基于 UHPLC-QTOF/MS^E 法研究苓桂术甘汤的主要化学成分

许雅婧[1]，吴 彤[1]，张志强[2]，林 珊[1]*
（1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院，创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 201203；
2. 北京康仁堂药业有限公司，北京 101301）

摘要：建立了 UHPLC-QTOF/MS^E 法在正、负离子 2 种模式下检测苓桂术甘汤中的主要化学成分，并结合自建数据库和在线数据库，通过准确相对分子质量、碎片离子信息、裂解规律和对照品比对等方式鉴定苓桂术甘汤中化学成分。同时，应用 UNIFI^{TM} 的二元比较功能实现了各化合物的归属。结果显示，共从苓桂术甘汤中鉴定出 100 个化合物，包括 6 个氨基酸类、4 个糖类、11 个小分子有机酸类、27 个黄酮类、40 个皂苷类和 12 个其他类成分，较为全面地反映了苓桂术甘汤中具有药理活性的化学物质和各个药材的特征性成分，为苓桂术甘汤中化学物质的快速鉴定、质量控制与临床合理应用提供了数据参考。

关键词：苓桂术甘汤；UHPLC-QTOF/MS^E；UNIFI^{TM}；氨基酸；糖；有机酸；黄酮；皂苷
中图分类号：R932 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2022)02-0253-11
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.02.013

Main Chemical Components of *Linggui Zhugan* Decoction Based on UHPLC-QTOF/MS^E

XU Yajing[1], WU Tong[1], ZHANG Zhiqiang[2], LIN Shan[1]*
(*1. State Key Lab. of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Beijing Kangrentang Pharmaceutical Co., Ltd., Beijing 101301*)

ABSTRACT: An UHPLC-QTOF/MS^E method was established to analyze the main chemical components in *Linggui Zhugan* decoction in both positive and negative ion modes. Combined with the self-built databases and online databases, the chemical components in *Linggui Zhugan* decoction were identified by accurate relative molecular mass, fragment ion information, fragmentation law and comparison with the reference substances. In addition, the attribution of each compound was realized by using the binary comparison function of UNIFI^{TM}. As a result, a total of one hundred compounds were identified from *Linggui Zhugan* decoction, including six amino acids, four carbohydrates, eleven small molecular organic acids, twenty-seven flavonoids, forty saponins and twelve other components. It showed that the pharmacologically active chemical substances in *Linggui Zhugan* decoction and the characteristic components of each medicinal material were comprehensively reflected, which provided a data reference for the rapid identification, quality control and clinical application of the chemical substances in *Linggui Zhugan* decoction.

Key Words: *Linggui Zhugan* decoction; UHPLC-QTOF-MS^E; UNIFI^{TM}; amino acid; carbohydrate; organic acid; flavonoid; saponin

苓桂术甘汤的由来已久，张仲景在《金匮要略》中提出了“痰饮”病名，认为“病痰饮者，当以温药和之”，从而创制了苓桂术甘汤[1]。苓桂术甘汤是《伤寒杂病论》中的经典方剂，由茯苓、桂枝、炙甘草、白术组成，是苓桂剂的代表方[2]。苓桂术甘汤适于治疗中焦脾阳不足，水湿停聚内渗之症[3]，临床还有治疗肾衰、保肝、抗炎、增强免疫力的功效[4]。目前，苓桂术甘汤的研究主要集中在临床应用以及药理作用方面[5]，也有苓桂术甘汤物质基础

收稿日期：2021-02-18
作者简介：许雅婧(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：中药分析。
通信作者：林 珊(1990—)，女，助理研究员，从事中药物质基础与质量标准的研究与开发。
E-mail：18019100383@163.com

的研究，共鉴定了 60 个化合物[6]。然而，现有的研究对各化合物归属的判定方法较为简单，缺少阴性对照，且未发现其中的未知化合物。

因此，本研究在此基础上，通过比较某一化合物在苓桂术甘汤、单味药材和阴性对照（缺方）中的分布以确定其归属，并进一步探索苓桂术甘汤中的未知成分。本研究采用超高效液相色谱 - 飞行时间质谱（UHPLC-QTOF/MS^E）联用技术，结合自建数据库和在线数据库的筛查，通过准确相对分子质量、碎片离子信息、裂解规律和对照品比对等方式，对苓桂术甘汤中的主要化学成分进行定性鉴定并对化合物进行了药材归属，以期为后续临床应用、质量控制以及新药研究提供参考。

1　仪器与试药

Acquity Ⅰ -CLASS™ 型超高效液相色谱系统和 Xevo G2-XS 型四极杆串联飞行时间质谱仪均购于美国 Waters 公司；MS105 型电子分析天平（瑞士 Mettler Toledo 公司）。

甘草酸铵（含量 97.7%，批号 110731-201720）、原儿茶酸（含量 97.7%，批号 110809-201906）、甘草苷（含量 95.0%，批号 111610-201908）、绿原酸（含量 96.8%，批号 110753-201817）、*D*- 无水葡萄糖（含量 99.8%，批号 110833-201908）、表儿茶素（含量 99.7%，批号 110878-201703）、咖啡酸（含量 99.7%，批号 110885-201703）、白术内酯Ⅱ（含量 99.9%，批号 111976-201501），以上对照品购于中国食品药品检定研究院；丙氨酸（含量≥ 98.0%，批号 ST10450120）、酪氨酸（含量≥ 98.0%，批号 ST20410120）、异甘草苷（含量 98.0%，批号 ST04480120）、异夏佛塔苷（含量≥ 95.0%，批号 AGES-1354）、芹糖异甘草苷（含量≥ 98.0%，批号 ST18930105）、芒柄花苷（含量≥ 98.0%，批号 ST08800120）、脯氨酸（含量≥ 98.0%，批号 ST08900120）、隐绿原酸（含量≥ 98.0%，批号 ST07850120）、甘草利酮（含量≥ 98.0%，批号 STC3130105）、芹糖甘草苷（含量≥ 95.0%，批号 ST04390220）、芒柄花素（含量≥ 98.0%，批号 ST00260120）、腺苷（含量≥ 98.0%，批号 ST09400120）、精氨酸（含量≥ 98.0%，批号 ST10440120）、白术内酯Ⅰ（含量≥ 98.0%，批号 ST07070120）、苍术苷 A（含量≥ 98.0%，批号 ST21130105）、门冬氨酸（含量≥ 98.0%，批号 STC0070120）、谷氨酸（含量≥ 98.0%，批号 ST04880120）、对羟基苯甲酸（含量≥ 98.0%，批号 ST05300120）、新绿原酸（含量≥ 98.0%，批号 ST06230120）、儿茶素（含量≥ 98.0%，批号 ST01600120），以上对照品均购于上海诗丹德标准技术服务有限公司；茯苓（批号 JF-LGZG-DG2019002）、桂枝（批号 JF-LGZG-DG2019003）、白术（批号 JF-LGZG-DG2019004）、甘草（批号 JF-LGZG-DG2019005）药材均由北京康仁堂药业有限公司提供，经上海医药工业研究院吴彤研究员鉴定，留存药材保留在上海医药工业研究院中药研究部药材室；乙腈、甲醇和甲酸均为 LC-MS 级；水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　溶液配制

