

## 基于 UPLC-Q-TOF/MS 技术的大建中汤血清药物化学研究

蒋淼, 彭伟, 吴纯洁\*, 王家葵\*

成都中医药大学药学院, 中药标准化教育部重点实验室, 西南特色中药资源国家重点实验室, 四川 成都 611137

**摘要:** 目的 应用血清药物化学方法分析大建中汤入血成分及体外化学成分。方法 采用 UPLC-Q-TOF/MS 技术快速鉴定大建中汤经大鼠 ig 给药后吸收入血的原型成分、代谢成分以及体外化学成分, 结合 UNIFI 软件系统分析, 根据质谱相对分子质量、裂解规律、文献报道等方法对质谱碎片信息进行分析, 表征大建中汤入血成分及体外化学成分。**结果** 在给药血清中检测出 22 个入血成分, 包括 5 个原型成分和 17 个代谢产物, 体外分析鉴定得到 41 个化学成分。**结论** UPLC-Q-TOF/MS 技术可实现大建中汤体内化学成分的快速鉴定, 且血清中鉴定出的原型成分和代谢产物可能是大建中汤潜在的活性成分, 可为其质量控制研究提供依据。

**关键词:** 大建中汤; 血清药物化学; UPLC-Q-TOF/MS; 原型成分; 代谢产物; 人参皂苷 Rg<sub>1</sub>; 羟基- $\alpha$ -山椒素

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)16-5154-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.16.004

## Serum pharmacochemistry study of Dajianzhong Decoction based on UPLC-Q-TOF/MS

JIANG Miao, PENG Wei, WU Chun-jie, WANG Jia-kui

Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, Ministry of Education, State Key Laboratory of Southwestern Characteristic Chinese Medicine Resources, School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

**Abstract: Objective** To analyze the blood components and *in vitro* chemical components of Dajianzhong Decoction (大建中汤) by serum pharmacochemistry method. **Methods** UPLC-Q-TOF/MS technology was used to rapidly identify the prototype components, metabolic components and *in vitro* chemical components absorbed into the blood of Dajianzhong Decoction after oral administration to rats. Combined with UNIFI software, the molecular weight of mass spectrometry, mass spectrometry fragmentation rules, literature reports and other methods were used to analyze the mass spectrometry fragmentation information to characterize the blood components and *in vitro* chemical components of Dajianzhong Decoction. **Results** A total of 22 blood components were identified in the administered plasma, including five prototype components and 17 metabolites, and 41 chemical components were identified by *in vitro* analysis. **Conclusion** UPLC-Q-TOF/MS technology can realize the rapid identification of chemical components in Dajianzhong Decoction *in vitro* and *in vivo*, and the prototype components and metabolites identified in serums may be the potential active components of Dajianzhong Decoction, which can be used for quality control studies.

**Key words:** Dajianzhong Decoction; serum pharmacochemistry; UPLC-Q-TOF/MS; prototype components; metabolites; ginsenoside Rg<sub>1</sub>; hydroxy- $\alpha$ -sanshool

大建中汤源自张仲景所著《金匱要略》, 是中医临床治疗脾胃虚寒证的有效温里剂。大建中汤由蜀椒 *Zanthoxylum bungeanum* Maxim.、干姜 *Zingiber officinale* Rosc.、人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer、饴糖 4 味药物组成, 具有温中补虚、降逆止痛之功

效, 主治中阳衰弱、阴寒内盛之脘腹剧痛证。现代研究表明, 大建中汤具有改善人体微循环、调节消化系统与脾胃系统等作用, 多用于治疗胃肠梗阻性疾病<sup>[1-2]</sup>。大建中汤是 2018 年国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第一批)》100 方剂

收稿日期: 2023-02-18

基金项目: 四川省中医药管理局 2020 年度花椒药用价值研发专项(2020HJZX001); 成都市知识产权局专项(202000092)

作者简介: 蒋淼(1982—), 博士, 讲师, 主要从事中药基础理论及应用研究。E-mail: jiangmiaocc@163.com

\*通信作者: 吴纯洁(1965—), 教授, 博士生导师, 主要从事中药炮制与制剂方面的研究。E-mail: wucjedtcm@163.com

王家葵(1966—), 博士, 教授, 主要从事本草文献考证及药理学方面的研究。E-mail: wjkms@163.com

之一,自FDA公布植物药指导后日本开始大量研究,国内医疗机构及研究所也共同进行临床和基础研究,由此可见大建中汤具有较高研究价值<sup>[3]</sup>。我国目前对大建中汤研究主要集中于临床应用及药理实验研究,对其药效物质基础研究相对薄弱<sup>[4]</sup>。因此,亟待阐明大建中汤的药效物质基础,为揭示大建中汤临床有效的科学性奠定物质基础。

中药血清药物化学是以鉴别口服中药后血清中原型成分为基础的一种新兴研究方法,在中药药效物质基础研究中得到了广泛的认可与应用。超高效液相色谱联用高分辨飞行时间质谱仪(ultra-high performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UPLC-Q-TOF/MS)具有分离度高、高分辨率、高灵敏度和精确测定相对分子质量等特点,能快速有效的分离及鉴定复杂中药体系中的有效成分,并广泛应用于中药药效物质基础研究领域中。因此,本研究拟应用血清药物化学方法结合UPLC-Q-TOF/MS技术对大建中汤的入血成分进行快速定性分析,为揭示大建中汤药效物质基础提供依据。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

Acquity UPLC I-class 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),Xevo G2-XS Q-TOF 飞行时间质谱仪(美国 Waters 公司),Sartorius BSA124S 型电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司),SB5200D 型超声清洗仪(宁波新艺超声设备有限公司),TGL-16M 型离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司)。

### 1.2 材料

乙腈(色谱纯,美国 Thermo Fisher 公司);甲酸(分析纯,美国 Thermo Fisher 公司);水为屈臣氏蒸馏水;对照品蔗糖(批号 MUST-20191001)、鸟苷(批号 MUST-20180512)、苯丙氨酸(批号 MUST-20191513)、6-姜素(批号 MUST-20181311)、绿原酸(批号 MUST-20190308)、芦丁(批号 MUST-20181219)、水仙苷(批号 MUST-20181311)、原花青素 B1(批号 MUST-20180201)、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>(批号 MUST-20110810),购于成都曼思特生物科技股份有限公司;羟基- $\alpha$ -山椒素(批号 HR1292W2)、槲皮苷(批号 HR1106B3)购于宝鸡辰光生物有限公司;所有对照品质量分数均 $\geq 95.0\%$ (HPLC-UV 检测)。

蜀椒(批号 2112121)、干姜(批号 2109082)购于四川新荷花中药饮片股份有限公司;人参(批号 2012001)购于河北百合健康有限公司;饴糖(批

号 200401),购于安徽三义堂药业有限公司。经成都中医药大学吴纯洁教授鉴定,均符合《中国药典》相关要求。

### 1.3 实验动物

清洁级雄性 SD 大鼠,体质量 180~220 g,购于成都达硕实验动物有限公司,合格证号 SCXK(川)2015-030,经成都中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号 2014 DL-023)。

