

基于 UPLC-Q-TOF-MS 法分析麸炒白术炮制前后差异性化学成分

李亚飞¹, 汤璐璐¹, 唐 瑞¹, 赵明方¹, 方可儿¹, 张海瑞¹, 李昌煜^{1,2}, 葛卫红^{1,3,4*}, 杜伟锋^{1,3,4*}, 张叶峰⁵

(1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311402; 2. 浙江中医药大学中医药科学院, 浙江 杭州 310053; 3. 浙江中医药大学中药炮制技术研究中心, 浙江 杭州 311401; 4. 浙江中医药大学中药饮片有限公司, 浙江 杭州 311401; 5. 宁波中药饮片有限公司, 浙江 宁波 315336)

摘要: **目的** 基于 UPLC-Q-TOF-MS 法结合多元统计分析技术考察麸炒白术炮制前后差异性化学成分。**方法** 该药物的分析采用 ZORBAX-Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm×250 mm, 5.0 μm); 流动相水-乙腈, 梯度洗脱; 体积流量 1.0 mL/min; 柱温 25 ℃; 电喷雾离子源; 正、负离子扫描。根据一级质谱精确的质荷比与二级质谱碎片离子特征, 结合 Scifinder 和 Reaxys 数据库搜索及相关文献进行炮制前后成分鉴定; 通过主成分分析 (PCA) 与正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 等多元统计技术对化学成分差异性聚类, 并筛选出麸炒白术的差异性成分。**结果** 共鉴定得到 37 种共有化学成分, 初步确认 11 种潜在差异性化学成分, 分别为茉莉酸、4 (*R*), 15-环氧-8b-羟基白术内酯 II、亚甲基八氢萘-2-亚基-丙酸、4, 6-二甲基二苯并呋喃、6-羟基白术内酯 I、异苍术内酯 A、白术内酯 II、白术内酯 III、茺菑酸、白术内酯 I、苍术酮。**结论** 该方法快速准确, 可用于测定白术炮制前后的化学成分差异, 通过比较化学成分差异可为临床疗效研究提供重要参考。

关键词: 麸炒白术; 炮制; 主成分分析 (PCA); 正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA); 差异性化学成分; UPLC-Q-TOF-MS

中图分类号: R283 文献标志码: B 文章编号: 1001-1528(2023)08-2774-08
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.08.056

白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的干燥根茎, 性温, 味甘苦, 具有健脾益气、燥湿利水、止汗安胎之功效^[1], 主产于安徽、江西、河南、河北、湖北、浙江等地。其主要成分为倍半萜类化合物, 如白术内酯 (I、II、III) 与苍术酮已被证明具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、神经保护作用, 并被认为是具有良好的开发利用潜力^[2-3]。由于炮制会影响白术有效成分含量、功效、安全性, 且 2020 年版《中国药典》中以醇浸出物作为其质量控制指标, 暂未规定白术含量测定指标性成分, 无法体现出炮制特色, 因此有必要找出炮制特征性成分^[4-11]。

超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱 (UPLC-Q-TOF-MS) 法能从整体上对中药进行成分分析与质量评价, 已被广泛用于中药复杂体系化学成分的研究领域中^[12], 给多组分混合体系的定性和定量分析提供方法, 能够有效解决传统色谱技术的局限性。本实验采用 UPLC-Q-TOF-MS 法分析麸炒白术炮制前后的化学成分, 并运用主成分分析 (PCA) 和正交偏最小二乘法-判别分析 (OPLS-DA) 的化学计量学

方法对麸炒白术炮制前后差异性化学成分进行筛选与鉴定, 以期对白术炮制的质量标准提供参考。

1 材料

1.1 仪器 UPLC-Triple-TOF 5600⁺ 飞行时间液质联用仪 (美国 Waters 公司); DHZT-9070A 电热恒温鼓风干燥箱 (上海精宏实验设备有限公司); NT-xs105 电子分析天平、ME-204E 电子分析天平 (瑞士梅特勒-托利多公司); DFT-200 手提式高速中药粉碎机 (温岭市林大机械有限公司); KQ-500DB 型数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); TG16-WS 台式高速离心机 (上海卢湘仪离心机仪器有限公司); WBZ-311/322 摇瓶机 (上海实贝仪器设备厂)。

1.2 试剂与药物 白术内酯 I (纯度 99.99%, 批号 110713-201814)、白术内酯 II (纯度 99.99%, 批号 110732-201913)、白术内酯 III (纯度 99.99%, 批号 110853-201805) 对照品均购自中国食品药品检定研究院; 苍术酮 (纯度 99.99%, 批号 110726-201819) 对照品购自

收稿日期: 2023-04-11

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1707001); 杭州市农业与社会发展科研重点项目 (202204A06); 宁波市“科技创新 2025”重大专项项目 (20201ZDYF020069)

作者简介: 李亚飞 (1997—), 男, 硕士生, 从事中药炮制及中药药理研究。Tel: 15772170377, E-mail: 949087021@qq.com

* 通信作者: 葛卫红 (1969—), 男, 教授, 从事中药药理与新产品开发研究。E-mail: geweihong@hotmail.com

杜伟锋 (1984—), 男, 副研究员, 从事中药炮制及质量控制研究。Tel: (0571) 87195895, E-mail: duweifeng_200158@sohu.com

成都德思特生物技术有限公司。乙腈（色谱纯，美国 Tedia 公司）；无水乙醇（分析纯，浙江汉诺化工科技有限公司）；水为超纯水。

白术、麸炒白术饮片各 5 批，样品信息见表 1。经浙江中医药大学葛卫红教授鉴定为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 干燥根茎的生品和炮制加工后的麸炒品。

表 1 样品信息

饮片	批号	厂家	产地
白术饮片	190527	杭州华东中药饮片有限公司	浙江天台
白术饮片	180201	山东百味堂中药饮片有限公司	浙江天台
白术饮片	190501	安顺宝林科技中药饮片有限公司	安徽亳州
白术饮片	1905032	安徽亳药千草国药股份有限公司	安徽亳州
白术饮片	1905015	江西玉山东港中药饮片有限公司	浙江临安
白术麸炒饮片	190715	杭州华东中药饮片有限公司	浙江天台
白术麸炒饮片	190401	山东百味堂中药饮片有限公司	浙江天台
白术麸炒饮片	190503	安顺宝林科技中药饮片有限公司	安徽亳州
白术麸炒饮片	1904024	安徽亳药千草国药股份有限公司	安徽亳州
白术麸炒饮片	1907021	江西玉山东港中药饮片有限公司	浙江临安

