈 ^[13]	炒莱菔子
18	1.64	[M-H] ⁻	153.018 8	155.021 4	5.88	138, 109	C ₇ H ₆ O ₄	原儿茶酸 ^{*[14]}	连翘
19	1.83	[M-H] ⁻	475.145 2	475.146 4	2.53	313, 151	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₃	香兰素乳糖苷 ^[8]	炒山楂
20	1.84	[M-H] ⁻	375.129 1	375.129 7	1.60	213	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	五福花苷酸 ^[15]	连翘
21	1.90	[M-H] ⁻	353.087 3	353.087 9	1.70	191, 179	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	新绿原酸 ^[16]	蜜枇杷叶、炒山楂
22	1.98	[M+H] ⁺	127.039 5	127.040 2	5.51	99	C ₆ H ₆ O ₃	5-羟甲基糠醛 ^[16]	蜜枇杷叶
23	2.01	[M+H] ⁺	205.097 7	205.097 2	-2.44	190, 161, 146	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	L-色氨酸 ^[9]	槟榔
24	2.28	[M+H] ⁺	178.036 0	178.036 3	1.69	144, 130	C ₆ H ₁₁ NOS ₂	萝卜硫素 ^[13]	炒莱菔子
25	2.32	[M+Na] ⁺	323.110 7	323.111 2	1.55	194, 137, 121	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	毛柳苷 ^[17]	连翘
26	2.33	[M-H] ⁻	255.050 5	255.051 8	5.10	243, 195	C ₁₁ H ₁₂ O ₇	dimethyl 3,6-dihydroxy-4-methoxyphthalate ^[8]	炒山楂
27	2.45	[M-H] ⁻	137.023 9	137.024 1	1.46	135, 115, 101	C ₇ H ₆ O ₃	3,4-二羟基苯甲醛 ^[18]	蝉蜕
28	2.58	[M-H] ⁻	461.165 9	461.166 8	1.95	135	C ₂₀ H ₃₀ O ₁₂	连翘酯苷 E ^[19]	连翘
29	2.66	[M-H] ⁻	191.055 6	191.056 3	3.66	175, 147	C ₇ H ₁₂ O ₆	奎宁酸 ^[23]	桔梗
30	2.75	[M-H] ⁻	289.071 2	289.069 2	-6.92	137, 125, 123	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	儿茶素 ^[9]	槟榔
31	2.80	[M-H] ⁻	787.193 3	787.197 6	5.46	625, 463, 301	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₂	槲皮素-3-O-β-D-葡萄糖-7-O-β-D-龙胆双糖苷 ^{*[20]}	炒葶苈子
32	2.87	[M-H] ⁻	353.087 3	353.088 1	2.27	191, 175, 173	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	绿原酸 ^{*[16]}	蜜枇杷叶、炒山楂
33	3.15	[M-H] ⁻	239.055 6	239.056 3	2.93	195, 179	C ₁₁ H ₁₂ O ₆	2-benzyl-2,3-dihydroxybutanedioic acid ^[8]	炒山楂
34	3.17	[M-H] ⁻	353.087 3	353.087 8	1.42	191	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	隐绿原酸 ^[16]	蜜枇杷叶
35	3.24	[M-H] ⁻	179.034 4	179.034 8	2.23	135	C ₉ H ₈ O ₄	咖啡酸 ^[15]	炒山楂、连翘
36	3.44	[M-H] ⁻	625.140 5	625.141 7	1.92	463, 301	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	槲皮素-7-O-β-龙胆二糖苷 ^[20]	炒葶苈子
37	3.56	[M-H] ⁻	771.198 4	771.198 7	0.39	609, 447, 185	C ₃₃ H ₄₀ O ₂₁	山柰酚-3-O-β-D-吡喃葡萄糖基-7-O-β-龙胆二糖苷 ^[20]	炒葶苈子
38	3.71	[M-H] ⁻	547.166 3	547.167 5	2.19	385, 223, 190	C ₂₃ H ₃₂ O ₁₅	Z-芥子酸龙胆二糖苷 ^[13]	炒莱菔子
39	3.88	[M-H] ⁻	801.208 9	801.209 4	0.62	639, 477, 315	C ₃₄ H ₄₂ O ₂₂	异鼠李素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖基-7-O-β-龙胆二糖苷 ^[20]	炒葶苈子
40	3.94	[M-H] ⁻	485.129 5	485.128 7	-1.65	353, 191	C ₂₁ H ₂₆ O ₁₃	法箴枝苷 ^[10]	枳实
41	3.97	[M+H] ⁺	310.165 4	310.164 6	-2.58	251, 179	C ₁₆ H ₂₄ NO ₅ ⁺	芥子碱 ^{*[13,20]}	炒莱菔子、炒葶苈子

