

· 综述 ·

中药复方配伍的研究方法及其进展

周远, 苏式兵*

(上海中医药大学 交叉科学研究院 中医复杂系统研究中心, 上海 201203)

[摘要] 中药复方是由 2 味或 2 味以上中药遵循中医理论组合而成的方剂。多味中药在合适的剂量配比之下, 协同发挥作用, 实现中医的整体调节治疗。研究中药复方的配伍对推动中药现代化发展、新药开发以及临床应用有着重要意义。近年来, 研究者在传统的“七情和合”与“君臣佐使”的基础上, 运用新技术和新方法对中药复方的成分、药效活性和药代动力学性质等进行了研究, 从不同角度探讨了中药复方配伍的科学内涵。同时, 多种数理方法和模型的建立、网络药理学和数据挖掘方法的发展与应用, 也对中药复方配伍研究提供了很大帮助。研究方法的发展虽促进了中药复方配伍的科学研究, 但还需进一步建立适合中药复方配伍复杂关系的研究方法, 以阐明中药复方及其成分/组分配伍的内在规律, 进而构建新的现代中药复方, 这也是目前中药复方配伍研究的重点任务。

[关键词] 中药复方; 配伍规律; 研究方法; 网络药理学; 方剂; 数据挖掘; 物质基础

[中图分类号] R22; R28; R932; R96; G353. 11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)23-0202-07

[doi] 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20191550

[网络出版地址] <http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 3495. R. 20190417. 0950. 002. html>

[网络出版时间] 2019-04-18 9:58

Research Methods of Compatibility of Traditional Chinese Medicine Formulas and Its Advances

ZHOU Yuan, SU Shi-bing*

(Research Center for Traditional Chinese Medicine (TCM) Complexity System, Institute of Interdisciplinary Integrative Medicine Research, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Traditional Chinese medicine formulas (TCMF) is composed of several Chinese herbal medicines based on the theory of TCM. It plays a synergistic role under the appropriate dosage ratio to achieve the overall adjustment and treatment of TCM. It is of great significance to study the compatibility of TCMF in promoting the modernization, development and clinical application of TCM. The compatibility law is the core of TCMF theory. In recent years, based on the seven compatible relations and monarch-minister-assistant-guide principles, the composition, pharmacological activity and pharmacokinetic properties of the TCMF and their compounds were studied by new techniques and new methods, and the scientific connotation of compatibility of TCMF was discussed from different perspectives. In addition, the establishment of a variety of mathematical methods and models, the development and application of network pharmacology and data mining methods also provide great help to the research on compatibility of TCMF. The development of research methods has promoted the scientific research on the compatibility of TCMF, but it is the main task of the research on the TCMF compatibility to establish the suitable research methods for the complex relationship of pharmacodynamic substances, to clarify the internal roles

[收稿日期] 20190118(016)

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(81330084); 国家重点研发计划“中医药现代化研究”专项(2018YFC1704204)

[第一作者] 周远, 在读博士, 从事中药复方药理研究, E-mail: ydazhou@ sina. com

[通信作者] * 苏式兵, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医复杂系统、中医药系统生物学及中药药理研究, Tel: 021-51323013, E-mail: shibingsu07@ 163. com

of TCMF and their compounds/components compatibility, and to construct a new modern TCMF.

[Key words] traditional Chinese medicine formulas; compatibility rules; research methods; network pharmacology; formula; data mining; material basis

