

## 基于 GC-MS 和 UPLC-Q-Exactive MS 技术的首荟通便胶囊质量标志物研究

梁红宝<sup>1,2,3</sup>, 孙建之<sup>2,3</sup>, 姜宇珺<sup>2,3</sup>, 袁晓梅<sup>2</sup>, 姚景春<sup>2,3</sup>, 关永霞<sup>2</sup>, 张贵民<sup>1,2,3</sup>, 李峰<sup>1\*</sup>

1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

2. 鲁南制药集团股份有限公司 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006

3. 山东新时代药业有限公司, 山东 临沂 276006

**摘要:**目的 对首荟通便胶囊化学成分及其裂解规律进行系统分析,并探索其治疗便秘的潜在质量标志物(quality marker, Q-Marker)。方法 采用 GC-MS 和 UPLC-Q-Exactive MS 技术对首荟通便胶囊中化学成分进行定性分析,并根据 Q-Marker 判定的“五原则”,对其潜在的 Q-Marker 进行研究。结果 通过 GC-MS 数据库匹配,从挥发油中共鉴定出 7 个化合物,包括炔醇类 1 个和 6 个脂肪酸类。通过质谱信息并结合对照品、相关文献、数据库检索,LC-MS 共鉴别出了 60 个化合物,包括蒽醌类 10 个、蒽醌苷类 5 个、糖苷类 12 个、黄酮类 11 个、黄酮苷类 4 个、皂苷类 4 个、香豆素类 2 个、萘并吡喃酮类 1 个、内酯类 2 个、蒽酮苷类 2 个、脂肪酸类 1 个、有机酸类 1 个、倍半萜类 1 个、多酚类 1 个和其他类化合物 3 个。结合有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的原则,预测出 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷、芦荟大黄素、橙黄决明素、槲皮素、L-羟脯氨酸、人参皂苷、苍术酮和柚皮素等 8 种成分可能为首荟通便胶囊的 Q-Marker。结论 建立了首荟通便胶囊的 GC-MS 和 UPLC-Q-Exactive MS 的分离鉴定方法,并预测了首荟通便胶囊的 Q-Marker,为阐释该复方的功效物质基础及质量标准提升提供了依据。

**关键词:** GC-MS; UPLC-Q Exactive MS; 首荟通便胶囊; 裂解规律; 质量标志物; 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷; 芦荟大黄素; 橙黄决明素; 槲皮素; L-羟脯氨酸; 人参皂苷; 苍术酮; 柚皮素

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)21-6674-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.21.004

## Study on quality markers of Shouhui Tongbian Capsule based on GC-MS and UPLC-Q-Exactive MS technology

LIANG Hong-bao<sup>1,2,3</sup>, SUN Jian-zhi<sup>2,3</sup>, JIANG Yu-jun<sup>2,3</sup>, YUAN Xiao-mei<sup>2</sup>, YAO Jing-chun<sup>2,3</sup>, GUAN Yong-xia<sup>2</sup>, ZHANG Gui-min<sup>1,2,3</sup>, LI Feng<sup>1</sup>

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

3. Shandong New Time Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 276006, China

**Abstract: Objective** To systematically analyze the chemical composition and fragmentation law of Shouhui Tongbian Capsule (首荟通便胶囊), and explore its potential quality markers for the treatment of constipation. **Methods** The chemical constituents of Shouhui Tongbian Capsule were qualitatively analyzed by GC-MS and UPLC-Q-Exactive MS. And according to the “five principles” of Q-Marker, the potential Q-Marker is studied. **Results** Seven compounds (one alkynols and six fatty acids) were identified from essential oil by GC-MS. And a total of 60 compounds (10 anthraquinones, five anthraquinone glycosides, 12 glycosides, 11 flavonoids, four flavonoid glycosides, four saponins, two coumarins, one naphthopyrones, two lactones, two anthrone glycosides, one fatty acid, one organic acid, one sesquiterpenoid, one polyphenol and three other compounds) were identified by UPLC-Q Exactive MS and combined with reference materials, related literature, database retrieval. Combining the principles of effectiveness, specificity, transmission and traceability, measurability and prescription compatibility, 2,3,5,4'-tetrahydroxy stilbene-2-O-

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)(2021CXGC010508)

作者简介: 梁红宝(1985—),男,山东济宁人,博士研究生,研究方向为中药创新药物。Tel: 18764932621 E-mail: lianghongbao1985@163.com

\*通信作者: 李峰(1957—),男,教授,博士生导师,研究方向为中药质量控制与资源。E-mail: 13969141796@163.com

$\beta$ -D-glucoside, aloe emodin, aurantio-obtusin, quercetin, L-hydroxyproline, ginsenoside, atractylone and naringenin may be the Q-Marker of Shouhui Tongbian Capsule. **Conclusion** In this study, the separation and identification methods of Shouhui Tongbian Capsule by GC-MS and UPLC-Q Exactive MS were established, and the Q-Marker of Shouhui Tongbian Capsule was predicted, which provided a basis for explaining the functional material basis and improving the quality standard of Shouhui Tongbian Capsule.

**Key words:** GC-MS; UPLC-Q Exactive MS; Shouhui Tongbian Capsule; fragmentation law; Q-Marker; 2,3,5,4'-tetrahydroxy stilbene-2-O- $\beta$ -D-glucoside; aloe emodin; aurantio-obtusin; quercetin; L-hydroxyproline; ginsenoside; atractylone; naringenin

首荟通便胶囊为 2015 年经国家药监局批准的中药创新药, 在临床上用于功能型便秘, 中医辨证属气阴两虚兼毒邪内蕴证。全方以何首乌、芦荟、决明子、枸杞子、阿胶、人参、白术、枳实 8 种药材配伍而成, 其中人参味甘、微苦, 性微温, 有大补元气、益智安神、生津止渴的功效, 本方取其生津以润肠、大补元气以助大肠推进之功。芦荟长于清肝、通便, 二药配伍, 可益气生津、泻下热结, 共为君药。何首乌因其味苦能泻, 养血滋阴、润肠通便, 可治血虚津亏之肠燥便秘。阿胶作为滋阴补血要药, 配伍人参增其滋阴润燥之效, 配伍首乌以助养血润肠之功, 二药共为臣药。决明子味微苦微甘, 有清肝明目、润肠通便之功, 可助芦荟、首乌泻热通便。枸杞子具有滋补肝肾、益精明目、滋阴养血之功效。《本草汇言》称枸杞“润肺生津, 补肾添精”, 可助首乌、阿胶益精补血润肠。白术苦甘性温, 益气健脾, 枳实苦辛酸微寒, 可破气消积、化痰散痞。概而方之, 枳实、决明子助君、臣药泻热行滞通便, 枸杞子、白术助君、臣药补气滋阴润肠, 俱为佐药。同时枳实兼为使药, 引药入经, 可引方中诸药直达大肠腑<sup>[1]</sup>。诸药配伍, 攻下之力缓, 扶正之效著, 符合“补气行舟、增水行舟”理论, 治疗气阴不足, 燥热内结之便秘, 是通便排毒、减肥调脂的国家专利组方<sup>[2-3]</sup>。

首荟通便胶囊化学成分及质量控制的研究报道不多。其中, 彭艳等<sup>[4]</sup>采用 HPLC-MS/MS 法同时对首荟通便胶囊中 8 种成分进行分析; 马云等<sup>[5]</sup>建立了测定首荟通便胶囊中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、柚皮苷、新橙皮苷、芦荟苷 A、芦荟苷 B、芦荟大黄素和大黄酚等 7 种成分的 HPLC 方法。这些报道, 为首荟通便胶囊的质量控制水平的提高提供了新方法, 但这些指标成分不一定是效应成分, 不能真正反映全方的质量。中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 概念的提出, 为中药质量控制提供了新的思路和方法。为了完善首荟通便胶囊的质量标准, 本研究利用 GC-MS 和

UPLC-Q-Exactive MS 技术对首荟通便胶囊中的化学成分进行定性分析, 并基于鉴定的成分, 结合 Q-Marker 判定的五原则, 预测首荟通便胶囊的潜在 Q-Marker。

