

基于中药药性理论的清热药现代研究进展

邹国发, 熊成成, 陈艳芬*, 郭丽冰, 陶曙红, 刘家杰
(广东药科大学 中药学院, 广州 510006)

[摘要] 中药药性理论主要研究中药的性质、性能及其运用规律,是中医药理论体系的重要组成部分。近年来随着中药药性理论相关项目各方面不同层次的探索,在实验性研究方面尤其是围绕某一药性属性的关键要素研究取得了一定的进展。清热药性寒凉,具有清热、泻火、燥湿、解毒、凉血及清虚热等功效,主要适用于外邪传里化热,或热邪直中于里,或阴虚火旺,出现以发热、舌红、脉数为主要表现的里热证,如气分实热证、湿热泻痢和黄疸、痈肿疮疡、温毒发斑、痈肿疮毒以及热病伤阴、阴虚潮热等,临床应用价值高,现代可用于治疗多种感染性疾病和非感染性疾病。因其性偏寒,又常作为中药药性理论和实验研究的代表性药物。本文对近年来清热药在中药药性理论的相关研究(四气、五味、归经、毒性)作一综述,以期较全面地展示清热药的功能属性和作用机制研究现状,系统归纳总结研究方法和结果,为进一步深入开展清热药的现代研究提供启示和参考,也促进中药药性理论现代研究新的飞跃。

[关键词] 清热药; 中药药性理论; 现代研究; 四气; 五味; 归经; 毒性

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)06-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017060229

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161228.1127.022.html>

[网络出版时间] 2016-12-28 11:27

Heat-Clearing Herbs Based on Property Theory of Traditional Chinese Medicine

ZOU Guo-fa, XIONG Cheng-cheng, CHEN Yan-fen*, GUO Li-bing, TAO Shu-hong, LIU Jia-jie
(School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] Property, performance and application regularity of traditional Chinese medicine (TCM) is an important part of TCM theory. During explorations for TCM property theory in all aspects and at different levels in recent years, some experimental studies have made a progress in key elements of properties of a specific herb. Heat-clearing herbs are cold in nature, with efficiencies of clearing heat, resolving toxin, draining fire, cooling blood, drying dampness, clearing deficiency heat, and mainly used to treat such interior heat symptoms as exogenous evil invasion and transformation into heat, direct attack of pathogenic heat, hyperactivity of fire due to Yin deficiency, with main symptoms of fever, red tongue and rapid pulse, particularly damp-heat diarrhea and dysentery, jaundice, welling-abscess swellings and sores, heat toxin with skin eruption, carbuncle toxin and hectic fever due to Yin deficiency. With a high value of clinical application, it can be used to treat many infectious diseases and non-infectious diseases in modern times. Due to its cold property, it is commonly used as a representative herb in TCM property theories and experimental studies. In this paper, we summarized all of studies for property theory of TCM about heat-clearing herbs (four Qi, five flavors, channel entry and toxicity) in recent years, in the hope to reveal the progress of studies for properties and mechanisms of heat-clearing herbs,

[收稿日期] 20160709(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81302894);广东省公益研究与能力建设专项(2015A030302088);广东省科技厅-广东省中医药科学院联合项目(2014A020221095);广东省科技厅疾病防治项目(2016A020215158)

[第一作者] 邹国发,在读硕士,从事中药及复方药理和毒理的研究,Tel:020-39352180,E-mail:891878371@qq.com

[通讯作者] *陈艳芬,博士,教授,从事中药药性理论现代研究,中药新药药效学与毒理学评价,Tel:020-39352180,Email:xwnai@163.com

systematically summarize study methods and results, provide enlightenment and reference for further studies and advance a new leap in modern studies for TCM theory.

