



方剂配伍实验研究概况*

万娟, 吴亚珊, 杨力强[△]

广西中医药大学, 广西 南宁 530200

[摘要] 从药效物质基础研究、中药复方药代动力学研究、作用机制研究、拆方研究和方剂有效组分配伍研究等方面小结近年来关于方剂配伍的实验研究情况, 并对其未来研究的趋势进行展望。

[关键词] 方剂; 配伍; 实验研究

[中图分类号] R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)06-0153-05

The General Situation of Experimental Researches on the Compatibility of Formulations

WAN Juan, WU Yashan, YANG Liqiang[△]

Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Abstract Experimental research into the compatibility of the formulations in the recent years is summarized from basic research on pharmacodynamic substances, study on pharmacokinetics of Chinese herbal compound, mechanism study, decomposed prescription and study on the compatibility and the active ingredients of the formulation, meanwhile, to prospect the trend of its future studies.

Keywords prescription; compatibility; experimental research

方剂是中医学医疗体系中理、法、方、药的重要组成部分, 是维系中医基础医学和临床诊治的关键。方剂组方以临床辨证审因、明确具体治法为构成依据, 且药物配伍的合理性与方剂的整体疗效息息相关^[1]。对方剂进行配伍研究是方剂学的重点课题, 而实验研究可为方剂配伍的科学性及有效性提供有力证据, 同时促进方剂在临床上的应用。本文将从药效物质基础研究、中药复方药代动力学研究、作用机制研究、拆方研究和方剂有效组分配伍研究等方面逐一论述。

1 药效物质基础研究

与单味中药相比较, 复方中所含的化学成分更为复杂。方剂配伍具有增效减毒的作用, 可在配伍过程中产生物理或化学反应, 影响方中有效、有毒成分的溶出率, 或催生新的化合物, 亦或无任何明显的影响^[2]。方药中化学成分的性质及其量比, 决定了该方的临床治疗效果, 故对复方中药效物质进行分析是方剂配伍研究的基本内容。

1.1 水煎液中所含化学成分研究 淫羊藿首载于《神农本草经》, 具有补肝肾、强筋骨、祛风湿之功。淫羊藿水煎液中主要活性成分提取率较低, 但在配伍甘草后有利于其主要化学成分的溶出, 且当淫羊藿与甘草的比例为5:1时, 淫羊藿苷等

成分含量最高^[3-4]。黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成, 为清热解毒的基础方, 选取黄连解毒汤中的黄连碱、小檗碱、药根碱、巴马汀、黄芩苷、栀子苷为指标进行研究, 结果发现这些成分在全方共煎时比单味药煎煮时要低^[5-6]。而在药效学研究中, 黄连解毒汤作用却明显优于各单药组^[7]。因此推断出当方中有效成分的相对含量达到特定比例时方可发挥最大药效, 而并非各味药物有效成分含量均达到最佳。此外, 若发生药味增减或相对含量变化则影响整体药效^[8]。

1.2 血清中移行成分研究 虽然方剂中所含化学成分复杂, 但部分学者提出只有入血并成为有效成分的物质才能用于方剂配伍规律研究。“血清药化学”是20世纪80年代末, 田代真一初步提出的概念, 随后王喜军在此基础上进一步提出了“中药血清药物化学”理论及研究方法^[8]。该方法是口服中药后的血清为研究对象, 分离、鉴定出血清中的移行成分, 并将其与药物疗效进行相关性分析^[9]。

郭司群等^[10]将空白血清样品与地黄饮子灌药后血清样品进行比较, 从中发现了9个血中移行成分。杨波等^[11]在对酸枣仁汤不同配伍下的体内样品进行分析时, 发现9个血中移行成分, 且只有

在全方配伍时才能被机体选择性吸收,认定这些成分是在体内直接发挥作用的主要物质。李先娜等^[12]发现关黄柏在知柏地黄丸等类方配伍环境下的血中移行成分在体内吸收情况各不相同,并借助实验阐明了关黄柏在复方中的配伍规律及其发挥不同功效的体内潜在药效物质基础。

2 中药复方药物代谢动力学研究

药物代谢动力学(简称药代动力学或药动学)即研究药物在进入机体环境后发生的变化及其规律,主要包括:药物在体内被吸收、散布、代谢及排泄的过程。而中药复方药代动力学则是应用药代动力学原理来研究中中药复方在体内的运动过程及动力学规律^[13],常用研究方法有血药浓度法、生物效应法^[14]。