## 2 方法

### 2.1 对照品溶液的制备

各取对照品蔗糖、鸟苷、苯丙氨酸、6-姜素、绿原酸、芦丁、水仙苷、原花青素 B1、人参皂苷 Rg<sub>1</sub>、羟基- $\alpha$ -山椒素、槲皮苷以甲醇溶解定容,配制质量浓度约为 200  $\mu\text{g/mL}$  的储备液;UPLC-MS 检测前以甲醇稀释 10 倍后,过 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤,取续滤液,待测。

### 2.2 大建中汤 ig 溶液的制备

准确称量蜀椒 6 g、干姜 12 g、人参 6 g 置于 500 mL 纯净水中浸泡 30 min,然后煎煮 30 min,除去药渣,加入饴糖 30 g,浓缩成 0.6 g/mL 药液,置于 4  $^{\circ}\text{C}$  静置过夜,收集上清层,过 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜,放置于 -80  $^{\circ}\text{C}$ ,以供大鼠 ig 使用。

### 2.3 大建中汤体外分析溶液的制备

将“2.3”项下制备的大建中汤汤液,加入 400 mL 乙醇,置于 4  $^{\circ}\text{C}$  静置过夜,收集上清层,过 0.22  $\mu\text{m}$  滤膜,储存至 4  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中,以供大建中汤液化学成分分析使用。

### 2.4 血清样品的制备

雄性 SD 大鼠,随机分为 2 组(空白组、大建中汤给药组),并称定体质量,大建中汤给药组按 70 mg/kg(按照成人每日剂量换算),5 mL/kg,ig 大建中汤溶液,对照组给予相应剂量纯净水。连续给药 3 d,在第 3 天给药 4 h 后,用 1%戊巴比妥钠麻醉,腹主动脉取血置采血管管中,于 4  $^{\circ}\text{C}$  条件下 3500 r/min 离心 10 min 分离血清,置 -80  $^{\circ}\text{C}$  冰箱中保存备用。

取大鼠给药血清样品 500  $\mu\text{L}$ ,以 OASIS HLB 3cc 固相萃取小柱进行富集净化后,上清液 4  $^{\circ}\text{C}$  下 N<sub>2</sub> 吹干,残渣以 200  $\mu\text{L}$  甲醇涡旋 1 min 复溶,经 0.22  $\mu\text{m}$  微孔滤膜滤过,续滤液供 UPLC-Q-TOF-MS 检测分析,空白血清进行同样操作。

### 2.5 色谱条件

Waters HHS T3 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm, 1.7  $\mu\text{m}$ ),以乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)为流动

相, 梯度洗脱: 0~4 min, 0~4% A; 4~7 min, 4%~10% A; 7~11 min, 10%~25% A; 11~16 min, 25%~30% A; 16~22 min, 30%~65% A; 22~25 min, 65%~90% A; 25~27 min, 90% A; 27~28 min, 90% A~100% B; 28~32 min, 100% B。体积流量 0.3 mL/min, 柱温 35 °C, 进样量 1  $\mu$ L。

## 2.6 质谱条件

高分辨离子度质谱仪采用电喷雾离子化源 (ESI), 用正离子模式 (ESI<sup>+</sup>) / 负离子模式 (ESI<sup>-</sup>) 分别进行质谱检测, Lockmass 以亮氨酸-脑啡肽标准溶液进行质量锁定; 使用高纯 N<sub>2</sub> 作为辅助喷雾电离与脱溶剂气体; 雾化气体积流量为 600 L/h, 脱溶剂气温度为 400 °C, 锥孔气流量为 50 L/h, 离子源温度 120 °C, 脱溶剂温度 400 °C, 脱溶剂气流体积流量 1000 L/h, 毛细管电压 2.5 kV, 锥孔电压 25 V, 扫描范围  $m/z$  100~1200; MS<sup>E</sup> 扫描模式检测, 低能通道碰撞电压 6 V, 高能通道碰撞电压 20~40 V, 扫描范围  $m/z$  100~1200。

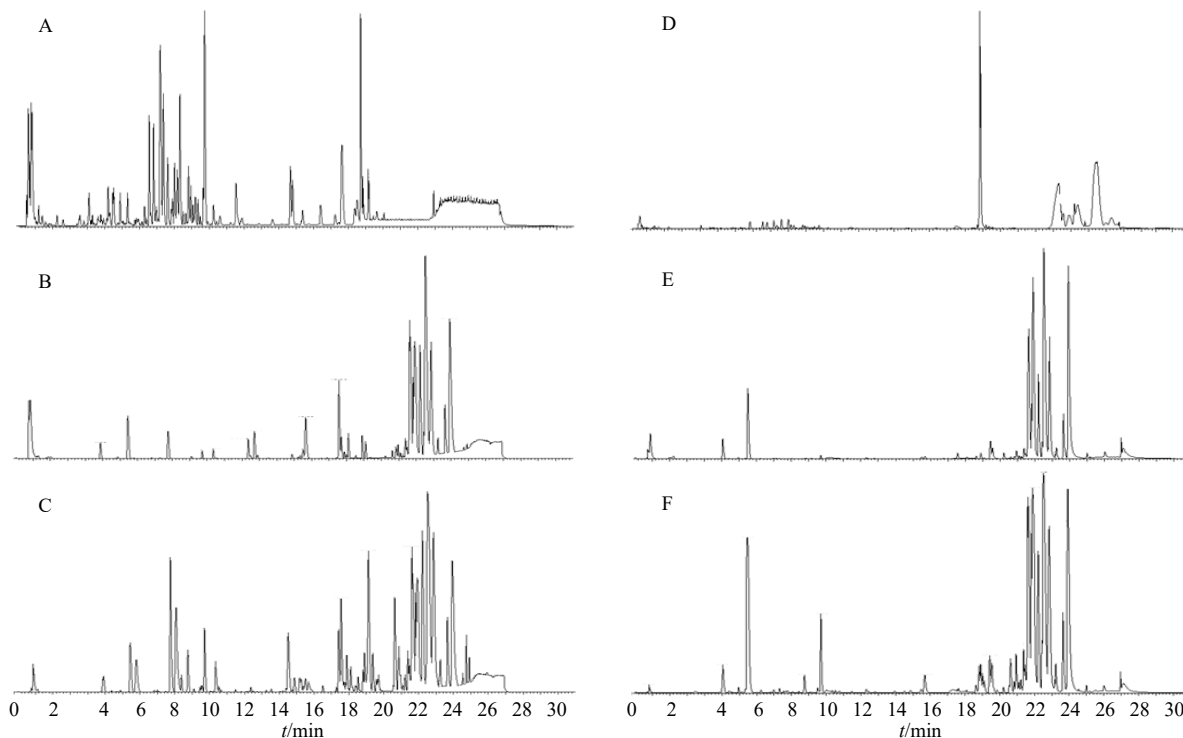
## 2.7 数据分析

在 UNIFI 软件中正离子模式设置为加合离

子+H、+Na, 负离子模式设置为加合离子-H、+HCOO, 最后提取色谱峰和碎片信息, 确定大建中汤中入血成分及代谢产物。再采用 UNIFI 软件联机检索外部数据库 (Pubchem/Chemspider/Cambridge Structural Database) 对大建中汤体外化学成分进行比对, 通过文献查阅、人工解析等方法构建大建中汤化合物结构数据库, 再将数据导入 UNIFI 软件系统进行匹配, 结合裂解规律、生物合成途径、文献报道的同分异构体、保留时间差异等确定化合物结构。