续表 1

编号	tr/min	准分子离子	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子	分子式	名称	来源
42	4.67	[M-H] ⁻	639.156 1	639.155 5	-0.94	477, 315	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₇	isorhamnetin-7-O- β -gentiobioside ^[20]	炒葶苈子
43	4.68	[M-H] ⁻	593.150 6	593.151 7	1.85	431, 341, 269	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	牡荆素葡萄糖苷 ^[7]	炒山楂
44	4.95	[M-H] ⁻	547.166 3	547.166 7	0.73	385, 223, 190	C ₂₃ H ₃₂ O ₁₅	E-芥子酸龙胆二糖苷 ^[13]	炒莱菔子
45	5.13	[M-H] ⁻	385.113 5	385.114 5	2.60	371, 325, 223	C ₁₇ H ₂₂ O ₁₀	芥子酸葡萄糖苷 ^[13]	炒莱菔子
46	5.84	[M-H] ⁻	681.239 5	681.238 3	-1.76	519, 357	C ₃₂ H ₄₂ O ₁₆	松脂醇二葡萄糖苷 ^[15]	连翘
47	6.41	[M-H] ⁻	609.145 6	609.145 3	-0.49	301	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	山柰酚-3,7-二葡萄糖苷 ^[16]	蜜枇杷叶
48	6.65	[M-H] ⁻	463.087 7	463.088 9	2.59	301	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	金丝桃苷 ^[7,16]	炒山楂、蜜枇杷叶
49	6.74	[M-H] ⁻	609.145 6	609.148 1	4.10	463, 301	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	芦丁 ^[7,15-16]	炒山楂、连翘、 蜜枇杷叶
50	6.93	[M+H] ⁺	197.117 8	197.118 5	3.55	179, 163, 149	C ₁₁ H ₁₆ O ₃	黑麦草内酯 ^[12]	瓜蒌
51	6.98	[M-H] ⁻	463.087 7	463.088 0	0.65	301	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	异槲皮苷 ^[7,16]	炒山楂、蜜枇杷叶
52	6.98	[M-H] ⁻	287.055 6	287.056 4	2.79	271, 179, 161, 151	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	圣草酚 ^[21]	枳实
53	6.99	[M-H] ⁻	595.166 3	595.167 2	1.51	459, 287, 151	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₅	圣草枸橼苷 ^[21]	枳实
54	7.04	[M-H] ⁻	223.060 6	223.060 1	-2.24	179, 161, 135	C ₁₁ H ₁₂ O ₅	芥子酸 ^[22]	莱菔子
55	7.44	[M-H] ⁻	447.092 7	447.094 1	3.13	285, 275	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	木犀草苷 ^[12]	瓜蒌
56	7.60	[M-H] ⁻	595.166 3	595.166 3	0	459, 287, 151	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₅	新北美圣草苷 ^[21]	枳实
57	7.67	[M+Na] ⁺	779.237 4	779.237 6	0.26	603, 325, 163	C ₃₄ H ₄₄ O ₁₉	连翘酯苷 B ^[15]	连翘
58	7.92	[M+HCOO] ⁺	441.176 1	441.174 5	-3.63	305, 261, 130	C ₂₀ H ₂₈ O ₈	党参炔苷 ^[23]	桔梗
59	8.06	[M-H] ⁻	593.150 6	593.150 6	0	447, 285	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	忍冬苷 ^[10]	枳实
60	8.11	[M+Na] ⁺	647.195 2	647.194 7	-0.77	471, 325, 163	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	连翘酯苷 A ^[19]	连翘
61	8.26	[M+H] ⁺	287.055 6	287.056 0	1.39	163	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	山柰酚 ^[16]	连翘、蜜枇杷叶
62	8.79	[M-H] ⁻	447.092 7	447.092 8	0.22	301, 300, 271	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	槲皮苷 ^[16]	炒山楂、蜜枇杷叶
63	8.83	[M-H] ⁻	579.171 4	579.171 1	-0.52	271, 151	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	芸香柚皮苷 ^[21]	枳实
64	9.07	[M-H] ⁻	433.113 5	433.112 6	-2.08	271	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₀	柚皮素-O-己糖苷 ^[21]	枳实
65	9.18	[M-H] ⁻	519.186 6	519.186 9	0.58	357	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	(+)-松脂素- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[15]	连翘
66	9.18	[M-H] ⁻	357.133 8	357.134 0	0.56	341, 269	C ₂₀ H ₂₂ O ₆	去氢二松柏醇 ^[21]	枳实
67	9.34	[M-H] ⁻	477.103 3	477.102 6	-1.47	315, 301, 285	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	异鼠李素-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[20]	炒葶苈子
68	9.59	[M-H] ⁻	579.171 4	579.171 2	-0.35	271, 151	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄	柚皮苷 ^[21]	枳实
69	9.82	[M+H] ⁺	271.060 6	271.061 5	3.32	153, 119	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	高良姜素/芹菜素 ^[24,12]	瓜蒌、枳实
70	10.33	[M-H] ⁻	457.171 0	457.170 2	-1.75	325, 163	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₁	eugenol beta-primeveroside ^[8]	炒山楂
71	10.34	[M-H] ⁻	461.108 4	461.109 2	1.73	299, 286	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	香叶木素-7-O- β -D-葡萄糖苷 ^[12]	瓜蒌
72	10.57	[M-H] ⁻	609.181 9	609.183 2	2.13	301, 286	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	橙皮苷 ^[16,21]	蜜枇杷叶、枳实
73	10.73	[M-H] ⁻	753.224 2	753.226 1	2.52	609, 223, 190	C ₃₄ H ₄₂ O ₁₉	二芥子酸龙胆二糖苷 ^[13]	炒莱菔子
74	11.03	[M-H] ⁻	463.124 0	463.120 9	-6.69	301	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₁	橙皮素-7-O- β -D-葡萄糖苷 ^[21]	枳实
75	11.35	[M-H] ⁻	609.181 9	609.182 9	1.64	301, 286, 164	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	新橙皮苷 ^[21]	枳实
76	12.23	[M+H] ⁺	385.140 0	385.141 5	3.89	325, 273, 179, 165, 147	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₆	乙酰多巴胺二聚体 1 ^[18]	蝉蜕

