

[制剂工艺]

## 鲜地黄在血热出血模型大鼠体内代谢产物鉴定

邱田田<sup>1,2</sup>, 王继舒<sup>1</sup>, 马美杰<sup>1,2</sup>, 薛淑娟<sup>1,2,3\*</sup>, 陈随清<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 河南中医药大学药学院, 河南 郑州 450046; 2. 河南省中药资源与中药化学重点实验室, 河南 郑州 450046; 3. 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046)

**摘要:** 目的 鉴定鲜地黄在血热出血模型大鼠体内的代谢产物。方法 16只大鼠随机分为2组, 分别灌胃给予生理盐水、鲜地黄提取液, 超高效液相色谱-线性离子阱串联静电场轨道高分辨质谱(UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS)法鉴定血清、尿液、组织(心、肝、脾、肺、肾、小肠)中原型成分及代谢产物。结果 共鉴定出51种成分, 包括6种原型成分、45种代谢产物。在血清、尿液、心、肝、脾、肺、肾、小肠中, 分别鉴定出原型成分5、6、1、1、1、1、1、4种, 代谢产物9、30、8、11、5、4、6、11种。鲜地黄主要通过脱氢、还原、脱水、甲基化、葡萄糖醛酸化等途径代谢。结论 鲜地黄在血热出血模型大鼠体内发生I相、II相代谢, 代谢产物广泛分布于各主要器官中, 可为该药材药效物质基础、作用机制研究提供依据。

**关键词:** 鲜地黄; 体内代谢产物; 血热出血; 组织分布; 超高效液相色谱-线性离子阱串联静电场轨道高分辨质谱(UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS)

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)05-1457-09

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.05.005

## Identification of *in vivo* metabolites of fresh *Rehmanniae Radix* in blood heat and hemorrhage model rats

QIU Tian-tian<sup>1,2</sup>, WANG Ji-shu<sup>1</sup>, MA Mei-jie<sup>1,2</sup>, XUE Shu-juan<sup>1,2,3\*</sup>, CHEN Sui-qing<sup>1,2,3\*</sup>

(1. College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan Key Laboratory for Chinese Medicine Resources and Chinese Medicine Chemistry, Zhengzhou 450046, China; 3. Collaborative Innovation Center for Research and Development of Whole Industry Chain of Yu-Yao, Zhengzhou 450046, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To identify the *in vivo* metabolites of fresh *Rehmanniae Radix* in blood heat and hemorrhage model rats. **METHODS** Sixteen rats were randomly divided into two groups and given intragastric administration of normal saline and fresh *Rehmanniae Radix* extract, respectively, after which ultra-high-performance liquid chromatography coupled with linear ion trap-tandem electrostatic field orbital high-resolution mass spectrometry (UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS) was adopted in the identification of prototypical components and metabolites in serum, urine and tissues (heart, liver, spleen, lung, kidney, small intestine). **RESULTS** Total 51 constituents were identified, including 6 prototypical components and 45 metabolites. In the serum, urine, heart, liver, spleen, lung, kidney, small intestine, 5, 6, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 4 prototypical components and 9, 30, 8, 11, 5, 4, 6, 11 metabolites were identified, respectively. Fresh *Rehmanniae Radix* was metabolized by pathways such as dehydrogenation, reduction, dehydration, methylation and glucuronidation. **CONCLUSION** Fresh *Rehmanniae Radix* occurs phase I and phase II metabolisms in blood heat and hemorrhage model rats *in vivo*, the metabolites are widely distributed in various main organs, which can provide basis for the research on pharmacodynamic material basis and action mechanisms of this medicinal material.

收稿日期: 2025-11-30

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划(23A360002); 河南省科技攻关项目(242102310501, 252102311279)

作者简介: 邱田田(2000—), 女, 硕士生, 从事中药鉴定研究。E-mail: 1840346976@qq.com

\*通信作者: 薛淑娟(1987—), 女, 博士, 讲师, 从事中药质量标准研究。E-mail: sjxue3901@163.com

陈随清(1965—), 男, 博士, 教授, 从事中药品种整理及其质量标准研究。E-mail: suiqingchen0371@163.com

**KEY WORDS:** fresh *Rehmanniae Radix*; *in vivo* metabolites; blood heat and hemorrhage; organizational distribution; ultra-high-performance liquid chromatography coupled with linear ion trap-tandem electrostatic field orbital high-resolution mass spectrometry (UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS)

鲜地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜块根, 具有凉血、止血等功效, 可用于治疗热病伤阴等症状, 并且其性寒, 清热作用相比于生地黄和熟地黄更显著<sup>[1-2]</sup>。中医认为, 热邪侵入体内后血热郁结, 郁结则淤, 导致出血<sup>[3]</sup>, 而鲜地黄可减轻血热出血模型大鼠症状, 改善异常的血液流变学、凝血指标<sup>[4]</sup>, 并且所含的环烯醚萜及其苷类、苯乙醇苷类等成分为主要活性物质, 具有凉血、止血、抗炎等药理活性<sup>[5]</sup>。

课题组前期采用高分辨质谱对鲜地黄水提物化学成分进行分析, 并考察正常大鼠灌胃给药后的入血成分<sup>[6]</sup>, 但它在血热出血模型大鼠体内的原型成分和代谢产物尚不清楚。因此, 本实验采用超高效液相色谱-线性离子阱串联静电场轨道高分辨质谱 (UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS)<sup>[7-9]</sup>法考察血热出血模型大鼠血清、尿液、组织(心、肝、脾、肺、肾、小肠)中鲜地黄原型成分及代谢产物, 并推测其代谢途径, 以期阐明该药材药效物质及其作用机制提供科学依据。

## 1 材料

Ultimate 3000 超高效液相色谱仪、LTQ-Orbitrap XL 质谱仪、Xcalibur 质谱工作站 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); NVC2200 旋转蒸发仪 (日本东京理化器械株式会社); TW-3021HR 高速离心机 (安徽嘉文仪器装备有限公司); 高速低温组织研磨仪 (武汉赛维尔生物科技有限公司); Milli-Q 超纯水机 (美国 Millipore 公司)。

梓醇 (批号 L20N8Y48597, 纯度 $\geq 98\%$ )、益母草苷 (批号 J11GB154353, 纯度 $\geq 98\%$ ) 对照品 (上海源叶生物科技有限公司); 地黄苷 D 对照品 (批号 MUST-20101311, 纯度 $\geq 98\%$ , 成都曼斯特生物科技有限公司); 毛蕊花糖苷对照品 (批号 wkq18010503, 纯度 $\geq 98\%$ , 四川省维克奇生物科技有限公司)。异氟烷 (深圳市瑞沃德生命科技有限公司); 乙腈 [赛默飞世尔科技 (中国) 有限公司, 纯度 98%]; 甲酸 (比利时 ACROS 公司, 纯度 98%); 干酵母 (安琪酵母股份有限公司); 水为超纯水 (自制)。鲜地黄于 2021 年 10 月购自河南省焦作市农友生物科技有限公司, 经河南中医药大学陈随清教授鉴定为正品。

