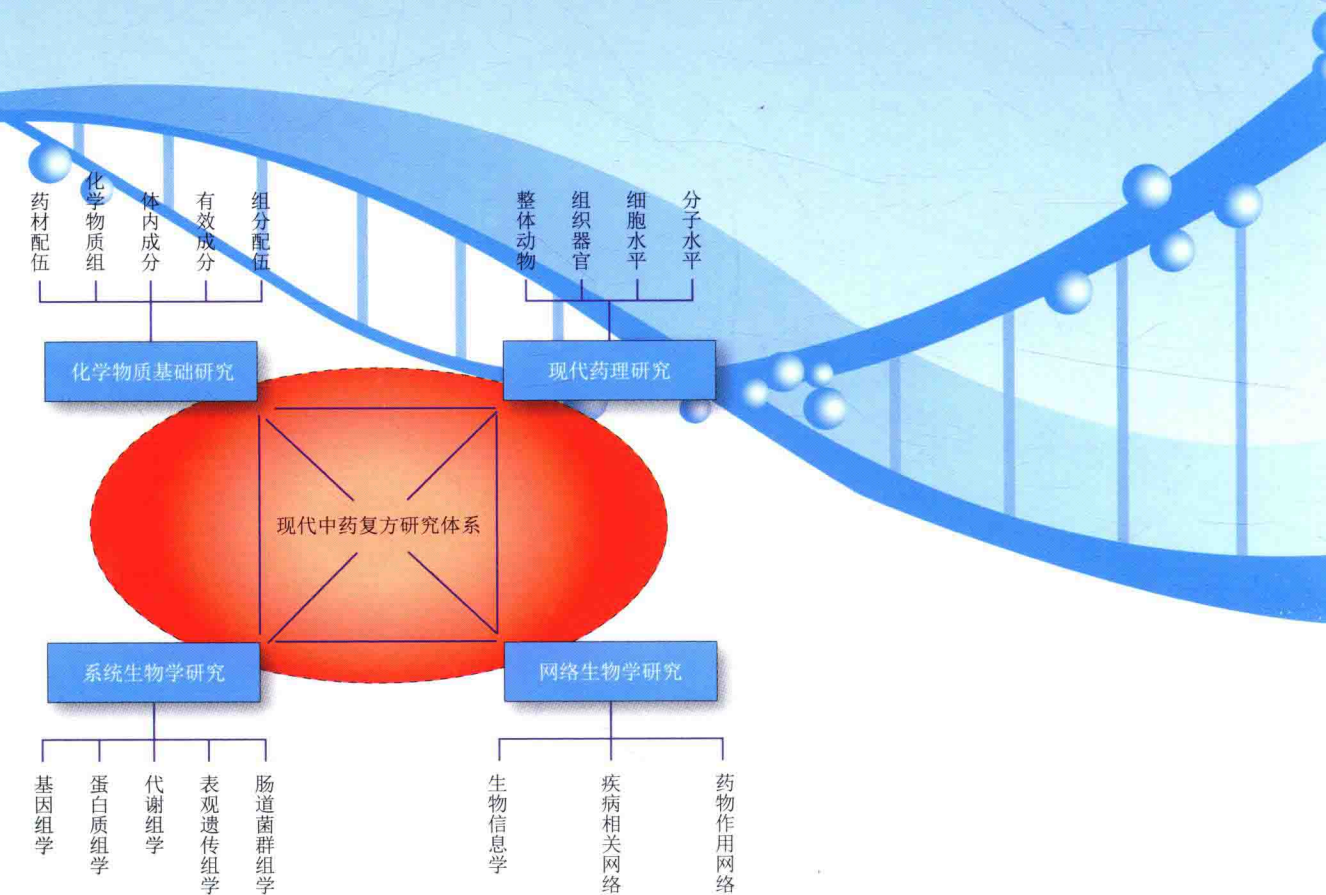


系统生物学 与中药方剂现代研究

张卫东 主 编

柳润辉 周俊杰 副主编



系统生物学与中药方剂现代研究

主 编 张卫东
副主编 柳润辉 周俊杰



科学出版社

北 京

内 容 简 介

中药方剂是中医临床用药的主要形式,充分体现了中国传统医学的特点和优势。采用现代科学技术手段阐释中药方剂的科学内涵,是中药现代化研究的重要内容。本书前半部分详细介绍了本课题组在长期开展中药方剂现代研究过程中逐步形成的策略方法,以及各种现代科学技术在中药方剂研究中的应用。第一章为中药方剂现代研究体系的建立,让读者对中药方剂现代研究的内容及思路有个全景的了解;第二章为中药方剂药效物质基础研究的理论、思路与方法,让读者了解中药方剂药效物质基础的研究进展;第三章至第七章则介绍了各种现代技术方法在中药方剂研究中的应用,使读者对各种新技术新方法有一个全面的了解和认识。下篇则以临床疗效显著的现代中药方剂麝香保心丸为例,详细介绍了在已建立的中药方剂现代研究体系的指导下,对麝香保心丸开展深入系统的现代研究取得的最新成果。

本书适合医药院校、科研院所及制药企业从事中药研究与开发阅读、药品生产和质量管理的相关科研工作者、研究生、本科生作为学习参考书,也可供中医药爱好者阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

系统生物学与中药方剂现代研究/张卫东主编. —北京: 科学出版社, 2017.1

ISBN 978-7-03-050126-4

I. ①系… II. ①张… III. ①生物学-系统科学-研究 ②方剂学-研究 IV. ①Q111 ②R289

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 239822 号

责任编辑: 李 悦 闫小敏 / 责任校对: 张凤琴

责任印制: 肖 兴 / 封面设计: 北京铭轩堂设计公司

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 1 月第一次印刷 印张: 19 1/2

