

近 10 年来中药配伍减毒的现代研究进展

郭 盛, 唐于平, 宿树兰, 段金廛*

(南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046)

[摘要] 目的: 综述近 10 年来中药配伍减毒的研究现状, 分析并提出中药配伍减毒的现代研究思路和方法。方法: 查阅近年来中药配伍减毒研究的文献, 并对其进行归纳、分析和总结。结果与结论: 目前中药配伍减毒研究已取得了一定进展, 但研究尚不够深入, 需要以现代科学技术集成为支撑, 多学科、多方法的综合运用, 从不同角度来阐释中药配伍减毒的机理。

[关键词] 中药; 配伍; 减毒; 综述

[中图分类号] R285.1 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2008)10-0074-06

Progress in Studies on Reducing the Toxicity of Chinese Medicines by Using Compatibility in the Last Ten Years

GUO Sheng, TANG Yu-ping, SU Shu-lan, DUAN Jin-ao*

(Jiangsu Key Laboratory for TCM Formulae Research, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] **Objective:** To review the progress in reducing the toxicity of Chinese medicines by using Chinese herb compatibility in the last ten years. **Methods:** Literatures on reducing the toxicity of Chinese medicines by using Chinese herb compatibility in recent years were summarized and analyzed. **Results & conclusions:** There are some advancements in studies on reducing the toxicity of Chinese medicines by using compatibility in recent years, but many researches are superficial. So it is necessary for us to elucidate the mechanism of detoxification by using compatibility by means of applying many modern multi-discipline methods.

[Key words] Chinese medicine; compatibility; detoxification; review

安全、有效是药物的基本属性, 一个药品能否被社会接受不仅取决于其有效性的强弱, 还在于其毒性的高低。随着人类健康需求意识和对药品安全性认识水平的日益提高, 以及科技进步和检测能力的不断加强, 中药的安全性问题引起社会的广泛关注。近年来, 国内外不时有中药中毒的报道和有关对传统药物安全性的质疑。如在马兜铃科马兜铃属植物

中普遍存在的具硝基菲类结构的马兜铃酸及其同系物具有严重的肾脏毒性, 其常用药材有关木通、广防己、马兜铃等; 在菊科橐吾属和千里光属植物中广泛分布的吡咯里西啶生物碱具有明显的肝毒活性, 等等, 日益引起政府、社会和学者的高度重视。纵观历代本草及古今医家临床遣方, 中药减毒的传统方法主要有配伍减毒法、炮制减毒法、煎煮减毒法、用量减毒法及服法减毒法等, 而配伍减毒法是最常用的减毒方法之一^[1]。

中药配伍是中医遣方用药的特色优势, 中药通过合理的配伍, 调其偏性, 制其毒性, 既可增强药力, 全面照顾病情, 使疗效增强; 又可减轻或消除药物的毒性, 使其用药更加安全。有毒中药采用配伍的方法以监制其毒性而用之于临床, 为历代医家所

[收稿日期] 2008-02-27

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30672678); 江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队培养对象项目(2006年度)

[通讯作者] * 段金廛, Tel/Fax: (025) 85811116; E-mail: djia@njutcm.edu.cn

推崇,并逐渐形成了相反相成,相畏相杀等中药配伍减毒理论。早在《黄帝内经》中记载的“君、臣、佐、使”制方理论中,佐、使药常有制约及调和峻烈药物之毒性的作用。《神农本草经》所创立的“七情合和”理论中则有“有毒宜制,可用相畏相杀者”的论述,并被后代医家作为中药配伍减毒的主要理论依据,即运用一种药物以减轻或消除另一种药物的毒性或副作用。张仲景在《伤寒杂病论》中记载了汉代以前有毒药物配伍减毒的诸多经验,如四逆汤用干姜、炙甘草配附子,既可增强附子的强心作用,又可使其毒性大大降低;又如使用半夏的组方中,大多用姜配之,或用生姜,或用干姜,或以姜汁糊丸,其目的在于既制半夏的毒性,又能增强化痰蠲饮,和胃降逆之功^[1]。梁代陶弘景在《本草经集注》中也指出“俗方每用附子,须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒也”。由此可见,中药通过合理配伍而减毒降毒作为中医药理论的重要组成部分之一,已被历代医家所深谙于胸而广泛应用于临床。中药配伍减毒的现代研究也是国家中医药现代化发展战略的重要研究内容。全面了解中药配伍减毒的现代研究进展,对于相关课题的立项和深入研究将有许多帮助和借鉴。

