

引用:赵玲玲,艾克达·铁木尔,刘雨诗,张成会.基于UPLC-Q-Exactive MS/MS技术分析和解生发汤的入血成分及其代谢产物[J].中医导报,2026,32(3):56-60,75.

基于UPLC-Q-Exactive MS/MS技术分析和解生发汤的入血成分及其代谢产物*

赵玲玲¹,艾克达·铁木尔¹,刘雨诗¹,张成会²

(1.新疆医科大学第四临床医学院,新疆 乌鲁木齐 830000;

2.新疆维吾尔自治区中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的:采用超高效液相色谱-四极杆-Orbitrap高分辨串联质谱(UPLC-Q-Exactive MS/MS)技术系统分析和解生发汤(HJSFT)的化学成分、入血原型成分及代谢产物,探讨其作用机制的物质基础。方法:采用Waters ACQUITY UPLC HSS T3色谱柱及Q-Exactive HFX高分辨质谱系统,对和解生发汤水煎剂及给药后小鼠血清进行化学成分与代谢产物检测与解析,结合特征碎片、文献及数据库比对,确定入血原型成分及代谢类型。结果:共鉴定出160种化学成分,其中入血原型成分33种,代谢产物9种。主要包括黄酮类、苯丙素类及萜类,代谢方式以葡萄糖醛酸化、硫酸化和甲基化为主。结论:和解生发汤经口给药后活性成分可吸收入血并发生二相代谢,其药效可能通过抗炎、抗氧化及免疫调节,实现对斑秃的治疗作用。

[关键词] 斑秃;和解生发汤;入血成分;代谢产物;UPLC-Q-Exactive MS/MS

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)03-0056-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.010

Analysis of Blood-Absorbed Components and Metabolites of Hejie Shengfa Tang (和解生发汤) Based on UPLC-Q-Exactive MS/MS Technology

ZHAO Lingling¹, AIKEDA · Tiemuer¹, LIU Yushi¹, ZHANG Chenghui²

(1.Fourth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830000, China; 2.Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi Xinjiang 830000, China)

[Abstract] Objective: To systematically analyze the chemical components, blood-absorbed prototype components, and metabolites of Hejie Shengfa Tang (HJSFT) using UPLC-Q-Exactive MS/MS technology, and to explore the material basis of its mechanism of action. Methods: The chemical components and metabolites in the HJSFT water decoction and the serum of mice after administration were analyzed using a Waters ACQUITY UPLC HSS T3 column and a Q-Exactive HFX high-resolution mass spectrometry system. The blood-absorbed prototype components and metabolic types were identified by comparing characteristic fragments with literature and database information. Results: A total of 160 compounds were identified, including 33 blood-absorbed prototype components and 9 metabolites. These mainly included flavonoids, phenylpropanoids, and terpenes, with glucuronidation, sulfation, and methylation being the primary metabolic pathways. Conclusion: After oral administration, the active ingredients in Hejie Shengfa Tang can be absorbed into the blood and undergo phase II metabolism. Its therapeutic effect on alopecia areata may be related to anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory actions.

[Keywords] alopecia areata; Hejie Shengfa Tang; blood-absorbed components; metabolites; UPLC-Q-Exactive MS/MS

*基金项目:国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目(国中医药人教函[2020]218号)

通信作者:张成会,男,主任医师,研究方向为中西医结合治疗皮肤病

斑秃(alopecia areata, AA)是一种慢性、炎症性、免疫介导的非瘢痕性脱发疾病,通常表现为局部圆形或卵圆形的脱发斑块,严重者可发展为全秃或普秃^[1-3]。全球患病率约为2%^[4],且呈逐年上升的趋势^[5]。AA不仅影响患者的外观,还显著损害其心理健康、社会功能和生活质量,常伴有抑郁或焦虑^[6]。此外,睡眠障碍在AA患者中常见,并加剧脱发和情绪问题的恶性循环^[6-7]。三者互为因果,相互影响,共病为患。目前,AA暂无根治方法,现有治疗如糖皮质激素、免疫治疗、Janus激酶(Janus kinase, JAK)抑制剂等,虽然能有效缓解症状,但均存在副作用、耐药性及复发等问题。近年来,中医药因多成分、多靶点、多通路的协同作用和较低的毒性,逐渐受到关注。经方“柴胡加龙骨牡蛎汤”具有解郁安神功效,临床上被广泛用于各种情志病^[8]及失眠^[9]疾病的治疗,从病机层面契合AA患者常见的情志-睡眠共病特征。全国青年岐黄学者张成会根据临床经验以经方“柴胡加龙骨牡蛎汤”加减创制了解生发汤,具有和解少阳、疏肝解郁、安神生发的功效,临床疗效显著,然其化学成分及体内代谢特征尚不明确。本研究采用超高效液相色谱-四极杆-Orbitrap高分辨串联质谱(ultra-performance liquid chromatography-Q-Exactive Orbitrap mass spectrometry/mass spectrometry, UPLC-Q-Exactive MS/MS)技术,分析和解生发汤的化学成分及其体内代谢过程,以期为其作用机制研究提供实验依据。

