

· 反药组合研究专题 ·

乌头半夏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”中乌头与半夏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,总结归纳乌头半夏反药组合配伍使用的宜忌条件。初步认为生川乌与生半夏 1:2 配伍为实验的禁忌条件,对心、肝、肾组织的损害大,各高、中、低剂量组(相当于临床成人剂量的 45 倍、10~15 倍、3~6 倍)之间无差异,就其煎煮方式而言,合煎液比合并液的毒性强;由于乌头与半夏有不同的炮制品种,即使在相同的比例下进行实验也会出现不同的结果,比例方面尚不能归纳其适宜条件。而给药时间、煎煮方式方面的研究较少,很难从少量的实验中总结归纳出宜忌条件。笔者认为乌头半夏能否同用不能一概而论,而是受到不同条件的限制。即对乌头半夏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半夏的配伍实质,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; 半夏; 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.1674-1749.2015.09.003

Review on the experimental studies of suitable and contraindicated conditions of Chinese medicine antagonism compatibility aconitum and pinellia ternate 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 aconitum and pinellia ternate from the selected experimental research articles by searching “aconite and Pinellia ternate compatibility of Chinese medicine eighteen antagonism” from Wan Fang, CNKI, and VIP database since 1949. We preliminarily concluded that when the compatibility ratio of aconitum and pinellia ternate is 1:2, the damage for heart, liver and kidney is highest. On the method of preparation, the decoction of two herbs is more toxic than the combined solutions of single herb decoction. Different processing of the two herbs give different experiment results even though on the certain ratio, so it's hard to conclude the optimum condition. 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; Pinellia ternata; 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”属中药“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。本文以乌头半夏这一反药组合为切入点,将乌头半夏反药组合在不同剂量、不同配伍比例、不同入药时间、不同炮制品种、不同给药途径、不同给药时间、不同煎煮方式等方面的实验研究进行整理,从而归纳乌头半夏反药组合使用的宜忌条件,为进一步探讨反药组合配伍禁忌提供实验思路。

1 乌头半夏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,从而影响其它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的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 半夏与附子

李玲等^[1]将含制附子、乌头与半夏的高、中、低剂量组的乌头汤进行大鼠心肌缺血再灌注损伤的实验研究。结果表明含制附子、乌头与半夏的乌头汤可能通过减少细胞凋亡,对心肌缺血再灌注损伤产生保护作用,且各高、中、低剂量组别之间无差异。但也有研究者^[2]基于超高效液相色谱-代谢组学方法发现乌头汤和乌头的共煎液能明显降低大鼠血清中炎症相关因子(IL-1 β 、TNF- α)的浓度,可以减轻炎症病理变化,但乌头汤中加入半夏,则可能会降低复方的疗效或产生一些副作用。

晁利芹^[3]运用含附子与半夏的高、中、低剂量组的赤丸进行心脏功能及心脏组织形态学影响的实验研究。实验结果显示:含附子与半夏赤丸的高、中、低剂量组对大鼠心脏无毒性损害作用,且各高、中、低剂量组别之间无差异。

刘刚^[4]将含有附子与半夏不同剂量组的真方白丸子 12.5 g/kg、3.75 g/kg、1.25 g/kg(约合为临

床成人剂量的 10 倍、3 倍、1 倍)进行大鼠的长期毒性实验,实验结果显示:含附子与半夏的真方白丸子大、中、小剂量组对大鼠无明显的毒性,未显示明显的中毒靶器官,停药后也未见药物延迟性毒性反应,且高、中、低剂量组之间无差异。

卞雅莉等^[5]将含有附子与半夏不同剂量的新加金水六君方 1.5 g/kg、6 g/kg、8 g/kg(约合为临床成人剂量的 1 倍、4 倍、6 倍)对哮喘小鼠进行实验,发现新加金水六君方高、中、低剂量能够显著降低肺阻力($P < 0.05$),显著升高肺动态顺应性($P < 0.05$)。即新加金水六君方对哮喘小鼠的气道反应性、炎性细胞和肺组织病理均有明显改善作用,两药配伍并非绝对的配伍禁忌。

