

基于超分子“印迹模板”整合分析中药“十八反”配伍禁忌

樊启猛^{1,2}, 贺鹏^{1,2}, 李海英^{1,2}, 贺玉婷^{1,2}, 刘润南^{1,2}, 王韧^{1,2}, 李文姣^{1,2}, 陈思阳^{1,2},
刘惠^{1,2}, 贺福元^{1,2,3*}, 潘雪^{1,2,3*}

1. 湖南中医药大学药学院, 湖南 长沙 410208

2. 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学 中医药超分子机理与数理特征化实验室, 湖南 长沙 410208

摘要:“十八反”是传统中药配伍禁忌的重要内容, 涉及中药临床用药安全有效的关键基础问题。在前期提出的中医药超分子“印迹模板”自主作用规律的基础上, 以中药“十八反”反药对为对象, 对其当前研究基础进行整合分析。首先分析总结了中药“十八反”的历史沿革, 再运用超分子“印迹模板”解析中药配伍: 中药配伍是将2种或2种以上中药有效成分群(客体分子)之间以非共价键进行结合, 形成新的超分子体系, 再与人体(主体分子)发生印迹作用, 按“印迹模板”产生药效与毒效, 宏观上表现出中药的配伍规律。基于此, 再从超分子化学角度分别对“十八反”各组药对进行整合分析, 最后提出了“十八反”的化学动力学、网络动力学、谱毒效动力学逐层推进的超分子毒与效整合研究方法, 以期“十八反”配伍禁忌机制研究提供思考和借鉴, 为临床应用提供参考。

关键词: 中药配伍; 十八反; 超分子化学; 印迹作用; 毒性机制

中图分类号: R283.21 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)12-2777-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.12.004

Integrated analysis of “eighteen incompatible medicaments” of Chinese materia medica based on supramolecular imprinting interaction

FAN Qi-meng^{1,2}, HE Peng^{1,2}, LI Hai-ying^{1,2}, HE Yu-ting^{1,2}, LIU Run-nan^{1,2}, WANG Ren^{1,2}, LI Wen-jiao^{1,2},
CHEN Si-yang^{1,2}, LIU Hui^{1,2}, HE Fu-yuan^{1,2,3}, PAN Xue^{1,2,3}

1. College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

2. Hunan Provincial Key Laboratory of Druggability and Preparation Modification of TCM, Changsha 410208, China

3. Supramolecular Mechanism and Mathematic-Physics Characterization for Chinese Materia Medica, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Abstract: The “eighteen incompatible medicaments” is an important content of Chinese materia medica (CMM) compatibility contraindication, involving the key basic problem of safe and effective clinical use of CMM. Based on the rule of the automatic action of supramolecular “imprinting template” previously proposed, the current research basis of “eighteen incompatible medicaments” were integrated and analyzed. Firstly, the history of “eighteen incompatible medicaments” were summarized, then the theory of Chinese materia medica (CMM) compatibility was interpreted by supramolecular “imprinting template”: the compatibility of CMM are that two or more than two kinds of CMM effective components group of molecules (object) are combined by non-covalent bonds, and the new formed supramolecular system and the human body (subject) are interacted with each other according to “imprinting template”, and then the toxicity and efficacy were generated, while the compatibility law of CMM is displayed macroscopically. Based on this, three groups of “eighteen incompatible medicaments” were discussed from the perspective

收稿日期: 2019-04-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(81573691); 国家自然科学基金项目(81703824); 湖南省科技厅重点实验室建设资助项目(2016TP1017); 湖南省自然科学基金项目(2016JJ4065); 湖南中医药大学研究生科研创新课题(2018CX18); 湖南省教育厅创新平台开放基金项目(18K071)

作者简介: 樊启猛, 在读博士研究生, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。

Tel: (0731)85381372 E-mail: qimengfan1989@qq.com

***通信作者** 贺福元, 博士, 教授, 主要从事中药药理学、中药药剂学、中医药超分子与数理特征化的研究。

Tel: (0731)85381372 E-mail: pharshmsharking@tom.com

潘雪, 硕士, 实验师, 主要从事中药复方物质基础及超分子化学研究。Tel: (0731)85381372 E-mail: 405465029@qq.com

of supramolecular chemistry, and the supramolecular method integrating toxicity with efficacy was put forward, including “chemically kinetics”, “network kinetics” and “spectrum toxicity and efficacy kinetics” methods, thereby providing the ideas and reference for the research on the mechanism of “eighteen incompatible medicaments” and providing reference for clinical application.

