

海藻、芫花反甘草的研究进展

陈夏娟¹, 徐立^{1*}, 余果¹, 段金彪²

1. 南京中医药大学 药物安全性评价中心, 江苏 南京 210046

2. 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 江苏 南京 210046

摘要: 中药配伍中相反指两种药物合用产生或增强毒性或使疗效降低, 而“十八反”是重要的配伍禁忌, 也是现代药性理论争议最多的问题, 且至今尚未形成较统一的判断标准和结论。主要介绍了“十八反”中有关海藻、芫花反甘草的毒性和机制研究, 探讨了影响“十八反”的因素, 并在此基础上提出根据不同药物的特点确定其特定部位的安全药理实验内容的观点。

关键词: 海藻; 芫花; 甘草; 毒性; 配伍

中图分类号: R283.21

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2012)05-1024-04

Advances in studies on *Sargassum* and *Genkwa Flos* counteract with *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

CHEN Xia-juan¹, XU Li¹, YU Guo¹, DUAN Jin-ao²

1. Center of Good Laboratory Practice, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of Traditional Chinese Medicine Formulae, Nanjing 210046, China

Key words: *Sargassum*; *Genkwa Flos*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; toxicity; compatibility

中药相互作用的“相反”一词最早见于《神农本草经》, 此后, 不少医家对相反药物增删修改, 其中以金元时期张从正《儒门事亲》^[1]所载“十八反”歌流行最广, 歌曰: “本草明言十八反, 半蒺藜及攻乌, 藻戟遂芫俱战草, 诸参辛芍叛藜芦。”现代研究表明, 相反指两种药物合用产生或者增强毒性, 因此在临床中应避免相反药物合用。高晓山等^[2]指出药物相反不仅包括产生毒性反应, 也包括疗效的降低、消除或发生某些改变。

中药“十八反”虽是配伍禁忌, 然而古今医家成功运用反药的例证也层出不穷。对如此有争议的问题, 一直没有一个较权威的定论。为了解决此问题, 有必要对反药间的相互作用采用科学合理的方法进行深入细致的研究。

海藻、芫花反甘草属中药“十八反”中两组相反药对, 本文对这两组相反药对的研究进展进行总结和分析, 并提出今后应研究的重点。

1 海藻反甘草

1.1 海藻反甘草的毒性研究

1.1.1 相反研究 黄文权等^[3]研究表明, 甘草-海藻

(1:1) 配伍后以 80 g/kg 给大鼠连续 ig 7 d 后, 从大鼠外观活动看, 神经系统表现为烦躁、嗜睡、昏迷; 呼吸系统表现为呼吸困难; 消化系统主要表现为呕吐、腹泻、便血、厌食等。从功能指标看, 丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高, 心肌酶谱 (肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶、 γ -羟丁酸脱氢酶) 各项指标异常变化, 心率加快, 对肾功能指标 (尿素氮、肌酐) 影响不大。从病理结果看, 表现为心、肝、肾各脏器组织及血管充血、出血, 小灶性炎细胞浸润, 细胞组织水肿变性、空泡样改变等。

颜辉等^[4]对甘草-海藻进行了亚急性毒性实验研究, 以甘草-海藻 (1:1、1:2、1:3) 合煎液 20 g/kg 给大鼠 ig 35 d, 结果表明对大鼠的进食、活动、生长、体质量、脏器系数无影响, 但对血液系统 (红细胞、白细胞)、心肌酶谱 (肌酸激酶)、肾功能 (尿素氮)、肝药酶会产生一定的影响, 且与配伍比例有关。

丁选胜等^[5-6]进行的离体肝灌流实验, 分为甘草、海藻单煎液 3 个剂量 (0.002 5、0.005、0.01 g/mL) 组, 甘草-海藻 (1:1、2:1、3:1、1:2、1:3) 合

收稿日期: 2011-08-29

基金项目: 国家“973”计划课题项目 (2011CB505300, 2011CB505303)

作者简介: 陈夏娟 (1987—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药理。E-mail: sumerchan@163.com

*通讯作者 徐立 E-mail: 61301563@sina.com

煎液组及单煎后混合液(0.005 g/mL)组,通过测定天冬氨酸转氨酶(AST)、ALT、黄嘌呤氧化酶(XOD),表明甘草单煎液在高质量浓度及长时间时才表现出对肝脏的损伤,而海藻单煎液及除1:1比例外的各合煎液及单煎后混合液均有一定肝毒性,且随海藻量的增加和灌流时间延长损伤作用增强,合煎液毒性强于单煎后混合液。

