

中药血清药物化学的应用现状概述

张雯霞^{1,2}, 冯 敏^{1,2}, 苗雨露², 张文智², 倪 艳^{2*}

1. 山西中医药大学, 山西 太原 030619

2. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

摘要: 中药血清药物化学是通过对实验动物口服给药后的含药血清进行分析, 对药效物质基础及复方配伍机制进行快速筛选的一项新技术, 在中药质量控制、中药炮制研究等领域都发挥重要作用。随着不断的发展创新, 将其与血清药理学、药动学等学科相互融合, 为中药及复方的研究提供了更加完善的手段。对中药血清药物化学的主要技术手段、应用研究及其与一些学科的联合使用现状进行综述, 为中药血清药物化学的发展提供新的研究思路。

关键词: 血清药物化学; 血清药理学; 药动学; 谱效关系; 网络药理学; 中医方证代谢组学

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 07-1448-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.07.036

Review on the Application of Serum Pharmacochemistry of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Wenxia^{1,2}, FENG Min^{1,2}, MIAO Yulu², ZHANG Wenzhi², NI Yan²

1. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China

2. Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China

Abstract: Serum pharmacochemistry of traditional Chinese medicine (TCM) is a new technique for rapid screening of effective material basis and compound compatibility mechanism by analyzing the serum containing drugs after oral administration in experimental animals. It plays an important role in the quality control of traditional Chinese medicine, the processing of traditional Chinese medicine and other fields. With the continuous development and innovation, it is integrated with serum pharmacology, pharmacokinetics and other disciplines, which provides a more perfect means for the study of traditional Chinese medicine and compound prescription. In this paper, the main technical means and applied research of serum pharmacochemistry of traditional Chinese medicine and its combined use with some disciplines are reviewed, which provides a new research idea for the development of serum pharmacochemistry of traditional Chinese medicine. With the continuous development and innovation, it is integrated with serum pharmacology, pharmacokinetics and other disciplines, which provides a more perfect means for the study of traditional Chinese medicine and compound prescription. In this paper, the main technical means and applied research of serum pharmacochemistry of traditional Chinese medicine and its combined use with some disciplines are reviewed, which provides a new research idea for the development of serum pharmacochemistry of traditional Chinese medicine.

Key words: serum pharmacochemistry; serum pharmacology; pharmacokinetics; spectral effect relationship; network pharmacology; metabonomics of TCM prescriptions and syndromes

中药血清药物化学是以实验动物口服给药一段时间后, 除去内源性蛋白等杂质的血清为研究对象, 应用液相、质谱等现代分离鉴定技术对其中所含成分进行分析, 从而推测药物发挥药效的活性成

分及其在体内的代谢过程^[1]。自1997年血清药物化学这一概念在国内提出后, 不仅弥补了当时国内药物体内代谢研究的空白, 为中医药的现代研究提供了新的研究思路和方法, 也因其对药物体内外成

收稿日期: 2019-03-11

基金项目: 山西省重点研发项目(项目编号: 201603D321028)

第一作者: 张雯霞(1994—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药质量控制及活性成分分析。Tel: 18634309724 E-mail: zwx18234143026@163.com

*通信作者: 倪 艳(1965—), 女, 硕士生导师, 主任药师, 研究方向为中药化学及药效物质基础研究。

Tel: 0351-4668016 E-mail: niyan_01@hotmail.com

分差异的直观呈现而迅速发展起来。经过20年专家学者的共同努力,血清药物化学不仅取得了丰富的学术研究成果,其相关的理论思想及技术手段也随之崛起,本文将对近年来血清药物化学的应用现状进行综述并分析,为其日后在中医药领域的发展提供思路和启发。

