

# 《金匱要略》中酸枣仁汤现代煎煮条件的确立及其与酸枣汤的物质基础和抗失眠、抗焦虑药效比较

王朝平<sup>1</sup>, 董佳琪<sup>2</sup>, 沈雪儿<sup>2</sup>, 李莹莹<sup>3</sup>, 陈亚运<sup>4</sup>, 蔡兴航<sup>1</sup>, 李 晓<sup>1</sup>, 樊修和<sup>1</sup>, 于金高<sup>1\*</sup>, 唐志书<sup>5</sup>

1. 陕西中医药大学 陕西中药资源产业化省部共建协同创新中心 秦药特色资源研究开发国家重点实验室(培育) 陕西省创新药物研究中心, 陕西 咸阳 712046

2. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046

3. 陕西中医药大学针灸推拿学院, 陕西 咸阳 712046

4. 泰州职业技术学院, 江苏 泰州 225300

5. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

**摘要:** 目的 比较《金匱要略》中酸枣仁汤(Suanzaoren Decoction, SZRD)和酸枣汤(Suanzao Decoction, SZD)的物质基础和抗失眠、抗焦虑药效差异。方法 基于超高效液相色谱-三重四极杆-线性离子阱质谱(Ultra-high performance liquid chromatography-triple quadrupole linear ion trap mass spectrometry, UPLC-Qtrap-MS)技术定量测定SZRD和SZD中20种化学成分作为评价指标并明确汤液煎煮方法;同时采用超高效液相色谱-轨道阱串联质谱(Ultra-high performance liquid chromatography-orbitrap tandem mass spectrometry, UPLC-Orbitrap-MS/MS)技术鉴定和比较二者的化学成分;以对氯苯丙氨酸(*p*-chlorophenylalanine, PCPA)诱导的失眠模型小鼠评价和比较二者的抗失眠、抗焦虑药效。结果 用陶瓷岩涂层铁锅以600 W功率煎煮酸枣仁25 min,再加入其余药材煎煮40 min的煎煮条件能够较好地符合《金匱要略》原文记载。在酸枣仁和酸枣全果用量均为汉代2升的情况下, SZRD中酸枣仁皂苷A/B、斯皮诺素、6 $\beta$ -阿魏酰斯皮诺素、木兰花碱、茯苓酸、藜本内酯的含量是SZD的6倍以上, SZD中甘草素、异甘草苷、异甘草素、知母皂苷AIII的含量是SZRD的2倍以上。2种汤液质谱检测信号最强的前100个成分中有42个成分含量在SZD中含量较高, 21个成分在SZRD中含量较高。差异成分中还鉴定出3个异喹啉生物碱[(-)-异延胡索单酚碱、碎叶紫堇碱、巴婆碱]、1个吡咯烷生物碱(水苏碱)和1个甾体生物碱(浙贝宁),其中SZD中碎叶紫堇碱和巴婆碱的相对含量分别是SZRD的5.2和4.8倍, SZD中(-)-异延胡索单酚碱、水苏碱、浙贝宁的相对含量分别是SZRD中的0.3、0.4和0.4倍。2种汤液在PCPA诱导的失眠模型小鼠中表现出相似的抗失眠和抗焦虑作用,药效差异不显著。结论 按照《金匱要略》原文记载煎煮的SZRD和SZD物质基础差异显著,在特定条件下二者相似的抗失眠、抗焦虑药效是多种活性成分共同作用的结果。

**关键词:** 酸枣; 酸枣仁; 酸枣仁汤; 液-质联用; 失眠; 资源开发利用; 酸枣仁皂苷A; 酸枣仁皂苷B; 斯皮诺素; 木兰花碱; 茯苓酸; 藜本内酯; (-)-异延胡索单酚碱; 碎叶紫堇碱; 巴婆碱; 水苏碱; 浙贝宁

中图分类号: R283.6 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)13-5017-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.13.007

## Establishment of modern decoction conditions for Suanzaoren Decoction from *Jin Gui Yao Lue* and its comparison with Suanzao Decoction in material basis, anti-insomnia and anti-anxiety effects

WANG Chaoping<sup>1</sup>, DONG Jiaqi<sup>2</sup>, SHEN Xueer<sup>2</sup>, LI Yingying<sup>3</sup>, CHEN Yayun<sup>4</sup>, CAI Xinghang<sup>1</sup>, LI Xiao<sup>1</sup>, FAN Xiuhe<sup>1</sup>, YU Jingao<sup>1</sup>, TANG Zhishu<sup>5</sup>

1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Co-construction Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine Resources

收稿日期: 2026-01-21

基金项目: 国家重点研发计划项目(2025YFC3509100); 国家自然科学基金项目(U24A20787); 陕西省科技厅重点研发计划项目(2024SF-YBXM-520); 陕西省教育厅重点科学研究计划项目(23JY025); 陕西省中医药管理局科研项目(2021-GJ-JC001); 秦创原中医药产业创新聚集区项目(L2024-QCY-ZYYJJQ-X209)

作者简介: 王朝平(2000—),男,硕士研究生,研究方向为中药方剂物质基础和配伍相互作用。E-mail: chaopingwang2023@163.com

\*通信作者: 于金高(1989—),男,江苏宿迁人,副教授,研究方向为中药药性理论、方剂物质基础和配伍相互作用、秦药道地性内涵诠释。Tel: (029)38182205 E-mail: jingao\_yu@sina.cn

Industrialization by Shaanxi & Education Ministry State Key Laboratory of Research & Development of Characteristic Qin Medicine Resources (Cultivation) Shaanxi Innovative Drug Research Center, Xianyang 712046, China

2. College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

3. College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China

4. Taizhou Polytechnic College, Taizhou 225300, China

5. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract: Objective** Compare the differences in material basis and anti-insomnia and anti-anxiety efficacy between Suanzaoren Decoction (SZRD, 酸枣仁汤) and Suanzao Decoction (SZD, 酸枣汤) in the *Jin Gui Yao Lue*. **Methods** This study quantifies 20 chemical ingredients as evaluation indicators to establish the boiling methods of SZRD and SZD, based on ultra-high performance liquid chromatography-triple quadrupole linear ion trap mass spectrometry (UPLC-Qtrap-MS) technology. Moreover, the ultra-high performance liquid chromatography-orbitrap tandem mass spectrometry (UPLC-Orbitrap-MS/MS) metabolite identification method specific to the Chinese herbal medicine was used to identify and compare the chemical profile of the two decoctions. Lastly, the *p*-chlorophenylalanine (PCPA) induced insomnia model mice were used to evaluate and compare the efficacy of the two decoctions in anti-insomnia and anti-anxiety. **Results** The method of boiling Suanzaoren in ceramic-coated iron pot for 25 min and adding other herbs then continuing to boil for 40 min can match well with the original records in *Jin Gui Yao Lue*. When Suanzaoren and Suanzao fruit were both used with the amount of 2 litters in Han Dynasty, the contents of jujuboside A, jujuboside B, spinosin, 6''-feruloylspinosin, magnoflorine, pachymic acid and ligustilide in SZRD were over 6-fold higher than those in SZD, whereas the contents of liquiritigenin, isoliquiritin, isoliquiritigenin and timosaponin AIII in SZD were over 2 times than those in SZRD. Among the top 100 compounds with the strongest mass spectrometric signals detected in the two decoctions, 42 compounds exhibited higher contents in SZD and 21 compounds were enriched in SZRD. Among the differential compounds, three isoquinoline alkaloids [(-)-isocorypalmine, cheilanthifoline and asimilobine], one pyrrolidine alkaloid (stachydrine) and one steroidal alkaloid (zhebeine) were further identified. The relative abundances of cheilanthifoline and asimilobine in SZD were 5.2 times and 4.8 times higher than those in SZRD, respectively; meanwhile, the relative abundances of (-)-isocorypalmine, stachydrine and zhebeine in SZD only reached 0.3, 0.4 and 0.4 times the corresponding values in SZRD. The anti-insomnia and anti-anxiety efficacies of the two decoctions in the PCPA induced insomnia mice are similar to each other, and no statistically significant intergroup difference in their pharmacological efficacy was observed. **Conclusion** Under the original decoction method recorded in *Jin Gui Yao Lue*, SZRD and SZD show significant differences in material basis, yet their similar anti-insomnia and anti-anxiety effects under specific condition may result from the combined actions of multiple active components.

**Key words:** *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou; *Ziziphi Spinosa* Semen; Suanzaoren Decoction; liquid chromatography-mass spectrometry; insomnia; resource development and utilization; jujuboside A; jujuboside B; spinosin; magnoflorine; pachymic acid; ligustilide; (-)-isocorypalmine; cheilanthifoline; asimilobine; stachydrine; zhebeine

酸枣和酸枣仁分别是鼠李科枣属植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥果实和种仁。酸枣仁汤 (Suanzaoren Decoction, SZRD) 是中医典籍中治疗“不寐”证的经典方剂, 现代临床上主要用于治疗肝血不足、虚热内扰型失眠。《金匱要略》中的“酸枣仁汤”源于东汉末年成书的《伤寒杂病论》, 而在唐代《外台秘要》<sup>[1]</sup>和《千金翼方》<sup>[2]</sup>以及宋代影印版本的《金匱要略》<sup>[3]</sup>中, 该方实际记载名称均为“酸枣汤”, 宋代日本医家丹波康赖的《医心方》<sup>[4]</sup>中则记载“小酸枣汤”, 这些古籍中相应条文下有“煮酸枣”“以水一斗六升煮酸枣”“以水一斗煮枣”等描述。近年来, 有学者经过古籍文献考证, 认为“酸枣仁汤”最初应为“酸枣汤”, 以酸枣全果入煎<sup>[5-6]</sup>, 从汉末

至南北朝时期, 随着酸枣仁的应用逐渐广泛并替代了酸枣全果, 以至于唐代《新修本草》以官方法典的形式将酸枣仁的用药部位进行了规定。至宋代, 官方校书局在整理中医古籍的过程中, 将前代的“酸枣汤”进一步改成“酸枣仁汤”<sup>[7]</sup>。在治疗失眠的过程中, 酸枣汤 (Suanzao Decoction, SZD) 和 SZRD 能否互相替代? 在古籍记载的煎煮条件下, 二者的物质基础差异是什么, 这些差异是否会影响其药效?

本研究紧扣《金匱要略》条文记载的酸枣 (仁) 汤, 以液-质联用技术定量 20 种化学成分作为评价指标, 明确 SZRD 的煎煮条件; 随后从定量、定性 2 个层面比较 SZRD 和 SZD 的物质基础差异; 最后利用对氯苯丙氨酸 (*p*-chlorophenylalanine, PCPA)

诱导的小鼠失眠模型评价和对比 2 种汤液的抗失眠、抗焦虑药效差异。

## 1 仪器与材料

### 1.1 仪器

定量分析采用 Agilent 1290 Infinity II 型超高效液相色谱仪, 美国安捷伦科技公司; 串联 4500 Qtrap 型三重四极杆线性离子阱质谱仪, 美国 AB Sciex 公司; 定性鉴定采用 Vanquish 型超高效液相色谱仪、串联 Orbitrap Exploris 120 型质谱仪, 美国 Thermo Scientific 公司; CPA225D 型十万分之一电子天平, 德国 Sartorius 公司。

### 1.2 材料与试剂

酸枣仁 (批号 20240903)、川芎 (批号 20240702)、知母 (批号 20240901)、茯苓 (批号 20240803) 及甘草 (批号 20240802) 饮片均购自陕西兴盛德药业有限公司责任公司, 经陕西中医药大学于金高副教授鉴定, 其中酸枣仁为鼠李科枣属植物酸枣 *Z. jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子, 川芎为伞形科藁本属植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎, 知母为天门冬科知母属植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的干燥根茎, 茯苓为多孔菌科卧孔属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核, 甘草为豆科甘草属植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根和根茎。酸枣全果从山西省吕梁市野外采集, 经过陕西中医药大学于金高副教授鉴定为鼠李科枣属植物酸枣 *Z. jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥果实。

分析对照品斯皮诺素 (批号 N10GB167286)、酸枣仁皂苷 A (批号 N26GB169458)、酸枣仁皂苷 B (批号 A19GB158349)、6"-阿魏酰斯皮诺素 (批号 P04J12S136476)、甘草苷 (批号 J29IB221288)、芒果苷 (批号 C21M9Y61363)、知母皂苷 BII (批号 M12IB214854)、知母皂苷 AIII (批号 JB247610)、阿魏酸 (批号 G13S11L124423)、藁本内酯 (批号 J12IB220004) 均购自上海源叶生物科技有限公司; 对照品木兰花碱 (批号 HR21115S1)、异甘草苷 (批号 HI15423S1)、甘草酸 (批号 HG042714398)、甘草次酸 (批号 HR2262W4, 质量分数 $\geq 97.0\%$ )、甘草素 (批号 HL14926S3)、异甘草素 (批号 HI14923S1)、芹糖甘草苷 (批号 HS21131W5)、茯苓酸 (批号 HR14121B1)、熊果酸 (批号 HRI8111B2) 均购自宝鸡市辰光生物科技有限公司; 齐墩果酸

