·综述·

中药复方配伍机制研究方法/策略进展Δ

字　磊[1,2*]，李艳娟[1,2]，李艳芹[1,2]，王　涛[1,2]，郝俊杰[1,2]，俞　捷[1,2]，杨兴鑫[1,2#]（1.云南中医药大学中药学院，昆明　650500；2.云南省南药可持续利用重点实验室，昆明　650500）

中图分类号　R284；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）11-1393-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.11.21

摘　要　中药复方即方剂，是指在辨证论治的基础上依据病情的需要，有选择地将药物按照一定的配伍原则组合而成的用药形式。目前中药复方配伍机制的研究方法/策略主要围绕药效物质分析（包括中药化学成分分析、入血药源成分分析、药动学分析）和药理信号通路分析（包括网络药理学分析、信号通路指标检测、代谢组学分析）两方面进行。在今后的研究中，应以“七情和合”“升降浮沉”“君臣佐使”“四气五味”为基础探究中药复方的配伍关系，并体现中药复方配伍与药物化学成分、药动学、药理通路机制的变化规律及各中药不同配伍比例时化学成分的变化规律，在保证中药复方整体疗效的基础上，挖掘中药复方配伍机制内涵，为优化中药复方的临床应用提供参考，也为创造新的中药复方提供思路。

关键词　中药复方；配伍机制；药效物质；研究方法；研究策略

Progress in research methods or strategies of compatibility mechanism of traditional Chinese medicine prescriptions

ZI Lei[1,2], LI Yanjuan[1,2], LI Yanqin[1,2], WANG Tao[1,2], HAO Junjie[1,2], YU Jie[1,2], YANG Xingxin[1,2] (1. College of Pharmaceutical Science, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Southern Medicine Utilization, Kunming 650500, China)

ABSTRACT　Compound formulas of traditional Chinese medicines (TCM), also known as prescription in clinic, refers to a form of medication in which several TCMs are selectively combined according to the certain compatibility principles and the needs of patient's condition, based on syndrome differentiation and treatment. At present, the methods and strategies for investigating the compatibility mechanisms of TCM prescriptions mainly focus on the following two aspects: analysis of pharmacological substances (including chemical composition analysis of TCM, ingredients of TCM analysis in blood, and pharmacokinetic analysis) and pharmacological signaling pathways analysis (involving network pharmacology analysis, signal pathway indicator detection, and metabolomics analysis). In future research, the compatibility relationships of TCM prescriptions should be explored according to the principles of "Qiqing Hehe", "Shengjiang Fuchen", "Junchen Zuoshi", and "Siqi Wuwei". The regularity of TCM prescriptions compatibility should be shown in the change regularity of chemical components, pharmacokinetics, pharmacological pathways, and chemical compositions of various ratios of TCMs. Based on the insurance of holistic efficacy of TCM prescriptions, the underlying mechanisms of compatibility should be uncovered, which will provide references for the optimization of clinical applications of prescriptions and new directions for the creation of innovative TCM prescriptions.

KEYWORDS　prescription of traditional Chinese medicines; compatibility mechanism; pharmacodynamic substances; research methods; research strategies

中药复方即方剂，是中医临床用药的主要形式，是指在辨证论治的基础上依据病情的需要，有选择地将药物按照一定的配伍原则组合而成的用药形式[1]。“药有个性之特长，方有合群之妙用”，配伍是中医辨证用药的特色，具有目的性、动态性、环境适应性等特点。中药复方在中医理论的指导下，按照“升降浮沉”“七情和合”“君臣佐使”“四气五味”等配伍理论形成了复杂的配伍体

Δ **基金项目**　国家自然科学基金资助项目（No.82060707，No.82104381）；云南省科技厅基础研究计划项目（No.202001AZ070001-006）；云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目（No.202005AC160059）；云南省王林元专家工作站项目（No.202105AF150058）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：中药防治代谢性疾病。E-mail：710983566@qq.com

