

中药复方配伍机制的现代研究

畅婉琳¹, 黄慧梅¹, 韩琳², 李敏¹, 姜鹏², 柳润辉^{1,2} (1. 福建中医药大学药学院, 福州 350108; 2. 第二军医大学药学院天然药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] 中药复方是中医临床用药的主要形式, 其配伍机制的研究是中药现代化研究的重要组成部分。中药复方配伍机制的研究主要从药理、化学等方面, 探讨复方的配伍、物质基础的变化与药理效应及药代动力学间的联系。本文就中药复方配伍机制研究的基本特点、现代研究思路与方法等方面进行综述。

[关键词] 中药复方; 配伍机制

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)06-0405-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.06.002

Modern research on compatibility mechanism of Chinese medicinal formula

CHANG Wan-lin¹, HUANG Hui-mei¹, HAN Lin², LI Min¹, JIANG Peng², LIU Run-hui^{1,2} (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China; 2. School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Chinese medicinal formula was the main form of Chinese clinical medicine. The compatibility mechanism was an important part of the modernization of Traditional Chinese Medicine. The study of Chinese medicine compound compatibility mechanism explored the relationship between the formula compatibility, the changes of material basis and pharmacological effects and pharmacokinetics from pharmacology and chemistry aspects. The basic characteristics of compatibility mechanism of Chinese medicinal formula, modern research ideas and methods were reviewed in this paper.

[Key words] Chinese medicinal formula; compatibility mechanism

中药复方是中医临床用药的主要形式, 它是指在辨证审因决定治法以后, 选择合适的药物酌定用量, 按照组成原则妥善配伍而成的一组药物^[1]。经过数千年的应用, 已证明其组方的合理性和疗效的确切性, 但科学发展到今天, 已无法仅靠四气五味、阴阳五行这些传统理论来解释中医中药, 中药要想得到世界的认可, 就必须用现代化手段来阐明其科学内涵。

前人将药与药之间的配伍关系称为药物“七情”, 《神农本草经》称“七情”为“有单行者, 有相须者, 有相使者, 有相畏者, 有相恶者, 有相反者, 有相杀者”, 除了“单行者”, 后六种即为我们现在所说的药物相互作用^[2]。传统中药理论并非忽略现代所谓药物的相互作用, 只是传统理论侧重于经验, 缺乏现代科学理论的诠释。因此, 如何用现代科学技术揭示中药复方配伍的机制, 是中药复方现代化建设的重中之重, 也是使中药复方为国际场所接受, 将我国传统中药发扬光大的关键。

1 基本特点

张伯礼院士曾指出, 方剂配伍规律研究要高于传统中医药研究, 有别于国外天然药和植物药研究。即一方面要用现代化的手段来研究中药, 另一方面由于中药的药效是通过完整性表达的, 因此又不能完全按照单体药物的手段来开发中药。

1.1 整体观思想 中药研究往往按西药的研究模式, 无法顾及到整体, 导致一个中药复方只能用某个或某几个简单的指标模型来表征, 难以体现中药整体性的特点。中药复方通过多味药物配合应用取得了化学药和单味药都无法取得的效果, 复方在体内的直接作用物质不是单味药体内吸收成分的简单加和, 而是由于配伍的原因, 有选择地定向吸收对治疗有用的成分^[3]。揭示方剂配伍规律, 就是要寻找其中的内在联系。

1.2 成分复杂, 有效成分不确定 中药成分复杂, 尤其是中药复方, 是多种有效成分的综合。中药复方在药物配伍和剂量配伍方面均会发生变化, 复方中各单味药所含的化学成分, 有的保持原有状态, 有的因相互影响而产生量或质的变化。复方进入人体

[作者简介] 畅婉琳 (1988-), 女, 硕士研究生. E-mail: changwanlin-happy@126.com.

[通讯作者] 柳润辉. Tel: (021)81871245, E-mail: lylinrh@126.com.

