

# 交泰丸中抗抑郁活性成分在健康受试者体内的药动学研究<sup>Δ</sup>

陈瑜洁\*, 王一然, 廖智鹏, 边欣芳, 王艳军, 居文政<sup>#</sup>(南京中医药大学附属医院临床药理科, 南京 210029)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)03-0366-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.03.16



**摘要** **目的** 研究交泰丸中抗抑郁活性成分在健康受试者体内的药动学特征。**方法** 选取8名健康受试者(男性3名,女性5名),单次口服交泰丸8.55 g,分别于服药前(0 h)和服药后0.25~36.0 h采集静脉血。血浆样品经蛋白沉淀法处理后,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法检测交泰丸中抗抑郁活性成分(黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀)的血药浓度。采用DAS 2.0软件,以非房室模型计算各健康受试者的药动学参数[半衰期( $t_{1/2}$ )、峰浓度( $c_{max}$ )、达峰时间( $t_{max}$ )、药-时曲线下面积(AUC)、平均驻留时间(MRT)]。**结果** 健康受试者服用交泰丸后,4种抗抑郁活性成分的药-时曲线符合二室模型,其 $t_{max}$ 相近,均在服药后2.00~4.00 h达到血药浓度峰值;黄连碱与小檗碱的 $t_{1/2}$ 和MRT明显长于木兰花碱和巴马汀;4种抗抑郁活性成分的AUC与 $c_{max}$ 也存在明显差异,其中木兰花碱的AUC<sub>0-t</sub>和 $c_{max}$ 均远高于其他3种成分。**结论** 本研究采用LC-MS/MS法分析了交泰丸中抗抑郁活性成分在健康受试者体内的药动学特征,可为交泰丸的临床应用提供参考。

**关键词** 交泰丸;药动学;抑郁;黄连碱;小檗碱;木兰花碱;巴马汀;液相色谱-串联质谱法

## Pharmacokinetic study of the antidepressant active components from Jiaotai pills in healthy subjects

CHEN Yujie, WANG Yiran, LIAO Zhipeng, BIAN Xinfang, WANG Yanjun, JU Wenzheng (Dept. of Clinical Pharmacology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To study the pharmacokinetic characteristics of antidepressant active components from Jiaotai pills in healthy subjects. **METHODS** Eight healthy subjects (3 males and 5 females) were recruited and given a single oral dose of 8.55 g of Jiaotai pills. Venous blood samples were collected before administration (0 h) and at intervals from 0.25 to 36.0 hours post-administration. After treating the plasma samples with protein precipitation, the blood concentrations of the antidepressant active ingredients (coptisine, berberine, magnoflorine, and palmatine) in Jiaotai pills were determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method. DAS 2.0 software was employed to calculate the pharmacokinetic parameters of healthy subjects [half-life ( $t_{1/2}$ ), peak concentration ( $c_{max}$ ), time to peak concentration ( $t_{max}$ ), area under the concentration-time curve (AUC), and mean residence time (MRT)] using a non-compartmental model. **RESULTS** After healthy subjects took Jiaotai pills, the drug-time curve of the four antidepressant active ingredients conforms to a two-compartment model and  $t_{max}$  values were similar, with all reaching peak blood concentrations within 2.00 to 4.00 hours post-administration. However, the  $t_{1/2}$  and MRT of coptisine and berberine were significantly longer than that of magnoflorine and palmatine. There were also significant differences in the AUC and  $c_{max}$  among the four antidepressant active ingredients, with magnoflorine exhibiting markedly higher AUC<sub>0-t</sub> and  $c_{max}$  compared to the other three components. **CONCLUSIONS** In this study, LC-MS/MS is used to analyze the pharmacokinetic characteristics of the antidepressant active ingredients from Jiaotai pills in healthy subjects, can provide valuable references for the clinical application of Jiaotai pills.

