

# 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的龙牡清心合剂成分鉴定及其治疗注意缺陷多动障碍的物质基础研究

李雪军, 姜之炎, 肖臻\*, 陈秀峰, 王淑敏, 张奕星, 蒲文焱  
(上海中医药大学附属龙华医院儿科, 上海 200032)

**摘要:** **目的** 采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定龙牡清心合剂化学成分, 探究其治疗注意缺陷多动障碍的物质基础。**方法** 采用 Waters CORTECS® UPLC® T3 色谱柱在正、负离子模式下对样品进行质谱检测, 以 Peakview 1.2 软件进行数据分析, 与 Natural Products HR-MS/MS Spectral Library 1.0 数据库匹配, 结合文献报道进行成分鉴定, 结合鉴定结果分析龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍的物质基础。**结果** 共鉴定出 40 种化学成分, 包括黄酮类 11 种、单萜苷类 6 种、三萜皂苷类 4 种、酚酸类 3 种、生物碱类 6 种等, 主要来源于黄芪、白芍、黄芩、甘草、钩藤等。黄芩苷、黄芩素、芒柄花黄素、黄芪甲苷、钩藤碱可能是龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍的物质基础。**结论** UPLC-Q-TOF-MS 可快速对龙牡清心合剂中的化学成分进行鉴定, 黄酮类、三萜皂苷类、生物碱类成分可能是龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍的物质基础, 可为该方的物质基础研究、质量标准建立、拆方药理学研究提供依据。

**关键词:** 龙牡清心合剂; 注意缺陷多动障碍; UPLC-Q-TOF-MS; 指纹图谱; 化学成分; 药理作用

**中图分类号:** R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2024)02-0490-09

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.023

## Identification of chemical components of Longmu Qingxin Mixture by UPLC-Q-TOF-MS and research on its material basis for attention deficit hyperactivity disorder

LI Xue-jun, JIANG Zhi-yan, XIAO Zhen\*, CHEN Xiu-feng, WANG Shu-min, ZHANG Yi-xing, PU Wen-yan

(Department of Pediatrics, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To identify the chemical components of Longmu Qingxin Mixture by UPLC-Q-TOF-MS and study its material basis for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. **METHODS** The sample was detected by mass spectrometry in positive and negative ion mode on a Waters CORTECS® UPLC® T3 chromatographic column. The data were analyzed with Peakview 1.2 software and matched with the Natural Products HR-MS/MS Spectral Library 1.0 database, and the components were identified in combination with literature reports. The material basis of Longmu Qingxin Mixture for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder was analysed according to the identified components. **RESULTS** Forty chemical components were identified, including 11 flavonoids, 6 monoterpene glycosides, 4 triterpene saponins, 3 phenolic acids, 6 alkaloids etc., which mainly derived from *Radix Astragali*, *Radix Paeoniae Alba*, *Radix Scutellariae*, licorice root, *Ramulus Uncariae cum*, etc., baicalein, formononetin, astragaloside IV and rhynchophylline may be the material basis for the therapeutic effect of Longmu Qingxin Mixture. **CONCLUSION** UPLC-Q-TOF-MS can quickly identify the

收稿日期: 2023-01-18

基金项目: 上海市进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划(2021年-2023年)项目[ZY(2021-2023)-0206-01]; 上海市临床重点专科建设项目(中医专业)(shslczdzk04102); 龙华医院科技创新项目(KY22059)

作者简介: 李雪军(1993—), 女, 博士生, 从事小儿肺系、脾系、肝系疾病研究。Tel: 17839949481, E-mail: 13837194674@163.com

\* 通信作者: 肖臻(1964—), 男, 硕士, 教授, 博士生导师, 从事小儿肺系、脾系、肝系疾病研究。Tel: (021) 64385700, E-mail: xiaozhen61@126.com

chemical components of Longmu Qingxin Mixture. Flavonoids, triterpene saponins and alkaloids may be the material basis for Longmu Qingxin Mixture for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder, which can provide the basis for its material basis research, quality standard establishment and pharmacological study of the dismantled formula.

**KEY WORDS:** Longmu Qingxin Mixture; attention deficit hyperactivity disorder; UPLC-Q-TOF-MS; fingerprint; chemical composition; pharmacological action

注意缺陷多动障碍以多动/冲动、注意力不集中、学习困难为核心症状,且发病率逐年升高,已成为长期困扰儿童身心健康的重大威胁<sup>[1]</sup>。哌醋甲酯为该病的一线用药,但存在限制生长、睡眠障碍、诱发抑郁等不良反应,使其在儿科中使用受限<sup>[2]</sup>。中医药以整体调理和辨证论治的优势在治疗本病中取得显著成效。

中医认为小儿“脾不足”而“肝有余”,“脾虚不藏意”,又无以化生气血,先天失充,土虚木乘或水不涵木,肝魂妄动,故现多动诸症。龙牡清心合剂针对此病机而设,以黄芪、当归首调脾之运化;龙骨、牡蛎、珍珠母、磁石、钩藤等潜阳敛阴;甘草、大枣、小麦养心安神;黄芩、黄柏泻心火,以求脾土得运、肝阳得潜、心安神宁。前期研究表明该方可显著改善注意缺陷多动障碍模型小鼠的学习记忆能力,并能减缓脑组织多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)含量下降<sup>[3]</sup>;临床上则能显著控制注意缺陷多动障碍的核心症状<sup>[4]</sup>,但其发挥药效的物质基础尚不明确。本研究将采用超高效液相色谱串联四级杆飞行时间质谱技术(UPLC-Q-TOF-MS)在正、负离子模式下对龙牡清心合剂化学成分进行定性分析,并根据鉴定结果对该方治疗注意缺陷多动障碍的物质基础进行分析,以期为该方的物质基础研究、质量标准建立提供依据。

## 1 材料

Waters H-Class 超高效液相色谱仪(美国 Waters 公司); AB Sciex Triple TOF<sup>®</sup> 4600 高分辨质谱(美国 SCIEX 公司); KQ-300 BD 超声波清洗机(昆山市超声仪器有限公司); SIGMA 3K15 高速离心机(美国 Sigma 公司)。

龙牡清心合剂为上海中医药大学附属龙华医院制剂,沪药制备字 Z20210023000,批号 2206001,组方黄芪 135 g、当归 81 g、煅龙骨 270 g、煅牡蛎 270 g、珍珠母 270 g、磁石 270 g、钩藤 135 g、炙甘草 50.4 g、大枣 270 g、浮小麦 135 g、白芍 270 g、五味子 50.4 g、夜交藤 135 g、黄芩 81 g、黄柏 81 g,上述药材均购自上海中医药大学附属龙