## 1 材料与仪器

Thermo scientific trace 1310 ISQ/LT 气相色谱-质谱联用仪 (赛默飞世尔科技公司, 美国), UPLC-Q-Exactive MS 四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱 (赛默飞世尔科技公司, 美国), Thermo TR-V1 色谱柱 (30 m $\times$ 0.25 mm, 1.4  $\mu$ m, 赛默飞世尔科技公司, 美国), Waters ACQUITY UPLC HSS C18 色谱柱 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8  $\mu$ m, 沃特世科技有限公司, 美国), 万分之一天平和十万分之一天平 (梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司), GTSONIC-P13 型超声波清洗器 (江苏苏州江东精密仪器有限公司), 挥发油提取装置, 电子调温电热套 (河南豫华仪器有限公司)。对照品二苯乙烯苷 (19COX0141-SL-OL, 质量分数 $\geq$ 98.6%)、大黄素 (110756-201913, 质量分数 $\geq$ 99.2%) 和大黄酚 (110796-201922, 质量分数 $\geq$ 99.6%) 购自标准药物 (中国) 有限公司; 新橙皮苷 (111857-201804, 质量分数 $\geq$ 99.4%)、橙皮苷 (110721-202019, 质量分数 $\geq$ 95.3%)、芦荟苷 (110787-202109, 质量分数 $\geq$ 94.8%)、芦荟大黄素 (110795-201710, 质量分数 $\geq$ 97.5%)、柚皮苷 (110722-202116, 质量分数 $\geq$ 93.5%)、木犀草素 (111520-201605, 质量分数 $\geq$ 96.3%) 购自中国食品药品检定研究院。首荟通便胶囊 (批号 26220211), 由鲁南厚普制药有限公司提供。乙腈 (质谱级, 德国 Merck KGaA 公司), 无水甲酸 (分析纯, 西陇科学股份有限公司), 甲酸 [质谱级, 梯希爱 (上海) 化成工业发展有限公司]。

## 2 方法

### 2.1 供试品溶液的制备

**2.1.1 GC-MS 供试品的制备** 按照《中国药典》2020 年版挥发油测定法 (通则 2204 甲法) 提取挥发油, 称取首荟通便胶囊内容物 100 g, 置圆底烧瓶

中,加 10 倍量水,加热回流提取至挥发油提取器中油量不再增加,用无水硫酸钠干燥,精密量取首荟通便胶囊挥发油 100  $\mu\text{L}$ ,即得供试品溶液,备用。

**2.1.2 UPLC-Q-Exactive MS 供试品溶液的制备** 精密称取首荟通便胶囊内容物 0.6 g,置 25 mL 量瓶中,加 50% 甲醇超声 30 min,放冷,定容,取 1 mL 稀释 10 倍,即得。置于冰箱中 4  $^{\circ}\text{C}$ ,备用。

## 2.2 对照品溶液的制备

分别精密称取各对照品适量,加甲醇配制成含二苯乙烯苷 0.126 mg/mL、柚皮苷 0.105 mg/mL、大黄酚 0.117 mg/mL、大黄素 0.125 mg/mL、芦荟苷 0.138 mg/mL、芦荟大黄素 0.117 mg/mL、木犀草素 0.138 mg/mL、橙皮苷 0.112 mg/mL、新橙皮苷 0.132 mg/mL 的混合对照品溶液,置于 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱内,备用。

## 2.3 气质条件

**2.3.1 色谱条件** Thermo TR-V1 色谱柱(30 m $\times$ 0.25 mm, 1.4  $\mu\text{m}$ ),以高纯氦气为载气,初始温度为 80  $^{\circ}\text{C}$ ,保持 5 min,以 5  $^{\circ}\text{C}/\text{min}$  速率升温至 220  $^{\circ}\text{C}$ ,保持 20 min。进样口温度为 200  $^{\circ}\text{C}$ ,分流比 10:1,柱体积流量为 1.0 mL/min,进样量为 0.1  $\mu\text{L}$ 。

**2.3.2 质谱条件** 电离方式为 EI,电子能量为 70 eV,传输线和离子源温度均为 230  $^{\circ}\text{C}$ ,扫描质量范围为  $m/z$  30~500。

## 2.4 液质条件

**2.4.1 色谱条件** 色谱柱为 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 (100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.8  $\mu\text{m}$ ),0.2% 甲酸溶液为流动相 A,乙腈为流动相 B,梯度洗脱(0~25 min,12%~23% B;25~33 min,23%~30% B;33~40 min,30%~70% B;40~42 min,70%~90% B;42~50 min,90% B),体积流量 0.2 mL/min,柱温为 30  $^{\circ}\text{C}$ ,进样量为 0.8  $\mu\text{L}$ 。

**2.4.2 质谱条件** 电喷雾离子源(HESI),正离子模式,扫描模式为 Full MS/dd-MS2,Full MS 扫描质量范围为  $m/z$  150~1500,分辨率为 70 000,MS<sup>2</sup> 扫描分辨率为 17 500,辅助气体积流量 10.5 L/min,鞘气体积流量 3 L/min,毛细管温度 350  $^{\circ}\text{C}$ ,辅助气温度 350  $^{\circ}\text{C}$ ,雾化电压 3.0 kV,碰撞能量梯度为 20、30、40 eV。

## 2.5 数据处理

气质数据结果经计算机处理后,利用气质工作站 NIST 14 质谱数据库系统和标准图库对各色谱峰进行检索,并参照相关文献进一步确认挥发油的化学成分,按色谱峰面积归一化法计算各成分的相对百

分含量。通过液质质谱所得数据中精确的相对分子质量,在可能的元素组成范围内推断其分子式。并参照相关文献以及 TCMSP 数据库并结合对照品、特征性多级质谱裂解碎片及相对丰度等信息,分析各化合物裂解规律,进一步确认化学成分。同时,参考相关文献以及 TCMSP 数据库确定各化合物归属。基于 GC-MS 和 LC-MS 技术检测到的成分,结合 Q-Marker 判断的“五原则”预测首荟通便胶囊的 Q-Marker。

## 3 结果

### 3.1 化合物的分析与鉴定

首荟通便胶囊气质总离子流图和正、负离子模式下首荟通便胶囊液质的总离子流图,初步观察发现仪器较稳定且总离子流图清晰,可以用来进行数据分析,且其结果有较高的可靠性。

通过所得数据中的精确相对分子质量,并在可能的元素组成范围内推断其分子式。本实验从首荟通便胶囊中共鉴定出 67 个化合物,其中通过气质联用技术,从首荟通便胶囊挥发油中共鉴定出 7 个化合物,包括炔醇类 1 个和 6 个脂肪酸类。GC-MS 总离子流图见图 1,具体化合物信息见表 1。

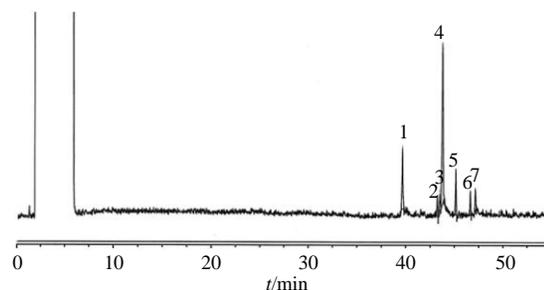


图 1 首荟通便胶囊 GC-MS 总离子流图

Fig. 1 GC-MS total ion flow diagram of Shouhui Tongbian Capsule

通过液质联用技术,从首荟通便胶囊中共鉴定出 60 个化合物,包括蒽醌类 10 个、蒽醌苷类 5 个、糖苷类 12 个、黄酮类 11 个、黄酮苷类 4 个、皂苷类 4 个、香豆素类 2 个、萘并吡喃酮类 1 个、内酯类 2 个、蒽酮苷类 2 个、脂肪酸类 1 个、有机酸类 1 个、倍半萜类 1 个、多酚类 1 个和其他类化合物 3 个。通过比对 9 个对照品质谱信息,其中 8 个化合物与样品质谱鉴定结果相符,分别为二苯乙烯苷(9)、柚皮苷(15)、新橙皮苷(19)、芦荟苷(25)、木犀草素(30)、芦荟大黄素(46)、大黄素(55)、大黄酚(57)。首荟通便胶囊正、负离子的总离子流图见图 2,混合对照品负离子总离子流图见图 3,正、

表 1 首荟通便胶囊挥发油中鉴定的挥发油成分及其相对百分含量

Table 1 Volatile composition and relative percentage content of Shouhui Tongbian Capsule

