基于植物代谢组学方法的陕产黄精不同炮制品化学差异研究

宋艺君[1,2]，孙婧[1]，郭涛[3]，高阳丽[1]，宋瑞[1]，卢旭阳[1]，张凯[1]，张桥[1,2]，赵重博[1,2]，孙静[1,2]（1.陕西中医药大学药学院，陕西 咸阳 712046；2.陕西省中药饮片工程技术研究中心，陕西 咸阳 712046；3.空军第九八六医院，西安 710054）

摘要：目的　分析陕产黄精不同炮制品化学成分的差异。**方法**　采用超高效液相色谱-静电场轨道阱高分辨质谱(UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS)技术对陕产黄精不同炮制品的化学成分进行测定，所得数据采用主成分分析(PCA)法与正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)处理，陕产黄精不同炮制品的差异指标成分通过精准的一级质谱质荷比和二级质谱碎片离子同对照品图谱和软件数据库搜索以及相关文献报道成分进行判别分析。**结果**　共鉴定得到45个成分，通过OPLS-DA，筛选出不同炮制品之间差异性化学成分23个，包括氨基酸类13个，生物碱类5个，糖类2个，香豆素类1个，皂苷类1个，有机酸类1个。**结论**　黄精、蒸黄精、酒黄精存在一定的化学成分差异，可为黄精炮制品的质量控制和药效研究奠定物质基础。

关键词：黄精；蒸黄精；酒黄精；不同炮制品；化学差异；植物代谢组学

doi：10.11669/cpj.2024.21.004　　**中图分类号：**R284　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001－2494(2024)21－2011－11

Analysis of Chemical Variability on Different Processed Products of Polygonati Rhizoma Produced in Shaanxi Province Based on Plant Metabolomics

SONG Yijun[1,2], SUN Jing[1], GUO Tao[3], GAO Yangli[1], SONG Rui[1], LU Xuyang[1], ZHANG Kai[1], ZHANG Qiao[1,2], ZHAO Chongbo[1,2], SUN Jing[1,2] (1. *College of Pharmacy*, *Shaanxi University of Chinese Medicine*, *Xianyang* 712046, *China*; 2. *Shaanxi Engineering Technology Research Center of Prepared Slices*, *Xianyang* 712046, *China*; 3. *No.* 986 *Hospital of PLAAF*, *Xi'an* 710054, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE　To analyze the difference of chemical components of different processed products of Polygonati Rhizoma produced in Shaanxi Province. **METHODS**　Ultra-high performance liquid chromatography coupled with hybrid quadrupole-orbitrap mass spectrometry (UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS) was developed to determine the chemical components of different processed products of Polygonati Rhizoma produced in Shaanxi Province. The data was analyzed by principal component analysis (PCA) and orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA). The structures of chemical markers of different processed products of the plants were identified based on accurate primary mass spectrometry and secondary mass spectrometry fragment ion, combined with the reference map, software database searching and related literature. **RESULTS**　A total of 45 components were identified, there were 23 chemical components with significant differences distinguished by the method of OPLS-DA, including 13 amino acids, 5 alkaloids, 2 saccharides, 1 coumarin, 1 saponin, 1 organic acids. **CONCLUSION**　There are some chemical differences among the three products. This study can provide material basis for the quality control and pharmacodynamic research of processed products of Polygonati Rhizoma.

KEY WORDS: Polygonati Rhizoma; steamed Polygonati Rhizoma; wine-processed Polygonati Rhizoma; different processed products; chemical difference; plant metabolomics

黄精为百合科植物滇黄精(*Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.)、多花黄精(*Polygonatum cyrtonema* Hua)、黄精(*Polygonatum sibiricum* Red.)的干燥根茎[1]，是临床常用的补气养阴类中药，始载于《名医别录》[2]，被列为上品。黄精味甘，性平，归脾、肺、肾经，具补气养阴、健脾、润肺、益肾的功效[3]，是我国大量使用的药食两用品种之一。

唐代《食疗本草》和明代《本草原始》记载黄精生品有“刺人咽喉”的不良反应[4]，清代《医林纂要·药性》[4]也指出黄精“生用则戟人喉吻”，因此黄精临床上多使用炮制品。自南北朝至近代，黄精的炮制方法可归纳为不加辅料的清蒸法和加辅料的蒸/煮法，包括单蒸法(蒸晒)、重蒸法、九蒸九晒法、酒制法、黑豆汁制法等[2]，根据应用目的不同而采用具体的炮制方法。据考证[1]，蒸制能增强黄精补脾润肺益肾的作用，并可除去麻味，以免刺激咽喉，而酒制能助其药势，使其滋而不腻，更好地发挥补益作用。现代中医临床多使用蒸黄精和酒黄精[5]。

基金项目：国家自然科学基金项目资助(82104395)；陕西省科技厅项目资助(2024SF-YBXM-456)；陕西省高水平中医药重点学科资助(中药炮制学)(174010324027/2024)

作者简介：宋艺君，女，博士，教授　　研究方向：中药饮片生熟异治炮制机制研究　　Tel：(029)38185172

《中国药典》2020 年版收录的黄精炮制品为酒黄精[6]，《全国中药炮制规范》1988 年版收录的黄精炮制品为蒸黄精和酒黄精[7]，说明蒸黄精和酒黄精为应用较广泛的黄精炮制品。在陕卫中医药发〔2020〕24 号文件中明确规定，黄精属于 45 种秦药品种下属的 10 种区域特色中草药之一，为了进一步促进黄精不同炮制品在中医临床的安全、有效应用，本实验拟比较陕产黄精（*Polygonatum sibiricum* Red.）不同炮制品的化学成分差异。

植物代谢组学是采用高通量分析技术，以代谢组群指标分析为基础，从而对中药的代谢成分进行无差别、整体、全面地分析[8-9]。近几年，植物代谢组学技术广泛应用于中药研究，如不同药用部位的鉴别[8,10]，药用植物最佳采收期确定[11-12]，不同基原的鉴别[13-14]，中药炮制机制研究[15-16]，不同产地和生长方式药材的品质差异[17-18]，不同炮制品的成分差异[19-20]等。本实验基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 代谢组学技术对陕产黄精不同炮制品的化学成分进行对比研究，为阐明陕产黄精不同炮制品的成分差异以及黄精炮制品的质量控制和药效研究奠定物质基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Vanquish 超高效液相色谱仪（Thermo 公司，USA）；Q Exactive HFX 高分辨质谱仪（Thermo 公司，USA）；梅特勒 MS105/A 型十万分之一电子天平（北京明宸中寰科技有限公司）；H2-16KR 台式高速冷冻离心机（湖南可成仪器设备有限公司）；SK-1 型快速混匀器（武汉格莱莫检测设备有限公司）；FW135 型中草药粉碎机（天津市泰斯特仪器有限公司）；KQ5200E 型超声波清洗器（昆山超声仪器有限公司）；真空干燥箱（天津泰斯特仪器有限公司）。

1.2 试药

对照品 L-精氨酸（批号 H11M10Y82633）、L-苯丙氨酸（批号 N26GB169364）、L-氨基环丙烷羧酸（批号 D03GB170196）、DL-焦谷氨酸（批号 YM0327JA14）、L-缬氨酸（批号 S05J12I135887）、D-别异亮氨酸（批号 B13J9D52846）、L-色氨酸（批号 M20IB210217）、枸橼酸（批号 N07IB231318）、棉籽糖（批号 S02F12G139355）、D-阿拉伯糖（批号 A10GB144812）、对香豆酰酪胺（批号 Y30S11W126554）、酒渣碱（批号 N25IB233222）、脯氨酸（批号 Z12O11H127142）（上海源叶生物科技有限公司，纯度均≥98%）；甲醇、乙腈为色谱纯；甲酸、异丙醇为色谱纯，均为色谱级；黄酒（绍兴黄酒酿造有限公司，酒精度 12%，批号 20210306）；纯净水（Milli-Q ® HX 7000 纯水仪，美国默克公司）。

