

中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望

张灵娜, 林 兵, 宋洪涛*

南京军区福州总医院 药学科, 福建 福州 350025

摘 要: 对近年来中药血清药理学、血清药物化学的研究概况进行归纳和分析, 主要包括含药血清与药效的关系、含药血清的制备和血清药物化学对完善中药质量控制标准的作用。总结血清药理学、血清药物化学在体外药效研究中的优点和不足, 设想中药血清指纹图谱与微透析采样技术的合理联用, 推动中药血清药理学、血清药物化学的发展。

关键词: 中药; 血清药理学; 血清药物化学; 质量控制; 微透析

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)17-2662-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.17.025

Research progress and prospects in serum pharmacology and serum pharmacology of Chinese materia medica

ZHANG Ling-na, LIN-Bing, SONG Hong-tao

Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China

Abstract: This review generalized and analyzed the studies on serum pharmacology and serum pharmacology in Chinese materia medica (CMM) in recent years, mainly including the relationship between efficacy and serum, the preparation of serum containing drugs, and the significance of serum pharmacology on improvement of CMM quality control standards. We summarized the advantages and disadvantages of serum pharmacology and serum pharmacology in *in vitro* studies on the efficacy, and further envisaged the application of serum fingerprint combined with microdialysis sampling techniques to promote the development of serum pharmacology and serum pharmacology.

Key words: Chinese materia medica; serum pharmacology; serum pharmacology; quality control; microdialysis

中药及中药复方成分复杂多样, 若直接加入体外反应体系, 其鞣质、无机盐等成分都可能干扰实验结果, 因而中药的体外药理实验开展难度大。药物必须经过血液循环才能起作用(肠道直接起作用及外用药除外), 其有效物质是以血液为介质输送到靶点, 从而产生相应的药理作用。“含药血清”是指给动物或人服用药物一定时间后进行采血、分离的血清, 该血清中含有原型药物成分及其代谢产物^[1], 是真正起作用的“制剂”。日本学者田代真一进一步提出了“血清药理学”和“血清药物化学”的概念, 是指导复杂中药成分、药效研究的重要实验方法。血清药理学和血清药物化学都是为了探明中药入血起效的成分, 由于含药血清中的化学成分与含药血

清的药理效应密切相关, 因此研究过程相互穿插, 并无清晰的界限。本文就近年来中药血清药理学和中药血清化学的研究概况进行综述, 并提出中药血清指纹图谱与微透析采样技术相结合的设计, 推动中药血清药理学、血清药物化学的发展。

1 中药血清药理学研究概况

中药血清药理学研究方法是将中药或中药复方经口给动物灌服一定时间后采集动物血液、分离血清, 用此血清作用于体外模型进行药效评价。该方法以含药血清作为药物直接加入离体反应体系中, 研究其药理机制, 既能防止中药粗制剂本身理化性质对体外实验的干扰, 又能反映中药在胃肠道消化吸收, 再经生物转化, 最后产生药理效应的过程^[2]。

收稿日期: 2014-12-04

基金项目: 福建省科技计划重大项目(2012I1001)

作者简介: 张灵娜(1989—), 女, 硕士, 研究方向为药物分析。Tel: (0591)22859972 E-mail: 13700495910@163.com

*通信作者 宋洪涛(1968—), 男, 主任药师, 教授, 博士生导师, 研究方向为药剂学、临床药学、药理学。

Tel: (0591)22859459 E-mail: sohoto@vip.163.com

1.1 含药血清药理作用与体内给药的量效、时效关系

中药含药血清药理研究的规范化、标准化依赖于其方法学研究的不断发展。在采用血清药理学方法进行实验前,应对药物的量效、时效关系进行研究,设计最合适的给药方案,确定合适的采血时间,避免药物中的有效物质因代谢而减少,而造成假阴性的结果。