内后,又会因新的配伍和代谢产生协同或拮抗生成新的成分。同时,单味药本身就含有多种化学成分,每味中药就相当于一个复方,不同化学的成分可以具有不同的生物活性,每个成分又可能具有多方面的药理活性。所以中药配伍组成的复方就更为复杂^[3]。中药有效成分难以确定,有些作用机制尚不清楚,一些有效成分含量很少且结构相似,给分析和测定带来困难,加之中药来源不同,组成和含量均难保证一致,使得实验结果不易重复。因此,在选择中药复方研究时首先要选择疗效明确、有效成分的结构和活性基本清楚的中药复方^[4]。

1.3 体内相互影响因素多 中药复方不同成分间存在相互影响,进入体内后又有可能因为机体的吸收、代谢等作用或者其他药物与机体的作用产生新的成分,还受到生理、病理、种族、遗传、环境、时辰以及个体差异等多种因素影响^[2],各个成分间药效、化学成分和药代动力学的变化极其复杂。因此,要有合适的动物和细胞模型并用现代分子生物学研究方法和实验手段来探究其机制^[4]。

2 思路与方法

以复方的整体物质基础研究为核心,结合方剂配伍理论与现代药理^[5],从整体动物-组织器官-细胞亚细胞-分子基因 4 个药理水平,药材-有效部位-有效成分 3 个化学层次探讨配伍、物质基础的变化与药理效应及药代动力学间的联系,是中药复方配伍机制研究的基本思路。

2.1 以高通量筛选和虚拟筛选为基础的反向药理学研究 弄清中药究竟含有哪些成分只是全面揭示中药药效成分的一个前提,在此基础上用高通量或虚拟筛选方法进行多靶点的活性评估,再在体外和体内进行药理试验,能快速阐明中药药效物质基础和配伍机制^[6]。

高通量药物筛选技术是 20 世纪 80 年代出现的药物筛选方式,可以实现微量、快速和大规模的药物筛选,加速了药物发现的过程^[7]。随后,又出现了超高通量药物筛选的概念。高通量药物筛选是以单一的筛选模型筛选大量的样品从中发现针对某一靶点的化合物,而超高通量药物筛选,一次筛选可以使每种化合物对数以千或万计的靶点进行筛选,以近年发展起来的生物芯片技术为基础^[8],真正实现了一药多筛。虚拟筛选则只需知道化合物的确切结构就可以进行操作,也无需预先准备化合物样品^[9]。在利用高通量筛选或虚拟筛选出具有最强的理论活性成分后,再通过反向药理学实验方法^[10],进行体内、体外试验研究,这样就按照虚拟筛选-体外筛选-

体内筛选的研究途径^[9],全面快速地揭示代表相应功效的化学成分群,寻找最佳配伍组合,揭示复方配伍机制,达到认识复方作用机制的目的。此方法避免了在不清楚作用靶点情况下进行的大量药理筛选试验。尽管中药化学成分进入人体后会发生各种变化,各个成分间在体内也是通过多靶点发挥药效,很多成分也可能是通过体内多种代谢产物而产生药效的,但是,以上思路至少能为评价中药所含化学成分本身是否为药效成分建立快捷途径^[6]。

杨奎等^[11]于 1998 年提出的中药复方组合化学研究方法,以中药复方为天然组合化学库,建立能反映复方主治病证的药理学评价指标,通过多靶点组合筛选,找出其药理活性最强的配伍组合,确定为复方的有效部分。何敏等^[12]对中药传统功效、有效成分及现代药理学研究等资料进行整合,建立起一套中草药化学资料的辨识和分析规范,并据此开发中草药化学数据库,可提供中草药所含成分化学结构、理化性质、药理活性以及文献来源等信息,是研究中药复方的有力工具。“本草物质组计划”^[13]也是发展快速、高通量、尽可能多地表征中药所含化学成分的方法。杜冠华等^[8]开发了功能较齐全的计算机样品信息库,建立了完整的细胞亚细胞水平高通量药物筛选技术体系。