四逆散始见于《伤寒论》,为调和肝脾之基础方。研究表明,四逆散水煎液中主要成分为柴胡皂苷a、芍药苷、柚皮苷、橙皮苷、甘草酸等^[15]。马裔美等^[16]选取四逆散中有效成分柴胡皂苷a为指标,测定其不同配伍下大鼠体内的药代动力学参数时,发现白芍与柴胡配伍后可明显提高柴胡皂苷a在大鼠体内的最大浓度;炙甘草与柴胡配伍不仅可提高柴胡皂苷a在大鼠体内的最大浓度,还可延长其在体内的半衰期;枳实单独与柴胡配伍对柴胡皂苷a在大鼠体内环境变化无明显影响,但与芍药、甘草合用后可明显延长柴胡皂苷a的半衰期;全方组中柴胡皂苷a的吸收率及血药浓度维持最佳。李惠杨等^[17]从药动学角度探讨四逆散药物配伍间的协同作用,测定大鼠血浆中芍药苷在四逆散不同配伍组中的药动学参数变化,发现当四逆散中四味药共同配伍时,可明显延长芍药苷的半衰期,使药效更加稳定持久,并通过各配伍组的药动力学参数证明了其君、臣、佐、使结构配伍的合理性。

3 方药作用机制研究

方剂作用机制的研究逐渐从分子生物学水平上升到系统生物学层次。系统生物学是在整体水平上研究机体内形态结构和功能各异的生物分子,探索其相互作用,并运用计算生物学进行建模,来阐明和预测生物功能、表型及其行为。这与以往的分子生物学相比,更具有整体性、动态性,与方剂“多成分、多靶点、多环节”整合调节效应的特点相吻合^[18]。其组学技术平台主要有基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学等^[19],多组学技术交叉运用,从多层次探究方剂配伍作用机制及其规律。

3.1 基因组学研究 基因组学的研究对象是生物体内基因组的全部基因,其目的是在整体水平上探索全基因组在生命活动中的作用及其内在规律和内外环境影响机制^[19]。复方基因组学是将中医药理论与现代分子生物学结合起来,运用现代生物技术,在微观基因组上研究中医证型,并探求复方在基因组上的作用靶点及规律^[20]。如耿姝等^[21]探讨雷公藤复方配伍减轻雷公藤肝脏毒性的作用及分子机制时,采用基因芯片检测大鼠肝脏基因表达谱,将雷公藤组与正常组间的基因表达谱进行比较,筛选出22 932个差异基因,并发现这些基因主要涉及细胞色素酶P450代谢、脂质代谢、PPAR信号通路、细胞凋亡等方面。胡晶晶等^[22]应用基因表达谱芯片研究麝香保心丸、双龙方对心肌梗死的药效机制,从9张芯片中筛选出差异表达基因224个,依据基因的生物功能,发现其主要涉及能量代谢相关的酶活性、糖酵解/糖质新生等通路。

3.2 转录组学研究 转录组学是在整体水平上研究细胞中基因转录情况及调控规律,以mRNA表达为指标,研究复方对基因转录的调控作用。罗新新等^[23]在研究葛根芩连汤对糖尿病大鼠模型的药效机制时,提取大鼠脂肪组织总RNA,将葛根芩连汤组与模型组进行比较,发现可明显上调PPAR γ 、ADPN、GLUT4等基因的mRNA水平。朱原等^[24]建立脑缺血再灌注大鼠模型研究补阳还五汤的作用机制,提取海马组织中的总RNA进行纯度分析,并检测海马组织中PTEN mRNA表达情况,通过与模型组进行比较,发现补阳还五汤可下调其病理性过度表达。

3.3 蛋白组学研究 蛋白质组学是以生物体内不同时间、环境的所有蛋白质为研究对象,从整体上研究蛋白质的种类、相互作用及功能结构,其侧重于蛋白质类型与数量在不同种类、不同时间和条件下的动态本质,从而在整体水平上阐明生命现象的本质和活动规律^[25]。复方蛋白组学是以蛋白表达为指标,研究复方对蛋白的调控改变和功能修饰作用。王艳等^[26]研究有效组分配伍的四逆汤对甲减SD大鼠的治疗作用及蛋白组学研究时,运用双向凝胶电泳技术测定血清蛋白质组学差异,发现:模型组有34个表达上调的蛋白、67个表达下调的蛋白,而9.6 g/kg剂量组可将其中14个表达上调的蛋白水平下调,7个表达下调的蛋白水平上调。周昕等^[27]考察黄连吴茱萸组分配伍对高脂血症大鼠JAK2/STAT3通路的影响时,采用

