

• 中医药超分子专栏 •

中药复方配伍研究的关键问题及超分子化学解决对策

李海英^{1,2}, 贺鹏^{1,2}, 贺玉婷^{1,2}, 樊启猛^{1,2}, 肖美凤^{1,2}, 刘润南^{1,2}, 邓凯文⁴, 贺福元^{1,2,3*}, 潘雪^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院 药剂教研室, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 中医药超分子机理与数理特征化, 湖南 长沙 410208

4. 第一中医临床医学院, 湖南 长沙 410007

摘要: 中药复方是中医临床治病的主要形式, 中药配伍规律是中医药现代化关键科学问题之一, 长期作为战略性课题。循中医药理论自然属性, 运用超分子化学理论, 阐明中药复方与人体“印迹模板”定性定量作用规律: 中药与人体都是巨复生物超分子体, 中药有效成分群和人体疾病诸证有着对应的“印迹模板”, 按印迹规律产生“气析”作用, 而中药配伍可以显著性地改变这一作用, 可用超分子化学理论进行研究。首先梳理中药配伍文献研究及现代研究现状, 再提出亟待解决的7个关键问题, 并结合超分子化学提出解决之策, 旨在推动中医药现代化核心关键科学问题的解决。

关键词: 中药复方; 配伍; 超分子; 印迹模板; 组分中药; 中医药现代化

中图分类号: R283.21 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)12-2757-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.001

Key issues in compatibility of Chinese materia medica compound and its countermeasures through supramolecular chemistry

LI Hai-ying^{1,2}, HE Peng^{1,2}, HE Yu-ting^{1,2}, FAN Qi-meng^{1,2}, XIAO Mei-feng^{1,2}, LIU Run-nan^{1,2}, DENG Kai-wen⁴, HE Fu-yuan^{1,2,3}, PAN Xue^{1,2,3}

1. Hunan Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification for Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Department of Pharmaceutics, Pharmacy College, Hunan University of Tradition Chinese Medicine Changsha 410208, China

3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medicine, Changsha 410208, China

4. The First Affinity Hospital, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: Chinese materia medica (CMM) compound is the main form of clinical treatment of traditional Chinese medicine (TCM). The compatibility of CMM is one of the key scientific issues in the modernization of TCM. It has long been listed as a strategic issue. This article follows the natural attributes of TCM theory, and uses supramolecular chemistry to clarify the qualitative and quantitative effects of CMM compound and human body imprinting template: CMM and human body are giant and complex bio-molecular bodies, and there are corresponding groups of effective components of CMM and human diseases. The “imprinting template” produces a “gas evolution” according to the imprinting rule, and the compatibility of CMM can significantly change this effect, and it is preferable to study with supramolecular chemistry. Based on this, this paper first combs the historical evolution of CMM and the status quo of modern research, combined with supramolecular chemistry, puts forward seven key problems and research strategies to be solved, aiming at solving the key scientific problems of the modernization of TCM.

收稿日期: 2019-01-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573691); 国家自然科学基金资助项目 (81703824); 国家自然科学基金资助项目 (81874507); 湖南省自然科学基金资助项目 (2017JJ3236); 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室项目 (2016TP1017); 湖南省药理学重点学科 (2018YX06); 湖湘中药资源保护与利用 2011 协同创新中心平台资助; 湖南中医药大学研究生创新课题 (2018CX51)

作者简介: 李海英, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药复方的生物有效性及其新制剂、新技术与新工艺的研究。

Tel: 18569490266 E-mail: 1208666249@qq.com

***通信作者** 贺福元, 教授, 研究方向为中药成药性与制剂制备。Tel: 13787213681 E-mail: pharmsharking@tom.com
潘雪, 实验师, 研究方向为中药制剂与药物分析。Tel: 13875997784 E-mail: 405465029@qq.com

Key words: Chinese materia medica compound; compatibility; supramolecular; imprinted template; multi-component Chinese materia medica; modernization of traditional Chinese medicine

