

“炮附片-山茱萸”药对物质基础研究

黄薇¹, 范倩^{2#}, 罗斯成³, 杨晓堃³, 向俊^{1*}, 张翠仙^{3*}

1. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120

2. 湖南中医药大学湘杏学院, 湖南 岳阳 414000

3. 广州中医药大学中药学院, 广东 广州 510006

摘要: 目的 炮附片-山茱萸为临床救治心衰病常用药对, 首次分析药对“炮附片-山茱萸”的物质基础, 为其临床应用提供实验数据。方法 采用超高效液相色谱四极杆/飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)和化学成分数据库匹配对药对炮附片-山茱萸进行全成分分析。同时将药对(炮附片-山茱萸)与单味药(炮附片、山茱萸)化学成分进行对比和归类分析。结果 通过与各单味药炮附片、山茱萸化学成分数据库进行出峰的保留时间、准分子离子峰和二级质谱数据等信息对比分析, 从药对水提液中鉴定到 114 个化学成分; 其中 64 个生物碱成分与炮附片相关: 双酯型二萜类生物碱 10 个、长链脂型二萜类生物碱 4 个、单酯型二萜类生物碱 19 个、无酯型二萜类生物碱 30 个、多酯型二萜类生物碱 1 个; 50 个成分与山茱萸相关: 环烯醚萜类成分 19 个、黄酮及其苷类成分 10 个、鞣质类成分 6 个、芳香酚酸类成分 7 个、三萜类成分 2 个、其他类成分 6 个。对比分析发现炮附片相关成分在药对中减少 59 个; 而山茱萸中相关成分在药对中减少 37 个。结论 首次对炮附片-山茱萸药对进行全成分分析, 从成分分析角度探究炮附片-山茱萸药对配伍规律。同时对比分析了药对炮附片-山茱萸与单味药炮附片、山茱萸的差异性成分, 为其临床合理应用奠定物质基础。

关键词: 药对; 炮附片-山茱萸; 心衰病; UPLC-Q-TOF-MS/MS; 物质基础; 配伍规律

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)15-5370-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.005

Research on material basis from drug-pair of process of “*Aconiti Lateralis Radix Praeparata*-*Corni Fructus*”

HUANG Wei¹, FANQ Qian², LUO Sicheng³, YANG Xiaokun³, XIANG Jun¹, ZHANG Cuixian³

1. Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

2. Xiangxing College of Hunan University of TCM, Yueyang 414000, China

3. School of Pharmaceutical Sciences, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China

Abstract: Objective The drug pair of PAC (Paofupian, the process of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*) and Cor (*Shanzhuyu*, *Corni Fructus*) is one of the important drug pairs to treat heart failure of traditional Chinese medicine in clinical, this article firstly analyzed the material basis of drug-pair PAC-Cor to provide experimental data for its clinical application. **Methods** The full component analysis of the drug-pair PAC-Cor was conducted using an ultra-high performance liquid chromatography with quadrupole time of flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS/MS) and chemical composition database. Meanwhile, the chemical compositions of drug-pair (PAC-Cor) and the single herbs (PAC, Cor) were compared and classified. **Results** Comprehensive comparing and analyzing the retention time of each peak, quasi-molecular ion peak and secondary mass spectrum data of the PAC and Cor, 114 chemical components were firstly analyzed from the water extract of drug-pair PAC-Cor. Among them, 64 alkaloids were associated with PAC: 10 diester diterpenoid alkaloids (DDAs), four lipo-alkaloids (Lipo-As), 19 monoester diterpenoid alkaloids (MDAs), 30

收稿日期: 2025-01-20

基金项目: 广东省中医药局科研项目(20251169); 广州中医药大学“高水平大学建设”项目(No.81); 广州中医药大学“薪火计划”重点项目(XH20170110)

作者简介: 黄薇(1996—), 女, 初级中药师, 研究方向为临床中药学。E-mail: 1637604475@qq.com

#共同第一作者: 范倩(1995—), 女, 主管中药师, 研究方向为中药及其复方物质研究。E-mail: 1157795201@qq.com

*通信作者: 张翠仙(1975—), 女, 教授, 博士生导师, 研究方向为天然药物化学。E-mail: zhangcuixian@gzucm.edu.cn

向俊(1986—), 男, 主管中药师, 研究方向为临床中药学。E-mail: doctortom@126.com

ester-free diterpenoid alkaloids (ADAs), and one polyester diterpenoid alkaloid (PDAs). A total of 50 components were related to the Cor: 19 iridoids (Irs), 10 flavonoids and their glycosides (Fls), six tannins (Tas), seven aromatic phenolic acids (APAs), two triterpenoids (Trs), and six other compounds (Ots). Through comparing with PAC, the numbers of compounds decreased 59 in drug pair. Meanwhile, the numbers of compounds associated with Cor similarly reduced 37. **Conclusion** A full component analysis was conducted on the drug-pair PAC-Cor for the first time, and the compatibility rules of the drug-pair PAC-Cor were explored from the perspective of component analysis. Moreover, differential compounds among the drug-pair of PAC-Cor and single herbs (PAC, Cor) were compared and analyzed to lay a material foundation for its rational clinical applications.

Keywords: drug-pair; process of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata-Corni Fructus*; heart failure; UPLC-Q-TOF-MS/MS; material basis; compatibility rule

“炮附片-山茱萸”为中医临床常用药对^[1-4], 附子、山茱萸温脾肾之阳, 退三阴之邪, 均为回阳固脱要药, 并在多个经典方剂(如附子山茱萸汤、右归丸、地黄饮子、仙方三补丸、破格救心汤等)中高频出现。中医认为附子 *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* 味辛、甘, 性热走窜; 山茱萸 *Corni Fructus* 味酸, 善酸敛收涩。附子辛而能散, 山茱萸酸而能敛, 两者常配伍用于强心^[5]。现代药理研究发现附子与山茱萸配伍使用不仅能显著增强心脏的舒缩功能, 明显减低附子对心脏的毒性, 而且显著增强其温通心阳的功效^[6]。前期本课题组首次基于临床对单味药附子^[7-8]、山茱萸^[9]及其炮制品的化学成分进行研究报道, 但常用药对“炮附片-山茱萸”(PAC-Cor)物质基础未见文献报道, 不利于药对及相关复方药效物质基础的研究和临床安全用药。基于此, 本研究采用 UPLC-Q-TOF-MS/MS 对药对炮附片-山茱萸进行全成分分析, 明确药对的物质基础; 同时与单味药进行对比分析, 探讨配伍对炮附片-山茱萸药对物质基础的影响, 同时也为含有此药对相关复方物质基础研究提供科学依据。

1 仪器与材料

Triple-TOF TM 5600+型三重四级杆飞行时间质谱(AB SCIEX 公司, 美国); LC-30AD 超高效液相系统(Shimadzu 公司, 日本); SIL-30AC 自动进样器; Milli-Q 超纯水系统(美国 Millipore 公司); 卢湘仪 DD-5M 低速离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司); Sartorius 赛多利斯十万分之一天平(季尔国际贸易有限公司)。

甲醇(分析纯, 天津市大茂化学试剂厂); 甲醇和乙腈(色谱醇, 德国默克 Merck 公司); 甲酸(质谱级, 美国 Fluka 公司)。山茱萸 7 个对照品: 马钱苷(批号 RP181112)、獐牙菜苷(批号 RP180506)、莫诺苷(批号 RP181024)、熊果酸(批号 RP190115)、没食子酸(批号 RP190162)、

芦丁(批号 RP190213)和槲皮素(批号 RP190602); 附子 13 个生物碱对照品: 乌头碱(批号 RP170421)、中乌头碱(批号 RP170320)、次乌头碱(批号 RP170520)、3-脱氧乌头碱(批号 RP161108)、苯甲酰乌头原碱(批号 RP170615)、苯甲酰中乌头原碱(批号 RP170605)、苯甲酰次乌头原碱(批号 RP170513)、乌头原碱(批号 RP170517)、新乌头原碱(批号 RP170320)、次乌头原碱(批号 RP170518)、尼奥林(批号 RP170423)、多根乌头碱(批号 RP161225)、宋果灵(批号 RP170402)均购自成都麦德生科技有限公司, 质量分数均大于 98%。分析用色谱柱为 ACE C₁₈ 色谱柱(150 mm×2.1 mm, 3 μm, 广州菲罗门科学仪器有限公司)。炮附片饮片和山茱萸饮片购自康美药业股份有限公司(批号分别为 YPA7H0001~YPA7H0003; 180200381、170200379、160200280), 根据文献报道^[4, 7-9]药对组成为炮附片和山茱萸各 30 g。药材饮片样品经广州中医药大学中药学院黄海波教授分别鉴定为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 子根的加工品和山茱萸科植物山茱萸 *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. 的干燥成熟果肉。按《中国药典》2020 年版和 2011 版《广东省中药饮片炮制规范》检验均符合规定, 所有样品均保存于广州中医药大学中药学院中药质量标准及天然产物实验室。

2 方法

2.1 样品制备

2.1.1 供试品溶液的制备 分别取炮附片和山茱萸饮片各 30.0 g, 精密称定, 组成药对“炮附片-山茱萸”。将单味药(各 30 g)和药对分别加入 1 L 纯净水浸泡 30 min, 水煮 2 h 制成水煎液, 趁热滤过, 药渣采用此方法再煎煮 1 次后, 合并 2 次滤液, 离心(4 000 r/min、15 min), 上清滤液浓缩至约 300 mL 后加 3 倍 95%乙醇沉糖, 于 4℃冰箱静置 24 h, 离心(4 000 r/min、15 min), 上清液减压浓缩至黏

