

谱效关系在中药抗炎药效物质基础研究中的应用进展

张京华, 夏玉凤*

中国药科大学中药学院生药学系, 江苏 南京

收稿日期: 2022年2月3日; 录用日期: 2022年2月28日; 发布日期: 2022年3月7日

摘要

中药谱效关系是中药药效物质基础研究的新思路, 主要研究方法为采用合适的分析手段构建中药指纹图谱, 并对指纹图谱中的成分进行分析, 同时建立合适的药效评价模型, 获取药效学数据, 然后采用一定的数据处理技术使“谱”与“效”相关联来阐释所含化学成分与药效之间的相互关系, 从而阐明中药中的药效物质基础。炎症是许多疾病的发病基础, 中药因具有良好的抗炎作用而广受关注, 但由于中药成分的复杂性, 其抗炎作用的药效物质基础一直是现代中药研究中的难点。本文综述近年来从谱效关系的角度探索中药抗炎活性成分的成果, 以期对中药抗炎药效物质基础的研究思路提供参考。

关键词

谱效关系, 指纹图谱, 抗炎, 药效物质基础

Application Progress of Spectrum-Effect Relationship in the Material Basis Research of Anti-Inflammatory Effect of Traditional Chinese Medicine

Jinghua Zhang, Yufeng Xia*

Department of Pharmacognosy, School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Feb. 3rd, 2022; accepted: Feb. 28th, 2022; published: Mar. 7th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Spectrum-effect relationship of traditional Chinese medicine (TCM) is a new idea of research on the basis of pharmacodynamics of Chinese herbal. The main research methods are as follows: firstly, the fingerprint of TCM was constructed by appropriate analysis methods, the components were analyzed subsequently. Meanwhile, a suitable pharmacodynamic evaluation model was established to obtain the pharmacodynamic data. The suitable data processing technology was used to correlate "spectrum" and "effect", and the relationship between the chemical components contained and the efficacy was further explained, so as to clarify the material basis of efficacy in TCM. Inflammation is the basis for the pathogenesis of many diseases. TCM has attracted widely attention because of its good anti-inflammatory effect. However, due to the complexity of Chinese herbal ingredients, the pharmacodynamic material basis of its anti-inflammatory effect has always been a difficulty in modern herbal research. This paper reviews the recent achievements in exploring the anti-inflammatory active ingredients of TCM from the perspective of spectrum-effect relationship, which provides a reference for the research ideas on the material basis of anti-inflammatory.

Keywords

Spectrum-Effect Relationship, Fingerprint, Anti-Inflammatory, Therapeutic Material Basis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症, 是机体对于刺激的一种防御反应, 表现为红、肿、热、痛和功能障碍。通常情况下, 短暂的炎症反应是机体的自动防御反应, 但持续的炎症可能发展为各种疾病, 甚至造成机体严重受损[1]。中药抗炎活性成分及作用机制研究一直是现代中药研究极为活跃的领域。现阶段, 中药抗炎药效物质基础研究多采用系统分离结合药效学实验、药味与药量的加减拆方、血清药物化学、配位化学、分子对接技术、网络药理学、药效组分指纹图谱、生物活性筛选及基因芯片等近现代技术或组合技术。其中药效组分指纹图谱也即中药谱效关系研究是在中药物质基础研究领域中的又一次深入探索和发现[2] [3]。

中药谱效关系是中药药效物质基础研究的新途径, 其目的是通过“谱”与“效”结合来阐释所含化学成分与药效之间的相互关系, 从而阐明中药中的药效物质基础。中药指纹图谱是一种综合的、量化的鉴定手段, 某些中药材或中药制剂的多种化学成分可经过适当处理后, 采用一定的分析手段进行全面诠释, 然而中药指纹图谱所标识的化学成分是否为药效成分以及与药效之间的关联程度尚不明确。近些年, 国内外学者探索性地以数据处理技术为媒介, 搭建谱效关系研究的桥梁, 将指纹图谱中成分和药效学数据进行关联分析, 结合中医药专业知识, 建立有意义的谱-效关系, 进而揭示中药的药效物质基础, 建立中药的药效指纹图谱[4] [5]。基于谱效关系研究抗炎中药药效物质基础, 是中药研究思路的新探索。本文总结近年来以谱效关系手段对中药抗炎药效物质基础的探索成果, 以期对中药抗炎活性成分及作用机制的阐释提供参考。

