

• 中药现代化论坛 •

探讨以“药动学先行”的中药创新模式

王士群^{1,2}, 朱宇珍², 叶 华², 郑学宝^{2*}

1. 广东医学院 药理教研室, 广东 湛江 524023

2. 广东天然药物研究与开发重点实验室, 广东 湛江 524023

摘 要: 中药创新是中药现代化的核心驱动力。如何借助现代生命科学的理论技术实现中药研发的创新, 成为亟待解决的问题。目前, 国际上正在步入以单一靶点发展为多靶点药物组合, 以活性成分筛选转变为药动学优化设计为导向的新一轮研发热潮中。面对研发模式的转变, 我国中药的研发多数仍停留在以质量控制、药效活性筛选等初始环节。结合系统生物学和黄芩汤提取物(PHY906)中有关中药研发的内容, 引入“药动学先行”这一概念, 旨在将药动学作为快速筛选定位中药中具有潜在研究价值活性成分的工具。并进一步对中药研发模式为何需要“药动学先行”以及如何展开这一创新模式研究进行探讨。

关键词: 中药创新; 药物研发模式; PHY906 模式; 系统生物学; 药动学

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)17-2341-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.17.001

Discussion on innovation model of Chinese materia medica based on “preceded pharmacokinetics”

WANG Shi-qun^{1,2}, ZHU Yu-zhen², YE Hua², ZHENG Xue-bao²

1. Department of Pharmacology, Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, China

2. Guangdong Key Laboratory for Research and Development of Natural Drugs, Zhanjiang 524023, China

Abstract: The innovation of Chinese materia medica (CMM) is the central driver of CMM modernization. The application of modern theories and techniques in life sciences to innovating CMM research remains to be an urgent issue to be solved. Currently, the international R&D for drug is stepping into a new trend, in which these transformations are going through a signal target to multiple drug combination and active constituents selection by pharmacodynamics to optimize the design with pharmacokinetics. In the face of changes, the pace of CMM R&D is slow. Based on the R&D content of system biology and Huangqin Decoction extract (PHY906), the “preceded pharmacokinetics” concept is introduced. Taking pharmacokinetics as the tool to rapidly screen the potential constituents with the aims at CMM R&D. Furthermore, why the “preceded pharmacokinetics” is needed and how to start the innovation model are preliminarily discussed in this paper.

Key words: Chinese materia medica innovation; drug research and development model; PHY906 model; system biology; pharmacokinetics

中药是我国人民几千年来同疾病斗争过程中, 通过不断地实践与认识, 逐渐积累的宝贵财富。运用现代科学技术语言阐释中医药理论, 并将其推向世界舞台是我国几代医药科研工作者的理想。时至今日, 中药创新研究已经取得许多骄人的成绩, 提出了不少诸如“指纹图谱”、“血清药理学”这样的新理论; 取得了6种成功的模式: 青蒿素模式、培

养基模式、GBE761-Veregen (银杏提取物-茶多酚) 模式、PHY906 (黄芩汤提取物) 模式、复方丹参滴丸模式、PC-SPES (前列腺癌希望) 模式^[1]。在我国中医药理论体系指导的中药复方, 因其组分复杂、机制不明等问题让世界科学家都“望而却步”。从近百年的中药研发历程来看, 在重复化学药以“药效先行”为导向的研发模式上, 我国的中药并未取

收稿日期: 2013-06-14

作者简介: 王士群 (1986—), 男, 硕士研究生, 研究方向为天然药物药理活性以及药动学。Tel: (0759)2388405 E-mail: 731560548@qq.com

*通信作者 郑学宝

得突破性的进展。近年来国外新药研发正转向以药动学、系统生物学为导向的新药优化设计模式。在这新一轮的药物研发潮流下,中药的研发不再是跟风、模仿,而是回归于以药动学为导向的研发模式,相比化学药而言中药将更具独特的优势。通过对相关领域文献的整理以及对中药发展的思考,笔者拟就为何以及如何从“药动学先行”视角开展中药研发进行探讨。

