

· 综述 ·

基于影响药物代谢的中药配伍研究进展

刘建群*, 王雪梅, 刘一文, 舒积成, 张锐

(江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004)

[摘要] 近年来随着药物代谢研究新技术、新方法的发展和代谢组学的出现,在基于影响药物代谢的中药配伍机制研究方面取得了许多成果。中药配伍影响中药体内过程是中药配伍减毒增效的重要机制之一。中药配伍后,其有效成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程可能发生显著变化,从而导致其药效或毒性发生变化。本文首次归纳总结了基于影响药物代谢的中药配伍研究进展,通过研究中药复方给药后,分析其代谢组学特征,从内源性代谢物和外源性代谢物两个方面比较研究配伍前后变化,为全面评价中药复方的疗效、安全性和作用机制提供思路。

[关键词] 药物代谢; 代谢组学; 中药配伍

[中图分类号] R282 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)19-0221-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014190221

Progress in Compatibility of Traditional Chinese Medicine Based on Effect of Drug Metabolism

LIU Jian-qun*, WANG Xue-mei, LIU Yi-wen, SHU Ji-cheng, ZHANG Rui

(Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Many achievements in the mechanisms of compatibility of traditional Chinese medicine (TCM) based on the effect of drug metabolism have been procured by new technologies in drug metabolism and metabonomics in recent years. Interaction of drug metabolism was one of the mechanisms of decreasing toxicity and increasing efficacy on the compatibility of TCM. The behaviors of active compounds of TCM *in vivo*, such as absorption, distribution, metabolism and excretion probably changed significantly after compatibility, therefore its toxicity and activity changed. This paper summarized the studies on compatibility of TCM based on the effect of drug metabolism for the first time.

[Key words] drug metabolism; metabonomics; compatibility of traditional Chinese medicine

方剂是中医临床用药的主要形式,而配伍是方剂的核心,因此方剂配伍规律成为方剂研究的关键科学问题。西汉时期的《神农本草经》最早总结了中医配伍用药的规律,指出:“有单行者,有相须者,有相使者,有相畏者,有相恶者,有相反者,有相杀者,凡此七情,合和时视之”。它清楚的表达了中药配伍后药效和毒性的增减变化,可以归纳为增强疗效、降低毒性、减轻疗效、增强毒性4个方面。而在中药现代化发展进程中,方剂配伍规律的现代研究已经历了从饮片到成分、从体外到体内、从单一方法研究到多学科技术融合的历程^[1]。现代研究表明,药物配伍后体内吸收、分布、代谢、

排泄过程是药物发挥药理作用、产生疗效的基础。中药作用的物质基础是所含其中的化学成分,尽管中药成分复杂,但只有部分成分被吸收进入体内,且只有进入体内的成分才能发挥作用(局部作用的外用制剂除外),而进入体内的成分既可能以原形,也可能以代谢物的形式发挥疗效。由此可以推断:中药药效成分的体内代谢特征与其配伍变化存在一定的对应关系,即“方剂配伍—代谢”关系^[2]。方剂配伍对代谢的影响可归纳为药物配伍后可改变方剂药效物质的药代动力学行为;影响药效物质的代谢途径,产生不同的代谢产物;诱导和抑制药物代谢酶,从而显著改变药物的药理活性;

[收稿日期] 20131015(011)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81160541);江西省卫生厅中医药科研项目(2011A143)

[通讯作者] *刘建群,教授,博士,从事中药活性成分及质量评价研究, Tel:0791-87118674, E-mail:liu5308@sina.com

中药效成分在体内发生量和质的变化,影响其疗效和主治证候。代谢组学概念是英国 Nicholson 教授及其同事在高场核磁(NMR)分析的基础上,于 1999 年正式提出。它是通过分析机体生物液体和组织中代谢产物谱的变化,研究机体整体生物学状况和功能调节,主要利用核磁共振和液相色谱-质谱联用技术等方法测定生物体液(尿液、血液)和组织提取液中的内源性代谢产物,通过模式识别分析确定动物在各种状态下的代谢表型,以代谢表型与数据库比较分析确定化合物作用的靶器官、发病机制及生物标志物。代谢组学在药物研究中主要应用于药物代谢、药物毒性筛选和作用机制研究。代谢组学为中药方剂配伍规律研究提供了新的技术方法^[3]。本文从中药配伍后有效成分在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程变化规律和药物代谢酶的活性变化以及代谢组学变化角度,归纳总结中药配伍的减毒增效机制,为中药方剂配伍机制研究提供思路。