华医院中药房,经龙华医院药剂科杨铭主任药师鉴定为正品。取以上 15 味药材,煅龙骨、煅牡蛎、珍珠母、磁石先加水煎煮 2 次,每次 2 h,再加入当归等 11 味药,第 1 次加 5 倍量水煎煮 1 h,第 2 次加 4 倍量水煎煮 1 h,合并煎液,滤过,静置 36 h,取上清液 80 ℃减压浓缩至 2 500 mL,静置 36 h,取上清液 80 ℃减压浓缩至 900 mL,加入蔗糖 200 g、苯甲酸钠 3 g、羟苯乙酯 0.25 g,搅匀、煮沸、过滤,滤液加水定容至 1 000 mL,混匀,灌装,500 mL/瓶,即得。乙腈、甲醇(质谱纯,批号 I1133829105、I1139035113,美国 Merck 公司);纯净水(批号 20220415C,广州屈臣氏食品饮料有限公司);甲酸(质谱纯,批号 Y6170039,德国 CNW 公司)。

## 2 方法

2.1 供试品溶液制备 取龙牡清心合剂样品 1 mL,用 20% 甲醇稀释 2 倍,混匀,12 000 r/min 离心 5 min,取上清液,即得。

2.2 色谱条件 Waters CORTECS<sup>®</sup> UPLC<sup>®</sup> T3 色谱柱(2.1 mm×100 mm, 1.6 μm);流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸水溶液(B),梯度洗脱(0~3 min, 100% B; 3~8 min, 100%~95% B; 8~10 min, 95%~90% B; 10~13 min, 90% B; 13~15 min, 90%~85% B; 15~30 min, 85%~60% B; 30~35 min, 60%~40% B; 35~38 min, 40%~5% B; 38~41 min, 5% B; 41~41.1 min, 5%~100% B; 41.1~45 min, 100% B);柱温 30 ℃,进样体积 2 μL;体积流量 0.3 mL/min;检测波长 190~400 nm。

2.3 质谱条件 采用 ESI-Negative/Positive ion mode 质谱检测模式。TOF 扫描范围  $m/z$  50~1 700;离子源气体 1:50 psi;离子源气体 2:50 psi;气帘气 35 psi;离子喷涂电压浮动-4 500/5 000 V;离子源温度 500 ℃;去簇电压 100 V;碰撞能 10 eV。MS/MS 扫描范围  $m/z$  50~1 250;去簇电压 100 V;碰撞能±40 eV;碰撞能量扩散 20 eV;离子释放延迟 30 ms;离子释放宽度 15 ms。

2.4 数据分析 数据采集软件为 Analyst TF 1.7.1, 数据处理软件为 Peakview 1.2。鉴定时先将质谱数据与 Natural Products HR-MS/MS Spectral Library 1.0 数据库 (收录了三千多种标准品的多级质谱图, 包括不同采集模式、不同加合离子、不同碰撞能量等) 进行匹配, 根据各色谱峰得分信息对化合物进行初步筛选, 根据各色谱峰一级、二级信息等对化合物进行进一步确认。数据库中未收录的化合物, 则根据文献报道、质谱裂解规律等进行鉴定。

### 3 龙牡清心合剂化学成分鉴定结果

质谱图见图 1~2, 采用 UPLC-Q-TOF-MS 从龙牡清心合剂中鉴定出 40 种化学成分, 包括黄酮类 11 种、单萜苷类 6 种、三萜皂苷类 4 种、酚酸类 3 种、生物碱类 6 种以及核苷类、核苷衍生物类、木脂素、二苯乙烯苷类、苯乙酮类、蒽醌、柠檬苦素类各 1 种。其中 4 种来源于君药黄芪, 4 种来源于当归, 10 种来源于白芍, 8 种来源于黄芩, 5 种来源于黄柏, 6 种来源于甘草, 3 种来源于大枣, 3 种来源于钩藤, 3 种来源于首乌藤, 3 种来源于五味子。各成分鉴定结果和药材归属结果见表 1。

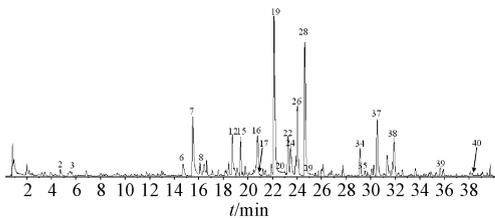


图 1 龙牡清心合剂基峰离子流图 (正离子模式)

Fig. 1 Base peak ion flow diagram of Longmu Qingxin Mixture (Positive ion mode)

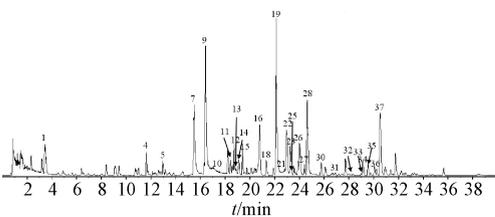


图 2 龙牡清心合剂基峰离子流图 (负离子模式)

Fig. 2 Base peak ion flow diagram of Longmu Qingxin Mixture (negative ion mode)

3.1 黄酮类 从龙牡清心合剂鉴定出 11 种黄酮类化合物, 主要来自黄芪、黄芩和甘草。黄酮类化合物具有  $C_6-C_3-C_6$  的基本骨架, 质谱裂解规律大多相似, 主要通过糖苷键断裂、C 环逆狄尔斯-阿尔

德 (RDA) 裂解重排、脱去中性碎片、丢失羰基、糖环裂解等方式裂解, 负离子模式下响应较好<sup>[18]</sup>。如化合物 19 在负离子模式下 ( $t_R = 22.13$  min) 测得准分子离子  $m/z$  445.076 4  $[M-H]^-$ , 预测分子式为  $C_{21}H_{18}O_{11}$ , 二级质谱扫描得到碎片离子  $m/z$  269.045 6, 比准分子离子峰少 176, 是准分子离子丢失  $C_6H_8O_6$  后形成的碎片, 对比数据库并结合文献 [12] 报道, 鉴定该化合物为黄芩苷, 二级质谱图及可能的裂解方式见图 3。

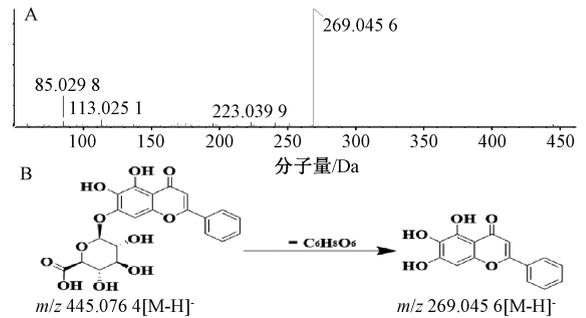


图 3 黄芩苷 MS<sup>2</sup> 图谱 (A) 及可能的裂解途径 (B)

