

# “十八反”药理毒理研究述评

李 超 樊巧玲\*

南京中医药大学基础医学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号 111 信箱, 210046)

\* 通讯作者: fql9989@yahoo.com.cn, 13813818558

[摘 要] 针对“十八反”中涉及的反药对的药理毒理研究进行了概述和评析。

[关键词] 十八反; 药理毒理; 中药

古今临床文献中, 有关“本草明言十八反, 半蒺贝藜及攻乌, 藻戟遂芫俱战草, 诸参辛芍叛藜芦”(“十八反”)中相反药物同用的案例屡见不鲜, 未见有明显的毒副作用或显示出良好的临床疗效。兹对近年来有关相反药对的药理毒理研究结果作一概述与分析。

## 1 “半蒺贝藜及攻乌”

### 1.1 半夏合乌头(附子)

研究发现, 生附片、黑附片与生半夏、法半夏单煎或 1:1 混合煎液, 对离体蛙心的心脏收缩幅度和心率均无明显影响<sup>[1]</sup>。但另有研究表明, 二药合用后制附子的降压、强心作用有所降低<sup>[2]</sup>, 法半夏可抑制黑附片、制川乌、制草乌对离体蛙心的收缩力, 改变其对小鼠心电的影响, 但以上述煎液灌胃给予小鼠, 在急性毒性试验中未见毒性反应加重<sup>[3]</sup>。制川乌与姜半夏 2:1 配伍, 8g 生药/kg 剂量可明显抑制饲喂甲状腺粉所致阳盛动物的耐高温能力, 而对处于同样高温条件下的正常健康动物耐高温能力的

影响较之病理模型为小, 认为在特定病理生理条件下显示出毒性增强, 可能为“十八反”的毒效特点<sup>[4]</sup>。我们认为今后的相关研究如果结合中医的证候模型开展, 将更有中医学术价值与实际意义。

### 1.2 瓜蒌合乌头(附子)

制川乌与全瓜蒌合用较分别单用时毒性有所增加, 但仍符合药物安全试验的要求和规定<sup>[5]</sup>。全瓜蒌与制川乌合用可减轻川乌对离体蛙心的抑制, 提高多数小鼠的痛阈<sup>[6]</sup>。另外, 两者的合煎剂灌胃给予小鼠, 给药动物只在短时间内出现不适反应, 很快恢复正常活动, 72h 内无死亡<sup>[7]</sup>。我们认为进一步增设参考指标和其他类型的病理模型, 更有助于其毒性的研究, 使结论更具说服力。

### 1.3 贝母合乌头(附子)

研究发现, 生附片与不同品种的贝母合用, 效果较生附片单用不一: 与浙贝合用明显减弱了对健康小鼠的降体温作用; 与浙贝或松贝合用增强了对抗安痛定致大鼠体温降低的作用; 与松贝合用增强了

[19]李荣, 王杰军, 钱建新, 等. 肿瘤患者血清 IAP、T 细胞亚群和 NK 与抑郁之间的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(3): 335—337.

[20]陈震, 宋明志, 程琳. 健脾理气中药抗肿瘤肝转移及其机理初步研究[J]. 中国临床医学, 2002, 9(1): 46—48.

[21]陈颖, 陈震, 屠红, 等. 健脾理气中药对荷 B16 黑色素瘤小鼠肝转移的干预作用[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(10): 79—82.

[22]成文武, 薛琼. 健脾理气汤对裸鼠人肝癌高转移模型的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(6): 460—461.

[23]陈震, 程琳. 健脾理气中药上调 nm23 表达[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(2): 25—27.

[24]姚华, 张华, 杨悦. 加味逍遥散与化疗药结合抗裸鼠移植性肝癌的实验研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(6): 532—533.

[25]郑东升, 郑小伟, 张永军. 健脾疏肝活血方对 H22 肝癌小鼠 ICAM-1 基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志,

2010, 25(1): 138—140.