1 基于影响药物代谢的中药配伍增效研究

在古人总结的“七情”中,相须相使是能产生协同作用而增效的配伍。相须,即性能功效相类似的药物配合应用,可以增强其原有疗效。相使,即在性能功效方面有某种共性的药物配合应用,而以一种药物为主,另一种药物为辅,能提高主药物的疗效。姜鹏^[4]在麝香保心丸代谢组学和代谢动力学研究中,确定了人参皂苷 Rb₁, Rc, Re 和 Rg₁ 在给予麝香保心丸和冰片的麝香保心丸制剂后药物代谢动力学特点。结果表明人参皂苷 Rb₁, Rc, Re 和 Rg₁ 的药时曲线在有冰片存在下的复方制剂中存在明显差异,含冰片的麝香保心丸制剂中皂苷浓度大幅提升。进一步采用人参皂苷单体和冰片加人参皂苷成分给药后研究其体内代谢动力学变化,结果表明,冰片可以显著促进皂苷类物质的吸收,提高其血药浓度。从而证明了复方配伍中冰片的辅助增效作用。梁新丽等^[5]从代谢角度进行延胡索有效组分与白芷有效组分的配伍的研究。结果显示,延胡索总碱配伍白芷总香豆素后延胡索总碱中活性成分延胡索乙素原形药物保留最多,因此,白芷配伍延胡索能明显延缓延胡索乙素的代谢,从而可能提高药效,从药物代谢的角度阐明了该方配伍的合理性。韩敏等^[6]通过对比研究大鼠分别灌胃黄芩提取物、五味子提取物、黄芩提取物加五味子提取物后不同时间血液中黄芩苷、五味子酯甲的浓度变化,分析其药代动力学参数。结果表明,黄芩与五味子配伍,可以促进黄芩苷和五味子酯甲的体内吸收,延长其半衰期,使其血药浓度维持在较高水平,达到协同增效的目的,这可能是二者配伍在防治肝纤维化中产生协同作用的重要原因。倪建新等^[7]在研究左金丸在大鼠体内的药代动力学中,将左金丸及黄连、吴茱萸制成水煎液,对 SD 大鼠进行灌胃, HPLC 法测定并计算小檗碱、吴茱萸次碱的药代动力学参数,研究表明与黄连组相比,左金丸组的小檗碱 $t_{1/2}$ 延长, t_{max} 缩短, C_{max} 增大, $AUC_{(0-\infty)}$ 增加, 代谢较缓慢;与吴茱萸组比较,左金丸组的吴茱萸次碱, t_{max} 缩短, C_{max} 增大, $AUC_{(0-\infty)}$ 增加。给予左金丸后,小檗碱和吴茱萸次碱在 0.5 h 左右迅速达到 C_{max} , 并且吴茱萸次碱能维持较高浓

度,能更好地发挥了小檗碱抗炎、抑菌及吴茱萸次碱抑制胃肠蠕动的保护胃黏膜的药理作用。欧丽娜等^[8]以药物代谢动力学方法研究麻黄和麻黄桂枝配伍时麻黄碱、伪麻黄碱在大鼠体内的药代动力学变化规律,结果显示麻黄与桂枝配伍后,吸收过程加速,起效时间缩短,加速了麻黄的代谢过程,减少了药物的蓄积。这一结果提示了常用要对“桂枝-麻黄”配合的增效减毒关系,从药代学的角度对传统中药理论提供了科学依据。

