

· 中药现代化论坛 ·

方剂配伍的现代科学内涵探讨

徐砚通^{1,2}

1. 天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室, 天津 300193
2. 天津国际生物医药联合研究院 中药新药研发中心, 天津 300457

摘要: 方剂配伍作为中药复方的组成原则, 是解析中药复方规律性的关键。立足中药复方与生物机体相互作用过程, 从中药复方化学、药物代谢动力学和药物效应动力学 3 方面探讨方剂配伍的现代科学内涵。中药复方化学是解析方剂配伍现代科学内涵的基础, 配伍引起的化学变化, 包括量变和质变, 属方剂配伍的化学内涵; 方剂配伍能够改变药物的代谢动力学行为, 通过调节药物代谢过程关键环节来影响复方疗效和毒性反应; 方剂组成影响配伍疗效, 为了研究方剂配伍治疗机制, 提出了“疾病病理生理指导的药物靶点组合”方法来研究中药复方化学多成分作用于机体多靶点现象, 为理解方剂配伍增效/减毒作用机制和推动中药复方现代科学研究提供参考。

关键词: 方剂配伍; 中药复方; 化学; 药物代谢动力学; 药物效应动力学; 增效减毒

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)04-0465-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.04.001

Modern scientific connotation on formula compatibility in Chinese materia medica

XU Yan-tong^{1,2}

1. Tianjin Key Laboratory of Modern Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
2. Research and Development Center of Chinese Materia Medica, Tianjin International Joint Academy of Biotechnology and Medicine, Tianjin 300457, China

Abstract: As the fundamental rule to construct multi-herb prescriptions of Chinese materia medica (CMM), formula compatibility is the key to study the principles of CMM prescriptions. Modern scientific connotation on the formula compatibility could be investigated on the aspects of chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics, according to the interactions between CMM prescriptions and the organism. The chemistry of CMM prescriptions is a prerequisite to investigate formula compatibility, and chemical alterations, including quantitative and qualitative changes, induced by formula compatibility are especially emphasized. Formula compatibility can modify the pharmacokinetic behavior of drugs by regulating key steps of pharmacokinetic process to influence the effect and toxicity of CMM prescriptions. Ingredients of a formula affect its therapeutic actions; to elucidate the therapeutic mechanisms of formula compatibility, a new method named “combination of drug targets guided by the pathophysiology of diseases” is proposed to investigate the phenomenon that multi-components of a formula act on multi-target in the organism. It sheds light on understanding the mechanisms of improving effect/reducing toxicity of formula compatibility and provides the reference to enhance the modern scientific research of CMM prescriptions.

Key words: formula compatibility; Chinese materia medica formula; chemistry; pharmacokinetics; pharmacodynamics; improving effect/reducing toxicity

中药复方是中医临床药物治疗的主要手段, 使”结构组成, 形式上表现为药物组合, 内涵上遵循中医“理法方药”理论确立, 按照“君臣佐 反映了中医药理论。方剂配伍作为中药复方的组

收稿日期: 2014-10-16

基金项目: 天津市应用基础及前沿技术研究计划项目(12JCYBJC32400); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09101212); 科技部国家国际合作专项(2013DFA31620)

作者简介: 徐砚通, 研究员, 从事中药药理研究。E-mail: xuyantong@gmail.com

成原则,是解析中药复方内在规律的关键。本文立足中药复方与生物机体相互作用过程,从中药复方化学、药物代谢动力学和药物效应动力学 3 方面探讨方剂配伍的现代科学内涵,为理解方剂配伍增效/减毒作用机制和推动中药复方现代科学研究提供参考。

