

交泰丸作用机制及临床应用的最新进展

王怡博¹, 关睿骞^{1,2}, 潘立民^{1,3*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院推拿科, 黑龙江 哈尔滨

³黑龙江中医药大学附属第一医院门诊部, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年7月12日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月20日

摘要

交泰丸最初是一个治疗失眠、怔忡的丸方, 随着现代药理和临床应用的不断研究, 交泰丸的作用机制和适用范围不断发展。近两年, 从肠道菌群、炎症等方面, 对交泰丸、失眠、糖尿病等的研究取得了新的进展。本文结合最新进展, 通过系统整理近年有关交泰丸的相关文献资料, 从化学组成、药理作用、临床应用和医理创新等方面阐述交泰丸的研究进展, 为交泰丸的临床应用和实验研究提供参考。

关键词

交泰丸, 化学组成, 药理作用, 临床应用, 医理创新, 肠道菌群

The Latest Progress in Action Mechanism and Clinical Application of Jiaotai Pill

Yibo Wang¹, Ruiqian Guan^{1,2}, Limin Pan^{1,3*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Massage, Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³Outpatient Department of The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jul. 12th, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 20th, 2024

Abstract

Jiaotai Pill was originally a pill prescription for the treatment of insomnia and palpitation, but

*通讯作者。

with the continuous study of modern pharmacology and clinical application, the action mechanism and scope of application of Jiaotai Pill are constantly developing. In the past two years, significant progress has been made in the research of Jiaotai pills, insomnia, diabetes, and other related areas such as intestinal flora and inflammation. This paper systematically collates recent literature on Jiaotai pill and expounds on its research progress in terms of chemical composition, pharmacological action, clinical application, and medical innovation. The aim is to provide a reference for the clinical application and experimental research of Jiaotai pill based on the latest advancements.

Keywords

Jiaotai Pill, Chemical Composition, Pharmacological Action, Clinical Application, Medical Innovation, Intestinal Flora

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

交泰丸来源于明代韩懋的著作《韩氏医通》：“黄连为君，佐官桂少许，煎百沸”，为汤剂。后清代王士雄在《四科简要方·安神》确定其方名、剂型、配伍比例，并且明确其证机、主症，“生川连五钱，肉桂心五分，研细，白蜜丸，空心淡盐汤下，治心肾不交，怔忡无寐，名交泰丸”。黄连量大，苦寒清降心火；肉桂量小，辛热温升肾水、引火归元，比例为 10:1。交泰即乾坤二气相交，象征天地、阴阳交合[1]，交泰丸寒热并用交通心肾，以使水火相济、阴阳交合，故名交泰。临床常用于治疗失眠、抑郁症、糖尿病等病症。本文系统整理近年相关文献，进一步挖掘其药理作用、临床应用等最新研究进展。

2. 化学组成研究

交泰丸由黄连、肉桂两味药物组成，配伍比例为 10:1。研究表明，黄连中已发现 175 种化学成分，主要成分为生物碱类，包括小檗碱、黄连碱、药根碱、非洲防己碱、巴马亭等，除此外还有黄酮类、苯丙素类、挥发油类、氨基酸、糖苷类、有机酸等成分[2] [3]；肉桂主要含有肉桂醛、肉桂酸、肉桂多酚等成分[4]。

3. 药效差异性

3.1. 配伍比例差异

南晓强等通过临床观察，对比不同配伍比例下交泰丸的作用差异，发现黄连肉桂的比例为 2:1 时，交泰丸降糖以及改善口渴作用更明显，10:1 时，对失眠、心烦作用更佳[5]，但袁琳等通过实验对比发现黄连肉桂 10:1 时，降糖效果最好[6]。另有研究发现，交泰丸加减方合用苯二氮卓类药物治疗失眠时，比例为 6:1 组的有效率最高[7]。

3.2. 生物利用度差异

研究发现，与用小檗碱单体相比，交泰丸以水提液的方式给药，小檗碱的生物利用度更高[8]。另有研究发现，自微乳能提高交泰丸中小檗碱、药根碱、黄连碱、巴马汀 4 种生物碱在大鼠体内的吸收率，

提高其生物利用度[9]。

3.3. 炮制差异

交泰丸使用的是生黄连，不同的炮制方法会使黄连成分发生变化。生姜制黄连可使小檗碱、药根碱与黄连碱的含量增加。酒制黄连生物碱的总含量有小幅度增加，小檗碱含量增加较多。醋制黄连生物碱的总含量最高。吴茱萸制黄连的小檗碱、巴马汀、黄连碱含量都有不同程度的减少[2]。

3.4. 地域差异

不同地域产的黄连成分也有差异。四川产区味连的生物碱、酚酸类的含量均较高[10]，四川峨眉产的云连中，没有检测到表小檗碱和药根碱[11]。重庆产区与湖北产区味连的成分含量接近，都表现为酚类成分含量较高[10]。安徽产区宣黄连的生物碱含量最高，接近味连，高于云连和雅连[12]。

