

• 专 论 •

中药药对配伍机制的现代研究

宋佳^{1,2}, 高晓霞¹, 田俊生¹, 秦雪梅¹, 杜冠华^{1,3}, 周玉枝^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

3. 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所, 北京 100050

摘要: 药对作为中药配伍的基本形式, 是沟通单味药与复方的重要桥梁, 研究药对的配伍机制对揭示复方配伍的科学内涵具有重要意义。目前, 许多研究者从药对配伍前后的化学成分、药动学及药理作用差异着手对药对配伍机制展开研究。通过查阅文献, 归纳总结药对配伍机制的研究现状, 并提出展望, 以期药对及复方配伍机制的进一步深入研究及以药对为基础的中药新药开发奠定基础。

关键词: 药对; 配伍机制; 物质基础; 药动学; 中药新药研发

中图分类号: R283.31 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)21-4367-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.21.001

Modern research on compatibility mechanism of Chinese materia medica pair

SONG Jia^{1,2}, GAO Xiao-xia¹, TIAN Jun-sheng¹, QIN Xue-mei¹, DU Guan-hua^{1,3}, ZHOU Yu-zhi¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China

3. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: As the basic form of Chinese materia medica (CMM) prescriptions, herb pair established a bridge linking single herb and CMM formula. Studying the compatibility mechanism of herb pair has important significance for revealing the compatibility mechanism of CMM formula. At present, many researchers studied the changes of the material basis, pharmacokinetics, and pharmacological effects after herb pair combined as the breakthrough point to explore compatibility mechanism of the herbal pair. In this paper, the research status were summarized and put forward prospects of the compatibility mechanism of the herbal pair and the foundation for modern research were expected to lay on compatibility mechanism and development of new drug based on the herb pair.

Key words: herb pair; compatibility mechanism; material base; pharmacokinetics; research and develop of new Chinese materia medica

药对是指中医临床上常配伍使用的相对固定的两味药, 可相互促进增强药效, 或者相互制约、调节以减轻毒副作用。通常以同类相须、相辅相成、相反相成、相制为用等原则进行配对^[1]。如麻黄配石膏一温一寒, 使麻黄散表寒而不助里热, 石膏清里热而不遏表寒; 桂枝配芍药一散一收, 桂枝汤方中以桂枝之辛温, 解肌祛风, 芍药之酸寒, 敛阴和营; 麻黄配杏仁, 升降相因, 相得益彰, 共调肺气

宣发肃降之机^[2]; 石膏知母两寒药同用, 性能功效存在互助作用有利于两药性能和功效的发挥^[3]。古代医药典籍如《神农本草经》中“药有阴阳配合, 子母兄弟”及“七情和合”等配伍理论的记载, 《内经》中对药对雏形进行了记载。近代论述药对的专著《施今墨药对临床经验集》《药对论》《中医临床常用对药配伍》《中药药对大全》《中药药性论》等也对配伍理论进行了总结^[4]。中药复方作为中医临

收稿日期: 2017-05-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673572); 山西省应用基础研究项目 (201601D021164); 山西省高校科技创新项目 (2016120)

作者简介: 宋佳 (1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: 15110380323 E-mail: songjiasj03@163.com

*通信作者 周玉枝 (1981—), 女, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0351)7019178 E-mail: zhouyuzhi@sxu.edu.cn

床用药的常用形式,其配伍规律一直是人们研究的热点,但由于具有复杂性使得研究并没有很大的突破,而药对作为中药复方组成的核心,体现了经典复方的疗效,使系列复方具备共同点^[5],且组成简单固定便于研究。因此,研究药对配伍规律可作为研究复方配伍规律的重要切入点之一,从而揭示其配伍规律及科学内涵,深入挖掘和提高中药复方的配伍理论,为复方的配伍机制研究提供线索和依据。同时,为以药对为基础的中药新药开发提供研究思路。本文将对药对配伍的现代研究进行综述,为今后药对配伍规律的深入研究提供借鉴。

1 药对配伍的物质基础研究

药对经过配伍后,由于两药之间发生化学反应使得主要药效成分种类、溶出率发生变化,从而达到增效减毒的目的。目前多采用质谱与色谱结合的方法对药对配伍前后的差异成分进行分析,以期探讨其配伍后化学成分的变化规律,为临床用药提供参考。

1.1 药对配伍后对其有效成分量的影响

孟翔宇等^[6]采用 HPLC-MS/MS 和 GC-MS 技术对麻黄和甘草配伍前后主要药效成分甘草苷、甘草酸、甲基麻黄碱和麻黄碱的量进行了定量分析,结果发现,麻黄-甘草共煎液中甘草酸、麻黄碱和甲基麻黄碱的量比各单味药的水煎液量均有所增加,从而在有效成分量的变化方面阐明了药对配伍的增效机制。Wu 等^[7]通过 HPLC 对白芍和白术配伍后的主要化学成分进行定量分析,结果发现,药对配伍后白芍苷、芍药苷、白术内酯 I 的量显著增加。邢婧等^[8]通过 RP-HPLC 对淫羊藿和川芎配伍后的 8 种化学成分进行定量分析,结果发现,配伍后川芎嗪、阿魏酸、藁本内酯等主要成分的量显著增加,为二者配伍增强药效提供了依据。

