

蒙药蓝盆花乙醇提取物的血清药物化学研究^Δ

马飞翔*, 薛培凤#, 韩盟帝, 王媛媛(内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)21-2953-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.21.17

摘要 目的:初步探讨蒙药蓝盆花乙醇提取物在大鼠体内的血中移行成分,为阐明该药的药效物质基础提供参考。方法:将10只大鼠随机分成给药组(以生药量计为0.3 g/100 g)和空白组(0.5%羧甲基纤维素钠溶液),每组5只,灌胃给药,给药量均为2 mL/100 g,早、晚8:00各给药1次,连续给药3 d。末次给药30 min后,肝门静脉取血,经有机溶剂沉淀法分别制得含药血清和空白血清样品。以蓝盆花原药材为对照,采用超高效液相色谱-串联质谱法进行测定,通过比较3种样品的化学成分差异,再结合化合物对照品和文献数据,鉴定蓝盆花乙醇提取物灌胃后大鼠体内的血中移行成分。结果:共发现了39个血中移行成分,其中原型成分17个、代谢成分22个,原型成分主要为黄酮类及苯丙酸类,在大鼠体内多发生甲基化、硫酸化与葡萄糖醛酸化等反应。结论:初步确定了大鼠灌胃蓝盆花乙醇提取物后的入血成分,为该药材进一步的体内代谢研究奠定了基础。

关键词 蓝盆花;血清药物化学;超高效液相色谱-串联质谱法;血中移行成分;大鼠

Study on Serum Pharmacochemistry of Ethanol Extract from Mongolia Medicine *Scabiosa comosa*

MA Feixiang, XUE Peifeng, HAN Mengdi, WANG Yuanyuan (School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To preliminarily investigate the constituents absorbed into the blood of ethanol extract from Mongolia medicine *Scabiosa comosa* in rats, and to provide reference for clarifying the effective substance basis of the medicine. METHODS: Ten rats were randomly divided into administration group (0.3 g/100 g by crude drug) and blank group (0.5% CMC-Na solution), with 5 rats in each group. They were given relevant medicine intragastrically 2 mL/100 g, at 8:00 morning and evening, for consecutive 3 d. 30 min after last administration, blood samples were collected from hepatic portal vein. The containing serum samples and blank serum samples were prepared by organic solvent precipitation. UPLC-MS/MS method was adopted by using *S. comosa* as control. Through comparing chemical components of 3 kinds of samples, constituents of ethanol extract from *S. comosa* in rats after intragastric administration were identified on the basis of compound control and literature data. RESULTS: Totally 39 constituents absorbed into blood were found, of which 17 were prototype components and 22 related metabolites. The prototype components were mainly flavonoids and phenylpropionic acid. Methylation, sulfation and glucose

[2] 陈芳,汪毅.苗药黑骨藤的研究及开发应用[J].中国民族民间医药,2009,19(1):6-7.

[3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草·苗药卷[M].贵阳:贵州科技出版社,2005:526-527.

[4] 张援虎,杨亚婷,陈东林,等.黑龙骨化学成分的研究[J].中草药,2006,37(3):345-347.

[5] 胡英杰,木全章.滇杠柳的化学成分[J].云南植物研究,1989,11(4):465-470.

[6] 甘秀海,周欣,赵超,等.黑骨藤化学成分的研究[J].中草药,2009,40(5):708-710.

[7] 赵珊,张宝,熊丹丹,等.苗药黑骨藤的化学成分研究[J].中草药,2017,48(8):1513-1518.

[8] 刘育辰,金文渊,刘刚,等.苗药黑骨藤石油醚部位化学成

分研究[J].中药材,2018,41(7):1623-1626.

[9] 王芦笛,杨维,李鹏飞,等.香加皮的化学成分及主要毒性研究进展[J].国际药学研究杂志,2016,43(6):1067-1075.

[10] NISHIZAWA M, IZUHARA R, KANEKO K, et al. 5-Lipoxygenase inhibitors isolated from gardeniae fructus[J]. *Chem Pharm Bull(Tokyo)*, 1988, 36(1):87-95.

[11] 彭耀文,申兰慧,王丽,等.液相色谱-四级杆-飞行时间质谱联用技术在药物分析中的应用[J].中南药学,2015,13(9):962-965.

[12] 夏爱军,李玲,董昕,等. UPLC-Q-TOF-MS技术应用于中药旱莲草化学成分研究[J].解放军药学学报,2012,28(5):404-407.

