

含乌头碱中成药理论中毒风险的数学分析

金 锐^{1,2}, 张 冰^{2,3*}

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院, 临床合理用药生物特征谱学评价北京市重点实验室, 北京 100038;
2. 北京中医药大学中药药物警戒与合理用药研究中心, 北京 100029; 3. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029)

摘要: **目的** 对含乌头碱中成药理论中毒风险进行数学分析。**方法** 以 2015 版《中国药典》含乌头碱中成药的限量检查信息为基础, 结合乌头碱一般中毒量和致死量下限, 定义在用药剂量 D 时, 含乌头碱中成药的理论中毒风险系数 (TR) 和理论致死风险系数 (LR), 并计算按说明书足量用药、超量用药、两两足量联用、两两减量联用等不同情形下的风险系数, 分析规律。同时通过文献案例数据予以佐证, 最后提出临床用药和处方点评的原则。**结果** 得到 61 个含乌头碱中成药品种的乌头碱理论最高含有量。除去 2 个特殊品种, 按说明书足量用药时, 处于安全剂量范围 (TR≤1) 的品种有 29 个; 处于理论中毒剂量范围 (TR>1 且 LR≤1) 的品种有 30 个。超说明书 50% 或 100% 用量用药时, 理论中毒风险系数大幅上升, 并出现理论致死风险。含乌头碱中成药两两足量联用时, 处于安全剂量范围的情形只占 7.1%, 但均减量 50% 后这一比例增加为 35.6%。同时, 13 例临床真实药害案例信息也在一定程度上佐证了数学分析的有效性。**结论** 该理论中毒风险系数能够对不同用药情形下含乌头碱中成药的安全性进行量化评价与预警, 界定了严禁超剂量用药和足量联用的高风险品种范围。

关键词: 中成药; 毒性; 乌头碱; 合理用药; 数学分析; 处方点评

中图分类号: R921.2

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2018)11-2593-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.11.050

乌头碱是乌头类中药 (川乌、草乌、附子、雪上一枝蒿) 及相关中成药的有效成分和有毒成分, 由于中药炮制加工及临床使用方面的不规范性, 乌头类中药及相关中成药造成的乌头碱中毒事件和致死事件时有发生。其中, 含乌头碱中成药的不合理使用是主要原因之一, 而目前中成药的组分易被患者和医务人员忽视, 且临床重复用药和超说明书用药情况常见^[1-2], 亟需规范整理和客观分析。本研究基于乌头碱限量检查信息, 定义含乌头碱中成药的理论中毒风险系数和理论致死风险系数, 分析含乌头碱中成药超说明书剂量和联合用药的理论中毒风险, 并结合临床实际, 提出能够指导临床使用的药学建议。

1 材料与方法

1.1 材料 2015 版《中国药典》。

1.2 方法 统计 2015 版《中国药典》里具有乌头碱限量检查的口服中成药, 记录药品名称、用法用量 (单次剂量和日给药频次) 及乌头碱限量检查方法。

计算乌头碱理论最高含有量和日摄入量范围, 定义理论中毒风险系数和理论致死风险系数。假设乌头碱限量检查时药品内乌头碱全部被提取进入供试品溶液, 则定义乌头碱理论最高含有量 (C, C = 制作对照品溶液的乌头碱质量/制作供试品溶液对应的药品质量 × 稀释倍数) 以及说明书用法用量下的乌头碱理论日摄入量范围。以乌头碱成

人一般中毒量 0.2 mg^[3-4] (T)、一般致死量 3 ~ 5 mg^[3-4] 的下限 3 mg (L) 为标准, 在用药剂量为 D 时, 定义理论中毒风险系数 TR (TR = D/T)、理论致死风险系数 LR (LR = D/L), 并分别计算各中成药按照说明书剂量足量用药的 TR 和 LR。

分析超说明书剂量用药和相互联合用药情形下的理论中毒可能性。由于 TR 和 LR 值均以乌头碱含有量为基准计算得到, 相当于标准化操作, 故其具有加和性。分别计算超说明书最大剂量 50% 和 100% 时各中成药的 TR、LR 的值并统计分析, 分别计算两两足量 (说明书最大量) 联用和两两减量 (说明书最大量的 50%) 联用时各联用组合的 TR、LR 的值并统计分析。