2 基于影响药物代谢的配伍减效研究

相恶配伍是指配伍产生拮抗作用而抵消、削弱原有中药功效。相恶配伍属于中药“七情”配伍之一,其含义在古医药典籍里不尽相同,当代《中药学》^[9]教科书将其定义为:“相恶,即两药合用,一种药物能使另一种药物原有效功降低,甚至丧失,如人参恶莱菔子,生姜恶黄芩等”。目前,基于影响药物代谢的相恶配伍报道很少。

3 基于影响药物代谢的配伍减毒研究

有许多中药药性峻猛,对机体有毒性或副作用,特别是一些毒性成分与活性成分是一类成分的中药,其安全有效剂量范围的窗口较窄,毒性较大,临床上常因用药不当导致中毒甚至死亡。但是,这些有毒中药,多能经配伍一些常用中药后,产生相互作用而降低甚至消除原有毒性,在治疗某些疑难疾病方面,效力强,取效甚捷,为历代医家所习用。如张仲景在运用附子时,多与干姜、甘草、生姜等配伍。刘建群等^[10-12]采用 LC-MS/MS 法研究了在甘草干预下雷公藤甲素和雷公藤内酯酮的部分代谢产物,并从尿液中代谢产物生成量的变化上对其进行了比较。发现雷公藤甲素和雷公藤内酯酮与甘草联合给药后代谢产物的生成量大于单独给药组,这可能是由于甘草加速雷公藤甲素和雷公藤内酯酮在体内的代谢所致。甘草对雷公藤甲素和雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄均有显著影响,甘草可加速雷公藤甲素和雷公藤内酯酮的体内代谢与排泄,平缓组织分布浓度,这可能是甘草对雷公藤的减毒作用机制之一。王加志^[13]在以离体肝灌注技术研究黄药子及配伍当归后对肝细胞的致毒及减毒作用的实验中表明,黄嘌呤氧化酶(XOD)是体内核酸代谢中一种重要的酶,肝细胞损伤时,血清中的 XOD 活性呈不同程度的升高,其与超氧阴离子自由基的生成呈正相关,自由基的大量生成造成严重的氧化损伤。黄药子具有显著提高 XOD 活性的作用,打破了机体对自由基生成和消除的平衡,造成肝组织的受损和细胞毒作用;而当归具有保肝抗氧自由基作用;可显著降低 XOD 的活性,从而减小黄药子的肝毒性。黄家卫等^[14]采用 HPLC 法测定苦杏仁苷的含量,通过正交实验设计,考察桃仁不同配伍煎液经人工胃肠液体外代谢前后苦杏仁苷的含量变化,并对结果进行分析。表明大黄和芒硝可能是影响桃核承气汤中苦杏仁苷代谢分解的主要因素,具有促进桃仁消化和苦杏仁苷分解的作用。该研究可为桃核承气汤的减毒机制研究提供理论基础,同时为同类中药复方的配伍机制研究提供参考。

4 基于影响药物代谢的配伍增毒研究

若医者不注意按“君、臣、佐、使”原则配伍组方,或用药时不注意相互关系,或因疏忽而将不宜配伍的药物合用,势必造成药效降低,甚至产生毒性。而“七情”中,相反即是这样一种配伍。相反,即两种药物合用,能产生毒性反应或副作用。“十八反”、“十九畏”这一用药经验即来源于此。

