泻白散大鼠体内入血成分研究Δ

徐东川[1*]，刘　瑾[2]，李晓晶[2]，杨　青[2]，杨宗统[2]，张会敏[2]，苏本正[2]，隋在云[2#]（1.山东中医药大学药学院，济南 250355；2.山东省中医药研究院，济南　250014）

中图分类号　R284.1　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）01-0038-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.01.07

摘　要　目的 研究泻白散的体内入血成分。**方法** 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术进行分析。将SD大鼠随机分为空白组和给药组，每组10只。空白组大鼠灌胃水，给药组大鼠灌胃2 g/mL（以生药量计）泻白散溶液，给药体积均为11.3 mL/kg，每日2次，连续3 d。末次给药1.5 h后，各组大鼠腹主动脉取血，将血清处理后取上清液进样分析；采集正、负离子模式下的相关数据，利用自建二级质谱数据库并查阅相关文献对泻白散入血成分进行分析鉴定。**结果** 共鉴定出17种泻白散入血成分，其中6种来源于君药桑白皮，7种来源于臣药地骨皮，12种来源于佐使药甘草，分别为地骨皮甲素、绿原酸、tachiogroside B、astringin、新甘草苷、甘草素、壬二酸、异甘草苷、glycyroside、芒柄花苷、癸二酸、parthenolide、刺芒柄花素、18β-甘草次酸、6-姜酚、棕榈酰胺、芥酸酰胺，这些化合物主要是黄酮类、生物碱类和有机酸类成分。**结论** 本研究初步确定了泻白散的17种入血成分，这些成分与泻白散的作用相一致，可能是泻白散的药效物质。

关键词　泻白散；超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱；入血成分；大鼠

Study on absorbed components of Xiebai powder in rat blood

XU Dongchuan[1], LIU Jin[2], LI Xiaojing[2], YANG Qing[2], YANG Zongtong[2], ZHANG Huimin[2], SU Benzheng[2], SUI Zaiyun[2]（1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the absorbed components of Xiebai powder in blood. **METHODS** UPLC-Q-TOF-MS/MS method was adopted. SD rats were randomly divided into blank group and administration group, with 10 rats in each group. Blank group was given water intragastrically, and administration groups were given 2 g/mL (by the amount of crude drug) Xiebai powder solution intragastrically. Administration volume was 11.3 mL/kg, twice a day for 3 days. One point five hours after last administration, blood was taken from the abdominal aorta of each rat, the serum was processed to obtain the supernatant for analysis; the relevant data in positive and negative ion mode were collected, and the absorbed components of Xiebai powder in blood were analyzed and identified by using self-built secondary mass spectrometry database and consulting the relevant literature. **RESULTS** Totally 17 components from Xiebai powder were identified, among which 6 components came from sovereign *Moru salba*, 7 from minister Cortex Lycii, 12 from assistant *Glycyrrhiza uralensis*, i.e. kukoamine A, chlorogenic acid, tachiogroside B, astringin, neoglycyrrhizin, glycyrrhizin, azelaic acid, isoglycyrrhizin, glycyroside, anthocyanin, sebacic acid, parthenolide, anthocyanin, 18β-glycyrrhetinic acid, 6-gingerol, palmitoamide, erucamide. These compounds were mainly flavonoids, alkaloids and organic acids. **CONCLUSIONS** In this study, 17 absorbed components of Xiebai powder in blood are preliminarily determined, which are consistent with the effect of Xiebai powder. They may be the pharmacodynamic substances of Xiebai powder.

KEYWORDS　Xiebai powder; UPLC-Q-TOF-MS/MS; absorbed component; rat

泻白散又名泻肺散，出自北宋钱乙《小儿药证直诀》，现为国家中医药管理局2018年公布的《古代经典名方目录（第一批）》中的经典名方之一，具有清泻肺热、止咳平喘的功效，主治肺热咳喘症[1]。泻白散主要由桑白皮、地骨皮和甘草3味药材组成，方中桑白皮专入肺经，且甘寒入肺、清泻肺热，虽泻肺但不伤肺，为君药；地骨皮甘淡性寒，清透肺中郁火，凉血退蒸，且有养阴之功，为臣药；甘草养胃和中，培土生金以扶肺气，并能调和诸药，为佐使药[2-3]。泻白散中的成分众多，主要为黄酮类和香豆素类化合物[2]，在治疗肺部炎症等方面具有显著的效果，但其药效物质基础尚不明确，从而在一定程度上影响了泻白散的开发与使用。

相关研究显示，药物进入血液后才有可能发挥疗效[4-5]，因此，有必要分析药物的入血成分，以便找到药物发挥作用的物质基础。近年来，血清药物化学研究方法被广泛地应用到中药化学成分鉴定、指纹图谱、药效物质基础等研究中，具有较好的应用前景[6-7]。基于此，

Δ 基金项目：山东省重大科技创新工程项目（No.2018CXGC1301）

＊硕士研究生。研究方向：中药及其有效成分作用机制及安全性评价。电话：0531-82949836。E-mail：171004210@qq.com

＃通信作者：研究员，硕士生导师。研究方向：中药及其有效成分作用机制及安全性评价。电话：0531-82949836。E-mail：zy_505@163.com

本研究利用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱（UPLC-Q-TOF-MS/MS）技术分析大鼠体内的泻白散入血成分，以期为阐明泻白散药效物质基础提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有Nexera UHPLC LC-30A型超高效液相色谱仪（日本Shimadzu公司）、Triple TOF 5600型高分辨质谱仪（美国AB Sciex公司）、Heraeus Fresco17型离心机（美国Thermo Fisher Scientific公司）、BSA124S-CW型万分之一电子天平（德国Sartorius公司）、JXFSTPRP-24型研磨仪（上海净信科技有限公司）、D24 UV型纯水仪（美国Merck公司）、YM-080S型超声仪（深圳市方奥微电子有限公司）。

1.2 主要药品与试剂

炒桑白皮（批号190901）购自亳州京皖饮片有限公司，地骨皮（批号191101）购自浙江中医药大学饮片厂，炒甘草（批号190704）购自四川中药饮片厂，上述药材经山东省中医药研究院中药资源室林慧彬研究员鉴定为真品。6-姜酚、地骨皮甲素的对照品（批号分别为P19O9F72930、W01N9Z73848，纯度均大于98%）均购自上海源叶生物科技有限公司；甘草素、18β-甘草次酸的对照品（批号分别为PRF20111303、PRF21013044，纯度均大于98%）均购自成都普瑞法科技开发有限公司；绿原酸、芒柄花苷、刺芒柄花素的对照品（批号分别为PS000627、PS000671、PS000674，纯度均大于98%）均购自成都普思生物科技股份有限公司；其余试剂为实验室常用规格，水为纯净水。

