

开心散在正常与抑郁模型大鼠体内的入血与入脑成分分析

张晓倩^{1,2,3,4}, 杨璇^{1,2,3,4}, 高裕^{1,2,3,4}, 詹婷^{1,2,3,4}, 邢承洁^{1,2,3,4}, 谢鹏飞^{1,2,3,4}, 曾韩睿^{1,2,3,4},
莫张晨雨^{1,2,3,4}, 施文锦^{1,2,3,4}, 张彩云^{1,2,3,4*}

1. 安徽中医药大学药学院, 新安医学与中医药现代化研究所, 安徽 合肥 230012
2. 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 安徽省教育厅现代药物制剂工程技术研究中心, 安徽 合肥 230012
3. 安徽省道地中药材品质提升创新协同中心, 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012
4. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: **目的** 系统分析经典名方开心散在正常与抑郁模型大鼠体内的入血及入脑成分, 初步揭示其抗抑郁作用的药效物质基础。**方法** 采用慢性不可预知温和应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 法构建抑郁模型大鼠, 并通过旷场实验、新物体识别实验、糖水偏好实验和强迫游泳实验进行行为学验证; 随后, 运用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 技术, 对正常组与模型组大鼠 ig 开心散后血清及脑组织样本进行系统检测与分析。**结果** 在正常组大鼠血清和脑组织中分别鉴定出 143 个 (47 个原型+96 个代谢物) 和 11 个成分; 而在抑郁模型组中整体数量显著减少, 仅分别鉴定出 83 个 (28 个原型+55 个代谢物) 和 4 个成分。其中, 在 CUMS 模型组血清和脑组织样本中均检测到 β -细辛醚、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁ 和远志吡啶 III 能直接透过血脑屏障的原型成分。**结论** 初步明确了开心散在正常和抑郁模型大鼠体内的入血及入脑成分, 鉴定出 4 个关键活性成分, 为后续开心散的质量标志物筛选和深入抗抑郁作用机制解析提供了科学实验基础。

关键词: 开心散; UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS; 抑郁症; 入血成分; 入脑成分

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)12-4553-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.12.005

Analysis of blood-absorbed and brain-absorbed components of Kaixin San in normal and depressive model rats

ZHANG Xiaolian^{1,2,3,4}, YANG Xuan^{1,2,3,4}, GAO Yu^{1,2,3,4}, ZHAN Ting^{1,2,3,4}, Xing Chengjie^{1,2,3,4}, XIE Pengfei^{1,2,3,4}, ZENG Hanrui^{1,2,3,4}, MO Zhangchenyu^{1,2,3,4}, SHI Wenjin^{1,2,3,4}, ZHANG Caiyun^{1,2,3,4}

1. School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Institute of Xin'an Medicine and Modernization of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Anhui Provincial Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, Engineering Technology Research Center of Modernized Pharmaceutics, Anhui Education Department (AUCM), Hefei 230012, China
3. Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials Quality Improvement Innovation Collaborative Center, Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
4. Anhui Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Compound Preparation, Hefei 230012, China

Abstract: Objective To systematically analyze the blood-absorbed and brain-absorbed components of the classical formula Kaixin San (KXS) in normal and depression model rats, and preliminarily elucidate the pharmacological material basis of its antidepressant effect. **Methods** A depression model rat was established using the chronic unpredictable mild stress (CUMS) method, and behavioral verification was performed through open field test, novel object recognition test, sucrose preference test, and forced swimming test. The components in the serum and brain tissue from normal and model rats after intragastric administration of KXS were

收稿日期: 2026-02-13

基金项目: 合肥综合性国家科学中心大健康研究院新安医学与中医药现代化研究所“揭榜挂帅”项目 (2023CXMMTCM014); 安徽省科技厅自然科学基金项目 (2408085MH229); 安徽省科技重大专项项目 (202203a07020031)

作者简介: 张晓倩, 女, 博士研究生, 研究方向为中药制剂。E-mail: zhangxq@stu.ahtcm.edu.cn

*通信作者: 张彩云, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药制剂及药理学研究。E-mail: cyzhang6@ustc.edu.cn

comprehensively analyzed by UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS. **Results** In the control rats, 143 (including 47 prototypes and 96 metabolites) and 11 components were identified in serum and brain tissue, respectively. In contrast, the overall number in the depression model rats significantly decreased, with only 83 (including 28 prototypes and 55 metabolites) and 4 components detected in serum and brain tissue, respectively. Among them, four prototype components were confirmed to cross the brain in serum and brain tissue samples of the CUMS model rats, including β -asarone, ginsenoside Rg₁, ginsenoside Rb₁, and polygalaxanthone III. **Conclusion** This study identified four key active components from the blood-absorbed and brain-absorbed components of KXS in normal and depression model rats, providing experimental evidence for screening quality markers of KXS and in-depth analysis its antidepressant mechanism.

Key words: Kaixin San; UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS; depression; blood-absorbed components; brain-absorbed components

抑郁症是一种以情绪低落、兴趣与愉悦感缺失为核心症状，常伴随思维迟缓、行为抑制及认知功能损害的精神障碍^[1]。世界卫生组织数据显示，抑郁症具有高发病率、高致残率和高复发率等特点，是导致人类失能的重要原因之一，预计到 2030 年将位居全球疾病负担首位^[2-4]。现代研究表明，抑郁症常与多种脏腑疾病共病，其发生发展涉及机体稳态失衡及多重生理屏障功能受损，从而影响脏腑功能活动^[5-7]。目前，临床常用抗抑郁药物多为 5-羟色胺再摄取抑制剂、单胺氧化酶抑制剂等，虽具有一定疗效，但仍普遍存在起效延迟，疗效个体差异大、停药易复发等不良反应^[8]。

在中医理论中，抑郁症属“郁证”范畴，多由气机郁滞、肝失疏泄所致，并可累及多脏腑功能^[9]。中药复方具有多成分、多靶点、多途径的治疗优势，在抑郁症治疗中显示出较好的整体疗效和安全性^[10-13]。经典名方开心散（Kai-Xin-San, KXS）是中医临床治疗抑郁、健忘、痴呆等神志类疾病的著名方剂，始载于孙思邈《备急千金要方》^[14-15]。开心散是 2018 年国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录（第一批）》百首方剂之一，同时，在 2022 年发布的《古代经典名方关键信息表（25 首方剂）》中明确其药物组成比例为远志-人参-茯苓-石菖蒲=1:1:2:1，为相关新药研发提供了关键依据^[16]。然而，目前关于开心散在抑郁模型动物体内的入血和入脑成分仍缺乏系统研究，从而在一定程度上限制了其进一步临床应用的深化。

超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱联用技术（UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS）具有灵敏度高、分辨率高、准确度高等优势，已广泛应用于中药复杂成分的分离与鉴定^[17-20]。静电场轨道阱是一种高性能的质量分析器，具有出众的定性功能和精准度，能够有效识别低含量化合物结构，尤其适用于检识分析中药复方体内原型成分和代

谢物^[21-24]。因此，本研究运用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 技术，对开心散在正常大鼠和抑郁模型大鼠体内入血和入脑的原型成分和代谢成分进行鉴定分析，为经典名方开心散治疗抑郁症的药效物质基础研究提供科学实验依据。

1 材料

1.1 仪器

Vanquish UPLC 超高效液相色谱仪和 QE-HF-X 型高分辨质谱仪（美国 Thermo Fisher Scientific 公司）；MS105DU/A 型十万分之一天平（德国 METTLER 公司）；XU-A16K-R 型台式高速冷冻离心机（上海析牛莱伯仪器有限公司）；LC-DCY-24G 干式氮吹浓缩仪（上海力辰邦西仪器科技有限公司）；冷冻高通量组织研磨仪（安徽尚科质仪器有限公司）。

1.2 药物与试剂

人参（批号 RSYP202301）为五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎、远志（批号 YZYP202301）为远志科远志属植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 的干燥根、茯苓（批号 FLYP202301）为多孔菌科茯苓属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 的干燥菌核、石菖蒲（批号 SCPYP202301）为为天南星科菖蒲属植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott. 的干燥根茎，以上饮片均购自安徽敬道药材公司。4 味饮片经安徽中医药大学俞年军教授鉴定根据《中国药典》2025 年版一部收录的药材性状鉴定，均符合要求，并检验合格。

对照品人参皂苷 Rg₁（批号 MUST-21110401，质量分数 \geq 98.79%）、远志呔酮 III（批号 MUST-20080314，质量分数 \geq 98.78%）购自成都曼斯特生物科技有限公司； α -细辛脑（批号 PS012034，质量分数 \geq 98.0%）和西伯利亚远志糖 A6（批号 PS000945，质量分数 \geq 95.0%）购自成都普思生物科技股份有限公司。 β -细辛醚（批号 112018-201802，质量分数 \geq 99.3%）和细叶远志皂苷（批号 111849-

202207, 质量分数 $\geq 97.3\%$)购自中国食品药品检定研究院。乙腈(批号 C14627721)、甲醇(批号 C14678928)为质谱级,购自上海麦克林化学试剂公司;甲酸(批号 B2307771)为质谱级,购自上海阿拉丁生物科技有限公司。GB19298 标准的超纯水由广州屈臣氏提供。

1.3 动物

24 只健康雄性 SPF 级 SD 大鼠,体质量 180~220 g,购自杭州子源实验动物科技有限公司,实验动物许可证为 SCXK(浙)2019-0004。适应性饲养 1 周后,饲养于温度为(24 \pm 2) $^{\circ}$ C,相对湿度 40%~70%的环境,自由摄食饮水。本研究经安徽中医药大学实验动物伦理委员会批准(批准号 AHUCM-rats-20230403)。

2 方法

2.1 开心散样品和供试品溶液的制备

称取灭菌后远志、人参、石菖蒲及茯苓 4 味饮片,经粉碎并过 200 目筛后,按照《古代经典名方关键信息表(25 首方剂)》中规定的开心散组方比例(远志-人参-茯苓-石菖蒲=1:1:2:1)将细粉充分混合均匀,制得开心散样品。

取适量开心散粉末样品置于烧杯中,加蒸馏水缓慢搅拌均匀,配制成 0.125 g/mL 开心散供试品溶液,供后续实验使用。

2.2 混合对照品溶液的制备

准确称取人参皂苷 Rg₁、细叶远志皂苷、远志呋喃 III、西伯利亚远志糖 A6、 α -细辛脑、 β -细辛醚对照品各适量,分别置于 10 mL 棕色量瓶中,加入甲醇溶解并定容,配制成 1 mg/mL 各单一对照品储备液。

精密量取各储备液适量,混合后用甲醇稀释成质量浓度为 5 μ g/mL 的混合对照品溶液。该溶液经涡旋混匀后,用 0.22 μ m 有机系微孔滤膜滤过,收集续滤液,用于后续色谱分析。

2.3 动物分组、造模与给药

将 24 只 SD 大鼠随机分为正常组、正常给药组(KXS-C)、模型组、模型给药组(KXS-CUMS),每组 6 只。本研究抑郁模型大鼠采用慢性不可预知轻度应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)法构建,抑郁模型组大鼠每天接受 1 种随机刺激,包括 12 h/12 h 昼夜颠倒、24 h 禁食禁水、垫料潮湿、3 min 行为束缚、5 min 冰水强迫游泳、7 h 倾斜笼养(45 $^{\circ}$)、高温热风、超声噪音干扰、5 min 水

平摇晃鼠笼及 3 min 夹尾^[25]。所选刺激在连续 2 d 内不得重复出现。以 7 d 为 1 个周期,共进行 4 个周期(累计 28 d)刺激处理。根据开心散关键信息中人用剂量换算(结合 GLP 毒理学预实验结果),本研究中开心散剂量为 5 g/(kg·d),造模结束后连续给药 7 d,正常组和模型组给予相同体积的生理盐水,给药时间为每日 9:00。给药结束后,将各组大鼠共同进行旷场实验、新物体识别实验、蔗糖偏好实验以及强迫游泳实验,通过行为学数据分析以验证抑郁模型是否成功建立。

