

• 学术探讨 •

机体因素在中药毒性发生中的地位

李艳^{1,2}, 项丽玲², 郭晖², 姜权², 苗明三^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 通过对中药毒性发生的因素进行分析,探究中药毒性与体质的关系,为防范中药毒性的发生提供新思路。归纳中药毒性发生的原因,并分析发生于中药毒性背后的体质与其的关系,同时也要考虑以下方面:①使用中药的主要原因是疾病,是人的病理状态,病理状态对相应中药的需求可能会多,而中医治病历来有“有病病受之,无病人受之”,这也是药证对应的重要体现,正常动物怎样反应病理状态下的毒性;②病理状态的人、特别是病程较长时,其肝肾功能可能已有异常,如何区分因肝肾功能低下时中药毒性发生的原因;③长期的疾病状态也会导致机体肠道菌群的紊乱,肠道菌群与中药的相互作用而受到的影响如何在中药毒性发生中体现;④情绪及心理因素虽在中药毒性发生中所占比重小,但也有影响,疗效与预期相关,毒性与背景也有关;⑤人与动物虽然有高度相似性,但还是有种属的差异(如巴豆又称肥鼠子),人的临床毒性如何与动物的研究毒性相统一。目前中药毒性更多关注的是中药本身的因素(品种、质量、炮制等)、中药应用的因素(配伍、药证对应、剂量、疗程等),但这是中药毒性产生的外因;机体的生理状况、病理状态、肠道菌群、情绪及心理因素等是内因。机体体质因素则是中药毒性产生的内因,外因要通过内因发挥作用。同时人与动物存在本质的差异,动物的毒理实验仅供临床做参考。通过剖析中药毒性发生与机体体质因素相关理念,相应地推动中药毒性作用的现代研究,也完善传统中药毒性理论,为中药在临床的安全、合理应用提供科学依据;当然还应加强病理状态下动物模型的研究来推进中药毒性研究,从而加深人们对中药毒性的认识和理解。

[关键词] 中药毒性; 机体因素; 病理状态; 动物模型

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)06-0189-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190428

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181101.1300.009.html>

[网络出版时间] 2018-11-05 11:19

Status of Organism Factors in Occurrence of Toxicity of Traditional Chinese Medicine

LI Yan^{1,2}, XIANG Li-ling², GUO Hui², JIANG Quan², MIAO Ming-san^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Through analysis of factors affecting toxicity of traditional Chinese medicine (TCM), relationship between toxicity of TCM and physical constitution was explored, which provided a new idea for preventing occurrence of toxicity of TCM. Efforts were made to summarize causes of toxicity of TCM, and analyze relationship between physical constitution and toxicity of TCM. following aspects were taken into account: ①main reason for people to use TCM is disease, which is pathological state of human beings. The pathological state may have more demands for corresponding TCM. The TCM rule of “disease-based treatment” is an important manifestation for correlating drugs with syndromes. Then how can normal animals reflect human toxicity under pathological conditions. ②People with pathological conditions, especially with a long disease course, may have

[收稿日期] 20180802(010)

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2017ZX09301071);河南省中原学者科学家工作室项目(162101510003);国家国际合作基地项目[国科外函(2016)65号];河南省科技攻关计划项目(162102310181);河南省产学研项目(172107000012)

