结肠炎奇效颗粒中化学成分的UPLC-Q-TOF/MS^{E}分析

孙钰婧[1,2,3]，霍志鹏[2,3,4]，王玉[2,3,5]，李瑞明[1,2,3]，秦民坚[1*]，何毅[2,3*]
（1. 中国药科大学 中药学院，南京 210009；
2. 天士力控股集团有限公司研究院 现代中药开发中心，天津 300410；
3. 天士力医药集团股份有限公司 创新中药关键技术国家重点实验室，天津 300410；
4. 天津中医药大学 中药学院，天津 301617；5. 天津大学 药物科学与技术学院，天津 300072）

［摘要］ **目的：**为了系统分析复方中药结肠炎奇效颗粒的化学组成，采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法（UPLC-Q-TOF/MS^E）对该制剂中主要化学成分进行了快速鉴定和归属。**方法：**色谱条件采用ACQUITY UPLC BEH C_{18}色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.8 μm），流动相0.1%甲酸水溶液（A）-乙腈（B）进行梯度洗脱（0~2 min，5%B；2~16 min，5%~21%B；16~30 min，21%~95%B；30~33 min，95%B；33~34 min，95%~5%B；34~37 min，5%B），流速0.3 mL·min^{-1}，柱温30 ℃，进样量2 μL。质谱分析使用电喷雾离子源（ESI），正、负离子模式扫描，扫描范围*m/z* 60~1 200，MS^{E}模式采集数据。通过与对照品、参考文献和自建数据库信息比对后对各离子峰进行鉴定。**结果：**从结肠炎奇效颗粒中共分离和鉴定出102个化学成分，包括有机酸类、黄酮及其苷类、三萜类、苯乙醇苷类、鞣质类、环烯醚萜苷类等，其中黄酮及其苷类主要来源于骨碎补和山楂，苯乙醇苷类和环烯醚萜苷类来源于车前子，三萜类和鞣质类主要来源于山楂和诃子，且已鉴定化学成分包含骨碎补中成分28个，车前子中成分31个，诃子肉中成分53个以及山楂中成分58个。**结论：**建立的UPLC-Q-TOF/MS^{E}能全面快速地分析结肠炎奇效颗粒中的化学成分，初步阐明了该颗粒剂的化学成分轮廓，可为其药效物质基础及质量控制研究奠定基础。

［关键词］ 结肠炎奇效颗粒；超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法（UPLC-Q-TOF/MS^E）；物质基础；黄酮类；环烯醚萜苷类；三萜类；中药复方

［中图分类号］ R22；R914；R28；O657 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2021）09-0157-11

［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20202356

［网络出版地址］ https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200924.1116.005.html

［网络出版日期］ 2020/9/24 11:39

Analysis of Chemical Constituents in Jiechangyan Qixiao Granules Based on UPLC-Q-TOF/MS^E

SUN Yu-jing[1,2,3]，HUO Zhi-peng[2,3,4]，WANG Yu[2,3,5]，LI Rui-ming[1,2,3]，QIN Min-jian[1*]，HE Yi[2,3*]
（1. *School of Traditional Chinese Pharmacy*，*China Pharmaceutical University*，*Nanjing* 210009，*China*；
2. *Development Center of Modern Chinese Medicine*，*Research Institute of Tasly Holding Group Co. Ltd.*，*Tianjin* 300410，*China*；3. *State Key Laboratory of Critical Technology in Innovative Chinese Medicine*，*Tasly Pharmaceutical Group Co. Ltd.*，*Tianjin* 300410，*China*；4. *School of Chinese Materia Medica*，*Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*，*Tianjin* 301617，*China*；
5. *School of Pharmaceutical Science and Technology*，*Tianjin University*，*Tianjin* 300072，*China*）

［**Abstract**］ **Objective**：In order to systematically clarify the chemical composition of Jiechangyan Qixiao granules，the main chemical components in this preparation were rapidly identified and assigned by ultra-

［收稿日期］ 20200728（017）
［基金项目］ 国家“重大新药创制”科技重大专项（2017ZX09301005）
［第一作者］ 孙钰婧，在读硕士，从事中药创新药物开发研究，E-mail：1822020515@stu. cpu. edu. cn
［通信作者］ *秦民坚，教授，从事中药资源开发与利用的教学和科研工作，Tel：025-86185130，E-mail：minjianqin@163. com；
*何毅，博士，从事中药新药开发与研究工作，Tel：022-86343860，E-mail：heyi@tasly. com

performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/MS^E). **Method**: ACQUITY UPLC BEH C_{18} column (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm) was employed for UPLC analysis with the mobile phase of 0.1% formic acid aqueous solution (A)-acetonitrile (B) for gradient elution (0-2 min, 5%B; 2-16 min, 5%-21%B; 16-30 min, 21%-95%B; 30-33 min, 95%B; 33-34 min, 95%-5%B; 34-37 min, 5%B). The flow rate was 0.3 mL·min^{-1}, the column temperature was 30 ℃, and the volume of sample injection was 2 μL. Electrospray ionization (ESI) was applied for scanning under positive and negative ion modes with the scanning range of *m/z* 60-1 200. MS^E mode was used to collect mass spectral data. The ion peaks were identified by comparing with the information of control substances, literature references and self-built database. **Result**: A total of 102 chemical components were separated and identified in Jiechangyan Qixiao granules, including organic acids, flavonoids and its glycosides, triterpenes, phenylethanoid glycosides, tannins, iridoid glycosides and other components, among which flavonoids and its glycosides were from Drynariae Rhizoma and Crataegi Fructus, phenylethanoid glycosides and iridoid glycosides were from Plantaginis Semen, triterpenoids and tannins were from Crataegi Fructus and Chebulae Fructus. Among the identified chemical constituents, there were 28 from Drynariae Rhizoma, 31 from Plantaginis Semen, 53 from Chebulae Fructus and 58 ingredients from Crataegi Fructus. **Conclusion**: The established UPLC-Q-TOF/MS^E can comprehensively and rapidly analyze the chemical constituents in Jiechangyan Qixiao granules, and preliminarily elucidates the chemical composition profile of this granules, which can lay a foundation for further research on the pharmacodynamic material basis and quality control of Jiechangyan Qixiao granules.

[**Key words**] Jiechangyan Qixiao granules; ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/MS^E); material basis; flavonoids; iridoid glycosides; triterpenes; Chinese herbal compound

溃疡性结肠炎(UC)是一种以腹痛、腹泻、脓血便和不同程度的全身症状为主要临床表现的慢性非特异性炎性肠病,其病变主要限于结肠黏膜,以溃疡为主,呈连续性弥漫性分布,常周期性发作。UC是结直肠癌的重要病因,属于癌前病变,被世界卫生组织列为现代难治病之一[1]。其发病机制可能与遗传、感染、环境、肠道菌群、免疫及心理等多种因素有关[2]。目前主要治疗方式包括口服药物[5-氨基水杨酸(5-ASA)制剂、肾上腺皮质激素类药物、免疫抑制剂、抗菌药物、益生菌制剂、中药复方等]、中医针灸治疗、单克隆抗体靶向治疗、白细胞吸附治疗、手术治疗和粪群移植等[3]。结肠炎奇效颗粒(临床批件号2013L02591)由国医大师任继学先生的临床验方结肠炎奇效散(吉林省中医院院内制剂)开发而成,由骨碎补、生车前子、炒车前子、生山楂、炒山楂、诃子肉6味中药组成,具有温肾暖脾、化瘀导滞的功效,治疗慢性非特异性UC疗效确切[4],目前处于Ⅱ期临床阶段,前期开展并完成了毒理学、药效学、制备工艺以及含量测定等研究[5],但尚无研究系统阐述其化学成分。因中药复方具有复杂性,且结肠炎奇效颗粒的制备经过了提取、纯化等加工工序,探究其物质基础对于阐明其药效机制和代谢特征具有重要意义,是实现其现代化和标准化过程中至关重要的一步。

