

· 专 论 ·

基于病症条件的中药配伍禁忌毒效表征研究思路与方法

庄朋伟, 卢志强, 孙凤姣, 宋甜甜, 张 腾, 吴 锦, 黄莹莹, 张艳军*

天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室, 天津 300193

摘 要: 中药配伍禁忌历来是中药安全性研究的重要科学问题之一。以“十八反”为代表, 从安全性评价、毒效物质、毒理毒代、药物相互作用、毒性机制等方面, 我国学者对中药配伍禁忌进行过大量研究, 但是由于在研究思路、研究模式、研究方法等方面缺乏系统的设计和持续深入, 许多关键问题尚缺乏可靠结论, 未在学科、行业内达成共识。基于“半蒺藜及攻乌”配伍禁忌毒效表征基础研究, 发现配伍禁忌相关反药组合在功效发挥过程中引起的严重不良反应是中药配伍禁忌“毒性”的主要表现。中药配伍禁忌的形成具有条件性, 与其组成配比、剂量、配伍环境等要素密切相关, 其中病症条件是配伍禁忌的关键影响因素, 提出了基于病症条件的中药配伍禁忌毒效表征研究模式, 为中药毒与效的整合分析研究提供了新的策略和方法学参考。

关键词: 中药配伍禁忌; 病症条件; 毒效表征; 十八反; 研究模式

中图分类号: R283.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2016)05 - 0701 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.05.001

Methodology of toxicity-effect characterization of Chinese materia medica incompatibility based on disease and symptom conditions

ZHUANG Peng-wei, LU Zhi-qiang, SUN Feng-jiao, SONG Tian-tian, ZHANG Teng, WU Jin, HUANG Ying-ying, ZHANG Yan-jun

Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: The incompatibility of Chinese materia medica (CMM) has always been one of the important scientific issues of CMM safety research. Extensive researches about CMM incompatibility have been carried out represented by “eighteen-antagonisms”, mainly focused on the safety evaluation, toxic effects of substances, toxicology, toxicokinetics, drug interactions, toxicity mechanisms, etc. However, due to lack of system design on research ideas, model and methods, many key issues still lacked reliable conclusions, and did not reach a consensus within the industry. We completed the toxicity-effect characterization of the anti-drugs about “*Pinelliae Rhizoma*, *Trichosanthis Fructus*, *Fritillariae Cirrhosae Bulbus*, *Ampelopsis Radix*, and *Bletillae Rhizoma* attack *Aconiti Radix*” and proposed that the serious adverse reactions caused by related anti-drug combination therapy were because of the “toxicity” of CMM incompatibility. The formation of CMM incompatibility was closely related to its composition, dose, compatibility environment, etc, wherein the disease and symptom are the key factors of incompatibility. Eventually, the research model of toxicity-effect characterization of CMM incompatibility based on the disease and symptom was formed, it was viable to provide new strategies and methods for the clinical drug safety of CMM compatibility.

Key words: Chinese materia medica incompatibility; disease and symptom; toxicity-effect characterization; eighteen-antagonisms; research model

中药配伍应用是中医药防治疾病的主要形式, 可以从多途径、多靶点复合干预, 尤其针对慢性复杂性疾病的治疗, 越来越显示出了其独特优势。中

药配伍通过药物间的相互作用可以达到趋利避害、增效减毒的目的, 但是配伍使用不当也可能增加毒性, 或产生新的毒性(严重不良反应), 或影响疗效

收稿日期: 2016-02-04

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(2011CB505300, 2011CB505302)

作者简介: 庄朋伟(1982—), 男, 博士, 副教授。E-mail: zhuangpengwei@163.com

*通信作者 张艳军(1967—), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药药理及安全性评价研究。E-mail: zjysunye@163.com

的发挥。中药配伍禁忌历来是中药安全性研究的重要科学问题之一，从传统的中药与中药之间的配伍禁忌，到现代的中药与化学药之间配伍安全性问题越来越引起人们的重视^[1-2]。