1.2 半夏与川乌

刘刚^[6]将川乌与法半夏粉剂的不同剂量组 14.4 g/kg、4.8 g/kg、1.6 g/kg(临床成人剂量的 45 倍、15 倍、5 倍)进行大鼠的长期毒性的实验,研究发现川乌配法半夏粉剂大、中、小剂量组长期用药对大鼠无明显毒性,即川乌配半夏的临床拟用剂量应是安全的。

1.3 半夏与乌头(未标明品种)

龚可等^[7]将含乌头与半夏反药药对高、低(0.2 g/kg、0.1 g/kg)剂量的乌头半夏散,进行小鼠醋酸扭体法实验、家兔皮肤局部吸收急性毒性实验及豚鼠过敏实验。实验结果显示:含乌头半夏反药药对高、低剂量的乌头半夏散对小鼠醋酸扭体有明显抑制作用。即乌头与半夏配伍对毒性有抑制作用,且各高、中、低剂量组别之间无差异。由于实验中没有明确的给出乌头半夏在复方中的具体剂量,因此无法计算出成人的临床用量。

综合以上实验研究,乌头与半夏配伍的高、中、低剂量均对毒性起到抑制作用,且高、中、低各剂量组别之间无差异。即剂量对其药效毒性影响不大。综合实验研究,发现临床上使用的含乌头与半夏的高、中、低剂量的复方是安全的,并且各剂量组对毒性的影响不大。

2 乌头半夏反药组合不同比例配伍对药效/毒性的影响

2.1 半夏与附子

孙世晓等^[8]将生附子与生半夏不同比例配伍(1:1、2:1、1:2、2:2)进行小鼠急性毒性实验研究。发现以上各比例的生附子与生半夏配伍对小鼠均

具有毒性作用,使小鼠死亡数量增加,对心、肝、肾脏器及指数影响增强,属相反配伍。但也有研究者等^[9]将生川乌与生半夏按 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 不同比例配伍进行小鼠的急性毒性实验,实验结果显示:随着生半夏比例的增加,小鼠死亡率逐渐降低。

夏立荣等^[10]将不同浓度(100%、200%)姜半夏和制附子(1:1)的水煎剂对动物进行了急性毒性的实验研究。实验表明不同浓度(100%、200%)姜半夏和制附子(1:1)混合煎剂的毒性与制附子单煎剂无差异,但对制附子的降压、强心作用均呈现减弱现象。即两药配伍后,没有增强制附子的毒性和降压、强心作用。

韩天娇等^[11]利用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与半夏配伍的水提液成分对附子中 11 种二萜类生物碱吸收的影响,其中半夏的提取物与附子的提取物折合药材比例为 1:1。实验研究发现半夏水提物的加入能够明显地降低二萜类生物碱在小肠中的生物利用度,尤其抑制其中毒性较大的双酯型生物碱的生物利用度,起到“减毒”的作用,并非绝对的配伍禁忌。

黄超^[12]人分析生附子与生半夏 1:2、1:1 配伍对药液中 11 种生物碱的含量变化,发现生附子与生半夏按照 1:2 比例配伍的药液中乌头碱和新乌头碱含量有明显的增加,其他生物碱变化不明显,而且生半夏的配伍比重的增加会使抑制乌头碱和新乌头碱分解的能力增强,从而一定程度上增加配伍液的毒性。

2.2 半夏与川乌

杨慧波^[13]将生川乌与生半夏 1:0、1:0.25、1:0.5、1:1 的四个配比组的水浸剂进行小鼠的急性毒性实验。实验结果显示:随着生半夏比例的增加,LD₅₀增大,说明毒性减小。实验表明生半夏与生川乌配伍后显著降低生川乌的毒性,且有明显的剂量依赖关系。