[13] 巩仔鹏,熊荻菲菲,李梅,等.羊耳菊有效组分化学成分分析[J].安徽农业科学,2017,45(29):131-133,152.

[14] 王霞,杨建,宋菲,等.苗药黑骨藤中咖啡酰基奎宁酸类部位对人类风湿性关节炎成纤维样滑膜细胞MH7A增殖及炎症因子分泌的影响[J].中国药房,2017,28(28):3949-3951.

(收稿日期:2018-04-23 修回日期:2018-08-31)

(编辑:林静)

Δ 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金资助项目(No.2015MS0823);内蒙古自治区“草原英才”工程项目(No.内组通字[2014]27号)

* 实验员,硕士。研究方向:中蒙药药效物质基础及新药研发。电话:0471-66531786。E-mail:15047830235@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:中蒙药药效物质基础及质量控制。电话:0471-66531746。E-mail:xpfdc@vip.sina.com

aldehyde reactions were observed in rats. CONCLUSIONS: The constituents into the blood of ethanol extract from *S. comosa* in rats are confirmed preliminarily after intragastric administration, which lay a foundation for further metabolism study *in vivo*.

KEYWORDS *Scabiosa comosa*; Serum pharmacochimistry; UPLC-MS/MS; Constituents absorbed into the blood; Rats

蓝盆花的蒙药名为“陶森-陶日莫”,又称蒙古山萝卜,是来源于川续断科(Dipsacaceae)植物窄叶蓝盆花(*Scabiosa comosa* Fisch. ex Roem. et Schult)和华北蓝盆花(*Scabiosa tschiliensis* Grunning)的干燥花序,为蒙药专用品种之一^[1]。该药具有清热、清“协日”之功效,蒙医临床用于治疗肝火头痛、发烧、肺热咳嗽、黄疸等病,可单用也可配方使用^[2]。目前,从蓝盆花的花序中分离鉴定了37个化学成分^[3-7],其中本课题组共分离得到22个化合物^[8],并建立了该药材的特征图谱及7个成分的含量测定方法^[9],总结发现主要含有黄酮类(木犀草素与芹菜素及其氧苷类)、苯丙酸类(绿原酸及异绿原酸类)与环烯醚萜类(马钱素、獐牙菜苷等)化合物,这3类成分是蒙药蓝盆花及其同属植物中含有的主要化学成分类型,且具有较强的药理活性^[10-11]。但该药化学成分在体内的变化尚不明确,导致该药的有效成分模糊不清,质量控制难以把握。鉴于此,本课题组利用血清药物化学方法^[12],对蓝盆花提取物灌胃后大鼠血中移行成分进行初步研究,为其药效物质基础的进一步研究开发提供依据。

1 材料

1.1 仪器

Dionex UltiMate 3000 快速超高效液相色谱仪(包括双三元梯度泵、自动进样器、在线脱气机、柱温箱、进样恒温箱)、Q-Exactive 组合型四级杆/静电场轨道阱高分辨质谱仪(包括电喷雾离子源、Analyst QS2.0 数据处理系统)均购自美国 Thermo Fisher 公司;TDZ5-WS 台式低速离心机(湖南赫西仪器装备有限公司);MX-S 旋涡混合器(美国 Scilogex 公司);HX-2D 氮气吹干仪(恒信科技有限公司);3-18K 高速温控离心机(德国 Sigma 公司)。

1.2 药品与试剂

蓝盆花药材购自安国路通中药饮片有限公司(批号:150301),由内蒙古医科大学药学院乔俊缠教授鉴定为华北蓝盆花(*Scabiosa tschiliensis* Grunning)的干燥花序;奎宁酸(批号:SH17071211)、绿原酸(批号:SH17050201)、秦皮乙素(批号:SH17053218)、咖啡酸(批号:SH17051207)、木犀草苷(批号:SH16070401)、野漆树苷(批号:SH0977)、异绿原酸 B(批号:wkq16040902)、异绿原酸 A(批号:SH17092212)、大波斯菊苷(批号:SH17102501)、异绿原酸 C(批号:SH17120111)、木犀草素(批号:SH16041006)、芹菜素(批号:SH17032405)、香叶木素(批号:wkq16080501)对照品均购自北京赛百草科技有限公司,纯度:均 $\geq 98\%$;异荭草素对照品(本实验室自制,批号:20160018,纯度: $\geq 98\%$);乙腈、甲醇为色谱纯,甲酸、乙醚等试剂为

