

中药十八反药理毒理研究进展

王宇光, 高 月

(军事医学科学院放射医学研究所二室, 北京 100850)

摘要: 综述了近十年中药十八反在药理学和毒理学上的研究进展并提出了研究中存在的问题, 对十八反今后的研究进行了展望。

关键词: 十八反; 药理; 毒理; 细胞色素 P450

中图分类号: R285.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-9903(2003)03-0060-04

Recent Advances in Pharmacology and Toxicology Study of Eighteen Incompatible Pairs

WANG Yu-guang, GAO Yue

(Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract: Recent ten years about Pharmacology and Toxicology study of Eighteen Incompatible Pairs were reviewed. Some problems existed in the study were commented upon. Some prospects in the study were enumerated.

Key words: Eighteen Incompatible Pairs; pharmacology; toxicology; cytochrome P-450

中药十八反是中药药性理论的重要组成部分, 是中药七情中“相反”这一配伍关系的具体体现。中药十八反为传统的中药配伍禁忌, 为历代医家所推崇, 但在临床实践中, 部分相反中药使用后并未发现明显毒副作用, 并且有相反相成作用。受研究策略、实验思路、设计方案及实验条件等诸多因素影响, 实验结果也不尽相同, 这就造成争议也颇多, 对其来源、含义及临床应用仍未形成统一认识。本文将结合近十年来有关十八反的文献对中药十八反的药理

毒理及物质基础研究做一综述。

1 中药十八反毒理研究

1.1 十八反毒性研究与实验方法

1.1.1 采用离体蛙心和小鼠心电图作为毒性观测指标 范春光等^[1]通过采用离体蛙心的心脏收缩幅度和心率作为观测指标, 同时观察小鼠心电图, 研究了地道药材附子与半夏配伍后的毒性。结果表明附子与半夏单煎和 1:1 混合煎液对离体蛙心的心脏收缩幅度和心率无明显影响。从心电图结果看, 生、制

附子单煎液及其相应生、制半夏混合煎液均可使小鼠心率减慢, R波电压增高, P-R间期和QRS时间延长, 呈现不同程度的传导阻滞, 但混合煎液时间延长值小于单煎液时间延长值, 提示附子与半夏1:1配伍的毒性低于附子单煎剂。

1.1.2 用正交设计探讨十八反反与不反量变到质变规律 正交设计是利用正交表, 从全面实验方案中抽出部分进行实验而起到全面实验的剖析事物内部规律的作用。关天增等^{[2][3]}采用正交设计, 编制因素位级表, 通过观察动物死亡情况并测量给药前后动物体重的增减来反映配伍后药物毒性大小, 分别以较少的实验次数探讨了“诸参辛芍叛藜芦”和“半蒺贝莖芩攻乌”不同剂量比配伍反与不反的量变到质变规律, 进一步证明药物与毒物之间区别在于量的大小, 在于各配伍的用量。

1.1.3 采用发光细菌研究十八反配伍药物毒性 沈光稳^[4]利用发光细菌在正常生理条件下发出波长为4900Å可见光, 并用测光仪定量测定环境中有害物质浓度与抑光成比例的原理, 测定了十八反配伍相反对各组发光强度, 用抑光率表示。研究结果显示单味甘草抑光率高于或等于与甘遂、芫花、大戟、海藻配伍后的抑光率, 单味半夏、瓜蒌、白蒺、白芨的抑光率均较它们与川乌配伍后的抑光率高, 提示该两组药物配伍后毒性没有增加, 而且似有降低。

1.1.4 病理组织成为研究中药十八反的内容 黄文权等^{[5][6]}考察甘草甘遂配伍前后对动物心脏组织、肝脏组织、肾脏组织的影响。用福尔马林固定, 切片后HE染色显微镜下观察, 部分单味药对实验动物组织轻度影响, 表现为实质细胞轻度肿性变, 血管轻度扩张充血, 少量灶性细胞浸润, 轻度组织水肿。但1:1配伍组药物0.8g生药/10g剂量对动物心脏、肝脏、肾脏组织影响较单味药明显增强, 表现为多脏器及血管充血、出血、小灶性炎性细胞浸润、细胞组织蚀肿变性及空泡样改变, 表明二者配伍后存在一定毒性。

李同琴等^[7]研究党参反藜芦时, 也采用肝、肾组织等变化作为研究手段, 对各组中肝细胞浊肿、气球样变、灶性坏死、肾小管上皮细胞浊肿等指标进行了统计。藜芦对肝肾组织有损伤, 党参与藜芦配伍对肾组织也有损伤, 与藜芦比较二者无明显差异, 提示诸参不应包括党参。

