

中药血清谱效学研究现状概述

朱春胜¹, 姜卓希², 李佳静^{1*}, 张冰^{2*}

1. 郑州大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

2. 北京中医药大学, 北京 100102

摘要: 目前, 国内外对中药物质基础的研究方法主要有植化分离法、药理活性示踪法、色谱法等, 上述方法为阐明中药物质基础起到了积极作用。然而, 如何形成一套既能较好的体现中药“整体观”特色, 又能反映中药发挥药效的多成分特点研究模式, 已成为业内学者探索的重要方向。中药血清谱效学是在谱效理论研究基础上, 以体内血清化学指纹图谱及相应的药效学开展的中药物质基础研究。通过查阅相关文献, 对中药血清谱效学的研究思路进行抽提, 对其研究成果进行统计, 对中药血清谱效学的研究瓶颈进行剖析和探讨, 以期为更好地揭示中药发挥药效的实质提供参考和借鉴。通过查阅相关文献, 对中药血清谱效学的研究思路进行抽提, 对其研究成果进行统计, 对中药血清谱效学的研究瓶颈进行剖析和探讨, 以期为更好地揭示中药发挥药效的实质提供参考和借鉴。

关键词: 中药血清谱效学; 血清药物化学; 血清药理学; 中药物质基础; 研究思路; 研究瓶颈

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)13-3569-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.13.027

Overview research status in serum spectrum-effect of Chinese materia medica

ZHU Chun-sheng¹, JIANG Zhuo-xi², LI Jia-jing¹, ZHANG Bing²

1. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: Currently, the domestic and foreign research methods for the qualitative basis of Chinese materia medica (CMM) mainly include phytochemical separation method, pharmacological activity tracer method, chromatography, etc. The above methods have played an active role in elucidating the qualitative basis of CMM. However, how to form a multi-component research model that can better reflect the “holistic view” characteristics of CMM and reflect the effectiveness of CMM has become an important direction for scholars in the industry to explore. Serum spectrum-effect of CMM is based on the theory of spectrum-effect to study the relationship between serum chemical fingerprints and pharmacodynamics *in vivo*. In this paper, by consulting relevant literature, the research idea of serum spectrum-effect was collected, the research results were summarized, and the research bottleneck was analyzed and discussed, so as to provide reference for revealing the material basis of CMM.

Key words: serum spectrum-effect of Chinese materia medica; serum pharmacology; serum pharmacology; material basis of Chinese materia medica; research idea; research bottleneck

中医药在我国具有悠久的使用历史, 在中医理论指导下, 以整体观念为核心, 以辨证论治为治则, 为守护我国人民健康做出了突出贡献。然而, 由于中药所含化学成分复杂, 其有效性难以通过有限的药理学指标来完全揭示, 使得中医理论的科学价值及临床经验的实用价值难以获得现代医学认可, 从

而导致中医药的优势及其临床价值难以得到充分的发挥和利用^[1]。因此, 要实现与西方医学有效的沟通, 建立起传统中医药与现代西方医学的桥梁, 明晰中药发挥药效的物质基础是其核心问题之一。

近年来, 我国学者在揭示中药物质基础研究方面做了大量研究和探索, 如血清药物化学、网络药

收稿日期: 2019-12-17

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81673618)

作者简介: 朱春胜, 男, 硕士, 研究方向为中药临床药理学。Tel: (0371)66278520 E-mail: zhuchunsheng6@163.com

*通信作者 李佳静, 博士, 研究方向为消化系统和女性生殖系统的临床病理。E-mail: Lijiajingli@163.com

张冰, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药防治代谢性疾病的基础与临床研究。

Tel: (010)64286335 E-mail: zhangbing6@263.net

理学、药动学等已被广泛应用于中药物质基础研究中，在揭示中药物质基础中起到了积极作用^[2]。尤其是血清药物化学，目前在中药物质基础研究领域已逐步获得认可，然而血清药物化学虽然可以对药物入血成分进行表达，但是并不能表征哪些是发挥药效的实际物质。基于此，中医药界在谱效理论的基础上，提出将中药血清药物化学与谱效理论进行有机的整合，开展中药血清谱效学研究，从而更客观、全面地反映中药发挥药效的实质^[3]。因此，本文通过对近年来中药血清谱效学的研究思路、研究成果及研究瓶颈等相关文献报道进行梳理和分析，以期对中药血清谱效学在中医药领域中深入开发提供参考和借鉴。

