

整合动态PK-PD相关性分析在中药药效物质基础发现中的研究策略

王玉昆^{1,2,3}, 王鹏^{1,4}, 王威宇^{1,2}, 秦雪梅^{1,2,3}, 高晓霞^{1,2,3*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006
2. 山西大学 化学生物学与分子工程教育部重点实验室, 山西 太原 030006
3. 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006
4. 南方医科大学, 广东 广州 510515

摘要: 中药药效物质基础研究是解释中医药作用机制的基石, 然而中药复方作为一个复杂体系, 作用机制与体内效应过程不明确等问题长期桎梏中医药事业的发展。药动学-药效学(PK-PD)相关性研究是动态表征和定量描述活性成分与药理作用之间相关性的有效方法, 将时间、浓度和效应结合起来, 已经成为阐明中药药效物质基础的技术策略, 但是目前研究大都集中在结构明确的化学药物, 缺乏符合中医药发展模式的相关策略。因此, 非常有必要深入挖掘新的研究策略, 建立符合中医药特色的PK-PD模型, 通过进行方法开发与技术重组, 利用从化学物质基础、关键成分的筛选、整合PK-PD相关性的多维整合的研究思路, 引入代谢组学等现代技术手段, 全方位、及时灵敏地表征药效特点, 评价药动学考察药物机制研究, 旨在构建更易于发现药效物质的技术体系, 为阐明中药复方的药效物质基础提供参考。

关键词: 药动学; 药效学; 药动学-药效学相关; 血清药物化学; 代谢组学; 中药; 药效物质

中图分类号: R914.2; R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2023)06-1157-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.06.001

Integrative dynamic PK-PD correlation analysis and its application in discovery of pharmacodynamic material basis of traditional Chinese medicine

WANG Yukun^{1,2,3}, WANG Peng^{1,4}, WANG Weiyu^{1,2}, QIN Xuemei^{1,2,3}, GAO Xiaoxia^{1,2,3}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China
2. The Key Laboratory of Chemical Biology and Molecular Engineering of Ministry of Education, Shanxi University, Taiyuan 030006, China
3. The Key Laboratory of Effective Substances Research and Utilization in Traditional Chinese Medicine of Shanxi Province, Taiyuan 030006, China
4. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: The research on the material basis of medicinal effect of traditional Chinese medicine (TCM) is the cornerstone of explaining the mechanism of action of TCM. However, as a complex system, the development of TCM has long been hindered by the unclear mechanism and effect process *in vivo*. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) correlation study is an effective method to dynamically characterize and quantitatively describe the correlation between active ingredients and pharmacological actions. The combination of time, concentration and effect has become a technical strategy to clarify the material basis of the efficacy of TCM. However, most of the current research focuses on chemical drugs with clear chemical composition, and lacks relevant strategies in line with the development model of TCM. Therefore, it is very necessary to deeply explore new research strategies, establish a PK-PD model that conforms to the characteristics of TCM, conduct method development and technical reorganization, use multi-dimensional integration research ideas from the basis of chemical substances, the screening of key

收稿日期: 2023-02-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(32174099, 31473415, 81001688); 山西省基础应用项目面上项目(20210302123432); 名优晋药再开发山西省重点实验室项目(202104010910001); 地产中药功效物质研究与利用山西省重点实验室项目(202105D121009)

第一作者: 王玉昆, 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药代谢组学。E-mail: wangyukun9797a@163.com

*通信作者: 高晓霞, 女, 博士生导师, 教授, 从事中药药动学、中医药代谢组学等方面研究。E-mail: gaioxiaxia@sxu.edu.cn

components, and the integration of PK-PD correlation, introduce modern technical means derived from metabonomics, and comprehensively and sensitively demonstrate the evaluation of pharmacodynamic characteristics, and pharmacodynamic study of drug mechanisms. The aim is to build a technical system that is easier to find effective substances, and to provide a reference for clarifying the material basis of the efficacy of TCM prescriptions.

Key words: pharmacokinetic (PK); pharmacodynamic (PD); PK-PD relationship; serum pharmacochimistry; metabonomics; traditional Chinese medicine; pharmacodynamic substance

中医药学是最古老的传统医学体系之一,具有个性化、整体化、多元化的治疗策略。长期以来,当药物进入生物体内后有哪些化学成分在起治疗作用、它们之间是否有协调作用、又是怎样协调发挥作用来改善机体的状态、药物的作用机制及其体内动态变化规律^[1]等问题桎梏着中医药事业的发展。由于中药的多成分、多靶点、多途径的特点,导致中药物质基础、体内过程以及生物效应及其相关性研究尤为复杂^[2]。另外,中药的复杂性不仅体现在成分上,更体现在理论上^[3],譬如中医理论主张遣药组方,“君臣佐使”是基本理论,每味中药“四气五味”“升降浮沉”等属性是构成功效作用中医理论基础。当今普遍认为中药可以通过复杂体系之间协同作用发挥治疗效果^[4],因此,明确中药药效物质基础,即中药对某疾病产生治疗作用的全部药效成分的总和,针对上游成分发现直接效应相关点开展深入研究,验证有效物质基础与相关靶点的碰撞结合,对于阐明中药作用机理具有重要意义。在研究过程中,挖掘中医药的理论精髓及长期临床用药经验,结合运用现代科学技术手段,是阐明多组分、多靶点的中药复方的作用机制与复杂疾病药物研发的理论基石和技术策略。与此同时,为了反映中药有效性的完整性,凸显中医药理论体系特点,特别是结合和指导临床用药实践,有效物质基础的发现和确定对其研究具有非常重要的意义。

药动学(PK)是研究药物的吸收、分布、代谢、排泄及毒性的体内代谢过程,更是中药复杂体系生物效应表达规律的客观实质。药效学(PD)是研究效应-药物浓度之间的关系,探讨药物的作用及机制。PK-PD相关性研究是动态表征和定量描述活性成分与药理作用之间相关性的有效方法,将时间、浓度和效应结合起来,体现机体与药物的相互作用,已广泛用于进行体内药物相互作用的评估和体内效力和内在活性的评估、生物标志物或替代标志物的鉴定、药物筛选、剂型和剂量方案的优化等方面^[5]。通过适用于中医药的PK-PD建模,可以对中药进行整体评价,确定多个成分与疗效密切相关的定量指标,从中药整体角度阐明生物效应的物质基

础,能够阐明和揭示中药复方的组方原理、药物的作用机制及药物间相互作用,可以充分探索中药复方与人体两个复杂系统之间的相互作用^[6],具有重要的实践意义。但是由于中药庞大的复杂体系和疾病的病机不明确,导致PK与PD指标选择的困难,如何建立有中医药特色的指标性成分和指标性效应体系,如何综合多指标、多效应进行PK和PD研究,亟需借助现代分析化学、统计学、系统生物学等新技术方法的引入,更需要从顶层设计,构建具有中医药特色的研究体系,例如刘昌孝院士提出的“物质-药代-功效”三元论^[7],中药代谢标志物^[8]和中药质量标志物^[9]等概念和理论。在现代药物的研究中,PK和PD之间的关系非常密切,而把PK和PD联合起来研究药物的方法在近年来得到广泛应用。将PK-PD结合模型应用于以“整体观”为精髓的中医理论与学术体系中中药复杂体系的研究,可为阐明中药的药效物质基础及作用机制提供科学依据^[10]。

