

· 中药现代化论坛 ·

中药复方药效物质基础研究途径与方法

李小娜^{1,2}, 张兰桐^{1*}, 殷玮¹

(1. 河北医科大学药学院 药物分析教研室, 河北 石家庄 050017; 2. 华北煤炭医学院 药理学系, 河北 唐山 063000)

摘要: 中药复方药效物质基础研究对阐明中药复方配伍药理机制、促进中药现代化具有十分重要的作用。综述了中药复方药效物质基础研究的途径和方法, 即利用拆方、血清药理学、血清药物化学、指纹图谱、药物动力学和代谢物组学等方法, 对单体有效成分和有效部位进行研究, 为探讨中药复方的药效物质基础提供依据。

关键词: 中药复方; 药效物质基础; 途径; 方法

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2006)06-0801-05

Pathway and method in studies on potential basis of Chinese herbal formula

LI Xiao-na^{1,2}, ZHANG Lan-tong¹, YIN Wei¹

(1. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China;

2. Department of Pharmacy, North China Coal Medical College, Tangshan 063000, China)

Abstract: To study the potential basis of Chinese herbal formula is very important for elucidating their compatible mechanism and promoting the modernization of Chinese materia medica. The pathway and method in studies on the potential basis of Chinese herbal formula, such as altering prescriptions, serum pharmacology, serum pharmacochimistry, fingerprints, pharmacokinetics, and metabonomics, etc. are summed up in this paper. The above-mentioned pathway and method will provide the significant basis in studying the effective components and fractions in Chinese herbal formula.

Key words: Chinese herbal formula; potential basis; pathway; method

中药复方药效物质基础一般指单味与中药复方制剂中产生药效的物质, 现在多指中药中的化学成分, 如无机元素、小分子化合物(苷类、生物碱、有机酸、黄酮、皂苷等)及生物大分子物质(多肽、蛋白质、多糖等)。中药复方依赖这些化学成分, 起到有主次的多靶点、有机的整体协同的治疗效果。中药所含成分复杂, 每味中药都含有数十种、甚至上百种成分, 每味中药的作用都是多成分的协同作用, 单独分离某一单体成分进行活性研究不一定能产生明显的疗效, 而且从中药中分离并进行活性筛选得到的成分, 大部分是常量和少量的成分, 对微量、痕量成分研究较少, 有些微量成分具有很强的药理活性, 在研究中被漏筛。因此揭示中药复方药效物质基础成为当今学术界瞩目的焦点问题, 也是中药为国际市场所接受, 发挥中国传统医学巨大优势的至关重要的一步。

1 中药复方药效物质基础研究回顾

数十年来, 中药复方的研究已经取得了令人瞩目的成绩, 为更好地阐明其作用机制奠定了理论基础。中药复方的物质基础研究, 一方面是从中药的传统功效出发, 利用单一中药或对中药复方拆方提取有效成分, 发现先导化合物, 再进行结构修饰或简化, 如我国自行开发的青蒿素等。另一方面是在中医药理论指导下, 对中药复方药物的组合理论, 即君臣佐使、整体观念、协同配合的物质基础等进行研究^[1]。

从研究思路上来说, 罗国安^[2]提出中药复方药效物质基础的研究应采用“一个结合、两个基本讲清、三个化学层次、四个药理水平”的理论研究体系, 并结合现代科学方法和先进的分析仪器阐明中药作用的物质基础。武孔云等^[3]则提出中药复方药效物质基础的研究方法应与单味中药的药效物质基础的研究方法相同, 即在建立中医证候模型的基础上, 以功用和主治为判断依据, 结合一定的数学方法, 逐一

收稿日期: 2005-09-11

作者简介: 李小娜(1971—), 女, 河北滦南人, 副教授, 博士研究生, 研究方向为中药药效物质基础与药动学。

* 通讯作者 张兰桐 Tel: (0311)86266419 E-mail: zhanglantong@263.net

排除无效系统中的成分,从而确定复方有效系统。刘建勋等^[4]认为中药复方的物质基础是中医证与病相结合的有效成分,其研究思路是在中医药理论与现代医药理论共同指导下,以临床疗效为基础,建立动物、器官和细胞模型深入研究,最终阐明中药的药效物质基础。

