

产地加工炮制一体化与传统何首乌饮片化学成分的比较研究

黄孟秋, 孙连娜, 董志颖, 屠燕, 邱实*

上海中医药大学, 上海 201203

摘要: 目的 全面表征何首乌 *Polygonum multiflorum* 的化学成分, 对产地加工炮制一体化何首乌饮片与传统加工何首乌饮片的化学成分进行比较。方法 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱 (UPLC-QTOF-MS) 技术表征何首乌中的化学成分; 运用代谢组学方法比较产地加工炮制一体化何首乌饮片与传统饮片中成分差异。结果 根据对照品的质谱裂解规律、保留时间、色谱峰的精确相对分子质量、碎片离子等信息结合 MS-FINDER 软件从何首乌中鉴定出了 69 个化学成分; 运用多元统计分析比较产地加工炮制一体化饮片与传统饮片的化学成分, 整体化学轮廓存在相似性, 但大黄素、二苯乙烯苷、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷等游离蒽醌类成分存在差异。结论 产地加工炮制一体化技术具有简化炮制步骤, 提高生产效率等优点, 但是在推广产地加工炮制一体化技术的过程中, 还应考虑到游离蒽醌类成分的影响。

关键词: 何首乌; 产地加工炮制一体化; 超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱; 化学成分; 代谢组学; 大黄素; 二苯乙烯苷; 大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)17-5293-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.17.005

Comparative study on chemical components of *Polygonum multiflorum* between integrated processing and traditional processing

HUANG Meng-qiu, SUN Lian-na, DONG Zhi-ying, TU Yan, QIU Shi

Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To analyze and identify the chemical components from Heshouwu (*Polygonum multiflorum*) and compare the differences of chemical components between integrated processed and traditional processed slices by metabolomics. **Methods** The chemical components of *P. multiflorum* were characterized by ultra performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry (UPLC-QTOF-MS), and the metabolomics approach was used to compare the differences of components between integrated processed and traditional processed slices. **Results** A total of 69 components were identified from *P. multiflorum* by MS-FINDER software based on the information of the reference standards, accurate molecular weight of chromatographic peaks, fragmentation patterns and other information. Multivariate statistical analysis was applied to compare the differences of chemical components between the integrated pieces and the traditional slices. The results showed that no significant differences were observed in the overall chemical profile, whereas there were differences in free anthraquinones such as emodin, stilbene glucoside and emodin-8-O- β -D-glucoside. **Conclusion** The integrated technology of origin producing and processing is more advantageous than the traditional processing in simplifying processing steps and improving production efficiency. However, in the process of promoting the integrated processing method, the influence of free anthraquinones should be considered.

Key words: *Polygonum multiflorum* Thunb.; processing in producing areas; UPLC-QTOF-MS; chemical composition; metabolomics; emodin; stilbene glycoside; emodin-8-O- β -D-glucoside

何首乌为蓼科 (Polygonaceae) 植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根, 具有解毒、消痈、截疟、润肠通便的作用^[1]。何首乌中的主要成分包括二苯乙烯苷类、蒽醌类、黄酮类、磷

收稿日期: 2021-12-27

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目 (81903745); 上海市浦江人才计划 (19PJ1409300)

作者简介: 黄孟秋 (1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药传统炮制技术与中药材特性研究。

Tel: 19121701397 E-mail: huangmengqiu2020@163.com

*通信作者: 邱实。Tel: 18844160246 E-mail: davidhugh@msn.cn

脂等化合物^[2-6],具有抗氧化、抗动脉粥样硬化,神经保护等作用^[7]。

饮片生产需要经过产地加工和中药炮制 2 个重要环节,产地加工主要包括净制、修整切制及干燥等步骤制成中药材,部分药材在产地还需要蒸或者以保存药效^[8];中药炮制指将中药材洗净、润透、切制、炮制后干燥的过程,最终得到传统饮片。在产地加工及饮片炮制过程中需要经过回润以及多次干燥的过程,步骤繁琐易造成有效成分的损失。因此,20 世纪以来,就不断有专家提出将饮片生产线前移,在产地进行饮片炮制,推广产地加工炮制一体化的概念^[9-10]。

目前产地加工炮制一体化技术已经取得一定进展。现代研究发现香薷、天麻、纹党参等药材产地加工炮制一体化饮片对保留药材中有效成分具有积极意义。而何首乌的加工炮制一体化研究也显示产地加工炮制一体化饮片(简称“产地片”)中二苯乙烯苷类、蒽醌类及多糖等成分含量与传统饮片(简称“润切片”)相比无显著差异^[11-13]。但是目前对产地片与润切片之间的化学成分差异研究集中在大黄素、大黄素甲醚、二苯乙烯苷等质控指标成分上。采用液质联用技术,能够更全面的比较产地片与润切片中的化学成分,有助于了解产地加工对饮片化学成分的影响,从而为何首乌产地加工炮制一体化技术的实施及推广提供参考。因此本实验运用高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱(UPLC-QTOF-MS)技术结合代谢组学方法对 2 种饮片的化学差异进行表征,并对指标性成分含量进行考察,以期更全面地分析产地片与润切片中的化学成分差异,为何首乌产地加工的研究提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters Acquity UPLC I-Class 超高效液相色谱、Waters Xevo G2-XS QToF 高分辨质谱(美国 Waters 公司);Masslynx V 4.2 工作站(美国 Thermo Fisher 公司);MS-DIAL v 4.20;Agilent 1200 液相色谱仪;SK7200H 超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);BSA124S-CW 型电子天平(德国 Sartorius 公司);MiniSpin plus 型离心机(德国 eppendorf 公司);MSE3.6P-0CE-DM 型电子天平(德国 Sartorius 公司)。

1.2 对照品及试剂

反式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷(简称“二苯乙烯苷”)为本实验室分离得到(批

号 200125);大黄素对照品(批号 B20240)购于上海源叶生物科技有限公司;大黄素甲醚(批号 3987)、原花青素 B1(批号 7861)、原花青素 C1(批号 6980)、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷(批号 7823)、大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷(批号 6658)和芦荟大黄素(批号 6530)等对照品购于上海诗丹德生物科技有限公司。各对照品质量分数均在 98%以上。甲醇、乙腈(色谱纯,德国 Merck 公司),甲酸(色谱纯,美国 Fisher 公司),纯水为自制。

1.3 样品采集及饮片制备

新鲜何首乌于 2019 年采集于广东德庆市及贵州省丹寨县,市售何首乌饮片(相同批次产地片及润切片)收集于上海地区,饮片产地包括广东、贵州、云南、河南等地,以上样品均经上海中医药大学中药学院孙连娜副教授鉴定为蓼科植物何首乌 *P. multiflorum* Thunb., 自制饮片及市售饮片具体样品信息见表 1。

饮片制备采收新鲜何首乌,除去泥土,须根,削去两端,切成块后干燥,干燥品为何首乌药材。取何首乌药材,除杂、稍润,切厚片干燥得到传统何首乌饮片。新鲜何首乌,除去泥土,须根,削去两端,稍加干燥后直接切厚片,干燥即得产地片。

2 方法

2.1 溶液的制备

2.1.1 供试品溶液制备 取何首乌粉末(过四号筛)0.5 g,精密称定,置 50 mL 具塞锥形瓶中,加 70%乙醇 25 mL,超声处理(50 kHz、功率 760 W)1 h,取出,放冷,用 70%甲醇补足质量,摇匀,14 000 r/min 离心 15 min,取上清液即得。