王赤波等^[3]首次采用血清药理学方法评价雷公藤甲素和雷公藤红素的抗炎作用量效关系,利用液相色谱-质谱联用法检测大鼠血清中雷公藤甲素和雷公藤红素的浓度,向小鼠腹腔巨噬细胞系 RAW264.7 模型中分别加入雷公藤甲素、雷公藤红素药液或含药血清检测孵化液中一氧化氮(NO)的分泌情况。大鼠服用 0.6 mg/kg 雷公藤甲素和 6.0 mg/kg 雷公藤红素后的含药血清均具有抗炎作用,药时曲线表明血清中雷公藤甲素的质量浓度在 0.5 和 1 h 时高于 300 $\mu\text{g/L}$,雷公藤红素的血清质量浓度在 0.5~6 h 内维持在 200 $\mu\text{g/L}$ 左右。大鼠服用雷公藤甲素和雷公藤红素后 0.5~6 h 内的含药血清能明显抑制脂多糖(LPS)诱导 RAW264.7 细胞产生 NO,呈现一定的时间依赖关系,且 1 h 含药血清的抑制率最大,6 h 后含药血清抑制效果不显著。

孙小艳等^[4]研究六味地黄丸含药血清对 SD 大鼠骨髓源性树突状细胞(BMDC)增殖的影响。培养大鼠 BMDC 细胞,加入 5%、10%、15%、20% 不同质量分数的六味地黄丸含药血清,分别观察 24、48、72 h 时 BMDC 细胞的情况。研究发现含药血清组可显著促进 BMDC 细胞增殖,且这种增殖在 15% 含药血清,作用时间 48 h 时最为显著,其白细胞介素-12(IL-12)分泌量显著提高。说明六味地黄丸含药血清能显著升高 BMDC 细胞数量,促进 BMDC 细胞的增殖,存在一定的量效、时效关系。因此采用血清药理学方法进行实验前,最佳含药浓度和作用时间需要先行摸索。

刘建勋等^[5]以中药有效组分配伍方剂双参通冠方不同灌胃剂量、给药后不同取血时间所得的含药血清为受试药物,进行心肌细胞缺氧复氧实验,检测乳酸脱氢酶(LDH)值,以 LDH 释放抑制率为指标,观察含药血清药理作用强度与体内给药的量效、时效关系。从给药剂量来看,当剂量从 45 mg/kg 加大到 360 mg/kg 时,含药血清对 LDH 的释放率反而有减弱的趋势;大鼠同一剂量给药 90 min 后得到

的含药血清对 LDH 释放的抑制作用最明显。结果表明体内给药量大所获得的药物血清其 LDH 释放抑制率并不一定高,含药血清的药理作用与体内给药的量效关系需根据不同药物的作用机制具体分析。含药血清的量效是由动物给药量和血清浓度共同决定的,由于培养体系中血清浓度的增减十分有限,所以,相对固定含药血清浓度,通过改变动物给药量来调整药物血清的含药量,是一种较为可行的方法;时效关系的研究也很有必要,在达到稳态血药浓度时采血可以避免由于药效物质被代谢减少殆尽或尚未吸收造成的假阴性结果。

1.2 含药血清的制备方法

1.2.1 实验动物的选择 血清药理学实验动物的选择要遵循的原则是使体外培养细胞在该种动物血清中生长良好、形态正常,对照组血清质量稳定,并且血清添加量高。一般选择与人类生物特性尽量相近的动物,从而缩小或避免动物血清和人血清在理化、生物等特性上的差异。离体器官、组织、细胞的供体动物和含药血清的供体动物也应尽量同来源^[6],因此选用的实验动物以大鼠、小鼠居多。另有学者认为,药物临床所应用的患者均存在一定程度的病理状态,当中药应用于病理状态下的实验动物,其作用部位有效成分的血药浓度与正常状态下相比有差异。殷飞等^[7]比较了正常状态下和病理状态下大鼠 ig 清肝化瘀方药后含药血清对肝癌细胞 SMMC-7721 的作用,发现前者有轻微的抑制作用,而后者有明显的抑制作用并且能诱导肝癌细胞凋亡,提示在大鼠病理状态下制备的血清中有效成分与浓度可能发生变化,对肿瘤细胞的抑制作用更强。但李丹等^[8]将大鼠进行造模,观察心肌缺血模型大鼠与正常大鼠 ig 双参宁心方后的血清对缺氧/复氧 H9C2 细胞的影响,结果发现模型与正常大鼠含药血清对 H9C2 细胞活力均有所提高,但正常大鼠含药血清组细胞总体活力强于模型组。因此,选择健康动物还是模型动物需要进一步探讨。