2 方法

2.1 溶液制备

2.1.1 对照品溶液 精密称取白术内酯 I、II、III 和苍术酮对照品适量，置于 25 mL 量瓶，用甲醇定容，得质量浓度为 15.7、6.8、6.3、156.4 μg/mL 的对照品溶液。

2.1 供试品溶液 取白术粉末（过 3 号筛）1 g，精密称定，置于 50 mL 离心管中，加入无水乙醇 10 mL，密封，称定质量，超声处理 10 min，用无水乙醇补足减失的质量，4 000 r/min 离心 5 min，过滤，取上清液，剩余残渣粉末再加无水乙醇 10 mL，重复上述过程 3 次，合并 3 次滤液，摇匀，0.45 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.2 UPLC-Q-TOF-MS 条件

2.2.1 色谱 ZORBAX-Eclipse XDB-C₁₈ 色谱柱（4.6 mm×250 mm，5.0 μm）；流动相水（A）-乙腈（B），梯度洗脱（0~10 min，60%B；10~16 min，60%~76%B；16~18 min，76%~100%B）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 25 ℃；检测波长 220 nm；进样量 10 μL。

2.2.2 质谱 电喷雾离子源；正、负离子扫描模式；扫描范围 *m/z* 100~1 500；雾化气 55 psi（1 psi=6.895 kPa）；气帘气 35 psi；离子源温度 550 ℃（负）、600 ℃（正）；离子源电压-4 500 V（负）、5 500 V（正）；一级扫描去簇电压 100 V，聚焦电压 10 V；二级扫描使用 TOF MS~Product Ion~IDA 模式采集质谱数据，CID 能量 20、40、60 V，进样前，用 CDS 泵做质量轴校正，质量轴误差小于 2 ppm。

2.3 成分分析 得到白术、麸炒白术正、负离子模式下的总离子流图。查阅国内相关文献^[12-13]，同时借助 Scifinder 和 Reaxys 数据库，整理白术化学成分信息。利用 PeakView 1.2 分析软件，对正、负离子模式下收集的白术、麸炒白术提取物总离子流图进行提取。根据正离子模式下的加合离子 [M+Na]⁺、[M+H]⁺ 及负离子模式下的加合离子 [M-H]⁻ 信息判断并得到一级质谱精确相对分子质量，通过 Peakview 1.2 软件在 2 ppm 的质量偏差范围内对各化合物的分子式进行推测，同时结合数据库和文献对推测的结果进行验证。

2.4 炮制前后差异性化合物分析 将 MS 数据导入 MarkerView™ 1.2 软件中，设置相应参数，去除同位素离子峰，进行峰提取，归一化等操作，导出数据。再将处理过的数据导入 SIMCA 14.1 软件中进行 PCA 分析及 OPLS-DA 分析。

3 结果

3.1 白术炮制前后总离子流图比较与成分分析 白术的基峰离子色谱图见图 1。由此可知，在 40 min 内，样品中的化学成分分离度良好，共识别出 37 个信号峰，通过对一级质谱精确分子量以及二级裂解碎片数据进行系统分析，结合相关文献^[12-13]，共鉴定得到 37 种成分，见表 2。

3.2 炮制前后差异性化学成分的筛选

3.2.1 主成分分析（PCA） 由图 2 可知， $R^2X[1]=0.258$ ， $R^2X[2]=0.177$ ，生品分散在第二、三象限，麸炒品分散在第一、四象限具有明显的区分，表明白术炮制前后的化学成分存在显著差异^[14]。

3.2.2 正交偏最小二乘法-判别分析（OPLS-DA） 由图 3 可知， $R^2X[1]=0.334$ ， $R^2X[2]=0.124$ ，该模型中 Q^2 为 0.877，说明模型的预测性较好。以变量投影重要性（VIP） ≥ 1 、 $|p(\text{corr})| \geq 0.5$ 、 $-\log_{10}(P\text{-Value}) > 1.3$ 为筛选条件，将鉴定后的 37 种化学成分筛选后得到 VIP 图见图 4，通过 SIMCA 14.1 软件导出差异倍数（Fold change）与 *P* 值，并计算 $\log_2(\text{Fold change})$ 与 $-\log_{10}P$ ，以 VIP 为 *X* 轴， $\log_2(\text{Fold change})$ 为 *Y*， $-\log_{10}P$ 为 *Z* 轴作三者的气泡图，结果见图 5。图 5 中颜色的变化趋势代表 VIP 值的高低变化，球形大小的变化代表 $-\log_{10}(P\text{-Value})$ 的高低变化。图中喷射的越高越远的成分，即表示该变量在模型中的重要性越高。共筛选出 11 种差异性化学成分见表 3。

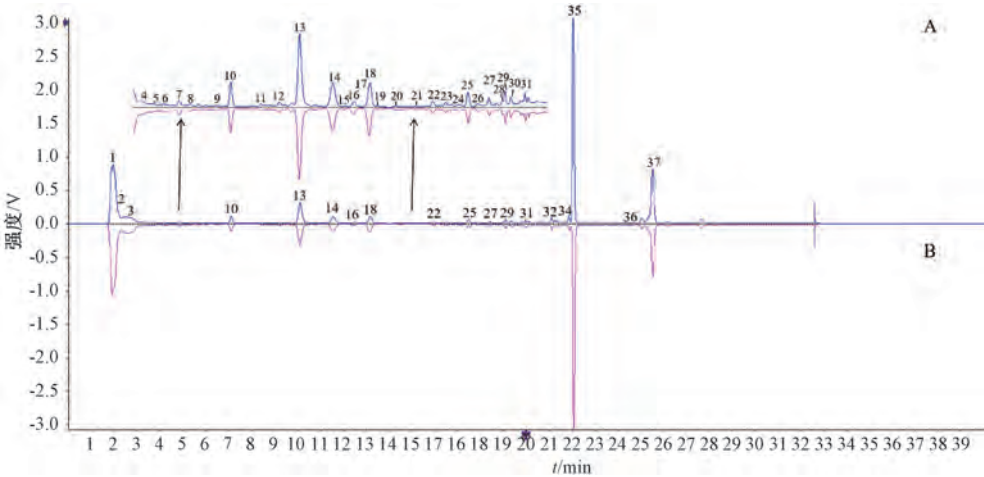
由图 6 可知，在负离子模式下，其 R^2 与 Q^2 均与左侧纵轴相交（ $R^2=0.882$ ， $Q^2=-0.341$ ），2 条回归线斜率均大于 0，且左侧随机排列得到的 R^2 和 Q^2 均要小于右侧的原始值，说明原始模型的预测能力大于随机一次排列 *Y* 变量的预测能力，证明模型均有效、稳定。