4. 单味药作用机制

药理研究表明，黄连有降糖、抗肿瘤、抗菌、抗炎、调节心脑血管系统和抗氧化等作用[3]。黄连降糖的主要机制有抑制肝脏葡萄糖释放，并通过增加葡萄糖清除率、抑制肝脏葡萄糖释放和抑制肝脏糖异生来改善 HepG2 细胞(人肝癌细胞)的葡萄糖耐量，并且通过调控 LKB1/AMPK/TORC2 信号通路抑制肝脏糖异生[13]。另有研究发现，黄连中小檗碱通过促进葡萄糖激酶表达抵抗、提高胰岛素 PI3K 蛋白和受体底物-1 的表达，从而降低血糖[14]。抗肝癌作用的主要机制可能是增加 Bcl-2 相关蛋白的表达和多聚 ADP 核糖聚合酶的裂解，减少 Bcl-2 的表达和激活半胱天冬酶，以及增加细胞内活性氧的产生，继而抑制肝癌细胞异常增殖、分化，促进细胞凋亡[15]，并可能通过 miR-145/MMP16 轴来抑制肿瘤的转移[16]。黄连能显著抑制病原菌生长，促进有益菌的生长[17] [18]。抗菌和抗病毒的主要成分为生物碱类，其机制是通过 NMDAR1/Nox3 途径，抑制线粒体活性氧的产生[19]。黄连对脑缺血有保护作用，主要的物质基础是小檗碱，机制是通过 LR4/p38MAPK [20]、SIRT1 [21]、CNPY2 [22]、NLRP3 [23]等信号通路，影响凋亡相关基因，减少 Bax 的表达，增加 Bcl-2 的表达[20]-[23]，从而实现对脑缺血神经的保护。

肉桂有抗肿瘤、抗炎、降血糖、抗抑郁、调节肠道菌群、降脂、降尿酸、抗氧化等作用。肉桂抗肿瘤主要是通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤细胞上皮间质和干扰肿瘤细胞周期转化实现的[24]。抗炎机制是对环氧化酶、炎症细胞因子、免疫细胞(T/B)、PEG 类、NO 水平的调节和 NF- κ B、MAPK、JAK/STAT、PINK1/Parkin [25]等相关信号通路的影响[26]。肉桂降血糖的机制主要是通过抑制 SGLT1、PLC、GLUT2、PKC 和 SGK1 等关键基因的表达[27]和激活 DPP-4 和 GLP-1 蛋白[28]。肉桂抗抑郁的机制主要是调节 NF- κ B、逆行内源性大麻素、色氨酸通道的炎症介质等信号通路[29]。肉桂中的肉桂酸和肉桂醛可以调节肠道菌群失调[30] [31]。

5. 成方作用机制

5.1. 镇静催眠

5.1.1. 神经递质

交泰丸可以通过增加大鼠下丘脑 γ -氨基丁酸 GABA 受体、GABAA 受体 $\alpha 1$ 亚型受体 mRNA 的表达来改善睡眠[32] [33]。同时交泰丸可以通过抑制谷氨酸 Glu [34]、 γ -氨基丁酸转运体 3 (GAT3)、 γ -氨基丁酸转运体 1 (GAT1)、 γ -氨基丁酸转运体(GABA-T)、OrexinA [35]等促觉醒相关物质来改善睡眠[36]。交泰丸可以上调失眠大鼠血液中 5-羟色胺受体(5-HT1A)mRNA 的表达[33]，提高 5-HT 的水平，并且能回调血小板中的 5-HT 和其代谢产物 5-HIAA 的含量[37]。另有研究指出，交泰丸可以通过调节神经生长因子水

平和有机阳离子转运蛋白来改善睡眠[38] [39]。

5.1.2. 调节 HPA 轴的平衡

赵俊云等发现交泰丸能使 HPA 活跃度下降, 其机制可能是通过降低促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)、促肾上腺皮质激素(ATCH)、皮质醇(CORT)的含量[40], 或者是调节肠道菌群实现的[41]。其中黄连抑制 HPA 轴功能、肉桂兴奋 HPA 轴[42]。

5.1.3. 调节生物钟

交泰丸可能通过增加慢波睡眠 1 期, 同时上调 Cry1 和 Cry2 基因表达[43], 进而上调肠道生物钟隐花色素蛋白 CRY1、CRY2, 来改善生物钟紊乱[44]。肖迪等研究发现, 交泰丸能使生物钟调节基因 Clock、Bam1l 的表达下降, 进而达到治疗失眠的目的[45]。

5.1.4. 信号通路和炎症因子

黄文雅发现交泰丸可以通过抑制 NF- κ B 和 cAMP/PKA 炎症信号通路, 减少炎症因子的产生[44]。另有研究发现, 交泰丸可以使大鼠血清全身炎症相关因子中的 TNF、IL-6、hs-CRP、IL-1 β 水平明显下降, 从而调节失眠[43] [46] [47]。

