

· 反药组合研究专题 ·

乌头贝母反药组合宜忌条件的实验研究 回顾与评析

许皖 张建美 钟赣生 郭岩松 柳海艳 欧丽娜 赵桐 刘佳 王思睿

【摘要】 利用中国知网、万方、维普、PUBMED 数据库,系统检索自 1949 年至今,有关“十八反”中乌头与贝母反药组合同用的文献,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。初步认为乌头及其所属的炮制品与川、浙贝母各剂量组(接近临床成人用量的 2~16 倍)配伍;生草乌与浙贝母、制川乌与川贝母 1:1 比例配伍的合煎剂均为实验的禁忌条件,制川乌与川贝母 3:1 配伍、生川乌与浙贝母在 1:1~1:13 的区间内配伍的合煎剂为实验的可能适宜条件。笔者认为乌头与贝母能否同用不能一概而论,而是受到不同条件的限制。对乌头贝母这一反药组合配伍应进行多角度、多学科、多层次的探析,以期最终阐明乌头与贝母的配伍实质,为完善中药配伍理论和指导临床运用起到重要的理论意义和临床价值。

【关键词】 十八反; 乌头; 贝母; 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.1674-1749.2015.09.002

Review on the experimental studies of suitable and contraindicated conditions of Chinese medicine antagonism compatibility aconitum and fritillary XU Wan, ZHANG Jian-mei, 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 aconite and fritillary from the selected experimental research articles by searching “aconite and fritillary compatibility” from Wan Fang, CNKI, and VIP database since 1949. It can be concluded that the compatibility of Sichuan fritillaria processed products and Zhejiang fritillaria of each dose group (nearly 2~16 times the clinical adult dosage); the contraindicated conditions: Raw aconitum and Zhejiang fritillaria, Sichuan fritillaria and Chuanwu with a 1:1 ratio of the compatibility; the suitable conditions: Baked Chuanwu and Sichuan fritillaria 3:1 compatibility, Radix Aconiti and Zhejiang Fritillaria 1:1~1:13 compatibility within the range of co-decoction may be appropriate for the conditions of the experiment. In my opinion that with the use of aconitum combined with fritillary can not be generalized, because is limited by different conditions. More researches should be done to get the essence of the two-contraindicated herbs so that improving the compatibility theory of traditional Chinese medicine and clinical value.

【Key words】 Eighteen antagonisms; Aconitum; Fritillary; 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[许皖(硕士研究生)、张建美(硕士研究生)、郭岩松(硕士研究生)、赵桐(硕士研究生)、刘佳(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: 许皖(1990-),女,2013 级在读硕士研究生。研究方向:中药药性理论研究。E-mail:1043855021@qq.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

“半蒺贝菰笈攻乌”为中药“十八反”的范畴,“十八反”属于中药的配伍禁忌。反药到底能否同用,历代医家众说纷纭。有的医家遵从古训认为反药同用增毒减效,另有医家认为反药同用“相反相激”,运用得当能够治疗疾病。因此反药配伍是否为绝对的配伍禁忌,至今没有一个明确的结论。

整理与归纳文献的过程中发现“十八反”在实验研究方面取得了一些进展,但结果不尽相同。本文以乌头贝母这一反药组合为切入点,将乌头贝母反药组合在不同剂量、不同配伍比例、不同炮制品种、不同给药时间、不同煎煮方式等方面的实验研究进行整理,从而归纳乌头贝母反药组合使用的禁忌条件,为进一步探讨反药组合配伍禁忌提供研究思路,指导临床安全、合理用药。

本文中所记载的乌头包括《中华人民共和国药典》(一部)2010 年版所记载的附子及其所属炮制品盐附子、黑顺片、白附片;川乌及其所属炮制品生川乌、制川乌;草乌及其所属炮制品生草乌、制草乌。贝母包括《中华人民共和国药典》(一部)2010 年版所记载的贝母及其所属炮制品川贝母、浙贝母。

1 乌头贝母反药组合不同剂量配伍对药效/毒性的影响

中药虽然成分复杂,但药效的物质基础大多数仍要通过药物代谢酶代谢,或对药物代谢酶产生抑制或诱导,从而影响其他药物的代谢或产生药物相互作用,对药物的有效性和安全性产生影响。十八反也是基于药物间相互作用而导致毒性增强,因而药物代谢酶活性的变化可能是使某些十八反药物有毒化学成分代谢发生变化或产生毒性代谢产物从而导致毒性增强的重要原因。