2.4 行为学检查

2.4.1 旷场实验 在安静、光线均匀的实验环境下对大鼠进行旷场测试。将单只大鼠置于旷场装置中央,随后,记录其 5 min 内的自主活动情况。每只大鼠测试结束后,立即使用 75%乙醇对旷场内部底面及侧壁进行彻底清洁与擦拭,以消除上一只动物的气味残留,避免对后续实验结果造成干扰。

2.4.2 新物体识别 新物体识别测试是通过比较动物在探索熟悉物体与新颖物体上所花费的时间,评估大鼠的认知与记忆能力。在熟悉阶段,将大鼠置于实验箱中,使其自由探索箱内 2 个完全相同的物体(记为 A 和 B),时长为 5 min。24 h 后进行测试阶段,将物体 B 替换为 1 个形状、材质不同的新物体(记为 C),再次将大鼠放入箱内,并记录其 5 min 对熟悉物体(A)与新颖物体(C)的主动探索(包括探测与嗅探)时间。根据公式计算识别指数。

$$\text{识别指数} = (\text{TC} - \text{TA}) / (\text{TC} + \text{TA})$$

TC 和 TA 分别代表探索新物体与熟悉物体的时间

2.4.3 蔗糖偏好实验 蔗糖偏好实验用于评估大鼠的快感缺失行为。实验前,给予大鼠 1%蔗糖溶液自由饮用 24 h 进行适应性训练,后给予大鼠 2 个相同的容器(分别为 1%蔗糖溶液和纯水)继续自由饮用 24 h。正式测试前,大鼠禁水 24 h。测试时,在笼中放置装有 1%蔗糖溶液和纯水的容器,记录 4 h 内两者的消耗量(g),为排除位置偏好的影响,在固定时间内将容器位置进行调换。根据公式计算蔗糖偏好率。

$$\text{蔗糖偏好率} = \frac{\text{蔗糖溶液消耗量}}{\text{清水消耗量} + \text{蔗糖溶液消耗量}}$$

2.4.4 强迫游泳实验 在测试前 1 d,所有大鼠进行为期 15 min 的强迫游泳训练。末次给药后 24 h,于相同时间点对 SD 大鼠进行为期 5 min 的正式测试,并记录其最后 3 min 内的累计不动时间。

2.5 血清及脑组织样品的制备

实验第7天, 各组大鼠均先行禁食12 h。于当日上午 ig 开心散或等体积生理盐水30 min后, 经眶后静脉丛采集血样1.0~1.5 mL。静置后在4 °C、12 000 r/min条件下离心得到血清。精密取300 μ L血清, 加入4倍体积甲醇, 涡旋混合30 s, 于4 °C、10 000 r/min条件下离心10 min。取上清液, 常温下氮气吹干, 残渣用150 μ L 50%甲醇复溶, 涡旋30 s后, 在4 °C、12 000 r/min条件下离心5 min (重复2次), 取上清液进样测试分析。

给药60 min后, 对大鼠进行麻醉, 断头处死后于冰上迅速取全脑并剥离脑内血管。脑组织加入4倍体积甲醇匀浆后, 涡旋30 s, 在4 °C、12 000 r/min条件下离心5 min。取上清液, 经氮气吹干后, 以100 μ L 50%甲醇复溶, 并涡旋5 min。最后, 同样在4 °C、12 000 r/min条件下离心5 min (重复2次), 取上清液进样测试分析。

本研究血清和脑组织采样时间及提取条件均基于预实验优化: 在给药后5、15、30、60、90、120、360 min采集的血清样品分析发现, 30 min样品总离子流色谱峰数量多、峰形良好且响应高; 脑组织样品则在60 min样品检测成分最多。因此, 本研究最终选择血清采样时间为30 min, 而脑组织采样为60 min, 以充分反映开心散在体内的入血及入脑成分特征。

2.6 分析条件

2.6.1 色谱条件 色谱柱为 Waters ACQUITY™ BEH C₁₈ (150 mm×2.1 mm, 1.7 μ m); 流动相为0.1%甲酸水溶液(A)-乙腈(B)。梯度洗脱程序: 0~9 min, 93%~86% A; 9~13 min, 86%~84% A; 13~16 min, 84%~83% A; 16~18 min, 83%~80% A; 18~22 min, 80%~77% A; 22~31 min, 77%~64% A; 31~33 min, 64%~63% A; 33~34 min, 63%~62% A; 34~45 min, 62%~57% A; 45~46 min, 57%~40% A; 46~47 min, 40%~5% A; 47~55 min, 5%~93% A。体积流量为0.2 mL/min; 柱温30 °C; 进样体积2 μ L。

2.6.2 质谱条件 采用电喷雾离子源(ESI)分别在正、负离子进行数据采集。质谱扫描范围为 m/z 100~1 500, 正、负离子模式下毛细管的电压分别是3.5、2.5 kV; 离子源温度为120 °C, 去溶剂气体温度为350 °C, 锥孔电压50 V, 锥孔气体量50 L/h, 雾化气(N₂)流量600 L/h。一级、二级质谱分辨率分

别为60 000和15 000, 数据采集时间为55.0 min。

2.7 数据处理与分析

通过系统检索CNKI、PubMed、中药与化学成分数据库、PubChem、ChemBook、Herb及Chemspider等多个数据库, 收集并整理了开心散中4味中药所涉及的671种化学成分的名称、结构等详细信息, 建立了专属开心散的化学成分数据库。运用 Thermo Xcalibur 4.2 数据处理软件和 Compound Discover 3.3 (CD) 数据分析软件进行数据分析。在正离子模式下, 选择 $[M+H]^+$ 、 $[M+H-NH_3]^+$ 、 $[M+H+MeOH]^+$ 、 $[M+H-H_2O]^+$ 作为主要加合离子。而在负离子模式下, 则以 $[M-H]^-$ 、 $[M-H+HAc]^-$ 、 $[M-H-H_2O]^-$ 、 $[M+FA-H]^-$ 作为加合离子, 同时设定开心散体外溶出成分识别的相对分子质量误差范围为 5×10^{-6} 。根据在线数据库并结合人工复核进行匹配, 对鉴定出的化合物进行结构分类, 并总结其主要类型化合物的质谱裂解规律。

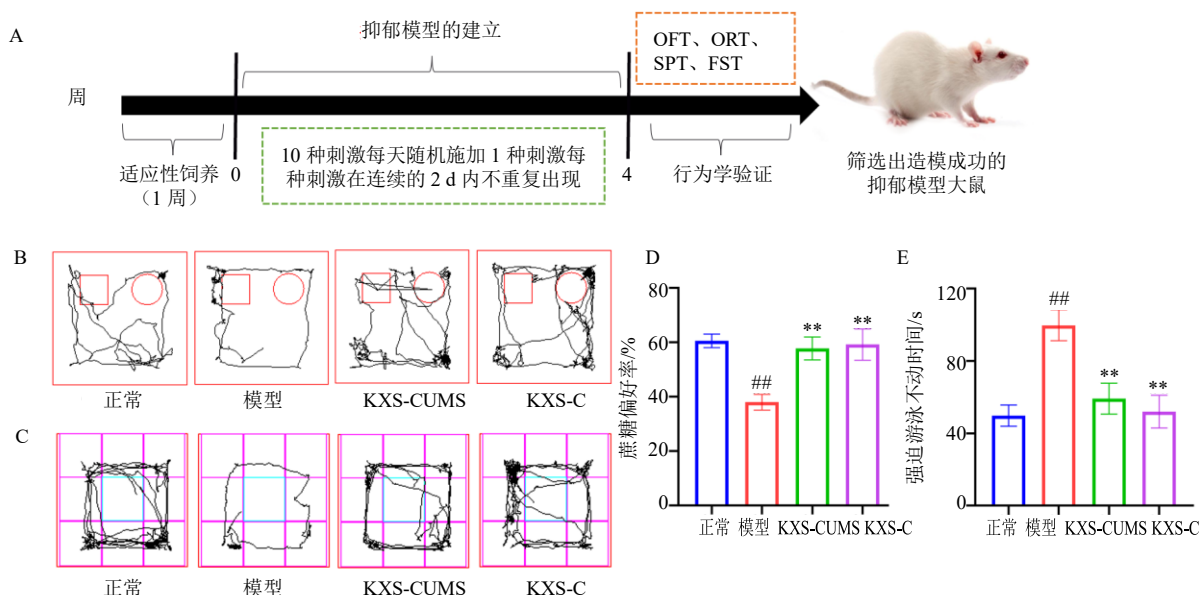
3 结果

3.1 行为学试验分析

正常大鼠和 CUMS 抑郁模型大鼠在旷场实验中的运动轨迹如图 1-B 所示, 模型组大鼠比正常组大鼠在旷场中央区域活动显著减少, 自主探索行为明显降低。新物体识别实验的运动轨迹如图 1-C 所示, 模型组大鼠对新奇物体的探索时间显著缩短, 表现出兴趣缺失。蔗糖偏好实验结果(图 1-D)表明, 模型组大鼠对蔗糖偏好程度明显下降。强迫游泳实验如图 1-E 所示, 模型组大鼠不动时间明显延长。上述行为学检测指标表明, 本研究成功构建了 CUMS 抑郁大鼠模型。与抑郁模型组大鼠相比, 给予开心散治疗后, 模型大鼠自主探索能力显著增加, 对新奇物体的探索时间增加, 蔗糖偏好程度明显增加, 强迫游泳不动时间缩短。以上结果表明, 开心散能有效改善抑郁模型组大鼠的认知行为功能。

3.2 正常大鼠及抑郁模型大鼠血清中开心散成分分析

本研究通过优化体积流量、柱温、流动相类型及洗脱梯度, 建立了开心散血清样本的 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 分析方法, 图 2 为正、负离子模式下分别检测正常给药组大鼠与模型给药组大鼠含药血清样本的 TIC 图。经过对照品比对、碎片离子分析、文献检索、人工核对及开心散在大鼠血清中可能的代谢途径和产物分析, 最终在正常



A-研究过程示意图; B-各组大鼠旷场实验运动轨迹图; C-各组大鼠新物体识别实验运动轨迹图; D-各组大鼠蔗糖偏好率; E-各组大鼠强迫游泳不动时间; 与正常组相比: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组相比: ^{**} $P < 0.01$ 。

A-schematic diagram of research process; B-open field test movement trajectory diagrams of rats in each group; C-new object recognition test movement trajectory diagrams of rats in each group; D-sucrose preference rate of rats in each group; E-forced swimming immobility time of rats in each group; ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图1 CUMS抑郁模型大鼠的建立及行为学评价 (n = 6)

Fig. 1 Establishment and behavioral evaluation of CUMS depression model rats (n = 6)

给药组大鼠的含药血清中分析得到 143 个开心散相关入血成分,包括 47 个原型成分和 96 个代谢产物;而在模型给药组大鼠含药血清中分析得到 83 个入血成分,包括 28 个原型成分和 55 个代谢产物。2 组血清中开心散原型成分如表 1 所示,代谢物成分如表 2 所示。

3.3 正常及抑郁模型大鼠血清中开心散代谢物的鉴定

经开心散干预后,在正常大鼠血清中共检测到 96 种代谢产物,其中检测到远志中 48 种代谢物,人参中检测到 36 种代谢物,茯苓中检测到 12 种代谢物。在抑郁模型大鼠血清中共检测到 55 种代谢产物,远志 23 种、人参 25 种、茯苓 7 种。2 组血清中均未检出石菖蒲相关代谢物,可能与其主要活性成分为小分子物质有关^[26]。