1 血清药物化学的技术手段

1.1 动物血清处理手段

动物血清样品中含有多种内源性蛋白质,会严重干扰血中移行成分的检测,故除去蛋白是血液在进行分析之前的重要步骤。但由于血清样品受内源性杂质多、样品量较小等因素的影响,除蛋白后待测成分含量可能在检测限之下,为了提高检测灵敏度,也可采用一些方法对样品进行纯化富集。对近年来文献报道的血清处理手段进行总结分析,发现常用的血清处理方法为溶剂法,通过在样品中加入有机试剂^[2-3]、重金属盐或强酸溶液^[4],使蛋白质变性或减小蛋白质溶解度而除去蛋白;富集纯化最常用的方法为萃取法^[5],是利用待测成分与杂质在溶剂中的分配系数或在固定相上的吸附能力差异^[6-7],将待测成分与杂质进行分离。实验时,要针对不同的药物属性,选择不同的处理方法,使杂质对待测成分的干扰降到最小。有时,为了提高待测成分的浓度,也可将不同个体的血清样品进行混合,同时达到减小个体差异的目的^[8]。

1.2 血清分析手段

含药血清需采用现代技术手段进行分析,常用的有液相色谱法(HPLC)、液相色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)、超高效液相色谱-质谱联用技术(UPLC-MS)、气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)等。

HPLC法为血清药物化学最基本最常用的方法,通过建立药物体内外指纹图谱,并与单味药、阴性药指纹图谱进行比较,确定入血成分并进行归属,然后通过对照品进行指认,但由于样品量少且浓度较低,为防止体内成分的人为遗漏,迫切需要应用分离度和灵敏度更高的技术手段,现在多数研究会选择使用UPLC。

液-质联用技术是将高分离能力的液相色谱与高检测能力的质谱进行有效结合,这种方法可直接得到样品的保留时间、质核比、碎片离子等信息,可直接通过数据库对比及文献查阅等方法对不同图谱中的差异性物质进行推测,同时获得原型成分及代谢产物的成分信息,从而进一步推测药物在体内

的代谢途径^[9-10],金华等^[11]采用UPLC-ESI-MS技术对金芪降糖片中16种入血的原型成分进行了确认,覃小丽等^[12]采用UPLC-Q-TOF-MS技术明确了黑骨藤提取物的17种血中移行成分,这些都为阐明药物的作用机制奠定了基础。液-质联用技术弥补了HPLC用对照品进行一一比对的操作繁琐且没有目的性的缺陷。此外,一些系统自带的软件也可应用于中药体外化学成分和体内原型成分或代谢产物的快速筛选和综合分析,达到事半功倍之效^[13]。

2 血清药物化学的研究应用

2.1 明确中药药效物质基础及作用机制

中药药效物质基础研究是中药现代化研究的核心途径,中药大都为天然药物,具有多成分、多途径、多靶点的治疗特性,其成分种类复杂且数目繁多,中药进入人体后,成分与成分之间的相互作用、成分与机体之间的相互作用均为其药效物质基础研究增加了重重阻碍。血清药物化学基于入血成分及其代谢产物才是发挥药效的活性成分的思想基础,药物经过胃肠道代谢后成分种类与数目大大减少,简化了中药研究的复杂性,只对入血成分进行分析,从而明确药物的药效物质基础及作用机制^[14]。例如刺五加体外样品中可以分离得到131个成分,而灌胃后的血清样品中仅得到了12个原型成分及9个代谢成分^[15];小柴胡汤加味提取物中共鉴定出63个化合物,而在血清中仅得到6种原型成分和2种代谢产物^[16],都在大大减小工作量的同时对药效物质基础进行了最快速有效的筛选。花青素-7-葡萄糖苷、番泻苷A、芦荟大黄素和大黄酸可能为七味消炎汤抗菌、抗炎的生物活性成分^[6],甲基伪麻黄碱、苯甲酰安息香碱、苯甲酰基乌头碱和美沙康碱可能为麻黄附子细辛汤的药效物质基础^[17],这些均通过血清药物化学得以证明。

2.2 阐明中药炮制理论

中药在使用前常根据其用药目的或调剂、制剂的不同要求而进行炮制,使药物的理化性质发生变化,从而达到不同的药用目的,但是其发生化学变化、产生不同药效作用的机制尚不能完全清楚,且药效变化与成分变化之间的关联性也缺乏依据。Wang等^[18]建立了一种基于液-质联用技术的方法,用于筛选和分析正常和急性血瘀大鼠口服生大黄或酒大黄后血清中吸收的生物活性成分和代谢产物,初步鉴定了16种化合物,主要包括Ⅱ期代谢物。首次从血清药物化学水平探讨了中药炮制所致药理作用变化的可能解释。而后又有学者陆续对百