＃**通信作者**　教授，博士生导师，博士。研究方向：中药药效物质分析。E-mail：yxx78945@163.com

系[2]。通过配伍，使药与药之间相互作用，从而产生一系列的生化反应，能够起到增效、减毒等作用。研究中药复方配伍机制不仅对阐释中医理论内涵具有重要意义，对中药复方的发展更有重要的推动作用。目前，业界对中药复方配伍机制的研究方法/策略主要从药效物质分析和药理信号通路分析两方面进行，并取得了一系列有价值的创新性成果。药效物质分析主要是通过研究配伍前后中药化学成分的变化、入血药源成分的差异及药动学特征与参数变化来进行；药理信号通路分析的方法/策略主要有网络药理学技术、信号通路指标检测及代谢组学技术。本文对当前中药复方配伍机制的研究方法/策略（图1）进行简要概述，并对其未来研究方向进行展望。

1　基于药效物质分析的中药复方配伍机制

中药复方药效物质是中药复方在治疗疾病过程中发挥药效作用的化学物质，通过研究配伍后是否有新物质生成、有效成分/毒性成分含量变化等来揭示中药复方配伍机制具有重要意义[3]。

1.1　中药化学成分分析

中药复方治疗疾病的物质基础是其化学成分的组合，不仅仅是各单味药化学成分简单加和的结果，而是化学成分的综合作用体现[4]。每一种中药都含有许多种化学成分，而从化学成分来说，其本身就是一个复方，单味中药中的多种成分使其具有多种功能；而中药复方是由2种或2种以上中药组成，与单味中药相比，其成分更多、更复杂[5]。总而言之，中药复方的独特疗效是通过其中多种有效成分的综合作用而产生的，中药复方的化学成分变化是由于其中各种成分相互作用发生简单的物理变化或复杂的化学变化所导致的[6]。李晶等[7]研究发现，红参和红景天配伍后，红景天中的活性成分没食子酸、红景天苷和没食子酸乙酯含量显著升高，说明红参可以促进红景天中有效成分溶出，从化学成分变化方面揭示了红参和红景天的配伍增效机制。张世洋[8]研究发现，白术配伍人参后可使人参皂苷的含量上升，并且配伍后出现了新的皂苷类化合物，而该化合物在白术和人参提取物中均未被发现，说明中药配伍后化学成分的变化不仅有含量变化，还有种类的增加。刘立等[9]研究发现，红花和当归配伍后，阿魏酸、香豆酸、绿原酸、羟基红花黄色素A的含量均大于单味药中的含量，说明二者配伍有助于上述4种有效成分的溶出，这为当归和红花配伍的协同增效作用机制研究提供了物质基础证据。

中药配伍后除了会影响有效成分的含量与种类，还会对毒性成分的浸出与合成产生影响。Sun等[10]研究发现，四逆汤中的附子为强心药，其强心成分为消旋去甲乌药碱，当附子单用时强心作用不明显、不持久且有毒性；以甘草、干姜配伍成四逆汤后，甘草、干姜降低了附子中生物碱的含量，起到解毒、佐制的作用，从而使整个复方的强心作用持久、显著，且毒性下降了3/4。洪博等[11]通过对狼毒大戟和大枣配伍前后主要成分的研究发现，狼毒大戟中岩大戟内酯B和狼毒乙素的含量在和大枣配伍后分别降低了18.53%和44.46%，说明两药配伍后可使狼毒大戟中的毒性成分含量显著降低，体现了中药复方配伍减毒的机制。邵珠莹等[12]研究发现，关木通与干姜配伍后可使马兜铃酸A的含量显著降低，说明两药配伍后发生了化学反应，使得马兜铃酸A的溶出率显著下降，从而减轻了关木通的毒性。栗焕焕等[13]对甘草配伍吴茱萸后化学成分的研究发现，甘草中甘草多糖、甘草酸和甘草苷3种主要成分对吴茱萸的化学成分均有不同程度的影响，使吴茱萸中生物碱成分吴茱萸碱和吴茱萸次碱的含量降低，其中甘草多糖、甘草酸的影响较大，从而缓和了吴茱萸的毒性。