总的来说,通过进行方法开发与技术重组,利用从化学物质基础、关键成分的筛选、整合PK-PD相关性的多维整合的研究思路,引入代谢组学等现代技术手段,全方位、及时灵敏地表征药效特点评价、药效动力学考察药物机制研究,旨在构建更易于发现药效物质的技术体系,为阐明中药复方的药效物质基础提供参考。

1 中药复杂体系的PK研究策略

中药化学成分的体内暴露及其动力学规律是中药有效性表达的物质基础和客观规律。中药复方中的化学成分是研究药动学的基石,但是由于中药所含成分复杂,含量低,有些成分化学结构不明,加之中药药理作用的多元化,使得中药药动学的研究比通常化学药物的药动学研究面临更多的问题和困难^[11],因此药动学研究需要引入新的策略。

1.1 体外分离化学成分,明确药效部位并进行系统表征

针对体外化学成分的筛选,采用化学极性分割方法获得的不同部位进行药效学考察。由于中药化学成分复杂,中药复方药效物质基础研究中,通过化学成分极性不同将中药复方拆分简化,进行药

效学实验,逐步分析寻找药效物质基础明确的部位进行深入成药性研究已经逐渐成为化解这一问题的良方。中药多组分化学物质组学的研究思路是在中药复方配伍理论指导下采取从整体到部分、自上而下、逐层递进的策略,通过不同层次化学物质组的化学信息流与多参数生物信息流的相关分析,从药材、组分乃至成分逐步深入地揭示中药多组分的配伍关系,从复方的整体化学物质组中逐步发现和确认有效化学物质组的组成,辨识关键药效成分^[12]。

笔者所在的课题组以逍遥散为例进行方法开发与技术重组,采用植物化学分离结合体外单胺类神经递质再摄取筛选模型和体内小鼠悬尾、强迫游泳实验以及慢性不可预知温和应激大鼠模型(CUMS)与代谢组学技术进行体内活性比较,发现逍遥散低极性部位为主要活性部位^[13-15]。另外,课题组针对柴胡的抗癫痫活性及其发挥药效的物质基础研究中,采用活性追踪的方法,考察柴胡低、中、高极性部位分别对戊四唑诱导的小鼠癫痫模型的影响,并采用液质联用技术对柴胡抗惊厥活性部位化学成分进行全面表征,发现柴胡低、高极性部位有很好的抗惊厥作用,提示柴胡皂苷类物质可能是药效物质基础^[16]。梁雪娟等^[17]在研究台湾林檎叶不同极性部位抑菌活性中,采用金黄色葡萄球菌刃天青高通量抑菌筛选模型,通过计算不同浓度各极性部位的抑菌率,并构建高效液相色谱(HPLC)指纹图谱与抑菌作用谱效关系,发现其醋酸乙酯部位是台湾林檎叶的活性部位。冯丽等^[18]在二至丸及其不同极性部位药效评估筛选中,利用H₂O₂诱导的大鼠肝细胞衰老模型,通过检测细胞β-半乳糖苷酶活力水平等指标,发现水部位效果最好,并进一步通过快速液相系统-飞行时间质谱(UFLC-Q/TOF-MS)技术对含药血清进行不同部位的化学成分分析,推断二至丸抗衰老的有效成分为三萜类、黄酮类和苯乙醇类。

1.2 中药复方效应成分的PK研究

随着中药分析思路和方法不断发展,一部分学者建立了符合中医理论的多成分药动学研究新思路。其中,选择主要活性成分作为药效成分过去几十年中药PK-PD研究的主要的方法^[19]。近年来,基于中药质量标志物(Q-marker)^[9]和血清药物化学-药(效)动学-系统生物学三维整合体系理论^[20]的提出对于PK-PD相关性研究中药效成分的选择起到了重要的指导作用,通过对中药活性成分及其活性代谢产物在体内的吸收、分布和排泄规律的研

究,揭示活性成分的药动学特征,从而为中药复杂体系的药动学研究筛选合适的药代标志物。由于中药复方成分复杂且有效成分不明、干扰因素多、对照品缺乏,中药复方中活性成分繁杂、各成分间协同拮抗、中药复方系统与病证机体之间“系统与系统”的相互作用等因素,PK指标成分的选择本身值得商榷,给中药复方PK-PD相关性研究中药效成分的选择带来盲目性。中药多成分、多靶点的作用特点决定了单一成分PK行为无法表征中药的整体PK特征。对于成分复杂的中药复方或者中药提取物,如何定量的表征其整体药动学行为是制约中药发展的关键科学问题之一^[21]。

1.3 基于全面表征的血清药化PK研究

针对中药成分复杂,血清药物化学与相似性分析方法结合可实现中药成分整合动态表征。王喜军^[22]提出的中药血清药物化学是以药物化学的研究手段和方法为基础,综合运用多种现代技术,分析鉴定口服中药后血清中移行成分,研究其药效相关性,确定中药药效物质基础并研究其体内过程。中药血清药化研究方法的提出,有效地解决复方药效物质基础和确认及其体内过程等相关问题^[23]。

Wang等^[24]以清热利湿、退黄之功效的茵陈蒿汤为研究对象,首先采用血清药物化学结合液相色谱-质谱联用(LC-MS)技术确定了21个茵陈蒿汤血中移行成分,进一步对茵陈蒿汤21个入血成分进行药动学的分析,并在动物模型基础上借助超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱法(UPLC-Q-TOF-MS/MS)技术并结合模式识别等分析鉴定了茵陈蒿汤体内成分与代谢轮廓及生物标记物的关联性^[25]。

当前采用液质联用方法与血清药物化学结合,全面对中药体内成分进行定性、定量分析与体内过程表征成为明确化学物质基础的研究重要方法之一。针对活性成分已知,机制明确的中药体系,主要活性成分与Q-marker理论将有助于PK-PD相关性研究中药效成分。另外,对活性成分未知或物质基础尚不明确的中药复方体系,通过血清药物化学寻找体内移行成分,以此作为药效成分,将有助于复方药动学的体内评价。

1.4 基于代谢组学整合PK研究

代谢组学是生物系统中代谢物谱的研究,现阶段已成为理解生物学和系统生物学基本原理的方法^[26]。同时,代谢组学具有采集与分析成百上千个数据变量的能力,满足多组分中药在体内的评价^[27]。一方面,代谢组学具有研究药物与药物代谢