分析纯,水为娃哈哈纯净水。

1.3 动物

SPF 级健康 Wistar 大鼠 10 只,♂,体质量(200±20)g,购自内蒙古大学实验动物研究中心,实验动物生产许可证号:SCXK(蒙)2016-001。

2 方法与结果

2.1 蓝盆花药液的制备

取蒙药蓝盆花药材 500 g,以 12 倍量 70% 乙醇加热回流提取 3 次,每次 2.5 h,合并 3 次滤液,减压浓缩至无醇味,进行冷冻干燥,得蓝盆花冻干粉。用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶液溶解冻干粉,制成 0.05 g/mL(相当于蓝盆花生药量 0.15 g)的灌胃药液,放入 4 ℃ 冰箱中保存,使用前超声(功率 250 W,频率 40 kHz)30 min 混合均匀,即得。

2.2 空白血清和含药血清的制备及处理

2.2.1 血清样品的制备 取 Wistar 大鼠 10 只,适应性喂养 1 周后,随机分成空白组和给药组,每组 5 只。给药前 12 h 禁食、自由饮水,给药组大鼠灌胃“2.1”项下药液,空白组大鼠灌胃 0.5% CMC-Na 溶液,给药量均为 2 mL/100 g(相当于人临床等效剂量的 10 倍),连续给药 3 d,早、晚 8:00 各给药 1 次。末次给药 30 min 后,乙醚麻醉,肝门静脉取血,静置 1 h,然后在室温条件下以 3 500 r/min 离心 15 min,收集血清,将同组大鼠血清混合,即得到空白血清和含药血清样品。

2.2.2 血清样品的处理 取 1 mL 血清样品,置于具塞离心管中,加入 3 倍量乙腈,摇匀,在 20 ℃ 下以 14 360×g 离心 15 min;取上清液,在 37 ℃ 下氮气吹干,再用 100 μL 的 60% 甲醇复溶,再次在 20 ℃ 下以 14 360×g 离心 10 min,取上清液,即得到空白血清和含药血清的分析样品。

2.3 分析条件

2.3.1 色谱条件 色谱柱: COSMOSIL C₁₈(250 mm×4.6 mm, 4.6 μm);流动相:乙腈(A)-0.1% 甲酸水溶液(B);梯度洗脱(0~15 min, 5%→15% A; 15~20 min, 15%→18% A; 20~25 min, 18%→20% A; 25~50 min, 20%→28% A; 50~60 min, 28%→30% A; 60~70 min, 30%→80% A; 70~80 min, 80% A);柱温: 20 ℃;流速: 0.8 mL/min;进样量: 10 μL。

2.3.2 质谱条件 电喷雾离子化源,温度: 400 ℃;鞘气: 45 arb,辅助气: 2 arb;毛细管电压: 3.5 kV;离子传输管温度: 150 ℃;扫描模式: 全离子监测模式,采集范围: 100~1 250 Da,负离子采集;一级质谱分辨率: 70 000,二级质谱分辨率: 17 500。

2.4 蒙药蓝盆花血中移行成分鉴定

2.4.1 原型成分鉴定 取“2.2”项下含药血清样品和空白血清样品;取“2.1”项下冻干粉,60%甲醇溶解,0.45 μm 微孔滤膜滤过,取连续滤液,即得原药材样品。同时将已有的对照品分别溶解(60%甲醇),得混合对照品溶液 I (含奎宁酸、绿原酸、咖啡酸、异荭草素、野漆树苷、异绿原酸B、大波斯菊苷和木犀草素)、混合对照品 II (含秦皮乙素、木犀草苷、芹菜素、香叶木素)和混合对照品 III (含异绿原酸A和异绿原酸C)。将上述溶液均按“2.3”项下分析条件分别进样,记录图谱。根据蓝盆花药材样品、含药血清样品及对照品图谱情况,使用精确相对分子质量与分子碎片峰寻找,并结合相对色谱保留时间与质谱二级碎片信息进行指认,无对照品的原型成分通过与文献报道的质谱二级碎片信息进行比对指认。结果,最终共鉴定出17个原型成分,分别为奎宁酸(1)、绿原酸(2)、秦皮乙素(3)、咖啡酸(4)、异荭草素(5)、木犀草苷(6)、野漆树苷(7)、异绿原酸B(8)、异绿原酸A(9)、大波斯菊苷(10)、木犀草-4'-糖苷(11)、异绿原酸C(12)、对羟基苯甲酸(13)、木犀草素(14)、芹菜素(15)、香叶木素(16)、熊果酸(17),其中编号为11、13、17的原型成分是根据文献[7,13-14]推断鉴定的,其余均是由对照品对照鉴定。通过分析发现,蓝盆花含药血清中主要含有以芹菜素、木犀草素及其氧苷为主的黄酮类化合物,以及咖啡酸、绿原酸及其相似结构化合物为代表的苯丙酸类化合物。总离子流图见图1,化合物信息见表1。