中药复方是中药临床应用的主要形式,充分体现了中医辨证论治的精髓,由多味中药按照“七情和合”与“君臣佐使”的原则以及合适的剂量配伍而成,并发挥药理作用,具有多组分、多靶点的综合优势,最终实现整体综合调节的目标。相比于西药,中药本身成分较多,而配伍后的成分更为庞杂,药物间的相互关系也异常复杂。因此,阐明中药复方成分及其配伍的作用机制成为目前研究的难点,合适的研究方法则是中药复方配伍研究的利器。目前,对中药复方的化学成分及其含量的鉴定分析上应用了现代高灵敏、高分辨率的分析技术^[1];而对复方成分的药效及相互关系的解析上则综合了各种药理学研究方法^[2-3]。在各种实验及临床数据的基础上,运用数据挖掘技术及网络药理学分析,可以更好地了解中药复方配伍的规律,阐明中药复方的多靶点综合调节机制,为探索中药复方配伍的研究方法以及研制出新的中药复方提供了有力保障,并推动中药现代化的发展。本文综合以上内容,从中药复方配伍研究的多个层次和角度,探讨该领域研究方法的现状以及发展方向,并结合笔者从事的中药复方药理学研究情况,介绍各种研究方法的特点,为中药复方配伍方法的合理选择及综合运用提供参考。

1 基于成分的复方配伍研究

中药复方的化学成分是复方药效的物质基础。随着现代分析技术的发展和运用,中药复方成分的分析及其配伍研究取得了较大进步。目前,超高效液相色谱、高分辨快速液相色谱、顶空固相微萃取色谱联用、色谱-质谱联用及毛细管电泳-质谱联用等技术都已被应用于中药复方的成分分析^[4-6]。运用这些分析技术鉴定和检测中药复方成分,分析各成分的结构和含量,为进一步的基于中药成分的复方配伍研究提供了便利。

体外的复方中药成分研究表明,由于复方配伍中不同中药成分的理化性质不同,共煎时产生的理化反应带来了复方成分的变化,从而改变了复方药物的整体活性或毒性^[7]。而运用前述各种分析方法,不但能分析配伍后成分的变化,而且还能追根溯源,找到引起成分变化的原因,为构建新的组方提供依据。许亚萍等^[8]应用红外光谱法、差式扫描量热分析及粉末 X 射线衍射对石菖蒲-远志共煎物中活

性成分 α -细辛醚和细叶远志皂苷进行研究后发现,共煎物中这 2 种活性成分的含量远高于单味药的水煎物,并且共煎后还能形成高溶解性的 α -细辛醚和细叶远志皂苷结合物,提高了活性成分的生物利用度。许庆轩等^[9]应用电喷雾质谱技术研究八味地黄汤煎煮成分后发现,八味地黄汤中几乎检测不到毒性成分乌头碱和中乌头碱的质子化峰,而在附子加其他单味药的共煎液中,乌头碱和中乌头碱的质子化峰则比较明显,说明这 2 种成分的减少可能是复方中多味中药相互作用的结果,提示合适的配伍降低了制附子的毒性。因此,基于成分的复方配伍研究,可以从整体水平上分析复方中药的化学成分、理化性质以及相互作用等,提升药效的同时避免药物毒性。

另外,应用高灵敏度和高分辨率的分析技术还可以对复方中药的药代动力学研究起到很大帮助。通过分析血液和组织中的药物成分及其浓度后发现,相对于单一成分,中药配伍后各组分的血药浓度、体内滞留时间及相对生物利用度等都有可能发生变化,而合理的配伍通常能提高药效,降低药物毒性^[10-13]。并且,相对于单一组分,配伍后各中药组分的相互作用还能够影响药物的组织分布,从实验上证实了中药的“引经”作用^[14-15]。

2 基于药效的复方配伍研究

中药复方的药效研究一直是中药复方配伍研究的重点,配伍后的增效减毒作用可能是通过不同成分或组分针对同一靶点或多种靶点产生的组合效应。这既体现了中药复方的优势,也反映出了中药复方配伍研究的难点。目前,基于药效的中药复方配伍研究方法主要有全方研究和拆方研究。

