DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.01.032

厚朴温中汤煎汤与其配方颗粒化学成分及入血成分一致性研究

石宣宜,欧阳莉,罗光燕,彭晓顺,陈殊,顾子娴,陈家毅,刘建群
(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,江西 南昌 330004)

摘要:目的 研究厚朴温中汤煎汤与其配方颗粒两者的化学成分及入血成分的一致性,探讨配方颗粒替用传统汤剂的适用性。方法 采用猪油与冷食醋制造脾胃虚寒大鼠模型,通过ELISA试剂盒测试各给药组生化指标以评价药效。采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)技术研究厚朴温中汤煎汤与其配方颗粒的化学成分、入血原型成分与代谢物。根据保留时间、精确相对分子质量、二级质谱裂解碎片及对照品进行成分鉴定和表征。结合PeakView、MakerView、MetabolitePilot等软件进行模式识别评价厚朴温中汤煎汤与其配方颗粒化学成分及入血成分的一致性。结果 以有监督的正交偏最小二乘法(OPLS-DA),设置VIP>2.5,筛选出两者差异性化学成分66个,差异性入血原型成分14个,差异性入血代谢物12个。结论 从生化指标来看,厚朴温中汤煎汤与其配方颗粒无显著性差异。从化学成分来看,橙皮苷、山姜素等黄酮类及木脂素类成分差异较大,入血后,煎汤与其配方颗粒入血成分差异缩小,特别是橙皮苷、山姜素等黄酮类成分的差异明显缩小,成分入血后似乎发生了"拉平效应"。

关键词:厚朴温中汤;配方颗粒;化学成分;入血成分;一致性
中图分类号:R284 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-7717(2025)01-0182-11

Study on Consistency of Chemical and Blood-entry Components between Houpo Wenzhong Decoction(厚朴温中汤) and Its Dispensing Granules

SHI Xuanyi, OUYANG Li, LUO Guangyan, PENG Xiaoshun, CHEN Shu, GU Zixian, CHEN Jiayi, LIU Jianqun
(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, Jiangxi, China)

Abstract: *Objective* To study the consistency of the chemical and blood-entry components between Houpo Wenzhong Decoction(厚朴温中汤) and its dispensing granules, and to explore the applicability of the dispensing granules to replace the traditional decoction. *Methods* Lard and cold vinegar were used to create a rat model of deficiency-cold in spleen and stomach, and the drug efficacy was evaluated by biochemical indexes of rats in each administration group with ELISA kit. Ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time of flight tandem mass spectrometry(UPLC-Q-TOF-MS/MS) was used to study the chemical components, blood-entry prototypes and metabolites of Houpo Wenzhong Decoction and its dispensing granules. Compositional identification and characterisation were performed based on retention time, precise relative molecular mass, secondary mass spectrometry cleavage fragments and controls. The consistency of the chemical and blood-entry components of Houpo Wenzhong Decoction and its dispensing granules was evaluated by combining PeakView, MakerView and MetabolitePilot software for pattern recognition. *Results* A supervised orthogonal partial least squares(OPLS-DA) method with a setting of VIP>2.5 was used to screen the two for 66 differentiated chemical components, 14 differentiated blood-entry prototype components and 12 differentiated blood-entry metabolites. *Conclusion* From the biochemical indexes, there was no significant difference between Houpo Wenzhong Decoction and its dispensing granules. From the chemical constituents, flavonoids and lignans, such as hesperidin and sanguinarine, were largely different. After entering the blood, the difference among some of the constituents was significantly reduced, especially the difference among flavonoids, such as hesperidin and sanguinarine, which seemed to have a "flattening effect" after the components entering the blood.

Keywords: Houpo Wenzhong Decoction(厚朴温中汤); dispensing granules; chemical components; blood-entry components; consistency

基金项目:国家自然科学基金项目(82160731);江西中医药大学校级科技创新团队发展计划项目(CXTD22007)
作者简介:石宣宜(2000-),女,江西彭泽人,硕士,研究方向:中药药效物质基础及质量评价。
通讯作者:刘建群(1970-),男,江西萍乡人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中药药效物质基础及质量评价。E-mail:liu5308@sina.com。

中国知网 https://www.cnki.net

厚朴温中汤是国家中医药管理局 2018 年颁布的《古代经典名方目录(第一批)》中收录方剂,由姜厚朴、草豆蔻、陈皮(去白)、炒甘草、茯苓、木香、干姜 7 味药组成。该方最早见于《内外伤辨惑论》(金·李东垣)[1],主治脾胃寒湿气滞证,证见脘腹胀满或疼痛、不思饮食、四肢倦怠、舌苔白腻、脉沉弦。临床常用于治疗急慢性胃炎、慢性肠炎、胃溃疡、胃肠功能紊乱及脾胃虚寒等疾病,疗效显著[2]。鉴于中药主要是用于病理状态的机体内,而厚朴温中汤主要用于脾胃虚寒动物,当前关于脾胃虚寒证动物模型造模方法主要有猪油和冷食醋长时间灌胃法,该法通过检测造模后动物血清中胃泌素(GAS)与胃动素(MTL)含量变化结合动物生理状态变化评价造模是否成功以及药效作用[3-6]。尽管前人对厚朴温中汤的入血成分有少量研究[7],但未见对功效相关的物质基础进行深入研究。采用脾胃虚寒大鼠模型对厚朴温中汤煎汤及配方颗粒的差异性入血成分进行研究,有利于评价功效相关物质基础的一致性及可靠性。随着在实际诊疗中的应用愈加广泛,中药配方颗粒在中医药领域所占比重日益增加。2021 年《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》发布后,中药配方颗粒进入“后试点”阶段[8]。中药配方颗粒与传统汤剂之间的等效性及一致性研究也显得愈发重要。目前,中药配方颗粒与传统汤剂一致性与等效性研究主要存在以下问题。一是绝大部分研究报道中,包括化学、药理药效和临床疗效对比研究,制备用于对比的中药配方颗粒与传统汤剂两者所采用的原料(中药饮片)批次不同。因为两者制备的起始原料不同,导致两者没有可比性,得出的结论存疑[9]。二是化学成分对比研究方面,多数采用单一或几个有效成分指标,少数采用指纹图谱进行比较[10-11]。缺乏配方颗粒与传统汤剂的整体、系统对比研究,缺少入血成分、药代动力学等体内过程研究。由于中药复方成分复杂,通过口服给药后,真正入血的成分才有可能是中药的药效成分,分析和寻找口服后能够入血的原型成分及成分在体内的代谢物,才能够为其药效物质基础的阐释提供科学的依据[12-14]。三是药理药效等效性研究方面,多数采用单一或有限指标进行药效学对比研究,缺乏整体和系统考虑,难以体现“方证对应”中医药理论[15-16]。

因此,本文以同样批次的中药饮片制备厚朴温中汤煎汤及其配方颗粒,采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱(UPLC-Q-TOF-MS/MS)技术及化学模式识别法首次研究了厚朴温中汤煎汤及其配方颗粒的差异性化学成分以及二者在脾胃虚寒大鼠体内的差异性入血成分,评价二者的一致性和等效性,为临床用药提供科学依据及指导性意见。

1 材料

1.1 仪器

TripleTOF™5600+型质谱仪(美国 ABSCIEX 公司),Milli-Q 型纯水仪(美国 Millipore 公司),LC-30A 型液相色谱仪(日本岛津公司),MTN-2800D 型氮吹浓缩装置(天津奥特赛恩斯仪器有限公司),TD5 多管架自动平衡离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司),TGL-16.5M 型高速离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司),BT25S 型十万分之一电子天平(德国 Sartorius 公司),电磁炉(九阳股份有限公司),C18-U 固相萃取小柱(6 mL/500 mg)(北京迪马科技有限公司),EYELA N-1300 型旋转蒸发仪(日本东京理化株式会社)。

1.2 对照品及试剂

对照品厚朴酚(批号:110729-202015)、和厚朴酚(批号:110730-201915)、山姜素(批号:110762-201806)、桤木桐(批号:111830-201703)、乔松素(批号:111829-201703)、小豆蔻明(批号:110763-202105)、橙皮苷(批号:110721-202019)、甘草苷(批号:111610-201908)、甘草酸铵(批号:110731-202122)、木香烃内酯(批号:111524-201911)、去氢木香内酯(批号:111525-201912)、6-姜辣素(批号:111833-202007),以上对照品均购自中国食品药品检定研究院;水为超纯水;乙腈、甲酸为质谱纯;其他试剂均为分析纯;胃动素(MTL:Recombinant Motilin,批号:20230325)、胃泌素(GAS:Gastrin,批号:20230325)检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,猪油(金锣肉制品集团有限公司),5% 食醋(山西紫林醋业股份有限公司)。

1.3 药材

各味药配方颗粒均为自制且含量符合配方颗粒国家标准,与煎汤药材均为同一批次。实验用药材经江西中医药大学中药鉴定室付小梅教授鉴定如下:厚朴为木兰科植物厚朴 *Magnolia officinalis* 的干燥干皮的姜制品、芸香科植物橘 *Citrus reticulata* 的干燥成熟果皮、豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* 的干燥根茎的炒制品、姜科植物草豆蔻 *Alpinia katsumadai* 的干燥近成熟种子、多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* 的干燥菌核、菊科植物木香 *Aucklandia lappa* 的干燥根、姜科植物姜 *Zingiberisofficinale* 的干燥根茎。厚朴温中汤配方颗粒与煎汤的产地批号组方信息见表 1。