1 中药谱效及血清谱效学的提出

中药谱效理论是由李戎等^[4]在 2002 年系统地提出，是在中医药理论现代研究的基础上，以中药指纹图谱为基础，以效应学为主要研究内容，应用生物信息学方法，建立中药指纹图谱与中药疗效关系的一门学科。通过对中药化学指纹图谱信息与药效信息进行数据处理，筛选出与药效关系密切的特

征峰，为阐明中药发挥药效的物质基础提供了新的思路。而中药血清谱效学是在中药谱效理论研究基础上，结合血清药物化学、血清药理学等研究内容，以中药入血成分才能发挥药效为前提^[5]，开展的一项中药物质基础研究内容，该理论为丰富和完善中药谱效学研究提供了新的方向。

2 中药血清谱效学研究思路

中药血清谱效学是由窦志华课题组^[3]于 2007 在国内首次提出的，通过含药血清谱-效关系分析探讨中药物质基础，该方法较好地丰富了谱效理论的研究内容，并且中药血清谱效学将中药指纹图谱从质量控制层面提升到生物活性表达的层面，弥补了传统谱效研究未将中药在体内的滤过和代谢考虑在内的弊端。迄今为止，虽然中药血清谱效学还未形成完全统一的研究模式，但经过中医药界学者十余年的探索和不断完善，中药血清谱效学研究内容已逐渐丰富，研究思路已逐渐清晰。