1 材 料

1.1 实验动物 SPF级C3H/HeJ雌性8周龄小鼠12只,购自百奥赛图江苏基因生物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(苏)2021-0003。实验动物均饲养于新疆医科大学动物实验中心,饲养环境温度20~25℃,相对湿度40%~60%,12 h/12 h明暗循环照明,所有动物均正常饲养,自由饮水、进食。本研究已获得新疆医科大学实验动物伦理委员会批准(批准号:IACUC-JT-202401119-06)。

1.2 药物与试剂 水、乙腈、甲醇和甲酸均为色谱级试剂,其中水购自德国Millipore公司,乙腈和甲醇购自美国Fisher Chemical公司,甲酸购自Honeywell公司。实验所用和解生发汤处方药材饮片的来源见表1,经新疆医科大学第四临床医学院王萍鉴定为正品,均符合《中华人民共和国药典》(2020年版)质量标准。

表1 药品饮片来源信息

药材	批号	来源
柴胡	20250401	安徽德昌药业股份有限公司
牡蛎	D2025267	四川新荷花中药饮片有限公司
半夏	D2506088	四川新荷花中药饮片有限公司
党参	C262408004	河北荷花池药业股份有限公司
黄芩	20250511	安徽康和中药科技有限公司
生姜	8250717005	河北百合健康药业有限公司
大枣	250107	安徽康和中药科技有限公司
酒大黄	240301	湖北道地药材科技有限公司
茯神	250601	安徽国宏药业股份有限公司
侧柏叶	250402	安徽康和中药科技有限公司

1.3 主要仪器 Q Exactive HF型质谱仪、Vanquish UPLC型超高效液相色谱仪均购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司;Centrifuge 5430R型低温高速离心机(德国艾本德公司);

ME104型电子天平(梅特勒-托利多公司);QT-1型涡旋混合器(携旭医疗科技有限公司);FD-1C-80型冷冻干燥机(上海比朗仪器有限公司);SB-4200D型超声波清洗机(宁波新芝生物科技股份有限公司)。

2 方 法

2.1 和解生发汤供试品溶液的制备 按处方量称取和解生发汤药材饮片:柴胡12 g,牡蛎10 g,半夏6 g,黄芩10 g,酒大黄10 g,茯神10 g,党参10 g,生姜10 g,大枣10 g,侧柏叶10 g。加12倍量水煎煮提取2次,每次1 h,过滤,合并滤液,浓缩,得水提取液,备用。取600 μL水提取液于1.5 mL EP管中;加入400 μL纯甲醇,涡旋混匀10 s;取200 μL上述溶液,加入200 μL 40%甲醇水溶液;涡旋混匀10 s;离心15 min(16 000×g, 4℃),取上清液,即得。

2.2 血清样本的制备 适应性喂养1周后,将12只小鼠随机分成空白组、和解生发汤给药组,每组6只。和解生发汤给药组小鼠每天按照12 g/(kg·d)灌胃和解生发汤水煎液,而空白组小鼠每天灌胃等体积的生理盐水,连续7 d。末次灌胃后1 h,麻醉后无菌条件下小鼠眶后静脉丛采血。静置30 min后置于4℃环境中以3 000 r/min转速离心10 min,收集上清液并置于56℃水浴30 min灭活,经0.22 μm滤膜过滤后,放入-80℃冰箱保存备用。取血清样本150 μL于1.5 mL EP管中,加入450 μL色谱纯甲醇,涡旋混合60 s后于-20℃静置30 min,再以16 000×g、4℃离心20 min。收集上清液并真空干燥,残渣以100 μL 40%甲醇水溶液复溶,涡旋混匀后,再以16 000×g、4℃离心15 min。取上清液置于进样瓶中,即得血清样本供试品溶液,备用。空白血清按同法处理。

2.3 色谱条件 色谱柱:Acquity UPLC HSS T3柱(100.0 mm×2.1 mm, 1.8 μm);柱温:35℃;流动相:0.1%甲酸水溶液(A)-0.1%甲酸乙腈溶液(B);梯度洗脱:0~3.0 min, 5%~25%B;3.0~8.5 min, 25%~45%B;8.5~14.0 min, 45%~95%B;14.0~17.0 min, 95%~98%B;17.0~17.2 min, 98%~5%B;17.2~20.0 min, 5%B;流速:0.3 mL/min;进样体积:5.0 μL;PDA扫描范围:210~400 nm。

