

体外共孵育法探究早发性卵巢功能不全大鼠肠道菌群介导的菟丝子-枸杞子药对代谢转化规律

胡 扬^{1,2,3}, 宗 政^{1#}, 解利东¹, 陈鹰翔^{2,3}, 刘树森¹, 徐蓓蕾^{1,3}, 陈鲁宁¹, 韩沛轩¹, 宋辰威¹, 李文兰^{1,2,3*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 哈尔滨商业大学 药物工程技术研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

摘要:目的 采用体外共孵育法考察早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 大鼠肠道菌群介导的菟丝子-枸杞子 (*Semen Cuscutae-Fructus Lycii*, SC-FL) 药对代谢转化规律。方法 将 SC-FL 及其 13 种单体成分分别与 POI 大鼠肠道菌群离体共孵育, 并进行 UPLC-Q-TOF-MS 定性分析。结果 从 SC-FL 共孵育样品中共表征出 85 种化合物, 包括芦丁等 61 种原型成分, 甲基金丝桃苷等 13 种代谢产物, 异鼠李素等 11 种同时以原型存在且可由其他成分经菌群代谢后产生的成分。金丝桃苷孵育样品中表征出 5 种代谢产物; 芦丁孵育样品中表征出 7 种代谢产物; 槲皮苷孵育样品中表征出 6 种代谢产物; 紫云英苷孵育样品中表征出 7 种代谢产物; 异槲皮苷孵育样品中表征出 5 种代谢产物; 槲皮素孵育样品中表征出 7 种代谢产物; 异鼠李素孵育样品中表征出 4 种代谢产物; 山柰酚孵育样品中表征出 5 种代谢产物; 芹菜素孵育样品中表征出 4 种代谢产物; 绿原酸孵育样品中表征出 9 种代谢产物; 阿魏酸孵育样品中表征出 3 种代谢产物; 东莨菪苷孵育样品中表征出 4 种代谢产物; 东莨菪内酯孵育样品中表征出 3 种代谢产物。结论 POI 大鼠肠道菌群介导的代谢转化反应主要为水解、还原加氢、羟基化反应等 I 相代谢反应和甲基化反应等 II 相代谢反应, 将各成分代谢情况进行反向溯源分析发现, 异鼠李素、槲皮素、山柰酚和芹菜素在 POI 大鼠肠道菌群中存在相互代谢转化。为阐明 SC-FL 在 POI 状态下的药效物质基础及作用机制提供了重要依据, 也为后续基于肠道菌群调控的 SC-FL 药效优化研究奠定了基础。

关键词: 菟丝子-枸杞子药对; 早发性卵巢功能不全; UPLC-Q-TOF-MS; 肠道菌群; 代谢途径; 异鼠李素; 槲皮素; 山柰酚; 芹菜素

中图分类号: R284.1; R285.61 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)18-7241-19

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.014

Metabolic transformation regularity of premature ovarian insufficiency rats intestinal flora-mediated *Semen Cuscutae-Fructus Lycii* herb pair by *in vitro* co-incubation method

HU Yang^{1,2,3}, ZONG Zheng¹, XIE Lidong¹, CHEN Yingxiang^{2,3}, LIU Shusen¹, XU Beilei^{1,3}, CHEN Luning¹, HAN Peixuan¹, SONG Chenwei¹, LI Wenlan^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

3. National Ministry of Education Anti-tumor Natural Drug Engineering Research Center, Harbin 150076, China

Abstract: Objective The *in vitro* co-incubation method was employed to investigate the metabolic transformation regularity of *Semen Cuscutae-Fructus Lycii* (SC-FL) mediated by gut microbiota in premature ovarian insufficiency (POI) rats. **Methods** SC-FL and its

收稿日期: 2026-04-02

基金项目: 黑龙江省自然科学基金联合基金培育项目 (PL2026H199); 黑龙江省重点研发计划项目 (2024ZX10B05); 龙江科技英才春雁支持计划项目 (CYCX24009)

作者简介: 胡 扬, 高级工程师, 硕士生导师, 主要从事中药药效物质基础研究。E-mail: huy0506@126.com

#共同第一作者: 宗 政, 博士研究生, 主要从事中药药效物质基础及质量标准研究。E-mail: zongzheng0823@163.com

*通信作者: 李文兰, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药效物质基础及质量标准研究。E-mail: lwldzd@163.com

thirteen monomer components were co-incubated with gut microbial communities from POI rats *in vitro*, followed by UPLC-Q-TOF-MS for qualitative analysis. **Results** A total of 85 compounds were characterized from the SC-FL co-incubated samples, including 61 prototypical components (e.g., rutin), 13 metabolites (e.g., methyl hyperoside), and 11 kinds of components that exist in the prototype at the same time and can be metabolized by other components, (e.g., isorhamnetin). Hyperoside was characterized by five metabolites, rutin by seven, quercitrin by six, astragalin by seven, isoquercitrin by five, quercetin by seven, isorhamnetin by four, kaempferol by five, apigenin by four, chlorogenic acid by nine, ferulic acid by three, scopolin by four, and scopoletin lactone by three. **Conclusion** The metabolic transformation reactions mediated by the intestinal microbiota in POI rats mainly include Phase I metabolic reactions such as hydrolysis, reduction-hydrogenation, and hydroxylation reactions, and Phase II metabolic reactions such as methylation reactions. Reverse traceability analysis of the metabolic conditions of each component revealed that isorhamnetin, quercetin, kaempferol and apigenin were mutually metabolically transformed in the intestinal flora of POI rats. These findings provide important evidence for elucidating the pharmacodynamic material basis and mechanisms of SC-FL in POI, and lay a foundation for subsequent research on optimizing SC-FL efficacy through gut microbiota modulation.

Key words: *Semen Cuscutae-Fructus Lycii* herb pair; premature ovarian insufficiency; UPLC-Q-TOF-MS; gut microbiota; metabolic pathways; isorhamnetin; quercetin; kaempferol; apigenin

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 是女性在 40 岁前卵巢功能衰退, 引起的月经紊乱或闭经、促性腺激素水平升高和雌激素水平下降临床综合征^[1]。近年来, 大量科学事实证明, 肠道菌群对宿主免疫和体内激素代谢水平有较大影响, 而二者又与 POI 的临床症状、病因及治疗存在密切关系^[2-4], 肠道菌群与雌激素水平之间存在着较强的相互作用^[5-6]。五子衍宗丸、左归丸、右归丸等经典方剂是临床治疗 POI 等生殖系统疾病的主要方剂, “菟丝子-枸杞子”药对 (*Semen Cuscutae-Fructus Lycii*, SC-FL) 是上述方剂的核心药对^[7-9]。菟丝子主要化学成分包括黄酮类、酚酸类、木脂素类、脂肪酸类、甾类、萜类、生物碱类、多糖类化合物等^[10-12], 枸杞子主要化学成分包括多糖类、挥发油类、有机酸类、生物碱类、黄酮类、香豆素类化合物等^[13-15], 二者均具有雌激素样作用^[16-19], 临床可用于治疗肝肾不足、卵巢早衰、男性不育症等疾病^[20-21], SC-FL 发挥滋补肝肾功效的主要成分为黄酮类成分和酚酸类成分^[22]。

随着对肠道菌群研究的不断深入, 口服中药在肠道可能与肠道菌群发生相互作用, 进而发生一系列的代谢转化, 而这种转化的发生与药物的药理学意义密切相关, 有些在肠道菌群作用下产生的代谢产物可能会直接影响药物的药动学行为, 并引起其生物学活性的变化, 肠道菌群的代谢转化已成为药效物质基础研究的有效途径之一^[23]。离体肠道菌群温孵法常用于模拟肠道环境, 研究肠道微生物的代谢活动和相互作用, 其因环境可控、测量精确、变异性少、成本较低和更符合动物伦理等优点被广泛

应用。课题组前期基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术共表征 110 种 SC-FL 固有成分^[24], 同时研究发现 SC-FL 对 POI 有良好的治疗效果, 本实验在前期工作基础上采用体外肠道菌群孵育法, 提取 POI 大鼠肠道菌群进行体外培养, 在适宜的条件下, 以 SC-FL 及其 13 个单体 (活性成分及可能存在相互转化的成分) 为研究对象, 分别与肠道菌群培养液共同孵育, 对其在肠道菌群中原型成分及代谢产物进行定性分析, 通过反向溯源分析可以更全面地反映各成分之间的代谢转化过程, 最终推测出 SC-FL 在离体肠道菌群作用下的代谢途径, 为后续 SC-FL 在体内肠道菌群中的代谢转化研究以及揭示 SC-FL 治疗 POI 的药效物质基础及体内作用过程奠定基础。

1 材料

1.1 动物

雌性 SD 大鼠, 体质量 (200±5) g, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (辽) 2020-0001。以二氧化乙烯基环己烯 (4-vinylcyclohexene dioxide, VCD) 诱导的 POI 大鼠^[25], 饲养环境相对湿度 40%~60%, 温度 (23±2) °C, 保持室内通风良好, 本实验由哈尔滨商业大学实验动物伦理委员会监督, 符合动物福利及伦理准则, 批准编号为 HSDYXY-20230006。

1.2 药材

枸杞子 (批号 201201) 产地宁夏, 菟丝子 (批号 201809) 产地黑龙江, 经哈尔滨商业大学徐蓓蕾教授鉴定为旋花科植物菟丝子 *Cuscuta chinensis* Lam. 的干燥成熟种子、茄科植物宁夏枸杞 *Lycium barbarum* L. 的干燥成熟果实。

1.3 试剂

对照品芹菜素(批号 20170224),经 HPLC 质量分数 $\geq 98\%$,购自中国食品药品检定研究院;阿魏酸、山柰酚、槲皮素(批号 20181106、A01HJ190000、Y29A10Y779806),经 HPLC 质量分数 $\geq 98\%$,上海金穗生物科技有限公司;金丝桃苷、紫云英苷、异鼠李素、异槲皮苷、槲皮苷、东莨菪内酯(批号 22041804、21101302、22030404、20112404、21032404、21071605),经 HPLC 质量分数 $\geq 98\%$,成都格利普生物科技有限公司;东莨菪苷、芦丁、绿原酸、氯化血红素、维生素 K1(批号 J09A11T120042、D13HB202516、Y24J7K16726、A23GS158588、W14D11D134393),经 HPLC 质量分数 $\geq 98\%$,上海源叶生物科技有限公司。甲醇、乙腈(批号 220846、222122),LC/MS 级,赛默飞世尔科技(中国)有限公司;甲酸(批号 9036091),LC/MS 级,迪马科技有限公司;GAM 培养基(批号 20210827),青岛海博生物技术有限公司;厌氧产气袋、立式培养袋、氧气指示剂、2.5 L 密封培养罐,日本三菱瓦斯化学株式会社。

1.4 仪器

Acquity UPLC I-Class 超高效液相色谱仪、SYNAPT G2-Si 高分辨质谱仪,美国 Waters 公司;NBI-24A 型干式氮吹仪、TD4C 型台式低速离心机,上海精其仪器有限公司;LE204E/02 型电子分析天平、320-S 型酸度计,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;SHA-C 型数显恒温水浴振荡器,常州丹瑞实验仪器设备有限公司。

2 方法

2.1 溶液的制备

2.1.1 对照品溶液的配制 精密称取金丝桃苷、芦丁、槲皮苷、紫云英苷、异槲皮苷、槲皮素、异鼠李素、山柰酚、芹菜素、绿原酸、阿魏酸、东莨菪苷、东莨菪内酯 13 种对照品适量,分别置于 10 mL 量瓶中,加入生理盐水充分溶解,定容后配制成 1 mg/mL 的各温孵对照品溶液。

2.1.2 SC-FL 储备溶液的配制 称取等量菟丝子、枸杞子粗粉,按生药质量比 1:1 混合,按料液比(1:8)加入 95%乙醇浸泡 12 h,85 °C 回流提取 3 次,每次 3 h,滤过,合并醇提液,减压浓缩至无醇味、乙醇完全挥干。药渣干燥后按料液比(1:10)用水煎煮 2 次,每次 1 h,滤过,将醇提液和水提液合并浓缩至浸膏。取适量浸膏,用生理盐水溶解成

0.2 g/mL(以生药材计)的 SC-FL 储备液,备用。

2.1.3 GAM 培养基的制备 称取 GAM 肉汤培养基 49 g,加入蒸馏水定容至 1 000 mL,加热至沸腾直到完全溶解,在培养基中加入 5 mg 氯化血红素和 1 mg 维生素 K1,摇匀后用 0.1 mol/L NaOH 溶液将培养基的 pH 调节至 7.0,高压蒸汽灭菌 30 min,冷却后即厌氧培养基。

