

基于配伍相互作用的中药合理用药研究进展及监管思考

刘佳宁¹, 李遇伯¹, 王玉丽^{2,3,4}, 王玉明¹, 许妍妍^{1*}, 刘昌孝^{3*}

1. 天津中医药大学中药学院, 天津 301617

2. 天津大学化工学院, 天津 300350

3. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

4. 津药达仁堂集团股份有限公司中药研究院, 天津 300171

摘 要: 安全性及有效性是合理用药的重要前提及首要目标。中药配伍及配伍禁忌研究与中药安全及有效性密切相关, 是中药临床应用需关注的重点问题。近年来中药临床应用出现诸多问题, 使中药监管体系面临挑战, 监管科学的兴起为促进中药合理用药的发展提供了契机。聚焦中药配伍理论的传统阐释与现代机制的研究进展, 围绕效应成分的相互作用, 从中药体外效应成分相互作用、体内药理学相互作用和体内生物效应相互作用 3 个方面对中药配伍及配伍禁忌的作用机制进行综述。同时, 总结中药临床应用常见问题并提出监管建议, 以期为促进中药临床合理、安全用药和改善监管效果提供参考。

关键词: 中药配伍; 配伍禁忌; 效应成分; 药理学; 生物效应; 合理用药; 中药监管

中图分类号: R285.62 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)02-0375-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.02.004

Research progress and supervision considerations of rational medication of traditional Chinese medicine based on compatibility and interactions

LIU Jia-ning¹, LI Yu-bo¹, WANG Yu-li^{2,3,4}, WANG Yu-ming¹, XU Yan-yan¹, LIU Chang-xiao³

1. School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. School of Chemical Engineering, Tianjin University, Tianjin 300350, China

3. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

4. Institute of Traditional Medicine, Jinyao Darentang Group Co., Ltd., Tianjin 300171, China

Abstract: Safety and effectiveness are of great importance for rational medication. The compatibility and incompatibility of traditional Chinese medicines (TCMs), closely related to their safety and effectiveness, are key issues in the clinical application of TCMs. However, problems emerging in the clinical application of TCMs in recent years have made the TCM supervision face challenges. The rise of supervision science provides an opportunity to promote the development of rational medication of TCMs. Research progress on traditional and modern elucidations of TCM compatibility theory were focused on in this paper, and the mechanisms of compatibility and incompatibility of TCMs based on effective substances, pharmacokinetics, and biological effects were reviewed. In the meanwhile, supervision suggestions were put forward to the common problems in clinical application of TCMs, in order to provide references for promoting clinical rational and safe medication, and improvement of TCM supervision.

Key words: compatibility of traditional Chinese medicines; incompatibility; effective substance; pharmacokinetics; biological effect; rational medication; supervision of traditional Chinese medicines

中药配伍是指依据患者病情需要和药物特点, 形式^[1], 是中医药临床合理用药的重要内涵, 其根本目的是增效减毒。中药以其多成分、多靶点的特

收稿日期: 2022-08-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82004093); 国家自然科学基金资助项目 (81873194); 国家自然科学基金资助项目 (81903938); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 刘佳宁 (2000—), 女, 研究方向为临床药学。E-mail: liujn0502@163.com

*通信作者: 刘昌孝, 男, 中国工程院院士, 博士生导师。E-mail: liuchangxiao@163.com

许妍妍, 女, 副教授, 硕士生导师。E-mail: xytytjctm@163.com

点在多数情况下表现出较好的安全性及有效性^[2]，而不合理的药物配伍则可能产生与治疗作用相反的效果，表现为增毒减效^[3]，即为配伍禁忌。中药配伍及配伍禁忌理论对中药临床用药的安全性及有效性具有指导作用，在合理用药备受关注的当下，中药配伍与配伍禁忌研究具有重要意义^[4]。本文从配伍理论出发，对中药配伍及配伍禁忌的研究进展进行综述，并思考中药监管，为进一步促进中药临床合理用药和科学监管提供参考。

1 中药配伍理论

1.1 中药复方配伍理论

依据药物配伍思想形成中药复方即方剂是中医临床用药的主要形式，产生增效减毒的作用是配伍的根本目的所在，也是影响中药安全性及有效性的重要环节^[5]。

中药复方配伍理论以“君臣佐使”为典型代表，即“主治为君，兼治为臣，八纲为佐，引经为使”^[6]，同一药物属不同“君臣佐使”地位时，可能发挥不同的作用效果，影响药物的有效性。中药复方配伍理论在药性方面主要表现为性味配伍、升降浮沉配伍及七情相合配伍^[7]：性味配伍包括四气配伍即寒热温凉及五味配伍即酸苦甘辛咸，是复方配伍的原始理论；升降浮沉配伍是对中药功效在药物作用趋势方面的概括，其配伍理论主要包括升降相反、升降相生、以升为主及以降为主 4 部分内容，是与疾病结合的配伍；七情相合配伍主要包括相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反 6 个方面，相须和相使配伍具有协同增效作用。依托于传统配伍理论与现代科学技术，近年来有学者提出药对配伍^[8]、组分配伍^[9]等理论，使中药配伍理论研究更加深入。

1.2 中药配伍禁忌理论

中药安全性及有效性是备受关注的重点问题，尤以配伍禁忌为甚。中药配伍禁忌以《本经》所提及“七情”，尤以“相恶、相反、相畏、相杀”等为思想基础，以反药思想的形成与发展为标志，形成了较为完整的理论体系^[10]，并以“十八反”及“十九畏”歌诀作为中医禁忌思想的重要内容^[11]。以十八反为例，甘草海藻配伍方属“藻戟遂芫俱战草”范畴，临床应用发现可导致呕吐、腹泻等消化道不良反应^[12]。近年来，中药学领域专家应用现代科学技术对中药配伍禁忌的内涵与科学性进行了一系列研究^[13-14]。

但十八反的合理性长期以来受到质疑，如李时珍在《本草纲目》中提到“相畏相杀同用者，王道

也。相恶相反同用者，霸道也。有经有权，在用者识悟尔”的王道霸道理论；又如徐澹安提出“或以相制为功，甚或以相反相激巧投而取效”的相反相激理论^[15]；当代王付教授主张有证即用^[16]，在理论层面对十八反提出质疑。在临床实践中，十八反及十九畏亦有所应用，如附子粳米汤中含有十八反药对附子-半夏，附子助半夏益阳燥湿化饮，半夏助附子温阳健脾散寒，二者相反相使，可用于治疗寒气腹痛、胃寒痛、痛经、前列腺痛等疾病^[16-17]。在特定条件下，十八反、十九畏对于疑难杂病具有特殊疗效。现代研究认为其是否表现为配伍禁忌与中药品种、疾病发展过程或配伍比例等应用条件有关，其合理性应科学对待^[18]。

