

基于对小鼠利尿与泻下作用探讨京大戟与甘草配伍禁忌的理论依据

许 瑞², 陶伟伟¹, 段金廛^{1*}, 何 苗³, 王 梦², 徐 立²

1. 南京中医药大学 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 江苏 南京 210046

2. 南京中医药大学 药物安全性评价中心, 江苏 南京 210046

3. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210046

摘要: **目的** 探讨京大戟与甘草配伍禁忌的理论依据。**方法** 比较京大戟与甘草合用前后对正常小鼠的利尿及泻下作用, 采用称质量法测定正常小鼠排尿量; 采用炭末法测定正常小鼠的排便情况。**结果** 在《中国药典》2010年版等效剂量范围内, 京大戟粉末的利尿作用强于其水提液; 甘草水提液未表现出促进或抑制利尿的作用; 京大戟粉末与甘草水提液合用, 给药后1 h内尿量明显减少; 京大戟与甘草合煎液给药未引起尿量明显变化。京大戟粉末和甘草水提液混合液给药与等剂量的京大戟比较泻下作用无明显差异。**结论** 在药典用量范围内, 甘草水煎液可明显抑制京大戟的利尿作用。基于药性分析其机制表明, 甘草的甘缓之性减缓了京大戟的泻水逐饮之药势, 可能是京大戟与甘草配伍禁忌的机制之一。

关键词: 京大戟; 甘草; 泻水逐饮; 配伍禁忌; 药性机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)14-2056-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.14.019

Theoretical basis of incompatibility of *Euphorbiae Pekinensis Radix* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* based on diuretic and purgative effects on mice

XU Rui², TAO Wei-wei¹, DUAN Jin-ao¹, HE Miao³, WANG Meng², XU Li²

1. Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of TCM Formulae, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

2. Drug Safety Evaluation Center, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

3. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China

Abstract: **Objective** To investigate the theoretical basis of incompatibility of *Euphorbiae peginensis Radix* (EPR) and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (GRR). **Methods** In order to compare the effects of EPR used alone and combined with GRR, the diuretic effect was studied by weighing method to observe the urine output of normal mice, while the purgation effect was studied by observing the defecation time, feces pellets, and feces shape after drug administration. **Results** In the equivalent dose range of *China Pharmacopoeia 2010*, the diuretic effect of EPR powder is stronger than its aqueous extract; GRR aqueous extract did not show any promoting or suppressing effect on the diuresis; Within 1 h after coadministration of EPR powder and GRR aqueous extract, urine output was significantly reduced, suggesting that GRR might inhibit the diuretic effect of EPR; The co-detection of EPR and GRR did not cause the obvious changes of urine output. There was no significant purgative effect of EPR powder alone and coadministered with GRR aqueous extract at the same dose level. **Conclusion** The diuretic effect of EPR can be suppressed by GRR in the equivalent dose range of *China Pharmacopoeia 2010*, suggesting that the sweet and mitigation property of GRR relieving the effect of removing water retention by purgation is one of the incompatibility theoretical basis between EPR and GRR.

Key words: *Euphorbiae Pekinensis Radix*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; removing water retention by purgation; incompatibility; mechanism of drug property

大戟与甘草配伍禁忌是中药十八反中“藻戟遂 甘草配伍应用是否存在禁忌持有异议^[1-4]。为此, 本
芫俱战草”的组成部分, 历代医家、学者对大戟与 实验依据大戟具有的泻水逐饮药性与功效认识, 设

收稿日期: 2013-10-14

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(2011CB505300, 2011CB505303)

作者简介: 许 瑞(1984—), 女, 实验师, 研究方向为毒理学。E-mail: ruiyixu2008@126.com

*通信作者 段金廛 E-mail: dja@njutcm.edu.cn

计了小鼠利尿和泻下实验,以评价大戟与甘草反药组合前后对其效应的影响及其作用特点,为大戟与甘草的配伍使用反与不反提供科学依据。

1 材料

1.1 药物的制备

京大戟产自广西南宁市双定镇,甘草产自宁夏灵武市美康甘草基地,由南京中医药大学段金廛教授鉴定,分别为大戟科植物大戟 *Euphorbia peginensis* Rupr. 的干燥根和豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch. 的干燥根及根茎。根据实验设计所需浓度进行京大戟单味药水提液、甘草单味药水提液及京大戟与甘草合煎液的制备,药材加入10倍量水,浸泡0.5 h,加热回流2 h,提取2次,滤液滤过,制备至相应浓度。京大戟粉碎(100目),制备成京大戟粉末,并将其与甘草水提液均匀混合制备成京大戟粉末与甘草水提液混合液。上述供试液用于小鼠利尿实验。另在同样的供试液中加入炭末(0.1 g/mL),用于小鼠泻下实验。