## 3 结果

采用“2.5”项下色谱条件及“2.6”项下质谱条件所述优化的 UPLC-Q-TOF/MS 条件, 对大建中汤、大鼠空白血清及给药血清样品进行检测分析 (图 1), 通过比对分析大建中汤和给药血清样品的色谱图, 同时存在于大建中汤与给药血清样品中的离子被认为是潜在的以原型形式吸收的药物成分。通过查阅数据库并结合分析质谱裂解规律, 在大鼠血清中共检测出 22 个化学成分, 包括 5 个吸收原型成分 (表 1) 和 17 个代谢产物 (表 2), 在大建中汤体外醇溶液中鉴定 41 个化学成分 (表 3)。



A-大建中汤负离子模式 B-空白血清负离子模式 C-给药血清负离子模式 D-大建中汤正离子模式 E-空白血清正离子模式 F-给药血清正离子模式  
A-Dajianzhong Decoction in negative ion mode B-blank serum in negative ion mode C-administration serum in negative ion mode D-Dajianzhong Decoction in positive ion mode E-blank serum in positive ion mode F-administration serum in positive ion mode

图 1 正离子和负离子模式下的总离子流图

Fig. 1 Total ion current chromatograms in positive and negative ion modes

表1 大建中汤吸收入血原型成分 UPLC-Q-TOF/MS 数据

Table 1 UPLC-Q-TOF/MS T data of plasma prototype components of Dajianzhong Decoction

编号	化合物	分子式	$t_R/min$	实测值 ( $m/z$ )	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	碎片离子	加合物形式
P1	人参皂苷 Rg <sub>1</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub>	10.65	845.486 6	3.9	637.429 7, 475.381 1	[M+COOH] <sup>-</sup>
P2	人参皂苷 Re	C <sub>48</sub> H <sub>82</sub> O <sub>18</sub>	10.68	991.544 9	-0.8	799.481 1, 637.429 7	[M+COOH] <sup>-</sup>
P3	人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	C <sub>54</sub> H <sub>92</sub> O <sub>23</sub>	18.56	1 107.592 7	-2.4	945.543 7, 915.528 6	[M-H] <sup>-</sup>
P4	羟基- $\alpha$ -山椒素	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	19.80	264.197 7	4.5	246.186	[M+H] <sup>+</sup>
P5	羟基- $\beta$ -山椒素	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	20.00	264.197 7	4.5	246.186	[M+H] <sup>+</sup>

表2 大建中汤中血清代谢成分 UPLC-Q-TOF/MS 数据

Table 2 UPLC-Q-TOF/MS data of plasma metabolic components of Dajianzhong Decoction

编号	化合物	分子式	$t_R/min$	实测值 ( $m/z$ )	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	碎片离子	加合物形式
M1	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化水合物	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	7.97	298.199 8	-6.7	280.190 1	[M+H] <sup>+</sup>
M2	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化水合物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	8.16	298.199 8	-6.7	280.190 1	[M+H] <sup>+</sup>
M3	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化水合物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	8.43	298.199 8	-6.7	280.190 1	[M+H] <sup>+</sup>
M4	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化水合物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	8.71	298.199 8	-6.7	280.190 1	[M+H] <sup>+</sup>
M5	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化水合物	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	9.11	298.199 8	-6.7	280.190 1	[M+H] <sup>+</sup>
M6	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	9.32	298.199 8	-6.7	280.190 1	[M+H] <sup>+</sup>
M7	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	10.27	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M8	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	10.52	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M9	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	10.73	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M10	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	11.01	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M11	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	11.28	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M12	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	11.53	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M13	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	14.38	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M14	6-姜酚葡萄糖醛酸结合物	C <sub>23</sub> H <sub>34</sub> O <sub>10</sub>	15.52	488.248 2	-2.9	277.180 8, 179.080 8	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
M15	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	15.62	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M16	羟基- $\alpha$ -山椒素单氧化物异构体	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	16.12	280.190 8	-1.8	262.178 9	[M+H] <sup>+</sup>
M17	8-姜酚葡萄糖醛酸结合物	C <sub>25</sub> H <sub>38</sub> O <sub>10</sub>	19.42	516.284 2	-4.8	323.220 6, 179.070 8	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>

表3 大建中汤醇溶液体外化学成分 UPLC-Q-TOF/MS 分析

Table 3 *In vitro* components in alcohol solution of Dajianzhong Decoction with UPLC-Q-TOF/MS

序号	化合物	分子式	$t_R/min$	实测值 ( $m/z$ )	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	加合物形式	离子碎片 ( $m/z$ )	来源	文献
1	蔗糖*	C <sub>12</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	0.59	341.112 5	4.1	[M-H] <sup>-</sup>	179.058 8	C	4
2	苹果酸	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	0.67	133.016 3	2.6	[M-H] <sup>-</sup>	115.007 1	B	5
3	柠檬酸	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	0.75	191.022 0	2.8	[M-H] <sup>-</sup>	155.955 0	B	5
4	酪氨酸	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>3</sub>	0.99	180.068 9	2.8	[M-H] <sup>-</sup>	163.042 8	B	6
5	鸟苷*	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	1.40	282.085 6	3.7	[M-H] <sup>-</sup>	150.042 3	B	7
6	苯丙氨酸*	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NO <sub>2</sub>	2.24	164.075 0	3.8	[M-H] <sup>-</sup>	147.048 4	B	6
7	新绿原酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	4.09	353.088 7	4.2	[M-H] <sup>-</sup>	191.029 9	A	6
8	原花青素 B1*	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	4.85	577.135 7	1.1	[M-H] <sup>-</sup>	407.075 7	A	8
9	儿茶素	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	5.11	289.078 9	7.7	[M-H] <sup>-</sup>	245.082 3	A	9
10	绿原酸*	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	5.19	353.088 7	4.2	[M-H] <sup>-</sup>	191.029 9	A	4
11	原花青素 B2	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	5.30	577.135 7	1.1	[M-H] <sup>-</sup>	407.075 7, 289.071 9	A	10
12	隐绿原酸	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	5.51	353.088 7	4.2	[M-H] <sup>-</sup>	191.029 9	A	11

