

附子配伍甘草减毒增效的研究

张宇燕 万海同 杨洁红* 周惠芬

浙江中医药大学生物工程学院, 杭州市滨江区滨文路 548 号, 310053

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81073139); 教育部高校博士点基金资助项目

(20093322110001; 20113322110002); 浙江省中医药科技计划项目(2010ZA017)

* 通讯作者: yannoo7376@126.com, 13758244937

[摘要] 附子是临床上常用药, 有较强的生物活性, 但有大毒, 多复方入药, 常与甘草配伍应用。附子与甘草的组方是中医减毒增效配伍规律运用的高级形式。综述了附子与甘草减毒增效的合理配伍理论, 可为经方方药研究开拓思路, 为中药现代化研究提供切入点。

[关键词] 附子; 甘草; 药物配伍; 减毒增效

附子为毛茛科植物乌头(*Aconitum carmichaeli* Debx.)的子根, 性微辛、大热、有毒, 归心、肾、脾经, 具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛等功效。附子是临床上常用药, 具有较强的生物活性, 有大毒, 因此, 安全、有效的合理用药在临床上至关重要。附子多复方入药, 常与甘草配伍应用, 附子与甘草配伍在中药应用上具有一定的代表性。

1 附子为百药之长, 然毒性甚大, 复方入药, 妙在配伍

附子乃药中圣药, 一直被历代医家所重视。张仲景为善用附子第一人, 《伤寒论》中用附子者有 20 方, 37 条^[1], 《金匱要略》中用附子者有 11 方, 16 条^[2]。明代张景岳则将附子列为“药中四维”之一, 与人参、熟地黄、大黄并列, 称其为“乱世之良将也”, 言下之意即治病保命要药。火神派医家祝味菊则称附子“为百药之长”, 一语道尽附子的重要性。近年现代文献分析发现, 附子可治疗内、外、妇、儿各种疾病 80 多种^[3]。然而附子有毒, 《淮南子》言: “药之大毒也”, 历代本草皆言其“有毒”或“大毒”, 植物全株有毒, 以根头最毒, 毒性极大, 附子的毒性成分为乌头碱(Aconitine), 口服 0.2mg 即为中毒剂量, 产生中毒症状, 其结晶 2~4mg 即可以致死^[4]。附子急性中毒后症状多在服药后 10~30 分钟发生, 常表现为四大特点: 麻、颤、乱、竭。附子的慢性中毒多表现为下肢麻痹、小便不利、视力不清等症, 多由久服附子所引起。中毒还可引起接触性皮炎, 表现为皮肤红、肿、丘疹、水疱或大疱等, 常伴有不同程度的瘙痒和灼热感^[5-6]。恽铁樵曾云: “最有用而最难用者为附子。”剧毒中药固然毒性较大, 副作用较多, 只要运

用得当即可化毒为利^[7-9]。附子临床大多复方入药, 配伍应用。附子与干姜、甘草、大黄、木通、生地、黄芩配伍可达抑毒增效的双重效应, 另外, 与白芍、黄芩、黄连、蜂蜜、粳米等配伍也可抑其毒扬其效^[10]。附子临床上常与甘草配伍为用, 四逆汤是以附子为主的代表方剂, 附子与甘草、干姜配伍, 其生物碱发生化学变化, 毒性大大降低, 此是附子的最重要配伍, 又称“仲景附子配伍法”。考火神派诸家如吴佩衡、范中林等用附子时, 最常见的配方就是四逆汤。医家在祛寒剂中往往附子与甘草、干姜合用, 即可增加温经作用, 也可减少附子的毒性^[11]。唐代孙思邈在《备急千金要方》中创温脾汤, 将附子、大黄、人参、干姜、甘草熔于一炉, 功在温补脾阳, 攻下冷积, 近人用于急性菌痢、慢性肾炎, 疗效很好。明代陶节庵《伤寒六书》中立回阳救急汤, 方中既有回阳救逆的附子、干姜、肉桂, 又有益气生脉的人参、五味子、炙甘草等, 亦为挽急救重之方。附子的现代临床应用更广, 可用于各种休克、冠心病心绞痛、恶性疼痛及痉挛性疼痛, 风湿、类风湿性关节炎, 慢性肾炎蛋白尿, 尿毒症前期、烫伤、寒湿痹证^[12-16]。

