

· 综述 ·

# 中药血清药物化学的方法学概述及应用领域研究进展

武晓伟<sup>1</sup>, 郝艳艳<sup>1</sup>, 聂春霞<sup>2</sup>, 倪艳<sup>1\*</sup>, 郝旭亮<sup>1</sup>, 刘聪<sup>1</sup>

(1. 山西省中医药研究院, 太原 030012; 2. 山西中医药大学, 太原 030619)

**[摘要]** 中药血清药物化学是以鉴别口服中药后血清中移行成分为基础的一种新兴研究方法, 经过 20 多年的发展, 中药血清药物化学得到了广泛的认可与应用。该文通过查阅近年来国内外相关文献, 围绕实验动物的选择、灌胃液的制备、给药方案的设计、采血方式及采血时间的确定、含药血清的前处理、血清样品的分析等关键步骤对中药血清药物化学的方法学进行了归纳, 并着重综述了中药血清药物化学在阐明中药药效物质基础、建立中药质量标准、阐明复方配伍机制三方面的应用。在此基础上, 分析其可能存在的一些问题, 展望其发展与应用前景, 旨在使人们对中药血清药物化学有一个全方位的认知, 为其中医药研究中更好的应用提供参考。

**[关键词]** 中药血清药物化学; 方法学; 应用; 给药方案; 质量标准; 配伍机制; 物质基础

**[中图分类号]** R22; R285; R284; R969. 1; S852; G353. 11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903 (2019) 03-0173-07

**[doi]** 10. 13422/j. cnki. syfx. 20182003

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180727.1641.017.html>

**[网络出版时间]** 2018-07-30 15:07

## An Overview of Methodology and Research Progress on Application of Serum Pharmacochimistry of Traditional Chinese Medicine

WU Xiao-wei<sup>1</sup>, HAO Yan-yan<sup>1</sup>, NIE Chun-xia<sup>2</sup>, NI Yan<sup>1\*</sup>, HAO Xu-liang<sup>1</sup>, LIU Cong<sup>1</sup>

(1. Shanxi Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China;

2. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan 030619, China)

**[Abstract]** Serum pharmacochimistry of traditional Chinese medicine (TCM) is a new subject based on the identification of migrating components in serum after oral administration of TCM. After more than 20 years of development, serum pharmacochimistry of TCM has been widely recognized and applied by researchers. Based on the references related with the serum pharmacochimistry from these years, the research summarized the methods of serum pharmacochimistry of TCM, for example, selection of experimental animals, preparation of gastric irrigation, design of drug administration scheme, method and time of adoption blood, pretreatment of serum containing drug, as well as analysis of serum sample. In addition, the paper will emphatically introduce the application of serum pharmacochimistryof TCM, which includes clarifying the substance basis of Chinese medicine, establishing the quality standard of TCM, and clarifying the compatibility of compound Chinese medicine. At the same time, we will through some existing problems to look forward to the future of serum pharmacochimistryof TCM, so that people can have a comprehensive understanding of serum pharmacochimistryof TCM, hoping to lay a foundation for the further application of this method in TCM research.

**[Key words]** serum pharmacochimistry of traditional Chinese medicine; methodology; application; drug delivery programme; quality standards; compatibility mechanism; material basis

**[收稿日期]** 20180414(007)

**[基金项目]** 山西省中药现代化关键技术研究振东专项(2016ZD0402)

**[第一作者]** 武晓伟, 在读硕士, 从事中药新药开发方面的研究, E-mail:491885472@qq.com

**[通信作者]** \* 倪艳, 硕士生导师, 主任药师, 从事中药化学及药效物质基础研究, E-mail:niyan\_01@hotmail.com

在《“健康中国 2030”规划纲要》中明确提出要“充分发挥中医药独特优势”,而想要充分发挥中医药的独特优势,促进中医药的发展,必须注重中医药的现代化<sup>[1]</sup>。中药血清药物化学依据中药经口给药的特点,以口服给药后血清为样品,从入血成分角度对中药进行研究,是近年来发展迅速、科学性和系统性很强的一种研究方法。运用中药血清药物化学的方法,能够很好地解决中医药现代化进程中遇到的中药基础研究落后、创新能力差、现代科学理论难以阐述中药的内涵、缺乏相应的国际标准等问题,促进中医药现代化<sup>[2]</sup>。