2 中药配伍的研究方法

中药配伍的研究主要包括理论研究、临床应用研究、配伍规律研究及配伍机制研究等。现代学者以传统配伍理论为依托结合现代科学技术，在方剂配伍理论的基础上，提出框架配伍、组分配伍、分子配伍、剂型更换配伍等新模式^[7]，采用数理模型等方法对中药配伍规律进行研究并建立预测模型^[19]。临床应用研究利用全方研究、拆方研究等研究思路或析因设计、正交设计等数理方法，从分子水平^[20]、细胞水平^[21]及动物水平^[22]等多层次探讨中药配伍的安全性及有效性。

代谢组学^[23-24]、网络药理学^[25]、数据挖掘^[26]、谱效关系^[27]、中药质量标志物^[28-29]结合指纹图谱等方法在中药配伍规律及配伍机制研究中发挥了重要作用。中药复方配伍及配伍禁忌作用产生的核心环节是药物相互作用，研究多侧重从体外效应成分相互作用、体内药动学相互作用及体内生物效应相互作用 3 个方面阐释其科学内涵（图 1）。药物配伍后可发生化学反应，引起成分或其溶出改变，产生体外效应成分相互作用，可采用色谱法、色谱-质谱联用法、光谱法等分析配伍前后主要成分的定性或定量变化；体内药动学相互作用即研究中药配伍对吸收、分布、代谢、排泄等体内过程的影响，基于代谢酶及转运体的配伍机制研究值得关注；药物相互作用亦可通过效应指标、内源性代谢物、作用靶标及信号通路等体现为协同或抵抗的生物效应，目前多采用代谢组学、生物信息学等手段探究其机制。

3 中药复方配伍及配伍禁忌作用机制

3.1 体外效应成分相互作用

3.1.1 效应成分相互作用产生新成分 中药相互

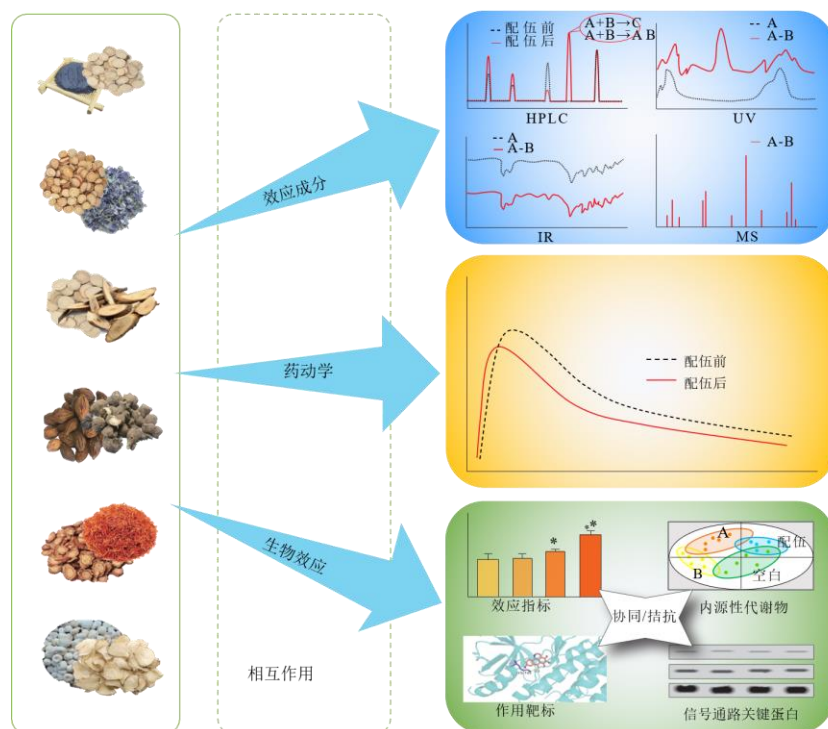


图 1 基于“效应成分-药动学-生物效应”相互作用的中药配伍及配伍禁忌作用机制研究

Fig. 1 Study on compatibility and incompatibility mechanism of traditional Chinese medicine based on “component-pharmacokinetics-biological effect” interaction

作用产生新的化学成分进而影响药物有效性。如 Zhang 等^[30]研究表明黄连解毒汤煎煮过程中,黄芩苷与小檗碱的酸碱相互作用形成自沉淀,同时证明此沉淀具有神经保护作用,体现了药物配伍的增效作用。Xu 等^[31]研究发现莪术-三棱配伍产生了 38 种新成分,且配伍组挥发油对肿瘤细胞的毒性更强,推测其治疗作用的增强可能与新成分的生成有密切关系。

中药相互作用亦可形成新的相态结构,发挥减毒作用进而提高配伍安全性。如 Wang 等^[32]研究表明马兜铃酸与小檗碱在水煎煮过程中可通过弱键相互作用形成线性超分子结构,此结构可阻断马兜铃酸体内代谢,抑制马兜铃酸对肾脏炎症及肿瘤相关通路的激活与马兜铃酸所致的肠道菌群紊乱,提高用药安全性。

3.1.2 配伍引起原有成分溶出及释放增加 中药相互作用引起有效成分的溶出释放增加,起到增效作用。如陈璐等^[33]通过高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 研究发现,甘草与青黛配伍时可增加青黛主要成分靛蓝和靛玉红的含量,且表面活性物质甘草酸主要发挥增

溶作用,从而增加青黛的作用效果。Zhou 等^[34]研究发现,与合并液相比,金银花与连翘合煎液中异连翘酯苷和异绿原酸 A 的含量显著增高,表明共煎可增加溶出。

中药相互作用引起毒性成分的溶出释放增加,起到增毒作用。如杨玉琴等^[35]通过 HPLC 法结合扫描电镜观测结果表明,甘草-芫花合煎组较芫花组毒性成分芫花酯甲的溶出率增高,甘草酸促使配伍组形成形貌分布均一的纳米颗粒,发挥增溶作用,导致毒性增加。

