

基于 UPLC - LTQ Orbitrap MS 和网络药理学的 参麦颗粒质量标志物研究*

刘亚茹^{1,2}, 雷蓉^{2**}, 曹春琪², 刘永利^{1,2**}

(1. 河北医科大学, 石家庄 050017; 2. 河北省药品医疗器械检验研究院 河北省中药质量评价与标准研究重点实验室, 石家庄 050227)

摘要 目的: 采用超高效液相色谱 - 离子阱静电场轨道阱质谱 (UPLC - LTQ Orbitrap MS) 技术和网络药理学对参麦颗粒的质量标志物 (Q - Marker) 进行预测分析。方法: 采用 Shimadzu Shim - pack gist C₁₈ (100 mm × 2.1 mm, 2 μm) 色谱柱, 以乙腈 - 0.1% 甲酸水为流动相, 进行梯度洗脱, 正、负离子模式扫描, 利用 TCMS、Swiss Target Prediction、GeneCards 等数据库进行靶点预测, 构建“成分 - 靶点”网络图, 探讨参麦颗粒的 Q - Marker。结果: 共鉴定出 71 个成分, 筛选得到活性成分 14 个, 将其作为 Q - Marker 候选成分进行网络药理学分析, 结果表明人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rg₃、人参皂苷 F₂、甲基麦冬黄酮 A、麦冬皂苷 C、麦冬皂苷 D、甲基麦冬黄酮 A、麦冬黄酮 C、甲基麦冬黄酮 B、甜菜碱、蒲公英萜酮、美迪紫檀素、山药素 I 可能通过作用于 PI3K - Akt 通路, 调控蛋白磷酸化反应来调节和控制蛋白质的活力和功能, 从而达到养阴生津的功效。结论: 本研究阐明了参麦颗粒的化学成分, 结合网络药理学探究参麦颗粒发挥养阴生津功效的作用机制并预测参麦颗粒的 Q - Marker, 为参麦颗粒的药效物质基础及质量标准的完善奠定基础。
关键词: 参麦颗粒; 超高效液相色谱 - 离子阱静电场轨道阱质谱; 化学成分; 网络药理学; 作用机制; 质量标志物

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254 - 1793 (2024) 10 - 1685 - 14
doi: 10.16155/j.0254 - 1793.2023 - 0759

Study on quality markers of Shenmai granules based on UPLC - LTQ Orbitrap MS and network pharmacology*

LIU Ya - ru^{1,2}, LEI Rong^{2**}, CAO Chun - qi², LIU Yong - li^{1,2**}

(1. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Hebei Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Quality Evaluation and Standard Research, Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang 050227, China)

Abstract Objective: To predict the quality marker (Q - Marker) of Shenmai granules by ultra - performance liquid chromatography - ion trap/electrostatic field Orbitrap mass spectrometry (UPLC - LTQ Orbitrap MS) and network pharmacology. **Methods:** The chromatography was performed on a Shimadzu Shim - pack gist C₁₈ column (100 mm × 2.1 mm, 2 μm) with acetonitrile - 0.1% formic acid water as the mobile phase with gradient elution

* 中国药品监管科学行动计划第二批重点项目 - 中药有效性安全性评价及全过程质量控制研究项目 (NMPAJGKX - 2023 - 024)

** 通信作者 雷蓉 Tel: (0311) 85212007; E - mail: honaaa@126.com

刘永利 Tel: (0311) 69086006; E - mail: liuyongli2008@126.com

第一作者 Tel: 15630152393; E - mail: 1981284811@qq.com

and the mass spectrometry was scanned in positive and negative ion modes. Databases such as TCMSP, Swiss Target Prediction and GeneCards were used to predict the core targets and construct the “composition – target” network diagram to explore the Q – Marker of Shenmai granules. **Results:** A total of 71 compounds were identified, and 14 active components were screened as Q – Marker candidates for network pharmacological analysis. The results of network pharmacology indicated that ginsenoside Rf, ginsenoside Rg₃, ginsenoside F₂, methylophiopogonanone A, ophiopogonin C, ophiopogonin D, methylophiopogonone A, ophiopogonanone C, methylophiopogonone B, betaine, taraxerone, medicarpin and batatasin I might regulate and control protein activity and function by acting on the PI3K – Akt pathway, regulating protein phosphorylation reactions, thereby achieving the effect of Yangyin Shengjin production. **Conclusion:** This study elucidates the chemical composition of Shenmai granules, explores the mechanism of Shenmai granules in Yangyin Shengjin and predicts the Q – Marker through network pharmacology, laying the foundation for the improvement of the pharmacological substance foundation and quality standards of Shenmai granules.

Keywords: Shenmai granules; UPLC – LTQ – Orbitrap MS; chemical composition; network pharmacology; mechanism; Q – Marker

参麦颗粒是由红参、麦冬、南沙参、黄精、山药、枸杞子 6 味药所制的淡黄棕色颗粒,味甜、微酸,具有养阴生津的功效,临床上用于治疗津少口渴、食欲不振、神经衰弱等症状^[1]。暂无相关文献报道参麦颗粒的现代药理学作用。参麦颗粒收载于《中华人民共和国卫生部药品标准》中药成方制剂第十三册,质量标准较为简单,现阶段对参麦颗粒的研究仅有工艺制备以及含量测定方面,其物质基础不够明确,有效成分及作用机制尚不清楚。超高效液相色谱 – 离子阱静电场轨道阱质谱 (UPLC – LTQ Orbitrap MS) 同时具有液相色谱高分离和质谱高选择、高灵敏度的特征,并且可以提供丰富的结构信息,被广泛应用于中药复杂成分的分析及鉴定中^[2-5]。

刘昌孝院士于 2016 年提出了质量标志物 (Quality marker, Q – Marker) 的概念,在建立中药质量标准体系的过程中,应充分考虑到中药的特性,结合系统论和控制论的理论,进行综合评价。网络药理学基于中药“多成分、多靶点”的作用特点,能在分子水平上通过实验手段阐明其作用机制,已被广泛应用于单味药及复方药治疗疾病的物质基础和多靶点作用机制预测。因此,本研究拟采用 UPLC – LTQ Orbitrap MS 技术对参麦颗粒进行物质基础研究,结合网络药理学分析参麦颗粒的活性成分、关键靶点及信号通路,从而预测与参麦颗粒临床功效相关的 Q – Marker,为参麦颗粒质量标准建立提供参考。

1 材料

1.1 仪器

UltiMate 3000 超高效液相色谱仪 (PDA 检测器), Thermo 公司;超高压液相色谱 – 离子阱静电场轨道阱质谱联用仪 (配备 DionexUltiMate 3000UHPLC, LTQ Orbitrap), Thermo 公司; XPE26 电子天平 (0.001 mg)、XS105DU 电子天平 (0.01 mg), METTLER TOLEDO 公司; KQ – 500DE 型数控超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; Milli – Q 超纯水制备系统, Millipore 公司。

1.2 试药

对照品拟人参皂苷 F₁₁ (批号 110841 – 201607, 纯度 99.5%)、人参皂苷 Rf (批号 111713 – 201505)、人参皂苷 Ro (批号 111903 – 202106, 纯度 95.0%)、人参皂苷 Rb₁ (批号 110704 – 202028, 纯度 93.1%)、人参皂苷 Rg₁ (批号 110703 – 202034, 纯度 94.0%)、人参皂苷 Re (批号 110754 – 202028, 纯度 93.9%)、人参皂苷 Rd (批号 111818 – 202104, 纯度 97.3%)、人参皂苷 Rb₂ (批号 111715 – 201203, 纯度 93.8%)、人参皂苷 Rb₃ (批号 111686 – 201504, 纯度 97.0%)、人参皂苷 Rg₂ (批号 111779 – 200801)、人参皂苷 Rg₃ (批号 110804 – 201504, 纯度 99.5%)、尿囊素 (批号 111501 – 202202, 纯度 100.0%)、甜菜碱 (批号 110894 – 202105, 纯度 100.0%)、重楼皂苷 VI (批号 111861 – 202203, 纯度 94.0%)、麦冬苷元 – 3 – O – α – L – 吡喃鼠李糖 – β – D – 吡喃葡萄糖苷 (批号

128502-94-3, 纯度 98.0%)、龙脑 7-*O*-[β -*D*-呋喃芹菜糖基-(1 \rightarrow 6)]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷(批号 111713-201505, 纯度 \geq 98.0%)购自中国食品药品检定研究院, 人参皂苷 Rc(纯度 HPLC \geq 98%)、人参皂苷 Rh₁(纯度 HPLC \geq 98%)购自上海抚生实业有限公司, 甲基麦冬黄烷酮 A(批号 DST220228-215, 纯度 98.0%)、麦冬皂苷 D(批号 DST220228-226, 纯度 98.0%)、麦冬皂苷 C(批号 DST220228-227, 纯度 98.0%)、甲基麦冬高黄酮 A(批号 DST220228-229, 纯度 \geq 98.0%)购自成都曼思特生物科技有限公司。参麦颗粒样品(批号 202108014, 25 g \cdot 袋⁻¹)。甲醇、乙腈(色谱纯, Merck 公司), 三氟乙酸(色谱纯, 天津化学有限公司), 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 参麦颗粒化学成分分析

