

基于 UPLC-MS/MS 和解析电离喷雾电离-质谱成像技术探究生、熟大黄在脑中动脉栓塞再灌注大鼠体内的药物代谢差异

徐旭阳^{1,2}, 孙淑汀^{1,2,3}, 刘学芳^{1,2,3}, 赵迪^{1,2,3}, 李荣荣^{1,2,3}, 郑历史^{1,2,3}, 冯素香^{1,2,3*}

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

2. 呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心, 河南 郑州 450046

3. 河南省现代中药研发与应用工程研究中心, 河南 郑州 450046

摘要: **目的** 探究生、熟大黄在脑中动脉栓塞再灌注 (middle cerebral artery occlusion and reperfusion, MCAO/R) 模型大鼠体内药物代谢的差异性。**方法** 线栓法构建 MCAO/R 大鼠模型, 将造模成功的大鼠随机分为模型组、生大黄 (2.5 g/kg) 组和熟大黄 (2.5 g/kg) 组, 每组 6 只, 大鼠连续给药 7 d。末次给药前禁食 12 h, 给药 1 h 后, 采集血液及脑组织。采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱-线性离子阱质谱 (ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole electrostatic field orbitrap linear ion trap mass spectrometry, UPLC-Orbitrap Fusion Lumos Tribrid-MS) 表征生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠体内 (血浆、脑组织) 中的原型及其代谢产物, 通过多元统计分析筛选差异性成分, 并结合解析电离喷雾电离-质谱成像技术 (desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging, DESI-MSI) 对脑组织中生、熟大黄差异成分的原位空间分布进行可视化分析。**结果** 在 MCAO/R 大鼠体内中共鉴定 109 个原型成分和代谢产物, 根据变量权重值 (variable important in projection, VIP) > 1、 $P < 0.05$, 从血浆中和脑组织中分别筛选出生、熟大黄有 23、8 个差异性成分, 熟大黄组血浆中萜烯类减少而脑组织中萜元及代谢物 (如没食子酸、**M31**) 增加, 且主要分布在脑组织中的海马区、中脑及皮质区; 共有差异成分没食子酸和代谢产物 **M31** 在熟大黄组显著上升, 在纹状体呈现特异性富集。**结论** 对生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠体内的药物代谢差异性成分进行表征及空间定位, 发现熟大黄能够提高脑内活性萜元和代谢物暴露水平, 增强其对脑组织的保护作用, 为“生熟异治”的炮制理论提供科学依据。

关键词: UPLC-MS/MS; 解析电离喷雾电离-质谱成像技术; 生、熟大黄; 脑中动脉栓塞再灌注大鼠; 多元统计分析; 萜烯类成分; 大黄酚; 大黄素甲醚; 大黄酸; 没食子酸

中图分类号: R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)15-5967-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.15.016

Differences in drug metabolism of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in rats with middle cerebral artery occlusion and reperfusion based on UPLC-MS/MS and desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging

XU Xuyang^{1,2}, SUN Shuding^{1,2,3}, LIU Xuefang^{1,2,3}, ZHAO Di^{1,2,3}, LI Rongrong^{1,2,3}, ZHENG Lishi^{1,2,3}, FENG Suxiang^{1,2,3}

1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Provincial and Ministerial Co-construction Collaborative Innovation Center for the Prevention and Treatment of Respiratory Diseases with Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Henan Province Engineering Research Center for Modern Chinese Medicine Research and Application, Zhengzhou 450046, China

Abstract: Objective To explore the differences in the *in vivo* drug metabolism of raw and processed Dahuang (*Rhei Radix et Rhizoma*) in a rat model of middle cerebral artery occlusion and reperfusion (MCAO/R). **Methods** The MCAO/R rat model was established by

收稿日期: 2025-12-24

基金项目: 河南省中医药科研专项课题 (2024ZY1033)

作者简介: 徐旭阳, 硕士研究生, 研究方向为中药质量分析与中药新药研究。E-mail: 17839027659@163.com

*通信作者: 冯素香, 教授, 博士生导师, 从事中药质量分析与中药新药研究。E-mail: fengsx221@163.com

the suture method. The successfully modeled rats were randomly divided into model group, raw *Rhei Radix et Rhizoma* (2.50 g/kg) group and processed *Rhei Radix et Rhizoma* group, with six rats in each group. Rats were administered continuously for 7 d. 12 h before the last administration, the rats were fasted, and 1 h after administration, blood and brain tissues were collected. Ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole electrostatic field orbitrap linear ion trap mass spectrometry (UPLC-Orbitrap Fusion Lumos Tribrid-MS) was used to characterize the prototypes and metabolites of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in plasma and brain tissues of MCAO/R rats. Multivariate statistical analysis was used to screen the differential components, and desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging (DESI-MSI) technique was combined to visualize the *in situ* spatial distribution of the differential components of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in brain tissue. **Results** A total of 109 prototype components and metabolites were identified in MCAO/R rats. According to variable important in projection (VIP) > 1 and $P < 0.05$, 23 and eight differential components of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* were screened from the plasma and brain tissues, respectively. In the plasma of processed *Rhei Radix et Rhizoma* group, anthraquinone glycosides were decreased, while in the brain tissue, aglycones and metabolites (such as gallic acid, **M31**) were increased, and were mainly distributed in hippocampus, midbrain and cortex of brain tissue. The common differential components gallic acid and metabolite **M31** were significantly increased in the processed *Rhei Radix et Rhizoma* group and were specifically enriched in the striatum. **Conclusion** This study characterized and spatially located the differential components of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in MCAO/R rats and found that processed *Rhei Radix et Rhizoma* increased the exposure levels of active aglycones and metabolites in the brain, enhancing its protective effect on brain tissue, providing a scientific basis for the “different treatment for raw and processed” processing theory.

Key words: UPLC-MS/MS; desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging; raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma*; rats with middle cerebral artery occlusion and reperfusion; multivariate statistical analysis; anthraquinone components; chrysophanic acid; physcion; rhein; gallic acid

急性缺血性脑卒中是一种因脑组织血液供应突然中断、相应区域组织缺血缺氧而出现神经功能缺损的急性脑血管疾病,具有高发病率、高死亡率、高致残率和高疾病负担的特点。缺血性脑卒中在中医中主要归属于“中风”范畴,部分急性期症状也可对应“卒中”“偏枯”,“血瘀腑实”为主要病机^[1]。大黄性寒,归脾、胃、大肠等经,具有泻下攻积、逐瘀通经、利湿退黄等功效,最早见于《神农本草经》,属下品,是中医治疗缺血性脑卒中急性期的常用药,核心作用与急性期“化痰通腑、活血化瘀”的策略契合,通过炮制对药效物质基础进行转化,从而实现生熟异治的临床精准应用。生大黄用于实热、血热等证,主治泻下、清热等^[2];熟大黄多用于瘀血及热病余热^[3]。现代药理学研究表明,熟大黄泻下作用减弱,但活血化瘀效果增强,更利于改善脑微循环障碍^[4]。由于病理状态下血管和血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性增加,探究生、熟大黄通过口服形式给药,所含化学成分经肠道吸收、以原型成分或代谢产物通过血液循环系统运行分布到靶器官,经代谢和排泄等复杂反应过程,从而在各组织中发挥药效作用^[5],明确药物在病理状态下的入血、入脑成分,对研究生、熟大黄治疗缺血性脑卒中的药效物质具有一定的积极意义。

本研究分别 ig 给予脑中动脉栓塞再灌注

(middle cerebral artery occlusion and reperfusion, MCAO/R)模型大鼠生大黄和熟大黄提取物,采用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱-线性离子阱质谱(ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole electrostatic field orbitrap linear ion trap mass spectrometry, UPLC-Orbitrap Fusion Lumos Tribrid-MS)对生大黄和熟大黄的入血、入脑的原型成分和代谢产物进行表征,通过多元统计分析筛选差异性成分,结合解析电离喷雾电离-质谱成像技术(desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging, DESI-MSI)分析生、熟大黄的成分在脑组织中的空间分布差异,对指导临床精准用药提供参考。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠,8 周龄,体质量(200±20)g,购自郑州市惠济区华兴实验动物养殖厂,许可证号 SCXK(豫)2019-0002。动物随机分笼饲养于河南中医药大学动物实验中心,许可证号 SYXK(豫)2020-0004,饲养环境温度(24±2)℃,相对湿度(55±5)%,12h/12h 明暗循环。动物实验经河南中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号 DWLLZG2023110406),操作符合《河南省实验动物管理条例》。

1.2 药材

大黄采自甘肃岷县,经河南中医药大学陈随清教授鉴定为蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根和根茎。大黄药材,拣净杂质,大小分档,润至内外湿度均匀,切片,晒干,得生大黄。分别取生大黄加入适量黄酒拌匀,润透,用锡纸包裹后放入蒸制容器内,武火蒸制 10 h^[3],大黄内外均为黑褐色,取出,40 ℃烘干后粉碎研磨,得熟大黄,备用。

1.3 药品与试剂

对照品大黄素(批号 110756-201512)、芦荟大黄素(批号 110795-201007)、大黄酸(批号 110758-201616)、大黄酚(批号 110796-20192)、儿茶素(批号 110877-202005)、表儿茶素(批号 110878-201703)、没食子酸(批号 110831-201605)、大叶茜草素(批号 110884-202107)购自中国食品药品检定研究院,质量分数均大于 98%;对照品大黄素甲醚(批号 MUST-12022005,质量分数为 99%)、圣草酚(批号 MUST-22032406,质量分数为 99.76%)购自成都曼思特生物科技有限公司;芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷对照品(批号 13072901,质量分数为 98%)购自上海纯优生物科技有限公司;对照品大黄酚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(批号 131212)、大黄素-8- β -*D*-吡喃葡萄糖(批号 130822)、大黄酸-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷(批号 140315)购自成都克洛玛生物科技有限公司,质量分数均大于 98%;槲皮素对照品(批号 PS0605-0025,质量分数大于 98%)购自成都斯普生物科技有限公司;甲醇(批号 20125179,色谱级)、乙腈(批号 F23N2D201,色谱纯)购自美国 TEDIA 公司;甲酸(批号 220622,质谱级)购自美国 Fisher 公司;乙醇购自天津市恒兴化学试剂制造有限公司,水为 Milli-Q 超纯水。

