基于 GC-MS 和 UHPLC-Q-TOF-MS 分析消积洁白丸化学成分

唐雨晨[1]， 渠淑萍[2]， 李长坤[2]， 程 杰[1,3]， 石 妍[1]， 董志强[1*]
[1. 包头医学院第一附属医院临床药学实验室，内蒙古 包头 014010；2. 岛津企业管理（中国）有限公司，北京 100020；3. 烟台大学药学院，山东 烟台 264000]

摘要：目的 建立 GC-MS 和 UHPLC-Q-TOF-MS 法分析蒙药消积洁白丸化学成分。**方法** 采用 GC-MS 和 UHPLC-Q-TOF-MS 技术，结合对照品及数据库比对，对挥发性、非挥发性成分进行定性分析，并对其裂解规律进行研究。**结果** 通过 GC-MS 法，共鉴定出 34 种挥发性成分；通过 UHPLC-Q-TOF-MS 法，共鉴定出 85 种成分，包括黄酮类 32 种、有机酸类 7 种、生物碱类 40 种、其他类 5 种。**结论** 本研究所建立的方法可全面表征蒙药消积洁白丸化学成分，为阐明其药效物质基础提供科学依据。

关键词： 消积洁白丸；化学成分；GC-MS；UHPLC-Q-TOF-MS
中图分类号： R284.1 **文献标志码：** B **文章编号：** 1001-1528(2024)10-3506-09
doi：10.3969/j.issn.1001-1528.2024.10.054

胃癌是常见的恶性肿瘤，约占全球癌症总数的 6%，是癌症相关死亡的第三大原因[1]，本病发生是一个多步骤的过程，根据 Correa 模型，慢性萎缩性胃炎和肠化生是胃癌前病变的主要阶段[2]。早期胃癌治愈率高，5 年生存率可达 90% 以上[3]，故胃癌前病变的及时干预对于提高胃癌生存率至关重要。目前，胃癌前病变的主要治疗方案为根除幽门螺杆菌和内镜治疗[4]，上述治疗方案虽然有效，但疗程较长，依从性较差。

蒙药是我国传统医学的重要组成部分，具有独特的理论体系、药物资源、加工技术和临床实践[5]，其中消积洁白丸又名“查干乌日勒”，始载于蒙医经典著作《医法海鉴》，由万年灰、山柰、紫硇砂、沙棘、荜茇制成，具有健脾温胃、消积化痞的功效，主治巴达干引起的积聚痞块、消化不良等[6]。临床研究表明，消积洁白丸对慢性萎缩性胃炎有显著临床疗效[7]；血清学研究表明，该蒙药可上调血清 PGI、G-17 水平，修复损伤的胃黏膜[8]，但其成分复杂、作用机制模糊等问题限制了其进一步应用。本研究首次基于 UPLC-Q-TOF-MS 和 GC-MS 技术对消积洁白丸化学成分进行分析，以期初步阐明其治疗胃癌前病变的药效物质基础，为其后续临床应用提供理论依据。

1 材料

LCMS-9030 四极杆飞行时间质谱仪、LC-40 超高效液相色谱仪，配置 SPD 检测器（日本岛津公司）；Agilent 7890B/5977A 气相色谱质谱联用仪（美国 Agilent 公司）；RE-2000A 旋转蒸发仪（上海亚荣生化仪器厂）；挥发油提取器、电热套（河南豫华仪器科技有限公司）；AG105DA 电子天平（十万分之一，上海恒平天平科学仪器有限公司）；KQ-500E 超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；DH22CR 冷冻离心机（湖南多恒仪器设备有限公司）；Finn-pipette F2 移液器（美国赛默飞世尔科技公司）。

对甲氧基肉桂酸乙酯（批号 Z05M7H14219，纯度≥98%）、槲皮素（批号 O29HB199512）、儿茶素（批号 S01HB191501）、山柰酚（批号 J171B218678）、异鼠李素（批号 A051B211848）、胡椒碱（批号 C04N8Y47251）对照品均购自上海源叶生物科技有限公司；荜茇酰胺（批号 D10HB203382）、四氢胡椒碱（批号 AFDC1203）、芦丁（批号 AZCH1010）、山柰酚-3-*O*-芸香糖苷（批号 AFBI1901）、没食子儿茶素（批号 AFCI0101）、汉黄芩苷（批号 AFBI2307）、芹菜素（批号 AFCH0451）、黄芩苷（批号 AZCD1316）、异槲皮苷（批号 AZCB0303）、鞣花酸（批号 AFCH2257）、阿魏酸（批号 AFCB1555）、对香豆酸（批号 AFZI121021）、绿原酸（批号 AFCB1410）、没食子酸（批号 AF22051007）对照品均购自成都埃法生物科技有限公司。甲醇（质谱纯，德国默克公司）；去离子水（杭州娃哈哈集团有限公司）；其他试剂均为分析纯。

沙棘、山柰、荜茇均购自成都埃法生物科技有限公司，经包头医学院董志强教授鉴定荜茇为胡椒科植物荜茇 *Piper longum* L. 的干燥近成熟或成熟果穗，沙棘为胡颓子科植物沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 的干燥成熟果实，山柰为姜科植物山柰 *Kaempferia galanga* L. 的干燥根茎。消积洁白丸（批号 19536001、19536002、19536003）购自内蒙古大唐药业股份有限公司。

收稿日期： 2024-05-27
基金项目： 内蒙古自治区教育厅高校科研项目（NJZY22051，NJZZ22074）；内蒙古自然科学基金（2022QN08015）；包头医学院秦文斌自然科学基金（BYJJ-QWB202013）
作者简介： 唐雨晨（1994—），女，硕士，从事药物分析及其质量控制研究。Tel：15754930569，E-mail：1728725443@qq.com
*通信作者：董志强（1971—），男，硕士，教授，从事蒙药制剂及其质量控制研究。Tel：13947214895，E-mail：dzq4895@163.com

2　方法与结果

2.1　基于 GC-MS 的挥发性成分鉴定

2.1.1　色谱条件　HP-5ms 色谱柱（30 m×250 μm，0.25 μm），体积流量 1 mL/min；进样口温度 300 ℃；程序升温（40 ℃，3 min；40～300 ℃，10 ℃/min，恒温 5 min）；分流比 10∶1；进样量 1 μL；载气氮气，体积流量 1 mL/min。

2.1.2　质谱条件　EI 电离源；电子能量 70 eV；离子源温度 250 ℃；扫描范围 *m/z* 350～500。采用 Mass Hunter 软件进行数据采集与分析，NIST2017 质谱数据库进行检索。

2.1.3　供试品溶液制备　按照 2020 年版《中国药典》挥发油测定法（通则 2204 甲法）提取挥发油，称取本品 10 g，置于圆底烧瓶中，加 10 倍量水，加热回流提取至挥发油提取器中油量不再增加，无水硫酸钠干燥，精密量取 100 μL，即得。

2.1.4　对照品溶液制备　精密称取甲氧基肉桂酸乙酯适量，甲醇制成含对甲氧基肉桂酸乙酯 0.51 mg/mL 的溶液，即得，4 ℃保存。

2.1.5　结果分析　各色谱峰经气质工作站 NIST2017 质谱数据库和标准图库检索，并参照相关文献结合对照品进一步确认化学成分，按峰面积归一化法计算其相对含量，总离子流图见图 1，可知共检测到 322 个色谱峰。再根据丰度鉴定出 34 个化合物，见表 1，可知对甲氧基肉桂酸乙酯、正十五烷、棕榈酸相对含量较高。