2.4 质谱条件 离子源:ESI。样品信号采集采用正、负离子扫描模式。质谱采集范围90~1 500 m/z;喷雾电压3 800 V(ESI+)/3 500 V(ESI-)或2.5 kV;离子源温度100℃;毛细管温度320℃;辅助气加热温度350℃;鞘气流速45 arb;辅助气流速20 arb;鞘气温度250℃;脱溶剂气流速600 L/h;雾化气压力310.264 kPa(45 psi);源偏移电压80 V;锥孔电压40 V;补偿电压80 V。数据采集模式:Full MS/dd-MS2(Top 10)与MSE;一级分辨率60 000;二级分辨率15 000;碎裂能量(NCE)20、40、60 eV(Full MS/dd-MS2);低能量扫描碰撞能量6 eV,高能量扫描碰撞能量20~50 eV(MSE)。

2.5 数据采集与处理 首先将质谱原始数据(.raw文件)通过ProteoWizard软件转换为mzXML格式。随后使用XCMS软件进行峰检测、保留时间(RT)校正、峰对齐和特征提取。将预处理后的数据与本地中药数据库进行匹配,实现化合物鉴定,并对结果进行统计分析,包括化合物鉴定数量及化合物类别归属分析。

3 结 果

3.1 化学成分分析 采用UPLC-Q-Exactive MS/MS技术,结

合保留时间、碎片离子特征,参照标准品、文献及数据库,最终鉴定出160种化学成分,归为9类主要化学成分。其中黄酮类化合物72种、苯丙素类化合物28种、萜类化合物24种、酚酸11种、生物碱9种(占比5.6%)、木脂素6种、有机酸6种、核苷3种和氨基酸衍生物1种。和解生发汤在正、负离子模式下总离子流图见图2~3。

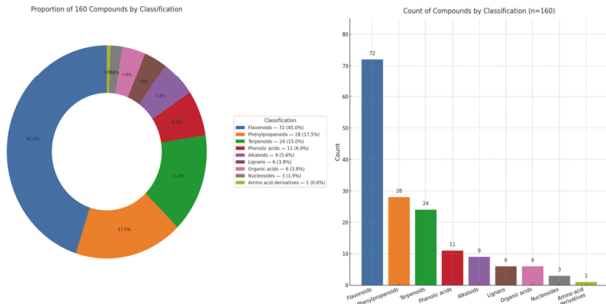


图1 160种化学成分的分类和占比

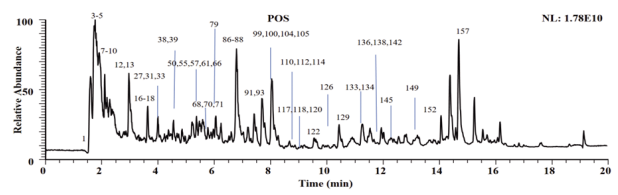


图2 和解生发汤在正离子模式下总离子流图

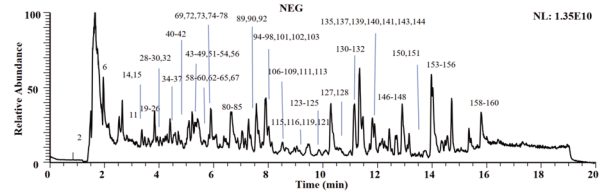


图3 和解生发汤在负离子模式下总离子流图

3.2 入血成分 结合二级碎片信息、保留时间特征自建数据库进行匹配分析,共推测出入血原型成分33个,其中黄酮类化合物16种、酚酸类化合物6种、萜类化合物5种、丙素类化合物4种、生物碱类1种以及脂肪酸衍生物1种(见表2)。给药后

