

doi: 10.12452/j.fxcsxb.25081505

# 基于HPLC-Q-TOF MS的干燥恰特草的卡西酮类生物碱代谢组学研究

史洪飞<sup>1\*</sup>, 徐成鑫<sup>2</sup>, 徐伯芃<sup>3</sup>, 周修齐<sup>1</sup>, 周亦飞<sup>1</sup>, 郭明鑫<sup>1</sup>, 刘柯宇<sup>1</sup>

(1. 南京警察学院 刑事科学技术学院, 江苏 南京 210023; 2. 深圳海关缉私局 皇岗海关缉私分局, 广东 深圳 518000; 3. 青岛海关缉私局 青岛大港海关缉私分局, 山东 青岛 266005)

**摘要:** 该文基于高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱-迭代质谱法对干燥恰特草的卡西酮类生物碱靶向提取液进行分析。采用ZORBAX Eclipse Plus C<sub>18</sub>色谱柱(3.0 mm×100 mm×1.8 μm)以乙腈和0.1%的甲酸水为流动相梯度洗脱, 采用自动离子采集模式(Auto MS/MS)采集一代质谱数据后, 通过MS Convert GUI、IE-Omics软件生成离子排除列表, 导入后采集二代质谱数据, 重复上述操作完成三代质谱数据的采集。通过MS-DIAL软件预处理数据, 采用特征分子网络-网络注释(FBMN-NAP)法结合MS-FINDER软件进行数据可视化分析和化合物谱库匹配与结构预测, 共发现16种疑似卡西酮类生物碱的成分, 其中有3对立体异构体。通过源内裂解-多级质谱法分析质谱裂解路径, 验证谱库匹配和结构预测结果, MS-FINDER和NAP识别结果共同推测出4个组分的化学结构, NAP识别结果单独推测出2个组分的化学结构; 针对未给出正确匹配、预测结果的组分, 结合质谱裂解路径和匹配结果中碎片离子的结构注释推测出8个组分的化学结构。全文共解析出14个组分的化学结构, 剩余2个组分因质谱裂解路径与其他组分差异较大未能推测出化学结构。研究结果为恰特草代谢组的化学成分特征提供了系统性实验依据。

**关键词:** 恰特草; 卡西酮类生物碱; 靶向代谢组学; 高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱; 特征分子网络(FBMN); MS-FINDER软件

中图分类号: O657.7; O629.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2026)04-0761-15

## HPLC-Q-TOF MS-Based Metabolomic Analysis of Cathinone Alkaloids in Dried Khat

SHI Hong-fei<sup>1\*</sup>, XU Cheng-xin<sup>2</sup>, XU Bo-peng<sup>3</sup>, ZHOU Xiu-qi<sup>1</sup>, ZHOU Yi-fei<sup>1</sup>,  
GUO Ming-xin<sup>1</sup>, LIU Ke-yu<sup>1</sup>

(1. College of Criminal Science and Technology, Nanjing Police University, Nanjing 210023, China;  
2. Huanggang Anti-smuggling Branch, Shenzhen Customs Anti-smuggling Bureau, Shenzhen 518000,  
China; 3. Dagang Customs Anti-smuggling Branch, Qingdao Customs Anti-smuggling Bureau,  
Qingdao 266005, China)

**Abstract:** The targeted extract of cathinone alkaloids from dried khat was analyzed using HPLC-Q-TOF MS. A ZORBAX Eclipse Plus C<sub>18</sub> column (3.0 mm×100 mm×1.8 μm) was employed with a gradient elution of acetonitrile and 0.1% formic acid in water as the mobile phases. After the first-generation mass spectrometry data were collected in automatic ion acquisition mode (Auto MS/MS), an ion exclusion list was generated using the MS Convert GUI and IE-Omics software. The second-generation mass spectrometry data were then collected after importing the exclusion list, and this operation was repeated to obtain the third-generation dataset. The data were pre-processed using MS-DIAL, and the feature-based molecular networking and network annotation propagation (FBMN-NAP) workflow combined with MS-FINDER was applied for data visualization, compound library matching, and structural prediction. A total of sixteen suspected cathinone alkaloids were detected, including three pairs of chiral isomers. The in-source decay combined with iterative MS/MS acquisition was employed to analyze the mass spectrometric dissociation pathways and to validate the results of library

收稿日期: 2025-08-15; 修回日期: 2026-01-16

基金项目: 智慧警训泸州市重点实验室资助项目(ZHJX2025YB10)

\* 通讯作者: 史洪飞, 高级实验师, 研究方向: 毒物毒品检验、食品药品环境检验检测技术与应用, E-mail: 936903069@qq.com  
网络首发日期: 2026-02-22

matching and structural prediction. The joint identification by MS-FINDER and NAP predicted the chemical structures of four compounds, while NAP alone identified two compounds. For the remaining components without confident matches or predictions, eight structures were inferred by interpreting the fragment ion dissociation patterns and structural annotations in the matched spectra. In total, the chemical structures of fourteen compounds were elucidated, while the other two, exhibiting significantly different dissociation behaviors, could not be deduced. This study employed high-resolution HPLC-Q-TOF MS combined with iterative MS acquisition and feature-based molecular networking analysis to systematically characterize the cathinone alkaloid composition of dried *Catha edulis* (Khat). A total of sixteen related compounds were identified, and the chemical structures of fourteen were elucidated or tentatively proposed. The results provide systematic experimental evidence for the chemical profile of the khat metabolome.

**Key words:** *Catha edulis*; cathinone alkaloids; targeted metabolomics; HPLC-Q-TOF MS; feature-based molecular networking(FBMN); MS-FINDER

恰特草(*Catha edulis*, Khat), 又称阿拉伯茶或巧茶, 隶属于无患子目卫矛科巧茶属, 是一种主要生长于阿拉伯半岛和非洲东部的常绿灌木<sup>[1-2]</sup>。在我国, 恰特草常出现在海关缉私案件中, 其滥用问题引起了广泛关注。长期使用恰特草可能导致抑郁症、口腔黏膜黑棘皮病以及心脏、神经系统等器官的损害<sup>[3-6]</sup>。恰特草中的主要精神活性成分——卡西酮、去甲麻黄碱和去甲伪麻黄碱, 能促使中枢神经末梢释放多巴胺, 从而引起心理依赖并显著改变使用者行为<sup>[7-8]</sup>。根据《精神药品品种目录(2013年版)》, 卡西酮被列为第一类精神药品, 去甲伪麻黄碱被列为第二类, 而去甲麻黄碱因其较弱的精神活性未被列入管制名单<sup>[9-10]</sup>。

目前, 国内外对恰特草的毒理及药理作用已有一定研究, 但对其复杂成分, 尤其是卡西酮类生物碱的系统性分析仍不充分。代谢组学作为研究生物体系内代谢物变化的重要手段, 根据研究对象和目的可分为代谢物靶标分析、靶向代谢组学、非靶向代谢组学和代谢指纹分析<sup>[11]</sup>。其中, 靶向代谢组学利用目标化合物的理化性质, 在样品预处理和检测过程中实现对特定化合物的高效提取与定量检测, 已广泛应用于药物研发、疾病分型、标志物发现以及中医药现代化研究<sup>[12]</sup>。例如, Jin等<sup>[13]</sup>基于高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法对桔子中的黄酮类成分进行分析, 结合主成分及聚类分析确定了不同生长阶段的15种黄酮类差异物; Yue等<sup>[14]</sup>利用顶空固相微萃取/气相色谱-质谱法对汉堡麝香葡萄及其葡萄酒中的单萜类化合物进行了靶向分析, 确定了25种单萜类化合物在不同产地间的差异; Yang等<sup>[15]</sup>通过高效液相色谱-三重四极杆质谱法筛选出心力衰竭患者与健康人血清中11种显著差异的氨基酸, 其中8种具有较高的敏感性和特异性, 可作为早期生物标志物。

高效液相色谱-高分辨质谱法在代谢组学研究中因对前端色谱依赖性较低、检测通量高及未知物识别能力强等优点, 已成为目标化合物精准筛查的主流手段<sup>[16-21]</sup>。利用精确质量数结合质谱裂解规律和计算机算法预测化合物结构的方法, 为未知物的鉴定提供了有效途径<sup>[22-25]</sup>。例如, Skibiński等<sup>[26]</sup>通过高效液相色谱-四极杆/飞行时间质谱及源内裂解-多级质谱方法解析了帕利哌酮光降解产物的裂解路径, 推测了其分子结构。