[Key words] heat-clearing herbs; property theory of traditional Chinese medicine; modern study; four Qi; five flavors; channel entry; toxicity

中药药性理论是对中药作用性质以及特征的集中概括,是中药理论的核心部分,也是中医临床用药的重要依据,其理论体系主要包括四气、五味、归经、升降沉浮、有毒无毒等。近年来中医药研究工作者对传统中药药性理论的现代认识相继提出了新的学术见解并尝试了一些新的研究模式,从不同层次促进了传统中医药理论的发展。但是,分散式的现代化研究导致目前对某一药性属性的关键要素研究缺乏归纳总结。清热药多为寒凉之品,《神农本草经》曰“疗热以寒药”,中医用以主治里热证,按其功效又可分为清热泻火药、清热燥湿药、清热解毒药、清热凉血药、清虚热药。由于清热药的四性特征比较明显,常作为药性理论研究的重点。本文对近年来清热药相关的中药药性理论研究方法和结果进行归纳总结,为深入开展清热药的现代研究提供借鉴和参考,也期望给同行提供一些新启示和新方法。

1 基于四气的生物效应研究

现代研究表明中药四气对机体的中枢神经系统、自主神经系统、内分泌系统以及物质代谢等生物效应的影响具有一定趋向性,作为代表寒凉药的清热药表现出明显的属性特征。赵兴业^[1]检测黄连、栀子、黄柏、天冬 4 味清热药对动物生理生化指标影响,进行药性共性特征分析,发现中药的寒性与体重降低、体温降低、三磷酸腺苷(ATP)酶活力降低、凝血时间延长、白细胞增加、血小板增加、中间细胞百分比降低、丙氨酸氨基转移酶降低、血清尿素升高、血清肌酐升高等多方面生物效应具有一定对应关系。近年来清热药的四性相关生物效应研究主要集中在以下几个方面。

1.1 对内分泌系统的影响 中药四性对内分泌系统的影响主要表现在其直接或间接对激素分泌起调节作用。研究表明黄连、栀子能明显降低正常小鼠血糖,栀子还能明显降低正常大鼠三碘甲腺原氨酸(T₃),促甲状腺激素促甲状腺激素释放激素(TRH),甲状腺过氧化物酶(TPO)水平。最新研究发现黄连、栀子对胰腺内分泌功能的抑制作用可能与其抑制大鼠胰岛素(INS) mRNA 及蛋白表达、促进胰岛淀粉样多肽(IAPP) mRNA 及蛋白表达以及抑制大鼠胰腺十二指肠同源盒(PDX1) mRNA 的表

达有关;对甲状腺内分泌功能的抑制作用可能与其抑制钠碘同向转运体(NIS) mRNA 及蛋白表达以及抑制大鼠 TPO mRNA 表达有关^[2]。

1.2 对代谢的影响 中医的寒热与机体能量代谢的关系密不可分,寒性中药通过影响代谢相关环节减少机体的能量代谢过程。ZHAO 等^[3]利用动物向温性行为监测系统研究发现,黄连、石膏能影响生物体的能量代谢,使小鼠趋向温度高的区域。黄丽萍等^[4]发现苦参、栀子、黄柏、黄芩、黄连和龙胆草 6 种清热药能显著降低线粒体内膜对 H⁺ 的通透性,减少了氧化磷酸化的脱偶联作用,肝脏产热减少,同时降低大鼠肝脏组织中 Na⁺-K⁺-ATP 酶、琥珀酸脱氢酶和 Ca²⁺-ATP 酶活性,减慢机体三羧酸(TCA)循环,使细胞内 ATP 生成减少,降低能量代谢。脂肪、糖和蛋白质 3 大物质的代谢是能量代谢的基础,周蓉等^[5]研究发现黄芩、龙胆草抑制脂肪代谢;马晓丰等^[6]以脂肪酸合酶为桥梁,检测 94 味清热药抑制脂肪酸合酶能力,结果表明清热药中的清热泻火、清虚热和清热明目药对抑制脂肪酸合酶具有显著负相关性,降低能量代谢。

1.3 对生物热力学的影响 赵艳玲等^[7]通过大量研究提出了中药药性的生物热力学观,为中医药基础理论研究提供了新的视角。他们以生物热动力学参数评价板蓝根不同萃取部位对大肠埃希菌抑制作用,发现板蓝根的有机溶剂萃取物能使大肠埃希菌最大产热峰强度明显下降、达峰时间滞后,发现黄连中 3 种小檗碱类生物碱能降低痢疾杆菌生长速率常数和最大产热功率,说明其对细菌生长代谢具有一定的抑制作用^[8];刘平安^[9]对黄连、黄芩 2 味清热药从生物热力学入手,发现黄连、黄芩在整体反应以吸热为主,从而判定 2 味清热药为寒性药物。