(批号 110709-200304) 均购自中国药品生物制品检定所; 内标物 2-氯-L-苯丙氨酸 (批号 A2315590) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司。各对照品除特殊标注外质量分数均 $\geq 98.0\%$ 。PCPA, 批号 JS254515, 质量分数 98.0%, 购自上海源叶生物科技有限公司; 戊巴比妥钠, 批号 WS20051129, 购自国药集团化学试剂有限公司; 阳性药褪黑素, 批号 Y012140, 购自上海颖欣实验室设备有限公司; 5-羟色胺 ELISA 试剂盒, 批号 Jun2025, 购自上海酶联生物科技有限公司。

### 1.3 动物

SPF 级雌性 ICR 小鼠 84 只, 体质量 18~22 g, 5 周龄, 购自成都达硕实验动物有限公司, 动物合格证编号 51203500073925。饲养于陕西中医药大学陕西中药资源产业化省部共建协同创新中心 SPF 级动物实验室。饲养环境保持 (22 $\pm$ 2)  $^{\circ}\text{C}$ , 相对湿度 (55 $\pm$ 5) %, 自由饮食饮水, 维持光照 12 h/12 h 昼夜循环。动物实验方案经陕西中医药大学动物实验伦理委员会批准, 批准号 SUCMDL20251013001。

## 2 方法与结果

### 2.1 SZRD 与 SZD 的制备

在中医古籍中, SZRD 和 SZD 的煎煮方法基本沿袭《金匱要略》: “酸枣 (仁) 二升 (按照古籍剂量换算<sup>[8-9]</sup>, 合现代 400 mL, 相应体积的酸枣仁为 225 g), 甘草一两, 知母二两, 茯苓二两, 芎藭二两。上五味, 以水八升, 煮酸枣 (仁), 得六升, 内诸药, 煮取三升……” 记载中除了酸枣 (仁) 用量存疑<sup>[10]</sup> 之外, 并未明确锅具、火候 (功率)、煎煮时间等条件。由于酸枣全果与酸枣仁的化学成分种类相似<sup>[11-12]</sup>, 本研究主要聚焦 SZRD 的煎煮条件。尽可能按照《金匱要略》原文记载的煎煮方法, 取酸枣仁粗粉 225 g、甘草 15 g、川芎 30 g、茯苓 30 g、知母 30 g, 以约 100 mL 水拌匀至其刚好吸尽水分, 消除药材吸附对汤液体积的影响。在煎锅中先加 1.6 L 水和酸枣仁或酸枣, 以最大功率煮沸后调成固定功率煎煮 (先煎), 待其蒸发掉 400 mL 水时, 加入剩余药材, 最大功率煮沸后, 再次调节成先煎时的功率, 继续煎煮至蒸发掉 600 mL 水 (续煎)。趁热以纱布滤过。制备 SZD 时, 除将酸枣仁换成酸枣 (400 mL, 与酸枣仁用量保持一致, 对应质量 120 g) 之外, 其他煎煮条件与 SZRD 保持一致。

### 2.2 汤液化学成分含量测定方法的建立

本研究选取了 SZRD 和 SZD 中各味药材中明

确含有的黄酮类、皂苷类、生物碱类、萜类、有机酸类、挥发油类活性成分作为评价指标,包括酸枣和酸枣仁中的酸枣仁皂苷 A/B、斯皮诺素、6<sup>m</sup>-阿魏酰斯皮诺素、木兰花碱、齐墩果酸、熊果酸,甘草中的甘草酸、甘草次酸、甘草素、甘草苷、异甘草素、异甘草苷、芹糖甘草苷,知母中的知母皂苷 AIII/BII、芒果苷,茯苓中的茯苓酸,川芎中的阿魏酸、藁本内酯,共 20 个成分。

取各对照品,以甲醇溶解制成 0.1~10.0 μg/mL

的单一或混合对照品溶液;对于汤液,则以甲醇稀释 10 倍后,涡旋 5 min, 4 ℃、12 000×g 离心 10 min。先将单一对照品溶液注入质谱仪,结合文献报道<sup>[13]</sup>,明确了多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)的质谱检测条件,各待测成分对应的去簇电压(declustering potential, DP)、碎裂能量(collision energy, CE)和碰撞池出口电压(cell exit potential, CXP)等信息见表 1。

混合对照品溶液和汤液样品均取 2 μL 进样分析。

表 1 20 个化学成分的液-质联用技术分析 MRM 参数

Table 1 MRM parameters for liquid chromatography-mass spectrometry technique analysis of 20 chemical components

成分	分子式	相对分子质量	<i>t<sub>R</sub></i> /min	加合离子模式	母离子( <i>m/z</i> )	子离子( <i>m/z</i> )	DP/V	CE/V	CXP/V
芒果苷	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	422.34	2.38	[M-H] <sup>-</sup>	421.1	301.0, 331.1	-80.88	-30.60	-9.02
木兰花碱	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> <sup>+</sup>	342.41	2.44	[M+H] <sup>+</sup>	343.0	266.2, 298.2	50.82	29.26	7.62
斯皮诺素	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	608.55	3.18	[M-H] <sup>-</sup>	607.1	427.2, 306.9	-129.28	-42.10	-9.13
甘草苷	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	418.39	3.41	[M-H] <sup>-</sup>	417.1	255.0, 135.0	-101.69	-27.39	-13.32
阿魏酸	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	194.18	3.58	[M-H] <sup>-</sup>	192.9	134.0, 177.9, 148.9	-56.65	-20.14	-4.27
6 <sup>m</sup> -阿魏酰斯皮诺素	C <sub>38</sub> H <sub>40</sub> O <sub>18</sub>	784.71	3.81	[M-H] <sup>-</sup>	783.1	427.2, 234.9	-108.79	-50.72	-9.08
异甘草苷	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	418.39	4.25	[M-H] <sup>-</sup>	417.1	255.0, 297.1, 134.9	-106.94	-25.66	-9.99
知母皂苷BII	C <sub>45</sub> H <sub>76</sub> O <sub>19</sub>	921.08	4.30	[M+H] <sup>+</sup>	922.5	273.0, 255.2, 741.4	202.98	44.59	11.13
甘草素	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	256.25	4.80	[M-H] <sup>-</sup>	254.9	118.9, 134.9	-79.77	-31.02	-16.01
酸枣仁皂苷A	C <sub>58</sub> H <sub>94</sub> O <sub>26</sub>	1 207.36	5.77	[M-H] <sup>-</sup>	1 205.5	1 073.7, 749.5	-256.79	-59.50	-40.00
异甘草素	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	256.25	6.05	[M-H] <sup>-</sup>	254.9	119.0, 135.0	-87.12	-31.16	-9.86
芹糖甘草苷	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>13</sub>	550.51	6.09	[M-H] <sup>-</sup>	549.0	255.1, 135.0	-128.55	-41.49	-4.06
酸枣仁皂苷B	C <sub>52</sub> H <sub>84</sub> O <sub>21</sub>	1 045.21	6.22	[M+H] <sup>+</sup>	1 045.6	455.4, 601.6	162.01	27.60	16.23
甘草酸	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	822.93	6.28	[M-H] <sup>-</sup>	821.3	351.1, 469.5, 645.5	-168.52	-52.92	-6.20
知母皂苷AIII	C <sub>39</sub> H <sub>64</sub> O <sub>13</sub>	740.92	7.51	[M+H] <sup>+</sup>	741.4	579.6, 163.0	132.22	14.01	19.92
藁本内酯	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	190.24	7.55	[M-H] <sup>+</sup>	191.1	91.2, 117.2, 105.1	80.65	35.94	6.87
甘草次酸	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	470.68	7.85	[M-H] <sup>-</sup>	469.2	355.1, 409.4, 425.5	-128.62	-59.92	-11.94
茯苓酸	C <sub>33</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub>	528.77	8.04	[M-H] <sup>-</sup>	527.3	465.6, 405.5	-121.19	-50.73	-13.00
齐墩果酸	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	456.70	8.35	[M-H] <sup>-</sup>	455.2	407.5, 389.3	-160.50	-52.34	-12.85
熊果酸	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	456.68	8.36	[M-H] <sup>-</sup>	455.4	407.4, 391.2	-170.41	-52.91	-11.31

采用 Acquity UPLC<sup>®</sup> HSS T3 色谱柱(150 mm×2.1 mm, 1.8 μm);参考课题前期研究<sup>[13]</sup>,流动相为 0.1%甲酸水溶液-乙腈,梯度洗脱:0~1 min, 5%乙腈;1~9 min, 5%~17%乙腈;9~11 min, 17%乙腈;11~12 min, 17%~18%乙腈;12~13 min, 18%~20%乙腈;13~18 min, 20%~23%乙腈;18~23 min, 23%~33%乙腈;23~31 min, 33%~60%乙腈;31~35 min, 60%~100%乙腈;35~37 min, 100%乙腈;37~39 min, 100%~5%乙腈;39~40 min, 5%乙腈;柱温 40 ℃;体积流量 0.3 mL/min。

考察了线性回归方程、检测限和定量限(表 2),

并进行精密度试验、稳定性试验、重复性试验<sup>[13]</sup>, RSD<5%。各成分的加样回收率处于 95%~105%,加样回收率 RSD 均<5%。该方法相对稳定可靠,可用于 2 种汤液中化学成分含量的比较和煎煮条件的确立。

### 2.3 数据统计与分析

实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 GraphPad Prism 10 软件分析。对于正态分布数据,2 组间比较采用 *t* 检验;多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),组间两两比较以 Dunnett 法计算校正 *P* 值。对于非正态分布数据,2 组间比较用 Mann-

表2 线性方程、相关系数、检测限和定量限

Table 2 Linear equations, correlation coefficients, limits of detection and limits of quantitation

成分	回归方程	R <sup>2</sup>	线性范围/ (μg·mL <sup>-1</sup> )	检测限/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	定量限/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	成分	回归方程	R <sup>2</sup>	线性范围/ (μg·mL <sup>-1</sup> )	检测限/ (ng·mL <sup>-1</sup> )	定量限/ (ng·mL <sup>-1</sup> )
芒果苷	Y=4.0×10 <sup>6</sup> X+2.0×10 <sup>6</sup>	0.999 8	1.0~10.0	0.24	0.79	异甘草素	Y=5.0×10 <sup>6</sup> X-1.8×10 <sup>4</sup>	0.999 3	0.1~1.0	0.37	1.23
木兰花碱	Y=1.0×10 <sup>6</sup> X+3.0×10 <sup>6</sup>	0.999 2	1.0~30.0	0.17	0.58	芹糖甘草苷	Y=7.0×10 <sup>6</sup> X+1.0×10 <sup>6</sup>	0.999 3	1.0~10.0	0.23	0.76
斯皮诺素	Y=2.0×10 <sup>6</sup> X+2.0×10 <sup>6</sup>	0.999 0	1.0~10.0	0.16	0.54	酸枣仁皂苷B	Y=6.7×10 <sup>3</sup> X-580.0	0.999 0	0.1~1.0	0.50	1.67
甘草苷	Y=1.0×10 <sup>7</sup> X+1.0×10 <sup>7</sup>	0.999 3	1.0~10.0	0.08	0.27	甘草酸	Y=1.0×10 <sup>6</sup> X+7.6×10 <sup>5</sup>	0.999 5	1.0~10.0	0.29	0.97
阿魏酸	Y=2.0×10 <sup>7</sup> X+5.3×10 <sup>5</sup>	0.999 3	0.1~1.0	0.37	1.24	知母皂苷AIII	Y=4.0×10 <sup>6</sup> X+8.5×10 <sup>4</sup>	0.999 5	0.1~1.0	0.07	0.22
6"-阿魏酰斯皮诺素	Y=3.0×10 <sup>6</sup> X+2.6×10 <sup>5</sup>	0.999 4	0.1~1.0	0.17	0.58	藁本内酯	Y=2.5×10 <sup>5</sup> X+1.4×10 <sup>5</sup>	0.997 9	0.1~10.0	1.99	6.65
异甘草苷	Y=3.0×10 <sup>6</sup> X+5.9×10 <sup>5</sup>	0.999 0	0.1~10.0	0.17	0.56	甘草次酸	Y=8.6×10 <sup>4</sup> X+290.0	0.999 2	0.1~1.0	0.73	2.44
知母皂苷BII	Y=5.1×10 <sup>5</sup> X+2.2×10 <sup>5</sup>	0.999 0	1.0~10.0	0.21	0.69	茯苓酸	Y=1.0×10 <sup>3</sup> X+72.0	0.998 7	0.1~8.0	1.45	4.84
甘草素	Y=3.0×10 <sup>7</sup> X+1.0×10 <sup>6</sup>	0.999 5	0.1~1.0	0.13	0.44	齐墩果酸	Y=1.1×10 <sup>3</sup> X-140.0	0.999 6	0.1~10.0	0.81	2.70
酸枣仁皂苷A	Y=350.0X+14.0	0.999 1	0.1~10.0	0.03	0.11	熊果酸	Y=1.7×10 <sup>3</sup> X-220.0	0.999 2	0.1~10.0	3.17	10.56

Whitney U 检验, 多组间比较用 Kruskal-Wallis 检验, 以 Dunn's 法计算校正 P 值。以 P<0.05 作为显著性阈值。

### 2.4 SZRD 现代煎煮条件的确立

2.4.1 煎煮锅具的考察 预先在陶瓷岩涂层铁锅和砂锅(图1)上, 模拟将 1.6 L (汉代 8 升) 水煮沸蒸发得 1.2 L (汉代 6 升), 再继续蒸发得 0.6 L (汉



a-汉代青铜锅<sup>[14]</sup>; b-砂锅; c-陶瓷岩涂层铁锅。  
a-bronze cauldron of the Han Dynasty<sup>[14]</sup>; b-earthenware pot;  
c-ceramic rock coated iron pot.

