

· 反药组合研究专题 ·

# 乌头瓜蒌反药组合宜忌条件的实验研究 回顾与评析

郭岩松 许皖 钟赣生 张建美 柳海艳 欧丽娜 刘佳 赵桐 王思睿 修琳琳

**【摘要】** 利用中国知网、万方、维普等数据库,系统检索 1949~2014 年关于中药“十八反”中乌头瓜蒌反药组合用的文献,从检索到的文章中剔除综述及临床研究文章,仅选取实验研究类的文章,总结归纳乌头瓜蒌反药组合的适宜条件和禁忌条件。初步认为乌头瓜蒌反药组合的适宜的条件为:制川乌或制附子配伍全瓜蒌、瓜蒌仁、瓜蒌皮。而乌头瓜蒌反药组合的禁忌条件为:生川乌瓜蒌合用时,瓜蒌相当于临床最大剂量的 0.03~6 倍,(生川乌一般外用不内服无法进行比较)草乌与瓜蒌 1:1,生附子与瓜蒌 1:1,生川乌与瓜蒌 1:1;生川乌或生附子配伍全瓜蒌、瓜蒌仁、瓜蒌皮。乌头瓜蒌反药组合是否是绝对的配伍禁忌,不能一概而论,宜忌条件也不是固定不变的,单一条件下较难确定某一个条件是适宜的条件还是禁忌的条件,本文归纳出的宜忌条件仅供参考。随着多学科多领域研究的不断深入和发展,关于“十八反”的宜忌条件也会更加丰富和充实。

**【关键词】** 十八反; 乌头; 瓜蒌; 反药组合; 宜忌条件

**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.09.001

**Review on the experimental studies of suitable and contraindication conditions of Chinese medicine antagonism compatibility aconitum and trichosanthes** GUO Yan-song, XU Wan, ZHONG Gan-sheng, et al. School of Basic Medical Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China Corresponding author: ZHONG Gan-sheng, E-mail: zhonggansheng@souhu.com

**【Abstract】** This article summarized the suitable conditions and contraindication conditions of antagonism compatibility aconitum and fructus trichosanthes from the selected experimental research articles by searching “aconitum and fructus trichosanthes compatibility of Chinese medicine Eighteen antagonism” from Wan Fang, CNKI, and VIP database since 1949 to 2014. The suitable conditions: radix aconitum preparata or aconitum with fructus trichosanthes seeds, fructus trichosanthes skin, or Pericarpium trichosanthes. The contraindication conditions: when using radix aconitum and fructus Trichosanthes, the effect of trichosanthes will be equivalent 0.03~6 times of clinical maximum dose (radix aconiti is generally not taken orally). It depends to say whether these two herbs is contraindicated. The single condition is difficult to be determined as a suitable condition or taboo conditions, and this paper concludes the contraindication conditions for reference only. With the research of multidisciplinary developing on the “Eighteen antagonisms” theory, the proper and improper conditions will be more plentiful and substantial.

**【Key words】** Eighteen antagonisms; Aconitum; Fructus trichosanthes; Antagonism compatibility; Suitable and contraindication conditions

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2011CB505300,2011CB505306)

作者单位:100029 北京中医药大学基础医学院[郭岩松(硕士研究生)、许皖(硕士研究生)、张建美(硕士研究生)、刘佳(博士研究生)、赵桐(硕士研究生)、王思睿(硕士研究生)、修琳琳(博士研究生)、钟赣生、柳海艳、欧丽娜]

作者简介:郭岩松(1987-),2013 级在读硕士研究生。研究方向:中药药性理论研究。E-mail: gys\_381878118@sina.com

通讯作者:钟赣生(1961-),硕士,教授,博士生导师。研究方向:中药药性理论研究。E-mail: zhonggansheng@souhu.com

中药“十八反”是中药配伍禁忌理论的重要内容,《神农本草经》中就已经提出了相反的概念“药有阴阳配合……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。”这里的“相反”就属于中药的配伍禁忌,但并没有提到具体相反的药物。到了公元 6 世纪,陶弘景在《本草经集注》中明确指出:甘草反大戟、芫花、甘遂、海藻;乌头反半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白

