

甘遂甘草反药组合宜忌条件的实验研究 回顾与评析

张建美 许皖 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 1949 年以来关于“十八反”中甘遂甘草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,总结归纳甘遂甘草反药组合配伍使用的适宜和禁忌条件。结果发现甘遂与甘草反药组合配伍的药效和毒性受配伍剂量、配伍比例、入药方式、炮制品种、给药途径、给药时间等多方面影响。初步认为低剂量(接近临床用量)及甘遂与甘草 1:15 或 1:10 配伍属于配伍的适宜条件。而禁忌条件是高剂量(临床用量的数十倍)及甘遂与甘草 1:1 或 1:2 配伍。现有的文献显示生甘遂与炙甘草配伍,两药入汤剂先分煎后合并,口服以及短时间给药为配伍适宜条件;而醋甘遂与炙甘草、醋甘遂与生甘草、生甘遂与生甘草配伍,腹腔注射以及长时间给药为配伍禁忌条件。笔者认为甘遂甘草能否同用不能一概而论,而是受到不同条件的限制。在今后的科学研究中,应增加多条件交叉、多层次深入的研究,丰富和完善甘遂甘草配伍的宜忌条件,进而对临床应用提供可参考的指导意见。

【关键词】 十八反; 甘遂; 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.1674-1749.2015.09.006

Review on the experimental studies of suitable and contraindication conditions of Chinese medicine antagonism compatibility kansui radix and glycyrrhiza ZHANG Jian-mei, 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 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[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(博士研究生)、王思睿(硕士研究生)、钟赣生、柳海艳、欧丽娜]

作者简介:张建美(1986-),女,2013 级在读硕士研究生。研究方向:中药药性理论研究。E-mail:kkmm20110814@163.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 kansui radix and glycyrrhiza from the selected experimental research articles by searching “kansui radix and glycyrrhiza compatibility of Chinese medicine Eighteen antagonism” from Wan Fang, CNKI, and VIP database since 1949. The efficacy and toxicity of kansui radix and glycyrrhiza antagonism compatibility are affected by many conditions, including proportion, dose, extracting manner, prepared varieties, route of administration, and time. The results showed the suitable conditions are when low dose (near to the clinical dose) or the ratios of kansui radix and glycyrrhizae are 1:15 or 1:10. The contraindication conditions are high dose or 1:1 or 1:2 ratios. Literatures suggested that when applying mixed solution of the single decoction of kansui radix and prepared glycyrrhiza respectively, or gavage for a short time are suitable conditions. While vinegar-preparing kansui radix and prepared glycyrrhiza, vinegar-preparing kansui radix and raw glycyrrhiza, raw kansui and raw glycyrrhiza or injecting intraperitoneally for a long time are contraindication conditions. In my opinion, whether kansui radix and glycyrrhiza can be used together or not is limited by different conditions and can't be generalized in a few words. More researches should be done in the future to enrich suitable and contraindication conditions for kansui radix and glycyrrhiza compatibility, and then to provide guidance for the clinical application.

【Key words】 Eighteen antagonisms; Kansui radix; Glycyrrhiza; Antagonism compatibility; Suitable and contraindication conditions

“十八反”属中药配伍禁忌的范畴,即合用会产生剧烈的毒副作用或降低和破坏药效。然而历代医家对此的看法不一,应用“十八反”中反药组合以除沉痾痼疾的例子也屡见不鲜。“十八反”到底反不反,为什么反,什么条件下反,已成为医学界亟待解决的问题。近年来,大批学者就“十八反”是否相反的问题进行了实验研究。景欣悦等^[1]研究发现,甘草中主要成分甘草酸和甘草次酸能够抑制甘遂萜酯 A 和甘遂萜酯 B 的代谢,认为可能是甘遂与甘草合用增加毒性的原因之一。也有学者提出,“十八反”中反药组合之所以不能同用,是因为其配伍是需要条件限制的。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”中甘遂甘草反药组合用的实验研究类文献,检索文章的过程中剔除综述及临床研究类文章,剔除未标明配伍条件的文章,剔除重复发表的文章,总结归纳甘遂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 甘遂甘草反药组合不同剂量配伍对药效/毒性的影响

