

# 基于物质基础探讨中药‘十八反’配伍致毒/增毒机制

宿树兰, 段金廛\*, 李文林, 唐于平, 范欣生

(南京中医药大学 江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046)

[摘要] 自金元时期以来, 十八反一直是中药配伍禁忌理论的重要组成部分, 随着人类对医疗健康的需求及现代认知水平的不断提高, 中药配伍禁忌日益受到广泛关注, 成为亟待解决的关键科学问题之一。该文对十八反配伍药对的物质基础研究现状进行分析归纳, 从化学物质变化角度探讨十八反可能的致毒/增毒机制, 以期为十八反配伍禁忌机制研究提供思考和借鉴, 为临床应用提供参考。

[关键词] 中药十八反; 物质基础; 毒性

[中图分类号] R283.6 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)01-0123-07

## Exploration the Toxicity /Increase Virulence Mechanisms of “Eighteen Incompatible Medicaments” based on Chemical Substances

SU Shutan, DUAN Jintao\*, LI Wentin, TANG Yuping, FAN Xinsheng

(Jiangsu Key laboratory for TCM formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] The “Eighteen Incompatible Medicaments” has been the important contents of incompatibility of Chinese herbs since JIN and YUAN dynasty. With the raising of medical treatment for human health and scientific cognition level, the incompatibility of Chinese herbs is an increasing concern and becomes a burning and crucial scientific question. This article analyzed the chemical components study

[收稿日期] 2009-11-17

[基金项目] 国家自然科学基金(No.30973885, 30873235); 江苏省高校自然科学基金重大基础研究资助项目(06KJA36022); 江苏省高校‘青蓝工程’科技创新团队建设项目资助(2006); 江苏省自然科学基金(BK2008455); 江苏省‘333高层次人才培养工程’项目(2007)

[通讯作者] \* 段金廛, Tel: (025) 85811116

- [2] 肖玉坤. 补肾健脾活血法治疗慢性萎缩性胃炎 48 例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(5): 333-334.
- [3] 王秋生. 活血化瘀汤加味治疗慢性萎缩性胃炎 32 例[J]. 四川中医, 2007, 25(11): 63-64.
- [4] 李 恺. 健脾泻胃汤治疗慢性萎缩性胃炎 60 例[J]. 陕西中医学院学报, 2007, 30(4): 21-22.
- [5] 颜 勤, 王 敏. 健脾养胃汤治疗慢性萎缩性胃炎 40 例[J]. 陕西中医, 2003, 24(1): 3-4.
- [6] 王建菊. 猕猴桃丸治疗慢性萎缩性胃炎 60 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(10): 756-756.
- [7] 尚 云. “平衡补酸汤”治疗慢性萎缩性胃炎的前瞻性临床研究[J]. 上海中医药杂志, 1998(1): 16-17.
- [8] 王海燕, 徐险峰. 生肌养胃汤治疗慢性萎缩性胃炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(12): 1277-1277.
- [9] 王卫和. 胃复春片治疗慢性萎缩性胃炎的对比观察[J]. 北京医学, 2000, 22(1): 19-19.
- [10] 张永锋. 益气活血法治疗萎缩性胃炎 78 例[J]. 陕西中医, 1998, 19(7): 303-303.
- [11] Glass GV. Primary, secondary, and Meta analysis of research[J]. Education Research, 1976, 6(5): 3.
- [12] 管红珍, 彭智聪, 付 鹰. 循证医学中文文献证据等级标准的系统性综述[J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(3): 145-148.

situation of “Eighteen Incompatible Medicaments” and discussed the scientific nature based the toxic chemical components changes, mechanisms of action, and so on. These data may provide instructions for mechanism research of “Eighteen Incompatible Medicaments”, supply some references for the rational application in clinic.