金恩波等^[7]进行的急性毒性实验表明,甘草-海藻合煎后不论ig还是ip给药,随甘草配伍剂量增加,小鼠的LD₅₀下降,毒性随之增强;ip海藻,sc甘草也出现同样结果。实验结果提示毒性的增加不仅是由于反药合煎引起药物理化性质改变,也可能是药物进入动物体内后产生相互作用的结果,并且毒性增强与配伍剂量有关。

1.1.2 不反研究 叶敏等^[8]以甘草、海藻单煎液及甘草-海藻(1:1、2:1、3:1、1:2、1:3)合煎液10 g/kg ig急性肝损伤小鼠,结果表明1:1和3:1配伍组均能降低CCl₄引起的小鼠ALT、AST升高,对抗CCl₄所致的急性肝损伤,尤以1:1配伍效果最显著,这与多数古代名方中的配伍比例一致。笔者认为二者合用不一定会产生剧烈的不良反应,而且以适宜的比例配伍可能会有某些治疗效能。

杨致礼等^[9]用甘草-海藻(1:1、2:1、1:2)及单味药(7 g/kg) ig急性肝损伤兔,病理结果表明生理组、病理组中单味海藻对肝、肾组织有不同程度的影响,两药配伍各组对肝、肾组织损伤较单味海藻组轻,认为二者合用并非绝对配伍禁忌。李安域等^[10]对芫花、大戟、海藻、甘遂与甘草配伍禁忌进行初步试验,家兔单次ig给药均未见毒性反应,推测可能草食动物肝脏解毒功能较强。

1.1.3 总结与分析 甘草、海藻配伍是否相反,至少与以下因素有关:(1)与给药剂量有关,给药剂量大时可能会表现出一定的毒性,对心、肝、肾功能产生影响;在合适的给药剂量时,反而有一定的治疗效能,如对急性肝损伤具有保护作用。(2)与配伍比例有关,如大鼠肝灌流实验表明,配伍应用时随海藻量的增加,对肝脏损伤程度增强;小鼠急性毒性研究表明,随甘草剂量增加,毒性随之增强;二者得出的结论并不一致,可能是与实验动物种类或者实验方法如离体、整体实验有关。(3)与炮制方法有关,多数研究认为合煎液毒性大于单煎后合并液。

1.2 海藻反甘草的机制研究

1.2.1 配伍对药物代谢的影响 许立等^[11]用甘

草、海藻单煎剂及按1:1、3:1、1:3比例配伍合煎和分煎后合并的水煎剂ig给予小鼠3 d,结果表明甘草单煎剂和除分煎合用、1:1合煎剂外的其余配伍比例合煎剂能提高小鼠肝匀浆细胞色素P450水平,对肝药酶有诱导作用。认为海藻、甘草配伍应用后的反应不仅与煎煮方法有关,而且可能与药物在经肝脏代谢时,因肝药酶被甘草所诱导,使海藻中一些成分的代谢发生了变化有关。王宇光^[12]研究表明,海藻单用及与甘草合用对CYP3A、CYP2E1、CYP1A2酶活性产生影响,且对mRNA表达水平的影响与对酶活性的抑制或诱导效应相一致。何敏等^[13]通过对海藻玉壶汤及其加味的药动学研究,发现随着海藻剂量的增加,药方的毒性增强,影响了药物在体内的吸收、分布、消除,加入肝脏修复药物后,能保肝利胆,增强对药物的代谢功能,能部分消除由二者配伍比例改变造成的动力学特征的变化。提示反药配伍比例不同会导致整个药方的动力学特征的变化。

1.2.2 配伍对药物吸收的影响 孙亚彬等^[14]研究了甘草、海藻配伍对大鼠肠黏膜P糖蛋白(P-gp)的影响,ig给予大鼠甘草、海藻单煎液及甘草-海藻(1:1)合煎液和分煎后的合并液1周后,采用Ussing Chamber技术,评价罗丹明123和荧光素钠经大鼠空肠黏膜的经时吸收方向和分泌方向的透过量和表观渗透系数。结果表明海藻可能对肠黏膜P-gp不具有抑制作用,但二者合用后对P-gp具有一定抑制作用,引起P-gp底物的一些毒性成分吸收增加,这可能是两者配伍产生毒性的机制之一。