稠状态, 氮气吹干仪吹干部分溶剂, 得稠浸膏。取浸膏适量, 用 80% 甲醇水配制成质量浓度为 50 mg/mL 的样品溶液, 摇匀, 用 0.22 μm 微孔滤膜滤过, 即得供试品溶液、备用。

2.1.2 对照品溶液的制备 精密称取炮附片对照品(乌头碱、中乌头碱、次乌头碱、3-脱氧乌头碱、苯甲酰乌头原碱、苯甲酰中乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱、乌头原碱、新乌头原碱、次乌头原碱、尼奥林、多根乌头碱、宋果灵)各约 1 mg, 加 80% 甲醇溶解, 定容至 1 mL 量瓶中, 作为炮附片混合对照品溶液; 称取山茱萸对照品(马钱苷、獐牙菜苷、莫诺苷、熊果酸、没食子酸、芦丁和槲皮素)各约 1 mg, 加 80% 甲醇溶解, 定容至 1 mL 量瓶中, 作为山茱萸混合对照品溶液。分别移取炮附片和山茱萸对照品溶液各 0.1 mL, 定容至 50 mL 量瓶中, 配制成质量浓度为 0.02 mg/mL 的混合对照品溶液, 备用。炮附片混合对照品溶液为对照品溶液 1, 山茱萸对照品溶液为对照品溶液 2。

2.2 UPLC-MS 条件

2.2.1 色谱条件 ACE C₁₈ 色谱柱(150 mm×2.1 mm, 3 μm), 体积流量 0.4 mL/min, PDA 全波长扫描, 柱温 30 $^{\circ}\text{C}$, 进样量 2 μL 。以乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B)为流动相, 梯度洗脱: 0~5 min, 5% A; 5~65 min, 5%~25% A; 65~95 min, 25%~65% A; 95~100 min, 65%~95% A; 100~105 min, 95% A。

2.2.2 质谱条件 采用电喷雾离子化源(ESI), 采用正、负离子扫描模式, 扫描范围 m/z 100~1 500, 用亮氨酸脑啡肽作校正液, 进行实时校正。负离子模式仅更换电离模式, 其他条件不改变。正离子模式离子喷雾电压(ISVE): +5 500 V; 涡轮喷雾温度(TEM): 550 $^{\circ}\text{C}$; 气帘气压力(GUR): 241.14 kPa; 雾化气(Gas1): 378.95 kPa; 辅助气(Gas2): 379.23 kPa; 解簇电位(DP): 100 V; 碰撞能量(CE): 40 eV; 碰撞能散布(CES): 15 eV; 离子释放延迟(IRD): 67 V; 离子释放宽度(IRW): 25 V; 一级质谱母离子扫描范围 m/z 100~1 500; IDA 设置响应值超过 100 cps 的 8 个最高峰进行二级质谱扫描, 子离子扫描范围 m/z 100~1 500。

2.3 化学数据库分析

参考文献报道^[4,7-9], 自建单味药炮附片、山茱萸化学成分数据库, 化学成分数据库包括名称、时间、分子式、二级质谱数据等文件, 将数据库导入到 PeakView™ 软件的 XIC Manager 模块对目标化合物

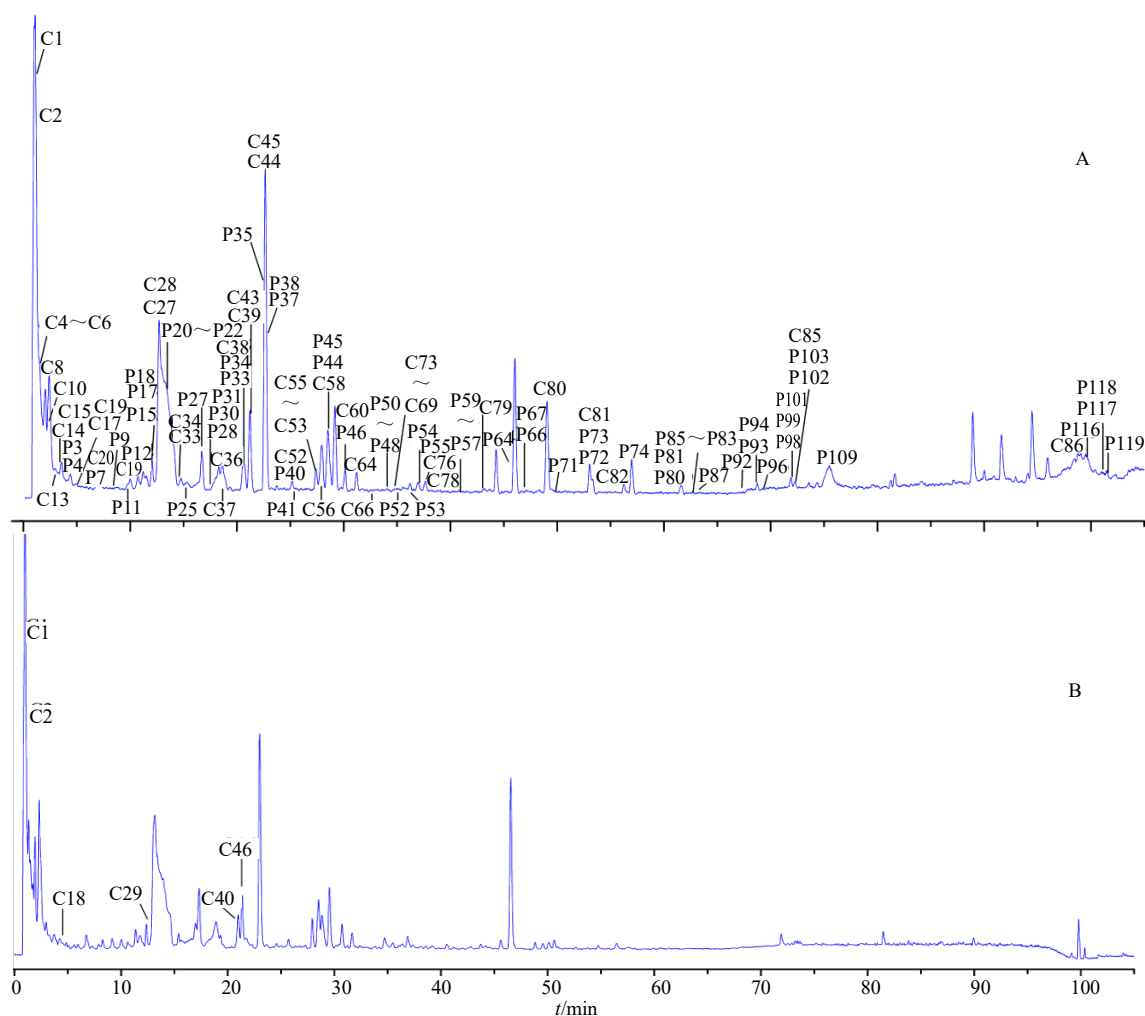
进行峰提取和匹配。提取的参数设置如下: 提取离子色谱图强度(XIC)>50 计数, 信噪比(S/N)>10, 同位素差值<20%, 质谱误差< 1×10^{-5} 。经计算后, 软件将各化合物的二级质谱图与软件模拟的质谱图进行匹配, 将匹配纯度大于 75% 且质谱碎片裂解过程合理的结果作为药对“炮附片-山茱萸”最终鉴定的化合物。

3 结果

3.1 药对“炮附片-山茱萸”水提液全成分分析

按“2.2”项下条件进样分析, 获得 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分别在正负离子模式下炮附片-山茱萸药对的总离子流图(图 1、2)。由图 1 可见, 在乙腈-水(0.1% 甲酸)体系 105 min 的色谱梯度洗脱时间内, 各组样品成分分离较好。其中正离子模式下 80~105 min 为空白溶剂的信号峰, 故未加以鉴别。结合全球天然产物交互分子网络平台(global natural products social molecular networking, GNPS)技术, 并与前期课题组首次报道的单味药炮附片^[7-8]、山茱萸^[9]的化学成分进行对比(表 1、2): 单味药炮附片(PAC)峰的序号加前缀 P, 其化合物记为 P1~P123^[7-8]; 单味药山茱萸(Cor)峰的序号加前缀 C, 其化合物记为 C1~C87^[9], 共从炮附片-山茱萸药对中鉴定 114 个化学成分(表 1、2, 图 3), 其中 64 个二萜生物碱(diterpenoid alkaloids、DAs)成分来源于炮附片, 而 50 个结构类型依次为环烯醚萜类(iridoids、Irs)、鞣质类(tannins、Tas)、黄酮类(flavonoids、Fls)、芳香酚酸类(aaromatic phenolic acids、APAs)、三萜类(triterpenoids、Trs)和其他类成分(other compounds、Ots)则来源于山茱萸。分析过程如下。

3.1.1 DAs 的鉴定 PAC-Cor 药对中鉴定 64 个 DAs: 10 个双酯型二萜生物碱(diester diterpenoid alkaloids、DDAs)、19 个单酯型二萜生物碱(monoester diterpenoid alkaloids、MDAs)、30 个无酯型二萜生物碱(aminoalcohol-diterpenoid alkaloids、ADAs)、而长链脂肪酸酯型二萜生物碱(lipo alkaloids、Lipo-As)仅 4 个和 1 个多酯型二萜生物碱(polyester diterpenoid alkaloid、PDAs)。DAs 是附子的主要生物活性成分, 该类化合物^[4,7-8]的主要裂解特征为容易脱去取代基, 如羟基、甲氧基、乙酰基、苯甲酰基等, 而丢失 CO、H₂O、CH₃OH、AcOH、BzOH 等中性分子。峰 P94、P103 和 P109 通过对照品无偏差的鉴别为中乌头碱、次乌头碱和



来源于炮附片峰的序号加前缀 P, 山茱萸峰的序号加前缀 C, 下同。

Prefix P means the processed product of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata*, and prefix C means *Corni Fructus*, same as below.