数据处理和化合物鉴定方面, MS-DIAL<sup>[27]</sup>和MS-FINDER<sup>[28]</sup>等软件已被广泛应用于代谢组学及脂质组学研究<sup>[29-32]</sup>。MS-DIAL支持多种仪器平台和数据格式, 可完成解卷积、峰提取、基线校正、峰对齐、归一化及谱图相似性分析等预处理工作, 并内置丰富的高分辨质谱数据库<sup>[33]</sup>; 而MS-FINDER则可利用精确质量数、氢重排规则、键解能及裂解规则库对提取的二级质谱数据进行结构预测, 提升鉴定准确性<sup>[22, 34-36]</sup>。此外, 特征分子网络(FBMN)和网络注释预测(NAP)作为GNPS平台中的两种分析方法, 在高分辨非目标质谱数据的可视化和化合物结构预测中发挥了重要作用<sup>[37-45]</sup>。

迭代质谱法, 可通过多轮数据依赖采集, 动态更新排除列表, 优先采集低丰度离子的二级质谱采集, 提高MS/MS覆盖率和成分鉴定的全面性。本文采用高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱-迭代质谱法, 对干燥恰特草中卡西酮类生物碱进行靶向提取和系统性分析。利用MS-DIAL预处理数据, 并结合FBMN-NAP方法和MS-FINDER进行数据可视化、谱库匹配及结构预测, 同时通过源内裂解-多级质谱法对匹配结果进行验证。最终, 共发现16个疑似卡西酮类生物碱组分, 其中推测出14个组分的化学

结构。该研究为恰特草中精神活性成分的进一步探讨提供了科学依据, 也为其他领域的靶向代谢组学研究提供了方法学指引。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器、材料与试剂

Agilent 1290-6545 高效液相色谱-四极杆/飞行时间质谱仪: 美国 Agilent 公司; ME104E 电子天平: 瑞士 Mettler-Toledo 公司; Lab Dancer 涡旋振荡仪: 德国 IKA 公司; Pico17 微量高速离心机: 美国 Thermo Fisher 公司; Milli-Q 纯水仪: 美国 Millipore 公司。

恰特草(南京警院鉴定中心提供); 浓盐酸、氢氧化钠、二氯甲烷、氯化钠均为分析纯, 南京化学试剂股份有限公司; 甲醇、乙腈均为色谱级, 美国 Thermo Fisher 公司。

### 1.2 实验条件

**1.2.1 样品前处理条件** 恰特草中卡西酮类生物碱提取液的制备: 取 0.1 g(精确至 0.000 1 g) 粉碎后的干燥恰特草于 2 mL 聚丙烯离心管中, 加入 1 mL 0.05 mol/L 盐酸水溶液, 涡旋振荡提取 3 min, 再以 10 000 r/min 离心 3 min; 取 600  $\mu$ L 上层清液于 2 mL 离心管中, 涡旋振荡 1 min, 再以 10 000 r/min 离心 3 min; 取 300  $\mu$ L 上层清液于 2 mL 微量离心管中, 加入 80  $\mu$ L 1 mol/L 氢氧化钠水溶液, 涡旋振荡 1 min, 再加入 1 mL 乙腈, 涡旋振荡 2 min, 然后加入 0.4 g(精确至 0.000 1 g) NaCl 固体, 涡旋振荡 1 min, 以 10 000 r/min 离心 3 min; 取上层清液利用 0.1% 甲酸水溶液稀释( $V_{\text{上层清液}} : V_{0.1\% \text{甲酸水溶液}} = 3 : 7$ )后进样分析。

空白样品的制备: 取 1 mL 0.05 mol/L 盐酸水溶液于 2 mL 聚丙烯离心管中, 涡旋振荡提取 3 min, 取 600  $\mu$ L 上层清液于 2 mL 离心管中, 涡旋振荡 1 min, 再以 10 000 r/min 离心 3 min; 取 300  $\mu$ L 上层清液于 2 mL 微量离心管中, 加入 80  $\mu$ L 1 mol/L 氢氧化钠水溶液, 涡旋振荡 1 min, 再加入 1 mL 乙腈, 涡旋振荡 2 min, 然后加入 0.4 g(精确至 0.000 1 g) NaCl 固体, 涡旋振荡 1 min, 以 10 000 r/min 离心 3 min; 取上层清液利用 0.1% 甲酸水溶液稀释( $V_{\text{上层清液}} : V_{0.1\% \text{甲酸水溶液}} = 3 : 7$ )后进样分析。

**1.2.2 色谱条件** 色谱柱: ZORBAX Eclipse Plus  $C_{18}$  (3.0 mm $\times$ 100 mm $\times$ 1.8  $\mu$ m); 柱温 30  $^{\circ}$ C; 流动相: A 为 0.1% 甲酸水溶液, B 为乙腈; 进样量 5  $\mu$ L; 流速 0.3 mL/min; 梯度洗脱程序: 0~0.5 min, 5% B; 0.5~3.0 min, 5%~20% B; 3.0~6.0 min, 20% B; 6.0~8.0 min, 20%~40% B; 8.0~12.0 min, 40% B; 12.0~15.0 min, 40%~80% B; 15.0~18.0 min, 80% B; 18.0~19.0 min, 80%~5% B; 19.0~21.0 min, 5% B。

**1.2.3 质谱条件** Dual AJS 电喷雾(ESI)离子源, 正离子模式, 毛细管电压 4 000 V, 鞘气温度 350  $^{\circ}$ C, 鞘气流速 11 mL/min, 干燥气温度 320  $^{\circ}$ C, 干燥气流速 8 mL/min, 碎裂电压 130 V。

Auto MS/MS 采集模式, 一级质谱扫描范围  $m/z$  100~1 000, 采集速率 6 spectra/s; 二级质谱扫描范围  $m/z$  50~500, 采集速率 4 spectra/s, 二级质谱检测阈值: 200 响应值和 0.01%, 每个循环最大采集 3 个母离子, 启用动态排除, 每种母离子重复一次后排除 0.2 min, 分别设置碰撞能为 10、20、30、40 eV。

数据采集时采用参比离子( $C_5H_4N_4$ (嘌呤, 准分子离子精确质量数为 121.050 9)和  $C_{18}H_{18}O_6$ (HP-0 921, 准分子离子精确质量数为 922.009 8))实时质量校准。

**1.2.4 迭代质谱数据的采集** 参照“1.2.3”方法采集一代质谱数据, 利用软件 MS Convert GUI 提取一代质谱数据中的二级质谱结果生成 .ms2 文件, 将 .ms2 文件导入软件 IE-Omics 输出离子排除列表, 列表参数设置如下: 背景离子的排除时间 21 min, 已检测离子的排除时间 0.4 min, 同位素扫描范围 Narrow~1.3  $m/z$ , 将此离子排除列表导入 Auto MS/MS 采集方法中进行二代质谱数据的检测, 完成两次迭代操作, 获得三代质谱检测数据。重复上述操作, 完成 20 eV 碰撞能条件下空白样品迭代质谱数据的采集, 以及 10、20、30、40 eV 不同碰撞能条件下恰特草中卡西酮类生物碱提取液迭代质谱数据的采集。

### 1.3 数据分析方法

**1.3.1 数据预处理和化合物特征提取** 将迭代质谱检测数据利用 Analysis Base File Converter 软件格式转换为 .abf 文件后, 依据不同碰撞能分别导入 MS-DIAL 4.9 软件中进行化合物特征提取、迭代文件的

归一化、化合物加和类型判断、峰对齐以及空白样品组分排除等预处理后,生成二级质谱离子特征的摘要文件(.mgf文件)和离子特征强度的特征表(.txt文件)。

**1.3.2 特征分子网络分析** 将.mgf和.txt文件导入GNPS线上平台(https://gnps.ucsd.edu)的FBMN模块中进行分析,FBMN参数设置如下:母离子质量容差0.02 Da,子离子质量容差0.02 Da;节点间最小余弦值0.5,节点间最小碎片离子匹配数2,节点间母离子最大偏差500 Da,最大邻居节点数20;谱库匹配最小相似离子数4,匹配得分阈值0.6。FBMN分析结果导入Cytoscape 3.10.1软件进行分析,整合构建疑似卡西酮类生物碱成分的总网络。

**1.3.3 未知物定性分析** 网络注释预测分析:将FBMN分析结果ID导入GNPS线上平台的NAP模块进行分析,NAP参数设置如下:节点间进行映射的最小余弦值0.5,前10个化合物预测候选者获得共识分数,精确质量候选物搜索精度15 ppm,加合物离子类型[M+H]<sup>+</sup>,目标数据库COCONUT、GNPS、HMDB、SUPNAT、NPAtlas、CHEBI、DRUGBANK、FooDB。在GNPS线上平台查看分析结果。