1.3 植物样本

6 批黄精药材于 2021 年 10 月采自陕西省汉中市略阳县（编号 1，2，3）和留坝县（编号 4，5，6）黄精种植基地，经陕西中医药大学药学院张岗教授鉴定为百合科植物黄精（*Polygonatum sibiricum* Red.）的新鲜根茎，除去须根，洗净，置沸水中略烫至透心，阴干后得黄精。对黄精进行清蒸[7]和酒蒸[6]炮制得到蒸黄精和酒黄精。对黄精、蒸黄精和酒黄精分别切制得到相应饮片，干燥，保存备用。样品信息见表 1。

表 1 黄精样品信息

Tab. 1 Sample information of Polygonati Rhizoma

No.	Name	Place of origin (in Chinese)	Collection or preparation time
S1	Polygonati Rhizoma(SP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 10
S2	Polygonati Rhizoma(SP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 10
S3	Polygonati Rhizoma(SP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 10
S4	Polygonati Rhizoma(SP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 10
S5	Polygonati Rhizoma(SP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 10
S6	Polygonati Rhizoma(SP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 10
S7	Steamed Polygonati Rhizoma (QZP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 11
S8	Steamed Polygonati Rhizoma (QZP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 11
S9	Steamed Polygonati Rhizoma (QZP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 11
S10	Steamed Polygonati Rhizoma (QZP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 11
S11	Steamed Polygonati Rhizoma (QZP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 11
S12	Steamed Polygonati Rhizoma (QZP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 11
S13	Wine-processed Polygonati Rhizoma(JZP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 11
S14	Wine-processed Polygonati Rhizoma(JZP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 11
S15	Wine-processed Polygonati Rhizoma(JZP)	Lueyang Hanzhong Shaanxi (陕西汉中略阳)	2021. 11
S16	Wine-processed Polygonati Rhizoma(JZP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 11
S17	Wine-processed Polygonati Rhizoma(JZP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 11
S18	Wine-processed Polygonati Rhizoma(JZP)	Liuba Hanzhong Shaanxi (陕西汉中留坝)	2021. 11

2 方 法

2.1 黄精炮制品的制备[6-7]

黄精：取黄精药材，除去杂质，洗净，略润，切厚

片，干燥。

蒸黄精：取净黄精，洗净，蒸至色棕黑滋润时取出，切厚片，干燥。

酒黄精：取净黄精，照酒炖法或酒蒸法（通则0213）炖透或蒸透，稍晾，切厚片，干燥。每 100 kg 黄精，用黄酒 20 kg。

2.2 供试品溶液制备

在参考文献[20]的基础上改良方法来制备供试品。将黄精不同炮制品在 50 ℃烘箱干燥 5 h，将干品粉碎后过 4 号筛。分别称取黄精不同炮制品粉末 0.1 g，精密称定，分别加入 100 μL 预冷水，涡旋 60 s，加入 400 μL 预冷甲醇乙腈溶液（1∶1），涡旋 60 s，低温超声 30 min，2 次，-20 ℃放置 1 h 沉淀蛋白，12 000 $r \cdot min^{-1}$，4 ℃离心 20 min，取上清液真空干燥后复溶于 200 μL 体积分数 30% 乙腈，涡旋，14 000 × *g* 4 ℃离心 15 min，取上清液，用 0.22 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。另取上述测试样品各 10 μL 混合，制备质量控制（QC）样本，用于检测仪器的稳定性。

2.3 对照品溶液制备

分别精密称取各对照品适量，置于 10 mL 的量瓶中，用甲醇溶解定容，制备单一对照品储备液，混合对照品溶液储备液由各对照品储备液混合并稀释得到，均置于 4 ℃保存。

2.4 色谱条件

色谱柱为 Waters HSS T3（2.1 mm × 100 mm，1.8 μm），流动相 A 为体积分数 0.1% 甲酸-水溶液，B 为 0.1% 甲酸，乙腈-异丙醇（1∶1）。梯度洗脱条件：0 ~ 2 min，90% A；2 ~ 6 min，90% ~ 40% A；6 ~ 15 min，40% A。流速 0.3 $mL \cdot min^{-1}$，柱温 40 ℃，进样室温度 4 ℃，进样量 2 μL。

2.5 质谱条件

离子源为 ESI 源，正/负离子检测模式，鞘气压力 275.8 kPa，辅助气是氮气，压力 68.95 kPa；离子喷雾电压 3 000 ~ 2 800 V；离子传输管温度320 ℃；辅助气温度 350 ℃；扫描模式为 Full-scan MS^2 模式，一级扫描范围 *m/z* 70 ~ 1 050，二级扫描范围 *m/z* 200 ~ 2 000，一级分辨率 70 000，二级分辨率17 500。MS/MS 模式时，碰撞能为 60 eV。

2.6 数据处理

原始数据用代谢组学处理软件 Progenesis QI（美国 Waters 公司）进行基线过滤、保留时间校正、峰对齐、峰识别、积分和归一化等预处理，主要参数设置如下：保留时间范围为 0 ~ 17 min，*m/z* 70 ~ 1 050，保留时间和 *m/z* 允许偏差分别为 0.1 min、5×10^{-6}，最终得到一个保留时间、质荷比和峰强度的数据矩阵。将所得数据导入 Simca-p14.0 软件进行无监督的主成分分析（PCA），初步观察陕产黄精不同炮制品的聚集情况，再根据 *t* 检验（$P < 0.05$），正交偏最小二乘判别分析（OPLS-DA）模型得到的变量权重值（VIP≥2），差异倍数 FC≥2 或≤0.5，寻找差异化学成分，从整体到部分更全面分析陕产黄精不同炮制品化学成分的差异。OPLS-DA 模型通过 CV-ANOVA 验证，$P < 0.05$ 说明该模型预测性能强，差异具有统计学意义。

3 结果与分析

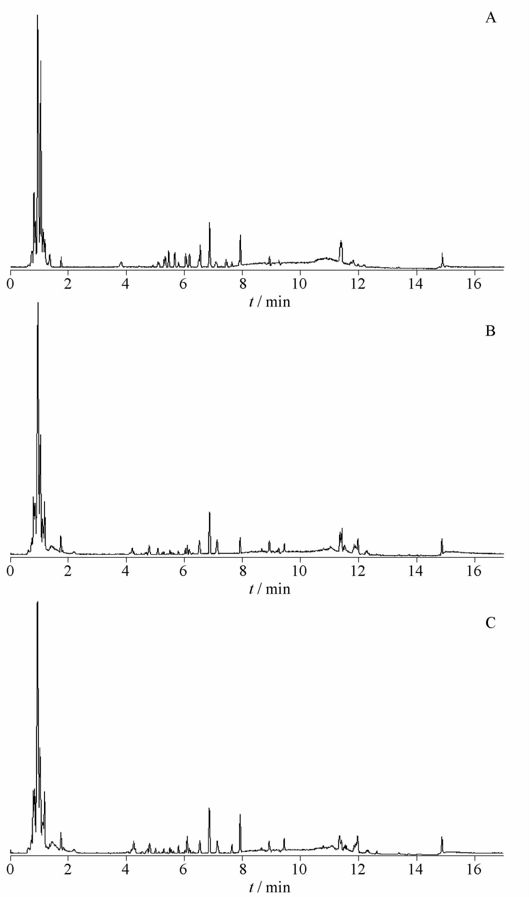
3.1 陕产黄精不同炮制品的基峰离子流图谱分析

具有代表性的黄精不同炮制品的 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 基峰离子流图见图 1 ~ 2，直观显示其不同炮制品的化学成分之间存在明显差异。将对照品图谱、数据库搜索（HMDB、Mass Bank、Thermo mzcloud、PubChem）和相关文献报道的化合物同检测到的化合物保留时间、相对分子质量、碎片离子等信息进行对照，共鉴定出 45 个代谢物，其中包括氨基酸类 22 个，生物碱类 7 个，黄酮类 4 个，糖类 3 个，皂苷类 2 个，有机酸类 6 个，香豆素类 1 个。结果见表 2。

