

方剂药理研究的方法与思路

李雨庭, 李诗畅, 牛雯颖, 肖洪彬*
(黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

[摘要] 方剂是中医临床用药的主要形式、中医经验的载体,其配伍规、组方原则是中医药理论的精华。方剂药理研究是现代中医药研究的重点也是难点。由于病因、病机、中药药味及其组合方式的多样性,使得方剂的研究难度很大。结合现代科学技术对其加以研究对推进中医药理论现代化、科学化、创新发展具有重要意义。在运用现代药理学技术对方剂加以研究分析时应注重,坚持以中医理论为指导,结合运用现代系统论思想,采用现代科学手段,由简到繁,由宏观到微观,促使药理学与中医理论科学结合,从而全面揭示中药方剂防病治病的理论基础与作用机制。近年来对于方剂药理研究的方法主要集中在以下几个方面:全方研究、拆方研究、同类方剂对比研究、方剂剂型研究、煎服法研究、药代动力学研究。同时将方剂药理研究与生物化学、药物化学、分子生物学、中药血清药物化学、复方代谢组学、基因组学及蛋白质组学等现代科学技术相结合,有效的推进了方剂学发展。各种研究方法各有其适用范围及优势,但有时也存在一些不足,如中医整体观念、现代技术研究脱离中医理论存在局限性,整体与局部脱节,宏观与微观脱节,体内过程与活性评价脱节等,因此通过对以上实验研究方法加以探讨总结,明确中药方剂现代化研究的思路以期促进方剂研究更加合理有效的与现代科学技术相融合,避免局限性,促进方剂药理研究创新性发展。

[关键词] 方剂; 配伍规律; 中医理论; 拆方; 药理研究; 实验方法

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0229-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2017210229

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1126.062.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 11:26

Pharmacological Research Methods on Prescriptions

LI Yu-ting, LI Shi-chang, NIU Wen-ying, XIAO Hong-bin*
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Prescriptions are the main clinical application form of traditional Chinese medicine (TCM), carrier of TCM, and its compatibility regularity and formulation principle are the essences of TCM theories. Pharmacological research of prescriptions is the key point of modern TCM study. Its difficulty is based on the various pathogenesis and TCM combinations. Modern scientific technology could significantly promote the modernization, scientific and innovative development of TCM theories. Modern studies on TCM should focus on TCM theories, and be integrated with modern system theories and technological methods, so as to reveal the mechanism of TCM prescriptions for preventing and treating disease theories in an all-round way. In recent years, pharmacological research methods are mainly concentrated in the following aspects, namely whole prescription study, decomposed prescription study, comparative study on similar prescriptions, dosage form study, decoction method study and pharmacokinetic study. The pharmacology methods are combined with modern techniques, such as biochemistry, medicinal chemistry, molecular chemistry, serum pharmacochemistry of TCM, prescription metabonomics, genomics and proteomics, so as to promote the prescription development significantly. Each method

[收稿日期] 20170524(007)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473555)

[第一作者] 李雨庭,博士,从事方剂药理学研究,Tel:13904513009,E-mail:13904513009@163.com

[通讯作者] *肖洪彬,教授,博士生导师,从事方剂药理学研究工作,Tel:0451-82193409,E-mail:hrbxiaohongbin@126.com

has its own application range and advantages, but some shortages, such as holistic TCM concept deficiency, separation between whole and parts, separation between macroscopic and microscopic views, and methods limitations. Therefore, we make conclusions on the above methods, in order to make good combination on prescriptions and modern techniques, avoid limitations and promote pharmacological research development.