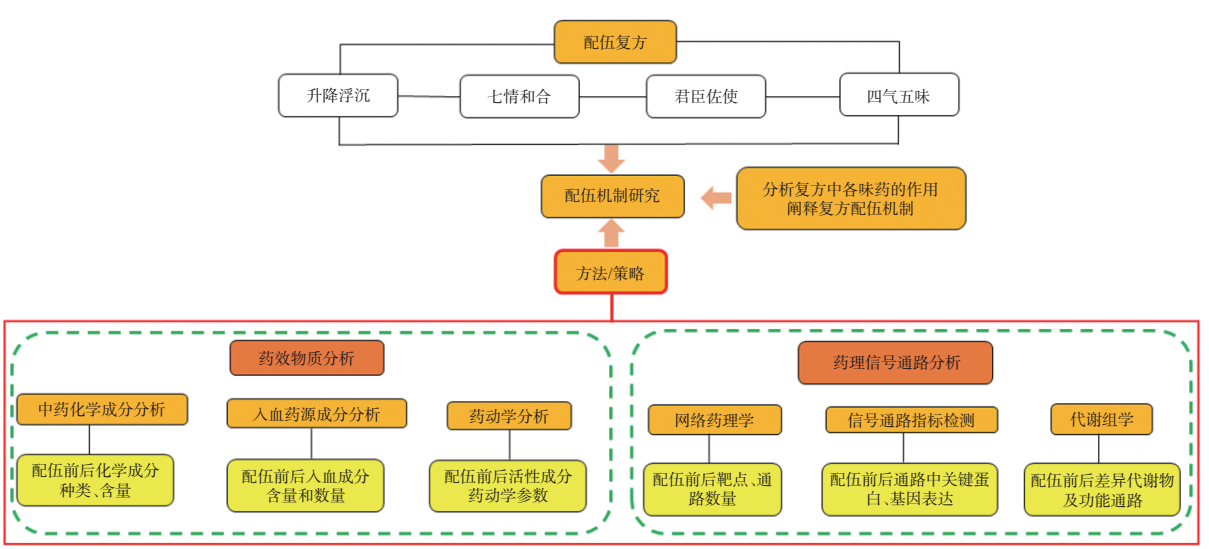


图1　中药复方配伍机制的研究方法/策略

综上所述，中药配伍后可使有效成分或毒性成分的含量、种类发生变化而实现增效、减毒；同时还可能产生新的物质从而扩大药物的治疗范围。

1.2 入血药源成分分析

基于发挥药效的效应成分一般来自入血药源成分或其代谢产物，故通过对入血药源成分（包括原型成分及代谢产物）进行分析，能够明确药物的药效物质基础及配伍作用机制[14]。现阶段主要通过确定入血药源成分的种类、含量，入血药源成分在各单味药中的来源等方面来研究中药复方的配伍机制[15]。张敏等[15]研究青黄散发现，青黛和雄黄配伍后，雄黄可促进青黛中色胺酮、靛蓝、靛玉红、2-氨基苯甲酸、*N*-苯基-2-萘胺等主要成分的入血吸收，而青黛可促进雄黄中有效成分三硫化二砷的吸收，体现了中药复方配伍增效的作用机制。李骅[16]对双丹方中8种入血药源成分的研究发现，有3种入血药源成分来自牡丹皮，5种来自丹参，其中丹参中的丹参素不仅能加快牡丹皮中丹皮酚的吸收入血，而且能够提高丹皮酚在相应靶组织中的浓度，说明丹参素和丹皮酚配伍使用可在保护心肌损伤方面有协同增效的作用。阴奇材[17]对柴胡、白芍配伍前后体内成分的差异研究发现，二药配伍后可显著降低柴胡中原型成分在血清中的含量，提高柴胡皂苷类代谢产物在血清中的含量，显著提高白芍中主要原型成分在血清中的含量，由此可见，柴胡与白芍配伍增效的体内物质基础是由于配伍促进了柴胡中皂苷类原型成分在体内的转化代谢，同时促进了白芍中主要原型成分在体内的吸收。