3.2 多元统计分析结果

图 1 ~ 2 表明，陕产黄精不同炮制品的化学成分存在差异，为确定黄精不同炮制品的化学成分差异，根据“2.5”项下对黄精生品、清蒸品、酒蒸品 UPLC 色谱图处理，得 627 个变量，样品为 3 组（每组样品数 $n = 6$），得数据矩阵 18 × 627，对其进行 PCA 分析。图 3 为生黄精、蒸黄精和酒黄精 UPLC 色谱图的 PCA 分析散点图。从图 3 中可看出，生黄精、蒸黄精和酒黄精三者明显分开，蒸黄精和酒黄精相对靠近一些，说明三者代谢组之间存在一定的差异，蒸黄精和酒黄精的差异小一些，进一步地说明生黄精和炮制品之间化学组成存在一定的差异，同时不同的炮制方法对生黄精化学组成的改变不同。

3.2.1 生、酒黄精代谢组差异分析　对生黄精和酒黄精的 UPLC 色谱图进行 PCA 分析，数据矩阵为 12 × 627。图 4 为生黄精和酒黄精 UPLC 色谱图 PCA 分析的散点图。图 4 显示，生黄精和酒黄精沿 *t*[1] 轴明显分开，两者代谢组明显不同，所含成分差异较大。采用 OPLS-DA 进行比较，OPLS-DA 模型验证

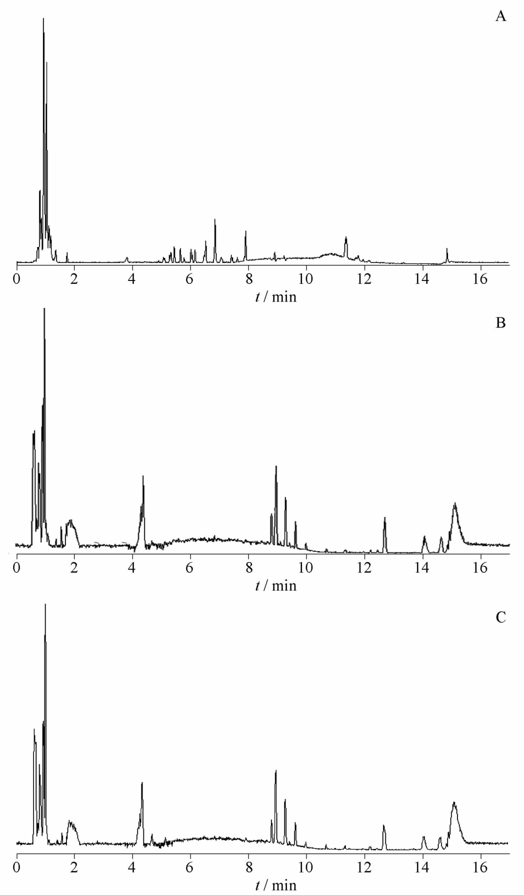


A－生品；B－清蒸品；C－酒蒸品。

A－SP；B－QZP；C－JZP.

图 1 陕产黄精不同炮制品的基峰强度离子流基峰离子(BPI)色谱图(负离子)

Fig. 1 Base peak intensity of different processed products of Polygonati Rhizoma in Shaanxi (negative ion)



A－生品；B－清蒸品；C－酒蒸品。

A－SP；B－QZP；C－JZP.

图 2 陕产黄精不同炮制品的基峰强度离子流 BPI 色谱图(正离子)

Fig. 2 Base peak intensity of different processed products of Polygonati Rhizoma in Shaanxi (positive ion)

结果表明，其未过度拟合($R_X^2=0.97$，$R_Y^2=1.00$，$Q^2=1.00$，$P<0.05$)，质量良好。其 OPLS-DA 得分图见图 5A，可看出生黄精和酒黄精更明显区分开来。S-plot 图能够通过对变量的量级与其可靠性进行比较来预测差异成分，主要用于从组学数据中筛选出指定的代谢物。S-plot 图中的每一个点代表一个变量，在 S-plot(图 5B)图中位于“S”两端的变量属于关键变量。根据 t 检验($P<0.05$)、变量权重值 VIP≥2 结合差异倍数 FC≥2 或≤0.5 进行筛选，结合已鉴定成分得到黄精和酒黄精 22 个差异指标成分(表 3)。

3.2.2 生、蒸黄精 UPLC 代谢组差异分析　对生黄精和蒸黄精的 UPLC 色谱图进行 PCA 分析，数据矩阵为 12×627。图 6 为生黄精和蒸黄精 UPLC 色谱图 PCA 分析的散点图。图 6 显示，生黄精和蒸黄精沿 t1 轴明显分开，两者代谢组明显不同，所含成分差异较大。采用 OPLS-DA 进行比较，OPLS-DA 模型验证结果表明，其未过度拟合($R_X^2=0.969$，$R_Y^2=1.00$，$Q^2=1.00$，$P<0.05$)，质量良好。其 OPLS-DA 得分图见图 7A，可看出生黄精和蒸黄精更明显区分开来。S-plot 图能够通过对变量的量级与其可靠性进行比较来预测差异成分，主要用于从组学数据中筛选出指定的代谢物。S-plot 图中的每一个点代表一个变量，在 S-plot(图 7B)图中位于“S”两端的变量属于关键变量。根据 t 检验($P<0.05$)、变量权重值 VIP≥2 结合差异倍数 FC≥2或≤0.5 进行筛选，结合已鉴定成分得到黄精和蒸黄精 23 个差异指标成分(表 4)。

3.2.3 蒸、酒黄精 UPLC 代谢组差异分析　对蒸黄精和酒黄精的 UPLC 色谱图进行 PCA 分析，数据矩阵为 12×627。图 8 为蒸黄精和酒黄精 UPLC 色谱图 PCA 分析的散点图。图 8 显示，蒸黄精和酒黄精

表 2　黄精不同炮制品的差异性成分鉴定结果

Tab. 2　Identification of differential components in different processed products of Polygonati Rhizoma