序号	$t_R$ /min	相对分子质量 ( $m/z$ )	分子式	化合物名称	相对百分 含量/%	分类	归属
1	39.688	288.208 93	$C_{14}H_{28}O_2$	肉豆蔻酸 <sup>[6-8]</sup>	3.12	脂肪酸类	枸杞子、决明子、芦荟、人参
2	43.245	284.271 53	$C_{18}H_{36}O_2$	棕榈酸乙酯 <sup>[8-10]</sup>	0.84	脂肪酸类	枸杞子、决明子、芦荟、人参
3	43.477	254.224 58	$C_{16}H_{30}O_2$	棕榈油酸 <sup>[7]</sup>	0.94	脂肪酸类	芦荟、决明子
4	43.783	256.240 23	$C_{16}H_{32}O_2$	棕榈酸 <sup>[8,10]</sup>	10.42	脂肪酸类	枸杞子、芦荟、人参、白术、决明子
5	45.153	244.182 72	$C_{17}H_{24}O$	人参炔醇 <sup>[8,11]</sup>	1.81	炔醇类	人参
6	46.650	308.271 53	$C_{20}H_{36}O_2$	亚油酸乙酯 <sup>[8,10]</sup>	0.94	脂肪酸类	枸杞子、人参
7	47.150	282.255 88	$C_{18}H_{34}O_2$	反式-13-十八碳烯酸 <sup>[8]</sup>	1.15	脂肪酸类	人参

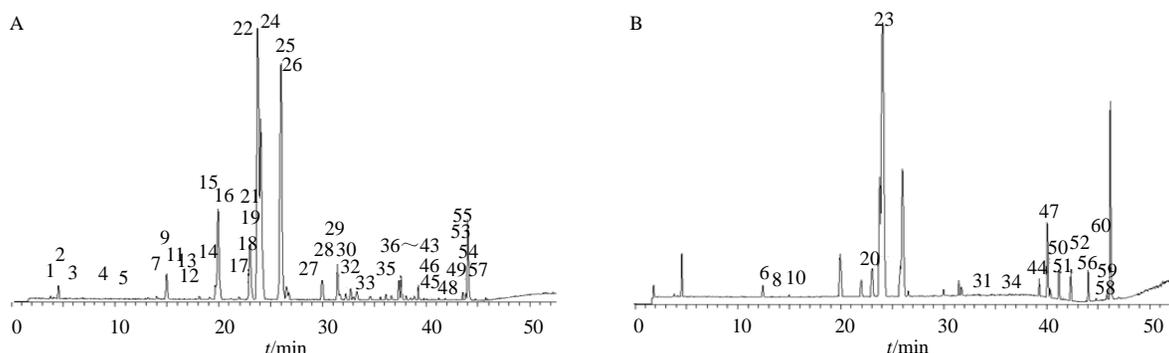
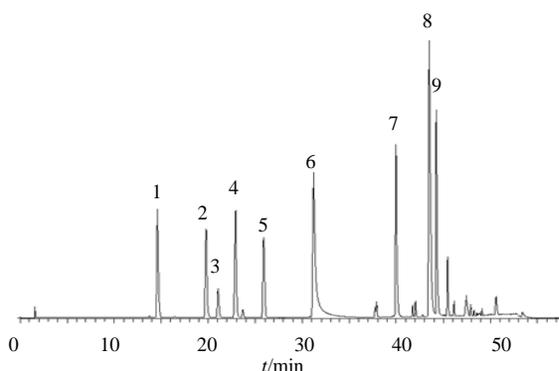


图 2 首荟通便胶囊 UPLC-Q-Exactive MS 负离子 (A)、正离子 (B) 模式总离子流图

Fig. 2 Total ion chromatograms of negative (A) and positive (B) ions of Shouhui Tongbian Capsule by UPLC-Q-Exactive MS



1-二苯乙烯苷 2-柚皮苷 3-橙皮苷 4-新橙皮苷 5-芦荟苷 6-木犀草素 7-芦荟大黄素 8-大黄素 9-大黄酚  
1-2,3,5,4'-tetrahydroxy stilbene-2-O-β-D-glucoside 2-naringin  
3-hesperidin 4-neohesperidin 5-aloin 6-luteolin 7-aloe emodin  
8-emodin 9-chrysophanic acid

图 3 混合对照品 UPLC-Q-Exactive MS 负离子的总离子流图

Fig. 3 Total ion chromatograms of negative ion of mixed standard by UPLC-Q-Exactive MS

负离子裂解信息及鉴定结果如表 2 所示。

### 3.2 化合物的裂解规律分析

**3.2.1 蒽醌类** 该类化合物在首荟通便胶囊中数量较多，主要来自芦荟和决明子。蒽醌类化合物在质

谱裂解过程中多见苯环上取代基断裂产生的碎片，而游离蒽醌常见依次脱 2 分子 CO 后得到丰度很高的离子峰。以化合物 46 和 57 为例，在  $[M-H]^-$  的准分子离子峰分别为 269.045 29 ( $C_{15}H_{10}O_5$ ) 和  $m/z$  253.050 89 ( $C_{15}H_{10}O_4$ )。化合物 46 首先失去苯环上的羟甲基取代基，得到  $m/z$  240  $[M-H-CH_2O]^-$  碎片，其次保留共轭体系，失去 1 分子 O，得到  $m/z$  225  $[M-H-CH_2O-O]^-$  碎片。化合物 57 首先失去 2 分子羟基和 1 分子甲基，得到  $m/z$  207  $[M-H-2OH-CH_3]^-$  碎片，然后连续脱去 2 分子 CO 得到  $m/z$  180  $[M-H-2OH-CH_3-CO]^-$  和  $m/z$  152  $[M-H-2OH-CH_3-CO]^-$  碎片。因此，化合物 46 和 57 被初步确定为芦荟大黄素和大黄酚。推测裂解途径见图 4。

**3.2.2 内酯类** 该类化合物在首荟通便胶囊中主要来自白术，以化合物 58 为例，在  $[M+H]^+$  的准分子离子峰为  $m/z$  233.153 44 ( $C_{15}H_{20}O_2$ )。可推测其在离子源轰击下内酯首先断裂，得到  $m/z$  187  $[M+H-CH_2O_2]^+$ 、 $m/z$  159  $[M+H-CH_2O_2-C_2H_4]^+$  和  $m/z$  145  $[M+H-CH_2O_2-C_3H_6]^+$  碎片，其次断裂环烷烃，形成新环烷烃，得到  $m/z$  133  $[M+H-CH_2O_2-$

表 2 正负离子模式下首荟通便胶囊的化学成分分析

Table 2 Identification of compounds in Shouhui Tongbian Capsule in positive and negative ion mode