续表 1

编号	tr/min	准分子离子	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子	分子式	名称	来源
77	13.52	[M-H] ⁻	533.202 3	533.202 0	-0.56	371	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₁	牛蒡子苷/连翘苷 ^[15]	连翘
78	13.52	[M-H] ⁻	407.134 2	407.135 7	3.68	245	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	山茛菪皂苷 A ^[25]	炒山楂
79	13.66	[M+H] ⁺	387.155 6	387.153 0	-6.72	329, 163, 147	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₆	乙酰多巴胺二聚体 2 ^[18]	蝉蜕
80	14.08	[M+H] ⁺	1 417.648 7	1 417.646 5	-1.55	931, 799, 683, 653, 521	C ₆₄ H ₁₀₄ O ₃₄	去芹糖桔梗皂苷 E ^[23]	桔梗
81	14.35	[M+H] ⁺	387.155 6	387.155 9	0.77	330, 315, 216, 147, 114	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₆	乙酰多巴胺二聚体 3 ^[18]	蝉蜕
82	14.76	[M-H] ⁻	371.149 5	371.148 2	-3.50	250, 121	C ₂₁ H ₂₄ O ₆	连翘脂素 ^[19]	连翘
83	14.81	[M+H] ⁺	453.344 1	453.345 2	2.43	209, 114	C ₂₄ H ₄₄ N ₄ O ₄	1,8,15,22-tetrazacycloocta- cosane-2,9,16,23-tetrone ^[22]	炒莱菔子
84	15.72	[M-H] ⁻	271.060 6	271.061 0	1.48	151, 119	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	柚皮素 ^{*[21]}	枳实
85	16.05	[M-H] ⁻	593.187 0	593.185 3	-2.87	285	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	香风草苷 ^[21]	枳实
86	16.05	[M-H] ⁻	285.076 3	285.076 7	1.40	271	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	异樱花亭 ^[21]	枳实
87	16.66	[M+H] ⁺	361.092 3	361.091 9	-1.11	163, 145, 135	C ₁₈ H ₁₆ O ₈	迷迭香酸 ^[24]	枳实
88	16.90	[M+H] ⁺	287.091 9	287.092 1	0.70	203	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	独活内酯 ^[10]	枳实
89	17.01	[M-H] ⁻	593.187 0	593.186 5	-0.84	285	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	枸橼苷 ^[21]	枳实
90	18.04	[M-H] ⁻	301.071 2	301.069 5	-5.65	164, 151, 136	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	橙皮素 ^{*[21]}	枳实
91	20.34	[M+H] ⁺	1 093.543 1	1 093.543 3	0.18	961, 815, 683, 485	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₄	去芹糖桔梗皂苷 D ^[23]	桔梗
92	20.95	[M+H] ⁺	1 225.585 3	1 225.582 2	-2.53	1093, 961, 799, 683, 521, 485	C ₅₇ H ₉₂ O ₂₈	桔梗皂苷 D ^{*[23]}	桔梗
93	21.22	[M-H] ⁻	1 265.580 3	1 265.583 9	2.84	681	C ₅₉ H ₉₄ O ₂₉	桔梗炔苷 A ^[23]	桔梗
94	21.29	[M-H] ⁻	1 207.574 8	1 207.571 8	-2.48	665, 503	C ₅₇ H ₉₂ O ₂₇	远志皂苷 D ^[23]	桔梗
95	21.84	[M-H] ⁻	401.087 3	401.089 1	4.49	289, 245, 125	C ₂₀ H ₁₈ O ₉	原花青素衍生物 ^[8]	炒山楂
96	21.86	[M-H] ⁻	517.316 5	517.315 6	-1.74	327, 146	C ₃₀ H ₄₆ O ₇	葫芦素 B ^[26]	瓜蒌
97	22.39	[M-H] ⁻	329.232 8	329.232 5	-0.91	311, 285, 211, 183	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	天麻酸 ^[12]	瓜蒌
98	22.41	[M+H] ⁺	473.217 5	473.216 2	-2.75	454, 425, 367	C ₂₆ H ₃₂ O ₈	去乙酰闹米林 ^[10]	枳实
99	22.41	[M+H] ⁺	471.201 9	471.201 8	-0.21	425	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	柠檬苦素 ^[21]	枳实
100	22.76	[M+H] ⁺	343.118 2	343.118 1	-0.29	329, 315, 301, 287	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	3',4',7,8-四甲氧基黄酮 ^[24]	枳实
101	22.90	[M-H] ⁻	503.337 3	503.339 4	4.17	485, 422	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	羟基积雪草苷 ^[8]	炒山楂
102	23.17	[M+H] ⁺	515.228 1	515.228 7	1.16	473	C ₂₈ H ₃₄ O ₉	诺米林 ^[10]	枳实
103	23.39	[M+H] ⁺	403.139 3	403.139 6	0.74	425, 373, 358	C ₂₁ H ₂₂ O ₈	川陈皮素 ^[10]	枳实
104	24.04	[M+H] ⁺	373.128 7	373.128 7	0	359, 345, 331,	C ₂₀ H ₂₀ O ₇	异橙黄酮 ^[24]	枳实
105	24.06	[M+H] ⁺	455.207 0	455.206 7	-0.66	395, 389	C ₂₆ H ₃₀ O ₇	黄柏酮 ^[10]	枳实
106	24.43	[M+H] ⁺	389.123 6	389.124 9	3.34	373, 359, 345, 331	C ₂₀ H ₂₀ O ₈	去甲基川陈皮素 ^[10]	枳实
107	24.50	[M-H] ⁻	487.342 3	487.346 3	8.21	455, 439, 423	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	2,19-二羟基熊果酸 ^[8]	炒山楂
108	25.63	[M+Na] ⁺	689.418 2	689.410 2	-11.60	649, 603, 475	C ₄₄ H ₅₈ O ₅	3,29-二苯甲酰基栝楼仁 三醇 ^{*[12]}	瓜蒌

