

• 综述 •

中药药对配伍减毒的理论内涵与现代研究进展

张楚悦^{1,2}, 李 蕾^{3#}, 白 宇^{1,2}, 吕玉娥^{3*}, 周玉枝^{1,2*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006
2. 名优晋药功效物质研究与开发利用山西省重点实验室, 山西 太原 030006
3. 山西省针灸医院, 山西 太原 030006

摘要: 随着中医药迈出国门走向国际, 有毒中药的减毒问题迫切需要解决。合理配伍是中医复方安全用药的基础, 而药对是中药配伍的最小单位, 通过从药对配伍减毒入手, 对“有毒”中药的作用机制、古今剂量差异及典型药对的配伍理论进行汇总, 为药对配伍减毒研究提供思路与参考, 并从药对配伍后其组成药味的化学成分变化、体内药动学及药理机制进行归纳, 总结出在中医基础理论指导下, 可从多层次、多角度出发, 通过多种方法相互结合起来研究药对配伍减毒的作用机制, 此策略有助于阐明中药复方的配伍规律, 同时为药对配伍减毒机制的深入研究、中药临床安全用药提供科学依据。

关键词: 药对; 配伍减毒; 物质基础; 体内药动学; 安全用药

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)11-4399-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.11.026

Theoretical connotation and modern research progress of toxicity reduction through compatibility of traditional Chinese medicine herb pairs

ZHANG Chuyue^{1,2}, LI Lei², BAI Yu^{1,2}, LYU Yu'e³, ZHOU Yuzhi^{1,2}

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China
2. Key Laboratory of Research and Utilization of Bioactive Components in Famous Shanxi Medicinal Materials, Taiyuan 030006, China
3. Shanxi Hospital of Acupuncture and Moxibustion, Taiyuan 030006, China

Abstract: With the wide application of traditional Chinese medicine (TCM) at home and abroad, the problem of toxicity reduction of toxic Chinese materia medica needs to be solved urgently. Rational compatibility of TCM is the basis for safe use of Chinese medicinal formulas, and herb pair is the smallest unit of TCM compatibility. By starting from toxicity reduction through herb pair compatibility, this study summarizes the mechanism of action of “toxic” TCM, the differences between ancient and modern dosages, and the typical theories of herb pair compatibility, to provide ideas and references for research on toxicity reduction in herb pairs. In addition, this study summarizes studies on chemical composition changes of individual herbs after pairing, *in vivo* pharmacokinetics, and pharmacological mechanisms of herb pair compatibility. It is concluded that under the guidance of basic theories of TCM, herb pairs can be studied at multiple levels and from multiple perspectives by combining multiple methods to investigate the mechanisms of their combinations in reducing toxicity. This approach helps to clarify the compatibility rules of Chinese medicinal formulas and provides a scientific reference for in-depth studies on the mechanisms of compatibility and detoxification of herb pairs, as well as for the clinical safe use of TCM.

Key words: herb pair; toxicity attenuation by compatibility; material base; pharmacokinetics; safe medication

收稿日期: 2026-01-15

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82574565); 山西省基础研究计划面上项目(202403021211150); 山西省回国留学人员科研资助项目(2024-021); 山西省科技创新领军人才团队(202204051002011)

作者简介: 张楚悦, 硕士研究生, 研究方向为中药药理。E-mail: 18833367568@163.com

#共同第一作者: 李 蕾, 副主任医师, 硕士生导师, 从事中西医结合脑病临床及机制研究。E-mail: lileisxatumoxi@163.com

*通信作者: 周玉枝, 教授, 博士生导师, 从事中药药理及作用机制研究。E-mail: zhouyuzhi@sxu.edu.cn

吕玉娥, 主任医师, 博士生导师, 从事对药对穴传承与配伍研究。E-mail: shanxitengtong1@126.com

药对又称“对药”，是中医临床处方中相对固定的2味中药配伍形式，其配伍可达到增强药效或减轻毒性的目的。药对中各味药本身具有四气五味、升降浮沉等属性，其通常以相须相使、相畏相反等原则进行配伍^[1-2]。近年来关于有毒中药及一些传统无毒中药产生临床不良反应的报道时有发生，严重阻碍了中药在国内外的广泛使用^[3]。因此，寻求科学合理手段进行中药的减毒至关重要。《神农本草经》序录云：“若有毒宜制，用相畏相杀者”，药对可通过降低有毒成分含量、促进毒性成分转化、调节代谢酶活性、抗氧化应激等途径来减轻中药的不良不良反应^[4]，故全面系统阐明其配伍减毒机制，揭示其配伍规律及科学内涵，可为中药新药研发提供研究思路，为中医复方的临床应用提供理论依据。本文对药对配伍减毒的现代研究进行归纳和总结，为今后药对减毒规律的深入研究提供参考。

1 药对配伍减毒研究的迫切性

随着中药在国内外得到更多的应用，其存在的不良反应报道也日渐增多。目前，报道的中药临床不良反应大多围绕《中国药典》2025年版收录的有毒中药，包括附子、马钱子等，其具有明确的毒性损伤且呈剂量相关性，故《中国药典》2025年版对其用量有严格的控制^[5-6]。研究人员已对有毒中药构建了较为完善的减毒策略，其中相畏相杀的药对配伍是最有效的减毒方法之一。正所谓“明枪易躲，暗箭难防”，与有毒中药相比，一些传统的无毒中药如柴胡、栀子及麻黄等在大剂量或长期服用时也存在不良反应，其具体的不良反应损伤机制见表1，明确其不良反应、有毒成分及毒性机制可为后续的减毒研究提供思路与参考。正是由于这些传统无毒中药潜在的不良不良反应，使《中国药典》2025年版对其的规定用量相对保守，导致与经典名方中的剂量

表1 传统无毒中药不良反应

Table 1 Side effects of non-toxic traditional Chinese medicine

中药	主要不良反应成分	致毒部位	损伤机制	文献
柴胡	柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D	肝毒性	肝细胞自噬、细胞凋亡、影响能量代谢、影响 CYP450 酶活性、氧化应激、线粒体损伤及炎症反应	7-12
何首乌	二苯乙烯苷类、大黄素等蒽醌类	肝毒性	阻断胆红素和胆汁酸代谢、影响 CYP450 酶活性、氧化应激、线粒体损伤及炎症反应	13-15
栀子	栀子苷、京尼平	肝毒性	肝细胞凋亡、共价结合反应、影响 CYP450 酶活性、阻断胆汁酸代谢、氧化应激及炎症反应	16-20
黄药子	黄独素 B、8-表黄毒素乙酸酯	肝毒性	肝细胞凋亡、CYP450 酶介导的代谢激活、氧化应激及线粒体损伤	21-25
补骨脂	补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂甲素	肝毒性	胆汁酸代谢和运输障碍、氧化应激、线粒体损伤、抑制肝细胞再生和修复及炎症反应	26-31
		肾毒性	介导肾脏有机离子转运蛋白的表达异常	
		生殖毒性	引起下丘脑-垂体-肾上腺轴相关的酶和激素异常	
		光毒性	增加紫外线吸收，储存能量并产生能量转移	
麻黄	麻黄碱、伪麻黄碱	肝毒性	肝细胞自噬、细胞凋亡、氧化应激、线粒体损伤及炎症反应	32-36
		神经毒性	大脑皮层神经元氧化损伤、前额叶皮层和海马中促肾上腺皮质激素释放因子的上调	
		心脏毒性	心律失常、心肌酶谱指标提高、心肌细胞凋亡及线粒体损伤	
大黄	大黄素、大黄酸等蒽醌类	肝毒性	肝细胞凋亡、阻断胆红素和胆汁酸代谢、影响 CYP450 酶活性、氧化应激、线粒体损伤及炎症反应	37-44
		肾毒性	肾小管上皮细胞凋亡、线粒体损伤及影响细胞信号转导	
淫羊藿	淫羊藿次苷 I、淫羊藿次苷 II	肝毒性	肝细胞凋亡、氧化应激及免疫炎症反应	45-46
		肾毒性	脂质代谢紊乱、铁死亡	
细辛	黄樟醚、甲基丁香酚	肝毒性	肝细胞凋亡、胆汁酸代谢及氨基酸代谢	47-49
		肺毒性	炎症反应	
远志	远志总皂苷	胃肠毒性	降低前列腺素 E ₂ 水平，破坏胃黏膜、损伤胃壁及小肠细胞结构	50-52

CYP450-细胞色素 P450。

CYP450-cytochrome P450.