2.1.4 POI 大鼠肠道菌群培养液的制备 取 POI 模型大鼠,实验前禁食 24 h,自由饮水,以 3%戊巴比妥钠按 45 mg/kg ip 麻醉,麻醉后放血处死大鼠,将大鼠肠内容物放入干净 EP 管中,加入 4 倍量生理盐水,组织匀浆机中充分混匀后 5 000 r/min 离心 10 min,取上清液,置于 4 °C 冰箱中保存。按 1:5 的比例将混悬液与厌氧培养基混合,与厌氧产气包和厌氧产气袋一同放入厌氧培养袋中,置于 37 °C 培养箱培养 24 h,即得 POI 大鼠肠道菌群培养液。

2.2 色谱和质谱条件

2.2.1 色谱柱 ACQUITY UPLC BEH C₁₈(50 mm×2.1 mm, 1.7 μm)。乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)为流动相,梯度洗脱:0~3 min, 2%~11% A; 3~5 min, 11%~14% A; 5~6 min, 14%~17% A; 6~8 min, 17%~20% A; 8~12 min, 20%~32% A; 12~20 min, 32%~44% A; 20~26 min, 44%~62% A; 26~31 min, 62%~100% A。体积流量为 0.3 mL/min,进样量为 3 μL,柱温为 30 °C。

2.2.2 质谱条件 电喷雾离子源(ESI);正、负离子模式扫描;扫描范围 m/z 50~1 200;锥孔电压 3.0 kV;碰撞能量 20~45 eV;锥孔气体流量 50 L/h;离子源温度 100 °C;去溶剂气温度 400 °C;去溶剂气体流量 800 L/h;采用 MS/MS 模式采集样品的二级质谱信息。

2.3 SC-FL 及其主要成分在 POI 大鼠离体肠道菌群中的代谢研究

取新鲜配制的 POI 大鼠肠道菌群培养液,分为 3 组,分别为空白组(POI 大鼠肠菌液 16 mL+生理盐水 4 mL)、对照组(灭活 POI 大鼠肠菌液 16 mL+SC-FL 储备液 4 mL)、正常组(POI 大鼠肠菌液 16 mL+SC-FL 储备液 4 mL)样品。置于 37 °C 恒温厌氧培养箱,24 h 后取出样品 1 mL,立即用甲醇 4 mL 终止反应,以 13 000 r/min 离心 15 min,取上清液,37 °C 下 N₂ 吹干,残渣加 200 μL 80%甲醇进行溶解,在 4 °C 下以 13 000 r/min 离心 15 min,取上清液过

0.22 μm 微孔滤膜, 进行 UPLC-Q-TOF-MS 分析。

按上述方法, 将 SC-FL 储备液分别换成 13 种对照品溶液, 其他操作不变, 进行单体成分在 POI 大鼠离体肠道菌群中的代谢研究。

2.4 数据处理

通过从 PubMed、CNKI、ChemSpider、分析平台 (TCMSP) 等数据库以及文献资料收集关于菟丝子、枸杞子相关内容, 构建菟丝子、枸杞子成分自建库。通过设置保留时间误差小于 0.1 min, 质量误差小于 1×10^{-5} , 样品阈值强度为 500 counts, 运用 UNIFI 软件以及 Waters MassLynx 4.1 软件进行数据分析, 根据相对分子质量、分子式、碎片离子、同类化合物的质谱裂解规律及相关文献资料 and 对照品信息进行化合物解析。

3 结果与分析

3.1 SC-FL 在 POI 大鼠离体肠道菌群中的代谢研究

将 SC-FL 与肠道菌群液进行温孵培养, 通过 UPLC-Q-TOF-MS 技术对 SC-FL 肠道菌群温孵样品进行化学成分分析, 正、负离子模式下 SC-FL 药材组、空白组、对照组以及正常组样品基峰色谱图见图 1, SC-FL 肠道菌群温孵样品中共表征了 85 种化学成分, 各成分的质谱信息见表 1。通过对照品对比, 依次鉴定出峰 1、5、21、24、37、43、45、49、50、51、52、53、60、61、68、73、75、76 为甜菜碱、柠檬酸、东莨菪苷、绿原酸、3-羟基肉桂酸、东莨菪内酯、阿魏酸、芦丁、金丝桃苷、异槲皮苷、香豆素、木犀草苷、紫云英苷、槲皮苷、槲皮素、芹菜素、山柰酚、异鼠李素。85 种化合物包括金丝桃苷、紫云英苷、柠檬酸等 61 种原型成分, 甲基金丝桃苷、甲基绿原酸、二氢阿魏酸等 13 种代谢产物, 槲皮素、山柰酚、异鼠李素等 11 种同时以原型存在且可由其他成分经菌群代谢后产生的成分。

3.2 SC-FL 中主要成分在 POI 大鼠离体肠道菌群中的代谢研究

13 个单体成分的基峰色谱图见图 2, 各成分的质谱信息见表 1。通过对 SC-FL 中主要成分在 POI 大鼠离体肠道菌群中的代谢展开研究。结果表明金丝桃苷在肠道菌群介导下生成 5 个代谢产物; 芦丁在肠道菌群介导下生成 7 个代谢产物; 槲皮苷在肠道菌群介导下生成 6 个代谢产物; 异槲皮苷在肠道菌群介导下生成 5 个代谢产物; 紫云英苷在肠道菌群介导下生成 7 个代谢产物; 槲皮素在肠道菌群介导下生成 7 个代谢产物; 异鼠李素在肠道菌群介导

下生成 4 个代谢产物; 山柰酚在肠道菌群介导下生成 5 个代谢产物; 芹菜素在肠道菌群介导下生成 4 个代谢产物; 绿原酸在肠道菌群介导下生成 9 个代谢产物; 阿魏酸在肠道菌群介导下生成 3 个代谢产物; 东莨菪苷在肠道菌群介导下生成 4 个代谢产物; 东莨菪内酯在肠道菌群介导下生成 3 个代谢产物。其中槲皮素、山柰酚和芹菜素在肠道菌群中存在相互转化关系。

3.3 SC-FL 在 POI 大鼠离体肠道菌群中的代谢途径分析

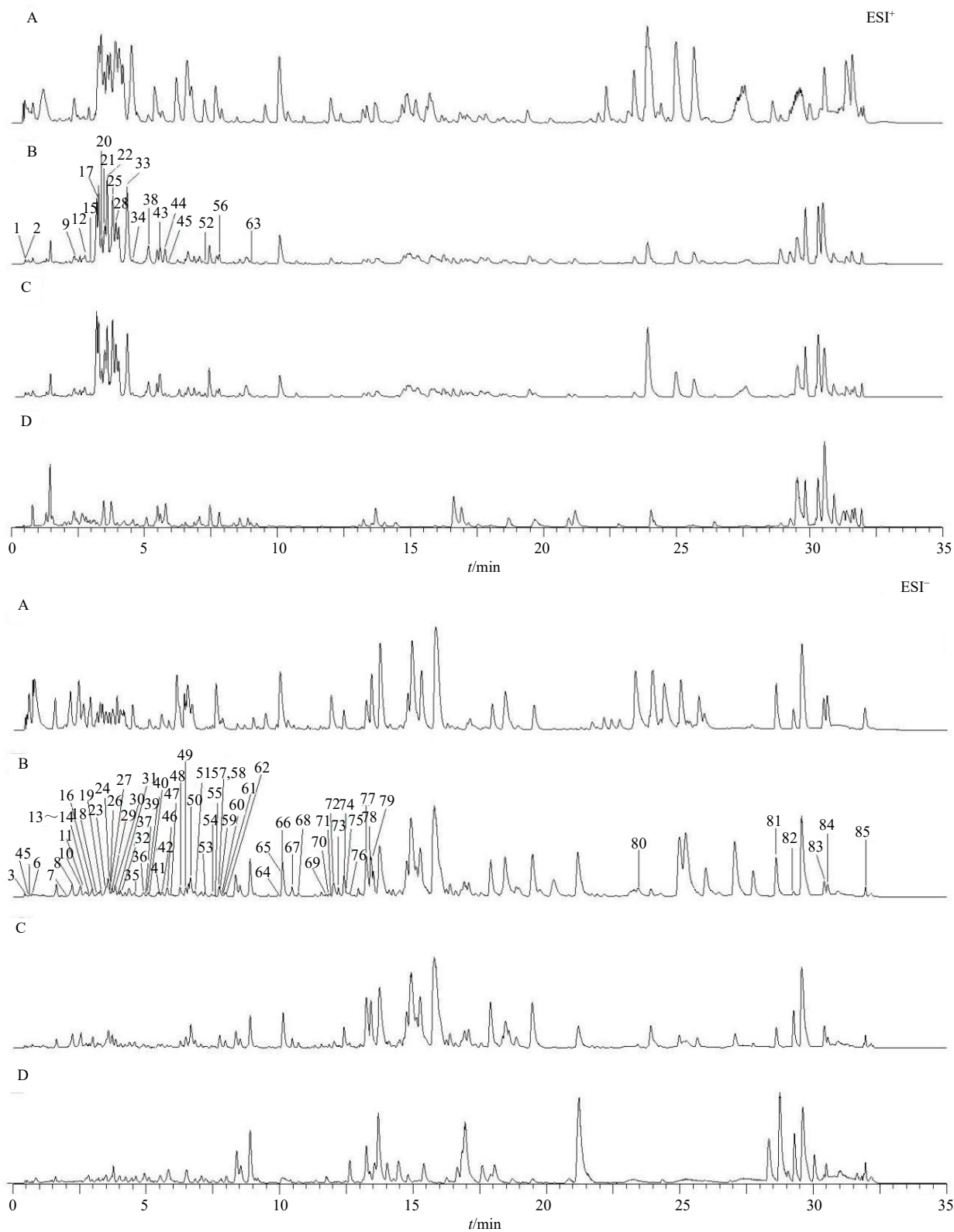
3.3.1 黄酮类化合物 黄酮类物质是菟丝子中含量较高的一类成分, 也是 SC-FL 发挥药效的关键活性组分之一。SC-FL 中所含黄酮类成分主要包括黄酮类和黄酮醇类, 其中黄酮苷元在质谱裂解过程中易发生逆狄尔斯-阿尔德反应 (retro-Diels-Alder reaction, RDA) 产生 CH_3 、 CO 、 H_2O 等特征碎片离子, 而黄酮苷类化合物易发生糖苷键的断裂而易丢失葡萄糖基、端基脱氧六碳糖基等基团, 此外苷类化合物还易发生糖-糖键的断裂。裂解途径分析以化合物 **50** ($t_{\text{R}}=7.00 \text{ min}$) 为例, 其准分子离子峰为 m/z 463.087 0 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推断其分子式为 $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$; 其二级碎片离子 m/z 301.037 4 为 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glc}]^-$ 峰, 其二级碎片离子 m/z 271.022 2 为 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glc}-\text{RDA}]^-$ 峰, 其二级碎片离子 m/z 255.028 7 为 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glc}-\text{RDA}]^-$ 峰, 通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与金丝桃苷一致, 推测其为金丝桃苷, 其裂解过程如图 3 所示。

化合物 **6** ($t_{\text{R}}=0.89 \text{ min}$), 其准分子离子峰为 m/z 151.039 8 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推断其分子式为 $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$; 其二级碎片离子 m/z 107.021 1 为 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 峰, 与文献报道一致^[26], 推测其为 3-羟基苯乙酸。

化合物 **14** ($t_{\text{R}}=3.03 \text{ min}$), 其准分子离子峰为 m/z 181.050 7 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推断其分子式为 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$; 其二级碎片离子 m/z 107.021 1 为 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 峰, 与文献报道一致^[27], 推测其为 4-羟基-3-甲氧基苯乙酸。

化合物 **41** ($t_{\text{R}}=5.68 \text{ min}$), 其准分子离子峰为 m/z 165.056 7 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推断其分子式为 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_3$; 其二级碎片离子 m/z 121.068 3 为 $[\text{M}-\text{H}-\text{CO}_2]^-$ 峰, 与文献报道一致^[28], 推测其为对羟基苯丙酸。

化合物 **49** ($t_{\text{R}}=6.86 \text{ min}$) 给出分子离子峰 m/z 609.146 5 $[\text{M}-\text{H}]^-$, 推断其分子式为 $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_{16}$; 碎片离子 m/z 463.088 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{Rha}]^-$ 是分子离子丢



A-SC-FL 药材; B-正常组 (有菌); C-对照组 (灭菌); D-空白组。

A-SC-FL herbs; B-normal group (containing gut microbiota); C-control group (gut microbiota inactivated); D-blank group.