2 药对是配伍的中心, 附子与甘草是常用的药对, 具有代表性

配伍用药是中医重要特色, 药对则是配伍的中心, 是药物间最基本的配伍形式^[17]。两药合用能起到协同作用以增强药效, 或消除毒副作用以抑其所短、专其所长, 或产生与原药各不相同的新作用等配伍即药对^[18]³⁸, 也称对药^[19-20], 是临床常用的相对固定的两味药配伍形式, 是方剂最小的组方单位。《伤寒杂病论》运用了大量行之有效的药对, 据统计

达 147 对之多^[21]。药对是最精练的复方,又是组成复方的核心,从经方药对入手,既可把单味药研究提高到新的台阶,又能为方剂研究奠定基础,必能收到少而易果,事半功倍的效果^[22]。附子与甘草就是重要的经方药对,在中药配伍中的应用有相当的代表性,其配伍研究对于提高临床药效,降低毒副作用,扩大应用范围及适应复杂病情等具有重要意义,是复方配伍规律研究的基础和重要切入点之一。

3 附子与甘草的气味是减毒增效的配伍基础

依据药物气味进行配伍组方形成了气味配伍理论。气味配伍理论与药对关系密切,药对是方剂的配伍中心,药物气味是遣药制方的根本依据,金代成无己云:“制方之体,欲成七方之用者,必本于气味生成而制方焉。”在《伤寒论》中以气味配伍理论指导运用药对约达 60 余对,均是名方的制方基础^[23]。

3.1 附子与甘草配伍“以甘缓毒”

附子燥热峻猛毒烈,而甘味药“能缓”,具有缓急、缓和的作用,可调和药性、缓急止痛、解药食毒,因而用甘润之品如甘草、蜂蜜等与附子配伍,可收和药、缓急、制毒之效。《本草备要》谓蜂蜜“甘缓可以去急,……和百药,与甘草同功。”《伤寒论》和《金匱要略》中用附子多与甘草或蜂蜜相伍,如甘草附子汤、附子粳米汤等。

附子辛热走散,可以温阳逐寒,但刚燥辛烈,若反复使用,每易耗散正气,而甘味药多具补益扶正作用,如痹证常反复发作、缠绵难愈,久用附子则易耗伤正气且更不耐毒,配伍益气扶正之品,既可扶助正气,又可制其毒性,如《伤寒论》附子汤之配人参、《圣济总录》之附子汤配黄芪等,如《伤寒论》甘草附子汤之配甘草。对于元阳欲脱之证,直用大辛大热,则恐有暴散虚阳之虞,故配伍甘补扶弱之品如人参、黄芪、甘草等,可调整固本以制其毒,方如《伤寒论》四逆加入参汤、《伤寒六书》回阳救急汤等。因此,甘草对附子通过调和药性、缓和峻猛和扶正固本以解毒,正是以其甘味来实现的,正如《本草正》所载:“甘草,味至甘,得中和之性,有调补之功,故毒药得之能解其毒。”张景岳说“附子之性急,得甘草而后缓”。

3.2 附子与甘草配伍“辛甘化合以增益气温阳之功”

附子甘草药对在气味配伍中又体现了增效作用,附子辛热,甘草甘平,附子与甘草辛甘化合,前人所谓“甘与辛合而生阳”,二者可增强温阳作用。附子大辛、大热,辛热之品温阳回阳,“走而不守”见效

迅速,药效消失亦快,而“助阳须先益气”,加用甘缓益气之品如甘草、人参、黄芪等,可以增强药力,延长药效,如四逆汤、参附汤及芪附汤。张景岳说“附子之性走,得甘草而后益心脾”。

4 附子与甘草的功效体现了减毒增效的配伍关系

4.1 相畏相杀以制毒

附子之功效卓著,确也迅猛毒烈。《神农本草经》云:“若有毒宜制,可用相畏、相杀者。”如生姜可缓和半夏咽痛暗哑之毒副作用,砂仁可减轻熟地滋腻碍胃、影响消化的副作用,陈皮可缓和常山截疟而引起恶心呕吐的胃肠反应,……甘草则对附子等多种药物所致中毒,有一定解毒作用^{[18]507}。《本草经集注》云:“世方动用附子,须甘草……正制其毒故也。”正因如此,张仲景在其《伤寒杂病论》中常用附子配甘草,如四逆汤、甘草附子汤等。在《金匱要略》所载有附子的方剂中配用甘草的有 11 方,《伤寒论》中载有附子的方剂中配用甘草的有 9 方,且甘草的剂量较大。孙思邈《备急千金要方》云:“甘草解百药毒,此实如汤沃雪,有同神妙。有人中乌头、巴豆毒,甘草入腹即定,……其验如反掌,……方称大豆汁解百药毒。余每试之,……又能加之为甘豆汤,其验尤奇。”甘草对附子的相制作用如张景岳所言:“附子之性急,得甘草而后缓;附子之性毒,得甘草而后解”。

