

· 反药组合研究专题 ·

人参藜芦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

【摘要】 利用中国知网、万方、维普、PubMed 等数据库,系统检索 1949~2014 年关于中药“十八反”中人参藜芦反药组合同用的文献,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,总结归纳人参藜芦反药组合的适宜条件和禁忌条件。结合现有的实验成果,未能归纳出人参藜芦反药组合的适宜的条件,初步认为人参藜芦反药组合的禁忌条件为:人参藜芦合用,人参相当于临床最大剂量的 2~10 倍,藜芦相当于临床最大剂量的 10~30 倍;藜芦为临床最高剂量的一半,而人参为临床剂量的 4~8 倍;人参与藜芦配伍比例小于 100:1;红参配伍黑藜芦,生晒参配伍黑藜芦。人参藜芦入药方式、煎煮时间和复方应用因为相关研究较少或不够全面,未能归纳出禁忌条件。人参藜芦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宜的条件还是忌的条件,随着多学科、多领域研究的不断深入和发展,宜忌条件也会更加丰富和充实。

【关键词】 十八反; 人参; 藜芦; 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.1674-1749.2015.09.008

Review on the experimental studies of suitable and contraindicated conditions of Chinese medicine antagonism compatibility ginseng and veratrum nigrum 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@sohu.com

【Abstract】 This article summarized the suitable conditions and contraindicated conditions of antagonism compatibility ginseng and veratrum nigrum from the selected experimental research articles by searching “ginseng and veratrum nigrum compatibility of Chinese medicine Eighteen antagonism” from Wan Fang, CNKI, and VIP database since 1949. There is not enough data to summarize suitable conditions. While the contraindicated conditions are as below: the dose of ginseng is equivalent to the maximum clinical dose of 2~10 times, and the dose of veratrum nigrum is equivalent to clinical maximum dose of 10~30 times; the dose of ginseng is equivalent to the maximum clinical dose of 4~8 times, and the dose of veratrum nigrum is equivalent to half clinical maximum; the ratio of ginseng with veratrum nigrum is less than 100:1; red ginseng with black veratrum; ginseng with black veratrum. There are contradictory to each other due to the experimental results. Whether the two herbs are absolute incompatibility or not can not be generalized and improper and proper conditions are relative, under a single condition is difficult to identify a particular condition or conditions suitable or not. With the deepening and developing studies, proper and improper conditions will be more enriched and abundant.

【Key words】 Eighteen antagonisms; Ginseng; Veratrum nigrum; Antagonism compatibility; Suitable and contraindicated 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)、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@sohu.com

中药“十八反”这一话题来历已久,早在五代时期,医药学家韩保昇在《蜀本草》中就指出:“本经三百六十五种……相反者十八种。”到了金元时期,张子和在《儒门事亲》一书中明确指出“本草明言十八反,半蒺藜及芫花乌,藻戟荒遂俱战草,诸参辛芍叛藜芦”。自金元时期以来,围绕着“十八反”到底反还是不反的问题,历代医家讨论了近千年。而随着现代科学技术日新月异的进步,各种新的研究方法和手段层出不穷,中药“十八反”也正在逐步引起人们的重视,借助各种现代科学技术,有关“十八反”的研究也正在逐步的深入。为此本文利用中国知网、万方、维普、PubMed 等数据库,系统检索 1949 ~ 2014 年关于“十八反”中人参藜芦反药组合同用的研究文献,检索文章的过程中剔除综述及临床研究类文章,选取实验研究方面的文章,从人参藜芦反药组合不同剂量、配伍比例、炮制品种等几个方面初步探讨中药“十八反”中人参藜芦反药组合的药效和毒理,初步归纳人参藜芦反药组合的适宜和禁忌条件,以期今后关于中药“十八反”的研究和临床合理用药提供帮助和参考。