供试品溶液：取处方量药材（茯苓 12 g，桂枝 9 g，白术 9 g，甘草 6 g），加水 1 200 ml，浸泡 30 min，武火 500 W 加盖煮沸 30 min 后，改为文火 300 W 加盖煎煮 150 min，煎煮后将药液于 100 目药典筛（孔径约 150 μm）中过滤，放冷，加水稀释至 600 ml。各缺方（缺茯苓、缺桂枝、缺白术或缺甘草）和各单味药材（茯苓、桂枝、白术、甘草）供试品按上述煎煮方法，投料量与处方一致。

混合对照品溶液：精密称量丙氨酸、酪氨酸、绿原酸、咖啡酸、表儿茶素、异甘草苷、异夏佛塔苷、芹糖异甘草苷、芒柄花苷的对照品各适量，用 50% 甲醇水溶液溶解并定容，配制成含上述化合物质量浓度分别为 0.5、1.0、0.8、4.5、0.5、15.2、7.5、12.5、3.6 μg/ml 的混合对照品溶液Ⅰ；精密称量脯氨酸、隐绿原酸、原儿茶酸、儿茶素、甘草利酮、甘草苷、*D*- 无水葡萄糖、芹糖甘草苷、芒柄花素的对照品各适量，用 50% 甲醇水溶液溶解并定容，配制成含上述化合物质量浓度分别为 0.7、10.2、0.7、8.5、3.5、3.8、2.0、7.1、8.9 μg/ml 的混合对照品溶液Ⅱ；精密称量腺苷、精氨酸、白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ、苍术苷 A、甘草酸铵的对照品各适量，用 50% 甲醇水溶解并定容，配制成含上述化合物质量浓度分别为 4.5、2.5、15.2、5.8、2.6、3.6 μg/ml 的混合对照品溶液Ⅲ；精密称量门冬氨酸、谷氨酸、对羟基苯甲酸和新绿原酸的对照品各适量，用 50% 甲醇水溶液溶解并定容，配制成含上述化合物质量浓度分别为 3.7、0.5、4.5、2.0 μg/ml 的混合对照品溶液Ⅳ。

2.2 色谱和质谱条件

色谱条件：色谱柱 Waters ACQUITY BEH Shield RP 18 柱（2.1 mm×100 mm，1.7 μm）；流动相 A 为 0.1%甲酸水溶液，B 为乙腈，梯度洗脱（0—3 min，A 98%—90%；3—5 min，A 90%—85%；5—25 min，A 85%—55%；25—35 min，A 55%—0；35—35.5 min，A 0—98%；35.5—40 min，A 98%）；流速 0.2 ml/min；进样量 2 μl；柱温 30 ℃；扫描波长 254、335 nm（普遍具有紫外吸收的化合物在 254 nm 波长下均可检测，但如芦糖异甘草苷等查尔酮或黄酮类成分在 335 nm 处有特征吸收，该波长可作为化合物鉴定的参考）。

质谱条件：采用正、负离子 2 种扫描模式，电喷雾离子源（ESI）；离子源温度 120 ℃；雾化气（N_2）体积流量 800 L/h；脱溶剂气温度 600 ℃；毛细管电压 3.0 kV；锥孔电压 40 V；补偿电压 80 V；MS^E 扫描模式检测，低能量扫描时传输碰撞能量为 6 eV，高能量扫描时传输碰撞能量为 30 ～ 60 eV；喷雾器压力 6.5×10^5 Pa；锥孔反吹气流量 50 L/h，扫描范围 *m/z* 50 ～ 1 500；亮氨酸 - 脑啡肽（*m/z* 554.261 5 和 *m/z* 556.277 1）作为外标（Lock Spray™）进行质量实时校正；体积流量 5 μl/min。

2.3 苓桂术甘汤正、负离子模式谱图

取“**2.1**”项下的供试品溶液，采用“**2.2**”项下的色谱和质谱条件进行测定。结果见图 1（图中峰归属编号 1 ～ 100 的化合物对应信息见表 1），苓桂术甘汤供试品溶液在正、负离子模式下响应良好。

2.4 化合物的鉴定

通过查阅大量文献，整理并归纳四味药材的化学成分，分别建立四味药材的化合物库。其中甘草中主要含有黄酮类和三萜皂苷类化合物，共计 1 156 个化合物；茯苓中主要含有多糖类、三萜类以及甾体类化合物，共计 473 个化合物；白术中主要含有苍术酮、白术内酯类以及萜类物质，共计 392 个化合物；桂枝中主要含有挥发油类、有机酸类化合物，共计 680 个化合物，最终自建数据库中各类药材化合物共计 2 701 个。

2.4.1 黄酮类化合物的鉴定

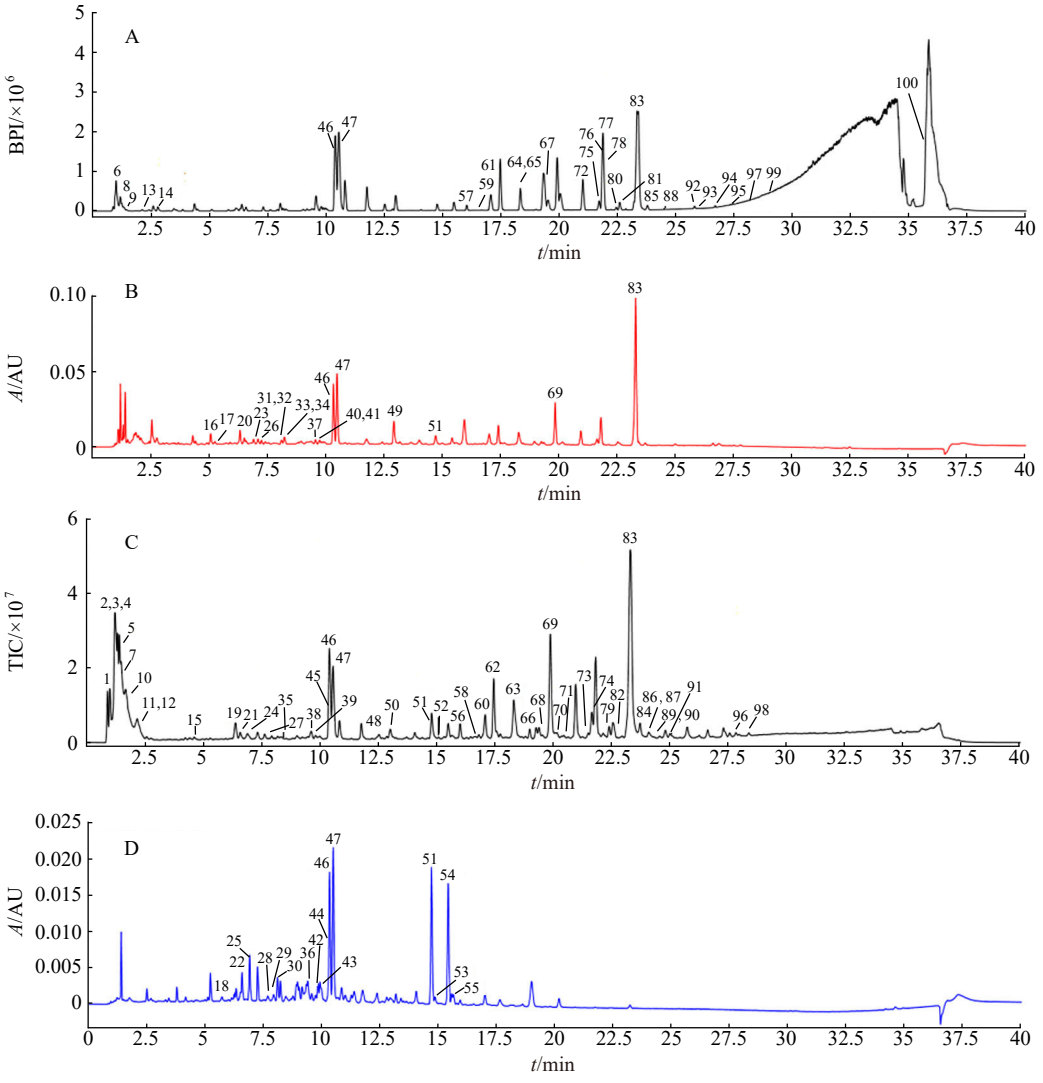
化合物的鉴定过程包括筛查自建数据库和比对在线数据库。首先，通过自建数据库筛查，根据该化合物的准确相对分子质量、分子式、裂解碎片归纳其裂解规律，并结合保留时间、紫外吸收等信息，或与对照品比对等方式实现化合物的鉴定。例如化合物 51，如图 2A 所示，由该化合物 *m/z* 549.161 9 $[M-H]^-$，*m/z* 595.167 5$[M+COOH]^-$，确定分子式为 $C_{26}H_{30}O_{13}$；高能量信号找到的碎片 *m/z* 417.118 9、*m/z* 255.066 6 分别为失去一分子芹糖（－132）和苷元结构的碎片（图 2B），碎片 *m/z* 135.008 7 和 *m/z* 119.050 2 分别是苷元裂解所得碎片，其裂解规律见图 2C；再与对照品比对后确定该化合物为芹糖异甘草苷。

