

• 专 论 •

中药药效物质筛选与辨识的研究思路及进展

毕肖林¹, 马世堂², 狄留庆¹, 陈志鹏¹, 刘陶世^{1*}

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023

2. 安徽科技学院, 安徽 凤阳 233110

摘 要: 中药及其复方所含化学成分复杂多样, 药理作用具有多途径、多靶点协同作用的特征, 中药药效物质基础研究是中药现代化的重点和难点。目前, 中药药效物质基础研究思路和研究方法不断创新, 综述并归纳了中药药效物质筛选与辨识的思路及进展, 指出应建立多学科交叉、多维立体筛选和评价的研究模式, 以期为深入和全面地揭示中医药作用机制和配伍规律, 以及构建中药质量评价体系等提供参考。

关键词: 中药; 药效物质基础; 中药药效物质筛选与辨识; 研究思路与方法; 中药复方

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)22-5229-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.22.001

Research ideas and progress on screening and identification of pharmacodynamic substance of Chinese materia medica

BI Xiao-lin¹, MA Shi-tang², DI Liu-qing¹, CHEN Zhi-peng¹, LIU Tao-shi¹

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

2. Anhui Science and Technology University, Fengyang 233100, China

Abstract: Study on the pharmacodynamic material basis of Chinese materia medica (CMM) is the key and difficult points of CMM research due to its complicated components and synergistic effect of multiple pathways and multiple targets in pharmacological action. Currently, research ideas and research methods of the pharmacodynamic material basis of CMM are being constantly innovated. In this review, research ideas and progress on screening and identification of pharmacodynamic substance of CMM were summarized. It suggested that the research model of interdisciplinarity, multi-dimensional screening and evaluation should be established, in order to provide references for further and comprehensively revealing the mechanism of action of CMM and the law of compatibility, and establishing quality evaluation system of CMM.

Key words: Chinese materia medica (CMM); pharmacodynamic material basis; screening and identification of pharmacodynamic substance of CMM; research ideas and methods; CMM compound

中医药是中华民族的宝贵财富, 随着传统医学受到国际社会越来越多的关注, 世界范围内对中医药的需求日益增长。中药药效物质基础是指中药及其复方中发挥作用的化学成分(群), 是中药针对某一病症发挥药效作用的物质基础总和^[1-2]。中药药效物质基础研究是传统医学与现代医药领域之间最易实现沟通并达成共识的领域^[3], 是中医药继承、发展和创新的关键科学问题^[4]。

首先, 中药药效物质基础的阐明为传统中医药

理论提供了科学依据^[3]。通过中药药效物质基础研究, 明确中药中的有效成分, 研究多种药效物质之间的相互影响和协同作用, 阐明其作用机制, 不仅有利于揭示中药发挥临床疗效的科学内涵和作用规律, 而且为诠释协同配伍、“君臣佐使”以及整体观念等传统中医药理论提供科学依据。其次, 中药药效物质基础的阐明是中药质量稳定可控的基础和保证。一方面, 对于生药和饮片, 通过测定活性成分的多寡, 制定炮制标准规范, 确保中药安全、有效

收稿日期: 2018-07-21

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81403114); 2018年南京中医药大学大学生实践创新训练项目

作者简介: 毕肖林(1977—), 女, 副教授, 研究方向为中药新型给药系统及生物药剂学。E-mail: bxl77@126.com

*通信作者 刘陶世, 男, 副研究员, 主要从事中药药剂学研究。E-mail: tslur4111@sina.com

且质量可控^[2]；另一方面，通过对中药制剂中与功效密切相关的活性成分群进行辨识，并以此优化中药制剂工艺，构建质量评价体系，有望改变过去以少数指标性成分含量进行质量控制的状况，实现以药效物质为导向的质控标准的制定^[3]。再者，中药药效物质发现为创新药物研究提供依据。通过从单一或复方中药中筛选天然活性成分，以此为先导化合物进行结构修饰，从而获得具有自主知识产权的创新中药。