1.3 动物

本研究所用动物为SPF级SD大鼠，雄性，体质量160～200 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物生产许可证号为SCXK（京）2016-0006。大鼠饲养于室温25 ℃、相对湿度50%～60%、每12 h明暗交替的环境中，均自由摄食、饮水。本研究的动物实验程序均经山东省中医药研究院实验动物福利与伦理委员会批准（批准号为SDZYY20181201005），且实验过程中的所有操作均符合“3R”原则。

2 方法与结果

2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱为UPLC BEH C_{18}（1.7 μm×2.1 μm，100 mm），流动相为0.1%甲酸水溶液（A）-0.1%甲酸乙腈溶液（B）（梯度洗脱：0～3.5 min，5%B→15%B；3.5～6 min，15%B →30%B；6～6.5 min，30%B；6.5～12 min，30%B→70%B；12～12.5 min，70%B；12.5～18 min，70%B→100%B；18～25 min，100%B；25～26 min，100%B→5%B；26～30 min，5%B），进样量为5 μL，流速为400 μL/min，柱温为40 ℃。

2.1.2 质谱条件 离子源为电喷雾电离源，雾化气压为55 Psi，辅助气压为55 Psi，气帘气压为35 Psi，温度为550 ℃，喷雾电压为5 500 V（正离子模式）或－4 000 V（负离子模式），轰击能量为40 eV，碰撞能差为20 V；扫描范围质荷比（*m/z*）为100～1 500。

2.2 溶液的制备

2.2.1 泻白散溶液的制备 称取炒桑白皮30 g、地骨皮30 g、炒甘草3 g，加入10倍量（mL/g，下同）水，浸泡1 h；加热回流提取1 h，滤过，再加8倍量水加热回流提取1 h，滤过；合并2次滤液，浓缩成质量浓度为2 g/mL（以生药量计）的泻白散溶液。

2.2.2 供试品溶液的制备 称取1 g泻白散样品粉末[取炒桑白皮、地骨皮、炒甘草按10∶10∶1（*m/m/m*）混合，然后打粉即得]，加水至30 mL，回流提取1 h，放冷；补足减失质量后，以3 000 r/min离心5 min，过滤；取续滤液10 mL，加入甲醇（1∶1，*V/V*）混匀，静置过夜，以去除杂质；取上清液以0.45 μm微孔滤膜滤过，即得供试品溶液。

2.2.3 供试品溶液的处理 参考文献[8]方法进行处理。取“2.2.2”项下供试品溶液适量，以12 000 r/min离心15 min；取上清液300 μL，加入80%甲醇溶液1 000 μL，涡旋30 s，再于冰水浴条件下超声（频率40 kHz，功率480 W）5 min；置于－20 ℃条件下静置1 h（以沉淀供试品溶液中的蛋白），以12 000 r/min离心15 min，取上清液，以0.2 μm微孔滤膜滤过，然后取适量进样分析。

2.3 血清样品的采集及处理

2.3.1 空白血清、含药血清的采集 将SD大鼠适应性喂养1周后，随机分为空白组和给药组，每组10只。空白组大鼠灌胃水，给药组大鼠灌胃“2.2.1”项下制备的泻白散溶液，给药体积均为11.3 mL/kg，每日2次，连续3 d[9]。第3天灌胃前，大鼠禁食不禁水12 h，于末次给药1.5 h后，腹腔注射1%戊巴比妥钠进行麻醉，然后腹主动脉取血；血样于4 ℃条件下以3 000 r/min离心10 min，收集上层血清，并置于液氮中保存备用。

2.3.2 空白血清、含药血清的处理 参考文献[10]方法，将血清样品于冰上解冻后涡旋30 s，取400 μL加入2 mol/L盐酸溶液40 μL（以沉淀蛋白），涡旋1 min后，静置15 min，再重复涡旋、静置步骤4次；加入乙腈1 600 μL，涡旋5 min，以12 000 r/min离心5 min；定量吸取上清液1 800 μL置于5 mL离心管中，以氮气吹干；残渣加入80%甲醇溶液200 μL，涡旋5 min，以12 000 r/min离心15 min，取上清液进样分析。

2.4 泻白散 UPLC-Q-TOF-MS/MS 总离子流图的采集

取“2.2.3”“2.3.2”项下经处理后的供试品溶液、空白血清样品、含药血清样品适量，按“2.1”项下色谱与质谱条件进样分析，采集正、负离子模式下的总离子流图。结果显示，在正、负离子模式下，3种样品中各代谢物的色谱峰分离良好；空白血清样品和含药血清样品中的代谢物种类和含量有所不同（见图1、图2），表明这两种样品间的血清代谢物存在差异。基于此，笔者继续采用多元统计分析法，进一步分析空白血清样品和含药血清样品间的血清代谢物差异。