王月华等^[14]建立了脑缺血发病机制的体外筛选模型,采用高通量药物筛选技术对中药复方小续命汤 240 个连续组分的抗氧化、抗过氧化氢损伤、抗谷氨酸损伤活性以及对神经细胞内钙离子的影响进行多靶点筛选。结果发现,连续组分 L1 ~ L40 和 A100 ~ A120 的综合作用效果较好,将两部分重新组合作为小续命汤抗脑缺血损伤的有效成分组,通过化学和药理活性分析相结合的方法,制备了小续命汤抗脑缺血有效成分组,最后在脑卒中动物模型上进一步评价有效成分组的药效。

张丹参等^[15]选择具有药理活性的丹参有效成分 11 种,通过均匀设计,进行各种成分以及不同浓度之间相互作用的组合,以 DPPH 氧化法评价各种有效成分组合对药效的影响,经过多次筛选,初步得到了丹参最佳水溶性配伍、水溶性 + 脂溶性配伍及优化组合配伍的组合样品,从而建立了一种多因素、多水平的均匀设计-高通量筛选(UD-HTS)中药研究新模式。

于卫江等^[16]取大鼠空白肝微粒体,分别加入 17 种中药,HPLC 法测定大鼠肝微粒体中 CYP2D6 的探针药物右美沙芬(DM)的代谢率,通过代谢率降低的现象初步筛选出槲皮素、黄芩苷、厚朴提取物、清开灵注射液、盐酸川芎嗪注射液这 5 种中药可抑制肝微粒体 CYP2D6 酶活性。从而提供了对

CYP2D6 活性有抑制作用的高通量筛选技术平台。

2.2 药理研究与化学研究相结合 现代中药化学和药理作用的研究结果为揭示中药复方的药效物质基础和配伍机制提供了科学依据。中药复方研究离开药理学指导,就失去了整体性和配伍的整合原则;而没有化学成分研究,中药药理学研究也只能是知其然不知其所以然的低水平研究。药理和化学实验相结合,通过整体动物实验和复方各个配伍的组合实验综合研究,就能在确定各部分是否具有药效活性后,再进一步确定各部分之间的协同、拮抗等配伍关系^[17]。罗国安等^[18,19]在系统生物学基础上提出了适于中药复方的化学物质组学研究体系,将中药复方转化为一个整体的化学物质组,并对清开灵的整体化学物质组和有效化学物质组两个层次进行研究,结合多参数药理指标构成相关的活性信息矩阵,对清开灵的有效组分进行了筛选和配伍优化。

戊己丸配伍研究中,不同配伍方对豚鼠离体结肠运动影响的药理研究显示,不同配比方有不同的药效特点和优势。以非那西丁为 CYP1A2 酶活性研究探针药,HPLC 测定大鼠体内非那西丁及代谢产物——对乙酰氨基酚的血药浓度变化,间接反映 CYP1A2 酶活性的大小,以正交法设计 3 因素 3 水平交互的 9 个实验点,从药动学角度探讨 9 种戊己丸配方对 CYP1A2 酶活性的影响,结果显示,戊己丸各因素水平变化对 CYP1A2 酶活性造成影响各不相同,可以根据用药时所偏重的药效,相应调整各个药物的配比含量^[20]。

孙健等^[21]将黄连解毒汤样品及其含药血清进行 HPLC 梯度洗脱对比,初步确定了 10 个来源于复方的原型成分以及几个代谢产物,但并未在血清中检测到一些原方剂中的主要成分。并结合黄连解毒汤及其含药血清的体外抗肿瘤作用实验,说明黄连解毒汤在体内发挥抗肿瘤作用的物质基础,并不只是原方剂的主要成分,也可能是代谢产物或配伍后产生的成分。