然而，由于中药及其复方所含化学成分复杂多样，药理作用具有多途径、多靶点协同作用的特征，因此对其药效物质基础的阐明极其艰难而复杂，是制约中医药现代化和走向国际化的瓶颈。目前，中药药效物质基础研究仍然是中医药界最热门的研究内容之一。本文综述并归纳了中药药效物质筛选与辨识的思路及进展，以期深入和全面地揭示中医药作用机制和配伍规律，以及构建中药质量评价体系等提供参考。

1 中药药效物质基础的基本认识

中药的现代研究始于 19 世纪 20 年代，对中药药效物质基础的认识经历了从单一成分论、全成分论^[5]、多成分论、主要成分与次要成分论^[6]到 3 个层次多维结构、组分结构理论^[7]以及中药药效物质的“显效形式”新概念及“叠加作用”新假说的提出^[8]。

近 10 年来，随着生物技术、现代分析技术和计算机科学的发展，出现了很多中药药效物质基础研究的新思路、新方法，使得人们对中药药效物质基础有了更为全面的认识。目前，针对中药药效物质基础已形成了一定的共识：（1）中药及其复方往往含有几种或一群有效或有生物活性的物质，是一个复杂的多成分组合；（2）中药复方有效成分可能是原药材中不存在，在煎制过程中通过相互作用新生成的物质，也可能是进入体内后，经过代谢产生的代谢产物；（3）一些过去被认为是无效的物质，如多糖、鞣质、多肽、微量元素等，逐渐发现其具有多种有意义的生物活性，也在中药功效方面显示了令人瞩目的影响；（4）有些活性成分本身不直接发挥功效，但可以促进体系内其他成分的溶解、吸收，或者在药理作用上产生协同、增效、拮抗等作用；（5）在某种疾病治疗中作为有效成分的物质，在治疗其他疾病时可能成为对治疗目的无意义的成分，中药的药效物质应该是和所治临床疾病（或某功效）相关的有效成分^[9-10]；（6）对中药药效物质基础的认

识应该是一个动态的、发展的过程。

2 中药药效物质筛选与辨识的研究思路及进展

2.1 传统的植化分离与活性筛选

该思路来源于传统的植化研究，以发现新化合物为主要目的，通过对中药化学成分进行提取、分离、结构鉴定、生物活性筛选，从而确定有效成分。虽然该方法可获得结构明确的化合物，但也常导致分离过程中有效成分的丢失，获得的活性化合物因忽视了中药的系统性、作用的整体性以及生物体内环境（如 pH 值、肠内菌丛、酶等）的影响，即便分离提纯得到活性成分，也并非真正意义上的效应成分^[11]。

2.2 以活性为导向的中药药效物质分离与活性筛选

该研究模式必须以快速、可靠的生物活性筛选方法为前提，同时化学成分分离必须与活性筛选密切配合。通常将中药分为不同部位，仅针对活性明确的有效部位继续分离，然后对得到的单体化合物进行相关靶标、细胞、器官或动物模型的活性测试，探寻与药理活性的对应关系，进而探索其作用机制。该方法虽比传统的植化分离法有所进步，但依然忽视了中药作用的整体性和系统性，易出现整体有效，但分离越纯越细，获得的成分活性越弱甚至无效的情况^[12]。此外，中药功能主治广泛，各成分具有不可缺少性和不可分离性，该模式仅针对少数指标进行筛选，所发现的活性成分不能全面体现中药药效物质基础，因此对中药的药效物质辨识存在一定的局限性^[13]。

2.3 基于谱效相关性研究对中药药效物质的辨识

中药谱效学（谱效关系）是在中医药理论现代研究的基础上，通过将中药特征指纹图谱中化学成分的变化与药效联系起来，建立的中药“谱-效”关系^[14]。其研究思路：采用色谱、质谱等先进的分析技术构建中药及其复方的一维、二维，甚至多维指纹谱，并对指纹图谱中的化学成分进行定性、定量分析，在此基础上，以适合的药效评价模型获取药理学数据，最后将指纹图谱数据和药理学数据进行关联，结合中医药专业知识，建立有意义的谱-效关系，确定与药效相关的化学成分群，从而实现对中药药效物质的辨识。采用的数据处理技术包括相关分析、典型相关分析、聚类分析、主成分分析、偏最小二乘回归分析、多元线性回归分析、灰色关联度分析、逐步回归分析、人工神经网络、支持向量机等^[15]。该研究思路中不同研究项目在样品制备策