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取大黄素、原花青素 B1、原花青素 C1、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷、芦荟大黄素,二苯乙烯苷对照品适量,分别加入甲醇溶解制成含大黄素 0.22 mg/mL、原花青素 B1 0.56 mg/mL、原花青素 C1 0.49 mg/mL、大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷 0.21 mg/mL、大黄素甲醚-8-O-β-D-葡萄糖苷 0.19 mg/mL、芦荟大黄素 0.14 mg/mL 和二苯乙烯苷 0.55 mg/mL 的对照品储备液。分别移取各储备液制成对照品溶液,加甲醇稀释成每种对照品质量浓度约为 0.05 mg/mL,用于定性分析。

2.2 色谱条件

色谱柱为 Acquity UPLC HSS T3 C₁₈ (100 mm×2.1 mm, 1.8 μm, T3, Waters 公司,美国);流动相为

表 1 何首乌饮片信息
Table 1 Information of *P. multiflorum*

润切片		产地片		产地	饮片来源
样品编号	批号	样品编号	批号		
S1-1	HSW-GD-201901-R	S1-2	HSW-GD-201901-X	广东	上海地区购买
S2-1	HSW-GD-201902-R	S2-2	HSW-GD-201902-X	广东	上海地区购买
S3-1	HSW-GD-201903-R	S3-2	HSW-GD-201903-X	广东	上海地区购买
S4-1	HSW-GD-201904-R	S4-2	HSW-GD-201904-X	广东	上海地区购买
S5-1	HSW-GZ-201901-R	S5-2	HSW-GZ-201901-X	贵州	上海地区购买
S6-1	HSW-GZ-201902-R	S6-2	HSW-GZ-201902-X	贵州	上海地区购买
S7-1	HSW-GZ-201903-R	S7-2	HSW-GZ-201903-X	贵州	上海地区购买
S8-1	HSW-GZ-201904-R	S8-2	HSW-GZ-201904-X	贵州	上海地区购买
S9-1	HSW-HN-201901-R	S9-2	HSW-HN-201901-X	河南	上海地区购买
S10-1	HSW-HN-201902-R	S10-2	HSW-HN-201902-X	河南	上海地区购买
S11-1	HSW-HN-201903-R	S11-2	HSW-HN-201903-X	河南	上海地区购买
S12-1	HSW-HN-201904-R	S12-2	HSW-HN-201904-X	河南	上海地区购买
S13-1	HSW-YN-201901-R	S13-2	HSW-YN-201901-X	云南	上海地区购买
S14-1	HSW-YN-201902-R	S14-2	HSW-YN-201902-X	云南	上海地区购买
S15-1	HSW-YN-201903-R	S15-2	HSW-YN-201903-X	云南	上海地区购买
S16-1	HSW-YN-201904-R	S16-2	HSW-YN-201904-X	云南	上海地区购买
S17-1	XSWMC19041-R	S17-2	XSWMC19041-X	广东德庆	自制
S18-1	XSWMC19042-R	S18-2	XSWMC19042-X	广东德庆	自制
S19-1	XSWMC19043-R	S19-2	XSWMC19043-X	广东德庆	自制
S20-1	XSWMC19044-R	S20-2	XSWMC19044-X	广东德庆	自制
S21-1	XSWGZ19011-R	S21-2	XSWGZ19011-X	贵州丹寨	自制
S22-1	XSWGZ19012-R	S22-2	XSWGZ19012-X	贵州丹寨	自制
S23-1	XSWGZ19013-R	S23-2	XSWGZ19013-X	贵州丹寨	自制
S24-1	XSWGZ19014-R	S24-2	XSWGZ19014-X	贵州丹寨	自制

0.1%甲酸水溶液(A)-0.1%甲酸乙腈溶液(B),洗脱梯度:0~2 min, 5% B; 2~15 min, 5%~40% B; 15~17 min, 40%~55% B; 17~23 min, 55%~95% B; 23~30 min, 95% B; 后运行 4 min; 柱温 40 ℃, 进样量 1 μL, 体积流量 0.4 mL/min。

2.3 质谱条件

在负模式下采集质谱数据, ESI 源参数设置如下: 样品锥孔电压 30 V; 离子源温度 150 ℃; 去溶剂化气流温度 450 ℃; 锥形气体流量 50 L/h; 去溶剂化气流流量 600 L/h; 毛细管电压 2.5 kV。质谱检测质量范围为 m/z 100~1500, 扫描时间为 0.35 s, 低能量扫描时传输碰撞能量设定为 6 eV, 高能量扫描时传输碰撞能量为 15~30 eV。

2.4 数据处理与结构鉴定

采集样品质谱数据, 在 MassLynx 工作站中得到化合物的保留时间、离子碎片、加和离子、精确相

对分子质量等信息, 通过对照品及文献报道进行鉴定。文献中未有分离及鉴定报道的成分, 用 MS-FINDER 软件进行鉴定, MS-FINDER 软件中使用的用于结构鉴定的公共数据库包括 KnapSack、PlantCyc、HMDB、LipidMaps、NANPDB 以及 UNPD。

将采集到的质谱数据导入 MS-DIAL 软件进行峰对齐、峰提取及归一化等数据处理。处理后数据可导入 SIMCA-P 14.1 软件进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和正交偏最小二乘法判别分析(orthogonal partial least-squares discrimination analysis, OPLS-DA), 根据 PCA 模型、OPLS-DA 模型以及 VIP 值等信息找出产地片和润切片中的主要差异成分; 还可以直接用于半定量分析, 结合 SPSS 22.0 软件采用单因素方差分析法考察产地炮制方式对饮片中有有效成分含量的影响情况。

3 结果

3.1 何首乌化学成分分析

采用 UPLC-QTOF-MS 技术, 在负离子模式下采集不同批次何首乌饮片的总离子流图进行比较分析, 发现无论是自制饮片还是市售饮片, 其同一批次的产地片与润切片在特征峰响应强度方面均存在差异 (以色谱峰强度较高的市售饮片 S13 和自制饮片 S22 为例, 见图 1)。结合文献报道及公共数据库查找的方式对总离子流图进行分析, 共鉴定了 69 个可以代表何首乌质谱指纹图谱轮廓的成分 (表 2), 其中以二苯乙烯苷类、游离蒽醌类以及结合蒽醌类为主。在 69 个成分中, 有 54 个鉴定来源于文献报道, 15 个来源于公共数据库, 其中何首乌中特征性的化合物用对照品进行了确认。分别对主要类型举

例说明鉴定过程。

3.1.1 二苯乙烯苷类 化合物 **31** 分子离子峰为 m/z 405.119 9 $[M-H]^-$, 与对照品的出峰时间及离子裂解规律 (图 2-a) 判断该成分为二苯乙烯苷, 在二级碎片离子中 **31** 丢失 1 分子葡萄糖生成碎片离子 m/z 243.065 3 $[M-H-gluc]^-$ 。 **25** 与 **31** 号化合物裂解规律一致仅出峰时间不同, 为该成分的同分异构体。 **34** 分子离子峰为 m/z 375.108 6 $[M-H]^-$, 丢失 1 分子木糖苷生成 m/z 243.065 3 $[M-H-xy]^-$, 后续裂解过程与 **31** 一致结合文献报道判断该成分为 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- β -D-木糖苷。 **33**、**36**、**41** 分子离子峰相同, 且裂解规律相近, m/z 557.13 $[M-H]^-$ 。丢失 1 分子没食子酰基后生成 m/z 405.11 $[M-H-C_7H_4O_4]^-$, 后续裂解规律与 **31** 一致, 判断 3 个