再如化合物 46，如图 3A 所示，由该化合物 *m/z* 549.161 3$[M-H]^-$，*m/z* 595.166 3$[M+COOH]^-$，确定分子式为 $C_{26}H_{30}O_{13}$；高能量信号找到的碎片 *m/z* 417.119 1、*m/z* 255.066 5 分别为失去一分子芹糖（－132）和苷元结构的碎片（图 3B），碎片 *m/z* 135.008 6 和 *m/z* 119.050 2 分别是苷元裂解所得碎片，其裂解规律见图 3C；再与对照品比对后确定该化合物为芹糖甘草苷。

2.4.2 皂苷类化合物的鉴定

对于皂苷类化合物，如化合物 83，如图 4A 所示，由该化合物 *m/z* 821.395 9$[M-H]^-$，确定分子式为 $C_{42}H_{62}O_{16}$；高能量信号找到的碎片 *m/z* 645.364 5、*m/z* 469.332 6 分别为失去一分子葡萄糖醛酸（－194）和两分子葡萄糖醛酸的碎片（图 4B），碎片 *m/z* 351.057 5 是丢失苷元所得的碎片，其裂解规律见图 4C；再与对照品比对后确定该化合物为甘草酸。

其次，对于自建数据库未包含的化合物，即未知化合物，则应用 UNIFI™ 自带的在线数据库（ChemSpider、Web of Science、Mass Bank 等）进行查找比对，根据准确相对分子质量、分子式、碎片离子等信息鉴定。例如化合物 76，如图 5A 所示，该化合物 *m/z* 865.422 5$[M+H]^+$，确定分子式为 $C_{44}H_{64}O_{17}$；再由其检测到失去一个葡萄糖醛酸的碎片 *m/z* 689.390 5（－176）和苷元的碎片 *m/z* 495.347 0（图 5B），可推断该化合物为（3β,18α,22β）-22- 乙酰氧基 -11,30- 二氧代齐墩果 -12- 烯 -3- 基 -2-*O*-β-



A：正离子模式 BPI 图；B：UV 254 nm 色谱图；C：负离子模式 TIC 图；D：UV 335 nm 色谱图

图 1　苓桂术甘汤图谱

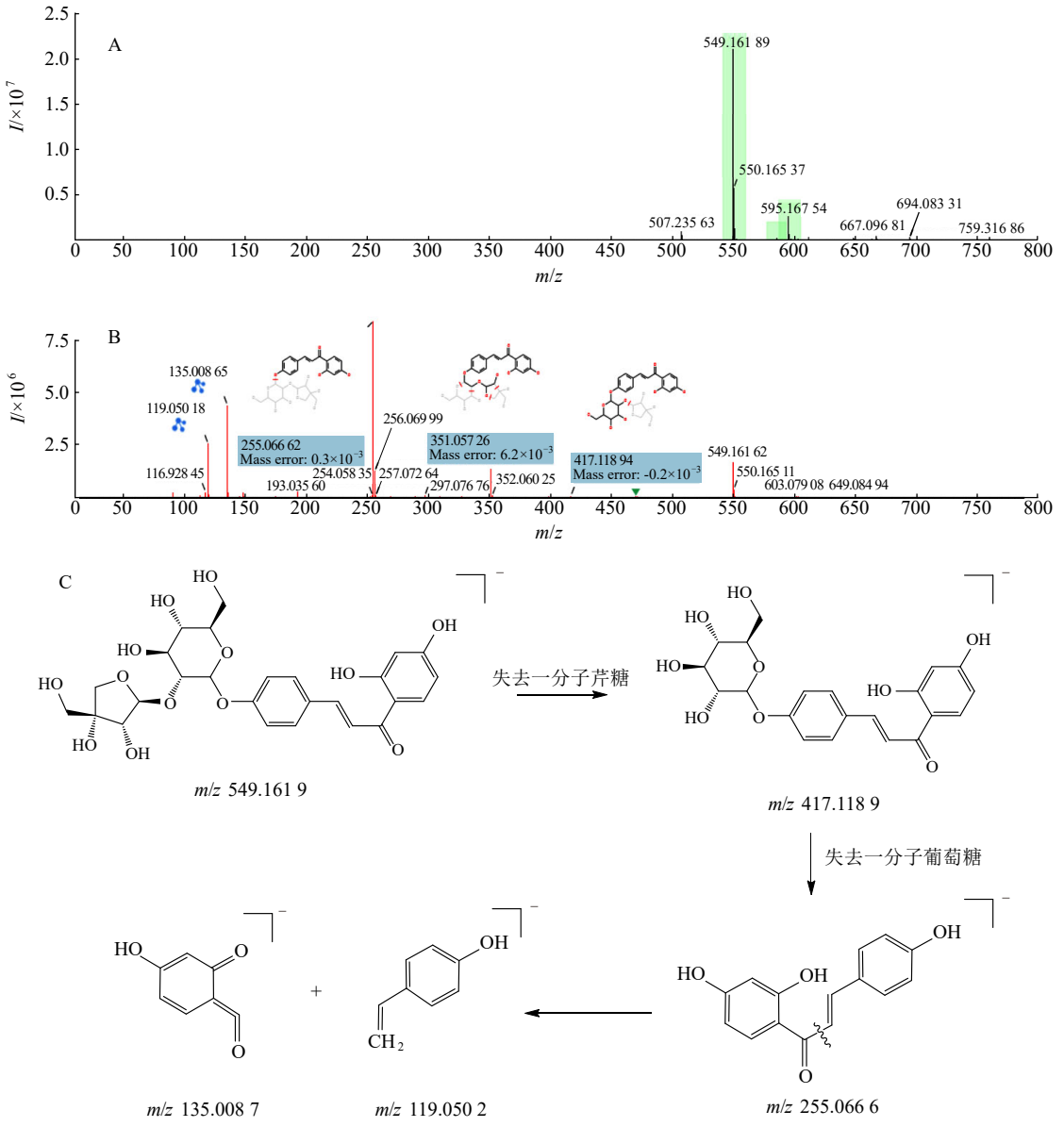
Fig.1　Chromatograms of *Linggui Zhugan* Decoction