2. 中药抗炎谱效关系现代研究方法

2.1. 化学指纹图谱的建立

中药化学指纹图谱的建立通常依据先进的分析测定手段来进行。在指纹图谱研究中, 常采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、气相色谱法(gas chromatography, GC)以及各种色谱质谱联用技术如高效液相色谱-串联质谱(high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, HPLC-MS/MS)、高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱(high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry, HPLC-Q-TOF-MS)以及气相色谱-质谱联用(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS)等, 其中气相色谱法和气相色谱质谱联用常用于建立挥发性成分化学指纹图谱, 而高效液相色谱法、高效液相色谱-四级杆飞行时间质谱、高效液相色谱-串联质谱更适用于非挥发性成分化学指纹图谱的构建。随着分析技术的快速发展, 色谱质谱联用手段在化学指纹图谱建立中的占比日趋增加, 它不仅实现了色谱对复杂样品的高分离能力, 而且巧妙结合了质谱的高选择性、高灵敏度及能够提供相对分子质量与结构信息的优点, 可给予每个化学成分峰一个明确的编号, 用于后续峰识别和指认。这同时也体现了化学指纹图谱特征性强、信息量大的优点。

2.2. 药效评价体系的建立

药效学评价是谱效关系研究的另一重要组成部分, 基于科学合理的药效模型和适宜的评价指标建立抗炎评价体系是抗炎谱效关系研究不可或缺的衔接环节。抗炎药效评价模型主要分为在体模型和离体模型两种, 在体模型通常以实验动物建立不同的炎症模型, 如大小鼠类风湿性关节炎模型、小鼠溃疡性结肠炎模型和耳肿胀炎症模型等[6] [7] [8] [9]; 离体模型常基于离体动物器官、组织或细胞为研究对象来建立病理研究模型, 如 Chen Y 等人利用 HPLC 技术建立红禾麻的指纹图谱, 基于 2,2-二苯基-1-苦基肼(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (free radical), DPPH)测定和 RAW264.7 炎症细胞模型评估抗氧化和抗炎活性, 继而通过多元统计分析建立共有峰相对峰面积与药效值之间的谱效关系[10]。此外, 适宜的抗炎评价指标也是判断中药抗炎效果的关键, 选择不同的药效学指标, 可能获得不同的分析结果, 通常选择特异性高、代表性好的评价指标, 除表观评分因素外, 尚有关键酶及炎症因子的表达水平、病理组织学检查等[6] [7] [8] [9]。如 Lü 等人在胶原诱导的关节炎小鼠中进行药效学实验, 获得不同批次的类叶牡丹与促炎细胞因子的抗炎作用, 以用于后续谱效关系分析, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 1β (interleukin 1β , IL 1β)、白介素-6 (interleukin 6, IL-6)和白介素-17 (interleukin 17, IL-17) [11]。多指标协同分析、相互佐证可更好地验证中药及复方的抗炎效果, 实验研究应以中药产品的临床适应症为基础, 从全身、器官、细胞和分子生物学的不同层面开展药效学研究, 才能更准确寻找反映临床效果的活性指标。

2.3. 数据分析方法的应用

数据处理方法是将已建立的化学指纹图谱与药效评价结果关联起来的桥梁, 是中药谱效关系研究中的重要环节。在分析谱效关系的过程中, 可使用主成分分析、典型相关分析、回归分析、灰色关联度分析、聚类分析和人工神经网络分析等手段将化学指纹图谱数据与药效学数据衔接关联在一起[12]。然而, 每种分析手段都有自己的特点和适用范围[13]。如主成分分析可分析和简化数据集, 对不同批次的药材进行主成分筛选, 筛选出贡献率较大的成分, 即主成分因子; 典型相关分析是研究 2 组或 2 组以上随机变量之间相关性的统计分析方法, 指纹图谱的每个成分峰和每个药效学指标可以看作 2 组变量, 用相关分析亦可研究色谱峰与药效指标之间的密切程度; 相对于回归分析、相关分析这些需要大量数据作为基础, 计算量大的传统分析方法, 灰色关联分析适合样本量小, 多组的实验, 对传统分析方法的不足有所克服

和弥补, 通过分析各组因素间数据变化过程中的相关性, 可用于判断色谱峰与药效指标之间相关性的 大小。而当聚类分析被应用于谱效关系研究时, 更适用于不同产地的同一类药物, 根据其药效或特定物 质的含量将其进行分类, 通常以 10 个以上不同产地的样品, 将其分为 3~5 类的方式[6]。因此选择适 配的数据处理模型, 谱效分析将会更加科学、严谨。