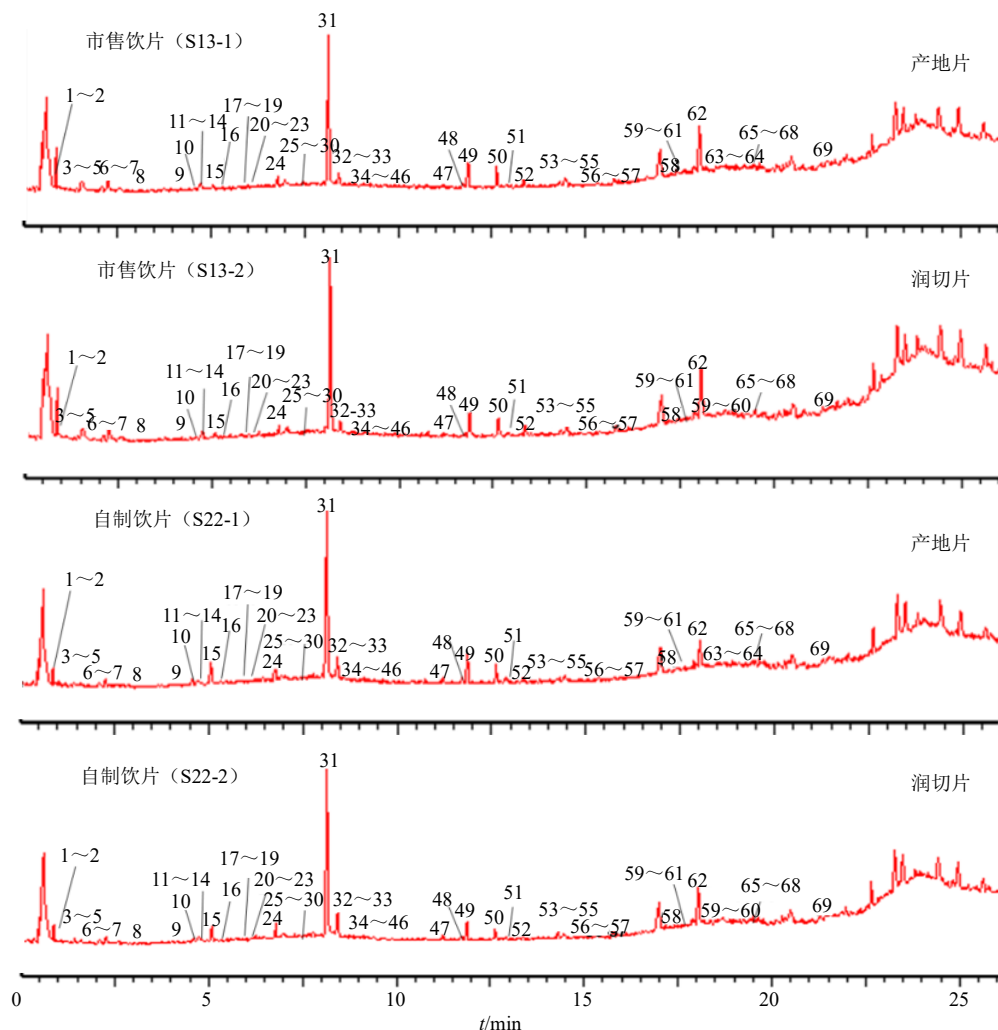


图 1 负离子模式下何首乌饮片的总离子流图

Fig. 1 Total ion current chromatograms of *P. multiflorum* slices in negative ion mode

表 2 负离子模式下何首乌中成分鉴定结果

Table 2 Identification results of *P. multiflorum* in negative ion mode

序号 t_R /min	化合物	分子式	离子	理论值 (m/z)	测定值 (m/z)	碎片离子 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)
1 0.82	蔗糖	$C_{12}H_{22}O_{11}$	$[M-H]^-$	341.108 4	341.108 9	262.056 5, 179.055 4	1.30
2 0.87	柠檬酸	$C_6H_8O_7$	$[M-H]^-$	191.019 5	191.020 1	128.034 4, 111.008 0	3.26
3 1.55	没食子酸 ^[14]	$C_7H_6O_5$	$[M-H]^-$	169.013 7	169.014 5	125.023 4, 107.012 7	1.40
4 1.64	(2 <i>S</i> ,2' <i>S</i>)-pyrosaccharopine	$C_{11}H_{18}N_2O_5$	$[M-H]^-$	257.114 3	257.114 6	239.102 8, 213.123 6	2.30
5 1.74	未知	$C_{19}H_{26}O_{14}$	$[M-H]^-$	477.125 0	477.124 7	439.124 0, 329.134 2	1.80
6 2.26	gamma- <i>L</i> -glutamyl- <i>L</i> -pipecolic-acid	$C_{11}H_{18}N_2O_5$	$[M-H]^-$	257.114 3	257.114 8	213.123 2, 195.112 8	2.30
7 2.43	isomer gamma- <i>L</i> -glutamyl- <i>L</i> -pipecolic-acid	$C_{11}H_{18}N_2O_5$	$[M-H]^-$	257.114 3	257.114 8	213.123 5, 195.112 1	3.08
8 3.16	(-)-表没食子儿茶素 ^[15]	$C_{15}H_{14}O_7$	$[M-H]^-$	305.066 2	305.066 8	179.033 9, 125.023 9	0.40
9 3.93	gamma-glutamylisoleucine	$C_{11}H_{20}N_2O_5$	$[M-H]^-$	259.129 9	259.130 4	241.118 6, 197.128 4	1.70
10 4.43	3-羟基苯甲酸 ^[16]	$C_7H_6O_3$	$[M-H]^-$	137.023 9	137.024 7	108.020 9	2.00
11 4.83	原花青素 B1 ^{*[2]}	$C_{30}H_{26}O_{12}$	$[M-H]^-$	577.134 6	577.135 0	425.080 6, 407.076 8, 289.070 8	-0.30
12 4.97	2-vinyl-1 <i>H</i> -indole-3-carboxylic acid ^[17]	$C_{11}H_9NO_2$	$[M-H]^-$	186.055 5	186.056 4	142.065 5	1.90
13 4.97	刺桐碱 ^[17]	$C_{14}H_{18}N_2O_2$	$[M-H]^-$	245.129 0	245.128 6	142.065 3	0.90
14 5.11	原花青素 B2 ^[2]	$C_{30}H_{26}O_{12}$	$[M-H]^-$	577.134 6	577.134 2	425.086 7, 407.075 6, 289.071 9	-1.70
15 5.37	儿茶素 ^[15]	$C_{15}H_{14}O_6$	$[M-H]^-$	289.071 2	289.072 2	245.080 5, 203.070 0	1.40
16 5.59	原花青素 C1 ^{*[18]}	$C_{45}H_{38}O_{18}$	$[M-H]^-$	865.198 5	865.196 0	577.133 9, 451.102 6, 289.068 3	-1.10
17 5.93	对羟基苯甲醛 ^[19]	$C_7H_6O_2$	$[M-H]^-$	122.037 0	121.029 7		1.70
18 6.04	polygonumside E ^[20]	$C_{19}H_{22}O_9$	$[M-H]^-$	393.118 6	393.119 0	231.065 1	-0.20
19 6.04	原花青素 B1 (isomer) ^[2]	$C_{30}H_{26}O_{12}$	$[M-H]^-$	577.134 6	577.134 2	425.086 4, 407.075 9, 289.070 3	-1.60
20 6.39	isomer polygonimitin C ^[21]	$C_{26}H_{32}O_{14}$	$[M-H+HCOO]^-$	567.171 4	613.176 9	405.112 6, 243.061 8	-0.80
21 6.51	表儿茶素 ^[15]	$C_{15}H_{14}O_6$	$[M-H]^-$	289.071 2	289.072 0	245.080 9, 203.712 0	0.80
22 6.70	3- <i>O</i> -galloyl-procyanidin B ^[2]	$C_{37}H_{30}O_{16}$	$[M-H]^-$	729.145 6	729.144 9	577.128 9, 289.071 8	-1.70
23 7.01	isomer 3- <i>O</i> -galloyl-procyanidin B ^[2]	$C_{37}H_{30}O_{16}$	$[M-H]^-$	729.145 6	729.145 6	577.136 4, 407.075 8	-0.70
24 7.00	isomer polygonimitin C ^[21]	$C_{26}H_{32}O_{14}$	$[M-H+HCOO]^-$	567.171 4	613.177 0	405.116 7, 243.065 0	-0.70
25 7.23	顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2- <i>O</i> - β - <i>D</i> -葡萄糖苷 ^[22]	$C_{20}H_{22}O_9$	$[M-H]^-$	405.118 6	405.119 6	243.066 5, 225.053 7	1.20
26 7.54	(+)-lyoniresinol-3 α - <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside ^[14]	$C_{28}H_{38}O_{13}$	$[M-H+HCOO]^-$	581.223 4	627.228 8	521.211 5, 289.068 3	-1.00
27 7.72	polygonimitin C ^[21]	$C_{26}H_{32}O_{14}$	$[M-H]^-$	567.171 4	567.171 6	405.115 2, 243.064 4	-0.60
28 7.96	polygonflavanol A ^[23-24]	$C_{35}H_{34}O_{15}$	$[M-H]^-$	693.182 5	693.181 1	541.136 3, 405.118 9, 289.068 3, 243.065 0, 169.014 1	1.28
29 8.05	3,3'-di- <i>O</i> -galloyl-procyanidin B2 ^[2]	$C_{44}H_{34}O_{20}$	$[M-H]^-$	881.156 5	881.154 4	729.139 6, 591.113 6, 289.068 3	-3.00
30 8.13	polydatin ^[3]	$C_{20}H_{22}O_8$	$[M-H+HCOO]^-$	389.123 7	435.129 4	227.070 2	-0.50
31 8.38	二苯乙烯苷 ^[2]	$C_{20}H_{22}O_9$	$[M-H]^-$	405.118 6	405.119 9	243.065 3	2.00
32 8.63	未知	$C_{42}H_{38}O_{19}$	$[M-H]^-$	845.193 5	845.190 4	804.153 8	0.06