No.	English name	Molecular formula	M_W	m/z (Theoretical) value	m/z (Actual) value	t_R/min	Deviation /×10^{-6}	m/z (Fragment ion)
	Amino acids							
1[1)]	Gamma-aminobutyric acid	$C_4H_9NO_2$	103.062 8	104.070 6	104.071 2	0.77	5.27	53.003,53.690 4,55.018 7,56.050 3,56.602 2,57.034 6
2[1)2)]	*L*-arginine	$C_6H_{14}N_4O_2$	174.111 1	175.119	175.119 1	0.7	0.54	53.498 3,55.055 1,56.050 4,57.034 3,60.025 8, 60.056 4
3[1)2)]	*L*-phenylalanine	$C_9H_{11}NO_2$	165.078 4	166.086 3	166.086 3	1.72	0.33	68.050 3,69.034 2,70.065 8,79.054 9,80.050 2,80.949 7
4[2)]	*L*-aminocyclopropane-1-carboxylic acid	$C_4H_7NO_2$	101.047 1	102.055	102.055 4	0.79	4.52	71.05,56.050 3,60.045 2,61.028 9,68.050 2,70.065 9
5[1)2)]	2-Pyrrolidone-5-carboxylic acid	$C_5H_7NO_3$	129.042	130.049 9	130.050 2	1.04	2.38	53.003 1,55.055,56.050 3,57.070 7,58.065 6,58.744 9
6[1)]	Aminocaproic acid	$C_6H_{13}NO_2$	131.094 1	114.091 4	114.091 8	4.6	3.21	53.003 1,53.039 5,54.034 5,55.018 8,55.054 9,56.050 2
7[1)2)]	Proline	$C_5H_9NO_2$	115.062 8	116.070 6	116.071	0.84	3.15	51.091 1,53.039 5,53.856 5,55.018 5,55.055,55.301 8
8[1)2)]	*L*-valine	$C_5H_{11}NO_2$	117.078 4	118.086 3	118.086 6	0.91	2.6	56.050 3,50.919 2,53.039 5,54.203 2,55.055,50.446 2
9[1)2)]	*D*-alloisoleucine	$C_6H_{13}NO_2$	131.094 1	132.101 9	132.102	1.05	1.06	51.105 2,51.695 2,55.055 2,53.039 4,54.476 9,53.002 9
10[3)]	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)leucine(unconfirmed)	$C_{12}H_{23}NO_7$	293.146 9	294.154 7	294.154 7	1.31	−0.21	55.018 6,56.050 3,57.034 3,59.037 4,69.034 5,69.070 7
11[3)]	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)valine(unconfirmed)	$C_{11}H_{21}NO_7$	279.131 3	280.139 1	280.139 1	0.93	−0.02	55.018 7,55.055 1,59.050 1,68.050 2,69.034 3,70.065 9
12[3)]	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)threonine(unconfirmed)	$C_{10}H_{19}NO_8$	281.110 5	282.118 3	282.118 3	0.79	−0.14	56.050 2,57.034 4,69.034 4,74.060 8,81.034 2,84.045
13[1)]	*L*-gln	$C_5H_{10}N_2O_3$	146.068 6	147.076 4	147.076 5	0.78	0.53	50.892 4,52.530 7,52.818,55.055,56.050 2,58.006 4
14[1)]	Amfenac	$C_{15}H_{13}NO_3$	255.089	256.096 8	256.096 8	5.61	−0.16	55.857 8,61.710 4,78.034 5,81.034 3,83.049 7,94.029 6
15[1)]	Succinylproline	$C_9H_{13}NO_5$	215.078 8	216.086 7	216.086 7	0.9	0.34	53.039 3,55.018 7,55.055,56.050 3,57.034 3,57.070 6
16[1)2)]	Arginine	$C_6H_{14}N_4O_2$	174.111 1	173.104 4	173.104 9	0.75	2.9	58.029 9,58.041 2,59.013 9,59.880 6,61.663 3,68.050 5
17[1)2)]	Tryptophan	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	204.089 3	203.082 6	203.083 1	3.83	2.4	50.658 3,51.843 5,57.034 6,59.013 9,71.014,72.009 2
18[1)]	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)tyrosine	$C_{15}H_{21}NO_8$	343.126 2	388.124 8	388.125 9	1.76	2.72	55.019,57.034 7,59.013 9,61.988 5,66.035 1,71.014
19[1)]	Tetrahydrodipicolinate	$C_7H_9NO_4$	171.052 6	216.051 2	216.051 8	1.03	2.57	57.034 7,59.013 9,69.034 5,70.029 9,71.013 9,72.009 3
20[1)]	Glutamylisoleucine	$C_{11}H_{20}N_2O_5$	260.136 7	259.13	259.130 2	3.93	0.89	57.034 5,59.013 9,68.014 5,69.034 7,71.013 8,72.008 9
21[1)]	Prolylphenylalanine	$C_{14}H_{18}N_2O_3$	262.131 2	285.120 8	285.123 3	6.49	9.06	55.119 1,57.034 3,57.070 7,60.902 8,68.972 9,71.049 7
22[3)]	Beta-*D*-glucopyranosyl anthranilate(unconfirmed)	$C_{13}H_{17}NO_7$	299.1	344.098 6	344.099 8	1.75	3.5	55.018 8,57.034 4,59.013 9,69.034 5,71.014,72.993
	Alkaloids							
23[1)]	Feruloyltyramine	$C_{18}H_{19}NO_4$	313.130 9	314.138 7	314.138 5	6.16	−0.6	51.417 1,53.039 3,81.034 1,57.763 6,70.065 6,77.039 3
24[3)]	(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enamide(unconfirmed)	$C_{18}H_{19}NO_5$	329.125 8	312.123	312.122 9	5.43	−0.28	81.033 9,89.039 2,91.054 9,95.049 5,107.049 3,117.033 8
25[3)]	(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-phenyl) prop-2-enamide(unconfirmed)	$C_{17}H_{17}NO_4$	299.115 2	282.112 5	282.112 4	5.31	−0.19	55.055 1,56.050 3,58.065 9,67.055 1,68.050 2,69.070 7
26[1)2)]	Flazine	$C_{17}H_{12}N_2O_4$	308.079 2	309.087	309.087	6.5	−0.08	55.018 7,55.055 3,57.994 1,62.451 6,67.055 2,69.070 8
27[3)]	Casuarine 6-alpha-*D*-glucoside	$C_{14}H_{25}NO_{10}$	367.147 3	388.122 3	388.125 9	3.77	9.3	55.019,57.034 6,59.013 9,61.988 5,66.034 9,71.014
28[1)]	Betaine	$C_5H_{11}NO_2$	117.078 4	118.086 3	118.086 6	0.81	2.55	56.050 4,56.850 1,57.905 4,58.037,58.065 9,58.093 2
29[1)]	Annocherine B	$C_{18}H_{17}NO_4$	311.115 2	310.108 5	310.109 1	5.57	1.99	56.89,59.013 9,75.617,93.034 7,107.050 4,108.021 9
	Flavonoid							
30[3)]	3-(3,4-Dihydroxybenzyl)-7-hydroxy-5-methoxy-4-chromanone	$C_{17}H_{16}O_6$	316.094 1	317.102	317.102	6.87	0.17	55.018 6,55.055 1,57.861 8,65.039 5,60.045 2,59.760 7
31[3)]	5,7-Dihydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2h-1-benzopyran-4-one(unconfirmed)	$C_{16}H_{14}O_5$	286.083 6	285.076 9	285.077 1	7.06	0.98	55.724 7,59.013 8,65.003 4,65.039 9,67.019 1,69.034 8

续表 2(continued)

No.	English name	Molecular formula	M_W	m/z (Theoretical) value	m/z (Actual) value	t_R/min	Deviation /×10^{-6}	m/z (Fragment ion)
32[1)]	Calycosin-7-*O*-*β*-*D*-glucoside	$C_{22}H_{22}O_{10}$	446.120 8	445.114	445.115 1	5.94	2.4	55.018 9,57.034 5,71.014, 63.024 1,65.003 4,59.013 9
33[1)]	Diosmetin	$C_{16}H_{12}O_6$	300.062 8	299.056 1	299.056 8	6.88	2.33	59.013 9,63.024 2,65.003 6, 65.734 1,67.375,69.236 1
	Saccharides							
34[1)2)]	Raffinose	$C_{18}H_{32}O_{16}$	504.168 5	539.138 5	539.138 1	0.85	−0.58	55.019 1,58.006 2,59.014, 61.955 3,61.988 5,62.020 5
35[1)2)]	*D*-arabinose	$C_5H_{10}O_5$	150.052 3	149.045 6	149.045 9	0.89	2.32	51.015 2,57.034 7,58.017 6, 59.014 2,59.116 9,61.449 9
36[1)]	Gentiotriose	$C_{18}H_{32}O_{16}$	504.168 5	485.151 2	485.151 9	0.91	1.39	55.018 9,57.034 6,58.006 1, 59.013 9,69.034 7,71.014
	Organic acids							
37[3)]	13*S*-hydroxyoctadecadienoic acid(unconfirmed)	$C_{18}H_{32}O_3$	296.234 6	314.269	314.269	7.37	−0.07	55.018 8,55.055,57.034 3, 57.070 7,58.029 5,60.045 2
38[1)]	Ferulic acid	$C_{10}H_{10}O_4$	194.057 4	177.054 6	177.054 7	5.43	0.57	53.039 4,55.018 7,55.055, 69.070 7,67.055,63.024 3
39[3)]	Indolelactic acid(unconfirmed)	$C_{11}H_{11}NO_3$	205.073 3	206.081 2	206.081 4	3.82	1	55.018 6,69.034 3,74.024 4, 79.054 8,80.949 8,81.034
40[1)2)]	Citric acid	$C_6H_8O_7$	192.026 5	191.019 7	191.020 2	1	2.45	57.034 7,58.029 8,59.013 9, 67.019 1,69.034 9,70.029 9
41[3)]	9,10-Dihode(unconfirmed)	$C_{18}H_{32}O_4$	312.229 5	311.222 8	311.223 3	8.69	1.63	56.421 1,83.050 5,58.006 1, 59.013 8,75.506 6,57.034 6
42[1)]	3-Hydroxysebacic acid	$C_{10}H_{18}O_5$	218.114 9	495.244 6	495.245 1	5.9	1.01	55.018 9,57.034 6,71.014, 59.013 9,69.034 5,58.006 1
	Saponins							
43[1)]	Fistuloside C	$C_{45}H_{72}O_{19}$	916.466 2	899.463 5	899.463 7	5.41	0.2	69.034 2,69.070 6,71.049 8, 75.044 7,73.065 5,73.029 1
44[3)]	Neogitogenin 3-[glucosyl-(1->2)-glucosyl-(1->4)-galactoside] (unconfirmed)	$C_{45}H_{74}O_{19}$	918.481 9	901.479 2	901.479 4	5.8	0.24	67.055,69.034 2,69.070 6, 73.029 1,73.065 5,79.054 9
	Coumarins							
45[2)]	Coumaroyl tyramine	$C_{17}H_{17}NO_3$	283.120 3	284.128 1	284.128 1	6.07	−0.22	51.023 9,53.039 5,55.018 7, 55.054 9,56.216 8,65.039 7

