

多效黄芪物质基础的研究进展

刘月涛*, 贾璐, 秦雪梅*

山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

摘要: 黄芪是经典的多效中药, 具有益气、固表、托毒生肌和利水退肿等功效。现代研究证实黄芪不同的形式(单味药和复方)针对不同的病症可显示出不同的生物活性, 且其物质基础也不尽相同。对多效黄芪物质基础的研究进行综述, 为黄芪及其复方的物质基础研究提供新的思路。

关键词: 多效中药; 黄芪; 物质基础; 中药复方; 益气; 固表; 托毒生肌; 利水退肿

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)06-1476-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.06.035

Research advances of material basis of multi-effect *Astragali Radix*

LIU Yue-tao, JIA Lu, QIN Xue-mei

Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: *Astragali Radix* is a classic Chinese materia medica with multiple effects including replenishing *qi*, consolidating exterior, promoting pus and discharge tissue regeneration, inducing diuresis to alleviate edema and other effects. Modern scientific researches have confirmed that different forms of *Astragali Radix* (single drug and compound) exhibit various pharmacodynamic effects on different pathological diseases, and their material basis are not the same. This review summarized the researches on the material basis of multi-effect *Astragali Radix* and provided new ideas for the related studies of material basis of *Astragali Radix* and its formula.

Key words: multi-effect Chinese materia medica; *Astragali Radix*; material basis; compound of Chinese materia medica; replenishing *qi*; consolidating exterior; promoting pus discharge and tissue regeneration; inducing diuresis to alleviate edema

“一药多效”是中药的普遍现象, 即1味中药具有多种功能, 在不同的复方配伍环境中可针对不同的病症发挥不同的疗效。中医“方证相关”的逻辑特征也提示同一味中药在不同方剂中的功用与其作用的病症有关, 方中与药效密切相关的化学部位或化学成分也可能不同。

黄芪为多年生草本豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Beg. var. *mongholicus* (Beg.) Hsiao 或膜荚黄芪 *A. membranaceus* (Fisch.) Beg. 的干燥根^[1], 具有益气、固表、托毒生肌和利水退肿等功效, 是典型的多效中药。黄芪建中汤和防己黄芪汤均为医圣张仲景经方, 临床及药理实验研究证实其疗效确切^[2-3]。两方中黄芪均为君药, 但作用迥异, 前者主“补气”, 后者主“利水”, 发挥出“补气-补益”与“利水-驱邪”2种截然相反的功效。可

见, 黄芪在不同的配伍环境下针对不同的病症所表现的功效不同, 其相应的物质基础也不尽相同, 具有定向选择性。本文基于黄芪在单味药和中药复方中“一药多效”现象, 对其药效物质基础的研究方法和策略进行综述, 为多效中药物质基础的研究提供科学依据。

1 经典的植物化学分离分析及药理研究

现代研究表明, 黄芪含有多糖类、皂苷类、黄酮类和氨基酸类等多种活性成分。在已报道的黄芪药效研究中, 多以黄芪不同部位的提取物或者单体化合物进行生物活性研究, 确定有效成分, 阐明物质基础。其中黄芪多糖具有免疫调节、抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、降血糖及抗衰老等功效, 已开发为黄芪多糖注射液, 广泛应用于临床^[4-5]。黄芪皂苷主要有黄芪皂苷、异黄芪皂苷、乙酰基黄芪皂苷和大

收稿日期: 2018-01-02

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31770362、31570346和81703697); 山西省青年科技研究基金(2015021193)

*通信作者 刘月涛, 男, 博士, 硕士生导师, 研究方向为中医药代谢组学研究。Tel/Fax: (0351)7018379 E-mail: yuetaoliu@sxu.edu.cn

秦雪梅, 女, 博士, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制与活性成分研究、中医药代谢组学研究。E-mail: qinxm@sxu.edu.cn

皂苷 4 大类共 40 多种。其中黄芪甲苷含量最高, 活性研究较为系统, 具有抗心脑血管损伤和病毒、降血糖和免疫调节等活性^[6]。黄芪黄酮部位是黄芪的又一活性部位, 主要包括毛蕊异黄酮、芒柄花素及其糖苷等成分, 具有抗辐射损伤、清除氧自由基、调控离子通道蛋白、增强免疫和抗病毒等活性^[7]。