[Key words] Eighteen Incompatible Medicaments; chemical compositions; toxicity mechanism

中药十八反是传统中药配伍禁忌的重要内容之一,是中药七情中“相反”配伍关系的具体体现,即药物配伍后产生毒、副作用。自《神农本草经》以后,历代本草均有关于禁忌的警示记载。《中华人民共和国药典》历版中均采纳了十八反的内容,规定注明畏、恶、反的药物在一般情况下不宜使用或两药不宜同用,以避免可能导致的毒性反应或拮抗药效<sup>[1]</sup>。然而,历代医家在遣方用药中应用十八反、十九畏药对配伍治疗某些疑难病症的例证并不鲜见。因此,开展具有中医药理论特色的十八反、十九畏相关研究,以期指导和保障临床用药的安全与有效,是迫切需要科学阐释其合理内核的关键基础问题。

回顾相关研究,众多医家学者从十八反的临床应用、历史沿革、药物品种考证、药效毒理等方面进行了一些探索和研讨<sup>[2-4]</sup>。随着科学技术的进步及生物学、药理学、毒理学、药物分析等学科快速发展,探求十八反的禁忌特点与条件、致毒/增毒的效应物质基础和体内过程等揭示其科学实质的研究工作将更加深入。

“本草明言十八反,半蒺贝藜及攻乌,藻戟荒遂俱战草,诸参辛芍叛藜芦”是医家长期临床实践的经验集成,阐释十八反的科学内涵成为必然趋势,而化学成分是药物发挥药效或产生毒性的关键。本文针对十八反各组药对化学物质及其可能的变化过程进行分析讨论,以期为进一步阐明十八反的科学性、合理性和必要性提供参考。

## 1 “半蒺贝藜及攻乌”配伍致毒增毒的物质基础与可能的理化性质变化认识

从物质基础角度来看,药物配伍导致毒性或是增强毒性,可能是新的有毒物质产生,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ADME过程,改变了药物的代谢特点、消除速率等,引起致毒或增毒效应。

翁小刚等<sup>[5]</sup>采用HPLC方法测定乌头与半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及配伍前后次乌头碱的含量变化,结果表明: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,从有毒化学成分含量增高角度证明了“半蒺贝藜及攻乌”的科学性与合理性。边宝林等<sup>[6]</sup>测定了附子单煎、附子与浙贝母合煎后有毒成分乌头碱、次乌头碱、新乌头碱的变化趋势,结果显示:附子与浙贝母合煎样品中的有毒成分的含量均高于附子单煎样品,一定程度上从化学成分变化角度证实中药配伍禁忌理论十八反的科学内涵。采用薄层色谱法比较单煎液与附子、浙贝母合煎配伍后各种化学成分的变化,发现可能有新的化学成

分出现<sup>[7]</sup>,尚需进一步研究与验证。另外报道乌头生物碱与浙贝母总生物碱配伍应用后使乌头生物碱在动物体内滞留时间延长和效用时间延长,说明两药配伍后药物有毒成分在体内过程确实发生了变化,从毒性成分的体内代谢变化角度验证了“乌头反贝母”理论的科学性<sup>[8]</sup>。

乌头类药材主要涉及川乌、草乌、附子等药材,药材川乌、草乌分别是毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 和北乌头 *A. kusnezoffii* Reichb. 的干燥块根,而附子则是乌头的子根加工品。其性辛甘大热,有毒。乌头类药物能祛风除湿、温经止痛,用于风湿麻痹、关节疼痛、心腹冷痛、寒疝作痛、麻醉止痛等,广泛应用于临床。研究表明其毒性成分双酯型二萜生物碱主要包括乌头碱、新乌头碱、次乌头碱等,毒性强;水解为单酯型生物碱,毒性大为降低,继续水解则进一步变为醇胺类生物碱,毒性更小。

综上所述,半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及与乌头、附子配伍,将其毒性成分乌头碱溶出率增加而导致毒性增加<sup>[5-9]</sup>。

本文对半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及药材中所含化学成分列表,以为探讨配伍后化学成分的变化机制提供参考,见表1。

