

• 中药现代化论坛 •

中药组分配伍理论与 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱

赵天增, 张海艳, 董建军, 屈凌波

河南省科学院 天然产物重点实验室, 河南 郑州 450002

摘要: 中药组分配伍理论经过近 20 年的研究, 已越来越完善, 越来越成熟。组学、配伍、指纹是中药组分配伍理论的 3 个关键词, 即中药组分配伍理论将现代“组学”理念与传统“配伍”理念通过“指纹”图谱紧密地结合起来。中药现代化已经发展到了在中药组分配伍理论指导下, 采用指纹图谱特别是反门控去偶 (inverse gated decoupling, IGD) ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱方法, 研究现代中药的阶段。

关键词: 中药组分; 活性组分; 组分配伍; 反门控去偶 ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱; 组学; 指纹图谱

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)21-3131-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.21.001

Multi-components compatibility theory of Chinese materia medica and IGD ^{13}C -NMR coupling fingerprint

ZHAO Tian-zeng, ZHANG Hai-yan, DONG Jian-jun, QU Ling-bo

Key Laboratory of Natural Products, Henan Academy of Sciences, Zhengzhou 450002, China

Abstract: Multi-components compatibility theory of Chinese materia medica (CMM) has been more and more mature and perfect, because of the efforts of many scientific and technological workers for nearly 20 years. Omics, compatibility, and fingerprint are the three key words of the multi-components compatibility theory. Namely in multi-components compatibility theory, modern “omics” and traditional “compatibility” are closely combined through “fingerprint”. The modernization of CMM has developed to such a stage that the fingerprint (especially IGD ^{13}C -NMR coupling fingerprint) method could be used to study modern CMM under the guidance of multi-components compatibility theory.

Key words: multi-components of Chinese materia medica; active components; multi-components compatibility; IGD ^{13}C -NMR coupling fingerprint; omics; fingerprint

中医药理论是中华民族国粹, 经历了近 3 000 年漫长发展过程, 为人民的健康、繁衍生息发挥了重大作用。如何将传统中医药的优势、特色与现代科学技术相结合, 以适应当代社会发展的需求? 如何使中医药走向世界? 为此, 国家提出了中药现代化、国际化的发展战略。于是中医药研究在国内外均得到了空前的重视和快速发展, 给中医药研究带来了历史上最好的发展机遇。

但是, 长期以来, 中药的药效物质基础研究 (包括活性成分研究、活性成分作用机制研究、活性成

分配伍和中药药性研究等) 缺乏新的思路和有效的方法, 基本无法从分子水平阐明中药的作用机制, 无法定量把握药效物质在中药中的主导作用, 由此形成了中药与“现代”难以接轨的落差, 严重地阻碍了中药的现代化和国际化进程, 迫切需要新理论、新方法指导中药现代化、国际化进程。

1 中药组分配伍理论

1.1 中药组分配伍理论的提出和发展

中药组分配伍理论从提出到发展走过了近 20 年的路程, 主要介绍几个代表性研究理论和方法。

收稿日期: 2015-08-03

基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2012BAB18B04-5); 国家质检总局公益性行业科研专项 (2012104019-1); 河南省重大科技攻关项目 (112101310600)

作者简介 赵天增 (1941—), 男, 河南郑州人, 教授, 主要从事天然产物化学和波谱解析研究。

Tel: (0371)65353128 E-mail: tianzeng_zhao@163.com

1.1.1 中药组分配伍理论 张伯礼和王永炎院士^[1-2]以5个古今名方为样本,以配伍配比为切入点,开展以介于中药饮片和中药单一化学成分之间的有效化学物质部位或成分群(即有效化学组分)为重点的药效物质和作用机制研究。创建了以“标准组分、组效关系、配伍配比优化设计”为技术特征的,以组分配伍研制现代中药的新模式,称为中药组分配伍理论。