[Key words] prescription; compatibility regularity; theory of traditional Chinese medicine; decomposed prescription; pharmacological study; experimental method

方剂学是以中药为基础,以中医理论“整体观念,辨证施治”为指导,通过阐明和研究方剂配伍规律最终将其应用于临床的一门学科。方剂是理、法、方、药中的一个重要组成部分,是中医学应用于临床的主要途径之一。方剂的组成有其自身原则,并不是功能相同药物的表面组合,也不是单纯各种药物疗效的简单叠加,而是通过辨证施治结合病因病机,充分考虑药物性味归经药效最终确立的,其组方过程也是方剂配伍理论的体现,是方剂学理论的精髓体现。君、臣、佐、使是其配伍的根本原则,具有极高的科学性。从现存最早记载方剂的《五十二病方》,春秋战国时代的《黄帝内经》,东汉张仲景的《伤寒杂病论》到新中国成立后大量系统的方剂学教材及专著的问世,无不体现了方剂在中医药理论体系进程中的重要地位,因此方剂研究对推进中医药及中医理论发展具有重要意义。近年来随着科学技术的不断发展,将方剂的实验研究有效与现代科学技术方法相结合,使其研究结果更加客观化,为方剂研究赋予了更加明确的科学内涵,拓宽了研究思路,为中医药的研究开创了新的局面。现代药理学技术可从多层次、多环节、多角度研究方剂与机体的相互作用关系,从而系统地、全面地揭示方剂的配伍规律及其作用机制,为中药临床应用、方剂作用原理和中药新药研究等方面提供依据,促进中药的国际化 and 现代化发展^[1]。从现代药理研究角度加强中药复方的研究以阐明其功效及其实质颇具意义。随着组学技术的兴起,系统生物学发展十分迅速,开始从生物系组成成分角度对机体的生命活动规律加以分析认识^[2]。这些研究方法同样受到中医药学者青睐,被广泛应用到中药方剂的研究,取得许多可喜的成果^[3-4]。罗国安等^[5]提出了“系统-系统”的中药方剂研究模式,陈竺院士通过系统生物学从“整体-器官-细胞-分子-基因”水平全面揭示复方黄黛片治疗的作用机制,该实验研究对于方剂现代研究与发展具有里程碑意义^[6-7]。但在此发展过程中,也存在着诸多问题制约着中药方剂的发展。中药方剂有其自身的复杂性,一方面在配伍组成时要遵循其中医

法度原则,另一方面各个药物本身及其之间又存在着复杂的药学作用,而生物机体本身又是一个复杂生命系统,因此使得对于中药方剂的研究受到多方面因素限制,研究深度有限,存在多方面不足,综上所述,如何合理的将行之有效的实验方法与现代科学技术结合应用于方剂研究,是目前亟待突破的关键问题。前人曾对方剂配伍的现代科学内涵、配伍规律及现代实验研究等诸多方面进行分析总结^[8-14]。在此基础上,本文对近年来方剂的主要的药理学研究方法加以总结,补充新进的实验方法及其相关应用范围,同时对各种方法的优势及不足加以探讨分析,以期有效促进现代药理学方法的合理应用,推进中药方剂的现代化发展。

1 全方研究

根据中医药基本理论,按照方剂的功能、主治,对经典方、经验方、研制方进行研究。即对复方整体进行药理作用及有效成分或有效部位分析。以中医药传统理论为指导对该方剂的功能主治进行现代药理学评价。全方研究能有效验证临床疗效,阐明复方药理学作用机制,为其临床合理应用、新药研究提供药理学依据。如血府逐瘀汤能明显改善稳定型心绞痛患者的全血比黏度、血浆比黏度、血沉等各项血液流变学指标^[15],并能抑制静脉注射二磷酸腺苷(ADP)诱导的家兔血小板聚集,促进血小板解聚^[16];血府逐瘀汤通过提高肋骨骨折伴血胸患者毛细血管网的通透性,改善局部微循环,有效清除血凝块及代谢产物,进而起到促进骨折愈合和血胸吸收的作用^[17-18]。上述作用为血府逐瘀汤用于治疗血瘀证提供了相应的药理学依据。全方研究是最基本最常用的研究方法,但其研究仅针对于中药复方的整体研究,只能对全方整体药效加以概述,其研究深度有限。

2 拆方研究

是对方剂组成原则和配伍规律的研究。其目的在于精简方剂、寻找发挥增效减毒作用最佳的药物组合。拆方研究可以验证方剂配伍的合理性,优化组方,为寻找药效物质基础提供实验依据,但拆方研