1.2 药品及试剂

氢氯噻嗪,批号 201109032,江苏方强制药厂有限责任公司。生理盐水,批号 2011050406,南京小营药业集团有限公司。炭末,批号 20110105,漂阳竹溪活性炭有限公司。

1.3 仪器

ACS6 电子计价秤,凯丰集团有限公司。Sartorius BSA323S—CW 电子天平,赛多利斯科学仪器(北京)有限公司。

1.4 动物

SPF 级 ICR 小鼠,体质量 18~21 g,由上海必凯实验动物有限责任公司提供,许可证号 SCXK(沪)2007-0005。

2 方法

按照《中国药典》2010 年版一部项下用量范围,设计了京大戟低、高剂量(0.3、0.6 g/kg)组;甘草低、中、高剂量(0.4、1.2、2.0 g/kg)组,分别组成6个不同配比(3:4、1:4、3:20、3:2、1:2、3:10)的京大戟-甘草给药组(0.7、1.5、2.3、1.0、1.8、2.6 g/kg)和对照组,观察京大戟水提液及粉末2种剂型分别与甘草合用后对小鼠的利尿和泻下作用。

2.1 小鼠利尿实验

取健康 ICR 小鼠 210 只,体质量 18~21 g,雄性,随机分为 21 组,每组 10 只,分别为对照组(无

菌水),阳性药对照组(氢氯噻嗪 40 mg/kg),京大戟水提液低、高剂量组,甘草水提液低、中、高剂量组,京大戟与甘草合煎液 6 个配比组,京大戟粉末低、高剂量组,京大戟粉末与甘草水提液混合液(6 个配比)组。给药前禁食 24 h,不禁水,实验前轻压小鼠下腹部,排尽遗尿后每鼠 ip 1.0 mL 生理盐水作水负荷,同时单次 ig 给药,给药体积均为 30 mL/kg。各鼠分置于铺有 2 层滤纸的倒扣烧杯内。记录给药后每小时滤纸的质量增加值,连续观察 4 h。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,SPSS 15.0 统计软件进行统计学处理。多组间比较采用 ANOVA 方差分析。

2.2 小鼠泻下实验

取健康 ICR 小鼠 200 只,体质量 18~19 g,雌雄各半,随机分为 20 组,每组 10 只,分别为对照组(无菌水),京大戟水提液低、高剂量组,甘草水提液低、中、高剂量组,京大戟与甘草合煎液 6 个配比组,京大戟粉末低、高剂量组,京大戟粉末与甘草水提液混合液 6 个配比组。给药前禁食 24 h,不禁水,单次 ig 给予混有炭末的药液,给药体积均为 30 mL/kg。各鼠分置于铺有滤纸的鼠盒内进行观察,正常饮水,记录小鼠排黑便的时间、粪便形状和数量,以及粪便沾染肛门情况,连续观察 6 h。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,SPSS 15.0 统计软件进行统计学处理。采用非参数检验 Kruskal-Wallis Test 进行多组间比较。

3 结果

3.1 对小鼠尿量的影响

3.1.1 京大戟粉末、京大戟水提液和甘草水提液对小鼠排尿量的影响 比较京大戟水提液与粉末对小鼠尿量的影响。结果[表 1,其中除京大戟粉末+甘草水提液混合液(0.3+2.0)、(0.6+1.2) g/kg 组动物数量为 9 外,其他各组动物数量均为 10]显示,京大戟粉末低、高剂量组第 1 小时内尿量与对照组比较明显增加($P < 0.05$),而京大戟水提液仅见低剂量组第 4 小时内尿量与对照组比较明显增加($P < 0.05$)。其他各组与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。表明京大戟粉末的利尿作用较京大戟水提液作用明显、起效快但维持时间短。甘草水提液各组与对照组比较均无统计学差异($P > 0.05$),表明甘草水提液未表现出促进或抑制利尿的作用。

3.1.2 京大戟粉末与甘草水提液混合液及京大戟与甘草合煎液对小鼠尿量的影响

(1) 低剂量京大戟粉末与甘草水提液混合液对小鼠尿量的影响:低剂量京大戟粉末组小鼠给药后

第1小时内尿量与对照组比较明显增加($P<0.05$); 配伍低剂量甘草对尿量未见明显影响($P>0.05$); 配伍中、高剂量甘草,与等剂量京大戟粉末组比较,第2小时内尿量明显增加($P<0.05$)。

(2) 高剂量京大戟粉末与甘草水提液混合液对小鼠尿量的影响:高剂量京大戟粉末组小鼠第1小时内尿量与对照组比较明显增加($P<0.05$);配伍高剂量甘草后,与等剂量京大戟粉末组比较,第1小时内尿量明显减少($P<0.05$);配伍低、中、高剂量甘草后总尿量与等剂量京大戟粉末组比较均明显减少($P<0.05$)。