1.1 浙贝母与附子

肖志杰等^[1]观察生附片与浙贝母组(4 g/kg)配伍对正常大鼠和急性心力衰竭大鼠的心功能的影响,发现附子配伍贝母后会使其增加心肌收缩力的程度降低,附子引起的机体对戊巴比妥钠导致的心力衰竭的代偿作用,可被贝母减弱,即附子配伍浙贝母可以影响附子的药理活性,属相反配伍。

1.2 浙贝母与草乌

吴仲池^[2]将生草乌 6 g、浙贝母 10 g 进行配伍后,对家兔灌胃进行实验研究,发现两兔均无明显的所谓毒性相加作用,即生川乌与浙贝母配伍不反,但鉴于实验的样本量很少,年代较久远,很难肯

定说两药配伍可安全使用。

1.3 川贝母与附子

肖志杰等^[1]观察生附子配川贝母对正常大鼠和急性心力衰竭大鼠的心功能的影响,其中生附片与川贝母组 4 g/kg(接近临床成人剂量 6 倍)。实验结果显示:附子配伍贝母后会使其增加心肌收缩力的程度降低,附子引起的机体对戊巴比妥钠导致的心力衰竭的代偿作用,可被贝母减弱,即附子配伍贝母可以影响附子的药理活性,属相反配伍。

1.4 川贝母与川乌

石苏英等^[3]对乌头与贝母这一反药药对进行了药效学的实验研究,发现当制川乌与川贝总剂量大于 5 g/kg 时(接近临床成人剂量 8 倍),镇痛作用降低;当制川乌与川贝总剂量小于 10 g/kg(接近临床成人剂量 16 倍)时,合煎液对气管酚红分泌量有升高作用即祛痰作用达到最低。实验研究表明制川乌与川贝母不同剂量配伍下对药效具有一定的影响,当制川乌与川贝母总剂量大于 5 g/kg,小于 10 g/kg 时具有减效作用。

1.5 川贝母与乌头(未标明品种)

石苏英等^[3]采用高效液相色谱及紫外-可见分光光度法测定乌头(未标明品种)与川贝母合用对细胞色素 P450 同工酶(Cytochrome P450 proteins, CYP)中 CYP1A2、CYP2E1 及 CYP3A1/2 活性影响,其中乌头组 0.25 g/(kg·d)、贝母组 0.75 g/(kg·d)、乌头加贝母组 1.0 g/(kg·d)(接近临床成人剂量的 1.6 倍)合用后抑制 CYP1A2、CYP2E1 的酶活性,导致乌头碱毒性的增加,属相反配伍。

1.6 贝母与乌头

刘萍等^[5]探讨附子配伍贝母对大鼠心、肝、肾脏毒性的影响,其中白附片(先煎)与贝母的药液浓度为 200 g/L 的混合煎剂,实验结果显示:附子与贝母配伍给药剂量为 2.5 g/kg 时(接近临床成人剂量 4 倍)对大鼠均有显著的心脏、肝脏和肾脏毒性;附子与贝母配伍用药后对大鼠心、肝、肾脏毒性较单用组明显提高,即附子与贝母属相反配伍。

综合以上实验,初步认为乌头及其所属的炮制品与川、浙贝母各剂量组(接近临床成人用量的 2~16 倍)配伍为实验的禁忌条件,其中制川乌与川贝母在剂量大于 5 g/kg 时(接近临床成人剂量 8 倍)、小于 10 g/kg(接近临床成人剂量 16 倍)时,具有减效的作用。其余剂量(接近临床成人剂量 2~6 倍)配伍下会加强心脏、肾脏、肝脏的毒性,即乌头

与贝母各剂量下配伍属相反配伍。

2 乌头贝母反药组合的不同比例配伍对药效/毒性的影响

2.1 浙贝母与附子

杨庆等^[6]发现生附片与浙贝母(1:1)配伍后单药浓度均为 75 mg/mL 时细胞凋亡率显著低于附子单用时的凋亡率。说明两药配伍后对肿瘤细胞诱导凋亡作用减弱,在抗肿瘤药效方面无明显协同增效作用,属相反配伍。