自上世纪八十年代开始,中药配伍减毒的现代研究逐渐引起广大中医药学者的重视,对一些临床常用有毒中药,如附子、马钱子、半夏等的配伍减毒机理研究已经展开。进入新世纪以来,随着现代科学技术引入到中医药研究领域中,对配伍减毒的研究已逐渐由整体动物模型研究向细胞、分子水平拓展,并在其减毒机理研究方面取得了可喜进展。其中尤以探讨通过配伍降低附子、关木通毒性的研究较为深入。

1 配伍对附子毒性的影响

附子为毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的子根的加工品。味辛、甘,性大热,有毒,具有回阳、温里,逐寒止痛之功。附子毒性很大,急性毒性试验显示生附子的 LD_{50} 为 $3.03 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ^[2]。附子中的有毒成分为乌头碱类生物碱,其中以乌头碱的毒性最大,3~4 mg 可致人死亡。

1.1 甘草配伍附子 目前认为甘草配伍附子主要是通过体外与体内两个环节的协同作用来降低附子的毒性。有研究表明^[3],甘草与附子合煎时可显著降低附子毒性成份乌头碱的溶出率,并呈高度负相关。但究竟甘草中的何种成份是抑制乌头碱溶出的

物质基础,目前尚存争议。杨明等^[4]认为甘草与附子合煎时,甘草中的酸性物质与附子中的酯型生物碱产生沉淀反应,可能为甘草降低附子毒性的物质基础,而有学者则通过试管反应和薄层层析实验证明乌头碱与甘草酸不能产生沉淀与混浊,硅胶板上两者的混合液也未出现新斑点。徐珊珊等^[5]也发现甘草酸及甘草次酸与附子合煎不但不能降低乌头碱的溶出量,反而可使其增加。显示甘草中的甘草酸和甘草次酸并非是减少附子中有毒生物碱溶出的物质基础。并认为,甘草与附子合煎口服可减小附子毒性,可能与甘草酸及甘草次酸和有毒生物碱结合,延缓其在胃肠道吸收有关。马鸿雁等^[6]则认为附子与甘草配伍后,首先甘草酸与乌头碱结合成盐;此盐逐步释放出游离的乌头碱和甘草酸;而释放的甘草酸又促进了乌头碱水解;因此甘草酸对乌头碱有控释和促进水解的双重作用。

此外,甘草对附子的减毒作用还表现在体内药理作用的拮抗。其物质基础可能为甘草黄酮。有研究表明^[7-8],对乌头碱诱发的心律失常,甘草甜素无对抗作用,而甘草类黄酮与异甘草素有明显拮抗作用。进一步研究后发现,甘草与附子合煎后,合煎液中拮抗乌头碱致心律失常的甘草黄酮类物质含量明显高于单煎液^[9]。

1.2 干姜配伍附子 干姜配伍附子减低毒性的机理也存在争议,裴妙荣^[10]等研究表明,干姜有类似甘草解附子毒的作用,干姜与附子同煎,可降低3种毒性生物碱(乌头碱、中乌头碱和次乌头碱)含量而显示解毒作用。但也有研究发现,干姜与附子合煎确有减轻附子毒性作用,但却增加煎液中乌头碱的溶出量^[11-12]。进一步研究发现起增溶作用的主要是干姜的水溶性和乙酸乙酯部分,而其氯仿、石油醚提取物则可明显减少乌头碱等有毒物质的煎出量^[13]。