表2 和解生发汤入血成分

编号	化合物	分子式	离子式	实测值/(m/z)	误差/ppm	保留时间/min	主要碎片离子量	分类
1	白鲜碱(Dictamine)	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₂	[M+H] ⁺	200.071 4	4.5	2.83	200.07,136.07,200.13,201.1	生物碱类(alkaloids)
2	红花青苷A(Multifidin)	C ₁₁ H ₁₇ N ₃ O ₆	[M+H] ⁺	260.112 6	1.0	2.84	98.06,260.11,129.1,242.15	苯丙素类(phenylpropanoids)
3	绿原酸(3-caffeoylquinic acid)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.099 3	1.8	3.12	191.06,135.04,179.03,353.09	酚酸类(phenolic acids)
4	1-咖啡酰奎宁酸(1-caffeoylquinic acid)	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	[M-H] ⁻	353.088 1	1.4	3.79	191.06,192.06,353.09,93.03,161.02	酚酸类(phenolic acids)
5	异阿魏酸(Isoferulic acid)	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	[M-H] ⁻	193.050 2	4.9	3.82	134.04,193.05,117.03,149.06,178.03	酚酸类(phenolic acids)
6	葛根素(Puerarin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	415.103 6	0.5	4.01	267.07,415.1,295.06,277.05	黄酮类(flavonoids)
7	3-O-阿魏酰奎宁酸(3-O-Feruloylquinic acid)	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	367.103 5	0.7	4.52	191.06,173.04,93.03,134.04,193.05	酚酸类(phenolic acids)
8	芦丁(Rutin)	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	[M-H] ⁻	609.146 7	0.0	5.01	300.03,609.15,271.03,301.03,255.03,151.01	黄酮类(flavonoids)
9	异东莨菪素(Iscopoletin)	C ₁₀ H ₈ O ₄	[M+H] ⁺	193.049 4	0.7	5.17	193.05,133.03,178.03	苯丙素类(phenylpropanoids)
10	3,4-二咖啡酰奎宁酸(3,4-caffeoylquinic acid)	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.119 4	1.4	5.30	173.05,135.04,179.03,353.09,191.06	苯丙素类(phenylpropanoids)
11	3,5-二咖啡酰奎宁酸(3,5-caffeoylquinic acid)	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.119 7	1.6	5.50	191.06,353.09,135.04,179.03,161.02	酚酸类(phenolic acids)
12	桉叶酸(Eudesmic acid)	C ₁₀ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	211.060 9	1.4	5.72	167.07,212.0,211.06,123.08,211.04	苯丙素类(phenylpropanoids)
13	4,5-二咖啡酰奎宁酸(4,5-caffeoylquinic acid)	C ₂₅ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	515.119 3	0.6	5.76	173.05,353.09,179.03,135.04,191.06	酚酸类(phenolic acids)
14	黑豆黄素(Bayin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	415.103 5	2.3	5.83	295.06,267.07,415.1	黄酮类(flavonoids)
15	槲皮苷(Quercitrin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.094 1	1.5	5.85	300.03,301.04,447.09,271.03,255.03	黄酮类(flavonoids)
16	山柰酚-3-O-木糖苷(Kaempferol 3-xyloside)	C ₂₃ H ₁₈ O ₁₀	[M+H] ⁺	419.096 6	1.8	6.02	287.05,419.17,153.02	黄酮类(flavonoids)
17	异甘草苷(Isoliquiritin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	417.119 4	1.7	6.68	255.07,417.12	黄酮类(flavonoids)
18	大豆苷(Daidzin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₉	[M-H] ⁻	415.096 9	0.1	7.44	253.05,415.1,209.06,143.05	黄酮类(flavonoids)
19	木犀草素(Luteolin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M-H] ⁻	285.040 6	1.2	7.64	285.04,133.03,151.01	黄酮类(flavonoids)
20	栀子素B(Gardenin B)	C ₁₉ H ₁₈ O ₇	[M+H] ⁺	359.112 0	0.8	7.98	359.11,329.06,153.02	黄酮类(flavonoids)
21	山柰酚-3-O-半乳糖苷(Trifolin)	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 9	1.2	8.21	284.03,447.09,269.05,285.04,284.06	黄酮类(flavonoids)
22	柚皮素(Naringenin)	C ₁₅ H ₁₂ O ₅	[M-H] ⁻	271.061 4	0.3	8.46	271.06,119.05,151.01	黄酮类(flavonoids)
23	山柰酚(Kaempferol)	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	[M-H] ⁻	285.040 9	0.5	8.72	285.04,242.05,151.01	黄酮类(flavonoids)
24	甘豆昔元(Glycitein)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.075 5	0.8	8.73	285.07,270.05,242.06,211.08	黄酮类(flavonoids)
25	芹菜素(Apigenin)	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	[M-H] ⁻	269.045 7	0.5	8.75	269.05,151.01	黄酮类(flavonoids)
26	地奥甲素(Diosmetin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M+H] ⁺	301.070 4	0.1	8.86	301.07,286.05,258.05,302.07	黄酮类(flavonoids)
27	菜素-7-甲醚(Genkwanin)	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	[M+H] ⁺	285.074 6	0.6	9.00	285.08,242.06,153.02	黄酮类(flavonoids)
28	茉莉酸(Jasmonic acid)	C ₁₂ H ₁₈ O ₃	[M-H] ⁻	209.117 9	2.3	11.01	209.12,163.11,210.12,165.13,191.11	脂肪酸衍生物(fatty-acid derivatives)
29	悬铃木酸(Platanic acid)	C ₂₃ H ₃₆ O ₄	[M-H] ⁻	457.332 6	0.7	13.22	457.33,458.34,455.32,395.3,411.33	萜类化合物(terpenoids)
30	Echinocystic acid刺囊酸(Echinocystic acid)	C ₃₃ H ₄₈ O ₄	[M+H] ⁺	473.362 3	0.2	13.53	187.15,105.07,119.09	萜类化合物(terpenoids)
31	甘草内酯(Glabrolide)	C ₃₀ H ₄₄ O ₄	[M+H] ⁺	469.330 9	0.7	14.74	469.33,423.32,233.15	萜类化合物(terpenoids)
32	齐墩果酸(Oleanolic acid)	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	[M-H] ⁻	455.353 1	0.2	15.81	455.35,112.98,407.33	萜类化合物(terpenoids)
33	熊果酮酸(Ursonic acid)	C ₃₃ H ₄₈ O ₃	[M-H] ⁻	453.337 7	0.7	16.19	453.34,407.33	萜类化合物(terpenoids)