(3) 低剂量京大戟与甘草合煎液对小鼠尿量的影响:京大戟低剂量第4小时内尿量与对照组比较明显增加($P<0.05$);配伍中剂量甘草,第1小时内尿量与等剂量的京大戟组比较明显增加($P<0.05$),第4小时内尿量与等剂量的京大戟组比较明显减少($P<0.05$);配伍低、高剂量甘草无明显影响($P>0.05$)。

(4) 高剂量京大戟与甘草合煎液对小鼠尿量的影响:京大戟高剂量对尿量无明显影响;配伍低剂量甘草后,第2、3小时内尿量与等剂量的京大戟组比较均明显减少($P<0.05$);配伍中剂量甘草后,使第1小时内尿量与等剂量的京大戟组比较明显增加($P<0.05$),第3小时内尿量明显减少($P<0.05$);配伍高剂量甘草无明显影响($P>0.05$)。

综合以上结果表明,京大戟粉末与甘草水提液合用与等剂量的京大戟粉末组相比,给药后第1小时内尿量明显减少,提示甘草可抑制京大戟的利尿作用;京大戟与甘草合煎液对总尿量变化未表现出明显影响。见表1。

3.2 对小鼠排便的影响

对小鼠排便时间和6h内排便数进行多组间比较,组间无显著差异($P>0.05$),但京大戟水提液低剂量、京大戟粉末高剂量与甘草水提液合用后,较同等剂量的京大戟组比较,首次排便时间有所延长,6h内排便数有减少的趋势。见表2。

表1 京大戟-甘草配伍对小鼠排尿量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of EPR combined with GRR on urine output of normal mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	尿量 / g				总量 / g
		1 h	2 h	3 h	4 h	
对照	—	0.72±0.12	0.59±0.09	0.43±0.09	0.23±0.04	1.98±0.15
氢氯噻嗪	0.04	1.00±0.30*	0.88±0.14*	0.42±0.12	0.19±0.06	2.49±0.28*
京大戟水提液	0.3	0.52±0.27	0.57±0.30	0.44±0.08	0.35±0.13*	1.89±0.41
	0.6	0.61±0.31	0.65±0.28	0.46±0.10	0.24±0.16	1.96±0.50
京大戟粉末	0.3	0.93±0.35*	0.46±0.11*	0.41±0.13	0.21±0.10	2.02±0.32
	0.6	0.89±0.18*	0.54±0.10	0.42±0.09	0.19±0.09	2.03±0.14
甘草水提液	0.4	0.71±0.15	0.61±0.13	0.43±0.08	0.25±0.08	1.99±0.19
	1.2	0.67±0.20	0.61±0.15	0.41±0.17	0.23±0.09	1.90±0.43
	2.0	0.95±0.19	0.66±0.16	0.35±0.11	0.20±0.07	2.15±0.28
京大戟粉末+甘草 水提液混合液	0.3+0.4	0.84±0.23	0.55±0.14	0.38±0.09	0.24±0.08	2.01±0.18
	0.3+1.2	0.85±0.15	0.58±0.09 [△]	0.38±0.07	0.21±0.04	2.02±0.15
	0.3+2.0 [#]	0.83±0.09	0.56±0.11 [△]	0.36±0.13	0.16±0.05	1.92±0.16
	0.6+0.4	0.75±0.17	0.43±0.15	0.32±0.12	0.17±0.07	1.68±0.26 [△]
	0.6+1.2 [#]	0.83±0.13	0.46±0.15	0.33±0.07	0.15±0.06	1.77±0.23 [△]
	0.6+2.0	0.59±0.21 [△]	0.58±0.15	0.42±0.16	0.20±0.10	1.78±0.43 [△]
京大戟+甘草合煎液	0.3+0.4	0.64±0.25	0.54±0.16	0.38±0.15	0.28±0.13	1.84±0.23
	0.3+1.2	0.79±0.17 [△]	0.62±0.18	0.37±0.12	0.19±0.08 [△]	1.96±0.28
	0.3+2.0	0.63±0.35	0.64±0.10	0.49±0.14	0.27±0.09	2.02±0.37
	0.6+0.4	0.60±0.28	0.46±0.22 [△]	0.34±0.19 [△]	0.24±0.16	1.64±0.73
	0.6+1.2	0.92±0.16 [△]	0.61±0.17	0.29±0.07 [△]	0.19±0.05	2.01±0.25
	0.6+2.0	0.77±0.23	0.73±0.13	0.42±0.14	0.20±0.07	2.12±0.31

[#] $n=9$, 与对照组比较: * $P<0.05$; 与等剂量的京大戟组比较: [△] $P<0.05$

[#] $n=9$, * $P<0.05$ vs control group; [△] $P<0.05$ vs EPR group at the same dose

