

乌头类有毒中药配伍减毒增效的研究进展

汪星^{1,2}, 孙卫², 张铁军^{2*}

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193)

[摘要] 总结近年来川乌、附子常用药对在临床应用、化学研究、药理毒理研究等方面所取得的进展,为临床安全有效应用乌头类中药提供理论依据。通过阅读大量近几年川乌、附子常用药对的文献报道,对其进行总结概述。川乌和附子通过合理配伍,可达到减毒增效的作用,扩大其应用范围。目前的川乌、附子配伍减毒研究已取得了一定进展,但研究还不够深入,需要进一步研究配伍减毒增效作用的机制,为临床应用提供科学依据。

[关键词] 附子; 川乌; 配伍; 减毒

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)18-0327-05

Progress on Decreasing Toxicity and Increasing Efficacy Through Compatibility of Aconitine Root Species

WANG Xing^{1,2}, SUN Wei², ZHANG Tie-jun^{2*}

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

[Abstract] To summarize the research process of universal herbal pair containing aconitine in recent years, including clinical application, chemical research, pharmacological and toxicological research, apply theoretical bases of the aconite root species safely and effectively used in clinical application. Literatures on universal herbal pair containing aconitine in recent years were summarized and analyzed. Suitable compatibility of Aconitine root species can decrease toxicity and increase efficacy, enlarge applied range. There are some advancements in studies on reducing the toxicity and increasing efficacy of aconitine by using compatibility at present, but many researches are superficial, so it is necessary for us to further study the mechanism of detoxification and synergism by using compatibility, in order to apply theoretical bases of clinical application.

[Key words] Radix Aconiti; Radix Aconite Laterlis Prepapata; compatibility; decreasing toxicity

乌头类中药材临床应用历史悠久,常用的有川乌、附子 等,来源于毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaeli* Debx. 的干

[收稿日期] 20120329(002)

[基金项目] 国家重大新药创制专项(2009ZX09103-443)

[第一作者] 汪星, 硕士, 从事中药新药的研发研究, Tel:022-23006841, E-mail:sunshine.wx@163.com

[通讯作者] * 张铁军, 研究员, 从事中药质量控制研究, E-mail:tiejunzh2000@yahoo.com.cn

[32] Lin H C, Lee M H, Lin Y C. A new method for generating the emulsions and fiber by using electrospraying microfluidic chip [J]. *Procedia Eng*, 2011, 25:1212.

[33] 胡雪, 魏炜, 雷建都, 等. T 型微通道装置制备尺寸均一壳聚糖微球 [J]. *过程工程学报*, 2008, 8(1):130.

[34] 史志兵, 蔡民民, 李建新. 中药生物效应指纹图谱构建新思路——与微流控芯片技术的结合 [J]. *中国天然药物*, 2010, 8(3):162.

[35] Liu Wen-Ming, Li Li, Ren Li, et al. Diversification of microfluidic chip for applications in cell-based bioanalysis [J]. *Chin J Anal Chem*, 2012, 40(1):24.

[责任编辑 邹晓翠]

燥母根、子根,具有祛风湿、温经止痛、回阳救逆、散寒止痛的作用。其主要成分为乌头碱等双酯类生物碱和苯甲酰类单酯型生物碱,具有祛风湿、温经止痛作用,其中双酯型生物碱毒性很大。现代研究表明乌头碱的主要毒性为神经系统反应,使神经先兴奋、后抑制,并直接作用于心脏,产生异常兴奋,可致心率失常^[1]。历代医家常使用不同药材与之配伍,以达到减毒增效的作用。本文就川乌、附子用药的配伍减毒增效方面的研究作一整理。

1 附子配伍甘草

附子辛热温阳,甘草甘缓和药。“附子得甘草则性缓”,附子配甘草,意在以甘草甘缓附子辛热燥烈之性。《伤寒论》中含附子的方剂共 17 首,其中配伍甘草的有 9 方,代表方剂有四逆汤^[2]。现今临床医生也常使用较大剂量的甘草与附子配伍,以降低附子的毒性。

总结归纳附子配伍甘草减毒的机制研究,可分为煎煮过程降低毒性成分和服药后体内吸收过程的影响及拮抗两类。甘草中所含的三萜皂苷类和黄酮类成分能减少有毒生物碱的煎出,拮抗乌头碱引发的心率失常^[3],是发挥减毒增效作用的主要物质基础。