2.1.1 溶液的制备

2.1.1.1 供试品溶液 取参麦颗粒样品(批号 202108014)约 5.0 g, 研细, 精密称定, 置具塞锥形瓶中, 精密加入水 20 mL, 密塞, 超声处理(功率 700 W, 频率 80 kHz) 30 min, 取出, 放冷, 滤过, 取续滤液 10 mL, 加在 C₁₈ 固相萃取小柱(1 g, 容量为 6 mL, 预先用甲醇 6 mL、水 6 mL 洗脱)上, 用水 15 mL 洗脱, 放置 5 min, 继用甲醇 15 mL 洗脱, 收集甲醇洗脱液, 浓缩蒸干, 用 2 mL 甲醇定容, 用 0.22 μ m 滤膜滤过, 即得。

2.1.1.2 对照品溶液 精密称取各对照品适量, 分别置于 100 mL 量瓶中, 加入甲醇定容, 配制各对照品溶液(拟人参皂苷 F₁₁ 34.4 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rf 35.55 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rb₁ 36.78 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rg₁ 37.56 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Re 36.98 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rd 38.51 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rb₂ 38.01 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rb₃ 35.12 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rg₂ 38.97 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rc 33.46 μ g \cdot mL⁻¹、人参皂苷 Rh₁ 42.11 μ g \cdot mL⁻¹); 精密称取人参皂苷 Rg₃ 对照品适量, 置于 250 mL 量瓶中, 加入甲醇定容, 配制 17.508 μ g \cdot mL⁻¹ 人参皂苷 Rg₃ 溶液; 精密称取各对照品适量, 置 50 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 配制各对照品溶液(人参皂苷 Ro 95 μ g \cdot mL⁻¹、麦冬皂苷 D 145.843 6 μ g \cdot mL⁻¹、麦冬皂苷 C 51.136 4 μ g \cdot mL⁻¹、甲基麦冬黄烷酮 A

108.035 2 μ g \cdot mL⁻¹、甲基麦冬高黄酮 A 57.5 μ g \cdot mL⁻¹、尿囊素 95.26 μ g \cdot mL⁻¹、重楼皂苷 VI 62.82 μ g \cdot mL⁻¹、4-香豆酸 234.2487 μ g \cdot mL⁻¹、甜菜碱 62.84 μ g \cdot mL⁻¹)。精密称取麦冬苷元-3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、龙脑 7-*O*-[β -*D*-呋喃芹菜糖基-(1 \rightarrow 6)]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷对照品适量, 分别置于 25 mL 量瓶中, 加甲醇定容, 配制 160.288 8 μ g \cdot mL⁻¹ 的麦冬苷元-3-*O*- α -*L*-吡喃鼠李糖- β -*D*-吡喃葡萄糖苷溶液和 69.227 2 μ g \cdot mL⁻¹ 的龙脑 7-*O*-[β -*D*-呋喃芹菜糖基-(1 \rightarrow 6)]- β -*D*-吡喃葡萄糖苷溶液。

2.1.2 色谱条件

采用 Shimadzu Shim-pack gist C₁₈ (100 mm \times 2.1 mm, 2 μ m) 色谱柱, 以乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B)为流动相, 梯度洗脱(0~10 min, 22%A \rightarrow 25%A; 10~27 min, 25%A \rightarrow 30%A; 27~40 min, 30%A \rightarrow 35%A; 40~54 min, 35%A \rightarrow 38%A; 54~80 min, 38%A \rightarrow 50%A; 80~90 min, 50%A \rightarrow 90%A), 流速 0.3 mL \cdot min⁻¹, 柱温 30 $^{\circ}$ C, 进样量 2 μ L。

2.1.3 质谱条件

电喷雾离子源(ESI), 正、负离子模式下采集数据, 2 种模式采集条件均为离子源温度 350 $^{\circ}$ C, 毛细管温度 320 $^{\circ}$ C, 鞘气流速 35 L \cdot h⁻¹, 辅助气流速 10 L \cdot h⁻¹, 喷雾电压 4 kV, 毛细管电压 35 V, 管透镜电压 110 V, 样品先进行全扫描, 分辨率 3 万, 扫描范围 *m/z* 150~2 000, 二级质谱采用动态数据依赖性扫描(DDS), 选取一级质谱丰度前六强的峰进行碰撞诱导解离(CID)碎片扫描, 以离子阱打拿极(dynode)检测。

2.1.4 方法学考察

取供试品溶液, 连续进样 4 次计算各特征峰面积的 RSD, RSD \leq 30% 的离子占 92.13%, 表明方法精密度良好。取样品, 按“2.1.1.1”项方法平行制备 4 份供试品溶液, 进样测定, RSD \leq 30% 的离子占 86.99%, 表明方法重复性良好; 供试品溶液在不同时间(0、2、4、8、12、24 h)进样测定, 测得 RSD \leq 30% 的离子占 85.43%, 表明方法稳定性良好。

2.1.5 质谱数据分析

采用 UPLC-LTQ-Orbitrap 高分辨质谱技术对参麦颗粒中的化学成分进行定性分析, 在查阅文献基础上结合在线 *mzCloud*TM 谱库和 *mzVault* 谱库进行

谱库搜索,对色谱峰进行提取和初步预测,再通过对照品比对以及参考文献中碎片离子信息等来进一步确定化合物信息。通过正、负离子模式扫描,从参麦颗粒中共提取鉴定出 71 个成分,总离子流图见图 1。其中包括萜类化合物(三萜、二萜、单萜、倍半萜) 28

个,主要为三萜皂苷类,来源于红参;黄酮类成分 10 个,主要来源于麦冬;甾体及皂苷类成分 11 个,主要来源于黄精、麦冬、山药;含氮类成分 13 个,包括嘌呤、氨基酸、生物碱及核苷;其他类成分 9 个。结果见表 1。

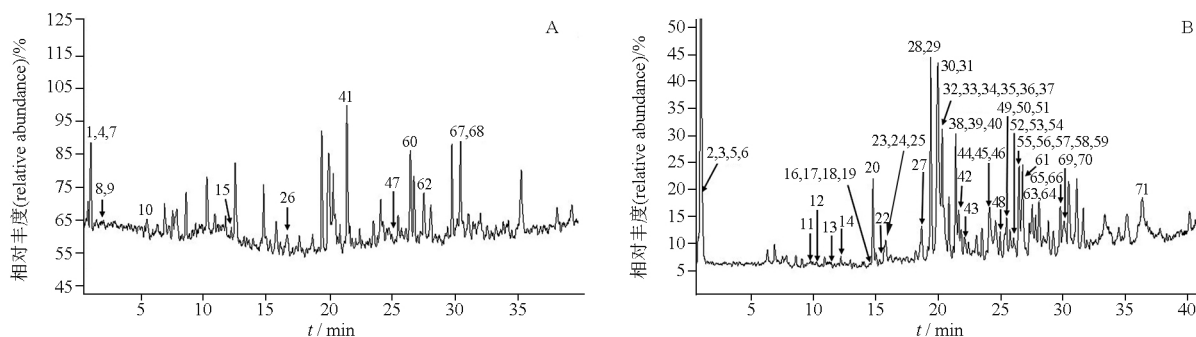


图 1 参麦颗粒的正离子模式 (A) 和负离子模式 (B) 的总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of Shenmai granules under positive ion mode (A) and negative ion mode (B)

表 1 参麦颗粒化学成分 UPLC-LTQ Orbitrap MS 鉴定

Tab. 1 Identification of chemical constituents in Shenmai granules by UPLC-LTQ Orbitrap MS