SPF 级 SD 大鼠, 雄性, 体质量 180~220 g, 购自济南朋悦实验动物繁育有限公司, 实验动物使用许可证号 SYXK (鲁) 20190003, 饲养环境通风良好, 温度 18~26 ℃, 相对湿度 40%~70%, 符合医学实验动物环境设施要求。动物实验经河南中医药大学实验动物伦理委员会批准 (批准编号 DWLL201903058)。

## 2 方法

### 2.1 色谱条件

2.1.1 血清、尿液 ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (2.1 mm $\times$ 100 mm, 1.8  $\mu$ m); 流动相 0.1% 甲酸 (A) -乙腈 (B), 梯度洗脱 (0~2 min, 1% B; 2~5 min, 1%~40% B; 5~10 min, 40%~45% B; 10~19 min, 45%~70% B; 19~21 min, 70%~95% B; 21~22 min, 95%~1% B; 22~24 min, 1% B); 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 30 ℃; 进样量 1  $\mu$ L。

2.1.2 组织 ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (2.1 mm $\times$ 100 mm, 1.8  $\mu$ m); 流动相 0.1% 甲酸 (A) -乙腈 (B), 梯度洗脱 (0~2 min, 1% B; 2~5 min, 1%~40% B; 5~10 min, 40%~45% B; 10~19 min, 45%~70% B; 19~21 min, 70%~100% B; 21~25 min, 100% B; 25~25.1 min, 100%~1% B; 25.1~26 min, 1% B); 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 30 ℃; 进样量 1  $\mu$ L。

2.2 质谱条件 电喷雾离子源 (ESI); Full Mass 全扫描, 分辨率 30 000, 扫描范围  $m/z$  80~1 500; 正离子模式; 鞘气体积流量 40 arb; 辅助气体积流量 10 arb; 离子喷射电压 5 kV; 离子传输管温度 300 ℃; 毛细管电压 35 V; 管镜电压 110 V。

### 2.3 对照品溶液、药液制备

2.3.1 对照品溶液 称取梓醇、地黄苷 D、益母草苷、毛蕊花糖苷对照品适量, 80% 甲醇溶解, 制成质量浓度均为 1 mg/mL 的溶液, 即得, 置于 4 ℃ 冰箱中保存, 临用时稀释。

2.3.2 地黄水提液 按照中药饮片标准汤剂提取方法, 取鲜地黄 1.0 kg, 洗净, 切片, 加入 10 倍量蒸馏水, 浸泡 30 min 后回流提取 40 min, 过滤, 滤渣再加入 8 倍量蒸馏水, 回流提取 40 min, 合并 2 次滤液, 减压浓缩成浸膏, 冷冻干燥, 取冻干粉适量, 加水稀释, 即得 (质量浓度为 1.5 g/mL)。

2.3.3 干酵母混悬液 称取适量干酵母至研钵中,缓慢加入生理盐水研匀,制成20%混悬液,即得。

2.4 分组、给药及样品采集 16只大鼠随机分为空白组和给药组,每组8只,空白组灌胃给予生理盐水,给药组灌胃给予鲜地黄提取液,连续15 d,其间空白组自由饮水,给药组以5%乙醇代替。第15天给药后,给药组大鼠每100 g皮下(背部两侧)注射1 mL 20%干酵母混悬液,空白组大鼠皮下注射等体积生理盐水<sup>[3]</sup>,在第15天晚上置于代谢笼中,收集12 h尿液,禁食不禁水,4 ℃、3 000 r/min离心15 min后分装,置于-80 ℃冰箱中保存。第16天给药1 h后,异氟烷麻醉大鼠,腹主动脉采血,室温静置后4 ℃、3 000 r/min离心15 min,分装,置于-80 ℃冰箱中保存。然后,处死大鼠,取心、肝、脾、肺、肾、小肠,锡箔纸包好并标记,置于-80 ℃冰箱中保存。

### 2.5 样品处理

2.5.1 血清 取血清500 μL,室温解冻,按1:4比例加入80%甲醇,涡旋5 min,在-20 ℃下静置1 h,取出,4 ℃、1 3000 r/min离心15 min,吸取2 000 μL上清液,40 ℃离心浓缩挥干,加入50 μL 80%甲醇复溶,在-20 ℃下静置1 h,4 ℃、13 000 r/min离心15 min,取上清液。

2.5.2 尿液 取尿液200 μL,室温解冻,按1:1比例加入纯净水,涡旋5 min,在-20 ℃下静置1 h,取出,4 ℃、13 000 r/min离心15 min,取上清液。

2.5.3 组织 取心、肝、脾、肺、肾、小肠各0.5 g,室温解冻,按1:2比例加入生理盐水,再加入3个研磨珠(2个2 mm,1个4 mm),低温研磨,取200 μL匀浆,按1:4比例加入80%甲醇,

涡旋混匀5 min,-20 ℃静置30 min,取出,4 ℃、13 000 r/min离心15 min,吸取800 μL上清液,40 ℃离心浓缩挥干,加入50 μL 80%甲醇复溶,在-20 ℃下静置30 min,4 ℃、13 000 r/min离心15 min,取上清液。

2.6 数据处理 参照文献[9]报道。首先,结合课题组前期研究<sup>[6]</sup>及相关文献构建化学成分数据库,采用Xcalibur 3.0软件分析质谱数据,通过比对照品、查阅文献等方式来确定原型成分。其次,通过查阅文献来建立地黄代谢产物数据库,比对精确相对分子质量、分子式、特征碎片离子来确定代谢产物。最后,将空白组、给药组、空白溶剂原始数据导入Compound Discoverer 3.0软件(美国Thermo Fisher Scientific公司),进行未知代谢物的筛选和鉴定。

## 3 结果

3.1 总离子流图 课题组前期发现,地黄原型成分、代谢产物在负离子模式下未检测到显著信号,故本实验选择正离子模式进行数据采集,见图1。

3.2 原型成分、代谢产物 参照文献[10-11]报道共鉴定出6种原型成分,主要为环烯醚萜及其苷类、苯乙醇苷类和紫罗兰酮类,以及45种代谢产物,主要来源于梓醇、益母草苷、桃叶珊瑚苷、京尼平苷、毛蕊花糖苷、地黄苦苷等原型成分,发生去羟基化、羟基化、脱氢、还原、脱水、水合、去甲基化、甲基化、葡萄糖醛酸化等I相、II相反应。其中,在血清、尿液、心、肝、脾、肺、肾、小肠中分别鉴定出原型成分5、6、1、1、1、1、1、4种,代谢产物9、30、8、11、5、4、6、11种,具体见表1~2。

