

# 基于 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的百蕊颗粒入血成分研究

周思倩<sup>1,3</sup>, 方艳<sup>2</sup>, 谭金桃<sup>2</sup>,  
王雅静<sup>3</sup>, 吴娟<sup>1,3</sup>, 邵乐<sup>1</sup>, 龙红萍<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>湖南中医药大学第一附属医院; <sup>2</sup>湖南省儿童医院药学部, 长沙 410007; <sup>3</sup>湖南中医药大学, 长沙 410208

**摘要:** 采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UHPLC-Q-TOF-MS/MS)技术辨析百蕊颗粒灌胃大鼠后的原型成分和代谢产物,并研究其主要体内代谢过程。大鼠口服给药百蕊颗粒后,采用UHPLC-Q-TOF-MS/MS技术采集血清样本数据,正、负离子模式下同时扫描,结合前期体外化学成分质谱数据以及提取各化学成分的精确质荷比等信息对百蕊颗粒在大鼠体内的原型成分和代谢产物进行辨识研究。结果在大鼠体内中共检测到20个原型成分和10个代谢产物,其中原型成分包括生物碱类化合物6个,黄酮类化合物4个,有机酸类3个等其他化合物,主要代谢途径包括还原反应和水解反应、硫酸化反应和葡萄糖醛酸结合反应。该研究为揭示百蕊颗粒药效物质基础奠定了基础,也为其中成药的开发与利用提供应用价值。

**关键词:** 百蕊颗粒; UHPLC-Q-TOF-MS/MS; 入血成分; 代谢产物; 代谢过程

中图分类号: R917

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2024)2-0243-09

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2024.2.007

## Analysis on blood-absorbed components of Bairui Granules based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS technology

ZHOU Si-qian<sup>1,3</sup>, FANG Yan<sup>2</sup>, TAN Jin-tao<sup>2</sup>, WANG Ya-jing<sup>3</sup>, WU Juan<sup>1,3</sup>, SHAO Le<sup>1</sup>, LONG Hong-ping<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine;

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Hunan Children's Hospital, Changsha 410007, China;

<sup>3</sup>Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

**Abstract:** Ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-Q-TOF-MS/MS) was used to identify the prototypical components and metabolites of Bairui Granules after gavage in rats, and to study the major *in vivo* metabolic processes. After oral administration of Bairui Granules to rats, blood sample data were collected by UHPLC-Q-TOF-MS/MS, scanned simultaneously in positive and negative ion mode, and combined with the preliminary *in vitro* chemical compounds data as well as extracting the precise mass-to-charge ratios of each chemical components to carry out the study on the identification of the prototypical components and metabolites of Bairui granules in rats. As a result, a total of twenty prototypical components and ten metabolites were detected in rats, of which the prototypical components included six alkaloids, four flavonoids, three organic acids, etc. The main metabolic process included reduction and hydrolysis reaction, sulphation reaction and glucuronide binding reaction. This study provided a foundation for understanding the pharmacologically active substances in Bairui Granules and offered valuable insights into the development and utilization of the formulated medications.

**Key words:** Bairui Granules; UHPLC-Q-TOF-MS/MS; blood-absorbed components; metabolites; metabolic process

百蕊颗粒是由百蕊草单味药组成的颗粒制剂,具有抗菌消炎、清热解毒、止咳之功效,现代临床上

多用于治疗小儿扁桃体炎、支气管炎及各种呼吸道感染等症<sup>[1,2]</sup>。中药有效成分多以血液为介质输送到靶点(肠道直接起作用及外用药除外)从而发挥作用,因此分析口服中药后体内活性成分对于中药药效物质基础研究十分重要<sup>[3-5]</sup>。本课题组前期已采用液质联用技术对百蕊草醇提物的化学成分进行

收稿日期: 2023-07-06

接受日期: 2023-11-06

基金项目: 湖南省卫生健康委科研项目(202113051694); 湖南省教育厅优秀青年基金(21B0371)

\* 通信作者 Tel: 86-013487580146; E-mail: longhongping84@163.com

系统性分析<sup>[6]</sup>,发现百蕊草中存在许多有效成分,如黄酮类、生物碱类等化合物,既往的文献研究多为单味药的化学成分和质量控制研究,缺少对百蕊颗粒体内入血成分和体内代谢过程的研究,且药效物质基础尚不明确。

四极杆飞行时间质谱技术因其灵敏度高、分辨率高的特点,可以快速高效地对中药中的化学成分进行分析,已广泛运用在中药药效物质基础研究等领域<sup>[7,8]</sup>。因此,本课题组在前期研究基础上继续采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UH-PLC-Q-TOF-MS/MS)技术,对百蕊颗粒入血成分和代谢过程进行分析,为药效物质基础研究提供参考依据,对于中成药的质量控制和开发利用具有重要意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

Agilent 1290UPLC-6540 Q-TOF 色谱-质谱联用仪(美国 Agilent 科技公司);超声波清洗机(上海科导超声仪器有限公司);S-23 高速台式离心机(湖南湘仪仪器有限公司);电子分析天平(日本 SHIMADZU 公司);LABCONCO CentriVap 型离心浓缩仪(Labconco,美国)。

### 1.2 材料

百蕊颗粒购于安徽九华华源药业有限公司(批号为 Z20090694);色谱级甲醇、质谱级乙腈均购于德国(Merck Millipore 公司);蒸馏水(深圳屈臣氏蒸馏水有限公司);甲酸铵(质谱级,美国 Fisher 公司)。健康 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量(180~220)g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,常规饲养于湖南中医药大学第一附属医院医学创新中心动物中心,动物许可证号为 SCXK(湘)2019-0004,经湖南中医药大学第一附属医院动物伦理审查,伦理审批号为 ZYFY2021040701。