续表 3

序号	化合物	分子式	$t_R/\text{min}$	实测值 ( $m/z$ )	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	加合物形式	离子碎片 ( $m/z$ )	来源	文献
13	原花青素 B3	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	5.88	577.135 7	1.1	[M-H] <sup>-</sup>	407.075 7	A	
14	表儿茶素	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	6.30	289.071 9	0.7	[M-H] <sup>-</sup>	271.062 2	A	9
15	羟基- $\alpha$ -山椒素氧化产物	C <sub>16</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>4</sub>	7.55	320.181 6	2.5	[M+Na] <sup>+</sup>	280.190 1	A	
16	芦丁*	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	8.18	609.147 6	2.0	[M-H] <sup>-</sup>	463.091 1	A	4
17	异槲皮苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	8.35	463.090 9	2.0	[M-H] <sup>-</sup>	300.029 2	A	10
18	紫云英苷	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	8.88	447.094 9	2.0	[M-H] <sup>-</sup>	284.034 6	A	10
19	槲皮苷*	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	9.30	447.094 9	2.2	[M-H] <sup>-</sup>	300.029 2	A	8
20	异鼠李素-7-O-葡萄糖苷	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	9.51	477.106 4	3.1	[M-H] <sup>-</sup>	315.049 8	A	
21	水仙苷*	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>16</sub>	9.82	623.160 2	2.2	[M-H] <sup>-</sup>	315.051 4	A	10
22	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	9.94	477.106 4	3.1	[M-H] <sup>-</sup>	315.051 4, 300.029 2	A	12
23	赤式-2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-(4,5-二羟基-3-甲氧基苯基)-丙烷-1-醇	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub>	10.65	389.159 5	-0.5	[M-H] <sup>-</sup>	195.069 4	B	
24	人参皂苷 Rg <sub>1</sub> *	C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub>	10.73	845.389 1	-0.8	[M+COOH] <sup>-</sup>	637.429 7, 475.381 1	C	13
25	人参皂苷 Re	C <sub>48</sub> H <sub>82</sub> O <sub>18</sub>	10.76	991.544 9	-0.8	[M+COOH] <sup>-</sup>	637.429 7, 475.381 1	C	14
26	赤式-2-(4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯氧基)-1-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-丙烷-1-醇	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> O <sub>6</sub>	12.54	373.168 9	3.8	[M-H] <sup>-</sup>	179.070 8	B	
27	人参皂苷 Rf	C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>14</sub>	15.66	845.389 1	-0.8	[M+COOH] <sup>-</sup>	637.429 7	C	14
28	3,5-diacetoxy-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl)heptane	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>8</sub>	15.79	431.171 5	0.9	[M-H] <sup>-</sup>	371.153 7	B	
29	人参皂苷 F3	C <sub>41</sub> H <sub>70</sub> O <sub>13</sub>	16.37	815.475 3	-0.7	[M+COOH] <sup>-</sup>	637.429 7, 475.381 1	C	13
30	人参皂苷 F2	C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>13</sub>	17.40	815.475 3	-0.7	[M+COOH] <sup>-</sup>		C	15
31	人参皂苷 Rb <sub>1</sub>	C <sub>54</sub> H <sub>92</sub> O <sub>23</sub>	18.65	1 107.592 7	-2.4	[M-H] <sup>-</sup>	945.543 7	C	13
32	人参皂苷 Rb <sub>2</sub>	C <sub>53</sub> H <sub>90</sub> O <sub>22</sub>	19.71	1 123.580 6	-2.4	[M+COOH] <sup>-</sup>	945.537 4	C	14
33	人参皂苷 Rb <sub>3</sub>	C <sub>53</sub> H <sub>90</sub> O <sub>22</sub>	19.73	1 123.580 6	-2.4	[M+COOH] <sup>-</sup>	945.537 4	C	15
34	人参皂苷 Rd	C <sub>48</sub> H <sub>82</sub> O <sub>18</sub>	19.77	991.544 9	-2.9	[M+COOH] <sup>-</sup>	783.490 7	C	13
35	6-姜素*	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> O <sub>4</sub>	19.79	317.172 4	2.3	[M+Na] <sup>+</sup>	277.181 3	B	16
36	羟基- $\alpha$ -山椒素*	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>2</sub>	19.84	264.196 8	0.4	[M+H] <sup>+</sup>	246.186 0	A	17
37	人参皂苷 Rg <sub>2</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>13</sub>	20.15	829.491 0	-0.7	[M+COOH] <sup>-</sup>	765.478 3	C	13
38	人参皂苷 Rg <sub>3</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>72</sub> O <sub>13</sub>	20.19	829.491 0	-0.7	[M+COOH] <sup>-</sup>	621.438 3	C	15
39	羟基- $\gamma$ -山椒素	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>2</sub>	20.24	290.212 3	0.4	[M+H] <sup>+</sup>	272.200 5	C	17
40	人参皂苷 Rg <sub>5</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>12</sub>	20.95	811.479 4	-0.7	[M+COOH] <sup>-</sup>	603.429 2	C	18
41	人参皂苷 RK <sub>1</sub>	C <sub>42</sub> H <sub>70</sub> O <sub>12</sub>	21.07	811.479 4	-0.7	[M+COOH] <sup>-</sup>	603.429 2	C	19

\*表示与对照品比对后确认; A-蜀椒 B-干姜 C-人参

\*means confirmed after comparison with the reference substance; A-Zanthoxylum bungeanum Maxim. B-Zingiber officinale Rosc. C-Panax ginseng C. A. Meyer

### 3.1 原型成分的鉴定

在给予大建中汤的大鼠血清中鉴定出 5 个原型成分，以化合物 P1 与 P4 为例说明推测过程。

在大鼠血清中检测到 3 个人参皂苷类成分，该类化合物容易连续脱糖，过程中存在丢失 1 个或多个 H<sub>2</sub>O，最终形成达玛烷型等类型苷元离子。化合物 P1 给出分子离子 [M+COOH]<sup>-</sup> *m/z* 845.489 1，对分子离子峰进行裂解分析，给出碎片离子 *m/z*

799.481 1 [M-H]<sup>-</sup>、*m/z* 637.429 7、*m/z* 475.379 9。碎片离子 *m/z* 637.429 7 为母离子 *m/z* 845.489 1 脱去 1 分子葡萄糖基 [M-H-Glc]<sup>-</sup> 产生的，碎片离子 *m/z* 475.379 9 为 *m/z* 637.429 7 继续脱去 1 分子葡萄糖基 [M-H-Glc-Glc]<sup>-</sup> 产生的，最后通过与文献报道<sup>[20]</sup>及对照品比对，确定 P1 号峰为人参皂苷 Rg<sub>1</sub>，具体裂解途径如图 2 所示。

在大鼠血清中检测到 2 个山椒素类成分，该类

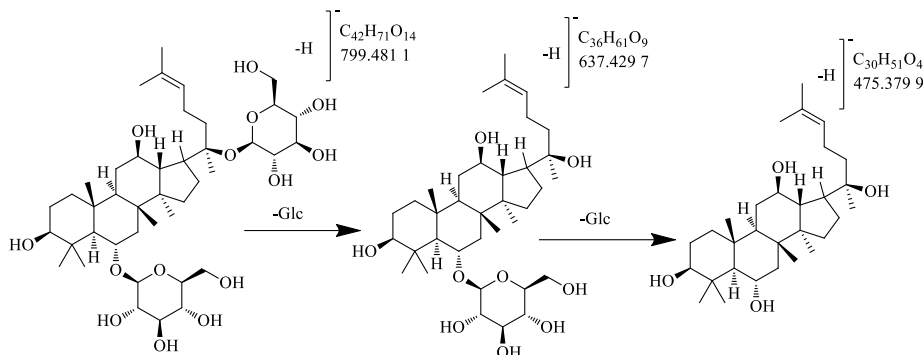


图 2 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 裂解途径

Fig. 2 MS fragmentation pathways of ginsenoside Rg<sub>1</sub>

成分主要来源于蜀椒，如化合物 P4 一级质谱中给出 *m/z* 264.196 8，对应的元素组成 C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub>，为加氢形成的 [M+H]<sup>+</sup> 准分子离子，同时可以观察到 [M+Na]<sup>+</sup> 的准分子离子 286.176 8。二级质谱给出 *m/z* 246.180 6 为脱水后的碎片 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>，同时观测到酰胺键断裂脱去 C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N 片段后形成的碎片 *m/z* 175.113 0，以及进一步脱去 CO 片段的碎片离子 *m/z* 147.118 1。同时结合参考文献数据<sup>[21]</sup>，确定化合物 P4 为羟基- $\alpha$ -山椒素，具体裂解途径如图 3 所示。

