

基于“五原则”的开心散质量标志物(Q-Marker)的预测分析

冯群¹, 姚景春¹, 范玉兰², 程国良³, 李欣³, 关永霞¹, 张贵民^{1,3*}

1. 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 276006

2. 临沂市第四人民医院, 山东 临沂 276005

3. 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂 276006

摘要: 开心散是治疗“好忘”的经典名方, 现收录于《古代经典名方目录(第一批)》, 可治疗心失所养、痰阻心窍、心肾不交所致之善忘。临床常用于改善记忆力衰退、语言障碍、认知功能障碍、人格改变等神经精神疾病的症状。通过梳理开心散的化学成分、质量控制、药动学、药理作用以及临床应用等相关文献, 基于“五原则”对开心散的中药质量标志物(Q-Marker)进行预测分析, 人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、细叶远志皂苷、3,6'-二芥子酰基蔗糖、远志吡啶酮 III、茯苓酸、β-细辛醚、α-细辛醚的专属性高、可测性强, 可作为开心散的 Q-Marker, 为其质量控制研究提供参考。
关键词: 开心散; 质量标志物; 人参皂苷 Rb₁; 人参皂苷 Re; 人参皂苷 Rg₁; 细叶远志皂苷; 3,6'-二芥子酰基蔗糖; 远志吡啶酮 III; 茯苓酸; β-细辛醚; α-细辛醚

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)11-3550-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.11.033

Predictive analysis on quality markers (Q-Marker) of Kaixin Powder based on “five principles”

FENG Qun¹, YAO Jing-chun¹, FAN Yu-lan², CHENG Guo-liang³, LI Xin³, GUAN Yong-xia¹, ZHANG Gui-min^{1,3}

1. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi 276006, China

2. Linyi Fourth People's Hospital, Linyi 276005, China

3. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276006, China

Abstract: Kaixin Powder, a famous classical formula with definite clinical efficacy in treatment of amnesia, was included in the *Catalogue of Ancient Famous Classical Formulas (The First Batch)*. Kaixin Powder has the effects of heart losing nourishment, mental confusion due to phlegm stagnation, and amnesia by heart-kidney imbalance and its main indications include improving symptoms of neurological and psychotic disorders, such as loss of memory, language and cognitive disorders and personality change. The relevant references of Kaixin Powder on chemical constituents, quality control, pharmacokinetics, pharmacological actions, and clinical application were searched and analyzed. According to the results, ginsenoside Rb₁, ginsenoside Re, ginsenoside Rg₁, tenuifolin, 3,6'-disinapoyl sucrose, polygalaxanthone III, pachymic acid, β-asarone and α-asarone were considered quality markers (Q-Marker) because of their good specificity and testability, in order to provide scientific basis for quality control research of Kaixin Powder.

Key words: Kaixin Powder; quality marker; ginsenoside Rb₁; ginsenoside Re; ginsenoside Rg₁; tenuifolin; 3,6'-disinapoyl sucrose; polygalaxanthone III; pachymic acid; β-asarone; α-asarone

开心散源自于唐代医家孙思邈《备急千金要方·卷十四·小肠腑》, 由远志、人参各4分, 茯苓2两, 菖蒲1两组成。开心散是养心开窍、健脾安神、交通心肾的代表性方剂, 现收录于《古代经典名方目录(第一批)》, 可治疗心失所养、痰阻心窍、

心肾不交所致之善忘。临床常用于改善记忆力衰退、语言障碍、认知功能障碍、人格改变等神经精神疾病的症状, 并且对轻、中度抑郁症及阿尔茨海默症有一定的治疗作用^[1-4]。现代药理学研究表明, 开心散具有抗抑郁、抗衰老、抗老年痴呆、改善学习记

收稿日期: 2021-11-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC1711205); 临沂市兰山区科技发展计划项目(2026)

作者简介: 冯群(1990—), 硕士, 工程师, 主要从事中药新药研发与安全性评价。E-mail: fengchangqun@163.com

*通信作者: 张贵民, 工程应用研究员, 主要从事新药研发。E-mail: gmzhanglunan@163.com

忆能力、抗疲劳、镇静安神等作用^[5-6]。

随着日常生活压力的逐渐加大,人类的精神健康问题也逐渐突现,全球老年痴呆患者超过 3500 万,抑郁症患者更是达到 3.2 亿^[7]。开心散的显著治疗效果得到认可。国家中医药管理局与国家药品监督管理局公布了第一批古代经典名方,并出台一系列政策推动其制剂的开发。质量标志物(quality marker, Q-Marker)是刘昌孝院士^[8-9]提出的概念,从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍环境、成分可测性 5 个方面来论述中药 Q-Marker 研究和发现的路径,可作为反映中药安全性和有效性的标示性物质,进而对复方制剂进行质量控制。为保证开心散临床用药的安全性和有效性,本文在梳理现代研究文献的基础上,依据 Q-Marker 筛选的“五原则”^[10],对开心散 Q-Marker 的确定进行分析与论证,以期为开心散的后续开发及质量控制研究提供参考依据。