5.1.5. 调节肠道菌群

有人将肠道菌群的丰富度作为诊断睡眠障碍的标准之一[48]。肠道菌群可能通过影响 HPA 轴的平衡[41]; 调节生物钟[49] [50]; 通过调节神经递质 GABA 从而兴奋迷走神经[51]来影响睡眠; 并通过脑肠轴降低机体(特别是脑组织)炎症水平来缓解失眠[52]-[54]。

5.2. 抗抑郁

戴国梁等发现, 交泰丸可能通过影响 Cers1、Ppp2r2b、Ndufv3 等蛋白水平, 调控 AMPK 信号通路、鞘脂信号通路及多巴胺能突触, 从而发挥抗抑郁作用[55]。该小组也发现, 交泰丸可能通过上调小鼠海马 SIRT1 表达, 从而发挥抗炎和抗氧化应激作用来改善小鼠的抑郁行为[56]。雒明池等发现交泰丸可以通过调节 NO-cGMP 信号通路[57]和抑制 cAMP-CREB-BDNF 信号通路激活来达到抗抑郁作用[58]。

王月儿等发现交泰丸可能通过调控 IL-17 信号通路、HIF-1 信号通路、Toll 样受体信号通路和 PI3K-Akt 信号通路等, 来发挥抗抑郁的作用[59]。同时发现交泰丸可能通过改善菌群结构, 降低致病菌的丰度, 提高有益菌的丰度, 发挥抗抑郁作用[59], 其机制可能与交泰丸通过菌肠脑轴来增加抑郁症患者的 5-HT 与 BDNF 水平实现[60] [61]。

5.3. 调节血糖血脂

Su 等发现交泰丸可以改善大鼠炎症水平进而改善血糖[62], 有研究认为其机制可能是调节肠道中昼夜节律蛋白和 occludin 蛋白的表达, 并能改善胰岛素抵抗[63]。胰岛素抵抗是将 T2DM 和 NAFLD 紧密联结在一起的纽带, 其可能为 T2DM 合并 NAFLD 的共同发病机制[64]。Chen 等[65]发现加味交泰丸可以改善胰岛素抵抗和保护胰岛 B 细胞功能, Huang 等发现其改善胰岛素抵抗的机制可能通过调节生物钟蛋白实现[66]。许啸虎等发现交泰丸可以通过降低氧化应激来改善糖尿病[67]。袁琳等发现交泰丸降糖机制与激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)及葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)的表达增加有关[6]。

唐悦恒等发现交泰丸可能通过增加脂肪氧化和减少脂肪合成, 来减少胰岛 B 细胞内的脂肪沉积[68]。杜月茹等发现, 交泰丸降低血脂, 可以通过激活 AMPK 通路, 使乙酰辅酶 A 羧化酶失活[69]。

LIU 等发现交泰丸可以通过增加微生物多样性、恢复肠道微生物平衡, 进而改善代谢途径和与二型

糖尿病相关的脂质代谢[70]。

5.4. 调节肠道菌群

交泰丸对肠道菌群的影响主要是重塑细菌的昼夜节律、增强益生菌和减少炎症细菌等。交泰丸降低了厚壁菌门、蓝细菌门、去铁菌门和放线菌门的相对丰度，提高了变形菌门、疣微菌门和脱硫菌门的相对丰度[52]。王月儿等发现交泰丸可以提高肠道拟杆菌、毛螺菌科和阿克曼氏菌的丰度，而降低瘤胃菌科的丰度[59]。另有研究发现，交泰丸可以使放线菌、变形菌和拟杆菌门的相对丰度增加，而厚壁菌门的相对丰度减少[70]。

5.5. 其他

王啸南等发现交泰丸可以通过抑制 RhoA/ROCK2 信号通路，来改善肥胖小鼠大脑皮质中的血脑屏障和紧密连接结构的功能[71]。樊博雅等发现交泰丸可以通过调节心肌组织钙信号与 cAMP 通路，进而改善快速型心律失常[72]。陈金红等发现交泰丸可以通过调控交感神经系统与肾素 - 血管紧张素系统干预心律失常[73]。区浩松等发现，交泰丸可以通过调控细胞增殖、自噬等，进而发挥抗衰老与抗细胞氧化的作用[74]。

6. 临床应用

6.1. 失眠

失眠指因频繁而持续的入睡困难和(或)睡眠维持困难，导致对睡眠感不满意的睡眠障碍。中医认为失眠总属阳盛阴衰，导致阴阳失交。现代医学认为 GABA 是中枢神经系统重要的一种抑制性神经递质，Glu 是中枢神经系统重要的一种兴奋性神经递质，GABA 促睡眠属于阴，Glu 促觉醒属于阳，在一定条件下两者可相互转化，所以 GABA 与 Glu 两者间的关系类似阴阳[36]。