[26]王迪, 张虹, 付士波, 等. 逍遥散对乳腺癌细胞抑制作用实验研究[J]. 中医杂志, 2006, 24(4): 643—644.

[27]王成鑫, 王翠兰, 赵晓玲, 等. 疏肝舒乳颗粒对人乳腺癌 MCF-7 细胞的毒杀作用研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 717—718.

[28]巩稳定, 梁钢, 王书文. 逍遥散诱导胃癌细胞凋亡实验研究[J]. 西北药学杂志, 2001, 16(6): 256—257.

[29]王东强, 史丽萍. 四逆散对肝损害细胞 bax 基因表达的影响[J]. 天津中医药, 2005, 22(2): 155—157.

[30]修丽娟, 魏品康, 林晖明, 等. 消痰解郁方对慢性应激荷瘤大鼠行为的影响及其机制[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(2): 138—144.

[31]周振华, 于尔辛. 健脾理气方对小鼠 HAC 肝癌细胞凋亡和 bax 基因蛋白表达影响的实验研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(2): 78—79, 82.

(收稿日期: 2011—10—13; 修回日期: 2012—02—21)

[编辑: 侯建春]

抑制胃排空与抗胃溃疡作用;与青贝合用增强了其抗炎效果<sup>[8]</sup>。生附片与浙贝母合用并未增强二者单用时所具有的抑瘤及抑制癌转移作用,反而减缓了肿瘤细胞的诱导凋亡<sup>[9]</sup>。浙贝母、川贝母可明显抑制大剂量生附子对正常大鼠心率提高及心肌收缩力增强的影响<sup>[10]</sup>。我们认为如果在研究中更进一步界定附子剂量大小,则更有助于临床应用的参考和把握。

#### 1.4 白蔹、白及合乌头(附子)

生川乌、生草乌与白蔹配伍后,主要通过影响基因转录抑制 CYP2E1 酶活性,而出现抑制 CYP1A2、CYP3A1/2 酶活性的作用机制则不详<sup>[11]</sup>。白蔹与制川乌、黑附片分别合用时,可使心肌收缩力的增强作用减弱和消除;而白蔹与制草乌除 1:4 合用组外,均表现作用增强<sup>[12]</sup>。白蔹与制川乌合用可降低单用白蔹时对金黄色葡萄球菌生长的抑制作用<sup>[13]</sup>。白及与制川乌合用在小鼠的急性毒性和家兔的亚急性毒性试验中均未发现毒性增强,对药效亦无明显影响<sup>[14-16]</sup>。白及与生川乌、草乌、生附片合用,未见毒性反应,且能协同兴奋迷走神经,促进血液循环,保护胃黏膜<sup>[17]</sup>。研究者发现生川乌、制川乌分别与白及合用均未见增毒作用,但前者在药理作用上表现为相加作用,后者则为拮抗作用<sup>[16]</sup>。我们认为如果在相加或拮抗的药理作用机制上展开研究,则更具有学术价值。

#### 2 “藻戟遂芫俱战草”

##### 2.1 海藻合甘草

马山<sup>[18]</sup>认为藻类本身无毒,与甘草配伍亦不致出现“相反”,其毒性乃是藻类黏着河豚卵所致。甘草次酸可抑制豚鼠甲状腺的功能,从这一点上看以海藻配甘草治疗瘰疬最为合理<sup>[19]</sup>。海藻与甘草合用后对 P2-gp 产生一定的抑制作用,这可能是两者合用产生毒性的一种机制<sup>[20]</sup>。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<sup>[21]</sup>。更进一步研究发现,两者者以 1:1 和 3:1 比例配伍合用有一定治疗效能<sup>[22]</sup>;以 3:1 和 1:3 比例配伍合用时能显著提高小鼠肝匀浆细胞色素 P450 含量,对肝药酶有诱导作用,可认为海藻与甘草按这两比例配伍时可影响方剂中药物的代谢<sup>[23]</sup>。我们认为如果适当增设两药配伍的比例组数与药液浓度梯度,则有利于探寻最优配伍比例,减少浓度依赖性和饱和性对结