中药的剂量对药效有着重要的影响,无论是单味药的剂量,还是在方剂中剂量的变化,都有可能改变药物的药效、作用方向及毒性作用,甚至会起到相反的作用^[2]。因此研究甘遂甘草不同剂量配伍与药效的关系对探讨其是否相反有重要意义。

王茜^[3]通过研究甘遂甘草不同剂量配伍对癌

性腹水模型大鼠生物效用的影响,发现醋甘遂与炙甘草的高剂量组(1 g : 15 g 配伍,约合成人用量 11.2 g : 168 g)和中剂量组(0.3 g : 5 g 配伍,约合成人用量 3.36 g : 56 g)有较好的利尿作用,但肝损伤较为严重,不宜配伍使用;而低剂量组(0.11 g : 1.67 g 配伍,约合成人用量 1.232 g : 18.7 g)利尿作用较好,肝损伤较小,可能为适宜使用的配伍条件。类似的实验,柳海艳^[4-6]在甘遂甘草特定剂量(0.11 g : 1.67 g 配伍,约合成人用量 1.232 g : 18.7 g)下,探讨甘遂半夏汤及其加减甘遂甘草反药组合对腹水模型大鼠的影响。结果发现在此剂量下,甘遂半夏汤全方在利尿作用、免疫调节、改善心肝肾功能及对肝脏 P450 酶、肾脏 AQP-2 表达的和肾脏相关机制调节方面有一定优势。另外,他在甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用的急性毒性实验研究中发现,甘遂与甘草按照 1.5 g : 10 g 配伍时,小鼠的死亡数量远大于其余各稀释组^[7-8]。

吕岫华等^[9]从现代药理毒理学的角度,应用肿瘤病毒抗原激活实验系统,体外观察 EBV-EA 早期抗原表达的情况,对甘遂甘草的配伍进行了药效学研究。结果显示甘遂与甘草在 1:2 的配伍比例下,对 Raji 细胞中 EBV-EA 抗原表达的诱导作用均无增强趋势,反而在不同的剂量下,却有明显的降低其表达的诱导作用。甘遂甘草组对 EBA-EA 表达的诱导作用,高中剂量组均低于单纯甘遂组,低剂量组与单纯甘遂组基本相同。

黄文权等^[10-11]也做了一系列的实验,将甘遂及

甘草各 100 g 加水 400 mL,煎煮浓缩至 50 mL 药液给大鼠灌胃,药物剂量按 0.2 mL/10 g 大鼠计算,甘遂甘草约合成成人用量均为 44.8 g。实验结果表明,药物对大鼠心肝功能有明显影响,对心肝肾组织形态有轻微影响,且属可逆性改变。杨致礼等^[12]按照甘遂甘草安全中剂量(未标明具体剂量)给家兔灌胃,发现两药配伍后毒性或刺激性减弱。

王景霞等^[13]设计了甘遂甘草反药组合的体外抗癌活性实验,考察单味药及药对组合提取物对肺癌细胞的增殖抑制作用。采用 MTT 法测定各提取物对肺癌细胞 H1975、H23 的抑制率,并采用 Western blotting 检测凋亡因子 caspase-3 的表达初步探讨其抗癌的作用机制。结果甘遂、甘遂配甘草(0.01、0.1、1、10、100 $\mu\text{g/mL}$)可以抑制两种肺癌细胞的增殖,且随着药物浓度的增加,这种增殖抑制作用逐渐增强,呈现明显的量效关系。但是由于各剂量与临床使用剂量没有直接转换关系,临床指导意义尚不明确。

综合上述实验初步认为,甘遂甘草配伍是否相反与两药的剂量高低有关系。其中低剂量(甘遂甘草 0.11 g : 1.67 g 配伍)属于配伍适宜条件,高剂量(11.2 g : 168 g 或 44.8 g : 44.8 g 配伍)属于配伍禁忌条件。《中华人民共和国药典》(一部)中规定甘遂的用量为 0.5 ~ 1 g,炙甘草的用量为 2 ~ 10 g。上述适宜条件与临床实际用量接近,而禁忌条件为临床实际用量的数十倍。提示在使用中应严格控制甘遂甘草的用量。

