

• 综 述 •

中药及其方剂药动学的发展历程和展望

张 鑫, 刘 氏, 黄艺珊, 李孝栋*

福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122

摘 要: 由于中药成分的复杂性和药效物质基础的不确定性, 其给药剂量和用药次数的确定仍缺乏验证性指导, 中药成分之间相互作用机制和中药制剂一致性评价的阐释也进展缓慢。目前, 中药药动学的研究不作为中药新药研发和临床实施给药方案的必备项, 导致方剂中药效物质在体内的运行规律未能得到全面阐释, 整体与单一成分的血药浓度变化规律与其产生不良反应之间的关联性也缺乏科学的揭示, 更是中药缓控释制剂和靶向制剂等新型制剂没有取得突破的直接原因。为了说明中药及其方剂药动学的重要性和迫切性, 通过“中国知网”“PubMed”“国家自然科学基金委员会”等平台搜索“中药方剂”“药动学”“毒代动力学”等关键词, 对国内外中药及其方剂药动学的发展历程进行综述和展望, 揭示其发展规律, 期望为中药药动学学科的快速发展和合理应用奠定良好基础。

关键词: 中药; 方剂; 药动学; 毒代动力学; 发展历程

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)15-5605-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.026

Development history prospect on pharmacokinetics of traditional Chinese medicine and its prescriptions

ZHANG Xin, LIU Min, HUANG Yishan, LI Xiaodong

College of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

Abstract: Due to the complexity of traditional Chinese medicine (TCM) components and the uncertainty of their pharmacodynamic substance basis, there is still a lack of validated guidelines for determining dosages and administration frequencies. The understanding of interaction mechanisms between TCM components and the consistency evaluation of TCM formulations have also progressed slowly. Currently, pharmacokinetics studies of TCM are not considered essential for the development of new TCM drugs and the implementation of clinical dosing regimens. This has led to an incomplete understanding of the *in vivo* behavior of pharmacologically active substances in TCM prescriptions, as well as a lack of scientific elucidation on the correlation between blood concentration changes of whole formulations versus individual components and their adverse effects. It is also a direct reason why advanced formulations like sustained-release and targeted delivery systems have not made breakthroughs. To illustrate the importance and urgency of TCM pharmacokinetics, this paper conducts a review and outlook through platforms like “China National Knowledge Infrastructure” “PubMed” and “National Natural Science Foundation of China” by searching keywords such as “traditional Chinese medicine formula”, “pharmacokinetics” and “toxicokinetics”. The aim is to reveal the development patterns of TCM and its prescription pharmacokinetics both domestically and internationally, thereby laying a solid foundation for the rapid development and rational application of the discipline.

Key words: traditional Chinese medicine; formula; pharmacokinetics; toxicokinetics; development history

药动学是定量研究药物在生物体内吸收、分布、代谢和排泄 (absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME) 规律, 并运用数学原理和方法阐述血药浓度随时间变化规律的一门学科。自

收稿日期: 2025-03-21

基金项目: 福建省高校产学研合作项目 (2021Y4016); 技术创新重点攻关及产业化项目 (2023XQ014)

作者简介: 张 鑫, 硕士研究生, 研究方向为药物制剂及质量控制。E-mail: 2326664506@qq.com

*通信作者: 李孝栋, 教授, 从事中药制剂及其体内药动学研究。E-mail: lxdctcm@163.com

1972年成为独立学科以来,药动学的重要性愈发明显,已成为制药企业研发制剂、政府评价制剂优劣和临床医生制定给药方案的重要依据。判断一个药物的临床应用前景,需考虑其疗效强和不良反应小,更要评价是否具备良好的药动学性质。目前,因口服吸收差、半衰期过短和相互作用等药动学问题而被淘汰的候选药物,居各类药物研发淘汰因素之首^[1]。

中药药动学是指在中医药理论指导下,研究中药及其方剂(包括中药活性成分、中药组分、中药单方和复方及中成药等)在体内ADME的动态变化规律及其随时间变化的量-效关系,并采用数学函数进行定量描述的一门学科。医圣张仲景临证经验采用的剂量递增法,如其乌头桂枝汤强调“初服二合;不知,即服三合;又不知,复加至五合”的方法,既可取得预期疗效,又能避免中毒后果,与中药药动学涉及的给药方案设计等内容相一致。中药药动学的普及实施,对于阐明中药药效物质基础、揭示中药安全有效机制、解释中药方剂合理配伍、指导中药临床合理精准用药等起到重要作用。

本文对中药药动学的发展历程和研究概况进行综述,为中药体内研究和临床疗效提供有益的量化规律分析与作用机制阐释,促进中药高端制剂的发展及中药全球应用的科学化与现代化。

1 中药药动学的发展历程

刘昌孝院士^[2]将中药药动学发展历程归纳为4个发展阶段:第1阶段(1949—1970年)主要进行无动力学分析的活性成分体内过程研究;第2阶段(1970—1990年)现代分析仪器和测定方法得到应用,动力学模型理论普遍应用,开展了许多单味中药药动学研究;第3阶段(1990—2007年)中药复方制剂的药动学得到广泛重视,证治药代、辨证药代、霰弹理论、血清药理学、复方药代、中药胃肠药动学等理论丰富了中药药动学研究;第4阶段(2008—2015年)以“化学-药效学-药动学”三维研究体系和“点-线-面-体”思路,药代标示物等新研究理论、概念和方法促进了中药药动学研究。

2000年之前中药药动学研究论文共有450余篇^[3]。继1963年陈琼华等^[4]综合研究大黄蒽醌衍生物的体内吸收、排泄和分布的情况后,1979年朱秀媛等^[5]建立了用薄层及紫外光分光光度法分离并测定生物样品中葛根素的方法,并用该法首次研究了葛根素在大鼠体内的代谢,分析了其药动学特点。截至1992年,开展药动学研究的中药有效成分超

过120种,其中成分不明确的10余种,复方制剂10余种^[6]。1999年出版的《中草药药代动力学》介绍了111种中草药活性成分、9种有效组分、9种单味中药和6种复方中药的药动学研究成果^[7]。

在检测分析技术方面,对于有效成分明确的药动学研究主要采用放射性同位素示踪法、分光光度法、色谱法、免疫法、薄层扫描法等^[8];对于有效成分不明确的中草药药动学研究多使用毒理效应法、药理效应法、微生物指标法等^[9]。

同时,国内研究者也提出了一些新的药动学设想,如“复方效应成分药动学”假说^[10]、中药血清药理学方法^[11]等。虽然中药及其方剂的药动学研究基本仅限于1种化学成分来代表全方的药动学特征,但该时间段的研究为中医药多成分药动学及其更多特色理论的发展提供了较好的思路和方法。