1.4 仪器

UPLC-Orbitrap Fusion Lumos Tribrid-MS 仪、SPD2010-230 型离心浓缩仪、Superfrost Plus 正电荷防脱载玻片、933 型超低温冰箱、Heraeus Multifuge X1R 型冷冻台式高速离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);Waters SynaptXS 质谱仪及 DESI 离子源(美国 Waters 公司);Leica CM 1950 型冷冻切片仪(德国 Leica 公司);XH-C 型振荡器(江苏优卓诺仪器制造有限公司);BE-3100 型混匀超级小精灵(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);ME204 型万分之一分析天平(上海梅特勒-托利多有限公司);KH-250E 型超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司);Mill-Q 型超纯水器(美国 Millipore 公司)。

2 方法

2.1 对照品和内标溶液的制备

分别精密称取大黄素、芦荟大黄素、没食子酸、槲皮素、大黄酚-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷、大黄素-8- β -*D*-吡喃葡萄糖、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酸-8-*O*- β -*D*-葡萄糖苷对照品适量,加入甲醇配制成质量浓度为 200 μ g/mL 的溶液,4 ℃冷藏备用。分别精密称取大黄素甲醚、大黄酸、大黄酚、儿茶素、表儿茶素、圣草酚对照品适量,加入甲醇配制成质量浓度为 20 μ g/mL 的溶液,4 ℃冷藏备用。精密量取上述对照品储备液适量,加入甲醇稀释,摇匀,配制成质量浓度均为 100 ng/mL 的混合对照品溶液。精密称取大叶茜草素对照品适量,加入甲醇配制成品质浓度为 1 g/L 的储备液备用,临用时稀释至质量浓度为 1 μ g/mL 的内标溶液。

2.2 生、熟大黄提取物的制备

取生大黄、熟大黄适量,分别加入 10 倍量水,回流提取 2 次,每次 1 h,滤过,合并滤液,70 ℃浓缩,冷冻干燥得生大黄、熟大黄提取物,4 ℃冷藏备用。

2.3 MCAO/R 模型大鼠的建立、分组与给药

大鼠适应性饲养 7 d 后,ip 2%戊巴比妥钠(2 mL/kg)进行麻醉,剃除颈部毛发,碘伏消毒,沿颈部正中中线用剪刀剪开皮肤,长度约 2 cm。分离大鼠左侧颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉,结扎颈总动脉和颈外动脉,在颈总动脉远心端靠近分叉处剪一“V”切口,快速置入线栓至大脑中动脉起始部以完全阻断血供,形成局灶性脑缺血,2 h 后将栓线拔出约 5 mm,即造成缺血再灌注损伤模型。造模后 24 h 按照 Longa 五分级评分法^[6]进行神经功能缺陷评分:行为无明显变化,0 分;左前肢屈曲且左后肢伸展,1 分;左侧有追尾现象,2 分;行走困难,摇摆不定,有明显左侧转圈,3 分;有自发性活动和神经行为障碍,4 分。其中评分 ≥ 1 判定为造模成功,将评分 2~3 分的大鼠纳入后续实验。将造模成功的大鼠随机分为模型组、生大黄(2.5 g/kg,临床等效剂量)组和熟大黄(2.5 g/kg,临床等效剂量)组,每组 6 只。大鼠 ig 相应药物或蒸馏水(10 mL/kg),1 次/d,连续给药 7 d。

2.4 样品采集与处理

2.4.1 血浆、脑组织样本的采集 末次给药前禁食 12 h,自由饮水。末次给药 1 h 后,大鼠 ip 20%乌拉坦(1 g/kg)进行麻醉,腹主动脉采血于含肝素钠

的抗凝管中,立即轻柔混匀,4℃、4 000 r/min 离心 10 min,取上清液,得血浆样品。采集血液后,立取采集脑组织,称定质量,生理盐水冲洗脑部表面血液并用滤纸吸干残余液体,置液氮速冻,-80℃冰箱保存。

2.4.2 血浆及脑组织样本的前处理

(1) 血浆样本处理:取 200 μ L 血浆,加入大叶茜草素内标溶液 20 μ L,加 4 倍体积的甲醇沉淀蛋白,4℃、13 000 r/min 离心 15 min,取上清,真空浓缩干燥仪浓干,加入 50%甲醇 100 μ L 复溶,涡旋 5 min,冰水浴超声 20 min,4℃、13 000 r/min 离心 15 min,取上清,即得。质控样本为各取上述各组血浆待测液适量混合而成。

(2) 脑组织样本处理:取剪碎的脑组织 0.2 g,加入 4 倍体积的冰生理盐水和研磨珠,使用冰冻组织研磨仪(频率 50 Hz,1 min,研磨 3 次)研磨,取 100 μ L 脑组织匀浆液,加入大叶茜草素内标溶液 20 μ L,加入 4 倍体积的甲醇-乙腈(1:1)溶液,涡旋 1 min,冰水浴超声 20 min,4℃、13 000 r/min 离心 15 min,取上清液,真空浓缩干燥仪浓干,加入 100 μ L 80%甲醇复溶,涡旋 5 min,4℃、13 000 r/min 离心 15 min,取上清液,即得。质控样本为各取上述各组脑组织匀浆待测液 10 μ L 混合而成。

(3) 脑组织冷冻切片样本处理:将-80℃保存的脑组织置于-20℃冰箱中过夜,用 OTC 包埋剂将其组织底部固定于样品盘上,-20℃条件下,矢状面切片厚度为 10 μ m,将切片平整放置在载玻片上,于-80℃储存,待测。

2.5 UPLC-Orbitrap Fusion Lumos Tribrid-MS 分析

2.5.1 色谱条件 Thermo Scientific Orbitrap Fusion Tribrid 质谱仪,赛默飞 Hypersil GOLD C₁₈ 色谱柱(100 mm $\times$ 2.1 mm,1.9 μ m),流动相为 0.1% 甲酸水溶液(A)-甲醇(B),梯度洗脱:0~1 min,5% B;1~8 min,5%~45% B;8~28 min,45%~95% B;28~29 min,95% B;29~29.1 min,95%~5% B;29.1~32 min,5% B。体积流量为 0.2 mL/min;柱温 35℃;进样量 2 μ L。

2.5.2 质谱条件 电喷雾离子源(electrospray ionization source,ESI),正、负离子模式下扫描;喷雾电压为 3.80 kV(正离子模式)、-3.50 kV(负离子模式);毛细管温度 350℃;载气为氮气;鞘气压力 35 arb;辅助气体压力 12 arb;脱溶剂气温度 320℃;扫描范围 m/z 100~1 000;一级质谱的

分辨率 120 000,二级质谱的分辨率 60 000,碰撞能为 20、30、50 V。

2.6 DESI-MSI 分析

取脑组织冷冻切片,通过配有 DESI 源的 Synapt XS 质谱仪进行扫描。具体参数:正、负离子模式;像素范围 100 μ m $\times$ 100 μ m;采集速率 200 μ m/s;离子源温度 150℃;传输线温度 250℃;喷雾溶剂为含 200 pg/ μ L 亮氨酸脑啡肽的 98%乙腈-0.1%甲酸水溶液;喷雾剂体积流量 4 μ L/min;正离子扫描电压 1.5 kV,负离子扫描电压-1.2 kV;喷雾针尖到样品的距离 5 mm,喷雾距传输管距离 7 mm,传输管距组织样品约 0.5 mm,喷雾角度 60°, m/z 扫描范围 100~1 200。

2.7 数据分析

采用 Xcalibur 14.1、Compound Discover 3.3 软件(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)对色谱峰进行积分和校正,每个色谱峰的峰面积代表对应物质的相对强度,根据各类成分的特征诊断碎片及常见裂解规律,导出数据矩阵,与对照品、TCMSP(<http://www.tcmsp-e.com/>)、MassBank(<http://www.massbank.jp/>)、ChemSpider(<https://www.chemspider.com>)、HMDB(<http://www.hmdb.ca/>)、PubChem(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)数据库进行比对,对化合物进行定性分析。将样品和空白溶剂的谱图导入 Compound Discover 3.3 软件中,设置预测化合物的分子组成为 C、H、O、N,并将化合物碎片匹配值设置在 50%以上,通过 Compound Discover 3.3 软件进行自动结构指认,手动去除非天然产物、未提取到准分子离子峰的化合物、匹配度低于 70%且未在二级质谱图中找到碎片的化合物。主要参数:质荷比范围为 m/z 100~1 000;偏差为 5×10^{-6} ;信噪比为 3;保留时间漂移值为 0.1 min。将数据矩阵导入 SIMCA 14.1 软件(瑞典 Umetrics 公司)对预处理后的数据进行主成分分析(principal components analysis,PCA)、正交偏最小二乘-判别分析(orthogonal partial least squares-discriminant analysis,OPLS-DA),采用置换检验($n=200$)对上述数据矩阵进行验证。利用 OPLS-DA 模型得到的变量权重值(variable important in projection,VIP)>1 和 t 检验($P<0.05$)筛选差异性成分。DESI-MS 的数据用 HDI 软件(美国 Waters 公司)进行可视化分析,进行质量校准、峰检测、归一化等处理,得到成分在脑组织的空间分布。

3 结果

3.1 生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠入血和入脑的原型成分表征

在正、负离子扫描模式下,共鉴定出 109 个原型成分和代谢产物,其中原型成分有 59 个,见表 1。

在血浆中,生大黄检测到 59 种成分,熟大黄检测到 54 种成分;在脑组织匀浆中,生大黄检测到 22 种成分,熟大黄检测到 19 种成分,主要包括蒽醌类和黄酮类成分。血浆及脑组织匀浆中蒽醌和黄酮类成分在负离子模式下的离子化响应较好,总离子

表 1 生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠入血和入脑的原型成分表征

Table 1 Characterization of prototype components in raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in MCAO/R rats after blood and brain entry