1.2 十八反毒性与动物模型 以往的药理实验多以正常健康动物作为实验对象, 而健康动物与病理

生理状态动物在质和量反应不同, 且不同病理生理状态动物会显示不同的药物反应。从临床角度, 多应从具有中医药特色的病理生理条件入手研究“十八反”。李建荣^[8]也认为在动物正常生理状态下给予十八反组对药物, 不管其结果如何都与中医临床有较大差距, 因动物在正常生理状态下服药难以观察到病理状态同样的结果。

高晓山^[9]等对病理生理条件下中药十八反进行了系统研究, 认为十八反是古人在临床用药中发现的问题, 病人处于病理生理状态, 因此十八反限定于专属的病理生理条件下, 广泛地增加毒性, 未必是十八反的普遍规律。病理生理条件下某些十八反组可显示毒性增强, 死亡率升高或某些不利于治疗的情况。川乌与半夏2:1配伍, 8g生药/kg剂量对于饲喂甲状腺粉所致阳盛实验动物耐高温能力有明显的抑制作用, 显示较明显毒性增强, 而对正常健康动物来说, 同样的高温下生存时间则较病理模型下长。提出只有在特定的病理生理条件下显示毒性增强的特点, 可能为十八反的主流。

李同琴等^[7]在研究党参反藜芦实验中也采用了生理条件和CCl₄所致小鼠肝损伤病理模型作为对比, 结果显示党参与藜芦1:1配伍15g生药/kg在肝损伤条件下未见毒性增加, 认为诸参中不应该包括党参。

1.3 十八反毒性与生化功能 黄文权等^[5]采用实验动物肝功ALT(谷丙转氨酶)、TP(总蛋白), 肾功能UREA(尿素氮)、CR(肌酐)及心肌酶谱CPK(肌酸磷酸激酶)、LDH(乳酸脱氢酶)、HBDH(γ-氨基丁酸脱氢酶)等指标, 观察十八反中部分禁忌中药(甘草反甘遂、大戟、海藻、芫花)同用后毒副作用。单味药对实验大鼠无明显影响, 甘草与甘遂、海藻1:1配伍, 0.8g生药/10g剂量导致实验动物ALT升高, 心肌酶谱指标异常, 提示甘草与甘遂、海藻配伍后有一定毒副作用。

李同琴等^[7]采用测定小鼠血清谷丙转氨酶SGPT作为指标, 对党参反藜芦的毒性进行了研究, 结果表明肝损伤条件下, 党参组与CCl₄组比较对肝损伤无明显影响, 而藜芦组与CCl₄组比较可加重肝损伤, 党参与藜芦1:1配伍15g生药/kg给药组, 同藜芦组比较无显著性差异(P>0.05), 提示党参与藜芦配伍未见毒性明显增加, 党参对肝脏无损害, 配伍组毒性相当于藜芦的毒性。

1.4 十八反毒性与肝药酶细胞色素P450

(Cytochrome P450) 细胞色素 P450 是一个对外源性和内源性物质进行生物转化的酶超家族,除了具有代谢药物的效应外,其同工酶可以被许多外源性物质诱导或代谢。两种以上药物合用时,可导致某种药物药效或毒性增强或降低,既药物间相互作用 (drug—drug interaction),在此过程中 P450 扮演重要角色。中药不论其成分多么复杂,在体内起作用物质基础仍为化合物,同样面临着 P450 的代谢。而中药十八反属中药配伍禁忌,即中药间相互作用 (herb—herb interaction),对中药十八反从 P450 角度进行研究,有利于从分子水平更深入了解十八反的作用机理。

许立等^[10]研究了甘草、海藻煎剂及其按 1:1:3:1:1:3 比例配伍合煎和分煎合剂,13.2g 生药/kg 剂量对小鼠肝药酶影响,测定了不同水平下小鼠肝药酶 P450 含量。结果表明甘草及甘草与海藻比例为 3:1 和 1:3 合煎剂能显著提高小鼠肝匀浆 P450 含量,提示甘草对肝药酶有诱导作用,至于如何影响海藻代谢,有毒成分增多还是有效成分减少,有待于进一步研究。丁远胜等^[11]研究了海藻、甘草单煎剂及不同比例合煎、单煎混合剂及单体 A(甘草酸铵)、B(甘草次酸)、C(甘草素)、D(异甘草素)、E(甘草苷)对小鼠肝药酶影响。结果显示甘草、甘草与海藻合煎液及单体 A、B、C、D、E 均能显著提高小鼠肝药酶 P450 含量,而海藻、海藻与甘草单煎后混合液未能提高小鼠肝匀浆中 P450 含量,提示甘草对肝药酶诱导作用可能为“甘草解百药之毒”的一个机理。