2.1 全方研究 全方研究是将某一中药复方作为一个整体来研究其药理作用的方法。这一方法应用广泛,张天玲等^[16]对胰腺纤维化大鼠给予和解利湿方的全方后,测定大鼠胰腺组织病理变化及信号蛋白的表达,证实和解利湿方治疗胰腺纤维化的机制可能与调节胰腺组织转化生长因子- β /Smad/细胞外信号调节激酶(TGF- β /Smad/ERK)信号通路相关。但由于中药复方配伍是一个复杂的系统,全方研究不能表明各组成药物之间的相互联系,现在只是作为配伍研究的辅助手段。

2.2 拆方研究 由于中药复方由多个单味中药组成,为明确药物的药效及其相互之间的配伍关系,将中药复方中的各中药拆开,单独研究其中 1 味或几味中药,探讨复方配伍中各中药对全方的贡献度,比较药物不同用量配伍、药效变化等即为拆方研究^[17-18]。通过拆方研究能得出复方药物配伍组合的效应变化,分析复方配伍的规律。拆方研究是研究中药复方配伍规律最常用的方法之一。实际应用中又包括单味药研究、药对研究及撤药研究。

2.2.1 单味药研究 单味药是中医处方最原始的形式,为了适应患者复杂的病情和临床治疗的需要,在中医药配伍组方理论的指导下,通过增加 1 味或多味药而发展成现如今的中药复方。单味药研究就是将中药复方各组成药物分别进行研究,并与全方的药理活性相比较,从中发现起主要作用的药物,适合于药味较少的中药复方。

2.2.2 药对研究 药对常由 2 种临床常用且相对固定的中药配伍而成,符合“七情和合”配伍原则。药对配伍相对简单,但符合临床规律,保留了药物之间的相互作用,对进一步研究中药复方配伍具有参考意义^[19-20]。通过对中药复方中的经典药对进行分析,可以在一定程度上解析复方中药间的相互作用及配伍比例。彭放等^[21]对桃仁-红花药对研究后发现,在冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者冠状动脉介入治疗后,给予桃仁与红花配比为 4:3 的血府逐瘀汤后对心肌具有良好的保护作用,并且能改善预后。而陈高等^[22]对黄连-厚朴药对研究后发现,该药对 9 种不同比例配伍后,均对神经氨酸酶活性有抑制作用,其中配伍为 1:1 时抑制作用最强。

2.2.3 撤药研究 撤药研究是在全方药效评价的基础上,分别从中药复方中撤出 1 味或 1 组药物后进行研究,用以判断撤出的中药对原方功效影响的研究方法。运用这一方法,王维等^[23]研究发现黄连解毒汤中黄芩单味药对金黄色葡萄球菌的抑菌效果最强。马莉等^[24]通过体外实验结果表明,四君子汤中党参组能较大程度发挥抑制胃癌细胞增殖的作用,并能够诱导胃癌细胞凋亡。熊敏琪等^[25]研究发现,熊胆粉在麝香通心滴丸的抗动脉粥样硬化作用中发挥了重要作用。总结撤药研究的应用情况可知,该方法对组分较少的中药复方的作用机制研究有一定帮助;但如果中药复方的组分较多,不仅工作量大,而且无法解析全部药物及药物之间相互作用,这不利于阐明中药复方的整体功效。

3 复方配伍研究中的数理方法

中药复方配伍研究往往会对复方中 2 味或 2 味以上中药或中药组分进行药效学的研究和分析,其实验设计复杂,数据量大,通常需要借助各种数理方法和模型来设计实验、处理数据^[26]。这些方法不但能对中药复方配伍药效进行解析,还能对配伍规律进行预测,既有助于认识中药复方配伍的实质,也有助于构建新的中药组方,在揭示中药复方配伍规律内涵的研究方面发挥重要作用。目前较为常用的方法有析因设计、正交设计、正交 *t* 值法、均匀设计及一些新兴的数理模型等。

3.1 析因设计 析因设计是一种对多因素、多水平交叉分组进行全面试验的设计方法,即把各因素和各个水平的可能组合都进行试验^[27]。该方法可以比较清楚地揭示了事物内部的规律,在因素数和水平数都不大,且效应与因素之间的关系比较复杂时,常常采用该方法。但在因素数和水平数较多时,会造成计算复杂且难以应用。在这种情况下,为便于实践,可以结合中医理论对中药复方内的中药进行分类(如按补气药和补血药分类),将多种药味分组,减少因子数,然后再进行析因设计^[28]。