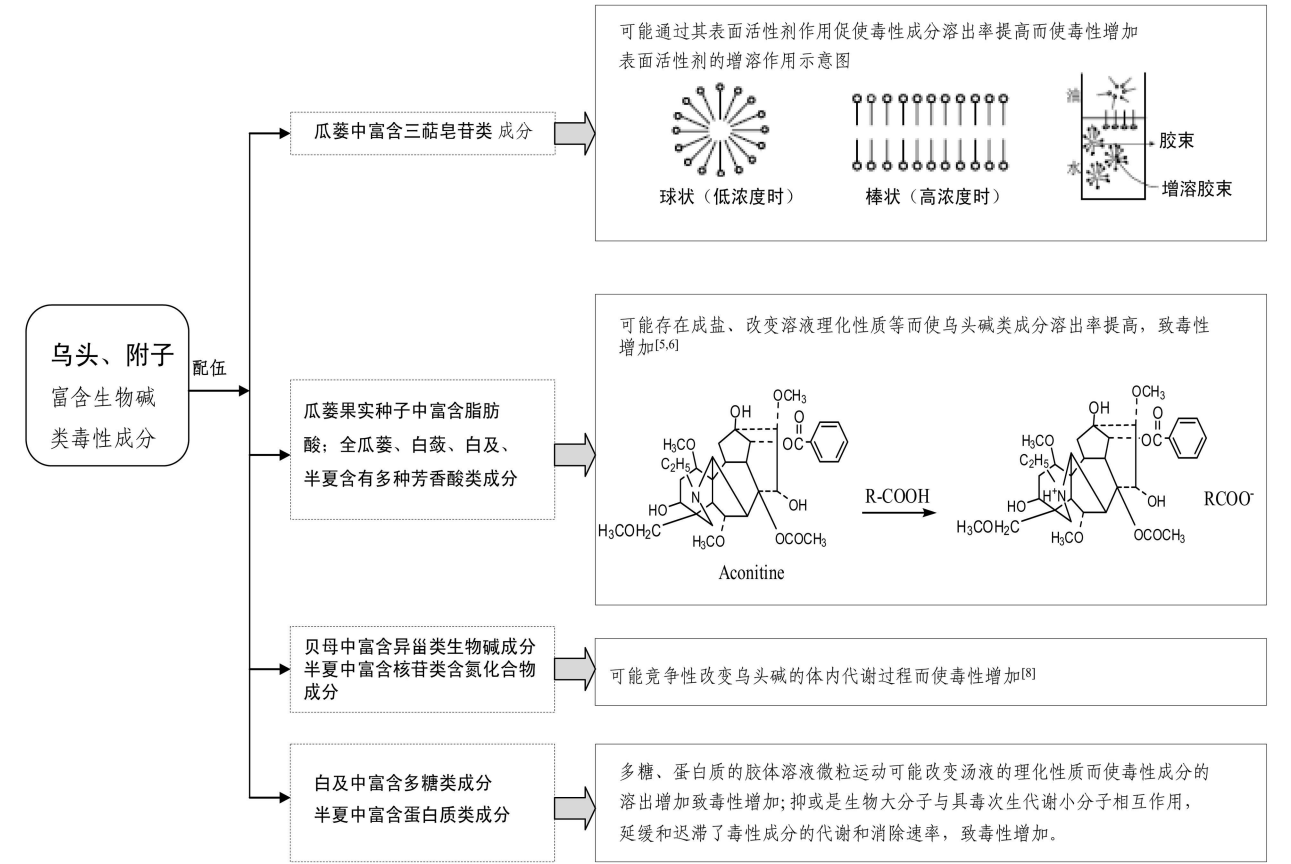
基于半蒺贝藜及攻乌各药味所含化学物质的理化性质与特点,对配伍致毒增毒的可能机制探讨于下:(1) 诸药中含有的酸性成分与乌头碱类二萜生物碱结合形成盐,有助于汤剂中毒性成分溶出增加,且由于生物碱盐的抗热破坏作用增强,稳定了毒性成分以盐的形式建立的平衡状态;(2) 诸药中富含的有机酸类成分与含氮有机碱、无机盐等碱性成分改变了煎液或体液的理化性质,使毒性成分在体内外的存在状态和代谢过程发生改变;(3) 诸药中富含的次生代谢产物如皂苷类成分、原生代谢产物多糖类及粘液质、蛋白质及多肽类等生物大分子物质,在煎煮过程中形成的胶体溶液,可能促使乌头碱类成分的溶出,或稳定毒性较强的双酯型状态,或延缓毒性成分的消除速率,见图1。