除氨基酸外, 黄芪中其他活性成分均有大量报道, 药效物质研究已有一定基础, 但传统的天然药物研究模式容易导致分离过程中活性成分或有效成分的丢失, 忽略中药化学成分的整体性和复杂性, 特别是缺失复方配伍环境中成分的衍变, 难以深入阐明黄芪中医药临床应用的精髓。

2 基于药物代谢的物质基础研究

中药(复方)的化学成分复杂, 传统的口服给药方式决定了只有那些被吸收进入体内(血液循环)的化学成分才有可能成为真正的药效成分。目前黄芪单味药的体内代谢研究较少, 在大鼠体内仅可检测到毛蕊异黄酮苷、毛蕊异黄酮、芒柄花苷、黄芪甲苷、黄芪皂苷 II 和芒柄花素 6 个原型成分^[8]。此外, 有研究发现黄芪甲苷在大鼠体内可代谢为苷元、甲氧基化代谢产物及脱氢氧化产物, 表明黄芪甲苷进入机体后, 其化学成分和含量均发生了改变, 这才是黄芪甲苷发挥药效的物质基础^[9]。Xu 等^[10]采用计算化学预测方法、Caco-2 细胞单层模型实验、改良的大鼠外翻肠囊实验和健康志愿者试验, 发现黄芪水煎液中异黄酮、紫檀素和异黄烷等黄酮类化合物易被肠道吸收和代谢。在黄芪相关复方的体内代谢研究中, 芪参益气方(黄芪、丹参、三七和降香)具有益气通脉、活血止痛的功效, 黄芪中 4 个黄酮类化合物(毛蕊异黄酮苷、异微凸剑叶莎醇-7- β -D-葡萄糖糖苷、芒柄花素和芒柄花苷)和黄芪甲苷在大鼠体内以原型和/或其代谢产物的形式存在^[11]。贞芪扶正胶囊(黄芪和女贞子)补气养阴, 用于久病虚损、气阴不足, 毛蕊异黄酮、芒柄花苷、芒柄花素、黄芪甲苷和黄芪甲苷 II 共 5 个原型成分可能为其主要药效成分^[12]。Wang 等^[13]采用 HPLC-DAD-UV 及 HPLC-MS/MS 方法研究了当归补血汤(黄芪、当归)口服给药后的入血成分, 共检测 46 个入血成分, 包含 10 个原型成分和 21 个代谢产物。其中黄芪中毛蕊异黄酮-7- O - β -D-葡萄糖糖苷、芒柄花素和芒柄花苷易被吸收入血。He 等^[14]利用血清药理学研究七味消炎汤(大黄、黄芪、了哥王、女贞子、茯苓、甘草)的生物活性。结果表明黄芪中毛蕊异

黄酮-7- O -葡萄糖苷可能是七味消炎汤抗炎和抗菌作用的活性物质之一。Zhang 等^[15]以功效相似但不同属的黄芪和红芪分别组方当归补血汤, 发现 2 种药材虽然化学组成不同, 但在体内代谢相似度较高, 主要为芒柄花素和毛蕊异黄酮及其苷类化合物发生了去糖基化、去甲基化、还原、加氢和硫酸化反应。

可见, 不同形式的黄芪(单味药和复方)化学成分在体内表达各异, 即存在选择性表达。此外, 现有的黄芪及其复方体内代谢研究多为健康动物体内的代谢, 而药物主要用来防病治病, 对疾病状态下药效成分的辨识才能更为科学地反映黄芪及其复方的活性成分。

3 基于谱效关系的药效成分研究

中药谱效关系是在中药指纹图谱研究基础上, 有机地将中药的化学信息与药效关联分析, 进而阐明中药药效成分的一种研究方法, 是目前进行中药复方研究的思路中既符合中医药作用特点也较为切实可行的研究方法之一。

邓书鸿等^[16]对黄芪提取物 HPLC 指纹图谱与抗疲劳作用进行了相关分析, 结果显示有 36 个变量(包括黄芪多糖和 35 个色谱峰)对谱效关系模型有重要贡献。其中黄酮类成分对抗疲劳有增强作用, 而黄芪多糖呈减弱作用。在黄芪利水功效的组效研究中, 芒柄花素、毛蕊异黄酮等黄酮类化合物对小鼠的排尿量影响较大^[17]。刘小花等^[18]采用灰色关联度法分析了黄芪指纹图谱中 16 个成分与抗胃溃疡作用的关联性, 芒柄花苷和黄芪皂苷 III 对黄芪抗胃溃疡的贡献较大, 且强于黄芪甲苷。