建国以来我国学者以“十八反”为代表，从安全性评价、毒效物质、毒理毒代、药物相互作用、毒性机制等方面，对中药配伍禁忌进行了大量研究，取得了一定进展，初步形成了中药配伍禁忌研究思路与技术体系框架^[3]，但是由于在研究思路、研究模式、研究方法等方面缺乏系统的设计和持续深入，许多关键问题尚缺乏可靠结论，未在学科、行业内达成共识。因此通过系统认识与挖掘中药配伍禁忌的关键科学问题，形成科学规范的中药配伍禁忌研

究模式，深入揭示中药配伍禁忌的科学内涵，建立符合现代认知的中药配伍禁忌表征方式与规范标准以指导临床安全用药，已成为目前中医药研究亟待解决的关键科学问题之一。

本文在完成“973”项目子课题“半蒺贝菝及攻乌”配伍关系与毒效表征的基础研究 2011CB505302) 的基础上，提出反药组合在功效发挥过程中引起的严重不良反应是中药配伍禁忌“毒性”的主要表现。中药配伍禁忌的形成具有条件性，与其组成配比、剂量、配伍环境等要素密切相关，其中病症条件是配伍禁忌的关键影响因素，提出了基于病症条件的中药配伍禁忌研究模式(图 1)，为中药配伍禁忌研究提供了新的策略和方法。

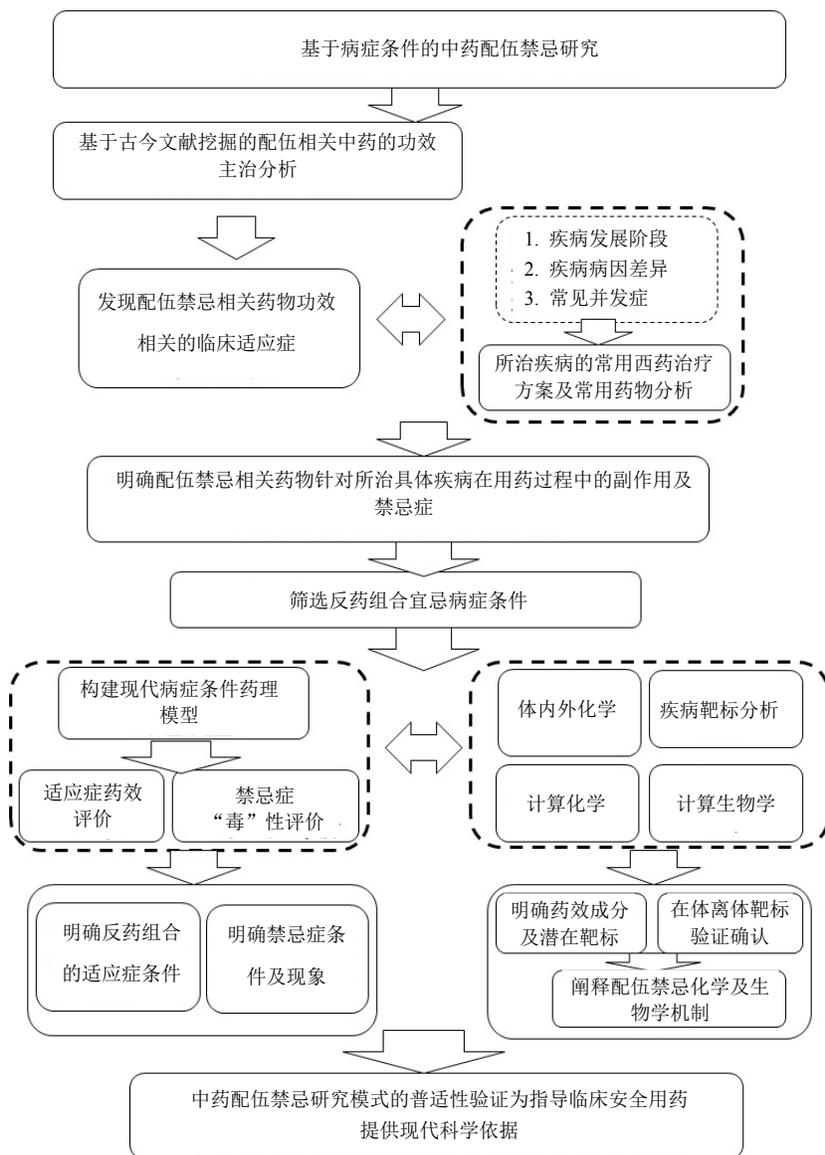


图 1 基于病症条件的中药配伍禁忌毒效表征研究思路与方法

Fig. 1 Methodology of toxicity-effect characterization of CMM incompatibility based on disease and symptom