*与对照品比对确认

*confirmed by control substance

2.5.1 黄酮类化合物 小儿消积止咳口服液中黄酮类化合物多在负离子模式下确定,共鉴定出 36 个黄酮类化合物,其中 31、36、37、39、42、43、47~49、51、55、59、61、62、67、69、71、100、103、104、106 为黄酮(醇)类化合物;30、52、53、56、63、64、68、72、74、75、84~86、89、90 为二氢

黄酮(醇)类化合物。黄酮类化合物主要以游离形式或者与糖结合成糖苷形式存在,断裂方式主要有 CO、CO₂ 等中性离子丢失、C 环发生 RDA 裂解以及糖基的断裂等^[8,19]。

在负离子模式下,黄酮类化合物分子 C 环发生 RDA 裂解,产生碎片 A^{1,3-}、B^{1,3-2} 部分,如图 2 所

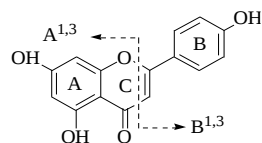


图 2 黄酮类化合物 C 环裂解示意图

Fig. 2 Fragmentation pattern of C ring of flavone

示^[20]。以化合物 **49** 为例，在负离子模式下，保留时间为 6.74 min，一级质谱信息显示其准分子离子峰为 m/z 609.145 6，二级谱图中主要碎片离子为 m/z 463.087 8、301.034 7，其裂解规律为 m/z 609 $[M-H]^-$ ，

