中图分类号:R932;R285　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)11－0128－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.11.027

中药药对配伍合理用药研究进展*

孙　红,武林芝,朱　琳,侯丽华,刘亮亮,王知平,安　琪△

(山西卫生健康职业学院药学院·山西生物样品分析检测中心·仿制药一致性评价协同创新中心,山西 晋中　030619)

摘要:目的　为中药药对的临床精准应用提供参考。**方法**　检索中国知网、PubMed、Web of Science等数据库中自建库起至2024年7月有关药对不同配伍比例的文献,从配伍比例优化方法、药性、药源性成分体内外变化、内源性代谢产物变化、药理学作用及作用机制、临床应用6个方面进行梳理和总结。**结果与结论**　药对配伍比例的研究为其临床合理用药提供了借鉴,配伍比例改变可导致体内外成分发生变化,影响其药理学作用及作用机制,从而具有不同的功效主治,合理调整配伍比例可达到协同增效或制约减毒的目的。今后的药对配伍比例研究应在中医药理论指导下,结合现代技术,并遵循整体理念,深入探索药对配伍的科学内涵。

关键词:中药药对;配伍比例;合理用药

*基金项目:山西省科学技术厅基础研究计划项目[202203021212384,202203021212383,202103021223396];山西省卫生健康委员会重点实验室建设计划项目[2020SYS18]。

第一作者:孙红,女,硕士,实验师,研究方向为中药体内过程与质量评价,(电子信箱)1625375319@qq.com。

△通信作者:安琪,女,硕士,实验师,研究方向为中药药效物质基础与质量评价,(电子信箱)wisdom0026@aliyun.com。

induced by oral administration of oseltamivi[J]. Ewha Med J, 2016,39(2):56－60.

[22] PANNARAJ PS, TAM B, AKAN D. Oseltamivir treatment and prophylaxis in a neonatal intensive care unit during a 2009 H1N1 influenza outbreak[J]. J Perinatol,2011,31(7):487－493.

[23] ADALJA AA. Hematemesis in a 2009 H1N1 influenza patient[J]. Am J Emerg Med,2010,28(7):e3－e4.

[24] 宋兵芳. 磷酸奥司他韦致儿童血管神经性水肿一例[J]. 中国药物与临床,2020,20(22):3886－3887.

[25] 王　松,扶　利,杨　扬. 磷酸奥司他韦致儿童Stevens－Johnson综合征1例[J]. 右江民族医学院学报,2020,42(6):786－788.

[26] ZUO W, WEN LP, LI J, et al. Oseltamivir induced Stevens－Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis－case report[J]. Medicine,2019,98(19):e15553.

[27] SMITH EV, PYNN MC, Blackford S, et al. Stevens－Johnson syndrome secondary to oseltamivir (Tamiflu®)[J]. Br J Gen Pract,2010,60(571):133－134.

[28] LUNA P, ZUAZAGA M, CHEDE C, et al. Toxic epidermal necrolysis after treatment with oseltamivir: Case report[J]. Arch Argent Pediatr,2010,108(3):e76－e78.

[29] 杨雪婷,普燕芳. 奥司他韦致结膜炎1例及文献复习[J]. 中国新药与临床杂志,2021,40(2):158－160.

[30] CARSON L, PRICE JE. Temporary central vision blindness after oseltamivir administration in a 15－year－old pediatric male positive for influenza A[J]. Hosp Pharm, 2021, 56(6):678－680.

[31] 崔　舟,卢圆圆. 磷酸奥司他韦致儿童严重鼻窦炎和结膜炎1例[J]. 医药导报,2021,40(9):1285－1286.

[32] ARABI H,ZAID AA,ALREEFI M,et al. Suspected Oseltamivir－induced bradycardia in a pediatric patient: A case report from King Abdullah Specialist Children's Hospital, Riyadh, Saudi Arabia[J]. Clin Pract,2018,8(4):1094.

[33] 付　荣. 磷酸奥司他韦颗粒治疗甲型流感患儿致白细胞下降1例[J]. 湘南学院学报(医学版),2020,22(1):44－45.

[34] 王　松,肖志勤,叶荣明. 磷酸奥司他韦致儿童血尿1例[J]. 儿科药学杂志,2021,27(12):63－64.

[35] 蔡怡然,吕光辉. 磷酸奥司他韦颗粒致儿童过敏性休克1例[J]. 中国药师,2022,25(2):314－315.

[36] YOSHINO T, NISIJIMA K, SHIODA K, et al. Oseltamivir (Tamiflu) increases dopamine levels in the rat medial prefrontal cortex[J]. Neurosci Lett,2008,438(1):67－69.

[37] OSE A, ITO M, KUSUHARA H, et al. Limited brain distribution of [3*R*,4*R*,5*S*]－4－Acetamido－5－amino－3－(1－ethylpropoxy)－1－cyclohexene－1－carboxylate phosphate (Ro 64－0802), a Pharmacologically active form of oseltamivir, by active efflux across the blood－brain barrier mediated by organic anion transporter 3 (OAT3 / SLC22AS) and multidrug resistance－associated protein 4 (MRP4 / ABCC4)[J]. Drug Metab Dispos,2009,37(2):315－321.

[38] 马秉霞,宋燕青,王相峰,等. 磷酸奥司他韦致消化道出血不良反应文献分析[J]. 中国药物应用与监测,2021,18(1):27－30.