4.2 相须相使以增效

附子与甘草配伍,可增强附子助阳作用。附子为“回阳救逆第一品药”,能上助心阳,中温脾阳,下补肾阳,用于冷汗自出,四肢厥逆,脉微欲绝之亡阳证,如治亡阳证的经典方四逆汤(《伤寒论》),治亡阳兼气脱证的参附汤(《正体类要》),治寒邪入里,直中三阴之证的回阳救急汤(《伤寒六书》)。附子辛甘温煦,有峻补元阳,益火消阴之效,凡肾、脾、心诸脏阳气衰弱者均可应用。如治肾阳不足,命门火衰之证的右归丸(《景岳全书》);治脾肾阳虚,寒湿内盛所致脘腹冷痛,大便溏泻的附子理中汤(《和剂局方》);治脾肾阳虚,水气内停所致小便不利,肢体浮肿的真武汤(《伤寒论》);治阳虚兼外感风寒者如麻黄附子细辛汤(《伤寒论》)。甘草被称为中药中的“国老”,如《脾胃论》载方 64 首,其中含甘草的方剂 37 首,占 58%,《伤寒论》载方 113 首,有甘草的方剂为 70 首,占 62%。甘草具有甘补功效,其补益心气以益气复脉,善入中焦以补益脾气,润肺以止咳祛痰平喘,《名医别录》曰:“温中下气,烦满短气,伤脏咳嗽。”而且仲景治疗阳虚诸证多用甘草,如治疗脾阳虚的理中

丸、甘草干姜汤,治疗心阳虚的桂枝甘草汤、炙甘草汤,治疗肾阳虚的四逆辈等。因此,二者均具温阳功效,尤其是破阴回阳的四逆汤中甘草温阳益气,与附子同用回阳救逆、阳复厥愈,正如《医宗金鉴》所说:“甘草得姜附,鼓肾阳,温中寒,有水中暖土之功;姜附得甘草,通关节,走四肢,有逐阴回阳之力。肾阳鼓,寒阴消则阳气外达,而脉升手足温矣”。

附子与甘草配伍,可增强附子祛风除痹止痛之功。附子走而不守,能温经通络,逐经络中风寒湿邪,具有较强的散寒止痛作用,凡风寒湿痹周身骨节疼痛者均可用之,尤善治寒痹痛剧者。如《伤寒论》第174、175条桂枝附子汤,白术附子汤,甘草附子汤,三者俱为“风湿相搏”而设。在《伤寒论》第304、305条见少阴阳虚,寒湿不化,浸渍凝滞于骨节经脉所致身体痛、骨节痛、背恶寒、手足寒、脉沉者,仲景施以附子汤温阳化湿,镇痛祛寒。甘草善于缓急止痛,后世医家多宗张仲景的经验,常用于治疗风湿痹痛、脘腹挛急作痛和四肢挛急作痛。如《金匱要略》中治疗“湿家,身体痛烦”的麻黄加术汤、“风湿一身尽痛,发热,日晡所剧”的麻杏苡甘汤、“风湿,脉浮身重,汗出恶风”的防己黄芪汤等以治风湿痹痛;治疗脘腹挛急作痛和四肢挛急作痛常配白芍以提高疗效,如小建中汤(《伤寒论》)温中补虚、缓急止痛治疗胃脘急痛,芍药甘草汤(《伤寒论》)治疗伤寒发汗后阴阳两虚致不能温养四末的“脚挛急”。因此,二者均有止痛功效,尤其《伤寒论》中治疗“风湿相搏,骨节疼烦,掣痛不得屈伸”的风湿由肌表入于关节,引起疼痛加剧,不得伸屈,不得触摸的风湿痹痛重症用甘草附子汤,不仅可加强止风湿痹痛作用,而且甘草可使附子等峻烈药缓缓发挥作用,使风湿皆去,而无湿邪留连之弊。