**质谱数据库匹配:**利用MS-FINDER软件将疑似卡西酮类生物碱成分与24个质谱数据(Urine、Saliva、Feces、CSF、SMPDB、LipidMAPS、ECMDB、BMDB、DrugBank、PlantCyc、ChEBI、T3DB、BLEXP、NPA、NANPDB、COCONUT、HMDB、Serum、YMDB、FooDB、STOFF、KNAPSAcK、PubChem、UNPD)进行匹配。

## 2 结果与讨论

### 2.1 特征分子网络结果分析

利用MS-DIAL 4.9对10、20、30、40 eV 4种碰撞能下的迭代质谱文件进行预处理,分别提取到676、593、587和598个化合物的二级质谱数据。随后在GNPS-FBMN平台构建4张分子网络,以卡西酮、甲卡西酮、去甲麻黄碱等6种已知卡西酮类化合物作为中心节点,对干燥恰特草中卡西酮类生物碱等内源性次生代谢产物进行靶向代谢组学研究,所鉴定的16种化合物为该植物代谢组中的化学成分。如图1所示,在10、20、30 eV条件下分别形成包含162、178和187个节点的分子网络,呈现出随碰撞能增加网络规模增大的趋势,而在40 eV条件下网络节点数有所下降。

结果显示,迭代质谱采集模式较传统单次Auto MS/MS采集在化合物检出数量上具有显著优势,迭代采集获得的特征峰数量由476个提升至676个,增加了41.8%。在16个疑似卡西酮类生物碱中,迭代模式成功获取14个化合物的高质量MS/MS谱图,而非迭代模式仅获得8个。

经Cytoscape 3.10.1手动筛选,最终鉴定了16个疑似卡西酮类节点。如表1所示,其中14个已解析出明确或高可信度结构,2个因碎裂模式特殊暂未定论。

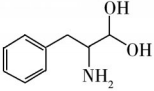


图1 不同碰撞能条件下构建的特征分子网络(FBMN)

Fig. 1 Feature-based molecular networking(FBMN) results constructed under different collision energies  
A-C: 10, 20, 30 eV

表1 16种疑似卡西酮类生物碱组分的识别结果

Table 1 Identification results of 16 suspected cathinone alkaloid components

No.	RT/min	m/z	Molecular formula	Identification method	Structure
1	2.97	168.1016 <sup>*1</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	NAP	

(续表1)

No.	RT/min	<i>m/z</i>	Molecular formula	Identification method	Structure
2	3.22	168.1016 <sup>*1</sup>	C <sub>9</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	NAP	
3	4.21	224.1284	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	MS-FINDER、NAP	
4	4.21	194.1165	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	多级质谱	
5	4.39	194.1145	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub>	多级质谱	
6	4.41	205.0958	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	MS-FINDER、NAP	
7	4.73	208.1312	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>	MS-FINDER、NAP	
8	4.81	161.1073	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	MS-FINDER、NAP	
9	4.96	222.1492 <sup>*2</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	多级质谱	
10	5.25	222.1502 <sup>*2</sup>	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	多级质谱	
11	8.27	284.1638	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	多级质谱	
12	9.01	192.1002	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	NAP识别	
13	9.07	284.1664 <sup>*3</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	多级质谱	
14	9.36	245.1271	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	-	-
15	9.43	284.1638 <sup>*3</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	多级质谱	
16	9.64	201.1012	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	-	-

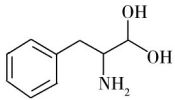
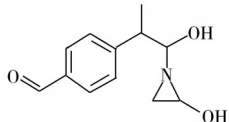
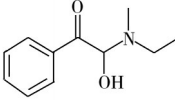
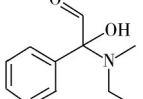
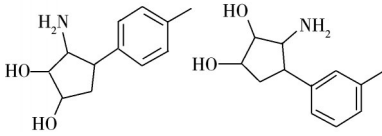
\*1, 2, and 3 represent three pairs of stereoisomers(\*1、\*2、\*3为三对立体异构体)

## 2.2 结构鉴定与分类讨论

**2.2.1 典型卡西酮骨架类** 本类化合物的准分子离子峰分布于  $m/z$  168~245 区间, 碎片离子特征具有相似性, 普遍有  $[M-H_2O]^+$  和  $[M-NH_3]^+$  的碎片损失路径, 且在 30 eV 和 40 eV 碰撞能时生成  $m/z$  105 与  $m/z$  91 的卡西酮核心骨架碎片离子, 说明该组分含有苯乙胺骨架, 并符合典型卡西酮类生物碱的裂解规律。各化合物相关质谱信息见表 2。

表 2 典型卡西酮骨架类生物碱组分的质谱鉴定信息

Table 2 Mass spectrometric identification information of typical cathinone-skeleton alkaloid components

No.	RT/min	Accurate mass( $m/z$ )	Molecular formula	Major fragment ions( $m/z$ )	Identified compound
1/2	2.97/3.22	168.1016	$C_9H_{13}NO_2$	91.0542, 120.0817	
3	4.21	224.1284	$C_{12}H_{17}NO_3$	91.0539, 115.0524	
4	4.21	194.1165	$C_{11}H_{15}NO_2$	105.0695, 176.1066	
5	4.39	194.1145	$C_{11}H_{15}NO_2$	91.0545, 176.1081	
7	4.73	208.1312	$C_{12}H_{18}NO_2$	91.0539, 133.0871	
14	9.36	245.1271	$C_{14}H_{16}N_2O_2$	91.0546, 184.1124	-
16	9.64	201.1012	$C_{12}H_{12}N_2O$	143.0731, 158.0950	-

化合物 1 和 2, 在保留时间为 3.22 min 与 2.97 min 处分别检测到两个具有相同准分子离子 ( $[M+H]^+=168.1016$ , 质量误差  $\Delta=0.8$  ppm) 的色谱峰, 分子式为  $C_9H_{13}NO_2$ 。如图 2 所示, 在 10 eV 碰撞能下, 两者的 MS/MS 谱图均以  $m/z$  120.0809 作为主要碎片离子, 在 30 eV 和 40 eV 碰撞能下,  $m/z$  91.0536 为基峰离子, 两个化合物的主要碎片离子类型一致, 但部分碎片的相对强度存在差异。裂解路径(图 3)显示出逐步失水与脱羟甲基特征。NAP 匹配结果(图 4)仅与第 1 位候选物 2-amino-3-phenylpropane-1,1-diol 可完整匹配所有碎片信息, 结合色谱分离度 ( $\alpha=1.08$ ) 推断其为一对立体异构体。

化合物 3, 初级碎片  $m/z$  206.1170, 在 30 eV 下与多个已知卡西酮类标志物表现谱图相关性。分析表明, 其为  $m/z$  224.1284 的母离子碎片, 前者经连续失水生成  $m/z$  206.1158 和 170.0957。该母离子在原始 MS-DIAL 分析中受流动相干扰未被直接提取, 后经反向提取离子和质谱裂解确认。MS-FINDER 与 NAP 识别结果高度一致, 该结构中含有氮杂环与芳香醛双基团 4-[1-(2-hydroxyaziridin-1-yl)propan-2-yl]benzaldehyde, 为首次在恰特草中报道的骨架类型。

化合物 4 和 5, 在保留时间分别为 4.21 min 和 4.39 min 处被检出, 其准分子离子  $[M+H]^+=194.1145$ , 分子式为  $C_{11}H_{15}NO_2$ , 但裂解模式存在显著差异。4 号化合物的主要碎片依次为  $m/z$  176.1066 和 105.0695, 其裂解过程主要以连续脱水与芳香基裂解为主; MS-FINDER 和 NAP 的分析结果均不符合上述质谱裂解路径, 故未能正确识别该组分。结合质谱裂解路径信息, 推测其结构为 2-(ethylmethylamino)-2-hydroxy-1-phenylethanone; 5 号化合物在高碰撞能下以  $m/z$  91.0545 为主峰, 并产生  $m/z$  148.1123 的中间碎片, MS-FINDER 和 NAP 的分析结果均不符合上述质谱裂解路径, 未能正确识别该组分。结合质谱裂解路径信息, 推测其结构为 2-(ethylmethylamino)-2-hydroxy-2-phenylethanal。

二者构成一对结构异构体。

化合物7, 该组分在20 eV的条件下与中心标志物去甲麻黄碱、去甲伪麻黄碱产生关联, 其准分子离子精确质量数为 $[M+H]^+=208.1312$ , 分子式为 $C_{12}H_{18}NO_2$ 。在10 eV下基峰为 $m/z$  190.1216, 20 eV时为 $m/z$  172.1112, 30~40 eV条件下产生 $m/z$  91.0539的特征苯基离子。母离子可连续失去两分子 $H_2O$ 生成 $m/z$  172.1112, 结合苯环的存在, 根据MS-FINDER排名首位候选结构的碎片注释, 最终推断该组分结构可能为3-amino-4-(3-methylphenyl)cyclopentane-1, 2-diol与3-amino-4-(4-methylphenyl)cyclopentane-1, 2-diol。