序号	t _R /min	成分	分子式	m/z		误差 (×10 ⁻⁶)	离子碎片 (m/z)	离子 模式	类别	血浆		脑组织	
				理论值	实测值					RR	PR	RR	PR
P1	1.32	L-4-hydroxyglutamate semialdehyde ^[7]	C ₅ H ₉ NO ₄	146.045 8	146.046 1	-2.05	125.024 6, 113.024 6	[M-H] ⁻	E	+	+	+	+
P2	1.33	D-(+)-proline	C ₅ H ₉ NO ₂	116.070 6	116.070 5	0.86	116.070 5, 109.028 4	[M+H] ⁺	E	+	+	-	-
P3	1.56	马来酸	C ₄ H ₄ O ₄	115.003 6	115.003 9	-2.61	115.003 9, 113.024 6, 105.019 6	[M-H] ⁻	E	+	+	-	-
P4	2.80	没食子酸 ^[2]	C ₇ H ₆ O ₅	169.014 2	169.014 3	-0.59	151.002 1, 125.024 6	[M-H] ⁻	T	+	+	+	+
P5	5.95	山柰酚-3,5-双葡萄糖苷 ^[8]	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.146 1	609.143 8	3.78	609.143 8, 283.024 4, 239.034 5, 211.039 5	[M-H] ⁻	F	+	-	-	-
P6	6.42	4-羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	137.024 4	137.024 3	0.73	137.024 3, 119.013 6	[M-H] ⁻	P	+	+	-	-
P7	6.53	2-methyl allyl acid	C ₈ H ₈ O ₅	183.029 8	183.029 9	-0.55	183.029 8, 169.014 1	[M-H] ⁻	T	+	+	-	-
P8	6.66	表儿茶素*	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	289.071 8	289.072 1	-1.04	245.080 1, 221.080 2, 187.040 1, 123.045 1	[M-H] ⁻	F	+	+	+	-
P9	6.95	3-羟基苯甲酸	C ₇ H ₆ O ₃	137.024 4	137.025 0	-4.38	136.017 0, 133.961 2	[M-H] ⁻	P	+	+	-	-
P10	7.31	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.146 1	609.143 7	3.94	609.143 7, 446.084 7, 283.024 4, 211.039 9	[M-H] ⁻	F	+	+	-	-
P11	7.38	儿茶素*	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	289.071 8	289.072 9	-3.81	245.080 1, 221.080 2, 187.040 1, 123.045 1	[M-H] ⁻	F	+	+	+	-
P12	7.72	覆盆子酮葡萄糖苷	C ₁₆ H ₂₂ O ₇	325.129 2	325.129 0	0.62	289.071 4, 163.076 2, 145.093 0, 117.019 2	[M-H] ⁻	E	+	+	-	-
P13	7.84	5-hydroxy-2-(3,4,5-trihydroxyphenyl) chromen-4-one ^[8]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.040 4	285.040 9	-1.75	285.040 9, 269.043 2, 257.044 1, 211.040 9	[M-H] ⁻	F	+	+	-	-
P14	9.18	eriodictyol dihydrochalcone	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	289.071 8	289.071 1	2.42	289.071 1, 245.082 5, 187.040 9	[M-H] ⁻	F	+	+	-	-
P15	9.20	对羟基肉桂酸	C ₉ H ₈ O ₃	163.040 0	163.040 1	-0.61	163.040 0, 117.019 7, 112.985 6	[M-H] ⁻	P	+	+	-	-
P16	9.35	苯乙酮	C ₈ H ₈ O	119.050 2	119.050 4	-1.68	119.050 4, 118.667 9	[M-H] ⁻	Ar	+	+	-	-
P17	9.65	2-methyl-5-carboxymethyl-7-hydroxychromone ^[8]	C ₁₂ H ₁₀ O ₅	233.045 5	233.045 3	0.86	233.045 3, 189.055 5, 147.045 0	[M-H] ⁻	F	+	+	+	+
P18	9.76	芦荟大黄素*	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.045 5	269.045 4	0.76	240.042 6, 223.039 7, 211.042 5, 183.051 2	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P19	10.33	大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷*	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	445.077 6	445.077 3	0.67	445.077 3, 283.024 6, 231.066 1, 203.086 7	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P20	10.61	芦荟素B	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	417.119 1	417.118 8	0.72	417.118 8, 255.066 0, 225.055 5	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P21	10.66	大黄素蒽酮	C ₁₅ H ₁₂ O ₄	255.066 2	255.066 3	-0.39	255.066 3, 225.055 3, 169.066 1	[M-H] ⁻	An	+	-	-	-
P22	10.73	白藜芦醇 ^[9]	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	229.085 8	229.085 7	0.44	165.069 8, 107.049 1, 91.054 2	[M+H] ⁺	S	+	+	+	+
P23	10.97	大黄酸*	C ₁₅ H ₈ O ₆	283.024 8	283.024 3	1.77	239.034 7, 211.039 9, 183.045 0	[M-H] ⁻	A	+	+	-	+
P24	11.03	芦荟苦素 ^[10]	C ₁₉ H ₂₂ O ₉	393.119 1	393.118 8	0.76	393.118 8, 231.065 9, 189.052 2	[M-H] ⁻	An	+	+	-	-
P25	11.78	ω-羟基大黄素-8-甲醚 ^[10]	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	299.056 1	299.057 3	-4.01	299.057 3, 256.037 8, 197.410 7	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P26	11.98	香叶木素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	299.056 1	299.055 9	0.67	299.055 9, 248.960 3, 203.086 6	[M-H] ⁻	F	+	-	-	-
P27	12.60	槲皮素*	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	301.035 3	301.036 6	-4.32	301.036 6, 283.997 1	[M-H] ⁻	F	+	+	-	-
P28	12.83	芦荟苷 ^[10]	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	417.119 1	417.118 7	0.96	417.118 7, 255.066 1, 203.086 6	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P29	12.96	3'-C-glucosylisoliquiritigenin	C ₂₁ H ₂₂ O ₉	417.119 1	417.118 2	2.16	417.118 2, 255.066 0, 227.071 3	[M-H] ⁻	E	+	+	+	-

表 1 (续)

序号	t _R /min	成分	分子式	m/z		误差 (×10 ⁻⁶)	离子碎片 (m/z)	离子 模式	类别	血浆		脑组织	
				理论值	实测值					RR	PR	RR	PR
P30	13.30	protoapigenone ^[1]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.040 4	285.041 7	-4.56	285.041 7, 255.030 6	[M-H] ⁻	F	+	+	+	+
P31	13.37	芦荟大黄素-8-O-β-葡萄糖苷 ^[2]	C ₂₀ H ₂₄ O ₉	407.134 7	407.134 4	0.74	407.134 4, 245.081 7, 226.965 9	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P32	13.58	白藜芦醇-4-O-葡萄糖苷 ^[11]	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	391.138 7	391.137 3	3.58	391.137 3, 285.113 4, 259.095 9	[M+H] ⁺	S	+	+	-	-
P33	13.91	大豆苷元 ^[12]	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.050 6	253.050 2	1.58	255.065 1, 227.070 2, 181.064 7	[M-H] ⁻	F	+	+	+	+
P34	14.18	homobutein 4-glucoside ^[13]	C ₂₂ H ₂₄ O ₁₀	447.129 6	447.128 6	2.24	447.128 6, 285.077 7, 241.050 9	[M-H] ⁻	E	+	+	-	-
P35	14.32	1-hydroxy-3-(hydroxymethyl)anthracene-9,10-dione	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.050 6	253.050 4	0.79	253.050 6, 225.055 6, 153.071 8	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P36	14.51	5,2-二羟基黄酮 ^[1]	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.050 6	253.051 2	-2.37	253.051 2, 225.055 9, 195.045 8	[M-H] ⁻	F	+	+	-	-
P37	14.85	大黄酚*	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.050 6	253.050 4	0.79	253.050 6, 225.055 6, 182.037 6	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P38	15.01	大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷*	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	415.103 4	415.103 1	0.72	253.050 2, 225.016 1	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P39	15.40	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷*	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.098 3	431.097 8	1.16	431.097 8, 269.045 3, 225.055 6	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P40	15.52	异牡荆素 ^[2]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.098 3	431.096 3	4.64	431.096 3, 269.045 4, 225.055 7	[M-H] ⁻	F	+	+	+	+
P41	15.57	4,5,7-trihydroxy-9,10-dioxo-9,10-dihydro-2-anthracenecarboxylic acid ^[1]	C ₁₅ H ₈ O ₇	299.019 7	299.018 9	2.68	223.177 1, 94.925 7	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P42	16.11	圣草酚*	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	287.056 1	287.056 9	-2.79	287.056 9, 165.019 1, 125.024 5	[M-H] ⁻	F	+	+	-	-
P43	16.35	去氧土大黄苷元 ^[8]	C ₁₅ H ₁₄ O ₃	243.101 5	243.101 6	-0.41	243.101 6, 223.063 7, 203.085 5	[M-H] ⁻	S	+	+	-	-
P44	16.97	香橙素 ^[8]	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	287.056 1	287.055 8	1.05	287.055 8, 203.086 5, 174.955 9	[M-H] ⁻	F	+	+	-	-
P45	17.18	大黄素-8-甲醚	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.061 1	283.061 9	-2.83	283.061 9, 268.037 6, 251.415 6	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P46	17.63	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.040 4	285.040 3	0.35	287.055 0, 241.049 5, 215.033 8, 95.049 1	[M-H] ⁻	F	+	+	+	+
P47	17.68	大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	445.114 0	445.113 7	0.67	445.113 7, 283.061 1, 169.014 1	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P48	17.89	黄豆黄素	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.061 1	283.061 0	0.35	285.075 7, 270.052 2, 257.080 8, 242.057 3, 197.059 7	[M-H] ⁻	F	+	+	+	+
P49	18.05	大黄素甲醚*	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	283.061 1	283.061 3	-0.71	269.043 7, 241.045 3, 240.042 4, 212.045 1	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P50	18.41	洋地黄萘醌	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	267.066 2	267.065 3	3.37	241.754 1, 143.409 9	[M-H] ⁻	An	+	+	+	-
P51	18.67	大黄素*	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.045 5	269.045 4	0.37	269.045 3, 240.042 8, 225.054 6, 197.059 7, 169.064 7	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P52	19.11	2-羟基-大黄素-1-甲醚	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	299.056 1	299.056 7	-2.01	299.056 7, 268.035 7, 167.994 8	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P53	19.28	大黄酸甲酯	C ₁₆ H ₁₀ O ₆	297.040 4	297.040 3	0.34	297.040 3, 253.050 4, 284.997 1	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P54	19.42	1-hydroxy-6-hydroxymethyl-anthraquinone ^[1]	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	253.050 6	253.050 5	0.40	253.050 5, 225.055 6, 182.036 9	[M-H] ⁻	A	+	+	-	-
P55	19.57	没食子酸3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 ^[12]	C ₁₃ H ₁₆ O ₁₀	331.067 1	331.066 6	1.51	331.066 6, 169.013 8, 125.024 2	[M-H] ⁻	T	+	-	-	-
P56	19.73	羟基大黄素 ^[8]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.040 4	285.040 1	1.05	285.040 1, 241.048 2, 268.037 3, 167.050 0	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P57	21.80	2-羟基大黄素 ^[12]	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.040 4	285.039 4	3.51	285.039 4, 185.050 9	[M-H] ⁻	A	+	+	+	+
P58	25.09	6"-galloylpicein	C ₂₁ H ₂₂ O ₁₁	449.108 9	449.108 4	1.11	449.108 4, 259.060 6, 125.024 3	[M-H] ⁻	T	+	-	-	-
P59	25.11	2"-O-galloylvitexin	C ₂₈ H ₂₄ O ₁₄	583.109 3	583.108 2	1.89	242.939 9, 125.784 3	[M-H] ⁻	T	+	+	-	-

*通过与对照品比对后确定该化合物; A-蒽醌类, An-蒽酮类, T-鞣质类, F-黄酮类, S-二苯乙烯类, P-酚酸类, Ar-芳香醛类, E-其他类; RR-生大黄; PR-熟大黄; “-”表示未检测到, “+”表示检测到。

* means a compound is identified by comparison with the reference substance; A-anthraquinones, An-anthrone, T-represents tannins, F-flavonoids, S-stilbenes, P-phenolic acids, Ar-aromatic aldehydes, E-other types; RR-raw *Rhei Radix et Rhizoma*, PR-processed *Rhei Radix et Rhizoma*; “-” indicates not detected, “+” indicates detected.