本文将通过对近年来国内外相关文献的分析总结,归纳中药血清药物化学的方法学,综述其在阐明中药药效物质基础、建立中药质量标准、阐明复方配伍机制三方面的应用进展,以期使人们对中药血清药物化学有一个全面的认知,促进该学科在中医药研究领域的应用与推广。

### 1 中药血清药物化学方法学归纳

“血清药物化学”的提出可追溯到 20 世纪初德国科学家格哈德·多马克<sup>[3]</sup>对百浪多息在动物体内代谢的研究。到 1980 年代末,伴随着日本科学家鹿野美弘和田代真一对口服中药后动物血清的深入研究,血清药物化学已颇具规模<sup>[4]</sup>。1990 年代初,我国科学家王喜军在鹿野美弘的研究室开展了大量与中药及中药方剂血清药物化学有关的研究工作,在

此基础上,结合中医药理论体系及中药多成分、多靶点的作用特性,王喜军教授于 1997 年提出了符合中医药特色理论的中药血清药物化学,并将其定义为中药血清药物化学是以经典的药物化学研究手段和方法为基础,运用现代分离技术及多维联用技术,分析鉴定或表征口服中药后人或动物血清中移行成分,阐明其活性与中药传统药效的相关性,确定中药药效物质基础并研究其体内过程的应用学科<sup>[5]</sup>。根据定义,中药血清药物化学应由以下几个关键步骤组成。

**1.1 实验动物的选择** 大鼠具有取血量大、操作简便、价格适中等优点,是目前中药血清药物化学研究中最为常用的实验动物。此外,也有少量研究者选用鸡<sup>[6]</sup>、家兔<sup>[7]</sup>、犬<sup>[8]</sup>等动物进行实验。实验中,应综合考虑实验目的、实验经费、实验条件、操作难度等问题,选择适宜的实验动物<sup>[9]</sup>。

**1.2 动物模型的选择** 目前,大多数中药血清药物化学研究都局限于对正常动物入血成分的分析,但众多研究人员发现,正常状态和病理状态下的动物对同一种中药的吸收存在着较为明显的差异<sup>[10-12]</sup>,说明研究模型动物体内入血成分具有重要意义,建议依据实验目的选择适宜的动物模型。

**1.3 灌胃液的制备** 灌胃液应与临床用药相接近,从而保证动物与人用药的一致性。目前中药血清药物化学中常用的灌胃液制备方法见表 1。

表 1 中药血清药物化学中常用的灌胃液制备方法

Table 1 Preparation methods of intragastric administration's fluid commonly used in serum pharmacology of traditional Chinese medicine

制备方法	适用对象	特点	参考文献
水煎煮	单味药、复方	能够提取出药物中的大部分成分,符合中医药传统理论,是中药提取中最为常用、基础的一种方法	[13]
冷冻干燥	单味药、复方	得到的样品体积小、含水量低,有利于长期保存;样品复水性好,加水后能够恢复灌胃液原有的性状	[14]
制备工艺	具有成熟制备工艺的中药	能够最大程度的保证灌胃液与临床用药的一致性,同时可避免成型制剂中辅料等对入血成分分析产生的干扰	[15]
效应组分提取	效应组分提取工艺明确,且需专门研究效应组分在体内变化过程的药物	专为提取效应组分所制定的方案,能保证效应组分最大程度的被提出,减少其余成分的干扰	[16]

**1.4 给药方案的设计** 给药方案中的重点包括给药途径、给药剂量和给药次数<sup>[17]</sup>。根据中药血清药物化学的定义,为了模拟人口服给药的过程,在实验中给药途径多选择灌胃给药。给药剂量应根据人临床用药量,参照人与动物用药剂量换算标准确定<sup>[18]</sup>。给药次数有单次给药和多次给药 2 种方案,