表1 鲜地黄化学成分质谱信息及分布情况

Tab. 1 Mass spectrometry information and distribution of chemical constituents of fresh *Rehmanniae Radix*

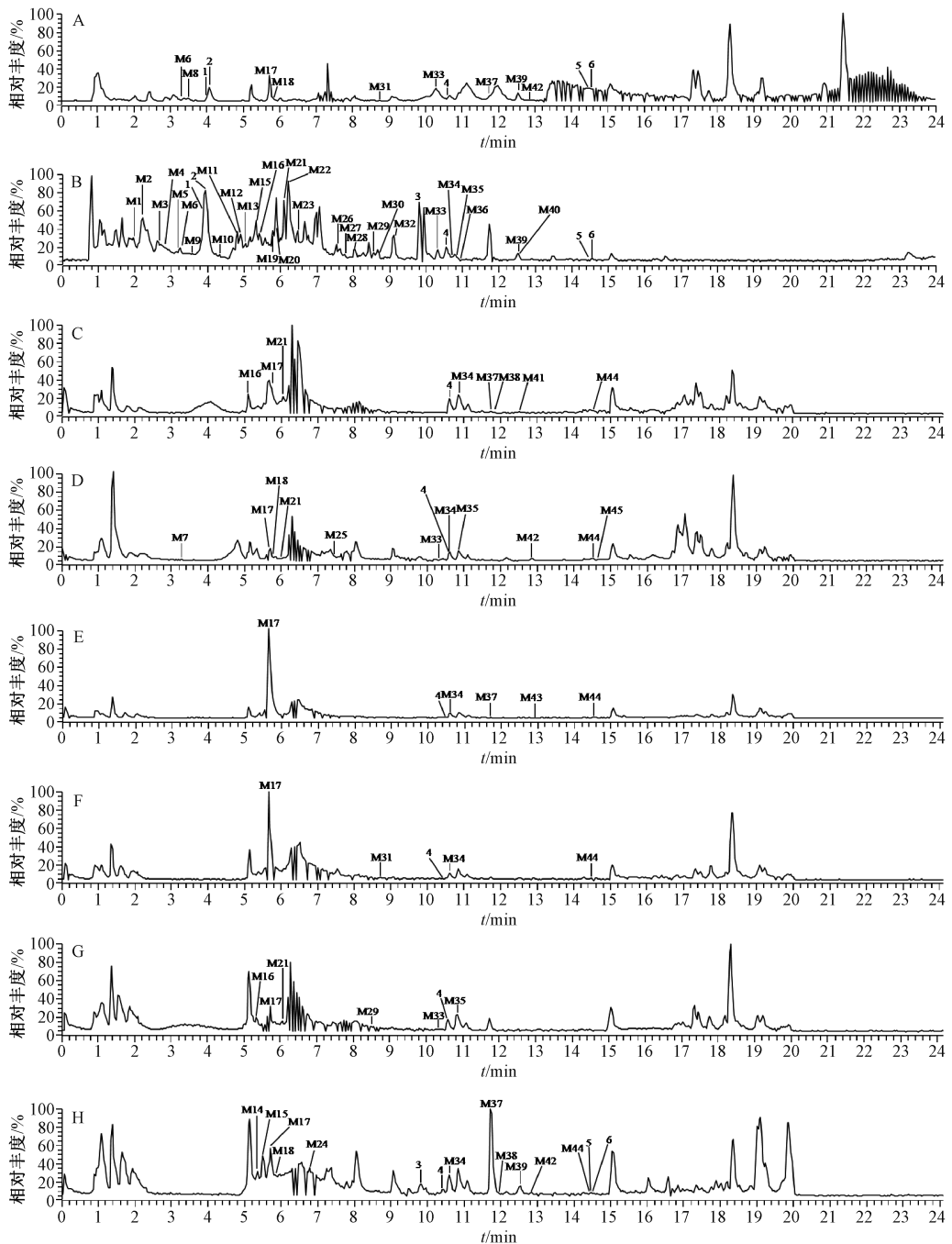
序号	名称	分子式	$t_R$ /min	离子模式	理论值 $m/z$	实测值 $m/z$	$\delta$ ( $\times 10^{-6}$ )	二级碎片离子 $m/z$	分布
1	梓醇	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	3.87	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	380.155 1	380.154 0	-2.89	345.117 0,327.106 5,309.096 1,267.085 5	a,b
2	单密力特苷	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>10</sub>	4.02	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	380.155 1	380.153 6	-3.95	345.116 7,327.106 3,309.095 8,267.085 3	a,b
3	京尼平苷	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	9.78	[M+H] <sup>+</sup>	389.144 2	389.145 2	2.57	371.256 9,353.246 5,335.235 9,317.225 4	b,h
4	红景天苷	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> O <sub>7</sub>	10.52	[M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>	318.154 7	318.155 0	0.94	300.288 7,147.387 4,139.971 5	a,b,c,d,e,f,g,h
5	地黄紫罗兰苷 A	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub>	14.52	[M+H] <sup>+</sup>	391.232 6	391.232 4	-0.51	373.272 4,355.262 0,337.251 6,211.766 4	a,b,h
6	地黄紫罗兰苷 B	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub>	14.55	[M+H] <sup>+</sup>	391.232 6	391.232 4	-0.51	373.272 4,355.261 9,337.251 4,211.219 0	a,b,h

注: a~h 分别为血清、尿液、心、肝、脾、肺、肾、小肠。

### 3.3 环烯醚萜及其苷类代谢途径

3.3.1 梓醇 共鉴定出8种代谢产物,分布于血清、尿液、心、肝、脾、肾中,主要代谢途径见图2。

化合物1为梓醇,保留时间为3.87 min,准分子离子峰  $m/z$  380.154 0 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>,分子式C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>10</sub>,二级特征碎片离子  $m/z$  345.117 0 [M+NH<sub>4</sub>-NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>、327.106 5 [M+NH<sub>4</sub>-NH<sub>3</sub>-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>、



注：A~H 分别为血清、尿液、心、肝、脾、肺、肾、小肠。

图 1 给药组总离子流图

Fig. 1 Total ion current chromatograms of the administration group

309.096 1 [M+NH<sub>4</sub>-NH<sub>3</sub>-3H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>、267.085 5 [M+NH<sub>4</sub>-NH<sub>3</sub>-3H<sub>2</sub>O-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>，与对照品符合。

M21 准分子离子峰  $m/z$  377.144 2 [M+H]<sup>+</sup>，其相对分子质量比化合物 1 多 14 Da (O-2H)，二级特征碎片离子  $m/z$  205.096 1 [M+H-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>]<sup>+</sup>、359.133 7 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>、349.127 0 [M+H-CO]<sup>+</sup>、341.123 1 [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。参照文献 [6] 报道，推测为氧化去氢梓醇。