2000年至今,国内发表的中药药动学研究论文总计1500余篇,其中关于中药方剂的研究近1000篇,如2000年茵陈蒿汤的研究推测6,7-二甲氧基香豆素是汤剂主要的有效成分^[12]。同年,王智民^[13]提出中药复方药动学应开展代谢产物和代谢途径的研究;中药方剂整体观研究也开始重视,认为中医药的突破口在于方剂体内成分谱、靶成分及其治疗药物监测的整体研究^[14]。2002年出版的《中药药动力学方法与应用》介绍了中药药动学的基本理论、研究方法、研究技术及其应用^[15]。随着色谱-质谱联用技术的应用^[16],2012年银杏叶提取物的血清指纹图谱研究显示黄酮类入血成分多为代谢产物,而内酯类成分多以原型被吸收^[17]。其中,一些中药药动学的知名研究团队取得显著的成果,具体表述如下。

郝海平等^[18]首次提出“中药多组分整合药动学研究”,运用数学模型整合血药浓度-时间曲线获得中药整体药动学参数。同时,建立了中药体内代谢的“多向代谢”模式,包括“质变代谢”“量变代谢”和“内化代谢”,这与传统化学药的体内代谢过程不同^[19],如研究发现人参总皂苷口服后可以调节体内代谢组,起到机体功能的“内化代谢”,具有双向调节作用^[20]。

Li等^[21]针对中药的复杂化学系统,建立了中药多成分药动学研究模式,围绕液-质联用技术在应用中遇到的问题,采用脉冲梯度洗脱色谱技术,改善了液-质联用技术用于中药药动学研究的可测性和可用性,并提出中药“药代Markers”概念。如三七

皂苷类成分和连花清瘟胶囊的研究,揭示了丹参、三七等中药活性成分的体内暴露情况和变化特征,为中药多成分药动学研究提供了成功的范例^[22]。

目前,各种分析技术正飞速发展^[23],其中液质联用技术在中药药动学研究中的应用显示出极大的优势^[24-28],多种检测器互补应用将成为常态^[29],有效解决了中药及复方成分复杂、内源性杂质多和活性成分浓度低等问题。虽然中药及其方剂体内的某个成分不能代表全方效应物质基础,但体内多成分质量标志物分析获得的药动学结果,能够较为系统地揭示复方中药多成分相互作用的整体特性。

贾伟研究团队^[30-32]提出了集合代谢物利用外来化合物分子的动态浓度曲线和人体代谢反应曲线的研究框架,阐明了多组分药物的药理学和分子机制及分子水平上的多组分药物体内代谢和相互作用过程,体现复杂药物成分的整体、协同代谢效应。孙野等^[33]采用方证代谢组学方法分析三妙丸干预湿热下注型痛风湿病的药效物质基础,为三妙丸的精准用药和湿热下注型痛风湿病治疗药物的开发提供理论依据。关瑜等^[34]用中医方证代谢组学研究中心方法挖掘当归六黄汤血中移行成分与模型生物标记物关联度,当归六黄汤中洋川芎内酯 I 等成分可通过调节甘油磷脂代谢等代谢网络紊乱,发挥抑制炎症因子、改善新陈代谢、调节免疫功能的作用。何录文等^[35]利用方证代谢组学的研究策略,通过血清化学成分与代谢标记物关联性分析法分析确定四妙勇安汤治疗血栓闭塞性脉管炎的药效物质基础。

基于整体的中药药动学的研究也取得相应进展。谱动学总量统计矩数学模型的研究^[36-39],从定量药理学的角度,分析了中药整体药动学;吸波面积法(紫外可见光扫描下所有可吸收成分的波长与吸光度曲线下的总面积)的整体成分与高效液相色谱的个体成分相结合的药动学研究方法^[40-46],较好地阐释了包含中药原型成分与代谢产物在内的整体成分的体内动态变化规律,并与个体成分的运行特点相比较,为中药缓控释制剂的体内外相关性、中药制剂一致性评价、临床中药学及中药方剂作用机制的揭示等提供了一种有益的方法。

另外,串联模型在中药药动学研究方面也呈现出良好的应用前景。如生理药动学(physiologically based pharmacokinetic, PBPK)模型是根据机体生理和解剖学特性,将其串联成整体的机体循环系统,

结合物质动力学特征构建 PBPK 结构模型,可预测毒害物质在生物体内经时变化^[47-48];结合药效学(pharmacodynamics, PD)模型建立的“暴露-剂量-反应”关系,是预测毒害物组织内剂量的首选方法^[49]。基于 PBPK 模型在支持药物开发方面的效用已得到充分证明。在发现阶段, PBPK 模型广泛用于早期风险评估、人体剂量预测、毒代动力学剂量预测和早期制剂评估^[50]。通过相关案例研究,在临床前物种中已完成预验证,积累了在体外系统中预测体内清除率的经验标量应用数据,同时进行了渗透性的计算机模拟预测,并利用水溶性和生物相关溶解度数据对溶解度进行了预测^[51]。

在中药药动学研究中,传统的分析技术如薄层色谱、紫外-可见分光光度法等也被广泛应用,但这些方法的灵敏度和准确性相对较低,难以满足对中药复杂体系中微量成分的分析需求。随着现代分析技术的不断发展,国内在中药药动学研究中也逐渐采用了先进的仪器和方法,如超高效液相色谱-串联质谱(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)等,其具有高灵敏度、高选择性和快速分析的特点,能够更好地满足中药药动学研究的要求。国外在植物药药动学研究中,除了广泛应用上述先进的分析技术外,还更加注重结合多种技术手段进行综合研究。如将色谱技术与光谱、质谱技术等联用,以实现对植物药中复杂成分的同时分析和鉴定;同时,还积极应用生物传感器、基因芯片等新兴技术,为植物药药动学研究提供了新的思路和方法^[52]。

2 中药药动学的发展态势

据统计,截至目前共有 63 篇关于中药方剂药动学的综述文章。选取其中 6 篇不同年份的综述作为典型案例,深入剖析中药复方配伍的药动学时代特征,反映了多成分、多技术、多学科、多政策等交叉融合的发展趋势。见图 1。

根据药动学的发展趋势可知,方剂药动学的研究主要涵盖 6 个方面:(1)对中药药动学参数的评估,阐述中药方剂的体内动态过程;(2)对中药方剂活性成分的分析,评价活性成分的药动学行为及其体内变化规律;(3)对药物相互作用的探讨,揭示方剂中不同成分的相互作用及其对药动学的影响;(4)对生物利用度的判定,比较不同方剂中同一活性成分的生物利用度及其影响因素;(5)对代谢途径的研究,阐明方剂中活性成分的代谢途径及