血清正、负离子总离子流图见图4~5;空白血清正、负离子总离子流图见图6~7。

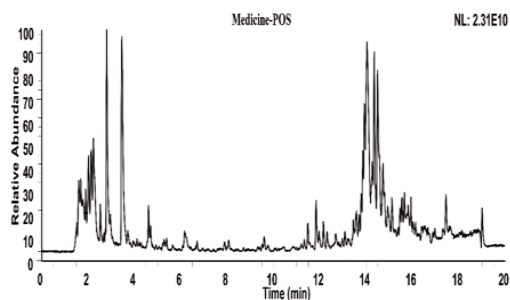


图4 给药血清正离子模式下总离子流图

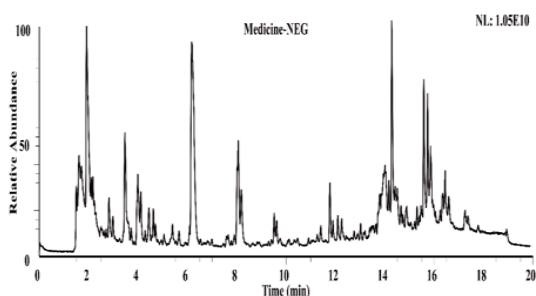


图5 给药血清负离子模式下总离子流图

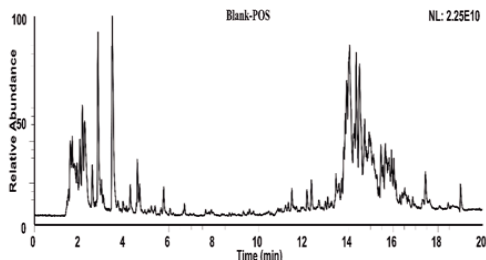


图6 空白血清正离子模式下总离子流图

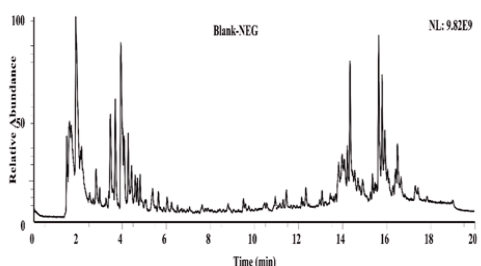


图7 空白血清负离子模式下总离子流图

3.3 入血代谢产物 本研究通过高分辨率质谱技术和代谢组学分析,构建了复杂的代谢网络图,揭示了和解生发汤中

中药成分在体内的代谢转化、相互作用和生物转化过程。研究共鉴定得到9种体内代谢产物(见表3),以黄酮类为主:其中包括7种葡萄糖醛酸苷(glucuronide, GluA)结合物(Kaempferol、Apigenin、Tricin、Naringenin、Hispidulin、Luteolin、Pectolinarigenin), 1个硫酸化(SO₃)结合物——Daidzein,以及1个O-甲基化(CH₃)产物——Fisetin。这些代谢物主要在负离子模式下检出,保留时间集中在5.8~9.8 min区间,显示典型的II相代谢特征。

4 讨 论

《素问·阴阳离合论篇》言“少阳为枢”,少阳主肝胆与三焦。在临床实践中,张成会教授发现,少阳枢机不利与AA的发生发展密切相关。“少阳为枢”是指少阳能枢达气机、疏布气血津液、升发阳气,为连接表里、阴阳、气血、脏腑之枢纽^[10]。少阳枢机不利,则肝胆失疏、三焦不畅,引发精气血津液输布障碍,毛发失荣而秃。“少阳为枢”的临床意义在于少阳病诸方证。柴胡加龙骨牡蛎汤出自张仲景《伤寒论》第107条,“伤寒八九日,下之,胸满烦惊,小便不利,谵语,一身尽重,不可转侧者,柴胡加龙骨牡蛎汤主之”。“烦”意为心烦、急躁、焦虑等症,“惊”意为失眠、惊悸等症^[11],斑秃的病机与柴胡加龙骨牡蛎汤方证病机相似。故张成会教授在临床上以和解少阳、安神生发为治则,宗柴胡加龙骨牡蛎汤本义,去龙骨、铅丹、桂枝,易茯苓为茯神,加侧柏叶,冠名“和解生发汤”,通过纠其偏倾、和其不和,达到“阴平阳秘,精神乃治,正气内守,邪安从来”的理想状态,临床收效颇丰。