图 1 药对炮附片-山茱萸的 ESI⁺ (A)、ESI⁻ (B) TIC 图

Fig. 1 Positive (A) and negative (B) total ion flow chromatograms (TICs) of drug-pair PAC-Cor

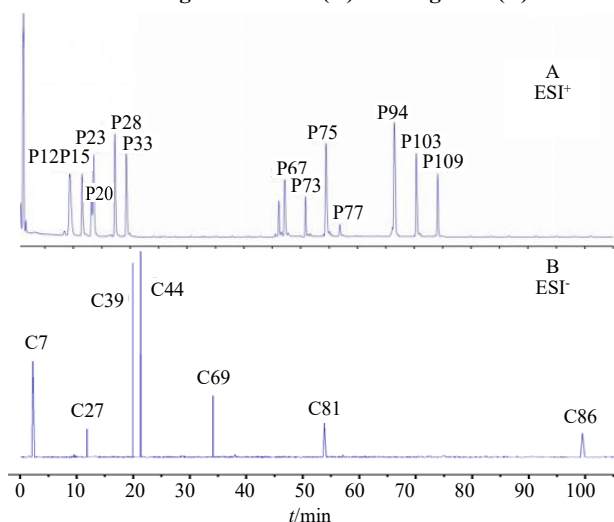


图 2 对照品 1 (A) 和 2 (B) 的 TIC 图

Fig. 2 TIC of standard compounds 1 (A) and 2 (B)

3-脱氧乌头碱。比对照品中乌头碱的裂解规律和其他 DDAs 类化合物的二级质谱数据,发现峰 **P72** 和 **P84** 均有类似的质谱裂解规律,根据质谱数据结合文献报道^[10],二者分别鉴定为 17-dihydranapelline 和 10-hydroxy- mesaconitine。Lipo-As 是附子中特有的一类生物活性成分,该类化合物^[4,7-8]的主要质谱裂解特征为首先脱去 C-8 位对应的长链脂肪酸 (-lipo) 后,再与其相对应的双酯型二萜类生物碱 $[M+H-AcOH]^+$ 的骨架的二级质谱裂解规律一致^[12]。基于此裂解规律,从炮附片中共鉴定 4 个长链脂型生物碱。根据其质谱数据结合文献报道^[11,13],化合物 **P116~P119** 均被鉴定表征为 Lipo-As 型生物碱。

3.1.2 Irs 化合物的鉴定 Irs^[9,14]是山茱萸中含量最高的成分类群,也是山茱萸中的主要活性成分。结构类型涉及环戊烷型环烯醚萜、裂环环烯醚萜和环

表 1 药对炮附片-山茱萸和炮附片相关成分的鉴别结果

Table 1 Identification results of related components of drug-pair PAC-Cor and PAC

峰号	tr/min	分子式	理论值 (m/z)	检测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	化合物名称/代号	结构类型	药对
P1	1.715	C ₂₂ H ₃₃ NO ₅	392.242 9	392.242 8	0.87	hukbusine B 或其异构体	C ₁₉ -MDAs	
P2	2.740	C ₂₂ H ₃₅ NO ₅	394.259 0	394.258 5	-0.73	chuanfumine	C ₁₉ -ADAs	
P3	3.611	C ₂₄ H ₃₉ NO ₁₀	502.263 8	502.264 4	-0.62	PAC-1 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P4	3.615	C ₂₂ H ₃₅ NO ₅	394.259 0	394.258 9	0.17	chuanfumine 或其异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P5	3.620	C ₂₁ H ₃₃ NO ₆	396.234 9	396.236 3	-4.47	PAC-2 [‡]	C ₁₉ -ADAs	
P6	4.130	C ₂₃ H ₃₇ NO ₆	424.269 7	424.269 2	-0.37	senbusime A 或其异构体	C ₁₉ -ADAs	
P7	6.590	C ₂₂ H ₃₅ NO ₄	378.264 0	378.263 9	0.09	aconicarchamine A	C ₁₉ -ADAs	√
P8	7.170	C ₂₂ H ₂₉ NO ₃	356.221 9	356.222 2	0.21	songoramine 异构体	C ₂₀ -ADAs	
P9	7.301	C ₂₃ H ₃₇ NO ₆	424.269 7	424.269 3	-0.07	senbusime A 或其异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P10	8.301	C ₂₅ H ₄₁ NO ₁₀	516.279 1	516.280 1	-0.35	PAC-3 [‡]	C ₁₉ -ADAs	
P11	8.801	C ₂₁ H ₃₃ NO ₄	364.249 1	364.248 5	0.76	PAC-4 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P12	9.021	C ₂₄ H ₃₉ NO ₉	486.269 6	486.269 7	-0.18	新乌头原碱 ^s	C ₁₉ -ADAs	√
P13	9.226	C ₂₃ H ₃₇ NO ₉	472.253 6	472.254 0	-0.29	N-deethylaconine	C ₁₉ -ADAs	
P14	10.090	C ₂₂ H ₃₁ NO ₃	358.237 7	358.237 9	0.31	宋果灵异构体	C ₂₀ -ADAs	
P15	10.591	C ₂₂ H ₃₅ NO ₄	378.264 0	378.264 2	0.96	karakoline ^s	C ₁₉ -ADAs	√
P16	10.886	C ₂₄ H ₃₇ NO ₉	484.253 3	484.254 1	-0.03	PAC-5 [‡]	C ₁₉ -ADAs	
P17	10.997	C ₂₃ H ₃₇ NO ₅	408.274 4	408.274 6	0.31	isotalatizidine	C ₁₉ -ADAs	√
P18	11.334	C ₂₂ H ₃₃ NO ₄	376.248 4	376.248 4	0.42	karkanine B 或其异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P19	11.620	C ₂₀ H ₃₁ NO ₄	350.233 1	350.232 7	0.31	PAC-6 [‡]	C ₁₉ -ADAs	
P20	12.247	C ₂₂ H ₃₁ NO ₃	358.238 1	358.237 9	0.57	宋果灵 ^s	C ₂₀ -ADAs	√
P21	12.750	C ₂₁ H ₃₃ NO ₃	348.254 1	348.253 4	0.31	PAC-7 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P22	12.831	C ₂₂ H ₃₃ NO ₃	360.253 6	360.253 7	0.93	12- <i>epi</i> -napelline	C ₂₀ -ADAs	√
P23	12.975	C ₂₅ H ₄₁ NO ₉	500.285 7	500.285 3	-0.30	乌头原碱 ^s	C ₁₉ -DDAs	
P24	13.067	C ₂₄ H ₃₇ NO ₈	468.296 0	468.259 2	0.06	1 [*]	C ₁₉ -MDAs	
P25	14.147	C ₂₀ H ₂₇ NO ₃	330.206 7	330.206 7	0.85	hetisine	C ₂₀ -ADAs	√
P26	15.784	C ₂₅ H ₃₇ NO ₈	480.259 4	480.259 0	-0.40	2 [*]	C ₁₉ -MDAs	
P27	16.255	C ₂₃ H ₃₅ NO ₅	406.258 0	406.258 7	-0.15	PAC-8 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P28	16.987	C ₂₄ H ₃₉ NO ₈	470.274 5	470.274 7	-0.38	次乌头原碱 ^s	C ₁₉ -ADAs	√
P29	17.256	C ₂₃ H ₃₅ NO ₆	422.253 7	422.253 7	0	gadesine	C ₁₉ -ADAs	
P30	18.354	C ₂₃ H ₃₅ NO ₄	390.264 8	390.264 0	0.35	PAC-9 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P31	18.410	C ₂₄ H ₃₉ NO ₇	454.280 1	454.280 0	0.16	fuziline	C ₁₉ -ADAs	√
P32	18.551	C ₂₅ H ₃₉ NO ₉	498.269 6	498.269 7	-0.06	PAC-10 [‡]	C ₁₉ -ADAs	
P33	19.186	C ₂₄ H ₃₉ NO ₆	438.285 6	438.285 4	0.85	尼奥林 ^s	C ₁₉ -ADAs	√
P34	20.559	C ₂₃ H ₃₅ NO ₅	406.259 9	406.259 1	0.77	PAC-8 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P35	20.833	C ₂₄ H ₃₇ NO ₅	420.274 7	420.274 7	0.51	N-ethylhokbusine B	C ₁₉ -ADAs	√
P36	21.080	C ₂₄ H ₃₉ NO ₆	438.285 5	438.285 3	0.63	foresticine	C ₁₉ -ADAs	
P37	21.408	C ₂₅ H ₃₉ NO ₆	450.285 4	450.285 0	0.94	ignavined	C ₂₀ -MDAs	√
P38	22.530	C ₂₅ H ₃₅ NO ₆	446.254 2	446.254 0	0.59	PAC-11 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P39	23.895	C ₂₄ H ₃₇ NO ₆	436.269 3	436.269 4	-0.19	1-dehydroneoline B 或其异构体	C ₁₉ -ADAs	
P40	24.419	C ₂₄ H ₃₉ NO ₅	422.290 4	422.290 1	0.70	talatisamine	C ₁₉ -ADAs	√
P41	25.114	C ₂₃ H ₃₅ NO ₄	390.264 5	390.264 1	0.57	PAC-9 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P42	26.237	C ₂₅ H ₃₉ NO ₇	466.280 6	466.280 2	0.55	PAC-12 [‡]	C ₁₉ -MDAs	
P43	27.051	C ₂₃ H ₃₅ NO ₄	390.264 5	390.264 1	0.56	PAC-9 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	