峰号 (peak No.)	保留时间 (retention time)/min	分子式 (molecular formula)	离子模式 (ion mode)	实测值 (experimental) <i>m/z</i>	误差 (error) $\times 10^{-6}$	成分 (component)	类别 (category)	归属 (attribute)
1	0.81	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	[M + H] ⁺	175.122 67	4.676 9	精氨酸(arginine)	含氮类(nitrogen)	均有(all)
2	0.83	C ₅ H ₉ NO ₄	[M - H] ⁻	146.044 89	0.724 0	谷氨酸(glutamic acid)	含氮类(nitrogen)	均有(all)
3	0.85	C ₄ H ₆ N ₄ O ₃	[M - H] ⁻	157.053 10	0.211 5	尿囊素(allantoin)*	含氮类(nitrogen)	c
4	0.91	C ₅ H ₁₁ NO ₂	[M + H] ⁺	118.086 25	1.907 7	甜菜碱(betaine)*	含氮类(nitrogen)	d
5	0.95	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	[M - H] ⁻	341.108 93	0	蔗糖(sucrose)	糖类(saccharides)	均有(all)
6	0.95	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	[M - H] ⁻	341.108 93	1.468 5	乳糖(lactose)	糖类(saccharides)	均有(all)
7	0.98	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	[M + H] ⁺	268.109 68	2.107 4	腺苷(adenosine)	含氮类(nitrogen)	a, b, e
8	1.72	C ₅ H ₅ N ₅	[M + H] ⁺	136.064 51	2.013 8	腺嘌呤(adenine)	含氮类(nitrogen)	a, b, e
9	1.95	C ₅ H ₅ N ₅ O	[M + H] ⁺	152.059 84	2.071 5	鸟嘌呤(guanine)	含氮类(nitrogen)	a, b, e
10	5.42	C ₉ H ₁₁ NO ₂	[M + H] ⁺	166.086 26	0	苯丙氨酸(phenylalanine)	含氮类(nitrogen)	a, b, c, d, e, f
11	9.81	C ₅₁ H ₈₄ O ₂₃	[M - H] ⁻	1 063.518 39	2.128 6	原纤维薯蓣皂苷(protogracillin)	甾体及皂苷类(steroids)	e
12	10.25	C ₉ H ₈ O ₃	[M - H] ⁻	163.038 700	-0.835 2	4-香豆酸(4-hydroxycinnamic acid)*	苯丙素类(phenylpropanoids)	b
13	11.36	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[M - H] ⁻	609.137 33	-1.441 4	芦丁(rutin)	黄酮类(flavonoids)	c
14	12.47	C ₅₆ H ₉₄ O ₂₈	[M - H] ⁻	1 213.529 17	-4.672 9	西伯利亚蓼苷 A(sibirioside A)	甾体及皂苷类(steroids)	e
15	12.48	C ₁₄ H ₁₆ O ₅	[M + H] ⁺	265.107 05	3.682 3	白花前胡醇(peucedanol)	香豆素类(coumarins)	f
16	14.58	C ₁₅ H ₁₆ O ₃	[M - H] ⁻	243.120 53	7.346 6	山药素Ⅲ(batatasin Ⅲ)	二苯乙烯类(stilbene glucosides)	c
17	14.72	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	[M + COOH] ⁻	845.490 41	0.295 9	拟人参皂苷 F ₁₁ (pseudoginsenoside F ₁₁)*	三萜类(triterpenoids)	a
18	14.72	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	[M + COOH] ⁻	845.490 41	0.818 3	人参皂苷 Rg ₁ (ginsenoside Rg ₁)*	三萜类(triterpenoids)	a
19	14.72	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	[M + COOH] ⁻	845.490 41	-0.084 6	人参皂苷 Rf(ginsenoside Rf)*	三萜类(triterpenoids)	a
20	14.74	C ₂₂ H ₃₈ O ₉	[M + COOH] ⁻	493.222 38	-6.694 3	龙脑 7-O-[\beta-D-呋喃芹菜糖基-(1→6)]-\beta-D-吡喃葡萄糖苷(borneol 7-O-[\beta-D-apiofuranosyl-(1→6)]-\beta-D-glucopyranoside)*	单萜类(monoterpenoids)	b

表1(续)

峰号 (peak No.)	保留时间 (retention time)/min	分子式 (molecular formula)	离子模式 (ion mode)	实测值 (experimental) <i>m/z</i>	误差 (error) $\times 10^{-6}$	成分 (component)	类别 (category)	归属 (attribute)
21	14.77	C ₂₁ H ₃₆ O ₁₀	[M + COOH] ⁻	493.229 05	-0.765 2	苍术昔 A (atractyloside A)	倍半萜类 (sesquiterpenoids)	b
22	15.45	C ₃₀ H ₈₀ O ₂₄	[M - H] ⁻	1 063.515 26	1.747 1	西伯利亚蓼昔 B (sibirioside B)	甾体及皂苷类 (steroids)	e
23	15.74	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	[M - H] ⁻	312.119 57	-1.460 9	<i>N</i> -反式阿魏酸酪酰胺 (<i>N</i> - <i>trans</i> -feruloyltyramine)	含氮类 (nitrogen)	e
24	15.77	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	[M - H] ⁻	312.124 13	2.455 8	去甲异波尔定 (norisoboldine)	含氮类 (nitrogen)	b,d
25	15.77	C ₁₈ H ₁₉ NO ₄	[M - H] ⁻	312.124 13	3.961 2	新木姜子碱 (norboldine)	含氮类 (nitrogen)	b,d
26	16.61	C ₁₃ H ₁₈ O ₇	[M + Na] ⁺	309.094 47	1.792 2	天麻素 (gastrodin)	酚类 (phenols)	a
27	19.08	C ₅₂ H ₈₆ O ₂₂	[M - H] ⁻	1 061.501 95	-4.884 3	甲基原薯蓣皂苷 (methyl protodioscin)	甾体及皂苷类 (steroids)	c,e
28	19.37	C ₃₂ H ₄₄ N ₂ O ₉	[M - H] ⁻	599.297 40	1.923 1	冉乌头碱 (ranaconitine)	含氮类 (nitrogen)	a
29	19.38	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	[M - H] ⁻	1 107.595 66	-0.716 0	人参皂昔 Rb ₁ (ginsenoside Rb ₁)*	三萜类 (triterpenoids)	a
30	20.18	C ₃₆ H ₆₂ O ₉	[M + COOH] ⁻	683.437 59	1.148 8	人参皂昔 F ₁ (ginsenoside F ₁)*	三萜类 (triterpenoids)	a
31	20.18	C ₃₆ H ₆₂ O ₉	[M + COOH] ⁻	683.437 59	2.558 5	(20 <i>R</i>)-人参皂昔 Rh ₁ [(20 <i>R</i>)-ginsenoside Rh ₁]*	三萜类 (triterpenoids)	a
32	20.29	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₄	[M - H] ⁻	1 123.590 58	3.296 8	赛门昔 I (siamenoside I)	三萜类 (triterpenoids)	a
33	20.29	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	[M + COOH] ⁻	1 123.590 58	1.138 5	人参皂昔 Rc (ginsenoside Rc)*	三萜类 (triterpenoids)	a
34	20.29	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	[M + COOH] ⁻	1 123.590 58	2.927 0	人参皂昔 Rb ₃ (ginsenoside Rb ₃)*	三萜类 (triterpenoids)	a
35	20.29	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	[M + COOH] ⁻	1 123.590 58	3.984 9	人参皂昔 Rb ₂ (ginsenoside Rb ₂)*	三萜类 (triterpenoids)	a
36	20.30	C ₄₅ H ₇₆ O ₁₉	[M + Cl] ⁻	955.467 48	0.116 8	知母皂昔 B II (timosaponin B II)	甾体及皂苷类 (steroids)	a
37	20.30	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₉	[M - H] ⁻	955.490 80	2.855 0	人参皂昔 Ro (ginsenoside Ro)*	三萜类 (triterpenoids)	a
38	21.20	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₈	[M + COOH] ⁻	941.460 63	-1.426 5	麦冬皂昔 C (ophiopogonin C)*	甾体及皂苷类 (steroids)	b
39	21.38	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	[M + COOH] ⁻	991.548 32	0.935 1	人参皂昔 Re (ginsenoside Re)*	三萜类 (triterpenoids)	a
40	21.38	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	[M + COOH] ⁻	991.548 32	-0.340 8	人参皂昔 Rd (ginsenoside Rd)*	三萜类 (triterpenoids)	a
41	21.47	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	[M + H] ⁺	269.088 05	1.003 7	肌昔 (inosine)	含氮类 (nitrogen)	c
42	21.62	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₄	[M + COOH] ⁻	799.399 17	-1.487 3	麦冬昔元-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -吡喃鼠李糖基(1 \rightarrow 2)- β - <i>D</i> -吡喃葡萄糖苷 (ophiogenin 3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β - <i>D</i> -glucopyranoside)*	甾体及皂苷类 (steroids)	b
43	22.82	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	[M - H] ⁻	269.078 22	-1.378 7	美迪紫檀素 (medicarpin)	黄酮类 (flavonoids)	c
44	24.03	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	[M - H] ⁻	283.057 46	1.417 1	山药素 I (batatasin I)	二苯乙烯类 (stilbene glucosides)	c
45	24.08	C ₃₉ H ₆₂ O ₁₃	[M + COOH] ⁻	783.417 24	3.470 3	重楼皂昔 VI (polyphyllin VI)*	甾体及皂苷类 (steroids)	a
46	24.24	C ₄₁ H ₆₂ O ₁₃	[M + Cl] ⁻	797.388 44	-0.439 9	苦玄参昔 IA (picfeltaarraenin IA)	三萜类 (triterpenoids)	a,e
47	24.97	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	[M + H] ⁺	343.124 76	2.083 8	甲基麦冬黄烷酮 A (methylphiopogonone A)*	黄酮类 (flavonoids)	b
48	25.31	C ₁₈ H ₁₈ O ₅	[M - H] ⁻	313.108 15	0.507 1	卡瓦胡椒素 A (flavokawain A)	黄酮类 (flavonoids)	e
49	25.75	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₄	[M - H] ⁻	793.437 98	0.622 1	通关藤昔 H (tenacissoside H)	甾体及皂苷类 (steroids)	a
50	25.75	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₄	[M - H] ⁻	793.437 98	2.328 4	竹节参皂昔 IVa (chikusetsu saponin IVa)	三萜类 (triterpenoids)	a
51	25.76	C ₁₉ H ₂₀ O ₆	[M - H] ⁻	343.118 71	0.354 4	黄独素 B (diosbulbin B)	二萜类 (diterpenoids)	b
52	26.04	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[M + Cl] ⁻	359.105 56	3.204 2	光甘草定 (glabridin)	黄酮类 (flavonoids)	b
53	26.04	C ₂₀ H ₂₀ O ₄	[M + Cl] ⁻	359.105 56	0.872 2	补骨脂甲素 (bavachin)	黄酮类 (flavonoids)	b
54	26.04	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	[M + CH ₃ COO] ⁻	359.113 63	2.851 2	4',7-二甲基柚皮素 (4',7-di- <i>O</i> -methylnaringenin)	黄酮类 (flavonoids)	b
55	26.47	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	[M + COOH] ⁻	829.495 49	1.903 1	人参皂昔 Rg ₃ (ginsenoside Rg ₃)*	三萜类 (triterpenoids)	a
56	26.47	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	[M + COOH] ⁻	829.495 49	-0.346 8	人参皂昔 Rg ₂ (ginsenoside Rg ₂)*	三萜类 (triterpenoids)	a
57	26.47	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	[M + COOH] ⁻	829.495 49	2.694 0	人参皂昔 F ₂ (ginsenoside F ₂)	三萜类 (triterpenoids)	a
58	26.47	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	[M + COOH] ⁻	829.495 49	3.353 2	20(<i>R</i>)-人参皂昔 Rg ₃ [20(<i>R</i>)-ginsenoside Rg ₃]	三萜类 (triterpenoids)	a