1 方剂配伍的化学内涵

1.1 中药复方化学成分研究是解析方剂配伍现代科学内涵的前提基础

中药复方化学成分研究是解析中药复方与生物机体相互作用的前提基础。中药复方化学成分研究的常见方式包括单味药研究和全方研究。单味药作为复方组成单位,其化学成分研究是分析复方化学成分的基础,至今对近千种单味中药化学成分已进行了研究,典型代表如丹参、黄连和麻黄等^[1],这为解析复方化学成分积累了丰富的基础数据。中药复方包含多味中药,是临床疗效的直接载体,为了解析全方化学成分,不断有新的研究方案提出,包括中成药系统分析三元论设计^[2]、中药复方有效部分研究^[3]、中药组分配伍研究^[4]、中药复方化学物质组学说^[5]和中药复方药效物质“组合筛选”学说^[6]等,尽管如此,现阶段中药复方化学成分研究依然是一项具有挑战性的工作。总体而言,化学成分明确是解析方剂配伍工作的前提基础,是考察中药复方化学反应、药物代谢和药效机制的前提,但由于中药复方化学成分高度复杂,全面分离和确定其中化学成分需要更多研究工作的积累。

1.2 中药配伍引起的化学变化属方剂配伍的化学内涵

中药复方包含多味药物,在煎煮过程中有可能发生反应,其中的变化类型可概括为:(1)量变,指配伍前后化学成分的数量发生改变,如配伍后有些化学成分溶出量增加或减少,包括药效成分和毒性成分,如麻杏石甘汤研究证实配伍引起药效成分麻黄碱、苦杏仁苷和甘草酸的溶出量改变^[7],龙胆泻肝汤配伍改变了毒性成分马兜铃酸 A 的溶出量^[8]。(2)质变,指配伍后产生了新化学成分和/或有些成分消失^[9],如桂枝汤配伍后产生了新成分去苯甲酰基芍药苷元,来源于白芍中的芍药苷水解去糖去苯甲酰基后的产物^[10]。这些研究证实,方剂配伍能够改变复方化学成分,是方剂配伍实现增效/减毒作用的化学物质基础,是方剂配伍化学内涵的体现。虽然依据理论推测,不是所有中药复方在煎煮过程中

都会发生化学反应,但中药配伍引起的化学反应属于中药复方化学研究的特色内容,是揭示方剂配伍化学内涵的关键内容。现阶段这方面研究工作尚不多见,有待进一步加强和发展。

1.3 研究难点分析

中药复方包含多味中药,其中化学成分种类多样,在煎煮过程中可能发生的化学反应多变;基于现有化学分析技术,实现中药复方全化学成分分析尚存在困难,因此难于确定方剂配伍后发生的化学成分改变。尽管如此,由于药物发生化学反应受化合物自身特性和反应条件决定,可以采用化学反应规律对其中某些配伍药物反应进行预测,如酸碱药对配伍反应改变复方化学成分研究属于这方面的探索范例^[11]。总体而言,为了解析方剂配伍引起的化学成分改变,一方面需要提高中药化学成分认识,通过化合物的化学性质预测方剂配伍体系中可能存在的化学反应;另一方面大力发展化学分析技术,力图全面反映中药复方的化学成分改变。

2 方剂配伍的药物代谢动力学内涵

2.1 方剂配伍能够改变药物的代谢动力学行为

药物代谢动力学研究机体对药物的处置过程。机体处置单个化合物有其自身规律性,但中药配伍后众多化合物同时进入机体会改变某些化合物的代谢行为,这是方剂配伍药物代谢动力学内涵的体现。配伍常见形式包括中药复方、药对和单体成分,如复方活络效灵丹加减方提取物和川芎提取物经 ig 给药后,大鼠血浆洋川芎内酯 I 在复方内比单味药的 AUC 和 C_{max} 显著降低,CL 显著增加,说明配伍降低了洋川芎内酯 I 的血药浓度及达峰浓度且体内清除加快^[12];药对远志配伍石菖蒲后,石菖蒲使远志代谢产物 3,4,5-三甲氧基肉桂酸在兔体内吸收加快,吸收量增大,达峰时间延长,消除减慢^[13]。在单体化合物研究中,芍药苷、芍药苷配伍甘草酸、芍药苷配伍甘草次酸经大鼠 ig 给药后发现甘草酸能降低芍药苷 C_{max} 、 t_{max} ,降低芍药苷 AUC;甘草次酸升高芍药苷 C_{max} 、 t_{max} ,显著升高芍药苷 AUC^[14]。这些研究证实了方剂配伍能够影响化合物的代谢行为^[15],虽然理论推测不是所有方剂配伍都存在药物代谢动力学改变,但调节药物代谢动力学过程是方剂配伍实现增效/减毒作用途径之一。