王士雄在《四科简要方·安神》云“生川连五钱，肉桂心五分，研细，白蜜丸，空心淡盐汤下，治心肾不交，怔忡无寐，名交泰丸”。明确提出了交泰丸的适应症之一就是失眠。

曾雪爱等发现交泰丸可明显改善心肾不交型失眠大鼠的睡眠质量，主要表现为非快速眼动睡眠总量和快速眼动睡眠总量睡眠增加，长时程非快速眼动睡眠总量睡眠增加，非快速眼动睡眠总量睡眠与觉醒之间的转换次数减少[75]。曾聪聪等观察交泰丸对围绝经期失眠属心肾不交证的治疗效果，对照组给予安慰剂治疗，观察组给予交泰丸颗粒剂治疗。结果显示，观察组的匹兹堡睡眠质量指数、中医证候积分、改良 Kupperman 量表评分均比治疗前明显降低，血清褪黑素、腺苷增加水平明显高于对照组，表明交泰丸治疗围绝经期心肾不交型失眠的效果良好，可明显改善临床症状，并提高血清褪黑素、腺苷含量[76]。朱佳怡等研究桂枝甘草龙骨牡蛎汤合交泰丸加减方治疗围绝经期心肾不交型失眠的临床疗效。对照组予艾司唑仑，治疗组予艾司唑仑加用桂枝甘草龙骨牡蛎汤合交泰丸加减方。结果表明合方明显改善围绝经期失眠患者的失眠情况，并改善围绝经期伴随的心情烦躁、烘热汗出等症状[77]。

6.2. 抑郁症

抑郁症是一种具有严重危害性的精神类疾病，其特征是长期的情绪低落，兴趣或快乐减少。研究发现，全世界约有 5% 的成年人患有抑郁症[78]；抑郁症的病理机制较为复杂，当前还未充分认识。中医认为“心藏神，肾藏志”，心与肾在协调精神、情志、意识等方面关系密切，心气虚则悲，肾在志为恐，悲则气消，恐则气下[79]。肾阳虚证与抑郁症症状相似，研究证实肾阳虚是抑郁症发病的重要原因[80]。

于春泉等用交泰丸联合盐酸氟西汀治疗心肾不交型抑郁症，将 80 例轻中度抑郁症患者，随机分成盐

酸氟西汀对照组和交泰丸合用盐酸氟西汀治疗组,其中对照组 40 例,治疗组 40 例。结果表明交泰丸合用盐酸氟西汀可以改善抑郁状态,并能增强盐酸氟西汀的远期疗效[81]。

张君如等研究交泰丸加味联合盐酸舍曲林对缺血性卒中后抑郁属心肾不交证的疗效。将卒中后抑郁的患者随机分为两组,各 36 人。对照组用盐酸舍曲林,试验组在对照组基础上加用交泰丸。结果显示,试验组在 HAMD-24、SDS 评分、中医证候等方面的改善程度都优于对照组,不良反应的发生率也低于对照组。表明二者合用既增强了疗效,又减少了头晕、头痛等不良反应的发生[82]。

6.3. 糖尿病、脂肪肝

《河间六书》曰:“故治消渴者,补肾水阴寒之虚,而泻心火阳热之实”,《医方考》曰:“消渴,无水也……火炎则水干。”表明了交泰丸可以用于治疗糖尿病。

聂可馨等使用磁共振氢谱研究交泰丸对于二型糖尿病伴有非酒精性脂肪肝的治疗效果。对照组给予西医基础治疗,观察组同时加用交泰丸治疗。结果显示,观察组糖化血红蛋白、空腹胰岛素、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、低密度脂蛋白胆固醇、血清胆固醇、TG 和肝脏 TG 的含量均明显下降。表明交泰丸可以改善该类患者胰岛素抵抗,并改善肝脏脂肪沉积,调节糖脂水平[83]。赵一璟等使用交泰丸治疗二型糖尿病伴失眠患者,治疗组予交泰丸治疗,对照组给予艾司唑仑治疗。结果显示,治疗组匹兹堡睡眠质量指数量表评分、血清 5-羟色胺、中医证候积分、空腹及餐后 2 h 血糖水平改善均明显高于对照组。表明交泰丸对二型糖尿病伴失眠患者具有良好的疗效,并能提升患者血清中 5-HT 水平,降低血糖水平[84]。曹雯等观察交泰丸联合降糖康复操对湿热困脾型二型糖尿病患者的胰岛 β 细胞功能和血脂联素的影响,结果表明其有效提高胰岛 β 细胞功能,降低患者血糖水平,改善了相关症状,且疗效高于西药降糖、降脂方案[85]。

6.4. 其他疾病

交泰丸近年来还被用于治疗癔闭、心律失常、口疮、肠易激综合征、神经衰弱等疾病,均取得了良好的效果,拓展了交泰丸的使用范围。

7. 总结与展望

交泰丸是临床经典名方,虽然为精炼小方,但应用前景广泛。交泰丸传统多用于失眠的治疗,近年来,新的作用机制、中医理论的研究,极大地丰富了其临床应用。交泰丸属于中医八大治法里面的和法,寒温并用,阴阳并治,泻南补北,交通心肾,达到相辅相成的治疗作用。历代医家多从“心肾不交”的理论分析交泰丸组方特点,黄连苦寒清泻心火,肉桂辛热温助肾阳,实现心肾相交。唐静等基于“少火生气”理论,探讨交泰丸的组方思想,认为肉桂属大辛大热之品,若单用肉桂,则其气厚使热而散气。交泰丸中配黄连,以折肉桂过辛过热之火势,使其可以徐徐燃之,从而使壮火变为少火,以防壮火食气,耗损阴津阳气[83],为临床对交泰丸的使用提供了新的思路。

