

HPLC-Q-Exactive-MS/MS 快速鉴定蒙药三子散化学成分

夏慧敏¹, 张慧文¹, 刘宏¹, 梁越², 王焕芸^{1*} (1.内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2.内蒙古自治区人民医院, 呼和浩特 010017)

摘要: 目的 采用 HPLC-Q-Exactive-MS/MS 对三子散复方中化学成分进行快速定性分析。方法 SHIMADZU GIST C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×150 mm, 5 μm), 以 0.1% 甲酸水-甲醇为流动相, 梯度洗脱, 流速 0.5 mL·min⁻¹, 柱温 30 ℃, 正、负离子模式下扫描三子散的一级、二级质谱信息。以总离子流图分析的分子离子峰和碎片离子的质谱信息、分子式、保留时间, 结合 Chemspider 数据库及参考文献查找的分子式和结构式, 对三子散中各成分进行定性归属。结果 通过分析各类成分的质谱裂解规律和文献信息, 初步推测出 95 个可能的化学成分, 包括 39 个酚酸类成分、20 个鞣质成分、9 个有机酸酯类成分、5 个单萜类成分、12 个环烯醚萜类成分、8 个三萜类成分和 2 个黄酮类成分。其中, 57 个来自诃子, 30 个来自栀子, 10 个来自川楝子, 其中芦丁同时来源于诃子、栀子和川楝子。结论 HPLC-Q-Exactive-MS/MS 检测方法分离度好、灵敏度高, 可快速、高效地推测出三子散中各类成分, 为鉴定三子散中的化学成分建立了一种快速、高效的分析方法。

关键词: 三子散; HPLC-Q-Exactive-MS/MS; 化学成分

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)21-3005-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20210426

引用本文: 夏慧敏, 张慧文, 刘宏, 等. HPLC-Q-Exactive-MS/MS 快速鉴定蒙药三子散化学成分[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(21): 3005-3014.

Rapid Identification of the Chemical Components of Mongolian Medicine Sanzi Powder by HPLC-Q-Exactive-MS/MS

XIA Huimin¹, ZHANG Huiwen¹, LIU Hong¹, LIANG Yue², WANG Huanyun^{1*} (1.School of Pharmacy, Inner Mongolian Medical University, Hohhot 010110, China; 2.People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010017, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To quickly qualitatively analyze the chemical components in Sanzi powder compound prescription by HPLC-Q-Exactive-MS/MS. **METHODS** SHIMADZU GIST C₁₈ column(4.6 mm×150 mm, 5 μm) was used, using 0.1% formic acid water-methanol as mobile phase with gradient elution, the flow rate was 0.5 mL·min⁻¹, the column temperature was 30 ℃. Under positive and negative ion modes, the primary and secondary mass spectrometry information of Sanzi powder was scanned. Qualitative attribution of each component in Sanzi powder was carried out based on the mass spectrometry information, molecular formula, and retention time of molecular ion peaks and fragment ions analyzed using total ion flow diagrams, combined with the molecular formula and structural formula searched in the Chemspider database and references. **RESULTS** Based on the analysis of the mass spectrometry cleavage rules and references of various components, 95 possible chemical components were preliminarily inferred, including 39 phenolic acids, 20 tannins, 9 organic acid esters, 5 monoterpenoids, 12 iridoids, 8 triterpenes and 2 flavonoids. Among them, 57 components were from Chebulae Fructus, 30 were from Gardeniae Fructus, 10 were from Toosendan Fructus, and among these compounds, rutin from Chebulae Fructus, Gardeniae Fructus and Toosendan Fructus. **CONCLUSION** The HPLC-Q-Exactive-MS/MS detection method has good separation and high sensitivity, and can quickly and efficiently infer various components in Sanzi powder. It establishes a fast and efficient analytical method for identifying the chemical components in Sanzi powder.

KEYWORDS: Sanzi powder; HPLC-Q-exactive-MS/MS; chemical constituents

蒙药三子散是由诃子、栀子、川楝子 3 味药等量组成的复方制剂, 最早收载于《四部医典》, 具有清热, 凉血及解毒作用, 临床上用于治疗瘟热、新旧血热症、头晕、头痛、牙痛、血热目赤

等症, 用于治疗高血压、高血脂等症, 是蒙医放血疗法中的清血药^[1]。诃子为使君子科植物诃子(*Terminalia chebula* Retz.)或绒毛诃子(*Terminalia chebula* Retz, var. *tomentella* Kurt.)的干燥成熟果

基金项目: 内蒙古自治区关键技术攻关计划项目(2021GG0176); 内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2020KJBW(LH)054]; 内蒙古医科大学大学生创新创业项目(202110132015, 202210132063)

作者简介: 夏慧敏, 女, 硕士 E-mail: 2943929616@qq.com **共同第一作者:** 张慧文, 女, 博士, 副教授 E-mail: bjlemonzhw@126.com **通信作者:** 王焕芸, 女, 教授 E-mail: whuanyun999@163.com

实,主要包括鞣质类、酚酸类、三萜类、黄酮类成分,具有强心、抗氧化、抗 HIV、抗菌、解毒、收缩血管、提高免疫功能、抗肿瘤、清除自由基、抑制胃肠运动、保护心肌、保护肝脏等药理作用^[2]。梔子是茜草科梔子属(*Gardenia jasminoides* Ellis.)植物,主要包括环烯醚萜苷类、有机酸酯类、藏红花苷类成分,具有抗炎、抗氧化、镇痛、抗肿瘤、降血脂、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血、保肝和利胆等药理作用^[3]。川楝子为楝科植物川楝子(*Melia toosendan* Sieb.et Zucc.)的干燥成熟果实,主要包括黄酮类、挥发油类、萜类等成分,具有除湿热,清肝火,止痛杀虫、驱虫、抗肿瘤、抗病毒、抗菌等活药理性,且有一定的毒性作用^[4]。

中蒙药所含化学成分较多,作用机制与作用靶点复杂,可发挥多种治疗作用,药物对疾病的治疗作用是多种活性成分协同作用的结果。本实验采用高效液相色谱-四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱(HPLC-Q-Exactive-MS/MS)技术,对三子散进行了研究,以确定药效物质基础,具有快速、灵敏、专属性好的特点^[5],为三子散的后续研究提供理论基础。

1 材料

HPLC-Q-Exactive 高效液相色谱-质谱联用系统: Ultimate 3000 高效液相色谱系统(美国戴安公司); Q-Exactive 高分辨质谱仪(美国赛默飞世尔科技公司); AB135-S 型 1/10 万分析天平(瑞士 Mettler Toledo 公司); KQ-250DA 型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); 甲醇(色谱纯, Fisher Scientific); 水为超纯水。

没食子酸(批号: D2016091; 纯度: 99%)、京尼平苷(批号: 2001212; 纯度: 98%)、没食子酸甲酯(批号: A1810031; 纯度: 98%)、咖啡酸(批号: 12002097; 纯度: 98%)、莽草酸(批号: G1509047; 纯度: 98%)均购自阿拉丁试剂有限公司; 梔子苷(批号: LP20150629; 纯度: 98%)、芦丁(批号: 1-001-171216; 纯度: 98%)均购自沈阳泷浦科技有限公司; 绿原酸(中国药品生物制品检定所, 批号: 110753-200212; 纯度: 98%); 鞣花酸(MACKlin, 批号: C10024692; 纯度: 96%)。

诃子为君子科植物诃子(*Terminalia chebula* Retz.)的干燥成熟果实(批号: 18042801; 产地: 广西); 梔子是茜草科梔子(*Gardenia jasminoides* Ellis.)的干燥成熟果实(批号: 171001429; 产地:

江西); 川楝子为楝科植物川楝(*Melia toosendan* Sieb. et Zucc.)的干燥成熟果实(批号: 170801; 产地: 四川), 经内蒙古医科大学药学院生药教研室张慧文副教授鉴定均符合中国药典 2020 年版(一部)项下规定的性状。