1.3 药动学分析

药物到达体内后，其有效成分在机体的作用下发生吸收、分布、代谢、排泄等生物转化，药效物质也随之发生改变[18]。中药药动学分析主要是研究中药复方及其单味药在体内的动态变化规律，利用血药浓度及药动学参数特征阐释其配伍机制。邹葭霜[19]研究发现，桔梗和甘草配伍后，桔梗皂苷D和甘草皂苷的药时曲线下面积（AUC）和最大血药浓度（c_{max}）均显著增大，清除率（clearance，CL）显著降低；而桔梗能显著提高甘草黄酮类、皂苷类成分的口服相对生物利用度，具有协同增效的作用。Gu等[20]研究表明，与单味药相比，川楝子和延胡索配伍后，川楝素和其他生物碱的CL显著降低，达峰时间（t_{max}）缩短，AUC和平均滞留时间（mean residence time，MRT）增大或延长，吸收速度加快，说明川楝子配伍延胡索后能显著调节血清中活性成分的吸收和消除。王星晨等[21]研究发现，厚朴与苦杏仁配伍后，二药中的主要成分厚朴酚、和厚朴酚、苦杏仁苷的c_{max}、AUC均显著增加，CL均显著降低，说明配伍可以促进活性成分的吸收，减缓活性成分的消除，增强药效。Liu等[22]研究表明，单味药材厚朴与其复方栀子厚朴汤在厚朴酚与和厚朴酚的药动学参数和脑内分布上存在显著差异，栀子厚朴汤中厚朴酚与和厚朴酚的t_{max}、AUC显著延长或增加，表明栀子促进了厚朴酚与和厚朴酚的吸收。朱敏等[23]研究当归-白芍药对发现，阿魏酸、咖啡酸、香草酸、绿原酸、没食子酸、芍药苷、芍药内酯等药效成分在单味药和药对给药后的代谢产物方面存在差异，推测配伍后药效成分的变化会促进或抑制某些代谢物的产生，影响化合物代谢进程。

2 基于药理信号通路分析的中药复方配伍机制

中药复方作为一个复合体系，在评价其作用机制的过程中，最直接的方法就是分析药理信号通路差异，具体是通过分析中药配伍前后相关蛋白靶点、药效指标、代谢物和代谢通路等差异来实现的。

2.1 基于网络药理学技术研究中药复方配伍机制的方法/策略

结合中药复方的特征和网络药理学“疾病-基因-靶点-药物”的研究模式进行分析，对配伍前后中药复方及单味药的靶点群、通路响应数量、种类进行研究，可预测配伍机制[24-25]。韩彦琪等[26]采用网络药理学技术研究元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍机制发现，该方君药延胡索中的生物碱类成分单独作用的靶点有9个、信号通路有9条，其可通过作用于中枢脑啡肽酶、平滑肌相关受体及血管紧张素等靶点而发挥止痛、理气等功效；臣药白芷中的香豆素类成分单独作用的靶点有9个、信号通路有2条，其可通过参与痉挛、炎症等相关信号通路的调节，发挥行气血的辅助作用。由此可见，延胡索和白芷配伍使用可协同增效。宋福江等[27]通过对醒脑静注射液“核心成分-关键靶标-主要通路”研究发现，在25个核心成分中，麝香有15个，栀子有5个，冰片有5个，郁金有1个；29个核心靶点中，麝香占25个，栀子占5个，冰片占5个，郁金占1个；主要通路中，麝香、冰片、栀子共同正向调控细胞凋亡，栀子、冰片、郁金与转录因子的结合相关，麝香和栀子协同作用于Ras信号通路。上述结果说明，醒脑静注射液中4味中药相互补充、协同归属于共同的功能通路，从而也证明中药配伍后具有协同增效作用。李继彬等[28]对丹香冠心注射液的作用机制进行网络药理学研究发现，丹参中丹酚酸类化合物可通过作用于凝血酶和血管紧张素转化酶靶点来调节凝血过程，从而降低血液黏度，抑制血栓形成；降香中的氧化橙花叔醇可通过作用于表皮生长因子受体、前列腺素内过氧化物合酶2靶点蛋白，调节血小板激活、环磷酸腺苷等与抗血栓关系密切的信号通路。二者配伍后，丹参可通过外周镇痛、抗血栓、保护血管内皮功能、扩张血管等发挥抗炎、活血、祛瘀等功效，起到君药的作用；降香除调

节上述相关过程外，还可通过作用于中枢镇痛相关受体从而发挥理气止痛、化瘀止血的功效，起到臣药的作用。

综上所述，网络药理学通过“成分-靶点-通路”之间的关系及其内在关联性阐释中药复方中各味中药的活性成分在通路中的协同表现，可从靶点和通路两个层面阐明中药复方的协同规律及功效作用，从而揭示中药复方的配伍机制。