近几年,基于肠道菌群研究交泰丸对失眠、糖尿病等系统的作用受到越来越多的重视。现已发现其可以通过影响多种已知或未知途径进而影响相关疾病,其可以改善菌群结构,通过影响 HPA 轴的平衡、调节生物钟、通过调节神经递质、降低机体炎症水平来缓解失眠;通过增加 5-HT 与 BDNF 水平实现抗抑郁;改善代谢途径和与二型糖尿病相关的脂质代谢等等,但对其相关机制的临床试验、药理研究仍然较少,非常值得进一步研究。失眠与抑郁同属精神系统疾病,通过系统的总结研究发现,交泰丸治疗失眠和抑郁有几个相似的通路(cAMP、Toll 信号通路,肠道菌群等),其机制的同异有待进一步研究。当前对于交泰丸的研究,无论是基础实验研究还是临床观察,在失眠、糖尿病方面研究较多,但是对糖尿病

的研究近几年较为缺少,对于其他精神疾病、心脑血管疾病、糖尿病并发症等还缺乏研究。在基础实验方面,对于交泰丸与其他药物合用时的机制和最佳配伍比例研究较少,对黄连和肉桂的最佳配伍比例还尚未统一;在临床观察方面,尚未形成大量的临床数据,进行系统研究。因此,还需要进一步研究交泰丸的作用机制,丰富临床数据,为交泰丸在临床中更准确的应用提供科学支持。

致 谢

感谢黑龙江省重点研发计划、黑龙江省中医药科研项目对文章的支持;感谢关睿睿老师、潘立民老师对文章提供的帮助。

基金项目

黑龙江省重点研发计划(GZ21C001); 黑龙江省中医药科研项目(ZYW2022-128)。

参考文献

- [1] 张乾元. 交泰的易学美学观念[J]. 艺术学界, 2016(2): 64-78.
- [2] 蒋丽施, 李潇斐, 罗曦, 等. 黄连的研究进展及其质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(8): 97-109.
- [3] Wang, A.-Q., Yuan, Q.-J., Guo, N., et al. (2021) Research Progress on Medicinal Resources of Coptis and Its Isoquinoline Alkaloids. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **46**, 3504-3513.
- [4] 廖正根, 温佳豪, 徐希强, 等. 肉桂挥发油化学成分及其体外抗菌、抗氧化、抗肿瘤生物活性研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(1): 69-76.
- [5] 南晓强, 李娟娥, 姜小帆, 等. 交泰丸治疗 2 型糖尿病合并失眠的疗效观察[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(2): 43-46.
- [6] 袁琳, 李慧姣, 胡娜, 等. 交泰丸不同配比组方降糖作用及相关机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 130-137.
- [7] 王群, 孙世光. 交泰丸治疗失眠网络 Meta 分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5): 560-566.
- [8] 杨欣怡, 戴国梁, 陈闪闪, 等. 交泰丸水提液中小檗碱及其单体在大鼠体内药动学比较[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3275-3278.
- [9] 白丹妮, 魏喜红, 沈梦婷, 等. 交泰丸自微乳在失眠模型大鼠体内的药动学研究[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(21): 1614-1620+1626.
- [10] 彭平, 解素花, 彭平安, 等. 基于 UPLC-PDA 生物碱指标性成分含量和特征图谱的不同产区黄连(味连)整体质量表征研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(10): 2201-2212.
- [11] 吴佳, 匡艳辉. 雅连和云连中生物碱的含量测定[J]. 中国现代中药, 2019, 21(4): 464-467.
- [12] 王安琪, 李西文, 袁庆军, 等. “失传”中药材宣黄连的分子鉴定与生物碱含量分析[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(14): 3514-3521.
- [13] Gupta, M., Rumman, M., et al. (2023) Berberine Ameliorates Glucocorticoid-Induced Hyperglycemia: An *in Vitro* and *in Vivo* Study. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **397**, 1647-1658.
- [14] 苏成福, 龚曼, 王蕾, 等. 黄连素对 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型葡萄糖激酶的影响[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(9): 1260-1262.
- [15] Kim, S.Y., Park, C., Kim, M.Y., Ji, S.Y., Hwangbo, H., Lee, H., et al. (2021) ROS-Mediated Anti-Tumor Effect of Coptidis Rhizoma against Human Hepatocellular Carcinoma Hep3B Cells and Xenografts. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 4797. <https://doi.org/10.3390/ijms22094797>
- [16] Li, J., Zhang, S., Wu, L., Pei, M. and Jiang, Y. (2021) Berberine Inhibited Metastasis through miR-145/Mmp16 Axis *in Vitro*. *Journal of Ovarian Research*, **14**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00752-2>
- [17] Lyu, Y., Lin, L., Xie, Y., Li, D., Xiao, M., Zhang, Y., et al. (2021) Blood-Glucose-Lowering Effect of Coptidis Rhizoma Extracts from Different Origins via Gut Microbiota Modulation in *db/db* Mice. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 684858. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.684358>
- [18] Yang, Y., Lu, W., Zhang, X. and Wu, C. (2022) Gut Fungi Differentially Response to the Antipyretic (Heat-Clearing) and Diaphoretic (Exterior-Releasing) Traditional Chinese Medicines in *Coptis chinensis*-Conditioned Gut Microbiota.