基于此,本实验采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱法(UPLC-Q-TOF/MS^E)技术对结肠炎奇效颗粒中的化学成分进行分析,拟建立了一种灵敏、快速的定性方法用于分析其化学成分轮廓,根据精确质量数、碎片离子、色谱峰保留时间等信息,结合对照品、文献数据和质谱数据库中信息,对检测到的成分进行了鉴定和药材归属,并基于文献分析该制剂可能的药效成分,以期为结肠炎奇效颗粒及相似处方的物质基础、药代动力学和质量标准研究提供参考。

1 材料

ACQUITY UPLC型超高效液相色谱仪[包括二极管阵列检测器(PDA)和Empower2色谱工作站]和Synapt G2 Q-TOF型质谱仪(美国Waters公司),FW100型高效万能粉碎机(天津市泰斯特仪器有限公司),ST16R型高速冷冻离心机(德国Thermo Fisher公司),XS205DU型电子分析天平(瑞士Mettler-Toledo公司),Milli-Q型超纯水系统(美国Millipore公司)。

奎宁酸对照品(天津士兰科技有限公司,批号

20141220，纯度98%），柠檬酸、槲皮素、没食子酸、齐墩果酸、京尼平苷酸、柚皮苷、熊果酸对照品（中国食品药品检定研究院，批号分别为100396-201603，100081-200907，110831-201204，110709-200505，111828-201403，110722-201815，110742-201622，纯度依次为100.0%，97.4%，89.9%，91.7%，94.6%，91.7%，94.7%），绿原酸、咖啡酸对照品（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号分别为E1831146，H1505037，纯度依次为98.03%，98.14%），水为自制超纯水，乙腈、甲酸为质谱级，甲醇为色谱级，其他试剂均为分析纯。净山楂、炒山楂（山东天华制药有限公司，批号依次为YP190401，20190401）和车前子、炒车前子、骨碎补、诃子肉（河北蔺氏盛泰药业有限公司，批号依次为20190301，20190501，20161250，20170150）饮片经天士力控股集团有限公司研究院霍志鹏中级工程师鉴定，分别为蔷薇科植物山里红 *Crataegus pinnatifida* var. *major* 的干燥成熟果实、蔷薇科植物山里红 *C. pinnatifida* var. *major* 的干燥成熟果实清炒后的炮制加工品、车前科植物车前 *Plantago asiatica* 的干燥成熟种子、车前科植物车前 *P. asiatica* 的干燥成熟种子清炒后的炮制加工品、水龙骨科植物槲蕨 *Drynaria fortunei* 的干燥根茎和使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* 的干燥成熟果实去核后的炮制加工品；结肠炎奇效颗粒由天士力控股集团有限公司研究院现代中药开发中心提供（批号20180101）。

2 方法与结果

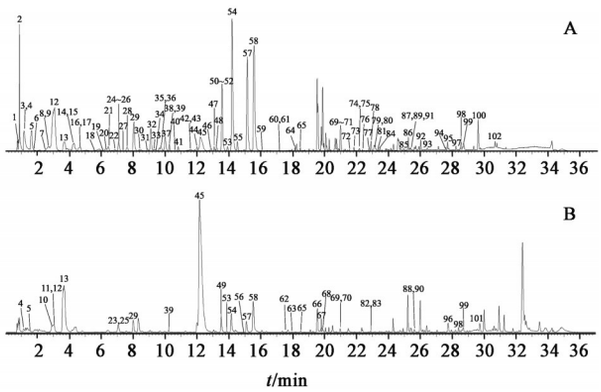
2.1 检测条件

2.1.1 色谱条件 选择ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.8 μm），柱温30 ℃，流速0.3 mL·min^{-1}，流动相0.1%甲酸水溶液（A）-乙腈（B）梯度洗脱（0~2 min，5%B；2~16 min，5%~21%B；16~30 min，21%~95%B；30~33 min，95%B；33~34 min，95%~5%B；34~37 min，5%B），PDA于200~400 nm扫描，进样量2 μL。

2.1.2 质谱条件 电喷雾离子源（ESI），正、负离子模式扫描，扫描范围 *m/z* 60~1 200，质谱数据以MS^{E}模式采集，采用亮氨酸-脑啡肽（leucine-enkephalin，*m/z* 554.261 5 [M−H]$^-$，*m/z* 556.277 1 [M+H]$^+$）实时校正，校正液质量浓度2 mg·L^{-1}，流速10 μL·min^{-1}。毛细管电压2.3 kV，锥孔电压40 V，雾化气（N_2）流速50 L·h^{-1}，脱溶剂气体（N_2）流速800 L·h^{-1}，脱溶剂气温度350 ℃，离子源温度110 ℃，低能量扫描无碰撞能，高能量MS^{E}模式扫描碰撞能20~60 eV，碰撞气为氩气（Ar）。利用MassLynx 4.1采集处理数据。

2.2 样品溶液的制备与检测

2.2.1 结肠炎奇效颗粒供试品溶液 取结肠炎奇效颗粒1.0 g于具塞锥形瓶中，精密称定，精密加入甲醇20 mL，称定质量，超声30 min，用甲醇补足减失的质量，摇匀，离心（12 000 r·min^{-1}，10 min，离心半径10 cm），取上清液，即得。基峰离子色谱图（BPI）见图1。

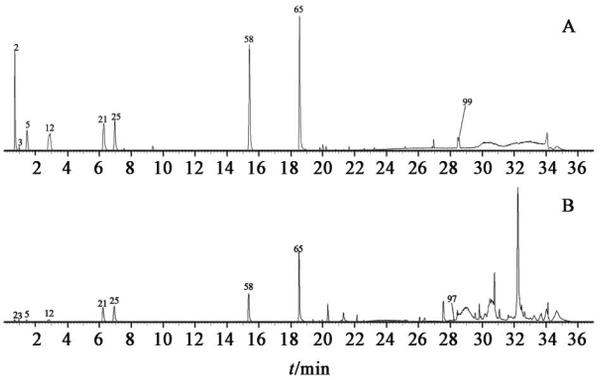


A.负离子模式；B.正离子模式（图2同）

图1 结肠炎奇效颗粒UPLC-Q-TOF/MS^{E}分析的BPI

Fig. 1 BPI chromatograms of Jiechangyan Qixiao granules by UPLC-Q-TOF/MS^E

2.2.2 对照品溶液 分别取奎宁酸、柠檬酸、槲皮素、没食子酸、齐墩果酸、京尼平苷酸、柚皮苷、熊果酸、绿原酸、咖啡酸对照品适量，精密称定，置10 mL量瓶中，加甲醇超声使溶解，冷却至室温后定容至刻度，摇匀，制成0.2 g·L^{-1}的对照品储备液；分别精密量取各对照品储备液适量，加甲醇稀释，制成各对照品质量浓度均为20 mg·L^{-1}的混合对照品溶液。BPI见图2。



2.奎宁酸；3.柠檬酸；5.没食子酸；12.京尼平苷酸；21.绿原酸；25.咖啡酸；58.柚皮苷；65.槲皮素；97.齐墩果酸；99.熊果酸

图2 混合对照品UPLC-Q-TOF/MS^{E}分析的BPI

Fig. 2 BPI chromatograms of mixed reference substance by UPLC-Q-TOF/MS^E

2.2.3 单味药供试品溶液　分别精密称取车前子、炒车前子、净山楂、炒山楂、骨碎补、诃子肉饮片粗粉各1.0 g，按**2.2.1**项下方法制备，得各单味药供试品溶液。

2.3 MS数据分析　结合中药系统药理学数据库与分析平台（TCMSP），ChemicalBook，ChemSpider，PubChem数据库中质谱信息及参考文献[6-39]，建立全方化学成分信息库，采用MassLynx 4.1软件采集和处理数据。将主要色谱峰的精确相对分子质量与自建的化学成分信息库进行比对，推测各化合物的分子式，结合对照品和单味药质谱碎片信息对色谱峰进行指认和归属。