1 基于质量传递与溯源的 Q-Marker 预测分析

1.1 原药材化学物质的辨识

查阅相关文献及中药化学成分数据库从人参、茯苓、远志、石菖蒲 4 味原料药材中共辨识出 600 多种化合物。人参的化学成分包括人参皂苷、人参多糖、挥发油(萜类、醇类、脂肪酸类等)和氨基酸等,其中人参皂苷类具有较高的生物活性。殷怡帆等^[11]采用高效液相色谱-飞行时间质谱(high performance liquid chromatography-time of flight-mass spectrometer, HPLC-TOF-MS)从人参中鉴别出 41 种人参皂苷和皂苷元成分,包括人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、人参皂苷 Ro、原人参二醇和原人参三醇等。人参多糖有人参淀粉和人参果胶 2 部分,药理活性部分主要是量少的人参果胶,由 2 种酸性杂多糖组成。人参中共发现 160 余种挥发油成分,其中倍半萜类占约 40%^[12]。目前从茯苓中共鉴别出 200 余种化合物,种类繁多,包括 102 种三萜类、30 种多糖类、17 种甾醇类和 32 种挥发油类,其中三萜类和多糖类化合物是其主要活性成分^[13]。从远志中共分离得到 140 余种化学成分,有三萜皂苷类、吡啶类、寡糖酯类、生物碱类和黄酮类等。其中主要的药效成分为三萜皂苷类、吡啶类以及寡糖酯类,占所分离得到化合物总数的 80%以上^[14]。石菖蒲的化学成分同样复杂多样,包括挥发油、倍半萜、有机酸、黄酮类、木脂素等。挥发油是石菖蒲的主要有效成分,是石菖蒲质量评价的重

要指标。现已从石菖蒲挥发油中发现 100 多种化合物,包括 β -细辛醚、 α -细辛醚、顺式甲基异丁香酚、 γ -细辛醚、 β -石竹烯等,前两者含量最高,达到 86.9%^[15]。

1.2 组方化学物质的辨识

Zhu 等^[16]采用 HPLC-MS 联用技术对开心散中人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、3,6'-二芥子酰基蔗糖、 α -细辛醚、 β -细辛醚和茯苓酸 8 种成分进行检测,用于开心散的质量控制。Liu 等^[17]利用离子阱质谱及高分辨飞行质谱从开心散提取物中共鉴定了 39 个化学成分,包括 11 个人参皂苷、14 个远志皂苷、5 个远志多糖、8 个远志寡糖酯及 1 个远志吡啶。Wang 等^[18]建立 HPLC-TOF-MS 联用技术对开心散进行了成分鉴别和检测,共鉴别出 3 种三萜酸(茯苓酸、去氢土莫酸、松苓新酸)、2 种挥发油(β -细辛醚、 α -细辛醚)、1 种吡啶(远志吡啶 III)、1 种寡糖酯(3,6'-二芥子酰基蔗糖)。李浩然等^[19]利用建立的超高效液相色谱串联四极杆轨道阱高分辨率质谱技术,共鉴定出 77 个化合物,其中皂苷类 26 个、三萜酸类 13 个、吡啶类 5 个、寡糖酯类 20 个以及其他成分 13 个。上述成分有 25 个来自远志、28 个来自人参、17 个来自茯苓、5 个来自菖蒲。包括人参皂苷 Rg₁、西伯利亚远志糖 A₅、远志蔗糖酯 A、远志吡啶 III、茯苓新酸 A、茯苓新酸 B、去氢土莫酸、 β -细辛醚等,这些大都属于开心散各药味的标志性成分。

1.3 吸收及代谢成分的辨识与表征

刘学伟等^[20]通过对比开心散 60%乙醇提取物与各单味药的正负总离子流图,归属了 94 个主要色谱峰的来源,给大鼠 ig 开心散后,在血中分析鉴定了 41 个成分,包括 28 个原型成分和 13 个代谢产物,其中 18 个源于远志、7 个源于人参。血清药物化学研究表明,开心散的入血成分包括来源于人参的人参皂苷,来源于远志的远志皂苷、吡啶和寡糖酯类,来源于茯苓的三萜类及来源于石菖蒲的 β -细辛醚^[17,21-23]。对开心散中远志成分的进一步研究,发现开心散 60%乙醇提取物中 14 个远志皂苷和 20 个糖酯类,给大鼠 ig 开心散后,入血成分包含 5 个原型皂苷及 4 个皂苷的代谢产物、14 个糖酯类及 4 个糖酯类成分的代谢产物^[24]。许璐^[25]给大鼠 ig 开心散后,从大鼠脑组织中均鉴定了 3 个入脑成分(樟脑、榄香素、 β -细辛醚),这 3 个成分来源于石菖蒲。王东晓等^[26]以改良外翻肠囊模型,用 HPLC-MS 法

