

乌头与白藜反药组合研究进展

张 腾, 庄朋伟, 张艳军*

天津中医药大学 中药学院 天津市中药药理重点实验室, 天津 300193

摘 要: 论述了乌头配伍白藜的古籍研究和现代研究。古籍研究通过查阅大量古籍文献总结出两药配伍应用的规律。现代研究从化学成分、药效、药动学和毒性评价角度论述了乌头与白藜反药组合的现代研究进展, 总结出现代研究中存在的不足, 以为乌头与白藜配伍禁忌规律的深入研究提供一些思路。

关键词: 乌头; 白藜; 古籍研究; 药效研究; 毒性评价

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2013)04-0612-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.04.038

Research progress in incompatible combination of *Aconiti Radix* with *Ampelopsis Radix*

ZHANG Teng, ZHUANG Peng-wei, ZHANG Yan-jun

Tianjin Laboratory of Chinese Medicine Pharmacology, School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Tradition Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: To review the incunabula study and modern research on incompatible combination of *Aconiti Radix* with *Ampelopsis Radix*. The ancient study summed up the discipline of the incompatible combination of *Aconiti Radix* with *Ampelopsis Radix* by accessing to a lot of ancient literatures. The modern research discussed the progress of the incompatible combination of *Aconiti Radix* with *Ampelopsis Radix* from chemical composition, efficacy studies, pharmacokinetic studies, and toxicity evaluation, and summed up the deficiencies existed in the modern research, in order to provide some ideas for the further study of the incompatible combination of *Aconiti Radix* with *Ampelopsis Radix* about its contraindication law.

Key words: *Aconiti Radix*; *Ampelopsis Radix*; incunabula study; efficacy studies; toxicity evaluation

乌头与白藜是中药“十八反”中的相反药对, 属于中药配伍禁忌的范畴, 理论上应该避免在临床上联合应用, 然而古今医家成功运用反药的例证层出不穷, 因此应该辩证的看待这个问题。一方面在临床用药上要借鉴古人的用药经验, 达到治病救人的宗旨; 另一方面要充分利用现代科学技术开展更多相关研究, 争取更加明确地解决这个存在已久的争议问题。

本文以乌头与白藜反药组合为研究对象, 围绕其古籍和现代研究加以综述, 以为相关研究人员提供参考及思路。

1 古籍研究

白藜, 苦、甘, 平、微寒, 主治痈肿疽疮、散结气、止痛、除热; 乌头, 辛、甘, 温、大热, 有大毒, 主治中风、恶风、出汗、除寒湿痹^[1-2]。寒为阴邪, 最易伤阳; 湿同为阴邪, 湿盛则困阳, 非乌头大辛大热不足以温阳散寒, 除湿止痛, 在治疗寒湿偏重、兼有瘀热的风湿性关节炎时, 乌头与白藜反药合用可以阴济阳, 制约温燥, 又可暖水脏, 强筋骨。有古籍中提到“血有筋脉钻刺之证, 痰有眩晕咳唾之证, 祛风除湿, 行血豁痰, 对证一投, 犹此可以旦暮起, 病入于骨(肾), 此劳极损伤之不可救药也”此均非平药

收稿日期: 2013-04-22

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973计划)资助项目(2011CB505300, 2011CB505302)

作者简介: 张 腾(1986—), 女, 在读硕士, 主要从事中药药理研究。E-mail: zhangtengfeier@163.com

*通信作者 张艳军(1967—), 男, 教授, 博士生导师。Tel: (022)59596223 E-mail: zyjsunye@163.com

所能劫，必用相反相激之法，攻邪浊、消壅滞、通经脉、活气血、使寒去则筋强，湿去则骨坚^[3]。

查阅古籍中乌头配伍白芍方剂应用的情况发现两者合用存在一定的规律，乌头辛热有毒，能走表达里，温经脉，通气滞，散风邪，逐寒湿，合二者之反，劫邪尤强，亦可借白芍之寒润，制其烈散，又合白芍抑燥杀毒，所以乌头、白芍合用，寒热为用，阴阳互根，以寒制热，寒热平衡，气血和缓，

