

## · 综述 ·

## 中药药效物质基础主要研究方法概述

汪小莉<sup>1</sup>, 刘 晓<sup>2\*</sup>, 韩燕全<sup>1</sup>, 汪永忠<sup>1</sup>, 周珊珊<sup>3</sup>, 蔡宝昌<sup>2</sup>, 周 导<sup>1</sup>

1. 安徽中医药大学第一附属医院, 国家中医药管理局中药制剂三级实验室, 安徽 合肥 230031
2. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023
3. 安徽省胸科医院, 安徽 合肥 230031

**摘要:** 研究中药药效物质基础对于阐明中药作用机制和提高中药质量标准具有关键的作用, 中药药效物质基础研究方法主要包括: 血清药物化学、谱效相关和药动学-药效学(PK-PD)模型研究等方面。通过查阅相关文献, 对中药药效物质基础的主要研究方法进行综述, 为阐明中药复方的药效物质基础提供参考。

**关键词:** 中药复方; 药效物质基础; 血清药物化学; 谱效相关; PK-PD 模型

**中图分类号:** R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)04-0941-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.030

## Overview on main research method of effective material basis of Chinese materia medica

WANG Xiao-li<sup>1</sup>, LIU Xiao<sup>2</sup>, HAN Yan-quan<sup>1</sup>, WANG Yong-zhong<sup>1</sup>, ZHOU Shan-shan<sup>3</sup>, CAI Bao-chang<sup>2</sup>, ZHOU Dao<sup>1</sup>

1. Grade 3 Laboratory of TCM Preparation, State Administration of Traditional Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China
2. Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China
3. Anhui Chest Hospital, Hefei 230031, China

**Abstract:** Studies on the effective material basis of Chinese materia medica (CMM), which is critical for clarifying the mechanism of action and control quality. The main research methods on the effective material basis of CMM were reviewed through consulting relevant literature in this paper. It mainly includes the serum pharmaceutical chemistry, spectrum-effect and PK/PD model research.

**Key words:** Chinese materia medica formula; effective material basis; serum pharmacology; spectrum-effect correlation; PK-PD model

中药药效物质基础指中药对某疾病产生治疗作用的全部药效成分的总和<sup>[1]</sup>。中药发挥临床疗效是通过多种活性成分协同作用的结果<sup>[2-5]</sup>。随着科学的发展以及现代科学技术的应用, 科研工作者始终在努力筛选中药复方药效物质, 探索发挥药效作用的机制, 并且取得了一系列的研究成果。许妍妍等<sup>[6]</sup>应用 RRLC-QTOF/MS 法从体外化学物质基础角度分析不同比例制川乌与瓜蒌配伍前后化学成分的变化。传统的中药物质基础研究一般先进行系统的化

学成分分离, 再进行生物活性或药效作用筛选, 明确有效成分。这种研究方法时间长、效率低, 在化合物的分离上消耗大量的时间; 化学成分研究不能与生物活性筛选密切结合, 往往化学成分研究得比较清楚, 但有效成分仍未阐明<sup>[7]</sup>。从整体角度结合体内成分分析思路能够快速筛选到与药效呈显著相关的潜在成分, 该研究方法主要包括: 血清药物化学、谱效相关和药动学-药效学(pharmacokinetic-pharmacodynamic, PK-PD)模型等。

收稿日期: 2017-08-17

基金项目: 安徽中医药大学科研项目(2018zrzd14); 安徽省自然科学基金项目(1708085MH196); 安徽省卫生计生委中医药科研课题(2016zy03); 国家中医药管理局临床中药学重点学科建设项目(国中医药人教发[2012]32号); 2015年中医药部门公共卫生专项基金项目“中药炮制技术传承基地建设”