研究开心散的肠吸收情况,发现主要吸收入肠成分是远志中的寡糖酯类化合物,未检测到人参、茯苓、石菖蒲的肠吸收成分。

1.4 药材原有成分-制剂原型成分-吸收效应成分的传递和变化

从质量传递与溯源的角度,血中的效应成分是质量传递体系的最终环节,也是中药 Q-Marker 确定的重要依据^[8]。通过对开心散原药材、开心散及其入血成分的系统辨识,进一步将开心散中成分及其入血成分进行对比归类,发现 61 个入血成分均可溯源到开心散及其单味药材中,结果见图 1。因此,具有溯源性的 66 个体内吸收成分可作为开心散的 Q-Marker。

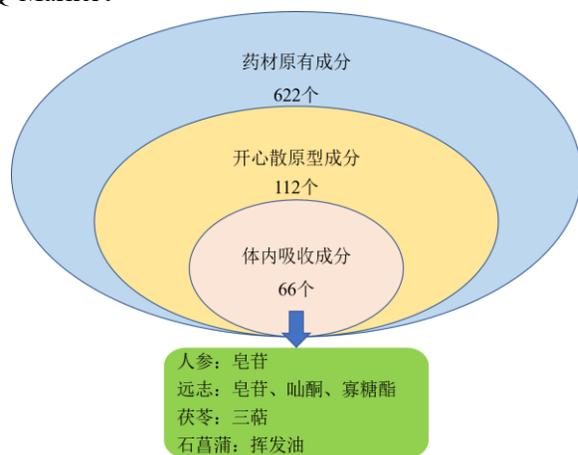


图 1 开心散中物质变化示意图

Fig. 1 Schematic diagram of material change in Kaixin Powder

2 基于成分特有性的 Q-Marker 预测分析

成分特有性是中药鉴别、质量评价与控制的重要条件之一。开心散由人参、远志、茯苓、石菖蒲组成。故对以上 4 味药的成分特有性和生源途径进行初步分析。

2.1 人参成分的特有性分析

人参是传统名贵药材之一,为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎,含有人参皂苷类、多糖类、挥发油类成分^[27-28]。人参皂苷属于三萜类成分,为人参的主要药理活性成分,同时也是人参属药材的特征性成分。人参皂苷类成分由甲戊二羟酸途径合成,以法尼基焦磷酸为直接前体,经过一系列酶催化反应,生成原人参二醇和原人参三醇,再经过尿苷二磷酸-糖基转移酶的催化形成相应的达玛烷型人参皂苷,原人参二醇型皂苷有人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rb₂、人参皂苷 Rc、人参皂苷

Rd、人参皂苷 Rg₃、人参皂苷 Rh₂ 等,原人参三醇型皂苷有人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rg₂、人参皂苷 Rf、人参皂苷 Rh₁ 等。

2.2 远志成分的特有性分析

远志为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志 *P. sibirica* L. 的干燥根^[27]。远志包含三萜皂苷类、吡啶类、寡糖酯类、生物碱、香豆素、木脂素以及黄酮类等化学成分,其中三萜皂苷类、吡啶类和寡糖酯类是其成分^[13,29-30]。远志皂苷类成分的结构差异可反映远志属药材之间的亲缘关系和进化情况,是远志属植物 Q-Marker 确定的重要依据。远志吡啶由于多个羟基的存在,表现出很强的抗真菌及抗氧化活性。天然的吡啶类化合物是莽草酸途径下游的次生代谢产物,分布范围较狭窄,主要存在于龙胆科、远志科等植物中,特异性强,故可作为其特征性成分。寡糖酯类成分也是远志中的主要化学成分,其母核结构主要为蔗糖,再以糖苷键的形式与鼠李糖或葡萄糖连接形成寡糖,最后与有机酸类缩合形成糖酯,其中三糖以上的寡糖酯只存在于远志属植物中。

2.3 茯苓成分的特有性分析

茯苓为多孔菌科真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核^[27],文献研究表明,茯苓化学成分复杂,包括二萜类、三萜类、多糖类、甾醇类等成分。其中茯苓酸、土莫酸、茯苓新酸、松苓酸等三萜类化合物,是茯苓主要的活性成分,是特征性成分^[12,21]。茯苓三萜由甲戊二羟酸途径合成,生成的法尼基焦磷酸催化合成鲨烯,进而转化为茯苓三萜^[31]。