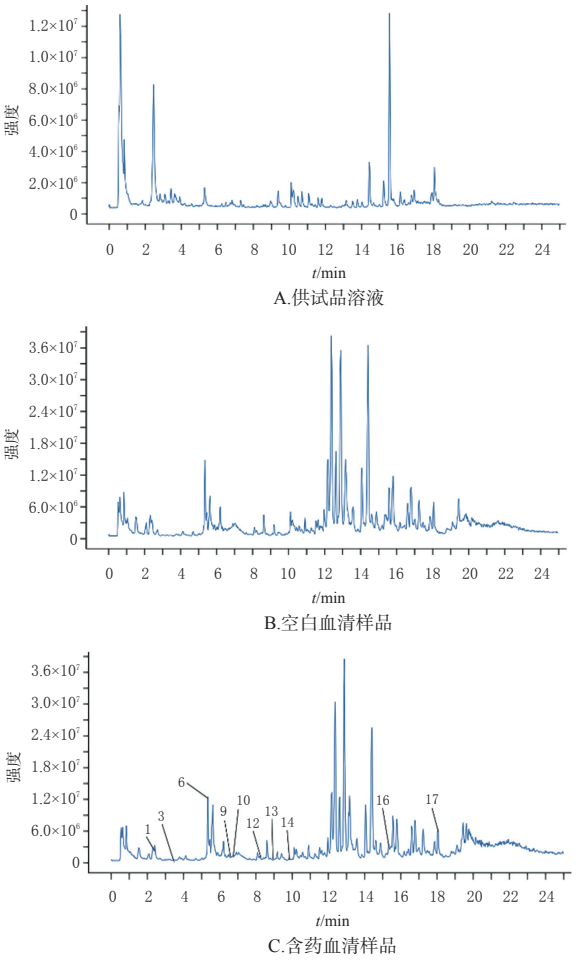


图1 正离子模式下的总离子流图

2.5 血清样品的多元统计分析

将“2.4”项下空白血清样品和含药血清样品的质谱原始数据导入SIMCA 16.0.2软件中，对其进行对数转换和UV格式化处理并建模，采用正交偏最小二乘法-判别分析（orthogonal partial least squares-discriminant analysis，OPLS-DA）法对结果进行分析[11－13]，得到正、负离子模式下2种血清样品的代谢轮廓主成分分析图和代谢谱OPLS-DA得分图（图3、图4）。由图3、图4可知，空白血清样品和含药血清样品的得分点分布在不同区域，表明这2种样本间存在显著差异。

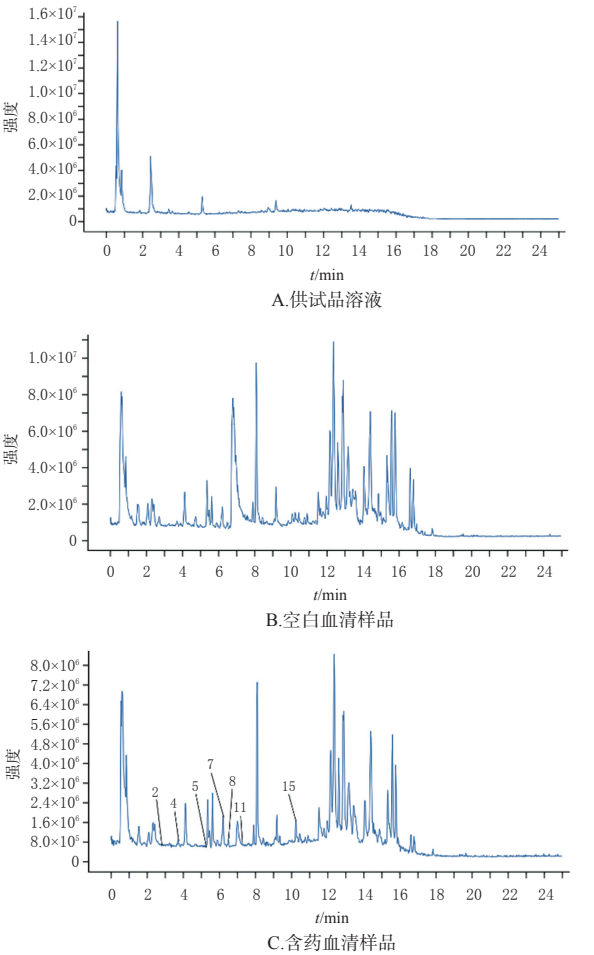


图2 负离子模式下的总离子流图

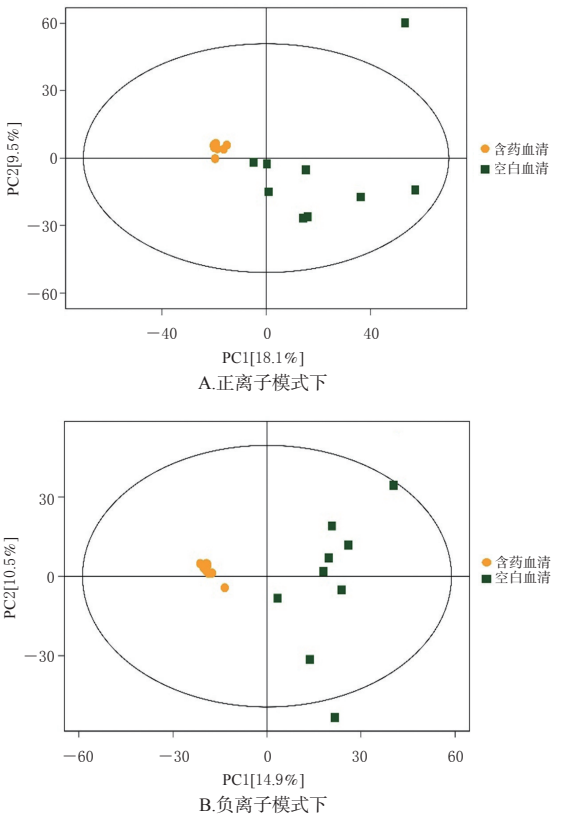
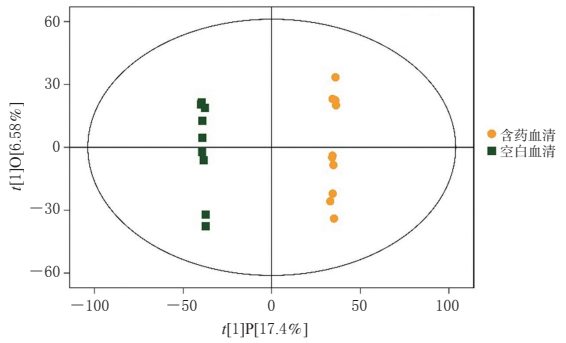
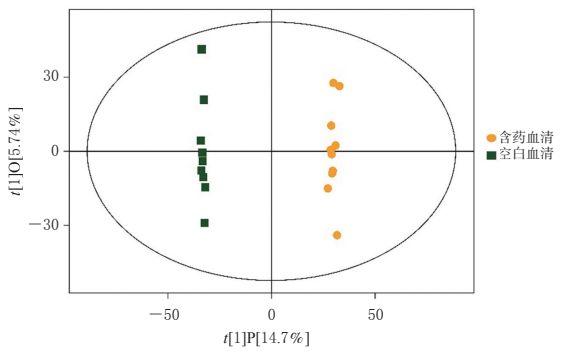