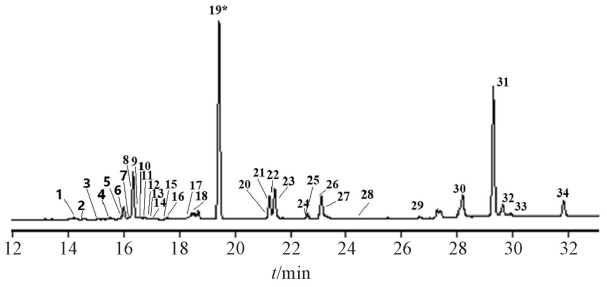


图 1　消积洁白丸 GC-MS 总离子流图

表 1　消积洁白丸挥发性成分及其相对含量

峰号	保留时间/min	相对分子质量	分子式	名称	相对含量/%	类型
1	14.22	150.17	$C_9H_{10}O_2$	氢化肉桂酸	0.32	酸类
2	14.30	150.13	$C_8H_6O_3$	胡椒醛	0.08	醛类
3	14.59	164.20	$C_{10}H_{12}O_2$	丁香酚	0.11	酚类
4	15.52	204.35	$C_{15}H_{24}$	β-石竹烯	0.26	萜类
5	16.01	176.21	$C_{11}H_{12}O_2$	*E*-肉桂酸乙酯	1.8	酯类
6	16.12	210.40	$C_{15}H_{30}$	环 15 烷	0.14	脂肪族
7	16.23	202.33	$C_{15}H_{22}$	α-姜黄烯	0.16	萜类
8	16.35	212.41	$C_{15}H_{32}$	正十五烷	7.23	脂肪族
9	16.48	204.35	$C_{15}H_{24}$	valencene	0.18	萜类
10	16.55	204.35	$C_{15}H_{24}$	β-红没药烯	0.33	萜类
11	16.62	149.19	$C_9H_{11}NO$	3-苯基丙酰胺	0.21	生物碱
12	16.69	204.35	$C_{15}H_{24}$	*epi*-bicyclosesquiphellandrene	0.1	萜类
13	16.77	204.35	$C_{15}H_{24}$	α-maaliene	0.32	萜类
14	16.95	204.35	$C_{15}H_{24}$	*E*-α-bisabolene	0.09	萜类
15	17.58	220.35	$C_{15}H_{24}O$	石竹素	0.22	萜类
16	17.89	220.35	$C_{15}H_{24}O$	(−)-humulene epoxide Ⅱ	0.15	萜类
17	18.46	238.45	$C_{17}H_{34}$	(*E*)-3-heptadecene	0.79	脂肪族
18	18.68	240.47	$C_{17}H_{36}$	正十七烷	1.16	脂肪族
19*	19.44	206.24	$C_{12}H_{14}O_3$	对甲氧基肉桂酸乙酯	31.85	酯类
20	21.06	270.45	$C_{17}H_{34}O_2$	棕榈酸甲酯	0.1	酯类
21	21.25	254.41	$C_{16}H_{30}O_2$	棕榈油酸	3.88	酸类
22	21.43	256.42	$C_{16}H_{32}O_2$	棕榈酸	5.18	酸类
23	21.72	272.47	$C_{20}H_{32}$	pimara-8(14),15-diene	0.17	萜类
24	22.61	232.23	$C_{13}H_{12}O_4$	胡椒酸甲酯	0.78	酯类
25	22.71	294.47	$C_{19}H_{34}O_2$	反亚油酸甲酯	0.08	酸类
26	22.76	296.49	$C_{19}H_{36}O_2$	*Z*-十八烷酸甲酯	0.11	萜类
27	23.10	282.46	$C_{18}H_{34}O_2$	十八烷酸	2.99	酸类
28	24.48	312.49	$C_{19}H_{36}O_3$	1,2,3-丙三醇酯十八碳烯酸异酯	0.08	酯类
29	26.66	307.51	$C_{20}H_{37}NO$	(2*E*,4*E*)-*N*-isobutylhexadeca-2,4-dienamide	0.25	酯类
30	28.19	319.52	$C_{21}H_{37}NO$	(2*E*,4*E*)-1-(piperidine-1-yl)hexadecane-2,4-dien-1-one	2.73	酸类
31	29.31	285.34	$C_{17}H_{19}NO_3$	piperine	21.59	生物碱
32	29.31	361.60	$C_{24}H_{43}NO$	(2*E*,4*E*)-1-(piperidine-1-yl)hexadecane-2,4-dien-1-one	0.36	酸类
33	29.92	345.56	$C_{23}H_{39}NO$	(2*E*,4*E*,12*E*)-1-(piperidin-1-yl)octadeca-2,4,12-trien-1-one	0.39	酮类
34	31.80	414.38	$C_{29}H_{50}O$	γ-谷甾醇	0.11	酮类

注：*表示与对照品比对。

2.2　基于 UHPLC-Q-TOF-MS 的非挥发性成分鉴定

2.2.1　色谱条件　Shim-pack GIST C_{18} 色谱柱（100 mm×2.1 mm，2 μm）；流动相水（含 0.1% 甲酸，A）-乙腈（B），梯度洗脱（0～10 min，5%～40% B；10～35 min，40%～

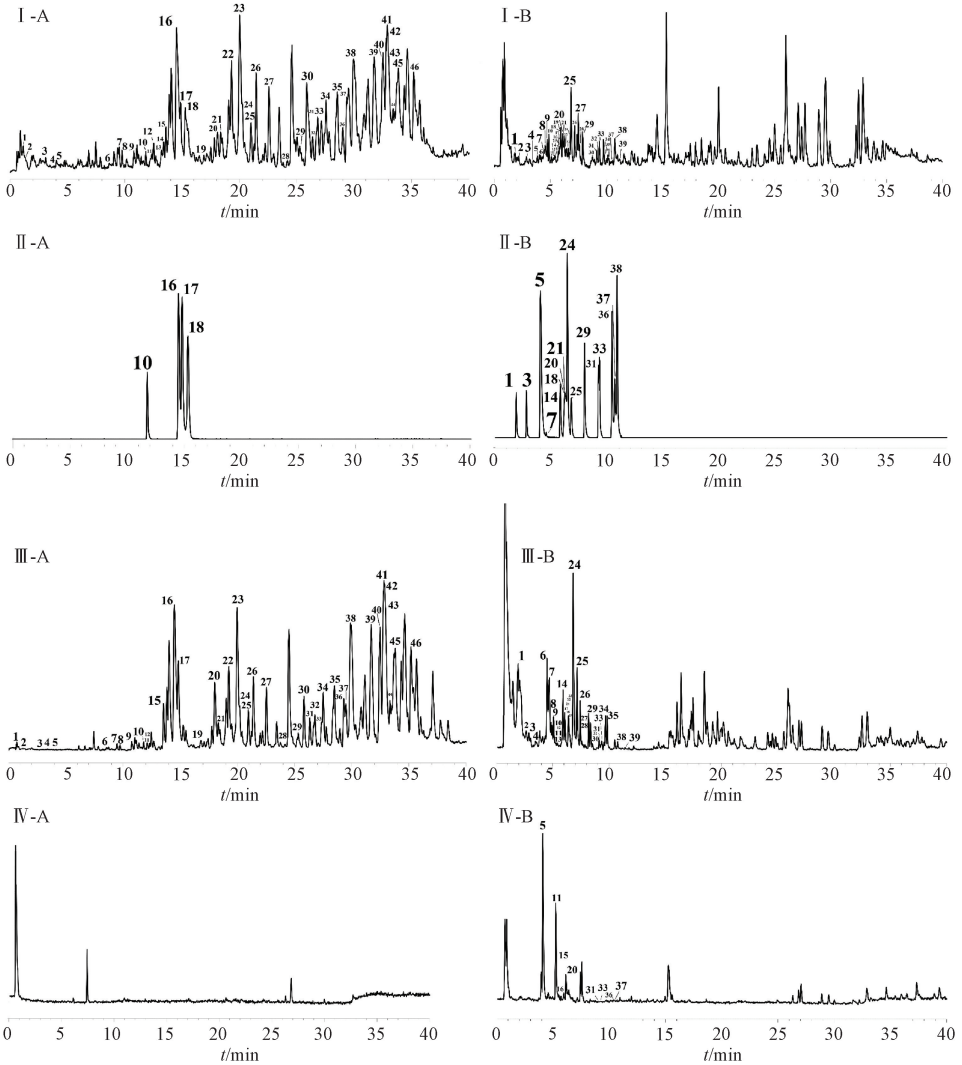
95% B；35～40 min，95% B）；体积流量 0.4 mL/min；柱温 35 ℃；进样量 2 μL。