[第一作者] 李艳,在读博士,从事中药药理研究,E-mail: liyan01286@163.com

[通信作者] * 苗明三,博士,教授,从事中药药理教学与研究,Tel: 0371-65962546,E-mail: miaomingsan@163.com

abnormal liver and kidney functions. Then how to distinguish cause of toxicity of TCM in liver and kidney dysfunctions. ③The long-term disease state can also lead to disorder of intestinal flora of body. Then how is impact of interaction between intestinal flora and TCM reflected in toxicity of TCM. ④Although emotional and psychological factors account for a small proportion of toxicity of TCM, it still has an effect. ⑤Although humans and animals have a high degree of similarity, there are still species differences (such as croton). Then how is human clinical toxicity consistent with animal research toxicity. The efficacy is related to expectation, while toxicity is related to background. At present, toxicity of TCM is more caused by factors of TCM (such as variety, quality, processing), and factors of TCM application (like compatibility, drug correspondence, dosage, course of treatment), which are external causes of toxicity of TCM. physiological condition, pathological state, emotional and psychological factors, and intestinal flora of body are internal factors. The physical constitution factors are internal factors of toxicity of TCM, and external factors play a role based on internal factors. At the same time, there are essential differences between humans and animals. Animal toxicological experiments are only for clinical reference. By analyzing concepts related to toxicity of TCM and physical constitution factors, modern researches on toxic effects of TCM are also promoted accordingly, and TCM toxicity theory is also improved, which provides a scientific basis for safe and rational application of TCM in clinical practice. Of course, research on animal models under pathological conditions shall be strengthened to promote study of toxicity of TCMs, so as to deepen people's understanding of toxicity of TCMs.

[Key words] traditional Chinese medicine toxicity; organism factors; pathological state; animal model

我国第一部本草专著《神农本草经》序录中就对中药的毒性有记载“药有辛、甘、酸、苦、咸五味,又有寒、热、温、凉四气,及有毒无毒。”中药基础理论自奠定以来,中药毒性理论就一直与四气、五味、升降浮沉并列组成中药药性理论的重要部分。有报道国内使用中药或中成药的患者有近40%^[1]。随着中药的广泛使用,其不良反应也越来越受到关注,尤其在毒性方面。从古至今,人们关注的焦点和热点都聚焦于中药毒性。中药产生的毒性包括肝毒性、肾毒性、心脏毒性、生殖毒性等。

机体是药物发挥作用的载体,机体因素包括年龄、性别、遗传、种族、体质等,这些因素又将影响药物代谢^[2]、神经内分泌免疫网络^[3]、机体内环境^[4]、肠道菌群^[5]等,机体对药物的反应性可因人、因时以及用药时间的长短等而异,从而导致机体对药物敏感性存在差异,机体对中药产生的毒性也会有所差别^[6]。有很多研究者对中药毒性进行了较广泛和深入的研究,但大多局限于正常动物。人使用中药的主要原因是疾病,是人的病理状态,病理状态对相应中药的需求可能会多,而中医治病历来有“有病病受之,无病人受之”,这也是药证对应的重要体现,正常动物怎样反应病理状态下人的毒性。较正常机体而言,在疾病状态下研究中药毒性更贴近临床实际用药情况,研究结果具有更直接的临床指导意义^[7]。本实验室研究有毒中药的外用、急性

毒性、慢性毒性等。中医学体质是以中医理论为主导,研究体质的特点、分型等,主要由先天之禀赋和后天之营养形成的。本文通过查阅近年报道中药毒性的文献,对中药毒性进行进一步的认识,归纳中药毒性发生的原因,并分析发生于中药毒性背后体质与其的关系,据此探讨病理状态下动物模型的研究来推进中药毒性研究,讨论机体因素在中药毒性发生中的地位,为加深人们对中药毒性的理解和中药的合理应用奠定基础。

1 对中药毒性的认识

中药对机体的毒性有肾毒性^[8]、肝毒性^[9-10]、心脏毒性^[11]、生殖毒性^[12]等。关于中药毒性的概念,可归纳为3种认识 ①毒就是药,凡治病之药皆为毒药。如《黄帝内经》有“当今之世,必齐毒药”之说。②指药物的偏性,如《神农本草经》是根据药性的无毒有毒把药物分为上中下三品。张子和说“凡药皆有有毒也,非止大大毒,小毒谓之毒。”③指药物的毒副作用。隋朝巢元方在《诸病源候论》说“凡药物云有毒及大毒者,皆能变乱,与人为害,亦能杀人。”张景岳《类经·脉象类》指出“毒药,谓药之峻利者。”