在中国知网、万方数据知识服务平台, 以“药品名称”、“例”和“乌头碱”为主题词检索文献, 采用以下标准遴选文献。纳入明确记载药品名称和用法用量信息的临床不良反应案例报道文献, 排除动物实验和综述类文献。计算真实中毒患者理论摄入的乌头碱剂量, 分析其与中毒量的关系, 验证数学分析的可行性。

1.3 统计学方法 采用 Excel 数据表及相关公式进行数据运算。

2 结果

2015 版《中国药典》含有符合条件的中成药共 61 个

收稿日期: 2017-06-16

基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目 (QN2016-04); 北京药学会临床药学研究项目 (2016-14)

作者简介: 金 锐 (1986—), 男, 博士, 副主任药师, 主要从事中药临床药学研究。Tel: 13720009471, E-mail: jinrui9862@126.com

* 通信作者: 张 冰 (1959—), 女, 博士, 教授, 主任医师, 主要从事中药药物警戒、中药药性理论和中药防治代谢性疾病研究。

Tel: (010) 64286335, E-mail: zhangbing6@263.net

品规（通用名相同、规格不同的以新品规计算），涵盖了片剂、胶囊剂、颗粒剂、合剂、散剂等不同药品剂型。

2.1 乌头碱理论最高含有量、日摄入量范围、中毒/致死系数

61 个中成药的乌头碱理论最高含有量（C）及乌头碱理论日摄入量范围（日最大剂量 Dmax，日最小剂量 Dmin）和理论中毒风险系数 TR、理论致死风险系数 LR 见表 1。TR≤1 为安全剂量，TR>1 且 LR≤1 为理论中毒剂量，LR>1 为理论致死剂量。据统计，对于 61 个中成药的