表1(续)

峰号 (peak No.)	保留时间 (retention time)/min	分子式 (molecular formula)	离子模式 (ion mode)	实测值 (experimental) <i>m/z</i>	误差 (error) $\times 10^{-6}$	成分 (component)	类别 (category)	归属 (attribute)
59	26.47	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	[M + COOH] ⁻	829.495 49	2.743 2	20(R)-人参皂苷 Rg ₂ [20(R)-ginsenoside Rg ₂]	三萜类 (triterpenoids)	a
60	26.48	C ₃₀ H ₄₈ O	[M + H] ⁺	425.386 41	1.123 4	蒲公英萜酮 (taraxerone)	三萜类 (triterpenoids)	f
61	26.67	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₆	[M - H] ⁻	825.427 81	2.652 7	商陆皂苷甲 (esculentoside A)	三萜类 (triterpenoids)	a
62	27.38	C ₁₉ H ₁₆ O ₇	[M + H] ⁺	357.104 52	2.339 6	麦冬黄酮 C (ophiopogonone C)	黄酮类 (flavonoids)	b
63	27.53	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₆	[M + COOH] ⁻	899.464 59	1.980 9	重楼皂苷I (polyphyllin I)	甾体及皂苷类 (steroids)	b, e
64	27.53	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₆	[M + COOH] ⁻	899.464 59	0.387 4	麦冬皂苷 D (ophiopogonin D) *	甾体及皂苷类 (steroids)	b
65	29.95	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	[M + COOH] ⁻	315.254 08	-0.306 5	棕榈酸甲酯 (methyl hexadecanoate)	脂肪族类 (aliphatics)	b
66	30.43	C ₄₂ H ₇₀ O ₁₂	[M - H] ⁻	765.479 45	-0.825 0	人参皂苷 Rk ₁ (ginsenoside Rk ₁)	三萜类 (triterpenoids)	a
67	30.47	C ₁₉ H ₁₆ O ₆	[M + H] ⁺	341.109 13	2.102 0	甲基麦冬黄酮 A (methylophiopogonone A) *	黄酮类 (flavonoids)	b
68	30.91	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	[M + H] ⁺	327.129 73	0.822 1	甲基麦冬黄酮 B (methylophiopogonone B)	黄酮类 (flavonoids)	b
69	35.15	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	[M - H] ⁻	349.202 05	1.475 0	穿心莲内酯 (andrographolide)	二萜类 (diterpenoids)	a, b, d, e
70	35.15	C ₂₀ H ₃₀ O ₃	[M - H] ⁻	349.202 05	3.688 5	17-羟基异千金二萜醇 (17-hydroxyisolathyrol)	二萜类 (diterpenoids)	a, b, d, e
71	36.33	C ₁₆ H ₃₂ O ₃	[M + Cl] ⁻	339.194 38	-0.891 1	紫胶桐酸 (aleuritic acid)	脂肪族类 (aliphatics)	b, c, d, e, f

注 (note): * 经对照品确认 (confirmed by reference standard); a. 红参 [*Talinum paniculatum* (Jacq.) Gaertn.]; b. 麦冬 [*Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl.]; c. 山药 (*Dioscorea opposita* Thunb.); d. 枸杞子 (*Lycium barbarum* L.); e. 黄精 (*Polygonatum sibiricum* Red.); f. 南沙参 (*Adenophora stricta* Miq.)

2.1.6 结构解析

对参麦颗粒中提取、鉴定出的 71 个化合物, 包括萜类、黄酮类、含氮类、甾体及皂苷等成分, 根据化合物类别进行部分典型峰解析。

2.1.6.1 参麦颗粒中三萜类成分鉴定 从参麦颗粒中共提取、鉴定出 28 个萜类成分, 其中有 24 个成分来自于红参, 并且绝大多数成分为人参皂苷, 人参皂苷为红参中的主要活性成分, 如人参皂苷 Rf、人参皂苷 Ro、人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re 等具有抗肺

气虚、抗哮喘、补气生津的作用^[6-7]。以 29 号峰为例, 在负离子模式下, 一级质谱表明 [M - H]⁻ 的 *m/z* 为 1 107.595 66, 元素组成为 C₅₄H₉₁O₂₃ (误差为 0.716 0), 在二级质谱图谱中碎片离子峰丰度较高的是 *m/z* 为 945.529 54 和 783.479 19 的碎片离子, 推测准分子离子丢失一分子葡萄糖得到 *m/z* 945.539 12 [M - H - Glc]⁻ 的碎片, 继续丢失一分子葡萄糖得到 *m/z* 783.487 00 [M - H - 2Glc]⁻ 的碎片, 经对照品比对确定为人参皂苷 Rb₁。二级质谱图见图 2。

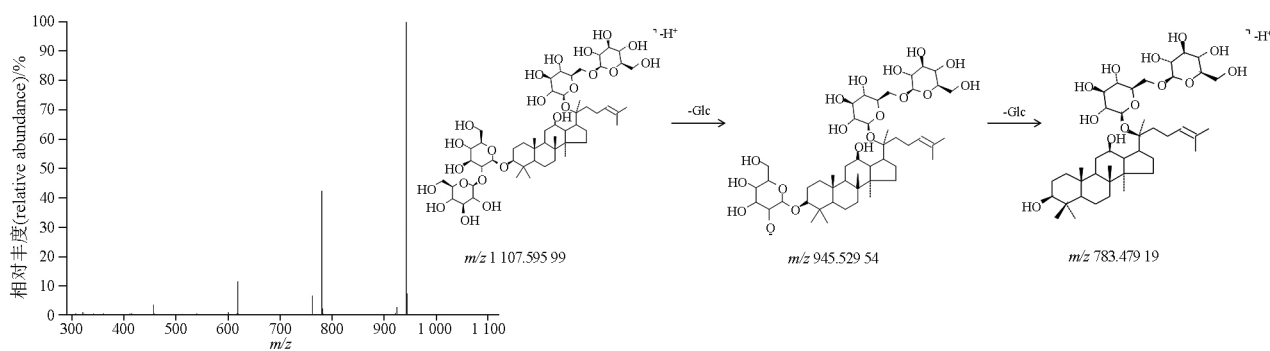


图 2 人参皂苷 Rb₁ 的质谱裂解途径

Fig. 2 Mass spectrometry cleavage pathway of ginsenoside Rb₁

2.1.6.2 参麦颗粒中黄酮类成分鉴定 参麦颗粒中黄酮类成分, 大部分来源于麦冬药材, 包括黄酮

及其苷类、二氢黄酮类、异黄酮类、查尔酮类。黄酮及其苷类在裂解过程中容易丢失与环相连的取代基

以及发生母核的开裂及重排^[8]。以 47 号峰的化合物为例,在正离子模式下,一级质谱表明 $[M + H]^+$ 的 m/z 为 343.124 76,元素组成为 $C_{19}H_{18}O_6$ (误差为 2.083 8),准分子离子丢失一分子 H_2O 和一分子 $C_8H_8O_2$ 得到 m/z 325.113 71 $[M + H - H_2O]^+$ 和 m/z 207.069 53 $[M + H - C_8H_8O_2]^+$ 的碎片离子, m/z 325.113 71 $[M + H - H_2O]^+$ 的碎片离子

继而丢失一分子 $C_{12}H_{10}O_2$ 得到 m/z 135.046 81 $[M + H - H_2O - C_{12}H_{10}O_2]^+$ 的碎片离子, m/z 207.069 53 $[M + H - C_8H_8O_2]^+$ 的碎片离子继而丢失一分子 H_2O 得到 m/z 189.058 52 $[M + H - C_8H_8O_2 - H_2O]^+$ 的碎片离子。结合文献报道^[9-10]及特征离子碎片推测其可能为甲基麦冬黄烷酮 A,裂解过程如图 3。