作者简介: 汪小莉(1989—), 女, 安徽桐城人, 博士, 研究方向为中药炮制机制与质量标准研究。

Tel: (0551)68129064 E-mail: wxl792511843@163.com

\*通信作者 刘 晓(1981—), 女, 辽宁抚顺人, 副研究员, 研究方向为中药质量控制。Tel: (025)86798281

王喜军课题组<sup>[8]</sup>应用中药血清药物化学的研究理论,初步解决中药复方药效物质基础及其体内代谢过程等相关问题。谱效相关性研究是将中药血清指纹图谱中化学成分的含量变化与其药效指标变化的相关药效成分群,即“谱效关系”研究,目前已经成为中药潜在药效物质基础的主要研究手段与方法。PK-PD 模型是综合研究药物在体内的浓度变化过程与其药效强度变化之间关系的一种方法,比较客观地阐释“时间-血药浓度-效应”之间的三维关系,对于药物作用机制的研究具有重要的意义<sup>[9]</sup>。本文主要从血清药物化学、谱效相关和 PK-PD 模型

3 种中药药效物质基础研究方法进行综述。

### 1 基于血清药物化学的药效物质基础研究方法

中药成分复杂多样,但只有入血成分才能发挥药效。无论以何种途径,中药有效成分必须以血液为载体输送到靶点(肠道直接起作用及外用除外),从而产生药效作用,因而血清中含有的成分才是中药在体内直接发挥作用的物质。

中药血清药物化学是以口服中药后的血清为样品,应用多种现代技术和研究方法,从血清中提取分离、鉴别移行成分,研究血清移行成分与传统药效的相关性,阐释体内药效物质代谢及其动态的领域<sup>[10-13]</sup>。部分中药血清药物化学的研究结果见表 1。

表 1 中药血清药物化学相关研究

Table 1 Summary of serum pharmacology of Chinese materia medica related literatures

研究对象(血清样品)	分析方法	结果	主要代谢途径	文献
黄连上清丸	UHPLC-Q-TOF/MS	45 个原型成分, 53 个代谢产物	葡萄糖苷酸结合	14
川芎汤	HPLC-ESI-MS/MS	13 个原型成分, 12 个代谢产物, 主要为川芎内酯和阿魏酸的代谢产物	谷胱甘肽结合、半胱氨酸结合、葡萄糖醛酸结合和硫酸结合	15
栀子大黄汤	UHPLC-Q-TOF/MS	21 个原型成分, 22 个代谢产物	葡萄糖苷酸化和硫酸盐化是环烯醚萜苷、蒽醌类成分的主要代谢途径, 葡萄糖苷酸化是二氢黄酮酮的主要代谢途径	16
少腹逐瘀汤	UPLC-ESI-MS/MS	3 个原型成分, 9 个代谢产物, 原型主要为黄酮、有机酸和萜苷类成分	葡萄糖苷酸化和硫酸盐化	17
茵陈蒿汤	UPLC/Q-TOF-MS/MS	19 个原型成分, 2 个代谢产物	硫酸盐化	18
活血丹	UPLC-Q-TOF/MS	21 个原型成分, 80 个代谢产物	羟基化、硫酸盐化、葡萄糖苷酸化	19
茅苍术提取物	UHPLC-Q-TOF/MS	15 个原型成分, 4 个代谢产物	葡萄糖苷酸化	20
菊苣	HPLC-ESI-MS/MS	咖啡酸和咖啡酸代谢产物	无	21
茵陈蒿	HPLC-UV	4 个原型成分, 11 个代谢产物, 原型成分为京尼平苷酸、栀子苷和大黄酸等, 代谢产物为环烯醚萜类、蒽醌类和西红花酸类的代谢产物	无	22

从表 1 可以看出,目前血清药物化学分析方法在中药药效物质基础研究中应用较多,研究对象范围涵盖中药提取物、中药复方、中药材等。主要的分析手段为高效液相串联飞行时间质谱仪,化学成分的鉴别主要结合一级精确化学质量数和二级质谱碎片的推导解析,代谢产物的推测也是通过和原型碎片的比对,同时结合常见代谢途径的推测。从研