略上有所区别^[2]:(1)采用方剂拆方的方法以不同组方或不同剂量配伍的提取物作为受试药物,如有学者对血府逐瘀汤^[16]、甘草附子汤^[17]、滋肾丸^[18]等进行拆方研究,并将药效评价结果与高效液相色谱各指纹峰峰面积相关联。宁黎丽等^[19]在吴茱萸汤原有配方的基础上,通过正交试验设计重新组成药量配比不同的 9 个处方,并对 9 个处方的水提物进行了指纹图谱和药理实验研究。(2)以相同组方不同提取工艺生产的不同制剂为研究对象如香丹注射液^[20]、加妙四味丸^[21],进行谱效相关性研究。(3)以体内含药血清样品构建血清动态指纹图谱和化学成分指纹图谱,如王喜军等^[22-23]通过对六味地黄丸及大鼠口服六味地黄丸后血清 HPLC 指纹图谱的分析比较,发现了 11 个入血成分,并对其中丹皮酚、马钱素 2 种代表性的原型成分进行了含量测定。(4)采用目标成分定向敲入、敲除技术获得不同目标成分/组分及其“缺失样品”^[6,24]。然而,该研究思路虽然考虑到了中药的整体性和系统性,但单一指纹图谱往往不能完全反映出中药的化学组成特征,多维指纹图谱存在信息整合的问题,同时由于缺乏能够较好反映中医证候特点的动物模型以及与该模型匹配的公认、专属、高灵敏度的指标,使得现有的药效指标没有针对性,无法获得图谱和药效之间的真正关系^[25]。

2.4 基于体内过程的中药药效物质的辨识

中药多经口服给药,基于体内过程的中药药效物质基础研究就是从整体上对中药在人体内的吸收、分布、代谢、排泄等各个环节进行研究,探讨中药成分在体内的过程及其动态变化的规律,考察生物转化产物和(或)代谢产物的生物活性,阐明中药的药效物质基础。

2.4.1 基于体内吸收、代谢过程 黄熙首先在 20 世纪 90 年代提出“证治药动学假说”^[26],并进一步提出了“方剂体内/血清成分谱与靶成分概念”^[27],经过不断完善,形成了“生物方剂分析药理”(阐明方剂吸收生物活性成分)的研究策略^[28];邱峰等^[29-30]提出研究中药化学成分的体内代谢过程,从活性代谢物中筛选中药药效物质基础的思路;杨秀伟等^[31-32]提出通过体内过程分析和将中药原型化学成分与生物转化和/或代谢产物进行生物学活性比较研究,确定中药的有效化学成分和效应物质的思路和方法;潘学强等^[33]通过外翻肠囊吸收成分与药效相关研究吴茱萸汤治疗偏头痛的药效物质;王广

基团队建立了中药多组分的表征、体内动态药效物质研究、中药多成分整合作用研究等关键技术和方法学体系,为中药药效物质基础及作用机制研究提供了技术支撑^[34];蔡少青等^[35]提出,中药药效物质的“显效形式”应该指中药化学成分的原型或其代谢产物,或者两者兼而有之,也强调了中药口服给药后其体内代谢产物以及由此产生的叠加作用对药效的影响。目前已经建立了很多体外研究药物体内过程的模型,如用于肠吸收的小肠灌流模型、Caco-2 吸收模型、改造犬肾上皮细胞单层(MDCK)模型、用于肠代谢的人肠内细菌转化模型、肝微粒体模型等,利用这些模型模拟中药的体内过程,对于探讨中药的药效物质基础有很大的帮助。