2 甘遂甘草反药组合不同比例配伍对药效/毒性的影响

中药的剂量使用讲究随症加减,因此在临床使用过程中会出现不同的比例配伍。反药相反是否与其配伍比例有关,很多学者做了大量实验来验证。

有些学者在病理条件下研究了不同比例配伍对毒效的影响。王茜^[3,14-16]将甘遂与甘草按照 2 因素 7 水平的均匀设计实验原则设置不同配伍比例,观察甘遂半夏汤对癌性腹水模型大鼠生物效应、AQP-2 基因表达、CYP450 基因表达等的影响。并利用中药组方优化软件对生物效应指标进行甘遂与甘草配比的优化分析。结果发现,醋甘遂与炙甘草(1:15)的配比可能增加尿量,降低腹水血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)含量,减小谷草转氨酶/谷丙转氨酶(AST/ALT)比值,

提示该配比具有一定利尿及抗腹水细胞因子的作用,且肝毒性较小,但对醛固酮、血尿素氮及肌酸激酶的含量有较大影响,提示可能表现为毒性作用。柳海艳^[4]在甘遂甘草特定比例(1:10)配伍下,探讨甘遂半夏汤及其加减甘遂甘草反药组合对腹水模型大鼠的影响。结果发现在此比例下,甘遂半夏汤全方在利尿作用、免疫调节、改善肝肾功能、对肝脏 P450 酶、肾脏 AQP-2 表达的调节方面有一定优势,且未表现出明显的毒性。

还有一些学者对一系列比例配伍进行研究。邓毅等^[17-18]通过实验研究,探讨甘遂与甘草不同比例配伍对小鼠肝脏酶学的影响及对小鼠肾脏功能及组织形态影响。结果显示甘遂与甘草 1:1 配伍时肝肾组织损伤最严重,毒性最大,1:2 或 2:1 配伍毒性次之,1:4 或 4:1 配伍时毒性最小。张艳萍等^[19]以小鼠心肌细胞中超氧化物歧化酶、活性氧、谷胱甘肽过氧化物酶、丙二醛为指标进行实验研究,探讨甘遂与甘草不同比例配伍(4:1、2:1、1:1、1:2、1:4)对小鼠心肌组织损伤的影响。结果甘遂甘草 1:1 组对心肌组织超氧化物歧化酶活性及活性氧含量影响最明显;对谷胱甘肽过氧化物酶活性及丙二醛含量影响也最明显。表明甘遂甘草不同比例配伍对心脏毒性不同,1:1 配伍毒性最大。杨志军等^[20]也在相同配伍比例(4:1、2:1、1:1、1:2、1:4)下对小鼠肝脏组织中丙二醛、谷胱甘肽过氧化物酶的影响进行了实验研究,结果同样发现甘遂甘草 1:1 组对肝脏的损伤最严重。刘悦等^[21]应用电喷雾质谱技术,研究上述比例甘遂甘草配伍后水煎液中巨大戟二萜醇型化合物在质谱中的离子强度的变化。结果发现随着甘草的增加,水煎液中甘遂所含的毒性和刺激性成分巨大戟二萜醇型化合物的量逐渐减少,而且均较甘遂单煎时有所降低。衡晴晴等^[22]的实验则显示,在一定的总给药剂量范围内,甘遂甘草合煎液对小鼠肠功能的影响与配伍比例密切相关,甘草剂量增加时小鼠肠功能减弱。

崔珉等^[23]发现甘遂与不同剂量比例的甘草伍用后,对小白鼠半数致死量的影响不同。随着甘草配伍比例的增加(1:0.5、1:1、1:3、1:5),小白鼠的半数致死量随之相应下降,说明甘遂与甘草配伍,随着甘草剂量的增加,药物毒性相应增加。杨华春等^[24]也曾做过类似的实验,其结论是甘遂与甘草配伍比例为 1:1 和 1:2 时,表现毒性作用,即“相反”;而甘遂与甘草 2:1 组,甘草缓解甘遂的毒副作用,即