2.2.2　质谱条件　ESI 电离源；正负离子模式；离子源接口电压 4.5、−3.5 kV；干燥气、雾化气氮气，体积流量 10、3 L/min；加热气空气，体积流量 10 L/min；碰撞气氩气；去溶剂管温度 250 ℃；加热块温度 400 ℃；接口温度 300 ℃。一级质谱在全扫描模式下进行（扫描范围 *m/z* 100～1 000），二级质谱采用数据依赖性扫描（扫描范围 *m/z* 50～1 000）；碰撞能量（35±17）V。

2.2.3　供试品溶液制备　取消积洁白丸约 2.0 g，精密称定，置于具塞锥形瓶中，精密加入 25 mL 无水乙醇，称定质量，超声（功率 250 W，频率 33 kHz）提取 30 min，冷却，无水乙醇补足减失的质量，摇匀，过滤，取续滤液，过 0.22 μm 微孔滤膜，即得。同法制备沙棘、荜茇、山柰供试品溶液，4 ℃保存。

2.2.4　对照品溶液制备　精密称取各对照品适量，加甲醇制成分别含槲皮素 0.017 mg/mL、儿茶素 0.025 mg/mL、山柰酚 0.014 mg/mL、异鼠李素 0.028 mg/mL、胡椒碱 0.034 mg/mL、荜茇酰胺 0.026 mg/mL、四氢胡椒碱 0.028 mg/mL、芦丁 0.018 mg/mL、山柰酚-3-*O*-芸香糖 0.017 mg/mL、没食子儿茶素 0.014 mg/mL、汉黄芩苷 0.013 mg/mL、芹菜素 0.015 mg/mL、黄芩苷 0.013 mg/mL、异槲皮苷 0.036 mg/mL、鞣花酸 0.032 mg/mL、阿魏酸 0.035 mg/mL、对香豆酸 0.025 mg/mL、绿原酸 0.011 mg/mL、没食子酸 0.012 mg/mL、对甲氧基肉桂酸乙酯 0.022 mg/mL 的溶液，即得，4 ℃保存。

2.2.5　结果分析　基于 UHPLC-Q-TOF-MS 技术，建立成分分析方法；使用 LabSolutions Insight Explore 软件，根据精确分子质量及碎片离子进行分子式、结构式预测；使用 MSDIAL 软件，通过 MSMS-Public-Pos-VS15、MSMS-Public-Neg-VS15 数据库进行初步筛查。根据文献与对照品进行结构鉴定，并通过与原药材比对确定归属。结果，正负离子模式下共鉴定出 85 个化合物，包括黄酮类 32 个、有机酸类 7 个、生物碱类 40 个、其他类 5 个，具体见表 2～3，总离子流图见图 2。



注：A 为正离子模式，B 为负离子模式。A 图色谱峰见表 1，B 图色谱峰见表 2。Ⅰ为消积洁白丸，Ⅱ为对照品，Ⅲ-A 为荜茇，Ⅲ-B 为沙棘，Ⅳ-A 为万年灰和紫硇砂，Ⅳ-B 为山柰。