“药有个性之特长，方有合群之妙用”，中药复方临证治病是中医药学科的特色和灵魂^[1]。中医学认为，中药复方配伍是在中医基础理论指导下，针对一定疾病证候，按“七情”和“阴阳和合”的原则，以“君、臣、佐、使”的原则遣药成方组药，以达到增效减毒的目的。以往大量的研究推动了中药配伍由传统的药材层面配伍向微观的组分层面配伍研究的转变，但要进一步形成组分中药配伍创制新药的研究格局尚存在困难。

面对中药与人体 2 个巨复杂体系，首先亟需解决的关键问题是运用现代科学理论解释中药复方配伍的本质内涵。本课题组前期用超分子化学理论解释中医药基础理论、中药四性、炮制及成药性等^[2-5]，在此基础上，提出用超分子“印迹模板”理论解释中药复方配伍，主要基于 2 点：（1）超分子化学法源于自然，也应回归于自然；（2）中药与人体是来源于自然界的巨复超分子体，自然界的生物体进化过程本质上是生命体的超分子化学过程。生物体内各种分子以超分子“印迹模板”为母体，由小分子到大分子，由单分子到多分子，由多分子到细胞器、细胞、组织、系统，乃至整个生物体，逐步演化，超分子“印迹模板”贯穿始终。中药复方配伍理论正是对中药与人体这种分子间作用的表达。中医理论的经络脏腑是生物体各级超分子“印迹模板”有序体；中药有效成分群是与经络脏腑“印迹模板”相一致的聚集体；中药配伍能显著地改变这一“印迹模板”的作用规律^[6]。

中医藏象证候、中药复方配伍、中医经络理论这 3 者形成了完备的中医药理论体系，其中中药复方配伍规律研究最为核心，备受历代医家重视^[7]。为此，本文对其历史与现代研究现状进行梳理，剖析亟需解决的关键问题，并运用超分子“印迹模板”理论解释中药复方配伍科学内涵，提出解决之策。

1 中药配伍传统理论为中药复方现代研究提供整体指导思想

由于“药食同源”，早期的中药复方配伍理论直接来源于对食物的感官认识，如食之五味与药之五味，食之五味配合与药之五味配合。历代本草著作、方剂学著作及教材，对几千年配伍治疗理论进行详尽的总结，主要有“君、臣、佐、使”配伍，四性

五味配伍，七情配伍，标本配伍。中医学经典著作《黄帝内经》记载：“气有高下，病有远近，证有中外，治有轻重，适其所为故也”，体现了标本配伍，是中药配伍理论的萌芽；“辛甘发散为阳，酸苦涌泄为阴，咸味涌泄为阴，淡味渗泄为阳”，体现了“五味”阴阳配伍^[8]。东汉以前的《神农本草经》曰：“上药一百二十种为君，中药一百二十种为臣，下药一百二十种为佐、使”，首次根据药物的善恶划分君、臣、佐、使；又将药物的配伍关系归纳为“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，凡此七情，合和视之”^[9]。又曰：“治寒以热药，制热以寒药”，在“五味”的基础上，提出依据“四气”原则组方。传统中药配伍理论主要研究中药材整体配伍作用于机体后，机体宏观证候走向的动态平衡，以“七情”及阴阳和合定性表述，与超分子化学理论的整体综合观不谋而合，为中药复方配伍现代研究提供了整体指导思想。

2 中药复方配伍的现代研究及关键问题

中药复方配伍的现代研究始于 1959 年^[10]，已近 60 年，按对中药组方物质形式可分为体外、体内两大方面。

2.1 中药体外配伍形式的药物作用规律研究

2.1.1 中药饮片及组（成）分的分析 （1）有效成分分析：可用于分析配伍前后效应成（组）分改变；（2）指纹图谱研究：可用于分析配伍中组（成）分的整体改变，2 种方法也可以结合使用。

2.1.2 中药饮片配伍 通过正交设计，对中药饮片取“用”和“不用”2 水平进行拆配方研究，经方差分析可获得中药配伍后复方的治疗作用。如宋佳等^[11]通过拆方研究提出人参四逆汤配伍规律本质是附子配伍干姜和甘草的增效减毒作用，揭示了人参四逆汤中甘草对附子中双酯型生物碱的减毒作用成分。