疾得清解而自愈。两药在临床上多用治湿热流注、寒湿窜经、痈疽疔毒、顽痹恶疮、瘰疬等病症，亦可用于久病虚损伤绝而引起的疑难杂症，且两药配伍时寒重于热者，加大川乌剂量；热重于寒者，重用白芍；寒热并重者，可以用同等剂量配伍应用。由此不难看出古人制方，妙义精术、见奇奏效、应验合辙，然应用拮抗药者，既要发挥相反相激的作用，又要制约相反与毒性，才能效如桴鼓。见表1。

表1 乌头配伍白芍的方剂总结

Table 1 Summary of prescriptions on combination of *Aconiti Radix* with *Ampelopsis Radix*

方剂名称	配伍用量	主治病症
北地太守酒 ^[4]	乌头四两、白芍六两	万病蛊毒，风气寒热
白术散 ^[5]	乌头、白芍各二两	恶风，无问久新，四肢不仁
紫金膏 ^[6]	乌头、白芍各等分	诸般恶毒
黑金膏 ^[6]	乌头一分、白芍三分	疔毒，恶疮，臃疮，发背
镇心丸 ^[4]	乌头七分、白芍二分	男子妇人虚损，梦寐惊悸，风邪鬼注
温肺膏 ^[7]	乌头、白芍各一两	一切咳喘等症属肺寒者
万金膏 ^[8]	草乌头、白芍各两钱半	痈疽发背及诸般恶疮
洗风散 ^[9]	草乌头、白芍等分	面上游风，或瘾疹，或风刺
仙方膏 ^[10]	草乌头、白芍各二两	痈疽发背，一切外症
铁箍散 ^[11]	草乌头、白芍各一两	一切肿痛
内补散 ^[4]	附子、白芍各一两	痈疽发背
五痔散 ^[12]	附子、白芍各一分	酒客劳及损伤，下部粪门中
白芍薏苡汤 ^[5]	附子、白芍各3枚	风拘挛，不可屈伸
地榆散 ^[12]	附子一分、白芍两分	金疮止痛
李根皮散 ^[4]	附子、白芍各一两	痈疽发背，及小儿瘰疬
茱萸散 ^[4]	附子、白芍各半两	冷风脚踏偏枯，半身不遂，昼夜呻吟
秦椒丸 ^[4]	附子二两、白芍一两	妇人绝产，生来未产
大黄甘草丸 ^[10]	附子一两半、白芍半两	久寒，胸胁支满，忧思伤损，经年不起
大薯蓣丸 ^[4]	附子八分、白芍三分	男子、女人虚损伤绝，头晕目眩，骨节烦痛
镇心汤 ^[4]	附子二两、白芍四分	风虚劳冷，心气不足，忘喜恐怖，神志不定
澡豆 ^[4]	附子、白芍各一两	洗手面，令白净悦泽
商陆散 ^[9]	附子一升、白芍三两	白癩风
雄黄摩风膏 ^[13]	附子、白芍各一两	痛风及白虎风
摩风膏 ^[13]	附子、白芍各半两	筋骨俱伤后，夹风疼痛
食恶肉膏 ^[4]	生附子一两、白芍二两	痈疽及发背、诸恶疮
肾沥散 ^[14]	乌头三分、附子一两、白芍五分	五劳，男子百病
风痹散 ^[14]	乌头三分、附子四两、白芍三分	三十年恶风湿痹，发秃落
八风十二痹散 ^[14]	乌头一两、附子、白芍各三分	诸风，五缓六急，或浮肿
万应膏 ^[15]	乌头、草乌、白芍各三钱	痈疽，发背，诸疮
哮喘万灵膏 ^[16]	乌头、草乌、白芍各六钱	多年咳嗽气喘
普救万全膏 ^[10]	白芍、草乌、生附子各三两	疮疽