图 2　各成分 UHPLC-Q-TOF-MS 总离子流图

表 2　正离子模式下消积洁白丸非挥发性成分鉴定结果

峰号	保留时间/min	分子式	*m/z* 实际值	*m/z* 理论值	误差($\times10^{-6}$)	名称	二级碎片 *m/z*	归属	类型
1	1.22	$C_9H_{11}NO_3$	182.081 3	182.081 1	−1.098	酪氨酸	123.101 1	b	氨基酸
2	1.25	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	268.104 1	268.104 0	−0.112	腺苷	136.325 5	b	氨基酸
3	3.10	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	205.097 0	205.097 1	0.488	色氨酸	118.112 6	b	氨基酸
4	3.70	$C_{12}H_{12}N_2O$	201.102 5	201.102 2	−1.492	去甲骆驼蓬碱	201.141 1，160.002 2	b	生物碱
5	4.12	$C_{12}H_{10}N_2O$	199.086 6	199.086 5	−0.502	哈尔酚	171.021 1，131.201 1	b	生物碱
6	8.50	$C_{18}H_{19}NO_4$	314.138 1	314.138 6	1.592	*N*-反式阿魏酰酪胺	177.053 9	b	生物碱
7	9.47	$C_{14}H_{17}NO_2$	232.132 9	232.133 2	1.292	胡椒酸甲酯	201.056 6	b	生物碱
8	9.70	$C_{16}H_{21}NO_3$	276.158 6	276.159 4	2.897	二氢荜茇明宁碱	203.070 3，175.075 4	b	B 型酰胺生物碱
9	10.60	$C_{13}H_{15}NO$	202.122 4	202.122 6	0.989	1-cinnamoylpyrrolidine	131.800 1	b	生物碱
10 *	11.78	$C_{17}H_{19}NO_5$	318.133 4	318.133 5	0.314	荜茇酰胺	221.080 0，190.061 7	b	B 型酰胺生物碱
11	12.20	$C_{16}H_{19}NO_3$	274.142 9	274.143 7	2.918	荜茇宁	201.054 3，135.043 7，115.053 5	b	B 型酰胺生物碱
12	12.25	$C_{16}H_{17}NO_3$	272.127 9	272.128 1	0.735	piperyline	201.054 1	b	A 型酰胺生物碱
13	12.60	$C_{10}H_{10}O_3$	179.070 4	179.070 2	−1.117	反式-4-甲氧基肉桂酸	133.044 5	a	苯丙素
14	13.30	$C_{11}H_{12}O_3$	193.085 7	193.085 9	1.036	肉豆蔻醚	133.064 2	a	挥发油
15	13.40	$C_{17}H_{21}NO_3$	288.159 4	288.159 4	−0.069	胡椒新碱	175.074 8，203.062 7	b	A 型酰胺生物碱
16 *	14.51	$C_{17}H_{19}NO_3$	286.143 5	286.143 7	0.699	胡椒碱	201.054 5，115.054 1，173.059 0，135.043 5	b	A 型酰胺生物碱
17 *	14.81	$C_{17}H_{23}NO_3$	290.175 1	290.175 0	−0.345	四氢胡椒碱	205.084 4，168.032 2	b	A 型酰胺生物碱
18 *	15.25	$C_{12}H_{14}O_3$	207.101 5	207.101 5	0	对甲氧基肉桂酸乙酯	133.064 3，161.059 3	a	挥发油
19	16.70	$C_{19}H_{23}NO_3$	314.175 1	314.175 0	−0.318	piperdardine	229.108 4	b	A 型酰胺生物碱
20	18.10	$C_{14}H_{25}NO$	224.200 2	224.200 8	2.676	墙草碱	151.111 5，123.116 4	b	C 型酰胺生物碱
21	18.15	$C_{20}H_{25}NO_3$	328.190 4	328.190 7	0.914	假荜茇酰胺 A	255.101 3，227.106 4	b	B 型酰胺生物碱
22	19.25	$C_{21}H_{25}NO_3$	340.190 0	340.190 7	2.117	荜茇壬三烯哌啶	255.101 1，227.106 7	b	A 型酰胺生物碱
23	20.67	$C_{21}H_{27}NO_3$	342.206 4	342.206 3	−0.205	pipernonatine	257.006 3，229.036 1	b	A 型酰胺生物碱
24	20.80	$C_{22}H_{31}O_3N$	358.237 9	358.237 6	−0.837	荜茇酰胺 D	285.149 6，257.003 1	b	B 型酰胺生物碱
25	20.90	$C_{21}H_{29}NO_3$	344.221 8	344.222 0	0.581	piperolein B	314.001 1，259.134 4	b	A 型酰胺生物碱
26	21.70	$C_{23}H_{29}NO_3$	368.223 1	368.222 0	−2.987	piperundecalidine	283.135 1，255.137 6	b	A 型酰胺生物碱
27	22.37	$C_{16}H_{29}NO$	252.232 2	252.232 1	−0.397	*N*-isobutyl-2*E*,4edodecadienamide	179.142 8，151.116 3	b	C 型酰胺生物碱
28	23.90	$C_{23}H_{31}O_3N$	370.237 6	370.237 6	0	荜茇酰胺 B	285.148 2，257.143 2	b	A 型酰胺生物碱
29	25.40	$C_{24}H_{35}NO_3$	386.268 7	386.268 9	0.518	13-(1,3-benzodioxol-5-yl)-*N*-(2-methylpropyl)-(2*E*,4*E*)-tridecadienamide	313.223 3，285.002 2	b	B 型酰胺生物碱
30	25.50	$C_{25}H_{33}NO_3$	396.253 3	396.253 3	−0.051	piperchabamide C	311.114 5，283.551 4	b	A 型酰胺生物碱
31	26.25	$C_{25}H_{35}NO_3$	398.269 6	398.269 0	−1.581	(2*E*,12*E*)-*N*-13-(3,4-methylene-dioxyphenyl tridecadienoyl)-piperidine	313.226 6，285.600 3	b	A 型酰胺生物碱
32	26.40	$C_{18}H_{35}ON$	282.279 1	282.279 1	0	2-tetradecenamide,*N*-(2-methylpropyl)-,(*E*)-	282.279 1	b	C 型酰胺生物碱
33	26.97	$C_{20}H_{35}ON$	306.279 1	306.279 1	−0.131	(2*E*,4*E*,10*Z*)-*N*-isobutylhexadeca -2,4,10-trienamide	233.012 3，205.195 5	b	C 型酰胺生物碱
34	27.50	$C_{26}H_{37}NO_3$	412.284 6	412.284 6	−0.049	brachystamide B	135.001 1，339.078 8	b	B 型酰胺生物碱
35	28.70	$C_{22}H_{37}ON$	332.294 7	332.294 7	0	未知	231.113 3，259.110 1，121.032 2	b	C 型酰胺生物碱
36	28.95	$C_{21}H_{35}ON$	318.279 1	318.279 1	−0.126	(2*E*,4*E*,10*E*)-1-(1-piperidinyl)-2,4,10-hexadecatrien-1-one	205.046 6	b	D 型酰胺生物碱
37	29.10	$C_{27}H_{37}NO_3$	424.284 6	424.284 6	0	未知	339.129 9，311.602 2	b	A 型酰胺生物碱
38	29.70	$C_{21}H_{37}NO$	320.294 7	320.294 7	0	(2*E*,4*E*)-1-(1-piperidinyl)-2,4-hexadecadien-1-one	235.226 6，207.154 6	b	D 型酰胺生物碱
39	32.21	$C_{23}H_{39}NO$	346.310 4	346.310 4	−0.116	(2*E*,4*E*,12*E*)-1-(1-piperidinyl)-2,4,12-octadecatrien-1-one	233.665 1，261.012 2	b	D 型酰胺生物碱
40	32.60	$C_{22}H_{39}NO$	334.310 5	334.310 4	−0.299	(2*E*,4*E*,12*Z*)-*N*-(2-methylpropyl)octadeca-2,4,12-trienamide	121.003 3，109.100 2	b	C 型酰胺生物碱
41	32.70	$C_{23}H_{41}NO$	348.326 1	348.326 0	−0.258	(2*E*,4*E*)-1-(1-piperidinyl)-2,4-octadecadien-1-one	263.014 4，235.633 3	b	D 型酰胺生物碱
42	32.71	$C_{23}H_{41}ON$	348.325 0	348.326 0	2.871	1-(octadeca -2*E*,4*E*-dienyl) piperidine	263.023 3，235.611 1	b	D 型酰胺生物碱
43	32.85	$C_{25}H_{45}NO$	376.357 4	376.357 3	−0.239	piperidine，1-(1-oxo-2,4-eicosadienyl)-，(*E*,*E*)-	291.104 4，263.886 6	b	D 型酰胺生物碱
44	33.07	$C_{24}H_{41}ON$	360.326 3	360.326 0	−0.833	未知	287.001 1，259.331 1	b	C 型酰胺生物碱
45	34.01	$C_{24}H_{45}ON$	364.357 4	364.357 3	−0.247	*N*-isobutyleicosa-*trans*-2-*trans*-4-dienamide	291.104 4，263.001 1	b	C 型酰胺生物碱
46	35.40	$C_{26}H_{47}NO$	390.373 0	390.373 0	−0.103	(2*E*,4*E*,16*Z*)-*N*-(2-methylpropyl)-2,4,16-docosatrienamide	317.229 9，289.065 5	b	C 型酰胺生物碱