1 基于古今文献挖掘的配伍禁忌相关中药功效、主治及应用分析

1.1 中药配伍禁忌的传统文献分析

关于中药配伍禁忌历代本草著作多有记载,《本经·序例》的“七情”中有“勿用相恶、相反者”的论述,这也是后世中药配伍禁忌的基本依据。“十八反、十九畏”是临床用药配伍禁忌的基本核心内容,随着中药配伍禁忌理论的逐渐丰富与发展,同时兼及一些药食禁忌内容^[4]。传统中药配伍禁忌理论在很大程度上为临床经验的高度概括与总结,再加上文字记载与流传的缺陷,常导致关于配伍禁忌的记载模糊、临床表现不清楚以及作用机制不明确等现象的发生。然而也正是由于中医药理论的经验性,往往使得这种文献记载成为了认识、了解中药配伍禁忌的第一手资料,可以为现代深入研究中中药配伍禁忌提供详实可靠的临床记载。通过对古今文献的挖掘分析,可以理清中药配伍禁忌理论概念渊源、药物关系、禁忌的危害形式、规避原则方法,以及近年来对具体相反药物毒效机制的揭示^[5]。

1.2 中药配伍禁忌的病症条件分析

中药配伍禁忌是个古老而又至今未能明晰的命题。虽然关于是否存在配伍禁忌以及配伍禁忌的主要临床表现,无论文献资料、临床观察或实验研究,均未得出一致结论。但药物的配伍禁忌是客观存在的,人们对中药配伍禁忌的现代理解多为药物合用会增强毒副作用或降低疗效,基于该认识人们对“十八反、十九畏”等相关药物进行了大量的经典的毒理学、药效学评价。部分研究认为配伍禁忌相关反药组合应用后可以出现增加毒性的表现^[6],然而部分研究甚至得出了相反的结论,相关反药组合不仅没有增加毒性的表现,并且对药效也无明显影响^[7-8]。在此基础上也有部分研究注意到正常和疾病状态对实验结果具有一定的影响^[9-11]。

对上述文献记载进行分析不难发现,由于各研究报告存在实验动物、病理状态、实验条件的差异,以及缺乏系统、规范的研究方法等问题,可能是导致结果不一致,甚至矛盾的主要原因。然而,历史经验证实,前人的这些宝贵经验具有一定科学道理,中药配伍禁忌的现象是客观存在的,之所以出现人们在研究认识上的一些分歧,究其原因可能是由于人们往往忽视了中药配伍禁忌是在特定疾病的治疗过程中的经验总结,基于古今文献挖掘与分析,明确相反药物的应用环境和条件可以为现代研究提供可靠线索。

1.3 中药配伍禁忌相关药物临床应用分析

中医药理论是临床用药经验的总结,古代医家在特定疾病条件下遣方用药整理归纳了药物的相互作用规律。因此重点分析临床适应症条件是中药配伍禁忌研究的一个关键突破点。传统的中药配伍禁忌是古代医家在特定病理状态下临床用药的经验总结,提示在相关疾病的治疗过程中配伍禁忌各相关单味药物在临床具有明确的疗效,具有潜在配伍应用的可能^[12-13],并且在配伍应用的过程中发生了严重的不良反应事件。因此中药配伍禁忌的现代研究应重视古今文献对相关药物临床应用的记载与分析,明确传统中医证候特点与现代疾病名称的关系,根据具体药物的功效特点和现代医学对相关疾病发病机制的认识与治疗原则,结合临床病证用药实际,对配伍禁忌研究进行系统设计,建立恰当的动物及细胞模型,选择与治疗病证密切相关的药理学指标进行考察,进而可以对传统中药配伍禁忌更加科学的认识和理解。