Fig. 3 MS<sup>2</sup> map (A) and possible fragmentation pathway (B) of baicalin

3.2 单萜苷类 从龙牡清心合剂得到单萜及其苷类化合物共 6 种, 均来自白芍, 主要为芍药苷及其衍生物, 在质谱裂解中常丢失  $H_2O$  和  $CH_2O$  分子, 或失去糖基分子, 受功能基的影响, 又常出现丢失苯甲酸的离子碎片<sup>[19]</sup>。如化合物 9, 负离子模式下 ( $t_R = 16.41$  min) 测得加合离子峰为  $m/z$  525.162 5  $[M+FA-H]^-$ ,  $m/z$  479.155 5 为该化合物的准分子离子峰, 预测分子式为  $C_{23}H_{28}O_{11}$ , 其在裂解过程中丢失 1 分子甲醛得到  $m/z$  449.144 4 碎片离子, 继而失去 1 分子苯甲酸形成  $m/z$  327.107 4 碎片离子,  $m/z$  165.055 5 为蒽烷基本骨架结构的碎片离子, 是该类化合物常产生的特征性碎片离子,  $m/z$  121.029 1 是蒽烷基本骨架与苯甲酰取代基相连处断裂所得的碎片离子。根据裂解规律、数据库对比及文献 [10] 报道, 鉴定该化合物为芍药苷, 二级质谱图及可能的裂解方式见图 4。

3.3 三萜皂苷类 三萜皂苷类化合物主要有甘草皂苷 E2、甘草皂苷 G2、黄芪甲苷、甘草酸, 主要来源于甘草和黄芪。该类化合物易发生糖苷键的断裂, 丢失鼠李糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸 (GlcA) 等糖基, 在高能量状态下, 常常丢失  $H_2O$ 、CO 等中性基团<sup>[20]</sup>。例如化合物 35, 负离子模式下

表 1 龙牡清心合剂化学成分鉴定结果

Tab. 1 Results of chemical composition identification of Longmu Qingxin Mixture

序号	时间/ min	加合离子	$m/z$ 实际值	$m/z$ 理论值	ppm	分子式	化合物名称	MS/MS 数据	药材归属类别	文献
1	3.44	[M+H] <sup>-</sup>	169.0143	169.0142	0.3	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	没食子酸	169.013 9, 125.024 4, 97.029 1, 79.019 1	白芍	—
2	4.74	[M+H] <sup>+</sup>	268.103 1	268.104	-3.5	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	腺苷	268.101 3, 136.061 6, 119.035 3	All	[5]
3	5.96	[M+H] <sup>+</sup>	330.060 3	330.059 8	1.5	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub> P	环磷酸腺苷	330.060 6, 136.061 5, 119.036 4	大枣	[6]
4	11.64	[M+H] <sup>-</sup>	543.117 9	543.114 4	9.7	C <sub>26</sub> H <sub>34</sub> O <sub>13</sub>	Hymenostole B	543.117 4, 421.079 9, 259.027 6, 121.029 7	白芍	[7]
5	12.97	[M+H] <sup>-</sup>	367.104 9	367.103 5	3.9	C <sub>17</sub> H <sub>20</sub> O <sub>9</sub>	3-O-阿魏酰奎宁酸	367.103 0, 285.077 3, 193.050 6, 134.037 6	当归	[8-9]
6	14.73	M <sup>+</sup>	342.170 6	342.17	1.8	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> <sup>+</sup>	黄柏碱	342.168 7, 192.101 4, 177.078 0, 148.075 1	黄柏	—
7	15.49	[M+FA-H] <sup>-</sup>	525.160 2	525.161 4	-2.2	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> O <sub>11</sub>	芍药内酯苷	525.159 6, 479.153 3, 357.117 9, 283.080 1, 121.029 5	白芍	—
8	16.41	M <sup>+</sup>	342.170 1	342.17	-0.5	C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> NO <sub>4</sub> <sup>+</sup>	木兰花碱	342.170 5, 297.112 6, 265.086 3, 237.090 5	黄柏大枣	—
9	16.41	[M+FA-H] <sup>-</sup>	525.162 5	525.161 4	2.2	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> O <sub>11</sub>	芍药苷	525.161 3, 479.155 5, 449.144 4, 327.107 4, 165.0555 6, 121.029 1	白芍	[10]
10	17.42	[M+H] <sup>-</sup>	193.050 4	193.050 6	-1.2	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>	阿魏酸	178.027 8, 134.037 7	当归	—
11	18.45	[M+H] <sup>-</sup>	417.119 5	417.119 1	0.9	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	甘草苷	417.118 8, 255.065 9, 135.009 1, 119.050 3	甘草	—
12	18.73	[M+H] <sup>-</sup>	547.145 6	547.145 7	-0.2	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>13</sub>	白杨素-6-C-阿拉伯糖苷-8-C-葡萄糖苷	547.143 0, 529.132 9, 487.122 2, 457.111 8, 367.080 3, 337.069 7	黄芩	[11]
13	18.81	[M+H] <sup>-</sup>	405.11 8	405.119 1	-2.7	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>9</sub>	二苯乙烯苷	405.117 9, 243.066 5, 225.057 0, 173.061 4	首乌藤	—
14	19.14	[M+H] <sup>-</sup>	631.166 9	631.166 8	0.1	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>15</sub>	没食子酰芍药苷	631.166 7, 465.139 6, 313.055 1, 169.013 7	白芍	—
15	19.39	[M+H] <sup>-</sup>	547.145 7	547.145 7	0.0	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>13</sub>	白杨素-6-C-葡萄糖苷-8-C-阿拉伯糖苷	547.143 3, 457.112 9, 427.101 8, 367.081 4, 337.070 9	黄芩	[11]
16	20.79	[M+FA-H] <sup>-</sup>	525.160 4	525.161 4	-1.8	C <sub>33</sub> H <sub>38</sub> O <sub>11</sub>	牡丹皮苷 I	525.161 0, 479.154 8, 357.117 7, 327.106 3, 283.081 8, 121.029 2	白芍	—
17	21.09	[M+H] <sup>+</sup>	385.211 3	385.212 2	-2.3	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	异药藤碱	385.213 2, 353.187 1, 241.134 1, 160.076 2	钩藤	—
18	21.32	[M+FA-H] <sup>-</sup>	507.149 1	507.150 8	-0.6	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>10</sub>	芍药新苷	507.150 2, 461.145 0, 339.107 3, 177.055 8, 121.030 2	白芍	—
19	22.13	[M+H] <sup>-</sup>	445.076 4	445.077 6	-2.8	C <sub>31</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	黄芩苷	445.077 7, 269.045 6, 241.051 0, 223.039 9, 195.044 7	黄芩	[12]
20	22.22	[M+H] <sup>+</sup>	385.21 3	385.212 2	2.1	C <sub>22</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	钩藤碱	385.211 7, 353.185 3, 269.163 9, 215.117 4, 160.075 8	钩藤	[13-14]
21	22.73	[M+H] <sup>-</sup>	255.065 4	255.066 3	-3.5	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	甘草素	255.066 5, 135.009 7, 119.050 5	甘草	—
22	22.97	[M+H] <sup>-</sup>	165.055 3	165.055 7	-2.5	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>3</sub>	丹皮酚	165.056 0, 137.024 7, 93.035 0, 92.027 3	白芍	—
23	23.26	[M+H] <sup>-</sup>	445.076 6	445.077 6	-0.3	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	去甲汉黄芩素苷	445.078 6, 269.043 3, 225.054 2, 197.059 7	黄芩	—
24	23.48	M <sup>+</sup>	336.123 6	336.123 0	1.7	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> NO <sub>4</sub> <sup>+</sup>	小檗碱	336.123 2, 320.092 1, 304.097 6, 292.097 3, 278.081 9	黄柏	—
25	23.76	[M+H] <sup>-</sup>	283.061 6	283.061 2	1.4	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub>	毛蕊异黄酮	283.059 4, 268.035 4, 211.038 3, 184.050 8, 135.007 5	黄芩	—
26	24.03	[M+H] <sup>-</sup>	459.092 3	459.093 3	-2.1	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	千层纸素 A 7-O-葡萄糖醛酸苷	459.092 1, 283.061 4, 268.037 0, 175.025 3, 113.024 9	黄芩	—
27	24.40	[M+H] <sup>-</sup>	431.097 9	431.098 4	-1.1	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	大黄素-8-O-葡萄糖苷	431.095 4, 269.042 6, 225.054 3	首乌藤	—
28	24.63	[M+H] <sup>-</sup>	459.093 8	459.093 3	1.1	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	汉黄芩苷	459.092 6, 283.060 9, 268.036 8, 175.025 6, 113.025 5	黄芩	A
29	24.94	[M+H] <sup>+</sup>	355.203 7	355.201 6	5.9	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	苜蓿素	355.204 7, 337.196 8, 224.129 6, 212.128 2, 144.081 8	钩藤	[15]
30	25.75	[M+FA-H] <sup>-</sup>	629.188 3	629.187 6	1.1	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> O <sub>12</sub>	苯甲酰芍药苷	629.190 8, 583.185 3, 553.173 9, 431.135 4, 121.030 3	白芍	B
31	26.89	[M+H] <sup>-</sup>	269.045 7	269.045 5	0.6	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	黄芩素	269.044 0, 251.033 8, 241.049 6, 223.038 5, 195.065 0, 136.988 2	黄芩	A
32	28.26	[M+H] <sup>-</sup>	267.067 3	267.066 3	3.8	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> O <sub>4</sub>	苜蓿黄素	267.066 6, 252.042 8, 223.040 6, 195.045 2, 132.022 4	黄芩	A
33	28.96	[M+H] <sup>-</sup>	819.380 1	819.380 9	-0.9	C <sub>42</sub> H <sub>60</sub> O <sub>16</sub>	甘草皂苷 E2	819.381 1, 351.055 5, 193.035 0	甘草	—
34	29.12	[M+H] <sup>-</sup>	837.392 7	837.391 4	1.3	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>17</sub>	甘草皂苷 G2	837.391 6, 351.056 0, 193.035 2, 175.024 4	甘草	[16]
35	29.53	[M+FA-H] <sup>-</sup>	829.458 9	829.459 1	-0.3	C <sub>41</sub> H <sub>60</sub> O <sub>14</sub>	黄芩甲苷	829.454 3, 783.448 7, 621.404 7, 489.360 7, 445.076 4	黄芩	C
36	30.06	[M+FA-H] <sup>-</sup>	515.191 5	515.192 3	-1.5	C <sub>26</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub>	黄柏内酯	515.195 4, 469.188 6, 411.145 1, 381.209 3, 306.126 4, 229.123 8	黄柏	K
37	30.53	[M+H] <sup>-</sup>	821.395 1	821.396 5	-1.7	C <sub>42</sub> H <sub>62</sub> O <sub>16</sub>	甘草酸	821.394 7, 351.055 7, 193.035 0, 175.024 4	甘草	—
38	31.89	[M+H] <sup>+</sup>	433.223 7	433.222 1	3.7	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>7</sub>	五味子醇甲	415.212 4, 400.189 4, 384.193 8, 369.170 0	五味子	—
39	35.64	[M+H] <sup>-</sup>	397.200 9	397.202 0	-2.9	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	oxo-9-(1-oxopentyl)-6,9-ethanoraphthalin[1,2-c]furan-8-carboxylic acid	397.201 5, 353.211 6, 207.103 2, 189.092 3, 163.113 1	当归	[17]
40	38.29	[M+H] <sup>+</sup>	417.227 2	417.227 2	0.1	C <sub>24</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	五味子甲素	417.229 8, 402.206 4, 347.149 3, 316.131 6, 301.107 6	五味子	G