注：*表示与对照品比对。a 为山柰，b 为荜茇。

表 3　负离子模式下消积洁白丸非挥发性成分鉴定结果

峰号	保留时间/min	分子式	*m/z* 实际值	*m/z* 理论值	误差($\times10^{-6}$)	名称	二级碎片 *m/z*	归属	类型
1*	1.78	$C_7H_6O_5$	169.014 2	169.014 2	0.276	没食子酸	169.014 0, 125.024 2, 97.028 0, 150.969 4	c	有机酸
2	2.37	$C_{13}H_{16}O_{10}$	331.066 2	331.067 1	2.628	一-*O*-没食子酰基葡萄糖	169.005 2, 125.223 6	c	有机酸
3*	2.73	$C_{15}H_{14}O_7$	305.066 6	305.066 7	0.249	没食子儿茶素	125.024 2, 179.035 4, 137.023 7, 165.016 3	c	黄烷-3-醇
4	3.70	$C_{30}H_{26}O_{12}$	577.134 3	577.135 1	1.472	B 型二聚体原花青素	407.075 9, 289.076 0, 125.022 5	c	黄酮苷
5*	3.95	$C_{16}H_{18}O_9$	353.087 9	353.087 8	−0.212	绿原酸	191.663 3, 179.056 6	a	有机酸
6	3.99	$C_7H_6O_3$	137.024 4	137.024 4	0.127	水杨酸	137.024 4	c	有机酸
7*	4.05	$C_{15}H_{14}O_6$	289.071 6	289.071 8	0.558	儿茶素	109.030 2, 203.070 9, 125.026 0, 179.034 9	c	黄烷-3-醇
8	4.39	$C_{33}H_{40}O_{21}$	771.198 8	771.198 9	0.170	aescuflavoside A	625.147 1, 446.084 5, 299.019 3, 300.027 5	c	黄酮苷
9	4.82	$C_{34}H_{42}O_{21}$	785.214 8	785.214 6	−0.279	isorhamnetin-3-*O*-sophoroside-7-*O*-rhamnoside	639.156 2, 314.042 8	c	黄酮苷
10	5.01	$C_{33}H_{40}O_{20}$	755.204 6	755.204 0	−0.772	山柰酚-3-*O*-槐糖-7-*O*-鼠李糖苷	609.145 4, 284.031 3, 431.097 3	c	黄酮类
11	5.28	$C_{27}H_{30}O_{16}$	609.146 1	609.146 1	0.013	槲皮素-3-*O*-葡萄糖-7-*O*-鼠李糖苷	271.024 4, 301.034 8, 447.094 0, 463.079 2	c/a	黄酮苷
12	5.41	$C_{27}H_{30}O_{17}$	625.140 2	625.141 0	1.316	槲皮素-3,7-二-*O*-葡萄糖苷	301.034 2, 463.087 5	c	黄酮苷
13	5.71	$C_{33}H_{40}O_{19}$	739.208 5	739.209 1	0.814	kaempferol 3-rutinoside 7-rhamnoside	593.150 8, 284.031 0, 255.026 9	c	黄酮苷
14*	5.75	$C_9H_8O_3$	163.040 1	163.040 1	−0.200	对香豆酸	119.050 2	c	有机酸
15	5.76	$C_{27}H_{30}O_{16}$	609.145 6	609.146 1	0.834	quercetin 3-*O*-rutinoside	301.035 5, 271.025 5, 151.003 1	a	黄酮苷
16	5.80	$C_{28}H_{32}O_{16}$	623.161 0	623.161 8	1.216	异鼠李素-3-*O*-葡萄糖-7-*O*-鼠李糖苷	300.999 9, 315.049 0, 461.108 7	a	黄酮苷
17	5.85	$C_{34}H_{42}O_{20}$	769.219 6	769.219 7	0.087	isorhamnetin 3-rutinoside 4′-rhamnoside	315.053 5, 623.160 2	c	黄酮苷
18*	6.06	$C_{27}H_{30}O_{16}$	609.146 1	609.146 1	0.013	芦丁	300.025 9, 271.021 7, 212.998 5	c	黄酮苷
19	6.20	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.151 0	593.151 2	0.326	kaempferol, 3-(*O*-rhamnosylglucoside)	447.087 5, 285.033 6	c	黄酮苷
20*	6.21	$C_{10}H_{10}O_4$	193.050 6	193.050 6	0.166	阿魏酸	193.050 5, 178.025 5,134.036 7, 133.028 6	a	有机酸
21*	6.22	$C_{14}H_6O_8$	300.999 0	300.999 0	−0.032	鞣花酸	257.008 8, 283.994 1, 185.023 4, 145.028 7	c	有机酸
22	6.30	$C_{21}H_{20}O_{12}$	463.088 2	463.088 1	−0.002	槲皮素-7-*O*-葡萄糖苷	300.027 3, 271.025 2	c	黄酮苷
23	6.40	$C_{28}H_{32}O_{16}$	623.161 7	623.161 8	0.093	异鼠李素-3-芸香糖苷	477.103 1, 315.051 4, 300.027 1	c	黄酮苷
24*	6.41	$C_{21}H_{20}O_{12}$	463.088 1	463.088 2	0.214	异槲皮苷	301.034 7, 271.024 0, 151.004 9	c	黄酮苷
25*	6.72	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.151 0	593.151 2	0.326	山柰酚-3-*O*-芸香糖苷	285.040 5, 257.045 5, 227.035 0	c	黄酮醇
26	7.10	$C_{28}H_{32}O_{17}$	639.156 0	639.156 7	1.052	异鼠李素-3,7-*O*-己糖苷	477.101 7, 315.050 8	c	黄酮苷
27	7.20	$C_{22}H_{22}O_{12}$	477.103 4	477.103 8	0.942	异鼠李素-3-*O*-葡萄糖苷	314.042 2, 271.024 5	c	黄酮苷
28	7.50	$C_{21}H_{20}O_{11}$	447.092 7	447.093 3	1.308	槲皮素-7-*O*-鼠李糖苷	301.034 8, 151.004 1	c	黄酮苷
29*	7.80	$C_{21}H_{18}O_{11}$	445.076 9	445.077 6	1.650	黄芩苷	269.044 2	c	黄酮苷
30	9.10	$C_{21}H_{20}O_{10}$	431.098 3	431.098 4	0.162	kaempferol-7-rhamnoside	285.033 0, 257.003 3,151.332 2	c	黄酮苷
31*	9.14	$C_{15}H_{10}O_7$	301.035 3	301.035 4	0.232	槲皮素	151.033 7, 107.013 9, 178.997 5, 149.024 4, 121.028 9	c/a	黄酮醇
32	9.20	$C_{22}H_{22}O_{11}$	461.108 5	461.108 9	0.943	异鼠李素-鼠李糖苷	315.050 8, 299.018 9, 271.024 0	c	黄酮苷
33*	9.23	$C_{22}H_{20}O_{11}$	459.093 2	459.093 3	−0.001	汉黄芩苷	267.331 1, 283.267 0	a	黄酮苷
34	10.10	$C_{33}H_{22}O_{11}$	593.108 8	593.108 9	0.227	isorhamnetin rhamnoside	315.003 3	c	黄酮醇
35	10.11	$C_{30}H_{26}O_{13}$	593.129 8	593.130 1	0.445	银椴苷	447.086 6, 285.021 6	c	黄酮苷
36*	10.29	$C_{15}H_{10}O_5$	269.045 5	269.045 5	0.174	芹菜素	151.097 5, 117.034 6	a	黄酮类
37*	10.55	$C_{15}H_{10}O_6$	285.040 0	285.040 5	1.618	山柰酚	285.040 4	a	黄酮
38*	10.81	$C_{16}H_{12}O_7$	315.050 8	315.051 0	0.717	异鼠李素	300.027 2, 271.024 5, 151.003 1	c	黄酮醇
39	11.10	$C_{19}H_{18}O_8$	373.092 5	373.092 9	1.047	黄芩黄酮Ⅱ	285.004 5, 358.068 6	c	黄酮