2.4 化学成分分析　从结肠炎奇效颗粒中共鉴定出化学成分102个，见表1，按化合物结构分类，包括有机酸类成分7个，黄酮及其苷类成分14个，苯乙醇苷类成分6个，三萜类成分28个，鞣质类成分17个，环烯醚萜苷类成分2个，其他类成分25个以及未知成分3个；按归属药材分类，包括骨碎补中成分28个，车前子中成分31个，诃子肉中成分53个，山楂中成分58个及未归属成分4个。

表1　结肠炎奇效颗粒化学成分的UPLC-Q-TOF/MS^{E}鉴定

Table 1　Identification of chemical compositions in Jiechangyan Qixiao granules by UPLC-Q-TOF/MS^E

化合物	t_R /min	名称	分子式	m/z实测值（δ/ppm）	MS^E	来源	类型
1	0.83	山梨醇	$C_6H_{14}O_6$	181.070 3 $[M-H]^-$（−8.28）	119，89	B，C，D	糖醇[6]
2	0.87	奎宁酸[1)]	$C_7H_{12}O_6$	191.054 7 $[M-H]^-$（−4.33）	173	A，C，D	有机酸[7-8]
3	1.14	柠檬酸[1)]	$C_6H_8O_7$	191.018 6 $[M-H]^-$（−5.76）	173，155，111	A，C	有机酸[9]
4	1.15	诃子次酸	$C_{14}H_{12}O_{11}$	355.029 8 $[M-H]^-$（−2.53）	1 035，873，711，679，517，337，191	D	鞣质[10-12]
				357.044 7 $[M+H]^+$（−1.40）	339，321		
5	1.65	没食子酸[1)]	$C_7H_6O_5$	169.013 3 $[M-H]^-$（−5.32）	125	C，D	有机酸[13-14]
				171.029 1 $[M+H]^+$（1.75）	153，127，109		
6	1.78	诃子素	$C_{13}H_{12}O_9$	311.040 5 $[M-H]^-$（−1.14）	267，223	D	鞣质[11]
7	2.48	1-*O*-galloyl-glycerol[2)]	$C_{10}H_{12}O_7$	243.050 3 $[M-H]^-$（−2.88）	169	D	酚类
8	2.69	（−）-莽草酸5-*O*-没食子酸酯[2)]	$C_{14}H_{14}O_9$	325.055 0 $[M-H]^-$（−4.61）	169，125	C，D	鞣质
9	2.86	（−）-莽草酸4-*O*-没食子酸酯[2)]	$C_{14}H_{14}O_9$	325.055 6 $[M-H]^-$（−2.77）	169，125	C，D	鞣质
10	2.97	栀子酮苷	$C_{16}H_{22}O_{10}$	375.129 1 $[M+H]^+$（1.33）	357，339，213，195，177，167，149，121	B	环烯醚萜苷[15,28]
11	3.05	阿魏酸葡萄糖苷	$C_{16}H_{20}O_9$	357.117 4 $[M+H]^+$（−1.68）	339，195，177，167，149，121	B	其他
12	3.08	京尼平苷酸[1)]	$C_{16}H_{22}O_{10}$	373.113 2 $[M-H]^-$（−2.14）	1 121，747，211，193，149	B	环烯醚萜苷[7]
				375.129 3 $[M+H]^+$（1.87）	749，397，357，339，213，195，177，149，121		
13	3.71	车前素B	$C_{11}H_{21}N_3O_3$	242.150 3 $[M-H]^-$（−2.89）	728，485	B	生物碱[16]
				244.166 1 $[M+H]^+$（2.16）	226，208		
14	4.20	新绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	353.088 0 $[M-H]^-$（0.57）	191，179，135	C	有机酸[23-24]
15	4.29	1-*O*-咖啡酰葡萄糖苷	$C_{15}H_{18}O_9$	341.086 5 $[M-H]^-$（−3.81）	683，325，179，135	A	苯丙素[17-18]
16	4.96	1,6-二没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{20}H_{20}O_{14}$	483.078 5 $[M-H]^-$（1.04）	–	D	鞣质[10]
17	5.05	3,6-二没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{20}H_{20}O_{14}$	483.077 6 $[M-H]^-$（−0.83）	–	D	鞣质
18	5.88	1,3-二没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{20}H_{20}O_{14}$	483.078 3 $[M-H]^-$（0.56）	–	D	鞣质
19	6.15	6-*O*-咖啡酰葡萄糖苷或其异构体	$C_{15}H_{18}O_9$	341.086 3 $[M-H]^-$（−4.40）	179，163	A，C	苯丙素[19]
20	6.30	2,4-二没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{20}H_{20}O_{14}$	483.077 7 $[M-H]^-$（0.62）	–	D	鞣质
21	6.45	绿原酸[1)]	$C_{16}H_{18}O_9$	353.087 2 $[M-H]^-$（−1.70）	707，191，179，135	C	有机酸[9,21]