表 1 (续)

峰号	t _R /min	分子式	理论值 (m/z)	检测值 (m/z)	误差 (×10 ⁻⁶)	化合物名称/代号	结构类型	药对
P44	28.149	C ₂₄ H ₃₃ NO ₆	432.238 2	432.238 0	0.39	PAC-13 [‡]	C ₁₉ -MDAs	√
P45	28.387	C ₂₃ H ₃₃ NO ₆	420.238 7	420.238 3	0.51	PAC-14 [‡]	C ₁₉ -MDAs	√
P46	28.784	C ₂₅ H ₄₁ NO ₆	452.300 8	452.300 7	0.22	chasmanine	C ₁₉ -ADAs	√
P47	30.975	C ₂₇ H ₄₃ NO ₈	510.306 2	510.306 1	0.18	14-O-acetylneoline	C ₁₉ -MDAs	
P48	32.295	C ₂₂ H ₂₉ NO ₃	356.222 3	356.222 0	0.65	songoramine	C ₂₀ -ADAs	√
P49	32.470	C ₃₀ H ₄₁ NO ₁₀	576.280 0	576.280 2	-0.14	PAC-15 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P50	33.481	C ₂₅ H ₃₉ NO ₅	434.290 9	434.290 5	0.88	PAC-16 [‡]	C ₁₉ -MDAs	√
P51	33.605	C ₃₀ H ₄₁ NO ₁₀	576.280 0	576.280 5	0.39	PAC-15 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	
P52	34.054	C ₂₉ H ₃₉ NO ₆	498.285 9	498.285 4	0.68	PAC-17 [‡]	C ₁₉ -ADAs	√
P53	34.390	C ₂₆ H ₄₁ NO ₆	464.300 8	464.300 7	0.35	monoacetylaltatizamine	C ₁₉ -MDAs	√
P54	35.043	C ₃₁ H ₄₃ NO ₁₁	606.290 5	606.290 9	-0.59	14-benzoyl-10-OH-mesaconine	C ₁₉ -MDAs	√
P55	37.301	C ₂₅ H ₃₅ NO ₆	446.254 4	446.253 8	0.14	PAC-11 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P56	40.427	C ₂₇ H ₃₁ NO ₅	450.227 9	450.227 5	0.82	codelphine	C ₁₉ -MDAs	
P57	40.852	C ₃₂ H ₄₅ NO ₁₁	620.306 6	620.306 5	0.15	14-benzoyl-10-OH-aconine 异构体	C ₁₉ -MDAs	√
P58	41.065	C ₂₆ H ₃₇ NO ₅	444.274 3	444.274 0	0.76	PAC-18 [‡]	C ₁₉ -DDAs	√
P59	42.011	C ₃₀ H ₄₁ NO ₁₀	576.280 0	576.280 2	-0.26	PAC-15 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P60	43.016	C ₃₀ H ₄₁ NO ₁₀	576.280 0	576.280 3	-0.12	PAC-15 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	
P61	43.078	C ₂₆ H ₃₅ NO ₅	442.259 2	442.259 0	0.80	PAC-19 [‡]	C ₁₉ -DDAs	
P62	43.780	C ₃₂ H ₄₅ NO ₁₀	604.311 9	604.311 6	4.46	hukbusine A	C ₁₉ -MDAs	
P63	45.366	C ₂₉ H ₃₉ NO ₇	514.278 2	514.279 5	-0.74	PAC-20 [‡]	C ₁₉ -MDAs	
P64	45.751	C ₃₀ H ₄₁ NO ₈	544.290 0	544.290 4	-0.15	PAC-21 [‡]	C ₁₉ -MDAs	√
P65	46.490	C ₃₀ H ₄₁ NO ₇	528.295 8	528.295 6	0.44	6-demethoxy-benzoylneoline	C ₁₉ -MDAs	
P66	46.674	C ₃₀ H ₄₁ NO ₁₀	576.280 0	576.280 7	0.73	PAC-15 [‡] 异构体	C ₁₉ -ADAs	√
P67	46.794	C ₃₁ H ₄₃ NO ₁₀	590.296 4	590.296 0	0.77	benzoylmesaconitine ^s	C ₁₉ -MDAs	√
P68	47.166	C ₂₆ H ₃₅ NO ₄	426.264 2	426.264 0	0.24	PAC-22 [‡]	C ₁₉ -MDAs	
P69	48.050	C ₃₁ H ₄₃ NO ₈	558.306 6	558.306 1	0.94	isodelphinine 或其异构体	C ₁₉ -MDAs	
P70	48.388	C ₂₉ H ₃₇ NO ₇	512.263 6	512.264 2	-0.22	PAC-23 [‡]	C ₁₉ -MDAs	
P71	50.470	C ₃₁ H ₄₃ NO ₈	558.306 6	558.306 0	0.89	isodelphinine 或其异构体	C ₁₉ -MDAs	√
P72	50.739	C ₃₁ H ₄₁ NO ₇	540.296 0	540.295 6	0.81	17-dihydronapelline	C ₁₉ -DDAs	√
P73	51.011	C ₃₂ H ₄₅ NO ₁₀	604.312 0	604.311 6	0.60	苯甲酰乌头原碱 ^s	C ₁₉ -MDAs	√
P74	53.193	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₁	632.306 7	632.306 5	0.29	10-OH-hypaconitine 或其异构体	C ₁₉ -DDAs	√
P75	54.544	C ₃₁ H ₄₃ NO ₉	574.301 4	574.301 1	0.51	苯甲酰次乌头原碱 ^s	C ₁₉ -MDAs	
P76	55.516	C ₃₃ H ₄₇ NO ₁₁	634.321 9	634.322 2	-0.44	8-O-Me-beiwutinine	C ₁₉ -MDAs	
P77	56.977	C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₁	646.322 5	646.322 2	0.46	乌头碱 ^s	C ₁₉ -DDAs	
P78	56.980	C ₃₁ H ₄₃ NO ₈	558.306 4	558.306 1	0.39	5 [*]	C ₁₉ -MDAs	
P79	58.320	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₀	616.312 8	616.311 9	0.42	次乌头碱异构体	C ₁₉ -DDAs	
P80	59.018	C ₃₂ H ₄₅ NO ₉	588.317 2	588.316 7	0.91	14-benzoyldeoxyaconine	C ₁₉ -MDAs	√
P81	59.157	C ₃₁ H ₃₅ NO ₈	550.244 1	550.243 5	0.92	3 [*]	C ₂₀ -PDAs	√
P82	59.350	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₀	616.312 7	616.311 9	0.40	15-deoxymesaconitine 或其异构体	C ₁₉ -DDAs	
P83	59.878	C ₃₁ H ₄₃ NO ₈	558.306 4	558.306 1	0.84	isodelphinine 或其异构体	C ₁₉ -MDAs	√
P84	60.049	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₂	648.301 9	648.301 5	0.64	10-hydroxymesaconitine	C ₁₉ -DDAs	√
P85	60.460	C ₃₁ H ₄₃ NO ₇	542.311 5	542.311 2	0.53	benzoylneoline 异构体	C ₁₉ -MDAs	√
P86	60.570	C ₃₂ H ₄₅ NO ₈	572.322 2	572.321 8	0.77	14-O-anisoylneoline 或其异构体	C ₁₉ -MDAs	
P87	61.450	C ₃₁ H ₄₃ NO ₇	542.311 5	542.311 3	0.10	14-benzoylneoline	C ₁₉ -MDAs	√

表 1 (续)