Key words: Chinese materia medica compatibility; eighteen incompatible medicaments; supramolecular chemistry; imprinting interaction; toxicity mechanism

随着人们对医疗健康需求的不断提高,中药的安全性、有效性及其合理使用问题日益受到社会广泛关注。因此,揭示包括“十八反”在内的中药配伍禁忌的科学本质、指导和保障临床安全有效用药,已然成为涉及国计民生的重大社会问题和重要科学问题^[1]。中药“十八反”是传统中药配伍禁忌的主要内容之一,《中国药典》从1963年第2版开始在各版中均收录了中药“十八反”的内容,对反药规定为“不宜同用”^[2]。然“十八反”的反药对是否反?如何反?怎样反?至今没有明确界定,争议不断。“十八反”的研究实质是中药七情配伍关系的具体体现,同样是毒与效的整合问题^[3]。由于中药成分复杂,其定性、定量研究方法尚未建立,中药配伍仍按单一成分毒与效的整合思路来研究显然是存在问题的。前期本课题组已系统阐明了超分子化学对中医药基础理论的特殊影响^[4],并提出了中药毒与效的超分子“印迹模板”整合模式^[3]:中药与人体为具有相同“印迹模板”的巨复生物超分子体系,应遵循超分子“印迹模板”自主作用规律,其所产生的毒与效是建立在中药成分基础上,按中医药基础理论据证依法遣药组方治病的整合结果,亦是各中药有效成分群按“印迹模板”综合作用的结果。本文在前期基础上,首先对中药“十八反”的历史沿革进行总结,然后结合中药超分子“印迹模板”自主作用规律特征,阐释中药配伍科学内涵,并针对“十八反”各组药对的超分子印迹行为进行讨论分析,旨在为进一步揭示“十八反”的科学实质提供参考。

1 中药“十八反”的历史沿革

早在《神农本草经》就载有“药有阴阳配合,……单行者,有相须者,有相使者,有相畏者,有相恶者,有相反者,有相杀者。凡此七情合和视之,当用相须、相使者良;勿用相恶、相反者;若有毒宜制,可用相畏、相杀者。不尔,勿合用也。”提出中药配伍的7种不同情况,包含6种中药配伍关系,其中就包括“勿用相恶、相反者”的早期配伍禁忌

理论。《本经》记述了上、中、下3品365味中药,但未有具体“十八反”内容。南北朝陶弘景《本草经集注》中详细记载了“十八反”药物:“甘草反甘遂、大戟、芫花、海藻;人参、丹参、玄参、沙参、苦参、细辛、芍药反藜芦;乌头反半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及”。五代后蜀韩保昇《蜀本草》将《神农本草经》365味药按七情分类:“有单行者七十一一种,相须者十二种,相使者九十种,相畏者七十八种,相恶者六十种,相反者十八种,相杀者三十六种”,最早提出了“十八反”的概念。北宋王怀隐《太平圣惠方》记述了完整的“十八反”:“乌头反半夏、栝楼、贝母、白蔹;甘草反大戟、芫花、甘遂、海藻;藜芦反五参、细辛、芍药”共18种。南宋陈衍《宝庆本草折衷》载有“十九反”歌诀“贝母半夏并瓜蒌,白蔹白及反乌头;细辛芍药五参辈,偏与藜芦结冤仇;大戟芫花兼海藻,甘遂以上反甘草,记取歌中十九反,莫使同行真个好。”因其内容较为冗长,未能得以广泛流传。而著名的“十八反”歌诀最早见于金代张子和《儒门事亲》:“本草名言十八反,半蒌贝蔹及攻乌,藻戟遂芫俱战草,诸参辛芍叛藜芦。”此歌诀在后世流传最为广泛,并沿用至今。明清时期,“十八反”歌诀有所不同,所涉及的相反药物已有明显增加,不限于18或19种。明代李时珍《本草纲目》列出了36种相反药物:“甘草反大戟、芫花、甘遂、海藻;大戟反芫花、海藻;乌头反贝母、瓜蒌、半夏、白蔹、白及;藜芦反人参、沙参、丹参、玄参、苦参、细辛、芍药、狸肉;河豚反荆芥、防风、菊花、桔梗、甘草、乌头、附子;蜜反生葱;柿反蟹。”但无论后世医籍方书列举的反药如何增减变化,仍沿用“十八反”的名称。可见,后世的“十八反”已不再单纯指十八反的具体药味的相反作用,而泛指中药之间的配伍禁忌。