注：* 表示与对照品比对。a 为山柰，c 为沙棘。

2.3　裂解规律研究

2.3.1　黄酮及黄酮苷类　该类化合物在消积洁白丸中数量较多，主要来源于山柰和沙棘，包括黄酮苷元和含糖基的黄酮苷，其中黄酮苷多见丢失糖基的苷元碎片离子以及环断裂产生的碎片离子，该类化合物在 MS 裂解过程中容易发生脱糖基、脱水、脱环的逆狄尔斯-阿尔德反应（RDA），以及 CO、CO_2、CHO 等一些中性分子丢失[9]。峰 31 在负离子模式下准分子离子峰为 *m/z* 301.035 3（$C_{15}H_{10}O_7$），其特征二级碎片离子有 *m/z* 151.001 0［M-H-RDA^{1,3} B］$^-$、178.997 5［M-H-RDA^{1,4} A］$^-$、107.221 1［M-H-RDA^{1,3} B-CO_2］$^-$、121.028 9［M-H-RDA^{1,3} A-CO］$^-$，均为槲皮素的特征碎片。结合数据库、文献［10］及对照品，鉴定该化合物为槲皮素，裂解规律见图 3。峰 25 在负离子模式下准分子离子峰为 *m/z* 593.151 0（$C_{27}H_{30}O_{15}$），发生糖苷键断裂失去 2 个鼠李糖基后丢失 CO 和 CH_2O，得到 *m/z* 285.040 5［M-H-2Rha］$^-$，257.040 5［M-H-2Rha-CO］$^-$、227.035 0［M-H-2Rha-CO-CH_2O］$^-$，结合数据库及对照品，鉴定该化合物为山柰酚-3-*O*-芸香糖苷，裂解规律见图 4。

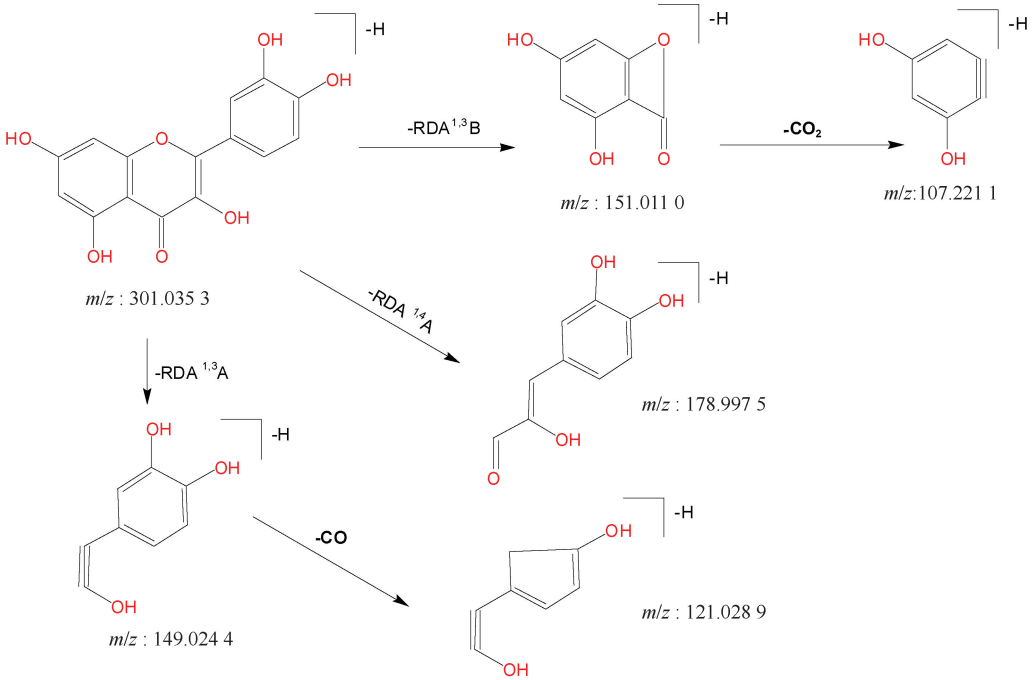


图 3　槲皮素裂解规律

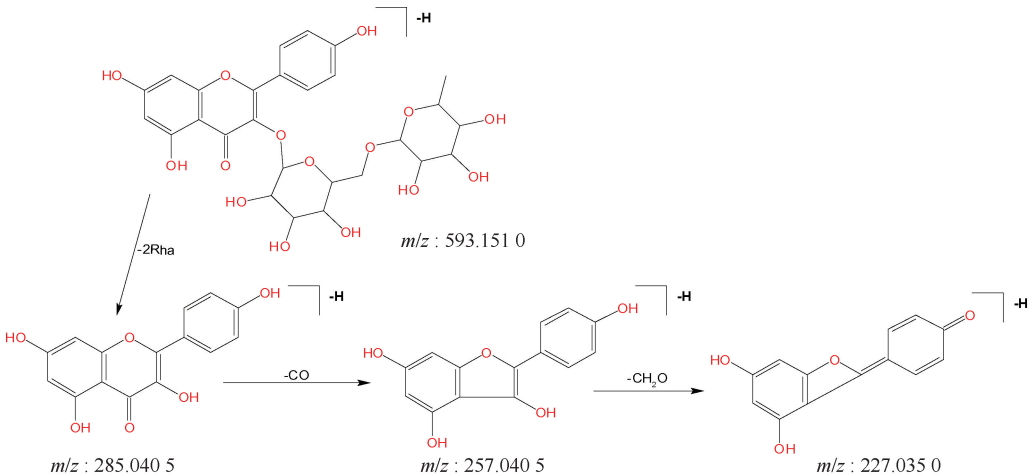


图 4　山柰酚-3-*O*-芸香糖苷裂解规律

2.3.2　黄烷醇类　该类化合物主要来源于山柰和沙棘，包括黄烷-3-醇类，多见丢失糖基的苷元碎片离子以及环断裂产生的碎片离子，在 MS 裂解过程中容易发生 A 环丢失 CO_2、B 环丢失 C_2H_2O，此外^{1,4}A$^-$、^{1,3}A$^-$、^{1,2}A$^-$和［M-H-B ring］$^-$是特征性碎片离子[11]。峰 3 在负离子模式下准分子离子峰为 *m/z* 305.066 6（$C_{15}H_{14}O_7$），特征二级碎片离子有 *m/z* 125.024 2［M-H-^{1,4} B］$^-$、179.035 4［M-H-B ring］$^-$、137.023 7［M-H-^{1,3}B］$^-$、165.016 3［M-H-^{1,2}B］$^-$，均为没食子儿茶素的特征碎片离子。结合数据库、文献［11］及对照品，鉴定该化合物为没食子儿茶素，裂解规律见图 5。