物群的动态变化的能力。另一方面,中药PK研究的目的是分析时间相关性中药成分及其代谢物在动物体内的动态变化。因此,代谢组学的策略可用于中药复杂体系的PK研究。孟美黛等^[28]采用代谢组学技术评价了柴胡石油醚部位的138种血清中外源性化合物的药动学过程。李渊等^[29]采用代谢组学技术对柴归颗粒中98种外源性化合物进行药动学研究。这些研究均表明了代谢组学在PK研究中的适用性。同时,采用代谢组学技术与药动学曲线相似性分析筛选出了适用于评价大量的化合物药代标志物,可以实现用少量代表成分评价大量的化合物的药动学过程,而且有利于帮助发现活性代谢产物,揭示中药的药效物质基础,为复杂中药成分体内过程研究提供思路。

1.5 基于相似性评价的整合PK研究

由于中药中化合物种类多且具有相似的药动学特征,因此在明确中药复方入血原型成分和代谢物鉴定的技术上,通过引入聚类分析统计方法进行药动学评价,对批量数据进行提取分析,并进行标准评价,将化合物进行相似性的系统分类,更好地表征出各类成分的PK参数,筛选出具有代表性的标志物类群。与此同时,中药的药效作用是多组分、多靶点的综合效应结果,某一成分或多成分的孤立药动学特性不能用于表征中药的整体药动学特性,而整合药动学更能从整体上表征中药的药动学行为。王广基课题组于2006年首次提出“中药多组分整合药代动力学研究”思路^[30],运用数学模型对多组分指标进行整合,从而最大限度地来表征中药整体PK行为。其课题组对三七总皂苷的药动学研究结果显示,三七总皂苷整合后PK的参数充分兼顾了活性成分三七皂苷Rb₁、Rd、R₁、Rg₁和Re的特性,且与药效作用具有非常高的相关性^[31]。同时针对如此庞大的数据量需要相似性分析将数据降维,找出具有代表性的关键成分群,进一步通过整合药动学研究,实现整合动态药动学表征,不仅可以明确复杂中药体内过程,也便于新药发现数据库的构建。

2 中药复方PD研究中的改进策略

PK是研究药物对机体的作用及作用规律的学科,对最佳的用药方案的制定至关重要。选择合理的药效指标应该能够直接反映疾病的发生发展与药物治疗的程度,且具有客观性,定量可测,重复性好的特点。由于中药复方具有多成分、多靶点、整体调节的特点,难以选定足以代表全方药效的1个

或某几个药效指标,如何选择和确定合适的药效指标来评价药物的疗效成为解决问题的关键。因此,根据符合中医药特色指标选取的原则和依据,从整体、宏观的角度,整合经典药理指标,构建多指标、全面的评价体系,更有利于中药疗效评价,现阶段对于主要选择与证候机制直接相关的疾病药效指标或者从代谢物的角度选择药效指标^[32],同时这些指标应具有直接相关、易于量化的特点,才能全面准确地评价中药的效应。

2.1 基于疾病相关的直接药效指标

中药药效是中药治疗疾病的重要依据,是中药有效性的核心内容,是在长期临床实践中总结的宝贵经验,并经大量的实验研究证实的。在临床中常通过直观效应来反映中药的作用,例如高血压、高血糖、高血脂等疾病中常根据血压临界值、空腹血糖浓度、血脂浓度来判定疾病的发生,同时还有代谢性脂肪性肝病可用体质量健康指数判定^[33],发热症状采用体温监测等手段量化相关疾病的发生和发展,并在给予中药治疗后观察相应指标来评估中药药效。这些指标都具有疾病的直接相关性,能够直观表征中药作用的效果,但是在一些发病症状不明确、难以观测的疾病中,例如抑郁症、神经退行等病症中,难以实现临床监测指标的量化^[34],无法通过观察直接药效指标来反映药效,并且更无法动态全面评价药效作用。因此,针对难以实现易于量化、全面表征、发病机制不明确的疾病,建立一种能够灵敏、动态、全面的技术和方法评估中药药效作用成为当前亟需解决的关键科学问题之一。

2.2 基于证候相关生化指标的药效指标

中药复方的生物学过程本质上体现为“干预系统(中药复方)与应答系统(生物机体)”的相互作用^[35]。生物机体的内源性物质在复方化学物质组的影响下产生应答的经时规律可以用PD来准确表征。效应指标与中药的作用机制直接相关适用于活性成分明确与作用机制明确的复方中药。Wang等^[36]采用PK-PD相关性比较姜黄素的3种口服制剂的差异,研究选择了白细胞中抗氧化基因*Nrf2*、*Ho-1*和*Nqo1*的表达作为选定的药效指标,结果表明尽管姜黄素血浆浓度较低,但所有3种口服制剂在诱导*Nrf2*介导的抗氧化基因方面均表现出药效反应。陈光玮等^[37]在麻黄汤有效组分对发热大鼠解热作用的PK-PD研究中,以体温和炎症因子作为药效指标,建立了7种化学成分与4种药效指标的PK-PD模型,结果显示麻黄汤有效组分可抑制

发热大鼠致热因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的释放,降低体温升高幅度。

2.3 基于组学技术衍生的药效评价指标

对于复杂慢性疾病的药效学研究,中药复方的作用是多靶点、多途径的,单一指标并不能体现中药复方药效过程^[38],更重要的是在疾病发病机制不明确的前提下,难以实现表征出具有代表性的药效指标。与此同时,许多中药的效应在体内是无法直接进行定量测定的,常常需要借助于生物标志物作为替代指标^[39],因此必须要事先弄清楚这些生物标志物的变化与疾病状态和治疗进程之间的相关性,使研究更具有临床实际意义。另外,就像PK研究中测定药物浓度一样,替代指标的定量也必须进行重现性、灵敏度等严格的分析方法验证,建立可靠的测量标准。为研究中药如何整体调节人体状态,引入了源自系统生物学理论的代谢组学、肠道菌群等技术用于药效动力学评价,全面系统地实现药效评价的即时性。

代谢变化能直观反映生物体的病理状态和在药物等外部刺激后的状态。实质上,药物干预的结果应该是内源性生物标志物在代谢水平上的平衡浓度恢复。因此,内源性生物标志物可以作为分子水平的诊断或效果指标^[40]。例如在抗抑郁药效学研究方面,临床多使用阶段性打分量表,动物试验则使用行为学、神经递质等作为药效指标,但存在滞后性、灵敏度与准确度低现象。笔者所在的课题组采用情志指数综合评价经典传统指标,结合代谢组学法筛选标志物群,实现了动态、灵敏地表征抗抑郁药效,不仅可用于抑郁症病理机制的研究,也为抗抑郁新药发现提供评价方法^[41]。同时,由于代谢组学可以即时、灵敏、全面和真实地表征机体整体功能状态对药物的应答与调节,代谢组学也常用于中药药效学评价,Liu等^[42]采用海马代谢组学结合网络药理学筛选了乳酸、甘油、谷氨酰胺等代谢物可以作为逍遥散抗抑郁作用的潜在代谢物。冯彦等^[43]在研究逍遥散治疗抑郁症中,采用LC-MS的代谢组学发现涉及胆汁酸、肌酸、亚精胺和牛磺酸等物质参与逍遥散抗抑郁的作用,可以作为潜在的药效指标去测定。因此,代谢组学等技术用于药效动力学的评价,将有助于中药整体性药效的表征。