1 中药“药动学先行”模式的概念和作用

中药“药动学先行”的概念不同于中药的药动学,更不同于“药动(PK)-药效(PD)”^[2]等理念,而是一种新的药物研发模式,其核心作用是将中药中具有潜在研究价值的成分通过药动力学的手段筛选出来,以此进一步优化设计药物。这种筛选和优化首先是建立在对“潜在研究价值成分”概念的界定上。不同于“药效先行”将其限定于某种疾病范畴的无疗效、无价值,“药动学先行”则是先将其拓展到化学成分本身的生物活性上。这一概念的界定基于两点考虑:(1)暂且抛开体外活性成分,首先对进入体内的成分,不论自身是否具有生物活性,或活性的强与弱,都应该纳入监控范畴;(2)事实上,对于多数药物生物活性的发现是一个不断认识的过程,活性的暴露难以用短期体内外实验中几个指标来反映。如阿司匹林最初是开发成解热镇痛药,后续又发现了抗血小板凝聚的生物活性而被用于心血管疾病治疗。也可对这种研发模式的功能进行简单的比拟,类似于流式细胞术(FCM)用于外周血单个核细胞(PBMC)“圈门”和“分选”的思想,对于PBMC中淋巴细胞、单核细胞、粒细胞圈定一群细胞,再进一步通过细胞表面标志分选出需要的研究对象。如果应用这种筛选方式能取得成功的话,将可大幅度简化中药研发过程中盲目的提取分离、大规模的药效筛选、笼统的质量控制环节所耗费的巨大人力、物力和财力。同时,其更加有利于中药的质量控制,药效的稳定和提高,寻找出有针对性的临床适应症。

2 中药的研发为何需要“药动学先行”模式

2.1 系统生物学时代中药发展面临的机遇和挑战

如果对当前医药流行的关键词进行一番分析,那么会发现“系统”高居在排行榜上^[3]。随着转化医学这一国际医学健康领域新概念的提出,促使系统生物学迅速缩短了基础研究与应用之间的距离^[4]。2010年 *Science Translational Medicine* 杂志首次对

中药复方黄芩汤的实验室制剂 PHY906 用于减轻化疗药物伊立替康的胃肠道副作用进行了报道^[5]。这一创造性的研究成果引起了全球传统药物研究者的浓厚兴趣。在阐释具有复杂组分药物的作用机制方面,系统生物学不同以往的单一靶点研究而是从整体角度反映机体变化。回顾 PHY906 的研发过程,质量控制这一重要环节引起了广大药学者的关注。在对植物药的质量控制上,建立了集成标志化学成分分析指纹图谱、疾病相关基因指纹图谱、体内动物药理实验三位一体的综合质量控制平台“Phytomics QC”^[6]。这一平台突破性地采用系统生物学的研究方式研究中药,系统地整合了传统药物的物质基础与机体的反馈信息。2013年在 *Journal of Ethnopharmacology* 报道的运用系统方法和多聚药理学方法对甘草的开发^[7],不失为植入系统生物学理念的又一成功案例。

然而,系统生物学在为中药现代化发展带来契机的同时也将其置于两难之地:系统生物学研究将直接导致药物设计方式的重大改变,化学药将自动走向配伍化的研究(联合用药),中药现代化和化学药现代化殊途同归,结果可能是许多中药在药物研发的过程中不得不披上化学药的外衣^[8]。因此可推测:在被系统生物学武装起来的化学药,凭借其在基因网络和细胞信号传导网络相关技术上的优势,可能会率先抢占核心知识产权,届时中药现代化在某些方面将成为不必要做的事。在系统生物学时代,如何能更进一步加快中药现代化步伐将成为中药科研工作者的又一重要议题。

2.2 两种主流中药研发模式的现状

目前的中药研发主要集中在2种思路,还原分析与整体分析。

前者沿袭西方天然药物化学研究的经典模式,以植物中分离的单体或一类成分为研究对象,通过进一步药效研究、组合化学、高通量筛选、结构修饰等技术手段开发出具有一定生物活性的单体成分^[9]。不可否认,这种纵向垂直式的思路是非常有效的药物研发模式,我国中药材也主要是沿袭这种思路。然而,在现代大科学环境背景下,这种大海捞针式的筛选不免显得有些盲目,同时也备受争议。并且近百年的研发历史也证明,再开发出像青蒿素、紫杉醇这样高效的单体化合物已是非常罕见。自1981—2010年这30年间完全基于这种模式成功开发的创新药物也只有1例^[10]。