Frontiers in Pharmacology, **13**, Article 1032919. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1032919>

- [19] Zhuang, W., Li, T., Wang, C., Shi, X., Li, Y., Zhang, S., *et al.* (2018) Berberine Exerts Antioxidant Effects via Protection of Spiral Ganglion Cells against Cytomegalovirus-Induced Apoptosis. *Free Radical Biology and Medicine*, **121**, 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.575>
- [20] 冯慧聪, 高娜娜, 宋小峰. 小檗碱调控 TLR4/p38MAPK 通路促进脑缺血再灌注大鼠神经功能恢复[J]. 锦州医科大学学报, 2024, 45(3): 19-24.
- [21] 王博, 孙亚男, 王继燕, 等. 小檗碱通过激活 SIRT1 通路减轻脑缺血再灌注大鼠炎症及凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 847-852.
- [22] 刘冲. 小檗碱通过 CNPY2 途径减轻脑缺血再灌注损伤的机制研究[M]. 天津: 天津市第四中心医院, 2022.
- [23] 黄静. 四氢小檗碱对脑缺血再灌注 NLRP3 炎症信号通路的干预及保护作用研究[M]. 海口: 海南医学院, 2020.
- [24] 杨宏丽, 冯利. 肉桂醛和肉桂提取液抗肿瘤作用及其分子调控机制的研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(13): 104-107.
- [25] 洪恺祺, 陈丽, 朱镇华, 等. 肉桂醛通过 PINK1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬促进糖尿病大鼠创面愈合机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(16): 134-143.
- [26] 沈梦婷, 白丹妮, 王庆伟, 等. 肉桂及其活性成分抗炎作用机制的研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(10): 3218-3225.
- [27] 刘瑶瑶. 肉桂调节血糖稳态的物质基础及其作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 湛江: 广东海洋大学, 2022.
- [28] 顾嘉琪, 覃骊兰, 苏榕, 等. 肉桂对糖尿病大鼠肠促胰素效应的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12): 104-111.
- [29] 马天宇, 平洋, 沈梦婷, 等. 基于网络药理学和实验验证探讨肉桂抗抑郁的作用机制[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(13): 1775-1784.
- [30] Qi, L., Mao, H., Lu, X., Shi, T. and Wang, J. (2021) Cinnamaldehyde Promotes the Intestinal Barrier Functions and Reshapes Gut Microbiome in Early Weaned Rats. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article 748503. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.748503>
- [31] Soyeon, H., Hyun, C.K., Hye, P.J., *et al.* (2021) Cinnamic Acid Suppresses Bone Loss via Induction of Osteoblast Differentiation with Alteration of Gut Microbiota. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, **101**, 108900. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108900>
- [32] 张瑜, 唐娜娜, 王秀峰, 等. 交泰丸对睡眠剥夺大鼠下丘脑 GABA 受体基因表达的影响[J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(11): 1867-1870.
- [33] 韩洪翠, 张艳玲, 路芳, 等. 基于分子对接结合靶标 mRNA 表达的交泰丸镇静催眠药效物质及机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(3): 57-62.
- [34] 龚梦鹃, 岳贺, 周祥羽, 等. 基于尿液代谢组学的交泰丸治疗失眠的作用研究[J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 654-658.
- [35] 全世建, 李倩, 黑赏艳. 交泰丸对睡眠剥夺大鼠血脑屏障 P 糖蛋白及下丘脑 OrexinA 的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2015, 26(6): 747-751.
- [36] 王秀峰, 唐娜娜, 张瑜, 等. 基于阴阳寤寐学说的交泰丸调节失眠大鼠 GABA 信号通路的药理作用机制研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(11): 1861-1866+70.
- [37] 黄运芳, 毕欣宁, 郑伟, 等. 交泰丸对心肾不交型失眠大鼠中枢及外周神经递质的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(9): 2172-2179.
- [38] 岳贺, 周祥羽, 李春苑, 等. 交泰丸干预对氯苯丙氨酸致大鼠失眠的代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3451-3456.
- [39] Li, Z., Ma, P., Huang, Y., Zhang, Z., Zheng, W., Chen, J., *et al.* (2021) Jiaotai Pill Alleviates Insomnia through Regulating Monoamine and Organic Cation Transporters in Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **27**, 183-191. <https://doi.org/10.1007/s11655-021-3284-y>
- [40] 赵俊云, 杨晓敏, 胡秀华, 等. 失眠动物模型 HPA 轴和表观遗传修饰的变化及交泰丸的干预作用[J]. 中医药学报, 2018, 46(4): 19-21.
- [41] 骆杰伟, 吴永希, 黄昉萌, 等. 不同中医证型原发性失眠患者肠道菌群差异研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 28-34.
- [42] 全世建, 何树茂, 钱莉莉. 交泰丸交通心肾治疗失眠作用机理研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(8): 12-14.
- [43] Zou, X., Huang, W., Lu, F., Fang, K., Wang, D., Zhao, S., *et al.* (2017) The Effects of Jiao-Tai-Wan on Sleep, In-