2.1.3 中药化学成分配伍 该研究最具标志性的项目是以王永炎院士为首的“方剂关键科学问题的基础研究”，针对中药复方多药物（多部位、多组分、多成分）、多靶点、多药效指标及非线性特征，提出了“多成分多靶点的复方剂量配比优化的实验设计（ED）-非线性拟合（NM）-多目标优化（MO）三联法”研究策略。王睿等^[12]将该法应用于丹参-

三七配比优化的研究,建立了能与主要效应指标关联的预测模型,取得了良好效果。中药指纹图谱技术与药效学结合构成中药谱效学,再与 Hill 量效关系结合建立“ED-Hill 量效关系(HQE)-NM-MO-总量统计矩(TQSM)五联法”,使体外分析中药有效(毒)成分更为完善。

2.1.4 中药组分配伍 张伯礼院士于2005年正式提出了中药复方组分配伍研究新模式,即以中医理论为指导,根据复方组方原则、主要功效和主治病症,选取每味药在方中的有效成分或部位,采用现代药理学方法进行有效成分剂量的最佳配伍研究,最后确定组成和剂量,形成组分清楚的现代复方^[13]。

2.2 中药配伍体内的药物作用规律研究

2.2.1 体内物质基础研究 不同药物配伍可能产生新药效成分或毒性成分,也有可能血药浓度增大或减小,这都是复方毒与效的产生机制,因此药动学与物质基础研究密不可分,与药效学研究更为密切。但是,中药有很多未知成分,且有些成分含量极低难以检测,物质基础的研究指标只能是其中某几种有效成分,很难从整体上反映药物配伍后的变化。

2.2.2 量-时-效(毒)关系研究 药动学(以指纹图谱表征为谱动学)和药效动力学(以指纹图谱表征为谱效学)相结合可以研究药物在机体内的量-时-效(毒)关系。单成分药动学及药效学研究方法成熟,但对于多成分体系,除中药谱动学总量统计矩外^[14-15],多借鉴单成分研究思路,即对标志性成分进行研究,不能适应多分量-时-效(毒)研究的需要。

2.2.3 系统生物学和网络药理学 系统生物学和网络药理学可以整体预测活性成分及其作用靶点,有助于深入研究中药复方活性成分的作用机制,不过现有药物分子数据库、靶点数据库等准确性和完整性不够,不能完整揭示中药药理作用,采用其他方法对预测结果进行实验验证也存在难点^[16]。

2.2.4 方证关联 方证关联强调临床辨证中“有是证用是方”“证变方变”的组方原则,然而临床中“一方多证”和“一证多方”的现象比比皆是。这些表明方剂与病证之间的辨证关系并不是“一方一证”,而是“方证异同”的关系^[17]。

2.3 关键问题

目前中药复方研究多围绕着拆方配伍、组分配伍、剂量配比、药理作用、物质基础、谱动学、谱效学、谱效动力学等方面^[18-20]。通过对历史沿革及

研究现状分析,仍存在以下7个关键问题^[21-22]:(1)缺乏将中药配伍复方治疗理论置于中医药基础理论现代化全局中的考虑,没有找到能全面诠释中医药基础理论的现代科学理论体系^[23-25];(2)宏观与微观表征没有统一^[18],对中药及复方成千上万成分的宏观综合性质及作用规律无法预测和判断;(3)目前的研究方法“多分析少综合”^[6];(4)中药复方成分群与“证”作用网络靶点研究没有从生物学微观物质作用的本源上进行定量分析;(5)定性研究多,定量研究少,没有形成体内量-时-效(毒)的定时研究方法^[26-27];(6)没有建立定量的毒与效整合策略^[28];(7)没有对定量关系式的数学表征及测算方法进行研究。上述问题互相交织,核心问题是中药复方配伍理论应采用怎样的现代科学理论进行全面的诠释,循生物演化轨迹,可用超分子化学进行诠释。