### 3.2 代谢产物的鉴定

在给予大建中汤的大鼠血清中检测出 17 个代谢成分，以化合物 M14、M17 及羟基- $\alpha$ -山椒素氧化还原产物说明推测过程。

在正离子模式下，可以观测到准分子离子 *m/z* 488.248 2，对应的元素组成为 C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>10</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>，同时可以观察到准分子离子 *m/z* 471.223 6，对应的元素组成为 C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>O<sub>10</sub> [M+H]<sup>+</sup>，由此可知 M14 的分子为 C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub>。同时看到 *m/z* 295.189 3、*m/z* 277.180 8、*m/z* 195.573 6、*m/z* 177.090 5、*m/z* 137.060 5 等碎片离子，其中 *m/z* 295.189 3 为 M14 脱去葡萄糖醛酸 (-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, 176) 后所形成，与 6-姜酚的准分子离子一致；*m/z* 277.180 8、*m/z* 195.573 6、*m/z* 177.090 5、*m/z* 137.060 5 也与 6-姜酚的碎片离子完全吻合，由此推断 M14 为 6-姜酚葡萄糖醛酸结合物 (图 4)。

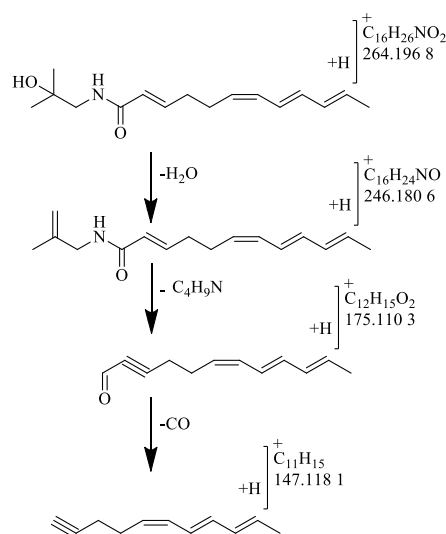


图 3 羟基- $\alpha$ -山椒素的质谱裂解途径

Fig. 3 MS fragmentation pathways of hydroxyl- $\alpha$ - sanshool

在正离子模式下，可以观测到准分子离子 *m/z* 516.284 2，对应的元素组成为 C<sub>25</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>10</sub> [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>，同时可以观察到准分子离子 *m/z* 521.234 7，对应的元素组成为 C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>，由此可知 M17 的分子式为 C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>。同时可以看到 *m/z* 323.220 6、*m/z* 305.210 0、*m/z* 177.090 5、*m/z* 137.060 5 等碎片离子，其中 *m/z* 323.220 6 为 M17 脱去葡萄糖醛酸 (-C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>, 176) 后所形成，与 8-姜酚的加氢准分子离子一致；*m/z* 305.210 0、*m/z* 177.090 5、