2 中药复方药效物质基础研究途径

2.1 单体有效成分

2.1.1 利用各种现代筛选模型和筛选技术(尤其是集分离与活性为一体的仿生学筛选体系和技术),以其中的一种或几种有效成分作为定性、定量指标进行研究,明确其与药效“量效相关”的有效成分:山茱萸具有抗糖尿病的作用,Xu 等^[5]发现山茱萸中所含莫诺昔可抑制高浓度葡萄糖对人脐静脉内皮细胞的损伤,在预防糖尿病性血管病上有很好的疗效。孙慧兰等^[6]采用正交试验法,以超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)以及乳酸为指标,考察四逆汤有效成分附子生物碱(A)、干姜挥发油(B)、甘草酸粗品(C)3个因素不同组合抗心肌缺血再灌注损伤的作用。结果显示,3种有效成分最佳剂量为 $A_4B_4C_4$,三因素对SOD和MDA影响大小顺序为 $A>C>B$,对乳酸影响大小顺序为 $A>B>C$ 。因此3种有效成分临床剂量组合的疗效最佳,附子生物碱是四逆汤有效成分组合中的关键因素,干姜挥发油和甘草酸粗品也是组方中不可或缺的因素。唐洪梅^[7]用气相色谱-质谱联用(GC-MS)的方法,测定石菖蒲不同部位ig大鼠脑组织的成分,分析透过大鼠血脑屏障的石菖蒲成分,研究石菖蒲治疗脑病的物质基础。其中榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚等能透过大鼠血脑屏障发挥直接作用。由此推断石菖蒲对脑病治疗作用是榄香素、 β -细辛醚、 α -细辛醚等成分综合作用的结果。

2.1.2 以单味中药或小复方中药为研究对象,采用各种提取分离及分析技术,以选定有效成分为指标,进行包括浸泡时间、煎煮时间、制备方式(单煎、分煎和合煎)、配伍和剂型的研究:对生脉散全方煎煮后的化学成分进行研究,从生脉散合煎剂中分离得到一个成分,经UV、IR、MS及NMR谱鉴定为5-羟甲基-2-糠醛(5-HMF)。研究表明,5-HMF具有明显的抗氧化和心血管系统作用,故复方有其独特的物质基础,与单味药及其简单加和在化学成分上有本质区别。充分说明了中药配伍的合理性和科学性,并为制定复方制剂的质量标准提供了依据。曾元儿等^[8]研究大承气汤传统煎法“先煎枳、朴,后下大黄,纳芒硝,溶化服”的科学内涵。采用高效液相色谱法

测定各煎煮液中的游离和结合蒽醌类成分(大黄素、大黄酸、大黄酚、芦荟大黄素)。结果显示,芒硝、厚朴、枳实与大黄配伍时,大黄各蒽醌类成分均发生规律性变化。因此大承气汤传统煎法提高了主要有效成分的溶出量,为其发挥药效提供物质基础。孙晖等^[9]以升麻苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷、升麻素、亥茅苷为防风的主要药效物质基础,对不同采收时间的防风样品进行质量分析及评价。结果显示春季采收的防风药效物质基础的量高于其他季节,故确定防风的最适采收季节为春季。

2.2 有效部位:中药中有多种药用部位,一种有效部位中有多种药用成分,同样可以利用各种现代筛选模型和筛选技术,发现2~3种不同作用的有效部位和每种有效部位中的2~3种有效成分。以此为基础,可以进一步在有效部位和有效成分2个层次上以一种药理作用为主要因素,研究部位间或成分间或部位与成分间的相互促进或相互抑制的协同关系,初步阐明现代中药不同于西药而发挥综合治疗作用的机制。

石菖蒲芳香化湿、开窍宁神,临床广泛应用于中风失语昏迷、癫痫、痰厥、健忘、老年性痴呆及其他智能障碍等病症,对缺血再灌注脑损伤有保护作用,能抑制神经细胞凋亡,具有新药开发价值。吴宾^[10]探讨石菖蒲改善记忆作用的有效部位及其作用机制。提取石菖蒲挥发油、 β -细辛醚、乙醚层、醋酸乙酯层、正丁醇层、水层6个部位,采用ig给药10d,每天2次,观察学习记忆行为以及脑乙酰胆碱脂酶、c-jun基因表达的变化。结果表明石菖蒲提取物中挥发油、 β -细辛醚是石菖蒲益智作用的有效部位,抑制脑内乙酰胆碱酯酶活力,诱导c-jun基因表达,可能是石菖蒲改善学习记忆的重要作用机制之一。黄兆胜等^[11,12]用极性由小到大的4种有机溶剂依次萃取当归补血汤水煎液,所得各部位给饥饿性气虚模型小鼠ig,以T淋巴细胞百分数为指标,探讨发挥益气功效的有效部位;给急性失血性血虚模型小鼠ig,以Hb为指标,探讨发挥补血功效的有效部位。结果证明全方益气的药效物质基础主要存在于正丁醇与水层的极性区间,可能主要是黄芪的多糖、苷类及当归水溶性物质;补血药效物质基础主要存在于正丁醇与醋酸乙酯的极性区间,可能主要是黄芪的苷类、苷元及当归的酚性物质等。