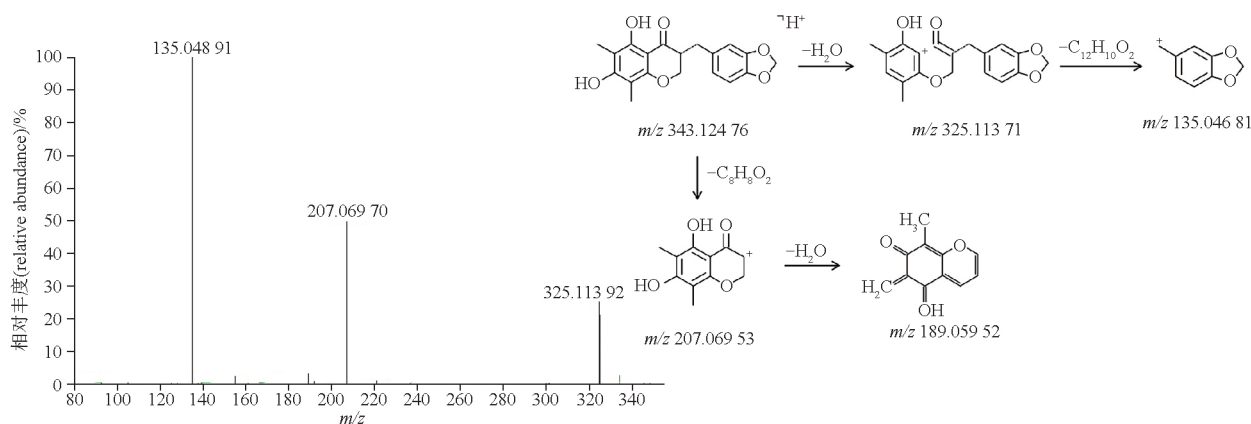


图 3 甲基麦冬黄烷酮 A 的质谱裂解途径

Fig. 3 Mass spectrometry cleavage pathway of methylpogonone A

2.1.6.3 参麦颗粒中甾体及皂苷类成分鉴定 参麦颗粒中甾体及皂苷类成分,主要来源于黄精、麦冬、山药药材。甾体皂苷根据 F 环的环合状态以及碳 25 的构型将螺甾烷类分为螺甾烷醇类(C25S)、异螺甾烷醇(C25R)类和呋甾烷醇型^[11-13],以 27 号峰的化合物为例,在负离子模式下,一级质谱表明 $[M - H]^-$ 的 m/z

为 1 061.501 95,元素组成为 $C_{52}H_{86}O_{22}$ (误差为 -4.884 3),准分子离子丢失一分子葡萄糖得到 m/z 899.452 15 $[M - H - Glc]^-$ 的碎片离子,继而又丢失一分子葡萄糖得到 m/z 737.401 37 $[M - H - 2Glc]^-$ 的碎片离子,结合文献报道及特征离子碎片推测其可能为甲基原薯蓣皂苷,裂解过程如图 4。

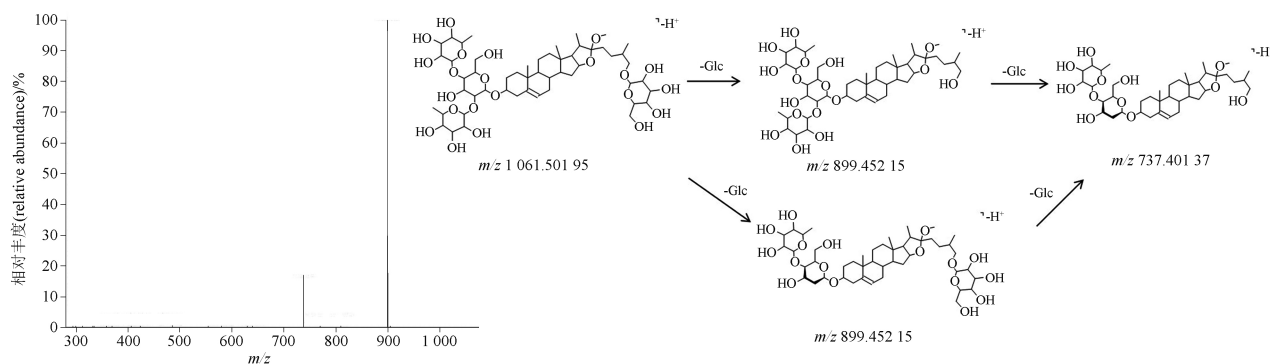


图 4 甲基原薯蓣皂苷的质谱裂解途径

Fig. 4 Mass spectrometry cleavage pathway of methylprotodioscin

2.1.6.4 参麦颗粒中含氮类成分鉴定 参麦颗粒中含氮类成分,来源于红参、麦冬、南沙参、黄精、山

药、枸杞子 6 味药材,包括嘌呤、氨基酸、生物碱及核苷等类型。含氮类化合物在裂解时大部分以 N 原子

为中心,朝中心苯环方向逐步裂解,易丢失 H_2O 、 NH_3 、 CONH_2 等分子^[14]。以 10 号峰的化合物为例,在正离子模式下,一级质谱表明 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 的 m/z 为 166.086 26,元素组成为 $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$ (误差为 2.071 5),准分子离子丢失 NH_3 和 COOH 后得到 m/z 149.059 71

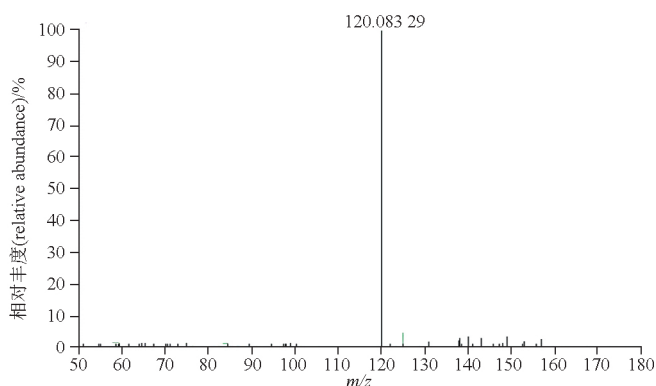
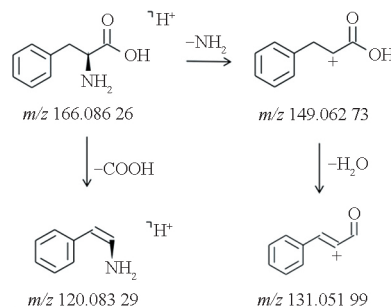


图 5 苯丙氨酸的质谱裂解途径

Fig. 5 Mass spectrometry cleavage pathway of phenylalanine

$[\text{M} + \text{H} - \text{NH}_3]^+$ 、 m/z 120.080 78 $[\text{M} + \text{H} - \text{COOH}]^+$ 的碎片离子, m/z 149.059 71 $[\text{M} + \text{H} - \text{NH}_3]^+$ 的碎片离子继而丢失一分子 H_2O 得到 m/z 131.049 14 $[\text{M} + \text{H} - \text{NH}_3 - \text{H}_2\text{O}]^+$ 的离子碎片。结合文献报道及特征离子碎片推测其可能为苯丙氨酸,裂解过程如图 5。



2.2 网络药理学研究

2.2.1 活性成分筛选

将鉴定出的化学成分导入 TCMSP 数据库中,设置 ADME 参数,通过设置口服生物利用度 (OB) $\geq 20\%$,药物类药性 (DL) ≥ 0.03 初步筛选活性成分,结合相关文献报道 6 味药材发挥药效的活性成分,最终整合得到参麦颗粒的候选活性成分 15 个,其中包括尿囊素、甜菜碱、美迪紫檀素、山药素 I、人参皂苷 F_2 以及嘌呤、氨基酸、生物碱及核苷等含氮类成分。其中嘌呤、氨基酸、生物碱及核苷广泛存在于各味药材中,尚未有报道其在治疗气阴两虚方面的作用,因此不考虑这些成分为参麦颗粒的活性成分。通过查阅文献,屈文佳等^[15]测定了红参中 Rg_3 等 6 个稀有皂苷类成分,杨乾方等^[16]总结了人参皂苷 Rg_3 的药理作用,其中包括抗疲劳等。姚宝林等^[17]提到人参皂苷 Rf 是人参的特征性成分。甾体皂苷和高异黄酮类是麦冬中的主要活性成分,既可以润肺养阴,又可以补益心气^[18-19]。蒲公英萜酮为南沙参中的三萜类成分,具有养阴清肺,益胃生津的功效^[20]。最终从已鉴定的参麦颗粒中共整合得到 14 个活性成分,见表 2。

2.2.2 靶点的建立

通过 PubChem 数据库获取参麦颗粒活性成分的 Canonical SMILES,导入 Swiss Target Prediction 网站进行活性成分靶点预测,同时利用 TCMSP 数据库进

行靶点预测,将二者结果合并去重得到参麦颗粒活性成分靶点。

以“deficiency of both qi and yin”为检索词,在 GeneCards 数据库中检索,选取 GeneCards 数据库中相关性分数 > 10 的靶点作为疾病预测靶点。利用韦恩图取活性成分与疾病的交集靶点进行分析。筛选得到活性成分靶点 373 个,气阴两虚疾病靶点 538 个,绘制成分靶点与疾病靶点交集韦恩图,见图 6,取交集后共得到 66 个共有靶点。

