

基于 UPLC-Q-TOF-MS^E 结合多元统计方法的不同产地白芍药材质量评价

李秋晗, 张喜武, 闫广利, 孙 晖, 王喜军*

黑龙江中医药大学, 教育部经典名方有效性评价及产业化开发工程研究中心 国家中医方证代谢组学研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: **目的** 分析不同产地白芍药材质量差异及特异性化学成分, 为白芍的产地判别和质量评价提供依据。**方法** 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱 (UPLC-Q-TOF-MS^E) 对不同产地白芍样品全成分分析, 应用主成分分析 (principal component analysis, PCA)、正交偏最小二乘法-判别分析 (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA) 及聚类分析 (cluster analysis, CA) 对安徽亳州、四川中江、浙江磐安 3 个产地共 15 批次白芍药材进行多元统计分析, 根据 VIP 值 > 1 和 *t* 检验 ($P < 0.05$) 筛选不同产地白芍药材中具有显著差异的化学成分。**结果** 从不同产地白芍药材中共鉴定出 44 个化学成分, 以单萜类、鞣质类、三萜类、黄酮类、挥发油类等成分为主, 其中以单萜类成分含量最高。不同产地白芍的化学成分差异明显, 共鉴定出 16 个差异化学成分, 其中牡丹皮苷 G 为安徽亳州产地特有成分, 1,2,3,6-四-*O*-没食子酰- β -D-葡萄糖为浙江磐安产地的特有成分, 1-*O*- β -D-glucopyranosyl paeonisuffrone 为四川中江产地特有成分; 柠檬酸、1-没食子酰葡萄糖、去苯甲酰基芍药苷或异构体、没食子酸、氧化芍药苷、儿茶素、芍药内酯苷、芍药苷、没食子酸甲酯、没食子酰芍药苷或异构体、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖、白芍苷 R₁、牡丹皮苷 B 为 3 个产地共有成分, 但含量呈现不同的变化规律。**结论** 不同产地白芍质量差异明显, 在共有成分基础上, 安徽亳州白芍含有特异成分牡丹皮苷 G, 浙江磐安白芍含有特异成分 1,2,3,6-四-*O*-没食子酰- β -D-葡萄糖, 四川中江白芍的特有成分为 1-*O*- β -D-glucopyranosylpaeonisuffrone, 可作为产地鉴别的依据, 共有成分及差异成分的含量可作为质量评价的依据。

关键词: 白芍; 牡丹皮苷 G; 没食子酸; 氧化芍药苷; 儿茶素; 芍药内酯苷; 芍药苷; 没食子酸甲酯; UPLC-Q-TOF-MS^E; 产地差异; 多元统计分析

中图分类号: R286.2 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)07-2243-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.07.025

Quality evaluation of *Paeoniae Radix Alba* from different habitats based on UPLC-Q-TOF-MS^E combined with multivariate statistical method

LI Qiu-han, ZHANG Xi-wu, YAN Guang-li, SUN Hui, WANG Xi-jun

National Research Center of Chinmedomics, Engineering Research Center for Effectiveness Evaluation and Industrialization

Development of Classic Prescription of Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Objective To analyze the difference of the chemical components of Baishao (*Paeoniae Radix Alba*) collected in different places of origin, and provide the basis for origin discrimination and quality evaluation of *Paeoniae Radix Alba*. **Methods** The total component analysis of *Paeoniae Radix Alba* samples from different habitats were analyzed by ultra performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS^E). Combined with the principal component analysis (PCA), orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) and cluster analysis (CA), multivariate statistical analysis was performed to analyze 15 batches of samples from three areas: Bozhou of Anhui Province, Zhongjiang of Sichuan Province and Pan'an of Zhejiang Province. The significantly different chemical components of *Paeoniae Radix Alba* were screened according to the VIP > 1 and *t* test ($P < 0.05$). **Results** A total of 44 chemical components were identified from *Paeoniae Radix Alba* of different origins, mainly monoterpenoids, tannins, triterpenoids, flavonoids and volatile oils, among which monoterpenoids had the highest content. The differences of chemical components in *Paeoniae Radix Alba* from different habitats were significant. A

收稿日期: 2022-10-10

基金项目: 国家自然科学基金重点项 (81830110); 河北省自然科学基金资助项目 (H2022106061)

作者简介: 李秋晗, 博士研究生, 研究方向为经典名方开发研究及中医方证代谢组学研究。E-mail: 15846507205@163.com

*通信作者: 王喜军, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药血清药物化学及中医方证代谢组学研究。E-mail: xijunw@sina.com

total of 15 differential chemical components have been identified. Among them, mudanpioside G was the unique component from Bozhou of Anhui Province, 1,2,3,6-tetragalloylglucose from Pan'an of Zhejiang Province, and 1-*O*- β -D-Glucopyranosyl paeonisuffrone from Zhongjiang of Sichuan Province; the common components were citric acid, 1-galloyl-glucose, 8-debenzoylpaeoniflorin or isomers, gallic acid, oxypaeoniflorin, catechin, albiflorin, paeoniflorin, methyl gallate, galloylpaeoniflorin or isomers, 1,2,3,4,6-*O*-pentagalloylglucose, albiflorin R₁ and mudanpioside B, but their contents differ in variation rules. **Conclusion** Quality of *Paeoniae Radix Alba* from different production areas differs significantly. Based upon common components, the unique chemical components of *Paeoniae Radix Alba*, such as mudanpioside G, 1,2,3,6-tetragalloylglucose and 1-*O*- β -D-Glucopyranosyl paeonisuffrone, can support habitat identification. Content of common components and differential components can be considered as the criteria for quality evaluation of *Paeoniae Radix Alba*.

Key words: *Paeonia lactiflora* Pall.; mudanpioside G; gallic acid; oxypaeoniflorin; catechin; albiflorin; paeoniflorin; methyl gallate; UPLC-Q-TOF-MS^E; different sources; multivariate statistical analysis

白芍为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 始载于《神农本草经》, 列为中品, 具有养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛、平抑肝阳之功效, 多用于血虚萎黄、月经不调、自汗、盗汗、胁痛、腹痛、四肢挛痛、头痛眩晕等症^[1]。现代研究表明, 白芍中主要含有单萜及其苷类、三萜类、黄酮类、有机酸类、鞣质类等化学成分^[2], 具有养血保肝、镇痛抗炎、抗氧化、降糖等药理作用^[3-5]。

白芍作为常用的大宗药材, 其药用价值广泛, 在我国大部分地区均有分布, 主产于浙江、安徽、四川、山东、山西, 湖南等地, 其中以浙江磐安、东阳, 安徽亳州、涡阳, 四川中江的道地性最强^[6]。诚如《药物出产辨》所云: “产四川中江、渠河为川芍, 产安徽亳州为亳芍, 产浙江杭州为杭芍”^[7]。历代医家对这三大道地品系的白芍亦推崇备至, 认为浙江产者品质最佳, 故而享有“浙八味”“磐五味”之一的美称, 安徽和四川产量最大, 品质优良。受地质、气候等环境因素的影响, 不同产地白芍中所含化学成分的种类及含量具有一定的差异。目前, 虽已有利用 HPLC 指纹图谱比较不同产地白芍药材的研究报道^[8-9], 但分析成分较少, 无法全面、系统地分析白芍药材质量特征。

近年来, 质谱联用技术与多元统计分析相结合的方法在中药材质量评价和产地研究中发挥着重要作用, 已广泛应用于不同产地的丹参^[10]、金银花^[11]以及栀子果实皮与仁^[12]、瓜蒌皮和瓜蒌籽^[13]、何首乌生品与炮制品^[14]等的差异性研究, 为中药质量评价及道地性研究提供一种快速、简便、准确的整体鉴别技术。基于此, 本实验采用代谢组学的研究思路与方法, 应用 UPLC-Q-TOF-MS^E 技术, 结合多元统计分析安徽亳州、四川中江和浙江磐安 3 个产地白芍化学成分的差异性及其变化规律, 为白芍的道