续表 1

化合物	t_R /min	名称	分子式	*m/z*实测值(δ/ppm)	MS^E	来源	类型
22	6.96	2,3-二没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{20}H_{20}O_{14}$	483.078 1 $[M-H]^-$(0.41)	–	D	鞣质
23	7.08	霹雳萝芙辛碱[2)]	$C_{19}H_{22}N_2O_2$	311.174 6 $[M+H]^+$(−2.57)	293,224	B,D	生物碱
24	7.09	2-(羧甲基)-4,5-二甲氧基苯甲酸	$C_{11}H_{12}O_6$	239.055 2 $[M-H]^-$(−3.76)	221,195,177,149,133	C	其他
25	7.14	咖啡酸[1)]	$C_9H_8O_4$	179.024 1 $[M-H]^-$(−5.03)	411,135	A,B,C	有机酸[15,22]
				163.040 0 $[M-H_2O+H]^+$(0.6)	–		
26	7.19	隐绿原酸	$C_{16}H_{18}O_9$	353.087 4 $[M-H]^-$(−1.13)	335,309,191,173	C	有机酸[23-24]
27	7.33	槲皮素-3-*O*-葡糖苷酸	$C_{21}H_{18}O_{13}$	477.067 6 $[M-H]^-$(0.21)	433,301	D	黄酮类
28	7.63	tripteroside或norswertianolin	$C_{19}H_{18}O_{11}$	481.098 5 $[M+CH_3COO]^-$(0.6)	319	B	类黄酮
29	8.05	5,7-二羟基色原酮-7-芸香糖苷[2)]	$C_{21}H_{26}O_{13}$	485.129 2 $[M-H]^-$(−1.65)	971,177	A	类黄酮
				487.144 4 $[M+H]^+$(−0.41)	973,341,179		
30	8.47	3,4-*di*-*O*-galloylshikimic acid	$C_{21}H_{18}O_{13}$	477.066 1 $[M-H]^-$(−2.93)	169	D	鞣质[25]
31	8.90	3,5-*di*-*O*-galloylshikimic acid	$C_{21}H_{18}O_{13}$	477.066 3 $[M-H]^-$(−2.52)	169	C,D	鞣质[25]
32	9.11	柯里拉京	$C_{27}H_{22}O_{18}$	633.072 6 $[M-H]^-$(−1.11)	463,301,257,229	C,D	鞣质[27]
33	9.28	异芒果苷[2)]	$C_{19}H_{18}O_{11}$	481.099 1 $[M+CH_3COO]^-$(0.6)	–	B	类黄酮
34	9.35	1,3,6-三没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{27}H_{24}O_{18}$	635.087 2 $[M-H]^-$(−2.83)	465,313,151	D	鞣质[29]
35	9.41	芒果苷	$C_{19}H_{18}O_{11}$	481.097 3 $[M+CH_3COO]^-$(−3.12)	–	A	类黄酮
36	9.65	1,2,6-三没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{27}H_{24}O_{18}$	635.087 2 $[M-H]^-$(−2.83)	483,465,313,169	D	鞣质
37	10.01	1,4,6-三没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{27}H_{24}O_{18}$	635.088 3 $[M-H]^-$(−1.10)	483,465,313,169,125	C,D	鞣质
38	10.30	山柰酚3-*O*-洋槐糖苷	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.151 0 $[M-H]^-$(−0.34)	447,285	A	黄酮苷
				595.165 5 $[M+H]^+$(−0.50)	449,287		
39	10.35	未知	$C_{22}H_{26}O_{10}$	449.143 8 $[M-H]^-$(−3.34)	–	–	–
40	10.64	1,3,4-三没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{27}H_{24}O_{18}$	635.089 2 $[M-H]^-$(0.31)	465	D	鞣质
41	10.81	1,2,4-三没食子酰葡萄糖或其异构体	$C_{27}H_{24}O_{18}$	635.087 5 $[M-H]^-$(−3.15)	483,465,313,169	D	鞣质
42	11.85	未知	$C_{27}H_{40}N_4O_{12}$	611.256 8 $[M-H]^-$(0.33)	–	C	–
43	11.85	木通苯乙醇苷A	$C_{23}H_{26}O_{11}$	477.139 8 $[M-H]^-$(−0.84)	–	B	苯乙醇苷
44	12.20	鞣花酸	$C_{14}H_6O_8$	300.997 9 $[M-H]^-$(−3.65)	–	C,D	酚类[14]
45	12.23	车前素A	$C_{11}H_{19}N_3O_2$	224.139 3 $[M-H]^-$(−4.91)	1 124,899,674,449	B	生物碱[15-16]
				226.155 6 $[M+H]^+$(2.62)	–		
46	12.89	6-羟基木犀草苷	$C_{21}H_{20}O_{12}$	463.087 8 $[M-H]^-$(−0.86)	301,255	C	黄酮苷[30]
47	13.07	大车前苷	$C_{29}H_{36}O_{16}$	639.193 4 $[M-H]^-$(0.47)	477,315,179,161,135	B	苯乙醇苷[15,31]
48	13.25	异槲皮苷[2)]	$C_{21}H_{20}O_{12}$	463.087 7 $[M-H]^-$(−1.03)	301,271,255	C	黄酮苷[11]
49	13.54	二氢山柰酚-7-*O*-鼠李糖苷	$C_{21}H_{22}O_{10}$	435.129 0 $[M+H]^+$(0.92)	417	A	黄酮苷
50	13.57	新北美圣草苷	$C_{27}H_{32}O_{15}$	595.167 1 $[M-H]^-$(0.50)	1 191,459,287,151	A,C	黄酮苷[32]
51	13.57	未知	$C_{50}H_{58}O_{26}$	1 073.313 0 $[M-H]^-$(−1.30)	–	–	–
52	13.57	木通苯乙醇苷B	$C_{23}H_{26}O_{11}$	477.139 2 $[M-H]^-$(−2.17)	–	B	苯乙醇苷
53	13.92	山柰酚-3-*O*-芸香糖苷	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.152 0 $[M-H]^-$(1.35)	447,285	A,B,C	黄酮苷
				595.166 7 $[M+H]^+$(1.59)	287		

续表 1

化合物	t_R /min	名称	分子式	m/z 实测值(δ/ppm)	MS^E	来源	类型
54	14.20	毛蕊花糖苷	$C_{29}H_{36}O_{15}$	623.197 9 $[M-H]^-$(−0.32)	477, 461, 315, 179, 161, 153, 135	B	苯乙醇苷[33]
				625.211 1 $[M+H]^+$(−2.57)	1 063, 917, 771, 607, 589, 571, 479, 461, 435, 163, 145, 117, 89		
55	14.53	车前草苷 D	$C_{29}H_{36}O_{16}$	639.193 1 $[M-H]^-$(0.06)	477, 461, 315, 179, 161, 135	B	苯乙醇苷[30-31]
56	14.96	高山黄芩素	$C_{15}H_{10}O_6$	287.055 8 $[M+H]^+$(2.78)	–	A	黄酮类[15,31]
57	15.15	异毛蕊花糖苷	$C_{29}H_{36}O_{15}$	623.198 9 $[M-H]^-$(1.28)	461, 315, 179, 161, 153, 135	B	苯乙醇苷[33]
				625.213 4 $[M+H]^+$(1.11)	479, 163, 145		
58	15.57	柚皮苷 1)	$C_{27}H_{32}O_{14}$	579.171 2 $[M-H]^-$(−1.21)	1 159, 433, 271, 151	A, B, C, D	黄酮苷[17,34]
				581.187 6 $[M+H]^+$(1.89)	1 161, 435, 273, 153		
59	16.06	threo-dihydroxydehydrodiconiferyl alcohol 2)	$C_{20}H_{24}O_8$	437.145 6 $[M+HCOO]^-$(0.64)	293, 265	A, C	木脂素
60	17.14	阿福豆苷	$C_{21}H_{20}O_{10}$	431.097 4 $[M-H]^-$(−2.32)	285, 255	A	黄酮苷[35]
61	17.18	牡荆素	$C_{21}H_{20}O_{10}$	431.099 4 $[M-H]^-$(2.32)	285, 255	A	黄酮类[21,36]
62	17.58	落叶松树脂醇 2)	$C_{20}H_{24}O_6$	361.164 5 $[M+H]^+$(−0.28)	–	C	其他
63	17.91	高车前素	$C_{16}H_{12}O_6$	301.070 9 $[M+H]^+$(0.66)	–	C	黄酮类[15,30]
64	18.01	灯盏花甲素	$C_{21}H_{18}O_{11}$	445.079 7 $[M-H]^-$(4.72)	–	A, C, D	黄酮类
65	18.71	槲皮素 1)	$C_{15}H_{10}O_7$	301.036 4 $[M-H]^-$(3.32)	285, 273	B, C, D	黄酮类[15,22,29]
				303.049 6 $[M+H]^+$(−0.99)	–		
66	19.56	瑞鲍迪苷 D	$C_{50}H_{80}O_{28}$	1 129.489 3 $[M+H]^+$(−1.42)	967, 805, 643, 481, 319, 301, 273, 255	–	二萜苷
67	19.86	瑞鲍迪苷 C	$C_{44}H_{70}O_{22}$	951.442 2 $[M+H]^+$(−1.05)	1 097, 789, 627, 465, 319, 273, 255	D	二萜苷
68	19.94	virescenosid L	$C_{26}H_{40}O_7$	465.284 3 $[M+H]^+$(−0.86)	627, 319, 301	D	二萜苷
69	20.90	阿江榄仁素或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_6$	503.337 3 $[M-H]^-$(−1.00)	287	C, D	三萜类
70	20.99	阿江榄仁素或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_6$	503.338 1 $[M-H]^-$(0.58)	1 007, 267	C, D	三萜类
71	21.20	阿江榄仁素或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_6$	503.337 4 $[M-H]^-$(−0.81)	329	C, D	三萜类
72	21.55	阿江榄仁素或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_6$	503.338 9 $[M-H]^-$(2.17)	329	C, D	三萜类
73	21.84	阿江榄仁素或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_6$	503.338 5 $[M-H]^-$(1.39)	–	C, D	三萜类
74	22.13	阿江榄仁素或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_6$	503.338 1 $[M-H]^-$(0.60)	–	C, D	三萜类
75	22.19	阿江榄仁素或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_6$	503.336 7 $[M-H]^-$(−2.21)	–	C, D	三萜类
76	22.48	阿江榄仁酸或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_5$	487.342 2 $[M-H]^-$(−1.43)	–	C, D	三萜类
77	22.77	阿江榄仁酸或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_5$	487.340 6 $[M-H]^-$(−4.71)	–	C, D	三萜类
78	22.90	2α,3α,19α-trihydroxyurs-12-en-23-formyl-28-oic acid 2)	$C_{30}H_{46}O_6$	501.320 6 $[M-H]^-$(−3.19)	1 003, 483	C	三萜类
79	23.10	阿江榄仁酸或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_5$	487.341 9 $[M-H]^-$(−2.04)	469	C, D	三萜类
80	23.22	阿江榄仁酸或其异构体 2)	$C_{30}H_{48}O_5$	487.341 1 $[M-H]^-$(−1.66)	–	C, D	三萜类
81	23.31	未知	$C_{42}H_{72}O_{13}$	783.491 3 $[M-H]^-$(−3.48)	829, 487	C, D	三萜类
82	23.45	熊果醇	$C_{30}H_{50}O_2$	443.386 7 $[M+H]^+$(−3.74)	605, 425	C	三萜类[9]
83	23.45	oleanolic acid, 3-*O*-[6-deoxy-α-*L*-mannopyranosyl-(1→2)-4-*O*-methyl-α-*L*-arabinopyranoside]	$C_{42}H_{68}O_{11}$	749.483.7 $[M+H]^+$(1.89)	587, 425, 407, 381	A	三萜类
84	23.47	未知	$C_{42}H_{72}O_{13}$	783.490 5 $[M-H]^-$(0.64)	829, 621, 487, 459	–	三萜类
85	24.97	山楂酸或其异构体	$C_{30}H_{48}O_4$	471.346 6 $[M-H]^-$(−2.97)	279	C, D	三萜类