2.2 方剂配伍改变药物代谢动力学行为的作用机制研究

药物代谢过程包括药物吸收、分布、转化和

排泄, 现有研究证实方剂配伍能够影响药物代谢过程各环节。以口服肠道吸收为例, 金铃子散配伍对方中代表性化学成分川楝素、延胡索甲素和乙素吸收存在影响, 正交试验发现在肠外翻模型上, 川楝素、延胡索甲素和延胡索乙素达到最佳肠吸收时, 川楝子和延胡索比例存在差别^[16]。在药物分布过程中, P 糖蛋白 (P-gp) 能将外源性化合物外排至细胞外, 改变药物在局部组织的分布。研究证明芳香开窍药物冰片、苏合香、安息香和石菖蒲均可通过影响 P-gp 功能调节血脑屏障通透性, 如冰片可以增加槲皮素在脑内的药物浓度, 与经典 P-gp 竞争性抑制剂维拉帕米作用相似。在药物转化过程中, 配伍通过影响细胞色素 P450 (CYP450) 活性或蛋白表达改变药物的体内过程。如中药十八反研究中, “诸参辛芍叛藜芦” 相反配伍机制研究发现苦参、丹参、人参、南沙参与藜芦合用时对主要的药物代谢酶 CYP3A 活性产生了抑制作用, 可能会对藜芦中生物碱类毒性成分代谢产生影响而致毒性增强, 产生基于 CYP3A 的药物间相互作用的配伍禁忌^[17]。在药物排泄过程中, 肾、肝胆和肠道的药物转运体发挥重要作用^[18]。研究发现半夏厚朴汤中半夏和厚朴均可提高肾脏有机阴离子转运子 OAT1、OAT3 和有机阳离子转运子 OCT1、OCT2 的 mRNA 和蛋白表达, 但半夏-厚朴药对及全方则使之恢复至正常, 全方的协同作用优于半夏-厚朴君臣配伍药对, 且原方剂量组作用强于高剂量组^[19]。这些研究表明, 方剂配伍可以通过调节机体的药物代谢关键步骤来影响药物代谢行为, 方剂配伍的药物代谢动力学内涵研究工作正在快速发展中。

2.3 研究难点分析

方剂配伍可以通过调节机体药物代谢过程来影响复方疗效和毒性反应。为了考察方剂配伍的药物代谢动力学内涵, 首先需要确定方剂配伍对复方化学成分间代谢行为是否存在影响, 进而考察复方化学成分影响代谢过程的作用部位, 在此基础上确定方剂配伍影响药物代谢的化学成分和作用机制; 但由于中药复方化学成分复杂, 加之药物代谢过程涉及多个环节, 给中药复方代谢过程分析带来很大挑战。为了解决此问题, 需要逐步积累中药化学成分单独和配伍后的代谢行为特征, 进而逐步揭示配伍对代谢行为的影响及其作用机制, 目前这方面研究工作亟需进一步加强。