单次给药有利于反映出药物成分在体内的动态变化过程,而多次给药能够延缓入血成分的消除,提高体内血药浓度,便于血清移行成分检测<sup>[19]</sup>。实验过程中,可通过对不同给药方式下血清指纹图谱的比较,选择适宜的给药次数<sup>[20]</sup>。

**1.5 采血方式及采血时间的确定** 大鼠是中药

血清药物化学研究中最常用的动物,其主要的采血方式见表 2<sup>[21-23]</sup>。在实验中,应根据每种方式的优缺点,结合实验目的、实验方案等选择最合适的采血方式<sup>[24]</sup>。采血时间应设定在末次给药后的一段时间内,然而由于中药成分复杂,且不同成分药代动力学参数不同,使得在不同采血时

间获得的血清中移行成分存在一定差异,因此很难对采血时间制定一个统一的标准。实验过程中,通常在 0.5~2 h 设置多个采血时间点,比较不同时间点血清的指纹图谱,综合考虑血清中移行成分的数目、质量浓度等因素,选择最佳的采血时间<sup>[25]</sup>。

表 2 大鼠的主要采血方式

Table 2 Main methods of blood collection in rats

采血方式	特点
尾尖采血	操作简单,成功率高,可重复采血,但每次采血量较少,仅 1~2 滴,不适用于血液需求量较大的实验
眼眶后静脉丛采血	操作简单,手术技巧熟练后可实现短时间内多次采血,每次可取约 0.5~1.0 mL
摘眼球采血	操作简单,取血量大,适用于需一次性大量采血的实验
腹主动脉采血	有一定的操作难度,需经过一定的训练后才可熟练掌握,可一次性获得大量血液,且不易发生溶血现象
颈动静脉、股动静脉或腋下动静脉采血	需一定的手术技巧,可一次性获得大量血液,但需注意防止血液的喷溅
心脏采血	操作简单,采血量大,可重复多次采血,但大鼠心脏搏动较快,心腔狭小,心脏位置较难固定,较难实现准确插入
肝门静脉采血	需一定的手术技巧,可一次性获得较多血液,并可在一定程度上避免肝首过效应对药物入血成分的代谢作用

1.6 含药血清的前处理 动物血清中含有大量诸如酶、激素等具有生物活性的内源性蛋白,他们会极大地干扰血清中移行成分的分析,因此,获得实验动物的血清后,还需对血清进行前处理,以除去其中的

蛋白质<sup>[26]</sup>。目前,常见的蛋白质去除方法见表 3<sup>[27]</sup>。在实验过程中,可将由不同方法处理得到的血清的指纹图谱进行比较,选择杂质峰少、峰形好且对血清中移行成分影响小的前处理方法<sup>[28]</sup>。

表 3 前处理中蛋白质的去除方法

Table 3 Methods of protein removal in pretreatment

蛋白质去除方法	基本原理与特点
加热	加热将样品中一些热变性的蛋白沉淀,蛋白沉淀后再通过离心或过滤除去。该法操作简单,但容易使样品中热稳定性差的组分分解,且只能沉淀热变性蛋白
盐析	利用蛋白质在高浓度盐溶液中溶解度的降低来将样品中的蛋白质沉淀除去。该法操作简单、应用范围广,但会在样品中引入高浓度的盐,影响后续测定
有机试剂沉淀	有机试剂能够降低溶液的介电常数,从而增加蛋白质分子上不同电荷间的吸引力,使其溶解度变小,同时还可破坏蛋白质分子表面的水化膜,最终导致蛋白质的沉淀析出。常用的有机试剂包括甲醇、乙醇、丙酮、乙腈等。该法操作简单、去除效果好、可一次处理大量样品,是目前中药血清药物化学中较为常用的一种去除蛋白质的方法
等电点沉淀	利用酸碱改变溶液的 pH,通过蛋白质在等电点时溶解度最低的特性使蛋白质沉淀析出。该法不能使蛋白质完全的沉淀析出,常与其他去除蛋白质的方法联合使用
膜分离	该法包括超滤、电渗析、超精密过滤等,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、稳定性差的样品,但可能会使某些待测组分结合在膜上,影响结果
凝胶色谱	利用大分子的蛋白质在流经凝胶固定相时先流出,小分子组分后流出的性质,将小分子组分与大分子蛋白质分离。该法分离效果较好,但会导致小分子组分被流动相所稀释,测定时还需一定程度的浓缩
柱色谱	将能够吸附蛋白质的材料作为固定相,使得样品流过柱子时蛋白质被吸附在柱内,待测组分流。该法分离效果较好,不会影响样品本来的性质,且市面上有较多的预装小柱出售,无需自己装柱,但如果待测样品较多时,每个样品都需单独过柱,实验操作较为繁杂
高速离心	根据物质沉降系数的差异,在离心力作用下使得样品中的组分分离。该法操作简单,但分离效果受限于离心力的大小,不能保证蛋白质与待测组分的完全分离