要求差距较大,尤其是张仲景所著的《伤寒论》中的中药用量,折算成现代剂量会与药典规定用量有很大出入,故总结了传统无毒中药在《中国药典》2025年版与《伤寒论》中存在的剂量差异^[53-55],见表2。“中医不传之秘在于剂量”,这种剂量方面的差异致使中医临床用药量过于谨慎,从而影响疗效。因此,在限制传统无毒中药不良反应的同时,如何最大程度地发挥其应有的功效,这一问题亟待解决。尽管近些年有关传统无毒中药的不良反应报道不断涌现,但鲜有其复方不良反应的报道,这正是因为复方中合理的药对配伍能够起到减毒的作用^[56]。由于药对是最小的复方,配伍相对简单,故从药对配伍出发研究中药的减毒作用是十分必要的,且明确药对减毒的科学内涵可将被动化为主动,为临床安全用药提供理论依据,为推进中医药现代化与国际化建立夯实的理论基础。

2 药对配伍减毒的中医基础理论

药对作为中药配伍的最小单位,其并非2味中药的随机组合,而是在中医基础理论的指导下,从历代医药学家临床用药经验中提炼出行之有效的两药配伍。合理的药对配伍蕴含着丰富的配伍规

表2 传统无毒中药的剂量差异

Table 2 Dosage differences in non-toxic traditional Chinese medicine

中药	《中国药典》2025年版中的剂量规定/g	《伤寒论》中的剂量规定/g
柴胡	3~10	62.5~125.0
栀子	6~10	15.0~20.0
麻黄	2~10	10.4~93.8
大黄	3~15	15.6~250.0
细辛	1~3	31.3~93.8

律,因此认识药对的第1步必须先厘清其内在规律。药对可从治法、四气五味、升降浮沉、性味归经等角度进行组合,从而达到协同增效、相互制约、双向调节等作用。其中,相互制约则是2味药同时应用,相互牵制,降低某味药的不良反应。这类作用可分为2种情况,一种是1味药对另1味药的单向牵制,另一种是2味药相互牵制,这些情况相对应的组成方式包括相畏、相杀、寒热及散收等^[57]。典型的药对配伍减毒理论及实例见表3。由此可见,中医基础理论为药对配伍必须遵守的原则和依据。

表3 典型药对的配伍减毒理论

Table 3 Compatibility and detoxification theory of typical herb pairs

药对	组成方式	配伍理论	文献
雷公藤-白芍	辛酸配伍	雷公藤性温味辛苦,有大毒,祛风除湿,通络止痛,白芍性微寒味酸苦,敛阴柔肝,缓急止痛;2药配伍,性味相反,异效相制,起到减毒增效的作用	58-59
附子-甘草	辛甘配伍	附子味辛甘,大热有毒,补肾助阳,散寒止痛,甘草性平味甘,补中益气,缓急止痛,调和诸药,可解百药毒;2药配伍,用甘草的平和之性来缓和或制约附子的大辛大热,使附子无伤阴耗气之弊,毒性大减	60-61
马钱子-甘草	相畏配伍	马钱子性温味苦,有大毒,通络止痛,散结消肿,甘草性平味甘,缓急止痛,调和诸药,可解百药毒;2药配伍,甘温同用,不仅可缓急止痛,还能减轻毒性	62-64
柴胡-白芍	散收配伍	柴胡性微寒味辛微苦,疏肝解郁,升散气机之郁滞,但升散太过易耗竭肝阴,白芍性微寒味酸苦,养血柔肝,敛阴止汗;2药配伍一散一收,疏肝之中兼敛肝,散不伤肝阴,可抑制柴胡“劫肝阴”,收而不滞,可治肝郁气滞	65
川楝子-小茴香	寒热配伍	川楝子性寒味苦,疏肝泄热,小茴香性温味辛,散寒保肝;2药配伍一寒一温,小茴香温性佐治川楝子寒凉太过所致的肝阳虚衰	57,66
大黄-甘草	补泻配伍	大黄性寒味苦,易伤中,甘草性平味甘,缓和药力,调和诸药;大黄以泻为主,甘草以补为要,2药配伍能缓解大黄寒凉及峻猛之泻下作用,助大黄通滞泻下而不伤正	67
大黄-黄连	寒凉配伍	大黄、黄连均为性寒味苦之药,二者单用均苦寒之性峻猛,但配伍后反而可有效平和苦寒之性	68-70
远志-厚朴	辛苦配伍	远志性温味苦辛,化痰开窍,但可令人闷、腹胀,厚朴性温味苦辛,燥湿消痰,下气除满;2药配伍可缓解远志的胃肠胀气	71-72
半夏-生姜	相畏配伍	半夏、生姜性味相同,辛温燥散,均可降逆止呕;两药配伍,半夏性畏生姜,生姜可制其所短,展其所长,更好发挥和胃降逆作用	73-74
麻黄-石膏	升降配伍	麻黄性温味辛、微苦,发汗散寒,宣肺平喘,石膏性大寒味甘辛,清热泻火;2药配伍,一温一寒,一升一降,一宣一清,以石膏之寒纠麻黄峻烈之性,使“辛温发汗之峻品”麻黄转主功宣通肺气以平喘止咳	75

3 药对配伍减毒的现代研究策略

中药的“毒”大多可控，通过药对配伍减毒可使中药的安全风险降至最低。本文通过文献调研，从物质基础角度来概括药对配伍对毒性成分及整体成分的影响；从体内药动学角度来综述药对配伍对毒性成分吸收、分布、代谢及排泄的影响；药理机制角度则基于生化指标、基因表达、代谢轮廓、

肠道菌群结构、蛋白表达等角度对药对配伍减毒的机制进行阐述。同时，总结出药对是在中医基础理论指导下，从分子、细胞、动物等不同层次出发，将定性及定量分析、药动学、组学技术等方法相融合，进而从物质基础、体内药动学、药理机制等不同角度全面、科学、合理地阐明其配伍减毒机制^[76]（图1）。