3. 谱效关系在抗炎药效物质基础研究中的应用

3.1. 单药药效物质基础研究

单味药的谱效关系分析中, 多以不同批次、不同产地或不同提取方式等所得到的中药及其提取物为 研究对象, 采用适宜的分析方法建立指纹图谱, 再通过药效学试验得到一系列药效指标, 并采用数据处 理技术对两者进行谱效关系研究, 进而揭示中药的主要药效物质。Yang Z 等人通过探索 HPLC-Q-TOF-MS 指纹图谱与类风湿性关节炎作用的谱效关系, 筛选出伸筋草抗类风湿性关节炎的有效成分并结合蛋白质 印迹法诠释了伸筋草潜在的作用机制[14]。Xiao RY 等人采用气相色谱质谱法测定各种产地来源的山姜精 油指纹图谱, 并利用醋酸诱导扭体试验和二甲苯诱导的小鼠模型研究其镇痛抗炎生物活性, 利用灰色关 联分析建立谱效关系, 进一步筛选出峰 1 (α -胡椒烯)、峰 3 (β -蒎烯)、峰 9 (樟脑)和峰 16 (α -卡地诺)可能 是镇痛抗炎主要生物活性成分[15]。细叶荆芥抗氧化抗炎药效物质基础同样依据气相色谱-四级杆飞行时 间质谱(gas chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry, GC-Q-TOF-MS)技术结合谱效关系 进行寻找[16], 得出薄荷酮(峰 3)、异薄荷酮(峰 4)、胡薄荷酮(峰 7)、胡椒酮(峰 8)和 β -石竹烯(峰 11)可能 是细叶荆芥抗氧化和抗炎活性的主要成分。刘玉梅结合不同产地 20 批次柴胡的 HPLC 指纹图谱与脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)诱导 RAW264.7 细胞炎症模型筛选出的体外一氧化氮、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 炎 症因子水平, 最后以多元线性回归及灰色关联度分析技术构建抗炎谱效关系, 发现柴胡中可能发挥抗炎 活性的成分有 SSa、SSe、3'-乙酰基-SSa、SSd、SSb2、SSb1 及 F9 [17]。刘雯等人以藤茶的抗炎作用为 目标, 通过制备藤茶不同极性部位并采集其 HPLC 指纹图谱, 然后采用经典抗炎模型考察上述不同极性 部位体内抗炎活性, 并通过灰色关联分析上述极性部位的 HPLC 指纹图谱与抗炎活性之间的关联性, 阐 明了 3 号峰和二氢杨梅素为藤茶发挥抗炎作用的物质基础, 同时也为深入开发利用藤茶资源提供了理论 依据[18]。邹璐课题组亦利用小鼠耳肿胀炎症模型, 检验山银花不同极性部位的体内抗炎活性, 基于灰色 关联度分析及偏最小二乘回归分析, 结合先前所得各部位 HPLC 图谱数据及其抗炎活性数据, 构建了山 银花抗炎谱效关系模型, 成功筛选绿原酸、咖啡酸、异绿原酸 B 和异绿原酸 C 为山银花抗炎活性成分[6]。

3.2. 复方药效物质基础研究

不仅是单味药材, 方剂的药效物质基础筛选, 以不同批次、不同配伍比例、不同提取方法等制备的 复方提取物为研究对象, 也可以利用谱效关系研究进行寻找。林立进行复方中药泻白散抗炎谱效关系研 究, 成功确定其有效成分来源于桑白皮[19]。Xiong X 等人结合化学和生物学评价, 对消金丸的抗炎标志 物进行鉴定, 并通过谱效关系筛选, 进一步验证并确定原儿茶酸、 β -乳香酸和 Levistolide A 为消金丸的抗 炎标志物, 为消金丸的准确质量控制提供科学的理论依据[20]。研究采用灰色关联度分析法对 15 批桃核 承气汤 HPLC 指纹图谱与其抗炎药效作用进行相关性分析, 以关联度作为评价指标, 确定了 4、10 (大 黄酸-8-O- β -D 葡萄糖苷)、16、21 (甘草酸)号峰为桃核承气汤的主要抗炎药效成分[21]。实验利用 LPS 诱导 的小鼠腹腔巨噬细胞 RAW264.7 体外炎症模型, 通过测定细胞上清液中 TNF- α 、IL-6 的含量变化, 评价 疏风解毒胶囊和气滞胃痛颗粒中单味中药的不同配比样品的抗炎效果, 进一步结合各样品质谱指纹图谱 化学信息利用人工神经网络分析得出各色谱峰对抗炎活性的影响程度, 建立谱效关系, 找到潜在的抗炎 药效物质基础[22] [23]。Duan F 等人基于不同极性提取物成分的浓度与其抗炎活性之间的相关性, 运用