部蜜炙^[19]、山茱萸酒炙^[20]进行了血清药物化学研究,为其药理作用及作用机制提供了依据。血清药物化学为中药炮制机制的研究提供了可靠的研究思路及技术手段。

2.3 阐明中药复方配伍机制

中药复方为中医药治疗的重要手段,以整体观为核心,遵循君臣佐使的原则,将不同的药物配合使用达到治疗的目的,虽然其临床疗效在长期的实践中已取得大众的认可,但关于中药复方药味之间复杂的相互作用并不能仅仅依靠传统中医理论来说服大家。陈丹阳等^[21]对肾康方全方及方中各味药物的含药血清图谱进行了分析,明确了复方中的入血成分并不是各药味入血成分的简单相加。中药血清药物化学可以对入血成分进行全面的分析,基于血中移行成分之间彼此消长的规律,对复方在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程进行推测,揭示药物在体内的代谢过程和复方的作用机制,更加深刻的诠释复方配伍的科学性、合理性。李骅^[22]对双丹方的组方机制进行了研究,以丹参中的主要成分丹参素配伍丹皮中的主要成分丹皮酚对原方进行模拟,表明二者配伍具有显著的心肌损伤的保护作用,且丹参素能使丹皮酚吸收入血加快,作用时间延长,在心、脑等靶组织中的浓度也显著提升,揭示了双丹方的配伍机制。此外,六味地黄丸^[23]、酸枣仁汤^[24]、茵陈蒿汤^[25]等方剂的配伍机制也通过不同配伍方式的血清药物化进行了研究。

2.4 建立中药质量标准

中药有效成分复杂,单一成分的定性、定量分析方法并不能全面的反映其临床功效,且中药质控指标与其临床功效之间也缺乏明确的关联性,这些都阻碍了我国中药质量控制体系为国际社会所认可^[26]。Zhang等^[27]为了更有效合理的控制三子固本颗粒的质量,对其进行了血清药化研究,发现15批样品口服给药后血液中均检测出没食子酸和车前草素,表明了这两种成分作为三子固本颗粒剂质量控制的生物标志物的合理性。Chen等^[28]通过对黄芪颗粒的含药血清进行分析,认为花青素-7-O- β -D-葡萄糖苷、降钙素、花青素、黄芪皂苷IV和香豆素可能具有药理活性,确定为黄芪颗粒质量控制的生物标志物,并建立了一种简便、快速、高效的HPLC-DAD-ELSD法同时测定这5种成分。在血清药物化学对中药的有效成分进行确认的基础上建立中药质量控制标准,可以提高中药质量标准的科学性和有效性,使我国中药质量控制体系走向国际化。

2.5 促进新药的开发

以经典方剂为基础,根据不同的症状进行加减药味,或以现有方剂为基础,进行处方优化,或在现有研究的基础上对动植物药和矿物药的有效部位或有效成分进行提取纯化研发新药,均是新药开发的重要手段。中药血清药化可以对药物的有效成分进行最直观的体现,可以为新药的开发提供一条最为便捷的途径。以王喜军^[29]为核心的团队在血清药物化学的基础上利用大孔树脂对越橘的入血成分进行定向制备,获得的有效部位群可测成分达70%以上,用于治疗急慢性呼吸系统的感染,并以此为基础申报了五类新药。

3 血清药物化学的拓展研究

3.1 血清药物化学与血清药理学

血清药物化学是基于入血成分为药物的活性成分的基础上实现的,但对于这些成分真正的药效作用仍是有待斟酌,由此,国内学者王喜军提出了“中药血清药理学”这一概念,将灌胃给药后的血清用于体外实验,对其药效作用和作用机制进行探讨的一种半体内试验方法。Chen等^[30]探讨了血清药理学评价扶正抑瘤方抗肿瘤作用的可行性,将血清药理学和传统药理学对肝癌细胞体外增殖和凋亡的药理作用进行探讨,结果显示含药血清可通过促进白细胞介素-2和肿瘤坏死因子 α 在体内的产生而明显抑制肝癌细胞的增殖和诱导肝癌细胞凋亡,表明血清药理学是评价扶正抑瘤方抗肿瘤作用的一种合理可行的方法。田友情等^[31]将血清药物化学和血清药理学相结合,将香青兰的空白及含药血清作用于大鼠原代心肌细胞及H9c2细胞缺氧模型,发现含药血清可以明显的抑制细胞凋亡,由此确定其中4个原型成分为香青兰保护心肌细胞缺氧的物质基础。