图 1 各样品基峰色谱图

Fig. 1 Chromatograms of base peaks of each sample

表1 化学成分表征

Table 1 Chemical compositions characterization

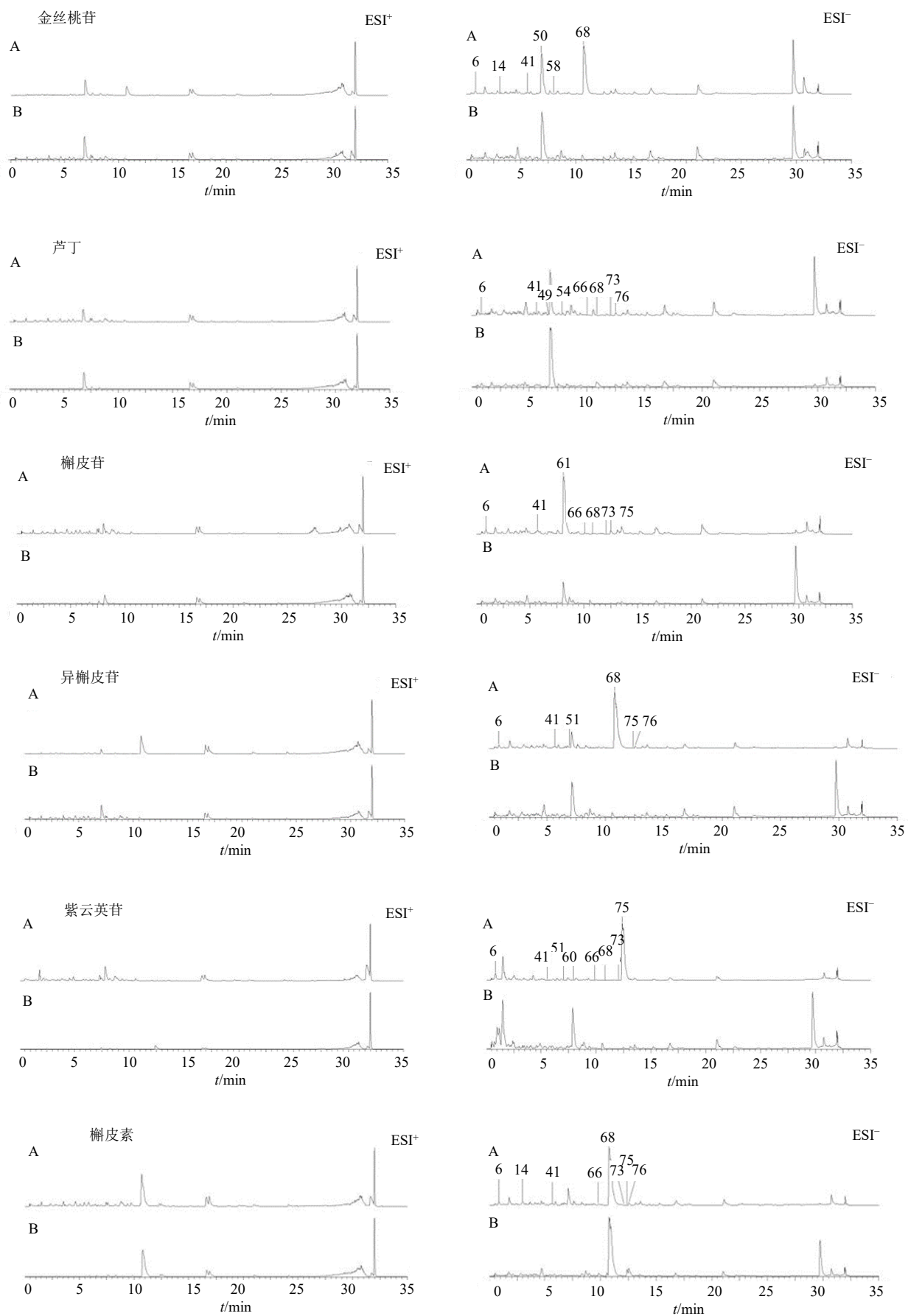
编号	离子模式	tr/min	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 (m/z)	分子式	名称	归属
1	[M+H] ⁺	0.55	118.086 8	118.087 3	4.23	59.071 2	C ₅ H ₁₁ NO ₂	甜菜碱 [#]	P
2	[M+H] ⁺	0.55	118.086 8	118.087 3	4.23	118.087 3	C ₅ H ₁₁ NO ₂	缬氨酸	P
3	[M-H] ⁻	0.68	179.055 6	179.055 3	-1.68	无	C ₆ H ₁₂ O ₆	D-半乳糖/D-葡萄糖/D-甘露糖	P
4	[M-H] ⁻	0.74	337.077 1	337.078 6	4.45	277.058 9	C ₁₂ H ₁₈ O ₁₁	枸杞酸	P
5	[M-H] ⁻	0.79	191.019 2	191.019 7	2.62	173.009 3, 128.033 2, 111.008 2	C ₆ H ₈ O ₇	柠檬酸 [#]	P
6	[M-H] ⁻	0.89	151.039 5	151.039 8	1.99	107.021 1	C ₈ H ₆ O ₃	3-羟基苯乙酸	M
7	[M-H] ⁻	2.14	515.140 1	515.137 8	-4.46	353.086 2, 191.0529, 179.033 5	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₄	新绿原酸葡萄糖苷	P
8	[M-H] ⁻	2.32	515.140 1	515.137 8	-4.46	353.086 2, 191.052 9, 179.033 5	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₄	绿原酸葡萄糖苷	P
9	[M+H] ⁺	2.37	127.037 5	127.037 6	0.79	109.028 4	C ₆ H ₆ O ₃	麦芽酚	P
10	[M-H] ⁻	2.63	353.087 3	353.087 0	-0.85	191.052 9	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	1-O-咖啡酰奎尼酸	P
11	[M-H] ⁻	2.64	515.119 0	515.117 8	-2.33	353.086 2, 191.052 9	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	3,4-二咖啡酰奎尼酸	P
12	[M+H] ⁺	2.92	693.350 0	693.355 8	8.37	455.243 4, 384.166 1, 293.183 2	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₉	tris(dihydrocaffeoyl) spermine	P
13	[M-H] ⁻	3.02	181.050 1	181.049 2	-4.97	107.021 1	C ₉ H ₁₀ O ₄	对甲氧基苯丙酸	M
14	[M-H] ⁻	3.03	181.050 1	181.050 7	3.31	107.021 1	C ₉ H ₁₀ O ₄	4-羟基-3-甲氧基苯乙酸	M
15	[M+H] ⁺	3.08	691.355 4	691.360 7	7.67	455.243 4, 384.166 1	C ₃₄ H ₅₂ N ₄ O ₁₁	Glu-kukoamine	P
16	[M-H] ⁻	3.14	515.140 1	515.137 8	-4.46	353.086 2, 191.052 9	C ₂₂ H ₂₈ O ₁₄	隐绿原酸葡萄糖苷	P
17	[M+H] ⁺	3.32	796.350 4	796.357 7	9.17	634.299 5, 384.166 1	C ₃₇ H ₅₃ N ₃ O ₁₆	N ₁ -咖啡酰-N ₃ -二氢咖啡酰-亚精胺-二己糖	P
18	[M-H] ⁻	3.33	796.350 4	796.356 2	7.28	634.303 8, 472.243 0	C ₃₇ H ₅₅ N ₃ O ₁₆	lycibarbarspermidine M	P
19	[M-H] ⁻	3.47	353.086 9	353.087 0	-0.85	191.055 4, 179.031 9, 135.046 4	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	新绿原酸	P、M
20	[M+H] ⁺	3.49	798.366 1	798.365 8	-0.38	636.312 0, 474.261 2	C ₃₇ H ₅₅ N ₃ O ₁₆	N ₁ ,N ₃ -bis-dhc-spermidine-di-hexose	P
21	[M+H] ⁺	3.50	355.102 9	355.101 2	-4.79	193.048 7, 163.041 0, 133.027 8	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	东莨菪苷 [#]	P
22	[M+H] ⁺	3.71	636.313 2	636.312 0	-1.89	474.261 2, 384.166 1, 222.115 6	C ₃₁ H ₄₅ N ₃ O ₁₁	N ₁ ,N ₁₀ -二氢咖啡酰亚精胺己糖/lycibarbarspermidine J	P
23	[M-H] ⁻	3.71	191.055 6	191.054 4	-6.28	173.043 5, 111.006 4	C ₇ H ₁₂ O ₆	奎尼酸	M
24	[M-H] ⁻	3.77	353.086 9	353.087 0	-0.85	191.055 4, 179.031 9, 135.046 4	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	绿原酸 [#]	P、M
25	[M+H] ⁺	3.79	796.350 4	796.347 7	-3.39	634.299 5, 472.249 0, 382.150 5	C ₃₇ H ₅₃ N ₃ O ₁₆	咖啡酰基(二氢咖啡酰基)亚精胺-二己糖苷	P
26	[M-H] ⁻	3.82	179.034 4	179.032 9	-8.38	163.038 4, 135.043 0, 119.051 9	C ₉ H ₆ O ₄	咖啡酸	P、M
27	[M-H] ⁻	3.88	632.281 9	632.277 4	-7.12	470.233 7	C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₁₁	lycibarbarspermidine B	P
28	[M+H] ⁺	3.91	634.297 6	634.299 6	3.15	472.249 0, 222.115 6	C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₁₁	N ₁ -二氢咖啡酰-N ₁₀ -咖啡酰亚精胺己糖	P
29	[M-H] ⁻	3.97	181.050 1	181.049 9	-1.10	163.038 4, 137.043 0	C ₉ H ₁₀ O ₄	二氢咖啡酸	M
30	[M-H] ⁻	4.02	632.281 9	632.287 4	8.70	470.233 7, 334.181 3	C ₃₁ H ₄₃ N ₃ O ₁₁	lycibarbarspermidine B isomer	P
31	[M-H] ⁻	4.12	487.145 2	487.140 6	-9.44	325.089 2, 163.038 4	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₃	对香豆素-2-O-β-D-葡萄糖-α-D-葡萄糖苷	P
32	[M-H] ⁻	4.16	353.086 9	353.087 0	-0.85	191.055 4, 179.031 9, 135.046 4	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	隐绿原酸	P、M
33	[M+H] ⁺	4.25	474.260 4	474.261 2	1.69	222.115 6	C ₂₅ H ₃₅ N ₃ O ₆	N ₁ ,N ₁₀ -二氢咖啡酰亚精胺	P
34	[M+H] ⁺	4.51	472.244 8	472.249 0	8.89	220.098 0, 163.039 7	C ₂₅ H ₃₃ N ₃ O ₆	N ₁ -咖啡酰-N ₃ -二氢咖啡酰亚精胺	P
35	[M-H] ⁻	4.99	337.092 3	337.092 9	1.78	191.052 9	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	香豆酰奎宁酸	P
36	[M-H] ⁻	5.02	163.039 5	163.038 4	-6.75	119.048 8	C ₉ H ₆ O ₃	4-羟基肉桂酸	P
37	[M-H] ⁻	5.09	163.039 5	163.038 4	-6.75	119.048 8	C ₉ H ₆ O ₃	3-羟基肉桂酸 [#]	P
38	[M+H] ⁺	5.14	470.229 1	470.231 6	5.32	220.098 0, 163.039 7	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₆	N ₁ ,N ₃ -二咖啡酰亚精胺	P
39	[M-H] ⁻	5.32	283.060 6	283.060 7	0.35	239.083 1, 195.093 3	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	melanettin	P
40	[M-H] ⁻	5.38	367.102 9	367.100 1	-7.63	193.049 6, 163.038 4	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	阿魏酰奎宁酸	P
41	[M-H] ⁻	5.68	165.055 2	165.056 7	9.09	121.068 3	C ₉ H ₁₀ O ₃	对羟基苯丙酸	M