地性研究及质量评价提供参考依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Waters AcquityTM UPLC 液相色谱仪 (Waters 公司, 美国); SynaptTM G2-Si 质谱分析系统 (Waters 公司, 美国); Waters AcquityTM UPLC HSS T3 色谱柱 (Waters 公司, 美国); MassLynx V4.2 工作站 (Waters 公司, 美国); 超声波清洗器 KQ-500DB (昆山市超声仪器有限公司); 低温超高速离心机 Thermo Sorvall ST16R (Thermo 公司, 美国); 电子分析天平 (上海蒲春计量仪器有限公司); Progenesis QI 代谢组学数据处理平台 (Waters 公司, 美国); EZinfo 3.0 软件 (Waters 公司, 美国)。

1.2 试药

对照品没食子酸 (中国食品药品检定研究院, 批号 110831-201906)、芍药苷 (中国食品药品检定研究院, 批号 110736-202145)、芍药内酯苷 (四川省维克奇生物科技有限公司, 批号 201010)、氧化芍药苷 (成都普菲德生物技术有限公司, 批号 130317), 质量分数均大于 98%; 乙腈 (色谱级, Thermo Fisher, 美国); 甲酸 (色谱级, 赛默飞世尔科技有限公司); 亮氨酸脑啡肽 (Sigma 公司, 美国); 水为超纯水; 其余试剂均为分析纯。

15 批次白芍药材分别采集于安徽亳州、四川中江、浙江磐安 3 个不同产地, 均由神威药业有限公司提供, 经黑龙江中医药大学吴修红教授鉴定为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall. 的干燥根, 符合《中国药典》2020 年版的有关规定, 详细信息见表 1。

2 方法

2.1 供试品溶液的制备

取白芍药材粉末 (过四号筛) 0.20 g, 精密称定,

表 1 15 批次白芍药材样品信息

Table 1 Sample information of 15 batches of *Paeoniae Radix Alba*

编号	批号	产地	编号	批号	产地
S1	BS180401	安徽亳州	S9	SCZ20201014	四川中江
S2	BS180402	安徽亳州	S10	SCZ20201015	四川中江
S3	BS180403	安徽亳州	S11	ZJP20200211	浙江磐安
S4	BS180404	安徽亳州	S12	ZJP20200212	浙江磐安
S5	BS180405	安徽亳州	S13	ZJP20200213	浙江磐安
S6	SCZ20201011	四川中江	S14	ZJP20200214	浙江磐安
S7	SCZ20201012	四川中江	S15	ZJP20200215	浙江磐安
S8	SCZ20201013	四川中江			

置于具塞锥形瓶中，精密加入 75% 甲醇 20 mL，密塞，称定质量，超声提取 30 min（功率 250 W，频率 40 kHz），放置冷却，再称定质量，用 75% 甲醇补足减失的质量，摇匀，离心，取上清液，即得。

2.2 对照品溶液的制备

精密称取没食子酸、芍药苷、芍药内酯苷、氧化芍药苷对照品适量，置于 10 mL 量瓶中，加甲醇溶解并定容至刻度，配制成质量浓度分别为 50.208、53.837、52.795、50.365 μg/mL 的混合对照品溶液，即得。

2.3 色谱条件

Waters Acquity™ UPLC HSS T3（100 mm×2.1 mm，1.8 μm）；流动相为 0.1% 甲酸乙腈溶液（A）-0.1% 甲酸水溶液（B）；线性洗脱梯度为 0~2 min，5%~16% A；2~4 min，16% A；4~7 min，16%~30% A；7~8.5 min，30%~50% A；8.5~9 min，50%~70% A；9.0~10.5 min，70%~80% A；10.5~11 min，80%~100% A；柱温 40 °C；样品管理器温度 10 °C；体积流量 0.4 mL/min；进样量 2 μL；色谱仪流出液不经分流直接注入质谱仪进行正、负离子扫描分析。

2.4 质谱条件

采用 Waters Synapt G2-Si MS 质谱分析系统正负离子（ESI⁺、ESI⁻）2 种模式采集数据。电喷雾离子源（ESI），离子源温度 110 °C，脱溶剂气温度 350 °C，脱溶剂气流量 800 L/h，锥孔气流量 50 L/h，提取锥孔电压 4.0 V，正、负离子模式毛细管电压分别为 2.8 kV 和 2.5 kV，正、负离子模式样品锥孔电压分别为 20 V 和 40 V。采用亮氨酸-脑啡肽溶液（Leucine Enkephalin，[M+H]⁺ 556.277 1、[M+H]⁻ 554.261 5）为质量锁定溶液。采用 MS^E 模式采集数据，采集时间为 11.0 min，质量扫描范围为 *m/z* 50~1200，扫描时间为 0.2 s，质谱数据采集的低碰撞能

为 4 V，正离子下高碰撞能为 15~40 V，负离子下高碰撞能为 10~30 V。数据采集由 MassLynx V4.2 工作站控制。

2.5 化学成分的鉴定

应用 Progenesis QI 小分子数据分析软件对白芍化学组成信息的原始数据进行预处理，正离子模式下，化合物准分子离子以 [M+H]⁺、[M+Na]⁺、[2M+H]⁺ 的形式被检测；负离子模式下，准分子离子以 [M-H]⁻、[M+COO]⁻、[2M-H]⁻ 的形式被检测。构建白芍化学成分数据库，将预处理后的数据与数据库相匹配，根据一级质谱精确相对分子质量及二级质谱碎片离子特征，结合对照品及文献资料对化合物进行鉴定。

2.6 统计学分析

采用多元统计分析对 3 组不同产地白芍药材进行非监督的主成分分析（principal component analysis，PCA）、正交偏最小二乘法-判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis，OPLS-DA）和聚类分析（cluster analysis，CA），初步探析 3 个不同产地间的差异特征。并根据 OPLS-DA 模型获得的变量重要性投影值（VIP>1）和 *t* 检验分析组间变化的显著性（*P*<0.05）筛选出不同产地白芍的差异化学成分。

3 结果与分析

3.1 不同产地白芍药材色谱图分析

按“2.3”和“2.4”项下方法进行数据采集与分析，得到不同产地白芍样品的基峰强度（base peak intensity，BPI）色谱图。如图 1 所示，不同产地色谱图的大致轮廓较为相似，但从图 1 中 a、b、c 区域能直观地看出各产地之间化学成分的峰高存在明显差异。

