

# 海藻甘草反药组合宜忌条件的实验研究 回顾与评析

修琳琳 钟赣生 张建美 许皖 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 1949 年以来关于“十八反”中海藻甘草反药组合同用的研究文献,检索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,总结归纳海藻甘草反药组合配伍使用的适宜和禁忌条件。初步认为海藻与甘草 1:1、1:2、1:3 配伍为适宜条件,海藻与甘草 3:1 比例以及大于 3:1 比例配伍为禁忌条件,并且随着海藻剂量增加,毒性增强。应用于特定病理模型下的海藻玉壶汤中,为海藻甘草配伍适宜条件。现有文献显示,短时间给药为配伍适宜条件;腹腔注射以及长时间给药为配伍禁忌条件。而煎煮方法、不同品种方面的研究较少,很难从少量的实验中总结归纳出宜忌条件。因此海藻甘草能否同用不能一概而论,而是受到不同条件的限制。今后应当进一步开展不同品种的药用海藻与甘草配伍的宜忌条件研究,增加多条件、多层次交叉研究,完善海藻甘草反药组合配伍的宜忌条件,以期为临床安全用药提供重要的实验依据。

【关键词】 十八反; 海藻; 甘草; 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.1674-1749.2015.09.004

**Review on the experimental studies of suitable and contraindication conditions of Chinese medicine antagonism compatibility sargassum and glycyrrhiza** XIU Lin-lin, ZHONG Gan-sheng, ZHANG Jian-mei, 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 contraindication conditions of

---

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[修琳琳(博士研究生)、张建美(硕士研究生)、许皖(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:修琳琳(1985-),女,2014 级在读博士研究生。研究方向:中药药性理论研究。E-mail:xiulinlin525@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

antagonism compatibility sargassum and glycyrrhiza from the selected experimental research articles by searching "Sargassum and Radix Glycyrrhizae compatibility of Chinese medicine Eighteen antagonism" from Wan Fang, CNKI, and VIP database since 1949. The efficacy and toxicity of the anti-drug combination are affected by many conditions, including proportion, dose, extracting manner, prepared varieties and route of administration. We can concluded from literatures that it's suitable when the ratios of sargassum and glycyrrhiza are 1:1, 1:2 or 1:3; while the contraindication conditions are when the ratios are 3:1 or higher than 3:1, or injecting intraperitoneally for a long time. Therefore, whether sargassum and glycyrrhizae can be used together or not is affected by different conditions. In the future, we can make more researches on it to enrich suitable and contraindication conditions for sargassum and glycyrrhiza compatibility.

**【Keywords】** Eighteen antagonisms; Sargassum; Glycyrrhiza; Antagonism compatibility; Suitable and contraindication conditions

海藻与甘草相反,属于十八反反药组合之一。陶弘景所著的《本草经集注》对十八反药物有详细记载。使用反药组合,可能产生毒副作用,甚至危及生命<sup>[1]</sup>。然而,反药组合能否配伍使用,也是存在颇多争议,近年来,有关海藻甘草这一反药组合的实验研究较多,如毒理研究、药理研究、作用机制研究等。其研究思路及方法不同,实验结果也不尽相同,至今尚未形成较为统一的结论。上述实验表明,反药组合能否同用,需要在特定条件下研究确定。为此,本文利用中国知网、万方、维普、PubMed 数据库,系统检索 1949 年以来关于“十八反”中海藻甘草反药组合用的研究文献,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,总结归纳海藻甘草反药组合配伍使用的适宜和禁忌条件,以期今后的研究提供参考。

## 1 海藻甘草反药组合不同剂量配伍对药效/毒性的影响

中药的配伍有君臣佐使,药物剂量不同,在组方中的作用不同,对药效有不同的影响,可能会改变药物的药效、作用方向及毒性作用,甚至会起到相反的作用<sup>[2]</sup>。因此海藻甘草不同剂量配伍,对其药效或毒性的影响值得研究。

海藻甘草不同剂量配伍对药效或毒性的不同影响,可能是由于两药不同剂量配伍后的成分不同所致。陈希琛<sup>[3]</sup>发现甘草酸的助溶作用使其配伍的药物有效成份溶出增加,刘颖等<sup>[4]</sup>检测海藻与甘草不同剂量配伍(其中甘草药材粉末 1 g,海藻药材粉末分别为 3、2、1、0.5、0.33、0 g)共煎液中主要化学成分甘草酸的变化,发现海藻剂量大于甘草时,随着海藻含量的降低,甘草酸含量降低;而海藻剂量小于甘草时,随着海藻含量的降低,甘草酸含量增加,并且溶液中总多糖含量减少,说明海藻甘