化合物14( $m/z$  245.1271)与化合物16( $m/z$  201.1012)均未在MS-FINDER和NAP上获得可信候选。化合物14呈现复杂裂解序列(如 $-H_2O$ 、 $-CHNO$ ), 终末离子为 $m/z$  117.0686; 而化合物16则以 $m/z$  158.0950与 $m/z$  143.0731为主要碎片, 裂解路径包括CONH和双 $NH_3$ 的中性丢失, 提示分子中可能含有酰胺侧链。两者谱图特征均明显偏离典型卡西酮类化合物, 暂无法明确推断其结构。

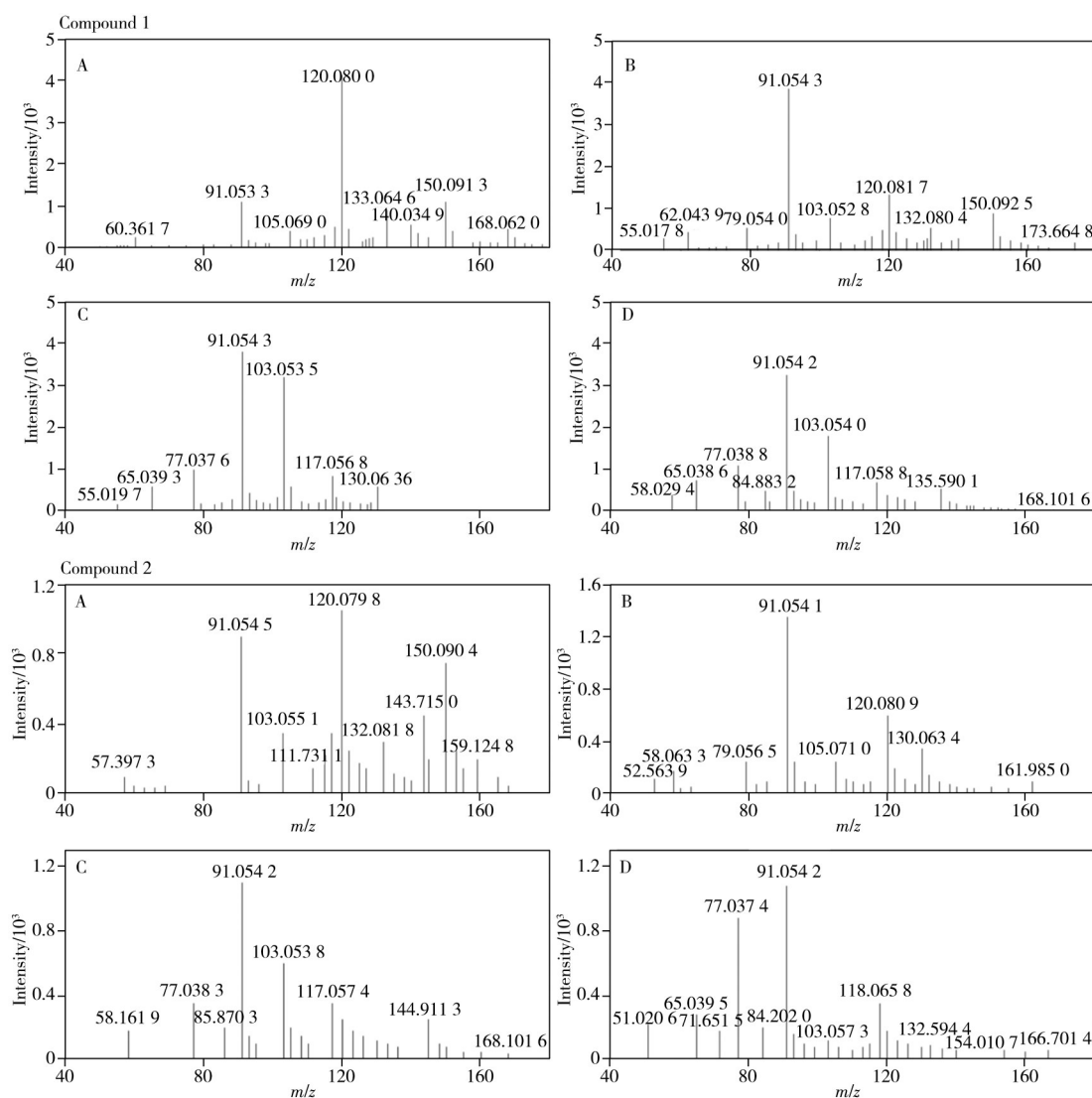


图2 化合物1和2的二级质谱图

Fig. 2 MS/MS spectra of compounds 1 and 2

A-D: MS/MS spectra at 10, 20, 30, 40 eV, respectively

2.2.2 缩合芳环及色胺类 该类化合物在质谱裂解过程中均呈现出稳定且特征性强的芳香族碎片离子, 提示其分子骨架中包含缩合芳香环或色胺结构。其代表性碎片多位于 $m/z$  117~150区间, 呈现连续去除氨基、羧基、甲酰基等官能团的规律性断裂。各化合物相关质谱信息见表3。

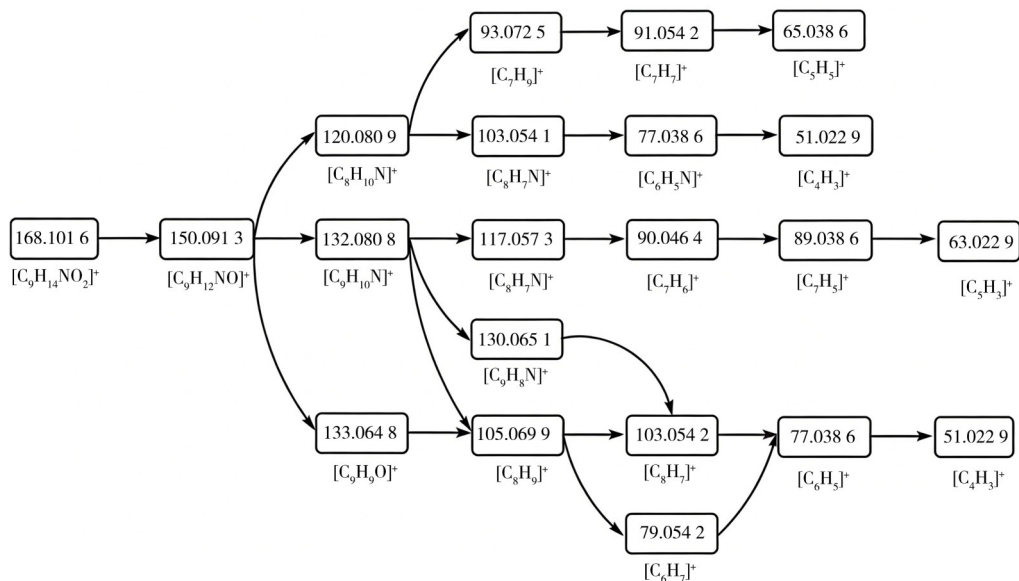


图 3 化合物 1 和 2 的质谱裂解路径

Fig. 3 Mass spectrometric fragmentation pathways of compounds 1 and 2

化合物 6, 其准分子离子准确质量数为  $[M+H]^+ = 205.0966$ , 分子式为  $C_{11}H_{13}N_2O_2$ , 如图 5 所示, 该化合物在 30 eV 条件下与中心标志物 2-氨基-1-苯基-1-丁酮显示碎片相似性。在多级碰撞能下分别生成  $m/z$  188.0701、146.0591、118.0652 及 115.0532 等碎片离子。如图 6 所示, 该化合物的裂解中不存在连续失水的裂解路径, 存在失去  $CH_2O_2$  后生成  $m/z$  159.0934 的裂解路径, 并进一步脱两个 HCN 裂解为  $m/z$  118.0652 的稳定离子。根据 MS-FINDER 排名首位(表 4)候选结构的碎片注释, 分子中含羧基可以解释此类裂解规律, 从而排除多项不匹配候选。最终推断该化合物结构可能包括 *L*-Tryptophan、Isotryptophan 及 2-amino-3-(3H-indol-3-yl)propanoic acid。