现代研究认为应从以下方面对中药毒性的理解进行认识 ①是否含有毒成分。一般有毒的中药主含偏性非常突出的有毒成分^[13],如马钱子含番木鳖碱,附子含乌头碱,砒石含三氧化二砷等,而无毒

中药则不含有毒成分或虽含而量却甚微。②整体是否有毒。中药大多是含有多成分的天然药物,但各成分间又相互制约、相互影响,当然毒性成分也不例外,这就致使有些中药虽含毒性成分但在整体上却不显示毒性,如人参总体无溶血作用是因人参皂苷B、C有溶血作用,而人参皂苷A有抗溶血作用的缘故^[14]。因此,中药整体毒性与毒性成分,既有内在的联系,又有差异。③用量是否恰当。确定中药有无毒的关键是使用剂量是否适当,这包括用药时间的长短^[15]。长期连续使用某种药物,停药后发生主观不适或出现严重的戒断症状称依赖性。用中药治病,只要选用适宜的剂量,未超出机体对其的最大承受量,就不会对机体产生明显的毒害作用,即为无毒;若使用的剂量超出人体对其所能承受的最大剂量,就会导致中毒,此中药就成为有毒之药。药量小而不及病,则无济于事,药过于病,则反伤其正而生他疾,如苦杏仁出现中毒反应其大多数是超过其用药剂量^[16]。此外,剂量对中药毒性的影响也和人的年龄、性别、体质等有关。随着毒性研究的深入,成立了中药毒理学的学科,即是一门专门研究中药毒性相关问题的学科。

2 中药毒性产生的外因

2.1 中药本身的因素 中药自身的因素包括品种、质量、炮制等。①因中药的质量与中药的用药部位、品种、产地、采收时间、储存方法以及贮存的条件等多方面因素有关^[17],由于这些因素的影响,可使中药出现不同的疗效或不同程度的中毒。②中药炮制时应掌握适度的原则,否则也会引起中毒事件的发生。同一种中药中,可能是有毒成分和有效成分同时存在,通过炮制,就可能降低或消除毒性;同时有的中药对煎煮时间也有特殊的要求,如乌头、附子多因煎煮时间过短而引起中毒^[18]。

2.2 中药的应用因素 中药应用的因素包括配伍、药证对应、剂量、疗程等。①中药一般是按君、臣、佐、使的组方原则,其中相须、相使是提倡的,但相恶、相反是要避免的。②中医治疗疾病讲究辨证施治,如果药不对证,中药毒性的很容易发生。③中医对中药的剂量非常重视,故有“剂量为不传之秘”之说。中药的疗效和毒性是剂量的大小所直接决定的,如剂量过小,就达不到治疗得效果;而剂量太大,极易引起毒副作用。④中药治病是以药之偏性纠病之偏性,中病为止。中药进入机体要经肝脏和肾脏的代谢,如长时间服用某一中药,可能有加重肝、肾的负担,甚至还会引起蓄积性的中毒。

2.3 毒性中药本身而论是毒性发生的重点 依据现代的理论,2015年版《中国药典》(一部)已明确标出83种有毒性的中药材及饮片,分为3类即大毒(10种)、有毒(42种)、小毒(31种)^[19-20]。这些毒性中药就其本身而论是发生毒性的重点,在临床使用时应对这些毒性中药加强重视。如木通,有木通科植物木通和马兜铃科植物关木通之分,木通科植物木通无毒,而马兜铃科植物关木通可致急性肾衰竭^[21]。