3 PK-PD相关性研究中的新策略

在相当长的一段时间内,PK和PD研究是分别

进行的,两者之间的内在联系被忽视,因此获得的信息并不全面。只有当了解了被测浓度和药效或副作用之间的关系时,PK研究才有意义。同样,PD研究也只考虑了浓度-效应关系,未考虑效应室中药物浓度随时间变化的过程,因此也存在一定缺陷。

3.1 PK-PD的直接效应和间接效应

直接效应是指药物的效应与其在作用部位的浓度直接相关,即药物到达作用部位后既可立即产生效应,没有时间上的滞后,其特点是快速起效,并且呈现一定的相关关系。多采用细胞实验、模式生物实验、离体实验进行。间接效应是指药物的效应与其在作用部位的浓度没有直接相关性,即药物到达作用部位也不能立刻产生效应,药物的效应存在明显的滞后。这种滞后并非由于药物从血浆向作用部位的转运过程所导致的,而是由于药物的作用机制本身所导致的,这类药物常常通过改变体内某些内源性物质而发挥药效^[5]。

效应与血药浓度之间存在逆时针滞后环,效应并不与血药浓度相关。在对许多中药活性成分及化学药的PK-PD结合研究中都发现存在滞后现象,表明仅仅通过血药浓度和时间关系并不能真实合理地反映药物在体内发挥药效的整个过程,只有阐明浓度-时间-效应三者之间的关系,才能更有效地指导临床合理用药^[44]。因此亟需新技术、新方法的引入,阐明中药多成分的复杂体系,为中医药提供现代的学科研究依据。

3.2 基于代谢组学的PK-PD相关性研究阐明“时间-血药浓度-药物效应”三者同步发展的动态规律

中药复方在中医基础理论的指导下在临床应用方面具有很好的疗效,然而现代中医药研究方法和分析手段脱离了中医理论的指导,药效的评价侧重于某些特定部位或某个药效指标,忽略了中医整体观的理论,所以很难阐释清楚其作用机制和规律。近年来,利用代谢组学平台来解释中药的效应一直是近年来中药研究的一个热点^[45]。为了将药动学与药效学有机联系起来,引入基于代谢组学技术的PK-PD关联分析的研究理论,不再单纯地研究时间-血药浓度或时间-药效关系,而是分析“时间-血药浓度-药物效应”三者同步发展的动态规律,从整体观上研究作用机制,与中医理论相符,有助于全面系统地阐明中药复方发挥药效的物质基础及作用机制等问题,更科学、更全面地揭示中药药效的科学内涵。笔者所在的课题组前期初步探索了一种以代谢组学为桥梁、药动学和药效动力学的结

合方法,采用代谢组学技术对柴胡石油醚部位的PK进行研究,首先将代谢组学数据中138种血清中外源性化合物进行药动力学分析,并通过药动曲线聚类分析将138种外源性代谢物分为6类,并进行整合药动力学分析,结果表明,柴胡石油醚给药后,整体存在6种药动曲线,并结合代谢组学建立PK-PD模型,结果发现确定了第6类化合物与药效呈正相关,相关性最强,为潜在的药效成分群^[28]。课题组采用同样的思路对柴归方98种外源性化合物进行药动力学研究,结果发现了柴归方中存在5大类药动曲线反应,PK-PD相关性研究发现药效存在滞后性。对上述整合动态PK-PD相关性分析,筛选抗抑郁活性成分,并进行验证,研究采用Sigmoid Emax PK-PD相关模型计算,将药物体内过程与药效动力学进行相关性分析,发现了逍遥散中源自君药的柴胡多炔类成分具有代表性,有望成为抗抑郁潜在药效成分;进一步针对柴胡多炔类成分进行传统植化分离研究,采用超高效液相色谱(UPLC)法进行多炔类化学成分的质量控制研究,研究过程考虑到分离得到的单体化合物稳定性因素,最终考察了多炔部位的制备方法,并采用CUMS模型对富含多炔的柴胡低极性部位进行抗抑郁药效验证、安全性考察及体内药动力学过程进行了深入研究^[29]。尽管只是对代谢组学、药动力学和药效动力学的初步结合,但这些研究为中药复方与提取物整体药动力学提供新的思路。

代谢组学能同时检测与分析所有内源性代谢物与外源性药物与药物代谢物,为PK-PD结合提供了可靠的技术手段。Yuan等^[46]基于PK-PD理论,使用水晶球软件将药动力学和药效学参数结合,进行蒙特卡洛模拟,评估出头孢曲松更理想的临床最佳治疗方案。谭兰芳等^[47]在研究治疗脑卒中的脑脉通抑制 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ 和谷氨酸(Glu)诱导的PC12神经细胞死亡的物质基础中,通过支持向量机(SVM)算法构建PK-PD模型,以乳酸脱氢酶(LDH)侧漏量、一氧化氮(NO)含量作为药效学指标,筛选出其中葛根和大黄贡献的成分可能是其治疗脑缺血损失的物质基础。

4 整合动态PK-PD相关性研究为发现物质基础提供新思路

中药具有化学成分复杂、体内成分浓度低、基质干扰大和有效成分不明确的特点。同时,经典的药动理论不能准确地评价和解释复杂成分的药动特性,不能体现中医药整体观。因此高准确度、高效率的分析仪器与技术和整合药动力学与代谢组学的新思路给中药多成分PK研究提供了新策略。构

建整合动态PK-PD相关性研究关键技术,基本实现了机体内源性与外源性小分子成分的全面、整合、动态表征,为中药药动力学与药效动力学评价及潜在药物的发现提供了坚实基础^[48]。

4.1 传统药效物质基础发现的方法

一直以来研究者都乐于从中药中发现小分子化合物作为新药靶标发现的源头。传统发现的方法有传统植物化学方法与药物化学合成方法,再结合细胞模型筛选小分子化合物的活性^[49]。天然药化方法需要首先将各化合物分离,开展以成分导向型物质基础研究,尹佳乐等^[50]采用超声波辅助提取法和乙醇回流法筛选蒲公英叶中具有降血脂、抑菌、抗氧化作用的绿原酸成分。虽然当前已经有集成超临界萃取、高速逆流色谱、制备液相色谱等分离制备技术应用在中药复方药效物质基础发现中,但其具有工作量大,且分离后的单体化合物存在活性减失、稳定性差等问题。