[39] WAN YJ, PEARCE RE, GAEDIGK R, et al. Human carboxylesterases HCE1 and HCE2: Ontogenic expression, inter－individual variability and differential hydrolysis of oseltamivir, aspirin, deltamethrin and permethrin[J]. Biochem Pharmacol, 2009,77(2):238－247.

(收稿日期:2024－02－23;修回日期:2024－11－19)

Research Progress on the Rational Medication of Compatibility of Chinese Medicine Herb Pairs

SUN Hong, WU Linzhi, ZHU Lin, HOU Lihua, LIU Liangliang, WANG Zhiping, AN Qi

(School of Pharmacy, Shanxi Health Vocational College · Shanxi Biosample Analysis Center · Collaborative Innovation Center of Generic Drug Consistency Evaluation, Jinzhong, Shanxi, China 030619)

Abstract: Objective To provide a reference for the precise clinical application of Chinese medicine herb pairs. **Methods** Literature related to different compatibility ratios of Chinese medicine herb pairs in the CNKI, PubMed, Web of Science were searched from the inception of the databases to July 2024. The optimization methods for compatibility ratios, drug properties, *in vitro* and *in vivo* changes of drug - induced components, changes in endogenous metabolites, pharmacological effects and mechanisms, and clinical applications were sorted out and summarized. **Results and Conclusion** The researches on the compatibility ratios of Chinese medicine herb pairs provide a reference for its rational clinical use. Changes in the compatibility ratios can lead to changes in components *in vitro* and *in vivo*, affecting their pharmacological effects and mechanisms, thus having different therapeutic effects. Reasonable adjustment of the compatibility ratios can achieve the goal of synergistic enhancement or limiting toxicity reduction. In the future, researches on the compatibility ratios of Chinese medicine herb pairs should be guided by traditional Chinese medicine theory and modern technology, and follow the overall concept to explore the scientific connotation of compatibility of Chinese medicine herb pairs.

Key words: Chinese medicine herb pairs; compatibility ratio; rational drug use

药对以中药七情配伍理论、药性理论等为依据，由相对固定的两味药配伍组成，是历代医药学家长期遣方用药的经验总结[1]。药对组成虽简单，但合理配伍可达到协同增效或制约减毒的目的，具有复方的规律性特征与辨证施治的内涵[2]。中药成分较多，配伍后产生的相互作用除与药材自身属性、煎煮时间等有关外，还与配伍比例密切相关[3]。近年来，研究者们采用不同的数理试验设计方法优化药对最佳配伍比例发现[4]，配伍比例改变可对其效应成分的溶出及体内过程[5]、药理学作用[6]、作用机制[7]等产生影响，从而使临床疗效产生显著差异。清代名医王清任在其著作《医林改错》中指出："药味要紧，分量更要紧"[8]。故研究药对配伍比例对深入探究药对配伍的科学内涵、指导药对临床使用具有重要意义。目前，虽已进行大量有价值的关于药对配伍比例的研究，但研究多呈碎片化特点，缺乏针对药对配伍比例系统性的规律总结。本研究中检索了中国知网、PubMed、Web of Science等数据库中自建库起至2024年7月有关药对不同配伍比例的文献，从配伍比例优化方法、药性、药源性成分体内外变化、内源性代谢产物变化、药理学作用及作用机制、临床应用等多角度梳理和总结了近年来不同比例药对配伍的相关研究，以期为药对的临床精准应用提供参考。现报道如下。

1 药对配伍比例优化研究中的数理试验设计方法

1.1 基线等比增减设计法

基线等比增减设计法以复方中两药的《中国药典》比例或传统比例作为中心点（基线），在基线的周围按一定增减比例放置若干个均匀排列的试验点，通过多次重复试验优化两药的配伍比例[9]。曹思等[10]采用基线等比增减法设置白芥子-丹参抗肝纤维化的6组不同配伍比例，结果配伍比例为4∶6时的疗效最优，优化后的配伍比例可通过降低大鼠血清Ⅳ型胶原（Ⅳ-C）和层粘连蛋白（LN）水平而达到抗肝纤维化的目的。唐林等[11]将基线等比增减设计结合逼近理想解排序（TOPSIS）法探索百合-生地黄抗焦虑、抗抑郁的最佳配伍比例，以经典行为学方法及药对中王百合苷、毛蕊花糖苷和异毛蕊花糖苷溶出量为评价指标，优选最佳配伍比例为5∶5，该比例与百合地黄汤经典方配伍比例基本一致[12]。刘婧昕等[13]采用基线等比增减法优化柴胡-黄芩药对解热和抗炎作用的最佳配伍比例，以《中国药典》柴黄片处方的配伍比例为基线，设置7组不同配伍比例，得柴胡-黄芩最佳配伍比例为3∶7。上述研究体现了基线等比增减设计法的科学性，基线等比增减设计法可靠性高、试验次数较少，尤其适用于中药药对的配伍比例筛选研究。