表 1 药材产地批号组方信息

煎汤编号	厚朴产地及批号	草豆蔻产地及批号	陈皮产地及批号	甘草产地及批号	木香产地及批号	茯苓产地及批号	干姜产地及批号
S1	湖北宣恩 2018071703	广西玉林 2018091701	湖北荆门 2019112702	新疆明丰 2022013101	四川广元 2022010501	湖北英山 2022022801	云南曲靖 2018091701
S2	湖北沙道沟 2018100622	广西玉林 2018091701	湖北荆门 2019112702	新疆明丰 2022013101	四川广元 2022010501	湖北英山 2022022801	云南曲靖 2018091701
S3	浙江杭州 2021092610	广西玉林 2018091701	湖北荆门 2019112702	新疆明丰 2022013101	四川广元 2022010501	湖北英山 2022022801	云南曲靖 2018091701
S4	湖北宣恩 2018071703	广西玉林 2019070604	湖北荆门 2019112704	新疆和田 2022013301	云南玉龙 2022010901	湖北英山 2021122901	云南曲靖 2018091704
S5	湖北宣恩 2018071703	海南五指山 2022012301	江西赣州 2019112708	新疆于田 2022013401	云南玉龙 2022010801	湖北英山 2022032401	云南罗平 2022061701
S6	湖北沙道沟 2018100622	广西玉林 2019070604	湖北荆门 2019112704	新疆和田 2022013301	云南玉龙 2022010901	湖北英山 2021122901	云南曲靖 2018091704
S7	湖北沙道沟 2018100622	海南五指山 2022012301	江西赣州 2019112708	新疆于田 2022013401	云南玉龙 2022010801	湖北英山 2022032401	云南罗平 2022061701
S8	浙江杭州 2021092610	广西玉林 2019070604	湖北荆门 2019112704	新疆和田 2022013301	云南玉龙 2022010901	湖北英山 2021122901	云南曲靖 2018091704
S9	浙江杭州 2021092610	海南五指山 2022012301	江西赣州 2019112708	新疆于田 2022013401	云南玉龙 2022010801	湖北英山 2022032401	云南罗平 2022061701
S10▲	浙江杭州 2021092610	海南五指山 2022012301	湖北荆门 2019112702	新疆和田 2022013301	云南玉龙 2022010801	湖北英山 2022032401	云南罗平 2022061701

注:标“▲”为本研究实验动物给药的批次。

中国知网 https://www.cnki.net

1.4 动物

SPF级雄性SD大鼠35只,体质量200~220 g,均购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,许可证号SCXK(湘)2019-0004,经适应性饲养7 d后用于此次实验,饲养温度23~26 ℃,相对湿度50%~70%。本文所涉及的动物实验经江西中医药大学动物伦理委员会批准,批准文号JZLLSC20220815。

2 方法

2.1 化学成分对比分析

2.1.1 煎汤 经课题组前期考证,确定全方煎煮方法为:取厚朴(姜制)37.30 g,陈皮(去白)37.30 g,甘草(炒制)18.65 g,草豆蔻18.65 g,茯苓(茯苓块)18.65 g,木香18.65 g,干姜3.069 g,混合后制成粗粉,称取10 g,加水400 mL,煮至200 mL,去渣,即得。

2.1.2 供试品溶液的制备 (1)煎汤供试液:取"2.1.1项下"药液,趁热过滤,得到的滤液趁热离心(4000 r·min^{-1})10 min,取上清液备用。取固相萃取小柱,用甲醇5 mL活化,水5 mL平衡,平衡后,精密量取离心上清液5 mL上样,加10%甲醇5 mL淋洗,再加纯甲醇5 mL洗脱,收集洗脱液。取洗脱液过0.22 μm有机滤膜,制备得到煎汤供试液。采用同样的方法平行制备10份。

(2)配方颗粒供试液:按比例精密称取前期制得各药材配方颗粒适量,加水溶解成与煎汤相同的生药浓度(约0.05 g·mL^{-1}),同"2.1.2(1)项下"煎汤供试液制备方法,制备得到配方颗粒供试液。采用同样的方法平行制备10份。

2.1.3 混合对照品溶液的制备 分别精密称定各对照品适量,用甲醇溶解制备对照品储备液。精密吸取各对照品储备液适量,置于10 mL量瓶中,加甲醇定容至刻度,摇匀,得厚朴酚、和厚朴酚、山姜素、乔松素、小豆蔻明、桤木酮、橙皮苷、甘草苷、甘草酸铵、去氢木香内酯、木香烃内酯、6-姜辣素质量浓度分别为6.67、4.01、12.54、8.33、8.33、13.33、20.83、5.01、25.92、21.33、25.42、24.93 mg·L^{-1}的混合对照品溶液。

2.1.4 辅料供试液 精密称取辅料适量(称取的各药材配方颗粒量中所含辅料的量),加水溶解后,同"2.1.2(1)项下"煎汤供试品溶液制备方法,制备得到辅料供试液。

2.2 动物的造模及给药

2.2.1 药液的制备 (1)煎汤药液:按"2.1.1项下"方法制备后,浓缩至生药浓度为1.5 g·mL^{-1},即得。

(2)配方颗粒药液:按比例精密称取前期制得各药材配方颗粒适量,加水溶解成与煎汤相同的生药浓度,即得。

(3)煎汤加辅料药液:向厚朴温中汤煎汤中加入辅料适量(称取的各药材配方颗粒量中所含辅料的量),即得。

2.2.2 造模 35只SD大鼠,随机取7只为空白(CON)组,剩下的28只进行造模,每天上午模型组按10 mL·kg^{-1}灌胃给药4 ℃冷食醋,下午按10 mL·kg^{-1}给予精炼猪油[6],持续造模10 d;空白组每天上午、下午各灌胃蒸馏水1次,灌胃体积设为10 mL·kg^{-1}。期间自由饮食和饮水,并每天记录实验动物的体质量、饮食量和饮水量。10 d后观察到模型大鼠出现了进食饮水减少、舌苔发紫、倦卧少动、部分大便稀溏、腹部胀气、体质量骤减且较空白组体质量轻等现象,根据上述现象及试剂盒数据进行综合判断,说明脾胃虚寒大鼠模型制造成功。

2.2.3 给药 造模成功后将造模大鼠随机分为4组,每组7只,即模型(MOD)组、煎汤(DEC)组、配方颗粒(GRA)组、煎汤加辅料(ACC)组。以生药量约13.5 g·kg^{-1}灌胃对应药液,空白组和模型组灌胃等量的蒸馏水,连续7 d;其间模型组由于造模后过于虚弱,死亡1只。末次给药前禁食不禁水12 h。

2.2.4 样本采集与处理 (1)含药及空白血浆的采集:于各组大鼠末次给药后2 h,在大鼠眼底静脉丛取血0.75 mL置于含肝素钠的EP管中,于4 ℃冰箱放置30~60 min后,4 ℃,4000 r·min^{-1}离心10 min,取上清,即得血浆样品,-80 ℃存放,备用。

(2)含药及空白血浆的处理:取血浆样品100 μL,加入5倍体积的乙腈,涡旋1 min,静置10 min后,以12 000 r·min^{-1}、4 ℃冷冻离心20 min,取上清,氮气吹干,残留物加100 μL色谱甲醇复溶,以12 000 r·min^{-1}、4 ℃冷冻离心20 min,取上清,进样。

(3)QC样本的处理:将各组血浆各取50 μL合并至干燥离心管中,按2.2.4(2)方法处理,即得。

(4)血清样本的采集与试剂盒检测:待采集完血浆样品后麻醉,采用腹主动脉采集血清,静置30~60 min后,4 ℃、3500 r·min^{-1}取上清,根据MTL和GAS试剂盒的说明书进行检测。

2.3 色谱条件

色谱柱:Waters ACQUITY BEH C_{18}(2.1 mm×50 mm,1.7 μm);流动相:A(0.1%甲酸水溶液,v/v),B(乙腈),采用梯度洗脱方式,设置如下:0.01~15 min(5%→40% B),15~30 min(40%→95% B),30~32 min(95% B),32~32.1 min(95%→5% B),32.1~37 min(5% B),进样量:5 μL。

2.4 质谱条件

正负离子模式,温度500 ℃,离子源电压5500 V,裂解电压100 V,碰撞能量10 eV,以氮气为雾化气体,数据采集范围m/z 50~1500。

2.5 数据处理及鉴定

采集化学成分及入血成分质谱数据,扣除空白血浆中的内源性成分及辅料中的成分。通过MarkerView软件进行峰对齐、峰匹配等处理,得到包含化合物保留时间和质荷比信息的文件。将处理后的数据导入SIMCA14.1统计软件,对其进行主成分分析(PCA)和偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)分析,通过OPLS-DA的变量投影重要性(VIP)值筛选出差异性组分;再采用PeakView软件根据保留时间和精确分子量及二级碎片离子信息,结合对照品质谱图、参考文献及课题组前期自建药材成分数据库对统计分析得到的差异性成分进行结构鉴定;同时,将鉴定出的入血成分结果导入MetabolitePilot软件,建立代谢产物数据库,进行代谢产物鉴定。

3 结果

3.1 血清中的MTL和GAS含量

如插页XXⅢ图1所示,与CON组比较,MOD组GAS及MTL含量显著下降($P<0.05$),与MOD组相比,各给药组GAS及MTL含量均显著上升($P<0.05$),且DEC组与GRA组之间差异无统计学意义($P>0.05$),但从趋势上看,GRA组稍优于DEC组。提示造模成功且煎汤与配方颗粒疗效良好并且无显著性差异。

中国知网 https://www.cnki.net

3.2 给药前后体质量变化

如插页XXXⅡ图 2 所示，造模成功后进行分组，给药前 CON 组大鼠体质量显著高于其余各组（$P<0.05$），给药后，MOD 组大鼠体质量显著低于 CON 组及各给药组（$P<0.05$），DEC 组与 GRA 组体质量差异无统计学意义（$P>0.05$），各给药组体质量有所回升，趋近正常水平。