1.4 对寒热感受通道的影响 近年来中医研究者发现瞬时感受器电位离子通道(TRP)家族与中药药性表现出密切相关性。隋峰等^[10]研究表明寒性中药的成分黄芩甙和大黄素均可显著上调 TRPM8 mRNA 和蛋白的表达,下调 TRPV1 的 mRNA 和蛋白表达,尤以热负荷后作用更为明显;并分别以薄荷醇、辣椒素为通道激动剂,采用共聚焦显微成像法观察原代培养背根神经节神经元胞内[Ca²⁺]变化,发

现黄芩甙可显著上调 TRPM8 通道蛋白的功能,对 TRPV1 通道蛋白功能有下调趋势。KONG 等^[11]研究表明黄连能显著降低酵母菌致热大鼠的体温,下调下丘脑和背根神经节中热感受通道 TRPV1 水平、上调寒凉感受通道 TRPM8 水平;最新研究发现连翘酯苷 A 能降低酵母菌致热小鼠的体温,其作用机制可能与其提高体温调控中枢下丘脑视旁核和视上核以及外周温度感受背根神经节中 TRPA1 的表达有关^[12]。本实验室近年来也对中药调控 TRPA1 基因和蛋白表达开展了系列研究,初步反映了 TRP 通道与寒热药性的关联性(资料待发表)。

1.5 对病原微生物的影响 病原微生物是引起各种感染的主要因素,常常具有发热、疼痛等临床症状,中医常以寒凉药为主的方药进行治疗。陈开森等^[13]研究发现黄连、金银花、鱼腥草和大青叶 4 味清热药水提取液能抑制革兰氏阳性球菌,且抗菌能力与药物浓度成正相关。LI 等^[14]研究发现连翘能抑制在细胞培养鸡传染性支气管炎病毒。HAN 等^[15]发现连翘提取物对大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和沙门氏菌具有很好的抑菌效果。ZUO 等^[16]研究发现黄连能抑制耐药性金黄色葡萄球菌。张琳琳等^[17]研究发现,大青叶可降低肿瘤坏死因子(TNF- α)的含量,并促进干扰素 γ (IFN- γ),白细胞介素-2(IL-2)等的分泌以提高机体的抗病毒能力。

1.6 对肿瘤的影响 中医认为血遇热则凝,津液遇火灼为痰,气血痰浊壅阻经络脏腑,遂结成肿瘤。清热解毒法是中医治疗肿瘤的基本原则之一,抗肿瘤实验也发现对肿瘤细胞有抑制活性的药物大部分是寒凉药。刘磊磊等^[18]总结清热解毒类中药抗肿瘤作用表明,青黛、穿心莲、山豆根等 25 味清热药具有抗肿瘤作用。岳文华等^[19]研究发现白头翁皂苷 D 具有良好的体外抗肝癌作用,其机制与调节线粒体途径凋亡相关蛋白的 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2),半胱天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)有关。周红祖等^[20]研究发现左金方与黄连均可通过上调 Bax/Bcl-2 的比率诱导胃癌细胞凋亡。Monthakantirat 等^[21]发现射干对人乳腺癌细胞 MCF-7 和 T-47D 有明显的细胞增殖抑制作用。程薇薇等^[22]发现黄连、虎杖、竹叶、夏枯草 4 种清热药一定浓度范围内能抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 体外生长增殖。LIU 等^[23]及 QIN 等^[24]发现山豆根水提取物对人食管癌、肝癌、肺癌、乳腺癌、急性骨髓性白血病等多种癌细胞株均有抑制和杀伤作用。