草反药组合以不同剂量配伍后会影响海藻多糖及甘草酸的含量,即导致配伍后的成分变化,从而可能影响其药效或毒性。

海藻甘草配伍,甘草用量不同,对其配伍后毒性影响不同。丁选胜等<sup>[5]</sup>等观察不同剂量浓度海藻与甘草配伍后的水提物对肝脏毒性的影响,发现低剂量浓度甘草水煎液组(每毫升含生药 0.0025 g)未见肝毒性,而高剂量浓度组(每毫升含生药 0.01 g)有肝毒性。范碧亭<sup>[6]</sup>研究认为,海藻与甘草配伍使用,如甘草用量增大,毒性也随之增大。甘草伍用剂量小,对毒性并无影响,随着甘草伍用剂量增加,其毒性增强<sup>[7]</sup>。以上研究说明,海藻甘草反药组合配伍时的毒性作用与甘草伍用剂量有关,剂量加大,毒性随之增强,即毒性增强是相对的,一般小量的适量配伍对毒性影响很小。

海藻甘草配伍,海藻用量不同,也会影响配伍后毒性。对海藻甘草 HPLC 指纹图谱研究发现,不同剂量的海藻与甘草配伍,甘草指纹图谱中 21 个共有峰的峰面积会因加入海藻量的变化而不同程度发生改变,但研究中没有发现新物质的色谱峰<sup>[8]</sup>。不同剂量海藻与甘草配伍对小鼠的急性毒性试验结果显示,海藻剂量为临床最大用量的 11.6 倍时,开始出现毒性反应,小鼠半数致死量(median lethal dose, LD50)值为临床最大用量 15.6 倍,根据毒性分级为小毒<sup>[9]</sup>。

同时,二者配伍不同剂量的变化会导致海藻玉壶汤毒性和药代动力学特征改变,随着海藻剂量增大,整个药方的毒性增强,不仅显著影响了药物的吸收速率和吸收程度,也极大的改变了药物在体内的分布和消除<sup>[10]</sup>。提示海藻与甘草反药组合的毒性,与海藻剂量密切相关。

由上,随着海藻与甘草配伍剂量不同,会影响海藻多糖及甘草酸的含量,即导致配伍后的有效成

分变化,从而可能影响其药效或毒性。要发挥疗效或减轻毒性,首先要注意反药组合配伍的不同剂量。其毒性作用与剂量有关,海藻或甘草的剂量加大,毒性随之增强,即毒性增强是相对的,一般小量的适量配伍对毒性影响很小。初步认为,海藻剂量为药典规定最大剂量的 11.6 倍为禁忌条件。

## 2 海藻甘草反药组合不同比例配伍对药效/毒性的影响

中药配伍使用过程中,除了剂量配伍,还有比例配伍。著名医家岳美中有言:“不理解组方的原意,不掌握药物的配伍和用量上的精巧之处,就是原则不明,失去了原则性,则谈不上灵活性。”<sup>[11]</sup>如黄连与吴茱萸配伍,比例不同,功效主治亦不同:左金丸(黄连:吴茱萸比例为 6:1),主治胃实热证;甘露散(黄连:吴茱萸比例为 2:1),主治暑气证;反左金丸(黄连:吴茱萸比例为 1:6),主治胃寒证<sup>[12]</sup>。大量实验研究表明,海藻甘草反药组合配伍比例不同,对药效或毒性影响也不同。

在某些配伍比例情况下,二者配伍产生毒性,甚至随着比例变化毒性增强。何敏等<sup>[10]</sup>研究发现,海藻玉壶汤毒性和药代动力学特征会随着海藻与甘草配伍比例变化而变化,海藻与甘草配伍比例为 3:1 时,药时曲线下面积明显减小,吸收半衰期、表观容积和达峰时间清除率均明显增大,平均滞留时间延长,提示毒性增强,不仅显著影响药物的吸收速率和吸收程度,也改变了药物在体内的分布和消除。颜辉等<sup>[13]</sup>观察海藻与甘草不同比例(1:1、2:1、3:1)配伍对大鼠的毒性作用,发现海藻与甘草配伍对大鼠血液系统、肝功能、心肌酶、肾功能、肝药酶产生的影响与配伍比例密切相关。海藻甘草 1:3 配伍时白细胞上升超出正常,提示可能对造血功能产生了一定的毒性;肌酸激酶和尿素氮水平均上升但未超出正常水平,提示对心肌、肾功能有一定的影响,可能产生毒性作用。