2.2.3 蛋白相互作用网络 (PPI) 的构建

将共有靶点导入 STRING 11.0 软件,设置参数:物种选择为“homo sapiens”,最低要求的交互置信度选择“0.4”,不显示网络中的单一节点,其余参数保持不变,得到靶点之间的相互作用表格,将其导入 cytoscape3.7.1 软件,绘制 PPI 网络图,共包含 66 个节点,571 条边。运用 CytoNCA 插件将靶点大小按照自由度 (degree) 进行排序,自由度越大,形状越大,表明靶点所连接的靶点数目越多。其中, TNF、CASP3、STAT3、ESR1、MTOR、IFNG、SRC、PTGS2、JAK2、MMP9 等靶点的度值较高,为核心作用靶点,见图 7。

2.2.4 基因本体生物学过程 (GO) 和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

将 66 个共有靶点导入 DAVID 数据库,进行参数设置,标识符为“OFFICIAL GENE SYMBOL”,物种

表 2 活性成分信息
Tab. 2 Active ingredient information

化合物 (compound)	口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)/%	药物类药性 (drug – likeliss, DL)	分子式 (molecular formula)	归属 (ownership)
尿囊素(allantoin)	96.9	0.03	C ₄ H ₆ N ₄ O ₃	c
甜菜碱(betaine)	24.8	0.55	C ₅ H ₁₁ NO ₂	d
甲基麦冬黄烷酮 A(methylophiopogonanone A)	--	--	C ₁₉ H ₁₈ O ₆	b
人参皂苷 Rf(ginsenoside Rf)	17.74	0.24	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	a
麦冬皂苷 C(ophiopogonin C)	--	--	C ₄₆ H ₇₂ O ₁₇	b
美迪紫檀素(medicarpin)	49.22	0.34	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	c
山药素 I(batatasin I)	23.7	0.27	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	c
人参皂苷 Rg ₃ (ginsenoside Rg ₃)	12.43	0.22	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	a
人参皂苷 F ₂ (ginsenoside F ₂)	36.43	0.25	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	a
蒲公英萜酮(taraxerone)	12.9	0.77	C ₃₀ H ₄₈ O	f
麦冬皂苷 D(ophiopogonin D)	--	--	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₆	b
甲基麦冬黄烷酮 A(methylophiopogonanone A)	--	--	C ₁₉ H ₁₆ O ₆	b
麦冬黄烷酮 C(ophiopogonanone C)	--	--	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	b
甲基麦冬黄烷酮 B(methylophiopogonanone B)	--	--	C ₁₉ H ₁₈ O ₅	b

注(note): a. 红参 [*Talinum paniculatum* (Jacq.) Gaertn.]; b. 麦冬 [*Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker – Gawl.]; c. 山药 (*Dioscorea opposita* Thunb.); d. 枸杞子 (*Lycium barbarum* L.); e. 黄精 (*Polygonatum sibiricum* Red.); f. 南沙参 (*Adenophora stricta* Miq.)

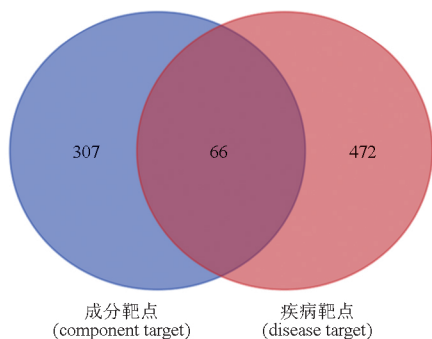


图 6 共有靶点韦恩图
Fig. 6 Venn diagram of shared targets

和背景为“Homo sapiens”,进行 GO 功能富集分析,得到生物过程 (Biological Process, BP) 条目 318 个,细胞组成 (Cell Composition, CC) 条目 41 个,分子功能 (Molecular Function, MF) 条目 69 个,以 *P* 值排序,分别选取 BP、CC、MF 的前 10 条通路进行可视化处理,运用 Bioinformatics 在线分析软件绘制三合一柱状图,见图 8。结果表明,共有靶点参与蛋白磷酸化过程,对蛋白激酶 B、肽基酪氨酸磷酸化、丝裂原活化蛋白激酶等进行正向调控,作用于细胞膜、细胞质、膜囊泡等,参与了 ATP 结合、血红素结合、蛋白酪氨酸激酶活性、蛋白丝氨酸及苏氨酸激酶活性等分子

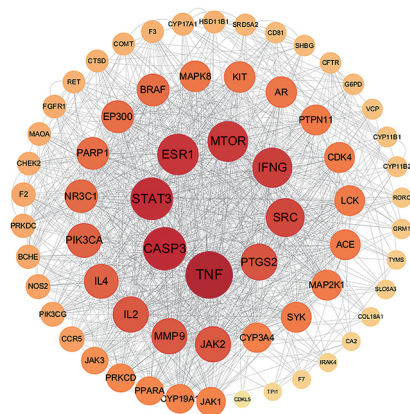


图 7 共有靶点 PPI 网络图
Fig. 7 PPI network diagram of shared targets

功能。为了进一步探讨参麦颗粒靶点所参与的信号通路,对共有靶点进行 KEGG 分析并绘制气泡图,见图 9。共同靶点通过介导细胞分化、病毒感染、PI3K – Akt 信号通路等过程进行调控。

2. 2. 5 “成分 – 共有靶点”网络构建

将参麦颗粒活性成分以及疾病和成分的共有靶点导入 cytoscape3. 7. 1 软件绘制“成分 – 共有靶点”网络,将得到的 14 个成分、66 个共有靶点导入分析,如图 10 所示。由图可知,尿囊素与靶点之间的关联

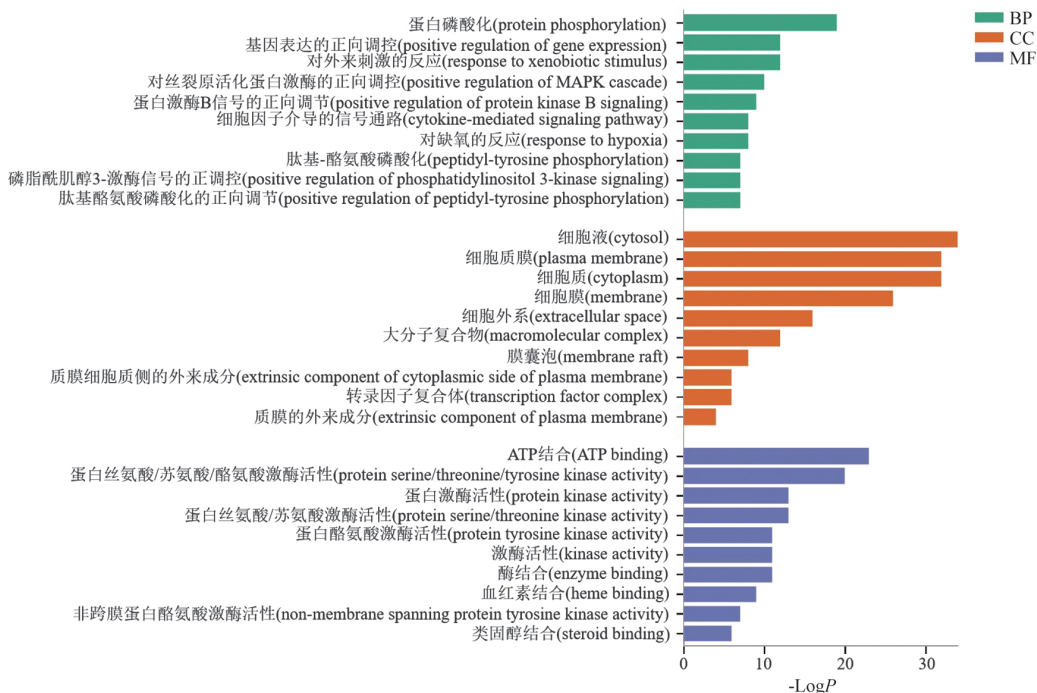


图8 共有靶点 Go 富集图

Fig. 8 Go enrichment map of shared targets

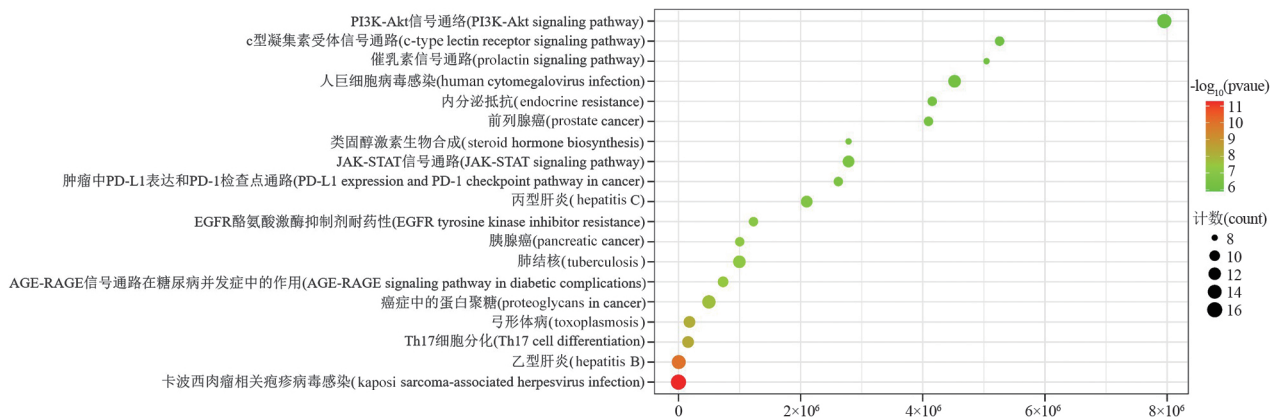


图9 共有靶点 KEGG 富集图

Fig. 9 KEGG enrichment map of shared targets

较少,人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rg₃、人参皂苷 F₂、甲基麦冬黄烷酮 A、麦冬皂苷 C、麦冬皂苷 D、甲基麦冬黄烷酮 A、麦冬黄烷酮 C、甲基麦冬黄烷酮 B、甜菜碱、蒲公英萜酮、美迪紫檀素、山药素I与靶点关联较为紧密,因此该13个成分可能是参麦颗粒治疗气阴两虚的主要活性成分,可作为参麦颗粒的潜在质量标志物。