D- 吡喃葡萄糖酸基 -β-*D*- 吡喃葡萄糖苷酸，结构类似于甘草中其他皂苷类成分。

2.5　化合物的归属

化合物的归属是通过各化合物的组成分布图来判断的，例如，芹糖异甘草苷的组成分布图见图 6，该化合物在甘草单味药材、全方、缺白术、缺茯苓、缺桂枝的缺方供试品溶液中均可检测到，而其余饮片的单味药、缺甘草的缺方供试品溶液以及空白溶剂中均未检测到该化合物。因此，可推断全方中的芹糖异甘草苷仅来源于甘草饮片。同理，门冬氨酸的组成分布图（图 7）显示除桂枝外，白术、茯苓、甘草饮片均含有该化合物，全方中的门冬氨酸来源于上述三味饮片。

综上所述，应用 UNIFI™ 中药小分子筛查软件，结合自建数据库，在苓桂术甘汤中共鉴定出化合物 90 个，其中 27 个与相应的对照品比对；此外，对 10 个未知化合物采用在线数据库（ChemSpider、Web of Science、Mass Bank 等）进行筛查鉴定；最后，通过 UNIFI™ 软件的二元比较功能，对所有化合物的来源进行归属。最终，在苓桂术甘汤中鉴定



A：芹糖异甘草苷的一级质谱图（负极），B：芹糖异甘草苷的多级质谱图（负极），C：芹糖异甘草苷质谱裂解规律图

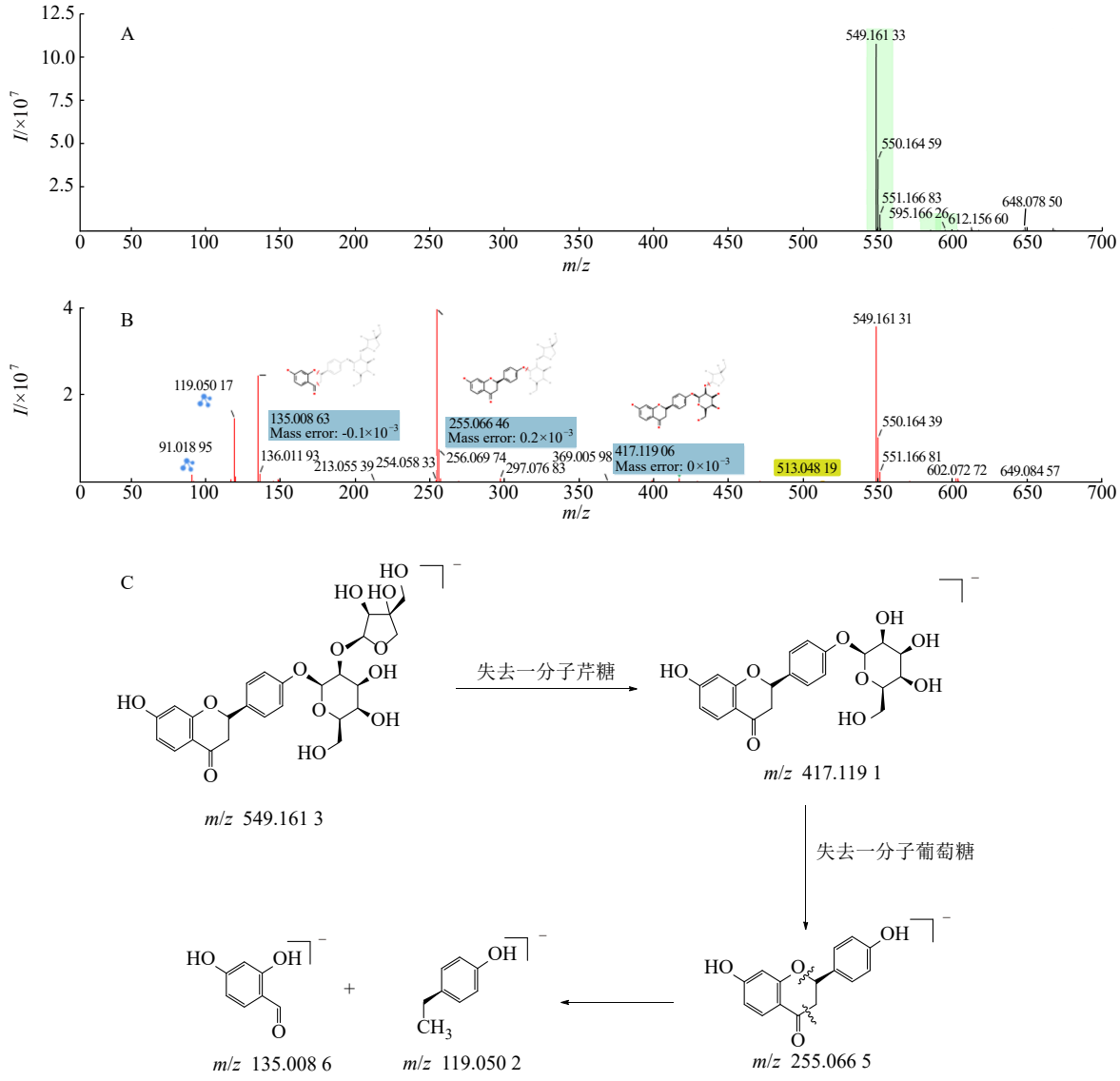
图 2　芹糖异甘草苷的鉴定

Fig.2　Identification of Isoliquirtin Apioside

出的化合物共计 100 个，包括 6 个氨基酸、4 个糖类、11 个小分子有机酸、27 个黄酮、40 个皂苷和 12 个其他类成分，见表 1。

3　讨论

中药复方作为一个整体，其中的各个药材共同作用才能达到治疗的作用[7]。中药复方作为临床应用的主要形式，具有多成分、多靶点、多效应的优势。然而中药复方中的药效物质进入人体后会发生相互作用，产生“自然配伍”效应，通过多靶点结合，达到增效减毒作用，这些药效物质可能来自中药的原型成分，中药制备过程中产生的化合物或人体的代谢产物[8—10]，这些药效物质在单一药材中不发挥药效作用，只有在整体中才能发挥疗效[11]。中药复方的功效研究是系统、复杂的工程，需要中医理