补中益气丸(黄芪、党参、甘草、白术、当归、升麻、柴胡和陈皮)是临床常用中成药, 其“益气升阳”配伍是该方的一大特色。指纹图谱与其补气作用的关联性研究显示, 黄芪中芒柄花素对该方补气药效贡献较大^[19]。在参芪扶正注射液(党参和黄芪)谱效研究中, 灰色关联分析、多元线性回归分析和主成分分析 3 种关联分析结果皆显示黄芪中毛蕊异黄酮苷和黄芪甲苷可能是其增强活性最主要的药效成分^[20]。研究表明, 不同形式的黄芪(单味药和复方)针对不同的病症时药效成分的表达不尽相同, 这也进一步为黄芪药效成分和质量有效性的评价提供了思路。

可见, 黄芪中不同化学部位(成分)存在药效差异, 即选择性表达。谱效关系研究对于从中药复杂体系中筛选活性成分具有较大优势, 但也存在着

一些不足。首先,如何最大限度地获取有效的化学成分信息,避免活性成分遗漏是中药化学成分表征的关键。其次,目前对“效”的选择往往局限于宏观药效学指标,以疾病的某几个或几组指标来评价方剂的药效,层面单一,脱离了中医药理论的指导,难以深入阐明中药“多靶点、多途径”的作用模式。定向药效成分的辨识更应该基于药物特定效应的细微差异,锁定药效成分在特定配伍环境中的系统调控。因此,如何系统表征符合中药作用特点的化学成分和药效,是推进中药“谱效关系”研究、阐明黄芪及其复方药效物质基础的核心。

4 基于生物活性筛选/化学在线分析技术的药效物质基础研究

生物活性筛选/化学在线分析技术是基于药物与靶点特异性结合的原理,将酶、受体、肝微粒体等在生命活动中起重要生理作用的活性生物大分子、细胞膜甚至活性细胞固着在色谱载体上作为靶标,进行活性物质筛选的一种综合技术。中药中不同成分与之作用程度的差异会在固定相上表现出不同的保留性能,通过色谱(质谱)技术可定量表征中药中各成分与各靶标间的亲和力,为中药活性成分的筛选提供依据。

4.1 脂质体平衡透析技术

天然磷脂及其类似物在水中自发形成的脂质体具有较好的流动性,能够精确模拟生物膜环境,可用于研究药物在体内的吸收、分布状况以及对药物进行初步筛选。脂质体平衡透析-高效液相色谱联用技术集成了活性筛选、成分分析与鉴定等技术,使中药提取物不经分离直接与脂质体模拟的生物膜结合进行活性成分筛选。Sheng 等^[21]使用固定化脂质体离线色谱模型(ILC)考察了当归补血汤与脂质体膜的结合能力,发现芒柄花素和黄芪甲苷的结合能力最强。Qi 等^[22]对与脂质体膜相互作用前后的当归补血汤煎剂色谱图进行了比较,发现该方中芒柄花素、黄芪甲苷和黄芪皂苷 I 等 15 种成分可以脂质体膜相互作用。

4.2 细胞膜色谱法

细胞膜色谱法是将细胞膜结合到硅胶表面,制成细胞膜固定相(CMSP),利用色谱学技术研究流动相中药物与细胞膜相互作用规律的 1 种新方法。与单一受体、离子通道等生物色谱技术相比,细胞膜色谱更能体现中药作用的整体性和复杂性。Lv 等^[23]使用人肥大细胞 LAD2 细胞膜色谱法在线筛选黄芪的抗过敏成分,发现芒柄花素可以抑制多巴胺释放,

从而起到抗过敏作用。

4.3 活性细胞固相萃取/色谱-质谱联用技术

活性细胞固相萃取/色谱-质谱联用技术以活性细胞为分离载体,以中药提取物为对象,依据提取物中的成分与活细胞的特异亲和能力对其进行分离。通过分析方剂提取物与细胞结合前后生物指纹图谱峰面积的变化,识别细胞破碎液中与活性细胞相结合的成分,从复杂的中药(复方)体系中筛选出能与活性细胞有相互作用的成分。Li 等^[24]利用活细胞萃取和高效液相色谱-二极管阵列检测-质谱(HPLC-DAD-MS)分析预测当归补血汤中潜在的生物活性成分与人脐静脉内皮细胞的结合情况,发现当归补血汤提取物中有 6 种化合物可以选择性地与内皮细胞结合,其中黄芪中的檀香糖苷、毛蕊异黄酮和 3-丁基苯酚活性最为显著。