究缺乏整体思想的指导,存在拆方不合理、破坏方剂的整体性等不足,致使其最终评价指标未能与方剂所治疾病的病机紧密结合^[19]。拆方研究又分为如下研究方法。

2.1 单味研究法 是将方剂中各组成药物分别同全方进行比较,观察其作用强度,证明药物配伍的合理性或从中发现方中起主要作用的药物。其不足在于不能很好反映各药之间的协同、拮抗等药理作用关系。如桂枝汤对体温、汗液分泌可起到双向性调节的作用。拆方研究表明,方中桂枝、芍药既能解热又能使体温加速恢复,甘草亦呈一定的双向作用;生姜仅能促进低体温恢复,大枣仅有较弱的解热作用,说明桂枝汤对体温的双向调节作用可能是方中诸药共同作用的结果^[20]。又如四君子汤能抑制家兔离体肠管自发活动,具有抗肾上腺素的作用。拆方实验发现,党参、白术具有此作用,甘草无此作用,茯苓的作用不明显^[21]。

2.2 两味药研究法 是将方中每两味药物合用或药对合用后与全方进行比较,观察其作用强度或药对在方剂中所起的作用并进行分析探讨。药对是历代医家长期临床实践的经验总结、是中医理论的精华体现^[22],即结合药物性味归经,功效主治,以中医药理论为指导,将两味药进行配伍组合,使其具有复方的基本主治功能。对方剂中所含药对进行实验研究能有效揭示配伍的内在物质基础体现其科学性和严谨性,有利于客观认识和深理解方剂配伍规律,为指导该药对及复方的临床遣方用药提供实验依据^[23]。其不足在于仅从药对或两味药合用的角度来对全方加以分析总结,存在一定片面性。如研究表明六味地黄方及其配伍能有效降低由 ADP,血小板活化因子(PAF),花生四烯酸(AA)诱导的家兔体外血小板聚集率。拆方研究证明,熟地黄与泽泻合用、山茱萸与牡丹皮合用、山药与茯苓合用均能不同程度的抑制血小板聚集率,其中以山茱萸与牡丹皮合用作用尤为显著^[24]。

2.3 药物组间关系研究法 指方剂中各单味药按功效、性味、归经等关系分成不同组,研究组与组之间作用关系和组方理论。该研究方法可有效对方剂中各药物功效进行有效归类,使方解更加明了清晰,但此种研究方法仍属于对方剂的大体研究,研究深度有限。如半夏泻心汤能够在一定程度上抑制胃癌 SGC-7901 细胞增殖,该方可拆分为苦降、辛开和补益 3 个组方。对半夏泻心汤及其拆方进行实验研究,结果表明全方、苦降、辛开组均使细胞出现凋亡,

苦降组作用最强,全方组次之,辛开组也能起到一定的作用,而补益组作用甚微,且高浓度作用强于低浓度^[25]。再如消风散原方主要是由疏风药、燥湿药、养血活血药组成,对其进行拆方研究,实验结果表明,消风散原方及 4 种不同方式配伍均能不同程度的抑制磷酸组织胺所致豚鼠皮肤瘙痒,二甲基亚砷引起的豚鼠耳肿胀及小鼠同种被动皮肤过敏,作用强度依次为疏风药加祛湿药组、疏风药组、消风散原方组和疏风药加养血药组,而祛湿药加养血药组作用最弱。进一步证明方中以疏风药为君,辅祛湿药为臣,体现方剂配伍合理性^[26]。

2.4 撤药研究法 是从方剂中撤出一味或一组药物后与整方及其单味药药效进行比较研究,判断撤出的药味对原方药效的影响。撤药研究法与单味药研究法、两味药研究法有异曲同工之妙,不足之处也呈大同小异之势。有学者研究发现,定喘汤分别去掉麻黄、白果后其化痰、平喘、抗炎、上调 6-酮-前列腺素 F1 α (6-K-PGF1 α),下调血栓素 B2(TXB2)作用较原方均有不同程度的下降,证实了麻黄与白果作为君药的合理性,表明君药在配伍中的主导作用^[27]。又如贺敏等^[28]采用撤药分析法对三七方中各药味镇静催眠作用进行研究,分别将去酸枣仁组、去鸡血藤组、去三七组和去小蓟组与全方组进行比较,通过实验结果进一步证明酸枣仁、鸡血藤、三七和小蓟均对全方镇静催眠作用的发挥产生影响,体现组方的合理性。

