

- 观察[D]. 贵阳:贵阳中医学院,2006.
- [16] 刘竹青,张克良,麻风华. 葛根煎剂对糖尿病大鼠降血糖机理的研究[J]. 中医药信息,2006,23(03):56-58.
- [17] 曾明,张汉明,郑水庆,等. 葛根提取物对糖尿病大鼠血糖和血流动力学的影响[J]. 解放军药理学学报,2004,20(04):293-294.
- [18] 张纪立,何锦丽. 石斛药理研究进展[J]. 时珍国医国药,2000,11(5):15-17.
- [19] 罗傲霜,淳泽,葛绍荣,等. 透鞘石斛多糖降血糖作用研究[J]. 应用与环境生物学报,2006,12(3):334-337.
- [20] 黄琦,李菲,吴芹,等. 金钗石斛总生物碱对四氧嘧啶所致糖尿病大鼠的保护作用[J]. 遵义医学院学报,2009,32(5):451-454.
- [21] 孙鸿朗,褚伟,陈晓峰,等. 中药姜黄对实验性糖尿病大鼠血管病变的影响[J]. 湖北中医杂志,2008,30(4):9-10.
- [22] 邢燕玲,王芳,褚伟,等. 姜黄对 2 型糖尿病大鼠早期氧化应激水平的影响[J]. 山西中医学院学报,2010,11(4):10-12.
- [23] 王颜刚,许凤,陈新焰,等. 复方中药生芪降糖颗粒对糖尿病大鼠血清生化指标影响的量效关系[J]. 中国临床康复,2006,10(35):75-77.
- [24] 施红,陈玲. 石斛合剂对高血糖动物模型的实验研究[J]. 福建中医学院学报,2000,10(2):23-25.
- [25] 何明,涂长春,黄起壬. 梅山降糖神茶对四氧嘧啶糖尿病大鼠的降糖作用[J]. 中国药学杂志,1996,31(12):723-726.

(收稿日期:2011-06-01)

(本文编辑:刘群)

近 10 年来对中药十八反毒理及其物质基础的研究进展

李向荣

【摘要】 将中药十八反分为乌头组、甘草组及藜芦组进行综述。近 10 年来对于中药十八反的毒理及其物质基础的研究取得了一定的成就,如基于药物代谢酶机制的探讨,对细胞色素 P450 酶及其同功酶与毒性关系作了研究,充分利用现代药物分析和色谱学技术研究反药配伍前后化学成分的变化,对十八反药物作用于机体后产生毒性的机理和物质基础做了一定探讨,但对配伍后的物质基础变化与毒效之间的关系还没有形成统一认识,尚无突破性进展。如何缩小体内、体外环境的差异及个体体内环境的差异,或许是将来揭示十八反毒理和物质基础的关键。

【关键词】 十八反; 中药; 毒理; 物质基础; 综述

【中图分类号】 R285.1 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2011.04.026

Recent 10 years research advances in toxicology study and material base of eighteen incompatible pairs LI Xiang-rong. Pharmacy, Handan Eye Hospital. Handan 056001, China

Corresponding author: LI Xiang-rong, E-mail: qiangzhang33@sohu.com

【Abstract】 Traditional Chinese herb eighteen antagonisms were reviewed, divided into Radix Glycyrrhizae group, Radix Aconiti group and Radix Veratri Nigri group. Recent 10 years research in toxicology and material base of eighteen antagonisms have got some achievements, such as the discussion based on drug metabolizing enzymes mechanism, the relationship of cytochrome P450 enzymes and toxicity, the change in the chemical composition before and after combination using modern drug analysis and chromatographic technology. But the relationship between the change of material base and toxic effect after the combination is not unify, there is no breakthrough. How to reduce the difference of inside and outside environment and the individual differences in the body environment, perhaps is the key to reveal the toxicology and material base of eighteen antagonisms.

【Key words】 Eighteen incompatible pairs; Traditional Chinese herb; Toxicology; Material base; Summarize

作者单位: 056001 河北邯郸,邯郸市眼科医院药房

作者简介: 李向荣(1962-),女,本科,主管药师。研究方向:药物调剂。E-mail: qiangzhang33@sohu.com

文献标引格式:

李向荣. 近 10 年来对中药十八反毒理及其物质基础的研究进展[J]. 环球中医药, 2011, 4(4): 317-320.

