

# 中药配伍减轻补骨脂肝毒性研究进展<sup>△</sup>

王雨衡<sup>1,2\*</sup>, 肖 薇<sup>1</sup>, 范 峥<sup>1#</sup>(1. 首都医科大学附属北京中医医院药学部, 北京 100010; 2. 首都医科大学中医药临床医学院, 北京 100069)

中图分类号 R932;R975+.5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2026)08-1020-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2026.08.026



**摘要** 通过整合近年补骨脂肝毒性及配伍减毒相关文献,围绕药代动力学调控、氧化应激应答、炎症信号转导及细胞凋亡通路等关键环节,归纳何首乌、五味子等药物与补骨脂配伍后减毒效应的共性分子机制。系统阐释补骨脂肝毒性及其配伍减毒的现代生物学机制,为其合理应用提供参考。结果发现配伍后,何首乌、五味子等药物可通过多靶点协同干预,构成“抗炎-抗氧化-抗凋亡-促修复”的协同保护网络,在有效降低毒副作用的同时,确保补骨脂温肾助阳等核心药效不受影响,实现“存性制毒”的减毒目标。可见深入解析补骨脂的配伍减毒机制,可为补骨脂的临床合理用药提供理论依据与实践参考,对推动中医药安全用药体系建设具有重要意义。

**关键词** 补骨脂;肝毒性;中药配伍;减毒机制;临床应用

## Research Progress on Reducing the Hepatotoxicity of *Psoralea corylifolia* via Compatibility of Traditional Chinese Medicine<sup>△</sup>

WANG Yuheng<sup>1,2</sup>, XIAO Wei<sup>1</sup>, FAN Zheng<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China; 2. College of Clinical Medicine of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**ABSTRACT** By integrating recent literature on the hepatotoxicity of *P. corylifolia* and its detoxification via TCM compatibility, this review focused on key aspects, such as pharmacokinetic regulation, oxidative stress response, inflammatory signal transduction, and apoptotic pathways, and summarized the common molecular mechanisms of detoxification effects after combining *P. corylifolia* with TCM, such as *Polygonum multiflorum* and *Schisandra chinensis*. To systematically elucidate the modern biological mechanisms of the hepatotoxicity of *Psoralea corylifolia* and its detoxification via compatibility of traditional Chinese medicine (TCM), thereby providing a reference for its rational clinical application. Following compatibility, TCM such as *P. multiflorum* and *S. chinensis* exerted multi-target synergistic interventions to form a synergistic protective network of “anti-inflammatory-antioxidant-anti-apoptosis-promoting repair”. This network effectively reduced toxic side effects while ensuring the core therapeutic efficacy of *P. corylifolia*, such as warming the kidney and enhancing yang, thereby achieving the detoxification goal of “preserving efficacy while controlling toxicity.” In-depth analysis of the detoxification mechanism of *P. corylifolia* through compatibility can provide theoretical basis and practical reference for the rational clinical use of *P. corylifolia*, and is of great significance for promoting the construction of a safe medication system for TCM.

**KEYWORDS** *Psoralea corylifolia*; Hepatotoxicity; Compatibility of traditional Chinese medicine; Detoxification mechanism; Clinical application

补骨脂作为传统中药,具有温肾助阳、纳气平喘、温脾止泻的功效,外用能消风祛斑,广泛用于治疗骨质疏松、白癜风等疾病,其活性成分如补骨脂素具有显著的药理价值<sup>[1]</sup>。然而,近年来临床与实验研究不断揭示其具有潜在的肝毒性风

险<sup>[2]</sup>,主要表现为线粒体功能障碍、胆汁淤积及氧化应激损伤等机制<sup>[3]</sup>。单用补骨脂或含补骨脂的复方制剂所致药物性肝损伤病例频发,已成为限制其临床应用的关键问题<sup>[4]</sup>。传统中医强调“配伍减毒”,如甘草、白芍、五味子等佐使药常与补骨脂同用,不仅保留其疗效,还显著降低肝损伤风险<sup>[5]</sup>。现代研究进一步证实,此类配伍可通过抑制细胞色素 P450(CYP) 3A4 活化路径、激活核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)抗氧化通路,形成多靶点协同保护效应<sup>[6]</sup>。此外,系统生物学视角揭示了配伍减毒的多种机制,并

