

UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS 法分析舒眠胶囊化学成分

聂雨杉^{1,2}, 彭 潇^{1,2,3}, 马 雪¹, 刘春花¹, 陈思颖⁴, 李月婷⁴, 王永林^{4*}

(1. 贵州医科大学, 民族药与中药开发应用教育部工程研究中心/省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学药学院, 贵州 贵阳 550004; 3. 毕节市第一人民医院, 贵州 毕节 551700; 4. 贵州医科大学, 贵州省药物制剂重点实验室, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 采用 UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS 法分析舒眠胶囊化学成分。**方法** 该药物提取物的分析采用 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱 (150 mm×2.1 mm, 1.7 μm); 流动相乙腈-0.1% 甲酸水, 梯度洗脱; 在正负离子模式下采集数据, 结合对照品、文献、数据库进行鉴定。**结果** 共鉴定出 69 种成分, 包括有机酸、黄酮、皂苷、单萜、核苷、生物碱等, 其中 18 种经对照品比对, 并明确各成分药材来源归属。**结论** 该方法可准确高效地鉴定舒眠胶囊中化学成分, 为该制剂的药效物质基础及质量控制研究提供基础。

关键词: 舒眠胶囊; 化学成分; UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2023)01-0127-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.01.024

Identification of chemical constituents in Shumian Capsules by UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS

NIE Yu-shan^{1,2}, PENG Xiao^{1,2,3}, MA Xue¹, LIU Chun-hua¹, CHEN Si-ying⁴, LI Yue-ting⁴, WANG Yong-ling^{4*}

(1. Ministry of Education Engineering Research Center for the Development and Application of Ethnic Medicine and TCM/State Key Laboratory for Functions and Applications of Medicinal Plants Co-founded by Guizhou Province and MOST, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 2. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China; 3. The First People's Hospital of Bijie, Bijie 551700, China; 4. Guizhou Provincial Key Laboratory for Pharmaceutics, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China)

KEY WORDS: Shumian Capsules; chemical constituents; UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS

舒眠胶囊由酸枣仁 (炒)、柴胡 (酒炒)、白芍 (炒)、合欢花、合欢皮、僵蚕、蝉蜕、灯心草 8 味药材组成, 用于治疗肝郁伤神所致的失眠症^[1-2], 收载于《国家药品标准新药转正标准第 33 册》, 与阿普唑仑、艾司唑仑、右佐匹克隆等西药相比其临床疗效接近, 而且不良反应少, 依从性更好^[3-7], 联合氟伏沙明治疗躯体化障碍效果显著, 不良反应发生率较低^[8]; 联合艾司西酞普兰可改善患者睡眠质量, 减少不良反应发生^[9], 应用前景广阔。但舒眠胶囊药效物质组成尚不明确, 现有标准中也仅对芍药苷进行含量测定^[10], 无法全面控制该制剂质量。

课题组前期采用 HPLC 法建立舒眠胶囊指纹图谱, 对部分成分进行含量测定。为了进一步明确舒眠胶囊主要化学成分, 本实验采用灵敏度高、准确性好的 UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS 法对该制剂所含成分进行快速系统的鉴别分析, 明确药材来源归属, 以期为其药效物质基础和质量控制提升研究提供参考。

1 仪器

UltiMate 3000 型 UHPLC 色谱仪、Q Exactive-Plus 型四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱仪、Multifuge X3R 型高速冷冻离心机 (美国 Thermo Fisher 公司); Milli-Q 超纯水机 (美国 Millipore 公

收稿日期: 2022-03-20

基金项目: 中央引导地方科技专项项目 (20184006); 贵州省科技计划项目 (20162820); 贵州省创新人才团队项目 (20165677)

作者简介: 聂雨杉 (1997—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药效物质基础及质量标准。E-mail: 1812822843@qq.com

* 通信作者: 王永林 (1954—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药效物质基础及新药开发。E-mail: gywyl@gmc.edu.cn

司); XPE26 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。没食子酸对照品(批号 190305)购自成都植标化纯生物技术有限公司; 原儿茶酸对照品(批号 110809-201604) 购自中国食品药品检定研究院; 秦皮甲素(批号 wkq20022403)、木兰花碱(批号 wkq19031409)、原儿茶醛(批号 wkq17122004)、芍药内酯苷(批号 wkq18052205)、芍药苷(批号 wkq19013007)、斯皮诺素(批号 wkq18060104)、异槲皮苷(批号 wkq18022308)、槲皮素(批号 wkq18030806)、氧化芍药苷(批号 wkq18050207)、槲皮苷(批号 wkq18041101)、苯甲酰芍药苷(批号 wkq18022409)、酸枣仁皂苷 A(批号 wkq18060601)、酸枣仁皂苷 B(批号 wkq18010903)、柴胡皂苷 A(批号 wkq18040903)、柴胡皂苷 B₂(批号 wkq19110105)、柴胡皂苷 D(批号 wkq18030111) 对照品均购自四川省维克奇生物科技有限公司, 纯度均≥98%。舒眠胶囊(批号 20170601) 由贵州大隆药业有限责任公司提供。水为超纯水。

