

本文引用:朱建平,陈侯祯,高萌萌,袁志鹰,谢梦洲.基于UPLC-Q-TOF/MS法对鲜、干百合地黄汤化学成分的比较研究[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1698-1704.

基于UPLC-Q-TOF/MS法对鲜、干百合地黄汤 化学成分的比较研究

朱建平^{1,2,3},陈侯祯^{1,2,3},高萌萌¹,袁志鹰^{1,2,3*},谢梦洲^{1,2,3}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南省药食同源功能性食品工程技术研究中心,湖南长沙410208;
3.中医心肺病证辨证与药膳食疗重点实验室,湖南长沙410208)

〔摘要〕目的 采用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱法(UPLC-Q-TOF/MS)对鲜、干百合地黄汤的化学成分进行分析,并对差异成分的抗抑郁机制进行探讨。**方法** 采用Waters UPLC BEH C₁₈色谱柱(2.1 mm×100 mm,1.7 μm),流动相(0.1%甲酸水溶液-乙腈)梯度洗脱,使用QExactiveFocus质谱仪和Xcalibur软件,基于IDA采集模式获得MS和MS/MS数据进行数据分析。并根据成分保留时间、结合数据库Inhouse MS/MS database及相关文献报道进行结构鉴定。**结果** 从鲜、干百合地黄汤差异成分中共筛选出35个化合物,其中17个萜类化合物、3个酚类化合物、4个氨基酸类化合物、3个黄酮类化合物、2个生物碱类化合物、6个苯丙素类化合物。鲜品中环烯醚萜类与氨基酸类物质含量明显高于干品,鲜品中生物碱与苯丙素类化合物含量低于干品。**结论** UPLC-Q-TOF/MS可快速检测鲜、干百合地黄汤的化学成分,成分多为萜类、氨基酸类和苯丙素类化合物,可为鲜药与干药配方质量控制、解郁药效物质基础研究及其复方制剂开发奠定良好的基础。

〔关键词〕 鲜百合;干品百合;百合地黄汤;超高效液相色谱-四级杆-飞行时间串联质谱法;差异成分

〔中图分类号〕R284.1 **〔文献标志码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.11.009

Fresh and Dried Baihe Dihuang Decoction Comparative Study of Chemical Components Based on UPLC-Q-TOF/MS Method

ZHU Jianping^{1,2,3}, CHEN Youzhen^{1,2,3}, GAO Mengmeng¹, YUAN Zhiying^{1,2,3*}, XIE Mengzhou^{1,2,3}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Provincial Medicine & Food Homologous Functional Food Engineering and Technology Research Center, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Key Laboratory of TCM Cardiopulmonary Disease Syndrome Differentiation and Medicine Diet Therapy, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕Objective To identify and analyze the chemical constituents of fresh and dried Baihe Dihuang Decoction by ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry (UPLC-Q-TOF/MS), and to discuss the anti-depression mechanism of different components. **Methods** Waters UPLC BEH C₁₈ column (2.1 mm×100 mm, 1.7 μm), mobile phase (0.1% formic acid aqueous solution-acetonitrile) was used for gradient elution, QExactiveFocus mass spectrometer and Xcalibur software was used to obtain MS and MS/MS data for data analysis based on IDA acquisition mode. And according to the retention time, combined with the Inhouse MS/MS database and related literature reports for structural identification. **Results** A total of 35 compounds were screened from the different components of fresh and dry Baihe Dihuang Decoction, including 17 terpenoids, 3

〔收稿日期〕2021-06-28

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81774207);建生鲜药创研基金资助项目(JSJC-20200106-058,JSYY-20210105-068);湖南省自然科学基金项目(2019JJ50446,2021JJ40411);湖南省教育厅资助科研项目(18B241);湖南中医药大学药食同源工程中心开放基金资助(YSTY08);中医一流学科开放基金资助(2018ZYX27)。

〔作者简介〕朱建平,男,助教;研究方向:常见内科疾病中医辨证施膳研究。

〔通信作者〕*袁志鹰,男,副教授,E-mail:514366605@qq.com。

phenols, 4 amino acids, 3 flavonoids, 2 alkaloids and 6 phenylpropanoids. The content of iridoids and amino acids in fresh products was significantly higher than that in dry products. The content of alkaloids and phenylpropanoids in fresh products was lower than that in dry products. **Conclusion** UPLC-Q-TOF/MS can quickly detect the chemical components in the fresh and dried Baihe Dihuang Decoction. The components are mostly terpenoids, amino acids and phenylpropanoids, which can lay a good foundation for the quality control of fresh and dry medicine formulations, basic research of antidepressant substance and the development of compound preparations.