**KEYWORDS** Jiaotai pills; pharmacokinetics; depression; coptisine; berberine; magnoflorine; palmatine; LC-MS/MS method

交泰丸出自明朝《韩氏医通》,由黄连和肉桂组成<sup>[1]</sup>。该方中黄连清心泻火、肉桂温补肾元,主要用于治疗心肾不交型抑郁症、失眠等疾病<sup>[2-3]</sup>。交泰丸的君药为黄

连,其主要活性成分有黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀等<sup>[4]</sup>。其中,黄连碱可通过抑制神经元凋亡,改善神经功能和学习记忆能力<sup>[5]</sup>;小檗碱可通过调节神经递质水平,发挥抗焦虑和抗抑郁作用<sup>[6]</sup>;木兰花碱是阿朴啡型生物碱,可通过减轻神经炎症,发挥抗抑郁作用<sup>[7]</sup>;巴马汀可有效抑制炎症因子释放,对神经细胞损伤具有保护作用<sup>[8]</sup>。另外,本课题组前期动物实验发现,抑郁模型大鼠灌胃交泰丸后,体内木兰花碱的血药浓度较高<sup>[9]</sup>。由此推测,黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀可能是交泰丸发挥抗抑郁作用的活性成分。

**Δ 基金项目** 江苏省科技项目社会发展-临床前沿技术项目(No. BE2023790);江苏省医学重点实验室项目(No. 苏卫科教[2022]17号);江苏省中药特色制剂融合创新中心项目(No. 苏中医科教[2024]7号)

\* 第一作者 硕士研究生。研究方向:药动学。E-mail: 2822808036@qq.com

**# 通信作者** 教授,博士生导师,博士。研究方向:临床药理学及中药新产品研发。E-mail: wzhju333@163.com

目前,交泰丸尚无上市制剂,多数医疗机构根据其处方自行调配,其临床应用主要依赖于传统经验,其抗抑郁活性成分在人体中如何分布和代谢尚不清楚。基于此,本研究拟以健康受试者为研究对象,采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)法考察交泰丸中活性成分(黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀)在人体内的药动学特征,以期交泰丸的临床合理用药及制剂再开发提供参考。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器有1200型高效液相色谱仪(美国Agilent公司)、API 4000型质谱仪(美国Sciex公司)、CPA 225D型十万分之一分析天平(德国Sartorius公司)、MICRO-17R型冷冻离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司)、Vortex-Genie 2型涡旋振荡仪(美国Scientific Industrie公司)、A10型超纯水机(法国Millipore公司)。

### 1.2 主要药品与试剂

黄连、肉桂饮片(批号分别为20240701、240347)均购于北京同仁堂南京药店有限责任公司,经南京中医药大学附属医院临床药理科主任中药师居文政鉴定,均符合2020年版《中国药典》(一部)相关要求。根据交泰丸处方比例,将黄连与肉桂细粉按10:1(质量比)投料,经起模、成型、盖面、干燥、裹蜜、晾干等程序制备成丸,具体制备工作由南京中医药大学附属医院制剂部完成(交泰丸中黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀的含量分别为15.91、46.50、3.57、14.83 mg/g,水分含量为3.5%)。

对照品黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀(批号分别为MUST-23082002、MUST-23052811、MUST-21072708、MUST-21022604,纯度均大于99.00%)均购于成都曼思特生物科技有限公司;替硝唑对照品(内标,批号T3058,纯度98.00%)购于梯希爱(上海)化成工业发展有限公司;甲醇、乙腈均为色谱纯;水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 研究对象

本研究共纳入8名健康受试者(男性3名,女性5名)进行研究,其平均年龄为(23.63±1.19)岁、体重指数为(21.89±1.70) kg/m<sup>2</sup>。本研究已通过南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(批准号为2024NL-231-02),所有健康受试者均签署知情同意书。

### 2.2 体内活性成分含量测定的方法学考察

本研究根据2020年版《中国药典》(四部)通则“生物样品定量分析方法验证指导原则”相关要求方法进行方法学考察。

#### 2.2.1 色谱与质谱条件

(1)色谱条件:采用Agilent ZORBAX SB-C<sub>18</sub>(100 mm×3.0 mm, 3.5 μm)柱,以0.3%甲酸(含1 mmol/L甲