芫;藜芦反人参、沙参、丹参、玄参、苦参、细辛、芍药。金元时期张子和的《儒门事亲》把这些相反药物编成歌诀“本草明言十八反,半蒺藜菴攻乌,藻戟荒遂俱战草,诸参辛芍叛藜芦”。围绕着“十八反”到底反还是不反的问题,古今医家和学者众说纷纭,有人严格遵从古训,主张临床避免应用十八反反药组合,以免发生危险,有人则认为“十八反”反药组合能针对某些疑难杂症起到相反相承的作用,直到科学技术高速发展的今天,人们也没有对这一问题达成一致意见。

本文从万方、维普、中国知网数据库搜索并整理了从 1949 年至今的关于中药“十八反”中的一对反药组合——乌头瓜蒌的实验研究文献,从中归纳并且总结出乌头瓜蒌反药组合应用的宜忌条件,以期对今后关于“十八反”的实验研究工作和临床合理用药提供力所能及的帮助和参考。

## 1 乌头瓜蒌反药组合不同剂量对药效/毒性的影响

剂量的大小是中药应用时必须仔细斟酌的问题,因为中药无论是单味应用还是在方剂中配伍应用,入药时剂量不同,所产生的疗效和毒性也截然不同。有学者针对乌头瓜蒌反药组合不同剂量的药效和毒性进行了研究。

### 1.1 制川乌瓜蒌反药组合不同剂量对药效/毒性的影响

有学者从药效学方面针对不同剂量制川乌瓜蒌反药组合进行了研究,例如王楚盈等<sup>[1]</sup>观察了制川乌与瓜蒌反药组合对慢性心衰大鼠血流动力学的影响,并针对其机制进行研究,设置高中低 3 个剂量组,即制川乌瓜蒌各 5、2.5、1.25 g/kg,采用链霉素抗生物素蛋白—过氧化酶法检测心肌细胞中 B 淋巴细胞瘤基因 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达以判定各组药物对心衰大鼠血流动力学的影响情况。观察到制川乌与瓜蒌配伍高、中、低剂量组均可改善慢性心衰大鼠血流动力学指标,高剂量组在上调 Bcl-2 抑制凋亡基因的表达、提高心肌细胞 Bcl-2/Bax 比值方面较中、低剂量组明显,说明制川乌瓜蒌无论高中低剂量均对改善慢性心衰大鼠血流动力学有一定的帮助。3 组剂量换算成成人等效用量后为高剂量组制川乌瓜蒌各 48 g/(60 kg·d),中剂量组制川乌瓜蒌各 24 g/(60 kg·d),低剂量组制川乌瓜蒌各 12 g/(60 kg·d),可以看出制川乌的用量超过了临床常规剂量,虽表现出治疗作用,临床应用也应慎重,需进一步结合半数致死量(LD<sub>50</sub>)来进行综合

分析,以在有效的前提之下确保临床用药的安全,尚无法确定这三组剂量是川乌瓜蒌反药组合的适宜的条件还是禁忌的条件。

在搜索到的文献中没有找到关于制川乌瓜蒌反药组合不同剂量下毒性的研究。

### 1.2 生川乌瓜蒌反药组合不同剂量对药效/毒性的影响

在查找到的文献中没有找到生川乌瓜蒌反药组合不同剂量下的药效研究。

在毒性研究方面,郭建恩等<sup>[2]</sup>做了较为系统的研究,首先进行了生川乌全瓜蒌反药组合的急性毒性试验,以小鼠为实验动物,共设置 6 个剂量组,即生川乌全瓜蒌各 2.35 g/kg、生川乌全瓜蒌各 3.35 g/kg、生川乌全瓜蒌各 4.8 g/kg、生川乌全瓜蒌各 6.85 g/kg、生川乌全瓜蒌各 9.8 g/kg 以及生川乌全瓜蒌各 14 g/kg,以小鼠中毒反应及 LD<sub>50</sub> 作为主要观测指标,结果是生川乌与瓜蒌配伍后,较生川乌单用 LD<sub>50</sub> 值减小,即急性毒性较生川乌单用增强。