续表 2

序号	t_R/min	化合物	分子式	离子	理论值 (m/z)	测定值 (m/z)	碎片离子 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)
33	8.67	2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2- <i>O</i> -(没食子酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[2,25]	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₃	[M-H] ⁻	557.129 5	557.130 0	405.116 7, 313.054 9, 243.065 0	-0.10
34	8.89	2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2- <i>O</i> - β -D-木糖苷 ^[26]	C ₁₉ H ₂₀ O ₈	[M-H] ⁻	375.112 2	375.108 6	243.066 1	0.10
35	8.98	polygonflavanol B ^[23-24]	C ₃₅ H ₃₄ O ₁₅	[M-H] ⁻	693.182 5	693.181 8	541.136 3, 405.118 9, 289.068 3, 243.065 0, 169.014 1	1.43
36	9.32	2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2- <i>O</i> -(没食子酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[2,25]	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₃	[M-H] ⁻	557.129 5	557.129 7	405.112 6, 243.061 8	-0.70
37	9.36	2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2- <i>O</i> -(乙酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[27-28]	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₀	[M-H] ⁻	447.129 1	447.129 4	405.120 8, 243.06 5	-0.60
38	9.46	白藜芦醇-3- <i>O</i> -(没食子酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[29]	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₂	[M-H] ⁻	541.134 6	541.134 5	405.120 8, 313.054 9, 243.065 0	-1.10
39	9.60	polygonumosides B ^[30]	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₃	[M-H] ⁻	555.113 9	555.113 8	405.120 8, 393.060 9, 243.065 0	-1.10
40	9.76	未知	C ₄₂ H ₃₈ O ₁₉	[M-H] ⁻	845.193 5	845.190 8	507.116 8	0.06
41	10.14	2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2- <i>O</i> -(没食子酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[2,25]	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₃	[M-H] ⁻	557.129 5	557.129 6	405.112 6, 243.061 8	-0.90
42	10.24	大黄素-1- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 ^[29-31]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	431.097 8	431.098 7	269.044 3, 225.050 6	0.70
43	10.67	emodin-8- <i>O</i> -hexose-glucoside ^[17]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₃ S	[M-H] ⁻	511.055 2	511.055 5	431.096 7, 269.044 7	0.94
44	11.09	<i>N</i> -反式-阿魏酰酪胺 ^[29]	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	[M-H] ⁻	312.123 6	312.124 4	297.098 9, 190.050 5	0.90
45	11.12	大黄素甲醚-8- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 ^[31]	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	445.113 5	445.113 9	283.059 1, 240.041 4	-0.20
46	11.28	2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2- <i>O</i> -(coumaroyl)- β -D-glucopyranoside ^[28]	C ₂₉ H ₂₈ O ₁₁	[M-H] ⁻	551.155 4	551.155 6	405.115 9, 243.066 0	-0.40
47	11.34	2,3,5,4-四羟基二苯乙烯-2- <i>O</i> -(阿魏酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[17,28]	C ₃₀ H ₃₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	581.165 9	581.165 6	405.1180, 243.066 5	-1.50
48	11.89	决明酮-8- <i>O</i> - β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[29]	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	[M-H] ⁻	407.134 2	407.134 6	245.081 2, 230.058 1, 215.035 9	-0.40
49	12.06	大黄素-8- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 ^{*[31]}	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	[M-H] ⁻	431.097 8	431.098 8	269.044 5, 225.053 7	-7.30
50	12.84	大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -丙二酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[32]	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₃	[M-H] ⁻	517.098 2	517.098 7	473.108 9, 413.086 6	-0.20
51	13.07	决明酮-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -乙酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[29]	C ₂₂ H ₂₆ O ₁₀	[M-H] ⁻	449.144 8	449.145 5	245.081 3, 235.058 1, 215.032 9	0.40
52	13.50	大黄素甲醚-8- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷 ^{*[31]}	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	445.113 5	445.114 5	283.060 7, 240.041 0	1.00
53	13.98	大黄素-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -乙酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[33]	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₁	[M-H] ⁻	473.108 4	473.108 7	269.047 9, 225.050 6	-0.60
54	14.39	(10 <i>E</i>)-(9 <i>S</i> ,12 <i>S</i> ,13 <i>S</i>)-9,12,13-trihydroxyoctadec-10-enoic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	[M-H] ⁻	329.233 3	329.233 6	283.062 6, 211.134 2	3.70
55	14.63	大黄素甲醚-8- <i>O</i> -(6'- <i>O</i> -乙酰基)- β -D-吡喃葡萄糖苷 ^[31]	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₁	[M-H] ⁻	487.124 6	487.124 3	283.060 8, 240.041 4	2.01
56	15.25	polygonumolides B1 ^[5]	C ₄₃ H ₄₄ O ₁₈	[M-H] ⁻	847.242 2	847.241 8	416.104 7, 254.067 4	-4.30
57	15.64	芦荟大黄素 ^{*[34]}	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.045 0	269.046 0	241.048 2, 225.054 3	1.70
58	17.07	polygonumolides C1 ^[4]	C ₄₅ H ₃₈ O ₁₈	[M-H] ⁻	671.172 2	671.176 2	416.108 9, 254.057 6	-1.20
59	17.75	2-acetylmordin ^[34]	C ₁₇ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	311.055 6	311.055 8	269.045 6	-0.90
60	17.73	polygonumolide A1 ^[5]	C ₃₇ H ₃₄ O ₁₃	[M-H] ⁻	685.192 2	685.190 6	416.108 9, 254.054 4	2.13