3 方剂配伍的药物效应动力学内涵

3.1 基于方剂组成解析配伍结构对药物效应动力学的影响

方剂组成规律是方剂配伍药物效应动力学研究的重要内容, 通过解析方剂组成药物间关系, 揭示方剂配伍结构对药效的影响, 通常采用拆方法结合药效评价来研究方剂组成对药效的影响。目前拆方研究指导思想包括中医药理论和数学方法 2 种^[20]。中医药理论指导拆方符合中药复方的创立本意, 拆方形式包括: (1) 单味药, 适合解析方剂配伍中诸药关系, 包括七情关系、君臣佐使关系等; (2) 药对, 作为配伍最小单位, 药对是研究中药七情理论和临床药对的重要内容^[21]; (3) 药物组, 适用于药味较多的复方分解, 如半夏泻心汤遵循辛开苦降理论拆方^[22], 六味地黄丸按照“三补三泻”理论拆方^[23]; (4) 撤药分析, 适用于考察单味药与方中其余药之间配伍关系, 确定单味药在全方中的作用。数学方法指导拆方研究是按照数学规律对复方组成药物进行解析。常用方法包括: (1) 正交设计法, 以最小的实验次数得出尽可能最佳的配伍关系和最佳应用剂量, 并可分析主要药物、次要药物以及药物之间的交互作用^[24], 如采用正交设计研究真武汤及其拆方对动物实验性心力衰竭的治疗作用^[25]。(2) 均匀设计法, 适用于多因素、多水平实验研究, 如采用均匀设计法研究大承气汤配伍规律^[26]。(3) 正交 t 值法, 按正交设计原理及 F 值与 t 值的关系, 改进正交表形式, 分析药物之间的配伍关系。改进正交表有利于分析药物之间的协同或拮抗作用, 适用于研究较为复杂的中药复方^[27]。(4) 聚类分析法, 通过对具有同类功效的中药复方进行数理统计分析, 建立多元回归方程来揭示同类功效中药复方的组方规律, 探索其中同种药物的配伍关系和用量规律。如采用聚类分析研究了肝豆灵验方^[28]。(5) 基线等比增减设计方法适用于效应明确的中药小复方配比优选, 如丹参/三七配比药效学比较研究^[29]。这些拆方研究从不同层面和方式探讨了方剂组成药物与药效间关系, 力求揭示方剂配伍在药物组成方面的现代科学内涵, 阐释方剂配伍组成规律。

3.2 基于治疗机制解析方剂配伍的药物效应动力学作用途径

方剂配伍治疗机制是方剂配伍药物效应动力学研究的核心内容, 目前的共识是复方化学多成分作用于机体多靶点方式, 但至今揭示方剂配伍分子作

用机制的研究尚少见,复方黄黛片治疗早幼粒性白血病机制研究属于一个范例^[30]。方剂配伍治疗机制研究进展缓慢的重要原因是中医方剂配伍理论与现代实验研究方案间缺乏有效结合,很多方剂配伍现代实验研究只考虑了方剂的药物组合形式,忽视了方剂配伍的中医药理论内涵,导致作为研究对象的方剂配伍和作为研究手段的现代实验研究在指导思想貌合神离,在研究工作中各行其是,难以揭示方剂配伍的治疗机制。针对此现状,本文采用中医方剂配伍理论有机结合现代实验研究设计思路,提出“疾病病理生理指导的药物靶点组合”方法,探索方剂配伍治疗机制研究新途径。有别于传统药理学单靶点研究,靶点组合方法立足中医整体观,根据方剂适应证的现代医学病理生理学特征,采用现代医学药物靶点组合方法,设计针对特定病-证-方的靶点组合方案,用来阐明特定方剂配伍治疗机制。

疾病病理生理指导的药物靶点组合方法包括 2 部分关键内容:(1) 将中医证的内涵转化为现代医学病的内容。由于中西医学理论体系存在差异,对于西医病和中医证间关系进行过很多理论探讨^[31],目前尚未达成统一观点,本文采用“以病统证”观点,将中医方剂适应证纳入现代医学疾病体系进行实验研究,如六味地黄丸治疗中医肾阴亏虚证,此证可以出现在现代医学多种疾病发生发展过程中;当六味地黄丸用于治疗糖尿病肾阴亏虚证时,靶点组合设计采用糖尿病病理生理学特征为纲,肾阴亏虚证作为糖尿病一种证型为目,以此来体现“以病统证”思路;当研究六味地黄丸用于治疗现代医学不同疾病的肾阴亏虚证时,由于不同疾病的病理生理学特征存在差异,因此会有不同靶点组合设计方案,这些靶点组合设计方案中既包括疾病特异靶点来反映疾病特异性,又包括公共靶点体现机体基础功能的共通性。疾病病理生理指导的药物靶点组合方法采用这种方式来沟通病-证关系以指导靶点组合设计。(2) 将疾病的病理生理学特征转化为相应的药物靶点组合方案。在此转化过程中,靶点组合设计思路突出“功能单元”特点,根据疾病病理生理改变影响范围大小,靶点组合设计方案可以灵活地在机体内不同水平展开:(a) 细胞功能单元,细胞作为生命体基本功能单位,细胞内不同靶点偶联着不同信号通路和/或代谢途径。细胞水平的靶点组合方案可以组织特定功能的相关酶、离子通道和/或 GPCR 受体等靶点,实现对细