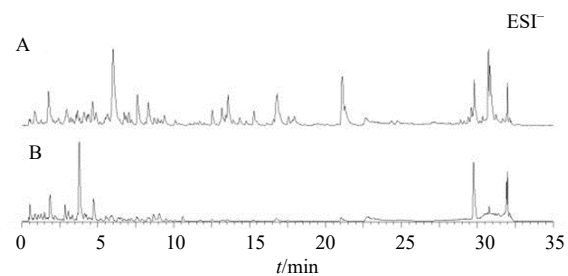
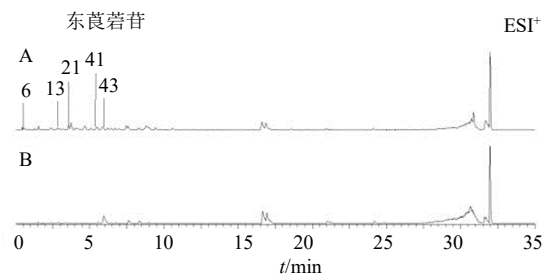
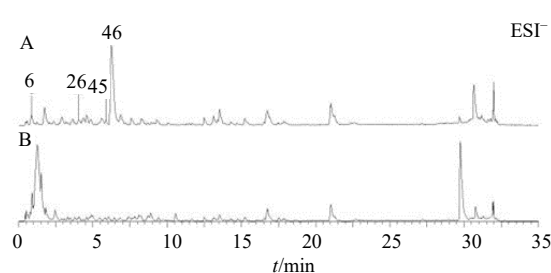
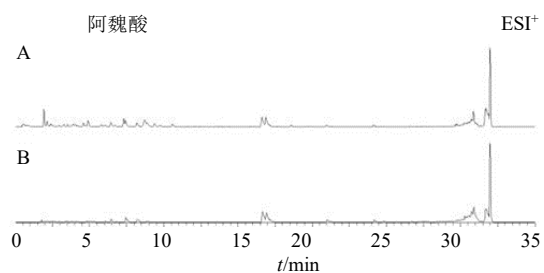
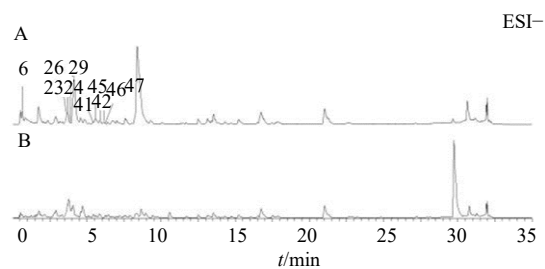
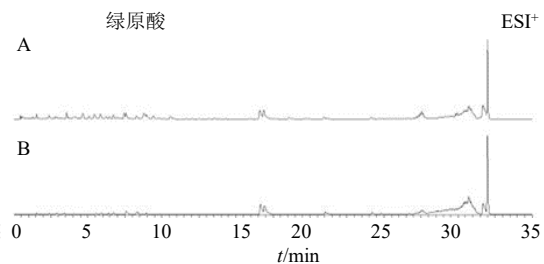
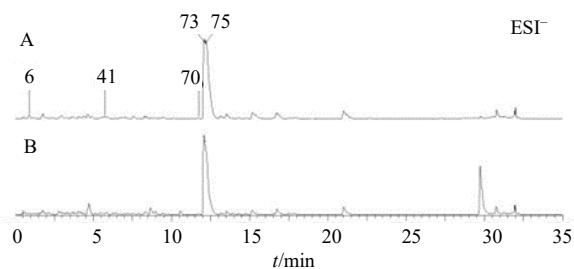
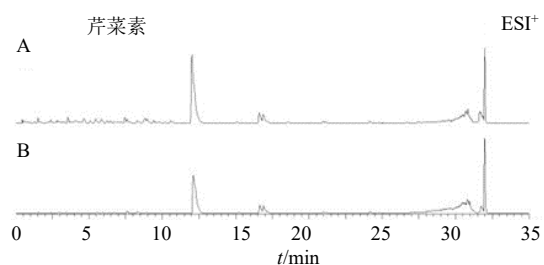
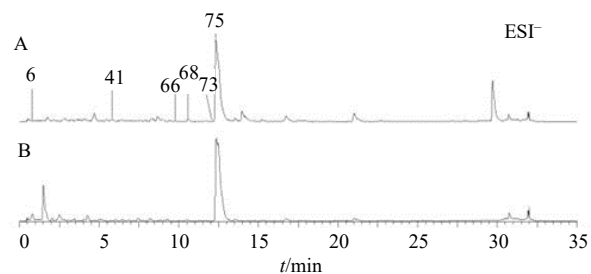
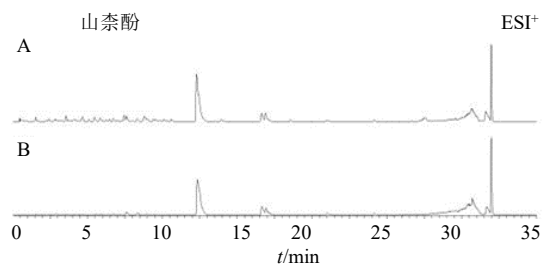
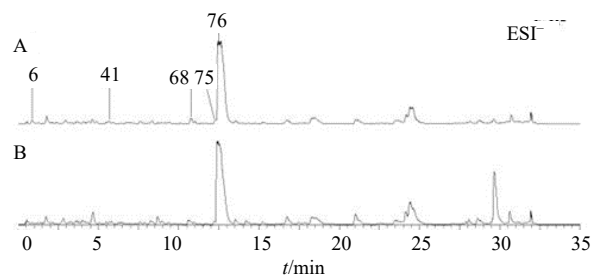
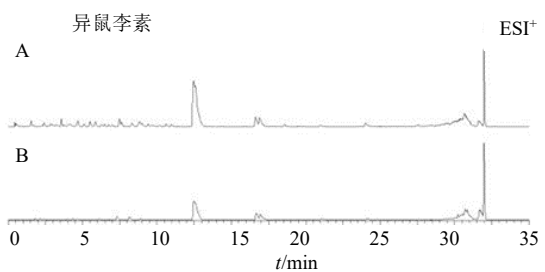
表 1 (续)

编号	离子模式	tr/min	理论值 (m/z)	实测值 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	碎片离子 (m/z)	分子式	名称	归属
42	[M-H] ⁻	5.68	147.044 6	147.045 5	6.12	135.044 8	C ₉ H ₈ O ₂	肉桂酸	M
43	[M+H] ⁺	5.73	193.048 7	193.050 9	9.04	163.041 0, 133.027 8	C ₁₀ H ₈ O ₄	东莨菪内酯 [#]	P, M
44	[M+H] ⁺	5.89	163.039 5	163.039 7	1.23	135.045 3, 119.048 1	C ₉ H ₆ O ₃	3-羟基香豆素	P
45	[M+H] ⁺	5.93	195.065 7	195.066 5	4.10	180.042 7, 151.072 0, 136.047 6	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	阿魏酸 [#]	P, M
46	[M-H] ⁻	6.09	195.065 7	195.065 3	-2.05	151.038 8, 136.052 1	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	二氢阿魏酸	M
47	[M-H] ⁻	6.13	367.102 9	367.100 1	-7.63	191.052 9, 134.006 4	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	甲基绿原酸	M
48	[M-H] ⁻	6.59	595.129 9	595.129 5	1.48	471.133 5, 300.030 7	C ₂₆ H ₂₈ O ₁₆	槲皮素-3-O-β-D-半乳糖-β-D-芹糖苷	P
49	[M-H] ⁻	6.86	609.145 6	609.146 5	-0.67	463.088 4, 300.037 0	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	芦丁 [#]	P
50	[M-H] ⁻	7.00	463.087 7	463.087 0	-1.51	301.037 4, 271.022 2, 255.028 7	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	金丝桃苷 [#]	P
51	[M-H] ⁻	7.06	463.087 7	463.087 0	-1.51	301.037 4, 271.022 2, 255.028 7	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	异槲皮苷 [#]	P, M
52	[M+H] ⁺	7.40	147.044 6	147.045 7	7.48	119.048 0	C ₉ H ₆ O ₂	香豆素 [#]	P
53	[M-H] ⁻	7.70	447.092 7	447.091 5	-2.68	285.035 1, 227.034 9	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	木犀草苷 [#]	P
54	[M-H] ⁻	7.88	623.161 2	623.163 0	2.89	463.088 4, 301.037 0	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	甲基芦丁	M
55	[M-H] ⁻	7.90	623.161 2	623.162 1	1.44	315.052 2, 300.030 7	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	异鼠李素-3-O-芸香糖苷	P
56	[M+H] ⁺	7.95	317.066 1	317.063 8	-7.25	303.025 9, 257.029 8	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	杜鹃黄素	P
57	[M-H] ⁻	8.03	477.103 3	477.100 8	-5.24	315.052 2, 271.023 7	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	异鼠李素-3-O-吡喃半乳糖苷	P
58	[M-H] ⁻	8.03	477.103 3	477.100 8	-5.24	300.025 9, 255.029 8	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	甲基金丝桃苷	M
59	[M-H] ⁻	8.05	477.103 3	477.100 8	-5.24	315.045 5, 271.022 9	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷	P
60	[M-H] ⁻	8.07	447.092 7	447.091 5	-2.68	285.035 1, 227.034 9	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	紫云英苷 [#]	P
61	[M-H] ⁻	8.11	447.092 7	447.091 5	-2.68	300.030 7, 271.028 1, 255.029 8	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	槲皮苷 [#]	P
62	[M-H] ⁻	8.36	187.097 0	187.097 1	0.53	125.095 9	C ₉ H ₁₆ O ₄	壬二酸	P
63	[M+H] ⁺	9.04	291.086 9	291.087 7	2.75	273.127 2	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	表儿茶素	P
64	[M-H] ⁻	9.97	269.092 6	269.092 9	1.11	225.103 1, 156.084 2	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	6-(6-cyano-1H-indol-3-yl)-6-oxohexanoic acid	P
65	[M-H] ⁻	10.09	499.124 0	499.119 5	-9.02	269.093 8, 173.043 8	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₁	4-咖啡酰-5-香豆酰奎宁酸	P
66	[M-H] ⁻	10.12	253.050 1	253.051 4	5.14	225.103 4, 151.006 6	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	芹菜素去羟基化产物	M
67	[M-H] ⁻	10.40	269.092 6	269.092 9	1.11	156.084 2	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃	菟丝子胺	P
68	[M-H] ⁻	10.86	301.034 8	301.032 9	-6.31	151.004 2	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	槲皮素 [#]	P, M
69	[M-H] ⁻	11.36	681.203 1	681.202 8	-0.44	623.137 3, 323.077 1	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₇	3-demethoxy-9-α-hydroxyl piperitol-O-diglucoside	P
70	[M-H] ⁻	11.61	271.060 6	271.062 4	6.64	225.103 4, 151.004 5	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	二氢芹菜素	M
71	[M-H] ⁻	11.63	663.192 5	663.196 8	6.48	369.097 7	C ₃₁ H ₃₆ O ₁₆	菟丝子苷 A	P
72	[M-H] ⁻	11.66	713.359 6	713.359 9	0.42	285.044 3	C ₃₂ H ₅₈ O ₁₇	cuscutic acid A3	P
73	[M-H] ⁻	12.10	269.045 0	269.045 7	2.60	225.103 4, 151.004 5	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	芹菜素 [#]	P, M
74	[M-H] ⁻	12.32	327.217 1	327.220 3	9.78	229.143 1, 211.131 6	C ₁₈ H ₃₂ O ₅	三羟基十八碳二烯酸	P
75	[M-H] ⁻	12.45	285.039 9	285.040 3	1.40	225.103 4, 151.004 5	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	山柰酚 [#]	P, M
76	[M-H] ⁻	12.68	315.050 5	315.051 2	2.22	300.030 9, 271.027 9, 227.034 5	C ₁₆ H ₁₂ O ₇	异鼠李素 [#]	P, M
77	[M-H] ⁻	13.13	329.232 8	329.230 0	-8.50	229.143 1, 211.131 6	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	三羟基十八碳烯酸	P
78	[M-H] ⁻	13.41	843.422 6	843.424 8	2.61	697.366 1, 243.198 5, 163.060 7	C ₃₈ H ₆₈ O ₂₀	cuscutic acid C	P
79	[M-H] ⁻	13.48	697.364 7	697.366 1	2.01	243.197 4, 163.061 7	C ₃₂ H ₅₈ O ₁₆	cuscutic acid A2	P
80	[M-H] ⁻	23.46	295.227 3	295.226 7	-2.03	277.218 8, 255.232 0	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	hydroxyoctadec dienoic acid	P
81	[M-H] ⁻	28.79	277.216 8	277.215 8	-3.61	233.223 1, 123.099 7	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	亚麻酸	P
82	[M-H] ⁻	29.83	279.232 4	279.233 6	4.30	253.099 6	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	亚油酸	P
83	[M-H] ⁻	30.79	255.232 4	255.230 5	-7.44	165.054 5, 137.023 5	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	棕榈酸	P
84	[M-H] ⁻	30.89	281.248 1	281.250 2	7.47	255.232 2	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	油酸	P
85	[M-H] ⁻	31.95	283.263 7	283.261 7	-7.06	281.248 1, 255.232 0	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	硬脂酸	P

*经过对照品验证; P 为原型成分; M 为代谢产物。

*Verified by reference standards; P-prototype components; M-metabolites.