**1.7 血清样品的分析** 血清样品中移行成分分析是中药血清药物化学的关键环节,在分析时,多通过色谱技术建立供试品、空白血清、含药血清、对照品等的指纹图谱,通过指纹图谱间的相互比较,对含药血清中的移行成分进行指认,明确各移行成分的来源<sup>[29]</sup>。由于样品量较少,所含待测成分浓度较低,在分析时,应尽可能选择超高效液相色谱、液质联用等检测能力强的新技术、新方法<sup>[30-31]</sup>,以避免对某些移行成分的漏检。确定血中移行成分及其归属后,还需对移行成分进行药效学相关性分析,从而判断哪些移行成分为有效成分,目前常用的分析方法主要有以下 3 种:①查阅文献,了解各移行成分的研究现状,并以此为基础,分析各移行成分的作用<sup>[32]</sup>;②从血或体外样品中,有目的性的分离出某些移行成分,对分离出的移行成分进行药效学研究,判断其药效作用<sup>[33-34]</sup>;③采用血清药理学方法研究含药血清的药理作用,在此基础上,结合文献分析各移行成分的作用<sup>[35]</sup>。

## 2 中药血清药物化学的具体应用

**2.1 阐明中药药效物质基础** 中药药效物质基础是指中药中含有的能够表达药物临床疗效的化学成分总称<sup>[36]</sup>,开展中药药效基础研究能够揭示中药的奥秘,保障和控制中药的质量,是中药现代化、国际化的必经之路。目前,由于中药的复杂性与多样性,不同学者对中药药效物质研究有着不同的观点<sup>[37]</sup>,其中,中药血清药物化学在假设中药给药后活性成分能被吸收入血的基础上,通过分析口服中药后血清中的移行成分,以此来寻找中药的药效物质基础,是一种符合中医药理论体系、切实可行、简便快捷的研究方法<sup>[38]</sup>。

崔秋兵等<sup>[39]</sup>通过对白芷体外水煎剂、大鼠空白血清、灌胃给予白芷水煎液后的大鼠血清、白芷挥发油以及灌胃给予白芷挥发油后的大鼠血清的 HPLC 指纹图谱进行比较,筛选出白芷发挥镇痛作用的主要成分为水合氧化前胡素、佛手柑内酯以及一种结构未知的化合物,这 3 种成分可能为白芷发挥镇痛作用的药效物质基础。唐锋等<sup>[40]</sup>从灌胃给予麻黄附子细辛汤的大鼠血清中发现了 32 种移行成分,其中 27 种为原型成分,5 种为未知成分。在此基础上,结合血清药理学的实验结果与文献内容,初步判定甲基伪麻黄碱、伪麻黄碱、苯甲酰次乌头原碱、苯甲酰乌头原碱、新乌头原碱等成分可能为麻黄附子细辛汤的药效物质基础。王喜军等<sup>[41]</sup>通过比较大鼠空白血清和分别灌胃给予单味药、复方安替威

胶囊后大鼠血清的 HPLC 指纹图谱,发现灌胃给予复方安替威胶囊后的大鼠血清中共有 19 个移行成分,其中 14 个成分为原型成分,5 个为代谢成分;绿原酸、黄芩苷既是血清中主要的移行成分,也是众多代谢成分的前体成分,最有可能为复方安替威胶囊的药效物质基础。此外,香青兰<sup>[42]</sup>、逍遥散<sup>[43]</sup>、三黄方<sup>[44]</sup>、逍遥散乙醇提取物<sup>[45]</sup>等单味药及复方的药效物质基础在中药血清药物化学的帮助下也已得到了一定程度上的阐明。

