

芫花甘草同方配伍研究概述与基层医院应用现状

于大猛,瞿融*

(南京中医药大学,南京 210046)

[摘要] 对近 30 年芫花甘草同方配伍的文献进行了回顾性调查与分析,并对基层医院近 3 年 78 238 首处方调查。发现芫花甘草配伍临床应用少,实验研究多。文献报导仅有坠胎、冻疮、哮喘 3 种疾病,基层调研仅有 3 首处方。实验研究从最早的观察临床症状体征到细胞色素酶与液相色谱,研究逐渐深入。十八反药物配伍研究可以从古代文献数据挖掘与现代实验研究相结合,并借鉴其他反药的研究方法,为临床安全用药提供依据。

[关键词] 芫花;甘草;文献回顾;基层医院;调查

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)21-0296-03

Overview of Research and Actuality of Application: Compatibility of Flos Genkwa and Radix Glycythizae in Hospital of Basic Level

YU Da-meng, QU Rong*

(Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] Through review and analysis of literature in 30 recent years and investigating 78 238 copies of prescription from local hospitals in recent three years. It was found that compatibility of Flos Genkwa and Radix Glycythizae was seldom applied in clinical application and there were more reports on experimental research. Literature reports limited in three kinds of diseases like miscarrying, chilblain, asthma and three prescription. Experimental studies concerned observing of clinical signs and symptoms and cytochromes enzymes and liquid chromatography. Ancient literature and modern experimental research can provide evidence for safe application in clinical practice.

[Key words] Flos Genkwa; Radix Glycythizae; retroversion of literature; hospital of basic level; investigate

药物配伍的七情关系首见于《神农本草经》。从《蜀本草》是最早记录十八反具体药物开始至今,历代医家对药物相反的认识不尽相同。如孙思邈认为“草石相反,使之迷乱,力甚刀剑”,但是亦有医家发现“古方亦有相恶、相反并乃不为害,非妙达精微者,不知此理”(《本草经集注》)、“以似不当,用之却效,非人情所可测也”(《三因方》)。可见,相反并非绝对的禁忌。为了解芫花甘草同方配伍的现状,笔者对近

30 年有文献进行回顾性调查分析,并调研了华北某县中医院及 9 所乡镇卫生院的近 3 年以来所有中医处方。

1 临床研究

文献中有关芫花的临床报道很少,芫花与甘草配伍应用的报道就更少。从现有文献报道看,临床报道仅有 3 篇。赵家龙^[1]报道应用活血化瘀汤剂中加入芫花甘草堕胎,治疗观察 16 例,除 2 例用芫花量小于甘草量堕胎未成外,其余 14 例均堕胎成功。应芳芹^[2]报道用芫花、甘草各 10 g,水煎外洗治疗冻疮。共治愈 61 例,显效 14 例,好转 11 例,无效 1 例,总有效率 98.9%。王延章^[3]报道含芫花甘草配伍的治喘汤治疗哮喘 374 例,组成:海藻、桂枝、赤芍、半夏、杏仁各 15 g,制川乌、麻黄、干姜、北细辛、五味子、制南星、百部各 10 g,藜芦、芫花、甘草各 5 g,柏树果 30 粒,每剂煎服 2 次,1 月为 1 疗程,全程 3 个月。结果治愈 269 例,好转 102 例,无效 3 例,

[收稿日期] 20110429(005)

[基金项目] 国家重点基础研究发展(973)计划(2011CB505300-01)