2 方法

2.1 UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS 分析条件

2.1.1 色谱 Waters Acquity UPLC BEH C₁₈ 色谱柱(150 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸水(B), 梯度洗脱(0~5 min, 2%~5% A; 5~7 min, 5%~22% A; 7~22 min, 22%~62% A; 22~23 min, 62%~70% A; 23~28 min, 70%~71% A; 28~30 min, 71%~82% A; 30~35 min, 82~95% A); 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 40 ℃; 进样量 2 μL。

2.1.2 质谱 HESI 离子源; 正负离子检测; 扫描范围 m/z 100~1 500, 模式 Full MS/ddMS²; Full MS 分辨率 70 000, ddMS² 分辨率 17 500; 阶梯碰撞能量 20、40、60 eV; 辅助气体积流量 10 L/min; 保护气体积流量 40 L/min; 毛细管温度 320 ℃; 正离子模式喷雾电压 3.5 kV, 负离子模式喷雾电压 3.0 kV。

2.2 溶液制备

2.2.1 供试品溶液 取本品内容物适量, 混匀, 精密称取 1.0 g, 置于具塞锥形瓶中, 加入 60% 乙醇 25 mL, 超声处理 30 min, 静置冷却至室温, 摇匀, 10 000 r/min 离心 10 min, 取上清液适量, 稀释 100 倍后 15 000 r/min 离心 15 min, 取上清液, 即得。

2.2.2 对照品溶液 精密称取各对照品适量, 加甲醇制成每 1 mL 各含 1 mg 相关成分的贮备液, 精密量取适量, 加入甲醇, 制成每 1 mL 各含 5 μg 相关成分的溶液, 即得, 在 4 ℃ 下保存备用。

2.3 数据处理 采用 Xcalibur 4.1 软件进行峰提取、峰匹配, mzVault 2.0 软件建立化学成分数据库, Compound Discoverer 3.0 软件扣除空白背景后, 结合各类在线数据库进行初步筛查鉴定。根据高分辨质谱提供的准分子离子或加合离子等计算所选峰母离子的精确分子量, 并推测分子式, 再结合对照品及相关文献、Mass Bank、Chemical Book、mzCloud 等数据库提供的碎片离子信息及裂解规律等对所得成分进行鉴定。

3 结果

舒眠胶囊 UHPLC-Q-Orbitrap 总离子流图见图 1, 按“2.3”项下方法, 以误差 $<5\times10^{-6}$ 为标准, 最终鉴定出 69 种成分, 其中 18 种经对照品比对, 各成分均得到药材来源归属, 具体见表 1。

3.1 黄酮类 该类成分主要来源于酸枣仁、合欢花、合欢皮, 共鉴定出 15 种, 大多以与糖形成糖苷存在, 主要为氧苷^[11]。黄酮氧苷键在负离子模式容易丢失葡萄糖或半乳糖残基、鼠李糖残基、阿拉伯糖或木糖残基、芸香糖残基等单糖或多糖残基形成黄酮苷元, 黄酮苷元则容易丢失 H₂O、CO、CO₂、COOH 等中性碎片^[12]。另外, 黄酮类化合物会以 C 环上 1/2、1/3、1/4、0/4 为中心而裂解, 发生断裂、丢失、重排等, 其中 1/3 位的断裂常见于负离子模式中^[13]。

峰 43 保留时间 16.48 min, 准分子离子峰 [M-H]⁻ m/z 447.093 8, 其分子式经推测为 C₂₁H₂₀O₁₁, 二级质谱出现的特征碎片离子为 m/z 301、300、271、243、255、179、151, 其中 m/z 301、300 为母离子 m/z 447 丢失 1 个 C₆H₁₀O₄ 鼠李糖残基形成的苷元离子与自由基苷元离子, 并且后者相对丰度略高于前者, 然后前者丢失相对分子质量 30 的 CH₂O 产生 m/z 271, 并进一步失去一分子氧形成 m/z 255。此外, m/z 301 于 C 环 1/2、1/3 发生 RDA 断裂形成特征碎片离子 m/z 179、151, 裂解途径见图 2。通过质谱信息、文献 [14-15] 结合对照品比对, 鉴定该化合物为槲皮苷。

3.2 皂苷类 该类成分主要来源于酸枣仁、柴胡, 共鉴定出 13 种, 其结构中含有糖链, 质谱行为通常表现出脱去糖基, 其中酸枣仁皂苷类多为一次脱去糖基^[16]。