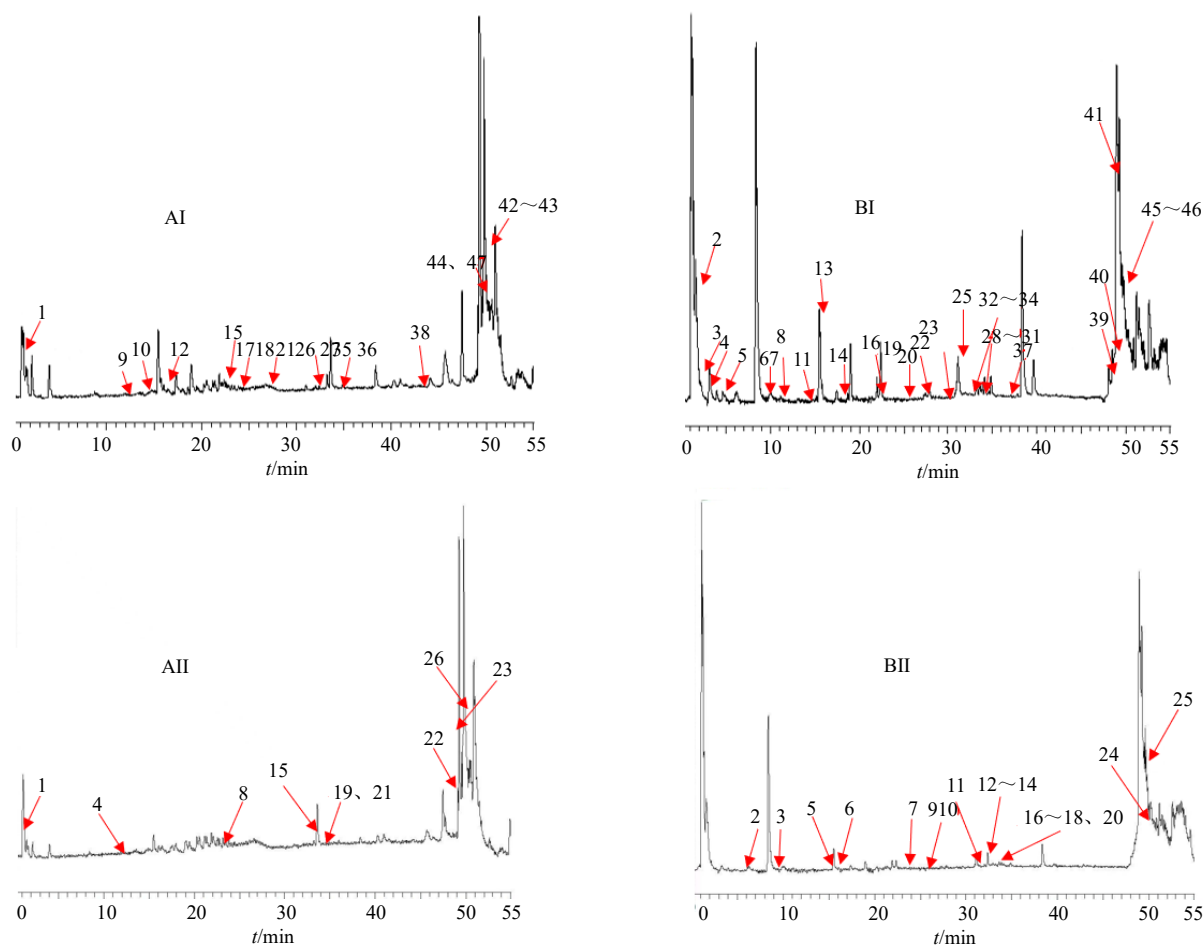
开心散在正常及抑郁模型大鼠血清中主要发生的代谢途径包括 I 期代谢(氧化、还原和水解)反应,以及 II 期代谢(葡萄糖醛酸反应、硫酸化反应、甲基化)反应。

3.3.1 血清中远志代谢物的鉴定 远志主要化学组成由寡糖酯、吡酮及皂苷类成分。其中,皂苷类成分的代谢以氧化、甲基化及去糖基化等反应为主^[27]。

而寡糖酯与吡酮类成分则主要通过甲基化、氧化、还原、脱水及硫酸化等途径进行生物转化。

本研究解析了远志中代表性成分 3,6'-二芥子酰基蔗糖的体内代谢途径,见图 3。首先 3,6'-二芥子酰基蔗糖通过水解失去 $C_{23}H_{30}O_4$, 生成代谢物 M105。M106 比 M105 的相对分子质量增加 14, 推测为 M105 甲基化反应的产物。M105 经过还原反应生成 M107。M108 的相对分子质量比 $[M-H]$ 减少 206, 可能是通过去除 $C_{11}H_{10}O_4$ 得到的。M109 的相对分子质量比 $[M-H]$ 增加 14, 判断是 3,6'-二芥子酰基蔗糖甲基化反应的产物。M110 的相对分子质量比 M109 进一步增加 16, 推测为 M109 的单氧化代谢物。

3.3.2 血清中人参代谢物的鉴定 人参的主要活性成分为皂苷类化合物,通常会在胃肠道中发生糖代谢等一系列代谢反应,该过程主要与机体内的肠道菌群有关^[27]。本研究系统总结分析了人参皂苷的代谢途径,并以人参皂苷 Rd 为例阐明其具体代谢路径(图 4)。其中,人参皂苷 Rd 的氧化代谢物 $[M-H]$ 的相对分子质量比 M94 增加 32。M95 的相对分子质量比人参皂苷 Rd 去甲基化后的化合物减少 14。M96 的相对分子质量比 $[M-H]$ 增加 162,



A-正离子模式；B-负离子模式；I-正常给药组大鼠血清；II-模型给药组大鼠血清。

A-positive ion modes; B-negative ion modes; I-serum of rats in KXS-C group; II-serum of rats in KXS-CUMS group.

图 2 正常和抑郁模型给药组大鼠血清样品的 TIC 图

Fig. 2 Total ion chromatograms (TIC) of serum samples of KXS-C and KXS-CUMS groups rats

表 1 正常给药和模型给药组大鼠血清中开心散原型成分

Table 1 Prototype components of KXS in serum of KXS-C and KXS-CUMS model rats

峰号	名称	t_R/min	分子式	质荷比 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	加合离子	离子碎片	分类	归属 药材	归属
1	arillanin A	2.20	$C_{33}H_{40}O_{18}$	723.216 19	2.20	$[M-H]^-$	547.168 33, 205.051 15, 175.040 53, 160.017 03,	苷类	A	KXS-C
2	远志醇	1.74	$C_6H_{12}O_5$	164.068 76	1.74	$[M-H]^-$	162.839 48, 107.910 65	多元醇类	A	KXS-C
3	远志吡啶XI	1.05	$C_{25}H_{28}O_{15}$	568.143 42	1.05	$[M+H]^+$	315.065 00, 272.055 57, 243.078 23	氧杂蒽酮类	A	KXS-C
4	西伯利亚糖苷 A3	2.01	$C_{19}H_{26}O_{13}$	461.130 87	2.01	$[M-H]^-$	179.035 54, 137.024 64, 93.034 90	低聚糖类	A	KXS-C
5	西伯利亚糖苷 A1	2.17	$C_{23}H_{32}O_{15}$	547.167 98	2.17	$[M-H]^-$	367.104 58, 223.061 80	低聚糖类	A	KXS-C
6	西伯利亚吡啶 B	0.76	$C_{24}H_{26}O_{14}$	537.126 59	0.76	$[M-H]^-$	387.059 14, 267.086 49, 297.039 26	氧杂蒽酮类	A	KXS-C
7	远志糖酯 A	-0.15	$C_{62}H_{76}O_{35}$	1 379.413 21	-0.15	$[M-H]^-$	1 203.362 92, 1 161.359 86	寡糖苷类	A	KXS-C
8	细叶远志苷 D	1.43	$C_{18}H_{24}O_9$	385.149 85	1.43	$[M+H]^+$	221.081 12, 193.085 25, 190.062 87	苷类	A	KXS-C
9	远志糖酯 K	0.99	$C_{57}H_{70}O_{32}$	1 267.393 50	0.99	$[M+H]^+$	-	寡糖苷类	A	KXS-C

表 1 (续)

峰号	名称	t_R/min	分子式	质荷比 (m/z)	误差 ($\times 10^{-6}$)	加合离子	离子碎片	分类	归属 药材	归属
10	远志糖酯 O	1.15	C ₆₁ H ₇₆ O ₃₅	1 367.411 50	1.15	[M-H] ⁻	-	寡糖苷类	A	KXS-C
11	丙二酰人参皂苷 Re	2.35	C ₅₁ H ₈₄ O ₂₁	1 031.545 65	2.35	[M-H] ⁻	987.551 03, 945.545 53	人参皂苷	B	KXS-C
12	灵芝酸 C2	1.71	C ₃₀ H ₄₆ O ₇	517.317 96	1.71	[M-H] ⁻	487.307 19, 423.290 53	三萜酸类	C	KXS-C
13	茯苓酸 B	2.56	C ₃₀ H ₄₄ O ₅	483.312 84	2.56	[M-H] ⁻	-	三萜酸类	C	KXS-C
14	16 α -hydroxy-24-methylene-3-oxo-5 α -lanosta-7,9(11)-diene-21-oic acid	1.32	C ₃₁ H ₄₆ O ₄	482.382 79	1.32	[M-H] ⁻	440.971 82, 271.169 03	三萜酸类	C	KXS-C
15	α -桐酸	1.69	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	279.232 33	1.69	[M+H] ⁺	109.101 59, 95.085 96, 81.070 05, 67.054 43	多不饱和脂肪酸	BC	KXS-C
16	细辛醛	0.73	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	197.080 98	0.73	[M+H] ⁺	169.085 13, 154.062 29, 138.067 83	苯丙素类	D	KXS-C
17	甲基异丁香酚	1.06	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	179.106 85	1.06	[M+H] ⁺	164.040 48, 151.372 65	苯丙素类	D	KXS-C
18	原儿茶酸	0.68	C ₇ H ₆ O ₄	153.023 69	0.68	[M-H] ⁻	109.028 35	酚酸类	D	KXS-C
19	δ -榄香烯	1.50	C ₁₅ H ₂₄	205.195 38	1.50	[M+H] ⁺	109.101 65, 107.087 85, 95.088 75	倍半萜类	D	KXS-C
20	远志吡啶酮III*	0.52	C ₂₅ H ₂₈ O ₁₅	569.150 39	0.52	[M+H] ⁺	315.065 00, 272.055 57, 243.078 23	氧杂蒽酮类	A	KXS-C/KXS-CUMS
21	西伯利亚远志糖 A5	1.89	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₄	517.751 20	1.89	[M-H] ⁻	337.091 06, 193.050 98, 175.040 45	低聚糖类	A	KXS-C/KXS-CUMS
22	西伯利亚远志糖 A6*	2.31	C ₂₃ H ₃₂ O ₁₅	547.168 06	2.31	[M-H] ⁻	223.061 78, 205.050 83, 190.027 51	低聚糖类	A	KXS-C/KXS-CUMS
23	细叶远志皂苷*	1.49	C ₃₆ H ₅₆ O ₁₂	679.371 98	1.49	[M-H] ⁻	455.317 75, 425.307 04	苷类	A	KXS-C/KXS-CUMS
24	远志苷 A	1.11	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₇	681.205 63	1.11	[M-H] ⁻	443.119 05, 239.056 78	苷类	A	KXS-C/KXS-CUMS
25	远志苷 B	2.67	C ₃₀ H ₃₆ O ₁₇	667.188 48	2.67	[M-H] ⁻	461.130 86, 205.051 09, 190.027 45	苷类	A	KXS-C/KXS-CUMS
26	3,4,5-三甲氧基肉桂酸	1.29	C ₁₂ H ₁₄ O ₅	221.081 70	1.29	[M+H-H ₂ O] ⁺	191.034 56, 190.062 42	酚酸及其衍生物	A	KXS-C/KXS-CUMS
27	3,6'-二芥子酰基蔗糖*	2.67	C ₃₄ H ₄₂ O ₁₉	753.226 80	2.67	[M-H] ⁻	547.168 95, 529.154 60, 367.104 64, 205.051 10	酚酸酯化寡糖	A	KXS-C/KXS-CUMS
28	DL-赖氨酸	0.59	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	147.112 89	0.59	[M+H] ⁺	130.086 35, 84.080 81	氨基酸类	B	KXS-C/KXS-CUMS
29	人参皂苷 Ra ₁	2.11	C ₅₈ H ₉₈ O ₂₆	1 209.632 69	2.11	[M+FA-H] ⁻	-	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
30	人参皂苷 Rb ₁	1.79	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	1 107.597 43	1.79	[M-H] ⁻	945.544 13, 521.462 10	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
31	人参皂苷 Rb ₃	2.94	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	1 077.595 45	2.94	[M-H] ⁻	-	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
32	人参皂苷 Rc	1.72	C ₅₃ H ₉₀ O ₂₂	1 077.593 38	1.72	[M+FA-H] ⁻	945.901 61, 459.408 76	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
33	人参皂苷 Rd	0.38	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	945.542 12	0.38	[M-H] ⁻	621.440 13, 443.580 12	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
34	人参皂苷 Re	-1.44	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈	945.540 53	-1.44	[M+FA-H] ⁻	637.433 93, 475.370 98, 391.275 45	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS

表 1 (续)

峰号	名称	<i>t_R</i> /min	分子式	质荷比 (<i>m/z</i>)	误差 ($\times 10^{-6}$)	加合离子	离子碎片	分类	归属 药材	归属
35	人参皂苷 Rf	-0.10	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	845.492 34	-0.10	[M-H] ⁻	637.434 08	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
36	人参皂苷 Rg ₁ *	-0.23	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	845.494 02	-0.23	[M-H] ⁻	799.485 84, 637.432 68, 475.379 70	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
37	人参皂苷 Rg ₃	0.56	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	785.505 00	0.56	[M+H] ⁺	357.727 84	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
38	人参皂苷 Rh ₃	0.47	C ₃₆ H ₆₀ O ₇	604.434 19	0.47	[M+H] ⁺	605.441 47	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
39	人参皂苷 Ro	-0.56	C ₄₈ H ₇₆ O ₁₉	955.493 89	-0.56	[M-H] ⁻	793.443 79, 569.383 85	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
40	茯苓酸	0.59	C ₃₃ H ₅₂ O ₅	527.374 28	0.59	[M-H] ⁻	329.241 22, 303.280 48	三萜酸类	C	KXS-C/KXS-CUMS
41	茯苓酸 A	-0.74	C ₃₁ H ₄₆ O ₅	498.329 38	-0.74	[M+H] ⁺	462.000 59, 419.298 02	三萜酸类	C	KXS-C/KXS-CUMS
42	土莫酸	2.16	C ₃₁ H ₅₀ O ₄	485.381 04	2.16	[M-H] ⁻	-	三萜酸类	C	KXS-C/KXS-CUMS
43	6 α -羟基多孔菌酸 C	-1.38	C ₃₁ H ₄₆ O ₅	498.336 23	-1.38	[M-H] ⁻	-	三萜酸类	C	KXS-C
44	榄香素	2.26	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	209.117 69	2.26	[M+H] ⁺	194.094 33, 179.070 89, 151.075 94	苯丙素类	D	KXS-C/KXS-CUMS
45	甲基丁香酚	1.90	C ₁₁ H ₁₄ O ₂	179.106 99	1.90	[M+H] ⁺	164.040 82, 138.021 68	苯丙素类	D	KXS-C/KXS-CUMS
46	β -细辛醚*	3.01	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	209.118 13	3.01	[M+H] ⁺	194.094 50, 181.086 62, 179.071 00, 168.079 36, 153.055 19, 151.076 23	苯丙素类	D	KXS-C/KXS-CUMS
47	α -细辛醚*	2.26	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	209.118 09	2.26	[M+H] ⁺	194.094 76, 181.086 79, 179.071 03, 168.078 90, 153.055 25, 151.076 26	苯丙素类	D	KXS-C/KXS-CUMS

*与对照品进行对比; A-远志; B-人参; C-茯苓; D-石菖蒲; KXS-C: 正常给药组; KXS-CUMS: 模型给药组; KXS-C/KXS-CUMS: 正常给药组和模型给药组均有, 下表同。

*Compared with the standard. A-*Polygala tenuifolia* Willd.; B-*Panax ginseng* C. A. Mey.; C-*Poria cocos* (Schw.) Wolf; D-*Acorus tatarinowii* Schott; KXS-C-normal administration group; KXS-CUMS-model administration group (CUMS model); KXS-C/KXS-CUMS-both normal administration group and model administration group, same as below table.

表 2 正常给药和模型给药组大鼠血清中开心散代谢物

Table 2 Metabolites of KXS in in serum of KXS-C and KXS-CUMS model rats

序号	代谢产物	<i>t_R</i> /min	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)	质荷比 (<i>m/z</i>)	离子模式	转化反应	归属 药材	归属
M1	远志吡酮 III-(CH ₂)-(O)	12.542	C ₂₄ H ₂₆ O ₁₄	1.29	537.125 67	[M-H] ⁻	脱水, 还原	A	KXS-C
M2	远志吡酮 III+(2H)	8.714	C ₂₅ H ₃₀ O ₁₅	1.21	569.151 88	[M-H] ⁻	还原	A	KXS-C
M3	远志吡酮 III-(CH ₂)+(2O)	53.427	C ₂₄ H ₂₆ O ₁₇	1.16	645.131 53	[M-H+HAc] ⁻	去甲基化, 氧化	A	KXS-C
M4	远志吡酮 III-(H ₂ O)	20.616	C ₂₅ H ₂₆ O ₁₄	1.38	549.162 52	[M-H] ⁻	脱水	A	KXS-C
M5	西伯利亚远志糖 A1-Glc	9.326	C ₁₇ H ₂₂ O ₁₀	1.30	445.135 65	[M-H+HAc] ⁻	去糖基化	A	KXS-C
M6	西伯利亚远志糖 A1+(O)	6.853	C ₂₃ H ₃₂ O ₁₆	-0.35	563.161 56	[M-H+HAc] ⁻	氧化	A	KXS-C
M7	西伯利亚远志糖 A1+(H ₂ O)	12.119	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₆	1.53	625.199 40	[M-H+HAc] ⁻	水合	A	KXS-C
M8	西伯利亚远志糖 A1+(CH ₂)+(O)	10.277	C ₂₄ H ₃₄ O ₁₆	0.12	637.198 61	[M-H+HAc] ⁻	甲基化, 氧化	A	KXS-C
M9	西伯利亚远志糖 A1-Glc-Fuc	7.737	C ₁₁ H ₁₂ O ₆	1.27	299.077 55	[M-H+HAc] ⁻	去糖基化	A	KXS-C

表 2 (续)

序号	代谢产物	<i>t_R</i> /min	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)	质荷比 (<i>m/z</i>)	离子模式	转化反应	归属 药材	归属
M10	西伯利亚远志糖 A1-(CH ₂)	10.316	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₅	2.13	593.173 46	[M-H+HAc] ⁻	去甲基化	A	KXS-C
M11	西伯利亚远志糖 A1-(CH ₂)+(O)	39.027	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₆	4.88	609.169 92	[M-H+HAc] ⁻	去甲基化, 氧化	A	KXS-C
M12	西伯利亚远志糖 A3-Api	2.035	C ₁₄ H ₁₈ O ₉	0.81	329.088 07	[M-H] ⁻	去糖基化	A	KXS-C
M13	西伯利亚远志糖 A3+(CH ₂)+(O)	3.189	C ₂₀ H ₂₈ O ₁₄	0.92	491.141 08	[M-H] ⁻	甲基化, 氧化	A	KXS-C
M14	西伯利亚远志糖 A3-(O)	9.326	C ₁₉ H ₂₆ O ₁₂	1.13	455.135 65	[M-H] ⁻	还原	A	KXS-C
M15	西伯利亚远志糖 A3-(2O)	7.642	C ₁₉ H ₂₆ O ₁₁	1.62	429.140 93	[M-H] ⁻	还原	A	KXS-C
M16	西伯利亚远志糖 A3-(H ₂ O)	34.560	C ₁₉ H ₂₄ O ₁₂	0.95	444.141 08	[M-H] ⁻	脱水	A	KXS-C
M17	西伯利亚远志糖 A3+(2H)	3.551	C ₁₉ H ₂₈ O ₁₃	3.05	443.118 05	[M-H] ⁻	还原	A	KXS-C
M18	西伯利亚远志糖 A5-Fuc	2.131	C ₁₆ H ₂₀ O ₁₀	0.27	431.119 60	[M-H+HAc] ⁻	去糖基化	A	KXS-C
M19	西伯利亚远志糖 A5-(CH ₂)	8.668	C ₂₁ H ₂₈ O ₁₄	-0.39	503.161 56	[M-H] ⁻	去甲基化	A	KXS-C
M20	西伯利亚远志糖 A5+(2O)	39.027	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₆	4.88	549.169 92	[M-H] ⁻	氧化	A	KXS-C
M21	西伯利亚远志糖 A6+(O)	6.853	C ₂₃ H ₃₂ O ₁₆	-0.35	563.161 56	[M-H] ⁻	氧化	A	KXS-C
M22	西伯利亚远志糖 A6+(H ₂ O)	12.062	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₆	1.96	625.199 65	[M-H+HAc] ⁻	水合	A	KXS-C
M23	西伯利亚远志糖 A6+(H ₂ O)+(SO ₃)	10.218	C ₂₃ H ₃₄ O ₁₉ S	2.45	645.135 80	[M-H] ⁻	水合, 硫酸化	A	KXS-C
M24	西伯利亚远志吡喃 B+(2H)	2.891	C ₂₄ H ₂₈ O ₁₄	-2.83	539.139 10	[M-H] ⁻	还原	A	KXS-C
M25	西伯利亚远志吡喃 B+(CH ₂)+(O)	13.960	C ₂₅ H ₂₈ O ₁₅	1.58	567.136 44	[M-H] ⁻	甲基化, 氧化	A	KXS-C
M26	西伯利亚远志吡喃 B-(H ₂ O)	29.527	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₃	-2.37	519.144 47	[M-H] ⁻	脱水	A	KXS-C
M27	远志糖酯 A-Gal+(H ₂ O)	29.161	C ₃₆ H ₆₈ O ₃₁	3.26	1 295.392 33	[M-H+HAc] ⁻	去糖基化, 水合	A	KXS-C
M28	远志皂苷-(2H)+(2O)	17.688	C ₃₆ H ₅₄ O ₁₄	-1.07	709.343 32	[M-H] ⁻	去饱和, 氧化	A	KXS-C
M29	远志皂苷+(O)	33.403	C ₃₆ H ₅₆ O ₁₃	2.09	695.366 27	[M-H] ⁻	氧化	A	KXS-C
M30	远志皂苷+(2H)	35.908	C ₃₆ H ₅₈ O ₁₂	0.46	681.385 86	[M-H] ⁻	还原	A	KXS-C
M31	3,4,5-三甲氧基肉桂酸-(CH ₂)+(O)	7.737	C ₁₁ H ₁₂ O ₆	1.27	239.056 35	[M-H] ⁻	去甲基化, 氧化	A	KXS-C
M32	3,4,5-三甲氧基肉桂酸-(CH ₂)+(2O)	2.750	C ₁₁ H ₁₂ O ₇	0.65	255.051 19	[M-H] ⁻	去甲基化, 氧化	A	KXS-C
M33	3,6'-二芥子酰基蔗糖-C ₂₃ H ₃₀ O ₄ +(2H)	9.623	C ₁₁ H ₁₄ O ₅	1.20	285.034 03	[M-H+HAc] ⁻	还原	A	KXS-C
M34	3,6'-二芥子酰基蔗糖+(CH ₂)	27.972	C ₃₅ H ₄₄ O ₁₉	1.12	767.242 19	[M-H] ⁻	甲基化	A	KXS-C
M35	人参皂苷 F2 (人参皂苷 Rb ₁ -2Glc)	32.923	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	0.83	783.497 95	[M-H] ⁻	去糖基化	B	KXS-C
M36	人参皂苷 Ra ₁ -2Glc	48.462	C ₄₆ H ₇₈ O ₁₆	0.65	885.529 56	[M-H] ⁻	去糖基化	B	KXS-C
M37	人参皂苷 Ra ₁ -(H ₂ O)	49.444	C ₃₈ H ₉₆ O ₂₅	0.65	1 191.624 93	[M-H] ⁻	脱水	B	KXS-C
M38	人参皂苷 Rb ₁ +(2H ₂ O)	49.561	C ₅₄ H ₉₆ O ₂₅	-0.02	1 143.624 04	[M-H] ⁻	水合	B	KXS-C
M39	人参皂苷 Rc+Glc	33.318	C ₃₉ H ₁₀₀ O ₂₇	1.25	1 239.634 41	[M-H] ⁻	葡萄糖苷结合	B	KXS-C
M40	人参皂苷 Rc+(2CH ₂)	33.046	C ₃₅ H ₉₄ O ₂₂	-4.91	1 141.587 65	[M+Cl] ⁻	甲基化	B	KXS-C
M41	人参皂苷 Rd-(CH ₂)	35.582	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈	1.28	931.549 59	[M-H] ⁻	去甲基化	B	KXS-C
M42	人参皂苷 Rd+Glc	49.797	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	-0.90	1 107.594 66	[M-H] ⁻	葡萄糖苷结合	B	KXS-C
M43	人参皂苷 Rd-Glc	35.357	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	2.91	945.539 12	[M-H] ⁻	去糖基化	B	KXS-C
M44	人参皂苷 Re-Glc	32.923	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	0.83	819.467 35	[M+Cl] ⁻	去糖基化	B	KXS-C
M45	人参皂苷 Rf+(CH ₂)+(2O)	25.508	C ₄₃ H ₇₄ O ₁₆	1.59	845.491 76	[M-H] ⁻	甲基化, 氧化	B	KXS-C
M46	人参皂苷 Rf+(O)	32.135	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₅	0.94	815.480 62	[M-H] ⁻	氧化	B	KXS-C
M47	人参皂苷 Rg ₁ +Glc	39.319	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₉	1.80	961.539 49	[M-H] ⁻	葡萄糖苷结合	B	KXS-C
M48	人参皂苷 Rg ₃ -Glc	52.723	C ₃₆ H ₆₂ O ₈	2.10	621.437 99	[M-H] ⁻	去糖基化	B	KXS-C
M49	人参皂苷 Rg ₃ +(2O)	32.135	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₅	0.94	815.480 62	[M-H] ⁻	氧化	B	KXS-C
M50	人参皂苷 Rg ₃ -(H ₂ O)	52.294	C ₄₂ H ₇₀ O ₁₂	2.45	801.458 01	[M+Cl] ⁻	脱水	B	KXS-C
M51	人参皂苷 Rg ₃ +(2H)+(2O)	53.808	C ₄₂ H ₇₄ O ₁₅	3.94	817.498 72	[M-H] ⁻	还原, 氧化	B	KXS-C
M52	人参皂苷 Ro+(2O)	28.972	C ₄₈ H ₇₆ O ₂₁	1.81	987.487 48	[M-H] ⁻	氧化	B	KXS-C
M53	人参皂苷 Ro-Glc	32.561	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₄	1.91	793.434 44	[M-H] ⁻	去糖基化	B	KXS-C
M54	人参皂苷 Ro+(2H)	21.543	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉	3.38	957.502 50	[M-H] ⁻	还原	B	KXS-C