峰号	tr/min	分子式	理论值 (m/z)	检测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	化合物名称/代号	结构类型	药对
P88	61.857	C ₃₃ H ₄₃ NO ₁₁	630.292 9	630.290 9	3.15	falaconitine	C ₁₉ -MDAs	
P89	63.676	C ₃₂ H ₄₃ NO ₁₁	618.291 2	618.291 2	0.56	PAC-24 [‡]	C ₁₉ -DDAs	
P90	65.704	C ₃₃ H ₄₅ NO ₉	600.316 8	600.316 7	0.22	13-deoxyhypoconitine 或其异构体	C ₁₉ -MDAs	
P91	65.720	C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₂	662.317 5	662.317 1	0.53	beiwutinine	C ₁₉ -DDAs	
P92	65.762	C ₃₂ H ₄₃ NO ₉	556.291 0	556.290 5	0.73	AC-13 [‡]	C ₁₉ -DDAs	√
P93	66.557	C ₃₁ H ₄₁ NO ₈	632.305 4	632.306 5	0.83	dehydrated benzoylhypoconine	C ₁₉ -MDAs	√
P94	66.741	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₁	632.309 6	632.306 5	-1.74	中乌头碱 [‡]	C ₁₉ -DDAs	√
P95	67.030	C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₁	646.321 3	646.322 2	-1.32	10-OH-deoxyaconitine	C ₁₉ -DDAs	
P96	67.678	C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₂	662.317 4	662.317 1	0.48	beiwutinine 异构体	C ₁₉ -DDAs	√
P97	68.411	C ₂₉ H ₃₉ NO ₇	514.317 5	514.316 8	0.91	PAC-25 [‡]	C ₁₉ -MDAs	
P98	69.480	C ₃₃ H ₄₅ NO ₈	584.322 0	584.321 8	0.37	patentine 或其异构体	C ₁₉ -MDAs	√
P99	70.090	C ₃₃ H ₄₇ NO ₈	586.337 0	586.337 4	-0.81	4 [*]	C ₁₉ -MDAs	√
P100	70.160	C ₃₃ H ₄₅ NO ₇	568.327 3	568.326 9	0.67	8-O-cinnamoylneoline 异构体	C ₁₉ -MDAs	
P101	70.209	C ₃₂ H ₄₅ NO ₈	572.322 2	572.321 8	0.73	14-O-anisoylneoline 异构体	C ₁₉ -MDAs	√
P102	70.480	C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₁	646.322 5	646.322 2	-0.04	3-乙酰基-14-苯甲酰乌头原碱	C ₁₉ -DDAs	√
P103	70.885	C ₃₃ H ₄₅ NO ₁₀	616.311 9	616.311 6	0.40	次乌头碱 [‡]	C ₁₉ -DDAs	√
P104	71.200	C ₃₃ H ₄₇ NO ₉	602.332 4	602.332 4	0.14	14-O-veratroylneoline	C ₁₉ -MDAs	
P105	71.360	C ₃₂ H ₄₅ NO ₈	572.322 4	572.321 8	0.99	14-O-anisoylneoline	C ₁₉ -MDAs	
P106	71.877	C ₃₃ H ₄₅ NO ₇	568.327 2	568.326 9	0.53	8-O-cinnamoylneoline	C ₁₉ -MDAs	
P107	73.385	C ₃₃ H ₄₇ NO ₉	602.332 5	602.332 4	0.27	neojiangyouaconitine	C ₁₉ -MDAs	
P108	73.870	C ₃₄ H ₄₇ NO ₉	614.332 8	614.332 4	0.77	chasmaconitine	C ₁₉ -DDAs	
P109	74.204	C ₃₄ H ₄₇ NO ₁₀	630.327 7	630.327 3	0.65	3-脱氧乌头碱 [‡]	C ₁₉ -DDAs	√
P110	76.300	C ₃₅ H ₄₉ NO ₉	628.347 8	628.348 0	-0.28	bulleyaconitine A	C ₁₉ -DDAs	
P111	77.769	C ₃₅ H ₄₉ NO ₉	628.348 4	628.348 0	0.64	foresaconitine	C ₁₉ -DDAs	
P112	79.771	C ₃₃ H ₄₃ NO ₁₁	630.291 5	630.290 9	0.97	3-脱氧乌头碱	C ₁₉ -DDAs	
P113	91.020	C ₄₉ H ₇₇ NO ₁₀	840.568 4	840.562 0	7.59	8-str-benzoylhypoconine	C ₁₉ -Lipo-As	
P114	99.832	C ₄₉ H ₇₁ NO ₁₀	834.517 9	834.515 1	3.36	8-lino-lenbenzoylhypoconine	C ₁₉ -Lipo-As	
P115	100.119	C ₅₀ H ₇₃ NO ₁₀	848.531 9	848.530 7	1.40	8-lino-lenbenzoyldeoxyaconine	C ₁₉ -Lipo-As	
P116	100.255	C ₄₉ H ₇₃ NO ₁₁	852.526 0	852.525 6	0.41	8-lino-benzoylmesaconine	C ₁₉ -Lipo-As	√
P117	100.533	C ₅₀ H ₇₅ NO ₁₁	866.541 0	866.541 3	-0.34	8-lino-benzoylaconine	C ₁₉ -Lipo-As	√
P118	100.676	C ₄₉ H ₇₃ NO ₁₀	836.532 0	836.530 7	1.52	8-lino-benzoylhypoconine	C ₁₉ -Lipo-As	√
P119	100.948	C ₅₀ H ₇₅ NO ₁₀	850.546 9	850.546 4	0.67	8-lino-benzoyldeoxyaconine	C ₁₉ -Lipo-As	√
P120	101.431	C ₅₀ H ₇₅ NO ₉	834.551 7	834.551 5	0.29	8-lino-benzoyl-3,13-deoxyaconine	C ₁₉ -Lipo-As	
P121	102.005	C ₄₉ H ₇₅ NO ₁₀	838.546 8	838.546 4	0.48	8-ole-benzoylhypoconine	C ₁₉ -Lipo-As	
P122	102.052	C ₄₇ H ₇₃ NO ₁₀	812.531 2	812.530 7	0.60	8-pal-benzoylhypoconine	C ₁₉ -Lipo-As	
P123	102.464	C ₄₈ H ₇₅ NO ₁₀	826.546 8	826.546 4	0.56	8-pal-benzoyldeoxyaconine	C ₁₉ -Lipo-As	

第 1 列为单味药炮附片 (PAC) 中成分编号; * 对照品比对; ‡ 代表单味药炮附片^[7-8]中作为潜在的新化合物被分析; √ 表示检测到该化合物, 空白表示未检测到该化合物。1^{*}: 1,7,8-trihydroxy-20-(hydroxymethyl)-16-methoxy-4-(methoxymethyl) aconitan-14-yl acetate 或其异构体; 2^{*}: (1R,2S,3S,4S,5S,6S,8R,12R,13R,16R,19S,20R,21S)-14-ethyl-2,4-dihydroxy-6,19-dimethoxy-9,11-dioxo-14-azaheptacyclo [10.7.2.12, 5.0^{1,13}, 0^{3,8}, 0^{8,12}, 0^{16,20}]docos-21-yl acetate 或其异构体; 3^{*}: (+)-(13R,19S)-1β,11α-diacetoxy-2α-benzoyloxy-13,19-dihydroxyhetisan; 4^{*}: (-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-8β-ethoxy-N-ethyl-6α,15α-dihydroxy-1α,16β,18-trimethoxyaconitane; 5^{*}: demethoxy-3-deoxy-14-benzoylaconine 或其异构体。

The first column is the component number in the single-ingredient PAC. * reference substance comparison; ‡ represented as a potential new compound analyzed in the single-ingredient PCA^[7-8]; √ indicates that the compound has been detected, and blank indicates that the compound has not been detected. 1^{*}: 1,7,8-trihydroxy-20-(hydroxymethyl)-16-methoxy-4-(methoxymethyl) aconitan-14-yl acetate or its isomer; 2^{*}: (1R,2S,3S,4S,5S,6S,8R,12R,13R,16R,19S,20R,21S)-14-ethyl-2,4-dihydroxy-6,19-dimethoxy-9,11-dioxo-14-azaheptacyclo [10.7.2.12, 5.0^{1,13}, 0^{3,8}, 0^{8,12}, 0^{16,20}]docos-21-yl acetate or its isomer; 3^{*}: (+)-(13R,19S)-1β,11α-diacetoxy-2α-benzoyloxy-13,19-dihydroxyhetisan; 4^{*}: (-)-(A-b)-14α-benzoyloxy-8β-ethoxy-N-ethyl-6α,15α-dihydroxy-1α,16β,18-trimethoxyaconitane; 5^{*}: demethoxy-3-deoxy-14-benzoylaconine or its isomer.