2 方法

2.1 HPLC-MS/MS 条件

质谱条件: 离子源为 HESI 源。正、负离子模式同时检测, 负离子检测模式下, 辅助气体体积流量 $30\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷雾电压 3.5 kV , 离子传输管温度 $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, 辅助气温度 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 碰撞能量(CE)为 30 eV , 检测方式为 Full-MS/dd-MS²; 正离子检测模式下, 辅助气体体积流量 $30\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 喷雾电压 4.00 kV , 离子传输管温度 $300\text{ }^{\circ}\text{C}$, 辅助气温度 $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, 碰撞能量(CE)为 45 eV , 检测方式为 Full-MS/dd-MS²。Full MS 分辨率 70 000, dd-MS² 分辨率 17 500, 扫描范围 m/z 100~1 500。

色谱条件: SHIMADZU GIST C₁₈ 色谱柱 ($4.6\text{ mm}\times 150\text{ mm}$, $5\text{ }\mu\text{m}$); 柱温 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$; 流速 $0.5\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, 进样量 $10\text{ }\mu\text{L}$, 流动相: 0.1 甲酸水(A)-甲醇(B), 梯度洗脱($0\sim 10\text{ min}$, $1\%\rightarrow 15\%\text{B}$; $10\sim 30\text{ min}$, $15\%\rightarrow 30\%\text{B}$; $30\sim 45\text{ min}$, $30\%\rightarrow 35\%\text{B}$; $45\sim 75\text{ min}$, $35\%\rightarrow 47\%\text{B}$; $75\sim 85\text{ min}$, $47\%\rightarrow 85\%\text{B}$; $85\sim 95\text{ min}$, $85\%\rightarrow 90\%\text{B}$)。

2.2 供试品溶液的制备

称取三子散粉末 100 g , 加入 300 mL 纯化水浸泡 12 h , 八层滤布滤过后, 在滤渣中加入 300 mL 纯化水, 超声 1 h 后滤过, 合并 2 次滤液后减压浓缩, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预冻后, 冻干至冻干粉。

取三子散冻干粉 1 g , 精密称定, 置于 50 mL 具塞锥形瓶中, 加入 25 mL 色谱甲醇, 称定质量, 超声(功率 100 W)处理 20 min , 放冷后补重, 滤过, 取续滤液, $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 即得。

2.3 对照品的制备

分别取对照品没食子酸、京尼平苷、梔子苷、绿原酸、芦丁、鞣花、没食子酸甲酯、咖啡酸、莽草酸适量, 精密称定, 加色谱甲醇制成 $0.2\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, $0.22\text{ }\mu\text{m}$ 微孔滤膜滤过, 即得。

2.4 数据库的建立

三子散是具有 3 味药材的蒙药复方, 成分复杂, 通过采用 Compound Discover 3.0 软件的数据库对质谱数据进行自动初步筛查, 再查阅 Chemspider 数据库和三子散成分的相关中英文文

献,收集整理蒙药三子散中的化合物,将各单味药的成分进行汇总,包括分子式、分子结构式、相对分子质量、分子离子、药材来源、中英文名称等。建立1个专属于三子散的数据库,采用Xcalibur3.0软件进行峰提取、峰匹配等质谱数据处理,质谱偏差范围 $\delta \leq 5$,运用已有对照品对目标化合物进行准确鉴定,结合已有文献信息^[6-8]推测可能的化合物的裂解规律进行初步分析鉴定。

3 结果

3.1 蒙药三子散的 HPLC-Q-Exactive-MS/MS 鉴定

采用“2.1”项下的 HPLC-Q-Exactive-MS/MS 条件,对蒙药三子散的化学成分进行定性分析。正、负离子模式下,三子散、缺味药材的总离子流图见图1~2。

通过对比保留时间、精确质谱信息并结合对照品及相关参考文献,对蒙药三子散的成分进行确认,鉴定出95个化学成分,包括39个酚酸类成分、20个鞣质成分、9个有机酸酯类成分、5个单萜类成分、12个环烯醚萜类成分、8个三萜类成分和2个黄酮类成分,在已鉴定的化合物中,经与对照品比对保留时间、质谱数据,得到进一步确证。通过对三子散复方水提液中的成分与缺味药(诃子+川楝子、诃子+栀子和栀子+川楝子)中各成分进行数据分析,三子散复方水提液中来源

于诃子的有57个,栀子的有30个,川楝子的有10个,其中1个成分同时来源于诃子、栀子和川楝子。HPLC-Q-Exactive-MS/MS 数据见表1^[6-7,9-34]。

3.2 成分鉴定过程分析

3.2.1 酚酸类 诃子为此复方剂的君药,由于诃子的有效成分主要为酚酸类及可水解鞣质类等酸性成分,因此负离子模式检测到的成分较多。酚酸类化合物含有酚羟基和羧基,裂解时易失去 H_2O 、 CO_2 及 CO 等基团。以鞣花酸为例来说明鉴别过程,见图3。在负离子模式下检测到 m/z 300.999 57 $[M-H]^-$ 的分子离子峰,丢失 H_2O 形成 m/z 283.996 61的碎片离子,连续丢失 CO_2 和 CO 形成 m/z 257.009 77和 m/z 229.014 31的离子碎片。结合化合物的分子式、裂解规律、碎片信息及与对照品的比对结果,确认化合物为鞣花酸^[9]。

3.2.2 鞣质类 鞣质类成分多见于负离子模式下,此类化合物含有六氢联苯酚部分(hexahydrodiphenoyl, HHDP),其典型特征碎片离子是 m/z 301。以诃黎勒酸为例来说明鉴别过程,在负离子模式下显示 m/z 953.093 63的分子离子峰,丢失 H_2O 得到 m/z 935.101 32的碎片离子,再丢失 $C_{14}H_6O_8$ 得到 m/z 633.076 66的碎片离子,进一步失去 H_2O 和galloyl($C_7H_4O_4$)得到 m/z 615.064 33和 m/z 463.052 43的碎片离子,此外,还产生了

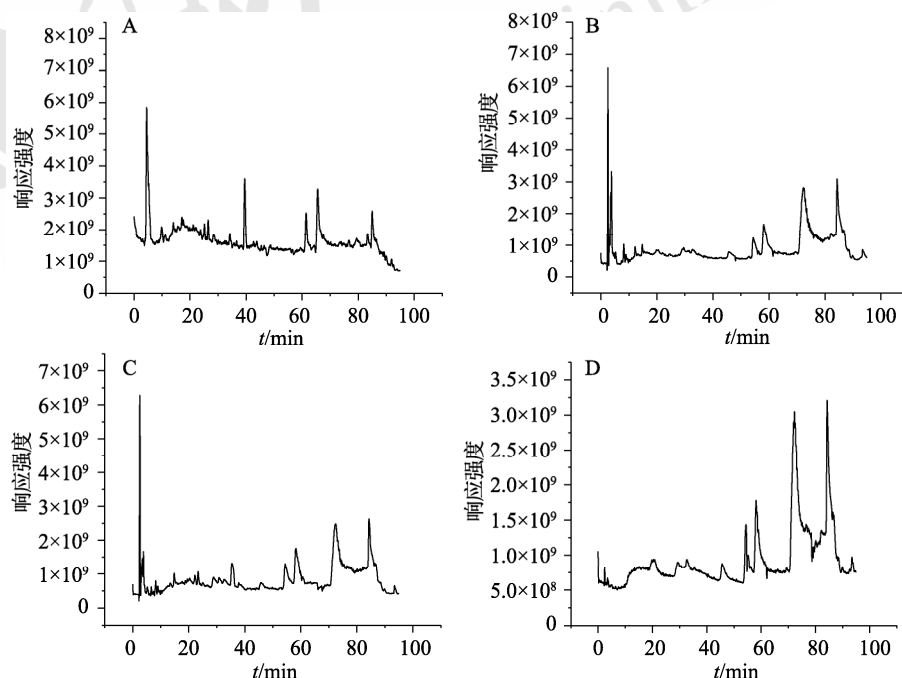


图1 正离子模式下三子散(A)及缺味药诃子+川楝子(B)、诃子+栀子(C)和川楝子+栀子(D)的总离子流图

Fig. 1 Total ion flow diagrams of Sanzi powder(A) and the omitted ingredients of Sanzi powder[Chebulae Fructus+Toosendan Fructus(B), Chebulae Fructus+ Gardeniae Fructus(C), and Gardeniae Fructus+Toosendan Fructus(D)] in positive ion mode