有研究发现,甘草能抑制附子酯型生物碱和双酯型生物碱的溶出,最高降幅分别为 63%,83%,而且下降的幅度与配伍甘草的量成正比。同时甘草中的黄酮和皂苷类成分含量也呈下降趋势,最高降幅分别为 19%和 55%,其下降的幅度也与配伍附子的量成正比^[4]。王勇等^[5]通过电喷雾质谱分析和比较生附子与不同中药配伍煎煮液中生物碱的变化规律,发现与甘草共煎后,生附子的双酯型乌头碱大部分发生水解。张宇燕等^[6]研究发现,甘草与附子配伍后,甘草苷的含量较甘草单煎液降低,表明甘草佐制附子毒性的原因之一是甘草黄酮(以甘草苷为代表),原因可能是因为甘草苷属二氢黄酮类成分,含有 7-羟基,而苷元甘草素含有 7,4'-二羟基均显酸性,易与附子中的生物碱(包括酯型生物碱)发生沉淀反应。杨明等^[7]也认为,甘草酸、甘草黄酮为甘草减附子毒的物质基础,减毒机制为甘草中的酸性物质与附子中的酯型生物碱的沉淀反应,以及甘草酸的肾上腺皮质激素样作用,能增强心肌细胞对附子的敏感性,达到强心升压作用。马鸿雁等^[8]将乌头碱和甘草酸两个单一成分进行共煎,根据对水解产物的检测结果,认为二者共煎,先后经过甘草酸与乌头碱结合成盐,该盐逐步释放出上述两成分的游离形式,释放的甘草酸又促进乌头碱水解的 3 个阶段,提示甘草对附子的减毒的可能机制之一是甘草酸对有毒生物碱的缓释和加速其水解。

增效机制研究发现,附子生物碱与甘草活性物质配伍组合能有效抗炎,缓解大鼠佐剂性关节炎(AA)症状,改善 AA 大鼠免疫功能和组织结构,两者配伍作用优于单用附子生物碱,体现了附子生物碱、甘草活性物质是附子甘草两者配伍抗炎效应的重要物质基础^[9]。附子生物碱与甘草三萜皂苷和黄酮配伍后,能明显降低附子生物碱的毒性,并且能协同增加附子的强心作用。甘草有效部位(甘草三萜和黄酮)的

功效在于一方面可以减弱由于附子生物碱诱发的心律失常,减小附子生物碱的毒性,另一方面可以持续附子生物碱的强心作用,且作用明显^[10]。高广君^[11]以炙甘草汤加用制附子,治疗病态窦房结综合征 19 例,治疗 3 个疗程后,窦房结传导阻滞和窦性停搏均明显减轻,跟踪 3 年未发作者 5 例,窦缓改善心率大于 60 次/min 者 14 例。李伟^[12]以炙甘草汤合麻黄附子细辛汤治疗窦性心动过缓 53 例,有效率为 92.45%,与对照组(口服心宝丸)有显著性差异,疗效明显,无任何不良反应。

2 附子配伍干姜

干姜与附子是临床常用药对,如干姜附子汤、四逆汤、白通汤等,常用于治疗心力衰竭、冠心病、胸痹心痛等。干姜温中散寒,以其大辛而解毒。中医古籍说“有姜无附,难收斩将塞旗之功。有附无姜,难取坚壁不动之效”,故有“附子无干姜不热”之说。《本草纲目》称:“生姜解半夏、南星、乌头、附子及鸟兽肉毒。”

附子配伍干姜减毒的机制可概括为煎煮过程中影响有毒生物碱的溶出、影响有毒生物碱机体吸收作用。

越皓等^[13]利用电喷雾质谱技术分析发现,附子与干姜共煎液中单酯型和双酯型生物碱含量均降低,原因可能是由于干姜中的化学成分与附子中的双酯型生物碱结合生成脂型生物碱,并且抑制了双酯型生物碱的溶出。裴妙荣等^[14]利用 TLCS 法对附子单煎、附子干姜配伍共煎液毒效成分的含量变化进行了研究,结果表明,二药共煎后,能够降低附子中新乌头碱、乌头碱、次乌头碱的含量,从而使其毒性大大降低。实验^[15]表明,干姜的氯仿提取物及石油醚提取物与附子共煎,煎液中乌头碱含量明显减小,尤其是石油醚提取物同时使次乌头碱的煎出量也明显减小,同时附子的毒性也明显减小。

