

# 有毒中药控毒理论和方法概述

张广平<sup>1</sup> 叶祖光<sup>2</sup>

(1 中药复方新药开发国家工程研究中心,北京,100075; 2 中国中医科学院中药所,北京,100700)

**摘要** 从古、现文献学角度,并结合我们的实验研究结果,系统论述了有毒中药控毒:炮制减毒和配伍减毒的理论和方法和研究思路,为合理安排有毒中药提供。

**关键词** 有毒中药;配伍减毒;炮制减毒

## Theory and Methods on Toxicity Control of Toxic Chinese Materia Medica

Zhang Guangping<sup>1</sup>, Ye Zuguang<sup>2</sup>

(1 National Chinese Compound Medicine Research & Development Center, Beijing 100075, China;

2 China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**Abstract** This paper introduces the toxicity control of toxic Chinese materia medica based on studies on ancient and modern literatures as well as the experimental outcomes. Also, it provides methods and research thoughts to eliminate toxicity through processing and compatibility of Chinese materia medica.

**Key Words** Toxic Chinese materia medica; Eliminating toxicity through processing and compatibility

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.02.002

有毒中药是中药的重要组成部分,一般而言,如果使用不当,有毒中药对人体具有损害作用,但通过合理应用可成为治病之良药,从而起到一般补益药所不能达到的治疗效果。我国对中药毒性控制的认识历史悠久,建立了有关有毒中药较系统的理论和一系列的应对处理方法,我们对有毒中药控毒减毒理论和方法进行论述,为安全合理应用有毒中药提供参考。

### 1 炮制减毒

1.1 传统炮制减毒理论和方法 中药炮制是根据中医药理论,依照辨证施治用药的需要和药物自身性质,以及调剂、制剂的不同要求所采取的独特的制药技术,是中医药学的重要组成部分,也是中医药的特色之一。大部分中药必须经过炮制以饮片形式应用。通过炮制降低有毒中药的毒性是古今公认的有效方法。我国第一部医药著作《神农本草经》就有中药中药炮制的记载“药有毒无毒,阴干暴干,采造时月、生熟、土地所出真伪陈新,并各有法”。张仲景也认为药物须烧、炼、炮、炙,生熟有定,或须皮去肉,或支皮须肉,或须根去茎,或须花须实,依方拣采,治削,极令净洁等。梁·《本草经集注》中开始归纳总结出一些药物的炮制原则,如“凡汤酒丸散,用天雄、附子、乌头、乌喙、侧子,皆塘灰中炮令微坼,削去黑皮乃秤之”等。南宋许洪的《局方指南总论·论炮炙三品药石类例》明确提出了

“凡有修合,依法炮制,分两无亏,胜也”的炮制思想。

我国古代的先贤早就认识到通过炮制可以消除或减低药物毒性,并建立了各种炮制减毒方法和理论,保证临床用药安全。有人统计,张仲景在《伤寒论》中应用附子有 20 个处方,脚注中注明要“炮去皮”者 12 方(占 60%),《金匱要略》中载有附子、天雄者 26 方,“炮”用者有 20 方(占 76%)<sup>[1]</sup>。历代医药典籍中记载了大量炮制减毒方法。如《雷公炮炙论》有蛤蚧“去头足……毒在眼”。明《炮炙大法》蕲蛇“其骨刺须远弃之,伤人,毒与生者同”。《普济方》天南星“白矾汤泡去毒水”。《本草备要》天南星“火制则毒性缓”加热处理去毒的记载等。

有毒中药的炮制解毒理论,主要有七情理论中的“相畏相杀”理论。七情理论是古代医家对两种药物合用后相互之间产生作用的总结,包括增效、减毒、减效、增毒四个方面,汉代《神农本草经·序例》将各种药物的配伍关系归纳为“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,合和视之”。其中相畏、相杀可以减轻或消除毒副作用配伍,也被应用于炮制理论中,用一种辅料或药物炮制另一种药物,有时也会产生如前的配伍作用,并逐渐形成了相杀、相畏炮制理论。《本草经集注》中关于半夏“有毒,用之必须生姜,此是取其所畏,以相制耳”