1.2 均匀设计法

均匀设计法作为一种经典研究方法，因其不受因素数量、因素水平的限制，且试验次数少的优点，在筛选最优组方配伍比例时有较大优势[14]。周丽萍等[15]采用均匀设计法优化柴胡-黄芩的最佳配伍比例，按二因素七水平设计配伍比例分组，以抑郁症模型小鼠糖水偏好、强迫游泳、悬尾、开野等行为学的差异为评价指标，筛选最佳配伍比例，结果柴胡-黄芩抗抑郁的最佳配伍比例为1∶1，这与临床治疗抑郁症的常用比例一致。贾真等[16]采用均匀设计法优化附子-甘草药对减毒的最佳配伍比例，以小鼠死亡率作为评价指标，结果附子的毒性随甘草配伍比例的增加而逐渐减小，最佳配伍比例为0.42∶1。上述研究表明，均匀设计法用于优化药对配伍比例的可行性。

1.3 响应曲面法

响应曲面法是通过多元二次回归方程拟合效应变量对应形成的效应面选择最佳效应区域，从而解决多变量问题的一种统计方法，具有直观简便、预测性良好的特点，适用于中药复杂成分的研究[17]。俞程玲等[18]通过响应曲面法结合辐射设计法优化黄连－干姜药对抗流感病毒作用的配伍比例，结果配伍比例在(0.91～1.81)∶1范围内的协同作用明显高于其他配伍比例，其中1∶1配伍比例的抗流感作用最强，这与经方中1∶1配伍比例使用频率最高一致。LIU等[19]采用响应曲面法分析当归、川芎分别与香附不同比例配伍时香附中挥发性成分的溶出率，结果当香附与川芎比例接近1∶1，与当归比例为1∶2时，香附中挥发性成分的溶出率最高。上述研究表明，响应曲面法是一种有效研究药物相互作用的方法，可筛选出效果满意的药对最佳配伍比例，对优化药对最佳配伍比例有一定准确性。

1.4 星点设计法

星点设计法是一种通过试验建立效应值与因素水平间函数关系的新型试验设计方法[20]，其为多因素五水平设计，具有精准筛选、优化效率高的特点，在处方优化中得到了广泛应用[21]，其常与效应面法结合使用。孙小燕等[22]采用星点设计－效应面法优化柴胡－白芍药对的配伍比例，以致热模型大鼠的解热作用、体外肝功能损伤情况等为评价指标，结果当柴胡和白芍均为10～15 g时，不仅可增强柴胡的解热抗炎活性，还可减轻柴胡的体外肝功能损伤。徐卓等[23]采用星点设计－响应面法优化丹酚酸B和丹参酮ⅡA抗高糖损伤肾细胞的最优配伍比例，以细胞存活率为评价指标，结果2种成分配伍比例为170.77∶0.27 μmol/L时的协同作用和抗炎作用最佳。上述星点设计法为药对配伍比例的研究提供了思路。

1.5 小结

配伍比例优化方法的选择是药对研究中的重要环节，由于中药试验设计复杂，数据量庞大，通常需借助各种数理方法和模型来设计试验。由上述文献可见，数理试验设计方法的发展趋势是利用更少的试验次数获得更全面的试验结果，从而达到低成本、高效率的目的。上述4种方法是目前中药药对配伍比例研究常用的数理试验设计方法，这几种方法都有其优势和不足，其中基线等比增减设计法尤其适用于中药药对的最优配伍比例筛选。

2 基于药性的药对配伍比例研究

中药药性理论是中药基本理论的核心，而药对配伍比例的改变也必然会关系到两药的药性变化[24]。李平等[25]通过高效液相色谱(HPLC)法测定黄芩－半夏药对不同配伍比例后黄芩苷溶出量的变化发现，随着半夏比例的增加(黄芩－半夏药对分别为9∶6，9∶9，6∶9)，黄芩中主要效应成分黄芩苷的溶出量逐渐减少，其临床应用也从以寒为主转变为以热为主，体现了半夏的温热之性可抑制黄芩寒凉之性的科学内涵，也说明了黄芩－半夏药对配伍比例不同，寒热药性就不同[26]。《伤寒论》中芍药甘草汤、葛根汤、麻黄升麻汤等方剂中芍药－甘草药对多按1∶1比例配伍，白芍味酸，甘草味甘，芍药－甘草药对等量配伍体现了性味配伍中的“酸甘化阴”[27]。上述研究基于化学成分的变化，从药物的药性出发，探索药对不同配伍比例的合理性，为药对配伍规律的阐释起到了一定促进作用。

3 基于药源性成分体内外变化的药对配伍比例研究

3.1 药对化学成分分析

原有化学成分溶出改变：甘力帆等[28]对金银花－连翘药对不同配伍比例后合煎与单煎混合后的化学成分差异进行研究发现，当配伍比例为1∶2和1∶1时，合煎与单煎后混合的化学成分并无明显差异；而当配伍比例为3∶1时，新绿原酸、绿原酸等12个特征峰有明显差异。可能的原因是此配伍比例下，金银花中皂苷类成分增多，助溶作用增大，增加了相关物质溶出[29]。邵璐彬[30]采用HPLC法考察不同配伍比例赤芍－川芎药对中11种成分的提取率发现，当配伍比例为1∶1时，多种成分的溶出率最高，这与2020年版《中国药典(一部)》收载的中成药中赤芍－川芎药对多以1∶1配伍比例入药一致，如丹桂香颗粒[31]714、乐脉丸[31]842、牛黄上清丸[31]674等。上述研究证实了配伍比例改变可影响化学成分的变化，从而影响药效。