4.4 微透析技术

微透析技术可利用微细探针对生物活性物质(如细胞、血浆蛋白、肝微粒等)和中药提取物的混合液进行透析,并将其与周围组织的物质交换,以测定其化学物质的量。该技术的最大优点是在在不干扰生物活性物质正常状态的情况下实时、在线取样,特别适合研究中药与生物分子结合的动态变化。微透析技术与高效液相色谱-质谱联用技术(HPLC-MS)及高效毛细管电泳(HPCE)等微量及超微量分离、分析技术相结合,检测灵敏度高,选择性好,适用于小分子活性物质的分析。Wen 等^[25]通过 HPLC-DAD-MS 结合微透析研究了当归补血汤与牛血清白蛋白(BSA)的相互作用,利用其保留时间(t_R)、MS 数据和参考化合物的紫外(UV)分析,通过比较与 BSA 的结合度,证明了黄芪中的黄酮苷和毛蕊异黄酮是当归补血汤的活性成分,并初步确认芒柄花素-7-O- α -D-葡萄糖苷-6-O-丙二酸酯具有潜在的活性。

4.5 基于表面等离子共振技术研究血清白蛋白的相互作用

表面等离子共振技术(surface plasmon resonance, SPR)是一种物理现象,当入射光以临界角入射到 2 种不同折射率的介质界面时,可引起金属自由电子的共振,电子吸收了光能量,从而使反射光在一定角度内大大减弱。其中,可以使反射光完全消失的入射角称为 SPR 角。SPR 的变化与结合在金属表面的生物分子质量成正比。因此可以通过获取生物反应过程中 SPR 角的动态变化,得到生物分子之间

相互作用的特异性信号。Zhang 等^[26]采用高效液相色谱六通阀作为接口,通过该接口收集来自 SPR 分离的人血清白蛋白(HSA)结合物,并自动注入 HPLC-MS/MS 进行分析。研究发现至少 20 多种成分(11 种异黄酮类化合物和 9 种黄芪皂苷)可与 HSA 有结合能力。

4.6 超滤质谱技术

超滤技术是利用亲合原理,将具有潜在活性的小分子化合物与受体混合,通过超滤薄膜将未与受体结合的小分子滤除,与受体结合的小分子用有机溶剂处理后将小分子配体释放出来,从而实现活性化合物与非活性化合物的分离。超滤质谱技术是将超滤技术与质谱技术组合形成的一种新的研究手段,该方法可以方便地识别与受体蛋白相结合的药物小分子配体,从而实现先导化合物的快速筛选。Tang 等^[27]使用超滤高效液相色谱和二极阵列检测和质谱联用,快速筛选和鉴定大豆、葛根、葛花、射干、黄芪 5 种中药中黄酮类化合物是否为乳酸脱氢酶抑制剂,结果显示黄芪中的黄酮类成分不具有乳酸脱氢酶抑制活性。

4.7 基于血清白蛋白功能化的磁性纳米粒子配体垂钓技术

磁性纳米粒子(magnetic nanoparticles, MNPs)具有良好的生物相容性、生物降解性和超顺磁性等特性,且易于固液相分离,被广泛用于药物活性成分的筛选。配体垂钓(ligand fishing)技术则能快速、高效地发现靶分子的高亲和性配体,在辨识生物分子间相互作用和药物发现方面有着巨大的优势。磁性纳米粒子配体垂钓技术整合了这 2 种技术的优点,在药物发现方面潜力巨大。Liu 等^[28]利用牛血清白蛋白功能化磁性纳米粒子(BSA-MN)与 HPLC-MS 对黄芪提取物中正丁醇部分的结合配体进行筛选和鉴定,发现染料木素、毛蕊异黄酮-7-O- β -D-葡萄糖苷、芒柄花素和芒柄花苷 4 个化合物可与 BSA 结合。