### 1.3 方法

#### 1.3.1 灌胃药液制备

将百蕊颗粒置于研钵研至粉末状,准确称量 144 g 百蕊颗粒粉末,加 100 mL 纯水溶解,超声溶解 30 min 后,配制质量浓度为 0.850 5 g/mL 的混悬液(按照临床剂量折算成大鼠灌胃给药剂量每天 8.50 g/kg),摇匀静置,储存至 4 °C 冰箱中,备用。

#### 1.3.2 供试品溶液制备

精密称量百蕊颗粒粉末 2 g,置 25 mL 容量瓶,加 20 mL 甲醇溶解,超声提取 30 min,取上清液离心

5 min(8 000 r/min),用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,待测。

#### 1.3.3 血清样品制备

大鼠随机分为空白对照组和给药组,每组各 6 只,给药组灌胃百蕊颗粒灌胃液,空白组生理盐水灌胃,每天 2 次,连续灌胃 5 d,在最后一次给药 1 h 后,对大鼠腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥麻醉,腹主动脉取血,静置 1 h 后,4 000 r/min 离心 10 min 分离血清。取大鼠空白和给药血清各 2 mL,分别加入 3 倍量甲醇沉淀蛋白,涡旋 10 min 后,置于冰浴中 10 min,低温离心 10 min,5 000 r/min。吸取上清液,用离心浓缩仪挥干;残渣加 200 μL 甲醇复溶,于 12 000 r/min 下离心 5 min,取上清液用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,待测。

#### 1.3.4 色谱条件

Agilent ZORBAX Eclipse Plus C<sub>18</sub>(3.0 mm × 100 mm,1.8 μm);流动相为 0.1% 甲酸水(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~5 min,5%→15% B;5~10 min,15%→35% B;10~20 min,35%→65% B;20~40 min,65%→85% B);进样量:2 μL;流速:0.4 mL/min。

#### 1.3.5 质谱条件

采用电喷雾离子化源(ESI),正、负离子模式同时检测,扫描范围  $m/z$  100~1 700;干燥气温度 325 °C,流速为 6.8 L/min;鞘气温度为 350 °C;毛细管电压为 4.0 kV;Fragment 电压为 150 V;二级质谱扫描检测范围: $m/z$  50~1 000;Fragment 电压:10、20、40 V。

#### 1.3.6 数据分析

采用 Agilent MassHunter 软件(B.07.00 版)采集正、负离子模式下各组数据,使用 Agilent Masshunter Qualitative Analysis 工作站中的分子特征提取(MFE)功能提取主要成分相关的特征离子,比对空白组及给药组血清的提取离子流图,再结合前期所分析的体外成分二级质谱信息、裂解规律、文献报道的分子式、保留时间等分析百蕊颗粒的入血成分。

## 2 结果

本研究通过比对分析百蕊颗粒含药血清及空白血清的质谱图信息数据,查阅数据库和文献报道,并结合分析质谱裂解规律,对大鼠口服百蕊颗粒后血清中的化学成分进行分析,在大鼠血清中共推测鉴定了 30 个成分,其中原型成分和代谢产物分别为