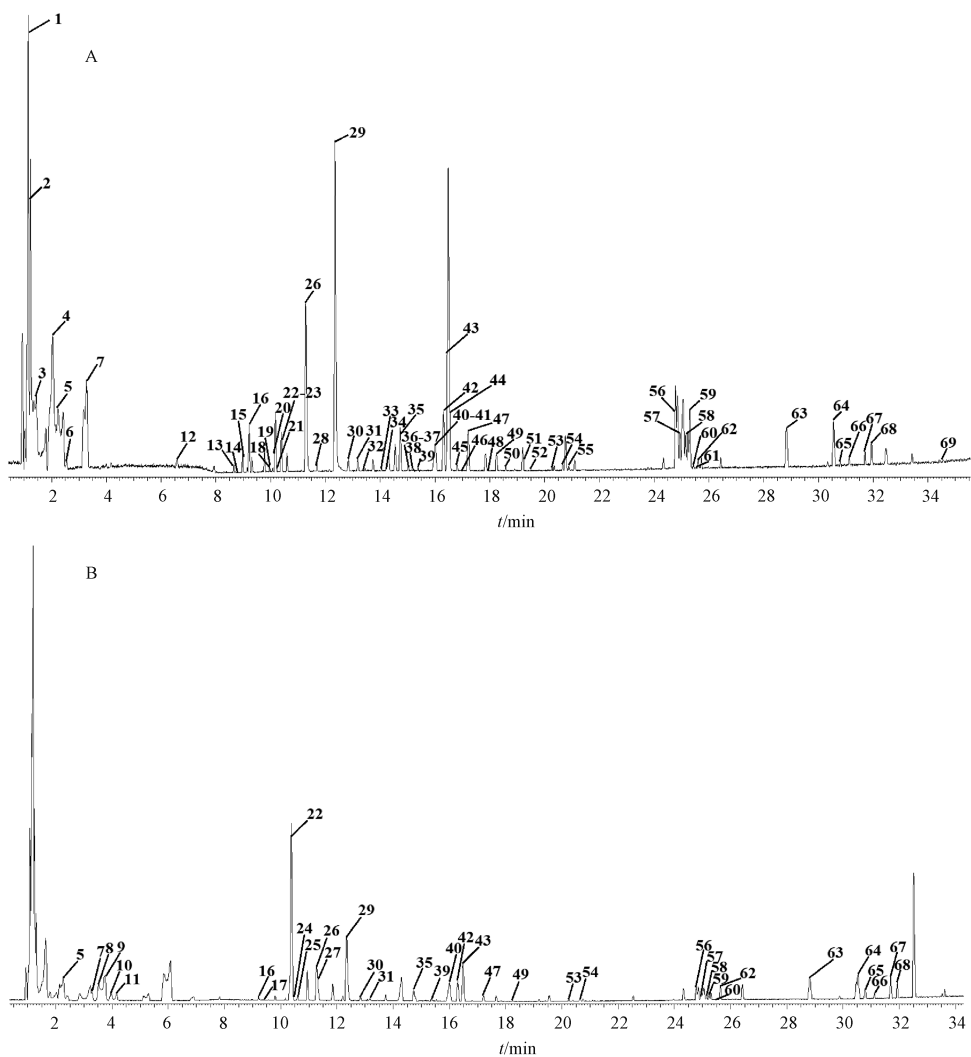


图 1 舒眠胶囊负离子（A）、正离子（B）模式下总离子流图

Fig. 1 Total ion current chromatograms of Shumian Capsules in negative ion (A) and positive ion (B) modes

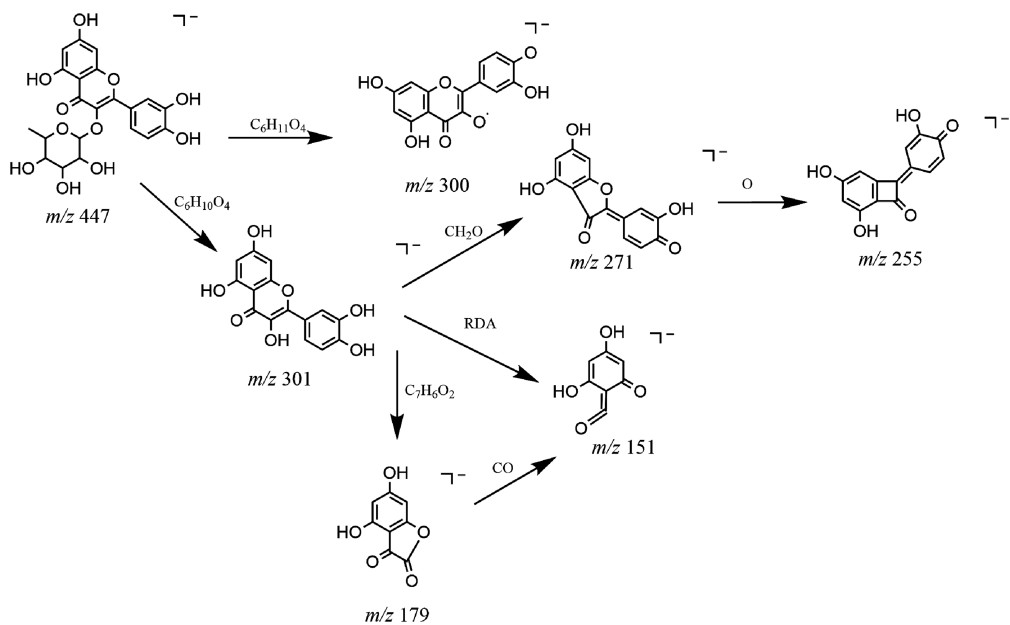


图 2 槲皮苷裂解途径

Fig. 2 Fragmentation pathway of quercitrin

表 1 舒眠胶囊化学成分鉴定结果
Tab. 1 Rueslts of chemical constituent identification in Shumian Capslues