图3 2种血清样品的代谢轮廓主成分分析图



A.正离子模式下



B. 负离子模式下

图4　2种血清样品的代谢谱OPLS-DA得分图

2.6　泻白散体内入血成分分析与鉴定

将“2.4”项下空白血清样品和含药血清样品的质谱原始数据导入Progenesis QI软件中，然后进行保留时间矫正、峰识别、峰提取、峰积分、峰对齐等操作，同时建立泻白散处方中各药材的代谢库。利用自建的二级质谱数据库并查阅相关文献[14－17]，对泻白散体内入血成分进行鉴定，具体过程如下所示：

1号峰为正离子模式下分子离子峰 *m/z* 530.310 1 $[M+H]^+$，保留时间（t_R）为2.47 min，分子式为$C_{28}H_{42}N_4O_6$；碎片离子为 *m/z* 165（由母离子脱去$C_{19}H_{34}N_4O_3$所得）、*m/z* 367（由母离子脱去$C_9H_8O_3$所得），结果见图5。根据该化合物的裂解规律及文献[18－20]，笔者推测1号峰为地骨皮甲素。

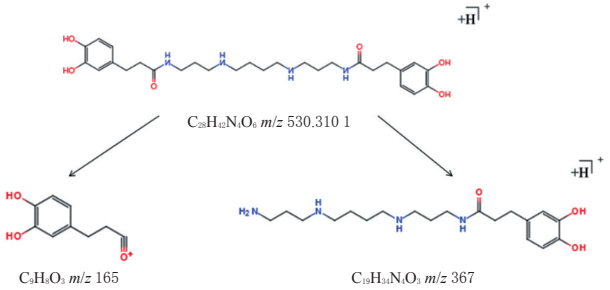


图5　地骨皮甲素的质谱裂解途径

2号峰为负离子模式下分子离子峰 *m/z* 353.087 2 $[M-H]^-$，t_R为5.31 min，分子式为$C_{16}H_{17}O_9$，碎片离子为 *m/z* 191（由母离子脱去$C_9H_6O_3$所得）、*m/z* 179（由母离子脱去$C_7H_{11}O_6$所得），后者再相继脱去H_2O、CO得到碎片离子 *m/z* 161、*m/z* 135，结果见图6。根据该化合物的裂解规律及文献[5]，笔者推测2号峰为绿原酸。

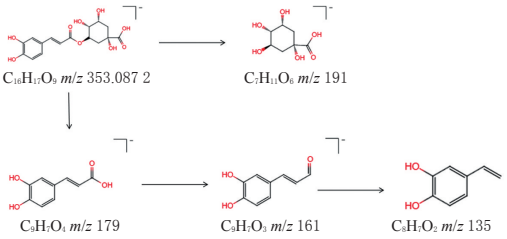


图6　绿原酸的质谱裂解途径

3号峰为正离子模式下分子离子峰 *m/z* 432.126 7 $[M+H]^+$，t_R为3.53 min，分子式为$C_{18}H_{24}O_{12}$，碎片离子为 *m/z* 125（由母离子脱去$C_{12}H_9O_9$所得）、*m/z* 161（由母离子脱去$C_{12}H_{15}O_7$所得），后者再脱去$C_2H_4O_2$得到碎片离子 *m/z* 101，结果见图7。根据该化合物的裂解规律及文献[21]，笔者推测3号峰为tachiogroside B。

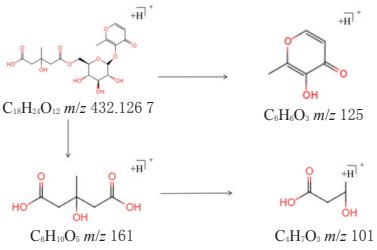


图7　tachiogroside B的质谱裂解途径

4号峰为负离子模式下分子离子峰 *m/z* 406.125 4 $[M-H]^-$，t_R为3.84 min，分子式为$C_{20}H_{22}O_9$，碎片离子为 *m/z* 243（由母离子脱去$C_6H_{11}O_5$所得）、*m/z* 159（由母离子脱去$C_{14}H_{12}O_4$所得），结果见图8。根据该化合物的裂解规律，笔者推测4号峰为astringin。

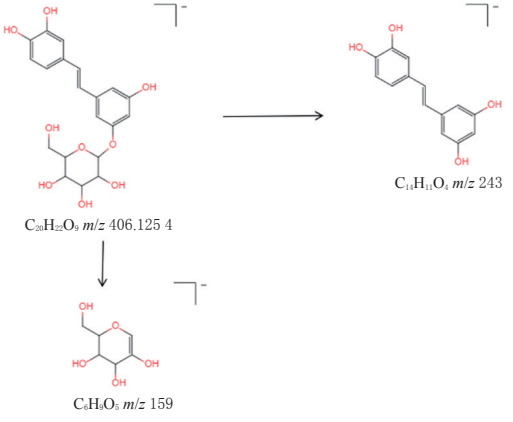


图8　astringin的质谱裂解途径

5号峰为负离子模式下分子离子峰 *m/z* 417.118 6 $[M-H]^-$，t_R为5.30 min，分子式为$C_{21}H_{22}O_9$，碎片离子为 *m/z* 179（由母离子脱去$C_{15}H_{11}O_3$所得）、*m/z* 255（由母离子脱去$C_6H_{10}O_5$所得），后者再脱去$C_7H_4O_2$得到碎片离子 *m/z* 135，结果见图9。根据该化合物的裂解规律及文献[22]，笔者推测5号峰为新甘草苷。

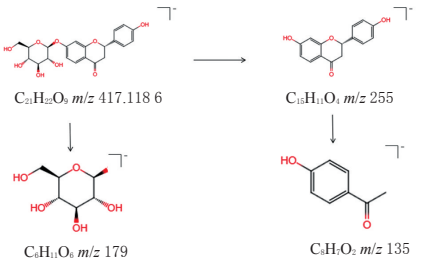


图9　新甘草苷的质谱裂解途径

6号峰为正离子模式下分子离子峰 *m/z* 257.080 9 $[M+H]^+$，t_R为5.31 min，分子式为$C_{15}H_{12}O_4$，碎片离子为 *m/z* 137、*m/z* 147（推测可能是母离子发生异构变成异甘草素，然后再分别脱去$C_9H_7O_2$或$C_7H_5O_3$所得），结果见图10。根据该化合物的裂解规律及文献[23]，笔者推测6号峰为甘草素。