2.4 石菖蒲成分的特有性分析

石菖蒲为天南星科植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎,其化学成分包括挥发油、生物碱、黄酮、糖类等。《中国药典》2020 年版将石菖蒲挥发油含量作为质量检测标准,其药材中挥发油不得低于 1.0%,其饮片中挥发油不得低于 0.7%^[27]。基于对石菖蒲挥发油化学成分特有性和差异性分析,β-石竹烯、顺式甲基异丁香酚、反式甲基异丁香酚、β-细辛醚和 α-细辛醚等挥发油类成分可被认定为石菖蒲的 Q-Marker^[32-33]。

3 基于成分与有效性关联的 Q-Marker 预测分析

“有效”是 Q-Marker 的核心要素,成分应该与

药效关联。开心散是益气养心、安神定志的代表名方，现代临床用于治疗抑郁症，效果显著。开心散具有抗焦虑作用，能改善痴呆动物学习和记忆能力，对大鼠焦虑模型具有改善作用，其药效物质包括远志寡糖酯、远志吡啶酮、远志皂苷、人参皂苷、石菖蒲挥发油等成分^[34]。抑郁模型大鼠服用开心散后，其血浆、胆汁、粪便、尿液中共鉴定出 33 个代谢产物，分别来源于人参三醇型皂苷（12 个）、人参二醇型皂苷（5 个）、齐墩果酸型皂苷（4 个）、远志皂苷（5 个）、寡糖脂（4 个）、远志吡啶酮（3 个）；鉴定出 3 个入脑成分，分别为 β -细辛醚、樟脑、榄香素^[25]。

人参皂苷对神经系统具有广泛的调节作用，包括神经保护作用、抗抑郁作用、改善认知功能和学习记忆功能等。其单体皂苷（人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rd、人参皂苷 Re）及人参皂苷 Rb₁ 的代谢产物 20-O- β -D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxadiol 均被证明具有提高学习记忆的功能^[35]。人参皂苷 Rb₁ 是最早发现具有保护缺血性脑损伤的主要皂苷单体，有增强胆碱系统的功能，在中枢神经系统中可发挥促智、神经损伤修复、脑缺血保护作用^[36-38]。人参皂苷 Rg₁ 能通过抑制炎症因子、抑制神经元凋亡发挥神经保护作用。远志皂苷类成分具有镇静催眠、抗抑郁、益智等作用，如细叶远志皂苷通过调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶-失调 51 样激酶 1/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/腺苷酸活化蛋白激酶通路和增加卷曲螺旋肌球蛋白样 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 结合蛋白及微管相关蛋白 1 轻链 3-II/I 蛋白水平增强自噬，抑制 β -分泌酶 1 的活性而减少 β -淀粉样蛋白（amyloid β -protein, A β ）产生，进而减轻 A β 诱导的氧化应激损伤和炎症反应，从而发挥神经保护作用^[39-40]。远志寡糖酯类成分如 3,6'-二芥子酰基蔗糖具有抗抑郁作用，其机制可能与影响神经细胞的神经可塑性、神经分化、神经营养、细胞生存与凋亡、细胞氧化应激功能等有关^[41]。tenuifolioside A 具有神经营养作用，tenuifolioside B 能够增强认知功能^[42-43]。吡啶酮类成分因具有酚羟基，而表现出中枢兴奋、抗炎、止痛、单胺氧化酶抑制、抗肿瘤等生物活性。茯苓酸是茯苓中含量最高的三萜类化合物，具有抗炎、抗氧化、镇静、催眠等作用^[44]。石菖蒲挥发油具有明显的抗痴呆作用，其中， β -细辛醚能透过血脑屏障，发挥抗氧化应激、保护海马神经元、抑制凋亡等作用^[45]。 α -细辛醚和 β -细辛醚具有高脂溶性，能快速通过血脑屏障发挥药效，

对神经系统疾病具有潜在的治疗优势^[46]。

4 基于复方配伍环境的 Q-Marker 预测分析

中药复方的功效通常是多种药物协同作用的结果。心藏神明之气，主记忆，心气不足，失智不聪。开心散是养心安神的基本方。方中人参具有补益元气、安神益智之功，为君药；重用茯苓，味甘，性平，能安神益智、健脾渗湿，为臣药；远志为佐药，安神定志、化痰开窍；石菖蒲具有益智醒神、发散药性、引药入经之效，为佐使。全方重用茯苓以养心安神、健脾渗湿；茯苓与菖蒲配伍增强开窍渗湿之效，又可与远志加强交通心肾之功；人参与远志配伍增强益气养心安神之功，远志与石菖蒲可加强化痰开窍之效^[47]。综上，全方配伍，药性平和，以补为主，标本兼治具有养心开窍、健脾安神、交通心肾之功，可治疗心失所养、痰阻心窍、心肾不交所致之善忘^[48-49]。