## 2 “藻戟荒遂俱战草”配伍致毒增毒的物质基础与可能的理化性质变化认识

甘草性甘、平,具清热解毒,健脾补气,润肺止咳,调和药性之功。“甘草能解百药毒”、“十方九草”是中医方剂配伍解毒、调和药性之经典认识。然而“十八反”中“藻戟荒遂俱战草”,则告诫人们海藻、大戟、甘遂、芫花与甘草相对立不宜伍用。究其原因,一些学者对其配伍可否产生毒性以及毒性成分的变化等进行了探索。

表 1 半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白芨药材中所含化学成分及其性质

药材	化学成分类型	主要化学成分
半夏 Rhizoma Pinellia	生物碱类	左旋麻黄碱、胆碱,以及乌苷、胸苷、次黄嘌呤核苷等含氮化合物
	有机酸类	琥珀酸、棕榈酸、亚油酸十六烷酸油酸等
	挥发油类	茴香脑、柠檬醛、棕榈酸乙酯等
	氨基酸类	苏氨酸、丝氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸等十六种氨基酸
	蛋白质类	半夏蛋白(分子量 44000)
瓜蒌 Fructus Trichosanthis	有机酸类	油酸、亚油酸、亚麻酸、瓜蒌酸等
	三萜皂苷类	富含以五环三萜母核为主的 Karounidiol cyclokirilodiol isocyclokirilodiol 等化合物
	氨基酸类	苏氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸等
贝母 Bulbus Fritillariae	生物碱	富含异甾类生物碱:川贝碱、西贝素; 甾体生物碱:贝母素甲、贝母素乙、湖贝甲素、湖贝乙素、西贝素
白蔹 Radix Ampelopsis	有机酸类	棕榈酸、原儿茶酸、没食子酸、龙胆酸等
	三萜类	齐墩果酸、白藜芦醇、羽扇豆醇等
	蒽醌类	大黄酚、大黄素甲醚、大黄素-8-O-β-D-吡喃葡萄糖苷
白芨 Hyacinth Bletilla	多糖类	富含白芨甘露聚糖等
	有机酸类	对羟基苯甲酸、原儿茶酸、桂皮酸等



陈希琛等研究发现<sup>[9]</sup>，甘草与甘遂在煎煮过程中甘草酸能与甘遂甾萜形成分子复合物，增加了甘遂的毒性成分甾萜类物质的溶出率，使煎液的毒性成分增加。黄蓓蓓等<sup>[10]</sup>采用 HPLC 法对甘草、芫花合煎液和分煎合并液进行比较，结果表明：甘草芫花合煎液与合并液指纹图谱存在明显差异，为探讨甘草芫花配伍产生毒性的可能机理提供了一定依据。

金恩波等<sup>[1]</sup>采用腹腔注射芫花或海藻煎剂,皮下注射甘草煎剂,发现随着甘草剂量增加,芫花的毒性随之增加,提示毒性的增加不是由于混煎过程中的理化性质的变化,而可能是药物进入动物机体后产生相互作用的结果。进而在 mRNA 水平、蛋白表达、酶活性水平上验证了甘遂、甘草可能存在基于药物代谢酶机制的药物间相互作用<sup>[3]</sup>。研究还发现,甘遂可能通过诱导大鼠 CYP 2E1 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为致癌物和毒物,导致对机体

的毒性作用;甘遂与甘草配伍使用时,甘草对 CYP 2E1 活性的诱导能力更强。因此,甘草可促使甘遂所含前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒性物质<sup>[3]</sup>。

甘草的化学成分十分复杂,主要为三萜皂苷类和黄酮类化合物,尚含有多糖类物质如甘草果胶多糖及粗蛋白等初生代谢成分。现将与甘草配伍相反的海藻、大戟、芫花、甘遂诸药中所含主要化学成分列表以利于比较分析,见表 2。