翁小刚等^[7]发现生附片与浙贝母(1:1)配伍会使水煎剂中乌头生物碱的含量显著增高,且与药材中的酸性成分有关,均验证了“乌头反贝母”的合理性。

2.2 浙贝母与川乌

张腾等^[8]对生川乌与浙贝母 13 个配比(16:1、13.5:1、11:1、8.5:1、6:1、3.5:1、1:1、1:3、1:5、1:7、1:9、1:11、1:13)进行急性毒性实验。实验结果显示:生川乌与浙贝母配伍比例在 6:1~16:1 时相反,在 1:1~1:13 时不反。这提示配伍比例对乌头与贝母“反”与“不反”有着重要的影响,乌头与贝母配伍不是绝对的配伍禁忌。

2.3 浙贝母与草乌

宋俊英等^[9]采用 HPLC 法比较生草乌与浙贝母 3 个配比(1:2、1:1、2:1)在煎煮过程及体外模拟消化环境中乌头碱类成分的含量变化。实验表明:除生草乌浙贝母(2:1)合煎液外,生草乌浙贝母不同配比合煎或单煎后混合液中乌头碱的含量较草乌单煎液明显提高,其中以生草乌浙贝母单煎混合后的溶液中乌头碱及其水解产物的含量最高。即生草乌浙贝母配伍后可增加合煎或单煎后混合液中乌头碱类生物碱的含量,证实了“乌头反贝母”的合理性。

马卫成等^[10]发现草乌与浙贝母合煎时,其毒性成分酯型生物碱(含有双酯型二萜生物碱乌头碱)含量升高,同时造成总生物碱的升高,一定程度上造成了两者配伍后毒性的增加。其中毒性大小为:生草乌与浙贝母 1:1、1:2 合煎剂>生草乌单煎剂>贝母单煎剂>生草乌与浙贝母 2:1 合煎剂。实验研究还发现合煎剂经胃液处理后毒性进一步增大,而经过肠液处理后毒性有一定的减少,这与药物在体内释放的部位有一定的关系,其原因有待于进一步的研究。

2.4 浙贝母与乌头(未标明品种)

韩天娇等^[11]利用 Caco-2 细胞单层模型和超高效液相色谱-三重四极杆电喷雾质谱联用方法探讨乌头(未标明品种)与浙贝母配伍的水提取液成分对附子中 11 种二萜类生物碱吸收的影响,其中浙贝母的提取物与附子的提取物折合药材比例为 1:1。实验结果显示:浙贝母能够促进附子中二萜类生物碱的吸收同时抑制其外排,使得附子与浙贝母合用时附子中二萜类生物碱的吸收大增,毒性增强。同时,刘文龙等^[12]发现在煎煮的过程中浙贝母会增加川乌药液中双酯型生物碱的含量,从而增加毒性。

2.5 川贝母与乌头(川乌)

谭淑芳等^[4]采用均匀设计法研究制川乌与川贝反药组合不同比例变化对小鼠镇痛、祛痰、镇咳作用的影响,发现制川乌与川贝 1:1 配伍的合煎液对小鼠的镇痛作用达到最低;制川乌与川贝 1:5 配伍时,对小鼠的祛痰作用达到最低;当制川与川贝比例在 1:5~10:1 时拮抗作用最强,降低川贝镇咳的作用。即制川乌与川贝母在一定比例下配伍使用具有降低药效的作用。同样,赖晓艺等^[13]发现制川乌与川贝母(1:1)配伍后会制川乌的镇痛起效时间延后,降低乌头的镇痛作用或延迟起效时间可能是“半蒺贝莨菪攻乌”反药组合相反的具体表现之一,即川贝母与制川乌配伍有降低药效的作用。

李世哲等^[14]采用 FRAP 法与 DPPH·清除法研究贝母对乌头汤总抗氧化活性和清除自由基能力的影响的实验研究,其中设置了乌头汤中制川乌与川贝母 1:1、1:2、2:1 三个配比组,实验结果显示:制川乌与川贝的 3 种配伍比例共煎的总抗氧化活性随着比例的增加而增加,但均低于制川乌单煎,比例 1:1 与 2:1 活性相近,但是明显低于川乌单煎($P<0.01$),比例 1:2 的活性又明显低于比例 1:1 与 2:1;制川乌与川贝配伍共煎液对 DPPH 的清除率也明显低于制川乌单煎液,而且 3 种配伍比例的清除率能力大小关系为 2:1>1:1>1:2。即制川乌与川贝母配伍会明显降低其氧化活性,且川贝母加入量越多降低越明显。