峰号	t _R /min	名称	分子式	负离子模式			正离子模式			来源
				理论值	实测值	误差(×10 ⁻⁶)	碎片离子	理论值	实测值	
1	1.17	蔗糖酸	C ₄ H ₈ O ₅	135.029 4	135.030 0	4.4	117, 75, 89, 59	—	—	a/b/c/d/e/f
2	1.22	奎宁酸	C ₇ H ₁₂ O ₆	191.055 6	191.056 2	3.1	191, 173, 155, 137, 127, 111, 93	—	—	a/b/c/d/e/f/g
3	1.45	苹果酸	C ₄ H ₆ O ₅	133.013 7	133.014 4	5.3	133, 115, 73, 71	—	—	a/b/c/d/e/f/g
4	2.04	柠檬酸	C ₆ H ₈ O ₇	191.019 2	191.019 8	3.1	191, 173, 111	—	—	a/b/c/d/e/f
5	2.25	尿苷	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	243.055 9	243.062 3	4.5	243, 200, 110	—	245.113 1	a/b/c/d/e/f
6	2.55	琥珀酸	C ₄ H ₆ O ₄	117.018 8	117.019 5	6.0	117, 99, 73, 55	—	—	e/f
7*	3.28	没食子酸	C ₇ H ₆ O ₅	169.013 2	169.014 3	6.5	169, 125, 114, 98, 97	—	—	a/b/c/f
8	3.52	腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	—	—	—	—	268.103 2	268.103 9	c/d
9	3.75	腺嘌呤	C ₅ H ₅ N ₅	—	—	—	—	136.061 0	136.119, 109, 94	a/b/d/e/f
10	3.96	鸟嘌呤	C ₅ H ₅ N ₅ O	—	—	—	—	152.055 9	152.056 7	a/b/d/e/f
11	4.16	鸟苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₅	—	—	—	—	284.099 8	284.152, 135, 110	a/b/d/e/f
12*	6.59	原儿茶酸	C ₇ H ₆ O ₄	153.018 2	153.019 5	8.5	142, 114, 109, 98	—	—	a//d
13	8.62	新绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.087 3	353.088 1	2.3	353, 191, 179, 173, 135, 161	—	—	d
14*	8.79	原儿茶醛	C ₇ H ₆ O ₃	137.025 4	137.024 6	-5.8	109, 108, 93, 81	—	—	a/b/c/d/e
15	8.98	6- <i>O</i> -β- <i>D</i> -吡喃葡萄糖基-白芍醇内酯	C ₁₆ H ₂₆ O ₉	407.154 8	407.156 1	3.2	361, 101, 89, 59	—	—	c
16*	9.22	秦皮甲素	C ₁₅ H ₁₆ O ₉	339.071 6	339.072 1	1.5	339, 177, 149, 133	341.086 4	—	e
17	9.42	连心季铵碱	C ₁₉ H ₂₄ O ₃ N	—	—	—	—	314.175 6	314.269, 237, 209, 175, 143, 161, 107, 58	a
18*	9.89	氧化芍药苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	495.149 7	495.151 5	3.6	495, 477, 465, 165, 151, 137, 93	—	—	c
19	9.96	绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.087 3	353.088 1	2.3	353, 191, 179, 173, 135, 161	—	—	d
20	10.10	岩白菜素	C ₁₄ H ₁₆ O ₉	327.071 1	327.072 5	4.3	327, 192	—	—	d/e
21	10.25	隐绿原酸	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	353.087 3	353.086 7	-1.7	353, 191, 179, 173, 135, 161	—	—	d
22*	10.38	木兰花碱	C ₂₀ H ₂₃ O ₄ N	—	340.155 4	—	340, 325, 310, 282, 267, 252, 224, 209	342.170 5	342.169 4	a
23	10.40	咖啡酸	C ₉ H ₈ O ₄	179.034 4	179.035 0	3.4	179, 135	—	—	a/b/c/d
24	10.45	乌药碱	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	—	—	—	—	286.144 3	286.143 5	a
25	10.54	酸李碱	C ₂₀ H ₂₃ O ₄ N	—	—	—	—	342.170 5	342.170 5	a
26*	11.27	芍药内酯苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	525.160 3	525.161 6	2.5	479, 329, 244, 218, 174, 121, 113	—	503.151 8	c
27	11.35	异莲心碱	C ₁₉ H ₂₃ O ₃ N	—	—	—	—	314.175 6	314.174 8	a
28	11.69	6'- <i>O</i> -β-glucopyranosylalbilflorinb	C ₂₉ H ₃₈ O ₁₆	687.216 6	687.214 7	-2.8	641, 518, 475, 432, 317, 121, 89	—	—	c
29*	12.34	芍药苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	525.160 3	525.161 6	2.5	449, 327, 165, 121	—	503.151 6	c
30	12.84	异芍药内酯苷 R ₁	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	525.160 3	525.161 7	2.7	479, 449, 327, 165, 121, 113	—	503.151 6	c
31	13.18	白芍苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	525.160 3	525.161 9	3.0	479, 449, 327, 165, 121	—	503.152 4	c