表 2 (续)

序号	代谢产物	<i>t_R</i> /min	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)	质荷比 (<i>m/z</i>)	离子模式	转化反应	归属 药材	归属
M55	人参皂苷 Ro-(H ₂ O)	38.948	C ₄₈ H ₇₄ O ₁₈	0.51	937.480 71	[M-H] ⁻	脱水	B	KXS-C
M56	茯苓酸 A-(CH ₂)	50.188	C ₃₀ H ₄₄ O ₅	3.49	483.308 30	[M-H] ⁻	去甲基化	C	KXS-C
M57	多孔菌酸 C+(O)-(2H)	54.499	C ₃₁ H ₄₄ O ₅	-0.33	495.311 43	[M-H] ⁻	氧化, 去饱和	C	KXS-C
M58	茯苓酸-(CH ₂)	50.129	C ₃₂ H ₅₀ O ₅	4.20	513.352 38	[M-H] ⁻	去甲基化	C	KXS-C
M59	茯苓酸-(CH ₂)+(2O)	53.357	C ₃₂ H ₅₀ O ₇	-0.25	545.348 72	[M-H] ⁻	去甲基化, 氧化	C	KXS-C
M60	茯苓酸-(2CH ₂)	41.793	C ₃₁ H ₄₈ O ₅	0.73	499.343 26	[M-H] ⁻	去甲基化	C	KXS-C
M61	茯苓酸-(C ₂ H ₂ O)	49.872	C ₃₁ H ₅₀ O ₄	1.77	579.391 16	[M-H+HAc] ⁻	还原	C	KXS-C
M62	土莫酸-(CH ₂)	53.221	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	1.35	471.197 39	[M-H] ⁻	去甲基化	C	KXS-C
M63	土莫酸-(2CH ₂)	50.498	C ₂₉ H ₄₆ O ₄	-0.9	457.209 69	[M-H] ⁻	去甲基化	C	KXS-C
M64	土莫酸-(CH ₂)-(2H)	41.793	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	0.73	469.343 26	[M-H] ⁻	去甲基化, 去饱和	C	KXS-C
M65	土莫酸-(CH ₂)+(O)	49.656	C ₃₀ H ₄₈ O ₅	-0.38	487.327 06	[M-H] ⁻	去甲基化, 氧化	C	KXS-C
M66	远志吡啶 III+(CH ₂)	27.761	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₅	3.11	641.174 13	[M-H+HAc] ⁻	甲基化	A	KXS-CUMS
M67	远志吡啶 III+(2H)-(2O)-(2O)	1.052	C ₂₅ H ₃₀ O ₁₁	-1.73	541.147 34	[M+Cl] ⁻	还原, 硝基还原	A	KXS-CUMS
M68	西伯利亚远志糖 A5-Glc	6.479	C ₁₆ H ₂₀ O ₉	-0.34	355.103 33	[M-H] ⁻	去糖基化	A	KXS-CUMS
M69	西伯利亚远志糖 A6-Glc+(O)	4.117	C ₁₇ H ₂₂ O ₁₁	1.60	461.130 71	[M-H+HAc] ⁻	去糖基化, 氧化	A	KXS-CUMS
M70	西伯利亚远志糖 A6+(CH ₂)-(O)	25.443	C ₂₄ H ₃₄ O ₁₄	3.21	545.189 33	[M-H] ⁻	甲基化, 还原	A	KXS-CUMS
M71	西伯利亚远志糖 A6-(CH ₂)+(O)	39.019	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₆	1.33	609.167 97	[M-H+HAc] ⁻	去甲基化, 氧化	A	KXS-CUMS
M72	远志糖酯 A-(C ₁₆ H ₂₂ O ₁₂)	4.631	C ₄₆ H ₅₄ O ₂₃	4.73	973.302 92	[M-H] ⁻	还原	A	KXS-CUMS
M73	远志皂苷-(2H)	32.708	C ₃₆ H ₅₄ O ₁₂	1.93	677.355 59	[M-H] ⁻	去饱和	A	KXS-CUMS
M74	3,6'-二芥子酰基蔗糖+(CH ₂)+(O)	27.922	C ₃₅ H ₄₄ O ₂₀	2.85	783.237 55	[M-H] ⁻	甲基化, 氧化	A	KXS-CUMS
M75	人参皂苷 Ra1-Glc	49.749	C ₅₂ H ₈₈ O ₂₁	-0.78	1 107.594 85	[M-H+HAc] ⁻	去糖基化	B	KXS-CUMS
M76	人参皂苷 Rb1-Glc+(2H)	51.892	C ₄₈ H ₈₄ O ₁₈	1.98	947.560 36	[M-H] ⁻	去糖基化, 还原	B	KXS-CUMS
M77	人参皂苷 Rc+(O)+Glc	33.195	C ₅₉ H ₁₀₀ O ₂₈	3.12	1 255.636 76	[M-H] ⁻	氧化, 葡萄糖苷结合	B	KXS-CUMS
M78	人参皂苷 Re+Glc	49.749	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	-0.73	1 107.594 85	[M-H] ⁻	葡萄糖苷结合	B	KXS-CUMS
M79	人参皂苷 Rg1+(CH ₂)+(O)	47.945	C ₄₃ H ₇₄ O ₁₅	2.17	829.497 29	[M-H] ⁻	甲基化, 氧化	B	KXS-CUMS
M80	人参皂苷 Rg3+(H ₂ O ₂)+(S)	49.143	C ₄₂ H ₇₄ O ₁₅ S	-0.32	885.443 97	[M+Cl] ⁻	硝基还原, 氧化, 硫酸化	B	KXS-CUMS
M81	人参皂苷 Rg3+(O)	25.531	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	2.32	835.463 47	[M+Cl] ⁻	氧化	B	KXS-CUMS
M82	人参皂苷 Rg3+(CH ₂)	31.271	C ₄₃ H ₇₄ O ₁₃	-4.28	857.523 38	[M-H+HAc] ⁻	甲基化	B	KXS-CUMS
M83	人参皂苷 Rg3+(CH ₂)+(2O)	47.945	C ₄₃ H ₇₄ O ₁₅	2.17	829.497 29	[M-H] ⁻	甲基化, 氧化	B	KXS-CUMS
M84	人参皂苷 Ro-Glc+(2O)	48.990	C ₄₂ H ₆₆ O ₁₆	-4.39	885.445 31	[M-H+HAc] ⁻	去糖基化, 氧化	B	KXS-CUMS
M85	茯苓酸+(O)	50.014	C ₃₃ H ₅₂ O ₆	3.54	579.347 72	[M+Cl] ⁻	氧化	C	KXS-CUMS
M86	茯苓酸+(2O)	53.250	C ₃₃ H ₅₂ O ₇	2.06	595.341 86	[M+Cl] ⁻	氧化	C	KXS-CUMS
M87	茯苓酸+(SO ₃)	48.069	C ₃₃ H ₅₂ O ₈ S	1.47	607.305 66	[M-H] ⁻	硫酸化	C	KXS-CUMS
M88	土莫酸-(2H)-(2H)	51.088	C ₃₁ H ₄₆ O ₄	1.53	481.333 07	[M-H] ⁻	去饱和	C	KXS-CUMS
M89	土莫酸+(H ₂ O)+(O)	48.718	C ₃₁ H ₅₂ O ₆	1.79	579.391 17	[M-H+HAc] ⁻	水合, 氧化	C	KXS-CUMS
M90	远志吡啶 III+(SO ₃)	9.024	C ₂₅ H ₂₈ O ₁₈ S	2.09	647.093 69	[M-H] ⁻	硫酸化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M91	远志吡啶 III+(CH ₂)-(O)	32.835	C ₂₆ H ₃₀ O ₁₄	-2.84	601.131 35	[M+Cl] ⁻	甲基化, 脱氧	A	KXS-C/KXS-CUMS
M92	西伯利亚远志糖 A5+(O)	10.316	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₅	2.13	533.173 46	[M-H] ⁻	氧化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M93	西伯利亚远志糖 A5+(CH ₂)+(O)	10.325	C ₂₃ H ₃₂ O ₁₅	2.05	547.167 91	[M-H] ⁻	甲基化, 氧化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M94	西伯利亚远志糖 A6-(CH ₂)	10.316	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₅	2.13	593.173 46	[M-H+HAc] ⁻	去甲基化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M95	西伯利亚远志糖 A6-(CH ₂)-(O)	6.219	C ₂₂ H ₃₀ O ₁₄	1.49	517.157 04	[M-H] ⁻	去甲基化, 还原	A	KXS-C/KXS-CUMS
M96	西伯利亚远志糖 A6-Glc	5.655	C ₁₇ H ₂₂ O ₁₀	0.06	385.114 04	[M-H] ⁻	去糖基化	A	KXS-C/KXS-CUMS