图 1 中药药动学综述内容的发展态势

Fig. 1 Development trend of review content on pharmacokinetic of traditional Chinese medicine

代谢产物的药动学过程；(6) 对药效学与药动学关系的分析，探讨药动学参数对方剂药效的影响。

同时，中药方剂药动学的研究依然存在不足，具体表现为(1) 中药方剂成分复杂，缺乏对整体成分的系统研究；(2) 个体差异对中药方剂药动学影响的研究较少，尤其是遗传、年龄、性别等因素的差异影响；(3) 缺乏统一的方剂药动学研究的标准与规范，导致结果难以比较和重复；(4) 中药方剂临床药动学的研究和报道还很少；(5) 现代分析技术如代谢组学、蛋白质组学等，在中药方剂药动学

中的应用还有待加强。

3 中药药动学课题的国家自然科学基金 (Natural Science Foundation of China, NSFC) 资助情况

NSFC 于 1990 年对中药方剂佛手散的药动学项目进行了首次资助，之后中药药动学研究开始获得政府重视，本文通过国家自然科学基金委员会网站 (<https://www.nsf.gov.cn/>)，总结了 NSFC 近 10 年 (2014—2023 年) 中药与化学药药动学研究方向的资助项目的总体情况，旨在为从事中药药动学研究的科研工作者提供一定的借鉴和参考。见图 2。

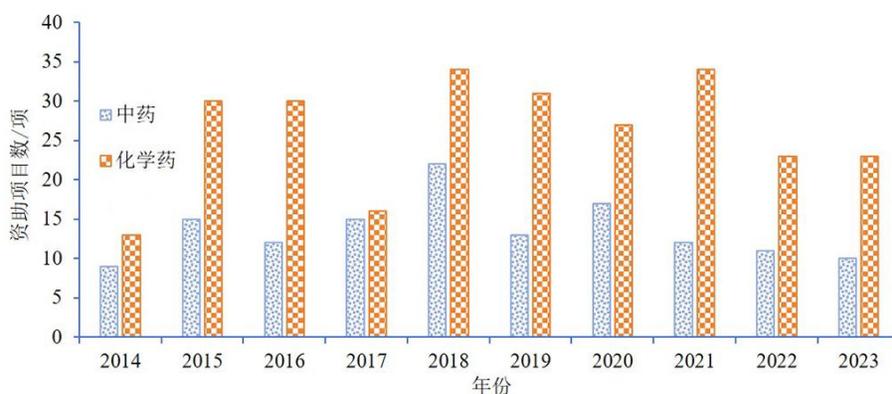


图 2 2014—2023 年中药及化学药药动学相关的 NSFC 资助项目统计

Fig. 2 Statistics on NSFC-funded projects related to pharmacokinetics of traditional Chinese medicine and chemical drugs from 2014 to 2023

NSFC 中药药动学研究方向自 2021 年起申请代码和代码名称调整为 H3216 (中药代谢与药动学)。以结题项目的结题年度为准，2014—2023 年此代码下各类项目资助总计 136 项。2018 年达峰值 22 项，自 2021 年起，中药药动学项目资助量大致呈下降趋势，而同期中药学科的项目申请量总体上呈增加趋势，这种现象值得研究者思考和关注。

从资助文章的内容来看，中药药动学研究涵盖中药及其方剂药效物质基础、现代分析技术、病理

和生理、代谢与代谢组学、药动学-药效学模型、PBPK 模型、中西药合用、证候分析和方剂配伍等。见图 3。

由图 3 可知，代谢及代谢组学占 NSFC 资助的占比第 1 位，是研究中药体内过程的有效突破口。而运用现代分析技术、机制研究和药效物质基础研究同样占比较大，进一步结合药理、药效、生理模型等，将更能体现中药方剂药动学的整体观，有利于 NSFC 的发展要求。

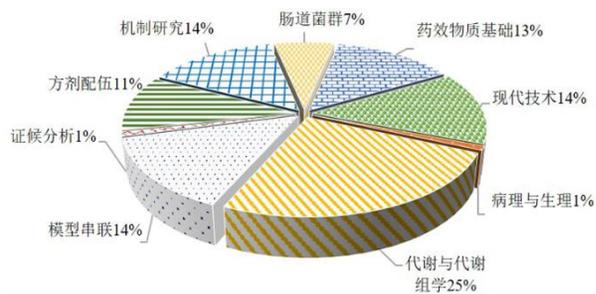


图3 NSFC资助项目内容

Fig. 3 Content of NSFC-funded projects

4 中药方剂药动学的研究趋势

中药方剂的药动学研究越发受到重视，对传统方剂而言，其药动学研究已呈现从较少成分到多成分的特征性研究趋势，受试对象也实现了大鼠、比格犬、小型猪和人体的多样化，代表性研究见表1。

由表1可知，多仪器联合分析技术使得中药方剂药动学已可对多种成分开展同步药动学特征性研究，有助于研究者进一步对中药方剂配伍的合理性进行阐释，分析病理、生理条件下中药方剂的应

表1 中药方剂的药动学

Table 1 Pharmacokinetics of traditional Chinese medicine formulas

| 方剂 | 功能主治 | 分析技术 | 研究成分 | 研究结果 |
|-----------------------|----------------|---------------|-------------------------------------|--|
| 芍药甘草汤 ^[53] | 益阴荣筋、缓急止痛 | HPLC | 甘草酸、甘草次酸 | 芍药与甘草配伍在大鼠体内具有协同作用，具有合理性 |
| 四逆汤 ^[54] | 温中祛寒、回阳救逆 | HPLC | 乌头碱、次乌头碱和新乌头碱 | 乌头生物碱在大鼠体内呈一级动力学消除 |
| 柴芩承气汤 ^[55] | 益气养阴、清热解毒 | HPLC | 栀子苷 | 在同一给药途径下，栀子苷在柴芩承气汤中比单味栀子的消除半衰期长，达峰时间长，消除速率慢，生物利用度比单味栀子给药高，可能是由于栀子苷在柴芩承气汤中与其他有效成分在药物的吸收上产生了协同作用 |
| 戊己丸 ^[56] | 泻肝和胃、理脾止痛 | HPLC | 非那西丁、对乙酰氨基酚 | 复方中黄连剂量增大，酶活性呈增高趋势，引入低、中剂量的吴茱萸或白芍可以增高CYP1A2酶活性，但高剂量吴茱萸或白芍有抑制作用；表明戊己丸各因素水平变化均可能对CYP1A2酶活性造成影响 |
| 黄芩汤 ^[57] | 解热、镇痛、抗炎 | LC-MS | 黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素等7种成分 | 发热影响黄芩汤大鼠体内药动学行为；成分血药浓度和解热效应具有正相关关系 |
| 柴胡疏肝散 ^[58] | 疏肝解郁、行气止痛 | UPLC-Q-TOF-MS | γ -辛内酯、川陈皮素、柠檬苦素、川芎内酯等49种成分 | 大鼠含药血清中检测出的49种入血原型成分主要来源于川芎、陈皮、白芍、枳壳和甘草，表明柴胡疏肝散的入血成分是各药味配伍后共同作用的结果 |
| 茵陈术附汤 ^[59] | 温阳利湿 | HS-SPDE-GC-MS | α -蒎烯、蒎烯、 β -水芹烯等11种成分 | 阐释了茵陈术附汤挥发性成分在大鼠体内的药动学规律 |
| 通脉方 ^[60] | 祛瘀化痰、解毒通脉、行气止痛 | HPLC-MS/MS | 丹酚酸A、紫草酸、迷迭香酸等9种成分 | 小型猪体内检测到的成分少、含量低，将入血成分作为主要物质基础来探讨其作用机制存在异议 |
| 补阳还五汤 ^[61] | 补气活血、通络祛瘀 | LC-MS/MS | 黄芪甲苷、芍药苷等11种成分 | 通过对11种补阳还五汤入血成分的药动学及总量统计矩、谱动学的总量统计矩参数测算，详细研究了补阳还五汤11种入血成分的药动学参数，可构成完整的谱动学的量-时分析理论体系 |