2.5 正交设计研究法 按一定的正交设计表将方剂中的药味(因素)和剂量(水平)按一定的规律设置,以最少的实验次数得出尽可能最佳的配伍关系及应用剂量,并从中分析主要药、次要药、药物之间的交互作用。该方法具有节约时间降低成本的优势,但该实验方法主要应用于筛选最佳配伍的实验研究。如郑红刚等^[29]采用正交设计法对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠模型分组,观察不同组中药对该模型小鼠瘤体的影响,分析得出方中的解毒类药物发挥主要抑瘤作用,而益气类药物可协同提高其作用,从而证明中药复方肺癌平膏配伍的合理性。杨傲然等^[30]采用正交实验设计法对参知健脑片有效组分进行筛选,得出结论,人参皂苷、芍药苷、知母皂苷元的最佳配比为 1:1:1。

2.6 均匀设计研究法 是将数论和多元统计相结合的一种实验设计方法。适用于多因素、多水平的实验研究。由于该方法具有让试验点在试验范围内充分“均匀分布”的特性,因而可有效减少试验次

数、具有节省实验时间和减少经费支出的优势。但因为对于试验次数及水平数有固定要求,因此该实验方法应用范围具有一定的局限性。王秀凤等^[31]将肾气丸根据其补阴药、补阳药和边缘药的构成进行拆方,建立了基于粗糙集的决策规则模型,根据药物属性提出决策规则,从而对补阴药、补阳药和边缘药的相互作用加以分析,得出结论,肾气丸中补阴药和补阳药具有协同作用,边缘药对补阴药和补阳药有促进作用,该复方配伍充分体现了阴阳并补、阴阳互济、补阴补阳等相关中医理论。

3 同类方剂对比研究

对功能或主治症有类同作用的方剂进行作用强度的对比研究,是一种常用的方剂药理学研究方法。该研究方法多用于对全方整体药效进行基础性研究,研究深度有限。实验结果可作为临床方剂及药效指标选择的依据。如附子泻心汤、大黄泻心汤、半夏泻心汤和生姜泻心汤 4 个方剂进行抗缺氧比较实验,结果 4 个方剂对抗常压缺氧和抗异丙肾上腺素所致的心肌缺氧的作用基本相同;抗氧化钾所致的心肌细胞缺氧半夏泻心汤最佳;抗亚硝酸钠所致的心肌细胞缺氧大黄泻心汤、半夏泻心汤最佳;大黄泻心汤对抗结扎双侧颈总动脉所致小鼠脑缺氧作用最佳^[32]。

4 方剂剂型研究

剂型即根据药物性质、用药目的及给药途径,将原料药加工制成适宜的形式。方剂的剂型发展有着悠久的历史,早在《黄帝内经》中就有汤、丸、散、膏等剂型,新中国成立以来,随着制药工业及临床技术的不断发展,又涌现了片剂、注射剂、冲剂等大量各具优势及用药特点的剂型。各种剂型由于制备工艺和给药途径不同,所起的作用也就不同。例如汤剂、煎膏剂、合剂、糖浆剂、冲剂等易于吸收、奏效迅速,适用于急性病证;丸剂因其具有崩解缓慢,逐渐释放药物的特性,可有效减缓剧毒品、刺激性药的吸收。剂型选择合理有助于提高药效、节省药材,剂型选择不当则会影响到疗效或产生不良反应及毒副作用。因此对于方剂剂型进行药理研究具有深远意义。但因为一些药物的药性、剂型及适应证大多固定,随意改变反倒有降低药效之嫌,因此剂型研究实验有其特定的应用范围,并非普遍应用的实验方法。周本杰等^[33]通过实验证明将速效救心丸由滴丸改为气雾剂有助于充分发挥药物疗效,加快药物起效速度,更符合其临床主证特点与用药需求。