“不反”。

王天益等^[25]通过对 9 头水牛、13 头猪、38 只山羊、174 只家兔和 55 只小白鼠进行实验研究,发现甘遂与甘草 1:1 与 1:2 配伍,两者效应有明显不同,甘草用量加大一倍,毒性增强。

多位学者在甘遂甘草特定比例条件下进行了大量研究。如王钢^[26]发现甘遂与甘草(0.5 g+0.5 g)配伍对异甘草素、甘草苷和甘草次酸的含量影响极显著,分别降低了 5.2%、6.1% 和 30.2%。黄文权等^[27-28]表示甘遂甘草 1:1 配伍情况下对动物肝功能之谷丙转氨酶有明显影响,对动物心肌酶谱影响较单用甘遂加重,对动物心、肝、肾脏组织病理形态也有不同程度影响。总体来说配伍药物对实验大鼠循环、消化、神经系统有不同程度的损害。导致实验动物的心率加快,谷丙转氨酶升高,心肌酶谱各指标异常变化。但对肾功能指标影响不大。从病理结果看,对实验动物心脏、肝脏、肾脏及肝脏组织及血管充血较单味药物明显增强。代方国^[29-30]发现甘遂甘草在 1:2 比例配伍情况下明显诱导大鼠肝脏 CYP2E1 的表达,且其诱导作用显著高于甘遂组。相同条件下他还发现甘遂单用组的 CYP3A2mRNA 水平、蛋白表达及酶活性最高,而合用后均明显下降,提示甘草可以通过抑制 CYP3A 使有毒中药甘遂的毒性成分代谢减慢,容易蓄积而导致毒性反应表现明显,说明甘遂和甘草存在着基于药物代谢酶的药物相互作用。袁永久等^[31]以大型蚤为受试生物,采用静水试验法评价了甘遂甘草(100 g+100 g)配伍及单味药物的毒性效应,结果表明此条件下甘遂与甘草单味药对大型蚤的毒性都小于它们配伍后的毒性。

综合上述实验初步认为,甘遂甘草按照不同的比例配伍会对其药效和毒性产生较大的影响。其中甘遂与甘草 1:15 或 1:9 比例配伍是适宜条件,该配比既具有一定利尿及抗腹水细胞因子的作用,又对肝毒性较小。甘遂与甘草 1:1 和 1:2 比例配伍是禁忌条件,对心肝肾等造成不同程度的损害,且毒性大于甘遂甘草单味药的毒性。

3 甘遂不同入药方式对药效/毒性的影响

根据 2010 版《中华人民共和国药典》(一部)记载,甘遂内服多入丸散,一般在临床应用中亦不入煎剂。有学者认为甘遂之所以用粉不用共煎,是因为甘遂的药效成分不溶于水^[32]。对于此方面的研

究,多从甘遂甘草单煎合煎,甘遂入汤入散等方面进行比较。

丁爱华等^[33]制作大鼠离体回肠模型,以回肠收缩张力为指标,观察不同浓度的甘遂甘草合并液、合煎液对大鼠离体回肠运动的影响。结果发现甘遂甘草合煎液对大鼠离体回肠收缩的促进作用弱于甘遂单煎液和合并液,这可能是甘遂甘草合煎液的总提取率比甘遂单煎液低,以及其中的总甾体二萜醇类化合物和假白榄酮型二萜类化合物的含量也低于甘遂单煎液所致。类似的实验,卢丹丹等^[34]采用均匀设计法,按 2 因素 7 水平以小鼠肠推进率和肠质量为指标,观察合并液和合煎液对肠功能的影响。结果同样发现合煎液对肠道平滑肌无明显影响,分析该结果与临床上甘遂以粉末入药可能存在一定的相关性。

王宏蕾等^[35]在甘遂入汤剂和研末冲服时药物浓度相同的条件下,探讨含甘遂甘草反药组合的甘遂半夏汤中甘遂不同入药方式对癌性腹水大鼠模型肾毒性及醛固酮的影响。结果显示,在甘遂用药浓度相同的条件下,甘遂入汤剂对肾脏产生的毒性小,对癌性腹水大鼠肾脏形态还有保护作用。而不论以汤剂形式还是以散剂形式,对癌性腹水大鼠的醛固酮含量都有降低作用。分析甘遂半夏汤中甘遂入汤剂煎煮肾毒性更小的原因,一方面是甘遂毒性成分不溶于水,另一方面是因为甘遂以粉末形式入药可能会和甘草中的某些成分“相反”。