续表1

化合物	t_R /min	名称	分子式	m/z实测值(δ/ppm)	MS^E	来源	类型
86	25.34	山楂酸或其异构体	$C_{30}H_{48}O_4$	471.346 5 $[M-H]^-$(−3.18)	427,279	A,B,C,D	三萜类
87	25.46	山楂酸或其异构体	$C_{30}H_{48}O_4$	471.347 2 $[M-H]^-$(−1.70)	279,255	C,D	三萜类
88	25.60	车前子酸或其异构体	$C_{30}H_{46}O_4$	471.346 8 $[M+H]^+$(−0.21)	455,437,409	B,C	三萜类[37]
89	25.63	科罗索酸或其异构体	$C_{30}H_{48}O_4$	471.347 6 $[M-H]^-$(−0.84)	255	A,C	三萜类
90	25.64	α-亚麻酸	$C_{18}H_{30}O_2$	279.232 4 $[M+H]^+$(1.93)	–	A,B,D	脂肪酸[21]
91	25.71	山楂酸或其异构体	$C_{30}H_{48}O_4$	471.346 0 $[M-H]^-$(−3.35)	255,279	A,B,C,D	三萜类[29]
92	25.90	科罗索酸或其异构体	$C_{30}H_{48}O_4$	471.347 0 $[M-H]^-$(−2.29)	255	A,B,C,D	三萜类[29]
93	26.30	车前子酸或其异构体	$C_{30}H_{46}O_4$	469.331 6 $[M-H]^-$(−1.49)	–	B,C	三萜类[37]
94	27.57	2α-羟基马可莫酸或其异构体	$C_{30}H_{46}O_4$	469.331 4 $[M-H]^-$(−1.28)	311,265	C	三萜类[29]
95	27.70	2α-羟基马可莫酸或其异构体	$C_{30}H_{46}O_4$	469.332 3 $[M-H]^-$(0.64)	311,265	C	三萜类[29]
96	27.76	pedicularis-lactone	$C_9H_{12}O_4$	185.081 0 $[M+H]^+$(1.08)	157,139,129,111	A,B,C,D	其他[26]
97	28.23	齐墩果酸1)	$C_{30}H_{48}O_3$	455.352 0 $[M-H]^-$(−3.22)	311,265	A,B,C,D	三萜类[15,21]
98	28.56	γ-亚麻酸	$C_{18}H_{30}O_2$	277.215 8 $[M-H]^-$(−5.41)	–	A,B,C,D	脂肪酸[38]
				279.232 4 $[M+H]^+$(1.93)	261		
99	28.71	熊果酸1)	$C_{30}H_{48}O_3$	455.351 2 $[M-H]^-$(−4.17)	911	A,B,C,D	三萜类[15,21]
				457.368 1 $[M+H]^+$(1.09)	913,439,411,393		
100	29.63	亚油酸	$C_{18}H_{32}O_2$	279.232 0 $[M-H]^-$(−1.79)	–	A,B,C,D	脂肪酸[20]
101	29.72	棕榈酸	$C_{16}H_{32}O_2$	257.247 3 $[M+H]^+$(−0.78)	257,221	B,C,D	脂肪酸[39]
102	30.80	油酸	$C_{18}H_{34}O_2$	281.247 7 $[M-H]^-$(−3.20)	265	C	脂肪酸[20]

注:1)对照品比对;2)TCMSP确定;A.骨碎补;B.车前子;C.山楂;D.诃子肉。

2.4.1 有机酸类 从结肠炎奇效颗粒中鉴定出7个有机酸类化合物,包括奎宁酸、没食子酸、咖啡酸等,该类成分在负离子模式下响应较好,经高能碰撞后易失去CO_2,H_2O等中性丢失。化合物**21**在负离子模式下准分子离子峰为*m/z* 353.087 2 $[M-H]^-$,推测其分子式为$C_{16}H_{18}O_9$,MS^E质谱图中可见*m/z* 707.181 6 $[2M-H]^-$峰,碎片离子*m/z* 191.054 5 $[M-H-caffeoyl]^-$,咖啡酸碎片*m/z* 179.050 7和绿原酸特征碎片*m/z* 135.016 9[19],通过对照品质谱图比对,鉴定化合物**21**为绿原酸。根据绿原酸异构体在反向色谱柱上的出峰顺序[24],鉴定化合物**14**和**26**分别为新绿原酸和隐绿原酸。

2.4.2 环烯醚萜苷类 环烯醚萜苷类化合物是车前子的一类特征成分,其中京尼平苷酸为2020年版《中华人民共和国药典》中车前子的含量测定标准之一[40]。化合物**12**正离子模式下准分子离子峰为*m/z* 375.129 3 $[M+H]^+$,在MS^E质谱图中,可见*m/z* 749.249 8 $[2M+H]^+$峰,*m/z* 397.109 6 $[M+Na]^+$峰,碎片离子*m/z* 357.115 9 $[M+H-H_2O]^+$,339.107 1 $[M+H-2H_2O]^+$,213.075 4 $[M+H-Glu]^+$,195.065 5 $[M+H-Glu-H_2O]^+$,177.055 2 $[M+H-Glu-2H_2O]^+$,149.060 4 $[M+H-Glu-2H_2O-CO]^+$和121.065 2 $[M+H-Glu-2H_2O-2CO]^+$,对照品在对应保留时间可见具有相同裂解规律的质谱峰。在负离子模式下,可见*m/z* 1 121.359 3 $[3M-H]^-$峰,*m/z* 747.235 0 $[2M-H]^-$峰,准分子离子峰*m/z* 373.113 2 $[M-H]^-$及其脱去一分子葡萄糖(162 Da)后产生的碎片离子*m/z* 211.059 3 $[M-H-Glu]^-$,脱水碎片*m/z* 193.049 3 $[M-H-Glu-H_2O]^-$和脱羧碎片*m/z* 149.059 2 $[M-H-Glu-H_2O-CO_2]^-$。综上分析并结合对照品信息,化合物**12**为京尼平苷酸,其可能的裂解规律见图3。化合物**10**在正离子模式下准分子离子峰为*m/z* 375.129 1 $[M+H]^+$,在MS^E质谱图中,可见与京尼平苷酸具有相似裂解规律的碎片离子*m/z* 357.118 6 $[M+H-H_2O]^+$,339.106 6 $[M+H-2H_2O]^+$,213.077 5 $[M+H-Glu]^+$,195.065 8 $[M+H-Glu-H_2O]^+$,177.055 1 $[M+H-Glu-2H_2O]^+$,149.060 5 $[M+H-Glu-2H_2O-CO]^+$和121.065 8 $[M+H-Glu-2H_2O-2CO]^+$,推测化合物**10**为环烯醚萜苷类成分,且其MS^E质谱图可见碎片离子*m/z* 167.070 4,可能由碎片离子*m/z* 195.065 8 $[M+H-Glu-H_2O]^+$失去一分子C_2H_4得到,根据极性推测化合物**10**为栀子酮苷。