注:[1)]通过对照品对比确认;[2)]通过文献搜索确认;[3)]通过数据库搜索确认。

Note:[1)]Confirmed by comparing with reference standards; [2)]confirmed by literature search;[3)]confirmed by database search.

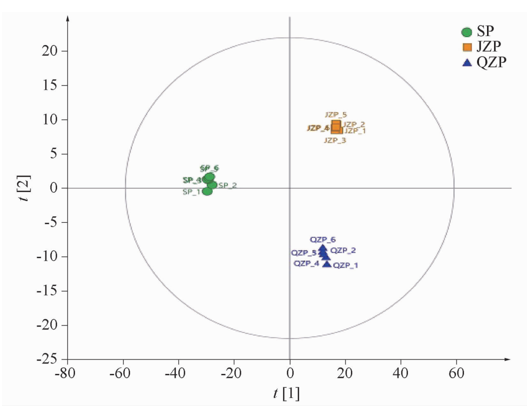


图 3 生黄精(SP)、蒸黄精(QZP)、酒黄精(JZP)的主成分分析(PCA)得分散点图

Fig. 3 Scatter plot of PCA analysis on SP, QZP, and JZP

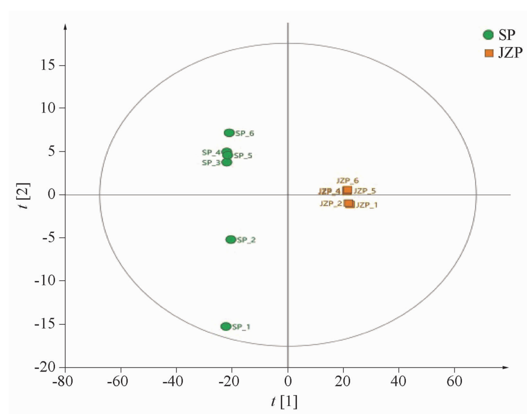


图 4 SP 和 JZP 的 PCA 分析散点图

Fig. 4 Scatter plot of PCA analysis on SP and JZP

沿 $t1$ 轴明显分开,两者代谢组明显不同,所含成分差异较大。采用 OPLS-DA 进行比较,OPLS-DA 模型验证结果表明,其未过度拟合($R_X^2 = 0.856$, $R_Y^2 = 1.00$, $Q^2 = 0.999$, $P < 0.05$),质量良好。其 OPLS-DA 得分图见图 9A,可看出蒸黄精和酒黄精更明显区分开来。S-plot 图能够通过对变量的量级与其可靠性进行比较来预测差异成分,主要用于从组学数据中筛选出指定的代谢物。S-plot 图中的每一个点代表一个变量,在 S-plot(图 9B)图中位于"S"两端的变量属于关键变量。根据 t 检验

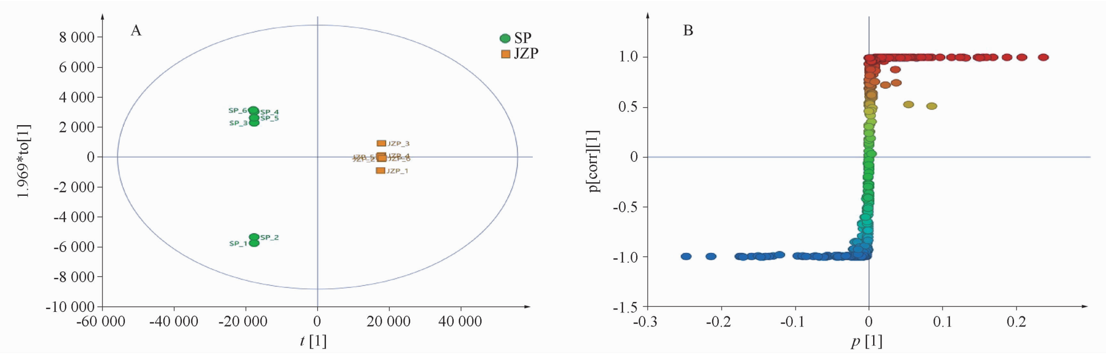


图 5 SP 和 JZP 的正交偏最小乘判别分析(OPLS-DA)散点图(A)和 S-plot 图(B)

Fig. 5 OPLS-DA score plot(A) and S-plot(B) of SP and JZP

表 3 SP 和 JZP 的差异性代谢产物

Tab. 3 Differential metabolite of SP and JZP

No.	Metabolite	VIP	FC	*P*	Ion
1	*L*-arginine	3.52	0.05	<0.05	+
2	*L*-phenylalanine	4.61	0.19	<0.05	+
3	1-Aminocyclopropane-1-carboxylic acid	6.46	0.12	<0.05	+
4	2-Pyrrolidone-5-carboxylic acid	4.21	0.18	<0.05	+
5	Aminocaproic acid	2.07	0.32	<0.05	+
6	Proline	2.43	0.26	<0.05	+
7	*L*-valine	3.85	0.15	<0.05	+
8	*D*-alloisoleucine	5.58	0.09	<0.05	+
9	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)leucine	2.51	5.37	<0.05	+
10	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)valine	3.43	2.42	<0.05	+
11	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)threonine	4.73	17.95	<0.05	+
12	Tryptophan	3.70	0.001	<0.05	−
13	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)tyrosine	6.78	521.44	<0.05	−
14	Feruloyltyramine	3.59	0.34	<0.05	+
15	(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide	4.53	0.13	<0.05	+
16	(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enamide	3.63	0.07	<0.05	+
17	Casuarine 6-α-*D*-glucoside	5.30	197.47	<0.05	−
18	Coumaroyl tyramine	2.46	0.31	<0.05	+
19	Fistuloside C	2.19	0.004	<005	+
20	Citric acid	5.34	2.25	<0.05	−
21	Raffinose	2.84	0.22	<0.05	−
22	*D*-arabinose	2.01	0.34	<0.05	−