1.1.2 中药化学物质组学 罗国安等^[3-5]依据系统生物学的理论和方法,提出以中药化学物质组学的理念研究中药。中药化学物质组学是研究中药化学物质组的组成及其变化与生物体系的动态响应的相互关系的一种方法。化学物质组是指一定条件下作用于生物系统的外部扰动系统的所有化学物质和(或)化学成分的集合。

1.1.3 本草物质组设想 随着人类基因组计划的实施,蛋白质组学、代谢组学、糖组学等一系列组学研究相继被提出并且得到了迅速发展。对于中药研究,梁鑫淼等^[6-7]提出了本草物质组设想和计划。

本草物质组设想将中药复杂体系分成含有多种相似成分的多化合物组,旨在全面解析中药物质组成、结构和功能,构建本草物质资源库,阐述中药的多组分、多靶点整合调节机制。

1.1.4 现代中药饮片论 根据传统中药饮片配伍理论,笔者^[8-10]认为应明确将中药组分配伍理论中的中药组分称为现代中药饮片。现代中药饮片的概念为在中医药理论指导下,采用现代科学技术对地道药材进行炮制或对传统中药饮片进行进一步炮制,然后用中药指纹图谱对其活性成分进行定性和定量分析,量一般要超过50%,达到活性成分清楚、比例明确的要求。这样得到的产品经过现代药理和中药评价体系进行评价后即为现代中药饮片,既可用于中医辨证施治,又可用于中药制剂的原料。

1.1.5 中药“组分结构”假说 贾晓斌等^[11-12]根据中药组成是一个有层次和结构的有机整体,具有多组分、多环节、多靶点的综合作用,提出基于中药整体观的中药“组分结构”假说,指出中药各活性成分之间存在一定的比例关系,具有“3个层次多维结构”:一是最基本的单体成分,具有稳定的结构;二是由同一化学类别的单体成分按照一定的比例构成组分,组分中各单体成分之间存在配伍配比关系;三是不同类别的组分按照一定的配伍比例组合构成中药复方。

1.2 中药组分配伍理论的研究内容及建议

1.2.1 寻找活性组分是中药现代化研究的重要途径^[13] 目前,中药现代化研究主要有2条路线寻找活性单体和寻找活性组分。

(1) 寻找活性单体:该路线包括综合运用现代分离技术结合活性跟踪分离,从药材或复方中寻找活性单体,然后用波谱学手段鉴定其化学结构,活性不够理想时可进行结构改造,量低时可进行全合成等。

这是1条典型的化学药研发思路,花费大、周期长。这种研发思路抛弃了传统中医药理论,割裂了中药众多成分之间的相关性,不能体现中药的特色。个别活性很好的单体只是特例。

(2) 寻找活性组分:该路线包括综合运用现代分离技术结合跟踪分离,从药材或复方中寻找活性组分,然后用化学指纹图谱方法鉴定或测定其组成,弄清组内有哪些主要成分及其相对比例,用现代药理学方法和中药药性进行评价等。

这是1条基于系统论的观点,从分子水平上弄清中药药效物质基础的路线,符合中医药整体论和配伍论,完全体现中药的特色。综上所述,各种中药组分配伍理论和方法的研究,寻找活性组分已越来越受到关注。

1.2.2 现代“组学”理念和传统中药“配伍”理念相结合是中药现代化研究的重要指导思想 上述各种中药组分配伍理论和方法研究,虽然从不同角度阐明中药现代化研究的指导理论和方法,但均包含现代“组学”理念和传统中药“配伍”理念相结合的思想。笔者认为这是中药现代化研究的主要指导思想,中药“组分”和“配伍”研究是中药组分配伍理论的核心内容。

1.2.3 规范学术术语 随着中药现代化研究的深入,各种中药组分配伍理论和方法呈百花齐放之势,越来越成熟。为了使这些理论方法健康稳定地发展,为了便于学术交流,已经到了规范学术术语的时候了,建议国家组织有关部门加强这方面的工作。