化合物 8, 其准分子离子准确质量数为  $[M+H]^+ = 161.1073$ , 分子式为  $C_{10}H_{13}N_2$ , 在 10、20 eV 下的基峰为  $m/z$  144.0803, 30 eV 下为  $m/z$  143.0721, 40 eV 下为  $m/z$  117.0569, 表明其存在连续去氨及芳香环的裂解特征。该母离子可连续脱两分子  $NH_3$  生成  $m/z$  127.0545, 提示分子内氮原子以单键形式连接且不位于碳链中部。结合 MS-FINDER 和 NAP 结果, 最终推断该组分结构可能为 Tryptamine 与 1-(1H-indol-5-yl)ethan-1-amin。

化合物 12, 其准分子离子准确质量数为  $[M+H]^+ = 192.1002$ , 分子式为  $C_{11}H_{14}NO_2$ , 在 30 eV 条件下与卡西酮和乙卡西酮等中心标志物具有谱图相似性。在 10 eV 碰撞能下主要生成基峰离子  $m/z$  150.0908, 20 eV 下为  $m/z$  132.0808, 30、40 eV 下基峰为  $m/z$  117.0573, 呈现芳香骨架连续裂解的特征。其母离子失去一分子  $C_2H_2O$  后可形成  $m/z$  150.0913, 该碎片离子的裂解行为与卡西酮化合物高度吻合。结合 MS-FINDER 和 NAP 结果, 最终推断该组分的结构为 4-Benzoylmorpholine。

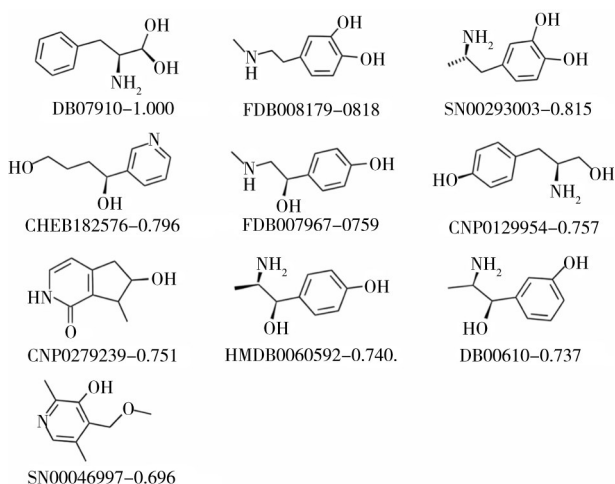
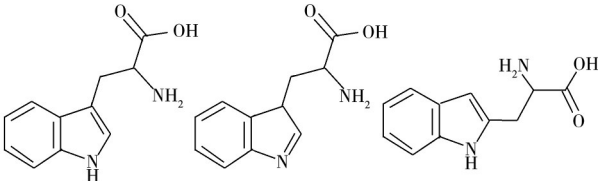
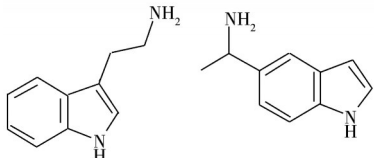
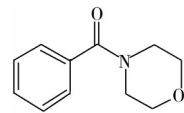


图 4 化合物 1 和 2 的 NAP 识别结果

Fig. 4 NAP identification results of compounds 1 and 2  
\* indicates chemical structures consistent with the mass spectrometric fragmentation pathways (\*为符合质谱裂解路径的化学结构)

表3 缩合芳环及色胺类生物碱组分的质谱鉴定信息

Table 3 Mass spectrometric identification information of condensed aromatic and tryptamine-type alkaloid components

No.	RT/min	Accurate mass (m/z)	Molecular formula	Major fragment ions (m/z)	Identified compound
6	4.41	205.096 6	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	146.059 1, 188.070 1	
8	4.81	161.107 3	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>2</sub>	115.053 5, 144.080 3	
12	9.01	192.100 2	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> NO <sub>2</sub>	132.081 2, 150.090 8	

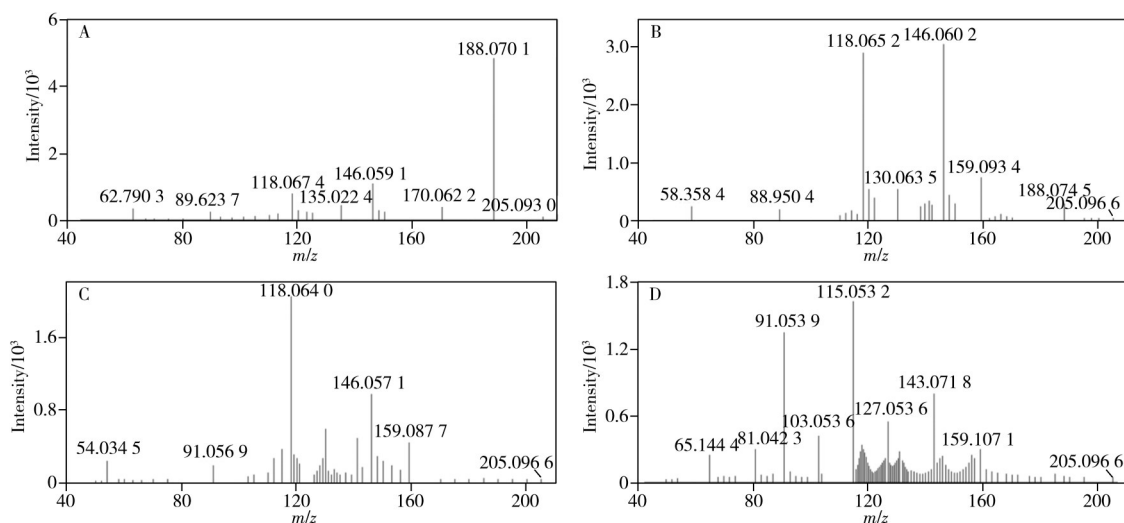


图5 化合物6的二级质谱图

Fig. 5 MS/MS spectra of compound 6

A-D: MS/MS spectra at 10, 20, 30, 40 eV, respectively

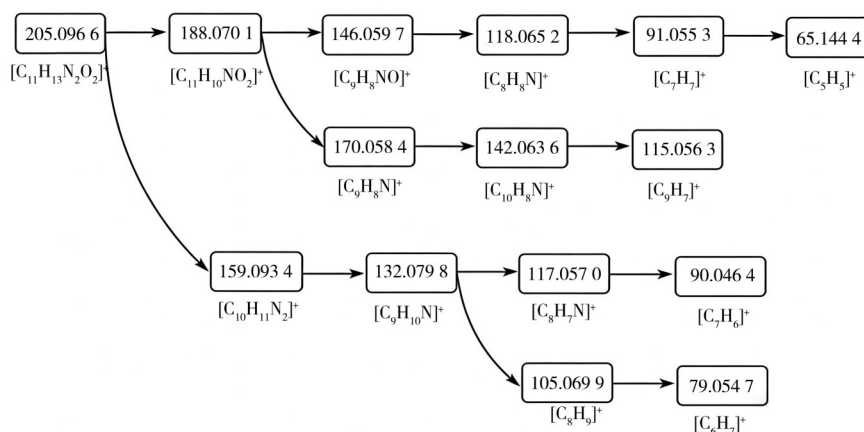
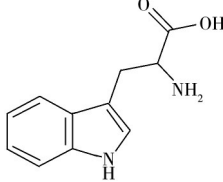
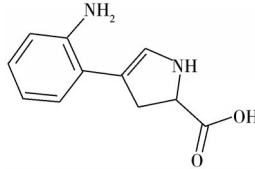
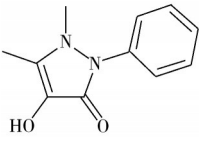
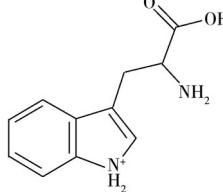
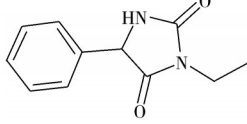
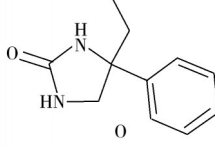
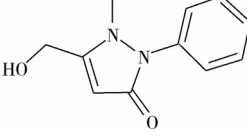
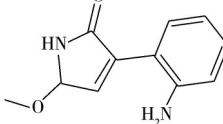
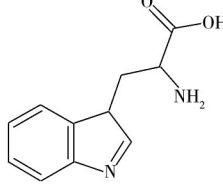
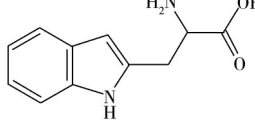