3.2 正交设计 正交设计是按一定的正交设计表将一个复方中的各因素和水平按一定规律设置,然后遵循这种规律性设计,通过对试验结果进行分析,从中找出各因素对试验观察指标的影响,并找出各因素的主次地位和交互作用,从而发现各因素、各水平的最佳组合^[29]。正交设计目前应用非常广泛。刘志寿等^[30]运用三因素三水平正交试验设计寻求葛根提取物、黄芪提取物和丹参提取物防治糖尿病神经病变的最佳配伍组合,发现这 3 种提取物以 1:1:1 的剂量配比组成的中药复方制剂对过氧化氢(H₂O₂)所致大鼠脑线粒体损伤具有最佳保护作用。正交设计的显著优点是具有整齐可比性和均匀分散性,缺点是需要大量的反复工作,其试验次数为水平数平方的整数倍,仅适用于药味组成较为简单的处方,对药味较多的组方不具有可操作性。

3.3 正交 *t* 值法 孙卫民等^[31]根据中药方剂的特点,在正交设计的基础上提出了正交 *t* 值法,并改进了正交表形式,减少了试验组数,适用于药味较多的中药方剂研究,包括主药分析、辅药交互分析及剂量选择 3 个步骤,便于分析药物间的协同作用或拮抗作用。路占忠等^[32]采用正交 *t* 值法优选治疗急性痛风性关节炎的中药有效成分进行配伍,如果采用正交设计,5 个因素(白芍总苷、三七总皂苷、青藤

碱、雷公藤多苷及人参皂苷)的配伍组合需要 2⁵ 组,即 32 组;而采用正交 *t* 值法则仅需设计 12 组试验。

3.4 均匀设计 均匀设计是我国著名的数理统计专家方开泰与数论专家王元在 1996 年合作创立的一种全新的试验设计方法,在不影响整体判断的情况下,能较正交 *t* 值法进一步减少试验次数^[33]。均匀设计法主要通过让试验点在其试验范围内“均匀分散”,使每个试验点更具代表性,从而大大减少了试验次数。同时,通过计算机运用多元逐步回归统计分析各实验因素对实验结果的影响,可以得出理论的最佳优化实验参数。均匀设计每个因素的每个水平如果只做 1 次试验,则试验次数与水平数相等。这一优势在药味数量越大的中药复方研究中较为明显,不仅减少了试验成本,更降低了试验条件、缩短了试验周期。目前,均匀设计在中药复方研究中的应用较为广泛,在中药有效组分或成分配伍研究中有重要应用价值^[34]。李雪梅等^[35]应用均匀设计对扶正化癥方中 4 味已知的有效组分(虫草多糖、丹酚酸 B 盐、苦杏仁苷及绞股蓝总皂苷)的抗肝纤维化作用机制进行了研究,利用大鼠肝纤维化模型得出了虫草多糖、苦杏仁苷和绞股蓝总皂苷 3 种有效组分的配伍为最佳的结论。程楠等^[36]通过应用均匀设计法筛选了中药复方肝豆汤中能够有效减轻 TX 小鼠神经元损伤的中药组分,并得到了具有最佳效应的中药配伍比例。