1.3 大黄配伍附子 大黄佐制附子中乌头碱的毒性,原因是大黄中含有鞣质,与附子配伍后可生成不为肠道所吸收的鞣酸乌头碱盐,从而达到解毒的目的。徐建东^[14]等研究还证实单煎与混煎组方中乌头碱的含量均随着大黄剂量的增加而减少,两者均呈线性相关,其解毒作用也随着大黄剂量的递增而增加。

此外,现代研究还表明,木通、生地黄也可通过抑制毒性成分乌头碱的溶出而降低附子的毒性。人

参可通过增强机体对有害刺激的非特异性抵抗力,显著降低附子毒性,并能对抗附子加快心率和易引起心律失常的毒副作用。

2 配伍对关木通肾毒性的影响

关木通为马兜铃科植物北马兜铃 *Aristolochia manshuriensis* Kom. 的干燥藤茎,是临床常用的利尿通淋中药。关木通具有严重的肾毒性,经国内外学者广泛研究证明,其毒性成分为具硝基菲类结构的马兜铃酸及其同系物。

2.1 多味中药配伍降低关木通肾毒性 国内学者分别就导赤散、龙胆泻肝丸、当归四逆加吴茱萸生姜汤(均含有关木通)的肾毒性和单味关木通进行了比较研究^[15-17],结果显示上述复方肾毒性均轻于单味关木通。其中导赤散及龙胆泻肝丸复方中马兜铃酸含量均低于单味药关木通^[18]。李春香等^[19]进一步对导赤散进行拆方研究,发现竹叶配伍具有显著降低关木通中马兜铃酸 A 溶出量的作用。张娜等^[20]推测关木通及其龙胆泻肝汤引起的肾毒性涉及免疫诱导的炎性损伤机制;复方龙胆泻肝汤肾毒性较低,可能与其减轻单味关木通引起的免疫诱导的炎性反应有关。

此外,有研究表明^[21-23],益肾软坚散可通过下调肾组织内促 ECM 合成因子及抗 ECM 降解因子的表达,抑制肾间质内 ECM 蓄积,而改善慢性马兜铃酸肾病大鼠模型的肾间质纤维化及肾功能,并通过体内体外实验均得到了证实。

2.2 单味中药配伍降低关木通肾毒性 现代研究表明,炮附子、生地、甘草、银杏叶及丹参等与关木通伍用均可降低关木通的肾毒性。其可能的减毒机制为抑制关木通中毒性成分马兜铃酸的溶出或对马兜铃酸致肾损害具有保护作用。

有研究发现,关木通配伍炮附子后马兜铃酸 I、II,马兜铃内酰胺 I 的含量分别比关木通单煎降低了 35%、32% 和 37%^[24];配伍生地后,关木通药材中马兜铃酸 I 质量分数由配伍前的 $3.260 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,降为配伍后的 $1.416 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,降低了 56.6%^[25]。张岩等^[26]采用 RP-HPLC 法,对关木通配伍前后马兜铃酸含量进行比较,结果显示,多味中药均可使马兜铃酸的含量显著降低。其中当归、生地、丹皮、熟地、大黄最为显著。解毒最佳配比质量为,当归:关木通=1:1,生地:关木通=0.5:1,丹皮:关木通=1:1。

王会玲等^[27]研究发现大剂量甘草酸可减轻马

兜铃酸的细胞毒作用,明显改善马兜铃酸对肾小管上皮细胞增殖的抑制作用;改善细胞超微结构。赵艳玲等研究表明银杏叶在防治马兜铃酸致肾病纤维化方面有一定作用,其提取物能改善马兜铃酸肾病患者血清中 $6\text{-K-PGF}_{1\alpha}/\text{TXB}_2$ 值,进而改善肾脏的血液供应,对延缓肾功能损害有一定临床意义^[28-29]。陈俊良等^[30]研究发现,丹参通过减少马兜铃酸致肾小管上皮细胞的凋亡,可明显保护肾小管上皮细胞,且其作用随着丹参浓度的增加而加强。