△ 基金项目:国家中医优势专科建设项目(国中医药医政函[2024]90号)

\* 硕士研究生。研究方向:临床中药学。E-mail:852748593@qq.com

# 通信作者:主任药师,副教授。研究方向:中药合理使用、中药制剂研发。E-mail:fanzheng@bjzhongyi.com

以此在抗炎、抗氧化与组织修复层面构建起肝保护网络<sup>[7]</sup>。动物模型与真实世界队列研究一致显示,复方使用显著降低丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)水平且不削弱原有效能<sup>[8]</sup>。因此,深入解析补骨脂配伍减毒的科学内涵,不仅有助于破解中药“以毒为药”的临床转化难题,也可为建立基于复方系统的中药安全性评价新范式提供关键支撑。

1 补骨脂肝毒性的物质基础及毒性机制

补骨脂所含的化学物质种类繁多且构成复杂,现有研究已从中分离并确定了117种化合物,涵盖香豆素类、黄酮类、单萜酚类、苯并呋喃类等多个化学成分类别<sup>[9]</sup>。在补骨脂引发肝毒性的物质基础研究方面,研究重点主要集中在新补骨脂异黄酮、补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂酚、补骨脂苷、异补骨脂苷等成分上。其中,属于香豆素类的补骨脂素、异补骨脂素,以及单萜酚类的补骨脂酚,都对HepG2细胞展现出细胞毒性,并且细胞活力下降幅度随药物浓度升高而增强。补骨脂素和异补骨脂素对HepG2细胞的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)均高于400 μmol/L,而补骨脂酚为41.3 μmol/L<sup>[10]</sup>。补骨脂素和异补骨脂素是大鼠摄入补骨脂后,其血清中含有的主要活性成分,同时对肝脏有着较强的靶向作用。周昆等<sup>[11]</sup>的研究中,以5.3 g/kg的剂量给大鼠连续12周灌胃补骨脂水提液(其中主要包含补骨脂苷、异补骨脂苷、补骨脂素和异补骨脂素),结果发现实验大鼠肝细胞出现浑浊性肿胀和脂肪变性,部分区域还观察到肝细胞坏死。此外,黄酮类化合物如补骨脂甲素、补骨脂二氢黄酮甲醚、次苷酸查尔酮、新补骨脂异黄酮、补骨脂乙素,可通过抑制代谢消除胆红素的关键酶——尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶1A1(UGT1A1),进而引发肝损伤<sup>[12]</sup>。高一波等<sup>[13]</sup>发现,补骨脂可导致斑马鱼卵黄囊吸收延迟、肿大或变黑,这进一步证实了其肝毒性。综上,补骨脂毒性物质基础的复杂性源于多成分相互作用及内外因素影响,而针对其的研究是保障用药安全、推动中药发展的关键。

有研究采用整合蛋白质组学-代谢组学策略探究补骨脂致肝损伤机制。大鼠灌胃补骨脂水提物28 d后,肝脏出现损伤标志物升高及组织病理改变<sup>[14]</sup>。蛋白质组学分析显示575个蛋白表达显著变化(352个上调、223个下调),代谢组学鉴定出14个潜在生物标志物[如琥珀酸、次黄嘌呤、谷胱甘肽(GSH)等]。整合分析发现多条代谢通路紊乱:胆汁酸代谢中*Cyp7a1*、*Nceh1*表达上调,*FXR*、*BSEP*、*Sult2a1*表达下调,提示胆汁酸合成增加而排泄受阻;GSH代谢中其相关酶下降,表明氧化应激增强;嘌呤代谢中次黄嘌呤升高,甘油磷脂代谢中溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine,LPC)、溶血磷脂酰乙醇胺(lysophosphatidylethanolamine,LPE)等水平降低,三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle,TCA cycle)中琥珀酸减少,反映能量代谢与免疫调节异常;Western blot验证了胆汁酸代谢关键蛋白变化。研究表明补骨脂肝毒性与胆汁酸代谢紊乱、氧化应激、免疫及能量代谢失衡等多途径相关,为补骨脂安全应用提供了机制依据<sup>[14-16]</sup>。

2 不同中药配伍补骨脂

中药配伍减毒是中医遣方用药的核心智慧,其理论根植于“七情和合”中的“相杀、相畏”原则。这种减毒并非被动抵消,而是通过“君臣佐使”主动调控——在保证主药针对病机的同时,以佐药制约其偏性,配伍减毒不是简单叠加,而是辨证论治下对药性的精密权衡,正是中医“致中和”思想在处方中的具体实践。