3 机体因素是中药毒性产生的内因

3.1 机体的生理状况 中药在机体内产生的毒性作用及效应受中药和机体的多种因素影响,这些因素引起不同个体或是对药物的吸收、分布和消除发生变异,导致中药在靶器官的浓度不同,表现为药物代谢动力学差异^[22]。同时中药毒性在机体正常生理状况下的反应是不一样的。中医学认为,体质是指人体在成长的过程中,先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质^[23]。有报道不同年龄人群的中医体质类型分布特点不同,不同性别年龄人群体质类型也有所不同^[24]。所以每个人的体质有很大的差异,对药物的耐受程度也各异,男女有别,老幼各异,加之遗传因素、精神因素等,因此中医师对根据根据患者的体质状况和分型,进而辨证施治“因人制宜”斟酌选药用量,进行个体化治疗^[25]。

3.2 机体的病理状态 中药的药代动力学特征能够被疾病的状态所影响,病理的变化在一定程度上会影响机体内的药物代谢酶、细胞膜的通透性、转运蛋白以及微生物菌群的变化^[26],从而改变中药在机体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,进而改变中药的药代动力学参数^[27]。如长时间服用某一中药,有可能会加重肝、肾的负担,特别是病程较长的处于病理状态的人,其肝肾功能可能已有异常,这时的肝脏对中药的代谢可能会出现异常,甚至会出现蓄积中毒,有时候也并不是中药本身的因素,而是机体的病理状态,如何区分因肝肾功能低下时中药毒性发生的原因。鉴于病理状态的机体是中药主要作用的载体,故研究机体病理的状态对中药毒性的发生更有意义^[28]。不同的病理状态,对中药的毒性也是不一样的。有报道,糖尿病^[29]、抑郁症^[30]、高血压^[31]、肝损伤^[32-33]等均对中药药代动力学有影响,应纳入更多的、掌握更透彻的病理机体状态进行中药毒性的研究。

人类的生理和病理过程会受到生物钟节律的

影响,如在维持机体的生理功能(如睡眠觉醒系统、体温、代谢和器官功能等)方面,生物钟系统扮演主角^[34]。病理状态时,机体无精神,有时出现嗜睡等生物钟节律的紊乱,可能导致机体的许多病理变化,增加许多疾病发生危险,还会影响机体的情绪和肠道菌群的变化,更易发生中药毒性。同时,病理状态时,机体对中药的敏感性会发生变化,同时机体对中药在体内过程也会有感化,从而影响到药物的疗效^[35],如利尿的中药对正常人的尿量影响不大,但对水肿患者是发挥利尿功效的,退热的中药(柴胡口服液等)等正常人的体温影响不大,对发热患者则发挥退热的作用。

如今,主要是用现代医学的研究手段和方法对中药毒性研究,大多集中在对中药毒性成分对机体脏器组织结构和功能的干扰和损害方面的研究,动物实验研究中药的毒性一般是采用正常动物进行急毒和慢毒实验,而忽视了中药及复方中多种活性成分综合作用对病理状态下机体的毒性效应,即中药的活性成分所表现出的药理和毒理效应^[36]。

3.3 机体中肠道菌群 人体与大量的细菌共生,他们存在于人体体表皮、消化道、口腔、胃肠道,尤其是胃肠道内寄生的微生物种类繁杂,这些微生物群被称为肠道菌群^[37]。其中细菌的种类庞大,有研究表明在人体内的细菌比人类细胞的数量高出10倍或更多^[38]。人体的微生物在一段时间内是相对稳态的,但机体的健康在一定程度上是由肠道菌群的变化决定的,研究肠道菌群的变化可以侧面反映机体的健康状况^[39]。肠道菌群是一个复杂的微生态系统,在保障宿主健康、维持宿主的内环境稳态方面发挥了十分重要的作用;同时,肠道菌群与疾病的发生、发展息息相关,也与药物的治疗作用、毒性反应密切相关^[40]。中药和肠道菌群的相互作用是一把双刃剑,即中药的治疗作用和毒性反应的发生与肠道菌群密切相关,中药进入机体后,在肠道菌群的作用下发生脱糖基等代谢反应,使中药成分的活性或毒性在一定程度上发生改变。同时,在中药的作用下,肠道菌群的种类和数量也发生了一定的改变,中药间接地发挥了治疗的作用或产生了毒性反应^[41]。而肠道菌群的代谢与人体内的一般代谢还是有较大差异,其代谢反应以水解和还原反应为主,极少有合成反应,大都倾向于产生脂溶性的物质。同样,进入肠道的中药也可在一定程度上影响肠道菌群的数量、种类、比例,进而对肠道屏障功能产生影响作用,对中药的治疗作用或毒性反应产生介导^[42]。