许柳等^[14]则以半数抑制浓度及细胞搏动频率为指标,研究生川乌与生半夏 1:0.25、1:0.5、1:1 对原代乳鼠心肌细胞的毒性影响。实验结果显示:染毒 12 小时,生川乌组抑制率(cI)显著高于其他配伍组,且随着生半夏比例的提高,抑制率降低,毒性降低。即生半夏配伍生川乌降低了生川乌的毒性,

且有明显的剂量依赖关系。

凌一揆等^[15]将不同配比的制川乌与法半夏 1:1、1:3 进行大鼠的急性毒性实验及小鼠镇痛、镇吐的药效学实验研究。实验测得制川乌与半夏配伍后毒性没有提高,其毒性有随法半夏比例的增加而降低的趋势。且 1:3 配伍组的毒性低于 1:1 配伍组。制川乌与法半夏配伍后,法半夏镇呕作用不因配伍而降低。即制川乌与法半夏配伍对药效未产生影响,并非绝对的配伍禁忌。

有的研究者尝试从化学角度入手来探析反药对配伍禁忌的实质,李新莉等^[16]采用 HPLC 化学方法,定量分析生川乌与生半夏 1:2、1:1、2:1 配伍对药液中双酯型生物碱含量的影响。实验结果显示:生川乌生半夏以 1:2 煎煮,每克生川乌的双酯型生物碱煎出量明显高于以 2:1 煎煮的药液。也有研究者^[13]将生川乌与生半夏 1:0、1:0.25、1:0.5、1:1 配伍对药液中乌头类生物碱含量的变化,实验结果显示:生半夏与生川乌配伍可显著降低生川乌中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的溶出量,生物碱的溶出量与生半夏的配伍比例呈负相关。其提示降低生物碱的溶出量是生半夏降低生川乌的毒性及药效的因素之一。张鲁等^[17]研究制川乌与法半夏 1:0、6:1、2:1、1:1、1:2、1:6 不同配伍比例组合中乌头类生物碱的变化趋势。实验结果显示:当配伍比例为 1:1 或以上时就已经检测不到双酯型生物碱,其他类型的生物碱均随着法半夏比例的增加逐渐呈现出减少的趋势。即实验证明制川乌与法半夏配伍后毒性物质减少,并且与法半夏的剂量存在关系,这可能与法半夏中的某些成分影响了乌头类生物碱的稳定状态有关。

反药药对其配伍不仅仅是表现在毒性增加方面,也有可能表现在药效的降低。刘春芳等^[18]通过均匀设计方法研究制川乌与生半夏这一反药配伍组合在不同比例条件下,对小鼠镇痛、抗炎、祛痰、镇咳作用的影响。实验结果显示:当制川乌与生半夏配比为 10:1 时,能降低制川乌对小鼠的抗炎和镇痛作用。小于等于 1:1 时,随总剂量的增加先降低后升高,即生半夏与制川乌配伍有降低药效的作用,但在镇咳方面生半夏与制川乌比例为 1:1 时,对气管酚红分泌量的增加作用最明显。实验表明制川乌与生半夏配伍会增强生半夏的祛痰作用,其作用强度随配比的不同而改变。

李世哲等^[19]运用脱色恢复法(FRAP)及 DPHH

·清除法测定制川乌生半夏反药组合的抗氧化活性。实验结果显示:制川乌与生半夏 2:1、1:1 的活性超过了单煎川乌的活性,而制川乌与生半夏 1:2 的活性却远远低于单煎川乌。乌头汤中加入生半夏会促进总抗氧化活性,随着生半夏加入量的增加,作用会逐渐降低。即制川乌与生半夏配伍会对抗氧化活性有一定的抑制作用。

赖晓艺等^[20]发现制川乌与法半夏 1:1 配伍后会制川乌的镇痛起效时间延后,即降低乌头的镇痛作用或延迟起效时间,可能是“半蒺贝莖笈攻乌”反药组合相反的具体表现之一,即法半夏与制川乌配伍有降低药效的作用。