3.1.3 配伍引起原有成分溶出或释放减少 中药相互作用生成难吸收的沉淀、螯合物或配合物,使成分溶出释放减少,起到减毒或减效作用。肖芳等^[36]研究发现白芍可减少雷公藤毒性成分雷公藤次碱和雷公藤吉碱的透皮吸收以降低毒性,推测可能与其在酸性环境下形成复合物有关。Zhang 等^[37]研究表明与甘草配伍后,黄连有效成分小檗碱提取量减少 32%,同时生成沉淀导致小肠吸收减弱,可解释甘草-黄连配伍后黄连有效性降低的问题。

综上所述,中药配伍后药物相互作用可生成新的有效成分从而增加药物的治疗效果或扩大治疗范围;可促进有效成分溶出释放或抑制毒性成分溶出

释放起到增效减毒作用,达到配伍目的。同时,可通过生成新毒性成分产生致毒作用;可抑制有效成分溶出释放或促进毒性成分溶出释放起到减效增毒作用,产生配伍禁忌。

3.2 体内药动学过程相互作用

3.2.1 中药相互作用影响效应成分吸收 吸收是药物进入血液循环的主要方式,中药配伍可促进或抑制效应成分吸收。如 Li 等^[38]通过单向在体肠灌注模型研究表明三七可促进雷公藤红素在肠道的吸收,从而促进其抗癌作用,体现为增效。李文等^[39]通过大鼠在体肠灌注模型研究甘草-附子配伍减毒机制,发现甘草可减缓乌头碱在回肠的吸收速度,最终表现为减毒。Chen 等^[40]通过高效液相色谱-质谱 (high performance liquid chromatography-mass spectrum, HPLC-MS) 联用技术测量大鼠体内血浆成分,结果表明与人参配伍后,附子药效成分(次乌头碱等)及抗心脏毒性成分(松果灵)的体内暴露量显著增加,体现为增效减毒。

Xu 等^[41]采用超高效液相色谱-串联质谱 (ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrum, UPLC-MS/MS) 联用法研究发现与单用附子相比,附子与贝母配伍后大鼠血浆中双酯型生物碱的曲线下面积显著增加,提示贝母可促进附子生物碱成分的吸收,体现为增毒,是附子-贝母配伍相反的机制之一。马莹慧等^[42]通过动物实验表明,藜芦可剂量相关性降低南沙参的免疫调节作用,主要影响炎症因子的含量,体现为减效。

3.2.2 中药相互作用影响效应成分分布 分布是药物自血液向脏器组织转运的过程,中药分布到达效应部位是其发挥作用的前提,其过程受血浆蛋白结合率、药物转运体、细胞间隙等多种因素的影响。Zhang 等^[43]研究发现冰片通过放松细胞间紧密连接及抑制 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 外排转运促进三七及丹参主要成分丹参酮II_A、丹酚酸 B 及人参皂苷 Rg₁ 的脑组织分布,增强对脑缺血再灌注损伤的治疗效果。Wang 等^[44]通过液相色谱-串联质谱法 (liquid chromatography-tandem mass spectrum, LC-MS/MS) 研究发现,儿茶-黄芩配伍后,儿茶素的胃肠浓度显著降低,肝肺组织浓度显著增高,表明联合给药可促进儿茶素向肝肺组织的分布。此外,中药配伍亦可通过生成离子对以改变脂溶性,进而改变药物的组织分布,起到增效减毒作用^[45]。

彭燕等^[46]通过 Caco-2 细胞模型研究发现甘草

酸可上调 P-gp 表达,而黄芩苷可通过 P-gp 进入血脑屏障^[47],故黄芩苷与甘草合用时其脑内效应可能降低。张海等^[48]研究发现五味子甲素血浆蛋白结合率较高,故临床将五味子甲素与黄芩苷等高血浆蛋白结合率药物合用时应注意用药安全性问题^[49]。

3.2.3 中药相互作用影响效应成分代谢 代谢指药物在体内经酶等生物大分子作用而使药物结构发生改变的过程,代谢可使活性成分减活或失活、产生活性代谢物及毒性代谢物等,是药物消除与发挥作用的重要过程。细胞色素 (cytochrome, CYP) 酶、UDP-葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyl transferases, UGTs) 及肠道菌等参与体内众多药物代谢。

芹菜素对紫杉醇肝首关代谢的抑制是通过抑制 CYP 酶而发挥作用的,使其生物利用度增加,从而增加有效性^[50]。经肠道菌群代谢后,制川乌-白芍与制川乌-防己中苯甲酰次乌头原碱的含量显著增加,表明代谢产生的苯甲酰次乌头原碱可能是其发挥抗炎作用的主要原因^[51]。又如贯叶连翘可诱导 CYP3A4 的表达^[52],而甘草体内可经 CYP3A4 代谢^[53],故二者合用时作用效果可能减弱;淫羊藿苷为 UGTs 底物^[54],UGTs 可提供解毒途径^[55],而异甘草素为 UGTs 抑制剂^[54],故二者合用时淫羊藿苷代谢减少而致肝毒性增加。

3.2.4 中药相互作用影响效应成分排泄 排泄指药物以原型或代谢物形式经不同途径排出体外的过程,是药物消除的重要方式之一。抑制有效成分的肾脏排泄或促进毒性成分的肾脏排泄,可起到增效减毒作用。霍慧灵等^[56]研究表明,石膏可选择性降低麻黄有效成分甲基麻黄碱的排泄速率并增加其毒性成分去甲基麻黄碱及麻黄碱的排泄速率,同时起到增效减毒作用。Liu 等^[57]通过高效液相色谱-液相色谱/质量选择检测器 (high performance liquid chromatography-liquid chromatography/mass selective detector, HPLC-LC/MSD) 方法发现,与单味药相比,知母-百合配伍后游离知母皂苷 BII 及游离知母皂苷 AIII 的平均驻留时间增大,即减慢消除,延长有效成分作用时间。抑制毒性成分排泄或促进有效成分排泄,则起到增毒减效作用,产生配伍禁忌。酸枣仁与五味子或丹参配伍后,具有心肌细胞保护作用的斯皮诺素与阿魏酸的清除率显著增加,药效降低^[58]。诃子可延长草乌中乌头类生物碱的半衰期,抑制其排泄,表明诃子制乌头影响乌头碱的体内蓄积,提示长期给药注意用药间隔^[59]。

