

# 藜芦配伍人参对未成熟小鼠雌激素样作用的影响

安金娜<sup>1,2</sup>, 徐颖<sup>2\*</sup>, 代国靖<sup>2</sup>, 丁婕<sup>2</sup>, 林娜<sup>2\*</sup>

(1. 贵阳中医学院, 贵阳 550000; 2. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 观察藜芦配伍人参对未成熟小鼠子宫系数、性激素水平、靶器官子宫和阴道的病理学变化的影响。方法: 昆明种雌性小鼠 120 只, 随机分为正常组、特异性雌激素受体拮抗剂 ICI 组 ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、藜芦组 ( $0.045 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、人参低、中、高剂量组 ( $12, 18, 24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、ICI 和人参低剂量混合组 (混合低剂量组)、ICI 和人参中剂量混合组 (混合中剂量组)、ICI 和人参高剂量混合组 (混合高剂量组)、藜芦和人参低剂量配伍组 (配伍低剂量组)、藜芦和人参中剂量配伍组 (配伍中剂量组)、藜芦和人参高剂量配伍组 (配伍高剂量组), 每组 10 只, 给药 5 d 后分别观察小鼠子宫系数, 血清中雌二醇 ( $E_2$ ), 黄体生成素 (LH), 促卵泡生成素 (FSH) 的水平及子宫、阴道的病理学变化。结果: 与正常组比较, 人参各剂量组能使未成熟小鼠的子宫系数显著增加 ( $P < 0.05$ ),  $E_2$  含量明显升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), LH, FSH 的水平显著降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 还能明显促进靶器官子宫、阴道的生长发育。配伍藜芦后, 人参各剂量组的子宫系数明显降低 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 血清  $E_2$ , LH 和 FSH 水平明显升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 子宫和阴道的促生长发育作用减弱。结论: 藜芦与特定剂量的人参配伍能够妨害人参的雌激素样作用。

**[关键词]** 藜芦; 人参; 妨害; 雌激素样作用; 未成熟小鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)07-0118-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015070118

## Estrogenic Effect of Incompatibility of *Veratrum nigrum* and *Panax ginseng* on Immature Mouse

AN Jin-na<sup>1,2</sup>, XU Ying<sup>2\*</sup>, DAI Guo-jing<sup>2</sup>, DING Jie<sup>2</sup>, LIN Na<sup>2\*</sup> (1. Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550000, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the estrogenic effect of the incompatibility of *Veratrum nigrum* and *Panax ginseng* on immature mouse. **Method:** One hundred and twenty female Kunming mice, were randomly divided into 12 groups: the normal group, estrogen receptor antagonist (ICI) group ( $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), the *V. nigrum* (VT) group, ( $0.045 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), the low-, middle- and high-dose *P. ginseng* (GS) groups, ( $12, 18, 24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), ICI + low-dose GS group (ICI  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + GS  $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), ICI + middle-dose GS group (ICI  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + GS  $18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), ICI + high-doses GS group (ICI  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  + GS  $24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), VT + low-dose GS group (VT  $0.045 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + GS  $12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), VT + middle-dose GS group (VT  $0.045 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + GS  $18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), VT + high-dose GS group (VT  $0.045 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  + GS  $24 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The uterus index, estradiol ( $E_2$ ), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), and the difference between uterine and vaginal histopathology were observed after 5 days. **Result:** Compared to the normal group, the uterus index increased ( $P < 0.05$ ),  $E_2$  increased ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), levels of LH and FSH decreased ( $P < 0.05$ ) in all doses of GS groups. Meanwhile, the growth and development of the uterus and vagina were promoted. While GS used with VT, uterus index decreased ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), levels of  $E_2$  notably decreased ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), levels of LH and FSH increased ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), and the degree of uterus and vagina atrophy was increased. **Conclusion:** VT could impair the estrogenic effect of GS in a certain dosage.