韩笑^[22]制备双参通冠方(SSTG 方)及其药物血清,通过反应体系中药物血清浓度(体积比)研究,血清药理学研究(时效、量效关系),确定最佳药物血清制备方案;SSGT 药物血清中可检出人参、丹参、延胡索三药的指征成分人参皂苷 R_{g1}、丹酚酸 B、延胡索乙素,三者血药浓度达峰时间在 60~120 min,再结合血清药理学结果,证明人参皂苷 R_{g1}、丹酚酸 B、延胡索乙素是 SSTG 及其药物血清抗心肌缺氧复氧损伤药理活性物质的指征成分,从而可以进一步揭示方剂各成分发挥药效的配伍机制。

2.3 整体物质基础-药代动力学-药效动力学研究

相结合 中药复方配伍后整体物质基础会发生变化,相应的药理效应也会有很大变化,进入体内后,药动学参数和药效(即药时曲线和时效曲线)都会有很大改变。因此,一方面要注重物质基础即质的改变,还要注重药动学及量的变化。仅以一种或几种化学成分为指标测得的参数不能反应中药整体的体内过程及药效,将药动学参数与反应整体药效的物质基础指标相结合,才能体现中药的整体性。在基本清楚了中药的整体物质基础后,选用药代动力学-药效动力学(PK/PD)结合模型在体外细胞模型和体内模型研究中中药药物效应、体内代谢过程及二者联系^[23]。

赵玉男等^[24]将自制 YL2000 的效应动力学与黄芩苷、小檗碱这两个化学成分的药动学结合起来分析,结果发现解热作用的时效曲线和黄芩苷在发热大鼠体内的时量曲线之间呈负相关,与小檗碱无关。因此黄芩苷可以作为解热作用的指标成分,从而以黄芩苷的药动学来表示 YL2000 作为解热药时的整体药动学。

冯年平等^[25]利用 LC/DAD、LC/MSN 等现代测试手段,研究了复方双黄连主要药效成分黄芩苷在大鼠体内的药动学特征,对双黄连复方及其方药的不同组方(金银花+黄芩,黄芩+连翘,黄芩单味,黄芩苷)进行了比较全面的体内代谢研究,结果显示:中药复方配伍变化不仅影响了药物有效成分的代谢途径,而且对其药动学特征有显著影响。

任平等^[26]采用药效学与药动学同时测定方法,对 20 例功能性消化不良肝郁脾虚证患者和 21 名健康自愿者口服自拟加味逍遥散,用胃肠分析仪和高效液相色谱同步观察药物作用前后肝郁脾虚证患者症状总积分、胃电图和阿魏酸(FA)体内药动学特征的变化。结果表明:自拟加味逍遥散改善肝郁脾虚型患者症状的同时,对 FA 的药动学参数也有明显影响,从而表明加味逍遥散证与药效/药动学可能存在一定关系。

单玉^[27]在研究苦参、黄芪药对配伍对病毒性心肌炎的作用机制时,通过比较苦参、黄芪及苦参、黄芪药对提取物体外抗 CVB₃ 病毒及体外对感染 CVB₃ 病毒 SD 大鼠心肌细胞的保护作用,说明苦参、黄芪药对提取物对 CVB₃ 感染的心肌细胞的保护及抗病毒作用优于单味药苦参、黄芪。通过苦参与黄芪药对提取物以及苦参单味药提取物中的氧化苦参碱、氧化槐果碱在大鼠血浆中的药代动力学研究,比较药对提取物和苦参药材提取物处理结果显示,黄芪、苦参药对配伍后达峰时间有所延后,且药对中的氧化槐果碱比较容易被大鼠吸收。

目前的研究多以一种或几种指标变化来反应中药复方的整体药动学规律和整体药效作用,这具有很大的片面性,PK/PD 模型的关键在于寻找能反应整体复方的有效指标,建立复方的多成分整合药动/药效学方法。