1 人参藜芦反药组合不同剂量对药效/毒性的影响

在传统中药的配伍理论中,剂量对药效和毒性的影响尤为显著,中药无论是单味应用还是配伍应用,入药剂量不同,最终所产生的药效和毒性也可能截然不同。以人参为例,人参常用量为 3 ~ 9 g(煎汤内服),但大剂量的人参(15 ~ 30 g)单煎液大补元气,急救危脱的功效却显得尤为突出。小剂量的藜芦 0.3 ~ 0.6 g 可以涌吐风痰,而大剂量的藜芦可能会引起中毒反应。这说明,剂量的大小直接影响到药物的毒性和药效。

从药效方面来看,有学者^[1]针对人参藜芦反药组合细胞色素 P450 酶的含量变化进行了研究,这种酶是肝脏微粒体混合功能氧化酶系的主要成分,P450 酶的诱导或者抑制均能干扰药物在体内的代谢,进而对药效产生影响,所以研究不同剂量配伍的人参藜芦反药组合对细胞色素 P450 酶的影响具有重要的意义。叶璇^[2]、王辰允等^[3]分别采用了高效液相色谱(HPLC)和 RT-PCR 技术考察了人参藜芦不同剂量合用对大鼠肝细胞色素 P450 酶活性的影响,两项研究都设置两个剂量组即低剂量组:人参 0.78 g/kg、藜芦 0.078 g/kg 和高剂量组:人参 2.33 g/kg、藜芦 0.23 g/kg。结果均认为:无论高剂量组还是低剂量组,人参藜芦合用后,与空白组相比均增强了细胞色素酶 P450 亚型 CYP1A 的活

性,抑制了细胞色素酶 P450 亚型 CYP3A 的活性。而王宇光等^[4-5]则选用了人参 0.75 g/kg、藜芦 0.075 g/kg 来探讨这一剂量在 mRNA 水平上对 P450 酶的调控作用,结果显示人参藜芦此剂量下合用抑制了细胞色素酶 P450 亚型 CYP2C11 mRNA 的表达,诱导了细胞色素酶 P450 亚型 CYP1A1、CYP3A1 和 CYP2B1/2 mRNA 的表达。基于有限的研究结果,人参藜芦反药组合对 P450 酶不同亚型无论是基因还是蛋白的调控未显现出一定的规律,细胞色素酶 P450 不同亚型活性或含量的改变对药效的影响需进一步结合代谢研究加以综合分析,暂时无法确切总结出人参藜芦反药组合的宜忌条件。

另外安金娜等^[6]则以藜芦 0.045 g/kg,分别配伍人参 12、18、24 g/kg 探讨人参藜芦反药组合对人参雌激素样作用的影响,以小鼠子宫系数、血清雌二醇、黄体生成素等为观察指标,结果发现这三个剂量之下,藜芦能拮抗人参的雌激素样作用。这有可能是人参藜芦反药组合的禁忌的条件。

而毒理学方面开展的研究则较多,关天增等^[7]采用正交设计法,观察人参藜芦反药组合不同剂量对小鼠的急性毒性的影响。研究发现人参藜芦在 2.25 mg : 0.15 mg、2.25 mg : 0.08 mg、1.5 mg : 0.15 mg、1.5 mg : 0.12 mg(mg/20 g)四个剂量时,未观察到毒副作用和不良反应,而且实验小鼠的体重较单用藜芦组有所增加。说明在这四个剂量之下人参藜芦可能不相反,而人参藜芦在 2.25 mg : 0.12 mg、0.75 mg : 0.15 mg、0.75 mg : 0.12 mg、0.75 mg : 0.08 mg(mg/20 g)四个剂量时,实验小鼠的体重较单用藜芦组增加缓慢,并且有 10% 的小鼠死亡,说明在此四组剂量之下人参藜芦可能相反。当人参藜芦在 1.50 mg : 0.08 mg(mg/20 g)时小鼠有 30% 死亡,可以看出人参藜芦在此剂量比例下相反作用更加明显。仔细比对后不难发现上述相反的剂量与不反的剂量之间存在着矛盾,根据有限的实验数据暂时无法确定这几组剂量到底是适宜的条件还是禁忌的条件。