3.4 机体的情绪及心理因素 人在生病时不仅对身体会产生影响,而且在一定程度上也会对情绪及心理产生影响,与此同时出现的紧张、恐惧、焦虑的不良情绪会严重影响着疾病的康复,减少了社会活动,降低了工作或学习的效率,影响了人际关系的发展,随着医药费用增多,进而加重了家庭的经济负担^[43]。有文献研究情绪及心理状态对内科患者疾病治疗状态的影响,选取2011年1月至2012年1月于某院内科门诊收治的1000例内科疾病患者作为研究对象,经过心理干预后能够有效降低患者的心理抑郁和焦虑程度,提高内科疾病治疗的有效率,可显著提高内科患者疾病临床疗效的治疗效果^[44]。

现代医学研究认为,引起疾病的生理病理基础是情志的变化,情志反应作用于神经中枢-丘脑下部-脑干-植物神经系统-效应器这一途径。由忧思变化引发的纳差、腹胀、呕吐、便溏、便秘等极大可能是通过这一途径导致交感神经兴奋,自主神经功能紊乱而影响胃肠运动、分泌和吸收功能所致^[45]。情志因素引起人体一系列神经-内分泌改变,如促肾上腺皮质激素(ACTH),儿茶酚胺和糖皮质激素等分泌异常,从而导致机体代谢和功能的变化^[46]。患者的情绪及心理因素也会引起机体内分泌的改变进而干扰机体对药物的代谢,还可能会发生某些中药对机体产生中毒的现象。

4 中药毒性与动物毒理

4.1 动物毒理的局限性 本研究中药毒理实验中,随着引入现代毒理学的方法,集合了绝对致死量(LD₁₀₀),半数致死量(LD₅₀),最大耐受剂量(LD₀),治疗指数(TI),安全范围(MOS)等评价参数及中药毒性评价方法的采纳与应用如体内量——毒关系、毒效应靶器官、不良反应等^[47],也可根据实验的需求采用多种方法。采用动物实验,其优点是可严格控制实验条件,并可重复实验,进行多种指标的观察^[48]。进行毒理实验时对动物的过分要求如环境、遗传、品系、分组等,这是否已经忽略了临床的真实性,当然也不能因为动物的毒理实验证实没有毒性,而对于有些已经被临床证明有毒性的药物被轻视和否定,那些动物毒理实验证实有毒的中药^[49],应该更加重视,毕竟人体和动物的体质还是有差别的。

立足于机体状态的毒性研究理念,若中药作用于正常机体,可能表现为毒性反应。但也应思考动物毒理往往都是用正常的动物进行实验,而人体对某种中药产生毒性反应是因机体处于病理状态,正常动物的毒理如何反应疾病状态下药物的应用和

毒性。当采用病理模型时,因中药作用于相应疾病,即体现治疗作用,这种生物学效应表达才能准确、真实反映中药的临床应用情况。而目前的中医证候模型研究存在一些不足,如造模方法不一致,评价指标不统一等,使模型的引用受到限制^[50]。因此,应加强病理状态动物模型研究来推进中药毒性研究,从而加深人们对中药毒性的认识和理解。动物毒理实验结果,只是作为临床的参考,但也应该重视动物的毒理实验。