以上的实验研究从药理学机制方面证明了“乌头反川贝母”的合理性,但何国光等发现^[15]制川乌与川贝母 3:1 比例配伍的混煎液中其生物总碱含量略低于炙川乌单煎,其主要有毒成分乌头碱在总生物碱中所占比例有所提高。但要说明的是因煎液中总碱含量本身甚微,乌头碱所占比例也增加不

多。即制川乌配伍川贝母之后没有明显的增毒作用,对人体可能不至产生危害。

综合以上实验研究初步认为,乌头与贝母不同配比会对药效及毒理方面产生不同的影响。生草乌与浙贝母 1:1、1:2、2:1 比例配伍;制川乌与川贝母 1:1、1:2、1:5、2:1 比例配伍均为实验的禁忌条件,其中生草乌与浙贝母、制川乌与川贝母在 1:1 比例配伍时增毒减效最为显著。整理文献的过程中,不难发现大部分的实验研究均验证了“乌头反贝母”存在的合理性。但也有研究者发现炙川乌与川贝母 3:1 配伍、生川乌与浙贝母在 1:1~1:13(1:1、1:3、1:5、1:7、1:9、1:11) 的区间内配伍没有增毒作用,不是绝对的配伍禁忌,为实验的适宜条件。

由于乌头与贝母分别具有不同的炮制品种,造成了即使在相同的配伍比例条件下也会具有不同的实验结果。比如生川乌与浙贝母 1:1 比例配伍下“不反”,但大量的实验均发现生草乌、制川乌与川、浙贝母 1:1 比例配伍下“相反”。因此,乌头与贝母的配伍并非绝对的配伍禁忌,不同的配伍比例及不同的炮制品种均会造成不同实验结果,此方面的研究今后应当多进行探讨。

3 乌头贝母反药组合的不同品种对药效/毒性的影响

乌头与贝母这一反药组合从物质基础角度来看,配伍导致毒性或是增强毒性,抑或是新的有毒物质的产生,或是配伍煎煮后提高了毒性物质的浸出率,或是影响了药物在体内的过程,改变了药物的代谢特点、消除速率等,从而引起致毒或增毒反应。

3.1 浙贝母与附子

肖志杰等^[1]探讨附子配伍浙贝母对正常大鼠和急性心力衰竭大鼠心功能影响的实验研究,实验结果显示:附子配伍浙贝母后增加心肌收缩力的程度降低;附子引起的机体对戊巴比妥钠导致的心力衰竭的代偿作用,可被贝母减弱。即附子配伍浙贝母会影响附子的药理活性,附子与浙贝母属相反配伍。

有研究者^[16]采用薄层色谱法发现附子与浙贝母合煎可能有新的化学成分的出现。但也有研究者^[17]发现虽然制川乌与浙贝母配伍前后化学成分的质量分数存在明显差异,但并没有生成新的化合物。而且配伍后的化学标志物基本不同,仅有 2 个

相同的化学标志物。

3.2 浙贝母与川乌

刘文龙等^[12]利用电喷雾串联质谱法,对生川乌与浙贝母配伍前后川乌中生物碱成分的变化进行实验研究,发现生川乌与浙贝母共煎后药液中双酯型生物碱含量高于其单煎液,即生川乌与浙贝母共煎液的毒性增强,并且共煎后剧毒的双酯型生物碱以溶出为主,分解较少,即生川乌与浙贝母配伍属相反配伍。

董欣等^[18]采用 HPLC 及电喷雾质谱技术发现乌头属中药(川乌、草乌、生附子)及其炮制品在与浙贝母配伍时能够抑制双酯型生物碱的水解转化,即乌头属中药及其炮制品与浙贝母配伍“相反”。同样,王曦烨等发现^[19]制川乌与浙贝母配伍后,会增加双酯型生物碱含量,次乌头碱的含量增加至配伍前的 2.54 倍。也有研究者^[20]发现乌头浙贝配伍合煎后次乌头碱含量明显高于乌头川贝,且乌头浙贝配伍合煎去氧乌头碱含量增加,贝母甲素和贝母乙素含量减少。