流图见图 1。蒽醌类化合物共鉴定出 21 种，在负离子模式下，蒽醌母核易发生裂解丢失 CO_2 和 CO ，产生 m/z 225.050 4、197.060 1 等特征碎片；含有甲氧基的蒽醌会丢失甲基、含有羧基的蒽醌（大黄酸）会发生脱羧反应；蒽醌苷类（芦荟大黄素-8- O - β -D-葡萄糖苷）先丢失中性糖基（葡萄糖基、葡萄糖醛酸基）生成对应的苷元离子，该苷元离子的裂解行为与游离苷元一致。黄酮类化合物共鉴定出 17 种，主要包括黄酮类、黄酮醇类及异黄酮类等结构亚型。该类成分易发生逆狄尔斯-阿尔德（RDA）裂解、

结构重排及 CO 、 CO_2 等中性小分子的丢失以及黄酮苷类的裂解。鞣质类化合物共鉴定出 5 种，其中水解鞣质易脱水及丢失没食子酰基，缩合鞣质可发生 RDA 裂解及黄烷-3-醇的丢失。二苯乙烯类化合物共鉴定出 3 种，其结构是由 2 个苯环通过乙烯基连接的，裂解时易发生乙烯基的断裂并发生重排，形成特征的苄基型碎片离子。酚酸类化合物共鉴定出 3 种、芳香醛类化合物共鉴定出 1 种和其他类化合物共鉴定出 6 种，主要依据其精确相对分子质量及脱羧、脱水等裂解行为与离子碎片进行分析。

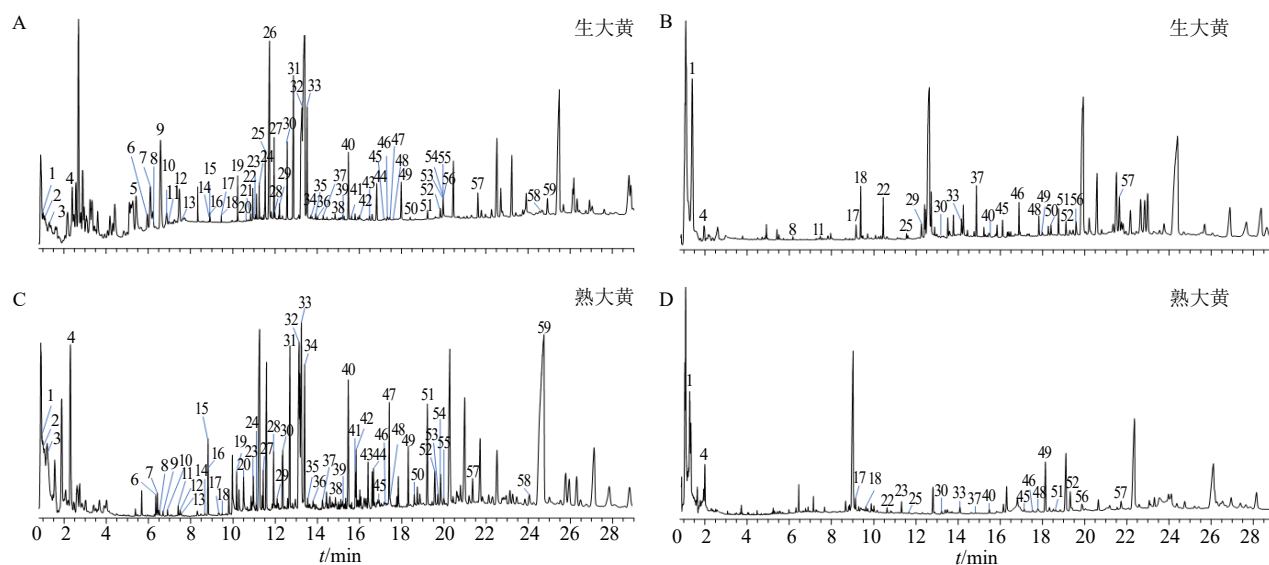


图 1 生、熟大黄在负离子模式下血浆 (A、C) 和脑组织匀浆 (B、D) 的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of plasma (A, C) and brain tissue homogenates (B, D) of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in negative ion mode

3.2 生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠血浆和脑组织的代谢产物表征

基于 UPLC-MS/MS 技术结合大黄外源性成分定性分析结果，共鉴定出大鼠血浆中 50 个代谢产物，代谢产物主要来自蒽醌、黄酮类，主要涉及还原、脱甲基化和羟基化等 I 相反应、甲基化、葡萄糖醛酸化和硫酸化等 II 相反应，依据准分子离子峰及特征中性丢失碎片 (H_2O 、 CH_2 、 $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ 、 SO_3 、 $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$) 进行结构推断，见表 2。部分代谢过程涉及牛磺酸结合、鸟氨酸结合及酶促棕榈酰化修饰，这类反应将脂溶性较强的原型成分转化为极性更强、水溶性更高的代谢物，从而增强其在体内的排泄能力，促进经肝脏代谢后通过胆汁或肾脏以尿液形式排出，减少非靶组织蓄积，有助于降低潜在毒性^[15]。多数代谢产物因极性升高难以透过 BBB，中枢暴露水平较低，所以在脑组织中仅鉴定出 **M3**、**M5**、

M18、**M22**、**M26**、**M31**、**M34**、**M35**、**M37**、**M41** 共 10 个代谢产物，主要发生脱水、还原、氧化、甲基化和乙酰化反应。为进一步解析生、熟大黄在体内代谢转化的复杂网络，基于相同母核结构对血浆中原型成分与代谢产物之间的转化关系进行梳理。如图 2 所示，采用蓝色标记原型蒽醌苷元类成分，红色标记其相应代谢产物，未标注则表示化合物参与转化。结果显示，多个不同原形成分可经代谢生成相同产物，导致“多对一”的代谢特征。大黄素甲基化和洋地黄蒽醌去羟基化均可生成大黄素甲醚；大黄素甲醚进一步发生氧化反应，可生成大黄素-8-甲醚和 2-羟基-大黄素-1-甲醚两种同分异构体^[17-18]。这些次级代谢产物又可作为新的“原型”成分参与 II 相代谢过程，生成如 **M28**、**M43**、**M45** 等代谢物，从而形成多层次、多路径的代谢网络，增加了“原型-代谢物”关系的复杂性。

表2 生、熟大黄在MCAO/R大鼠血浆和脑组织的代谢产物表征

Table 2 Characterization of metabolic products of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in plasma and brain tissue of MCAO/R rats