**[Key words]** *Veratrum nigrum*; *Panax ginseng*; impair; estrogen; immature mice

**[收稿日期]** 20141223(010)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2011CB505300, 2011CB505305)

**[第一作者]** 安金娜, 在读硕士, 从事中药药理学研究, Tel: 010-64014411-2869, E-mail: anjinna2007@126.com

**[通讯作者]** \* 林娜, 博士, 研究员, 从事中药药性理论和中药药理学研究, Tel: 010-64014411-2869, E-mail: linna888@163.com;

\* 徐颖, 博士, 副研究员, 从事中药药性理论和中药药理学研究, Tel: 010-64014411-2869, E-mail: xu-ying1978@163.com

人参为补益药,藜芦为催吐剂,古代中医药文献记载二者同用属十八反配伍禁忌范围,但相关禁忌内涵尚有待明确。《本草衍义补遗》首次描述了人参和藜芦二药配伍出现药效冲突的相反现象:“(人参)与藜芦相反,若服一两参,入藜芦一钱,其一两参虚费矣!戒之!”引起了现代中医药研究学者的关注<sup>[1]</sup>。笔者在前期的动物实验研究中,发现部分十八反组对具有干扰、改变、降低或消除反药药物药效的作用,因而提出了十八反妨害治疗的新涵义<sup>[2]</sup>。为了给中药配伍禁忌研究提供有用的数据参考,本课题组拟以近期已验证的人参雌激素样作用<sup>[3]</sup>为药效基础,通过观察未成熟小鼠子宫系数、血清中性激素水平、靶器官子宫和阴道的病理学变化来评价藜芦对人参的妨害效应。

## 1 材料

**1.1 动物** 昆明种雌性小鼠 120 只,出生后 21 d,体重 9~12 g,均购自军事医学科学院,清洁级,动物合格证号 SCXK(军)2012-0004。动物标准饲养,自由摄食饮水。

**1.2 药物及试剂** 藜芦,产自长春华家,购自安徽丰原铜陵中药饮片公司,经中国中医科学院中医基础理论研究所刘振丽研究员鉴定为百合科藜芦 *Veratrum nigrum* 的干燥根,藜芦水提液的制备:精密称取 1.125 g 藜芦,将其尽量剪碎,加入 10 倍量蒸馏水,浸泡 1 h;第 1 煎 1 h,趁热过滤;第 2 煎加入与第 1 煎滤液等量的蒸馏水,煎煮 40 min,趁热过滤;合并 2 次滤液后,于 60 °C 旋蒸蒸发仪浓缩,再以蒸馏水稀释至 2.25 g·L<sup>-1</sup>,取出 3 d 药液存放于 4 °C,剩余的放置于 -20 °C 备用。人参,产自吉林省白山市抚松县,购于长春中药材有限公司,经中国中医科学院中医基础理论研究所刘振丽研究员鉴定为五加科植物人参 *Panax ginseng* 的干燥根。人参水提液的制备:精密称取 230 g 人参,方法同上,用蒸馏水稀释至所需的浓度,即:1.2,0.9,0.6 g·mL<sup>-1</sup>。雌激素受体拮抗剂 ICI 182780(美国 Sigma 公司,批号 14409),ICI 水溶液的制备:先用 DMSO 助溶,再用蒸馏水稀释至 0.25 g·L<sup>-1</sup>。二甲苯购于(北京化工厂,批号 20130108),甲醛(北京化工厂,批号 20121211),苏木素染液(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 120926),伊红染液(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号 121220),血清中雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>),黄体生成素(luteinizing hormone, LH),促卵泡生成素(follicle stimulating hormone, FSH)的 ELISA 试剂盒(北京鑫方程生物有限公司,

批号 20140406)。

**1.3 仪器** BMJ-1 型生物组织包埋机(天津天利航空机电有限公司),QPJ-C 型轮转式切片机(天津天利航空机电有限公司),KPJ-1A 型烤片机(天津天利航空机电有限公司),ZPJ-1A 型展片机(天津天利航空机电有限公司),BX50 型正置显微镜(日本 Olympus 公司),SFG-02.400 型电热恒温鼓风干燥箱(黄石市恒丰医疗器械有限公司),3K15 型低温离心机(美国 Sigma 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及给药** 取小鼠 120 只,适应性饲养 2 d,根据体重随机分为正常组,ICI 组(5 mg·kg<sup>-1</sup>),藜芦组(0.045 g·kg<sup>-1</sup>),人参低、中、高剂量组(12,18,24 g·kg<sup>-1</sup>),ICI 和人参低剂量混合组(混合低剂量组),ICI 和人参中剂量混合组(混合中剂量组),ICI 和人参高剂量混合组(混合高剂量组),藜芦和人参低剂量配伍组(配伍低剂量组),藜芦和人参中剂量配伍组(配伍中剂量组),藜芦和人参高剂量配伍组(配伍高剂量组),每组 10 只。人参各剂量组分别 ig 给予人参水提液 12,18,24 g·kg<sup>-1</sup>,ICI 组 ip ICI 5 mg·kg<sup>-1</sup>,藜芦组 ig 给予藜芦水提取液 0.045 g·kg<sup>-1</sup>,ICI 和藜芦配伍人参组在给予上述 ICI,藜芦剂量的同时分别给予 12,18,24 g·kg<sup>-1</sup>的人参。正常组给予等体积的蒸馏水。连续给药 5 d,每天 1 次。处死取材前禁食 12 h。