2.2 基于信号通路指标检测研究中药复方配伍机制的方法/策略

中药配伍前后药效的差异可能是因为不同药材作用的信号通路存在差异导致的。通过检测相关通路上关键酶、蛋白和基因等表达量的变化，可阐释中药复方的配伍机制。杨显娟等[29]研究黄连厚朴汤发现，黄连、厚朴单用及配伍后均能够抑制溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织中磷脂酰肌醇3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）、蛋白激酶B（protein kinase B，PKB）、磷酸化PKB（phosphorylated protein kinase B，p-PKB）的表达，上调B细胞淋巴瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）的表达水平，降低活化的胱天蛋白酶3表达水平，发挥抗炎和抗凋亡作用，从而减少肠黏膜损伤，其中黄连厚朴汤的疗效最佳，体现了中药“相使”增效的配伍关系。胡玲美等[30]研究发现，黄芪葛根汤可通过刺激肝组织胰岛素受体底物2，激活PI3K/PKB信号通路，调节下游信号分子糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）、肝X受体α、固醇调节元件结合蛋白1的活性，从而发挥降糖、降脂功效；其中配伍后的黄芪葛根汤对GSK-3β的调节效果比黄芪和葛根强，体现了中药复方在调节血糖和血脂方面的协同增效作用。Xie等[31]对乌头汤协同增效配伍机制的研究发现，乌头作为乌头汤中的君药具有显著的抗炎作用；麻黄通过抑制核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）磷酸化和促进核转录因子红细胞2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）表达来增强乌头抗关节炎的作用；黄芪通过促进Nrf2表达来增强乌头抗氧化的作用；三药配伍使乌头汤治疗骨关节炎的作用增强。Cao等[32]研究发现，附子与当归配伍后能够减少大鼠心肌组织中胱天蛋白酶3的表达，增加p-PKB、PI3K和磷酸化PI3K的表达，而且配伍后的效果优于乌头和当归单用，说明二药配伍后通过调节PI3K/PKB信号通路，在治疗心肌缺血方面有协同增效作用。

2.3 基于代谢组学技术研究中药复方配伍机制的方法/策略

代谢组学是一个迅速发展的系统生物学领域，其主要是基于生物样本（如尿液、血浆或组织）中的整体代谢产物谱，研究内源性代谢产物在外界刺激下的变化。代谢组学侧重于研究潜在生物标志物和代谢途径，能够反映生物体内的代谢情况，揭示病理机制和药物干预机制，其整体性和综合性特征更有利于揭示复杂的中药配伍干预机制。Liu等[33]对当归补血汤（由黄芪、当归配伍而成）的代谢组学研究发现，当归补血汤有13种差异代谢物参与了花生四烯酸代谢、酪氨酸代谢、苯丙氨酸-酪氨酸-色氨酸生物合成3条代谢通路；黄芪有6种差异代谢物参与了苯丙氨酸-酪氨酸-色氨酸生物合成、酪氨酸代谢2条代谢通路；当归仅有4种差异代谢物参与了嘌呤代谢，但未发现与疾病相关的代谢通路。该研究结果表明，当归补血汤对相关差异代谢物和代谢通路的调节作用比单味药更广泛，该复方通过调节更多种类的差异代谢物和代谢通路发挥抗贫血作用。Wu等[34]通过对栀子与连翘配伍治疗急性肺损伤代谢组学的机制研究发现，栀子有21种差异代谢物，参与半乳糖代谢、乳糖降解和乳糖合成3条代谢通路；连翘有20种差异代谢物，参与葡萄糖-丙氨酸循环、丙氨酸代谢和谷胱甘肽代谢3条代谢通路；二药配伍后有20个差异代谢物，参与甘油磷脂代谢、磷酸盐代谢和肌醇代谢3条代谢通路。Liu等[35]根据逍遥散的功效，将该中药复方拆分为疏肝组（柴胡、芍药、当归和薄荷）和健脾组（白术、茯苓、干姜和甘草），从疗效组合方面探究该方配伍的作用机制。结果发现，疏肝组能够调节5个差异代谢物，健脾组能够调节4个差异代谢物，而配伍后的逍遥散能够调节8个差异代谢物，表明逍遥散对抑郁导致代谢紊乱的调节作用强于疏肝组和健脾组；此外，逍遥散能调节抑郁症相关的7条代谢途径，而疏肝组和健脾组分别调节6条和3条代谢途径，表明逍遥散在抗抑郁方面优于疏肝组和健脾组。Zhang等[36]通过研究柴胡疏肝散对抑郁模型大鼠的干预机制，发现该方君药柴胡、臣药香附和川芎均能够调节鞘磷脂、溶血磷脂酰胆碱、硒代半胱氨酸和棕榈酸的水平；佐药陈皮、白芍、枳壳能回调溶血磷脂酰胆碱、硒代半胱氨酸和棕榈酸的水平；使药甘草仅能调节鞘磷脂的水平；将上述几种药材配伍成柴胡疏肝散后，有16种差异代谢物和5条代谢途径被调节，这可能是柴胡疏肝散发挥抗抑郁作用的增效机制之一。Zhou等[37]通过研究四逆汤缓解心力衰竭模型大鼠的作用机制发现，四逆汤全方（附子-干姜-甘草）能够调节32个差异代谢物和12条代谢通路；干姜与甘草配伍时能调节24种差异代谢物和10条代谢通路；附子与甘草配伍时能调节15种差异代谢物和7条代谢通路；附子与干姜配伍时能调节9种差异代谢物和6条代谢通路。可见，配伍能促进四逆汤对心力衰竭模型大鼠内源性代谢物和代谢通路的调节作用，且该作用强于单味药。