现代医学认为AA是毛囊免疫豁免(immune privilege, IP)坍塌后,由T细胞介导的自身免疫攻击所致,其过程涉及IFN- γ /IL-15-JAK-STAT通路及Th1/Th17细胞上调与Treg功能下降^[12-14]。除免疫驱动外,氧化应激也是AA重要的致病环节之一,会破坏毛囊微环境,放大炎症反应^[15]。本研究共鉴定出160种化合物,其中黄酮类化合物占72种,占总化合物的45%。这些黄酮类化合物(如槲皮素、木犀草素、橙皮苷等)已被证实具有显著的抗炎、抗氧化和免疫调节活性,其可通过抑制NF- κ B通路、减轻氧化应激、下调Th1/Th17细胞因子的表达等机制,调节机体免疫反应^[16],可能干预AA的免疫炎症病理过程。本研究还鉴定出33种原型入血成分与9种以黄酮为主的II相代谢物(葡萄糖醛酸化、硫酸化、甲基化),提示经口给药后有效吸收并发生典型II相代谢,为药效发挥提供“候选化学群落”。其中槲皮素(Quercetin)可通过下调NF- κ B与MAPK信号通路,有效抑制TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等多种炎症因子的产

表3 和解生发汤体内代谢成分

编号	化合物	转化形式	分子式	离子式	实测值(m/z)	误差/ppm	保留时间/min	主要碎片离子量	分类
1	山柰酚(Kaempferol)	GluA	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	[M-H] ⁻	461.073 0	1.3	5.87	285.04, 286.04, 257.05	黄酮类(flavonoids)
2	芹菜素(Apigenin)	GluA	C ₂₁ H ₁₆ O ₁₁	[M+H] ⁺	447.091 7	0.2	6.56	271.06, 151.01	黄酮类(flavonoids)
3	三甲氧基木犀草素(Tricin)	GluA	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₃	[M-H] ⁻	505.099 2	0.2	6.63	329.07, 314.04, 299.02, 271.02	黄酮类(flavonoids)
4	柚皮素(Naringenin)	GluA	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	[M-H] ⁻	447.093 8	1.6	7.00	271.06, 243.07, 151.01	黄酮类(flavonoids)
5	高车前素(Hispidulin)	GluA	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₂	[M-H] ⁻	475.088 7	1.0	7.56	284.03, 299.06, 475.09	黄酮类(flavonoids)
6	大豆苷元(Daidzein)	SO ₃	C ₁₅ H ₁₀ O ₇ S	[M-H] ⁻	333.007 6	0.1	7.86	253.05, 225.06, 333.01, 254.05, 252.99	黄酮类(flavonoids)
7	木犀草素(Luteolin)	GluA	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₂	[M-H] ⁻	461.072 6	0.2	8.11	285.04, 285.08, 461.07, 270.05	黄酮类(flavonoids)
8	橙黄胡枝子素(Pectolinarigenin)	GluA	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₂	[M+H] ⁺	491.118 0	0.6	8.12	315.09, 285.04, 300.06, 282.05, 257.04	黄酮类(flavonoids)
9	漆黄素(Fisetin)	CH ₃	C ₁₆ H ₁₂ O ₆	[M-H] ⁻	299.056 3	0.8	9.76	284.03, 299.06, 110.0, 165.99	黄酮类(flavonoids)

生^[17]。动物实验显示,在C3H/HeJ小鼠AA模型中,槲皮素可显著改善小鼠脱发症状表现并减轻毛囊周围炎症细胞浸润^[18]。木犀草素(Luteolin)^[19]具有广谱抗炎与皮肤免疫调节活性,可抑制角质形成细胞、成纤维细胞、肥大细胞等的促炎反应,涉及NF- κ B、JAK/STAT等通路;外用、体外实验证据均支持其具有皮肤抗炎与光损伤保护作用。在AA的IFN- γ 高驱动背景下,luteolin的下游抗炎谱具有理论吻合度。柚皮苷(Naringenin)在人皮肤成纤维细胞与炎症模型中,可下调NF- κ B活性与促炎细胞因子,提示其对皮肤炎症微环境具有直接抑制作用^[20]。木犀草素(Tricin)表现出COX活性抑制与抗过敏效应,通过抑制TLR4/NF- κ B/STAT信号级联发挥其抗炎作用^[21]。