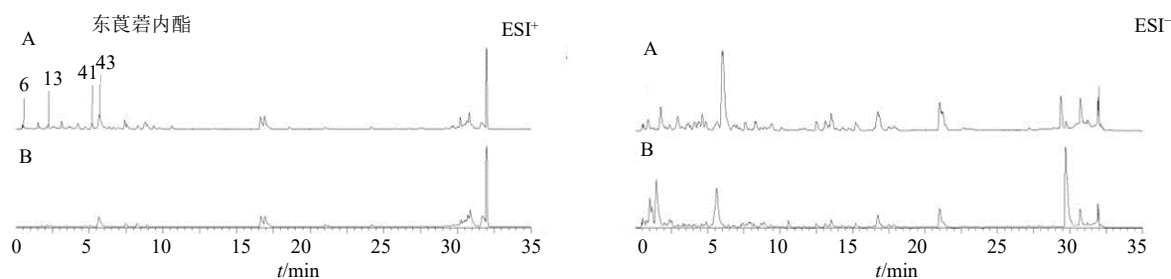


图 2 正常组 (有菌, A) 和对照组 (灭菌, B) 样品中 13 个单体成分的基峰色谱图

Fig. 2 Sample base peak chromatograms of normal group (containing gut microbiota, A) and control group (gut microbiota inactivated, B)

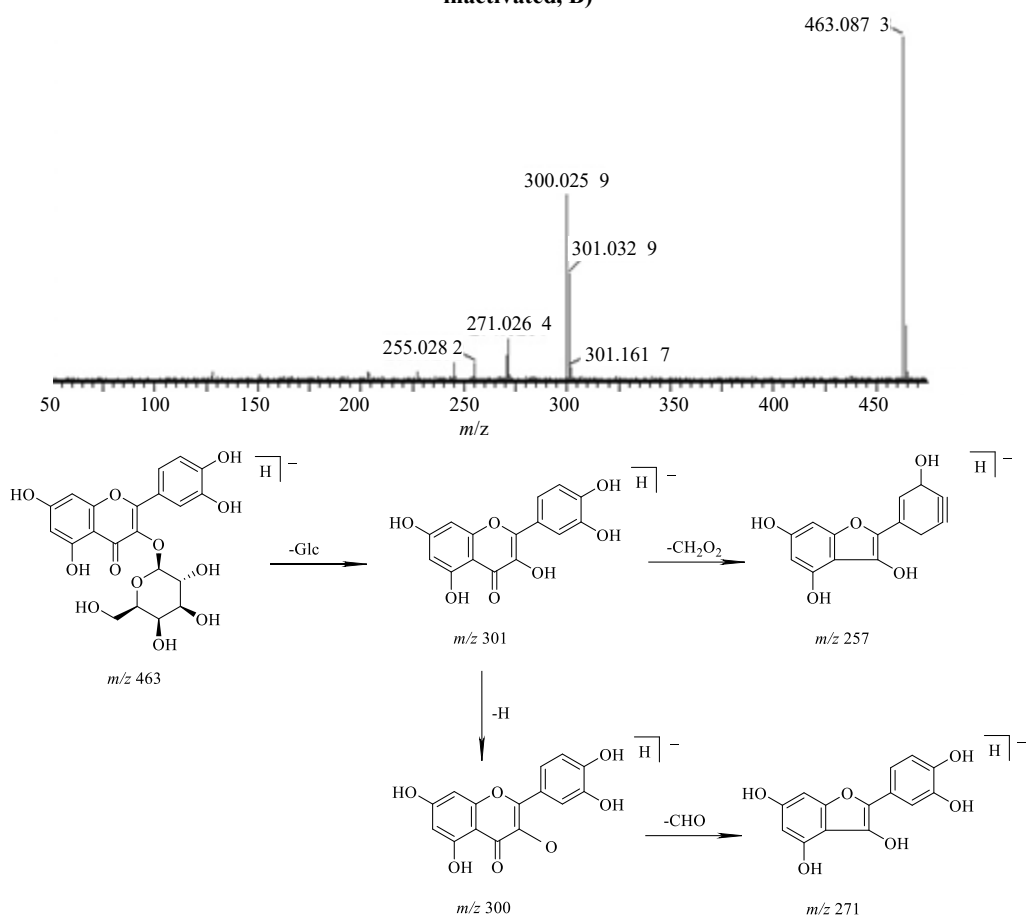


图 3 金丝桃苷的 MS² 图及推测裂解规律

Fig. 3 MS² diagram of hyperoside and speculated cleavage rule

失 1 个鼠李糖基产生的; 碎片离子 m/z 300.037 0 $[M-H-C_{12}H_{22}O_9]^-$ 是分子离子丢失 1 个芸香糖基与 H 产生的。通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与芦丁一致, 故将化合物 **49** 鉴定为芦丁。

化合物 **51** ($t_R=7.06$ min), 给出分子离子峰 m/z 463.087 0 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{21}H_{20}O_{12}$; 碎片离子 m/z 301.037 4 $[M-H-Glc]^-$ 是分子离子丢失 1 个葡萄糖基产生的; 碎片离子 m/z 271.022 2、 m/z

255.028 7 $[M-H-Glc-RDA]^-$ 是分子离子丢失 1 个葡萄糖基后发生 RDA 裂解产生的。通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与异槲皮苷一致, 故将化合物 **51** 鉴定为异槲皮苷。

化合物 **54** ($t_R=7.88$ min), 其准分子离子峰 m/z 623.163 0 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{28}H_{32}O_{16}$; 其与芦丁准分子离子峰相差 14, 其二级碎片离子 m/z 463.088 4 为 $[M-H-CH_2-Rha]^-$ 峰, 其二级碎片离子 m/z 301.037 0 为 $[M-H-CH_3-Rha-Glu]^-$

峰,与文献报道一致^[29],推测其为甲基芦丁。

化合物 **58** ($t_R=8.03$ min), 其准分子离子峰为 m/z 477.100 8 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{22}H_{22}O_{12}$; 其与金丝桃苷准分子离子峰相差 14, 其二级碎片离子 m/z 300.025 9 为 $[M-H-C_6H_{10}O_3]^-$ 峰, 其二级碎片离子 m/z 255.029 8 为 $[M-H-C_6H_{10}O_5-H_2O-CO]^-$ 峰, 与文献报道一致^[30], 推测其为甲基金丝桃苷。

化合物 **60** ($t_R=8.07$ min), 给出分子离子峰 m/z 447.091 5 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{21}H_{20}O_{11}$; 碎片离子 m/z 285.035 1 $[M-H-Glc]^-$ 是分子离子丢失 1 个葡萄糖基产生的; 碎片离子 m/z 227.034 9 $[M-H-Glc-RDA]^-$ 是分子离子丢失 1 个葡萄糖基后发生 RDA 裂解产生的。通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与紫云英苷一致, 故将化合物 **60** 鉴定为紫云英苷。

化合物 **61** ($t_R=8.11$ min), 给出分子离子峰 m/z 447.091 5 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{21}H_{20}O_{11}$; 碎片离子 m/z 300.030 7 $[M-H-CH_3-H]^-$ 是分子离子丢失 1 个葡萄糖基和 H 产生的; 碎片离子 m/z 271.028 7、 m/z 255.029 8 是分子离子丢失 1 个葡萄糖基后发生 RDA 裂解产生的。通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与槲皮苷一致, 故将化合物 **61** 鉴定为槲皮苷。

化合物 **66** ($t_R=10.12$ min), 其准分子离子峰为 m/z 253.051 4 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{15}H_{10}O_4$; 其与芹菜素准分子离子峰相差 16, 其二级碎片离子 m/z 225.103 4 为 $[M-H-CO]^-$ 峰, 其二级碎片离子 m/z 151.006 6 为 $[M-H-RDA]^-$ 峰, 与文献报道一致^[31], 推测其为芹菜素去羟基化产物。

化合物 **68** ($t_R=10.86$ min) 给出分子离子峰 m/z 301.032 9 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{15}H_{10}O_7$; 碎片离子 m/z 151.004 2 $[M-H-RDA]^-$ 是分子离子发生 RDA 裂解产生的。通过与对照品对比, 通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与槲皮素一致, 故将化合物 **68** 鉴定为槲皮素。

化合物 **73** ($t_R=12.10$ min) 给出分子离子峰 m/z 269.045 7 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{15}H_{10}O_5$, 其碎片离子 m/z 225.103 4、 m/z 151.004 5 是分子离子发生 RDA 裂解产生的, 通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与芹菜素一致, 推测化合物 **73** 为芹菜素。

化合物 **75** ($t_R=12.45$ min) 给出分子离子峰 m/z

285.040 3 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{15}H_{10}O_6$, 其碎片离子 m/z 225.103 4、 m/z 151.004 5 是分子离子发生 RDA 裂解产生的, 通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与山柰酚一致, 推测化合物 **75** 为山柰酚。

化合物 **76** ($t_R=12.68$ min) 给出分子离子峰 m/z 315.051 2 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_{16}H_{12}O_7$, 其碎片离子 m/z 300.030 9 $[M-H-CH_3-H]^-$ 是分子离子丢失 1 个 CH_3 和 H 产生的, 碎片离子 m/z 271.027 9、 m/z 227.034 5 是分子离子丢失 1 个 CH_3 再发生 RDA 裂解产生的, 通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与异鼠李素一致, 推测化合物 **76** 为异鼠李素。

芦丁发生甲基化反应生成甲基芦丁, 发生水解反应生成异槲皮苷; 紫云英苷发生羟基化反应生成异槲皮苷, 发生水解反应生成槲皮素; 金丝桃苷发生甲基化反应生成甲基金丝桃苷, 发生水解反应生成槲皮素; 异槲皮苷及槲皮苷发生水解反应生成槲皮素; 异鼠李素发生水解反应生成槲皮素, 槲皮素发生甲基化反应生成异鼠李素; 槲皮素发生水解反应生成山柰酚, 山柰酚发生羟基化反应生成槲皮素; 山柰酚发生水解反应生成芹菜素, 芹菜素发生羟基化反应生成山柰酚; 芹菜素发生水解反应生成芹菜素去羟基化产物, 发生还原加氢反应生成二氢芹菜素; 芹菜素去羟基化产物发生水解反应生成对羟基苯丙酸, 发生水解反应和甲基化生成 4-羟基-3-甲氧基苯乙酸; 4-羟基-3-甲氧基苯乙酸发生水解反应生成 3-羟基苯乙酸。芦丁发生水解反应、紫云英苷发生羟基化反应可生成异槲皮苷; 槲皮素为紫云英苷、金丝桃苷、异槲皮苷、槲皮苷和异鼠李素的共有水解产物。异鼠李素发生水解反应生成槲皮素, 而槲皮素发生甲基化反应会生成异鼠李素, 二者在肠道菌群中可以相互转化; 槲皮素发生水解反应生成山柰酚, 山柰酚发生水解反应生成芹菜素, 而芹菜素发生羟基化反应生成山柰酚, 山柰酚发生羟基化反应生成槲皮素, 因此槲皮素、山柰酚和芹菜素在肠道菌群中亦存在相互转化关系。SC-FL 中黄酮类成分在 POI 大鼠肠道菌群中的代谢途径如图 4 所示。

3.3.2 酚酸类化合物 酚酸类化合物是药对的主要成分之一, 在菟丝子和枸杞子中均广泛存在。SC-FL 酚酸类化合物主要为酰化有机酸, 包括单酯类、二酯类绿原酸类化合物, 但也含有其他有机酸类化合物。该类化合物发生裂解时易脱去咖啡酰基、奎

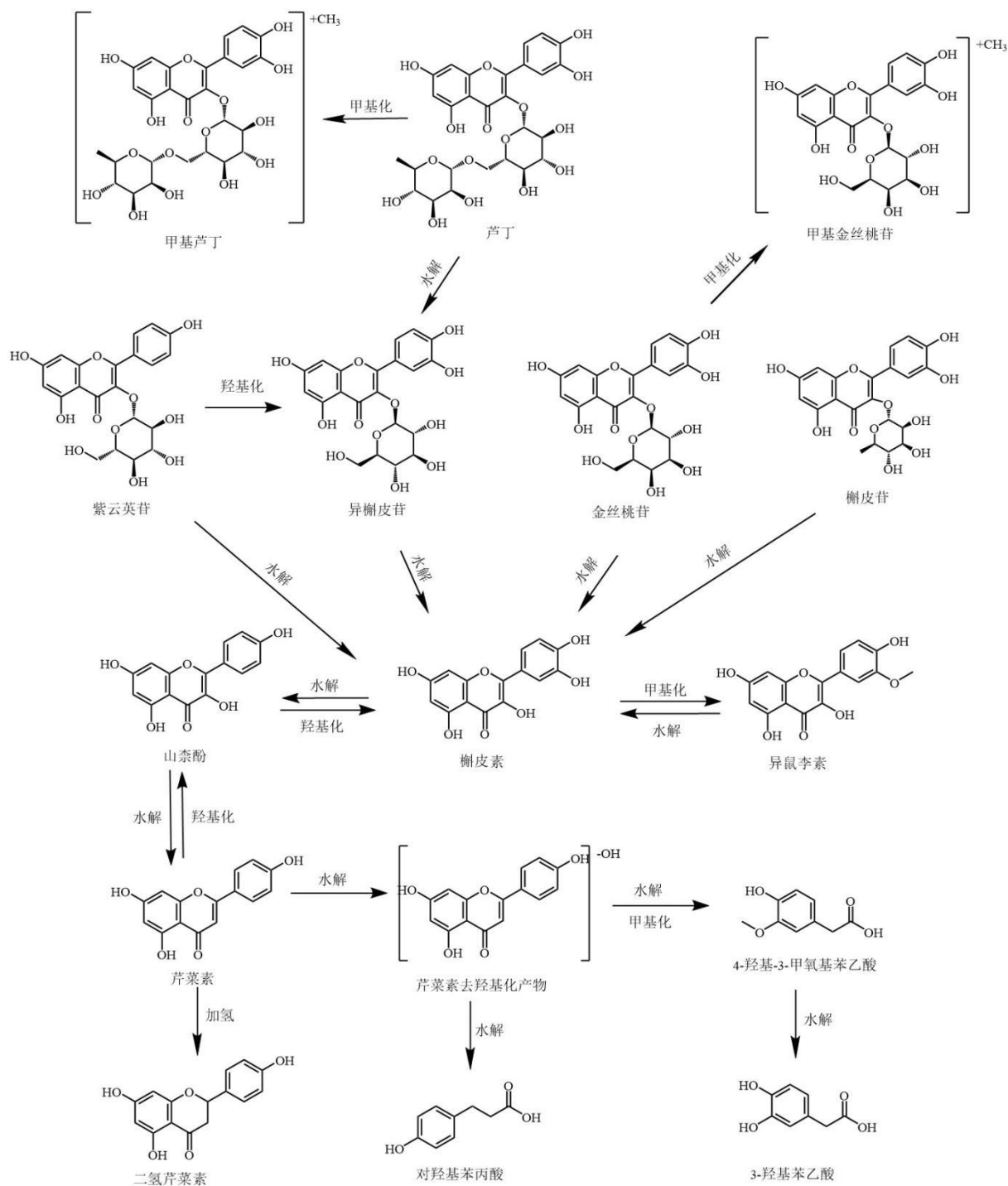


图 4 SC-FL 中黄酮类成分在 POI 大鼠肠道菌群中的代谢途径

Fig. 4 Metabolic pathway of flavonoids in SC-FL in intestinal flora of POI rats

宁酸、阿魏酰基、肉桂酰基等基团，同时易丢失中性基团 CO 、 CO_2 、 H_2O 等产生碎片离子。裂解途径分析以化合物 **24** ($t_R=3.77$ min) 为例，其分子离子峰为 m/z 353.086 9 $[M-H]^-$ ，推断其分子式为 $C_{16}H_8O_9$ ，其碎片离子 m/z 191.055 4 $[M-H-C_9H_6O_3]^-$ 是分子离子丢失 1 个 $C_9H_6O_3$ 基团产生的，