酸铵)-乙腈(58:42, V/V)为流动相进行等度洗脱;流速为500 μL/min,柱温为35 °C;进样量为5 μL。(2)质谱条件:采用电喷雾离子源在正离子模式下进行多反应监测;离子源温度为500 °C;电喷雾电压为5 500 V。各成分和内标的质谱参数见表1。

表1 各成分和内标的质谱参数

成分	母离子(m/z)	子离子(m/z)	去簇电压/V	碰撞能量/eV
黄连碱	320.1	292.2	110	40
小檗碱	336.4	320.0	95	36
木兰花碱	342.3	297.2	93	26
巴马汀	352.4	336.2	90	35
替硝唑	248.2	121.1	73	24

#### 2.2.2 溶液的制备

(1)单一对照品储备液:精密称取黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀对照品适量,分别置于不同容量瓶中,用甲醇溶解并定容,得各成分质量浓度分别为1.065、0.880、0.811、0.858 mg/mL的单一对照品储备液。(2)混合标准曲线工作液:精密吸取上述单一对照品储备液适量,置于同一1.5 mL离心管中,再用50%乙腈逐级稀释,制成黄连碱质量浓度分别为1、2、4、8、16、32、64、128 ng/mL,小檗碱质量浓度分别为1、2、4、8、16、32、64、128 ng/mL,木兰花碱质量浓度分别为2、4、8、16、32、64、128、256 ng/mL,巴马汀质量浓度分别为0.75、1.50、3、6、12、24、48、96 ng/mL的系列混合标准曲线工作液。(3)质控工作液:取上述单一对照品储备液,置于同一1.5 mL离心管中,用50%乙腈稀释,制成黄连碱质量浓度分别为1、3、48、96 ng/mL,小檗碱质量浓度分别为1、3、48、96 ng/mL,木兰花碱质量浓度分别为2、6、96、192 ng/mL,巴马汀质量浓度分别为0.75、2.25、36、72 ng/mL的定量下限、低、中、高质量浓度质控工作液。(4)内标工作液:精密称取替硝唑对照品适量,置于容量瓶中,用甲醇溶解后得到内标储备液;吸取上述内标储备液适量,用50%乙腈稀释,制成替硝唑质量浓度为125 ng/mL的内标工作液。

#### 2.2.3 血浆样品处理

取健康受试者空白血浆(未给药)或给药后血浆100 μL,加入相应混合标准曲线工作液或质控工作液或50%乙腈10 μL,以及内标工作液10 μL、乙腈200 μL,涡旋混匀3 min,再于4 °C条件下以12 000 r/min离心10 min;取上清液200 μL,再于4 °C条件下以12 000 r/min离心10 min,取50 μL上清液进样分析。

#### 2.2.4 专属性考察

取6份不同来源的健康受试者空白血浆适量,混匀后取100 μL按“2.2.3”项下方法处理(不加入工作液和内标),制成空白血浆样品。取上述混匀后的血浆样品100 μL,加入定量下限质控工作液适量,按“2.2.3”项下方法处理,制成定量下限血浆样品。另取健康受试者给药2 h后的血浆样品适量,按“2.2.3”项下方法处理,制成

健康受试者给药后血浆样品。取上述空白血浆样品、定量下限血浆样品、健康受试者给药后血浆样品适量,按“2.2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录色谱图。结果(图1)显示,黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀及内标(替硝唑)的保留时间分别为1.21、1.45、0.86、1.35、1.15 min,各色谱峰分离良好,且内源性物质对测定无干扰,表明该方法专属性良好。

### 2.2.5 线性关系与定量下限考察

取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,加入“2.2.2(2)”项下混合标准曲线工作液适量,按“2.2.3”项下方法处理,再按“2.2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,记录色谱图。以各成分质量浓度为横坐标( $x, \text{ng/mL}$ )、各成分峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标( $y$ )进行线性回归,得到黄连碱、小檗碱、木兰花碱、巴马汀的回归方程分别为 $y=0.202x+0.00314$ ( $r=0.9980$ )、 $y=0.179x+0.00683$ ( $r=0.9991$ )、 $y=0.122x+0.00121$ ( $r=0.9972$ )、 $y=0.135x+0.00174$