注: All 为全部药材所共有。A 为黄酮类, B 为单萜苷类, C 为三萜苷类, D 为酚酸类, E 为生物碱类, F 为核苷及核苷衍生物类, G 为木脂素类, H 为二苯乙烯苷类, I 为苯乙酮类, J 为萜醌类, K 为柠檬苦素类, L 为其他类。

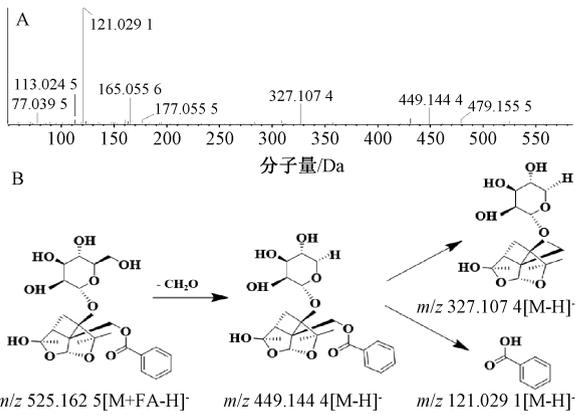


图4 芍药苷 MS<sup>2</sup> 图谱 (A) 及可能的裂解途径 (B)

Fig. 4 MS<sup>2</sup> map (A) and possible fragmentation pathway (B) of paeoniflorin

( $t_R = 29.53$  min) 检测到  $m/z$  829.458 9 [M+FA-H]<sup>-</sup> 的加合离子峰, 预测化学式为 C<sub>41</sub>H<sub>68</sub>O<sub>14</sub>, 二级质谱得到碎片离子  $m/z$  783.448 7, 为该化合物的准分子离子峰, 通过丢失葡萄糖残基生成碎片离子  $m/z$  621.404 7, 继而丢失木糖残基形成碎片离子  $m/z$  489.360 7, 为环黄芪醇型皂苷类化合物在负离子模式下的诊断离子<sup>[21]</sup>。根据以上信息鉴定该化合物为黄芪甲苷, 二级质谱图及可能的裂解方式见图 5。