**2.2 建立中药质量标准** 中药质量标准的建立是保证中药健康发展的前提,随着时代的发展,我国中药质量标准的评价方法也在不断的完善和提高,经历了从完全依靠经验进行鉴定到显微鉴别,再到如今的各种现代科学技术综合应用进行鉴别的过 程<sup>[46]</sup>。然而,由于中药基础研究薄弱、指标成分与中药有效性关联不明确等原因,我国中药质量标准体系并没有得到国际社会的认可,这在一定程度上阻碍了中药现代化的进程<sup>[47]</sup>。应用中药血清药物化学方法寻找中药的入血成分,在此基础上制定中药的质量标准体系,能够在一定程度上提升中药质量标准体系的科学性。

川芎的有效成分主要为挥发油、阿魏酸及川芎嗪等<sup>[48]</sup>,以往,在控制川芎及其复方制剂的质量时,通常只考虑阿魏酸这一种成分,然而雷志丹等<sup>[49]</sup>通过对灌胃给予川芎提取液大鼠血清的分析后发现,川芎嗪同阿魏酸一样都是川芎的主要入血成分,将川芎嗪引入到川芎的质量控制中,以川芎嗪和阿魏酸共同作为川芎的指标成分,能够更加准确全面的反映出川芎及其复方制剂的品质,提升川芎质量评价方法与疗效之间的联系。枳术丸在临床上被广泛用于脾胃疾病的治疗<sup>[50]</sup>,王喜军等<sup>[51]</sup>对灌胃给予枳术丸的大鼠血清分析后发现,柚皮苷、橙皮苷和新橙皮苷为枳术丸主要的入血成分。橙皮苷能够降低毛细血管通透性,橙皮苷和柚皮苷具有抗炎的药理活性,建立枳术丸中柚皮苷和橙皮苷含量测定的方法,以柚皮苷和橙皮苷的含量来评价枳术丸的质量标准,能够切实地将枳术丸的临床疗效与质量关联起来,更具科学性。此外,有关黄芪颗粒<sup>[52]</sup>、清络方<sup>[53]</sup>、三子固本颗粒<sup>[54]</sup>等药物的质量标准在中药血清药物化学的帮助也得到了一定程度的提升。

**2.3 阐明复方配伍机制** 复方是将 2 味或 2 味以上不同的药物相配合,依靠药物之间的相互作用,达到增效、减毒的目的,是中医临床用药的主要形式<sup>[55]</sup>。虽然复方配伍的科学性和临床疗效的有效

性已经在长期的实践中得到了证明,然而想要加强人们对传统中医药的认可,就不能仅仅依靠传统的“君臣佐使”“七情”等理论来对复方配伍进行解释,更需要从科学的角度来阐明复方配伍机制。中药血清药物化学以入血成分为切入点,通过对血清中移行成分相互作用及消长规律的研究,减少了众多不入血成分的干扰,避免了单味药分析的局限性,这能够在一定程度上诠释复方配伍的科学性<sup>[56]</sup>。

王喜军等<sup>[57-58]</sup>利用 UPLC-MS 技术研究发现,灌胃给予茵陈蒿汤的大鼠血中共有 21 个移行成分,其中有 8 个成分只能在茵陈蒿全方配伍时才能在血中检出,并不能在单味药的入血成分中找到。此外,当以不同的方剂组成灌胃给药时,茵陈蒿汤的主要药效成分 6,7-二甲氧基香豆素和栀子苷的药代动力学均有明显改变,且每种组方药物都能够改善 6,7-二甲氧基香豆素和栀子苷的药代动力学行为。这些研究表明茵陈蒿汤的组方具有协同增效的效果,一定程度上解释了其配伍的科学性。杨波等<sup>[59]</sup>研究了不同配伍对酸枣仁汤血中移行成分的影响,结果发现大鼠灌胃给予酸枣仁汤全方后血中共出现了 9 个移行成分,灌胃给予酸枣仁汤缺味方和单味方后血清中移行成分的数目较全方时有了很大的改变;知母双糖只能在全方及含知母的各缺味方中检出,甘草次酸只能在全方及含甘草的缺味方中检出,酸枣苷元只能在全方及含酸枣仁的缺味方中检出。结构未知的 8 号成分在灌胃给予各单味方、缺味方的大鼠血清中均未被检出,只能在灌胃给予全方的大鼠血清中被找到。因此,只有在正确配伍的情况下,才能保证酸枣仁汤的疗效,充分体现了酸枣仁汤配伍机制的科学性。此外,开心散<sup>[60]</sup>、双丹方<sup>[61]</sup>、桂枝茯苓胶囊<sup>[62]</sup>、当归芍药散<sup>[63]</sup>、痰热清注射液<sup>[64]</sup>等复方的配伍机制也通过中药血清药物化学的方法得到了很好的诠释。