M4 准分子离子峰  $m/z$  218.102 6 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>，其相对分子质量比化合物 1 少 162 Da (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)，二级特征碎片离子  $m/z$  201.086 2 [M+NH<sub>4</sub>-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>、183.075 6 [M+NH<sub>4</sub>-NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。参照文献 [12] 报道，推测为梓醇昔元。

M6、M11、M12、M16 准分子离子峰  $m/z$  182.080 4 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>、217.070 2 [M+H]<sup>+</sup>、232.117 5 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>、220.117 1 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>，分

表2 鲜地黄代谢产物质谱信息及分布

Tab. 2 Mass spectrometry information and distribution of metabolites of fresh *Rehmanniae Radix*

序号	化合物	分子式	$t_R$ /min	离子模式	理论值 $m/z$	实测值 $m/z$	$\delta(\times 10^{-6})$	二级碎片离子 $m/z$	分布	来源
M1	益母草苷昔元	$C_9H_{14}O_4$	2.00	$[M+Na]^+$	209.078 4	209.079 0	2.87	191.044 3, 163.086 1, 145.089 9	b	C
M2	脱氢脱水羟基络醇	$C_8H_6O_2$	2.21	$[M+NH_4]^+$	152.070 6	152.070 0	-3.95	134.042 8, 106.064 7	b	G
M3	甘氨酸化脱氢脱水梓醇昔元	$C_{11}H_{13}NO_6$	2.67	$[M+NH_4]^+$	273.108 1	273.107 0	-4.03	198.478 2, 179.826 5, 151.275 2, 75.125 9	b	A
M4	梓醇昔元	$C_9H_{12}O_5$	2.74	$[M+NH_4]^+$	218.102 3	218.102 6	1.38	201.086 2, 183.075 6	b	A
M5	桃叶珊瑚苷昔元	$C_9H_{12}O_4$	3.20	$[M+NH_4]^+$	202.107 3	202.107 4	0.50	184.067 8, 156.112 3	b	B
M6	脱水梓醇昔元	$C_9H_8O_3$	3.27	$[M+NH_4]^+$	182.081 2	182.080 4	-4.40	165.054 0, 147.043 4, 137.051 5	a, b	A
M7	咖啡酸	$C_9H_8O_4$	3.29	$[M+Na]^+$	203.031 5	203.032 1	2.96	158.643 4, 131.000 6	d	G
M8	氨基化桃叶珊瑚苷昔元	$C_9H_9NO$	3.48	$[M+NH_4]^+$	165.102 2	165.102 6	2.42	147.043 2, 119.048 4	a	B
M9	甘氨酸化脱羟基益母草苷昔元	$C_{11}H_{17}NO_3$	3.58	$[M+NH_4]^+$	229.154 7	229.153 7	-4.37	211.106 9, 183.112 1, 75.380 8	b	C
M10	脱羟基桃叶珊瑚昔	$C_{15}H_{22}O_8$	4.32	$[M+Na]^+$	353.120 7	353.121 9	3.40	183.312 7, 203.146 1, 173.146 4	b	B
M11	氧化梓醇昔元	$C_9H_{12}O_6$	4.84	$[M+H]^+$	217.070 7	217.070 2	-2.30	199.106 9, 181.168 6, 171.112 1	b	A
M12	甲基化梓醇昔元	$C_{10}H_{14}O_5$	4.91	$[M+NH_4]^+$	232.117 9	232.117 5	-1.72	215.101 8, 197.091 2, 179.215 4	b	A
M13	棕榈酰基化脱羟基络醇	$C_{24}H_{38}O_4$	5.09	$[M+Na]^+$	413.266 2	413.265 2	-2.42	257.602 3, 158.026 4, 147.333 5	b	G
M14	脱氢脱水红景天昔	$C_{14}H_{16}O_6$	5.27	$[M+NH_4]^+$	298.128 5	298.128 1	-1.34	280.117 4, 262.106 7	h	F
M15	脱羟基基化京尼平昔	$C_{17}H_{22}O_{11}$	5.35	$[M+H]^+$	403.123 5	403.122 8	-1.74	385.184 4, 367.174 0, 204.777 5	b, h	D
M16	氢化梓醇昔元	$C_9H_{14}O_5$	5.38	$[M+NH_4]^+$	220.117 9	220.117 1	-3.64	203.106 7, 185.096 2, 167.085 5	b, c, g	A
M17	脱氢桃叶珊瑚苷昔元	$C_9H_{10}O_4$	5.75	$[M+Na]^+$	205.047 1	205.046 2	-4.39	186.952 0, 159.090 8, 146.059 3	a, c, d, e, f, g, h	B
M18	脱羟基益母草苷昔元	$C_9H_{14}O_3$	5.78	$[M+NH_4]^+$	188.128 1	188.127 3	-4.26	170.059 1, 142.064 4	a, d, h	C
M19	失鼠李糖脱咖啡酰基毛蕊花糖昔	$C_{14}H_{20}O_8$	5.94	$[M+Na]^+$	339.105 0	339.106 1	3.24	321.078 6, 177.167 3, 159.027 8	b	G
M20	甘氨酸化脱羟基络醇	$C_{10}H_9NO_4$	5.97	$[M+H]^+$	208.060 4	208.059 6	-3.85	133.961 2, 190.049 1, 162.054 3	b	G
M21	氧化去氢梓醇	$C_{15}H_{20}O_{11}$	6.00	$[M+H]^+$	377.144 2	377.144 2	0	205.096 1, 359.133 7, 349.127 0, 341.123 1	b, c, d, g	A
M22	羟基化硫酸化京尼平昔昔元	$C_{11}H_{14}SO_9$	6.12	$[M+NH_4]^+$	340.069 7	340.068 8	-2.65	322.091 1, 304.080 6, 286.070 7	b	D
M23	羟基络醇	$C_8H_{10}O_3$	6.37	$[M+NH_4]^+$	172.096 8	172.096 1	-4.07	154.085 5, 126.090 8	b	G
M24	甲基化毛蕊花糖昔	$C_{30}H_{38}O_{15}$	6.74	$[M+Na]^+$	661.210 3	661.210 1	-0.30	643.337 8, 515.151 4	h	G
M25	鸟氨酸化氢化脱水地黄苦昔	$C_{21}H_{40}N_2O_8$	7.41	$[M+NH_4]^+$	466.312 3	466.314 5	4.72	314.337 3, 132.968 6, 448.303 9, 430.293 3, 412.282 9	d	E
M26	甲基化二羟基化地黄苦昔昔元	$C_{11}H_{18}O_5$	7.47	$[M+H]^+$	231.122 7	231.123 4	3.03	213.064 9, 185.070 1	b	E
M27	硫酸化氢化咖啡酸	$C_9H_{10}SO_7$	7.69	$[M+Na]^+$	285.003 9	285.004 6	2.46	257.079 6, 177.342 4	b	G
M28	氢化地黄苦昔	$C_{16}H_{28}O_8$	7.88	$[M+H]^+$	349.149 3	349.148 1	-3.44	331.225 6, 313.215 1, 295.204 7	b	E
M29	甲基化桃叶珊瑚昔	$C_{16}H_{24}O_9$	8.54	$[M+H]^+$	361.149 3	361.149 8	1.39	343.189 3, 315.194 4, 297.183 9, 279.173 3	b, g	B
M30	甲基化硫酸化羟基酪醇	$C_9H_{12}SO_6$	8.67	$[M+Na]^+$	271.024 7	271.025 9	4.43	253.048 6, 243.064 3, 225.053 7, 145.027 7	b	G
M31	甲基化氢化葡萄糖醛化咖啡酸	$C_{16}H_{18}O_{10}$	8.73	$[M+Na]^+$	393.079 2	393.078 0	-3.05	338.670 9, 310.953 6, 198.971 7	a, f	G
M32	硫酸化咖啡酸	$C_9H_8SO_7$	8.95	$[M+H]^+$	261.006 3	261.007 5	4.60	243.137 7, 225.126 6, 163.074 6	b	G