3.3 样品总离子流图

在上述条件下，分别在正负离子模式下扫描并获取 UPLC－Q－TOF－MS/MS 总离子流图，如图 3 所示。

3.4 主成分分析（PCA）

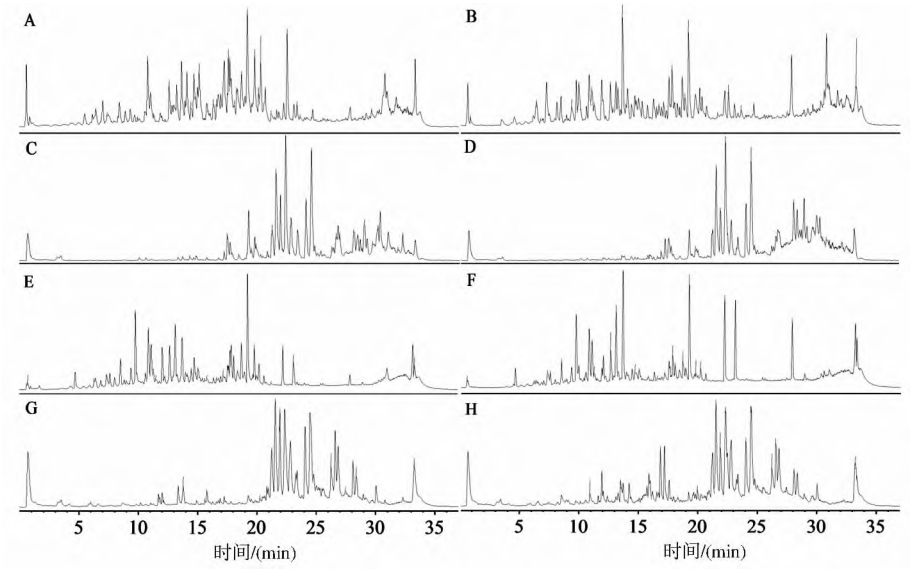
将经 MarkerView 处理过的数据导入 SIMCA 14.1 软件中，进行 PCA 分析，得分矩阵如插页XXXⅡ图 4 所示，从图中可以看出化学成分两组显著分开，说明这两组化学成分差异较大。入血成分两组有明显交叉，说明化学成分在入血后，两组之间差异缩小，似乎存在“拉平效应”。

3.5 正交偏最小二乘法－判别分析（OPLS－DA）

通过 OPLS－DA 分析，更好地突出厚朴温中汤煎汤与配方颗粒成分之间的差异，得分矩阵如下，同时，为了避免模型过度拟合，本研究进行了置换检验（$n=200$），结果如下，Q^2 的截距均小于 0.05，说明模型不存在过度拟合现象并具有良好的稳定性，具有良好的预测分析能力，结果如插页XXXⅢ图 5 所示。

3.6 差异性成分的鉴定

以 VIP 值 >2.5 作为判定标准，筛选两组之间化学成分及入血成分的差异性组分，通过对照品保留时间及二级质谱图，参考课题组前期自建数据库及相关文献，共筛选鉴定出的差异性化学成分 66 个，入血原型成分 14 个，入血代谢物 12 个，并对其来源进行归属。鉴定结果如表 2、表 3 所示。经 VIP 判别分析，发现部分成分在化学成分对比分析时为厚朴温中汤煎汤及配方颗粒之间的差异性成分，但在入血后 VIP 值变化较大，明显降低（见表 4），甚至有的几乎没有差异，似乎存在“拉平效应”。



注：正离子模式：A. 配方颗粒供试液，B. 煎汤供试液，C. GRA 组血浆，D. DEC 组血浆；负离子模式：E. 配方颗粒供试液，F. 煎汤供试液，G. GRA 组血浆，H. DEC 组血浆。

图 3 正负离子模式下的总离子流图

表 2 化学成分鉴定结果

序号	VIP 值	t_R/(min)	分子式	离子模式	理论值/(m/z)	实测值/(m/z)	误差/(ppm)	主要碎片离子(MS/MS)	化合物名称	来源
1	13.7	19.27	$C_{42}H_{62}O_{16}$	$[M-H]^-$	821.396 5	821.396 7	0.2	351.054 1,193.035 6	甘草酸*	甘草
	5.3	19.17		$[M+H]^+$	823.411 1	823.411 5	0.5	647.377 0,471.346 6,453.333 8		甘草
2	7.5	13.70	$C_{28}H_{34}O_{15}$	$[M-H]^-$	609.182 5	609.183 1	1.0	325.071 4,301.070 8,286.047 8	橙皮苷*	陈皮
	11.4	13.67		$[M+H]^+$	611.197 1	611.197 6	0.9	449.145 6,303.087 1,285.077 1,195.029 0,153.017 9		陈皮
3	10.9	20.33	$C_{22}H_{24}O_9$	$[M+H]^+$	433.149 3	433.149 2	0.3	418.125 4,403.100 5,385.091 8,345.060 4	3,5,6,7,8,3′,4′-七甲氧基黄酮	陈皮
4	10.6	19.84	$C_{21}H_{22}O_8$	$[M+H]^+$	403.138 5	403.137 8	1.7	388.114 1,373.089 6,355.081 0,327.085 6,211.022 9	川陈皮素	陈皮
5	10.1	10.83	$C_{21}H_{22}O_9$	$[M-H]^-$	417.119 1	417.117 6	3.6	255.065 3,135.011 4,119.054 2	甘草苷*	甘草
6	10.0	9.75	$C_{29}H_{36}O_{15}$	$[M-H]^-$	623.198 1	623.197 8	0.6	461.166 7,315.108 4,161.025 6,135.046 5	木兰苷 A	厚朴
7	10.0	19.81	$C_{42}H_{62}O_{17}$	$[M-H]^-$	821.396 5	821.396 4	0.1	351.055 1	甘草皂苷 K3	甘草
8	9.9	18.71	$C_{42}H_{62}O_{18}$	$[M-H]^-$	837.391 4	837.391 4	0.0	351.055 2,193.036 4	甘草皂苷 G3	甘草
9	9.1	11.09	$C_{26}H_{30}O_{13}$	$[M-H]^-$	549.161 4	549.161 0	0.6	255.065 2,135.011 0	芹糖甘草苷	甘草
10	9.1	8.54	$C_{35}H_{46}O_{20}$	$[M-H]^-$	785.251 0	785.250 6	0.5	623.215 7,477.160 0,161.026 1	木兰苷 B	厚朴
11	8.3	14.72	$C_{21}H_{22}O_9$	$[M-H]^-$	417.119 1	417.118 6	1.2	315.123 5,255.066 6,174.957 2	新甘草苷	甘草
	5.6	14.71		$[M+H]^+$	419.133 7	419.133 8	0.4	257.080 6,147.044 3,137.023 4		甘草