的记载。说明药物炮制减毒方法从方剂学配伍中开始分化出来,形成独立的中药相畏炮制减毒理论。如《食疗本草》有大豆“杀乌头附子毒”。《本草发挥》有“如治风治寒有必须用附子、乌头者,当以童便而浸之,以杀其毒”之论。《本草述》有川乌“大豆同煮熟,去其毒用”。相畏为制,如《本草经集注》有半夏“用之必须生姜,此是取其所畏,以相制耳”。《本草通玄》言人参“肺家本经有火,右手独见实脉者,不宜骤用;即不得以而用之,必须盐水焙过,秋石更良;盖咸能润下,且参畏咸卤故也。”这是用相畏、相杀理论指导中药炮制的实际例子。

我国古代医家在医疗实践中积累了丰富的经验,记载了大量的炮制减毒的方法,其科学性已被现代药理所证实。主要方法:1)净制去毒:通过净制除去有些药物毒性成分主要存在于原药材某一部位,或者除去一些非药用部位,即可降低药物的毒副作用。如《雷公炮炙论》指出:白花蛇“头尾及骨俱大毒,须尽去之”。蛤蚧其“毒”在眼,炮制时需要“去眼”。又如《重修政和经史证类备用本草》中载:“凡用斑蝥……去头、足及翅膀……则去毒矣。”如枇杷叶“毛能射人肺,令咳不已”,目前已知,枇杷叶的致咳作用与其所含的成分无关,主要是枇杷叶背面的绒毛机械性地刺激咽喉导致,故需刷去毛以消除该副作用。2)热制除毒:加热使毒性蛋白质变性、挥发或者破坏能够产生毒性物质的酶,从而达到降低毒性的目的。如巴豆<sup>[2]</sup>、苍耳子<sup>[3]</sup>、蓖麻子等通过加热使毒性成分变性。如苍术中过量的挥发油对生物体有害,经过麸炒或炒焦后可降低挥发油的含量,缓和苍术的苦燥之性<sup>[4]</sup>。斑蝥中的毒性成分斑蝥素在高温升华,传统炮制方法为米炒,使斑蝥素的升华,部分斑蝥素升华而使含量降低<sup>[5]</sup>。苦杏仁生用,在一定的温度和湿度条件下,苦杏仁苷易被共存的苦杏仁酶和野樱酶水解,产生有毒的氢氰酸。但若加热炮制后,因酶被破坏,经口服后,苦杏仁苷在体内可缓慢分解而产生微量的氢氰酸,对呼吸中枢能起镇静作用,能达到平喘的目的而不致引起中毒<sup>[6]</sup>。3)水飞法除毒:通过水飞溶解除去有毒成分,弃去有害物质。如雄黄主含  $As_2S_3$ ,其中夹杂的  $As_2O_3$ ;朱砂主含  $HgS$ ,经水飞成为极细粉末的过程中,通过加多量水反复操作,可除去雄黄中的  $As_2O_3$  和朱砂中的  $HgS$ ,而且通过温度的控制,防止了剧毒成分  $As_2O_3$  的生成<sup>[7-8]</sup>。4)加辅料制毒:通过使用辅料加热使毒性成分转化或含量降低。如大戟、甘遂、芫花自宋代以来都用醋炙法炮制,其目的是减低毒性。大戟所含的有毒成分为三萜类化合物及大戟苷等,经醋制,即可与乙酸作用生成衍

生物,使之无明显刺激性及毒性<sup>[9]</sup>。

1.2 有毒中药炮制研究进展 现代对于炮制减毒研究主要在以几个方面:1)用化学和药理指标结合方法对传统炮制方法的挖掘及工艺规范化研究。如考察芫花<sup>[10]</sup>、商陆<sup>[11-12]</sup>炮制工艺以醋制法最佳;考察乌头炮制工艺,以蜜制法最佳<sup>[13]</sup>;考察马钱子炮制工艺,以麻黄炙马钱子可以减毒增效,其中麻黄甘草炙马钱子法和麻黄醇提液炙马钱子法较佳,有一定应用价值<sup>[14]</sup>。2)创新炮制工艺和进行新设备研究与开发炮制新工艺的研究和新设备的利用方面<sup>[15-16]</sup>。3)依据毒性成分性质,设计炮制新工艺研究。如根据毒性成分马兜铃酸的性质,借鉴传统中药炮制经验,用 0.1mol/L 碳酸氢钠多次浸泡后醋制法,以马兜铃酸 A 为指标,进行去除关木通中马兜铃酸的炮制工艺研究和中试<sup>[17]</sup>。4)炮制减毒机理研究。依据炮制前后化学成分变化而比较药效和毒性的变化阐明炮制减毒的原理<sup>[18-22]</sup>。