( $r=0.9976$ ),线性范围分别为0.1~12.8、0.1~12.8、0.2~25.6、0.075~9.6  $\text{ng/mL}$ ,定量下限分别为0.1、0.1、0.2、0.075  $\text{ng/mL}$ 。

### 2.2.6 精密度与准确度考察

取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ ,加入“2.2.2(3)”项下各成分的定量下限、低、中、高质量浓度质控工作液 10  $\mu\text{L}$ ,每个质量浓度平行 6 份;按“2.2.3”项下方法处理后,再按“2.2.1”项下色谱与质谱条件进样分析,以考察准确度和精密度(同批样品重复测定 6 次以考察日内精密度、准确度,连续测定 3 d 以考察日间精密度、准确度)。结果显示,黄连碱的日内准确度为 92.05%~101.65%、精密度  $\text{RSD} \leq 5.5\%$ ( $n=6$ ),日间准确度为 93.20%~106.38%、精密度  $\text{RSD} \leq 7.5\%$ ( $n=18$ );小檗碱日内准确度为 92.40%~111.33%、精密度  $\text{RSD} \leq 6.8\%$ ( $n=6$ ),日间准确度为 91.68%~105.28%、精密度  $\text{RSD} \leq 7.2\%$ ( $n=18$ );木兰花碱日内准确度为 100.53%~110.50%、精密度  $\text{RSD} \leq$