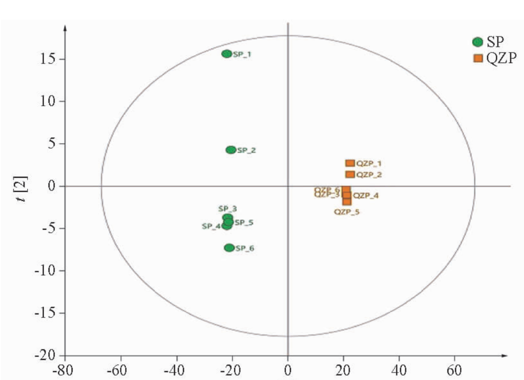


图 6 SP 和 JZP 的 PCA 分析散点图

Fig. 6 Scatter plot of PCA analysis of SP and QZP

($P<0.05$)、变量权重值 VIP≥2 结合差异倍数 FC≥2或≤0.5 进行筛选,结合已鉴定成分得到蒸黄精和酒黄精 4 个差异指标成分(表 5)。

根据 *t* 检验($P<0.05$)、变量权重值 VIP≥2 结合差异倍数 FC≥2 或≤0.5 进行筛选,结合已鉴定成分明确黄精、蒸黄精和酒黄精 23 个差异指标成分:L-精氨酸(t_R=0.70 min,*m/z* 175.119 1),L-苯丙氨酸(t_R=1.72 min,*m/z* 166.086 3),L-氨基环丙烷羧酸(t_R=0.79 min,*m/z* 102.055 4),*DL*-焦谷氨酸(t_R=1.04 min,*m/z* 130.050 2),氨基己酸(t_R=4.60 min,*m/z* 114.091 8),脯氨酸(t_R=0.84 min,*m/z* 116.071 0),*L*-缬氨酸(t_R=0.91 min,*m/z* 118.086 6),*D*-别异亮氨酸(t_R=1.05 min,*m/z* 132.102 0),*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) leucine(t_R=1.31 min,*m/z* 294.154 7),*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)valine(t_R=0.93 min,*m/z* 280.139 1),*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)threonine(t_R=0.79 min,*m/z* 282.118 3),*L*-色氨酸(t_R=3.83 min,*m/z* 203.083 1),*N*-苷(t_R=1.76 min,*m/z* 388.125 9),阿魏酰酪胺(t_R=6.16 min,*m/z* 314.138 5),(e)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide(t_R=5.43 min,*m/z* 312.122 9),(e)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enamide(t_R=5.31 min,*m/z* 282.112 5),酒渣碱(t_R=6.50 min,*m/z* 309.087 0),木麻黄-6-α-*D*-葡糖苷(t_R=3.77 min,*m/z* 388.125 9),对香豆酰酪胺(t_R=6.07 min,*m/z* 284.128 1),fistuloside c(t_R=5.41 min,*m/z* 899.463 7),柠檬酸(t_R=1.00 min,*m/z* 191.020 2),棉籽糖(t_R=0.85 min,*m/z* 539.138 1),*D*-阿拉伯糖(t_R=0.89 min,*m/z* 149.045 9)。

3.3 差异代谢物的聚类热图分析

为进一步了解 SP、QZP 和 JZP 代谢成分的变化规律,对 3 组样本的 23 种显著性差异变量绘制

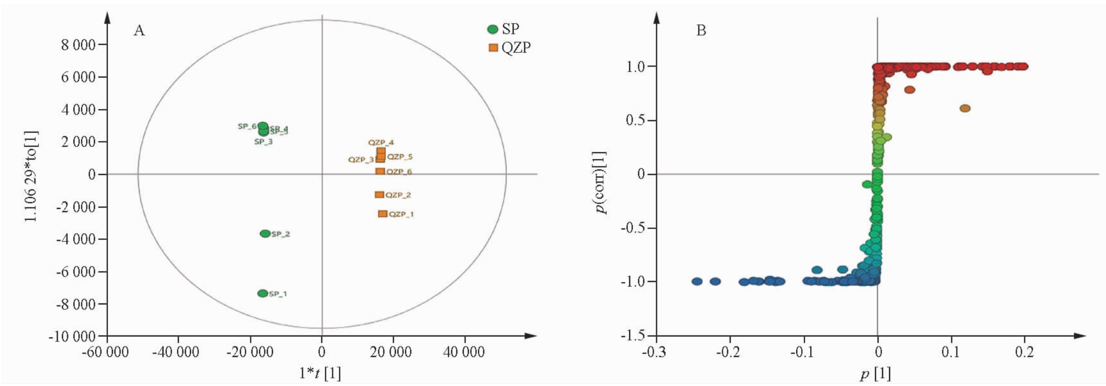


图 7 SP 和 JZP 的 OPLS-DA 散点图(A)和 S-plot 图(B)

Fig. 7 OPLS-DA score plot(A) and S-plot(B) of SP and QZP

表 4 SP 和 JZP 的差异性代谢产物

Tab. 4 Differential metabolite of SP and QZP

No.	Metabolite	VIP	FC	*P*	Ion
1	*L*-arginine	3.48	0.21	<0.05	+
2	*L*-phenylalanine	4.39	0.37	<0.05	+
3	1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid	6.46	0.25	<0.05	+
4	2-Pyrrolidone-5-carboxylic acid	4.27	0.28	<0.05	+
5	Aminocaproic acid	2.13	0.39	<0.05	+
6	Proline	2.35	0.41	<0.05	+
7	*L*-valine	3.87	0.27	<0.05	+
8	*D*-alloisoleucine	5.74	0.18	<0.05	+
9	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)leucine	2.54	4.82	<0.05	+
10	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)valine	4.00	2.65	<0.05	+
11	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)threonine	4.18	12.35	<0.05	+
12	Tryptophan	3.95	0.03	<0.05	-
13	*n*-(1-deoxy-1-fructosyl)tyrosine	5.51	293.86	<0.05	-
14	Feruloyltyramine	3.72	0.40	<0.05	+
15	(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide	4.47	0.28	<0.05	+
16	(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enamide	3.81	0.12	<0.05	+
17	Flazine	2.11	165.00	<0.05	+
18	Casuarine 6-α-*D*-glucoside	3.78	86.55	<0.05	-
19	Coumaroyl tyramine	2.56	0.36	<0.05	+
20	Fistuloside C	2.30	0.06	<0.05	+
21	Citric acid	5.81	2.27	<0.05	-
22	Raffinose	3.16	0.18	<0.05	-
23	*D*-arabinose	2.04	0.41	<0.05	-

聚类热图,见图 10。红色部分表示上调差异表达变量,蓝色部分表示下调差异表达变量,且颜色越深的部分表明差异越显著。其中,QZP 和 JZP 聚为一类,SP 相对于这两组有 14 种差异变量上调,即相对含量增加,占到全部差异变量的 60.87%,包括 *DL*-焦谷氨酸,*D*-别异亮氨酸,*L*-缬氨酸,氨基己酸,对香豆酰酪胺,阿魏酰酪胺,*L*-氨基环丙烷羧酸,*L*-精氨酸,

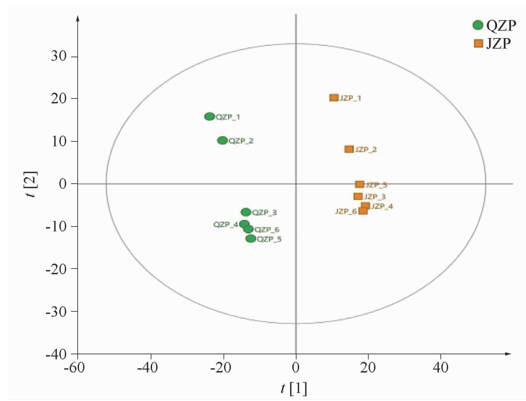


图 8 SP 和 JZP 的 PCA 分析散点图

Fig. 8 Scatter plot of PCA analysis of QZP and JZP

脯氨酸,棉籽糖,*L*-色氨酸,fistuloside c,(e)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide,(e)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enamide;有 9 种差异变量下调,即相对含量减少,占到全部差异变量的 39.13%,包括 *L*-苯丙氨酸,*N*-苷,枸橼酸,酒渣碱,木麻黄-6-α-*D*-葡糖苷,*D*-阿拉伯糖,*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) leucine,*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) valine,*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) threonine。