续表 1

峰号	<i>t_R</i> , min	名称	分子式	负离子模式			正离子模式			来源
				理论值	实测值	误差(×10 ⁻⁶)	碎片离子	理论值	实测值	
32	13.32	芦丁异构体	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.145 0	609.146 7	2.8	609, 300, 271, 255, 179	—	—	d
33	14.05	没食子酰芍药苷	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₅	631.169 3	631.167 6	-2.7	631, 169, 125	—	—	c
34	14.20	异斯皮诺素	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	607.166 3	607.166 3	0.0	607, 487, 445, 427, 367, 337, 325, 307	—	—	a
35*	14.73	斯皮诺素	C ₂₈ H ₃₂ O ₁₅	607.166 3	607.167 4	1.8	608, 487, 445, 427, 367, 337, 324, 307	—	609.181 0	a
36	14.95	芦丁	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	609.145 0	609.146 6	2.6	609, 300, 271, 255, 179, 151	—	—	a/b/d
37*	15.02	异橐皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	463.087 1	463.089 0	4.1	301, 300, 271, 255, 179, 151	—	—	d
38	15.14	(-)-丁香树脂酚-4-O-β-D-吡喃芹糖基-(1→2)-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₃₃ H ₄₄ O ₁₇	711.249 5	711.251 3	2.5	693, 417, 399, 387, 181, 166, 151, 99	—	—	d/e
39	15.38	丁香树脂酚-4-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	C ₂₈ H ₃₆ O ₁₃	579.207 8	579.208 9	1.9	579, 257, 249, 163	—	603.204 4	d/e
40	16.00	异芍药苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	525.160 3	525.161 7	2.7	479, 357, 283, 177, 121	—	503.152 0	c
41	16.05	橙皮苷	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅	609.181 9	609.183 1	2.0	609, 301	—	—	a/b/c
42	16.30	芍药新苷	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	507.151 0	507.151 0	0	461, 339, 285, 177, 121	—	485.141 5	c
43*	16.48	橐皮苷	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	447.092 2	447.093 8	3.6	301, 300, 271, 255, 243, 179, 151	—	471.089 5	d
44	16.60	山奈酚-3-O-芸香糖苷	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	593.154 2	593.151 9	-3.9	593, 285, 255, 227	—	—	a/d
45	16.81	6"-阿魏酰斯皮诺素	C ₃₈ H ₄₀ O ₁₈	783.214 9	783.214 8	-0.1	783, 607, 427, 367, 325, 307	—	—	e
46	16.92	染料木素	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	269.045 0	269.045 6	2.2	269, 201, 133	—	—	a
47	17.20	杜鹃花酸	C ₉ H ₁₆ O ₄	187.097 0	187.097 6	3.2	187, 125, 143, 115, 99, 97, 69	—	211.094 1	a/b/d/e/f
48	17.98	黄芩苷	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	445.077 1	445.078 2	2.5	269, 175	—	—	b
49	18.24	山奈酚-7-鼠李糖	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	431.097 8	431.098 7	2.1	431, 285, 255, 227	—	455.094 7	d
50*	18.67	槲皮素	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	301.034 8	301.035 5	2.3	301, 179, 151, 121, 107	—	—	d
51	19.26	柚皮素	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	271.060 6	271.061 3	2.6	301, 273, 179, 151, 121, 107, 93, 83	—	—	b/d
52	19.52	木犀草素	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	285.039 9	285.040 6	2.5	285, 151, 133	—	—	d
53	20.25	苯甲酰芍药苷异构体	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	629.190 0	629.188 3	-2.7	121, 498, 234	585.196 6	585.196 4	c
54*	20.64	苯甲酰芍药苷	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	629.189 9	629.188 4	-2.4	431, 121	—	585.196 5	c
55	20.89	柴胡皂苷 X	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₅	855.438 9	855.438 9	0.0	809, 779, 617, 453, 174	—	—	b
56*	24.79	酸枣仁皂苷 A	C ₃₈ H ₉₄ O ₂₆	1 251.601 0	1 251.602 2	1.0	1 205, 1 073, 911, 749, 603, 471	—	1 229.592 5	a
57	24.95	柴胡皂苷 C	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₇	971.521 6	971.522 2	0.6	925, 779, 617	—	949.512 1	b
58	25.15	柴胡皂苷 I	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₇	971.521 2	971.522 8	1.6	925, 779, 763, 617, 445	—	949.512 6	b
59	25.24	半夏酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₅	329.232 8	329.233 5	2.1	329, 285, 229, 211, 201, 183, 166, 153, 127, 99	—	353.229 6	d/e
60	25.44	柴胡皂苷 F	C ₄₈ H ₈₀ O ₁₇	973.536 7	973.538 5	1.8	927, 781, 619	—	951.528 2	b
61*	25.53	酸枣仁皂苷 B	C ₅₂ H ₈₄ O ₂₁	1 089.549 8	1 089.549 6	-0.2	1 043, 911, 893, 749, 603, 471	—	—	a
62	25.63	柴胡皂苷 S	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₈	987.516 5	987.517 1	0.6	941, 795, 633	—	965.507 0	b
63*	28.80	柴胡皂苷 A	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₃	825.463 1	825.465 1	2.4	779, 747, 617, 596, 545, 177	—	803.454 2	b
64*	30.55	柴胡皂苷 B ₂	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₃	825.463 1	825.465 1	2.4	779, 656, 617	—	803.454 2	b
65	30.79	乙酰基柴胡皂苷 A	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₄	867.477 0	867.473 0	1.8	779, 761, 617, 496	—	845.464 6	b
66	31.12	柴胡皂苷 G	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₃	825.463 1	825.465 2	2.5	779, 747, 617	—	803.454 5	b
67	31.70	乙酰基柴胡皂苷 A	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₄	867.473 7	867.475 3	1.8	779, 761, 617, 496	—	845.464 5	b
68*	31.94	柴胡皂苷 D	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₃	825.463 1	825.465 1	2.4	779, 617, 561, 316	—	803.454 0	b
69	34.50	美洲茶酸	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	485.326 7	485.329 3	5.4	485, 439, 423	—	—	a