陶长戈^[16]研究发现,附子干姜组分配伍后有降低乌头碱、新乌头碱、次乌头碱单位时间内在胃内吸收率的趋势和在小肠内的吸收速率常数,延长半衰期的趋势,表明该配伍药对减毒增效作用的原因可能是干姜组分具有降低附子总碱中的双酯型生物碱在胃内和小肠内的吸收趋势有关。徐珊珊^[15]实验表明,干姜中的乙酸乙酯提取物与附子合煎,虽然煎液中的乌头碱、次乌头碱含量增加,但却能减小附子的毒性,其减毒原因可能是与附子中的有毒生物碱发生某种结合而抑制其吸收的作用,也可能是吸收后在体内发挥拮抗附子所含有毒生物碱毒性作用。

附子、干姜配伍具有温阳通脉的作用,能提高肾阳虚大鼠体重、体温,明显扩张小鼠耳廓微血管,增加血流速度,对抗肾上腺素所致微循环障碍。附子、干姜配伍对肾阳虚大鼠的一般状态改善的作用显著,对微循环的促进作用强,其疗效优于附子或干姜单独给药组。表明配伍具有一定的协同作用^[17]。高剂量附子水煎液对腺嘌呤所致慢性肾功能衰竭小鼠的肾功能具有一定保护作用,与干姜配伍后疗效增加,毒性降低^[18]。

展海霞等^[19-20]研究发现,附子与干姜配伍可以加快心

衰大鼠的心率、升高左心室内压、提高左心室内压最大上升和下降速率,改善心衰大鼠血流动力学的状态。二者配伍有明显的抗心衰作用。机制可能是通过增强心肌收缩力,升高左心室内压、加快心率,从而起到改善心功能,缓解心衰,发挥回阳救逆的功效。并且二者配伍对心阳虚衰大鼠血浆肾上腺素(E)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、醛固酮(ALD)及心钠素(ANP)、内皮素(ET)均有一定的调控作用。曾代文等^[21-22]也证实附子总生物碱与干姜组分配伍对急性心衰心阳虚衰证大鼠血浆血管紧张素Ⅰ、血管紧张素Ⅱ、醛固酮均有一定的调控作用,表明二者配伍能增强回阳救逆作用。附子总生物碱与干姜提取物1:1,2:1配伍及附子总生物碱与干姜挥发油1:1配伍时,能够明显升高心阳虚衰证急性心衰大鼠的心率,显著改善急性心衰大鼠的血流动力学。提示附子干姜组分配伍有明显的回阳救逆作用。梁英明^[23]将附子、干姜、甘草以5:3:2的剂量,用于冠心病心绞痛属寒凝或阳虚型病人的治疗,并与消心痛作对照,结果在降低心肌耗氧、改善心功能方面,四逆汤疗效优于消心痛。

3 附子配伍大黄

附子配伍大黄为中医临床最常用的温下药对,如《金匱要略》中的大黄附子汤、《千金要方》中的温脾汤。二药为典型的寒热配伍,二药相合,一热一寒,温通并行,辛苦通降,相反相成。大黄佐制附子中乌头碱的毒性,主要原因是大黄中含有鞣质,与附子配伍后可生成不被肠道所吸收的鞣酸乌头碱盐,从而达到解毒的目的^[24]。

附子与大黄不同比例配伍后,附子的附子总碱、酯型生物碱和双酯型生物碱的含量均有显著的下降,最高降幅分别为47%,64%,92%,而且下降的幅度均与配伍大黄的量成正比。同时大黄中的总蒽醌、结合型蒽醌、游离型蒽醌含量也呈下降趋势,最高降幅分别为64%,57%,75%,其下降的幅度也与配伍附子的量成正比^[4]。组分配伍时,随煎煮时间的延长,双酯型生物碱含量呈下降趋势,其中大黄多糖、鞣质是减低双酯型生物碱的关键因素,用量越大,下降越明显^[25]。徐建东等^[26]研究还证实,大黄配附子合煎组方中乌头碱含量低于大黄配附子单煎混合组方,附子单煎液中乌头碱的含量最高。单煎混合组方与合煎组方中乌头碱的含量均随着大黄剂量的增加而减少,两者均呈线性相关,其解毒作用也随着大黄剂量的递增而增加。