多因素谱效关系统计分析方法也筛选出清津化痰汤抗炎成分为橙皮内酯、黄芩苷、黄芩素和汉黄芩苷的成分组合, 并进一步验证其抗炎作用和机制[24]。以上研究表明中药复方抗炎作用是多组分协同作用的结果, 通过谱效关系模型整合“谱”与“效”的关联分析, 能真正把握中药的整体性, 可较为合理的筛选出抗炎作用的主要活性成分。

3.3. 含药血清物质基础研究

中药成分很多, 只有吸收到血液中的成分才能发挥作用, 因此用含药血清代替煎剂或粗提物进行体外或体内实验, 进而研究血清中的成分可能是一种有效的新方法。所谓含药血清体外实验, 是指动物口服中药或复方一定时间后, 采集动物血液, 分离血清用于药理实验。它不仅可以反映入血成分及其代谢物的作用, 而且可以反映药物诱导的内源性成分所起的作用, 同时因为实验条件更接近体内过程, 模拟药物在体内环境中产生的药理作用, 大大提高了实验结果的可信度。Liu X 等人采用 HPLC-Q-TOF-MS 技术建立大鼠口服大黄附子汤后血清指纹图谱, 同时建立细胞抗急性胰腺炎模型, 通过检测血清对胰腺腺泡细胞损伤的保护作用进行评价, 然后使用典型相关分析得出大黄酸、大黄素及其体内代谢产物为潜在抗炎活性成分[25]。Chen 等人对大鼠血浆中的谱效关系及成分进行分析, 通过单一标记方法对多组分进行定量分析, 系统科学地筛选出 *P. sinensis* 中组合质量标志物, 分别为 3,5-二咖啡酰奎宁酸、4,5-二咖啡酰奎宁酸、3,4-二咖啡酰奎宁酸、绿原酸、新绿原酸和隐绿原酸, 提高了该药材建立的成分效果指数 (effect-constituent index, ECI) 的实际应用价值[26]。

3.4. 其他方面的研究

抗炎谱效关系除了以上几种中药方面的应用以外, 还应用于中药炮制机理研究、中药季节性采集、活性成分导向分离及量-效、量-毒关系研究等。如 Yang L 等学者首次同时使用款冬花及其蜜制品建立谱效关系, 灰色关联度和偏小二乘回归分析结果表明 P2、P13 和 P9 是其主要的抗炎活性成分(化学物质结构需进一步确认), 这也为款冬花蜜制机理研究提供新思路[27]。Li JY 等人利用 HPLC 建立了黄连不同生育期的指纹图谱, 应用 Spearman 秩相关、层次聚类分析(hierarchical cluster analysis, HCA)和主成分分析三种化学计量学方法对黄连素、巴马汀、药根碱、黄连素、表小檗碱和天麻黄碱 6 种生物碱的季节变化进行谱效相关抗炎活性评估, 得出采集时间可影响以上 6 种抗炎活性成分的含量及活性, 可用于指导黄连等中药材的季节性采集[28]。张鹭等人基于生物活性导向分离及灰色关联分析进行山楂核干馏液抗炎和抗菌作用物质基础研究, 实验通过大孔吸附树脂柱色谱对干馏液进行分离, 基于 GC-MS 技术对山楂核干馏液进行分析, 以脂多糖诱导的小鼠单核巨噬细胞 RAW264.7 生成一氧化氮模型评价山楂核干馏液的抗炎作用, 明确山楂核干馏液中 2,6-二甲氧基-4-甲基苯酚、1,2,5-三甲氧基-3-甲基苯、2,6-二甲氧基苯酚和乙酰丁香酮 4 个成分的抗炎作用最大[29]。谱效关系模型亦可用于雷公藤水提物对小鼠急性炎症的量-效、量-毒关系研究, 此方法可以确定药物精准治疗窗, 合理指导临床用药[30]。