图6 化合物6的质谱裂解路径

Fig. 6 Mass spectrometric fragmentation pathway of compound 6

表4 6号化合物的MS-FINDER 识别结果  
Table 4 MS-FINDER identification results of compound 6

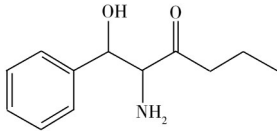
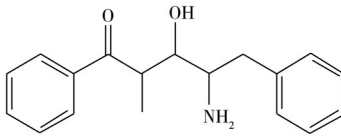
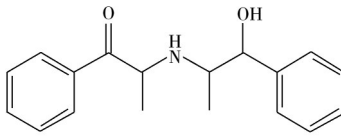
Rank	Compound name	MS-FINDER score	Molecular formula
1	<i>L</i> -Tryptophan*	27.39	
2	UNPD194902	24.12	
3	4-Hydroxyantipyrine	23.98	
4	<i>L</i> -Tryptophanyl radical cation	23.63	
5	Ethotoin	17.91	
6	Nirvanol	17.89	
7	3-Hydroxymethylantipyrine	17.86	
8	CNP0445679	17.84	
9	2-Amino-3-(3H-indol-3-yl)propanoic acid*	17.82	
10	Isotryptophan*	11.72	

\*structures consistent with the proposed MS/MS fragmentation pathways(符合质谱裂解路径的化学结构)

**2.2.3 长链苯乙胺衍生物类** 该类化合物的 $[M+H]^+$ 离子主要分布于 $m/z$  222~284区间, 呈现典型的苯乙胺结构特征, 并在多级质谱条件下表现为连续失水、脱氨以及形成芳香环类碎片离子, 符合长链苯乙胺类物质的特征性裂解规律。各化合物相关质谱信息见表5。

表5 长链苯乙胺衍生物类生物碱组分的质谱鉴定信息

Table 5 Mass spectrometric identification information of long-chain phenethylamine-derived alkaloid components

No.	RT/min	Accurate mass( $m/z$ )	Molecular formula	Major fragment ions( $m/z$ )	Identified compound
9/10	4.96/5.25	222.149 2	$C_{13}H_{20}NO_2$	133.088 6, 204.138 4	
11	8.27	284.163 8	$C_{18}H_{22}NO_2$	105.069 9, 133.088 3	
13/15	9.07/9.43	284.163 8	$C_{18}H_{22}NO_2$	105.071 2, 132.081 9	

化合物9/10, 在保留时间4.96 min与5.25 min处分别检测到两个具有相同准分子离子 $[M+H]^+=222.149 2$ (质量误差 $\Delta=4.5$  ppm)的色谱峰。该组分在20 eV条件下与去甲麻黄碱、2-氨基-1-苯基-1-丁酮等中心对照物呈部分碎片谱图相似性, 裂解路径中出现连续失水( $m/z$  186)、脱氨( $m/z$  187)及形成特征芳香胺碎片( $m/z$  133), 提示其结构特征尚无法在MS-FINDER与NAP的候选结构内被准确识别。结合质谱裂解路径信息, 推测其结构为2-amino-1-hydroxy-1-phenylpentan-3-one, 两个色谱峰可能为该化合物的一对立体异构体。

化合物11, 在30 eV条件下与中心标志物卡西酮产生关联, 其准分子离子精确质量数为 $[M+H]^+=284.163 8$ , 分子式为 $C_{18}H_{22}NO_2$ 。如图7所示, 在10 eV碰撞能下基峰为 $m/z$  266.153 5, 20 eV碰撞能下基峰为 $m/z$  133.083 3, 在30 eV碰撞能下基峰为 $m/z$  133.088 9, 40 eV碰撞能下基峰为 $m/z$  105.069 4。提示其结构特征尚无法在MS-FINDER(表6)与NAP(图8)的候选结构内被准确识别。结合质谱裂解路径信息(图9), 推测其结构为4-Amino-3-hydroxy-2-methyl-1, 5-diphenylpentan-1-one。

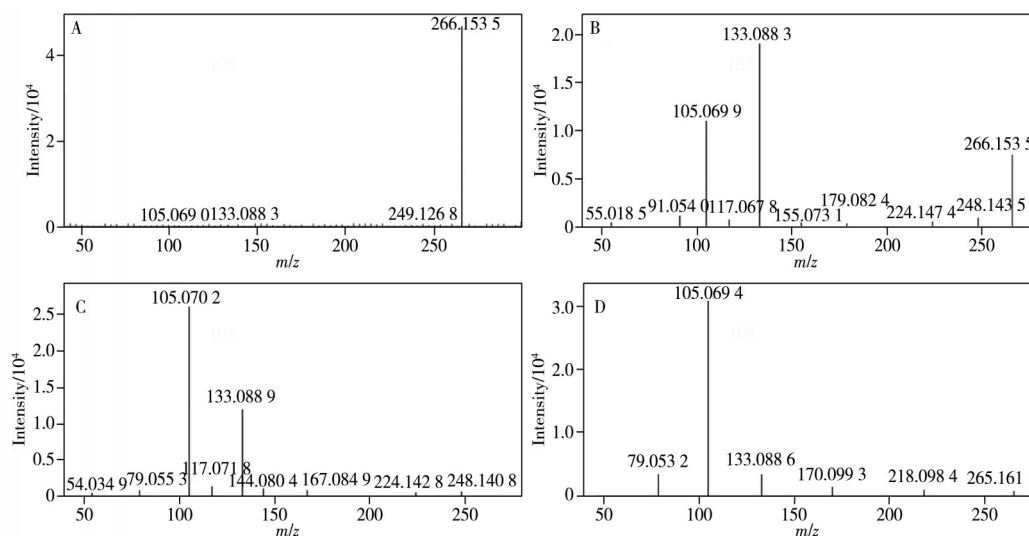


图7 化合物11的二级质谱图

Fig. 7 MS/MS spectra of compound 11

A-D: MS/MS spectra at 10, 20, 30, 40 eV, respectively

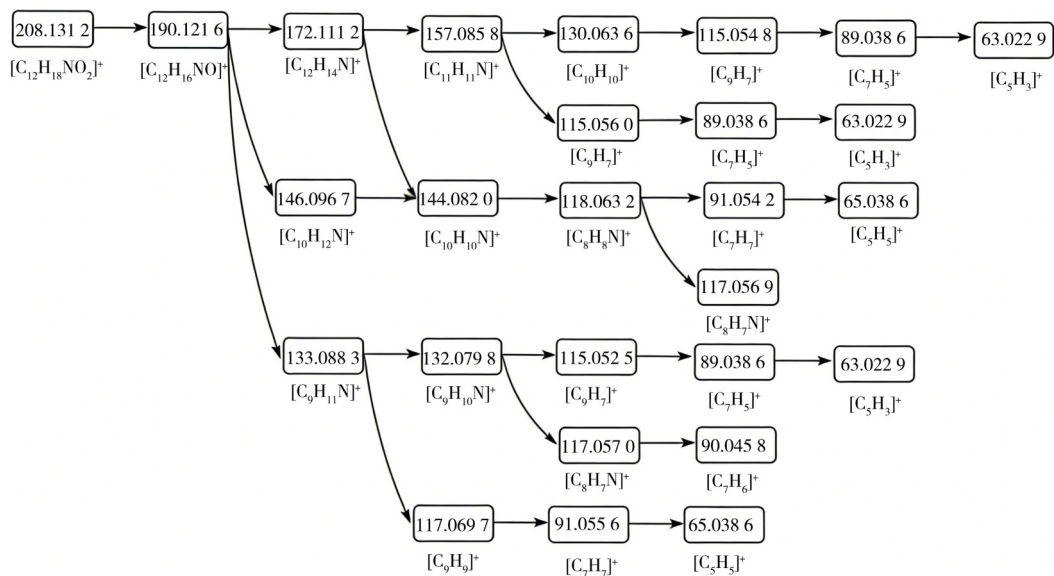
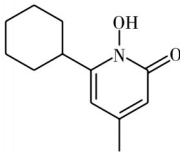
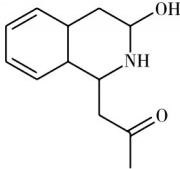
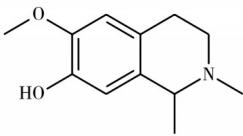
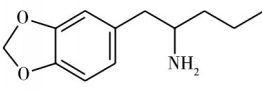
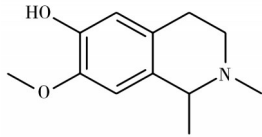
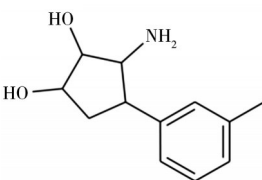