A：芹糖甘草苷的一级质谱图（负极），B：芹糖甘草苷的多级质谱图（负极），C：芹糖甘草苷质谱裂解规律图

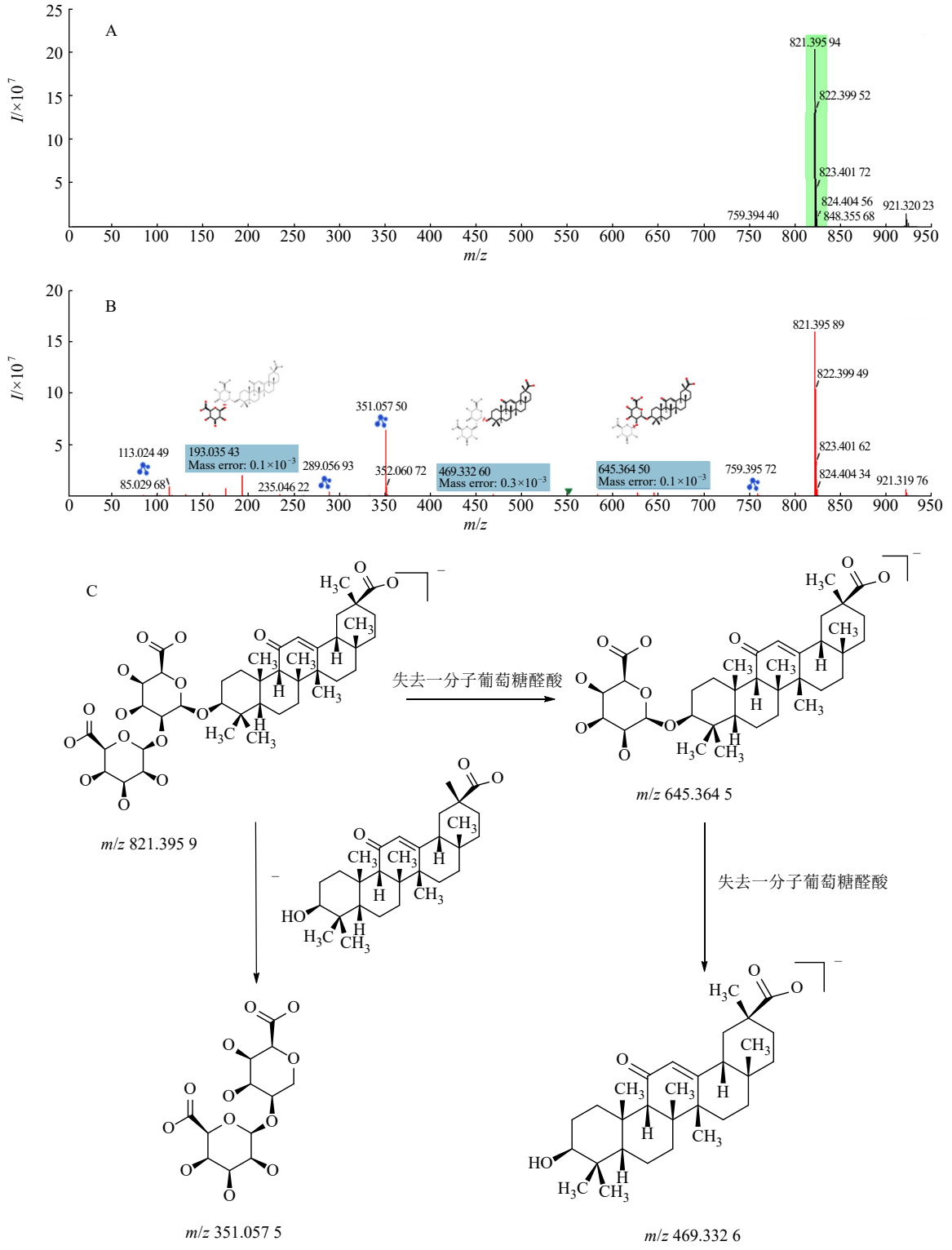
图 3　芹糖甘草苷的鉴定

Fig.3　Identification of Liquirtin Apioside

论与现代多学科的交叉融合，而通过对中药复方中的物质基础研究，可构建中药复方功效物质基础研究和评价体系[12]。

根据相关研究报道，苓桂术甘汤的甘草中主要含有黄酮类、皂苷类、有机酸类、氨基酸类化合物，桂枝中主要含有挥发油类、有机酸类化合物[13]，茯苓中主要含有多糖类、氨基酸类化合物[14]，白术中主要含有挥发油类，如白术内酯Ⅰ、白术内酯Ⅱ等[15]。本研究在苓桂术甘汤中鉴定出 100 个化合物，其中来源于甘草的有 81 个，来源于桂枝的 15 个，来源于茯苓的 8 个，来源于白术的 18 个，化合物环糊精和 2- 乙烯苯胺为苓桂术甘汤中首次发现的化合物。

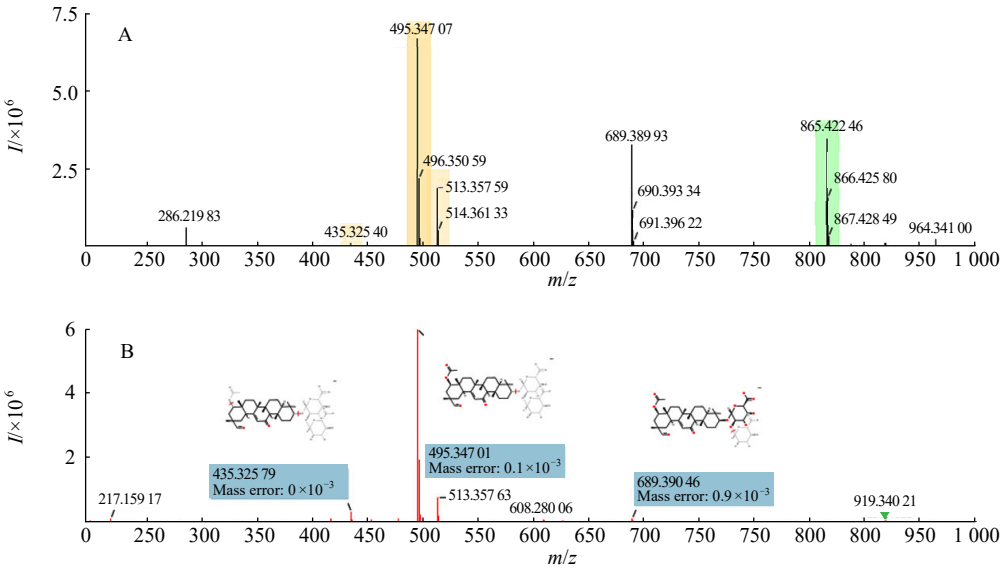
苓桂术甘汤作为经典名方之一，具有重要的临床应用价值，但是仍存在化学物质复杂、药效物质基础难以明确等问题，为其进一步开发带来了困难。本研究采用的 UHPLC-QTOF/MS^E 结合 UNIFI^{TM} 法，具有灵敏度高、快速、准确等优点，能在较短时间