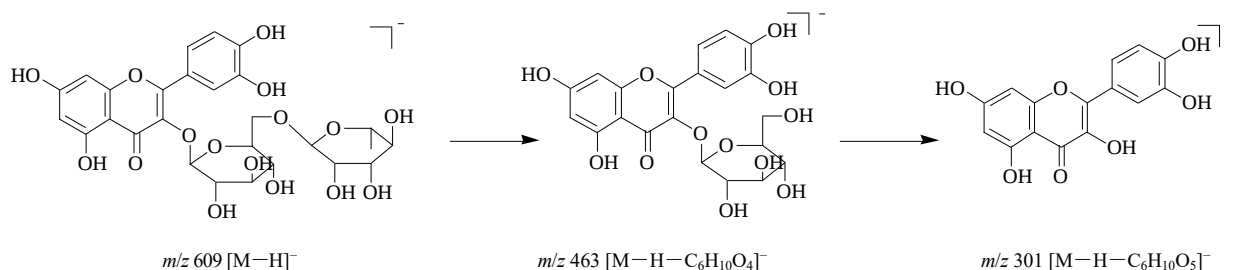


图 3 芦丁的质谱裂解途径

Fig. 3 Fragmentation pathways of rutin by mass spectrometry

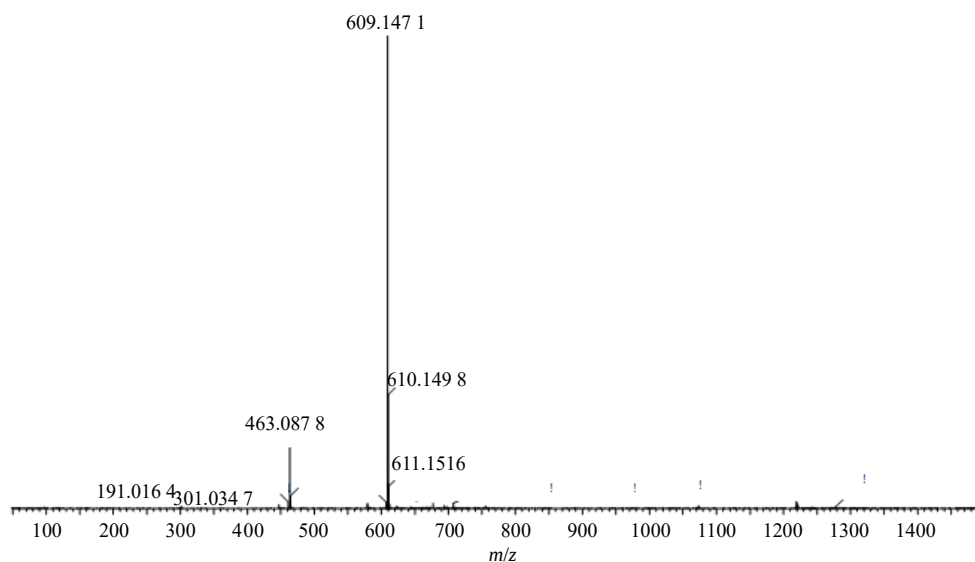


图 4 芦丁的 MS/MS 质谱图

Fig. 4 MS / MS mass spectrum of rutin

二级谱图中主要碎片离子为 m/z 150.092 0 $[M+H-H_2O]^+$ ，进一步对比对照品确定化合物 **4** 为辛弗林，可能的裂解途径见图 5，二级质谱信息见图 6。

2.5.3 苯乙醇苷类化合物 苯乙醇苷类化合物主要发生糖基的丢失，小儿消积止咳口服液中共鉴定出毛柳苷、连翘酯苷 E、连翘酯苷 B 和连翘酯苷 A 4 个化合物，均来自单味药连翘。以化合物 **60** 为例，正离子模式下保留时间为 8.11 min，一级质谱信息显示其

二级扫描裂解产生了 m/z 463 $[M-H-C_6H_{10}O_4]^-$ 、301 $[M-H-C_6H_{10}O_5]^-$ ，分子式为 $C_{27}H_{30}O_{16}$ ，进一步对比对照品确定化合物 **57** 为芦丁，可能的裂解途径见图 3，二级质谱信息见图 4。

2.5.2 生物碱类化合物 生物碱类化合物断裂方式有 CH_3 、 H_2O 等中性碎片丢失、RDA 裂解和重排等方式，小儿消积止咳口服液中生物碱类化合物均在正离子模式下确定，共鉴定出 11 个生物碱类化合物。以化合物 **4** 为例^[19]，在正离子模式下， t_R 为 0.63 min，一级质谱信息显示其准分子离子峰为 m/z 168.103 1，

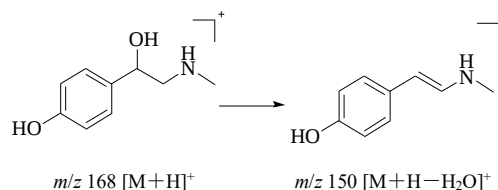


图 5 辛弗林的质谱裂解途径

Fig. 5 Fragmentation pathways of synephrine by mass spectrometry

准分子离子峰为 m/z 647.194 7, 二级谱图中主要碎片离子为 m/z 471.147 7、325.091 2、163.040 8, 其裂解规律为 m/z 647 $[M+Na]^+$, 二级扫描裂解产生了 m/z 471 $[M+H-C_8H_{10}O_3]^+$, m/z 325 $[M+H-C_{14}H_{20}O_7]^+$,

m/z 163 $[M+H-C_{20}H_{30}O_{12}]^+$, 分子式为 $C_{29}H_{36}O_{15}$, 与对照品质谱信息对比进一步确认化合物 **60** 为连翘酯苷 A, 可能的裂解途径见图 7, 质谱信息见图 8。

