

• 文献研究 •

十八反中甘草、甘遂临床同用的文献特征分析

刘 佳¹ 费宇彤^{1*} 钟赣生^{1*} 柳海艳¹ 高 源¹ 刘云翔¹ 王 茜²

(1. 北京中医药大学基础医学院, 北京市朝阳区北三环东路, 100029;

2. 河北医科大学中医学院)

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2011CB505300, 2011CB505306);

教育部新世纪优秀人才支持计划资助项目(NCET-10-0271)

* 通讯作者: yutong_fei@163.com, (010)64286757; zhonggansheng@sohu.com, (010)64287006

[摘要] 目的 分析甘草、甘遂反药组合临床同用研究文献的文献特征。方法 检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、中文生物医学期刊数据库、中国生物医学数据库、万方数据库、中国中医药在线、PubMed、Cochrane Library 等数据库中使用十八反中甘草、甘遂反药组合的临床研究文献。从治疗疾病、用药剂量、配伍比例、给药剂型、给药途径及炮制入药情况对两者临床同用文献的文献特征进行分析。结果 共检出符合标准文献 119 篇。其中 72 篇给出明确的中医诊断病名, 甘草、甘遂同用主要治疗中医内科疾病, 有 62 篇, 其他各科别依次为外科 5 篇、骨伤科 3 篇、皮肤科 2 篇。甘草、甘遂同用时甘草多以 6 g、10 g、5 g 和 30 g 剂量入药, 其中以 6 g 使用最多; 甘遂多以 5 g、1 g 和 3 g 剂量入药, 其中以 1 g 使用最多; 两者剂量比例有 25 种, 其中以 1 : 1 配伍使用频率最高。两者同用以“汤剂”使用情况最多(66 篇); 以“口服”使用频数最高(68 篇); 以“生甘草”入药的有 102 篇, 以“醋甘遂”入药的有 117 篇。在提及不良事件的 23 篇文献中, 有 91%(21/23)的文献认为两者可同用, 有 9%(2/23)的文献认为两者可同用且安全有效。结论 甘草、甘遂临床同用时多以“生甘草”、“醋甘遂”的炮制形式、以 1 : 1 的比例、汤剂、口服使用, 主要治疗内科疾病, 但其安全性尚不能确定。

[关键词] 十八反; 甘草; 甘遂; 配伍比例; 给药剂型; 给药途径

A Literature Feature Analysis of Clinical Articles Using Formulas Comprising the Combination of Gancao (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) and Gansui (*Radix Kansui*)

LIU Jia¹, FEI Yutong², ZHONG Gansheng¹, LIU Haiyan¹, GAO Yuan¹, LIU Yunxiang¹, WANG Xi²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Hebei Medical University)

ABSTRACT Objective To research the literature feature of clinical articles using formulas comprising the combination of Gancao (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) and Gansui (*Radix Kansui*). **Methods** The clinical articles using formulas comprising the combination of Gancao and Gansui were searched in the Chinese Journal Full-Text Database, VIP database, Chinese Medical Current Contents, China Biology Medicine disc, Wanfang Database, TCMonline, PubMed and Cochrane Library. The literature feature was analyzed according to the indication, dosage, compatibility proportion, dosage form, administration route and medicinal processing. **Results** Totally 119 articles were involved, of which 72 articles include clear diagnosis of TCM. The combination of Gancao and Gansui was commonly used to treat internal diseases (62 articles) and then followed by surgery (5 articles), orthopedics (3 articles) and dermatology (2 articles). The common dosages of Gancao were 6 g, 10 g, 5 g and 30 g and the mostly-used dosage was 6 g. The common dosages of Gansui were 5 g, 1 g and 3 g and the mostly-used dosage was 1 g. There were 25 kinds of dosage rates and the most frequently used ratio was 1 : 1. The commonly used form was raw Gancao (102 articles) and vinegar-processed Gansui (117 articles) as decoction (66 articles) and taken orally (68 articles). There were 21 articles (91%) considered that Gancao and Gansui could be used together and 2 articles (9%) considered that Gancao and Gansui could be used together safely and effectively in 23 articles mentioned adverse events. **Conclusion** Literature reports indicate that the combination of Gancao and Gansui does have some effect. The commonly used form was raw Gancao and vinegar-processed Gansui in 1 : 1 ratio as decoction and taken orally for internal diseases but its safety cannot be determined. **Keywords** eighteen clashes; Gancao(*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*); Gansui (*Radix Kansui*); compatibility proportion; dosage form; administration route