**2.2 取材** 小鼠末次给药后 24 h,称重,摘眼球取血,3 000 r·min<sup>-1</sup>离心 15 min,分离血清,-80 °C 贮存备用。小鼠脱颈处死,迅速剖腹摘取子宫和阴道,称重后计算子宫系数,并分取左侧子宫角,宫颈近端阴道部分放入 10% 的甲醛溶液中固定待作病理形态学观察。

### 2.3 观察指标及测定方法

#### 2.3.1 子宫称重,并计算子宫指数。

子宫指数 = 子宫湿重/体重 × 100%

**2.3.2 性激素水平测定** 采用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒测定小鼠血清 E<sub>2</sub>,LH,FSH 的水平。

**2.3.3 HE 染色** 组织置于 10% 甲醛中 24 h 后流水冲洗 30 min;脱水和石蜡包埋,进行 HE 常规染色,中性树胶封片,镜下观察。

**2.4 统计学分析** 采用 SPSS 17.0 版统计软件对数据进行分析处理,各组数据以  $\bar{x} \pm s$  来表示,方差齐时采用单因素方差分析进行检验,方差不齐时采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对未成熟小鼠子宫系数的影响** 与正常组比较,人参各剂量组均能明显增加未成熟小鼠的子宫系数( $P < 0.05$ );与单用人参各剂量组比较,藜芦  $0.045 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  配伍人参时,人参的子宫系数增加作用被明显抑制,且随着人参剂量的增加,藜芦对人参促子宫系数增加作用逐渐减弱( $P < 0.05, P < 0.01$ ),并与配伍经典雌激素拮抗剂 ICI 组的作用趋势一致( $P < 0.01$ );与正常组比较,单用藜芦组的子宫系数明显被抑制( $P < 0.05$ ),其抑制作用与 ICI 组( $P < 0.01$ )相比较缓和。见表 1。

**3.2 对未成熟小鼠血液中性激素水平的影响** 与正常组比较,人参各剂量组的  $E_2$  含量明显升高( $P < 0.05, P < 0.01$ ),LH 和 FSH 的含量明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ );与单用人参各剂量组比较,藜芦  $0.045 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  配伍人参时,人参对  $E_2$  含量增加的作用被明显降低( $P < 0.05, P < 0.01$ ),LH 和 FSH 的含量降低作用被显著抑制,并与配伍经典雌激素受体拮抗剂 ICI 组的作用趋势一致( $P < 0.01$ );与正常组比较,单用藜芦组的  $E_2$  含量降低,LH 和 FSH 的含量明显升高( $P < 0.05$ ),其作用强度与 ICI 组相

比较缓和。见表 2。

表 1 藜芦配伍人参对未成熟小鼠子宫系数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )  
Table 1 Effects of incompatibility of *Veratrum nigrum* and *Panax ginseng* on immature mouse uterus index ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	子宫系数/%
正常	-	$0.14 \pm 0.02$
ICI	0.005	$0.10 \pm 0.02^{2)}$
藜芦	0.045	$0.11 \pm 0.02^{1)}$
人参	24	$0.19 \pm 0.03^{1)}$
	18	$0.22 \pm 0.02^{1)}$
	12	$0.18 \pm 0.03^{1)}$
混合	$24 + 0.005$	$0.07 \pm 0.02^{3)}$
	$18 + 0.005$	$0.06 \pm 0.02^{3)}$
	$12 + 0.005$	$0.06 \pm 0.01^{3)}$
配伍	$24 + 0.045$	$0.13 \pm 0.03^{4)}$
	$18 + 0.045$	$0.11 \pm 0.03^{5)}$
	$12 + 0.045$	$0.09 \pm 0.02^{5)}$

注:与正常组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与单用人参各剂量组比较<sup>3)</sup> $P < 0.01$ ;与单用人参各剂量组比较<sup>4)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>5)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