乌头与白芍联合应用可能产生毒性,临床上要慎用。历代医家成功使用相反药物用于临床的案例提示开展乌头与白芍配伍的毒理相关研究是十分必要的。

2 现代研究

2.1 化学成分研究

采用 HPLC 法定量考察乌头配伍白芍前后毒性物质次乌头碱的含量变化, HPLC 条件为, 流动相: 甲醇 - 水 - 氯仿 - 三乙胺 (70 : 30 : 2 : 0.2), 体积流量 1.0 mL/min, 检测波长 235 nm, 柱温 40 °C。结果表明, 两药配伍后能使次乌头碱的含量增高, 这种变化与药材中酸性成分的减少有关^[17]。又有实验研究联合 HPLC 定量方法和电喷雾质谱半定量方法分析了生川乌与白芍合用前后双酯型生物碱成分和含量的变化, 色谱条件为 Agilent Extend C₁₈ 柱, [乙腈 - 甲醇 (50 : 50)] - 35 mmol/L 乙酸铵梯度洗脱, 体积流量 0.6 mL/min, 检测波长为 235 nm, 柱温 30 °C, 质谱条件为电喷雾离子源, 正离子电离方式, 喷雾电压 4.5 kV, 毛细管温度 200 °C, 壳气 4.0 MPa, 扫描范围 m/z 50~1 000, 这 2 种方法结果一致, 提示生川乌与白芍合用后乌头碱的量高于生川乌, 而两药合用后乌头碱和次乌头碱的量均低于生川乌, 且结果与配伍后半数致死量的降低相一致, 并发现双酯型生物碱含量的变化与两药配伍前后溶液的 pH 值变化有关^[18]。董欣等^[19]采用高效液相色谱法, 定量分析附子配伍白芍前后水煎液中乌头碱、中乌头碱、次乌头碱 3 种双酯型生物碱含量的变化, 采用 Agilent Ex-tend C₁₈ 柱, 乙腈 - 甲醇 (1 : 1) - 35 mmol/L 乙酸铵梯度洗脱, 体积流量 0.6 mL/min, 检测波长为 235 nm, 柱温 30 °C, 结果发现附子配伍白芍后水煎液中 3 种双酯型生物碱含量与附子单煎液相比均有所降低, 而其含量的变化趋势与配伍前后煎煮液的 pH 值有关。

2.2 药效研究

有关于乌头配伍白芍后对其抑菌作用影响的相关报道, 以金黄色葡萄球菌抑菌作用为指标, 结果表明, 单用白芍有很好的抑菌作用, 加入没有抑菌作用的乌头, 白芍抑菌作用减弱; 单用藏边大黄也有较好的抑菌作用, 加入乌头对其抑菌作用无明显影响, 这就提示乌头对白芍抑菌作用的影响显示很好的专一性。又在大黄、黄芩、赤芍组成的有较好的抑菌作用的小复方中单加入白芍, 其抑菌作用不受影响, 单加入乌头也没有明显影响, 但同时加入乌头、白芍时, 方剂的抑菌作用则明显降低。由此

可以看出, 白芍与乌头配伍后能够降低抑菌复方的抑菌作用^[20]。贾敏等^[21]针对乌头配伍白芍前后对体外培养 SGC-7901 胃腺癌细胞增殖、凋亡的影响研究发现, 乌头与白芍合用时对体外培养的 SGC-7901 人胃腺癌细胞的生长有明显的抑制作用, 并可促进其凋亡, 这就提示乌头与白芍合用可能对肿瘤有治疗作用。

2.3 药动学研究

近年来, 围绕乌头与白芍配伍对大鼠体内药物代谢的影响开展了相关实验。石苏英等^[22]采用高效液相色谱法测定 CYP1A2、CYP2E1 活性, 采用紫外可见分光光度法测定 CYP3A1、CYP3A2 活性; 分别采用逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 和 Western Blotting 方法评价乌头与白芍配伍对大鼠体内代谢药物相关的肝细胞色素 P450 酶 mRNA 水平和蛋白质水平的影响, 结果发现两药配伍后 CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1、CYP3A2 的活性均有所下降, CYP1A2、CYP3A1 的蛋白质表达增加, CYP2E1、CYP3A2 的蛋白质表达减少, CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1、CYP3A2 的 mRNA 水平均有所增加, 由此可知两药配伍后可以抑制肝细胞色素 P450 酶的活性, 降低了大鼠对药物的代谢功能。