3.5 新兴数理模型 随着组合研究的深入,简单的数理方法和模型已经不能满足复杂的药效关系分析,因此,研究者们利用了许多新兴的数理模型和方法来更好的阐明中药复方配伍规律。徐培平等^[37]采用均匀设计-偏最小二乘回归建模(UD-PLS)的方法研究中药复方配伍规律,用数学语言定性和定量分析中药复方配伍的相互作用效应,并以小承气汤和厚朴大黄汤为研究实例,分析中药复方“七情和合”与“君臣佐使”配伍关系及相互作用效应。曾勇等^[38]采用路径分析数学模型研究麻黄汤及其所含药味不同配伍的发汗作用,清晰地展现出了药物与药效间的关系,证实了该模型用于研究中药复方配伍的可行性和合理性。张宇燕等^[39]应用结构方程模型分析中药复方的药效指标,判别各因子之间的路径系数,并对整体模型进行拟合和判断,并基于 AMOS 18.0.0 软件,以苓桂术甘汤为例展示结构方程模型在中药复方配伍研究中的可行性。

金滋力等^[40]应用中医传承辅助平台 V2.0 构建了中药成方制剂的结构化数据库,采用支持向量机

(SVM)分析方剂配伍数据,对药物配伍的可行性进行了预测建模,并应用层次分析法(AHP)与聚类分析法考察药物属性在方剂配伍合理性中的影响。另外,还有研究者应用反馈控制系统(FSC)技术对药物的组合进行迭代式优化,从而实现最优药物组合^[41-43]。这些新兴数理模型的应用表明,采用合适的机器学习算法可以为未来进一步阐述中药组合规律以及建立更加详细的中药-病证预测模型奠定基础,为配伍用药提供一定程度上的理论指导。由于模型众多,在综合各种模型的基础上,郑青山等^[44]提出了利用模型化荟萃分析来建立标准化的尺度模型和验证模型,并建议将其作为研发工具使用。

4 中药复方的数据挖掘和分析

我国传承下来的中医典籍中蕴含了丰富的方剂,为寻找中药复方配伍规律提供了大量的数据资源。中药数据挖掘是数据挖掘技术在中医药领域的应用,借助计算科学对海量数据进行智能分析并构建模型,可以发现其中隐含的规律,为大量古今验方研究探索出一条有价值的研究途径,并为中医新药的实验和临床研究提供思路。

运用数据分析软件对已有的临床数据进行整理与挖掘,能够客观、深入地了解方剂的配伍结构,在整体上揭示方剂的配伍及应用规律。但是在中药方剂的数据挖掘研究过程中,需要考虑中医理论知识及多系统互用,才能对证候、组方理论和配伍规律等进行正确判断^[45]。而在具体应用中,利用中医传承辅助系统软件分析中医典籍及期刊全文数据库文献等,采用频数分析、关联规则分析、复杂系统熵聚类及无监督熵聚类等方法^[46-49]分析药味的使用偏好、组方特点和治疗规律,总结出中药复方治疗的常用药物、核心组合及关联规律等,并为进一步的方剂配伍研究提供了思路。HAN 等^[50]首次将机器学习和人工智能应用于处方筛选,采用神经网络技术建立预测模型进行口腔崩解片崩解时间的预测,提出的预测方法可以评价配方质量控制的关键参数,进而指导制剂研究及其工艺开发。

5 网络药理学方法

网络药理学方法是以系统生物学、计算化学、药物分析学等为支撑学科,基于网络构建和分析技术为一体的药物研究新方法^[51]。网络药理学从“多基因-多靶点-复杂疾病”的整体模式出发,结合方、证、病关联模式,更贴合中医药的整体观和系统化,为阐明更多中药复方的理论研究及配伍规律提供依据^[52-54]。张建永等^[55]采用网络药理学预测方法和

体外细胞验证方法对丹参山楂有效组分配伍的抗动脉粥样硬化作用及其机制进行研究,证实了网络药理学的预测结果,发现了丹参山楂有效组分配伍可减轻氧化低密度脂蛋白对人脐静脉内皮细胞(HUVEC)和巨噬细胞 RAW264.7 的损伤程度,降低 RAW264.7 细胞内活性氧水平。吴嘉瑞等^[56-57]分别对金银花-连翘药对和桔梗-甘草药对的配伍及作用机制进行了研究,阐明了网络药理学的作用。SUN 等^[58]基于多成分、多靶点药物的网络效应,建立协同抗癌药物组合的高效筛选评分系统(ranking-system of anti-cancer synergy, RACS),用于潜在协同药物组合的排序筛选。