1.2.3 总结与分析 海藻反甘草的机制研究多集中在肝药酶及各亚型,也有学者从肠黏膜P-gp角度阐释二者相反的机制,但多为在体实验,在细胞分子水平用离体实验、体外实验进行研究,可能也不失为一种探寻二者相反机制的方法。对二者配伍后化学成分变化的研究较少,如是否产生了新的毒性化合物、增加了原有毒性成分的溶出等,因此这方面需要更深入地研究。

2 芫花反甘草

2.1 芫花反甘草的毒性研究

2.1.1 相反研究 姚宪章^[15]用等量甘草与成倍量芫花配伍和等量芫花与成倍量甘草配伍,比例均为1:1、1:5、1:10、1:15、1:20,实验动物灌服给药,结果表明毒性随甘草量的增加而增强,毒性反应主要体现在对神经系统的抑制,出现不安、无

神和食欲减退等表现;对胃肠蠕动有促进作用,出现肠鸣音亢进现象;死亡动物解剖后可见胃肠黏膜出血、肝肾肿大。

杨华春等^[16]用甘草、芫花水浸煎剂及甘草-芫花(1:1、1:2、2:1)合煎液ip给予小鼠,结果表明甘草与芫花配伍后对生理状态下的小鼠毒性具有协同作用,毒性比单味制剂明显增强,小鼠的LD₅₀值降低。但对急性肝损伤小鼠,1:1配比对小鼠存活率高于其他组。可以推测二者配伍是否相反与病理模型和配伍比例有关。

关天增等^[17]采用正交试验方法,对芫花、甘草进行不同剂量组合配伍,以动物死亡数和体质量增减为观测指标,结果表明二者在不同剂量组合配伍时可能会出现协同、相加或拮抗作用。黄文权等^[18]用甘草、芫花单煎液(40 g/kg),甘草-芫花(1:1)合煎液(80 g/kg)给大鼠连续ig 7 d,结果表明单味芫花可致大鼠肝功能中ALT升高,心肌酶谱中肌酸激酶、乳酸脱氢酶、 γ -羟丁酸脱氢酶水平升高,配伍甘草后以上指标升高更加明显,且病理检查显示,对心、肝、肾组织有一定的影响。

2.1.2 不反研究 王佑之等^[19]给急性肝损伤家兔ig甘草、芫花及不同比例(1:1、1:2、2:1)的水煎剂,并未出现明显的不良反应,且从病理结果看肝损伤恢复的快慢未因服用单味药或不同比例配伍组方而减慢或加速。但在精神、食欲方面,1:1配伍组合较其余配伍组合效果好,且从临床观察看,对病情的改善有较明显的促进作用。李安域等^[10]用芫花4.4 g/kg、甘草-芫花合煎剂6.6 g/kg ig给予家兔,结果表明家兔心跳、呼吸、体温、瞳孔反应、粪便均无异常变化。林通国等^[20]应用鼠伤寒沙门氏菌加哺乳动物肝微粒体酶检测系统,及枯草杆菌重组修复试验对由芫花、甘遂、大戟、甘草等药配伍组成的CLTG丸进行了诱变性测试,结果表明,此丸对TA98和TA100株均无诱变作用,在枯草杆菌重组修复试验中也未见DNA损伤作用。

2.1.3 总结与分析 甘草芫花配伍是否相反,与以下因素有关:(1)配伍比例:在不同剂量配比时,可能会出现毒性的协同、相加或拮抗作用;(2)药物组方:在适当的配伍组方后,十八反药物可能并不是绝对的配伍禁忌;(3)生理病理状态:在急性肝损伤模型中,合适的配伍比例有利于病情的改善;(4)炮制方法:合煎液毒性可能强于单煎后合并液;(5)动物种类:草食动物肝脏解毒功能可能较强,

并不产生毒性反应。

2.2 芫花反甘草的机制研究

2.2.1 对药物代谢的影响 肖成荣等^[21]连续ig给药大鼠7 d,结果显示芫花、甘草配伍与芫花组比较,CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1/2酶活性增加,可以推测配伍后对酶活性的诱导效应可能会加速芫花中有效成分的代谢而使功效降低,或使前毒性成分代谢活化成毒性成分而体现为相反作用。

2.2.2 对药物吸收的影响 黄蓓蓓等^[22]用体外Ussing Chamber实验研究药物在空肠段的吸收和代谢,实验表明甘草与芫花均可抑制P-gp的表达,且二者合用后抑制作用增强,产生协同作用使有毒成分吸收增加,这可能是二者合用产生毒性的一种机制。

