

有毒中药配伍减毒的研究现状及发展思考

邵远洋¹, 张晨宁², 王娟¹, 吴梦娟¹, 段佳佳³, 孙璐⁴, 王玉华⁵, 李丁⁶, 董一鑫¹, 王蕾⁷, 孔娇⁸, 代一航^{9*}, 刘传鑫^{10*}

1. 郑州大学第一附属医院 中药科, 河南 郑州 450000
2. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院 药学部, 湖北 襄阳 441000
3. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院检验科, 河南 洛阳 471003
4. 山西中医药大学中药与食品工程学院, 山西 晋中 030619
5. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院急诊科, 河南 洛阳 471003
6. 郑州大学附属肿瘤医院(河南省肿瘤医院) 药学部, 河南 郑州 450008
7. 河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院), 河南 郑州 450016
8. 浙江大学药学院 药物代谢和药物分析研究所, 浙江 杭州 310058
9. 信阳师范大学医学院, 河南 信阳 464000
10. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌代谢中心, 河南省罕见病重点实验室, 河南省卫生健康委遗传罕见病重点实验室, 洛阳市临床多组学与转化医学重点实验室, 河南 洛阳 471003

摘要: 合理使用有毒中药是保障中药安全的关键, 配伍是中药减毒有效措施之一。通过对当前中药配伍减毒的评价模型、减毒方法、减毒技术及减毒机制进行梳理, 同时针对目前中药配伍减毒存在的西医模式化研究思路的既定困局及如何在中医药理论指导下开展有毒中药配伍减毒的现代化研究提出了客观建议, 为有毒中药配伍减毒研究体系的进一步完善规避用药风险和指导安全用药提供保障。

关键词: 中药; 减毒; 配伍; 毒理证据链; 体质毒理学; 量-权-证网络毒理学

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)04-1394-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.04.027

Current status and development considerations of detoxification research on toxic traditional Chinese medicine compatibility

SHAO Yuanyang¹, ZHANG Chenning², WANG Juan¹, WU Mengjuan¹, DUAN Jiajia³, SUN Lu⁴, WANG Yuhua⁵, LI Ding⁶, DONG Yixin¹, WANG Lei⁷, KONG Jiao⁸, DAI Yihang⁹, LIU Chuanxin¹⁰

1. Department of Chinese Medicine, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China
2. Department of Pharmacy, Xiangyang No. 1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, China
3. Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
4. College of Chinese Materia Medica and Food Engineering, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China
5. Department of Emergency, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China
6. Department of Pharmacy, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University & Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China
7. Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province (Henan Provincial Orthopedic Hospital), Zhengzhou 450016,

收稿日期: 2024-10-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204938); 国家自然科学基金资助项目(82404774); 国家自然科学基金资助项目(82404736); 河南省医学科技攻关计划项目(LHGJ20240427); 湖北省教育厅重点项目(D20232101); 襄阳市第一人民医院科研创新项目(XYY2023ZY01); 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院博士科研启动金(XYY2023D05)

作者简介: 邵远洋, 博士, 主管药师, 从事中药配伍减毒及机制研究。E-mail: 19801213627@163.com

***通信作者:** 代一航, 博士, 讲师, 从事中药药效物质与机制研究。E-mail: yhdai2018@126.com

刘传鑫, 博士, 主管药师, 硕士生导师, 从事体质毒理学与个体化药学监护研究。E-mail: 15222003775@163.com

China

8. Laboratory of Drug Metabolism and Pharmaceutical Analysis, College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China
9. College of Medicine, Xinyang Normal University, Xinyang 464000, China
10. Luoyang Key Laboratory of Clinical Multiomics and Translational Medicine, Key Laboratory of Hereditary Rare Diseases of Health Commission of Henan Province, Henan Key Laboratory of Rare Diseases, Endocrinology and Metabolism Center, The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: The prudent use of potentially toxic traditional Chinese medicine (TCM) is essential for ensuring its safety, with compatibility serving as a critical strategy for mitigating toxicity. This article presented a comprehensive review of the evaluation models, methodologies, techniques, and mechanisms associated with TCM compatibility for toxicity reduction. Additionally, it provided objective recommendations for conducting modern research on TCM compatibility within the framework of TCM theory. The goal is to enhance the research system focused on TCM compatibility for toxicity reduction, minimize medication-related risks and promote safe medication practices.

Key words: traditional Chinese medicine; detoxification; compatibility; toxicological evidence chain (tec) concept; constitution-based toxicology; “quantity-weight-evidence” network toxicology

有毒中药的安全使用对人民的生命健康至关重要。配伍是有毒中药减毒的关键措施之一。有毒中药配伍减毒的关注度逐步升高^[1]。然而,现阶段关于有毒中药的配伍减毒研究存在缺乏完整系统的中医药研究理念,忽视体质、缺乏证候归纳、缺少中医疾病总结、片面的应用中药药性理论的西医研究模式现象。有毒中药的配伍减毒需在中医药理论指导下进行,其涉及医师、药师和监管 3 个主体,分为机体、使用和中药因素等部分,包括中医体质、中医证候、中医疾病、中药七情、四气五味、升降沉浮和归经等内容。本文总结了当下主流研究的减毒模型、减毒研究方法、减毒研究技术及减毒机制,同时结合当下中药配伍减毒的进展提出了一些思考,为中医药理论指导下中药配伍减毒体系的构建提供参考,为有毒中药配伍减毒的现代化研究给予借鉴。

1 减毒模型

1.1 体外模型

在药物毒性评价研究中,随着生物技术、材料科学和信息技术的交叉融合,体外药物模型逐渐从二维跨越到三维,三维细胞、类器官、类组织等一系列研究模型越来越接近人体的生理状态,这些模型将为药物安全性评价与有毒中药的配伍减毒研究带来新的助推剂。