胞特定行为的调节,如在癌症治疗中,针对癌细胞迁移行为可以设计调节癌细胞迁移的靶点组合方案;(b) 组织/器官功能单元,机体基本功能通过组织/器官协作实现,可以针对组织/器官基本功能单元构建靶点组合方案,如在心脑血管疾病治疗中,血管收缩-舒张反应是一项基本功能,综合考虑血管平滑肌-神经-体液调节因素,设计血管收缩-舒张功能单元的靶点组合方案;(c) 机体整体功能单元,生命个体整合了体内多系统功能,复杂功能通过整合基本功能单元实现,立足整体水平,通过综合基本功能单元,可以设计体现整体观的靶点组合方案。如抑郁症表现为机体整体反应,其病理生理改变主要涉及了中枢神经系统和内分泌系统^[32]。抗抑郁治疗的靶点组合设计,根据病情发展可以选择中枢神经系统内靶点组合方案和/或下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴靶点间的组合方案。在实践应用中,靶点组合方法可根据具体病情发展设计针对性强的特定治疗方案,充分体现治疗思想的综合性与灵活性相统一。诚然,靶点组合设计明显简化了疾病病理生理内容,存在以偏概全的可能,但靶点组合设计提高了研究方案的可操作性,可以实现对现代实验研究的具体指导,为了尽量降低以偏概全的不足,在靶点设计方案中应尽可能全面地反映疾病病理生理内容。

疾病病理生理指导的药物靶点组合方法针对特定疾病的病理生理内容,设计相应的靶点组合方案,进而组织药物进行治疗,符合方剂配伍辨证治疗疾病的本意,体现了中医理论有机结合现代药理学研究思路。疾病病理生理指导的药物靶点组合方法可以应用于 2 方面研究工作:(1) 解析中药复方,根据临床有效复方适应证,按照现代医学病理生理学认识设计解析复方治疗机制的靶点组合方案;(2) 创立新型复方,根据疾病病理生理学特征指导药物靶点组合设计,根据靶点组合设计方案发展和创立新型复方药物。

3.3 研究难点分析

虽然采用生物活性指导的化学追踪分离方法^[33]能够发现中药复方中的生物活性成分,采用现代药理学研究方法能够确定生物活性成分的作用靶点和机制,但靶点组合方案能够更好地体现疾病病理生理机制的丰富内涵,这种综合性研究既需要理论上的巧妙设计又需要大量实验工作支持,属于研究难点之一;此外,由于中西医学理论体系存在差

异,在进行病-证转化时需要充分考虑复方适应证转换为现代医学疾病的内涵和特征,属于研究难点之二;由于疾病病理生理学内容是靶点组合的依据,直接影响靶点组合设计方案的品质,因此需要全面考察疾病的病理生理学内容,属于研究难点之三。

4 结语

立足中药复方与生物机体相互作用过程考察,方剂配伍具有多重现代科学内涵,其中化学内涵反映了方剂配伍后化学成分间的相互作用,药物代谢动力学内涵反映了方剂配伍调节机体对药物处置过程及其作用机制,药物效应动力学内涵反映了方剂组成对药效的影响及配伍的治疗机制,提示中药复方现代研究需要综合考虑方剂配伍的多重现代科学内涵,系统揭示中药复方内在规律性,从而推动中药复方现代研究发展。