续表 2

序号	<i>t_R</i> /min	化合物	分子式	离子	理论值 (<i>m/z</i>)	测定值 (<i>m/z</i>)	碎片离子 (<i>m/z</i>)	误差 ($\times 10^{-6}$)
61	17.95	polygonumolide E ^[35]	C ₃₇ H ₃₄ O ₁₃	[M-H] ⁻	685.192 2	685.190 9	458.123 6, 254.060 9	-2.60
62	18.22	大黄素 ^[34]	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.045 0	269.046 2	241.045 1, 225.053 8	2.50
63	18.90	gingerglycolipid B	C ₃₃ H ₅₈ O ₁₄	[M-H+ HCOO] ⁻	677.347 8	723.379 5	677.374 0, 397.134 0	1.26
64	19.09	未知	C ₃₅ H ₄₃ N ₅ O ₂	[M-H] ⁻	564.334 4	564.330 3	504.308 4	6.89
65	19.33	1-palmitoylglycerophosphoinositol	C ₂₅ H ₄₉ O ₁₂ P	[M-H] ⁻	571.288 9	571.288 5	311.168 5	3.99
66	19.39	大黄素二蒽酮 ^[4]	C ₃₀ H ₂₂ O ₈	[M-H] ⁻	509.123 7	509.12 4	479.059 0, 254.057 5	-0.40
67	19.82	大黄素二蒽酮同分异构体 ^[4]	C ₃₀ H ₂₂ O ₈	[M-H] ⁻	509.124 5	509.123 4	479.057 9, 254.058 0	0.60
68	19.83	1-oleoylglycerophosphoinositol	C ₂₇ H ₅₁ O ₁₂ P	[M-H] ⁻	597.304 5	597.304 4	555.287 3, 325.183 7	1.06
69	21.96	pentadecanal	C ₁₅ H ₃₀ O	[M-H+ HCOO] ⁻	225.221 8	271.228 3		1.18

*通过对照品对比确认

*identified by comparing with reference standard

化合物均为 **31** 号化合物在不同部位连接乙酰基形成同分异构体。同理可知 **37**、**46** 和 **47** 分别为 **31** 号连接了乙酰基，香豆酰基以及阿魏酰基。**28** 及 **35** 分子离子峰为 *m/z* 693.18 [M-H]⁻，裂解规律相近为同分异构体，丢失 1 分子葡萄糖形成 *m/z* 531.12 [M-H-glu]⁻，丢失 C₁₅H₁₂O₆ 形成 *m/z* 405.11 [M-H-C₁₅H₁₂O₆]⁻，丢失 C₂₀H₂₂O₉ 形成 *m/z* 289.06 [M-H-C₂₀H₂₂O₉]⁻，结合文献报道判断 2 个成分分别为 polygonflavanol A 和 polygonflavanol B。

3.1.2 蒽醌类 何首乌中的蒽醌类成分分为游离蒽醌、结合蒽醌及蒽酮类等，游离蒽醌以化合物 **58** 为例，准分子离子峰在负离子模式下 *m/z* 269.046 2 [M-H]⁻，二级质谱中性丢失 CO 生成 *m/z* 241.045 1 [M-H-CO]⁻ 的碎片离子，还可再丢失 1 个 O 形成 *m/z* 225.054 4 [M-H-CO₂]⁻ 的碎片离子，与对照品出峰时间及裂解规律一致（图 2-b），判断该化合物分别为大黄素，化合物 **56** 二级质谱图与 **58** 一致，但出峰时间不同，结合对照品判断为芦荟大黄素。结合蒽醌多为游离蒽醌与糖结合形成的化合物。以化合物 **49** *m/z* 431.098 8 [M-H]⁻ 为例，在二级质谱中母离子丢失葡萄糖生成 *m/z* 269.044 5 [M-H-glu]⁻，再丢失 CO₂ 生成 *m/z* 225.053 7 [M-H-glu-CO₂]⁻，与对照品裂解规律一致（图 2-c），判断化合物 **49** 为 8-O-β-D-葡萄糖苷。化合物 **52** 质谱信号 *m/z* 445.114 5 [M-H]⁻，在二级碎片中易丢失糖基生成 *m/z* 283.060 7 [M-H-glu]⁻，再丢失 1 分子 CO 及 1 个甲基形成碎片 *m/z* 240.041 4 [M-H-glu-CO-CH₃]⁻，结合对照品裂解规律判断化合物

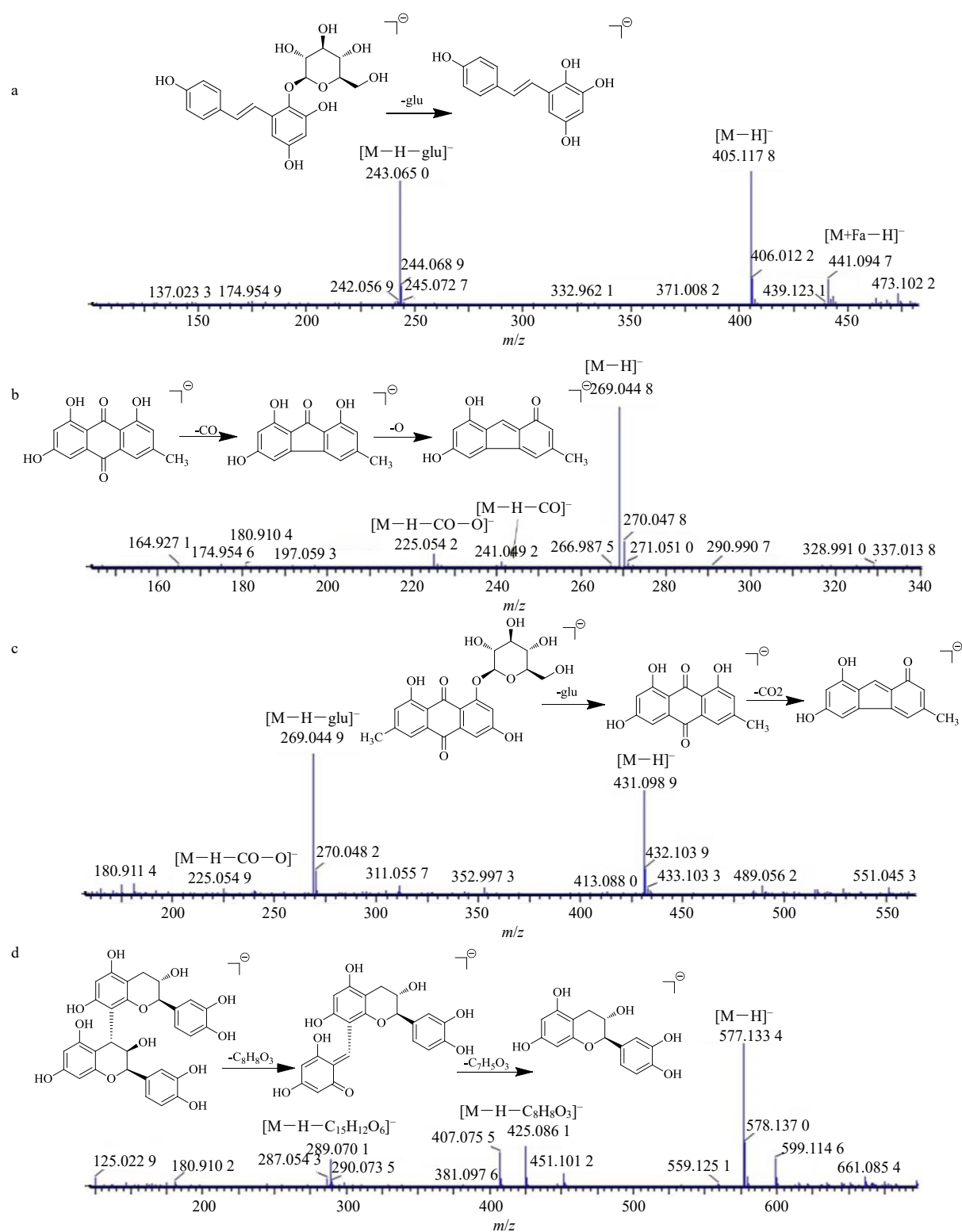
52 为 8-O-β-D-葡萄糖苷。何首乌中报道的二蒽酮以化合物 **62**、**63** 为例，二级质谱中丢失 C₁₅H₁₃O₄ 形成 *m/z* 254.05 [M-H-C₁₅H₁₃O₄]⁻，还可丢失 2 个甲基形成 *m/z* 479.059 0 [M-H-2CH₃]⁻。