[**Keywords**] fresh Baihe (*Lilii Bulbus*); dried Baihe (*Lilii Bulbus*); Baihe Dihuang Decoction; ultra performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry; different components

中医传统方剂百合地黄汤(Baihe Dihuang Decoction, BDD)最早记载于东汉张仲景编撰的《金匮要略》卷上中,方由百合、生地黄2味中药组方而成。《金匮要略心典》对百合地黄汤解释为百合色白入肺,而清气中之热,地黄色黑入肾,而除血中之热,气血即治,百脉俱清,虽有邪气,亦必自下;服后大便如漆,则热除之验也^[1]。故百合地黄汤功效在于润养心肺、滋阴清热、凉血,临床上广泛用于治疗“百合病”所致的神志恍惚,沉默寡言,心肺阴虚内热,情志抑郁等病症。百合地黄汤为中医治疗郁症的经典方剂,郁症发病症状与现代医学阐释的“精神抑郁症”相类似。已有研究证实,百合地黄汤或加味百合地黄汤在治疗各类抑郁症,焦虑症及改善失眠等方面疗效显著,安全性高,在合理地辨病、辨证基础上可长期服用^[2-3]。

临床多采用干品百合与干品地黄作为百合地黄汤的组方原料,东汉时期则采用鲜百合与干品生地黄作为百合地黄汤的组方原料,而目前关于鲜、干百合地黄汤成分分析对比研究鲜有文献报道,因此,探讨鲜品与干品的百合地黄汤的中药组方差异性具有重要价值^[4]。UPLC-Q-TOF/MS具有快速、高分辨率、高灵敏度等特点,可快速对中药多成分体系进行鉴定与分析,该技术已被广泛用于中医药研究领域^[5-6]。本实验拟采用UPLC-Q-TOF/MS对鲜、干百合地黄汤的化学成分进行差异性分析,可为其复方制剂开发提供技术支持。

1 仪器与材料

1.1 实验仪器

1290 UPLC 超高效液相(美国 Agilent Software 公司);QExactFocus 高分辨质谱、HeraeusFresco17 离心机(美国 Thermo Fisher Scientific);BSA124S-CW 天平(德国 Sartorius 公司);JXFSTPRP-24 研磨仪(上

海净信科技有限公司);明澈 D24UV 纯水仪(美国 Merck Millipore 公司);YM-080S 超声仪(深圳市方奥微电子有限公司);ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2.1 mm×100 mm,1.7 μm) 色谱柱(英国 Waters 公司)。

1.2 药品与试剂

鲜、干百合(*Lilium lancifolium* Thunb.)均购自湖南龙山县卷丹百合,地黄(*Rehmannia glutinosa*)来自河南温县玄参科地黄,经我校王智老师鉴定皆符合2020版《中华人民共和国药典》一部有关规定^[7]。甲醇、乙腈和甲酸均为质谱纯(韩国 LG 公司),L-2-氯苯丙氨酸(纯度≥98%,上海恒柏生物科技有限公司)。

2 方法

2.1 百合地黄汤(标准煎液)制备

经典名方“古今转换”的药物剂量根据已经出土的文物容量实际测量的算数平均值可推断,生地黄汁 200 mL。根据称重以及文献报道知鲜百合的药用剂量约为 40 g^[8]。采用快速水分蒸发仪测量结果可知,干百合含水量约为 5%,鲜百合含水量约为 60%,经计算干百合的药用剂量约为 25.5 g。卫生部、国家中医药管理局制定的《医疗机构中药煎药室管理规范》中规定^[9],煎药加水量一般为药量的 10 倍左右。百合的加水量为 400 mL,浸泡 10 h^[10]。

2.2 供试品制备

称取洗净的 120 g 鲜百合,掰开鳞茎用清水浸泡 10 h,去浮沫后放置备用;取含水量约为 70%鲜地黄 485 g 于研钵中捣烂,双层纱布绞取鲜地黄汁 200 mL 备用。取上述百合于烧杯中加超纯水 400 mL,置于电热套中(功率 300 W)加热煎煮至 200 mL,滤过,滤液中加上述鲜地黄汁搅拌均匀,加热煎煮至 300 mL 即得。取百合地黄汤煎液稀释 50 倍,将液体样本 4 ℃保存,12 000 r/min 离心 15 min

后,取上清 300 μL 加入 1 000 μL 甲醇:水=4:1;涡旋 30 s 后冰水浴超声 10 min;静置 1 h 后再 12 000 r/min 离心 15 min,取上清过 0.22 μm 滤膜后上机进行成分分析。

2.3 UPLC-Q-TOF/MS 检测条件

2.3.1 色谱条件 超高效液相色谱仪的流动相由 0.1% 甲酸水溶液 (A) 和含 0.1% 甲酸的乙腈 (B) 组成,流速 400 $\mu\text{L}/\text{min}$,进样体积为 5.0 μL 。流动相洗脱条件:0~3.5 min,95%~85%A;3.5~6.0 min,85%~70%A;6.0~6.5 min,70%~70%A;6.5~12 min,70%~30%A;12~12.5 min,30%~30%A;12.5~18 min,30%~0%A;18~25 min,0%A;25~26 min,0%~95%A;26~30 min,95%~95%A。