王岚等^[27]用附子和大黄不同配伍比例对阳虚便秘小鼠及大鼠的排便时间、排便量、小肠推进作用进行研究。与模型组比较,附子大黄配伍组动物的首粒排便时间显著缩短,3h内排便粒数显著增加,小肠推进率明显提高,其疗效优于附子单煎剂或大黄单煎剂,其作用机制可能与其干预胃肠激素及肠神经递质的分泌有关。张林军^[28]用大黄附子汤加减(制附子9g,细辛5g,桂枝6g,炙甘草4g,厚朴6g,大黄3g)治疗一顽固性便秘5年患者,3剂后大便通,腹胀腹痛消失。李虹等^[29]用大黄附子汤加减治疗老年人脾虚气结、实热内生型便秘。组方为熟附子、大黄各10g,芒硝3g,茯苓9g,白术15g,木香、炒柏子仁、当归各9g。服1剂,大便即

下,无腹痛腹泻,后继服7剂,大便每日1~2次,饮食转佳,随访1月,大便均正常。

4 附子配伍人参

附子与人参配伍,《伤寒论》、《金匱要略》共见5方。附子辛而大热,补元阳而温中,人参大补元气而固脾胃后天。二者相须为用,是治阳衰阴盛证的上佳配伍。

附子与人参配伍后的毒性减小主要由于其毒性成分双酯型生物碱在配伍的过程中发生的化学变化,主要包括降解反应、置换反应、酯化反应和加成反应。乌头类双酯型生物碱的乙酰基水解后,由双酯型转化成单酯型,毒性较小且具有一定药理活性。进一步水解则失去苯甲酰基成为毒性更小、药理作用较弱的醇胺型乌头原碱类。人参可通过增强机体对有害刺激的非特异性抵抗力,显著降低附子毒性,并能对抗附子加快心率和易引起心律失常的毒副作用^[30]。

马增春等^[31]利用超高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术(UPLC-TOF/MS),分析人参附子药对配伍在合煎过程中的生物碱类成分的含量变化,结果表明人参附子药对合煎液中次乌头碱、去氧乌头碱的含量明显降低,而苯甲酰乌头原碱、苯甲酰次乌头原碱和去乙酸乌头原碱等含量升高。双酯型生物碱的含量明显降低,单酯型生物碱的含量明显升高,这可能是人参附子药对配伍减毒作用的物质基础。急性毒性实验也表明附子煎液毒性大于附子人参合煎液,证实了与人参配伍后,附子毒性降低。

杜芹芹等^[32]以抗坏血酸作对照,应用铁离子还原/抗氧化能力测定法(FRAP)测定了人参单煎液及人参与附子共煎液中正丁醇提取物的抗氧化活性,发现共煎液中正丁醇提取物的抗氧化活性高于人参单煎液,同时也高于人参与附子单煎混合液的抗氧化活性。

附子与人参配伍后,改善急性心衰大鼠血流动力学指标的作用增强,并且随着人参配伍比例的增加,作用强度增强。附子与人参配伍能改善血流动力学相关指标,有增强治疗或缓解急性心力衰竭的作用。可见附子与人参配伍后,能够通过改善相关血流动力学指标而增强心肌的舒缩功能,进而控制或缓解心衰,发挥其回阳救逆之功^[33]。附子与人参配伍药对,常用于治疗心力衰竭、心源性休克。应明等^[34]以人参附子汤治疗病窦综合征21例,每日1剂,用蜂蜜作饮,连续服2个月,其中12例症状明显改善,6例有效,与对照组(喘息定片)有显著差异。

5 川乌配伍白芍

川乌与白芍配伍最早见于《金匱要略》之乌头汤。川乌辛热性猛、力宏速效,长于搜剔筋骨风寒湿邪而温经止痛;芍药性寒味酸、阴柔和缓,长于养血敛阴柔肝而缓急止痛。川乌与芍药相合,散寒通痹之中有和阴缓急之功,以成行中有守、刚中有柔之势,使川乌通痹止痛之速效得以增强和持久。