可见,基于不同原理的生物活性物质筛选条件下,黄芪及其复方选择性地表达出不同的效应成分,进一步印证了黄芪临床应用中的“方证相关”特征。尤其在复方的配伍环境(如当归补血汤)中,针对不同的病症,功效成分也不相同。

5 网络药理学分析研究

网络药理学是基于系统生物学的理论,对生物系统的网络进行分析,选取特定信号节点进行多靶

点药物分子设计的新学科。网络药理学强调对信号通路的多途径调节,与中医药的整体思维相吻合。近年来,网络药理学的快速发展,使从系统生物学和生物网络平衡的角度整体认识中药与机体的相互作用,并从药物、靶点与疾病间相互作用的整体性和系统性角度对药效成分群的活性验证得以实现。Ma 等^[29]运用 UPLC-Q-TOF-MS 探索了脑心通胶囊(黄芪、赤芍、丹参和当归等 16 味中药,其中黄芪为君药)的化学组成,通过网络药理学方法确定了 63 种化学成分可被吸收入血。其中黄芪甲苷能通过一氧化氮(NO)依赖的机制保护心脏,黄芪皂苷是脑心通胶囊中主要参与代谢和免疫调节的关键成分之一。石少华^[30]基于代谢组学和网络药理学方法研究了补肾活血方(黄芪、大黄、丹参、菟丝子和莪术)治疗肾病的药效成分,发现毛蕊异黄酮、芒柄花素和毛蕊异黄酮苷是该方中黄芪复方中的主要药效成分。

6 结语

近年来,随着科学技术的进步与学科之间的交叉,新的研究手段与方法日益呈现,丰富了中药复方药效物质基础研究的研究方法。但鉴于中药复方的复杂性、整体性及其临床有效性等特点,现有的研究方法和思路依然未能有效阐明中药在具体复方配伍环境条件下定向的物质基础。鉴于此,本课题组基于多效黄芪的物质基础研究以及对其未来的展望,提出了辨识多效中药定向药效成分的新的研究策略,即从方剂入手研究多效中药(且该中药在方剂中处于君药地位)的定向药效成分,辨识中药在复方配伍环境中作用于特定病症的“定向药效成分群”^[31]。除此之外,在研究中也采用符合中药整体观的研究思路和方法,从而揭示中药及其复方的药效物质基础,为中医药现代化和国际化发展奠定坚实的基础。

参考文献

- [1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志 [M]. 北京: 科学出版社, 1993.
- [2] 陈建钿, 李俊, 戴琦. 黄芪建中汤在消化系统中的临床应用进展 [J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(8): 162-165.
- [3] 汪小莉, 刘晓, 夏春燕. 防己黄芪汤药理作用及各单味药化学成分研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(19): 3527-3534.
- [4] 张莹, 王蕾, 杜梦楠. 注射用黄芪多糖治疗肿瘤的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(6): 1092-1094.
- [5] 杨庆珍, 刘德旺, 田义新. 黄芪多糖化学结构与药理作用研究进展 [J]. 北方园艺, 2015(7): 168-175.