碎片离子 m/z 179.031 9 $[M-H-C_7H_{10}O_5]^-$ 是分子离子丢失 1 个 $C_7H_{10}O_5$ 基团产生的，碎片离子 m/z 135.046 4 则是母离子先丢失 $C_7H_{10}O_5$ 基团，进一步脱除 CO_2 后形成的特征离子，即 $[M-H-C_7H_{10}O_6-CO_2]^-$ 。通过与对照品对比，该化合物的保留时间、二级质谱碎片与绿原酸一致，推测化合

物 **24** 为绿原酸，其裂解过程如图 5 所示。

化合物 **7**、**8**、**16** ($t_R=2.14$ 、 2.32 、 3.14 min)，其准分子离子峰为 m/z 515.137 8 $[M-H]^-$ ，推断其分子式为 $C_{22}H_{28}O_{14}$ ；其二级碎片离子 m/z 353.086 2 为 $[M-H-Glc]^-$ 峰，其二级碎片离子 m/z 191.052 9 为 $[M-H-Glc-C_9H_6O_3]^-$ 峰，其二级碎片离子 m/z

179.033 5 为 $[M-H-Glc-C_7H_{10}O_5]^-$ 峰，与文献报道一致^[32]，其中绿原酸经对照品比对鉴定，新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸三者按极性出峰顺序为新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸，因此推测化合物 **7**、**8**、**16** 分别为新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸。

化合物 **23** ($t_R=3.71$ min)，其准分子离子峰为

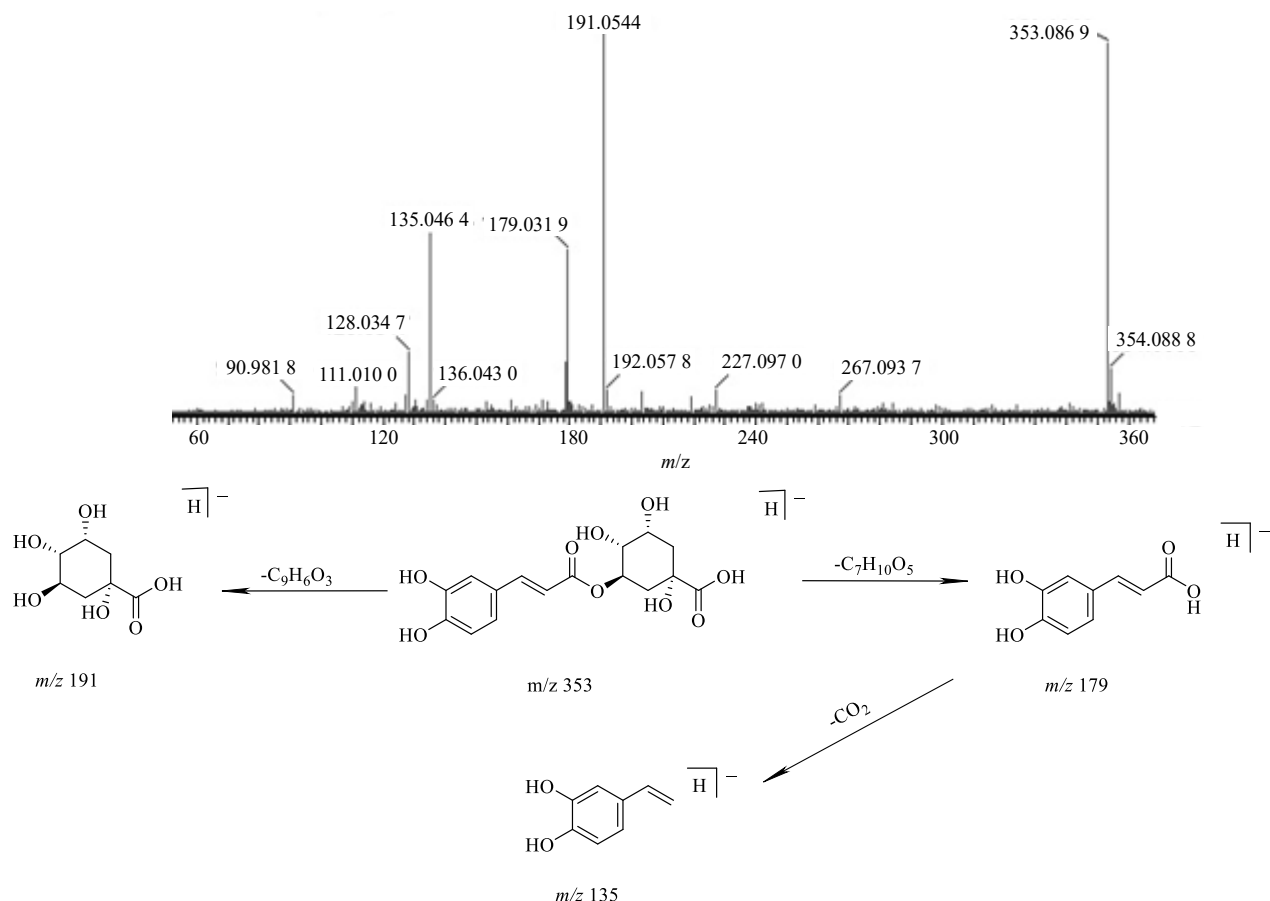


图 5 绿原酸的 MS² 图及推测裂解规律

Fig. 5 MS² diagram of chlorogenic acid and speculated cleavage rule

m/z 191.054 4 $[M-H]^-$ ，推断其分子式为 $C_7H_{12}O_6$ ；其二级碎片离子 m/z 173.043 5 为 $[M-H-CO_2]^-$ 峰，其二级碎片离子 m/z 111.006 4 为 $[M-H-CO_2-2H_2O]^-$ 峰，与文献报道一致^[33]，推测其为奎尼酸。

化合物 **26** ($t_R=3.82$ min)，其准分子离子峰为 m/z 179.032 9 $[M-H]^-$ ，推断其分子式为 $C_9H_8O_4$ ；其二级碎片离子 m/z 163.038 4 为 $[M-H-OH]^-$ 峰，其二级碎片离子 m/z 135.043 0 为 $[M-H-OH-CO]^-$ 峰，其二级碎片离子 m/z 119.051 9 为 $[M-H-2OH-CO]^-$ 峰，与文献报道一致^[34]，推测其为咖啡酸。

化合物 **29** ($t_R=3.97$ min)，其准分子离子峰为 m/z 181.049 9 $[M-H]^-$ ，推断其分子式为 $C_9H_{10}O_4$ ；其二级碎片离子 m/z 163.038 4 为 $[M-H-H_2O]^-$

峰，其二级碎片离子 m/z 137.043 0 为 $[M-H-CO_2]^-$ 峰，与文献报道一致^[28]，推测其为二氢咖啡酸。

化合物 **42** ($t_R=5.68$ min)，其准分子离子峰为 m/z 147.045 5 $[M-H]^-$ ，推断其分子式为 $C_9H_8O_2$ ；其二级碎片离子 m/z 135.044 8 为 $[M-H-CO_2]^-$ 峰，与文献报道一致^[28]，推测其为肉桂酸。

化合物 **45** ($t_R=5.93$ min)，给出分子离子峰 m/z 195.066 5 $[M-H]^-$ ，推断其分子式为 $C_{10}H_{10}O_4$ ，其碎片离子 m/z 180.042 7 $[M+H-CH_3]^+$ 是分子离子丢失 1 个 CH_3 基团产生的；碎片离子 m/z 151.072 0 $[M+H-CO_2]^+$ 是分子离子丢失 1 个 CO_2 基团产生的；碎片离子 m/z 136.047 6 $[M+H-CO_2-CH_3]^+$ 是分子离子丢失 1 个 CO_2 基团，再进一步丢失 1 个

CH₃ 基团产生的, 通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与阿魏酸一致, 推测化合物 **45** 为阿魏酸。

化合物 **46** ($t_R=6.09$ min), 其准分子离子峰为 m/z 195.065 3 [M-H]⁻, 推断其分子式为 C₁₀H₁₂O₄; 其与阿魏酸准分子离子峰相差 2, 其二级碎片离子 m/z 151.038 8 为 [M-H-COOH]⁻峰, 其二级碎片离子 m/z 136.052 1 为 [M-H-CH₃-COOH]⁻峰, 与文献报道一致^[28], 推测其为二氢阿魏酸。

化合物 **47** ($t_R=6.13$ min), 其准分子离子峰为 m/z 367.100 1 [M-H]⁻, 推断其分子式为 C₁₇H₂₀O₉; 其与绿原酸准分子离子峰相差 14, 其二级碎片离子

m/z 193.050 2 为 [M-H-C₁₀H₆O₃]⁻峰, 其二级碎片离子 m/z 134.006 4 为 [M-H-C₁₀H₆O₃-CO₂-CH₃]⁻峰, 与文献报道一致^[28], 推测其为甲基绿原酸。

绿原酸葡萄糖苷发生水解反应生成绿原酸; 绿原酸发生水解生成咖啡酸和奎尼酸, 发生甲基化反应生成甲基绿原酸; 咖啡酸发生水解反应生成 3-羟基苯乙酸和阿魏酸, 发生还原加氢反应生成二氢咖啡酸; 二氢咖啡酸发生水解反应生成对羟基苯丙酸; 阿魏酸发生水解反应生成肉桂酸, 发生还原加氢反应生成二氢阿魏酸。SC-FL 中酚酸类成分在 POI 大鼠肠道菌群中的代谢途径如图 6 所示。

3.3.3 香豆素类化合物 香豆素类化合物是药对

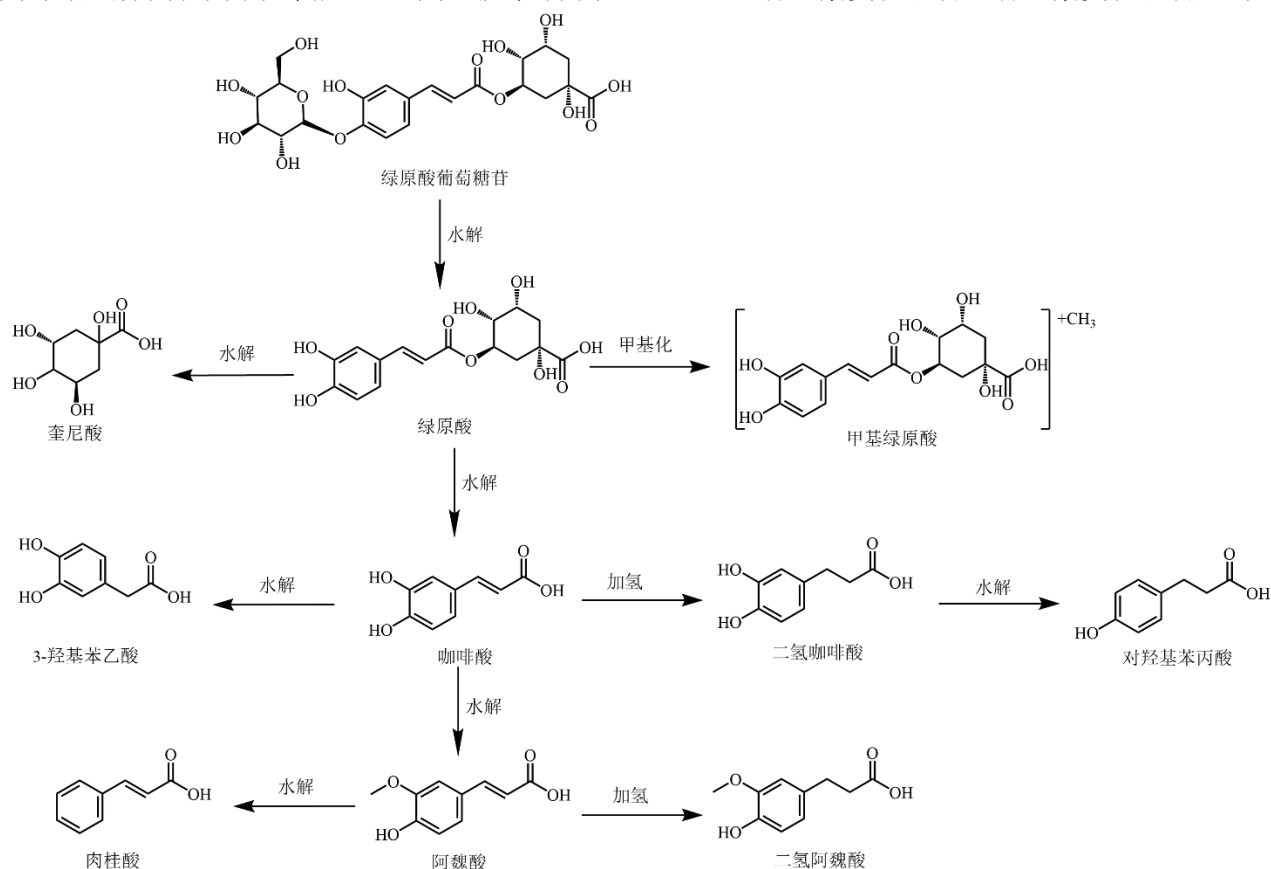


图 6 SC-FL 中酚酸类成分在 POI 大鼠肠道菌群中的代谢途径

Fig. 6 Metabolic pathway of phenolic acids in SC-FL in intestinal flora of POI rats