2.4 其他方法

Wang等[38]采用差异蛋白质组技术研究复方茵陈蒿汤，发现相对于单味药，该中药复方对CCl_4所致肝损伤相关分子标志物（锌指蛋白等）的逆转作用更明显，表明中药复方的协同治疗作用优于单味药。宁青等[39]采用RNA-seq技术对桃叶珊瑚苷配伍补骨脂素进行转录组测序研究时发现，配伍桃叶珊瑚苷后，补骨脂素的肝毒性、致癌性、免疫激活信号通路均明显减弱或减少，而在神经营养因子通路、长寿调节通路和血小板激活信号通路方面的作用显著增强，该研究结果揭示了二者配伍后的增效、解毒机制。上述蛋白质和转录组技术通过检测蛋白表达水平和RNA表达量来反映配伍后相关信号通路或分子标志物的变化，可从分子水平阐释中药复方的配伍机制，然而由于生物体的基因及细胞存在个体差异，可能会影响到结果的重现性及可靠性，因此在具体研究中应进行多批次样本检测分析，以排除生物体个体差异的影响。

3 结语与展望

目前，中药复方配伍机制的研究方法/策略主要围绕药效物质分析和药理信号通路分析进行，学者们通过对中药配伍前后化学成分变化、入血药源成分差异、药动学参数变化、代谢物及代谢途径异同、药物靶点群和通路响应数量等的研究阐述中药复方配伍机制，取得了一系列有价值的创新性成果。但当前的研究方法/策略仍然有待突破：（1）中药复方中仍有大量未知结构的化学组分，尤其是微量组分，仍需采用四极杆-飞行时间质谱、四极杆-静电场轨道阱高分辨质谱、傅里叶变换离子回旋共振质谱等高分辨质谱技术并结合精准导向分离实现中药化学成分的全面表征；（2）中药化学成分复杂，加之配伍后会在体内发生转化代谢，分析单一或几种有效成分并不能代表配伍后的整体变化，应该建立完整的中药复方指纹图谱系统，相对全面地展现中药复方中的有效成分；（3）研究方法/策略未与中医药理论较好结合，如在研究中药复方作用机制中过分追求“单成分-单靶点”的药理模型，难以体现中药复方的整体性质，所以应以中医理论为指导，结合代谢组学、网络药理学、血清药物化学、肠道菌群研究等多方法（成分-组学-技术）从多角度（成分-症候-药效）、多层次（性味-七情和合-君臣佐使）解析中药复方中各组分在全方配伍中的贡献；（4）应将质谱成像和空间代谢组学等新技术应用于中药复方配伍的深层次研究，通过空间维度识别、定位组织或细胞中配伍前后各中药化学组分及所调节内源性代谢物的差异进行深度解析。在今后的研究中，应从中药复方的配伍关系出发，以“七情和合”“升降浮沉”“君臣佐使”“四气五味”为基础，体现中药复方配伍规律与药物化学成分变化、药动学变化、药理通路机制差异及各中药不同配伍比例时化学成分的变化规律，在保证中药复方整体疗效的基础上，挖掘中药复方配伍机制内涵，为优化中药复方的临床应用提供参考，也为创造新的中药复方提供思路。