究结果看,化学信息丰富,作为一种药效物质的研究手段,虽然突出了入血成分,但是缺少了对药效的评价。

### 2 基于谱效相关的药效物质基础研究方法

中药指纹图谱能够标示出中药中的化学成分,在整体上可以控制中药质量,然而中药指纹图谱所体现的化学成分是否为药效成分,该化学成分与药

效的相关程度尚不明确, 因此, 将指纹图谱和中药药效指标相结合, 通过中药指纹图谱与其药效作用的相关性研究 (即谱效学研究), 不仅可以使图谱中化学成分体现出相应的药效, 而且还能阐释图谱特征与药效之间的关系, 最终确定潜在药效物质基础<sup>[23]</sup>。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<sup>[24-25]</sup>。但是中药血清药理学在具体实践中, 存在很多难以把握的关键问题, 如果忽视或处理不当, 可能降低研究结果的真实性和可信度<sup>[26]</sup>。近年来, 大量国内外学者应用谱效关系方法对中药药效物质基础进行研究, 取得了一定的成果, 近年来谱效关系在中药药效物质基础研究中的典型应用见表 2。

表 2 中药谱效学相关研究

Table 2 Summary of spectrum-effect relationships of Chinese materia medica related literatures

研究对象	指纹图谱分析方法	药效学指标或模型	数据处理方法	活性成分	文献
黄连	UHPLC	抗菌活性	典型相关性分析	小檗碱、药根碱、巴马汀	27
附子	UPLC	肝线粒体造模的微量热法	典型相关性分析	26 个活性相关峰	28
大黄附子汤	UHPLC-ESI-Q-TOF-MS	淀粉酶活性	典型相关性分析	塔拉乌头胺、大黄酸葡萄糖苷、大黄酸异构体甲基化、次乌头原碱、羟基大黄酸、大黄素葡萄糖苷、大黄酚葡萄糖苷	29
板蓝根醋酸乙酯提取物	HPLC	抗菌活性	多元相关性分析	水杨酸	30
大承气汤	HPLC	小肠推进强度	多元回归分析	番泻叶苷 A	31
波棱瓜子醋酸乙酯部位	HPLC	抗免疫性肝损伤活性	结合灰色关联分析法及偏最小二乘回归分析法	波棱素、波棱醇、波棱甲素、波棱酮、波棱醛	32
陈皮提取物	GC-MS	酚红排泌法、二甲苯致耳廓肿胀法、胃半固体糊排空法	双变量相关分析法	长叶松萜烯、萆澄茄烯	33
土木香	HPLC	抗炎活性	聚类分析、主成分分析	奎尼酸、天师酸、3 $\beta$ -hydroxy-pterondontic acid	34
鬼针草属植物	HPLC	抗氧化作用	偏最小二乘判别分析	黄酮类	35
合欢花	HPLC	镇静催眠	灰色关联分析	槲皮苷	36
红芪	HPLC	免疫功能活性	偏最小二乘法	腺苷、芒柄花苷、芒柄花素、金雀异黄酮、美迪紫檀素	37
女贞子	HPLC	抗氧化	偏最小二乘法	特女贞苷和红景天苷	38
川木香	HPLC-MS/MS	抗炎活性	偏最小二乘法	紫丁香苷、绿原酸、咖啡酸、1,3-O-二咖啡酰奎尼酸	39
半夏	HPLC	止咳作用	灰色关联度分析法	琥珀酸	40
三七	HPLC	心肌缺血保护作用	双变量相关分析、多元回归分析	人参皂苷 R <sub>G1</sub> 、人参皂苷 R <sub>B1</sub> 、三七皂苷 R <sub>1</sub>	41
参芪通脉益智方	HPLC	清除 DPPH 自由基活性	灰关联度分析	醇提取物	42
漏芦	HPLC	抗胃癌	主成分分析、聚类分析、典型相关分析	迷迭香酸、齐墩果酸、豆甾醇	43
雷公藤制剂	HPLC	小鼠耳肿胀	灰色关联度分析法	雷公藤内酯酮、雷公藤次碱	44
六味五灵片	HPLC	抗肝纤维化作用	主成分分析、相关分析法	五味子醇甲、五味子甲素	45
神农香菊挥发油	GC-MS	抗氧化活性	灰色关联度分析法	甜没药萜醇氧化物、安息香酸苜酯	46
栀子金花丸	HPLC	体外抗氧化活性	回归模型	汉黄芩素、大黄素	47
川芎	HPLC	结扎大鼠冠状动脉致急性心肌缺血模型	多元回归分析、双变量相关分析	藜芦内酯、川芎内酯、阿魏酸、川芎嗪	48