2.5.4 有机酸类化合物 有机酸类化合物在负离

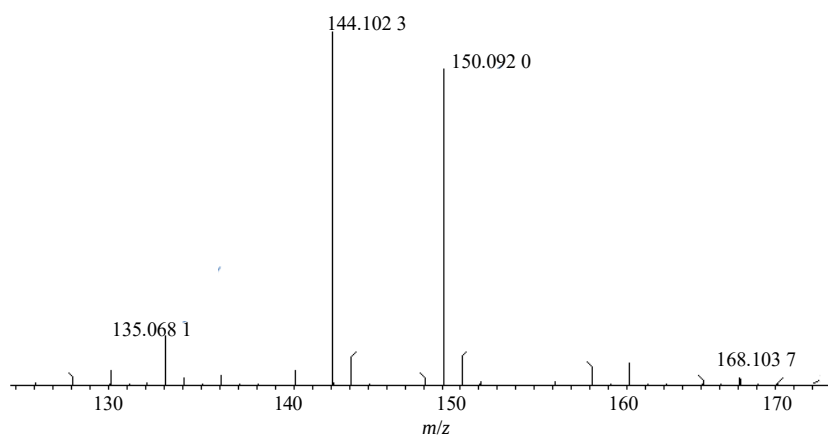


图 6 辛弗林的 MS/MS 质谱图

Fig. 6 MS/MS mass spectrum of synephrine

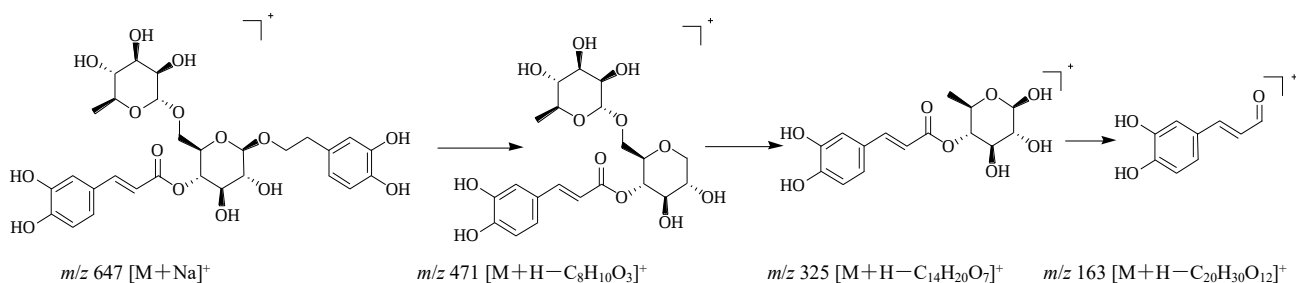


图 7 连翘酯苷 A 的质谱裂解途径

Fig. 7 Fragmentation pathways of forsythoside A by mass spectrometry

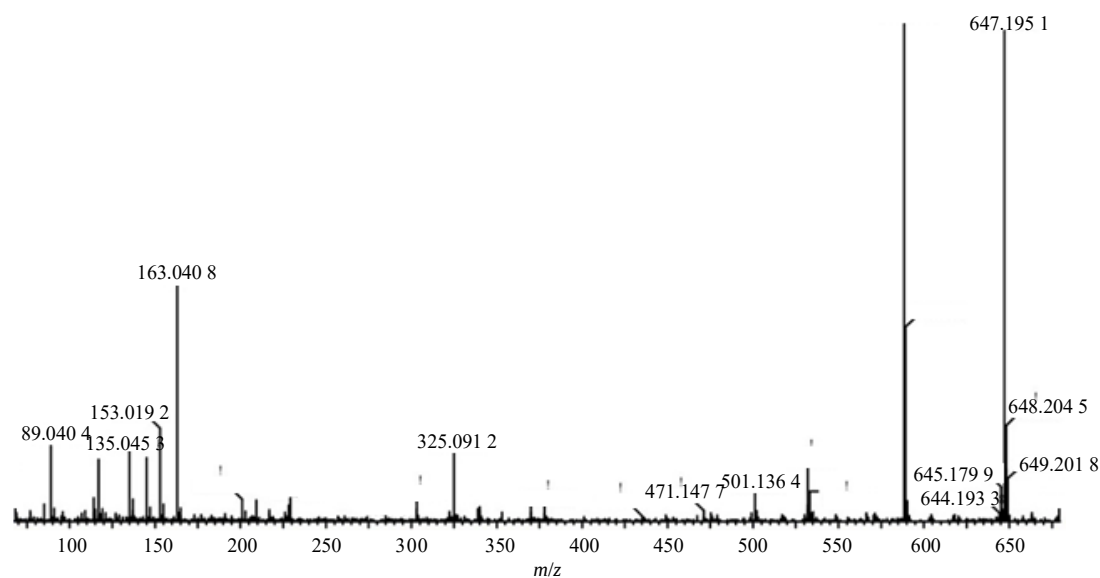


图 8 连翘酯苷 A 的 MS/MS 质谱图

Fig. 8 MS/MS mass spectrum of forsythoside A

子模式下主要以 $[M-H]^-$ 的准分子离子峰形式存在, 其中酚酸类化合物以 CO_2 或 H_2O 中性分子的丢失为主。小儿消积止咳口服液中共鉴定出 14 个有机酸, 包括化合物 **2**、**10**、**13**、**18**、**20**、**21**、**29**、**32**~**35**、**54**、**87**、**97**。以化合物 **32** 为例^[19], 负离子模式下 t_R 为 2.87 min, 一级质谱信息显示其

准分子离子峰为 m/z 353.087 3, 二级谱图中主要碎片离子为 m/z 191.056 5, 推测是奎尼酸 $C_7H_{12}O_6$ (m/z 192.063 4) 失去 1 个质子, 绿原酸是由奎尼酸和咖啡酸 $C_9H_8O_4$ (m/z 180.042 3) 脱水组成的缩酚酸, 进一步对比对照品确定化合物 **32** 为绿原酸, 可能的裂解途径见图 9, 二级质谱信息见图 10。