动物给药血清中不仅含有药物原型成分,还有在机体中的代谢产物,对含药血清进行药效学评价可以客观的反应中药的药效,同时还在一定程度上反映了药物与机体之间的复杂反应,弥补了中药制剂直接加入反应体系的不足之处,使中药药效及作用机制的研究更具有科学性和说服力。

3.2 血清药物化学与药动学

药物进入机体后会发生吸收、分布、代谢、排泄等一系列过程,随着时间的推移,在血液中的成分及其含量是不断变化的。因此,确定较为合适的采血时间显得尤为重要,若采血时间过早,中药中的一些成分还未被吸收进入血液,会影响血中移行成

分的检测质量;若采血时间过晚,一些成分已经被代谢出体外,会导致入血成分检测的遗漏。现有研究表明,最佳的采血时间是在动物给药后0.5~2 h,这是在不断地药动学研究中总结出来的经验。药动学是研究药物在机体内的动态变化过程及其时-量、时-效关系的一门学科,但大多是在未确定药效成分的基础上,仅以有药物中的个别成分的药动学特征代表药物,并不能全面的反应药物整体的代谢规律。

将血清药物化学与药动学相结合,可以找出动物采血的最佳时间点,使血中移行成分的检测依据更为充分,同时血清药物化学可以全面的反应药物中各种成分的药动学参数,并对有效成分的体内动态变化规律着重研究,从而全面的阐释整个药物的药动学特征。二者结合使用,可以使实验思路及方案更加完善。周瑜^[32]采用二者结合的方法对当归芍药散进行研究,从中找出16个入血的有效成分,并发现其中14种成分的药动学参数。

值得注意的是,不同的采血方式也会对实验结果产生影响,常用的采血方式包括眼眶取血、腹主动脉取血、肝门静脉取血等。肝门静脉采血可在一定程度上避免肝脏的首关效应,检测到的成分多为药物中的原型成分,而腹主动脉血中既含有原型成分,也含有大量的代谢产物等,但是二者取血都只能一次性获得大量血液,不能消除个体差异,而眼眶取血可以少量多次,适用于代谢过程的研究。此外还有尾尖采血、心脏采血等方法,实际操作时,可以根据不同的实验目的及方案,选择最佳采血方式^[33]。

3.3 血清药物化学与谱效关系研究

血清药物化学虽然可以明显的对药物入血成分进行表征,但是并不能对产生药效作用的成分进行直观反映,采用统计学分析手段可以有效的将指纹图谱的峰面积和药效实验数据进行结合,即“谱-效相关性分析”。这种分析方法不仅可以弥补传统中药研究模式中化学成分与药效作用隔离研究的弊端,还可以将指纹图谱与药效作用有效结合,增强谱效一致性^[34]。将谱效相关性分析与血清药物化学相结合可以更客观的反应中药的药效物质基础。

Liu等^[35]对防己黄芪汤改善肾小球滤过功能的药效物质基础进行了研究,用典型相关分析方法评价血清指纹图谱与抗阿霉素肾病的药理学活性之间的光谱效应关系,最终确定11种成分为抗阿霉素

肾病的主要成分。窦志华等^[36]将茵陈蒿汤不同配伍方式的含药血清指纹图谱与其治疗HL-7702肝细胞损伤模型的药效作用进行了双变量相关分析和多元回归分析,得出结论其保肝作用与大黄的蒽醌类成分、栀子的环烯醚萜类成分、西红花酸类成分及代谢产物有关。