20个和10个(见表1),其正、负离子模式下含药血 TIC)见图1,入血成分提取离子流图见图2。

清和空白血清总离子流图(total ion chromatogram,

表1 大鼠灌胃百蕊颗粒后血清中的原型成分及代谢产物

Table 1 Prototype compounds and metabolites from Bairui Granules in rat serum

序号 No.	$t_R$ (min)	离子模式 Ion mode	实测值 Measured value ( $m/z$ )	理论值 Observed value ( $m/z$ )	误差 Error ( $\times 10^{-6}$ )	分子式 Molecular formula	化合物 Compound
1	1.581	[M-H] <sup>-</sup>	181.072 6	181.071 8	-1.06	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	D-甘露醇 D-Mannitol
2	2.724	[M+H] <sup>+</sup>	245.165 0	245.164 8	0.66	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	槐胺碱 Sophoramine
3	3.470	[M+H] <sup>+</sup>	249.196 7	249.196 1	-1.22	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	白雀儿碱 Lupanine
4	3.801	[M+H] <sup>+</sup>	247.180 8	247.180 5	-0.99	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	槐果碱 Sophocarpine
5	4.547	[M+H] <sup>+</sup>	265.191 0	265.191 1	0.63	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	氧化苦参碱 Oxymatrine
6	4.843	[M-H] <sup>-</sup>	315.108 2	315.108 5	0.93	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub>	3,4-二羟基苯乙醇葡萄糖苷 3,4-Dimethoxyphenyl- $\beta$ -D-glucoside
7	5.938	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	136.062 0	136.060 4	-3.92	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	丁二酸 Succinic acid
8	6.186	[M+H] <sup>+</sup>	205.132 2	205.133 5	3.52	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	N-甲基金雀花碱 N-Methylecytisine
9	14.848	[M-H] <sup>-</sup>	367.102 9	367.103 1	3.33	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	4-O-阿魏酰基奎宁酸 4-O-Feruloylquinic acid
10	16.588	[M+H] <sup>+</sup>	287.055 2	287.055 0	-0.79	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	山奈酚 Kaempferol
11	18.525	[M-H] <sup>-</sup>	489.100 7	489.103 8	3.46	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	山奈酚 3-O-(6''-O-乙酰基)葡萄糖苷 Kaempferol-3-O-(6''-O-acetyl)-7-O-glucoside
12	19.154	[M-H] <sup>-</sup>	477.107 6	477.103 8	-4.76	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>12</sub>	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷 Isorhamnetin-3-O-glucoside
13	15.015	[M+H] <sup>+</sup>	197.117 1	197.117 2	2.41	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	黑麦草内酯 Loliolide
14	27.768	[M+COOH] <sup>-</sup>	511.284 1	511.281 4	-5.07	C <sub>28</sub> H <sub>38</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	吐根酚碱 Isocephaeline
15	28.496	[M+COOH] <sup>-</sup>	383.096 0	383.098 4	4.36	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	3-对香豆酰基奎宁酸 3-p-Coumaroylquinic acid
16	29.639	[M-H] <sup>-</sup>	593.153 0	593.151 2	-1.53	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	百蕊草素 I Kaempferol-3-O-glucorhamnoside
17	32.654	[M-H] <sup>-</sup>	619.315 7	619.312 4	-4.59	C <sub>33</sub> H <sub>48</sub> O <sub>11</sub>	Withalongolide L
18	33.252	[M+H] <sup>+</sup>	291.195 1	291.195 4	1.31	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	甲氧基肉桂酸辛酯 Octinoxate
19	36.580	[M-H] <sup>-</sup>	585.331 6	585.328 0	-5.78	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>11</sub>	半乳糖基胆酸 Galactosyl-cholic acid
20	38.219	[M-H] <sup>-</sup>	599.346 8	599.343 7	-4.90	C <sub>31</sub> H <sub>52</sub> O <sub>11</sub>	Noralpindenoside B
M1	16.242	[M+H] <sup>+</sup>	271.060 3	271.060 1	-0.96	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	山奈酚去氧化物
M2	16.590	[M+H] <sup>+</sup>	463.087 3	463.087 1	-0.46	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	山奈酚葡萄糖醛酸苷
M3	19.157	[M+H] <sup>+</sup>	367.011 5	367.011 8	0.48	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>9</sub> S	山奈酚硫酸酯
M4	15.608	[M+H] <sup>+</sup>	447.092 0	447.092 2	0.32	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	山奈酚丢氧后葡萄糖醛酸化
M5	11.222	[M+H] <sup>+</sup>	263.175 5	263.175 4	-0.83	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	槐果碱羟基氧化产物
M6	5.327	[M+H] <sup>+</sup>	279.170 0	279.170 3	0.94	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	槐果碱羟基双氧化产物
M7	4.530	[M+H] <sup>+</sup>	265.191 0	265.191 1	0.60	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	槐果碱水解产物
M8	13.027	[M-H] <sup>-</sup>	461.104 9	461.108 9	5.75	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> O <sub>11</sub>	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷氧化物
M9	14.435	[M-H] <sup>-</sup>	285.076 3	285.076 8	2.63	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷脱糖产物
M10	23.825	[M-H] <sup>-</sup>	401.122 0	401.1242	0.22	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>8</sub>	百蕊草素 I 脱糖后双氧化产物

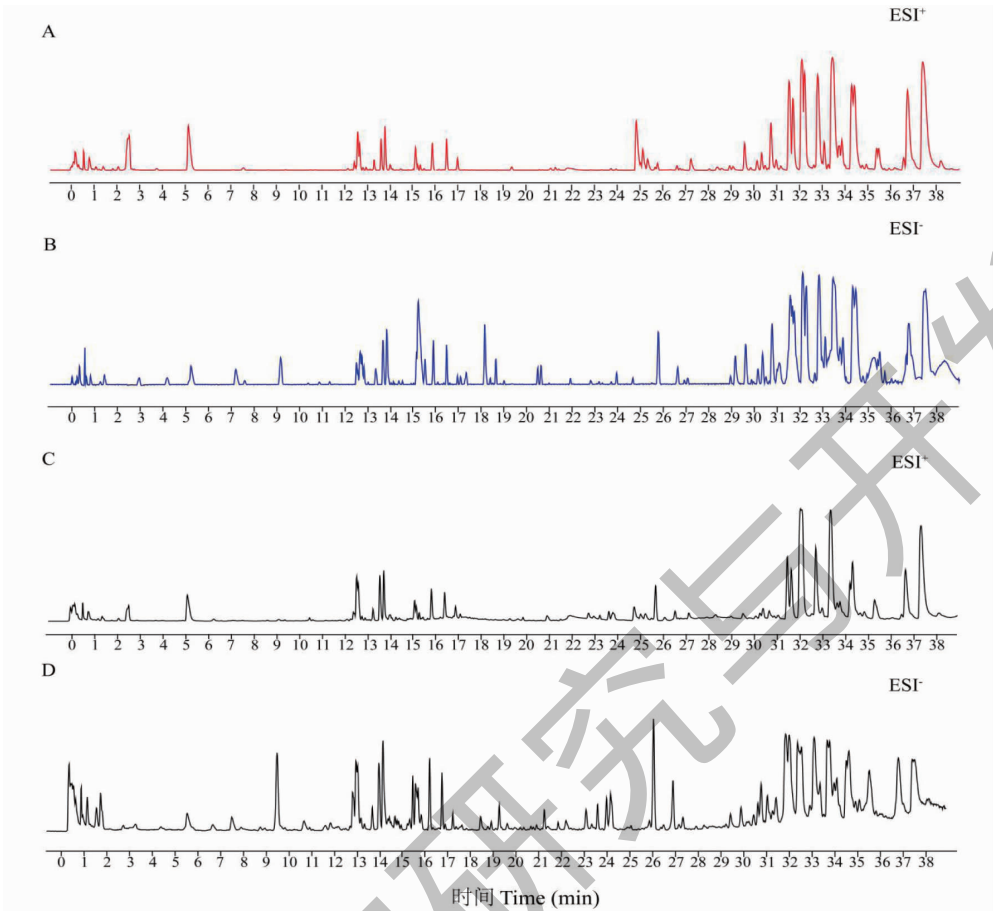
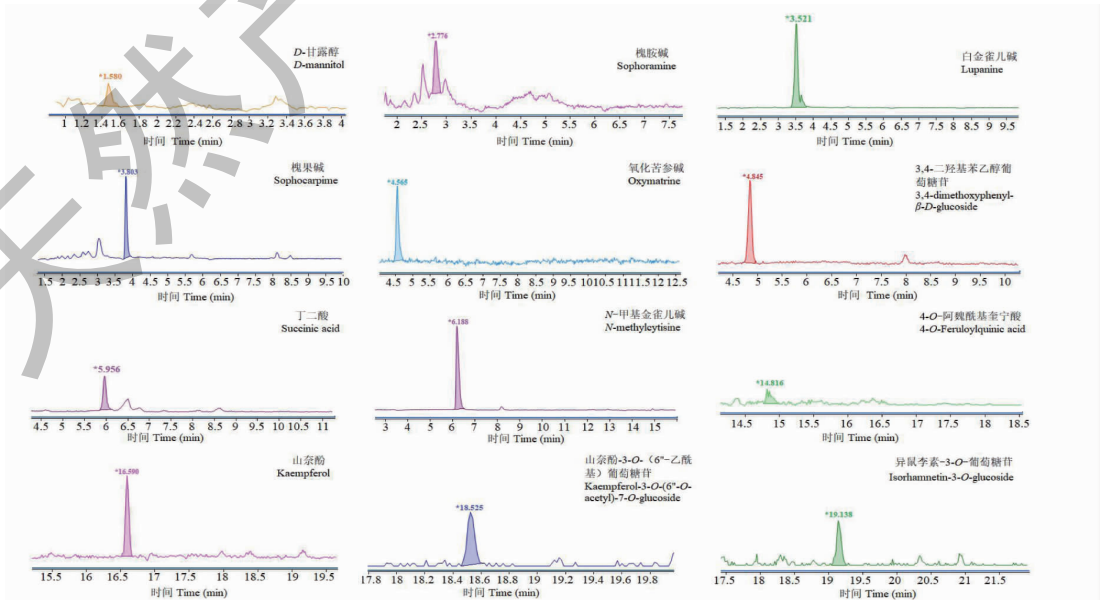