3.1.3 黄酮类 化合物 **11**、**14** 及 **19** 的分子离子峰均为 *m/z* 577.13 [M-H]⁻，二级质谱中易产生 RDA 裂解丢失 C₈H₈O₃ 形成 *m/z* 425.08 [M-H-C₈H₈O₃]⁻，再丢失 C₇H₅O₃ 形成 *m/z* 289.07 [M-H-C₈H₈O₃-C₇H₅O₃]⁻，结合对照品（图 2-d）判断 **11** 为原花青素 B1，**14** 及 **19** 为原花青素 B1 的同分异构体。化合物 **16** 丢失 C₁₅H₁₃O₆ 形成 *m/z* 577.133 9 [M-H-C₁₅H₁₃O₆]⁻，再丢失 C₆H₆O₃ 形成 *m/z* 451.102 6 [M-H-C₂₁H₁₉O₉]⁻，结合对照品判断该化合物为原花青素 C1。化合物 **15** 和 **21** 为 *m/z* 289.07 [M-H]⁻，丢失 C₂H₃OH，形成 *m/z* 245.08 [M-H-C₂H₃OH]⁻，还可丢失 C₇H₆O₃ 形成 *m/z* 203.07 [M-H-C₇H₆O₃]⁻，结合文献报道判断 2 个成分分别为儿茶素及表儿茶素。

3.1.4 其他类 化合物 **48** 丢失 1 分子葡萄糖生成 *m/z* 245.081 2 [M-H-glu]⁻，再丢失 1 分子 CH₃ 生成 *m/z* 230.058 1 [M-H-glu-CH₃]⁻，结合文献报道判断该成分为决明酮-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷，化合物 **51** 离子峰为 *m/z* 449.145 5 [M-H]⁻，二级质谱为 *m/z* 230.058 1、215.032 9。结合文献报道推断该成分为决明酮-8-O-(6'-O-乙酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷。

3.2 产地片与润切片对比

3.2.1 PCA 采用 MS-DIAL V 4.20 软件对 UPLC-QTOF-MS/MS 的原始数据进行峰提取和归一化处



a-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 b-大黄素 c-大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷 d-原花青素 B1
a-2,3,5,4'-tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucopyranoside b-emodin c-emodin-8-O-β-D-glucopyranoside d-procyanidin B1

图 2 对照品质谱图及裂解规律

Fig. 2 Mass spectra and possible fragment pathway of reference substance

理, 将已鉴定的 69 个主要成分数据导入 SIMCA-P 软件建立 PCA 模型 (图 3), 分别建立了市售饮片及自制饮片的 PCA 模型 ($R^2_X=0.951$, $R^2_Y=0.751$), 结果显示产地片与润切片分布相近, 但具有一定的分离趋势。

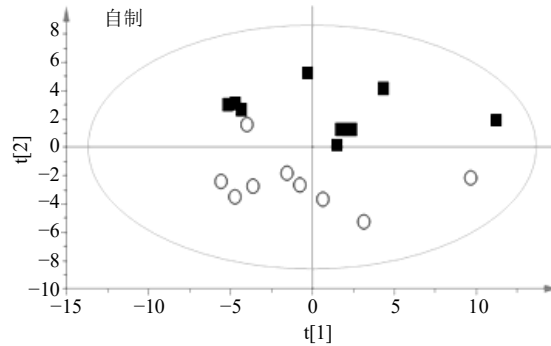
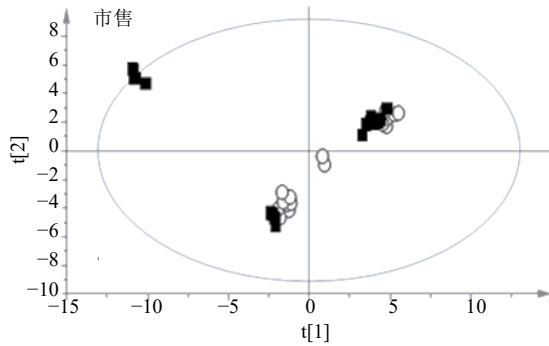