1.3 存在的问题和建议 目前炮制主要是以中药毒性成分为主要指标的炮制的一种或者几种化学成分的变化与药效和毒性变化的相关性,这是否能代表有毒中药的毒性物质基础、毒效、功效的变化?而在不同证候、不同机体状态上述关联是否也会发生变化?这些疑惑均是导致目前“化学炮制”方法和“炮制化学”手段所不能保证有毒中药的临床用药安全和进行有效质控的症结所在,这忽视了中药毒性的认识贯穿在“辨证”过程和“功效”发挥之中。

有毒中药之所以能够被应用,主要是因为其具有独特的疗效,若一味强调炮制降毒,则极有可能在毒性降低甚至消失的同时,药效也会丧失。因此对于有毒中药的炮制应该从降低毒性和保存药效或增强药效两个方面考虑。对于无药用价值的毒性部位或者成分,通过炮制尽可能的去除,同时要尽量减少有效成分的损失。对于既有毒又有效的物质通过炮制使其有毒成分降到安全范围之内,达到毒性较小又保持药效的含量,使之达到适中。

## 2 配伍减毒

2.1 传统配伍减毒理论和方法 配伍是中药最为常见的用药形式。通过复方配伍降低中药的毒副作用,扩大有毒中药的治疗范围是古今公认的保证临床用药安全有效的措施之一,也是中医药的特色之一。在长期的医疗实践中中医药形成了一系列配伍减毒理论。七情配伍中的相杀、相畏配伍是专门对有毒中药配伍减毒理论的论述。“相杀者,制彼之毒也。”即一种药物能减轻或消除另一种药物的毒性或副作用。相畏是指一种药物的毒性反应或副作用能被另一种药物减轻

或消除。正如《神农本草经》中所云“若有毒宜制,可用相畏、相杀者”。古代先贤在长期的医疗实践中积累了丰富的配伍减毒的经验,《证类本草》云“俗方每用附子须甘草、人参、生姜相配者,正制其毒故也”。本草记载了大量的相杀、相畏配伍。《本草经集注》所载畏恶七情表中相畏的药味有 85 条,相杀的药味有 12 条。据《证类本草》载后蜀韩保升《蜀本草》曾记载有关七情药数目:“相畏者 78 种,相杀者 36 种。”这些认识源于长期临床经验的累积和总结,对于指导临床合理安全用药有重要作用。

在中医药方剂学的配伍中,七情配伍是中药配伍的基本形式,君臣佐使是方剂配伍的主要规则。《黄帝内经》中记载的君、臣、佐、使的配方理论中,佐药是指配合君臣药治疗兼证,或抑制君臣药的毒性,涉及到了方剂减毒的配伍。如十枣汤中以大枣煎汤送服芫花、甘遂、大戟,通过大枣护中补脾的作用缓和三者对胃肠道的刺激。愚功散中牵牛辛烈,茴香辛热温散,能暖丹田,祛小肠冷气,解牵牛毒性。四逆汤中君药附子大辛大热,有毒。臣药干姜辛热,温中散寒,助阳通脉。佐使药炙甘草固护阴液,缓姜、附的燥烈之性,制附子毒性。