中国知网 https://www.cnki.net

续表 2 化学成分鉴定结果

序号	VIP 值	t_R/(min)	分子式	离子模式	理论值/(m/z)	实测值/(m/z)	误差/(ppm)	主要碎片离子(MS/MS)	化合物名称	来源
12	8.3	22.55	$C_{15}H_{18}O_2$	$[M+H]^+$	231.138 0	231.137 8	0.7	185.131 9,165.070 1,143.085 5,128.062 1	去氢木香内酯*	木香
13	8.1	17.87	$C_{44}H_{64}O_{18}$	$[M-H]^-$	879.402 0	879.405 1	3.6	351.055 4,269.082 4,249.149 7	22β-acetoxyl-glycyrrhizin	甘草
14	8.1	12.63	$C_{27}H_{32}O_{14}$	$[M-H]^-$	579.171 9	579.170 7	2.1	271.060 3,151.005 3	芸香柚皮苷	陈皮
15	7.7	13.08	$C_{29}H_{36}O_{15}$	$[M-H]^-$	623.198 1	623.198 5	0.6	579.172 9,433.113 0,301.070 9,187.098 0	甲基橙皮苷	陈皮
16	7.6	13.06	$C_{29}H_{36}O_{15}$	$[M-H]^-$	623.198 1	623.196 7	2.3	315.109 4,161.027 4	木兰苷 M	厚朴
17	7.4	20.20	$C_{15}H_{12}O_4$	$[M-H]^-$	255.066 3	255.065 8	1.9	213.055 8,171.046 3,151.005 8,107.018 0,83.020 3,65.011 9	乔松素*	草豆蔻
	2.5	20.15		$[M+H]^+$	257.080 8	257.080 9	0.2	153.017 9,131.048 9,103.0545		
18	7.4	22.22	$C_{18}H_{18}O_2$	$[M-H]^-$	265.123 4	265.123 2	0.8	249.092 5,224.084 5,209.061 9,197.063 9	和厚朴酚*	厚朴
19	6.9	17.28	$C_{18}H_{20}O_4$	$[M-H]^-$	299.128 9	299.128 4	1.6	281.118 7,239.107 4,237.092 4,221.098 3,93.040 1	厚朴木脂素 A	厚朴
	3.6	17.22		$[M+NH_4]^+$	318.170 0	318.170 3	1.1	265.122 6,239.107 0,211.075 6,198.067 5		厚朴
20	6.7	12.04	$C_{29}H_{36}O_{15}$	$[M-H]^-$	623.198 1	623.197 4	1.3	461.165 8,386.006 2,315.110 7,161.025 8	毛蕊花糖苷	厚朴
21	6.6	15.20	$C_{18}H_{20}O_4$	$[M-H]^-$	299.128 9	299.129 0	0.4	240.112 3,239.105 5,198.066 2,197.062 3	厚朴木脂素 C	厚朴
22	6.6	13.98	$C_{29}H_{32}O_{17}$	$[M-H]^-$	651.156 7	651.156 6	0.1	549.123 0,507.112 5,345.060 3,330.035 8	Limocitrin-3-O-HMG-β-glucoside	陈皮
23	6.6	23.12	$C_{18}H_{18}O_2$	$[M-H]^-$	265.123 4	265.123 6	0.8	247.112 9,245.095 7,243.081 5,223.076 9	厚朴酚*	厚朴
24	6.6	18.75	$C_{42}H_{60}O_{16}$	$[M-H]^-$	819.380 9	819.381 7	1.0	351.056 0	甘草皂苷 E2	甘草
25	6.3	20.70	$C_{20}H_{20}O_7$	$[M+H]^+$	373.128 2	373.128 1	0.2	358.105 2,343.080 5,325.071 4,297.076 3	橘红素	陈皮
26	6.2	15.06	$C_{15}H_{12}O_4$	$[M-H]^-$	255.066 3	255.067 4	4.4	135.012 0,119.054 1,91.025 1	甘草素	甘草
27	6.2	14.46	$C_{26}H_{30}O_{13}$	$[M-H]^-$	549.161 4	549.160 6	1.4	255.066 6,135.008 8	芹糖异甘草苷	甘草
	3.4	14.46		$[M+H]^+$	551.175 9	551.177 3	2.4	419.135 0,279.159 7,257.081 2,149.023 3		甘草
28	6.0	8.15	$C_{20}H_{23}NO_4^+$	$[M]^+$	342.170 0	342.170 5	1.5	297.113 0,282.089 4,2 665.086 4	木兰花碱	厚朴
29	5.6	30.79	$C_{22}H_{43}NO$	$[M+H]^+$	338.341 7	338.342 6	2.5	321.317 0,303.304 8,149.132 5,135.117 2,97.102 6	芥酸酰胺	木香
30	5.2	9.37	$C_{35}H_{46}O_{20}$	$[M-H]^-$	785.251 0	785.251 5	0.7	623.216 8,161.024 2	木兰苷 F	厚朴
31	5.2	18.66	$C_{42}H_{62}O_{17}$	$[M+H]^+$	839.406 0	839.406 6	0.8	487.340 2,469.329 6,451.320 9	甘草皂苷 G2	甘草
32	5.2	19.71	$C_{42}H_{64}O_{15}$	$[M-H]^-$	807.417 3	807.419 2	2.4	351.056 2,193.037 2	甘草皂苷 B2	甘草
33	5.1	8.40	$C_{27}H_{30}O_{15}$	$[M-H]^-$	593.151 2	593.150 0	2.0	503.118 9,473.107 7,353.065 2,325.071 7	维采宁Ⅱ	厚朴或甘草
34	4.9	17.55	$C_{48}H_{72}O_{21}$	$[M-H]^-$	983.449 3	983.450 4	1.1	821.395 1,351.056 2	甘草皂苷 A3	甘草
35	4.8	17.87	$C_{16}H_{14}O_4$	$[M-H]^-$	269.081 9	269.081 6	1.1	254.058 4,184.054 6,165.021 9,149.999 3,122.004 6,97.034 3	山姜素*	草豆蔻
	9.1	17.84		$[M+H]^+$	271.096 5	271.096 6	0.4	167.033 9,152.011 1,124.016 5		草豆蔻
36	4.4	18.04	$C_{15}H_{14}O_3$	$[M-H]^-$	241.087 0	241.087 4	1.4	223.077 5,197.098 4,95.018 9	Randaiol	厚朴
37	4.3	10.93	$C_{27}H_{30}O_{16}$	$[M-H]^-$	609.146 1	609.146 1	0.0	301.035 1,300.027 4,271.024 9	芦丁	厚朴或甘草
38	4.3	13.69	$C_{22}H_{24}O_{10}$	$[M+H]^+$	449.144 2	449.144 5	0.7	431.136 2,395.112 1,303.086 7,263.055 6,195.028 9	异樱花苷	陈皮
39	4.3	13.73	$C_{25}H_{24}O_{12}$	$[M-H]^-$	515.119 5	515.118 6	1.7	353.086 5,191.057 0,179.036 3,173.047 0	3,5-O-双咖啡酰基奎宁酸	木香
40	4.2	19.01	$C_{20}H_{20}O_7$	$[M+H]^+$	373.128 2	373.129 7	4.1	357.097 0,343.082 1,329.102 7,312.099 6	甜橙黄酮	甘草
41	4.2	18.26	$C_{20}H_{20}O_7$	$[M+H]^+$	373.128 2	373.129 6	3.8	271.096 9,237.185 2,205.158 8,141.113 4	Isolicolea-fol	甘草
42	4.2	8.81	$C_{34}H_{44}O_{20}$	$[M-H]^-$	771.235 3	771.234 9	0.5	609.202 1,447.162 6,261.078 8,161.026 0	Alhagidin	厚朴
43	4.1	8.98	$C_{28}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	623.161 8	623.161 6	0.3	533.130 3,503.119 8,413.087 3,383.077 4,312.063 8	Stellarin-2	陈皮
44	3.9	20.63	$C_{21}H_{20}O_6$	$[M-H]^-$	367.118 7	367.118 7	0.0	337.071 9,309.040 7,297.041 5,284.033 2,201.020 2	甘草香豆素	甘草
	3.0	20.58		$[M+H]^+$	369.133 3	369.134 2	2.5	313.072 0,285.077 2,270.052 9,243.065 7		甘草
45	3.9	14.87	$C_{22}H_{22}O_9$	$[M+FA-H]^-$	475.124 6	475.123 9	1.5	267.066 0,252.042 9	芒柄花苷	甘草
	3.2	14.84		$[M+H]$	431.133 7	431.134 0	0.8	269.080 5		甘草
46	3.9	17.18	$C_{44}H_{64}O_{19}$	$[M-H]^-$	895.396 9	895.393 6	3.7	351.055 8	乌拉尔甘草 F	甘草
47	3.6	19.19	$C_{19}H_{18}O_6$	$[M+H]^+$	343.117 6	343.117 6	0.1	313.069 8,285.076 1,181.012 7,153.018 1	4′,5,6,7-四甲氧基黄酮	陈皮
48	3.4	17.23	$C_{42}H_{62}O_{16}$	$[M-H]^-$	821.396 5	821.398 2	2.1	299.129 3,300.132 8	Licoriph-enone	甘草
49	3.4	13.69	$C_{16}H_{14}O_6$	$[M+H]^+$	303.086 3	303.086 2	0.4	179.034 6,177.054 1,153.018 4,145.028 9,117.033 7	橙皮素	陈皮
50	3.4	19.37	$C_{26}H_{30}O_8$	$[M+FA-H]^-$	515.191 2	515.191 8	1.2	469.188 2,306.123 1,229.123 0	柠檬苦素	陈皮
51	3.3	20.11	$C_{42}H_{64}O_{16}$	$[M-H]^-$	823.412 2	823.411 2	1.2	777.405 0,351.056 4	甘草皂苷 J2	甘草
52	3.3	14.93	$C_{34}H_{48}O_{16}$	$[M-H]^-$	711.287 0	711.287 5	0.8	651.268 6,607.277 2	Nomilin acid glucoside	陈皮
53	3.3	12.65	$C_{27}H_{32}O_{14}$	$[M+H]^+$	581.186 5	581.186 8	0.5	273.075 5,195.028 8,153.018 3,129.055 1,85.030 8	柚皮苷	陈皮
54	3.2	20.13	$C_{17}H_{24}O_3$	$[M+H]^+$	277.179 8	277.180 8	3.5	189.091 3,177.091 1,145.064 9,137.059 7	6-姜烯酚	干姜或陈皮

中国知网 https://www.cnki.net

续表 2 化学成分鉴定结果

序号	VIP 值	t_R/(min)	分子式	离子模式	理论值/(m/z)	实测值/(m/z)	误差/(ppm)	主要碎片离子(MS/MS)	化合物名称	来源
55	3.2	10.84	$C_{15}H_{12}O_4$	$[M+H]^+$	257.080 8	257.080 8	0.2	239.070 3,211.074 6,147.043 7,137.023 0,119.049 2	异甘草素	甘草
56	3.1	13.69	$C_{22}H_{24}O_{11}$	$[M+H]^+$	465.139 1	465.140 0	1.9	303.086 7,179.034 3,177.054 7	橙皮素-7-O-葡萄糖苷	陈皮
57	3.1	16.59	$C_{42}H_{64}O_{16}$	$[M-H]^-$	823.412 2	823.413 8	1.9	693.204 2,669.182 3,551.140 7	甘草皂苷 J2	甘草
58	3.1	22.25	$C_{15}H_{20}O_2$	$[M+H]^+$	233.153 6	233.154 4	3.5	215.143 0,187.148 5,159.117 2,145.101 9,131.086 1	木香烃内酯*	木香
59	2.9	20.64	$C_{21}H_{22}O_9$	$[M+H]^+$	419.133 7	419.133 2	1.1	257.081 4,147.044 4,137.023 6	异甘草苷	甘草
60	2.8	8.35	$C_{10}H_{10}O_2$	$[M+NH_4]^+$	180.101 9	180.101 6	1.7	120.018 5,112.076 0,82.066 6,69.036 4	肉桂酸甲酯	草豆蔻
61	2.8	24.04	$C_{15}H_{22}O_2$	$[M-H]^-$	233.154 7	233.155 5	3.3	116.930 9	Isodihydro-costunolide	木香
62	2.8	16.73	$C_{32}H_{38}O_{18}$	$[M-H]^-$	709.198 5	709.199 7	1.6	607.166 6,565.155 8,403.101 9	单羟基五甲氧基黄烷醇-3-O-HMG-β-葡萄糖苷	陈皮
63	2.7	21.32	$C_{20}H_{18}O_6$	$[M-H]^-$	353.103 1	353.103 9	2.4	284.032 6,243.102 7,227.072 0,125.027 7	甘草异黄酮 A	甘草
64	2.7	8.51	$C_{35}H_{46}O_{20}$	$[M+NH_4]^+$	804.292 1	804.294 5	3.0	633.203 5,471.147 3,325.092 1,309.098 3,163.039 3,147.066 9	松果菊苷	厚朴或干姜
65	2.6	19.74	$C_{42}H_{62}O_{16}$	$[M+H]^+$	823.411 1	823.411 0	0.1	705.384 7,647.378 7,453.336 8,439.357 2	甘草皂苷 K2	甘草
66	2.5	15.61	$C_{15}H_{14}O_3$	$[M-H]^-$	241.087 0	241.087 4	1.6	225.054 5,199.041 4,171.047 2	厚朴三醇 B	厚朴