综合以上实验研究初步认为,生川乌与生半夏不同配比会对药效及毒理方面产生不同的影响。生川乌与生半夏 1:1、1:2、2:1 比例配伍为实验的禁忌条件,其中 1:2 比例配伍时增毒减效最为显著,对心、肝、肾等组织造成了一定程度的损害。川乌与半夏炮制品种的不同,配伍的适宜条件不同。生川乌与生半夏在 16:1~1:13 区间配伍不会使其毒性增加,且与半夏的比例相关,随着生半夏比例的增加,毒性降低,其原因可能由于生半夏与生川乌配伍可显著降低生川乌中乌头碱、新乌头碱、次乌头碱的溶出量。制川乌与法半夏在 6:1~1:6 区间配伍不会使其毒性增加,且随着法半夏比例的增加毒性物质呈现出减少的趋势。制附子与法半夏 1:1、1:3 比例配伍会降低毒性,且随着法半夏比例的增加毒性降低。由于附子与半夏有不同的炮制品种,即使是相同的比例下进行实验也会出现不同的结果,尚不能得到统一结论。

3 乌头半夏反药组合不同品种配伍对药效/毒性的影响

乌头与半夏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 半夏与附子

范春光等^[21]将附子与半夏不同炮制品种的煎剂进行急性毒性实验研究。实验结果显示:生、制附子与半夏配伍,对小白鼠急性毒性、心电图、离体

蟾蜍心脏等均无使毒性增加的现象。张鲁等^[17]采用黑附片、法半夏合煎剂进行离体蛙心实验,观察反药配伍对心跳频率及心收缩力强度的影响,结果附半合剂对离体剂心收缩力略有减弱的作用,且随浓度的增加似更明显,对心跳频率无明显影响,即黑附片与法半夏合用对蛙心起到拮抗作用,属相反配伍。

朱日然等^[22]通过电喷雾质谱的半定量分析方法,比较生附子与生半夏共煎液中生物碱类成分的含量变化规律。实验结果显示:生半夏与附子合煎液中生物碱类成分含量明显增高,即半夏会抑制附子中生物碱类成分的水解或热解反应,属相反配伍。同样,董欣等^[23]则采用高效液相色谱法定量分析附子分别与生半夏配伍前后水煎液中 3 种双酯型生物碱(乌头碱、中乌头碱、次乌头碱)变化,实验结果显示:生半夏与附子配伍能够抑制 3 种生物碱的转化而使其含量较单煎液高,属相反配伍。

黄超^[12]对附子与半夏不同炮制品种共煎液中 11 种乌头类生物碱的变化进行了研究,发现法半夏与附子配伍未表现毒性增加,法半夏之所以没有提高毒性可能由于其炮制过程中加入甘草水,而甘草中的成分容易与附子中的双酯型生物碱发生脂交换反应,生成毒性更小的酯型生物碱的原因。

3.2 半夏与川乌

张鲁等^[17]将制川乌法半夏煎剂进行离体蛙心实验。观察反药配伍对心跳频率及心收缩力强度的变化。实验结果显示:川半合剂,对离体蛙心的收缩力有使之减弱的作用,对心跳频率无明显影响。即制川乌与法半夏合用对蛙心起到拮抗作用,属相反配伍。

李新莉等^[16]采用高效液相色谱法定量分析川乌与半夏不同炮制品种共煎液对双酯型生物碱含量影响的实验研究。实验结果显示:生川乌与生半夏的共煎液中双酯型生物碱含量高于生川乌单煎液,而生川乌与法半夏的共煎液双酯型生物碱含量有所减少,生半夏与生川乌配伍后毒性增强。同样刘文龙等^[24]应用高效液相色谱和电喷雾质谱技术发现生半夏在与川乌共煎时对乌头类剧毒生物碱的转化表现出明显的抑制作用,而法半夏却能促进乌头碱类剧毒生物碱的转化。