表 2 白术化学成分分析

峰号	保留时间/min	离子模式	化合物	分子式	测定值 <i>m/z</i>	理论值 <i>m/z</i>	误差 (ppm)	二级质谱 <i>m/z</i>
1	1.78	[M-H] ⁻	3,5-二咖啡酰奎宁酸	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₂	515.119	515.119 5	-0.78	515.123 4, 353.087 8, 335.078 2, 191.056 1, 179.035 1, 135.045 4
2	2.06	[M-H] ⁻	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.087	353.087 8	-1.98	191.055 4, 135.044 9, 111.009 0
3	2.30	[M-H] ⁻	6,9-二羟基-3,3a-二氢 苍术内酯Ⅲ	C ₁₅ H ₂₂ O ₅	281.139	281.139 4	-1.42	281.138 6, 219.138 1, 191.143 2, 87.010 9
4	3.13	[M-H] ⁻	茉莉酸	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	209.119	209.118 3	3.83	209.117 1,191.106 5,167.061 5, 163.112 5,161.096 7, 147.117 3, 147.081 4, 135.080 7
5	3.63	[M-H] ⁻	ivasperin	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	263.129	263.128 9	0	245.117 9, 219.138 5,215.106 4, 201.127 9,189.128 3, 185.097 0, 163.112 7,133.066 2, 83.050 9
6	4.19	[M-H] ⁻	4(<i>R</i>),15-环氧-8b-羟基 白术内酯Ⅱ	C ₁₅ H ₂₀ O ₄	263.129	263.128 9	0.38	219.139 1, 217.122 2, 201.128 1, 189.127 8, 186.105 0, 161.096 2, 147.081 4, 83.051 4, 57.037 7
7	5.07	[M-H] ⁻	6-羟基-3,3a-二氢苍术 内酯Ⅲ	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	265.145	265.144 5	0	203.143 2, 193.123 2, 73.031 5
8	5.31	[M-H] ⁻	2-(3-羟基-4a-甲基-8-亚 甲基八氢-萘-2-亚基)- 丙酸	C ₁₅ H ₂₂ O ₃	249.15	249.149 6	0.40	249.149 5, 205.124 0, 203.143 5, 187.112 6, 173.096 1, 147.081 3, 97.066 4, 85.067 8, 83.050 7, 69.037 7
9	6.52	[M+H] ⁺	双内酰胺 A	C ₁₅ H ₂₁ NO	232.169	232.169 6	-1.29	232.169 4, 214.158 4, 167.084 6, 145.100 5, 110.060 7, 91.055 3, 79.056 3
10	7.08	[M-H] ⁻	3-氧代胆酸	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	247.134	247.134 0	1.21	229.122 1, 203.144 0, 201.127 8, 187.112 7, 185.096 9, 147.081 4, 83.052 0
11	8.15	[M+H] ⁺	白术内酰胺	C ₁₅ H ₁₉ NO	230.154	230.153 9	0.43	230.153 7, 228.136 3, 200.106 6, 160.075 6, 141.070 0, 110.060 8, 91.056 0, 77.040 7
12	9.21	[M+H] ⁺	1β-醋酸乙酯-4(15),7 (11),8(9)-三烯-8,12- 内酯	C ₁₇ H ₂₀ O ₄	289.143	289.143 4	-0.35	289.144 9, 229.123 3, 211.110 8, 187.075 6, 183.116 1, 168.093 1, 153.069 0, 141.069 4, 129.070 0, 117.070 2, 91.055 9, 77.041 7
13	10.08	[M+H] ⁺	4,6-二甲基二苯并呋喃	C ₁₄ H ₁₂ O	197.097	197.096 1	2.54	178.078 1, 165.070 2, 153.070 3, 152.062 7, 128.063 2, 127.055 4, 115.055 7, 91.056 1, 77.041 4
14	11.53	[M+H] ⁺	1,3-二甲基二苯并[b, d]呋喃	C ₁₄ H ₁₂ O	197.096	197.096 1	-0.51	165.069 3, 153.069 4, 152.062 0, 128.062 2, 115.054 6, 91.055 1, 77.040 6
15	11.90	[M+H] ⁺	6-羟基白术内酯Ⅰ	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	249.149	249.148 5	0	232.145 0, 204.149 6, 189.126 2, 162.103 4, 161.095 5, 147.080 2, 133.064 8, 119.086 0, 105.070 8, 91.055 7, 79.056 3, 77.041 1, 67.057 0
16	12.50	[M+H] ⁺	异苍术内酯 A	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	233.154	233.153 6	0	215.142 9, 187.147 7, 159.080 4, 145.101 1, 131.085 8, 91.056 1, 79.056 4, 77.041 1
17	12.95	[M+H] ⁺	苍术内酯Ⅲ	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	249.149	249.148 5	1.20	232.144 4, 204.149 9, 189.126 2, 162.103 6, 161.095 7, 135.080 2, 133.064 8, 119.085 6, 105.070 6, 91.055 4, 79.055 9, 77.041 1, 67.057 1
18	13.19	[M+H] ⁺	白术内酯Ⅱ	C ₁₅ H ₂₀ O ₂	233.154	233.153 6	1.72	233.153 9, 215.143 5, 187.148 6, 159.081 7, 145.101 3, 131.086 2, 117.071 1, 105.071 3, 91.056 2, 79.057 0, 77.041 4, 67.057 9
19	13.51	[M+H] ⁺	白术内酯Ⅲ	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	249.149	249.148 5	0.80	232.145 6, 204.150 8, 189.127 2, 162.103 5, 148.088 0, 147.080 5, 133.065 2, 105.070 8, 91.055 9, 79.056 5, 77.041 1, 67.057 0
20	14.65	[M-H] ⁻	茺菑酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	295.228	295.227 9	-0.68	295.228 2, 277.217 3,195.138 7, 171.102 5
21	15.58	[M-H] ⁻	9-羟基-10,12-十八碳二 烯酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	295.228	295.227 9	-1.02	295.227 8, 277.217 5, 259.207 2, 171.102 1
22	16.27	[M+H] ⁺	8-甲氧基白术内酯Ⅰ	C ₁₆ H ₂₂ O ₃	263.165	263.164 2	1.14	231.137 2, 203.142 8, 189.089 1, 175.075 1, 163.074 7, 161.059 5, 119.085 5, 105.070 4, 91.055 5, 79.055 7, 77.040 4, 69.071 9
23	16.67	[M-H] ⁻	9-羟基十八烷-10,12, 15-三烯酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	293.212	293.212 2	0.34	293.212 2, 275.200 1, 249.222 7, 195.137 9, 171.101 8, 149.095 4, 113.098 3, 96.961 4, 57.039 6
24	17.42	[M-H] ⁻	9-oxo-10(<i>E</i>),12(<i>Z</i>)-十 八烷-10,12-二烯酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	293.212	293.212 2	-0.34	293.211 3, 249.220 8, 197.117 5, 185.117 4, 149.096 6, 125.097 5, 97.065 6
25	17.51	[M+H] ⁺	白术内酯Ⅰ	C ₁₅ H ₁₈ O ₂	231.138	231.138 0	0.43	231.138 3, 188.083 0, 185.132 4, 157.101 3, 155.085 5, 153.069 7, 141.070 0, 129.070 9, 128.063 0, 105.071 4, 91.056 3, 77.041 2, 67.057 1