目前,采用网络药理学方法对中药复方配伍的研究只是初始阶段,尽管构建网络后能在一定程度上分析中药复方的内部配伍规律和整体效应,但由于网络药理分析的数据多是来源于单味中药的成分活性分析,没有考虑中药复方配伍后的化学成分变化和组织分布,构建网络时无法加入化学成分的浓度参数等,导致网络药理学对中药配伍的分析存在一定的缺陷。网络预测结果往往还需要验证,有时与实际药效并不能完全吻合。因此,如何改进网络药理学技术在中药复方配伍研究中的应用,也是目前尚需解决的问题。

6 结语

中药复方的应用在我国有着悠久的历史,不仅临床行之有效,现代研究也从一定程度上证实了中药复方配伍的科学和精妙。因此,中药复方的配伍研究一直是中药现代化研究的重点。从现有的研究方法和手段来看,网络药理学的分析和对复方配伍数据的挖掘,充分利用了现有资源,从大数据层面上总结中药复方配伍的机制,拓宽了中药复方配伍研究的广度与深度,为复方配伍研究提供了新思路。高灵敏度、高分辨率分析技术的出现,从实践上为中药复方成分的分析与鉴定提供了可行性。应用这些技术手段,可以分析各种组分之间的相互关系、配伍后的活性成分变化以及体内转化过程等,阐明复方配伍的规律。而传统的药效研究配合多种数理方法的应用,将中药复方成分与药理活性分析结合起来,不但能对中药复方配伍的实验研究有所帮助,还能优化可能的配伍组合,构建新的中药复方。综合应用以上各种研究方法,能够从多角度、多层次来阐释中药复方多组分、多靶点和多途径的特点。

然而,鉴于中药复方的复杂性,目前的中药复方配伍研究仍然面临着巨大的挑战。一些中药本身具

有的双向调节特性、多种成分之间的相互作用以及微量活性成分的检出等,都有待于研究方法和技术的进一步提高。因此,如何建立适合于中药复方药效物质复杂关系的研究方法,阐明中药复方及其成分和组分配伍的内在规律,进而构建新的现代中药复方,是今后中药复方配伍研究的重要任务。

[参考文献]

[1] 李春娜,李鹏收,刘洋洋,等. 中药复方的化学成分及配伍研究[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(11): 2419-2422.

[2] 肖红斌,刘艳秋,王莉,等. 基于成分相互作用的中药复方组分配伍研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(2): 240-243.

[3] 张斐,杜武勋,朱明丹,等. 中药复方量效关系研究现状[J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 74-77.

[4] 郭菲,王彦,王刃锋,等. 二维液相色谱-质谱联用分离中药复方葛根芩连汤中的有效成分[J]. 色谱, 2008, 26(1): 15-21.

[5] 鹿见香,赵铁,曾伟贤,等. 超高效液相色谱-飞行时间质谱联用分析清热凉血方中的化学成分[J]. 中国中医急症, 2014, 23(4): 565-568.

[6] 李颖,李宗. 顶空固相微萃取技术及其在中药分析领域的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7): 76-79.

[7] 欧水平,王森,张海燕,等. 难溶性中药成分的复方配伍增溶[J]. 中成药, 2009, 31(10): 1595-1597.

[8] 许亚萍,伍旭明. 石菖蒲-远志药对配伍机制初步探讨[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5629-5632.

[9] 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.

[10] 韩玲. 多成分中药药代动力学研究的现状及思考[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2442-2448.

[11] 辛颖,耿慧春,张嵩,等. 三黄泻心汤及大黄中大黄酸在大鼠体内的药代动力学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(3): 56-59.

[12] 王文萍,曹琦琛,高晶晶,等. 左金丸配伍意义的药代动力学研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(2): 126-128, 132.