张琦^[25]用建立的双酯型生物碱高效液相色谱法测定生川乌配伍生半夏、法半夏不同炮制品种共煎液中双酯型生物碱含量。实验结果显示:生川乌

配伍法半夏后共煎液中双酯型生物碱含量比生川乌单煎液中含量低,而生川乌配伍生半夏后双酯型生物碱的含量均比生川乌单煎液中含量大。

3.3 半夏与草乌

张鲁等^[17]将炙草乌法半夏煎剂进行离体蛙心实验。观察反药配伍对心跳频率及心收缩力强度的变化。实验结果显示:草半合剂对心收缩力的影响不太显著,仅 5% 的草半合剂显著地减慢心跳频率。即炙草乌与法半夏合用对蛙心起到拮抗作用,属相反配伍。

综合以上实验研究初步认为,川乌与半夏不同炮制品种会对药效及毒理方面产生不同的影响。生半夏、清半夏、姜半夏与生附子配伍为实验的禁忌条件,其中生半夏与生附子配伍增毒减效最为显著,其原因可能是生半夏对乌头类剧毒生物碱的转化表现出明显的抑制作用。生、制川乌与生半夏、法半夏、姜半夏配伍为实验的适宜条件,其原因可能为法半夏、姜半夏的炮制过程中加入甘草水,而甘草中的成分容易与附子中的双酯型生物碱发生脂交换反应,生成毒性更小的酯型生物碱,使得毒性降低。

4 乌头半夏反药组合不同给药时间配伍对药效/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。

研究者发现,半夏以及其加工品和半夏制剂均能显著抑制细胞色素 P450 中 CYP3A 活性,其原因是由于 CYP3A 蛋白和 mRNA 表达水平的下调,即半夏能显著抑制大鼠 CYP3A 酶活性。同样,研究者^[27]发现生川乌和制川乌也均能抑制大鼠 CYP3A 活性,并且半夏与生、制川乌合用会扭转 CYP3A 的活性和表达,其原因可能是乌头与半夏之间的兼容机制所导致的^[26]。

肖成荣等^[28]采用紫外分光光度测定乌头与半夏配伍不同给药时间(给药 3、7、14 天)对大鼠肝微粒体细胞色素 P450 与细胞色素 b5 含量的影响,实验结果显示:两药配伍给药 3 天对酶含量影响不大,给药 7 天、14 天的 b5 含量及 P450 酶含量与其相应单药组比较显著降低,给药 14 天 P450 酶及 b5 含量影响较大。即两药配伍使用后会抑制酶的活性,导

致毒性增强。

综合目前的研究发现生、制川乌与半夏的炮制品合用会抑制 CYP450 酶的活性。但乌头与半夏配伍不同给药时间的实验研究甚少,尚不能归纳出实验的宜忌条件,在今后的科学研究中,应增加此方面的研究。

5 乌头半夏反药组合不同煎煮方式对药效/毒性的影响

中药的汤剂是最为常用的一种制剂形式,汤剂质量的优劣直接关系到临床的治疗效果,因此不同形式的煎煮液会对临床的治疗效果产生不同程度的影响。

周思思等^[29]将乌头半夏配伍的水煎液及合并液进行动物急性毒性的实验研究。实验结果显示附子半夏药对配伍的毒性大小依次为:合煎液>合并液≈附子单煎液>半夏单煎液。体外细胞毒性的研究结果进一步表明,附子单用、合用、合煎都对细胞毒性有剂量依赖性影响,且合煎液>合并液≈附子单煎液>半夏单煎液,实验证明附子与半夏配伍是相反的。