[第一作者] 于大猛,在读博士,从事传统名方的配伍规律及应用研究, E-mail: ydmhb@yahoo.cn

[通讯作者] *瞿融,教授,博士生导师, Tel: 025-85811929

总有效率 99.1%。

2 实验研究

目前所见的最早通过实验研究甘草芫花的报道是 1966 年崔珉等^[4]用小白鼠做试验,发现芫花与甘草配伍后,随着甘草伍用剂量的增加,小白鼠半数致死量亦随之相应地下降。故认为芫花与甘草配伍,随着后者剂量的增加,其毒性也相应地上升。肖庆慈等^[5]观察了生甘草、制芫花及其合剂对小鼠的急性毒性作用。对小鼠的镇痛效应以及对离体蛙心、兔离体小肠的影响。合用剂当甘草之量等于或大于芫花时,小鼠口服后,均未出现毒性反应及死亡;合用剂与同剂量之单味煎剂比较,镇痛作用优于甘草,次于制芫花;合用剂当甘草之量大于芫花时对离体蛙心的抑制作用较二药单用时要显著;合用剂与同剂量之单味煎剂比较,当甘草与芫花等量时,对肠段的兴奋作用优于单味煎剂,而当甘草之量大于芫花时,则次于单味煎剂。李安域等^[6]发现应用芫花甘草大剂量生药煎剂,对家兔的心跳、呼吸、体温、瞳孔反应、排便情况并未引起异常的状态。并认为可能是在草食动物中,其肝藏的解毒功能较强所致。王佑之等^[7]在急性肝损伤条件下对芫花反甘草进行了试验研究,临床观察指标包括食欲、精神、粪、尿、饮水、体温、体重;生化指标是谷丙转氨酶。结果表明给家兔口服单味甘草、芫花及以不同比例混合的甘草芫花煎液,并不出现明显的毒副作用。临床表现对照组与试验组也无明显差异,但药后 24~72 h 谷丙转氨酶值出现了不同的变化,但不明显。杨华春等^[8]以健康小鼠腹腔注射法测定单味芫花与甘草及其不同比例的半数致死量结果表明,芫花分别与甘草以不同比例配伍给予健康实验动物时,其毒性增强。

细胞色素 P450 (CYP) 是肝脏微粒体混合功能氧化酶系的主要成分,是由许多同工酶组成的基因超家族,对维持机体内环境稳态有重要作用,是药理学、毒理学研究热点,尤其对阐明药物间的相互作用和指导临床合理用药有着非同寻常的意义。近年来学者对甘草芫花口服后对细胞色素 P450 亚型 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A 的影响进行了深入的研究。肖成荣等^[9]研究芫花与甘草合用对主要药物代谢酶 CYP1A2, CYP2E1, CYP3A1/2 酶活性的影响。认为两药合用对药物代谢酶的影响可能会使某些药物毒性成分在体内代谢特征发生改变,对药物的疗效或毒性产生影响,从而产生基于药物代谢酶的中药间相互作用。何益军等^[10]研究甘草与芫花合用对 CYP1A2 酶活性的影响。采用高效液相色谱法测定,发现单用甘草诱导 CYP1A2 的酶活性;芫花单用抑制 CYP1A2 的酶活性;甘草芫花合用后抑制了 CYP1A2 的酶活性。认为甘草与芫花合用对 CYP1A2 酶活性的抑制作用主要是由芫花引起的。徐芝秀等^[11]研究甘草与芫花合用对 CYP2E1 酶活性的影响及在 mRNA 水平的调控作用。认为甘草与芫花合用后诱导 CYP2E1 酶活性,酶活性变化可能主要通过影响基因转录来实现。

黄培培等^[12-13]对甘草芫花合煎液和合并液进行 HPLC

测定,发现甘草芫花合并煎煮与分别煎煮后成分具有差异,这种差异同甘草与芫花的配伍合理性之间存在的关系,以及因煎煮工艺不同而造成毒性程度的不同有关。还观察到甘草和芫花对 P-糖蛋白 (P-gp) 均有抑制作用,但后者作用较强。芫花某些化学成分抑制 P-gp,而另一些成分可能使细胞之间紧密连接加强,引起旁细胞途径药物 CF 渗透的降低。甘草与芫花合用后对 P-gp 抑制作用增强,可能是甘草对芫花有协同作用,使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。

兽医界在工作中对甘草芫花配伍亦进行了研究,给了中医界很多启发。由于是在牛羊等较大的哺乳动物应用,更具有实用性。如唐兆杰^[14]治疗牛胃瘤臌气 1 例,处方:大黄 100 g,芒硝 150 g,厚朴、枳实、神曲、山楂、滑石、三棱、莪术各 30 g,大戟、甘遂、芫花各 15 g,生甘草 20 g,1 剂瘤胃明显缩小;排尿较多,大便畅通,开始出现食欲。续服 1 剂,痊愈。姚宪章^[15]按甘草芫花不同比例灌服兔、羊、牛,观察呼吸、心跳、体温与食欲。发现甘草少芫花多,毒性不大;芫花少甘草多,则毒性较大,其毒力随着甘草加大而增强。高得义等^[16]用甘草芫花汤治疗奶牛前胃弛缓 158 例,均获满意效果。药物配制和用法甘草 40 g,芫花 20 g,加水 3 000~4 000 mL 煎剂,待温后,加陈皮酊 100 mL,姜酊 100 mL,大黄酊 100 mL,小苏打粉 50 g,1 次内服,每日 1 次,连用 2~3 次即愈。