峰号	$t_R$ /min	离子模式	相对分子质量 ( $m/z$ )		偏差 ( $\times 10^{-6}$ )	碎片离子 ( $m/z$ )	化合物名称	分子式	归属	分类
			实际值	理论值						
1	4.03	M-H	395.134 00	395.134 21	-0.53	395.134 00, 51.108 34	(2'R)-8-C-glucosylaloesol <sup>[12]</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	a	其他
		M+H	397.149 44	397.149 86	-1.06	397.149 44, 53.122 44				
2	5.56	M-H	409.149 51	409.149 86	-0.86	409.149 51, 47.096 65	异芦荟素 <sup>[12]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> O <sub>9</sub>	a	蒽醌
		M+H	411.165 16	411.165 51	-0.85	411.165 16, 249.102 55				
3	6.19	M-H	409.115 05	409.113 47	3.84	409.115 05, 247.060 84	芦荟宁 <sup>[12]</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	a	蒽醌
		M+H	411.129 00	411.129 13	-0.32	411.129 00, 249.075 87				
4	9.84	M-H	405.119 54	405.118 56	2.42	405.119 54, 243.065 93	顺式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>12</sub>	b	糖苷
5	10.99	M-H	395.134 70	395.134 21	1.24	395.134 70, 275.092 35	8-C-葡萄糖基-(S)-芦荟醇 <sup>[13]</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	a	其他
		M+H	397.148 68	397.149 86	-2.97	397.148 68, 233.080 99				
6	12.42	M+H	259.096 47	259.097 04	-2.20	259.096 47	异丹叶大黄素 <sup>[13]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	b	其他
7	14.06	M-H	433.112 30	433.113 47	-2.70	433.112 30, 270.053 19	10-羟基芦荟素 B <sup>[12]</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	a	蒽酮苷
8	14.20	M+H	433.110 47	433.113 47	-6.93	433.110 47, 271.057 46	异牡荆黄素	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	f	黄酮苷
9	14.98	M-H	405.118 80	405.118 56	0.59	405.118 68, 243.065 83	反式-2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	b	糖苷
10	15.22	M+H	289.070 47	289.071 22	-2.59	289.070 47, 242.958 11	圣草酚 <sup>[14]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	f	黄酮
11	15.61	M-H	595.166 81	595.166 30	0.86	595.166 81	红链霉素-龙胆二糖苷 <sup>[15]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	c	糖苷
12	16.80	M-H	433.113 16	433.113 47	-0.72	433.113 16, 270.053 22	10-羟基芦荟素 A <sup>[12]</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	a	蒽酮苷
13	17.47	M-H	509.166 60	509.165 90	1.37	509.166 60, 363.108 43	8-( $\alpha$ -L-吡喃鼠李糖基)-3-( $\beta$ -D-吡喃木糖基) <sup>[12]</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>12</sub>	a	糖苷
14	19.18	M-H	571.182 19	571.181 55	1.12	571.182 19, 179.034 12	isorabaichromone	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> O <sub>12</sub>	a	糖苷
		M+H	573.196 47	573.197 20	-1.27	573.196 47, 163.039 02				
15	19.91	M-H	579.171 57	579.171 38	0.33	579.171 57, 271.061 13	柚皮苷 <sup>[14,16]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	f	黄酮苷
16	19.93	M-H	271.061 16	271.060 65	1.88	271.061 16, 151.002 62	柚皮素 <sup>[14,16]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	f	黄酮
		M+H	273.075 62	273.076 30	-2.49	273.075 62, 153.018 31				
17	22.22	M-H	247.060 85	247.060 65	0.81	247.060 85	芦荟苷元	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	a	蒽醌苷
		M+H	249.075 76	249.076 30	-2.17	249.075 76				
18	22.92	M-H	301.071 62	301.071 22	1.33	301.071 62, 283.047 61	橙皮素 <sup>[14,16]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	f	黄酮
		M+H	303.086 24	303.086 86	-2.05	303.086 24, 285.075 23				
19	23.01	M-H	609.181 52	609.181 95	-0.71	609.181 52, 301.071 47	新橙皮苷 <sup>[14,16]</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	f	黄酮苷
		M+H	611.193 48	611.197 60	-6.74	611.193 48, 303.086 00				
20	23.03	M+H	449.145 36	449.144 77	1.31	449.145 36, 165.018 31	异樱花苷 <sup>[14]</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	f	黄酮苷
21	23.75	M-H	417.119 17	417.118 56	1.46	417.119 17, 297.076 60	芦荟苷 B <sup>[12]</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	a	糖苷
		M+H	419.133 88	419.134 21	-0.79	419.133 88, 299.091 89				
22	24.20	M-H	555.185 49	555.186 64	-2.07	555.185 49, 511.160 31	异芦荟树脂 D <sup>[12]</sup>	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> O <sub>11</sub>	a	糖苷
		M+H	557.202 03	557.202 29	-0.47	557.202 03, 513.175 72				
23	24.22	M+H	273.075 68	273.076 30	-2.27	273.075 68	决明内酯 <sup>[17]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	c	萘并吡喃酮
24	24.43	M-H	595.166 73	595.166 30	0.72	595.166 73, 271.061 04	圣草次苷 <sup>[14]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	f	糖苷
		M+H	597.182 50	597.181 95	0.92	597.182 50, 273.075 59				
25	25.96	M-H	417.118 84	417.118 56	0.67	417.118 84, 297.076 63	芦荟苷 A <sup>[12]</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	a	糖苷
		M+H	419.134 91	419.134 21	1.67	419.137 91				
26	26.56	M-H	563.177 06	563.176 47	2.01	563.177 06, 401.124 51	芦荟糖苷 B <sup>[12]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	a	糖苷
27	28.53	M-H	431.098 66	431.097 83	1.93	431.098 66, 311.092 41	大黄素-8-O- $\beta$ -D-吡喃葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	b	蒽醌苷
		M+H	433.112 79	433.113 47	-1.57	433.112 79				
28	29.98	M-H	563.176 45	563.176 47	-0.04	563.176 45, 401.124 30	芦荟糖苷 A <sup>[12]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	a	糖苷

续表 2

序号	t <sub>R</sub> /min	离子模式	相对分子质量 (m/z)		偏差 (×10 <sup>-6</sup> )	碎片离子 (m/z)	化合物名称	分子式	归属	分类
			实际值	理论值						
29	31.44	M-H	571.146 13	571.145 17	1.68	571.146 13	芦荟素 2'-p-香豆酸酯 <sup>[12]</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> O <sub>13</sub>	a	糖苷
		M+H	573.160 32	573.160 62	-5.23	573.160 32				
30	32.74	M-H	285.038 67	285.039 92	-4.39	285.038 67	木犀草素 <sup>[18]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	f	黄酮
		M+H	287.055 08	287.055 57	-1.71	287.055 08, 269.043 88				
31	33.07	M+H	271.059 84	271.060 65	-2.30	271.059 84, 229.049 41	芹菜素 <sup>[14]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	f	黄酮
32	33.29	M-H	343.082 03	343.081 78	0.73	343.082 03, 301.071 20	非洛内酯	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>	a	香豆素
		M+H	345.096 74	345.097 43	-2.00	345.096 74, 303.086 24				
33	34.18	M-H	283.061 25	283.060 65	2.12	283.061 25	黄豆黄素 <sup>[18]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	g	黄酮
		M+H	285.075 65	285.076 30	-2.28	285.075 65, 253.049 32				
34	36.03	M+H	345.096 77	345.097 43	-1.91	345.096 77	好望角芦荟内酯	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>	a	蒽醌
35	36.26	M-H	449.144 62	449.144 77	-0.30	449.144 62, 245.081 53	决明酮-8-O-(6'-O-乙酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	b	蒽醌苷
36	37.16	M-H	473.107 54	473.108 39	-1.80	473.107 54	大黄素-8-O-(6'-O-乙酰基)-β-D-吡喃葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	b	蒽醌苷
		M+H	475.122 92	475.124 04	-2.36	475.122 92				
37	37.24	M-H	799.481 87	799.484 38	-3.14	799.481 87, 475.379 82	人参皂苷 Rf <sup>[19]</sup>	C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub>	e	皂苷
38	38.01	M-H	1 107.594 48	1 107.595 12	-0.58	1 107.594 48, 783.494 08	人参皂苷 Rb1 <sup>[19]</sup>	C <sub>54</sub> H <sub>92</sub> O <sub>23</sub>	e	皂苷
39	38.31	M-H	1 077.582 40	1 077.584 55	-1.94	1 077.582 40, 783.485 84	人参皂苷 Rc <sup>[19]</sup>	C <sub>53</sub> H <sub>90</sub> O <sub>22</sub>	e	皂苷
40	38.53	M-H	1 077.578 86	1 077.584 55	-5.28	1 077.578 86, 621.427 98	人参皂苷 Rb2 <sup>[19]</sup>	C <sub>53</sub> H <sub>90</sub> O <sub>22</sub>	e	皂苷
41	38.82	M-H	515.116 33	515.118 96	-5.11	515.116 33, 353.066 77	异绿原酸 C <sup>[20]</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>24</sub> O <sub>12</sub>	g	有机酸
42	39.08	M-H	445.112 52	445.113 47	-2.09	445.112 52	大黄素甲醚-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 <sup>[13]</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	b	蒽醌
43	39.22	M-H	301.052 15	301.050 48	5.94	301.052 15, 255.085 72	槲皮素 <sup>[14,16]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	f	黄酮
44	39.68	M+H	301.070 40	301.071 22	-2.72	301.070 40, 179.563 71	香叶木素 <sup>[14]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	f	黄酮
45	39.70	M-H	329.066 47	329.066 13	1.03	329.066 47, 314.043 12	橙黄决明素 <sup>[15]</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	c	蒽醌
		M+H	331.080 87	331.081 78	-2.75	331.080 87, 316.057 31				
46	39.92	M-H	269.045 44	269.045 00	1.64	269.045 44, 241.049 74	芦荟大黄素 <sup>[15,21]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	a,c	蒽醌
		M+H	271.059 97	271.060 65	-2.51	271.059 97, 242.051 82				
47	39.94	M+H	373.127 84	373.128 73	-2.96	373.127 84, 343.080 93	异橙黄酮 <sup>[14]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	f	黄酮
48	41.14	M-H	331.248 69	331.248 45	0.72	331.248 69, 215.128 17	marmin <sup>[16]</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> O <sub>5</sub>	f	香豆素
49	41.15	M-H	401.122 96	401.123 65	-1.72	401.122 96	川陈皮素 <sup>[14,16]</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	f	黄酮
		M+H	403.138 55	403.139 30	-1.86	403.138 55, 373.091 46				
50	41.20	M+H	279.231 72	279.232 40	-2.44	279.231 72	亚麻酸 <sup>[22]</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	g	脂肪酸
51	41.93	M+H	433.149 54	433.149 86	-0.74	433.149 54	高塔尔芦荟素 <sup>[12]</sup>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>9</sub>	a	蒽醌苷
52	42.38	M+H	373.127 90	373.128 73	-2.22	373.127 90, 343.080 99	酸橙黄酮 <sup>[14]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	f	黄酮
53	42.43	M-H	343.082 03	343.081 78	0.73	343.082 03, 328.058 69	决明素 <sup>[15]</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub>	c	蒽醌
		M+H	345.096 62	345.097 43	-2.35	345.096 62, 330.073 06				
54	42.62	M-H	283.060 97	283.060 64	1.17	283.060 97	大黄素甲醚 <sup>[15,21]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	a,c	蒽醌
55	43.21	M-H	269.045 29	269.045 00	1.08	269.045 29, 240.042 37	大黄素 <sup>[21]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	a	蒽醌
		M+H	271.060 06	271.060 65	-2.18	271.060 06				
56	44.24	M+H	229.085 85	229.086 47	-2.71	229.085 85, 121.101 39	白藜芦醇 <sup>[18]</sup>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	f	多酚
57	45.21	M-H	253.050 89	253.050 09	3.16	253.050 89, 207.154 21	大黄酚 <sup>[15,21]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	a,c	蒽醌
		M+H	255.064 91	255.065 73	-3.21	255.064 91, 209.059 92				
58	45.53	M+H	233.153 44	233.154 16	-3.09	233.154 16, 187.148 10	白术内酯 II <sup>[23]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	d	内酯
59	45.55	M+H	231.137 97	231.138 51	-2.34	231.137 97, 185.132 68	白术内酯 I <sup>[23]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub>	d	内酯
60	46.21	M+H	217.158 58	217.159 24	-3.04	217.158 58, 190.963 10	苍术酮 <sup>[23,24]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> O	d	倍半萜