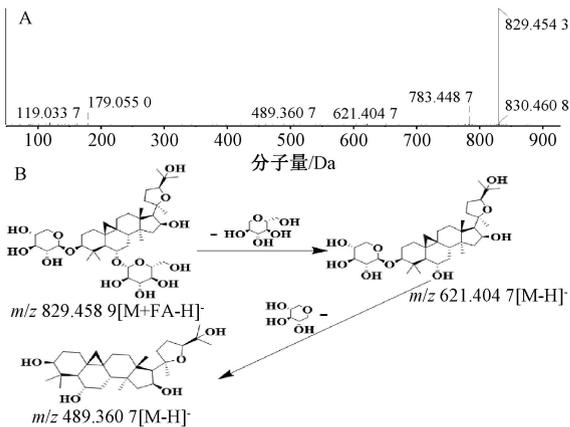


图5 黄芪甲苷 MS<sup>2</sup> 图谱 (A) 及可能的裂解途径 (B)

Fig. 5 MS<sup>2</sup> map (A) and possible fragmentation pathway (B) of astragaloside IV

3.4 酚酸类 从龙牡清心合剂鉴定出的酚酸类化合物包括没食子酸、3-*O*-阿魏酰奎宁酸、阿魏酸。酚酸类化合物基本结构是酚羟基取代的芳香环、丙烯酸、脂类和萜类氨基酸等成分, 主要以负离子 [M-H]<sup>-</sup> 形式存在, 裂解过程中易丢失 H<sub>2</sub>O 和 COOH。当化合物结构中含有阿魏酸或没食子酸时, 易发生阿魏酰基或没食子酸残基的丢失<sup>[22]</sup>。

例如化合物 5, 负离子模式下 ( $t_R = 12.97$  min) 检测到  $m/z$  367.104 9 [M-H]<sup>-</sup> 的准分子离子峰, 预测化学式为 C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>9</sub>, 二级质谱检测到特征性碎片离子  $m/z$  193.050 6, 为准分子离子峰脱去奎宁酸得到的阿魏酰残基, 随后碎片离子  $m/z$  193.050 6 失去 COOH 得到到碎片离子  $m/z$  134.037 6, 对比数据库, 结合碎片离子特征及文献 [9] 报道, 鉴定该化合物为 3-*O*-阿魏酰奎宁酸, 二级质谱图及可能的裂解方式见图 6。

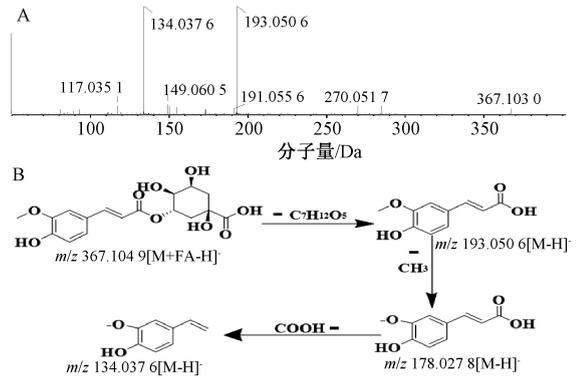


图6 3-*O*-阿魏酰奎宁酸 MS<sup>2</sup> 图谱 (A) 及可能的裂解途径 (B)

Fig. 6 MS<sup>2</sup> map (A) and possible fragmentation pathway (B) of 3-*O*-feruloylquinic acid

3.5 生物碱类 从龙牡清心合剂共鉴定出 6 种生物碱, 主要来自黄柏、钩藤和大枣。此类化合物因结构中含有氮原子, 故在正离子模式下易发生裂解。钩藤碱和异钩藤碱为钩藤中重要的四环单萜氧化吲哚生物碱, 裂解后形成较稳定的特征性碎片离子  $m/z$  160.075 8。如化合物 20 在正离子模式下 ( $t_R = 22.22$  min) 测得准分子离子峰  $m/z$  385.213 0 [M+H]<sup>+</sup>, 预测分子式为 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 在相继失去 CH<sub>3</sub>OH、C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 及 C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N 后生成碎片离子  $m/z$  353.185 3、 $m/z$  269.163 9、 $m/z$  160.075, 与文献 [14] 报道一致, 故推测其为钩藤碱, 二级质谱图及可能的裂解方式见图 7。

3.6 其他类 除以上化合物外, 还得到核苷及核苷衍生物类、木脂素类、二苯乙烯苷类等化合物。核苷类物质是由碱基及核糖通过糖苷键连接而成的小分子化合物, 参与 DNA 代谢, 是生物细胞维持生命活动的基本组成元素, 根据碱基的不同分为嘌呤核苷和嘧啶核苷。本实验得到的核苷及其衍生物主要来源于大枣。化合物 2 正离子模式下 ( $t_R = 22.22$  min) 准分子离子峰为  $m/z$  268.103 1 [M+H]<sup>+</sup>, 推测其化学式为 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>, 二级质谱扫描碎片离子

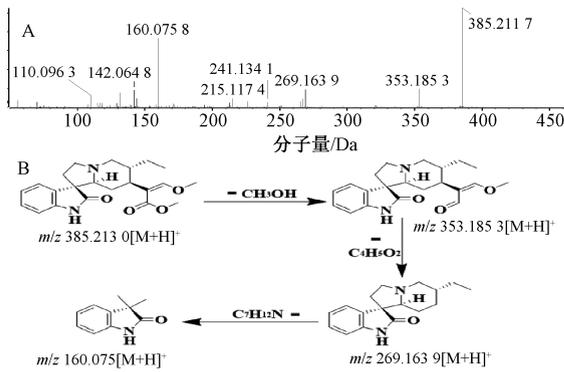


图7 钩藤碱 MS<sup>2</sup> 图谱 (A) 及可能的裂解途径 (B)

Fig.7 MS<sup>2</sup> map (A) and possible fragmentation pathway (B) of rhynchophylline

$m/z$  136.061 6、 $m/z$  119.035 3, 为准分子离子峰相继失去  $C_5H_8O_4$  和  $NH_3$  所得, 对比数据库和文献 [5] 报道, 鉴定为腺苷, 也是所有药材共有的成分, 二级质谱图及可能的裂解方式见图 8。

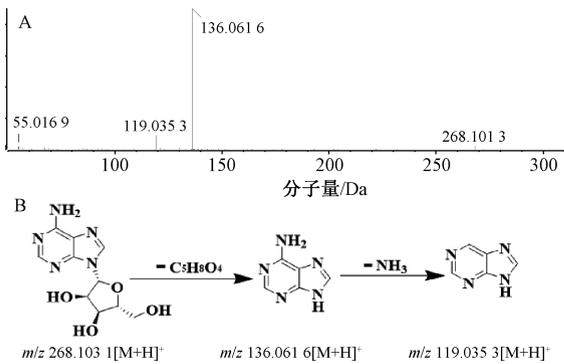


图8 腺苷 MS<sup>2</sup> 图谱 (A) 及可能的裂解途径 (B)