药动学可反映中药复方的体内过程。通过对开心散及其单味药的药动学对比分析，石菖蒲能够显著提高人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁ 和人参皂苷 Re 的药动学参数值，促进体内吸收，这与石菖蒲芳香开窍、引药入经的功效相吻合；来源于远志的活性成分最大血药浓度降低而药-时曲线下面积增加，表明配伍可以在保证生物利用度的同时缓解远志引起的急性毒性；复方中源于茯苓的活性成分基本无变化^[21,50]。

5 基于成分可测性的 Q-Marker 预测分析

成分可测性是确定和应用 Q-Marker 的必要条件。《中国药典》2020 年版规定的人参、远志含量测定的成分包括人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re、细叶远志皂苷、远志吡啶酮 III 和 3,6'-二芥子酰基蔗糖；茯苓无测定要求，石菖蒲挥发油总量作为质量检测标准^[27]。

张静等^[51]采用 HPLC-蒸发光散射检测器，对开心散提取物中成分人参皂苷 Rb₁、远志蔗糖酯 A 和 1-O-(E)-benzoyl-[3-O-(E)-alphanolol]- β -D-fructofuranosyl-(2 \rightarrow 1)- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 2)]- α -D-glucopyranoside 同时进行含量测定。巴寅颖等^[20]采用 HPLC 法建立开心散体内特征图谱，用于西伯利亚远志糖 A₅、西伯利亚远志糖 A₆、远志吡啶酮 III 和 β -细辛醚的检测。戴莹等^[52]建立 3,6'-二芥子酰基蔗糖和 α -细辛醚的含量测定，作为开心散定量控制方法。李蒙等^[53]建立 HPLC 法测定不同产地及不同部位茯苓中茯苓酸的含量。为了检测石菖蒲中 β -细辛醚和 α -细辛醚的含量，陈龙梗等^[54]和魏立平等^[55]分别建立了采用

HPLC 和气象色谱检测的方法。

综上所述,开心散中的人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、细叶远志皂苷、3,6'-二芥子酰基蔗糖,远志吡酮 III、茯苓酸、β-细辛醚、α-细辛醚等化合物的专属性高、可测性强,可视为开心散的 Q-Marker, 具体信息见表 1 和图 2。

6 结语

由人参、茯苓、远志、菖蒲组成的中药方剂,包括“主好忘”的《备急千金要方》开心散和“益心强志,令人不忘”的《古今录验方》定志丸^[49]。后世医家也在开心散的应用过程中开发了许多类方,因其组方用量的差异及其加减味,使其主治从

表 1 开心散的 Q-Markers 信息

Table 1 Information of Q-Markers of Kaixin Powder

中文名称	英文名称	分子式	CAS 号	相对分子质量	来源
人参皂苷 Rb ₁	ginsenoside Rb ₁	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	41753-43-9	1 109.3	人参
人参皂苷 Re	ginsenoside Re	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	51542-56-4	947.2	人参
人参皂苷 Rg ₁	ginsenoside Rg ₁	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	22427-39-0	801.0	人参
细叶远志皂苷	tenuifolin	C ₃₆ H ₅₆ O ₁₂	20183-47-5	680.8	远志
3,6'-二芥子酰基蔗糖	3,6'-disinapoyl sucrose	C ₃₄ H ₄₂ O ₁₉	139891-98-8	754.7	远志
远志吡酮 III	polygalaxanthone III	C ₂₅ H ₂₈ O ₁₅	162857-78-5	568.5	远志
茯苓酸	pachymic acid	C ₃₃ H ₅₂ O ₅	29070-92-6	528.8	茯苓
β-细辛醚	β-asarone	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	5273-86-9	208.25	石菖蒲
α-细辛醚	α-asarone	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	2883-98-9	208.25	石菖蒲