4. 总结与展望

随着各项分析检测手段和数据处理技术的不断更新完善, 中药谱效关系研究将有更广阔的发展前景。基于谱效关系可多方面地分析中药抗炎研究成果, 包括单味中药和中药复方抗炎药效物质基础研究、含药血清物质基础研究、中药炮制机理研究、抗炎药效作用预测研究、复方各组分间配伍机制研究和工艺优化研究等。综上, 现阶段基于抗炎活性成分建立的谱效关系研究已经取得了一定进展, 但还有一些不足之处, 每个抗炎活性成分及成分之间的相互作用尚未阐述清楚, 药效评价指标尚未形成完善的体系, 即未能形成更精准的谱效关系研究模式。以上问题的存在也要求谱效关系研究应基于更先进的现代分析

技术、选择更有针对性的药效学指标以及更合理的数据分析方法,才能真正达到中药指纹图谱与其药效的完美结合。

参考文献

- [1] Xu, J., Yi, M., Ding, L. and He, S. (2019) A Review of Anti-Inflammatory Compounds from Marine Fungi, 2000-2018. *Marine Drugs*, **17**, 636. <https://doi.org/10.3390/md17110636>
- [2] 王迪, 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.
- [3] 朱岩, 戚进, 余伯阳. “谱效整合指纹图谱技术”在中药物物质基础方面的研究进展及思考[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2019, 21(8): 1702-1708.
- [4] Xu, G.L., Xie, M., Yang, X.Y., Song, Y., Yan, C., Yang, Y., Zhang, X., Liu, Z.Z., Tian, Y.X., Wang, Y., Jiang, R., Liu, W.R., Wang, X.H. and She, G.M. (2014) Spectrum-Effect Relationships as a Systematic Approach to Traditional Chinese Medicine Research: Current Status and Future Perspectives. *Molecules*, **19**, 17897-17925. <https://doi.org/10.3390/molecules191117897>
- [5] 秦昆明, 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, 38(1): 26-31.
- [6] 邹璐. 山银花抗炎抗菌谱效关系研究[D]: [硕士学位论文]. 贵阳: 贵州大学, 2019.
- [7] Jiang, Z., Zhao, C., Gong, X., Sun, X., Li, H., Zhao, Y. and Zhou, X. (2018) Quantification and Efficient Discovery of Quality Control Markers for *Emilia prenanthoidea* DC. by Fingerprint-Efficacy Relationship Modelling. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **156**, 36-44. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.04.020>
- [8] Hou, A., Yang, L., Zhang, J., Wang, S., Man, W., Guo, X., Yang, B., Kuang, H., Li, B., Wang, Q. and Jiang, H. (2020) A Strategy for Qualitative and Quantitative Profiling of *Angelicae Pubescentis Radix* and Detection of Its Analgesic and Anti-Inflammatory Components by Spectrum-Effect Relationship and Multivariate Statistical Analysis. *Biomedical Chromatography*, **34**, e4910. <https://doi.org/10.1002/bmc.4910>
- [9] Wang, L.J., Jiang, Z.M., Xiao, P.T., Sun, J.B., Bi, Z.M. and Liu, E.H. (2019) Identification of Anti-Inflammatory Components in *Sinomenii Caulis* Based on Spectrum-Effect Relationship and Chemometric Methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **167**, 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.01.047>
- [10] Chen, Y., Zou, S., Xu, W., Sun, Q. and Yun, L. (2020) Spectrum-Effect Relationship of Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of *Laportea bulbifera* Based on Multivariate Statistical Analysis. *Biomedical Chromatography*, **34**, e4734. <https://doi.org/10.1002/bmc.4734>
- [11] Lü, S., Dong, S., Xu, D., Duan, J., Li, G., Guo, Y., Kuang, H. and Wang, Q. (2017) Spectrum-Effect Relationships between Fingerprints of *Caulophyllum robustum Maxim* and Inhabited Pro-Inflammation Cytokine Effects. *Molecules*, **22**, 1826. <https://doi.org/10.3390/molecules22111826>
- [12] 郝鹏升, 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.
- [13] 张小艺, 等. 中药谱效关系的研究方法及应用进展[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(20): 4405-4411.
- [14] Yang, Z., Yin, Q., Ma, J., Yang, C., Sheng, Y., Song, L., Pang, T., Zhuang, P., Guo, H. and Zhang, Y. (2020) Screen the Effective Components of *Lycopodium herba* on Rheumatoid Arthritis with the Aid of Spectrum-Effect Relationship and Uncover Its Potential Mechanism. *Inflammation*, **43**, 2087-2097. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01276-z>
- [15] Xiao, R.Y., Wu, L.J., Hong, X.X., Tao, L., Luo, P. and Shen, X.C. (2018) Screening of Analgesic and Anti-Inflammatory Active Component in *Fructus Alpiniae zerumbet* Based on Spectrum-Effect Relationship and GC-MS. *Biomedical Chromatography*, **32**, e4112. <https://doi.org/10.1002/bmc.4112>
- [16] Bai, X., Liu, L., Zhang, J., Chen, L., Wu, T., Aisa, H.A. and Maiwulanjiang, M. (2021) Spectrum-Effect Relationship between GC-QTOF-MS Fingerprint and Antioxidant, Anti-Inflammatory Activities of *Schizonepeta tenuifolia* Essential Oil. *Biomedical Chromatography*, **35**, e5106. <https://doi.org/10.1002/bmc.5106>
- [17] 刘玉梅. 柴胡抗炎谱效关系及质量评价研究[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [18] 刘雯, 等. 基于灰色关联分析的藤茶不同极性部位在小白鼠体内抗炎作用的谱-效关系研究[J]. 中国药房, 2020, 31(19): 2382-2386.
- [19] 林立. 泻白散 HPLC 谱效关系的研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [20] Xiong, X., He, Y.N., Feng, B., Pan, Y., Zhang, H.Z., Ke, X.M., Zhang, Y., Yang, M., Han, L. and Zhang, D.K. (2018) Screening for the Anti-Inflammation Quality Markers of Xiaojin Pills Based on HPLC-MS/MS Method, COX-2 Inhibition Test and Protein Interaction Network. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 7454.