适当配伍比例情况下,二者配伍毒性减轻,甚至未见明显毒性。海藻与甘草不同比例配伍(3:1、2:1、1:1、0.5:1、0.33:1)后对大鼠离体肝脏毒性的实验证明,海藻甘草 1:1 合煎组未见对肝细胞有损伤,其余比例合煎及单煎后混合液对肝细胞均有损伤<sup>[5]</sup>。二者 1:1 配比时,显示出降低肝脏组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量及提高肝脏组织谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-

Px)活性的作用效应,提示其可通过维持组织氧化—抗氧化能力的平衡达到肝脏保护作用<sup>[14]</sup>。海藻与甘草 4:1 配伍应用比海藻甘草 2:1 比例配伍应用对肝脏的损伤作用更强,同时肝脏组织过氧化程度更明显,而抗氧化能力更低,提示二者配伍出现的肝脏功能损害,可能与肝脏组织中氧化—抗氧化平衡的紊乱相关<sup>[15]</sup>。李安域等<sup>[16]</sup>采用灌胃给药方式观察海藻甘草 3 种比例(1:1、2:1、1:2)及单味药对急性肝损伤家兔的不同影响,病理结果显示各组配伍对肝、肾组织损伤较单味海藻组轻,由此认为二者合用并非绝对配伍禁忌。

叶敏等<sup>[17]</sup>观察海藻甘草不同比例配伍组别水煎液对 CCl<sub>4</sub> 致急性肝损伤小鼠转氨酶的影响,结果海藻与甘草以 1:1 和 1:3 配伍合用对急性肝损伤有一定的保护作用,有治疗效能,而不适宜的比例配伍合用可能表现在影响某些治疗效能上。许立等<sup>[18]</sup>研究了海藻、甘草煎剂以不同比例配伍对小鼠肝药酶的影响,结果表明,二者配伍比例为 3:1 和 1:3 时能显著提高小鼠肝匀浆细胞色素 P450 酶含量,对肝药酶有诱导作用。

观察海藻甘草不同比例配伍合煎液对甲状腺肿大动物甲状腺功能和形态的影响,发现海藻甘草配伍在治疗甲状腺肿大上具有一定疗效,二者 1:2 配伍时可以改善甲状腺细胞的功能和形态<sup>[19]</sup>。其作用机理可能与诱导甲状腺中凋亡诱导基因 Fas 与 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达有关。在正常情况下,Fas 在甲状腺细胞内转导死亡信号,可以诱导甲状腺细胞凋亡。Bcl-2 是一种可以阻断多种因素引起细胞凋亡的跨膜蛋白。模型组中 Fas 的表达减少,Bcl-2 的表达增加,导致甲状腺细胞增殖。而海藻甘草 1:1 与 1:2 组则表现出 Fas 的表达增加,Bcl-2 的表达减少的现象<sup>[20]</sup>。

丁选胜等<sup>[21]</sup>通过实验观察发现海藻甘草合煎液和单煎后的混合液能降低丙硫氧嘧啶所致甲状腺肿大动物的甲状腺指数,以 1:1 合煎组配伍效果最为显著。丁选胜等<sup>[22]</sup>在观察海藻甘草对丙基硫氧嘧啶致甲状腺肿大鼠模型的甲状腺激素及其抗体影响的实验中发现,海藻、海藻甘草合煎液及单煎后混合液均可降低甲状腺微粒体抗体(thyroid microsomal antibody, TM)和甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin, TG)的含量,其中 TM 降低的幅度大于 TG,以海藻与甘草比例为 1:1 合煎时最明显,合煎液对甲状腺激素无显著影响。



由上述实验可知,海藻与甘草配伍能降低丙硫氧嘧啶所致甲状腺肿大动物的甲状腺指数,配伍比例为 1:1 时最为显著,二者 1:2 配伍时可以改善甲状腺细胞的功能和形态。