综合多方考虑,结合系统生物学和中医药学以及国家对中药的相关政策,笔者对相关学术术语提出如下建议,仅供参考。

(1) 现代中药单体:经现代分离技术从中药中分离得到的单一成分,结构清楚,现代药理清楚,中药药性清楚,相当于“组分结构”假说中的第1层次结构,或相当于中药、天然药物注册分类的一类。

(2) 现代中药饮片: 如前所述, 相当于中药组分配伍理论中的中药组分、“组分结构”假说中的第2层次结构、中药化学物质组学中的有效化学物质组或有效化学成分群, 或相当于中药、天然药物注册分类的五类。

(3) 现代中药制剂: 根据中医药“君、臣、佐、使”配伍理论, 将现代中药饮片进行配伍的中药制剂。

(4) 现代中药: 现代中药单体、现代中药饮片、现代中药制剂统称现代中药。

(5) 提取物: 经现代分离技术从中药中分离得到的混合物。

(6) 化学成分组: 经现代分离技术从中药中分离得到的成分组, 成分结构清楚, 组成比例清楚。

(7) 活性组分(活性成分组): 经现代分离技术从中药中分离得到的成分组, 成分结构清楚, 组成比例清楚, 现代药理清楚; 若得到国家审批, 就是天然药物。

另外, 建议上述各种研究理论和方法统称中药组分配伍理论。

2 反门控去偶(inverse gated decoupling, IGD)¹³C-NMR 偶联指纹图谱^[14-16]

2.1 指纹图谱的概念

指纹图谱方法是借鉴法医学“指纹”的概念, 针对中药成分的多样化与复杂性而提出的试图能够说明这些成分而对其深入研究、科学评价或有效控制中药质量的一种重要手段。周玉新^[17]指出, 指纹图谱是利用现代信息采集技术和一定的定性、定量分析手段得到的能够显现中药特性的图像、图形、光谱及其数据等。上述各种中药研究理论和方法均已认可指纹图谱方法是中药现代化研究最好的方法之一, 国际上已得到共识。

2.2 指纹图谱的分类

指纹图谱主要包括生物指纹图谱和化学指纹图谱两大类^[18]。生物指纹图谱包括基因组学指纹图谱、蛋白质组学指纹图谱等。化学指纹图谱根据所采用的化学或物理分析手段不同, 主要包括色谱法和谱学法两大类。色谱法包括薄层色谱、气相色谱、高效液相色谱、高效毛细管电泳法等, 主要特点是以分离技术为基础。谱学法包括紫外光谱、红外光谱、近红外光谱、X-光衍射、质谱、核磁共振等, 主要特点是以化合物分子结构鉴定为基础。

2.3 IGD ¹³C-NMR 偶联指纹图谱的提出

指纹图谱出现后, 虽然发展很快, 但是, 用单一手段完成的化学指纹图谱, 面对成分复杂的中药存在严重的局限性, 限制了化学指纹图谱的深度发展。IGD ¹³C-NMR 偶联(coupling)指纹图谱方法是在笔者研究多年的 ¹H-NMR 指纹图谱方法^[19]基础上提出的将 IGD ¹³C-NMR 指纹图谱与其他手段提供的信息进行偶联而形成的一种新的非单一手段综合指纹图谱方法。

由于不同磁场强度的仪器得到的同一样品的 ¹H-NMR 的外貌差别很大, 加之 ¹H-NMR 谱峰之间重叠厉害, 严重制约了 ¹H-NMR 指纹图谱方法的发展。虽然常规 ¹³C-NMR 不存在上述氢谱的2个局限性, 但由于常规碳谱峰强度与对应碳数不成比例, 造成常规 ¹³C-NMR 不具有定量性, IGD 是一种可以提供碳谱谱峰强度与对应碳数目比例的技术, IGD ¹³C-NMR 指纹图谱与其他手段得到的信息进行偶联即得到 IGD ¹³C-NMR 偶联指纹图谱。