表 2 藜芦配伍对未成熟小鼠性激素水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effect of incompatibility of *Veratrum nigrum* and *Panax ginseng* on immature mouse sex hormone level ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	$E_2/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	LH/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	FSH/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	$824.71 \pm 99.52$	$215.48 \pm 31.01$	$69.97 \pm 3.00$
ICI	0.005	$684.21 \pm 135.09^{2)}$	$243.63 \pm 18.89^{1)}$	$75.30 \pm 6.40^{1)}$
藜芦	0.045	$747.54 \pm 77.77$	$234.62 \pm 43.93$	$73.77 \pm 2.23^{1)}$
人参	24	$916.56 \pm 54.92^{1)}$	$186.88 \pm 9.75^{1)}$	$62.61 \pm 3.39^{2)}$
	18	$998.57 \pm 23.42^{2)}$	$180.08 \pm 8.30^{2)}$	$46.84 \pm 3.22^{2)}$
	12	$911.04 \pm 43.72^{1)}$	$204.35 \pm 8.20$	$58.80 \pm 6.27^{2)}$
混合	$24 + 0.005$	$656.51 \pm 68.46^{3)}$	$264.92 \pm 4.53^{3)}$	$83.28 \pm 3.14^{3)}$
	$18 + 0.005$	$665.47 \pm 52.07^{3)}$	$274.36 \pm 6.70^{3)}$	$89.91 \pm 2.99^{3)}$
	$12 + 0.005$	$551.19 \pm 20.27^{3)}$	$288.58 \pm 4.90^{3)}$	$95.07 \pm 5.74^{3)}$
配伍	$24 + 0.045$	$734.69 \pm 128.41^{5)}$	$243.52 \pm 35.88^{5)}$	$66.12 \pm 10.52$
	$18 + 0.045$	$680.25 \pm 76.43^{5)}$	$247.45 \pm 45.74^{5)}$	$61.56 \pm 12.92^{4)}$
	$12 + 0.045$	$631.02 \pm 135.99^{5)}$	$250.20 \pm 26.75^{5)}$	$82.04 \pm 9.49^{5)}$

**3.3 藜芦配伍人参对未成熟小鼠靶器官子宫和阴道病理学的影响** 与正常组比较,人参明显促进未成熟小鼠子宫生长发育,子宫腔体变大,基层略微增厚,腺体数目增加,子宫内膜变厚,尤以人参  $18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  作用最为明显;与单用人参各剂量组比较,藜芦配伍人参组的子宫萎缩,腺体数目减少,作用趋势与人参联合雌激素拮抗剂 ICI 相似;与正常

组比较,给予 ICI 和藜芦后,其子宫明显萎缩,基层变薄,腺体数目减少,内膜上皮细胞萎缩变薄,腔体狭窄,但藜芦对子宫生长发育的抑制作用较经典的雌激素受体拮抗剂 ICI 作用缓和。与正常组比较,人参明显促进小鼠阴道黏膜上皮的角化,复层鳞状上皮细胞数量增多,层数增加,有的上皮细胞表层还出现杯状的空泡化细胞;与单用人参各剂量组比较,

藜芦配伍人参组的阴道角化程度减轻,层数减少,作用趋势与人参联合雌激素拮抗剂 ICI 相似;与正常组比较,给予 ICI 和藜芦后,其阴道黏膜上皮仅有少量的细胞层构成。见图 1。