5 煎服法的研究

煎煮法与服法是方剂运用的重要环节,煎煮法主要针对汤剂的制备,包括用具、用水、火候及煎药方法等,服药方法包括服药时间、服用方法及药后护理等。煎煮或服法不当,影响疗效。该实验方法有其特定的应用范围,仅适用于有特殊煎服法的汤剂。药理学和药物化学研究证明,有些方剂中药物的单煎与合煎、先下与后下对方剂的药理作用和化学成分均有不同程度的影响。原因在于中药煎服过程中存在酸碱中和、水解、取代、聚合、缩和、氧化等药理化学反应,因此在方剂实验设计研究及临床应用时应对如上情况加以充分考虑。如通过改变芍药甘草汤、芍药柴胡汤和芍药汤三方的煎煮时间和煎煮次数,分析比较以上二者对 3 种芍药汤剂中芍药苷含量的影响,检测结果表明,煎煮时间对各汤剂中芍药苷析出量影响作用不明显,而增加煎煮次数则能有效提高汤剂中芍药苷的析出量^[34]。选取恰当的服药方法亦能有效提高药物疗效,反之,则对药效产生不良影响。早在《伤寒论》中,便有诸多汤剂的服法记载,如五苓散的服法,白饮和服、多饮暖水,均有助于药力发挥,促进发汗驱邪。

6 方剂药代动力学

药物代谢动力学主要通过数学图解或计算机对药物在体内吸收、分布、代谢和排泄等过程进行定性、定量地分析。方剂药代动力学从药物代谢这一全新角度对方剂组方原理及作用机制进行分析,对于优化复方配比,提升量效关系具有重要意义。但因中药复方自身的复杂性,如君臣佐使的配伍,成分多样性等决定了其药代动力学的复杂性。其主要研究方法为血药浓度法和生物效应法。

6.1 血药浓度法 即对复方中所含的一种或数种已知化学成分进行选定,并对用药后的受试对象进行动态定时的血药浓度监测。血药浓度法可同时对复方的主要成分及其代谢物进行分析研究,故而能够比较全面的反映方剂在体内的药理动态信息。但由于中药复方具有成分复杂的特性,受测指标往往不易选择与确定,这为血药浓度法的有效应用增加了难度。项琪等^[35]运用血药浓度法对复方芍药甘草汤和单味甘草汤进行药代动力学研究,通过对各组药物在大鼠体内的血药浓度及生物利用度进行分析得出结论,即复方组血药浓度及生物利用度最高,甘草酸组次之,甘草次酸单味组最低。表明甘草与芍药配伍具有协同作用,体现其配伍的合理性。

6.2 生物效应法 即对成分复杂、有效成分不明

确、或有效成分虽明确但缺乏有效的定量分析方法、难以检测或体内机制不清不能用血药浓度法研究的复方进行药动学研究。该研究方法得出的结论对临床药物使用具有指导意义。如对天麻钩藤饮、镇肝熄风汤及建瓯汤三方进行药代动力学研究,通过对镇痛药理学指标结果进行分析得出结论,三方均能有效抑制乙酸所致小鼠扭体,并呈量效关系,其中天麻钩藤饮作用期最短,且三方半衰期均不足,易于排泄,提示临床用药时应缩短用药间隔^[36]。

随着科技发展,中药血清药物化学、复方代谢组学研究、基因组学、蛋白质组学等现代科学技术不断兴起,将这些先进技术合理应用于方剂药理学研究,对于阐明中医药理论,揭示方剂配伍内涵,提高中医药研究水平,拓宽研究领域具有重要意义。中药血清药物化学方法在一定程度上能够有效避免以往传统体外分析法中存在的成分过多难以鉴定、无法显示动态结果的弊端,具有其显著优势,同时该方法针对方剂化学成分复杂的特点,在研究过程中有效与化学、微生物分子生物学等先进技术手段相结合,为方剂药理学研究提供更为先进的研究平台,具有一定的科学创新性^[37-38]。代谢组学即通过对代谢产物进行分析得出已发生的病理生理和代谢通路的改变。将代谢组学技术合理应用于中药复方药理研究,可有效促进中医药的发展^[39-40]。基因组学是对所有基因进行基因组作图、核苷酸序列分析、基因定位和基因功能分析的一门科学。运用基因组学相关的研究技术方法能有效对基因进行定性定量分析,并进一步推进对基因机构及功能的解析,将基因组学的理论及现代技术应用于中医方剂领域对于中医药药理及组分研究具有重要意义,为中医药发展开拓了新的领域。蛋白质组学即从蛋白质表达水平角度对生命活动及其相关生理病理进行探讨的学科,主要研究方法包括双向凝胶电泳、高效液相色谱、质谱分析等。蛋白质组学可从分子水平进一步揭示复方的作用机制,对推进复方新药研究和药效评估具有重要意义。