由表 2 可以看出, 谱效相关性研究方法近年来在中药方面应用非常广泛, 化学成分分析采用的方法大部分为 HPLC, 数据处理方法比较多, 包括多元回归分析、双变量相关性分析、偏最小二乘法分析、灰色关联度分析法等, 由于实验设计差异较大, 不同的统计方法得出的相关性成分也有所不同, 根据具体的实验设计选择合适的统计学分析方法成为了提高结果准确性和重复性的关键。较早的文献报道由于采用的是 HPLC, 多数成分不能准确定性, 筛选到的潜在药效物质大部分是通过色谱峰来标示, 缺少有价值的信息。随着分析检测技术的不断进步, 应用超高效液相串联飞行时间质谱技术对中药化学成分进行整体的定性分析, 可以在没有对照品的情况下获得成分的结构信息。目前谱效相关性研究对象包括单味药和中药复方, 通过考察中药化学成分进入体内的含量变化与药效活性变化的相关性找到潜在药效物质, 进而揭示中药化学成分发挥药效的作用机制。

### 3 基于 PK-PD 模型的药物物质基础研究方法

中药药动学可用于研究中药活性成分在体内吸收、分布、代谢、排泄等过程动态变化规律, 运用统计学方法定量考察参数特征。该技术对于阐明中医药理论及物质基础等均具有十分重要的意义<sup>[49]</sup>。

中药药动学的局限性: (1) 难以从整体角度认识中药。中药药动学研究往往对中药及其复方中的主要入血成分进行动态定量研究, 尚未建立整体分析中药及其复方中入血成分含量的方法。(2) 难以准确阐明中药药效物质基础。中药中化学成分复杂多样, 进入体内的成分通过不同代谢途径生成各种移行成分, 由于体内成分不断代谢和变化, 所以难以全面而准确地筛选出活性成分。(3) 难以全面阐明中药药效的科学内涵。中药复方在中医理论的指导下在临床应用方面具有很好的疗效, 然而现代中医药研究方法和分析手段脱离了中医理论的指导, 药效的评价侧重于某些特定部位或某个药效指标, 忽略了中医整体观的理论, 现代药效无法和传统临床药效理论相统一, 所以很难阐释清楚其作用机制和规律。

群体药动学研究越来越受到国内外学者的重视, “盒式给药”的药动学研究思路<sup>[50]</sup>将  $n$  个化合物混合后给动物用药, 用各种手段同时检测化合物的浓度, 同时可得到多个药动学参数。“单靶点、高亲和力、高选择性”的药物研发理念受到越来越多的

限制, 取而代之的“多靶点、低亲和力、低选择性”的模式将可能成为未来全球创新药物研发的主体。

PK-PD 模型是一种研究中药药物效应、体内药物代谢过程及二者联系的有效工具。PK-PD 模型综合体内药物动力学过程和药效量化指标的动态变化, 将 2 种过程整合为一体, 实质上是药量和效应的转换过程。探究药物在体内发挥效应的动态变化过程是药动学研究的最终目标, PK-PD 模型的研究能为中药研究开发阐明中药作用机制、能动设计药物剂型以及临床合理用药提供重要的研究方法和理论依据<sup>[51-72]</sup>。生物效应法和血药浓度法各有优缺点, 2 种方法互为弥补。应用 PK-PD 模型时, 利用同一含药血清, 按生物效应法, 选择其中指标成分或有效成分按血药浓度法同时进行药动学研究, 则可以避免动物体质、种属、环境等因素对实验结果的干扰, 结合实验结果, 揭示二者间的关联性, 有利于对体内过程的正确判断和客观分析, 从而有助于了解各药味的主要有效成分及化学成分群与药效的关系, 探明中药作用的物质基础, 阐明作用机制<sup>[73-79]</sup>。