Fig.8 MS<sup>2</sup> map (A) and possible fragmentation pathway (B) of adenosine

## 4 龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍的物质基础

### 4.1 黄酮类

UPLC-Q-TOF-MS 分析表明, 黄酮类成分是龙牡清心合剂中的主要化合物, 其中, 黄芩苷、黄芩素、芒柄花黄素等在治疗注意缺陷多动障碍中效果显著。龙牡清心合剂的黄酮类成分主要来自黄芩、黄芪和甘草; 黄芩起到泻心火、以防肝火传心的作用; 黄芪、甘草则益气健脾和中, 三者补泻结合, 以运脾健脾为主, 充养先后天之本, 以达到减缓多动/冲动、改善学习记忆的目的。

#### 4.1.1 黄芩苷

在负离子模式下 ( $t_R = 22.13$  min), 根据质谱扫描碎片、裂解规律, 鉴定化合物 **19** 为黄芩苷。黄芩苷是唇形科植物黄芩的主要有效成分, 具有抗炎、抗氧化、抗菌、镇痛、调节肠道菌群等广泛的生物活性, 也是中枢神经系统领

域研究较为广泛的化合物<sup>[23]</sup>。研究表明, 黄芩苷能够快速通过血脑屏障, 调节大脑前额叶、纹状体、海马等区域的 DA 系统, 维持脑内 DA 含量的稳定, 进而减轻注意缺陷多动障碍核心症状, 并呈剂量依赖性<sup>[24]</sup>。黄芩苷调控 DA 系统治疗注意缺陷多动障碍的机制是多方面的<sup>[25-27]</sup>: ①黄芩苷能改善注意缺陷多动障碍模型大鼠脑突触体 ATP 酶、LDH 活性, 为 DA 合成代谢提供能量; ②通过激活 DA 经典下游信号通路——AC/cAMP/PKA 信号通路, 上调脑突触体 AC、cAMP、PKA 表达, 并抑制多巴胺 D2 受体短链部分 (D2RS) 对 AC/cAMP/PKA 信号通路的抑制作用, 反馈性地促进 DA 合成; ③黄芩苷能上调注意缺陷多动障碍模型大鼠纹状体 DA 释放相关因子突触相关蛋白 25 (SNAP25)、突触结合蛋白 1 $\alpha$  (Synaptotagmin 1 $\alpha$ ) 及囊泡转运蛋白 II 型 (VMAT2) 蛋白表达, 确保 DA 顺利释放至突触间隙, 并与突触后膜特异性受体结合完成信号传递, 这一过程直接决定了突触间隙 DA 浓度; ④黄芩苷还可通过调控钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 及细胞外信号调节激酶 (ERK1/2) 的表达而调节 DA 的释放及清除。黄芩苷对 DA 合成、释放、传递的调节, 是治疗注意缺陷多动障碍的重要途径, 也是目前研究最广泛的治疗注意缺陷多动障碍黄酮类化合物; 此外, 黄芩苷还可减轻注意缺陷多动障碍的神经炎症反应, 是龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍重要物质基础之一。

#### 4.1.2 黄芩素

化合物 **31**, 在负离子模式下 ( $t_R = 26.89$  min) 测得准分子离子峰为  $m/z$  269.045 7 [ $M-H$ ]<sup>-</sup>, 推测化学式为  $C_{15}H_{10}O_5$ , 二级质谱扫描得到碎片离子  $m/z$  251.033 8、241.049 6、223.038 5、195.065 0, 鉴定该化合物为黄芩素<sup>[28]</sup>。黄芩素为黄芩苷的初级代谢产物, 两者在结构上的区别在于 7-位取代基, 前者为酚羟基, 后者为糖苷。黄芩素具有与黄芩苷相似的药理活性, 也可通过调控 AC/cAMP/PKA 信号通路, 上调前额叶皮质 AC、cAMP、PKA 的表达, 从而减少注意缺陷多动障碍模型大鼠的自发性活动及冲动行为, 并改善其学习记忆能力<sup>[29]</sup>。黄芩素可协助黄芩苷发挥治疗作用, 二者对神经系统的共同保护作用, 可能是龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍的重要作用靶点。

#### 4.1.3 芒柄花黄素

化合物 **32**, 负离子模式下 ( $t_R = 28.26$  min) 测得准分子离子峰  $m/z$  267.067 3

[M-H]<sup>-</sup>，推测化学式为 C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>，根据特征性碎片离子 *m/z* 252.042 8、223.040 6、195.045 2，鉴定该化合物为黄芪的有效成分芒柄花黄素<sup>[30]</sup>。芒柄花黄素是一种典型的植物雌激素，可通过抗炎、抗氧化、抗凋亡机制发挥神经保护、改善神经认知、增加学习记忆的作用<sup>[31]</sup>。通过恢复 DA 系统和 5-羟色胺的失衡状态，芒柄花黄素可降低单胺类神经递质代谢产物，从而改善松果体缰微注射鹅膏氨酸（一种神经毒素）诱导的幼龄期 SD 大鼠的多动样行为<sup>[32]</sup>。黄芪作为龙牡清心合剂君药，可改善注意缺陷多动障碍的核心症状<sup>[33]</sup>，其发挥药效的物质基础可能与芒柄花黄素有关。

此外，鉴定出的千层纸素 A 可拮抗  $\gamma$ -氨基丁酸-A (GABA-A) 受体，增强 DA 神经传递并抑制体外 DA 再摄取而控制注意缺陷多动障碍模型大鼠核心表现<sup>[34]</sup>。综上所述，黄酮类成分是龙牡清心合剂中的主要化合物，可能是该方治疗注意缺陷多动障碍的主要物质基础。

**4.2 三萜皂苷类** 从龙牡清心合剂中鉴定出的三萜皂苷类成分主要来自黄芪和甘草，黄芪作为龙牡清心合剂的君药，对促进脾胃运化，预防肝病传脾发挥重要作用；甘草作为佐使药，可协助黄芪和中缓急。

负离子模式下 (*t<sub>R</sub>* = 29.53 min) 鉴定化合物 **35** 为黄芪甲苷，即黄芪皂苷 IV，是黄芪的主要皂苷类成分，在改善注意缺陷多动障碍神经损伤中起重要作用。研究表明黄芪甲苷可抑制星形胶质细胞及小胶质细胞的过度活化，缓解神经炎症引起的神经元损伤及认知损害；抑制线粒体氧化应激，保护神经元免于凋亡，并促进神经修复和神经元再生<sup>[35]</sup>。动物实验表明黄芪皂苷可减少注意缺陷多动障碍模型大鼠在旷场实验中的站立次数、理毛次数及运动轨迹，并增加 Morris 水迷宫实验中的穿越平台次数，其机制与其上调血清中多巴胺 D2 受体、去甲肾上腺素、5-HT 水平有关<sup>[36]</sup>。黄芪甲苷作为龙牡清心合剂君药黄芪的有效成分，与黄芪黄酮类成分在保护脑、神经元、神经干细胞、胶质细胞的损伤方面发挥着巨大的优势，可能是龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍的关键物质基础，但尚需通过体内、体外实验进一步验证黄芪甲苷治疗注意缺陷多动障碍的关键机制。