“十八反”是中药配伍禁忌的代名词, 从金元时期沿用至今已有近千年的历史。反药到底能否同用, 历代医家众说纷纭, 有的遵从古训认为反药同用“增毒减效”, 有的认为反药同用“相反相激”, 运用得

当能够治疗沉痾痼疾。因此反药配伍是否为绝对配伍禁忌,在现代临床中是否有所应用,同用时主要针对哪些病证,应用时又有何宜忌条件,这些问题都是中医药领域需要解决的问题。

检索文献发现,古代和现代均有不少记载反药同用的情况存在。古代文献方面:陈实功《外科正宗》首载,后由《医宗金鉴》收录的海藻玉壶汤中有甘草、海藻同用,其治疗瘰癧、瘰癧的常用方剂;《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》中记载用含甘草、甘遂同用的甘遂半夏汤治疗痰饮留饮;《备急千金要方》所载大五饮丸,方中甘草与甘遂、芫花、大戟同用,又有人参、苦参与藜芦同用,治疗由饮酒后及伤寒饮冷水过多所致的痰饮、溢饮、悬饮诸症等。现代临床方面:2010年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)一部收录的1062个成方制剂中有5个含十八反反药组合^[1];《中华人民共和国药典临床用药须知·中药卷》(2005年版)收录的1423个成方制剂中有9个含十八反反药组合^[2];《国家基本药物中成药制剂品种目录》(2004年版)收录的1260个成方制剂中有8个含十八反反药组合^[3];《卫生部药品标准·中药成方制剂》1—20册收录的4052个成方制剂中有43个含十八反反药组合^[4]。本文对“十八反”中甘草、甘遂这一反药组合的现代临床同用文献进行文献特征分析,以期反药的临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

文献报告的方药中至少有1对甘草、甘遂组合同用的临床研究,包括反药在同方中应用和反药辨证加减同用。

1.2 文献排除标准

以非临床疗效或安全性观察为目的的机理研究、药物毒性或化学成分研究,综述类、评论类研究,重复发表的临床研究。

1.3 文献来源及检索方法

在“高级检索”条件下,以“全文”中同时含“甘遂”、“甘草”,并且“摘要”中不含“鼠”或“兔”为检索条件,检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中文生物医学期刊数据库(CMCC)、中国生物医学数据库(CBM)、万方数据库、中国中医药在线、PubMed、Cochrane Library等数据库1911年1月至2012年4月所有使用十八反中甘草、甘遂反药组合的临床研究文献。

2 甘草、甘遂临床同用文献的文献特征情况

2.1 甘草、甘遂同用临床治疗中医疾病情况

共检出符合标准的临床研究文献119篇。其中72篇文献给出明确的中医诊断病名。对治疗疾病的科别分布进行统计,甘草、甘遂同用主要治疗中医内科疾病,有62篇,占治疗疾病总数的86%;其他各科别依次为外科5篇占7%,骨伤科3篇占4%,皮肤科2篇占3%。

甘草、甘遂同用治疗中医内科疾病包括了肝胆病证、气血津液病证、脾胃系病证、肺系病证、肾系病证、心系病证和肢体经络病证这7种系统病证。在62篇文献中,以肝胆病证治疗应用最多,共20篇,占中医内科疾病总数的32%;其次是气血津液病证15篇占24%;脾胃系病证10篇占16%;其他各内科系别依次为肺系病证6篇占10%,肾系病证4篇占6%,肢体经络病证4篇占6%,心系病证3篇占5%。