注: * 为与对照品比对, a 为酸枣仁(炒), b 为柴胡(酒炒), c 为白芍(炒), d 为合欢花, e 为合欢皮, f 为僵蚕, g 为灯芯草, h 为蝉蜕。

峰 56 保留时间 24.79 min，加合离子峰 $[M+HCOOH-H]^-$ m/z 1 251.602 2，准分子离子峰 $[M-H]^-$ m/z 1 205.597 1，分子式 $C_{58}H_{94}O_{26}$ ，负离子模式下特征碎片离子 m/z 1 205 $[M-H]^-$ 、1 073 $[M-H-Xyl]^-$ 、

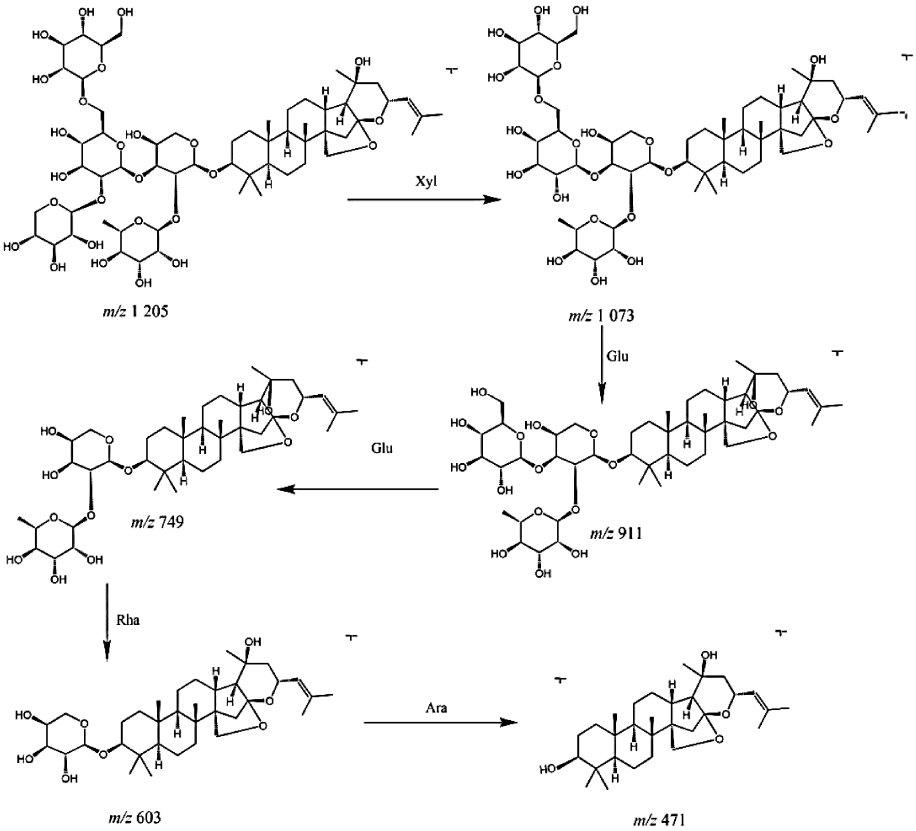


图 3 酸枣仁皂苷 A 裂解途径

Fig. 3 Fragmentation pathway of jujuboside A

3.3 单萜类 该类成分主要来源于白芍，共鉴定出 12 种，容易产生 m/z 121 苯甲酸碎片、蒽烷基本骨架 m/z 165、 m/z 137 对羟基苯甲酸碎片等。

峰 29 保留时间 12.34 min，负离子模式下加合离子峰 $[M+HCOOH-H]^-$ m/z 525.161 6，准分子离子峰 $[M-H]^-$ m/z 479.156 5，分子式 $C_{23}H_{28}O_{11}$ ，