作为补充,郭建恩等<sup>[3]</sup>又设计了 2 个剂量组,分别为生川乌全瓜蒌各 0.05 g/kg 和生川乌全瓜蒌各 0.15 g/kg,以 SD 大鼠为实验动物,连续灌胃给药 30 天进行生川乌瓜蒌反药组合的长期毒性实验研究。检查心、肝、肾功能的生化指标,并对主要组织器官进行病理学检查。发现生川乌配伍全瓜蒌组与生川乌单用组均会对心、肝、肾脏器造成明显损伤,其中对肝脏的损伤最为明显,并且雄性大鼠对药物的耐受比雌性大鼠强,生川乌瓜蒌合用组的长期毒性较生川乌单用未见明显改变。

郭建恩<sup>[4]</sup>综合一系列实验结果认为,生川乌配伍全瓜蒌后,急性毒性较生川乌单用为强,但是生川乌瓜蒌合用的长期毒性较生川乌单用无明显变化,长期应用生川乌瓜蒌反药组合会对心肝肾等脏器功能和组织形态造成一定的不良影响,雄性大鼠对生川乌单用和生川乌瓜蒌反药组合的耐受比雌性大鼠强。

上述实验说明,当全瓜蒌相当于成人临床最高剂量的 0.03~6 倍,并且在此范围内等剂量配伍生川乌时,均会产生一定的毒性,但是由于生川乌临床仅外用不作内服,暂无法对其剂量进行换算。

### 1.3 制附子瓜蒌反药组合不同剂量对药效/毒性的影响

在搜索到的文献中没有找到关于制附子瓜蒌

反药组合不同剂量下药效方面的研究。

在毒性研究方面,有学者研究了制附子(白附片)瓜蒌反药组合对心、肝、肾等主要脏器的毒性,马瑜红等<sup>[5]</sup>灌胃给予 SD 大鼠白附片瓜蒌(按大鼠体重各 2.5 g/kg)合煎液,观察此剂量对心、肝、肾的毒性作用,以心、肝、肾血清生化指标和病理组织切片情况为判定依据,观察白附片瓜蒌合用后对各脏器的影响情况,通过综合分析之后发现,制附子(白附片)瓜蒌反药组合比白附片单用组的肝脏毒性略有提高,对肾脏的影响并不明显;合用组的肝脏病理切片显示出再生现象,谷丙转氨酶、谷草转氨酶的变化不明显。综合看来,这个剂量组暂时无法确定是适宜的条件还是禁忌的条件。

此外,肖成荣等<sup>[6]</sup>则以乌头(未指明具体品种)0.25 g/kg,瓜蒌 2.5 g/kg 的剂量观察乌头瓜蒌反药组合对大鼠肝细胞色素酶 P450 含量的影响,结果发现,给药 15 天后,乌头瓜蒌反药组合 P450 酶和细胞色素 b5 的含量与乌头或瓜蒌单用组相比明显降低,肖成荣讨论认为,P450 酶和细胞色素 b5 含量的降低可能会对药物代谢产生影响,但是如何影响药物代谢,两药合用使药效或毒性增强还是降低,有待于进一步的研究。另外研究中未指明使用的乌头的具体品种,基于此,暂无法确切说明这一剂量是适宜的条件还是禁忌的条件。

综合上述结果,仅从毒性实验的角度来看,当瓜蒌相当于临床最高剂量的 0.03~6 倍时等剂量配伍生川乌是川乌瓜蒌反药组合不同剂量下的禁忌条件,由于相关的实验研究还欠完善,此禁忌的条件仅供参考,有待于进一步的研究来证实和补充,根据现有的实验研究尚不能归纳出乌头瓜蒌反药组合的适宜的条件。

## 2 乌头瓜蒌反药组合不同比例对药效/毒性的影响

中药配伍应用时,不同药物的入药比例同样也是实践中需要仔细考虑的问题,学者们也针对这一问题进行过很多实验研究。

### 2.1 制川乌瓜蒌反药组合不同比例对药效/毒性的影响

从药效学的研究来看,赖晓艺等<sup>[7]</sup>研究了制川乌瓜蒌反药组合 1:1 时对制川乌镇痛作用的影响,综合分析后认为,制川乌与瓜蒌配伍在 15 分钟时可显著降低制川乌的镇痛效果,另一方面合用组的镇痛效果与单用组相比能提前达到最大值,这一条件