3 中药复方药效物质基础研究方法

3.1 拆方研究:中药复方的拆方研究目的是精简方剂、寻找发挥增效减毒作用的最佳药物组合及确定

方中主要药物或活性物质的来源。一种方式是在全方药效评价的基础上,分别从方中撤出一味药和一组药后进行实验,用以评价撤出的药味对方功效影响的大小。此法适用于研究某单味药对方药效的影响。另一种方法是在全方药效评价的基础上,对方中每一味药用同一剂量或不同剂量进行平行实验,或按照“君、臣、佐、使”或“药对”等原则分为几组药物进行平行实验。

清开灵具有清热解毒、镇静安神、抗菌、抗病毒、退热消炎等功效,有片剂、颗粒剂、胶囊剂和冻干粉针等各种剂型,是在安宫牛黄丸的基础上,汲取其精华,用功效相同的药物替代贵细药品,并赋予现代剂型,经拆方而得,现为全国中医院急症必备药。

余林中等^[13]运用正交设计方法,灭活细菌悬液造成大鼠发热模型,以 6 h 体温反应指数(TRI6)及平均最大体温反应高度(ΔT)为指标,观察葛根苓连汤各配伍与药效变化之间的关系。降低发热大鼠 TRI6 值的主要作用药物为黄芩,葛根能增强黄芩的作用,黄连与炙甘草则拮抗黄芩的作用;降低 ΔT 值的主要作用药物为黄芩,葛根增强黄芩的作用,炙甘草与黄连拮抗黄芩的作用。结果表明在葛根苓连汤的解热药效中,其最佳组合为黄芩、葛根。宁黎丽等^[14]对吴茱萸汤进行组方药量变化研究,在原方基础上按正交试验法组成 9 个不同配比的处方,同时对其进行 HPLC 分析和镇痛与止呕两个指标的药理实验,对所得化学数据和药理数据进行逐步回归分析。结果表明,吴茱萸对镇痛和止呕都有显著作用,而人参、生姜和大枣对药效有一定的影响,但不显著,说明吴茱萸在处方中为君药地位,并确定吴茱萸汤的药效物质基础主要为产生 4、9、10 和 12 号色谱峰中的化学成分(已确认 9 为吴茱萸次碱),为复方中药的质量标准化进行了有意义的尝试。

3.2 血清药理学和血清药物化学研究:血清药理学和血清药物化学是由日本学者田代真一在 20 世纪 80 年代同时提出的概念^[15],主要研究给药后动物血清的生物活性和血清中的化学成分,以揭示中药的药效物质基础,其中血清药理学主要用中药复方给动物 ig 后,采血并分离血清作免疫学的血清学试验;血清药物化学主要是发现并观测血清中外源性生物活性物质以及这些物质的作用和代谢规律。

3.2.1 血清药理学:血清药理学主要针对中药及其复方复杂多样的化学成分特点,用含药血清代替煎剂或粗提物进行体外实验,具有更强的可信性和科学性,并结合了现代化学、微生物学、分子生物学、药

理、临床等学科,有助于推动我国中药现代化研究的发展。

贾丹兵等^[16]以小鼠为受试对象,对熊果苷、秦皮苷和越桔乙醇提取物的抗炎、祛痰、镇咳效果进行了研究,结果表明秦皮苷、熊果苷和越桔乙醇提取物均有显著的抗炎、祛痰、镇咳作用,且秦皮苷的抗炎、祛痰、镇咳效果均较好,熊果苷的镇咳效果较好。而熊果苷和秦皮苷又是越桔乙醇提取物口服给药后被吸收入血的成分,从而推测熊果苷和秦皮苷是越桔在临床上治疗急、慢性呼吸道感染性疾病的药效物质基础。益智的主要成分为挥发油,其挥发油的成分复杂(300 种左右),然而,其作用的物质基础尚未见报道。谭睿等^[17]研究结果表明,益智中有 4 种成分麝香草酚、榄香烯、 β -石竹烯、 α -毕澄茄烯能同时进入脑组织,提示益智的中枢抑制作用是否与上述某种成分有关或是上述成分综合作用的结果值得进一步研究。莫红缨等^[18]采用细胞培养技术、染料摄入法,检测双黄连及其拆方抗呼吸道合胞病毒(RSV)的作用,改变给药方式,探讨双黄连及其拆方抗病毒的作用环节。同时,采用中药血清药理学研究方法,观察含双黄连及其拆方的大鼠血清对抗 RSV 的抑制作用。结果表明双黄连复方具有明显抗 RSV 的作用,并优于各拆方;且复方及拆方的体外和血清药效学结果具有一定的相关性;双黄连作用机制可能为直接杀病毒或抑制病毒吸附或抑制病毒增殖作用。因此可知双黄连组方合理,并具有多环节抗 RSV 的作用。