2.3.2 质谱条件 使用 QExactiveFocus 质谱仪和 Xcalibur 软件,基于 IDA 采集模式获得 MS 和 MS/MS 数据。在每个采集周期中,质量范围为 100 至 1 500,并筛选每个周期的前 3 个,并进一步采集相应的 MS/MS 数据。鞘气流速:45 Arb,辅助气流速:15 Arb,毛细管温度:400 $^{\circ}\text{C}$,全毫秒分辨率:70 000,MS/MS 分辨率:17 500,碰撞能量:15/30/45 eV (NCE 模

式),喷涂电压:4.0 kV (正)或-3.6 kV (负)。

3 化学成分鉴定结果

3.1 百合地黄汤煎液 LC-MS 分析结果

在拟定的分析条件下,百合地黄汤在正、负离子模式下的总离子流图见图 1-2。通过对 MS、MS/MS 质谱信息进行比对分析,并根据保留行为结合自建数据库 [Inhouse MS/MS database] 进行结构鉴定,从鲜、干百合地黄汤差异成分中筛选出 181 种物质,通过 UPLC-Q-TOF/MS 归一化差异分析筛选出 6 类共 35 个化合物,其中 17 个萜类化合物、3 个酚类化合物、4 个氨基酸类化合物、3 个黄酮类化合物、2 个生物碱类化合物、6 个苯丙素类化合物。见表 1。

3.2 化学成分解析

3.2.1 环烯醚萜类化合物 环烯醚萜是鲜、干百合地黄汤中检测出数量最多一类成分,主要分为环烯醚萜苷类、裂环烯醚萜苷类和环烯醚萜乙缩醛酯类 (环烯醚萜酯类) 3 种。该类化合物在负离子模式下裂解途径主要为糖苷键断裂丢失葡萄糖残基,羧基、羟基断裂丢失 CO_2 和 H_2O 等中性分子以及丢失

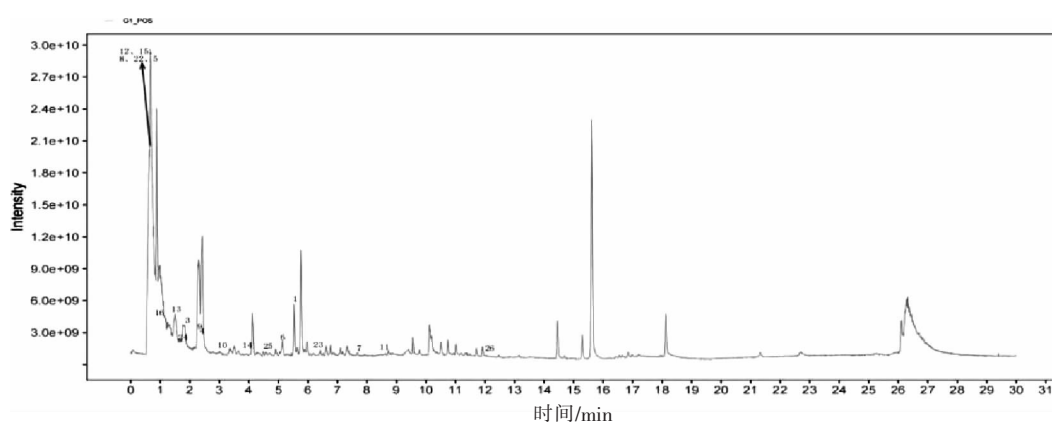


图 1 样品 UPLC-Q-TOF/MS 检测 TIC 图 (正离子模式)

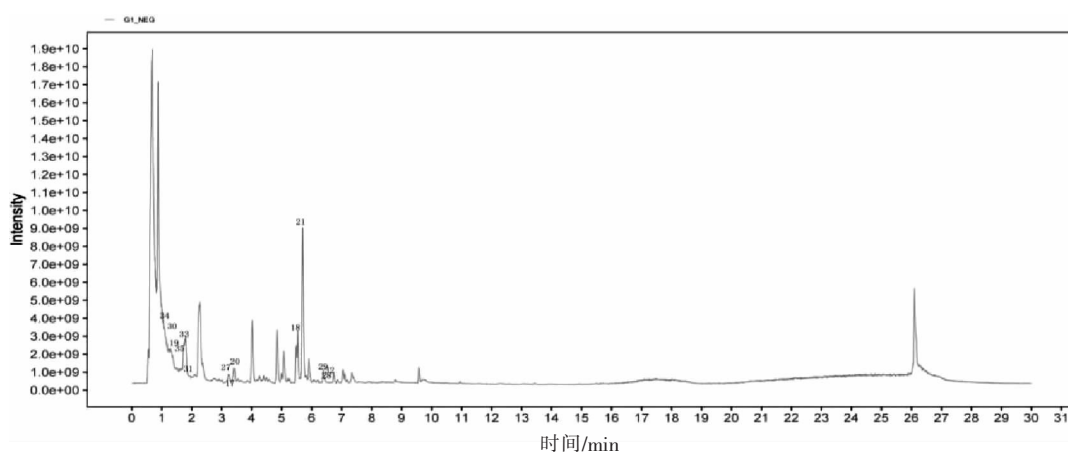


图 2 样品 UPLC-Q-TOF/MS 检测 TIC 图 (负离子模式)