图 1 正、负离子模式下各样品的 TIC 图

Fig. 1 TIC for each sample in positive and negative ion mode

注:A、B为含药血清在正、负离子模式下的 TIC 图;C、D为空白血清在正、负离子模式下的 TIC 图。Note: A and B are the TIC of drug-containing serum in positive and negative ion modes; C and D are the TIC of blank serum in positive and negative ion modes.



续图 2(Continued Fig.2)

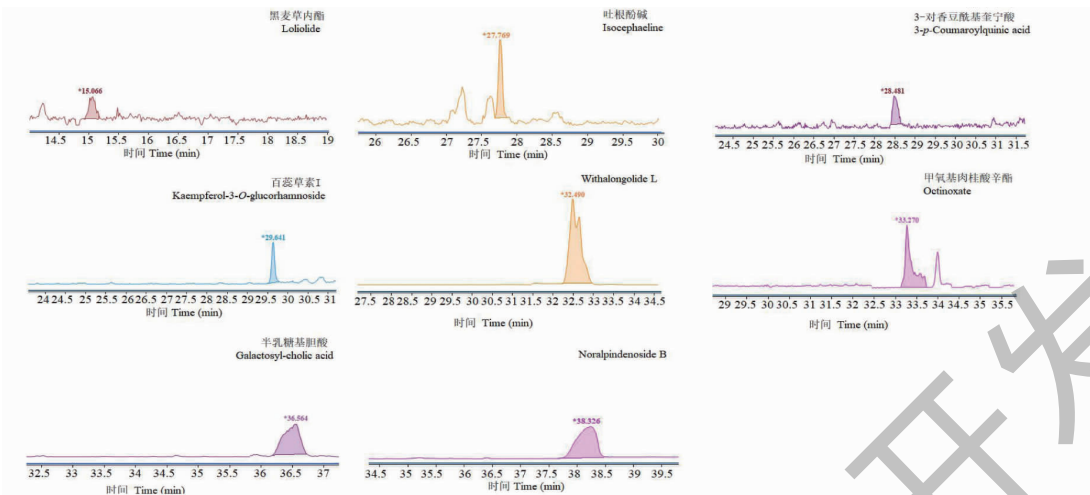


图2 百蕊颗粒20个原型成分在正、负离子模式下的提取离子流图

Fig. 2 Extracted ion chromatograms of 20 prototype components from Bairui Granules in positive and negative ion mode

### 3.1 原型成分分析

采用液质联用技术采集百蕊颗粒空白血清和含药血清数据,与前期鉴定出的体外化学成分进行比对,共检测到20个原型成分,包括6个生物碱类化合物和4个黄酮类化合物,3个有机酸类,2个糖苷

类,2个萜类,1个内酯类,2个其他类,其原型成分结构图见图3。

以化合物8和11为例来进行解析。化合物8 ( $t_R$ 为6.186 min)在正离子模式下检测到准分子离子 $[M + H]^+$ 为 $m/z$  205.132 2,其碎片离子包括 $[M$