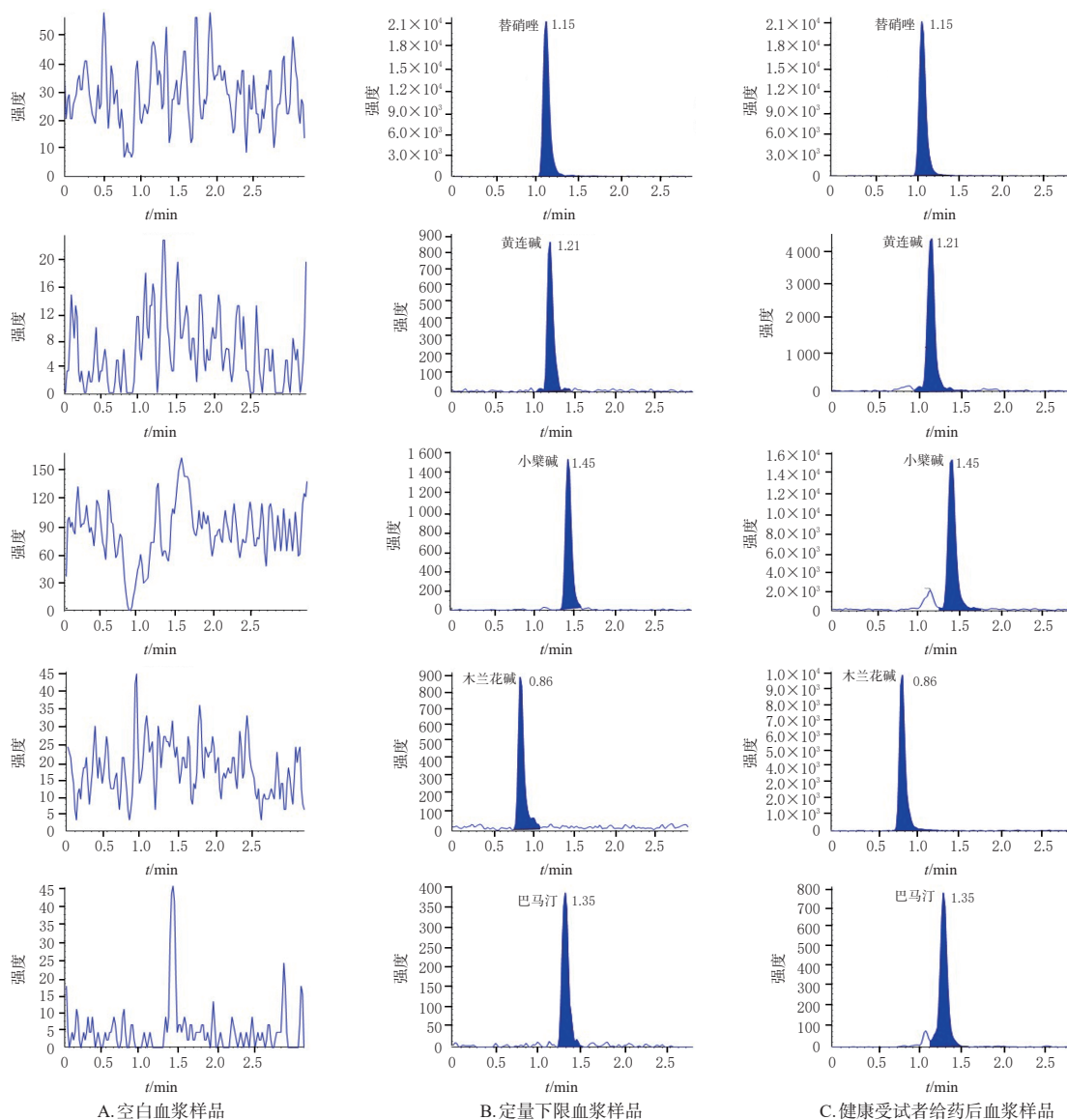


图1 各成分和内标的典型色谱图

6.3% ( $n=6$ ), 日间准确度为 98.04%~103.11%、精密度  $RSD \leq 6.7%$  ( $n=18$ ); 巴马汀日内准确度为 92.33%~112.00%、精密度  $RSD \leq 12.0%$  ( $n=6$ ), 日间准确度为 99.07%~109.67%、精密度  $RSD \leq 9.0%$  ( $n=18$ )。结果表明, 该方法精密度和准确度均符合相关指导要求。

### 2.2.7 基质效应考察

取 50% 乙腈 100  $\mu\text{L}$ , 分别加入低、高质量浓度的质控工作液以及内标工作液各 10  $\mu\text{L}$ , 再加入乙腈 200  $\mu\text{L}$ , 涡旋 1 min; 取 50  $\mu\text{L}$  上述混合溶液, 按“2.2.1”项下色谱与质谱条件进样分析 (每个质量浓度平行 3 份), 记录待测物与内标的峰面积均值 (分别记为  $\bar{A}_1$  和  $\bar{B}_1$ )。另取 6 份不同来源的健康受试者空白血浆适量, 按“2.2.3”项下方法 (不加工工作液) 处理得到空白基质 300  $\mu\text{L}$ , 以此代替 50% 乙腈, 再分别加入低、高质量浓度的质控工作液以及内标工作液, 同上述方法处理后, 记录待测物与内标的峰面积 (分别记为  $A_2$  和  $B_2$ )。计算待测物基质效应因子 (MFs) 和内标基质效应因子 (MFi), 其中  $MFs = A_2 / \bar{A}_1 \times 100\%$ ,  $MFi = B_2 / \bar{B}_1 \times 100\%$ 。再据此计算内标归一化的基质效应因子 (MF),  $MF = MFs / MFi \times 100\%$ 。结果显示, 各成分基质效应的变异系数均小于 15%, 表明待测物受内源性物质的影响较小, 符合相关指导原则要求。

### 2.2.8 提取回收率考察

取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入“2.2.2(3)”项下各成分低、中、高质量浓度的质控工作液, 每个质量浓度平行 6 份; 按“2.2.3”项下方法处理后, 再按“2.2.1”项下色谱与质谱条件进样分析, 记录待测物和内标的峰面积 (分别记为  $A_3$  和  $B_3$ )。同“2.2.7”项下方法制备空白基质, 以此替代空白血浆, 再同上述方法处理后, 分别记录待测物和内标的峰面积均值 (分别记为  $\bar{A}_4$  和  $\bar{B}_4$ )。计算各待测物提取回收率 (待测物提取回收率 =  $A_3 / \bar{A}_4 \times 100\%$ ) 和内标提取回收率 (内标提取回收率 =  $B_3 / \bar{B}_4 \times 100\%$ )。结果显示, 各成分提取回收率的  $RSD$  均小于 15% ( $n=6$ ), 符合相关指导原则要求。