A：甘草酸的一级质谱图（负极），B：甘草酸的多级质谱图（负极），C：甘草酸质谱裂解规律图

图 4　甘草酸的鉴定

Fig.4　Identification of Glycyrrhizic Acid



A：化合物 76 的一级质谱图（正极），B：化合物 76 的多级质谱图（正极）

图 5　未知化合物的鉴定

Fig.5　Identification of An Unknown Compound

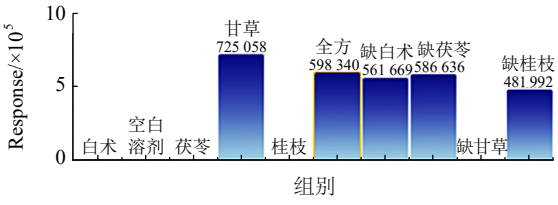


图 6　芹糖异甘草苷的归属

Fig.6　Attribution of Isoliquirtin Apioside

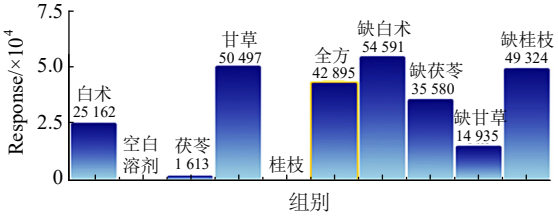


图 7　门冬氨酸的归属

Fig.7　Attribution of Aspartic Acid

检测苓桂术甘汤中的多个化学成分，更加全面地反映苓桂术甘汤的药效物质基础，为今后苓桂术甘汤药效物质基础的进一步研究、质量控制与临床合理用药提供了参考依据。但是，目前对于含有同分异构体的化合物还无法区分，而且药液的煎煮方式及工艺的不同会造成物质基础的差异，未来针对此类问题将做进一步研究。

参考文献：

[1]　宋宗华．苓桂术甘汤药效物质基础研究[D]．沈阳: 沈阳药科大学博士学位论文, 2002.

[2]　蒙群利, 崔海峰．经方苓桂术甘汤的临床运用[J]．中医研究, 2018, **31** (5): 5-7.

[3]　徐静波, 瞿溢谦, 叶海勇．从药物方面浅谈“苓桂”四剂[J]．国医论坛, 2018, **33** (6): 5-6.

[4]　SEO C S, SHIN H K．Simultaneous analysis of the bioactive components of an extract of yeonggyechulgam-tang, a traditional herbal prescription, using HPLC-DAD [J]．*Afr J Tradit Complementary Altern Med*, 2018, **15** (2): 88-95.

[5]　巩倩惠, 祁　鹏, 姜海蓉, 等．苓桂术甘汤临床应用研究进展[J]．实用中医药杂志, 2018, **34** (6): 750-751.

[6]　闵　会, 罗婷婷, 印晓红, 等．基于HPLC-Q/TOF-MS的经典名方苓桂术甘汤成分快速分析[J]．中国现代中药, 2021, **23** (3): 529-535.

[7]　李晓凤, 曹旭焱, 刘　津, 等．中药药效物质基础及作用机制的研究思路探讨[J]．广州中医药大学学报, 2020, **37** (2): 366-370.

[8]　杜庆伟, 江丽慧, 于蓓蓓, 等．中药复方物质基础研究方法

表 1 苓桂术甘汤中鉴定出的化合物

Tab.1 Compounds Identified from *Linggui Zhugan* Decoction

编号	名称	相对分子质量	*m/z*	误差/×10^{-6}	保留时间/min	加合物	化学分子式	来源
1*	精氨酸	174.111 7	173.104 1	－1.9	1.00	－H	$C_6H_{14}N_4O_2$	甘草、白术、桂枝
2*	谷氨酸	147.053 2	146.045 7	－1.0	1.16	－H	$C_5H_9NO_4$	甘草、白术
3*	门冬氨酸	133.037 5	132.030 3	0.6	1.16	－H	$C_4H_7NO_4$	甘草、白术、茯苓
4*	丙氨酸	89.047 7	88.040 5	0.6	1.16	－H	$C_3H_7NO_2$	甘草
5*	脯氨酸	115.063 3	114.055 8	－2.5	1.19	－H	$C_5H_9NO_2$	甘草、白术
6*	*D*-无水葡萄糖	180.063 4	203.052 7	0.3	1.19	+Na	$C_6H_{12}O_6$	白术、茯苓
7	阿拉伯糖	150.052 8	195.051 1	0.1	1.21	+HCOO	$C_5H_{10}O_5$	甘草、白术、桂枝、茯苓
8	菊糖	504.169 0	527.158 0	－0.4	1.29	+Na	$C_{18}H_{32}O_{16}$	甘草、白术、桂枝、茯苓
9#	环糊精	972.316 9	995.305 7	－0.5	1.51	+Na	$C_{36}H_{60}O_{30}$	全方
10	枸橼酸	192.027 0	191.019 8	0.5	1.85	－H	$C_6H_8O_7$	甘草、白术、桂枝
11*	尿苷	244.069 5	243.062 5	1.1	2.01	－H	$C_9H_{12}N_2O_6$	茯苓
12*	酪氨酸	181.073 9	180.066 7	0.2	2.06	－H	$C_9H_{11}NO_3$	甘草、白术
13*	腺苷	267.096 8	268.104 0	－0.2	2.16	+H	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	甘草、茯苓
14	2-乙烯苯胺	119.073 5	120.080 9	0.9	2.83	+H	C_8H_9N	甘草、白术、茯苓
15*	苍术苷A	448.230 9	493.228 5	－1.1	4.64	+HCOO	$C_{21}H_{36}O_{10}$	白术
16	葡萄糖基丁香酸	360.105 7	359.098 3	－0.3	5.01	－H	$C_{15}H_{20}O_{10}$	甘草、桂枝
17*	原儿茶酸	154.026 6	153.019 1	－1.4	5.15	－H	$C_7H_6O_4$	甘草、白术、桂枝
18*	新绿原酸	354.095 1	353.087 8	0	5.32	－H	$C_{16}H_{18}O_9$	白术
19	羟基苯丙二酸	210.052 8	209.045 5	－0.4	6.39	－H	$C_{10}H_{10}O_5$	甘草
20	柚皮苷或异构体	580.179 2	625.177 3	－0.2	6.43	+HCOO	$C_{27}H_{32}O_{14}$	甘草
21#	5-羟基-2-(4-羟苯基)-4-羰基-3,4-二氢-2*H*-色烯-7-基-6-去氧-α-*L*-甘露吡喃基-(1-2)-[β-*D*-7-二吡喃基-(1-6)]-β-*D*-吡喃葡萄糖	712.221 5	757.218 9	－1.0	6.60	+HCOO	$C_{32}H_{40}O_{18}$	甘草
22*	隐绿原酸	354.095 1	353.087 9	0.3	6.67	－H	$C_{16}H_{18}O_9$	甘草
23*	儿茶素	290.079 0	289.071 8	0	6.88	－H	$C_{15}H_{14}O_6$	桂枝
24	3-(2-*O*-β-*D*-苯糖基)-丙酸	328.115 8	327.108 6	0.1	6.93	－H	$C_{15}H_{20}O_8$	桂枝
25*	绿原酸	354.095 1	353.087 7	－0.2	7.00	－H	$C_{16}H_{18}O_9$	白术
26*	对羟基苯甲酸	138.031 7	137.024 2	－1.9	7.19	－H	$C_7H_6O_3$	甘草
27*	表儿茶素	290.079 0	289.071 7	－0.1	7.65	－H	$C_{15}H_{14}O_6$	桂枝
28	原花青素B3或异构体	578.142 4	577.134 6	－1.0	7.70	－H	$C_{30}H_{26}O_{12}$	桂枝
29	原花青素B3或异构体	578.142 4	577.135 1	－0.1	7.95	－H	$C_{30}H_{26}O_{12}$	桂枝
30*	咖啡酸	180.042 3	179.034 6	－2.0	8.03	－H	$C_9H_8O_4$	白术
31	夏佛塔苷或异构体	564.147 9	565.155 8	1.0	8.20	－H	$C_{26}H_{28}O_{14}$	甘草
32	(6*R*,7*R*,8*R*)-7α-[(β-*D*-吡喃葡萄糖基)氧]奈丝醇或异构体	582.231 2	627.228 9	－0.8	8.23	+HCOO	$C_{28}H_{38}O_{13}$	桂枝
33	夏佛塔苷或异构体	564.147 9	563.141 1	0.8	8.32	－H	$C_{26}H_{28}O_{14}$	甘草
34	(6*R*,7*R*,8*R*)-7α-[(β-*D*-吡喃葡萄糖基)氧]奈丝醇或异构体	582.231 2	627.229 5	0.1	8.39	+HCOO	$C_{28}H_{38}O_{13}$	桂枝
35*	异夏佛塔苷	564.147 9	563.140 5	－0.2	8.85	－H	$C_{26}H_{28}O_{14}$	甘草
36	3,5-二咖啡酰基奎宁酸	516.126 8	515.119 2	－0.5	9.00	－H	$C_{25}H_{24}O_{12}$	白术
37	甘草素二葡萄糖苷	580.179 2	579.171 8	－0.3	9.01	－H	$C_{27}H_{32}O_{14}$	甘草
38#	5-[5-乙酰氧-7-[[6-*O*-(6-去氧己吡喃葡萄糖基)己吡喃葡萄糖基]氧]-4-羰基-4*H*-色烯-2-基]-2-甲氧基苯乙酸酯或异构体	692.195 3	737.192 9	－0.8	9.06	+HCOO	$C_{32}H_{36}O_{17}$	甘草
39#	5-[5-乙酰氧-7-[[6-*O*-(6-去氧己吡喃葡萄糖基)己吡喃葡萄糖基]氧]-4-羰基-4*H*-色烯-2-基]-2-甲氧基苯乙酸酯或异构体	692.195 3	737.192 1	－1.8	9.25	+HCOO	$C_{32}H_{36}O_{17}$	甘草
40	佛来心苷	578.163 6	577.155 9	－0.7	9.49	－H	$C_{27}H_{30}O_{14}$	甘草