表 2 海藻、大戟、芫花、甘遂药材中所含主要化学成分

药材	化学成分类型	主要化学成分
海藻 Sargassum	多糖类	羊栖菜多糖、褐藻淀粉、甘露醇、马尾藻多糖等
	有机酸类	褐藻酸等
	酚类	海藻多酚等
大戟 Radicis Euphorbiae Pekinensis	二萜醇酯类	大戟二萜醇等
	三萜类	大戟醇、甘遂醇、大戟酮
	鞣质类	没食子鞣质、鞣花鞣质等
	黄酮类	山柰酚、槲皮素、槲皮苷等
芫花 Flos Genkwa	二萜原酸酯类	芫花酯甲、芫花酯乙、芫花酯丙等
	黄酮类	芫花素、芹菜素、木犀草素等
	香豆素类	伞形花内酯、西瑞香素、瑞香苷、异西瑞香素等
甘遂 Radix kaisui	有机酸酯类	3'-O-咖啡酰基奎宁酸甲酯、4'-O-咖啡酰基奎宁酸甲酯、5'-O-咖啡酰基奎宁酸甲酯、5'-O-(3,4-二甲氧基)-桂皮酰基奎宁酸甲酯等
	木脂素类	松脂醇、落叶松脂素、异落叶松脂素、罗汉松脂素等
甘遂 Radix kaisui	二萜醇酯类	Kansui phorin A、Kansui phorin B、Kansui phorin C、Kansui phorin D
	三萜类	甘遂醇、大戟苷等
	有机酸类	棕榈酸、柠檬酸、香草酸等

根据前人的研究结果结合相关学科研究进展对“藻戟芫遂俱战草”致毒、增效效应产生的物质基础和可能的作用机制提出以下认识:(1)除海藻外,大戟、芫花、甘遂均含有毒性成分,诸药与甘草配伍后其有毒物质可能与甘草中的甘草酸通过氢键形成复合物,以及具有表面活性的甘草三萜酸均有助于毒性成分的溶出,使其在水煎剂中的含量增高;(2)甘草及其海藻、大戟类药材均为富含多糖类物质如海藻胶、淀粉,以及蛋白质类等生物大分子化合物,在一定条件下或可稳定大戟、甘遂毒性成分二萜醇(酯)和二萜原酸酯类成分的存在状态,或延缓其毒性成分在体内的消除速率而蓄积增毒,见图 2。

3 “诸参辛芍反藜芦”配伍致毒增毒的物质基础与可能的理化性质变化认识

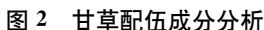
关于“诸参辛芍反藜芦”的论述,见诸于“诸参”的品种考证、临床用药特点、毒性作用、药效拮抗等方面,但对“诸参辛芍反藜芦”配伍致毒、增毒的物质基础虽有部分报道,但尚不够深入系统。

敖书华等<sup>[14]</sup>从化学变化角度研究了丹参、藜芦单煎液

及合煎液中毒性成分藜芦定的含量变化,发现丹参和藜芦配伍后的毒性成分藜芦定含量增加,使神经毒素增加而致增毒,为丹参反藜芦提供了一定科学依据。

唐自明<sup>[13]</sup>对赤芍与藜芦及苦参与藜芦配伍前后化学成分进行研究,结果显示:赤芍与藜芦配伍前后芍药苷、藜芦生物碱溶出无明显变化,也未见新的化合物生成,不支持藜芦反赤芍;而苦参与藜芦配伍后苦参生物碱溶出率明显下降,藜芦生物碱溶出量增大,支持了心功能不全时苦参与藜芦不宜同用的认识<sup>[13]</sup>。采用电喷雾质谱和高效液相色谱与电喷雾质谱联用技术对人参参与藜芦配伍过程中人参皂苷和藜芦生物碱的变化规律进行了系统研究,结果表明人参参与藜芦配伍的共煎液中鉴定出 8 种人参皂苷中有 6 种人参皂苷含量有所降低,Rf<sub>1</sub>和 Rf<sub>2</sub>的含量基本不变;此外在鉴定的 8 种藜芦生物碱中有 6 种生物碱的含量随人参加入而明显升高,提示人参的配伍有利于毒性成分藜芦生物碱的溶出,为人参反藜芦提供了一定实验数据<sup>[17]</sup>。

基于有限的研究工作结果初步表明,尚少诸参与藜芦合用发生化学成分的改变,致毒或增毒原因可能是由于两药配



重视配伍一毒性一物质一剂量一病症间的相互联系。在中医药理理论指导下,学习理解和认真体会前贤医家通过积累,归纳总结形成的中药十八反用药禁忌的条件与环境,结合现代生物学、生理学、病理学、药物化学、生物药剂学、毒理学等方面的知识,建立适宜可行的生物模式和毒效评价体