4.2 动物毒理与临床毒性的差距 中药是否有毒性,首先要做动物毒理实验,但在做动物实验时,人们为了研究一些药物的作用特点和机制,得到可靠的统计结果,突出实验的标准化,经过大量的实验,已经总结出了规范的操作要点,动物毒理实验要求一级标准及严格的人为可控制条件下做出来的实验研究,其结果具有统一性和整齐性,在数值上证明了中药的疗效,但是这部分药物一旦到了临床,因临床的实际情况与严格控制的动物毒理的巨大反差,使其应用疗效并非如此。在动物实验研究中,要把实验的标准化和临床的真实性衔接起来,要代表现实的抽样。动物毒理实验更多的研究结果要能实用,能在现实开放的环境中有作用,让中医药的研究回归自然,回归到真实世界,让理论与真实世界相一致。

5 讨论

目前中药毒性更多关注的是中药本身的因素(品种、质量、炮制等)、中药应用的因素(配伍、药证对应、剂量、疗程等),但这些是中药毒性产生的外因;机体的生理状况、病理状态、情绪及心理因素、肠道菌群等是内因。中药毒性产生的内因是机体因素,内因需要借助外因发挥作用。

中药的毒性作用是机体对药物的药效反应,机体状态影响中药的药效表达,使得中药作用于不同的机体反应不同,有的甚至产生毒性反应。通过文献已分析体质是中药毒性发生的主要因素,针对这些应采取一下措施 ①在临床上,中医医师开中药处方应根据病人的年龄、性别、病情以及病程长短等因素“因人制宜”斟酌选择中药的用法用量。②肠道菌群与人体自身免疫的相关性疾病有一定的关系,如一些由免疫失调引起的肠炎、神经方面的疾病,免疫相关性糖尿病(I型糖尿病),甚至一些癌症的发生、发展,都可能与肠道菌群有着密切的联系^[51]。多项研究结果表明,无论是在体外还是体内,中药对肠道菌群的调节都有着很明显的作

用。与肠道菌群的相互作用是一把双刃剑,要适当地把握这个“度”。③情绪及心理因素虽在中药毒性发生中所占比重小,但也有影响,疗效与预期相关,毒性与背景也有关。某些疾病是一种身心疾病,在服药的也要同时进行心理治疗,心理应激因素可通过调节神经内分泌系统(其核心作用环节是下丘脑-垂体-肾上腺轴),抑制机体免疫系统^[53],从而减弱了机体免疫系统的免疫识别及免疫杀伤能力,导致原有疾病加重,使得患者服用中药,效果不明显,因此在服药中药时,要注意病人的情志和心理等因素。④针对中药的动物毒理实验,应加强病理状态动物模型研究来推进中药毒性研究,同时要有大家都公认的造模方法,也要有统一评价指标。⑤虽然中药的动物毒理实验研究要回归到中医药临床的现实中,实验的研究要把实验的标准化和临床的真实性衔接起来,实验研究的结果要能实用,能在真实世界的环境中有作用,同时让理论与真实世界相一致。

从对中药毒性的认识及中药毒性发生的机体的状态背景出发,切实深入中药毒性的发生与机体状态的相关性,进而提出“中药状态毒性”的研究理念,即中药毒性是与机体状态密切相关的生物学效应表达。基于这种理念和思路的毒性研究,更有助于推动中药毒性的进一步深入探讨,发扬和完善中药的毒性理论,对中药在临床的安全、合理应用具有重要的指导意义。

【参考文献】

- [1] XU J, YANG Y. Traditional Chinese medicine in the Chinese health care system[J]. Health Policy 2008, 90(2/3): 133-139.
- [2] Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity[J]. J Hepatol 2013, 58(4): 824-826.
- [3] Cho J, Kim L, Li Z, et al. Sex bias in experimental immune-mediated, drug-induced liver injury in BALB/c mice: suggested roles for Tregs, estrogen, and IL-6[J]. PLoS One 2013, 8(4): e61186.
- [4] 夏金金, 汪涛, 刘旭生. 不同体质、证型膜性肾病患者临床病理相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 130-135.
- [5] Abdollahi-Roodsaz S, Abramson S B, Scher J U. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: mechanisms and interventions[J]. Nat Rev Rheumatol 2016, 12(8): 446-455.
- [6] 刘景春. 临床医学中机体因素对药物效应的影响[J]. 临床合理用药杂志 2010, 3(20): 99-100.