肖成荣等^[15]为了阐明基于药物代谢酶的中药十八反产生相反作用的机制,研究了甘草、芫花二者合用对主要药物代谢酶 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1P2 酶活性的影响。结果显示甘草、芫花合用后 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1P2 的酶活性增加,与对照组比较有显著差异($P < 0.05$, $P < 0.001$)。两药合用对药物代谢酶的影响可能会使某些药物毒性成分在体内代谢特征发生改变,对药物的疗效或毒性产生影响,从而产生基于药物代谢酶的中药间相互作用。夏成云等^[16]经研究发现,大戟和甘草合用存在药物间相互作用,且这种作用与 CYP3A2 的表达和活性相关,大戟使 CYP3A2 mRNA 水平、蛋白表达及酶活性最高,而配伍甘草后明显下降,提示甘草可能通过抑制 CYP3A2 使大戟的毒性成分代谢减慢,蓄积而使毒性反应表现明显,从药物代谢酶的角度为中药“十八反”理论提供了证据。金科涛、石苏英等^[17-19]研究乌头与白芍或半夏或贝母配伍后对主要药物代谢酶 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1/2 在酶活性、mRNA 水平和蛋白质水平的影响。结果显示,乌头与其中一种合用后 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1/2 的酶活性均有下降; Western blot 检测显示 CYP1A2, CYP3A1 的蛋白质表达水平上升; CYP2E1, CYP3A2 的蛋白质表达水平下降。RT-PCR 检测显示 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1, CYP3A2 的 mRNA 水平均上升。由于 CYP1A2, CYP3A1/2 在药物代谢中扮演重要角色,乌头与其中一种合用对药物代谢酶的影响可能会使某些药物毒性成分在体内代谢特征发生改变,产生药物相互作用。从而初步阐明乌头与白芍、制半夏、贝母存在相反作用的机制。王宇光等^[20-21]研究表明人参或苦参与藜芦合用可明显降低 P450 蛋白含量,可降低细胞色素 b5 的含量,单药及其与藜芦配伍都能使 APND 活性下降。在 mRNA 水平上,藜芦可诱导 CYP2C11 的基因表达,与人参或苦参合用后却使得 CYP2C11 的表达下降。藜芦与人参或苦参配伍诱导了 CYP1A1 的表达,可抑制 CYP2B1/2 的基因表达,却明显诱导了 CYP2B1/2 的表达,也明显诱导了 CYP3A1 的表达。证明人参或苦参与藜芦配伍前后对一些 CYP 亚型调控作用发生明显变化,可能存在基于药物代谢酶机制的相反作用。

5 基于药物代谢组学的配伍机制研究

药物代谢组学是以代谢组学的方法表征影响内源性代谢产物轮廓、指纹及轨迹的所有外源性物质及代谢产物的应用学科。中药血清药物化学是中药药物代谢组学的具体实践形式,它能全息性表征中药或方剂体内成分轮廓及含药血清指纹,表征口服中药后血中成分的吸收、分布、代谢及排泄特点,阐释体内直接作用物质间的相互关系,在鉴定中药或方剂效应成分及动力学标记物、诠释方剂配伍规律、发现候