1.1.1 细胞 人体肝脏细胞是研究药物体外毒性的黄金标准^[2]。但肝脏组织稀缺,且供体间差异较

大,无法满足长期、重复的实验需求^[3]。体外药物毒性研究多使用冷冻保存的肝细胞或是大鼠、小鼠等不同实验动物来源的肝细胞作为替换。人肝癌 HepG2、Hep3B、HUH7、MHCC97 和 HepaRG 细胞等,克服了肝细胞来源稀少、寿命有限和表型不稳定等缺点,在体外肝毒性研究中应用广泛^[4]。肝样细胞和基因工程细胞同样是药物毒性评价研究中的重要细胞模型^[5]。肝样细胞具有表达药物代谢酶的功能,同时也能将蛋白质输送到细胞外。细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 基因工程细胞在研究毒性药物代谢物引起的肝损伤方面优势突出^[6]。以经济、方便和稳定为优点的二维培养肝细胞或肝癌细胞系模型,是药物毒性研究中最经典和常用的细胞模型。然而,肝细胞或肝癌细胞系与生理状态不完全一致,在形态、结构、极性和胆小管的形成等方面存在差异。此外,在培养过程中,肝细胞的代谢功能和其他生理功能容易丧失^[7]。因此,在生物技术日新月异的当下,应持续发现和开发新的适合药物毒性评价的细胞,并尝试与中毒后的中医病证进行联系。

1.1.2 类器官 类器官是继二维细胞模型、动物模型后备受关注的新一代非临床药物评价模型^[8]。三维的类器官能更好地模拟生理条件下细胞间的相互作用,增殖能力更强,基因组的稳定性更高,在药物筛选、药物敏感性预测、体外药效评价等方面获得的结果更接近于体内情况。同时,类器官也在

中医药研究中崭露头角^[9-11]。然而,类器官的评估制度和标准尚未完全统一,生理功能尚不健全,缺乏血管、神经和免疫细胞。目前,类器官尚无法实现对人体所有器官的构建^[12]。另外,类器官在有毒中药的配伍减毒方面的研究仍处于起步阶段,尚无法开展较系统的研究。

1.1.3 组织 离体组织培养技术是一种研究细胞变化规律及机制的实验手段,主要用于离体组织中培养细胞。丁大连等^[13]基于小鼠内耳前庭器官研究了氨基糖苷类抗生素耳中毒的发生机制。吴贤杰等^[14]则采用游离毛囊器官培养模型,研究了克莫司保护化疗药物导致的毛囊损伤。目前,关于药物毒性研究中离体组织培养技术的相关报道较少,且涉及到有毒中药配伍减毒研究的证据较少。

1.2 体内模型

1.2.1 不同种属动物模型评价特点 在药物毒理学的研究中,大鼠、小鼠和家兔等啮齿类动物是当前药物安全性评价在体模型主要的研究对象。通过大鼠、小鼠和兔等啮齿类动物建立药物安全性评价模型成本较低、饲养方便,易于复制,并可完成药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,在临床前评价方面应用广泛。通过大鼠肾损伤模型检测,赵晋等^[15]发现大剂量关木通可导致大鼠急性肾功能衰竭。然而,啮齿类动物模型用于研究与人类在生理结构和遗传基因上高度相似的领域时,往往受到限制。脊椎动物斑马鱼近年来成为研究药物高通量筛选、毒性和代谢等方面的热门模式生物^[16]。其在心脏和肝脏毒性研究中具有显著优势。宁青等^[17]发现桃叶珊瑚苷可显著降低补骨脂对斑马鱼的肝脏毒性影响。李嘉欣等^[18]综述了中药在心肌损伤、脂质异常、血栓和心力衰竭等斑马鱼模型中的应用,指出未来可重点关注中药通过调节淋巴管生成抗心脏病方面。张文涛等^[19]以食蟹猴为模型动物,建立了有效的四氯化碳诱导的急性肝损伤模型,用于中药保肝药物的减毒评价研究。值得注意的是,食蟹猴免疫球蛋白 G 的效应子功能与人类存在差异,对于实验结果应进行综合分析和谨慎评价。此外,其药物代谢酶 CYP1A1/2 的功能在代谢途径及活性也与人类存在部分的不一致性^[20]。现代医学模式下的实验动物研究已趋于成熟,能够用于心脏、肾脏、免疫和神经系统等不同疾病模型的构建。然而,中医药理论指导下的符合中医证候中毒动物模型的构建仍处于起步阶段。

1.2.2 基于中医药理念的证候模型动物特点 邱华明等^[21]用高脂饲料喂养结合中药建立了气阴两虚型糖尿病小猪模型。方晶等^[22]则基于大黄的泄下及苦寒特性,建立了脾虚泄泻的大鼠模型。此外,肾虚证、肝气郁证、肺脾气虚证、心气虚证、肾阳虚和血虚等不同证候的模型也已建立^[23-25]。这些证候模型以中医药理论为指导,能够在一定程度上反映不同中医证候的特点。同时,西医的检测结果也与临床患者的指标基本一致。然而,中医证候是复杂和整体的,并且存在体质差异,依靠现代技术手段及西医的检测指标而忽略体质因素制造出来的中医“证”的动物模型,与中医患者真实的“证”仍存在一定差距。

1.2.3 转基因动物模型应用 转基因动物是通过基因工程技术对基因组进行改造,从而使动物表现出与原品种不同的性状或产物^[26]。目前,较为成熟的转基因动物包括秀丽隐杆线虫、果蝇、斑马鱼、小鼠、大鼠、兔、鸡和猪等^[27]。转基因动物主要用于研究癌症、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、白化病、帕金森病、亨廷顿舞蹈症、白癩风及学习认知障碍和神经毒性等方面^[26]。林凯莉等^[28]通过构建 AD 转基因小鼠,发现去甲氧基姜黄素能够改善 AD 造成的认知损伤。刘旭等^[29]通过骨骼肌特异性胰岛素样生长因子-1 受体功能缺失转基因小鼠实验证实白虎加人参汤能够发挥抗 2 型糖尿病创面感染,从而提高小鼠的学习能力。转基因动物是特种疾病、特定性状的基因组“定制”的产物。它们能够高精度复制研究理想的模型。然而,转基因动物申报时间短,风险不明,可能具有潜在隐患,在使用过程中需加强备案。此外,通过相关基因编辑技术建立转基因动物用于有毒中药的配伍减毒值得思考。