综合上述实验初步认为,甘遂入汤剂煎煮不仅保证了药效,且对肾脏的毒性较小;对于其入汤剂的时间问题,甘遂甘草先分煎后合并的方式比两药同煎更有助于发挥药物对肠收缩的推进作用。由此,甘遂入汤剂且与甘草先分煎后合并的煎煮方法是配伍的适宜条件,甘遂入散剂是配伍的禁忌条件。此甘遂入汤剂的结论与甘遂半夏汤原方甘遂用法一致,但与临床甘遂入丸散的用药习惯不同。造成这种差异的原因何在,有待实验进一步验证。

4 甘遂甘草不同给药途径对药效/毒性的影响

关于甘遂甘草不同给药途径对药效的影响,实验研究的报道较少。江西医学院生物学教研组^[36]采用口服和腹腔注射两种不同的方式对家兔进行甘遂甘草给药,并测定了家兔正常的生理现象和给药后的生理变化,计算白血球血象并进行剖检。结

果发现,家兔口服给药后没出现死亡现象,而用腹腔注射法就发生死亡。另外,口服法的家兔体温升高不是很大,但是腹腔注射的家兔体温一般都上升,给药后都保持在 40℃ 以上。

杨致礼等^[37]也做过类似的实验,发现对健康小白鼠腹腔注射甘遂甘草合剂时,药物毒性比口服给药明显增强。初步认为造成此结果的原因与胃肠耐受毒性刺激性比腹膜大、防卫机能更加完善、吸收更慢有关。

综合上述实验初步认为,在甘遂甘草给药途径方面,口服法给药是适宜条件,腹腔注射是禁忌条件。虽然在实际应用中通常选择口服给药,但是鉴于中药剂型多样化发展趋势,甘遂甘草反药组合能否做成针剂,应该引起研究者的重视。

5 甘遂甘草不同炮制品种对药效/毒性的影响

有毒中药的炮制,历代文献记载的方法众多,针对甘遂的炮制方法,现代主要沿用宋代的醋制方法。王茜^[3]进行了甘遂与甘草不同炮制品种对癌性腹水模型大鼠生物效应的影响实验。结果发现醋甘遂与炙(生)甘草配伍以及生甘遂与生甘草配伍有较好的利尿作用及免疫调节作用,但肝损伤较为严重,不宜配伍使用;而生甘遂与炙甘草配伍利尿作用较好,肝损伤较小,可能为适宜使用的配伍条件。柳海艳^[4]探讨含甘遂甘草不同炮制品种的甘遂半夏汤加减甘遂甘草反药组合对腹水模型大鼠的影响。结果同样发现含生甘遂炙甘草的甘遂半夏汤在利尿作用、免疫调节、改善心肝肾功能、抑制 CYP2E1 mRNA 表达的作用优于醋甘遂炙甘草、生甘遂生甘草、醋甘遂生甘草的甘遂半夏汤。

上述实验显示生甘遂与炙甘草配伍是适宜条件,生甘遂与生甘草、醋甘遂与炙甘草、醋甘遂与生甘草配伍是禁忌条件,这与现在的临床习惯不同。由于对甘遂甘草不同炮制品种方面的研究较少,很难从个别的实验中得到定论,在今后的实验中应增加这方面的研究,以期得到更多的发现。

6 甘遂甘草不同给药时间对药效/毒性的影响

戴锡珍等^[38]探讨甘遂甘草配伍对小鼠的影响时发现,10 天组心、肝、肾基本正常,20 天组心肌正常,肝、肾出现浊肿,即轻度变性。而 30 天组心、肝、肾均出现病变,由浊肿发展为水样变性,甚至在甘遂与甘草(1:3)组肝脏出现点状局灶性坏