甘草、甘遂同用治疗肝胆病证的20篇文献具体所治疾病主要是臌胀,有15篇,占肝胆病证总数的75%,其他肝胆病证共计5篇占25%;气血津液病证的15篇文献均是治疗痰饮病证;脾胃系病证的10篇文献主要治疗泄泻和胃痛,分别有4篇和3篇,除此之外治疗腹痛、反胃和痞证各1篇;肺系病证的6篇文献治疗哮喘和喘证各2篇、肺癆和肺衰各1篇;肾系病证的4篇文献治疗关格2篇,治疗水肿和遗尿各1篇;肢体经络病证的4篇文献均为治疗痹证;心系病证的3篇文献均治疗癰疽。

2.2 甘草、甘遂同用临床用药剂量情况

2.2.1 甘草、甘遂同用时甘草用药剂量 119篇文献中有88篇给出了明确的甘草用药剂量,剂量范围从2g到100g不等,共有14种,其中多以6g、10g、5g和30g这四种剂量入药。2012版《中国药典》^[5]规定甘草入药范围为2~10g。88篇文献有70.0%(62/88)给出的剂量在2~10g范围内,其中以6g使用最多,占此类的32%(20/62),其次是10g,占此类的27%(17/62);有30%(26/88)给出剂量大于《中国药典》规定剂量范围高限,在此范围内各种剂量以30g使用最多,占此类的38%(10/26),其次是15g,占此类的27%(7/26)。

2.2.2 甘草、甘遂同用时甘遂用药剂量 119篇文献中有81篇给出了明确的甘遂用药剂量,剂量范围从0.2g到120g不等,共有21种,其中多以5g、1g和3g这三种剂量入药。2012版《中国药典》^[5]规定

甘遂入药范围为0.5~1.5g。81篇文献有18%(15/81)给出的剂量在0.5~1.5g范围内,其中以1g使用最多,占此类的73%(11/15);有4%(3/81)给出剂量小于《中国药典》规定剂量范围低限,3篇文献甘遂用量均为0.2g;有78%(63/81)的文献给出剂量大于《中国药典》规定剂量范围高限,其中以5g使用最多,占此类的21%(13/63)。

2.3 甘草、甘遂同用常用配伍比例情况

119篇文献中有80篇文献同时给出明确的甘草、甘遂用药剂量,两者剂量比例从1:1到50:7不等。甘草、甘遂常用配伍比例有25种,其中以1:1配伍使用频率最高,有31篇文献,占总数的39%;其次是以1:2和2:1配伍使用,各有5篇文献,占总数的6%;再次是以6:1和30:1配伍使用,各有4篇文献,占总数的5%;其他配伍比例出现情况相对较少,2:5、10:3各3篇,3:1、3:4、4:1、10:1、12:5、20:7、50:7各2篇,1:3、1:4、1:8、3:5、4:5、5:1、5:2、5:3、9:1、12:1、20:1各1篇,共占39%。

2.4 甘草、甘遂同用临床入药剂型和给药途径情况

119篇文献中有102篇给出明确的入药剂型和给药途径。因文献质量不同,给药途径情况比较零散,故对不规范的给药途径做如下规定:文献中外敷、外贴等给药途径,统一规范为“外敷”;文献中外洗、外用熏洗、局部外洗等给药途径,统一规范为“外洗”。

2.4.1 入药剂型情况 102篇文献中以“汤剂”使用情况最多,有66篇,占记载剂型文献总数的65%;其次是“膏剂”,有17篇占17%;再次是“散剂”,有11篇占11%;其他几种剂型均较少使用,依次为丸剂3篇,胶囊剂2篇,冲剂、丹剂、药饼各1篇,共占7%。

2.4.2 给药途径情况 102篇文献中以“口服”入药使用频率最高,有68篇,占记载给药途径文献总数的67%;其次是“外敷”入药,有25篇占24%;再次是“外洗”入药,有6篇占6%;其他给药途径较少,依次为穴位贴敷2篇,局部外用1篇,共占3%。