表 1 百合地黄汤的 UPLC-Q-TOF/MS 归一化差异分析结果

序号	名称	二级匹配 分数值	保留时间/ min	分子式	正/负模式	m/z 质荷比	干品百合地黄汤的 平均百分比(n=3, 10 ⁻⁵)	鲜品百合地黄汤的 平均百分比(n=3, 10 ⁻⁵)
1	山栀子苷 B	0.997	5.654	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₁	[M+H] ⁺	427.124 3	328.77%	441.65%
2	苯甲酸	0.984	0.919	C ₇ H ₆ O ₂	[M+H] ⁺	123.044 0	674.54%	874.05%
3	益母草苷	0.982	1.814	C ₁₅ H ₂₄ O ₉	[M+H] ⁺	371.130 7	3 001.67%	14 601.92%
4	L-色氨酸	0.970	2.368	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	[M+H] ⁺	205.096 8	3 824.83%	11 287.91%
5	L-酪氨酸	0.963	0.900	C ₉ H ₁₁ NO ₃	[M+H] ⁺	182.081 1	4 762.71%	5 050.35%
6	红景天苷	0.957	5.235	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	[M+H] ⁺	301.124 9	242.99%	296.10%
7	白术内酯 II	0.955	7.886	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	[M+H] ⁺	233.153 0	30.55%	83.21%
8	天冬氨酸	0.947	0.711	C ₄ H ₇ NO ₄	[M+H] ⁺	134.044 6	436.30%	1 758.50%
9	葛根素	0.917	2.298	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M+H] ⁺	417.114 5	18.54%	571.70%
10	刺五加苷	0.870	3.042	C ₁₇ H ₂₄ O ₉	[M+H] ⁺	395.130 9	12.16%	112.93%
11	亮氨酸	0.865	8.416	C ₁₅ H ₁₈ O ₃	[M+H] ⁺	247.132 2	277.56%	666.43%
12	焦谷氨酸	0.850	0.695	C ₅ H ₇ NO ₃	[M+H] ⁺	130.049 7	21 202.81%	35 834.37%
13	密力特苷	0.847	1.313	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₅	[M+H] ⁺	542.208 2	1 649.09%	3 035.07%
14	京尼平苷	0.677	3.909	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	[M+H] ⁺	427.099 3	33.98%	137.65%
15	L-天冬酰胺	0.671	0.703	C ₄ H ₈ N ₂ O ₃	[M+H] ⁺	133.060 6	125.97%	770.36%
16	鸡蛋花苷	0.667	1.103	C ₂₁ H ₂₆ O ₁₂	[M+H] ⁺	471.148 9	407.04%	617.48%
17	咖啡酸	0.773	3.233	C ₉ H ₈ O ₄	[M-H] ⁻	179.034 7	14 964.39%	0.44%
18	毛蕊花糖苷	0.632	5.494	C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅	[M-H] ⁻	623.198 8	373 775.11%	1 382.19%
19	胡黄连苷 II	0.779	1.366	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₃	[M-H] ⁻	511.140 9	3 265.89%	12.40%
20	没食子酸	0.692	3.413	C ₇ H ₆ O ₅	[M-H] ⁻	169.014 3	1 329.34%	10.28%
21	水仙苷	0.629	5.663	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₆	[M-H] ⁻	623.163 5	129 424.68%	1 155.17%
22	L-鹅肌肽硝酸盐	0.899	0.883	C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₃	[M+H] ⁺	241.128 9	607.99%	0.03%
23	罂粟碱	0.780	6.215	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	[M+H] ⁺	340.153 1	413.77%	0.03%
24	肉桂酸	0.801	1.718	C ₉ H ₈ O ₂	[M+H] ⁺	149.059 6	1 958.80%	994.51%
25	紫地黄苷 C	0.608	4.505	C ₃₃ H ₄₆ O ₂₀	[M+H] ⁺	804.288 7	766.11%	29.50%
26	薯蓣皂苷元	0.887	12.189	C ₂₇ H ₄₂ O ₃	[M+H] ⁺	397.308 8	3.46%	1.22%
27	山栀苷甲酯	0.851	3.134	C ₁₇ H ₂₆ O ₁₁	[M-H] ⁻	405.140 1	1 689.06%	2 427.53%
28	广藿香苷	0.828	6.543	C ₂₅ H ₃₀ O ₁₃	[M-H] ⁻	537.161 4	26.64%	864.73%
29	特女贞苷	0.824	6.351	C ₃₁ H ₄₂ O ₁₇	[M-H] ⁻	685.236 4	819.59%	3 395.26%
30	地黄苷 A	0.634	1.269	C ₂₁ H ₃₂ O ₁₅	[M-H] ⁻	569.173 2	84 778.18%	184 855.26%
31	三叶豆紫檀苷	0.630	1.781	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	445.112 7	5975.73%	24 698.07%
32	雪胆乙素	0.660	6.561	C ₃₀ H ₄₈ O ₇	[M-H] ⁻	519.332 1	465.06%	693.82%
33	獐牙菜苦苷	0.712	1.674	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	[M-H] ⁻	419.120 0	11 428.58%	20 818.55%
34	桃叶珊瑚苷	0.779	1.105	C ₁₅ H ₂₂ O ₉	[M-H] ⁻	391.124 3	14 232.87%	146 257.27%
35	山栀苷	0.751	1.446	C ₁₆ H ₂₄ O ₁₁	[M-H] ⁻	391.125 0	4 409.88%	23 259.26%