### 2.2.9 稳定性考察

取空白血浆 100  $\mu\text{L}$ , 加入各成分低、高质量浓度的质控工作液 (每个质量浓度平行 3 份) 适量, 分别于室温放置 6 h、 $-80^\circ\text{C}$  反复冻融 3 次、 $-80^\circ\text{C}$  冷冻 30 d、自动进样器中放置 24 h (处理后), 然后按“2.2.3”项下方法处理, 再按“2.2.1”项下色谱与质谱条件进样分析, 以考察样品的稳定性。结果显示, 在上述条件下, 所有样品的实测质量浓度与理论质量浓度的  $RSD$  均小于 15% ( $n=3$ ), 符合相关指导原则要求。

## 2.3 药动学研究

### 2.3.1 给药与采血

健康受试者空腹单次口服交泰丸 8.55 g (温水送服)。分别于服药前 (0 h) 和服药后 0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、10.0、12.0、24.0、36.0 h 采集静脉血

4 mL 于 EDTA- $\text{K}_2$  采血管中, 于  $4^\circ\text{C}$  条件下以 4 000 r/min 离心 10 min, 取上层血浆, 置于  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存待测。

### 2.3.2 血药浓度检测与分析

取“2.3.1”项下血浆样品适量, 按“2.2.3”项下方法处理, 再按“2.2.1”项下色谱与质谱条件进样分析, 记录峰面积, 再根据标准曲线计算血药浓度。采用 DAS 2.0 软件, 以非房室模型计算各健康受试者的药动学参数 [半衰期 ( $t_{1/2}$ )、峰浓度 ( $c_{\text{max}}$ )、达峰时间 ( $t_{\text{max}}$ )、药-时曲线下面积 (AUC)、平均驻留时间 (MRT), 除  $t_{\text{max}}$ 、AUC、 $c_{\text{max}}$  因不符合正态分布用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示外, 其余参数结果用  $\bar{x} \pm s$  表示], 并对各成分的药-时曲线进行拟合。由图 2、表 2 可知, 4 种抗抑郁活性成分的药-时曲线符合二室模型, 其  $t_{\text{max}}$  相近, 均在服药后 2.00~4.00 h 达到血药浓度峰值, 提示这些成分在人体内的吸收速率较为同步; 黄连碱与小檗碱的  $t_{1/2}$  和 MRT 明显长于木兰花碱和巴马汀, 表明黄连碱和小檗碱在体内的整体滞留时间更长, 消除更慢; 4 种生物碱成分的 AUC 与  $c_{\text{max}}$  存在明显差异, 其中木兰花碱的  $AUC_{0-t}$  和  $c_{\text{max}}$  均远大于其他 3 种成分。这提示木兰花碱可能是交泰丸抗抑郁的潜在药效成分。

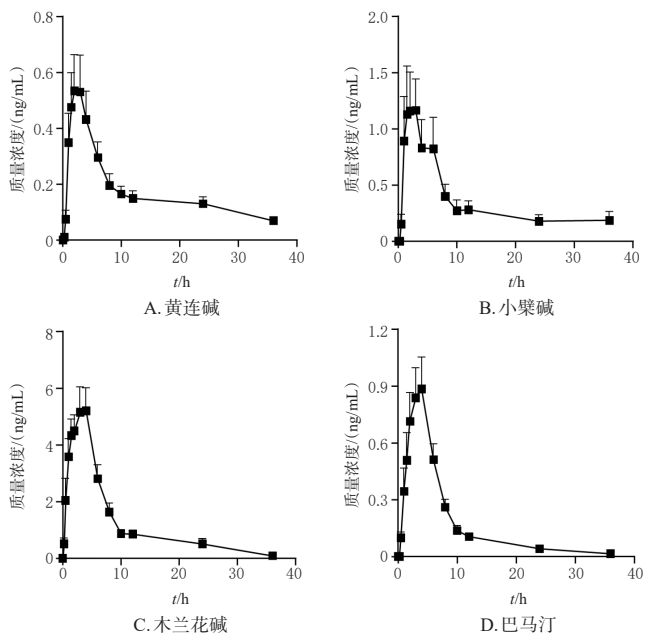


图 2 各成分在健康受试者体内的药-时曲线图 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=8$ )