\*对照品比对后确定的化合物: a-芦荟 b-何首乌 c-决明子 d-白术 e-人参 f-枳实 g-枸杞子; 正、负离子模式下均检出的化合物见图 2-A

\*Compounds identified by comparison with the reference substance; a-Aloe b-Polygoni Multiflori Radix c-Cassiae Semen d-Actractylodis Macrocephalae Rhizoma e-Ginseng Radix et Rhizoma f-Aurantii Fructus Immaturus g-Lycii Fructus; Compounds detected in both positive and negative ion modes are shown in Fig. 2-A.

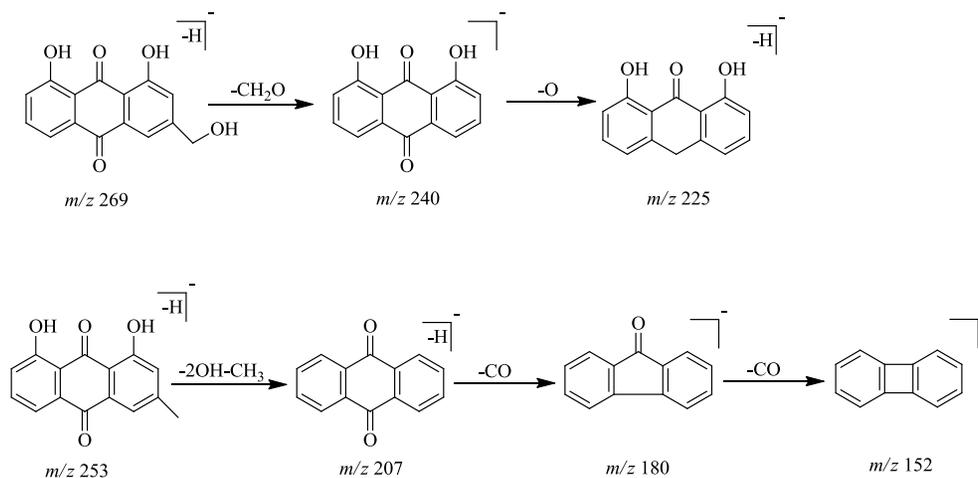


图 4 芦荟大黄素和大黄酚裂解途径图

Fig. 4 Fragment pathways of aloemodin and chrysophanic acid

$C_4H_6]^+$  碎片, 后继续断裂而产生  $m/z$  105  $[M+H-CH_2O_2-C_4H_6-C_2H_4]^+$  碎片, 与文献记载碎片相符, 因此, 化合物 58 被初步确定为白术内酯 II<sup>[25]</sup>。其裂解过程见图 5。

**3.2.3 皂苷类** 该类化合物在首荟通便胶囊中主要来自人参, 皂苷类化合物以糖苷键断裂, 失去糖基为主要开裂方式。以化合物 38 为例, 在  $[M-H]^-$  的准分子离子峰为  $m/z$  1 107.594 48 ( $C_{54}H_{92}O_{23}$ ), 文献研究表明, 在正负离子模式下,  $C_3$  位糖基取代不易发生断裂, 而  $C_{20}$  位糖基取代较易发生断裂<sup>[26]</sup>, 所以化合物 38 首先断裂  $C_{20}$  位双糖链, 失去 2 分子葡萄糖, 得到  $m/z$  783  $[M-H-2glc]^-$  碎片, 其次断裂  $C_3$  位双糖链, 再次失去 2 分子葡萄糖, 得到  $m/z$  459  $[M-H-2glc-2glc]^-$  碎片, 或者连续失去 2 个葡萄糖分别得到  $m/z$  621  $[M-H-2glc-1glc]^-$  和  $m/z$  459  $[M-H-2glc-2glc]^-$  碎片, 因此, 化合物 38 被

初步确定为人参皂苷  $Rb_1$ 。裂解过程见图 6。

**3.2.4 黄酮类** 该类化合物在首荟通便胶囊中数量较多, 主要来自枳实。该类化合物在质谱裂解过程中容易发生重排、RDA 裂解, 以及  $CO$ 、 $CO_2$  等一些中性分子丢失。以化合物 10 和 31 为例, 在  $[M+H]^+$  的准分子离子峰为  $m/z$  289.070 47 ( $C_{15}H_{12}O_6$ ) 和  $m/z$  271.059 84 ( $C_{15}H_{10}O_5$ )。化合物 10 包含 3 种裂解方式, 裂解方式 I 为准分子离子峰 B 环开裂, 同时 C 环失去 1 分子 OH, 得到  $m/z$  242  $[M+H-CH_2O_2]^+$  碎片; 裂解方式 II 为准分子离子峰 C 环断裂, 得到  $m/z$  179  $[M+H-C_6H_6O_2]^+$  碎片; 裂解方式 III 为准分子离子峰发生 RDA 裂解, 得到  $m/z$  153 和  $m/z$  135 碎片。化合物 31 首先 B 环开裂并重排, 生成中间体, 其次 C 环上丢失  $C_2H_2O$  碎片, 得到  $m/z$  229  $[M+H-C_2H_2O]^+$  碎片。因此, 化合物 10 和 31 被初步确定为圣草酚和芹菜素。裂解途径见图 7、8。