母核上的一些取代基。环烯醚萜是一种特殊的单萜类化合物,主要存在于百合地黄汤中的地黄中,该类化合物的母核是环烯醚萜醇,包括环状烯醚和醇羟基。其中 C1-OH 为半缩醛结构,多余 β-D-葡萄糖结合成苷。化合物 **35** 准离子峰为 m/z 392.125 0 首先丢失 H₂O、CO₂ 和 Glc,其次是二氢吡喃环的断裂,其裂解途径如图 3,该裂解特征与文献^[11-13]报导一致,推测其为环戊烷型环烯醚萜山栀苷。

3.2.2 酚酸类化合物及成分 酚类物质主要来自于百合。该类化合物分别为 **2**、**17**、**20**,通过与对照品以

及文献^[14-15]比对,分别鉴定为苯甲酸、咖啡酸、没食子酸,其中苯甲酸、咖啡酸、没食子酸在质谱负离子检测模式下有很好的响应,分别给出准分子离子 m/z 123.044 0、m/z 179.034 7、m/z 169.014 3,咖啡酸结构上含有羧基,其碎片容易因脱羧反应断裂失去 CO₂,形成 m/z 134.988 0 碎片离子。没食子酸有 3 个羟基,抗氧化活性与羟基化作用呈正相关,羟基越多,抗氧化作用越强。

3.2.3 氨基酸类化合物 通过与对照品以及文献比对^[16-17],分别鉴定化合物 **4**、**5**、**8**、**12** 为 L-色氨酸、L-

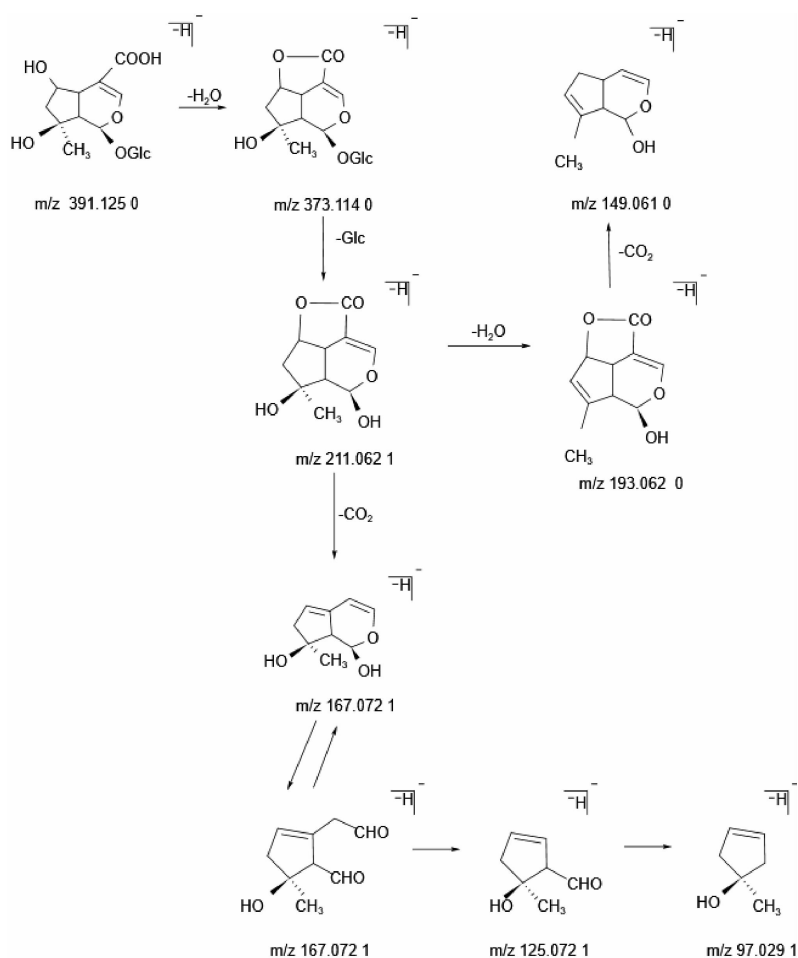


图3 环烯醚萜山柅苷的结构式和裂解途径

酪氨酸、焦谷氨酸、L-天冬酰胺。该类化合物易脱去中性分子 NH_3 及 CO_2 而形成特征碎片离子。L-酪氨酸为例,在正离子模式下会产生分子离子峰 m/z 182.079 0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。其脱离一分子 NH_3 ,得碎片离子 m/z 165.053 3,再进一步脱去一分子 CO_2 ,得到碎片离子 m/z 121.064 1。