用效果，优化中药方剂的制备工艺，及结合药效-药动模型研究其药动学过程。如宣肺败毒颗粒^[62]、莲花清瘟胶囊^[63]、参麦注射液^[64]、复方丹蛭片^[65]等，液相-质谱和气相-质谱等联用技术得到了广泛的应

用，为临床用药提供了更科学的体内指导。

5 中药药动学的研究方法

研究方法主要有血药浓度法和生物效应法，前者以动物或人体血液中所含的中药成分浓度为研

究对象开展药动学评价,后者通过毒理效应、药理效应或微生物扩散等生物效应的方法来评价中药药动学行为。

5.1 血药浓度法

5.1.1 测定中药有效成分的血药浓度 对于血药浓度法的检测分析方法有分光光度法、色谱法等。分光光度法包括紫外-可见分光光度法、荧光分光光度法、原子吸收光谱法,其中紫外分光光度法简单快速,虽灵敏度和专一性存在不足,但具有较好的成分整体性特征。色谱法主要以高效液相色谱法、气相色谱法、色谱联用技术等为主,目前,LC-MS、GC-MS 和 LC-NMR 的联用已经在中药药动学分析测试中展示了广阔的应用前景^[66-67]。胡楠等^[68]采用血药浓度法测定比较金铃子散单味药及复方中有效成分药动学参数的变化,发现配伍促进了金铃子散中延胡索甲素、延胡索乙素在体内的吸收,有利于发挥其药理学作用;同时抑制了川楝素的吸收,避免出现毒性反应;且延长了有效成分在体内的作用时间。翟胜益等^[69]通过测定九里香酮不同给药途径下不同时间点的大鼠血药浓度,确定了 UPLC-MS-MS 检测九里香酮方法的准确性和实用性。刘玥昕等^[70]通过测定牛黄解毒片与黄芩在大鼠体内的药动学参数,发现牛黄解毒片组汉黄芩苷的药时曲线下面积、黄芩苷与汉黄芩苷的达峰浓度均显著增加、达峰时间显著缩短,说明牛黄解毒片复方配伍增强了黄芩特征成分在大鼠体内的吸收,提高了生物利用度。

5.1.2 测定中药整体成分的血药浓度 中药的整体成分广义上指中药所含的全部活性成分,狭义上更倾向于中药中所含的一类或多类有效部位,主要包括总生物碱、总皂苷、总黄酮、总多糖等,常用紫外可见分光光度法测定中药有效部位等整体成分,该方法灵敏度较高效液相色谱法低,但准确性较高,应用广泛,可用于整体特征中药方剂的药动学研究。吸波面积法研究中的吸波面积和中药整体成分血药总浓度成正比^[71],采用的整体特征吸波面积法和个体成分液质联用技术相结合的方法,有助于揭示方剂中药效物质整体成分和个体成分各自特征的体内量变规律和作用机制,为目前仍无进展的中药制剂整体成分药动学的研究找到一种科学可行的方法。

5.2 生物效应法

5.2.1 药理效应法 药理效应法于 1972 年提出,

着重以药理效应为指标测定出药动学参数^[72]。该法观察指标明确,但选择客观模型和药效指标较为关键^[73],否则,结果差异性较大。刘树民等^[74]采用尿酸钠诱导的大鼠急性痛风性关节炎模型,以白细胞介素-1 β 和肿瘤坏死因子- α 作为测定指标,利用酶联免疫吸附法,证实穿山龙总皂苷的药动学过程符合一室开放模型。另有研究通过结扎冠状动脉法复制得大鼠心源性休克模型,以血压值作为效应指标,证实大鼠体内静脉注射参附注射液的体存量表观动力学过程符合一室模型^[75]。

5.2.2 毒理效应法 毒理效应法也称药物累积法,利用动物急性死亡率为指标测定药物蓄积性的一种方法^[76],该法能体现复方配伍的整体性,符合中医基本理论,在毒代动力学研究方面应用较多,主要适用于毒理与药理效应由同一组分产生的中药及其方剂。采用毒理效应法应当考虑剂量的准确性,否则所得药动学参数难以为后续研究如药物在体内的生物转化、代谢排泄等提供帮助。

5.3 体外模型

5.3.1 三维 (3D) 细胞培养模型 为了改进药物安全性和有效性的非临床预测,研究者继续开发新模型来评估和推广使用改进的基于细胞和器官的检测,以更准确地表示人类对药物反应的敏感性。其中,3D 细胞培养模型呈现了生理相关的细胞微环境,并为评估从药物开发早期阶段影响药物安全性和有效性的药物处置和药动学提供了巨大的前景。目前,3D 细胞培养系统有许多发展,从简单的球状体到更复杂的器官芯片,从单细胞型静态 3D 模型到配备微流体流量控制的细胞共培养 3D 模型^[77]。Sarkar 等^[78]建立、表征肝脏免疫活性共培养模型并评估了双氯芬酸代谢概况,研究结果表明 3D 肝脏微生理系统可以作为临床前研究平台,以预测人类早期药物诱导的肝毒性。