字数: 456 000

定价: 118.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

编 委 会

主 编 张卫东

副主编 柳润辉 周俊杰

编 委 (按姓氏拼音排序)

姜 鹏 柳润辉 吕 超 王宇翀 严诗楷

詹常森 张卫东 赵 静 周俊杰 祖先鹏

序 一

方剂作为中医临床用药的主要形式，是中医药的精粹。方剂也是基础和临床的桥接学科，集中体现了中医整体观、辨证观和个体化治疗的理论特色。这里强调的是，方剂并不等于复方。复方是简单的加和，而方剂是在中医药理论指导下的有制之师，讲究七情和合，配伍优化，达到减毒增效的目的，研究起来比复方要复杂困难的多，当然也更值得深入研究。国家自 20 年前实施“中药现代化发展战略”以来，中药方剂整理传承和现代化研究始终是一个重要研究内容。国家 973 计划“方剂关键科学问题的基础研究”项目，开启了方剂的现代研究，其主要目标是针对方剂配伍的科学问题，努力解决方剂的物质基础和作用机制“两个基本清楚”问题。经过三次滚动支持，取得了重要进展。中药现代化 20 年经验表明，中医药学从来不是封闭的，它是与时俱进、不断发展的，吸收不同时代的新思想和技术方法为我所用，将中医原创思维与当代科技结合就会产生新的成果，推动自身的学术进步和学科发展。

张卫东教授带领的团队自“十五”期间就开始致力于中药方剂的现代化研究。十余年来，他们曾先后对 1 个经典古方“黄连解毒汤”和 2 个现代方剂“麝香保心丸”和“济泰片”进行了深入系统的研究。他们在长期的研究过程中，继承挖掘中医药传统理论，大胆吸收利用现代科学技术与方法，并不断总结研究经验与转化结果，逐渐形成了一套既符合中医药特点又与国际接轨的现代中药方剂研究体系。该体系结合了中医药传统理论和现代的化学、生物学与信息学技术，遵循系统论与还原论相结合、宏观与微观相结合、体内和体外相结合的研究原则，并以系统生物学和网络生物学作为技术支撑。对上海和黄药业生产的“麝香保心丸”的化学物质基础及作用机制进行了深入研究，探索了对名优中成药研究的模式，取得了丰硕的研究成果。