1.4 中药配伍禁忌反应的临床表现形式分析

由于古籍文献资料记载的不足或缺失,导致人们对中药配伍禁忌临床表现的认识一直很模糊,也是引起临床禁忌与否的争论焦点之一。随着近年中药临床安全性受到广泛关注,以中药“十八反”为代表的配伍禁忌研究逐渐深入,使人们对中药配伍禁忌临床表现的认识达到了一个新的水平。近现代研究发现配伍禁忌的表现可能涉及致毒、增毒、减效、降效、妨害治疗等方面。在探析中药配伍禁忌的历史衍化中,古籍文献关于配伍禁忌的表现记载较少,历代医家关于配伍禁忌的阐述有待于深入认识,尤其是唐宋时期方书中除强调不循禁忌用药可能造成危害外,还具有一定相反配伍危害特点的记载,其中相反配伍的“凡服犯禁忌药,亦恐病不即除,久远潜为害也”记载,对现今认识配伍禁忌的表现具有一定启示作用^[14]。因此基于古今文献挖掘与分析,可以寻找发现配伍禁忌的主要表现,为现代中药配伍禁忌研究指明方向。

2 配伍禁忌药物所治疾病的现代化学药治疗方案及常用药物禁忌症分析

现代医学对常见疾病的病理生理过程已经形成了很好的认识,针对疾病的各环节和靶标逐渐开发了疗效确切的现代药物。然而在疾病的治疗过程中,针对疾病的不同病症条件,临床上也常会出现因药物合用不当造成肝肾损伤、皮肤过敏等不良

反应事件的发生,人们对化学药的临床禁忌症情况也有了明确的认知^[15]。通过对中药配伍禁忌相关药物的临床主治病症分析,结合现代医学对所治疾病的化学药治疗方案及常用药物禁忌症分析,可以明确中药配伍禁忌毒效表征研究的切入点,为现代中药配伍禁忌研究方案的确定提供线索。

中药配伍具有宜忌病症条件,通过对配伍禁忌相关药物所治疾病的现代分析与认识,构建合适病症条件的药理模型,针对疾病特点对其进行药效评价,明确其临床适应症条件,并且对其进行“毒性”评价,明确其临床禁忌症条件,科学合理地中药配伍禁忌进行有效地毒效表征,阐释中药配伍禁忌的现代科学内涵。

3 中药配伍禁忌宜忌病症条件的确定

通过分析古今医学典籍、医案等,有关中药“十八反”临床应用的情况十分复杂。“相反”历来不是临床上绝对的配伍禁忌,历代医药学家对中药配伍禁忌多有不同的见解。辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则,是中医学对疾病的一种特殊的研究和处理方法。“同病异治、异病同治”理论很好地诠释了这一原则,临床根据疾病的症状、病机的不同,采用不同的治疗手段进行干预以达到治疗疾病的目的。辨证论治原则也同样适用于中药配伍禁忌的研究过程,虽然疾病的临床表现类似,但由于诱发疾病的病因不同,病程进展的机制也可能存在很大差异,导致配伍禁忌药物在不同病理状态下以及疾病的不同阶段对机体产生不同的影响^[16]。通过现代医学分析也不难发现在所治疾病的发生发展过程中,除主要病理改变及表现外常伴随着一些严重并发症的发生,对临床用药也造成了一定影响。

3.1 不同病理状态是中药配伍宜忌的重要病症条件

疾病的发生有其内在机制与规律,针对疾病的不同状态同一用药方案干预可能会得到不同的甚至相反的结果。现代医学研究表明,乌头类药材具有明确的 β 肾上腺素能受体(β -AR)激动作用^[17],慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性哮喘等肺系疾病多用 β -AR激动剂治疗^[18],而长期慢性 β -AR激动可导致或加重心肌病的发生^[19]。由此提示反药组合在功效发挥过程中引起的严重不良反应是中药配伍禁忌“毒性”的主要表现。