续表2

序号	化合物	分子式	$t_R$ /min	离子模式	理论值 $m/z$	实测值 $m/z$	$\delta$ ( $\times 10^{-6}$ )	二级碎片离子 $m/z$	分布	来源
M33	甲基化硫酸化咖啡酸	$C_{10}H_{10}SO_7$	10.36	$[M+H]^+$	275.022 0	275.023 2	4.36	257.265 8, 176.699 5	a, b, d, g	G
M34	甲基化葡萄糖醛酸化羟基酪醇	$C_{15}H_{20}O_9$	10.64	$[M+Na]^+$	362.144 6	362.144 5	-0.28	344.314 7, 185.994 4	b, c, d, e, f, h	G
M35	京尼平苷裂环化合物	$C_{17}H_{24}O_{10}$	10.81	$[M+NH_4]^+$	406.170 8	406.171 0	0.49	211.707 8, 388.252 2	b, d, g	D
M36	葡萄糖醛酸化羟基酪醇	$C_{14}H_{18}O_9$	10.97	$[M+H]^+$	331.102 4	331.103 5	3.32	313.215 1, 295.204 7	b	G
M37	棕榈酰基化脱水水梓醇基酪醇	$C_{24}H_{36}O_3$	11.75	$[M+H]^+$	373.273 7	373.272 1	-4.29	256.265 9, 355.261 7, 337.251 2	a, c, e, h	G
M38	葡萄糖醛酸化氢化羟基酪醇	$C_{14}H_{20}O_9$	11.78	$[M+Na]^+$	355.100 0	355.101 5	4.23	337.252 0, 309.599 2, 133.092 9	c, h	G
M39	葡萄糖醛酸化咖啡酸	$C_{15}H_{16}O_{10}$	12.50	$[M+H]^+$	357.081 6	357.082 3	1.96	181.121 3, 339.267 1, 321.256 6	a, b, h	G
M40	去甲基化京尼平苷	$C_{16}H_{22}O_{10}$	12.54	$[M+H]^+$	375.128 6	375.127 9	-1.87	357.227 4, 339.267 1, 176.716 9	b	D
M41	硫酸化羟基酪醇	$C_8H_{10}SO_6$	12.57	$[M+Na]^+$	257.009 0	257.008 0	-3.89	239.069 9, 210.899 5, 81.458 8	c	G
M42	去甲基化棕榈酰基化脱水水梓醇基酪醇	$C_{26}H_{40}O_5$	12.83	$[M+NH_4]^+$	450.321 4	450.322 1	1.56	256.411 8, 432.308 7, 414.298 4	a, d, h	D
M43	半胱氨酸化脱水水梓醇基酪醇	$C_{12}H_{17}NSO_6$	12.90	$[M+Na]^+$	326.066 9	326.066 4	-1.53	205.194 5	e	A
M44	脱水桃叶珊瑚苷	$C_{15}H_{20}O_8$	14.48	$[M+NH_4]^+$	346.149 6	346.147 9	-4.91	328.320 3, 284.294 1, 266.010 6	c, d, e, f, h	B
M45	脱氢毛蕊花糖苷	$C_{29}H_{34}O_{15}$	14.74	$[M+H]^+$	623.197 0	623.195 0	-3.21	605.305 4, 449.187 3	d	G

注：a~h 分别为血清、尿液、心、肝、脾、肺、肾、小肠，A~G 分别为梓醇、桃叶珊瑚苷、益母草苷、京尼平苷、地黄苦苷、红景天苷、毛蕊花糖苷。

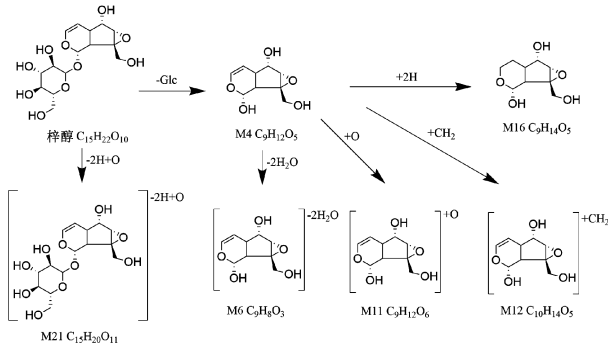


图2 梓醇主要代谢途径

Fig. 2 Main metabolic pathways of catalpol

别比 M4 少 36 Da ( $2H_2O$ )、多 16 Da (O)、多 14 Da ( $CH_2$ )、多 2 Da ( $2H$ )。其中, M6 二级特征碎片离子  $m/z$  165.054 0  $[M + NH_4-NH_3]^+$ 、147.043 4  $[M + NH_4-NH_3-H_2O]^+$ 、137.051 5  $[M + NH_4-NH_3-CO]^+$ 、M11 二级特征碎片离子  $m/z$  199.106 9  $[M + H-H_2O]^+$ 、181.168 6  $[M + H-2H_2O]^+$ 、171.112 1  $[M + H-H_2O-CO]^+$ 、M12 二级特征碎片离子  $m/z$  215.101 8  $[M + NH_4-NH_3]^+$ 、197.091 2  $[M + NH_4-NH_3-H_2O]^+$ 、179.215 4  $[M + NH_4-NH_3-2H_2O]^+$ 、M16 二级特征碎片离子  $m/z$  203.106 7  $[M + NH_4-NH_3]^+$ 、185.096 2  $[M + NH_4-NH_3-H_2O]^+$ 、167.085 5  $[M + NH_4-NH_3-2H_2O]^+$ 。