表 1 含乌头碱中成药的 C、Dmin、Dmax、TR、LR 值								
序号#	药品	乌头碱理论最高含有量 C *	单次用量	日给药频次	Dmin	Dmax	TR	LR
1	止血复脉合剂	1 mg/80 mL	20~40 mL	1 天 3 次或 1 天 4 次	0.75	2	10	0.67
2	天麻祛风补片	1 mg/10 片	6 片	1 天 3 次	1.8	1.8	9	0.6
3	复方羊角片	1 mg/3 g 片芯	5 片(每片芯 0.32 g 或 0.31 g 或 0.35 g)	1 天 3 次	1.55	1.75	8.75	0.58
4	骨科消痛片	1 mg/7.5 片	4 片	1 天 2 次或 1 天 3 次	1.067	1.6	8	0.53
5	小儿肺咳颗粒	1 mg/12 g	2~6 g	1 天 3 次	0.5	1.5	7.5	0.5
6	正天胶囊	1 mg/2.5 g	2 粒(0.45 g/粒)	1 天 3 次	1.08	1.08	5.4	0.36
7	再造丸	1 mg/20 g	9 g	1 天 2 次	0.9	0.9	4.5	0.3
8	木瓜丸	1 mg/100 丸	30 丸	1 天 2 次	0.6	0.6	3	0.2
9	风湿骨痛胶囊	1 mg/4.8 g	2~4 粒(0.3 g/粒)	1 天 2 次	0.25	0.5	2.5	0.17
10	温胃舒胶囊	1 mg/12 粒	3 粒	1 天 2 次	0.5	0.5	2.5	0.17
11	尕痹片 2	1 mg/13.2 g	4 片(0.51 g/片)	1 天 3 次	0.464	0.464	2.32	0.15
12	尕痹片 1	1 mg/13.2 g	7~8 片(0.25 g/片)	1 天 3 次	0.398	0.455	2.28	0.15
13	尕痹颗粒	1 mg/40.8 g	6 g	1 天 3 次	0.441	0.441	2.21	0.15
14	三七血伤宁胶囊	1 mg/15 粒	1~2 粒	1 天 3 次	0.2	0.4	2	0.13
15	肾康宁胶囊 2	1 mg/15 g	4 粒(0.45 g)	1 天 3 次	0.36	0.36	1.8	0.12
16	肾康宁颗粒	1 mg/42 g	5 g	1 天 3 次	0.357	0.357	1.79	0.12
17	肾康宁胶囊 1	1 mg/15 g	5 粒(0.35 g)	1 天 3 次	0.35	0.35	1.75	0.12
18	祛风止痛丸	1 mg/12.6 g	2.2 g	1 天 2 次	0.349	0.349	1.75	0.12
19	祛风止痛胶囊	1 mg/36 粒	6 粒	1 天 2 次	0.333	0.333	1.67	0.11
20	附子理中丸 2	1 mg/86.4 g	9 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	0.208	0.313	1.56	0.1
21	附子理中丸 1	1 mg/60 g	6 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	0.2	0.3	1.5	0.1
22	附桂骨痛颗粒	1 mg/50 g	5 g	1 天 3 次	0.3	0.3	1.5	0.1
23	附桂骨痛胶囊	1 mg/21.67 g	4~6 粒(0.33 g/粒)	1 天 3 次	0.183	0.274	1.37	0.09
24	小金丸	1 mg/22.02 g	1.2~3 g	1 天 2 次	0.109	0.272	1.36	0.09
25	附桂骨痛片	1 mg/66.67 片	6 片	1 天 3 次	0.27	0.27	1.35	0.09
26	风寒双离拐片	1 mg/32 片	3~4 片	1 天 2 次	0.188	0.25	1.25	0.08
27	附子理中片	1 mg/96 片	6~8 片	1 天 1 次或 1 天 2 次或 1 天 3 次	0.063	0.25	1.25	0.08
28	骨刺丸 2	1 mg/115.2 g	9 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	0.165	0.234	1.17	0.08
29	骨刺丸 1	1 mg/79.2 g	6 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	0.152	0.227	1.14	0.08
30	麝香风湿胶囊	1 mg/20 g	4~5 粒(0.3 g/粒)	1 天 3 次	0.18	0.225	1.13	0.08
31	右归丸	1 mg/135 g	9 g	1 天 3 次	0.2	0.2	1	0.07
32	伸筋活络丸	1 mg/15 g	2~3 g	1 天 1 次	0.133	0.2	1	0.07
33	十三味榜嘎散	1 mg/16 g	1~1.5 g	1 天 2 次	0.125	0.188	0.94	0.06
34	小金片	1 mg/12 g	2~3 片(0.36 g/片)	1 天 2 次	0.12	0.18	0.9	0.06
35	小金胶囊 1	1 mg/17.49 g	3~7 粒(0.35 g/粒)	1 天 2 次	0.12	0.18	0.9	0.06
36	小金胶囊 2	1 mg/20.01 g	4~10 粒(0.3 g/粒)	1 天 2 次	0.12	0.18	0.9	0.06
37	小活络丸	1 mg/33.6 g	3 g	1 天 2 次	0.179	0.179	0.9	0.06
38	安儿宁颗粒	1 mg/108 g	1.5~6 g	1 天 3 次	0.042	0.167	0.84	0.06
39	芪苈强心胶囊	1 mg/21.6 g	4 粒(0.3 g/粒)	1 天 3 次	0.167	0.167	0.84	0.06
40	参附强心丸 2	1 mg/100 g	5.4 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	0.108	0.162	0.81	0.05
41	参附强心丸 1	1 mg/112 g	6 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	0.107	0.161	0.8	0.05
42	复方夏天无片	1 mg/40 片	2 片	1 天 3 次	0.15	0.15	0.75	0.05
43	追风透骨丸	1 mg/80 g	6 g	1 天 2 次	0.15	0.15	0.75	0.05
44	二十五味珊瑚丸	1 mg/6.67 g	1 g	1 天 1 次	0.15	0.15	0.75	0.05
45	三七伤药片	1 mg/75 片	3 片	1 天 3 次	0.12	0.12	0.6	0.04
46	三七伤药胶囊	1 mg/22.5 g	3 粒(0.25~0.3 g/粒)	1 天 3 次	0.12	0.12	0.6	0.04
47	三七伤药颗粒	1 mg/25 g	1 袋(1 g)	1 天 3 次	0.12	0.12	0.6	0.04
48	春血安胶囊	1 mg/60 g	2 g	1 天 3 次	0.1	0.1	0.5	0.03
49	桂附理中丸 2	1 mg/201.6 g	9 g	1 天 2 次	0.089	0.089	0.45	0.03
50	祛风止痛片	1 mg/144 片	6 片	1 天 2 次	0.083	0.083	0.42	0.03
51	活血壮筋丸	1 mg/50 丸	2 丸	1 天 2 次	0.08	0.08	0.4	0.03
52	桂附理中丸 1	1 mg/129.6 g	5 g	1 天 2 次	0.077	0.077	0.39	0.03
53	益肾灵颗粒	1 mg/950 g	20 g	1 天 3 次	0.063	0.063	0.32	0.02
54	益肾灵颗粒(无糖)	1 mg/380 g	8 g	1 天 3 次	0.063	0.063	0.32	0.02
55	桂附地黄胶囊	1 mg/81.6 g	7 粒(0.34 g/粒)	1 天 2 次	0.058	0.058	0.29	0.02
56	固肾定喘丸	1 mg/116 g	1.5~2 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	0.026	0.052	0.26	0.02
57	复方蛤青片	1 mg/240 片	3 片	1 天 3 次	0.038	0.038	0.19	0.01
58	五味麝香丸	1 mg/5 g	2~3 丸(0.03 g/丸)	1 天 1 次	0.012	0.018	0.09	0.01
59	益心丸	1 mg/500 丸	1~2 丸	1 天 1 次或 1 天 2 次	0.002	0.008	0.04	0.003
60	正天丸	1 mg/4 g	6 g	1 天 2 次或 1 天 3 次	3	4.5	22.5	1.5
61	四逆汤	1 mg/21 mL	10~20 mL	1 天 3 次	1.43	2.86	14.3	0.95