1.7 生物组学相关研究 随着基因组学、蛋白组

学、代谢组学技术的开展应用,中医研究者发现在中药寒热药性的调节下,生物体出现不同的反应结果。于华芸等^[25]利用基因芯片技术研究黄连对正常大鼠肝脏全基因表达谱的影响,发现黄连组与正常组比较有 399 条差异表达基因,对差异表达基因进行功能归类,发现代谢基因的疗效最明显。张艳发^[26]研究发现黄连水煎液能上调 Gclc, Adh1, Rpl6, Nqo1, RGD1562920_predicted 基因表达,下调 Ubd, Hamp, Sds, LOC683385 基因表达,以上基因改变可能是其发挥其清热、泻火、解毒作用的分子机制之一。GAO 等^[27-28]基于相关靶蛋白的生物芯片技术研究穿心莲、知母等 10 味清热药的寒凉药性。LIANG 等^[29]采用生物信息技术,使用 11 种特定通道和 27 种特定靶蛋白分子分析栀子、黄连等 10 味清热药的寒凉药性。钟凌云等^[30]采用代谢组学分析了黄连的药性。WU 等^[31]采用核磁共振氢谱法分析知母、金银花 15 味清热药,并利用主成分分析法和 Fisher 判别分析法确定 15 味清热药的寒凉药性。

2 基于五味的现代研究

2.1 与化学成分的关系 中药五味(辛、甘、酸、苦、咸)是中药味道与功效的概括和总结,现代研究揭示中药的化学成分是其产生生理作用的基础,不同的化学成分是中药五味的物质基础。清热药以苦味居多,既往研究表明苦味药主要含生物碱和苷类成分,近年对 30 味清热药的化学成分研究表明^[32],清热药主要含有黄酮类成分,其次为甾醇类和挥发油类。付廷雄^[33]研究显示淡竹叶的清热解毒有效成分是有有机酸、黄酮和三萜类化合物。王薇等^[34]利用 Fisher 判别法分析得出知母、栀子等 10 味清热药与蛋白质、总氨基酸等初生物质含量具有一定相关性。冯帅等^[35]研究发现 30 种清热药与 18 种氨基酸含量具有一定相关性。

2.2 与微量元素的关系 微量元素含量与清热药疗效之间存在相关性。范文秀等^[36]检测 30 味清热药中 Mg, Fe, Zn 等 10 种微量元素的含量,发现清热药中 K 和 Ca 含量较高,清热解毒中药中 K, Mg 含量明显高于其他中药,清热泻火类中药中 Zn, Mn 含量明显高于其他中药。王晓林^[37]研究发现鱼腥草、连翘等 8 味清热药中含有的微量元素的生化作用主要分为 3 种:营养因素与 Fe, Cd, Ni, Cr 相关,影响因素与 Cu, Pb, Co 相关,免疫调节因素与 Mg, Mn, Zn 相关。李文艳^[38]研究发现玄参、丹皮、地黄(生)、赤芍等清热药中的 Zn 和 Fe 的含量占比例多, Mn 占

比例少。杨波等^[39]对 48 味清热药研究发现 P, Ca, Fe, Cu 等元素的含量较高。裴晓丽等^[40]应用火焰原子吸收光谱法发现连翘中 Ca, Mg, K 元素的含量较高。

3 基于归经的现代研究

归经学说是中药药性理论的重要组成部分,现代研究表明中药的归经是药物功效与药理作用部位的综合,与中药有效成分的体内分布也存在密切联系。近年来归经与清热药的现代研究主要集中在清热药有效成分体内分布相关性研究。王亮等^[41]检测黄连生物碱在大鼠体内分布,发现小檗碱和巴马汀主要分布在动物的肺部,其次分布在肝脏中,而药根碱和黄连碱主要分布在动物的肝脏中,其次分布在肺部。李志荣等^[42]研究发现汉黄素主要分布在大鼠体内的肝脏,其次依次是脾脏、心脏、肺脏及肾脏。张继敏等^[43]通过高效液相色谱-荧光检测法,发现连翘提取物中金丝桃素主要分布在肝脏。崇岚等^[44]研究发现穿心莲中 17-氢-9-去氢穿心莲内酯-19-硫酸酯钠主要分布在肾脏,其次依次是大肠、肝、肺、心、脾和胃。