表2 京大戟-甘草配伍对小鼠排便的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of EPR combined with GRR on defecation of mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 / (g·kg ⁻¹)	首次排便 时间 / min	6 h 内排便 数 / 粒
对照	—	225.60±61.53	3.70±2.75
甘草水提液	0.4	237.60±62.34	4.40±3.34
	1.2	193.90±66.09	4.70±2.50
	2.0	172.40±37.05	5.10±2.42
京大戟水提液	0.3	219.40±53.77	4.90±1.79
	0.6	237.60±74.01	3.70±2.41
京大戟+甘草 合煎液	0.3+0.4	227.70±56.42	4.30±2.36
	0.3+1.2	254.10±77.25	3.60±2.46
	0.3+2.0	197.90±60.58	2.50±1.72
	0.6+0.4	205.50±90.57	3.90±3.84
	0.6+1.2	222.10±85.04	3.60±2.50
	0.6+2.0	249.20±97.07	3.60±3.66
京大戟粉末	0.3	229.30±76.74	4.40±3.03
	0.6	177.50±37.34	5.20±1.40
京大戟粉末+甘草 水提液混合液	0.3+0.4	213.80±66.04	4.50±2.55
	0.3+1.2	196.20±61.08	6.00±2.00
	0.3+2.0	175.50±44.90	5.60±1.78
	0.6+0.4	202.30±52.26	4.60±1.26
	0.6+1.2	190.00±20.61	5.50±2.01
	0.6+2.0	208.00±62.01	3.50±1.96

4 讨论

中医本草经典认为^[5],大戟“主十二水,腹满急痛,积聚,中风皮肤疼痛,吐逆”。基于药性及功效的认识,大戟能泻脏腑之水湿。推测其利尿作用可能是通过增加对腹水、胸腔积液等水分的吸收进入血液循环后,流经肾小球毛细血管时形成肾小球滤液而增加尿量,即大戟的利尿作用可能是通过局部水分转移的方式实现的。在总结前人认知的基础上,通过对药性与配伍理论的学习和体会^[6-7],本课题组提出大戟与甘草配伍合用,甘草的甘缓守中之药性减缓了大戟泻水逐饮的药势而影响其功效的发挥,可能是其配伍禁忌机制之一。因此,设计了京大戟粉末及水提液2种剂型与甘草合用对小鼠利尿及泻下作用的验证性实验。

在《中国药典》2010年版等效剂量范围内,比较京大戟与甘草合用前后对正常小鼠的利尿及泻下作用。结果表明,甘草水煎液可明显抑制京大戟的利尿作用。但其作用特点表现为京大戟粉末的利尿作用起效时间快,但维持时间短,利尿强度也不及氢氯噻嗪。是否与甘草中所含有的具有糖、盐皮质激素功能的甘草甜素及甘草次酸有关,通过增强Na⁺,K⁺-ATP酶活性,促进钠和水的重吸收,发挥其盐皮质激素样作用^[8],还有待进一步研究证实。

通过“通利二便”实现“利水”功效是经典认识。京大戟粉末和甘草水提液混合液给药与等剂量的京大戟比较泻下作用不明显,但大戟水提液低剂量、大戟粉末高剂量与甘草水提液合用后,较同等剂量的京大戟组比较,首次排便时间有所延长,6 h内排便数有减少的趋势,这是否与甘草中所含甘草酸能抑制动物离体肠管活动有关^[9],均有待进一步探讨。

参考文献

- [1] 叶亮,范欣生,段金廛,等.大戟类有毒中药配伍规律及应用特点分析[J].中医药信息,2009,26(2):23-26.
- [2] 范欣生,尚尔鑫,陶静,等.“十八反”同方配伍探讨[J].中医杂志,2011,52(12):991-994.
- [3] 吴秀稳,彭玉帅,王如峰,等.甘草配伍大戟的体外肝毒性研究[J].药物评价研究,2014,37(2):122-125.
- [4] 夏成云,高月,周京国,等.大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中CYP3A2的影响[J].中国中医急症,2006,15(9):1013-1015.
- [5] 王筠默,王恒芬.神农本草经校证[M].长春:吉林科学技术出版社,1988.
- [6] 段金廛,宿树兰,范欣生,等.基于药物相互作用探讨中药七情合和相反/相恶/相畏配伍禁忌作用模式与机制[J].世界科学技术—中医药现代化,2012,14(3):11-16.
- [7] 华永庆,段金廛,钱大玮,等.胃肠道系统功能评价技术体系的建立及其在中药配伍禁忌研究中的应用[J].世界科学技术—中医药现代化,2012,14(3):17-25.
- [8] 姜旭珉,姜钰.甘草及其制剂不良反应分析[J].中华医学实践杂志,2005,4(9):937.
- [9] 寻庆应,王翠芬,魏义全.甘草对大鼠胃动力功能影响的实验研究[J].东南大学学报:医学版,2005,24(4):226-229.