是制川乌瓜蒌反药组合的适宜的条件还是禁忌的条件尚无法确切判定。

在制川乌瓜蒌反药组合的毒性研究方面,搜索到的文章中仅有关于化学成分的分析,许妍妍等<sup>[8]</sup>用快速液相—四极杆飞行时间串联质谱技术研究了制川乌瓜蒌反药组合 4:1、2:1、1:1、1:3、1:5、1:10 共 6 个不同比例中 15 种标志性有毒成分较制川乌单煎液的变化,实验结果并未显现出一定的规律,随着瓜蒌比例的增加 15 种标志性有毒成分呈现溶出促进与抑制的交替变化。化学成分的变化未观察到统一的趋势和标准,故无法归纳适宜的条件和禁忌的条件。

### 2.2 生川乌瓜蒌反药组合不同比例对药效/毒性的影响

在查找到的文献中没有找到生川乌瓜蒌反药组合不同比例下的药效研究。

在毒理学方面有学者针对生川乌瓜蒌反药组合进行了研究,张腾等<sup>[9]</sup>选取了生川乌与瓜蒌 15:1、10:1、8:1、6:1、4:1、2:1、1:1、1:2、1:3、1:4、1:8、1:10 共 12 个比例的醇提取液配伍后进行急性毒性实验研究,结果显示与单独给予生川乌乙醇提取物相比,随着瓜蒌乙醇提取物比例的增加,小鼠死亡率呈先增加后降低的趋势,在比例达到 1:8~1:10 表现为增毒效果。值得关注的是,本实验中采用醇提取液进行实验,而临床用药多为水煎剂,有毒成分因为溶剂极性的不同,在醇中和在水中的溶解度并不相同,并且缺乏其它方面的研究,暂无法确定这些比例是适宜的条件还是禁忌的条件。

有学者从化学成分的角度对生川乌与瓜蒌反药组合进行了研究,刘文龙等<sup>[10]</sup>采用高效液相色谱质谱联用(HPLC-MS)的方法研究了生川乌分别与瓜蒌仁、瓜蒌皮与全瓜蒌 1:1 配伍前后的生物碱成分的变化情况,观察到生川乌与全瓜蒌、瓜蒌皮、瓜蒌仁配伍时与生川乌单煎相比双酯型生物碱含量有所升高,其中以全瓜蒌、瓜蒌皮更为明显。这项研究兼顾了瓜蒌不同用药部位,相比之下更为全面。王超等<sup>[11]</sup>则利用了超高压液相色谱串联四级杆飞行时间质谱技术研究了生川乌瓜蒌 1:1 时的化学成分,结果显示毒性成分乌头碱、中乌头碱、次乌头碱、10-羟基乌头碱、10-羟基中乌头碱以及去氧乌头碱等双酯型生物碱的溶出增加,且水解受到抑制。综合两人的实验结果来看,生川乌与全瓜蒌 1:1



配伍时,有毒的双酯型生物碱的溶出增加,可能不宜配伍同用,但仍旧需要其他方面的研究来丰富和补充。

### 2.3 草乌瓜蒌反药组合不同比例对药效/毒性的影响

在查找到的文献中没有找到草乌瓜蒌反药组合不同比例下的药效研究。

张凌等<sup>[12]</sup>针对草乌瓜蒌反药组合进行急性毒性实验,发现在草乌与瓜蒌 1:1 时,所有实验小鼠全部死亡,有可能不宜配伍同用,这在张凌等<sup>[13]</sup>随后的化学成分的研究中也得到了印证,他利用高效液相色谱法研究了草乌与瓜蒌配伍后的 6 种毒性成分的含量变化,根据草乌与瓜蒌 1:1 配伍时的物质基础分析结果显示,与草乌单煎液比较,有毒的双酯型生物碱的含量升高,推测瓜蒌可能会增加草乌中有毒的双酯型生物碱的溶出率。