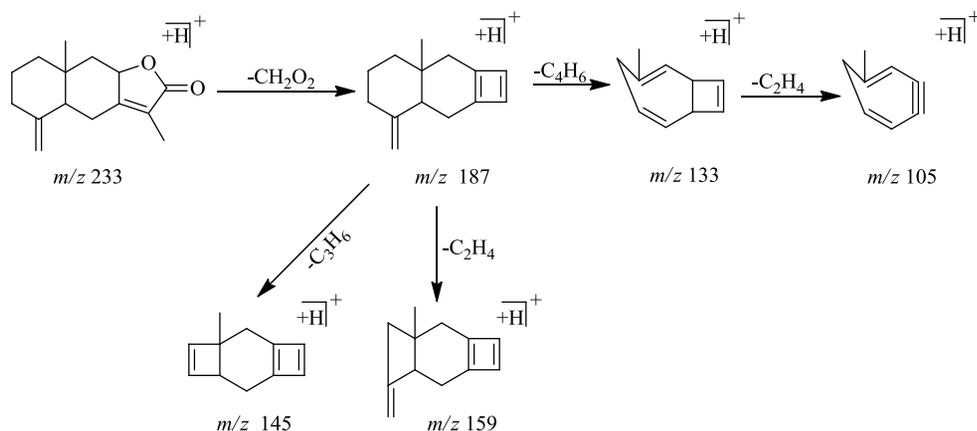


图 5 白术内酯 II 裂解途径图

Fig. 5 Fragment pathways of atractylenolide II

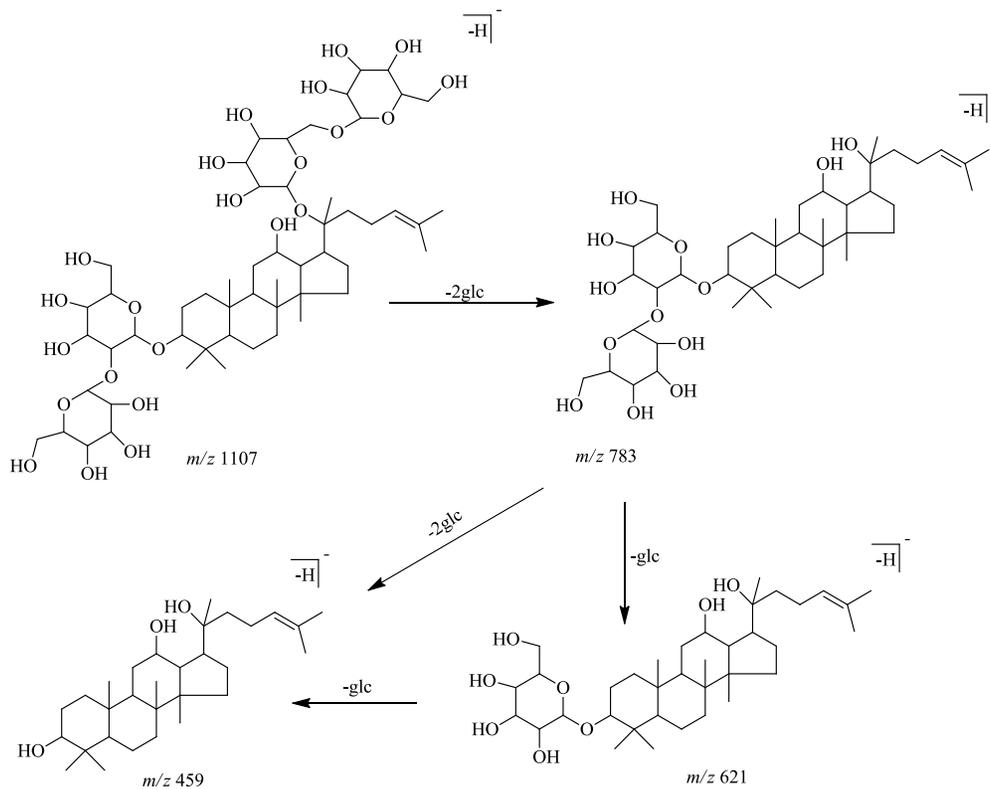


图6 人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 裂解途径图

Fig. 6 Fragment pathways of ginsenoside Rb<sub>1</sub>

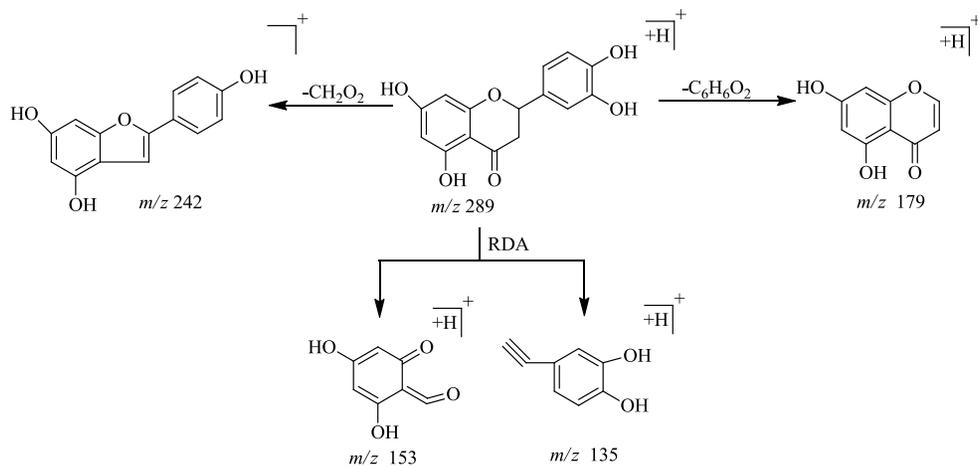


图7 圣草酚裂解途径图

Fig. 7 Fragment pathways of eriodictyol

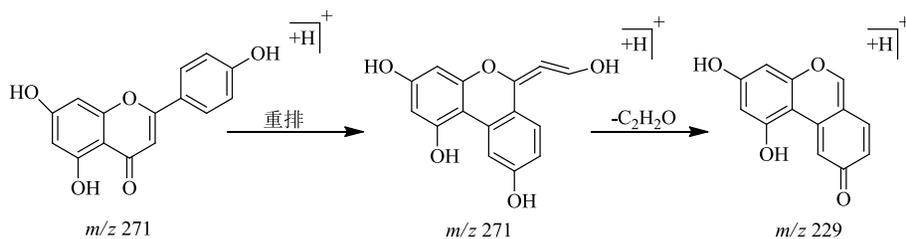


图8 芹菜素裂解途径图

Fig. 8 Fragment pathways of apigenin

### 3.3 潜在 Q-Marker 预测

Q-Marker 的研究和确定应基于有效、特有、传递与溯源、可测和处方配伍的“五原则”，既反映了与有效性和安全性的关联关系，又体现中药成分的专属性、差异性特征，体现针对疾病的中药有效性表达方式及其物质基础的客观实质<sup>[27-28]</sup>。首荟通便胶囊现有质量标准检测的指标成分相对简单，很难真正反映药物整体质量。基于 GC-MS 和 LC-MS 技术检测到的成分，结合 Q-Marker 判断的“五原则”预测首荟通便胶囊的 Q-Marker，以期为提高该药物的整体质量控制水平提供参考。

**3.3.1 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 预测分析** 本研究采用 GC-MS 和 LC-MS 技术从首荟通便胶囊中共鉴定出 67 个化合物，含 7 种挥发性成分和 60 种非挥发性成分。其中挥发性成分主要包括炔醇类 1 个和 6 个脂肪酸类；非挥发性（或不易挥发性）成分主要包括蒽醌类 10 个、蒽醌苷类 5 个、糖苷类 12 个、黄酮类 11 个、黄酮苷类 4 个、皂苷类 4 个、多酚类 1 个，香豆素类 2 个、萘并吡喃酮类 1 个、内酯类 2 个、蒽酮苷类 2 个、脂肪酸类 1 个、有机酸类 1 个、倍半萜类 1 个和其他类化合物 3。所有化合物都找到了具体的归属，其中何首乌、芦荟共鉴定出 33 个成分；决明子和枸杞子共鉴定出 18 个成分，另外由于阿胶中主要含有多种氨基酸，这类成分极性较大且不易被常规色谱柱分离，因此本研究中基本没鉴别出氨基酸类成分。人参、白术中鉴定出 13 个成分；枳实中共鉴别出 16 个成分。