综合上述实验初步认为,海藻与甘草反药组合以不同比例配伍,对其药效和毒性产生的影响不同。其中,初步认为海藻与甘草 1:1、1:2、1:3 比例配伍为适宜条件,对急性肝损伤有一定的保护作用,且对肝药酶有诱导作用,还可治疗甲状腺肿大。海藻与甘草 3:1 比例以及大于 3:1 比例配伍为禁忌条件,药物在体内滞留时间延长,可能产生心肝肾毒性,并且随着海藻剂量增加,毒性增强。

### 3 海藻甘草不同煎煮方法对药效/毒性的影响

中药复方的煎煮方法不同,会影响药效或毒性。《医学源流论》有言:“煎药之法,最宜深讲,药之效不效,全在乎此。”海藻甘草反药组合配伍中,多集中于分煎与合煎的实验研究。

金恩波等<sup>[7]</sup>进行急性毒性实验比较海藻甘草不同煎煮方法的毒性,结果表明海藻与甘草合煎组 LD<sub>50</sub> 比其单药对照组相应下降,毒性增强。孙亚彬等<sup>[23]</sup>使用垂直型扩散池技术研究海藻与甘草配伍对空肠肠黏膜多药耐药蛋白 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的影响。结果表明,二者合用对 P-gp 产生一定的抑制作用,即合煎液较单煎液在体内吸收增加,甘草苷(黄酮类成分)在海藻甘草合煎液中含量显著低于甘草单味药<sup>[24]</sup>。

丁选胜等<sup>[21-22]</sup>在对实验性大鼠甲状腺肿的影响的实验中,发现海藻甘草合煎液和单煎后混合液对丙基硫氧嘧啶所致甲状腺肿有治疗作用,合煎液的作用大于单煎后混合液。在对大鼠离体肝脏毒性的实验中证明,单煎后混合液对肝细胞有损伤,且随海藻含量增加毒性增强。丁选胜等<sup>[25]</sup>研究海藻与甘草单煎剂,两者单煎后及单煎后混合液均未能提高小鼠肝匀浆中细胞色素 P450 (cytochromeP450, CYP450) 酶含量。海藻、甘草分煎后混合与合煎对药物的代谢有不同影响,分煎后混合 3 个配伍比例对肝药酶含量均无影响,合煎则能明显提高小鼠肝药酶的含量<sup>[19]</sup>。

袁永久等<sup>[26]</sup>以大型蚤为受试生物,采用静水试验法评价了五种中草药的单独与相互配伍后药物的毒性效应,结果表明海藻与甘草配伍后对大型蚤的毒性较单独用药时均增强。

黄文权等<sup>[27-28]</sup>对海藻与甘草配伍进行实验研究发现,配伍药物组对实验动物各系统的损害及对脏器组织、血管、肝功能、心肌酶谱等的影响较海藻或甘草单味药组增强。

综合上述实验可知,初步认为,海藻与甘草分煎后混合与合煎对药物代谢影响不同,合煎后对甲状腺肿的治疗作用增强,且能提高肝药酶含量,同时,由于体内吸收增加,急性毒性实验中,合煎后毒性较单煎强。

### 4 海藻甘草不同给药途径对药效/毒性的影响

海藻甘草不同给药途径对药效影响方面的实验研究的报道较少。杨致礼等<sup>[29]</sup>的实验结果显示,海藻与甘草等量(按大鼠体质量 5 g/kg)配伍,其煎剂、水浸剂灌服小鼠后观察 72 小时无死亡,改用腹腔注射,24 小时内死亡率为 100%,口服用药比注射用药安全。

初步认为,在海藻甘草反药组合给药途径方面,腹腔注射是禁忌条件,由于这方面研究较少,目前尚不能得出结论,需要更多的实验支持。

### 5 海藻甘草不同给药时间对药效/毒性的影响

徐芝秀等<sup>[30-32]</sup>研究表明从酶活性和基因水平对甘草与海藻合用对细胞色素 P450 亚酶 2E1 (cytochromeP450 2E1, CYP2E1) 的作用进行了探讨研究,结果表明:海藻与甘草合用诱导了 CYP2E1 的酶活性。甘草与海藻同时服用尤其是长期服用时,由于对细胞色素 P450 亚酶 3A (cytochromeP450 3A, CYP3A) 有诱导作用而可能改变某些药物和内源性物质的代谢进而影响其中某些成分的代谢,产生药物相互作用甚至产生不良反应。