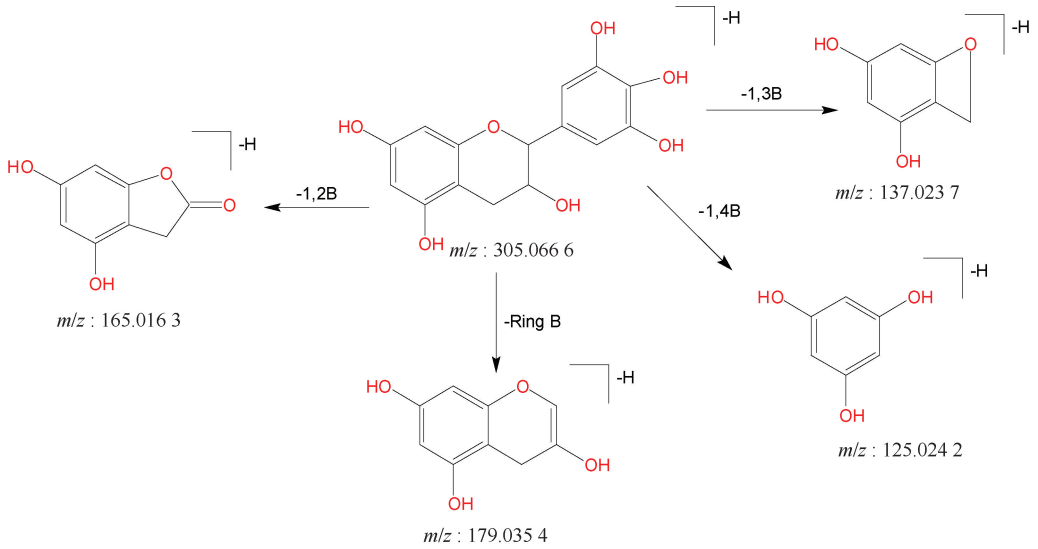


图 5 没食子儿茶素裂解规律

2.3.3 有机酸类 该类化合物主要来源于山柰和沙棘，其基本结构为酚羟基取代的芳香环、丙烯酸、脂肪酸等，在负离子模式下易丢失 H_2O 和 COOH，且易在羰基处断裂形成碎片离子[9]。峰 5 在负离子模式下准分子离子峰为 *m/z* 353.087 9（$C_{16}H_{18}O_9$），二级裂解产生 *m/z* 191.663 3［M-H-$C_9H_6O_3$］$^-$、179.056 6［M-H-$C_7H_{10}O_5$］$^-$碎片离子，结合数据库、文献［12］及对照品，鉴定该化合物为绿原酸，裂解规律见图 6。

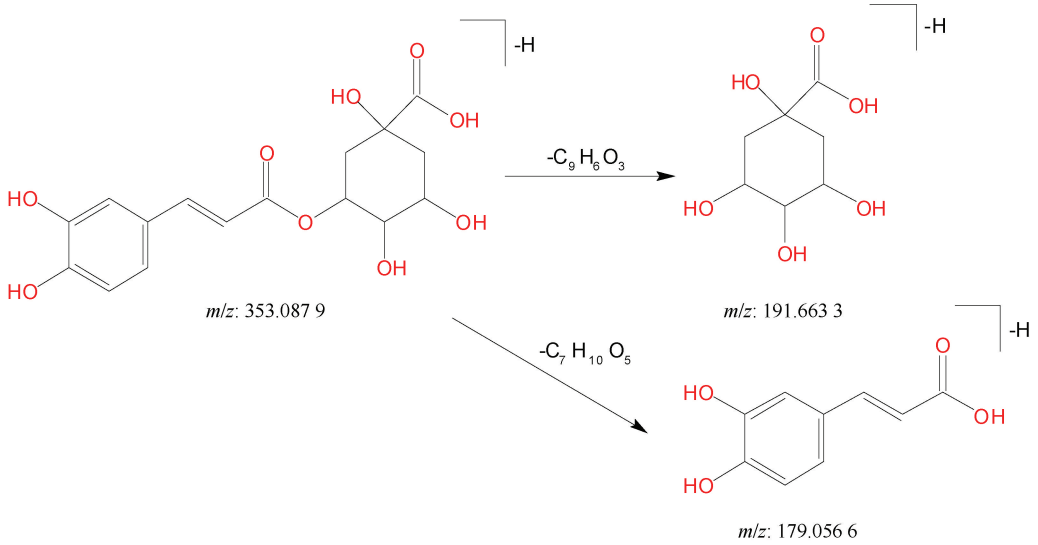


图 6 绿原酸裂解规律

2.3.4 哌啶类生物碱 该类化合物是以哌啶环为母体结构的生物碱，由赖氨酸衍生而来，主要来源于荜茇。荜茇生物碱由脂肪酸和胺组成，其中脂肪酸的差异集中在末端结构（亚甲二氧基苯基和正戊基），胺由哌啶、异丁胺或吡咯组成。根据脂肪酸和胺的差异，可将生物碱主要分为 5 类，分别为 Type A、Type B、Type C、Type D、Type E 型，结构见图 7，其典型断裂发生在酰胺键上，可根据其断裂形成的碎片离子来判断基团的结构。峰 16 在正离子模式下准分子离子峰为 *m/z* 286.143 7（$C_{17}H_{19}NO_3$），二级裂解产生 *m/z* 201.054 5［M+H-$C_5H_{11}N$］$^+$、173.059 0［M+H-$C_6H_{11}ON$］$^+$碎片离子，结合数据库、文献［13］及对照品，鉴定该化合物为胡椒碱，裂解规律见图 8。与 Type A 型结构相比，Type B 型丢失酰胺部分为异丁胺（$C_4H_{11}N$，73.088 6 Da）或甲酰基异丁胺（$C_5H_{11}NO$，101.083 5 Da），脂肪酸端断裂模式类似。峰 24 在正离子模式下准分子离子峰为 *m/z* 358.237 6（$C_{22}H_{31}O_3N$），二级裂解产生 *m/z* 285.149 6［M+H-$C_4H_{11}N$］$^+$、257.003 1［M+H-$C_5H_{11}NO$］$^+$碎片离子，结合数据库及文献［14］报道，推测该化合物为荜茇酰胺 D，裂解规律见图 9。

4 讨论与结论

蒙药消积洁白丸对慢性萎缩性胃炎具有显著的临床疗效，副作用较少，依从性较高。本研究首次采用 UHPLC-Q-TOF-MS 和 GC-MS 技术对该药化学成分进行分析，通过 LC-MS 共鉴定出 85 种化学成分，其中生物碱类最丰富，其次