在中药“十八反”相关配伍禁忌药物中,附子具有“回阳救逆”的功效,多用于治疗心血管相关疾病。现代研究表明乌头、附子类中药及其有效成

分具有一定强心作用。而与其相反的药物半夏、瓜蒌、贝母等具有“宣肺平喘、化痰止咳”的功效,常用于肺系相关疾病治疗^[13]。由此不难发现在累及心、肺的疾病的发生发展过程中,临床有可能将乌头类药材与半夏、瓜蒌、贝母等配伍协同增效应用。虽然心衰的最终临床表现均为由于心脏的收缩功能和/或舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液瘀积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍症候群。但从其病理发展过程来看心、肺同时累及的疾病(如肺心病)存在着COPD、肺动脉高压到最终导致心衰的不同病理过程,在疾病的发生发展过程中病理状态也会存在很大差异,导致在同一治疗方案下常导致严重不良反应的发生^[20-22]。提示乌头类药材与半夏、瓜蒌、贝母等反药组合在心、肺相关疾病的治疗方面,由于疾病的病程进展不同,可能对于肺心病的不同病理状态存在一定的配伍宜忌条件。课题组针对疾病不同病理状态,首次确定附子与半夏、瓜蒌、贝母配伍在肺心病进展全过程的宜忌的病症条件,COPD阶段为反药组合的适应症,心衰阶段为反药组合的禁忌症,相关研究报道将陆续发表。

因此,综合分析药物的功效特点、临床应用,并结合所治疾病的现代生物学机制,针对性地构建不同病理状态的评价模型是对中药配伍禁忌进行毒效表征的有效手段之一。

3.2 疾病发展过程中伴随的严重并发症是中药配伍宜忌的重要病症条件

疾病的发生发展都有一定过程,尤其慢性病在发生发展过程中疾病的表现、病理发展过程的演变均比较复杂,尤其在疾病发展的后期常伴随严重并发症,在疾病发生发展的不同阶段用药干预可能会得到不同的甚至相反的结果。类风湿性关节炎是一种以关节病变为主的慢性全身自身免疫性疾病。随着该疾病的发生发展,病变可能会逐渐累及到心、肺、肾等组织器官^[23-24]。现代医学研究表明交感神经系统在类风湿性关节炎的发病过程中扮演了重要角色。但有关肾上腺素能受体药物对关节炎的作用比较复杂,复制佐剂性关节炎模型前给予普洛萘尔(肾上腺素能受体阻断剂)或利血平(儿茶酚胺耗竭剂)会延缓或减轻严重关节损伤的发生,给予肾上腺素能受体激动剂则会加重关节病理变化,而在发病后给予 β_2 -AR激动剂则可以缓解关节炎和骨组织的病变^[25-26]。提示在类风湿性关节炎发病的不同

阶段同一治疗方案可能会导致相反的结果。研究报道在类风湿性关节炎的治疗过程中环孢霉素A与非甾体类抗炎药的联合应用可以加重类风湿性关节炎肾损伤^[27]。

分析中药“十八反”相关配伍禁忌药物，乌头、附子类中药具有“散寒止痛”的传统功效，可用于治疗风湿痹痛，如类风湿性关节炎的治疗。而与其相反的药物白藜、白及等具有清热解毒、收敛止血的功效，多用于跌打损伤、风湿痹痛、内外出血诸证。结合临床应用分析乌头类药材在临床治疗类风湿性关节炎时存在与白藜、白及配伍协同增效的可能。然而，本课题组研究发现虽然川乌与白藜反药组合配伍应用后可以有效缓解类风湿性关节炎的足肿胀程度，但并没有改善其关节组织的病理改变，并且加重了类风湿性关节炎的肾组织损伤。基于此，针对疾病的并发症，首次证明川乌和白藜配伍治疗类风湿性关节炎过程中，未累及重要脏器时为反药组合的适应症，当累及心、肾等重要脏器时为反药组合禁忌症，相关研究报道将陆续发表。

上述研究结果进一步提示了反药组合在不恰当的时机给药加重所治疾病的病理变化或引发的严重不良反应可能是中药配伍禁忌“毒性”的主要表现。因此，充分认识和理清疾病的发生发展过程中所累积的重要脏器组织是对中药配伍禁忌进行毒效表征的另一有效手段。

4 中药配伍禁忌化学与生物学机制的阐释

随着代谢组学技术、化学物质组学技术、药物代谢酶技术以及化学生物学等研究技术的不断完善和发展，为中药配伍禁忌毒效表征的作用机制研究提供了新的技术方法。以现代科学技术方法为支撑，构建系统、规范的中药配伍禁忌研究方法技术体系，是对中药配伍禁忌毒效表征机制研究的重要实现条件。