图 3 产地片与润切片的 PCA 得分图

Fig. 3 PCA score plots of fresh-cut and moisturized-cut slices

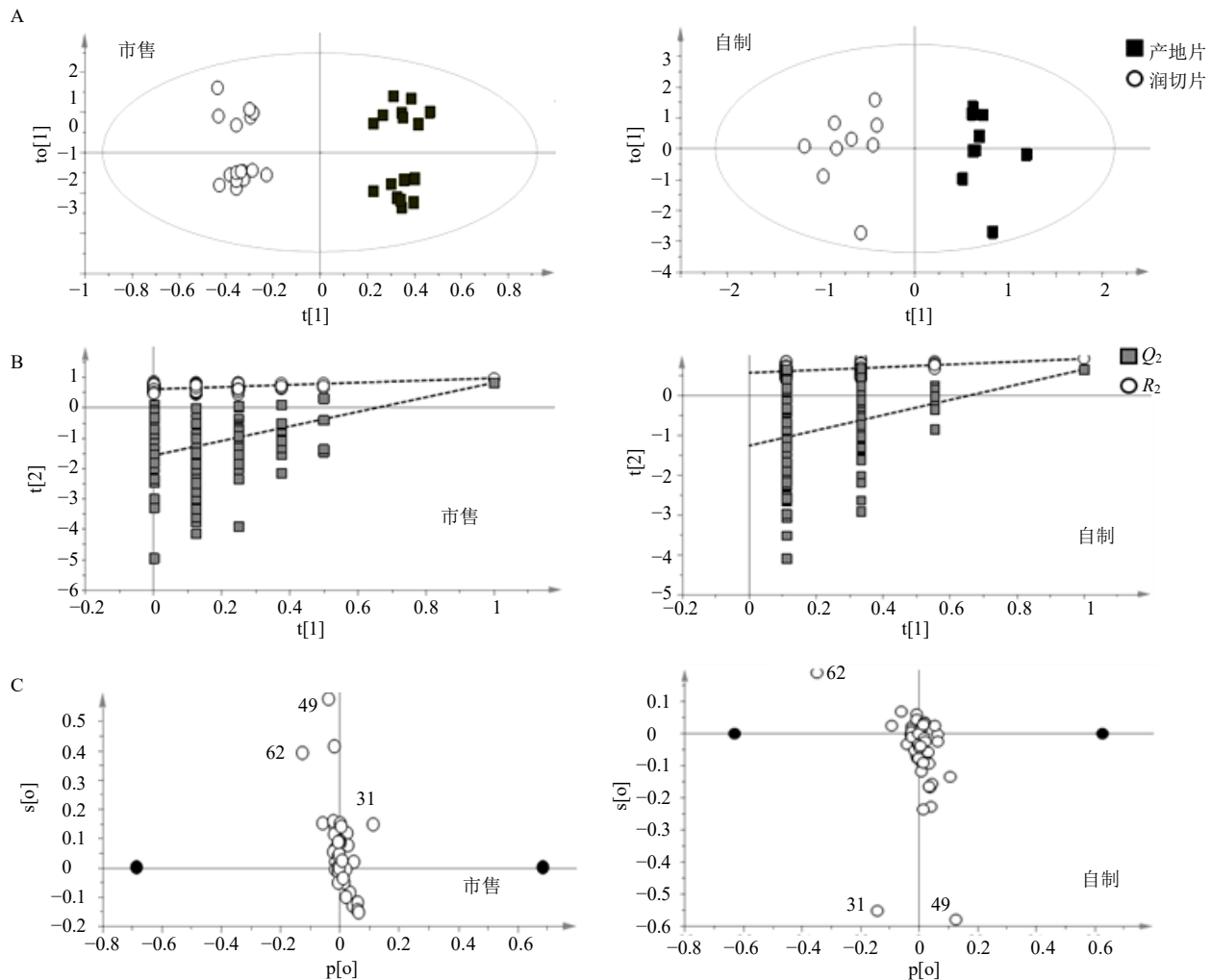


图 4 自制饮片与市售饮片的 OPLS-DA 图 (A)、置换检验 ($n = 200$, B) 和因子载荷图 (C)

Fig. 4 OPLS-DA score-plots (A), permutation test ($n = 200$, B) and loading plots (C) of home-made and commercial slices

异成分 (表 3)。

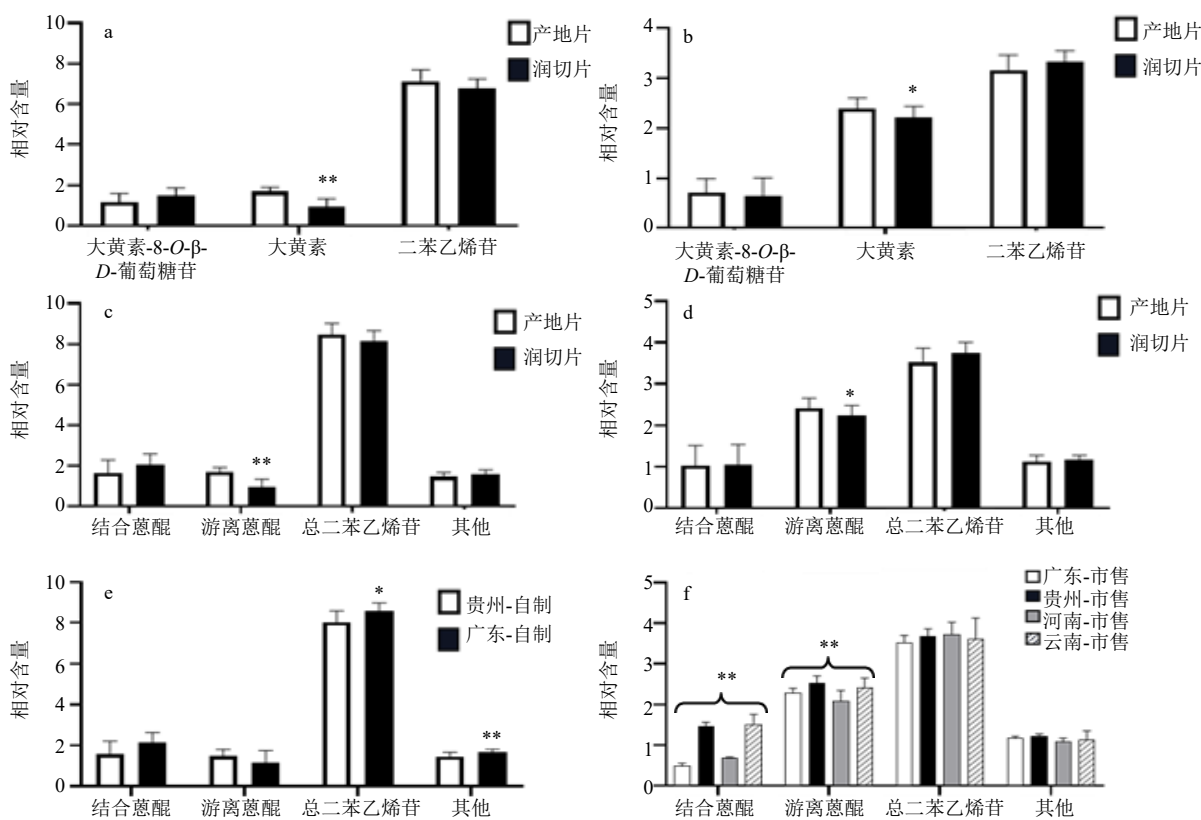
3.2.3 成分含量比较 采用半定量分析更全面地考察已鉴定成分的含量变化, 并将鉴定成分按照结构类型分为结合蒽醌、游离蒽醌、二苯乙烯苷及其他 4 类, 每类化合物的相对含量以该类中各化合物半定量分析结果的加和进行计算, 从而进一步考察不

同种类化合物在炮制过程中整体含量变化。本实验首先对产地片与润切片中的差异成分进行考察 (图 5-a、b), 润切片中大黄素含量显著高于产地片; 再考察不同种类化合物在炮制过程中含量变化情况 (图 5-c、d), t 检验结果同样显示润切片中游离蒽醌含量显著高于产地片, 其他成分含量无显著性区

表 3 产地片与润切片的差异化学成分

Table 3 Differential chemical makers of fresh-cut and moisturized-cut slices

序号	化合物	精确相对分子质量	分子式	VIP 值
62	大黄素	269.046 2	$C_{15}H_{10}O_5$	4.93
31	二苯乙烯苷	405.118 6	$C_{20}H_{22}O_9$	3.22
49	大黄素-8- O - β -D-葡萄糖苷	431.098 8	$C_{21}H_{20}O_{10}$	3.04



a-自制何首乌差异成分相对含量比较 b-市售何首乌差异成分相对含量比较 c-自制饮片产地片及润切片不同类型化合物相对含量差异 d-市售饮片产地片及润切片不同类型化合物相对含量差异 e-自制饮片不同产地样品化学成分相对含量差异 f-市售饮片不同产地样品化学成分相对含量差异; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

a-comparison of relative contents of chemical markers in home-made slices b-comparison of relative contents of chemical markers in commercially available slices c-comparison of relative contents of different components between home-made fresh-cut and moisturized-cut slices d-comparison of relative contents of different components between commercial fresh-cut and moisturized-cut slices e-comparison of relative contents of different components in home-made slices with different origins f-comparison of relative contents of different components in commercial slices with different origins. * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

图 5 化合物的相对含量差异分析

Fig. 5 Analysis of relative content of corresponding components

别;此外还按照产地因素对 4 类化合物含量进行考察(图 5-e、f),并进行单因素方差分析,结果显示产地因素对何首乌中总二苯乙烯苷、结合蒽醌及游离蒽醌类成分均有影响,自制饮片中二苯乙烯苷类及其他类成分含量受产地因素影响;市售饮片中结合蒽醌及游离蒽醌含量受产地影响,均呈现显著性差异。

4 讨论

本实验采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术对何首乌中化学成分进行快速表征,共鉴定出了 69 个成分,其中二苯乙烯苷类成分 16 个、蒽醌类成分 19 个、其他成分 34 个。采用非监督式 PCA 对产地片与润切片中化学成分进行初步比较,二者具有一定分离趋势。建立 OPLS-DA 模型进一步考察两种饮片成分差异,发现产地片与润切片中二苯乙烯苷、大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷等指标性成分以及大黄素 VIP>2,进一步通过半定量分析及 *t* 检验确定大黄素为产地片与润切片中的主要差异成分。