### 4 结语

血清药物化学根据血清成分整体全面的分析, 应用谱效相关方法对血清成分的浓度变化和药效变化进行相关分析, 最终筛选出中药药效物质基础。PK-PD 结合模型虽然难以从整体角度认识中药, 但其成分基本明确, 体内代谢过程较为清楚, 易确定其效应物质基础。中药及中药复方都是以多种成分协同发挥药效, 单一成分或几个成分不能代表整个中药。根据这些方法各自的特点, 综合利用谱效相关和 PK-PD 模型这 2 种目前中药药效物质研究领域主要研究方法, 在普遍筛选潜在药效物质的基础上, 重点考察主要成分的体内作用过程, 为阐明中药复方的药效物质基础提供参考。

### 参考文献

- [1] 姜 鹏, 窦圣姍, 柳润辉, 等. 中药复方药效物质基础研究思路与方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2008, 10(1): 11-16.
- [2] Yan Y, Chai C Z, Wang D W, *et al.* HPLC-DAD-Q-TOF-MS/MS analysis and HPLC quantitation of chemical constituents in traditional Chinese medicinal formula Ge-Gen Decoction [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 80(3): 192-202.
- [3] Xue C, Jiang S, Guo J, *et al.* Screening for *in vitro* metabolites of *Abelmoschus manihot* extract in intestinal bacteria by ultra-performance liquid chromatography/

- quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2011, 879(32): 3901-3908.
- [4] Xiong Y K, Lin X, Liang S, *et al.* Identification of senkyunolide I metabolites in rats using ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 81/82(6): 178-186.
- [5] Cheng X L, Wei F, Xiao X Y, *et al.* Identification of five gelatins by ultra performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry (UPLC/Q-TOF-MS) using principal component analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 62(2): 191-195.
- [6] 许妍妍, 程丽丽, 李遇伯, 等. RRLC-QTOF/MS 研究不同比例制川乌与瓜蒌配伍前后化学成分变化 [J]. *中草药*, 2013, 44(17): 2372-2379.
- [7] 屠鹏飞, 史社坡, 姜勇. 中药物质基础研究思路与方法 [J]. *中草药*, 2012, 43(2): 209-215.
- [8] 常存库, 王喜军. 中药血清药物化学理论与方法的意义 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2010, 12(4): 634-637.
- [9] 曹岗, 张云, 丛晓东, 等. PK-PD 模型在中药药理学中的应用 [J]. *中草药*, 2009, 40(11): 1830-1834.
- [10] Zhou Q L, Wang Y F, Yang D H, *et al.* Identification of the absorptive constituents and their metabolites *in vivo* of *Puerariae Lobatae Radix* decoction orally administered in WZS-miniature pigs by HPLC-ESI-Q-TOFMS [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(9): 1208-1218.
- [11] Zhang J, Gao W, Hu X, *et al.* The influence of compatibility of traditional Chinese medicine on the pharmacokinetic of main components in *Fructus Aurantii* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 277-283.
- [12] Feng W, Dong Q J, Liu M Y, *et al.* Screening and identification of multiple constituents and their metabolites of Zhi-zi-chi decoction in rat urine and bile by ultra-high-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(10): 1-24.
- [13] Wan J B, Bai X, Cai X J, *et al.* Chemical differentiation of Da-Cheng-Qi-Tang, a Chinese medicine formula, prepared by traditional and modern decoction methods using UPLC/Q-TOFMS-based metabolomics approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 83(5): 34-42.