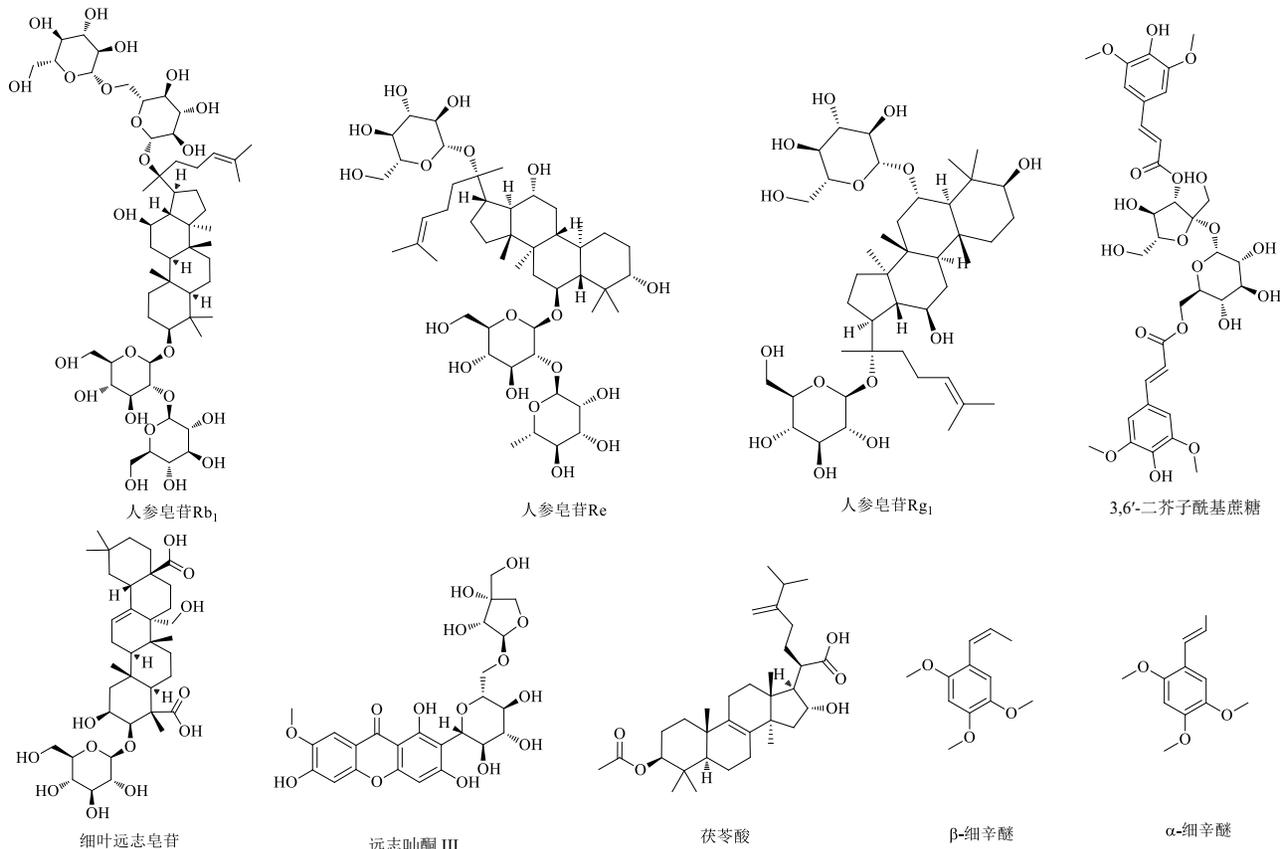


图 2 开心散 Q-Markers 的化学结构

Fig. 2 Chemical structures of Q-Markers of Kaixin Powder

“好忘”拓展到忧愁悲伤、惊悸恐怯、视力异常、遗精、便浊、年老神衰等病症。第一批古代经典名方中，开心散是治疗神经精神疾病的代表方剂。开心散中的化学成分主要包括人参皂苷类、茯苓三萜类、远志皂苷类、远志吡啶酮类、远志寡糖酯类、挥发油等。这些成分多为对应中药的特征性成分，又是有效成分，对神经系统有显著的调节作用，其作用又具有多成分、多靶点、多通路的特点^[56-57]。鉴于目前人类的精神健康问题逐渐突现，抑郁症和老年痴呆患者数量日渐增加，相关药物具有广阔的研究前景和庞大的市场需求，开心散及其类方值得深入挖掘和大力开发，遗憾的是目前仍没有开心散类方制剂上市。本文从质量传递与溯源、成分特有性、成分有效性、复方配伍和成分可测性5个方面对开心散的文献进行综述分析，预测了开心散中人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Re、人参皂苷 Rg₁、细叶远志皂苷、3,6'-二芥子酰基蔗糖、远志吡啶酮 III、茯苓酸、 β -细辛醚、 α -细辛醚9个成分作为其 Q-Marker，以期为开心散的开发和质量控制提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 温莘, 刘明, 范越. 开心散合用代力新治疗老年焦虑症的临床观察 [J]. 中医药学报, 2015, 43(1): 111-112.
- [2] 陈艳懂. 调神益智针联合开心散治疗缺血性卒中后认知障碍的临床疗效观察 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2020.
- [3] 包祖晓, 赵国平, 孙伟, 等. 开心散治疗轻、中度抑郁症临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(5): 987-988.
- [4] 林丹霞, 陈振. 开心散联合盐酸多奈哌齐片对阿尔茨海默病的初步临床研究 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(23): 73-75.
- [5] 王瑾, 周小江, 胡园, 等. 开心散药效物质基础和药理作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4780-4788.
- [6] 王彬斌, 冯晓晓, 恩特扎尔·别尔克, 等. 开心散对 APP/PS1 小鼠神经炎症和 A β 沉积的作用研究 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7511-7519.
- [7] 苏文君, 曹志永, 蒋春雷. 抑郁症的炎症机制及诊疗新策略 [J]. 生理学报, 2017, 69(5): 715-722.
- [8] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [9] 刘昌孝. 中药质量标志物(Q-Marker)研究发展的5年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [10] 张铁军, 白钢, 陈常青, 等. 基于“五原则”的复方中药质量标志物(Q-marker)研究路径 [J]. 中草药, 2018, 49(1): 1-13.
- [11] 殷怡帆, 罗朵生, 郭姣. UPLC-TOF-MS 与网络药理学联合探讨人参改善胰岛素抵抗的作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(3): 758-767.
- [12] 高健, 吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 127-130.