[13] 王世祥,苗文莉,骆凯,等. SPE-HPLC 研究冰片对三七皂苷 R₁ 药代动力学影响[J]. 西北大学学报:自然科学版, 2009, 39(1): 79-82.

[14] 周孟,胡贺佳,李梅,等. 辛芍组方中 5 个指标成分在大鼠体内的组织分布情况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 92-98.

[15] 刘洁,李霞,胡珊珊,等. 复方丹参方中使药冰片对君药中的丹参素在家兔组织分布中的影响[J]. 药物分

析杂志,2008,28(10):1612-1615.

[16] 张天玲,周钱梅,杜佳,等. 和解利湿方对酒精性慢性胰腺炎大鼠胰腺纤维化及 TGF- β /Smad/ERK 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(5):1168-1173.

[17] 王丽静,贾晓斌,陈彦,等. 中药复方拆方研究的思路与方法[J]. 中成药,2008,30(9):1343-1346.

[18] 任那,赵娜,曹彬彬. 中药复方拆方的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2014,1(5):189.

[19] 刘萍,王平,刘松林,等. 基于药对探讨中药复方配伍规律的思考[J]. 中华中医药学刊,2010,28(9):1833-1835.

[20] 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.

[21] 彭放,邢杨波,唐伟良,等. 桃仁、红花不同配比的血府逐瘀汤后处理对缺血再灌注心肌保护的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2013,31(4):783-785.

[22] 陈高,吴巧凤,张小霞,等. 黄连-厚朴药对 9 个配伍比例对抑制神经氨酸酶活性的影响[J]. 中成药,2017,39(7):1394-1397.

[23] 王维,李丹,刘洋,等. 黄连解毒汤的体外抑菌试验及拆方研究[J]. 动物医学进展,2016,37(11):65-69.

[24] 马莉,刘建文. 四君子汤及拆方对人胃癌细胞的凋亡诱导作用及其机制研究[C]//中国药理学会. 第三届中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会论文集:2013 年卷. 杭州:出版社不详,2013:29-30.

[25] 熊敏琪,贾成林,崔金刚,等. 熊胆粉在麝香通心滴丸抗动脉粥样硬化中的作用机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(9):1083-1089.

[26] 李新,范颖. 分析药物间配伍作用的实验设计及统计分析方法[J]. 数理医药学杂志,2013,26(3):266-268.

[27] 胡纯严,胡良平. 如何正确运用析因设计——怎样在药物应用与监测研究中正确运用统计学(五)[J]. 中国药物应用与监测,2008,5(5):44-47.

[28] 吴素芬,余日跃,周俊,等. 析因设计与中医补气生血方剂最佳药效配伍的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):153-156.

[29] 武红莉,荆志伟,王忠. 中药复方优化设计方法研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):224-226.

[30] 刘志寿,艾佳晨,李小清,等. 正交设计探讨糖痹康防治糖尿病神经病变最佳配方的体外研究[J]. 中药药理与临床,2016,32(5):85-90.

[31] 孙卫民,孙瑞元. 中药方剂研究的正交 t 值法[J]. 中药药理与临床,1992,8(1):41-45.

[32] 路占忠,李振彬,马旭,等. 采用正交 t 值法优选治疗急性痛风性关节炎的中药有效成分复方配伍[J]. 解放军医药杂志,2016,28(11):33-36,41.

[33] 方开泰. 均匀试验设计的理论、方法和应用——历史回顾[J]. 数理统计与管理,2004,23(3):69-80.

[34] 徐维佳,周海虹,陈少东. 均匀设计在中药复方研究中的应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(13):236-239.

[35] 李雪梅,胡义扬. 基于均匀设计的抗肝纤维化中药有效组分配伍研究[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(1):58-63.

[36] 程楠,赵雯,汪世靖,等. 基于“均匀设计”的中药复方肝豆汤对 TX 小鼠神经元损伤保护的效应中药配伍研究[C]//中华医学会. 中华医学峰会暨中华医学会神经病学分会第八届全国中青年神经病学学术会议论文汇编:2015 年卷. 重庆:出版社不详,2015:363-364.