（续表）

编号	名称	相对分子质量	*m/z*	误差/×10^{-6}	保留时间/min	加合物	化学分子式	来源
41	2,3-萘二甲醇，1,2,3,4-四氢-7-羟基-1-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)-6,8-二甲氧基-(1*R*,2*R*,3*R*)-rel-(ACI)	420.178 4	419.170 6	－1.2	9.54	－H	$C_{22}H_{28}O_8$	桂枝
42	异甘草素-葡萄糖芹菜糖苷	550.168 6	549.160 9	－0.9	9.66	－H	$C_{26}H_{30}O_{13}$	甘草
43	5,7,3',4'-四羟基-7-α-鼠李黄酮	418.126 4	417.118 7	－0.9	9.82	－H	$C_{21}H_{22}O_9$	甘草
44	大豆苷	416.110 7	415.103 1	－0.9	10.08	－H	$C_{21}H_{20}O_9$	甘草
45	甘草素二葡萄糖苷	580.179 2	579.171 3	－1.1	10.23	－H	$C_{27}H_{32}O_{14}$	甘草
46*	芹糖甘草苷	550.168 6	549.161 3	－0.1	10.43	－H	$C_{26}H_{30}O_{13}$	甘草
47*	甘草苷	418.126 4	417.119 1	－0.1	10.58	－H	$C_{21}H_{22}O_9$	甘草
48	黄甘草苷	562.168 6	607.166 9	0	12.53	+HCOO	$C_{27}H_{30}O_{13}$	甘草
49	4-[(2*S*)-5,7-二羟基-4-羰基-3,4-二氢-2*H*-色烯-2-基]苯基β-*D*-吡喃葡萄糖	434.121 3	433.114 0	－0.2	12.88	－H	$C_{21}H_{22}O_{10}$	甘草
50*	芒柄花苷	430.126 4	475.124 8	0.4	13.01	+HCOO	$C_{22}H_{22}O_9$	甘草
51*	芹糖异甘草苷	550.168 6	549.161 9	1.0	14.79	－H	$C_{26}H_{30}O_{13}$	甘草
52	(3*R*)-牛角花酮7-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖	434.157 7	479.156 4	1.0	14.90	+HCOO	$C_{22}H_{26}O_9$	甘草
53	甘草苷B	696.205 4	741.203 5	－0.2	15.06	+HCOO	$C_{35}H_{36}O_{15}$	甘草
54*	异甘草苷	418.126 4	417.119 6	1.1	15.51	－H	$C_{21}H_{22}O_9$	甘草
55	甘草苷A	726.216 0	725.208 8	0.1	15.66	－H	$C_{36}H_{38}O_{16}$	甘草
56	甘草苷B	696.205 4	695.198 6	0.6	16.02	－H	$C_{35}H_{36}O_{15}$	甘草
57#	羟基甘草皂苷A3	1 000.451 5	1 001.460 0	0.8	16.05	+H	$C_{48}H_{72}O_{22}$	甘草
58	甘草皂苷F3	982.441 0	981.430 1	－3.7	16.63	－H	$C_{48}H_{70}O_{21}$	甘草
59	甘草皂苷G2或异构体	838.398 7	839.406 7	0.9	16.68	+H	$C_{42}H_{62}O_{17}$	甘草
60	甘草皂苷J2或异构体	824.419 4	823.410 2	－2.4	17.08	－H	$C_{42}H_{64}O_{16}$	甘草
61#	(3β,22β)-22-(β-*D*-吡喃氧化葡萄糖)-11-氧代齐墩果-12-烯-3-基2-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸或异构体	970.477 3	971.486 0	1.4	17.41	+H	$C_{48}H_{74}O_{20}$	甘草
62	甘草皂苷A3	984.456 6	983.445 3	－4.1	17.45	－H	$C_{48}H_{72}O_{21}$	甘草
63	乌拉尔甘草皂苷F或异构体	896.404 2	895.396 2	－0.8	18.30	－H	$C_{44}H_{64}O_{19}$	甘草
64	甘草皂苷K2或异构体	822.403 8	823.411 6	0.6	18.39	+H	$C_{42}H_{62}O_{16}$	甘草
65#	(3β,22β)-22-(β-*D*-吡喃氧化葡萄糖)-11-氧代齐墩果-12-烯-3-基2-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖基-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸或异构体	970.477 3	971.485 1	0.5	18.44	+H	$C_{48}H_{74}O_{20}$	甘草
66	甘草皂苷F3或异构体	982.441 0	981.432 5	－1.2	18.66	－H	$C_{48}H_{70}O_{21}$	甘草
67#	(3β,13ξ,18α)-3-[[2-*O*-(β-*D*-吡喃葡萄糖基)-β-*D*半乳吡喃糖基]氧]-30-羟基-30-氧代齐墩果-11-烯-11-基α-*D*-吡喃葡萄糖醛酸	986.472 3	987.479 4	－0.1	18.85	+H	$C_{48}H_{74}O_{21}$	甘草
68	甘草皂苷D3或异构体	1 012.487 9	1 057.485 0	－1.3	18.99	+HCOO	$C_{50}H_{76}O_{21}$	甘草
69	22β-乙酰氧基甘草酸	880.409 3	879.401 6	－0.4	19.87	－H	$C_{44}H_{64}O_{18}$	甘草
70	22β-乙酰基乌拉尔甘草皂苷C	866.430 0	865.422 7	－0.1	20.16	－H	$C_{44}H_{66}O_{17}$	甘草
71	甘草皂苷M3	966.446 0	965.439 2	0.4	20.45	－H	$C_{48}H_{70}O_{20}$	甘草
72	甘草皂苷E2或异构体	820.388 1	821.396 0	0.7	21.01	+H	$C_{42}H_{60}O_{16}$	甘草
73	甘草酸甲酯或异构体	836.419 4	835.411 7	－0.6	21.50	－H	$C_{43}H_{64}O_{16}$	甘草
74	甘草皂苷D3或异构体	1 012.487 9	1 011.480 0	－0.9	21.59	－H	$C_{50}H_{76}O_{21}$	甘草
75	甘草皂苷J2或异构体	824.419 4	825.427 0	0.4	21.63	+H	$C_{42}H_{64}O_{16}$	甘草