序号 _{t_R/min}	分子式	原型成分	代谢类型	m/z		误差 (×10 ⁻⁶)	离子碎片 (m/z)	离子 模式	血浆		脑组织	
				理论值	实测值				RR	PR	RR	PR
M1	1.34 C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₆	大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷 ^[14]	脱水+脱葡萄糖基	317.145 3	317.145 0	0.95	317.145 7, 299.572 7, 156.278 3	[M+H] ⁺	+	+	-	-
M2	5.83 C ₁₇ H ₁₁ NO ₇ S	2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 芦荟大黄素 ^{&} 羟基大黄素 ^{&} 大黄素 ^{&} 木犀草素 ^{&} protoapigenone ^{&} 大黄酸 ^{&}	脱水+脱氢化+牛磺酸结合 四氢化+牛磺酸结合 脱水+脱氢化+牛磺酸结合 四氢化+牛磺酸结合 脱水+脱氢化+牛磺酸结合 脱水+脱氢化+牛磺酸结合 脱水+牛磺酸结合	372.019 3	372.019 5	-0.54	372.019 3, 225.146 7	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M3	6.76 C ₆ H ₁₁ NO	D-(+)-proline ^{&}	脱水+还原+甲基化	114.091 3	114.091 4	-0.88	114.091 6, 81.372 1	[M+H] ⁺	+	+	+	+
M4	7.12 C ₁₇ H ₁₈ O ₈	香橙素 ^{&} 圣草酚 ^{&}	水合+还原+乙酰化 水合+还原+乙酰化	351.105 8	351.105 7	0.28	351.104 7, 339.871 6, 249.062 0	[M+H] ⁺	+	+	-	-
M5	7.23 C ₂₂ H ₂₄ O ₁₂	2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 香叶木素 ^{&} 大黄素甲醚 ^[15] 芦荟大黄素-8-O-β-葡萄糖苷 ^{&} 大黄素-8-甲醚 ^{&} 大黄素蒽酮 ^{&} 大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷 ^{&} 大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷 ^[14]	水合+葡萄糖基化 水合+葡萄糖基化 水合+羟基化+葡萄糖基化 水合+羟基化+甲基化 水合+羟基化+葡萄糖基化 水合+还原+葡萄糖基化 水合+还原+甲基化 脱氢化+羟基化+乙酰化	479.118 8	479.118 6	0.42	479.117 6, 303.087 0, 285.076 3	[M-H] ⁻	+	+	+	+
M6	7.33 C ₂₄ H ₂₂ O ₁₂	大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷 ^{&} 大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷 ^[14]	脱氢化+羟基化+乙酰化	503.116 8	503.116 5	0.60	503.116 0, 466.116 6, 327.083 5	[M+H] ⁺	+	+	-	-
M7	7.42 C ₂₁ H ₁₈ O ₁₃ S	大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷 ^{&}	脱水+还原+硫酸化	509.038 7	509.038 0	1.38	509.036 7, 333.007 0, 253.050 2	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M8	7.48 C ₂₁ H ₁₄ O ₁₀	2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟大黄素 ^[15] 大黄酚 ^{&} 羟基大黄素 ^[12] 大豆苷元 ^[12] 大黄素 ^{&} 大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷 ^{&} 芦荟大黄素-8-O-β-葡萄糖苷 ^{&} 异牡荆素 ^{&} 木犀草素 ^{&} protoapigenone ^{&} 大黄酸 ^[16]	双脱水化+葡萄糖醛酸化 四氢化+葡萄糖醛酸化 脱水+脱氢化+葡萄糖醛酸化 四氢化+葡萄糖醛酸化 双脱水化+葡萄糖醛酸化 四氢化+葡萄糖醛酸化 脱水+脱氢化+葡萄糖醛酸化 六氢化 六氢化 脱氢化+脱氢化+脱氢化 双脱水+葡萄糖醛酸化 双脱水+葡萄糖醛酸化 脱水+脱氢化+葡萄糖基化	425.052 1	425.052 9	-1.88	425.085 7, 273.777 9, 227.071 3	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M9	7.57 C ₁₆ H ₁₆ O ₉ S	大黄素甲醚 ^[17] 黄豆黄素 ^{&} 大黄素-8-甲醚 ^{&}	水合+还原+硫酸化 水合+还原+硫酸化 水合+还原+硫酸化	383.043 8	383.043 5	0.78	383.044 5, 303.088 2, 285.077 4	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M10	7.85 C ₁₈ H ₁₂ O ₈	2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 香叶木素 ^{&} 大黄酸甲酯 ^{&}	脱氢化+羟基化+乙酰化 脱氢化+羟基化+乙酰化 羟基化+乙酰化	355.046 5	355.046 0	1.41	355.046 7, 311.056 9, 251.038 7	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M11	7.92 C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₁₀ S	3-羟基苯甲酸 ^{&} 4-羟基苯甲酸 ^{&}	羟基化+谷胱甘肽 羟基化+谷胱甘肽	458.088 5	458.088 8	-0.65	458.082 6, 389.270 3, 264.918 4	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M12	7.99 C ₁₁ H ₁₀ O ₄	对羟基肉桂酸 ^{&}	乙酰化	207.065 1	207.065 2	-0.48	207.065 9, 161.060 0, 151.038 6	[M+H] ⁺	+	+	-	-
M13	8.09 C ₂₉ H ₄₈ O ₁₂	没食子酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷 ^[12]	水合+棕榈酰化	589.319 3	589.319 5	-2.20	589.320 1, 325.188 5, 244.129 1	[M+H] ⁺	+	+	-	-
M14	8.26 C ₂₁ H ₁₈ O ₁₄ S	大黄素-8-O-β-D-葡萄糖苷 ^[18] 芦荟大黄素-8-O-β-葡萄糖苷 ^{&} 异牡荆素 ^{&} 大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷 ^[18]	脱氢化+羟基化+硫酸化 脱氢化+羟基化+硫酸化 脱氢化+羟基化+硫酸化 硫酸化	525.033 7	525.033 9	-0.38	525.033 1, 445.078 2, 349.001 8, 269.045 1	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M15	8.80 C ₂₁ H ₂₂ O ₁₂ S	芦荟苷 ^{&} 芦荟素B ^{&}	硫酸化 硫酸化	497.075 8	497.075 3	1.01	497.077 7, 417.119 2, 321.043 6, 241.087 0	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M16	8.98 C ₁₅ H ₁₆ O ₆ S	大黄素蒽酮 ^{&}	水合+还原+硫酸化	355.048 9	355.048 2	1.97	355.047 3, 311.056 9, 251.038 7	[M-H] ⁻	+	+	-	-

表 2 (续)

序号	t_R/min	分子式	原型成分	代谢类型	m/z		误差 ($\times 10^{-6}$)	离子碎片 (m/z)	离子 模式	血浆		脑组织	
					理论值	实测值				RR	PR	RR	PR
M17	9.04	$C_{28}H_{30}O_{14}$	大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷 ^{&}	脱水+葡萄糖基化	589.153 4	589.153 7	-0.51	589.153 1, 283.082 2	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M18	9.65	$C_{11}H_{10}O_3$	对羟基肉桂酸 ^{&}	脱水+还原+乙酰化	189.055 5	189.055 9	-2.12	189.055 6, 146.037 0	[M-H] ⁻	+	+	+	+
M19	10.26	$C_{37}H_{52}O_{10}$	芦荟苷 ^{&} 芦荟素B ^{&}	棕榈酰化 棕榈酰化	657.366 3	657.366 1	0.30	657.367 4, 428.791 2, 355.396 7	[M+H] ⁺	+	+	-	-
M20	10.55	$C_{15}H_{10}O_9S$	2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&}	硫酸化	364.997 1	364.997 3	-0.55	364.354 7, 285.040 1, 189.055 6	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M21	10.61	$C_{22}H_{18}O_9$	2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 洋地黄萜酮 ^{&} 香叶木素 ^{&} 大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷 ^{&} 大黄素甲醚 ^[18] 芦荟大黄素-8-O- β -葡萄糖苷 ^{&} 黄豆黄素 ^{&} 异牡荆素 ^{&} 大黄素-8-甲醚 ^{&} 芦荟苦素 ^{&}	脱水+脱水+葡萄糖基化 脱水+葡萄糖醛酸化 脱水+脱水+葡萄糖基化 脱水+脱氢化+甲基化 脱水+脱氢化+葡萄糖基化 脱水+脱氢化+甲基化 脱水+脱氢化+葡萄糖基化 脱水+脱氢化+甲基化 脱水+脱氢化+葡萄糖基化 脱水+还原+乙酰化	425.085 9	425.085 6	0.71	425.085 7, 373.777 9, 269.082 1, 227.071 3	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M22	11.57	$C_{21}H_{24}O_9$	儿茶素 ^{&} 表儿茶素 ^{&} 5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟大黄素 ^{&} 大黄酚 ^[15] 大黄素 ^[15] 大黄素萜酮 ^{&}	脱水+葡萄糖基化 脱水+葡萄糖基化 水合+葡萄糖基化 还原+葡萄糖基化 水合+葡萄糖基化 还原+葡萄糖基化 羟基化+葡萄糖基化	419.134 6	419.134 5	0.24	419.134 6, 351.055 7, 243.102 4	[M-H] ⁻	+	+	+	+
M23	12.05	$C_{21}H_{22}O_{10}$	儿茶素 ^{&} 表儿茶素 ^{&} 5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟大黄素 ^{&} 大黄酚 ^[15] 大黄素 ^[15] 大黄素萜酮 ^{&}	脱水+葡萄糖基化 脱水+葡萄糖基化 水合+葡萄糖基化 还原+葡萄糖基化 水合+葡萄糖基化 还原+葡萄糖基化 羟基化+葡萄糖基化	433.113 7	433.113 2	1.15	433.113 2, 371.112 8, 299.093 6	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M24	13.90	$C_{17}H_{14}O_6$	儿茶素 ^{&} 表儿茶素 ^{&} 2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟大黄素 ^{&} 大黄酚 ^{&} 香橙素 ^{&} 香叶木素 ^{&} 大黄素 ^{&} 大黄素萜酮 ^{&} 圣草酚 ^{&} 大黄酸 ^{&}	脱水+乙酰化 脱水+乙酰化 甲基化 水合+乙酰化 还原+乙酰化 水合+乙酰化 脱水+还原+乙酰化 甲基化 还原+乙酰化 羟基化+乙酰化 脱水+还原+乙酰化 还原+甲基化	313.071 8	313.071 6	0.64	313.072 7, 269.045 5, 225.057 1	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M25	14.41	$C_{21}H_{16}O_7$	5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟苷 ^{&} 芦荟素B ^{&} 大黄酚 ^{&} 大豆苷元 ^{&}	双脱水化+葡萄糖基化 双脱水化+脱氢化 双脱水化+脱氢化 双脱水化+葡萄糖基化 双脱水化+葡萄糖基化	379.082 9	379.082 4	1.32	379.082 9, 298.042 9, 243.033 7	[M-H] ⁻	+	+	-	-
M26	14.98	$C_{23}H_{18}O_9$	大黄素-8-O- β -D-葡萄糖苷 ^[18] 芦荟大黄素-8-O- β -葡萄糖苷 ^{&} 异牡荆素 ^{&}	双脱水化+乙酰化 双脱水化+乙酰化 双脱水化+乙酰化	439.100 2	439.100 6	-0.91	439.098 8, 313.056 6, 277.046 8, 185.042 4	[M+H] ⁺	+	+	+	+
M27	15.42	$C_{21}H_{20}O_{10}$	儿茶素 ^{&} 表儿茶素 ^{&} 5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟大黄素 ^{&} 芦荟苦素 ^{&} 大黄酚 ^[11] 大豆苷元 ^{&} 香橙素 ^{&} 大黄素 ^{&} 大黄素萜酮 ^{&} 圣草酚 ^{&}	脱水+脱氢化+葡萄糖基化 脱水+脱氢化+葡萄糖基化 羟基化+葡萄糖基化 葡萄糖基化 四氢化+乙酰化 羟基化+葡萄糖基化 羟基化+葡萄糖基化 脱水+葡萄糖基化 葡萄糖基化 葡萄糖醛酸化 脱水+葡萄糖基化	431.098 3	431.098 7	-0.93	431.098 0, 350.884 2, 270.053 2	[M-H] ⁻	+	+	-	-

表2 (续)