2.1 补骨脂与甘草配伍

刘婷婷等<sup>[17]</sup>表示补骨脂中的补骨脂定可过度激活炎症小体,诱导炎症反应;甘草中的刺甘草查尔酮预处理后,能显著抑制补骨脂定诱导的半胱天冬蛋白酶-1(cysteine-dependent aspartate-directed protease-1,caspase-1)p20剪切成熟,减少白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor Necrosis Factor-α,TNF-α)等炎性因子释放,提高细胞存活率,其机制为抑制凋亡相关斑点样蛋白(ASC)寡聚化,阻碍caspase-1活化。另一研究将甘草中甘草多糖与补骨脂中补骨脂酚配伍,可抑制caspase-1 p20蛋白表达、炎症因子释放及ASC寡聚化,降低细胞毒性;刺甘草查尔酮与补骨脂定配伍,同样能抑制caspase-1 p20剪切成熟、炎症因子释放及ASC寡聚化,靶向抑制炎症小体激活<sup>[18]</sup>。吴娅丽等<sup>[19]</sup>研究表明,甘草中甘草查尔酮A、B及刺甘草查尔酮等黄酮类成分,通过作用于原癌基因酪氨酸受体激酶(proto-oncogene tyrosine-protein kinase, SRC)、磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶亚基(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase subunit alpha, PI3KCA)、RAC-α丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶(RAC-α serine/threonine-protein kinase, AKT)等核心靶点,调控PI3K-AKT、MAPK、NF-κB等信号通路,缓解补骨脂(毒性成分为补骨脂甲素、乙素、补骨脂定等)所致肝损伤,其中甘草查尔酮A针对补骨脂甲素,甘草查尔酮B针对补骨脂甲素、补骨脂定,刺甘草查尔酮针对补骨脂乙素、补骨脂酚。

2.2 补骨脂与何首乌(制何首乌)配伍

杨宇婷等<sup>[20]</sup>研究结果表明补骨脂(100 μg/mL)与何首乌(100 μg/mL)配伍,可改善斑马鱼肝组织空泡、水肿等病理损伤,降低AST、ALT、碱性磷酸酶(alkaline Phosphatase,ALP)、总胆汁酸(total bile acid,TBA)、丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,升高GSH水平;在HepG2细胞中,可提高细胞存活率,缓解细胞周期阻滞,降低调亡率,升高线粒体膜电位,通过下调*Keap1* mRNA、上调*Nrf2*、*HO-1*、*NQO1* mRNA表达,激活*Nrf2*/血红素加氧酶-1抗氧化信号(*Nrf2*/HO-1)通路抑制氧化应激。王婧等<sup>[6]</sup>研究中表示补骨脂与制何首乌以1:1、1:2、2:1比例配伍均能减毒,其中1:2比例最佳,可改善大鼠肝小叶结构,减少炎症浸润,降低血清ALT、AST、ALP、直接胆红素(direct bilirubin,DBil)、总胆红素(total bilirubin,TBil)水平,升高肝组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase,GSH-Px)水平,降低MDA水平,通过上调*Nrf2*、*HO-1*、*NQO1* mRNA及p-AMPK、p-GSK-3β蛋白表达,下调*Keap1*,激活*AMPK/GSK-3β/Nrf2*通路

抑制氧化应激<sup>[6]</sup>。

2.3 补骨脂与熟地黄配伍

杨宇婷<sup>[20]</sup>等研究中表示,补骨脂(100 μg/mL)与熟地黄(100 μg/mL)配伍,可改善斑马鱼肝组织空泡、水肿,降低AST、ALT、ALP、TBA、MDA水平,升高GSH水平;在HepG2细胞中,提高细胞存活率,减轻细胞周期阻滞,降低凋亡率,升高线粒体膜电位,通过上调*Nrf2*、*HO-1*、*NQO1* mRNA,下调*Keap1* mRNA,增强抗氧化应激能力。王婧等<sup>[6]</sup>研究中表示补骨脂与熟地黄以1:1配伍,可改善大鼠肝组织病理损伤,减少炎症浸润,降低血清肝损伤指标水平,升高肝组织SOD、GSH-Px水平,降低MDA水平,通过激活*AMPK/GSK-3β/Nrf2*通路上调抗氧化分子表达<sup>[6]</sup>。