4.1 基于代谢组学技术的病症条件研究

辨证论治是中医认识疾病和治疗疾病的基本原则，是中医在长期临床实践过程中的经验总结，并且在临床上取得了巨大成果。鉴于病症条件在中药配伍禁忌研究过程中的重要性，准确判断疾病的病症特点是进行中药配伍禁忌毒效表征的前提条件。在疾病的发生发展过程中病因不同、疾病的不同阶段都具有特定的病理生理过程与基础，体内的小分子化合物群也应该发生着相应的改变。代谢组学在疾病诊断和模型评价方面具有明显的优势，可以通过对这些不同病因、不同病理阶段机体产生的代谢

产物进行分析，定量检测生物体在病理生理过程中的生物基质（血样或尿液样本）中小分子代谢物群的变化，为临床疾病的辨证分型以及病症条件的研究提供了一个崭新的思路与方法^[28-29]。

4.2 基于系统生物学的中药配伍禁忌物质基础与生物学机制的研究

面对中药尤其是复杂化学体系的化学物质实体与机体生命活动的交互规律研究，必须构建以多学科交叉、融合为基础的创新研究体系。化学生物学研究方法通过对生物体的生理或病理过程具有调控作用的小分子生物活性物质的结构研究，利用计算机虚拟筛选技术发现其在生物体中潜在靶标及其相互作用，阐明药物在疾病的病理过程的发生发展与调控机制^[30-31]。通过不同化学成分的体内过程与活性评价相结合，明确反药组合的化学物质基础；通过计算化学、体外与体内药理、毒理实验相结合，明确反药组合的分子机制，通过多层次、多环节的整合研究，阐明中药配伍禁忌的化学物质基础和生物学机制^[32-34]。

5 展望

中药配伍具有宜忌病症条件，传统的中药配伍禁忌是古代医家在特定病理状态下临床用药的经验总结，基于病症条件的中药配伍禁忌研究更加符合中医药自身特点，基于此可以充分了解相关药物性质、作用特点，并结合疾病本身的实际情况进行系统毒效表征研究，明确配伍禁忌的适应症以及禁忌证条件，并结合化学与生物学方法进行药效物质和效应靶标的分析。构建中药配伍禁忌适宜技术体系，明确证候、病症、配伍环境、量毒效关系等配伍宜忌条件，从化学基础、药动学、药物代谢、成分间相互作用、生物学机制等方面阐明中药配伍禁忌机制，揭示配伍禁忌的科学内涵，并强化研究结果的临床实证。将传统经验进行系统研究、归纳、升华为现代理论，为进一步指导临床安全、合理用药提供现代科学依据。

参考文献

- [1] 雷培, 杨哲, 杨茂椿. 常用中药联用产生配伍禁忌的重要规则——常见中西药物联用的配伍禁忌规则(3) [J]. 临床合理用药, 2015, 8(1): 170-171.
- [2] 雷培, 杨哲, 杨茂椿. 特殊药物联用产生配伍禁忌的基本规则——常见中西药物联用的配伍禁忌规则(1) [J]. 临床合理用药, 2014, 7(11): 179-180.
- [3] 段金彪, 张伯礼, 范欣生, 等. 中药配伍禁忌研究思路与技术体系框架 [J]. 世界科学技术—中医药现代化,