**2.2 配伍减毒现代研究进展** 近年来我国学者运用现代实验手段,综合运用化学、分析、毒效指标对于中药配伍减毒进行了研究。徐建东等应用紫外分光光度法测定大黄附子汤中各组分不同配伍对附子中乌头碱含量,结果显示配伍后附子中乌头碱含量下降,认为配伍具有减毒作用<sup>[23]</sup>。徐姗等用 HPLC 法分析各种煎液中乌头碱及次乌头碱的煎出量,同时用动物实验测定各煎液不同给药途径的急性毒性,发现甘草酸及甘草次酸并不能减少附子中有毒生物碱的煎出,而可能与有毒生物碱结合,延缓其在胃肠道吸收,发挥一定的减毒作用<sup>[24]</sup>。越皓等利用电喷雾质谱技术和内标法分别对附子,附子配伍炙甘草、白芍、干姜、大黄共煎液生物碱进行了考察,结果显示与单煎附子相比,附子中生物碱类成分均有不同程度的变化<sup>[25]</sup>。奚丽君等运用探针药物法分析半夏生姜配伍对大鼠 CYP450 酶的影响,结果显示半夏和生姜配伍运用较之半夏单用,配伍运用对 CYP 酶具有诱导作用,可抵消半夏单用对 CYP 酶的抑制作用,认为是生姜减半夏毒原因之一<sup>[26]</sup>。以上主要以有毒中药毒性成分为观察指标,从毒性成分溶出、吸收、代谢的变化,观察配伍前后毒性变化。有学者通过观察与毒性靶器官相关的毒性指标变化研究配伍减毒作用。如半夏属于中国药典的有毒中药范围,毒性表现为对黏膜的刺激作用。吴皓等通

过观察生姜配伍半夏后对小鼠腹腔的刺激作用和对大鼠足趾刺激产生的炎症反应,进行生姜配伍半夏配伍减毒的研究。结果发现,加用生姜可以降低半夏对小鼠腹腔的刺激性,减少扭体发生率。可以非常显著地抑制半夏所致动物毛细血管通透性的增加及炎症足组织前列腺素 PGE<sub>2</sub> 的含量,降低炎症足的肿胀程度。认为生姜具有在体内拮抗半夏的毒性作用<sup>[27]</sup>。王金华等通过兔眼刺激性实验研究生姜对半夏的减毒作用。研究发现,生姜汁可使半夏对眼结膜刺激反应的阳性率下降至 22.2%,对半夏的刺激反应呈现出较强的拮抗作用<sup>[28]</sup>。附子属于药典的有毒中药范围,毒性强度为“有毒”。附子临床典型毒性特征是各种类型的心律失常。针对附子的心脏毒性胡小鹰等观察了甘草对附子导致心律失常的影响。结果显示,对乌头碱诱发的心律失常甘草类黄酮与异甘草素有明显拮抗作用,提示甘草解附子心脏毒性作用的有效成分可能为黄酮类化合物异甘草素<sup>[29]</sup>。雷公藤毒性主要表现在对胃肠道、肝脏、肾脏和生殖系统的毒性。杨静娴等研究发现五子四物瓜石汤可显著对抗雷公藤多苷胃肠道的毒性<sup>[30]</sup>。针对雷公藤的肝毒性周艳丽等研究了白芍总苷对于雷公藤多苷导致的小鼠急性肝损伤影响,结果显示,白芍总苷降低因雷公藤多苷导致急性肝损伤动物血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、超氧化物歧化酶及肝匀浆丙二醛的含量。认为白芍总苷可以对抗雷公藤多苷所致小鼠急性肝损伤,其机制与氧自由基产生有关<sup>[31]</sup>。胡廉等研究发现野山楂根能够拮抗雷公藤多苷对雄性大鼠的生殖损伤作用,提高不育症模型雄鼠的生育力<sup>[32]</sup>。张宏博等研究发现六味地黄丸可拮抗雷公藤致雌鼠生殖系统的毒副作用<sup>[33]</sup>。目前中药配伍减毒多集中在运用现代实验手段,综合运用化学、分析、毒效指标进行验证;对于有毒中药的毒性是在中医药的发展过程中形成的,对于有毒中药的配伍减毒的研究在从中医药理论上探讨方剂配伍的增效减毒问题,探索从治法治则角度探讨“制毒纠偏”的机理研究,从有毒中药药性理论的角度出发,综合探寻有毒中药通过适当配伍达到制约毒性、制约烈性、制约偏性作用的研究思路和方法等几个方面显得研究不够。