2.4 补骨脂与五味子配伍

杨宇婷等<sup>[20]</sup>研究显示,补骨脂(100 μg/mL)与五味子(100 μg/mL)配伍,可减轻斑马鱼肝组织损伤,降低AST、ALT、AKP、TBA、MDA水平,升高GSH含量;在HepG2细胞中,可提高细胞存活率,缓解细胞周期阻滞,降低凋亡率,升高线粒体膜电位,通过上调*Nrf2*、*HO-1*、*NQO1* mRNA,下调*Keap1* mRNA,激活*Nrf2*、*HO-1*通路。王婧等<sup>[6]</sup>研究显示补骨脂与五味子以1:1配伍,可减轻大鼠肝组织脂肪变性及炎症浸润,降低血清肝损伤指标,调节氧化应激指标(升高SOD、GSH-Px水平,降低MDA水平),通过激活*AMPK/GSK-3β/Nrf2*通路促进*Nrf2*入核,增强抗氧化基因表达。张婧茜<sup>[21]</sup>实验结果表明在L02肝细胞中,补骨脂与五味子以1:0.5、1:1、1:2比例配伍(高剂量五味子效果更显著),可降低AST、ALT水平,升高GSH、SOD水平,减少MDA、ROS的生产,恢复线粒体膜电位,下调内质网应激标志物葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP-78)、*PERK*的mRNA及蛋白表达,缓解氧化损伤和内质网应激。张婧茜另一研究<sup>[22]</sup>显示,补骨脂与五味子配伍可剂量依赖性降低HL-7702细胞中*GRP-78*、*PERK*的mRNA及蛋白表达,抑制内质网应激,同时改善氧化应激指标(升高GSH、SOD水平,降低MDA、ROS水平),恢复线粒体膜电位。Qian等<sup>[23]</sup>研究显示五味子与补骨脂为酸涩配伍(如四神丸),五味子收敛固涩之性可促进有效成分溶出,抑制毒性成分生成,制约补骨脂行散之力,减轻肝毒性。

2.5 补骨脂与肉豆蔻配伍

曲晓琳等<sup>[24]</sup>研究显示,炮制后的“补骨脂-肉豆蔻”药对中,补骨脂素、异补骨脂素、去氢二异丁氧酚及挥发性毒性成分(补骨脂酚、黄樟醚)含量降低,实现减毒,为二神丸、四神丸等方剂提供依据。蔡涛涛<sup>[25]</sup>研究显示补骨脂与肉豆蔻配伍可降低急性毒性[补骨脂单独LD<sub>50</sub>为56.028 g/(kg·d),配伍组最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)值为59.04 g/(kg·d)];延迟血清ALT、AST峰值时间(单独组6 h,配伍组8 h),减轻肝组织病理损伤;离体肝脏灌流中ALT、AST升高延迟且程度减轻,对L02细胞毒性降低(IC<sub>50</sub>为18.35 mg/L,高于单独补骨脂的11.07 mg/L)。Qian等<sup>[23]</sup>研究显示二者为温温配伍,可增强温肾健脾、涩肠止泻功效,协

同作用下在增强药效的同时降低毒性。Shi等<sup>[26]</sup>研究显示,传统方剂中二者配伍可能通过改变补骨脂主要成分的代谢过程及药代动力学参数(如半衰期、血药浓度)发挥减毒作用,机制有待进一步研究。

2.6 补骨脂与核桃仁配伍

蔡涛涛<sup>[25]</sup>研究显示补骨脂与核桃仁配伍的急性毒性低于肉豆蔻配伍[MTD为72.0 g/(kg·d)],血清ALT、AST峰值时间更晚(8 h、12 h),肝损伤程度更轻;离体肝脏灌流中肝损伤指标升高更晚且更轻,对L02细胞毒性最弱[IC<sub>50</sub>为27.23 g/(kg·d)],减毒效果优于肉豆蔻。王晓艳等<sup>[5]</sup>基于七情理论探讨核桃仁与补骨脂相畏相杀,胡桃仁甘温润补,可减轻补骨脂辛苦大温的燥性,增强补骨壮阳功效的同时降低毒性。