中药十八反属于七情配伍之一,“七情”的提出最早见于《神农本草经》。五代时韩宝昇在《蜀本草》中对《神农本草经》的配伍关系做了统计,指出:“相反者十八种”,为十八反说的最初版本。金元时期,张从正将相反药概括为“十八反歌”,“本草明言十八反,半蒺贝藜攻乌,藻戟遂芫俱战草,诸参辛芍叛藜芦”^[1],该歌诀广为流传至今。十八反一方面为历代医家用药配伍的禁忌,从古本草到近代的药典、各大院校的教材等均注明不能同用;另一方面医家在临床实践中,却发现部分相反中药使用后并无明显毒副作用,甚至有相反相成作用。因此,中药十八反作为配伍禁忌的合理性一直成为争议的焦点,中药十八反配伍禁忌的实质日益受到广泛的关注。

本文将中药十八反分为乌头组、甘草组及藜芦组,从其对脏腑病理组织、生化功能及肝药酶细胞色素 P450、配伍前后药物化学成分的影响方面对近 10 年来有关中药十八反毒理及物质基础的研究文献做一综述。

1 乌头组

1.1 十八反乌头组毒性与病理组织、生化功能

刘萍等^[2]将健康 SD 大鼠随机分为正常组、附子组、贝母组、附子与贝母合用组,各组每日分别按 25 g/kg 灌胃,分别给予生理盐水、附子煎液、贝母煎液、附子与贝母混合煎液,给药组浓度均为 200 g/L。14 天后通过生化指标及器官病理形态学证实单用附子、贝母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。

1.2 十八反乌头组毒性与肝药酶细胞色素 P450

细胞色素 P450 酶(cytochrome P450, CYP450)是体内主要参与药物代谢的酶,催化多种内、外源物质的代谢,它使物质经代谢后向两个方向发展:代谢解毒和代谢活化,代谢活化后的产物有较强的毒性,甚至产生致畸、致癌效应。其活性的高低直接影响到药物的药理作用,当两种以上的药物合用时,就可能诱导或抑制 P450 酶,从而导致药物药效或毒性的增强或降低^[3],负责人类药物代谢的 CYP450 亚酶主要包括 CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1、CYP3A2 等。肖成荣等^[4]通过测定大鼠肝微粒体细胞色素 P450 酶含量,发现单药瓜蒌组、贝母组、白芨组对 P450 酶含量无影响,乌头组、半夏组和白芨

组与正常对照组比较可显著增高 P450 酶含量。乌头分别与半夏、贝母、白芨、白芨配伍可降低 P450 酶含量,与其相应单药组比较统计差别显著。

1.3 十八反乌头组物质基础研究

近年来色谱法在中药十八反的毒理及物质基础的研究中应用非常广泛,中药对机体所产生的疗效和毒副作用的物质基础是中药所含的化学成分,多数医家通过实验证实合煎液中乌头碱、次乌头碱含量增加,可能是“半蒺贝藜及攻乌”的物质基础。

翁小刚等^[5]应用高效液相色谱(HPLC)法检测乌头及与其它诸药配伍前后水煎剂中次乌头碱的含量,结果表明除半夏外,其它诸药与乌头配伍均能使水煎剂中次乌头碱的含量增高,且与药材中的酸性成分(溶液 pH 值下降)有关。考虑其原因可能为次乌头碱与酸性成分结合生成生物碱盐,促使生物碱从生药中溶出;次乌头碱与酸结合成生物碱盐后抗热破坏作用增强,使其在水煎剂中的含量增高。半夏与乌头配伍虽不使溶液中的次乌头碱含量增高,但也被古人列入十八反,究其原因可能是半夏本身毒性较大,与乌头配伍如剂量把握不好易造成中毒。

对于附子与半夏配伍的研究,王超等^[6]的研究得出了不同的结论。他们利用超高效液相色谱与飞行时间串联质谱仪(UPLC/Q-TOF-MS)相结合的方法对乌头半夏水煎液、乌头半夏合煎液及 1:1 合并液进行检测,最后发现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。

刘文龙等^[7]同样运用高效液相色谱法,定量分析了川乌单煎液及其与生半夏、法半夏、全瓜蒌、瓜蒌皮、瓜蒌籽、浙贝母、川贝母、白芨、白芨共煎液的双酯型生物碱含量,并利用电喷雾质谱通过加入内标的半定量分析方法研究生川乌配伍前后生物碱成分和含量的变化。结果显示生川乌与生半夏、瓜蒌籽、全瓜蒌、瓜蒌皮、浙贝母、白芨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、川贝母、白芨的共煎液双酯型生物碱含量变化微弱或有所减少。电喷雾质谱半定量分析方法与高效液相色谱方法的分析结果一致,并且与上述药对的 1 LD₅₀ 值结果也基本一致,而毒性成分的变化趋势与共煎前后溶液的 pH 变化相关。与前述翁小刚的结论一致,并可推测王超实验所用半夏为法半夏。而赵海峰等人^[8,9]应用薄层色谱法实验证实