果的影响。

##### 2.2 大戟、甘遂、芫花合甘草

甘遂、芫花、大戟与甘草合用,表现毒性增强,同时也证明其毒性的程度与甘草伍用的剂量有密切的关系<sup>[24]</sup>。进一步研究发现,甘遂与甘草 1:1 配伍毒性最大;1:2 或 2:1 配伍毒性次之;1:4 或 4:1 配伍时毒性最小,并且在部分指标上毒性低于单味甘遂<sup>[25]</sup>。甘遂、芫花、大戟和甘草合用与单用甘草相比,在 CYP1A2 酶活性的表达上为拮抗作用,且合用后抑制了 CYP1A2 的酶活性<sup>[26]</sup>。大戟、甘草合用后消除了甘草单用对 CYP2E1 酶活性的诱导作用<sup>[27]</sup>,两者可能存在基于药物代谢酶机理的相反作用<sup>[28]</sup>。我们认为加深 P450 酶系调控和代谢研究,有利于新药筛选、发现药物相互作用及药物安全性评价。

#### 3 “诸参辛芍叛藜芦”

##### 3.1 诸参合藜芦

“诸参”与藜芦配伍后的“反”与“不反”在于各配伍用量<sup>[29]</sup>。人参与藜芦合用,人参的适应原样作用消失,且毒性增加;玄参、苦参与藜芦合用可引起心率不齐及血压下降<sup>[30]</sup>;丹参与藜芦合用后丹参酮 II A 含量略有下降<sup>[31]</sup>。高晓山<sup>[32]</sup>在右归饮中加入少量藜芦形成人参参与藜芦相反药对,则全方的补益作用明显受到干扰妨害,但未见严重的不良后果,因此提出“妨害治疗”之说,这对“十八反”的认识有着重要的指导意义。我们认为“妨害治疗”为“十八反”注入了新活力,加以理论完善和实验验证则对今后的中医临床治疗用药有着重要的指导意义。

##### 3.2 细辛、芍药合藜芦

藜芦对肝、肾功能均有明显的损伤,但与细辛合用未见损伤明显加重或毒性明显增强<sup>[33]</sup>。赤芍与藜芦配伍前后溶出的芍药苷、藜芦生物碱无明显变化,也未见新的化合物生成,故支持赤芍不反藜芦的观点<sup>[34]</sup>。从细辛、藜芦单煎液和混煎液在 BPI 离子流指纹图谱的表现上来看,合用混煎后细辛中有八个分子离子、藜芦中有十个分子离子峰峰面积变化超过 9% 以上,即细辛“反”藜芦是具有一定道理的<sup>[35]</sup>。

#### 4 小结

综上所述,从“反药”合用的研究结果来看,较倾向于没有毒副作用的看法。部分文献报道存在“相反”现象,但其论述未能清楚地表明相反二药配伍是疗效降低还是毒性增强,但“反”为“增毒”的观点被大多数人所赞同。目前对于“增毒”观点的研究主要

集中在毒效的观察,对于毒性的作用机制和物质基础探讨较少。另外同样的药物研究,却出现若干研究者所报道的结果不同,这主要责之于药材来源、动物模型、病生理模型及给药方式的不规范。我们探讨“十八反”合用的可行性时,在宏观上可以肝功能、肾功能及心肌酶谱作为参考依据;在微观上可以利用 CYP450 酶系及 CYP3A2 在 mRNA 水平、蛋白表达及酶活性方面的影响作为参考指标。在未来的研究中,当应用新的研究方法和手段,突破旧有的模式,深入阐明“十八反”药理毒理的作用机制。