该书上册详细论述了张卫东教授团队多年来在方剂现代研究中形成的理论认知，提供一个整合现代科学技术和中医传统理论的现代方剂研究模式，适用于深刻地揭示中药方剂的科学内涵。下篇则详细介绍了“麝香保心丸”的相关研究成果。血清药物化学研究明确了“麝香保心丸”的体内药效物质基础，同时利用现代药理学、系统生物学及生物信息学方法相结合，较系统阐释了“麝香保心丸”多成分、多靶点、多途径的作用机制，构建了药物作用网络，较好体现了系统对系统的方剂作用特点。他们对“麝香保心丸”研究成果的总结及展望刊发在 *Science* 中医药专刊上，并发表国际论文 30 多篇，在海内外产生了学术影响。

张卫东教授及其团队数十年如一日，开展中药方剂的科学研究，总结了先进经验，形成了研究特色，并积极将成果转化，产生重大经济社会效益，培养了一支高素质的队伍。我一直关注他们的研究工作及进展，向他们学习并赞赏他们严谨求实、拼搏奋进的精神。中医药现代化研究需要更多像这样的团队，形成浩浩荡荡的队伍。

我常说，中医药学虽然古老，但它的理念、方法并不落后。现代生命科学所遇到的很多困难和挑战，将从中医药学中得到启发。中医药研究魅力无穷，因为研究成果可能为解决现代医药学的难点问题提供思路、方法和药物。屠呦呦研究员青蒿素发现就是一

个例证。中医药研究就像“黑洞”，一旦投身其中便会被其魅力吸引，让人贡献毕生而不懈！

书将付梓，乐观厥成，欣然为之序。



中国工程院 院士

中国中医科学院 院长

天津中医药大学 校长

丙申年冬月

序 二

科学发展史表明,任何学科的发展无不同步于同时代相关学科的发展水平。面对现代医学的日新月异,传统中药方剂必须现代化才能适应时代的步伐,必须具有现代科学的特点。中医学是具有中国特色的生命科学,中医药的应用具有悠久的历史,在我国医药卫生事业中占有十分重要的地位。在后基因组学时代,系统生物学整合基因组、蛋白质组、代谢组等多层次多参数信息来研究表征中药方剂作用整体关联性,并结合网络生物学和药物作用网络,对深入研究与疾病相关的生物过程在药物干预前后的生物学动态变化、作用物质基础和药理机制,构建活性成分群与疾病靶蛋白网络对揭示中药方剂的作用特点,正显示现代科学发展与传统医药学结合优势。

中药方剂是中医学理论的主要表现形式,充分体现了中医学的整体观念和辩证论治的思想。长期以来,中药方剂科学内涵的阐释都是中医药现代化研究的主要内容之一。该团队提出了一种包括化学物质基础研究、现代药理研究、系统生物学及网络生物学研究的中药方剂现代研究体系。该研究体系将为中药方剂提供整合现代科学技术和传统中医学理论的研究思路,有望用于系统、深刻地揭示中药方剂的科学内涵,指导中药方剂新药的研发,从而更好地传承和发展中医学理论。张卫东教授在中药方剂研究中做到了兼收并蓄,他善于将各种新兴学科理论及新技术方法运用到中药方剂现代研究中,坚持中医学理论的指导,以祖国传统医学和现代医学理论相结合的学术思想为指引,通过系统研究诠释中药方剂的科学内涵。本著作出版体现张教授所领导的团队多年从事该领域研究的贡献。

中药方剂的整体观着重于宏观,系统生物学技术以及生物信息学技术对庞大数据信息的分析处理能力为中药方剂整体作用机制的分析提供了强有力的工具。张卫东教授在中药方剂现代研究中,牢牢把握中药方剂整体观的作用特点,在对已有的还原论研究思路批判地吸收的同时,引进了系统生物学与生物信息学的学术思想及技术方法,形成了集宏观整体把握与微观具体辨析于一体、自上而下与自下而上两种研究模式有效结合的中药方剂研究体系。