1.2 药对配伍后对其毒性成分量的影响

药物进行配伍后除了会改变有效成分的量,还会影响毒性成分的溶出。王晖等^[9]通过 RRLC-Q-TOF-MS 联用技术分析药对中不同量的白藜与一定量的制川乌配伍后的化学成分变化,发现随着白藜比例的增加,制川乌沉积物中生物碱的量呈上升趋势,煎煮液中生物碱类成分的量呈降低趋势。这可能是白藜中的淀粉类成分抑制了乌头生物碱溶出,增加其沉淀,降低了其毒性。章津铭等^[10]采用 HPLC-MS 技术并结合 Q-TOF/MS 对附子-甘草配伍后沉积物的化学成分

进行检测。结果发现,附子单煎液沉积物中的毒性成分双酯型生物碱的量低于附子-甘草配伍后合煎液中沉积物的量,推测可能是二者配伍后由于甘草、附子中的成分发生相互作用,使其毒性成分被结合从而存在于沉积物中,以达到配伍减毒的作用。马增春等^[11]利用 UPLC-TOF/MS 技术对人参-附子药对配伍后的化学成分进行研究,以期阐明其配伍后的减毒机制,研究表明,人参-附子药对合煎液中毒性较大的成分去氧乌头碱、次乌头碱的量明显降低。从而证实了人参-附子药对配伍后确有降低附子毒性的作用。

1.3 药对配伍后对新成分生成的影响

Xu 等^[12]通过水蒸气蒸馏法、GC-MS 技术和总体积分的方法对莪术-三棱药对挥发油中的成分及其量进行分析,结果发现配伍后产生了 38 种新的成分,且相对量达到了 19.380%,药效高于配伍前。推测三棱在与莪术配伍中可能扮演重要的角色,促进了新的化学成分的生成,从而提高了药效。李孟璇等^[13]通过 HPLC 技术对人参、白术单煎液与合煎液的化学成分变化进行分析,观察指纹图谱发现二者合煎时产生了 1 个新色谱峰,而在单味药的合并液中未见此色谱峰,从而表明二者配伍合煎是导致新化学成分生成的原因。杜芹芹等^[14]采用 HPLC 与电喷雾质谱 (ESI-MS) 技术对人参与何首乌配伍后人参皂苷的变化进行了研究,结果发现,加入何首乌后溶液中产生了新皂苷 20R-人参皂苷 Rg₃。Fu 等^[15]采用 GC-MS 色谱联用技术并结合化学计量学方法对桃仁-红花配伍后的挥发油成分进行定性、定量分析,在桃仁、红花、桃仁-红花药对中分别鉴定出了 26、49、59 种成分,占总量的 78.42%、81.08%、82.48%。结果说明,桃仁-红花药对进行配伍后,挥发油的成分与单味药相比发生了较大的变化,并不是二者成分的加和,而是生成了某些新的成分如壬烷、3,3-二甲基庚烷等。

综上所述,药对进行配伍后可使有效成分、毒性成分的溶出率发生变化,通过促进有效成分的溶出或抑制毒性成分的溶出从而降低毒副反应,达到增效减毒的作用。除此之外,还可能产生某些新的成分以扩大药物的治疗范围。

2 药对配伍的药动力学机制研究

药对经过配伍后,由于中药成分复杂,各成分之间在体内发生相互作用。因此,常通过测定药动学参数,观察药物成分体内的吸收、分布、代谢、

排泄等药动学特征对其配伍机制进行研究。除此之外,还采用生物效应的方法对药物代谢酶的活性进行测定,通过抑制或诱导药物代谢酶的活性使药物体内代谢过程及其作用部位的药物浓度发生变化,以揭示药对配伍的科学内涵,为临床的合理用药提供依据。