参考文献

[1] 陈聪. 基于文献信息挖掘的经方枳实芍药散、排脓散网络靶标及配伍机制研究[D]. 济南：山东中医药大学，2018.

[2] 李海英，贺鹏，贺玉婷，等. 中药复方配伍研究的关键问题及超分子化学解决对策[J]. 中草药，2019，50(12)：2757-2762.

[3] STEVEN L C T，YI G X. Discussion on relevance and studies of prescription compatibility in Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med，2021，27(10)：788-793.

[4] WANG Z，SHANG H H，LI Y Z，et al. Transporters（OATs and OATPs）contribute to illustrate the mechanism of medicinal compatibility of ingredients with different properties in Yuanhuzhitong prescription[J]. Acta Pharm Sin B，2020，10(9)：1646-1657.

[5] WEI G L，ZHENG X B. A survey of the studies on compatible law of ingredients in Chinese herbal prescriptions [J]. J Tradit Chin Med，2008，28(3)：223-227.

[6] 杨爱华，窦志华. 茵陈蒿汤药效物质基础研究方法与配伍机制的研究进展[J]. 中国药房，2013，24(19)：1812-1814.

[7] 李晶，李瑞刚，睢博文，等. 红参和红景天配伍前后主要成分及抗疲劳活性的变化[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(13)：87-96.

[8] 张世洋. 人参白术治疗慢性萎缩性胃炎的配伍机制研究[D]. 成都：成都中医药大学，2019.

[9] 刘立，段金廒，唐于平. 当归-红花配伍化学成分UHPLC-Q-TOF-MS分析及配伍协同增效作用研究[J]. 中华中医药杂志，2017，32(3)：996-1000.

[10] SUN S，CHEN Q S，GE J Y，et al. Pharmacokinetic interaction of aconitine，liquiritin and 6-gingerol in a traditional Chinese herbal formula，Sini Decoction[J]. Xenobiotica，2018，48(1)：45-52.

[11] 洪博，李文静，刘吉成，等. 狼毒大戟配伍大枣合煎液与单煎液主要成分含量的比较研究[J]. 中国医院药学杂志，2017，37(15)：1444-1447.

[12] 邵珠莹，潘金火，张月婵，等. UPLC-TQD-MS法探讨关木通配伍干姜减毒存效机制[J]. 中成药，2018，40(11)：2576-2579.

[13] 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.