基于此理论体系,张卫东教授及其团队以麝香保心丸为例开展了示范研究。首先采用 LC-MS 与 GC-MS 方法对麝香保心丸中化学成分进行了定性分析鉴定,血清药物化学研究确认了麝香保心丸的体内药效物质。基于药效物质的多成分定量分析及化学指纹图谱,实现了麝香保心丸质量的全面控制,保证了产品质量的稳定性。体内外药代动力学研究则对麝香保心丸主要药效物质的种属代谢差异、吸收、相互作用、体内代谢途径及代谢轨迹进行了描述。通过与西药组合药物 Polypill 及单个化学药物的代谢组学比较研究,充分揭示了中药方剂多成分、多靶点、多途径的协同作用机制,体现了组合药物的作用优势。生物信息学技术通过构建疾病网络及药物作用网络,将两个复杂系统全面关联起来,实现了系统与系统之间的“对话”。虽然对于麝香保心丸的研究还不够尽善尽美,但是对于其他中药方剂的现代研究仍具有重要的引领作用。

纵观本书的总论和各论章节的安排,体现系统生物理论、方法、技术在中药复杂体

系中应用，显现全书结构严谨、排列有序、层次分明，内容翔实，分析准确，语言流畅，是中药方剂现代研究的一部理论联系实际力作。特此推荐给读者。

作为一位中药现代研究的同行，愿以此言词为序，以示祝贺，以飨读者。

刘昌孝

中国工程院院士 天津药物研究院 研究员
释药技术与药代动力学国家重点实验室 主任

2016年9月18日于天津

前 言

中医药是中华民族的瑰宝，是我国各族人民在长期的生产生活实践和与疾病作斗争中逐步形成并不断丰富发展起来的，为中华民族的繁衍生息作出了重要贡献。春秋战国时期中医理论已经基本形成，出现了解剖和医学分科，已经采用“四诊”，治疗法有砭石、针刺、汤药、艾灸、导引、布气、祝由等。西汉时期，开始用阴阳五行解释人体生理，出现了“医工”、金针、铜钥匙等。东汉出现了著名医学家张仲景，他已经对“八纲”（阴阳、表里、虚实、寒热）有所认识，总结了“八法”；华佗则以精通外科手术和麻醉名闻天下，还创立了健身体操“五禽戏”。唐代孙思邈总结前人的理论并总结经验，收集 5000 多个药方，并采用辨证治疗，因医德最高，被人尊为“药王”。唐朝以后，中国医学理论和著作大量外传到高丽、日本、中亚、西亚等地。两宋时期，宋政府设立翰林医学院，医学分科接近完备，并且统一了中国针灸由于传抄引起的穴位紊乱，出版《图经》。自清朝末年，中国受西方列强侵略，国运衰弱，同时现代医学（西医）大量涌入，严重冲击了中医发展。中国出现许多人士主张医学现代化，中医药学受到巨大的挑战。

随着科学技术的进步，中医药的科学内涵逐渐被挖掘、认识，一系列领先国际前沿的科研成果使中医药正逐步被国际社会所接受。“克里安照相术”与“MRI 成像技术”证实了“经络穴位”是一种客观存在的实体，从而揭示了针灸疗法的科学性。2015 年 12 月 10 日，中国中医科学院的屠呦呦教授由于在青蒿素发现过程中的突出贡献登上了诺贝尔奖的领奖台，是中医药对人类健康事业作出巨大贡献的体现，也证明了中医药的价值和中医药的功能。