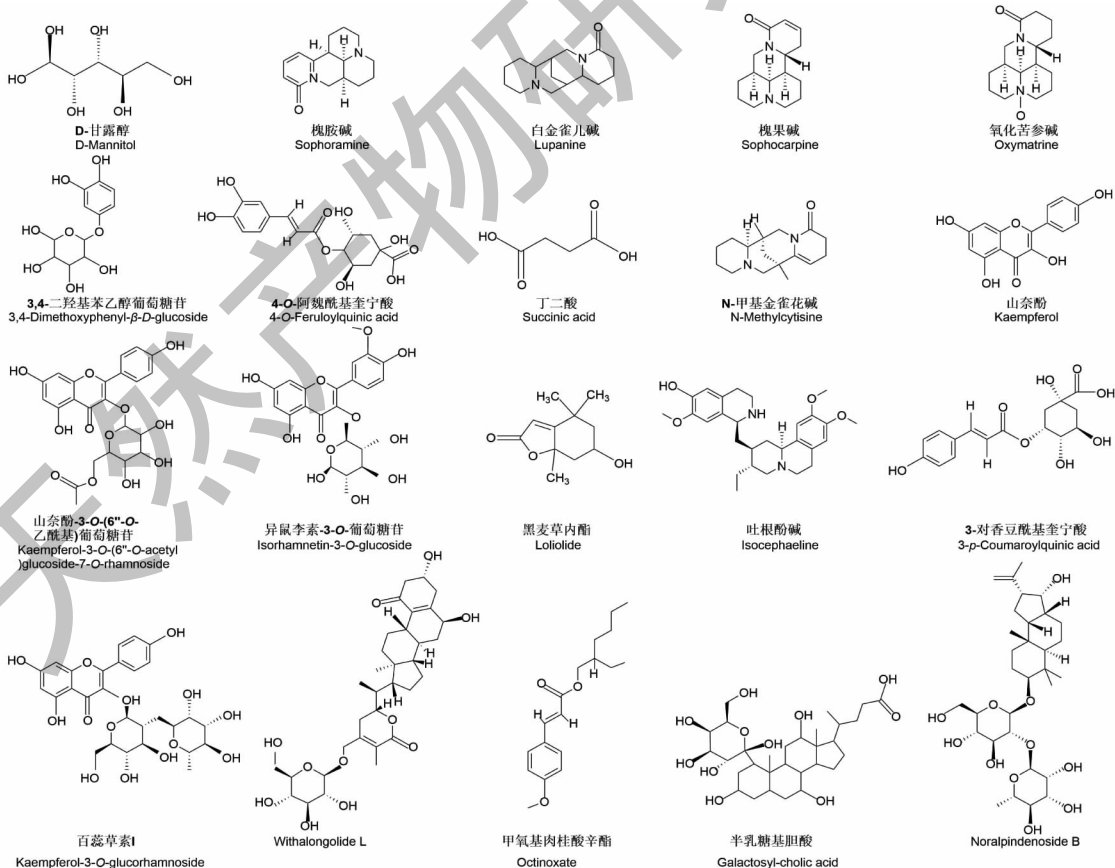


图3 百蕊颗粒20个原型成分化学结构

Fig. 3 Chemical structures of 20 prototype components from Bairui Granules

$+H_2O]^+$  ( $m/z$  186.9958)、 $[M+H-C_3H_{11}N]^+$  ( $m/z$  146.0620) 和  $[M+H-C_6H_7NO]^+$  ( $m/z$  110.0981), 据文献报道,  $m/z$  146 是金雀花碱型生物碱的特征碎片离子, 为金雀花碱型生物碱 C 环裂解产生, 同时金雀花碱型生物碱 B 环裂解产生  $m/z$  110.0981 的碎片离子, 根据其碎片离子信息和相关文献报道<sup>[9]</sup>, 推测其为 *N*-甲基金雀花碱 ( $C_{12}H_{16}N_2O$ ), 其 MS/MS 质谱图和可能裂解途径见图 4 和图 5。化合物 **11** ( $t_R$  为 18.525 min) 在负离子模式下

检测到准分子离子峰  $[M-H]^-$  为  $m/z$  489.1007, 其二级碎片离子包括  $[M-H-C_3H_8O_2]^+$  ( $m/z$  412.2493)、 $[M-H-C_9H_{18}O_7]^+$  ( $m/z$  284.0358) 和  $[M-H-C_6H_7NO]^+$  ( $m/z$  266.7260),  $m/z$  284.0358 分别失去  $H_2O$ 、CO 基团得到  $m/z$  266.7260 和  $m/z$  256.0362, 根据其碎片离子信息和相关文献报道<sup>[10]</sup>, 推测其化合物 **11** 为山奈酚 3-*O*-(6''-*O*-乙酰基)葡萄糖苷 ( $C_{23}H_{22}O_{12}$ ), 其 MS/MS 质谱图和可能裂解途径见图 6 和图 7。