综上所述, 中药相互作用可通过影响有效成分或毒性成分的吸收、向效应部位的分布、代谢活化或代谢失活以及排泄等体内过程, 达到增(存)效减毒作用或引起中药的配伍禁忌。

3.3 体内生物效应相互作用

3.3.1 基于效应指标的中药相互作用 中药相互作用可影响生化指标、组织形态学等效应指标改变。如李华妮等^[60]研究发现蒺藜配伍莱菔子显著降低自发性高血压模型大鼠收缩压, 二者联合起协同增效作用。孟娴等^[61]揭示海藻-甘草反药配伍致大鼠血清醛固酮水平显著降低, 而肌酐、尿素氮等水平显著升高, 同时引起肾脏病理形态学改变, 产生明显的炎细胞浸润并伴有蛋白管型, 其肾毒性机制可能是配伍造成醛固酮-皮质醇系统紊乱。魏彩冰等^[62]通过动物实验发现, 提前 ig 槲皮素可使大鼠 Toll 样受体 4 蛋白表达水平及体内白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-17 等炎症因子含量降低, 减少雷公藤甲素诱导的肝损伤。

3.3.2 基于内源性代谢物的中药相互作用 中药配伍引起内源性代谢物发生变化, 可通过代谢组学分析中药配伍干预后机体内代谢标志物及代谢调控网络的差异, 基于“整体观”揭示中药配伍增效减毒或增毒减效的生物效应与作用机制。Zhou 等^[63]基于 MS 法探究四逆汤的配伍机制, 研究表明, 四逆汤可影响体内氨基酸类等代谢物水平, 调节磷脂酶 A₂-环氧化酶(phospholipase A₂-cyclooxygenase, PLA₂-COX)途径和 PLA₂-CYP 途径改善阿霉素诱导的大鼠心力衰竭, 起到配伍增效作用; Wang 等^[64]基于超高效液相色谱/电喷雾离子源-四极杆飞行时间-质谱(ultra performance liquid chromatography/electron spray ionization-quadrupole time of flight-mass spectrometry, UPLC/ESI-QTOF-MS)结合尿液代谢组学研究表明, 甘草可通过调节色氨酸、泛酸和吡啶代谢途径回调雷公藤所致泛酸、4,6-二羟基喹啉等 8 种毒性生物标志物水平, 起减毒作用; 张也等^[65]基于超高效液相色谱-傅里叶变换质谱(ultra high performance liquid chromatography-Fourier transform-ion cyclotron resonance-mass spectrometry, UHPLC-FT-ICR-MS)结合血浆代谢物与肝脏组织分析, 结果表明甘遂-甘草配伍可干扰磷脂代谢及氨基酸代谢, 产生增毒效应, 基于代谢组学解释了其作为“十八反”相反药对的配伍禁忌。代谢组学在中药配伍及配伍禁忌研究中的应用见表 1。

3.3.3 基于作用靶标及信号通路的中药相互作用 中药成分可直接或间接作用于受体、酶、载体分子等相应靶标并影响相关信号通路, 产生药物相互作用。乔连生等^[75]基于寡肽转运蛋白 1(oligopeptide transporter 1, PEPT1)-过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α)靶标组合开展模拟筛选发现, 灵芝三萜可激动 PPAR α 起调脂作用并促进 PEPT1 表达, 三七环肽主要经 PEPT1 转运吸收入血, 故灵芝-三七配伍可协同调脂。周泽华等^[76]研究发现, 与拆方组相比, 半夏泻心汤全方组可显著增加 5-羟色胺受体 4、乙酰胆碱酯酶和 c-kit 细胞膜受体表达, 增加调节胃肠运动作用。麻黄-甘草、人参-附子、人参皂苷-黄芪甲苷等均可基于“肺主宣发”的关键通路 β -肾上腺素能受体抗体-环腺苷酸环化酶-蛋白激酶 A 信号通路发挥协同增效作用^[77]。Gao 等^[78]通过动物实验结合代谢组学研究发现, 淫羊藿、补骨脂及其配伍可致脂多糖大鼠免疫特异性肝损伤, 其机制与激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体通路有关, 且配伍组毒性最强, 产生配伍禁忌。而甘草^[79]、豆蔻^[80]等可抑制 NLRP3 炎症小体, 与淫羊藿或补骨脂配伍可起到减毒作用。肠道菌群是中药作用的潜在靶点^[81], 淡豆豉-栀子配伍可逆转栀子诱导的肠道菌群失调并增加肠道有益菌数量, 恢复栀子所致丁酸产量降低, 激活抗氧化反应从而减轻栀子诱导的肝损伤^[82]。

综上所述, 中药的生物效应包括治疗作用与不良反应。中药配伍并与机体相互作用, 关注效应指标、内源性代谢物的变化以及毒效相关的作用靶标及信号通路, 有利于解析中药配伍或配伍禁忌的作用机制。

4 中药配伍宜忌的影响因素

有学者认为中药配伍禁忌并非绝对, 而是与应用的条件有关, 即“宜忌条件”。从临床应用角度出发, 对中药配伍及配伍禁忌的影响因素进行研究, 有助于促进中药合理用药。

4.1 药物基原

中药具有多基原的特点, 不同产地药物的作用效果可能不同。如贝母-乌头配伍, 川贝母可促进乌头属中药双酯型生物碱的转化, 浙贝母则抑制其转化^[83]; 制川乌可剂量相关降低川贝母的祛痰、镇咳作用, 而对浙贝母无影响^[84]。