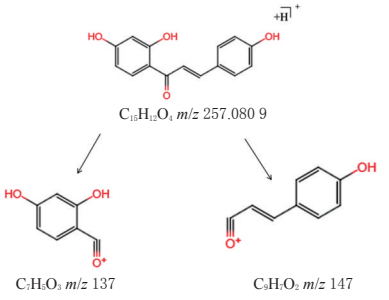


图10　甘草素的质谱裂解途径

7号峰为负离子模式下分子离子峰 *m/z* 187.097 5 $[M-H]^-$，t_R为6.25 min，分子式为$C_9H_{16}O_4$，碎片离子为 *m/z* 169、*m/z* 57（由母离子分别脱去H_2O或$C_7H_{12}O_2$所得），结果见图11。根据该化合物的裂解规律及文献[24]，笔者推测7号峰为壬二酸。

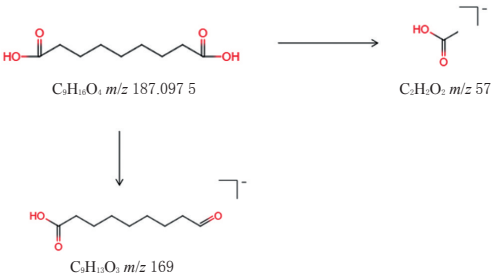


图11　壬二酸的质谱裂解途径

8号峰为负离子模式下分子离子峰 *m/z* 417.118 4 $[M-H]^-$，t_R为6.64 min，分子式为$C_{21}H_{22}O_9$，碎片离子为 *m/z* 255、*m/z* 169（分别由母离子脱去$C_6H_{10}O_5$或$C_{15}H_{12}O_4$所得），结果见图12。根据该化合物的裂解规律及文献[25]，笔者推测8号峰为异甘草苷。

9号峰为正离子模式下分子离子峰 *m/z* 562.169 2 $[M+H]^+$，t_R为6.66 min，分子式为$C_{27}H_{30}O_{13}$，碎片离子为 *m/z* 419（由母离子脱去$C_5H_8O_4$所得），然后再相继脱去$C_5H_9O_5$、CH_3得到碎片离子 *m/z* 269、*m/z* 254，结果见图13。根据该化合物的裂解规律及文献[26]，笔者推测9号峰为glycyroside。

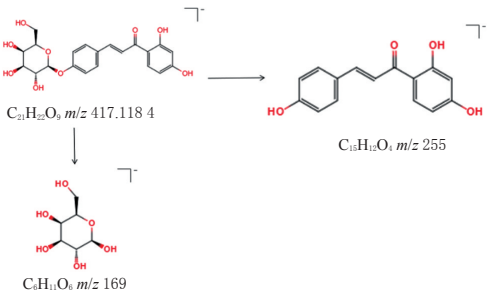


图12　异甘草苷的质谱裂解途径

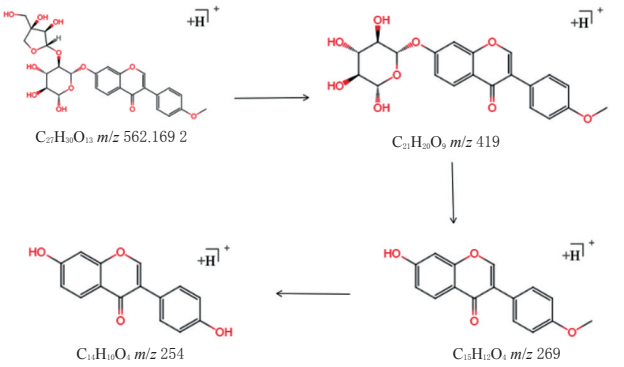


图13　glycyroside的质谱裂解途径

10号峰为正离子模式下分子离子峰 *m/z* 430.126 4 $[M+H]^+$，t_R为6.81 min，分子式为$C_{22}H_{22}O_9$，碎片离子为 *m/z* 180（由母离子脱去$C_{16}H_{10}O_3$所得）、*m/z* 269（由母离子脱去$C_6H_{10}O_5$所得），后者再相继脱去CH_3、CO得到碎片离子 *m/z* 254、*m/z* 226，结果见图14。根据该化合物的裂解规律及文献[27]，笔者推测10号峰为芒柄花苷。

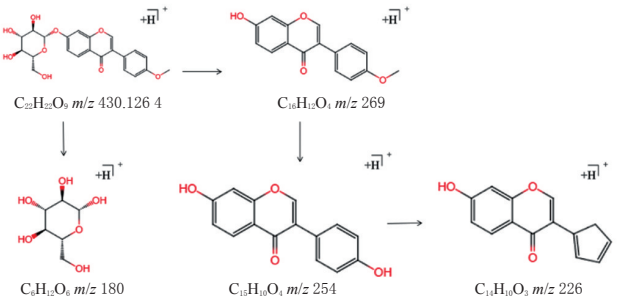


图14　芒柄花苷的质谱裂解途径

11号峰为负离子模式下分子离子峰 *m/z* 201.113 2 $[M-H]^-$，t_R为7.24 min，分子式为$C_{10}H_{18}O_4$，碎片离子为 *m/z* 183（由母离子脱去H_2O所得），然后再相继脱去C_2H_4O、C_2H_2、C_4H_6得到碎片离子 *m/z* 139、*m/z* 111、*m/z* 57，结果见图15。根据该化合物的裂解规律，笔者推测11号峰为癸二酸。

12号峰为正离子模式下分子离子峰 *m/z* 248.140 9 $[M+H]^+$，t_R为8.34 min，分子式为$C_{15}H_{20}O_3$，碎片离子为 *m/z* 231、*m/z* 185、*m/z* 145、*m/z* 91（由母离子相继脱去H_2O、CH_2O_2、C_3H_4、C_4H_6所得），结果见图16。根据该化合物的裂解规律及文献[28]，笔者推测12号峰为parthenolide。