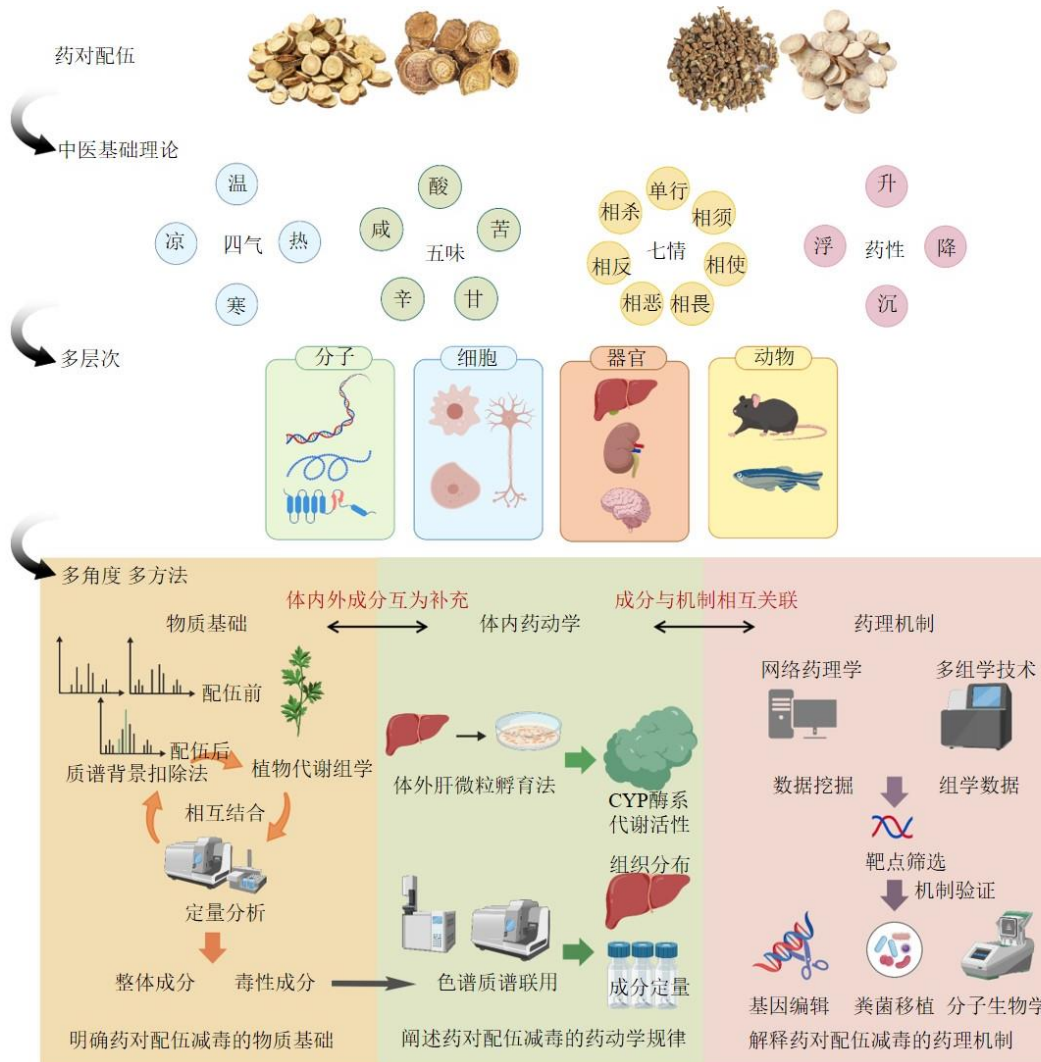


图1 药对配伍减毒研究策略

Fig. 1 Research strategy for toxicity reduction through herb pair compatibility

3.1 药对配伍减毒的物质基础研究

药对配伍前后化学成分的变化情况是阐明药对配伍减毒作用的基础和重点。目前，研究者广泛通过色谱、质谱及色谱质谱联用等技术对配伍前后目标毒性成分进行定量对比分析，也有研究者采用植物代谢组学思路和技术等从探讨药对配伍后的整体差异成分，从而阐明配伍对毒性成分的影响，以上研究从不同角度阐明药对配伍减毒的物质基础。

3.1.1 基于配伍前后目标毒性成分含量变化分析的药对配伍减毒物质基础研究

药对配伍可通过研究主要毒性成分的含量变化来阐明配伍规律。柴宝娟^[67]通过高效液相色谱（high performance liquid chromatography, HPLC）技术分析大黄-甘草及大黄-黄连药对配伍前后主要毒性成分游离蒽醌及总蒽醌类成分的含量，结果发现，2组药对均显著降低大黄中游离蒽醌及总蒽醌的含量，其中大黄-黄连

下降幅度最大,故大黄与其他药物配伍后可降低大黄毒性成分的含量进而起到减毒作用。陈儒燕^[77]通过 HPLC 技术分析附子-甘草药对配伍前后毒性成分酯型生物碱及双酯型生物碱含量的变化,结果显示,附子毒性成分的含量随着甘草配伍比例的增加而呈降低趋势,以上结果证明甘草可有效抑制附子毒性成分的溶出从而达到配伍减毒的目的。隋怡等^[78]采用 HPLC 技术分析远志与沙烫马钱子配伍前后毒性成分士的宁与马钱子碱的含量,结果显示二者共煎可降低砂马中活性兼毒性成分士的宁、马钱子碱的含量。许庆轩等^[79]采用电喷雾质谱技术,系统考察了八味地黄汤中各药味对附子生物碱溶出的影响,结果显示,山茱萸与制附子共煎时,可显著抑制次乌头碱的溶出进而发挥减毒作用。以上研究显示药对配伍可通过降低毒性成分的含量发挥减毒作用。

3.1.2 基于配伍前后整体差异成分分析的药对配伍减毒物质基础研究 药对配伍后化学成分的变化是复杂的,仅分析几个毒性成分的变化是片面的,故目前研究人员通过背景扣除结合多元统计的方法对配伍后药对的整体成分进行分析,探讨药对配伍减毒的物质基础。

王磊等^[80]通过采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱联用技术 (ultra high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry, UPLC-Q-TOF-MS) 技术对雷公藤-甘草合煎液与雷公藤单煎液中的化合物进行鉴定,并对二者进行系统比较,从整体视角得到单煎液与合煎液的全组分差异,结果显示,与单煎液相比,雷公藤-甘草合煎液中倍半萜类、二萜苷类及二萜类成分减少。表明雷公藤与甘草配伍能够改变雷公藤的整体成分溶出,并使毒性物质浓度保持相对较低水平,从而发挥减毒作用。栗焕焕等^[81]通过 HPLC 技术对吴茱萸提取液与甘草-吴茱萸共提液进行分析,从整体视角以二者的共有峰作为变量,结合多元统计分析,表明吴茱萸与甘草配伍后能够显著改变提取液中化学成分,并降低其主要毒性物质吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量。本课题组前期采用代谢组学技术联合 UPLC-MS 背景扣除法对柴胡、白芍配伍前后提取物进行成分的整体差异分析,并对引起组间差异的成分进行定量分析,结果显示,配伍后的提取物中柴胡有毒成分柴胡皂苷 A、D 等的含量显著低于配伍前,而毒性更小的柴胡皂苷元 G、

F 等成分的含量显著高于配伍前,与传统对单一成分的研究相比,整体差异成分的分析更能全面阐明柴胡、白芍药对配伍减毒的物质基础^[65,82]。

综上,药对配伍后,可抑制毒性成分的溶出而起配伍减毒作用,同时配伍比例也会影响减毒效果,并可通过研究整体差异成分,从物质基础角度阐明药对配伍减毒的作用机制。

3.2 药对配伍减毒的体内药动学研究

药对配伍后成分与机体相互作用会使毒性成分产生量或质的变化,故研究药物在体内的动态规律变化可为药对配伍减毒的体内物质基础提供科学依据。一般通过研究配伍前后目标毒性成分在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程变化来阐明药对配伍减毒的作用机制。