### 2.4 生附子瓜蒌反药组合不同比例对药效/毒性的影响

在查找到的文献中没有找到生附子瓜蒌反药组合不同比例下的药效研究。

在毒性研究方面,程显怡等<sup>[14]</sup>比较了生附子与全瓜蒌 1:1、1:2 和 2:1 及附子单煎对小鼠的急性毒性,各组动物均出现呼吸急促、流涎、口吐白沫、腹泻、肌肉震颤、肌松弛、抽搐等中毒症状,部分小鼠死亡。其中 1:1 的比例的毒性实验结果在其他学者进行化学成分的研究时得到了印证,翁小刚等<sup>[15]</sup>用 HPLC 法研究了生附片全瓜蒌 1:1 配伍前后有毒的生物碱含量变化,结果显示,生附片全瓜蒌 1:1 配伍后毒性成分的含量较生附子单煎升高。总结上述毒理学方面的实验的结果和化学研究的成果初步认为,生附子与全瓜蒌 1:1 配伍是乌头瓜蒌反药组合的禁忌的条件。

### 2.5 制附子瓜蒌反药组合不同比例对药效/毒性的影响

在查找到的文献中没有找到制附子瓜蒌反药组合不同比例下的药效研究。

针对制附子瓜蒌反药组合毒性的研究集中在化学成分分析上,董欣等<sup>[16]</sup>采用 HPLC 法研究了制附子与瓜蒌在 1:1 时 3 种双酯型生物碱的含量,与制附子单煎液比较,3 种双酯型生物碱的含量均较附子单煎液升高。另外赵海峰等<sup>[17-18]</sup>对制附子与瓜蒌 1:1 的比例分别进行了薄层分析和 HPLC 分析,结果均支持制附子瓜蒌反药组合较制附子单煎

液某些化合物的含量发生变化(未指明具体化合物),也同样不排除有新的化合物生成的可能,并且实验重复性良好。而黄志芳等<sup>[19]</sup>通过 HPLC 法观察到制附子瓜蒌 1:1 配伍后有毒的双酯型生物碱的含量较制附子单用有所升高。赵海峰认为,若有新的化合物生成,新化合物的提取将面临一系列的技术难题,无法对新化合物的药理和毒理性质做进一步的研究。虽然黄志芳也观察到制附子瓜蒌反药组合 1:1 配伍时双酯型生物碱含量有所升高,但是制附子瓜蒌反药组合 1:1 在没有更深入的研究成果支持之前,很难判定是制附子瓜蒌反药组合的适宜条件还是禁忌条件。

结合以上诸位研究者的实验结果,通过仔细对比分析后初步认为乌头瓜蒌反药组合的不同比例的禁忌条件可能为:生川乌与瓜蒌 1:1(水煎剂),草乌与瓜蒌 1:1,生附子与瓜蒌 1:1,后两者动物实验均表现出一定的毒性,并且物质基础分析也显示,有毒的双酯型生物碱的含量比相对应的乌头类中药单煎有所提高,当然这几组条件也仅供参考,后续的研究有望对这一问题给予更深入细致的补充。现有的实验数据暂时不能归纳出乌头瓜蒌反药组合不同比例的适宜的条件。

## 3 乌头瓜蒌反药组合乌头不同炮制品种对药效/毒性的影响

炮制品种同样是影响药效和毒性的重要因素,药物经过适当的炮制后,能起到增效和减毒的作用,有的药物炮制前后的功效会完全不同,在乌头瓜蒌反药组合中,不同炮制品种也是影响宜忌条件的因素之一。