7 讨论

中药复方是中医理论具体化应用于临床的主要表现形式,体现了中医学的整体观念与辨证论治思想,其在中医理论发展进程中的地位不言而喻。实验研究是连接中医理论与临床实践的桥梁,通过实验研究将中医理论科学化、具象化,最终为其在临床实践中应用奠定理论^[41]。对方剂的药理作用进行实验研究,促进了对病证内涵的深入探讨,为阐明方

剂作用机理提供科学依据,对于推进中药、方剂及中医药理论的发展具有重要意义。实验研究能有效促进方剂临床应用范围扩大,明确方剂作用机制及作用靶点,促进了新方及新剂型的创制,为中西药结合组方提供了科学依据,优化复方组成。随着科学技术的逐步提高及临床实践经验的不断积累,方剂实验研究技术日趋先进,研究手法不断创新,中药方剂研究也逐渐由整体动物向组织器官、细胞甚至分子生物学水平深入,为探讨方剂作用机制开辟了新径。纵观上述方剂药理研究方法思路,各具特色与优势,有效推进了方剂与中医药理论的发展,但仍存在一定的不足,因此未来方剂药理研究方向将更多集中于基于现有实验方法的基础上如何实现多种实验方法的有机结合,避免单一方法的局限性,以期更加全面科学的对方剂药理进行研究,从而将其合理应用与临床,提高复方的利用价值。

[参考文献]

- [1] 许海玉,杨洪军. 整合药理学:中药现代研究新模式[J]. 中国中药杂志,2014,39(3):357-362
- [2] Zieglensberger W, Tlle T R. The pharmacology of pain signal-ling[J]. Curr Opin Neurobiol, 1993, 3(4): 611-618.
- [3] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drugdiscovery [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(1): 682-690.
- [4] Hopkins A L. Network pharmacology [J]. Nat Biotechnol, 2007, 25(10):1110-1111.
- [5] 罗国安,梁琼麟,王义明,等. 中医药系统生物学发展及展望[J]. 中国天然产物,2009,7(4):242-248.
- [6] WANG L, ZHOU G B, LIU P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula realgarindigo naturalis as an effectivetreatment for promyelocytic leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2008,105(12): 4826-4831.
- [7] ZHANG Q Y, MAO J H, LIU P, et al. A systems biology understanding of the synergistic effects of arsenic sulfide and imatinib inBCR/ABL-associated leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2009,106(9):3378-3383.
- [8] 徐砚通. 方剂配伍的现代科学探讨[J]. 中草药, 2015,46(4):465-469.
- [9] 左明晏,许从莲. 方剂配伍规律的研究概况[J]. 中医杂志,2016,57(3):260-263.
- [10] 吴江峰. 方剂配伍现代实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(9):217-219.
- [11] 宋晓波,林江,罗昞,等. 方剂学研究方式综述[J]. 广西中医药大学学报,2015,18(4):84-86.
- [12] 王丛斌. 谈“药对”在方剂配伍中的应用[J]. 光明中