3.2.1 通过影响毒性物质吸收发挥减毒作用 吸收是药物从给药部位进入血液循环的过程,药对配伍会影响单味药毒性相关成分的体内吸收。采用液相色谱-质谱联用 (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) 和气相色谱-质谱联用 (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) 等分析技术对药对中主要毒性成分配伍前后的体内吸收差异进行比较分析。如 Yu 等^[83]通过 LC-MS 和 GC-MS 技术分析川楝子-小茴香药对的主要毒性成分川楝素的体内变化,发现配伍后川楝素的药动学参数最大血药浓度、药时曲下面积、平均滞留时间显著降低,表观分布容积显著增加,表明川楝子-小茴香配伍可显著降低川楝素的吸收和生物利用度,加速消除过程,减少在体内积累的风险,从而降低川楝子毒性达到配伍减毒的效果。李艳芬等^[84]和毛营营等^[85]研究显示,甘草与附子配伍后,甘草中的甘草酸、甘草次酸可与生物碱形成络合物或发生“酸碱中和”反应,减缓附子中毒性成分乌头碱的吸收速率,减少毒性成分的肠道吸收,进而发挥减毒作用。

3.2.2 通过影响毒性物质分布发挥减毒作用 分布是药物吸收后从血液循环到达机体各个器官和组织的过程。药对配伍可影响目标毒性成分在靶器官的分布起到配伍减毒作用。宋帅^[86]通过 UPLC-MS/MS 技术观察麻黄-杏仁药对配伍后毒性成分 D-野樱苷在主要脏器组织中的分布情况,结果发现,两者配伍后毒性成分 D-野樱苷在组织中的分布减少,表明麻黄-杏仁配伍可降低毒性成分在组织中的分布达到减毒的目的。Guo 等^[87]采用 UPLC-MS 方

法对大鼠各脏器中毒性成分含量进行检测,结果显示,甘草与马钱子合用后,显著减少了马钱子中毒性成分士的宁与马钱子碱在肝脏与肾脏中的分布,表明甘草与马钱子配伍能够减少毒性物质在代谢器官中的分布,进而发挥减毒作用。

3.2.3 通过影响毒性物质代谢发挥减毒作用 代谢是药物作为外源性物质在体内经酶或其他作用使药物化学结构发生改变的过程,药对配伍可以通过促进毒性物质在体内转化为非毒性物质发挥减毒作用。研究人员常以毒性物质在体内的含量作为入手点,双酯型生物碱是附子中的主要毒性成分,张存艳等^[88]研究显示,附子与人参配伍后,人参皂苷与双酯型生物碱能够发生酯化、置换反应,显著降低附子酯型生物碱与总生物碱的含量,进而发挥减毒作用。本课题组前期研究显示,柴胡-白芍药对配伍可显著减少血清中柴胡毒性成分柴胡皂苷类成分的含量,并显著增加其代谢产物柴胡皂苷元类成分的含量,提示柴胡-白芍药对配伍可在体内将有毒的柴胡皂苷代谢转化为毒性较低的柴胡皂苷元,表明柴胡-白芍药对配伍能够影响柴胡皂苷类成分在体内的代谢,进而起到配伍减毒作用^[89]。

另有部分研究人员以药物代谢酶作为入手点,通过检测动物体内肝微粒体酶活性来研究配伍减毒作用机制。毕云枫等^[90]通过检测川乌-白芍药对配伍前后对肝脏主要药物代谢酶的影响,发现川乌可抑制 CYP3A、CYP2D、CYP2C 及 CYP1A2 的表达,而配伍白芍可逆转川乌对这些代谢酶的抑制作用,从而加速川乌毒性生物碱的降解代谢,起到配伍减毒的作用。李秋红等^[91]建立“Cocktail”探针药物法评价附子配伍防风后对大鼠肝微粒体中 CYP1A2 和 CYP3A4 酶活性的影响,结果显示附子配伍防风能够诱导 CYP3A4 酶活性,增加 CYP450 酶含量,加快附子毒性成分的代谢,达到附子减毒的效果。

3.2.4 通过影响毒性物质排泄发挥减毒作用 排泄是药物以原型或代谢产物的形式经不同途径排出体外的过程,通过分析药对配伍前后有毒成分的排泄阐明配伍减毒作用机制。Chang 等^[92]在研究栀子-淡豆豉药对配伍前后环烯醚萜类化合物的药动学的过程中发现,淡豆豉中的异黄酮类化合物可以加速栀子中毒性成分京尼平的排泄,表明栀子-淡豆豉配伍可减少京尼平在体内的蓄积达到配伍减毒的目的。霍慧灵^[75]通过 UPLC-MS/MS 技术观察麻

黄-石膏药对配伍前后尿液中 5 种麻黄类生物碱的含量,结果发现,二者配伍后可使 5 种麻黄类生物碱的尿排量增加,吸收程度与表观分布容积减少,从而降低其因组织蓄积而引起的不良反应。刘洁^[93]和杜园玉等^[94]检测肝脏谷胱甘肽 S 移换酶 (glutathione S-transferase, GST) 活性和谷胱甘肽的水平并结合 LC-MS/MS 技术对小鼠尿液中的黄独素 B-谷胱甘肽结合物进行定量,阐述了黄药子-甘草配伍减毒的机制。结果显示来源于甘草的甘草酸、甘草次酸可通过提高肝脏 GST 的活性和 GSH 的水平促进黄独素 B 的活性代谢物与谷胱甘肽的 II 相结合,进而促进黄独素 B 的活性代谢物在尿液中的排泄,从而产生减毒的作用。

综上,药对配伍可以通过降低毒性成分的吸收和分布,促进其代谢和排泄,加速消除过程,减少体内蓄积,从而达到配伍减毒的目的。

3.3 药对配伍减毒的作用机制研究

研究药对配伍前后对机体的作用规律是阐明配伍减毒机制的重要环节。从细胞、组织器官、整体动物多层次出发,通过观察配伍前后效应指标的变化及运用网络药理学和多组学等方法来研究药对配伍减毒的药理机制。

3.3.1 通过回调机体生化指标发挥减毒作用 药对配伍一般通过观察组织形态学、脏器指数、生理病理指标等常见的生化指标来评价其减毒作用机制。晏之谦等^[58]从细胞及动物层面研究发现雷公藤-白芍药对配伍可通过显著降低肝脏系数、血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 及肝脏中丙二醛的水平,显著增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的水平来改善雷公藤造成的肝损伤,表明雷公藤-白芍药对可通过调控氧化应激水平来达到配伍减毒的目的。郭欣等^[95]和蔡涛涛等^[96]发现单独给予盐补骨脂会使小鼠血清 ALT、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、ALP 指标均升高,而在与大蒜或盐杜仲配伍后能够显著降低 ALT、AST、ALP 水平,表明配伍可降低盐补骨脂肝毒性。何苗^[97]对甘草-附子配伍进行研究,表明乌头碱配伍甘草次酸后能够提高 SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 含量、ATP 转运酶活性,降低丙二醛、活性氧及线粒体内外 Ca^{2+} 浓度进而发挥减毒作用。