海藻与甘草不同比例配伍后对大鼠离体肝脏毒性的实验证明,甘草水煎液高浓度长时间会造成肝脏损伤。海藻水提液能导致肝细胞损伤,与浓度和时间呈依赖关系<sup>[33]</sup>。

由上述实验,甘草短时间给药,不会造成肝脏损伤,海藻甘草对肝细胞的损伤随着时间增长而加重。即海藻甘草给药时间方面,短时间给药是适宜条件,长时间给药是禁忌条件。不过,这方面研究较少,目前尚不能得出结论,需要更多的实验支持。

### 6 海藻甘草配伍应用于复方海藻玉壶汤

海藻甘草临床多应用于复方海藻玉壶汤中,海

藻玉壶汤为治疗气滞痰凝瘰疬代表方,主要用来治疗甲状腺肿大。20 世纪 80~90 年代高晓山等<sup>[34-35]</sup>就十八反药对病理状态下机体的反应进行了一系列研究,针对不同药对采用了一种或多种病理模型动物,并与正常动物进行比对。这些研究结果认为:“只有个别十八反组对,经口给药对健康动物和病理模型动物显示一定程度的毒性增强;大多数十八反组对,只在特定的病理条件下显示不同程度的毒性增强或不利于治疗的效应。”“十八反各个配伍组对不一定都显示不良影响,对于特定的病理模型、特定的病种,有的配伍组对可能有较好的疗效。”所以近几年,海藻甘草反药组合在复方海藻玉壶汤中,应用于甲状腺肿大等特定病理模型的实验较多。

高天舒等<sup>[36]</sup>复制碘缺乏致甲状腺肿模型,给予相同碘含量的海藻玉壶汤组和碘过量组,在相同的治疗时间 28 天,都出现甲状腺功能亢进症,但海藻玉壶汤组的血清三碘甲腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine, T<sub>3</sub>)升高和促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)下降的幅度均小于碘过量组,甲状腺肿的恢复也明显好于碘过量组。

有研究表明海藻玉壶汤能显著抑制实验性自身免疫甲状腺炎大鼠血清的甲状腺球蛋白抗体(thyroglobulin antibody, TgAb),甲状腺过氧化物酶抗体(thyroid peroxidase antibody, TPOAb),T<sub>3</sub>和T<sub>4</sub>水平,降低甲状腺组织损害。方中的海藻和甘草可能起到免疫调节的作用,除去两者之一,效果明显降低<sup>[37]</sup>。

高天舒等<sup>[38]</sup>从抗氧化应激角度比较海藻玉壶汤及其拆方对碘缺乏甲状腺肿的干预机制,发现海藻玉壶汤原方较其拆方抗氧化能力更强,可使甲状腺肿恢复完全,并且未造成甲状腺细胞损伤。海藻甘草配伍应用可作为甲状腺激素的短期替代或不能耐受激素者疗法<sup>[39]</sup>。

宋霄宏等<sup>[40]</sup>研究海藻玉壶汤中海藻甘草不同比例配伍及其加减方对桥本氏甲状腺炎大鼠的肝肾功能以及形态的影响,结果表明在海藻玉壶汤中,海藻和甘草两者配伍使用没有明显的毒副作用,有相反相成的作用;刘云翔等<sup>[41]</sup>探讨海藻玉壶汤中海藻甘草反药组合对大鼠肝肾功能的影响,结果对大鼠肝肾功能无明显影响;李怡文等<sup>[42]</sup>的实验结果显示:含海藻、甘草这对反药组合的复方海藻

玉壶汤应用于甲状腺肿大病理模型,在肝脏系统未发现明显的毒副作用,不过还需要进行不同剂量、不同炮制品种的进一步研究方能得出可靠结论。

综合上述实验,含有海藻甘草反药组合的海藻玉壶汤应用于特定病理模型中,尚未观察到明显的毒副作用;而且其抗氧化能力增强,可治疗甲状腺肿,降低甲状腺组织损害;海藻甘草二者配伍协调,可能起到调节免疫的作用。因此,初步认为,应用于特定病理模型下的海藻玉壶汤中,为海藻甘草配伍适宜条件。

## 7 总结

反药组合的使用,历来存在争议,临床中为了规避风险,反药的使用受到很大限制。然而海藻甘草反药组合治疗甲状腺肿大等疾病的效果有目共睹,因此,探讨海藻甘草反药组合使用的宜忌条件,对于指导临床安全有效用药,非常有必要。