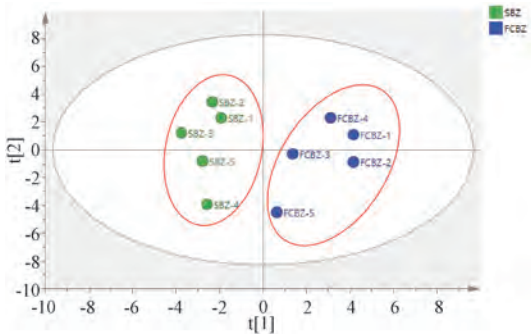
续表 2

峰号	保留时间/min	离子模式	化合物	分子式	测定值 <i>m/z</i>	理论值 <i>m/z</i>	误差 (ppm)	二级质谱 <i>m/z</i>
26	18.04	[M-H] ⁻	9-oxo-(10 <i>E</i> ,12 <i>E</i>)-十八烷-10,12-二烯酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	293.212	293.212 2	-0.34	293.212 1, 249.221 4, 197.118 1, 185.117 6, 149.096 4, 125.096 3, 96.960 1
27	18.69	[M+Na] ⁺	1-棕榈酰基-2-亚油酰基-sn-甘油-3-磷酸肌醇	C ₄₃ H ₇₉ O ₁₃ P	857.515	857.515 1	-0.12	857.513 9, 575.502 8, 283.019 1
28	19.06	[M+H] ⁺	3-乙酰氧基苍术酮	C ₁₇ H ₂₂ O ₃	275.164	275.164 2	0	275.163 4, 215.142 5, 197.131 6, 182.108 3, 167.084 9, 145.100 7, 91.055 8, 77.040 4
29	19.23	[M-H] ⁻	12-酮十八烷-9-烯酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₃	295.228	295.227 9	-0.68	295.227 9, 277.217 2, 195.139 0, 183.137 6, 141.126 8, 113.095 7
30	19.44	[M+H] ⁺	selina-4(14),7(11)-dien-8-one	C ₁₅ H ₂₂ O	219.175	219.174 3	1.37	219.174 2, 171.116 3, 159.116 4, 145.101 1, 105.070 7, 95.086 9, 91.055 8, 77.040 9, 67.057 3
31	20.12	[M+H] ⁺	香樟烯	C ₁₅ H ₁₈ O	215.143	215.143 0	-1.39	215.145 3, 168.092 6, 167.085 8, 159.079 6, 141.069 8, 115.054 5,91.055 5, 79.055 8
32	21.09	[M+H] ⁺	2-甲基-6-(4-甲基苯基)-1,6-庚二烯	C ₁₅ H ₂₀	201.164	201.163 8	-0.50	201.164 0, 173.131 9, 145.100 9, 141.169 9, 131.084 9, 91.055 1, 77.039 7
33	21.25	[M-H] ⁻	桐酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	277.217	277.217 3	0	277.216 6, 275.200 7, 127.077 6
34	21.88	[M+H] ⁺	(-)-eudesma-3,5,11-三烯	C ₁₅ H ₂₂	203.18	203.179 4	0.49	203.179 8, 161.132 2, 147.117 3, 133.101 5, 119.086 0, 105.071 0, 91.056 0, 79.056 7, 67.057 5
35	22.14	[M+H] ⁺	苍术酮	C ₁₅ H ₂₀ O	217.158	217.158 7	-1.38	217.158 3, 199.148 7, 169.101 4, 157.101 1, 141.070 0, 128.062 4, 105.071 1, 91.065 2, 79.056 8, 67.057 4
36	25.52	[M+H] ⁺	反油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	283.263	283.263 2	0.35	—
37	25.75	[M-H] ⁻	1-十六烷基羧酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	255.233	255.233 0	1.18	255.232 1, 237.222 7