2.7 补骨脂与赤芍、黄芪配伍

翟玉霞等<sup>[27]</sup>研究表明补骨脂与赤芍配伍可显著降低大鼠血浆中补骨脂素和异补骨脂素的c<sub>max</sub>及曲线下面积(AUC)<sub>0-t</sub>(补骨脂素AUC降低62.8%,异补骨脂素AUC降低62.4%);与黄芪配伍可降低异补骨脂素c<sub>max</sub>(降低48.7%);三药配伍效果更显著(补骨脂素AUC降低64.2%,异补骨脂素AUC降低72.6%,c<sub>max</sub>降低65.5%,且延长异补骨脂素平均滞留时间),通过减少毒性成分体内暴露量减毒。武文星等<sup>[28]</sup>研究表明在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的免疫应激状态下,补骨脂易引发特异质肝损伤,表现为AST、ALT活性显著升高,肝脏出现病理损伤及炎症浸润。赤芍与补骨脂配伍可有效减轻该肝毒性,核心机制为:通过调控花生四烯酸代谢(降低相关炎症介质水平,抑制氧化应激与炎症反应)和甘油磷脂代谢(回调溶血磷脂类代谢物,保护肝细胞生物膜完整性),纠正代谢异常;同时下调TNF-α、IL-6等炎症因子,减轻免疫应激相关炎症;改善补骨脂导致的胆汁酸代谢紊乱,其活性成分芍药苷还能增强机体抗氧化能力,多通路协同降低补骨脂的肝毒性。

2.8 补骨脂与小茴香配伍

曲晓琳等<sup>[29]</sup>研究表明,补骨脂与小茴香最佳配伍比例为1:1(基于脾肾阳虚泄泻大鼠模型及正常大鼠实验),该比例可改善模型大鼠体重、摄食量等疗效指标,且对正常大鼠血清ALT、AST、TBil显著影响,肝毒性低。王静宜等<sup>[30]</sup>研究表明,补骨脂与小茴香以2:1和1:1比例配伍最佳,可提高HL-7702细胞存活率,降低ALT、AST、TBA、TBIL水平;在SD大鼠中可减轻肝组织脂肪变性程度,降低血清肝损伤指标,其机制为升高SOD、GSH水平,降低MDA水平(抑制氧化应激),下调内质网应激相关蛋白(GRP78、p-PERK等),调节*Nrf2*通路。

2.9 补骨脂与杜仲配伍

高一波等<sup>[13]</sup>研究表明杜仲木脂素提取物与补骨脂香豆素提取物按1:4、1:2比例配伍,松脂醇二葡萄糖苷与补骨脂苷、异补骨脂苷配伍,可改善斑马鱼心包肿大、卵黄囊肿大等畸变,提高半数死亡浓度(LC<sub>50</sub>),延长死亡时间;其机制为减慢补骨脂苷、异补骨脂苷脱糖基转化为毒性代谢物补骨脂素、

异补骨脂素的速率。齐青等<sup>[31]</sup>研究表明杜仲提取液与补骨脂素配伍减毒效果最优(优于桑寄生、女贞子等),可改善斑马鱼脏器变形,降低死亡率;杜仲中桃叶珊瑚苷与补骨脂素配伍,可减少毒性、癌症相关基因表达,增强神经营养因子等通路基因表达,涉及 *Gpx1b*、*PGD* 等差异基因,机制与调节相关通路有关。Shi 等<sup>[26]</sup>研究也表明杜仲可降低补骨脂毒性,桃叶珊瑚苷的减毒机制与缺氧诱导因子-1 通路及 GSH 代谢通路等相关。