2.2.3 对化学成分的影响 黄蓓蓓等^[23]对甘草、芫花单煎液及甘草-芫花(1:1)合煎液和1:1合并液分别进行HPLC测定,结果发现合煎液在10.5 min出现吸收峰,而单煎液及合并液均无此峰,说明不同的煎煮方法使二者配伍后的化学成分发生了不同的变化,可以推测药效和毒性也会因此产生不同的改变。

2.2.4 总结与分析 许多学者研究认为芫花中的前毒性成分可能会在肝药酶的诱导下转化为毒性成分,可能为二者配伍相反的主要原因,且有学者证实二者配伍前后化学成分确有不同。因此可在现有基础上,进行配伍前后毒性成分的研究,进一步阐明相反机制。

3 展望

迄今为止,对反药配伍组合的妨害与宜忌条件,以及配伍禁忌的理论研究还没有形成一套完整的体系^[24],主要原因是实验研究中众多不确定因素的存在,如药材基源、动物模型、配伍比例、药对与复方、给药剂量、给药方式、炮制方法等。从以往研究可见,反药配伍是否相反主要与配伍比例和剂量有关,因此可以通过均匀设计不同剂量配比的反药配伍组合进行实验,运用数理统计方法分析确定产生相反作用的适宜配比,并进行验证实验,揭示反药组合在不同剂量配比下的协同、相加或拮抗作用,并且在此基础上根据不同药物的特点确定其特定部位的安全药理实验内容。此外,由于病理模型造模过程中的多样性、不一致性影响实验结果的准确性,且药物的毒性反应在生理模型动物上也能得到体现,所以也可在生理状态下进行研究。期望通过系统的研究能揭示反药配伍的致毒、增毒特点,阐明

配伍相反的宜忌条件,对中药配伍禁忌理论基础研究起到一定的指导作用。

参考文献

- [1] 张从正. 儒门事亲 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 1984.
- [2] 高晓山, 陈馥馨, 刘源. 中药十八反研究 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 1991.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 丁选胜, 李欧, 阚毓铭. 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] 丁选胜, 李欧. 海藻甘草及其相配伍后的水提取物的肝毒性研究—对离体大鼠肝灌流液中黄嘌呤氧化酶的影响 [J]. 江苏中医药, 2002, 23(10): 51-54.
- [7] 金恩波, 姜明英, 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]. 中成药研究, 1982(2): 28.
- [8] 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(5): 30-32.
- [9] 杨致礼, 魏彦明, 曲亚玲. 在急性肝损伤条件下海藻反甘草的实验观察 [J]. 中国兽医科技, 1991, 21(3): 34-36.
- [10] 李安域, 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, 1959(1): 1-2.
- [11] 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.
- [12] 王宇光. 基于药物代谢酶的中药相互作用研究 [D]. 北京: 军事医学科学院, 2006.
- [13] 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.
- [14] 孙亚彬, 李国锋, 刘思佳. 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.
- [15] 姚宪章. 对反药甘草和芫花的动物实验及利用 [J]. 动物学杂志, 1977(2): 12-14.
- [16] 杨华春, 曲亚玲, 杨致礼. 大戟、芫花反甘草在小鼠急性肝损伤条件下的毒性研究 [J]. 甘肃农业大学学报, 1990, 25(2): 126-130.
- [17] 关天增. 藻戟遂芫俱战草的实验研究 [J]. 河南中医药学刊, 1995, 10(1): 13-14.
- [18] 黄文权, 程相岭, 肖鸿, 等. 甘草配伍芫花对大鼠心肝肾功能及组织形态的影响 [J]. 中国中医急症, 2003, 12(2): 155-156.
- [19] 王佑之, 王尊国, 项光华. 急性肝损伤条件下芫花反甘草的实验研究 [J]. 中兽医医药杂志, 1991(1): 2-4.
- [20] 林通国, 赵呈明, 杨华, 等. 芫花、甘遂、大戟、甘草等药物配伍组成 C、L、T、G 丸的诱变实验研究 [J]. 中药通报, 1986, 11(11): 48-49.
- [21] 肖成荣, 王宇光, 代方国, 等. 甘草、芫花合用对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 48-50.
- [22] 黄蓓蓓, 李国锋, 任非, 等. 甘草与芫花对 P-糖蛋白底物罗丹明 123 经空肠黏膜透过性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 2521-2526.
- [23] 黄蓓蓓, 王春霞, 李国锋. 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.
- [24] 郭建明, 段金彪, 郝海平, 等. 基于药物体内代谢过程的中药配伍禁忌研究思路与方法 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2373-2378.