3.3.2 通过调控基因表达发挥减毒作用 中药吸收进入体内后还可作为信号分子,与细胞内的核受体或转录因子相互作用,影响特定基因的转录活性,进而发挥配伍减毒作用。研究人员常使用转录组学和 RT-PCR 技术在基因层面对机体的变化情况进行研究,阐释药对配伍减毒在基因层面发挥的重要作用。宁青等^[98]通过斑马鱼在体模型高效筛选出杜仲及其活性成分桃叶珊瑚苷可有效减轻补骨脂所致肝损伤,并对补骨脂-杜仲药对进行转录组测序,筛选出差异表达基因谷胱甘肽过氧化物酶 1b、磷酸葡萄糖酸脱氢酶、核糖核苷酸还原酶亚基 M2、谷胱甘肽 S-转移酶 P2、丙氨酰氨肽酶 B、细胞色素 P450 1A1、穿孔素 1.5、核因子- κ B 亚基 2,表明配伍可通过影响基因表达起到减毒效果。霍旺等^[99]发现制草乌在 mRNA 转录水平通过下调 *CYP1A2*、*CYP2C11* 和 *CYP3A1* 的 mRNA 表达,使得药物代谢减慢,而在与诃子、甘草配伍后,可上调 *CYP1A2*、*CYP2C11* 和 *CYP3A1* 的 mRNA 表达,减少乌头类生物碱在体内的蓄积时间,起到减毒的作用。Zhu 等^[100]研究显示制草乌可下调 *CYP1A2*、*CYP2D2*、*CYP3A1*、*CYP2C11* 的 mRNA 水平,而在与诃子配伍后其转录水平可显著回调,进而发挥减毒作用。Tan 等^[101]研究显示来源于雷公藤的雷公藤甲素能够显著降低人正常肝 L02 细胞中核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 下游 UDP-葡萄糖醛酸转移酶 1A 家族、多药耐药相关蛋白 2、胆汁酸盐输出泵的转录水平,甘草提取物能够显著回调其转录水平,提示甘草配伍雷公藤可能通过影响 Nrf2 信号通路发挥减毒作用。以上研究表明配伍可以通过调控基因表达进而发挥减毒作用。

3.3.3 通过影响机体代谢轮廓发挥减毒作用 药对配伍减毒可影响机体代谢轮廓,现有研究常用代谢组学的方法对特定部位特定生理时期内所有低相对分子质量代谢产物同时进行定性和定量分析,对药对配伍减毒的机制进行探讨。杨波等^[102]采用 UPLC-HDMS 技术对大鼠尿液代谢轮廓进行分析,附子-甘草配伍后可回调多种毒性代谢物,结合通路富集分析附子配-甘草配伍后的减毒作用主要与其对戊糖、葡萄糖醛酸转换,淀粉和蔗糖代谢,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢等代谢通路的调控有关。彭伟等^[103]通过血清代谢组学发现,附子-甘草合煎液对其中 33 种代谢物的影响低于附子单煎液,上述研究从代谢物角度阐释了附子-甘草配伍减毒的

作用机制。乌日汉等^[104]和劳秋荣等^[105]基于 UPLC-MS 技术对大鼠代谢物进行分析,重点考察并比较诃子和川楝子共有代谢产物的变化规律,结果显示诃子配伍川楝子的减毒机制可能与调节脂质代谢、改善代谢紊乱有关。本课题组前期通过研究柴胡-白芍药对的肝脏代谢组学,发现谷胱甘肽代谢可作为与柴胡诱发不良反应及柴胡-白芍配伍减毒有关的关键代谢途径,并通过分子生物学验证表明柴胡-白芍可通过影响谷胱甘肽合成酶的活性来调控氧化应激和炎症通路从而达到配伍减毒的目的^[65]。

3.3.4 通过重塑肠道菌群结构发挥减毒作用 肠道微生物组学让肠道微生物群在宿主健康和疾病中的作用得到了广泛关注^[106]。通过宿主-微生物群的代谢、信号传递和免疫-炎症轴,肠道微生物群可以对肠道、心脏、肝脏、肺、大脑等产生作用。目前,从肠道微生物的种群结构、功能、代谢等方面来阐明药对减毒机制已成为一种趋势。Luo 等^[107]通过分析栀子-淡豆豉药对配伍前后肠道菌群及其代谢产物的变化,发现淡豆豉可以逆转栀子造成的肠道菌群失调,促进丁酸盐的产生,丁酸盐通过促进结肠完整性和激活抗氧化反应 (Nrf2 的激活) 来降低栀子诱导的肝损伤,从肠道菌群及其代谢产物的角度阐明栀子-淡豆豉配伍减毒机制。本课题组前期研究发现柴胡-白芍药对可改变肠道菌群组成,显著增加能够表达 β -D-葡萄糖苷酶及 β -D-盐藻糖苷酶的菌群丰度,促进柴胡皂苷在体内代谢转化为柴胡皂苷元,起到减毒存效的作用,故柴胡-白芍配伍可降低大剂量柴胡引起的肝毒性^[65]。

3.3.5 通过影响蛋白表达发挥减毒作用 药对配伍发挥减毒作用还体现在对关键蛋白表达水平的精准调控上。现代研究表明,甘草-马钱子配伍后,甘草酸可诱导血脑屏障上 P-糖蛋白表达,加速马钱子碱的外排^[108]。制草乌可下调 *CYP450* 的表达,与诃子、甘草配伍后可回调蛋白表达^[99]。Bao 等^[109]研究表明人参可以通过调节离子通道和钙调蛋白、调节钙调神经磷酸酶-活化 T 细胞核因子 3 通路及影响心肌代谢酶的水平发挥心肌细胞保护作用,最终降低附子毒性。

综上,药对配伍后可通过回调机体生化指标,调控基因表达,影响机体代谢轮廓,重塑肠道菌群结构,影响蛋白表达等途径来发挥减毒的作用,从不同角度对药对配伍减毒的作用进行研究,有利于全方位揭示药对配伍减毒的作用机制。

4 结语与展望

随着中医药现代化与国际化的进程不断加快,中药安全性一直备受争议,基于中医理论指导的药对配伍减毒则成为有效解决中药安全性问题的关键一环。近年来,研究者从不同层次、不同角度对药对配伍减毒作用机制进行阐释,并取得了一定的进展。但其研究策略及方法仍不成熟,因此,本文对药对配伍减毒提出如下展望。

在研究模型方面,目前多以正常大鼠为研究对象,然而在临床中使用对象往往为患者,因此药对配伍减毒研究需回归临床本源,结合具体的病证模型来探究配伍减毒机制,还原药对在病理环境下的真实减毒效应,确保研究结果与临床应用高度契合,为临床安全用药提供更具针对性的依据。

在物质基础方面,需充分考虑配伍的复杂性,关注煎煮方式、提取工艺对成分溶出的影响,明确工艺因素是否改变药对的毒性成分含量与减毒效应,同时也应关注同一药对在不同复方中的配比差异,揭示配比变化对配伍减毒效果的调控规律,通过系统分析物质基础的动态变化,精准锁定药对配伍减毒的关键化学成分。

在药动学方面,可构建药动学和药效学结合模型,对其进行毒效研究,并运用血清药物化学来寻求体外成分与入血成分之间的差异,从而确定发挥减毒作用的有效成分,整体全面地为研究药对减毒的药理作用机制提供科学依据。

在机制研究方面,单一组学不能很好的阐释药对减毒反应的因果关系,而整合不同组学技术可精准筛选关键靶标及生物通路,从而更好的阐明其减毒的潜在原因。网络毒理学是网络药理学在毒理学领域的延伸应用,其以高通量组学、生物学、药理学等方法为基础,将“单一成分-单一靶点”的毒性研究范式,转变为“毒性成分-毒性靶点-毒理通路”的网络整体分析模式,这与药对通过多成分、多靶点、多通路来实现配伍减毒的思路相契合。刘青松等^[10]对柴胡肝毒性靶点与柴胡-白芍、柴胡-黄芩药对成分进行关联分析,构建出柴胡配伍减毒的调控网络,发现柴胡皂苷及挥发油等潜在毒性成分可通过前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2),过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)、PPAR α 等靶点来影响药物代谢-细胞色素通路,从而引发肝毒性,而柴胡的 2 个