3 讨论

3.1 基于“君臣佐使”配伍原则预测参麦颗粒的质量标志物

参麦颗粒由古方生脉散演变而来,生脉散由人

参、麦冬、五味子组成,而参麦颗粒用红参替代人参,其温补作用更强,在保留麦冬药味的基础上加入了南沙参、黄精、山药和枸杞子4味药材,使其养阴补气的效果更加明显,而减弱了五味子敛肺止汗的功效^[21]。其中红参作为君药,自古拥有“滋阴补肾,扶正固本”的盛名^[22],麦冬和南沙参为臣药,用于养阴清肺、益胃生津、补虚益气^[23],黄精、山药和枸杞子为佐药,具有补脾养胃、健脾润肺、补肾滋阴等功效。如此配伍使得参麦颗粒具有养阴生津的功效,用于津少口渴、食欲不振、神经衰弱、心悸气短等

有性和配伍 4 个方面将人参皂苷 Rf、人参皂苷 R_{g3}、甲基麦冬黄烷酮 A、麦冬皂苷 D、蒲公英萜酮、甜菜碱、山药素 I 7 个成分作为参麦颗粒的质量标志物。

4 结论

本研究基于“君臣佐使”配伍原则以及文献检索考证,以物质基础筛查、网络药理学研究为手段逐步分析参麦颗粒的化学成分。利用 UPLC - LTQ Orbitrap MS 从参麦颗粒中提取鉴定出 71 个成分,进一步通过网络药理学筛选出 13 个主要活性成分作为潜在的质量标志物。通过成分有效性、可测性、特有性以及配伍方面初步确定人参皂苷 Rf、人参皂苷 R_{g3}、甲基麦冬黄烷酮 A、麦冬皂苷 D、蒲公英萜酮、甜菜碱、山药素 I 7 个成分作为参麦颗粒的质量标志物,为参麦颗粒的药效物质基础研究及质量标准提升提供了参考依据。

参考文献

- [1] 陶健,王小龙. HPLC 波长切换法同时测定参麦颗粒中 6 种成分的含量[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(2):174
TAO J, WANG XL. Simultaneous determination of six components in Shenmai granules by HPLC wavelength switching method[J]. Pract Pharm Clin Remed, 2019, 22(2):174
- [2] 储烟阁,匡艳辉,严曾豪,等. UPLC - Q - Orbitrap - MS 结合网络药理学探讨当归四逆汤治疗关节炎及痛经“异病同治”机制分析[J]. 环球中医药, 2023, 16(8):1526
CHU YT, KUANG YH, YAN ZH, et al. Mechanism of Danggui Sini decoction in the treatment arthritis and dysmenorrhea disease based on network pharmacology and UPLC - Q - Orbitrap - MS[J]. Glob Tradit Chin Med, 2023, 16(8):1526
- [3] 沈瑶,黄思红,刘依茹,等. 基于 UHPLC - Q - Orbitrap HRMS 分析覆盆子不同部位的化学成分及其 9 种成分含量的快速测定[J]. 中草药, 2023, 54(15):4789
SHEN Y, HUANG SH, LIU YR, et al. Analysis of chemical components in different parts of *Rubus chingii* and rapid determination of its nine main components by UHPLC - Q - Orbitrap high resolution mass spectrometry[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(15):4789
- [4] 胡静,许建秦,陈志永,等. 基于 UHPLC - Q - Orbitrap HRMS 技术的糖尿病胶囊的化学成分分析[J]. 中南药学, 2023, 21(7):1800
HU J, XU JQ, CHEN ZY, et al. Chemical composition analysis in Tangniaokang capsules based on UHPLC - Q - Orbitrap HRMS[J]. Cent South Pharm, 2023, 21(7):1800
- [5] 杨柯楠,关永霞,范建伟,等. 基于 UPLC - Q - Exactive Orbitrap - MS 和网络药理学的川蛭通络胶囊化学成分及作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(19):5216
YANG KN, GUAN YX, FAN JW, et al. Chemical constituents and mechanism of Chuanzhi Tongluo capsules based on UPLC - Q - Exactive Orbitrap - MS and network pharmacology[J]. China J Chin Mater Med, 2023, 48(19):5216
- [6] 樊伟旭,詹志来,侯芳洁,等. 红参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1):137
FAN WX, ZHAN ZL, HOU FJ, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological activities of Ginseng Radix et Rhizoma Rubra[J]. Nat Prod Res Dev, 2021, 33(1):137
- [7] 陈宏雨,刘琳琳,窦德强. 基于网络药理学的人参、红参及黑参抗肺气虚的作用机制与物质基础研究[J]. 人参研究, 2022, 34(1):2
CHEN HY, LIU LL, DOU DQ. Study on the mechanism and material basis of anti - lung qi deficiency of ginseng, red ginseng, and black ginseng based on network pharmacology[J]. Ginseng Res, 2022, 34(1):2
- [8] 聂雨杉,彭潇,马雪,等. UHPLC - Q - Orbitrap - HRMS 法分析舒眠胶囊化学成分[J]. 中成药, 2023, 45(1):127
NIE YS, PENG X, MA X, et al. Identification of chemical constituents of Shumian capsules by UHPLC - Q - Orbitrap - HRMS[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(1):127
- [9] 郭哲,陈丽,梁琼麟,等. 基于准确相对分子质量和多级质谱技术的 LC - MS 方法鉴定麦冬醇提液中高异黄酮类成分[J]. 中草药, 2011, 42(5):844
GUO Z, CHEN L, LIAN QL, et al. Identification of homoisoflavonoids in *Ophiopogon japonicus* alcohol extract by an LC - MS based on precise mass and tandem mass spectrometry[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2011, 42(5):844
- [10] 范倩,吴晓纯,蔡盛康,等. 经典名方麦门冬汤化学成分的 UPLC - Q - Orbitrap - MS 分析[J]. 广东药科大学学报, 2023, 39(1):66
FAN Q, WU XC, CAI SK, et al. Analysis of chemical constituents of Maimendong decoction in classical prescription by UPLC - Q - Orbitrap - MS[J]. J Guangdong Pharm Univ, 2023, 39(1):66
- [11] 安莉,汪红,马婧玮,等. 基于 UPLC - Q/TOF - MS/MS 和生物信息学探讨铁棍山药皮中化学成分的药用和营养价值[J]. 食品工业科技, 2023, 44(2):1
AN L, WANG H, MA JW, et al. Exploring the medicinal and nutritional value of the chemical components in the bark of *Dioscorea officinalis* based on UPLC - Q/TOF - MS/MS and bioinformatics[J]. Sci Technol Food Ind, 2023, 44(2):1
- [12] 陈鑫凤,张学兰,张艳雪,等. 基于 UPLC - Q - Exactive Orbitrap - MS 分析黄精纹制前后化学成分差异[J]. 中药材, 2022, 45(7):1595
CHEN XF, ZHANG XL, ZHANG YX, et al. Study on the chemical constituents differences of Polygonati Rhizoma before and after simmering by UPLC - Q - Empirical Orbitrap - MS[J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(7):1595