通过对相关文献的梳理，发现中药血清谱效学的研究思路主要分为 4 部分（图 1）。首先，采用高

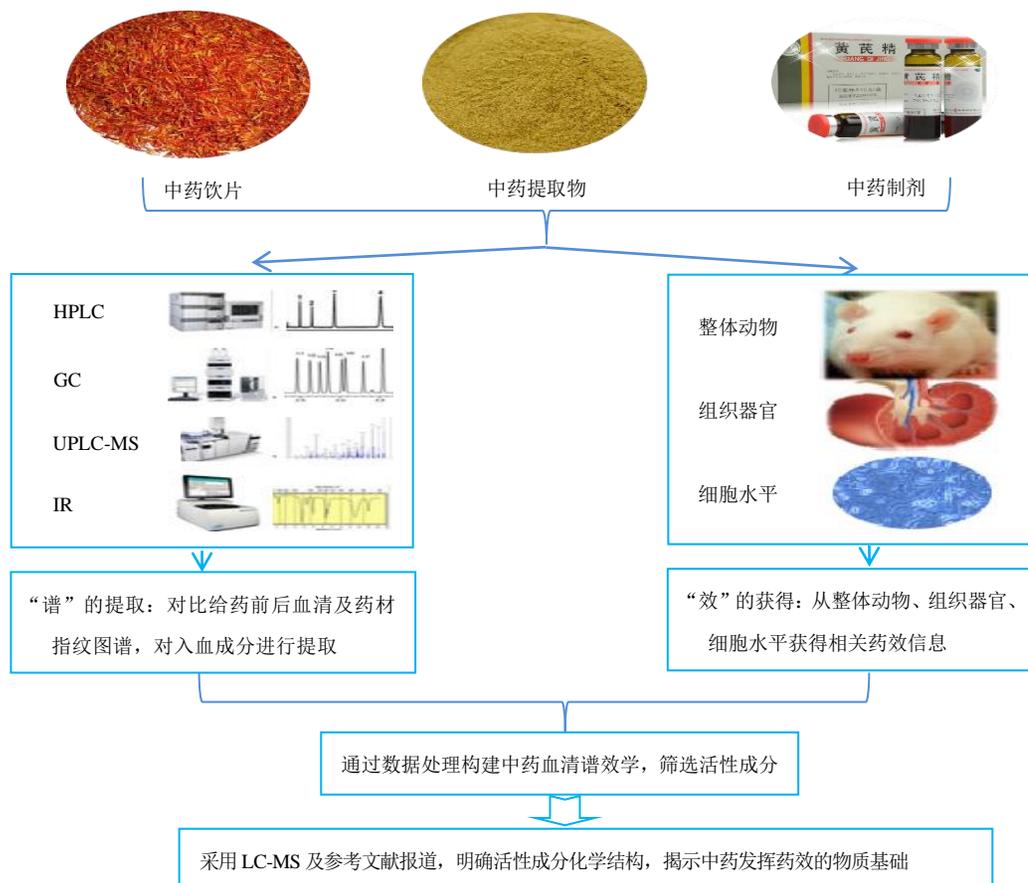


图 1 中药血清谱效学研究思路

Fig. 1 Research idea of serum spectrum-effect of Chinese materia medica

效液相色谱法 (HPLC)、气相色谱法 (GC)、超高效液相色谱质谱联用 (UPLC-MS)、红外色谱 (IR) 等技术获得中药及含药血清的指纹图谱, 以尽可能全面地表征中药入血成分的化学信息, 也就是所谓的“谱”。其次, 结合体内外药理实验获得中药的药效信息: ①采用传统药理学, 从动物整体水平获得反映中药药效的信息; ②结合血清药理学, 从组织器官、细胞水平等不同层次获得能够反应中药药效的信息, 也就是所谓的“效”。第三, 在一、二部分研究基础上, 通过数据分析, 将“谱”和“效”进行有机地结合, 构建中药血清的“谱-效”关系学, 从而筛选出与药效关系密切或对药效贡献度大的特征峰。第四, 在筛选出

特征峰的基础上, 采用 LC-MS 等技术及参考文献报道对特征峰的化学信息进行比对, 从而明确特征峰的化学结构^[3,6-11]。

3 中药血清谱效学研究成果

笔者在 CNKI、万方及 PubMed 数据库中以血清药物化学、谱效关系、Serum pharmacochemistry、spectrum-effect relationship 为主题, 针对近年来中药血清谱效相关中英文文献报道进行了检索和筛选, 中药血清谱效学研究成果见表 1。虽然中药血清谱效研究相关文献报道较少, 但是笔者相信随着血清药物化学及谱效理论的逐步成熟, 中药血清谱效学将在中药物质基础及中医药现代化研究中得到广泛的认可和应用。

表 1 中药血清谱效学研究成果

Table 1 Research results in serum spectrum-effect of traditional Chinese medicine

序号	药物	药效	采血动物状态	采血时间	数据处理方法	血清谱效筛选结果	参考文献
1	复方五仁醇胶囊	保肝	病理状态	给药后 1 h	直观对比法	君药五味子所含的木脂素类成分	3
2	柴胡-黄芩	保肝	正常状态	给药后 1 h	双变量相关分析	13、16 号峰	12
4	芍药甘草复方	解痉	病理状态	给药后 2 h	双变量相关分析	2、19、20、23 号峰	13
5	金银花	抗流感	病理状态	给药后 1 h	直观对比法	绿原酸及 2、10、13 号峰	14
6	大黄附子汤	胰腺炎	正常状态	给药后 0.5、1.0、2.0、4.0、5.0、6.0、7.0 h	典型相关分析	talatisamine、大黄酸葡萄糖苷、rhein isomer、methylation、次乌头原碱、羟基大黄酚、emodin glucuronide conjugation、chrysophanol glucuronide conjugation	15
7	西洋参	抗疲劳	正常状态	给药 2 h 后	偏最小二乘回归	人参皂苷 Re、Rb ₁ 、Rb ₂	16
8	麻黄附子细辛汤	抗炎和免疫抑制	正常状态	给药后 15、30 min、1、2、4、6 h	回归分析	甲基伪麻黄碱、伪麻黄碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、新乌头原碱等成分	17
9	茵陈蒿汤	保肝	正常状态	给药后 1 h	双变量相关性分析	1~9、15~17、20 号峰	18
10	防己黄芪汤	改善肾功	正常状态	给药后 1 h	典型相关分析	粉防己碱-M2、甘草利酮-M1、甘草酸、粉防己 F-M2、甘草查耳酮 B-M3、粉防己碱、N-甲基喹啉粉防己碱、粉防己碱-M3、粉防己碱-M4、防己诺林碱、筒箭毒次碱	19
11	脑脉通	保护神经细胞	正常状态	给药后 5、15、30、45 min 及 1.0、1.5、2.0、4.0、6.0、8.0、12.0、24.0 h	支持向量机 (SVM) 算法	大黄素甲醚-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷、芦荟大黄素、大黄酚、大黄酸、大黄素、人参皂苷 Rg ₁ 、人参皂苷 Rc、3'-甲氧基葛根素和藜芦内酯	20