图1 不同煎煮的锅具

Fig. 1 Different types of cookware

表3 不同锅具煎煮的汤液中 20 个指标成分含量 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 3 Contents of 20 components of decoction boiled in different cookwares ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

锅具	质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
	芒果苷	木兰花碱	斯皮诺素	甘草苷	阿魏酸	6"-阿魏酰斯皮诺素	异甘草苷
砂锅	147.800±5.698	68.843±3.730	65.900±0.260	68.363±1.261	15.073±0.395	32.091±2.029	49.477±1.528
陶瓷岩涂层铁锅	273.500±6.722***	85.882±2.700**	69.400±2.512	75.947±0.172	15.156±0.130	32.185±3.082	51.788±2.940
锅具	质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
	知母皂苷BII	甘草素	酸枣仁皂苷A	异甘草素	芹糖甘草苷	酸枣仁皂苷B	甘草酸
砂锅	915.264±18.196	0.700±0.038	120.554±6.791	1.608±0.147	58.095±2.576	17.614±0.987	117.445±5.036
陶瓷岩涂层铁锅	1 502.383±38.260***	0.601±0.030	131.014±5.165	1.746±0.015	48.329±0.672	16.195±1.170	119.212±0.964
锅具	质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
	知母皂苷AIII	藁本内酯	甘草次酸	茯苓酸	齐墩果酸	熊果酸	
砂锅	7.126±0.355	344.277±17.698	0.094±0.032	3.398±0.398	4.069±0.498	4.265±0.562	
陶瓷岩涂层铁锅	11.078±0.815***	208.703±11.813**	0.165±0.021*	0.406±0.092***	3.787±0.270	3.455±0.564	

与砂锅比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001。

\*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001 vs earthenware pot.

代 3 升), 发现在 200、400、600、800、1 000 W 功率条件下, 先煎所需时间分别为 51、42、25、26、16 min, 续煎所需时间分别为 75、58、40、31、27 min, 且 2 种锅具所需时间无显著性差异。同时在 600 W 的功率条件下, 2 种锅具煎煮的 SZRD 中除甘草次酸、茯苓酸、芒果苷、藁本内酯、知母皂苷 AIII、知母皂苷 BII 和木兰花碱的含量存在较小差异(除茯苓酸和藁本内酯外, 陶瓷岩涂层铁锅煎出液含量稍高), 其他成分无显著差异(表 3)。

2.4.2 煎煮功率-时间的考察 固定煎煮锅具(陶瓷岩涂层铁锅)和酸枣仁用量, 设置 200~1 000 W 不同功率条件, 煎煮时间设定为上述固定蒸发量所需时间, 考察煎出液中各成分含量, 发现不同成分的含量随着煎煮功率的增加呈现不同的变化规律(表 4)。酸枣仁中的酸枣仁皂苷 A、斯皮诺素以及知母

表 4 不同煎煮功率-时间条件下 SZRD 中化学成分含量 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 4 Contents of components in SZRD under different decocting power-time conditions ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

煎煮功		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
率/W	芒果苷	木兰花碱	斯皮诺素	甘草苷	阿魏酸	6 <sup>'''</sup> -阿魏酰斯皮诺素	异甘草苷	
200	274.250±5.250	75.040±4.531	71.550±2.002	84.447±0.934	18.021±0.819	33.890±1.114	62.666±0.601	
400	246.725±15.895*	83.274±7.236	31.455±12.438***	68.985±1.520***	13.800±1.679**	43.061±4.451***	49.855±5.704***	
600	147.800±5.698***	68.843±3.730	65.900±0.260	68.363±1.261***	15.073±0.395	32.091±2.029	49.477±1.528***	
800	256.667±7.974	84.177±1.140*	68.750±3.018	64.173±0.431***	11.398±0.066***	36.492±0.600	41.921±0.289***	
1 000	297.500±14.494	87.153±0.817*	82.500±4.158	65.273±0.904***	12.408±0.398***	48.775±1.244***	42.266±2.377***	

煎煮功		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
率/W	知母皂苷BII	甘草素	酸枣仁皂苷A	异甘草素	芹糖甘草苷	酸枣仁皂苷B	甘草酸	
200	1 607.771±44.679	0.500±0.006	147.660±9.495	1.831±0.023	80.962±2.000	12.179±0.999	144.412±2.066	
400	1 264.241±743.588	0.481±0.074	125.152±7.103	1.723±0.011	58.819±3.986***	11.316±5.799	136.495±11.807	
600	915.264±18.196	0.700±0.038***	120.554±6.791*	1.608±0.147	58.095±2.576***	17.614±0.987	117.445±5.036**	
800	1 495.031±35.357	0.340±0.025**	139.979±8.903	1.248±0.041	34.986±0.652***	17.052±0.773	100.212±3.637***	
1 000	1 492.172±37.518	0.321±0.022***	166.873±9.967	1.217±0.027	42.033±0.626***	21.618±0.844**	114.379±1.137***	

煎煮功		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
率/W	知母皂苷AIII	藁本内酯	甘草次酸	茯苓酸	齐墩果酸	熊果酸		
200	20.688±1.340	359.966±2.160	0.106±0.024	2.571±0.189	4.717±1.064	4.864±0.424		
400	13.751±9.362	312.266±75.298	0.055±0.045	1.517±0.364	3.765±0.237	3.995±0.344		
600	7.126±0.355**	344.277±17.698	0.094±0.032	3.398±0.398	4.069±0.498	4.265±0.562		
800	19.448±0.467	242.969±6.761	0.054±0.010	1.840±0.785	4.905±0.969	4.841±1.319		
1 000	18.587±0.413	214.504±7.250	0.052±0.009	0.800±0.834	3.663±0.284	4.922±0.418		

与煎煮功率 200 W 组比较: \**P*<0.05 \*\**P*<0.01 \*\*\**P*<0.001。

\**P*<0.05 \*\**P*<0.01 \*\*\**P*<0.001 vs decocting power 200 W group.

中的知母皂苷 AIII/BII 和芒果苷呈现先降后升的趋势。斯皮诺素在 400 W 时达到最低,约为 200 W 时的一半;知母皂苷 AIII/BII 和芒果苷则在 600 W 时达到最低。酸枣仁中的酸枣仁皂苷 B、6<sup>'''</sup>-阿魏酰斯皮诺素、木兰花碱含量则整体上随着煎煮功率增加而逐渐上升。

其余成分中除熊果酸和齐墩果酸含量变化不明显外,甘草、川芎和茯苓中的各类成分含量均随煎煮功率增加逐渐下降,在 800 W 或 1 000 W 达到最低,其中甘草酸、甘草次酸、芹糖甘草苷、异甘草素、甘草素、异甘草苷、藁本内酯、阿魏酸、茯苓酸与 200 W 相比最大降幅均超过 30%。

**2.4.3 不同酸枣仁用量对化学成分含量的影响**  
酸枣仁原方用量为“二升”(折合现代 400 mL 或约 225 g<sup>[8-9,10]</sup>),而目前临床上酸枣仁常用量为 10~30 g,有时可低至 5 g。固定其他几味药材的用量,考察酸枣仁不同用量(5、10、20、50、100、200 g)对汤液中化学成分的影响(表 5),发现随着酸枣仁用量增加,酸枣仁中的各类化学成分以及川芎中的藁本内酯含量逐渐增加,茯苓酸含量上下波动,但

其余成分均呈整体降低趋势,特别是当酸枣仁用量超过 50 g 时,这些成分含量最大降幅可达到或超过 50%,同时汤液逐渐呈现出油性、黏稠状态,汤液的滤过逐渐困难。

**2.4.4 SZRD 现代煎煮条件的确定** 综合考虑汤液化学成分含量、先煎和续煎的总时间成本以及汤液黏稠度等因素, SZRD 的煎煮条件为以陶瓷岩涂层铁锅煎煮,以 600 W 功率煎煮酸枣或酸枣仁 25 min,加入其余药材续煎 40 min;酸枣仁用量应小于 50 g 为宜。为便于对比,本研究中 SZD 的煎煮条件与 SZRD 保持一致。

**2.5 SZRD 与 SZD 中化学成分含量比较**

采用“2.4.4”项所述最终煎煮条件,为了尽量与古籍记载一致,设置酸枣仁用量为 225 g,酸枣全果用量为 120 g(体积均折合汉代 2 升,酸枣全果掰开果肉,果核保持完整),其他药材用量保持一致,分别煎煮 SZRD 与 SZD,并以甲醇稀释 10 倍后,涡旋 5 min,4 ℃、12 000×g 离心 5 min 后取上清 2 μL 进行液-质联用分析,比较二者化学成分差异(表 6)。

表5 不同酸枣仁用量条件下SZRD中化学成分含量 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 5 Contents of components in SZRD prepared with different amounts of *Ziziphi Spinosae Semen* ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

酸枣仁		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
用量/g	芒果苷	木兰花碱	斯皮诺素	甘草苷	阿魏酸	6 <sup>m</sup> -阿魏酰斯皮诺素	异甘草苷	
5	268.750±19.721	9.334±1.265	4.210±1.804	75.827±4.910	17.128±1.424	3.447±0.512	57.144±4.765	
10	243.108±34.484	21.885±9.023***	15.925±5.891	69.500±7.645	13.558±1.889	7.133±1.525	49.944±5.954	
20	250.083±15.269	54.004±4.213***	33.762±18.734	58.483±0.986	12.661±0.787*	6.533±0.463	41.699±1.841**	
50	150.508±1.393***	107.286±5.619***	106.567±3.247***	89.587±3.492	14.130±2.006	70.503±6.902	63.444±1.160	
100	197.008±20.282**	148.756±9.334***	149.117±25.518***	69.725±0.346	10.173±1.866***	125.331±10.747**	40.221±1.461**	
200	147.083±10.625***	212.298±7.662***	217.333±30.426***	31.647±14.843	7.731±0.592***	137.444±78.597**	18.277±7.575	
酸枣仁		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
用量/g	知母皂苷BII	甘草素	酸枣仁皂苷A	异甘草素	芹糖甘草苷	酸枣仁皂苷B	甘草酸	
5	1 513.821±106.747	0.785±0.086	25.861±3.903	2.183±0.209	51.948±5.423	3.475±0.290	134.245±10.737	
10	1 395.362±161.716	0.548±0.127*	42.265±5.470	1.630±0.252	43.114±6.820	6.181±0.796	125.179±17.743	
20	1 423.139±4.604	0.414±0.010***	97.076±6.770***	1.602±0.035	52.810±1.894	9.000±3.411	120.512±4.331	
50	938.003±17.260***	0.672±0.027	215.267±7.299***	1.432±0.061*	53.010±1.963	25.781±0.654**	120.312±4.789	
100	1 129.307±185.580*	0.251±0.101***	248.057±32.753***	0.733±0.448***	38.629±0.511**	26.280±5.649***	91.797±4.122*	
200	929.969±143.513***	0.092±0.040***	436.286±7.983***	0.643±0.240***	23.752±0.272	38.470±11.209***	44.865±21.319	
酸枣仁		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
用量/g	知母皂苷AIII	藜本内酯	甘草次酸	茯苓酸	齐墩果酸	熊果酸		
5	18.048±2.428	255.745±30.502	0.236±0.071	1.780±0.131	1.919±0.371	2.148±0.340		
10	21.412±2.186	239.699±26.418	0.147±0.028*	1.714±1.014	2.180±0.364	2.348±0.213		
20	16.908±1.357	233.859±94.250	0.236±0.019	0.777±0.459	4.216±0.523	4.368±1.132		
50	8.647±0.343**	440.219±23.162*	0.166±0.006	2.412±0.713	4.422±0.695*	5.649±0.764**		
100	5.263±3.700***	426.481±109.797	0.081±0.014***	0.919±1.002	3.993±1.682	3.693±1.415		
200	5.214±2.334***	401.852±25.481*	0.114±0.014**	9.037±3.094***	8.126±1.537***	9.626±1.830***		

与酸枣仁用量 5 g 组比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001。

\*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001 vs amounts of *Ziziphi Spinosae Semen* 5 g group.