2.4.2 血清药物化学与血清药理学研究 王喜军于 20 世纪 90 年代初开展了从口服方剂后的含药血清中分析鉴定方剂体内直接作用物质的研究工作,完成了茵陈蒿汤、六味地黄丸等 11 个方剂的系统研究,提出并建立了“中药血清药物化学”的理论及研究方法,该思路以经典的药物化学研究手段和方法为基础,运用现代分离技术及多维联用技术,分析鉴定或表征口服方剂后人/动物血清中移行成分,并阐明其活性与中药传统药效的相关性,确定中药药效物质基础并研究其体内过程^[36-38]。其核心思想是任何药物都是通过与人体的相互作用而发挥疗效的,口服中药后血清中就含有真正有效成分,即原型成分、代谢产物及机体产生的应激性成分。该研究思路是基于现代分析技术,尤其是 LC-MS 技术的发展,可以实现吸收入血成分的体内过程以及微量、痕量成分的检测。血清药理学是指将含药血清作用于体外细胞模型进行药效学评价的方法^[39],随着新的药物作用靶点包括酶、受体的不断发现,为血清药理学研究提供了高通量的体外筛选模型。目前,血清药理学和血清药物化学广泛应用于中药复方药效物质基础研究中,如田友清等^[40]结合血清药理学与血清药物化学研究香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤的物质基础,结果显示香青兰在血清中出现的 4 个移行成分能够显著升高总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性及细胞活力,明显抑制细胞凋亡,可能为香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤的物质基础。

2.4.3 基于体内药动学研究 中药发挥药效的物质应该是能够吸收进入体循环,并具有适宜药动学和组织分布特征的物质,因此有学者提出基于体内药

代动力学过程的中药药效物质辨识的研究思路^[34]。在具体研究方法方面,有学者是在指纹图谱的基础上,选取特定指标性成分,研究其药动学行为的变化,辨识其药效物质。如李涛^[41]采用体外化学指纹图谱-在体肠肝摄取成分谱-整体动物多成分药代特征的研究思路,对黄芩汤的药动学特征进行研究,比较了不同给药剂量、不同给药次数和生理、病理状态下的药动学行为,确定甘草素二糖苷(liquiritin apioside)、甘草苷(liquiritin)、黄芩苷(baicalin)等是黄芩汤发挥药效的物质基础,是黄芩汤潜在的质量控制标志物(quality marker, Q-marker)和药动标志物,其中黄芩苷是体内潜在的药物代谢标志物(drugmetabolism marker, DM marker)。还有一些学者通过开展了药效学-药动学(pharmacokinetics and pharmacodynamics, PK-PD)相关性研究和中药多组分整合药动学,从而实现对药效物质的辨识,如周伟^[42]通过药物相互作用结合 PK-PD 相关性辨识中成药银翘药对主要活性成分并通过生物效应放大佐证银翘药对中金银花、连翘主要活性成分;通过抗病毒效价分析研究银翘药对整合药动学,评价其生物有效性。

2.4.4 基于代谢组学研究 代谢组学是对生物体内所有代谢物进行定量分析,并寻找代谢物与生理病理变化的相对关系的研究方式,是继基因组学、转录组学、蛋白质组学后系统生物学的另一重要研究领域。借鉴系统生物学的研究思路,研究中药复杂系统与人体复杂系统之间的相互作用,越来越成为研究中药药效物质的重要途径。如王喜军提出“中医方证代谢组学”,即在利用代谢组学技术充分认识中医证候/病的生物学本质,确定其生物标记物的基础上,复制与证/病关联的动物模型,建立中药药效的生物评价体系,同时,利用中药血清药物化学方法分析口服方剂后的中药体内直接作用物质及其动态规律,并结合内源性证/病的生物标记物(中药药效标记物)的轨迹变化规律,建立血清中外源性中药成分与内源性标记物两组变量关联度分析方法,提取与内源性标记物高度关联的外源性中药成分作为潜在的中药药效物质基础,并进行生物学验证,发现并确定中药药效物质基础^[36-37]。

Li 等^[43]采用代谢组学研究策略,通过比较正常组、模型组和淫羊藿醇提取物给药组大鼠血清及尿样的代谢谱,发现淫羊藿苷和朝藿定 C 可能为淫羊藿的主要药效物质基础。

总体而言,由于中药成分过于复杂,不同成分的体内代谢过程可能完全不同,并且有的药效成分可能是微量或者痕量成分,存在难于获得足够量用于生物活性检测等问题。因此基于体内过程实现对中药药效物质的辨识,对于未来的研究来说仍是挑战。