2 减毒方法

中药配伍减毒的思想源于《神农本草经》中的“七情配伍”原则。该原则指出:“若有毒宜制,则相畏相杀者,可用之”^[30]。在南北朝时期,陶弘景在《本草经集注·序录》中提到:“半夏有毒,用之须姜,此为取其所畏,以相制耳。”表明特定药物的配伍运用。“相畏相杀,君臣佐使”的佐制原则是方剂中有毒中药配伍减毒的基本依据^[31]。合理的配伍可以减少或消除不良反应,使药物的使用更加安全。乌头汤见于《金匮要略》,方中乌头辛热行散,麻黄辛温宣散,辛散易伤气阴,因此需配以甘温的

黄芪以益气固表、性寒味酸的白芍以敛阴，及甘草和蜂蜜以甘缓补虚，从而制约乌头和麻黄的毒性。甘草附子汤见于《伤寒论》，方中附子辛热，能够扶阳温经，散寒除湿；白术和甘草味甘，健脾益气，调中补虚，以燥表里之湿。诸药配伍既可温阳散寒、祛湿止痛，又可消减附子的毒性及辛热燥烈之偏。周学平等^[32]从临床实践中获得启发，提出了“异类相制”理论。该理论认为，通过合理配伍不同性味和不同功效的中药，能够调和有毒中药的偏性。

3 减毒技术

有毒中药配伍减毒的现代研究主要集中在药理学、多组学、计算机辅助模拟技术及直接作用靶点等方面。这些技术在揭示有毒中药配伍减毒的作用特点、机制及发现毒性相关的生物标志物方面具有重要作用。

3.1 药动学技术在有毒中药配伍减毒中的应用

Liu 等^[33]监测了马钱子与白芍配伍后的药动学数据。结果发现，白芍能够降低马钱子碱和土的宁进入体循环的药物浓度，促使二者在局部发挥药效，从而显著降低二者的体内毒性范围。陈家琪等^[34]总结了大黄与附子的配伍作用。发现一定比例的大黄与附子及其炮制品配伍能够有效降低附子的毒性成分的含量。

3.2 多组学技术在有毒中药配伍减毒中的应用

代谢组学在评价药物毒性方面具有显著优势，通过比较配伍前后的毒性生物标志物和代谢通路，并将代谢过程中发生变化的代谢产物作为评估指标，探讨有毒中药配伍减毒的作用机制^[35]。熊印华等^[36]运用 GC-MS 技术分析延胡索配伍川楝子的解毒作用，结果显示延胡索可通过调节脂肪酸代谢途径降低川楝子的肝毒性。蛋白质组学中蛋白质表达谱的差异性分析可以发现有效成分及其之间的协同作用，进而揭示中药的作用靶点、作用环节和作用过程。Miao 等^[37]通过二维凝胶电泳和基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术发现，黄芩与黄连配伍“增效解毒”的生物标志物可能是 I、II 期药物代谢酶的差异蛋白。也有研究基于蛋白质组技术探讨“干姜人参半夏丸”中干姜与人参配伍对生半夏的解毒作用，结果显示干姜与人参的配伍可缓解半夏的胚胎毒性^[38]。中药及其复方拥有庞大的分子系统，而中毒的病机则复杂多变。不同的组学技术有机结合，从面到线，再从线到点，能够深层次、多链条、全面系统地揭示有毒中药配伍减毒的

作用机制。

3.3 计算机辅助模拟技术在有毒中药配伍减毒中的应用

近年来，网络毒理学与分子对接技术在分析有毒中药减毒机制方面应用广泛。吴溪等^[39]通过整合网络毒理学与网络药理学技术，并结合实验验证，发现黄芪与雷公藤的配伍减毒机制可能通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）信号通路来影响细胞凋亡，从而抑制雷公藤的肾毒性。蒙湘等^[40]基于大鼠 H9c2 心肌细胞模型，利用分子对接和实验验证的方法，揭示了诃子与铁棒锤的最佳配比为 2:1 时，其减毒增效作用最佳。李莹环等^[41]运用分子动力学模拟、分子对接和网络药理学技术，结合实验验证，揭示八味沉香散抗冠心病的药效物质基础可能是槲皮素、山柰酚和柚皮素等。郭家缘等^[42]结合生物信息学和分子动力学，筛选出抗原发性骨髓纤维化的中药，包括熟地黄、白芍、丹参、黄芪、茯苓和甘草等。基于计算机辅助模拟中网络毒理学、分子对接和分子动力学的综合应用在中药配伍减毒研究中发挥重要作用，亦是运用现代技术阐释传统中药配伍理论的重要途径。

3.4 直接靶点分析在有毒中药配伍减毒中的应用

目前，对于有毒中药配伍减毒的直接靶点分析主要包括标记和非标记 2 种方法。标记法以探针为主要技术，而非标记法则主要包括以下几种方法：靶点稳定性分析（drug affinity responsive target stability, DARTS）、热蛋白组分析（thermal proteome profiling, TPP）、蛋白质热稳定性分析及氧化速率蛋白稳定性分析^[43]。李秋红等^[44]通过建立“Cocktail”探针，揭示了防风 and 地黄配伍附子的共同减毒机制，主要是通过提高 CYP3A4 活性，增加 CYP450 酶含量，促进附子毒性成分的代谢。Wei 等^[45]通过 DARTS 技术初步揭示乌头碱致心脏毒性的作用机制。Kakegawa 等^[46]运用 TPP 技术证实了谷胱甘肽过氧化物酶 4 是长春花生物碱 Conophylline 的靶标。直接作用靶点技术在中药毒性成分和蛋白的挖掘、结合及相互作用方面优势明显，在中药配伍减毒的机制挖掘方面具有巨大潜力。

4 有毒中药配伍减毒机制

目前有毒中药配伍减毒机制研究主要从以下几个方面展开：毒性物质基础、体内代谢的毒性成分及拮抗毒性的作用等^[47]。

4.1 改善氧自由基平衡

雷公藤甲素能够引起细胞凋亡或自噬, 对肝、肾、睾丸和心脏等多个靶器官产生毒性。严银银等^[48]通过实验证实, 藏红花素可以逆转雷公藤甲素造成的异常指标, 从而减轻对心脏和肝脏等器官的损伤, 这一减毒机制可能与其抗氧化的应激作用相关。此外, 白芍能够通过抗氧化应激作用减轻雷公藤引起的肝损伤或肾损伤^[49]。器官和机体中毒后, 体内氧自由基浓度升高, 导致氧化作用加剧。合理的中药配伍能够降低氧自由基浓度, 发挥抗氧化作用。