- [13] 梁泽华, 潘颖洁, 邱丽媛, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析黄精九蒸九晒炮制过程中化学成分的变化[J]. 中草药, 2022, 53(16):4948
LIANG ZH, PAN YJ, QIU LY, *et al.* Analysis on chemical components changes of *Polygonati Rhizoma* in processing of nine times steaming and nine times sunning by UPLC-Q-Empirical Orbitrap-MS[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(16):4948
- [14] 崔维恒, 邓晓兰, 陈驰宇. 基于 UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS 快速鉴定蒲公英根的化学成分[J]. 河南科学, 2023, 41(7):978
CUI WH, DENG XL, CHEN CY. Rapid identification of chemical constituents in *Taraxaci Herba* roots based on UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS[J]. *Henan Sci*, 2023, 41(7):978
- [15] 屈文佳, 徐文娟, 李春帅, 等. HPLC 法同时测定红参中 6 种稀有皂苷的含量[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(6):2874
QU WJ, XU WJ, LI CS, *et al.* Determination of 6 rare ginsenosides in red ginseng by HPLC[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(6):2874
- [16] 杨乾方, 王帆, 潘立民, 等. 人参皂苷 R_{g3} 提取制备、化学结构及其药理作用的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(12):196
YANG QF, WANG F, PAN LM, *et al.* Research progress on extraction preparation, chemical structure, and pharmacological effects of ginsenoside R_{g3}[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2023, 25(12):196
- [17] 姚宝林, 王然然, 张森, 等. UPLC-MS/MS 同时检测人参健脾丸和人参归脾丸中非法添加西洋参[J]. 中国现代中药, 2023, 25(1):150
YAO BL, WANG RR, ZHANG M, *et al.* Simultaneous detection of *Panax quinquefolium* illegal added in Renshen Jianpi pills and Renshen Guipi pills by UPLC-MS/MS[J]. *Mod Chin Med*, 2023, 25(1):150
- [18] 丁元庆. 卢尚岭运用麦冬经验及理论阐释[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(2):95
DING YQ. Lu Shangling's experience and theoretical explanation of clinical application of *Maidong* (*Ophiopogonis Radix*) [J]. *Shandong Tradit Chin Med*, 2020, 39(2):95
- [19] 白晶. 麦冬甙体皂苷和高异黄酮类成分的研究进展[J]. 北京联合大学学报, 2014, 28(2):9
BAI J. Progress in studies on steroidal saponins and homoisoflavonoids in *Ophiopogon japonicus*[J]. *J Beijing Union Univ*, 2014, 28(2):9
- [20] 徐谦. 南沙参化学成分及质量评价研究[D]. 南京: 南京中医药大学学报, 2016
XU Q. Studies on chemical constituents and determination of *Adenophora tetraphylla* (Thunb.) Fisch[D]. Nanjing: *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2016
- [21] 杨文华. “参麦”“生脉”有什么区别[J]. 健康博览, 2011(1):11
YANG WH. The difference between “Shenmai” and “Shengmai” [J]. *Health Rev*, 2011(1):11
- [22] 李玉梅, 王鹏, 张红燕, 等. 红参活性成分及其在化妆品中作用的研究进展[J]. 化工管理, 2022(25):96
WANG YM, WANG P, ZHANG HY, *et al.* Research progress on the active ingredients of Red Ginseng and its role in cosmetics[J]. *Chem Enterpr Manag*, 2022(25):96
- [23] 张兴, 曹雪. 燥咳的“克星”——南沙参[J]. 中医健康养生, 2022, 8(8):27
ZHANG X, CAO X. Dry cough “Nemesis”——*Adenophorae Radix*[J]. *TCM Healthy Life - Nurt*, 2022, 8(8):27
- [24] 张洁. 滇黄精化学成分的研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2006
ZHANG J. Studies on Chemical Constituents of *Polygonatum kingianum*[D]. Zhengzhou: Henan Univ Chin Med, 2006
- [25] 周滢. 山药治疗肾脏疾病功效探微[J]. 实用中医药杂志, 2012, 28(4):314
ZHOU Y. Study on the efficacy of *Dioscoreae Rhizoma* in treating kidney disease[J]. *J Pract Tradit Chin Med*, 2012, 28(4):314
- [26] 郑怡菲, 李涛, 赵余庆. 人参有效成分抗疲劳作用机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(11):2496
ZHENG YF, LI T, ZHAO YQ. Research progress of anti-fatigue mechanism of active components of ginseng[J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(11):2496
- [27] 牛志强, 李琦, 刘亚男, 等. 人参皂苷 F₂ 对 LPS 诱导 RAW264.7 细胞炎症反应的改善作用[J]. 现代食品科技, 2024, 40(1):27
NIU ZQ, LI Q, LIU YN, *et al.* Regulatory effects of ginsenoside F₂ on LPS-induced inflammation in RAW264.7 cells[J]. *Mod Food Sci Technol*, 2024, 40(1):27
- [28] 祝雨辰, 邝柏宇, 梁金萍, 等. 人参、石菖蒲及其药对防治阿尔茨海默症的药理作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(5):817
ZHU YC, KUANG BY, LIANG JP, *et al.* Advances in pharmacological effects of ginseng, acorus calamus and its couplet medicine on Alzheimer's disease[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(5):817
- [29] 李德坤, 苏小琴, 李智, 等. 注射用益气复脉(冻干)的质量标志物研究[J]. 中草药, 2019, 50(2):290
LI DK, SU XQ, LI Z, *et al.* Study on quality marker of Yiqi Fumai Lyophilized injection[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(2):290
- [30] 田洪霞, 牛生洋. 响应面法优化麦冬黄酮纯化工艺及其对运动疲劳的影响[J]. 粮食与油脂, 2023, 36(12):84
TIAN HX, NIU SY. Optimization on purification technology of flavonoids from *Ophiopogon japonicus* by response surface methodology and its effect on exercise fatigue[J]. *Cereals Oils*, 2023, 36(12):84
- [31] CHEN Z, XIE W, TANG S, *et al.* Taraxerone exerts antipulmonary fibrosis effect through Smad signaling pathway and antioxidant

- stress response in a Sirtuin1 – dependent manner[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(7):3720
- [32] 陈艳, 张扬, 余林, 等. 甜菜碱的生物活性及应用研究进展[J]. *中国食品添加剂*, 2024, 35(6):242
CHEN Y, ZHANG Y, SHE L, *et al.* Research progress on biological activity and application of betaine[J]. *China Food Addit*, 2024, 35(6):242
- [33] 赖克道, 陆国寿, 黄周锋, 等. 美迪紫檀素及其衍生物的植物来源及药理作用的研究进展[J]. *广西医学*, 2023, 45(1):92
LAI KD, LU GS, HUANG ZF, *et al.* Plant origin and pharmacological effect of medicarpin and its derivatives: a research progress[J]. *Guangxi Med J*, 2023, 45(1):92
- [34] 李鑫. 浅析山药的食用价值和药用功能[J]. *食品安全导刊*, 2021(6):41
LI X. Analysis on the edible value and medicinal function of Dioscoreae Rhizoma[J]. *China Food Saf Mag*, 2021(6):41
- [35] 颜红娇, 赵庆宇靖, 郭琰, 等. 理化及生物转化稀有参皂苷的方法[J]. *中南农业科技*, 2024, 45(4):238
YAN HJ, ZHAO QYJ, GUO Y, *et al.* Methods of physicochemical and biological transformation of rare ginsenosides[J]. *South – Cent Agric Sci Technol*, 2024, 45(4):238
- [36] 张艳萍, 郭海滨, 黄婉锋, 等. UPLC – MS/MS 法分析人参、红参、西洋参中人参皂苷成分差异性研究[J]. *今日药学*, 2024, 34(3):187
ZHANG YP, GUO HB, HUANG WF, *et al.* Contents differentiation of ginsenoside components in Panax Ginseng, Red Ginseng, American Ginseng by UPLC – MS/MS[J]. *Pharm Today*, 2024, 34(3):187
- [37] 肖小武, 洪挺, 许妍, 等. 参桂鹿茸丸中人参参伪检查研究[J]. *中国药事*, 2023, 37(4):434
XIAO XW, HONG T, XU Y, *et al.* Study on the adulteration inspection of *Panax ginseng* in Shengui Lurong pills[J]. *Chin Pharm Aff*, 2023, 37(4):434
- [38] 谈梦霞, 陈佳丽, 邹立思, 等. 麦冬与山麦冬中多元指标成分的比较分析[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(20):4084
TAN MX, CHEN JL, ZOU LS, *et al.* Comparative analysis of multiple index constituents in *Ophiopogonis Radix* and *Liriope Radix*[J]. *China J Chin Mater Med*, 2018, 43(20):4084
- [39] 雷蓉, 刘亚茹, 袁浩, 等. UPLC – MS/MS 法结合多元统计分析麦冬和湖北麦冬中多指标成分[J]. *中药材*, 2024, 47(1):137.
LEI R, LIU YR, YUAN H, *et al.* UPLC – MS/MS method combined with multivariate statistics was used to analyze the multi – index components of *Ophiopogon* and Hubei *Ophiopogon*[J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(1):137
- [40] 刘斌, 张力伟, 王煦辰, 等. UPLC – MS/MS 同时测定麦冬配方颗粒中 4 个成分的含量及山麦冬成分的检查[J]. *中国现代中药*, 2024, 26(1):144
LIU B, ZHANG LW, WANG XC, *et al.* Simultaneous determination of four components in *Ophiopogon japonicus* formula granules by UPLC – MS/MS and inspection of ingredients of *Liriope Radix*[J]. *Mod Chin Med*, 2024, 26(1):144
- [41] DU SJ, GARIBOLDI P, JOMMI G. Constituents of *Shashen* (*Adenophora axilliflora*) [J]. *Planta Medica*, 1986(4):317
- [42] 胡钰莹, 陈丽, 李淑萍, 等. 经典名方一贯煎的历史沿革、现代研究进展和质量标志物(Q – Marker)预测分析[J]. *中草药*, 2022, 53(23):7585
HU YY, CHEN L, LI SP, *et al.* Research progress on historical evolution and modern development of Yiguan decoction and prediction analysis on its quality marker(Q – Marker)[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(23):7585

(本文于 2023 年 11 月 27 日收到)