药物化学合成方法现多结合计算机辅助,围绕已明确的病理靶标进行设计与合成小分子化合物,然后采用细胞实验筛选活性化合物的方法。赵石等^[51]应用网络药理学及分子对接技术筛选出丹参中的香紫苏醇与标前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)、降香中的芒柄花黄素与含激酶插入区受体(KDR)是其发挥治疗心肌梗死的潜在作用机制,进一步采用人脐静脉内皮细胞氧糖剥夺模型,发现紫苏醇与芒柄花黄素分别能够抑制PTGS2与促进KDR的表达,验证丹参中紫苏醇和降香中芒柄花黄素是其可能的潜在药效物质基础。虽然该方法具有快捷、简单、用药量少、成本低等优势,但同时也存在不能反映机体整体情况的缺点。与此同时,针对中药有效部位或活性单体的研究,一直是新药发现的研究热点。

近年来也有学者尝试用细胞膜色谱法^[52]、表面等离子共振技术^[53]等,以已知的靶标蛋白为模型,展开大量化合物的匹配筛选,试图发现与靶标蛋白结合紧密的化合物,进一步开发成药。因此,虽然传统的小分子药物发现的方法多为植物化学方法分离或化学合成系列化合物后经活性筛查,但是存在成功率低、工作量大等问题。若能在体内进行PK与PD的全面表征与相关性分析,可以更加靶向、更加精准地发现小分子目标化合物。

4.2 整合动态PK-PD相关分析发现物质基础的方法

整合动态PK-PD相关性分析的研究思路,是从复方-体内成分药效相关成分-药材有效部位的思路

分析,化合物来源自入血成分且与药效发挥相关性 强,以药材有效部位形式提高稳定性,利于化合物 药效的发挥,提高了新药发现的成功率。整合动态 PK-PD 相关性分析是基于复杂疾病的整体药效评 价,这样的药效评价与潜在药物发现体系可避免基 于单一靶点筛选系统的偏性。以代谢组学等技术 衍生的生物标志物作为药效指标的PK-PD研究更 加强调有效物质的体内过程、药物作用时间及药物 整体效应三者之间的关系,可以将机体与药物这两 个系统关联起来,从而科学地解析生物系统相互整 合的生物学过程。

Xiang 等^[54-55]进行了基于代谢组学的大黄酸的 PK-PD 研究,预测了大黄酸的作用机制。孙宇飞^[56] 通过应用代谢组学技术检测了定志小丸干预阿尔 兹海默病大鼠海马、血浆和肠道中与疗效相关的外 源性活性化合物和内源性活性物质,建立了PK与 PD 关联的可视化表征方法,发现人参皂苷和茯苓三 萜可能是其中主要发挥药效的成分。武家杰^[57]在 丹荷颗粒治疗高脂血症研究中,从“时间-血药浓度- 药效”三维角度出发,筛选出丹荷颗粒在高脂血症 大鼠体内暴露量较大的黄酮类、生物碱类等8种活 性物质作为PK标记物,另外通过代谢组学筛选出 的8种PD标记物进行关联分析和可视化表征,结果 表明PK与PD指标之间并非简单地线性关系,而是 复杂的相互关系和PD指标的延迟效应,提示丹荷 颗粒治疗高脂血症是通过多成分相互协同发挥效 应的。

汪小莉^[58]通过UHPLC-Q-TOF-MS方法检测到

大鼠口服防己黄芪汤后血浆中的粉防己碱和防己 诺林碱两种成分血药浓度的动态变化,与大鼠药理 效应指标半胱氨酸蛋白酶抑制剂C进行PK-PD模 型拟合,结果表明粉防己碱和防己诺林碱的药效与 体内药物的累积效应具有较强的相关性,确定防己 诺林碱和粉防己碱为防己黄芪汤中干预阿霉素肾 病作用的主要物质基础。整合动态PK-PD相关分 析的方法有助于阐明中药复方中的主要效应成 分(有效部位)与体内药效的联系,对发现中药复方 药效物质基础,解释生物学意义具有重要作用。

5 结语

整合动态PK-PD相关性分析技术构建及在中 药药效物质基础发现中的应用是针对如何明确中 药复方与疾病之间的作用机制,指导临床实践的社 会和医疗科学问题开展系统性的研究工作,基于挖 掘经典名方针对的方症相应的有效部位作用的基 础上,明确中药复方体外化学成分,采用血清药物 化学方法全面表征中药复方入血有效成分,进一步 与代谢组技术手段结合的综合药效评价指标表征 中药复方药效动态评价的新方法和新策略,实现动 态、灵敏、全面表征中药复方的作用机制,构建系 统性药物体内过程与药效动力学相关性分析,发现 的有效物质成分具有确切的药物活性,安全性好,体 内过程基本清楚,能够达到药效物质相对清楚,PK- PD模型结合相关性发现药代标志性成分的方法,适 用于中药复方与提取物中活性成分群的发现,为中 药复方中开发临床疗效确切、质量可控的药效物 质群提供新策略(图1)^[59]。

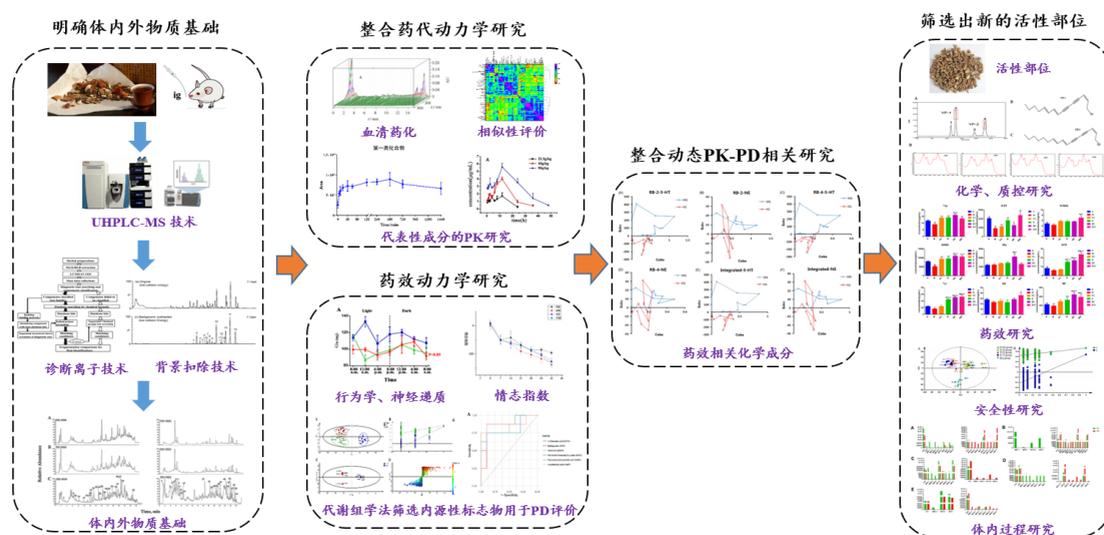


图1 整合动态PK-PD相关性分析在中药药效物质基础发现中的研究策略

Fig. 1 Research strategy of integrating dynamic PK-PD correlation analysis in discovery of substance basis of pharmacodynamics in traditional Chinese medicine