后者在保留中药整体配伍思想的前提下,以植物的某一药用部位或复方制剂为研究对象,通过运用现代分析技术对化学成分进行“勾兑”的同时又系统地整合机体在药物作用后基因表达、蛋白表达、代谢变化等信息,最终将其联动地表示出来,以此从物质基础层面对复方配伍的机制进行解释^[11]。如近年来备受瞩目的 PHY906 正是采用这种横向扩散式的思路。但是有一点必须承认,它们的成功也是得益于目前美国 FDA 对待植物药“宽进短出”的态度。当这类成分复杂的中药进行 III 期临床研究时将面临等同于化学药品复方制剂同样严格的考察,是否能经得起考验还是未知数。中药材因其来源、农药残留、重金属超标等普遍问题一直成为这类药品质量控制的通病^[12]。对于西方学者来说,植物药用于临床是否成熟仍存在质疑^[13]。

这 2 种模式都是在不断地实践与认识中发展,经过长期的研究为我国中药现代化的进程积累了丰富的化学成分信息、药效活性、生物靶点等宝贵资料。

2.3 药动学在中药研发中具有灵活性

药动学研究作为药物研发过程中不可或缺的环节而占据重要地位。目前,药物研发以“药效先行”为主导的模式,而对于药动学研究旨在确定药效的前提下附以药物的吸收、分布、代谢、排泄(ADME)资料。一直以来药物的开发一贯是沿袭这种思维惯性,中药也不例外。事实上,相比于系统理念引领的新一轮药物研发,中药前几十年的研究步伐不免显得太过缓慢。究其根本是因为多数植物药制剂中有效成分或有效分子群并不十分明确,当其进入机体这一“黑箱”内,难以用常规的实验手段对这些包含有未知因素的多因素进行干涉分析。这需要中药科研工作者对当前的研发模式重新审视,思考中药的出路。*Nature* 曾发表文章建议用系统生物学方法来研究成分复杂的中药^[14]。然而,即便是将系统生物学概念引入中药,对其作用机制进行整体概括,也不可能将其置于整个研发过程的初始环节。对于中药研发而言,是否应该具有自身的灵活性,是否能颠覆传统,走一条将药动学置于药效之前的出路?

针对植物药的药效物质基础的复杂性和特殊性,FDA 对植物药的药动学研究也开始采取较务实和灵活的态度。他们建议:或以植物药中已知的有效成分、或以代表性的标识成分、或以主要化学成分进行药动学研究。如果现有的分析化学技术仍不

能满足药动学检测的需要,可用生物效价检测方法代替分析化学检测方法进行药动学研究^[15]。

3 中药研发如何应用“药动学先行”模式

3.1 中药“药动学先行”不是从零开始

中药在延续“药效先行”的道路上成效缓慢的事实已无可厚非。要扭转这一局面,或许可以通过以药动学研究作为突破口的创新模式来实现。然而,这种假设的模式不是毫无根据的臆造,而是有着广泛而深远的历史积淀。

从某种程度上可以看出:(1)对于像中药这样有着长期、广泛人体用药经验的传统植物药,即便目前还难以提供详实的数据资料作为支撑,但每一个流传至今的中药复方都经历了药效及毒副作用的考量^[16-17]。这点是美国 FDA 在对待植物药的态度发生历史变化的原因之一,也是对中药,尤其是经典方剂研究价值的肯定。(2)近代植物药用成分的结构鉴定、药效评估、药理机制、药物代谢等方面的研究为药动学先行的模式提供参考和依据。诸如生物碱类、黄酮类、皂苷类等植物次生代谢产物在镇痛、抗炎、抗菌中的活性已广为人知;在体内成分鉴定,候选潜在研究价值的目标化合物上可依据大量的文献参考。收纳有数千种药物信息的数据库(DrugBank、PFam、TTD、PharmaPendium 等)为这一过程提供便利^[18-20]。(3)现代分析策略和分析技术的革新将药动学的研究领域拓展到中药。在 PHY906 研发初期,复方化学成分结构鉴定采用的内源性碎片开裂方式联合串联质谱作为“探针”寻找母体结构相似的同类化合物的分析策略^[21],以及通过增强全扫描(enhanced mass spectrum, EMS)、增强子离子扫描(enhanced product ion, EPI)、反应监测模式(multiple reaction monitoring, MRM)等分析技术寻找复方中的体内吸收代谢产物值得借鉴^[22]。(4)围绕根据药动学研究的结果优化药物设计的新理论和新成果。通过在药物性质的可预测性或可控性上,实现提高成功率,减少个体差异和药物相互作用,最终有可能以最小的成本,获得具有自主知识产权的药物。Caco-2 细胞模型对 P-糖蛋白(P-gp)所介导的药物转运机制研究,以及细胞色素 P450 酶家族与药物代谢性相互作用等研究在预测和发现具有潜在研究价值的药物中占据重要地位^[23-24]。