3 配伍对马钱子毒性的影响

马钱子为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 的干燥成熟种子,为剧毒性中药。具有通络、止痛、活血等功效,传统用于风湿顽痹、麻木瘫痪和跌打损伤等。马钱子中含有多种生物碱,其中土的宁和马钱子碱既是主要的效应成分,又是毒性成分,土的宁含量相对较高,毒性也相对较大。

闫静等^[31]采用电喷雾质谱技术和高效液相色谱法分别对甘草配伍马钱子前后主要生物碱的变化规律进行了系统研究。实验结果表明,甘草配伍马钱子后其主要生物碱土的宁和马钱子碱的含量均有不同程度的降低,其中土的宁的含量下降显著。电喷雾质谱的实验结果与高效液相色谱的结果相吻合。提示甘草可抑制马钱子中毒性生物碱的溶出。李晓丽等^[32]研究表明,赤芍与马钱子配伍,可明显降低马钱子的毒性,而且马钱子所含的两种生物碱土的宁和马钱子碱含量均显著下降,并与赤芍用量呈正相关。此外,洋金花、地龙、大剂量白芍、生地分别与马钱子配伍均可减低马钱子的毒性;肉桂、生姜也可用于马钱子中毒解救。

4 配伍对半夏毒性的影响

半夏为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb.) Breit. 的干燥块茎,是中医临床上最常用的有毒中药之一,具止咳化痰、降逆止呕、消痞散结的功效。在历代中医药理论文献中,半夏均记载为有毒,其毒性主要表现为对所接触人体粘膜的刺激性。传统中医理论认为,“半夏性畏生姜,用之以制其毒,功益彰”。中医临床以半夏组方,多用生姜或干姜配伍。现代研究表明:生姜可显著抑制生半夏所致动物毛细血管通透性的增加及炎症足组织 PGE_2 的含量,降低炎症足的肿胀程度;增加动物胃液中 PGE_2 含量,拮抗生半夏所致动物胃液中 PGE_2 的含量降低,保护胃粘膜。提示生姜具有在机体内拮抗半夏

的毒性作用^[33]。

5 配伍对黄药子毒性的影响

黄药子为薯蓣科植物黄独 *Dioscorea bulbifera* L. 的干燥块茎。其性味苦寒,有消痰软坚、凉血解毒之功,常用于治疗甲状腺肿大。黄药子的药物性中毒,一般临床多见中毒性肝炎。主要表现为恶心、呕吐、厌油腻、肝功异常或出现黄疸^[34]。刘树民等^[35]研究显示,当归与黄药子配伍后,当归各比例组对黄药子引起的 GTP、GOT、ALP、TBil 升高及病理变化的改变有明显抑制作用;其中当归与黄药子 2:1 配伍作用最好。肝微粒体中 SOD、GST 活性增强。认为其减毒机制与对抗肝微粒体生物氧化酶和药物代谢酶活性抑制有关。进一步研究后发现,黄药子的毒效机制主要是通过诱导 P450 酶系 CYP1A2 和 CYP2E1mRNA 的表达,导致肝中毒。而当归配伍黄药子后则可抑制 mRNA 表达来拮抗肝中毒^[36]。

6 配伍对雷公藤毒性的影响

雷公藤是卫矛科植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* HooK. f. 的干燥根、叶及花。又名黄藤、断肠草,是我国特有的具有免疫抑制作用的中药。其味苦辛,性寒,有剧毒,主要功能为祛风除湿,消肿止痛,通经活络。据临床观察,雷公藤的毒副作用发生率为 58.1%,主要为生殖、内分泌系统和消化系统损害,其次为血液系统和皮肤粘膜损害,其中最突出的是对生殖系统的毒性作用^[37]。雷公藤制剂的毒副作用给其临床应用带来很大困扰,故对其减毒增效方法的研究就显得非常重要。有学者采用中药复方配伍的方法降低雷公藤制剂的毒性,主要依据雷公藤引起的副反应,选择相应功效的中药对抗^[38]。秦秀兰等^[39]报道,对抗雷公藤致消化道副作用配伍黄芪、白术、茯苓、炒谷芽、炒麦芽、延胡、田七,对抗肝肾功能损害配伍生地黄、熟地黄、枸杞、何首乌、半枝莲、虎杖等,对抗精子减少选用鹿角胶、巴戟天、仙茅、狗脊,对抗睡眠障碍、面色潮红、皮疹等用夜交藤、知母、沙参、合欢皮、天麻等。适量白及、甘草配伍可减少对胃的刺激作用;何首乌、蛇床子、甘草配伍可拮抗其毒性;六味地黄丸、五子衍宗丸和乌鸡白凤丸等配伍可分别对抗男性和女性生殖系统损害^[40]。有学者用何首乌、蛇床子、甘草 3 味组成中药复方,其水提剂 $1, 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 有对抗雷公藤醋酸乙酯提取物所致大鼠肝丙氨酸氨基转移酶、谷氨酰转氨酶、睾丸丙二醛的升高及肝糖元、血糖的降低,并认