产生新成分：改变配伍比例后，化学成分不仅会发生含量变化，还会因为相互作用发生成分转化而产生新成分。QIAN等[32]对左金丸提取物进行研究发现，黄连－吴茱萸药对配伍比例为6∶1时，检测到了10种新化合物，其中包括6种生物碱类和4种柠檬苦素类，认为可能是在此比例下产生了新的化合物，或是此配伍比例促进了原有化合物的溶出。李菡等[33]研究黄连－吴茱萸药对的抑菌、抗氧化差异发现，黄连总生物碱的溶出率随黄连配伍比例的上升而升高，配伍比例为6∶1时的抑菌效果最强，认为生物碱可能是其抑菌作用的物质基础，此结果与QIAN等[32]发现配伍比例为6∶1时检测到多种生物碱类新化合物的结论一致。ZHANG等[34]采用HPLC法分析不同配伍比例人参－麦冬药对改善小鼠骨髓抑制的效果时发现，以2∶3配伍比例煎煮时，更有利于常规人参皂苷向稀有人参皂苷的转化。

3.2 入血药源性成分体内过程分析

吸收：MEI等[35]研究不同比例的冰片对三七皂苷

在大鼠体内吸收的影响发现，只有当配伍比例为1∶1时，冰片对三七皂苷在大鼠体内的吸收才有明显促进作用。马婷婷等[36]采用大鼠外翻肠囊模型、在体单向肠灌流模型，从肠吸收角度探讨白芍－炙甘草药对的最佳配伍比例发现，配伍比例为1∶1时较3∶1时更能促进芍药苷等成分的吸收，且均高于各单煎液。据报道，芍药苷是P－糖蛋白（P－gp）的底物，甘草酸能诱导P－gp的功能，甘草次酸对P－gp有一定抑制作用[37]，配伍比例为1∶1时的甘草酸含量高于3∶1，更有利于转化为甘草次酸，从而更能促进芍药苷的吸收。陈永财等[38]采用高效液相色谱－质谱（HPLC－MS）法测定桂枝－白芍药对不同配伍比例给药后大鼠血浆中芍药苷的浓度发现，提高桂枝比例，芍药苷的达峰浓度（C_{max}）和血药浓度－时间曲线下面积（*AUC*）可显著提高。

分布：卫平等[39]采用超高效液相色谱串联质谱（UPLC－MS/MS）法测定大鼠给予不同配伍比例麻黄－甘草药对后血浆中麻黄类生物碱成分的浓度发现，当配伍比例为12∶3时，可缩短盐酸去甲基麻黄碱和盐酸去甲基伪麻黄碱体内的平均滞留时间，降低盐酸伪麻黄碱的体内分布体积；而当配伍比例为12∶12时，则使盐酸麻黄碱和盐酸伪麻黄碱的体内平均滞留时间延长，盐酸甲基麻黄碱的体内分布体积增加，此配伍比例在一定程度上增强了麻黄的作用。陈帅帅[40]测定不同配伍比例吴茱萸－黄芩药对中黄芩苷在小鼠组织中的浓度发现，不同比例配伍后，黄芩苷在肝脏的分布并无明显差异，在肺脏和肾脏有靶向增强作用，且黄芩苷在肾脏的分布随黄芩配伍比例的上升而明显增加，吴茱萸－黄芩药对配伍比例为1∶2时明显高于1∶1和2∶1时，表明黄芩苷对肾脏有较高选择性。

代谢：薛宝娟等[41]采用大鼠体外肝微粒体温孵代谢模型分析不同浓度吴茱萸次碱对黄连中5种生物碱肝代谢的抑制作用发现，吴茱萸次碱对5种生物碱均表现为体外弱抑制作用，且随着吴茱萸次碱浓度的增加，肝代谢的抑制作用增强。据报道，吴茱萸次碱可能通过对细胞色素P450酶（CYP450）的抑制而使黄连生物碱的代谢速率减慢[42]。SHEN等[43]采用超高效液相色谱－四极杆－飞行时间串联质谱（UHPLC－QTOF/MS）法对不同配伍比例甘遂－甘草药对在癌性胸腔积液（MPE）模型大鼠体内的代谢进行研究发现，当配伍比例为4∶1时，可明显改善MPE模型大鼠的异常代谢；当配伍比例为1∶4时，反而会加重MPE模型大鼠的异常代谢。

排泄：王怡薇等[44]对戊己丸中黄连和吴茱萸不同配伍比例时的胆汁排泄情况进行研究发现，小檗碱、巴马汀的胆汁排泄率随吴茱萸配伍比例的增加而显著降低，吴茱萸碱、吴茱萸次碱的胆汁排泄率随黄连配伍比例的增加而显著降低，推测戊己丸通过抑制排泄率来保证产生药效的血药浓度，从而达到延长药效作用时间。马莹慧等[45]采用超高效液相色谱－质谱（UHPLC－MS）法建立了藜芦－南沙参药对中8种生物碱成分的含量测定方法，并比较了不同配伍比例（10∶1，5∶1，1∶1）时各成分经Caco－2单层细胞模型吸收转运的变化情况，结果随着藜芦比例的增加，藜芦新碱、计米丁碱、芥芬胺、藜芦定、哥美任的外排减少。研究表明，藜芦含有的生物碱成分具有神经毒性作用，对心脑血管也有一定影响[46]。马莹慧等[45]的研究从改变配伍比例后影响成分排泄的角度证实了藜芦对南沙参具有“增毒”的作用。