2.1 药对配伍后对化学成分体内吸收的影响

目前,对于药对配伍后体内吸收情况的研究大多通过测定某些主要成分的药动学参数来进行。Li 等^[16]将川芎、当归、川芎-当归配伍溶液 ig 正常和血虚模型大鼠,观察主要活性成分阿魏酸的药动学特征变化,发现当归和川芎配伍给药后,正常和血虚模型大鼠体内阿魏酸的药-时曲线下面积($AUC_{0\sim t}$)和峰浓度(C_{max})显著增大,清除率(CL)显著降低。与当归组相比,当归-川芎药对配伍后血虚模型大鼠的表现分布容积(Vd)、半衰期($t_{1/2}$)、 $AUC_{0\sim t}$ 和 $AUC_{0\sim \infty}$ 显著增加。这说明川芎与当归配伍后可以增加分布量,延长半衰期,从而增加血虚模型大鼠对阿魏酸的吸收,起到协同治疗血虚症的作用。霍慧灵等^[17]采用 UPLC-MS/MS 技术研究麻黄-石膏配伍前后麻黄类生物碱的血浆药动学,证明了麻黄-石膏配伍后麻黄类生物碱的药动学特征均有明显的变化,与单味药相比达峰时间(t_{max})缩短,吸收速度加快,使生物利用度提高。Song 等^[18]通过 UPLC-MS/MS 对麻黄-杏仁配伍前后各效应成分的血药浓度进行研究,结果发现与单独用麻黄相比,去甲麻黄碱、去甲伪麻黄碱、麻黄碱、伪麻黄碱的 t_{max} 均被缩短,麻黄生物碱的平均滞留时间($MRT_{0\sim t}$)降低,去甲麻黄碱、去甲伪麻黄碱、甲基麻黄碱的 $t_{1/2}$ 和 V_z/F 降低。以上现象表明,药对配伍后加快麻黄生物碱的吸收促进消除,减少体内积累,提高了药物的安全性。Wang 等^[19]通过 HPLC-MS 对桂枝-甘草配伍后的药动学参数进行研究,结果发现二者配伍后主要成分肉桂酸、甘草苷、异甘草素、甘草次酸的 C_{max} 和 $AUC_{0\sim \infty}$ 显著增加,甘草苷、异甘草素、甘草次酸的 CL_z/F 显著降低。说明药对配伍后可以促进活性成分的吸收、减缓消除从而增强药效。

2.2 药对配伍后对化学成分组织分布的影响

Luo 等^[20]对大鼠分别 ig 当归、白芍、当归-白芍配伍溶液后,通过 UPLC-MS 联用技术测量血药浓度并对其药动学特征进行研究,结果发现,单给当归组 and 当归-白芍组中的阿魏酸和香草酸能够快

速在肝脏和肾脏分布,且当归-白芍组中阿魏酸和香草酸的浓度大于当归组,说明配伍后可以促进当归中有效成分的分布。宋帅等^[21]采用 UPLC-MS/MS 分析大鼠 ig 麻黄-杏仁药对水提物后 5 种麻黄生物碱、野樱苷和苦杏仁苷在主要脏器组织中的分布情况,结果发现,药对配伍后 D-野樱苷在组织中的分布减少,这可能是麻黄-杏仁药对配伍后产生了毒性拮抗作用。5 种麻黄生物碱、野樱苷和苦杏仁苷在肺部组织中均有较高分布,这可能是两药配伍后药效增强的原因之一。刘春芝^[22]采用 GC 观察丹参-丹皮配伍后对丹参在家兔组织分布的影响,结果发现,二者配伍后能够促进丹皮在组织中的分布,并增加其在心、肝中的浓度。

2.3 药对配伍后对化学成分代谢的影响

目前,关于药对配伍后影响其药物代谢的因素研究主要集中在药物代谢酶的活性和肠道菌群的处置变化,其中诱导和抑制药物代谢酶的活性是药物发生相互作用的主要机制。薛宝娟等^[23]通过大鼠体外肝微粒体温孵法研究吴茱萸中的主要成分吴茱萸次碱对黄连中生物碱肝代谢的影响,发现吴茱萸次碱对黄连中的生物碱成分体外肝代谢存在弱抑制作用,且对不同生物碱成分的抑制程度存在差异。由此推测,吴茱萸中的主要成分吴茱萸次碱通过特异性抑制 CYP450 酶的活性,降低黄连中的生物碱成分的代谢速率,并使其代谢程度减小。从药动学的角度揭示了黄连-吴茱萸药对配伍后产生的相互作用对体内代谢的影响,对于二者配伍临床的合理用药起到了指导性作用。王抚梦等^[24]通过测定动物肝脏微粒体酶的活性来研究半夏-厚朴配伍后在动物肝脏的代谢情况,结果发现,半夏配伍厚朴后抑制了肝脏微粒体酶的活性,延缓了药物在肝脏中的代谢速度,达到了降低毒性的目的。

肠道作为除肝脏外又一个重要代谢场所,口服给药后,主要成分在肠道菌群发生转化是中药发挥药理作用的重要影响因素。因此,研究药物配伍后经肠内菌的代谢差异对阐明其配伍机制具有十分重要的意义。李雪等^[25]利用 UPLC-MS 并结合主成分分析(PCA)法,研究制川乌单煎液、制川乌与白芍共煎液在大鼠肠内菌中的代谢差异,从中确定了 7 个差异物;制川乌与白芍配伍后在大鼠肠内菌的作用下,除塔拉胺外,其他醇氨型生物碱的相对量均低于制川乌单煎液,而单酯型生物碱和双酯型生物碱的相对量则高于制川乌单煎液,为制川乌配伍