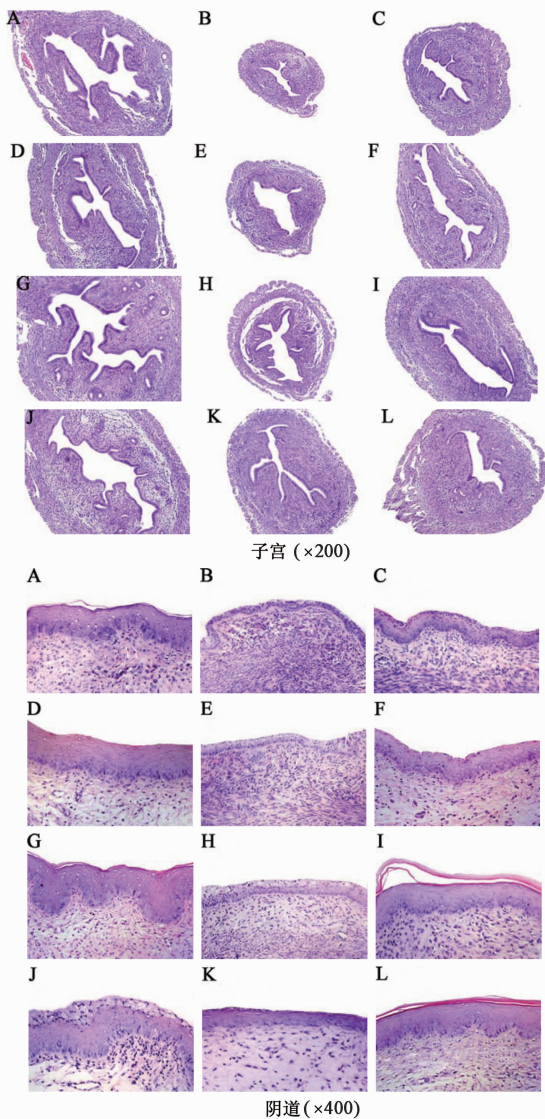


图 1 藜芦配伍人参对未成熟小鼠子宫、阴道的影响(HE)  
A. 正常组; B. ICI 5 mg·kg<sup>-1</sup>组; C. 藜芦 0.045 g·kg<sup>-1</sup>组; D. 人参 12 g·kg<sup>-1</sup>组; E. 混合低剂量组; F. 配伍低剂量组; G. 人参 18 g·kg<sup>-1</sup>组; H. 混合中剂量组; I. 配伍中剂量组; J. 人参 24 g·kg<sup>-1</sup>组; K. 混合高剂量组; L. 配伍高剂量组

Fig.1 Effects of incompatibility of *Veratrum nigrum* and *Panax ginseng* on immature mouse uterus and vagina (HE)

#### 4 讨论

中药十八反是传统的中药配伍禁忌,“反药配伍组合将致毒性增强或产生剧烈毒性”相沿成为十八反的主要涵义。近年来,十八反的实验研究报告渐多,但研究的焦点仍然集中在相反组对配伍之后毒性是否增强或是否有新的毒性产生方面。关于这

一问题,笔者之前进行过系统研究,另有专著发表。此外,笔者尚注意到古人对于相反涵义还存在着另外一种认识,即“相反药物配伍药效抵消”的见解。也就是说,两药配伍使用时即使不发生毒性增强或产生新毒性现象也不等于安全有效,妨害治疗的药物也不适宜相互配合使用。为了给十八反配伍禁忌这一新涵义的诠释提供科学依据,本研究中,笔者以人参-藜芦反药配伍组合为研究对象,采用未成熟小鼠模型对藜芦妨害人参的雌激素样作用进行探索,研究表明:人参在 12,18,24 g·kg<sup>-1</sup>剂量时有雌激素样作用,0.045 g·kg<sup>-1</sup>藜芦能够妨害人参对未成熟小鼠的雌激素样作用的发挥。

雌激素为卵巢合成的类固醇激素,在女性生理发育过程中发挥着重要作用,参与和维持多个系统的生理功能:促进输卵管、卵泡及子宫发育;促进阴道上皮细胞增生和角化,黏膜变厚,并增加细胞内糖原含量,使阴道维持酸性环境;通过对下丘脑和垂体的正负反馈调节,控制促性腺激素的分泌等。本实验结果显示,去卵巢小鼠给予人参后,子宫系数显著增加,E<sub>2</sub>含量明显升高,LH,FSH的水平显著降低,子宫、阴道的生长发育加速。提示了人参具有雌激素受体激动剂作用,这与课题组前期的研究结果相吻合<sup>[3]</sup>。值得注意的是,给予人参的未成熟小鼠加服藜芦后,原来被人参各剂量组升高的子宫系数被降低、升高的血清 E<sub>2</sub>水平被抑制、降低的 LH 和 FSH 含量被升高,子宫和阴道的促生长发育作用也被减弱,表明了藜芦具有妨害人参雌激素效应的作用。由于体内雌激素效应不仅依赖于循环中雌激素的水平,还依赖于靶器官雌激素受体的分布和数目,因此推测藜芦负调节人参促进血清 E<sub>2</sub>水平增加的作用是其发挥妨害作用的机制之一。

实验中笔者还观察到,藜芦单独使用能使未成熟小鼠的子宫系数显著减小,血清 E<sub>2</sub>水平降低,LH 和 FSH 含量升高,子宫和阴道的生长发育减缓,其作用与经典的雌激素受体拮抗剂 ICI 相似但略缓和,提示了藜芦作为雌激素受体拮抗剂的可能性,相关作用有待进一步的深入探讨。