2.4 IGD ¹³C-NMR 偶联指纹图谱的原理

以待测样品中某一特征成分或外加某一成分为标准参照物, 通过高效液相等定量分析技术准确测定标准参照物的量, 再以 IGD ¹³C-NMR 指纹图谱测定其他成分与标准参照物的碳峰强度比, 通过偶联公式将 IGD ¹³C-NMR 指纹图谱得到的数据与高效液相等定量分析技术测得的数据偶联在一起。这是2种仪器测得数据的联用即2种方法的联用, 而不是2种仪器直接联用, 因此, 很容易实现。而仪器联用需要昂贵的接口技术, 条件要求苛刻, 普及困难。

$$W_{\text{测}} = \frac{W_{\text{标}} M_{\text{测}} h_{\text{测}}}{M_{\text{标}} h_{\text{标}}}$$

$W_{\text{标}}$ 为 HPLC 等定量分析技术测定的标准参照物的量, $W_{\text{测}}$ 为待测成分的量, $M_{\text{标}}$ 为标准参照物的相对分子质量, $M_{\text{测}}$ 为待测成分的相对分子质量, $h_{\text{标}}$ 为 IGD ¹³C-NMR 指纹图谱测定的标准参照物特征峰峰强度, $h_{\text{测}}$ 为 IGD ¹³C-NMR 指纹图谱测定的待测成分特征峰峰强度

2.5 IGD ¹³C-NMR 偶联指纹图谱研究步骤和技术关键

2.5.1 中药特征提取物的获得 选择适当的提取分离方法, 可获取中药中1种或几种具有代表性的活性成分组提取物, 这种提取物称之为中药特征提取物^[19-20]。

中药特征提取物必须具有2个特点: ①具有中药原有的一些药性, 其活性成分组是具体的、特征

的和含量相对固定的。例如,大量的研究证明,丹参的活性成分组应该是丹参酮和丹酚酸两大类化学成分组,研究丹参中药指纹图谱时,其特征提取物中的代表性活性成分组就是丹参酮、丹酚酸活性成分组。②能够达到某一活性成分组的富集,使图谱简化,从而得到清晰的 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱。上述 2 点是技术关键,也是重点和难点。

2.5.2 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱的测定 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱测定分为标准参照物检测和 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱检测。以中药特征提取物作为待测样品,标准参照物可以是其中的某一活性成分,也可以是外加参照物。

标准参照物检测主要用高效液相等定量分析技术进行,要求标准参照物易得,检测准确。IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱检测主要检测样品的全图谱和各段放大图谱,要求图谱清晰,便于比较。

缩短 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱检测时间,得到精准的特征峰峰强比是技术关键,也是重点和难点。

2.5.3 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱的解析 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱解析分为各活性成分碳峰的归属指认、特征峰选择、特征峰排序。由于指纹图谱是中药特征提取物中各化学成分的混合谱,许多化学位移相近的碳峰,其化学位移相对大小仅靠文献数据难以确定,所以解析难度很大。为此,需要对其活性成分进行重新提取分离,在相同条件下进行碳谱测定,然后进行归属指认,即可得到准确的结果。因此,各活性成分碳峰归属指认、特征峰选择、特征峰排序是技术关键,也是重点和难点。

2.5.4 数据处理 将高效液相等定量分析手段得到的标准参照物数据和 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱得到的各活性成分相对比例数据通过偶联公式进行数据处理。如何与计算机联用,建立数据处理系统和数据信息系统是技术关键。