表 1 代谢组学在中药配伍及配伍禁忌研究中的应用

Table 1 Application of metabonomics in compatibility and incompatibility studies of traditional Chinese medicines						
配伍/禁忌	作用/效果	药对/复方	研究对象	内源性代谢物	代谢通路	文献
配伍	增效	四逆汤	血清代谢物	降低苯丙氨酸、异亮氨酸等代谢物水平，上调甘氨酸、胆酸等代谢物水平	调节 PLA ₂ -COX 途径和 PLA ₂ -CYP 途径改善阿霉素诱导的心力衰竭	63
		黄柏-知母	血浆代谢物、前列腺样本	降低良性前列腺增生所致花生四烯酸及其代谢物水平增高	调节良性前列腺增生所致花生四烯酸代谢通路紊乱及 COX 和脂肪氧合酶双途径紊乱	66
		栀子-连翘	肺组织、支气管肺泡灌洗液	升高二十二烷酸、棕榈酸等代谢物水平	可能与恢复急性肺损伤小鼠的脂肪酸代谢有关	67
		柴胡-白芍	血浆代谢物	升高亚甲基丁二酸、 α -亚麻酸等 12 种代谢物含量，降低谷氨酰胺、酪氨酸等 9 种代谢物含量	—	68
	减毒	甘草-雷公藤	尿液代谢物	回调泛酸、粪卟啉、4,6-二羟基喹啉、3-甲基二氧吡啶等 8 种代谢物水平	调节色氨酸、泛酸和吡啶代谢途径	64
		补骨脂-赤芍	血清代谢物	回调花生四烯酸、二氢鞘氨醇、甘氨酸等代谢物水平	调节花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢通路	69
		地黄-雷公藤	血清代谢物、肝脏组织	升高肝脏中甘氨酸、牛磺酸；下调溶血性磷脂酰胆碱水平	调节胆汁酸代谢	70
禁忌	增毒	甘遂-甘草	血浆代谢物、肝脏组织	升高溶血磷脂酰胆碱、苯丙氨酸、酪氨酸等代谢物水平	干扰磷脂代谢和氨基酸代谢	65
		大戟-甘草	血浆、尿液代谢物、肾组织	降低尿酸等水平，升高溶血磷脂酰胆碱 [lysophosphatidylcholine ， LPC (16:0)]、LPC (20:4)、LPC (20:5) 等水平	影响氨基酸代谢、酮体合成和降解	71
		甘遂-甘草	血浆代谢物	升高 LPC (14:0)、溶血磷脂酰乙醇胺 [lysophosphatidylethanolamine ， LPE (18:2)] 等水平，降低色氨酸、二氢鞘氨醇等水平	影响磷脂代谢、脂肪酸代谢、苯丙氨酸代谢、色氨酸代谢与花生四烯酸代谢	72
	减效	人参-藜芦	血成分、尿液代谢物	干扰人参使白细胞、红细胞及血红蛋白含量升高及调节 L-谷氨酸等水平的作用	影响人参对能量代谢、免疫平衡及氧化还原反应等相关代谢的调节	73
		人参-藜芦	血清代谢物、肠道菌群、脑组织	干扰人参对雌激素水平、泛酸等改善作用	影响色氨酸代谢、泛酸和辅酶 A 生物合成、脂肪酸生物合成、初级胆汁酸生物合成	74

4.2 炮制方式

炮制是中药的前处理方式，具有增效减毒的作用^[85]，同一中药的不同炮制品作用效果可能不同。如生半夏可增加草乌双酯型生物碱的吸收程度和速率，而法半夏使之减小^[86-87]，影响安全性。大承气汤泻下作用以大黄炭组泻下作用最弱，生大黄组泻下作用最强^[88]，影响有效性。

4.3 煎煮方式

煎煮法是中药常用的给药方式，药物合煎与单独煎煮后合并给药可能会影响作用效果。如与合并液相比，黄芩-栀子合煎液中易通过小肠的黄芩素成分含量升高^[89]，有效性增加；藜芦-南/北沙参毒性强

度表现为合煎组强于合并组，可能与增加藜芦毒性成分溶出有关^[90]。

4.4 配伍比例

中药的相互作用可能受配伍比例的影响，比例关系的改变可能导致作用效果的改变。Chen 等^[91]研究表明，黄芪-当归以 1:1 配伍可抑制炎症反应和心肌细胞凋亡，以 3:1 配伍可促进血管再生，以 5:1 配伍促进血管再生的同时可显著抑制细胞凋亡，即配伍比例影响其有效性。

4.5 病症条件

药物配伍及配伍禁忌与机体状态或疾病发展时期有关，即病症条件。如附子与半夏、瓜蒌、贝母

配伍在肺心病的慢性阻塞性肺疾病阶段具有治疗作用,对心衰阶段为禁忌^[18]。川乌与白芍配伍可能通过激动肾脏 β 受体持续降低肾血流,加重肾损伤^[92],合用应注意患者是否患有肾疾病。

4.6 同药不同方现象

同一中药在不同方剂中,治疗效果可能不同。以小承气汤和厚朴大黄汤为例,二者组方均为厚朴、大黄、枳实。小承气汤中厚朴、大黄、枳实配伍比例为 2 两:4 两:3 枚,以大黄为君药,适用于阳明腑实证,临床以泻下作用为主,泻下作用强于厚朴大黄汤;厚朴大黄汤中厚朴、大黄、枳实配伍比例为 1 尺:6 两:4 枚,以厚朴、大黄为君药,适用于痰气结实证,具有止咳化痰之用^[93-94]。

5 中药配伍应用的监管建议

5.1 加强基础研究及临床研究

针对中药品种、药物炮制、煎煮方式、配伍比例及用药剂量、病症条件等对配伍宜忌的影响及同药不同方现象,应加强基础研究,结合全方、拆方研究方法,与物质基础、体内过程、生物效应等研究思路,构建“物质基础-体内过程-作用靶标-调控网络-毒效机制”的整合研究体系,明确十八反和十九畏的临床应用条件,阐释中药配伍安全性及有效性的科学内涵,为临床合理应用和科学监管提供依据。同时以临床价值为导向,结合循证医学研究,建立较高质量证据,加快指南制定。

5.2 加强中药配伍有效性监管

针对中药配伍应用的有效性监管,应强调中药的全生命周期监管理论体系建立^[95],对中药有效性的监管应贯彻中药研制、生产、流通、使用多个环节,尤其重视对质量控制的监管,严格把握基原、药用部位及采收时间,建立相应质量标准与可控指标,进一步加强“基于配伍环境”的中药质量标志物研究。依据组方配伍原理将全方与拆方开展不同层次的系统研究,研究并明确基于有效成分群的复方质量标志物,进行复方制剂的质量控制。

5.3 加强药物警戒体系构建与人才培养

发挥监管部门、持有人与医疗机构在中药不良反应监测与警戒中的作用^[96],积极落实国家不良反应监测系统、医疗机构药物警戒体系、药品上市许可持有人药物警戒监测三者对接,形成更完善的药物警戒体系。将其与医院管理信息系统对接,建立集中药配伍、中西药配伍、化学药配伍为一体的院内安全给药预警系统,尤其重视中药配伍禁忌的宜