$m/z$  137.060 5 也与 8-姜酚的碎片离子完全吻合, 由此推断 M17 为 8-姜酚葡萄糖醛酸结合物 (图 5)。

羟基- $\alpha$ -山椒素主要可能代谢途径为双键环氧化及进一步氧化还原形成邻二醇结构, 由于羟基- $\alpha$ -

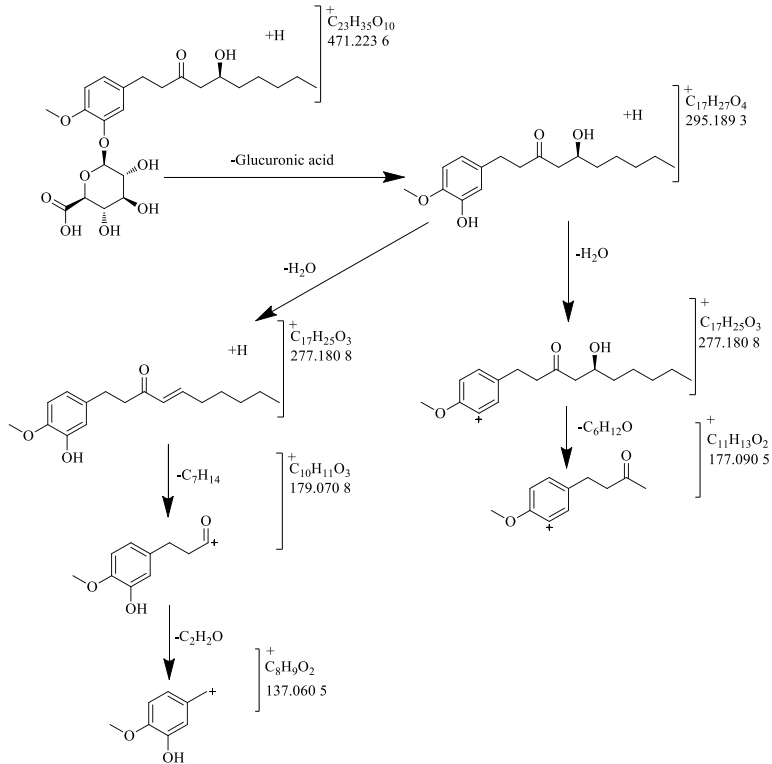


图 4 6-姜酚葡萄糖醛酸结合物可能的质谱裂解途径

Fig. 4 MS fragmentation pathways of 6-gingerol glucuronic acid conjugate

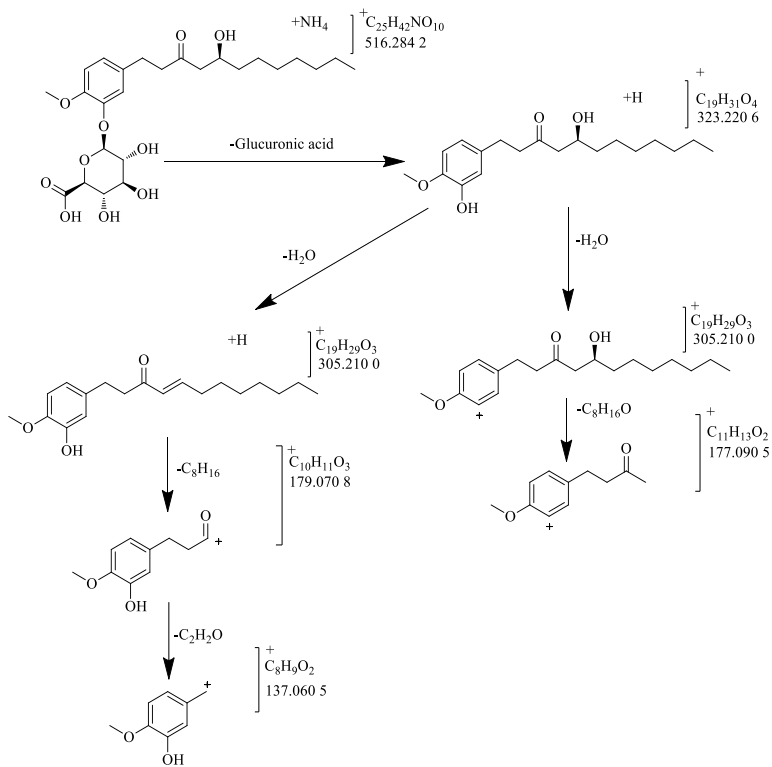


图 5 8-姜酚葡萄糖醛酸结合物可能的质谱裂解途径

Fig. 5 MS fragmentation pathways of 8-gingerol glucuronic acid conjugate

山椒素含有多个双键,所以可以形成多个环氧化位点,也与检测到多个相对分子质量相同的代谢物同分异构体相吻合,具体可能代谢途径见图6。

### 3.3 大建中汤体外化学成分分析

**3.3.1 糖类** 在大建中汤中鉴定到的葡萄糖大多为二糖,该类成分主要来源于人参。如化合物1含有  $m/z$  341.112 5  $[M-H]^-$ 、179.058 8  $[M-H]^-$ 、161.047 7  $[M-H]^-$  等片段,推测其通过糖苷键断裂失去1分子糖,再通过失去1分子水形成  $m/z$  161.047 7

$[M-H]^-$  片段,结合对照品及文献报道<sup>[22]</sup>,确定化合物1为蔗糖,具体裂解途径如图7所示。

**3.3.2 核苷类** 该类成分主要来源于干姜,如化合物5具有  $m/z$  282.085 6  $[M-H]^-$ 、 $m/z$  150.042 3  $[M-H]^-$  离子片段,初步判断该化合物为脱去1分子核糖,形成  $m/z$  150.042 3  $[M-H]^-$  离子片段,最后结合对照品及参考文献推断该化合物为鸟苷<sup>[23]</sup>,其质谱裂解途径见图8。

**3.3.3 原花青素类** 该类化合物主要的裂解途径发

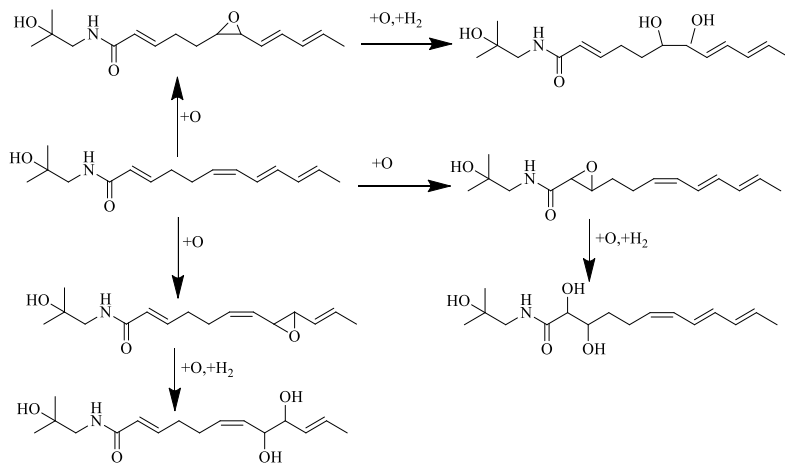


图6 羟基- $\alpha$ -山椒素的可能代谢途径

Fig. 6 Possible metabolic pathways of hydroxyl- $\alpha$ -sanshool

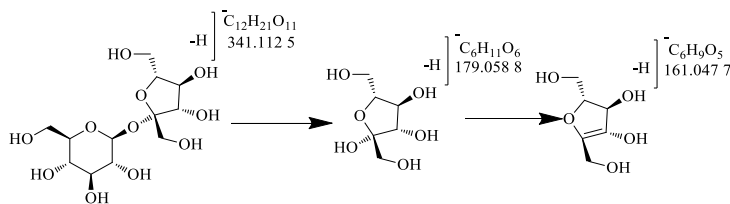


图7 蔗糖的质谱裂解途径

Fig. 7 MS fragmentation pathways of saccharobiose

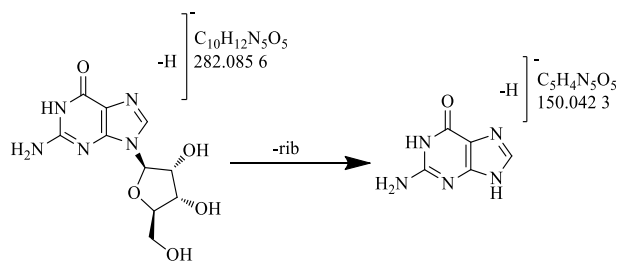


图8 鸟苷的质谱裂解途径

Fig. 8 MS fragmentation pathways of guanosine

生逆狄尔斯-阿尔德裂解 (RAD), 化合物8分子离子为  $m/z$  577.135 7  $[M-H]^-$ , 裂解后得到碎片离子 425.089 4  $[M-H-C_8H_8O_3]^-$ , 该离子片段进一步脱水

后得到碎片离子  $m/z$  407.077 5  $[M-H-C_8H_8O_3-H_2O]^-$ , 同时也有直接脱去1分子儿茶素的碎片  $m/z$  289.072 2  $[M-H-Cat]^-$ , 将该化合物与文献数据<sup>[24]</sup>对比, 确定该化合物为原花青素B1, 具体裂解途径见图9。

**3.3.4 绿原酸类** 该类化合物都是咖啡酸与奎宁酸的羟基以酯键连接, 因此其质谱裂解主要是以酯键断裂为主, 伴随有脱水等次级裂解途径。化合物7、10、12都产生相同的  $m/z$  191.055 6 碎片 (奎宁酸负离子), 通过与对照品对比, 结合文献报道<sup>[25]</sup> 确定该类化合物分别为新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸, 具体裂解途径见图10。