2.6 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱例证

以河南方城丹参根药材丹参酮活性成分组 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱研究为例。

2.6.1 丹参酮特征提取物制备 取阴干的丹参根,粉碎,用 6 倍量无水乙醇回流提取($\times 2$),滤液合并后减压浓缩,回收溶剂蒸干至粉末。取上述粉末加入 1 倍量醋酸乙酯,75 $^{\circ}\text{C}$ 下回流或 55 $^{\circ}\text{C}$ 下超声提取 20 min,离心,沉淀加入 10 倍量醋酸乙酯,55 $^{\circ}\text{C}$ 下回流或 35 $^{\circ}\text{C}$ 下超声提取 20 min,上清液合并后减压浓缩,回收溶剂至干,即得丹参酮特征提取物。

2.6.2 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱测定

(1) 高效液相色谱条件:色谱柱为 C_{18} 柱(250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-水(75:25);检测波长 270 nm。

(2) IGD ^{13}C -NMR 条件:溶剂为 CDCl_3 ;扫场频率 100 MHz。

(3) IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱:IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱见图 1,其特征峰局部拉宽图见图 2。

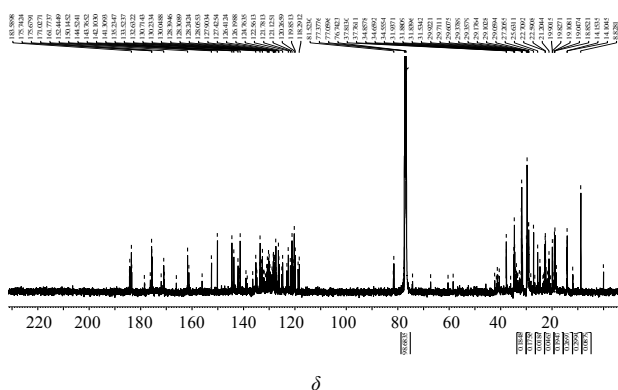


图 1 方城丹参根 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱

Fig. 1 IGD ^{13}C -NMR fingerprint of roots of *Salvia miltiorrhiza* from Fangcheng

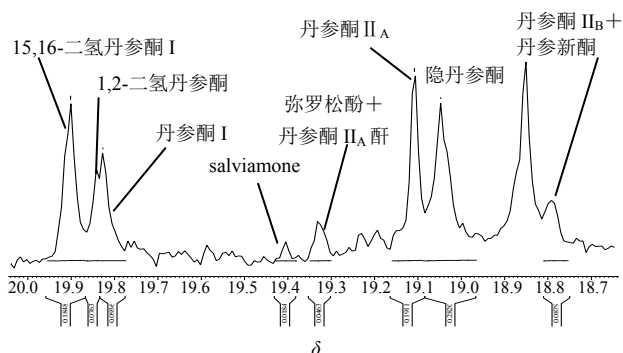


图 2 方城丹参根 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱局部放大图

Fig. 2 Partial drawing wide chart for IGD ^{13}C -NMR fingerprint of roots of *S. miltiorrhiza* from Fangcheng

2.6.3 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱解析

(1) 特征成分碳峰归属指认:清楚地辨认出指纹图谱中丹参酮 II_A、丹参酮 I、隐丹参酮和二氢丹参酮等特征成分对应的碳峰信号。该步难度很大,主要辨认出局部拉宽图中特征峰即可。

(2) 特征峰选择:由于指纹图谱是一系列丹参酮特征成分的混合谱,碳峰交叉严重,为了测定各特征成分的比例,必须选择化学位移差别较大的特

征峰。因此,选择 δ_C 19.0~20.0 一组 C-2 (丹参酮 II 类结构)或 C-18 (丹参酮 I 类结构)作为特征峰,其原因为 C-2 酯环碳或 C-18 甲基碳与其他碳化学位移差别较大,且不同特征成分 C-2 或 C-18 碳峰之间化学位移也有一定差别。