杨亮^[8]用藜芦 2.566 g/kg 与 2.566 g/kg 对昆明小鼠给药进行急性毒性实验研究。实验结果显示:两药在这一剂量之下合用与藜芦单煎液相比,毒性并没有发生变化。进一步采用正交设计法,考察不同剂量的人参藜芦反药组合的毒性,结果显示,(人参 3.00 g/kg、藜芦 1.14 g/kg),(人参 2.42 g/kg、藜芦 5.00 g/kg),(人参 19.68 g/kg、藜

芦 2.39 g/kg) 这三个剂量下小鼠死亡率比较高, 换算成人等效药量藜芦已经超过临床常规剂量, 从急性毒性实验结果看这三组剂量可能不宜配伍同用。

除了急性毒性实验之外, 也有学者研究了人参藜芦反药组合对心脏的毒性反应, 孟浩^[9]考察了人参藜芦不同剂量配伍对大鼠心脏毒性的影响, 实验设置人参藜芦反药组合低剂量组(人参 0.24 g/kg、藜芦 0.09 g/kg)、中剂量组(人参 0.71 g/kg、藜芦 0.27 g/kg)、高剂量组(人参 2.13 g/kg、藜芦 0.81 g/kg), 以及藜芦单药组和空白组, 连续 8 周灌胃给药。发现三种剂量与空白组相比对心脏和肝脏均有一定的毒性, 心脏病理切片显示高、中、低三个剂量组均出现不同程度的心内膜小坏死灶、心肌小坏死灶、心内膜出血、内膜炎细胞浸润等病理改变, 并且量效关系较为明显。

还有学者专门针对人参藜芦反药组合对肝脏的毒性反应进行了研究, 孙爱华等^[10]选取了与孟浩的实验相同的剂量、动物分组和给药周期, 观察人参藜芦反药组合对肝功能的影响, 以谷丙转氨酶和谷草转氨酶活性以及肝脏病理形态变化为观察指标, 其中低、中剂量组的肝脏病理形态未发生明显改变, 而高剂量组仅有 2 例样本分别出现肝窦扩张瘀血及淋巴细胞浸润的病理改变。而对谷丙转氨酶和谷草转氨酶的影响则比较复杂, 观察到人参藜芦反药组合高、中、低剂量组谷丙转氨酶和谷草转氨酶的变化无明显规律, 并且雌性大鼠和雄性大鼠对药物的耐受有所区别。综合病理形态和谷丙转氨酶、谷草转氨酶的变化上来分析, 人参藜芦反药组合高、中、低各剂量组到底能否同用也无法下定论。结合两项研究结果, 人参藜芦反药组合高、中、低三个剂量组的肝脏病理切片和心肌酶谱指标均显示出对心脏的毒性作用, 而肝脏病理切片观察结果显示, 除了高剂量组出现个别大鼠肝脏损害之外, 中、低剂量组均无明显病理改变。三个剂量组对谷丙转氨酶、谷草转氨酶的影响未显示出一定规律。故对于以上孟浩和孙爱华的研究设置的三个剂量组暂时无法确定是适宜的条件还是禁忌的条件, 需要更多的研究来丰富和补充。

基于上述有限的实验结果, 人参藜芦反药组合在不同剂量之下药效和毒性受到许多因素的影响, 若从藜芦对人参的雌激素样作用的影响上来看, 藜芦为临床最高剂量的一半, 而人参为临床剂量的 4~8 倍时会使人参的雌激素样作用受到拮抗。这可