表6 SZRD 和 SZD 的化学成分含量比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Table 6 Contents comparison of chemical components in SZRD and SZD ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

样品		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
	芒果苷	木兰花碱	斯皮诺素	甘草苷	阿魏酸	6 <sup>m</sup> -阿魏酰斯皮诺素	异甘草苷	
SZRD	140.513±11.290	276.375±21.469	117.367±65.890	32.635±2.770	9.595±1.039	301.097±24.270	16.875±2.102	
SZD	210.088±14.693***	13.922±3.554***	-	51.440±3.474***	7.210±1.127***	5.598±3.059***	37.577±2.920***	
样品		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
	知母皂苷BII	甘草素	酸枣仁皂苷A	异甘草素	芹糖甘草苷	酸枣仁皂苷B	甘草酸	
SZRD	508.283±108.692	0.206±0.050	303.476±34.125	0.225±0.016	39.362±2.681	34.847±7.635	59.435±6.086	
SZD	510.802±59.110	0.905±0.172***	0.343±0.414***	0.505±0.053***	24.771±4.858***	1.594±0.205***	56.700±2.034	
样品		质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )						
	知母皂苷AIII	藜本内酯	甘草次酸	茯苓酸	齐墩果酸	熊果酸		
SZRD	4.947±0.978	1 354.348±268.973	0.033±0.018	2.145±1.136	5.989±0.731	7.883±1.319		
SZD	10.917±2.498***	207.543±23.174***	0.047±0.016	-	6.435±0.571	6.146±0.955**		

与 SZRD 比较: \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001; “-” 表示成分含量低于检测限。

\*\*P<0.01 \*\*\*P<0.001 vs SZRD; “-” indicates that the component content is below the detection limit.

结果发现, 甘草中的芹糖甘草苷、酸枣仁中的木兰花碱、酸枣仁皂苷 A/B、6<sup>m</sup>-阿魏酰斯皮诺素、

熊果酸以及川芎中的阿魏酸、藜本内酯均在 SZRD 中含量较高, 分别是 SZD 的 1.7、19.9、884.8、21.9、

12.4、1.3、1.3 和 6.5 倍，斯皮诺素和茯苓酸在 SZD 中未检出。甘草中的甘草苷、甘草素、异甘草苷、异甘草素以及知母中的知母皂苷 AIII、芒果苷在 SZD 中含量较高，分别是 SZRD 的 1.6、4.4、2.2、2.2、2.2 和 1.5 倍。

## 2.6 SZRD 与 SZD 差异化学成分鉴定

**2.6.1 供试品溶液的制备** 为了更全面地反映 SZRD 和 SZD 的物质基础差异，进一步对 2 种汤液进行质谱分析。采用“2.5”项所述最终煎煮条件，分别煎煮 SZRD 和 SZD。取汤液 1.0 mL，加入 9.0 mL 色谱甲醇，涡旋 5 min，4 °C、12 000×g 离心 5 min 后取上清。加入终质量浓度为 4 μg/L 的内标物（2-氯-L-苯丙氨酸），振荡 90 s，以 80 kHz、300 W 超声 15 min，低温高速离心 10 min，取上清液过微孔过滤膜，进样 2 μL 进行分析。

**2.6.2 液相条件** 使用 Acquity UPLC® HSS T3 色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8 μm，Waters，美国），正离子模式下水相为 0.1%甲酸水溶液，有机相为 0.1%甲酸乙腈溶液；负离子模式下水相为 5 mmol/L 甲酸铵水溶液，有机相为乙腈。正、负离子模式下洗脱梯度<sup>[15]</sup>均为 0~1.0 min，8%有机相；1.0~8.0 min，8%~98%有机相；8.0~10.0 min，98%有机相；10.0~10.1 min，98%~8%有机相；10.1~12.0 min，8%有机相。

**2.6.3 质谱条件** 电喷雾离子源，喷雾电压 3.5 kV 或-2.5 kV，鞘气压力 40 arb，辅助气 10 arb；毛细管温度 325 °C，一级全扫描分辨率 60 000，离子扫描范围为  $m/z$  100~1 000；取 top 4 强度的母离子进行二级高能碰撞诱导裂解，碰撞能量 30%，二级分辨率 15 000，同时启用动态排除以去除冗余信息<sup>[16]</sup>。

**2.6.4 化合物鉴定** 未知成分的鉴定规则：母离子质荷比  $m/z$  误差小于十万分之一，二级质谱图需与二级质谱数据库 BioDeepDB（苏州帕诺米克生物医药科技有限公司）、Metlin、MoNA、mzVault、Natural Products 中的对照品完全一致，并参考文献进行综合鉴定。通过母离子质荷比精度（ $1 \times 10^{-6}$ ）、对照品二级质谱碎片、文献检索等综合手段，从 SZRD 和 SZD 中共鉴定出 1 555 个初生和次生化学成分（图 2，图中峰号仅指示峰面积较大的成分，2 种汤液之间主要差异成分的峰号见表 7，所有峰号按保留时间排序）。经比较，2 种汤液中鉴定出的成分种类相同<sup>[17]</sup>，其中具有神经活性的化学成分主要为生物碱类成分，包括异喹啉类生物碱 [(-)-异延胡索单酚

碱、碎叶紫堇碱、巴婆碱]、甾体生物碱（浙贝宁）、吡啶类生物碱（葫芦巴碱）、吡咯烷类生物碱（水苏碱）以及季胺类生物碱（去乙酰秋水仙碱、刺囊槐碱 A3），推测其可能来源于酸枣和酸枣仁。

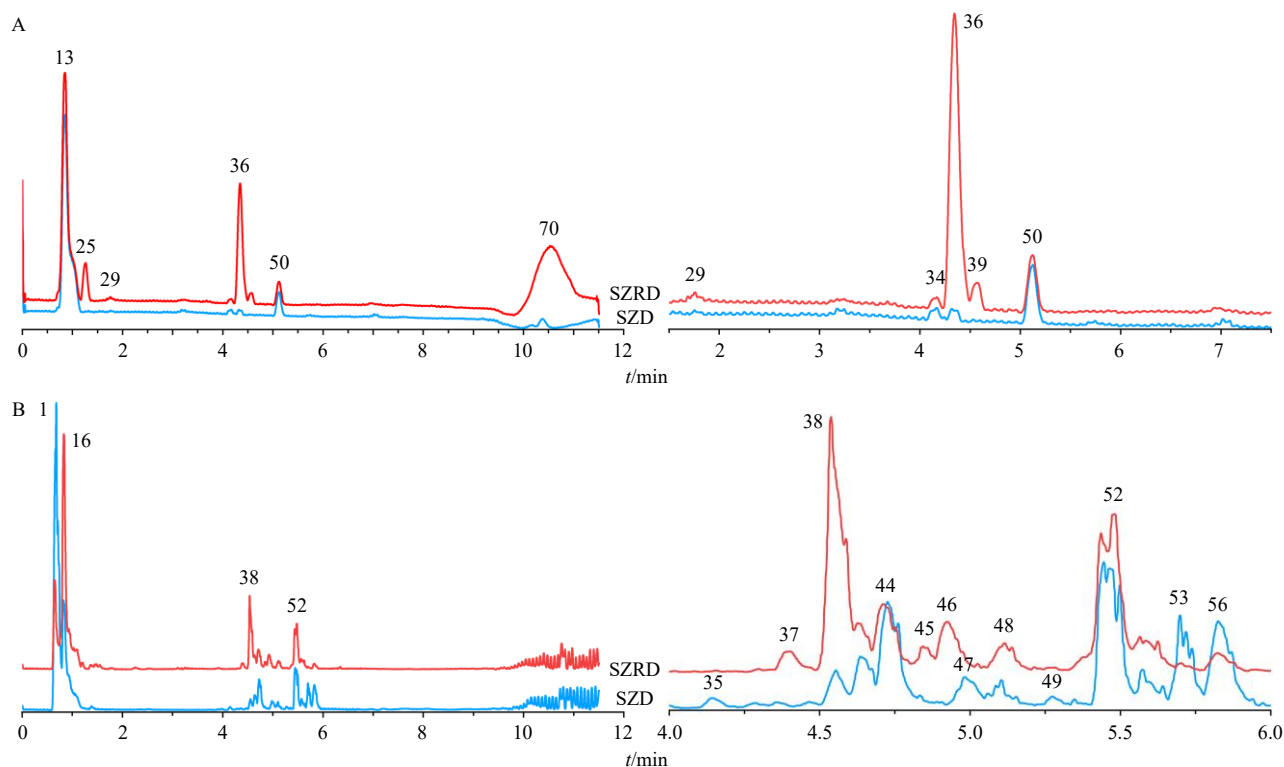
由于碎叶紫堇碱二级谱图中未出现准分子离子峰  $m/z$  326，故对其质谱裂解规律进行解析（图 3）。在正离子模式下，母离子  $[M+H]^+$  的亚甲二氧基发生质子化，引发分子内重排与氧化断裂，中性丢失 1 分子  $CO_2$ （-44）生成  $m/z$  282  $[M+H-CO_2]^+$  碎片。  $m/z$  282 碎片离子进一步沿 2 条途径裂解：其一，A 环上邻位取代的甲氧基与酚羟基发生协同消除，中性丢失甲醇（-32）生成  $m/z$  250  $[M+H-CO_2-CH_3OH]^+$  碎片离子，同时形成 C=N 双键，仲胺正离子转化为亚胺正离子，使共轭体系进一步延伸，继而  $m/z$  250 离子丢失酚羟基氧（-16），生成  $m/z$  234  $[M+H-CO_2-CH_3OH-O]^+$ ；其二，酚羟基发生均裂，丢失 17 生成  $m/z$  265  $[M+H-CO_2-OH]^+$  自由基碎片离子，该自由基离子再丢失甲氧基自由基（-31），同时形成 C=N 双键，生成  $m/z$  234  $[M+H-CO_2-OH-OCH_3]^+$ ，即  $m/z$  234  $[M+H-CO_2-CH_3OH-O]^+$ 。2 条路径共同指向原小檗碱型生物碱的特征骨架碎片  $m/z$  234，有力佐证了  $m/z$  282 为碎叶紫堇碱碎片离子。

经过文献检索，确认了(-)-异延胡索单酚碱、碎叶紫堇碱、巴婆碱和浙贝宁为首次在酸枣（仁）汤及相关药材中检出<sup>[18-22]</sup>。通过离子信号峰面积进行相对定量，筛选出峰面积较高的前 100 个代谢物，并在 2 种汤液之间对比（表 7），结果表明 SZD 中 42 个成分是 SZRD 中的 2 倍以上，涉及的化学成分主要为黄酮类、有机酸类、苯丙素类和生物碱类等；SZD 中 21 个成分是 SZRD 中的 0.5 倍以下，次生代谢产物主要为生物碱类、黄酮类、萜类等。

结合定量和定性比较结果，可见 SZD 中甘草素等黄酮类、柠檬酸等有机酸类以及芥子酰基葡萄糖等苯丙素类成分较多，而 SZRD 中酸枣仁皂苷等三萜皂苷类、斯皮诺素等黄酮类、茯苓酸等三萜酸类以及藁本内酯等挥发油类成分较多；2 种汤液中均含具有神经活性的生物碱类物质，其中 SZD 主要含木兰花碱、碎叶紫堇碱、巴婆碱；而 SZRD 主要含木兰花碱、(-)-异延胡索单酚碱、浙贝宁、水苏碱。

## 2.7 SZRD 和 SZD 抗失眠与抗焦虑作用比较

采用目前普遍应用的 PCPA 诱导失眠模型小鼠进行抗失眠和抗焦虑作用评价。



1-33-二-O-甲基鞣花酸; 13-谷氨酸; 16-DL-甘露糖; 25-腺苷; 29-L-5-羟色氨酸; 34-丁布; 35-对香豆醇乙酸酯; 36-(-)-异延胡索单酚碱; 37-左旋香芹酮; 38-4-羟基苯甲醛; 39-苦番红花素; 44-根皮苷; 45-香兰醇; 46-间羟苯基乙酸; 47-甘草酸; 48-紫杉素; 49-松柏醇乙酸酯; 50-甘草苷; 52-苜蓿素; 53-天冬宁 IV; 56-鹰嘴豆素 A; 70-白桦脂酸。

1-33-di-O-methylelagic acid; 13-glutamic acid; 16-DL-mannose; 25-adenosine; 29-L-5-hydroxytryptophan; 34-2,4-dihydroxy-7-methoxy-1,4-benzoxazin-3-one; 35-p-coumaryl acetate; 36-(-)-isocorypalmine; 37-(-)-carvone; 38-4-hydroxybenzaldehyde; 39-picrocrocin; 44-phlorizin; 45-vanillyl alcohol; 46-m-hydroxyphenylacetic acid; 47-glycyrrhizic acid; 48-taxinine; 49-coniferyl acetate; 50-liquiritin; 52-tricin; 53-asparanin IV; 56-biochanin A; 70-betulinic acid.