（续表）

编号	名称	相对分子质量	*m/z*	误差/×10^{-6}	保留时间/min	加合物	化学分子式	来源
76#	(3β,18α,22β)-22-乙酰氧基-11,30-二氧代齐墩果-12-烯-3-基-2-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖酸基-β-*D*-吡喃葡萄糖苷酸或异构体	864.414 4	865.422 5	1.0	21.71	+H	$C_{44}H_{64}O_{17}$	甘草
77	甘草皂苷J2或异构体	824.419 4	825.427 0	0.3	21.80	+H	$C_{42}H_{64}O_{16}$	甘草
78	甘草皂苷G2或异构体	838.398 7	839.406 9	1.1	21.87	+H	$C_{42}H_{62}O_{17}$	甘草
79	乌拉尔甘草皂苷T或异构体	954.482 4	999.479 0	－1.7	22.14	+HCOO	$C_{48}H_{74}O_{19}$	甘草
80	甘草皂苷G2或异构体	838.398 7	839.406 3	0.4	22.22	+H	$C_{42}H_{62}O_{17}$	甘草
81	甘草皂苷G2或异构体	838.398 7	839.406 6	0.7	22.59	+H	$C_{42}H_{62}O_{17}$	甘草
82*	芒柄花素	268.073 6	267.066 1	－0.8	22.75	－H	$C_{16}H_{12}O_4$	甘草
83*	甘草酸	822.403 8	823.412 3	1.4	23.36	+H	$C_{42}H_{62}O_{16}$	甘草
84	22β-乙酰氧基甘草酸	880.409 3	879.401 2	－0.9	23.43	－H	$C_{44}H_{64}O_{18}$	甘草
85	甘草皂苷H2	822.403 8	823.412 0	1.1	23.78	+H	$C_{42}H_{62}O_{16}$	甘草
86	甘草酸甲酯或异构体	836.419 4	881.418 8	1.3	24.05	+HCOO	$C_{43}H_{64}O_{16}$	甘草
87	甘草皂苷D3	1 012.487 9	1 011.482 0	0.8	24.10	－H	$C_{50}H_{76}O_{21}$	甘草
88	白术内酯Ⅰ	230.130 7	231.138 1	0.8	24.59	+H	$C_{15}H_{18}O_2$	白术
89	22β-乙酰基乌拉尔甘草皂苷C或异构体	866.430 0	865.421 7	－1.2	24.80	－H	$C_{44}H_{66}O_{17}$	甘草
90	(3β,18α,22β)-22-乙酰氧基-11,30-二氧代齐墩果-12-烯-3-基2-*O*-β-*D*-吡喃葡萄糖酸基-β-*D*-吡喃葡萄糖苷酸或异构体	864.414 4	863.406 3	－0.9	24.99	－H	$C_{44}H_{64}O_{17}$	甘草
91	22β-乙酰基乌拉尔甘草皂苷C或异构体	866.430 0	865.420 3	－2.7	25.08	－H	$C_{44}H_{66}O_{17}$	甘草
92#	(3β,5ξ,9ξ,22β)-22,24-二羟基氧代油酸酯-12-烯-3-基6-去氧-α-*L*-甘露吡喃基-(1-2)-β-*D*-半乳吡喃糖基-(1-2)-β-*D*-吡喃葡萄糖醛酸	956.498 1	957.505 1	－0.3	25.79	+H	$C_{48}H_{76}O_{19}$	甘草
93	甘草皂苷C2	806.408 9	807.415 9	－0.3	25.91	+H	$C_{42}H_{62}O_{15}$	甘草
94	甘草酸异构体	822.403 8	823.411 2	0.2	26.68	+H	$C_{42}H_{62}O_{16}$	甘草
95	甘草皂苷J2或异构体	824.419 4	825.427 4	0.9	27.34	+H	$C_{42}H_{64}O_{16}$	甘草
96	甘草皂苷C2异构体	806.408 9	805.400 9	－0.8	27.81	－H	$C_{42}H_{62}O_{15}$	甘草
97	甘草皂苷J2或异构体	824.419 4	825.427 5	1.0	27.99	+H	$C_{42}H_{64}O_{16}$	甘草
98	甘草皂苷B2	808.424 5	807.414 2	－3.8	28.36	－H	$C_{42}H_{64}O_{15}$	甘草
99*	白术内酯Ⅱ	232.146 3	233.153 7	0.4	28.40	+H	$C_{15}H_{20}O_2$	白术
100	6,11-二甲基-2,6,10-十二碳三烯-1-醇	208.182 7	226.216 5	－0.3	35.80	$+NH_4$	$C_{14}H_{24}O$	茯苓、桂枝

注：# 表示通过在线数据库鉴定；* 表示与对照品比对

应用进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, **20**(10): 106-110.

[9] 周 远, 苏式兵. 中药复方配伍的研究方法及其进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, **25**(23): 202-208.

[10] 刘建勋, 孙明谦, 任钧国, 等. 中药复方功效物质基础的研究思路与方法[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2018, **20**(4): 473-478.

[11] 王 丹, 冯 芳. 中药复方药效物质基础方法研究[J]. 广州化工, 2017, **45**(10): 1-2.

[12] 马 莲, 王可彬, 吴圣贤. 基于“理论创新”视角探讨证候类中药新药的研发[J]. 中国中药杂志, 2020, **45**(20): 5048-5056.

[13] 陈灿辉. 基于液相色谱-质谱联用技术的桂枝加葛根汤化学组成及入血成分研究[D]. 杭州: 浙江工业大学硕士学位论文, 2016.

[14] 王坤凤. 茯苓化学成分及质量控制方法研究[D]. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2014.

[15] 许祥君. 白术的质量评价与指纹图谱研究[D]. 石家庄: 河北医科大学硕士学位论文, 2011.