### 3 小结与展望

综上所述,经过 20 多年的发展,中药血清药物化学已形成了一套较为完整的方法学体系,并在中医药研究的多个领域发挥着重要作用,是一门极具发展前景的新兴研究方法。但是,其仍存在着一些需要解决的问题。首先,中药血清药物化学是建立在假设给药后,有效成分能被吸收入血的前提上的一种研究方法,然而越来越多的研究表明,中药中许多成分不需要吸收入血也能发挥其相应的作用,如果仅仅从入血成分中来寻找中药的有效成分,势必会忽略某些药理活性很强的未入血成分。其次,

某些成分即使在最大给药剂量时,在血清中的浓度仍然过低,如何保证这些成分的检出,依然是一个难点。此外,目前的研究中,过分注重血药浓度高峰期时的血清中移行成分,忽略了高峰期之前和高峰期过后发挥效用的成分。因此,在未来的研究中,建议将中药血清药物化学与代谢组学、蛋白质组学、血清药理学等方法结合应用,从多角度来阐明中药的有效成分;检测血清中移行成分时,尽可能的选用 HPLC-Q-TOF, UHPLC-QTOF-MS, UPLC-ESI-Q-TOF-MS 等检测度、灵敏度较高的检测方法,保证对血清中低浓度成分的检出;要对不同采血时间点获得的血清进行分析,建立血中移行成分动态观察机制,以便更全面、准确地阐明中药的有效成分。可以预见,随着中药血清药物化学理论与方法的完善,其一定会在中医药领域发挥出更为广泛的作用,促进中医药的现代化、科学化进程。

### [参考文献]

- [1] 王月,于海龙,郭利平. 浅谈中医药现代化的关键点[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(7): 768-770.
- [2] 刘昌孝. 对中药现代化及中药国际化发展的思考[J]. 中国药房, 2016, 27(11): 1441-1444.
- [3] 柯玉升. 父爱成就诺贝尔医学奖[J]. 文史博览, 2015(10): 22.
- [4] 贺玉琢. 日本汉方药“血清药理学”、“血清药化学”的研究概况[J]. 国外医学·中医中药分册, 1998, 20(5): 3-7.
- [5] 王喜军. 中药血清药物化学学科的形成及发展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4): 632-633.
- [6] 刘开永,高海,黄显会,等. 穿心莲在鸡中血清药物化学初步研究[J]. 中国农业科学, 2009, 42(9): 3320-3327.
- [7] 郭司群,朱魁元,谢宁,等. 地黄饮子血清药物化学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8): 74-78.
- [8] 唐泓皓. 土茯苓、祁州漏芦血清药物化学的初步研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2005.
- [9] 李雪梅,周雪,迟成涛,等. 在中医药学中动物实验与实验动物的选择[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(2): 305-306.
- [10] 董婉茹,丁雅光,荆雷,等. 病理及生理状态下的栀子血清药物化学对比研究[J]. 中草药, 2011, 42(11): 2270-2274.
- [11] SHI X Q, TANG Y P, ZHU H X, et al. Pharmacokinetic comparison of seven major bio-active components in normal and blood deficiency rats after oral administration of Danggui Buxue decoction by UPLC-TQ/MS [J]. J