Western blot 法检测各组大鼠肝脏中 Ob-Rb、JAK2、及 STAT3 蛋白表达,与模型对照组比较,发现高脂血症模型大鼠在黄连吴茱萸组分配伍干预后,肝脏中 Ob-Rb、JAK2 和 STAT3 蛋白表达升高。

3.4 复方代谢组学研究 复方代谢组学是分析机体在不同配伍下中药复方所产生的内源性代谢物变化情况,通过分析其中的原因,找寻相关的生物标志物,从而阐明方剂配伍规律^[28]。黄张杰等^[29]研究补中益气汤原方、去“升麻-柴胡”和倍“升麻-柴胡”的配比组方对脾虚证大鼠模型尿液代谢各型变化的影响,采用核磁共振氢谱分析大鼠尿液的代谢谱,发现模型组的代谢谱发生了明显的变化,从中筛选出了与脾虚证相关的代谢产物 8 种,而补中益气汤对其中 6 种代谢物水平变化有较大的逆转作用,且作用趋势优于各配比组。补中益气汤原方对脾虚证大鼠的代谢恢复调节作用效果最佳,证实了原方中“升麻-柴胡”剂量配比的合理性。杨波等^[30]基于尿液代谢组学对附子毒性及附子配伍甘草后的减毒作用进行系统研究。他比较了附子与甘草配伍前后大鼠体内的毒性生物标记物表达水平,确定了与附子毒性相关的 12 个生物标记物及与之相关的 6 条代谢通路,发现附子配伍甘草后可对其中 10 个毒性生物标记物进行回调,从代谢产物角度揭示了中药配伍减毒的科学性。

4 拆方研究

拆方研究是方剂学现代化实验研究的主要方法之一,该研究能够对复方组方配伍结构的科学性进行有效阐明,寻找方中药物的最佳配伍比例,因此对方剂配伍规律研究具有较高的适应性^[31]。目前,拆方研究主要分为两类,一类是在中医理论指导下,根据方剂配伍的组方原则或中药性味功效拆方;另一类是在数学设计模式指导下拆方^[32-33]。

4.1 中医药理论指导下的拆方研究

4.1.1 按君臣佐使组方原则分组拆方 君臣佐使是方剂组成的基本结构,按君、臣、佐、使对复方进行拆方研究,有助于阐明方剂配伍结构的合理性,进而论证君臣佐使理论的科学性。缩泉丸具有温肾、缩尿、止遗之效。方中以益智仁为君,乌药为臣,山药为佐。研究者^[34]将缩泉丸分为缩泉丸组、益智仁组、乌药组、山药组、去益智仁组、去乌药组、去山药组,同时建立 D-半乳糖诱导的亚急性衰老大鼠模型,以探讨缩泉丸中各位药物的地位及其作用机制。结果表明缩泉丸全方组疗效明显优于各药物干预组。方中益智仁具有显著的

调节尿液生成、储存和排泄异常等作用,为君药;乌药在尿液生成过程中起重要的调节作用,配伍益智仁后可增强功效,然其在改善衰老膀胱功能上效果稍差,为臣药;山药可明显改善衰老膀胱的功能,但不影响尿液生成,与乌药配伍后可增强整体药效,且其所含山药多糖具有一定的抗衰老作用,为佐药。

4.1.2 根据中药性味分组拆方 寒者热之,热者寒之,中药的性味为方剂配伍过程中考量的重要因素之一。因此,按中药性味对复方进行拆方,对于剖析复方配伍的严谨性具有重要意义。时丹丹等^[35]将半夏泻心汤拆分为寒热并用组、辛温组、甘调组及苦降组,研究半夏泻心汤与各拆方组对溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1、髓过氧化物酶、前列腺素 E_2 等炎症相关性细胞因子的影响。发现半夏泻心汤可有效降低炎症因子,优于各拆方组,突出了该方的严谨性、科学性。