忌条件问题、中药配伍辨证问题、中西药配伍重复用药问题与毒性中药剂量问题,积极培养警戒药师或专职警戒人才。同时重视常用中成药的西医师的中医知识培养,加强临床中药师在中药复方及中成药用药决策中的参与程度,发挥其中药配伍辨证论治能力,提高临床用药的合理性^[97]。

6 结语

近年来中药安全性及有效性相关问题屡见报道,中药配伍是临床应用减毒增(存)效的关键环节,体现了中药辨证论治的内涵。系统阐释中药配伍起效及配伍禁忌的特征与规律,是中药临床安全合理用药与科学监管的迫切需求。已有研究分别从物质基础、药动学、效应机制 3 个方面分别揭示中药配伍及其机制。物质基础及药动学研究多比较配伍前后药物有效及毒性成分体内、外的定性与定量变化,效应机制研究主要分析基于宏观机体组织血清层面的效应指标、内源性小分子代谢物与微观分子水平的作用靶点及调控相关信号通路。但目前研究多呈碎片化特点,后续应加强“物质基础-体内过程-作用靶标-调控网络-毒效机制”的整体性研究,以深入挖掘中药配伍多成分、多靶点、多途径的作用机制。

针对中药配伍宜忌条件与临床应用中存在的问题,应进一步融合中药现代科学理论与中医经典理论,如方证相应理论的提出,同时对常见配伍关系进行多层次机制研究,重视中药质量控制及临床有效性的相关研究,明确不同疾病条件的最优配伍关系。在此基础上,完善并加强对中药安全性及有效性的监管策略,重视中药全生命周期相关专业人才的培养,以期促进中药临床安全合理用药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张雅婷,蔡皓,段煜,等.基于炮制与配伍探究四逆散在抑郁模型大鼠体内代谢成分的差异[J].中草药,2021,52(23):7244-7258.
- [2] 王勇,李春,仇琪,等.中药复方多成分多靶点协同增效药理药效评价体系[J].中国科学:生命科学,2016,46(8):1029-1032.
- [3] 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.
- [4] 高月.基于临床的中药安全性及合理用药策略[J].中国中西医结合杂志,2019,39(2):140-143.

- [5] 张静宇, 年莉. 方剂配伍理论研究方法述评 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(6): 1381-1384.
- [6] 全小林, 刘文科. 君臣佐使理论的再理解及其在现代临床处方中的应用 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(8): 1969-1970.
- [7] 龙天键, 许二平. 方剂配伍理论研究述评 [J]. 中医学报, 2021, 36(8): 1663-1667.
- [8] 唐于平, 束晓云, 李伟霞, 等. 药对研究(I): 药对的形成与发展 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4185-4190.
- [9] 陶丽, 陆茵, 王爱云, 等. 试论组方中药的药性配伍 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2107-2110.
- [10] 范欣生, 段金廛, 华浩明, 等. 基于古今文献和临床分析的中药配伍禁忌研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5): 574-578.
- [11] 廖星, 胡瑞学, 陈薇, 等. 中医禁忌学对中药安全性评价的启示 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(10): 814-824.
- [12] 王旭, 徐奚如, 周学平. 海藻与甘草配伍临床应用探析 [J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 29-31.
- [13] 赵天增, 张海艳, 董建军, 等. 中药组分配伍理论与 IGD ^{13}C -NMR 偶联指纹图谱 [J]. 中草药, 2015, 46(21): 3131-3136.
- [14] 段金廛, 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.
- [15] 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.
- [16] 晁利芹, 王付. 经方之“十八反”配伍方剂的应用解析 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 441-443.
- [17] Sun F J, Huang Y Y, Li L L, *et al.* PKA/ β 2-AR-Gs/Gi signaling pathway is associated with anti-inflammatory and pro-apoptotic effects of Fuzi and Banxia combination on rats subjected to pressure overload [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 235: 375-384.
- [18] 庄朋伟, 卢志强, 孙凤姣, 等. 基于病症条件的中药配伍禁忌毒效表征研究思路与方法 [J]. 中草药, 2016, 47(5): 701-706.
- [19] 卫拂晓, 刘欢乐, 范毓慧, 等. 数理模型在中药药性及配伍规律研究中的应用概况 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 205-212.
- [20] 李文, 王志家, 林晓钰, 等. 基于弱键诱导的超分子体系探讨甘草和合黄连“性-味-效”物质基础 [J]. 药学报, 2022, 57(6): 1901-1908.
- [21] 张婧茜, 殷佳, 曲晓琳, 等. 五味子配伍对补骨脂致肝细胞氧化损伤和内质网应激的影响 [J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1088-1093.
- [22] 范琦琦, 李芝奇, 陈美琳, 等. 基于斑马鱼模型的中药安全性评价研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 278-287.
- [23] 徐欣, 张文华, 罗夏琳, 等. 系统生物学驱动的小分子代谢组学策略创新驱动中药现代研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(3): 333-341.
- [24] 王杰, 隗鑫, 陈威, 等. 代谢组学技术在中药复方配伍规律研究中的应用 [J]. 中草药, 2022, 53(5): 1528-1539.
- [25] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [26] 梁欣仪, 梅志刚, 闻晓东. 基于数据挖掘的四妙丸类方临床应用配伍规律分析 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 507-518.
- [27] 张静, 杨义芳, 吴春珍, 等. 当归-川芎药对超临界提取物配伍红花抗心肌缺血的谱效关系研究 [J]. 中草药, 2013, 44(14): 1944-1950.
- [28] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [29] 刘昌孝. 中药质量标志物 (Q-Marker) 研究发展的 5 年回顾 [J]. 中草药, 2021, 52(9): 2511-2518.
- [30] Zhang C Z, Zhao R, Yan W Q, *et al.* Compositions, formation mechanism, and neuroprotective effect of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1094.
- [31] 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): 15781-15796.
- [32] Wang P L, Guo W B, Huang G R, *et al.* Berberine-based heterogeneous linear supramolecules neutralized the acute nephrotoxicity of aristolochic acid by the self-assembly strategy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(28): 32729-32742.
- [33] 陈璐, 许润春, 邹文铨, 等. 甘草-青黛药对配伍的增溶作用考察 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 17-19.
- [34] Zhou W, Tan X B, Shan J J, *et al.* Study on the main components interaction from *Flos Lonicerae* and *Fructus Forsythiae* and their dissolution *in vitro* and intestinal absorption in rats [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109619.
- [35] 杨玉琴, 李菲菲, 陈珊, 等. 基于甘草酸增溶原理探讨中药芫花与甘草配伍增毒机制 [J]. 药学报, 2021, 56(9): 2561-2566.