4 基于“毒”的现代研究

中药的有毒无毒也是中药药性理论的组成部分,现代认识中药的“毒”主要表现在研究中药的毒性和不良反应方面。

4.1 对消化系统的影响 廖建萍等^[45]研究发现鱼腥草、黄芩等 22 味清热药能引起恶心呕吐、腹痛腹泻、食欲不振,肝损害。赵益等^[46]发现 77 味清热药能引起恶心呕吐、脘腹疼痛(或不适)、腹泻及便血,肝细胞变性坏死、胃肠黏膜充血、出血或糜烂。王雨等^[47]检测山豆根、黄连等 10 味清热药均能引起恶心呕吐、腹痛腹泻等不良反应。

4.2 对神经系统的影响 廖建萍等^[45]研究发现 9 味清热药均能引起头晕、头痛、乏力和嗜睡。赵益等^[48]通过动物毒性反应试验发现 58 味清热药能引起机体抽搐痉挛,肌无力等不良反应。王君明等^[49]研究山豆根的临床毒性表现为头昏、眼花、疲乏无力、嗜睡、微恶寒(毛孔粟粒),或口吐白沫,步态不稳,或共济失调、视物不明,个别出现急性视神经炎或眼球震颤,严重者可引起大汗淋漓、深浅感觉障碍、意识不清,全身肌肉颤动、抽搐、惊厥、昏迷、终至中枢性呼吸衰竭而死亡。

4.3 对心血管系统的影响 廖建萍等^[45]发现 33 味清热药对心血管系统的不良反应表现胸闷、心悸、血压下降、心肌梗死,心律失常。张娜等^[50]研究发

现玄参对心血管系统损害表现为胸闷、紫绀、低血压,高血压等;双黄连针剂会导致心血管方面的毒性,如心率减慢、心电图示窦性心动过缓,交界性逸搏以及心动过速,心电图显示房颤等。

4.4 过敏反应 廖建萍等发现 12 味清热药对皮肤及全身的不良反应表现瘙痒、皮疹、寒颤,其他过敏样反应。冯婷^[51]临床发现黄芩能引起过敏性皮炎反应。吴嘉瑞等^[52]、屈美伦^[53]研究发现鱼腥草注射剂、茵栀黄注射剂、板蓝根注射剂主要的不良反应表现在皮肤损害和过敏性休克。余伟方^[54]研究发现板蓝根的蛋白成分能引起过敏反应,进一步引起血小板破坏,诱发血小板减少性紫癜。

5 展望

近年来针对中药药性理论国内外学者开展了大量有益的探讨,获得了一些进展,但传统中药药性理论中仍以中药四气的理论论证和实验探索较多,尚未能全面阐释中药药性理论的现代科学内涵。通过对清热药有关中药药性理论的现代研究梳理可以发现,清热药作为寒凉药性的代表药物,研究也集中在四气、五味方面,而有关升降浮沉和归经的系统研究极少;其次,大部分的研究侧重在清热解暑类清热药,对清热药其他类药物的研究相对偏少。随着现代科技技术的进步,新的技术手段应用越来越多,有必要从整体宏观层面对药性的各维度之间进行整合性研究和相关性分析,围绕某一药性属性的关键核心要素展开深入全面阐释,充分挖掘和揭示清热药的功能属性和作用机制,促进中药药性理论现代研究质的飞跃。

[参考文献]

- [1] 赵兴业. 中药寒热药性生理生化评价指标的初步研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
- [2] 李红专. 黄连、栀子、附子、仙茅对甲状腺及胰腺内分泌功能的影响及机制研究[D]. 济南:山东中医药大学,2014.
- [3] ZHAO Y, WANG J, XIAO X, et al. Study on the cold and hot properties of medicinal herbs by thermotropism in mice behavior[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(3):980-985.
- [4] 黄丽萍,彭淑红. 6 种寒性中药对大鼠肝脏能量代谢的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(24):3255-3258.
- [5] 周蓉,蒙晓芳,杨辉. 四味寒热药物对大鼠脂肪代谢的研究[J]. 亚太传统医药,2010,8(1):39-41
- [6] 马晓丰,刘杨,张三国,等. 中药寒热相关药性和抑制脂肪酸合酶能力关系的探索[J]. 中国科学院大学学报,2012,29(5):699-706.