齐瑶等^[21]采用超高效液相色谱技术结合偏最小二乘法判别分析法对复方乌头汤分别与川贝、浙贝配伍前后的乌头类生物碱的整体化学成分变化进行了实验研究,其中制川乌与浙贝母生药质量比 1:1 进行配伍。实验结果显示:乌头汤与川贝共煎后获得 8 个化学标志物,与浙贝共煎后获得 7 个化学标志物,其中有 5 个是相同的,所有化学标志物的含量在共煎后均降低。即化学标志物的含量变化可能是引起药效变化从而导致“相反”的原因。这与之前的结论存在矛盾,究竟何种说法正确,就目前现有的文献很难下定论,这需要研究者应多从化学成分角度着手进行探讨。

3.3 浙贝母与乌头(未标明品种)

翁小刚等^[22]试图通过对乌头生物碱血药浓度的测定,来探讨浙贝母总生物碱与乌头生物碱配伍后对乌头生物碱在兔体内药动学的影响。实验结果显示:两种乌头生物碱(新乌头碱、乌头碱)与浙贝母总生物碱配伍应用后在动物体内的滞留时间延长和效用时间延长。即从药动学角度初步验证了“乌头反贝母”理论的科学性。

有的研究者^[23]则从药物代谢酶的角度入手,发现浙贝与乌头 1:1 配伍之后,对 CYP2E1 的活性有明显的诱导作用,而对于 CYP3A4 有明显的抑制作用,属相反配伍。究其原因,研究者认为一方面可

能是浙贝母与乌头配伍跟诱导 CYP1A2 和 CYP2E1 这两种可以激活前致癌物和前毒性物质的同工酶有关;另一方面也可能与抑制 CYP3A4 这一代谢药物酶有关,从而可能使乌头毒性物质代谢缓慢,在体内引起积蓄,进而可能导致机体中毒或产生不良反应。

3.4 川贝母与附子

肖志杰等^[1]发现附子配伍川贝母后增加心肌收缩力的程度降低,附子引起的机体对戊巴比妥钠导致的心力衰竭的代偿作用,可被贝母减弱。即附子配伍川母可以影响附子的药理活性,附子与川贝母属相反配伍。

3.5 川贝母与川乌

研究者等^[12]利用电喷雾串联质谱法,对生川乌与川贝母配伍前后川乌中生物碱成分的变化进行实验研究,发现生川乌与川贝母共煎后,双酯型生物碱含量降低,并且主要转化为脂型生物碱,分解溶出相对较少。即生川乌与川贝母配伍没有增毒作用,不是绝对的配伍禁忌。

同样,董欣等^[18]采用 HPLC 及电喷雾质谱技术发现乌头属中药(川乌、草乌、生附子)及其炮制品与川贝母配伍对双酯型生物碱的水解转化则起到促进作用。即乌头属中药及其炮制品与川贝母配伍“不反”。

有的研究者^[4]则从药效学的角度入手,发现制川乌与川贝母配伍能增强制川乌的镇痛作用,降低川贝母的祛痰镇咳作用,而制川乌与浙贝配伍对浙贝的镇咳作用无影响。这一发现表明“乌头反贝母”不仅仅表现在药物毒性的改变方面,与其药效也密切相关。

综合以上实验研究初步认为,乌头与贝母不同炮制品种会对药效及毒理方面产生不同的影响。生川乌、制川乌、草乌与浙贝母配伍为实验的禁忌条件,其原因可能是乌头属中药及其炮制品在与浙贝母配伍时能够抑制双酯型生物碱的水解转化,导致其毒性增加。对于乌头与贝母配伍的适宜条件归纳方面存在着矛盾,部分实验认为乌头及其炮制品与川贝母配伍对双酯型生物碱的水解转化则起到促进作用,毒性降低。但也有实验发现附子与川贝母配伍会影响附子的药理活性,降低附子镇痛和川贝母止咳祛痰的作用,属相反配伍。这存在的矛盾就需要研究者在今后的工作中进行更深入的研究探讨。