综上所述,海藻甘草配伍的药效和毒性受配伍剂量、配伍比例、煎煮方法、给药途径、给药时间等多方面因素的影响。其中配伍剂量、配伍比例方面的研究较多,初步认为海藻剂量为药典规定最大剂量的11.6倍为禁忌条件,海藻与甘草1:1、1:2、1:3配伍为适宜条件,对急性肝损伤有一定的保护作用,且对肝药酶有诱导作用,还可治疗甲状腺肿大。海藻与甘草3:1比例以及大于3:1比例配伍为禁忌条件,并且随着海藻剂量增加,毒性增强。海藻甘草合煎后体内吸收增加,应用于特定病理模型下的海藻玉壶汤中,为海藻甘草配伍适宜条件。而给药途径、给药时间方面的研究较少,暂时无法总结归纳出宜忌条件。另外海藻除羊栖菜和海蒿子两种外,还有多种马尾藻属植物在一些地区也作为药用海藻使用,需要进一步开展不同品种的药用海藻与甘草配伍的宜忌条件研究。目前的实验研究多较为局限,在今后的研究中,增加多条件、多层次交叉研究,完善海藻甘草反药组合配伍的宜忌条件,以期临床安全用药提供重要的实验依据。

## 参 考 文 献

- [1] 雷载权,张廷模. 中华临床中药学(上册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:128.
- [2] 王丹,康健. 中药剂量与药效的相关性研究[J]. 河南中医, 2013,(7):1158-1159.
- [3] 陈希琛. 甘草反甘遂及其分子复合物[J]. 中成药研究,1984,(5):41.