2.5 基于生物色谱技术中药药效物质的筛选和辨识

生物色谱技术是将生物体内的靶标蛋白(包括受体、酶等)、细胞膜或细胞载于色谱固定相上,研究小分子与其相互作用的一种高通量的筛选分析技术,可以用于中药活性成分的筛选分离。此外,还可以在利用该法筛选中药活性成分的基础上,通过分析活性成分去除前后效应的变化,结合成分间相互作用分析,实现对中药功效物质的辨识。生物色谱技术分为两大类:(1)分子生物色谱技术,是基于生物大分子相互作用的特异性及立体选择性来分离、纯化具有活性的化合物,并测定各种生化参数的技术,是亲合色谱的扩展。如邹汉法等^[44-45]以血浆中 2 种主要的载体蛋白人血清白蛋白(HAS)和 A1-酸性糖蛋白(AGP)为固定相,对常用中药当归、川芎、茵陈、黄芪、赤芍、银杏叶、丹参等开展了药物活性成分研究。Zhang 等^[46]利用免疫亲和色谱对四逆散中甘草酸进行剔除,并对剔除前后样品进行后续活性评价,结果发现四逆散对淋巴细胞黏附能力和基质金属蛋白酶活性的抑制作用因剔除甘草酸而减弱,提示甘草酸在复方中的作用。(2)生物膜色谱技术,是以生物膜或模拟生物膜为固定相,根据不同药物化学成分与膜的作用强度不同而具有不同保留性能,从而实现对不同药物的分离分析。生物膜色谱固定相兼有细胞膜的生物活性和色谱分离的双重特性,中药复杂体系可不经分离步骤,直接与模拟生物膜结合,在分离过程中膜的整体性、膜受体的立体结构和酶活性得以保持,这种基于多组分-多靶标相互作用的方法非常适用于中药复杂体系活性成分筛选研究^[47-48]。如朱荃^[49]采用红细胞膜为固定相,与当归提取液共孵育,得到洋川芎内酯等化合物;采用血小板细胞膜为固定相,选择性的结合丹参注射液的活性成分,得到原儿茶醛、绿原酸等一群化合物。目前用于色谱研究的生物膜主要有 3 种:固定化人工膜、脂质体和活体组织细胞膜,前两者也称模拟生物膜^[50]。

2.6 基于计算机虚拟筛选的中药药效物质辨识与预测

该研究思路借鉴了现代药物化学的计算机药物

筛选理念与技术,采用中药化学结构数据库挖掘、虚拟多靶标筛选、活性成分预测与活性验证评价相结合的策略,来解决中药复杂体系成分众多、机制难以解析的问题。对于已鉴定结构的中药化学成分,针对与中药功效相关的各个靶点,用计算机软件逐一模拟体内的相互作用,在理论上评价各化学成分有无活性,进而对有活性的成分用药理实验验证其对靶点的真实作用,可以快速地揭示中药中哪些成分能够代表其药效物质基础^[2]。对于与中药功效相关的新发现的靶点,亦可按此思路迅速评价各化学成分对该靶点的作用,反向虚拟筛选来寻找其可能的作用靶标。基于计算机虚拟筛选的中药物质基础研究虽然可以处理庞大的数据和整合利用海量的信息资源,对于中药复杂体系的研究来说有一定的启示和帮助,但是所预测的结果还需要大量的生物实验进行验证。如 Chen 等^[51]采用分子对接整合指纹图谱技术预测了扶正抑瘤汤中参与抗肿瘤免疫的活性物质,并进一步用体外细胞实验进行了验证。

3 结语与展望

中药及其复方药效物质基础研究是中医药继承、发展和创新的关键科学问题。目前,尽管出现了各种药效物质基础研究的思路和方法,但每种方法仍有不足之处,仍存在一些问题亟待解决,如动物实验研究中中医病证、证候模型的建立;微量有效成分的体内外检测;多成分、多靶点和多途径数据的处理与分析等。对中药药效物质基础的研究是一个动态、发展的过程,探索中药药效物质新的研究思路和方法仍然具有重要意义和发展前景。在今后的研究过程中,必须坚持以中医药理论为指导,同时借鉴化学和生命科学领域的先进技术和手段,在中药材、中药饮片和中药制剂不同层次展开,建立多学科交叉、多维立体筛选和评价的研究模式,更系统、深入和全面地揭示中医药物质基础、作用机制和配伍规律。

参考文献

[1] 吴茜,毕志明,李萍,等.基于整体观的中药药效物质基础的生物活性筛选/化学在线分析研究新进展[J].中国药科大学学报,2007,38(4):289-293.