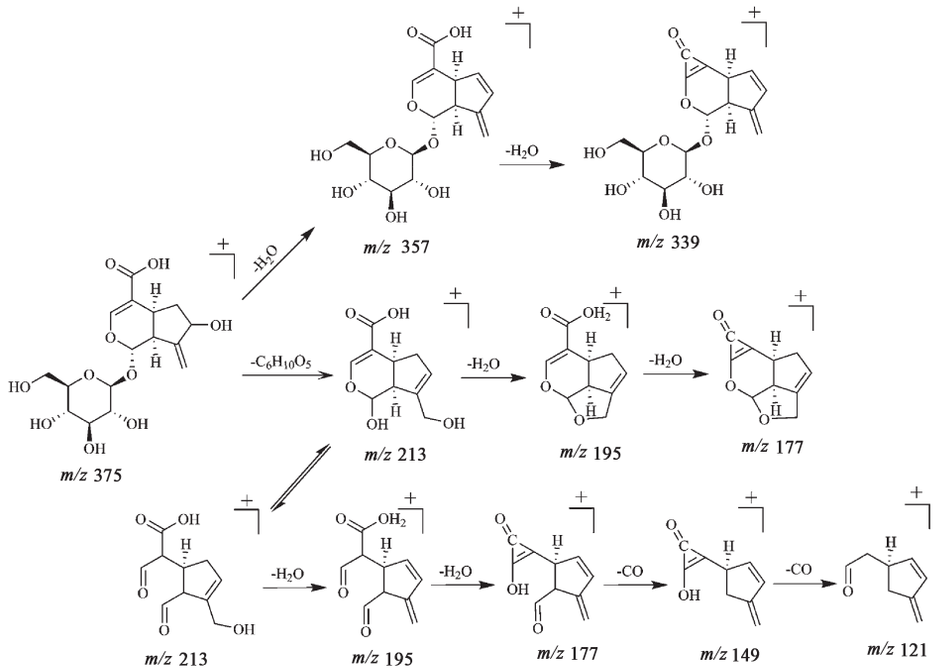


图3　京尼平苷酸的裂解途径推断

Fig. 3　Possible fragment pathway of geniposidic acid

2.4.3　黄酮类　从结肠炎奇效颗粒中鉴定黄酮及其苷类成分14个，包括6-羟基木犀草苷、柚皮苷、新北美圣草苷等，该类成分在正、负离子模式下均有较好响应，化合物**58**在正离子模式下准分子离子峰为*m/z* 581.187 6 [M+H]$^+$，在MS^{E}质谱图中可见*m/z* 1 161.371 8 [2M+H]$^+$峰，准分子离子脱去鼠李糖(146 Da)得碎片离子*m/z* 435.127 4 [M+H−Rha]$^+$及再脱去一分子葡萄糖(162 Da)产生的碎片离子*m/z* 273.076 4 [M+H−Rha−Glu]$^+$(柚皮素)，柚皮素经高能碰撞后发生逆-狄尔斯-阿尔德反应(RDA)裂解，丢失120 Da中性碎片得到碎片离子*m/z* 153.019 2 [M+H−Rha−Glu−C_8H_8O]$^+$，结合质谱特征、对照品比对和文献[17]信息鉴定化合物**58**为柚皮苷。化合物**50**在负离子模式下可见*m/z* 1 191.343 3 [2M−H]$^-$峰，准分子离子峰*m/z* 595.167 1 [M−H]$^-$，碎片离子*m/z* 459.114 2 [M−H−$C_8H_8O_2$]$^-$，287 [M−H−Rha−Glu]$^-$和151 [M−H−Rha−Glu−$C_8H_8O_2$]$^-$，推测化合物**50**分子式为$C_{27}H_{32}O_{15}$，结合文献[32]鉴定化合物**50**为新北美圣草苷。二者的裂解规律见图4。

2.4.4　苯乙醇苷类　苯乙醇苷类化合物具有较强生物活性，其来源广泛且具有显著的药用价值[41]。从结肠炎奇效颗粒中鉴定出苯乙醇苷类成分6个，化合物**54**在负离子模式下准分子离子峰为*m/z* 623.197 9 [M−H]$^-$。在MS^{E}质谱图中，可见碎片离子*m/z* 477.138 0 [M−H−Rha]$^-$，461.166 5 [M−H−caffeoyl]$^-$，315.107 6 [M−H−caffeoyl−Rha]$^-$，咖啡酸碎片*m/z* 179.033 2，咖啡酸脱去1个H_2O的碎片*m/z* 161.023 4，*m/z* 153.055 9 [M−H−caffeoyl−Rha−Glu]$^-$及其脱水后产生的碎片离子*m/z* 135.043 1 [M−H−caffeoyl−Rha−Glu−H_2O]$^-$。根据质谱特征，初步推测化合物**54**为毛蕊花糖苷或异毛蕊花糖苷，根据二者在反向柱的出峰顺序[42]，鉴定化合物**54**为毛蕊花糖苷。将苯乙醇苷类化合物裂解规律进行总结，见图5。根据裂解规律鉴定化合物**47**，**55**，**57**分别为大车前苷、车前草苷D和异毛蕊花糖苷。

2.4.5　鞣质类　方中诃子富含大量鞣质且该类成分在负离子模式下响应较高，化合物**32**在负离子模式下准分子离子峰为*m/z* 633.072 6 [M−H]$^-$，推测其分子式为$C_{27}H_{22}O_{18}$，在MS^{E}质谱图中，可见丢失一分子没食子酸(170 Da)的碎片离子*m/z* 463.053 0 [M−H−galloyl]$^-$，该碎片再丢失一分子葡萄糖(162 Da)产生的碎片离子*m/z* 300.998 0 [M−H−galloyl−Glu]$^-$，及继续脱羧后的碎片离子*m/z* 257.005 2 [M−H−galloyl−Glu−CO_2]$^-$和*m/z* 229.014 4 [M−H−galloyl−Glu−CO_2−CO]$^-$，鉴定其为柯里拉京，其可能的裂解规律见图6。

2.4.6　三萜类　从结肠炎奇效颗粒中检测到的三萜类成分较多，化合物**99**在正离子模式下准分子离子峰为*m/z* 457.368 1 [M+H]$^+$，在MS^{E}质谱图中，存在*m/z* 913.728 6 [2M+H]$^+$，碎片离子*m/z* 439.357 2