4.1.3 根据中药功效分组拆方 《医学源流论》云:“药有个性之专长,方有合群之妙用”,药物经过有序配伍后可调其偏胜,从而发挥出更好的疗效。富晓旭等^[36]在研究参芪复方及其拆方组对 KK-Ay 小鼠糖尿病大血管病变组织的影响时,将其依据组方功效拆分为益气养阴组与活血组,以分析参芪复方配伍的合理性和科学性,结果发现参芪复方全方组对机体的调节作用优于两拆方组作用之和。

4.1.4 根据药对分组拆方 药对是方剂配伍中的最简组合,陶伟伟等^[37]以药对研究为切入点,将越鞠丸依次拆分为不同中药药对组合,以研究其抗抑郁作用机制及配伍规律,发现越鞠丸中发挥抗抑郁作用的关键药对为栀子-川芎。

4.2 数学设计模式指导下的拆方研究

4.2.1 正交设计法 宁黎丽等^[38]借助正交试验法在吴茱萸汤原方的基础上组成 9 个药量配比不同的处方,并采用高效液相色谱法对其水煎醇沉液进行分析,确定吴茱萸汤药效的物质基础。结果发现,产生 X4、X9、X10、X12 号色谱峰的化学成分为主要药效物质基础,且这些成分的含量与镇痛、止呕作用呈正相关。通过进一步分析吴茱萸在诸回归方程中的回归系数,确证了吴茱萸在方中作为君药的地位。

4.2.2 正交 t 值法 杨鑫等^[39]采用正交 t 值法从抗炎镇痛两方面药理作用初步筛选出桂枝芍药知母汤中起主要作用的药物,结果表明方中白芍、麻

黄、制附子、炙甘草为治疗类风湿关节炎的主要药物。

4.2.3 均匀设计法 汪世靖等^[40]采用均匀设计法对中药复方肝豆汤保护TX小鼠神经细胞的效应中药进行筛选,结果发现方中大黄、姜黄、黄连、泽泻、金钱草的配伍组合可通过多靶点保护TX小鼠神经细胞,而三七未发挥明显效应。

4.2.4 析因设计法 刘烨等^[41]基于析因设计研究黄芪葛根汤在糖尿病大鼠模型中的作用机制,并分析黄芪、葛根在调节糖尿病过程中的交互关系,结果发现:在下调血糖方面,葛根效果佳,与黄芪无交互作用,二药配伍未呈现药效叠加效应;在综合调节血清胆固醇、总胆固醇及肝组织白细胞介素12、白细胞介素15水平方面,黄芪葛根汤优于单味药。

5 有效组分配伍研究

有效组分配伍是传统方剂配伍理论与现代化科学技术相结合的产物,是在明确有效成分、作用机制和靶点的基础上,按照中医药基础理论的指导选取有效成分组方,既坚持了中医药整体观,又保留了中药复方多靶点、多环节、多渠道的综合疗效优势^[42]。有效组分配伍虽然不能取代传统方剂配伍,但对于阐释方剂配伍的合理性仍具有重大意义。中药复方有效组分配伍实现的基本方法包括单味药标准组分配伍、中药复方有效组分配伍、构成复方的有效组分配伍、针对病理环节的有效组分配伍^[43]。

王虎平等^[44]通过实验研究发现当归有效组分配伍对于阿尔茨海默病(alzheimer disease,AD)模型大鼠的学习记忆能力有改善作用,推断其可能对AD有防治作用。通过配伍优选结果,发现当1 mL当归有效组分配伍药液中含当归多糖0.0176 g、当归挥发油0.004 4 mL、阿魏酸0.001 2 g时,可最大程度上改善AD模型大鼠学习记忆能力。李静娴等^[45]发现黄芪甲苷和三七总皂苷单用或配伍均可缩小脑缺血再灌注损伤模型大鼠的脑梗死面积,降低神经功能缺失行为学评分,改善脑缺血后病理形态变化,但配伍后的效应强于二者单用。在药动学实验中,发现将两者配伍后,可延长药物在脑缺血状态下的体内滞留时间,增加生物利用度。陈少丽等^[46]通过实验验证下瘀血汤组分配伍对免疫性肝纤维化模型大鼠的肝细胞具有保护作用。

6 思考与展望

方剂配伍是中医药理论体系指导下的特色所

在,挖掘其配伍规律的研究不仅有助于阐明中医药基础理论的科学性,同时也是中医药走上现代化、走向世界的必经之路。方剂配伍实验研究从20世纪50年代开始,其思维模式已基本固定,从中药复方本身到实验对象,从整体疗效到分子水平上的作用靶点,已取得一定的进展,但仍有一些问题值得关注。