中药方剂是中医临床用药的主要形式，是中医扶正祛邪、辨证论治的集中体现，也是中医治法、治则在组方用药的具体运用，显示了传统医药防病治病的特色，是中医药的精华。近年来，西医正逐渐认识到联合治疗方法的益处，而中医通过近 10 万种复方倡导联合疗法已有 2500 年的历史了。中药方剂“君、臣、佐、使”的组方原则、“相须、相使、相恶”的作用规律是祖国医学整体观和辨证观的集中体现。2008 年 3 月 14 日，陈竺院士领导的团队在《美国国家科学院院刊》（*PNAS*）发表一篇论文，对中药方剂复方黄黛片治疗急性早幼粒性白血病的分子机理做了系统分析，用生物化学的方法，从分子水平阐明了一个完全依据中医理论研发出来的中药复方黄黛片治疗白血病的多成分多靶点作用机理，并将中药方剂“君、臣、佐、使”的配伍原则用现代医学的方法阐释得淋漓尽致。国际主流科学界对这一研究成果给予积极评价，如《自然》杂志发表题为《中医药：古老复方的现代新解》的述评，认为这一研究显示了“古老药方的主要成分是如何‘和谐行动’治疗疾病的，对于中国传统医学与现代医学的沟通具有重要意义。

1997 年，以国家科技部牵头，由卫生部、国家食品药品监督管理局、国家中医药管

理局等部门参加，成立了国家新药领导小组，组织全国百余名专家提出了中药现代化发展的规划，启动实施了中药现代化工作。中药现代化是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需求的过程。中药现代化的关键是转变思想观念，即学术指导思想的现代化。陈竺院士认为，中医药系统创新方面，应更加开放，更加善于汲取人类共同智慧的结晶。基因组学、蛋白质组学、代谢组学的最新研究成果，核磁共振、生物电、热成像、基因改造……所有的物理化学生物学的技术，动物模型，人体成像，不论是什么，都可以拿来为中医药研究所用，而且有关体系都要接受生物医学统计学的严格检验。现代生命科学并不姓“西”！要创造条件，把中国生命科学界的优秀科学家和优秀科研机构，吸引到中医药现代化创新体系中来。

尽管如此，中药方剂化学成分的复杂性、组方配伍和功能主治的多样性给方剂研究工作带来了巨大困难，使人们无法用现代科学语言诠释中药方剂作用的本质特征，阻碍了中医药在国际上的推广和应用。2007年7月，《自然》杂志发表文章指出，对科学家来说，中药是如此的“难以下咽”，中药仍然笼罩在知其然不知其所以然的神秘面纱下。借助于典型的还原法，研究人员希望寻找出治疗特定疾病的中药配方中的某种关键组分，但类似青蒿素的成功例子少而又少。文章呼吁用一种全新的科学方法来研究中药。因此，以传统中医药理论为指导，利用现代科学方法构筑一个既能与国际接轨又符合中医药特点的现代中药方剂研究体系具有十分重要的意义。

系统生物学更加注重复杂生命系统中所有成分以及它们之间的动态关系，而不是将机体作为相互孤立的多个部分，这种整体思想与中医证候体系的“整体观”、“动态观”、“辨证观”不谋而合。因此系统生物学一经提出，就在中医药研究领域得到了广泛关注。将中药方剂成分的多组分、多靶点和多途径等特点与基因、蛋白质、代谢物表达关联起来，比较各自不同的表达差异谱，确定不同有效成分对应基因和蛋白质表达靶点，并根据表达量的多少与复方的“君、臣、佐、使”理论和使用剂量相关联，同时分析不同有效成分对应基因及蛋白质表达靶点的相互作用，分析方剂各组成单药之间的密切关系，阐明复方的组成原理，从而在分子水平上阐明中药方剂的作用机理。

然而，系统生物学方法难以描述中药关键药效成分群对具体代谢通路和分子网络进行调控的动态生物学过程，更不能在分子水平上解决中药复方的多成分协同作用机制问题。在中药研究过程中，不能只看到局部而看不清整体，但同样不能仅仅强调整体而忽视局部的细节研究，因此不仅要在中药复方研究中应用系统生物学技术研究整体作用，而且要源于现有先进技术对中药复方研究方法进行创新和提升，即除了从整体上表征复方作用特点外，还需要引入网络生物学方法研究复方的分子网络作用机制，为中药复方的现代化研究提供更合理更完善的整体化方案。