1.2.2 给药方案的选择

(1) 给药剂量:若将含药血清看作一种药物,那么给药剂量取决于 2 个方面:一是动物给药量,二是培养体系或反应体系中含药血清浓度。动物给药量换算公式为给药剂量=人临床用量 $\times$ 动物等效剂量比值 $\times$ 培养液中血清稀释度^[9],实际操作时会受到给药浓度和体积的限制,因此给药剂量应参照具体药物的量效关系研究,不能一概而论。而含药

血清浓度的确定,关键在于如何使体外培养体系内药物浓度与血药浓度相等又不影响所培养的组织、细胞生长。李仪奎^[10]将得到的含药血清制成冻干粉,以冻干粉的形式加入反应系统,使之达到需要的浓度,能够较好地控制含药血清浓度。

(2) 给药、采血时间:由于中药成分复杂,各成分理化性质及体内过程不完全一样,药动学参数各异,很难采用统一的标准设计给药次数与采血时间。目前有几种经验给药方案^[11]:1) 7~10 d 给药法(每天1次,连续给药7~10 d);2) 3次给药法(连续3次,第1、2次间隔20 h,第2、3次间隔4 h);3) 2次给药法(第1次给药后2 h,再以相同剂量重复给药1次)等。采血时间一般在末次给药后0.5~3 h,一般不超过6 h,采血时间过早,部分药物组分未被吸收入血;采血时间过长,部分药物组分在体内发生转化或被排泄掉,理想的采血时间应落在药物达到稳态血药浓度期间。李仪奎等^[12]对大量的中药药动学参数进行分析后,提出中药血清药理研究通用的给药方案:每天给药2次,连续给药3 d,末次给药1 h后采血。进行血清药理学实验前可参照经验给药方案,并结合药物的药效动力学研究来确定最佳的给药、采血时间。

1.2.3 血清的处理 血清中含有许多酶、抗体、补体、细胞因子及其他生物活性物质,可能对体外培养的组织器官、细胞、病毒、病原菌等产生直接影响而干扰实验结果,影响药物疗效的客观评价。对血清进行灭活有助于减少血清的非药理学干扰,也符合减少微生物污染的常规细胞培养要求^[13]。大部分研究人员对含药血清采用56℃水浴加热30 min的灭活方式,可以除去血清本身含有的补体等干扰实验的活性成分;也有研究人员将含药血清经乙醇、丙酮等有机试剂处理,通过使蛋白质变性去除血清中的酶、激素等,从而保留药物本身的作用^[14]。但Ritchie等^[15]比较了无蛋白血清和正常血清与药物的结合情况,发现无蛋白血清中的游离药物少于正常血清,证明处理后的血清与体内实验和临床用药情况不相符。含药血清无论是否进行灭活处理都会遇到特定的问题:若不灭活,可以最大限度地保存各种活性物质,但是也难以排除血清中原有生物活性物质对中药成分的干扰;而灭活则可能将药物诱生的活性成分除掉,减弱血清药效。因此可设置空白血清组作为对照,或根据实验所选指标及药物本身性质来判断含药血清是否需要灭活。

2 中药血清药物化学的研究概况

中药血清药物化学是以中药口服给药后血清为样品,按传统药物化学的研究方法,多种现代技术综合应用从血清中分离、鉴定移行成分,研究血清中移行成分与传统疗效的相关性,阐明体内直接作用物质的代谢及体内动态情况。中药配伍的化学成分是其发挥药效的物质基础,其优势在于方中各药配伍后可起到协同或拮抗的作用,从而对机体进行整体调节,其化学成分并不等于单味药化学成分的简单相加,配伍使原有的某些成分发生了量的变化或是产生了新的化合物,从而使配伍表现出了减毒、增效甚至产生单味药不具备的药理活性。目前的药动学研究大多是以个别成分的药动学特征代表复方的药动学规律,无法反映整体的药动学特征。血清药物化学正是从入血成分的全面分析的角度认识配伍规律,避免了体外化学成分研究的盲目性和采取个别成分进行药动学研究的片面性,能够较为科学地阐明中药配伍的药效物质基础^[16]。