的主要成分之一, 在菟丝子和枸杞子中均广泛存在。香豆素类化合物 α -吡喃酮环多存在羟基、甲氧基、酚羟基、羧基以及糖基等含氧官能团, 因此其极易产生 CO、CH₃、CO₂ 等基团中性丢失; 而苷元的酚羟基、羧基等含氧基团极易与糖基上的羟基发生脱水缩合反应, 从而产生葡萄糖基、木糖基的中性丢失。裂解途径分析以化合物 **43** ($t_R=5.73$ min) 为例, 其分子离子峰为 m/z 193.048 7 [M+H]⁺, 推断其分子

式为 C₁₀H₈O₄, 其碎片离子 m/z 163.041 0 [M+H-CH₂O]⁺是分子离子丢失 1 个 CH₃ 基团产生的; 碎片离子 m/z 133.027 8 [M+H-2CH₂O]⁺是分子离子丢失 2 个 CO 基团产生的, 通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与东莨菪内酯一致, 故将化合物 **43** 鉴定为东莨菪内酯, 其裂解过程见图 7。

化合物 **13** ($t_R=3.02$ min), 其准分子离子峰为

m/z 181.049 2 $[M-H]^-$, 推断其分子式为 $C_9H_{10}O_4$; 其二级碎片离子 m/z 107.021 1 为 $[M-H-CO_2]^-$ 峰, 与文献报道一致^[35], 推测其为对甲氧基苯丙酸。

化合物 **21** ($t_R=3.50$ min), 给出分子离子峰 m/z 355.101 2 $[M+H]^+$, 推断其分子式为 $C_{16}H_{18}O_9$ 。其碎片离子 m/z 193.048 7 $[M+H-C_6H_{10}O_5]^+$ 是分子离子丢失 1 个 $C_6H_{10}O_5$ 基团产生的; 碎片离子 m/z 163.041 0 $[M+H-C_6H_{10}O_5-CH_2O]^+$ 是分子离子丢失 1 个 $C_6H_{10}O_5$ 基团, 进一步丢失 1 个 CH_3 基团产生的; 碎片离子 m/z 133.027 8 $[M+H-C_6H_{10}O_5-CO-CH_3OH]^+$

是分子离子丢失 1 个 $C_6H_{10}O_5$ 基团, 进一步丢失 1 个 CO 基团, 再丢失 1 个 CH_3OH 基团产生的。通过与对照品对比, 该化合物的保留时间、二级质谱碎片与东莨菪苷一致, 故将化合物 **21** 鉴定为东莨菪苷。

东莨菪苷发生水解反应生成东莨菪内酯; 东莨菪内酯发生水解反应生成 3-羟基苯乙酸和对羟基苯丙酸; 对羟基苯丙酸发生甲基化反应生成对甲氧基苯丙酸。SC-FL 中香豆素类成分在 POI 大鼠肠道菌群中的代谢途径如图 8 所示。

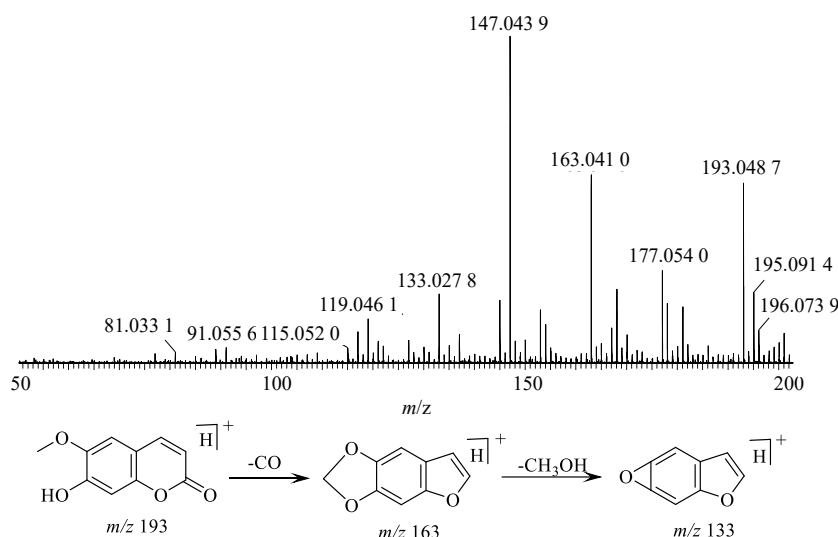


图 7 东莨菪内酯的 MS^2 图及推测裂解规律

Fig. 7 MS^2 diagram of scopoletin and speculated cleavage rule

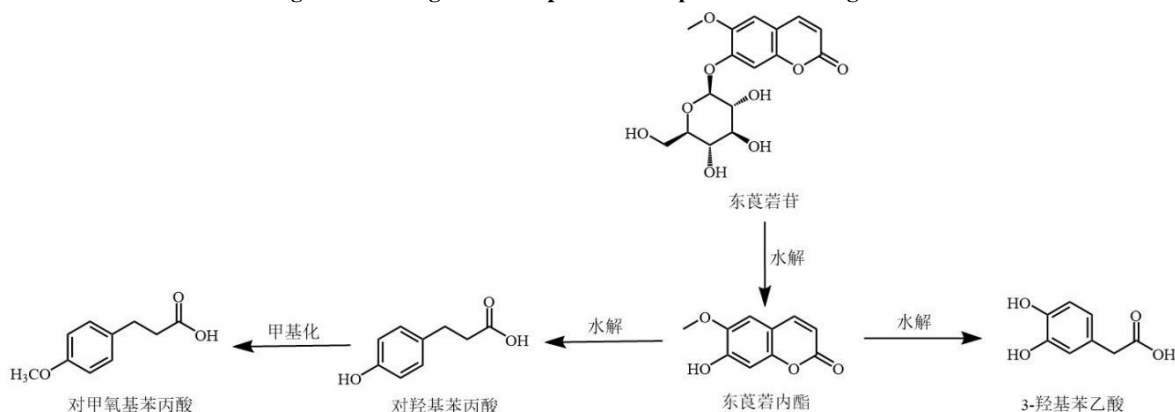


图 8 SC-FL 中香豆素类成分在 POI 大鼠肠道菌群中的代谢途径

Fig. 8 Metabolic pathway of coumarins in SC-FL in intestinal flora of POI rats

4 讨论

课题组前期采用雌性卵巢切除大鼠的肝微粒体和肠道菌群孵育实验, 对菟丝子中 9 种单体成分的肝脏和肠道代谢进行了研究, 初步鉴定出 35 种肝脏代谢物和 3 种肠道代谢物; 研究发现, 菟丝子

9 种成分在肝脏中主要发生葡萄糖醛酸结合反应, 在肠道菌群中, 黄酮苷类化合物被水解为苷元^[36]。相关研究表明, 槲皮素主要的吸收部位为小肠, 在小肠内多种酶的催化下, 代谢成葡萄糖醛酸化、硫酸化或甲基化结合物, 其中, 槲皮素-3-葡萄糖醛酸

昔和槲皮素-7-葡萄糖醛酸昔是肠道内的主要代谢产物；少部分未被吸收的槲皮素经胃肠道吸收后，可通过环裂解代谢生成酚酸和芳香化合物^[37]。Ji 等^[38]采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术探讨了金丝桃昔在大鼠体内的代谢产物及代谢过程，在大鼠血浆、尿液和粪便中共鉴定出 33 种代谢产物，包括血浆中 16 种、尿液中 31 种、粪便中 14 种，其中代谢物槲皮素和二氢槲皮素通过与标准物质比对得到确认。槲皮昔大部分可被肠道拟杆菌代谢为羟基槲皮昔和去甲基槲皮昔，少部分被鼠李糖酶水解成槲皮素，然后再被肠道类杆菌属进一步开环代谢为 3,4-二羟基苯甲酸^[39]。芹菜素的主要吸收部位为十二指肠，经肠道吸收后在肝脏中发生葡萄糖醛酸化和硫酸化反应，代谢生成葡萄糖醛酸昔和硫酸化产物，从口服菟丝子的大鼠粪便中检测到芹菜素可能的代谢产物为对羟基苯甲酸和对羟基苯丙酸^[40]。Liu 等^[28]通过研究绿原酸的质谱裂解行为，构建了全碰撞能二级质谱图谱，并结合最佳碰撞能、准分子离子的半数响应碰撞能及 OCE 下的最大相对离子丰度等参数，准确鉴定了绿原酸的体内代谢产物。张晶等^[41]采用 UHPLC-QTOF-MS 技术，对尾静脉注射东莨菪昔、东莨菪内酯和异嗪皮啶后的大鼠，进行粪便、尿液、血浆中代谢产物的鉴定，共鉴定出 3 个香豆素原型及其在大鼠体内的 11 个代谢产物，通过代谢产物分析明确了其主要代谢途径，发现这 3 个香豆素成分在大鼠体内可发生葡萄糖醛酸化、硫酸化、还原等代谢反应。目前关于 SC-FL 主要成分的代谢研究主要集中于体内代谢过程研究，以及部分正常大鼠和其他病理模型下肠道菌群介导代谢转化过程，而关于 POI 大鼠肠道菌群介导的 SC-FL 及主要成分的代谢转化研究尚未见报道，这也为本研究的开展提供了明确的研究切入点。

本研究采用体外共孵育法系统考察了 POI 大鼠肠道菌群对 SC-FL 及其 13 种单体成分的代谢转化作用。结果显示，SC-FL 共孵育样品中共表征出 85 种化合物，涵盖 61 种原型成分、13 种代谢产物以及 11 种同时以原型存在且可由其他成分经菌群代谢后产生的成分，表明 POI 大鼠肠道菌群对 SC-FL 具有显著的代谢转化能力。从代谢反应类型来看，POI 大鼠肠道菌群介导的 SC-FL 代谢转化以 I 相代谢反应为主，包括水解、还原加氢及羟基化反应，同时伴随甲基化等 II 相代谢反应。这一代谢特征与

肠道菌群丰富的水解酶和还原酶系统密切相关，其中水解反应可能是黄酮苷类成分脱糖基生成苷元的关键步骤，而还原加氢和羟基化反应则可进一步修饰苷元结构，进而增强其生物活性或水溶性^[42]。值得注意的是，绿原酸孵育样品中共表征出 9 种代谢产物，为单体成分中代谢产物数量最多的，提示绿原酸在肠道菌群作用下可能发生广泛的酯键水解、氧化还原及结合反应，其复杂代谢途径值得深入探究^[43]。