3.2 白芍化学成分的鉴定及含量比较

按“2.5”项下方法分析，最终从 3 个产区的白

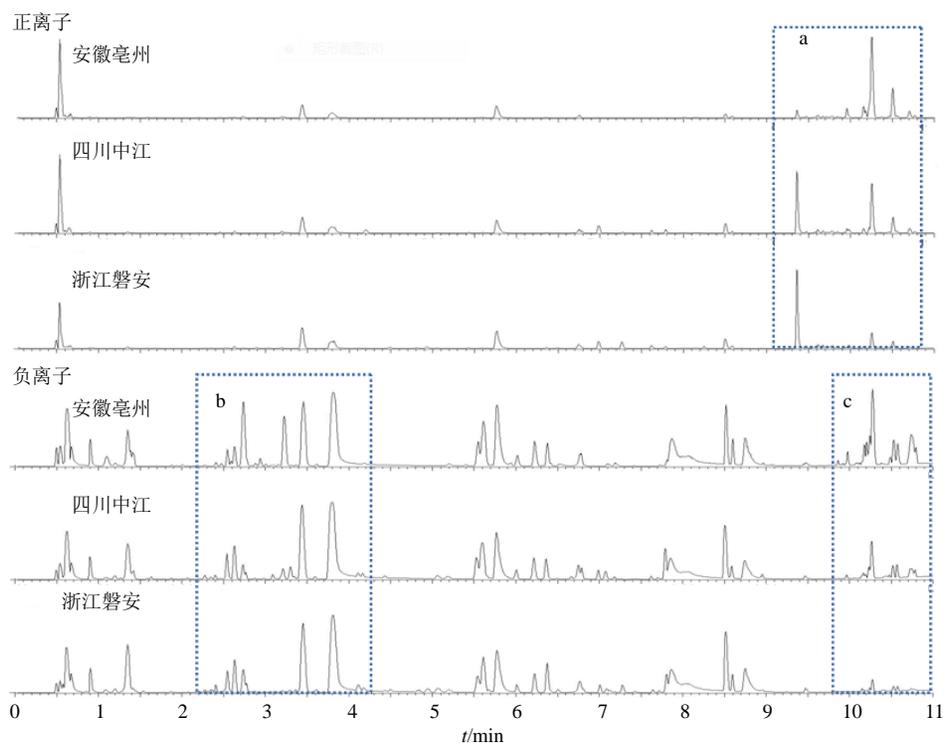


图1 正、负离子模式下不同产地白芍的基峰强度色谱图

Fig. 1 Basic peak intensity chromatograms of *Paeoniae Radix Alba* from different origins under positive and negative ion mode

芍药材中共鉴定出 44 个化学成分，其中通过与对照品的色谱保留时间 (t_R) 和质谱信息进行比较，准确鉴定了 4 个化合物，另结合未知化合物的精确相对分子质量、高分辨质谱信息，并参考相关文献及 PubChem、Chemspider 等数据库，鉴定了其他 40 个化合物，从鉴定出的化学成分中发现，白芍的主要成分为单萜类化合物，其主要裂解过程为其母核脱去羟甲基或苯甲酰基的过程，以芍药苷为例阐释化学成分裂解途径及规律的鉴定过程。首先，Progenesis QI 软件对白芍的化学轮廓信息在 3.82 min 时匹配到 m/z 525.1622 的离子峰，可能是芍药苷在负离子模式下的加甲酸根离子，同时观察到 m/z 479 为芍药苷的脱氢离子，分子式为 $C_{23}H_{28}O_{11}$ ，故初步推测其为芍药苷。二级碎片离子包括 m/z 449、357、327、195、165，负离子模式下分子离子 m/z 479[M-H]⁻ 失去 1 分子的羟甲基后生成 m/z 449 的碎片离子 [M-H-CH₂O]⁻，进一步失去一分子苯甲酰基形成 m/z 327 的碎片离子 [M-H-CH₂O-C₇H₆O₂]⁻； m/z 357 为分子离子 m/z 479 [M-H]⁻ 失去一分子苯甲酰基后形成 [M-H-C₇H₆O₂]⁻；相继又发生脱葡萄糖和羟甲基反应后生成 m/z 195 [M-H-C₇H₆O₂-C₆H₁₀O₅]⁻ 和 m/z 165 [M-H-C₇H₆O₂-C₆H₁₀O₅-CH₂O]⁻ 的碎片离子，裂解过

程与文献报道^[15]一致，二级质谱图及具体裂解途径如图 2 所示，通过与芍药苷对照品比对，鉴定该化合物为芍药苷。其他化合物采用相同方法鉴定，具体化合物详细信息见表 2。

进一步将鉴定的成分按照化合物类型划分，并采用峰面积归一化法计算各成分的相对含量，可知 3 个产区的白芍药材主要由单萜类、鞣质类、三萜类、黄酮类、挥发油类组成，其中单萜类成分含量最高，占总量的 90.45%。安徽亳州样本中鞣质类成分的含量高于其他 2 个产区，四川中江样本中三萜类成分含量较高，浙江磐安样本中单萜类成分较高，而黄酮类和挥发油类成分在 3 个产区中无明显差异。

3.3 不同产地白芍差异成分分析

3.3.1 PCA 采用 Ezinfo 软件对 3 个产地共 15 批次白芍数据进行 PCA，见图 3。由图可知，所有样品均处于置信区间内，且同一产地白芍样品聚在同一区域，不同产地样品间完全分离，表明不同产地样品的化学成分存在明显差异。3 个产地相比，安徽亳州产地的化学成分差异较大，四川中江和浙江磐安产地组间间距较小，说明 2 个产地的白芍化学成分种类和含量差异较小。

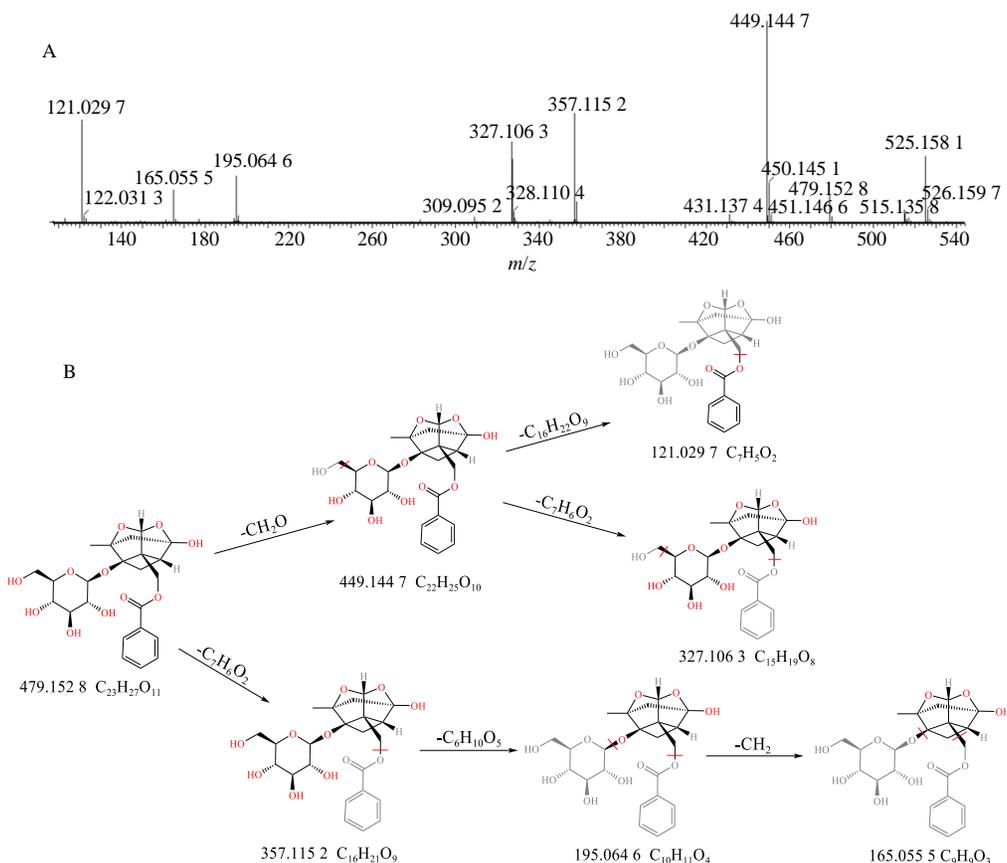


图2 芍药苷的二级质谱图 (A) 及裂解途径 (B)

Fig. 2 MS² spectra (A) and fragmentation pathway (B) of paeoniflorin

表2 不同产地白芍化学成分及相对含量

Table 2 Constituents and relative contents in *Paeoniae Radix Alba* from different origins