肖成荣等^[23]采用紫外分光光度法测定大鼠肝微粒体细胞色素 P450 和 b5 的含量, 结果显示, 乌头组、白芍组与对照组相比可显著增高 P450 酶和 b5 酶的含量, 乌头与白芍配伍组与单药组相比可显著降低 P450 酶、b5 酶, 由此可见白芍与乌头配伍后导致 P450 酶和 b5 酶含量的变化, 从而对药物的体内代谢产生影响。

2.4 毒性评价

罗国龙等^[24]最早报道乌头配伍白芍的毒性实验研究, 对给药后小鼠半数致死量进行了考察, 结果发现, 制草乌配伍白芍后的半数致死量小于单用制草乌的半数致死量。张琦等^[25]用 Bliss 法测定小鼠半数致死量得出, 生川乌炮制后毒性降低, 生川乌配伍白芍后毒性增大。刘文龙等^[18]研究生川乌配伍白芍前后半数致死量的变化, 结果表明, 生川乌配伍白芍后的半数致死量小于单用生川乌的半数致死量, 且与两药配伍后毒性成分含量的变化相一致, 得出两药配伍增毒的结论。张寒等^[26]对连续给药两周后的小鼠进行血生化指标的检测及病理组织学检查, 结果发现, 单用乌头对小鼠肝脏指标有影响, 乌头与白芍合用后与单用乌头相比, 肝、肾

血生化指标水平均升高,肝、肾脏器系数明显增加;病理组织学检查结果表明,乌头与白芍合用可使小鼠肝细胞轻度水肿,纤维间隔增宽,汇管区及纤维间隔中偶有少量炎细胞浸润并使小鼠肾间质内可见轻度水肿,系膜区增宽,提示乌头与白芍合用后小鼠的毒性增强。

2.5 现代研究的不足

关于乌头配伍白芍的现代研究存在着以下不足:(1)实验所用药材基源没有统一的规定,造成实验结果重现性差;(2)实验药材的炮制方法、提取时间没有统一规定,可能会影响实验结果;(3)实验所用动物的种属和动物的体质没有统一标准,可能是影响实验结果的原因之一。因为种属差异可以表现为引起毒性效应剂量方面的差异,也可表现为所引起的毒性效应有性质上的差异。动物的个体差异首先取决于遗传因素,还受环境因素的影响,此外,个体的性别、年龄、生理和病理状态等,也影响到毒性的个体差异^[27];(4)实验给药方法、剂量及配伍比没有统一规定,也可以对实验结果产生影响。(5)实验研究中仅凭单一指标得出结论,可能存在片面性。如单纯采用 LD₅₀ 评价药物的急性毒性是不可取的,因为 LD₅₀ 不是一个生物学常数,而是一个统计量,同时受多种因素的影响,如实验动物的品系、性别、年龄、动物饲养条件、禁食时间、给药方式、受试物浓度及溶剂的性质以及染毒的时间等^[28];(6)实验研究仅采用正常的动物进行,没有结合临床用药特点,针对特定疾病模型进行研究;(7)实验研究主要采用动物实验,很少涉及细胞、分子水平的研究,且没有对配伍前后毒性变化的机制进行研究,无法全面的对反药反与不反的问题作定论^[27]。

3 结语

十八反是有条件的配伍禁忌^[29],因为对“相反”研究认识的差异以及实验条件、研究思路的不同,导致药理、毒理不尽相同^[30]。随着以系统生物学、网络药理学、化学生物学、计算机化学等为标志的当代新学科的兴起,中药毒理学也迎来了多学科渗透和飞速发展的大好局面。更多、更好的研究技术与方法,能够更加准确可靠、科学客观的阐述中药的毒副作用,为中药配伍禁忌研究提供方法学保障。关于乌头与白芍配伍今后研究的重点是通过系统的毒理学研究、化学研究以及体内代谢研究相结合,揭示反药配伍的致毒、增毒特点和机制,并与临床