2.10 补骨脂与白芍配伍

许颖杰等<sup>[32]</sup>在研究中表示,在 LPS 诱导的免疫应激大鼠模型中,白芍与补骨脂配伍可降低肝损伤指标(ALT、AST、ALP),减少肝细胞死亡及炎性浸润;其机制为抑制肝组织炎症因子(IL-1 $\beta$ 、IL-6 等)表达,通过网络药理学预测核心靶点富集于核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NOD-like receptors, NLRs)(尤其是 NLRP3 炎症小体)通路,体外实验证实白芍总苷可剂量依赖性抑制补骨脂诱导的 NLRP3 炎症小体活化(减慢 caspase-1 成熟、IL-1 $\beta$  释放等),阻断线粒体活性氧(mtROS)累积。Duan<sup>[33]</sup>的研究探讨了补骨脂引起的肝损伤及白芍的解毒作用与机制。通过建立脂多糖诱导的免疫应激大鼠模型,研究发现补骨脂可导致肝细胞炎症浸润、凋亡及血清肝损伤指标升高,而白芍预处理能显著逆转这些损伤。网络药理学分析提示白芍的作用与 NOD 样受体信号通路相关。体外实验进一步证实,补骨脂能激活 NLRP3 炎症小体,促进 caspase-1 活化和 IL-1 $\beta$  分泌,而白芍通过抑制线粒体活性氧积累,阻断 NLRP3 炎症小体激活,从而减轻肝损伤。研究表明,白芍可通过抑制 NLRP3 炎症小体途径缓解补骨脂的肝毒性,为中药配伍减毒提供了实验依据。

2.11 补骨脂与生地黄配伍

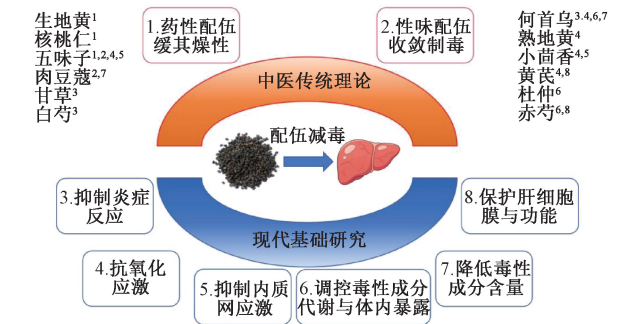
王晓艳等<sup>[5]</sup>基于七情理论探讨,总结生地黄甘寒,可制约补骨脂温燥之性,现代研究显示其可降低补骨脂导致的大鼠体温升高及 ATP 酶活性升高。张婧茜<sup>[20]</sup>研究表示补骨脂与生地黄配伍(高剂量生地黄效果更显著),可降低 HL-7702 细胞中 GRP-78、PERK 的 mRNA 及蛋白表达(抑制内质网应激),改善氧化应激指标(升高 GSH、SOD 水平,降低 MDA、ROS 水平),恢复线粒体膜电位。Qian 等<sup>[23]</sup>研究中表示生地黄与补骨脂为寒温配伍,生地黄可制约补骨脂温燥之性,平衡药性,降低肝损伤风险。刘巧等<sup>[33]</sup>研究中表示补骨脂(4.05 g/kg)会使大鼠体温升高、ATP 酶活性提升,配伍生地黄(6.75 g/kg)后可使体温下降、ATP 酶活性降低,通过维持体温及离子平衡减毒。

2.12 其他配伍

Qian 等<sup>[23]</sup>研究表示,补骨脂与蛇床子以 2:2 比例配伍,在抑制乳腺癌骨转移的同时可能降低肝毒性;与草果配伍可增强抗肿瘤效果,可能减轻肝毒性(机制待研究)。刘巧等<sup>[34]</sup>的研究指出,性寒的生地黄可从性味角度纠正补骨脂的温燥之性,现代药理也证实二者配伍能恢复大鼠正常体温、维持细胞内外离子平衡,进而降低补骨脂的毒性;适量制首乌可减少补骨脂中异补骨脂素的煎出含量;补骨脂与淫羊藿、黄芪、丹参等配伍成复方使用,还能避免其单独给药对大鼠造成的肝损伤,可见复方配伍可降低补骨脂的肝毒性。

3 小结

本文围绕中药配伍减毒这一根本原则,核心阐释了其现代科学内涵。以补骨脂肝毒性研究为例,其突破性价值不仅在于揭示了何首乌、五味子等药物配伍减毒的减毒机制,更在于为经典的“相畏相杀”与“佐制”理论提供了坚实的现代生物学证据。补骨脂与各类药材配伍的减毒机制汇总如图 1 所示。研究证实,通过精准配伍,能够系统性构建一个“抗炎-抗氧化-抗凋亡-促修复”的协同保护网络,在有效降低毒副作用的同时,确保主药核心疗效不受影响,这正是“存性制毒”思想的完美实践。中药配伍减轻补骨脂肝毒性的机制揭示了配伍减毒是一个多靶点、多通路的系统性调控过程,而非简单的毒性中和。它推动研究模式从“单药毒理”转向“复方系统毒理”。未来,亟待建立融合中医“君臣佐使”配伍智慧与系统生物学方法的综合评价体系,将肠道菌群-肝轴调控、复方特异性生物标志物等新兴维度纳入其中,从而构建既符合中医药理论特色、又能被国际学界广泛理解和接受的复方安全性评价标准。