参照文献 [6, 13] 报道, 推测分别为脱水梓醇苷元、氧化梓醇苷元、甲基化梓醇苷元、氢化梓醇苷元。

3.3.2 桃叶珊瑚苷 共鉴定出 6 种代谢产物, 分布于血清、尿液、心、肝、脾、肺、肾、小肠中, 主要代谢途径见图 3。

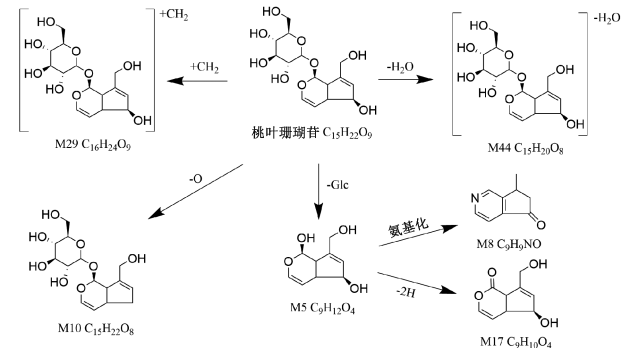


图3 桃叶珊瑚苷主要代谢途径

Fig. 3 Main metabolic pathways of aucubin

M29、M44 准分子离子峰分别为  $m/z$  361.149 8  $[M+H]^+$ 、346.147 9  $[M+NH_4]^+$ 、前者二级特征碎片离子  $m/z$  343.189 3  $[M+H-H_2O]^+$ 、315.194 4  $[M+H-H_2O-CO]^+$ 、297.183 9  $[M+H-2H_2O-CO]^+$ 、279.173 3  $[M+H-3H_2O-CO]^+$ 、后者二级特征碎片离子  $m/z$  328.320 3  $[M+NH_4-H_2O]^+$ 、284.294 1  $[M + NH_4-H_2O-CO_2]^+$ 、266.010 6  $[M + NH_4-2H_2O-$

CO<sub>2</sub>)<sup>+</sup>, 裂解规律均与桃叶珊瑚苷相似。参照文献 [6] 报道, 推测分别为甲基化桃叶珊瑚苷、脱水桃叶珊瑚苷。

M5 准分子离子峰  $m/z$  202. 107 4 [M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 二级特征碎片离子  $m/z$  184. 067 8 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、156. 112 3 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O-CO)<sup>+</sup>。参照文献 [6] 报道, 推测为桃叶珊瑚苷昔元。

M8、M17 准分子离子峰  $m/z$  165. 102 6 [M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>、205. 046 2 [M+Na)<sup>+</sup>, 分别比 M5 少 37 Da (-3H-3O+N)、少 2 Da (2H), 前者二级特征碎片离子  $m/z$  147. 043 2 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、119. 048 4 [M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O-CO)<sup>+</sup>, 后者二级特征碎片离子  $m/z$  186. 952 0 [M+Na-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、159. 090 8 [M+Na-H<sub>2</sub>O-CO)<sup>+</sup>、146. 059 3 [M+Na-C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)<sup>+</sup>。参照文献 [6] 报道, 推测分别为氨基化桃叶珊瑚苷昔元、脱氢桃叶珊瑚苷昔元。

3.3.3 益母草苷 共鉴定出 3 种代谢产物, 分布于血清、尿液、肝、小肠中, 主要代谢途径见图 4。

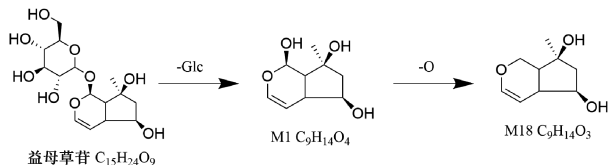


图 4 益母草苷主要代谢途径

Fig. 4 Main metabolic pathways of ajugol

M1 准分子离子峰  $m/z$  209. 079 0 [M+Na)<sup>+</sup>, 二级特征碎片离子  $m/z$  191. 044 3 [M+Na-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、163. 086 1 [M+Na-H<sub>2</sub>O-CO)<sup>+</sup>、145. 089 9 [M+Na-2H<sub>2</sub>O-CO)<sup>+</sup>。参照文献 [6] 报道, 推测为益母草苷昔元。

3.3.4 京尼平苷 共鉴定出 5 种代谢产物, 分布于血清、尿液、肝、肾、小肠中, 主要代谢途径见图 5。

化合物 3 准分子离子峰  $m/z$  389. 145 2 [M+H)<sup>+</sup>, 二级特征碎片离子  $m/z$  371. 256 9 [M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、353. 246 5 [M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、335. 235 9 [M+H-3H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、317. 225 4 [M+H-4H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。参照文献 [6] 报道, 推测为京尼平苷。

M15、M40 准分子离子峰  $m/z$  403. 122 8 [M+H)<sup>+</sup>、375. 127 9 [M+H)<sup>+</sup>, 分别比化合物 5 多 14 Da (-2H+O)、少 14 Da (CH<sub>2</sub>), 前者二级特征碎片离子  $m/z$  385. 184 4 [M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、

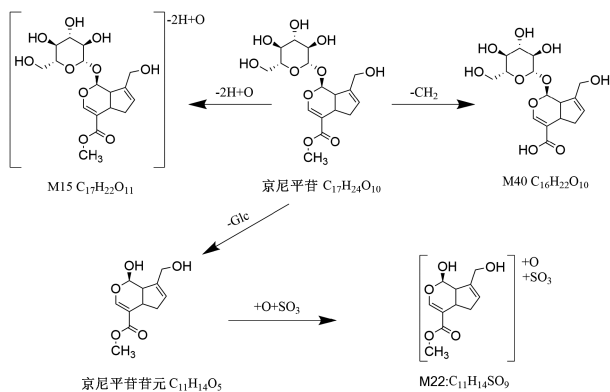


图 5 京尼平苷主要代谢途径

Fig. 5 Main metabolic pathways of geniposide

367. 174 0 [M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、204. 777 5 [M+H-2H<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sup>+</sup>, 后者二级特征碎片离子  $m/z$  357. 227 4 [M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、339. 267 1 [M+H-2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、176. 716 9 [M+H-2H<sub>2</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>)<sup>+</sup>。参照文献 [14] 报道, 推测分别为脱氢羟基化京尼平苷、去甲基化京尼平苷。

3.4 苯乙醇苷 鉴定出 1 种原型成分, 即红景天苷, 以及 20 种代谢产物, 主要来源于毛蕊花糖苷, 发生脱氢、甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等 I 相、II 相反应, 分布于血清、尿液、心、肝、脾、肺、肾、小肠中, 主要代谢途径见图 6。