3.2.4 黄酮类化合物 黄酮类成分在地黄、百合中均可鉴定。经鉴定得到3个黄酮类化合物在负离子模式下产生分子离子峰 m/z 417.114 5、 m/z 623.163 5、 m/z 445.112 7,通过与对照品以及文献^[18-19]比对,分别为葛根素、水仙苷、三叶豆紫檀苷。目前,黄酮类成分通常容易在C环发生狄尔斯-阿尔德反应(RDA)裂解以及 $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}$ 碎片裂解或具有5,7-二OH结构的黄酮类化合物以失去中性分子 C_3O_2 的裂解^[20-21]。

3.2.5 生物碱类化合物 从鲜、干地黄汤中鉴定出的生物碱为化合物 **22**、**23**,化合物 **22** 在正离子模式下产生分子离子峰 m/z 241.128 9,失去 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$,得到碎片离子 m/z 182.082 1。化合物 **23** 有准分子离子峰 m/z 340.153 1,二级质谱中有碎片离子 m/z

178.053 0,脱去了一分子葡萄糖的碎片峰,经文献对比^[22],初步鉴定为L-鹅肌肽硝酸盐和罂粟碱。L-鹅肌肽硝酸盐属于苜基异喹啉类生物碱,该类生物碱会发生 α 裂解,且断裂成 m/z 相对较小的碎片。

3.2.6 苯丙素类化合物 百合地黄汤中的苯丙素类化合物多以苷的形式存在,该类化合物主要发生糖基、酰基等结构部分的丢失,分别鉴定化合物 **18**、**24**、**30** 为该化合物,化合物 **18** 准分子离子峰为 m/z 623.198 8,失去咖啡酰基所得碎片离子 m/z 461.160 8,进一步裂解所得碎片离子 m/z 161.023 8,可推断该化合物为毛蕊花糖苷^[23],可能的裂解途径见图4。

4 讨论

中医运用鲜药治疗疾病的历史可追溯至秦汉,鲜药的物质基础是由多种化学成分的复合体^[24],在加工过程中,鲜品成分会发生氧化、化学转化等,鲜药气味更浓,汁液更多,且百合地黄汤为养阴清热剂,用鲜百合润燥滋阴之性应强于干品^[25]。

本研究的煎煮工艺、药物剂量是以古籍考证结

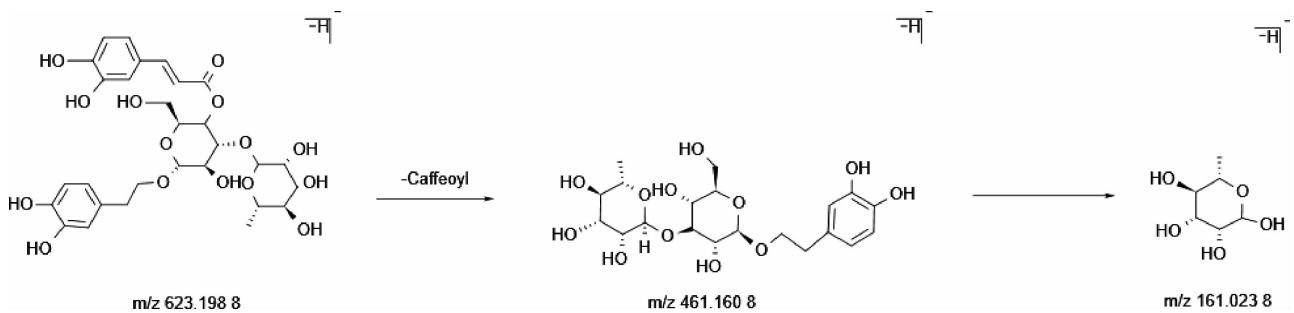


图4 毛蕊花糖苷结构式和裂解途径

合现代中医临床使用情况,并经专家共识后得出。通过 UPLC-Q-TOF/MS 技术对鲜、干百合地黄汤中化学成分进行分析,从鲜、干百合地黄汤差异成分中筛选出 35 个化合物,其中包括环烯醚萜、酚酸类、氨基酸类、黄酮类及生物碱等化合物。表 1 中,环烯醚萜类化合物 13、14、16、19、30、33、34、35 中仅有化合物 19 胡黄连苷 II 鲜品中含量小于干品,其余鲜品均大于干品含量。酚酸类化合物 2、6、17、20 中化合物 2、6 含量鲜品大于干品,化合物 17、20 在鲜品中含量小于干品。氨基酸类化合物 4、5、8、11、12、15 中鲜品均大于干品含量。黄酮类化合物 9、21、31 中 9、31 含量鲜品大于干品,化合物 21 在鲜品中含量小于干品。生物碱 22、23 鲜品中含量均小于干品。苯丙素类化合物 18、24、25、28 中仅有化合物 28 广藜香苷鲜品中含量大于干品,其余鲜品均小于干品含量。由此可见,药材的加工对于中药及其复方的成分影响较大。