3.4 血清药物化学与网络药理学

Hopkins^[37]于2007年提出了网络药理学的研究方法,认为药物是作用于多个靶点,并通过靶点之间的相互作用而达到治疗的目的,这与中药多成分、多途径、多靶点的治疗特性相一致。网络药理学是在系统生物学、生物信息学等学科的基础上,基于“疾病-基因-靶点-药物”相互作用的网络,将生物系统与药物作用系统相结合,系统的观察预测药物对机体的干预作用^[38]。应用网络药理学可以对中药的作用靶点、药物的活性成分群以及作用机制等进行预测,而血清药物化学则可以对药物的药效物质基础进行筛选,将二者结合使用可以在确定活性成分的基础上对代谢通路及作用机制进行预测,使网络药理学更有价值。黄开福^[39]确定了四物汤口服给药后血液中的移行成分,并对这些成分代表性组分组合配伍后的药动学进行了研究,刘培等^[40]采用网络药理学对四物汤的分子作用机制进行了分析,探索其多成分-多靶点-多通路的相关关系,若能将二者的研究结合分析,对于四物汤的有效成分及作用机制的研究则更有意义。

3.5 血清药物化学与中医方证代谢组学

证与方是中医的两个关键问题,也是中医物质基础研究的前提。然而,由于证候的模糊性和方剂的复杂性,极大地限制了对证候和方剂的药效物质基础建立联系。2012年,王喜军等^[41]提出了“中医方证代谢组学”的概念,首先利用代谢组学技术了解证的生物标志物,并复制动物模型,建立生物评价体系,然后以有效性为前提,对口服给药后的血中移行成分及作用规律进行分析,根据内源性证的生物标志物的消长规律建立活性成分及生物标志物之间的关联性分析方法,以关联性较高的活性成分作为中药的药效物质基础^[42]。这种方法将血清药物化学与代谢组学有效结合,在证候生物学特征的基础上,建立了中医证候动物模型的代谢图谱以评价中药方剂的整体疗效及证候与方剂的对应关系,并确定方剂的有效成分^[43]。王喜军课题组也在此项技术的基础上对金匱肾气丸等多个复方的方-证关系进行了研究^[44]。

4 结语

综上所述,中药血清药物化学以体内外血清指纹图谱,对药物的动态变化过程进行了直观的体现,不仅对药物的活性成分进行了快速筛选,更对机体与药物之间的相互作用进行了探索,在中药药效物质基础及作用机制、中药复方的配伍研究、中药的炮制及质量控制等多方面都做出了重要贡献,为中药的研究提供了新的思路和方法。

但是同样,血清药物化学也存在一些欠缺之处。首先,经过20年的沉淀,中药血清药物化学已经形成了一套完整的理论体系,但是对于其操作规范和流程并没有形成一套完整的章程,实验动物的选择,不同的药物在不同物种体内的代谢是否有显著差别,如何选择合适实验药物的最佳实验动物;动物给药方案的确定,应多次给药还是单次大量即可;血清处理方法,针对药物中主要含有何种成分,是应该采用什么样的前处理方式等问题均未见有文献报道给出答案。其次,对血中移行成分进行分析时,血中移行成分的浓度本就过低,如何有效全面的将所有成分检出,不发生遗漏情况仍是亟待解决的重要问题,现在最佳的解决方式就是对仪器极高的精密度要求,但这同时也会阻碍血清药物化学的发展,尤其是将其推广到质量控制方面,高精密度的仪器使用本身就受各种条件的限制,将其配备到各个科研机构更是不太容易实现,笔者认为,还可以从对血清的处理手段方面入手,不断完善现有技术手段,实现血中移行成分最大化的富集以提高待测成分的浓度。最后,也是最为重要的一点,中药血清药物化学是以有效成分能吸收入血为前提开展起来的研究,那么对于一些不通过血液便能起到治疗作用的成分却是不适用的,尤其是中药的一些制剂例如治疗皮肤性疾病只需要通过外敷或药液洗浴等简便的方式便能起效,因此血清药物化学在这些领域的使用便受到了极大地限制。