4 乌头贝母反药组合的不同给药时间对药效/毒性的影响

细胞色素 P450 作为药物代谢主要酶类,在药物相互作用中扮演重要角色,是催化药物氧化的主要酶系,其活性的高低直接影响到药物的药理作用强弱。

肖成荣等^[24]采用紫外分光光度测定乌头与贝母配伍不同给药时间(3 天、7 天、14 天)对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 与细胞色素 b5 含量变化的实验研究。实验结果显示:乌头与贝母两药配伍药后 14 天 P450 酶含量与其相应单药组比较显著降低;乌头与贝母两药配伍药后 7 天 b5 含量显著低于贝母单药组($P<0.05$);药后 14 天 b5 含量与相应单药组及正常对照组比较显著降低($P<0.001$)。即反药通过抑制 P450 酶的活性导致其毒性增加。

由于乌头与贝母配伍不同给药时间的实验研究甚少,不能归纳出实验的宜忌条件。

5 乌头贝母反药组合的不同煎煮时间对药效/毒性的影响

5.1 浙贝母与乌头(附子)

翁小刚等^[7]运用 HPLC 内标法测定生附片与浙贝母药对合煎制剂不同煎煮时间中乌头生物碱含量变化的实验研究,实验结果显示:在 15 分钟、45 分钟、90 分钟的不同加热时间里,乌头与浙贝母合煎水溶液中的 3 种乌头生物碱含量均显著高于乌头单煎水溶液中的含量,乌头与浙贝母水煎剂加热在 30 分钟时,水溶液中乌头生物碱含量达到最高。实验结果表明乌头与浙贝母配伍合煎可使水煎液中乌头生物碱的含量增高,从化学成分含量变化角度肯定了古人关于“乌头反贝母”的理论。

5.2 川贝母与乌头(未标明品种)

研究者^[7]发现乌头与川贝母在 15 分钟、45 分钟、90 分钟不同加热时间里,乌头与川贝母合煎水溶液中的 3 种乌头生物碱含量均显著高于乌头单煎水溶液中的含量,乌头与川贝母水煎剂加热在 30 分钟时,水溶液中乌头生物碱含量达到最高。即乌头与贝母配伍的合煎液可使水煎液中乌头生物碱的含量增高,即“乌头反贝母”。

由于乌头与贝母配伍不同煎煮时间的实验研究甚少,不能归纳出实验的宜忌条件。但是可以发现不同的给药时间及煎煮时间会对实验造成一定

的影响,例如乌头与川、浙贝母的合煎液在不同的加热时间,会导致水溶液中乌头生物碱含量发生变化,这点对于临床用药有着重要的指导意义。在今后的科学研究中,应增加此方面的研究。

6 乌头贝母反药组合的不同煎煮方式对药效/毒性的影响

6.1 浙贝母与附子

边宝林等^[25]应用反向高效液相色谱法(RP-HPLC)测定附子中有毒成分乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的色谱方法,比较生附子单煎、生附子与浙贝母合煎后有毒成分的变化趋势的实验研究。实验结果显示:生附子与浙贝母合煎后,乌头碱、次乌头碱及新乌头碱的含量均有显著的增加,即生附子与浙贝母合煎时,乌头碱类有毒成份溶出率显著增加。而生附子先煎后生物碱类有毒成份先被破坏一部分,可以起到一定的减毒作用,即生附子先煎在与浙贝母配伍使用其毒性小于附子浙贝母的合煎剂,实验从化学成分变化的角度证明中药配伍理论“附子反贝母”具有科学内涵。

6.2 浙贝母与草乌

据报道^[26],乌头碱在高温或酸性条件下可水解生成苯甲酰乌头碱和苯甲酸。由于苯甲酸具有一定的挥发性,因此在草乌单煎液中仅检出少量苯甲酸,而在草乌贝母合煎液中未检出;然而草乌贝母单煎后的混合液中却含有大量的苯甲酸,其含量高于草乌单煎液,但乌头碱的含量却不减反增,这进一步证实了“草乌反贝母”的科学性。

宋俊英等^[9]发现生草乌与浙贝母合煎或单煎后混合液中乌头碱的含量较草乌单煎液明显提高,其中以生草乌与浙贝母单煎混合后的溶液中乌头碱及其水解产物的含量最高,即验证了无论是生草乌与浙贝母的单煎混合液还是合煎液都使毒性增强。