### 参考文献

- [1] 范春光,殷长森,夏立荣,等. 关于地道药材附子与半夏有无配伍禁忌之探讨[J]. 中国中药杂志,1992,17(3):182-184.
- [2] 夏立荣,蒋纪洋,刘灿坤. 姜半夏与制附子配伍后部分实验研究[J]. 中药通报,1987,12(5):54-56.
- [3] 胡剑琴,肖庆慈,金健民,等. 中药“十八反”动物实验研究——半夏与附子、川乌、草乌配伍后部分药理实验之初步研究[J]. 云南中医学院学报,1982,(3):34-52.
- [4] 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]. 中国中医基础医学杂志,1998,4(增刊):110-112.
- [5] 罗国龙,黄汉清. 白蔹瓜蒌反草乌川乌的毒理研究[J]. 中国医院药学杂志,1987,(7):318-320.
- [6] 南京中医药大学. 中华本草(3)[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:1713.
- [7] 徐及敏,李紫霞,任玉文,等. 浅析中药十八反现代研究及临床应用[J]. 当代医学,2009,16(15):148.
- [8] 杨庆,聂淑琴,翁小刚,等. 生附片与不同品种贝母配伍的药效学比较研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,12(6):25-29.
- [9] 杨庆,聂淑琴,翁小刚,等. 乌头、贝母单用及配伍应用体内、外抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2005,11(4):25-28.
- [10] 肖志杰,黄华,曾春华,等. 附子配贝母对大鼠心功能的影响[J]. 江西中医学院学报,2005,17(2):50-51.
- [11] 石苏英,金科涛,王宇光,等. 白蔹配伍乌头对大鼠肝脏 CYP450 的调节作用[J]. 医药导报,2007,26(9):975-979.
- [12] 李建新,陆茵. 中药“十八反”研究概况[J]. 南京中医学院学报,1987,(3):51-52.
- [13] 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]. 方药研究,1991,(1):36-38.
- [14] 凌一揆,罗光宇,李玉纯,等. 制川乌反法半夏的初步试验——中药“十八反”相互作用的研究之一[J]. 成都中医学院学报,1987,(2):32-36.
- [15] 凌一揆,罗光宇,李玉纯,等. “十八反”药物相互作用的研究——生川乌反法半夏的初步试验[J]. 上海中医药杂志,1987,(8):47-48.
- [16] 罗光宇,欧芳春,向永臣,等. “十八反”药物相互作用的研究——川乌反白芨的初步试验[J]. 上海中医药杂志,1989,(12):1-3.
- [17] 范碧亭. 中药药剂学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:620-621.
- [18] 马山. 海藻不反甘草[J]. 上海中医药杂志,1983,(1):27.
- [19] 郭宗英,牟焕华. 谈海藻与甘草的配伍[J]. 陕西中医,2005,(26)7:706.
- [20] 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.
- [21] 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):17012-17031.
- [22] 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.
- [23] 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,1992,18(1):41-42.
- [24] 崔琨,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.
- [25] 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.
- [26] 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):278-280.
- [27] 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(7):493-495.
- [28] 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.
- [29] 关天增,潘先琼,常洪志,等. “诸参辛芍叛藜芦”[J]. 河南中医,1993,13(5):204-205.
- [30] 高晓山. 中药十八反研究[M]. 北京:中医古籍出版社,1991:284.
- [31] 楼朱雄,杨建国,王健生,等. HPLC 法测定藜芦配丹参后丹参酮ⅡA 含量的变化[J]. 中药材,1993,16(10):32.
- [32] 高晓山,陈馥馨,刘林祥,等. 中药十八反的新涵义——妨害治疗[J]. 中国中药杂志,1992,17(12):754-755,761.
- [33] 方素芳,崔平,张立永,等. 细辛反藜芦的实验研究[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2005,21(6):56-57.
- [34] 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,1998,21(增刊):47.
- [35] 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:2011-06-14;修回日期:2011-07-11)

[编辑:李 巍]