- [14] Ma H L, Liu Y, Mai X, *et al.* Identification of the constituents and metabolites in rat plasma after oral administration of Huanglian Shangqing pills by ultra high-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 125(5): 194-204.
- [15] Zuo A H, Wang L, Xiao H B, *et al.* Identification of the absorbed components and metabolites in rat plasma after oral administration of *Rhizoma Chuanxiong* Decoction by HPLC-ESI-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(5): 1046-1056.
- [16] Zhu H Y, Bi K S, Han F I, *et al.* Identification of the absorbed components and metabolites of Zhi-Zi-Da-Huang decoction in rat plasma by ultra-high performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 111(10): 277-287.
- [17] Su S L, Guo J M, Duan J A, *et al.* Ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of the bioactive components and their metabolites of Shaofu Zhuyu Decoction active extract in rat plasma [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(3/4): 355-362.
- [18] Wang X J, Sun W J, Sun H, *et al.* Analysis of the constituents in the rat plasma after oral administration of Yin Chen Hao Tang by UPLC/Q-TOF-MS/MS [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(3): 477-490.
- [19] Ni S M, Qian D W, Duan J A, *et al.* UPLC-Q-TOF/MS-based screening and identification of the constituents and their metabolites in rat plasma and urine after oral administration of *Glechoma longituba* extract [J]. *J Chromatogr B*, 2010, 878(28): 2741-2750.
- [20] 刘菊燕. 茅苍术的血清药物化学和血清药理学研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [21] 王红坡. 菊苣降尿酸有效成分的血清药物化学研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [22] 候金燕. 茵陈蒿汤保肝作用的药效物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [23] 秦昆明, 郑礼娟, 沈保家, 等. 谱效关系在中药研究中的应用及相关思考 [J]. *中国中药杂志*, 2013, 28(1): 1823-1830.
- [24] 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(3/4): 194-197.
- [25] 张灵娜, 林兵, 宋洪涛. 中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望 [J]. *中草药*, 2015, 46(17): 2662-2666.
- [26] 韩笑, 刘建勋, 林成仁. 血清药理学关键问题的存疑与讨论 [J]. *中药药理与临床*, 2009, 25(2): 122-124.
- [27] Kong W J, Zhao Y L, Xiao X H, *et al.* Spectrum-effect relationships between ultra performance liquid chromatography fingerprints and anti-bacterial activities of *Rhizoma Coptidis* [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 634(2): 279-285.
- [28] Zheng Q F, Zhao Y L, Wang J B, *et al.* Spectrum-effect relationships between UPLC fingerprints and bioactivities of crude secondary roots of *Aconitum carmichaelii* Debeaux (Fuzi) and its three processed products on