后药效差异提供了物质基础。由此可见, 药物配伍后入血成分产生差异可能与药物体外共煎有关。陈稚^[26]通过离体粪便温孵法研究枳实-白芍药对配伍后在大鼠肠道菌群中的代谢变化, 研究发现, 二者配伍后能够减慢柚皮苷、芍药苷、橙皮苷和新橙皮苷的代谢, 延缓其在体外肠道菌发生生物转化。说明了药对配伍后能够促进在体内的滞留, 缓和药效, 促进药效的发挥。

2.4 药对配伍后对化学成分排泄的影响

张锐等^[27]采用 LC-MS/MS 研究雷公藤配伍甘草后雷公藤内酯酮的排泄变化, 结果发现二者配伍后在尿样中雷公藤内酯的排泄量明显高于配伍前, 说明了雷公藤配伍甘草后能够加快雷公藤内酯的排泄, 这可能是二者配伍后毒性降低的原因之一。朱钊铭^[28]采用 UPLC-MS/MS 对麻黄-白术配伍后大鼠排泄物中的主要效应成分进行定量分析, 结果发现, 二者配伍后, 白术能够促进麻黄生物碱的排泄, 减少其在体内的蓄积; 麻黄能够延缓白术内酯的排泄, 增加其在体内的蓄积从而起到增效减毒的作用。

综上所述, 药物配伍后, 对于有效成分可增加其体内吸收、减缓消除, 促进组织分布, 提高靶向器官的药物浓度, 抑制代谢、排泄从而增强药效; 对于有害成分可加快消除, 降低组织分布, 促进毒性成分的代谢、排泄从而降低毒性。

3 药对配伍的药理作用机制研究

药对配伍后的药效学评价是判断两药配伍是否合理的重要考察内容, 目前药效学评价指标已逐步扩充到整体动物、器官组织、细胞亚细胞及分子生物学等多层次药理药效指标^[29]。

3.1 基于生理、病理指标研究药对配伍的药理作用机制

袁颖^[30]通过观察血液流变学指标对丹参-丹皮药对配伍后的清热活血作用进行研究, 结果发现, 丹参-丹皮配伍后能够抑制家兔的体温上升、减少红细胞压积、抑制血沉增快, 对全血黏度、血浆黏度有一定的改善作用, 且作用优于单用丹参或丹皮组, 说明丹参-丹皮配伍使用确实能够提高药效。邢学锋^[31]通过考察汗腺空泡发生率、汗腺导管面积等指标对药对配伍后的发汗作用进行研究, 结果发现药对配伍后的药理作用要优于单独用药。Chiu 等^[32]通过观察心肌细胞 H9C2 生成的谷胱甘肽的数量, 证明了黄芪、当归配伍后保护心肌细胞、减少氧化损伤的作用明显优于单味药。

3.2 基于体液代谢组学研究药对配伍的药理作用机制

中药药对作为一个复合体系, 使用传统的研究手段无法评价药对治疗疾病时综合作用途径及其作用机制。体液代谢组学因其高通量、高灵敏度, 可对大量的代谢物进行定性、定量分析, 从而能较全面地反映药物干预后生物体的代谢物种类及量的变化, 了解生物体的相关代谢通路^[33]。因此, 可采用体液代谢组学技术对药对配伍前后的生物标志物进行鉴定和代谢途径分析, 为中药药对配伍机制的现代研究提供重要的生物学依据。

近年来应用代谢组学技术并结合模式识别方法对药对配伍机制进行研究已得到广泛的应用并且取得了一定的研究成果^[34]。Li 等^[35]通过 UHPLC-QTOF/MS 技术并结合模式识别方法分析红花当归合煎液、单煎液干预血虚模型大鼠后血浆和尿液的内源性代谢物的差异, 共找出 14 种潜在生物标志物, 并通过 MetPA 数据库构建代谢通路。结果发现, 对血虚模型大鼠进行给药干预后, 各组指标均得到回调, 且当归-红花配伍给药组明显优于各单独给药组。说明当归、红花可能是通过上调或下调相关代谢物的量起到治疗作用, 并且药对进行配伍给药后能够起到协同增效的作用。周本宏等^[36]采用体液代谢组学技术研究不同配伍比例时天麻-川芎药对对偏头痛大鼠尿液内源性物质代谢的影响, 发现 9 个潜在生物标志物并对其进行结构鉴定和代谢途径分析, 认为配伍后的作用机制可能涉及到三羧酸循环及氨基酸代谢等过程, 揭示了中药多种成分共同作用于多个靶点的综合治疗效果。Li 等^[37]通过 UHPLC-Q-TOF/MS 并结合模式识别方法对当归和川芎配伍后的药理机制进行研究, 找到导致溶血性再生障碍性贫血疾病的 12 条代谢通路, 并指出 13 种内源性代谢物对发挥药理作用产生影响, 认为当归-川芎配伍后主要通过硫胺素、鞘脂类代谢途径调节内源性代谢物的水平从而发挥药效, 并且与单味药相比, 其药效显著增强。