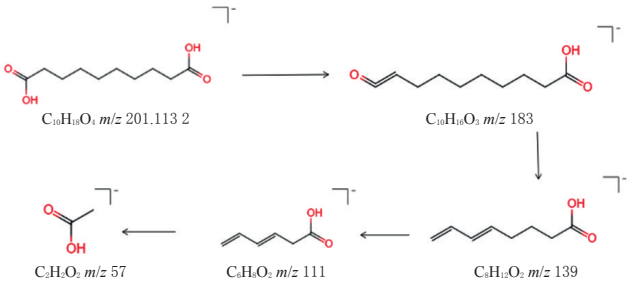


图15　癸二酸的质谱裂解途径

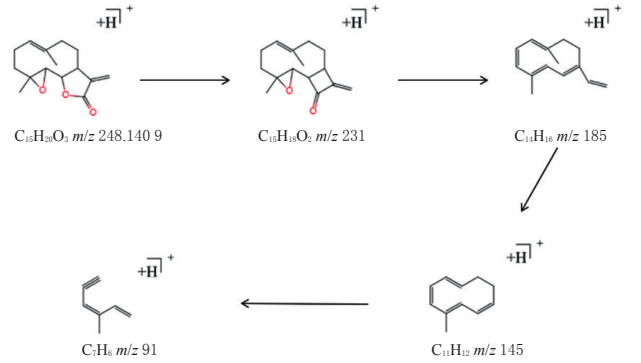


图16　parthenolide的质谱裂解途径

13号峰为正离子模式下分子离子峰*m/z* 268.073 0 $[M-Na+H]^+$，t_R为8.99 min，分子式为$C_{16}H_{12}O_4$，碎片离子为*m/z* 254（由母离子脱去CH_3所得），然后再脱去C_8H_5O得到碎片离子*m/z* 137，结果见图17。根据该化合物的裂解规律及文献[29-30]，笔者推测13号峰为刺芒柄花素。

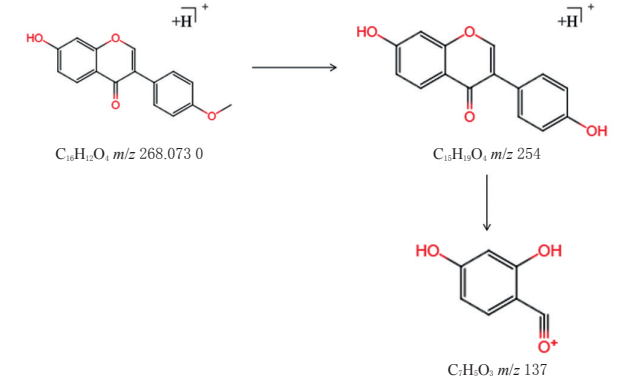


图17　刺芒柄花素的质谱裂解途径

14号峰为正离子模式下分子离子峰*m/z* 470.339 4 $[M+H]^+$，t_R为9.79 min，分子式为$C_{30}H_{46}O_4$，碎片离子为*m/z* 175（由母离子相继脱去$C_{16}H_{23}O_3$、CH_3O所得）、*m/z* 262（由母离子脱去$C_{14}H_{24}O$所得）、*m/z* 135（由母离子相继脱去$C_{12}H_{18}O$、$C_9H_{16}O_2$所得），结果见图18。根据该化合物的裂解规律及文献[22]，笔者推测14号峰为18*β*-甘草次酸。

15号峰为负离子模式下分子离子峰*m/z* 293.175 7 $[M-H]^-$，t_R为10.34 min，分子式为$C_{17}H_{26}O_4$，碎片离子为*m/z* 177（由母离子脱去$C_7H_{15}O$所得）、*m/z* 236（由母离子脱去C_4H_9所得），后者再脱去CH_3得到碎片离子*m/z* 220，结果见图19。根据该化合物的裂解规律及文献[31]，笔者推测15号峰为6-姜酚。

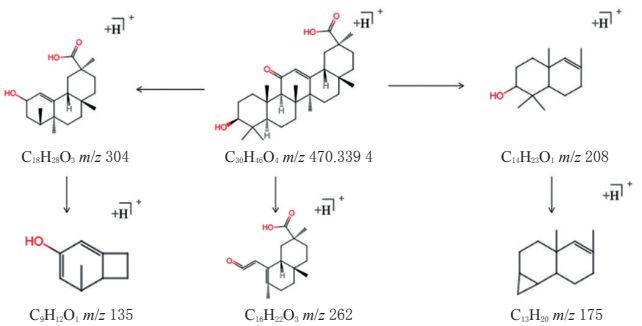


图18　18*β*-甘草次酸的质谱裂解途径

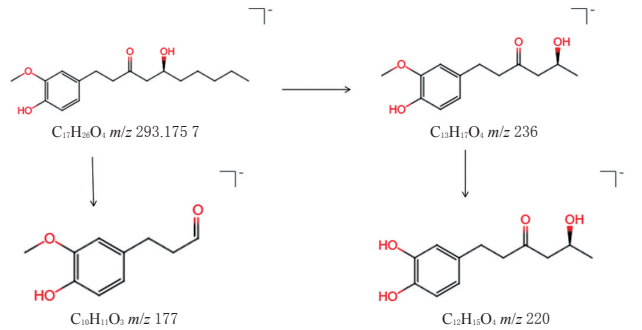


图19　6-姜酚的质谱裂解途径

16号峰为正离子模式下分子离子峰*m/z* 255.256 3 $[M+H]^+$，t_R为15.23 min，分子式为$C_{16}H_{33}NO$，碎片离子为*m/z* 171、*m/z* 101、*m/z* 88，分别由母离子脱去C_4H_7NO或$C_{11}H_{22}$或$C_{12}H_{24}$所得，结果见图20。根据该化合物的裂解规律及文献[32]，笔者推测16号峰为棕榈酰胺。

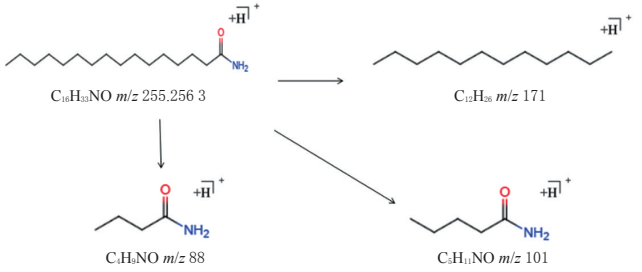


图20　棕榈酰胺的质谱裂解途径

17号峰为正离子模式下分子离子峰*m/z* 337.334 7 $[M+H]^+$，t_R为18.05 min，分子式为$C_{22}H_{43}NO$，碎片离子为*m/z* 72（由母离子脱去$C_{19}H_{37}$所得），然后再脱去CH_2得到碎片离子*m/z* 59，结果见图21。根据该化合物的裂解规律，笔者推测17号峰为芥酸酰胺。