2.4 代谢组学技术的应用 中药复方的配伍变化会直接导致体内代谢途径和代谢产物的变化。将原型成分的代谢动力学研究与代谢产物的研究结合起来,可以阐明复方配伍机制。代谢组学通过研究中药复方及中药不同组合的配方给药后,采用现代检测技术,通过比较不同配比的给药后,终端内源性代谢物和外源性代谢物指纹谱,分析其群组指标,研究不同配伍变化与代谢变化的相互关系,从而能较为全面地揭示中药复方的作用机制^[25-28]。王喜军^[29]在代谢组学的基础上首次提出“方剂药物代谢组学”概念,即从方剂体内多成分分析入手,结合代谢轮廓与成分的关系分析,揭示方证相应及成分效应相应的配伍关系,多分量-时相互关系,评价方剂的 ADME/T 的药理学特性等问题。此方法是通过阐明中药复方体内的化学物质及代谢产物配伍的动态变化规律,同时结合代谢组学对整体代谢轮廓的描述,从体内整体直接作用物质及其与病证生物标记物的代谢轨迹变化水平,深层次挖掘中药与方剂中组分间的关系,系统地、从 PK/PD 结合角度解读复方配伍对体内直接作用物质的影响,以及体内直接作用物质与整体效应的关系,克服有限指标对效应评价的局限,最大限度地体现复方对证候的整体作用。

方剂代谢组学是基于中药血清药物化学的方剂药物体内代谢和代谢组学研究,也是药代学与药效学的结合,中药血清药物化学又是中药药物代谢组学的具体实践形式,这一方法为解决中药复方配伍规律、复方多组分多靶点整合作用机制、中药有效性安全性等问题提供了有效的依据。

王喜军等^[29]以茵陈蒿汤,以及其 3 个效应-动力学标记物 6,7-二甲氧基香豆素、栀子苷和大黄酸进行配伍,利用代谢组学方法研究全方配伍及体内直接作用物质配伍对大鼠肝损伤模型代谢轮廓的影响,以及茵陈蒿汤与其体内直接作用物质间的对应关系,结果表明,通过药物代谢选择的标记成分及其配伍能够反映药物的配伍意义。通过相关性研究,从深层次揭示体内成分对配伍后的贡献及途径。

武斌等^[30]将大鼠分为正常对照组、苍耳子组、黄芪配伍组灌胃给药,选用常规的血浆生化改变和肝脏组织病理学异常作为判断标准,表明苍耳子配伍黄芪后能减轻苍耳子的肝毒性作用;再通过使用 UPLC-TOF-MS 测定尿液图谱,进行代谢组学 PCR

和 PLS-DA 分析,结果显示:苍耳子组、黄芪配伍组尿液代谢物表型的聚类分布均偏离对照组,但黄芪配伍组尿液代谢物表型的聚类分布位于对照组与苍耳子组之间,进一步表明了黄芪配伍组的减毒作用。

黄召谊^[31]测定了由黄连与肉桂配方颗粒不同比例配伍组成的交泰丸混悬液中的盐酸小檗碱、桂皮醛和肉桂酸含量,采用 RP-HPLC 法测定 SD 大鼠血浆中盐酸小檗碱和肉桂酸的血药浓度,获得血药浓度-时间曲线及盐酸小檗碱和肉桂酸药动学参数。并分黄连配方颗粒剂组、肉桂免煎颗粒剂组、交泰丸混合组(黄连配方颗粒剂:肉桂配方颗粒剂=1:0.5)探讨了交泰丸对 2 型糖尿病大鼠血浆代谢组分的影响,结果显示,肉桂、黄连各自的代谢途径不同,配伍方在原有促进糖酵解和糖有氧氧化的基础上产生了它们各自并不具备的抑制糖异生途径,从而揭示了黄连与肉桂配伍机制的合理性。