(3) 特征峰排序:经实际检测特征峰碳峰化学位移顺序为 15,16-二氢丹参酮 I (C-18, δ 19.90) → 1,2-二氢丹参酮 (C-18, δ 19.86) → 丹参酮 I (C-18, δ 19.83) → salviamone (C-18, δ 19.40) → 弥罗松酚+丹参酮 II_A 酐 (C-2, δ 19.33) → 丹参酮 II_A (C-2, δ 19.11) → 隐丹参酮 (C-2, δ 19.05) → 丹参酮 II_B+丹参新酮 (C-2, δ 18.80)。

2.6.4 计算 方城丹参根药材中丹参酮类活性成分 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱测定结果见表 1。通过偶联公式计算的方城丹参根药材中丹参酮类活性成分质量分数结果见表 2。丹参酮类活性成分总量为 2.527%。

表 1 方城丹参根中丹参酮类活性成分 IGD ^{13}C -NMR 指纹图谱数据

Table 1 IGD ^{13}C -NMR fingerprint data of tanshinones in roots of *S. miltiorrhiza* from Fangcheng

活性成分	δ_C	峰强度比
丹参酮 II _A	19.11	1
隐丹参酮	19.05	1.475 7
15,16-二氢丹参酮 I	19.90	0.967 0
1,2-二氢丹参酮	19.86	0.399 3
丹参酮 I	19.83	0.489 8
salviamone	19.40	0.096 3
弥罗松酚+丹参酮 II _A 酐	19.33	0.242 3
丹参酮 II _B +丹参新酮	18.80	0.460 0

表 2 方城丹参根中丹参酮类活性成分质量分数

Table 2 Relative contents of tanshinones in roots of *S. miltiorrhiza* from Fangcheng

活性成分	分子式/相对分子质量	质量分数/%
丹参酮 II _A	C ₁₉ H ₁₈ O ₃ /294.34	0.500 (HPLC)
隐丹参酮	C ₁₉ H ₂₀ O ₃ /296.36	0.743
15,16-二氢丹参酮 I	C ₁₈ H ₁₄ O ₃ /278.30	0.457
1,2-二氢丹参酮	C ₁₈ H ₁₄ O ₃ /278.30	0.189
丹参酮 I	C ₁₈ H ₁₂ O ₃ /276.28	0.230
salviamone	C ₁₈ H ₁₄ O ₄ /294.09	0.048
弥罗松酚+丹参酮 II _A 酐	弥罗松酚 C ₂₀ H ₃₀ O/ 286.45	0.118
丹参酮 II _B +丹参新酮	丹参酮 II _B C ₁₉ H ₁₈ O ₄ / 310.33	0.242

3 现代中药方法学研究思考

3.1 现代中药应以组分配伍理论为指导

中药组分配伍理论经过众多科研人员的努力,已经越来越完善、越来越成熟。组学、配伍、指纹是现代中药组分配伍理论的 3 个关键词,即中药组分配伍理论将现代“组学”理念与传统“配伍”理念通过“指纹”图谱紧密地结合了起来,打下了传统中药向现代中药迈进的坚实理论基础。

根据传统中药饮片配伍理论积累的大量数据和知识建立现代中药(饮片)配伍体系是现代中药研究的重要任务。

3.2 现代中药饮片研究应是现代中药研究的重中之重

中药组分配伍理论的基本研究单位应是中药组分,即现代中药饮片。传统中药基本研究单位、用药单位是传统中药饮片,虽然其中药药性比较清楚,但在分子水平上物质基础不清、作用机制不清,因此,现代中药饮片研究应是现代中药研究的重中之重。现代中药饮片药性的研究可根据其来源以及原来传统中药饮片的药性进行总结而得。

3.3 指纹图谱方法是现代中药研究的技术关键

指纹图谱特别是 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱方法打通了“组学”和“配伍”连接的道路,是现代中药研究的技术关键之一。不仅在现代中药研究(现代药理研究、中药药性研究等)中保证物质基础清楚,而且在现代中药生产过程(药材评价、工艺监控、产品鉴定)中,提供大量信息,保证产品质量。建议国家加强该方法的深入研究和推广应用,先从中药材特别是道地药材入手,然后逐步扩大到传统中药饮片、中药配方颗粒、现代中药饮片及现代中药制剂。