马卫成等^[27]通过体外细胞实验,测定生草乌、浙贝母单煎液及其合煎液对乳鼠心肌细胞的毒性损伤,对乳酸脱氢酶(LDH)、钙离子(Ca^{2+})和琥珀酸脱氢酶(SDH)的影响。发现生草乌、浙贝母单煎液及其合煎液均可不同程度的使细胞递质中LDH和 Ca^{2+} 含量显著升高,SDH活性显著降低,且草乌、贝母配伍应用后较单用草乌或贝母毒性明显提高。即生草乌与浙贝母配伍后毒性增强,合煎液的毒性强于单煎液,证实了“草乌反贝母”的合理性。

6.3 川贝母与乌头(川乌)

刘丹丹等^[28]对采用昆明小鼠对川乌川贝母组合进行了急性毒性实验研究,实验结果显示:二者配伍对大鼠的长期毒性与川乌单行毒性比较无明显差异,各项指标比较差异无统计学意义。川乌及其与川贝母配伍水浸剂长期反复给药对大鼠均有明显的毒性反应,主要表现为对大鼠心、肝、肾功能损伤及组织病理学改变,但不影响大鼠的体重增长,对血常规各项指标无明显影响,且川乌配伍川贝母水浸剂对雌性大鼠长期毒性强于雄性大鼠。即川乌与川贝母配伍为相反配伍,与其煎煮方式及受体的性别均相关。

6.4 贝母与乌头(未标明品种)

王超等^[20]利用超高效液相色谱对乌头与贝母配伍的合煎液与合并液进行实验研究,实验结果显示:乌头贝母合煎液与合并液化学成分存在差异,二者合煎后次乌头碱水解受到部分抑制,而其他主要的双酯型二萜生物碱的溶出较少且水解较彻底,乌头与川贝配伍合煎毒性相对较小。

综合以上实验研究初步认为,乌头(包括:生草乌、川乌、生附子)与川、浙贝母配伍的合煎液、水浸剂及合并液均为实验的禁忌条件,其中合煎剂的毒性相对较小,其原因可能为合煎后次乌头碱水解受到部分抑制,而其他主要的双酯型二萜生物碱的溶出较少且水解较彻底。但这方面研究较少,得出结论可能需要更多的实验支持。

7 总结

“十八反”是中药配伍禁忌的核心内容,自金元时期流传已有近千年的历史。但古今皆有反药同用的文献记载及临床报道,乌头贝母这一反药组合同用到底是增毒还是减毒,抑或是相反相成的配伍关系,医药科研工作者展开了一系列的研究工作,其化学本质、生物基础方面至今没有得到统一论。

从大量的实验研究总结来看,乌头与贝母配伍的药效和毒性受配伍剂量、配伍比例、炮制品种、给药时间、煎煮方式等多方面的影响。初步认为乌头及其所属的炮制品与川、浙贝母各剂量组(接近临床成人用量的2~16倍)配伍;生草乌与浙贝母、制川乌与川贝母1:1比例配伍的合煎剂均为实验的禁忌条件,炙川乌与川贝母3:1配伍、生川乌与浙贝母在1:1~1:13的区间内配伍的合煎剂为实验的可能适宜条件。

本文旨在对含乌头与贝母反药配伍的实验研究进行整理分析与归纳,为探讨反药配伍的临床使用规律、指导临床合理使用乌头贝母反药组合提供思路。在收集与整理文献的过程中,不难发现乌头贝母反药组合在给药剂量、炮制品种、配伍比例、煎煮方式等方面做了不少的实验研究,但尚未得到统一的定论。对于乌头贝母这一反药组合应进行多角度、多学科、多层次的探析以期最终阐明乌头与贝母的配伍实质,为完善中药配伍理论和指导临床运用乌头贝母反药组合的配伍有着重要的理论意义和临床价值,为中药配伍理论起到推动与发展的意义。