注:标“*”的为与对照品对比鉴定出来的化合物。

表 3 入血成分鉴定结果

序号	VIP 值	t_R/(min)	分子式	离子模式	理论值/(m/z)	实测值/(m/z)	误差/(ppm)	主要碎片离子(MS/MS)	化合物名称	药材	类别
1	13.0	16.86	$C_{24}H_{26}O_8$	$[M-H]^-$	441.155 5	441.155 1	0.9	265.122 1,247.112 3,113.028 1,85.035 1	厚朴酚葡萄糖醛酸	厚朴	代谢物
2	11.5	15.91	$C_{24}H_{26}O_8$	$[M-H]^-$	441.155 5	441.155 4	0.2	265.123 5,224.085 7,175.026 4,113.028 5,85.035 8	和厚朴酚葡萄糖醛酸	厚朴	代谢物
3	6.0	13.25	$C_{15}H_{22}O_4$	$[M-OH]^-$	249.148 5	249.147 7	3.3	189.128 2,161.098 7,135.083 8	4-姜酚	厚朴	原型
4	5.8	12.44	$C_{21}H_{20}O_{10}$	$[M-H]^-$	431.098 4	431.097 8	1.3	255.066 2,151.005 0,85.034 8	乔松素葡萄糖醛酸	草豆蔻	代谢物
	3.2	12.46		$[M+H]^+$	433.112 9	433.112 3	1.4	257.080 5,153.184 0,131.049 4			
5	5.5	16.35	$C_{18}H_{18}O_5S$	$[M-H]^-$	345.080 2	345.080 3	0.3	265.123 5,237.092 5,224.084 7	和厚朴酚硫酸酯	厚朴	代谢物
6	5.5	8.48	$C_{18}H_{17}O_3$	$[M-H]^-$	280.110 5	280.110 5	0.0	265.086 2,261.092 4,247.076 3,219.081 4	羟基厚朴酚	厚朴	代谢物
7	5.2	21.00	$C_{18}H_{18}O_2$	$[M-H]^-$	265.123 4	265.123 5	0.4	247.112 0,245.096 5,243.084 7,223.075 8	厚朴酚*	厚朴	原型
8	4.3	13.15	$C_{23}H_{34}O_{10}$	$[M-H]^-$	469.207 9	469.207 6	0.7	451.198 0,293.175 0,193.088 0,113.027 7	6-姜辣素葡萄糖醛酸	干姜	代谢物
9	4.0	7.53	$C_{21}H_{20}O_{10}$	$[M-H]^-$	431.098 4	431.096 6	4.1	417.117 9,395.079 1,323.059 0	牡荆素	甘草或陈皮	原型
10	3.8	9.13	$C_{16}H_{14}O_7S$	$[M-H]^-$	349.038 7	349.038 8	0.2	269.081 7,225.092 0,184.053 8	山姜素硫酸酯	草豆蔻	代谢物
11	3.6	9.77	$C_{22}H_{22}O_{10}$	$[M-H]^-$	445.114 0	445.113 8	0.6	269.081 9,254.058 4,165.019 8,85.032 7	山姜素葡萄糖醛酸	草豆蔻	代谢物
12	3.5	28.13	$C_{28}H_{34}O_2$	$[M-H]^-$	401.248 6	401.247 4	3.0	333.186 6,331.170 6,313.161 5,247.113 7	辣薄荷基厚朴酚	厚朴	原型
13	3.4	22.50	$C_{30}H_{46}O_4$	$[M-H]^-$	469.332 3	469.331 9	1.0	425.342 1,355.264 4	甘草酸脱糖产物	甘草	代谢物
14	3.2	18.94	$C_{19}H_{18}O_5$	$[M-OH]^-$	309.112 1	309.112 9	2.5	291.101 7,277.085 8,249.091 6,233.098 9,231.079 9	(4E,6E)-1,7-bis(3,4-dihydroxyphenyl) hepta-4,6-dien-3-one	厚朴	原型
15	3.1	17.35	$C_{18}H_{18}O_5S$	$[M-H]^-$	345.080 2	345.080 1	0.4	265.123 7,247.112 8,245.097 5	厚朴酚硫酸酯	厚朴	代谢物
16	3.1	11.48	$C_{16}H_{14}O_7S$	$[M-H]^-$	349.038 8	349.038 6	0.3	269.081 5,254.057 7,227.071 1,165.019 9,149.996 1	小豆蔻明硫酸酯	草豆蔻	代谢物
17	2.9	17.06	$C_{18}H_{16}O_3$	$[M-H]^-$	279.102 7	279.102 3	1.3	261.092 4,233.096 1,231.081 4	Randai-nal	厚朴	原型
18	2.9	15.77	$C_{18}H_{18}O_3$	$[M-H]^-$	281.118 3	281.118 2	0.4	263.106 6,245.097 1,243.080 6,235.113 4	Randai-nol	厚朴	原型
19	13.3	30.31	$C_{22}H_{43}NO$	$[M+H]^+$	338.341 7	338.341 7	0.1	338.341 3,321.315 5,303.304 6,149.130 0,135.117 5	芥酸酰胺	木香	原型
20	4.0	13.37	$C_{15}H_{20}O_2$	$[M+H]^+$	233.153 6	233.154 2	2.5	187.147 8,145.101 2,131.085 7,105.071 2	土木香内酯	木香	原型
21	3.7	22.51	$C_{30}H_{46}O_4$	$[M+H]^+$	471.346 9	471.347 1	0.4	425.344 2,317.213 9,235.170 5,189.164 5	甘草次酸	甘草	原型
22	2.8	19.60	$C_{30}H_{46}O_5$	$[M-H]^-$	485.327 3	485.326 1	2.4	441.336 6,355.264 3,303.213 8	22-羟基甘草次酸	甘草	代谢物
23	2.8	28.36	$C_{18}H_{32}O$	$[M+H]^+$	265.252 6	265.253 0	1.5	247.241 7,163.148 5,135.117 8,121.102 2,81.072 4	9,12-十八碳二烯醛	厚朴	原型
24	2.6	25.36	$C_{23}H_{38}O_4$	$[M+H]^+$	379.284 3	379.285 4	2.9	305.247 6,287.235 7,269.225 4,203.179 6,131.085 8	12-姜酚	干姜	原型
25	2.5	16.89	$C_{18}H_{18}O_2$	$[M+H]^+$	267.138 0	267.137 3	2.5	239.107 4,226.098 7,211.075 9,197.059 7,181.065 4	异厚朴酚	厚朴	原型
26	2.5	15.67	$C_{18}H_{18}O_4$	$[M-H]^-$	297.113 2	297.113 1	0.4	237.092 4,225.092 2,207.082 3	厚朴木脂素 E	厚朴	原型

注:标“*”的为与对照品对比鉴定出来的化合物。

3.7 代表性化合物色谱峰的质谱分析

3.7.1 化学成分 以表 2 化合物 2 为例,推测其二级质谱的可能裂解途径,鉴定为橙皮苷。橙皮苷是来自陈皮的黄酮类化合物,正离子模式下准分子离子峰 $[M+H]^+$ 实测值为 611.197 6,分子式为 $C_{28}H_{34}O_{15}$,其离子碎片有 449.145 6,303.087 1,285.077 1,195.029 0,153.017 9;该化合物二级质谱可能裂解途径如图6所示。准分子离子 m/z 611.197 6 脱去一分子鼠李糖得到碎片 m/z 449.145 6,再脱去一分子葡萄糖

中国知网 https://www.cnki.net

得到碎片 m/z 303.087 1,接下来经逆 DA 反应得到碎片 m/z 195.029 0,153.017 9。同时,结合对照品的保留时间及二级质谱,确定其为橙皮苷。

表 4 部分化合物 VIP 值对比结果

化合物	甘草苷	橙皮苷	乔松素	和厚朴酚	山姜素
化学成分 VIP	10.1	7.5	7.4	7.4	4.8
入血成分 VIP	0.7	0.6	0.4	1.4	1.0

3.7.2 入血成分 (1)原型成分:以表 3 化合物 11 为例,推测其二级质谱的可能裂解途径,鉴定为厚朴酚。厚朴酚是来自厚朴的木脂素类化合物,负离子模式下准分子离子峰[M-H]$^-$实测值为 265.1235,分子式为 $C_{18}H_{18}O_2$,其离子碎片有 247.112 0,245.096 5,243.084 7,223.075 8;其二级质谱可能裂解途径如图 7 所示。准分子离子 m/z 265.123 5 脱去一分子 H_2O 得到碎片 m/z 247.112 0,再脱去一分子 H_2 得到碎片 m/z 245.096 5,接下来再脱去一分子 H_2 得到碎片 m/z 243.084 7。其次,准分子离子脱去一分子丙烯得到碎片 m/z 223.075 8。同时,结合对照品的保留时间及二级质谱,确定其为厚朴酚。