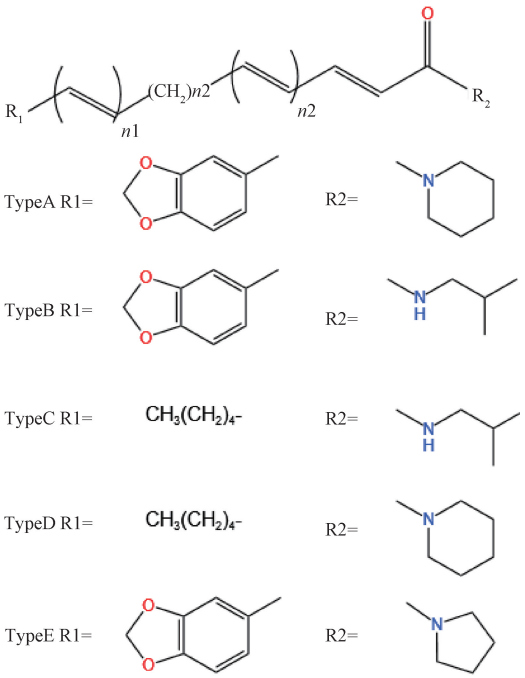


图 7 苣荬生物碱 Type A～E 型结构

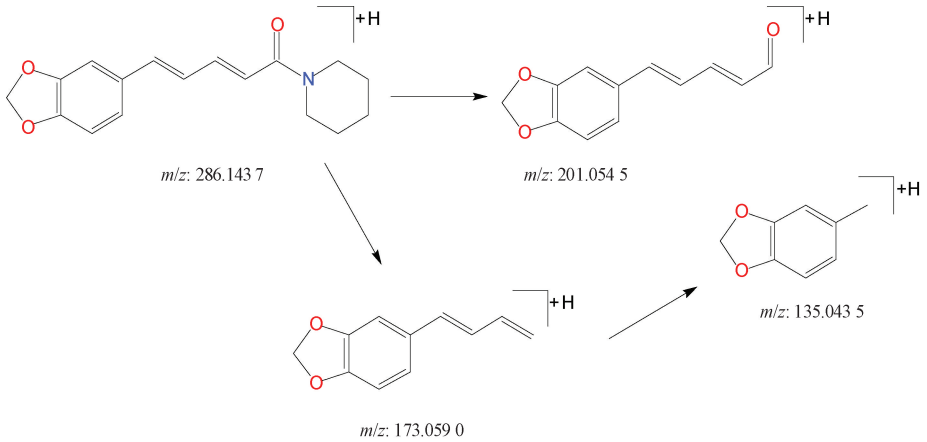


图 8 胡椒碱裂解规律

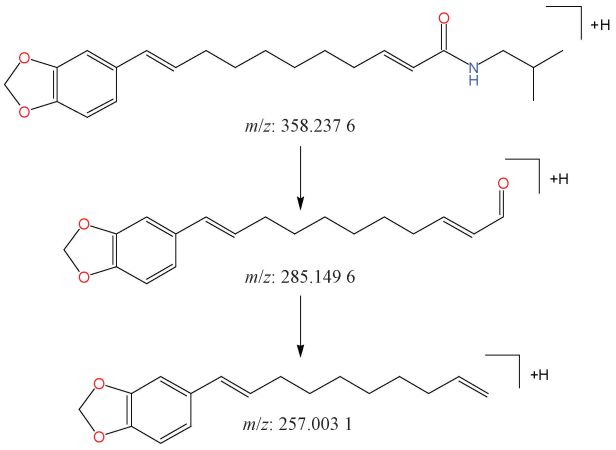


图 9 苣荬酰胺 D 裂解规律

为黄酮和有机酸类，包括黄酮类 32 种、生物碱类 40 种、有机酸类 7 种及其他类 5 种。黄酮类化合物槲皮素等作为天然抗氧化剂，通过抑制亚硝酸盐和羟基自由基的摄取保护胃黏膜[15]，激活焦亡途径抑制胃癌细胞增殖迁移，延缓胃癌进展[16]；生物碱类（如胡椒碱）具有明显的抗肿瘤活性，通过提高胃癌细胞活性氧和丙二醛水平，下调谷胱甘肽过氧化物酶表达，诱导胃癌细胞发生铁死亡[17]。通过 GC-MS 共鉴定出 34 种挥发性成分，其中含量较高的为对甲氧基肉桂酸乙酯，具有显著的抗炎、抗肿瘤、调节免疫作用[18-19]。但仍存在以下不足：与植物药比较，矿物药来源复杂，鉴定难度较大，故方中万年灰、紫硇砂未建立有效的测定方法；沙棘多糖类成分对调节消化系统疾病具有显著的药理活性[20]，但由于其结构复杂，未建立鉴定方法，后期还需要进一步建立有效的测定手段。

综上所述，本研究首次基于质谱技术对消积洁白丸进行化学成分研究，其活性成分药理作用与胃癌前病变机制的相关性较高[21]，但仍有待进一步明确，并且该方法快速

准确，可为该制剂药效物质、活性成分等方面研究提供科学依据。

参考文献：

[1] Gullo I, Grillo F, Mastracci L, *et al*. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes[J]. *Pathologica*, 2020, 112(3): 166-185.

[2] Correa P. A model for gastric cancer epidemiology[J]. *The Lancet*, 1975, 306(7924): 58-60.

[3] Katai H, Ishikawa T, Akazawa K, *et al*. Five-year survival analysis of surgically resected gastric cancer cases in Japan: a retrospective analysis of more than 100, 000 patients from the nationwide registry of the Japanese gastric cancer association (2001-2007)[J]. *Gastric Cancer*, 2018, 21(1): 144-154.

[4] Dinis-Ribeiro M, Areia M, De Vries A, *et al*. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE), European helicobacter study group (EHSG), European society of pathology (ESP), and the sociedade portuguesa de endoscopia digestiva (SPED)[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(1): 74-94.

[5] Bai L, Fu M. Traditional mongolian medicine: past, present and future[J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(3): 343-344.

[6] 特日格乐，乌 兰. 蒙药复方查干乌日勒联合维酶素片治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效观察[J]. 中国民族医药杂志，2018，24(5)：16-17.

[7] 白小文，宝日勒岱. 蒙药查干乌日勒丸、阿那日-14 味散、通拉嘎-5 味丸联合治疗慢性萎缩性胃炎的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘，2018，18(21)：157；168.

[8] 佟小风，蒋栓柱. 蒙药查干乌日勒对慢性萎缩性胃炎血清-PG、G-17-影响的临床研究[J]. 中国民族医药杂志，2022，28(10)：10-12.

[9] 崔琳琳，包永睿，王 帅. UPLC-Q-TOF-MS/MS 快速鉴定补肺健脾方的化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(9)：184-193.

[10] 丁丽娜，邱亦亦，束 彤. 超高效液相色谱-质谱联用技术解析沙棘果超临界 CO_2 萃取物中黄酮类天然产物结构[J]. 食品科学，2019，40(18)：273-280.

[11] 刘国强，董 静，王 弘. 4 种儿茶素类化合物电喷雾质谱裂解规律的研究[J]. 高等学校化学学报，2009，30(8)：1566-1570.

[12] 马文娟，姚广哲，贾 琪. UPLC-Q-TOF-MS/MS 法定性分析淫羊藿中的化学成分[J]. 中药材，2019，42(7)：1554-1559.

[13] 张 弘，张慧文，张 晨. 基于 UPLC-Q-Exactive-MS 技术鉴定蒙药茹茨的化学成分[J]. 中南药学，2023，21(2)：442-448.

[14] 廖翠平，额尼日勒，高 雅. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的蒙药茹茨成分分析[J]. 中华中医药杂志，2023，38(5)：2122-2129.

[15] Speisky H, Arias-Santé M F, Fuentes J. Oxidation of quercetin and kaempferol markedly amplifies their antioxidant, cytoprotective, and anti-inflammatory properties[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(1): 155.

[16] 荣 耀，刘松华，唐明政，等. 槲皮素激活焦亡途径抑制胃癌细胞增殖和迁移的机制研究[J]. 中国肿瘤临床，2023，50(20)：1033-1039.

[17] 刘 红，邓舒烨，成 桃，等. 茹茨酰胺抗肿瘤研究进展[J]. 中药材，2023，46(4)：1054-1058.

[18] Elshamy A I, Mohamed T A, Essa A F, *et al*. Recent advances in kaempferia phytochemistry and biological activity: a comprehensive review[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2396.

[19] Rychlicka M, Rot A, Gliszczyńska A. Biological properties, health benefits and enzymatic modifications of dietary methoxylated derivatives of cinnamic acid[J]. *Foods*, 2021, 10(6): 1417.

[20] Qin Q O, Liang Y, Liu R. Sea buckthorn polysaccharide ameliorates colitis[J]. *Nutrients*, 2024, 16(9): 1280.

[21] Kim J, Park C, Kim K H, *et al*. Single-cell analysis of gastric pre-cancerous and cancer lesions reveals cell lineage diversity and intratumoral heterogeneity[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2022, 6(1): 1-11.