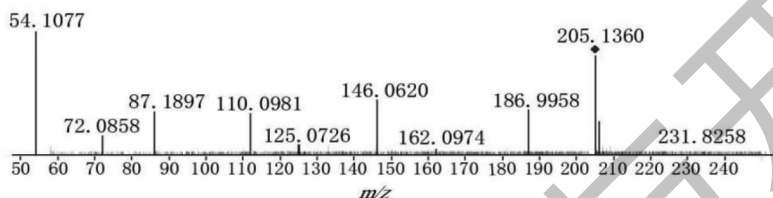


图 4 *N*-甲基金雀花碱质谱图

Fig. 4 The MS spectra of *N*-Methylcytisine

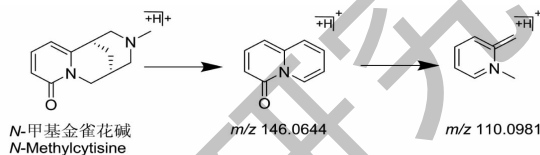


图 5 *N*-甲基金雀花碱可能质谱裂解途径

Fig. 5 Possible fragmentation pathway of *N*-methylcytisine

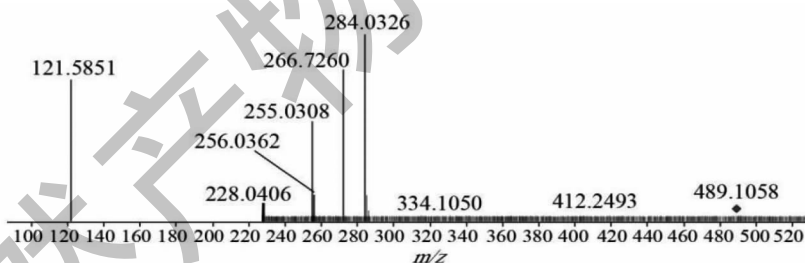


图 6 山奈酚 3-*O*-(6''-*O*-乙酰基)葡萄糖苷质谱图

Fig. 6 The MS spectra of kaempferol-3-*O*-(6''-*O*-acetyl) glucoside

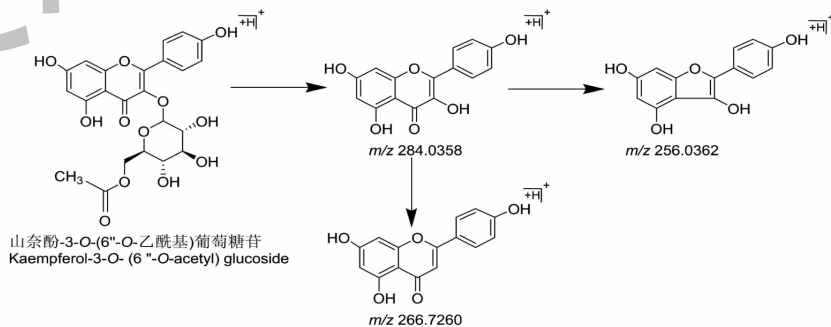


图 7 山奈酚 3-*O*-(6''-*O*-乙酰基)葡萄糖苷可能质谱裂解途径

Fig. 7 Possible fragmentation pathway of kaempferol-3-*O*-(6''-*O*-acetyl) glucoside