表 2 各成分在健康受试者体内的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ,  $n=8$ )

药动学参数	黄连碱	小檗碱	木兰花碱	巴马汀
$AUC_{0-t} / (\text{ng} \cdot \text{h/mL})$	6.57(3.47, 9.12)	9.88(4.54, 20.06)	34.14(30.24, 50.88)	7.10(3.28, 8.56)
$AUC_{0-\infty} / (\text{ng} \cdot \text{h/mL})$	7.13(6.84, 13.09)	10.93(4.94, 25.11)	35.36(31.07, 51.72)	7.77(3.41, 8.81)
$MRT_{0-t} / \text{h}$	$12.74 \pm 1.70$	$9.77 \pm 4.43$	$6.50 \pm 1.76$	$7.17 \pm 2.46$
$MRT_{0-\infty} / \text{h}$	$25.50 \pm 9.08$	$16.68 \pm 8.47$	$8.21 \pm 2.45$	$8.55 \pm 3.68$
$t_{1/2} / \text{h}$	$16.16 \pm 1.86$	$11.82 \pm 3.64$	$3.21 \pm 0.79$	$2.87 \pm 0.84$
$t_{\text{max}} / \text{h}$	2.00(1.50, 5.25)	3.00(2.00, 3.00)	3.00(2.00, 3.75)	4.00(3.00, 4.00)
$c_{\text{max}} / (\text{ng/mL})$	0.65(0.22, 0.92)	1.07(0.57, 2.05)	6.82(4.07, 8.24)	0.82(0.55, 1.30)

### 3 讨论

研究发现,含生物碱类成分的血浆通常宜采用有机溶剂进行前处理<sup>[10-11]</sup>。交泰丸中的4种抗抑郁活性成分均为生物碱类成分,基于此,本课题组前期比较了乙腈、甲醇作为溶剂时对血浆中内源性物质的影响。结果发现,以乙腈为溶剂时,能有效除去血浆中的内源性物质,使得各成分的峰形较好。另外,本研究以特异性良好、化学性质稳定的替硝唑为内标,发现内标对各待测物的测定无干扰。本研究进一步还考察了不同流动相[乙腈-水、0.1%甲酸-乙腈、0.2%甲酸-乙腈、0.3%甲酸(含1 mmol/L 甲酸铵)-乙腈]对各成分峰形的影响,结果发现,以0.3%甲酸(含1 mmol/L 甲酸铵)-乙腈作为流动相时,各成分响应强且峰形最优。

交泰丸抗抑郁活性成分的药理学研究结果显示,小檗碱暴露量(如AUC、 $c_{max}$ )的差异大,这提示小檗碱的体内过程可能受个体因素(如肠道菌群、代谢酶活性及胃排空速度差异<sup>[12-13]</sup>)影响。进一步分析发现,黄连碱与小檗碱的 $t_{1/2}$ 明显长于木兰花碱和巴马汀;其中,小檗碱的长 $t_{1/2}$ 特性可能与其肝肠循环密切相关——该成分经胆汁代谢后排至肠道,可被肠道再次重吸收,进而延长了其在体内的滞留时间<sup>[14]</sup>;此外,还可能与其影响了肝药酶活性相关——当黄连和肉桂配伍后,可抑制大鼠肝药酶细胞色素P450 3A4活性,从而减弱小檗碱在肝脏中的代谢,进而延长小檗碱的 $t_{1/2}$ <sup>[15-16]</sup>。由于黄连碱与小檗碱的结构相似,其长 $t_{1/2}$ 特性可能也与上述原因相关。此外,相比于其他3种成分(黄连碱、小檗碱、巴马汀的含量分别为15.91、46.50、14.83 mg/g),木兰花碱在交泰丸中的含量(3.57 mg/g)相对较低,但是木兰花碱的 $c_{max}$ 却远大于其他3种成分,这可能是由于黄连碱、小檗碱、巴马汀可促进木兰花碱的肠道吸收<sup>[17]</sup>,从而升高其血药浓度。这也提示木兰花碱可能是交泰丸抗抑郁的潜在药效成分。