能是人参藜芦反药组合的禁忌的条件。从人参藜芦反药组合对 P450 酶系的影响来看, 同一剂量下, 人参藜芦反药组合会对 P450 酶各亚型的基因表达和蛋白向不同方向调控, 对心脏和肝脏的病理形态和生化指标的改变方向和趋势也有所不同, 现有的研究结果很难归纳出人参藜芦反药组合的禁忌条件。若从动物急性毒性实验结果来看, 当人参藜芦合用时人参相当于临床最大剂量的 2~10 倍, 藜芦相当于临床最大剂量的 10~30 倍时, 动物急毒实验所表现的毒性较大, 初步认为这是人参藜芦反药组合的禁忌的条件。但是由于缺乏更多其他方面数据的支持, 此禁忌的条件仅供参考。结合现有的实验数据, 未能归纳出人参藜芦反药组合给药剂量的适宜的条件。

2 人参藜芦反药组合不同比例对药效/毒性的影响

除了剂量之外, 传统中药配伍理论认为, 同一方剂中各药物的比例不同, 所表现出来的药效和毒性也不尽相同。在人参藜芦反药组合中, 人参藜芦的比例同样对两药“反”与“不反”起到了作用。

在人参藜芦反药组合的药效方面, 孟莉等^[11]采用均匀设计法针对人参藜芦反药组合对小鼠耐缺氧实验和游泳实验结果的影响进行综合评分, 结果发现, 人参与藜芦比例为 5.6:1 时, 藜芦对人参常压耐缺氧和抗疲劳作用影响最大。在这个比例之下, 藜芦可能在某种程度上拮抗人参抗疲劳和抗缺氧的功效。另外林雅等^[12-13]以游泳时间为观察指标, 分别在正常状态和气虚状态下观察了藜芦的加入对人参抗疲劳作用的影响, 发现对正常小鼠来讲人参与藜芦比例小于 100:1 时, 藜芦拮抗人参的抗疲劳作用随藜芦比例的增加增强, 对于气虚小鼠, 则没有观察到藜芦对人参抗疲劳作用的影响。林雅等^[12-14]在另外一项研究中评价了藜芦的加入对人参扶正功效的影响, 以免疫低下小鼠的免疫器官(脾脏和胸腺)指数、碳廓清能力和血常规为观察指标, 发现人参与藜芦为 9:1 时, 对人参的扶正功效的拮抗作用最强。针对这些比例之下的化学成分的改变和这一比例中藜芦对人参药效拮抗的作用机制等许多问题尚未有过深入研究。综合实验结果, 初步认为人参与藜芦配伍比例小于 100:1 是人参藜芦反药组合的禁忌条件。

在人参藜芦反药组合的毒理学的研究方面, 杨亮^[8,15]选取了人参与藜芦反药组合(1:10、1:8、1:6、1:4、1:2、1:1、2:1、4:1、6:1、8:1、10:1)11 个

比例给予动物灌胃,结果发现小鼠的死亡率在人参所占的比例小时(1:10~1:2)较高,随着人参比例的增大,小鼠死亡率明显下降。通过高效液相色谱分析这 11 组比例的化学成分得知,随着人参比例增加,有毒的藜芦生物碱含量呈下降趋势,与动物毒性实验的结果相一致。人参藜芦反药组合中虽然人参可能起到减轻藜芦毒性的作用,但是结果是“减轻毒性”而非完全消除毒性。

上述比例中涉及的人参藜芦反药组合 1:1 和 1:2 的毒性在其他学者做化学成分的研究时得到了印证,章斌^[16]分别研究了藜芦和人参 1:1、1:2、1:3 三个比例配伍后的化学成分变化,采用高效液相色谱法(HPLC),通过比较主要的 23 种藜芦生物碱的峰面积后发现,藜芦药材中化学成分的溶出率与不同的配伍比例相关,其中藜芦与人参 1:1 配伍时,藜芦中主要的单体生物碱含量比藜芦单煎时明显升高。藜芦与人参 1:2 及 1:3 配伍时,藜芦中主要单体生物碱的含量又有所下调。另外梁爱葵等^[17]也对人参与藜芦 1:1 的比例进行了化学成分研究,高效液相色谱结果显示,藜芦啶含量比藜芦单煎有所增加。这几项化学成分的研究在物质基础的层面上印证了两药合用可能会有一定的毒性。