将 23 种差异变量按结构分类,得到氨基酸类 13 个,生物碱类 5 个,糖类 2 个,有机酸类 1 个,皂苷类 1 个,香豆素类 1 个,各类化合物的占比情况分别为氨基酸类 56.52%,生物碱类 21.74%,糖类 8.70%,有机酸类 4.35%,皂苷类 4.35%,香豆素类 4.35%。

4 讨 论

黄精的炮制方法历代本草均有记载,演变至今以蒸黄精、酒黄精[7]应用较为广泛。中药炮制理论

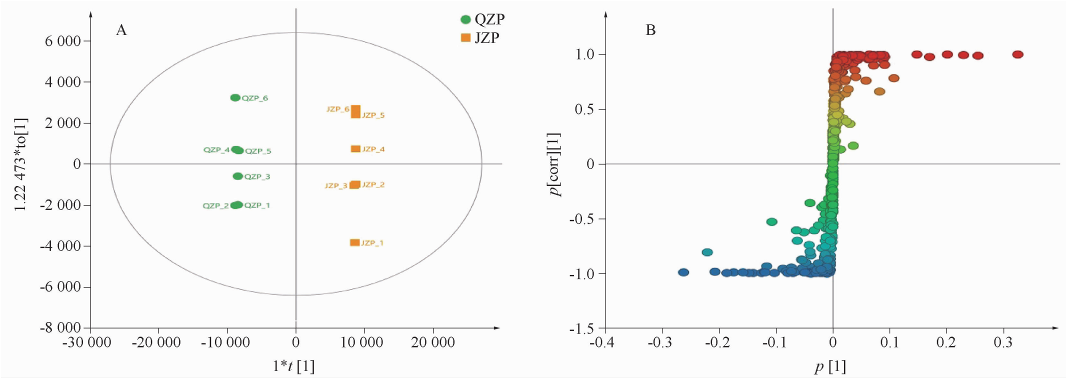


图 9 SP 和 JZP 的 OPLS-DA 散点图(A)和 S-plot 图(B)

Fig. 9 OPLS-DA score plot(A) and S-plot(B) of QZP and JZP

表 5 SP 和 JZP 的差异性代谢产物

Tab. 5 Differential metabolite of QZP and JZP

No.	Metabolite	VIP	FC	P	Ion
1	*L*-arginine	3. 07	0. 25	<0. 05	+
2	1-aminocyclopropane-1-carboxylic acid	5. 19	0. 49	<0. 05	+
3	(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)prop-2-enamide	3. 96	0. 48	<0. 05	+
4	Casuarine 6-α-*D*-glucoside	8. 46	2. 28	<0. 05	-

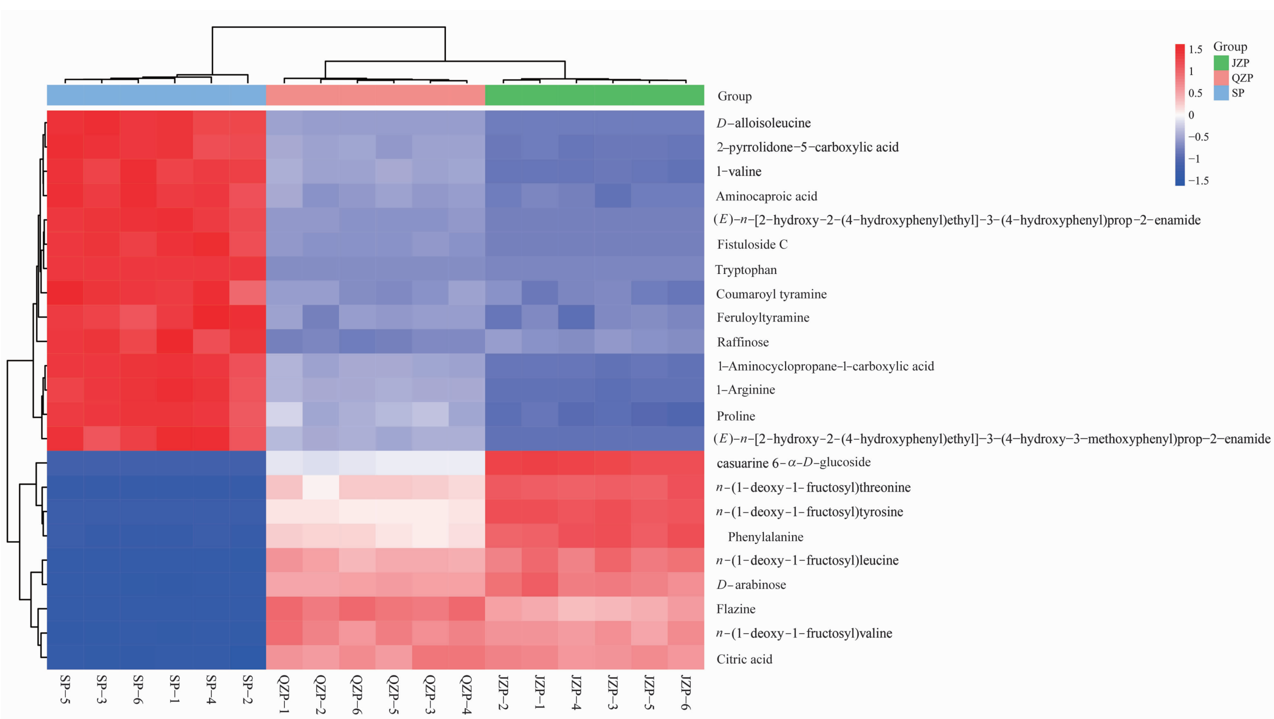


图 10 SP、QZP 和 JZP 的差异性表达热图

Fig. 10 Differential expression heat map of SP, QZP and JZP

认为蒸制炮制后能增强药物补益作用[21]，黄精最早的炮制方法见于《雷公炮炙论》的单蒸法[22]，即蒸黄精，《太平圣惠方》独创了黄精与酒共制的方法[23]，即酒黄精，这些为黄精清蒸、酒蒸提供依据。同时，生黄精从《雷公炮炙论》雷氏之法之“溪水洗净”，“刀薄切”沿用至今。以上说明黄精生品、清蒸品、酒蒸品在中医临床使用都具有悠久的历史，本实验旨在为黄精不同炮制品的临床分别使用提供化学支持。

本实验采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 代谢组学技术对陕产黄精不同炮制品的化学成分进行了