综上所述,本研究采用LC-MS/MS法分析了交泰丸中抗抑郁活性成分在健康受试者体内的药理学特征,可为交泰丸的临床应用提供参考。未来可扩大健康受试者样本量,进一步分析个体差异对交泰丸抗抑郁活性成分体内代谢的影响,从而为抑郁患者个体化用药方案的制定提供参考。

### 参考文献

[1] 曹雯,张会峰,范尧夫,等. 交泰丸的现代研究进展[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(3):610-612.  
[2] 黄梦楠,何媛媛,杨彤,等. 交泰丸治疗抑郁症心肾不交证患者的中医证候疗效及对COX2/PGE2信号通路的影响[J]. 天津中医药,2025,42(1):15-19.  
[3] 戴子枫,薛蓉坤,周志焕. 1992—2022年交泰丸研究文

献可视化分析[J]. 中国中医药图书情报杂志,2024,48(1):117-121.

[4] 孙雨,杨钰涵,王珺,等. 交泰丸的化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志,2020,45(12):2784-2791.  
[5] 曹淑娜,曹梦启,吕振豪,等. 黄连炮制历史沿革、化学成分及药理作用研究进展[J/OL]. 辽宁中医药大学学报,2025:1-15[2025-12-01].<https://max.book118.com/html/2024/0617/5030130204011230>.  
[6] KUMAR A, EKAVALI, CHOPRA K, et al. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update[J]. Eur J Pharmacol,2015,761:288-297.  
[7] 薛宝娟,汪祺,闫天月,等. 黄连水提液中木兰花碱和木兰花碱单体代谢动力学差异[J]. 中国现代中药,2023,25(1):73-82.  
[8] 张忠文,陈国华,黄露麒,等. 黄连解毒汤活性成分保护帕金森病脑神经细胞损伤机制的研究[J]. 中国比较医学杂志,2022,32(10):17-23.  
[9] 杨欣怡,戴国梁,陈闪闪,等. 交泰丸与氟西汀在CUMS抑郁模型大鼠体内的药理学相互作用特征研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(18):5079-5087.  
[10] 陈敏,范宇轩,程旻露,等. LC-MS/MS法测定人血浆中米拉贝隆及其中国健康人体药理学研究[J]. 药学与临床研究,2022,30(6):497-500.  
[11] 朱琳,毛梦倩,刘亮亮,等. 知母配方颗粒中4种成分在大鼠体内的药理学研究[J]. 中南药学,2021,19(8):1608-1612.  
[12] 杭华茜,于美双,叶峪,等. 岩黄连总碱在抑郁模型大鼠体内的药代动力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(14):175-183.  
[13] YOUSEF M, BROCKS D R, LÖBENBERG R, et al. Double peaking phenomena in pharmacokinetic disposition revisited[J]. Clin Pharmacokinet,2025,64(10):1435-1463.  
[14] 马晨阳,符子轩,王哲永,等. 参松养心胶囊中4种成分在大鼠血浆中药理学研究[J]. 中南药学,2024,22(7):1732-1737.  
[15] 熊志明. 配伍肉桂醛对盐酸小檗碱在快速动眼睡眠剥夺大鼠血液与脑组织分布的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2015.  
[16] 叶静,张瑞,黄果,等. 黄连配伍肉桂对小檗碱大鼠肝代谢的影响及其机制探讨[J]. 药物分析杂志,2013,33(10):1702-1705.  
[17] 薛宝娟,赵雯雯,孙秀蕊,等. 黄连共存成分对木兰花碱在大鼠胆汁、尿、粪中排泄的影响[J]. 中国中药杂志,2022,47(14):3908-3914.

(收稿日期:2025-08-06 修回日期:2026-01-14)

(编辑:唐晓莲)