- [13] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [14] 王小雨, 刘传鑫, 周佳丽, 等. 中药远志的化学成分和药理作用研究进展及其潜在质量标志物预测分析 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(7): 483-495.
- [15] 罗球珠, 杨隼华, 巫资舜, 等. 石菖蒲挥发油成分的气相色谱-质谱分析 [J]. 中国药物经济学, 2021, 16(8): 116-120.
- [16] Zhu K Y, Fu Q, Xie H Q, *et al.* Quality assessment of a formulated Chinese herbal decoction, Kaixinsan, by using rapid resolution liquid chromatography coupled with mass spectrometry: A chemical evaluation of different historical formulae [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33(23/24): 3666-3674.
- [17] Liu C F, Ye M. Characterization of chemical constituents and *in vivo* metabolites of Kai-Xin-San prescription by HPLC/DAD/ESI-MSⁿ [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2012, 21(6): 569-576.
- [18] Wang B B, Feng X X, Liu S H, *et al.* Comprehensive quality assessment of Kaixin Powder by HPLC-DAD quantification and HPLC-QTOF-MS/MS confirmation [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(17): 11319-11326.
- [19] 李浩然, 董萍萍, 李华健, 等. 基于UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 快速分析开心散物质基准中的化学成分 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(4): 938-950.
- [20] 刘学伟, 刘爽, 黄树明. 抗老年性痴呆复方开心散有效提取物血清药物化学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 179-183.
- [21] 巴寅颖, 刘洋, 姜艳艳, 等. 开心散血清 HPLC 特征图谱研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(6): 409-412.
- [22] 孙宇飞. 基于 PK-PD 关联分析研究定志小丸治疗阿尔茨海默病的药效物质基础及作用机制 [D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2020.
- [23] 梁雪冰, 吴杰, 赵国平, 等. 运用 HPLC 和 GC-MS 研究开心散有效抗抑郁成分大鼠吸收情况 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 365-367.
- [24] 汪娜, Hassan AHMAD, 贾永明, 等. UHPLC-MS 法鉴定大鼠灌服开心散后血中远志糖酯类化合物及其代谢产物 [J]. 药学学报, 2017, 52(10): 1592-1598.