3 超分子化学能科学诠释中药复方配伍理论

3.1 中药与人体都是超分子体,超分子作用贯穿始终

中药与人体为来源于自然界逐级构成的生物超分子体,包括客体分子(印迹模板)和主体分子(空穴通道),主客体按“印迹模板”自主进行作用,包括自识别、自组织、自组装、自复制这4种自然现象^[2]。中药有效成分群和机体内各种小分子群为客体分子;不溶于水的成分药渣和人体经络脏腑空穴为主体分子。当人体的主体孔穴通道结构与中药有效成分群发生化学信息联系时,亦人体在心脏搏血推动下,水为溶剂,溶于其中的各类客体“印迹模板”与组织器官主体孔穴通道产生印迹作用,体现出共“印迹模板”各向异性的“气析”作用^[3],宏观上表现出中药药性和药效作用,而中药配伍可以显著性地改变这一“印迹模板”的“气析”作用规律,由此便形成了中药复方配伍的微观物质基础运行规律,这是中药配伍能用超分子化学研究的现代科学基础^[29]。

3.2 超分子“印迹模板”理论的提出

中药与人体均为按超分子“印迹模板”自主作用逐级构成的生物超分子体,其产生药(毒)效的成分都是生物超分子“印迹模板”的聚集体,包括单分子、超分子、聚合超分子及巨复超分子。在由小分子构成整个人体有序超分子过程中,其超分子主体保留了客体小分子的印迹模板,形成孔穴通道结构与外界发生化学反应,具有相同“印迹模板”的中药与人体能够进行物质能量交换,否则生命现

象难以为继。印迹模板是指以某一特定的目标分子为模板,制备对该分子具有特异选择性聚合物的空间结构,属于超分子化学中主客体化学研究范畴,体现自识别、自组织、自组装与自复制的特点^[4,30-32]。超分子印迹模板是在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物,对中药成分来说既是其分子结构的活性空间结构,也可以说是活性原子团的空间排列点阵。

3.3 方-证关联的中药复方配伍超分子“印迹模板”理论

中药复方是经络脏腑内部超分子“印迹模板”(证素)与中药分子群外部印迹模板(药素)按“七情和合”阴阳配伍的结果,中药对人体产生作用取决于中药固有药理效应和机体状态两方面,故方证关联是中药配伍的核心。中药复方有效成分群通过分子间“自主作用”组成一个“分子社会”,也就是印迹模板聚合物(钼),如糖类、苷类、氨基酸类,而有一定空间通道结构的人体经络脏腑空穴就是超分子主体(锁),“证”与“方”的对应关系与超分子主客体“锁”与“匙”的关系不谋而合,故超分子印迹模板理论可以诠释方证关联的中药复方配伍理论^[4]。

从中医药长期临床治病过程就能看出药物与人体之间“印迹模板”作用的辨证关系:中医治病侧重的是证候而非单纯的疾病表象,对于疾病表象相似但证候悬殊的“同病”现象以不同方法去施治,即“同病异证异治”;反之对于疾病表象不同但证候相同的“异病”现象则以相同方法治疗,即“异病同证同治”。“异病同治”亦同一种印迹模板可作用于不同疾病的同一位点,如慢性胃炎、慢性迁延性肝炎、粒细胞减少症等疾病都表现出脾气亏虚证,均可选用健脾益气法进行治疗^[33]。“同病异治”亦结构不同的物质通过相同印迹模板作用于同一疾病,如感冒一般分为2个证型,即风热犯卫和风寒束表,前者用辛凉解表法,后者用辛温解表法。

“证-方”关系对应“锁(经络脏腑通道结构)-匙”(中药有效成分群)关系,指印迹模板对应关系,而非药物分子结构对应关系^[34]。因此,同一药物结构对于不同病证可体现不同的印迹模板作用特性,可以选择性地与之具有相同(似)的印迹模板空穴通道产生作用,用于治疗不同病证,如《伤寒论》中心肾阳虚欲脱证、肾阴阳俱虚证、阳虚寒厥证、肝寒血虚证、下利诸证均可用四逆汤治疗,这体现

了一方多证;同时,不同结构药物分子可以体现相同(似)印迹模板的特征,可以用来治疗同一病证,再如《妇科临床方剂学》中生地黄散、两地汤、加味纯阴汤、地骨皮饮、腹痛丸5个处方,都用于治疗阴虚血热证,体现了一证多方。