- [36] 肖芳, 管咏梅, 陶玲, 等. 雷公藤配伍白芍对雷公藤提取物透皮吸收的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 34-39.
- [37] Zhang J Q, Wang R, Zhou T, *et al.* Pharmacokinetic incompatibility of the Huanglian-Gancao herb pair [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 61.
- [38] Li Y Q, Cao H T, Liu M Z, *et al.* Different modulation of *Panax notoginseng* on the absorption profiling of triptolide and tripterine from *Tripterygium wilfordii* in rat intestine [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 1.
- [39] 李文, 曾佑琴, 周春燕, 等. 附子-甘草配伍前后药效成分在小肠不同肠段吸收差异性研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 106-111.
- [40] Chen Z Y, Wei X Y, Qiu Z D, *et al.* Compatibility of Fuzi and ginseng significantly increase the exposure of aconitines [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 883898.
- [41] Xu Y Y, Li Y M, Zhang P J, *et al.* Sensitive UHPLC-MS/MS quantitation and pharmacokinetic comparisons of multiple alkaloids from Fuzi-Beimu and single herb aqueous extracts following oral delivery in rats [J]. *J Chromatogr B*, 2017, 1058: 24-31.
- [42] 马莹慧, 朱鹤云, 郭淑英, 等. 基于中药十八反理论的人参藜芦药对吸收转运研究 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 809-812.
- [43] Zhang J, Liu S L, Wang H, *et al.* The effects of borneol on the pharmacokinetics and brain distribution of tanshinone II_A, salvianolic acid B and ginsenoside Rg₁ in Fufang Danshen preparation in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2021, 19(2): 153-160.
- [44] Wang L B, Shen X, Mi L, *et al.* Simultaneous determinations of four major bioactive components in *Acacia catechu* (L. f.) Willd and *Scutellaria baicalensis* Georgi extracts by LC-MS/MS: Application to its herb-herb interactions based on pharmacokinetic, tissue distribution and excretion studies in rats [J]. *Phytomedicine*, 2019, 56: 64-73.
- [45] 魏旭雅, 邱子栋, 陈金龙, 等. 有毒乌头类中药炮制与配伍减毒机制的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3695-3704.
- [46] 彭燕, 谭晓斌, 贾晓斌. 甘草总皂苷及甘草酸对 Caco-2 细胞 P-gp 功能和表达的影响 [J]. 中成药, 2013, 35(9): 1846-1851.
- [47] 梁新丽, 朱梦良, 招丽君, 等. Caco-2 细胞单层模型研究黄芩提取物中黄芩苷转运机制及白芷提取物对其转运的影响 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2389-2393.
- [48] 张海, 刘浩, 王本伟, 等. 五味子甲素 4 °C 条件下血浆蛋白结合率的测定 [J]. 药物分析杂志, 2013, 6(33): 941-945.
- [49] Huang T, Liu Y N, Zhang C L. Pharmacokinetics and bioavailability enhancement of baicalin: A review [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(2): 159-168.
- [50] Tang D, Chen K L, Huang L Q, *et al.* Pharmacokinetic properties and drug interactions of apigenin, a natural flavone [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(3): 323-330.
- [51] 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.
- [52] Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, *et al.* Clinical risks of St John's wort (*Hypericum perforatum*) co-administration [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2017, 13(10): 1047-1062.
- [53] Feng D D, Tang T, Fan R, *et al.* Gancao (*Glycyrrhizae Radix*) provides the main contribution to Shaoyao-Gancao Decoction on enhancements of CYP3A4 and MDR1 expression via pregnane X receptor pathway *in vitro* [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 345.
- [54] Liu D, Zhang L, Duan L X, *et al.* Potential of herb-drug/herb interactions between substrates and inhibitors of UGTs derived from herbal medicines [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 150: 104510.
- [55] Mazerska Z, Mróz A, Pawłowska M, *et al.* The role of glucuronidation in drug resistance [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 159: 35-55.
- [56] 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.
- [57] Liu Z R, Dong X, Ding X, *et al.* Comparative pharmacokinetics of timosaponin B-II and timosaponin A-III after oral administration of Zhimu-Baihe herb-pair, Zhimu extract, free timosaponin B-II and free timosaponin A-III to rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 926: 28-35.
- [58] Gu M H, He P K, Lyu C F, *et al.* Spinosin and 6'''-Feruloylspinosin protect the heart against acute myocardial ischemia and reperfusion in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4253-4261.
- [59] Zhi M R, Liu K Y, Han S, *et al.* Influence of different dosage forms on pharmacokinetics of 6 alkaloids in raw *Aconiti Kusnezoffii Radix* (Caowu) and *Chebulae Fructus* (Hezi) processed Caowu by UPLC-MS/MS [J]. *Biomed*