乌头碱是川乌的主要化学成分之一,具有抗炎、镇痛作用,但有较强的心脏毒性;白芍中主要化学成分芍药苷,具有镇痛、抗炎、解痉及较强的免疫调节等作用。川乌与白芍不同比例配伍合煎,乌头碱的煎出量降低,芍药苷的煎出量增

加^[35],总生物碱含量升高^[36],酯型生物碱的含量也升高^[37]。二者配伍后,通过使乌头碱煎出量减少,芍药苷煎出量的增加,为配伍可解川乌毒提供了依据。以川乌与白芍配伍水煎液给小鼠灌胃,LD₅₀较川乌单煎液显著增大,表明与白芍配伍后,川乌的毒性降低^[38]。

李晋奇等^[39]也研究发现,川乌与白芍配伍后,其 LD₅₀升高,配伍后的镇痛作用、抗炎作用等均明显强于川乌、白芍单用。观察川乌与白芍药对配伍前后对小鼠热板疼痛和家兔 K⁺皮下致痛、齿髓致痛 3 种疼痛实验模型的影响,发现配伍后可使镇痛作用明显增强,并且镇痛持续时间显著延长,其中多数测定结果均优于消炎痛和各药单独使用^[40]。川乌配伍白芍临床上常用于治疗痹证、类风湿性关节炎、腰椎间盘突出症、强直性脊柱炎等。以乌头汤(制川乌、杭白芍、麻黄、黄芪、炙甘草、苍术)加减治疗风寒湿痹 45 例,治愈好转率达 95.7%。以乌头汤(川乌、草乌、芍药、麻黄、黄芪、甘草、防己、鸡血藤、伸筋草)加味治疗类风湿性关节炎,总有效率为 90.9%。以乌头汤加味:川乌、芍药、麻黄、黄芪、甘草、白蜜,治疗类风湿性关节炎,疗效好^[41]。

6 川乌配伍防己

川乌配伍防己是中医治疗风湿痹证的常用传统药对。川乌辛热性猛,有大毒,善于散寒止痛,而防己辛苦大寒,性险而健,善走下行,祛风除痹,利水消肿。两药一热一寒,既可相辅相成,除痹证之疼痛,又以防己之寒监制川乌的热毒之性,使病愈而无伤正之嫌。

何伟等^[42]采用薄层扫描法分别测定川乌与防己配伍后乌头碱的含量,发现 1:1 比例配伍后乌头碱的煎出量比单煎降低了 38.8%,1:2 比例配伍后乌头碱的煎出量比单煎降低了 42.9%。将川乌与防己单煎液和二者不同比例配伍后的水煎液给小鼠灌胃,结果显示川乌防己配伍水煎液的 LD₅₀明显大于单味川乌水煎液,尤其是川乌防己 1:1 和 1:2 配伍组毒性更小。说明防己与川乌配伍能降低川乌的毒性^[43]。

川乌与防己两药配伍能增强镇痛作用、延长镇痛持续时间和提高对大鼠佐剂关节炎的抑制作用^[44]。两药配伍后能增强各单味药材的抗炎作用,原因是能降低炎症过程中毛细血管通透性和炎症介质 PGE₂ 的含量,减少血浆及肝组织中的 LPO 含量,增强红细胞中 SOD 活性^[45]。川乌配伍防己既可明显抑制免疫增高小鼠 DTH,明显抑制大鼠佐剂继发性关节炎,明显提高免疫低下小鼠 MΦ 吞噬功能,对细胞免疫有较明显的抑制和促进双向作用,而各单味药则无明显作用。另外乌防配伍后,能显著抑制单味防己对特异性体液免疫的促进作用,表现出明显的调节单味药的作用。说明乌防配伍能抑制机体对免疫复合物的超敏反应^[46]。周兴明^[47]以川乌防己汤(川乌、防己、元胡、炒乳香没药、全蝎、大枣)加减治疗坐骨神经痛 25 例,自愈 12 例,症状全部消失,功能活动自如,随访一年未复发。显效 7 例,仅劳累、负重或气候急骤变化时有轻度疼痛,不影响功能活动和工作。有效 4 例,疼痛改善,活动自如。