药对均可通过 PTGS2、PPAR γ 、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9、一氧化氮合酶 2 等靶点来拮抗柴胡肝毒性,故柴胡药对可通过多成分、多靶点、多通路来实现减毒减毒,为研究柴胡药对配伍规律提供科学依据。周奕^[11]运用“中医传承计算平台 V3.0”软件,使用频数分析,探讨分别与 8 味甘味药配伍药物的功效、药性及组成的相关药对的主治病证情况;使用关联规则 Apriori 算法,挖掘常用药对、常用含毒性药物药对;使用网络拓扑分析,分析其主治病证的核心药对,总结其配伍规律。此外,应融合多种技术揭示药对配伍的内在原理。如组学技术不应单纯局限于非靶向代谢组学,而要结合稳定同位素示踪等先进技术,Xing 等^[12]利用稳定同位素示踪代谢组学技术,系统性地揭示了小鼠体内脂肪酸的组织特异性生物合成模式及其在各组织间的代谢交流。Li 等^[13]将稳定同位素示踪与质谱成像结合,开发了“空间同位素深度示踪”新方法,实现了可视化追踪 ^{13}C 标记的营养物质在肝脏、心脏、大脑等不同器官间的代谢网络,直接观测器官间的“代谢对话”。药对配伍减毒也可通过标记毒性物质,采用上述技术将其在体内的代谢过程可视化,为阐明药对配伍减毒的机制研究提供更为清晰的证据。

随着人工智能等新兴学科的发展,中药配伍减毒研究与人工智能结合已成发展趋势,Zeng 等^[14]构建多维 TCM 知识图谱,整合术语、中成药、中药饮片、基原、化合物、靶点、疾病 7 个板块,采用邻域扩散策略解决化合物-靶点关联稀疏问题,提升了覆盖率。该模型可量化捕捉“君-臣-佐-使”配伍角色,并在新型冠状病毒感染方剂中识别出黄芪-芦根高注意力药对,发现 3 个活性化合物作用于神经免疫通路。Yang 等^[15]基于“十八反”理论构建 3 类数据集,区分“相恶”和“相使”关系,并提出双图注意力网络,同时捕捉分子内结构信息和分子间相互作用,可用于辅助预测药物配伍作用。以上研究说明人工智能已在中药研究领域已成为新兴方向,然而目前针对中药药对配伍减毒的人工智能辅助研究仍处于起步阶段,若未来将人工智能这一强大助力与中药配伍减毒这一领域良好融合,能够改变当前对毒性成分逐一进行筛选与验证的研究模式,建立起高通量、高精度的“预测-验证”闭环系统。人工智能可实现对配伍组合的虚拟筛选与毒性风险预测,大幅缩短减毒药对的发现周期,并为临

床提供更为精准的配伍方案。

综上所述,药对配伍可通过与计算机科学、生物化学、分析化学等学科的交叉,及与数据挖掘、代谢组学、分子生物学等技术的融合,更全面合理地阐明其配伍减毒的作用机制,为中药临床安全用药、中药新药合理开发及中医药向国际稳步迈进建立坚实的理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] 孙红,武林芝,朱琳,等. 中药药对配伍合理用药研究进展 [J]. 中国药业, 2025, 34(11): 128-134.
- [3] 柏兆方,孟雅坤,贺兰芝,等. 传统无毒中药诱导的免疫特异质型肝损伤及其机制假说 [J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(13): 1105-1109.
- [4] 邵远洋,张晨宁,王娟,等. 有毒中药配伍减毒的研究现状及发展思考 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1394-1403.
- [5] Guo J F, Zhang J, Liu Q Y, et al. Research progress on components and mechanisms of neurotoxicity induced by traditional Chinese medicine [J]. *J Appl Toxicol*, 2023, 43(3): 338-349.
- [6] Hu Y Q, Wu Q G, Wang Y L, et al. The molecular pathogenesis of triptolide-induced hepatotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 979307.
- [7] Wang Y F, Ma R X, Zou B, et al. Endoplasmic reticulum stress regulates autophagic response that is involved in saikosaponin a-induced liver cell damage [J]. *Toxicol Vitro*, 2023, 88: 105534.
- [8] Zhang F, Chen L, Jin H H, et al. Activation of Fas death receptor pathway and bid in hepatocytes is involved in saikosaponin D induction of hepatotoxicity [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 41: 8-13.
- [9] Li X, Liu R P, Zhang L Y, et al. The emerging role of AMP-activated protein kinase in cholestatic liver diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125: 105-113.
- [10] Chen L, Zhang F, Kong D S, et al. Saikosaponin D disrupts platelet-derived growth factor- β receptor/p38 pathway leading to mitochondrial apoptosis in human LO2 hepatocyte cells: A potential mechanism of hepatotoxicity [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(1): 76-82.
- [11] 黄幼异,黄伟,孙蓉. 基于肝药酶 P450 动态变化的柴胡总皂苷小鼠肝毒性剂量-时间-毒性关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 299-303.
- [12] 牛源菲,刘美婷,时宇静,等. 柴胡的化学成分、药理作用、炮制和毒性研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2025, 22(9): 1073-1080.
- [13] Wang Q, Wen H R, Ma S C, et al. *Polygonum multiflorum* Thunb. induces hepatotoxicity in SD rats and hepatocyte spheroids by disrupting the metabolism of bilirubin and bile acid [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115461.
- [14] Ruan L Y, Li M H, Xing Y X, et al. Hepatotoxicity and hepatoprotection of *Polygonum multiflorum* Thund. as two sides of the same biological coin [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 230: 81-94.
- [15] Li D K, Chen J, Ge Z Z, et al. Hepatotoxicity in rats induced by aqueous extract of *Polygoni Multiflori Radix*, root of *Polygonum multiflorum* related to the activity inhibition of CYP1A2 or CYP2E1 [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2017, 2017: 9456785.
- [16] Tsutsumiuchi K, Toyoshima T, Hasegawa F, et al. Molecular structure of *Gardenia* blue pigments by reaction of genipin with benzylamine and amino acids [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(13): 3904-3911.
- [17] 李春楠. 中药栀子不良反应与肝肾毒性机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020.
- [18] Tian J Z, Zhu J J, Yi Y, et al. Dose-related liver injury of geniposide associated with the alteration in bile acid synthesis and transportation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 8938.
- [19] Khanal T, Kim H G, Choi J H, et al. Biotransformation of geniposide by human intestinal microflora on cytotoxicity against HepG2 cells [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 209(3): 246-254.
- [20] 陈榕,何梓炫,颜焯,等. 栀子及其主要成分的药理及毒性作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6092-6105.
- [21] Lin D J, Wang K, Guo X C, et al. Lysine- and cysteine-based protein adductions derived from toxic metabolites of 8-epidiosbulbin E acetate [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 264: 20-28.
- [22] 齐静,侯红平,张广平,等. 黄药子水提物对小鼠肝毒性及其线粒体 ATP 酶和超氧化物歧化酶的抗氧化机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(8): 802-807.
- [23] Ma Y B, Niu C W, Wang J M, et al. Diosbulbin B-induced liver injury in mice and its mechanism [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(7): 729-736.
- [24] 刘媛媛,王静,张家瑞,等. 基于网络药理学和网络毒理学探讨黄药子对甲状腺结节及肝损伤的毒效机制研究 [J]. 中医临床研究, 2025, 17(20): 20-29.
- [25] 侯万熙,吴采栋,雷棋博,等. 基于转录组学探讨黄药子诱导胆汁淤积致肝脏毒性的分子机制 [J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(4): 85-91.
- [26] Wang Y, Xu G, Wang Z L, et al. Psoralidin, a major component of *Psoraleae Fructus*, induces inflammasome activation and idiosyncratic liver injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 92: 107352.