网络生物学的多靶点协同的相互辅佐相互制约的思想与我国传统的中医药“君、臣、佐、使”哲学思想存在异曲同工之处。中药方剂是在病证结合、方证对应、理法方药一致的条件下，通过多组分作用在多靶点，融拮抗、补充、整合、调节等多种功效于一体而起到治疗作用。网络生物学中功能基因的表达决定疾病在不同阶段的表型不同以及某些关键功能蛋白在不同疾病中均起到枢纽作用可以很好地与中医药中的“同病异治”和

“异病同治”的思想内涵相对应。网络生物学方法是在现代药理学水平上对中医药的辩证哲学思想的继承和发展,对于传统中药方剂配伍的现代化研究和中药的国际化具有积极的指导意义。

基于长期的研究实践,在上篇中我们总结了中药方剂的研究思路,建立了全面系统的研究体系。通过吸收借鉴方剂研究的新技术,逐渐形成了以整体观为指导思想的中药方剂研究方法,结合传统中医药理论和现代生物技术,提出了遵循系统论和还原论相结合、宏观与微观研究相结合、体内研究和体外研究相结合的中药方剂研究主要原则,并以方剂化学物质基础研究为前提,以系统生物学与网络生物学作为主要技术支撑,结合现代药理学研究的成果,对中药方剂进行多层次系统研究,全面揭示方剂多成分、多靶点、多通路的整体协同作用。首次提出采用网络生物学进行中药方剂研究的理论与方法,对于中药方剂研究应建立药物作用网络及蛋白作用网络,分析相关蛋白及药物小分子的调控网络,从而可以在分子水平上阐明方剂的作用特点,揭示方剂多分子、多靶点的整体协同作用特点和机制。

下篇中,以课题组多年来开展的麝香保心丸现代研究为例,介绍了在已建立的中药方剂现代研究体系指导下的研究成果。麝香保心丸是由宋代《太平惠民和剂局方》中的名方苏合香丸改良而来。1981年,由复旦大学附属华山医院戴瑞鸿教授牵头的研究团队对苏合香丸进行改良,去芜存菁并开发成微粒丸制剂,获得了现代的麝香保心丸制剂,目前麝香保心丸已成为中国被广泛应用于临床的冠心病治疗药物。自2004年以来,在国家自然科学基金重点项目“中药方剂网络药理学关键技术的建立及其应用”;国家自然科学基金国际合作重点项目“基于酵母体系的中药方剂系统生物学研究的关键技术建立”;国家自然科学基金面上项目“基于代谢组学的PK-PD研究阐释麝香保心丸的体内药效物质及其作用机制”;国家科技部“十一五”国家科技支撑计划项目“中药作用机理和中药复方评价方法——复方整合化学组学的整体系统生物学研究”;国家重大新药创制专项“‘麝香保心丸’现代科学研究与技术创新”;上海市科委中药现代化专项“麝香保心丸物质基础和作用机理研究”;上海市科委项目“中药大品种麝香保心丸的二次开发研究”等多个国家和上海市科研项目的资助下,对麝香保心丸开展了持续、深入、系统的研究,全面阐释了产品的科学内涵,提升了产品的科技含量。在“科研+营销”的双重策略下,麝香保心丸的销售额从2001年销售6 000万元提高到2015年的11亿元。同时,麝香保心丸被列入国家基本药物目录,受国家秘密技术保护,荣获上海市科技进步奖一等奖、中国中西医结合学会科学技术奖等众多荣誉。

对麝香保心丸的药效物质基础研究为进一步开展作用机制及质量标准研究奠定基础。在对麝香保心丸中化学成分进行定性分析鉴定的同时,采用血清药物化学的手段确认了22个原型入血成分和8个代谢产物为麝香保心丸的药效物质。在明确了药效物质的基础上,对麝香保心丸的指纹图谱及多成分定量分析方法进行了研究,建立了全面的质量控制体系,保证了产品的稳定性及临床用药的安全性。代谢组学研究证实麝香保心丸主要通过改善心肌梗死引起的能量代谢异常、氧化损伤、氨基酸代谢紊乱和炎症等途径对心肌梗死大鼠起到治疗作用,且其治疗效果优于西药组合药物