4.2 抑制炎症因子过表达

赵艳玲等^[50]从免疫调控的角度探讨了关木通与银杏叶的配伍减毒作用。研究结果显示, 减轻肾毒性的机制可能是活化肾小管, 促进肾小管的转化和分化, 并直接拮抗转化生长因子和结缔组织生长因子等细胞因子。史闰均等^[51]对生姜与半夏的配伍解毒机制进行了相关研究。结果表明, 生姜降低半夏毒性的可能机制是生姜通过调节机体组织细胞中前列腺素和炎症因子的水平, 发挥减毒作用。炎症反应和炎症因子是器官和机体中毒的关键指标。科学的中药配伍能够有效降低炎症反应, 减少炎症因子。

4.3 促进细胞自噬稳态

细胞自噬是一种高度保守的溶酶体降解过程, 通过清除蛋白质聚集体、破坏细胞器和外源性病原体, 使细胞保持稳定的状态和能量的平衡^[52]。刘泽洲^[53]基于大鼠模型探讨了菟丝子与雷公藤的配伍对肝脏的损伤作用。结果表明, 菟丝子具有抵抗雷公藤多苷诱发自噬的能力, 从而减轻其肝毒性。此外, 中药中的多种成分已被证实能够调控自噬途径, 改善药物性肝肾损伤。如姜黄素通过调节 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和核因子 E2 相关因子 2 血红素加氧酶-1 信号通路, 改善实验性膜性肾病大鼠的肾自噬。白藜芦醇通过激活沉默信息调节因子 1, 保护肠上皮细胞免受辐射伤害, 同时促进自噬并抑制凋亡^[54]。器官和机体中毒后, 通常会诱发细胞自噬。有效的中药配伍能够抵抗和调控细胞自噬作用。

4.4 抑制程序性死亡

细胞程序性死亡是生物体中的一种普遍现象, 与生长发育、组织修复和疾病的发生密切相关。主要类型包括细胞凋亡、焦亡、铁死亡、坏死性凋亡和铜死亡等^[55]。陈俊良等^[56]研究了丹参提取物对马

兜铃酸减毒作用。结果表明, 丹参提取物能够抑制马兜铃酸对肾小管上皮细胞的凋亡作用, 从而降低毒性。蒙湘等^[40]研究发现诃子与铁棒锤的配伍可以通过影响瞬时受体电位离子通道, 调节肌质网中 FK506 结合蛋白 1B 与兰尼碱受体 2 基因, 及线粒体中的活性氧水平, 纠正 Ca^{2+} 紊乱, 从而保护心肌细胞免受损伤, 减少死亡, 发挥减毒增效作用。细胞程序性死亡在机体中普遍发生, 在中毒后通常呈现加重状态。适宜的中药配伍能够抑制细胞程序性死亡, 减少细胞凋亡。

4.5 改善肝药酶活性

CYP450 是机体参与大多数药物代谢的关键酶系之一。中药配伍可以通过影响 CYP450 同工酶的表达, 产生减毒效应。基于“Cocktail”探针药物法研究甘草、芍药和地黄配伍附子的减毒机制, 甘草、芍药和地黄均可诱导 CYP450 同工酶的表达并增加其含量, 从而加快毒性成分乌头类生物碱的代谢速率, 减轻毒性损伤^[57]。此外, Tai 等^[58]报告指出, 甘草与雷公藤甲素的配伍通过诱导 CYP3A 表达实现减毒作用。李晗等^[59]发现诃子、甘草与草乌的配伍具有减毒增效作用。其减毒机制为诃子中的鞣花酸与甘草苷协同作用, 提高 CYP2J3 在心脏的表达水平, 促进花生四烯酸代谢生成环氧二十碳三烯酸。这一过程增加了心肌细胞的收缩力和冠状动脉的血流量, 从而减少草乌引起的心脏损伤。肝药酶活性的高低对器官和机体的减毒作用具有重要影响。恰当的中药配伍能够增强肝药酶的活性, 减轻毒性损伤。

4.6 提高机体免疫力

正如《本草经集注》所述: “俗方每用附子, 须甘草、人参相配者, 正制其毒故也。” 有毒中药药性峻烈, 易损正气, 因此需配伍补益之药以减毒。有研究发现, 甘草能够对细胞凋亡进行负调控, 并调节趋化因子, 提高免疫力减轻附子对心脏的不良反应^[60]。菟丝子具有调节免疫、保护肝脏和提高生殖能力的功能。配伍具有益肾固本功效的中药, 机体的免疫力得到提升, 发挥抗雷公藤生殖系统的毒性, 从而突显配伍减毒的效果^[61]。机体免疫力强能够更好地发挥减毒作用, 提高机体免疫力在有毒中药配伍减毒评价中具有重要意义。

4.7 其他减毒机制

有毒中药配伍减毒的相关机制还包括促进有毒成分的排泄, 降低生物利用度, 从而减少体内毒

性物质。大黄与附子配伍时,大黄中的鞣质类物质可以与附子中的乌头碱反应,生成不易被肠道吸收的鞣酸乌头碱盐。这一反应抑制了附子中乌头碱的毒性作用^[62]。甘草与附子的配伍的减毒作用是甘草中的酸性物质与附子中的双酯型生物碱发生沉淀反应,从而降低毒性物质在体内的吸收^[63]。抑制和改善肠道菌群的失衡,恢复有益菌种的平衡状态,是有毒中药配伍减毒的另一种机制。罗羽莎^[64]结合 16S rRNA 高通量测序和气相色谱质谱联用技术发现,栀子豉汤配伍通过影响肠道菌群及其代谢产物,发挥其配伍减毒的作用。有毒中药配伍减毒的机制还包括直接的抑制效果。韩舒等^[65]研究发现诃子单宁酸能够显著抑制乌头碱引起的钙超负荷,改善线粒体功能,从而降低草乌对心肌细胞的毒性。米硕等^[66]结合计算机模拟后发现,诃子中的没食子酸等活性成分可能与瞬时受体电位香草酸 1 结合,使介导于 TRPV1 的草乌毒性降低。中药配伍减毒是中药与机体之间复杂、系统和多维度的作用过程。随着现代生物和化学技术的不断发展,配伍减毒机制的研究逐渐精细化。不同的配伍减毒机制将逐步整合,从不同角度、不同层面和不同维度揭示中药配伍减毒作用的现代化内涵。