3.3 内源性代谢产物分析

药对配伍比例改变不仅会改变其原有化学成分，还会影响机体的内源性代谢产物。WANG等[47]采用非靶向代谢组学技术，通过比较内源性差异代谢物及代谢途径研究大黄－桃仁药对治疗热血瘀证的最佳配伍比例，结果共检出240种初级代谢物，采用主成分分析（PCA）法和偏最小二乘－判别分析（PLS－DA）法分析得到不同配伍比例的41种差异代谢物涉及9种差异代谢途径，发现当配伍比例为1∶1时，回调差异代谢物和差异代谢途径最多，这与文献[48]中大黄－桃仁药对配伍比例在2∶3～3∶2范围内的活血化瘀效果最强结论一致。张越凡[49]采用UHPLC－QTOF－MS/MS法和代谢组学技术筛选三七－丹参药对治疗外伤血瘀模型大鼠的最佳配伍比例发现，当配伍比例为3∶1时，内源性代谢产物α－亚麻酸、丙氨酸、天冬氨酸、21－脱氧皮质酮、雄烯二酮谷氨酸含量均向空白组回调，且此比例回调血浆和尿液差异代谢物及调控相关代谢通路最多。

3.4 小结

可见，调整药对配伍比例不仅可使体外化学成分发生量和质的改变，通过影响效应成分的吸收、分布、代谢、排泄等体内过程，使体内效应成分或毒性成分状态发生改变，还可通过内源性代谢产物的变化影响药对的临床应用。上述研究对阐明药对的药效物质基础及作用机制有重要意义，但关于药对改变配伍比例后成分变化的研究相对较少，尤其是改变比例后新化学成分的研究并不深入，内源性代谢产物的研究也属初步探索阶段。同时，上述体外化学成分变化的研究或几个入血成分的体内过程分析并不能完全揭示药对调整配伍比例后的作用机制及各成分变化与药效的关系，后续研究应完善配伍比例－成分变化－功效的关联性研究，如将体外化学成分变化、血中移行成分的体内过程变化、内源性差异代谢物的变化与相应功效进行整合分析，探索改变药对配伍比例后成分变化与其功效的关系。

4 基于药理学作用及作用机制的药对配伍比例研究

XU等[50]采用选择性成分敲除-糖尿病模型斑马鱼-实时逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)技术相结合的方法探索知母-黄柏药对治疗糖尿病骨质疏松的最佳配伍比例及调控作用机制发现,当配伍比例为1∶1时的治疗效果最佳,此配伍比例可明显上调糖尿病模型斑马鱼成骨细胞相关基因*alp*,*runx2b*,*opg*的表达水平,下调破骨细胞相关基因*acp5α*,*rankl*,*sost*的表达水平。LIU等[51]采用咳嗽小鼠模型筛选瓜蒌-天花粉药对在治疗咳嗽中的最佳配伍比例发现,当配伍比例为1∶2时的抗炎效果最佳,此配伍比例降低了咳嗽频率,延长了咳嗽潜伏期;网络药理学研究结果显示,炎性因子Toll样受体4(TLR4)、信号转导及转录激活因子3(STAT3)、表皮生长因子受体(EGFR)、丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶1(Akt1)等在咳嗽治疗中起关键作用,而当配伍比例为1∶2时可降低Clostridium-UCG-014,Lachnospira等促炎菌群的丰度,从而发挥最优抗炎效果。ZHANG等[52]通过模糊物元分析法分析发现,黄芪-姜黄药对的最佳配伍比例为4∶1;并通过网络药理学和免疫印迹(Western blot)法验证发现,黄芪-姜黄药对干预可有效逆转活化的磷脂酰肌醇-3-激酶-Akt(PI3K-Akt)信号通路。这与LI等[53]的研究结果一致。可见,上述研究采用不同的动物药效模型,通过选择性成分敲除、网络药理学、试验验证等相结合的方法有效地揭示了不同配伍比例药对的药理学作用及作用机制,为药对不同配伍比例的研究提供了新的思路与方法。

5 基于临床应用的药对配伍比例研究

药对配伍比例不同,临床应用也各不相同。如黄连-黄芩药对配伍应用于复方时,半夏泻心汤、生姜泻心汤和甘草泻心汤中黄连-黄芩药对配伍比例为1∶3,均用于主治寒热错杂痞证,三泻心汤所治痞证乃脾虚兼夹湿热,故黄连用量较少,以防其苦寒中伤脾胃阳气[54];普济消毒饮(黄连-黄芩药对配伍比例为1∶1)方中同时重用黄连、黄芩,黄连泻心,黄芩清肺,主治风热邪毒所致丹毒、腮腺炎、急性扁桃体炎、淋巴结等[55];黄连阿胶汤(黄连-黄芩药对配伍比例为2∶1)方中,黄连作为主药,用于清心泻火,主治心肾不交所致焦虑、抑郁、失眠等[56]。黄连-吴茱萸药对配伍使用时,黄连比例大于吴茱萸时,主治气郁化火证,如左金丸(黄连-吴茱萸药对配伍比例为6∶1)主治肝郁化火所致的肝火犯胃,方中加入少量吴茱萸,吴茱萸不仅可引黄连入肝经,同时可制约黄连的苦寒之性[57];黄连比例等于吴茱萸时,黄连性寒,吴茱萸性热,两药合用,一升一降,可消痞气、调气机,主治中焦气机失调之证,如茱萸丸(黄连-吴茱萸药对配伍比例为1∶1)主治寒热交替所致寒热夹杂泄泻[58];黄连比例小于吴茱萸时,吴茱萸可温中散寒燥湿,辅以少量黄连可清伏阳之郁热,主治寒湿内阻证,如反左金丸(黄连-吴茱萸药对配伍比例为1∶6)主治因寒凝湿滞所致胃脘痞满疼痛等[59]。上述临床应用表明,针对临床病症合理调整药对配伍比例的科学性和必要性。