王超等^[30]利用超高效液相色谱法对乌头半夏配伍煎煮前后水煎液进行检测,分析乌头半夏水煎液、乌头半夏合煎液及 1:1 合并液的化学成分差异。实验结果显示:乌头半夏合煎液与合并液色谱图存在明显差异,二者合煎后剧毒成分乌头碱、中乌头碱及次乌头碱含量显著增加。乌头半夏合并煎煮与分别煎煮成分具有明显差异,这种差异原因可能是半夏中的某些成分如有机酸类,与乌头类双酯型二萜类生物碱结合形成盐,有助于合煎液中毒性成分的溶出,且由于生物碱盐的抗热破坏作用增强,稳定了毒性成分以盐的形式建立的平衡状态。即从动物实验与化学方面共同验证乌头与半夏的合煎液具有增毒作用。

王晖等^[31]发现生川乌中双酯型生物碱量在与除去淀粉的半夏配伍时出现明显的上升趋势,即证实煎煮液中淀粉类成分能够抑制生川乌中生物碱类成分的溶出,淀粉类成分能够结合水溶液中的生物碱成分,影响生物碱在水溶液中的溶出量。

杨慧波等^[13]将生川乌与生半夏 1:0、1:0.25、1:0.5、1:1 配伍制备的水浸剂和水煎剂,进行小鼠的热板法实验和扭体实验。实验结果显示:在生川乌剂量及半夏配伍比例相同情况下,水煎剂的镇痛

作用明显弱于水浸剂,加热煎煮可明显降低生川乌的镇痛活性。

综合以上实验研究初步认为,川乌与半夏不同煎煮方式会对药效及毒理方面产生不同的影响。乌头与半夏配伍的合煎液与合并液为实验的禁忌条件,但合煎剂增毒作用更加显著,其原因可能为加热煎煮会降低生川乌的镇痛活性。

6 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,长期以来在临床实践中发挥着重要作用。古今皆有反药同用的文献记载及临床报道,乌头半夏这一反药组合用到底是增毒还是减毒,抑或是相反相成的配伍关系,历代医家学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定论。

从大量的实验研究总结来看,乌头与半夏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。生川乌与生半夏 1:2 比例配伍为实验的禁忌条件,对心、肝、肾组织的损害大,就其煎煮方式而言,合煎液比合并液的毒性更强。生附子与法半夏、生附子与姜半夏、制附子与法半夏、制附子与姜半夏配伍的煎剂为实验的适宜条件。由于给药时间方面的实验研究甚少,不能总结出实验的禁忌条件。

本文旨在对含乌头与半夏反药配伍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、指导临床合理使用半夏乌头反药组合提供思路。在收集与整理文献的过程中,发现众多研究者试图从给药剂量、炮制品种、配伍比例、煎煮方式等方面探讨乌头半夏反药组合的毒性,但尚未得到统一的定论。对于乌头半夏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半夏的配伍实质,对完善中药配伍理论和指导临床运用乌头半夏反药组合的配伍有着重要的理论意义和临床价值。