选药物等方面具有独特的优势。而代谢组学在鉴定或确定中药或方剂临床效应生物标记物方面,提供了能够反映中医证候本质或与证候相关联效应的组学方法。将中药血清药物化学和代谢组学技术及方法结合,集合二者的优势来解决制约中药科学化进程的关键问题,如中药方剂配伍规律、中药有效性、作用机制、安全性等问题,从而推动基于中医临床经验的创新药物研究,推动中药临床药理学发展^[22]。王喜军等^[22]利用现代多维联用色谱技术,研究不同配伍情况下茵陈蒿汤口服后体内成分及其动态变化规律,阐明茵陈蒿汤有效成分的体内命运,阐释了该方药物代谢层面的配伍意义,同时利用代谢组学对整体代谢轮廓的描述,评价复杂性多元(方剂成分及代谢产物)输入的调整带来整体效应的变化,最大限度从对证候的整体效应变化层面揭示配伍意义。在此基础上,提出了中医方剂药物代谢组学的概念。王小娟^[23]采用 NMR 技术,从白芍配伍川楝子的代谢组学研究中发现,与川楝子组相比,配伍组尿液中代谢物变化相对缓和,如甲酸、葡萄糖、柠檬酸、琥珀酸、2-酮戊二酸(2-OG)、肌酸/肌酐、乳酸、谷氨酰胺、*N*-氧化三甲胺(TMAO)等。说明白芍具有一定的对抗川楝子毒性的作用。蒋宁等^[24]应用基于核磁共振技术的代谢组学方法,从代谢物变化的角度研究六味地黄汤的配伍规律。应用外源性糖皮质激素所致肾阴虚模型动物,造模前 7 d 灌胃给与动物蒸馏水或六味地黄汤、三补成分和三泻成分,给药 7 d 后开始造模。各组动物分别皮下注射生理盐水、醋酸可的松混悬剂,连续 7 d。于造模第六天每组取 7 只动物采集尿液。应用超导傅立叶变换核磁共振仪获得快速衰老小鼠(SAM)给予两种药物前后血清的代谢指纹图谱,进行数据采集,应用 simca-P10.0 软件进行主成分分析,检测血清中的代谢物。结论显示醋酸可的松致肾阴虚小鼠可能存在糖代谢、蛋白质和氨基酸代谢、能量代谢以及脂代谢的功能紊乱。六味地黄汤及各组成分可不同程度在不同环节改善动物体内糖代谢、氨基酸代谢和能量代谢功能的紊乱。六味地黄汤对动物糖代谢、能量代谢、蛋白质氨基酸代谢、脂代谢以及肝脏功能多个系统的紊乱有明显的改善作用。三补成分则对糖代谢、能量代谢有改善作用,对肝脏功能、脂代谢及能量代谢的改善作用弱于六味地黄汤,对蛋白质和氨基酸代谢功能的紊乱有其独特的作用。三泻成分对糖代谢、能量代谢和蛋白质代谢紊乱有一定的改善作用,但效果不如全方和三补成分。武斌等^[25]利用代谢组学技术,在研究苍耳子及其配伍黄芪后,大鼠肝脏组织病理血浆生化指标尿液代谢图谱的变化中显示,给药 28 d,苍耳子组及黄芪配伍组较对照组丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)均升高,肝组织出现病理改变;黄芪配伍组较苍耳子组 ALT、AST 降低,肝组织病变明显减轻。苍耳子组黄芪配伍组尿液代谢物表型的聚类分布均偏离对照组,但黄芪配伍组尿液代谢物表型的聚类分布位于对照组与苍耳子组之间。从而表明苍耳子长期给药可造成肝功能的明显损害,配伍黄芪后具有一定的减毒作用。梁琦等^[26]在利用代谢组学技术研究大鼠口服广防己及其配伍黄芪水煎液后尿液代谢

图谱的变化,探讨黄芪配伍广防己对肾脏的减毒作用中显示,给药 4 周时,广防己组血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)显著升高($P < 0.01$),肾组织呈现明显的病理改变;黄芪组 SCr 水平较广防己组明显降低($P < 0.05$),肾组织病变范围及程度较广防己组轻。尿代谢图谱经主成分分析表明,广防己组尿中柠檬酸、2-酮戊二酸、马尿酸盐、葡萄糖含量降低;TMAO、肌酸肌酐含量升高。黄芪组上述代谢物的变化呈不同程度地减小。从而得出广防己给药 4 周可造成肾功能的明显损害,配伍黄芪有一定的对抗其损伤的作用。

6 展望

目前,在基于影响药物代谢的中药配伍机制研究中,许多学者利用多种现代分析技术手段(如 LC-MS-MS 等)从有效成分代谢速率及其代谢产物变化规律的层面阐明配伍机制,还从抑制药物代谢酶的活性方面为“十八反”、“十九畏”古人经验提供了证据。对于其活性成分又是毒性成分的中药在基于影响代谢的中药配伍研究还较少。通过药物配伍促使毒性中药的有毒成分快速代谢分解,减少其在体内的蓄积的有关报道很少,关于通过药物配伍使有毒中药产生低毒或无毒的代谢产物的研究也较少。因此,在基于影响代谢的有毒中药的配伍方面研究值得进一步加强。代谢组学自 Jeremy Nicholson 于 1996 年提出后,受到广泛的关注,给中药复方配伍机制研究提供了新的研究思路和方法。通过研究中药复方给药后,分析其代谢组学特征,从内源性代谢物和外源性代谢物两个方面比较研究配伍前后变化,为全面评价中药复方的疗效、安全性和作用机制提供思路。另外,关于单味药的代谢组学的研究较多,但是基于代谢组学的中药配伍机制研究相对较少,有待深入探讨。

[参考文献]

[1] 王喜军,闫广利. 基于药物代谢酶和转运蛋白的中药方剂配伍规律研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2008, 10(5):25.