表 2 (续)

序号	代谢产物	t_R/min	分子式	误差 ($\times 10^{-6}$)	质荷比 (m/z)	离子模式	转化反应	归属 药材	归属
M97	西伯利亚远志糖 A6-Glc-Fuc	7.170	$C_{11}H_{12}O_6$	1.38	239.056 44	$[M-H]^-$	去糖基化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M98	西伯利亚远志糖 A6+(2O)+(CH ₂)	28.434	$C_{24}H_{34}O_{17}$	1.92	593.173 46	$[M-H]^-$	氧化, 甲基化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M99	远志皂苷-Glc	36.405	$C_{30}H_{46}O_7$	2.18	517.318 18	$[M-H]^-$	去糖基化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M100	远志糖酯 A-(CH ₂)-(O)	30.408	$C_{61}H_{74}O_{34}$	1.64	1 349.377 44	$[M-H]^-$	脱水, 还原	A	KXS-C/KXS-CUMS
M101	3,3,4,5-三甲氧基肉桂酸 (3,6'-二芥子酰基蔗糖-C ₂₃ H ₃₀ O ₄ +CH ₂)	20.025	$C_{12}H_{14}O_5$	1.01	297.098 22	$[M-H+HAc]^-$	水解, 甲基化	A	KXS-C/KXS-CUMS
M102	3,6'-二芥子酰基蔗糖-C ₁₁ H ₁₀ O ₄	10.325	$C_{23}H_{32}O_{15}$	2.05	547.167 91	$[M-H]^-$	水解	A	KXS-C/KXS-CUMS
M103	芥子酸 (3,6'-二芥子酰基蔗糖-C ₂₃ H ₃₀ O ₄)	11.989	$C_{11}H_{12}O_5$	1.08	283.082 57	$[M-H+HAc]^-$	水解	A	KXS-C/KXS-CUMS
M104	人参皂苷 Ra ₁ -Xyl	33.232	$C_{53}H_{90}O_{22}$	1.60	1 077.594 10	$[M-H]^-$	去糖基化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M105	人参皂苷 Ra ₁ +(CH ₂)+(2O)	33.318	$C_{59}H_{100}O_{28}$	1.25	1 255.634 41	$[M-H]^-$	甲基化, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M106	人参皂苷 Rb ₁ +(O)	33.960	$C_{54}H_{92}O_{24}$	1.30	1 123.592 04	$[M-H]^-$	氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M107	人参皂苷 Rb ₁ +(CH ₂)+(2O)	32.258	$C_{55}H_{94}O_{25}$	1.95	1 153.603 39	$[M-H]^-$	甲基化, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M108	人参皂苷 Rb ₁ -Glc+(2O)	24.339	$C_{48}H_{82}O_{20}$	1.66	977.534 29	$[M-H]^-$	去糖基化, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M109	人参皂苷 Rc+(2H)-(O)	49.533	$C_{53}H_{92}O_{21}$	-3.55	1 063.602 05	$[M-H]^-$	硝基还原	B	KXS-C/KXS-CUMS
M110	人参皂苷 Rc-Xyl	25.889	$C_{48}H_{82}O_{18}$	2.25	981.521 64	$[M+Cl]^-$	去糖基化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M111	人参皂苷 Rc+(CH ₂)+(O)	50.086	$C_{54}H_{92}O_{23}$	-1.22	1 107.594 31	$[M-H]^-$	甲基化, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M112	人参皂苷 Rc+(CH ₂)+(2O)	33.960	$C_{54}H_{92}O_{24}$	1.30	1 123.592 04	$[M-H]^-$	甲基化, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M113	人参皂苷 Rd+(2O)	24.159	$C_{48}H_{82}O_{20}$	1.45	977.534 09	$[M-H]^-$	氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M114	人参皂苷 Rd(人参皂苷 Rb ₁ -Glc)	25.638	$C_{48}H_{82}O_{18}$	1.53	945.551 56	$[M-H]^-$	去糖基化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M115	人参皂苷 Re+(2O)	24.444	$C_{48}H_{82}O_{20}$	2.04	977.534 67	$[M-H]^-$	氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M116	人参皂苷 Re+(CH ₂)+(2O)	25.473	$C_{42}H_{72}O_{13}$	1.40	991.549 71	$[M-H]^-$	甲基化, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M117	人参皂苷 Rg ₁ +(CH ₂)+(2O)	25.653	$C_{43}H_{74}O_{16}$	1.47	845.491 16	$[M-H]^-$	甲基化, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M118	人参皂苷 Rg ₁ +Glc+(O)	24.339	$C_{48}H_{82}O_{20}$	1.66	977.534 29	$[M-H]^-$	葡萄糖苷结合, 氧化	B	KXS-C/KXS-CUMS
M119	茯苓酸 A+(O)-(2H)	51.855	$C_{31}H_{44}O_6$	-1.83	511.305 57	$[M-H]^-$	氧化, 去饱和	C	KXS-C/KXS-CUMS
M120	茯苓酸 A+(2O)-(2H)	34.317	$C_{31}H_{44}O_7$	2.57	527.299 07	$[M-H]^-$	氧化, 去饱和	C	KXS-C/KXS-CUMS

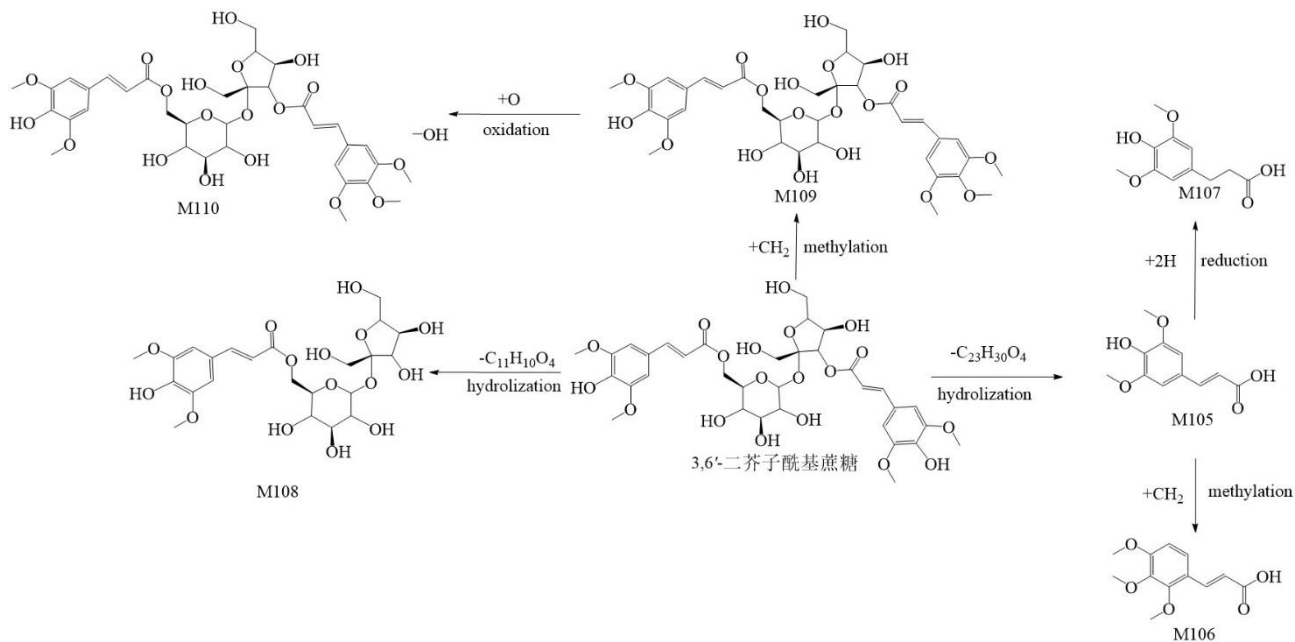


图3 3,6'-二芥子酰基蔗糖可能的代谢途径
Fig. 3 Possible metabolic pathways of 3,6'-disinapoylsucrose

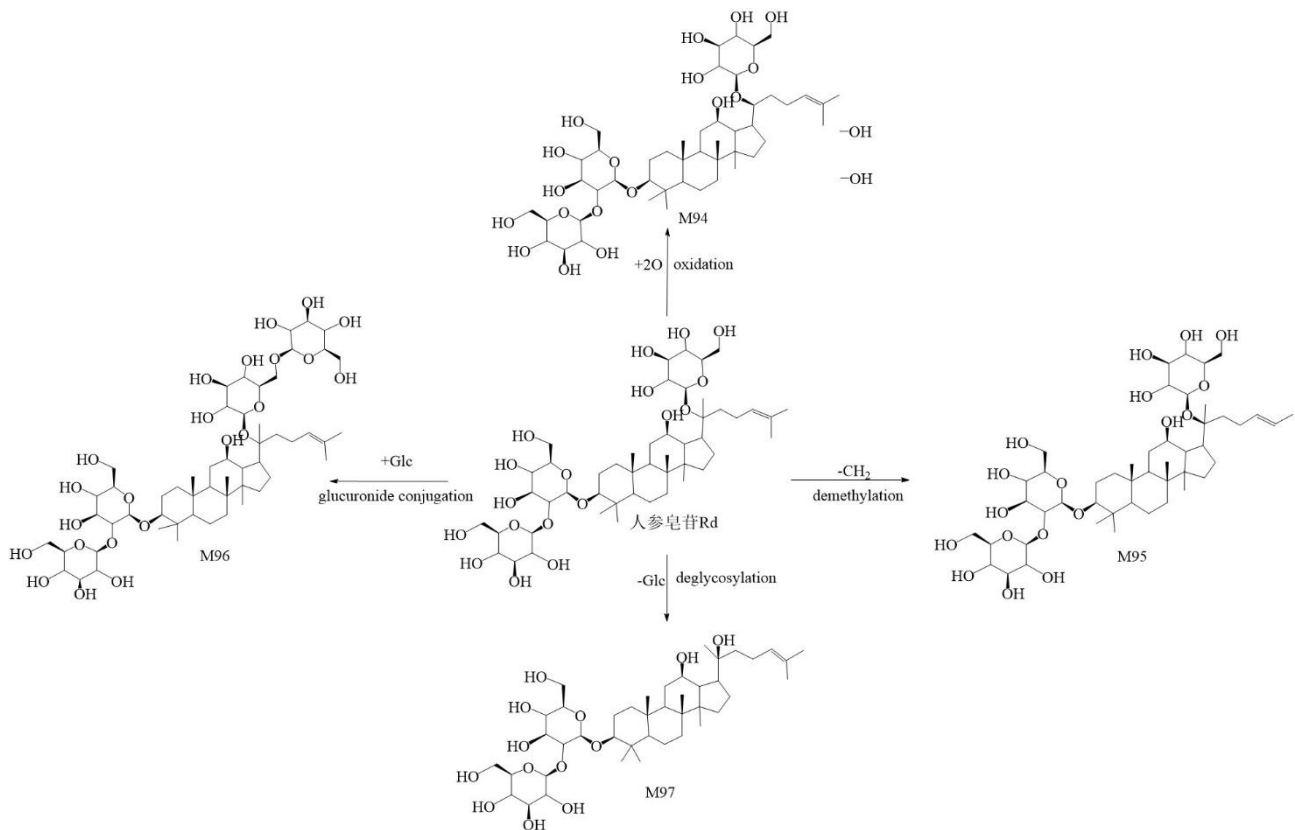


图4 人参皂苷 Rd 可能的代谢途径
Fig. 4 Possible metabolic pathways of ginsenoside Rd

提示其为葡萄糖苷偶联产物。M97 的相对分子质量比 [M-H]⁻ 减少 162, 推断为人参皂苷 Rd 脱去 1 分子葡萄糖所形成的产物。

3.3.3 血清中茯苓代谢物的鉴定 茯苓的主要活性成分是三萜酸类化合物^[28]。本研究系统分析了茯苓中代表性成分茯苓酸的体内代谢途径, 结果表明

茯苓酸主要通过氧化反应进行代谢(图5)。代谢物M23的相对分子质量比[M-H]减少14,推测为茯苓酸经去甲基化反应形成。M24为M23的氧化产物,其相对分子质量较M23增加32。M25的相对分子质量比M23进一步减少14,判断为二去甲基化代谢物。