- [4] 刘颖,武传文,赵春杰,等. 高效液相色谱法测定甘草海藻配伍后甘草酸含量变化[J]. 医药导报,2011,30(4):498-450.
- [5] 丁选胜,李欧,阙毓铭. 海藻、甘草及其不同比例配伍后的水提取物的肝毒性研究[J]. 南京中医药大学学报,2003,19(1):28-31.
- [6] 范碧亭. 中药药剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:620-621.
- [7] 金恩波,姜名瑛,黄启福,等. 中药十八反的药理研究-芫花大戟甘遂海藻与甘草配伍时的相互作用[J]. 中成药,1982(2):28.
- [8] 宿树兰,段金廛,李文林,等. 基于物质基础探讨中药“十八反”配伍致毒/增毒机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(1):123-129.
- [9] 纪美琳,许瑞,王梦,等. 海藻、甘草单用及配伍不同比例对小鼠急性毒性的影响[J]. 南京中医药大学学报,2012,28(5):452-456.
- [10] 何敏,李英伦. 海藻玉壶汤及其加味的药代动力学研究[J]. 中兽医医药杂志,2005,(6):3-5.
- [11] 岳美中. 岳美中医文集[M]. 陈可冀,编. 北京:中国中医药出版社,2000:519.
- [12] 汤金波,陈冠林,许仕杰,等. 探讨药物的不同剂量配比对复方功效的影响[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(6):1171-1172.
- [13] 颜辉,王国基,陈坚. 不同比例海藻与甘草配伍对大鼠的毒性研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(16):1700-1702.
- [14] 王昕,姚凝,刘建鸿. 甘草与海藻配伍对小鼠肝脏的毒理作用及氧化-抗氧化平衡研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(4):879-880.
- [15] 孙蓉,周胜红,李长华,等. 十八反配伍禁忌研究现状与思考[J]. 中国药物警戒,2010,7(12):745-747.
- [16] 李安城,张庆甫,朱利朝. 中药芫花、大戟、海藻、甘遂与甘草配伍禁忌的初步试验[J]. 青岛医学院学报,1995,(1):1-2.
- [17] 叶敏,赵一鸣. 海藻甘草配伍对小鼠急性肝损伤的影响[J]. 现代中药研究与实践,2006,20(2):30.
- [18] 许立,孙晓进,王志刚,等. 甘草海藻及其相伍用对小鼠肝药酶的影响[J]. 辽宁中医杂志,1998,25(2):84-85.
- [19] 朱春根,谢东浩,徐卫东,等. 海藻甘草不同比例配伍对甲状腺肿大鼠甲状腺功能和形态的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2011,32(22):3610-3612.
- [20] 辛彩虹,高天舒. 细胞凋亡与甲状腺疾病[J]. 辽宁中医药大学学报,2007,9(5):79-82.
- [21] 丁选胜,李欧. 海藻甘草及其不同比例配伍后的水提取物对实验性大鼠甲状腺肿的影响[J]. 中药药理与临床,2001,17(6):32-33.
- [22] 丁选胜,阙毓铭,李欧. 海藻甘草对甲状腺肿大模型大鼠甲状腺激素及其抗体的影响[J]. 中草药,2003,34(1):54-56.
- [23] 孙亚彬,李国锋,刘思佳,等. 应用 Ussing Chamber 技术评价甘草与海藻的配伍对大鼠肠黏膜 P-gp 的影响[J]. 中国药理学杂志,2010,45(8):585-589.
- [24] 刘颖,武传文,赵春杰,等. 高效液相色谱法测定甘草海藻配伍后甘草酸含量变化[J]. 医药导报,2011,30(4):498-450.
- [25] 丁选胜,阙毓铭,黄建强,等. 海藻甘草及其相伍用对小鼠肝药酶的影响[J]. 南京中医药大学学报,2002,(1):33.
- [26] 袁永久,施心路. 中药十八反中部分禁忌中药对大型蚤的毒理试验研究[J]. 中国现代医生,2007,45(19):1-2,8.
- [27] 黄文权,罗羽. 甘草与甘遂大戟海藻芫花配伍对大鼠心肝肾功能的影响[J]. 中国临床康复,2004,8(18):3682-3683.
- [28] 黄文权,程相岭,肖鸿,等. 中药十八反中部分禁忌中药的毒理实验研究[J]. 成都中医药大学学报,2001,24(1):45-47.
- [29] 杨致礼. 中药十八反在小鼠上的毒性试验[J]. 甘肃农业大学学报,1982,(1):46.
- [30] 徐芝秀,石苏英,金科涛,等. 甘草与海藻大戟芫花配伍对大鼠肝脏 CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 中国药物与临床,2007,(7):493.
- [31] 何益军,石苏英,金科涛,等. 甘草与大戟甘遂芫花配伍对大鼠肝脏细胞色素 P4501A2 酶活性的影响[J]. 中国药物与临床,2007,7(4):278.
- [32] 徐芝秀,石苏英,金科涛. 甘草与海藻提取液合用对 CYP3A1/2 酶活性及 mRNA 表达的影响[J]. 中国药师,2007,10(6):515.
- [33] 丁选胜,李欧,阙毓铭. 海藻、甘草及其不同比例配伍后的水提取物的肝毒性研究[J]. 南京中医药大学学报,2003,19(1):28-31.
- [34] 高晓山,陈馥馨,刘祥林,等. 中药十八反的新涵义-防治治疗[J]. 中国中药杂志,1992,17(12):754-756.
- [35] 高晓山. 病理生理条件下中药十八反实验研究的综合报告[J]. 中医杂志,1991,(1):36-38.
- [36] 高天舒,崔鹏,李红梅,等. 海藻玉壶汤对碘缺乏致甲状腺肿大鼠甲状腺功能和形态的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(2):113-116.
- [37] Song X H, Zan R Z, Yu C H, et al. Effects of modified Haizao Yuhu Decoction in experimental autoimmune thyroiditis rats [J]. J hnopharmacol,2011,135(2):321-324.
- [38] 高天舒,齐腾澈. 海藻玉壶汤及其拆方对大鼠碘缺乏致甲状腺肿的干预作用[J]. 中医杂志,2012,53(19):1671-1676.
- [39] 程洪生,黄仁福. 海藻甘草对甲状腺激素和抗体的影响[J]. 中国药理通讯,1994,16(1):16.
- [40] 宋霄宏,咎日增,王芳. 海藻玉壶汤加减方中不同比例海藻甘草配伍对桥本氏甲状腺炎大鼠肝肾功能及病理形态的影响[J]. 中华中医药学刊,2008,26(4):801-803.
- [41] 刘云翔,钟赣生,柳海艳,等. 临床剂量下海藻玉壶汤加减海藻甘草反药组合对大鼠肝肾功能的影响[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(7):490-495.
- [42] 李怡文,钟赣生,柳海艳,等. 基于均匀设计的海藻玉壶汤中海藻与甘草不同比例配伍对甲状腺肿大模型大鼠肝脏功能及病理形态的影响[J]. 中华中医药杂志(原中国医药学报),2013,28(5):1295-1300.

(收稿日期: 2015-05-10)

(本文编辑: 董历华)