附子和浙贝母、川贝母合煎其化学成分发生变化,或是某些成分溶出度增加。十八反毒性成分是否为新生化合物引起或有些毒性成分溶出度增加引起,有待进一步研究。

2 甘草组

2.1 十八反甘草组毒性与病理组织、生化功能

黄文权等^[10]报道将“藻戟遂芫俱战草”分为单味药组 5 组和配伍药组 4 组,给大鼠灌服 7 天后,发现各配伍组药物对实验动物心脏、肝脏、肾脏及肝脏组织、血管充血较单味药物明显增强,主要表现为各脏器组织及血管充血出血,小灶性炎细胞浸润,细胞组织浊肿变性及空泡样改变等。袁永久^[11]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、甘遂、芫花与甘草配伍后对大型蚤的毒性较单独用药时均增强,但大戟与甘草配伍后毒性比大戟和甘草的单独用药都有所减弱。颜辉等^[12]通过研究不同比例海藻与甘草配伍对大鼠的毒性作用,认为海藻与甘草配伍对大鼠毛色、进食、活动、体重、脏器系数无影响,对血液系统、肝功能、心肌酶、肾功能、肝药酶会产生一定的影响,且与配伍比例有关,随海藻与甘草的比例增加而下降,以 1:1 的诱导作用最强。

2.2 十八反甘草组毒性与肝药酶细胞色素 P450

对于大戟和甘草的相反作用更换动物模型和检测指标后,则得出了与袁氏不同的结论。夏成云等^[13]报道大戟和甘草合用较空白组、大戟组、甘草组丙氨酸转氨酶(ALT)显著升高,对大鼠肝功能损害更为严重。大戟组 CYP3A2 mRNA 水平、蛋白表达及酶活性最高,而配伍合用后均明显下降,提示可能通过抑制 CYP3A2 使大戟的毒性成分代谢减慢,蓄积而使毒性反应表现明显。

肖成荣等^[14]报道甘草、芫花合用后 CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1/2 的酶活性增加,与对照组比较有显著差异,从而推测两药合用对药物代谢酶的影响可能会使某些药物毒性成分在体内代谢特征发生改变,对药物的疗效或毒性产生影响,从而产生基于药物代谢酶的中药间相互作用。代方国等^[15,16]研究表明甘遂组、甘草组和甘遂甘草配伍组均明显诱导大鼠肝脏 CYP2E1 的表达与活性上升,并发现甘草组和甘遂甘草配伍组对 CYP3A2、CYP2E1 活性的诱导作用显著高于甘遂组,从而认

为甘遂可能通过诱导肝脏 CYP3A2、CYP2E1 的表达与活性上升,促使其所含的前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物。甘遂甘草配伍使用时,甘草 CYP3A2、CYP2E1 活性的诱导能力更强,促进甘遂所含前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物的过程,并导致对机体毒性作用的增强,从而表现出十八反中药物配伍禁忌的特征。

2.3 十八反甘草组物质基础研究

黄蓓蓓等^[17]对甘草芫花合煎液和合并液进行 HPLC 测定,结果认为合煎液在 10.5 分钟出现吸收峰,而芫花、甘草及合并液均无此峰,从而推测两种制药方式,芫花甘草的煮出成分产生不同变化,这种差异同甘草与芫花的配伍合理性之间存在的关系,以及因煎煮工艺不同而造成毒性程度的不同等问题,值得进一步研究。

3 藜芦组

3.1 十八反藜芦组毒性与肝药酶细胞色素 P450

周建明等^[18]研究表明,藜芦单用对 P450 蛋白含量并无明显影响,而苦参却可显著降低 P450 蛋白含量,二者合用也使 P450 蛋白含量显著降低,说明配伍组中产生协同降低作用的主要是来自苦参的贡献,与藜芦本身无关。配伍应用对 P450 蛋白含量的降低作用可能导致 P450 活性下降,从而对藜芦中有毒成分代谢减慢而造成毒性。王宇光等^[19]采用紫外分光光度法和 RT-PCR 技术对人参与藜芦对细胞色素 P450 及其同工酶做了类似的研究,王辰允等^[20]采用高效液相色谱法分别把人参、藜芦分为低、高剂量组及低、高剂量配伍组,均发现人参与藜芦配伍前后对 CYP 及其亚型酶活性调控作用发生了明显变化,可能存在基于 CYP 的相反作用。

3.2 十八反藜芦组物质基础研究

敖书华等^[21]从化学角度采用 HPLC 法研究丹参、藜芦各自水煎液及二者的共煎液中藜芦定的含量变化,发现丹参和藜芦配伍后的毒性成分藜芦定含量增加,使神经毒素增加,对人体产生更大的危害。王福霞等^[22]做了相同的研究,也得出了相同的结论。孙彤伟等^[23]同时采用 HPLC 法和电位滴定法研究丹参—藜芦配伍后藜芦总生物碱和丹参主要化学成分的变化。结果发现配伍后丹参的有效成分原儿茶酸含量提高了 25%,原儿茶醛含量提高了 21%;藜芦总生物碱提高了 5 倍多,为丹参反藜芦进一步提供了理论依据。