表 2 药对和山茱萸相关成分的鉴别

Table 2 Identification of components related to drug-pair of PAC-Cor and Cor

峰号	tr/min	分子式	理论值 (m/z)	检测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	化合物名称/代号	结构 类型	药对
C1	1.024	C ₄ H ₆ O ₆	149.009 2	149.009 4	1.72	酒石酸	Ots	√
C2	1.226	C ₄ H ₆ O ₅	133.014 2	133.014 6	2.54	苹果酸	Ots	√
C3	1.355	C ₆ H ₈ O ₇	193.034 3	193.033 8	-2.25	柠檬酸	Ots	
C4	1.578	C ₇ H ₁₄ O ₆	195.086 3	195.086 0	-1.84	a	Ots	√
C5	1.653	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₁	450.115 7	450.117 3	3.68	centaurin-3- <i>O</i> - β -D-galactoside	Fls	√
C6	1.889	C ₅ H ₈ O ₅	149.044 4	149.044 4	-0.27	苹果酸甲酯	Ots	√
C7	2.209	C ₇ H ₆ O ₅	171.028 8	171.028 7	-0.77	没食子酸	APAs	
C8	2.212	C ₁₄ H ₁₄ O ₉	327.071 1	327.071 4	0.97	caftaric acid monomethyl ester	APAs	√
C9	2.489	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₁	380.118 7	363.118 5	-0.51	7- <i>O</i> -galloyl- <i>D</i> -sedoheptulose	Tas	
C10	2.680	C ₁₄ H ₁₈ O ₁₀	347.097 3	347.095 4	-5.32	没食子酸-4- <i>O</i> - β -D-葡萄糖苷	Tas	√
C11	2.703	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	377.144 2	377.144 3	0.95	b	Irs	
C12	2.882	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₂	409.134 1	409.134 2	0.41	裂环氧化马钱苷	Irs	
C13	2.887	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₂	426.161 0	426.161 1	0.18	CO-1 [#]	Irs	√
C14	2.952	C ₂₇ H ₂₂ O ₁₈	635.087 9	635.087 9	0.06	gemin D	Tas	√
C15	3.775	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	485.092 6	485.092 9	0.66	2,3-di- <i>O</i> -galloyl- β -D-glucoside 或其异构体	Tas	√
C16	3.787	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	355.102 4	355.100 8	-4.49	绿原酸或其异构体	APAs	
C17	3.964	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₀	377.144 2	377.144 6	0.38	马钱苷酸	Irs	√
C18	4.560	C ₆ H ₆ O ₃	125.024 4	125.024 6	1.56	5-hydroxymethyl-2-furfural	Ots	√
C19	4.575	C ₇ H ₆ O ₄	155.033 9	155.033 7	-0.90	3,4-二羟基苯甲酸	APAs	√
C20	4.953	C ₁₅ H ₂₀ O ₈	346.149 6	346.149 1	-1.56	meliadanoside B	APAs	√
C21	9.480	C ₄₁ H ₃₀ O ₂₇	955.105 4	955.105 4	0.32	isoterehebin	Tas	
C22	9.526	C ₁₆ H ₁₄ O ₇	317.066 7	317.067 0	0.97	aromadendr-7- <i>O</i> - β -D-glucoside	APAs	
C23	10.250	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	405.139 1	405.139 4	0.59	10-hydroxy berbendronin	Irs	
C24	10.552	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	389.144 2	389.144 6	0.92	7-dehydrologanin	Irs	
C25	10.734	C ₁₄ H ₂₀ O ₈	317.123 1	317.121 2	-5.89	tachioside 异构体	APAs	
C26	11.494	C ₉ H ₈ O ₄	181.049 5	181.049 5	-0.21	咖啡酸或其异构体	APAs	
C27	11.831	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	407.154 8	407.156 3	3.69	莫诺苷	Irs	√
C28	11.941	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	389.144 2	389.144 4	0.41	cornin	Irs	√
C29	12.174	C ₈ H ₈ O ₅	183.029 9	183.030 1	1.24	没食子酸甲酯	APAs	√
C30	12.409	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	355.102 4	355.102 5	0.28	绿原酸或其异构体	APAs	
C31	12.820	C ₃₄ H ₂₆ O ₂₂	787.098 8	787.099 3	0.52	tellmagrandin I 或其异构体	Tas	
C32	13.451	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	485.092 6	485.092 9	0.17	2,3-di- <i>O</i> -galloyl- β -D-glucoside 或其异构体	Tas	
C33	13.534	C ₉ H ₈ O ₄	181.049 5	181.049 4	-0.89	咖啡酸或其异构体	APAs	√
C34	15.022	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	405.139 1	405.139 5	0.88	berberis	Irs	√
C35	15.107	C ₂₀ H ₂₀ O ₁₄	485.092 6	485.092 0	-0.14	2,3-di- <i>O</i> -galloyl- β -D-glucoside 或其异构体	Tas	
C36	17.653	C ₂₂ H ₃₂ O ₁₄	521.186 5	521.186 1	-0.79	logmalicids A/B	Irs	√
C37	18.200	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₂	437.164 8	437.165 3	0.67	CO-2 [#]	Irs	√
C38	19.406	C ₃₄ H ₂₆ O ₂₂	787.098 8	787.098 6	-0.29	tellmagrandin I 或其异构体	Tas	√
C39	19.937	C ₁₆ H ₂₂ O ₉	359.133 7	359.133 5	-0.28	獐牙菜苷	Irs	√
C40	20.615	C ₁₈ H ₂₈ O ₁₁	419.155 9	419.156 2	0.69	c	Irs	√
C41	20.678	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	289.070 7	289.070 9	0.95	2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> -trans-aromadendrin	Fls	
C42	21.263	C ₄₈ H ₃₀ O ₃₀	1 104.116 0	1 104.105 8	-9.25	cornusiin B	Tas	
C43	21.340	C ₁₇ H ₂₄ O ₉	373.155 1	373.149 9	-0.29	CO-3 [#]	Irs	√

表 2 (续)

峰号	t _R /min	分子式	理论值 (<i>m/z</i>)	检测值 (<i>m/z</i>)	误差 ($\times 10^{-6}$)	化合物名称/代号	结构 类型	药对
C44	21.343	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₀	391.159 9	391.160 2	0.78	马钱苷	Irs	√
C45	21.632	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₄	493.155 9	493.154 6	-0.99	CO-4 [#]	Irs	√
C46	21.870	C ₉ H ₈ O ₃	163.040 1	163.040 6	3.05	hydroxycinnamic acid	APAs	√
C47	21.981	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	449.108 9	449.109 3	0.84	kaempferol-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -galactopyranoside 或其异构体	Fls	
C48	22.053	C ₈ H ₁₄ O ₅	191.091 4	191.091 2	-0.91	2-butoxybutanedioic acid	Ots	
C49	23.716	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₈	637.103 5	637.103 7	0.21	3,4,6-tri- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucoside 或其异构体	Tas	
C50	23.758	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₄	582.238 7	582.239 3	0.46	CO-5 [#]	Irs	
C51	24.438	C ₂₇ H ₂₄ O ₁₈	637.103 5	637.103 1	-0.63	3,4,6-tri- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucoside 或其异构体	Tas	
C52	24.610	C ₂₆ H ₂₆ O ₁₇	611.123 4	611.122 9	-1.42	CO-6 [#]	Fls	√
C53	25.868	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₄	507.170 8	507.171 1	0.53	cornuside IV	Irs	√
C54	25.870	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₃	489.161 8	489.160 5	-0.99	CO-7 [#]	Irs	√
C55	26.043	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	405.139 1	405.139 4	0.73	secoxylogananin	Irs	√
C56	28.094	C ₂₀ H ₂₆ O ₁₃	475.144 9	475.145 1	0.17	CO-8 [#]	Irs	√
C57	28.145	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	627.155 0	627.155 2	0.38	CO-9 [#]	Fls	
C58	28.517	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₄	507.170 8	507.170 9	0.07	cornuside III	Irs	√
C59	29.754	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₆	597.145 0	597.144 5	-0.85	CO-10 [#]	Fls	
C60	30.733	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₄	495.076 1	495.076 0	-0.70	CO-11 [#]	Fls	√
C61	30.943	C ₄₁ H ₃₀ O ₂₆	939.109 8	939.107 9	-2.07	tellmagrandin II	Tas	
C62	31.371	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	523.217 4	523.217 0	-0.74	(-)-isolarieiresinol-9'-β-glucopyranoside	APAs	
C63	32.173	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	273.075 8	273.075 6	-0.48	naringenin naringetol	Fls	
C64	32.540	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₂	789.114 5	789.113 8	-0.86	1,2,4,6-tetra- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucoside	Tas	√
C65	32.571	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₁	463.086 3	463.085 5	-1.32	CO-12 [#]	Fls	
C66	32.942	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611.160 7	611.160 5	-0.28	quercetin-3- <i>O</i> -α- <i>L</i> -rhamnosyl-(1-6)-β- <i>D</i> -galactoside	Fls	√
C67	33.540	C ₂₁ H ₂₁ O ₁₂	466.110 6	466.106 3	-9.27	delphinidin-3- <i>O</i> -β-galactopyranoside	Fls	
C68	33.542	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	465.102 8	465.102 7	-0.06	quercetin-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside 或其异构体	Fls	
C69	34.164	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	611.160 7	611.160 4	-0.45	芦丁	Fls	√
C70	34.239	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	303.049 9	303.050 1	0.68	槲皮素异构体	Fls	√
C71	34.240	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₂	480.086 1	480.085 6	-0.90	CO-13 [#]	Fls	√
C72	34.550	C ₁₉ H ₂₈ O ₁₁	433.172 3	433.170 7	-0.76	CO-14 [#]	Irs	√
C73	34.879	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	465.102 8	465.102 6	-0.23	quercetin-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucopyranoside 或其异构体	Fls	√
C74	36.770	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	595.165 7	595.165 7	0.21	loniceriside	Fls	
C75	36.869	C ₁₉ H ₃₀ O ₁₁	435.186 1	435.186 2	0.36	7- <i>O</i> -乙基-莫诺苷	Irs	
C76	38.035	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	449.107 8	449.108 2	0.75	山柰酚-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -galactopyranoside 或其异构体	Fls	√
C77	40.549	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	449.107 8	449.107 4	-1.00	山柰酚-3- <i>O</i> -β- <i>D</i> -galactopyranoside 或其异构体	Fls	
C78	40.642	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	538.228 3	538.225 5	-5.17	pinoresinol-4- <i>O</i> -β- <i>D</i> -glucoside	APAs	√
C79	43.223	C ₄₁ H ₃₂ O ₂₆	958.152 0	958.144 6	-7.73	1,2,3,4,5-penta- <i>O</i> -galloyl-β- <i>D</i> -glucose	Tas	√
C80	50.088	C ₃₄ H ₅₀ O ₂₀	796.323 4	779.317 6	7.70	cornuside O	Irs	√
C81	53.754	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	303.049 9	303.049 5	-0.88	槲皮素	Fls	√

表 2 (续)

峰号	t _R /min	分子式	理论值 (<i>m/z</i>)	检测值 (<i>m/z</i>)	误差 (×10 ⁻⁶)	化合物名称/代号	结构 类型	药对
C82	55.289	C ₂₁ H ₂₈ O ₇	410.217 3	410.215 5	-4.36	cornucadinose A	Ots	√
C83	70.324	C ₂₂ H ₃₂ O ₁₄	521.186 5	521.188 7	4.17	logmalicids A/B	Irs	
C84	72.306	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₀	668.436 8	668.431 4	-8.06	arjunglucoside II	Trs	√
C85	90.936	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	471.348 0	473.362 1	-1.20	corosolic acid	Trs	
C86	99.362	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	457.366 8	457.364 4	-1.90	熊果酸	Trs	√
C87	103.284	C ₃₉ H ₆₄ O ₁₀	693.454 8	693.454 8	-3.56	daucosterol-6'-malate	Ots	

第 1 列为单味药山茱萸 (Cor) 中成分编号; * 与对照品比对; # 代表单味药山茱萸^[9]中作为潜在的新化合物被分析; √ 表示检测到该化合物, 空白表示未检测到该化合物。a-(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-hydroxymethyl-2-methoxy-3, 4, 5-trihydroxy-tetrahydrofuran; b-8*R*-hydroxy-10-hydrosyweroside 或 8*S*-hydroxy-10-hydrosyweroside; c-7*R*-*O*-methyl morroniside 或 7*S*-*O*-methyl morroniside。

The first column is the component number in the single herb Cor. * reference substance comparison; # represented as a potential new compound analyzed in the single herb Cor^[9]; √ indicates that the compound has been detected, and blank indicates that the compound has not been detected. a-(2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*)-2-hydroxymethyl-2-methoxy-3, 4, 5-trihydroxy-tetrahydrofuran; b-8*R*-hydroxy-10-hydrosyweroside or 8*S*-hydroxy-10-hydrosyweroside; c-7*R*-*O*-methyl morroniside or 7*S*-*O*-methyl morroniside.