- Res Int*, 2020, 2020: 1942849.
- [60] 李华妮, 郑连营, 王艳艳, 等. 莱菔子配伍莢藜对自发性高血压大鼠的降压作用及机制研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5): 756-759.
- [61] 孟娟, 伍振辉, 彭蕴茹, 等. 海藻-甘草反药配伍致大鼠肾毒性的机制探讨 [J]. 中草药, 2018, 49(9): 2076-2083.
- [62] 魏彩冰, 周莲娣, 张家维, 等. 槲皮素拮抗雷公藤甲素诱导的小鼠肝损伤的机制研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2019, 50(5): 684-688.
- [63] Zhou Q, Meng P, Zhang Y, *et al.* The compatibility effects of sini decoction against doxorubicin-induced heart failure in rats revealed by mass spectrometry-based serum metabolite profiling and computational analysis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 252: 112618.
- [64] Wang Z, Liu J Q, Xu J D, *et al.* UPLC/ESI-QTOF-MS-based metabolomics survey on the toxicity of triptolide and detoxication of licorice [J]. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(6): 474-480.
- [65] 张也, 崔悦, 王柔嘉, 等. 应用 UHPLC-FT-ICR-MS 技术的相反药对甘遂-甘草代谢组学研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(10): 908-912.
- [66] Zhao X N, Li Y R, Huai J X, *et al.* Compatibility effects of herb pair *Phellodendri Chinensis Cortex* and *Anemarrhenae Rhizoma* on benign prostatic hyperplasia using targeted metabolomics [J]. *Biomed Chromatogr*, 2018, 32(10): e4296.
- [67] Wu W H, Lin H Q, Yin A L, *et al.* GC-MS based metabolomics reveals the synergistic mechanism of *Gardeniae Fructus-Forsythiae Fructus* herb pair in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mouse model [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2021, 2021: 8064557.
- [68] Chen C C, Yin Q C, Tian J S, *et al.* Studies on the changes of pharmacokinetics behaviors of phytochemicals and the influence on endogenous metabolites after the combination of *Radix Bupleuri* and *Radix Paeoniae Alba* based on multi-component pharmacokinetics and metabolomics [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 630970.
- [69] 武文星, 郭盛, 吴励萍, 等. 免疫应激介导的赤芍缓解补骨脂肝毒性作用评价及其调控代谢网络分析 [J]. 药科学报, 2021, 56(7): 1789-1796.
- [70] 谢彤, 李恒, 陆艳, 等. 基于代谢组学探讨清络通痹方配伍生地黄和三七对雷公藤肝毒性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(8): 3462-3467.
- [71] Yan X, Zhao M, Zou W R, *et al.* Investigation of the incompatibility of *Knoxiae Radix* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* in rats by ¹H-NMR and MS-based untargeted metabolomic analysis [J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(8): e5120.
- [72] Cui Y, Wang R J, Zhang Y, *et al.* Investigation of the mechanism of incompatible herb pair Gansui-Gancao-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity and the attenuated effect of GansuiBanxia Decoction by UHPLC-FT-ICR-MS-based plasma metabonomic analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 173: 176-182.
- [73] 林贺, 皮子凤, 门丽慧, 等. 非靶向代谢组学用于藜芦妨害人参治疗脾气虚的机制研究 [J]. 分析化学, 2016, 44(11): 1755-1762.
- [74] Lin H, Liu Z Y, Liu Z Q, *et al.* Incompatible effects of *Panax ginseng* and *Veratrum nigrum* on estrogen decline in rats using metabolomics and gut microbiota [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, 208: 114442.
- [75] 乔连生, 陈艳昆, 雒刚刚, 等. 基于 PepT1-PPAR α 靶标组合的中药协同机制解析 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2146-2151.
- [76] 周泽华, 纪万里, 安靛, 等. 半夏泻心汤及不同配伍组对慢性胃炎大鼠 ICC 细胞相关受体表达和钙内流的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(9): 2324-2330.
- [77] 白钢, 侯媛媛, 姜民, 等. 基于“肺主宣发”与“肺主治节”的中药药效物质基础及其生物学机制研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3901-3909.
- [78] Gao Y, Wang Z L, Tang J F, *et al.* New incompatible pair of TCM: *Epimedii Folium* combined with *Psoraleae Fructus* induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions [J]. *Front Med*, 2020, 14(1): 68-80.
- [79] Honda H, Nagai Y, Matsunaga T, *et al.* Isoliquiritigenin is a potent inhibitor of NLRP3 inflammasome activation and diet-induced adipose tissue inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(6): 1087-1100.
- [80] Wang Z L, Xu G, Gao Y, *et al.* Cardamonin from a medicinal herb protects against LPS-induced septic shock by suppressing NLRP3 inflammasome [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4): 734-744.
- [81] 高欢, 王文晓, 乐世俊, 等. 有毒中药与肠道菌群相互作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6595-6598.
- [82] Luo Y S, Zhang X J, Zhang W, *et al.* Compatibility with *Semen Sojae Praeparatum* attenuates hepatotoxicity of *Gardeniae Fructus* by regulating the microbiota,

- promoting butyrate production and activating antioxidant response [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153656.
- [83] 董欣, 王淑敏, 祝恩智, 等. 乌头属中药及其炮制品与浙贝母、川贝母配伍的化学研究 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 265-269.
- [84] 谭淑芳, 刘春芳, 王春生, 等. 基于均匀设计法评价制川乌与川贝、浙贝反药配伍组合的镇痛和祛痰镇咳作用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(16): 2706-2713.
- [85] 马传江, 王信, 辛义周, 等. 中药传统炮制理论的现代研究概述 [J]. 中草药, 2018, 49(3): 512-520.
- [86] 翟兴英, 徐国良, 张凌, 等. 草乌与 (生、法) 半夏配伍 3 个毒性成分毒代动力学变化研究 [J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 139-144.
- [87] 翟兴英, 金晨, 张凌, 等. 草乌与生半夏、法半夏配伍的急性毒性及其毒性成分分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 210-215.
- [88] 魏江存, 秦祖杰, 谢臻, 等. 大黄不同炮制品对大承气汤泻下作用变化研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5392-5396.
- [89] 梁琨, 张倩芸, 沈莉玲, 等. 基于 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS 技术分析黄芩清肺汤中黄芩、栀子单煎与合煎的成分变化 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(12): 1859-1864.
- [90] 朱冠秀, 王宇光, 李飞, 等. 采用均匀设计研究南沙参、北沙参配伍藜芦相反的毒性作用规律 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 686-690.
- [91] Chen L, Song M, Zhang L S, *et al*. The protective effects of different compatibility proportions of the couplet medicines for *Astragali Radix* and *Angelica Sinensis Radix* on myocardial infarction injury [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 165-175.
- [92] 宋甜甜, 卢志强, 庄朋伟, 等. 川乌与白藜反药组合协同降低大鼠肾血流作用及机制研究 [J]. 中南药学, 2016, 14(5): 493-496.
- [93] 刘静瑛, 刘健. 从小承气汤、厚朴三物汤、厚朴大黄汤探讨方药指向性 [J]. 国医论坛, 2021, 36(4): 3-5.
- [94] 寇俊萍, 禹志领, 龚树强, 等. 小承气汤、厚朴大黄汤及厚朴三物汤药理作用 [J]. 中成药, 2004, 26(1): 57-59.
- [95] 黄哲, 赵祥瑞, 林学怡, 等. 基于药品全生命周期的中药监管模型的构建研究 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5465-5474.
- [96] 张雅娟, 陈慧, 杨悦. 面向未来的中国药物警戒制度实施的思考 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(22): 2017-2023.
- [97] 段红福, 荣春蕾, 崔瑛. 以合理用药为核心的中药临床药师参与新型冠状病毒肺炎防治的基本切入点及必要性分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(3): 597-605.

[责任编辑 崔艳丽]