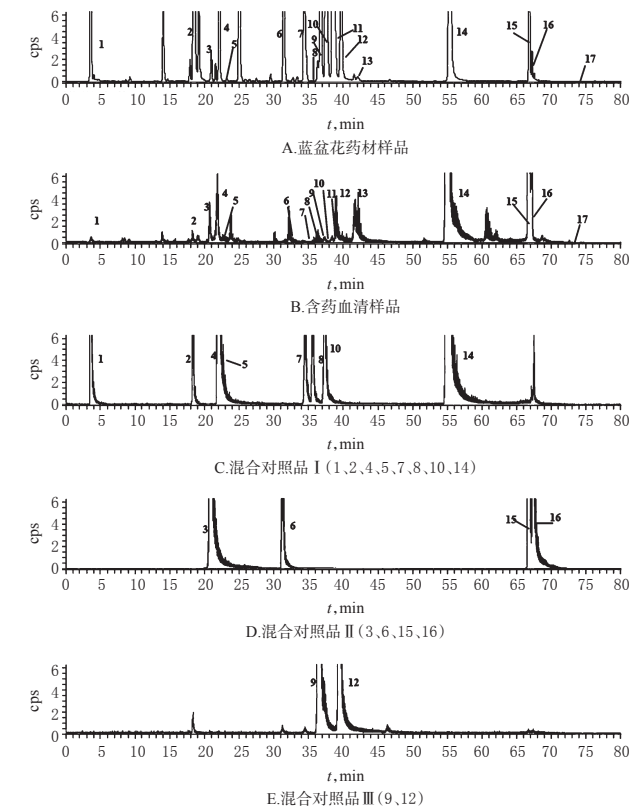


图1 总离子流图

Fig 1 Total ion current chromatograms

2.4.2 代谢途径及代谢产物推断 对于图中其余未知

表1 大鼠灌胃蓝盆花提取物血中的原型成分鉴定结果
Tab 1 Identification of prototype in the blood of rats with intragastric administration of ethanol extract from *S. comosa*

序号	名称	分子式	分子量	[M-H] ⁻	保留时间, min	离子碎片
1	奎宁酸	C ₇ H ₁₂ O ₆	192.062 8	191.055 0	3.59	191.055 5, 173.008 3, 154.997 4, 85.028 1
2	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	354.094 5	353.086 7	18.27	353.088 2, 191.055 6, 135.043 9
3	秦皮乙素	C ₈ H ₆ O ₄	178.026 0	177.018 2	20.79	177.018 5, 149.023 5, 133.028 0, 89.038 2
4	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	180.041 7	179.033 8	21.79	179.034 3, 135.044 1
5	异荭草素	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₁	448.100 0	447.092 1	24.91	447.093 5, 327.051 2, 285.040 4, 357.061 9
6	木犀草苷	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₁	448.100 0	447.084 5	31.29	447.094 8, 285.040 3, 151.002 4, 78.957 7
7	野漆树苷	C ₂₇ H ₃₈ O ₁₄	578.163 0	577.155 1	34.21	269.045 6, 117.033 3
8	异绿原酸B	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₂	516.126 2	515.118 4	34.53	353.087 7, 173.044 5, 135.044 1, 191.055 6
9	异绿原酸A	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₂	516.126 2	515.118 5	36.47	353.087 7, 191.055 4, 179.034 4, 135.044 0
10	大波斯菊苷	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₀	432.105 0	431.097 2	37.24	431.098 6, 268.037 7, 269.043 6
11	木犀草-4'-葡萄糖苷 ^[7]	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₁	448.100 0	447.092 1	38.21	447.091 5, 285.040 7
12	异绿原酸C	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₂	516.126 8	515.118 1	39.41	353.088 3, 191.055 5, 179.034 2, 135.044 0
13	对羟基苯甲酸 ^[13]	C ₇ H ₆ O ₃	138.031 1	137.023 3	41.64	137.023 3, 93.033 1, 94.036 5
14	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	286.047 1	285.039 3	54.92	285.040 7, 175.039 4, 151.002 6, 133.028 4
15	芹菜素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	270.052 2	269.044 4	66.47	269.045 6, 117.033 2, 151.002 7, 225.055 0
16	香叶木素	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	300.062 8	299.055 0	67.16	299.056 3, 284.032 9, 256.037 6, 151.002 3
17	熊果酸 ^[14]	C ₁₈ H ₁₆ O ₄	472.350 7	471.346 8	72.57	471.352 5