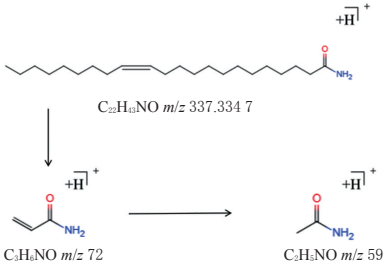


图21　芥酸酰胺的质谱裂解途径

综上，笔者将鉴定出的17种泻白散入血成分进行归纳整理，具体见表1。

表1　泻白散入血成分的鉴定结果

峰号	t_R/min	实测分子量	理论分子量	二级碎片	分子式	鉴定成分	来源	类别	离子模式
1	2.47	530.310 1	530.309 9	530.310 1、367、165	$C_{28}H_{46}N_4O_6$	地骨皮甲素	地骨皮	生物碱类	正离子
2	5.31	353.087 2	353.086 7	353.087 2、191、179、161、135	$C_{16}H_{17}O_9$	绿原酸	桑白皮、地骨皮	有机酸类	负离子
3	3.53	432.126 7	432.126 2	432.126 7、161、125、101	$C_{18}H_{24}O_{12}$	tachiogroside B	甘草	有机酸类	正离子
4	3.84	406.125 4	406.125 8	406.125 4、243、159	$C_{20}H_{22}O_9$	astringin	桑白皮、甘草	糖苷类	负离子
5	5.30	417.118 6	417.118 0	417.118 6、255、135、179	$C_{21}H_{22}O_9$	新甘草苷	桑白皮、甘草	黄酮类	负离子
6	5.31	257.080 9	257.080 8	257.080 9、147、137	$C_{15}H_{12}O_4$	甘草素	甘草	黄酮类	正离子
7	6.25	187.097 5	187.096 5	187.097 5、169、57	$C_9H_{16}O_4$	壬二酸	桑白皮、地骨皮、甘草	有机酸类	负离子
8	6.64	417.118 4	417.118 0	417.118 4、255、169	$C_{21}H_{22}O_9$	异甘草苷	甘草	黄酮类	负离子
9	6.66	562.169 2	562.168 1	562.169 2、419、269、254	$C_{27}H_{30}O_{13}$	glycyroside	甘草	黄酮类	正离子
10	6.81	430.126 4	430.125 8	430.126 4、269、254、226、180	$C_{22}H_{22}O_9$	芒柄花苷	甘草	黄酮类	正离子
11	7.24	201.113 2	201.112 1	201.113 2、183、139、111、57	$C_{10}H_{18}O_4$	癸二酸	桑白皮、地骨皮、甘草	有机酸类	负离子
12	8.34	248.140 9	248.140 7	248.140 9、231、185、145、91	$C_{15}H_{20}O_3$	parthenolide	地骨皮	酯类	正离子
13	8.99	268.073 0	291.062 7	268.073 0、254、137	$C_{16}H_{12}O_4$	刺芒柄花素	甘草	黄酮类	正离子
14	9.79	470.339 4	470.339 1	470.339 4、175、262、135	$C_{30}H_{46}O_4$	18β-甘草次酸	甘草	五环内萜类	正离子
15	10.34	293.175 7	293.174 7	293.175 7、236、220、177	$C_{17}H_{26}O_4$	6-姜酚	桑白皮、甘草	酚类	负离子
16	15.23	255.256 3	255.255 7	255.256 3、171、101、88	$C_{16}H_{33}NO$	棕榈酰胺	地骨皮	生物碱类	正离子
17	18.05	337.334 7	337.333 9	337.334 7、72、59	$C_{22}H_{43}NO$	芥酸酰胺	地骨皮	生物碱类	正离子

3　讨论

中药复方所含成分较多且较为复杂，因而其具体药效物质基础以及作用机制不甚明确。口服的中药复方可通过吸收入血的成分发挥药效，因此这些入血成分可能是中药复方发挥疗效的物质基础。基于此，本研究探讨泻白散的入血成分，以期为阐明其药效物质基础提供参考。

本研究将大鼠灌胃泻白散后，取其血清进行分析，结果共鉴定出17种入血成分。其中6种来源于君药桑白皮，7种来源于臣药地骨皮，12种来源佐使药甘草，分别为地骨皮甲素、绿原酸、tachiogroside B、astringin、新甘草苷、甘草素、壬二酸、异甘草苷、glycyroside、芒柄花苷、癸二酸、parthenolide、刺芒柄花素、18β-甘草次酸、6-姜酚、棕榈酰胺、芥酸酰胺，这些化合物主要是黄酮类、生物碱类和有机酸类成分。相关研究发现，地骨皮甲素能显著降低中耳炎模型大鼠血清中炎症因子（如肿瘤坏死因子α、白细胞介素6、白细胞介素1β）的水平[33]；绿原酸具有良好的抗炎效果[34]；18β-甘草次酸可抑制变应性鼻炎模型大鼠血清中免疫球蛋白E以及炎症因子的水平，减轻鼻黏膜组织的炎症损伤[35]；异甘草苷可抑制脂多糖诱导的小鼠巨噬细胞炎症反应[36]；6-姜酚具有较好的抗炎、抗氧化效果，对新血管生成可起到一定的促进作用[37]，也可通过抑制病毒复制起到抑菌、抗病毒的作用[38]。由此可知，这些成分与泻白散的作用相一致，提示该17种成分可能是泻白散的药效物质。后续笔者将深入探讨这些成分与泻白散药效的关系，以期为泻白散在临床的应用提供参考。

参考文献

[1] 李璐，杨一帆，杨彪，等.泻白散处方演变历史及方剂开发的研究进展[J].中成药，2019，41(8)：1920-1926.

[2] 李婷，张彤，王丹丹.泻白散文献分析及研究进展[J].中成药，2019，41(8)：1927-1931.

[3] 李玉丽，蒋屏，孙梦林，等.经典名方泻白散的古今文献综述[J].中医药学报，2019，47(6)：17-22.

[4] 王喜军.中药及中药复方的血清药物化学研究[J].世界科学技术(中药现代化)，2002，4(2)：1-4.

[5] 魏文峰，陈宏昌，刘烨，等.基于UPLC-Q-TOF-MS技术的刺五加叶血清药物化学初步研究[J].中草药，2017，48(7)：1306-1313.

[6] LIU H，ZHAO H，HU W Y，et al. A new strategy for the preparation of total iridoids from Radix Gentianae Macrophyllae and anti-inflammatory profile digesting by UPLC-Q-TOF-MS characterization coupled with PLS analysis[J]. Ind Crops Prod，2021，168：113586.