3.3 基于网络药理学研究药对配伍的药理作用机制

中药药对中多个化学成分与生物系统中多个靶点相互作用是目前中药研究的难点^[38]。而基于中药方剂复杂的成分-靶点-通路研究思路, 将病症与方剂中的有效成分映射在生物分子网络中, 然后对方

剂中的有效成分与病症相关靶点进行研究,找出网络中的相关节点和通路,能很好地解决中药复杂的作用机制这一难题。Zhang 等^[39]采用网络药理学和实验验证的方法对甘遂-甘草药对配伍后对肝癌腹水的治疗机制进行研究,通过 TCM 和 DrugBank 数据库找到已知的甘草-甘遂所含的化学成分和治疗腹水的药物及靶标分子进行药物作用的靶标预测;PPI 数据库找出最具拓扑特征值和最大相互作用值的靶标进行网络构建分析,从而发现甘遂-甘草药对配伍后治疗肝癌腹水可能是通过调节抗利尿激素分泌即 ADRB1-PIK3CG-AVPR2 信号轴发挥药效。Zheng 等^[40]通过网络药理学的方法筛选丹参-三七药对治疗心脑血管疾病的活性成分以及心脑血管疾病的相关靶标,通过聚类分析构建药物-靶标-疾病网络。研究发现,通过网络药理学技术能够从分子水平的层面直观地发现丹参-三七配伍后可通过多条潜在途径对心脑血管疾病产生协同作用。Yue 等^[41]运用网络药理学的方法对当归-红花配伍后治疗血瘀证的作用机制进行研究,成功地解释了药对配伍后潜在的治疗血瘀证的药理作用机制。

综上所述,药物配伍后由于成分发生相互作用,使得物质基础发生改变,进入体内后作用于多个靶点,通过不同生化通路起到协同作用从而增强药效。

4 研究思考与展望

目前,对于中药药对配伍的物质基础及相关机制研究主要围绕药对配伍前后的化学成分、药动学及药理作用 3 方面进行,并取得了一定的进展。然而,在物质基础方面,主要以个别药效成分为基础进行定性、定量研究;在药动学方面,主要以配伍后单个或几个有效成分进行药动学特征差异研究,但忽视了多组分之间的相互作用;在药理作用方面,主要通过观察生理病理指标、单独采用代谢组学或网络药理学技术对其内在机制进行研究。因此,本文针对这些不足提出了如下展望。

4.1 物质基础研究

针对药对配伍前后可能存在众多化学成分发生变化,可采用植物代谢组学思路并结合背景扣除法(BSA)^[42]对药对配伍后所有发生变化的成分进行整体分析。植物代谢组学技术通过高通量、高灵敏度的现代分析仪器对植物代谢产物进行全面的定性和定量分析,目前已广泛应用于中药化学成分受药材品种、生长环境、采收季节、炮制方法等因素的影响而发生变化的研究^[43-44],如李震宇等^[45]采用植

物代谢组学技术研究醋制前后白芍等药材化学成分的变化。因此,药对配伍机制的化学成分研究亦可采用植物代谢组学的思路,视一种药物对于另一种药物化学成分的影响。在具体的研究方法上,可通过多种分析技术联合使用从整体分析药对配伍前后的化学差异,对图谱分析时可采用质谱的 BSA 法,将药对配伍后共提物的质谱数据扣除其中一味药的质谱数据,将与之配伍的单味药的质谱数据与该药配伍前的质谱数据相比较,从而全面分析药对配伍前后所有化学成分的整体差异变化(图 1)。

4.2 药动学机制研究

针对药对配伍后组成成分复杂多变并在体内发生相互作用,分析单一或几种有效成分并不能代表配伍后的整体功能。笔者认为应在药对配伍的化学成分研究与药动学机制研究之间建立桥梁,从现有分析技术检测到的配伍前后所有化学差异成分出发,将中药多组分整合药动学研究技术^[46]应用到药对配伍后药动学机制的研究中,利用 AUC 自定义权重系数,将各成分进行整合,最大限度表征药对配伍后多组分的整体处置规律、整体效应物质在生物体的存留特性。除此之外,还可在药对配伍的药动学机制研究与药对配伍后的代谢组学研究之间建立桥梁,将基于代谢组学的多组分药动学研究思路^[47]应用于药对配伍的机制研究中,对药代标志物与代谢组学筛选出的内源性生物标志物进行皮尔逊相关分析,实现外源性中药化学成分与内源性生物标志物的关联分析(图 1)。