参 考 文 献

- [1] 肖志杰,黄华,曾春华,等. 附子配贝母对大鼠心功能的影响[J]. 江西中医学院学报,2005,17(2):50-51.
- [2] 吴仲池.“半蒺贝薤芩攻乌”小议[J]. 河南中医,1985,(2):26-27.
- [3] 石苏英,金科涛,沈建幸,等. 贝母、乌头合用对大鼠肝脏 CYP450 的调控作用[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(8):1013-1016.
- [4] 谭淑芳,刘春芳,王春生,等. 基于均匀设计法评价制川乌与川贝、浙贝反药配伍组合的镇痛和祛痰镇咳作用[J]. 中国中药杂志,2013,38(16):2706-2713.
- [5] 刘萍,黄川锋,李玲,等. 附子配伍贝母对大鼠心、肝、肾脏毒性的实验研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1801-1803.
- [6] 杨庆,聂淑琴,翁小刚,等. 乌头、贝母单用及配伍应用体内、外抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(4):25-28.
- [7] 翁小刚,聂淑琴,黄璐琦. HPLC 测“半蒺贝薤芩攻乌”中乌头与其他诸药合煎前后次乌头碱的含量变化[J]. 中国药理学杂志,2004,39(1):57-59.
- [8] 张腾,庄朋伟,赖晓艺,等. “半蒺贝薤芩攻乌”反药配伍组合的急性毒性研究[J]. 中草药,2013,44(17):2442-2445.
- [9] 宋俊英,赵平鸽,余陈欢,等. HPLC 测定草乌与贝母配伍后乌头碱类成分含量的变化[J]. 中国生化药物杂志,2011,32(5):363-366.
- [10] 马卫成,徐爱仁,应景艳,等. 草乌与贝母配伍禁忌的化学研究[J]. 中国药师,2012,15(9):1222-1225.
- [11] 韩天娇,宋凤瑞,刘忠英,等. 附子配伍过程中二萜类生物碱在 Caco-2 小肠吸收细胞模型中吸收转运的 UPLC/MS 研究[J]. 化学学报,2011,69(15):1795-1802.
- [12] 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.
- [13] 赖晓艺,庄朋伟,卢志强,等. “半蒺贝薤芩攻乌”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.
- [14] 李世哲,陈瑞战,齐瑶,等. 配伍禁忌半夏、贝母对乌头汤抗氧化活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):198-202.
- [15] 何国光,王锦堂,邓伯林. 川乌配贝母后生物碱含量变化的测定——中药“十八反”研究[J]. 成都中医学院学报,1987,10(4):30-32.
- [16] 赵海峰,梁晓,王喆,等. 附子浙贝母合煎薄层指纹图谱研究[J]. 陕西中医,2009,30(4):480-481.
- [17] 齐瑶,皮子凤,宋凤瑞,等. 制川乌与川贝母、浙贝母配伍前后化学成分的变化研究[J]. 中草药,2011,42(12):2438-2441.
- [18] 董欣,王叔敏,祝恩智,等. 乌头属中药及其炮制品与浙贝母、川贝母配伍的化学研究[J]. 中草药,2012,43(2):265-269.
- [19] 王曦烨,皮子凤,刘文龙,等. 电喷雾质谱半定量方法研究制川乌配伍后的大鼠肠内菌生物转化[J]. 高等学校化学学报,2011,32(7):1526-1531.
- [20] 王超,王宇光,梁乾德,等. 乌头与贝母配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOFMS 研究[J]. 化学学报,2011,69(16):1920-1928.
- [21] 齐瑶,李世哲,朱洪彬,等. 复方乌头汤配伍贝母化学成分变化研究[J]. 高等学校化学学报,2013,34(6):1374-1378.
- [22] 翁小刚,聂淑琴,杨庆,等. 浙贝母总生物碱对乌头生物碱在兔体内药动学的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(5):24-27.
- [23] 葛卫红,赵晓英,林洁,等. 浙江不同产地浙贝配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P450 重要同工酶含量的影响[J]. 中华中医药学刊,2010,28(2):300-303.
- [24] 肖成荣,陈鹏,王宇光,等. 半蒺贝薤及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P450 酶含量的影响[J]. 天津中医药,2004,21(4):311-314.
- [25] 边宝林,司南,王宏洁,等. 附子单煎以及与浙贝母合煎后乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等有毒成分的含量变化研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(4):9-10.
- [26] Chen J H, Lee C Y, Liao B C, et al. Determination of aconitine-type alkaloids as markers in fuzi (*Aconitum carmichaeli*) by LC/MS/MS (+) ESI/MS3 [J]. J pharm Biomed Ana, 2008, (48):1105-1111.
- [27] 马卫成,徐爱仁,戴晓燕,等. 草乌配伍贝母对心肌细胞的毒性作用[J]. 医药导报,2012,31(9):1125-1127.
- [28] 刘丹丹. 乌头配伍贝母的研究进展[J]. 承德医学院学报,2012,29(2):165-167.

(收稿日期: 2015-05-07)

(本文编辑: 董历华)