- flammation and Insulin Resistance in Obesity-Resistant Rats with Chronic Partial Sleep Deprivation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **17**, Article No. 165. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1648-9>
- [44] 黄文雅. 从生物钟蛋白 CRY 相关炎症信号通路探讨交泰丸改善睡眠和胰岛素抵抗的共同分子机制[D]: [博士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [45] 肖迪, 刘俊, 郑桃云. 交泰丸对睡眠剥夺小鼠视交叉上核生物钟基因 Clock 及 Bmal 1 表达的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(4): 25-29.
- [46] 洪曹栋, 尹嘉, 张萌, 等. 基于网络药理学探讨交泰丸治疗失眠的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(10): 1522-1530.
- [47] 钱拉拉, 张红, 翁金月, 等. 交泰丸结合针刺治疗心肾不交型失眠的疗效及对血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 525-527.
- [48] Liu, B., Lin, W., Chen, S., Xiang, T., Yang, Y., Yin, Y., et al. (2019) Gut Microbiota as an Objective Measurement for Auxiliary Diagnosis of Insomnia Disorder. *Frontiers in Microbiology*, **10**, Article 1770. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01770>
- [49] 彭维, 申治富, 王亚楠, 等. 肠道菌群对睡眠调节的研究进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(19): 3346-3350.
- [50] Song, D., Yang, C.S., Zhang, X. and Wang, Y. (2020) The Relationship between Host Circadian Rhythms and Intestinal Microbiota: A New Cue to Improve Health by Tea Polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **61**, 139-148. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1719473>
- [51] Leandro, D.R.L., Vinicius, T.L., Carolina, L.D.B., et al. (2021) Effects of Supplementation with Lactobacillus Probiotics on Insomnia Treatment. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, **27**, 178-184.
- [52] Yang, Y., Liu, J., Ou, H., Ma, X., Li, J., Shao, B., et al. (2023) Study on the Mechanism of Jiaotai Pill Intervention on Insomnia Animal Model Based on Gut Microbiome and Metabolomics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2023**, 1-17. <https://doi.org/10.1155/2023/2442505>
- [53] Wu, W., Kong, Q., Tian, P., Zhai, Q., Wang, G., Liu, X., et al. (2020) Targeting Gut Microbiota Dysbiosis: Potential Intervention Strategies for Neurological Disorders. *Engineering*, **6**, 415-423. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2019.07.026>
- [54] Pushpanathan, P., Mathew, G.S., Selvarajan, S., Seshadri, K.G. and Srikanth, P. (2019) Gut Microbiota and Its Mysteries. *Indian Journal of Medical Microbiology*, **37**, 268-277. https://doi.org/10.4103/ijmm.ijmm_19_373
- [55] 戴国梁, 孙冰婷, 陈泽瑀, 等. 基于定量蛋白质组学技术探讨交泰丸抗抑郁的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(23): 6500-6508.
- [56] Dai, G.-L., Yang, X.-Y., et al. (2021) Effects of Jiaotai Pills on CUMS-Induced Depression Model in Mice Based on Changes of SIRT1 Expression in Hippocampus. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **46**, 6511-6519.
- [57] 雒明池, 梁如, 高杉, 等. 基于 NO-cGMP 信号转导通路交泰丸对慢性温和和不可预知性应激抑郁大鼠的抗抑郁作用研究[J]. 中草药, 2018, 49(18): 4344-4348.
- [58] 雒明池, 梁如, 高树明, 等. 基于 cAMP-CREB-BDNF 信号通路探讨交泰丸抗抑郁的作用机制[J]. 天津中医药, 2018, 35(5): 365-369.
- [59] 王月儿. 从肠道菌群角度探讨交泰丸治疗抑郁症的作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 天津: 天津中医药大学, 2022.
- [60] Haghghat, N., Rajabi, S. and Mohammadshahi, M. (2019) Effect of Synbiotic and Probiotic Supplementation on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level, Depression and Anxiety Symptoms in Hemodialysis Patients: A Randomized, Double-Blinded, Clinical Trial. *Nutritional Neuroscience*, **24**, 490-499. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2019.1646975>
- [61] Sun, J., Wang, F., Hu, X., Yang, C., Xu, H., Yao, Y., et al. (2018) Clostridium Butyricum Attenuates Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depressive-Like Behavior in Mice via the Gut-Brain Axis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **66**, 8415-8421. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02462>
- [62] Su, H., Zhang, C., Zou, X., Lu, F., Zeng, Y., Guan, H., et al. (2020) Jiao-Tai-Wan Inhibits Inflammation of the Gut-Brain-Axis and Attenuates Cognitive Impairment in Insomnic Rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **250**, Article 112478. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112478>
- [63] Huang, W., Zou, X., Lu, F., Zhang, C., Ren, Y., Xu, L., et al. (2017) Effect of Jiaotai Pill on Intestinal Damage in Partially Sleep Deprived Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **23**, 901-907. <https://doi.org/10.1007/s11655-017-2969-8>
- [64] Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., et al. (2020) Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>