(2)代谢物:以表 3 化合物 2 为例,推测其二级质谱的可能裂解途径,鉴定为和厚朴酚葡萄糖醛酸。和厚朴酚为厚朴中的木脂素类成分,是厚朴中的主要成分,其易发生Ⅱ相代谢反应,和厚朴酚苯环上的酚羟基发生葡萄糖醛酸化,生成和厚朴酚葡萄糖醛酸化实测值为 441.155 4,分子式为 $C_{24}H_{26}O_8$,其离子碎片有 265.123 5,224.085 7,175.026 4,113.028 5,85.035 8;该化合物二级质谱可能裂解途径如图 8 所示。准分子离子 m/z 441.155 4脱去一分子葡萄糖醛酸得到碎片 m/z 265.123 5,再脱去一分子丙烯基自由基得到碎片 m/z 224.085 7。其次,准分子离子脱去一分子和厚朴酚得到碎片 m/z 175.026 4,该碎片离子再脱去 -COOH 和一分子 H_2O 得到碎片 m/z 113.028 5,最后通过异构化再脱去一分子 CO 得到碎片 m/z 85.035 8。同时,结合对照品和厚朴酚的二级质谱,确定其为和厚朴酚葡萄糖醛酸。

4 讨论

4.1 样品及数据处理方式的选择 4.1.1 血浆样品处理方法的选择 本研究在血浆样品处理时分别考察了甲醇及乙腈沉淀蛋白法,乙腈沉淀蛋白法沉淀蛋白效果更优,使得血浆中的基质干扰降低,且对血浆样品中成分的提取率更高,故采用乙腈沉淀蛋白法。4.1.2 大鼠采血时间点的确定 采取大鼠血浆采血时间时,考察了采血时间为 0.5、1、2、3 h 的血浆,发现在 2 h 时血浆中的成分最多,故将采血时间确定为 2 h。4.1.3 质谱仪器校正及数据的处理 为确保结果的准确性、重复性和稳定性,采用仪器校正液进行实时校正并采用质控样品进行方法学验证。质谱数据处理时,正负离子模式下,厚朴温中汤中部分成分同时出峰,但由于离子模式的不同,其峰面

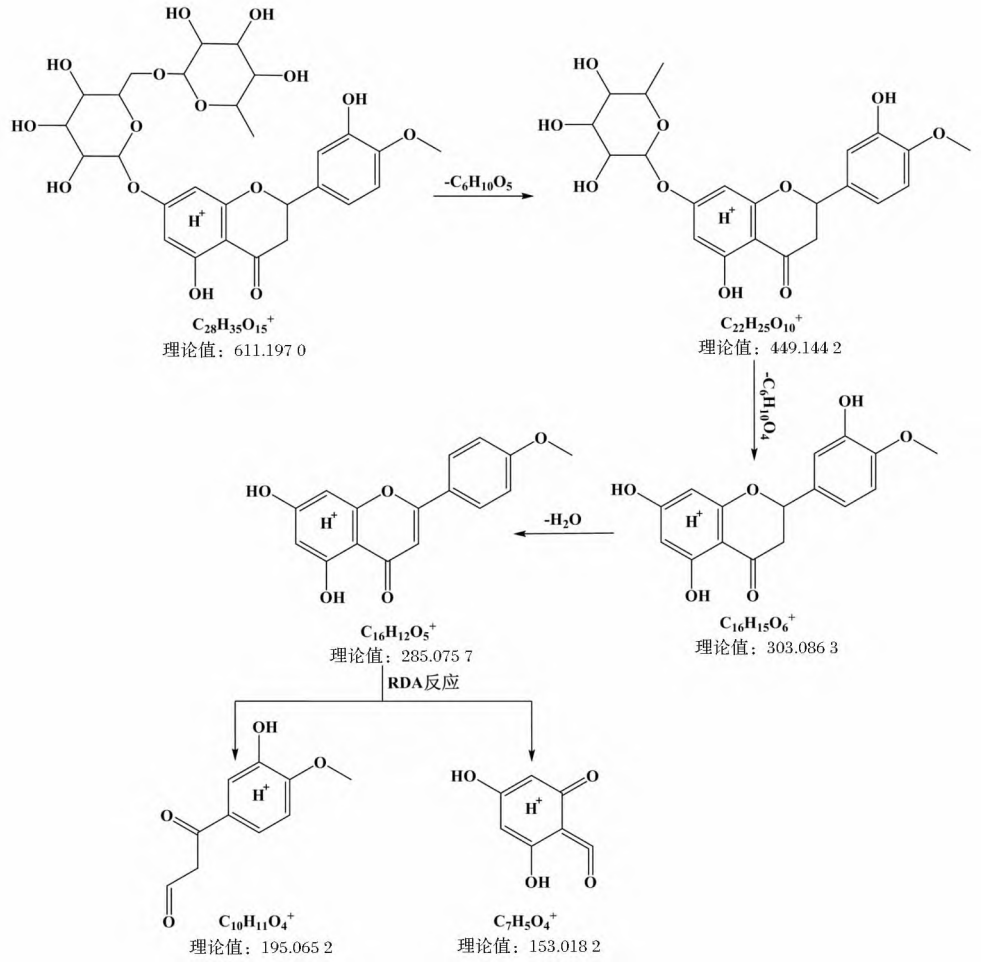


图 6 橙皮苷二级质谱可能裂解途径

中国知网 https://www.cnki.net

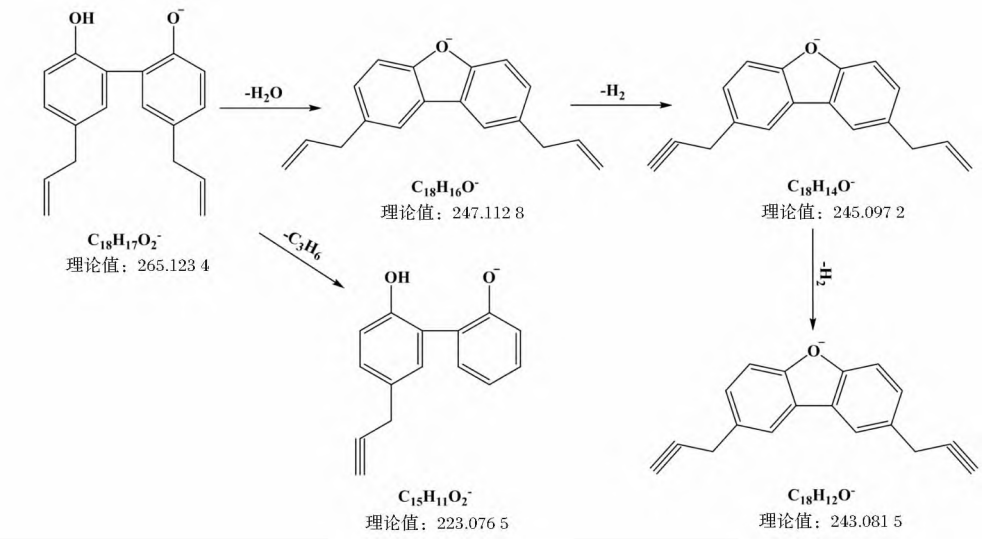


图 7 厚朴酚二级质谱可能裂解途径

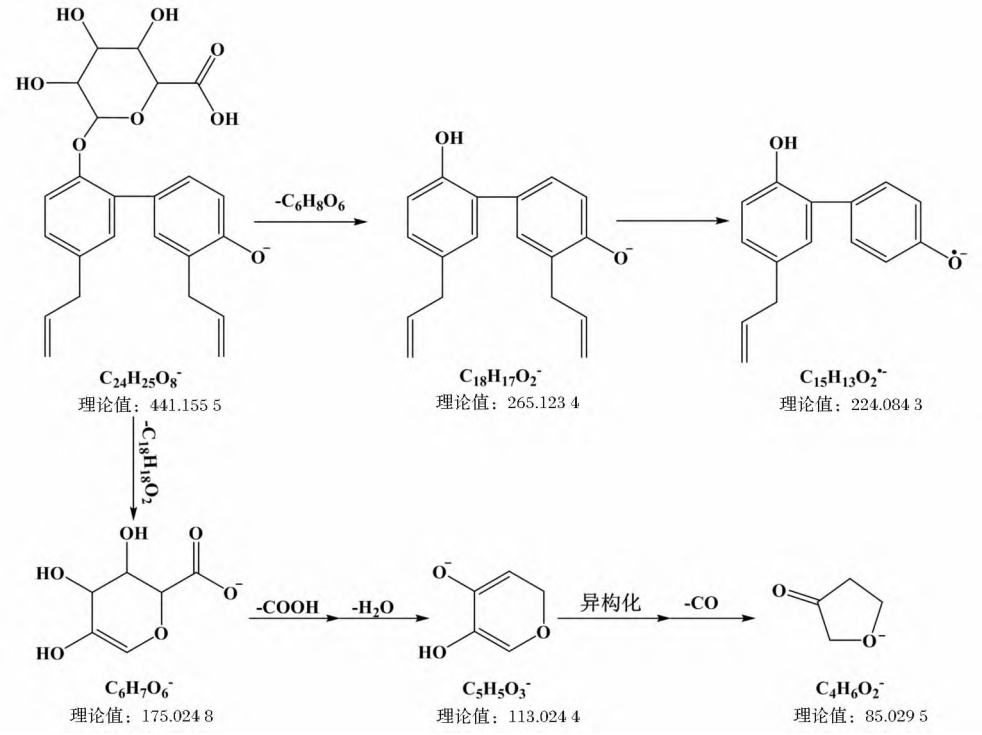


图 8 和厚朴酚葡萄糖醛酸二级质谱可能裂解途径

积差异不同。由于厚朴及甘草中的大部分成分仅在负离子模式下出峰，故选用负离子模式下的质谱数据进行峰面积及 VIP 值对比分析。

4.2 生化指标的评价

临床研究表明厚朴温中汤多用于治疗脾胃虚寒型慢性胃炎[17-19]，疗效良好。关于脾胃虚寒证动物模型造模结果与本课题组采用该动物模型针对厚朴温中汤的前期研究结果一致[6]。因此，本研究继续采用猪油和冷食醋长时间灌胃法对厚朴温中汤煎汤及配方颗粒进行一致性研究，并通过对脾胃虚寒大鼠模型的治疗作用来判断二者的药效差异。试剂盒数据表明 DEC 组与 GRA 组大鼠的 MTL 及 GAS 含量趋近正常水平且无显著性差异，表明脾胃虚寒大鼠模型制造成功，厚朴温中汤煎汤及配方颗粒疗效良好并且两组的治疗作用一致。