从茯苓酸中去除C₂H₂O得到的M26比[M-H+HAc]减少42。M27比茯苓酸的单氧化代谢物[M+Cl]的相对分子质量增加16。M28的相对分子质量比氧化产物M27增加16。M29的相对分子质量比[M-H]增加80,推测为茯苓酸的硫化代谢物。

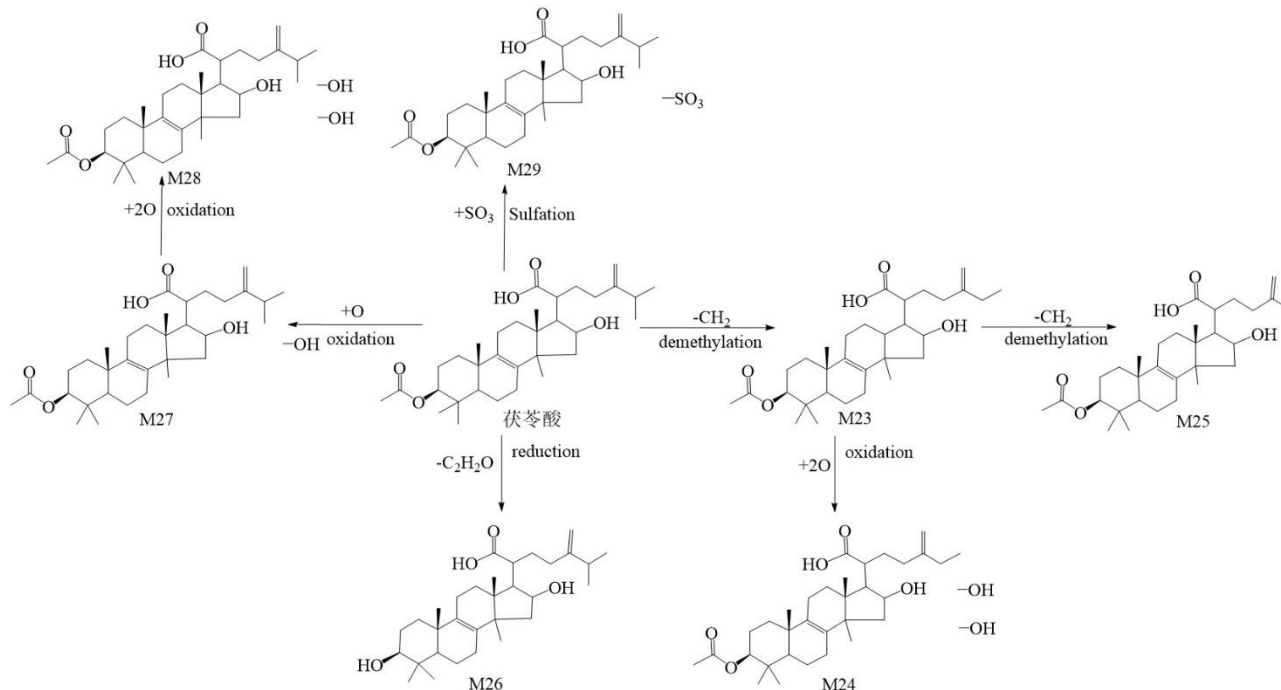


图5 茯苓酸可能的代谢途径

Fig. 5 Possible metabolic pathways of pachymic acid

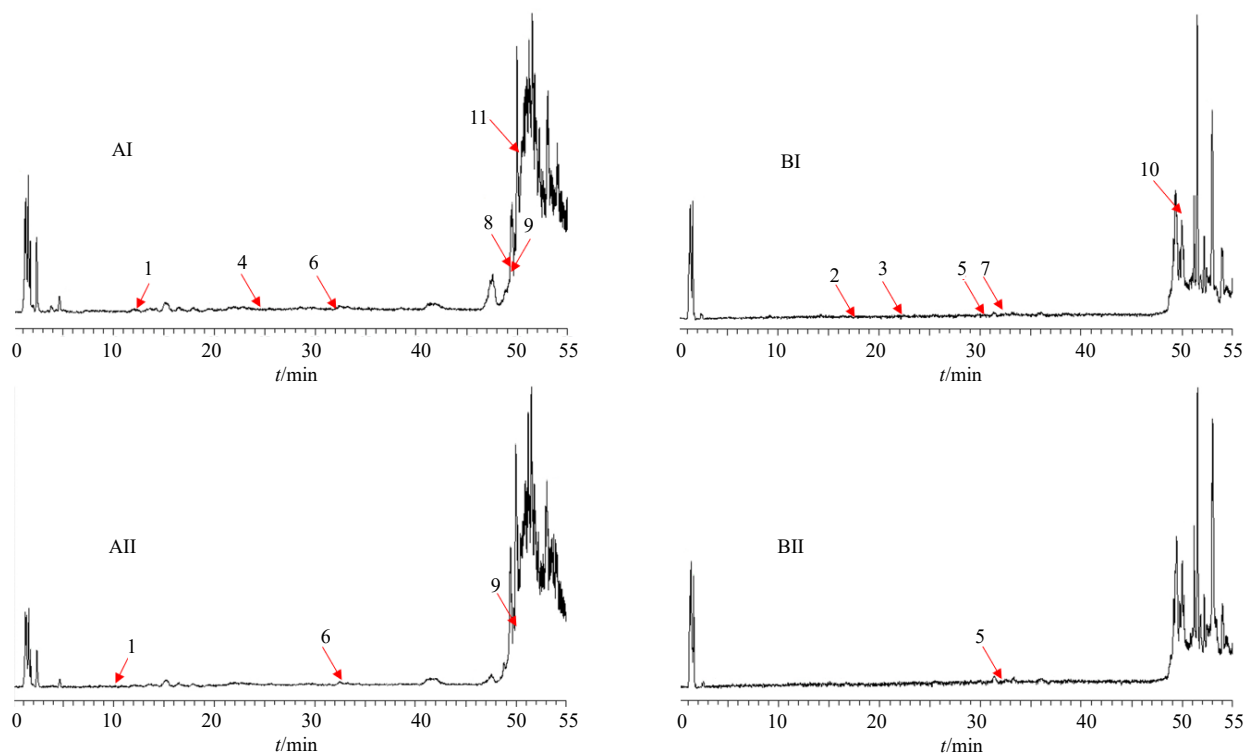
3.4 正常大鼠及抑郁模型大鼠脑组织中开心散成分分析

正常大鼠和 CUMS 抑郁模型大鼠的开心散脑组织样本在正、负离子模式下进行了检测与分析,其 TIC 图见图 6。正常大鼠和抑郁模型大鼠脑组织中鉴定出的开心散原型成分见表 3。与血清成分对比,正常大鼠脑组织中鉴定出 11 种开心散来源成分,抑郁模型大鼠中鉴定出 4 种,其中共有成分为 β-细辛醚、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁ 及远志吡啶 III,结果见图 7-A。进一步定量分析结果,上述 4 种成分在血清中质量浓度显著高于脑组织,而模型给药组中血清浓度(KXS-CUMS-Serum)和脑组织浓度(KXS-CUMS-Brain)均高于正常给药组,且人参皂苷 Rb₁ 在脑组织中的增幅更为明显,具体见图 7-B。与文献报道一致,这些成分均具有一定的血脑屏障透过能力^[29-30]。

4 讨论

本研究采用 UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS 对开心散在正常与 CUMS 抑郁模型大鼠体内的入血及入脑成分进行了系统检识与比较。结果显示,

正常组血清共鉴定出 143 个入血成分(包括 47 个原型成分和 96 个代谢产物),脑组织中检出 11 个入脑成分;而 CUMS 组血清仅鉴定 83 个入血成分(28 个原型成分、55 个代谢产物),脑组织仅检出 4 个入脑成分。通过数据比较分析发现,抑郁模型组检测出的入血及入脑成分均显著少于正常组,推测这些差异可能与抑郁病理状态下大鼠肠道微生态结构改变及部分代谢酶活性变化有关,这些因素共同影响了开心散中部分成分的代谢与吸收过程受阻,最终导致在 CUMS 模型大鼠血液和脑内成分暴露量减少^[31]。由于检测技术和样本前处理方法的局限,本研究对样本的成分解析未能全部涵盖。例如,本研究在血清中检出石菖蒲来源的 β-细辛醚,但未检出其明确代谢产物。现有报道表明,β-细辛醚在本研究在血清中检出石菖蒲来源的 β-细辛醚,但未检出其明确代谢产物。现有报道表明,β-细辛醚在体内主要经 CYP 介导侧链环氧化形成环氧化物,并进一步转化为二醇/酮等氧化产物;二醇类代谢物可进一步代谢以葡萄糖醛酸化为主的 II 相结合



A-正离子模式；B-负离子模式；I-正常给药组大鼠脑组织；II-模型给药组大鼠脑组织。

A-positive ion modes; B-negative ion modes; I- brain tissue of rats in the KXS-C group; II- brain tissue of rats in the KXS-CUMS group.

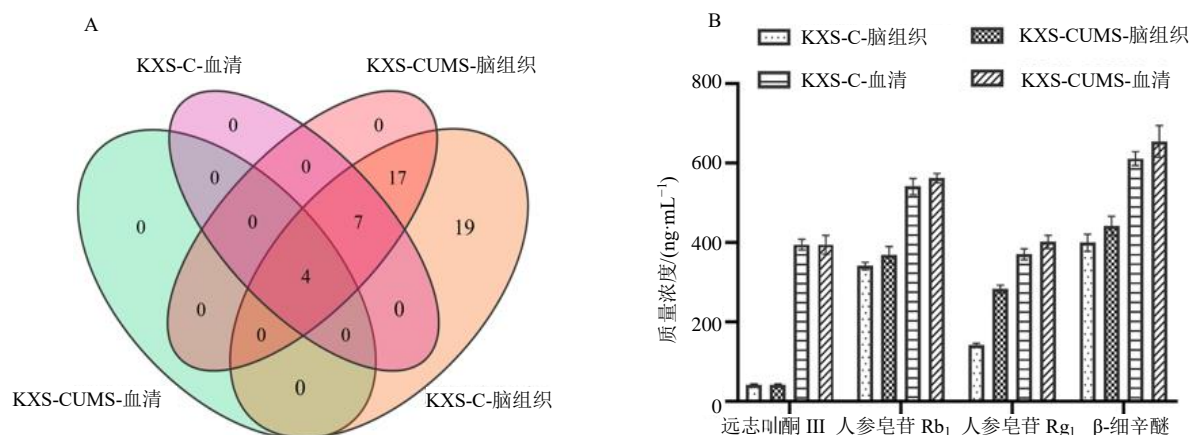
图 6 正常和 CUMS 抑郁模型给药组大鼠脑组织样本的 TIC 图

Fig. 6 TIC of brain tissue samples of KXS-C and KXS-CUMS groups rats

表 3 正常和 CUMS 抑郁模型给药组大鼠脑组织中开心散的成分

Table 3 Components of KXS in brain tissue samples of KXS-C and KXS-CUMS model rats