5 中药配伍减毒的发展思考

5.1 中药配伍减毒研究的不足

中药配伍的主要目的是增强药物疗效、减轻或消除药物的不良反应。然而,在研究过程中存在一些不足之处,如机体因素方面:(1)缺少“疾病”状态下的机体,关注点大部分集中于健康机体;(2)机体因素方面,缺乏机体“中毒”状态“证”的归纳,思维仍停留在机体的症状层面;(3)忽略“中毒”状态下机体的“体质”^[67]特征,忽视机体不同体质的个体差异性。使用因素方面,存在疗程和剂量模糊及剂型种类混淆等问题。中药因素方面,缺少中药药性的整体分析,“四气五味”“升降浮沉”“归经”和“七情”等在研究过程中彼此孤立。并且,当前毒性及减毒研究仍是割裂的。如临床症状与动物模型,中毒动物的生理表型与生化指标,中毒动物的生化指标与基因、蛋白,中毒动物的基因、蛋白与毒性成分等研究是分裂的,未形成一条完整的证据链。此外,网络毒理学存在全盘罗列毒性成分和全部靶点没有权重划分的缺陷。另外,构建的相关毒理靶点、通路和网络与临床真实症状相差较远。尽管中药配伍减毒领域的研究备受瞩目,广泛

涉及细胞、类器官、离体及在体研究等多个层面,然而,能够持续深化并切实用于实践的研究成果仍相对有限。

5.2 中药配伍减毒领域新方向

基于中药毒性和减毒研究中存在的临床症状到动物表型、动物表型到毒性机制的完整证据链缺乏的问题,笔者团队发掘了“毒理证据链”的研究方法^[68],以临床诊疗中的毒性为出发点,将临床与动物进行对接,并将动物的表型、生化指标、蛋白、基因与有毒化学成分链接,构成一条由临床症状到动物表型到毒性机制的完整证据链。该链条包括“临床风险数据”(机体中毒后的客观状态)、“损伤表型证据”(特定体质下的损伤状态)、“不良结局证据”(机体生理生化指标)、“毒性事件证据”(毒性代谢物、差异蛋白、基因)、“嫌疑成分证据”(入血毒性成分)和“有害成分证据”(毒性成分验证),六维一体,解决由临床症状到动物表型到毒性机制再回归临床症状证据链缺乏的困境^[68]。网络毒理学缺乏对毒性成分及靶点重要性的权重评估问题,本团队提出“量-权-证网络毒理学”技术^[69],该技术对中药中的有毒成分进行定量,并以靶点出现频次为依据,将频次高的靶点列为重点关注对象,并结合真实世界中机体的客观情况建立毒理网络,打破常规毒理研究与临床实际相差较远及筛选靶点和构建毒理网络无权重的困局。最后,针对当下研究存在的“疾病”机体的缺乏、中毒机体“证”的忽视、“中毒”状态下机体的“体质”本底的忽略等思路问题,笔者团队在“毒理证据链”方法的基础上创造性的提出了以“体-药互斥”为核心,以“辨体-辨病-辨证”三辨模式和“中药药性理论”为指导的“体质毒理学”新理论^[70]。本思路在中医药现代化背景下,为如何以中医药理论和中医思维为指导,研究中药毒性和配伍减毒提供重要参考。

5.3 未毒先防,既毒防变

当前,我国的中医药事业正逐步振兴,选择中医药作为首诊方式的患者日益增多。因此,控制中药毒性的关键环节,完善中药配伍减毒的工作具有重要意义。有毒中药的配伍减毒应明确机体因素中的 9 种体质,运用八纲辨证及辨(中医)病思维模式,充分考虑中药“四气五味”和“升降浮沉”等药性理论,同时,在使用过程中需注意剂量高低、剂型种类和疗程长短等问题;临床药师应加强药师

宣讲、查房和会诊等药学监管及医嘱审核、处方点评和个体化用药的安全用药工作；另外，监管部门要充分发挥保障患者用药的全程安全、确保患者用药的疗效确切和保证药品的品质优良的监管作用。

在问诊医师、临床药师和监管部门的通力合作下，实现有毒中药配伍减毒的“因人而异，未毒先防”“科学指导，合理避毒”“体药相符，既毒防变”和“配伍得当，有效减毒”的理想结局（图 1）。