6 结语与展望

中药药对在我国的应用历史悠久,目前临床上许多经典案例都证明了药对的疗效,现代基础研究也从一定程度上证实了药对配伍的科学性。有大量研究表明,药对配伍比例合适,可提高疗效,减少毒副作用,并能在某种条件下主导方剂的主治功用,古有“汉方不传之秘在量上”之说[60],其“量”不仅包含剂量,还包括药材间的配伍比例,提示中药配伍比例的变化对其功效的影响在中药临床应用上的重要性。药对是临床用药常用的配伍形式,研究药对配伍比例,明确不同疾病条件的最优配伍关系,是药对临床安全、合理用药的迫切需求,也是药对未来研究的重点。

药对配伍比例研究的过程中常涉及评价指标的选择、效应成分的交互作用等大量的试验数据,随着中医药研究的现代化,许多数理试验设计方法也被应用到药对组方优化试验中,并促进了药对配伍研究的发展。整理近年来的大量文献发现,虽然数理试验设计方法能更好地辅助药对配伍比例的优化,但由于药对配伍后效应成分的交互作用、药性变化等特点,目前的数理试验设计方法均在一定程度上存在局限性。故在中医药理论的指导下,如何将现有数理试验设计方法的因素、水平、指标选择、评价方法等内容综合并进行创新后应用于药对配伍比例研究,如将不同的设计方法相结合,建立更精准、科学的试验模型,将星点设计与效应面法相结合,将设计方法与模型验证相结合,得到更准确的试验结果等,是一个值得深入探讨的关键问题。

同时,现代技术手段为药对配伍比例的深入研究提供了新思路,如在物质基础方面,不仅引入了UHPLC-QTOF-MS/MS法和液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法等质谱技术分析调整配伍比例后体内外成分的变化,还将质谱技术与选择性成分敲除、动物药效模型、网络药理学、代谢组学、PCR技术等相结合进行功效物质筛选、药效评价并探索其作用机制,这些研究为精准医疗体系下的中药精准用药提供了新思路。但总结文献发现,目前药对配伍比例研究仍多呈碎片化特点,对改变配伍比例后化学成分的变化研究并不深入,配伍比例与方证间的对应关系及作用机制并不明确,这将是未来药对配伍比例研究的方向与重点。故在今后的研究中,应在中医药配伍理论指导下,采用合理的数理

试验设计方法优化药对配伍比例，同时结合网络药理学、代谢组学等多组学技术加强调整配伍比例后疾病－成分－靶点－通路的整体性研究，并结合现代技术手段进行试验验证，有助于深入地揭示中药药对的配伍规律及作用机制。相信随着药对不同配伍比例研究的开展，药对在临床的精准应用会达到一个新的高度。

参考文献

[1] LIN LT, ZHOU XM, GAO TH, et al. Herb pairs containing Curcumae Rhizoma (Ezhu): A review of bio－active constituents, compatibility effects and t－copula function analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319: 117199.

[2] 顾俊菲，刘　培，陶伟伟，等. 药对配伍策略及其内在机制研究述评[J]. 中华中医药杂志，2021，36(1)：45－49.

[3] YIN SJ, LUO YQ, ZHAO CP, et al. Antithrombotic effect and action mechanism of Salvia miltiorrhiza and Panax notoginseng herbal pair on the zebrafish[J]. Chin Med, 2020, 15: 35.

[4] 陶梦敏，李佳川. 基线等比增减设计优选酒蒸黄连－石菖蒲组分抗糖尿病认知障碍实验研究[J]. 中药药理与临床，2018，34(6)：133－138.

[5] JIN M, ZHANG T, DING Y, et al. Enhancement effect of geniposide on solubility and intestinal absorption of baicalin[J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5): 1933－1940.

[6] LI HJ, YE XC, JIA HM, et al. Identification of antidepressant constituents from Xiangfu－chuanxiong herbal medicine pair via spectrum－effect relationship analyses, molecular docking and corticosterone－induced PC12 cells[J]. Fitoterapia, 2024, 177: 106087.

[7] ZHANG TT, LI GW, CHU ZF, et al. Efficacy of Qiancao (Radix Rubiae Cordifoliae) and Haipiaoxiao (Endoconcha Sepiellae), a traditional Chinese herb pair, on abnormal uterine bleeding in rats with incomplete abortion[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 42(5): 758－763.