3.2 中药“药动学先行”的思路

依照“药动学先行”的主要目的可从以下几

步着手：(1) 初步建立中药复方的成分分析和质量控制方法；(2) 考察体外药物吸收模型中药物主要成分的转运机制；(3) 建立体内吸收、代谢产物鉴定的分析方法；(4) 比对复方、体外、体内化学成分指纹图谱，寻找动态规律，初步圈定具有潜在研究价值的候选分子群；(5) 制备色谱分离、纯化出候选分子群；(6) 中药与候选分子群药效通过数学模型进行评价对比，根据药效差异调整候选分子比例和浓度，或适当扩展到体外活性成分，依次循环，最终达到稳定、高效配伍；(7) 通过系统生物学手段对药效可能机制给予整体的概括；(8) 根据系统生物学结果设计实验，寻找并验证药理生物活性靶点的机制；(9) 利用各种数据库，调动所需信息；(10) 系统性地整合药物吸收、代谢、活性、机制等信息并将其联动地表示出来。

3.3 中药“药动学先行”的探索实践

化学药采用的优化药动学性质而进行的药物设计与中药“药动学先行”的目的殊途同归，如从氯雷他定到地氯雷他定、阿司咪唑到降阿司咪唑、西沙必利到降西沙必利等。然而，中药采取结构修饰方式完善药动学性质还有一段距离，“药动学先行”研究植物药中吸收良好的活性成分具有先天优势。本实验室基于这一思想对 PHY906 中黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素为中心的吸收代谢通路展开进一步的研究。根据文献报道^[25-28]，以黄芩派生的多酚结构母体可通过线粒体、抗蛋白酶体等途径产生抗肿瘤活性。系统生物学研究结果显示 PHY906 通过在肿瘤微环境的促凋亡、促炎症作用而表现出协同抗肿瘤效应^[29]。对黄芩苷的结构分析可知，7-*O*-糖苷的引入可保护苷元多酚结构在体外不易被氧化，从而增加分子稳定性。此外，7-*O*-糖苷的引入使分子保持平面结构，维持较高的分子间作用力，使得黄芩苷的水溶性并未因 7-*O*-糖苷的引入而明显增加。以“ChemBioDraw Ultra 11.0”软件计算得出黄芩苷的 ClogP 为 0.769>0。由以上证据可以预测黄芩苷具有潜在的研究价值。本实验室通过 Isobolograms^[30]、Chou-Tatalay^[31-32]数学模型评价黄芩苷联合细胞毒性药物的体外抗肿瘤实验，发现黄芩苷联合顺氯铂（CDDP）具有明显的抗肿瘤协同作用，在促进肿瘤细胞凋亡同时又能抑制正常细胞凋亡。白头翁汤在主治热毒痢疾的同时兼有抗炎、增强免疫的功效，这些功效对溃疡性结肠炎的病症具有一定的针

对性。基于这点本实验室开展了对白头翁汤的研究工作。在质量控制环节后考察了复方成分在 Caco-2 细胞的转运机制；同时经动物实验表明，在湿热型溃疡性结肠炎大鼠模型中白头翁汤相比美沙拉嗪具有更好的治疗效果，可能通过下调过氧化物酶（myeloperoxidase, MPO）的表达、增加肠黏膜厚度等机制实现的。虽然已经通过中药“药动学先行”的思路取得了一些可喜的成果，但是这种模式还在不断的摸索中前进。