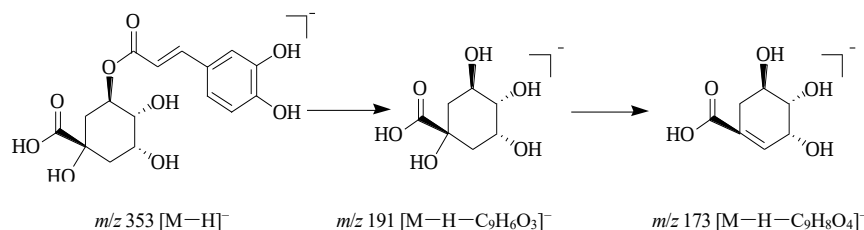


图 9 绿原酸的质谱裂解途径

Fig. 9 Fragmentation pathways of chlorogenic acid by mass spectrometry

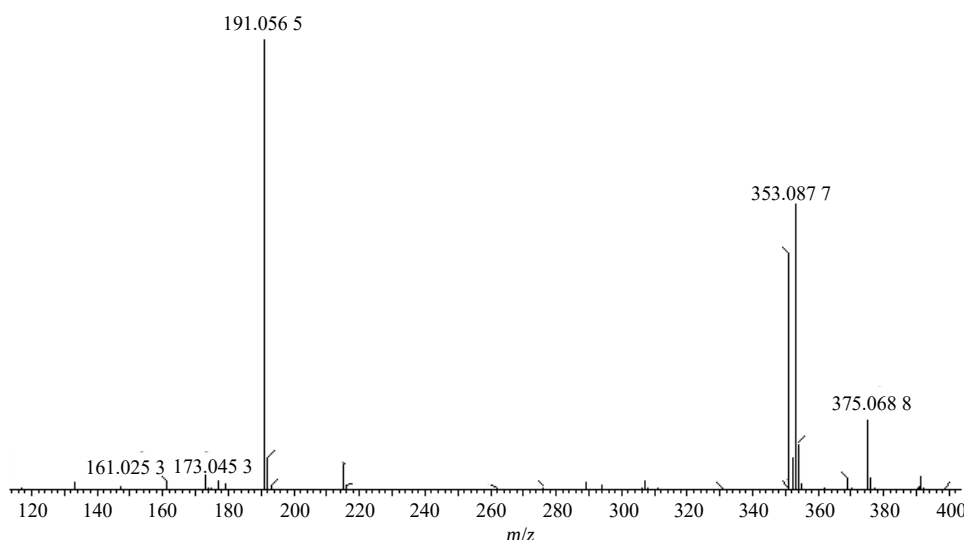


图 10 绿原酸的 MS/MS 质谱图

Fig. 10 MS/MS mass spectrum of chlorogenic acid

3 讨论

小儿消积止咳口服液是一种中药复方制剂, 其中君药为山楂、槟榔, 具有消食健胃、行气利水、化浊调脂作用, 山楂中含有多种有机酸, 口服可促进胃中消化酶的分泌, 并能增强酶的活性, 促进消化吸收, 此外山楂中还有含有胃蛋白酶激动剂、淀粉酶等, 可增强蛋白酶、胰脂肪酶的活性, 促进胃肠蠕动^[27]。现代药理学研究表明, 槟榔能够提高胃动力低下大鼠的胃排空率和小肠推进率, 促使胃肠运动趋向正常^[28]; 胃肠道分布有丰富的胆碱能受体, 其兴奋是调节胃肠动力的重要因素, 有研究证实^[29], 槟榔碱能兴奋交感神经, 刺激胆碱 M 受体,

促使人体唾液分泌的增加、出汗和兴奋及胃肠道蠕动, 有助于提高人体的消化功能。臣药枇杷叶、连翘、桔梗、瓜蒌等起到清肺止咳、涤痰解毒、润燥滑肠之功效, 桔梗中粗皂苷对局部炎症有刺激作用, 如桔梗粗皂苷 *ig* 对角叉莱胶及醋酸所致的大鼠足肿胀, 有较强的抗炎作用, 桔梗总皂苷还具有很好的镇咳祛痰活性, 提示其可能为桔梗镇咳祛痰主要活性部位^[30]; 连翘中连翘酯苷能够对实验中科萨奇病毒等起到了有效的抑制功效, 让大肠杆菌等感染模型的动物死亡率显著降低, 同时对于出现内毒素引起的发热家兔模型以及酵母发热大鼠模型体温明显降低, 从而证实连翘酯苷具有解热以及抗感染的

功效^[31]。佐药枳实则起到破气消积、化痰散痞之功效，柚皮苷、橙皮苷、新橙皮苷等黄酮类成分是枳实理气、行滞、平喘、抗炎的重要活性成分，具有促胃动力的作用，可改善功能性消化不良大鼠的胃排空和小肠推进^[32]；葶苈子具有泻肺平喘、行水消肿作用；莱菔子则起到消食除胀、降气化痰等功效；蝉蜕具有疏散风热、利咽作用，韩国学者的研究证明，从蝉蜕中分离得到的 2 个乙酰多巴胺二聚体成分均有抗炎和抗氧化活性^[33]；使药桔梗可以引药上行，共奏清热肃肺、消积止咳之功效。