近年来,不少学者对人参-藜芦配伍的毒性和物质基础进行了较深入的研究<sup>[4-10]</sup>,丰富了这一配伍组合禁忌内涵的科学表述。其中,陆亚丽等<sup>[4]</sup>报道人参与藜芦合用增加了 HepG2 细胞的毒性,发现人参作用后对其中一些参与藜芦定碱代谢相关的 CYP 亚型的酶活性及 mRNA 表达有调控作用,推测人参藜芦组对可能存在基于药物代谢酶机制的相反

作用。张旭等<sup>[8]</sup>利用 HPLC-ESI-MS 和 ESI-MS 分析人参与藜芦配伍的化学成分变化,观察到人参与藜芦合煎液中,人参皂苷的含量下降、藜芦总碱的含量上升,认为人参的加入有利于藜芦生物碱的溶出,为人参藜芦配伍后毒性增加提供了化学数据。相比于毒性和化学研究,人参-藜芦配伍的药效观察较少,高晓山等<sup>[1]</sup>报道人参能增加气虚或气阴两虚小鼠耐疲劳能力的作用,但加入 1/10 或 1/9 量的藜芦后,此作用消失或接近消失;笔者课题组近期<sup>[11]</sup>采用均匀设计法评估了藜芦对人参扶正功效的影响,发现藜芦可降低或消除药典上限剂量 1~2 倍的人参的扶正功效,其作用强度随配比和剂量的不同而改变。又同法考察了不同生理病理条件下藜芦对人参抗疲劳作用的影响,在生理条件下,当人参:藜芦 < 100:1,人参+藜芦的总剂量在 1~9 g·kg<sup>-1</sup> 内时拮抗人参的抗疲劳作用,随剂量及配比的增加增强,但藜芦仅降低人参的效价而不影响其效能,而在病理条件下,未观察到藜芦对人参抗疲劳作用的影响<sup>[12]</sup>。以上研究均提示在特定条件下,藜芦与人参配伍,都可能存在着不利人体的因素。

本研究笔者通过未成熟小鼠模型首次证明了藜芦 0.045 g·kg<sup>-1</sup> 和人参煎液同服可以妨害人参的雌激素样作用,并发现藜芦降低血清 E<sub>2</sub> 水平的作用可能是其干扰人参雌激素效应的机制之一,相关结果将为人参-藜芦反药配伍禁忌的深入研究提供实验参考。

#### [参考文献]

[1] 高晓山,陈馥馨,刘源. 人参配合藜芦对实验动物耐疲劳能力的影响[M]. 北京:中医古籍出版社,1991: 279-281.

[2] 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): 754-756.

[3] Xu Ying, Ding Jie, Ma Xiao Ping, et al. Treatment with *Panax ginseng* antagonizes the estrogen decline in ovariectomized mice [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15: 7827-7840.

[4] 陆亚丽,孙爱华,高月,等. 藜芦与人参合用对 HepG2 细胞的增毒效应及其机制探讨[J]. 军事医学,2014, 38(4):285-289.

[5] 王宇光,高月,柴彪新,等. 人参-藜芦合用对大鼠肝 P450 酶活性及 mRNA 表达的调控作用[J]. 中国中药杂志,2004,29(4):366-370.

[6] 王辰允,叶旋,王宇光,等. 人参与藜芦合用对 CYP 1A 酶活性的影响[J]. 解放军药学报,2010,26(2): 104-106.

[7] 杨亮. 藜芦人参配伍体内外成分变化与毒性的关联性研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2013:1-6.

[8] 张旭,宋凤瑞,王隶书,等. 人参与藜芦配伍化学成分变化的 HPLC-ESI-MS 与 ESI-MS 研究[J]. 化学学报,2007,65(9):829-833.

[9] 杨亮,王宇光,梁乾德,等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 不同比例人参配伍藜芦增毒的物质基础及动物毒性关联性研究[J]. 质谱学报,2012,33(5):257-264.

[10] 孙佳明,李娜,张艳平,等. HPLC-MS 法对通顶散中人参藜芦相反相用物质基础研究[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(5):909-910.

[11] 林雅,徐颖,尚尔鑫,等. 基于均匀设计法评价藜芦对人参扶正功效的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(23):165-170.

[12] 林雅,尚尔鑫,徐颖,等. 基于生理病理条件考察藜芦对人参抗疲劳作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(3):124-128.

[责任编辑 周冰冰]