2 中药十八反药理研究

十八反可能产生毒性的药物并非不能使用,只不过临床中要慎用。历代医家成功将相反药物用于临床不乏其例。十八反对有些疾病是可以配伍的,有些疾病不能配伍,各药对有异,不能一概而论。有些相反对还具有相反相成的作用。对“十八反”中某些相反对进行药理效应研究是十分必要的。

张腾等^[12]研究甘遂甘草合剂抗肿瘤的药理效应。通过测量瘤重和抑瘤率,并结合病理学观测,表明甘遂甘草合剂对 S₁₈₀ 和 HAC 实体瘤有明显的抑制作用,抑瘤率大于 30%。各给药组瘤组织坏死明显比模型组重,大多见成片或大片坏死,大剂量组瘤组织周围淋巴细胞和巨噬细胞浸润增多。推测甘草甘遂合剂抑瘤作用可能与其相反相激机体免疫系统功能有关。

程洪生等^[13]对甘草与海藻 1:2 配伍对甲状腺激

素和抗体的影响进行了研究。结果显示二者配伍可使甲状腺微粒体(TMA)抗体和甲状腺球蛋白(TGA)明显降低。抗体减少可能减轻对甲状腺细胞的杀伤,对于伴有甲状腺抗体特别是 TMA 增高的自身免疫性甲状腺炎、慢性侵袭性纤维性甲状腺炎等,二者配伍可作为甲状腺激素的短期替代疗法或不能耐受激素者。

3 中药十八反物质基础研究

中药发挥药效或产生毒性的物质基础是其所含的化学成分,在中医理论指导下,采用新技术、新方法研究十八反的物质基础,通过十八反组配伍前后物质基础变化与药效或毒性相关性结合,来探讨十八反配伍理论。

陈希琛^[14]研究认为甘草与甘遂在煎煮过程中,由于甘草中的甘草皂苷与甘遂中甾萜类物质形成分子复合物,增加了甘遂的毒性成分甾萜类物质的溶出率,使煎液的毒性成分增加,故不能配伍使用。

唐自明^{[15][16]}采用薄层层析的方法研究了赤芍与藜芦配伍前后和苦参与藜芦配伍前后化学成分的变化。结果显示赤芍与藜芦配伍前后溶出的芍药苷、藜芦生物碱无明显变化,也未见新的化合物生成,支持赤芍不反藜芦的观点。苦参与藜芦配伍后苦参生物碱溶出率下降,缺少 a、b 两个斑点,藜芦生物碱的溶出率增大,认为苦参抗心律失常作用被抵消,藜芦对心脏的毒性增加,支持心功能不全时苦参与藜芦不能同用。

楼朱雄等^[17]采用 HPLC 测定藜芦配伍丹参后丹参酮 IIA 含量的变化,测定结果表明藜芦配伍丹参后,丹参酮 IIA 含量略有下降,但其对药效或毒效的影响有待于进一步研究。

杨波等^[18]对甘草与甘遂配伍后的乙酸乙酯、乙醇水提取液进行毒性实验,采用柱层析、制备性薄层对毒性成分进行了分离,并定性鉴别为三种黄酮苷类化合物。

4 结语

4.1 中药十八反研究现状及存在的问题 综观中药十八反在药理毒理及物质基础研究都取得一些进展。但从总体来看,集中以一些毒效指标为主要的研究策略,缺乏从整体(临床患者、实验动物)、细胞水平及分子水平的系统研究。主要表现在:1)单纯以 LD₅₀作为指标评价十八反药物的毒性问题,难以全面揭示十八反毒性。2)十八反研究中中药材基源混乱。3)没有严格规范配伍剂量、比例、制剂方法和

给药途径,造成结果可重复性差。4)多以健康动物作为模型,忽视病生理条件下对十八反的研究。5)对中药十八反与肝药酶的关系研究较少且多集中于P450含量为指标,没有对P450超家族的同功酶与毒性关系作深入探讨。6)对中药十八反化学成分研究相对不足,对配伍后的物质基础变化与毒效之间的关系认识不清。

因此目前虽有不少中药十八反毒效的研究报道,但大多数集中在毒效观察,是十八反作用于机体后产生的综合效应,而对十八反作用于机体产生毒性的机理探讨较少。同时由于十八反产生毒性物质基础研究较少,限制了对十八反毒性作用机理更深层次研究。