[8] 何莉莎，宋　攀，赵林华，等. 方药量效关系临床研究概况[J]. 中医杂志，2019，60(1)：80－84.

[9] 王志昊，周文静，赁程浩，等. 中药复方及组分配伍优化策略与实践[J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(1)：299－310.

[10] 曹　思，陈　涛，尹　宝，等. 基线等比增减法优选白芥子－丹参抗肝纤维化最佳配比[J]. 中国新药杂志，2018，27(14)：1645－1651.

[11] 唐　林，赵洪庆，刘　检，等. 基线等比增减设计结合熵权TOPSIS法优选百合生地黄抗焦虑抑郁最佳配比[J]. 时珍国医国药，2023，34(9)：2125－2129.

[12] 潘文超，迟显苏，王　墉，等. 百合地黄汤对阴虚内热型抑郁症大鼠百合病情志症状的改善作用[J]. 中成药，2023，45(5)：1652－1657.

[13] 刘婧昕，刘婷婷，蒋新国，等. 基线等比增减法优化柴胡－黄芩鼻腔喷雾剂的药物配比[J]. 中国医药工业杂志，2017，48(10)：1479－1483.

[14] 王晓虎，刘言浩，沈朝壮，等. 均匀设计法结合药效学优化真武汤组方配伍[J]. 中国现代应用药学，2023，40(3)：315－320.

[15] 周丽萍，李国春，章宸一瑜，等. 基于均匀设计法评价柴胡－黄芩的配伍比例及抗抑郁机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(13)：28－34.

[16] 贾　真，刘艳彦. 基于均匀设计法的附子与甘草配伍减毒研究[J]. 中国中医药信息杂志，2019，26(2)：69－73.

[17] KHAN MA, RAZA N, MANZOOR S, et al. Experimental design by response surface methodology for efficient cefixime uptake from hospital effluents using anion exchange membrane[J]. Chemosphere, 2023, 311(Pt 2): 137103.

[18] 俞程玲，鲁银均，吴巧凤. 响应曲面法优化黄连－干姜药对抗流感病毒作用的配伍比例[J]. 中华中医药学刊，2020，38(4)：98－100.

[19] LIU P, SHANG EX, ZHU Y, et al. Volatile component interaction effects on compatibility of Cyperi Rhizoma and Angelicae Sinensis Radix or Chuanxiong Rhizoma by UPLC－MS/MS and response surface analysis[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 160: 135－143.

[20] 方哲正，黄味子，戚建平，等. 星点设计－效应面优化法在国内制剂处方优化中的应用进展[J]. 药学学报，2021，56(1)：169－177.

[21] XIONG YK, LI R, WAN N, et al. Preparation and quality evaluation of total flavonoids microemulsion of "Pueraria lobata－Hovenia dulcis"[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2023, 48(20): 5540－5547.

[22] 孙小燕，王　爽，席啸虎. 星点设计－效应面法优化柴胡和白芍配伍比例和提取工艺[J]. 山西医科大学学报，2023，54(4)：521－528.

[23] 徐　卓，张苇悦，宿树兰，等. 基于星点设计－响应面法的丹酚酸B和丹参酮II_A抗高糖损伤肾细胞的配伍优化及其抗炎作用研究[J]. 中国药学杂志，2023，58(11)：987－996.

[24] 林　林，李　丽，赵鹏程，等. 中药四性研究进展及方法回顾[J]. 中国实验方剂学杂志，2023，29(15)：267－272.

[25] 李　平，杨应勇，李　江，等. 以黄芩苷溶出量探讨黄芩与半夏配伍药性变化[J]. 中国实验方剂学杂志，2011，17(17)：116－118.

[26] LIAO HF, YE J, GAO LL, et al. The main bioactive compounds of *Scutellaria baicalensis* Georgi. for alleviation of inflammatory cytokines: A comprehensive review[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 110917.

[27] 刘　萍. 《伤寒论》芍药－甘草药对量效关系探究[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(3)：67－69.

[28] 甘力帆，王寿富，崔　婷，等. 不同配伍比例金银花－连翘药对合煎颗粒与单煎颗粒混合的化学成分比较[J]. 中国现代中药，2023，25(2)：382－389.

[29] 袁　悦，张林林，刘建庭，等. 中药金银花质量标志物预测分析研究[J]. 中国中药杂志，2022，47(7)：1730－1738.