3 不足及展望

体内外结合的反向药理学研究、药理与化学相结合的研究、整体物质基础-药代动力学-药效动力学研究相结合以及代谢组学技术的应用,这些方法可以较好地揭示中药复方配伍的机制,但均存在以下缺点:①大部分中药复方尚缺乏能代表整方药效的物质基础指标。有效的指标应该能充分反映药物的全面药理作用,并且稳定可控,易于测得。②现有的药效-药动相关性研究以及化学研究方法都只适合于作用机制明确且成分单一的化学药物,鉴于中药复方多靶点、多效应的复杂情况,需要寻找复方的整体药效-药动指标,因此将其运用于一种复方的研究还需经过长时间摸索。③缺乏能全面反映与中药治疗证候相对应的理想模型,因而很多动物实验得到的药理效应未必真实可靠,从而直接影响了药动学参数,以及代谢组学研究情况。④由于现有中药化学数据库以及代谢数据库不够全面,也限制了高通量筛选、虚拟筛选的范围及准确性,同时限制代谢途径的推测。⑤在明确其药理机制后,还应进一步用现代分子生化的手段从蛋白基因水平更深入地探讨复方的配伍机制,使其更具说服力。Wang L 等^[31]首次用现代分子生物学方法阐明了复方黄黛片治疗急性早幼粒细胞性白血病的机制,证明从分子、细胞和组织器官水平研究中药复方的可行性,从而为中药复方配伍机制的现代化研究提供了典范。

今后的研究应从以上几方面寻找突破,加快复方药效物质基础的研究,完善中药化学数据库和中药药理模型,加强代谢组学研究中的数据挖掘与信

关,不同职业、不同年龄段的人差异较大。医院药师以及药店执业药师应强化药学服务,主动提供咨询服务,保证公共用药安全。

本次调查仅涉及部分医院使用的非处方药,调查对象主要是门诊患者,可能存在抽样偏差。有待今后进行更大规模的调查,完善相关数据。

【参考文献】

[1] 鄢英慧,郑芳. 我院中药房窗口用药咨询分析[J]. 海峡药学,2008,20(12):200.

[2] 张虹. 药店用药咨询情况调查分析[J]. 中国保健,2010,(1):111.
 [3] 张燕梅,胡永福. 液体口服制剂剂型准确性分析[J]. 中国药房,2007,18(1):73.
 [4] Yin HS, Wolf MS, Dreyer BP, et al. Evaluation of consistency in dosing directions and measuring devices for pediatric nonprescription liquid medications[J]. JAMA,2010,304(23):2595.
 [5] 常云成,叶桦. 中成药非处方药说明书通俗性和实用性的调查研究[J]. 药学实践杂志,2009,27(4):302.

[收稿日期]2012-11-15

[修回日期]2013-05-07

(上接第408页)

息处理方法研究,同时结合其他学科技术,诸如基因组学、蛋白质组学、生物化学、计算机科学、分子生物学等的综合应用,最终建立客观、量化的中药整体药效作用评价体系,从而揭示中药复方的配伍机制,加快中药复方现代化研究的步伐。