本研究发现,GluA/SO₂/CH₃代谢特征与多酚类口服后以UGT介导的葡萄糖醛酸化、SULT介导的硫酸化为主的规律相一致;这些结合物提高了水溶性与清除率,是“安全可达血”的重要形式^[22]。传统观点常将葡萄糖醛酸/硫酸结合物视为“药理活性较弱”的解毒产物,但越来越多证据显示,炎症组织中中性粒细胞、巨噬细胞分泌的 β -葡萄糖醛酸苷酶,可在病灶微环境下将黄酮类葡萄糖醛酸结合物就地“脱缀/再活化”为游离苷元,实现了活性成分在炎症位点选择性释放。这一本地去缀合作用已在木犀草素(Luteolin)葡萄糖醛酸单缀合物等模型中得到验证,并在体外激活的人中性粒细胞与炎症动物体内均观察到该现象^[23]。据此推测,本研究检出的Luteolin、Kaempferol、Apigenin、Naringenin等的GluA结合物虽以缀合形式循环,但在AA炎症微环境中可能再生为活性苷元,赋予位点选择性抗炎、免疫调节潜力。这为“口服中药-体内缀合-病灶再活化-局部药效”的药代-药效耦合模型提供了合理解释。Fisetin可调控Nrf2、NF- κ B、MAPK、PI3K/Akt等信号通路,兼具抗氧化-抗炎特性,本研究中检出其O-甲基化代谢物,符合口服后甲基化特征^[24]。Daidzein:异黄酮具有免疫调节与内分泌-免疫耦合特性,可通过NF- κ B/MAPK/JAK-STAT等多通路影响免疫反应,其硫酸化符合II相代谢规律^[25]。综上,黄酮/异黄酮类主导的入血谱与GluA主导的代谢谱,为和解生发汤干预AA的“炎症-免疫-氧化应激”网络提供了可作用的多节点药理基础。

由于中药复杂的成分体系和多靶点作用机制,使其在现代医学研究中面临挑战。近年来,UPLC-MS结合了高分离能力和高灵敏度,能够快速、准确地鉴定中药在体内的吸收成分和代谢产物,已成为分析中药入血成分的重要工具。本研究利用UPLC-Q-Exactive MS/MS技术系统分析了和解生发汤的入血原型成分及其代谢产物,共鉴定化学成分160种、入血成分33种及代谢物9种,且以黄酮类为主,可能是其主要药效基础。研究结果显示,和解生发汤可能通过“炎症-免疫-氧化应激”三重网络发挥多成分、多靶点、整体调控的作用机制,体现了中药复方的特点。但本研究仍存在一定局限性,尚未检测到的成分及机体应激性代谢产物,仍需进一步研究,以更全面揭示其药效物质基础和作用机制,为临床应用提供更坚实的理论依据。

参考文献

[1] WALL D, REES H, BOKHARI L, et al. Signposts to the promised land in alopecia areata[J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(1):9-10.

[2] DAINICHI T, IWATA M, KAKU Y. Alopecia areata: What's new in the epidemiology, comorbidities, and pathogenesis[J]. *J Dermatol Sci*, 2023, 112(3):120-127.

[3] WATSON V E, FANIEL M L, KAMILI N A, et al. Immune-mediated alopecias and their mechanobiological aspects[J]. *Cells Dev*, 2022, 170:203793.

[4] LEE H H, GWILLIM E, PATEL K R, et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(3):675-682.

[5] MCMICHAEL A J, ROBERSON M L. Characterizing epidemiology and burden of disease in alopecia areata-making it count[J]. *JAMA Dermatol*, 2023, 159(4):369-370.

[6] XIE B, SUN J Y, SONG X Z. Hair follicle melanocytes initiate autoimmunity in alopecia areata: A trigger point[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 63(3):417-430.

[7] PARK S H, JI K H, KIM J U, et al. Evaluation of sleep disturbance in alopecia areata through questionnaire: Pittsburgh sleep quality index as a reasonable tool[J]. *Ann Dermatol*, 2023, 35(3):183-189.

[8] 张保平,赵晓庆,范萍,杨群玉治疗脑卒中后情志障碍经验[J].*广州中医药大学学报*, 2021, 38(5):1042-1046.

[9] 孙彩霞.柴胡加龙骨牡蛎汤加减治疗失眠的研究进展[J].*中国现代药物应用*, 2025, 19(13):168-171.

[10] 黄筱涵,朱文,汪悦.基于“少阳为枢”论治纤维肌痛综合征摘要[J].*江苏中医药*, 2024, 56(12):48-51.

[11] 王建军.柴胡加龙骨牡蛎汤治疗皮肤病举隅[J].*新疆中医药*, 2023, 41(3):94-96.

[12] PASSERONT, KING B, SENESCHAL J, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: Recent developments and new directions[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1243556.

[13] ZHOU C, LI X Q, WANG C, et al. Alopecia areata: An update on etiopathogenesis, diagnosis, and management[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2021, 61(3):403-423.