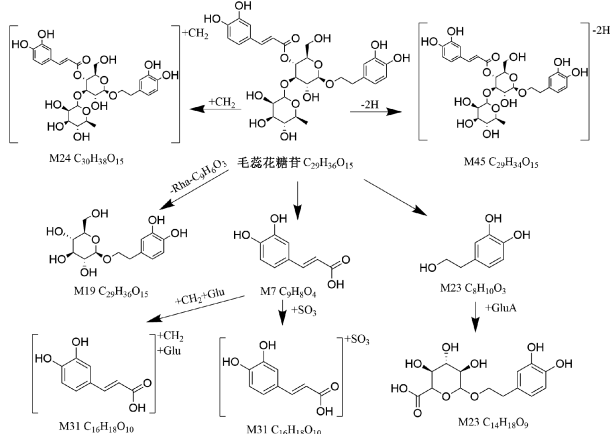


图 6 毛蕊花糖苷主要代谢途径

Fig. 6 Main metabolic pathways of acteoside

M24、M45 准分子离子峰  $m/z$  661. 210 1 [M+Na)<sup>+</sup>、623. 195 0 [M+H)<sup>+</sup>, 前者二级特征碎片离子  $m/z$  643. 337 8 [M+Na-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、515. 151 4 [M+Na-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 后者二级特征碎片离子  $m/z$  605. 305 4 [M+H-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>、449. 187 3 [M+H-CO-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。参照文献 [14] 报道, 推测分别为甲基化毛蕊花糖苷、脱氢毛蕊花糖苷。

M7 准分子离子峰  $m/z$  203.032 1  $[M+Na]^+$ , 二级特征碎片离子  $m/z$  158.643 4  $[M+Na-CO_2]^+$ 、131.000 6  $[M+Na-CO_2-CO]^+$ 。参考文献 [13] 报道, 推测 M7 为咖啡酸。

M27、M31、M32、M33、M39 准分子离子峰  $m/z$  285.004 6  $[M+Na]^+$ 、393.078 0  $[M+Na]^+$ 、261.007 5  $[M+H]^+$ 、275.023 2  $[M+H]^+$ 、357.082 3  $[M+H]^+$ , 分别比 M7 多 82 Da ( $2H+SO_3$ )、多 190 Da ( $CH_2+C_6H_8O_6$ )、多 80 Da ( $SO_3$ )、多 94 Da ( $CH_2+SO_3$ )、多 176 Da ( $C_6H_8O_6$ ), 其中 M27 二级特征碎片离子  $m/z$  257.079 6  $[M+Na-CO]^+$ 、177.342 4  $[M+Na-CO-SO_3]^+$ , M31 二级特征碎片离子  $m/z$  338.670 9  $[M+Na-3H_2O]^+$ 、310.953 6  $[M+Na-3H_2O-CO]^+$ 、198.971 7  $[M+Na-H_2O-C_6H_8O_6]^+$ , M32 二级特征碎片离子  $m/z$  243.137 7  $[M+H-H_2O]^+$ 、225.126 6  $[M+H-2H_2O]^+$ 、163.074 6  $[M+H-H_2O-SO_3]^+$ , M33 二级特征碎片离子  $m/z$  257.265 8  $[M+H-H_2O]^+$ 、176.699 5  $[M+H-SO_3]^+$ , M39 二级特征碎片离子  $m/z$  181.121 3  $[M+H-C_6H_8O_6]^+$ 、339.267 1  $[M+H-H_2O]^+$ 、321.256 6  $[M+H-2H_2O]^+$ 。参考文献 [13] 报道, 推测分别为硫酸化氢化咖啡酸、甲基化氢化葡萄糖醛酸化咖啡酸、硫酸化咖啡酸、甲基化硫酸化咖啡酸、葡萄糖醛酸化咖啡酸。

M23 准分子离子峰  $m/z$  172.096 1  $[M+NH_4]^+$ , 二级特征碎片离子  $m/z$  154.085 5  $[M+NH_4-H_2O]^+$ 、126.090 8  $[M+NH_4-H_2O-CO]^+$ 。参考文献 [13] 报道, 推测为羟基络醇。

M30、M34、M36、M38、M41 准分子离子峰  $m/z$  271.025 9  $[M+Na]^+$ 、362.144 5  $[M+Na]^+$ 、331.103 5  $[M+H]^+$ 、355.101 5  $[M+Na]^+$ 、257.008 0  $[M+Na]^+$ , 分别比 M23 多 94 Da ( $CH_2+SO_3$ )、多 190 Da ( $CH_2+C_6H_8O_6$ )、多 176 Da ( $C_6H_8O_6$ )、多 178 Da ( $2H+C_6H_8O_6$ )、多 80 Da ( $SO_3$ ), 其中 M30 二级特征碎片离子  $m/z$  253.048 6  $[M+Na-H_2O]^+$ 、243.064 3  $[M+Na-CO]^+$ 、225.053 7  $[M+Na-H_2O-CO]^+$ 、145.027 7  $[M+Na-H_2O-CO-SO_3]^+$ , M34 二级特征碎片离子  $m/z$  344.314 7  $[M+Na-H_2O]^+$ 、185.994 4  $[M+Na-C_6H_8O_6]^+$ , M36 二级特征碎片离子  $m/z$  313.215 1  $[M+H-H_2O]^+$ 、295.204 7  $[M+H-2H_2O]^+$ , M38 二级特征碎片离子  $m/z$  337.252 0  $[M+Na-H_2O]^+$ 、

309.599 2  $[M+Na-H_2O-CO]^+$ 、133.092 9  $[M+Na-H_2O-CO-C_6H_8O_6]^+$ , M41 二级特征碎片离子  $m/z$  239.069 9  $[M+Na-H_2O]^+$ 、210.899 5  $[M+Na-H_2O-CO]^+$ 、81.458 8  $[M+Na-C_6H_8O_6]^+$ 。参考文献 [13-15] 报道, 推测分别为甲基化硫酸化羟基络醇、甲基化葡萄糖醛酸化羟基络醇、葡萄糖醛酸化羟基络醇、葡萄糖醛酸化氢化羟基络醇、硫酸化羟基络醇。

3.5 紫罗兰酮 鉴定出 2 种原型成分, 即地黄紫罗兰苷 A、地黄紫罗兰苷 B, 以及 3 种代谢产物, 均来源于地黄苦苷, 发生氢化、甲基化、鸟氨酸结合等 I 相、II 相反应, 分布于尿液、肝中, 主要代谢途径见图 7。

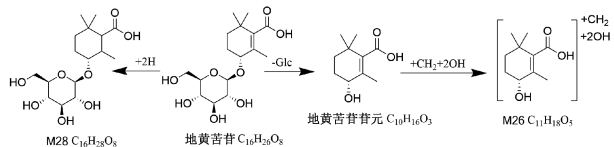


图 7 地黄苦苷主要代谢途径

Fig. 7 Main metabolic pathways of rehmapiroside

M28 准分子离子峰  $m/z$  349.148 1  $[M+H]^+$ , 二级特征碎片离子  $m/z$  331.225 6  $[M+H-H_2O]^+$ 、313.215 1  $[M+H-2H_2O]^+$ 、295.204 7  $[M+H-3H_2O]^+$ 。参考文献 [14] 报道, 推测为氢化地黄苦苷。