峰,笔者通过查阅相关的代谢产物、代谢途径与质谱裂解规律,共推断出了22个代谢产物(M1~M22),详见表2。

具体推断过程如下:

(1) 黄酮类化学成分。黄酮类化合物经灌胃给药后,多在肝及肠、胃代谢,再经肠、胃吸收,产生代谢产物,其苷类多被水解,以苷元的形式发生转化。有学者^[15-16]将木犀草素与木犀草苷灌胃大鼠,收集各时间点内的血浆、尿液、粪便,总结出木犀草素在大鼠体内多发生氧化、甲基化、葡萄糖醛酸化反应等,而木犀草苷在肠道中被水解为苷元后,发生以上反应。芹菜素在体内多产生2、3位双键还原反应,以硫酸酯、葡萄糖醛酸的形式排出体外,其裂解规律为A环掉一个或多个-CO₂等^[17]。通过以上总结与二级质谱信息对比,推测木犀草素和芹菜素主要是以甲基化反应、硫酸化反应、葡萄糖醛酸化反应及复合反应进行代谢,其代谢途径见图2。

(2) 苯丙酸类成分。苯丙酸类成分中咖啡酸的代谢产物多为甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化及其结合型产物^[19];绿原酸的代谢途径以水解、甲基化、还原及结合反应为主,且在体内多代谢成咖啡酸、奎宁酸、阿魏酸及异阿魏酸等^[19-20];异绿原酸类的代谢多分成三步,即首先水解生成单咖啡酰奎宁酸类,后续代谢途径与绿原酸和咖啡酸途径相同^[21-23]。通过以上总结与二级质谱信息对比,推测主要的苯丙酸类化合物绿原酸和咖啡酸的代谢途径如图3所示,主要是以水解与还原反应、甲基化反应、硫酸化反应及复合反应方式进行代谢。

3 讨论

在本研究中,共发现灌胃给药蓝盆花39个血中移行

表2 大鼠灌胃蓝盆花提取物后血中代谢成分测定结果

Tab 2 Metabolic components of the blood in rats with intragastric administration of ethanol extract from *S. comosa*