4 结语

中药现代化研究经历了中药组分配伍理论、高效液相等单一手段指纹图谱的发展过程,现在已经发展到了在中药组分配伍理论指导下,采用指纹图谱特别是 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱研究现代中药的阶段。这是一个系统工程,涉及天然产物化学及化学物质组学、天然产物谱学及指纹图谱学、天然产物信息学、中医学、现代药理学等学科,建议国家加强这方面的研究。随着现代中药研究的深入,中药必将从传统中药向现代中药产生革命性的转变。

参考文献

[1] 张伯礼,王永炎.方剂关键科学问题的基础研究——以

- 组分配伍研制现代中药 [J]. 中国天然药物, 2005, 3(5): 258-261.
- [2] 张伯礼, 王永炎. 组分配伍研制现代中药的理论与实践——方剂关键科学问题的基础研究 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2010.
- [3] 罗国安, 梁琮麟, 张荣利, 等. 化学物质组学与中药方剂研究——兼析清开灵复方物质基础研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(1): 6-15.
- [4] 罗国安, 梁琮麟, 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, 9(1): 10-15.
- [5] 罗国安, 梁琮麟, 王义明, 等. 中医药系统生物学发展及展望 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 242-248.
- [6] 梁鑫淼, 钱旭红, 惠永正. 《本草物质组计划》的设想与建议 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2007, 9(5): 1-6.
- [7] 梁鑫淼, 张秀莉, 郭志谋, 等. “本草物质组”设想与研究思路 [J]. 中国科学基金, 2008(6): 321-324.
- [8] 赵天增, 张海艳, 董建军, 等. 现代中药饮片、天然提取物淫羊藿黄酮醇苷饮片及其制备方法: 中国, ZL200710054052. 7 [P]. 2008-09-17.
- [9] 赵天增, 秦海林, 张海艳, 等. 试论现代中药饮片 [J]. 中草药, 2008, 39(2): 161-164.
- [10] 赵天增, 秦海林, 张海艳. 再论现代中药饮片 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1012-1014.
- [11] 贾晓斌, 陈彦, 李霞, 等. 中药复方物质基础研究新思路和方法 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(5): 420-425.
- [12] 严红梅, 陈小云, 张振海, 等. 基于中药组分和“组分结构”理论的中药研究模式的探讨 [J]. 中草药, 2015, 46(8): 1103-1110.
- [13] 严诗楷, 赵静, 窦圣姗, 等. 基于系统生物学与网络生物学的现代中药复方研究体系 [J]. 中国天然药物, 2009, 7(4): 249-259.
- [14] 赵天增, 张海艳, 董建军, 等. 一种鉴别药用植物中活性成分组的方法: 中国, ZL201210201481. 3 [P]. 2012-10-24.
- [15] 张海艳, 赵天增, 董建军, 等. 一种鉴别苦皮藤根皮药材的方法: 中国, ZL 201210290144. 6 [P]. 2013-04-17.
- [16] 赵天增, 张海艳, 董建军, 等. 一种苦皮藤素母液及其制备方法和质量检测方法: 中国, ZL201210374790. 0 [P]. 2013-02-06.
- [17] 周玉新. 中药指纹图谱研究技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2002.
- [18] 罗国安, 王义明. 中药指纹图谱的分类和发展 [J]. 中国新药杂志, 2002, 11(1): 46-51.
- [19] 赵天增, 秦海林, 梁晓天. $^1\text{H-NMR}$ 指纹法鉴定植物中药 [J]. 中草药, 2000, 31(11): 868-870.
- [20] 秦海林, 王峥涛, 徐珞珊, 等. 中药材特征性总成分指纹鉴定 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(1): 4-9.