编号	t _R /min	理论值 m/z	实测值 m/z	二级碎片	分子式	化合物	类型	相对质量分数/%		
								安徽亳州	四川中江	浙江磐安
1	0.62	341.108 4	341.109 3	341.110 6 [M-H] ⁻ , 179.056 5 [M-H-C ₆ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 161.045 1 [M-H-C ₆ H ₁₂ O ₆] ⁻ , 119.034 4 [M-H-C ₈ H ₁₄ O ₇] ⁻	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	蔗糖	多糖类	3.50	3.93	3.24
2	0.67	191.019 2	191.016 4	173.006 0 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 129.019 5 [M-H-CO ₂ -H ₂ O] ⁻ , 111.005 3 [M-H-CO ₂ -2H ₂ O] ⁻	C ₆ H ₈ O ₇	柠檬酸	有机酸类	1.60	1.25	1.06
3	0.90	191.019 2	191.020 2	173.006 0 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 129.019 5 [M-H-CO ₂ -H ₂ O] ⁻ , 111.005 3 [M-H-CO ₂ -2H ₂ O] ⁻	C ₆ H ₈ O ₇	异柠檬酸	有机酸类	1.48	1.24	1.07
4	0.97	421.137 8	421.135 0	313.056 2 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 179.056 0 [M-H-C ₇ H ₄ O ₄] ⁻ , 169.013 7 [M-H-C ₆ H ₁₀ O ₅] ⁻	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	去苯甲酰基芍药苷或异构体	单萜类	0.19	0.27	0.23
5	1.09	331.066 5	331.067 3	313.056 2 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 179.056 0 [M-H-C ₇ H ₄ O ₄] ⁻ , 113.023 8 [M-H-C ₈ H ₁₀ O ₇] ⁻	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	1-没食子酸酰葡萄糖	鞣质类	1.80	0.49	0.55
6	1.27	421.137 8	421.135 1	345.118 0 [M-H-CH ₂ O] ⁻ , 195.064 6 [M-H-C ₆ H ₁₂ O ₆] ⁻ , 165.055 5 [M-H-C ₇ H ₁₄ O ₇] ⁻	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	去苯甲酰基芍药苷或异构体	单萜类	0.22	0.40	0.30
7	1.30	405.131 9	405.140 6	179.056 0 [M-H-C ₁₀ H ₁₂ O ₃] ⁻ , 122.036 3 [M-H-C ₉ H ₁₇ O ₇] ⁻ , 85.028 6 [M-H-C ₁₂ H ₁₈ O ₇] ⁻	C ₁₆ H ₂₄ O ₉	1-O-β-D-glucopyranosyl paeonisuffrone	单萜类	0.01	0.02	0.02
8	1.35	169.013 7	169.014 1	169.013 1 [M-H] ⁻ , 125.022 0 [M-H-CO ₂] ⁻ , 107.010 2 [M-H-CO ₂ -H ₂ O] ⁻ , 97.019 2 [M-H-C ₃ H ₃ O] ⁻	C ₇ H ₆ O ₅	没食子酸*	鞣质类	2.09	2.19	2.33
9	1.39	197.081 4	197.081 6	179.070 8 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 169.086 5 [M-H-CO] ⁻ , 137.060 3 [M-H-CH ₄ O ₂] ⁻	C ₁₀ H ₁₄ O ₄	芍药内酯 A	单萜类	1.25	1.25	1.24
10	1.68	243.042 7	243.050 3	182.021 5 [M-H-CH ₃] ⁻ , 166.998 2 [M-H-2CH ₃] ⁻ , 153.018 8 [M-H-C ₂ H ₄ O] ⁻	C ₉ H ₁₀ O ₅	没食子酸乙酯	鞣质类	0.03	0.03	0.03