序号	代谢产物类型	分子式	相对分子量	[M-H] ⁻	保留时间, min	离子碎片
M1-1	木犀草素双葡萄糖醛酸化产物 ^[15]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₈	638.111 9	637.103 8	24.15	461.073 0, 285.040 6
M1-2				637.107 5	30.02	461.073 1, 285.040 7
M2	木犀草素双葡萄糖醛酸化与甲基化结合产物 ^[15]	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₈	652.127 6	651.119 1	31.88	475.088 7, 299.056 3, 284.032 9, 256.037 5
M3-1	木犀草素葡萄糖醛酸化产物 ^[15]	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	462.079 8	461.073 4	32.16	285.040 7, 175.039 2, 151.002 6, 133.028 4
M3-2				461.074 1	36.98	285.040 6, 175.023 8, 151.002 3, 133.023 1
M3-3				461.072 6	39.86	285.040 7, 175.039 1, 151.002 6, 133.028 3
M3-4				461.073 4	42.16	285.040 6, 175.038 8, 151.002 6, 133.028 4
M4-1	木犀草素葡萄糖醛酸化与甲基化结合产物 ^[15]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	476.095 5	475.090 2	39.74	299.056 2, 284.032 8
M4-2				475.088 0	40.97	299.056 4, 284.032 8
M4-3				475.087 1	42.02	299.056 2, 284.032 8
M5-1	木犀草素葡萄糖醛酸化与硫酸化结合产物 ^[15]	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₅ S	542.036 6	541.030 1	35.73	461.073 1, 285.040 6
M5-2				541.032 9	41.01	461.072 9, 285.040 7
M6	木犀草素硫酸化产物 ^[15]	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₅ S	366.004 6	364.997 0	60.75	364.997 0, 285.040 8, 151.002 5, 133.028 4
M7	木犀草素甲基化产物 ^[15]	C ₂₀ H ₁₈ O ₆	300.063 4	299.056 3	67.16	299.056 3, 284.032 9, 256.037 6, 151.002 3
M8	芹菜素双葡萄糖醛酸化产物 ^[16]	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₇	622.117 0	621.108 6	21.54	445.078 7, 269.045 7
M9	芹菜素葡萄糖醛酸化与硫酸化产物 ^[16]	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₄ S	526.041 7	525.034 0	36.31	525.034 0, 445.078 8, 269.045 7
M10	芹菜素葡萄糖醛酸化产物 ^[17]	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	446.084 9	445.076 5	38.93	269.045 7, 151.002 5
M11	芹菜素硫酸化产物 ^[17]	C ₂₁ H ₁₈ O ₆ S	350.009 6	349.002 2	61.99	349.002 2, 269.045 8, 117.033 2
M12-1	绿原酸在体内酯基位置异构化产生的异构体 ^[18]	C ₁₆ H ₁₆ O ₉	354.095 1	353.088 4	15.91	353.087 5, 191.055 5, 179.034 2, 135.044 1
M12-2				353.087 5	19.05	353.088 4, 191.055 6, 179.034 2, 173.044 6
M13-1	咖啡酸二氢化与葡萄糖醛酸化结合物 ^[21]	C ₁₇ H ₁₆ O ₁₀	358.089 4	357.083 4	10.79	137.059 7, 113.023 1, 175.023 8, 150.030 9
M13-2				357.082 8	12.06	137.059 7, 113.023 1, 175.023 8, 150.030 6
M14-1	绿原酸甲基化与葡萄糖醛酸化结合物 ^[21]	C ₁₈ H ₁₈ O ₁₅	544.142 2	543.135 7	16.15	193.050 1, 134.036 3, 173.044 9, 113.022 9
M14-2				543.136 1	18.73	173.044 7, 193.055 4, 113.023 1, 134.036 3
M14-3				543.136 9	19.96	173.044 6, 193.050 1, 113.023 1, 134.036 3
M14-4				543.134 7	22.31	173.044 6, 134.035 8, 193.055 3, 113.023 5
M15-1	咖啡酸二氢化与硫酸酯化结合物 ^[21]	C ₁₆ H ₁₆ O ₇ S	262.014 1	261.007 4	17.23	137.059 7, 181.049 9
M15-2				261.007 6	18.36	137.059 7, 181.049 9
M16	咖啡酸葡萄糖醛酸化产物 ^[21]	C ₁₇ H ₁₆ O ₁₀	356.074 4	355.067 6	18.62	179.034 2, 135.044 1, 113.023 1
M17	马尿酸 ^[20]	C ₈ H ₆ NO ₃	179.057 6	178.050 2	19.73	178.050 2, 134.060 0, 77.038 2
M18-1	咖啡酸甲基化与葡萄糖醛酸化产物 ^[19]	C ₁₈ H ₁₈ O ₁₀	370.089 4	369.083 4	20.56	178.026 4, 193.050 0, 134.036 2, 113.023 1
M18-2				369.083 0	21.53	178.026 3, 193.050 0, 134.036 2, 113.023 0
M18-3				369.082 9	31.6	193.050 0, 113.023 1, 134.036 1, 178.026 6
M19	咖啡酸硫酸化产物 ^[19]	C ₁₆ H ₁₆ O ₇ S	259.999 1	285.990 6	23.74	180.037 6, 179.034 2, 136.047 4, 135.044 0
M20	咖啡酸甲基化与硫酸化结合物 ^[19]	C ₁₈ H ₁₈ O ₇ S	274.014 7	273.008 0	23.82	193.050 0, 173.044 6, 134.036 3, 93.033 2
M21-1	绿原酸甲基化产物 ^[21]	C ₁₇ H ₁₆ O ₉	368.110 1	367.104 1	24.31	173.044 6, 193.050 0, 134.036 2, 93.033 2
M21-2				367.103 9	24.48	193.055 5, 173.044 6, 134.036 2, 93.033 2
M21-3				367.102 5	26.08	173.044 6, 93.033 2, 134.036 3, 193.055 5
M21-4				367.102 4	27.09	193.055 6, 173.044 7, 256.796 4, 113.023 1
M22-1	咖啡酸甲基化产物 ^[19]	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	194.057 3	193.050 1	30.86	134.036 2, 178.026 4, 96.968 2, 158.845 6
M22-2				193.050 0	41.74	134.036 2, 96.968 3, 178.026 6, 158.845 6