图2 SZRD 和 SZD 的正 (A)、负 (B) 离子基峰色谱图

Fig. 2 Base peak chromatograms of SZRD and SZD under positive (A) and negative (B) ion modes

**2.7.1 汤液冻干粉制备** 按照“2.5”项所述方法煎煮 SZRD 与 SZD 并制成冻干粉 (出膏率分别为 11.45%和 28.44%), 再混悬至所需浓度后供动物实验用。为了便于对比, SZRD 和 SZD 冻干粉的给药剂量保持一致, 由于 SZD 冻干粉混悬液较粘稠, 最大混悬质量浓度为 0.3 g/mL, 按照 10 mL/kg ig, 换算得 3.0 g/kg 剂量, 作为 2 种汤液的高剂量, 而低剂量设定为高剂量的一半。

**2.7.2 实验动物及分组** 将 84 只小鼠适应性喂养 7 d 后, 随机分组: 对照组、模型组 (PCPA, 300 mg/kg)、褪黑素组 (20 mg/kg)、SZRD 低剂量组 (SZRD-L, 1.5 g/kg)、SZRD 高剂量组 (SZRD-H, 3.0 g/kg)、SZD 低剂量组 (SZD-L, 1.5 g/kg)、SZD 高剂量组 (SZD-H, 3.0 g/kg), 每组 12 只, 除模型组以食用油混悬 PCPA<sup>[69]</sup>之外, 各组给予纯水或纯水混悬的药物, 每日 1 次, 连续 ig 13 d。

**2.7.3 抗失眠作用比较** 戊巴比妥钠诱导睡眠实

验<sup>[70]</sup>: 末次给药结束后, 使小鼠群居适应测试环境 2 h, 每只 ip 50 mg/kg 戊巴比妥钠, 立即记录入睡潜伏期和睡眠持续时间, 以腹部朝上可持续 1 min 以上判断为翻正反射消失, 若 30 min 内仍未入睡, 则不计算潜伏期, 且睡眠时长记为 0 min。同时, 小鼠给药结束后, 麻醉处死, 解剖取全脑, 立即以振荡研磨仪 4 °C 低温研磨 1 min, 4 °C、5 000×g 离心取上清, 以试剂盒测定 5-羟色胺含量。结果 (表 8) 发现, 与模型组相比, SZRD-L、SZRD-H 及 SZD-L、SZD-H 均能显著降低戊巴比妥钠诱导的入睡潜伏期 ( $P<0.001$ ), 同时 SZD-H、SZRD-H 显著升高戊巴比妥钠诱导的睡眠时长 ( $P<0.001$ ); 这些作用弱于阳性药褪黑素。同时, 2 种汤液在低、高剂量组间显示出微弱的剂量相关性趋势, 而 2 种汤液相同剂量组之间无显著差异。同时, 与模型组相比, SZRD 和 SZD 不同剂量组均能显著上调全脑 5-羟色胺的水平, 与阳性药褪黑素的作用相近<sup>[71-72]</sup>; 该

表7 SZRD 和 SZD 差异化学成分鉴定 (n = 3)

Table 7 Identification of differential chemical components between SZRD and SZD (n = 3)

峰号	$t_R$ / min	化合物名称	分子式	相对分子 质量	加合离子	测量值 ( $m/z$ )	理论值 ( $m/z$ )	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	碎片离子	SZD/SZRD 峰面积比	类型	来源
1	0.64	33-二-O-甲基鞣花酸 <sup>[23]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>8</sub>	330.037 6	[M+HCO <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	391.030 7	391.030 7	0.04	391.03, 217.02, 111.01	20.14	鞣花酸类	所有药材
2	0.66	糠酸 <sup>[24]</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	112.016 0	[M-H] <sup>-</sup>	111.009 1	111.008 8	3.00	111.01, 67.02	3.71	呋喃衍生物类	酸枣
3	0.70	甘草异黄酮A <sup>[18]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>6</sub>	354.110 3	[M-H] <sup>-</sup>	353.069 6	353.066 7	8.29	111.01	225.45	黄酮类	甘草
4	0.70	N-甲基-L-天冬氨酸 <sup>[25]</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	160.048 4	[M-NH <sub>3</sub> +H] <sup>+</sup>	143.997 0	143.996 1	6.35	84.96	15.46	氨基酸衍生物类	所有药材
5	0.70	马来酸 <sup>[24]</sup>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	116.011 0	[M-H] <sup>-</sup>	115.004 0	115.003 7	2.77	71.01	3.87	有机酸类	酸枣
6	0.72	胍丁胺 <sup>[26]</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub>	130.121 8	[M+H] <sup>+</sup>	131.129 1	131.129 1	0.13	131.06, 114.05, 72.04, 60.03	8.06	氨基酸衍生物类	酸枣
7	0.74	8-羟基万寿菊黄酮 <sup>[27]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>9</sub>	334.032 5	[M-H] <sup>-</sup>	333.058 8	333.058 4	1.26	333.05, 241.01, 153.00	0.41	黄酮类	未知
8	0.74	组氨酸 <sup>[28]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	155.069 5	[M+H] <sup>+</sup>	156.076 9	156.076 8	0.32	156.06, 110.07	0.48	氨基酸类	所有药材
9	0.76	2-氧代己二酸 <sup>[29]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	160.037 2	[M+HCOO] <sup>-</sup>	205.035 4	205.035 4	0.12	205.04, 145.01, 125.02	3.30	有机酸类	酸枣
10	0.78	吡咯咪羧基酸 <sup>[30]</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> NO <sub>3</sub>	129.042 6	[M-H] <sup>-</sup>	128.035 3	128.035 3	0.12	128.03	0.31	吡咯类	未知
11	0.79	橄榄苦苷 <sup>[31]</sup>	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> O <sub>13</sub>	540.184 3	[M-H] <sup>-</sup>	539.132 4	539.130 1	4.36	341.11, 112.99	0.16	环烯醚萜苷类	未知
12	0.79	4-O-β-D-吡喃葡萄糖基阿魏酸 <sup>[32]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	356.110 7	[2M-H] <sup>-</sup>	711.208 7	711.203 2	7.70	665.22, 383.12, 179.06	0.08	酚酸苷类	川芎
13	0.83	谷氨酸 <sup>[33]</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>4</sub>	147.053 2	[M+H] <sup>+</sup>	148.060 3	148.060 2	0.89	149.02, 130.05, 102.06, 84.04	0.35	氨基酸类	所有药材
14	0.83	半乳糖醇 <sup>[34]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	182.079 0	[M-H] <sup>-</sup>	181.071 5	181.071 2	1.43	181.07, 101.02, 89.02, 71.01, 59.01	0.43	糖醇类	所有药材
15	0.83	浙贝宁 <sup>[35]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>45</sub> NO <sub>3</sub>	431.339 9	[M+H] <sup>+</sup>	432.163 0	432.162 1	2.05	90.06	0.38	生物碱类	未知
16	0.84	DL-甘露糖 <sup>[36]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	180.063 4	[M-H] <sup>-</sup>	179.056 1	179.056 1	0.05	89.02, 71.01, 59.01	4.16	单糖类	所有药材
17	0.84	糠醇 <sup>[24]</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	98.036 8	[M+HCOO] <sup>-</sup>	143.035 4	143.035 0	2.93	143.04, 102.06, 87.03, 71.01	5.08	呋喃衍生物类	未知
18	0.90	D-木糖酸 <sup>[37]</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	166.047 7	[M-H <sub>2</sub> O-H] <sup>-</sup>	147.030 0	147.029 9	0.72	147.03, 129.02, 85.03	22.32	糖酸类	所有药材
19	0.91	水苏碱 <sup>[38]</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	143.094 6	[M+H] <sup>+</sup>	144.101 6	144.101 3	2.08	144.09, 84.08	0.41	生物碱类	未知
20	0.98	2-戊酮 <sup>[39]</sup>	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O	86.073 2	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	104.107 0	104.106 5	4.67	104.11	0.50	酮类	川芎、甘草
21	1.02	3-氧代己二酸 <sup>[40]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	160.037 2	[M-H] <sup>-</sup>	158.978 6	158.977 4	7.69	158.08	11.09	有机酸类	酸枣
22	1.05	去硫葡萄糖芸素 <sup>[41]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>6</sub> S	368.104 2	[M-CO <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>	325.123 1	325.121 6	4.46	145.05, 127.04, 85.03	3.56	硫苷衍生物类	未知
25	1.20	柠檬酸 <sup>[24]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>7</sub>	192.027 0	[M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>	175.023 9	175.023 7	1.07	174.12, 139.00, 129.02	12.21	有机酸类	酸枣
24	1.20	鸟苷 <sup>[24]</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> N <sub>5</sub> O <sub>8</sub> P	363.058 0	[M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>	346.055 9	346.054 7	3.44	152.06	0.15	核苷类	所有药材
25	1.20	腺苷 <sup>[42]</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	267.096 8	[M+H] <sup>+</sup>	268.103 6	268.103 2	1.59	136.06	0.30	核苷类	所有药材
26	1.45	吡啶-3-乙醛 <sup>[38]</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO	159.068 4	[M+H] <sup>+</sup>	160.075 9	160.075 7	1.33	160.10, 114.09	4.49	吡啶衍生物类	所有药材
27	1.55	酪胺 <sup>[43]</sup>	C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> NO	137.084 1	[M+HCOO] <sup>-</sup>	182.046 8	182.045 9	5.06	182.05, 138.06	0.02	生物胺类	所有药材
28	1.67	5-羟甲基糠醛 <sup>[44]</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	126.031 7	[M+H] <sup>+</sup>	127.038 2	127.037 4	6.05	128.11, 127.04, 82.07	0.40	呋喃衍生物类	未知
30	2.33	对羟基苯甲酸 <sup>[45]</sup>	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	138.031 7	[M-H] <sup>-</sup>	137.024 5	137.024 4	0.61	136.94, 93.03	3.37	有机酸类	川芎、茯苓、甘草
32	3.65	(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-3)-乙醛 <sup>[46]</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>9</sub> NO <sub>3</sub>	191.058 2	[M+H] <sup>+</sup>	192.065 2	192.064 9	1.65	146.06	0.03	吡啶衍生物类	所有药材
33	3.90	绿原酸 <sup>[42]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub>	354.095 1	[M+H] <sup>+</sup>	355.100 2	355.098 0	6.07	163.04	3.55	酚酸苷类	酸枣、酸枣仁、川芎
36	4.34	(-)-异延胡索单酚碱 <sup>[47]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	341.162 7	[M+H] <sup>+</sup>	342.164 1	342.161 4	7.96	342.17, 297.11, 265.08, 58.07	0.32	生物碱类	未知
39	4.56	苦番红花素 <sup>[48]</sup>	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> O <sub>7</sub>	330.167 8	[M-OH+H] <sup>+</sup>	314.173 0	314.172 4	1.97	314.17	2.21	单萜糖苷类	酸枣
40	4.59	维生素P <sup>[49]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	610.153 4	[M+H] <sup>+</sup>	611.157 1	611.153 5	5.82	303.05	43.49	黄酮类	所有药材
41	4.67	7-O-(β-D-吡喃葡萄糖基)异牡荆苷 <sup>[50]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	594.158 5	[M-CO <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>	551.173 6	551.171 3	4.19	257.08	2.50	黄酮苷类	酸枣仁、甘草
42	4.76	异甘草素 <sup>[28]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	256.073 6	[M+H] <sup>+</sup>	257.081 4	257.080 8	2.21	257.08, 147.04, 137.02	2.45	黄酮类	甘草
43	4.77	巴婆碱 <sup>[51]</sup>	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	267.125 9	[M+H] <sup>+</sup>	268.132 6	268.132 0	2.23	251.11, 219.08, 191.09	4.80	生物碱类	未知

表 7 (续)