【参考文献】

[1] 路晓钦,高月. 中药复方现代化药理研究方法进展[J]. 中药新药与临床药理,2002,13(1):59.
 [2] 曾苏. 药物代谢学[M]. 杭州:浙江大学出版社,2008:282.
 [3] 袁久荣,袁浩. 中药配伍与化学关系论[J]. 中国中医药信息杂志,1998,5(8):8.
 [4] 潘锋. 在分子水平阐明中药复方作用机制是完全可能的[N]. 科学时报,2008-04-15.
 [5] 曾桂凤. 复方丹参配伍的化学物质基础和药理研究[D]. 大连:中国科学院研究生院(大连化学物理研究所),2006.
 [6] 杨文字,万德光,杨鑫麟. 虚拟筛选辅助揭示中药药效物质基础的思路与初步实践[J]. 中草药,2011,42(9):1665.
 [7] Burbaum JJ, Sigal NH. New technologies for high-throughput screening[J]. Curr Opin Chem Biol,1997,1(1):72.
 [8] 杜冠华. 药物筛选新技术与中药现代化研究[J]. 世界科学技术,2000,2(4):47.
 [9] 李洪林,沈建华,罗小民,等. 虚拟筛选与新药发现[J]. 生命科学,2005,17(2):125.
 [10] 杜冠华. 高通量药物筛选在新药研究中的应用[J]. 基础医学与临床,2001,21(4):289.
 [11] 杨奎,郭力,周明眉,等. 中药复方组合化学研究方法初探[J]. 中药药理与临床,1998,14(3):42.
 [12] 何敏,沈敏,周家驹. 中药数据库的设计与建立[J]. 计算机与应用化学,1999,16(5):363.
 [13] Stone R. Biochemistry. Lifting the veil on traditional Chinese medicine[J]. Science,2008,319(5864):709.
 [14] 王月华,张海霞,李奇,等. 小续命汤有效成分组的高通量筛选研究[J]. 中西医结合学报,2006,4(1):64.
 [15] 张丹参,张天泰,杜冠华. 均匀设计-高通量筛选技术在中药丹参多成分配伍研究中的应用[J]. 中国药学杂志,2009,44(14):1048.
 [16] 于卫江,黄丽军,朱大岭. 应用大鼠肝微粒体筛选对细胞色素P4502D6有抑制作用的中药[J]. 中草药,2007,38(3):397.

[17] 匡学海. 中药化学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:415.
 [18] 罗国安,梁琼麟,张荣利. 化学物质组学与中药方剂研究——兼析清开灵复方物质基础研究[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2006,8(1):6.
 [19] 罗国安,梁琼麟,刘清飞,等. 整合化学物质组学的整体系统生物学——中药复方配伍和作用机理研究的整体方法论[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2007,9(1):10.
 [20] 翁小刚,李玉洁,杨庆,等. 戊己丸不同配伍组方体内对CYP1A2酶活性的影响研究及其临床意义[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2011,13(1):193.
 [21] 孙健,温庆辉,李夏,等. 黄连解毒汤及其含药血清的化学成分及抗肿瘤作用对比研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(18):1526.
 [22] 韩笑. 中药有效组分配伍方剂对心肌缺血再灌注性损伤的干预机制[D]. 北京:中国中医研究院,2005.
 [23] 束云,李连达. 药代动力学-药效动力学结合模型在中药研究中的应用[J]. 中国药理学通报,2008,24(11):1405.
 [24] 赵玉男,邢东明,丁怡. 解热复方Y12000的药代动力学研究[J]. 中国药理学通报,2004,20(7):776.
 [25] 冯年平,都广礼,狄斌,等. 试论中药方剂配伍——代谢关系[J]. 上海中医药杂志,2007,41(10):6.
 [26] 任平,黄熙,李双庆,等. 加味逍遥散对功能性消化不良肝郁脾虚患者胃电图及阿魏酸药动学特征的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2006,26(5):398.
 [27] 单玉. 苦参、黄芪药对配伍对病毒性心肌炎的治疗作用及机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2010.
 [28] Lindon JC, Holmes E, Nicholson JK. So what's the deal with metabolomics[J]. Anal Chem,2003,75(17):384.
 [29] 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.
 [30] 武斌,曹敏,于海龙,等. 基于代谢组学的苍耳子配伍黄芪后减毒作用研究[J]. 中中药药理与临床,2012,28(2):98.
 [31] 黄召谊. 交泰丸的药代动力学及其治疗2型糖尿病的代谢组学研究[D]. 武汉:华中科技大学,2011.
 [32] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Realgar-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(12):4826.

[收稿日期]2012-08-22

[修回日期]2013-04-17