为何首乌、甘草有改善肝功能、保护肝脏的作用。罗雪芹等^[41]研究表明,补肾方、补阳方、益气活血方对雷公藤多苷所致的胸腺、睾丸萎缩均有明显对抗作用。

7 配伍对大戟类药材毒性的影响

源于大戟科大戟属(*Euphorbia*)植物,以白狼毒(为月腺大戟 *E. ebracteolata* 和狼毒大戟 *E. fischeriana* 的根)、甘遂(为甘遂 *E. kansui* 的根)、千金子(为续随子 *E. lathyris* 的种子)、京大戟(为大戟 *E. peginensis* 的根)、九牛造(为湖北大戟 *E. hylonoma* 的根)等为代表的大戟类药材,在我国应用历史久远,其性苦寒、有毒,善涤脏腑之水邪,将其列为峻下逐水药。现代研究表明大戟类药材具有双重生理活性,既具有抗菌、抗炎、抗病毒、抗结核、抗肿瘤,以及神经生长因子促进作用等药理活性,同时表现出对皮肤、口腔及胃肠道粘膜强烈的刺激性和致炎、促发致癌的毒性作用。迄今,国内外学者已从大戟属及近缘植物中分离鉴定出大量的大戟二萜醇酯类化合物,分属于 16 种结构类型,但具有毒效的化合物主要系巴豆烷型(*tigliane type*)与巨大戟烷型(*ingenane type*)两种结构母核类型的二萜醇酯类化合物^[42]。纵观古今本草和临床遣方,以大戟类药材为主组方者大多配合大枣伍用以缓和其峻烈的药性,减其毒性。如峻下逐水名方十枣汤,方中大戟、甘遂等皆为辛苦气寒稟性最毒,故用大枣十枚,以培土制峻,以杀毒势则破结。我们以巴豆烷型代表性毒效成分 TPA 和巨大戟烷型毒效成分 Kansuiphorin A(KA)作为大戟类药材毒效成分的代表性化合物作为研究对象,采用整体动物模型、胃肠仿生系统、Caco-2 细胞系等生物效应评价方法,应用现代分析和药物化学等手段初步研究发现大枣能有效拮抗和抑制大戟类药材对胃肠道的毒性作用。

8 配伍对其他药物毒性的影响

贾波等^[43]在文献研究的基础上,选取附子与细辛、白芍与细辛配伍,考查配伍对细辛毒性的影响,结果显示上述两种配伍均可明显减轻细辛的毒性。此外,全蝎伍用玄明粉内服,可促进毒物的排出,以降低毒性;槟榔有对抗常山致吐作用的功效,证实了古人用常山治疟疾时多配伍槟榔以制其毒性的科学性。

9 分析讨论

经过中医药学者十多年的努力,对中药配伍减

毒的研究虽然取得了一些阶段性进展,但同时还存在许多问题,如研究方法多为考察体外药物配伍前后化学成分的变化,特别是毒效成分变化以及体内药理效应的相互拮抗上,并以整体动物模型研究为主,研究方法相对单一,且多数研究以证实配伍减毒效应为主。近年来,虽然在探求配伍减毒机理方面已开始研究,但就毒性成分的体内药代动力学变化则较少涉及,多数研究尚不够深入,难以真正揭示中药配伍减毒的作用机理。另外,中药成分的复杂性及其作用的多靶点性,决定了其配伍减毒机理研究的复杂性。