[2] 陈君,林朝展,付剑江,等.2013年国家自然科学基金“中药药效物质”研究方向项目申请与资助情况述评[J].世界科学技术—中医药现代化,2014,16(2):211-215.

[3] 陶珊.基于化学计量学及固定化酶的中药药效物质快速发现方法研究[D].杭州:浙江大学,2015.

[4] 杨秀伟.中药物质基础研究是中药继承、发展、创新的关键科学问题[J].中国中药杂志,2015,40(17):3429-3434.

[5] 周志锦.中药有效成分的讨论[J].基层中药杂志,2001,16(4):56-57.

[6] 王林艳.基于选择性剔除的中药有效成分辨识技术研究[D].南京:南京中医药大学,2014.

[7] 严红梅,陈小云,张振海,等.基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨[J].中草药,2015,46(8):1103-1110.

[8] 徐风,杨东辉,尚明英,等.中药药效物质的“显效形式”、“叠加作用”和“毒性分散效应”——由中药体内代谢研究引发的思考[J].世界科学技术—中医药现代化,2014,16(4):688-703.

[9] 刘因华,赵远,郭世民.浅谈中药方剂有效组分的研究思路[J].辽宁中医杂志,2010,37(S1):42-45.

[10] 杜武勋,朱明丹,肖学风,等.复方中药药效物质基础研究及其今后应该注意的问题[J].时珍国医国药,2013,24(3):692-694.

[11] 林丽美,王智民,朱晶晶,等.适宜于中医药特点的复方药效物质基础研究模式的探讨[J].中国中药杂志,2008,33(23):2861-2863.

[12] 曹俊岭,李祖伦,付强,等.中药及复方整合作用的研究[J].中草药,2007,38(1):158-160.

[13] 屠鹏飞,史社坡,姜勇.中药物质基础研究思路与方法[J].中草药,2012,43(2):209-215.

[14] 戚进,余伯阳.中药质量评价新模式——“谱效整合指纹谱”研究进展[J].中国天然药物,2010,8(3):171-176.

[15] 蔡靓,张倩,杨丰庆.中药谱效学的应用进展[J].中草药,2017,48(23):5005-5011.

[16] Li X, Xiao H, Liang X, et al. LC-MS/MS determination of naringin, hesperidin and neohesperidin in rat serum after orally administrating the decoction of *Bupleurum falcatum* L. and *Fractus Aurantii* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2004, 34(1): 159-166.

[17] 高秋涛.甘草附子汤药效物质基础研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2005.

[18] 戴荣华.滋肾丸药效物质基础研究[D].沈阳:沈阳药科大学,2004.

[19] 宁黎丽,毕开顺,王瑞,等.吴茱萸汤药效物质基础的方法学研究[J].药学学报,2000,35(2):53-56.

[20] 尹永芹,朱俊访,沈志滨,等.神经网络分析香丹注射液抗心肌缺血有效成分的谱效相关性研究[J].中草药,2009,40(8):1284-1287.

[21] 钱俊,尹莲.加味四妙丸有效部位群HPLC指纹图谱归属分析及谱效关系研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2007,9(1):40-45.

[22] 王喜军,张宁,孙晖,等.六味地黄丸的血清药物化学研究[J].中国天然药物,2004,2(4):29-32.

[23] 张宁,王喜军.六味地黄丸血中移行成分的含量测定[J].中药新药与临床药理,2004,15(3):174-176.