从药效学方面来看,尹航<sup>[20]</sup>观察了在相同条件下,制川乌、生川乌分别配伍瓜蒌的急性毒性和对急性心衰大鼠的血流动力学影响,发现生川乌瓜蒌反药组合共煎液的毒性较生川乌单煎增强,而制川乌瓜蒌反药组合共煎液的毒性较制川乌单煎减弱,从药效上来看,生川乌、制川乌配伍瓜蒌均能增加急性心衰大鼠的心肌收缩力,但制川乌瓜蒌反药组合的药效相对缓和,单独研究制川乌瓜蒌反药组合的长期毒性,发现中、高剂量对肝肾的损伤较明显,但中剂量组对肝肾的损伤可逆,综合几项研究的结果,制川乌配伍瓜蒌在一定的剂量范围内应用可能是安全有效的,生川乌配伍瓜蒌在临床应用时则应谨慎。

从毒理学方面来看,张琦<sup>[21]</sup>针对相同条件下生川乌、制川乌分别配伍瓜蒌的急性毒性、长期毒性、化学成分等进行了综合分析,生川乌无论配伍瓜蒌皮、全瓜蒌、瓜蒌仁,其毒性均高于生川乌单煎,而制川乌无论配伍瓜蒌皮、全瓜蒌、瓜蒌仁,其毒性较制川乌单用组毒性为缓;进一步考察制川乌全瓜蒌反药组合对正常大鼠和慢性心衰模型大鼠的长期毒性,发现正常大鼠中剂量长期(30 天)给药对肝肾功能和病理形态有一定程度的损伤,但停药后可逆,慢性心衰大鼠中剂量长期(30 天)给药后,对血常规、血清生化指标、血液动力学检测和细胞凋亡实验结果进行综合分析后发现,制川乌瓜蒌配伍对慢性心衰大鼠心肌细胞有保护作用;从化学成分分析上看,生川乌配伍全瓜蒌、瓜蒌皮、瓜蒌仁后,其有毒的双酯型生物碱的含量较生川乌单煎组升高,而制川乌配伍全瓜蒌、瓜蒌皮、瓜蒌仁后,其双酯型生物碱的含量明显低于制川乌单煎组;相对来讲这项研究比较全面,可以进一步补充药物在体内代谢和机制方面的研究。初步认为制川乌瓜蒌(瓜蒌皮、瓜蒌仁、全瓜蒌)在临床可以配伍同用,但是实际应用时应该辩证准确并严格控制剂量,以避免不良反应的发生。而生川乌配伍瓜蒌(瓜蒌皮、瓜蒌仁、全瓜蒌)在临床则不宜同用。

董欣<sup>[22]</sup>则用了 HPLC-MS 法考察了相同条件下生附子和黑顺片分别配伍瓜蒌前后的双酯型生物碱的含量变化,观察到生附子与全瓜蒌、瓜蒌仁、瓜蒌皮配伍后双酯型生物碱的含量明显升高,而黑顺片分别与全瓜蒌、瓜蒌仁、瓜蒌皮配伍后,双酯型生物碱的含量下降。有可能生附子中某些成分可以抑制双酯型生物碱的水解和转化,而炮制后,这些成分发生了改变,从而促进了双酯型生物碱的水解和转化,进而降低了毒性。

综合以上研究成果来看,川乌和附子经过炮制之后与瓜蒌配伍从物质基础、动物毒性、药效几个方面来分析,初步认为炮制后川乌或附子与瓜蒌在一定剂量之下可以同用,但是关于制附子瓜蒌反药组合的研究仅涉及化学成分,还应补充其他方面的研究,而关于制川乌瓜蒌反药组合的研究虽相对全面,但还是缺少药物在体内代谢和机制等方面的研究,这两组适宜的条件仅供参考。生川乌、生附子配伍瓜蒌(全瓜蒌、瓜蒌仁、瓜蒌皮)则有可能是乌头瓜蒌反药组合的禁忌条件,这也符合传统中药用药习惯,传统中医药理论认为乌头类中药毒性较

大,生品多外用,炮制后作用相对缓和,适合内服。

#### 4 乌头瓜蒌反药组合不同给药途径对药效/毒性的影响

给药途径也是影响药效和毒性的因素,同一药物经不同给药途径给药,其吸收、分布、排泄和代谢会有很大的差异,这方面的研究相对较少。查找到的文献中没有关于乌头瓜蒌反药组合的不同给药途径的药效方面的研究。