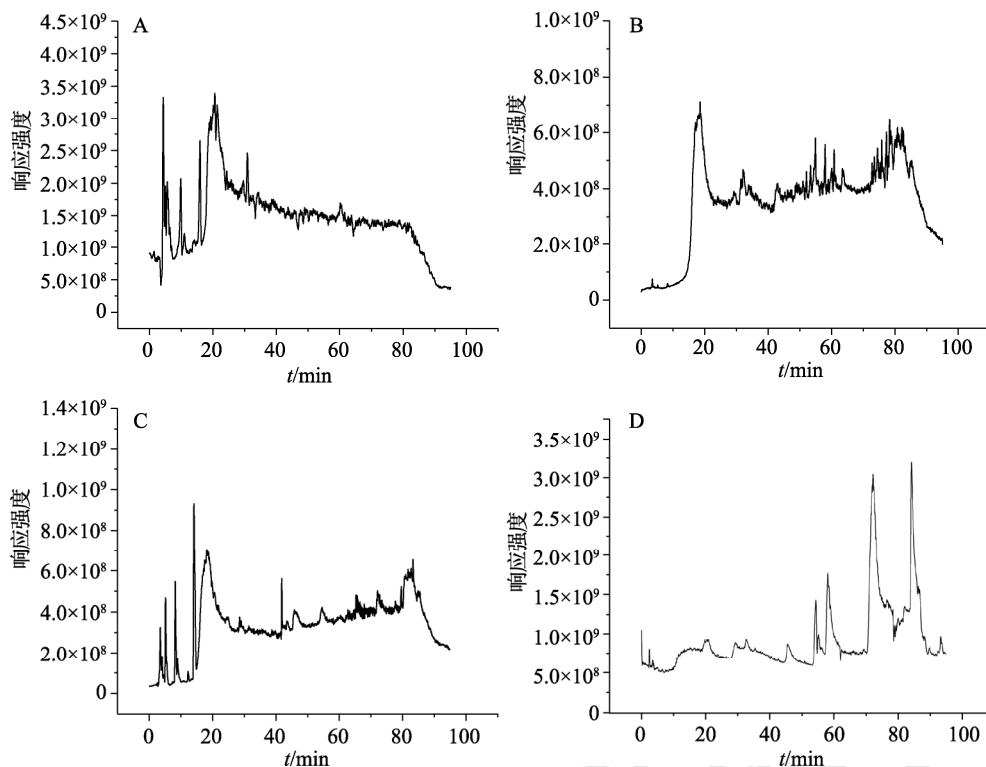


图2 负离子模式下三子散(A)及缺味药诃子+川楝子(B)、诃子+栀子(C)和川楝子+栀子(D)的总离子流图

Fig. 2 Total ion flow diagrams of Sanzi powder(A) and the omitted ingredients of Sanzi powder[Chebulae Fructus+Toosendan Fructus(B), Chebulae Fructus+ Gardeniae Fructus(C), and Gardeniae Fructus+Toosendan Fructus(D)] in negative ion mode

m/z 337.020 90、 m/z 300.999 45 (HHDP)、 m/z 275.020 14、 m/z 169.013 31 的二级离子碎片,结合化合物的分子式、裂解规律、碎片信息及与对照品的比对结果,确认化合物 **60** 为诃黎勒酸^[9]。诃黎勒酸可能的裂解途径见图 4。

3.2.3 单萜类 在正离子模式下,分子式 $C_{16}H_{26}O_8$ 的分子离子峰为 m/z 347.168 55,丢失 Glu ($C_6H_{12}O_6$)和 H_2O 得到 m/z 167.105 87 的碎片离子,综合碎片信息及裂解规律,参考相关文献^[10]信息, jaminoside B、jaminoside D、jaminoside G 是同分异构体,由于质谱鉴定能力有限,故将保留时间为 28.27 min 的成分鉴定为 jaminoside B 或 jaminoside D 或 jaminoside G,以 jaminoside B 为例,可能的裂解途径见图 5。

3.2.4 环烯醚萜 环烯醚萜类成分是栀子中含量较多的一类化学成分,主要有 4 种类型:环烯醚萜苷类、环烯醚萜烷类、裂环烯醚萜苷和环烯醚萜二缩醛酯类。该类化合物的多样性是由其基础骨架经羟基化、环氧化及由莽草酸途径得到的芳香酸酯化造成的。在正离子模式下显示,分子式 $C_{17}H_{24}O_{10}$ 的分子离子峰为 m/z 389.142 40 $[M+H]^+$,丢失 $C_6H_{10}O_5$ 得到 m/z 227.096 01 的碎片离子,再丢失 H_2O 得到

m/z 209.079 73 的碎片离子,丢失 $C_4H_6O_3$ 得到 m/z 125.095 86 的离子碎片,综合碎片信息及裂解规律,参考相关文献^[11]信息,将保留时间为 38.62 min 的成分鉴定为京尼平苷,可能的裂解途径见图 6。

3.2.5 三萜类 三萜类化合物是川楝子中报道最多的一类化学成分,也是其主要的活性成分,至今已经从川楝子中分离得到 170 个三萜类化合物,其中以柠檬苦素型三萜居多。柠檬苦素型三萜是一类高度氧化的具有 4,4,8-三甲基-17-呋喃甾体骨架的化合物或其衍生物的总称,又被称为四降三萜,根据结构可分为四环完整型和 C 环开环型。川楝素为川楝子中四环完整柠檬苦素型三萜类化合物,在负离子模式下,显示 m/z 573.238 10 $[M-H]^-$ 的分子离子峰,丢失 CH_2CO 得到 m/z 531.224 79 的碎片离子,结合化合物的分子式、裂解规律、碎片信息及与对照品的比对结果,确认化合物为川楝素^[12]。川楝素可能的裂解途径见图 7。

3.2.6 黄酮类 黄酮类化合物以 2-苯基色原酮为母核,部分化合物与糖结合成苷。以异槲皮素为例说明黄酮类化合物的鉴定过程,在负离子模式下,检测到 m/z 463.087 25 的分子离子峰,二级谱图中主要出现了脱去葡萄糖基的碎片离子 m/z

表1 蒙药三子散中化学成分鉴定

Tab. 1 Identification of chemical constituents in Mongolian medicine Sanzi powder