序号	t_R/min	分子式	原型成分	代谢类型	m/z		误差 ($\times 10^{-6}$)	离子碎片 (m/z)	离子 模式	血浆			脑组织		
					理论值	实测值				RR	PR	RR	PR	RR	PR
M28	16.61	$C_{15}H_{10}O_6S$	儿茶素 ^{&} 表儿茶素 ^{&} 2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟大黄素 ^[12] 大黄酚 ^[18] 羟基大黄素 ^{&} 大豆苷元 ^[12] 香橙素 ^{&} 大黄素 ^{&} 大黄素蒽酮 ^{&} 圣草酚 ^{&} 木犀草素 ^{&} protoapigenone ^{&}	脱水+脱氢化+硫酸化 脱水+脱氢化+硫酸化 脱水+还原+硫酸化 羟基化+硫酸化 硫酸化 羟基化+硫酸化 脱水+还原+硫酸化 羟基化+硫酸化 脱水+硫酸化 硫酸化 脱氢化+羟基化+硫酸化 脱水+硫酸化 脱水+还原+硫酸化 脱水+还原+硫酸化	349.002 2	349.002 7	-1.43	349.000 9, 293.165 3, 269.047 5	[M-H] ⁻	+	+	-	-	-	-
M29	16.91	$C_{21}H_{34}O_4$	<i>D</i> -(+)-proline ^{&}	脱氢化+棕榈酰化	351.253 0	351.256 0	-8.54	351.251 9, 293.987 8, 214.995 5	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M30	17.12	$C_{14}H_{10}O_3$	白藜芦醇 ^{&}	脱氢化	225.055 6	225.055 8	-0.89	225.056 4, 163.293 8	[M-H] ⁻	+	+	-	-	-	-
M31	17.36	$C_{15}H_8O_4$	儿茶素 ^{&} 表儿茶素 ^{&} 2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 5,2-二羟基黄酮 ^{&} 芦荟大黄素 ^{&} 大黄酚 ^{&} 羟基大黄素 ^{&} 大豆苷元 ^[12] 香橙素 ^{&} 大黄素 ^{&} 大黄素蒽酮 ^{&} 圣草酚 ^{&} 木犀草素 ^{&} protoapigenone ^{&}	双脱水化+脱氢化 双脱水化+脱氢化 双脱水化+还原 脱氢化 脱水 脱氢化 双脱水化+还原 脱氢化 双脱水化 脱水 四氢化 双脱水化 双脱水化+还原 双脱水化+还原	313.071 8	313.071 9	-0.32	313.072 7, 269.045 5, 225.057 1	[M-H] ⁻	+	+	+	+	+	+
M32	17.86	$C_{23}H_{34}O_4$	3-羟基苯甲酸 ^{&}	脱氢化+棕榈酰化	375.251 3	375.251 7	-1.07	375.251 6, 162.820 2	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M33	20.31	$C_{23}H_{16}O_{12}$	大黄素-8- O - β -D-葡萄糖苷 ^{&}	四氢化+乙酰化	485.069 2	485.069 4	-0.41	485.070 2, 430.265 3, 287.007 8	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M34	21.56	$C_{14}H_8O_3$	白藜芦醇 ^{&}	四氢化	223.039 9	223.039 6	1.35	223.039 6, 207.258 8, 195.044 7	[M-H] ⁻	+	+	+	+	+	+
M35	21.97	$C_{14}H_{10}O_5$	白藜芦醇 ^{&}	脱氢化+双羟基化	257.045 5	257.045 1	1.56	257.044 4, 239.035 0, 211.039 6	[M-H] ⁻	+	+	+	+	+	+
M36	22.43	$C_{14}H_8O_4$	白藜芦醇 ^{&}	四氢化+羟基化	239.034 9	239.034 5	1.67	239.034 9, 211.040 1, 183.045 2	[M-H] ⁻	+	+	-	-	-	-
M37	22.89	$C_{10}H_{12}O$	覆盆子酮葡萄糖苷 ^{&}	去葡萄糖基化	149.096 1	149.096 5	-2.68	149.096 0, 133.064 8	[M+H] ⁺	+	+	+	+	+	+
M38	24.90	$C_{31}H_{44}O_5$	大黄素蒽酮 ^{&}	还原+棕榈酰化	497.323 8	497.323 8	0.00	497.323 3, 213.336 3	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M39	25.07	$C_{16}H_{22}O_{10}S$	覆盆子酮葡萄糖苷 ^{&}	硫酸化	407.102 0	407.102 5	-1.23	407.101 9, 351.039 6, 239.047 6	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M40	25.18	$C_{21}H_{32}O_{12}S$	大黄素-8- O - β -D-葡萄糖苷 ^[11]	硫酸化	507.155 1	507.155 6	-0.99	507.332 7, 447.133 4, 296.188 4, 248.005 8	[M-H] ⁻	+	+	-	-	-	-
M41	25.42	$C_{24}H_{22}O_{10}$	大黄素甲醚-8- O -葡萄糖苷 ^{&}	脱水+乙酰化	471.130 7	471.130 9	-0.42	471.132 8, 443.148 8, 361.108 5	[M+H] ⁺	+	+	+	+	+	+
M42	25.86	$C_{23}H_{32}O_5$	没食子酸 ^[12]	脱水+脱氢化+棕榈酰化	389.230 5	389.230 9	-1.03	389.230 2, 328.321 0, 284.294 9	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M43	26.45	$C_{21}H_{26}N_2O_7$	大黄素甲醚 ^{&} 大黄素-8-甲醚 ^{&}	水合+还原+鸟氨酸结合 水合+还原+鸟氨酸结合	419.183 1	419.183 7	-1.43	419.183 3, 357.232 6, 158.861 0	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M44	26.65	$C_{31}H_{46}O_6$	大黄素蒽酮 ^{&}	水合+还原+棕榈酰化	515.334 4	515.334 0	0.78	515.334 0, 413.223 7	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M45	26.78	$C_{32}H_{42}O_6$	2-羟基-大黄素-1-甲醚 ^{&} 洋地黄萜酮 ^{&}	脱水+还原+棕榈酰化 羟基化+棕榈酰化	523.304 4	523.304 2	0.38	523.438 7, 493.808 1, 372.347 9	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M46	27.21	$C_{19}H_{16}O_7$	芦荟苦素 ^{&}	双脱水+脱氢化	355.082 2	355.082 9	-1.97	355.082 2, 311.092 6, 254.058 0	[M-H] ⁻	+	+	-	-	-	-
M47	27.46	$C_{21}H_{41}NO_4$	<i>D</i> -(+)-proline ^{&}	水合+棕榈酰化	372.310 9	372.310 5	1.07	372.347 5, 325.329 6, 303.839 9	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M48	28.22	$C_{32}H_{46}O_6$	洋地黄萜酮 ^{&}	水合+还原+棕榈酰化	525.319 8	525.319 4	0.76	525.318 9, 457.331 6, 389.271 6, 277.245 5	[M-H] ⁻	+	+	-	-	-	-
M49	28.94	$C_{26}H_{26}N_2O_9$	大黄素-8- O - β -D-葡萄糖苷 ^{&} 芦荟大黄素-8- O - β -葡萄糖苷 ^{&}	双脱水+鸟氨酸结合 双脱水+鸟氨酸结合	511.171 0	511.176 0	-9.78	511.168 9, 455.106 1, 211.018 8	[M+H] ⁺	+	+	-	-	-	-
M50	29.73	$C_{30}H_{44}O_6$	白藜芦醇 ^{&}	水合+羟基化+棕榈酰化	499.304 0	499.304 5	-1.00	499.303 6, 431.316 7, 276.033 9	[M-H] ⁻	+	+	-	-	-	-

[&]数据库匹配及质谱裂解推测; RR-生大黄; PR-熟大黄; “-”表示未检测到, “+”表示检测到。

[&] means database matching and mass spectrometry fragmentation prediction; RR-raw *Rhei Radix et Rhizoma*; PR-processed *Rhei Radix et Rhizoma*; “-” indicates not detected, “+” indicates detected.