虽然血清药物化学存在一些不足之处,但它仍然是在药效物质基础研究方面诞生的令人骄傲的成就,仅20年已经在很多重要的研究中发挥了不可替代的作用,并取得了很多有价值的成果,在今后的研究中要注重将其与血清药理学、药动学、中医方证代谢组学等多门学科交叉互补,不断完善其理论体系,相信假以时日,中药血清药物化学必将在更重要的领域发挥更广泛的作用,推动中药的现代化、国际化。

参考文献

- [1] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究 [J]. 世界科学技术: 中药现代化, 2002, 4(2): 1-4.
- [2] Wang X J, Zhang A H, Zhou X H, et al. An integrated chinmedomics strategy for discovery of effective constituents from traditional herbal medicine [J]. Sci Rep, 2016, 6: 18997.
- [3] 李志红, 颜仁杰, 邢建国, 等. 基于血清药物化学研究香青兰抗心肌缺血活性部位的活性成分 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(8): 1142-1148.
- [4] Zhang C X, Lian R X, Mahmoodurrahman M, et al. Serum pharmacochimistry for tracking bioactive components by UPLC-Q-TOF-MS / MS combined chromatographic fingerprint for quality assessment of Sanziguben Granule [J]. J Chromatogr B, 2016, 1029 / 1030: 128-136.
- [5] 董巍, 孙晖, 王伟明, 等. 对叶百部抗肺炎支原体活性部位的血清药物化学研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(13): 1387-1393.
- [6] He X Y, Liu Q C, Peng W, et al. Bioactivities and serum pharmacochimistry of qi-Wei-Xiao-Yan-Tang [J]. Pharm Biol, 2013, 51(5): 629-634.
- [7] Wu X H, Tang S H, Jin Y, et al. Determination of the metabolic profile of gentianine after oral administration to rats by high performance liquid chromatography / electrospray ionization-trap mass spectrometry [J]. J Chromatogr B, 2015, 989: 98-103.
- [8] 朱田密, 段雪云, 姜楠, 等. 复方苦黛汤的血清药物化学研究 [J]. 中南药学, 2016, 14(9): 944-947.
- [9] 靳淑敏, 韩茹, 董振咏, 等. 液质联用技术在中药制剂分析中的应用进展 [J]. 河北医药, 2015, 37(5): 725-728.
- [10] 尹权微, 李家春, 秦建平, 等. UPLC/Q-TOF-MS快速分析桂枝茯苓胶囊的入血成分 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 83-86.
- [11] 金华, 牟佳佳, 夏娜, 等. 金芪降糖片入血成分的UPLC-ESI-MS研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(12): 2227-2231.
- [12] 覃小丽, 陈浩, 夏涛, 等. 基于UPLC-Q-TOF-MS技术的黑骨藤血清药物化学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 125-129.
- [13] Li X N, Zhang A H, Sun H, et al. Rapid discovery of absorbed constituents and metabolites in rat plasma after the oral administration of Zi Shen Wan using high-throughput UHPLC-MS with a multivariate analysis approach [J]. J Sep Sci, 2016, 39(24): 4700-4711.
- [14] 何思仪, 郑惠婷, 王淑美, 等. 基于液质联用技术联合血清药物化学对中药复方物质基础的研究概况 [J]. 广东化工, 2018, 45(7): 133-134, 126.
- [15] Wang X J, Zhang Y Z, Zhang A H, et al. Application of