表 3  诸参、细辛、芍药各药材中所含主要化学成分

药材	化学成分类型	主要化学成分
人参 Rhizoma Panax gensing	皂苷类 糖类 氨基酸类 挥发性成分	富含达玛烷型人参三醇、人参二醇为母核的皂苷类成分 乳糖、蔗糖、麦芽糖、人参三糖、人参加多糖 赖氨酸、组氨酸、精氨酸等 $\alpha$ -金合欢烯、 $\alpha$ -愈创烯、蛇麻烯、艾里莫酚烯等
丹参 Radix et Rhizoma Salvia miltiorrhizae	酚酸类 二萜醌类	富含丹参酚酸 A、B、C、D、E 等 丹参酮 II A 等
玄参 Radix Scrophulariae	糖苷类 苯丙素苷类 有机酸类	环烯醚萜苷 斩龙剑苷 A、赛斯坦苷、毛蕊花糖苷、去咖啡酰毛蕊花糖苷等 肉桂酸、阿魏酸、对甲氧基肉桂酸、琥珀酸、熊果酸等
苦参 Radix Sophora flavescens	生物碱类 黄酮类	富含苦参碱、氧化苦参碱等一系列喹诺里西啶类生物碱 红车轴草苷、槲皮素、芦丁等
沙参 Radix Glehniae	香豆素类 多糖类	珊瑚菜素、佛手柑内酯、补骨脂素(异)欧前胡素等 沙参多糖等
细辛 Radix et Rhizoma Asari	挥发性成分	甲基丁香酚、黄樟醚、优葛缕酮、榄香脂素、香桉烯、细辛醚等
赤白芍 Radix Paeonia rubra Radix Paeonia alba	单萜及苷类 挥发性成分 黄酮类 鞣质类	芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷等 丹皮酚等 Kae mpfeol -3-O ( -D)glucoseide 等 1, 2, 3, 6-O-四没食子酰葡萄糖等没食子酸鞣质类化合物