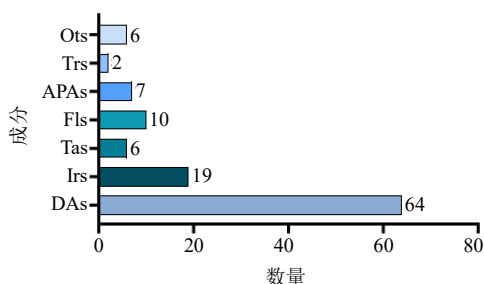


图 3 药对中各种化学成分分布图

Fig. 3 Distribution of different chemical constituents from drug-pair PAC-Cor

烯醚萜二聚体 3 大类, 大部分与糖相连形成环烯醚萜苷。对于 Irs 的鉴定, 其主要的裂解是苷元裂解、丢失侧链的葡萄糖残基、H₂O 分子和 CH₃OH。其次是结构中不稳定的半缩醛结构开环变回醛式, 然后脱去 1 分子的 CO 和重排反应。通过数据库分析, 在药对中共鉴别了 19 个已知的 Irs。该类成分在正离子模式下响应较好。在正离子模式检测下, 峰 C44 保留时间和裂解方式均与马钱苷对照品一致, 且质谱裂解方式与文献报道一致^[15], 推测峰 C44 为马钱苷。峰 C17 根据文献的比对^[16], 峰 C17 鉴定为 loganic acid。类似地, 通过马钱苷裂解规律及文献数据的对比^[15, 17], 峰 C28、C34、C36、C53 和 C58 逐一被鉴定为 cornin、berberis、logmalicids A/B、cornuside IV 和 cornuside III。对于裂环环烯醚萜的鉴定, 在正离子模式检测下, 峰 C27 给出了 *m/z* 407.156 3 [M-H]⁺ 的准分子离子峰, 其主要的裂解是丢失侧链的葡萄糖残基、H₂O 分子和 CH₃OH。其次是结构当中不稳定的半缩醛结构开环变回醛式,

然后脱去 1 分子的 CO。其保留时间和裂解方式均与莫诺苷对照品一致, 且质谱裂解方式与文献报道一致^[15], 确认峰 C27 为莫诺苷。根据二级碎片及与对照品的比对, 峰 C39 鉴定为獐牙菜苷。类似地, 通过莫诺苷裂解规律及文献数据的对比^[15], 峰 C55 被鉴定 secoxyloganin。通过对比参考文献数据, 推测峰 C80 为 cornuside O 或其异构体^[18]。结合前期本课题组报道^[9], 峰 C13、C37、C43、C45、C54、C56、C72 分别为 CO-1、CO-2、CO-3、CO-4、CO-7、CO-8 和 CO-14。

3.1.3 Fls 化合物的鉴定 通过数据库分析, 在药对提取物中共检测到 10 个已知 Fls 化合物。黄酮及其苷类化合物的裂解^[9], 首先是失去黄酮环上的取代基如羟基、甲氧基、糖基; 然后是 C 环的开裂或者重排。C 环的开裂一般产生 A 和 B 离子, C 环的重排涉及 CO (28)、HCO (29)、CO₂ (44) 等的丢失。其中从中性丢失的小分子, 可以推断其连在环上的取代基。C 环开裂产生的离子对于母核的推断具有重要意义。峰 C81 的保留时间和二级裂解碎片均与槲皮素对照品一致, 峰 C81 被鉴定为槲皮素^[9]。通过和对照品的保留时间和裂解碎片的比对, 峰 C69 鉴定为芦丁。对比文献质谱数据^[19], 推断峰 C73 为槲皮素-3-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖苷或其异构体。类似地, 通过槲皮素和芦丁的裂解规律及文献数据的对比^[20], 峰 C5、C66、C70 和 C76 分别被鉴定为矢车菊苷-3-*O*-β-*D*-半乳糖、槲皮素-3-*O*-α-*L*-鼠李糖-(1-6)-β-*D*-半乳糖苷、槲皮素异构体和山柰酚-3-*O*-β-*D*-半乳糖苷或其异构体。

3.1.4 Tas 和 APAs 化合物的鉴定 在药对中共检

测到 6 个 Tas 化合物。对于没食子酰鞣质类的鉴定,其裂解规律为中性丢失没食子酰基(galloyl, 152)、丢失整个葡萄糖基(162)及糖环的交叉环切除裂解($C_2H_4O_2$, 60、 $C_3H_6O_3$, 90)。对比文献质谱数据^[21],推断峰 **C15** 为 2,3-di-*O*-galloyl- β -*D*-glucoside 或其异构体。类似地,通过 2,3-di-*O*-galloyl- β -*D*-glucoside 或其异构体的裂解规律与文献数据的对比^[21-22],系列峰 **C10**、**C14**、**C38**、**C64** 和 **C79** 分别被鉴定为没食子酸-4-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、gemin D、tellmagrandin I 或其异构体、1,2,4,6-tetra-*O*-galloyl- β -*D*-glucoside 和 1,2,3,4,5-penta-*O*-galloyl- β -*D*-glucose。

APAs 化合物含有较多的酚羟基和羧基,裂解时易失去 H_2O 、 CO 、 CO_2 及 $HCOOH$ 等基团^[9]。在药对中共检测到 7 个 APAs 化合物,通过参考文献对比,推测峰 **C78** 为 pinoresinol-4-*O*- β -*D*-glucoside^[16]。类似地,通过没食子酸的裂解规律及文献数据对比^[16,19],峰 **C8**、**C19**、**C20**、**C29**、**C33** 和 **C46** 均被鉴定为咖啡酸单甲酯、3,4-二羟基苯甲酸、meliadanoside B、没食子酸甲酯、咖啡酸或其异构体和 hydroxycinnamic acid。

3.1.5 Ots 化合物的鉴定 此药对 Ots 化合物主要包括三萜、甾体、生物碱和糖类等。尽管 Trs 化合物是山茱萸的有效成分之一^[9,14],但在药对仅鉴定 2 个三萜化合物。峰 **C86** 的保留时间和裂解方式均与熊果酸对照品一致,且质谱裂解方式与文献报道一致^[9,22]。根据其二级碎片裂解规律及相关参考文献的报道,峰 **C84** 被鉴定为 arjunglucoside II^[9,23]。

在负离子模式下,峰 **C18** 的准分子离子峰为 m/z 125.025 6 $[M-H]^-$,经计算其分子式为 $C_6H_6O_3$,主要碎片离子为 m/z 107.016 4 $[M-H-H_2O]^-$,通过参考文献报道^[22],推测峰 **C18** 为糖醛类化合物 5-hydroxymethyl-2-furfural。在正离子模式下,峰 **C82** 的准分子离子峰为 m/z 410.215 5 $[M+NH_4]^+$,其分子式为 $C_{21}H_{28}O_7$,二级碎片有 m/z 231.137 6 $[M+NH_4-Glc]^+$ 和 213.126 4 $[M+NH_4-Glc-H_2O]^+$,对比文献数据^[23],推测峰 **C82** 为杜松烷型倍半萜化合物 cornucadinose A。类似地,通过 5-hydroxymethyl-2-furfural 和 cornucadinose A 的裂解规律分析及文献数据的对比^[24-25],峰 **C1**、**C2**、**C4** 和 **C6** 分别被鉴定为酒石酸、苹果酸、(2*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-2-羟甲基-2-甲氧基-3,4,5-三羟基四氢呋喃和苹果酸甲酯。

3.2 药对、单味药成分对比分析及配伍规律研究

炮附片-山茱萸药对水提液中共分析 114 个成

分,其中主要成分为二萜生物碱、环烯醚萜、黄酮类成分等,与单味药相比各类成分溶出均减少,探讨它们在药对中的溶出规律,对于药对配伍规律的理解具有重要意义。

3.2.1 炮附片来源二萜生物碱类成分对比分析及配伍规律研究 二萜生物碱类为炮附片的主要活性成分,具有强心作用,且有效剂量与致毒剂量相近,临床上对心力衰竭、休克、心率失常等症具有良好疗效。现代药理实验表明乌头碱、中乌头碱和次乌头碱等双酯型二萜生物碱均具有较强的镇痛、抗炎活性^[26]。但由于其毒性大、安全性小,临床应用受到限制。本实验结果表明炮附片在配伍山茱萸后,其二萜生物碱的种类均呈现明显程度下降趋势。同时剧毒性 DDAs 和有毒性 MDAs 二萜生物碱类成分的种类数也呈现明显下降趋势,而无毒性的 ADAs 二萜生物碱类成分也略减少。通过单味药-药对中二萜生物碱对比分析可知(表 1、图 4),炮附片与山茱萸配伍后,药对中二萜生物碱成分个数明显的由单味药(炮附片)中的 123 个降为 64 个(其中双酯型、单酯型、无酯型长链脂肪酸酯型二萜生物碱分别减少 11、24、17、7 个,多酯型二萜生物碱数量不变仍为 1 个)。与单味药炮附片对比,药对中减少的生物碱共 59 个,且多为毒性成分,如 codelphine(峰 **P56**)、8-*O*-Me-beiwutinine(峰 **P76**)、beiwutinine(峰 **P91**)、10-OH-deoxyaconitine(峰 **P95**)、bulleyaconitine A(峰 **P110**)和 foresaconitine(峰 **P111**)等在药对中未检测到(表 1、图 4)。分析认为,炮附片在配山茱萸后其配伍减毒作用机制可能是由于山茱萸中酸性成分与炮附片中碱性成分发生结合,而使相应成分的溶出减少。