注: *按照理论中毒风险系数从大到小排列,2 个特殊品种列于最后; * 为便于比较,乌头碱理论最高含有量均换算为平均 1 mg 乌头碱所对应的药品质量或最小剂量单位

日最大剂量，处于安全剂量范围（ $TR \leq 1$ ）的品种有 29 个，占 47.5%，包括二十五味珊瑚丸、芪苈强心胶囊、桂附地黄胶囊等；处于理论中毒剂量范围（ $TR > 1$ 且 $LR \leq 1$ ）的品种有 30 个，占 49.2%，包括复方羊角片、木瓜丸、小金丸、附子理中丸、温胃舒胶囊等。另外，正天丸的 LR 为 1.5，四逆汤的 LR 为 0.95，与其他药品差异极大，达到理论致死剂量，将这 2 个特殊品种单列，不参与以下超说明书剂量用药和联合用药的计算分析。

2.2 超量和联合用药情形下的理论中毒可能性 除去 2 个

表 2 超说明书剂量用药情形下理论中毒风险系数、致死风险系数

日剂量	总品种数/个	安全范围品种数/个	理论中毒风险品种数/个	理论致死风险品种数/个
说明书最大量	59	29	30	0
超说明书最大量 50%	59	15	44	0
超说明书最大量 100%	59	11	44	4

注:安全范围为 $TR \leq 1$;理论中毒范围为 $TR > 1$ 且 $LR \leq 1$;理论致死范围为 $LR > 1$

在上述 59 个中成药两两足量（说明书最大量）配伍联用得到的 1 711 种组合里，只有 121 种组合处于安全剂量范围内（ $TR \leq 1$ ），占 7.1%；其余 1 579 种组合均处于理论中毒范围（ $TR > 1$ 且 $LR \leq 1$ ），甚至还有 11 种组合已经达到理论致死范围（ $LR > 1$ ）。但是，如果在联合用药时采

特殊品种，余下 59 个中成药的计算结果（见表 2）显示，与说明书最大量用药相比，超说明书最大量 50% 用药时，安全剂量范围（ $TR \leq 1$ ）的品种减少了 14 个，全部成为理论中毒范围品种（ $TR > 1$ 且 $LR \leq 1$ ），包括小活络丸、芪苈强心胶囊、参附强心丸等，但没有出现理论致死品种。与超说明书最大量 50% 用药相比，超说明书最大量 100% 用药时，安全剂量（ $TR \leq 1$ ）范围的品种又减少了 4 个，而且出现了理论致死范围内的（ $LR > 1$ ）品种，分别是天麻祛风补片、止血复脉合剂、骨刺消痛片和复方羊角片。