- Ultra-performance liquid chromatography with Time-of-Flight mass spectrometry for the rapid analysis of constituents and metabolites from the extracts of *Acanthopanax senticosus* harms leaf [J]. *Phcog Mag*, 2016, 12(46): 145.
- [16] 陈雪剑, 杨梦玲, 刘蔚, 等. 加味小柴胡汤抗胃溃疡有效物质部位的血清药物化学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(8): 1692-1700.
- [17] Tang F, Liang SY, Chen FL, et al. Study on material basis of Mahuang Fuzi Xixin decoction for anti-inflammation and immune suppression based on combined method of serum pharmacchemistry and serum pharmacology[J]. *CJCMM*, 2015, 40(10): 1971-1976.
- [18] Wang M, Fu J F, Lv M, et al. Effect of wine processing and acute blood stasis on the serum pharmacchemistry of rhubarb: A possible explanation for processing mechanism [J]. *J Sep Sci*, 2014, 37(18): 2499-2503.
- [19] 董巍, 郝修洁, 王超众, 等. 基于UHPLC-QTOF/MS和MetaboLynx分析的蜜炙对叶百部血清药物化学研究 [J]. *药学报*, 2016, 51(9): 1458-1463.
- [20] 李晨晖, 罗江燕, 曹岗, 等. 山茱萸酒炙大鼠前后体内血透析液动态图谱研究 [J]. *浙江中医杂志*, 2015, 50(9): 697-699.
- [21] 陈丹阳. 肾康方的血清药物化学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [22] 李骅. 双丹方成分分析及其主要成分丹参素配伍丹皮酚对心肌损伤的保护作用及机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2015.
- [23] 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): 219-222.
- [24] 杨波, 张爱华, 董巍, 等. 酸枣仁汤的血清药物化学及不同配伍变化对血中移行成分的影响研究 [J]. *中医药信息*, 2013, 30(4): 44-47.
- [25] 王喜军, 孙文军, 孙晖, 等. 茵陈蒿汤不同配伍变化对大鼠血中移行成分的影响 [J]. *中国天然药物*, 2008(1): 43-47.
- [26] 陈振华, 刘苏珍, 周斌, 等. 浅谈中药质量标准现状与几种质量评价方法 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(3): 694-696.
- [27] Zhang C X, Lian R X, Mahmoodurrahman M, et al. Serum pharmacchemistry for tracking bioactive components by UPLC-Q-TOF-MS / MS combined chromatographic fingerprint for quality assessment of Sanziguben Granule [J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1029 / 1030: 128-136.
- [28] Chen H G, Zhou X, Zhao Y, et al. HPLC-DAD-ELSD combined pharmacodynamics and serum medicinal chemistry for quality assessment of huangqi granule [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123176.
- [29] 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.
- [30] Chen X, Cao Zh, Liao L, et al. Application of serum pharmacology in evaluating the antitumor effect of Fuzheng Yiliu Decoction (扶正抑瘤方) from Chinese medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(6): 450-455.
- [31] 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.
- [32] 周瑜. 当归芍药散提取工艺优化及拆方后主要成分含量的变化与血清药物化学研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2013.
- [33] 武晓伟, 郝艳艳, 聂春霞, 等. 中药血清药物化学的方法学概述及应用领域研究进展[J/OL]. *中国实验方剂学杂志*: 1-7 [2018-11-08]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20182003>.
- [34] 蔡靓, 张倩, 杨丰庆, 等. 中药谱效学的应用进展 [J]. *中草药*, 2017, 48(23): 5005-5011.
- [35] Liu X, Wang X L, Zhu T T, et al. Study on spectrum-effect correlation for screening the effective components in Fangji Huangqi Tang basing on ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Phytomedicine*, 2018, 47: 81-92.
- [36] 窦志华, 罗琳, 候金燕, 等. 基于方剂配伍含药血清"谱-效关系"的茵陈蒿汤保肝作用药效物质研究 [J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(22): 1968-1972.
- [37] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [38] 李泮霖, 苏薇薇. 网络药理学在中药研究中的最新应用进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(16): 2938-2942.
- [39] 黄开福. 四物汤有效成分代表性组分药代动力学相互作用研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2014.
- [40] 刘培, 段金廛, 白钢, 等. 用于妇科血瘀证原发性痛经的四物汤类方主要活性成分网络药理学分析 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(1): 113-120.
- [41] Wang X J, Zhang A H, Sun H. Future perspectives of Chinese medical formulae: chinmedomics as an effector [J]. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 2012, 16(7/8): 414-421.
- [42] 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.
- [43] 张爱华, 孙晖, 闫广利, 等. 中医方证代谢组学: 中医药研究的新策略 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(4): 569-576.
- [44] Zhou X H, Zhang A H, Wang L, et al. Novel chinmedomics strategy for discovering effective constituents from Shen Qi Wan acting on Shen Yang Xu syndrome [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(8): 561.