梁红宝等<sup>[18]</sup>利用中药系统药理学数据库与分析平台（traditional Chinese medicine systems pharmacology database and analysis platform, TCMSP）和中药分子机制的生物信息学分析工具（bioinformatics analysis tool for molecular mechanism of traditional Chinese medicine, BATMAN-TCM）查找首荟通便胶囊中“何首乌”“芦荟”“决明子”“枸杞子”“阿胶”“人参”“白术”“枳实”相关的分子信息。按照口服生物利用度（oral bioavailability, OB） $\geq 30\%$ 、类药性（drug likeness, DL） $\geq 0.18$  的条件筛选并剔除无对应靶点的成分，得到 92 个化合物。其中大多与本研究中鉴定的化合物一致。

**3.3.2 基于复方配伍与成分特有性的 Q-Marker 预测分析** 首荟通便胶囊方中的何首乌和芦荟为君药，具有润肠通便、清肝泻热以及益精养血的功效；

决明子与枸杞子以及阿胶共为臣药，具有滋补肝肾、清肝明目、滋阴润燥通便、补血止血的功效；人参参与白术则为佐药，具有补气健脾的功效，且可促使泻不伤正；并以枳实破气消积，引经入药，共奏益气养阴、补泻兼施、标本兼治之功<sup>[29-30]</sup>。何首乌中主要存在二苯乙烯苷类、蒽醌糖苷类及白藜芦醇等化合物为主的特有成分<sup>[31]</sup>；蒽醌类成分是芦荟的主要功效物质，且以芦荟苷、芦荟大黄素等成分为主<sup>[32]</sup>；决明子中主要有橙黄决明素、决明素及决明子苷等特征性成分<sup>[33]</sup>；枸杞子除含枸杞多糖等大分子成分外，还有槲皮素、异绿原酸、亚麻酸等小分子成分<sup>[34]</sup>；阿胶中主要含 L-羟脯氨酸、赖氨酸和精氨酸等多种氨基酸类成分<sup>[35]</sup>；人参炔醇类挥发性成分为人参特有，且还含有人参皂苷 Rf、Rb<sub>1</sub>、Rc 和 Rb<sub>2</sub> 等多种皂苷类成分<sup>[36]</sup>；白术中的白术内酯、苍术酮等为特征性成分<sup>[37]</sup>；枳实中主要含有新橙皮苷、川陈皮素和柚皮素等多种黄酮类化合物<sup>[38]</sup>。

**3.3.3 基于成分与有效性关联的 Q-Marker 预测分析** 何首乌中含有的 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷显示出多种生物活性，如调血脂、抗氧化、抗肿瘤等<sup>[31]</sup>；芦荟中芦荟苷、芦荟大黄素等成分具有润肠通便、抗炎、抗菌、保护肝脏和神经的多重活性<sup>[32]</sup>；决明子、枸杞子、阿胶和枳实所含有的槲皮素、决明素、决明内酯、木犀草素、柚皮素等多种黄酮、内酯类成分、氨基酸类成分及枸杞多糖等大分子成分具有调节消化系统、滋润胃肠道、调脂、抗炎<sup>[33-35,38]</sup>等作用；人参、白术中含有的丰富的人参皂苷、苍术内酯、苍术酮等活性分子具有提高免疫力的作用<sup>[36-37,39]</sup>，类似于扶正、健脾的功效。

郭强等<sup>[40]</sup>通过分析靶点蛋白的生物学功能，发现首荟通便胶囊主要通过作用于三羧酸循环、嘧啶代谢、硫代谢、脂肪酸降解及氨基酸代谢相关通路的靶点蛋白群，发挥促进肠道动力学、抗炎、改善肠道细胞屏障功能、改善肠道水分泌、改善肠道菌群等多种作用，最终发挥润肠通便的临床药效。梁红宝等<sup>[18]</sup>通过网络药理学方法研究发现，首荟通便胶囊中多种活性成分通过作用于 RAC- $\alpha$ -丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶（RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, AKT1）、丝裂原活化蛋白激酶 1（mitogen-activated protein kinase 1, MAPK1）、白细胞介素 6（interleukin-6, IL6）、活化蛋白 1（activator protein 1, AP1）等关键靶点，调节多条信号通路，

增加肠道的滑润度和蠕动功能,保证肠道管腔通畅,发挥治疗便秘的作用。其中 degree 值较高的化合物有:槲皮素(枸杞子和芦荟)、白藜芦醇(何首乌)、赖氨酸(阿胶)、大黄素(何首乌、芦荟)、芦荟大黄素(芦荟)、木犀草素(枳实)、柚皮素(枳实)、川陈皮素(枳实)等,可能为关键活性组分,协同治疗、共同起效。

综上所述可知,二苯乙烯苷类、芦荟大黄素、枸杞多糖、槲皮素、决明素、柚皮素、人参皂苷和苍术酮等成分在首荟通便胶囊临床治疗中发挥了重要作用,可以作为首荟通便胶囊 Q-Marker 的预测分析。

**3.3.4 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析** 中药成分复杂,明确有效成分无疑是研究药效的关键所在, Q-Marker 应具备可测性。彭艳等<sup>[4]</sup>采用 HPLC-MS/MS 法,以电喷雾离子源,通过 SIM 模式,同时测定了何首乌中大黄素、芦荟中芦荟大黄素、决明子中橙黄决明素、枸杞子中枸杞多糖、阿胶中羟脯氨酸、人参中人参皂苷、白术中苍术酮、枳实中橙皮苷等 8 种成分。马云等<sup>[5]</sup>建立了测定首荟通便胶囊中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、柚皮苷、新橙皮苷、芦荟苷 A、芦荟苷 B、芦荟大黄素和大黄酚 7 种成分的 HPLC 方法。关永霞等<sup>[41]</sup>采用 HPLC 波长切换法,同时测定其中 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、柚皮苷、新橙皮苷和芦荟苷 4 种活性成分的含量,该法简便、快速、准确,可更为全面、客观评价首荟通便胶囊的质量提供参考依据。

根据“五原则”的复方中药 Q-Marker 研究思路,在 Q-Marker 预测分析过程中,发现首荟通便胶囊成分复杂繁多,采用通过常规技术难以实现分离鉴别,故而应当选取成分特有、与首荟通便胶囊药效关联且便于检测的化合物。综上所述可知,2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、芦荟大黄素、橙黄决明素、槲皮素、L-羟脯氨酸、人参皂苷、苍术酮和柚皮素等与首荟通便胶囊有效性较为密切,且廉价易得、特征性强、可测性好,可视为首荟通便胶囊的 Q-Marker。

#### 4 讨论

首荟通便胶囊具有养阴益气、泻浊通便之功效。用于功能性便秘,中医辨证属气阴两虚兼毒邪内蕴证者,症见便秘、腹胀、口燥咽干、神疲乏力、五心烦热,舌质红嫩或淡,舌苔白或白腻,脉沉细或滑数。

本实验首次对首荟通便胶囊的挥发油进行定性

鉴定,通过气质数据库匹配,从挥发油中共鉴定出 7 个化合物,包括炔醇类 1 个和 6 个脂肪酸类,含量均非常低,不宜作为指标成分进行含量检测。液质实验前期,为筛选最佳提取方法,分别用水、50% 甲醇水溶液、甲醇作为提取溶剂,考察最佳提取溶剂和提取时间,结果表明采用 50% 甲醇水超声提取 30 min 时,各分析物出峰多、响应好、提取率最高,提取效果最优。通过质谱信息并结合对照品、相关文献、数据库检索,液质联用共鉴别出了 60 个化合物,包括蒽醌类 10 个、蒽醌苷类 5 个、糖苷类 12 个、黄酮类 11 个、黄酮苷类 4 个、皂苷类 4 个、香豆素类 2 个、萘并吡喃酮类 1 个、内酯类 2 个、蒽酮苷类 2 个、脂肪酸类 1 个、有机酸类 1 个、倍半萜类 1 个、多酚类 1 个和其他类化合物 3 个。与文献报道的化合物相比,鉴定出的化合物数量偏少,主要原因可能是极性大的小分子化合物,如阿胶中的多种氨基酸,往往需要特殊的色谱柱进行衍生检测,本研究选择了通用型广谱性色谱柱,会造成部分成分的缺失;另外,有些化合物在药材中的含量极微,而在提取、制剂过程中损失掉一部分,从而造成无法检出的情况。通常来讲,制剂中可检测到的,能够吸收入血的化合物才可能为药效成分。目前未检索到关于首荟通便胶囊入血成分相关的文献报道,下一步本课题组可开展相关研究。

本研究在鉴定首荟通便胶囊化学成分的基础上,以中药 Q-Marker 新概念为指导,从质量传递与溯源、复方配伍、化学成分特有性、有效性及成分可测性等 5 个方面对首荟通便胶囊 Q-Marker 的筛选进行初步分析和论证,预测出 2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O- $\beta$ -D-葡萄糖苷、芦荟大黄素、橙黄决明素、槲皮素、L-羟脯氨酸、人参皂苷、苍术酮和柚皮素 8 种活性成分可作为首荟通便胶囊治疗便秘的 Q-Marker。本研究将为阐释该药物药效物质基础及质量标准提升方面提供重要的数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 谭峰,管华全,牟艳芳,等.以首荟通便胶囊为例探讨中成药治疗慢性便秘的优势与应用[J].世界中医药,2021,16(24):3637-3642.
- [2] Ji H Y, Liu Y, He F, et al. LC-MS based urinary metabolomics study of the intervention effect of Aloe-emodin on hyperlipidemia rats [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 156: 104-115.