- 2012, 14(3): 1537-1546.
- [4] 常庆华, 梁冰. 中药食材应用于饮食的原则与实践 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(20): 286-288.
- [5] 范欣生, 段金廛, 华浩明, 等. 中药配伍禁忌理论探索研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(8): 1630-1634.
- [6] 云南大学生物系生理生化教研组. 瓜蒌与黑附片、炙川乌、炙草乌配伍后部分药理实验之初步研究 [J]. 云南中医学院学报, 1984(4): 40-52.
- [7] 凌一揆, 罗光宇, 李玉纯, 等. “十八反”药物相互作用的研究——生川乌反法半夏的初步试验 [J]. 上海中医药杂志, 1987(8): 47-48.
- [8] 罗光宇, 欧芳春, 向永臣, 等. “十八反”药物相互作用的研究——川乌反白芨的初步试验 [J]. 上海中医药杂志, 1989(12): 1-3.
- [9] 王天益, 汪明月, 朱玲, 等. 病理生理条件下官桂畏赤石脂的实验研究 [J]. 中国兽医杂志, 1995, 21(2): 35-37.
- [10] 王天益, 丁衡君, 毛健宇. 生理和病理条件下葱蜜酒配伍禁忌的实验研究 [J]. 四川农业大学学报, 1994, 12(1): 118-123.
- [11] 丛骆骆. 不同病理生理条件下环丙氟哌酸的合理应用 [J]. 航空航天医药, 1994, 5(2): 103-106.
- [12] 贾嘉明, 庄朋伟, 张艳军, 等. 明清医家对中药“十八反”配伍禁忌的认识 [J]. 中医杂志, 2014, 55(9): 809-810.
- [13] 贾嘉明, 庄朋伟, 张艳军, 等. 半夏附子配伍在肺系疾病中的应用分析 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 193-195.
- [14] 范欣生. 中药配伍禁忌“潜害”理论 [J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 361-365.
- [15] 雷培, 杨哲, 杨茂椿. 常用西药联用产生配伍禁忌的重要规则——常见中西药物联用的配伍禁忌规则(2) [J]. 临床合理用药, 2014, 7(12): 192-194.
- [16] 林雅, 尚尔鑫, 徐颖, 等. 基于生理病理条件考察藜芦对人参抗疲劳作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 124-128.
- [17] Yang Z, Lu Z Q, Zhang Y J, *et al.* Looking for agonists of β_2 adrenergic receptor from Fuzi and Chuanwu by virtual screening and dual-luciferase reporter assay [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2015, 24: 1-12.
- [18] Babu K S, Morjaria J B. Emerging therapeutic strategies in COPD [J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(3): 371-379.
- [19] Zhang X, Szeto C, Gao E, *et al.* Cardiotoxic and cardioprotective features of chronic β -adrenergic signaling [J]. *Circ Res*, 2013, 112(3): 498-509.
- [20] Salpeter S R. Cardiovascular safety of beta (2)-adrenoceptor agonist use in patients with obstructive airway disease: a systematic review [J]. *Drugs Aging*, 2004, 21(6): 405-414.
- [21] Matera M G, Martuscelli E, Cazzola M. Pharmacological modulation of beta-adrenoceptor function in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(1): 1-8.
- [22] Cazzola M, Matera M G, Donner C F. Inhaled beta2-adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease [J]. *Drugs*, 2005, 65(12): 1595-1610.
- [23] Chiu H Y, Huang H L, Li C H, *et al.* Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications-A national population-based cohort study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0136508.
- [24] Hickson L J, Crowson C S, Gabriel S E, *et al.* Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(2): 206-213.
- [25] Lubahn C L, Schaller J A, Bellinger D L, *et al.* The importance of timing of adrenergic drug delivery in relation to the induction and onset of adjuvant-induced arthritis [J]. *Brain Behav Immun*, 2004, 18(6): 563-571.
- [26] Levine J D, Coderre T J, Helms C, *et al.* Beta 2-adrenergic mechanisms in experimental arthritis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85(12): 4553-4556.
- [27] Altman R D, Perez G O, Sfakianakis G N. Interaction of cyclosporine A and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Am J Med*, 1992, 93(4): 396-402.
- [28] 王广基, 阿基业, 严蓓, 等. 代谢组学研究冠心病中医分型的体内物质基础 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(1): 127-133.
- [29] 郭建明, 段金廛, 郝海平, 等. 基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究思路与方法 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2373-2378.
- [30] Iwata H, Mizutani S, Tabei Y, *et al.* Inferring protein domains associated with drug side effects based on drug-target interaction network [J]. *BMC Syst Biol*, 2013, 7(Suppl 6): S18.
- [31] Fang R, Cui Q, Sun J, *et al.* PDK1/Akt/PDE4D axis identified as a target for asthma remedy synergistic with β_2 AR agonists by a natural agent arctigenin [J]. *Allergy*, 2015. doi: 10.1111/all.12763.
- [32] 马林. 如何从化学学科的角度理解化学生物学的内涵 [J]. 化学进展, 2006, 18(4): 514-518.
- [33] 范晓辉, 赵筱萍, 金焯成, 等. 论建立网络毒理学及中药网络毒理学研究思路 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(21): 2920-2922.
- [34] Kotlyar M, Fortney K, Jurisica I. Network-based characterization of drug-regulated genes, drug targets, and toxicity [J]. *Methods*, 2012, 57(4): 499-507.