### 2.3 配伍减毒的研究思路和研究方法

**2.3.1 以古本草、古方剂文献为基础挖掘传统配伍减毒方法**<sup>[34]</sup> 在长期的医疗实践中,我国古代先贤积累了丰富的配伍减毒的经验。除了文献中记载的相杀、相畏记载外,在古代医疗典籍中还记载了许多的含有有毒中药的经典的复方,如《伤寒论》中四逆汤、十枣汤、《儒门亲事》记载的愚功散等。其中有部分方剂从

有毒中药配伍减毒的角度开展处方研究,其科学性也被证实<sup>[35-36]</sup>。全面收集梳理中药配伍减毒的古今文献,基于历代医家、临床实践经验中有关配伍减毒的相关传统信息,在文献研究的基础上,综合应用中药化学、药效学、毒理学等现代的研究方法对有毒中药传统的配伍减毒进行系统研究寻找配伍减毒的科学性以及潜在规律。

中药相反相成配伍形式是指方剂中两味或多味药物之间药性(主要指四气、五味、升降浮沉)、体质、功能、作用特点等方面相互对立、相互统一、相制相用的配伍关系,是中医学阴阳对立统一关系在药物、方剂配伍相互作用关系上的反映<sup>[37]</sup>。通过药物间配伍,寒热共投,补泻兼施、行守结合、升降相因、散敛相配、刚柔相济等配伍形式,使机体气机升降有序,恢复“阴平阳秘”的平衡状态,从而达到纠偏减毒的作用。如《伤寒论》大黄附子汤、附子泻心汤及《千金方要》温脾汤将大黄配于温热方剂中,使大黄的苦寒之性被辛热之附子所制,存泻下之功而无苦寒之弊;反之,大黄亦可佐制附子的毒性及刚燥之性,使温散而无伤阴之弊,为寒热配伍减毒。再如附子为辛温苦燥刚烈之品,附子使用中常常配伍柔润之甘草、大枣等解附子之毒及缓和附姜峻烈辛散之性。对与有毒中药常用配伍从中药药性的角度进行分析,确定有毒中药药性配伍规律,应用现代药理药效的方法进行配伍减毒的研究<sup>[38]</sup>。

2.3.2 基于现代中医药研究基础,以中医治则治法为指导的配伍减毒的研究 中医的治则治法是中医的重要组成部分,是中医理法方药中的重要一环,是对治疗疾病总体规律的认识,是用以指导治疗方法的总则。每种治则包含了不同的治法,每个治法都包括了一组药理作用与之相应的中药。中药复方就是根据治则、治法确定的由若干种药理作用与治则、治法相符的药物所组成的方剂。以中医的治则治法指导的配伍减毒方法就是在中医药理论指导(治则、治法)下、基于中药学研究的最新进展,以有毒中药的化学物质基础和/或毒性反应特征为依据进行配伍减毒的研究。即根据有毒中药的毒性特点(靶器官、机理),以中医治法和治则为指导选择一些中药纠正上述有毒中药的“偏性”,换言之用另外的中药去对抗和中和有毒中药的毒性。如雷公藤味苦、辛,性凉,大毒。归肝、肾经。现代研究表明其具胃肠道、肝肾和生殖毒性。针对其毒性,确定适当治则和治法,与之相对应的中药,进行配伍减毒研究。如对于雷公藤胃肠道毒性伍减毒可用补脾益气,胃止呕中治法,补脾益气选用黄芪、党参,和胃止呕中药选择砂仁、生姜等观察雷公藤胃肠道毒性的影响。

针对雷公藤肝脏毒性,配伍减毒研究可采用滋阴柔肝和利湿退黄的治法。滋阴柔肝的代表中药选用白芍,当归。利湿退黄代表中药选择茵陈蒿、泽泻。对雷公藤对肾脏毒性采用利水解毒和补肾益气法,利水解毒中药配伍金钱草、茯苓;补肾益气中药配伍黄芪、山药。对雷公藤对男性精子生成毒性采用补肾填精法,配伍补肾填精的单味中药枸杞子、菟丝子。雷公藤对女性生殖毒采用滋阴补血、调经法,配伍滋阴补血调经的单味中药当归和菟丝子。