环烯醚萜类有保护神经系统、抗癌、抗菌活性等作用。环烯醚萜类化合物山梗苷可抑制 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA) 诱导的人神经母细胞瘤细胞 (human neuroblastoma cells, SH-SY5Y) 的凋亡,其作用机制可能通过降低 PERK 蛋白的磷酸化水平,抑制 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 通路,调控细胞自噬而实现的^[26]。与干品百合地黄汤相比较,鲜品百合地黄汤中山梗苷含量更高。

酚酸类化合物在抗氧化、抗菌、降血脂、抗肿瘤等方面有较强的药理作用^[27]。抑郁症患者体内常伴有肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎症因子的升高及抗炎因子的降低现象。Koo 等^[28]研究发现,当机体发生炎症反应时,NF- κ B 会被激活,进而转位入核,进而促进相关蛋白的转录与表达,使焦虑及抑郁样行为的发生率增加。炎症因子与大脑 5-HT 系统密切相关,当炎症因子通过血脑屏障,进入下丘脑、海马和

前额皮质等脑区后,可使中枢神经系统内单胺类神经递质的再摄取作用增强,降低与 5-HT 合成、以及色氨酸前体、C 反应蛋白 (CRP) 的利用率,从而降低神经递质的浓度,最终引起抑郁的发生^[29]。抑郁与氧化应激系统具有密切相关性。Kim 等^[30]研究表明,没食子酸能减弱肥大细胞中免疫球蛋白 E (IgE) 诱导组胺释放的能力,这种抑制效应主要通过调节环磷酸腺苷 (cAMP) 和细胞内 Ca²⁺ 的浓度,此外它还具有明显抗肿瘤、抗炎、抑菌和心脑血管保护等药理作用^[31]。

氨基酸类化合物是人体神经递质主要组成部分,与神经元信息传递、营养发育、认知活动、学习记忆等过程有紧密的联系。研究者发现大脑中氨基酸类物质含量异常如 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸 (glutamic acid) 等,与抑郁、焦虑、帕金森病等神经系统疾病具有密切关系,且对于调节睡眠-觉醒周期具有重要作用^[32-34],因此,鲜品百合地黄汤在神经类疾病方面较干品可能更具有优势。生物碱为含氮碱性有机化合物,鲜品百合地黄汤中罂粟碱等生物碱含量远低于干品,可能可减少消化道毒性反应,降低肝脏、肾脏损害^[35]。

通过 UPLC-Q-TOF/MS 技术对鲜、干百合地黄汤的药效成分比较,发现成分含量存在明显差异。如环烯醚萜类化合物益母草苷在鲜百合地黄汤中的含量是干百合地黄汤的 4.86 倍,京尼平苷在鲜百合地黄汤中的含量是干百合地黄汤的 1.84 倍。说明部分经典名方遵循古法古方,采用鲜品药材,部分有效成分得到了极大的保留,具有一定的临床指导价值。

参考文献

- [1] 孟彦,贾怡,武娉斐,等.百合地黄汤在神经精神系统中的应用研究进展[J].中草药,2018,49(1):251-255.
- [2] 利顺欣.百合地黄汤合酸枣仁汤加味治疗老年失眠[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(20):48-49.