序号	推测化合物	t_R/min	化学式	理论值	实际值	检测模式	碎片离子	误差/ $\times 10^{-6}$	来源	分类	文献
1	奎宁酸*	4.99	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_6$	191.055 01	191.055 60	[M-H] ⁻	173.045 7, 127.038 81, 111.044 14, 93.033 30	0.585	H	酚酸	[13]
2	2,3,4-(S)-HHDP-D-葡萄糖	5.43	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_{14}$	481.061 28	481.063 39	[M-H] ⁻	300.999 39, 275.020 11	2.108	H	鞣质	[14]
3	3,4-二羟基苯甲醛	5.53	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	137.023 32	137.023 38	[M-H] ⁻	109.028 34	0.059	Z	酚酸	[10]
4	莽草酸*	5.54	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5$	173.044 44	173.044 68	[M-H] ⁻	155.034 00, 137.023 38, 111.043 98, 93.033 26	0.230	H	酚酸	[13]
5	莽草酸/异构体	6.10	$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_5$	173.044 44	173.044 54	[M-H] ⁻	155.034 01, 137.023 4, 111.044 00, 93.033 30	0.090	H	酚酸	[13]
6	诃子酸	11.01	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_{11}$	355.029 58	355.031 16	[M-H] ⁻	337.020 90, 293.031 37, 249.040 56, 205.050 17, 161.059 78	1.572	H	酚酸	[15]
7	6-O-没食子酰葡萄糖	11.27	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_{10}$	331.065 97	331.067 60	[M-H] ⁻	271.046 20, 211.024 43, 169.013 29, 125.023 41	1.627	H	酚酸	[13]
8	2-O-没食子酰葡萄糖	13.43	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_{10}$	331.065 97	331.067 81	[M-H] ⁻	211.024 43, 169.013 32, 125.023 16	1.873	H	酚酸	[13]
9	1-O-没食子酰葡萄糖	14.91	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_{10}$	331.065 97	331.068 48	[M-H] ⁻	211.024 46, 169.013 28, 125.023 28	2.507	H	酚酸	[13]
10	石榴皮鞣素	15.60	$\text{C}_{34}\text{H}_{22}\text{O}_{22}$	781.051 89	781.056 40	[M-H] ⁻	600.991 39, 300.998 81	4.502	H	鞣质	[16]
11	5-羟甲基糠醛	15.92	$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_3$	125.023 32	125.023 30	[M-H] ⁻	78.957 82	-0.021	C	酚酸	[17]
12	没食子酸*	15.97	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5$	169.013 14	169.013 31	[M-H] ⁻	125.023 28	0.160	H	酚酸	[18]
13	石榴皮新鞣质 C/石榴皮新鞣质 D/安石榴苷	16.58	$\text{C}_{48}\text{H}_{28}\text{O}_{30}$	1083.058 161	1083.062 87	[M-H] ⁻	781.054 69, 600.991 52, 450.005 36, 300.999 15, 273.004 46	4.705	H	鞣质	[19]
14	诃子酸	17.39	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_{11}$	355.029 58	355.031 71	[M-H] ⁻	293.030 73, 249.040 04, 205.050 28, 161.060 15	2.122	H	酚酸	[15]
15	诃子酸/异构体	18.23	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_{11}$	355.029 58	355.031 68	[M-H] ⁻	293.030 94, 249.040 57, 205.050 20, 161.059 81	2.092	H	酚酸	[15]
16	13-诃子裂酸甲酯/11-诃子裂酸甲酯	19.12	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_{11}$	369.045 23	369.047 30	[M-H] ⁻	353.032 50, 337.021 12, 205.050 23	2.062	H	酚酸	[20]
17	石榴皮新鞣质 C/石榴皮新鞣质 D/安石榴苷	19.62	$\text{C}_{48}\text{H}_{28}\text{O}_{30}$	1083.058 16	1083.059 94	[M-H] ⁻	781.056 27, 600.991 70, 450.994 87, 300.999 48, 273.004 36	1.775	H	鞣质	[19]
18	3,6-二-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	19.74	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{14}$	483.076 93	483.079 77	[M-H] ⁻	331.067 78, 313.057 04, 211.024 17, 169.013 32	2.838	H	酚酸	[13]
19	山柰苷	21.70	$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$	391.126 34	391.126 37	[M-H] ⁻	229.072 11, 185.081 34, 167.070 71	2.883	Z	环烯醚萜	[21]
20	(-)-莽草酸 4-O-没食子酸盐/(-)-莽草酸 3-O-没食子酸盐/(-)-莽草酸-5-O-没食子酸盐	21.79	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_9$	325.055 4	325.057 13	[M-H] ⁻	169.013 35, 125.023 34, 93.033 29	1.722	H	酚酸	[13]
21	13-诃子裂酸甲酯/11-诃子裂酸甲酯	22.24	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_{11}$	369.045 23	369.047 21	[M-H] ⁻	353.032 14, 205.050 17	1.972	H	酚酸	[20]
22	terflavin B	22.35	$\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{O}_{22}$	783.067 54	783.071 78	[M-H] ⁻	631.060 79, 450.995 21, 300.999 05	4.232	H	鞣质	[16]
23	terflavin B isomer	23.05	$\text{C}_{34}\text{H}_{24}\text{O}_{22}$	783.067 54	783.074 95	[M-H] ⁻	631.059 69, 450.995 30	4.232	H	鞣质	[16]
24	(-)-莽草酸 4-O-没食子酸盐/(-)-莽草酸 3-O-没食子酸盐/(-)-莽草酸-5-O-没食子酸盐	23.28	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_9$	325.055 4	325.057 53	[M-H] ⁻	169.013 31, 125.023 26, 93.033 31	2.122	H	酚酸	[13]
25	原儿茶酸	23.36	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$	153.018 23	153.018 36	[M-H] ⁻	109.028 34	0.125	Z	鞣质	[7]
26	1,4-二-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	23.96	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{14}$	483.076 93	483.080 35	[M-H] ⁻	331.067 41, 313.056 85, 211.024 43, 169.013 31	3.418	H	酚酸	[13]
27	石榴皮新鞣质 C/石榴皮新鞣质 D/安石榴苷	23.96	$\text{C}_{48}\text{H}_{28}\text{O}_{30}$	1083.058 161	1083.059 69	[M-H] ⁻	781.055 73, 600.991 27, 450.994 72, 300.999 15, 273.004 36	1.525	H	鞣质	[19]
28	(-)-莽草酸 4-O-没食子酸盐/(-)-莽草酸 3-O-没食子酸盐/(-)-莽草酸-5-O-没食子酸盐	24.52	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_9$	325.055 4	325.057 07	[M-H] ⁻	169.013 32, 125.023 19, 93.033 34	1.662	H	酚酸	[13]
29	山柰苷甲酯	25.34	$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$	405.139 13	405.141 72	[M-H] ⁻	359.136 02, 197.081 42	2.582	Z	环烯醚萜	[7]
30	(S)-flavogallonic acid	25.90	$\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{O}_{13}$	469.003 76	469.006 13	[M-H] ⁻	425.016 24, 407.005 31, 299.991 55	2.363	H	鞣质	[15]