- mitochondrial growth coupled with canonical correlation analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 615-623.
- [29] Liu X, Wang X L, Wu L, *et al.* Investigation on the spectrum-effect relationships of Da-Huang-Fu-Zi-Tang in rats by UHPLC-ESI-Q-TOF-MS method [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 154(3): 606-612.
- [30] Kong W J, Zhao Y L, Shan L M, *et al.* Investigation on the spectrum-effect relationships of EtOAc extract from *Radix isatidis* based on HPLC fingerprints and microcalorimetry [J]. *J Chromatogr B*, 2008, 871(1): 109-114.
- [31] Xie R F, Zhou X, Shi Z N, *et al.* Study on spectrum-effect relationship of *Rhizoma Rhei*, *Cortex Magnoliae Officinalis*, *Fructus Aurantii Immaturus* and their formula [J]. *J Chromatogr Sci*, 2013, 51(6): 524-532.
- [32] 李春沁, 王紫燕, 陈璐, 等. 波棱瓜子乙酸乙酯部位抗免疫性肝损伤活性谱效关系分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 1-6.
- [33] 罗欢, 卞海, 韩燕全, 等. 陈皮提取物多种药效作用的谱效关系研究 [J]. 山西中医学院学报, 2016, 17(5): 22-25.
- [34] 高霞, 胡芳弟. 多元统计学方法结合谱效关联评价土木香质量 [A] // 中国中西部地区第五届色谱学术交流会暨仪器展览会 [C]. 重庆: 重庆市色谱专业委员会, 2016.
- [35] 李胜峰, 蒋海强, 张玲, 等. 鬼针草属植物液相色谱指纹图谱与抗氧化作用的相关分析 [J]. 山东中医药大学学报, 2016, 40(4): 369-372.
- [36] 刘家荟, 郭伟英. 合欢花镇静催眠作用的谱效关系研究 [J]. 中药材, 2016, 39(7): 1582-1585.
- [37] 崔方, 韩增护, 刘小花, 等. 红芪提高免疫功能活性部位的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2016, 47(1): 101-105.
- [38] 李昌勤, 姚辰, 朱荣遥, 等. 基于 DPPH、ABTS 和 FRAP 的中药女贞子抗氧化谱效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(9): 1670-1677.
- [39] 马玉玲, 薛志远, 高霞. 基于化学计量学的川木香抗炎活性谱效关系研究 [J]. 分析测试技术与仪器, 2016, 22(1): 15-22.
- [40] 杨冰月, 李敏, 任敏. 基于灰色关联度分析法对半夏及其炮制品总有机酸止咳作用的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2016, 47(13): 2301-2306.
- [41] 刘旭, 李晓, 崔晓博. 基于谱效关系表达的中药三七药效物质筛选研究 [J]. 中国药师, 2016, 19(2): 205-209.
- [42] 张晓莉, 刘宇灵, 樊丽姣, 等. 基于体外抗氧化活性的参芪通脉益智方提取工艺评价及其谱效关系的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(9): 1635-1639.
- [43] 于海帅. 基于主成分分析、聚类分析和典型相关分析的漏芦抗胃癌谱效关系探索 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(21): 27-31.
- [44] 刘雪梅, 林兵, 刘志宏, 等. 雷公藤制剂抑制小鼠耳肿胀谱效关系研究 [J]. 中成药, 2016, 38(2): 425-427.
- [45] 程玲, 郑娟, 徐平华, 等. 六味五灵片抗肝纤维化作用的谱效关系 [J]. 中成药, 2016, 38(4): 820-825.
- [46] 许俊洁, 卢金清, 李肖爽, 等. 神农香菊挥发油体外抗氧化活性的谱效关系研究 [J]. 药物分析杂志, 2016, 36(10): 1823-1830.
- [47] 陈帅, 王慧竹, 薛健飞, 等. 梔子金花丸 HPLC 指纹图谱及其与体外抗氧化活性的相关性分析 [J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3077-3080.
- [48] 刘旭, 程艳芹, 崔晓博, 等. 中药川芎心肌缺血保护作用的谱效学研究 [J]. 中国药业, 2016, 25(15): 9-12.
- [49] Huang X. The concepts of recipe-derived component spectrum and target component *in vivo*/serum and their significance [J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 1999, 20(4): 277-279.
- [50] 姜俊杰, 王建农, 魏戎, 等. 中药人体群体药代动力学研究关键问题的探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(2): 229-231.
- [51] Yang K, Pu X F. Significance and strategy of gastrointestinal pharmacokinetics of TCM [J]. *J Chin Exp Tradit Med Form*, 1998, 4(1): 36-39.
- [52] Ito Y, Harada T, Fushimi K, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of acetylcholinesterase inhibition by distigmine bromide in rats [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2010, 25(3): 254-261.
- [53] Landersdrfer C B, Jusko W J. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of glucose clamp effects of inhaled and subcutaneous insulin in healthy volunteers and diabetic patients [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2010, 25(5): 418-429.
- [54] 宋钰, 路通, 谢林, 等. 黄连解毒汤的药动学-药效学相关性研究 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 2042-2046.
- [55] 徐俊芳, 徐晓刚, 王明华, 等. 左氧氟沙星对携带 qnrA1 基因大肠埃希菌药动学-药效学研究 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2008, 8(4): 250-254.
- [56] 杨东, 曾振灵, 杨雨辉, 等. 阿莫西林杀灭金黄色葡萄球菌的药代动力学和药效学关系 [J]. 中国兽医科学, 2008, 38(5): 438-442.
- [57] Hay M P, Hicks K O, Pruijin F B. *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic model-guided identification of hypoxia selective 1,2,4-benzotriazine 1,4-dioxides with antitumor activity: The role of extravascular transport [J]. *J Med Chem*, 2007, 50(25): 6392-6404.
- [58] Yassen A, Kan J, Olofsen E, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the respiratory depressant effect of norbuprenorphine in rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(2): 598-607.
- [59] Keizer R J, Gupta A, Macgillavry M R, *et al.* A model of hypertension and proteinuria in cancer patients treated