- [3] Torres-Giner S, Wilkanowicz S, Melendez-Rodriguez B, et al. Nanoencapsulation of *Aloe vera* in synthetic and naturally occurring polymers by electrohydrodynamic processing of interest in food technology and bioactive packaging [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(22): 4439-4448.
- [4] 彭艳, 陶箭飞. HPLC-MS/MS 法同时测定首荟通便胶囊中 8 种成份分析 [J]. 世界中医药, 2020, 15(14): 2048-2052.
- [5] 马云, 韩振明, 马健, 等. 首荟通便胶囊中 7 种成分测定及其提取工艺优化 [J]. 中成药, 2022, 44(5): 1580-1583.
- [6] 王珊珊, 金华, 陈杰, 等. 枸杞挥发油提取及检测 [J]. 山东化工, 2020, 49(24): 86-89.
- [7] 张振杰, 赵秀英, 郝志显, 姜菊梅, 王教材, 汪佑民, 张宏利. 芦荟化学成分的研究 [J]. 西北植物学报, 1990, 10(2): 135-140.
- [8] 王庆喜. 人参有效成分糖类、挥发油及无机元素的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [9] 吕华军, 黄举鹏, 卢健, 等. 决明子挥发油成分的 GC-MS 分析 [J]. 中国现代中药, 2008, 10(6): 23-25.
- [10] 宋艳梅, 张启立, 崔治家, 等. 枸杞子化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(2): 206-213.
- [11] 罗林明, 石雅宁, 姜懿纳, 等. 人参抗肿瘤作用的有效成分及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 582-596.
- [12] 陈彤彤, 于猛, 李凤霞, 等. 中药芦荟化学成分鉴定及市售芦荟药材的 UPLC 指纹图谱分析 [J]. 中草药, 2022, doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.08.024.
- [13] 靳宝芬, 叶昊, 王凤云, 等. 基于 UPLC/Q-TOF MS 法分析生何首乌药材的化学成分 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(4): 473-478.
- [14] 何英杰, 刘东波, 唐其, 等. 酸橙类中药材枳实和枳壳化学成分研究进展 [J]. 中药材, 2017, 40(6): 1488-1494.
- [15] 杨冰, 秦昆明, 李伟东, 等. 不同炒制程度下决明子中 11 种成分含量变化研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(7): 1364-1371.
- [16] 杨玉环, 张灵煜, 郭秋平, 等. 枳实、枳壳的生物活性成分及其应用研究进展 [J]. 食品与药品, 2021, 23(5): 476-484.
- [17] 耿丹丹, 刘灵娣, 欧阳艳飞, 等. 决明子中萘并-吡喃酮类化学成分及其生物活性研究进展 [J]. 特产研究, 2017, 39(3): 64-67.
- [18] 梁红宝, 李蕊, 姚景春, 等. 基于网络药理学和分子对接方法研究首荟通便胶囊治疗便秘的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 511-519.
- [19] 侯万超, 李赛男, 郭力菲, 等. 利用液质联用技术分析人参叶中化学成分 [J]. 北方园艺, 2018(4): 145-151.
- [20] 高梦笛, 王凤忠, 吕海洋, 等. 基于 UHPLC-MS/MS 法测定青海产黑枸杞中六种绿原酸单体含量 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(5): 265-269.
- [21] 饶楠楠, 张强, 顾华, 等. 高效液相色谱同时测定芦荟中 8 种蒽醌类物质的含量 [J]. 分析试验室, 2018, 37(6): 720-725.
- [22] 刘倩, 余意, 梁琰, 等. 枸杞子活性成分及分析方法研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(11): 56-59.
- [23] Zhan C, Wang H, Wang Y. Quality evaluation of *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* through fingerprint qualitative analysis and quantitative analysis of multi-components by single marker [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 219: 114899.
- [24] Wu Y X, Lu W W, Geng Y C, et al. Antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory activities of essential oil derived from the wild rhizome of *Atractylodes macrocephala* [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(8): e2000268.
- [25] 黄小方, 欧阳辉, 李军茂, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析不同产地白术的差异性化学成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(23): 27-33.
- [26] 孙靖辉, 吴巍, 郭迎迎, 等. 利用 ESI-Q-TOF-MS/MS 区分人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 和 CK [J]. 质谱学报, 2014, 35(2): 158-162.
- [27] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物 (Q-marker) 研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [28] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [29] 张树彬, 刘炫廷, 张贞喜, 等. 首荟通便胶囊预防肝胆胰恶性肿瘤化疗后便秘的疗效观察 [J]. 世界中医药, 2020, 15(5): 764-767.
- [30] 徐经芳. 首荟通便胶囊治疗肿瘤化疗后便秘的疗效观察 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(25): 141-142.
- [31] 王浩, 杨健, 周良云, 等. 何首乌化学成分与药理作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(13): 192-205.
- [32] 孙世琦. 芦荟的生物活性成分及其作用研究进展 [J]. 当代化工研究, 2019(1): 166-167.
- [33] 董玉洁, 蒋沅岐, 刘毅, 等. 决明子的化学成分、药理作用及质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2719-2732.
- [34] 孔江波, 朱莹, 张文静, 等. 枸杞子醋酸乙酯部位非生物碱类化学成分研究 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 1877-1883.

- [35] 杜怡波, 樊慧蓉, 阎昭. 阿胶的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 天津医科大学学报, 2018, 24(3): 267-270.
- [36] 高健, 吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 127-130.
- [37] 姚兆敏, 陈卫东, 仰忠华, 等. 白术研究进展及其质量标志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4796-4807.
- [38] 贾富霞, 王秀娟, 罗容. 酸橙枳实黄酮类抗氧化活性的药效组分研究 [J]. 世界中医药, 2021, 16(15): 2261-2265.
- [39] Wu Y Z, Huang X F, Bell C, *et al.* Ginsenoside Rb<sub>1</sub> improves leptin sensitivity in the prefrontal cortex in obese mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(2): 98-107.
- [40] 郭强, 姚璐, 刘忠, 等. 基于靶点“钩钩”策略的首荟通便胶囊肠道直接作用靶点鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 505-510.
- [41] 关永霞, 庄会芳, 范建伟, 等. HPLC 波长切换法同时测定首荟通便胶囊中 4 个活性成分的含量 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(1): 124-129.

[责任编辑 王文倩]

## • 封面图片介绍 •

### 佛 手



佛手为芸香科植物佛手 *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* Swingle 的干燥果实。常绿灌木或小乔木，高达丈余，新枝三棱形，单叶互生，长椭圆形，有透明油点，皮鲜黄色，皱而有光泽，顶端分歧，常张开如手指状，故名佛手，肉白，无种子。

佛手根、茎、叶、花、果均可入药，其果实味辛、苦，性温，归肝、脾、肺经，具有舒肝理气、和胃化痰的功效。主治肝气郁结之胁痛、胸闷，肝胃不和、脾胃气滞之脘腹胀痛、噯气、恶心，久咳痰多。

佛手手指状肉条形，质量可达 2 kg，果皮淡黄色，粗糙，果皮甚厚，难剥离，内皮白色或略淡黄色，棉质，松软，瓢囊 10~15 瓣，果肉无色，近透明或淡乳黄色，爽脆，味酸或略甜，有香气；种子小，平滑，子叶乳白色，多或单胚。通常无种子。花期 4~5 月，果期 10~11 月。