笔者在此提出如下看法:首先,可借助现代化的技术、西医药的研究思路和方法,但不能完全照搬,脱离了中医药理论的指导,应灵活运用,逐步形成有特色的现代化中医药研究体系;其次,不能忽视实验过程中动物中医证候模型的建立问题,应尽量做到病证结合、方证相应;第三,方剂配伍实验研究仍须以指导临床合理组方为主要目的,挖掘其中配伍规律与潜在作用机制,扩大临床上的适用病证;第四,“网络药理学”理念的提出为构建一个系统性的中医药平台提供了思路,各中医药研究者可将前期所得成果录入该平台,从而筛选出新指标进行研究,再将研究所得录入,如此反复。这不仅能将节省研究者的工作量,还能集大家之所成,从整体层面探讨出方剂配伍的严谨性,并挖掘其中的配伍规律。

参考文献

- [1] 邓中甲. 方剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2008:1.
- [2] 张静宇,年莉,尹进. 方剂配伍实验研究方法概述[J]. 中医杂志,2015,56(6):526-530.
- [3] 聂静,陈素娟,高歌,等. 淫羊藿和甘草配伍对淫羊藿主要化学成分的影响[J]. 西北药学杂志,2019,34(3):295-297.
- [4] 袁航,曹树萍,陈抒云,等. 淫羊藿的化学成分及质量控制研究进展[J]. 中草药,2014,45(24):3630-3640.
- [5] 李俊行,祖金祥,刘树民,等. 配伍前后黄连解毒汤中4种有效成分含量的对比研究[J]. 中国药房,2011,22(23):2153-2155.
- [6] 王凌,洪筱坤. 黄连解毒汤中生物碱含量的折方研究[J]. 中成药,2003,25(11):52-54.
- [7] 刘卫霞,尤凯,孙燕. 黄连解毒汤化学成分及临床应用的研究进展[J]. 沈阳医学院学报,2015,17(2):65-68.
- [8] 王喜军. 中药血清药物化学学科的形成及发展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2010,12(4):632-633.
- [9] 卢磊,刘晓丹,张培影. 中药血清药理学及血清药物化学研究进展[J]. 中国中医急症,2018,27(1):178-181.
- [10] 郭司群,朱魁元,谢宁,等. 地黄饮子血清药物化学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(8):74-78.
- [11] 杨波,张爱华,董巍,等. 酸枣仁汤的血清药物化学及不同配伍变化对血中移行成分的影响研究[J]. 中医药信息,2013,30(4):44-47.
- [12] 李先娜,邹迪,李冰冰,等. 基于体内过程的关黄柏在知柏地黄丸等类方配伍环境下血中移行成分分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2016,18(10):1730-1739.
- [13] 周莹,杜武勋,朱明丹,等. 中药复方药代动力学研究方法