比较研究，从黄精炮制品中指认化学成分 45 个，包括氨基酸类成分 22 个，生物碱类成分 7 个，有机酸类成分 6 个，黄酮类成分 4 个，糖类成分 3 个，皂苷类成分 2 个，香豆素类成分 1 个。经 t 检验、多元统计分析结合 FC 值分析结果，得到黄精不同炮制品的显著性差异化学成分 23 个，氨基酸、糖等初级代谢产物以及生物碱、皂苷等次级代谢产物的相对含量存在较大差异。与生黄精相比，酒黄精所含 *n*-(1-deoxy-1-fructosyl) leucine，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) valine，枸橼酸，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) threonine，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) tyrosine，木麻黄-6-α-*D*-葡糖苷，酒渣碱，*D*-阿拉伯糖的含量增加，*L*-精氨酸，*L*-苯丙氨酸，*L*-氨基环丙烷羧酸，*D*，*L*-焦谷氨酸，氨基己酸，脯氨酸，*L*-缬氨酸，*D*-别异亮氨酸，*L*-色氨酸，阿魏酰酪胺，(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide，(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enamide，对香豆酰酪胺，fistuloside C，棉籽糖的含量减少；与生黄精相比，蒸黄精所含酒渣碱，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) leucine，木麻黄-6-α-*D*-葡糖苷，枸橼酸，*D*-阿拉伯糖，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) valine，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) threonine，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) tyrosine 的含量增加，*L*-精氨酸，*L*-苯丙氨酸，*L*-氨基环丙烷羧酸，*D*，*L*-焦谷氨酸，氨基己酸，脯氨酸，*L*-缬氨酸，*D*-别异亮氨酸，阿魏酰酪胺，对香豆酰酪胺，fistuloside C，*L*-色氨酸，(e)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide，(e)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enamide，棉籽糖的含量减少；与蒸黄精相比，酒黄精所含木麻黄-6-α-*D*-葡糖苷，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) leucine，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) threonine，*N*-苷，*D*-阿拉伯糖，棉籽糖的含量增加，*L*-精氨酸，*L*-氨基环丙烷羧酸，*L*-苯丙氨酸，*D*，*L*-焦谷氨酸，氨基己酸，脯氨酸，*L*-缬氨酸，*D*-别异亮氨酸，*L*-色氨酸，阿魏酰酪胺，对香豆酰酪胺，(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide，(*E*)-*n*-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) ethyl]-3-(4-hydroxyphenyl) prop-2-enamide，*n*-(1-deoxy-1-fructosyl) valine，酒渣碱，fistuloside C，枸橼酸的含量减少。

综上所述，生黄精、蒸黄精和酒黄精化学成分各不相同，导致其药理活性可能也不尽相同。其中，生黄精中氨基酸类成分质量分数高，炮制品中单糖的质量分数高，可能因为在加热蒸制的过程中，黄精多糖水解为单糖和寡糖等小分子糖类成分，虽然随着反应的进行，小分子糖类和氨基酸类成分发生美拉德反应，使小分子糖类和氨基酸类成分含量减少，但是总的来说，小分子糖类还是增加的，因为小分子糖类容易被人体吸收，所以炮制品的补益作用增强；另外，炮制品中酒渣碱的质量分数高于生品，其可能更有利于提高免疫作用[24]，因此三者在应用时可根据用途不同而适当选取，即所谓的对症下药。实验结果表明，中药成分复杂，不同成分的变化可能改变其药理活性，同时从炮制化学角度证明炮制可整体改变药效。本实验从新的角度对黄精生品和炮制品进行评价，为药物炮制研究提供了新的思路。

REFERENCES

[1] ZHONG L Y. *Processing of Chinese Materia Medica*(中药炮制学)[M]. 5th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine Co., Ltd., 2021: 315-316.

[2] QU S H, CHENG X L, PAN Y N, *et al*. The history of origin processing and processing methods of Polygonati Rhizoma[J]. *J Shenyang Pharm Univ*(沈阳药科大学学报), 2020, 37(4): 379-384.

[3] ZHANG J, WANG Y Z, YANG W Z, *et al*. Research progress in chemical constituents in plants of Polygonatum and their pharmacological effects[J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2019, 44(10): 1989-2008.

[4] YI S R, QUAN J, LI P M, *et al*. Research process on processing of Rhizoma Polygonati[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*(中华中医药杂志), 2017, 32(10): 4575-4578.

[5] ZHANG X X, TANG Y T, TANG L, *et al*. Research process of processing and quality analysis of Polygonatum Sibiricum[J]. *China Mod Doc*(中国现代医生), 2018, 56(22): 165-168.

[6] *Ch. P* (2020) Vol Ⅰ(中国药典 2020 年版. 一部)[S]. 2020: 319-320.

[7] Drug Administration of People's Republic of China. *National Chinese Medicine Processing Standards*(全国中药炮制规范)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1988: 97-98.

[8] QI Y S, LI J, GUO D, *et al*. Chemical comparison of the stems and leaves of *Tussilago farfara* L. using NMR-based metabolomics[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2019, 54(8): 608-613.

[9] ZHAO H, YAN Y, ZOU L S, *et al*. Analysis of difference of chemical constituents in *Magnolia officinalis* var. biloba Rehd. et Wils from different commercial specifications by LC-Triple TOF MS/MS[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2017, 52(19): 1720-1726.

[10] LI X, WANG P, TONG Y, *et al*. UHPLC-Q-Exactive orbitrap MS/MS-based untargeted metabolomics and molecular networking reveal the differential chemical constituents of the bulbs and flowers of *Fritillaria thunbergii*[J]. *Molecules*, 2022, 27: 6944. DOI. 10. 3390/molecules27206944.

[11] WANG F, CHEN L, CHEN H, *et al*. Discovery of the key active compounds in Citri Reticulatae Pericarpium (*Citrus reticulata* "Chachi") and their therapeutic potential for the treatment of COVID-19 based on comparative metabolomics and network pharmacology[J]. *Front Pharmacol*, 13:1048926. DOI: 10. 3389/fphar. 2022. 1048926.

[12] PANG Y Y, XUE L Y, ZHENG Y H, *et al*. Comparative study on quality of *Scutellaria baicalensis* Georgi in different harvest periods using UHPLC-MS/MS metabolomics technology[J]. *Acta Pharm Sin*(药学学报), 2017, 52(12): 1903-1909.

[13] LI Z Y, CUI Y F, QIN X M. Challenge of quality evaluation of traditional Chinese medicinal materials and application progress on metabolomic approach in its quality valuation[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*(中草药), 2018, 49(10): 2221-2229.

[14] SALEM, MOHAMED A, EZZAT, SHAHIRA M, GIVAALSICO, PATRICK, *et al*. Application of a comprehensive metabolomics approach for the selection of flaxseed varieties with the highest nutritional and medicinal attributes[J]. *J Food Drug Anal*, 2021, 29(2): 214-239.

[15] XUE S J, CHEN S Q. Analysis on change rule of carbohydrates in Rehmanniae Radix Praeparata with different processing times based on metabolomics[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2019, 24(22): 1-5.

[16] WANG S, WEI S, ZHU Y, *et al*. Comparative investigation of the differences in chemical compounds between raw and processed mume fructus using plant metabolomics combined with chemometrics methods[J]. *Molecules*, 2022, 27:6344. DOI: 10. 3390/molecules 27196344.

[17] HUA Y J, HOU Y, WANG S N, *et al*. ^{1}H-NMR based metabolomic analysis of chemical compositions in cultivated and wild Pseudostellariae Radix[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2017, 52(4): 272-276.

[18] WANG S N, XU X, LIU X H, *et al*. Analysis of differential chemical constituents in Scrophulariae Radix from different areas using UFLC-triple TOF-MS/MS[J]. *Chin Pharm J*(中国药学杂志), 2019, 54(9): 741-748.

[19] YANG J B, WANG Q, WANG X T, *et al*. Difference analysis of chemical composition of Polygoni Multiflori Radix and Polygoni Multiflori Radix Preparata based on plant metabonomics[J]. *Chin J Pharmacovigil*(中国药物警戒), 2022, 19(6): 615-619.

[20] GHIRARDO A, FOCHI V, LANGE B, *et al*. Metabolomic adjustments in the orchid mycorhizal fungus Tulasnella calospora duringsymbiosis with *Serapias womeraceas* [J]. *New Phytol*, 2020, 228(6):1939-1952.

[21] MENG J, ZHANG Y, CAO H, *et al*. Analysis on historical evolution of steaming methods of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Exp Ttadit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(10): 176-183.

[22] LEI X. *Lei Gong Pao Zhi Lun*(《雷公炮炙论》)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1957.

[23] WANG H Y. *Tai Ping Sheng Hui Fang*[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1958.

[24] KONG Y, WANG L H, LIU L, *et al*. Immunomodulatory effects of flazin from *Crassostrea sikamea* on splenic lymphocytes of Sprague-Dawley rats[J]. *Chin J Nat Med*(中国天然药物), 2021, 19(11): 836-843.

(收稿日期:2024-04-23)