尽管本研究采用体外共孵育法系统考察了 POI 大鼠肠道菌群对 SC-FL 及其 13 种单体成分的代谢转化作用，但仍存在一些不足之处。具体如下：（1）本研究仅以 POI 模型大鼠肠道菌群为研究对象，聚焦于 POI 病理状态下肠道菌群对 SC-FL 的代谢转化，未开展健康大鼠肠道菌群对 SC-FL 代谢转化的平行研究，无法证实 POI 病理紊乱状态下肠道菌群对 SC-FL 代谢的特异性差异，后续还需对健康生理状态下肠道菌群对 SC-FL 的代谢转化展开研究^[23,44]。（2）体外共孵育法中肠道菌群为脱离肠道微环境的离体体系，无法模拟体内肠道的动态流动、pH 梯度及蠕动过程；同时，培养过程也会损失许多难培养或依赖宿主的关键菌种，且完全缺乏肠上皮细胞、免疫系统及黏液层等核心宿主因素，导致离体菌群结构和功能与真实情况偏差较大^[45]。后续研究可利用肠道类器官、器官芯片技术与菌群共培养，引入宿主细胞、流体剪切力和氧梯度，并结合宏基因组学技术全面解析共孵育过程中的功能变化，从而更真实地揭示菌群代谢与互作机制。（3）本研究前期预实验发现，孵育 24 h 时药物代谢变化趋近于稳定，因此以 24 h 为孵育时间点开展实验，仅关注了肠道菌群介导的 SC-FL 代谢质变过程，未进行时间梯度动态监测和定量分析，无法计算原型成分降解率、代谢产物生成量及代谢转化率。后续需进一步开展时间梯度实验，对 SC-FL 尤其是主要成分的降解率、代谢产物生成量及代谢转化率进行深入研究，明确肠道菌群介导的 SC-FL 主要成分逐级降解与代谢产物时序生成规律^[46]。（4）药物在体内会经历吸收、分布、代谢和排泄 4 个连续阶段，肠道对药物的代谢不仅受肠道菌群影响，还受肠壁酶等因素调控；同时，肝脏作为机体主要的代谢器官，富含丰富的代谢酶，也是药物代谢的核心场所。因此，后续需补充体外肠微粒体、肝微粒体等实验，完善代谢研究体系。此外，体外离体肠道菌群静态孵育

模型与体内菌群的结构、代谢功能存在差异,体外代谢特征不能完全等同于动物及人体真实代谢过程,后续还需对肠系膜血清、肝门静脉血清、股动脉血清、尿液、胆汁和粪便中的成分展开系统研究,明确 SC-FL 的体内序贯代谢及代谢转化过程^[47-48]。(5)本研究仅考察了 POI 大鼠肠道菌群对 SC-FL 及其 13 种单体成分的代谢转化作用,未对代谢产物的活性进行评价,无法阐明肠道菌群介导的 SC-FL 代谢产物与 POI 药效的关联性。已有大量研究证实,许多药物的疗效并非直接源于其原型成分,而是依赖于其在体内代谢转化后生成的活性产物;反之,部分代谢产物也可能是引发药物不良反应的根源。对药物代谢产物与药效关联性的深入研究,是连接药物代谢过程与临床疗效、安全性的核心桥梁,具有至关重要的意义。

本研究通过反向溯源分析各单体成分的代谢情况,发现异鼠李素、槲皮素、山柰酚和芹菜素在 POI 大鼠肠道菌群中存在相互代谢转化的现象,这一发现揭示了 SC-FL 中黄酮类成分在 POI 大鼠肠道菌群作用下的代谢网络关系。具体而言,槲皮素作为芦丁、金丝桃苷、槲皮苷、异槲皮苷等黄酮苷类成分的共同苷元,可能是连接这些成分代谢通路的关键节点;而异鼠李素作为槲皮素的甲基化产物,山柰酚和芹菜素作为结构相似的黄酮苷元,三者之间可能通过羟基化、脱羟基或甲基化等反应实现相互转化。这种代谢互作现象表明 SC-FL 中黄酮类成分的药效作用可能并非单一成分的独立贡献,而是多种成分经肠道菌群代谢后形成的代谢产物协同作用的结果^[49]。此外,甲基化代谢产物的检出表明,肠道菌群介导的 II 相甲基化反应可能增强黄酮类成分的脂溶性和膜通透性,进而改善其肠道吸收效率和生物利用度。本研究为阐明 SC-FL 在 POI 状态下的药效物质基础及作用机制提供了重要的实验依据,也为后续基于肠道菌群调控的 SC-FL 药效优化研究奠定了坚实基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huang Y J, Liu Z, Geng Y L, *et al.* The risk factors, pathogenesis and treatment of premature ovarian insufficiency [J]. *J Ovarian Res*, 2025, 18(1): 134.
- [2] 曾根平, 缪雨希, 黎佩银, 等. 基于“脾主运化”探讨肠道—卵巢轴与多囊卵巢综合征的相关性 [J]. 现代中
- 医临床, 2023, 30(5): 89-93.
- [3] 刘映雪, 迪丽娜热·阿不都热西提, 韩璐. 肠道菌群与早发性卵巢功能不全相关性研究进展 [J]. 中医临床研究, 2023, 15(14): 99-102.
- [4] Wu J M, Zhuo Y Y, Liu Y L, *et al.* Association between premature ovarian insufficiency and gut microbiota [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1): 418.
- [5] Qi X Y, Yun C Y, Pang Y L, *et al.* The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1894070.
- [6] Flores R, Shi J X, Fuhrman B, *et al.* Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: A cross-sectional study [J]. *J Transl Med*, 2012, 10(1): 253.
- [7] 张忻佩, 樊伯珍, 王福菊, 等. 左归丸治疗早发性卵巢功能不全的研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(12): 61-64.
- [8] 孔小娟, 杨红灵, 薛艳, 等. 右归丸、双丹养血胶囊对早发性卵巢功能不全患者的临床疗效 [J]. 中成药, 2024, 46(6): 2118-2120.
- [9] 张金民. 五子衍宗丸改善早发性卵巢功能不全的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2024.
- [10] 陈鲁宁, 胡扬, 辛国松, 等. 菟丝子化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测 [J]. 中草药, 2024, 55 (15): 5298-5314.
- [11] 和映玉, 邓清月, 李仙仙, 等. 基于 VOSviewer 和 CiteSpace 的菟丝子知识图谱可视化分析 [J]. 中草药, 2023, 54(15): 4958-4972.
- [12] 王尧尧, 王蕾, 戚莹雪, 等. 菟丝子药材化学成分研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(6): 705-712.
- [13] 刘文静. 枸杞子质量标准提升及指纹图谱研究[D]. 上海: 上海中医药大学, 2023.
- [14] 宋艳梅, 张启立, 崔治家, 等. 枸杞子化学成分和药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(2): 206-213.
- [15] 刘玲玲, 王游游, 杨健, 等. 基于高光谱技术的枸杞子化学成分含量快速检测技术研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(16): 4328-4336.
- [16] Han C, Wei Y Y, Geng Y M, *et al.* Bisphenol A in utero exposure induces ovary dysfunction in mice offspring and the ameliorating effects of *Cuscuta chinensis* flavonoids [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2020, 27(25): 31357-31368.
- [17] Sun X M, Song H, Wen J, *et al.* Research on serum

- metabolomics of ovariectomized rats and intervention effect of *Cuscuta chinensis* on metabolic pattern [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 195: 113847.
- [18] Jiang C Y, Chen Z Y, Xiong H M, *et al.* *Lycium barbarum* berry extract improves female fertility against aging-related oxidative stress in the ovary [J]. *Food Funct*, 2024, 15(19): 9779-9795.
- [19] 陈思韵, 郜洁, 杜鑫, 等. 基于数据挖掘的中医药治疗卵巢早衰用药规律研究 [J]. 河南中医, 2018, 38(7): 1104-1108.
- [20] 武晓冬. 菟丝子性味功效及临床应用探析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2): 280-284.
- [21] 张俊慧, 王楠, 曹爽, 等. 枸杞子在男性不育症中的应用 [J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(3): 279-281.
- [22] 曹文姝. 中药复方治疗早发性卵巢功能不全的用药规律及网络药理学研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [23] Su W Q, Yang Y U, Zhao X H, *et al.* Potential efficacy and mechanism of eight mild-natured and bitter-flavored TCMs based on gut microbiota: A review [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 42-55.
- [24] 宗政, 胡扬, 徐蓓蕾, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和网络药理学探讨菟丝子-枸杞子药对治疗早发性卵巢功能不全的成分及机制 [J]. 中成药, 2025, 47(2): 649-658.
- [25] 胡扬, 宗政, 辛国松, 等. 菟丝子-枸杞子药对在早发性卵巢功能不全大鼠肠道中的吸收特征研究 [J]. 中草药, 2025, 56(10): 3558-3567.
- [26] 段梦元. 人源化菌群大鼠模型的建立及在黄酮醇类化合物研究中的应用 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2022.
- [27] 朱盛伟. 肠杆菌降解木质素机制的研究 [D]. 北京: 北京化工大学, 2019.
- [28] Liu W J, Li W, Zhang P J, *et al.* Quality structural annotation for the metabolites of chlorogenic acid in rat [J]. *Food Chem*, 2022, 379: 132134.
- [29] 伍明江, 吴晓磊, 张德芹, 等. UPLC-Q-TOF/MS 鉴定芦丁在大鼠体内的代谢产物 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 91-97.
- [30] 魏文峰, 陈宏昌, 刘烨, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术的刺五加叶血清药物化学初步研究 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1306-1313.
- [31] 孔心雨, 李璐, 商品, 等. 基于 UPLC-Q-TOF/MS 鉴定健脾益肠散大鼠体内外源物成分 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 1908-1924.
- [32] He X H, Yang W Z, Ye M, *et al.* Differentiation of *Cuscuta chinensis* and *Cuscuta australis* by HPLC-DAD-MS analysis and HPLC-UV quantitation [J]. *Planta Med*, 2011, 77(17): 1950-1957.
- [33] 樊荣, 羿国娟, 鲁兰, 等. 绿原酸及其 13 种体内主要代谢物的体外抗菌作用研究 [J]. 中草药, 2020, 51(24): 6239-6245.
- [34] 贾金茹, 彭博, 李婷, 等. 直接注射-多级质谱全扫描法快速分析枸杞子化学成分组 [J]. 质谱学报, 2022, 43(3): 300-311.
- [35] 门薇, 陈颖, 李玉洁, 等. 肠道菌群对中药有效成分的生物转化研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 229-234.
- [36] Sun X M, Zhao M Y, Liang W, *et al.* Reverse traceability analysis of estrogenic active ingredients in *Cuscuta* semen based on intestinal and hepatic metabolism [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 260: 116819.
- [37] Hai Y, Zhang Y X, Liang Y Z, *et al.* Advance on the absorption, metabolism, and efficacy exertion of quercetin and its important derivatives: Absorption, metabolism and function of quercetin [J]. *Food Front*, 2020, 1(4): 420-434.
- [38] Ji L, Shi W J, Li Y L, *et al.* Systematic identification, fragmentation pattern, and metabolic pathways of hyperoside in rat plasma, urine, and feces by UPLC-Q-exactive orbitrap MS [J]. *J Anal Methods Chem*, 2022, 2022: 2623018.
- [39] Jiang S, Yang J, Qian D W, *et al.* Rapid screening and identification of metabolites of quercitrin produced by the human intestinal bacteria using ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(2): 204-213.
- [40] 卓小霞, 段宏婷, 闫媛聪, 等. 菟丝子中黄酮类成分的生物活性及体内代谢的研究进展 [J]. 华西药理学杂志, 2023, 38(6): 705-710.
- [41] 张晶, 温泉, 徐旭, 等. 基于 UHPLC-QTOF-MS/MS 技术的铁筷子中 3 个香豆素在大鼠体内代谢研究 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4330-4338.
- [42] 胡白飞, 高倩茹, 胡海明, 等. 中药物质基础研究进展: 从化学物质组学到肠道转化物质组学 [J]. 中国生物工程杂志, 2026, 46(4): 142-154.
- [43] 蔡烨函, 林于茜, 施悦, 等. 体外共孵育法研究大鼠肠道菌群对灯盏生脉胶囊主要成分的代谢规律 [J]. 中国现代应用药学, 2026, 43(2): 181-194.
- [44] 李嘉乐, 宋永贵, 艾志福, 等. 白头翁皂苷通过肠道菌群-药物代谢互作抗溃疡性结肠炎的作用模式研究 [J].

- 药物评价研究, 2026, 49(3): 733-751.
- [45] 崔晓静, 张辉, 刘月涛, 等. 肠道菌群孵育技术及其在中药分析中的应用研究进展 [J]. 分析测试学报, 2023, 42(8): 1072-1078.
- [46] 霍亮, 潘月顺, 刘鑫宇, 等. 肠道菌群对中药有效成分代谢作用的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(3): 1605-1608.
- [47] 阿地娜·阿不都艾尼, 哈木拉提·哈斯木, 程江南, 等. 基于序贯代谢和 UPLC-Q-OT-qIT MS 的一枝蒿入血成分分析 [J]. 中草药, 2025, 56(20): 7437-7449.
- [48] Li S M, Tang Y T, Gong J H, *et al.* UPLC-Q-TOF-MS/MS-based dynamic metabolite profile analysis of Huangkui capsule in serum, urine, and feces from normal and pseudo-germ-free rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2026, 1278: 125087.
- [49] 蔡海敏, 冉俊艳, 李春城, 等. 基于 UHPLC-Q-Orbitrap HRMS 技术分析肠道菌群对 4 种黄酮苷元的代谢转化 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(24): 2796-2801.

[责任编辑 王文倩]