[37] 徐培平,张奉学,符林春,等. 基于均匀设计-偏最小二乘回归建模的中药复方配伍规律研究方法[J]. 中草药,2011,42(4):819-824.

[38] 曾勇,邱一行,李睿,等. 基于路径分析数学模型的麻黄汤发汗作用的配伍关系研究[J]. 时珍国医国药,2014,25(7):1747-1749.

[39] 张宇燕,盖玉权,何昱,等. 基于结构方程模型的中药复方配伍机制研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(6):1702-1705.

[40] 金滋力,胡建星,金宏威,等. 基于支持向量机与层次分析法的中草药方剂配伍分析[J]. 中国中药杂志,2018,43(13):2817-2823.

[41] Silva A, Lee B Y, Clemens D L, et al. Output-driven feedback system control platform optimizes combinatorial therapy of tuberculosis using a macrophage cell culture model[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(15): E2172-E2179.

[42] DING X, Njus Z, KONG T, et al. Effective drug combination for Caenorhabditis elegans nematodes discovered by output-driven feedback system control technique[J]. Sci Adv, 2017, 3(10): eaao1254.

[43] LIU W, LI Y L, FENG M T, et al. Application of feedback system control optimization technique in combined use of dual antiplatelet therapy and herbal medicines[J]. Front Physiol, 2018, 9:491.

[44] 郑青山,陈凯先. 基于模型的中药研发[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2018,20(8):1269-1278.

[45] 毛卓鹏,刘红宁,熊延熙,等. 数据挖掘在方剂配伍规律研究中的应用述评[J]. 江西中医药大学学报,2017,29(6):118-121.

[46] 罗伟康,胡渊龙. 基于数据挖掘的治疗肠痈方剂配伍规律研究[J]. 中国中医急症,2018,27(4):597-600.

[47] 曹玉洁,陈艳琰,唐于平,等. 基于 Apriori 算法与网络

关联的大黄-甘草药对数据挖掘分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14):182-187.

[48] 张艳,崔丽君,宋小莉,等. 数据挖掘中药复方口服治疗溃疡性结肠炎的组方规律[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4):676-679.

[49] 杜萍,庞会明,卢金福. 基于数据挖掘治疗肾虚型月经病的用药分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(15):211-215.

[50] HAN R, YANG Y, LI X, et al. Predicting oral disintegrating tablet formulations by neural network techniques [J]. Asian J Pharm Sci, 2018, 13 (4): 336-342.

[51] LI S, ZHANG B. Traditional Chinese medicine network pharmacology: theory, methodology and application [J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(2):110-120.

[52] 蒋文仪,包艺运,都广礼. 网络中药药理学研究进展 [J]. 中医药信息, 2018, 35(5):122-126.

[53] 许海玉,侯文彬,李珂,等. 基于整合药理学的中药质量标志物发现与应用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6):1-8.

[54] HUANG T, ZHONG L L D, LIN C Y, et al. Approaches in studying the pharmacology of Chinese medicine formulas: bottom-up, top-down-and meeting in the middle [J]. Chin Med, 2018, doi: 10.1186/s13020-018-0170-4.

[55] 张建永,王岚,梁日欣,等. 基于网络药理学分析丹参山楂组分配伍抗动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(23):4408-4415.

[56] 吴嘉瑞,金燕萍,王凯欢,等. 基于网络药理学的“金银花-连翘”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):179-183.

[57] 吴嘉瑞,金燕萍,段笑娇,等. 基于网络药理学的“桔梗-甘草”药对作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):184-188.

[58] SUN Y, SHENG Z, MA C, et al. Combining genomic and network characteristics for extended capability in predicting synergistic drugs for cancer [J]. Nat Commun, 2015, 6:8481.

[责任编辑 刘德文]