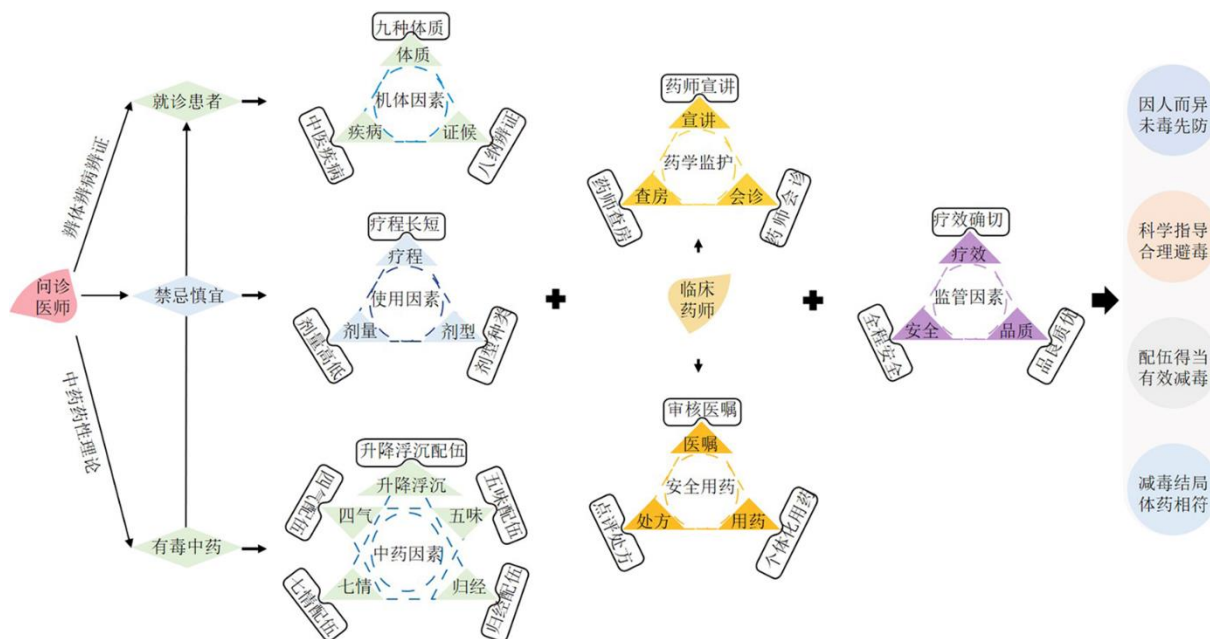


图 1 有毒中药配伍减毒的发展思考

Fig. 1 Development of mitigating toxicity in compatibility of toxic TCM

6 结语与展望

我国在 2019 年发布的《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》中明确提出，在中医药质量监管方面，需要加大力度，强化中医药质量安全的监督。在 2012—2021 年，国家自然科学基金对中药毒理学研究方向的资助逐年递增，显示出国家对中药毒性的关注度不断提高^[71]。

6.1 明确有毒中药配伍减毒原则

有毒中药的有效减毒是保障患者健康的关键。附子与干姜、马钱子与白芍配伍减毒的部分研究中，出现了不辨证、无体质论和无整体观的动物模型，及多个单体成分进行组合等的现代医学研究思路。这种照搬化学药、忽视中医药理论指导思想的研究模式，未能从根本上发现和揭示有毒中药配伍减毒的中医药机制。有毒中药的配伍减毒研究必须明确中医药理论的指导原则。

6.2 坚定中医药理论指导理念

中医药理论体系博大精深，在“辨证论治”的引导下，应做到“辨毒论忌、辨毒论治”。辨明体质、辨识证候、辨清毒性和辨别药性是有毒中药配伍减毒的根本前提。半夏和乌头使用不当时，均可引起

腹泻和胃肠道不适等症状，但关键在于辨清生半夏的小针扎舌头和乌头的心慌心悸的“毒”^[72-73]。不同个体拥有不同的体质，需要根据个体差异调整配伍解毒中药的种类和剂量。马钱子的毒性剧烈，从中医体质学及体质毒理学思路出发，对于阳气较盛的患者，可能只需少量甘草进行配伍解毒；而对于阳气较弱及气虚的个体，不仅需要大量甘草，还可能需佐使一些补气类药物以协同减毒^[74]。中药蕴含寒、热、温、凉、平等“气”性，兼具酸、苦、甘、辛、咸等“味”别，并具备不同的归经和升降浮沉特性。针对中药使用不当引起的毒性，可以根据中药的“四气五味”和“性味归经”等理论，有意识地选择“相杀”和“相畏”的中药进行配伍，以减轻或消除毒性。乌头味苦，蜂蜜味甘，临床上常用蜂蜜炮制乌头以减毒^[75]。甘遂味苦、性寒，大枣味甘、性温，《十枣汤》中大枣配伍甘遂以解其苦寒之性^[76]。中药配伍减毒必须坚持以中医药理论为指导的原则，这是中药配伍减毒的核心要义，也是保障患者安全的基本准则。

6.3 揭示有毒中药配伍减毒科学内涵

有毒中药的配伍减毒需综合运用中医整体观、

体质毒理学、中医辨毒论治、中药四气五味及性味归经等内容。该研究涉及中医证候、个体体质差异及中药药性等,数据量大且系统性强,旨在阐明中药合理配伍调和气血阴阳平衡的机制。有毒中药配伍减毒研究还应聚焦于新兴的前沿技术,包括空间转录学、代谢组学、毒理基因组学、代谢流、类器官、拉曼检测和微流控芯片等^[77-80]。通过丰富的在体实验、立体实验、生理和病理状态的研究,结合不同类型细胞、不同体质动物模型和临床真实样本,力求在中医药理论指导下,逐步阐明不同体质个体通过合理配伍中药减轻甚至消除中药毒性的科学内涵。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 朱文静,褚福浩,周玥. 基于数据挖掘的毒性中药配伍减毒规律分析 [J]. 西北药学杂志, 2022, 37(1): 141-146.
- [2] Gómez-Lechón M J, Castell J V, Donato M T. An update on metabolism studies using human hepatocytes in primary culture [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2008, 4(7): 837-854.
- [3] O'Brien P J, Chan K T, Silber P M. Human and animal hepatocytes *in vitro* with extrapolation *in vivo* [J]. *Chem Biol Interact*, 2004, 150(1): 97-114.
- [4] Teresa Donato M, Jover R, José Gómez-Lechón M. Hepatic cell lines for drug hepatotoxicity testing: Limitations and strategies to upgrade their metabolic competence by gene engineering [J]. *Curr Drug Metab*, 2013, 14(9): 946-968.
- [5] Gustafsson F, Foster A J, Sarda S, *et al.* A correlation between the *in vitro* drug toxicity of drugs to cell lines that express human P450s and their propensity to cause liver injury in humans [J]. *Toxicol Sci*, 2014, 137(1): 189-211.
- [6] Greer M L, Barber J, Eakins J, *et al.* Cell based approaches for evaluation of drug-induced liver injury [J]. *Toxicology*, 2010, 268(3): 125-131.
- [7] Breher-Esch S, Sahini N, Trincone A, *et al.* Genomics of lipid-laden human hepatocyte cultures enables drug target screening for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1): 111.
- [8] 王亚清,陶婷婷,秦建华. 类器官芯片 [J]. 中国科学: 生命科学, 2023, 53(2): 211-220.
- [9] 高阳,刘胜,周细秋,等. 乳腺癌类器官研究进展及中医药应用展望 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(5): 1118-1124.
- [10] 曲笑啸,陈清光,陆灏. 糖尿病领域类器官研究进展与中医药应用展望 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 211-215.
- [11] 黄楚月,冷强,周炳文,等. 气液交互法构建患者来源的结直肠癌类器官模型及其在扶正类中药多糖活性评价中的应用 [J]. 中草药, 2024, 55(20): 6964-6972.
- [12] 王俊龙,傅丽霞,王青洋,等. 类器官技术在新药评价中的应用进展 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2131-2137.
- [13] 丁大连,李明,蒋海燕,等. 庆大霉素对离体培养小鼠前庭终器的损害 [J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2003, 11(1): 1-4.
- [14] 吴贤杰,郑敏,吕中法. 阿糖胞苷引起毛囊损伤离体模型的建立以及他克莫司对其的逆转作用 [J]. 中国现代应用药学, 2005, 22(2): 109-113.
- [15] 赵晋,胡秋艳,李思明,等. 关木通致大鼠早期肾损伤生物标志物的动态变化 [J]. 广东医学, 2016, 37(3): 321-324.
- [16] Habjan E, Schouten G K, Speer A, *et al.* Diving into drug-screening: Zebrafish embryos as an *in vivo* platform for antimicrobial drug discovery and assessment [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2024, 48(3): fuac011.
- [17] 宁青,刘中秋,韦英杰,等. 基于斑马鱼在体模型高效筛选补骨脂配伍减毒研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 54-61.
- [18] 李嘉欣,白立鼎,李琳,等. 斑马鱼心血管疾病模型的建立及中药干预作用研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(20): 7122-7131.
- [19] 张文涛,吴尚文,黄卫宣,等. 食蟹猴 CCl₄ 急性肝损伤模型建立及藤茶总黄酮对其保护作用研究 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(5): 861-865.
- [20] Warncke M, Calzascia T, Coulot M, *et al.* Different adaptations of IgG effector function in human and nonhuman Primates and implications for therapeutic antibody treatment [J]. *J Immunol*, 2012, 188(9): 4405-4411.
- [21] 邱华明,李子祥,唐杰,等. 贵州小型猪 2 型糖尿病气阴两虚证模型建立及评价 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(11): 1-12.
- [22] 方晶,翁丽丽,王美怡,等. 北苍术米泔水炮制前后化学成分变化及其对脾虚泄泻大鼠肠道真菌菌群的影响 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7372-7383.
- [23] 刘春,朱珂宇,段俊国. 巴马小型猪血虚证模型的建立 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(11): 1867-1871.
- [24] 王华. 基于 Cyt-C 线粒体凋亡通路探讨改良“益精方”对“肾虚虚”型少弱精症的研究及应用 [D]. 兰州: 甘肃农业大学, 2023.
- [25] 王常麟,高冬梅,高明周,等. 甲状腺结节肝气郁证大鼠模型的制备与评价研究 [J]. 世界科学技术—中医