峰号	名称	<i>t_R</i> /min	分子式	质荷比 (<i>m/z</i>)	误差 ($\times 10^{-6}$)	离子模式	离子碎片	分类	归属 药材	组别
1	远志皂苷*	33.311	C ₃₆ H ₅₆ O ₁₂	679.371 34	2.15	[M-H] ⁻	455.317 63, 425.306 95	苷类	A	KXS-C
2	远志苷 A	24.109	C ₃₁ H ₃₈ O ₁₇	681.205 28	-0.07	[M-H] ⁻	443.119 26, 239.057 66	苷类	A	KXS-C
3	3,6'-二芥子酰基蔗糖*	19.756	C ₃₄ H ₄₂ O ₁₉	753.226 01	1.67	[M-H] ⁻	547.169 02, 529.154 64, 205.051 11	酚酸酯化寡糖	A	KXS-C
4	茯苓酸	49.482	C ₃₃ H ₅₂ O ₅	527.378 22	-1.36	[M-H] ⁻	303.233 58	三萜酸类	C	KXS-C
5	茯苓酸 A	49.093	C ₃₁ H ₄₆ O ₅	498.357 27	1.04	[M+H] ⁺	462.000 63, 419.297 98	三萜酸类	C	KXS-C
6	榄香素	24.210	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	209.117 72	-0.25	[M+H] ⁺	194.094 34, 179.070 92, 151.075 91	苯丙素类	D	KXS-C
7	α -细辛醚*	49.722	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	209.119 28	1.37	[M+H] ⁺	194.094 82, 181.086 81, 168.078 93, 153.055 42	苯丙素类	D	KXS-C
8	人参皂苷 Rb ₁	33.066	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃	785.497 70	0.74	[M+H] ⁺	-	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
9	人参皂苷 Rg ₁ *	31.543	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄	845.492 43	1.59	[M-H] ⁻	799.486 15, 637.439 14, 475.378 11	人参皂苷	B	KXS-C/KXS-CUMS
10	远志卟酮 III*	13.340	C ₂₅ H ₂₈ O ₁₅	569.150 63	0.95	[M+H] ⁺	315.065 12, 272.055 56, 243.078 19	氧杂蒽酮类	A	KXS-C/KXS-CUMS
11	β -细辛醚*	49.213	C ₁₂ H ₁₆ O ₃	209.117 69	2.26	[M+H] ⁺	194.118 64, 181.086 61, 179.071 02, 168.079 35, 153.055 21, 151.076 20	苯丙素类	D	KXS-C/KXS-CUMS



A-韦恩图; B-4种活性成分在正常给药组和模型给药组脑组织和血清中的质量浓度。

A-Venn diagram; B-mass concentrations of four active ingredients in brain tissue and serum of KXS-C and KXS-CUMS groups.

图7 开心散入血成分和入脑成分分析与定量结果

Fig. 7 Analysis and quantification of KXS blood-absorbed and brain-absorbed components

物^[32-33]。由于上述氧化中间体/产物可能存在体内暴露窗口较窄,且结合物极性升高后更倾向于在尿液或胆汁等排泄,因此在血清中未形成稳定、可检出的代谢物信号。

值得关注的是,在抑郁模型大鼠脑组织中鉴定出的4个入脑成分为β-细辛醚、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rb₁和远志吡啶III,入血成分中同样检测出这4种成分,提示它们可能为开心散发挥抗抑郁作用的关键活性成分。已有研究证实,β-细辛醚、人参皂苷 Rg₁和人参皂苷 Rb₁具有抗抑郁的作用。其中,β-细辛醚为石菖蒲的主要小分子活性成分,具有良好的血脑屏障穿透能力,可快速入脑并靶向中枢神经系统,调节神经功能并发挥“引药上行入脑”的使药角色。人参皂苷 Rg₁和人参皂苷 Rb₁作为人参中重要的神经保护活性成分,可能有效维持神经免疫稳态、突触结构与可塑性等发挥“益气扶正”作用^[34-39]。需要指出的是,远志活性成分远志吡啶III在本研究中被鉴定为入脑成分,明确证实其可透过血脑屏障进入抑郁模型大鼠脑组织,但其在抗抑郁相关研究尚未见报道。基于开心散“宁心安神”的传统功效,远志吡啶III有望成为介导这一功效的关键候选分子,其具体抗抑郁药效机制将在后续研究中进一步阐明。

综上所述,本研究采用UPLC-Q-Exactive Orbitrap MS/MS技术,成功检识并比较研究了开心散在正常与抑郁模型大鼠体内的入血及入脑成分,初步明确了开心散在体内的关键活性成分,不仅为其质量标志物的筛选和新药开发提供了科学依据,

也为深入阐释其抗抑郁作用机制奠定了实验基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- Serretti A. Advances in the treatment of depression [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2022, 37(5): 183-184.
- Chao S. Overview of depression [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2024, 42(1): 105-113.
- Agerbo E, Trabjerg B B, Børglum A D, et al. Risk of early-onset depression associated with polygenic liability, parental psychiatric history, and socioeconomic status [J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(4): 387-397.
- Sampogna G, Toni C, Catapano P, et al. New trends in personalized treatment of depression [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2024, 37(1): 3-8.
- 雷舒扬, 王丽颖, 朱爱松. 从“因虚致郁, 因郁化毒, 因毒损心”探讨冠心病伴发抑郁状态的病机及治疗 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(11): 1605-1610.
- 冯彩玲, 邓慧芳, 张六燕, 等. 疏肝护心汤联合氟哌噻吨美利曲辛治疗冠心病术后伴焦虑抑郁的疗效分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(7): 1615-1620.
- 乔怡倩. 慢性应激对肠道屏障及结肠癌肝转移的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023.
- Terao I, Tsuge T, Endo K, et al. Comparative efficacy, tolerability and acceptability of intravenous racemic ketamine with intranasal esketamine, aripiprazole and lithium as augmentative treatments for treatment-resistant unipolar depression: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2024, 346: 49-56.
- 姚莉, 高可平. 清心疏肝方联合子午流注针法治疗脑

- 卒中后肝气郁结型抑郁的效果 [J]. 河南医学研究, 2024, 33(1): 156-159.
- [10] Zhuang W, Liu S L, Xi S Y, *et al.* Traditional Chinese medicine decoctions and Chinese patent medicines for the treatment of depression: Efficacies and mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116272.
- [11] Qu W, Liu S, Zhang W J, *et al.* Impact of traditional Chinese medicine treatment on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviors: Intestinal microbiota and gut microbiome function [J]. *Food Funct*, 2019, 10(9): 5886-5897.
- [12] Sun C Y, Gao M Z, Qiao M Q. Research progress of traditional Chinese medicine compound “Xiaochaihu Decoction” in the treatment of depression [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114249.
- [13] Zhao W D, Ji C, Zheng J, *et al.* Effects of Xiaoyao San on exercise capacity and liver mitochondrial metabolomics in rat depression model [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(1): 132-142.
- [14] 国家中医药管理局. 国家中医药管理局关于发布《古代经典名方目录 (第一批)》的通知 [EB/OL]. (2018-04-13) [2019-05-20]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/content_5429153.htm.
- [15] 孙永康, 孙田焯, 李明远, 等. 开心散现代药理作用及作用机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(4): 650-654.
- [16] 易腾达, 李玉丽, 牛林强, 等. 经典名方开心散及类方的古代文献考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5): 8-15.
- [17] B Shekhawat P, B Pokharkar V. Understanding peroral absorption: Regulatory aspects and contemporary approaches to tackling solubility and permeability hurdles [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(3): 260-280.
- [18] 刘文静. 应用超高效液相色谱串联质谱法分析清热凉血方的成分 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [19] 马聪玉, 生宁, 李元元, 等. 中药成分质谱分析新技术和新策略进展 [J]. 质谱学报, 2021, 42(5): 709-717.
- [20] 易可可, 谢洁, 龚晓云, 等. 液相色谱-串联质谱应用研究进展 [J]. 计量科学与技术, 2021, 65(2): 7-15.
- [21] Kumar A, Saini G, Nair A, *et al.* UPLC: A preeminent technique in pharmaceutical analysis [J]. *Acta Pol Pharm*, 2012, 69(3): 371-380.
- [22] 杨青, 田冶, 江志钦, 等. 液质联用技术在抗生素分析中的应用 [J]. 中国药物评价, 2022, 39(2): 113-118.
- [23] 熊陈思慧, 定天明, 刘杰, 等. 超高效液相色谱-线性离子阱/静电场轨道阱高分辨质谱法快速检测化妆品中 22 种功效成分 [J]. 色谱, 2022, 40(9): 817-824.
- [24] 张定堃, 林俊芝, 秦春风, 等. 微粉化对穿心莲内酯粉体学性质和溶出度的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2014, 45(4): 325-329.
- [25] Chen J J, Li T, Huang D H, *et al.* Integrating UHPLC-MS/MS quantitative analysis and exogenous purine supplementation to elucidate the antidepressant mechanism of Chaigui Granules by regulating purine metabolism [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(12): 1562-1576.
- [26] Wen J X, Yang Y, Hao J J. *Acori Tatarinowii Rhizoma*: A comprehensive review of its chemical composition, pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1090526.
- [27] Zhao X, Cui Y L, Wu P, *et al.* *Polygalae Radix*: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology, and pharmacokinetics [J]. *Fitoterapia*, 2020, 147: 104759.
- [28] Liu X L, Zhong C, Xie J, *et al.* Geographical region traceability of *Poria cocos* and correlation between environmental factors and biomarkers based on a metabolomic approach [J]. *Food Chem*, 2023, 417: 135817.
- [29] 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.
- [30] 杨璇, 李俊莹, 单晓晓, 等. 开心散化学成分、药理作用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(8): 2077-2085.
- [31] Wang H Q, Zheng R F, Ai Q D, *et al.* Ginsenoside Rg₁ alleviates chronic stress-induced depression in rats by targeting Cx43-YAP axis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2025, 46(7): 1877-1891.
- [32] Hermes L, Römermann J, Cramer B, *et al.* Phase II metabolism of asarone isomers *in vitro* and in humans using HPLC-MS/MS and HPLC-QTOF/MS [J]. *Foods*, 2021, 10(9): 2032.
- [33] Zhao G D, Ma Y F, Wang X, *et al.* Configurational alteration results in change in hepatotoxicity of asarone [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(1): 884-894.
- [34] Dong H Y, Gao Z Y, Rong H, *et al.* β -Asarone reverses chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and promotes hippocampal neurogenesis in rats [J]. *Molecules*, 2014, 19(5): 5634-5649.
- [35] Wang Z F, Huang P G, Wang N B, *et al.* β -Asarone inhibits autophagy by activating the PI3K/Akt/mTOR pathway in

- a rat model of depression in Parkinson's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 465: 114966.
- [36] Yu S Q, Yin Z, Ling M, *et al.* Ginsenoside Rg₁ enriches gut microbial indole-3-acetic acid to alleviate depression-like behavior in mice via oxytocin signaling [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156186.
- [37] Jia K K, Pan S M, Wu W Y, *et al.* Ginsenoside Rg₁ exerts antidepressant effect by regulating hepatic kynurenine metabolism through promoting the interaction between HNF4 α and PGC1 α [J]. *J Ginseng Res*, 2025, 49(2): 179-188.
- [38] Li C F, Zhang Q P, Cheng J, *et al.* Role of ginsenoside Rb₁ in attenuating depression-like symptoms through astrocytic and microglial complement C3 pathway [J]. *Metab Brain Dis*, 2024, 39(6): 1039-1050.
- [39] Wang G L, An T Y, Lei C, *et al.* Antidepressant-like effect of ginsenoside Rb₁ on potentiating synaptic plasticity via the miR-134-mediated BDNF signaling pathway in a mouse model of chronic stress-induced depression [J]. *J Ginseng Res*, 2022, 46(3): 376-386.

[责任编辑 王文倩]