本实验在前期工作中按照药典方法对产地片及润切片中二苯乙烯苷,结合蒽醌及游离蒽醌类成分含量进行测定,结果显示产地片中游离蒽醌含量呈现低于润切片的趋势。在本实验中按照化合物种类对产地片与润切片中的不同化合物进行半定量分析,实验结果与含量测定结果相近,进一步证明产地加工可能会对饮片中游离蒽醌含量造成影响。推测润药和干燥过程可能会促进结合蒽醌的水解,使润切片中游离蒽醌含量升高。

图 2 自制饮品 PCA 图中产地片与润切片有明显分离趋势,而市售饮片中二者差异不明显,说明产地因素对饮片中成分影响较明显,掩盖了产地片与润切片之间的差异。由图 5-d、f 可以看到不同产地自制饮片及市售饮片中二苯乙烯苷类成分游离蒽醌及结合蒽醌类成分均有明显区别,进一步说明产地是影响饮片质量的重要因素之一。

《中国药典》2020 年版标准对何首乌饮片中二苯乙烯苷和结合蒽醌含量进行控制,没有关注游离蒽醌类成分,但在实验过程中本研究发现产地片与润切片中以大黄素为代表的游离蒽醌类成分可能存在差异。文献报道中游离蒽醌具有抗炎、抗菌等作用^[36],可能与生首乌解毒、截疟等作用存在一定关联^[37],因此在推广和应用产地片的过程中,建议进一步关注游离蒽醌成分,以保证饮片质量稳定可控。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 183-184.
- [2] Lin L F, Ni B R, Lin H M, et al. Traditional usages, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Polygonum multiflorum* Thunb.: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 158-183.
- [3] 罗益远. 何首乌的品质评价研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [4] Yang J B, Li L, Dai Z, et al. Polygonumolides C1-C4; minor dianthrone glycosides from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2016, 18(9): 813-822.
- [5] Yang J B, Yan Z, Ren J, et al. Polygonumolides A1-B3, minor dianthrone derivatives from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb. [J]. *Arch Pharm Res*, 2018, 41(6): 617-624.
- [6] 白思宇, 陈倩雯, 冯伟红, 等. 超高效液相色谱串联质谱法测定中药何首乌中 10 种真菌毒素的含量 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(17): 2533-2541.
- [7] 梅雪, 余刘勤, 陈小云, 等. 何首乌化学成分和药理作用的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(1): 122-131.
- [8] 陈林伟, 秦昆明, 朱艳汇, 等. 中药材产地加工的研究现状及展望 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 602-606.
- [9] 杨建国. 建立饮片产地加工厂设想 [J]. *中药通报*, 1987, 12(4): 22.
- [10] 杨冰, 宁汝曦, 秦昆明, 等. 中药材产地加工与炮制一体化技术探讨 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(15): 2205-2209.
- [11] 郑英, 李玮, 赵贵, 等. 基于过程控制的何首乌产地加工与炮制一体化方法分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(15): 29-35.
- [12] 李帅锋, 丁安伟, 张丽, 等. 何首乌产地加工与饮片炮制一体化工艺研究 [J]. *中草药*, 2016, 47(17): 3003-3008.
- [13] 林冰, 刘婷婷, 周英, 等. 何首乌产地加工炮制一体化技术研究 [J]. *中药材*, 2018, 41(7): 1598-1601.
- [14] 肖凯, 宣利江, 徐亚明, 等. 何首乌中新的二苯乙烯甙 [J]. *植物学报 (英文版)*, 2002, 44(12): 1491-1494.
- [15] 周利, 李佳兴, 余意, 等. UPLC-MS/MS 法测定不同产地何首乌中儿茶素类成分的含量 [J]. *中药材*, 2018, 41(7): 1581-1584.
- [16] Liang L, Xu J, Zhou W W, et al. Integrating targeted and untargeted metabolomics to investigate the processing chemistry of *Polygoni Multiflori Radix* [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 934.
- [17] Wang L L, Sang M M, Liu E W, et al. Rapid profiling and pharmacokinetic studies of major compounds in crude

- extract from *Polygonum multiflorum* by UHPLC-Q-TOF-MS and UPLC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2017, 140: 45-61.
- [18] Qiu X H, Zhang J, Huang Z H, *et al.* Profiling of phenolic constituents in *Polygonum multiflorum* Thunb. by combination of ultra-high-pressure liquid chromatography with linear ion trap-Orbitrap mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2013, 1292: 121-131.
- [19] 刘振丽, 李林福, 巢志茂, 等. 何首乌炮制后化学成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(2): 239-241.
- [20] 颜世伦. 制何首乌的化学成分研究 [D]. 天津: 天津大学, 2014.
- [21] Li S G, Chen L L, Huang X J, *et al.* Five new stilbene glycosides from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2013, 15(11): 1145-1151.
- [22] Xu M L, Zheng M S, Lee Y K, *et al.* A new stilbene glucoside from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(11): 946-951.
- [23] 谢秋杰, 李硕果, 黄晓君, 等. 何首乌中 1 个新的黄酮二苯乙烯苷 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(5): 1114-1119.
- [24] Chen L L, Huang X J, Li M M, *et al.* Polygonflavanol A, a novel flavonostilbene glycoside from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Phytochem Lett*, 2012, 5(4): 756-760.
- [25] Kim H K, Choi Y H, Choi J S, *et al.* A new stilbene glucoside gallate from the roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(10): 1225-1229.
- [26] Sun Y N, Cui L, Li W, *et al.* Promotion effect of constituents from the root of *Polygonum multiflorum* on hair growth [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(17): 4801-4805.
- [27] 陈万生, 杨根金, 张卫东, 等. 制首乌中两个新化合物 [J]. 药学学报, 2000, 35(4): 273-276.
- [28] 余意, 李佳兴, 金艳, 等. UPLC-MS/MS 法测定制何首乌中 9 种二苯乙烯苷类成分含量 [J]. 中药材, 2018, 41(6): 1395-1398.
- [29] 袁炜, 高增平, 杨建波, 等. 何首乌化学成分的研究 [J]. 中草药, 2017, 48(4): 631-634.
- [30] Yan S L, Su Y F, Chen L, *et al.* Polygonumosides A-D, stilbene derivatives from processed roots of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(2): 397-401.
- [31] Sun Y N, Li W, Kim J H, *et al.* Chemical constituents from the root of *Polygonum multiflorum* and their soluble epoxide hydrolase inhibitory activity [J]. *Arch Pharm Res*, 2015, 38(6): 998-1004.
- [32] Lo Y H, Chen Y J, Chung T Y, *et al.* Emoghrelin, a unique emodin derivative in Heshouwu, stimulates growth hormone secretion via activation of the ghrelin receptor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 159: 1-8.
- [33] 张志国, 吕泰省, 姚庆强. 何首乌蒽醌类化学成分研究 [J]. 中草药, 2006, 37(9): 1311-1313.
- [34] 张静娴. 何首乌神经保护活性成分研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2016.
- [35] Yang J B, Tian J Y, Dai Z, *et al.* A-Glucosidase inhibitors extracted from the roots of *Polygonum multiflorum* Thunb [J]. *Fitoterapia*, 2017, 117: 65-70.
- [36] 王亦君, 冯舒涵, 程锦堂, 等. 大黄蒽醌类化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 227-234.
- [37] 李欣, 孟磊, 魏胜利, 等. 不同产地何首乌药材质量及差异研究 [J]. 中国现代中药, 2020, 22(3): 384-390.

[责任编辑 王文倩]