4.3 化学成分对比分析

通过对照品、文献及数据库对质谱数据进行鉴定分析，共鉴定出差异性化学成分 66 个。因此，本研究通过 VIP 值进行分析，发现二者中厚朴酚、和厚朴酚、山姜素及橙皮苷等成分 VIP 值均大于 2.5，说明二者在化学成分上差异较大。

4.4 入血成分对比分析

本研究基于脾胃虚寒大鼠模型对厚朴温中汤煎汤与配方颗粒的差异性入血成分进行鉴定，鉴定出差异性入血原型成分 14 个、入血代谢物 12 个，并且 12 个代谢物首次被鉴定为厚朴温中汤的入血代谢物。煎汤与其配方颗粒入血成分差异缩小，特别是橙皮苷、山姜素等黄酮类成分的差异明显缩小，成分入

中国知网 https://www.cnki.net

血后似乎发生了“拉平效应”。例如橙皮苷在入血后，GRA 组大鼠与 DEC 组大鼠之间的 VIP < 1，说明其在入血后不能作为差异性指标成分，类似于酸碱的“拉平效应”，在成分进入大鼠体内后，由于机体本身口服吸收或者经肝脏代谢的缘故，得到缓冲，使得配方颗粒与煎汤之间的入血成分差异缩小，值得深入研究。

4.5 脾胃虚寒证药效物质基础分析

厚朴温中汤煎汤与配方颗粒的差异性成分主要分布在厚朴、草豆蔻、陈皮、干姜及甘草中，符合中药方剂君臣佐使的原则。其中厚朴酚能起到保护脓毒症急性胃肠道损伤的作用[20]，和厚朴酚能够治疗腹泻导致的胃肠疾病的作用[21]。山姜素能治疗胃肠道感染和炎症反应的关键病[22]。厚朴酚、橙皮苷、6 - 姜辣素对幽门螺杆菌感染引起的胃病产生作用[23]。甘草苷能减少胃溃疡的发生，对胃黏膜损伤有明显的保护作用[24]。木香烃内酯与去氢木香内酯合用可促进胃溃疡的修复，有效减轻胃黏膜肠上皮化生[25]。木兰花碱通过细胞周期阻滞和凋亡诱导抑制了原发肿瘤和转移性人胃癌细胞系衍生的相关细胞的增殖，可作为胃癌的潜在治疗方法[26]，说明上述成分能够增强厚朴温中汤及其配方颗粒对胃肠疾病的治疗作用。由于其中厚朴酚、和厚朴酚、山姜素及橙皮苷的 VIP 值在入血前后发生较大变化，并且这 4 个成分在入血后峰面积较高，因此本研究采用质谱数据进行综合分析，根据上述文献报道进行对照，结合中药质量标志物“五原则”[27]进行预测，认为这 4 个成分可以作为发挥抗脾胃虚寒证的药效物质基础，可作为药效指标成分用于后续药动学方面的一致性研究。

综上所述，厚朴温中汤煎汤及其配方颗粒在化学成分上存在较大差异，入血后，入血成分差异减小。二者在生化指标上，对于脾胃虚寒大鼠模型效果无显著差异。本研究建立了快速识别鉴定化学成分及入血成分的方法，采用化学模式识别法首次基于脾胃虚寒大鼠对厚朴温中汤煎汤及配方颗粒在体内外成分上的差异进行研究，并对其在脾胃虚寒类胃部疾病的疗效差异进行研究。为传统煎汤与配方颗粒的一致性评价及临床用药研究提供了科学参考。

参考文献

[1] 李东垣. 李一鸣，整理. 内外伤辨惑论[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：7.
[2] 刘建群，闫君，舒积成，等. 经典名方厚朴温中汤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(17)：209 - 218.
[3] 陈建章，尹建康，侯春久，等. 黄连黄柏对脾胃虚寒实验大鼠模型的影响[J]. 中国中医药现代远程教育，2015，13(10)：134 - 136.
[4] 邱赛红，李飞艳，尹健康，等. 两种大鼠脾胃虚寒模型制备方法的比较研究[J]. 湖南中医学院学报，2004，24(6)：30 - 33.
[5] 余凌英，李星，蔡平君，等. 干姜和炮姜对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠药效学指标及肠道菌群的影响[J]. 中国药房，2022，33(20)：2460 - 2465.
[6] 闫君，邬思芳，刘莉，等. 基于尿液代谢组学比较厚朴温中汤合煎与单煎对脾胃虚寒大鼠的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(20)：117 - 123.
[7] 石立强. 经典名方“厚朴温中汤”组方饮片确定、化学成分分析及质量标准研究[D]. 长春：吉林大学，2020：118 - 122.
[8] 路露，施钧瀚，侯富国，等. 中药配方颗粒：历史、现状及“后试点时代”的发展展望[J]. 中国中药杂志，2022，47(8)：2008 - 2014.
[9] 张伟，孙叶芬，金传山，等. 中药配方颗粒研究现状与展望[J]. 中草药，2022，53(22)：7221 - 7233.
[10] 徐丹洋，张金星，王舒，等. 芩连泻痛配方颗粒与传统中药饮片汤剂的超高效液相色谱特征图谱比较研究[J]. 中国医院用药评价与分析，2020，20(3)：315 - 318.
[11] 张毅靖，甘剑峰，王永福，等. 基于传统汤剂的大建中汤配方颗粒的质量评价[J]. 时珍国医国药，2022，33(1)：101 - 105.
[12] 尹优，何瑞坤，黄焕迪，等. 基于 UPLC - Q - TOF/MS 技术分析大高良姜醇提物的化学成分及胃溃疡寒证大鼠口服后的入血成分[J]. 中华中医药学刊，2022，40(11)：142 - 147.
[13] 时潇丽，马静雅，刘力. 基于 LC - MS/MS 分析鹿角方的入血移行成分[J]. 中国医院药学杂志，2019，39(18)：1827 - 1832.
[14] 杨琳，宋海英，刘剑刚，等. 基于 LC - MS 技术快速鉴定冠心丹参滴丸的主要成分和入血成分[J]. 中国医院药学杂志，2023，43(22)：2484 - 2490.
[15] 佟新. 黄连解毒汤传统饮片汤剂与配方颗粒汤剂的药效学比较[J]. 中国现代药物应用，2015，9(19)：281 - 282.
[16] 全智慧，赵自明，黄雪君，等. 制川乌配方颗粒与标准煎剂对二甲苯致小鼠耳肿胀抑制作用的比较研究[J]. 药物评价研究，2014，37(4)：309 - 316.
[17] 张玉玲. 中药穴位敷贴联合厚朴温中汤加减治疗脾胃虚寒型胃痛的临床效果[J]. 内蒙古中医药，2021，40(3)：118 - 119.
[18] 赵超. 中药穴位敷贴联合厚朴温中汤加减治疗脾胃虚寒型胃痛的临床效果评价[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2020，8(14)：175，187.
[19] 段世锋，刘彩霞. 厚朴温中汤加味治疗脾胃虚寒型慢性胃炎 43 例[J]. 西部中医药，2016，29(8)：98 - 99.
[20] MAO S H，FENG D D，WANG X，et al. Magnolol protects against acute gastrointestinal injury in sepsis by down - regulating regulated on activation，normal T - cell expressed and secreted[J]. World J Clin Cases，2021，9(34)：10451 - 10463.
[21] DENG Y L，HAN X F，TANG S X，et al. Magnolol and honokiol regulate the calcium - activated potassium channels signaling pathway in Enterotoxigenic *Escherichia coli* - induced diarrhea mice[J]. Eur J Pharmacol，2015，755：66 - 73.
[22] MIAO Y M，LV Q，QIAO S M，et al. Alpinetin improves intestinal barrier homeostasis via regulating AhR/suv39h1/TSC2/mTORC1/autophagy pathway[J]. Toxicol Appl Pharmacol，2019，384：114772.
[23] 蒋红霞，陈婉君，许炜炜，等. 基于网络药理学研究厚朴温中汤治疗脾胃虚寒型胃病的潜在靶点和机制[J]. 中国药理学通报，2023，39(9)：1764 - 1773.
[24] 冯毅翀，周秀芳，罗敏怡，等. 甘草苷对胃黏膜损伤的保护作用研究[J]. 食品科技，2023，48(3)：238 - 243.
[25] HUANG Z C，XU C Y，ZHAO L X，et al. Preparation，optimization and *in vivo* study of gastric floating tablets of constunolide and dehydrocostus lactone with ideal therapeutic effect on gastric diseases[J]. J Drug Deliv Sci Technol，2022，78：103942.
[26] GRABARSKA A，LUSZCZKI J J，GAWEL K，et al. Heterogeneous cellular response of primary and metastatic human gastric adenocarcinoma cell lines to magnoflorine and its additive interaction with docetaxel[J]. Int J Mol Sci，2023，24(21)：15511.
[27] 刘昌孝，陈士林，肖小河，等. 中药质量标志物(Q - Marker)：中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药，2016，47(9)：1443 - 1457.