[14] ŠUTIĆ UDOVIĆ I, HLAČA N, MASSARI L P, et al. Deciphering the complex immunopathogenesis of alopecia areata[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11):5652.

[15] PETERLE L, SANFILIPPO S, BORGIA F, et al. Alopecia areata: A review of the role of oxidative stress, possible biomarkers, and potential novel therapeutic approaches[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(1):135.

[16] AL-KHAYRI J M, SAHANA G R, NAGELLAP, et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: A review[J]. *Molecules*, 2022, 27(9):2901.

(下转第75页)

- [25] PÖTSCH M S, TSCHIRNER A, PALUS S, et al. The anabolic catabolic transforming agent (ACTA) espidolol increases muscle mass and decreases fat mass in old rats[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2014, 5(2): 149–158.
- [26] BAUER J M, VERLAAN S, BAUTMANS I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16(9): 740–747.
- [27] ARAI H, WAKABAYASHI H, YOSHIMURA Y, et al. Chapter 4 Treatment of sarcopenia [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(S1): 28–44.
- [28] HU X Y, ZHANG L, WANG H Z, et al. Malnutrition-sarcopenia syndrome predicts mortality in hospitalized older patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 3171.
- [29] LIU X L, XIA X, HU F J, et al. Nutrition status mediates the association between cognitive decline and sarcopenia[J]. *Aging*, 2021, 13(6): 8599–8610.
- [30] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会临床营养健康学分会. 老年肌肉减少症患者筛查诊断与营养干预指南[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2024, 11(1): 45–55.
- [31] 何书励, 刘鹏举, 王勃诗, 等. 肌少症膳食指导与营养补充剂使用共识[J]. *实用老年医学*, 2023, 37(6): 后插1–后插4.
- [32] 谢梦洲, 朱天民. *中医药膳学* [M]. 4版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [33] 施洪飞, 方泓. *中医食疗学* [M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
- [34] ZHAO H T, CHENG R H, SONG G, et al. The effect of resistance training on the rehabilitation of elderly patients with sarcopenia: A meta-analysis[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(23): 15491.
- [35] 华健, 崔德芝. 中医药干预治疗肌肉减少症的研究进展[J]. *中医药信息*, 2024, 41(9): 80–84, 89.
- [36] 朱高峰, 罗开涛, 沈志方, 等. 导引功法易筋经对老年骨骼肌减少症平衡功能的影响[J]. *浙江中医杂志*, 2018, 53(5): 351–352.
- [37] SCHEFFER A C, SCHUURMANS M J, VANDIJK N, et al. Fear of falling: Measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons[J]. *Age Ageing*, 2008, 37(1): 19–24.
- [38] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则: 试行* [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

(收稿日期: 2025-07-01 编辑: 罗英姣)

(上接第60页)

- [17] LI Y, YAO J Y, HAN C Y, et al. Quercetin, inflammation and immunity[J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 167.
- [18] WIKRAMANAYAKE T C, VILLASANTE A C, MAURO L M, et al. Prevention and treatment of alopecia areata with quercetin in the C3H/HeJ mouse model[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2012, 17(2): 267–274.
- [19] GENDRISCH F, ESSER P R, SCHEMPP C M, et al. Luteolin as a modulator of skin aging and inflammation[J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 170–180.
- [20] KIM G R, CHOY Y J, BAIK H. Inhibitory effect of naringenin on LPS induced skin inflammation by NF- κ B regulation in HDFs[J]. *Preprints*, 2024: 1–9.
- [21] SHALINI V, JAYALEKSHMI A, HELEN A. Mechanism of anti-inflammatory effect of tricetin, a flavonoid isolated from Njavara rice bran in LPS induced hPBMCs and carrageenan induced rats [J]. *Mol Immunol*, 2015, 66(2): 229–239.
- [22] YANGN, SUNR B, LIAOX Y, et al. UDP-glucuronosyltransferases (UGTs) and their related metabolic cross-talk with internal homeostasis: A systematic review of UGT isoforms for precision medicine[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 121: 169–183.
- [23] ZYZYŃSKA-GRANICA B, GIERLIKOWSKA B, PARZONKO A, et al. The bioactivity of flavonoid glucuronides and free aglycones in the context of their absorption, II phase metabolism and deconjugation at the inflammation site[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 135: 110929.
- [24] HASSAN S S U, SAMANTA S, DASH R, et al. The neuroprotective effects of fisetin, a natural flavonoid in neurodegenerative diseases: Focus on the role of oxidative stress[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1015835.
- [25] LIU C, NIU Y W, JIN J M, et al. Elucidating the immunomodulatory effects of phytoestrogens and their groundbreaking applications in transplantation medicine[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt1): 113220.

(收稿日期: 2025-09-06 编辑: 罗英姣)