2.3.3 效应对抗式的配伍减毒的方法 我国古代先贤对于中医药的认识是基于应用实践结合古代的哲学思想形成的医疗体系。随着现代科学技术的发展,新方法新技术的应用,我们对于中药有了新的认识。基于现代医药学对于中药的研究成果,针对有毒中药毒性特点选择药物通过药物间的相互作用对抗药物的毒性。如山豆根具有肝毒性,选择具有保肝作用的药物与山豆根配伍观察配伍减毒作用。

我们所承担的 973 课题“有毒中药配伍减毒原理和方法学研究”课题在通过毒理学、药效学以及药物化学等研究,验证了七情配伍中相杀、相畏具有配伍减毒作用的“合理内核”,同时完善了基于中医药药性理论的配伍减毒的方法。基于现代毒理学研究的进展建立了“中西医结合模式”配伍减毒(针对毒性特征及其靶器官,以中医药理论的治法和治则为指导,选择相应的中药与有毒中药进行配伍减毒)和“效应对抗式”(针对毒性特征和毒性靶器官,选择能够保护靶器官的中药与有毒中药配伍减毒)的配伍减毒方法。首次系统地建立了以上述传统配伍减毒和新建立的配伍减毒新方法为组成的有毒中药配伍减毒的理论与方法;在试验中还建立了一般毒性实验(急毒和长毒)和针对毒性靶器官的特殊毒性试验相结合、毒理学和药效学相结合、量-毒和时-毒相结合、以及生物效应和毒性成分相结合的减毒作用的评价方法,以及毒理学和药效学相结合的综合判断标准(治疗指数和安全窗),这样形成了汇集配伍减毒的途径、方法以及减毒作用的评价方法和标准等为一体的有毒中药配伍减毒理论体系,丰富、发展了中药药性理论,并对临床安全有效用药具有参考价值。

### 3 展望

有毒中药毒性是可以被认识和驾驭的,其毒性的评价尚具有一些中医药特点,例如其毒性与中医证候的相关性,以及其毒性的评价还受基源、产地、提取制备方法等因素的影响。我国古代医家对于中药的毒性早有认识,在长期的医疗实践中积累了丰富的控制毒