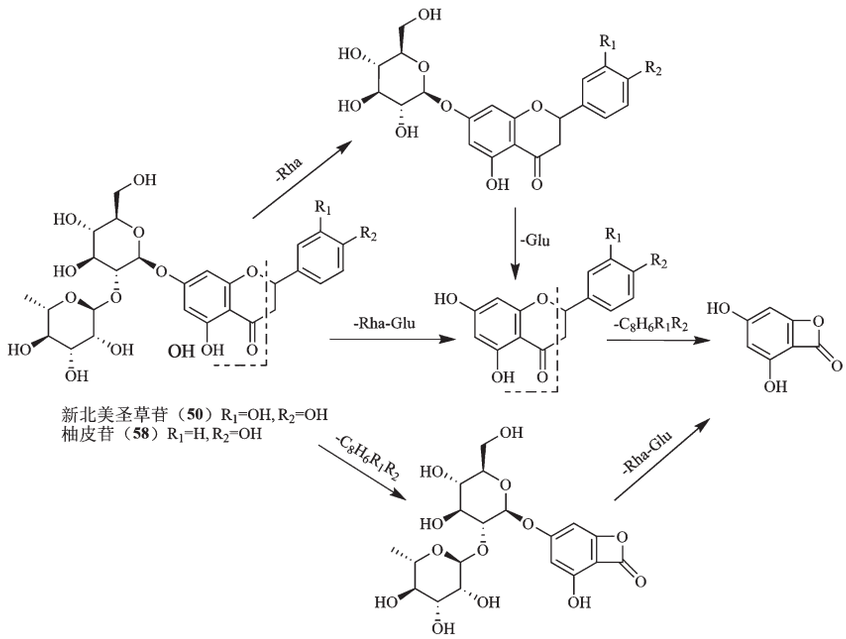


图4　柚皮苷、新北美圣草苷的裂解途径推断

Fig. 4　Possible fragment pathway of naringin and neoeriocitrin

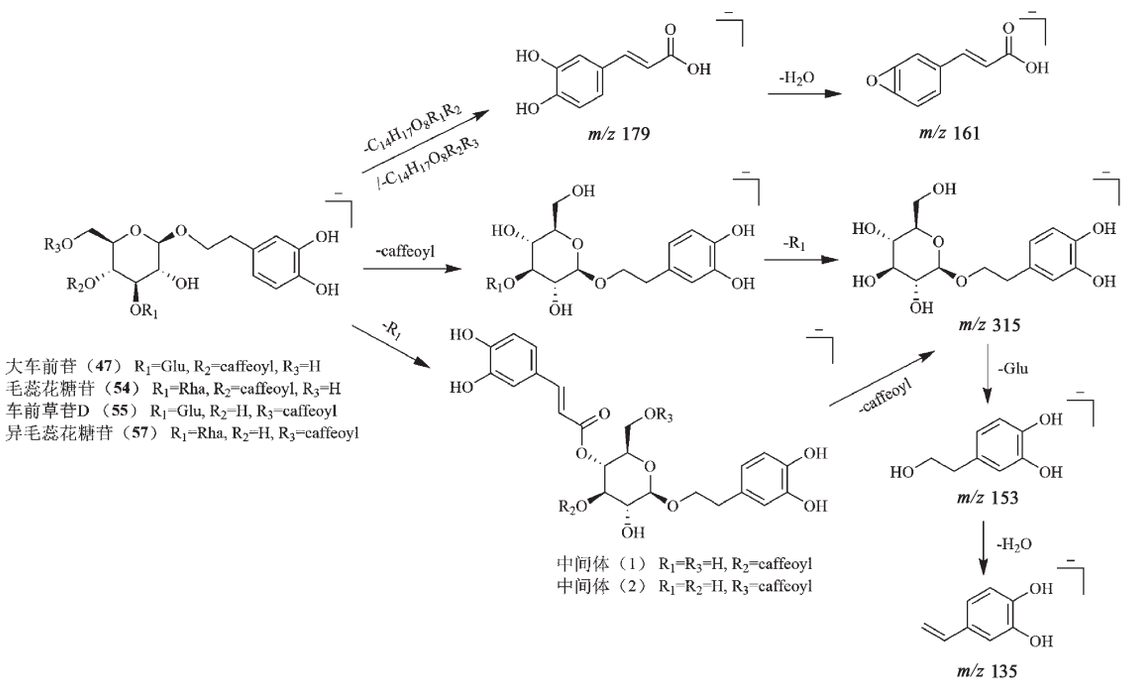


图5　苯乙醇苷类化合物的裂解途径推断

Fig. 5　Possible fragment pathway of phenylethanoid glycosides

$[M+H-H_2O]^+$，411.363 1 $[M+H-H_2O-CO]^+$和 *m/z* 393.354 6 $[M+H-2H_2O-CO]^+$，对照品在该保留时间处可见相同碎片离子，故鉴定其为熊果酸。

2.4.7　其他类　其他类化合物包括糖醇、酚类、生物碱、类黄酮、脂肪酸、苯丙素等。化合物**44**在负离子模式下存在准分子离子峰 *m/z* 300.997 9 $[M-H]^-$，根据参考文献比对[7]，鉴定其为鞣花酸。化合物**45**在负离子模式下存在 *m/z* 1 124.726 9 $[5M-H]^-$，899.587 0 $[4M-H]^-$，674.435 1 $[3M-H]^-$，449.287 9 $[2M-H]^-$和准分子离子峰 *m/z* 224.139 3 $[M-H]^-$；在正离子模式下存在准分子离子峰 *m/z* 226.155 6 $[M+H]^+$，故鉴定该化合物为车前素A[16]。

3　讨论

本实验前期对色谱条件进行了优化，考察乙腈-

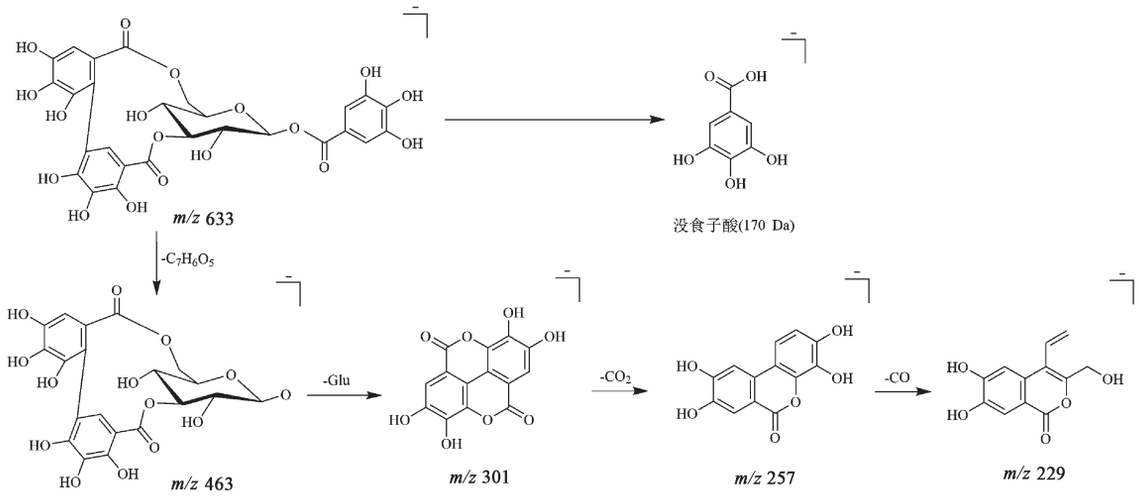


图6 柯里拉京的裂解途径推断

Fig. 6 Possible fragment pathway of corilagin

水、乙腈-0.05%甲酸水溶液、乙腈-0.1%甲酸水溶液和乙腈-0.2%甲酸水溶液4种溶剂系统，比较了结肠炎奇效颗粒供试品溶液在这4种溶剂条件下的色谱行为，结果表明供试品溶液在负离子模式下有较好的质谱响应，且随着系统中甲酸体积分数的增加，质谱响应值和分离度改善，但乙腈-0.1%甲酸水溶液和乙腈-0.2%甲酸水溶液2个条件下的质谱响应无明显差异，故选择乙腈-0.1%甲酸水作为流动相。考虑到复方中成分较多且响应模式不尽相同，本研究采用了2种离子扫描模式（ESI^+和ESI^-）对结肠炎奇效颗粒中的化学成分进行鉴定，共鉴定出了化学成分102个，以有机酸、黄酮、苯乙醇苷、三萜和鞣质为主，其中有机酸主要来源于山楂，黄酮主要来源于骨碎补和山楂，苯乙醇苷主要来源于车前子，三萜和鞣质多分布于山楂和诃子中且多互为同分异构体[29,43]。

黄酮类成分柚皮苷、新北美圣草苷等能减轻炎症反应，加速细胞增殖；苯乙醇苷类化合物中毛蕊花糖苷、异毛蕊花糖苷能够直接促进小鼠骨髓来源树突细胞增殖，具有免疫调节活性[44]，对消化道肿瘤细胞具有明显的抑制作用[45]，提示结肠炎奇效颗粒在缓解结肠炎症的同时，还可能减慢其炎-癌转化过程；山楂、诃子中富含鞣质、酚酸和三萜类成分，具有抗癌、抗氧化、抗菌、降血脂、免疫调节等生理活性。结肠炎奇效颗粒中多种类型成分的相互作用体现了中药配伍多成分、多靶点的优势。此外，调研发现车前子多糖对各期炎症模型均有减轻作用，可保护胃和十二指肠，改善人的肠道功能[46]，可能是该颗粒剂的有效成分，但本研究中未检测到多糖成分，这应该与检测方法、色谱柱的选择有关，本研究选用的C_{18}色谱柱因其疏水结构而对多糖成分保留效果较差，结肠炎奇效颗粒中多糖类成分的检测方法有待进一步建立。

［利益冲突］ 本文不存在任何利益冲突。

［参考文献］

［1］ 贾丹丹，戚文娟，程莉，等. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌的危险因素及癌变机制［J］. 现代肿瘤医学，2014，22(3)：720-722.