续表 2

编号	<i>t_R</i> /min	理论值 <i>m/z</i>	实测值 <i>m/z</i>	二级碎片	分子式	化合物	类型	相对质量分数/%		
								四川	浙江	安徽
								中江	磐安	亳州
11	1.73	389.144 8	389.145 4	181.073 0 [M-H-C ₆ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 161.045 1 [M-H-C ₁₀ H ₁₄ O ₃] ⁻ , 151.076 3 [M-H-C ₇ H ₁₂ O ₆] ⁻	C ₁₆ H ₂₄ O ₈	牡丹皮昔 F	单萜类	0.08	0.07	0.07
12	2.00	407.147 6	407.155 3	361.146 7 [M-H] ⁻ , 101.023 1 [M-H-C ₁₂ H ₂₀ O ₆] ⁻ , 89.025 1 [M-H-C ₁₃ H ₂₀ O ₆] ⁻	C ₁₆ H ₂₆ O ₉	6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranosyl-lactinolide	单萜类	0.02	0.05	0.04
13	2.02	153.018 8	153.018 9	121.03 [M-H-O ₂] ⁻ , 109.03 [M-H-CO ₂] ⁻ , 108.02 [M-H-CHO ₂] ⁻	C ₇ H ₆ O ₄	原儿茶酸	鞣质类	0.00	0.02	0.00
14	2.14	343.139 3	343.138 7	181.048 9 [M-H-C ₆ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 161.023 7 [C ₆ H ₁₀ O ₅ -H] ⁻	C ₁₆ H ₂₄ O ₈	牡丹皮昔 G	单萜类	0.21	0.00	0.00
15	2.49	285.039 9	285.040 2	267.029 3 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 164.047 3 [M-H-C ₆ H ₆ O ₃] ⁻ , 151.003 1 [M-H-C ₆ H ₆ O] ⁻	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	山柰酚	黄酮类	0.25	0.37	0.32
16	2.54	495.150 3	495.150 9	465.143 2 [M-H-CH ₂ O] ⁻ , 345.118 6 [M-H-CH ₂ O-C ₇ H ₆ O ₂] ⁻ , 137.023 9 [M-H-C ₁₅ H ₂₀ O ₈] ⁻ , 333.097 4 [M-H-C ₆ H ₁₀ O ₅] ⁻	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	氧化芍药昔*	单萜类	1.91	2.61	2.61
17	2.63	289.071 2	289.071 6	245.082 8 [M-H-CO ₂] ⁻ , 179.033 1 [M-H-C ₆ H ₆ O ₂] ⁻ , 165.055 5 [M-H-C ₆ H ₆ O ₃] ⁻	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	儿茶素	黄酮类	0.05	0.08	0.08
18	2.74	183.029 3	183.029 6	183.029 8 [M-H] ⁻ , 169.013 1 [M-H-CH ₂] ⁻ , 125.028 3 [M-H-CO ₂] ⁻	C ₈ H ₆ O ₅	没食子酸甲酯	鞣质类	2.95	1.12	1.07
19	2.77	525.160 8	525.161 3	341.123 6 [M-H-C ₈ H ₆ O ₅] ⁻ , 294.110 3 [M-H-C ₉ H ₁₁ O ₇] ⁻ , 193.050 1 [M-H-C ₈ H ₆ O ₅ -C ₆ H ₁₂ O ₄] ⁻	C ₂₄ H ₃₀ O ₁₃	牡丹皮昔 E	单萜类	0.03	0.04	0.03
20	3.45	525.160 9	525.161 7	449.144 7 [M-H-CH ₂ O] ⁻ , 327.106 3 [M-H-CH ₂ O-C ₇ H ₆ O ₂] ⁻ , 165.055 5 [C ₉ H ₁₀ O ₃ -H] ⁻ , 121.029 7 [C ₇ H ₆ O ₂ -H] ⁻	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	芍药内酯昔*	单萜类	15.35	17.05	15.98
21	3.82	525.160 9	525.161 7	449.144 7 [M-H-CH ₂ O] ⁻ , 327.106 3 [M-H-CH ₂ O-C ₇ H ₆ O ₂] ⁻ , 165.055 5 [C ₉ H ₁₀ O ₃ -H] ⁻ , 121.029 7 [C ₇ H ₆ O ₂ -H] ⁻	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	芍药昔*	单萜类	22.67	21.79	28.74
22	4.44	787.099 4	787.100 3	635.194 8 [M-H-C ₇ H ₆ O ₄] ⁻ , 617.075 6 [M-H-C ₇ H ₆ O ₅] ⁻ , 483.074 9 [M-H-2C ₇ H ₆ O ₄] ⁻ , C ₃₄ H ₂₈ O ₂₂ 465.068 5 [M-H-C ₇ H ₆ O ₄ -C ₇ H ₆ O ₅] ⁻	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₂	1,2,3,6-四- <i>O</i> -没食子酰-β- <i>D</i> -葡萄糖或异构体	鞣质类	0.00	0.00	0.10
23	5.62	631.163 3	631.166 3	631.167 2 [M-H] ⁻ , 597.160 8 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 569.165 9 [M-H-CH ₂ O] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₅	6- <i>O</i> -没食子酰白芍昔	单萜类	15.60	12.01	10.57
24	5.78	939.110 4	939.111 6	939.112 8 [M-H] ⁻ , 787.094 2 [M-H-C ₇ H ₆ O ₄] ⁻ , 617.075 4 [M-H-2C ₇ H ₆ O ₄ -H ₂ O] ⁻ , 480.042 5 [M-H-C ₂₁ H ₁₅ O ₁₂] ⁻	C ₄₁ H ₃₂ O ₂₆	1,2,3,4,6- <i>O</i> -五没食子酰葡萄糖	鞣质类	0.27	0.21	0.22
25	6.23	631.166 3	631.166 9	613.153 5 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 491.121 8 [M-H-H ₂ O-C ₇ H ₆ O ₂] ⁻ , 313.063 0 [M-H-C ₁₇ H ₁₈ O ₆] ⁻ , 169.013 1 [M-H-C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀] ⁻ , 165.055 5 [M-H-C ₂₁ H ₂₂ O ₁₂] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₅	没食子酰芍药昔或异构体	单萜类	4.14	3.09	2.71
26	6.38	631.166 3	631.167 2	613.153 5 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 491.121 8 [M-H-H ₂ O-C ₇ H ₆ O ₂] ⁻ , 313.063 0 [M-H-C ₁₇ H ₁₈ O ₆] ⁻ , 169.013 1 [M-H-C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀] ⁻ , 165.055 5 [M-H-C ₂₁ H ₂₂ O ₁₂] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₅	没食子酰芍药昔或异构体	单萜类	3.29	3.55	3.09
27	6.77	479.155 3	479.156 1	283.097 0 [M-H-C ₆ H ₁₂ O ₇] ⁻ , 209.081 4 [M-H-C ₁₂ H ₁₄ O ₇] ⁻ , 121.029 0 [M-H-C ₁₆ H ₂₂ O ₉] ⁻	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	白芍昔 R ₁	单萜类	5.31	7.38	6.31
28	7.07	507.150 3	507.150 7	447.129 1 [M-H-CH ₂] ⁻ , 443.134 2 [M-H-H ₂ O] ⁻ , 417.154 9 [M-H-CO ₂] ⁻	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	芍药新昔	单萜类	0.05	0.01	0.01
29	7.41	615.171 4	615.171 4	341.123 6 [M-H-C ₁₄ H ₁₀ O ₆] ⁻ , 281.081 4 [M-H-C ₁₃ H ₁₈ O ₁₀] ⁻ , 191.034 4 [M-H-C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₄	牡丹皮昔 H	单萜类	0.16	0.12	0.11
30	7.43	599.176 5	599.177 1	393.025 9 [M-H-C ₈ H ₁₄ O ₆] ⁻ , 341.123 6 [M-H-C ₁₄ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 313.070 8 [M-H-C ₁₆ H ₁₄ O ₅] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₃	牡丹皮昔 C	单萜类	0.28	0.35	0.34
31	7.74	645.182 0	645.182 5	393.025 9 [M-H-C ₈ H ₁₄ O ₆] ⁻ , 341.123 6 [M-H-C ₁₄ H ₁₀ O ₅] ⁻ , 313.070 8 [M-H-C ₁₆ H ₁₄ O ₅] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₃	苯甲酰氧化芍药昔	单萜类	0.21	0.22	0.28
32	8.05	491.212 9	491.213 2	293.087 6 [M-H-C ₁₀ H ₁₆ O] ⁻ , 233.066 6 [M-H-C ₁₂ H ₂₀ O ₃] ⁻ , 191.055 2 [M-H-C ₁₄ H ₂₂ O ₄] ⁻	C ₂₁ H ₃₄ O ₁₀	(<i>Z</i>)-(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-β-pinen-10-yl-β-vicianoside	单萜类	1.13	1.18	0.89
33	8.50	629.187 1	629.188 0	583.177 3 [M-H] ⁻ , 553.171 2 [M-H-CH ₂ O] ⁻ , 431.137 4 [M-H-CH ₂ O-C ₇ H ₆ O ₂] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	苯甲酰芍药内酯昔	单萜类	0.19	0.26	0.20
34	8.52	629.187 1	629.188 0	583.177 3 [M-H] ⁻ , 553.171 2 [M-H-CH ₂ O] ⁻ , 431.137 4 [M-H-CH ₂ O-C ₇ H ₆ O ₂] ⁻	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	苯甲酰芍药昔	单萜类	8.25	10.87	10.45
35	8.60	629.187 0	629.187 3	341.123 6 [M-H-C ₁₅ H ₁₂ O ₆] ⁻ , 193.101 7 [M-H-C ₁₆ H ₂₀ O ₁₄] ⁻ , 121.029 0 [M-H-C ₃₄ H ₂₈ O ₁₂] ⁻	C ₃₁ H ₃₄ O ₁₄	牡丹皮昔 B	单萜类	3.24	4.33	3.92
36	9.84	287.224 6	287.222 3	241.216 8 [M-H] ⁻ , 153.127 9 [M-H-C ₈ H ₁₂ O] ⁻	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	十五烷酸	挥发油类	0.05	0.07	0.06

续表 2

编号	t_R/min	理论值 m/z	实测值 m/z	二级碎片	分子式	化合物	类型	相对质量分数/%		
								四川	浙江	安徽
37	10.12	455.353 2	455.315 8	329.248 1 [M-H-C ₈ H ₁₄ O] ⁻ , 316.276 6 [M-H-C ₉ H ₁₄ O ₂] ⁻ , 285.221 8 [M-H-C ₉ H ₁₄ O ₂ -CH ₄] ⁻ , 255.201 6 [M-H-C ₉ H ₁₄ O ₂ -C ₂ H ₆ O] ⁻	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	白桦脂酸	三萜类	0.26	0.40	0.29
38	10.38	277.144 0	277.144 1	221.117 8 [M-H-C ₃ H ₄ O] ⁻ , 148.052 4 [M-H-C ₃ H ₄ O-C ₄ H ₉ O] ⁻ , 285.221 8 [M-H-C ₈ H ₁₄ O ₂] ⁻	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	邻苯二甲酸二丁酯	酯类	0.11	0.09	0.09
39	10.52	255.232 4	255.232 8	255.232 4 [M-H] ⁻ , 241.216 8 [M-H-CH ₂] ⁻	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	棕榈酸	挥发油类	0.03	0.02	0.02
40	10.60	471.347 4	471.346 5	363.232 4 [M-H-C ₃ H ₁₆ O ₂] ⁻ , 241.216 8 [M-H-C ₁₅ H ₁₈ O ₂] ⁻ , 195.138 5 [M-H-C ₁₈ H ₂₈ O ₂] ⁻ , 171.117 4 [M-H-C ₁₇ H ₃₂ O ₄] ⁻	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	23-羟基白桦酸	三萜类	0.52	0.77	0.66
41	10.78	279.232 4	279.232 4	125.096 6 [M-H-C ₁₀ H ₁₈ O] ⁻ , 71.013 3 [M-H-C ₁₅ H ₂₈] ⁻	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	亚油酸	挥发油类	0.11	0.06	0.04
42	10.80	469.331 8	469.331 8	469.331 8 [M-H] ⁻ , 311.169 2 [M-H-C ₁₀ H ₂₂ O] ⁻	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	(3β,20α)-3-hydroxy-11-oxoolean-12-en-29-oic acid	三萜类	0.03	0.08	0.03
43	10.86	455.352 5	455.350 2	407.330 4 [M-H-CH ₄ O ₂] ⁻ , 391.300 3 [M-H-CH ₄ O ₂ -CH ₄] ⁻ , 377.282 7 [M-H-C ₃ H ₁₀ O ₂] ⁻	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	齐墩果酸	三萜类	0.83	0.41	0.36
44	10.95	455.352 5	455.350 2	407.330 4 [M-H-CH ₄ O ₂] ⁻ , 391.300 3 [M-H-CH ₄ O ₂ -CH ₄] ⁻ , 377.282 7 [M-H-C ₃ H ₁₀ O ₂] ⁻	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	熊果酸	三萜类	0.25	0.26	0.23