- [65] Chen, G., Yang, X., Yang, X., Li, L., Luo, J., Dong, H., *et al.* (2017) Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan Ameliorates Type 2 Diabetes by Improving β Cell Function and Reducing Insulin Resistance in Diabetic Rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **17**, Article No. 507. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2016-5>
- [66] Huang, W., Zou, X., Lu, F., Su, H., Zhang, C., Ren, Y., *et al.* (2018) Jiao-Tai-Wan Up-Regulates Hypothalamic and Peripheral Circadian Clock Gene Cryptochrome and Activates PI3K/AKT Signaling in Partially Sleep-Deprived Rats. *Current Medical Science*, **38**, 704-713. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1934-x>
- [67] 许啸虎, 周姗姗, 邹欣, 等. 交泰丸对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及肾脏保护作用的实验研究[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(2): 111-115.
- [68] 唐悦恒, 赵莉, 邹欣, 等. 交泰丸组分配伍改善小鼠胰岛素瘤 B 细胞脂质沉积的机制研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(19): 2813-2819.
- [69] 杜月茹, 胡娜, 袁琳, 等. 交泰丸对 db/db 小鼠脂肪肝防治作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(1): 22-24+56.
- [70] Liu, J., Wang, X., Li, Q., Piao, C., Fan, Z., Zhang, Y., *et al.* (2023) Fecal Metabolomics Combined with 16S rRNA Gene Sequencing to Analyze the Effect of Jiaotai Pill Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus Rats. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article 1135343. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1135343>
- [71] 王啸南, 袁琳, 胡娜, 等. 交泰丸对高脂饮食诱导肥胖小鼠血脑屏障损伤的影响及机制研究[J]. 中成药, 2024, 46(6): 2058-2062.
- [72] 樊博雅, 李晓凤, 邓芳隽, 等. 基于 cAMP 与钙信号通路探讨交泰丸干预快速型心律失常作用机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 10-15.
- [73] 陈金红, 刘志超, 樊博雅, 等. 基于整合药理学策略及药效验证探讨交泰丸抗心律失常分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(5): 1993-2002.
- [74] 区浩松, 杨阳, 赵俊云. 大鼠交泰丸含药血清预处理对人脑胶质细胞氧化损伤的改善作用及其分子机制[J]. 山东医药, 2022, 62(17): 43-46.
- [75] 曾雪爱, 周春权, 郭昕子, 等. 交泰丸对心肾不交失眠模型大鼠睡眠时相和睡眠质量的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(11): 1080-1087.
- [76] 曾聪聪, 谢泳泳, 戴春秀, 等. 交泰丸治疗围绝经期心肾不交型失眠随机双盲对照临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(8): 41-44.
- [77] 朱佳怡. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤合交泰丸加减治疗围绝经期失眠心肾不交证的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [78] Herrman, H., Patel, V., Kieling, C., Berk, M., Buchweitz, C., Cuijpers, P., *et al.* (2022) Time for United Action on Depression: A Lancet-World Psychiatric Association Commission. *The Lancet*, **399**, 957-1022. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02141-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02141-3)
- [79] 靖林林, 孙睿博, 吕志平, 等. 抑郁症病机演变及其内涵探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 106-109.
- [80] 肖康, 欧政杭, 苏晓鹏, 等. 抑郁障碍肝气郁结证及肾阳亏虚证患者静息态脑功能与外周血肿瘤坏死因子- α 相关性研究[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(9): 903-912.
- [81] 于春泉, 李珠, 徐一兰, 等. 交泰丸合用盐酸氟西汀治疗抑郁证心肾不交证的临床疗效观察[J]. 天津中医药, 2020, 37(3): 291-295.
- [82] 张君如. 交泰丸加味联合盐酸舍曲林治疗老年人中后抑郁的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [83] 聂可馨, 黄召谊, 徐丽君, 等. 基于磁共振氢谱探讨交泰丸改善 2 型糖尿病非酒精性脂肪肝的临床疗效[J]. 世界中医药, 2021, 16(19): 2820-2825.
- [84] 赵一璟, 张婧婧, 范尧夫, 等. 交泰丸治疗 2 型糖尿病伴失眠症 58 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2021, 53(10): 30-33.
- [85] 曹雯, 范尧夫, 刘超, 等. 交泰丸联合降糖康复操对 2 型糖尿病湿热困脾证患者脂联素及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中国医药导报, 2019, 16(33): 63-66.