用药配伍情况相结合,阐明两药配伍相反的宜忌条件,对中药配伍禁忌提供现代科学解释。

参考文献

- [1] 陶弘景. 本草经集注 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 342-371.
- [2] 吴清华, 王光志, 马云桐, 等. 不同生长期乌头根际土壤酶动态变化研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1403-1406.
- [3] 林通国. 中医拮抗疗法 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1987: 87.
- [4] 孙思邈. 千金方 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 31-403.
- [5] 赵 佶. 圣济总录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 446.
- [6] 李 翼, 李笑然. 普济方注录 [M]. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 2004: 2766-2768.
- [7] 吴师机. 理渝骈文 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1984: 502.
- [8] 裘沛然. 中医历代名方集成 [M]. 上海: 上海辞书出版社, 1994: 1086.
- [9] 齐仲甫. 妇科百问 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2012: 39.
- [10] 顾世澄. 疡医大全 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 173-174.
- [11] 龚廷贤. 寿世保元 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 410.
- [12] 王 焘. 外台秘要方 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2011: 448-507.
- [13] 王怀隐. 太平圣惠方 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 717-718.
- [14] 孙思邈. 千金翼方 [M]. 北京: 中国中医药科技出版社, 2011: 186-234.
- [15] 彭怀仁. 中华名医方剂全 [M]. 北京: 金盾出版社, 1990: 65.
- [16] 张觉人. 外科十三方考 [M]. 上海: 上海卫生出版社, 1957: 189.
- [17] 翁小刚, 聂淑琴, 黄璐琦, 等. HPLC 测“半蒺贝芍攻乌”中乌头与其他诸药合煎前后次乌头碱的含量变化 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(1): 57-59.
- [18] 刘文龙, 宋凤瑞, 刘志强, 等. 川乌与半夏、瓜蒌、贝母、白芍、白芨配伍禁忌的化学研究 [J]. 化学学报, 2010, 68(9): 889-896.
- [19] 董 欣, 王淑敏, 李晓明, 等. HPLC 测定附子与“半蒺贝芍及”各药材配伍前后 3 种双酯型生物碱的含量变化 [J]. 中药材, 2011, 34 (12): 1891-1894.
- [20] 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]. 中医杂志, 1991, 4(1): 110-112.

- [21] 贾敏, 张寒. 白藜、乌头单用及合用对人胃腺癌细胞 SGC-7901 增殖、凋亡的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(27): 3388-3390.
- [22] 石苏英, 金科涛, 王宇光, 等. 白藜配伍乌头对大鼠肝脏 CYP450 的调节作用 [J]. 医药导报, 2007, 26(9): 975-979.
- [23] 肖成荣, 陈鹏, 王宇光, 等. 半蒺贝藜及配伍乌头对大鼠干细胞色素 P450 酶含量的影响 [J]. 天津中医药, 2004, 21(4): 311-314.
- [24] 罗国龙, 黄汉清. 白藜瓜蒌反草乌川乌的毒理研究 [J]. 中国医药学杂志, 1987, 7(7): 318-320.
- [25] 张琦. 十八反“半蒺贝藜及攻乌”物质基础及毒性研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- [26] 张寒, 贾敏. 白藜、乌头合用对小鼠心、肝、肾功能及病理形态的影响 [J]. 中药实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 283-285.
- [27] 付立杰. 现代毒理学及应用 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 34-36.
- [28] 黄吉武. 毒理学基础 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 203.
- [29] 唐于平, 陈芳, 尚尔鑫, 等. 中药十八反配伍禁忌的历史沿革与用药分析 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2010, 12(4): 594-598.
- [30] 高建联, 苗明三. “十八反”药理毒理现状、存在问题及研究思路 [J]. 中医学报, 2010, 25(3): 484-486.