“*”表示通过与对照品比对后确定该化合物

“*” means a compound is determined by comparison with a control substance

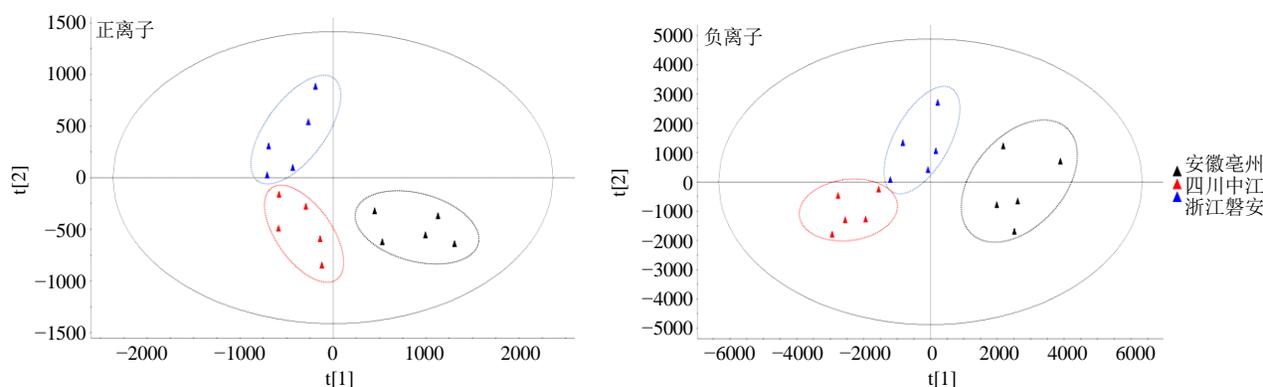


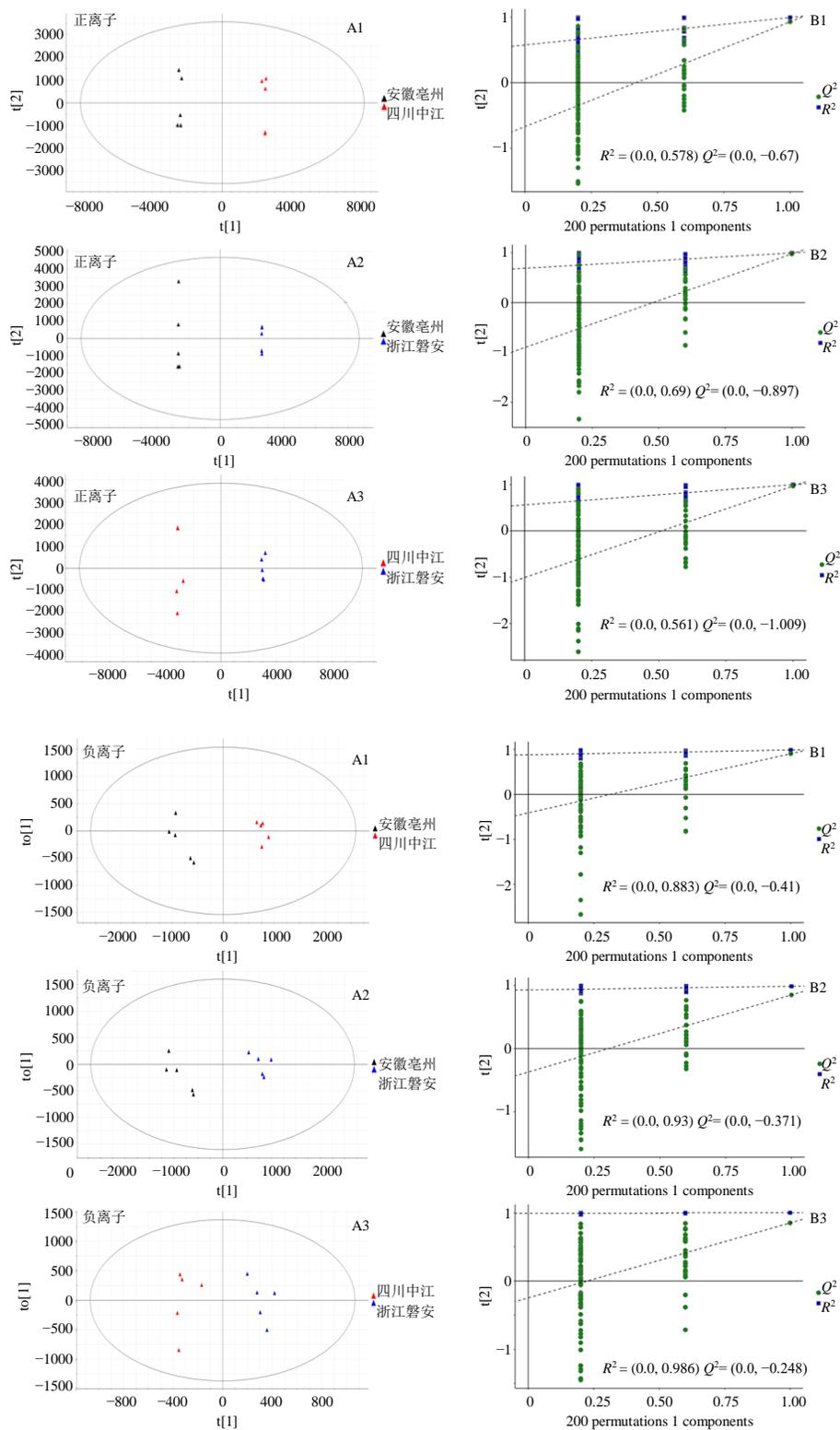
图 3 正、负离子模式下不同产地白芍药材的 PCA 得分图

Fig. 3 PCA scores plot of *Paeoniae Radix Alba* from different origins under positive and negative ion mode

3.3.2 OPLS-DA 及置换检验 为进一步区分不同产地的组间差异,本研究对 3 个产地的样品进行 OPLS-DA,结果表明各比较组均表现出较明显的分离趋势,与 PCA 结果一致,且组别间分离效果更加显著,见图 4-A。在 OPLS-DA 模型中,各模型组 R^2_X (cum)、 R^2_Y (cum) 和 Q^2 值均大于 0.5,表明模型构建良好,预测性可靠。为避免过拟合,对模型参数 R^2 和 Q^2 进行置换检验 ($n=200$,即 200 次排列实验),见图 4-B。结果显示,各组模型验证中原始 R^2 和 Q^2 均大于 Y 置换后相应的值,且 Q^2 点的回归线在 Y 轴的截距 <0 ,表明模型有效,不存在过拟合现象,可用于区分不同产地白芍药材,模型具体相关参数见表 3。