- [27] Duan J Y, Dong W Y, Xie L J, *et al.* Integrative proteomics-metabolomics strategy reveals the mechanism of hepatotoxicity induced by *Fructus Psoraleae* [J]. *J Proteom*, 2020, 221: 103767.
- [28] Gao Y, Wang Z L, Tang J F, *et al.* New incompatible pair of TCM: *Epimedium Folium* combined with *Psoraleae Fructus* induces idiosyncratic hepatotoxicity under immunological stress conditions [J]. *Front Med*, 2020, 14(1): 68-80.
- [29] Wang Y, Zhang H, Jiang J M, *et al.* Multiorgan toxicity induced by EtOH extract of *Fructus Psoraleae* in Wistar rats [J]. *Phytomedicine*, 2019, 58: 152874.
- [30] 张旺, 王宁宁, 杨芳, 等. 基于系统毒理学的补骨脂生殖毒性及其风险预测研究思考 [J]. 中国药物警戒, 2025, 22(9): 961-966.
- [31] 陶亚茹, 庄秀萍, 程雪纯, 等. 基于斑马鱼模型和加权网络毒理学的补骨脂挥发油肝毒性评价及毒性机制 [J]. 药物评价研究, 2026, 49(3): 873-884.
- [32] Yang J, Sun Q H, Ma Q Y, *et al.* Mahuang Xixin Fuzi Decoction ameliorates apoptosis via the mitochondrial-mediated signaling pathway in MCM cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 297: 115538.
- [33] Wen S, Liao T. Ephedrine causes liver toxicity in SD rats via oxidative stress and inflammatory responses [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(1): 16-24.
- [34] Duan S X, Xie L, Zheng L, *et al.* Long-term exposure to ephedrine leads to neurotoxicity and neurobehavioral disorders accompanied by up-regulation of CRF in prefrontal cortex and hippocampus in *Rhesus macaques* [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 393: 112796.
- [35] 马一青, 苏静, 厉青, 等. 麻黄的临床应用及作用机制的研究进展 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2024, 30(1): 75-79.
- [36] 姜雪, 孙森凤, 王悦. 麻黄的毒性作用研究概况 [J]. 山东化工, 2017, 46(14): 49-50.
- [37] 韦美金, 黄娟, 白俊其, 等. 大黄素对大鼠血清肝功能、肝脏转运蛋白及代谢酶 UGT1A1 表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(7): 1551-1555.
- [38] 熊思敏, 张金晓, 康玮, 等. 大黄素诱导人肝癌 HepG2 细胞线粒体凋亡作用研究 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(5): 773-779.
- [39] KoraMagazi A, Wang D D, Yousef B, *et al.* Rhein triggers apoptosis via induction of endoplasmic reticulum stress, caspase-4 and intracellular calcium in primary human hepatic HL-7702 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(1): 230-236.
- [40] He L N, Yang A H, Cui T Y, *et al.* Reactive metabolite activation by CYP2C19-mediated rhein hepatotoxicity [J]. *Xenobiotica*, 2015, 45(4): 361-372.
- [41] Wang C F, Dai X N, Liu H, *et al.* Involvement of PPAR γ in emodin-induced HK-2 cell apoptosis [J]. *Toxicol Vitro*, 2015, 29(1): 228-233.
- [42] Wang J B, Kong W J, Wang H J, *et al.* Toxic effects caused by rhubarb (*Rheum palmatum* L.) are reversed on immature and aged rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134(2): 216-220.
- [43] 刘颖, 宋绪钰, 孙蓉. 基于肝脂调控和肝毒性的大黄蒽醌机制研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2024, 21(12): 1432-1440.
- [44] 王洪鑫, 张石宇, 金阳, 等. 基于网络药理学和实验验证探究大黄致肝毒性作用机制 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2024, 26(1): 167-178.
- [45] Wang D L, Liu J, Chen X D, *et al.* Renal transporter OAT1 and PPAR- α pathway co-contribute to icaritin-induced nephrotoxicity [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(2): 549-562.
- [46] Zhang L, Wang T, Zhao B S, *et al.* Effect of 2''-O-rhamnosyl icariside II, baohuoside I and baohuoside II in herba epimedium on cytotoxicity indices in HL-7702 and HepG2 cells [J]. *Molecules*, 2019, 24(7): 1263.
- [47] Cao S, Han L T, Li Y M, *et al.* Integrative transcriptomics and metabolomics analyses provide hepatotoxicity mechanisms of *Asarum* [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1359-1370.
- [48] Li Y M, Han L T, Huang C H, *et al.* New contributions to *Asarum* powder on immunology related toxicity effects in lung [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2018, 2018(1): 1054032.
- [49] 刘美婷, 王连娟, 孟晶, 等. 细辛的化学成分、药理及毒理研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 224-234.
- [50] 王瑞, 吴桐, 刘悦, 等. 远志和蜜远志对小鼠胃肠的急性毒性作用 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(8): 88-90.
- [51] Wen L, Xia N, Tang P P, *et al.* The gastrointestinal irritation of *Polygala saponins* and its potential mechanism *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 918048.
- [52] 魏红, 陈曙光, 展照双, 等. 远志毒性及其炮制品研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2024, 48(4): 512-518.
- [53] 张仲景. 伤寒论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [54] 中国药典 [S]. 一部. 2025.
- [55] 杜茂波. 《伤寒论》药物剂量问题探讨 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 5012-5016.
- [56] 周学平, 冯哲, 俞志超, 等. “异类相制”理论及其指导下的有毒中药应用策略 [J]. 中医杂志, 2024, 65(5): 449-454.
- [57] 胥庆华. 中药药对大全 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996.
- [58] 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.
- [59] 李方泽, 万磊, 赵磊, 等. 基于网络药理学及动物实验探究雷公藤-白芍治疗类风湿关节炎的作用机制 [J]. 中国现代医生, 2023, 61(36): 95-100.
- [60] 阚红玉, 马自成, 孙立丽, 等. 甘草对附子中 3 种生物碱的体外稳定性影响研究 [J]. 贵州中医药大学学报, 2026, 48(1): 51-57.
- [61] 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.
- [62] 孙子洲, 曹兰秀. 基于药理作用的马钱子七情配伍规律研究 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 257-262.
- [63] 付晓艳, 巩子汉, 高广淼, 等. 基于网络药理学、分子对接和动物实验探讨甘草缓解马钱子肝损伤的作用机制 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(10): 1326-1341.
- [64] 马骏, 曼琼, 闫潇, 等. 野生与栽培甘草对马钱子致肝毒性的解毒作用 [J]. 中成药, 2023, 45(8): 2718-2722.
- [65] Chen C C, Gong W X, Tian J S, *et al.* *Radix Paeoniae Alba* attenuates *Radix Bupleuri*-induced hepatotoxicity by modulating gut microbiota to alleviate the inhibition of saikosaponins on glutathione synthetase [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(6): 640-659.
- [66] 侯建忠, 朱顺娟, 李瑶, 等. 配伍比例及炮制方法对川楝子-小茴香药对中 9 种成分含量的影响 [J]. 中成药, 2024, 46(1): 156-161.
- [67] 柴宝娟. 大黄配伍减毒物质基础及机理研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [68] 林晓钰, 魏吉昌, 汪志霞, 等. 基于分子互作探讨大黄-黄连配方颗粒不同冲泡方式对“苦寒”偏性的影响 [J]. 药学学报, 2025, 60(9): 2883-2889.
- [69] 林晓钰, 李根, 赵一航, 等. 大黄-黄连配伍“收苦寒之益, 无苦寒之弊”用药规律及内涵分析 [J]. 中草药, 2025, 56(12): 4336-4344.
- [70] 庞婷. 大黄药对配伍的泻下泻火作用及其药代动力学研究 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.
- [71] 黄立华. 基于药代动力学研究厚朴缓解远志毒副作用的机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [72] 陈先玉, 李斌, 段学庆, 等. 基于数据挖掘探析远志厚朴配伍的临床运用思路及原理 [J]. 中药与临床, 2024, 15(6): 47-53.
- [73] 李浩然, 李维英, 吴宏赞, 等. 基于分子对接与数据挖掘探讨生姜解半夏毒的相关机制 [J]. 世界中医药, 2022, 17(6): 767-772.
- [74] 王琳琪, 唐允婷, 吴小文, 等. 基于数据挖掘和网络药理学分析半夏-生姜药对的配伍规律及作用机制 [J]. 中医研究, 2025, 38(7): 71-79.
- [75] 霍慧灵. 麻黄类药对组成规律的基础研究—麻黄石膏药对血药动力学、组织分布及排泄特征的研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [76] Jiang S, Li H Q, Zhang L, *et al.* Generic Diagramming Platform (GDP): A comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.
- [77] 陈儒燕. 附子配伍甘草的物质基础研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2008.
- [78] 隋怡, 冯果, 刘刚, 等. 远志配伍对砂烫马钱子的减毒增效作用研究 [J]. 中国药房, 2025, 36(10): 1197-1201.
- [79] 许庆轩, 王勇, 宋凤瑞, 等. 八味地黄汤各药味对附子生物碱影响的电喷雾质谱研究 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 519-522.
- [80] 王磊, 孙杨, 孙悦, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 和网络药理学的雷公藤-甘草配伍减毒作用机制研究 [J]. 中国处方药, 2024, 22(12): 1-11.
- [81] 栗焕焕, 张国琴, 邱紫莹, 等. 基于指纹图谱结合化学计量学的吴茱萸-甘草配伍减毒化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1730-1739.
- [82] 贺晶. 柴胡-白芍配伍药对的化学分析及其对逍遥散的贡献研究 [D]. 太原: 山西大学, 2018.
- [83] Yu J Y, Zhang R T, Zhang T, *et al.* Determination of toosendanin and trans-anethole in *Fructus Meliae Toosendan* and *Fructus Foeniculi* by HPLC-MS/MS and GC-MS/MS in rat plasma and their potential herb-herb interactions [J]. *Biomed Chromatogr*, 2020, 34(11): e4982.
- [84] 李艳芬, 李美凤, 王瑞华, 等. 心脏毒性中药作用物质基础、发生机制及防治研究进展 [J]. 环球中医药, 2025, 18(6): 1266-1273.
- [85] 毛营营, 栗焕焕, 任晓亮. 附子-甘草药对配伍研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 119-127.
- [86] 宋帅. 基于效/毒成分体内过程的麻黄-附子和麻黄-杏仁药对配伍机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [87] Guo Y Y, Gao T, Li C C, *et al.* Detoxification mechanisms of a combination of *Semen Strychni* and *Radix Glycyrrhizae*: A comparative analyses of differences in toxicokinetics and tissue distribution after oral administration of *Semen Strychni-Radix Glycyrrhizae* decoction [J]. *Biomed Chromatogr*, 2022, 36(5): e5321.
- [88] 张存艳, 魏蔼玲, 刘红梅, 等. 附子药对化学成分与药理作用的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5421-5425.
- [89] Chen C C, Tian J S, Gao X X, *et al.* An integrated strategy to study the combination mechanisms of *Bupleurum chinense* DC and *Paeonia lactiflora* Pall for treating depression based on correlation analysis between serum chemical components profiles and endogenous metabolites profiles [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 305: 116068.