- [7] 刘婧茜,丁选胜.不同机体状态下中药肝毒性研究进展[J].药学进展,2017,41(8):619-623.
- [8] 郭晓,王萌,朱彦,等.中药肾毒性机制研究现状及评价方法研究进展[J].中草药,2015,46(23):3581-3591.
- [9] 吴禄保平,贾睿.中药肝毒性与四气、五味及归经的相关性[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(4):268-271.
- [10] 吴豪,钟荣玲,夏智,等.潜在肝毒性中药的成分研究进展[J].中国中药杂志,2016,41(17):3209-3217.
- [11] 杨龙坡,孙桂波,陈荣昌,等.附子总碱及其模拟炮制品对大鼠离体心脏的毒性作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(3):86-90.
- [12] 韩佳寅,易艳,梁爱华,等.中药生殖毒性研究思路和方法[J].药学学报,2014,49(11):1498-1503.
- [13] 王宇光,马增春,梁乾德,等.中药毒性研究的思路与方法[J].中草药,2012,43(10):1875-1879.
- [14] 倪莉,张冰.基于机体状态的中药毒性理论研究[J].中华中医药杂志,2009,24(5):549-551.
- [15] 彭莉,张林,李品,等.潜在毒性中药探讨[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(2):227-234.
- [16] 汤庆发,谢颖,陈飞龙,等.苦杏仁中苦杏仁苷的存在形式及其影响因素[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(8):107-109.
- [17] 苗明三,李艳,祝侠丽,等.中药注射剂临床应用中存在的问题及安全应用策略[J].中国药师,2015,18(10):1739-1743,1746.
- [18] 刘帅,李妍,李卫飞,等.乌头类中药毒性及现代毒理学研究进展[J].中草药,2016,47(22):4095-4102.
- [19] 国家药典委员会.中华人民共和国药典.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015:3-361.
- [20] 杜立平,王东升.2015年版《中国药典》(一部)毒性药材及饮片的归纳分析[J].中国药房,2017,28(28):4023-4026.
- [21] 潘世荣.中药毒性与临床合理用药研究概况[J].实用中医内科杂志,2013,27(11):138-139.
- [22] 刘新民.机体因素对药物疗效及不良反应分析[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(9):11-12.
- [23] 王琦.中医体质学[M].北京:人民卫生出版社,2005:2.
- [24] 邸洁,朱燕波,王琦,等.不同年龄人群中医体质特点对应分析[J].中国中西医结合杂志,2014,34(5):627-630.
- [25] 周玉梅,陈琳,柏琳,等.论中医个体化治疗与精准医疗[J].中医杂志,2016,57(12):1073-1074,1077.
- [26] 巩仔鹏,陈颖,张瑞杰,等.疾病状态下的中药药代动力学研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(2):169-173.
- [27] 吕莉,孙慧君,韩国柱.中药药代动力学的研究进展[J].药学学报,2013,48(6):824-833.
- [28] 郭秋平,陈贵英,周泉,等.苦参碱和氧化苦参碱体内、外模型的肝毒性比较研究[J].中国比较医学杂志,2018,28(1):44-50.
- [29] Lam J L, JIANG Y, ZHANG T, et al. Expression and functional analysis of hepatic cytochromes p450, nuclear receptors, and membrane transporters in 10- and 25-week-old db/db mice[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(12):2252-2258.
- [30] HUANG X. Comparison between the pharmacokinetics of meranzin hydrate in a rat model of chronic depression and in controls following the oral administration of Chaihu-Shugan-San[J]. Exp Ther Med, 2013, 6(4):913-918.
- [31] 刘卫,王中师,张辉,等.口服钩藤总碱对高血压大鼠的肝毒性[J].中国药理学通报,2014,30(6):883-884.
- [32] 王艳辉,赵海平,王伽伯,等.基于“有故无殒”思想的熟大黄对肝脏量-毒/效关系研究[J].中国中药杂志,2014,39(15):2918-2923.
- [33] 庞晶瑶,柏兆方,牛明,等.基于“有故无殒”的何首乌对正常和肝损伤大鼠的毒性与保护作用对比研究[J].药学学报,2015,50(8):973-979.
- [34] Mohawk J A, Green C B, Takahashi J S. Central and peripheral circadian clocks in mammals[J]. Annu Rev Neurosci, 2012, 35(1):445-462.
- [35] 武立梅.机体因素对药物作用的影响[J].中国社区医师:医学专业,2011,13(23):17.
- [36] 任建勋,郭浩,李磊,等.以功效为基础的中药复方毒性研究思路与方法探索[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(4):203-207.
- [37] 门薇,陈颖,李玉洁,等.肠道菌群对中药有效成分的生物转化研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(2):229-234.
- [38] Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans[J]. Cell, 2016, 164(3):337-340.
- [39] Clemente J C, Manasson J, Scher J U. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease[J]. BMJ, 2018, 360:5145.
- [40] Isaac S, Scher J U, Djukovic A, et al. Short- and long-term effects of oral vancomycin on the human intestinal microbiota[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(1):128-136.
- [41] LEI Y, WANG L N, PAN J Y, et al. Determination of ochratoxin A in traditional Chinese medicinal plants by HPLC-FLD[J]. Food Addit Contam B, 2010, 27(7):