4 中药血清谱效学研究瓶颈

中药血清谱效学研究环节中存在诸多研究瓶颈, 如实验动物状态的选择、血样处理方案的优化、中药血清多维谱效学的构建、合适数据处理方法的选择等问题对中药血清谱效学研究结果存在较大的

影响, 因此笔者就上述问题进行剖析, 以期对后期中药血清谱效学深入研究提供参考。

4.1 实验动物状态的选择

中药血清药理学的精髓在于巧妙地利用了生物体对中药复杂成分的选择和滤过作用, 使复杂研究

得以简化,因此,选择不同生理状态的实验动物对中药入血成分研究至关重要。尽管目前相关文献报道中多采用正常动物给药血清,但是有文献报道发现病理与正常状态下动物中药入血成分不一,如姚红锐等^[21]对比了正常状态和高脂血症模型状态下大鼠的含药血清,发现毛茛菪有效部位在正常大鼠中有 6 个入血成分,但在高脂血症模型大鼠中仅检测到 1 个微量成分。王元清等^[22]研究高脂血症和正常大鼠给予淫藤骨痹康方总萜后体内代谢指纹图谱的差异,发现不同生理状态下大多数共有峰的峰面积存在显著性差异。由此可见,机体在病理状态下对中药的吸收、转化速率与正常生理状态下不同,因此,为使动物含药血清更精确地表征临床病理状态下的入血成分,应采用病理模型状态下的动物血清进行药物化学研究^[23]。

4.2 优化血样处理方案

合适的血样处理方法是中药血清谱效学研究的基石,因此优化血样处理方法,尽可能多地保留血样中的化学成分已成为中药血清谱效学研究的核心问题之一。由于动物血清中含有多种内源性蛋白,严重干扰血中移行成分的检测分析,故应考虑首先除去血清中的蛋白质。目前常用蛋白处理方法有溶剂法、超滤法、加热法、柱色谱法等,其中去除蛋白质以溶剂法为主,分离纯化以萃取法为主。血清蛋白的处理方法各有特点^[24-26]:溶剂法主要包括有机溶剂沉淀、强酸溶液沉淀、液-液萃取等,具有操作简单、去除蛋白率高且较适合大样本处理的特点;柱色谱法具有分离效果好、回收率高、重现性良好,可避免乳化现象等优势,缺点是不适合大样本处理;超滤法操作简单,不需要改变样品的理化性质,适用于待测组分含量低、热稳定性差的情况,但可能引起部分成分滞留于膜上,而造成某些成分含量减少;加热法操作简单,但不适合于热稳定差的化学成分。此外,在处理含药血清过程中,由于某些成分可能与纤维蛋白或血细胞吸附或结合,从而引起部分中药成分损失,因此,为较全面地研究血样中的化学成分,有学者提出可将血清和血浆药物化学二者结合进行相应研究^[27]。

4.3 构建中药血清多维谱效学

中药血清药物化学认为中药有效物质必须以血液为介质输送到靶点,从而发挥药效作用,而且中药成分复杂,各种性质均有差别,各成分吸收部位或吸收速率也各不相同,且进入体内的方式也各不