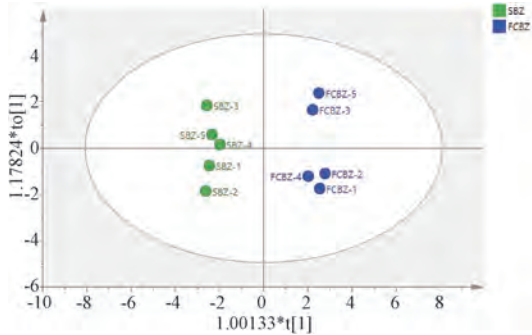
注：A 为生品，B 为麸炒品。

图 1 白术 UPLC-Q-TOF-MS 色谱图



注：SBZ 为生品，FCBZ 为麸炒品。

图 2 负离子模式下白术生品与麸炒品 PCA 得分图



注：SBZ 为生品，FCBZ 为麸炒品。

图 3 负离子模式下白术生品与麸炒品 OPLS-DA 得分图

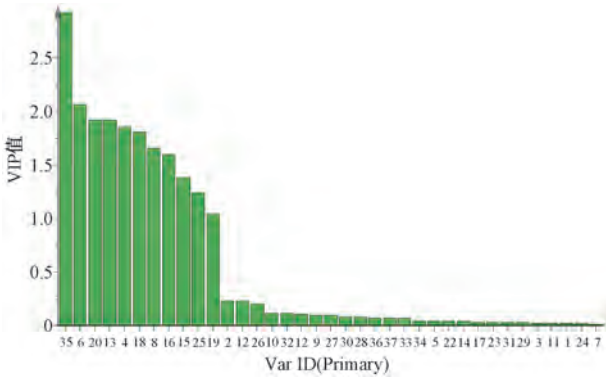


图 4 37 种共有成分 VIP 值筛选

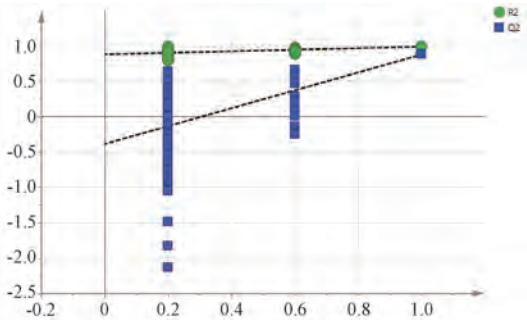


图 6 置换检验验证图

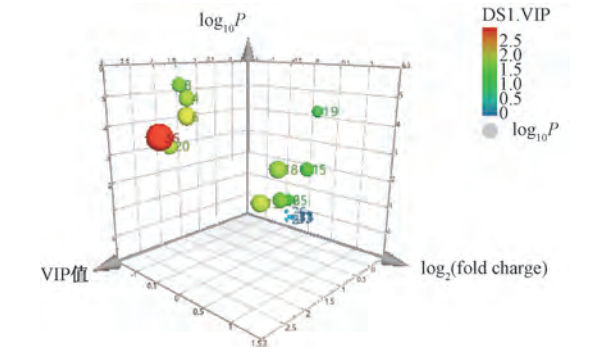


图 5 $\log_2(\text{fold change})$ 、 $-\log_{10}P$ 、VIP 值气泡图

3.3 主要差异性成分的质谱鉴定

3.3.1 白术内酯Ⅱ 峰 18 母离子 m/z 233.154 0 $[M+H]^+$ ，保留时间 13.19 min，根据高分辨质谱结果拟合的分子式为 $C_{15}H_{20}O_2$ ，其二级质谱中产生碎片离子 m/z 187.148 6 $[M+H-CH_2O_2]^+$ 、159.081 7 $[M+H-CH_2O_2-C_2H_4]^+$ 、145.101 3 $[M+H-CH_2O_2-C_3H_6]^+$ 、131.086 2 $[M+H-CH_2O_2-C_4H_8]^+$ 、105.071 3 $[M+H-CH_2O_2-C_4H_8-C_2H_2]^+$ 、91.056 2 $[M+H-CH_2O_2-C_4H_8-C_2H_2-CH_2]^+$ 。根据二级质谱 m/z 215 $[M-18+H]^+$ 、187 $[M-28-18+H]^+$ ，推测结构中存在羟基和羰基。通过对照品裂解规律，Scifinder、Reaxy 数据库检索，推测该化合物为白术内酯Ⅱ，其二级质谱图和可能结构式见图 7。

表 3 白术生品与麸炒品差异性成分

序号	峰号	化学成分	VIP 值	$ p(\text{corr}) $	$\log_{10}P$
1	4	茉莉酸	1.85	0.97	4.88
2	6	4(R),15-环氧-8b-羟基白术内酯Ⅱ	2.07	0.94	4.35
3	8	亚甲基八氢萘-2-亚基-丙酸	1.65	0.95	5.27
4	13	4,6-二甲基二苯并呋喃	1.92	0.78	1.91
5	15	6-羟基白术内酯Ⅰ	1.38	0.86	2.98
6	16	异苍术内酯 A	1.60	0.77	1.91
7	18	白术内酯Ⅱ	1.81	0.88	3.04
8	19	白术内酯Ⅲ	1.04	0.94	4.70
9	20	芫荽酸	1.93	0.90	3.06
10	25	白术内酯Ⅰ	1.24	0.71	1.70
11	35	苍术酮	2.92	0.92	3.96

3.3.2 白术内酯Ⅲ 峰 19 母离子 m/z 249.148 7 $[M+H]^+$ ，
2778

保留时间 13.51 min，根据高分辨质谱结果拟合的分子式为 $C_{15}H_{20}O_3$ ，其二级质谱中，产生碎片离子 m/z 232.145 6 $[M+H-H_2O]^+$ 、204.150 8 $[M+H-H_2O-CO]^+$ 、189.127 2 $[M+H-H_2O-C_3H_6]^+$ 、162.103 5 $[M+H-H_2O-C_5H_8]^+$ 、148.088 0 $[M+H-H_2O-C_3H_6-C_3H_4]^+$ 、133.065 2 $[M+H-H_2O-C_5H_8-CHO]^+$ 、105.070 8 $[M+H-H_2O-C_5H_8-CHO-CO]^+$ 、91.055 9 $[M+H-H_2O-C_5H_8-CHO-C_2H_2O]^+$ 。根据二级质谱 m/z 232 $[M-17+H]^+$ 、204 $[M-45+H]^+$ ，推测结构中存在羧基和羟基。通过对照品裂解规律，Scifinder、Reaxy 数据库检索，推测该化合物为白术内酯Ⅲ，其二级质谱图和可能结构式见图 8。