4.2 展望 根据中药十八反研究现状和存在问题,首先:应规范十八反研究的实验条件:药材基源、动物模型、制剂形式、给药途径、病生理模型。其次:中药十八反配伍禁忌为古人在中医临床用药实践中经验总结,并非单一指相反药对,而是在方剂运用中总结的经验,故应加强研究中药十八反在方剂中作用。再有:中药十八反属于药物相互作用产生不良反应的毒理学范畴,应结合毒理学新的研究手段来探讨十八反的毒性。最终研究的落脚点是阐明中药十八反的毒性的作用机理和物质基础。

以阐明毒性的作用机理和物质基础为目标,应用新的研究方法和手段取代传统的研究手段。中药十八反研究也应该在中医药理论指导下,突破旧有的研究模式,采用多学科、多指标、多靶点手段。充分利用基因芯片技术观察药物处理前后细胞基因表达的变化。由于细胞内mRNA含量并不和细胞内相应蛋白含量相对应,蛋白只需经过磷酸化/去磷酸化修饰,可极大改变活性从而影响生物学功能。所以要与蛋白表达差异结合起来,这样才有可能在分子水平探讨十八反的药理和毒理作用的分子基础。酶学与毒物代谢有密切关系,所以应加强酶学,尤其是肝微粒体混合功能氧化酶系统与中药十八反的内在联系的研究,充分利用现代分子生物学手段从细胞、mRNA和蛋白水平进行探讨,有助于阐明十八反作用的靶点和分子基础。阐明中药十八反的物质基础是十分重要的,应充分利用现代药物分析和色谱技术,HPLC研究配伍前后化学成分的变化,再综合利用天然产物的分离方法分离有效化学成分,最后用MS、NMR、IR等光谱技术进行结构鉴定,阐明毒性的

物质基础。

相信不久的将来,中药十八反必将得到科学的阐明,中药十八反作用机理和物质基础的“黑匣子”必将被揭开,从而为中药临床合理用药提供科学的依据。

参考文献:

- [1] 范春光,殷长森,夏立荣,等.关于地道药材附子与半夏有无配伍禁忌之探讨[J].中国中药杂志,1992,17(3):182-184.
- [2] 关天增,潘先琼,常洪志,等.“诸参辛芍叛藜芦”之实验研究[J].河南中医,1993,13(5):204-205.
- [3] 关天增,孙顺霖,常洪志,等.半夏贝母芩芍乌的实验研究[J].河南中医药学刊,1994,9(5):28-29.
- [4] 沈光稳.采用发光细菌研究探讨“十八反”配伍药物的临床毒性[J].中医药研究,1998,14(1):10.
- [5] 黄文权,程相岭,肖鸿,等.中药十八反部分禁忌中药的毒理实验研究[J].成都中医药大学学报,2001,24(1):45-47.
- [6] 黄文权,程相岭,肖鸿,等.甘草甘遂配伍对大鼠心肝肾肾功能及形态的影响[J].第三军医大学学报,2001,23(12):1439-1441.
- [7] 李同琴,田志芬,周晓红,等.党参反藜芦的实验研究[J].中国中医药信息杂志,2001,8(4):37-38.
- [8] 李建荣.中药十八反实验研究现状及展望[J].中国中药杂志,1999,24(12):758-761.
- [9] 高晓山.病理生理条件下中药十八反实验研究的综合报告[J].中国中医基础医学杂志,1998,4(增刊):110-112.
- [10] 许立,孙晓进,王志刚,等.甘草海藻及其相伍用药对小鼠肝药酶的影响[J].辽宁中医杂志,1998,25(2):84-85.
- [11] 丁远胜,黄建强,李欧,等.海藻、甘草及其相伍用药对小鼠肝药酶的影响[J].南京中医药大学学报,2002,18(1):33-36.
- [12] 张腾,陈瑜.甘遂甘草合剂抗肿瘤的实验研究[J].中医药研究,1999,15(3):41-42.
- [13] 程洪生,黄仁福.海藻甘草对甲状腺激素和抗体的影响[J].中国药理通讯,1994,11(1):16.
- [14] 陈希琛.甘草反甘遂及其分子复合物[J].中成药研究,1984,(5):41.
- [15] 唐自明.赤芍、藜芦配伍前后化学成分的研究[J].云南中医学院学报,1998,21(增刊):47.
- [16] 唐自明.苦参、藜芦配伍前后化学成分的研究[J].云南中医学院学报,1998,21(增刊):48.
- [17] 楼朱雄,杨建国,王健生,等.HPLC法测定藜芦配丹参后丹参酮IIA含量的变化[J].中药材,1993,16(10):32.
- [18] 杨波,胡光.甘草与甘遂配伍毒性成分分析[J].佳木斯医学院学报,1996,19(6):58-59.