3.2.2 血清药物化学:中药血清药物化学发展速度较血清药理学缓慢。除可见沿用传统经典的血药浓度测定外,尚无独具特征的研究新方法和思路,有人则以血清药物化学的色谱指纹图谱鉴定方法来开展研究。中药有很多成分不明确,应怎样开展中药血清药物化学研究,或与中药血清药理学协同研究,这是一个值得探索的问题。

中药血清药物化学研究的对象主要是生物体内外源性小分子物质和次生代谢产物,其方法有给药后含药血清的制备、样品预处理和血清样品的分析等几大步骤。样品分析的主要方法就是色谱分离,四大光谱结合质谱的结构鉴定。根据血清药物化学的方法分析血清中外源性小分子物质,同样是指导新药开发的一种思路。如果能够发现某种方剂中并不存在的化学小分子物质在给药后出现在血清当中,鉴定出的这种小分子物质的结构就有望成为未来先导化合物;如果能够阐明这种小分子物质体内的转

化过程可设计该类药物的生物合成路线。

王喜军等^[19]建立六味地黄丸及其大鼠 po 后在血清中的 HPLC 指纹色谱,分析比较六味地黄丸、缺味处方、单味生药以及各组分给药后所得血清样品,鉴定 po 六味地黄丸后大鼠血中移行成分、来源生药及其代谢产物。结果显示, po 六味地黄丸后从血中发现了 11 个人血成分,其中 4 个为新产生的代谢产物;7 个成分为六味地黄丸所含成分的原型,其中有一成分虽为地黄中所含成分的原型,但其他两种药材也能代谢产生,对其体内的量变有共同的贡献,这将有助于阐明六味地黄丸的有效成分及作用机制。丁岗等^[20]首次在建立地黄 HPLC 指纹图谱的基础上研究地黄的血清药物化学,通过比较地黄药材各提取部位、给药与未给药大鼠血清的 HPLC 指纹图谱,筛选、研究地黄的活性成分及其作用机制。结果表明,地黄水溶性部位给药组大鼠血清的 HPLC 指纹图谱与其他给药组及空白对照组有明显不同,是地黄的主要有效部位。

3.3 中药复方的有效部位和有效部位群的指纹图谱研究:中药材指纹图谱研究为现代中药质量控制、鉴别提供了新的思路和方法。通过建立中药材指纹图谱可以全面反映中药材所含内在化学成分的种类和数量,进而反映中药材的质量,因而是中药材的一种新型且有意义的生产质量标准。同时也可用来研究中草药的药效物质基础,通过对拆方后的各处方进行 HPLC 色谱指纹图谱研究,将所得药理数据和各指纹峰,即各化合物的量相关联,探讨中药复方的药效物质基础。

苓桂术甘汤(茯苓、桂枝、白术、甘草)为《伤寒论》名方,宋宗华等^[21]采用正交试验设计对药味与药理同时加减拆方,选择小鼠常压耐缺氧、对抗氯仿所致小鼠心律失常和利尿 3 项药理指标对所得 16 个处方进行药理实验,采用方差分析、逐步回归分析(SREG)与典型相关分析(CCOR)将所得药理数据和组方药味及药理相关联,同时对各处方进行 HPLC 色谱指纹图谱研究,将所得药理数据和各指纹峰的峰面积(即各化合物的量)相关联,确定了方中以茯苓为君、桂枝为臣、佐以白术、使以甘草的配伍关系,与对该复方中药的传统诠释相一致;通过回归分析和相关分析从 50 个色谱峰中选取 17 个作为药效物质基础,其中桂皮酸、甘草酸和去氢土莫酸被确定为质量控制指标。