根据 OPLS-DA 结果,筛选 VIP 值 >1 ,且经组

间 t 检验分析具有显著差异 ($P<0.05$) 的离子作为不同产地间的差异化学成分,共筛选出 22 个差异化学成分,并鉴定了其中 16 个差异成分,其中通过与对照品的 t_R 和质谱信息进行比较,准确鉴定了 4 个差异成分,另结合未知化合物的精确相对分子量、高分辨质谱信息,并参考相关文献及 PubChem、Chemspider 等数据库,鉴定了其他 14 个差异成分,详细信息见表 4。其中牡丹皮苷 G 为安徽亳州产地特有成分,1,2,3,6-四-*O*-没食子酰- β -*D*-葡萄糖为浙江磐安产地的特有成分,1-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-paeonisuffrone 为四川中江产地特有成分,其余 13 个差异成分的含量在 3 个产地都呈现出不同程度的差异,见图 5。根据其相对含量变化可以看出,柠檬酸、1-没食子酸酰葡萄糖、没食子酸甲酯、没食



A-OPLS-DA 得分图 B-置换检验图 1-安徽亳州 vs 四川中江 2-安徽亳州 vs 浙江磐安 3-四川中江 vs 浙江磐安
 A-OPLS-DA scores plot B-permutation test 1-AHBZ vs SCZJ 2-AHBZ vs ZJPA 3-SCZJ vs ZJPA

图 4 正、负离子模式下不同产地白芍药材的 OPLS-DA 得分图及置换检验

Fig. 4 OPLS-DA scores plot and permutation test of *Paenoniae Radix Alba* from different origins under positive and negative ion mode

表3 OPLS-DA 模型参数
Table 3 Model parameter of OPLS-DA

OPLS-DA 模型		$R^2_X(\text{cum})$	$R^2_Y(\text{cum})$	$Q^2(\text{cum})$	R^2	Q^2
正离子	安徽亳州 vs 四川中江	0.85	0.998	0.932	0.578	-0.670
	安徽亳州 vs 浙江磐安	0.808	0.997	0.977	0.690	-0.897
	四川中江 vs 浙江磐安	0.708	0.998	0.968	0.561	-1.009
负离子	安徽亳州 vs 四川中江	0.711	0.990	0.908	0.883	-0.410
	安徽亳州 vs 浙江磐安	0.705	0.987	0.850	0.930	-0.371
	四川中江 vs 浙江磐安	0.751	0.999	0.849	0.986	-0.248

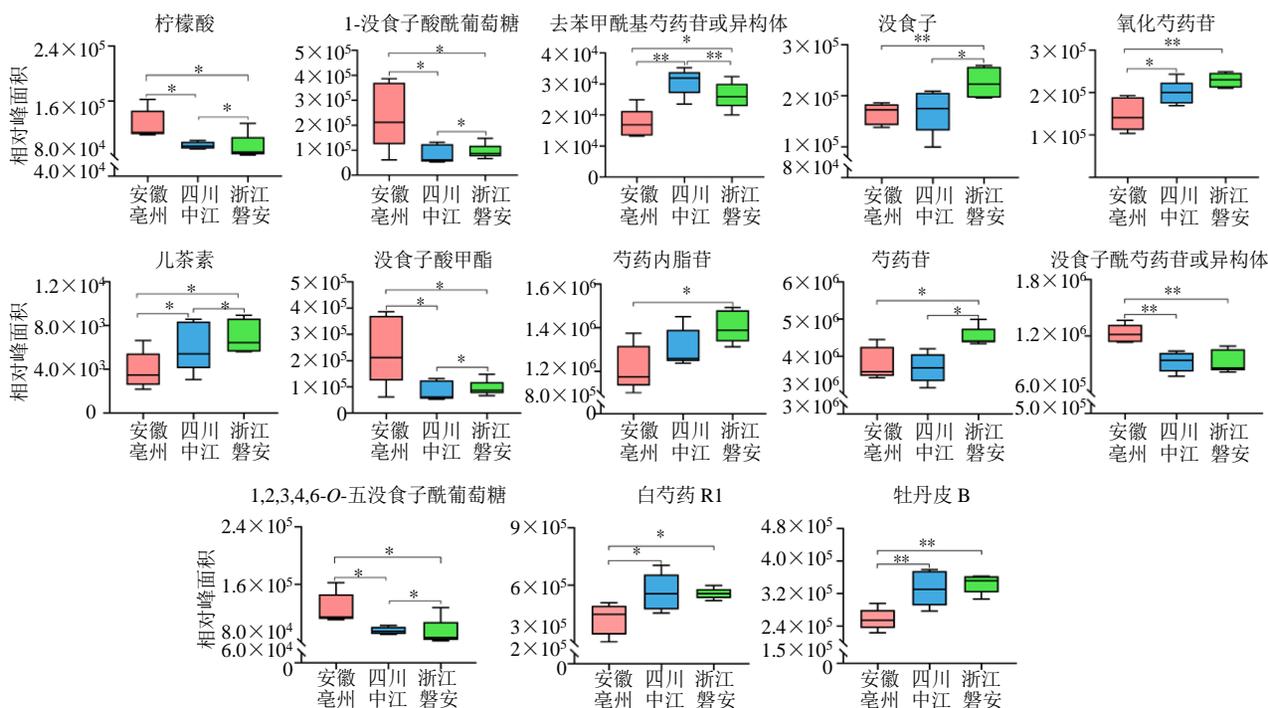
表4 不同产地白芍差异化学成分鉴定结果

Table 4 Identification results of differential compounds in *Paeoniae Radix Alba* from different origins

编号	化合物	VIP	编号	化合物	VIP
S1	柠檬酸	4.96	S9	没食子酸甲酯	12.06
S2	1-没食子酸酰葡萄糖	2.57	S10	芍药内酯苷*	4.80
S3	去苯甲酰基芍药苷或异构体	4.01	S11	芍药苷*	13.94
S4	没食子酸*	3.79	S12	1,2,3,6-四-O-没食子酰-β-D-葡萄糖	6.73
S5	1-O-β-D-glucopyranosylpaeonisuffrone	1.46	S13	没食子酰芍药苷或异构体	9.09
S6	牡丹皮苷 G	4.16	S14	1,2,3,4,6-O-五没食子酰葡萄糖	2.38
S7	氧化芍药苷*	2.82	S15	白芍药 R ₁	11.24
S8	儿茶素	1.25	S16	牡丹皮苷 B	5.49

“*”表示通过与对照品比对后确定该化合物

“*” means a compound is determined by comparison with a control substance



* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

图5 不同产地白芍药材差异化合物对比分析

Fig. 5 Analysis of differential compounds in *Paeoniae Radix Alba* from different origins

子酰芍药苷或异构体、1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖在安徽亳州产区含量最高,去苯甲酰基芍药苷或异构体、白芍苷 R_1 在四川中江产区含量最高,芍药苷、氧化芍药苷、儿茶素、芍药内酯苷、没食子酸、牡丹皮苷 **B** 在浙江磐安产区含量最高。这些差异成分均可作为区分不同产地白芍的指标性成分。

3.3.3 聚类分析 采用 IBM SPSS 21.0 软件对各差异成分进行聚类分析,以 3 个产区的 16 个差异成分的峰面积为变量,采用组间连接法,以欧氏距离平方作为样品的测度,对 15 批白芍药材进行模式识别分析,得到样品的聚类分析谱系图(图 6)。结果显示,在欧式距离为 10 时,15 批白芍药材可聚为 3 类, S1~S5 聚为一类, S6~S10 聚为一类, S11~S15 聚为一类,这与 PCA 和 OPLS-DA 结果一致,说明所选择的 16 个差异性成分可用于白芍的产地判别。