- 药现代化, 2024(10): 2106-2114.
- [26] 张芳. 转基因动物及其产品检测技术研究进展 [J]. 中国动物检疫, 2020, 37(12): 73-80.
- [27] 李晓琳, 吴绍强, 刘晓飞, 等. 转基因动物及其产品的主要管理制度 [J]. 畜牧与兽医, 2019, 51(2): 130-134.
- [28] 林凯莉, 张世卿. 去甲氧基姜黄素通过促进海马神经发生对阿尔兹海默症认知损伤的改善作用 [J]. 中成药, 2022, 44(8): 2476-2482.
- [29] 刘旭, 钟国威, 刘天晟, 等. 白虎加人参汤对 MKR 转基因 2 型糖尿病小鼠创面感染的作用 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3032-3043.
- [30] 臧文华, 卞华, 蔡永敏. 中药“七情”术语源流考 [J]. 中医杂志, 2019, 60(12): 1004-1007.
- [31] 尹利顺, 张丽娜, 张红, 等. 中药配伍减毒的现代研究进展与思考 [J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(9): 1-5.
- [32] 周学平, 周玲玲, 王旭. 基于“异类相制”理论探讨中药复方的配伍减毒作用 [J]. 中医杂志, 2013, 54(4): 271-273.
- [33] Liu Y F, Guan Y M, Chen D, *et al.* Interaction of *Strychni Semen* combined with *Paeoniae Radix Alba* after transdermal administration: Skin permeation and pharmacokinetics [J]. *Pak J Zool*, 2020, 52(3): 885-892.
- [34] 陈家琪, 包丹丹, 张悦, 等. 附子-大黄药对治疗阳虚类疾病配伍机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3518-3530.
- [35] 王曼姝, 孙思彤, 袁宇, 等. 功能代谢组学在中药毒性评价中的研究策略及其应用 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 349-358.
- [36] 熊印华, 刘晓杰, 王新堂, 等. 基于脂肪酸代谢轮廓分析川楝子的肝毒性研究 [J]. 中草药, 2017, 48(15): 3104-3109.
- [37] Miao Q, Zhao Y Y, Miao P P, *et al.* Proteomics approach to analyze protein profiling related with ADME/Tox in rat treated with *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma* as well as their compatibility [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 173: 241-250.
- [38] 徐建亚. 生半夏胚胎发育毒性及其复方配伍减毒作用的蛋白质组学分析 [D]. 南京: 南京师范大学, 2017.
- [39] 吴溪, 吴德玲, 魏良兵, 等. 基于网络毒理学结合网络药理学及实验验证探讨黄芪减雷公藤肾毒性机制 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(9): 83-88.
- [40] 蒙湘, 黄先菊, 董悦, 等. 诃子配伍铁棒锤对戊巴比妥钠诱导的 H9c2 心肌细胞毒效关系的影响及机制 [J]. 中国现代应用药理学, 2023, 40(8): 1037-1049.
- [41] 李莹环, 祁雅琼, 李永芳. 基于网络药理学及实验验证探究八味沉香散治疗冠心病的药效物质基础 [J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(1): 69-77.
- [42] 郭家缘, 新吉乐, 张曼, 等. 基于生物信息学和分子动力学的中药治疗原发性骨髓纤维化作用机制研究 [J]. 中医杂志, 2024, 65(21): 2250-2258.
- [43] 李瑞梅, 程瑶, 朱朱, 等. 中药有效成分直接作用靶点的鉴定方法及应用 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(1): 1-6.
- [44] 李秋红, 鄢青松, 尚尔雨, 等. 基于肝药代谢酶的附子配伍防风的减毒机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1086-1089.
- [45] Wei J X, Fan S M, Yu H X, *et al.* A new strategy for the rapid identification and validation of the direct targets of aconitine-induced cardiotoxicity [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 4649-4664.
- [46] Kakegawa J, Ohtsuka S, Yokoyama M, *et al.* Thermal proteome profiling reveals glutathione peroxidase 4 as the target of the autophagy inducer conophylline [J]. *Mol Pharmacol*, 2021, 100(3): 181-192.
- [47] 郑雁雪, 王圆圆, 王琳, 等. 中药配伍减毒增效的现代研究及思考 [J]. 中草药, 2023, 54(2): 386-395.
- [48] 严银银, 闫敏, 武香香, 等. 藏红花素对雷公藤甲素致小鼠脏器损伤的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2021, 32(19): 2320-2326.
- [49] 晏之谦, 张妮, 肖芳, 等. 雷公藤配伍白芍调控氧化应激水平的肝脏减毒效应研究 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(5): 1042-1046.
- [50] 赵艳玲, 王宗谦, 冯江敏, 等. 银杏叶提取物对大鼠马兜铃酸肾病纤维化相关免疫组化指标的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(11): 22-24.
- [51] 史闰均, 吴皓, 郁红礼, 等. 生姜解半夏毒的研究-生姜汁对半夏毒针晶所致炎症反应的影响 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(4): 42-44.
- [52] Feng Y Y, Chen Y, Wu X Y, *et al.* Interplay of energy metabolism and autophagy [J]. *Autophagy*, 2024, 20(1): 4-14.
- [53] 刘泽洲. 菟丝子醇提物、雷公藤多苷配伍降低大鼠肝毒性的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [54] Tu Q D, Jin J, Hu X, *et al.* Curcumin improves the renal autophagy in rat experimental membranous nephropathy via regulating the PI3K/Akt/mTOR and Nrf2/HO-1 signaling pathways [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7069052.
- [55] 周旋, 缪毛毛, 李孟颖, 等. 中药黄酮类化合物在细胞程序性死亡介导的骨关节疾病中的作用机制研究进展 [J]. 中国现代应用药理学, 2024, 41(15): 2126-2135.
- [56] 陈俊良, 吴宜鸿, 邓跃毅, 等. 丹参对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害的保护作用研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(8): 445-448.
- [57] 鞠爱霞, 张曦文, 孙爽, 等. 基于 CYP450 酶的四逆汤复方配伍减毒机制研究 [J]. 时珍国医国药, 2018,