因此,我们应以中医药方剂配伍理论及复杂性科学理论为指导,以现代生命科学领域适宜方法和技术集成为支撑;针对方剂配伍增效减毒理论的关键核心问题,在配伍减毒效应与复杂物质基础分析相结合基础上,多学科、多方法综合运用,并从不同角度来阐释中药配伍减毒的机理,揭示其配伍减毒的科学性、合理性,为指导临床用药和创新药物的研制奠定基础。

[参考文献]

[1] 易自刚. 中药减毒方法琐谈[J]. 广西中医药, 2004, 27 (4): 58-59.

[2] 张志军. 制附子的质量与药理学研究[J]. 国外医学·中医药分册, 1999, 21 (5): 12-15.

[3] 陈建萍, 谭炳炎, 吴伟康, 等. 四逆汤中附子甘草配合规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7 (3): 15-17.

[4] 杨明, 刘小彬, 黄庆德. 附子甘草配伍解毒增效机理探析[J]. 时珍国医国药, 2003, 14 (4): 197-198.

[5] 徐珊珊, 陈长勋, 高建平. 甘草与附子减毒配伍的有效成分及作用环节研究[J]. 中成药, 2006, 28 (4): 526-530.

[6] 马鸿雁, 刘小彬, 李楠, 等. 乌头碱和甘草酸作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17 (2): 208-209.

[7] 谢世荣, 黄彩云, 杨静娴. 甘草黄酮抗实验性心律失常的作用[J]. 基础医学与临床, 1998, 18 (2): 72-74.

[8] 胡小鹰, 彭国平, 陈汝炎. 甘草拮抗附子心律失常毒性的机理研究[J]. 南京中医药大学学报, 1996, 12 (5): 23-24.

[9] 张爱华, 彭国平, 文红梅, 等. 甘草与附子配伍煎液的甘草黄酮含量测定[J]. 中成药, 1999, 21 (4): 196-198.

[10] 裴妙荣, 闫润红, 廖晖, 等. 四逆汤配伍作用的化学及药效学研究[J]. 中药药理与临床, 1996, 12 (3):

10.

[11] 黄齐慧, 成明建, 宋文霞. 附子与干姜配伍前后乌头碱煎出量测定[J]. 黑龙江医药, 2004, 17 (5): 326.

[12] 徐珊珊, 陈长勋, 高建平. 干姜与附子配伍减毒的物质基础探讨[J]. 时珍国医国药, 2006, 17 (4): 518-520.

[13] 陈长勋, 徐珊珊. 甘草、干姜与附子配伍减毒的物质基础与作用环节研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17 (6): 472-476.

[14] 徐建东, 王洪泉, 姜翠敏. 大黄对附子解毒作用的相关性分析[J]. 上海中医药杂志, 1999, (3): 729.

[15] 李春香, 赵玉庸, 陈志强, 等. 导赤散与单味关木通对动物肾毒性的比较研究[J]. 中医杂志, 2003, 44 (3): 219-221.

[16] 李春香, 赵玉庸, 陈志强, 等. 龙胆泻肝丸肾毒性的实验研究[J]. 河北医科大学学报, 2003, 24 (2): 87-89.

[17] 马红梅, 张伯礼, 范英昌, 等. 当归四逆加吴茱萸生姜汤和关木通的短期肾毒性实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 1999, 10 (3): 156-106.

[18] 丁英钧, 王彦田, 李春香, 等. 关木通与其复方肾毒性比较及相关毒性成分测定[J]. 中药药理与临床, 2004, 20 (9): 1079-1080.

[19] 李春香, 丁里玉, 李国川, 等. 配伍减低关木通中马兜铃酸 A 溶出量的研究[J]. 河北医科大学学报, 2006, 27 (5): 354-357.

[20] 张娜, 谢鸣. 单味关木通和龙胆泻肝汤肾毒性的比较研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (7): 619-622.