［2］ 崔畅婉，孙峥嵘. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展［J］. 现代免疫学，2019，39(1)：79-83.

［3］ 张国兴，石荣. 溃疡性结肠炎治疗进展［J］. 现代中西医结合杂志，2019，28(25)：2842-2847.

［4］ 韩振琦，宫少雄. 结肠炎奇效散治疗腹泻型肠易激综合征临床观察［J］. 吉林中医药，2006，26(1)：26.

［5］ 宋柏林，王隶书，程东岩，等. 结肠炎奇效颗粒新药临床前研究［R］. 长春：吉林省中医药科学院，2013.

［6］ 张海龙，陈凯，裴月湖，等. 诃子化学成分的研究［J］. 沈阳药科大学学报，2001，18(6)：417-418.

［7］ 简平，亓旗，周坤，等. 藏药诃子化学成分的高效液相色谱-质谱联用技术快速鉴定研究［J］. 世界科学技术—中医药现代化，2018，20(9)：1627-1637.

［8］ 张海龙，裴月湖，华会明. 诃子化学成分及药理活性的研究进展［J］. 沈阳药科大学学报，2001，18(6)：452-455.

［9］ 乔晓莉，吴士杰，祁向争，等. 山楂中化学成分的UPLC/ESI-TOF/MS分析［J］. 现代药物与临床，2014，29(2)：120-124.

［10］ 李静怡. 诃子炮制草乌前后诃子化学成分研究［D］. 哈尔滨：哈尔滨商业大学，2016.

［11］ 冯世鑫，马小军，闫志刚. 诃子化学成分及药理作用的研究进展［J］. 安徽农业科学，2008，36(25)：223-

224,226.
[12] 蔡小华,谢兵,杜海军. 诃子化学成分及药理作用的研究进展[J]. 药学进展,2008,32(5):212-215.
[13] 李师,梁文仪,梁林金,等. 藏药毛诃子水溶性化学成分研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(9):1622-1626.
[14] 杨雁. 诃子化学成分、生物活性及分析方法研究进展[J]. 西藏科技,2016(9):34-39.
[15] 李冲冲,龚苏晓,许浚,等. 车前子化学成分与药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药,2018,49(6):1233-1246.
[16] 王峥涛,耿放,孙虔,等. 胍类衍生物及制备、药物组合物及制备治疗代谢综合症药物多用途:中国,CN200910201771. 6[P]. 2011-05-11.
[17] 甘东浩,陈德强,冯蓬,等. 基于网络药理学探讨骨碎补抗骨质疏松的物质基础及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(13):186-191.
[18] 刘珂弟,乔雪,梁永红,等. 骨碎补的HPLC指纹图谱研究[J]. 中草药,2011,42(3):510-514.
[19] 张阿琴,李迩娜,张仓,等. LC-MS分析消癌平注射液中有机酸类成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4):88-90.
[20] 张洪坤,郭长达,黄玉瑶,等. 山楂炮制过程中药效物质成分的变化规律研究[J]. 中药材,2017,40(4):811-815.
[21] 许洪波,唐志书,刘澳昕,等. 山楂核化学成分与药理活性研究进展[J]. 中成药,2018,40(3):674-680.
[22] 隋洪飞,尹世强,邹爱英. 骨碎补化学成分研究[J]. 中草药,2015,46(20):2992-2995.
[23] 陈希苗. 炮制山楂酚类物质及新生成分的分析鉴定与功能评价[D]. 广州:华南农业大学,2018.
[24] 娄玉霞,李向阳,李振国. HPLC同时测定清肝利胆口服液中7种成分[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(8):128-132.
[25] 王秀帆. 抗流行性感冒病毒(H1N1)天然药物之探索-诃子[J]. 台北:台北医学大学,2009.
[26] 彭庆华,韩竹箴,童仁超,等. 车前子降糖活性部位的化学成分研究[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4150-4153.
[27] 周坤,简平,梁文仪,等. 基于UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS分析藏药诃子与毛诃子化学成分[J]. 质谱学报,2020,41(3):254-267.
[28] LIU P Z, YANG B R, KALLIO H. Characterization of phenolic compounds in Chinese hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major*) fruit by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry[J]. Food Chem, 2010, 121(4):1188-1197.
[29] 张媛媛,曾慧婷,袁源见,等. 藏药诃子的化学成分与药理活性研究进展[J]. 中国药房,2018,29(14):2002-2006.
[30] 杨亚军,周秋贵,曾红,等. 车前草化学成分及新生物活性研究进展[J]. 中成药,2011,33(10):1771-1776.
[31] 张雪芹,曲玮,梁敬钰. 车前草化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学,2013,25(11):1-8.
[32] 陈瑶,刘忠良,赵勇. 骨碎补化学成分和药理作用研究进展[J]. 解放军药学学报,2012,28(5):454-457.
[33] 许兵兵,黄碧涛,曾金祥,等. 车前子及车前草中毛蕊花糖苷与异毛蕊花糖苷的含量比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(18):64-67.
[34] 杨海玲,吴丽丹,谢鹏,等. UPLC法比较骨碎补不同炮制品中柚皮苷、5-羟甲基糠醛含量[J]. 中药材,2016,39(11):2509-2512.
[35] 高颖,王新峦,王乃利,等. 骨碎补中的化学成分[J]. 中国药物化学杂志,2008,18(4):284-287.
[36] 王肖,杜义龙,赵胜男,等. 承德产山楂叶中总黄酮和5种黄酮类成分含量的动态分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(17):171-175.
[37] 斯日棍其其格,董成海. 车前子的化学成分及药理学研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(94):97-98.
[38] 曾金祥,许兵兵,毕莹,等. 车前子化学成分研究(Ⅱ)[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):81-84.
[39] 方婧,杨洪军,付梅红,等. 微波协助提取在中药饮片含量测定中的应用(4)——微波法与药典法测定骨碎补中柚皮苷含量比较[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(6):75-77.
[40] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:69-70.
[41] 郑晓珂,刘媛媛,冯卫生,等. 天然苯乙醇苷类化合物研究进展[J]. 中国新药杂志,2011,20(3):230-234.
[42] 宋珊,郭红丽,康江鹏. HPLC-ESI-MS/MS同时测定八珍益母丸中9种有效成分[J]. 中草药,2019,50(2):402-407.
[43] CHU W C, GAO P Y, LI L Z. Chemical constituents from the leaves of *Crataegus pinnatifida* Bge[J]. Biochem Syst Ecol, 2019, 86:103923-103925.
[44] 吴培培,闫明,霍仕霞. 苯乙醇苷类化合物的研究进展[J]. 医药导报,2011,30(10):1316-1319.
[45] 张三奇,顾宜,唐荔,等. 几种苯丙素苷的合成及抗肿瘤活性[J]. 中国药物化学杂志,2004,14(2):80-83.
[46] HU J L, NIE S P, LI C, et al. *In vitro* effects of a novel poly - sacharide from the seds of *Plantago asiatica* L. on intestinal function[J]. Int J Biol Macromol, 2013, 54:264-269.

[责任编辑 刘德文]