- [90] 毕云枫, 郑重, 皮子凤, 等. 川乌与白芍配伍对 CYP450 酶活性影响及其代谢指纹的研究 [J]. 药学学报, 2014, 49(12): 1705-1710.
- [91] 李秋红, 鄯青松, 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.
- [92] Chang R R, Liu J L, Luo Y S, *et al.* Isoflavones' effects on pharmacokinetic profiles of main iridoids from *Gardeniae Fructus* in rats [J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(6): 571-580.
- [93] 刘洁. 甘草酸和甘草次酸对黄独素 B 肝毒性的保护作用及其机制研究 [D]. 保定: 河北大学, 2022.
- [94] 杜园玉, 张喜武, 徐敬娅, 等. 小续命汤中毒性中药药对配伍减毒增效的研究进展 [J]. 中医药导报, 2025, 31(12): 190-195.
- [95] 郭欣, 蔡涛涛, 黄娜娜, 等. 青娥丸及不同拆方组合水提物对正常小鼠急性毒性影响的实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2021, 18(5): 427-432.
- [96] 蔡涛涛, 黄娜娜, 王亮, 等. 补骨脂不同炮制方式对正常小鼠急性毒性实验比较研究 [J]. 中国药物警戒, 2017, 14(12): 730-736.
- [97] 何苗. 甘草次酸拮抗乌头碱心肌毒性的体外实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [98] 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.
- [99] 霍旺, 李晗, 李林, 等. 诃子、甘草与制草乌配伍调控 CYP450 系统减轻肝毒性研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1618-1624.
- [100] Zhu J X, An M, Wang W T, *et al.* Potential induction of the relative mRNA expression levels of CYP450 by Zhicaoowu-Hezi (*Aconiti kusnezoffii Radix Preparata* and *Terminalia chebula* Retz.) [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1573739.
- [101] Tan Q Y, Hu Q, Zhu S N, *et al.* Licorice root extract and magnesium isoglycyrrhizinate protect against triptolide-induced hepatotoxicity via up-regulation of the Nrf2 pathway [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1213-1223.
- [102] 杨波, 董辉, 孙晖, 等. 基于尿液代谢组学的附子配伍甘草减毒作用研究 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(7): 895-902.
- [103] 彭伟, 王潇, 傅舒, 等. 基于代谢组学和网络药理学探讨附子甘草药对在生理/病理状态下的核心配伍内涵 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48(14): 3793-3805.
- [104] 乌日汉, 陈玉花, 肖田梅, 等. 诃子对川楝子所致肝毒性的减毒作用机制初探 [J]. 中医药信息, 2022, 39(1): 11-18.
- [105] 劳秋荣, 袁颢宸, 王花欣, 等. 代谢组学在中药配伍减毒中的应用进展 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 866-870.
- [106] Yue S J, Wang W X, Yu J G, *et al.* Gut microbiota modulation with traditional Chinese medicine: A system biology-driven approach [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104453.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] Bao Y W, Zhang R Y, Jiang X Y, *et al.* Detoxification mechanisms of ginseng to aconite: A review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 304: 116009.
- [110] 刘青松, 李微, 张怡, 等. 基于数据挖掘探讨“柴胡劫肝阴”的相杀配伍内涵 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4428-4436.
- [111] 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.
- [112] Xing B Z, Wang R H, Kou T Z, *et al.* Unraveling tissue-specific fatty acid biosynthesis and inter-tissue crosstalk in mice through stable-isotope tracing metabolomics [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(31): e03662.
- [113] Li X Z, Zhu Y, Li T, *et al.* Spatial isotope deep tracing deciphers inter-tissue metabolic crosstalk [J]. *Nat Commun*, 2025, 16: 7934.
- [114] Zeng J Q, Jia X B. Quantifying compatibility mechanisms in traditional Chinese medicine with interpretable graph neural networks [J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(8): 101342.
- [115] Yang B, Song D, Li Y D, *et al.* Drug-drug interaction prediction of traditional Chinese medicine based on graph attention networks [J]. *Sci Rep*, 2025, 15: 18635.

[责任编辑 赵慧亮]