5.3.2 微生理系统 微生理系统包括类器官和器官芯片技术,在药物发现的伦理、监管和科学动机的驱动下,为动物实验提供了有前途的替代方案^[79]。类器官是由培养细胞衍生的 3D 结构,能够模拟体内器官发育和功能,包括模拟人类生理学和病理学、药物开发和再生医学,可以用于创建患者特异性的精准治疗模型,并有可能在临床前研究中取代动物模型。Onozato 等^[80]利用小分子化合物从化学诱导小鼠多能干细胞中生成了具有药动学功能的肠道类器官,这样产生的肠类器官可作为一个体外评价

系统，用于预测肠道药动学。

器官芯片也称为微生理系统或组织芯片，在药物发现和开发过程的多个阶段具有提供信息的潜力，这些创新器械可深入了解正常人体器官功能和疾病病理生理学，并更准确地预测研究药物在人体中的安全性和疗效^[81]。因此，器官芯片的开发与应用可能成为传统临床前细胞培养方法和体内动物研究的有力补充，在某种情况下，可能取代传统细胞培养和动物研究。Myszczyszyn 等^[82]成功构建了1种概念验证型肝脏类器官芯片模型，用于评估药物的代谢与转运特性，可预测人类药动学中的ADME概况。

6 中药毒代动力学研究

中药毒代动力学作为中药安全性评价研究中的重要组成部分，运用药动学的方法和原理，定性和（或）定量地研究单次和重复给药毒性剂量下中药在动物体内的ADME过程，解释毒性实验结果和预测人体安全性，是连接毒理实验结果和临床用药不良反应之间的桥梁，是药动学的重要补充。通过中药毒代动力学研究，可以了解在毒性剂量下，

中药毒性成分的全身暴露及其与毒性反应的剂量和时间的关系；可以评价中药在不同动物种属、性别、年龄、机体状态等的毒性反应；可以评估重复给药对机体是否有蓄积性及通过毒性及其暴露信息来指导临床试验起始剂量、安全范围等的设计，并根据暴露程度来指导临床安全监测；还可以揭示中药毒理学现象与中药毒性的深层机制。

中药毒代动力学的研究取得良好成效，如应用2次给药的急性毒性法，测定了雷公藤制剂中有毒成分的毒代动力学参数，显示小鼠体内毒性成分的半衰期为28.4 h^[83]。乌头属中药所含乌头生物碱及其代谢物的毒代动力学研究^[84-87]，解释了剂量与毒性、药效和毒性的相关性，获得单次/重复给药的中毒血药浓度及动力学特征区别，为乌头的临床使用提供依据。目前，经中国知网、PubMed等搜索，截至2024年毒代动力学的文献约有20多篇，除了有毒中药及其毒性成分的毒代研究，如马钱子^[88]、关木通^[89]、雷公藤^[90]等外，也涉及其他毒代动力学的相关内容，见图4。

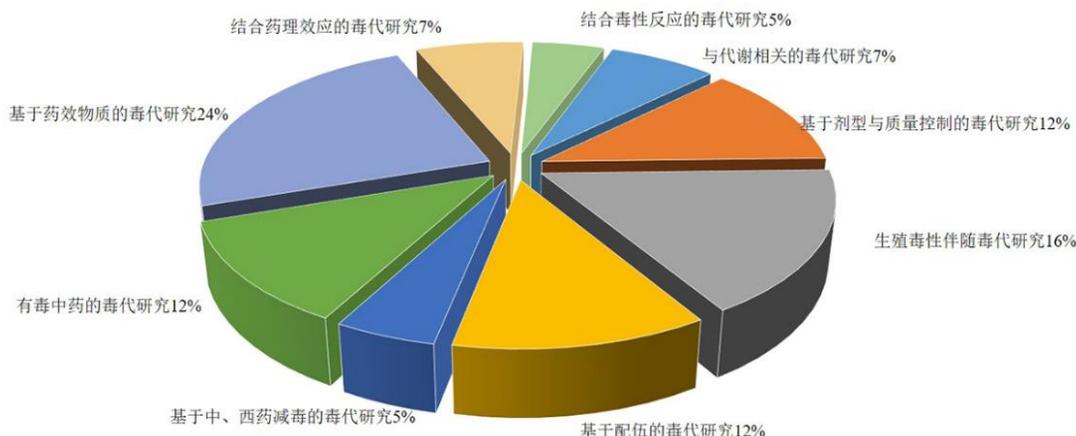


图4 中药毒代动力学研究的主要内容

Fig. 4 Main contents of toxicokinetic research on traditional Chinese medicine

7 中药药动学的相关法规

查阅国家药品监督管理局官网平台，其颁布的与中药药动学相关的法规主要有（1）2007年颁布的《关于印发中药、天然药物注射剂基本技术要求的通知》：规定中药、天然药物注射剂的处方（配伍及配比）及临床使用方法的确定，需要有相关的药效学及毒理学、药动学等研究结果的支持。（2）2007年颁布的《关于印发中药天然药物综述资料撰写格式和内容技术指导原则的通知》：规定撰写药理毒理研究结果总结时，应简述动物药动学ADME特

征，提供主要药动学参数。（3）2013年颁布的《关于印发天然药物新药研究技术要求的通知》：规定有效成分制成的天然药物应进行非临床药动学研究，开展活性代谢产物的跟踪研究，鼓励在天然药物研发的早期进行体内过程的评价研究，为给药途径的确定及后续研发提供参考数据。（4）2020年颁布的《中药注册分类及申报资料要求》：规定中药创新药、改良型新药、古代经典名方中药复方制剂及同名同方药注册申报需简要概括药动学研究内容，并附列表总结。（5）2022年颁布的《基于人用经验

的中药复方制剂新药临床研发指导原则(试行)》和《基于“三结合”注册审评证据体系下的沟通交流指导原则(试行)》:遵循“三结合”审评证据体系,在有充分的中医药理论的前提下,人用经验可用于支持中药复方制剂新药的研发决策或注册申请。(6) 2024 年颁布的关于适用《M12: 药物相互作用研究》国际人用药品注册技术协调会指导原则及问答文件的公告(2024 年第 130 号):自 2024 年 10 月 29 日起开始的相关研究(以试验记录时间点为准),均适用 M12 指导原则及问答文件。该指导原则的推行提供明确研究框架、推动研究方法国际化、优化临床试验设计、提升药物安全性认知。

8 结语与展望

8.1 新型仪器和人工智能技术的应用

随着高端分析仪器和人工智能技术的高速发展,高灵敏液相-质谱技术可实现超低浓度中药复杂组分及其代谢产物的多组分同步定量分析,提升生物样本中药物浓度的检测精度,支持精准药动学参数计算;机器人辅助的自动化系统可同时测试数千种化合物的 ADME 特性,加速候选药物筛选;植入式传感器可连续监测体内药物浓度变化,为精准剂量调整提供动态数据支持。二者的结合使药动学研究将更好地为中医个体化治疗提供指导。如收集丹参酮 II_A 在不同动物模型和人体中的药动学实验数据,包括药物浓度-时间曲线、代谢途径等信息。运用人工智能技术中的系统辨识方法和非线性回归分析,对这些复杂的数据进行处理和分析,自动识别出最适合描述丹参酮 II_A 药动学过程的模型结构和参数。如基于规则的推理系统和分子相似性分析,借助人工智能算法,对荜草素可能发生的代谢反应进行预测,包括氧化、还原、水解、甲基化、葡萄糖醛酸化等反应,并绘制出可能的代谢通路网络。