峰号	<i>t<sub>R</sub></i> / min	化合物名称	分子式	相对分子 质量	加合离子	测量值 ( <i>m/z</i> )	理论值 ( <i>m/z</i> )	误差 ( $\times 10^{-6}$ )	碎片离子	SZD/SZRD 峰面积比	类型	来源
49	5.25	松柏醇乙酸酯 <sup>[52]</sup>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	222.089 2	[M-H] <sup>-</sup>	221.082 2	221.081 9	1.23	221.08, 177.09	2.37	苯丙素酯类	未知
50	5.33	甘草苷 <sup>[18]</sup>	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	418.126 4	[M+H] <sup>+</sup>	419.132 7	419.131 7	2.27	257.04	5.48	黄酮苷类	甘草
51	5.37	碎叶紫堇碱 <sup>[53]</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>4</sub>	325.131 4	[M-CO <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>	282.148 8	282.148 8	0.17	256.12, 250.10	5.26	生物碱类	未知
54	5.73	黄麻脂肪酸F <sup>[54]</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	328.225 0	[M-H] <sup>-</sup>	327.217 0	327.216 3	2.10	327.22, 201.11, 171.10, 137.10	7.01	脂肪酸类	所有药材
55	5.79	大黄素萜酮 <sup>[45]</sup>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	256.073 6	[M+H] <sup>+</sup>	257.081 3	257.080 8	1.82	257.08, 147.04, 137.02	9.67	萜酮类	未知
57	6.05	去氧光甘草内酯 <sup>[28]</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	454.344 7	[M+H] <sup>+</sup>	455.348 8	455.345 6	6.92	455.35, 437.34, 135.12	0.00	黄酮类	甘草
58	6.38	朝藿定A1 <sup>[55]</sup>	C <sub>39</sub> H <sub>50</sub> O <sub>20</sub>	838.289 5	[M+H] <sup>+</sup>	839.411 0	839.406 3	5.65	487.35, 469.33, 453.34	2.07	黄酮苷类	未知
59	6.60	乌拉尔皂苷B <sup>[56]</sup>	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	822.403 8	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	840.444 1	840.438 7	6.44	453.34	2.63	三萜皂苷类	甘草
60	7.56	桔皮素 <sup>[28]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	372.120 9	[M-H <sub>2</sub> O-H] <sup>-</sup>	353.099 8	353.096 5	9.22	353.17, 125.02	6.72	黄酮类	未知
61	7.66	榭皮万寿菊素-3,7,3'- 三甲醚 <sup>[57]</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>8</sub>	360.084 5	[M+HCO <sub>3</sub> ] <sup>-</sup>	421.079 6	421.077 6	4.67	331.04, 301.04	4.30	黄酮类	酸枣
62	7.68	菝葜皂苷元 <sup>[58]</sup>	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	416.329 0	[M+H] <sup>+</sup>	417.334 6	417.332 9	4.08	273.11, 255.10	10.85	甾体皂苷元类	知母
63	7.70	1,3,6,8-四羟基萜 <sup>[59]</sup>	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	192.042 3	[M-H <sub>2</sub> O+H] <sup>+</sup>	175.111 9	175.111 7	0.94	175.09, 147.10, 119.08	4.68	萜衍生物类	未知
64	8.22	4-甲氧基-5-甲基-2 <i>H</i> - 苯并吡喃酮 <sup>[38]</sup>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	190.063 0	[M+H] <sup>+</sup>	191.106 9	191.106 7	1.30	191.11, 173.10	4.56	苯并吡喃类	未知
65	9.43	拟人参皂苷元 <sup>[60]</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>52</sub> O <sub>5</sub>	492.381 5	[M-H] <sup>-</sup>	491.336 7	491.335 6	2.23	433.26	0.16	三萜皂苷元类	酸枣、酸枣仁
66	9.56	1-棕榈酰-2-花生四烯酰- 甘油-3-磷酸胆碱 <sup>[61]</sup>	C <sub>44</sub> H <sub>80</sub> NO <sub>8</sub> P	781.562 1	[M+H] <sup>+</sup>	782.574 2	782.569 4	6.13	184.07	6.41	磷脂类	所有药材
67	9.57	1,2-二油酰基-甘油-3-磷酸 胆碱 <sup>[62]</sup>	C <sub>44</sub> H <sub>84</sub> NO <sub>8</sub> P	785.593 4	[M+H] <sup>+</sup>	786.604 1	786.600 7	4.32	184.07	3.59	磷脂类	所有药材
68	9.62	3- <i>C</i> - $\beta$ - <i>D</i> -吡喃葡萄糖基 七叶内酯 <sup>[63]</sup>	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	424.100 6	[M+H] <sup>+</sup>	425.204 9	425.202 7	5.15	425.21, 365.20	3.81	香豆素苷类	未知
69	10.12	维生素E-醋酸酯 <sup>[64]</sup>	C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> O <sub>3</sub>	472.391 6	[M+H] <sup>+</sup>	473.326 8	473.326 1	1.41	361.19, 305.13	3.91	维生素衍生物类	未知
70	10.21	白桦脂酸 <sup>[42]</sup>	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	456.360 3	[M-H] <sup>-</sup>	455.356 2	455.353 0	6.92	455.35	0.05	三萜类	酸枣、酸枣 仁、甘草
71	10.52	甲藻黄素 <sup>[65]</sup>	C <sub>40</sub> H <sub>54</sub> O <sub>3</sub>	582.407 3	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	600.478 6	600.477 5	1.86	133.09, 89.06	0.33	类胡萝卜素类	未知
72	10.76	植醛 <sup>[66]</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O	294.292 2	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	312.326 0	312.325 9	0.24	312.33	31.81	脂肪醛类	所有药材
73	10.91	异隐黄质 <sup>[46]</sup>	C <sub>40</sub> H <sub>56</sub> O	552.433 1	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	570.467 1	570.466 9	0.32	133.09, 89.06	2.95	类胡萝卜素	酸枣
74	11.18	磷脂酰胆碱 <sup>[45]</sup>	C <sub>44</sub> H <sub>78</sub> NO <sub>8</sub> P	779.546 5	[M-CO <sub>2</sub> +H] <sup>+</sup>	736.556 0	736.555 5	0.71	735.67, 380.31	3.53	磷脂类	所有药材
75	11.42	芍药素-3- <i>O</i> -芸香 糖苷氯化物 <sup>[67]</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>33</sub> O <sub>15</sub>	609.181 9	[M+H] <sup>+</sup>	610.194 1	610.189 2	8.01	355.07, 299.06, 285.01, 239.10, 73.05	80.06	花青素苷类	酸枣
76	11.42	6'- <i>O</i> -丙二酰基染料木苷 <sup>[28]</sup>	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> O <sub>13</sub>	518.106 0	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	536.142 3	536.139 9	4.55	536.62, 299.06	0.13	异黄酮苷类	甘草
77	11.46	1,2- <i>O</i> -芥子酰基- $\beta$ - <i>D</i> - 葡萄糖 <sup>[68]</sup>	C <sub>28</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	592.179 2	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	610.173 1	610.173 0	0.10	355.07, 285.01, 221.09, 149.05	55.90	苯丙素苷类	未知

峰面积比值指 SZD 中某个化学成分峰面积; SZRD 中该化学成分峰面积; 为简洁起见, 未列出标准差, 所有比值均基于 3 次重复测定的均值计算, RSD 均 < 17%。

The peak area ratio refers to the ratio of the peak area of a given chemical component in SZD to that of the corresponding component in SZRD. For clarity, standard deviations are not given; all ratios are based on the mean values of three replicates, and the RSDs were all < 17%.

指标是 PCPA 诱导失眠模型中的关键神经递质, 说明 2 种汤液均具有明确的抗失眠作用。

**2.7.4 抗焦虑作用比较** 旷场实验<sup>[73-74]</sup>和高架十字迷宫实验<sup>[75]</sup>考察 SZRD 和 SZD 对 PCPA 诱导失眠模型小鼠抗焦虑作用。失眠动物由于大脑神经递质

紊乱, 其探索行为受限, 在旷场中表现为停留在旷场四周和四角的倾向。小鼠群居适应测试环境 2 h, 再单笼适应 5 min, 将小鼠逐只背对实验员放入旷场箱 (50 cm × 50 cm × 50 cm) 正中央, 或放入标准黑色十字迷宫 (臂宽 5 cm、单臂长 15 cm、封闭臂

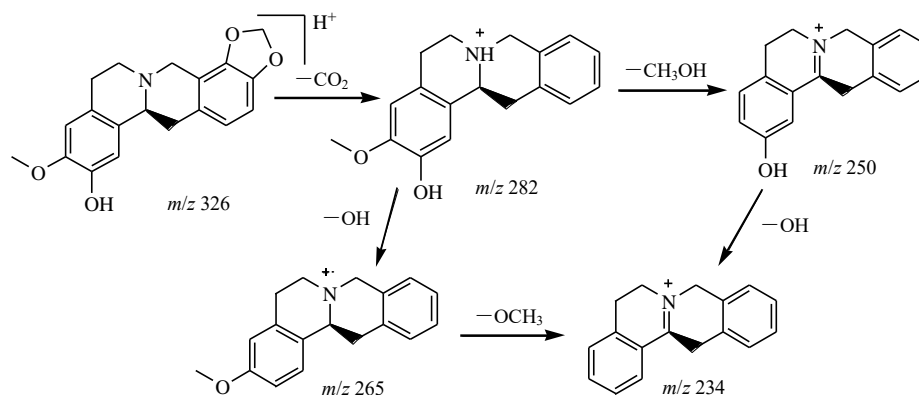


图3 碎叶紫堇碱在正离子模式下可能的裂解途径

Fig. 3 Proposed fragmentation pathway of corydalisine in positive ion mode

表8 SZRD 和 SZD 抗失眠作用比较及其对小鼠焦虑情绪的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 8 Comparison of anti-insomnia effects between SZRD and SZD, and effects of SZRD and SZD on anxiety-like behaviors in mice ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	入睡潜伏期/s	睡眠持续时间/s	5-羟色胺/ (μg·mL <sup>-1</sup> )	封闭臂活动 时间/s	封闭臂活动 路程/m	开放臂活动 时间/s	开放臂活动 路程/m
对照	-	356.250±65.081	1 377.250±319.577	4.035±0.572	181.492±32.243	6.036±1.874	24.933±20.521	0.666±0.809
模型	-	698.333±77.354 <sup>#####</sup>	235.750±71.371 <sup>#####</sup>	2.622±0.268 <sup>#####</sup>	229.867±36.410 <sup>##</sup>	4.885±1.359	7.233±7.394	0.094±0.127
褪黑素	0.020	429.667±87.465 <sup>***</sup>	1 356.667±151.163 <sup>***</sup>	3.697±0.361 <sup>***</sup>	179.183±44.262 <sup>**</sup>	5.937±1.873	14.183±12.481	0.255±0.343
SZRD-L	1.5	441.417±80.413 <sup>***#</sup>	882.000±318.300 <sup>###</sup>	3.635±0.421 <sup>***</sup>	181.442±43.819 <sup>*</sup>	4.715±1.697	18.600±11.362 <sup>*</sup>	0.388±0.339
SZRD-H	3.0	392.167±101.310 <sup>***</sup>	1 162.917±346.129 <sup>***</sup>	3.713±0.295 <sup>***</sup>	186.583±32.414 <sup>*</sup>	5.182±1.937	30.800±27.310	0.799±0.751 <sup>*</sup>
SZD-L	1.5	455.000±55.720 <sup>***#</sup>	920.333±88.211 <sup>##</sup>	3.629±0.368 <sup>***</sup>	183.100±32.467 <sup>*</sup>	5.880±1.171	29.717±22.803 <sup>*</sup>	0.612±0.654
SZD-H	3.0	435.917±63.885 <sup>***</sup>	1 117.083±267.459 <sup>***</sup>	3.778±0.433 <sup>***</sup>	174.375±35.341 <sup>**</sup>	5.602±1.388	19.208±20.222	0.416±0.503

与对照组比较: <sup>#</sup>P<0.05 <sup>##</sup>P<0.01 <sup>###</sup>P<0.001; 与模型组比较: <sup>\*</sup>P<0.05 <sup>\*\*</sup>P<0.01 <sup>\*\*\*</sup>P<0.001; 与褪黑素组比较: <sup>\$</sup>P<0.05 <sup>\$\$</sup>P<0.01 <sup>\$\$\$</sup>P<0.001; 表9同。

<sup>#</sup>P < 0.05 <sup>##</sup>P < 0.01 <sup>###</sup>P < 0.001 vs control group; <sup>\*</sup>P < 0.05 <sup>\*\*</sup>P < 0.01 <sup>\*\*\*</sup>P < 0.001 vs model group; <sup>\$</sup>P < 0.05 <sup>\$\$</sup>P < 0.01 <sup>\$\$\$</sup>P < 0.001 vs melatonin group; Same as table 9.

高度 15 cm, 距地面 35 cm) 中心, 将录像设备置于旷场箱或迷宫正上方 120 cm 处, 录像 5 min。录像期间操作者远离动物, 录像后清理动物粪便和尿液。行为学视频使用 ANY-maze V7.33 软件分析, 转化为量化数据。结果如表 9 所示, 与模型组相比, SZRD 和 SZD 不同剂量组均显著增加动物进入旷场

中央区域的总时间, 显著减少动物停留在旷场四角的总时间。另外, SZD 不同剂量组还能够降低动物停留在旷场四周的总时间, 增加动物在旷场中央区域的总路程。

高架十字迷宫实验是反映动物焦虑情绪的经典方法, 失眠动物往往伴随着焦虑和抑郁情绪。与

表9 SZRD 与 SZD 对动物探索行为的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 9 Effects of SZRD and SZD on exploratory behaviors ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	四周时间/s	中心时间/s	四角时间/s	四周总路程/m	中心路程/m	四角路程/m
对照	-	241.400±16.966	67.392±19.641	101.842±25.269	8.348±3.999	5.790±1.554	2.329±0.717
模型	-	266.775±17.552 <sup>#</sup>	18.808±9.786 <sup>#####</sup>	154.400±34.319 <sup>#####</sup>	14.401±3.675 <sup>##</sup>	2.869±2.085 <sup>##</sup>	3.826±0.841 <sup>##</sup>
褪黑素	0.020	246.033±28.769	50.158±18.221 <sup>**</sup>	103.383±29.136 <sup>***</sup>	12.245±3.265	4.969±2.560	2.883±0.676
SZRD-L	1.5	250.117±13.444	48.475±11.231 <sup>***</sup>	107.167±26.469 <sup>***</sup>	12.365±1.508	5.044±1.756	2.881±0.917
SZRD-H	3.0	258.008±16.178	48.167±13.792 <sup>**</sup>	110.725±25.823 <sup>**</sup>	13.820±4.306 <sup>##</sup>	4.611±1.819	3.315±1.123
SZD-L	1.5	244.050±22.343 <sup>*</sup>	55.692±22.336 <sup>**</sup>	100.025±23.979 <sup>***</sup>	14.146±3.436 <sup>##</sup>	6.415±2.910 <sup>***</sup>	3.422±1.042 <sup>#</sup>
SZD-H	3.0	243.308±23.847 <sup>*</sup>	55.333±23.787 <sup>**</sup>	95.217±30.518 <sup>***</sup>	17.105±5.662 <sup>###</sup>	6.965±2.111 <sup>***</sup>	3.968±1.505 <sup>###</sup>