续表 1

序号	推测化合物	t_R/min	化学式	理论值	实际值	检测模式	碎片离子	误差/ $\times 10^{-6}$	来源	分类	文献
31	1,3-二-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	26.65	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{14}$	483.076 93	483.079 41	[M-H] ⁻	331.067 99, 313.057 10, 211.024 40, 169.013 34	2.478	H	酚酸	[13]
32	木麻黄鞣宁	26.97	$\text{C}_{41}\text{H}_{28}\text{O}_{26}$	935.078 50	935.082 52	[M-H] ⁻	633.074 77, 329.030 36, 299.019 96, 275.020 08	4.013	H	鞣质	[9]
33	乌拉尔新苷	27.37	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_8$	285.060 49	285.061 95	[M-H] ⁻	153.018 52, 109.029 24	1.456	H	酚酸	[6]
34	3,4-二羟基苯甲醛/异构体	27.40	$\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$	137.023 32	137.023 41	[M-H] ⁻	109.028 34	0.089	Z	酚酸	[10]
35	jasminoside B/D/G	28.27	$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_8$	347.170 04	347.168 55	[M+H] ⁺	167.105 87	-1.644	Z	单萜	[10]
36	没食子酸甲酯 [*]	30.92	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_5$	183.028 79	183.029 19	[M-H] ⁻	168.005 51, 124.015 29, 111.007 83	0.39	H	酚酸	[15]
37	1,6-二-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	31.25	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_{14}$	483.076 93	483.079 13	[M-H] ⁻	331.067 81, 313.057 10, 211.024 44, 169.013 29	2.198	H	酚酸	[13]
38	methyl neochebularin	31.63	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_{20}$	683.109 01	683.113 16	[M-H] ⁻	481.064 48, 275.020 14, 169.013 31	4.141	H	鞣质	[15]
39	1,2,6-三-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	31.65	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_{18}$	635.087 89	635.091 31	[M-H] ⁻	483.079 5, 465.067 99, 331.068 02, 313.057 25, 169.013 29, 125.023 25	3.420	H	酚酸	[13]
40	tercatalin/tellimagrandin I	31.99	$\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{H}_{22}$	785.083 19	785.086 24	[M-H] ⁻	633.070 25, 463.055 88, 300.999 48	3.041	H	鞣质	[15]
41	绿原酸	33.72	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_9$	353.086 70	353.088 75	[M-H] ⁻	191.055 57	2.041	Z	酚酸	[22]
42	双没食子酸	34.19	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_9$	321.024 10	321.025 79	[M-H] ⁻	169.013 32, 125.023 25	1.682	H	酚酸	[19]
43	京尼平-1, 10-二-O- β -D-吡喃葡萄糖苷	34.26	$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$	551.197 04	551.194 21	[M+H] ⁺	227.089 87, 209.079 83, 149.059 07	-2.837	Z	环烯醚萜	[23]
44	1,4,6-三-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	35.35	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_{18}$	635.087 89	635.091 19	[M-H] ⁻	483.079 62, 465, 06848, 331, 06775, 313.057 22, 169.013 34, 125.023 34	3.300	H	酚酸	[13]
45	jasminoside S/I	36.51	$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_{12}$	493.227 95	493.225 22	[M+H] ⁺	225.193 82, 207.064 12, 169.121 60	-2.733	Z	单萜	[10]
46	柯里拉京	36.61	$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_{18}$	633.072 24	633.057 13	[M-H] ⁻	463.052 86, 300.999 48, 275.020 11, 169.013 34	2.890	H	鞣质	[15]
47	咖啡酸 [*]	37.51	$\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$	179.033 88	179.034 15	[M-H] ⁻	135.044 11	0.265	Z	酚酸	[7]
48	3,4,6-三-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	37.64	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_{18}$	635.087 89	635.091 25	[M-H] ⁻	483.079 62, 465.068 48, 313.057 22, 271.046 36, 211.045 27, 169.013 34, 125.023 34	3.360	H	酚酸	[13]
49	1,3,6-三-O-没食子酰基- β -D-葡萄糖	38.97	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_{18}$	635.087 89	635.090 03	[M-H] ⁻	483.079 04, 465.068 42, 313.057 10, 271.045 99, 211.024 35, 169.013 31, 125.023 10	2.140	H	酚酸	[13]
50	jasminoside S/I	38.07	$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_{12}$	493.227 95	493.225 04	[M+H] ⁺	207.064 12, 169.121 54	-2.913	Z	单萜	[10]
51	诃子宁	38.31	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_{19}$	651.082 80	651.086 73	[M-H] ⁻	633.732 48, 481.062 04, 337.057 59, 275.020 02, 169.013 26	3.925	H	鞣质	[15]
52	京尼平苷	38.62	$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$	389.144 22	389.142 40	[M+H] ⁺	227.096 01, 209.079 73, 125.095 86	2.407	Z	环烯醚萜	[11]
53	京尼平龙胆双糖苷	38.66	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$	521.186 48	521.183 23	[M+H] ⁺	227.090 35, 207.136 90	-3.252	Z	环烯醚萜	[10]
54	京尼平	42.56	$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$	521.186 48	521.183 72	[M+H] ⁺	227.162 73, 207.064 12	-2.762	Z	环烯醚萜	[10]
55	京尼平龙胆双糖苷/异构体	38.71	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_5$	227.091 40	227.090 24	[M+H] ⁺	209.080 02	-1.160	Z	环烯醚萜	[22]
56	香草醛	40.41	$\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$	151.038 97	151.039 05	[M-H] ⁻	136.015 53	0.079	C	酚酸	[17]
57	没食子酸乙酯 [*]	44.16	$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_5$	197.044 40	197.045 14	[M-H] ⁻	169.013 52, 140.010 59, 125.023 31, 111.007 16	0.690	H	酚酸	[13]
58	1,2,3,4-四没食子酰葡萄糖	45.46	$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_{22}$	787.098 84	787.102 17	[M-H] ⁻	635.090 88, 483.079 47, 331.065 61	3.321	H	酚酸	[13]
59	1,3,4,6-四没食子酰葡萄糖	46.63	$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_{22}$	787.098 84	787.103 03	[M-H] ⁻	635.090 88, 617.080 08, 483.081 39, 465.068 39, 313.057 3, 295.046 14, 169.013 31, 125.023 32	4.181	H	酚酸	[13]
60	诃黎勒酸	46.78	$\text{C}_{41}\text{H}_{30}\text{O}_{27}$	953.089 07	953.093 63	[M-H] ⁻	633.076 66, 615.064 33, 463.052 43, 337.020 90, 300.999 45, 275.020 14, 169.013 31	4.558	H	鞣质	[24]
61	1,2,4,6-四没食子酰葡萄糖	48.39	$\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_{22}$	787.098 84	787.101 50	[M-H] ⁻	635.090 88, 483.079 47, 465.068 39, 313.057 34, 295.046 14, 169.013 31, 125.023 32	2.651	H	酚酸	[13]