特征碎片离子 m/z 449 $[M-H-CH_2O]^-$ 、327 $[M-H-CH_2O-C_7H_6O_2]^-$ 、165、121，其中 m/z 165 为蒽烷基本骨架， m/z 121 为丢失的苯甲酸碎片特征离子，裂解途径见图 4。通过查阅文献 [18] 结合对照品比对，鉴定该化合物为芍药苷。

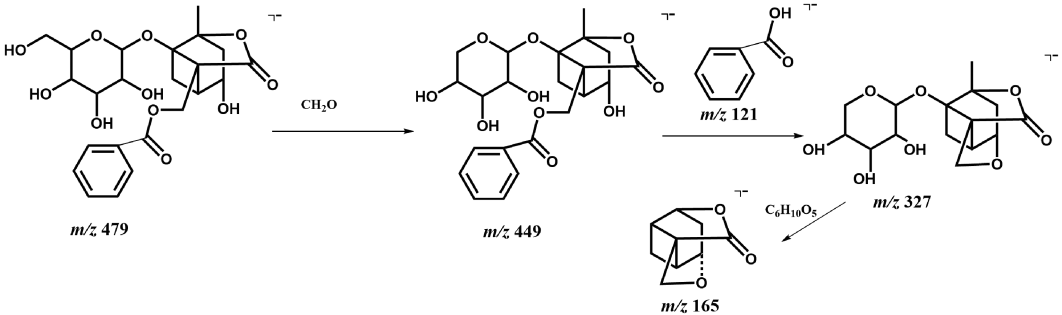


图 4 芍药苷裂解途径

Fig. 4 Fragmentation pathway of albiziflorin

3.4 有机酸类 共鉴定出 14 种，在负离子模式下有较高响应，容易产生 $[M-H]^-$ 准分子离子峰，在 高能碰撞下容易丢失中性分子 $HCOOH$ 、 H_2O 、 CO_2 等。

峰 2 保留时间 1.22 min，负离子模式下准分子离子峰 $[M-H]^-$ m/z 191.056 2，分子式经推测为

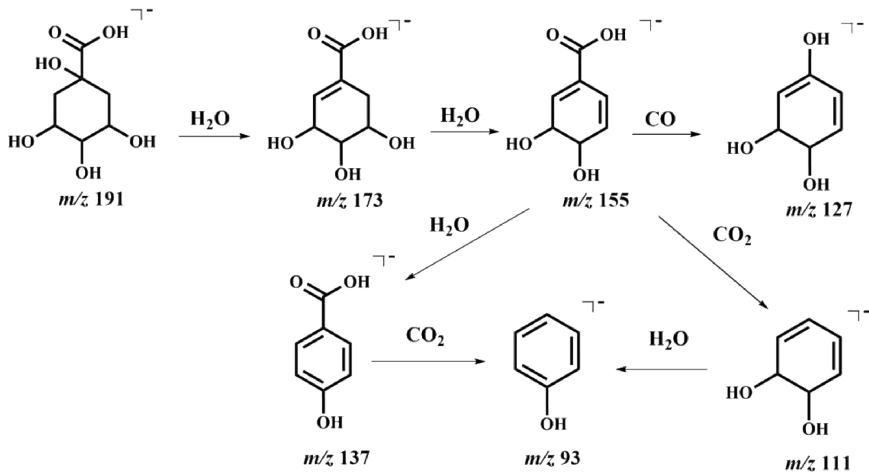


图 5 奎宁酸裂解途径
Fig. 5 Fragmentation pathway of quinic acid

3.5 其他 共鉴定出 15 种，包括核苷类 5 种、生物碱类 5 种、芳香醛类 1 种、香豆素类 1 种、苯酚类衍生物 1 种、木脂素类 2 种。

4 讨论与结论

本实验比对了舒眠胶囊全方制剂、阴性样品总离子流图各色谱峰的保留时间，同时采用单味药材加以验证，用于判断各成分药材来源归属，再进一步根据保留时间处质谱信息来对各成分来源归属加以佐证。结果，共鉴定出 69 种成分，其中 27 种来自酸枣仁（炒），27 种来自柴胡（酒炒），21 种来自白芍（炒），29 种来自合欢花，17 种来自合欢皮，11 种来自僵蚕，2 种来自灯心草。

舒眠胶囊所含皂苷主要为柴胡皂苷类、酸枣仁皂苷类，其中前者具有良好的镇静、抗抑郁、抗焦虑等活性^[21-23]，后者具有镇静安神、抗焦虑、抗抑郁等作用^[24-25]。此外，白芍总苷、斯皮诺素、槲皮苷等成分具有镇静催眠、抗抑郁等药理作用^[26-28]，与舒眠胶囊治疗肝郁伤神所致失眠症的功效相符，可作为该制剂质量控制、药理药效等方面研究可靠的指标成分。

综上所述，本实验所用的 UHPLC-Q-Orbitrap-HRMS 法能在较短时间内完成舒眠胶囊中复杂化学成分的分析，可为相关研究提供可靠的鉴定手段，从而为全面阐明该制剂药效物质基础，建立更

$C_7H_{12}O_6$ ，特征碎片离子为 m/z 191 $[M-H]^-$ 、173 $[M-H-H_2O]^-$ 、155 $[M-H-2H_2O]^-$ 、137 $[M-H-3H_2O]^-$ 、127 $[M-H-2H_2O-CO]^-$ 、111 $[M-H-2H_2O-CO_2]^-$ 、93 $[M-H-3H_2O-CO_2]^-$ ，裂解途径见图 5。通过查阅文献 [19-20]，推测该化合物为奎宁酸。

安全、有效、可控的质量控制体系提供参考。

参考文献：

[1] 中华人民共和国人力资源和社会保障部. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2017 年版）[S]. 北京：中国法制出版社，2017：110.