- [3] 强 亚,武嫣斐.百合地黄汤治疗阈下抑郁 48 例临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(2):256-257.
- [4] 邵 怡,杨玉佩,李家宇,等.HPLC-Q-TOF/MS/MS 分析防风芍药汤水煎液的化学成分[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(8):54-59.
- [5] CHEN Y J, ZHAO Z Z, CHEN H B, et al. Determination of ginsenosides in Asian and American ginsengs by liquid chromatography-quadrupole/time-of-flight MS: Assessing variations based on morphological characteristics [J]. *Journal of Ginseng Research*, 2017, 41(1): 10-22.
- [6] 刘 芳,李奇娟,刘 巧,等.基于 LC-TOF/MS 分析不同品种和产地厚朴中化学成分的轮廓差异[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(10):121-126.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[S].北京:中国医药科技出版社,2020:248.
- [8] YUAN Z Y, LI J, ZHOU X J, et al. HS-GC-IMS-Based metabolomics study of Baihe Jizhuang Tang in a rat model of chronic unpredictable mild stress[J]. *Journal of Chromatography B*, 2020, 1148: 122143.
- [9] 国家中医药管理局,卫生部.国家中医药管理局、卫生部关于印发医疗机构中药煎药室管理规范的通知(国中医药发[2009]3号)[J].中华人民共和国卫生部公报,2009(6):29-31.
- [10] 周 菲,李 锐,张春容,等.经典名方百合地黄汤的处方及本草考证[J].时珍国医国药,2020,31(9):2134-2136.
- [11] 董天骄,崔元璐,田俊生,等.天然环烯醚萜类化合物研究进展[J].中草药,2011,42(1):185-194.
- [12] WU Q, YUAN Q, LIU E H, et al. Fragmentation study of iridoid glycosides and phenylpropanoid glycosides in *Radix Scrophulariae* by rapid resolution liquid chromatography with diode-array detection and electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry[J]. *Biomedical Chromatography*, 2010, 24(8): 808-819.
- [13] 李存满,梁鑫淼,薛兴亚.电喷雾离子源正离子模式下环烯醚萜苷的质谱裂解行为[J].高等学校化学学报,2013,34(3):567-572.
- [14] 林美好,袁志鹰,曾 琪,等.基于 UPLC-Q-TOF/MSE 的百合化学成分分析[J].湖南中医药大学学报,2020,40(8):964-973.
- [15] 王佳月,高广慧,朱嘉琪,等.UPLC-Q-TOF/MS/MS 技术研究了哥王水提物中的化学成分[J].中国中药杂志,2019,44(14):3055-3063.
- [16] 任洪民,张金莲,邓亚玲,等.基于 UPLC-Q-TOF/MS 的多花黄精酒制前后化学成分分析[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(4):110-121.
- [17] ZHANG L Q, WANG J, LI T, et al. Determination of the chemical components and phospholipids of velvet antler using UPLC/QTOF-MS coupled with UNIFI software[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(5): 3789-3799.
- [18] 秦昆明,方前波,蔡 皓,等.百合知母汤及其组方药味的高效液相色谱-电喷雾质谱研究[J].分析化学,2009,37(12):1759-1764.
- [19] 尹春园,张 聪,孙明谦,等.HPLC-Q-TOF/MS 法研究 3 种银杏双黄酮成分的质谱裂解途径[J].质谱学报,2020,41(1):57-65.
- [20] 杨 丽,袁丰瑞,曹 岚,等.基于 UPLC-ESI-Q-TOF/MS/MS 技术快速鉴定柴石退热颗粒的化学成分[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(17):152-159.
- [21] CUYCKENS F, CLAEYS M. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2004, 39(1): 1-15.
- [22] 卿志星,程 辟,曾建国.博落回中生物碱质谱裂解规律研究进展[J].中草药,2013,44(20):2929-2939.
- [23] 张艺竹,顾青青,安 骛,等.高效液相色谱-质谱联用快速测定参冠心合剂中毛蕊花糖苷、党参炔苷等 11 种有效成分[J].中国药理学杂志,2013,48(17):1288-1291.
- [24] 杨成俊,王理想,封 亮.鲜、干马齿苋药材中生物碱类成分的含量差异[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(24):88-90.
- [25] 王梦溪,吴启南,乐 巍,等.中药鲜药的应用与现代研究[J].中草药,2015,46(20):3125-3130.
- [26] 古 环.基于分子对接的山栀苷对帕金森细胞模型的保护作用及其机制研究[D].长春:吉林大学,2019.
- [27] 林鹏飞,贾小舟,祁 燕,等.酚酸类化合物研究进展[J].广东化工,2017,44(1):50-52.
- [28] KOO J W, RUSSO S J, FERGUSON D, et al. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior[J]. *PNAS*, 2010, 107(6): 2669-2674.
- [29] 高贵元,黄 捷,刘 丹,等.抑郁症的发病机制及抗抑郁药物的研究进展[J].中国医药导报,2021,18(1):52-55,70.
- [30] KIM S H, JUN C D, SUK K, et al. Gallic acid inhibits histamine release and pro-inflammatory cytokine production in mast cells[J]. *Toxicological Sciences*, 2006, 91(1): 123-131.
- [31] 高 雅,李 骅,王四旺,等.没食子酸的药理作用及其药物代谢动力学研究进展[J].西北药学杂志,2014,29(4):435-438.
- [32] 武春阳,张丹参.氨基酸类神经递质与神经系统疾病及其治疗药物的研究进展[J].神经药理学报,2018,8(6):60.
- [33] 曾雪爱,黄俊山,周春权,等.松郁安神方对失眠大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响[J].福建医药杂志,2015,37(5):1-3,23.
- [34] 袁永胜,佟 晴,徐勤荣,等.早期帕金森病患者血浆谷氨酸、天冬氨酸和 γ -氨基丁酸水平的改变及其诊断价值的研究[J].中国临床神经科学,2013,21(6):601-605.
- [35] 承良凤,陆进明.痛风药物治疗新进展[J].中国临床药理学与治疗学,2015,20(9):1066-1071.