死。由此可见,随着时间的延长,病变有逐渐加重的趋势。

从上述实验可以看出甘遂甘草短时间用药对肝肾尚无毒害作用,但随着用药时间的延长,毒性损害呈进行性加重。也就是说在甘遂甘草给药时间方面,短时间给药是适宜条件,长时间给药是禁忌条件,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

中药“十八反”的配伍问题一直是各医家争论的焦点,有的人遵从古训,认为相反中药同用会产生毒副作用,应绝对禁止;也有人认为“十八反”存有异议,认为反药只要配伍得当,不仅无毒,反而能发挥奇效。在中药安全性问题日益突出的今天,“十八反”到底反不反,为什么反,什么条件下反,已成为医学界亟待解决的问题。

从文献资料总结来看,甘遂与甘草配伍的药效和毒性受配伍剂量、配伍比例、入药方式、炮制品种、给药途径、给药时间等多方面的影响。其中配伍剂量、配伍比例方面的研究较多,初步认为甘遂与甘草在按照低剂量(接近临床用量)以 1:15 或 1:10 比例配伍的情况下,不仅使甘遂甘草发挥出了利尿的作用,还能一定程度上减少毒性。而禁忌条件是高剂量(临床用量的数十倍)、甘遂甘草 1:1 或 1:2 配伍。而入药方式、炮制品种、给药途径、给药时间方面的研究较少,很难从少量的实验中总结归纳出宜忌条件,今后应增加相关方面的研究。

笔者认为,反药是否相反,不能一概而论。由于各条件不是单独存在,而是互相交叉、互相影响的。因此单一条件下得出的结果只能作为参考,而不能成为定论。在今后的科学研究中,应增加多条件交叉、多层次深入的研究,丰富和完善甘遂甘草配伍的宜忌条件,进而对临床应用提供可参考的指导意见。

参 考 文 献

- [1] 景欣悦,彭蕴茹,王新敏,等.甘遂与甘草合用对甘遂毒性成分甘遂萜酯 A、甘遂萜酯 B 代谢的影响[J].中国药理学通报,2015,31(1):136-140.
- [2] 王丹,康健.中药剂量与药效的相关性研究[J].河南中医,2013,33(7):1158-1159.
- [3] 王茜.甘遂半夏汤中甘遂与甘草反药组合的配伍宜忌条件实验研究[D].北京:北京中医药大学,2012.