8.2 多元化研究方法的发展

血药浓度法仍然是中药药动学研究的主要方法,针对血液作为研究对象的液质联用等色谱联用技术将更加趋于高灵敏度、高精度性和高效率性,同时,涉及分光光度法、色谱法、质谱法、毛细管电泳等联用技术及分子生物学的研究方法之间的融合应用也是未来发展趋势。随着微量比色皿精度、灵敏度和智能化的提高,紫外可见分光光度计在中药整体成分药动学研究中将得到重视和认可。多元化研究方法将通过跨学科模型、统计学工具与联用技术的整合,显著提升中药药动学研究的深度

与广度。

8.3 体内药效成分标志物的确定

体内药效成分标志物的确定对中药药动学药效物质基础的全面分析尤为重要,可通过整合活性评价、代谢特征与药效学数据,筛选出能够代表药物核心作用的成分或代谢物;也可通过组学技术筛选出关键活性成分群,为药动学研究提供了明确的监测目标。这种精准定位将大幅度减少传统中药复方因成分复杂导致的药动学参数不明确问题,提升中药体内研究的科学性与精准度。

8.4 中药多剂量给药的常态研究

目前,中药药动学的研究多表现为单剂量给药的药动学行为和规律,多剂量给药的药动学研究有望成为今后研究的常态。通过多剂量给药数据,可建立药效成分标志物血药浓度与疗效的动态关系,确定中药组分或药效成分标志物的稳态变化规律,为中药剂量优化和中医合理用药提供依据。由于中药通常包含多种化学成分,这些成分在体内的 ADME 过程可能相互影响,导致非线性药动学现象。如某些成分可能抑制或诱导肝脏代谢酶的活性,从而改变其他成分的代谢速率。中药复方中不同成分之间可能存在协同或拮抗作用,使得预测药物在体内的行为变得更加复杂。如某些成分可能促进其他成分的吸收,而另一些成分可能抑制其吸收,导致药物的生物利用度难以预测。且中药的作用机制通常涉及多个靶点,这些靶点之间的相互作用可能影响药物的疗效和安全性。此外,实验中还需要考虑个体差异、种属差异等因素,增加了实验设计的复杂性和难度。

8.5 中药药动学理论的突破

中药药动学理论研究近年来取得成效,基于统计矩原理可获得中药多成分的总量药动学表观参数;肝肠三循环理论为低血药浓度中药的“时-量-效”关系研究提供了新思路;基于“化学-药效学-药动学”3D 研究体系与“点-线-面-体”理论,为临床给药方案的优化提供依据;证治药动学与血清药理学相结合的新模式理论,将促进疾病状态下体内药效成分标志物的确定,助力药时变化规律和药效作用机制的阐释。

综上,中药及其方剂药动学的发展仍面临诸多挑战,但随着中药提取分离与分析技术、基因编辑动物与细胞模型、多组学技术、蛋白纯化与结构解析技术及人工智能等的多元精准应用,将带来新技

术、新仪器、新方法和新理论下中药复杂体系的多成分、多靶点、多效应的同步分析与评价,加上政府的规范支持和重点引导,相信中药药动学的研究将不断取得突破,实现其与化学药药动学的密切融合和共同发展。

志谢:感谢福建省科技厅、福建省教育厅和福建省经信厅对本项目的赞助;同时,仅以此文缅怀刘昌孝院士,感谢他对中药药动学做出的巨大贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 尹莉芳,张娜.生物药剂学与药物动力学[M].第6版.北京:人民卫生出版社,2022.
- [2] 刘昌孝.我国药物代谢动力学研究的发展及其对创新药物研发的重要作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(5):686-687
- [3] 刘昌孝.我国药代动力学研究发展的回顾[J].中国药理学杂志,2010,45(2):81-89.
- [4] 陈琼华,高士美,杜学芳,等.中药大黄的综合研究IV.大黄蒽醌衍生物在体内的吸收、排泄和分布[J].药学学报,1963(9):525-530.
- [5] 朱秀媛,苏成业,李振华,等.葛根有效成分的代谢研究:III.葛根素的代谢及其药代动力学分析[J].药学学报,1979,14(6):349-355.
- [6] 刘昌孝.我国药物代谢动力学研究的最近进展[J].中国药理学杂志,1992,27(12):707-709.
- [7] 韩国柱.中草药药代动力学[M].北京:中国医药科技出版社,1999.
- [8] 郭立玮.中药药代动力学研究进展[J].南京中医学院学报,1992,8(2):126-129.
- [9] 李敏,杜力军,孙虹,等.中药复方药代动力学常用研究方法概况[J].中国中西医结合杂志,1998,18(10):637-639.
- [10] 黄熙,陈可冀,任平.“复方效应成分动力学”新假说的科学证据、要素、意义及前景[J].中国中药杂志,1997,22(4):250-252.
- [11] 马骏,唐灿,李增强,等.中药血清药理学的方法学研究:在中药复方药物动力学研究中的应用[J].中药药理与临床,1999,15(3):44-46.
- [12] 王喜军,孙晖,Komatsu K,等.中药茵陈蒿汤中有效物的药动力研究[A]//国际传统医药大会论文摘要汇编[C].北京:国际传统医药大会,2000:348.
- [13] 王智民.现代中药的化学研究方法[J].中国中药杂志,2000,25(2):70-72.
- [14] 任平,黄熙.治法药理学突破口:研究方剂体内成分谱、靶成分及其治疗药物监测[J].成都中医药大学学报,2000,23(2):4-6.
- [15] 郭立玮主编,黄芳等编写.中药药物动力学方法与应

用[M].北京:人民卫生出版社,2002.