2.1 血中移行成分与传统疗效相关性研究

由于进入血液中的原型成分及其代谢产物可能是药效物质基础,要确定哪些入血成分才是真正起作用的物质,就需要进行血中移行成分与传统临床疗效相关性研究。以王喜军等为代表的课题组运用血清药物化学分别对茵陈蒿汤^[17]、六味地黄丸^[18]、复方安替威胶囊^[19]等进行研究,已形成了较为成熟的研究思路:动物口服给药后制备含药血清,通过对药物提取液、空白血清、含药血清的特征图谱的比较分析,来研究血中移行成分与疗效的关系。六味地黄丸是经典滋阴补肾名方,通过对大鼠口服六味地黄丸后血中移行成分研究,共发现11个入血成分,4个为新产生的代谢产物,7个为六味地黄丸所含的原型成分。研究血中移行成分对氢化可的松致大鼠肾虚动物模型的保护作用,进一步证明了血中移行成分是六味地黄丸补肾的药效物质基础,其中以直接入血的莫诺苷、獐牙菜苷和马钱子苷的作用最为明显,是补肾作用的核心成分。He等^[20]考察了七味消炎汤血中移行成分的生物活性,通过高效液相色谱-二极管阵列检测管(HPLC-DAD)和体外抗菌实验证实血中的毛蕊异黄酮苷、番泻叶苷A、芦荟大黄素和大黄酸为消炎抗菌的主要成分,这些成分也均存在于七味消炎汤中,说明此方中体内外有效成分基本一致,为药效物质基础。白静等^[21]采用高效液相色谱法考察了大鼠ig给予雷公藤提取物后

24 h 内的血清药物动态变化过程, 全程监测了随时间变化各成分的入血情况。结果显示, 在血中移行成分 3、6、7、9、15 号峰为雷公藤直接入血产生, 最有可能是产生药理作用的活性成分, 其中 3 号峰被确认为雷公藤内酯醇, 既是雷公藤的主要有效成分, 也是其产生毒性作用的主要成分之一。而体外雷公藤提取物中量较高的 8、12 号峰均未在体内出现, 可见在体外看似主要成分在体内并不一定是药物产生作用的物质基础^[22-23]。

2.2 血清药物化学在完善中药质量控制标准中的作用

通过中药血清药物化学确定中药真正入血成分, 以此为指标建立国际标准化的定性、定量方法, 从而使中药及复方质量控制标准化。在血清药物化学发展之前, 普遍认为白术的有效成分是苍术酮和苍术内酯, 在众多的定量研究中亦多以二者为指标。然而, 白术的血清药物化学研究表明口服白术提取物后, 苍术酮和苍术内酯并未被吸收, 而只有多聚炔类化合物如 (4E,6E,12E)-tetradecatriene-8,10-diyene-1,3-dioldiacetate (TEDYA) 在消化道内水解成 (6E,12E)-tetradecatriene-8,10-diyene-1,3-diol (TEDY) 而被吸收入血。TEDY 是白术体内直接作用物质, 而 TEDYA 是前体药物, 药理研究证实 TEDY 及 TEDYA 均有抗溃疡、改善消化机能等与白术生药相关的活性, 因此白术的品质评价应以 TEDYA 为指标来反映白术的内在质量^[24]。张宁等^[25]建立了六味地黄丸体外指纹图谱及大鼠血清色谱指纹图谱, 确认丹皮酚和马钱素为六味地黄丸原型血中移行成分, 认为这 2 种成分的量应作为六味地黄丸的质控指标, 能完整反映六味地黄丸的内在质量。高效液相色谱法 (HPLC)、高效液相色谱-二极管阵列检测管-质谱法 (HPLC-DAD-MS) 等现代仪器分析技术与中药血清化学联合应用, 为提高中药质量控制提供了技术保障^[26]。