- [6] 郭宪清, 张丽香, 姜秉荣. 黄芪皂苷类组分的现代药理研究进展 [J]. 中国药业, 2006(12): 66-67.
- [7] 张 蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3203-3207.
- [8] 刘小花. 基于抗胃溃疡作用的黄芪谱效关系和相关成分的体内代谢研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2015.
- [9] Li C Y, Song H T, Liu S J, *et al.* Systematic screening and characterization of astragalosides in an oral solution of *Radix Astragali* by liquid chromatography with quadrupole time-of-flight mass spectrometry and Peakview software [J]. *J Sep Sci*, 2016, 39(6): 1099-1109.
- [10] Xu F, Zhang Y, Xiao S Y, *et al.* Absorption and metabolism of *Astragali Radix* decoction: In silico, in vitro, and a case study in vivo [J]. *Drug Metab Dispos*, 2006, 34(6): 913-924.
- [11] 史培颖. 中药四类成分质谱裂解规律及芪参益气方药代动力学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2010.
- [12] Liu X H, Zhu R J, Hu F, *et al.* Tissue distribution of six major bioactive components after oral administration of Zhenqi Fuzheng capsules to rats using ultra-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2015, doi: 10.1016/j.jchromb.2015.01.033.
- [13] Wang P, Liang Y Z, Zhou N, *et al.* Screening and analysis of the multiple absorbed bioactive components and metabolites of Danggui Buxue decoction by the metabolic fingerprinting technique and liquid chromatography/diodearray detection mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Sp*, 2007, 21(2): 99-106.
- [14] He X Y, Liu Q C, Peng W, *et al.* Bioactivities and serum pharmacochimistry of Qi-Wei-Xiao-Yan-Tang [J]. *Pharm Biol*, 2013, 51(5): 629-634.
- [15] Zhang Y Z, Xu F, Yi T, *et al.* Chemical profile analysis and comparison of two versions of the classic TCM Formula Danggui Buxue Tang by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MSⁿ [J]. *Molecules*, 2014, 19(5): 5650-5673.
- [16] 邓书鸿, 宋 丽, 聂 磊. 黄芪提取物 HPLC 指纹图谱与抗疲劳作用的相关分析 [J]. 中药材, 2013, 36(2): 260-264.
- [17] 刘小花, 蔺兴遥, 封士兰. 黄芪药材利尿作用的谱效关系研究 [J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(5): 491-495.
- [18] 刘小花, 梁 瑾, 封士兰. 黄芪抗胃溃疡作用的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2012, 43(12): 2448-2452.
- [19] 胡 芳, 杨英来, 封士兰. 补中益气丸补气疗效的谱-效关系研究 [J]. 中国药房, 2014, 25(3): 195-198.
- [20] Wang J X, Tong X, Li P B, *et al.* Bioactive components on immuno-enhancement effects in the traditional Chinese medicine Shenqi Fuzheng Injection based on relevance analysis between chemical HPLC fingerprints and in vivo biological effects [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 405-415.
- [21] Sheng L H, Li S L, Kong L, *et al.* Separation of compounds interacting with liposome membrane in combined prescription of traditional Chinese medicines with immobilized liposome chromatography [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2005, 38(2): 216-224.
- [22] Qi L W, Li P, Li S L, *et al.* Screening and identification of permeable components in a combined prescription of Danggui Buxue Decoction using a liposome equilibrium dialysis system followed by HPLC and LC-MS [J]. *J Sep Sci*, 2006, 29(14): 2211-2220.
- [23] Lv Y N, Sun Y M, Fu J, *et al.* Screening anti-allergic components of *Astragali Radix* using LAD2 cell membrane chromatography coupled online with UHPLC-ESI-MS/MS method [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, doi: 10.1002/bmc.3806.
- [24] Li S L, Li P, Sheng L H, *et al.* Live cell extraction and HPLC-MS analysis for predicting bioactive components of traditional Chinese medicines [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2006, 41(2): 576-581.
- [25] Wen X D, Qi L W, Li P, *et al.* Analysis of interaction property of bioactive components in Danggui Buxue Decoction with protein by microdialysis coupled with HPLC-DAD-MS [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 852(1/2): 598-604.
- [26] Zhang Y P, Shi S Y, Guo J F, *et al.* On-line surface plasmon resonance-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for analysis of human serum albumin binders from *Radix Astragali* [J]. *J Chromatogr A*, 2013, doi: 10.1016/j.chroma.2013.04.015.
- [27] Tang Y, Li S L, Li S N, *et al.* Screening and isolation of potential lactate dehydrogenase inhibitors from five Chinese medicinal herbs: Soybean, *Radix Pueraria*, *Flos Pueraria*, *Rhizoma Belamcandae*, and *Radix Astragali* [J]. *J Sep Sci*, 2016, doi: 10.1002/jssc.201600050.
- [28] Liu L L, Leng J, Yang X A, *et al.* Rapid screening and identification of BSA bound ligands from *Radix Astragali* using BSA immobilized magnetic nanoparticles coupled with HPLC-MS [J]. *Molecules*, 2016, doi: 10.3390/molecules21111471.
- [29] Ma X, Lv B, Li P, *et al.* Identification of “multiple components-multiple targets-multiple pathways” associated with Naoxintong capsule in the treatment of heart diseases using UPLC/Q-TOF-MS and network pharmacology [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2016, doi: 10.1155/2016/9468087.
- [30] 石少华. 肾活血方治疗肾纤维化的网络药理学研究 [D]. 温州: 温州医科大学, 2014.
- [31] 秦雪梅, 李爱平, 杜冠华. 多效中药定向药效成分研究策略 [J]. 中草药, 2017, 48(5): 847-852.