取减量（说明书最大量的 50%）的策略后，处于安全剂量范围（ $TR \leq 1$ ）的组合增加到 609 个（35.6%），而处于理论致死剂量范围（ $LR > 1$ ）的组合数目也从原先的 11 直接下降到 0，见表 3。

表 3 联合用药情形下理论中毒风险系数、致死风险系数

类型	联用组合	安全范围组合数	理论中毒风险组合数	理论致死风险组合数
两两足量联用 C_{59}^2	1 711	121	1 579	11
两两减量(50%)联用 C_{59}^2	1 711	609	1 102	0

注:安全范围为 $TR \leq 1$;理论中毒范围为 $TR > 1$ 且 $LR \leq 1$;理论致死范围为 $LR > 1$

2.3 临床真实中毒案例的文献学验证 搜到符合要求的临床不良反应文献 10 篇，涉及附子理中丸、小活络丸、活血壮筋丸、木瓜丸、五味麝香丸。根据计算，这些中毒案例

在中毒当日服药剂量下的理论中毒风险系数 TR 均接近 1，提示具有较大的中毒风险，见表 4。

表 4 临床不良反应文献案例

序号	药品	当日服用总剂量	中毒表现	理论中毒风险系数 TR	文献
1	附子理中丸	2 丸	四肢全身麻木、呕吐	1.0	齐敏 1994 ^[5]
2	附子理中丸	2 丸	晕厥	1.0	张向力 1996 ^[6]
3	附子理中丸	3 丸	头痛、头晕、心律不齐	1.5	周建法 1998 ^[7]
4	附子理中丸	2 丸	头晕心悸大汗	1.0	张庆辉 2010 ^[8]
5	小活络丸	2 丸	全身口舌麻木、四肢无力	0.9	李惟国 1991 ^[9]
6	小活络丸	2 丸	恶心想吐、心慌胸闷	0.9	刘俊庆 1995 ^[10]
7	小活络丸	6 丸*	口唇及四肢麻木、恶心	2.7	周镇山 1988 ^[11]
8	活血壮筋丸	30 丸*	口唇及四肢麻木、头晕	3.0	
8	活血壮筋丸	85 丸*	口周麻木、恶心	8.5	李相黎 1982 ^[12]
9	活血壮筋丸	20 丸*	口唇及四肢麻木、头晕	2.0	
10	木瓜丸	60 丸*	心悸、胸闷、头晕	3.0	赵亚东 1995 ^[13]
11	五味麝香丸	70 丸*	全身麻木、心慌心悸	2.1	孙红娟 2002 ^[14]
12	五味麝香丸	100 丸*	全身麻木、心慌心悸	3.0	

注:* 超说明书用量使用

3 讨论

3.1 数学分析的可行性与局限性 理论上，在乌头碱限量检查方法能够全部提取并检测出中成药的乌头碱含量的假设前提下，本研究采用的数学分析是可行的、有效的。但是，以下几个因素造成了本研究的局限性，乌头碱限量

检查方法可能只是提取出特定形态的乌头碱并检测，而实际乌头碱含有量可能更高，或者乌头碱限量检查方法本身有问题，这从本研究中特殊品种（正天丸和四逆汤）的出现和国家药监局 2015 年的研究报告^[15]中可以得到佐证。乌头碱理论最高含有量只是理论值，不超过该值的产品均

为合格产品，而中成药成品含有量很可能低于该值，使得真实的临床中毒风险低于理论中毒系数。现有公认最低中毒量为 0.2 mg，按此计算，现有很多中成药的说明书正常用法用量都可能会导致中毒，但临床真实文献只在附子理中丸、小活络丸等个别品种上得到验证，故摄入量超过最小中毒量（即 TR>1）并不一定中毒，这可能与乌头碱所在媒介（成药辅料、药酒等）和联合用药的不同有一定关系。不同患者证型和机体状态不同，对乌头碱毒性的耐受性和顺应性不同^[16-17]，故摄入量超过最小中毒量并不一定中毒。因此本研究提供的中毒风险系数是一种理论值。