同样是研究化学成分,有学者针对人参藜芦反药组合的药效成分——人参皂苷的含量变化进行了研究。盛伟等^[18]则选取了人参与藜芦(1:0.3、1:0.6、1:1、1:1.5、1:2)五组比例,采用了高效液相色谱电喷雾质谱技术,研究人参藜芦不同比例对化学成分的影响,观察到随着藜芦比例的不断增大,主要单体人参皂苷的峰面积都有不同程度的减少,当人参与藜芦 1:2 时只能看到 Re+Rg1、Rf、Rb1、M-Rd、Rb2、Rd 这些人参中最为常见的单体皂苷,由此推测有可能是藜芦降低了人参皂苷的溶出度。可见人参藜芦反药组合 1:1 和 1:2 也有可能降低人参的药效。

另外,陆亚丽等^[19-20]则针对人参藜芦反药组合的细胞毒性进行了研究,采用人参与藜芦 1:1 的比例观察两药合用对 HepG2 细胞的增毒作用、对 HepG2 细胞的乳酸脱氢酶释放率的影响以及培养细胞的 HE 染色情况进行观察,结果发现人参与藜芦 1:1 能显著抑制 HepG2 细胞的增殖且对细胞膜的破坏比单用藜芦强。HE 染色显示,细胞凋亡数目较单用藜芦增加。初步说明人参与藜芦在 1:1 的比例下合用会对 HepG2 细胞产生增毒作用。

此外,张旭等^[21]针对人参藜芦反药组合中有效

成分人参皂苷的研究则没有发现规律,采用电喷雾质谱和高效液相色谱与电喷雾质谱联用技术,选取人参与藜芦 1:0.16、1:0.3、1:1.6 三个比例分析人参与藜芦配伍后人参皂苷与人参单煎的变化情况,研究发现,人参总皂苷的含量随着藜芦的剂量增高而呈现非线性的降低,配伍比例的不同对单体皂苷的影响则或升高或降低而未呈现规律性,所以这三组比例尚无法判定是适宜的条件还是禁忌的条件。

上述有限的实验结果可以看出,在人参藜芦 5.6:1 的比例时,藜芦的加入可能会影响到人参抗疲劳和抗缺氧的功效,再结合杨亮等的急性毒性实验结果来看,这有可能是人参藜芦反药组合的禁忌条件。林雅等的研究则认为人参与藜芦 9:1 对人参的补虚扶正作用有影响,而当人参藜芦比例小于 100:1 时,则对人参抗疲劳作用有拮抗。结合毒性实验结果和化学成分分析,人参与藜芦 1:1 和 1:2 也可能是人参藜芦反药组合的禁忌的条件,故可以认为人参与藜芦比例小于 100:1 是人参藜芦反药组合的禁忌条件。其中人参与藜芦 1:1 的比例还对 HpeG2 细胞产生了一定的毒性作用。根据现有的实验成果尚不能归纳出人参藜芦反药组合的适宜条件。

3 人参藜芦反药组合不同入药方式对药效/毒性的影响

除了剂量因素、比例因素之外,入药方式也是影响人参藜芦反药组合的药效和毒性的的重要因素之一,目前这一方面的研究相对较少,主要集中在合并液与合煎液的动物毒性大小的比较和化学成分变化的研究上,而关于合并液与合煎液药效的观察则鲜有。