3.3.3 白术内酯Ⅰ 峰 25 母离子 m/z 231.138 1 $[M+H]^+$ ，保留时间 17.51 min，根据高分辨质谱结果拟合的分子式为 $C_{15}H_{18}O_2$ ，其二级质谱中，产生碎片离子 m/z 185.132 4 $[M+H-HCOOH]^+$ 、157.101 3 $[M+H-HCOOH-C_2H_4]^+$ 、141.070 0 $[M+H-HCOOH-C_3H_6]^+$ 、128.063 0 $[M+H-HCOOH-C_2H_4-C_2H_4]^+$ 、105.071 4 $[M+H-HCOOH-C_2H_4-C_2H_4-2C]^+$ 、91.056 3 $[M+H-HCOOH-C_2H_4-C_5H_6]^+$ 。根据二级质谱 m/z 185 $[M-46+H]^+$ ，推测结构中存在羧基和内酯结构。通过对照品裂解规律，Scifinder、Reaxy 数据库检索，推测该化合物为白术内酯Ⅰ，其二级质谱图和可能结构式见图 9。

3.3.4 苍术酮 峰 35 母离子 m/z 217.158 3 $[M+H]^+$ ，保留时间 22.14 min，根据高分辨质谱结果拟合的分子式为 $C_{15}H_{20}O$ ，其二级质谱中，产生碎片离子 m/z 199.148 7 $[M+H-CH_6]^+$ 、169.101 4 $[M+H-CH_6-CH_2O]^+$ 、157.101 1 $[M+H-CH_6-C_2H_2O]^+$ 、141.070 0 $[M+H-CH_6-CH_2O-C_2H_2]^+$ 、128.062 4 $[M+H-CH_6-C_2H_2O-C_2H_4]^+$ 、105.071 1 $[M+H-CH_6-C_2H_2O-C_2H_4-2C]^+$ 、91.056 2 $[M+H-CH_6-C_2H_2O-C_5H_6]^+$ 、79.056 8 $[M+H-CH_6-C_2H_2O-C_2H_4-2C-2C]^+$ 、67.057 4 $[M+H-CH_6-C_2H_2O-C_5H_6-2C]^+$ 。根据二级质谱 m/z 199 $[M-18+H]^+$ ，推测结构中存在羟基或醚键。通过对照品裂解规律，Scifinder、Reaxy 数据库检索，推测该化合物为苍术酮，其二级质谱图和可能结构式见图 10。

其中苍术酮有 2 个共轭双键，不稳定易转化为的白术内酯Ⅲ，白术内酯Ⅲ分子内脱水失去一分子水而生成白术内酯Ⅰ^[15]。苍术酮的转化路径图见图 11。

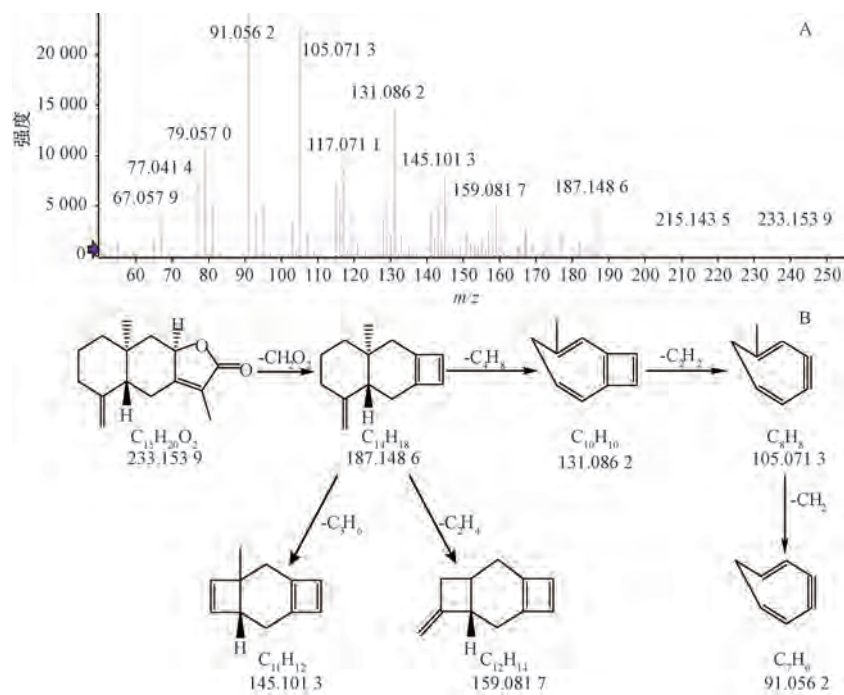


图 7 白术内酯Ⅱ质谱裂解过程

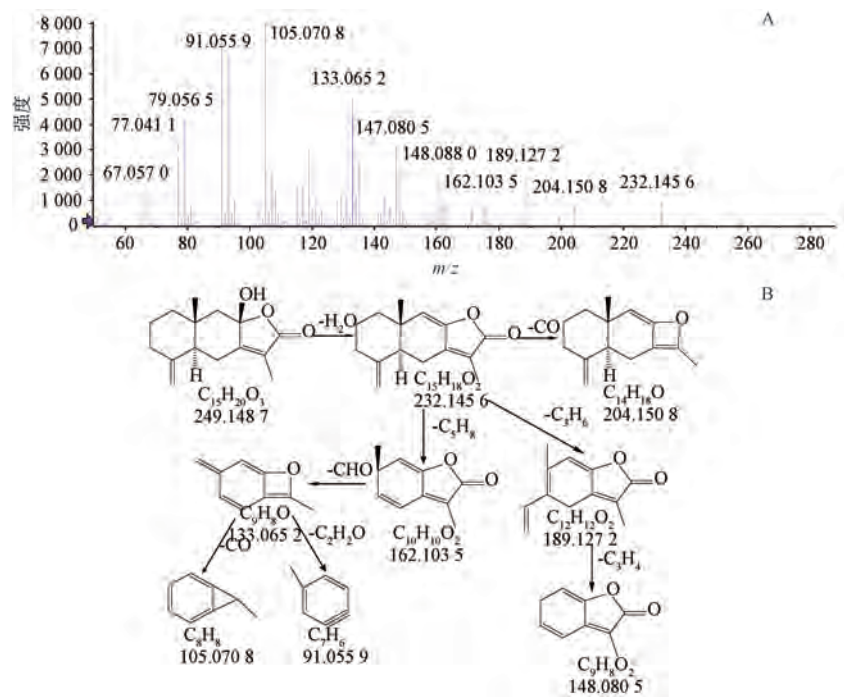


图 8 白术内酯Ⅲ质谱裂解过程

4 讨论

根据 UPLC-Q-TOF/MS 结果，共鉴定得到白术生品及麸炒品中的 37 种共有成分，主要为倍半萜和内酯类等成分，但并未发现白术麸炒前后样品存在新增或消失的成分。因此为进一步研究白术麸炒前后的化学成分变化，对其进行 PCA 和 OPLS-DA 分析，最终筛选出 11 种炮制前后差异性成分，分别为茉莉酸、4 (*R*), 15-环氧-8b-羟基白术内酯 II、亚甲基八氢萘-2-亚基-丙酸、4, 6-二甲基二苯并呋喃、