5 附子与甘草的组方是减毒增效配伍规律运用的高级形式

5.1 方剂“君、臣、佐、使”的制方目的即是减毒增效

“药有个性之专长,方有合群之妙用”(徐灵胎);“然草木之性,与人殊体,入人肠胃,何以能如人所欲,以致其效。圣人为之制方,以调剂之,或用以专攻,或用以兼治,或以相辅者,或以相反者,或以相用者,或以相制者。故方之既成,能使药各全其性,亦能使药各失其性。操纵之法,有大权焉,以方之妙也”(《医学源流论·方药离合论》)。说明在运用配伍方法遣药组方时,既要充分发挥药物对治疗疾病有利的一面,同时又能控制、减少甚至消除药物对人

体有弊的一面,从总体而言,即扬长避短、增效减毒。《素问·至真要大论》曰:“主病之谓君,佐君之谓臣,应臣之谓使”为君、臣、佐、使组方的最早论述,明代何伯斋的论述更为具体:“大抵药之治病,各有所主。主治者,君也。辅治者,臣也。与君药相反而相助者,佐也。引经及治病之药至病所者,使也”(《医学管见》)。随着时代的发展,君、臣、佐、使已被视为方剂学基本理论的重要组成部分,既指导分析研究古今有效成方,又是临床创制新方的依据。药对是方剂配伍研究的一个新的切入点,药对配伍与君、臣、佐、使理论息息相关,附子与甘草的组方是减毒增效配伍规律运用的高级形式。

5.2 附子与甘草配伍之经典方剂当属四逆汤

附子甘草药对配伍之经典方剂当属四逆汤。四逆汤所治乃少阴阳气虚衰、阴寒内盛之证,非大辛大热纯阳之品则不能破阴寒而复阳气,而附子为补益先天命门真火之第一要品,以张仲景立方之旨当以附子为君速达回阳之效,救人于顷刻之间,钱潢曰:“附子辛热,直走下焦,大补命门之真阳,故能治下焦逆上之寒邪,助清阳之升发而腾达于四肢,则阳回气暖而四肢无厥逆之患矣”(《伤寒溯源集》)。汪昂说:“以姜、附大热之剂,伸发阳气,表散寒邪。甘草亦补中散寒之品,又以缓姜、附之上僭也。”许宏云:“今此四逆汤,乃治病在于里之阴者用也,……必以附子为君,以温经助阳;以干姜为臣,辅甘草为佐为使,以调和二药而散其寒也。”方中附子为君,甘草为佐、为使。“言其佐者,一因甘草性温,与辛热之附为伍,有合化阳气之功,起到佐助的作用;二因甘草味甘性缓,其在方中可起到缓和附子峻烈之性和解其毒性的作用,防附、姜之迅发,而致虚阳暴脱之虞。言其使者,因甘草尚能调和诸药”^[24]。

言甘草“调和诸药”,意为配入复方应用,可减低或缓解峻烈药物偏性。在绝大多数方剂中,特别是在用大寒大热大辛大苦或药力较猛的药物时,往往配伍甘缓之品以调和之,减轻或消除方中之药配合后产生的不良反应。而甘草在众多方剂中常以之为使,李杲曰:“其性能缓急,而又能协和诸药,使之不争。故热药得之缓其热,寒药得之缓其寒,寒热相杂者用之得其平。”如与石膏、知母等寒性用之,可缓其寒,以防伤阳,如《伤寒论》之白虎汤;与地黄、芒硝等泻下药同用,可缓其速,免伤胃气,如《伤寒论》之调胃承气汤;与附子、干姜等热性药用之,可缓其热,以防伤阴,正如《伤寒论》之四逆汤,故四逆汤中以功专

力强、大辛大热之附子破阴复阳为主,配以甘温益气之甘草既散寒又解毒,且缓其过于辛热之性,二者配伍相辅相成、增效减毒。

综上所述,有毒药物通过配伍而减毒增效是中药临床应用的一个重要方面,也是当前中药研究的重点。附子显著的药效常与其毒性并存,而附子与甘草合理配伍,不仅可以降低毒性和副作用,还可增强疗效,扩大了临床应用范围。附子与甘草药对配伍中蕴含了七情、君、臣、佐、使及气味理论等,对其研究不仅为方剂配伍理论的进一步发展提供了依据,也为今后进一步研究《伤寒杂病论》等经方药开拓了思路,还体现了药对配伍在方剂组成中的关键性。