3.4 中药“药动学先行”的难点与热点

限制中药“药动学先行”模式发展的难点，取决于相关技术领域的发展以及自身理论体系的不断完善。在相关技术领域上的难点：(1) 天然产物化学成分测定研究的准确度、精密性、重复性^[33]；(2) 中药中的未知化学成分、同分异构体、构象异构体的结构鉴定与体内代谢产物的鉴定；(3) 系统生物学对药理机制的阐释，以及如何滤过、集成生物信号^[34]。在自身理论体系上的难点也成为研究的热点：(1) 优化配伍方式数学模型的建立；(2) 体外可能影响药物吸收、代谢、活性的研究，以及其纳入配伍的参考标准；(3) 无机物质的盲点，植物中可能具有生物活性的无机成分在药物代谢动力和药效中所发挥作用的研究。如在对 PHY906 体内吸收、代谢成分的鉴定中，57 个成分中吸收的有 9 个，7 个来自黄芩，另外 2 个来自甘草，在体内相互转换、代谢后有 27 种成分。然而对于芍药和大枣中的成分体内均未检测出值得深思。

4 结语

历史悠久的中药具有广泛的研究价值，在对其开发的近百年中，传统科学未能完整解释中药体系与生命体系之间的组成成分和动力学过程。而系统生物学则把生物体系化为“白箱”，不仅能够了解到系统的结构和功能，还可以揭示系统内部各组成成分的相互作用和运行规律。然而，在运用系统生物学研究中药作用前不可能将一揽子或单一的信息输入系统，否则都会不利于正确并完整地理解。对于中药体系而言，具有相对狭窄标准的“药效先行”不仅给研究过程增加工作量，也增加了漏选具有潜在活性成分的可能性；“药动学先行”相对扩大了筛选的标准，在保留吸收进入体内成分的基础上适当地拓展，不仅简化了药效研究，而且富有针对性。此外，评价中药药效的一个重要步骤是研究药效物质基础在消化道的生物转化和代谢吸收，这已经成

为基于体内过程的中药有效或毒性成分以及有效及毒性效应物质发现策略的重要组成部分^[35-36]。然而至今, 还未有完全基于这一模式而研发的先例。这一模式或许能够对中药研发提供突破性线索, 中药研究也将会步入一个崭新的旅程。