3 中药血清指纹图谱、微透析采样技术的协同推动作用

近年来中药血清指纹图谱研究逐渐增多^[27-28], 协同中药血清药理学、血清药物化学一起推动着中药药效成分及其作用机制朝着明确化、清晰化方向发展。中药血清指纹图谱通过将药理作用机制建立在生物效应的层面上, 分析药物疗效与化学成分的相关性, 考虑谱效关系。有学者将芍药甘草方在体内形成的血清 HPLC 指纹图谱与镇痛药理实验的结

果相关, 获得各色谱峰与生物效应的相关系数, 从而明确芍药甘草血清效应成分。结果发现芍药苷、甘草黄酮效应组分及血清代谢产物的色谱峰峰面积与镇痛作用的相关系数较大, 提示以上成分与镇痛作用有关^[29]。中药指纹图谱的整体性和模糊性正好符合中药质控整体性的要求, 较之单一成分或指标成分分析药效, 更具科学性和全面性。

微透析采样技术是一种“活体、动态、微量、微创”新型药动学研究手段, 采集的样品可直接分析, 透析液仅含游离药物。该技术只是改进了样品采集方式, 并不影响血液中的药物成分, 特别适合解决采集动物血清时面临的难题。目前已应用于中药药动学研究^[30]。叶勇等^[31]利用血液微透析技术进行芎冰喷雾剂的药动学研究, 无需采血就可从同一动物获得大量样本。但其也存在着样本浓度一般较低、对分析技术要求高等限制因素。微透析技术应用于血清指纹图谱方面的文献还鲜见, 若将微透析技术与中药血清指纹图谱合理联用, 来筛选给药后血液中有有效药物成分, 不仅能够反映中药作用多成分、多靶点的特点, 而且较好地克服中药有效成分研究中的缺陷, 进一步推动中药血清药理学、血清药物化学的发展。

4 结语

中药血清药理学和血清药物化学在中药研究中相辅相成, 共同的优点包括: (1) 条件可控性强, 可排除中药粗制剂本身对体外实验的干扰, 更接近药物在体内环境中产生药效的真实过程。(2) 针对中药及其复方成分复杂多样的特点而设, 适合在细胞、亚细胞、分子水平对中药及中药复方进行深入的机制研究。但它们也存在着一些的问题和局限, 如含药血清的制备方法不成熟、对检测仪器的精密度要求高、不适用于有效成分不通过血液起作用的药物 (一些外用药、靶向制剂和直接刺激胃肠道药物)^[32]。

综合应用先进科学技术及交叉学科的研究成果, 必将使中药血清药理学和血清药物化学更加完善, 应用范围逐步扩展, 推动中医药现代化的发展。

参考文献

- [1] Iwama H, Amagaya S, Ogihara Y. Effect of shosaikoto, a Japanese and Chinese traditional herbal medicinal mixture, on the mitogenic activity of lipopolysaccharide: A new pharmacological testing method [J]. *J Ethnopharmacol*, 1987, 21(1): 45-53.
- [2] Wang B C, Zhu L C, Chen Q. Primary study on the