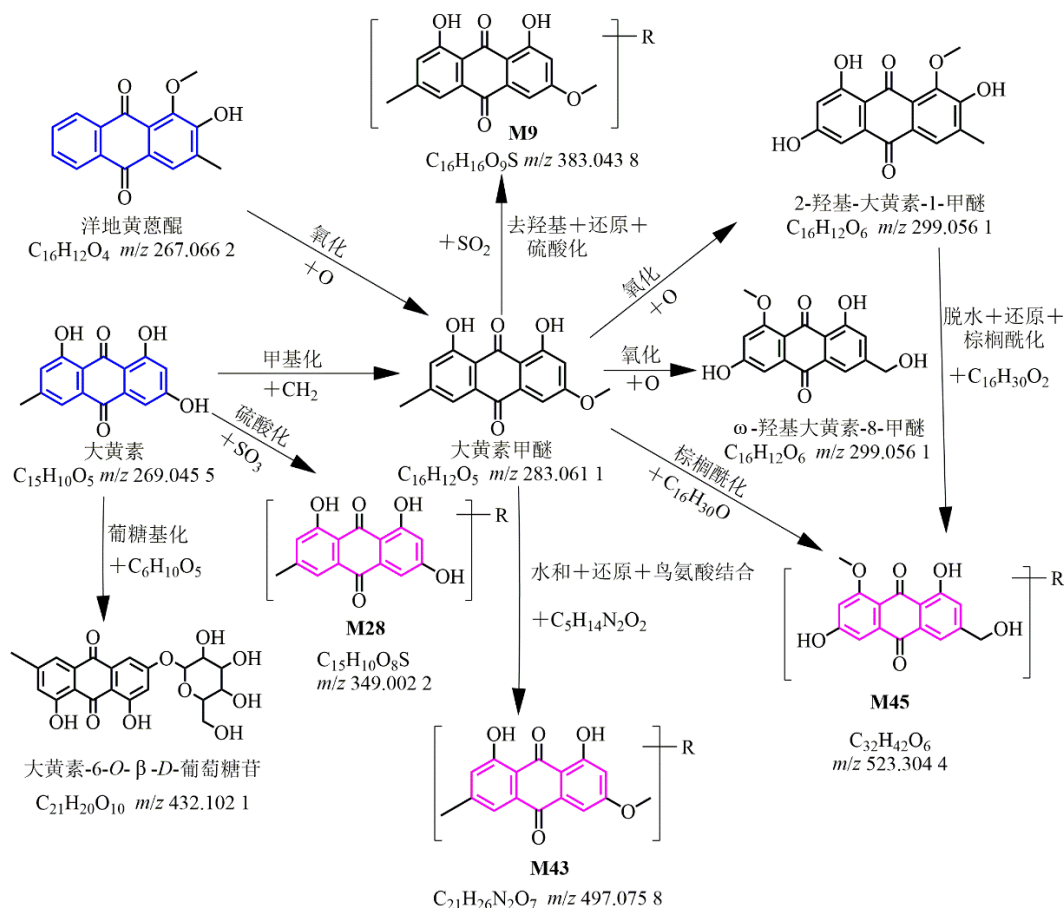


图2 原型成分-代谢产物相互转化

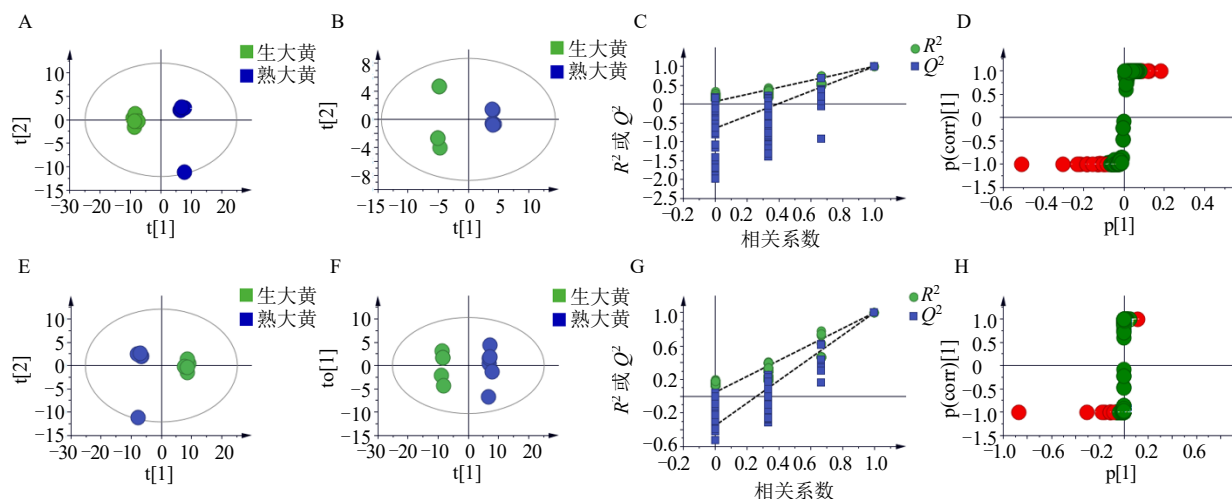
Fig. 2 Network associations between prototype components and metabolite

3.3 生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠体内代谢差异研究

将 MCAO/R 大鼠 ig 生大黄、熟大黄提取物后血浆中的峰面积数据导入 SIMCA 14.1 软件, 多元统计分析结果见图 3。PCA 模型 (图 3-A) 显示生大黄组和熟大黄组样本明显区分, 表明 2 组大鼠代谢轮廓具有显著差异, 生大黄和熟大黄的 OPLS-DA 结果 (图 3-B) 表明模型具有较高的解释率及预测率。200 次模型验证结果 (图 3-C) 表明未产生过拟合, 模型可靠。结合 S-plot 图 (图 3-D), 以 $VIP > 1$ 和 t 检验 $P < 0.05$ 为标准筛选潜在差异代谢物, 共筛选出 23 个化合物 (图 4), 包括 11 个蒽醌类、4 个黄酮类、2 个鞣质类、1 个二苯乙烯类、5 个代谢产物。其中, 大黄素、芦荟大黄素、2-羟基大黄素、2-羟基-大黄素-1-甲醚、洋地黄葱醌、没食子酸-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、没食子酸、M3、M22、M35 共 10 种成分在熟大黄组中显著上调, 大黄酚-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素甲醚-8-O-葡萄糖苷、芦荟大黄素-6-O-β-D-葡萄糖苷、大黄酸-8-O-β-D-葡萄糖苷、大黄素-6-O-β-D-葡萄糖苷、大黄酸甲酯、大

黄酚、白藜芦醇-4-O-葡萄糖苷、3'-C-glucosylisiquiritigenin、D-(+)-proline、Eriodictyol、M26、M31 共 13 个成分在熟大黄组中显著下调。大黄中具有强烈泻下作用的结合型蒽醌类成分 (如蒽醌葡萄糖苷) 及具收敛性的鞣质类成分含量明显降低, 而游离型蒽醌的相对含量显著升高。这一变化趋势与其传统药性“生泻熟补”的转变相吻合, 表明炮制通过调控活性成分的体内吸收, 实现了药效方向的调整, 为阐释熟大黄缓和泻下、增强活血功效的科学内涵提供依据。

与血浆一致的筛选标准 ($VIP > 1$, $P < 0.05$), 生大黄组、熟大黄组大鼠脑组织中共筛选出 8 种差异成分, 包括 4 种原型成分和 4 种代谢产物。其中, 大黄素甲醚、大黄酚、没食子酸及代谢产物 M34、M35 含量在熟大黄组脑组织中显著上调; 而大黄酸、M5 和 M31 在熟大黄组中显著下调, 多元统计分析结果见图 3-E~H。经酒蒸后, 部分游离型蒽醌类成分在脑组织中的含量增加, 其可能具有活血化瘀、神经保护等潜在作用, 为脑组织的可视化提供



A、E-PCA 图；B、F-OPLS-DA 图；C、G-置换检验图；D、H-S-Plot 图。

A, E-PCA plots; B, F-OPLS-DA plots; C, G-permutation test plots; D, H-S-plot.

图3 生、熟大黄组血浆 (A~D) 和脑组织匀浆 (E~H) 的多元统计分析图

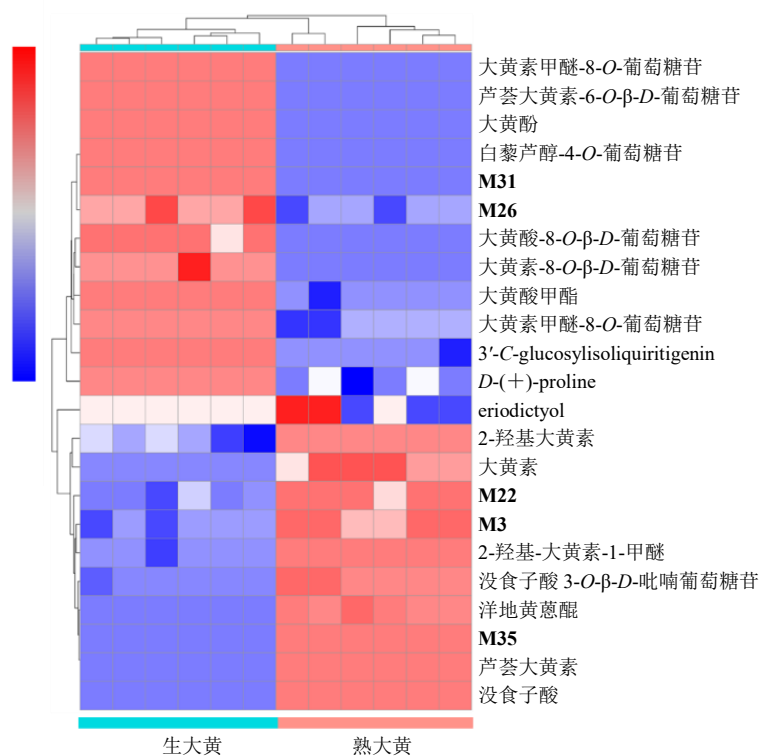
Fig. 3 Multivariate statistical analysis graphs of plasma (A~D) and brain tissue homogenates (E~H) in raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* groups

图4 生、熟大黄组差异性成分平均峰面积的热图

Fig. 4 Heat map of average peak areas of differential compounds in raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* groups

潜在的物质基础。BBB 是血液与脑组织之间的分界面，具有高度选择性通透性，可有效调控外源性物质向中枢神经系统的转运。没食子酸和代谢产物 M31 在生、熟大黄组中均可进入脑组织，且其在血浆与脑组织中的相对含量变化趋势一致，可能作为

共有的中枢活性物质参与神经保护作用。相比之下，多数在血浆中检测到的差异成分未能在脑组织中检出，主要受限于 BBB 及体内代谢转化；而部分仅在脑组织中富集的特异性成分，则反映了局部代谢活化或特定转运机制的存在。

3.4 DESI-MSI 可视化分析生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠脑组织的空间分布差异性

大脑中动脉是供应大脑半球血液的主要血管，其供血区域包括额叶、顶叶、颞叶皮质区以及纹状体（尾状核、豆状核），这些区域在 MCAO/R 模型中构成缺血损伤的核心病灶区。而围绕核心区的半暗带是急性期干预（如溶栓、取栓）挽救脑组织的关键靶区，及时恢复血流可有效减少梗死扩展。相比之下，海马区、中脑、小脑及下丘脑等区域非大脑中动脉主导供血，在早期缺血阶段受损较轻^[11]。为进一步解析生、熟大黄活性成分在不同病理区域的中枢暴露特征，通过 DESI-MSI 对脑冷冻切片进行原位可视化分析，8 个差异成分的空间分布见图 5。结果显示，各成分并非均匀分布于全脑，而是呈现明显的区域选择性富集，且其相对丰度变化趋势与脑组织匀浆定量结果高度一致，验证了数据的可

靠性。DESI-MSI 分析显示，大黄酚、大黄素甲醚、大黄酸等蒽醌类成分在皮质区、海马区、中脑含量较高，在纹状体和中脑中度分布；没食子酸、**M31** 在熟大黄组的纹状体和半暗带较强；白藜芦醇的代谢产物 **M34** 和 **M35** 在熟大黄组的纹状体和半暗带呈现特异性富集。**M5** 在中脑强度最高，在其他部位也有少量分布。生大黄以原型蒽醌为主，入脑成分偏重于高脂溶性结构，分布广泛但靶向性弱；而熟大黄经酒蒸后，部分苷类成分水解为苷元，同时促进生成如 **M31**、**M34** 等代谢物在脑内的暴露水平，尤其纹状体等治疗靶区富集更为明显。上述结果表明，入脑的成分富集于大脑中动脉核心病灶区（皮质区、纹状体）和非梗死区（如海马区、中脑等）特定功能区域，表明生、熟大黄可能通过原型成分及活性代谢物的脑组织的区域性富集，发挥潜在的神经保护作用。