**4.3 生物碱类** 本研究中鉴定的生物碱主要来自钩藤，包括异钩藤碱、钩藤碱、小檗碱、育亨宾碱，具有神经保护、抗抑郁、降压、保护心肌、抗

炎、平喘、杀菌、抗病毒、改善糖脂代谢等作用<sup>[37]</sup>。钩藤是龙牡清心合剂中平肝熄风之要药，又可镇静安神，常用于注意缺陷多动障碍等“肝风”疾病的治疗。

正离子模式下 (*t<sub>R</sub>* = 22.22 min)，鉴定化合物 **20** 为钩藤碱，是钩藤中含量最丰富的生物碱。钩藤碱对神经细胞的修复功能已使其广泛用于神经退行性疾病（阿尔兹海默病、帕金森）、神经发育障碍性疾病（注意缺陷多动障碍、抽动秽语综合征）的治疗。体外研究表明，钩藤碱可促进 DAT 敲除小鼠神经元细胞培养液中单胺氧化酶活性，从而促进 DA 代谢并升高脑源性神经营养因子 (BDNF) 的表达而达到治疗注意缺陷多动障碍的作用<sup>[38]</sup>，也是龙牡清心合剂的主要物质基础之一。

综上所述，龙牡清心合剂治疗注意缺陷多动障碍的物质基础主要集中于黄酮类、三萜皂苷类和生物碱类，其中，黄芩苷、黄芩素、芒柄花黄素、黄芪甲苷、钩藤碱在减轻注意缺陷多动障碍神经损伤方面优势显著；其他成分，如芍药苷、阿魏酸、五味子醇甲、二苯乙烯苷的神经保护作用均已得到证实，未来的研究可能需重点关注这些成分在防治注意缺陷多动障碍中的价值。

## 5 讨论与结论

龙牡清心合剂疗效显著，副作用可控，但成分复杂。本研究首次对该方的化学成分进行鉴定分析，共鉴定出 40 种化合物，以黄酮类成分最为丰富，其次为单萜皂苷类和生物碱类，这些成分通过调控与 DA 合成、释放、清除等相关通路，维持脑组织 DA 含量稳定，进而缓解注意缺陷多动障碍核心症状，可能是龙牡清心合剂的主要物质基础。作为本方的君药，黄芪通过清除自由基、抗氧化、调控 DA 系统等发挥对神经元、神经干细胞和胶质细胞的保护作用<sup>[34]</sup>，其有效成分黄芪皂苷在控制注意缺陷多动障碍异常行为表现方面作用突出，作为皂苷类成分之一，黄芪甲苷的药理学研究将是下一步研究的重点方向。

综上所述，本实验明确了龙牡清心合剂的化学成分，分析了其治疗注意缺陷多动障碍可能的物质基础，为该方的临床应用提供了科学依据，有望为开展大样本、多中心临床随机对照研究提供基础，进一步证实中药在防治注意缺陷多动障碍中的安全性和有效性，从而减少儿童使用神经兴奋类制剂的不良反应，也为下一步拆方和单体药理学研究提供了依据；物质基础的鉴定也提示可将黄芪甲苷、黄

芩苳、钩藤碱等作为龙牡清心合剂质量控制和优化的参考标准,这较以往单纯以黄芪甲苷为该合剂的质量控制标准更严谨、更精确,进一步体现了中药多成分、多靶点的特点。

本实验尚有不足之处,作为本方潜镇肝阳的主要物质,龙骨、牡蛎等矿物质成分未能检测出,可能与其难溶于水、无法达到最低检测限有关。但从中药性能而言,此类矿石性寒凉,可减缓黄芪、当归等滋补之品助阳化热,加剧“阳有余”的病理状态;又因其质地沉重、味涩平、归肝经,可使全方药力趋下,深到病灶,收敛肝性,制其偏亢。故而考虑矿石类制品的药性与其本身性质相关,而不在于成分含量检测。

#### 参考文献:

[1] Panda P K, Gupta J, Chowdhury S R, et al. Psychological and behavioral impact of lockdown and quarantine measures for COVID-19 pandemic on children, adolescents and caregivers; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Trop Pediatr*, 2021, 67(1): fmaa122.

[2] Pozzi M, Carnovale C, Mazhar F, et al. Adverse drug reactions related to mood and emotion in pediatric patients treated for attention deficit/hyperactivity disorder: a comparative analysis of the US food and drug administration adverse event reporting system database[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2019, 39(4): 386-392.

[3] 孙远岭,王玉润,瞿秀华,等. “益智糖浆”治疗儿童多动症的动物实验观察[J]. *陕西中医学院学报*, 1991(4): 37-38.

[4] 陈秀峰,肖臻. 龙牡清心合剂治疗儿童注意力缺陷多动障碍的临床疗效研究[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(10): 1366-1368; 1381.

[5] 李红亮,金思岑. 超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法分析金水六君煎化学成分[J]. *中国药业*, 2022, 31(18): 30-36.

[6] 何颖,涂正伟,邹爱英,等. HPLC-QTOF/MS法鉴定甘草泻心汤中化学成分[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(11): 2246-2254.

[7] Liu J H, Sun H, Zhang A H, et al. Serum pharmacochimistry combined with multiple data processing approach to screen the bioactive components and their metabolites in *Mutan Cortex* by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Biomed Chromatogr*, 2014, 28(4): 500-510.

[8] 王璐,徐风,刘广学,等. HPLC-MS<sup>n</sup>法分析当归乙酸乙酯提取物在大鼠体内的代谢产物[J]. *中国药房*, 2014, 25(47): 4425-4430.

[9] 高家荣,朱梦情,汪小莉,等. UPLC-Q-TOF-MS<sup>E</sup>技术结合 UNIFI 软件分析黄地安消胶囊化学成分[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(10): 2395-2405.

[10] 肖观林,江洁怡,胥爱丽,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的布芍调脂胶囊化学成分分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(14): 190-199.

[11] Song Y, Jeong S W, Lee W S, et al. Determination of polyphenol components of Korean prostrate spurge (*Euphorbia supina*) by using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: overall contribution to antioxidant activity[J]. *J Anal Methods Chem*, 2014, 2014: 418690.