由于中药复方的药动学研究起步较晚,其理论体系和研究方法还不够成熟,总体上水平还不高,其中方法学问题仍是主要的研究内容,特别是效应动力学、剂量动力学和毒效动力学的异同性。如何将量效关系对应起来,去理解各个化学成分之间是否有协同或拮抗作用,这些问题大大限制了PK-PD相关性研究在中药研究中的应用^[60]。并且中药复方各个药材间配伍规律、有效部位中的大量化合物的相互作用机制等仍有待进一步的研究。针对复制疾病可能靶组织相关研究工作仍需要进一步深入研究。与此同时,由于代谢组学法是使用代谢物终端产物的测定结果,同时也存在与疾病种类间特异性不强的问题。因此,有必要开展多种疾病对照研究,并将差异代谢物与差异靶标蛋白或差异转录基因等进行关联性分析,透过代谢标志物的差异变化对其代谢通路的分流问题进行全面研究,深入探讨中药复方作用机制的科学内涵,为中医药现代化与国际化提供更有利证据。

基于以上研究策略方法,更加有利于我们从中药复方中发现和明确发生药效的物质基础,对新药研发以及科学合理的解释中药复方与疾病之间的关系架起可以联系的桥梁。通过构建新的技术体系对阐明药物与机体的相互作用,为挖掘药物在体内发挥活性的过程与机制研究提供新方法,对研究抑郁症、高尿酸、高血糖、高血压等慢性疾病的发病机制、药效评价及其中医药治疗或新药创制提供新思路和新策略,同时为促进中医药发挥疗效物质基础发现的长足发展和应用提供充足的理论研究和科学依据,为阐明中医药基础理论提供坚实的科学基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 王元清,严建业,师白梅,等. 中药复方药效物质基础研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(5): 99-102.
Wang Y Q, Yan J Y, Shi B M, et al. Advances in basic research on pharmacodynamic substances of Chinese medicine compound [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2012, 19(5): 99-102.

[2] 刘昌孝. 中药药代动力学研究的难点和热点 [J]. 药理学学报, 2005, 40(5): 395-401.
Liu C X. Difficulty and hot-points on pharmacokinetics studies of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin, 2005, 40(5): 395-401.

[3] 赵军宁. 中药复方适度调节原理与中药复方新药转化中的药理学问题 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 836-843.
Zhao J N. Moderation-integrated-balance presupposition

of Chinese medicine compound and pharmacological problems in traditional Chinese drug research [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(5): 836-843.

[4] 刘志华,孙晓波. 网络药理学:中医药现代化的新机遇 [J]. 药理学学报, 2012, 47(6): 696-703.
Liu Z H, Sun X B. Network pharmacology: New opportunity for the modernization of traditional Chinese medicine [J]. Acta Pharm Sin, 2012, 47(6): 696-703.

[5] 张忠亮,李强,杜思邈,等. PK-PD结合模型的研究现状及其应用于中医药领域面临的挑战 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 121-127.
Zhang Z L, Li Q, Du S M, et al. Research status of pharmacokinetic-pharmacodynamic model and its challenges facing to application in traditional Chinese medicine field [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2013, 44(2): 121-127.

[6] Wang T, Lin S, Li H, et al. A stepwise integrated multi-system to screen quality markers of Chinese classic prescription Qingzao Jiufei decoction on the treatment of acute lung injury by combining "network pharmacology-metabolomics-PK/PD modeling" [J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153313.

[7] 刘昌孝,张铁军. 基于"物质-药代-功效"关联的中药创新研发思路 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
Liu C X, Zhang T J. Innovative research and development ideas of traditional Chinese medicine based on correlation of "substance-pharmacokinetics-effects" [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(1): 1-7.

[8] 刘昌孝. 代谢组学在中药现代研究中的意义 [J]. 中草药, 2004, 35(6): 6-10.
Liu C X. Significance of metabonomics in modern research of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2004, 35(6): 6-10.

[9] 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.
Liu C X, Chen S L, Xiao X H, et al. A new concept on quality marker of Chinese materia medica: Quality control for Chinese medicinal products [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(9): 1443-1457.

[10] 方金苗,杜武勋. 基于整体观的系统生物学技术在中医药研究中的应用 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2462-2465.
Fang J M, Du W X. Application of systems biology technology based on holistic view in TCM research [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2015, 42(12): 2462-2465.

[11] 丁黎,刘瑞娟. 中药药代动力学研究的思与行 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2017, 19(7): 1118-1131.
Ding L, Liu R J. Consideration and exploration on pharmacokinetic study of traditional Chinese medicine [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2017, 19(7): 1118-1131.