2.5 甘草、甘遂同用临床炮制用药情况

根据《中药调剂与养护学》^[6]对中药临床入药炮制情况进行如下规范:①处方中以“甘草”名称出现的,配方应付“生品”,即以“生甘草”入药;②处方中以“炙甘草”名称出现的,配方应付“蜜炙甘草”,即以“蜜炙甘草”入药;③处方中以“甘遂”名称出现的,配

方应付生品,即以“生甘遂”入药。

2.5.1 甘草、甘遂同用时甘草炮制入药情况 119篇文献中甘草是以生甘草、炙甘草和甘草这三种情况入药使用的,其中以“生甘草”入药的共有102篇,占纳入文献总数的86%;以“蜜炙甘草”入药的有17篇,占14%。可见临床上反药同用时,甘草还是以未经炮制加工的生品即生甘草入药应用最广。

2.5.2 甘草、甘遂同用时甘遂炮制入药情况 119篇文献中甘遂出现的炮制情况有甘遂、制甘遂、醋甘遂和生甘遂这四种情况,其中以“醋甘遂”入药的应用最多,共有117篇,占纳入文献总数的98.3%;而以未经炮制加工的“生甘遂”入药的仅有2篇,占1.7%。可见临床上甘草、甘遂同用时,甘遂常以醋制入药。因甘遂经醋制后会降低其本身毒性,利于安全用药。

2.6 甘草、甘遂同用不良事件和疗效评价情况

在甘草、甘遂同用的119篇文献中,仅有23篇文献提及“不良事件”情况。在这23篇文献中,有91%(21/23)的文献给出反药同用理论依据,认为两者可同用,有9%(2/23)的文献同时还指出两者同用无不良事件发生或是产生的不良事件与两者同用无关,即认为两者可同用且安全有效。

疗效评价方面,对纳入研究的10篇随机对照试验进行分析发现,文献之间异质性太高,无法合并后进行疗效的定量综合分析,也就无法对两者临床同用的疗效进行系统评价。

3 讨论

按照中医药理论,甘草配甘遂为十八反配伍禁忌的内容,临床不宜组合同用。但通过现代临床文献记载情况可见,临床有两者组合同用的情况存在。在甘草、甘遂同用的119篇文献中有18%(21/119)的文献给出了两者同用的理论依据,即文献作者认为两者可同用,且同用后效果会优于单一用药。而且在提及不良事件的23篇文献中有9%(2/23)的文献作者指出两者可同用且安全有效,从这两方面情况均可见临床实践中确有两者组合同用的情况存在。

甘草、甘遂临床同用治疗疾病方面,两者同用主要治疗中医内科疾病,具体疾病主要集中在肝胆病证中的臌胀、气血津液病证中的痰饮证、脾胃系病证中的泄泻。可见二者同用治疗疾病的病因病机多是由各种原因导致体内水液运化、输布失常,停积于体内某些部位而致,总之是与体内水液积聚相关的疾

病。甘草功效补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药,甘遂功效泄水逐饮、消肿散结,结合甘草、甘遂功效及治疗疾病情况可见两者同用治疗疾病的范围与甘遂“泄水逐饮”以及甘草“祛痰、解毒”的功效相符合。

甘草、甘遂临床同用时具体用药剂量及配伍比例方面,甘草用药剂量文献记载大部分在《中国药典》规定的用药范围之内,且以6g和10g的使用频率较高,高于《中国药典》范围高限也有出现,但使用较少;甘遂用药剂量大部分大于《中国药典》给出的用药范围的高限,且以5g的使用频率最高,在《中国药典》规定范围内入药的剂量也有部分文献,且以1g应用最多。临床上甘草、甘遂同用时多以“生甘草”、“醋甘遂”的形式入药,以1:1的比例配伍使用最多,入药剂型和给药途径方面多以“汤剂”、“内服”使用,但同时也存在“外用”等其他给药途径。