3 基层医院调研结果

在华北某县中医院及 9 所乡镇卫生院的近 3 年以来所有中医处方 78238 首,其中含甘草与芫花配伍的处方 3 首,出现概率只有 3.8×10^{-6} 。

处方 1: 乳香 15 g,菊花 15 g,砂仁 10 g,鸡血藤 15 g,狗脊 10 g,川楝子 15 g,香附 15 g,制芫花 10 g,续断 15 g,甘草 10 g,血竭 10 g,桑寄生 15 g,骨碎补 15 g,肉苁蓉 10 g,杜仲炭 15 g。

处方 2: 金银花 10 g,乌药 6 g,山药 10 g,杜仲炭 15 g,当归 10 g,川芎 10 g,小茴香 6 g,黄柏 12 g,知母 12 g,甘草 10 g,续断 15 g,香附 15 g,砂仁 10 g,熟地黄 15 g,制芫花 10 g,莱菔子 10 g,白芍 10 g,羌活 15 g。

处方 3: 厚朴 10 g,甘草 6 g,牡丹皮 15 g,茯苓 10 g,续断 10 g,山楂 10 g,桑寄生 10 g,草豆蔻 15 g,制黄芪 10 g,制芫花 10 g,神曲 10 g,益母草 10 g,竹茹 6 g,麦芽 10 g,半夏 6 g,制鸡内金 10 g,五灵脂 10 g,金钱草 15 g,砂仁 10 g。

处方 1 2 是李姓老中医处方,笔者特意请教,老先生答用芫花治疗腰椎间盘突出症是自己的经验。处方 3 是王姓医生处方。以方测症治疗腹胀满。两位医生均称芫花甘草合用系误用,但是未见不良反应。

4 结语

在基层调研的近 8 万首处方中芫花与甘草同方者仅有 3 首,少到可以乎略不计,且均为误用。似乎可以得出医生遵守十八反的配伍禁忌,不敢越雷池一步的结论。其实不尽然,通过这次调查我们共查出含十八反的处方 255 首,其中

乌头组达 198 首。芫花甘草应用少的原因可能与芫花本身作为峻下逐水药毒性较大,用之不慎容易发生毒副作用有关,与配伍何药不一定有关。可以佐证的是调查中藜芦组为 0,而所有医院药房均没有藜芦这味药。对中国知网近 30 年的文献回顾中临床观察文献仅有 3 篇。实验研究文献虽然也不多,但是从简单地观察生命体征到检测细胞色素酶 P450 P-糖蛋白,研究是逐渐深入的。

中药“十八反”是基于中医临床长期实践的经验总结形成的中药配伍禁忌的代表。在临床实际工作中,大多数情况十八反药对是以复方的形式存在。是否在特定配伍关系下,“十八反”中药能有限利用?这是近年来中医界关注的重点,对芫花甘草配伍研究也是如此。目前对芫花甘草的研究较少,我们可以从古代文献数据挖掘与现代实验研究相结合,并借鉴其他反药研究的方法,对芫花毒性物质基础分离、毒效学、伴随毒代动力学方面的研究,对毒性成分的体内代谢过程、作用机制以及配伍减毒控毒的方法和机制进行深入研究^[17]。尤其是将其毒性放在中药复方的背景下进行合理评价,以期临床安全用药提供重要的实验依据和科学引导。

[参考文献]

- [1] 赵家龙. 芫花甘草伍用堕胎新识[J]. 山西中医, 1992, 8(4): 41.
- [2] 应芳芹, 王丹红, 姜占波. 芫花甘草治疗冻疮 87 例[J]. 中国民间疗法, 1999(12): 32.
- [3] 王延章. 重申十八反[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1992: 152.
- [4] 崔珉, 陈方良, 方素云. 大戟、芫花、甘遂反甘草的初步实验研究[M]. 中医杂志, 1966(1): 39.
- [5] 肖庆慈, 毛小平, 郭桂森, 等. 生甘草与制芫花配伍后部分药理实验研究[J]. 中药通讯, 1986, 11(4): 49.
- [6] 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(4): 1.
- [7] 王佑之, 王尊国, 项光华, 等. 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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, 32(21): 2521.
- [14] 唐兆杰. 草遂合用治愈牛瘤胃臌气[J]. 中兽医学杂志, 1988(1): 29.
- [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(3): 12.
- [16] 高得义, 王旭华. 甘草芫花汤治奶牛前胃弛缓[M]. 中国兽医科技, 1993, 23(9): 46.
- [17] 孙蓉, 周胜红, 李长华, 等. “十八反”配伍禁忌研究现状与思考[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(12): 745.

[责任编辑 邹晓翠]