综上所述,补骨脂配伍减毒的现代解析,不仅验证了传统经验的科学性,更指明了中药安全性研究的发展方向:即通过现代科技手段,将配伍减毒这一核心智慧,转化为可量化、可预测、可调控的临床实践准则,最终实现中药“减毒增效”在全球循证医学语境下的科学转化与安全应用。

参考文献

[1] 杨阔,高茸,马亚中,等.补骨脂素药理作用及肝毒性机制的研究进展[J].中草药,2021,52(1):289-298.  
[2] 吴育,许妍,吴丽,等.补骨脂临床不良反应报道、毒性研究及减毒思考[J].中药药理与临床,2021,37(6):207-213.  
[3] 杨宇婷,陈亮亮,杨娟娟,等.补骨脂肝毒性及配伍减毒机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(1):84-90.  
[4] 张丛惠,曹广尚,黄超,等.基于文献来源的220例中成药致肝损伤个案报告分析[J].中国处方药,2025,23(11):51-55.  
[5] 王晓艳,陈小菲,张辉,等.基于七情配伍理论的补骨脂药对配伍规律研究进展[J].中国药物警戒,2024,21(5):594-600.  
[6] 王婧,卫文鑫,李星雨,等.基于 AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 信号通路探讨补骨脂相反相成配伍减毒机制[J].北京中医药大学学报,2023,46(5):665-675.  
[7] 柏兆方,石伟,高源,等.中药配伍减毒新策略新方法:成分靶

标效应互作[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(4): 853-859.

[8] 彭儒仪, 张林, 田源, 等. 仙灵骨葆胶囊组方药物致绝经后骨质疏松大鼠模型肝损伤风险的研究[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(13): 2429-2438.

[9] 冯科冉, 吴娅丽, 李伟霞, 等. 补骨脂肝毒性及其减毒方法的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 162-165.

[10] 地力乎马·地力木拉提, 石伟, 王伽伯, 等. 基于毒/效记载演变探讨补骨脂的安全应用研究进展[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(8): 939-945.

[11] 周昆, 代志, 柳占彪, 等. 补骨脂水提物引起的大鼠肝损害[J]. 天津中医药大学学报, 2013, 32(4): 221-224.

[12] 徐博, 肖连波. 补骨脂肝毒性及减毒研究进展[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 159-161.

[13] 高一波, 李佳妍, 石子琪, 等. 基于斑马鱼多模式评价杜仲配伍补骨脂对其香豆素成分的代谢及毒/效影响[J]. 中草药, 2023, 54(5): 1449-1460.

[14] Xu Yingjie, Wang Xianling, Wang Yan, et al. New compatible pair of TCM: *Paenoniae Radix Alba* effectively alleviate *Psoraleae Fructus*-induced liver injury by suppressing NLRP3 inflammasome activation[J]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34591.

[15] 杜改焕. 研究中药配伍规律方法的意义[J]. 甘肃中医, 2010, 23(8): 5-6.

[16] 郭文鹤, 李晓宇, 黄娜娜, 等. 基于中药性味理论的补骨脂配伍规律研究进展[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(12): 737-741.

[17] 刘婷婷, 梁龙鑫, 徐广, 等. 补骨脂定-刺甘草查尔酮配伍减毒机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 45-51.

[18] 刘婷婷. 补骨脂致免疫特异质肝损伤的易感机制及配伍减毒研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2023: 16-18.

[19] 吴娅丽, 王晓艳, 张辉, 等. 基于网络药理学和细胞实验的甘草缓解补骨脂所致肝损伤的药效作用研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(1): 176-187.

[20] 杨宇婷, 陈亮亮, 杨媚娟, 等. 基于斑马鱼模型探究补骨脂配伍何首乌、熟地黄及五味子调控 Nrf2/HO-1 信号通路缓解补骨脂肝毒性的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2025, 41(12): 38-45.

[21] 张婧茜. 中药补骨脂致人正常肝细胞 HL-7702 损伤机制及其药对配伍减毒研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022: 33-36.