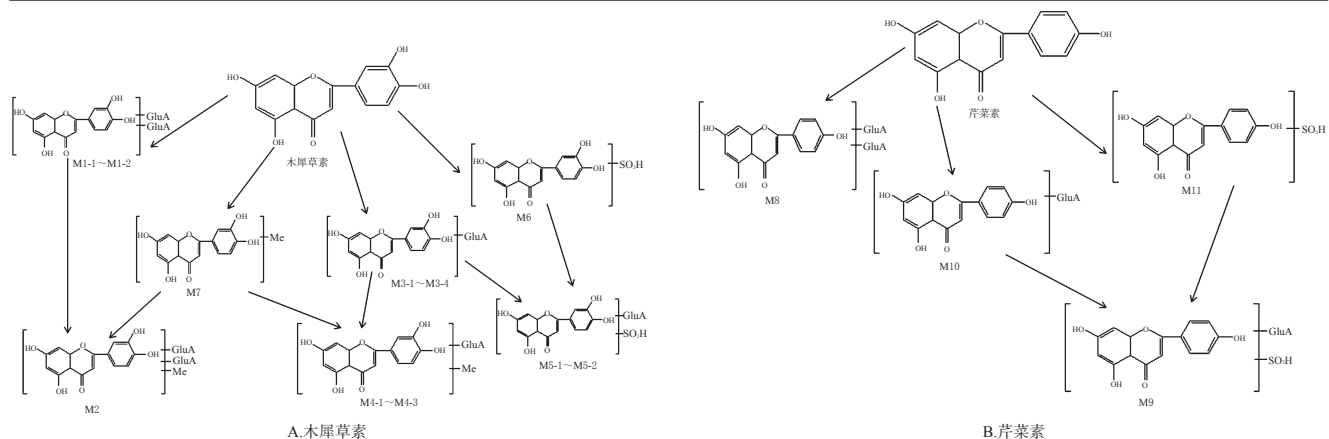


图2 大鼠灌胃蓝盆花乙醇提取物后血中主要黄酮类化合物的代谢途径推测示意图

Fig 2 Metabolic pathways of major flavonoids in the blood of rats with intragastric administration of ethanol extract from *S. comosa*

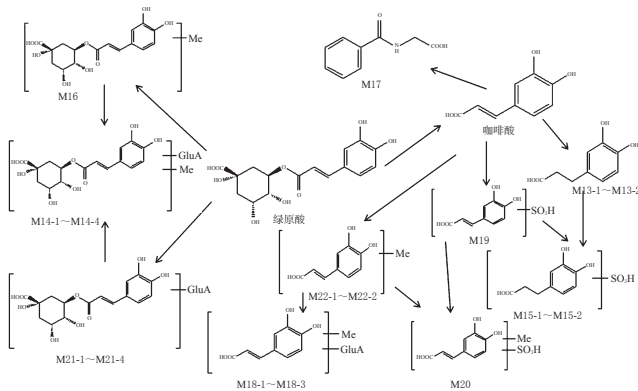


图3 大鼠灌胃蓝盆花乙醇提取物后血中主要苯丙酸类化合物的代谢途径推测示意图

Fig 3 Metabolic pathways of major phenylpropionic acid compounds in the blood of rats with intragastric administration of ethanol extract from *S. comosa*

成分,其中黄酮类与苯丙酸类化学成分体内吸收入血较多,且黄酮苷类化学成分多代谢成苷元形式吸收入血,代谢较快;苯丙酸类化学成分在体内多代谢成咖啡酸及其代谢产物后吸收入血,绿原酸在体内可发生酯基位置异构,其代谢产物多出现同分异构现象,通过二级质谱信息只能推断,不能详细鉴定。从各一级质谱图对比观察,含药血清药品中木犀草素、芹菜素含量明显高于其他成分,其次为香木叶素、秦皮乙素、咖啡酸、对羟基苯甲酸,均为蓝盆花在大鼠体内的主要血中移行成分。萜类化合物及环烯醚萜类化合物在血中移行成分中尚未发现,推测该类化合物可能因为含量低或代谢物少检测不到,故有待深入研究。本次研究对蓝盆花大鼠体内血中移行成分进行了初步探讨,可为该药材的药效物质基础筛选提供依据,为该药的深层次开发奠定基础。