- 进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(5): 143-145.
- [14] 黄慧梅, 柳润辉. 中药复方药动学研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(2): 88-91.
- [15] 乔颖, 温静, 宋洋, 等. 基于UPLC-PDA-MS/MS技术的四逆散水煎液体外物质基础研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(11): 1672-1676.
- [16] 马裔美, 李惠杨, 卢健, 等. 四逆散配伍对其有效成分柴胡皂苷a的药代动力学影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7): 35-38.
- [17] 李惠杨, 马裔美, 卢健, 等. 从药代动力学角度探讨四逆散药物配伍间协同关系[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(5): 49-51.
- [18] 柳润辉. 系统生物学在中药方剂现代研究中的应用[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(2): 148-150.
- [19] 杨胜利. 系统生物学研究进展[J]. 中国科学院院刊, 2004, 19(1): 31-34.
- [20] 刘家强. 论复方基因组学[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(6): 926-927.
- [21] 耿姍, 冯哲, 袁呈晨, 等. 雷公藤复方配伍对大鼠肝脏代谢酶基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(6): 140-144.
- [22] 胡晶晶, 范雪梅, 孟宪生, 等. 应用基因表达谱芯片研究中药复方对心肌梗死的药效机制[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(7): 79-82.
- [23] 罗新新, 朱水兰, 李冰涛, 等. 葛根芩连汤激活PPAR γ 上调脂联素和GLUT4表达改善脂肪胰岛素抵抗[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4641-4648.
- [24] 朱原, 蔡俊, 徐愉林, 等. 补阳还五汤对脑缺血再灌注损伤大鼠PTEN mRNA的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(23): 135-138.
- [25] 梁丽娟, 谢俊大, 赵奎君. 蛋白组学在中医药研究中的应用[J]. 北京中医药, 2008, 27(12): 974-977.
- [26] 王艳, 魏锦萍, 裴妙荣. 四逆汤药物有效组分配伍对大鼠甲状腺功能减退症的治疗作用及蛋白质组学研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(3): 18-21.
- [27] 周昕, 王静, 林晶晶, 等. 黄连吴茱萸组分配伍对高脂血症大鼠JAK2/STAT3通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1793-1796.
- [28] 于牡丹, 肖云峰, 王玉华. 代谢组学在中药复方研究中的应用进展[J]. 中南药学, 2016, 14(2): 182-185.
- [29] 黄张杰, 陈炜璇, 施旭光. 补中益气汤不同配伍对脾虚证大鼠尿液代谢组学的影响[J]. 中药材, 2018, 41(12): 2901-2905.
- [30] 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.
- [31] 王喜军, 张宁, 常存库, 等. 方剂配伍规律的研究现状和未来发展[J]. 世界科学技术, 2006, 8(4): 13-16.
- [32] 贾英杰, 李小江, 张丽丽, 等. 中药复方的拆方研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2011, 27(8): 578-580.
- [33] 龙旭阳, 郑攀. 方剂拆方研究现状[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1): 120-121.
- [34] 邱琼华, 赖焕玲, 黄萍, 等. 缩泉丸配伍机制研究[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(3): 274-278.
- [35] 时丹丹, 王乾, 谢培, 等. 半夏泻心汤及其拆方对TNBS致溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织细胞因子的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2018, 41(5): 114-118.
- [36] 富晓旭, 周飞, 高泓, 等. 参芪复方对糖尿病大血管病变KK-Ay小鼠主动脉基因表达影响的拆方研究[J]. 四川中医, 2016, 34(10): 32-35.
- [37] 陶伟伟, 肖东, 吴浩然, 等. 基于药对探讨中药复方越鞠丸抗抑郁作用配伍规律[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(9): 1314-1320.
- [38] 宁黎丽, 毕开顺, 王瑞, 等. 吴茱萸汤药效物质基础的方法学研究[J]. 药学学报, 2000, 35(2): 53-56.
- [39] 杨鑫, 李忠汗, 俞晶华, 等. 桂枝芍药知母汤拆方的正交t值法实验研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(16): 157-158.
- [40] 汪世靖, 赵雯, 陈林, 等. 均匀设计法优选肝豆汤的效应中药配伍——以TX小鼠神经细胞内Bcl-2、Bax蛋白表达水平及血清和脑组织中铜含量为指标[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, 34(5): 71-76.
- [41] 刘烨, 李艳敏, 郝明芬, 等. 基于析因设计考察黄芪葛根汤配伍对糖尿病大鼠肝组织IL-12, IL-15的影响及其交互关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(6): 152-156.
- [42] 张滕, 任明, 郭利平. 方剂配伍与组分配伍的理论渊源和相关性分析[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(2): 267-269.
- [43] 杨金果, 李珩, 李运伦. 中药有效组分配伍的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(3): 89-92.
- [44] 王虎平, 吴红彦, 李海龙, 等. 当归有效组分防治阿尔茨海默病模型大鼠组方配伍优化的实验研究[J]. 甘肃中医药大学学报, 2019, 36(3): 12-19.
- [45] 李静娴, 杨筱倩, 唐标, 等. 黄芪甲苷和三七总皂苷配伍抗大鼠脑缺血再灌注损伤及其药动学的研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3786-3794.
- [46] 陈少丽, 陈德兴, 都广礼. 下瘀血汤组分配伍抗免疫性肝纤维化大鼠模型的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(6): 1397-1399.

收稿日期: 2021-11-22

*基金项目: 国家自然科学基金(81560748); 广西自然科学基金(2018GXNSFAA050079); 广西教育厅重点项目(KY2015ZD059)。

作者简介: 万娟(1993—), 女, 在读硕士研究生。研究方向: 方剂配伍规律文献、临床及作用机理研究。

△通讯作者: 杨力强(1966—), 男, 博士学位, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 方剂配伍规律研究。