[22] 张婧茜, 殷佳, 曲晓琳, 等. 五味子配伍对补骨脂致肝细胞氧化损伤和内质网应激的影响[J]. 中国药房, 2022, 33(9): 1088-1093.

[23] Qian Cui, Ma Yuhui, Jin Xiaoming, et al. Toxic effects of *BuGuZhi* and feasibility analysis of ways to synergistic and attenuated[J]. *TMR 现代中药*, 2018, 1(4): 241-248.

[24] 曲晓琳, 张婧茜, 殷佳, 等. 补骨脂-肉豆蔻药对现代研究进展[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(3): 348-353.

[25] 蔡涛涛. 常用配伍对补骨脂肝毒性的影响研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2019: 40-41.

[26] Shi Zhuo, Gao Jing, Pan Jinchao, et al. A systematic review on the safety of *Psoraleae Fructus*: potential risks, toxic characteristics, underlying mechanisms and detoxification methods[J]. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(11): 805-813.

[27] 翟玉霞, 张孝莹, 门伟婕, 等. 黄芪、赤芍配伍补骨脂对大鼠体内补骨脂素和异补骨脂素药代动力学的影响[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(2): 152-156.

[28] 武文星, 郭盛, 吴励萍, 等. 免疫应激介导的赤芍缓解补骨脂肝脏毒性作用评价及其调控代谢网络分析[J]. 药学报, 2021, 56(7): 1789-1796.

[29] 曲晓琳. 基于“脾肾相关”理论的补骨脂颗粒的配伍减毒、制备工艺及质量标准研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2022: 1-18.

[30] 王静宜. 基于配伍理论探讨补骨脂-小茴香药对减毒机制[D]. 济南: 山东中医药大学, 2024: 2-9.

[31] 宁青, 刘中秋, 韦英杰, 等. 基于斑马鱼在体模型高效筛选补骨脂配伍减毒研究[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 54-61.

[32] 许颖杰. 基于效应靶标互作的中药配伍减毒新策略: 以白芍配伍补骨脂为例[D]. 大理: 大理大学, 2024: 11-16.

[33] Duan Jingyi, Dong Wenying, Xie Lijuan, et al. Integrative proteomics-metabolomics strategy reveals the mechanism of hepatotoxicity induced by *Fructus Psoraleae* [J]. *J Proteomics*, 2020, 221: 103767.

[34] 刘巧, 郭延丽, 董泰玮, 等. 补骨脂肝损伤机制及减毒方法研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 233-239.

(收稿日期:2026-03-03 修回日期:2026-03-23)

(上接第 1019 页)

[8] 沈建飞, 朱星宇, 金晓琴, 等. 基于真实世界的集采中选降压药苯磺酸氨氯地平的临床使用分析[J]. 抗感染药学, 2023, 20(3): 286-291.

[9] 王钰, 韩玉玲, 王忠兰, 等. 国家集采药品孟鲁司特钠治疗儿童哮喘的临床综合评价[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(10): 1111-1117.

[10] 万茜, 王晶, 顾申勇. 国家药品集中采购对 3 种抗肿瘤药物临床使用的影响[J]. 中国药业, 2022, 31(16): 15-18.

[11] 王利杰, 许二俊, 吕昕, 等. 国家组织药品集中带量采购政策对某院抗肿瘤药物使用影响分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(10): 1058-1066.

[12] 杨燕妮, 黎曙霞, 张晓娟, 等. 奥沙利铂集采药品安全性的真实世界研究[J]. 今日药学, 2024, 34(6): 451-454.

[13] 牟思博, 周昌明, 郑莹. 2025 年美国癌症统计数据解读及对中国癌症防治工作的借鉴意义[J]. 中国癌症杂志, 2025, 35(6): 523-530.

[14] 赵宇航. 我国临床联合用药安全性现状及评价模型研究: 以抗精神病药物为例[D]. 武汉: 华中科技大学, 2024: 12-19.

[15] 黄新娟, 李旭英, 湛永毅, 等. 肿瘤患者化疗后骨髓抑制发生风险预测模型的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(3): 327-331.

[16] 孙怡园, 魏芬芳, 杨悦. 基于网络拓扑的药品辅料风险评估模型研究[J]. 中国药物警戒, 2017, 14(1): 49-53.

(收稿日期:2026-03-03 修回日期:2026-04-15)