[2] 冯年平,都广礼,狄斌,等. 试论中药方剂配伍—代谢关系[OL]. 中国科技论文在线, <http://www.paper.edu.cn>.

[3] Nicholson J K, Connelly J, Lindon J C, et al. Metabonomics: a platform for studying drug toxicity and gene function [J]. Nat Rev Drug Discov, 2002, 1(2):153.

[4] 姜鹏. 麝香保心丸代谢组学和代谢动力学研究[D]. 广州:第二军医大学, 2012.

[5] 梁新丽,祝婧云,廖正根,等. 肠道菌群法研究延胡索、白芷配伍对延胡索乙素代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4):92.

[6] 韩敏,黄志芳,易进海,等. 黄芩与五味子配伍对黄芩苷、五味子酯甲代谢动力学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(3):109.

[7] 倪建新,林跃虹,陈妙珠,等. 左金丸配伍意义的药物代谢动力学分析[J]. 中国当代医药, 2012, 19(5):19.

[8] 欧丽娜,张建军,刘海波,等. 麻黄桂枝配伍的药代动

力学研究[C]. 南京:第三届临床中药学学术研讨会, 2008.

[9] 王茂盛. 中药学[M]. 北京:科学出版社, 2004:28.

[10] 刘建群,李青,张锐,等. LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤甲素药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 药物分析杂志, 2010, 30(9):1664.

[11] 张锐,李青,刘芳,等. 甘草对雷公藤二萜内酯体内代谢产物的影响研究[J]. 江西中医学院学报, 2010, 22(4):37.

[12] 张锐,李青,刘芳,等. LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7):151.

[13] 王加志. 黄药子致肝毒性/配伍当归后减毒的亚细胞机制及毒性成分体外代谢研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2009.

[14] 黄家卫,严云良,戴晓燕,等. 配伍对桃核承气汤中苦杏仁苷代谢分解的影响研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(6):1688.

[15] 肖成荣,王宇光,代方国,等. 甘草、羌花合用对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12):48.

[16] 夏成云,高月,周京国,等. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中 CYP3A2 的影响[J]. 中国中医急症, 2006, 15(9):1013.

[17] 石苏英,金科涛,王宇光,等. 白藜配伍乌头对大鼠肝脏 CYP450 的调节作用[J]. 医药导报, 2007, 26(9):975.

[18] 金科涛,石苏英,沈建幸,等. 半夏乌头合用对大鼠肝脏 CYP450 的调节作用[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7):1358.

[19] 石苏英,金科涛,沈建幸,等. 贝母乌头合用对大鼠肝脏 CYP450 的调控作用[J]. 中国医院药学杂志, 2007, 27(8):1013.

[20] 王宇光,高月,柴彪新,等. 人参藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4):366.

[21] 周建明,王宇光,陈志武,等. 苦参、藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14):1845.

[22] 王喜军. 基于药物代谢组学的中药及方剂中组分间协同增效作用[J]. 中国天然药物, 2009, 7(2):90.

[23] 王小娟. 川楝子毒性及配伍减毒的代谢组学研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2011.

[24] 蒋宁,李思迪,周文霞,等. 基于代谢组学方法的六味地黄汤配伍规律的研究[C]. 北京:第十一届全国中药药理学术大会, 2010.

[25] 武斌,曹敏,于海龙,等. 基于代谢组学的苍耳子配伍黄芪后减毒作用研究[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2):99.

[26] 梁琦,谢鸣,倪诚,等. 广防己配伍黄芪肾毒性的代谢组学研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1):42.

[责任编辑 邹晓翠]