实验研究发现,甘草中的甘草酸与甘遂中醇溶性甾萜类物质形成复合物,该复合物易溶于50%乙醇中,即在甘草与甘遂乙醇浸出液中,甘草酸增加了甘遂毒性成分甾萜类物质的溶出率,使共浸液的毒性成分增加而出现毒性^[7];另有研究者通过肿瘤病毒抗原表达的体外实验系统表明,甘遂在适当的比例和剂量配伍条件下是可以和甘草进行配伍使用的,而且在配伍后,其毒性并未增加,反而明显降低^[8]。可以看出,甘草、甘遂同用有效的前提是两者适当的配伍比例以及剂量,也就是说两者临床同用是“有效”还是“有毒”是基于一定的前提应用条件的。这些条件是否与我们上述文献特征分析所得结果相符,这一点还有待研究证实。至于两者同用相互之间化学成分作用后是否能明确提高临床疗效,目前尚未检索到相关报道,提示我们在今后的研究

中在基于临床两者可同用的研究基础上,需从化学成分方面探讨一下两者同用的物质基础情况。

值得注意的是,本研究甘草、甘遂同用情况仅是从检索到的文献中得出的结论,至于临床上甘草、甘遂反药组合是否能安全、有效、合理的应用,还要经过进一步的临床试验研究来证实。

致谢:感谢北京中医药大学2009级七年制A班的高群、于春月、马瑞鸿、赵彬竹、沈志明、闫凯、王晨、赵珈艺、付黎韵、李宁飞同学在数据录入过程中给予的帮助。

参考文献

- [1]刘佳,钟赣生,王茜,等.2010年版《中国药典》一部中含十八反十九畏药对的成方制剂收录情况及临床应用分析[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(4):213-217.
- [2]王茜,钟赣生,刘佳,等.《药典临床用药须知·中药卷》(2005年版)中含反药药对成方制剂收载情况与分析[J].北京中医药大学学报,2011,34(1):27-30.
- [3]王茜,钟赣生,刘佳,等.《国家基本药物中成药制剂品种目录》(2004年版)中含反药配伍成方制剂的收载情况及其配伍规律研究[J].中华中医药杂志,2011,26(5):1082-1086.
- [4]王茜,钟赣生,刘佳,等.卫生部药品标准中药成方制剂中含反药药对成方制剂收载情况与分析[J].科技导报,2011,29(2):59-64.
- [5]国家药典委员会.中华人民共和国药典·一部[M].北京:中国医药科技出版社,2010:81.
- [6]杨梓懿.中药调剂与养护学[M].北京:中国中医药出版社,2005:235-247.
- [7]陈希琛.甘草反甘遂及其分子复合物[J].中成药研究,1984(5):41.
- [8]吕岫华,王颖,陈静,等.大戟甘遂芫花俱战草的实验研究[J].中华中医药杂志,2009(增刊):5-7.

(收稿日期:2013-04-22;修回日期:2013-08-16)

[编辑:崔京艳]

(上接第1853页)

- [9]Wells D, Sherlock JK, Handyside AH, et al. Detailed chromosomal and molecular genetic analysis of single cells by whole genome amplification and comparative genomic hybridisation[J]. Nucleic Acids Res, 1999, 27(4):1214-1218.
- [10]Gonzalez-Robayna IJ, Falender AE, Ochsner S, et al. Follicle-Stimulating hormone (FSH) stimulates phosphorylation and activation of protein kinase B (PKB/Akt) and serum and glucocorticoid-induced kinase (Sgk): evidence for A kinase-independent signaling by FSH in granulosa cells[J]. Mol Endocrinol, 2000, 14

(8):1283-1300.

- [11]靳玉甫,覃爱平.卵巢颗粒细胞P450芳香化酶研究进展[J].广西医科大学学报,2008,25(6):972-974.
- [12]Simpson ER, Clyne C, Rubin G, et al. Aromatase-a brief overview[J]. Annu Rev Physiol, 2002, 64: 93-127.
- [13]李明,母义明,汪保安,等. PPARC和RXR激动剂抑制人卵巢颗粒细胞芳香化酶活性和其mRNA的水平[J].中华内分泌代谢杂志,2003,19(6):471-474.
- [14]李飞.方剂学[M].北京:人民卫生出版社,2002:453.

(收稿日期:2013-03-01;修回日期:2013-08-16)

[编辑:邓媛]