[21] 方静, 谌贻璞, 杨彦芳, 等. 益肾软坚散含药血清拮抗马兜铃酸对人肾间质成纤维细胞的作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (9): 811-815.

[22] 方静, 谌贻璞, 杨彦芳, 等. 益肾软坚散含药血清拮抗马兜铃酸对人近端肾小管上皮细胞的作用[J]. 中国中药杂志, 2005, 30 (9): 704-707.

[23] 张聪, 谌贻璞, 杨彦芳, 等. 益肾软坚散对慢性马兜铃酸肾病大鼠模型肾间质纤维化的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25 (8): 714-716.

[24] 马红梅, 郭俊华, 戚爱棣, 等. 炮附子对关木通减毒作用的初步研究[J]. 中草药, 2002, 33 (4): 319-320.

[25] 赵慧辉, 刘养清, 侯娜, 等. 配伍生地对关木通中马兜铃酸 A 含量的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (5): 451-452.

[26] 张岩, 刘养清, 赵慧辉. 中药配伍对关木通中马兜铃酸 A 含量的影响[J]. 天津药学, 2005, 17 (4): 3-6.

[27] 王会玲, 张金元. 甘草酸对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害保护作用的初步研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6 (4): 200-203.

- [28] 赵艳玲, 王宗谦, 冯江敏, 等. 银杏叶提取物对大鼠马兜铃酸肾病纤维化相关免疫组化指标的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 11 (6): 636-638.
- [29] 赵艳玲, 王宗谦, 谷定英. 银杏叶提取物对马兜铃酸肾病患者血清 $6\text{-k-PGF}_{1\alpha}$ 和 TXB_2 的影响[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41 (8): 442-443.
- [30] 陈俊良, 吴宜鸿, 邓跃毅, 等. 丹参对马兜铃酸致肾小管上皮细胞损害的保护作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 8 (6): 445-448.
- [31] 闫 静, 朱海光, 刘志强, 等. 马钱子与甘草配伍前后生物碱成分的变化规律[J]. 分析化学, 2007, 35 (8): 1218-1220.
- [32] 李晓丽, 宋振华, 秦 林. 马钱子配伍赤芍前后毒性及镇痛抗炎作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 18: 286-289.
- [33] 吴 皓, 舒武琴, 邱鲁婴, 等. 生姜解半夏毒的实验研究[J]. 中药材, 1998, 21 (3): 137-140.
- [34] 刘树民, 李玉洁, 张应成. 黄药子的现代临床应用及其毒性研究[J]. 中医药学报, 2002; 30 (2): 68-69.
- [35] 刘树民, 李玉洁, 罗明媚, 等. 当归对黄药子的减毒作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14 (4): 216-218.
- [36] 刘树民, 张 琳, 李 颖, 等. 黄药子与当归配伍对大鼠肝脏 CYP1A2、CYP2E1 基因 mRNA 表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2006, 22 (3-4): 97-98.
- [37] 郭艳红, 谭 垦. 雷公藤的毒性及其研究概况[J]. 中药材, 2007, 30 (1): 112-117.
- [38] 李 波, 吴美兰, 梁茂新, 等. 雷公藤配伍减毒增效研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40 (8): 76-78.
- [39] 秦秀兰, 吴锦梅. 雷公藤的安全使用[J]. 中国药业, 2003, 12 (3): 67.
- [40] 李瑞林. 雷公藤临床完全合理运用经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22 (8): 567-568.
- [41] 罗雪芹, 刘家玉, 陈东辉, 等. 对雷公藤的减毒增效作用研究[J]. 中药药理与临床, 2002, 18 (1): 17-18.
- [42] 宿树兰, 段金厥, 丁安伟. 大戟属植物中大戟二萜醇酯类成分及其毒效关系研究进展[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2007, 9 (4): 24-31.
- [43] 贾 波, 曹兰秀, 邓中甲, 等. 细辛毒性及配伍解毒实验研究[J]. 江西中医学院学报, 2006, 18 (2): 50-51.