本实验建立了一种简单、快速的 UPLC-Q/TOF MS 技术方法，对小儿消积止咳口服液的化学成分进行了全面表征和鉴定，共鉴别或表征出 108 个化学成分，并对化合物来源进行归属，21 个来源于炒山楂，10 个来源于槟榔，11 个来源于蜜枇杷叶，13 个来源于连翘，8 个来源于瓜蒌，8 个来源于桔梗，29 个来源于枳实，9 个来源于炒莱菔子，7 个来源于炒葶苈子，4 个来源于蝉蜕。黄酮类成分多数来源于枳实、炒山楂和炒葶苈子，木脂素成分均来自连翘，香豆素成分均来自枳实，简单苯丙素类成分多数来源于炒莱菔子，生物碱类成分多数来源于槟榔，三萜皂苷类均来自桔梗，其他三萜类多数来源于枳实和炒山楂，苯乙醇苷类均来自连翘，有机酸类多数来源于炒山楂，其中脂肪酸均来自于炒葶苈子。本实验为阐明小儿消积止咳口服液的药效物质基础和质量控制指标的选择提供实验依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 丁樱, 刘宏宣, 高希章, 等. 小儿消积止咳口服液的临床研究 [J]. 中国医药学报, 1996, 11(5): 8-10.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 581.
- [3] Zhang G M, Huang Z Y, Sun R, et al. Xiao'er Xiaoji Zhike oral liquid combined with azithromycin for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 1-13.
- [4] 周璇, 葛灿侠, 陈羽, 等. 小儿消积止咳口服液联合西药治疗儿童支气管哮喘临床效果的远期观察 [J]. 世界中医药, 2020, 15(11): 1611-1614.
- [5] 罗林坚, 李兰芳, 蔡光华, 等. 阿奇霉素联合小儿消积止咳口服液治疗小儿支原体肺炎的临床疗效和安全性观察 [J]. 中国处方药, 2020, 18(9): 130-132.
- [6] Horai H, Arita M, Kanaya S, et al. MassBank: A public repository for sharing mass spectral data for life sciences [J]. *J Mass Spectrom*, 2010, 45(7): 703-714.
- [7] 乔晓莉, 吴士杰, 祁向争, 等. 山楂中化学成分的分析 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(2): 120-124.
- [8] Li C R, Hou X H, Xu Y Y, et al. Manual annotation combined with untargeted metabolomics for chemical characterization and discrimination of two major *Crataegus* species based on liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1612: 460628.
- [9] Li L L, Luo Z Q, Liu Y, et al. Screening and identification of the metabolites in rat plasma and urine after oral administration of *Areca catechu* L. nut extract by ultra-high-pressure liquid chromatography coupled with linear ion trap-orbitrap tandem mass spectrometry [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 1026.
- [10] 于国华, 杨洪军, 李俊芳, 等. 基于 UHPLC-LTQ-orbitrap-MS/MS 技术分析枳实中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3371-3378.
- [11] 江斯炜, 郑作亮, 徐方方, 等. UPLC-QqQ-MS/MS 同时测定香樟方中 4 个生物碱成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(17): 152-159.
- [12] 李欣, 唐力英, 许静, 等. 基于 UPLC-LTQ-orbitrap 高分辨质谱的中药瓜蒌化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 201-210.
- [13] 朱立俏, 盛华刚, 郑德, 等. HPLC-TOF/MS 对莱菔子中化学成分的快速鉴定 [J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2): 358-360.
- [14] 徐梅. RP-HPLC 法同时测定复方双花口服液中 6 种活性成分 [J]. 中成药, 2015, 37(7): 1482-1486.
- [15] 叶良红, 郭延垒, 阳勇, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 法快速分析鉴定连翘化学成分 [J]. 中药与临床, 2020, 11(3): 14-18, 35.
- [16] 孙燕丽, 胡巧云, 谢茹胜. 枇杷叶的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 海峡药学, 2019, 31(8): 57-59.
- [17] 梁琰, 张贵民, 苏瑞强, 等. 小儿消积止咳口服液多指标成分分析及其 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4440-4447.
- [18] 杨璐, 李国玉, 王金辉. 蝉蜕化学成分和药理作用的研究现状 [J]. 农垦医学, 2011, 33(2): 184-186.
- [19] 程锦, 邱杰, 曹桂萍. HPLC-MS/MS 同时测定连翘中 7 种成分的含量 [J]. 中药材, 2017, 40(10): 2387-2389.
- [20] Meng Z H, Li W L. Analysis of the constituents in semen *descurainiae* by UPLC/Q-TOF-MS/MS [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2015, 24(5): 303-309.
- [21] Liu W Y, Zhou C, Yan C M, et al. Characterization and simultaneous quantification of multiple constituents in *Aurantii Fructus Immaturus* extracts by HPLC-DAD-

- ESI-MS/MS [J]. *Chin J Nat Med*, 2012, 10(6): 456-463.
- [22] 马春艳, Islam A Elsehemy, 窦德强. 辽宁产莱菔子化学成分研究 [J]. 广州化工, 2020, 48(2): 85-86.
- [23] 邓亚羚, 任洪民, 叶先文, 等. 桔梗的炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 190-202.
- [24] 黄雪丽, 陈玉宇, 王丽平, 等. 枳实药材 HPLC-DAD/ESI-TOF-MS 的定性鉴别 [J]. 广州化工, 2020, 48(7): 101-104, 168.
- [25] Ao N N, Qu Y, Deng Y Y, *et al.* Chemical basis of hawthorn processed with honey protecting against myocardial ischaemia [J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3134-3143.
- [26] 和焕香, 郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4808-4820.
- [27] 周金黄, 王筠默. 中药药理学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 67.
- [28] 李连闯, 赵玺, 代立梅, 等. 槟榔的研究进展 [J]. 科技创新与应用, 2016(24): 64.
- [29] Kaushal M, Mishra A K, Raju B S, *et al.* Betel quid chewing as an environmental risk factor for breast cancer [J]. *Mutation Res*, 2010, 703(2):143-148.
- [30] 吴梅青, 刘佳佳. 桔梗化学成分研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2007, 20(5): 443-446.
- [31] 张宁. 连翘主要有效成分的提取与药理作用 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(91): 180.
- [32] 黄爱华, 迟玉广, 曾元儿, 等. 枳实黄酮对功能性消化不良大鼠胃肠动力的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(6): 612.
- [33] Xu M Z, Lee W S, Han J M, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of *N*-acetyldopamine dimers from *Periostracum Cicadae* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(23): 7826-7834.

[责任编辑 王文倩]