[7] 樊晓荃，付娟，胡军华，等. UPLC-Q-TOF-MS/MS快速分析六味地黄苷糖片化学成分[J].中草药，2021，52(21)：6473-6484.

[8] 刘月涛，胡英还，秦雪梅.黄芪建中汤治疗大鼠慢性萎缩性胃炎的代谢组学研究[J].中草药，2018，49(10)：2312-2319.

[9] 李仪奎.中药药理实验方法学[M]. 2版.上海：上海科学技术出版社，2006：50-60.

[10] DUNNW B，BROADHURST D，BEGLEY P，et al. Procedures for large-scale metabolic profiling of serum and plasma using gas chromatography and liquid chromatography coupled to mass spectrometry[J]. Nat Protoc，2011，6(7)：1060-1083.

[11] WIKLUND S，JOHANSSON E，SJÖSTRÖM L，et al. Visualization of GC/TOF-MS-based metabolomics data for identification of biochemically interesting compounds using OPLS class models[J]. Anal Chem，2008，80(1)：115-122.

[12] TRYGG J, WOLD S. Orthogonal projections to latent structures(O-PLS)[J]. J Chemom,2002,16(3):119-128.
[13] 杨蕊菁,赵磊,夏鹏飞,等.不同产地当归药材9种成分的含量测定及主成分分析[J].中药新药与临床药理,2020,31(4):473-477.
[14] 马飞祥,薛培凤,王媛媛,等.中药血清药物化学研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(7):1265-1270.
[15] 杨会锦,尹华.中药血清药物化学研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(5):399-402.
[16] 魏元锋,张宁,冯怡,等.中药血清药物化学在中药药效物质基础研究中的应用[J].中草药,2009,40(9):1489-1492.
[17] 王喜军.中药血清药物化学的研究动态及发展趋势[J].中国中药杂志,2006,31(10):789-792,835.
[18] 陈叶青,范欣生,朱振华,等.基于UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS技术分析双参平肺颗粒化学成分[J].中草药,2020,51(2):321-329.
[19] 陈晓鹤,苏磊,蒋丽娟,等.基于UPLC-LTQ-Orbitrap高分辨质谱的地骨皮化学成分分析[J].中国中药杂志,2019,44(20):4486-4494.
[20] 杨静,周慧玲,牛阳. HPLC-IT-TOF法分析补青汤的化学成分[J].宁夏医科大学学报,2018,40(2):235-238.
[21] LIUY N, HUM T, QIAN J, et al. Characterization of the chemical constituents of Jie-Geng-Tang and the metabolites in the serums and lungs of mice after oral administration by LC-Q-TOF-MS[J]. Chin J Nat Med,2021,19(4):284-294.
[22] 赵艳敏,刘素香,张晨曦,等.基于HPLC-Q-TOF-MS技术的甘草化学成分分析[J].中草药,2016,47(12):2061-2068.
[23] 崔园园,周永峰,马艳芹,等.基于UPLC-Q-TOF-MS法分析生、炙甘草中化学成分的差异性[J].中国药房,2020,31(9):1049-1053.
[24] 周洁,汤维维,陈君.基于UPLC-QTOF-MS/MS法的茅苍术与北苍术化学成分分析[J].药学与临床研究,2020,28(5):321-328.
[25] 周秀娟,李燕芳,陈莹,等.基于UPLC-Q Exactive四极杆-轨道阱液质联用法快速建立清热灵颗粒中潜在中药质量标志物(Q-Marker)成分库[J].中草药,2017,48(1):67-74.
[26] 胡英还,许文倩,秦雪梅,等. UHPLC-Q Exactive轨道肼高分辨质谱在线快速识别黄芪建中汤的化学成分[J].药学学报,2017,52(6):964-970.
[27] 唐明,高霞,耿婷,等.基于HPLC-Q-TOF-MS/MS技术的七味通痹口服液化学成分分析[J].中草药,2021,52(8):2226-2236.
[28] 周齐齐.小白菊内酯含硫肠道菌代谢产物的分离及体内外代谢产物鉴定[D].石家庄:河北医科大学,2020.
[29] 曹辉,周霖,孙志,等.基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS结合整合网络药理学的藤黄健骨胶囊化学成分识别及作用机制初步研究[J].中草药,2020,51(9):2408-2417.
[30] WANG F C, HUANG S Y, CHEN Q G, et al. Chemical characterisation and quantification of the major constituents in the Chinese herbal formula Jian-Pi-Yi-Shen pill by UPLC-Q-TOF-MS/MS and HPLC-QQQ-MS/MS[J]. Phytochem Anal,2020,31(6):915-929.
[31] 闫伊萌,岳可心,刘玉生,等.基于超高效液相色谱-四极杆-飞行时间串联质谱联用技术的黄英咳喘糖浆化学成分分析[J].应用化学,2021,38(3):276-288.
[32] 李子祥,邓敏,王晨悦,等.基于UPLC/Q-TOF MS/MS的花生油成分分析[J].中国油脂,2021,46(3):122-127.
[33] 卡迪丽娅·木拉提,艾力根·阿不都热依木,张瑾.地骨皮甲素调节VEGF信号通路对分泌性中耳炎大鼠的作用研究[J].实用药物与临床,2020,23(12):1069-1073.
[34] 白雪峰,吴正祥,胡正燏. 18β-甘草次酸对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜重塑的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,36(14):2103-2106.
[35] CUIQ X, FU M, ZHOU M G, et al. Bioactivity-based ultra-performance liquid chromatography-coupled quadrupole time-of-flight mass spectrometry for NF-κB inhibitors identification in Chinese Medicinal Preparation Bufei Granule[J]. Biomed Chromatogr,2016,30(8):1184-1189.
[36] 王钧楠,周永峰,崔园园,等.甘草增强免疫的物质基础及其作用机制研究进展[J].中草药,2021,52(6):1844-1850.
[37] 侯春,王肃生,梁刚,等.生姜提取物6-姜酚调节生长因子促进创面愈合的机制[J].医学研究生学报,2021,34(9):920-925.
[38] HAYATIR F, BETTERC D, DENIS D, et al. [6]-gingerol inhibits chikungunya virus infection by suppressing viral replication[J]. Biomed Res Int,2021,2021:6623400.

(收稿日期:2021-08-02 修回日期:2021-11-19)
(编辑:唐晓莲)