续表 1

序号	推测化合物	t_R / min	化学式	理论值	实际值	检测 模式	碎片离子	误差/ $\times 10^{-6}$	来源	分类	文献
62	反苯基丙烯酸	49.1	C ₉ H ₈ O ₃	163.039 17	163.038 97	[M-H] ⁻	119.050 24, 117.034 59	0.199	H	酚酸	[20]
63	jasminodiols/rehmapicrogenin	49.83	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	183.101 57	183.102 01	[M-H] ⁻	139.111 85	0.439	Z	酚酸	[25]
64	1,2,3,6-四没食子酰葡萄糖	50.08	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₂	787.098 84	787.102 48	[M-H] ⁻	635.091 98, 483.078 64, 465.068 24, 313.057 28, 295.046 26, 169.013 26, 125.023 32		H	酚酸	[13]
65	1,6-di- <i>O</i> -galloyl-2,4-chebuloyl-galucopyranoside/1,3-di- <i>O</i> -galloyl-2,4-chebuloyl-glucopyranoside	50.94	C ₃₄ H ₂₈ O ₂₃	803.093 76	803.096 98	[M-H] ⁻	633.750 06, 481.065 55, 337.020 51, 319.010 96, 275.020 29, 205.050 34, 169.013 44, 125.023 21	3.217	H	鞣质	[15]
66	tercadin/tellimagrandin I	53.02	C ₃₄ H ₂₆ O ₂₂	785.083 19	785.086 79	[M-H] ⁻	615.066 53, 483.079 86, 300.999 48, 275.020 17, 169.013 31	3.591	H	鞣质	[15]
67	五没食子酰葡萄糖	56.34	C ₄₁ H ₃₂ O ₂₆	939.109 80	939.105 29	[M-H] ⁻	787.101 44, 769.092 83, 617.080 26, 300.998 08, 169.013 31	-4.517	H	酚酸	[13]
68	11-(6- <i>O</i> - <i>trans</i> -sinapoyl-glucopyranosyl) gardendiol	61.03	C ₂₇ H ₃₄ O ₁₃	565.191 56	565.195 07	[M-H] ⁻	325.093 35, 295.082 73, 265.072 14, 205.050 17	3.503	Z	单萜	[11]
69	梔子新苷	61.50	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	375.124 82	375.130 74	[M+H] ⁺	275.078 67, 193.037 57	2.167	Z	环烯醚萜	[10]
70	新诃黎勒鞣酸甲酯	62.48	C ₄₂ H ₃₆ O ₂₈	987.130 93	987.135 31	[M-H] ⁻	635.091 19, 465.068 48, 351.036 44, 169.013 29	4.374	H	鞣质	[7]
71	3,4-二羟基苯甲醛异构体	63.69	C ₇ H ₆ O ₃	137.023 32	137.023 44	[M-H] ⁻	109.028 34	0.119	Z	酚酸	[10]
72	河黎勒酸	64.32	C ₄₁ H ₃₂ O ₂₇	955.104 72	955.109 62	[M-H] ⁻	785.087 34, 617.081 91, 465.068 70, 337.021 00, 319.009 95, 169.013 34	4.898	H	鞣质	[13]
73	ethyl 5- <i>O</i> -caffeoyl-3- <i>O</i> -sinapoylquinatate	65.91	C ₂₉ H ₃₂ O ₁₃	587.175 91	587.177 31	[M-H] ⁻	194.946 08, 96.968 37	1.393	Z	酚酸	[26]
74	芦丁*	68.4	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.145 01	609.148 32	[M-H] ⁻	301.034 85, 300.027 98, 271.024 84, 255.029 17, 216.928 21, 151.002 50	3.309	H/Z/C	黄酮	[6]
75	异槲皮素*	68.63	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	463.087 25	463.087 25	[M-H] ⁻	301.034 73	0.148	Z	黄酮	[7]
76	鞣花酸*	70.93	C ₁₄ H ₆ O ₈	300.997 89	300.999 57	[M-H] ⁻	283.996 61, 257.009 77, 229.014 31, 185.024 32	1.676	H	酚酸	[9]
77	3,5-二- <i>O</i> -咖啡酰奎宁酸	72.16	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	515.118 40	515.121 58	[M-H] ⁻	353.088 53, 191.055 57, 173.044 75	3.178	Z	酚酸	[27]
78	6'- <i>O</i> - <i>trans</i> - <i>p</i> -coumaroylgenipin gentiobioside	73.86	C ₃₂ H ₄₀ O ₁₇	695.218 17	695.219 54	[M-H] ⁻	225.076 64, 207.065 92	1.364	Z	环烯醚萜	[10]
79	6'- <i>O</i> - <i>trans</i> -feruloylgenipin gentiobioside	75.32	C ₃₃ H ₄₂ O ₁₈	727.244 39	727.240 36	[M-H] ⁻	519.613 65, 194.946 08	-4.031	Z	环烯醚萜	[28]
80	jasminodiols/rehmapicrogenin	77.66	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	183.101 57	183.101 97	[M-H] ⁻	139.002 93	0.399	Z	单萜	[25]
81	4- <i>O</i> -sinapoyl-5- <i>O</i> -caffeoylquinic acid	80.42	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₃	559.144 61	559.148 01	[M-H] ⁻	397.115 05, 173.004 72	3.393	Z	酚酸	[29]
82	10- <i>O</i> - <i>trans</i> -sinapoylgeniposide/6'- <i>O</i> - <i>trans</i> -sinapoylgeniposide	81.05	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₄	593.186 48	593.189 58	[M-H] ⁻	225.077 79, 207.066 88	3.098	Z	环烯醚萜	[29]
83	4- <i>O</i> -sinapoyl-5- <i>O</i> -caffeoylquinic acid/isomer	81.12	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₃	561.160 26	561.157 17	[M+H] ⁺	519.639 53, 337.090 67, 207.064 04, 175.038 18	-3.097	Z	酚酸	[29]
84	4- <i>O</i> -(4"- <i>O</i> -galloyl-rhamnosyl) ellagic acid	84.47	C ₂₇ H ₂₀ O ₁₆	599.066 76	599.068 85	[M-H] ⁻	447.058 29, 300.999 42, 169.013 40, 125.023 50	2.089	H	鞣质	[7]
85	1,2,3-tri- <i>O</i> -galloyl-6- <i>O</i> -cinnamoyl-β- <i>D</i> -glucose	85.12	C ₃₆ H ₃₀ O ₁₉	765.129 75	765.125 73	[M-H] ⁻	443.099 52, 169.013 35	3.115	H	酚酸	[13]
86	4- <i>O</i> -(3"-4"-di- <i>O</i> -galloyl-rhamnopyranosyl) ellagic acid	85.4	C ₃₄ H ₂₄ O ₂₀	751.077 71	751.081 73	[M-H] ⁻	599.070 50, 447.058 56, 300.999 45, 287.061 52, 169.132 0	4.011	H	鞣质	[7]
87	6'- <i>O</i> - <i>trans</i> -sinapoyl jasminoside A	86.08	C ₂₇ H ₃₆ O ₁₁	537.233 03	537.229 80	[M+H] ⁺	207.064 07	-3.238	Z	单萜	[29]
88	toosendanin	86.15	C ₃₀ H ₃₆ O ₁₀	557.238 12	557.234 68	[M+H] ⁺	500.877 08, 228.158 37, 114.091 09	-3.444	C	三萜	[30]
89	川楝素	86.2	C ₃₀ H ₃₈ O ₁₁	573.233 03	573.238 10	[M-H] ⁻	531.224 79	-3.688	C	三萜	[12]
90	meliatoosenin P	88.73	C ₃₁ H ₄₀ O ₇	525.284 68	525.284 68	[M+H] ⁺	407.219 36, 389.208 89, 229.120 94, 211.110 64	-1.913	C	三萜	[31]
91	阿江榄仁素	90.17	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	503.336 71	503.339 32	[M-H] ⁻	485.328 83, 473.328 16, 409.331 89	2.604	H	三萜	[32]
92	23-methoxyohchininolide B	91.51	C ₃₇ H ₄₄ O ₁₀	649.300 72	649.294 25	[M+H] ⁺	631.283 08, 589.272 89, 371.198 33	-6.474	C	三萜	[33]
93	1-decinnamoyl-1-benzoylohchininolide	91.77	C ₃₄ H ₄₀ O ₉	593.274 50	593.268 31	[M+H] ⁺	575.258 24, 557.258 24, 531.867 19, 489.222 14, 308.124 05	-6.199	C	三萜	[33]
94	meliatoosenin M/12-ethoxynimbolinin A	92.19	C ₃₄ H ₄₆ O ₉	599.321 45	599.318 15	[M+H] ⁺	407.226 93, 389.208 56, 147.079 73	-1.913	C	三萜	[31]
95	toosendanin C	92.64	C ₃₉ H ₅₂ O ₁₀	681.363 32	681.358 46	[M+H] ⁺	679.504 88, 371.198 49, 313.156 19	-4.864	C	三萜	[34]

注: H 为诃子; Z 为梔子; C 为川楝子。*代表该成分有对照品信息。

Note: H represented Chebulae Fructus; Z represented Gardeniae Fructus; C represented Toosendan Fructus. *indicated that the ingredient had reference material information.