在毒理学方面,杨亮^[8,22]通过正交设计法在 7 个人参藜芦反药组合比例中筛选出三个死亡率最高的比例进行重点研究,即藜芦与人参(1:2.63、1:0.48、1:8.23),分别对合并液和合煎液进行急性毒性实验,发现 1:0.48、1:8.23 的合并液与合煎液组小鼠死亡率无显著性差异,而 1:2.63 组合并液与合煎液小鼠死亡率差异较大,显示合煎液的毒性大于合并液的毒性,针对这一现象,进一步对 1:2.63 的合并液与合煎液用超高压液相色谱-飞行时间质谱法进行化学成分的分析,同时增加了合并后再煎液组,有利于寻找引起物质变化的因素,发现与合并液相比,合煎液的藜芦啶、计米亭碱、介酚胺离子峰面积增加显著,与合煎液、合并液相比,合并后再煎液的藜芦新碱、3-当归棋盘花胺离子峰面积增加

比较显著,表明煎煮因素在藜芦与人参比例为 1:2.63 时,对人参藜芦反药组合的藜芦生物碱含量有一定的影响,其原因有待进一步探讨。

王超等^[23-24]采用高效液相色谱法分析比较了人参与藜芦 10:1 的合煎液和分别单煎合并后的合并液化学成分的变化,合煎液与合并液相比较,藜芦生物碱的含量有所升高,人参皂苷的含量有所下降,提示煎煮因素可能影响到人参藜芦反药组合的有效成分和有毒成分的含量。

综合上述有限的实验结果,在藜芦与人参 1:2.63 的比例下,比较合煎液、合并液和合并后再煎液,煎煮对藜芦生物碱的成分有所提升,人参与藜芦 10:1 则合煎液比合并液藜芦生物碱的含量升高,人参皂苷的含量下降,而比较藜芦与人参 (1:0.48、1:8.23) 的合并液与合煎液,煎煮并没有对动物实验的毒性产生改变,进一步的研究应该分析这两组的化学成分,观察化学成分的变化与毒性的关系。根据实验结果推测,煎煮因素并不一定能增强人参藜芦反药组合的毒性。从总体来看,人参藜芦反药组合不同入药方式的毒性大小受两药的比例限制,暂且无法归纳出人参藜芦反药组合不同入药方式的宜忌条件。

4 人参藜芦反药组合不同煎煮时间对药效/毒性的影响

有关煎煮时间这一因素影响人参藜芦反药组合的毒性和药效的研究更为稀少,而且研究人员也未找到共性的规律。

杨亮^[8]分别对人参藜芦反药组合 2:1 用高效液相色谱质谱联用技术在 30 分钟、60 分钟、90 分钟、120 分钟四个时间点上观测生物碱含量的变化,观测到藜芦中 9 种主要单体生物碱的含量随着煎煮时间的变化分别有增加、减少、先增加后减少、先减少后增加的趋势,故无法概括出煎煮时间的宜忌条件。

传统中药理论中,煎煮时间对药效和毒性有重要的影响,人参藜芦反药组合在这方面的研究相对较少,根据传统中医药理论推测,煎煮时间也有可能对其毒性和功效产生影响,这方面的研究有待补充。目前仅有的实验结果无法归纳出人参藜芦反药组合的宜忌条件。

5 人参藜芦反药组合人参不同炮制品种对药效/毒性的影响

传统中医药理论认为,对中药进行炮制会影响

到中药的药效和毒性,故炮制品种也是影响人参藜芦反药组合的药效和毒性的一个因素,但这方面的研究相对较少。

高晓山^[25]以红参、黑藜芦合煎后灌胃给药与红参单用组相比,可以缩短昆明小鼠的游泳时间。而另外的一个炮制品种生晒参、黑藜芦与生晒参单用组相比同样明显缩短游泳时间。红参或者生晒参与黑藜芦同用有可能降低红参或生晒参自身的抗疲劳作用。