在毒性研究方面,罗国龙等<sup>[23]</sup>观察在相同的条件下对小白鼠分别采用灌胃给药和腹腔注射两种方式,探讨制川乌瓜蒌反药组合不同给药途径的急性毒性,结果显示,灌胃给药组所有小白鼠未发生死亡,虽有抽搐、发抖等不良反应发生,但很快恢复正常活动,而腹腔注射则有部分小白鼠死亡,但是尸检结果并未发现明显的组织学改变。这一研究仅仅进行了简单的毒性试验,没有更加深入的研究,观察指标也较为简单,暂时无法归纳出乌头瓜蒌反药组合不同给药途径的宜忌条件。

#### 5 乌头瓜蒌反药组合乌头不同品种对药效/毒性的影响

由于乌头属的中药包括川乌、草乌、附子,乌头不同品种入药对乌头瓜蒌反药组合的药效和毒性有着怎样的影响,也有学者进行过讨论。

在药效研究方面,郭桂恩等<sup>[24]</sup>用黑附片、制川乌、制草乌分别配伍瓜蒌(其他条件相同),观察 3 种乌头属中药配伍瓜蒌后的镇痛作用、对离体蛙心的作用、对小白鼠心率的作用。在镇痛作用方面,黑附片配伍瓜蒌的镇痛作用不明显,制川乌、制草乌配伍瓜蒌均提高了小鼠的痛阈;对离体蛙心的作用方面,黑附片与瓜蒌合用后,与单味黑附片相比,对离体蛙心的兴奋作用消失,制川乌与瓜蒌合用后,与单味制川乌相比,对离体蛙心的作用未明显改变,制草乌与瓜蒌合用后,与单味制草乌相比,对离体蛙心的抑制作用有所缓解;从对小鼠心电图的影响上来看,黑附片、制川乌、制草乌配伍瓜蒌后,均出现严重的传导阻滞,心律紊乱及心肌缺血性改变、电压下降、R 波电压大幅下降或消失。

在毒性研究方面郭桂恩也进行了急性毒性和主要脏器病理形态的变化研究和观察,从急性毒性结果来看,瓜蒌分别配伍黑附片、制川乌、制草乌后均出现不同程度的中毒反应和死亡现象;黑附

片、制川乌、制草乌配伍瓜蒌后小白鼠心肝及肾等组织切片观察结果均未见明显异常变化。

结合初步实验观察到的结果,尚无法确定乌头不同品种配伍瓜蒌的宜忌条件,而其他学者也缺乏更深入和有针对性的研究。由于相关的研究稀少,暂时无法确定黑附片、制川乌、制草乌分别配伍瓜蒌是乌头瓜蒌反药组合的适宜的条件还是禁忌的条件,有待更多更深入的研究来补充。

## 6 小结

中药“十八反”到底能否同用,是一个被历代医家争论不休的话题,即使在科学技术高度发达的今天,依然无法对这一问题形成共识。古代医家中有人专门用反药来治疗各种疑难杂症,并且收效良好,而有的人则对之持谨慎的态度。针对“十八反”的现代研究,也未得出统一的结论。总的来看,现有的关于乌头瓜蒌反药组合的实验研究涉及到动物毒性实验、化学成分研究、药效学评价、机制研究等若干方面,反药配伍后表现出来的药效和毒性在各个方面相互制约,从不同的层面分析,实验结果又存在某些矛盾,另外实验结果的可重复性也需要很多工作来验证,有时候受实验条件等诸多不可控因素的影响,在完全相同的条件下也可能得到不同的结果。由于乌头属中药包括川乌、草乌和附子,各自又有不同的炮制品种,而瓜蒌则有用药部位的不同,这给我们的研究也增加了许多困难,单一条件下很难归纳出乌头瓜蒌反药组合的宜忌条件。后续的关于“十八反”宜忌条件的研究应更多的立足于临床,以实验研究和文献研究作为重要的支撑点,从多角度、多学科、多领域进行更深入的探讨,以期丰富“十八反”的宜忌条件。本文根据有限的实验结果归纳出的宜忌条件也仅供参考,也期待研究人员更多更细致的工作给予丰富和补充。