- [25] 许璐. 定志小丸药效物质基础及其在正常及抑郁模型大鼠体内过程研究 [D]. 太原: 山西中医学院, 2015.
- [26] 王东晓, 刘屏, 崔捷, 等. 开心散及其各单药成分的肠吸收研究 [J]. 中国药物应用与监测, 2007, 4(3): 10-14.
- [27] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 8-9, 93-94, 163-164, 251.
- [28] 姜逢霖, 巩婷, 陈晶晶, 等. 植物来源药用天然产物的合成生物学研究进展 [J]. 生物工程学报, 2021, 37(6): 1931-1951.
- [29] 柴士伟, 杨帆, 于卉娟, 等. UPLC/ESI-Q-TOF MS 法分析远志中的化学成分 [J]. 天津中医药, 2018, 35(1): 60-64.
- [30] 张福生, 孔冉冉, 陈彤彦, 等. P450s 介导远志皂苷等齐墩果烷型植物三萜生物合成的研究进展 [J]. 药学学报, 2019, 54(6): 1000-1009.
- [31] Wang J R, Li Y Y, Liu D N. Cloning and characterization of farnesyl diphosphate synthase gene involved in triterpenoids biosynthesis from *Poria cocos* [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(12): 22188-22202.
- [32] 吴启端, 王淑英, 袁德俊, 等. 石菖蒲挥发油质量研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2013, 30(1): 72-77.
- [33] 石坚宏, 姬丽婷, 骆启晗, 等. 石菖蒲化学成分、药理作用及质量标志物预测分析研究进展 [J]. 中成药, 2021, 43(5): 1286-1290.
- [34] 胡灵燕, 张旗, 蔡淑美, 等. 开心散提取物抗焦虑作用及其化学成分研究 [J]. 中医药信息, 2020, 37(6): 1-5.
- [35] 刘学伟, 张博, 汪娜, 等. 开心散血中移行成分的抗痴呆作用研究概况 [J]. 中医医学报, 2016, 44(2): 101-104.
- [36] 万茜淋, 吴新民, 刘淑莹, 等. 人参皂苷参与调控神经系统功能的研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(6): 230-235.
- [37] 彭也, 张钊, 陈乃宏. 人参皂苷 Rb₁ 改善脑功能的研究进展 [A] // 中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会论文集 [C]. 乌鲁木齐: 中国药理学会, 2019: 1.
- [38] 刘琳, 张凯, 何劭, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对阿尔茨海默病转基因小鼠的神经保护作用 [J]. 中草药, 2020, 51(5): 1264-1272.
- [39] 刘莹, 刘莉, 关慧波. 远志皂苷防治阿尔茨海默病作用机理研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 148-151.
- [40] 李巧. 细叶远志皂苷调节细胞自噬抗 A β 诱导细胞损伤的作用及机制 [D]. 广州: 广东药科大学, 2018.
- [41] 陈旭. 3, 6'-二芥子酰基蔗糖促神经元再生和神经保护发挥抗抑郁作用的机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2011.
- [42] Ikeya Y, Takeda S, Tunakawa M, et al. Cognitive improving and cerebral protective effects of acylated oligosaccharides in *Polygala tenuifolia* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7): 1081-1085.
- [43] 杨学东, 徐丽珍, 杨世林. 远志属植物中吡啶类成分及其药理研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2000, 12(5): 88-94.
- [44] 黄斯, 潘雨薇, 蓝海, 等. 茯苓酸药理学研究进展 [J]. 中成药, 2015, 37(12): 2719-2721.
- [45] 李猷, 李玉珠, 曾常茜. 石菖蒲与神经退行性疾病的研究进展 [J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(10): 193-194.
- [46] 徐飞飞, 李钦青, 楚世峰, 等. 石菖蒲挥发油中主要成分 α -和 β -细辛醚的神经药理学作用及机制研究进展 [J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1969-1979.
- [47] 李卉, 张艳. 人参皂苷与远志皂苷配伍治疗大鼠阿尔茨海默病的作用研究 [J]. 吉林化工学院学报, 2018, 35(7): 66-70.
- [48] 汪婷婷. 开心散代表性成分激活 CREB-BDNF 信号转导通路的药物-网络靶标研究 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2014.
- [49] 易腾达, 李玉丽, 谭志强, 等. 经典名方开心散功能主治衍变与剂量的关联考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 24-33.
- [50] 纪娟. 基于肠吸收角度的复方定志小丸中“使药”石菖蒲引药上行作用机理研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [51] 张静, 穆丽华, 赵润清, 等. 高效液相色谱法同时测定开心散提取物中 3 种主要成分的含量 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(4): 65-68.
- [52] 戴莹, 姜艳艳, 陈小虎, 等. 基于类药成分 3,6'-二芥子酰基蔗糖和 α -细辛醚的开心散质量控制方法研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(4): 254-257.
- [53] 李蒙, 王光忠, 聂磊, 等. 茯苓不同部位中茯苓酸含量比较研究 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(12): 2858-2860.
- [54] 陈龙梗, 杨青山, 杨烁, 等. 高效液相色谱法测定安徽产石菖蒲中 α -细辛醚、 β -细辛醚的含量 [J]. 甘肃中医药大学学报, 2017, 34(5): 15-18.
- [55] 魏立平, 吴玫涵. 用气相色谱法同时测定石菖蒲挥发油中 α -细辛醚和 β -细辛醚的含量 [J]. 解放军药理学学报, 2005, 21(1): 62-64.
- [56] 户京京, 张晓光, 杨建会, 等. 开心散神经系统作用现代研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(1): 61-66.
- [57] Yi P, Zhang Z, Huang S, et al. Integrated meta-analysis, network pharmacology, and molecular docking to investigate the efficacy and potential pharmacological mechanism of Kai-Xin-San on Alzheimer's disease [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 932-943.

[责任编辑 崔艳丽]