目前对附子、甘草作为单味药化学成分的研究较广泛和深入,但对其配伍减毒增效的物质基础研究还不够。如何利用现代科学技术对中药化学物质进行研究,揭示中药配伍后化学成分变化及其减毒增效效应,归纳并提出能反映出中医药增(减)效减(增)毒的化学物质基础,是促进中医药现代化的一个重要方面。探索附子等有毒中药的减毒增效的合理性与规律性,揭示其减毒增效的机理,研究附子与甘草药对配伍研究的多层次、多途径、多靶点之协同整合^[25],宏观和微观的共同发展、互相渗透,可为临床上更安全、高效和广泛的应用有毒中药开辟新途径。

参考文献

- [1]南京中医学院伤寒教研组. 伤寒论译释[M]. 上海:上海科学技术出版社,1980:1430.
- [2]谭日强. 金匱要略浅述[M]. 北京:人民卫生出版社,1981:439.
- [3]曹小玉,刘川,彭成. 90年以来附子研究的文献定量分析[J]. 成都中医药学报,2004,27(3):58-59.
- [4]李云霞,顾风云. 急性乌头碱中毒2例[J]. 中国中西医结合急救杂志,1995,2(1):30.
- [5]李宗浩. 现代急救医学[M]. 杭州:浙江科学出版社,1993:408.
- [6]杨小欣. 浅谈附子的毒性反应及防范措施[J]. 辽宁中医学院学报,2003,5(2):162.
- [7]曹九福. 浅谈传统医学中“毒”的概念[J]. 福建中医药,1993,24(2):59-61.
- [8]雷功富,王绪前. 论药毒[J]. 时珍国医国药,2000,11(10):909-910.
- [9]陈生春. 毒性中药的毒理作用及炮制原理研究初探[J]. 中医药研究,2000,16(1):47-48.
- [10]刘朱岩,丁国明. 附子与5种中药配伍抑毒增效研究

[J]. 山东中医学院学报,1996,20(6):381-385.

- [11]杨铮. 附子的临床应用研究[J]. 北京中医,1998,(5):52-53.
- [12]杨小欣. 附子临床应用举验[J]. 河南中医,2003,23(4):60.
- [13]齐建敏. 桂枝加附子汤临床应用验案3则[J]. 国医论坛,2004,(19)1:12-13.
- [14]吴洋,彭江云. 加味桂枝附子汤治疗寒湿痹证220例临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2000,7(2):61.
- [15]屠森. 《伤寒论少阴病篇》证治在尿毒症中的临床应用[J]. 上海中医药杂志,1997,(10):15-18.
- [16]王敏. 甘草研究综述[J]. 齐鲁药事,2005,24(10):615-616.
- [17]于友华,王永炎,赵宜军,等. 方剂配伍规律的研究[J]. 中国中药杂志,2001,26(4):221.
- [18]高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002.
- [19]胥庆华. 中药药对大全[M]. 北京:中国中医药出版社,1997:1.
- [20]商洪才,张伯礼,高秀梅. 方剂配伍研究探讨[J]. 中国中医药信息杂志,2002,9(7):68.
- [21]杨运高. 《伤寒论》药对配伍选析[J]. 国医论坛,1998,13(3):6-8.
- [22]滕佳琳. 药对沿革及理论研究概要[J]. 北京中医药大学学报,1995,18(3):33-35.
- [23]程昭寰,王永炎. 方剂气味配伍理论探析[J]. 上海中医药杂志,2004,38(2):6-8.
- [24]倪仁峰. 四逆汤中附子、甘草配伍意义探析[J]. 南京中医药大学学报,1998,14(6):328-329.
- [25]吴磊宏,高秀梅,王林丽,等. 附子多成分作用靶点预测及网路药理学研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(21):2907-2910.

(收稿日期:2012-02-23;修回日期:2012-03-22)

[编辑:黄健]

寻求疑难杂症验方合作

您有效果神奇、应用已久、无毒副作用且功效显著的民间验方吗?您希望它产业化吗?您期盼它为更多人解除病痛吗?这样的事情您自己完成有困难吗?我们来合作好吗?权健国际自然医学集团集科研、生产、销售为一体,服务网点遍及全国,旗下的天津权健自然医学科技发展有限公司致力于民间神奇验方的收集整理使之产业化服务人民大众。期待与您的真诚合作,共同造福人类。

公司:权健自然医学科技发展有限公司,地址:天津市武清区豆张庄乡权健道1号,邮编:301707,电话:022-22169102,传真:022-22160596,联系人:李小姐

公司网址:www.ziranyixue.com.

合作流程:来电咨询确认→提供临床试用品10份→试验治愈率70%为成功→洽谈合作事宜(一般为购买验方)。