- 医, 2013, 28(8): 1733-1734.
- [13] 郭林, 林江, 罗昞, 等. 论实验方剂学研究方法发展现状及思考[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(9): 1868-1870.
- [14] 杨玥, 张加英. 实验方剂学研究思路探讨[J]. 中国实验方剂学, 2011, 17(1): 224-226.
- [15] 杨明. 血腑逐瘀汤对稳定型心绞痛患者的血液流变学的影响[J]. 中医药导报, 2009, 15(2): 34-35.
- [16] 李迎秋, 赵爱明, 曾辉, 等. 血腑逐瘀汤对动脉粥样硬化家兔血清非对称性二甲基精氨酸水平的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1530-1534.
- [17] 施璐霞, 刘锡荣. 血腑逐瘀汤在现代医学中的临床应用[J]. 贵阳中医学院学报, 2008, 30(1): 23-25.
- [18] 张广健, 高蕊, 邱根圈, 等. 血腑逐瘀汤对肋骨骨折伴血胸患者凝血功能的影响及疗效观察[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2011, 32(5): 632-635.
- [19] 陈学习, 郑燕慧, 施荣枫. 方剂配伍规律现代研究思考与展望[J]. 中国当代医药, 2010, 17(7): 6-8.
- [20] 陈红, 周爱香, 郭淑英, 等. 桂枝汤及方中单味药对体温双向调节作用的研究[J]. 中国实验方剂学, 1998, 4(1): 13-16.
- [21] 巫燕莉, 李燕舞. 四君子汤单味药对家兔离体小肠运动的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(5): 532-534.
- [22] 段金廛, 宿树兰, 唐于平, 等. 中药药对配伍组合的现代认识[J]. 南京中医药大学学报, 2009, 25(5): 330-333.
- [23] 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.
- [24] 赵越, 叶宏军, 余黎, 等. 六味地黄方及其配伍对血小板聚集的影响[J]. 中草药, 2010, 41(12): 2030-2034.
- [25] 周发祥, 陈玉龙, 庞永芳, 等. 半夏泻心汤及其拆方对胃腺癌 SGC-7901 细胞周期和凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 203-206.
- [26] 肖洪彬, 姚风云, 段富津. 消风散配伍规律的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(1): 25-27.
- [27] 李家发. 定喘汤及其拆方化痰平喘抗炎作用实验研究[J]. 中国实验方剂学志, 2002, 8(5): 40-41.
- [28] 贺敏, 金若敏, 符胜光, 等. 三七方的拆方研究[J]. 中国实验方剂学志, 2013, 19(9): 253-255.
- [29] 郑红刚, 周雍明, 朴炳奎, 等. 基于正交设计析因分析法评价肺瘤平膏的组方配伍[J]. 中医学报, 2014, 29(2): 163-165.
- [30] 杨傲然, 田昕, 钟华, 等. 参知健脑片有效组分的最佳配伍筛选[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(12): 2600-2602.
- [31] 王秀凤, 张磊, 唐小娅, 等. 基于粗糙集及均匀设计拆方的肾气丸配伍规律研究[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(5): 850-852.
- [32] 李在邠, 李松风, 田秋芬, 等. 四种泻心汤抗缺氧作用的实验观察[J]. 解放军医学杂志, 1989, 14(6): 441-442.
- [33] 周本杰, 焦碧茹. 速效救心丸的剂型改革建议与实验设计[J]. 现代中药研究与实践, 1997, 11(2): 22.
- [34] 孙丽荣, 严华成, 曹雄, 等. 煎煮时间和煎煮次数对三种芍药汤剂中芍药苷含量的影响[J]. 中国药物与临床, 2008, 9(2): 693-695.
- [35] 项琪, 程刚, 陈济民. 芍药甘草汤在大鼠体内药代动力学研究[J]. 中国药学杂志, 2000, 35(9): 615-618.
- [36] 赵智强, 俞晶华, 陆跃鸣, 等. 天麻钩藤饮等三方对小鼠镇痛作用的药动力学研究[J]. 中药药理与临床, 1999, 15(3): 13-14.
- [37] 陈学习, 郑燕慧, 施荣枫. 方剂配伍规律现代研究思考与展望[J]. 中国当代医药, 2010, 17(7): 8-10.
- [38] 王喜军. 中药及中药复方的血清药物化学研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2002, 4(2): 4-8.
- [39] 吴佳, 周红光. 代谢组学——中药方剂研究的新方法[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 370-373.
- [40] 王喜军. 中药复方的血清药物化学研究[J]. 世界科学技术—中医现代化, 2002, 4(2): 1-4.
- [41] 彭建中. 方剂现代研究与中医药学现代发展模式[J]. 中国中医药信息杂志, 1996, 6(10): 9.

[责任编辑 邹晓翠]