- [16] 郭兴杰,安芳,林丽娜.液质联用技术与中药现代化[J].世界科学技术—中医药现代化,2009,11(1):142-146.
- [17] 牟玲丽,陈丽,李峰,等.基于衰老大鼠模型的银杏叶提取物血清指纹图谱研究[J].中草药,2012,43(4):690-693.
- [18] 郝海平,郑超涌,王广基.多组分、多靶点中药整体药代动力学研究的思考与探索[J].药学学报,2009,44(3):270-275.
- [19] Zhou F, Zhang J W, Li P, et al. Toward a new age of cellular pharmacokinetics in drug discovery [J]. *Drug Metab Rev*, 2011, 43(3): 335-345.
- [20] Wang Y, Wu J W, Hong Y, et al. Ginsenosides retard atherogenesis via remodelling host-microbiome metabolic homeostasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(12): 1768-1792.
- [21] Li C, Jia W W, Yang J L, et al. Multi-compound and drug-combination pharmacokinetic research on Chinese herbal medicines [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(12): 3080-3095.
- [22] 李川,程晨,贾伟伟,等.中药多成分药代动力学:发现与中药安全性和有效性关联的物质并揭示其药代特征[J].药学学报,2021,56(9):2426-2446.
- [23] 翁蓓,陶遵威.毛细管电泳技术在中药方面的研究进展[J].天津药学,2015,27(1):61-63.
- [24] 张莉,张丽萍,孙成春.液-质联用技术在中药研究中的应用[J].解放军药理学学报,2010,26(6):558-561.
- [25] 朱鹤云,关皎.液相色谱-质谱联用技术在中药复方分析中的应用[J].吉林医药学院学报,2014,35(2):121-124.
- [26] 苏靖,戴荣继.液质联用技术在中药研究中的应用[J].生命科学仪器,2014,12(S1):38-42.
- [27] 张俊杰,贾金萍,秦雪梅.质谱技术在中药研究中的应用进展[J].分析测试学报,2017,36(5):579-587.
- [28] 石宣宜.基于成分与体内过程的厚朴温中汤剂与配方颗粒比较研究[D].南昌:江西中医药大学,2024.
- [29] 李朋收,时晓娟,刘洋洋,等.中药复方效应物质基础研究及展望[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(9):108-113.
- [30] Lan K, Jia W. An integrated metabolomics and pharmacokinetics strategy for multi-component drugs evaluation [J]. *Curr Drug Metab*, 2010, 11(1): 105-114.
- [31] Lan K, Xie G X, Jia W. Towards polypharmacokinetics: Pharmacokinetics of multicomponent drugs and herbal medicines using a metabolomics approach [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 819147.
- [32] Xie G X, Wang S L, Zhang H, et al. Poly-pharmacokinetic study of a multicomponent herbal medicine in healthy Chinese volunteers [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(4): 692-702.

- [33] 孙野, 杨乐, 王文凯, 等. 基于方证代谢组学的三妙丸干预湿热下注型痛风病的药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2709-2724.
- [34] 关瑜, 张咏妍, 沈昆双, 等. 基于方证代谢组学的当归六黄汤干预甲状腺功能亢进症的药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2735-2747.
- [35] 何录文, 孔玲, 刘畅, 等. 基于方证代谢组学的四妙勇安汤治疗血栓闭塞性脉管炎的药效物质基础研究 [J]. 中草药, 2025, 56(8): 2725-2734.
- [36] 贺琪琚, 肖美凤, 贺鹏, 等. 中药谱动力学与谱效动力学关联性研究现状及其关键问题解决的对策探讨 [J]. 中草药, 2023, 54(12): 4061-4068.
- [37] 邓俊林, 邓凯文, 刘文龙, 等. 中药多成分体系谱动力学数学模型的实验验证研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(11): 3367-3373.
- [38] 贺福元, 罗杰英, 邓凯文. 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, 2006, 8(6): 13-18.
- [39] 贺琪琚, 周燕子, 肖美凤, 等. 补阳还五汤 11 种成分的药物动力学与谱动力学关系研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 791-801.
- [40] 李孝栋, 张丽红, 肖晓金. 吸波面积-高效液相色谱法联用研究养血注射液在 Beagle 犬体内的药代动力学 [J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(16): 1442-1447.
- [41] 赖宏强, 胡悦, 李孝栋. 基于吸波面积法对川芎组分子整体成分溶出度的考察及其体内外相关性的研究 [J]. 药科学报, 2015, 50(6): 788-792.
- [42] 赖宏强, 胡悦, 李孝栋. 吸波面积法与 HPLC 法同步测定川芎组制剂大鼠体内绝对生物利用度 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2421-2427.
- [43] 胡悦. 白花蛇舌草组份胶囊的制备及体内外相关性研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [44] 范哲贤. 透骨消痛胶囊体内药代动力学研究及其方法学的评价 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [45] Yang M M, Wu H S, Li X D. The *in vivo* evaluation on total components from extract of *Aconitum* based on a new analytic method of area under absorbance-wavelength curve [J]. *J Spectrosc*, 2019, 2019(1): 6385165.
- [46] 刘伟婷, 简凤娇, 黄可心, 等. 基于中药整体成分的参白纳米混悬剂大鼠体内药代动力学分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2): 164-171.
- [47] Lipscomb J C, Haddad S, Poet T, *et al.* Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models in toxicity testing and risk assessment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 745: 76-95.
- [48] Huang H, Zhao W J, Qin N, *et al.* Recent progress on physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model: A review based on bibliometrics [J]. *Toxics*, 2024, 12(6): 433.
- [49] Gu X T, Cai Y T, Zheng C Y, *et al.* PK-PD relationship of poorly absorbable active ingredients from traditional Chinese medicines explaining by metabolic enzyme of gut microbiota: A case study of dehydrocorydaline [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2025, 252: 116478.
- [50] De Buck S S, Mackie C E. Physiologically based approaches towards the prediction of pharmacokinetics: *In vitro-in vivo* extrapolation [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2007, 3(6): 865-878.
- [51] Santos L G A, Jaiswal S, Chen K F, *et al.* Real-world application of physiologically based pharmacokinetic models in drug discovery [J]. *Drug Metab Dispos*, 2025, 53(1): 100015.
- [52] 杨鸣, 罗辉, 刘建平. 中药-化药相互作用临床研究方法的国内外研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(11): 1029-1033.
- [53] 项琪, 程刚, 陈济民. 芍药甘草汤在大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2000, 35(9): 615-618.
- [54] 肖凤霞, 周莉玲, 李锐, 等. 血药浓度法测定四逆汤制剂中乌头生物碱的药代动力学参数 [J]. 广州中医药大学学报, 2001, 18(3): 243-246.
- [55] 江莉, 黄熙, 秦锋, 等. 栀子与柴芩承气汤中栀子苷在大鼠体内的药代动力学比较 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 13-15.
- [56] 翁小刚, 李玉洁, 杨庆, 等. 戊己丸不同配伍组方体内对 CYP1A2 酶活性的影响研究及其临床意义 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(1): 193-200.
- [57] 李涛, 王怡薇, 王彦礼, 等. 黄芩汤在大鼠发热状态下药效学及药代动力学特征研究 [J]. 药科学报, 2014, 49(10): 1418-1425.
- [58] 张银凤, 高雪松, 王安娜, 等. 柴胡疏肝散入血成分的初步研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(29): 3193-3196.
- [59] 管斌, 王天明, 李园园, 等. 茵陈术附汤挥发性成分在大鼠体内药代动力学研究 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(10): 822.
- [60] 彭勃, 任建勋, 苗兰, 等. 中药复方祛瘀化痰通脉方在小型猪体内的药代动力学行为研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 24(10): 4022-4030.
- [61] 贺琪琚, 周燕子, 肖美凤, 等. 补阳还五汤 11 种成分的药物动力学与谱动力学关系研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 791-801.
- [62] Wang X R, Quan S, Zhang H, *et al.* Development and validation of a sensitive UPLC-Q-TOF-MS/MS for the measurement of nine components in rat plasma and tissues and its application to pharmacokinetics and tissue distribution studies with Xuanfei Baidu Granules [J]. *Curr Drug Metab*, 2022, 23(2): 150-163.
- [63] Chen S M, Qi H, Zhu C Y, *et al.* Quality and composition control of complex TCM preparations through a novel “herbs-*in vivo* compounds-targets-pathways” network