Polypill 及单个化合物,体现了中药复方多成分、多靶点、多途径的协同作用机制。采用网络药理学方法研究了麝香保心丸治疗心血管疾病的作用机理,通过搜索、阅读大量文献,总结并整理了与冠心病相关的信号通路、药物靶点和西药的药物干预手段,利用生物信息学和网络建模方法,识别麝香保心丸各成分协同作用所调控的心血管疾病相关的信号通路,发现麝香保心丸中药效物质对冠心病的治疗作用并不是全部直接作用于疾病的直接致病基因,而是通过网络的形式来对基因进行调控从而达到治疗的目的。对麝香保心丸中主要药效物质的体内、外药代动力学特征进行了研究,对药效成分的体内过程的了解可进一步保证药物的有效性、安全性及可控性,是临床合理用药的重要保证。

2015 年 1 月, *Science* 杂志中医药专刊也刊发了麝香保心丸在系统生物学理念指导下的最新研究成果,以麝香保心丸为代表的中药方剂研究正受到世界的广泛关注。

目 录

上 篇 中药方剂现代研究的思路与方法

第一章 中药方剂现代研究体系的建立	3
第一节 中药方剂的研究现状	3
第二节 中药方剂现代研究应遵循的原则	4
一、系统论和还原论相结合	4
二、宏观研究与微观研究相结合	5
三、体外分析和体内分析相结合	6
第三节 构建中药方剂现代研究体系	7
一、化学物质基础研究	7
二、现代药理研究	8
三、系统生物学研究	9
四、网络生物学及中药网络药理学	12
参考文献	15
第二章 中药方剂药效物质基础研究的理论、思路与方法	18
第一节 中药方剂药效物质基础研究的发展概况	18
第二节 中药方剂药效物质基础研究的新方法	19
一、中药组合化学技术	19
二、血清药理学和血清药物化学	20
三、谱效关系分析	20
四、多靶点的高通量筛选	21
五、分子生物色谱技术	21
六、代谢研究法	22
七、系统生物学方法	22
参考文献	23
第三章 系统生物学在中药方剂研究中的应用	27
第一节 系统生物学中的组学技术介绍	27
一、基因组学	28
二、转录组学	31
三、蛋白质组学	31
四、代谢组学	34
五、其他组学	36

第二节 在中药方剂研究中系统生物学的应用	39
一、中药作用机制研究	40
二、中医证候研究	43
三、中药配伍的研究	46
四、中药方剂药代动力学研究	48
五、中药新药研发	50
第三节 基于酵母功能基因组的中药方剂研究	52
参考文献	54
第四章 网络药理学在中药方剂研究中的应用	60
第一节 中药活性成分信息的获取	60
第二节 药物作用靶标的识别	60
一、计算预测	61
二、数据库查询	61
第三节 疾病相关基因的识别及网络构建	62
一、疾病相关基因信息获取	62
二、疾病网络构建	63
第四节 中药调控的信号通路和网络的确立及对疾病网络的影响	64
一、药靶蛋白富集的信号通路识别	64
二、药物所影响的子网络的构建及治疗效应的评价	65
参考文献	66
第五章 肠道菌群在中药方剂研究中的应用	69
第一节 肠道菌群的分类	69
第二节 肠道菌群失调与疾病的关系	70
第三节 肠道菌群对中药有效成分代谢的影响	71
一、肠道菌群代谢中药有效成分, 增强吸收, 提高药效	71
二、肠道菌群对中药成分的减毒或增毒作用	72
三、证实方剂配伍的合理性	73
第四节 中药调节肠道菌群	74
一、调节肠道内菌群组成	74
二、保护肠道黏膜屏障功能, 防止肠菌移位	75
参考文献	77
第六章 联通图谱的建立及其在中药方剂研究中的应用	81
第一节 联通图谱的建立	82
第二节 联通图谱在中药研究中的应用	83
第三节 联通图谱在其他研究领域中的应用	84
一、老药新用	84
二、新药开发	85