3.2.2 山茱萸来源相关成分对比分析及配伍规律

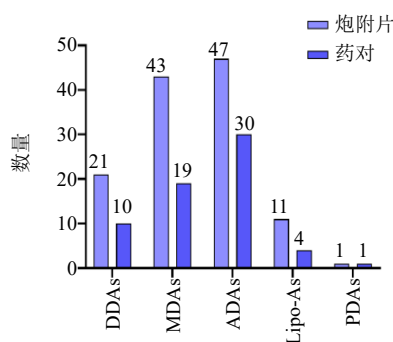


图 4 炮附片和药对中炮附片相关成分情况图

Fig. 4 Distribution of different chemical constituents associated with PAC and drug-pair

研究 山茱萸的粗提物在体内或体外都表现出较强的生物活性, 一直被认为具有肝脏和肾脏保护、抗糖尿病、抗氧化、抗肿瘤、抗炎、镇痛、神经保护、抗衰老、抗骨质疏松症和免疫调节等作用^[27]。其主要活性成分为莫诺苷、马钱苷、獐牙菜苷、7-*O*-galloyl-*D*-sedoheptulose、5-hydroxymethyl furfural、逆没食子酸、没食子酸、咖啡酰单甲酯和苹果酸等^[28]。通过对比分析可知, 山茱萸在配伍炮附片后, 单味药山茱萸中的化合物成分数目也由 87 个降为 50 个(环烯醚萜类减少 7 个, 鞣质类减少 9 个, 黄酮类减少 10 个, 芳香酚酸类减少 7 个, 三萜类减少 1 个, 其他类减少 3 个), 与山茱萸相关成分减少 37 个。如绿原酸或其异构体(峰 C16、C30)、2,3-di-*O*-galloyl- β -*D*-glucoside 或其异构体(峰 C32)、3,4,6-tri-*O*-galloyl- β -*D*-glucoside 或其异构体(峰 C49、C51)、山柰酚-3-*O*- β -*D*-吡喃半乳糖苷或其异构体(峰 C74)和 logmalicids A 或 logmalicids B(峰 C83)等环烯醚萜类、鞣质类、黄酮类和芳香酚酸类成分的种数上均呈现不同程度下降(表 2、图 5)。推测其原因可能是由于山茱萸中酸性成分与炮附片中碱性成分发生结合导致山茱萸相关成分减少。

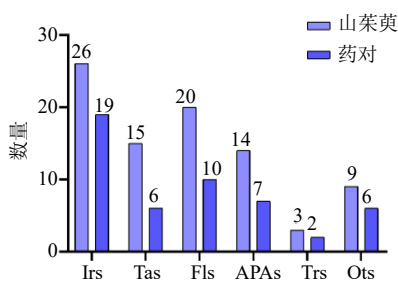


图 5 山茱萸和药对中山茱萸相关成分情况图

Fig. 5 Distribution of different chemical constituents associated with Cor and drug-pair

4 讨论

本研究提供了基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对重要药对“炮附片-山茱萸”化学成分进行全成分分析, 共获得 114 个成分, 同时对炮附片中生物碱和山茱萸中相关成分与药对中的成分进行对比分析, 初步探讨药对配伍对其成分溶出产生的影响。本研究的重点在于化学成分的分析, 尚未涉及具体成分的含量检测和药对的药理作用机制研究。后续将进一步开展相关研究, 以期药对的临床应用提供更全面的数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 龚志翔, 涂雅丹. 破格救心汤的临床应用进展及作用机制探讨 [J]. 基层中医药, 2023, 2(9): 109-115.
- [2] 叶俏波. 影响方剂中附子功效发挥方向的诸因素研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [3] 袁思成, 芮庆林. 破格救心汤临床研究进展 [J]. 中国中医急症, 2020, 29(4): 739-742.
- [4] Zhang Q, Xiang J, Fan Q, *et al*. Preliminary investigation on the analysis of the whole components of Pogejiuxin Decoction and its formulation pattern based on ultrahigh-performance liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2024, 38(9): e9727.
- [5] 贾欢欢, 曾业文, 李航, 等. 附子与山茱萸配伍对慢性心力衰竭大鼠的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 418-422.
- [6] 金钊, 秦凯华, 叶俏波, 等. 山茱萸对附子“温通心阳”作用的增效减毒作用研究 [J]. 中药材, 2015, 38(3): 576-579.
- [7] Xiang J, Zhang Q, Fan Q, *et al*. Structural characterization and screening of chemical markers of alkaloids in *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* and its processed products by UHPLC/Q-TOF-MS/MS and GNPS combining multivariate statistical methods based on the clinic [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2024, 38(18): e9857.
- [8] 范倩, 陈雪冰, 汪玉梅, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 及 GNPS 技术的炮附片二萜类生物碱成分 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2021, 60(3): 30-44.
- [9] 向俊, 范倩, 陈雪冰, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 联和 GNPS 技术对山茱萸及其炮制品的化学成分差异研究 [J]. 中草药, 2023, 54(24): 7989-8006.
- [10] Yan G L, Sun H, Sun W J, *et al*. Rapid and global detection and characterization of *Aconitum* alkaloids in Yin Chen Si Ni Tang, a traditional Chinese medical formula, by ultra performance liquid chromatography-high resolution mass spectrometry and automated data analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 53(3): 421-431.
- [11] Yue H, Pi Z F, Song F R, *et al*. Studies on the aconitine-type alkaloids in the roots of *Aconitum carmichaelii* Debx. by HPLC/ESIMS/MSⁿ [J]. *Talanta*, 2009, 77(5): 1800-1807.
- [12] Sun H, Ni B, Zhang A H, *et al*. Metabolomics study on Fuzi and its processed products using ultra-performance liquid-chromatography/electrospray-ionization synapt high-definition mass spectrometry coupled with pattern recognition analysis [J]. *Analyst*, 2012, 137(1): 170-185.
- [13] Liang Y, Wu J L, Leung E L, *et al*. Identification of

- oxygenated fatty acid as a side chain of lipo-alkaloids in *Aconitum carmichaelii* by UHPLC-Q-TOF-MS and a database [J]. *Molecules*, 2016, 21(4): 437.
- [14] 范倩, 陈雪冰, 荣莉, 等. 山茱萸化学成分、生物活性、复方应用及质量控制研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(7): 1244-1258.
- [15] Cao G, Cai H, Yue X K, *et al.* Investigation of the effect of rice wine on the metabolites of the main components of herbal medicine in rat urine by ultrahigh-performance liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight mass spectrometry: A case study on *Cornus officinalis* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 306712.
- [16] Xue C S, Zhang A H, Sun H, *et al.* An improved ultra-performance liquid chromatography-electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight high-definition mass spectrometry method for determining ingredients of herbal *Fructus Corni* in blood samples [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 422-429.
- [17] Cao G, Zhang C R, Zhang Y, *et al.* Screening and identification of potential active components in crude *Fructus Corni* using solid-phase extraction and LC-LTQ-linear ion trap mass spectrometry [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(3): 278-283.
- [18] Ye X S, He J, Cheng Y C, *et al.* Cornusides A-O, bioactive iridoid glucoside dimers from the fruit of *Cornus officinalis* [J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(12): 3103-3111.
- [19] 叶贤胜, 赫军, 张佳琳, 等. 山茱萸的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(24): 4605-4609.
- [20] 梁晋如. 山茱萸的化学成分及其生物活性研究 [D]. 西安: 西北大学, 2014.
- [21] Lee J, Jang D S, Kim N H, *et al.* Galloyl glucoses from the seeds of *Cornus officinalis* with inhibitory activity against protein glycation, aldose reductase, and cataractogenesis *ex vivo* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(3): 443-446.
- [22] 程琛舒. 山茱萸化学成分的研究 [D]. 合肥: 安徽大学, 2011.
- [23] Cao G, Zhang C R, Zhang Y, *et al.* Global detection and identification of components from crude and processed traditional Chinese medicine by liquid chromatography connected with hybrid ion trap and time-of-flight-mass spectrometry [J]. *J Sep Sci*, 2011, 34(15): 1845-1852.
- [24] 潘雪格. 中药山茱萸、丹参化学成分和生物活性的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [25] 彭中灿, 赫军, 潘雪格, 等. 山茱萸化学成分的分离与鉴定 [J]. 中草药, 2021, 52(15): 4480-4486.
- [26] Shao S, Xia H, Hu M, *et al.* Isotalatizidine, a C₁₉-diterpenoid alkaloid, attenuates chronic neuropathic pain through stimulating ERK/CREB signaling pathway-mediated microglial dynorphin A expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 13.
- [27] Huang J, Zhang Y W, Dong L, *et al.* Ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 213: 280-301.
- [28] Lv G H, Lv X, Tao Y H, *et al.* Effect of morroniside on glomerular mesangial cells through AGE-RAGE pathway [J]. *Hum Cell*, 2016, 29(4): 148-154.

[责任编辑 王文倩]