[12] 孟宪生,包永睿,王帅,等. 复方中药质量标志物的发现与

- 量效色卡可视化技术 [J]. 药学学报, 2019, 54(2): 222-227.
- Meng X S, Bao Y R, Wang S, et al. Discovery of quality markers of traditional Chinese medicine compounds and visualization technology of content-effect colour atlas [J]. Acta Pharm Sin, 2019, 54(2): 222-227.
- [13] 贾广成, 田俊生, 周玉枝, 等. 逍遥散类方及其分离组分抗抑郁作用的筛选研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(1): 11-14.
- Jia G C, Tian J S, Zhou Y Z, et al. Screening study on the antidepressant effect of Xiaoyao Powder recipe and its isolated components [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2012, 39(1): 11-14.
- [14] Zhou Y, Ren Y, Ma Z, et al. Identification and quantification of the major volatile constituents in antidepressant active fraction of Xiaoyaosan by gas chromatography-mass spectrometry [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 141(1): 187-192.
- [15] 崔杰, 郭秉荣, 任艳玲, 等. 逍遥散不同提取部位对慢性轻度不可预知应激模型大鼠行为学及海马中单胺类神经递质的影响 [J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(7): 584-587.
- Cui J, Guo B R, Ren Y L, et al. Effects of different extracts of Xiaoyao Powder on behavioral and hippocampal monoamine neurotransmitters in chronic mild unpredictable stress model rats [J]. Chin J Pharm, 2012, 43(7): 584-587.
- [16] 王鹏, 高晓霞, 高耀, 等. 基于整合药理学的柴胡不同部位抗癫痫作用研究 [J]. 中草药, 2021, 52(7): 2024-2038.
- Wang P, Gao X X, Gao Y, et al. Study on antiepileptic effect of different parts of Bupleurum Radix based on integrative pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2021, 52(7): 2024-2038.
- [17] 梁雪娟, 沈冰冰, 袁清照, 等. 台湾林檎叶提取物不同极性部位抑菌活性高通量筛选及其谱效相关性分析 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(6): 745-750.
- Liang X J, Shen B B, Yuan Q Z, et al. High throughput screening and correlation analysis of antibacterial activity of NGO extracts from different extracts of *Ringus mallus* leaf from Taiwan [J]. Chin J Mod Appl Pharm, 2022, 39(6): 745-750.
- [18] 冯丽, 王乙妃, 高梦婷, 等. 二至丸及不同极性部位含药血清对H₂O₂诱导的肝细胞衰老的保护作用及物质基础研究 [J]. 药学学报, 2021, 56(4): 1137-1146.
- Feng L, Wang Y F, Gao M T, et al. Protective effect of Erzhi Pills and different polar parts of drug serum on H₂O₂ induced hepatocyte senescence and its material basis [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(4): 1137-1146.
- [19] Gao X, Wang P, Wu L, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics and tissue distribution analysis of low polar extract of Xiaoyao Powder combined with rat model of chronic unpredictable mild stress [J]. J Liq Chromatogr RT, 2019, 42(7/8): 133-183.
- [20] 张爱华, 孙晖, 闫广利, 等. "血清药物化学-药代(效)动力学-系统生物学"三维整合体系研究中中药复方的构建及其在茵陈蒿汤分析中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3786-3789.
- Zhang A H, Sun H, Yan G L, et al. Establishment of three-dimensional integrated "serum pharmacology-pharmacokinetics (pharmacodynamics) -systems biology" for research of traditional Chinese medicine prescription and its application in Yinchenhao Tang [J]. China J Chin Mater Med, 2013, 38(21): 3786-3789.
- [21] 王彩虹. 中药多成分药代动力学的新方法和策略研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- Wang C H. Study on new methods and strategies of multi-component pharmacokinetics of traditional Chinese medicine [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2017.
- [22] 王喜军. 中药血清药物化学的研究动态及发展趋势 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(10): 789-792, 835.
- Wang X J. Research trends and development trend of serum pharmacology in traditional Chinese medicine [J]. China J Chin Mater Med, 2006, 31(10): 789-792, 835.
- [23] 常存库, 王喜军. 中药血清药物化学理论与方法的意义 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(4): 634-637.
- Chang C K, Wang X J. Significance of pharmacology theory and method of TCM serum [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2010, 12(4): 634-637.
- [24] Wang X, Sun W, Sun H, et al. Analysis of the constituents in the rat plasma after oral administration of Yin Chen Hao Tang by UPLC/Q-TOF-MS/MS [J]. J Pharm Biomed, 2008, 46(3): 477-490.
- [25] Wang X, Zhang A, Wang P, et al. Metabolomics coupled with proteomics advancing drug discovery toward more agile development of targeted combination therapies [J]. Mol Cell Proteomics, 2013, 12(5): 1226-1238.
- [26] Wang M, Lamers R, Korthout H, et al. Metabolomics in the context of systems biology: Bridging traditional Chinese medicine and molecular pharmacology [J]. Phytother Res, 2005, 19(3): 173-182.
- [27] Wang X, Su M, Qiu Y, et al. Metabolic regulatory network alterations in response to acute cold stress and ginsenoside intervention [J]. J Proteome Res, 2007, 6(9): 3449-3455.
- [28] 孟美黛. 柴胡抗抑郁活性部位与体内过程研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- Meng M D. Study on antidepressant active site and in vivo process of *Bupleurum bupleurum* [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2020.
- [29] 李渊. 柴归颗粒的化学成分及其体内过程研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- Li Y. Study on chemical composition and in vivo process of Chaigui Granules [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2020.
- [30] 郝海平, 郑超涌, 王广基. 多组分、多靶点中药整体药

- 代动力学研究的思考与探索 [J]. 药学学报, 2009, 44(3): 270-275.
- Hao H P, Zheng C N, Wang G J. Thoughts and experimental exploration on pharmacokinetic study of herbal medicines with multiple-components and targets [J]. Acta Pharm Sin, 2009, 44(3): 270-275.
- [31] 李晓宇, 郝海平, 王广基, 等. 三七总皂苷多效应成分整合药代动力学研究 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(5): 377-381.
- Li X Y, Hao H P, Wang G J, et al. Integrated pharmacokinetics of total saponins of *Panax notoginseng* [J]. Chin J Nat Med, 2008, 6(5): 377-381.
- [32] 蒋宁, 张永祥, 杜冠华. 新思路·新方法——中药药理学研究与中药新药研发 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(9): 893-909.
- Jiang N, Zhang Y X, Du G H. Novel ideas and methods of pharmacological and new drug researches of traditional Chinese medicine [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2016, 30(9): 893-909.
- [33] 段小龙, 王丽明, 康玉蓉, 等. 人体测量指标预测肥胖儿童非酒精性脂肪肝的研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(5): 475-479, 489.
- Duan X L, Wang L M, Kang Y R, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease in obese children by anthropometric indicators [J]. Chin J Child Health Care, 2022, 30(5): 475-479, 489.
- [34] 徐睿. 抑郁症的发病机制和中西医治疗进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5436-5440.
- Xu R. The pathogenesis of depression and progress of traditional Chinese and Western medicine treatment [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2021, 36(9): 5436-5440.
- [35] 罗国安, 梁琼麟, 刘清飞, 等. 整合化学物质组学的整体系统生物学——中药复方配伍和作用机理研究的整体方法论 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2007(1): 10-15, 24.
- Luo G A, Liang Q L, Liu Q G, et al. Holistic systems biology of integrated chemical omics: A holistic methodology for the study of compatibility and mechanism of action of Chinese herbal compounds [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med: World Sci Technol, 2007(1): 10-15, 24.
- [36] Wang L, Li W, Cheng D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats [J]. J Pharmacokinet Pharm, 2020, 47(2): 131-144.
- [37] 陈光玮, 田彦芳, 万海同, 等. 麻黄汤有效组分对发热大鼠的解热作用及与药动学相关性研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(3): 655-663.
- Chen G W, Tian Y G, Wan H T, et al. Antipyretic effect of active components of Mahuang Decoction and its correlation with pharmacokinetics in febrile rats [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(3): 655-663.
- [38] 梁艳, 邢蓉, 刘嘉莉, 等. 药代动力学新技术与新理论的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2014, 45(6): 607-616.
- Liang Y, Xing R, Liu J L, et al. Advances of novel technologies and theories in pharmacokinetic research [J]. J China Pharm Univ, 2014, 45(6): 607-616.
- [39] 高耀, 李肖, 周玉枝, 等. 代谢组学在逍遥散抗抑郁药理研究中的应用 [J]. 中草药, 2019, 50(14): 3453-3460.
- Gao Y, Li X, Zhou Y Z, et al. Application of metabolomics in antidepressant pharmacological research of Xiaoyao Powder [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(14): 3453-3460.
- [40] 向铮, 蔡小军, 曾苏. 基于复杂网络与代谢组学的中药药代动力学研究思考与探索 [J]. 药学学报, 2012, 47(5): 558-564.
- Xiang Z, Cai X J, Zeng S. Thoughts and exploration on pharmacokinetic study of herbal medicines based on metabonomics and complex network [J]. Acta Pharm Sin, 2012, 47(5): 558-564.
- [41] 郭秉荣, 杨岚, 刘佳丽, 等. 慢性不可预知温和应激配合孤养抑郁模型大鼠海马的代谢组学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 48(14): 1160-1164.
- Guo B R, Yang L, Liu J L, et al. Study on the metabolomics of the hippocampus of chronic unpredictable mild stress combined with solitary depression model in rats [J]. Chin Pharm J, 2013, 48(14): 1160-1164.
- [42] Liu X, Wei F, Liu H, et al. Integrating hippocampal metabolomics and network pharmacology deciphers the antidepressant mechanisms of Xiaoyaosan [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 25(268): 113549.
- [43] 冯彦, 孟美黛, 冯建有, 等. 基于多维组学探究逍遥散低极性部位对CUMS模型大鼠的抗抑郁作用 [J]. 药学学报, 2020, 55(2): 305-314.
- Feng Y, Meng M D, Feng J Y, et al. Study on the antidepressant effect of low-polarity parts of Xiaoyao Powder on CUMS model rats based on multidimensional omics [J]. Acta Pharm Sin, 2020, 55(2): 305-314.
- [44] 曹岗, 张云, 丛晓东, 等. PK-PD模型在中药药动学中的应用 [J]. 中草药, 2009, 40(11): 1830-1834.
- Cao G, Zhang Y, Cong X D, et al. Application of PK-PD modeling in pharmacokinetics of Chinese materia medica [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2009, 40(11): 1830-1834.
- [45] 周红光, 陈海彬, 王瑞平, 等. 代谢组学在中药复方研究中的应用 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(2): 161-165.
- Zhou H G, Chen H B, Wang R P, et al. Metabonomics and its application in TCM formula study [J]. Chin Pharmacol Bull, 2013, 29(2): 161-165.
- [46] Yuan Y, Li Y N, Zhao Q, et al. Evaluation of ceftriaxone dosing regimens based on PK/PD models and Monte Carlo simulations [J]. J Chin Pharm Sci, 2022, 31(5): 382-388.
- [47] 谭兰芳, 陈超, 樊旭蕾, 等. 基于PK-PD模型评价脑脉通保护神经细胞的药效物质研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 2588-2593.
- Tan L F, Chen C, Fan X L, et al. Study on pharmacodynamic material basis of Naomaitong to