相同^[28],致使单个化学指纹图谱难以全面表征中药入血成分。因此,为了准确得到中药化学成分在体内的动态变化及与药物原型成分的相互关联作用,建立能够较全面反映中药入血的血清药物化学动态图谱就变得尤为重要。基于此,业内学者^[29-30]在此基础上提出了中药多维谱效学^[29],即使用不同仪器分析方法(检测器)来获取样品化学信息,通过综合多种仪器分析方法,建立信源不同、信息互补的多维指纹图谱,以便完整地表征中药复杂物质体系的整体化学特征。与此同时,由于中药是一个集化学成分和生物效应多样性的复杂体,因此,采用单一的药效指标难以全面反映中药的药效信息,孙莉琼等^[30]建议开展中药多维谱效学时选择多种活性指标,即从整体水平、组织器官和细胞分子水平等不同层次开展中药药效学研究,建立中药体内外多维药效信息。虽然多维谱效学尚未在中药血清谱效学中广泛开展,但随着中药血清谱效学的深入研究,相信该方法在揭示中药物质基础领域将发挥出独特的优势。

4.4 选择合适的数据处理方法

中药血清谱效学研究中,谱与效需要通过数据提取与有机结合才能进一步揭示中药发挥药效的物质基础。目前,谱效关系数据处理方法不一,常用的数据处理方法优势与不足如下:(1)直观比较法:优势是简便易行,但是具有一定的主观性^[31];(2)相关分析:能够给出峰与药效指标间的密切程度,包括相关性大小、显著程度及变化方向,但不能解释各个特征峰与药效的协同作用^[32-33];(3)典型相关分析:其特点是通过研究相关关系较大的几对典型变量,就可替代原来两组变量之间的相关关系研究^[31,34];(4)灰色关联度分析:对数据的要求降低,原理简单,能够给出峰与药效的关联度大小,间接给出各峰对药效的贡献度,但无法给出各峰对药效的综合贡献度^[32,35];(5)聚类分析:考察同类样品的共性特征和异类样品的差异特征,从整体的角度分析并比较不同指标的相似性及分类情况,排除相关性较差变量的影响,但无法体现各峰与药效的相关性大小和方向^[32];(6)主成分分析:简化数据,能够对数据降维,缺点是提取的主成分数量小于原始变量数且不能给出 2 组分析变量的相关性大小和数学模型^[32,36];(7)多元线性回归分析:主要是偏最小二乘回归分析,该方法在谱效关系数据处理中使用最为广泛,集多元线性回归、典型相关分

析及主成分分析的基本功能为一体,消除自变量选取时可能存在的多重共线性问题,可以最大限度地利用数据信息,预测精确度高,结果易于解释^[31,37],因此,建议采用偏最小二乘回归分析来进行中药血清“谱”与“效”的数据分析。

4.5 其他问题

除上述瓶颈外,在开展中药血清谱效学研究时还需注意其他问题,如采血时间的选择和血清的处理方法等。采血时间应选择在服用药物后血药浓度达到最高值时,这样能够避免药物中的有效物质因代谢而减少,从而造成假阴性的结果。但是由于中药所含成分复杂、多样,给药后达峰时间不同,因此给采血时间的选择带来了很大的难度。通过梳理相关文献发现,目前常用的给药次数和采血时间包括:(1)每日2次,连续给药3 d^[38];(2)每日1次,连续给药7 d^[39];(3)每日2次,连续给药5 d^[40]等采血方案。然而中药化学成分复杂,不同药物血药浓度达峰的时间不同,给采血时间的选取带来一定困难,因此笔者建议可结合药动力学进行参数分析,通过药物入血指纹图谱和药动模型数据优化最佳采血时间。此外,目前体外药效学研究中含药血清的制备方法广泛采用56℃水浴加热,30 min灭活,微孔滤膜滤过,该方法较好地对血清中的酶、抗体、补体、细胞因子及其他生理活性物质进行灭活,减少可能会对体外培养的细胞、病毒、组织器官产生的影响,提高药效评价的准确度^[11,25]。然而有学者^[41]提出,血清一旦灭活血,由药物激发的血清中内生性成分(如补体、酶)将减少或丧失,进而影响药理作用。因此开展中药血清药物化学-药理学谱效关系时,笔者建议可设立正常血清空白组来排除血清内生性成分对实验结果的影响,从而获得全面反映中药真实的药效数据。