4.3 药理作用机制研究

针对药对配伍后的多成分-多靶点-多通路协同作用的特点,笔者认为应通过药物配伍后的化学成分整体研究补充配伍后药物活性数据库,通过网络药理学技术对配伍前后的靶点群和通路响应数量进行研究,初步预测二者协同用药的合理性及其作用机制;采用代谢组学技术进行验证,从不同层次发现相关代谢通路与信号通路,并研究药对配伍后具体差异代谢物和基因、蛋白间的相互关系,从而深入阐明药对配伍的药理机制(图 1)。

综上所述,目前对于中药药对配伍的物质基础及相关机制研究尚缺乏系统性,通过本文综述和展望,在今后的研究中应从物质基础、药动学、药理作用 3 方面进行全面系统的研究。从而更深入彻底地阐明药对增效减毒的配伍机制,同时为研究复方配伍规律及中药新药开发奠定基础。

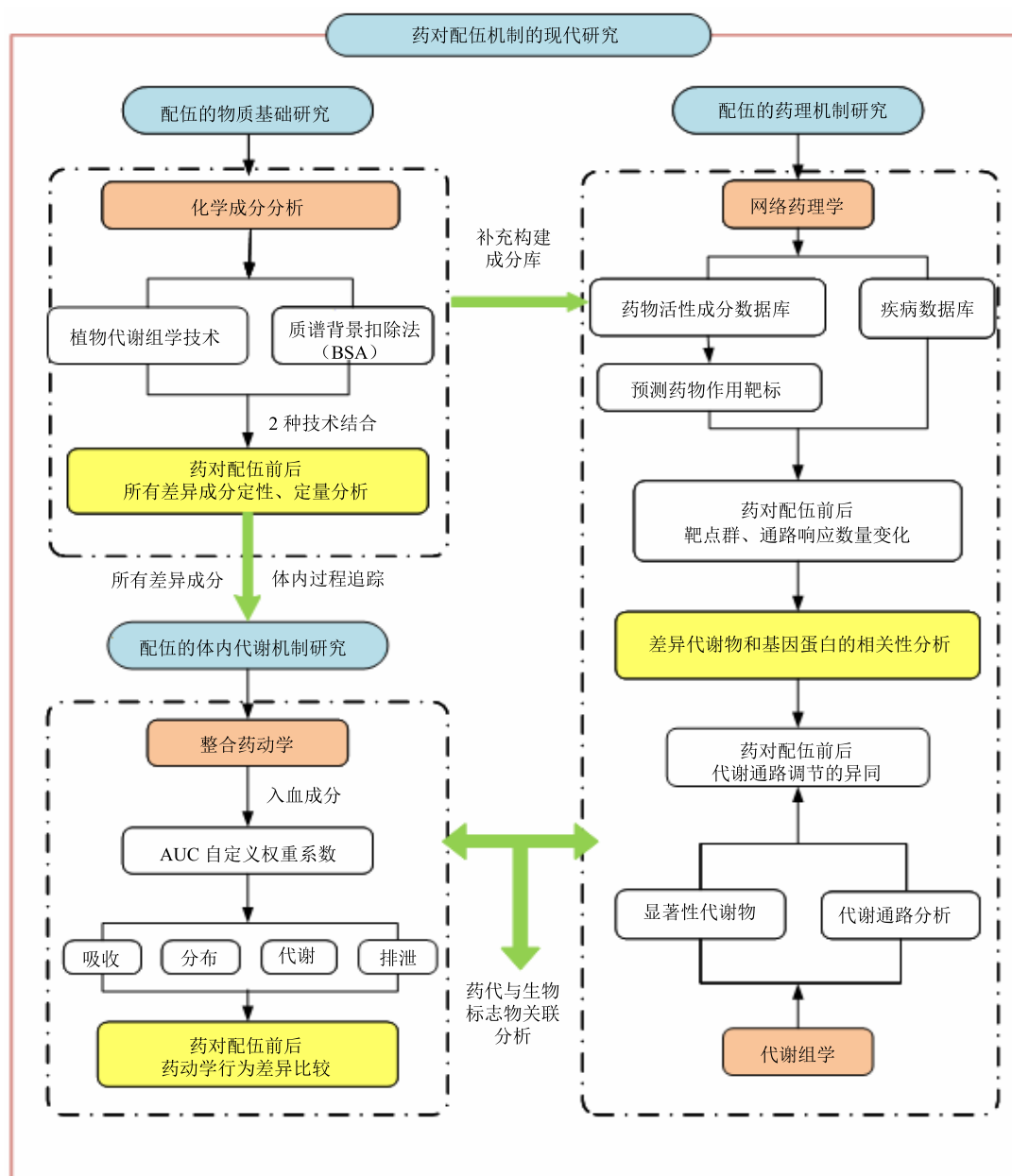


图 1 中药药对配伍机制的现代研究

Fig. 1 Modern research on compatibility mechanism of Chinese materia medica pair

参考文献

- [1] 龚健, 王胜鹏, 陈美婉, 等. 中药药对的系统研究 (III)——药剂学理论和新制剂开发 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2012, 14(2): 1329-1333.
- [2] 吕瑶, 郁保生, 石晓理. 《伤寒论》相反相成配伍规律 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(3): 5-6.
- [3] 胡小勤. 中药相须配伍增效机制探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2012(7): 1896-1898.
- [4] 孙洋, 陈婷, 徐强. 从药对的角度考察复方配伍规律 [J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2004, 6(1): 17-20.
- [5] 李兰珍. 抓住药对剖析方剂 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999, (4): 59-60.
- [6] 孟翔宇, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. 麻黄-甘草药对配伍前后主要药效成分及抗炎活性的变化 [J]. 应用化学, 2009, 26(7): 801-806.
- [7] Wu X, Cao G, Li Q, *et al.* Quantitative evaluation main of the components in *Paeoniae Radix Alba-Atractylodis Macrocephalae Rhizoma* herbal pair by high-performance liquid chromatography [J]. *J Sep Sci*, 2015, 38(2): 239-246.
- [8] 邢婧, 任红, 汪轩, 等. HPLC 法同时测定淫羊藿-川芎药对 8 种化学成分的含量 [J]. 药物分析杂志,

- 2015(6): 960-965.
- [9] 王 晖, 陈 宁, 许妍妍, 等. 基于 RRLC-Q-TOF-MS 技术分析白藜对制川乌主要化学成分溶出的影响 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2059-2066.
- [10] 章津铭, 李 玲, 高 飞, 等. 附子配伍甘草前后汤液沉积物的 HPLC-MS 化学组成分析 [J]. 药学学报, 2012, 47(11): 1527-1533.
- [11] 马增春, 周思思, 梁乾德, 等. 基于 UPLC-TOF/MS 分析人参附子配伍减毒的物质基础 [J]. 药学学报, 2011, 46(12): 1488-1492.
- [12] Xu G L, Geng D, Xie M, *et al.* Chemical composition, antioxidative and anticancer activities of the essential oil: *Curcuma Rhizoma-Sparganii Rhizoma*, a traditional herb pair [J]. *Molecules*, 2015, 20(9): 15781-96.
- [13] 李孟璇, 孙 林, 孟兆青, 等. 人参白术药对配伍前后化学成分变化研究 [J]. 中草药, 2014, 45(24): 3549-3552.
- [14] 杜芹芹, 张 旭, 宋凤瑞, 等. 人参与金银花、何首乌、黄芪配伍的化学成分变化研究及抗氧化活性测定 [J]. 药学学报, 2010, 45(6): 756-760.
- [15] Fu J, Li X, Lu H, *et al.* Analysis of volatile components in herbal pair *Semen Persicae-Flos Carthami* by GC-MS and chemometric resolution [J]. *J Sep Sci*, 2012, 35(21): 2940-2948.
- [16] Li W X, Guo J M, Tang Y P, *et al.* Pharmacokinetic comparison of ferulic acid in normal and blood deficiency rats after oral administration of *Angelica sinensis*, *Ligusticum chuanxiong* and their combination [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(3): 3583-3597.