3.2 对临床合理用药和处方点评的指导意义 尽管本研究提供的数学参数是一种理论中毒风险，但是仍然有较强的参考价值。依据本研究结果，可以对说明书用法用量下不同中毒风险的中成药进行分类和排序，形成含乌头碱中成药的分类管理。对于说明书日最大用量已经处于理论中毒剂量范围的品种，应严格禁止超说明书剂量用药、严格禁止与其他含乌头碱中药/中成药联合使用。对于说明书日最大剂量处于安全范围的品种，可以视具体情况予以适当放宽。在联合用药时，应尽可能避免任何含乌头碱中成药的足量联用，对于减量联用的情况予以适当放宽。临床中药师在临床应用中应重点监测高风险品种，在特殊人群患者、联合用药患者用药时规避高风险品种。

为处方合理性审查和处方点评提供依据。处方合理性审核和点评是一种基于有限信息的药学评价，应立足于一般性原则，设定较为严格的管控标准。含乌头碱中成药在超量 50% 使用时，大约有一半原来安全范围内的药品会升级进入理论中毒风险的范围内，同时还出现升级为理论致死风险范围内的品种，提示含乌头碱中成药超量使用的风险大幅增加，建议在处方审查和处方点评时严格控制用法用量。同时，2 个含乌头碱中成药的联用也表现出类似结果，但如果联用时减量 50% 就会大幅降低安全风险，建议在点评含乌头碱中成药的联合用药时加入用量因素的考虑。

3.3 展望 在精准用药的趋势下，含毒中成药很可能成为中药精准用药的第一梯队。本研究只是从 2015 年《中国药典》角度对含乌头碱中成药进行了理论中毒风险的数学分析，未来可以拓展到非药典收录品种，并通过其他途径的乌头碱含测研究结果不断优化完善。

参考文献：

[1] 金 锐,王宇光,薛春苗,等. 中成药处方点评的标准与尺度探索（一）：超说明书剂量用药[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(6)：473-477.

[2] 金 锐,王宇光,薛春苗,等 中成药处方点评的标准与尺度探索（二）：重复用药[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(7)：565-570.

[3] 黄光照. 法医毒理学[M]. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社, 2002：221.

[4] Chan T Y K. Aconite poisoning[J]. *Clin Toxicol*, 2009(47)：279-285.

[5] 齐 敏. 服附子理中丸致中毒 1 例报告[J]. 内蒙古中医药, 1994, 13(S1)：117.

[6] 张向力,张丽萍,王晓霞. 附子理中丸中毒致心律失常 1 例[J]. 中国中医药信息杂志, 1996, 3(4)：37.

[7] 周建法,王景全,刘石金. 乌头碱中毒误诊急性心梗 1 例报告[J]. 工企医刊, 1998, 11(4)：68.

[8] 张庆辉. 附子理中丸中毒致心律失常 1 例[J]. 临床荟萃, 2010, 25(23)：2082.

[9] 李惟国,李运清,刘阳贵,等. 小活络丸致严重心律失常 1 例[J]. 心肺血管学报, 1991, 10(2)：89, 116.

[10] 刘俊庆. 小活络丹中毒 1 例报告[J]. 中原医刊, 1995, 21(5)：38-50.

[11] 周镇山,李育瑞. 活血类药物中毒 2 例抢救经过[J]. 临床医学, 1988, 8(6)：280-281.

[12] 李相黎. 活血壮筋丹中毒 2 例[J]. 中原医刊, 1982, 8(6)：281.

[13] 赵亚东. 木瓜丸致心律失常 5 例报告[J]. 江苏医药, 1995, 21(10)：657.

[14] 孙红娟. 五味麝香丸急性中毒 103 例报告[J]. 西藏医药杂志, 2002, 28(4)：26-27, 17.

[15] 阳长明,马秀璟,张永文,等. 关于中成药质量标准中乌头碱限量检查的探讨[J]. 中国新药杂志, 2015, 24(1)：18-21.

[16] 罗昌国,张瑞贤. 对附子大剂量应用毒性问题的探讨[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18)：2423-2424.

[17] 张晓朦,林志健,李 凡,等. 基于效-毒关系乌头类中药的内治方剂量规律研究[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(2)：205-210.