经验,系统的梳理和总结这些经验,应用现代的药理毒理研究方法,阐释科学内涵,总结规律,从而更好地为有毒中药在临床上安全有效的应用提供科学的依据。

### 参考文献

- [1]李楠,高飞,万芳. 浅谈《伤寒论》中的中药炮制方法[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(1):67.
- [2]沈明谦. 巴豆炮制的历时沿革[J]. 甘肃中医学院学报,1998,15(4):56-58.
- [3]王光忠,吴慧,邵贝贝,等. 苍耳子的炮制历时沿革及现代研究进展[J]. 中国药师,2011,14(2):266-267.
- [4]杜庆山. 中药苍术炮制方法及理论研究进展[J]. 中国药物警戒,2012,9(7):436-441.
- [5]吴淑站. 斑蝥炮制历时沿革[J]. 山东医药工业,2002,21(6):31-32.
- [6]高宾,郭淑珍,岗玲. 苦杏仁的炮制及用途[J]. 首都医药,2012,15:47.
- [7]张静修,原思通,张广强. 中药雄黄炮制沿革研究[J]. 中药通报,1987,3:55-57.
- [8]崔淑亭,张森. 朱砂的历代炮制方法[J]. 中药材,1999,22(2):71-72.
- [9]张超,王英姿. 大戟科5种有毒中药炮制减毒机理研究进展[C]. 中华中医药学会中药炮制分会,2011年学术年会论文集,157-159.
- [10]原思通,王祝举,夏坤. 芫花炮制工艺的综合评价及中试验证[J]. 中国中药杂志,1999,24(8):464-465.
- [11]陈琳,吴皓,王媚,等. 醋商陆饮片的炮制工艺研究[J]. 中草药,2011,42(6):1101-1104.
- [12]金传山,张京生. 不同醋量醋煮对商陆毒性及药效的影响[J]. 中成药,2000,22(4):273-274.
- [13]李飞,刘曦,杨蕾. 乌头蜜制的工艺研究及主要生物碱的含量测定[J]. 北京中医药大学学报,2003,26(6):57-59.
- [14]陈晓亮,归筱铭,谢振家. 炮制对马钱子生物碱成分和毒性药效的影响[J]. 中国中药杂志,1998,23(3):151-153.
- [15]赵典刚,郝桂兰,王振海,等. 半夏熟法炮制品与药典法炮制品药理作用比较的实验研究[J]. 中国中医药科技,2001,8(6):366-368.
- [16]瞿群威,吴凤涛,沈玉杰,等. 正交实验探讨爆压法炮制马钱子的最佳条件[J]. 时珍国医国药,2001,12(11):984-985.
- [17]王智民,由丽双,姜旭,等. 利用炮制技术去除关木通毒性成分的方法学研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(16):1243-1246.
- [18]金传山,张京生. 不同醋量醋煮对商陆毒性及药效的影响[J]. 中成药,2000,22(4):273-274.
- [19]王智民,由丽双,李琳,等. 关木通生品及其制品的药效学及毒理学研究[J]. 中国药物与临床,2006,6(10):728-732.
- [20]姜旭,李琳,王维皓,等. 青木香生品及其炮制品的毒理学研究[J]. 中国药物与临床,2006,6(7):485-487.
- [21]赵一,原思通,李爱媛,等. 炮制对芫花毒性和药效的影响[J]. 中国中药杂志,1998;23(6):345.
- [22]金传山,吴德林,张京生. 不同炮制方法对苍耳子成分及药效的影响[J]. 安徽中医学院学报,2000,19(1):54-56.
- [23]徐建东,王洪泉,张文英,等. 大黄附子汤中诸药的不同组合及煎法对乌头碱含量的影响[J]. 中国药房,2003,14(10):634-635.
- [24]徐姗,王君,陈长勋,等. 甘草与附子配伍减毒的有效成分及作用环节研究[J]. 中成药,2006,28(4):526-530.
- [25]越皓,皮子凤,宋凤瑞,等. 附子不同配伍药对中生物碱成分的电喷雾质谱分析[J]. 药学学报,2007,42(2):201-205.
- [26]奚丽君,陈卫平,陆兔林,等. 探针药物法评价半夏生姜配伍对细胞色素 P450 酶的影响[J]. 医药导报,2009,28(1):15.
- [27]吴皓,舒武琴,邱鲁婴,等. 生姜解半夏毒的实验研究[J]. 中成药,1998,21(3):137-140.
- [28]王金华,薛宝云. 生姜与干姜药理活性的比较研究[J]. 中国药学杂志,2000,35(3):163-165.
- [29]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.
- [30]杨静娴,韩国柱,徐红,等. 五子四物瓜石汤对抗雷公藤多苷所致消化系统毒性的研究[J]. 中药药理与临床,2002,18(2):35-37.
- [31]周艳丽,张磊,刘维. 白芍总苷对雷公藤多苷片所致小鼠急性肝损伤保护作用的实验研究[J]. 天津中医药,2007,24(1):61-62.
- [32]胡廉,徐惠敏,熊锦文,等. 野山楂根拮抗雷公藤多苷对雄性大鼠生殖损伤作用的研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(18):1521-1525.
- [33]张宏博,刘维,房丹,等. 六味地黄丸拮抗雷公藤对雌鼠生殖系统影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(9):325-326.
- [34]范颖,马骥. 中药方剂配伍减毒增效方法的研究与基本思路[J]. 新疆中医药,2007,25:181-183.
- [35]张广平,朱晓光,孟贺,等. 四逆汤组方配伍减毒实验研究[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(8):29-31.
- [36]杨海润,孙建宁,张广平,等. 四逆汤组方不同配伍毒效关系研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):266-269.
- [37]于川,樊巧玲. 方剂配伍增效减毒之原理探究[J]. 中医药导报,2007,13(7):89-91.
- [38]王均宁,张成博,鲍捷,叶祖光. 基于方剂组成统计分析的附子减毒配伍规律探讨[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(5):23-26.

(2014-01-06 收稿 责任编辑:洪志强)