[2] 谢梅，廖名龙. 舒眠胶囊[J]. 中国新药杂志，2001，10（5）：386.

[3] 陈艳平，唐建生. 失眠症应用舒眠胶囊与艾司唑仑治疗的疗效对比研究[J]. 中南药学，2017，15（5）：694-696.

[4] 骆泽宇. 舒眠胶囊治疗失眠症 33 例[J]. 中国药业，2009，18（4）：57-58.

[5] 步益锋. 舒眠胶囊治疗失眠症 30 例观察[J]. 浙江中医杂志，2014，49（8）：573.

[6] 王洋，唐志立，杨思芸，等. 舒眠胶囊治疗肝郁伤神型失眠疗效及安全性分析[J]. 山东中医药大学学报，2013，37（6）：493-494.

[7] 刘俊贤，许环宇，刘卓晖，等. 舒眠胶囊与右佐匹克隆治疗抑郁症轻中度失眠障碍的疗效对比[J]. 中国现代药物应用，2021，15（18）：156-158.

[8] 方敏. 氟伏沙明联合舒眠胶囊治疗躯体化障碍的临床观察[J]. 现代诊断与治疗，2018，29（4）：548-549.

[9] 刘伟杰，陈永新，张瑞岭. 舒眠胶囊联合艾司西酞普兰治疗抑郁症睡眠障碍的疗效观察[J]. 海峡药学，2018，30（12）：63-65.

[10] 国家药典委员会. 国家药品标准新药转正标准（第 33 册）[S]. 北京：人民卫生出版社，2003：33-48.

[11] 郑国帅,赵 鑫,范国荣. 黄酮醇糖苷及其结构类似物的质谱裂解规律研究[J]. 药学服务与研究, 2015, 15(3): 196-200.

[12] 刘建群,舒积成,张 锐,等. 新西兰牡荆苷等 4 种碳苷黄酮的电喷雾质谱裂解规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 72-76.

[13] 徐 英,董 静,王 弘,等. 电喷雾-离子阱-飞行时间质谱联用研究黄酮和异黄酮苷元 C 环上的裂解规律[J]. 高等学校化学学报, 2009, 30(1): 46-50.

[14] 林慧敏,任强强,许 文,等. 基于 UHPLC-Q Exactive 轨道阱高分辨质谱分析八珍方化学成分[J]. 福建中医药, 2021, 52(9): 31-38.

[15] 郭依俐,黄红兵,刘 韬,等. 山莓叶成分的高效液相色谱-串联质谱分析[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(2): 280-282.

[16] 毛怡宁,武文奇,康 莹,等. 酸枣仁中化学成分的 UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS 快速分析[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(24): 4884-4891.

[17] 刘佳星,魏 洁,武锦春,等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS/MS 技术的酸枣仁汤颗粒化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 1-12.

[18] 贺 晶,高晓霞,田俊生,等. UPLC-MS 分析柴胡、白芍水煎液的化学成分及其对逍遥散的贡献[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(4): 375-382.

[19] 周明月,霍金海,孙国东,等. 采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术鉴定连翘中 45 种化学成分[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3067-3073.

[20] 熊 佩,李凯琳,龚开妍,等. 基于 UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS 技术的血藤果化学成分分析[J]. 中国药业, 2021, 30(18): 55-60.

[21] 江 楠,于 靖,杨 莉,等. 中药柴胡皂苷药理作用的研究进展[J]. 环球中医药, 2018, 11(5): 796-800.

[22] 颜美玲,杨 柳,侯阿娇,等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2018, 35(5): 103-109.

[23] 倪新强,曹美群,吴正治,等. 柴胡疏肝散抗抑郁的临床应用、药理作用及化学成分研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2434-2438.

[24] 杜晨晖,崔小芳,裴香萍,等. 酸枣仁皂苷类成分及其对神经系统作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1258-1268.

[25] 谭云龙,孙 晖,孙文军,等. 酸枣仁化学成分及其药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(1): 186-188.

[26] 王成龙. 基于白芍养血柔肝功效的芍药苷、芍药内酯苷药理作用研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.

[27] 王 萌,郭伟英. HPLC 法同时测定合欢花中 3 种黄酮类成分[J]. 中成药, 2013, 35(9): 1947-1950.

[28] 施学丽,杜晓娜,夏 猛,等. 对药酸枣仁-合欢花对抑郁症睡眠障碍模型大鼠海马和血清 5-HT、5-HIAA 含量的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2): 268-270.