- Ethnopharmacol, 2014, 153(1):169-177.
- [12] LIU P, LI W, LI Z H, et al. Comparisons of pharmacokinetic and tissue distribution profile of four major bioactive components after oral administration of Xiang-Fu-Si-Wu decoction effective fraction in normal and dysmenorrheal symptom rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(3):696-703.
- [13] 方建国,彭静,王文清,等. 大青叶在大鼠中的血清药物化学研究[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(6):434-436.
- [14] 唐峥,尹然,毕开顺,等. 栀子大黄汤血清药物化学的初步研究[J]. 中草药, 2014, 45(23):3377-3382.
- [15] 刘菊燕,巢建国,谷巍,等. 泻肺平喘灵的血清药物化学成分[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(17):110-113.
- [16] 袁莹,林晓,冯怡,等. 川芎治疗偏头痛效应组分的体内移行研究[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(9):694-697.
- [17] 乌云索德,领小,包力尔,等. 中药血清药物化学研究现状[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(8):1978-1980.
- [18] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9):1069-1072.
- [19] 吴伟明,王军,黄成珂,等. 氯吡格雷单次和多次给药在大鼠体内的药动学特征[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 22(2):77-81.
- [20] 陶金华,狄留庆,濮雪莲,等. 通塞脉微丸血清药物化学的初步研究(I)[J]. 中草药, 2011, 42(7):1267-1270.
- [21] 何诚. 实验动物学[M]. 2版. 北京:中国农业大学出版社, 2013:261-267.
- [22] 邹洪,闫洪涛,李军,等. 大鼠实验研究中三种采血方法的应用[J]. 西南军医, 2011, 13(5):787-788.
- [23] SONG Q B, CHE Z Y, ZOU Y. Rat blood collection methods[J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2008, 12(50):9990-9992.
- [24] 李文艳. 大鼠实验中几种常用采血法利弊探讨[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(14):137-138.
- [25] 刘学伟,刘爽,黄树明. 抗老年性痴呆复方开心散有效提取物血清药物化学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6):179-183.
- [26] 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.
- [27] 王宇卿,闫明,陈文,等. 补骨脂血清药物化学的初步研究[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(5):396-399.
- [28] 张鸿程,戴启文,胡娟,等. 中药血中移行成分研究[J]. 中国民族民间医药, 2011, 20(16):41-42.
- [29] 王立. 色谱分析样品处理[M]. 北京:化学工业出版社, 2001:269-272.
- [30] 闫广利,孙晖,张爱华,等. 中药血清药物化学研究概况及其理论和方法拓展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(17):3406-3412.
- [31] 徐多多,庞欢欢,江美芳,等. 玄参提取物化学成分及其大鼠血浆移行成分的 LC-LTQ-Orbitrap 分析[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(3):521-527.
- [32] 付克,张丽,闫广利. 柴芩清肝汤血清药物化学的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(8):1897-1898.
- [33] 王喜军,孙文军,张宁,等. 六味地黄丸血中移行成分的分离及结构鉴定[J]. 中国天然药物, 2007, 5(4):277-280.
- [34] MAN S L, GAO W Y, ZHANG Y J, et al. Separation and purification of effective constituents of rhizoma paridis saponins by serum pharmacochimistry guiding[J]. Lat Am J Pharm, 2010, 29(7):1193-1198.
- [35] 李月婷,李靖,肖婷婷,等. 基于中药血清药物化学及血清药理学方法探讨菝葜保护心肌细胞氧化损伤的物质基础[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(2):158-162.
- [36] 王喜军. 中药药效物质基础研究的系统方法学——中医方证代谢组学[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1):13-17.
- [37] 郭倩,田成旺,任涛,等. 中药药效物质基础研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(3):648-654.
- [38] HAN Y, WU F F, ZHANG A H, et al. Characterization of multiple constituents in rat plasma after oral administration of Shengmai San using ultra-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization/quadrupole-time-of-flight high-definition mass spectrometry [J]. Anal Methods-UK, 2015, 7(3):830-837.
- [39] 崔秋兵,张艺,兰莎. 白芷镇痛作用物质基础研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12):102-104.
- [40] 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.
- [41] 王喜军,张宁,曹洪欣,等. 复方安替威胶囊大鼠血清药物化学的初步研究[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(18):1538-1540.
- [42] 田友清,尚靖,何婷,等. 基于中药血清化学及血清药理学方法探讨香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤物质基础[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5):620-624.
- [43] 张宁,李会娟,祁永华,等. 基于中药血清药物化学方法的逍遥散治疗黄褐斑的药效物质基础研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2010, 12(4):643-646.