图 8 化合物 11 的质谱裂解路径

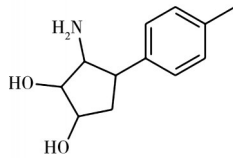
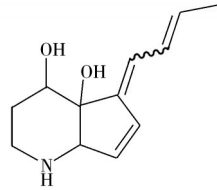
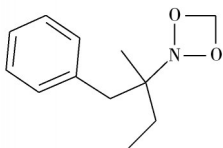
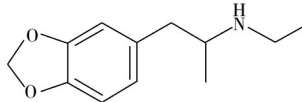
Fig. 8 Mass spectrometric fragmentation pathway of compound 11

表 6 化合物 11 的 MS-FINDER 识别结果

Table 6 MS-FINDER identification results of compound 11

Rank	Compound name	MS-FINDER score	Molecular formula
1	Ciclopirox	23.02	
2	UNPD73740	21.85	
3	C00050650	21.83	
4	1-(1, 3-Benzodioxol-5-yl)-N-ethylpropan-2-amine	21.61	
5	7-Norcaragine	16.37	
6	3-Amino-4-(3-methylphenyl)cyclopentane-1, 2-diol*	11.33	

(续表6)

Rank	Compound name	MS-FINDER score	Molecular formula
7	3-Amino-4-(4-methylphenyl)cyclopentane-1, 2-diol <sup>+</sup>	11.33	
8	Argimycin piv	11.24	
9	2-(2-Methyl-1-phenylbutan-2-yl)-1, 3, 2-dioxazetidine	10.76	
10	1-(1, 3-Benzodioxol-5-yl)pentan-2-amine	5.95	

\*structures consistent with the proposed MS/MS fragmentation pathways(符合质谱裂解路径的化学结构)

化合物 13/15 在保留时间 9.07 min 与 9.43 min 处分别检测到两个具有相同准分子离子  $[M+H]^+=284.1638$  (质量误差  $\Delta=-9.1$  ppm) 的色谱峰, 该组分在 10~40 eV 碰撞能量下产生  $m/z$  266、133、105 特征碎片离子, 部分裂解路径与卡西酮类芳香胺终末离子形成规律相似, 其结构特征尚无法在 MS-FINDER 与 NAP 的候选结构内被准确识别。结合质谱裂解路径信息, 推测其结构为 2-[(1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl) amino]-1-phenylpropan-1-one, 两个色谱峰可能为该化合物的一对立体异构体。

### 3 结论

本文基于高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱-迭代质谱结合特征分子网络-网络注释法对干燥恰特草中的卡西酮类生物碱进行了靶向代谢组学研究。通过 FBMN 从干燥恰特草的靶向提取液中发现 16 个疑似卡西酮类生物碱组分, 利用 MS-FINDER 软件和 GNPS 平台 NAP 模块进行谱库匹配和结构预测, 并以源内裂解-多级质谱法检验谱库匹配和结构预测结果。针对未给出正确匹配、预测结果的组分, 结合质谱裂解路径和匹配结果中碎片离子的结构注释推测该组分可能的化学结构。16 种疑似卡西酮类生物碱组分中共解析出 14 个组分的化学结构, 其中有 3 对立体异构体: MS-FINDER 和 NAP 识别结果共同推测出 4 个组分的化学结构; NAP 识别结果单独推测出 2 个组分的化学结构, 结合质谱裂解路径和结构注释推测出 8 个组分的化学结构; 2 个组分因质谱裂解路径与其他组分差异较大未能推测出化学结构。本研究为恰特草中精神活性成分的进一步研究提供了参考, 同时四极杆-飞行时间质谱-迭代质谱法、特征分子网络-网络注释法、源内裂解-多级质谱法相结合的未知物发现识别方法为其他领域靶向代谢组学的研究提供了方法学指引。

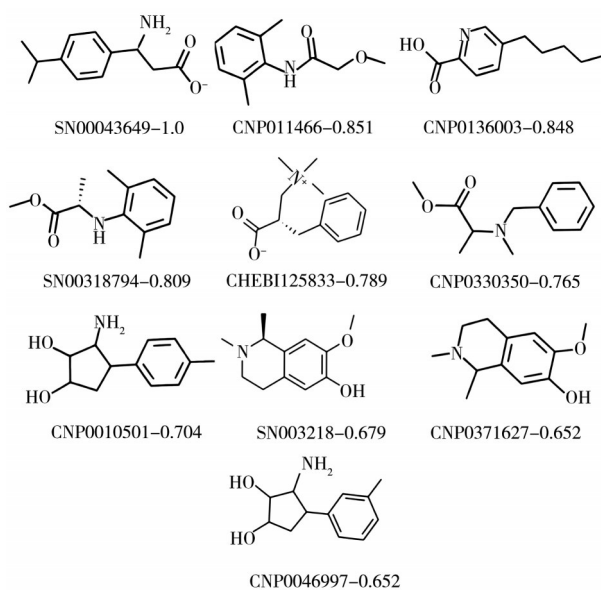


图9 20 eV 条件下化合物 11 的 NAP 识别结果

Fig. 9 NAP identification results of compound 11 at 20 eV

## 参考文献:

- [1] Engidawork E. *Phytother. Phytother. Res.*, **2017**, 31(7): 1019–1028.
- [2] Teng J, Zhao D, Chen X G. *Shandong Chem. Ind.* (滕蛟, 赵丹, 陈学国. 山东化工), **2018**, 47(18): 50–51, 56.
- [3] Hirpa S, Fogarty A, Addissie A, Bauld L, Frese T, Unverzagt S, Kantelhardt E J, Getachew S, Deressa W. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **2021**, 18(13): 7023.
- [4] Soares J, Costa V M, de Lourdes Bastos M, Carvalho F, Capela J P. *Arch. Toxicol.*, **2021**, 95(9): 2895–2940.
- [5] Albagieh H, Aloyouny A, Alshagroud R, Alwakeel A, Alkait S, Almufarji F, Almutairi G, Alkhalaf R. *World J. Clin. Cases*, **2023**, 11(2): 449–455.
- [6] Kassaw E A, Aboye G T, Yilma D, Dhaba S, Simegn G L. *Sci. Rep.*, **2022**, 12: 22083.
- [7] Kalix P. *Pharm. World Sci.*, **1996**, 18(2): 69–73.
- [8] Al-Motarreb A, Al-Habori M, Broadley K J. *J. Ethnopharmacol.*, **2010**, 132(3): 540–548.
- [9] Feyissa A M, Kelly J P. *Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **2008**, 32(5): 1147–1166.
- [10] Chen Y X. *For. Public Secur.* (陈云霞. 森林公安), **2019**, (4): 13–15.
- [11] Fiehn O, Kopka J, Dörmann P, Altmann T, Trethewey R N, Willmitzer L. *Nat. Biotechnol.*, **2000**, 18(11): 1157–1161.
- [12] Xu G W. *Metabolomics: Methods and Applications*. Beijing: Science Press(许国旺. 代谢组学: 方法与应用. 北京: 科学出版社), **2008**.
- [13] Jin R S, Wang Y X. *Food Chem. Adv.*, **2024**, 4: 100659.
- [14] Yue X F, Wang S, Dong Y, Chen W, Wang Y, Xu H D, Zhang Z W, Fang Y L, Ju Y L. *Food Res. Int.*, **2024**, 181: 114120.
- [15] Yang C J, Shi Z Y, Bao L, Xu X, Jiang D C, You L T. *Amino Acids*, **2024**, 56: 22.
- [16] Dong Y L, Qiao Y S, Niu S J, Wang H Y, Sun L, Lu Y. *Phys. Test. Chem. Anal.: Chem. Anal.* (董亚蕾, 乔亚森, 牛水蛟, 王海燕, 孙磊, 路勇. 理化检验—化学分册), **2023**, 59(1): 34–43.
- [17] Li X Y, Zhang C L, Wu E H, Han L, Deng X L, Shi Z F. *Int. J. Mol. Sci.*, **2023**, 24(2): 1168.
- [18] Qin X, Liao Q. *China Pharm.* (覃翔, 廖强. 中国药师), **2022**, 25(7): 1240–1245.
- [19] Shao W J, Chen Y A, Yuan H L, Jin M C, Zhou X F, Qin Y M, Yang H Y, He Y L. *Chin. J. Chromatogr.* (邵伍军, 陈延安, 袁红露, 金美春, 周雪飞, 覃玉梅, 杨荷友, 和燕玲. 色谱), **2023**, 41(2): 195–204.
- [20] Terajima T, Uchida H, Abe N, Yasumoto T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2019**, 83(3): 381–390.
- [21] Zhang J N, Du Q Y, Wang X C, Liu J N, Ma M H, Ma X L, Zhao J J, Guo X M, Zhang Y, Yu Y J. *J. Instrum. Anal.* (张佳妮, 都青钰, 汪兴财, 刘嘉楠, 马梦晗, 马兴玲, 赵娟娟, 郭晓萌, 张阳, 于永杰. 分析测试学报), **2022**, 41(8): 1178–1184, 1192.
- [22] Ruttkies C, Schymanski E L, Wolf S, Hollender J, Neumann S. *J. Cheminf.*, **2016**, 8: 3.
- [23] Wolf S, Schmidt S, Müller-Hannemann M, Neumann S. *BMC Bioinform.*, **2010**, 11: 148.
- [24] Gerlich M, Neumann S. *J. Mass. Spectrom.*, **2013**, 48(3): 291–298.
- [25] Hufsky F, Scheubert K, Böcker S. *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, 31(6): 807.
- [26] Skibiński R, Komsta Ł, Inglot T. *Biomed. Chromatogr.*, **2016**, 30(6): 894–901.
- [27] Tsugawa H, Cajka T, Kind T, Ma Y, Higgins B, Ikeda K, Kanazawa M, VanderGheynst J, Fiehn O, Arita M. *Nat. Methods*, **2015**, 12(6): 523–526.
- [28] Lai Z J, Tsugawa H, Wohlgemuth G, Mehta S, Mueller M, Zheng Y X, Ogiwara A, Meissen J, Showalter M, Takeuchi K, Kind T, Beal P, Arita M, Fiehn O. *Nat. Methods*, **2018**, 15(1): 53–56.
- [29] de Oliveira Costa G, Mansur Pontes C L, Parize A L, Sandjo L P. *Food Funct.*, **2024**, 15(5): 2497–2523.
- [30] Nastasi J R, Daygon V D, Kontogiorgos V, Fitzgerald M A. *Metabolites*, **2023**, 13(4): 566.
- [31] Zhang Y Y, Qin L, Liu Y X, Zhou D Y, Xu X B, Du M, Zhu B W, Thornton M. *Food Chem.*, **2018**, 265: 49–56.
- [32] Perpiñá-Clérigues C, Mellado S, Galiana-Roselló C, Fernández-Regueras M, Marcos M, García-García F, Pascual M. *Biol. Sex Differ.*, **2024**, 15: 10.
- [33] Tsugawa H, Ikeda K, Takahashi M, Satoh A, Mori Y, Uchino H, Okahashi N, Yamada Y, Tada I, Bonini P, Higashi Y, Okazaki Y, Zhou Z W, Zhu Z J, Koelmel J, Cajka T, Fiehn O, Saito K, Arita M, Arita M. *Nat. Biotechnol.*, **2020**, 38(10): 1159–1163.
- [34] Tsugawa H, Kind T, Nakabayashi R, Yukihira D, Tanaka W, Cajka T, Saito K, Fiehn O, Arita M. *Anal. Chem.*, **2016**, 88(16): 7946–7958.
- [35] Oberacher H, Whitley G, Berger B. *J. Mass Spectrom.*, **2013**, 48(4): 487–496.
- [36] Allen F, Pon A, Wilson M, Greiner R, Wishart D. *Nucleic Acids Res.*, **2014**, 42(W1): W94–W99.
- [37] Wang M X, Carver J J, Phelan V V, Sanchez L M, Garg N, Peng Y, Nguyen D D, Watrous J, Kapono C A, Luzzatto-Knaan T, Porto C, Bouslimani A, Melnik A V, Meehan M J, Liu W T, Crüsemann M, Boudreau P D, Esquenazi E, Sandoval-Calderón M, Kersten R D, Pace L A, Quinn R A, Duncan K R, Hsu C C, Floros D J, Gavilan R G, Kleigrewe K, Northen T, Dutton R J, Parrot D, Carlson E E, Aigle B, Michelsen C F, Jelsbak L, Sohlenkamp C, Pevzner P, Edlund A, McLean J, Piel J, Murphy B T, Gerwick L, Liaw C C, Yang Y L, Humpf H U, Maansson M, Keyzers R A, Sims A C, Johnson A R, Sidebottom A M, Sedio B E, Klitgaard A, Larson C B,