3.4 中药药动学研究:中药药动学借助动力学原理研究中草药活性成分,中药单、复方在体内吸收、分布、

代谢和排泄等过程的动态变化规律及其体内量-效关系,并用数学方程定量地预测这些过程的性质,对揭示中医的方药理论,中药的物质基础和作用机制,优化制剂工艺,制定质控标准,实现中医药现代化等均具有重要意义^[22]。提出证治药动学假说的黄熙^[23]认为,中药成分虽然复杂,但进入体内且被测到的化学成分数目是有限的,远少于复方制剂中的化学成分数目;体内复方来源的化学成分,可以代表该方的整体药效,其体内药动过程和药效存在相关性。这一“成分”可以是一个单体或多个成分之和,其具体结构可以是制剂含有的原形单体、代谢产物,或是机体与复方成分作用形成的新的生理活性物质。

杨奎等^[24]依据中药及其复方多为口服给药,且成分复杂,理化性质各不相同,受胃肠道环境和成分之间相互作用影响大的特点提出了“中药胃肠药动学”,认为这一概念能较明确反映中药及其制剂的有效成分在胃肠道溶出、代谢和吸收的动态变化,重点在于揭示其各有效成分之间协同或拮抗的规律。复方及拆方制剂在胃肠道内各种因素的作用下,可能发生有效成分的分解、转化,有效成分之间亦可相互作用产生新的化学成分等。研究这些变化的规律,有助于阐明中药方剂的物质基础和配伍机制,并能指导临床用药。具体研究内容如下:在胃肠道内发生分解、转化的复方有效成分有哪些;各有效成分在胃肠道内发生分解、转化的部位及条件(如肠道细菌、酶等);各有效成分在胃肠道内发生分解、转化的机制;各有效成分在胃肠道内发生分解、转化的代谢产物的鉴定;上述代谢产物是否吸收入血循环,是否产生药理作用及作用性质和强度;各有效成分配伍对彼此分解、转化及代谢产物吸收入血循环的影响。

3.5 代谢物组学:代谢物组学是后基因时代的一门新兴的独立学科,其应用跨越生物技术和医药技术,与药物的药效和毒性筛选以及安全性评价、作用机制研究和合理治疗用药密切相关。代谢物组为生物体内小分子代谢物的总和,为基因表达和代谢形成的中间产物和最终产物。代谢物组学测定的对象是生物标本,包括生物体液(如血液、尿等)、细胞提取物、细胞培养液和组织等。通常采用现代分析测定方法(NMR、HPLC、MS)以及应用计算机技术和统计方法,以高通量的实验和大规模的计算为特征完成“指纹图谱”。其中核磁共振在药物代谢物组学研究中显示出极高的地位。

在对勾藤等多味中药组成的多动合剂的生物化学机制研究中,应用代谢物组学方法,采用 HPLC

测定给药动物血清中多种内源性神经递质(Ach、DA、NE、5-HT 等)的动态变化,而不是测定药物有效成分的变化进行该项目研究。从代谢物组成成分和量的经时变化发现具有疗效的生物标志物,认为药物的整体作用产生的生物化学物质(神经递质)是其药效的物质基础,证明多动合剂的作用机制与 DA 受体有关^[25]。

4 结语

中药复方药效物质基础研究经诸多探索努力,已经创建了一些行之有效的方法,并从传统的思路和方法中走出,以临床疗效为依据,中药复方的主要功效和配伍理论为前提,选用恰当的药理模型,利用多种新兴方法和技术,将中药复方多组合、多靶点、多途径的作用特点与基因、蛋白表达关联起来进行高通量筛选。但就现状而言,对中药复方的研究还不够深入,对中药复方中发挥治疗作用的物质基础和作用机制知之不多。根本问题在于对中药复方化学成分的研究尚缺乏清晰的思路,无法说明其整体性和复杂性,这是在今后一段时期内必须直面的问题。相信只要中医药科研工作者齐心协力、相互配合,将中药药效物质基础研究与中医理论研究相结合,充分利用现代药理、化学、生物技术等学科的研究成果,跨学科协作,加强新技术和新方法的应用,最终将能够阐明中药复方治疗疾病的物质基础和作用机制,并促使我国的中医药事业走向现代化。

References:

- [1] Zhang Y Z, Zheng X K, Bi Y F, et al. Advancement in study on material foundation of medicinal effectiveness of compound prescriptions of Chinese medicine [J]. *World Sci Tech-Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术-中药现代化), 2001, 3(5): 37-41.
- [2] Luo G A. Research approach on material foundation of medicinal effectiveness of compound prescriptions of Chinese medicine [J]. *Chin J Pract Chin Mod Med* (中华实用中西医结合杂志), 2000, 13(19): 1456-1459.
- [3] Wu K Y, Liang G Y, Jin F Y, et al. Thoughts and methods in study on material foundation of medicinal effectiveness of compound prescriptions of Chinese medicine [J]. *World Sci Tech-Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术-中药现代化), 2003, 5(6): 13-17.
- [4] Liu J X, Ren J G. Approach on material foundation of medicinal effectiveness of compound prescriptions of Chinese medicine [J]. *Res Inf Tradit Chin Herb* (中药研究与信息), 2004, 6(12): 8-11.
- [5] Xu H Q, Hao H P, Zhang X, et al. Morroniside protects cultured human umbilical vein endothelial cells from damage by high ambient glucose [J]. *Acta Pharm Sin*, 2004, 25(4): 412-415.
- [6] Sun H L, Wu W K. Studies on protective effect of Sinitang comprising active components combined at different dosage on myocardial ischemia reperfusion injury in mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 33(4): 333-336.
- [7] Tang H M. A study on material base of *Acorus tatarinowii* Schott for cerebral diseases [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2002, 13(1): 1-2.
- [8] Zeng Y E, Chen F L, Yu L W. Study on the quantitative change of anthraquinoids of rhein in the preparation of Dachengqi [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2002, 27(1): 60-62.
- [9] Sun H, Cao L, Wang X J. Study on seasonal accumulation rule about material base of *Divaricate saposhnikovia* root [J]. *Chin J Technol Tradit Med* (中国中医药科技), 2003, 10(6): 355-356.
- [10] Wu B. Study on *Acorus tatarinowii* Schott chemical base and mechanism of enhancing intelligence [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2004, 22(9): 1635-1636.
- [11] Huang Z S, Wei J A, Wu L. Study on benefiting vital energy effect and material base of Dangguibuxue decoction [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2003, 19(1): 5-7.
- [12] Huang Z S, Wei J A, Wu L. Study on enriching the blood effect and material base of Dangguibuxue decoction (I) [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2003, 19(5): 10-11.
- [13] Yu L Z, Wu J Y, Luo J B, et al. Experimental study on antipyretic effect of Gegenqinlian decoction and its compounds [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2004, 29(7): 663-666.
- [14] Ning L L, Bi K S, Wang R, et al. Methodological study on the material basis for the efficacy of the traditional Chinese medicine Wuzhuyu decoction [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35(2): 131-134.
- [15] He Y Z. Research on serum pharmacology, serum pharmacology of Japanese herbal medicine [J]. *Foreign Med Sci: Tradit Chin Med Drugs* (国外医学:中医中药分册), 1998, 20(5): 3-7.
- [16] Jia D B, Wang L Q, Fan Y L. Bioactivity research on transmigration composition of bilberry given orally in blood [J]. *Res Tradit China Med* (中医药研究), 2000, 16(5): 48-50.
- [17] Tan R, Chen S L, Yang D J. Research on composition of aetherolea from *Sharpleaf glangul* fruit passing through BBB in rats with GC-MS [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(6): 624-625.
- [18] Mo H Y, Lai K F, Jiang Y N. Anti-RSV effects of Shuanghuanglian and its disassembled prescriptions [J]. *China J Basic Med Tradit Chin Med* (中国中医基础医学杂志), 2005, 11(3): 194-196.
- [19] Wang X J, Zhang N, Sun W J, et al. Preliminary study on serum pharmacology of Liuweidihuangwan [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2004, 2(4): 219-222.
- [20] Ding G, Cui Y, Sheng L S, et al. Preliminary study on serum pharmacology of *Radix Rehmannia Glutinosa* [J]. *Chin J Nat Med* (中国天然药物), 2003, 1(2): 85-88.
- [21] Song Z H, Feng D, Xu J B, et al. Study on the compatibility and therapeutical basis of composite herbal medicines of Lingguishugan Decoction [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2003, 25(2): 132-137.
- [22] Pei L X. Study on pharmacokinetics of TCM [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中医药学刊), 2005, 23(1): 121-123.
- [23] Huang X. The concepts of recipe-derived component spectrum and target component *in vivo*/serum and their significance [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 1999, 20(4): 277-279.
- [24] Yang K, Pu X F. Significance and strategy of gastrointestinal pharmacokinetics of TCM [J]. *J Chin Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 1998, 4(1): 36-39.
- [25] Liu C X. Significance of metabonomics in modern research of Chinese materia medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2004, 35(6): 601-605.