故从中医的“同病异治”与“异病同治”规律到用药“一证多方”与“一方多证”关联是建立在动态变化了的印迹模板作用基础之上,即中药与人体病证生物标志物(网络靶点)相对稳定,而对药物结构相对动态,实际上是变化了的药物有效成分群却遵循不变的印迹模板匹配规律。不同复方的分子印迹模板可以相同(似),用来治疗同一病证,即“一证多方”;同时,同一种复方可以体现出不同印迹模板的特征,用于治疗不同病证,即“一方多证”。因此,超分子“印迹模板”理论可为从宏观状态函数和微观物质基础相对应、动态与静态相结合揭示方证关联的中药配伍本质内涵奠定基础。

4 中药复方配伍研究思路及方法

4.1 超分子“印迹模板”理论可科学诠释中药配伍

中药配伍以中医基础理论为指导,相辅相成或相制相成,整体综合作用。根据配伍后的效果可分为4种情况:减毒增效、减毒减效、增毒减效、增毒增效。中药复方尽管也有物质基础、作用机制、量-时-效(毒)关系的定性定量研究,但仅从单个或几个指标成分、靶点入手,无法全面评价配伍前后印迹模板特征,与中医理论的整体观、系统观相悖。中药成分不仅受到中药材基原、产地、采收季节、入药部位、加工炮制方法、煎煮办法等随域随种随株变化,还受到配伍影响。无论配伍前后药材中成分的量 and 种类如何变化,只要药(毒)效成分靶点(印迹模板)不变,中药毒与效的综合作用就不变。因此,只能将中药多成分群抽象成一个“分子社会”,先宏观分析其超分子结构特征,再微观剖析其微观物质基础及作用机制。将作为单成分印迹模板属性特例引入到现代中医药理论体系之中,既体现单分子印迹模板特征化学属性,又体现多分子的超分子“印迹模板”叠加的表现化学属性,形成以结合中药化学、网络药理学、网络动力学、定量中药药理学、超分子化学等方法先进行物质基础、作用机制、成分与靶点关联分析、超分子结构特征的定性表征与确认,再结合中药定量谱学、计算信息学及数学优化算法等现代多学科对复方成分展开吸收、分布、代谢、排泄定量研究,获得以印迹模

板表征的组分配伍新药处方的研究思路。

4.2 中药客体“印迹模板”特征研究可解决宏观与微观没有统一的问题

(1) 对主、客体进行提取分离得到有效组分, 采用 HPLC-Q-TOF-MS、HPLC-MS 等传统中药化学方法对微观物质基础进行系统解析; (2) 计算成分结构拓扑指数并对其进行统计分析, 用总体平均拓扑指数预测药材配伍前后宏观印迹模板特征, 并通过药效实验验证和确认其理化性质、生物活性, 建立分子拓扑指数-印迹模板-临床疗效的关系, 实现宏观与微观的统一。分子拓扑指数是由 Kier 和 Hall 等人根据拓扑理论, 在分子图顶点度和价概念的基础上发展起来的一种新的分子拓扑方法。本课题组前期研究^[35-36]表明具有相同(近)分子拓扑指数的药物往往具有相同(似)的理化和生物学性质, 最终将此理论运用到金(山)银花之争。

4.3 超分子“印迹模板”特征及其自主作用规律研究可解决“多分析少综合”的问题

包括量子化学法、波谱法、吸附热测定法、色谱法、测定表观相对分子质量、电镜扫描法等方法^[5], 通过测定不同超分子的吸附热、结构信息、分子间作用等参数探讨超分子形成的可能性及稳定性。首先测定单个成分的印迹模板特征, 再测定中药复方整体效(毒)印迹模板特征, 比较两者间异同, 探究中药复方减毒增效的作用机制, 反过来又能实现中药替代化学药治疗疾病的目标。