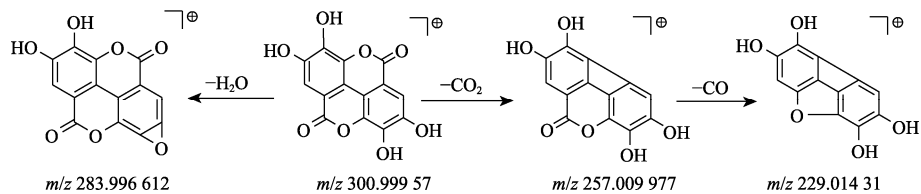


图3 鞣花酸的质谱裂解途径

Fig. 3 Mass spectroscopic cleavage pathway of ellagic acid

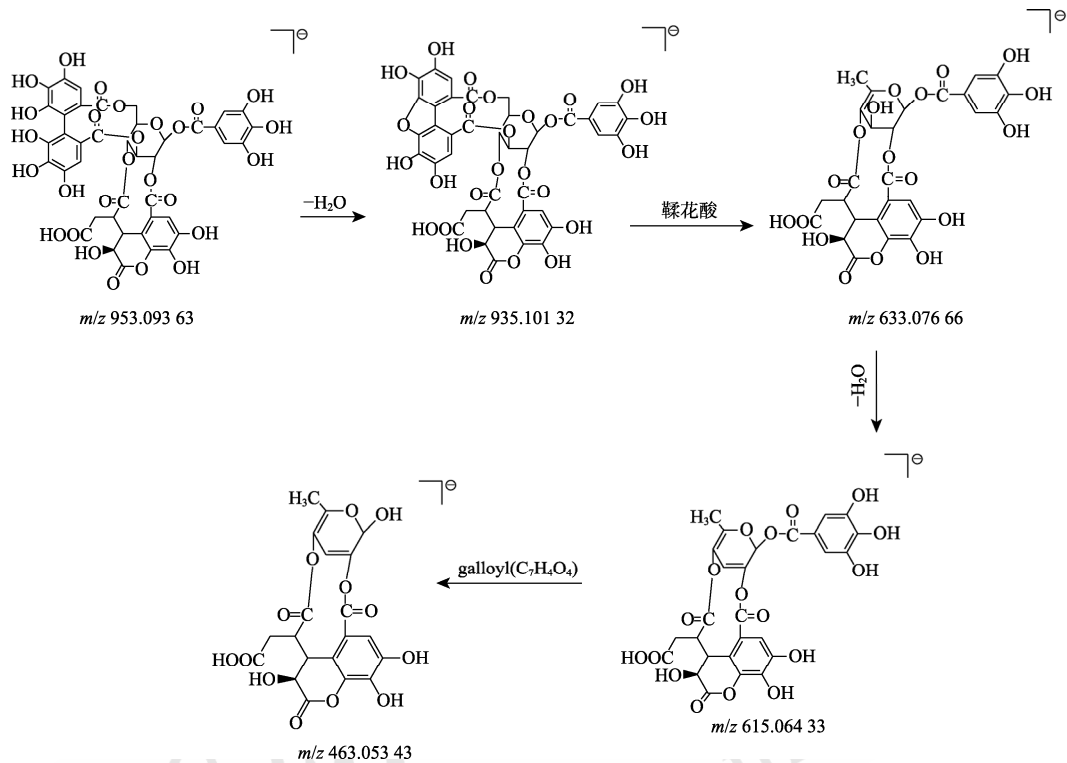


图4 诃黎勒酸的质谱裂解途径

Fig. 4 Mass spectroscopic cleavage pathway of chebulagic acid

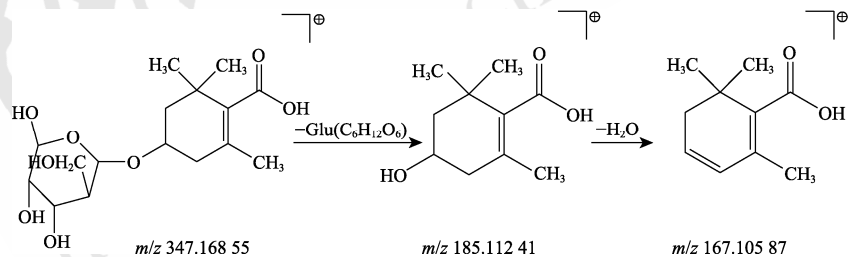


图5 Jaminoside B的质谱裂解途径

Fig. 5 Mass spectrometry cleavage pathway of jaminoside B

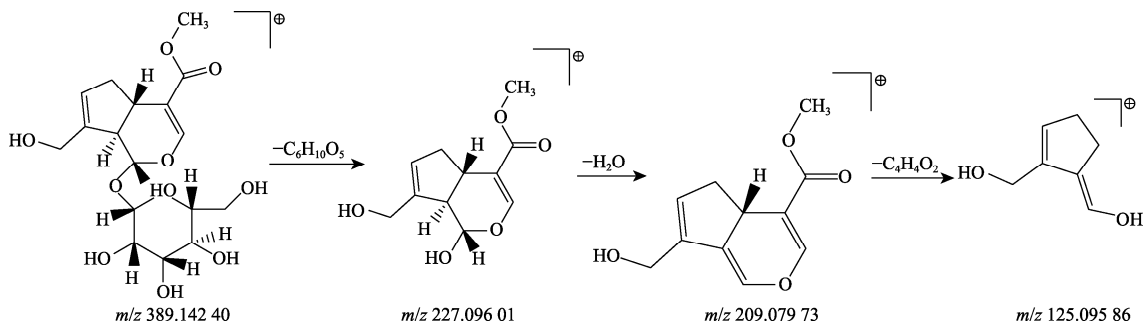


图6 京尼平苷的质谱裂解途径

Fig. 6 Mass spectroscopic cleavage pathway of geniposide

301.034 73, 结合化合物的分子式、裂解规律、碎片信息及与对照品的比对结果, 确认化合物 **75** 为异槲皮素^[7]。异槲皮素可能的裂解途径见图 8。

4 讨论

蒙药三子散以复方制剂的形式发挥临床疗效, 其物质基础是化学成分通过质量传递, 基于“药材成分-制剂成分”的传递转化过程, 因此蒙药复方制剂的质量评价, 必须明确蒙药药效物质基础的研究和传递过程。本实验模拟三子散临床口服给药方式, 选择水作为提取溶剂, 考察了回流和超声 2 种提取方式, 结果发现超声提取更完全, 由于提取溶剂为水, 加热回流的温度较高, 可能对药材中部分受热不稳定的成分造成破坏, 因此选择超声提取方式。

本实验运用 HPLC-Q-Exactive-MS/MS 技术, 优化液相色谱、质谱分离检测条件, 考察了流动相中甲酸的含量, 当不加甲酸时, 以没食子酸、绿原酸为代表的酚酸类成分出现峰分离度低及峰形拖尾等现象, 加入甲酸后, 这种情况消失, 同时考察

0.05%, 0.1%, 0.2% 甲酸, 发现随着甲酸浓度增加峰形状明显改善, 但各成分响应度随甲酸的加入而降低, 故选用 0.1% 甲酸-甲醇作为流动相。三子散中化学成分复杂, 结构特征繁杂, 差异较大, 鞣质和酚酸类成分在负离子模式下易去质子化, 单萜和环烯醚萜类成分在正离子模式下易发生质子化, 故选用正、负离子 2 种模式进行检测。

本实验分析三子散所含化学成分, 通过提取化合物的一、二级质谱信息对成分进行定性鉴定, 经与对照品和文献数据比对, 分析其质谱裂解规律, 在三子散样品溶液中鉴定得到 95 个化学成分, 通过与原料药材指纹谱比较, 分析制剂化学成分归属, 发现诃子的主要成分为酚酸和鞣质类成分、栀子主要为环烯醚萜和单萜类成分、川楝子主要为三萜类成分。采用 HPLC-Q-Exactive-MS/MS 技术对三子散成分进行快速鉴定分析, 分析方法高效、灵敏、准确度高, 为三子散的物质基础和质量控制奠定基础, 对中蒙药化学成分的快速发现发挥重要作用。