- 29(8): 1863-1866.
- [58] Tai T, Huang X, Su Y W, *et al.* Glycyrrhizin accelerates the metabolism of triptolide through induction of CYP3A in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(2): 358-363.
- [59] 李晗, 宋玲, 高云航, 等. 诃子、甘草与制草乌合用调控心脏代谢酶 CYP2J3 减毒机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 88-95.
- [60] 蔡明慧, 王玉明, 刘京. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术和网络药理学探讨配伍甘草降低附子心脏毒性的作用机制 [J]. 天津中医药大学学报, 2024, 43(10): 881-891.
- [61] 任献青, 郑贵珍, 苏杭, 等. 菟丝子黄酮对雷公藤多苷片致生精细胞周期阻滞、凋亡及相关蛋白表达降低的影响 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 55-60.
- [62] 梁佳佳, 杨丽娜, 郑卫华, 等. 附子炮制及与地黄配伍后酯型生物碱的含量变化研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 38-44.
- [63] 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.
- [64] 罗羽莎. 基于代谢组学技术的肠道菌群介导的栀子肝毒性及栀子汤配伍减毒机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2021.
- [65] 韩舒, 刘帅, 张乔, 等. 诃子鞣酸对乌头碱致 H9C2 细胞损伤的保护作用及机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(8): 645-652.
- [66] 米硕, 韩舒, 刘凯洋, 等. 基于药效团和分子对接探究诃子制草乌通过瞬时受体电位香草酸 1 介导的减毒机制 [J]. 世界中医药, 2023, 18(12): 1645-1652.
- [67] 王琦. 中医体质学运用复杂系统科学思维解码生命科学 [J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(7): 889-896.
- [68] Liu C X, Zhang C N, He T, *et al.* Study on potential toxic material base and mechanisms of hepatotoxicity induced by *Dysosma versipellis* based on toxicological evidence chain (TEC) concept [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020, 190: 110073.
- [69] 孔娇, 田悦, 刘传鑫, 等. “量-权-证”网络毒理学的提出与应用: 以八角莲醇提液致肝毒性为例 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 511-527.
- [70] 刘传鑫, 孔娇. 体质毒理学: 中药安全性评价的新方向 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2023, 25(12): 3776-3784.
- [71] 王星星, 李琪, 董玥, 等. 政策工具视角下《中医药发展战略规划纲要 (2016—2030 年)》政策量化分析 [J]. 西部中医药, 2024, 37(11): 88-91.
- [72] 翟鑫, 刘桂荣. 国医大师张志远应用半夏经验 [J]. 中医学报, 2024, 39(11): 2393-2396.
- [73] 袁倩倩, 杨晓选, 朱飞叶, 等. 刘完素应用附子、乌头经验探析 [J]. 浙江中医药大学学报, 2022, 46(8): 888-891.
- [74] 田家璇, 谢义松, 李金颖, 等. 马钱子本草再考证及其功效和临床应用进展 [J]. 中药材, 2024, 47(6): 1566-1573.
- [75] 周奕. 基于“甘能缓”理论的药食同源甘味药及其药对配伍规律研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [76] 纪英奇, 黄炫淳, 李慧娟, 等. 基于“通阳不在温, 而在利小便”理论应用甘遂大枣散辨治射血分数降低的心力衰竭 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(21): 4033-4035.
- [77] 方道奎, 黄素丽, 冯锦姝, 等. 毒理基因组学展望: 机遇与挑战 [J]. 毒理学杂志, 2023, 37(1): 57-61.
- [78] 陈子任, 张硕, 徐丛剑. 拉曼光谱结合机器学习算法分类中药药性的动物研究 [J]. 复旦学报: 医学版, 2024, 51(5): 795-799.
- [79] 王相宜. 空间分辨代谢流组学分析方法揭示肿瘤宿主代谢相互作用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2024.
- [80] 薛志伟, 郑璐璐. 基于微流控芯片的肿瘤细胞球三维培养及药物筛选研究 [J/OL]. 光学仪器, [2024-10-31]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1504.TH.20241030.1309.002.html>.

[责任编辑 赵慧亮]