- [44] 赖先荣,张艺,郑海杰,等.三黄方及其单味药药效物质基础的血清药物化学研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2010,12(4):666-670.
- [45] 刘佳丽,杨岚,崔杰,等.基于 UPLC-PDA 法逍遥散乙醇提取物的石油醚萃取物血清药物化学初探[J].中草药,2013,44(20):2816-2822.
- [46] 刘华钢,雷欣潮,刘进修,等.中药质量标准的研究进展[J].广西科学院学报,2011,27(1):44-48.
- [47] 辛敏通,李铮,郭洪祝,等.对中药质量标准研究现状和发展的思考[J].中国新药杂志,2012,21(7):710-713.
- [48] 张翠英,章洪,戚琼华.川芎的有效成分及药理研究进展[J].辽宁中医杂志,2014,41(10):2264-2266.
- [49] 雷志丹,雷志钧,夏新华.川芎血清药物化学的初步研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(12):96-98.
- [50] 刘统治,金国娥.浅谈李东垣枳术丸及现代临床运用[J].中医药临床杂志,2015,27(3):357-359.
- [51] 王喜军,陈曦,杨舸,等.枳术丸口服给药后血中移行成分分析及其定量研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2007,9(2):54-57.
- [52] CHEN H G, ZHOU X, ZHAO Y, et al. HPLC-DAD-ELSD combined pharmacodynamics and serum medicinal chemistry for quality assessment of Huangqi granule[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0123176.
- [53] 杨帅.清络方药效成分定性定量分析及血清药物化学初步研究[D].北京:北京协和医学院,2010.
- [54] ZHANG C X, LIAN R X, Mahmoodurrahman M, et al. Serum pharmacochemistry for tracking bioactive components by UPLC-Q-TOF-MS/MS combined chromatographic fingerprint for quality assessment of Sanziguben granule[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, doi: 10.1016/j.jchromb.2016.07.022.
- [55] 张海燕.中药复方配伍的研究进展[J].河北联合大学学报:医学版,2010,12(5):648-649.
- [56] ZHANG A H, SUN H, WANG Z G, et al. Metabolomics: towards understanding traditional Chinese medicine[J]. Planta Med, 2010, 76(17):2026-2035.
- [57] 王喜军,张伯礼.基于药物代谢组学的方剂配伍规律及配伍科学价值揭示[J].中国中药杂志,2010,35(10):1346-1348.
- [58] 王喜军,孙文军,孙晖,等.茵陈蒿汤不同配伍变化对大鼠血中移行成分的影响[J].中国天然药物,2008,6(1):43-47.
- [59] 杨波,张爱华,董巍,等.酸枣仁汤的血清药物化学及不同配伍变化对血中移行成分的影响研究[J].中医药信息,2013,30(4):44-47.
- [60] Reeru M, Chiranjivi T, 汪娜,等.开心散乙醇提取物中远志皂苷的入血成分及体内代谢产物分析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(19):118-123.
- [61] 李骅.双丹方成分分析及其主要成分丹参素配伍丹皮酚对心肌损伤的保护作用及机制研究[D].西安:第四军医大学,2015.
- [62] 尹权微,李家春,秦建平,等.UPLC/Q-TOF-MS 快速分析桂枝茯苓胶囊的入血成分[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(21):83-86.
- [63] 周瑜.当归芍药散提取工艺优化及拆方后主要成分含量的变化与血清药物化学研究[D].合肥:安徽中医药大学,2013.
- [64] 王志鹏,孙亮,张凤,等.基于 UPLC-Q-TOF/MS 分析痰热清注射液在大鼠体内的入血成分[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(9):77-85.

[责任编辑 刘德文]