6-羟基白术内酯 I、异苍术内酯 A、白术内酯 II、白术内酯 III、茺菑酸、白术内酯 I、苍术酮。

目前，白术内酯 III、白术内酯 II、白术内酯 I、苍术酮是白术差异性成分的研究热点^[16-18]，结合本实验结果，这 4 种化学成分在白术炮制前后的贡献存在明显差异，这与文献 [19-20] 报道一致，所以白术内酯 III、白术内酯 II、白术内酯 I、苍术酮可以作为白术炮制特征性成分。其余 7 种成分茉莉酸、4 (*R*), 15-环氧-8b-

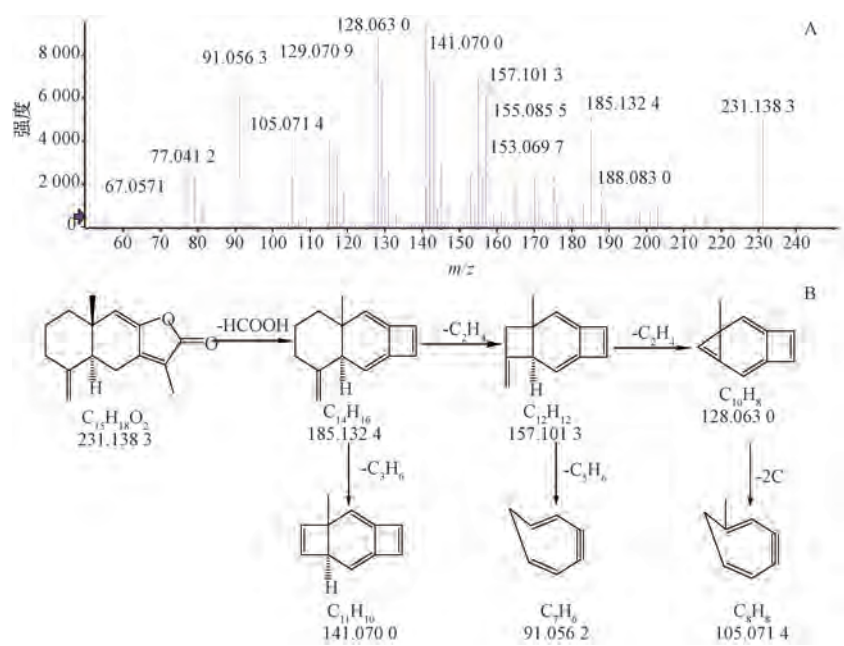


图 9 白术内酯 I 质谱裂解过程

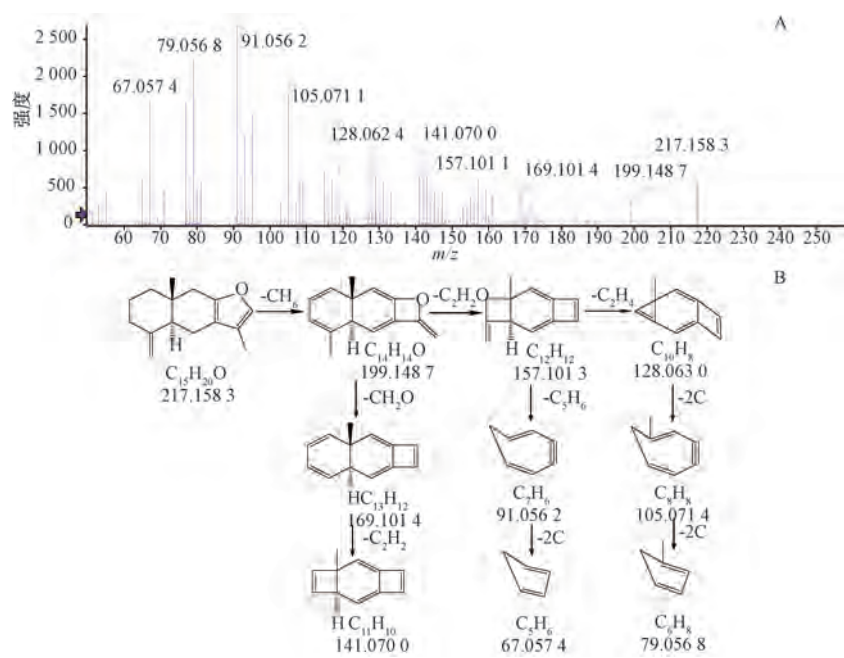
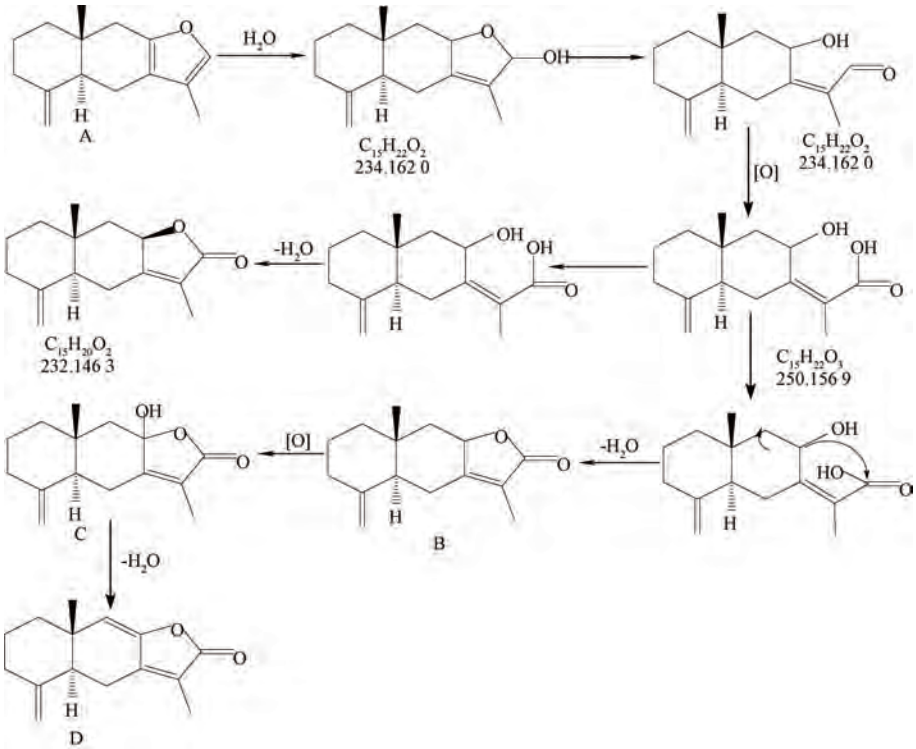