- application of serum pharmacology in Chinese traditional medicine [J]. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 2005, 43: 194-197.
- [3] 王赤波, 丁晓红, 孙帅婷, 等. 雷公藤甲素与雷公藤红素含药血清对小鼠巨噬细胞一氧化氮分泌的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(12): 961-966.
- [4] 孙小艳, 刘祖德, 张 欢, 等. 六味地黄丸含药血清对树突状细胞增殖的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 103-107.
- [5] 刘建勋, 韩 笑, 孙宇扬. 含药血清药理作用强度与体内给药的量效、时效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(10): 829-831.
- [6] Huang X D, Kong L, Li X, *et al.* Strategy for analysis and screening of bioactive compounds in traditional Chinese medicines [J]. *J Chromatogr B*, 2004, 812: 71-84.
- [7] 殷 飞, 姚树坤, 吴新满, 等. 清肝化瘀方药含药血清对肝癌细胞 SMMC-7721 增殖和凋亡的影响 [J]. 中国药理与临床, 2004, 20(3): 30-32.
- [8] 李 丹, 韩 笑, 侯金才, 等. 双参宁心方的正常与心肌缺血模型大鼠血清对缺氧/复氧 H9C2 细胞作用的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 127-130.
- [9] 方肇勤. 实验中医 [M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2010.
- [10] 李仪奎. 中药血清药理学实验方法的若干问题 [J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10(2): 31-34.
- [11] 魏元锋, 张 宁, 冯 怡, 等. 中药血清药物化学在中药药效物质基础研究中的应用 [J]. 中草药, 2009, 40(9): 1489-1492.
- [12] 李仪奎, 吴健宇. 血清药理实验中采血时间的通法方案 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(6): 93-94.
- [13] Zhang Y H, Liu J T, Wen B Y, *et al.* *In vitro* inhibition of proliferation of vascular smooth muscle cells by serum of rats treated with Dahuang Zhechong pill [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 112: 375-379.
- [14] 凌云彪, 邱万寿, 褚忠华, 等. 不同途径制备的中药复方“肝纤方”含药血清对大鼠肝星状细胞的不同影响 [J]. 中华实验外科杂志, 2004, 21(10): 1165-1167.
- [15] Ritchie H E, Svensson C H, Nilsson M F, *et al.* A comparison of drug-induced carditoxicity in rat embryos cultured in human serum or protein free media [J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2014. doi: 10.1016/2014/07008.
- [16] Zhang A H, Sun H, Wang X J, *et al.* Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine [J]. *Planta Med*, 2010, 76(17): 2026-2035.
- [17] Wang X J, Sun H, Zhang A H, *et al.* Pharmacokinetics screening for multi-component absorbed in the rat plasma after oral administration traditional Chinese Medicine formula Yin-Chen-Hao-Tang by ultra-performance liquid chromatography-electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry combined with pattern recognition methods [J]. *Analyst*, 2011, 7(23): 5068-5076.
- [18] 王喜军, 张 宁, 孙 晖, 等. 六味地黄丸血中移行成分对氢化可的松致大鼠肾虚动物模型的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(2): 33-37.
- [19] Wang X J, Sun H, Zhang A H, *et al.* Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine: As pillars of the bridge between Chinese and Western medicine [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 55: 859-868.
- [20] He X Y, Liu Q C, Peng W, *et al.* Bioactivities and serum pharmacokinetics of Qi-Wei-Xiao-Yan-Tang [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(5): 629-634.
- [21] 白 静, 欧 伦, 李 慧, 等. 雷公藤提取物血清药物化学初步研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(4): 58-60.
- [22] Umeda M, Amagaya S, Ogihara Y. Effects of certain herbal medicines on the biotransformation of arachidonic acid: A new pharmacological testing method using serum [J]. *J Ethnopharmacol*, 1988, 23: 91-98.
- [23] Liu Q Y. Triptolide and its expanding multiple pharmacological functions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(3): 377-383.
- [24] 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, 2(4): 1-4.
- [25] 张 宁, 王喜军. 六味地黄丸血中移行成分的含量测定 [J]. 中国新药与临床药理, 2004, 15(3): 174-176.
- [26] 唐晓静, 胡华刚, 孙婉娟, 等. 现代仪器分析技术在中药血清药物化学中的应用 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(36): 43-50.
- [27] 李 颖, 李 翔, 韩燕全, 等. 中药血清指纹图谱的应用概况 [J]. 中国药房, 2014, 25(11): 1055-1056.
- [28] 牟玲丽, 陈 丽, 李 峰, 等. 基于衰老大鼠模型的银杏叶提取物血清指纹图谱研究 [J]. 中草药, 2012, 43(4): 690-693.
- [29] Bi X L, Gong M R, Di L Q. Review on prescription compatibility of Shaoyao Gancao decoction and reflection on pharmacokinetic compatibility mechanism of traditional Chinese medicine prescription based on *in vivo* drug interaction of main efficacious components [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2014. doi: 10.1155/2014/208129.
- [30] 朱黎霞, 张英丰. 血液微透析法结合液质联用的丹参水煎液清醒动物多次给药药动学研究 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2206-2209.
- [31] 叶 勇, 晏亦林, 周莉玲, 等. 利用血液微透析技术进行芍药喷雾剂的药动学研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2573-2575.
- [32] 黄财顺, 向 诚, 李宝才, 等. 基于中药血清药物化学的活性成分筛选的现状和问题 [J]. 中草药, 2014, 45(20): 3009-3014.