### 3.2 代谢产物分析

通过 Agilent Masshunter 软件分析结合相关文献报道,在原型成分的基础上检测到 10 个代谢产

物,其中代谢途径包括还原反应和水解反应、硫酸化反应和葡萄糖醛酸结合反应,见图 8 和图 9。

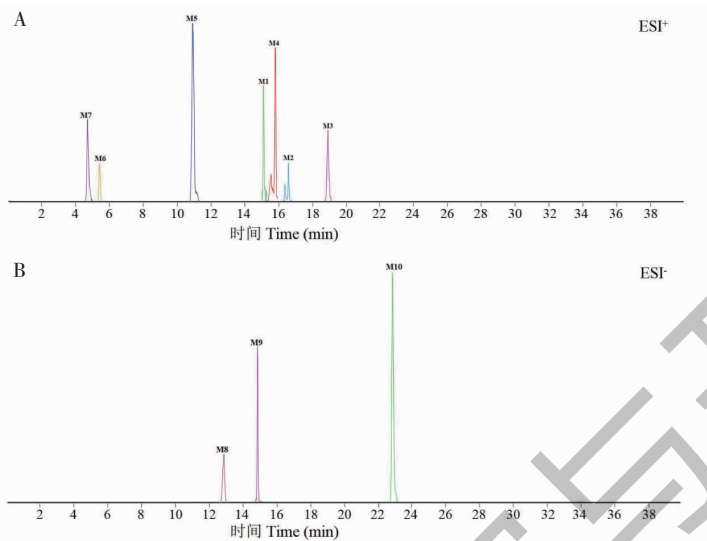


图 8 体内 10 个代谢产物的提取离子色谱图

Fig. 8 Extracted ion chromatograms of ten metabolites *in vivo*

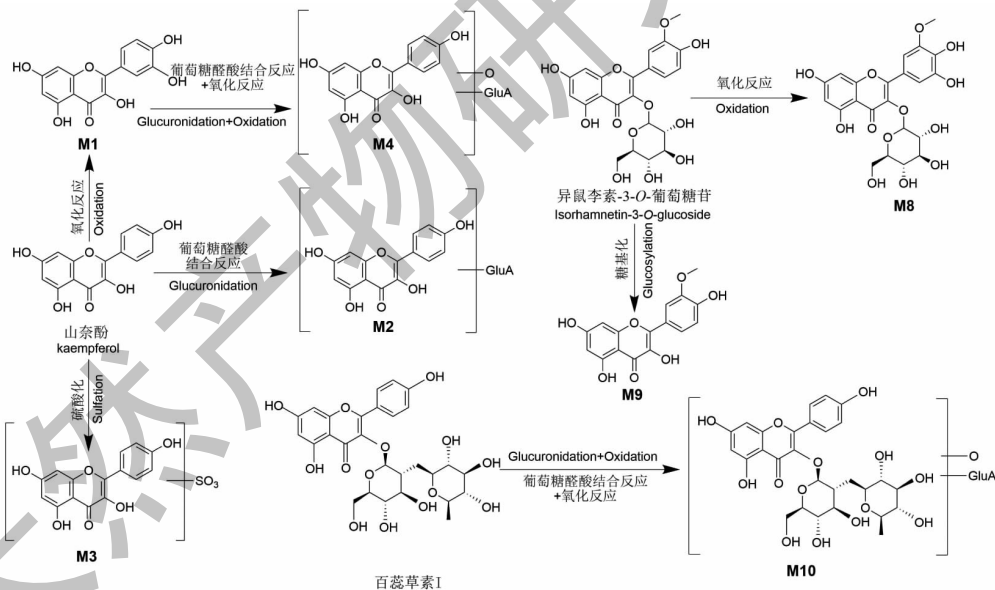


图 9 百蕊颗粒中黄酮类化合物体内代谢途径

Fig. 9 *In vivo* metabolic pathways of flavonoids from Bairui Granules

代谢产物 **M1**、**M2** ( $t_R$  分别为 16.242、16.590 min),正离子模式下其准分子离子峰分别为  $m/z$  271.060 1 和 463.087 3 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>,代谢产物 **M1** 准分子离子峰相比山奈酚准分子离子  $m/z$  287.055 2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> 少了 16 Da,推测代谢产物 **M1** 可能为山奈酚去氧化产物;代谢产物 **M2** 准分子离子峰相

比山奈酚准分子离子  $m/z$  287.055 2 [ $M + H$ ]<sup>+</sup> 多了 176 Da,推测 **M2** 可能为发生葡萄糖醛酸反应的产物,根据软件计算 **M1** 分子式为  $C_{15}H_{10}O_5$ ,**M2** 分子式为  $C_{21}H_{18}O_{12}$ 。

代谢产物 **M3**、**M4** ( $t_R$  分别为 19.157 min 和 15.608 min),正离子模式下准分子离子峰分别为

$m/z$  367.011 5 和 447.092 0  $[M + H]^+$ , 代谢产物 **M3** 准分子离子峰与山柰酚准分子离子  $m/z$  287.055 2  $[M + H]^+$  多了 80 Da, 推测 **M3** 为与硫酸盐结合的产物, **M4** 准分子离子峰与山柰酚准分子离子  $m/z$  287.055 2  $[M + H]^+$  多了 160 Da, 推测 **M4** 可能为山柰酚发生还原反应后的糖基化产物, 根据软件计算该分子式为  $C_{15}H_{10}O_9S$  和  $C_{21}H_{18}O_{11}$ , 推测 **M3**、**M4** 分别为山柰酚的硫酸酯和山柰酚丢氧后葡萄糖醛酸化产物。

代谢产物 **M5** ~ **M7** ( $t_R$  分别为 11.222、5.327、4.530 min), 正离子模式下的准分子离子峰分别为  $[M + H]^+$   $m/z$  263.175 5、279.170 0 和 265.191 0。代谢产物 **M5** 准分子离子峰与槐果碱母离子相差 16 Da, 推测可能为槐果碱氧化反应的代谢产物; 代谢产物 **M6** 准分子离子峰与槐果碱母离子相差 32 Da, 推测可能为槐果碱双氧化反应的代谢产物; 代谢产物 **M7** 准分子离子峰与槐果碱母离子相差 18 Da, 推测可能为槐果碱水解反应的代谢产物, 根据软件计算 **M5** ~ **M7** 分子式  $C_{15}H_{22}N_2O_2$ 、 $C_{15}H_{22}N_2O_3$  和  $C_{15}H_{24}N_2O_3$ , 推测 **M5** 为槐果碱羟基氧化物, **M6** 为槐果碱羟基双氧化物, **M7** 为槐果碱水解产物。

代谢产物 **M8**、**M9** ( $t_R$  为 13.027、14.435 min), 负离子模式下准分子离子峰分别为  $m/z$  461.104 9 和 285.076 3  $[M-H]^-$ 。代谢产物 **M8** 准分子离子峰与异鼠李素-3-*O*-葡萄糖苷母离子相差 16 Da, 推测可能为异鼠李素-3-*O*-葡萄糖苷氧化反应的代谢产物; 代谢产物 **M9** 准分子离子峰与异鼠李素-3-*O*-葡萄糖苷母离子相差 162 Da, 推测可能为异鼠李素-3-*O*-葡萄糖苷发生去糖基化反应的代谢产物, 根据软件计算该分子式为  $C_{22}H_{22}O_{11}$  和  $C_{16}H_{14}O_5$ , 推测 **M8** 和 **M9** 分别为异鼠李素-3-*O*-葡萄糖苷氧化物和脱糖产物。

代谢产物 **M10** ( $t_R$  为 23.825 min), 负离子模式下准分子离子峰为  $[M-H]^-$   $m/z$  401.122 0, 与百蕊草素 I 准分子母离子相差 192 Da, 推测可能为百蕊草素 I 发生葡萄糖醛酸反应后的氧化代谢产物, 根据软件计算该分子式为  $C_{21}H_{22}O_8$ , 推测 **M10** 为百蕊草素 I 葡萄糖醛酸化后氧化产物。

大鼠口服灌胃百蕊颗粒后, 在其含药血清的原型成分中发现苦参碱类和金雀花碱类生物碱均被检测到, 推测苦参碱类和金雀花碱类生物碱能直接进入血发挥药效作用; 原型成分中黄酮类化合物主要以山柰酚苷元为主, 然而在给药后大鼠血清中原型成分未检测到芦丁等黄酮-*O*-双糖苷类化合物的质谱

信号, 推测黄酮-*O*-双糖苷类化合物可能在动物体内水解成苷元, 导致其主要以代谢产物形式存在于体内; 在代谢产物中, I 相代谢产物主要以氧化产物为主, II 相代谢产物尤以硫酸化、葡萄糖基化、葡萄糖醛酸化。