参考文献

- [1] 陈修平, 裴丽霞, 王一涛. 创新中药研究与开发模式探讨 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1255-1260.
- [2] 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.
- [3] Pennisi E. Systems biology: Tracing life's circuitry [J]. *Science*, 2003, 302(5651): 1646-1649.
- [4] 肖小河, 王伽伯, 鄢丹, 等. 转化医学: 让中药现代化又快又好走进临床 [J]. 中草药, 2012, 43(1): 1-8.
- [5] Lam W, Bussom S, Guan F, *et al.* The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 18(45): 45-59.
- [6] Tilton R, Paiva A A, Guan J Q, *et al.* A comprehensive platform for quality control of botanical drugs (PhytomicsQC): a case study of Huangqin Tang (HQT) and PHY906 [J]. *Chin Med*, doi: 10.1186/1749-8546-5-30, 2010.
- [7] Liu H, Wang J, Zhou W, *et al.* Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: An example using licorice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 146(3): 773-793.
- [8] 张治洲. 中药现代化在系统生物学时代所面临的若干潜在危机 [J]. 上海中医药大学学报, 2007, 21(3): 3-4.
- [9] 陈修平, 陆金健, 郭佳杰, 等. 基于天然产物的药物研发对创新中药研究的启示-TTD 收录天然药物分析 [J]. 药学报, 2012, 47(11): 1423-1427.
- [10] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010 [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(3): 311-335.
- [11] Wang L, Zhou G B, Liu P, *et al.* Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula *Realgar-Indigo naturalis* as an effective treatment for promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2008, 105(12): 4826-4831.
- [12] Ye M, Li Y, Yan Y, *et al.* Determination of flavonoids in *Semen Cuscutate* by RP-HPLC [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 28(3/4): 621-628.
- [13] Eng C. Are herbal medicines ripe for the cancer clinic? [J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(45): 41-45.
- [14] Anonymous. Hard to swallow [J]. *Nature*, 2007, 448(7150): 105-106.
- [15] *Guidance for Industry Botanical Drug Products* [S]. 2004.
- [16] Sun Z K, Yang H Q, Chen S D. Traditional Chinese medicine: a promising candidate for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Transl Neurodegener*, 2013, 2(1): 6.
- [17] Shorter E, Segesser K. Traditional Chinese medicine and western psychopharmacology: Building bridges [J]. *Phytother Res*, doi: 10.1002/ptr.4940, 2013.
- [18] Knox C, Law V, Jewison T, *et al.* DrugBank 3.0: a comprehensive resource for 'omics' research on drugs [J]. *Nucl Acids Res*, 2011, 39: 1035-1041.
- [19] Punta M, Coggill P C, Eberhard R Y, *et al.* The Pfam protein families database [J]. *Nucl Acids Res*, 2012, 40: 290-301.
- [20] Zhu F, Han B, Kumar P, *et al.* Update of TTD: Therapeutic Target Database [J]. *Nucl Acids Res*, doi: 10.1093/nar/gkp1014, 2010.
- [21] Ye M, Liu S H, Jiang Z L, *et al.* Liquid chromatography/mass spectrometry analysis of PHY906, a Chinese medicine formulation for cancer therapy [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2007, 21(22): 3593-3607.
- [22] Zhang W, Saif M W, Dutschman G E, *et al.* Identification of chemicals and their metabolites from PHY906, a Chinese medicine formulation, in the plasma of a patient treated with irinotecan and PHY906 using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(37): 5785-5793.
- [23] Volpe D A. Drug-permeability and transporter assays in Caco-2 and MDCK cell lines [J]. *Future Med Chem*, 2011, 3(16): 2063-2077.
- [24] Wahlstrom J L, Rock D A, Slatter J G, *et al.* Advance in predicting CYP-mediated drug interactions in the drug discovery setting [J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2006, 1(7): 677-691.
- [25] Wang C Z, Calway T D, Wen X D, *et al.* Hydrophobic flavonoids from *Scutellaria baicalensis* induce colorectal cancer cell apoptosis through a mitochondrial-mediated pathway [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(3): 1018-1026.
- [26] Wu Y X, Sato E, Kimura W, *et al.* Baicalin and scutellarin are proteasome inhibitors that specifically target chymotrypsin-like catalytic activity [J]. *Phytother Res*, doi: 10.1002/ptr.4878, 2012.
- [27] Chiu Y W, Lin T H, Huang W S, *et al.* Baicalein inhibits the migration and invasive properties of human hepatoma cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2011, 255(3): 316-326.

- [28] Takahashi H, Chen M C, Pham H, *et al.* Baicalein, a component of *Scutellaria baicalensis*, induces apoptosis by Mcl-1 down-regulation in human pancreatic cancer cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1813(8): 1465-1474.
- [29] Wang E, Bussom S, Chen J G, *et al.* Interaction of a traditional Chinese Medicine (PHY906) and CPT-11 on the inflammatory process in the tumor microenvironment [J]. *BMC Med Genomics*, doi: 10.1186/1755-8794-4-38, 2011.
- [30] Tallarida R J. An overview of drug combination analysis with isobolograms [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(1): 1-7.
- [31] Chou T C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2): 440-446.
- [32] 王士群, 朱宇珍, 郑学宝. Chou-Talalay 在抗肿瘤联合用药中的研究应用概况 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(4): 449-453.
- [33] Betz J M, Brown P N, Roman M C. Accuracy, precision, and reliability of chemical measurements in natural products research [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(1): 44-52.
- [34] Ideker T, Dutkowski J, Hood L. Boosting signal-to-noise in complex biology: prior knowledge is power [J]. *Cell*, 2011, 144(6): 860-863.
- [35] 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.
- [36] 杨秀伟. 基于体内过程的中药毒性成分和毒性效应物质的发现策略 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(2): 67-72.