5 结语与展望

中药血清谱效学是通过体内血清化学指纹图谱及相应的药效,通过数据处理方法,对机体与中药之间的相互作用进行探索,同时对中药发挥药效的物质基础进行快速的筛选,较好地体现了中医药整体观念的特点。然而,中药血清谱效学是建立在“只有入血成分才可能是药效成分”的假说基础之上,该理论也存在一些局限性,如外用中药或含糖类中药不适合该理论^[8]。此外,如何采用现代语言来表征中医证候学并将其应用于中药血清谱效学研究中,将传统中医药与现代西方医学进行对接,是推

动中医药走向现代化和国际化的关键问题。基于此,王喜军教授提出了中医方证代谢组学,是以代谢组学技术建立方剂有效性评价体系,揭示证候生物学本质,以中药血清药物化学方法发现方剂体内直接作用物质,通过建立两者之间的相关性来表征与证候生物学本质相关的药效物质^[42-43]。笔者认为将中医方证代谢组学与中血清谱效学进行有机的整合,将进一步深化对传统中医辨证论治和整体观念的理解和发展,为中医药的国际化 and 现代化起到推波助澜的作用。

参考文献

- [1] Zhang A, Sun H, Wang P, *et al.* Future perspectives of personalized medicine in traditional Chinese medicine: A systems biology approach [J]. *Compl Ther Med*, 2012, 20(1/2): 93-99.
- [2] 张雯霞,冯敏,苗雨露,等. 中药血清药物化学的应用现状概述 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(7): 1448-1453.
- [3] 窦志华,罗琳,丁安伟,等. 复方五仁醇胶囊含药血清指纹图谱与保肝作用的谱效关系 [J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(2): 116-118.
- [4] 李戎,闫智勇,李文军,等. 创建中药谱效关系学 [J]. *中医教育*, 2002, 21(2): 62.
- [5] 汪小莉,刘晓,韩燕全,等. 中药药效物质基础主要研究方法概述 [J]. *中草药*, 2018, 49(4): 941-947.
- [6] 安莉萍,窦志华,候金燕. 中药血清药理学、血清药物化学研究进展 [J]. *中南药学*, 2013, 11(7): 521-524.
- [7] Xu G L, Xie M, Yang X Y, *et al.* Spectrum-effect relationships as a systematic approach to traditional Chinese medicine research: Current status and future perspectives [J]. *Molecules*, 2014, doi: 10.3390/molecules191117897.
- [8] 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.
- [9] Zhu C S, Zhang B, Lin Z J, *et al.* The spectrum-effect relationship-a rational approach of screening effective components and reflecting the internal quality of Chinese herbal medicine [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(3): 177-184.
- [10] 王迪,高尚,穆莹莹,等. 血清药理学在中药谱效关系研究中的应用 [J]. *哈尔滨商业大学学报: 自然科学版*, 2013, 29(6): 641-644.
- [11] 卢磊,刘晓丹,张培影. 中药血清药理学及血清药物化学研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(1): 178-181.