- with the anti-angiogenic drug E7080 [J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2010, 37(4): 347-363.
- [60] Fetterly G J, Graseola T H, Sherman J W, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of neutropenia during phase I development of liposome-entrapped paclitaxel [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5856-5863.
- [61] Keizer R J, Semba Y F, Wanders J, *et al.* Evaluation of  $\alpha 2$ -integrin expression as a biomarker for tumor growth inhibition for the investigational integrin inhibitor E7820 in preclinical and clinical studies [J]. *AAPS J*, 2011, 13(2): 230-239.
- [62] Puchalski T, Prabhakar U, Qun J, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of an anti-interleukin-6 chimeric monoclonal antibody (Siltuximab) in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(5): 1652-1661.
- [63] Gao W, Jusko W J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of exendin-4 in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(3): 881-890.
- [64] Raybon J J, Pray D P, Morgan D G, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of rifampicin-mediated cyp3a11 induction in steroid and venobiotic X receptor humanized mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(1): 75-82.
- [65] Lohitnavy M, Lu Y, Lohitnavy O, *et al.* A possible role of multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) in hepatic excretion of PCB126, an environmental contaminant: PB PK/PD modeling [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 104(1): 27-39.
- [66] Voss L J, Ludbrook G, Grant C, *et al.* A Comparison of pharmacokinetic/pharmacodynamic versus mass balance measurement of brain concentrations of intravenous anesthetics in sheep [J]. *Anesth Analg*, 2007, 104(6): 1440-1446.
- [67] 于俊先, 罗建平, 史丽敏, 等. 基于 PK/PD 模型的头孢克洛给药方案 [J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25(6): 530-533.
- [68] 王宪刚, 苗佳, 梁德荣. 甲磺酸帕珠沙星注射液临床药代动力学/药效学研究 [J]. 四川大学学报, 2009, 40(4): 689-693.
- [69] 谭兴华. 基于 PK/PD 模型优化加替沙星胃肠道给药方案 [J]. 药物与临床, 2011, 49(27): 59-61.
- [70] Mohamed A F, Nielsen E I, Cars O, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance with predictions of dosing schedules in newborn infants [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(1): 179-188.
- [71] 张菁, 张婴元, 施耀国, 等. 去甲万古霉素群体药代动力学与药效学分析及给药方案的优化 [J]. 中华传染病杂志, 2007, 25(9): 547-552.
- [72] Tanigawara Y, Nozawa K, Tsuda H. Optimal dose finding of garenoxacin based on population pharmacokinetics/pharmacodynamics and monte carlo simulation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012, 68(1): 39-53.
- [73] Hayes S, Ouellet D, Zhang J P, *et al.* Population PK-PD modeling of eltropogin in healthy volunteers and patients with immune thrombocytopenic purpura and optimization of response-guided dosing [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(10): 1403-1417.
- [74] Tanigawara Y, Yoshihara K, Kuramoto K, *et al.* Comparative pharmacodynamics of olmesartan and azelnidipine in patients with hypertension: A population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis [J]. *Drug Metab Pharmacokinetic*, 2009, 24(4): 376-388.
- [75] Kreilgaard M, Smith D G, Brennum L T, *et al.* Prediction of clinical response base on pharmacokinetic/pharmacodynamic models of 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitors in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 55(2): 276-284.
- [76] Levy G, Jusko W J. Comparative pharmacokinetics of Coumarin anticoagulants L.: Physiologic modeling of warfarin in rats and pharmacologic target mediated warfarin disposition in man [J]. *J Pharm Sci*, 2003, 92(5): 985-994.
- [77] 韩国柱, 苏成业, 张毅. 石吊兰素在大鼠体内的吸收、分布和消除以及血浆药物浓度与降压效应的关系 [J]. 药学学报, 1982, 17(8): 572-578.
- [78] 杜力军, 邢东明, 赵玉男, 等. 两种中药复方的药效动力学与测试成分药代动力学拟合—兼论中药药代动力学研究方法 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(3): 29-33.
- [79] 师少军, 陈汇, 顾世芬, 等. 蝙蝠葛苏林碱在犬体内药动学-药效学结合模型研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(12): 713-714.