4.4 方-证关联的超分子作用机制研究可定性定量描述成分与靶点间的作用关系

(1) 运用网络药理学对中药成分与靶点拓扑网络进行关联, 采用理论计算化学和统计学方法对化合物结构与活性间的定量构效关系(quantitative structure-activity relationship)进行化学对接^[37], 结合印迹模板特征及大型文献库的数据, 以无尺度、相似度、贝叶斯概率、空间与时间等参数形式关联成拓扑网络; (2) 再经拓扑网络特征计算, 分析网络节点间团聚、子群、中心性测度等参数, 进行靶点拓扑网络分析; (3) 采用网络动力学等方法, 建立成分群与靶点间的作用平衡常数以表征印迹模板和量-时-效关系, 达到以实验验证拓扑网络、阐明拓扑网络特征、锁定成分与靶点定性定量作用关系的目标。

4.5 中药配伍安全性、有效性的定量研究可形成体内量-时-效(毒)的定时研究方法

(1) 在单成分的药动力学数学模型基础上, 运用

药物浓度累加法、单成分药动力学解析式的叠加、泰勒展开成级数后叠加、总量统计矩叠加、最优化模型和方法进行谱动(毒)学研究, 获得量-时关系; (2) 在单成分的 Hill 量-效(毒)关系基础上进行非线性叠加, 先建立多成分与单个靶点的 Hill 量效关系, 然后采用主成分分析法对药物成分、靶点数目降维处理, 最终对中药指纹图谱的“谱”信息与机体的“效”作用之间量-效(毒)代谢关系进行谱效(毒)学研究; (3) 在单成分药(毒)效动力学研究基础上, 采用 Michaelis-Menten 动力学原理关联谱动(毒)学、谱效(毒)学, 采用多目标非线性拟合获得参数, 据此可确定各成分体内量-时-效(毒)曲线与“治疗窗”内外围成的面积, 就能定量分析中药各成分群的毒与效整合作用的强度与程度, 再结合总量统计矩和误差传递关系求得各谱动力学参数, 能对多成分量-时-效(毒)关系进行药效(毒)动力学研究。

4.6 中药配伍毒与效的定量整合策略

(1) 确定“治疗窗”, 结合该剂量下各成分的药物动力学曲线, 分析其在“治疗窗”的分布规律, 即毒与效成分的整合分布规律, 并与单成分的治疗指数比较, 能定量表征中药配伍后毒与效整合规律; (2) 再结合各成分印迹模板与效(毒)浓度的关系研究, 采用总量统计矩方法分析各成分相互受控影响规律, 特别是药(效)毒、增效(毒)成分印迹模板影响规律, 探讨“单独毒性成分与方中毒性成分”整合受控规律^[38]。

4.7 通过数学优化算法、软件研究, 构建中药配伍数据库

结合数学算法用软件计算各味药材分子结构拓扑指数, 建立中药复方拓扑指数数据库, 在此基础上建立客体成分总体拓扑指数平均值(印迹模板)与中药复方临床疗效、药理活性之间的数学关系式, 能以分子拓扑指数反推药材药效, 并最终实现以数学定量表征中药各成分、靶点的目标。

5 结语

本文以中药与人体间超分子“印迹模板”自主作用为核心, 从体外与体内、多成分与多靶点、宏观与微观、动态与静态等全方位相结合定性定量揭示中药复方配伍规律, 从而实现作用物质基本清晰、表征科学、与证作用靶点明确、量-时-效(毒)关系清楚的中药复方配伍理论的解析目标。再结合中药复方配伍现代化研究的 7 条关键核心策略, 为最