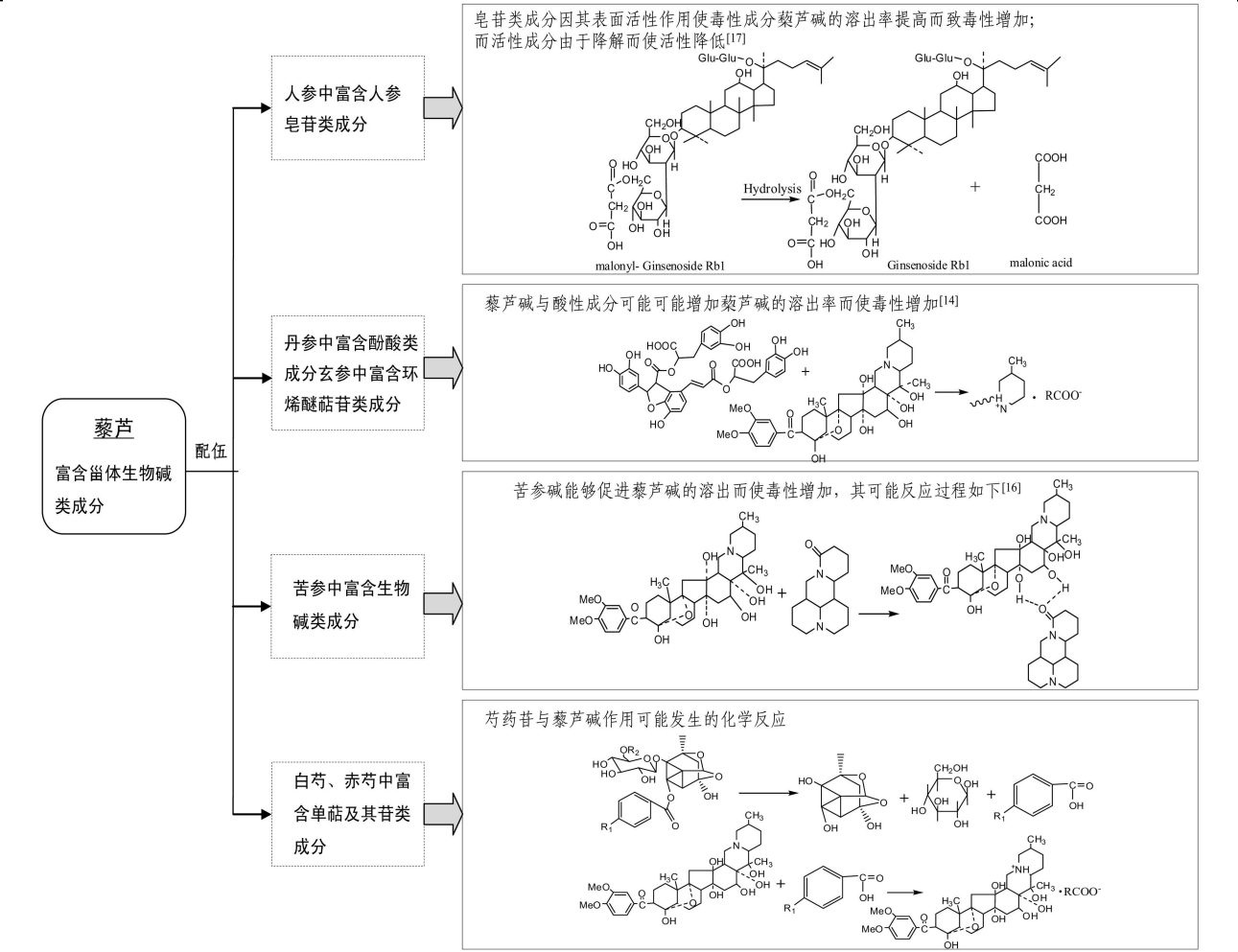


图 3  藜芦配伍成分分析

系,构建集物质基础研究、量-毒-效关系研究、不同病证状态下的致毒增毒机理研究等系统的中药配伍禁忌评价研究技术方案,以求真正阐明十八反的科学内涵与合理内核。

## [ 参考文献

- [ 1] 唐于平,吴起成,丁安伟,等.对中药“十八反”、“十九畏”的现代认识[J].中国实验方剂学杂志,2009,15(6):79-81.
- [ 2] 游琴,钟赣生.近30年“十九畏”实验研究分析及展望[J].科技导报,2008,26(7):84-92.
- [ 3] 李同琴,郭秋红.对中药配伍禁忌十八反十九畏的思 考[J].陕西中医,2003,24(3):262-264.
- [ 4] 高晓山,陈馥馨.十八反十九畏实验研究工作的设想与展望[J].中医杂志,1986,(5):61-63.
- [ 5] 翁小刚,聂淑琴,黄璐琦.HPLC 测 半蒺贝蒺及攻乌 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 学杂志,2004,39(1):57-59.
- [ 6] 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.
- [ 7] 赵海峰,梁晓,王喆.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.
- [ 8] 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.
- [ 9] 陈希琛.甘草反甘遂及其分子复合物[J].中成药研究,1984,(5):41.
- [ 10] 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.
- [ 11] 金恩波,姜名璜,黄启福,等.中药十八反的药理研

究[J].中成药研究,1982,(2):28.

- [ 12] 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):951-952.
- [ 13] 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.
- [ 14] 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.
- [ 15] 唐自明.赤芍、藜芦配伍前后化学成分的研究[J].云南中医学院学报,1982,21(增刊):47.
- [ 16] 唐自明.苦参、藜芦配伍前后化学成分的研究[J].云南中医学院学报,1982,21(增刊):48.
- [ 17] 张旭,宋凤瑞,王隶书,等.人参与藜芦配伍化学成分变化的 HPLC-ESI-MS 与 ESI-MS 研究[J].化学学报,2007,65(9):829-833.
- [ 18] 龚雪,王建,王琼,等.“诸参”叛藜芦的实验研究概述[J].山东中医药大学学报,2007,31(6):523-525.
- [ 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):366-370.
- [ 20] 肖成荣,陈鹏,王宇光,等.半蒺贝蒺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.
- [ 21] 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.
- [ 22] 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].中国中医急症医学,2006,15(9):1013-1015.