#### 4 讨论与结论

研究表明, 鲜地黄发挥凉血、止血功效的机制与其进入体内的原型成分及代谢产物密切相关<sup>[16-18]</sup>。本实验发现, 与课题组前期报道<sup>[6]</sup>相比, 鲜地黄在正常、血热出血模型大鼠体内的入血成分存在显著差异, 可能与模型所致的生理紊乱有关。

常见的血热证发生发展机制是氧化、抗氧化失衡及其引发的组织氧化应激损伤, 导致活性氧 (ROS) 过量积累, 进而损伤 DNA、蛋白质、脂质结构, 激活 NF- $\kappa$ B、MAPK 等信号通路, 从而促进原型成分的代谢、转化与清除, 使其在血液中无法充分蓄积<sup>[19-20]</sup>。本实验发现, 血热出血模型大鼠中有 4 种毛蕊花糖苷代谢产物, 可通过抑制炎症细胞活化、减少炎症介质释放等途径来发挥抗炎作用, 并且产生的特异性代谢产物能抑制免疫炎症反应, 缓解氧化应激, 从而干预血热证病理进程, 发挥治疗作用<sup>[21-23]</sup>。

另外, 鲜地黄原型成分及代谢产物主要来源于尿液, 但在小肠、肝、心、肾中也分布广泛, 可能存在

潜在作用靶点,与其药效密切相关<sup>[24-25]</sup>。同时,虽然未鉴定出益母草苷等原型成分,但发现其代谢产物,可能与成分吸收方式、疗效发挥机制有关<sup>[26-27]</sup>。

综上所述,本实验考察鲜地黄在血热出血模型大鼠体内的代谢、组织分布情况,共鉴定出51种成分,并推测出其部分代谢途径,可为该药材药效物质及其作用机制研究提供依据。

### 参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 129.

[2] 柴春泉, 姜逸, 肖思琦. 鲜地黄本草功效考证与现代药理学研究[J]. 上海医药, 2024, 45(1): 19-22.

[3] 赵院院, 王泽茜, 曹利华, 等. 基于中西医临床病症特点的血热出血动物模型分析[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 188-191.

[4] 贾秀梅, 张振凌, 吴瑞环. 鲜地黄及保鲜加工品对血热出血模型大鼠凉血止血药效比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 127-132.

[5] 张紫怡, 张来宾, 吕洁丽. 地黄的主要化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(10): 979-986.

[6] 马美杰. 地黄干预血热出血模型大鼠的质量标志物研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.

[7] 吴宗芹, 勾健, 李勇军, 等. UHPLC-Q-Exactive Plus Orbitrap HRMS法鉴定隔山消提取物在功能性消化不良大鼠体内代谢产物[J]. 中成药, 2024, 46(9): 2876-2884.

[8] 董萍萍, 王少平, 王喻淇, 等. UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap HR-MS分析大黄素甲醚在大鼠体内的代谢产物[J]. 中成药, 2021, 43(12): 3524-3531.

[9] 杨彦涛, 李卓伦, 周霖, 等. 基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS技术的肾康注射液在大鼠体内代谢产物的鉴定及代谢途径分析[J]. 中草药, 2024, 55(3): 730-745.

[10] 任慧, 鲁文静, 崔小敏, 等. 秦岭岩白菜入血成分及其代谢产物的UHPLC-Q Exactive Focus MS/MS分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 113-122.

[11] 康雨, 胡军华, 章晨峰, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS法分析紫辛鼻鼈颗粒化学成分及入血成分[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1093-1102.

[12] Tao J H, Zhao M, Wang D G, et al. Biotransformation and metabolic profile of catalpol with human intestinal microflora by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1009-1010: 163-169.

[13] Tao J H, Zhao M, Wang D G, et al. UPLC-Q-TOF/MS-based screening and identification of two major bioactive components and their metabolites in normal and CKD rat plasma, urine and feces after oral administration of *Rehmannia glutinosa* Libosch extract[J]. *J Chromatogr B*, 2015, 1001: 98-106.

[14] 苗金歌, 田萍, 韩德恩, 等. 基于多元统计分析方法研究地黄在慢性不可预知温和应激抑郁模型大鼠的入血成分及其代谢产物[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(15): 1759-1765.

[15] 王宇, 匡微, 黄宇霞, 等. 基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS和分子网络技术研究补肾活血方在大鼠体内的吸收原型和代谢产物[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(2): 127-136; 287-288.

[16] 蔡少青, 王璇, 尚明英, 等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3435-3443.

[17] 陈亚曼, 崔锦鹏, 张娟, 等. 地黄块根中药效成分“配伍”特征及清热凉血功效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(12): 193-201.

[18] 郭东艳, 王梅, 唐志书, 等. 生地黄煎煮过程中梓醇含量的动态变化规律及止血作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 144-145.

[19] 孙费悦, 荆志伟, 葛金文, 等. 病证结合视域下的血热证生物学实质与凉血中药作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 985-993.

[20] Pleńkowska J, Gabig-Cimińska M, Mozolewski P. Oxidative stress as an important contributor to the pathogenesis of psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6206.

[21] Song T, Song X, Zhu C, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of *in vivo* magnetic resonance spectroscopy studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101503.

[22] 黄秀环, 王玉彩, 吕英爽, 等. 毛蕊花糖苷调控SIRT1/PGC-1 $\alpha$ 信号通路改善H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的N2a细胞氧化损伤[J]. 中药材, 2025, 48(8): 2044-2050.

[23] 马冲, 王倩倩, 耿若愚, 等. 毛蕊花糖苷对D-半乳糖诱导衰老小鼠肝脏损伤及TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的影响[J]. 中成药, 2025, 47(9): 2888-2893.

[24] 王慧森, 张宏伟, 刘明, 等. 基于网络药理学与实验验证研究地黄环烯醚萜苷调控AGEs/RAGE/MAPK通路保护2型糖尿病小鼠肝脏的作用机制[J]. 中草药, 2025, 56(14): 5061-5073.

[25] 张宏伟, 刘明, 王慧森, 等. 地黄环烯醚萜苷类通过调控TGF- $\beta$ <sub>1</sub>/Smads信号通路保护糖尿病小鼠肾脏作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(2): 56-66.

[26] Chen J F, Song Y L, Guo X Y, et al. Characterization of the herb-derived components in rats following oral administration of *Carthamus tinctorius* extract by extracting diagnostic fragment ions (DFIs) in the MSn chromatograms[J]. *Analyst*, 2014, 139(24): 6474-6485.

[27] Sun J H, Yang M, Han J A, et al. Profiling the metabolic difference of seven tanshinones using high-performance liquid chromatography/multi-stage mass spectrometry with data-dependent acquisition[J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(14): 2211-2226.