终搭建起中药复方配伍理论研究和组分配伍创制现代中药技术规范的研究平台奠定基础。

参考文献

- [1] 周萍, 罗华丽, 胡红. 大黄与栀子的配伍机制及临床意义 [J]. 重庆医学, 2013, 42(16): 1814-1816.
- [2] 刘惠, 刘文龙, 贺福元, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [3] 周逸群, 陶叶琴, 邱云, 等. 中药炮制的超分子化学机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(18): 3496-3500.
- [4] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [5] 周晋. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 4205-4211.
- [6] 邓凯文, 陶叶琴, 唐闻汉, 等. 循生物演化轨迹, 析经络超分子体属性 [J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 325-330.
- [7] 陈建萍, 吴伟康, 张敏生, 等. 中药复方配伍规律研究的思路与方法 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(1): 1-4.
- [8] 汤尔群, 黄玉燕, 桑希生. 《黄帝内经》组方理论探讨 [J]. 安徽中医药大学学报, 2012, 31(1): 1-3.
- [9] 赵开政. 经方配伍规律初探 [J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(6): 51-52.
- [10] 张永浩, 陈必忠. 中药十八反中甘草、大戟、甘遂对小白鼠作用的初步试验观察 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 1959(1): 9-13.
- [11] 宋佳, 高晓霞, 田俊生, 等. 中药药对配伍机制的现代研究 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4367-4374.
- [12] 王睿, 商洪才, 王永炎, 等. ED-NM-MO 三联法对丹参三七配比的多目标优化研究 [J]. 天津中医药, 2006, 23(3): 242-247.
- [13] 周祯祥, 蔡青. 七情配伍理论研究 [J]. 湖北中医杂志, 2005, 27(10): 31.
- [14] 贺福元. 中药复方药物动力学数学模型的建立及对补阳还五汤的研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2006.
- [15] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文, 等. 中药复方动力学数学模型-总量统计矩法的研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(6): 13-18.
- [16] 岳广欣, 刘丽梅, 柏冬, 等. “组分中药”药理研究内容和特点述评 [J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(3): 121-126.
- [17] 高会丽, 于成瑶, 李连达, 等. 中药复方配伍规律研究概况 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(9): 60-63.
- [18] 阎姝. 方剂配伍规律的现代研究 [J]. 天津药学, 2011, 23(5): 37-39.
- [19] 王喜军, 张宁, 常存库, 等. 方剂配伍规律的研究现状和未来发展 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2006, 8(4): 13-16.
- [20] 张静宇, 年莉, 尹进. 方剂配伍实验研究方法概述 [J]. 中医杂志, 2015, 56(6): 526-530.
- [21] 李仲雪. 方剂配伍规律研究的现状及发展方向 [J]. 实用医技杂志, 2007, 14(29): 4082-4084.
- [22] 李海涛, 张景洲. 中药配伍研究的方法及应用探析 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(5): 51-52.
- [23] 王战国, 胡慧玲, 兰轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中药复方配伍规律 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.
- [24] 于牡丹, 肖云峰, 王玉华. 代谢组学在中药复方研究中的应用进展 [J]. 中南药学, 2016, 14(2): 182-185.
- [25] 麦蓝尹, 李怡萱, 陈勇, 等. 基于数理统计方法学的中药复方配伍研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1749-1756.
- [26] 葛迎利, 鲁艳柳, 杨铭, 等. 复方配伍研究10年进展及发展趋势 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(3): 1609-1614.
- [27] 彭成, 肖小河, 李梢, 等. 中药“毒与效”整合分析的研究进展和前沿分析 [J]. 中国科学基金, 2017(2): 176-183.
- [28] 夏赞韶, 贺福元, 邓凯文, 等. 中药分子印迹技术对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(8): 1266.
- [29] Ryckman K, Williams S M. Calculation and use of the Hardy-Weinberg model in association studies [J]. *Curr Protoc Hum Genet*, 2008, doi: 10.1002/0471142905.hg0118s57.
- [30] Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks [J]. *Novartis Found Symp*, 2007, 282(12): 154-167.
- [31] 王宇, 李祖伦. 中药基础理论研究思路与方法刍议 [J]. 四川中医, 2005, 23(2): 4.
- [32] 周祯祥, 蔡青. 七情配伍理论研究 [J]. 湖北中医杂志, 2005, 27(10): 31-32.
- [33] 王新陆, 周永红. 同病异治、异病同治及其运用 [J]. 光明中医, 2004, 19(1): 6-7.
- [34] 贺福元, 贺红, 邓凯文, 等. 借超分子“印迹模板”的自主作用解开金(山)银花纷争 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(6): 1152-1160.
- [35] 刘惠, 贺红, 朱志飞, 等. 金银花与山银花体外印迹等效性的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 829-835.
- [36] 陶叶琴. 金(山)银花超分子客体“印迹模板”特征及其代谢研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2017.
- [37] 韩文静. 定量构效关系和分子对接在药物分析化学中的应用 [D]. 西安: 西北师范大学, 2011.
- [38] 周晋. 基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨 [J]. 药学学报, 2018, 53(2): 1-9.