[14] 蒙钟经，丁选胜. 何首乌的入血成分、药动学及肝毒性代

谢组学研究进展[J]. 药学进展，2019，43(5)：379-383.
[15] 张敏，吴青青，李晨辉，等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术分析不同配伍比例雄黄对青黛入血成分的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(13)：79-86.
[16] 李骅. 双丹方成分分析及其主要成分丹参素配伍丹皮酚对心肌损伤的保护作用及机制研究[D]. 西安：第四军医大学，2015.
[17] 阴奇材. 整合质谱背景扣除法和代谢组学技术研究柴胡、白芍配伍前后体内成分的整体差异[D]. 太原：山西大学，2020.
[18] ZHOU M M，HONG Y L，LIN X，et al. Recent pharmaceutical evidence on the compatibility rationality of traditional Chinese medicine[J]. J Ethnopharmacol，2017，206：363-375.
[19] 邹葭霜. 基于药代动力学的桔梗汤配伍机制研究[D]. 南京：南京中医药大学，2014.
[20] GU X T，WU C T，ZHANG M M，et al. Rapid determination of seven bioactive components in rat plasma by UPLC-MS/MS and its application to pharmacokinetic compatibility study of Jinlingzi San[J]. J Pharm Biomed Anal，2021，198：114014.
[21] 王星晨，勾楠，郑东梅，等. 基于药代动力学研究厚朴-苦杏仁配伍在大鼠体内的相互作用[J]. 中南药学，2021，19(5)：808-813.
[22] LIU Y，WANG D，YANG G，et al. Comparative pharmacokinetics and brain distribution of magnolol and honokiol after oral administration of *Magnolia officinalis* cortex extract and its compatibility with other herbal medicines in Zhi-Zi-Hou-Po Decoction to rats[J]. Biomed Chromatogr，2016，30(3)：369-375.
[23] 朱敏，段金廒，唐于平，等. 当归-白芍配伍在痛经模型大鼠体内代谢产物的研究[J]. 中华中医药杂志，2018，33(9)：4098-4103.
[24] 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.
[25] WANG Y Y，YANG H B，CHEN L X，et al. Network-based modeling of herb combinations in traditional Chinese medicine[J]. Brief Bioinform，2021，22(5)：bbab106.
[26] 韩彦琪，孟凡翠，许浚，等. 基于网络药理学方法的元胡止痛滴丸治疗原发性痛经的配伍合理性研究[J]. 中草药，2017，48(3)：526-532.
[27] 宋福江，范斌，孙健. 基于网络药理学的醒脑静注射液治疗脑梗死配伍机制研究[J]. 中国中药杂志，2018，43(7)：1366-1372.
[28] 李继彬，刘爱娜，赵振宇，等. 基于网络药理学的丹香冠心注射液治疗心绞痛、心肌梗死的作用机制及配伍规律研究[J]. 现代药物与临床，2021，36(12)：2488-2494.
[29] 杨显娟，付尹，王佳俊，等. 黄连-厚朴配伍抑制PI3K/Akt信号通路改善TNBS诱导的大鼠溃疡性结肠炎研究[J]. 中草药，2021，52(15)：4587-4597.
[30] 胡玲美，范颖，刘倩，等. 黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠肝组织PI3K/AKT信号通路影响[J]. 辽宁中医药大学学报，2020，22(7)：48-51.
[31] XIE Y，MAI C T，ZHENG D C，et al. Wutou Decoction ameliorates experimental rheumatoid arthritis via regulating NF-kB and Nrf2：integrating efficacy-oriented compatibility of traditional Chinese medicine[J]. Phytomedicine，2021，85：153522.
[32] CAO Y，LIANG X，LI C，et al. Experimental study on the effect of aconite and *Angelica sinensis* on myocardial ischemia rats with Yang deficiency and blood stasis[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2020，2020：7027391.
[33] LIU Y，JU Y，QIN X. Studies on the compatibility mechanism and material basis of Danggui Buxue Decoction against anemia mice using metabonomics and network pharmacology[J]. J Pharm Pharmacol，2021，73(6)：767-777.
[34] WU W H，LIN H Q，YIN A L，et al. GC-MS based metabolomics reveals the synergistic mechanism of gardeniae fructus-forsythiae fructus herb pair in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mouse model[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2021，2021：8064557.
[35] LIU X J，LV M，WANG Y Z，et al. Deciphering the compatibility rules of traditional Chinese medicine prescriptions based on NMR metabolomics：a case study of Xiaoyaosan[J]. J Ethnopharmacol，2020，254：112726.
[36] ZHANG H，HUANG H，SONG H，et al. Serum metabolomics reveals the intervention mechanism and compatible regularity of Chaihu Shu Gan San on chronic unpredictable mild stress-induced depression rat model[J]. J Pharm Pharmacol，2020，72(8)：1133-1143.
[37] ZHOU Q，MENG P，ZHANG Y，et al. The compatibility effects of Sini Decoction against doxorubicin-induced heart failure in rats revealed by mass spectrometry-based serum metabolite profiling and computational analysis[J]. J Ethnopharmacol，2020，252：112618.
[38] WANG X J，ZHANG A H，WANG P，et al. Metabolomics coupled with proteomics advancing drug discovery toward more agile development of targeted combination therapies[J]. Mol Cell Proteomics，2013，12(5)：1226-1238.
[39] 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.

（收稿日期：2022-10-24　修回日期：2023-05-23）
（编辑：胡晓霖）