参 考 文 献

- [1] 李玲,马瑜红,王素青,等. 乌附经方预处理对大鼠缺血再灌注心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(6):789-794.
- [2] Qi Y, Li S Z, Pi Z F, . Metabonomic study of Wu-tou decoction in adjuvant-induced arthritis rat using ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography B, 2014, 11(19): 953-954.
- [3] 晁利芹. 长期灌胃赤丸方水煎液对大鼠心脏功能及心脏组织形态学的影响[D]. 郑州:河南中医学院,2011.
- [4] 刘刚. 真方白丸子对大鼠的长期毒性实验观察[J]. 亚太传统医药,2010,6(12):8-10.
- [5] 卞雅莉,范欣生,俞晶华,等. 新加金水六君方对哮喘小鼠气道炎症及气道反应性的影响[J]. 中华中医药杂志,2015,30(1):46-49.
- [6] 刘刚. 川乌配法半夏对大鼠的长期毒性观察[J]. 中国民族民间医药,2010,19(20):42-43.
- [7] 龚可,张世俊,何光星,等. 反药“乌头半夏散”镇痛及皮肤急性毒性实验研究[J]. 黑龙江中医药,2009,(4):39-41.
- [8] 孙世晓,许蔚,王凤,等. 生附子、生半夏配伍后急性毒性的实验研究[J]. 中医药信息,2011,28(2):104-106.
- [9] 张腾,庄朋伟,赖晓艺,等. “半蒺贝莖笈攻乌”反药配伍组合的急性毒性研究[J]. 中草药,2013,44(17):2442-2445.
- [10] 夏立荣,蒋纪洋,刘灿坤. 姜半夏与制附子配伍后部分实验研究[J]. 中药通报,1987,12(5):54-56.
- [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] 黄超. 附子半夏配伍应用生物碱类成分变化规律[D]. 济南:山东中医药大学,2012.
- [13] 杨慧波. 生半夏对生川乌毒性、镇痛作用和生物碱溶出量的影响[D]. 承德:承德医学院,2013.
- [14] 许柳,佟继铭,李平,等. 生川乌配不同比例生半夏对乳鼠心肌细胞的毒性作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):250-255.
- [15] 凌一揆,罗光宇,李玉纯,等. 制川乌反法半夏的初步试验—中药“十八反”相互作用的研究之一[J]. 成都中医学院学报,1987,10(2):32-36.
- [16] 李新莉,赵华. 半夏配伍川乌产生相反作用的物质基础研究[J]. 中医药导报,2012,18(2):82-84.
- [17] 张鲁,李遇伯,李利新,等. 制川乌与法半夏不同比例配伍组合对乌头类生物碱的影响[J]. 中草药,2013,44(6):681-685.
- [18] 刘春芳,谭淑芳,王丹华,等. 基于均匀设计法的制川乌与生半夏配伍药效研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(13):2169-2175.
- [19] 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.
- [20] 赖晓艺,庄朋伟,卢志强,等. “半蒺贝莖笈攻乌”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.
- [21] 范春光,殷长森,夏立荣,等. 关于地道药材附子与半夏有无配伍禁忌之探讨[J]. 中国中药杂志,1992,17(3):182-184,194.
- [22] 朱日然,李启艳,张学顺,等. 附子与半夏不同炮制品种配伍应用的 ESI-MSⁿ 研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):62-67.
- [23] 董欣,王淑敏,李晓明,等. HPLC 测定附子与“半蒺贝莖笈”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):1891-1894.

- [24] 刘文龙,宋凤瑞,刘志强,等. 川乌与半夏配伍禁忌的化学研究[J]. 化学通报(印刷版),2008,71(6):435-438.
- [25] 张琦. 十八反“半蒺贝莖芫攻乌”物质基础及毒性研究[D]. 长春:长春中医药大学,2010.
- [26] Wu J J, Cheng Z X, He S G. *Pinelliae Rhizoma*, a toxic Chinese herb, can significantly inhibit CYP3A activity in rats [J]. *Molecules*, 2015, 20(1):792-806.
- [27] Wu J J, Cheng Z X, Zhu L J. Coadministration of *pinellia ternate* can significantly reduce *aconitum carmichaelii* to inhibit CYP3A activity in rats [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, Article ID 734867.
- [28] 肖成荣,陈鹏,王宇光,等. 半蒺贝莖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.
- [29] 周思思,马增春,梁乾德,等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 分析附子半夏配伍相反的物质基础[J]. 化学学报,2012,70(3):79-85.
- [30] 王超,王宇光,梁乾德,等. UPLC/Q-TOFMS 分析十八反乌头半夏配伍化学成分的变化[J]. 药学学报,2010,45(10):1301-1306.
- [31] 王晖,张艳军. 半夏和白蒺分别生川乌合煎过程中淀粉类成分对生川乌生物碱类成分溶出的影响[J]. 中草药,2014,45(11):1545-1550.

(收稿日期:2015-02-06)

(本文编辑:董历华)