参考文献

- [1] 屠鹏飞,史社坡,姜勇. 中药物质基础研究思路与方法 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 209-215.
- [2] 余亚纲. 中成药系统分析三元论设计 [J]. 中成药, 1993, 15(10): 39-41.
- [3] 罗国安,王义明. 中药复方有效部分研究方法以及理论初探 [J]. 中成药, 1997, 19(8): 44-45.
- [4] 张伯礼,王永炎,商洪才. 组分配伍研制现代中药的理论和方法 [J]. 继续医学教育, 2006, 20(19): 89-91.
- [5] 罗国安,梁琼麟,张荣利,等. 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): 6-15.
- [6] 郭立玮,朱华旭,潘林梅. 基于复杂体系原理的中药复方药效物质“组合筛选”思路与方法 [J]. 中草药, 2009, 40(4): 505-508.
- [7] 周斌. 麻杏石甘汤药效物质基础研究及新药研制 [D]. 天津: 天津大学, 2007.
- [8] 全世建,丁洁,王红丹. 不同中药配伍对关木通毒性成分马兜铃酸 A 含量的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(6): 502-505.
- [9] 何祥久,邱峰,姚新生. 中药复方研究现状和思路 [J]. 化学进展, 2001, 13(6): 481-485.
- [10] 张宁,王翠玲,刘竹兰,等. 桂枝汤配伍生成新成分表征及生成机理 [J]. 西北大学学报, 2011, 41(6): 1006-1009.
- [11] 裴妙荣,段秀俊,裴香萍,等. 中医方剂中酸碱对药的配伍化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(15): 1989-1993.
- [12] 高文娟,王雪,马春靖,等. 单方与复方给药后洋川芎内酯 I 在大鼠体内的药理学比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(3): 427-431.
- [13] 房敏峰,李云峰,张文娟,等. 石菖蒲对远志药代动力学的影响 [J]. 西北大学学报: 自然科学版, 2010, 40(1): 85-88.
- [14] 刘卉,单进军,康安,等. 甘草酸和甘草次酸对芍药苷在大鼠体内药理学参数的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(12): 1610-1614.
- [15] 郝海平,郑超涌,王广基. 多组分、多靶点中药整体药代动力学与研究的思考与探索 [J]. 药理学, 2009, 44(3): 270-275.
- [16] 王伟. 金铃子散不同配伍的肠吸收特征研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [17] 王宇光,马增春,梁乾德,等. 基于药物代谢酶的中药十八反研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 36-40.
- [18] 伊秀林,司端运,刘昌孝. 应用药物转运体的药代动力学评价 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(5): 341-346.
- [19] 王抚梦,卢燕,孔令东. 半夏厚朴汤及君臣配伍对小鼠肝脏 CYP450 和肾脏离子转运子的影响 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(1): 60-64.
- [20] 刘晴,施建蓉. 中药复方拆方研究 [J]. 中西医结合学报, 2003, 1(3): 173-176.
- [21] 杨鸿珠,龚雨萍. 中药药对的研究进展与思考 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 218-220.
- [22] 李宇航,王庆国,牛欣,等. 半夏泻心汤配伍意义的拆方研究-对大鼠离体胃底肌条收缩活动的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(6): 27-29.
- [23] 王秋娟,后德辉,季惠芳,等. 六味地黄煎剂研究 I 全方及拆方对小鼠耐缺氧与降血脂的作用 [J]. 中国药科大学学报, 1990, 21(4): 241-243.
- [24] 许建阳,梁立武,邱德文,等. 论中药复方研究方法 [J]. 中西医结合学报, 2005, 3(5): 347-350.
- [25] 王均宁,龙子江. 真武汤及其拆方强心利尿作用的实验研究 [J]. 中成药, 1997, 13(2): 27-29.
- [26] 余日跃,朱家谷,谢文光,等. 均匀设计法对大承气汤泻下作用的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 1999, 15(5): 7-9.
- [27] 孙卫民,孙瑞元. 中药方剂研究的正交 t 值法 [J]. 中药药理与临床, 1992, 8(1): 41-45.
- [28] 汪涛,鲍远程. 聚类分析在中药复方研究中的应用 [J]. 成都中医药大学学报, 2013, 36(2): 121-122.
- [29] 商洪才,张伯礼,王永炎,等. 一种适用于中药小复方配比优选设计方法的建立 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(3): 1-3.
- [30] Wang L, Zhou G B, 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): 4826-4831.
- [31] 刘平,季光,陈凯先. 病证结合与中西医结合医学学科知识理论体系的构建 [J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(6): 565-570.
- [32] Nestler E J, Barrot M, Dileone R J, et al. Neurobiology of depression [J]. *Neuron*, 2002, 34(1): 13-25.
- [33] 姚新生. 中药天然药物活性成分的研究方法 [J]. 药学服务与研究, 2003, 3(4): 205-209.