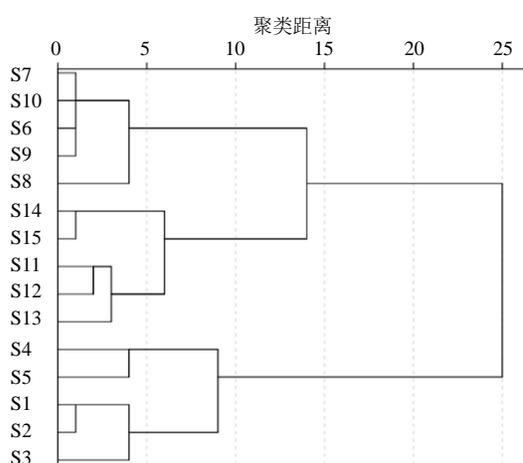


图 6 不同产地白芍药材聚类分析结果

Fig. 6 Cluster analysis results of *Paeoniae Radix Alba* from different origins

4 讨论

目前,在《中国药典》2020 年版中并未对产地作出明确的区分且仅以芍药苷作为评价药材优劣的效应指标,难以全面反映药材的质量及不同产区的判别。在区分不同产地尤其是道地产区上,常以传统的性状鉴别为主,如“杭芍根条粗大挺直,表棕红色;川芍较细短且表粉白色;亳芍类根条平直或稍弯曲,表皮红棕显粗糙”等^[6],此方法虽直观简便,但存在主观性强以及模糊的弊端。基于此,本研究采用 HPLC-Q-TOF-MS^E 技术结合多元统计分析法对不同产地白芍药材的差异成分进行了系统分析,准确的确定出不同产地间的差异性成分,且根

据聚类分析验证了筛选出的 16 个差异性成分可用于白芍的产地判别。

从差异性分析结果来看,牡丹皮苷 **G** 为亳白芍的特有成分,且在安徽亳州产地中柠檬酸、1-没食子酸酰葡萄糖、没食子酸甲酯、没食子酰芍药苷或异构体以及 1,2,3,4,6-*O*-五没食子酰葡萄糖的含量高于其他 2 个产地。现代研究表明,以上成分具有清热解毒、抗肿瘤、保肝、抗炎抑菌、清除自由基等药理活性^[16]。而 1-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-paeonisuffrone 为川白芍的特有成分,且去苯甲酰基芍药苷或异构体及白芍苷 R_1 在四川中江产区含量较高,具有活血化痰、降糖、抗氧化、抗肿瘤等药理作用^[17]。此外,1,2,3,6-四-*O*-没食子酰- β -*D*-葡萄糖为杭白芍的特有成分,且芍药苷、氧化芍药苷、儿茶素、芍药内酯苷、没食子酸、牡丹皮苷 **B** 在浙江磐安产区中含量最高,以上成分具有抗炎镇痛、调节免疫、保护肝损伤、促进骨折愈合等作用^[18-20]。上述分析结果提示在中药的生长过程中,由于受地质、气候等环境因素的影响,不同产地白芍中所含化学成分的种类及含量具有一定的差异,即存在特有性成分和共有性成分,其中特有性成分带有极强的地域特点,是其道地性在化学成分的具体体现。同时,这些指标性成分的差异可能会导致不同产地药材的生物活性不同,从而会影响其功效及配伍情况下的疗效。因此,对这些差异性成分的识别和潜在药理作用的研究,有助于更好地了解白芍药材的地域性特点和功效的解析。故后续可进一步应用体内外模型比较研究不同产地白芍在生物活性和药效作用上的差异,从而更好的指导今后的临床应用情况。

综上,本实验基于三大道地产区的白芍药材开展研究,对不同产地白芍药材的差异性进行了总体分析,找出差异显著的化学成分及其变化规律,为白芍药材的产地判别提供了依据,同时提示特有成分及差异性成分可以用来解析由于产地差异导致的中药及复方疗效的差异,为精准合理使用不同产地白芍提供重要参考,为中药质量标志物研究奠定基础。

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: 108-109.
- [2] 王倩, 李柳潼, 马永霖, 等. 白芍与赤芍化学成分和药理作用比较研究及质量标志物的预测分析 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(12): 1093-1098.

- [3] 徐超, 林杰, 金传山, 等. HPLC 指纹图谱结合化学计量学比较同株不同生长年限亳白芍化学成分差异 [J]. 中草药, 2021, 52(8): 2408-2413.
- [4] Li P, Shen J, Wang Z Q, *et al.* Genus *Paeonia*: A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry, pharmacological activities, clinical application, and toxicology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113708.
- [5] Tan Y Q, Chen H W, Li J, *et al.* Efficacy, chemical constituents, and pharmacological actions of *Radix Paeoniae Rubra* and *Radix Paeoniae Alba* [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1054.
- [6] 黄璐琦, 郭兰萍, 詹志来. 地道药材标准汇编 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2020: 26.
- [7] 陈仁山, 蒋淼, 陈思敏, 等. 药物出产辨(三) [J]. 中药与临床, 2010, 1(3): 62-64.
- [8] 许晨新, 毛艺蓓, 刘圣金, 等. 基于指纹图谱和化学计量学的白芍产地溯源和质量评价 [J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(6): 1849-1858.
- [9] 李洋, 陈健, 张越, 等. 基于指纹图谱结合化学模式识别及多成分含量测定的白芍药材质量评价研究 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 231-237.
- [10] 屠燕, 孙连娜, 董志颖, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS 技术分析不同产地丹参药材化学成分的差异 [J]. 中药材, 2021, 44(6): 1337-1342.
- [11] 蒲俊杰, 刘谦, 李佳, 等. 金银花不同发育时期挥发性成分的 HS-SPME-GC-MS 分析 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2818-2824.
- [12] 李忆红, 梁雨璐, 张洁, 等. 基于 UHPLC-MS 及多元统计分析识别栀子果实不同部位差异化学成分 [J/OL]. 中南药学: 1-8 [2022-11-06]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1408.R.20220301.1123.004.html>.
- [13] 马维彤, 王宗伟, 闫广利, 等. 基于 UPLC-Triple TOF-MS/MS 和多变量统计分析的瓜蒌皮和瓜蒌籽差异化学成分研究 [J]. 中国医药导刊, 2022, 24(4): 413-417.
- [14] 王敏, 王晶, 杨娜, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 代谢组学技术研究炮制前后何首乌化学成分变化 [J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(2): 149-153.
- [15] 彭苏芹, 严志宏, 向汝群, 等. 痛泻要方水煎液化学成分的 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 分析 [J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-16 [2023-03-27]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20221146>.
- [16] 群培, 翟雪, 金乾, 等. UPLC 法测定不同海拔及不同采收期乌梅中枸橼酸和苹果酸 [J]. 中成药, 2019, 41(6): 1338-1343.
- [17] 叶先文, 夏澜婷, 任洪民, 等. 白芍炮制的历史沿革及化学成分、药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(7): 1951-1969.
- [18] 陈琪, 何祥玉, 周曼佳, 等. 白芍的化学成分、药理作用和临床应用研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(11): 187-189.
- [19] Zhang L, Wei W. Anti-inflammatory and immunoregulatory effects of paeoniflorin and total glucosides of paeony [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 207: 107452.
- [20] Kim J H, Kim M, Hong S, *et al.* Albiflorin promotes osteoblast differentiation and healing of rat femoral fractures through enhancing BMP-2/Smad and Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 236-243.

[责任编辑 时圣明]