- [24] 孔维军. 基于成分敲出/敲入的中药(牛黄)药效物质辨识和质量控制模式的初步研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [25] 王灯节, 刘 廷, 狄留庆, 等. 中药制剂指标性成分群辨识思路与方法解析 [J]. 中草药, 2015, 46(23): 3447-3454.
- [26] 黄 熙, 陈可冀. “证治药动学”新假说的理论与实践 [J]. 中医杂志, 1997, 38(12): 745-747.
- [27] 黄 熙. 方剂体内/血清成分谱与靶成分概念的提出及意义 [J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(4): 5-7.
- [28] 黄 熙, 范 荣, 张海男, 等. 生物方剂分析药理: 阐明方剂吸收生物活性成分的研究策略 [J]. 中草药, 2010, 41(3): 337-339.
- [29] 邱 峰, 姚新生. 中药体内直接物质基础研究的新思路 [J]. 中药药理与临床, 1999, 15(3): 2-3.
- [30] 邱 峰. 浅谈中药成分体内代谢研究 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(5): 321-328.
- [31] 杨秀伟. 基于体内过程的中药有效成分和有效效应物质的发现策略 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(5): 365-370.
- [32] 杨秀伟, 张 鹏, 寇桂凤, 等. 基于体内过程的中药药效物质基础研究 [A] // 第九届中国中西医结合实验医学学术研讨会论文汇编 [C]. 长春: 中国中西医结合实验医学专业委员会, 2009.
- [33] 潘学强, 吴燕川, 龚慕辛, 等. 外翻肠囊吸收成分与药效相关研究吴茱萸汤治疗偏头痛的药效物质 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(1): 126-133.
- [34] 齐炼文, 周建良, 郝海平, 等. 基于中医药特点的中药体内外药效物质组生物/化学集成表征新方法 [J]. 中国药科大学学报, 2010, 41(3): 195-202.
- [35] 蔡少青, 王 璇, 尚明英, 等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17): 3435-3443.
- [36] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 13-17.
- [37] 闫广利, 孙 晖, 张爱华, 等. 基于中医方证代谢组学的中药质量标志物发现研究 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3729-3734.
- [38] 陈 卓, 潘明佳, 邢雪飞, 等. 血清药物化学在中药及其复方药效物质基础研究中的进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 143-147.
- [39] 安莉萍, 窦志华, 候金燕. 中药血清药理学、血清药物化学研究进展 [J]. 中南药学, 2013, 11(7): 521-524.
- [40] 田友清, 尚 靖, 何 婷, 等. 基于中药血清化学及血清药理学方法探讨香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤物质基础 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 620-624.
- [41] 李 涛. 黄芩汤物质基础与药代动力学特征研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [42] 周 伟. 基于“银翘”药对的中药制剂生物有效性综合评价体系的构建与应用 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [43] Li F, Lu X, Liu H, *et al.* A pharmaco-metabonomic study on the therapeutic basis and metabolic effects of *Epimedium brevicornum* Maxim. on hydrocortisone-induced rat using UPLC-MS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2007, 21(4): 397-405.
- [44] 邹汉法, 汪海林. 生物色谱技术分离、鉴定和筛选中药活性成分 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2000, 2(2): 9-13.
- [45] 汪海林, 邹汉法, 孔 亮, 等. 分子生物色谱用于中药活性成分筛选及质量控制方法的研究 [J]. 色谱, 1999, 17(2): 123-127.
- [46] Zhang L, Sun Y, Chen T, *et al.* Selective depletion of glycyrrhizin from Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, blocks its effect on contact sensitivity in mice and recovers adhesion and metalloproteinases production of T lymphocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2005, 5(7/8): 1193-1204.
- [47] Chen X, Cao Y, Lv D, *et al.* Comprehensive two-dimensional HepG2/cell membrane chromatography/monolithic column/time-of-flight mass spectrometry system for screening anti-tumor components from herbal medicines [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1242(15): 67-74.
- [48] Wang S, Sun M, Zhang Y, *et al.* A new A431/cell membrane chromatography and online high performance liquid chromatography/mass spectrometry method for screening epidermal growth factor receptor antagonists from *Radix Sophorae Flavescentis* [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(32): 5246-5252.
- [49] 朱 荃. 细胞膜固相色谱及其在中药效应-物质基础研究中的应用 [J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(1): 8-10.
- [50] 毛希琴, 孔 亮, 汪海林, 等. 生物膜色谱及其在药物活性成分分析中的应用 [J]. 分析化学, 2002, 30(2): 231-236.
- [51] Chen L, Du J, Dai Q, *et al.* Prediction of anti-tumor chemical probes of a traditional Chinese medicine formula by HPLC fingerprinting combined with molecular docking [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 83: 294-306.