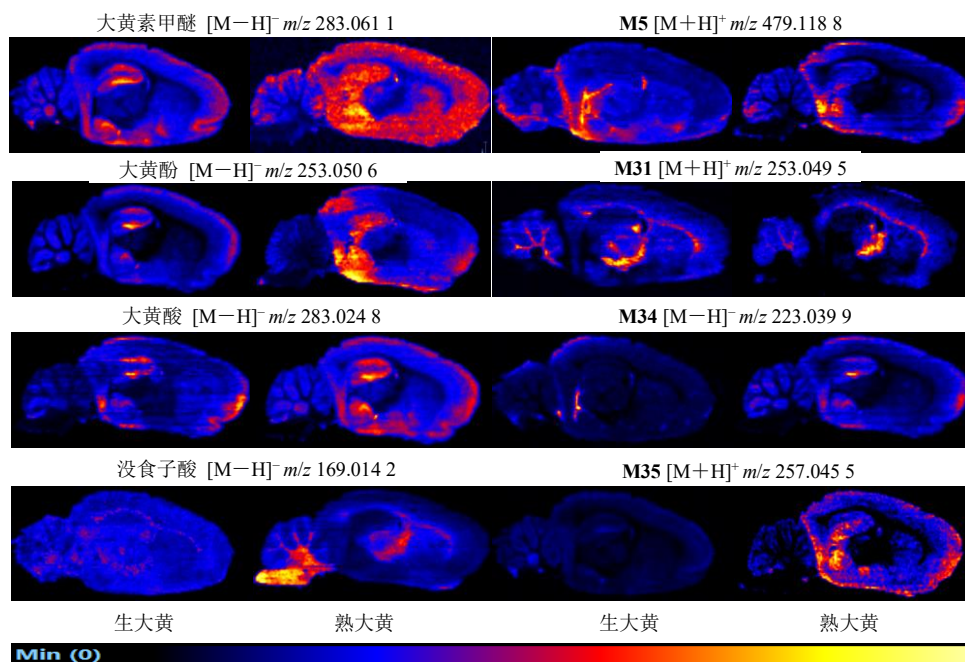


图 5 生、熟大黄在 MCAO/R 大鼠脑组织的差异性成分可视化分析

Fig. 5 Visual analysis of differential components of raw and processed *Rhei Radix et Rhizoma* in brain tissue of MCAO/R rats

4 讨论

卒中病位在脑，脑窍损伤则神明失焉^[19]。中医药理论认为“气机不畅、瘀血阻滞”是缺血性脑卒中的病机之一，行气活血、散瘀止痛是治疗脑卒中的重要治则^[16]。急性缺血性脑卒中发作后数小时内即可出现 BBB 的破坏，氧化应激、炎症反应、细胞损伤及转胞吞作用等多种机制共同作用会导致通

透性增加，通透性的改变可能促进药物向脑内递送，进而改善 BBB 功能及预后^[20-21]。中药通过多成分、多靶点的协同作用调控机体的动态平衡，在靶器官的分布及规律是阐释最终“效应成分”的重要基础。本研究基于 UPLC-MS/MS 技术共鉴定出 109 个原型成分和代谢产物，其中，大黄酚、没食子酸及其代谢产物 **M31** 为生、熟大黄共有的入脑成分，

且其在血浆与脑组织中的相对含量变化趋势一致,表明这些成分具有良好的 BBB 穿透能力,可能是介导神经保护作用的核心药效物质。然而,部分血浆差异成分可能由于其空间分布主要局限于介导免疫调节、血管舒张等外周系统,而不直接参与脑部病理过程。多数在血浆中检测到的差异性成分未能在脑组织中检出,这主要受限于 BBB 的选择通透性以及体内代谢转化的影响。例如,大黄素甲醚在肝脏中葡萄糖醛酸化,形成水溶性代谢物难以通过 BBB^[17]。相反,部分仅在脑组织中富集的特异性成分(如 M5、M34、M35),则反映脑组织中可能将血浆中的前体成分转化为活性代谢物,这些代谢物在脑内积累但血浆中浓度低。例如, M31 可能在大脑中降解或转化为其他物质,导致其相对含量下降。原型成分可在体内动态转化为多种极性更高的代谢产物,部分代谢物可能通过脱水、脱葡萄糖基重新释放出游离原型,说明其在血液循环乃至脑组织分布过程中,存在原型-代谢物的转化。因此,阐明原型成分与代谢产物之间的相互转化规律,可有效说明原形成分在体内的潜在存在形式,进而为揭示其作用机制提供重要依据。

脑组织冷冻切片质谱成像结果与脑组织结构契合度极高,能够准确地显示脑组织中物质的分布情况。已有研究表明,大黄素、大黄酚、芦荟大黄素、大黄酸及没食子酸等原型成分在血瘀模型大鼠和家兔中均表现出显著的活血化瘀作用^[22-23]。结果显示,熟大黄中大黄素甲醚与大黄酚在海马区、中脑及皮质区的离子响应强度显著高于生大黄,这一分布特征与缺血性卒中后神经修复的关键脑区高度契合。大黄酚具显著抗氧化性,能够调控 Toll 样受体 4/核因子- κ B 通路抑制炎症反应^[16];大黄素甲醚调控核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 轴与线粒体自噬^[9,18],二者在脑组织存在明显区域富集特征,是熟大黄“增效减毒、靶向脑窍”的物质基础。大黄酚等蒽醌类成分与没食子酸在脑内互补的区域分布,在治疗缺血性脑卒中展现出协同增效潜力^[11],前者主要富集于皮质与海马区,后者则在纹状体具有更高分布。

据文献报道,与生大黄相比,熟大黄血浆中部分蒽醌苷类成分显著下降,而游离蒽醌显著上升,推测是由于大黄酒蒸过程中的热效应促进了水解反应^[15,18,24]。游离蒽醌类成分(如大黄素、大黄酚)已被证实具有抑制血小板聚集、改善微循环、减轻

脑水肿等多重药理活性^[13-19],而其在海马区和皮质区域的特异性分布,表明这些成分可能通过调节神经血管单元功能、抑制炎症反应等途径发挥脑保护作用。本研究通过 UPLC-MS/MS 和 DESI-MSI 分析发现,大黄经酒蒸炮制后,促进结合蒽醌向游离蒽醌及活性小分子代谢物的转化,增加其脑内海马区、皮质区、中脑区富集水平。这一发现将为大黄“生熟异治”的传统理论提供现代科学依据,也为挖掘其防治缺血性疾病的物质基础和机制奠定了基础,为指导临床精准用药提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡恩. 大黄靶向肠道菌群-代谢物-脑轴治疗脑出血的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2023.
- [2] 王艳敏, 江垭霓, 徐艳蕊, 等. 基于 UHPLC Q-Exactive Orbitrap MS 结合特征分子网络技术的大承气汤化学成分快速分析 [J]. 中草药, 2025, 56(18): 6531-6557.
- [3] 王云, 张雪, 麻印莲, 等. 熟大黄的炮制、药效及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(24): 219-226.
- [4] Wang K, Guan D S, Zhao X, *et al.* Proteomics and metabolomics of raw rhubarb and wine-processed rhubarb in the treatment of rats with intracerebral hemorrhage [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1670.
- [5] 黄明敏. 脑脉通抗缺血再灌注损伤的药效物质及作用机制探讨 [D]. 广州: 广东药科大学, 2021.
- [6] Mao M J, Cao X Q, Liang Y H, *et al.* Neuroprotection of rhubarb extract against cerebral ischaemia-reperfusion injury via the gut-brain axis pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155254.
- [7] Lee S W, Hwang B S, Kim M H, *et al.* Inhibition of LFA-1/ICAM-1-mediated cell adhesion by stilbene derivatives from *Rheum undulatum* [J]. *Arch Pharmacol Res*, 2012, 35(10): 1763-1770.
- [8] Wang S Y, Sun X Z, An S, *et al.* High-throughput identification of organic compounds from *Polygoni Multiflori Radix Praeparata* (Zhiheshouwu) by UHPLC-Q-exactive orbitrap-MS [J]. *Molecules*, 2021, 26(13): 3977.
- [9] 汪祺, 杨建波, 王莹, 等. 大黄素甲醚大鼠体内毒代动力学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(19): 1666-1672.
- [10] Xu J, Liu T T, Pan F Z, *et al.* Rhubarb with different cooking methods restored the gut microbiota dysbiosis and SCFAs in ischemic stroke mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(8): 10228-10244.
- [11] Zheng F, Guo X H, Zhang W, *et al.* Insights into the

- functional characteristics of rhubarb (*Rheum officinale* Baill) treatment on experimental traumatic brain injury through network pharmacology with metagenomics [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156853.
- [12] 杨彦涛, 李卓伦, 周霖, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术的肾康注射液在大鼠体内代谢产物的鉴定及代谢途径分析 [J]. 中草药, 2024, 55(3): 730-745.
- [13] Zhang J, Fu Y D, Li L, *et al.* Pharmacokinetic comparisons of major bioactive components after oral administration of raw and steamed rhubarb by UPLC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 171: 43-51.
- [14] 李小云, 何航昀, 王茂栋, 等. 能量分辨质谱法准确鉴定大黄酚和大黄素甲醚葡萄糖醛酸化代谢产物结构及实验验证 [J]. 分析化学, 2025, 53(4): 652-659.
- [15] 康朝霞, 孙娥, 郭舒臣, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 研究掌叶大黄酒蒸前后的化学成分变化 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5033-5049.
- [16] 马银双, 梁亦浓, 康心如, 等. 基于动物模型研究大黄酚对脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制 [J]. 神经药理学报, 2025, 15(03): 61-62.
- [17] 董萍萍, 王少平, 王喻淇, 等. UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap HR-MS 分析大黄素甲醚在大鼠体内的代谢产物 [J]. 中成药, 2021, 43(12): 3524-3531.
- [18] Zhou P, Zhang J, Xu Y D, *et al.* Simultaneous quantification of anthraquinone glycosides, aglycones, and glucuronic acid metabolites in rat plasma and tissues after oral administration of raw and steamed rhubarb in blood stasis rats by UHPLC-MS/MS [J]. *J Sep Sci*, 2022, 45(2): 529-541.
- [19] 何伟伟, 杨一帆, 张慧, 等. 醒脑解郁方对 PSD 模型大鼠皮层及海马神经元突触可塑性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(21): 4017-4023.
- [20] 康朝霞, 孙娥, 郭舒臣, 等. 基于 UPLC-Q/TOF-MS 研究掌叶大黄酒蒸前后的化学成分变化 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5033-5049.
- [21] 何伟伟, 杨一帆, 张慧, 等. 醒脑解郁方对 PSD 模型大鼠皮层及海马神经元突触可塑性的影响 [J]. 时珍国医国药, 2025, 36(21): 4017-4023.
- [22] Guan Q X, Liang S W, Wang Z H, *et al.* ¹H NMR-based metabonomic analysis of the effect of optimized rhubarb aglycone on the plasma and urine metabolic fingerprints of focal cerebral ischemia-reperfusion rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(1): 65-75.
- [23] Zhao D, Feng S X, Zhang H J, *et al.* Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of five rhubarb anthraquinones in rats after oral administration of effective fraction of anthraquinones from *Rheum officinale* [J]. *Xenobiotica*, 2021, 51(8): 916-925.
- [24] Zhang J, Fu Y D, Li L, *et al.* Pharmacokinetic comparisons of major bioactive components after oral administration of raw and steamed rhubarb by UPLC-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 171: 43-51.

[责任编辑 李亚楠]