- protect neuronal cells based on PK-PD model [J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(12): 2588-2593.
- [48] 庄露凝, 谷元, 刘昌孝. 药动学-药效学模型在新药评价中的应用 [J]. *药物评价研究*, 2011, 34(3): 161-166.
Zhuang L N, Gu Y, Liu C X. Application of PK/PD modeling in novel drug evaluation [J]. *Drud Eval Res*, 2011, 34(3):161-166.
- [49] 史清文, 李力更, 霍长虹, 等. 天然药物化学研究与新药开发 [J]. *中草药*, 2010, 41(10): 1583-1589.
Shi Q W, Li L G, Huo C H, et al. Study on natural medicinal chemistry and new drug development [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2010,41(10): 1583-1589.
- [50] 山东中医药大学中药防治重大疾病药效物质基础与作用机制研究科研创新团队. 中药防治重大疾病药效物质基础与作用机制研究科研创新团队 [J]. *山东中医药大学学报*, 2022, 46(1): 2-3.
Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Research and innovation team on the basis of pharmacodynamic substances and mechanism of TCM in the prevention and treatment of major diseases. Study on the basis of pharmacodynamic substances and mechanism of TCM in prevention and treatment of major diseases [J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*, 2022, 46(1): 2-3.
- [51] 赵石, 刘珂娣, 段佳林, 等. 单味中药治疗心肌梗死的药效物质及作用机制: 基于网络药理学和多靶标分子对接方法 [J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(1): 13-25.
Zhao S, Liu K D, Duan J L, et al. Identification of traditional Chinese drugs containing active ingredients for treating myocardial infarction and analysis of their therapeutic mechanisms by network pharmacology and molecular docking [J]. *J South Med Univ*, 2022, 42(1): 13-25.
- [52] 徐硕, 姜文清, 邝咏梅, 等. 细胞膜色谱技术应用于中药活性成分筛选的研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2018, 33(2): 274-277.
Xu S, Jiang W Q, Kuang Y M, et al. Research progress of cell membrane chromatography in screening of active ingredients of traditional Chinese medicine [J]. *Northwest Pharm J*, 2018, 33(2): 274-277.
- [53] 任家乐, 韩晓露, 杨珍, 等. 非化学修饰的药物靶点发现技术在中药研究中的应用 [J]. *中草药*, 2022, 53(17): 5513-5522.
Ren J L, Han X L, Yang Z, et al. Application of non-chemical modification drug target discovery techniques in traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(17): 5513-5522.
- [54] Sun H, Luo G, Xiang Z, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics study of rhein treating renal fibrosis based on metabonomics approach [J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(13): 1661-1670.
- [55] Xiang Z, Sun H, Cai X, et al. The study on serum and urine of renal interstitial fibrosis rats induced by unilateral ureteral obstruction based on metabonomics and network analysis methods [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(10): 2607-2619.
- [56] 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.
Sun Y F. Study on the pharmacodynamic material basis and mechanism of Ding-Zhi-Xiao-Wan prescription in the treatment of Alzheimer's disease based on PK-PD correlation analysis [D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2020.
- [57] 武家杰. 基于PK-PD关联分析及代谢组学的丹荷颗粒治疗高脂血症的药效物质基础及作用机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
Wu J J. Study on the therapeutic material basis and effect of action of Danhe Granules in the treatment of hyperlipidemia based on PK-PD correlation analysis and metabolomics [D]. Changchun: Jilin University, 2022.
- [58] 汪小莉. 防己黄芪汤治疗肾病综合征物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
Wang X L. Study on the material basis of Fangji Huangqi Tang in the treatment on nephrotic syndrome [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2017.
- [59] 王鹏. 逍遥散低极性部位药物代谢动力学-药物效应动力学相关性及药代标志物群研究 [D]. 太原: 山西大学, 2022.
Wang P. Study on PK-PD correlation and PK markers of low-polarity part of Xiaoyaosan [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2022.
- [60] 刘佳丽. 逍遥散抗抑郁有效部位的PK-PD结合研究 [D]. 太原: 山西大学, 2014.
Liu J L. Study on the combination of PK-PD in the effective parts of Xiaoyao Powder against depression [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2014.

[责任编辑 李红珠]