### 3 讨论与结论

本研究采用 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 技术对百蕊颗粒吸收入血成分进行分析, 从大鼠血清中共检测到 20 个原型成分和 10 个代谢产物。其中分析出的体内原型成分主要为白金雀儿碱、槐果碱等生物碱类化合物以及山柰酚、百蕊草素 I 等黄酮类化合物; 体内代谢产物主要是山柰酚经氧化、葡萄糖醛酸化反应生成和槐果碱经氧化、水解反应生成, 表明生物碱类和黄酮类是进入体内的主要成分, 也可能是发挥药效的潜在活性成分。

现代药理学研究表明黄酮类和生物碱类化合物具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化等药理功能<sup>[11,12]</sup>, 先前研究报道百蕊草中山柰酚衍生物抗炎作用与有效抑制细胞内活性氧的产生以及 p38 MAPK 和活化蛋白 1 的激活有关<sup>[13]</sup>, 山柰酚作为一种天然黄酮醇, 在抑制炎症细胞功能以及抑制促炎细胞因子和趋化因子的表达方面有着强大作用<sup>[14]</sup>。百蕊草素 I 可以通过作用于 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路抑制炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等的表达, 从而改善感染肺炎的小鼠肺部的肺水肿<sup>[15,16]</sup>。生物碱类化合物能明显抑制大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等微生物的生长<sup>[17]</sup>, 槐果碱具有较强的抗炎镇痛作用, 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路来减少炎症的发生<sup>[18]</sup>。氧化苦参碱可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 降低炎症因子 IL-6 和 IL-8 的表达, 从而发挥抗炎作用<sup>[19]</sup>。

综上所述, 本研究通过采用 UHPLC-Q-TOF-MS/MS 技术阐明了百蕊颗粒的入血成分及代谢产物, 这些化合物可能与百蕊颗粒抗炎抗菌等药效密切相关, 对于明确中药药效物质基础研究和中药质量标准的提升具有重要意义, 为进一步了解其作用机制和临床应用提供参考依据。

### 参考文献

- Liao YY, Zhou GQ. The clinical application research progress of Bairui granules [J]. Mod J Med Health (现代医药卫生), 2021, 37: 1149-1152.
- Sun L. Curative effect of Bairui granule in the treatment of acute bronchitis in children [J]. Chin Med Guide (中国医药



- 指南),2021,19:128-129.
- 3 Li F,Zhao Y,Lin R,et al. Research progress on the effective substances and the mechanism of traditional Chinese medicine compound[J]. Chin Pharm J(中国药学杂志),2019,54:1037-1044.
  - 4 Wang X,Zhang A,Zhou X,et al. An integrated chinmedomics strategy for discovery of effective constituents from traditional herbal medicine[J]. Sci Rep,2016,6:18997.
  - 5 Xu J,Zhang TJ,Wang WQ,et al. Study of secondary development of Danhong Huayu oral liquid[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2022,53:1609-1615.
  - 6 Zhou SQ,Fang Y,Tan JT,et al. Analysis of chemical components of alcohol extract *Thesium chinense* Turcz. based on UPLC-Q-TOF-MS/MS[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发),2022,34:1633-1646.
  - 7 Zhou X,Luo FT,Lai XN,et al. Research progress on application of high-resolution mass spectrometry in analysis of traditional Chinese medicines[J]. J Instr Anal(分析测试学报),2022,41:1410-1418.
  - 8 Chen J,Ge J,Chen W,et al. UPLC-Q-TOF-MS based investigation into the bioactive compounds and molecular mechanisms of Lamiophlomis Herba against hepatic fibrosis[J]. Phytomedicine,2023,121:155085.
  - 9 Xiong LL,Zhang J,Deng W. Research progress on chemical constituents and mass spectrometry-based fragmentation rules of Sophorae Flavescentis Radix[J]. Drug Eval(药品评价),2022,19:823-829.
  - 10 Zhao AQ,Li B,Zhang HR,et al. Application of electrospray mass spectrometry analysis and identification of flavonoids in *Morus alba* L. [J]. J Mol Sci(分子科学学报),2014,30:293-298.
  - 11 Maleki SJ,Crespo JF,Cabanillas B. Anti-inflammatory effects of flavonoids[J]. Food Chem,2019,299:125124.
  - 12 Jiang W,Hu M. Mutual interactions between flavonoids and enzymatic and transporter elements responsible for flavonoid disposition via phase II metabolic pathways[J]. RSC Adv,2012,2:7948-7963.
  - 13 Yan Y,Li X,Zhang C,et al. Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids:a review[J]. Antibiotics (Basel),2021,10:318.
  - 14 Imran M,Rauf A,Shah ZA,et al. Chemo-preventive and therapeutic effect of the dietary flavonoid kaempferol:a comprehensive review[J]. Phytother Res,2019,33:263-275.
  - 15 Devi KP,Malar DS,Nabavi SF,et al. Kaempferol and inflammation:from chemistry to medicine [J]. Pharmacol Res,2015,99:1-10.
  - 16 Sun Z,Li Q,Hou R,et al. Kaempferol-3-O-glucorhamnoside inhibits inflammatory responses via MAPK and NF- $\kappa$ B pathways *in vitro* and *in vivo*[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2019,364:22-28.
  - 17 Li GH,Fang KL,Yang K,et al. *Thesium chinense* Turcz. :an ethnomedical, phytochemical and pharmacological review [J]. J Ethnopharmacol,2021,273:113950.
  - 18 Fang H,Bo T,Zi X,Tan D,et al. Sophocarpine exert protective effect against ox-LDL-induced endothelial damage via regulating NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Biosci Biotechnol Biochem,2020,84:2104-2112.
  - 19 Liang J,Chang B,Huang M,et al. Oxymatrine prevents synovial inflammation and migration via blocking NF- $\kappa$ B activation in rheumatoid fibroblast-like synoviocytes[J]. Int Immunopharmacol,2018,55:105-111.