- [7] 赵艳玲,王伽伯,肖小河. 微量热法研究板蓝根的生物热力学特征[J]. 中草药,2007,38(2):193-196.
- [8] 代春美,彭成,王伽伯,等. 微量热法对小檗碱类生物碱抑菌作用的量效关系研究[J]. 中草药,2010,41(7):1136-1139.
- [9] 刘平安. 中药四性实验方法的建立及对黄连等六味药材药性的研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2009.
- [10] 隋峰,张畅斌,杜新亮,等. 寒热性中药的成分对薄荷醇受体离子通道蛋白功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(2):68-70.
- [11] KONG X, WAN H, SU X, et al. *Rheum palmatum* L. and *Coptis chinensis* Franch., exert antipyretic effect on yeast-induced pyrexia rats involving regulation of TRPV1 and TRPM8 expression[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(1):160-168.
- [12] 苏红昌,万红叶,刘翠玲,等. 连翘酯苷 A 对酵母致热小鼠体温及 TRPA1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(1):134-138.
- [13] 陈开森,蔡庆,吕小林,等. 黄连、金银花、鱼腥草和大青叶对阳性球菌作用的试验研究[J]. 实用中西医结合临床,2009,9(3):87-88.
- [14] LI H, WU J, ZHANG Z, et al. Forsythoside a inhibits the avian infectious bronchitis virus in cell culture[J]. Phytother Res,2011,25(3):338-342.
- [15] HAN X, PIAO X S, ZHANG H Y, et al. *Forsythia suspensa* extract has the potential to substitute antibiotic in broiler chicken [J]. Asian-Australas J Anim Sci, 2012, 25(4):569-576
- [16] ZUO G Y, LI Y, HAN J, et al. Antibacterial and synergy of berberines with antibacterial agents against clinical multi-drug resistant isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) [J]. Molecules, 2012,17(9):10322-30.
- [17] 张琳琳,李利丹,蒋美娟,等. 中药组合方作用于流感病毒 H1N1 感染 MDCK 细胞的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2014,32(9):2101-2103.
- [18] 刘磊磊,陈娟,师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展[J]. 中草药,2012,43(6):1203-1212.
- [19] 岳文华,徐坤,冯育林,等. 白头翁皂苷 D 体外抗肝癌作用及其机制研究[J]. 中草药,2014,45(22):3295-3301.
- [20] 周红祖,徐丽霞,余惠旻,等. 左金方,黄连,吴茱萸诱导人胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的作用比较[J]. 药物分析杂志,2015,35(7):1160-1165.
- [21] Monthakantirat O, De-Eknamkul W, Umehara K, et al. Phenolic constituents of the rhizomes of the Thai medicinal plant *Belamcanda chinensis* with proliferative activity for two breast cancer cell lines [J]. J Nat Prod, 2005,68(3):361-364.
- [22] 程薇薇,刘建利,张宁,等. 评价中药寒热药性的实验方法研究[J]. 中草药,2010,41(7):1122-1126.
- [23] LIU T, SONG Y, CHEN H, et al. Matrine inhibits proliferation and induces apoptosis of pancreatic cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(10):1740-1745.
- [24] QIN X G, HUA Z, SHUANG W, et al. Effects of matrine on HepG2 cell proliferation and expression of tumor relevant proteins *in vitro* [J]. Pharm Biol, 2010, 48(3):275-281.
- [25] 于华芸,吴智春,马清翠,等. 黄连对大鼠肝脏全基因表达谱的影响[J]. 山东中医药大学学报,2010,34(4):291-293.
- [26] 张发艳. 大黄、黄连及其提取物对实热证模型大鼠肝基因表达谱的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2012.
- [27] GAO H, CUI J, GAO Y, et al. Identifying the cold and hot properties of medicinal herbs based on the associated target proteins by pattern recognition technology [J]. Inf Sci, 2012, 8350(2):749-754.
- [28] GAO H, LIANG F, WANG Y, et al. Pattern recognition of the cold and hot properties of CHM by the associated target proteins [J]. Conv Inf Technol,2013, 8(5):1302-1311.
- [29] LIANG F, LI L, WANG M, et al. Molecular network and chemical fragment-based characteristics of medicinal herbs with cold and hot properties from Chinese medicine [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(3):770-779.
- [30] 钟凌云,廖智慧,龚千锋,等. 基于代谢组学研究姜制对黄连药性的影响[J]. 中草药,2013,44(22):3177-3181.
- [31] WU H, WANG P, LIU M, et al. A ¹H-NMR-based metabonormic study on the anti-depressive effect of the total alkaloid of *Corydalis Rhizoma* [J]. Molecules, 2015,20(6):10047-10064.
- [32] 辛宁,刘莉丽,银胜高,等. 中药药性与有效化学成分、生态因子的关联性研究[J]. 中药材,2011,34(2):324-326.
- [33] 付廷雄. 淡竹叶清热作用探析[J]. 上海中医药杂志,2016,50(4):64-64.
- [34] 王薇,周正礼,李健,等. 20 种中药初生物质含量与药性相关性分析[J]. 山东中医药大学学报,2010,34(2):99-102.
- [35] 冯帅,刘杨,李峰. 氨基酸含量与寒热药性的多元统计分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2013,15(4):672-679.