<https://doi.org/10.1038/s41598-018-25582-7>

- [21] 陈淮臣, 等. 经典名方桃核承气汤抗炎作用的谱效关系研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(1): 1-5.
- [22] 韩彦琪, 等. 基于神经网络分析的疏风解毒胶囊抗炎作用谱效关系研究[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3526-3533.
- [23] 许雯雯, 等. 神经网络结合灰色关联度法对气滞胃痛颗粒复方药材抗炎活性谱效关系研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(11): 1806-1811.
- [24] Duan, F., Li, Y., Zhao, M., Hu, T., Pan, X., Feng, Y., Ma, F., Qiu, S. and Zheng, Y. (2021) Screening of Anti-Inflammatory Components of Qin Jin Hua Tan Tang by a Multivariate Statistical Analysis Approach for Spectrum-Effect Relationships. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, **2021**, Article ID: 6348979. <https://doi.org/10.1155/2021/6348979>
- [25] Liu, X., Wang, X.L., Wu, L., Li, H., Qin, K.M., Cai, H., Pei, K., Liu, T. and Cai, B.C. (2014) Investigation on the Spectrum-Effect Relationships of Da-Huang-Fu-Zi-Tang in Rats by UHPLC-ESI-Q-TOF-MS Method. *Journal of Ethnopharmacology*, **154**, 606-612. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.027>
- [26] Chen, Z., Wang, M., Yang, Y., Cui, X., Hu, J., Li, Y. and Zhao, F. (2020) Promotion of a Quality Standard for Poranasinensis Hemsl. Based on the Efficacy-Oriented Effect-Constituent Index. *Biomedical Chromatography*, **34**, e4726. <https://doi.org/10.1002/bmc.4726>
- [27] Yang, L., Jiang, H., Wang, S., Hou, A., Man, W., Zhang, J., Guo, X., Yang, B., Kuang, H. and Wang, Q. (2020) Discovering the Major Antitussive, Expectorant, and Anti-Inflammatory Bioactive Constituents in *Tussilago farfara* L. Based on the Spectrum-Effect Relationship Combined with Chemometrics. *Molecules*, **25**, 620. <https://doi.org/10.3390/molecules25030620>
- [28] Li, J.Y., Wang, X.B., Luo, J.G. and Kong, L.Y. (2015) Seasonal Variation of Alkaloid Contents and Anti-Inflammatory Activity of Rhizoma Coptidis Based on Fingerprints Combined with Chemometrics Methods. *Journal of Chromatographic Science*, **53**, 1131-1139. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmu175>
- [29] 张鹭, 等. 基于生物活性导向分离及灰色关联分析的山楂核干馏液抗炎和抗菌作用物质基础研究[J/OL]. 中国现代中药, 2021(6): 1-12.
- [30] 任可, 章任宁. 雷公藤水提取物抗炎作用的量效关系及毒性研究[J]. 中国基层医药, 2018, 25(24): 3240-3242.