[12] 柴冲冲,曹妍,毛民,等. 基于 HPLC 特征图谱、UPLC-Q-TOF/MS 定性及多成分定量的黄芩酒炙前后化学成分变化研究[J]. *中草药*, 2020, 51(9): 2436-2447.

[13] 梁颖欣,朱旦,黄舒婷,等. 一测多评法测定钩藤中7种生物碱类成分的含量[J]. *中药材*, 2019, 42(8): 1820-1823.

[14] 魏婷婷,沈晨,韩园园,等. UPLC-Q-TOF-MS 快速鉴定止动颗粒血浆及尿液中移行成分[J]. *中草药*, 2019, 50(17): 4244-4253.

[15] Zhao B Q, Huang Y J, Chen Q L, et al. Characteristic component profiling and identification of different uncaria species based on high-performance liquid chromatography-photodiode array detection tandem ion trap and time of flight mass spectrometry coupled with rDNA ITS sequence[J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(3): 1-12.

[16] Wang P, Wang B, Xu J Y, et al. Detection and chemical profiling of Ling-Gui-Zhu-Gan decoction by ultra performance liquid chromatography-hybrid linear ion trap-orbitrap mass spectrometry[J]. *J Chromatogr Sci*, 2015, 53(2): 263-273.

[17] He M, Peng G, Xie F H, et al. Liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry with ROI strategy for non-targeted analysis of the *in vivo/in vitro* ingredients coming from *ligusticum chuanxiong hort* [J]. *Chromatographia*, 2019, 82(7): 1069-1077.

[18] 李德,张东旭,刘羽康,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 法的耳聾胶囊化学成分辨识及归属[J]. *中成药*, 2022, 44(1): 132-141.

[19] 许如玲,范君婷,董惠敏,等. 经典名方黄芪桂枝五物汤标准煎液化学成分的 UPLC-Q-TOF-MS 分析[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(23): 5614-5630.

[20] 朱赟斐,谭善忠,王洪兰,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的益气健脾颗粒化学成分分析[J]. *中草药*, 2022, 53(12): 3601-3613.

[21] 王倩,许霞,张珂,等. 利用 UPLC-IT-TOF-MS 定性分析芪胶升白胶囊化学成分组[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(18): 4938-4949.

[22] 李郭帅,马阳,耿婷,等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 分析复方南星止痛膏化学成分[J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(2): 298-307.

[23] 李帅帅,罗瑞熙,韦亚琼,等. 黄芩苷通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对脂多糖诱导 RAW264.7 细胞极化的影响[J]. *中成药*, 2022, 44(12): 3835-3841.

[24] 周荣易,韩新民,王娇娇,等. 黄芩苷对注意缺陷多动障碍模型大鼠行为学特征的影响研究[J]. *中国当代儿科杂志*,

- 2017, 19(8): 930-937.
- [25] 周荣易, 王娇娇, 尤月, 等. 黄芩苷对注意缺陷多动障碍大鼠突触体ATP酶和LDH的影响及对AC/cAMP/PKA信号通路的调控作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(5): 576-582.
- [26] 周荣易, 王娇娇, 韩新民, 等. 黄芩苷对自发性高血压大鼠突触体多巴胺释放相关因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(5): 2007-2013.
- [27] Zhou R Y, Wang J J, Han X M, et al. Baicalin regulates the dopamine system to control the core symptoms of ADHD [J]. *Mol Brain*, 2019, 12(1): 11.
- [28] 刘梦娇, 王云, 李玲云, 等. 三黄片化学成分的UPLC-Q-TOF-MS/MS快速鉴定分析[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1685-1692.
- [29] 王清, 樊晋萍, 廖颖钊, 等. 黄芩素对注意缺陷多动障碍大鼠前额叶皮质AC-cAMP-PKA信号通路的调控作用[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(2): 124-130.
- [30] 李长印, 陆明霞, 廖健城, 等. 基于UPLC-QTOF-MS/MS分析的芪葵颗粒化学成分系统筛选与识别[J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(1): 57-69.
- [31] 王婷, 关茗元, 李朵璐, 等. 基于脂质组学技术探究芒柄花黄素对脑缺血再灌注损伤大鼠磷脂代谢通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2022, 38(2): 53-58.
- [32] Lee Y A, Kim Y J, Lee J S, et al. Imbalance between dopamine and serotonin caused by neonatal habenula lesion [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 409: 113316.
- [33] Yoon S Y, dela Peña I, Kim S M, et al. Oroxylin A improves attention deficit hyperactivity disorder-like behaviors in the spontaneously hypertensive rat and inhibits reuptake of dopamine *in vitro* [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 36(1): 134-140.
- [34] 周劭华, 关明杰, 黄芪对儿童注意缺陷多动障碍保护作用机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(9): 2189-2192.
- [35] 郑清炼, 楚世峰, 许鑫, 等. 黄芪甲苷的神经保护作用研究进展 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 877.
- [36] 周劭华, 高磊, 赵秉宏, 等. 蒙古黄芪有效成分对注意缺陷多动障碍模型大鼠行为学及神经递质的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(2): 84-87.
- [37] 柳威, 邓林华, 赵英强. 钩藤提取物及钩藤碱的药理研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(6): 899-904.
- [38] 王文沁, 孙克兴, Li X H, 等. 钩藤碱对DAT基因敲除ADHD模型小鼠多巴胺能神经元代谢的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(6): 819-823.

## 药事管理暨中药科学监管栏目征稿公告

国家药监局发布的《关于促进中药传承创新发展的实施意见》提出, 鼓励运用现代科学技术和传统中医药研究方法, 深入开展中药监管科学研究。根据国家中药科学监管大会精神的新要求, 进一步加强药品监管和政策法规的研究。《中成药》期刊即日起, 增设药事管理栏目, 以满足相关领域读者阅读学习和作者撰稿交流的需要, 特发布征稿公告。

(一) 征稿稿件的内容:

(1) 与药事管理暨中药监管科学相关的政策与法规, 如药监政策法规、卫生政策法规、医疗保险政策、医药产业政策等的研究与解读。

(2) 药事管理法规在药品研制、生产、流通、使用等领域应用的理论探讨和实践经验总结。

(3) 药事管理技术方法的介绍与效果评价。

(4) 中药科学监管工作发展的展望及其他相关内容等。

(二) 征稿要求:

(1) 文稿主题明确、内容精练、文字通顺。

(2) 文稿内容应具备思想性、科学性、新颖性、逻辑性、实用性、伦理性。

(3) 文稿书写格式请参阅国家有关科技论文的标准, 一般不要超过6000字。

投稿: 请登陆 <http://www.zcyjjournal.com> 或 <http://zeyu.cbpt.cnki.net> 进行线上投稿。

联系地址: 上海市黄浦区福州路107号206室《中成药》编辑部

邮编: 200002

电话: (021) 63213275

E-mail: [zcy.med@foxmail.com](mailto:zcy.med@foxmail.com)

QQ: 1242130380