- [12] 许刚. 柴胡-黄芩药对保肝作用有效部位及其谱效关系的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [13] 沈岚, 张梁, 冯怡, 等. 芍药甘草复方效应组分谱效关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2658-2662.
- [14] 郭承军, 石俊英. 金银花抗小鼠流感作用的谱效关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(4): 50-52.
- [15] 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.
- [16] 林美好, 刘青萍, 廖颖妍, 等. 西洋参血清指纹图谱及其抗疲劳谱效关系初步观察 [J]. 中南药学, 2019, 17(7): 1014-1017.
- [17] 唐锋, 梁少瑜, 陈飞龙, 等. 血清药物化学和血清药理学相结合的方法探讨麻黄附子细辛汤抗炎和免疫抑制的物质基础 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(10): 1971-1976.
- [18] 窦志华, 罗琳, 候金燕, 等. 基于方剂配伍含药血清“谱-效关系”的茵陈蒿汤保肝作用药效物质研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(22): 1968-1972.
- [19] Liu X, Wang X L, Zhu T T, *et al.* Study on spectrum effect correlation for screening the effective components in Fangji Huangqi Tang basing on ultra-high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Phytomedicine*, 2018, doi: 10.1016/j.phymed.2018.04.053.
- [20] 谭兰芳, 陈超, 樊旭蕾, 等. 基于 PK-PD 模型评价脑脉通保护神经细胞的药效物质研究 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(12): 2588-2593.
- [21] 姚红锐, 卜长秀, 赵刚, 等. 毛菊苣降脂有效部位含药血清研究 [J]. 中医药临床, 2015, 27(6): 872.
- [22] 王元清, 严建业, 李顺祥, 等. 病理和正常生理状态下淫藤骨痹康方总蒽体内指纹图谱差异性研究 [J]. 中草药, 2013, 44(24): 3444-3451.
- [23] 王喜军. 中药血清药物化学 [M]. 北京: 科学出版社, 2010.
- [24] 何思仪, 郑惠婷, 王淑美, 等. 基于液质连用技术联合血清药物化学对中药复方物质基础的研究概况 [J]. 广东化工, 2018, 45(7): 133-134.
- [25] 马飞祥, 薛培凤, 王媛媛, 等. 中药血清药物化学研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1265-1270.
- [26] 武晓伟, 郝艳艳, 聂春霞, 等. 中药血清药物化学的方法学概述及应用领域研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(3): 173-179.
- [27] 刘林. 中药含药血浆与血清有效成分比较及血浆药理学方法研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2016.
- [28] 张雅秋, 渠弼, 杨巧荷. 中药血清药物化学研究进展 [J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(2): 148-151.
- [29] 李云飞, 程翼宇, 范晓辉. 中药多维谱效关系研究思路探讨 [J]. 中国天然药物, 2010, 8(3): 167-170.
- [30] 孙莉琼, 戚进, 余伯阳. 多维谱效关系在中药研究中的进展 [J]. 中国药科大学学报, 2013, 44(6): 487-493.
- [31] 肖遂. 基于谱效关系的中药铁苋菜抑菌物质辨识方法研究 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2013.
- [32] 孙亮亮, 乔金为, 吴剑, 等. 中药谱效关系在中药质量控制方面的应用及其关键问题的探讨 [J]. 江西中医药大学学报, 2018, 30(3): 115-120.
- [33] 郝鹏升, 范嘉育, 耿淑琴, 等. 数据分析技术在中药抗氧化谱效关系研究中的应用进展 [J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(7): 877-884.
- [34] 潘杰, 刘德胜, 颜贵明. 数据分析应用于中药谱效关系中的研究进展 [J]. 中医学报, 2018, 46(4): 119-122.
- [35] 李力, 潘倩雯, 刘宏. 灰色关联度分析法在中药谱效学研究中的应用 [J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1581-1584.
- [36] 冯鑫, 房德敏, 周永梅. 谱效关系分析在中药组方研究中的应用进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(3): 422-427.
- [37] 朱春胜, 林志健, 张冰, 等. 谱效整合一测多评在中药质量评价中的应用进展 [J]. 中成药, 2016, 38(9): 2018-2021.
- [38] 张宏梅, 崔佰吉. 用血清药理学方法研究中药苦参的抗肿瘤作用 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(33): 130.
- [39] 陈珺, 林思慧, 钟佳贤, 等. 护骨胶囊含药血清对成骨细胞功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(12): 5558-5562.
- [40] 易华, 王坤, 邹一丹, 等. 六味地黄丸调控肝癌 CBRH7919 细胞 Cx43 表达的体外研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(6): 872-877.
- [41] 张君涛, 王平, 刘爱峰, 等. 中药含药血清制备方法的研究概述 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 4006-4009.
- [42] Zhang A H, Sun H, Yan G L, *et al.* Chinmedomics: A powerful approach integrating metabolomics with serum pharmacochimistry to evaluate the efficacy of traditional Chinese medicine [J]. *Engineering*, 2019, 5(1): 60-68.
- [43] 苏红娜, 张爱华, 孙晖, 等. 中医方证代谢组学研究进展及其应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2018, 20(8): 1279-1286.