7 总结

临床上还有许多药材与川乌、附子配伍后可达到减毒的作用,如木通、生地黄等也可通过抑制毒性成分乌头碱的溶出而降低附子的毒性,姜半夏则是使毒性大的双酯型生物碱转化为毒性小的单酯型生物碱从而降低附子的毒性^[48]。但有的配伍药对的减毒机制和物质基础还不明确,不同的实验甚至还得出相违背的结论,因此需要更加进一步的实验深入研究,从不同角度深入以揭示配伍增效减毒作用的机制,也为临床应用提供科学依据。

综上所述,川乌、附子通过合理配伍,可以降低其毒性和副作用,增强其活性,扩大应用范围。探索川乌、附子等有毒中药配伍的合理性与规律性,揭示其内在科学机制,可以更有效地指导临床合理应用川乌、附子等有毒中药,能为相关中成药的新药研制提供依据,还能为临床上更安全、高效和广泛的应用有毒中药开辟新途径。

[参考文献]

- [1] 石军民. 中药乌头的合理使用[J]. 中国当代医药, 2010, 17(27): 92.
- [2] 陈建萍, 谭炳炎, 吴伟康, 等. 四逆汤中附子甘草配伍规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2001, 7(3): 16.
- [3] 胡小鹰, 彭国平, 陈汝炎. 甘草总黄酮抗心律失常研究[J]. 中草药, 1996, 27(12): 733.
- [4] 周静波. 附子配伍甘草、大黄、干姜调控药性物质基础研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.
- [5] 王勇, 刘志强, 宋凤瑞, 等. 附子配伍原则的电喷雾质谱研究[J]. 药学报, 2003, 38(6): 451.
- [6] 张宇燕, 杨洁红. 甘草中甘草苷的测定及与附子配伍前后含量的变化[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(7): 1493.
- [7] 杨明, 刘小彬, 黄庆德. 附子甘草配伍减毒增效机理探析[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(4): 197.
- [8] 马鸿雁, 刘小彬, 李楠, 等. 乌头碱和甘草酸作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(2): 208.
- [9] 杨洁红, 张宇燕, 万海同, 等. 附子生物碱与甘草活性物质组合抗大鼠佐剂性关节炎的实验研究[J]. 中草药, 2010, 41(3): 439.
- [10] 王律韵, 杨洁红, 张宇燕, 等. 附子与甘草配伍减毒增效的物质基础初探[J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 248.
- [11] 高广君, 炙甘草汤加减治疗病态窦房结综合征疗效观察[J]. 黑龙江中医药, 2010(4): 12.
- [12] 李伟. 炙甘草汤合麻黄附子细辛汤治疗窦性心动过缓 53 例[J]. 现代中医药, 2011, 31(1): 8.
- [13] 越皓, 皮子凤, 宋凤瑞, 等. 附子不同配伍药对中生物碱成分的电喷雾质谱分析[J]. 药学报, 2007, 42(2): 201.
- [14] 裴妙荣, 梁秀和, 廖辉, 等. 薄层扫描法对四逆汤配伍