相关的文献中没有找到更多针对人参藜芦反药组合不同炮制品种入药的研究,单从高晓山的研究来看,黑藜芦与红参、生晒参同用可能会降低红参或生晒参的抗疲劳功效,因而有可能是人参藜芦反药组合的禁忌条件,这也需要进一步在物质基础和动物毒性等多方面来探讨,这两组禁忌的条件仅供参考。由于相关的研究稀少,无法归纳出人参藜芦反药组合炮制品种的适宜条件。

6 人参藜芦反药组合入复方应用对药效/毒性的影响

以上的研究仅涉及到人参和藜芦两味单药,人参藜芦反药组合应用在复方中会对药效和毒性产生怎样的影响呢?也有研究者针对这些问题开展了初步的研究。

李娜等^[26]专门针对含有人参藜芦反药组合的复方通顶散(由人参、藜芦、川芎、细辛、石膏组成)及其拆方进行了研究,急性毒性实验毒性由大到小依次为:通顶散去人参组、通顶散原方组、通顶散去藜芦组、通顶散去细辛组,但是文章中并没有提到各个药物的配比情况,只根据 $LD_{50} = 5.48 \text{ g/kg}$ 判断其无明显毒性反应,在正常临床剂量下安全性良好的结论,其依据似乎不够充分。孙佳明等^[27]的研究则侧重于化学成分,以原方组藜芦 1 g、人参 1 g、川芎 1 g、细辛 1 g、石膏 5 g、甘草 1 g 以及去人参组(其他配比相同),比对其紫外(UV)色谱图、总离子流(TIC)色谱图和萃取离子(EIC)色谱图结合高效液相色谱-质谱分析结果,发现通顶散中的藜芦类生物碱含量及酚胺较去人参组明显减少。孙佳明等分析后认为,通顶散配伍的毒性反应的物质基础为藜芦类生物碱,人参对整体的毒性有一定的缓解作用。但是研究并未设置去细辛组和去藜芦组,还需要更深入的研究。

通顶散源于明代名医吴鹤皋所著《医方考》,是祛风之剂中的重要方剂之一。处方由藜芦、人参、

川芎、细辛、石膏、甘草组成,主治初中风,不知人事,口噤不开,方中同时含有细辛与藜芦、人参与藜芦两对反药组合。虽然李娜等研究认为人参藜芦反药组合在通顶散中安全剂量下可以同用,但是研究中并未给出各药物的具体剂量,而孙佳明等的化学成分分析也没有设置去细辛组和去藜芦组。鉴于其研究的局限,也无法归纳出人参藜芦反药组合入复方中的适宜条件和禁忌条件。

7 小结

从现有的实验研究结果来看,尚未能找到人参藜芦反药组合的适宜条件,但是中药“十八反”到底能否同用,是一个被历来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,而有的人则对之疑虑重重。人参藜芦反药组合到底反还是不反,与用药的剂量、比例、炮制品种、煎煮时间、入药方式等因素息息相关。目前的研究由于受到种种限制,难以兼顾到各个方面的条件,不同的学者从不同的角度得出的结论不完全相同,即使是完全相同的条件下,得到的结果也有可能截然不同。从查找到的文献并未归纳出人参藜芦反药组合的适宜条件,但是禁忌条件不是固定不变的,随着科学技术的发展将会变得更加充实,至于人参藜芦反药组合是否是绝对的配伍禁忌,今后需要从文献、实验和临床研究方面开展更加深入、细致的系统研究,从而为临床安全、合理使用人参藜芦反药组合进一步提供科学依据。