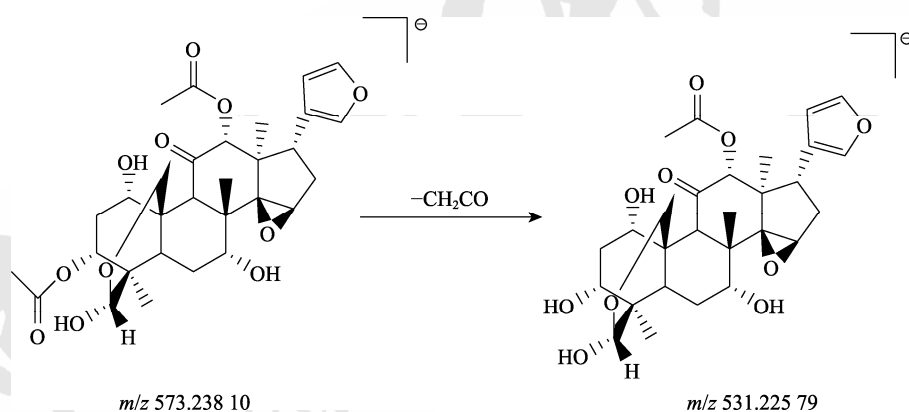


图 7 川楝素的质谱裂解途径

Fig. 7 Mass spectroscopic cleavage pathway of toosendanin

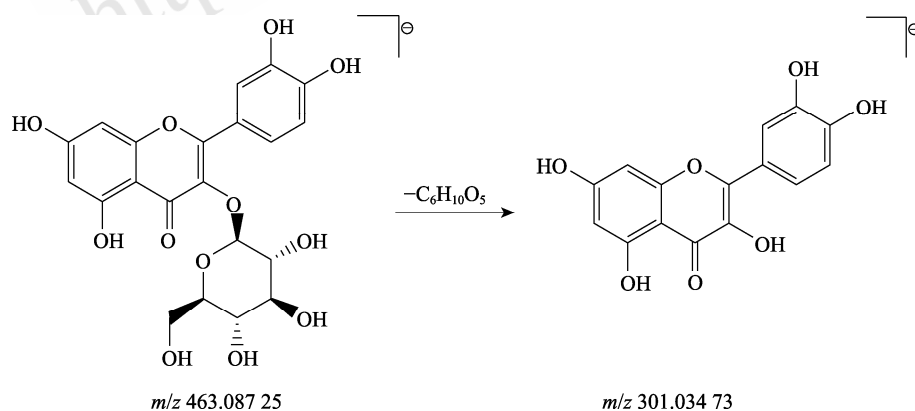


图 8 异槲皮素的质谱裂解途径

Fig. 8 Mass spectroscopic cleavage pathway of isoquercetin

REFERENCES

- [1] LEI L J. Quality control of Mongolian medicine Sanzi Powder and preliminary study on serum pharmacochimistry[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2016.
- [2] XIA H M, ZHANG H W, BAI Y X, et al. Evaluation of the quality of different batches of *Terminalia chebula* Retz. based on HPLC fingerprint technology and grey relational analysis[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(12): 1448-1453.
- [3] SHI Y P, KONG H T, LI H N, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Gardenia jasminoides* and predictive analysis on quality marker(Q-marker)[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2019, 50(2): 281-289.
- [4] WU R H, BI L G, LILI, et al. Study on hepatotoxicity mechanism of toosendan fructus based on 16S rDNA sequencing[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2022, 39(16): 2069-2074.
- [5] ZHANG L L, ZHANG H W, WU S K, et al. Simultaneous determination of the pharmacokinetics of the active components of San-Chen-pill by UPLC-Q-Exactive-MS[J]. J Chin Pharm Sci(中国药理学: 英文版), 2019, 28(11): 812-824.
- [6] JIAN P, QI Q, ZHOU K, et al. Study on rapid identification of constituents of Tibetan medicine *Terminalia chebula* Retz. by HPLC/LTQ-orbitrap MS²[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2018, 20(9): 1627-1637.
- [7] WANG X Y, ZHANG L, WANG T Q, et al. Analysis on chemical constituents of *Gardenia jasminoides* by UHPLC-Q-TOFMS[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2013, 36(3): 407-410.
- [8] LI Z H, XU J D, JU J M, et al. Chemical constituents from water extract of Toosendan Fructus by UPLC-ESI-Q-TOF-MS[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2015, 46(4): 496-501.
- [9] JUANG L J, SHEU S J, LIN T C. Determination of hydrolyzable tannins in the fruit of *Terminalia chebula* Retz. by high-performance liquid chromatography and capillary electrophoresis[J]. J Sep Sci, 2004, 27(9): 718-724.
- [10] PENG K F. Studies on chemical constituents and biological activities of *Gardenia jasminoides* Ellis[D]. Shenyang: Shenyang Pharmaceutical University, 2012.
- [11] YU Y, XIE Z L, GAO H, et al. Bioactive iridoid glucosides from the fruit of *Gardenia jasminoides*[J]. J Nat Prod, 2009, 72(8): 1459-1464.
- [12] XIE F, ZHANG M, ZHANG C F, et al. Anti-inflammatory and analgesic activities of ethanolic extract and two limonoids from *Melia toosendan* fruit[J]. J Ethnopharmacol, 2008, 117(3): 463-466.
- [13] ZHOU K, JIAN P, LIANG W Y, et al. Analysis on chemical constituents from *Terminalia chebula* Retz. and *Terminalia bellerica* (Gaertn.) Roxb. By UPLC-Q-Exactive Quadrupole-Orbitrap mass spectrometry[J]. J Chin Mass Spectrom Society(质谱学报), 2020, 41(3): 254-267.
- [14] DING G, LIU Y Z, SONG M P, et al. Polyphenols from *Terminalia chebula*[J]. J China Pharm Univ(中国药科大学学报), 2001, 32(3): 193-196.
- [15] PFUNDSTEIN B, EL DESOUKY S K, HULL W E, et al. Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): Characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities[J]. Phytochemistry, 2010, 71(10): 1132-1148.
- [16] LIN T C, NONAKA G I, NISHIOKA I, et al. Tannins and related compounds. CII. Structures of terchebulin, an ellagitannin having a novel tetraphenylcarboxylic acid (terchebulic acid) moiety, and biogenetically related tannins from *Terminalia chebula* Retz[J]. Chem Pharm Bull, 1990, 38(11): 3004-3008.
- [17] SUN J. Study on chemical constituents and processing quality evaluation of Toosendan Fructus[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2009.
- [18] LIU Y Y, ZHANG H W, BAI Y X, et al. Study on HPLC fingerprint and chemical pattern recognition of Mongolian medicine Sanzisan[J]. Chin Pharm(中国药房), 2022, 33(3): 319-325.
- [19] LEE D Y, KIM H W, YANG H, et al. Hydrolyzable tannins from the fruits of *Terminalia chebula* Retz and their α -glucosidase inhibitory activities[J]. Phytochemistry, 2017(137): 109-116.
- [20] WANG J Y. Isolation and identification of terminalia chebula components and comparative study of two separation methods[D]. Hohhot: Inner Mongolia University, 2017.
- [21] CAI C J, ZHANG Z L, ZUO Y M, et al. Studies on the chemical components of iridoids of *Gardenia jasminoides* Ellis[J]. Lishizhen Med Mater Med Res(时珍国医国药), 2013, 24(2): 342-343.
- [22] WU X Y, ZHOU Y, YIN F Z, et al. Quality control and producing areas differentiation of Gardeniae Fructus for eight bioactive constituents by HPLC-DAD-ESI/MS[J]. Phytomedicine, 2014, 21(4): 551-559.
- [23] CHEN Q C, ZHANG W Y, YOUN U, et al. Iridoid glycosides from Gardeniae Fructus for treatment of ankle sprain[J]. Phytochemistry, 2009, 70(6): 779-784.
- [24] AJALA O S, JUKOV A, MA C M. Hepatitis C virus inhibitory hydrolysable tannins from the fruits of *Terminalia chebula*[J]. Fitoterapia, 2014(99): 117-123.
- [25] CHEN Q C, YOUN U, MIN B S, et al. Pyronane monoterpenoids from the fruit of *Gardenia jasminoides*[J]. J Nat Prod, 2008, 71(6): 995-999.
- [26] KIM H J, KIM E J, SEO S H, et al. Vanillic acid glycoside and quinic acid derivatives from Gardeniae Fructus[J]. J Nat Prod, 2006, 69(4): 600-603.
- [27] HE W H, LIU X, XU H G, et al. On-line HPLC-ABTS screening and HPLC-DAD-MS/MS identification of free radical scavengers in *Gardenia* (*Gardenia jasminoides* Ellis) fruit extracts[J]. Food Chem, 2010, 123(2): 521-528.
- [28] LI H B, YU Y, WANG Z Z, et al. Iridoid and bis-iridoid glucosides from the fruit of *Gardenia jasminoides*[J]. Fitoterapia, 2013(88): 7-11.
- [29] YU Y, FENG X L, GAO H, et al. Chemical constituents from the fruits of *Gardenia jasminoides* Ellis[J]. Fitoterapia, 2012, 83(3): 563-567.
- [30] TADA K, TAKIDO M, KITANAKA S. Limonoids from fruit of *Melia toosendan* and their cytotoxic activity[J]. Phytochemistry, 1999, 51(6): 787-791.
- [31] ZHANG Y, TANG C P, KE C Q, et al. Limonoids from the fruits of *Melia toosendan*[J]. Phytochemistry, 2012, 73(1): 106-113.
- [32] YANG J R, SUN F Y, LI Z H, et al. Chemical constituents from *Terminalia chebula* Retz[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2008, 20(3): 450-451.
- [33] AKIHISA T, PAN X, NAKAMURA Y, et al. Limonoids from the fruits of *Melia azedarach* and their cytotoxic activities[J]. Phytochemistry, 2013(89): 59-70.
- [34] CHEN L, ZHANG J X, WANG B, et al. Triterpenoids with anti-tobacco mosaic virus activities from *Melia toosendan*[J]. Fitoterapia, 2014(97): 204-210.

收稿日期: 2022-06-30

(本文责编: 曹粤锋)