- methodology: The case of Lianhuaqingwen Capsules [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 213: 107650.
- [64] Wen M, Yang L P, Huang H F, *et al.* Development of na HPLC-MS/MS method for the determination of ginsenosides Rg₁ and Rb₁ from 'Shenmai' Injection in beagle dogs after single and multiple doses and application in pharmacokinetics [J]. *Biomed Chromatogr*, 2023, 37(3): e5565.
- [65] Mi N, Cheng T F, Li H L, *et al.* Metabolite profiling of traditional Chinese medicine formula Dan Zhi Tablet: An integrated strategy based on UPLC-QTOF/MS combined with multivariate statistical analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2019, 164: 70-85.
- [66] 柏冬, 王瑞海, 刘丽梅. 近十年中药药代动力学新技术新方法概述 [J]. *环球中医药*, 2016, 9(7): 891-895.
- [67] 王璐, 皮子凤, 刘舒, 等. 现代质谱技术在中药代谢及药代动力学研究中的应用 [J]. *药学报*, 2016, 51(8): 1217-1226.
- [68] 胡楠, 孟彦彬, 单思雨, 等. 基于 LC-MS/MS 的金铃子散单味药及复方在大鼠体内的药代动力学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(5): 1385-1391.
- [69] 翟胜益, 江舟, 张晨, 等. UPLC-MS-MS 测定来自中药九里香中九里香酮的血药浓度 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(10): 822-823.
- [70] 刘玥昕, 宋敏, 杭太俊, 等. 牛黄解毒片及黄芩大鼠给药后血浆中黄芩特征成分药代动力学的比较研究 [J]. *药物分析杂志*, 2024, 44(7): 1202-1211.
- [71] 李孝栋, 李素云, 张丽红, 等. 吸光度-波长曲线下面积和药物浓度的线性关系及其在中药药动学中的应用 [J]. *福建中医药大学学报*, 2012, 22(6): 26-31.
- [72] Smolen V F, Barile R G, Theophanous T G. Relationship between dose, effect, time, and biophasic drug levels [J]. *J Pharm Sci*, 1972, 61(3): 467-470.
- [73] 宋洪涛, 张汝华, 郭涛. 中药药物动力学研究概况与展望 [J]. *西北药学杂志*, 1998, 13(3): 125-127.
- [74] 刘树民, 张宁, 周琦, 等. 药理效应法测定穿山龙总皂苷的药动学参数 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(16): 75-79.
- [75] 杜婷, 孙荣进, 徐国良, 等. 药理效应法测定参附注射液药动学参数的研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(1): 69-72.
- [76] 赫梅生, 王尧先. 用动物急性死亡率法估测中草药的药动学参数 [J]. *中药药理与临床*, 1988, 4(1): 5-8.
- [77] Wang H B, Brown P C, Chow E C Y, *et al.* 3D cell culture models: Drug pharmacokinetics, safety assessment, and regulatory consideration [J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(5): 1659-1680.
- [78] Sarkar U, Ravindra K C, Large E, *et al.* Integrated assessment of diclofenac biotransformation, pharmacokinetics, and omics-based toxicity in a three-dimensional human liver-immunocompetent coculture system [J]. *Drug Metab Dispos*, 2017, 45(7): 855-866.
- [79] Kimura H, Nishikawa M, Kutsuzawa N, *et al.* Advancements in Microphysiological systems: Exploring organoids and organ-on-a-chip technologies in drug development-focus on pharmacokinetics related organs [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2025, 60: 101046.
- [80] Onozato D, Yamashita M, Fukuyama R, *et al.* Efficient generation of *Cynomolgus* monkey induced pluripotent stem cell-derived intestinal organoids with pharmacokinetic functions [J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(15): 1033-1045.
- [81] Low L A, Mummery C, Berridge B R, *et al.* Organs-on-chips: Into the next decade [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 345-361.
- [82] Myszczyzyn A, Muench A, Lehmann V, *et al.* A hollow fiber membrane-based liver organoid-on-a-chip model for examining drug metabolism and transport [J]. *Biofabrication*, 2025, 17(2): 025035.
- [83] 李耐三, 于东晖. 中药雷公藤的毒代动力学研究 [J]. *中国药科大学学报*, 1992, 23(1): 25-26.
- [84] Zhang P, Kong D, Du Q, *et al.* A conscious rat model involving bradycardia and hypotension after oral administration: A toxicokinetic study of aconitine [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(6): 515-525.
- [85] 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.
- [86] Wu J F, Duan R, Deng H R, *et al.* The effect of compatibility of *Aconiti Radix* and honey on the pharmacokinetics of five *Aconitum* alkaloids in rat plasma [J]. *Biomed Chromatogr*, 2022, 36(11): e5453.
- [87] Ni L L, Miao P, Jiang J, *et al.* *Glycyrrhiza uralensis* promote the metabolism of toxic components of *Aconitum carmichaeli* by CYP3A and alleviate the development of chronic heart failure [J]. *PLoS One*, 2022, 17(6): e0270069.
- [88] 刘玉娥, 王菊英, 于德宁, 等. 马钱子散的毒性和毒效动力学研究 [J]. *山东中医杂志*, 2002, 21(9): 554-556.
- [89] 龙绍疆, 胥林波, 仇焱, 等. 关木通的表现毒代动力学参数的测定 [J]. *中药药理与临床*, 2003, 19(1): 19-20.
- [90] 邵凤, 孙建国, 王广基. 雷公藤甲素在 Beagle 犬体内毒代动力学研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(12): 1326-1331.

[责任编辑 赵慧亮]