**3.3.5 黄酮苷类** 该类成分主要来源于蜀椒。如化



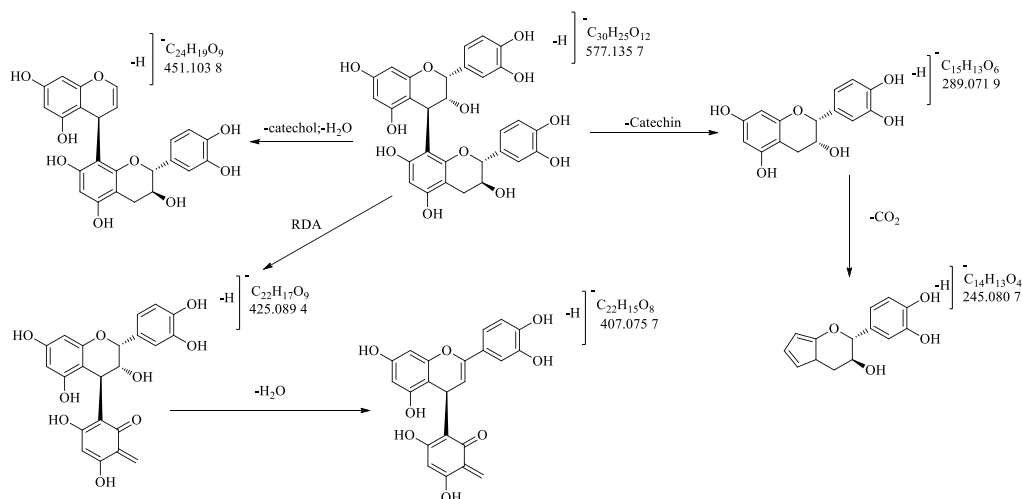


图9 原花青素 B1 的质谱裂解途径

Fig. 9 MS fragmentation pathways of procyanidin B1

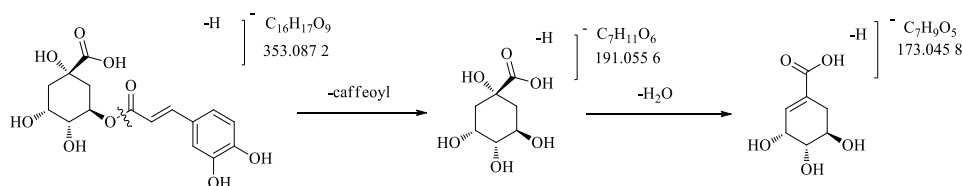


图10 绿原酸类的质谱裂解途径

Fig. 10 MS fragmentation pathways of chlorogenic acid

化合物 16 给出离子碎片  $m/z$  609.147 6  $[M-H]^-$ , 对分子离子进行解析得到  $m/z$  463.091 1  $[M-H]^-$ 、 $m/z$  300.029 2, 初步判断该化合物分别失去 2 分子糖基, 形成明显的黄酮苷元负离子, 通过与参考文献数据<sup>[26]</sup>及对照品比对, 确定该类化合物为芦丁, 具体裂解途径如图 11 所示。化合物 21 给出  $m/z$  623.160 2  $[M-H]^-$ 、 $m/z$  477.106 4  $[M-H]^-$ 、 $m/z$  315.051 4  $[M-H]^-$ 、 $m/z$  300.029 2  $[M-H]^-$ , 可判断该化合物分别失去 2 分子糖基, 再脱去甲基自由基形成明显的黄酮苷元负离子, 通过文献报道<sup>[27]</sup>及对照品比对, 确定该类化合物为水仙苷, 具体裂解途径如图 12 所示。

3.3.6 其他类成分 在其他类化学成分中包括氨基酸类等。氨基酸类成分的裂解规律较为简单, 主要以丢失  $NH_3$  为主要裂解途径, 化合物 6 的一级质谱给出  $m/z$  164.075 0 片段, 二级质谱中检测到  $m/z$  147.048 4 离子片段, 由此推测该化合物失去 1 个  $NH_3$ , 结合文献数据及对照品比对<sup>[6]</sup>, 确定该化合物为苯丙氨酸, 具体裂解途径如图 13 所示。

#### 4 讨论

本研究在优化色谱条件时比较了不同流动相, 包括甲醇-水、乙腈-水、乙腈-0.1%甲酸水, 考察结果表明乙腈-0.1%甲酸水溶液色谱分离效果较好, 因此

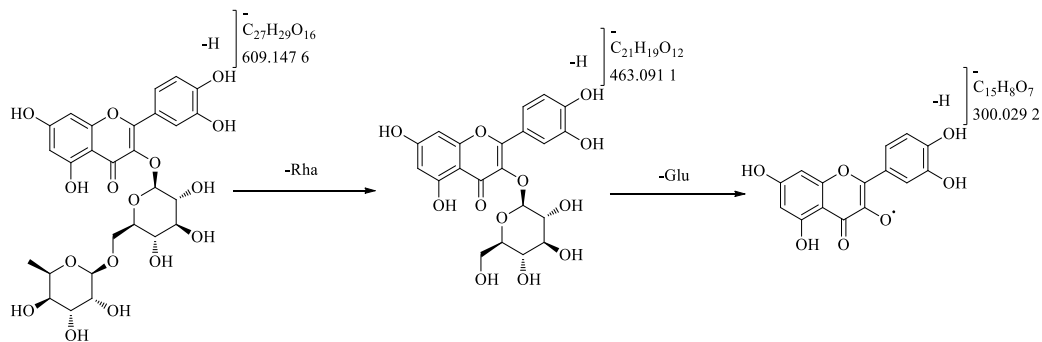


图11 芦丁的质谱裂解途径

Fig. 11 MS fragmentation pathways of rutin

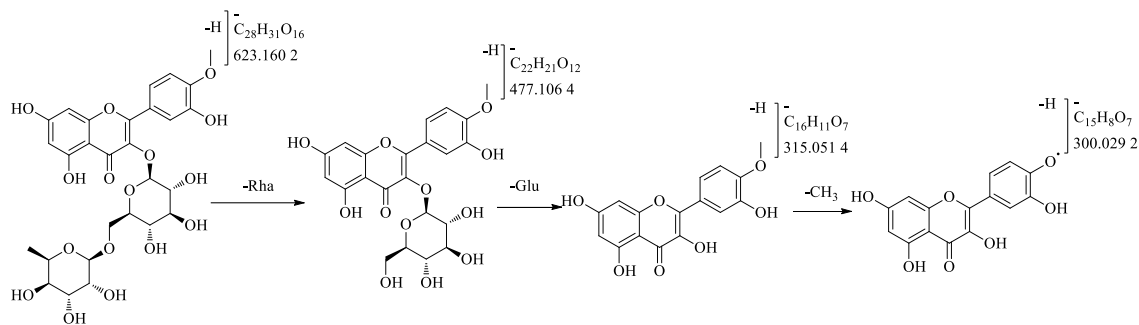


图 12 水仙苷的质谱裂解途径

Fig. 12 MS fragmentation pathways of narcissus glycoside

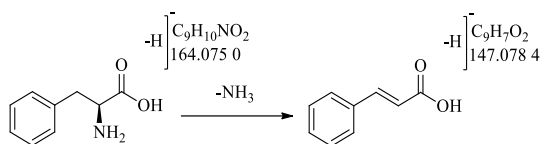


图 13 苯丙氨酸的质谱裂解途径

Fig. 13 MS fragmentation pathways of phenylalanine

本研究采用该条件作为流动相。在血清样品处理时考察了甲醇和乙腈沉淀蛋白法，甲醇沉淀法可降低基质的干扰，提高仪器灵敏度，故使用甲醇沉淀法。质谱条件考察时，在正、负离子模式下的质谱响应进行考察，主要以正、负离子模式检测下采集到的数据分别作为解析对象。

大建中汤由饴糖、蜀椒、干姜和人参组成，具有温中补虚，降逆止痛之功效，具有抗胃肠肿瘤等药理作用<sup>[28-29]</sup>。本研究采用 UPLC-Q-TOF/MS 技术对大建中汤入血成分及体外化学成分进行分析，在给药血清中检测到 22 个入血成分，包括 5 个原型成分，17 个代谢成分，体外醇溶液中鉴定得到 41 个化学成分。来自人参的人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 具有抗氧化、抗肿瘤、抗心肌缺血、抗衰老等药理作用<sup>[30]</sup>，人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 在对中枢神经系统、心血管系统、免疫系统以及抗肿瘤、抗肝脏热缺血再灌注损伤、降血糖等方面均具有作用<sup>[31]</sup>，人参皂苷 Re 在保护心血管系统和中枢神经系统、降血糖以及抗休克、抗血小板聚集、抗氧化、抗心律失常等方面具有明显作用<sup>[32]</sup>，因此，人参皂苷类成分的生理活性可能是大建中汤发挥补虚功效原因之一。来自于蜀椒的入血成分主要为羟基- $\alpha$ -山椒素及羟基- $\beta$ -山椒素，具有麻醉镇痛、肠道保护、降血糖等药理作用<sup>[33]</sup>，该类成分的生理活性可能是大建中汤发挥镇痛功效的原因。在代谢产物中发现的羟基- $\alpha$ -山椒素氧化还原产物和 6-姜酚葡萄糖醛结合物表明，羟基- $\alpha$ -山椒素和 6-