参考文献

[1] 卫生部药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准(蒙药分册)[S]. 1998:52.
 [2] 国家中医药管理局中华本草编委会.中华本草·蒙药卷[M].上海:上海科学技术出版社,2004:385.
 [3] 王国英,薛培凤.蒙药蓝盆花及其同属植物的研究进展[J].内蒙古医学院学报,2009,31(5):487-490.
 [4] 王乃利,白玉霞,樊峥嵘,等.蒙古山萝卜活性成分的研究[J].中草药,1989,20(6):247-249.
 [5] 冀敏,李淑娟,马超美.窄叶蓝盆花化学成分及其抗氧化和抑制 α -葡萄糖苷酶活性的研究[J].内蒙古大学学报(自然科学版),2014,45(4):398-403.
 [6] ZHENG Q, KOIKE K, HAN LK, et al. New biologically active triterpenoid saponins from *Scabiosa tschiliensis*[J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(4): 604-613.

[7] 麻剑南.苹果梨果皮和蓝盆花的化学成分及生物活性研究[D].呼和浩特:内蒙古大学,2015.
 [8] 王国英,赵子龙,薛培凤,等.华北蓝盆花化学成分研究[J].中国中药杂志,2015,40(5):807-813.
 [9] 马飞祥,赵子龙,薛培凤,等.蒙药蓝盆花HPLC特征图谱及7种成分的含量测定[J].中药材,2018,41(3):644-649.
 [10] 薛长松,徐晶,李萃萍,等.环烯醚萜苷类化合物体内代谢及代谢物药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2018,43(1):39-45.
 [11] 徐晖,麦嘉妮,梁洁,等.黄酮类化合物的谱效关系研究进展[J].中国药房,2017,28(27):3882-3885.
 [12] 马飞祥,薛培凤,王媛媛,等.中药血清药物化学研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(7):1265-1270.
 [13] 于倩,王晓波,杨媛媛.返魂草颗粒中2种成分在大鼠血浆中的药代动力学行为[J].中成药,2016,38(7):1481-1484.
 [14] 杨晓静,陈丽娜,秦瑶,等.UPLC-MS/MS法测定中药材中齐墩果酸与熊果酸的含量[J].分析测试学报,2016,35(6):753-757.
 [15] 李军茂,何明珍,冯育林,等.木犀草素及木犀草苷在大鼠体内的代谢研究[J].中药新药与临床药理,2017,28(1):61-68.
 [16] 欧阳辉,黎田儿,何明珍,等.超高效液相色谱与飞行时间质谱联用技术鉴定蒙药蓝盆花在大鼠体内效应成分及其代谢物[J].中国药学杂志,2016,51(14):1197-1203.
 [17] 张亚洲,王涛,邹树良,等.芹菜素在大鼠体内代谢产物的鉴定与分析[J].中国药房,2016,27(4):479-482.
 [18] 谢岑,钟大放,陈笑艳.鉴定大鼠注射绿原酸后体内的代谢产物[J].药学学报,2011,46(1):88-95.
 [19] 苏美英,周婷婷,周茂金.LC/MSⁿ鉴定咖啡酸在大鼠体内的代谢产物[J].中国现代应用药学杂志,2009,26(6):501-505.
 [20] 黄月,武晓,薄云海,等.基于RP-UPLC-MS和HILIC-UPLC-MS的骨疏丹对糖皮质激素性骨质疏松型大鼠干预作用的尿液代谢组学研究[J].中国药学杂志,2016,51(23):2045-2052.
 [21] 李云.基于LC-HR-MSⁿ的小儿清解颗粒成分分析与体内代谢研究[D].北京:北京中医药大学,2016.
 [22] 刘江林,袁丹,丁建刚,等.液相色谱-电喷雾离子阱质谱法研究人尿中1,5-二咖啡酰奎宁酸的代谢产物[J].中国临床药理杂志,2010,26(3):217-220.
 [23] 杨波.1,5-二咖啡酰奎宁酸的体内外代谢及药代动力学研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2005.

(收稿日期:2018-01-23 修回日期:2018-09-11)

(编辑:林静)