## 参 考 文 献

- [1] 王楚盈,张超,张琦,等. 制川乌与瓜蒌相反配伍对慢性心衰大鼠血流动力学及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(1): 59-62.
- [2] 郭建恩,樊金铭,刘丹丹,等. 生川乌配伍全瓜蒌对小鼠急性毒性的影响[J]. 承德医学院学报, 2012, 29(4): 349-352.
- [3] 郭建恩,佟继明,刘丹丹,等. 生川乌配伍瓜蒌对大鼠长期毒性实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(22): 273-278.
- [4] 郭建恩. 生川乌配伍全瓜蒌的毒性实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2011.
- [5] 马瑜红,李玲,阮耀,等. 附子与瓜蒌配伍对大鼠心、肝、肾脏的毒性作用[J]. 中国老年学杂志, 2011, 22(31): 4399-4401.
- [6] 肖成荣,陈鹏,王宇光,等. 半蒺藜及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P 450 酶含量的影响[J]. 天津中医药, 2004, 22(4): 311-313.
- [7] 赖晓艺,庄朋伟,卢志强,等. “半蒺藜及攻乌”反药组合对制川乌镇痛作用的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(1): 32-35.
- [8] 许妍妍,程丽丽,李遇伯,等. RRLC-QTOF/MS 研究不同比例制川乌与瓜蒌配伍前后化学成分变化[J]. 中草药, 2013, 44(17): 2372-2379.
- [9] 张腾,庄朋伟,赖晓艺,等. “半蒺藜及攻乌”反药配伍组合的急性毒性研究[J]. 中草药, 2013, 44(17): 2442-2445.
- [10] 刘文龙,宋凤瑞,刘志强,等. 川乌与半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白芨配伍禁忌的化学研究[J]. 化学学报, 2010, 68(9): 889-896.
- [11] 王超. 基于液质联用技术的乌头、藜芦配伍禁忌的化学研究[D]. 衡阳:南华大学, 2011.
- [12] 张凌,刘长安,李文宏,等. 草乌与瓜蒌白及半夏配伍的急性毒性研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(11): 2616-2618.
- [13] 张凌,柳芳林,刘长安,等. HPLC 测定草乌与瓜蒌配伍前后 6 种毒性成分的变化[J]. 中草药, 2014, 45(6): 786-790.
- [14] 程显怡,马骏,李强,等. 附子与瓜蒌不同配比急性毒性比较[J]. 西部中医药, 2013, 26(3): 13-15.
- [15] 翁小刚,聂淑琴,黄璐琦. HPLC 测“半蒺藜及攻乌”中乌头与其它诸药合煎前后次乌头碱的含量变化[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(1): 57-59.
- [16] 董欣,王淑敏,李晓明,等. HPLC 测定附子与“半蒺藜及攻乌”各药材配伍前后 3 种双酯型生物碱的含量变化[J]. 中药材, 2011, 34(12): 1891-1893.
- [17] 赵海峰,张蓉娟,张萌,等. 附子、瓜蒌合煎薄层指纹图谱研究[J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(6): 104-105.
- [18] 张蓉娟. 附子瓜蒌合煎成分变化的研究[D]. 西安:陕西中医学院, 2011.
- [19] 黄志芳,易进海,陈燕,等. 附子配伍和汤剂 pH 对 6 种酯型生物碱含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 60-64.
- [20] 尹航. 川乌配伍瓜蒌药效学及毒性研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2011.
- [21] 张琦. 十八反“半蒺藜及攻乌”物质基础及毒性研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2010.
- [22] 董欣. 中药附子与“半蒺藜及攻乌”配伍的化学研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2011.
- [23] 罗国龙,黄汉清. 白蒺藜瓜蒌反草乌川乌的毒理研究[J]. 中国医院药学杂志, 1987, 7(7): 318-320.
- [24] 郭桂恩,肖庆慈,赵翠兰,等. 瓜蒌与黑附片、炙川乌、炙草乌配伍后部分药理实验之初步研究[J]. 云南中医学院学报, 1984, (4): 40-51.

(收稿日期: 2015-05-07)

(本文编辑: 董历华)