姜酚吸收入血后可能在体内发生生物转换，进一步推测羟基- $\alpha$ -山椒素和 6-姜酚代谢产物也可能是大建中汤的活性成分。因此，大建中汤中入血活性成分及代谢物可能是其发挥药效的物质基础。

本研究采用血清药物化学结合 UPLC-Q-TOF/MS 技术鉴定大建中汤中入血成分及体外化学成分，该方法具有简单、快捷、高灵敏度、高分辨率分析特点，可用于复杂体系中化学成分快速识别与定性分析<sup>[34-35]</sup>，本研究初步分析得到原型成分和代谢产物可能是大建中汤潜在活性成分，可为大建中汤质量控制研究提供依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 怪坤. 大建中汤提取剂应用状况与剂型的关系 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2004, 26(1): 32-33.
- [2] 李天庆. 大建中汤对消化系统疾病的基础与临床研究进展 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2000, 22(4): 222-223.
- [3] 国家中医药管理局. 关于发布《古代经典名方目录(第一批)》的通知. [EB/OL]. [http://kjs. satcm. gov. cn/ zhengcewenjian/](http://kjs.satcm.gov.cn/zhengcewenjian/) 2018-04-16/7017. html, 2018-04-16/2019-05-20.
- [4] 李红军, 王增绘, 李文涛, 等. UPLC-Q-TOF/MS 法分析款冬花蜜炙前后的化学成分变化 [J]. 中国药房, 2015, 26(6): 792-794.
- [5] 贾晓华, 王维, 高梦园, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析藜芦中化学成分 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 104-111.
- [6] 张雯霞, 冯敏, 苗雨露, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的还贝止咳方化学成分分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 3022-3034.
- [7] 屠亚茹, 欧阳慧子, 孙梦杰, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 方法鉴定血必净注射液中 20 种化学成分 [J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(3): 209-213.
- [8] 孙崇鲁, 吴浩, 楼天灵, 等. UPLC-Q-TOF-MS 法分析三叶青地上部分化学成分 [J]. 中成药, 2018, 40(6):

- 1424-1429.
- [9] 罗媛, 王昌权, 巩仔鹏, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析苗药云实皮的化学成分 [J]. 中国药房, 2020, 31(20): 2481-2486.
- [10] 肖观林, 江洁怡, 李素梅, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的布渣叶化学成分分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 138-148.
- [11] 罗丹丹, 彭华胜, 张元, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 分析比较宽叶山蒿与艾的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4057-4064.
- [12] 秦振娴, 张瑜, 齐梦蝶, 等. 中国沙棘和西藏沙棘叶中化学成分的 UPLC/Q-TOF-MS 快速分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1461-1468.
- [13] 王邱, 冯毅凡, 芮雯, 等. UPLC/Q-TOFMS 对三七中皂苷类成分的快速化学表征 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(8): 1233-1239.
- [14] 何家乐, 周思思, 马增春, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 研究参附注射液的物质基础 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(3): 429-433.
- [15] 周思思, 马增春, 梁乾德, 等. 基于 UPLC-TOF-MS 分析人参麦冬配伍后皂苷类成分的变化 [J]. 质谱学报, 2013, 34(2): 88-95.
- [16] 许如玲, 范君婷, 董惠敏, 等. 经典名方黄芪桂枝五物汤标准煎液化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS 分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(23): 5614-5630.
- [17] 司昕蕾, 边甜甜, 牛江涛, 等. 花椒不同提取方法传导麻醉作用及成分鉴定 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2311-2315.
- [18] 刘静, 陈鹏, 陈林伟, 等. 参芪归芍汤化学成分的 UPLC-Q-TOF/MS 分析 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(9): 1578-1584.
- [19] 赵静, 秦振娴, 彭冰, 等. 基于 UPLC-Q-TOF MS 技术的三七中皂苷类成分质谱裂解规律研究 [J]. 质谱学报, 2017, 38(1): 97-108.
- [20] 史大臻, 赖思含, 刘俊彤, 等. UPLC-Q/TOF-MS 结合 UNIFI 库快速分析西洋参茎叶三醇皂苷 [J]. 特产研究, 2021, 43(4): 72-81.
- [21] 张萌萌, 王丹, 魏大能, 等. 基于血清药物化学的花椒温中止痛的质量标志物研究 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2731-2739.
- [22] 樊晓荃, 付娟, 胡军华, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速分析六味地黄苷糖片化学成分 [J]. 中草药, 2021, 52(21): 6473-6484.
- [23] 何颖, 涂正伟, 邹爱英, 等. HPLC-QTOF/MS 法鉴定甘草泻心汤中化学成分 [J]. 现代药物与临床, 2021, 36(11): 2246-2254.
- [24] 刘超, 郝庆秀, 金艳, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 比较雷公藤与昆明山海棠叶片的代谢产物差异 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1710-1717.
- [25] 高天元, 雷雨恬, 唐国琳, 等. 药用鸡矢藤药材化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS 分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(17): 134-141.
- [26] 王元成, 韩彬, 李振坚, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的肿节石斛化学成分研究 [J]. 中国药理学杂志, 2021, 56(9): 708-714.
- [27] 朱建平, 陈侯祯, 高萌萌, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 法对鲜、干百合地黄汤化学成分的比较研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(11): 1698-1704.
- [28] Lo S S, Chen J H, Wu C W, *et al.* Functional polymorphism of NF $\kappa$ B<sub>1</sub> promoter may correlate to the susceptibility of gastric cancer in aged patients [J]. *Surgery*, 2009, 145(3): 280-285.
- [29] Ahn K S, Aggarwal B B. Transcription factor NF-kappaB: A sensor for smoke and stress signals [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1056: 218-233.
- [30] 王浩, 邹茜. 人参皂苷 R<sub>g1</sub> 调节沉默信息调节因子 1 对抗晶状体上皮细胞衰老的影响 [J]. 世界中医药, 2021, 16(7): 1095-1098.
- [31] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 R<sub>b1</sub> 的药理作用研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(15): 1233-1237.
- [32] 韦豪华, 张红玲, 李兴太. 人参皂苷 R<sub>e</sub> 的药理作用研究进展 [J]. 大连民族大学学报, 2018, 20(1): 21-26.
- [33] 李焰梅, 郝丹, 蒋献. 山椒素药理学研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2019, 35(2): 172-175.
- [34] 时正媛, 李京峰, 宝丽, 等. 金芪降糖片治疗 2 型糖尿病大鼠的血清代谢组学研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(8): 1081-1085.
- [35] 刘伟, 葛广波, 王永丽, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术研究清肺排毒汤化学成分及小鼠组织分布 [J]. 中草药, 2020, 51(8): 2035-2045.

[责任编辑 王文倩]