- [36] 范文秀,朱芳坤,郝海玲. 清热类中药中微量元素的比较研究[J]. 药物分析杂志,2010,30(2): 310-313.
- [37] 王晓林. 清热解毒类中草药的微量元素分析[J]. 中国实用医药,2010,5(19):145-146.
- [38] 李文艳. 中药药性与四种微量元素关系的探讨[J]. 科学与财富,2015,7(14):192-193.
- [39] 杨波,王振国. 植物类中药寒热药性与无机元素相关性研究[J]. 南京中医药大学学报,2011,27(2): 109-111.
- [40] 裴晓丽,张淑蓉,柴艳秋. 火焰原子吸收光谱法测定连翘中微量元素的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1): 129-131.
- [41] 王亮,叶小利,李学刚,等. 黄连生物碱在大鼠体内的代谢转化及分布[J]. 中国中药杂志,2010,35(15): 2017-2020.
- [42] 李志荣,陈永顺. 汉黄芩素固体脂质纳米粒在大鼠体内的药动学及组织分布[J]. 中国药师,2012,15(2): 157-160.
- [43] 张继敏,齐晓丹,曹德英,等. 高效液相色谱-荧光检测法测定贯叶连翘提取物中金丝桃素在小鼠体内的组织分布及药动学研究[J]. 临床合理用药杂志,2010,3(15):1-3.
- [44] 崇岚,罗跃华,杨小玲,等. 17- β -H-9-去氢穿心莲内酯-19-硫酸酯钠在大鼠体内的组织分布研究[J]. 中成药,2013,35(11):2378-2384.
- [45] 廖建萍,欧阳荣,刘红宇,等. 90种中药不良反应与其药性相互关系研究[J]. 中医药导报,2014,20(11):16-19.
- [46] 赵益,左铮云,刘霞,等. 中药不良反应与其药性相互关系的文献研究[J]. 中草药,2011,42(2): 392-397.
- [47] 王雨,林志健,张晓滕,等. 清热类中药饮片安全问题分析与用药警戒思考[J]. 中华中医药杂志,2016,31(2):567-572.
- [48] 赵益,朱卫丰,孙涛,等. 中药药性与其动物实验毒副反应的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(6): 1044-1047.
- [49] 王君明,崔瑛. 山豆根化学成分、药理作用及毒性研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4): 229-232.
- [50] 张娜,李林森. 中药药性理论在心血管毒性方面的研究进展[J]. 中央民族大学学报:自然科学版,2013,22(2):63-67.
- [51] 冯婷. 中药导致不良反应2例报告[J]. 当代医药论丛,2013,11(8):157.
- [52] 吴嘉瑞,马利彪,张冰,等. 清热类中药注射剂不良反应流行病学特点研究[J]. 临床药物治疗杂志,2013,11(2):18-21.
- [53] 屈美伦. 常用清热解暑类中药注射剂的不良反应分析[J]. 医学信息旬刊,2010,23(2):159-159.
- [54] 余伟方. 清热解暑中药常见不良反应原因及对策举隅[J]. 中国现代医生,2011,49(5):51-51.

[责任编辑 周冰冰]