图 10 苍术酮质谱裂解过程

羟基白术内酯 II、亚甲基八氢萘-2-亚基-丙酸、4, 6-二甲基二苯并呋喃、6-羟基白术内酯 I、异苍术内酯 A、芫蒽酸由于缺乏标准品和文献研究, 是否与白术药效相关待进一步研究。

本实验建立 UPLC-QTOF-MS 法结合多元统计分析技术的白术炮制前后差异性成分的分析方法。结果显示, 生白术与麸炒白术在 PCA 轴上清楚的分, 能有效区分, 与 OPLS-DA 结果一致, 分类效果较为理想; 建立的 OPLS-DA 模型结果较好, 各样品中化学成分差异明显, 根据一级质谱精确的质荷比与二级质谱碎片信息, 结合软件数据库搜

索及相关文献进行成分鉴定, 初步鉴定出 37 种化学成分, 并筛选出茉莉酸、4 (*R*), 15-环氧-8b-羟基白术内酯 II、亚甲基八氢萘-2-亚基-丙酸、4, 6-二甲基二苯并呋喃、6-羟基白术内酯 I、异苍术内酯 A、白术内酯 II、白术内酯 III、芫蒽酸、白术内酯 I、苍术酮这 11 种白术炮制前后的差异性特征成分, 并呈现出不同的变化规律。根据麸炒白术炮制前后差异性特征成分的分析结果, 可以为其炮制前后化学成分的物质基础研究提供科学依据, 同时也为规范白术炮制质量相关标准提供了理论依据, 为其在炮制全过程质量控制奠定了基础。



注：A 为苍术酮，B 为白术内酯Ⅱ，C 为白术内酯Ⅲ，D 白术内酯Ⅰ。

图 11 苍术酮的转化路径图

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，2020：107-108.

[2] Deng M, Chen H J, Long J Y, *et al.* Atractylenolides (I, II, and III): a review of their pharmacology and pharmacokinetics [J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44(7): 633-654.

[3] 陈天阳, 张 萍, 成 扬. 苍术酮含量测定方法、燥性及药理作用的研究进展 [J]. *中 成 药*, 2022, 44 (6) : 1902-1905.

[4] 周若夏, 宋丽军, 施晓莹, 等. 白术内酯 I、II、III 体内 外抗轮状病毒作用研究 [J]. *中 草 药*, 2019, 50 (1) : 104-110.

[5] 姚兆敏, 陈卫东, 仰忠华, 等. 白术研究进展及其质量标 志物 (Q-marker) 的预测分析 [J]. *中 草 药*, 2019, 50 (19) : 4796-4807.

[6] 张文芳, 胡 梅, 陈锦霞, 等. UPLC 法测定不同产地白术 中新绿原酸、绿原酸和隐绿原酸的含量 [J]. *广东药科学 学报*, 2020, 36(4): 479-483.

[7] 王丽敏, 周燕红, 杨 莹, 等. 白术多指标成分含量测定 方法优化 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2020, 44 (7) : 657-667.

[8] 杜 娟, 钟露苗, 李劲平, 等. 不同产地白术药材质量评 价研究 [J]. *湖南中医杂志*, 2020, 36(5): 151-154.

[9] 陈晓艺. 近红外光谱法和色差计法用于白术饮片的快速质 量评价研究 [D]. 广州：广东药科大学，2019.

[10] 丁逸雪, 徐继校, 吴 威, 等. HPLC 法同时测定白术中 4 种倍半萜 [J]. *中 成 药*, 2020, 42(4): 927-931.

[11] 孟永海, 孟祥瑞, 张振朋, 等. HPLC 法测定白术及其炮制 品中苍术酮等四种有效成分含量 [J]. *化学工程师*, 2019, 33(8): 24-26.

[12] 黄小方, 欧阳 辉, 李军茂, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 分 析不同产地白术的差异化化学成分 [J]. *中国实验方剂学杂 志*, 2017, 23(23): 27-33.

[13] 朱伟豪, 杜伟锋, 罗云云, 等. 基于 UPLC-Triple-TOF-MS 液质联用技术分析薏苡仁中的脂肪酸及其酯类化学成分 [J]. *中 草 药*, 2020, 51(15): 3876-3883.

[14] 陈祥胜. 焦苍术长于“健脾止泻”物质基础及其作用机理 的研究 [D]. 武汉：湖北中医药大学，2019.

[15] 陈昆南, 傅红燕, 王长军. 基于 UPLC/Q-TOF MS 技术对延 胡索醋法炮制前后化学成分的研究 [J]. *化学研究与应用*, 2019, 31(9): 1618-1622.

[16] 罗益远, 钱旭武, 沙秀秀, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS 结合 多元统计的不同干燥方法白术中化学成分差异分析 [J]. *中国药 学杂志*, 2022, 57(10): 784-790.

[17] 孟永海, 马智超, 张振朋, 等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 分析 白术炮制前后差异性成分 [J]. *中国食品添加剂*, 2019, 30 (4) : 145-153.

[18] 余欢欢, 张国亮, 史月姣, 等. 基于 UPLC-QTOF-MS 和多 元统计分析的白术道地性研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(4): 471-476.

[19] 闫丽丽. 白术炮制工艺及其对有效成分的影响 [J]. *农业科 技与装备*, 2020, 298(4): 39-40.

[20] 燕娜娜, 李 丹, 魏 敏, 等. 不同火力炒制对白术成分 含量的影响 [J]. *中药材*, 2020, 43(2): 323-327.