三、药物作用机制推测	85
参考文献	87

下 篇 麝香保心丸研究实例

第七章 麝香保心丸化学物质基础分析	93
第一节 麝香保心丸中非挥发性成分分析	93
一、实验方法	95
二、实验结果	103
三、讨论	106
第二节 麝香保心丸中挥发性成分分析	106
一、实验方法	106
二、实验结果	107
三、讨论	111
参考文献	112
第八章 麝香保心丸血清药物化学分析	113
第一节 基于 HPLC-DAD-MS/MS 的麝香保心丸入血成分分析	113
一、实验方法	113
二、实验结果	115
三、讨论	125
第二节 基于 GC-MS 的麝香保心丸入血成分研究	126
一、实验方法	126
二、实验结果	128
三、讨论	132
参考文献	132
第九章 麝香保心丸质量标准	134
第一节 现代方剂质量标准控制趋势	134
第二节 药材与饮片质量标准	135
一、人工牛黄质量标准	135
二、蟾酥质量标准研究	139
第三节 麝香保心丸质量标准研究	144
一、麝香保心丸非挥发性成分质量标准研究	145
二、麝香保心丸挥发性成分质量标准研究	148
参考文献	150
第十章 麝香保心丸的药代动力学特征	152
第一节 麝香保心丸主要活性成分的体外代谢特征	152
一、实验方法	153

二、实验结果	155
三、讨论	157
第二节 麝香保心丸主要活性成分的体外透膜吸收能力	157
一、实验方法	158
二、实验结果	160
三、结论	163
第三节 麝香保心丸中冰片对人参皂苷体内药代动力学的影响	163
一、实验方法	164
二、实验结果	165
三、讨论	168
第四节 麝香保心丸中人参皂苷类成分的药代动力学研究	169
一、实验方法	170
二、实验结果	172
三、讨论	177
第五节 蟾蜍甙二烯类成分在大鼠体内的药代动力学研究	178
一、实验方法	179
二、实验结果	181
三、结论	182
第六节 蟾蜍甙二烯类成分在小鼠体内的药代动力学与组织分布研究	183
一、实验方法	183
二、实验结果	185
三、结论	189
第七节 麝香保心丸挥发性成分的药代动力学研究	190
一、实验方法	190
二、实验结果	193
三、讨论	195
参考文献	195

第十一章 代谢组学技术在麝香保心丸及其组分配伍作用机制研究中的应用

第一节 麝香保心丸及其组分配伍对 AMI 大鼠的预保护作用及其机制研究	199
一、实验方法	199
二、实验结果	201
三、总结	214
第二节 麝香保心丸及组分配伍对 AMI 大鼠的治疗作用及其作用机制研究	214
一、实验方法	214
二、实验结果	216
三、总结	235
参考文献	236

第十二章 麝香保心丸网络药理学研究	240
第一节 冠状动脉心脏疾病相关信号通路和药物靶点	240
一、与冠心病相关的细胞、通路和蛋白质	240
二、总结	250
第二节 基于蛋白质相互作用网络和信号通路研究麝香保心丸治疗心血管疾病的机制	250
一、数据收集	250
二、基因芯片实验	254
三、基于 RWR 的中药作用效果评价方法	254
四、SBP 治疗 CVD 作用效果评价	257
五、结论	259
参考文献	260
第十三章 麝香保心丸促进治疗性血管新生的作用	266
第一节 麝香保心丸中促血管新生活性成分的筛选	267
一、实验方法	267
二、实验结果	268
三、讨论	269
第二节 肉桂醛体外促进血管新生作用的研究	269
一、实验方法	269
二、实验结果	272
三、讨论	278
第三节 肉桂醛体内促进血管新生作用的研究	279
一、实验方法	280
二、实验结果	282
三、讨论	287
参考文献	288