模型组相比, SZRD 和 SZD 低、高剂量组均能显著降低动物进入封闭臂的停留时间, SZRD-L 和 SZD-

L 还增加了动物在开放臂的停留时间, SZRD-H 增加了动物进入开放臂的总路程(图 4 和表 8)。

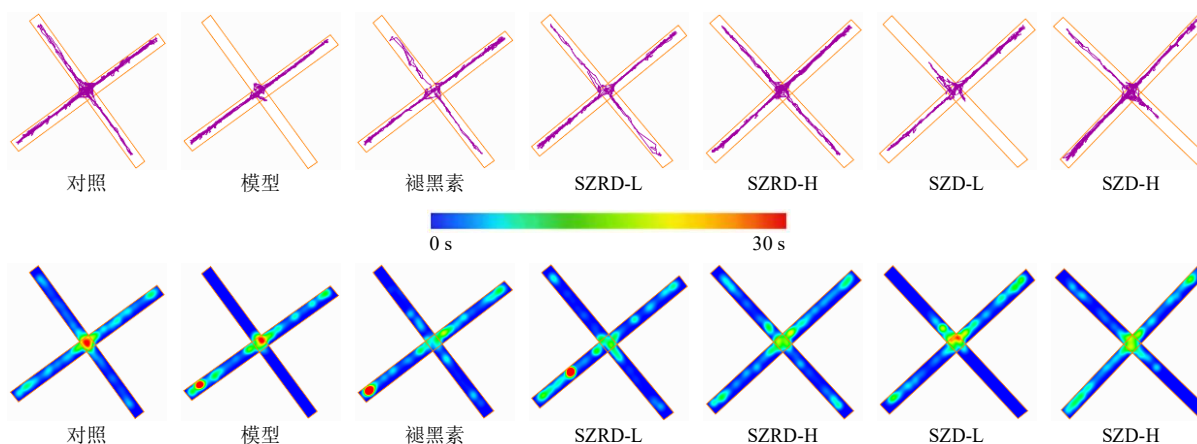


图 4 动物在高架十字迷宫中的运动轨迹和分布热图

Fig. 4 Running traces and distribution heatmaps of animals in elevated plus maze

总体上看, SZRD 和 SZD 均具有较明确的抗失眠和抗焦虑作用, 且在大部分指标上, SZD 的作用并不弱于 SZRD, 甚至在个别指标上相对较优。

### 3 讨论

酸枣主产于山西、河北、陕西等地, 其药用历史最早可追溯至秦汉时期。越来越多的学者认为, 酸枣的入药部位最初为全果或果核, 而非种仁<sup>[76-77]</sup>。成书于秦汉时期的《神农本草经》只记载“酸枣, 主心腹寒热, 邪结气聚……”, 未明确酸枣仁的用药部位。马王堆汉墓帛书《养生方》<sup>[78]</sup>中便有酸枣全果打碎入药治疗“少气”病的记载, 而在《天回医简》<sup>[79]</sup>中, 也用利用酸枣核治疗“筋痹”的用法。东晋陶弘景在《本草经集注》和《名医别录》中记载的“今出东山间, 云即是山枣树子, 子似武昌枣, 而味极酸, 东人乃啖之以醒睡, 与此治不得眠, 正反矣”, 以及“八月采实, 阴干, 卅日成”则明显指的是酸枣全果。秦汉时期生产力水平较低, 酸枣破核取仁的技术可能并不完善, 加之《神农本草经》只记载酸枣而非酸枣仁, 故可推断在秦汉时期酸枣主要以全果或果核入药。《金匱要略》酸枣仁汤原方最早可追溯至东汉时期, 此时以酸枣全果入药的可能性依然较大。

现今临床上酸枣仁的用量一般并不遵从《金匱要略》原文记载的“二升”, 本研究也发现如此大体积的酸枣仁折合约 225 g 用量, 虽然此时汤液中酸枣仁皂苷类和斯皮诺素等成分较高, 且汤液富有油性, 使得川芎中的挥发油类成分(藁本内酯)溶出较多, 但甘草、茯苓、知母等其余药材中的成分溶

出较少, 且煎煮的汤液较浓稠, 导致滤过、浓缩困难, 临床应用时服用不便, 依从性较差。且本研究发现此时汤液的抗失眠、抗焦虑作用并未大幅增强。同样“二升”用量下, SZD 则更清澈, 此时虽然酸枣仁皂苷类和斯皮诺素等有效成分含量极低, 但并未影响其药效。这表明, 《金匱要略》原文记载的“酸枣仁”最初很可能为“酸枣”。

本研究首次从物质基础和抗失眠、抗焦虑药效 2 个方面系统地比较了 SZRD 和 SZD 的共同点和差异之处, 发现在 PCPA 诱导的失眠模型中, SZRD 与 SZD 均能发挥明确的抗失眠、抗焦虑作用, 提示在古籍记载的煎煮条件下, 二者可能具有药效上的一致性, 可能均具有良好的临床应用价值。本研究中采用酸枣全果入煎时并未将其打碎处理, 检视酸枣汤药渣发现, 酸枣果核始终保持密闭、完整, 因此其中的酸枣仁实际上未经煎煮。梁雨璐等<sup>[80]</sup>研究发现酸枣果肉中的酸枣仁皂苷类成分和斯皮诺素等含量远低于酸枣仁, 该研究结果与本研究一致, 即酸枣汤中酸枣仁皂苷类成分和斯皮诺素的含量较低。酸枣核质地坚硬, 主要由木质纤维素构成, 故本研究中的酸枣汤实际上相当于以酸枣果肉入煎, 并测得酸枣果肉占全果总重量的 59.5%。

吴巧敏等<sup>[81]</sup>采用水迷宫实验比较了生酸枣仁、炒酸枣仁和酸枣果肉改善学习记忆能力的作用, 发现酸枣果肉优于生/炒酸枣仁。李金晶等<sup>[12]</sup>通过网络药理学手段比较了酸枣果肉和酸枣仁的抗失眠作用机制, 从数据库中分别筛选出以槲皮素、棕榈酸等为核心的 15 个和 17 个活性成分, 共同关联到以

磷脂酰肌醇 3-激酶、肿瘤坏死因子、蛋白激酶 B1 等为核心的 116 个共同靶点, 这些靶点从属于肿瘤坏死因子信号通路、多巴胺能突触、血清素能突触、 $\gamma$ -氨基丁酸能突触、核因子- $\kappa$ B 等信号通路。张蕾<sup>[82]</sup>从酸枣果肉中分离出 12 个三萜类化合物, 并表征了酸枣果肉 80%提取物的抗失眠作用, 发现虽然 10~20 g/kg 剂量下作用不显著, 但有改善趋势, 且 30 g/kg 剂量下产生了显著的抗失眠作用。虽然这些报道在物质基础和药效方面的侧重点不同, 但其核心发现与本研究的结论之间可相互印证。

虽然在酸枣仁汤或酸枣汤中, 酸枣仁和酸枣全果分别是对应方剂中的君药, 但 2 方均是以整体发挥抗失眠和抗焦虑作用, 方中的知母、川芎、茯苓、甘草等药味也可见于其他改善睡眠的方剂中, 故对酸枣仁汤和酸枣汤药效的发挥具有一定的贡献。本研究中酸枣汤具有抗失眠和抗焦虑作用, 并非意味着酸枣全果或果肉单独使用也一定具有这些作用, 而更可能是酸枣全果与其他药味配伍后产生的综合效应。

本研究以《金匱要略》记载的煎煮方法为依据, 经考察得出功率 600 W 先煎 25 min 续煎 40 min 为最终煎煮条件, 该条件下虽然酸枣仁皂苷类成分并非最高, 但可避免甘草、川芎、茯苓等药材中的成分大幅下降, 且煎煮总时长约 1 h, 避免了 200 W 煎煮耗时加倍以及 1 000 W 煎煮容易糊底的缺点。本研究中发现酸枣仁皂苷类、甘草次酸、斯皮诺素、芒果苷等成分随着煎煮功率的增加, 其溶出量呈先降后升的变化规律, 推测原因在于本研究中煎煮方案参照古籍记载, 以煎煮蒸发量判断煎煮终点, 导致在一定范围内随着功率增加, 虽然热效应增强, 但煎煮时间逐渐减少。

质谱鉴定技术主要借助了高分辨质谱扫描、数据依赖性二级质谱数据采集以及代谢物注释数据库进行化合物的分析和鉴定。本研究中采用了自建的 BioDeep 数据库, 根据质荷比和二级谱图实现了 SZRD 和 SZD 化学成分的快速、准确鉴定。利用该方法, 首次从酸枣(仁)汤相关药材中鉴定出(-)-异延胡索单酚碱、碎叶紫堇碱、巴婆碱以及浙贝宁, 且这些化学成分在 SZRD 和 SZD 中的含量各有高低。以往研究认为异喹啉类生物碱如木兰花碱等是酸枣仁的主要有效成分之一<sup>[83-85]</sup>, 本研究进一步通过对比 SZRD 和 SZD 的物质基础差异, 揭示了多种生物碱类成分可能均为酸枣(仁)汤的功效物质,

部分解释了为何 2 种汤液均具有显著的抗失眠和抗焦虑作用。这些新鉴定出的异喹啉类生物碱是药材中本就含有, 抑或是在汤剂煎煮过程中转化生成, 有待于进一步确证。

本研究采用的 PCPA 失眠小鼠模型, 虽然也表现出体能下降、探索行为减少等体虚症状, 且黄连阿胶汤等清热剂能够有效改善 PCPA 诱导的失眠症状<sup>[86]</sup>, 但是该模型整体上与酸枣仁汤证“阴虚火旺”的表型特征存在较大差异; 且 PCPA 抑制 5-羟色胺合成并不能直接致虚, 故其发病机制也与酸枣仁汤证以“虚”为主证的失眠存在本质区别<sup>[87]</sup>。本研究中仅以戊巴比妥钠诱导的睡眠时间、睡眠时长以及高架十字迷宫试验等有限的指标体系评价抗失眠和抗焦虑作用, 并不能全面反映 SZRD 和 SZD 的药效差异。这些因素均限制了本研究结论的推广。后续研究中, 将进一步探索更契合酸枣仁汤证的动物模型, 在此基础上进行多指标、多维度药效比较和药效机制研究, 为二者是否具有相互替代的可能性提供更充分的实验依据。

本研究紧扣古籍文献记载, 从物质基础和药理学 2 个方面证明了 SZRD 和 SZD 虽然存在较大的物质基础差异, 但在 PCPA 诱导的失眠模型中二者可能具有相似的抗失眠和抗焦虑药效, 为临床上应用 SZD 提供了科学依据, 也为酸枣果肉的资源循环利用和创新产品开发奠定了基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 王焘. 外台秘要 [M]. 影印本. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 92.
- [2] 孙思邈. 千金翼方校释 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 461.
- [3] 张仲景. 金匱要略 [M]. [影印本]. 北京: 中医古籍出版社, 2018: 82.
- [4] 日丹波康赖. 医心方 [M]. 第 2 版. 高文柱, 校注. 北京: 华夏出版社, 2023: 274.
- [5] 包伯航, 刘辰鑫, 冯惠童, 等. 《金匱要略》疑文考略 [J]. 中医文献杂志, 2021, 39(1): 19-22.
- [6] 姚梓平, 傅延龄, 张林. 谈《金匱要略》酸枣汤之酸枣的用法 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(7): 3835-3837.
- [7] 孟庆鸿, 李楠, 王雪茜, 等. 宋臣将“疗不得眠”方酸枣改为酸枣仁的文献考证 [J]. 中医学报, 2023, 38(1): 222-226.
- [8] 施家希, 施旭光. 经方药量古今换算与用法初探 [J]. 江西中医药, 2016, 47(11): 18-20.
- [9] 李宇航, 郭明章, 孙燕, 等. 仲景方用药度量衡古今折