- 作用的化学分析[J]. 中成药,1993,15(6):33.
- [15] 徐姗珺,陈长勋,高建平. 干姜与附子配伍减毒的物质基础探讨[J]. 时珍国医国药,2006,17(4):518.
- [16] 陶长戈. 附子干姜组分配伍的胃肠吸收动力学研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.
- [17] 黎同明,王桂香,高洁,等. 附子干姜配伍温阳通脉作用的实验研究[J]. 中国新药与临床药理,2011,22(4):373.
- [18] 杨金招,范建萍,王友群. 附子及附子配伍干姜对腺嘌呤所致慢性肾衰小鼠肾功能的影响[J]. 药学进展,2011,35(5):224.
- [19] 展海霞,彭成. 附子与干姜配伍对心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 中药药理与临床,2006,22(1):42.
- [20] 展海霞,彭成. 附子与干姜配伍对心阳虚衰大鼠血浆肾上腺素、血管紧张素Ⅱ、醛固酮及 ANP,NT 的影响[J]. 中药药理与临床,2006,22(2):12.
- [21] 曾代文,彭成,余成浩,等. 附子与干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血浆肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响[J]. 中药药理与临床,2011,27(4):5.
- [22] 曾代文,彭成,余成浩,等. 附子干姜组分配伍对急性心衰心阳虚证大鼠血流动力学的影响[J]. 中药药理与临床,2011,27(5):93.
- [23] 梁英明. 四逆汤治疗冠心病心绞痛临床研究[J]. 中药材,2005,28(8):737.
- [24] 郭晓庄. 有毒中药大辞典[M]. 天津:天津科技翻译出版公司,1992:67.
- [25] 叶强. 附子配伍大黄调控药性物质基础研究[D]. 成都:成都中医药大学,2008.
- [26] 徐建东,王洪泉,姜翠敏. 大黄对附子解毒作用的相关性分析[J]. 上海中医药杂志,1999(3):7.
- [27] 王岚,彭成,郭力. 附子大黄配伍对阳虚便秘动物的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2006,14(2):82.
- [28] 张林军,郑博. 大黄附子汤治疗顽固性便秘验案1则[J]. 河北中医,2004,26(6):445.
- [29] 李虹,李泉香. 大黄附子汤治疗老年人便秘[J]. 中医药研究,2001,17(6):30.
- [30] 郭盛,唐于平,宿树兰,等. 近10年来中药配伍减毒的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(10):74.
- [31] 马增春,周思思,梁乾德,等. 基于 UPLC-TOF/MS 分析人参附子配伍减毒的物质基础[J]. 药学学报,2011,46(12):1488.
- [32] 杜芹芹,张旭,宋凤瑞,等. 人参参与附子、黄连配伍的 HPLC-ESI-MS 研究及抗氧化活性测定[J]. 高等学校化学学报,2010,31(7):1332.
- [33] 李超英,李玉梅,张大方,等. 附子与人参配伍对急性心衰大鼠血流动力学的影响[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(6):593.
- [34] 应明,杨明. 人参附子汤治疗病窦综合征 21 例疗效分析[J]. 内蒙古中医药,2006(1):7.
- [35] 何伟,王宁,秦林,等. 川乌与白芍配伍前后乌头碱和芍药苷煎出量的测定[J]. 中国药学杂志,2002,37(9):680.
- [36] 余成浩,彭成,余葱葱,等. 制川乌与白芍不同配伍比例对总生物碱含量的影响[J]. 时珍国医国药,2008,19(1):1.
- [37] 余成浩,彭成,余葱葱,等. 制川乌与白芍不同配伍比例对酯型生物碱含量的影响[J]. 成都中医药大学学报,2007,30(4):43.
- [38] 秦林,彭欣,李晓丽,等. 白芍与川乌配伍前后急性毒性实验研究[J]. 山东中医药大学学报,2000,24(6):453.
- [39] 李晋奇,王岚. 川乌配伍白芍的现代临床应用与药理研究浅析[J]. 中医药学刊,2003,21(12):2013.
- [40] 张少华,彭欣,秦林,等. 乌-芍及乌-防配伍前后对实验性疼痛的影响[J]. 中草药,1999,30(8):595.
- [41] 李晋奇,王岚,彭成. 川乌配伍白芍的现代临床应用与药理研究浅析[J]. 中医药学刊,2003,21(12):2013.
- [42] 何伟,秦林,司淑媛,等. 川乌与防己配伍前后乌头碱和粉防己碱煎出量的测定[J]. 中草药,2002,33(7):600.
- [43] 张少华,秦林,王平. 防己对川乌急性毒性实验的影响[J]. 中国基层医药,2004,11(11):1281.
- [44] 李晓丽,张少华,秦林,等. 川乌与防己配伍镇痛作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(3):202.
- [45] 秦林,张少华,李晓丽,等. 川乌配伍防己对大、小鼠炎症因子和自由基的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2001,21(6):147.
- [46] 张少华,秦林,薛玲,等. 川乌配伍防己对动物免疫功能的调节作用[J]. 中草药,2003,34(10):929.
- [47] 周兴明. 自拟川乌防己汤治疗坐骨神经痛 25 例[J]. 恩施医学学报,1991,8(2):30.
- [48] 朱日然,李启艳,张学顺,等. 附子与半夏不同炮制品种配伍应用的 ESI-MS 研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):62.

[责任编辑 邹晓翠]