- [17] 霍慧灵, 李汉成, 卫 平, 等. 麻黄-石膏配伍前后麻黄类生物碱的血浆药动学和尿排泄特征的变化 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(5): 963-970.
- [18] Song S, Chen F, Xing X, *et al.* Concurrent quantification and comparative pharmacokinetic analysis of bioactive compounds in the *Herba Ephedrae-Semen Armeniacae Amarum* herb pair [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 109: 67-73.
- [19] Wang S N, Sun L J, Gu L Q, *et al.* The comparative pharmacokinetics of four bioactive ingredients after administration of *Ramulus Cinnamomi-Radix Glycyrrhizae* herb pair extract, *Ramulus Cinnamomi* extract and *Radix Glycyrrhizae* extract [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30(8): 1270-1277.
- [20] Luo N, Li Z, Qian D, *et al.* Simultaneous determination of bioactive components of *Radix Angelicae Sinensis-Radix Paeoniae Alba* herb couple in rat plasma and tissues by UPLC-MS/MS and its application to pharmacokinetics and tissue distribution [J]. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2014, 963: 29-39.
- [21] 宋 帅, 梁德东, 任孟月, 等. 麻黄-杏仁药对有效成分在大鼠体内组织分布的定量分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 12(22): 92-97.
- [22] 刘春芝. 双丹方中丹参对丹皮药代动力学影响研究 [D]. 西安: 西北大学, 2009.
- [23] 薛宝娟, 李志慧, 张玉杰, 等. 吴茱萸次碱对 5 种黄连生物碱大鼠体外肝代谢的抑制作用 [J]. 中草药, 2014, 45(9): 1293-1296.
- [24] 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): 60-65.
- [25] 李 雪, 皮子凤, 邢俊鹏, 等. 超高效液相色谱-质谱结合主成分分析方法研究制川乌配伍前后的肠内菌代谢差异 [J]. 分析化学, 2014, 42(11): 1646-1650.
- [26] 陈 稚. 枳实-白芍药对干预肝郁脾虚型 IBS 大鼠的配伍及药动学研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [27] 张 锐, 李 青, 刘 芳, 等. LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 1664-1671.
- [28] 朱钊铭. 麻黄类药对组成规律的基础研究——麻黄-白术药对的血浆药动学、组织分布及排泄研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [29] 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): 10-15.
- [30] 袁 颖. 丹皮、丹参药对清热活血作用的实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(1): 53-55.
- [31] 邢学锋. 麻黄-白术药对主要化学成分、药效及尿液代谢物研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [32] Chiu P Y, Leung H Y, Siu A H, *et al.* Dang-Gui Buxue Tang protects against oxidant injury by enhancing cellular glutathione in H9c2 cells: Role of glutathione synthesis and regeneration [J]. *Planta Med*, 2007, 73(2): 134-141.
- [33] Wang X, Yang B, Sun H, *et al.* Pattern recognition approaches and computational systems tools for ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry-based comprehensive metabolomic profiling and pathways analysis of biological data sets [J]. *Anal Chem*, 2012, 84(1): 428-39.
- [34] 王广基, 查伟斌, 郝海平, 等. 代谢组学技术在中医药关键科学问题研究中的应用前景分析 [J]. 中国天然药物, 2008, 6(2): 89-97.
- [35] Li S, Lin H, Tang Y, *et al.* Comparative metabolomics analysis on invigorating blood circulation for herb pair Gui-Hong by ultra-high-performance liquid

- chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition approach [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 107: 456-463.
- [36] 周本宏, 周 静, 吴丽宁, 等. 天麻-川芎对偏头痛模型大鼠尿液内源性物质代谢的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 104-108.
- [37] Li W, Tang Y, Guo J, *et al.* Comparative metabolomics analysis on hematopoietic functions of herb pair Gui-Xiong by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition approach [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1346: 49-56.
- [38] Zhang Y Q. Network Pharmacology-based approaches capture essence of Chinese herbal medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2016, 8(2): 107-116.
- [39] Zhang Y, Lin Y, Zhao H, *et al.* Revealing the Effects of the herbal pair of *Euphorbia kansui* and *Glycyrrhizaon Hepatocellular carcinoma* ascites with integrating network target analysis and experimental validation [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(5): 594-606.
- [40] Zheng C, Xu X J, Ye H Z, *et al.* Computational pharmacological comparison of *Salvia miltiorrhiza* and *Panax notoginseng* used in the therapy of cardiovascular diseases [J]. *Exp Therap Med*, 2013, 6(5): 1163-1168.
- [41] Yue S J, Xin L T, Fan Y C, *et al.* Herb pair Danggui-Honghua: Mechanisms underlying blood stasis syndrome by system pharmacology approach [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40318.
- [42] Zhang H, Grubb M, Wu W, *et al.* Algorithm for thorough background subtraction of high-resolution LC/MS data: application to obtain clean product ion spectra from nonselective collision-induced dissociation experiments [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(7): 2695-2700.
- [43] Díaz R, Pozo O J, Sancho J V, *et al.* Metabolomic approaches for orange origin discrimination by ultra-high performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Food Chem*, 2014, 157(157): 84-93.
- [44] Zhao J, Avula B, Chan M, *et al.* Metabolomic differentiation of maca (*Lepidium meyenii*) accessions cultivated under different conditions using NMR and chemometric analysis [J]. *Planta Med*, 2012, 78(1): 90-101.
- [45] 李震宇, 范玛莉, 秦雪梅. 基于 NMR 代谢组学技术的白芍及其醋制品的化学比较 [J]. 药学学报, 2015, 50(2): 211-217.
- [46] 曹小帅, 沙 美, 欧阳强, 等. 黄蜀葵花中 4 种黄酮类成分体内整合药动学研究 [J]. 中草药, 2010, 41(2): 255-259.
- [47] 王守丽, 黄凤杰, 郑晓皎, 等. 代谢组学技术在多组分中药药代动力学中的应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(11): 2007-2012.