[30] 邵璐彬. 不同配比赤芍－川芎药对配伍中11个成分提取

率考察[J]. 中国药师,2022,25(1):172－177.
[31] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
[32] QIAN P, JIN HW, YANG XW. New limonoids from Coptidis Rhizoma－Euodiae Fructus couple[J]. J Asian Nat Prod Res, 2014,16(40):333－344.
[33] 李　菡,吕　娇,宇文昕,等. 黄连与吴茱萸经典配伍系列抗氧化和抑菌活性对比研究[J]. 时珍国医国药,2019,30(6):1308－1311.
[34] ZHANG SB, SUN HY, WANG CY, et al. Comparative analysis of active ingredients and effects of the combination of Panax ginseng and Ophiopogon japonicus at different proportions on chemotherapy－induced myelosuppression mouse[J]. Food Funct, 2019, 10(3):1563－1570.
[35] MEI YQ, CHEN Y, ZHANG HY, et al. Borneol acts as an adjuvant agent to enhance the oral absorption of Panax notoginseng saponins in rats: Effect of optical configuration and compatibility ratios[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 331:118331.
[36] 马婷婷,贺　蕊,龚慕辛,等. 不同配伍比例芍药甘草汤成分的肠吸收研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(21):4268－4274.
[37] LI ZH, YAN M, CAO LJ, et al. Glycyrrhetinic acid accelerates the clearance of triptolide through P－gp *in vitro*[J]. Phytother Res, 2017, 31(7):1090－1096.
[38] 陈永财,钱江辉,王彬辉,等. 桂枝－白芍药对不同比例配伍对芍药苷在大鼠体内药动学的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2017,22(11):1237－1243.
[39] 卫　平,郑芳昊,霍慧灵,等. 不同配伍比例对麻黄－甘草药对中麻黄类生物碱成分血浆药动学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(7):100－105.
[40] 陈帅帅. 基于效应成分体内分布法研究吴茱萸黄芩药对归经与靶向关联性[D]. 贵阳:贵阳中医学院,2017.
[41] 薛宝娟,李志慧,张玉杰,等. 吴茱萸次碱对5种黄连生物碱大鼠体外肝代谢的抑制作用[J]. 中草药,2014,45(9):1293－1296.
[42] ESTARI RK, DONG J, CHAN WK, et al. Time effect of rutaecarpine on caffeine pharmacokinetics in rats[J]. Biochem Biophys Rep, 2021, 28:101121.
[43] SHEN J, PU ZJ, KAI J, et al. Comparative metabolomics analysis for the compatibility and incompatibility of kansui and licorice with different ratios by UHPLC－QTOF/MS and multivariate data analysis[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2017, 1057:40－45.
[44] 王怡薇,张英丰,李玉洁,等. 戊己丸不同配伍对代表成分胆汁排泄的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(23):3319－3326.
[45] 马莹慧,张慧锋,于　欢,等. 藜芦－南沙参药对配伍的“增毒减效”作用研究[J]. 时珍国医国药,2021,32(7):1613－1615.
[46] 王　超,王宇光,马增春,等. 基于超高效液相色谱－四极杆飞行时间质谱法分析苦参藜芦配伍禁忌[J]. 中国药物警戒,2023,20(2):163－167.
[47] WANG X, HUANG JP, WANG YP, et al. Differential metabolite analysis of the pharmacodynamic differences between different ratios of Dahuang (Radix Et Rhizoma Rhei Palmati)－Taoren (Semen Persicae) herb pair[J]. J Tradit Chin Med, 2024, 44(3):515－523.
[48] 颜永刚,王红艳,尹立敏,等. 基于响应曲面分析法的不同配比桃仁－大黄活血化瘀效应相互作用研究[J]. 中草药,2017,48(17):3560－3567.
[49] 张越凡. 基于代谢组学－网络药理学研究三七－丹参药对活血化瘀的作用机制[D]. 南京:南京中医药大学,2022.
[50] XU P, LIN B, DENG X, et al. Anti－osteoporosis effects of Anemarrhenae Rhizoma / Phellodendri Chinensis Cortex herb pair and its major active components in diabetic rats and zebrafish[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 293:115269.
[51] LIU P, TAN XY, ZHANG HQ, et al. Optimal compatibility proportional screening of Trichosanthis Pericarpium－Trichosanthis Radix and its anti－Inflammatory components effect on experimental zebrafish and coughing mice[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319:117096.
[52] ZHANG YG, WANG YJ, XIN ED, et al. Network pharmacology and experimental verification reveal the mechanism of Hedysari Radix and Curcumae Rhizoma with the optimal compatibility ratio against colitis－associated colorectal cancer[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 322:117555.
[53] LI L, LU YZ, LIU YL, et al. Network pharmacology analysis of huangqi jianzhong tang targets in gastric cancer[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:882147.
[54] 李　灵,陈　健,张梁坤,等. 基于Wnt/β－catenin信号通路以半夏泻心汤治疗慢性萎缩性胃炎探究寒热错杂证病机本质[J]. 中华中医药杂志,2022,37(5):2947－2951.
[55] 郑陆峰,李鸿涛,陈广坤. 普济消毒饮古代文献考证与分析[J]. 中国中医药图书情报杂志,2024,48(1):16－21.
[56] 周　琦,黄　超,李　芳,等. 虎符铜砭刮痧联合黄连阿胶汤加减治疗阴虚火旺型焦虑性失眠的临床研究[J]. 长春中医药大学学报,2024,40(1):54－59.
[57] 崔国良,王曼莉,孙志广. 基于苦味受体和热敏受体探讨左金丸对胃食管反流病模型大鼠炎性因子的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(12):961－967.
[58] 宋　玮,张钟艺,邱海荣,等. 基于茱萸丸谈“理论框架”方剂研究思路[J]. 中华中医药杂志,2023,38(5):2144－2149.
[59] 倪　晶,许异川,朱凌宇,等. 基于“量效关系”探讨不同比例黄连－吴茱萸药对的作用[J]. 中医药学报,2023,51(11):63－68.
[60] 陈聪聪,秦雪梅,杜冠华,等. 中药有效组分“配伍艺术”的研究基础——组分配比研究策略[J]. 药学学报,2019,54(5):808－817.

(收稿日期:2024－08－01;修回日期:2025－02－17)