- 989-997.
- [42] 梁琦,谢鸣. 中药毒性及其内涵辨析[J]. 中西医结合学报 2009, 7(2): 101-104.
- [43] 冯自明. 情绪及心理状态对内科患者疾病治疗状态的影响研究[J]. 现代预防医学 2013, 40(5): 904-905, 910.
- [44] 刘翠,黄异飞,黄凤. 心理因素与溃疡性结肠炎关系的研究现状[J]. 新疆中医药 2011, 29(3): 86-88.
- [45] 谭倩,张惠云. 舒郁胶囊对抑郁情绪模型大鼠海马和下丘脑内 5-羟色胺 3B 受体分布与表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 2011, 17(17): 137-140.
- [46] 张照楠,陈瑞雪,王跃飞,等. 药物与肠道菌群的相互作用[J]. 中药材 2015, 38(6): 1319-1323.
- [47] 王灿,苗艳艳,苗明三. 中医药动物实验研究的再思考[J]. 中医学报 2015, 30(4): 548-550.
- [48] 江振洲,王欣之,孙丽新,等. 中药毒性评价的技术方法与应用[J]. 药学进展 2013, 37(11): 545-554.
- [49] 李雪梅,李鑫,李津明. 谈实验动物与动物实验在中医药学中的选择[J]. 医学信息: 下旬刊 2011, 24(3): 1434-1435.
- [50] 杨茗茜,张哲,袁东超,等. 冠心病心绞痛中医证候的相关研究[J]. 中国实验方剂学杂志 2015, 21(7): 174-178.
- [51] 刘骏,孙经梦,王辉. 肠道菌群与疾病发生及中草药调节和治疗作用的研究概述[J]. 中国微生态学杂志 2013, 25(7): 855-857, 860.
- [52] ZHANG Y, TANG K, DENG Y, et al. Effects of shenling baizhu powder herbal formula on intestinal microbiota in high-fat diet-induced NAFLD rats [J]. Biomed Pharmacother 2018, 102: 1025-1036.
- [53] 杨栋,张培彤. 情志因素对肿瘤发病及治疗的影响[J]. 辽宁中医杂志 2014, 41(6): 1131-1133.
- [责任编辑 张丰丰]