- Boya P C A, Torres-Mendoza D, Gonzalez D J, Silva D B, Marques L M, Demarque D P, Pociute E, O'Neill E C, Briand E, Helfrich E J N, Granatosky E A, Glukhov E, Ryffel F, Houson H, Mohimani H, Kharbush J J, Zeng Y, Vorholt J A, Kurita K L, Charusanti P, McPhail K L, Nielsen K F, Vuong L, Elfeki M, Traxler M F, Engene N, Koyama N, Vining O B, Baric R, Silva R R, Mascuch S J, Tomasi S, Jenkins S, Macherla V, Hoffman T, Agarwal V, Williams P G, Dai J, Neupane R, Gurr J, Rodríguez A M C, Lamsa A, Zhang C, Dorrestein K, Duggan B M, Almaliti J, Allard P M, Phapale P, Nothias L F, Alexandrov T, Litaudon M, Wolfender J L, Kyle J E, Metz T O, Peryea T, Nguyen D T, VanLeer D, Shinn P, Jadhav A, Müller R, Waters K M, Shi W Y, Liu X T, Zhang L X, Knight R, Jensen P R, Palsson B Ø, Pogliano K, Linington R G, Gutiérrez M, Lopes N P, Gerwick W H, Moore B S, Dorrestein P C, Bandeira N. *Nat. Biotechnol.*, **2016**, 34(8): 828-837.
- [38] Kang K B, Park E J, da Silva R R, Kim H W, Dorrestein P C, Sung S H. *J. Nat. Prod.*, **2018**, 81(8): 1819-1828.
- [39] Zhou W Y, Hou J Y, Li Q, Wang Y J, Wang J Y, Jiang M H, Yao G D, Huang X X, Song S J. *Phytochemistry*, **2022**, 204: 113468.
- [40] Remy S, Solis D, Silland P, Neyts J, Roussi F, Touboul D, Litaudon M. *Phytochemistry*, **2019**, 167: 112101.
- [41] Nothias-Esposito M, Nothias L F, Da Silva R R, Retailleau P, Zhang Z, Leyssen P, Roussi F, Touboul D, Paolini J, Dorrestein P C, Litaudon M. *J. Nat. Prod.*, **2019**, 82(6): 1459-1470.
- [42] Cheng T F, Jin H Z, Liu C X, Zhang W D. *Chin. Tradit. Herb. Drugs*(程桃芳, 金慧子, 刘昌孝, 张卫东. 中草药), **2018**, 49(2): 265-273.
- [43] Aron A T, Gentry E C, McPhail K L, Nothias L F, Nothias-Esposito M, Bouslimani A, Petras D, Gauglitz J M, Sikora N, Vargas F, van der Hooft J J J, Ernst M, Bin K K, Aceves C M, Caraballo-Rodríguez A M, Koester I, Weldon K C, Bertrand S, Roullier C, Sun K Y, Tehan R M, Boya P C A, Christian M H, Gutiérrez M, Ulloa A M, Tejada Mora J A, Mojica-Flores R, Lakey-Beitia J, Vásquez-Chaves V, Zhang Y L, Calderón A I, Tayler N, Keyzers R A, Tugizimana F, Ndlovu N, Aksenov A A, Jarmusch A K, Schmid R, Truman A W, Bandeira N, Wang M X, Dorrestein P C. *Nat. Protoc.*, **2020**, 15(6): 1954-1991.
- [44] Nothias L F, Petras D, Schmid R, Dührkop K, Rainer J, Sarvepalli A, Protsyuk I, Ernst M, Tsugawa H, Fleischauer M, Aicheler F, Aksenov A A, Alka O, Allard P M, Barsch A, Cachet X, Caraballo-Rodríguez A M, Da Silva R R, Dang T, Garg N, Gauglitz J M, Gurevich A, Isaac G, Jarmusch A K, Kameník Z, Bin K K, Kessler N, Koester I, Korf A, Le Gouellec A, Ludwig M, Martin H C, McCall L I, McSayles J, Meyer S W, Mohimani H, Morsy M, Moyne O, Neumann S, Neuweger H, Nguyen N H, Nothias-Esposito M, Paolini J, Phelan V V, Pluskal T, Quinn R A, Rogers S, Shrestha B, Tripathi A, van der Hooft J J J, Vargas F, Weldon K C, Witting M, Yang H, Zhang Z, Zubeil F, Kohlbacher O, Böcker S, Alexandrov T, Bandeira N, Wang M X, Dorrestein P C. *Nat. Methods*, **2020**, 17(9): 905-908.
- [45] da Silva R R, Wang M X, Nothias L F, van der Hooft J J J, Caraballo-Rodríguez A M, Fox E, Balunas M J, Klassen J L, Lopes N P, Dorrestein P C. *PLoS Comput. Biol.*, **2018**, 14(4): e1006089.

(责任编辑: 盛文彦)