- 算标准研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(9): 597-600.
- [10] 赵雪莹, 陈燕. 《金匱要略》酸枣仁汤之酸枣仁刍议 [J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(2): 102-104.
- [11] 杨冲, 李宪松, 刘孟军. 酸枣的营养成分及开发利用研究进展 [J]. 北方园艺, 2017(5): 184-188.
- [12] 李金晶, 刘红波, 姚卓汝, 等. 基于网络药理学的酸枣仁与酸枣果肉抗失眠作用机制比较 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(3): 466-475.
- [13] 杨兴晶, 刘妍如, 唐志书, 等. 基于主成分分析的青熟酸枣果肉初生及次生代谢产物差异变化的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2022, 34(5): 824-835.
- [14] 王莉莉, 魏嘉. 中药汤剂煎煮器具造型演变研究 [J]. 中国民族博览, 2023(14): 56-58.
- [15] Zelena E, Dunn W B, Broadhurst D, et al. Development of a robust and repeatable UPLC-MS method for the long-term metabolomic study of human serum [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(4): 1357-1364.
- [16] Want E J, Masson P, Michopoulos F, et al. Global metabolic profiling of animal and human tissues via UPLC-MS [J]. *Nat Protoc*, 2013, 8(1): 17-32.
- [17] Elshafie H S, Camele I, Mohamed A A. A comprehensive review on the biological, agricultural and pharmaceutical properties of secondary metabolites based-plant origin [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3266.
- [18] 陈伟燕, 李松, 邸海丽, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 和多重分析策略的酸枣仁汤化学成分鉴定 [J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(19): 3382-3396.
- [19] 陈文文, 郑淑娴, 曹宇, 等. 基于 GC-MS 和 UHPLC-TOF-MS 的“秦药”酸枣仁化学成分分析 [J]. 中南药学, 2025, 23(4): 901-907.
- [20] 申晨曦, 杜晨晖, 李震宇, 等. 基于氢核磁共振与偏最小二乘法对酸枣仁及其掺伪品的鉴别 [J]. 食品科学, 2020, 41(8): 275-281.
- [21] Long Q H, Li T, Zhu Q H, et al. Suanzaoren Decoction alleviates neuronal loss, synaptic damage and ferroptosis of AD via activating DJ-1/Nrf2 signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117679.
- [22] Yan Y, Li J H, Zhang Y J, et al. Screening the effective components of Suanzaoren Decoction on the treatment of chronic restraint stress induced anxiety-like mice by integrated chinmedomics and network pharmacology [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154853.
- [23] 毛菊华, 陈张金, 方洁, 等. 基于 UPLC-MS/MS 快速测定中药材中 6 种鞣质类成分 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1055-1059.
- [24] 刘权, 肖观林, 刘焰焮, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合多元统计方法的不同产地石柑子药材质量评价 [J]. 中药材, 2026, 49(3): 678-684.
- [25] Fedorov A A, Martí-Arbona R, Nemmara V V, et al. Structure of *N*-formimino-*L*-glutamate iminohydrolase from *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Biochemistry*, 2015, 54(3): 890-897.
- [26] 卢顺. 基于代谢组学和 LC-MS/MS 技术的宁夏不同产地枸杞叶生物碱类物质差异研究 [D]. 银川: 宁夏大学, 2024.
- [27] 沈丹玉. 核桃仁酚类化合物的形态分布、方法学及构效关系研究 [D]. 北京: 中国林业科学研究院, 2022.
- [28] 严志宏, 葛浩宇, 罗珍, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 网络药理学的九制黄精与生黄精对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞炎症反应的抑制作用差异研究 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(12): 3551-3569.
- [29] 杨昆. 基于组学分析的酸、乙醇胁迫诱导酒球菌耐受冷冻干燥的机制研究 [D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2019.
- [30] 霍会霞. 沉香的化学成分分析及抗动脉粥样硬化作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
- [31] 赵灿楠, 孙淑汀, 郑历史, 等. 基于 UPLC-Orbitrap MS/MS 对比分析女贞子不同炮制品中多成分药代动力学特征 [J]. 药物分析杂志, 2024, 44(12): 2011-2022.
- [32] 张红. 椒红丸对阿尔茨海默症小鼠认知功能障碍的改善作用及其作用机制研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2021.
- [33] 杨小云, 李艾蒙, 张春容, 等. 基于 LC-MS/MS 分析不同菌剂接种发酵泡青菜非挥发性代谢物的差异 [J/OL]. 现代食品科技. (2026-01-06) [2026-06-05]. <https://doi.org/10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.8.0672>.
- [34] Cho M H, Ha J, Jin H Y, et al. A multi-layered analytical pipeline combining informatics, UHPLC-MS/MS, network pharmacology, and bioassays for elucidating the skin anti-aging activity of *Melampyrum roseum* [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(24): 11853.
- [35] 崔明超, 张加余, 陈少军, 等. 浙贝母植株各部位中生物碱和黄酮的 LC-LTQ-Orbitrap MS<sup>n</sup> 分析 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 2124-2130.
- [36] 臧振楠. 微喷灌下避雨栽培三七根腐病抗病机制及节水提质研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2023.
- [37] 罗梦兰, 任廷远, 殷明月, 等. 超高效液相色谱-串联三重四级杆质谱法测定阳荷花苞中的化学成分 [J]. 现代食品科技, 2022, 38(1): 355-363.
- [38] 陈楚, 余元善, 卜智斌, 等. 基于 UPLC-MS/MS 解析九制陈皮加工过程中生物碱的变化趋势 [J]. 南方农业学报, 2026, 57(3): 659-672.
- [39] Sani S N, Zhou W, Ismail B B, et al. LC-MS/MS based volatile organic compound biomarkers analysis for early detection of lung cancer [J]. *Cancers*, 2023, 15(4): 1186.

- [40] Shimizu T, Inui M. Novel aspects of ethylene glycol catabolism [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108(1): 369.
- [41] Singh J, Jayaprakasha G K, Patil B S. Rapid and efficient desulfonation method for the analysis of glucosinolates by high-resolution liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(50): 11100-11108.
- [42] 石宇浩, 南易, 郑伟, 等. 酸枣仁种皮和种仁化学成分的定性及半定量分析 [J]. 色谱, 2024, 42(3): 234-244.
- [43] 徐潇颖, 张一涵, 梁晶晶. 通过式固相萃取-UPLC-MS/MS 测定发酵酒中 15 种生物胺 [J]. 中国酿造, 2025, 44(8): 263-269.
- [44] 陈奕君, 吴浩, 魏紫奕, 等. 基于 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 的紫菀药材全成分解析 [J]. 药学学报, 2019, 54(9): 1645-1654.
- [45] Cunningham F X Jr, Gantt E. A study in scarlet: Enzymes of ketocarotenoid biosynthesis in the flowers of *Adonis aestivalis* [J]. *Plant J*, 2005, 41(3): 478-492.
- [46] Liu S J, Peng J J, Zhang W H, et al. Transcriptome and metabolome analyses reveal new insights into the regulatory mechanism of early embryoless seed development in rice [J]. *BMC Plant Biol*, 2025, 25(1): 880.
- [47] 毛鸿霖. 基于微生物组学和代谢组学技术对德昂酸茶的发酵机理初探 [D]. 昆明: 云南农业大学, 2023.
- [48] 王昊冉. 基于膜受体原位合成生物色谱 (iSMAC) 技术的西红花抗失眠活性成分及分子机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- [49] 孙海达, 马凯, 申鹰, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定刺梨果酒中 23 种游离生物活性成分 [J]. 食品科技, 2025, 50(1): 300-307.
- [50] 陈伟燕. 经典名方酸枣仁汤化学成分及质量控制研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.
- [51] 杨亚辉, 吴昊旻, 戚进. 荷叶化学成分研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2021, 35(5): 20-27.
- [52] Arumugam M, Mitra A, Jaisankar P, et al. Isolation of an unusual metabolite 2-allyloxyphenol from a marine actinobacterium, its biological activities and applications [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2010, 86(1): 109-117.
- [53] 赵利娟, 高文雅, 顾欣如, 等. 蒲地蓝消炎口服液化学成分鉴定及归属研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(8): 1573-1587.
- [54] 刘丽. 紫龙金片及药效物质对结直肠癌的作用及机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2025.
- [55] 鄢红霞. 基于 UHPLC-MS/MS 技术和网络药理学的昆仙胶囊质量控制研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2022.
- [56] 段伟萍, 李缘媛, 郑云枫, 等. 基于 LC-MS/MS 法分析生、炙甘草中水溶性成分 [J]. 中成药, 2020, 42(5): 1237-1243.
- [57] Garayev E, Di Giorgio C, Herbet G, et al. Bioassay-guided isolation and UHPLC-DAD-ESI-MS/MS quantification of potential anti-inflammatory phenolic compounds from flowers of *Inula montana* L. [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 226: 176-184.
- [58] 周雯婷, 任美婷, 乐健, 等. LC-MS/MS 法同时测定知母提取物中 7 种成分的含量 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, 51(8): 1036-1042.
- [59] Mo P, Zhou F, Luo X, et al. *Streptomyces argyrophyllae* sp. Nov., isolated from the rhizosphere soil of *Cathaya argyrophylla* [J]. *Arch Microbiol*, 2023, 205(10): 1-9.
- [60] Dang H H, Doan M D, Dang T N, et al. LC-MS/MS analysis and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory effect of majonoside R<sub>2</sub> in *Vietnamese ginseng* (*Panax vietnamensis* Ha & Grushv.) [J]. *Nat Prod Res*, 2026, 40(6): 1605-1611.
- [61] Hanel A M, Gelb M H. Multiple enzymic activities of the human cytosolic 85-kDa phospholipase A<sub>2</sub>: Hydrolytic reactions and acyl transfer to glycerol [J]. *Biochemistry*, 1995, 34(24): 7807-7818.
- [62] Bertolet G, Liu D F. The planar lipid bilayer system serves as a reductionist approach for studying NK cell immunological synapses and their functions [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1441: 151-165.
- [63] Beelders T, Brand D J, de Beer D, et al. Benzophenone C- and O-glucosides from *Cyclopia genistoides* (Honeybush) inhibit mammalian  $\alpha$ -glucosidase [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(12): 2694-2699.
- [64] Üremiş M M, Üremiş N, Gül M, et al. Acrylamide, applied during pregnancy and postpartum period in offspring rats, significantly disrupted myelination by decreasing the levels of myelin-related proteins: MBP, MAG, and MOG [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(3): 617-635.
- [65] Ware M A, Paton A J, Bai Y, et al. Identifying the gene responsible for non-photochemical quenching reversal in *Phaeodactylum tricornutum* [J]. *Plant J*, 2024, 120(5): 2113-2126.
- [66] 陈荣华. 三七中 13 种农药残留分析方法及其加工过程残留迁移规律 [D]. 南宁: 广西大学, 2017.
- [67] Mulabagal V, Keller W J, Calderón A I. Quantitative analysis of anthocyanins in Euterpe oleracea (Açaí) dietary supplement raw materials and capsules by Q-TOF liquid chromatography/mass spectrometry [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(10): 1289-1296.
- [68] Milkowski C, Strack D. Sinapate esters in brassicaceous plants: Biochemistry, molecular biology, evolution and metabolic engineering [J]. *Planta*, 2010, 232(1): 19-35.

- [69] 闫德祺, 张星平, 梁政亨, 等. 一种高浓度对氯苯丙氨酸的溶解方法及应用: 中国, CN113967416A [P]. 2022-01-25.
- [70] Dong Y J, Jiang N H, Zhan L H, *et al.* Soporific effect of modified Suanzaoren Decoction on mice models of insomnia by regulating Orexin-A and HPA axis homeostasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112141.
- [71] 汪思倩, 刘李, 刘晓东. CYP2D表达与功能调控及其在药物和内源性物质处置中的作用 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(6): 1334-1344.
- [72] Haduch A, Bromek E, Wójcikowski J, *et al.* Melatonin supports CYP2D-mediated serotonin synthesis in the brain [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3): 445-452.
- [73] Galdino P M, Nascimento M V M, Florentino I F, *et al.* The anxiolytic-like effect of an essential oil derived from *Spiranthera odoratissima* A. St. Hil. leaves and its major component,  $\beta$ -caryophyllene, in male mice [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 38(2): 276-284.
- [74] Yan Y, Zhao N, Liu J Y, *et al.* *Ziziphi Spinosa* Semen flavonoid ameliorates hypothalamic metabolism and modulates gut microbiota in chronic restraint stress-induced anxiety-like behavior in mice [J]. *Foods*, 2025, 14(5): 828.
- [75] Walf A A, Frye C A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents [J]. *Nat Protoc*, 2007, 2(2): 322-328.
- [76] 樊修和, 王朝平, 薛雯, 等. 酸枣与酸枣仁的用法、功效演变探析 [J]. *现代中药研究与实践*, 2025, 39(6): 69-75.
- [77] 吴巧敏, 赵艺初, 韩艺凡, 等. 基于古今医家论著对酸枣仁汤中“酸枣仁”实质的思考 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(2): 262-264.
- [78] 裘锡圭. 长沙马王堆汉墓简帛集成 [M]. 第2版. 北京: 中华书局, 2024: 54.
- [79] 柳长华. 天回医简整理组. 天回医简 [M]. 北京: 文物出版社, 2022: 96.
- [80] 梁雨璐, 李忆红, 雷艳, 等. 基于 LC-MS 法分析宁夏贺兰山野生酸枣不同部位化学成分 [J]. *中南药学*, 2022, 20(4): 823-832.
- [81] 吴巧敏, 赵艺初, 韩艺凡, 等. 生酸枣仁、炒酸枣仁、酸枣果肉对 PCPA 失眠模型大鼠学习记忆能力影响的对比研究 [J]. *中医药导报*, 2016, 22(5): 72-75.
- [82] 张蕾. 酸枣果肉化学成分及镇静催眠活性研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2011.
- [83] 孙丹晨, 王志慧, 乔卫. 基于网络药理学酸枣仁生物碱抗抑郁作用机制的研究 [J]. *天津医科大学学报*, 2021, 27(5): 439-445.
- [84] 孙燕. 酸枣仁生物碱和皂苷部位配伍指纹图谱及解郁安神作用机制的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [85] 胡彦周, 丁轲. MassWorks 结合低分辨质谱鉴定酸枣仁生物碱改善睡眠功能因子 [A] // 中国化学会第十一届全国天然有机化学学术会议论文集(第五册) [C]. 上海: 中国化学, 2016: 74.
- [86] 贾利利, 周宁, 李凯, 等. 黄连阿胶汤对对氯苯丙氨酸致失眠模型小鼠神经递质的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 240-242.
- [87] 李非凡, 张怡博, 王静, 等. 三种失眠小鼠模型制备方法的比较与评价 [J]. *中国组织工程研究*, 2026, 30(18): 4685-4693.

[责任编辑 郑礼胜]