参 考 文 献

- [1] 朱大岭,韩维娜,张荣. 细胞色素 P450 酶系在药物代谢中的作用[J]. 医药导报 2004, 23(7): 440-442.
- [2] 叶璇. 基于药物代谢酶的藜芦与人参配伍禁忌研究[D]. 北京: 军事医学科学院放射与辐射研究所, 2008.
- [3] 王允辰,叶璇,王宇光,等. 人参与藜芦合用对 CYP1A 酶活性的影响[J]. 解放军药学报, 2010, 26(2): 104-106.
- [4] 王宇光,高月,马增春,等. 人参与藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用[C]//第十一届中国科协年会论文集, 2009: 308-312.
- [5] 王宇光. 基于药物代谢酶的中药相互作用研究[D]. 北京: 军事医学科学院放射与辐射医学研究所. 2006.
- [6] 安金娜,徐颖,代国靖,等. 藜芦配伍人参对未成熟小鼠雌激素样作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(7): 118-122.
- [7] 关天增,潘先琼,常洪志,等. 诸参辛芍叛藜芦之实验研究[J]. 河南中医, 1993, 13(5): 204-205.
- [8] 杨亮. 藜芦人参配伍体内成分变化与毒性的关联性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2013.
- [9] 孟浩,王宇光,肖成荣,等. 藜芦与人参配伍连续 8 周给药对大鼠心脏毒性的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 29(3): 840-843.
- [10] 孙爱华,王宇光,孟浩,等. 藜芦人参配伍对大鼠肝功能及肝组织蛋白质表达的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(6): 982-986.
- [11] 孟莉,向绍杰,乔敏,等. 均匀设计法考察藜芦对人参的耐缺氧及抗疲劳作用的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(2): 20-21.
- [12] 林雅,尚尔鑫,徐颖,等. 基于生理病理条件考察藜芦对人参抗疲劳作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(3): 93-97.
- [13] Lin Y, Xu Y, Shang EX, et al. Evaluating the influence of Veratrum Nigrum to Panax Ginseng based on uniform design[J]. Medicinal Plant, 2014, 5(5): 3-8.
- [14] 林雅,徐颖,尚尔鑫,等. 基于均匀设计法评价藜芦对人参扶正功效的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(23): 160-165.
- [15] 杨亮,王宇光,梁德乾,等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 不同比例人参配伍藜芦增毒的物质基础及动物毒性关联性研究[J]. 质谱学报, 2012, 33(5): 257-264.
- [16] 章斌. 基于化学物质基础和代谢组学方法的中药藜芦毒性及藜芦与人参配伍禁忌机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [17] 梁爱葵,于艳,杨洪武,等. 藜芦与人参三七西洋参配伍后藜芦定的含量变化研究[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 908-909.
- [18] 盛伟,张语迟,王淑敏,等. 人参与藜芦配伍后人参皂苷类成分煎出量变化研究[J]. 中国药房, 2010, 21(15): 1417-1418.
- [19] 陆亚丽. 藜芦人参合用对 HepG2 细胞的增毒效应及肝药酶定量方法的建立[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [20] 陆亚丽,孙爱华,高月,等. 藜芦与人参合用对 HepG2 细胞的增毒效应及其机制探讨[J]. 军事医学, 2014, 38(4): 85-89.
- [21] 张旭,宋凤瑞,王隶书,等. 人参与藜芦配伍化学成分变化的 HPLC-ESI-MS 与 ESI-MS 研究(英文)[J]. 化学学报, 2007, 65(9): 829-833.
- [22] 杨亮,王宇光,梁德乾,等. 藜芦与人参配比毒性与生物碱类成分变化的相关性研究[J]. 中草药, 2012, 43(8): 1574-1578.
- [23] 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.
- [24] 王宇光,王超,梁德乾,等. 十八反中藜芦与人参配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOF MS 研究. (英文)[J]. 中国科学, 2011, 41(10): 925-932.
- [25] 高晓山. 病理生理条件下十八反实验研究的综合报告[J]. 中医杂志, 1991, 32(1): 36-38.
- [26] 李娜,孙佳明,律广富,等. 通顶散及其拆方急性毒性实验研究[J]. 吉林中医药, 2012, 32(8): 825-826.
- [27] 孙佳明,李娜,张艳平,等. HPLC-MS 法对通顶散中人参藜芦相反相用物质基础研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(5): 909-910.

(收稿日期: 2015-02-07)

(本文编辑: 蒲晓田)