中国知网 https://www.cnki.net

厚朴温中汤煎汤与其配方颗粒化学成分及入血成分一致性研究

(正文见 182 – 190 页)

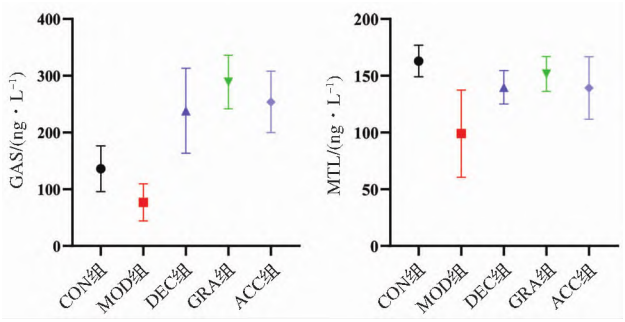


图 1 各组大鼠 GAS 及 MTL 水平($\bar{x} \pm s, n \geq 6$)

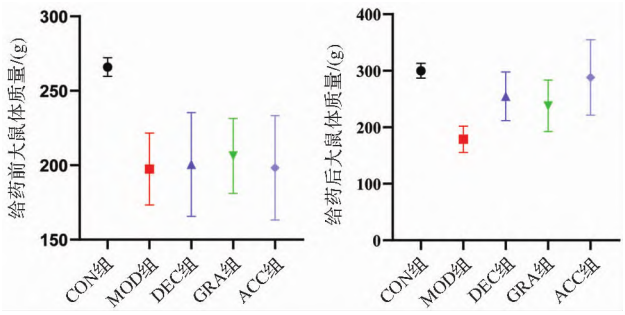
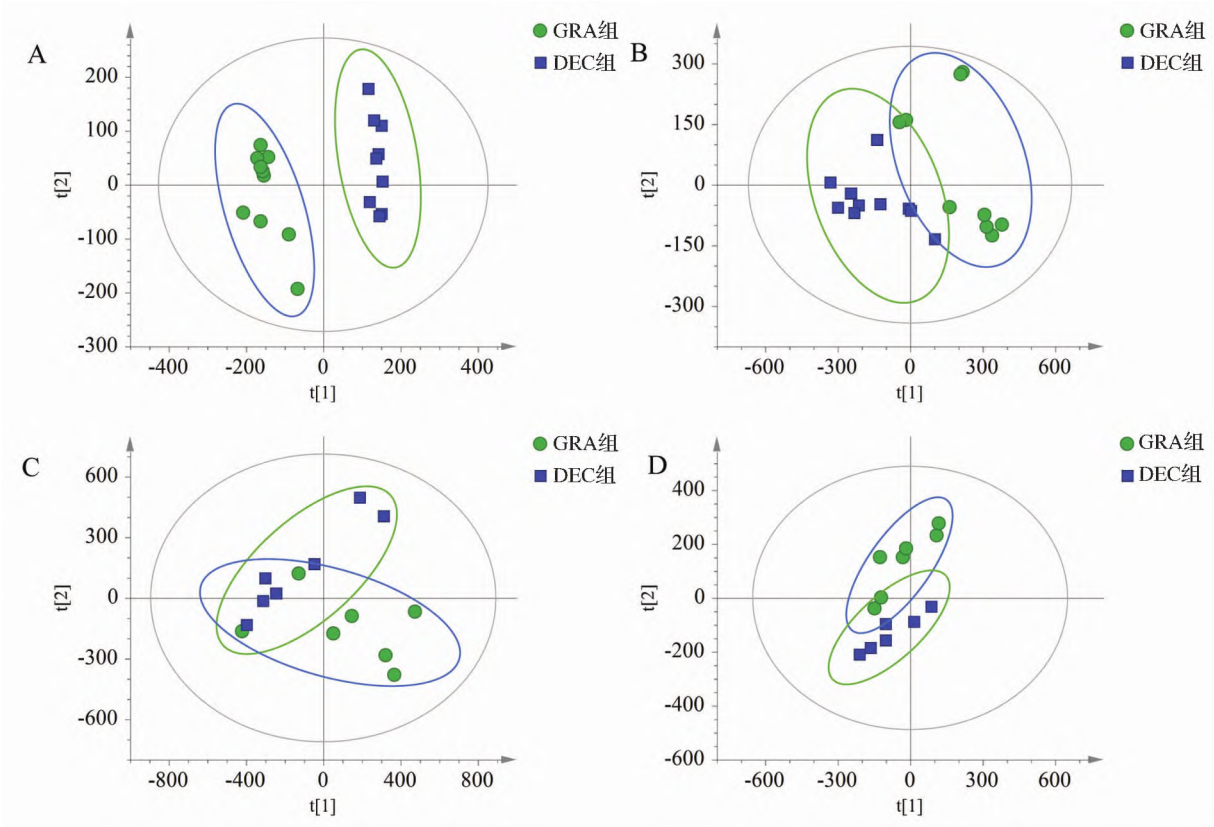


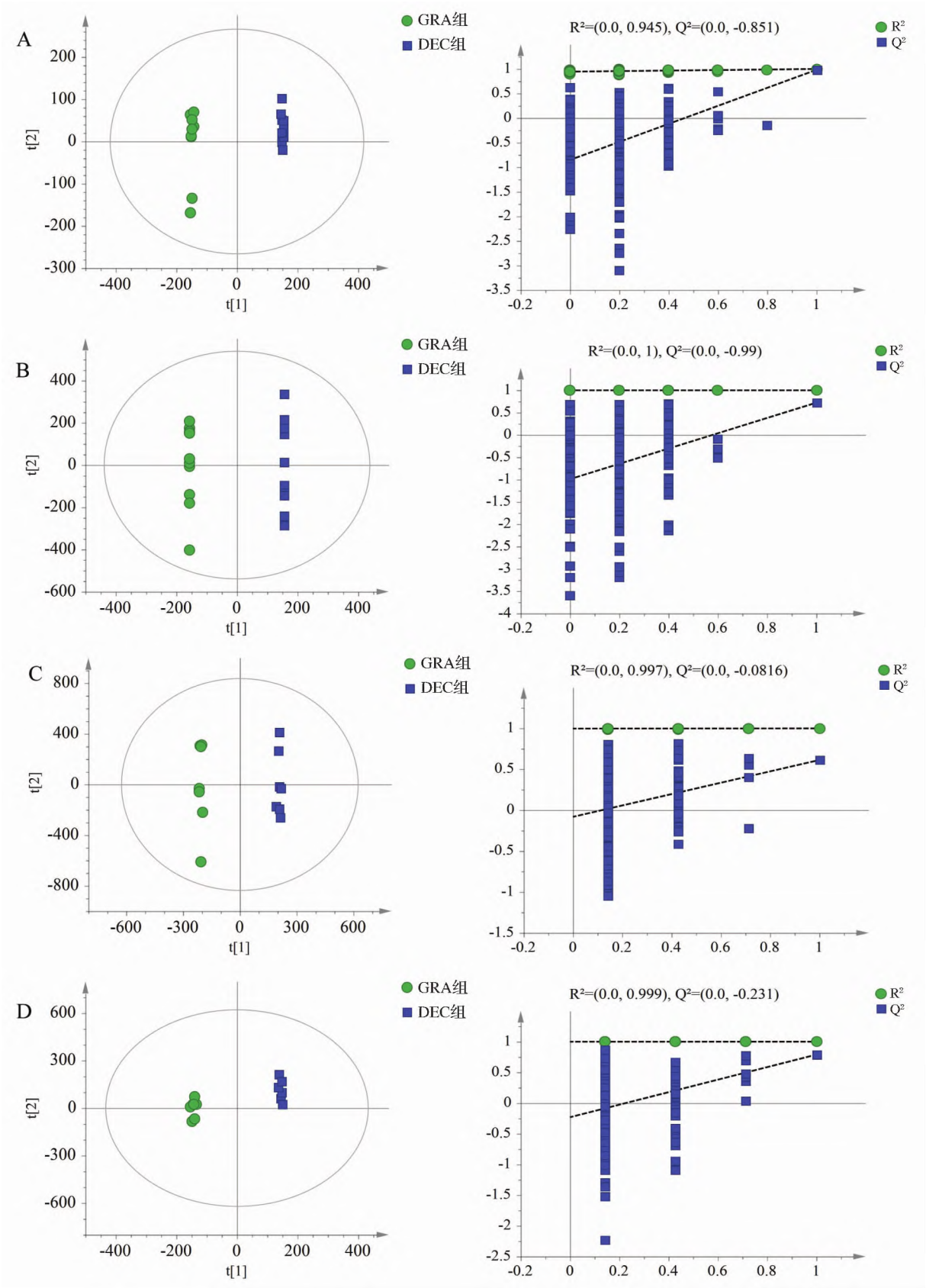
图 2 各组大鼠给药前后体质量($\bar{x} \pm s, n \geq 6$)



注:A:化学成分正离子,B:化学成分负离子,C:入血成分正离子,D:入血成分负离子。

图 4 正负离子模式下的各组大鼠 PCA 得分图

中国知网 https://www.cnki.net



注：A：化学成分正离子，B：化学成分负离子，C：入血成分正离子，D：入血成分负离子。

图 5 正负离子模式下的各组大鼠 OPLS－DA 及相关模型验证图

中国知网 https://www.cnki.net