孟宪生等^[24]利用 UPLC/Q-TOF-MS BPI 离子流图谱,分别绘制细辛单煎液、藜芦单煎液和细辛与藜芦配伍混煎液的 BPI 离子流指纹图谱,对图谱中分子离子峰进行分析。细辛、藜芦配伍混合煎煮后部分化学成分发生变化,从化合物变化幅度看,细辛中化合物从 54.8% 升至 344.32%;藜芦中化合物从 80.60% 升至 132.63%。细辛和藜芦合煎后细辛中化合物变化较大,而合煎后藜芦中化合物变化相对较小,如不考虑化合物的活性,化合物的变化印证了“十八反”中细辛反藜芦的观点。

4 问题和展望

综上所述,近十年来对于中药十八反的毒理及其物质基础的研究取得了一定的成就,如基于药物代谢酶机制的探讨,对细胞色素 P450 酶及其同功酶与毒性关系作了研究,充分利用现代药物分析和色谱学技术研究反药配伍前后化学成分的变化,对十八反药物作用于机体后产生毒性的机理和物质基础做了一定探讨,但对配伍后的物质基础变化与毒效之间的关系还没有形成统一认识,尚无突破性进展。同时部分研究仍集中于一些毒效指标的观察,如器官组织病理、生化功能等。另外由于实验条件(药材、制剂、实验动物及其病理生理状态)缺乏统一性,往往造成对相同药物实验却得出不同实验结果。目前研究全部为体外研究,体外研究和体内研究环境毕竟存在着很大的差异,而且目前对于十八反的争论很大部分是因为体内效果与配伍禁忌理论矛盾所带来的,因此,如何缩小体内、体外环境的差异及个体体内环境的差异,也是将来揭示十八反毒理和物质基础的关键。相信随着现代科学技术的发展和及应用及研究思路的不断拓宽,中药“十八反”的毒理、物质基础最终将被阐明。

参 考 文 献

[1] 唐于平,陈芳,高尔鑫,等. 中药十八反配伍禁忌的历史沿革与用药分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2010,12(4):593-599.

[2] 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.

[3] 夏伟. 细胞色素 P450 的研究进展[J]. 国外医学卫生学分册,2000,27(1):41-43.

[4] 肖成荣,陈鹏,王宇光,等. 半楼贝母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.

[5] 翁小刚,聂淑琴,黄璐琦. HPLC 测“半楼贝母及攻乌”中乌头

与其它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.

[6] 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.

[7] 刘文龙,宋凤瑞,刘志强,等. 川乌与半夏、瓜蒌、贝母、白芍、白芨配伍禁忌的化学研究[J]. 化学学报,2010,68(9):889-896.

[8] 赵海峰,梁晓,赵锦,等. 附子及川贝母合煎薄层指纹图谱研究[J]. 陕西中医,2010,31(9):1228-1229.

[9] 赵海峰. 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.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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):1700-1703.

[13] 夏成云,高月,周京国,等. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中 CYP3A2 的影响[J]. 中国中医急症,2006,15(9):1013-1015,1066.

[14] 肖成荣,王宇光,代方国,等. 甘草、芫花合用对大鼠肝细胞色素 P450 酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(12):48-50.

[15] 代方国,罗仁,王宇光,等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP3A2 影响[J]. 第四军医大学学报,2005,26(10):951-953.

[16] 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.

[17] 黄蓓蓓,王春霞,李国锋,等. HPLC 法分析甘草芫花合煎液与合并液成分[J]. 中药材,2008,31(1):152-154.

[18] 周建明,王宇光,陈志武,等. 苦参、藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用[J]. 中国中药杂志,2010,35(14):1845-1849.

[19] 王宇光,高月,柴彪新,等. 人参、藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用[J]. 中国中药杂志,2004,29(4):82-86.

[20] 王辰允,叶旋,王宇光,等. 人参与藜芦合用对 CYP1A 酶活性的影响[J]. 解放军药学学报,2010,26(02):104-106.

[21] 敖书华,刘磊. HPLC 研究藜芦-丹参配伍后藜芦定的含量[J]. 亚太传统医药,2009,5(1):17-18.

[22] 王福霞,刘磊. 高效液相色谱法测定藜芦-丹参配伍化学成分变化[J]. 医药导报,2009,28(5):656-657.

[23] 孙彤伟,邸子真,邹桂欣,等. 电位滴定法及 HPLC 法研究丹参与藜芦配伍的化学成分变化[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(5):236-237.

[24] 孟宪生,康廷国,叶挺祥,等. 中药细辛与藜芦配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOF-MS 研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(4):754-759.

(收稿日期: 2011-06-02)

(本文编辑: 张磊)