- [4] 柳海艳. 含反药组合的甘遂半夏汤不同条件下加减甘遂甘草对腹水大鼠“毒-效”影响的实验研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [5] 柳海艳, 钟赣生, 刘佳, 等. 接近临床剂量的甘遂半夏汤加减甘遂甘草反药组合对腹水大鼠肝肾功能的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(1): 33-38.
- [6] 柳海艳, 刘云翔, 钟赣生, 等. 接近临床应用剂量下甘遂半夏汤加减甘遂甘草反药组合对腹水大鼠利水作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2726-2731.
- [7] 柳海艳, 王茜, 钟赣生, 等. 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用的急性毒性研究[J]. 科技导报, 2013, 31(25): 48-52.
- [8] 柳海艳, 王茜, 钟赣生, 等. 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用的急性毒性实验对小鼠肝肾功能的影响[J]. 科技导报, 2013, 31(28/29): 84-93.
- [9] 吕岫华, 王颖, 陈静, 等. 大戟甘遂芫花俱战草的实验研究[J]. 中华中医药杂志, 2009, (S1): 5-7.
- [10] 黄文权, 程相岭, 肖鸿, 等. 甘草甘遂伍用对大鼠心肝肾功能及形态的影响[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(12): 1439-1441.
- [11] 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(英文)[J]. 中国临床康复, 2004, 8(18): 3682-3683.
- [12] 杨致礼, 王佑之, 吴成林, 等. 中药十八反在家兔上的毒性试验——中药十八反研究报告之二[J]. 甘肃农大学报, 1986, (4): 9-22.
- [13] 王景霞, 耿国艳, 柳强, 等. 中药“十八反”药对“藻戟遂芫俱战草”抗癌作用的实验研究[C]//2012 第五届全国临床中药学学术研讨会论文集, 2012: 144-148.
- [14] 王茜, 钟赣生, 王宏蕾, 等. 甘遂半夏汤中甘遂与甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠生物效应影响的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 177-180.
- [15] 王茜, 钟赣生, 王宏蕾, 等. 甘遂与甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠心肾功能及病理形态的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(12): 3527-3531.
- [16] 王茜, 钟赣生, 王宏蕾, 等. 甘遂半夏汤中甘遂与甘草不同比例配伍对癌性腹水模型大鼠肝肾功能的影响[J]. 科技导报, 2012, 30(31): 66-72.
- [17] 邓毅, 宁艳梅. 甘草甘遂配伍对小鼠血清 GPT、GOT、LDH 影响的实验研究[J]. 中医研究, 2007, 20(3): 15-16.
- [18] 邓毅, 杨志军, 王昕, 等. 甘草与甘遂配伍对小鼠肾脏功能及组织形态影响的实验研究[C]//中华中医药学会 2008 临床中药学学术研讨会论文集, 2008: 184-187.
- [19] 张艳萍, 邓毅, 王昕, 等. 甘草与甘遂配伍对小鼠心肌组织损伤的实验研究[J]. 甘肃中医, 2007, 20(6): 67-68.
- [20] 杨志军, 邓毅, 王昕, 等. 甘遂与甘草配伍对小鼠肝脏组织中 MDA、GSH-PX 影响的实验研究[J]. 中医研究, 2006, 19(7): 15-16.
- [21] 刘悦, 杨士斌, 宋凤瑞, 等. 甘遂甘草配伍的电喷雾质谱研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9): 1990-1993.
- [22] 衡晴晴, 卞勇, 李磷, 等. 海藻、大戟、甘遂和芫花分别与不同剂量的甘草配伍对小鼠肠功能的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2013, 27(3): 374-378.
- [23] 崔珉, 陈方良, 张素云. 大戟、芫花、甘遂反甘草的初步实验研究[J]. 中医杂志, 1966, (1): 39-40.
- [24] 杨华春, 杨致礼, 曲亚玲. 海藻、甘遂反甘草的毒性实验[J]. 中国兽医杂志, 1992, (1): 41-43.
- [25] 王天益, 汪开毓, 柳仲华. 在生理和病理条件下十八反配伍禁忌的实验研究[J]. 四川农业大学学报, 1994, (1): 113-117.
- [26] 王钢, 宋九华, 伏秦超, 等. 大戟海藻芫花和甘遂与甘草配伍对甘草主要成分的影响观察[J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(1): 43-45.
- [27] 黄文权, 程相岭, 肖鸿, 等. 甘草甘遂伍用对大鼠心肝肾功能及形态的影响[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(12): 1439-1441.
- [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] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP2E1 表达及活性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(8): 742-744.
- [30] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP3A2 的影响[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(10): 951-953.
- [31] 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.
- [32] 杨波, 胡光, 张良. 甘草与甘遂配伍毒性成分的研究[J]. 佳木斯医学院学报, 1996, 19(6): 58-59.
- [33] 丁爱华, 华永庆, 段金傲, 等. 甘草与大戟、甘遂、芫花的反药组合对大鼠离体回肠运动的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(4): 345-349.
- [34] 卢丹丹, 卞勇, 李磷, 等. 基于均匀设计法评价甘遂与甘草反药组合对小鼠肠功能的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(2): 143-146.
- [35] 王宏蕾, 王茜, 张燕, 等. 甘遂半夏汤中甘遂不同入药方式对癌性腹水模型大鼠醛固酮及肾功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 95-98.
- [36] 江西医学院生物学教研组. 中药十八反对动物体的影响之观察(Ⅱ)——甘遂反甘草[J]. 江西医学院学报, 1959, (3): 1-11.
- [37] 杨致礼, 王佑之, 吴成林, 等. 中药“十八反”在小白鼠上的毒性试验中药“十八反”研究报告之一[J]. 甘肃农大学报, 1982, (1): 46-52.
- [38] 戴锡珍, 张立娜. 关于甘遂反甘草的实验研究[J]. 天津中医学院学报, 1987, (1): 47-48.

(收稿日期: 2015-02-06)

(本文编辑: 蒲晓田)