近年来,有关中药“十八反”的研究多着重于探索“十八反”药对在体内作用的物质基础,包括单一成分、多种成分、代谢物等,从配伍后致毒、增毒、减效等角度探讨其作用趋势。这些研究在一

一定程度上建立了相关物质与反药对之间的联系,积累了大量的实验数据,为后人进行“十八反”研究奠定了坚实基础。然而,当前尚缺乏有效整合“成分-毒效/药效”的方法,亟待进一步深入研究,其中非常重要的一点是忽视了对“十八反”中超分子特征的认识。

2 超分子“印迹模板”理论

超分子化学源于配位化学,与物理学、材料科学、信息科学、生命科学等学科紧密相关^[4]。与分子化学的原子间化学键作用不同,超分子化学是以分子间多种弱相互作用力为研究对象的化学,是一门研究分子间相互作用的科学^[5-6]。而超分子化合物是由主体分子和1个或多个客体分子之间通过弱相互作用力而形成的复杂而有序的化学体系,具有分子间的自组织、自组装、自识别与自复制等特征^[7-8]。在生物化学中,超分子的主体是各种酶(靶点)、基因、受体、免疫系统的抗体和离子载体的接受位点等,客体则是底物、抑制剂、抗原或者药物等,主客体分子间的相互作用则是生物超分子体系的核心^[9]。事实上,自然界存在的数以亿万计超分子体系是生命现象产生的基础,换言之,生命体系就是一个巨复的生物超分子体系^[10]。诚然,人体与具自然渊源的中药都可看作是由单分子、超分子、聚合超分子及巨复超分子构成的复杂体系^[10-12]。由小分子构成生物体(人体或中药)有序超分子的过程中,其主体超分子保留了客体超分子的“印迹模板”,按空间孔穴通道结构连接形成巨复超分子体,而这种孔穴通道可与外界发生各种化学反应,也就是超分子“印迹模板”自主作用。“印迹模板”是以某一特定目标分子为模板,制备对该分子具有特异选择性聚合物的空间结构,属于超分子化学中主客体化学研究范畴^[11]。超分子“印迹模板”是在空间结构和结合位点上能完全匹配的模板物,对中药成分来说既是其分子结构的活性空间结构,也可以说是活性原子团的空间排列点阵。中医药基础理论则是各种形式的超分子“印迹模板”自主作用叠加的总体趋势表现出的宏观现象,亦即基于机体内各种分子群与脏腑经络孔穴的“印迹模板”能否匹配性地产生“气析”作用的规律宏观表达^[11]。

中药成分进入人体后,经吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程,与脏腑经络按“印迹模板”产生药效与毒效,宏观上表现出中药药性与功效^[13-14]。中药常见成分群有糖类、苷类、醌类、香豆素类、木

脂素类、黄酮类、萜类、挥发油类、生物碱类、甾体类、三萜类、鞣质类、氨基酸类、蛋白质、核苷酸类、DNA、微量元素,都可与其他成分或成分群形成各种形式的超分子化合物。中药作用的物质基础即是包括这些单分子在内的超分子群混合物,中药配伍实则是2种或多种不同超分子体系、不同成分群的配伍,本质上是形成了新的超分子体系,从而能显著地改变与主体超分子的印迹作用规律。同时,包括人体在内的生物体是由单分子(以氨基酸、单糖与核苷酸等)通过自组织、自组装、自识别与自复制组成一定功能的超分子(代谢酶、蛋白质、DNA、RNA等),在以合成的超分子主体为亚单位合成巨大功能性超分子主体(细胞器),众多细胞器构成细胞,然后通过自我复制分化成各种功能类型的细胞,再连接形成器官组织,最终构成人体^[11]。因此人体就是一个拥有各种层次“印迹模板”,按一定的空间孔穴通道结构进行联接所形成的巨复超分子体,支撑着人体各组织、器官与外界进行物质与能量交换维持生命现象。诚然,中药与人体为具有相同“印迹模板”的巨复生物超分子体系,应遵循超分子“印迹模板”自主作用规律。中药按“印迹模板”作用机体后的功能与代谢变化,如蛋白表达、酶活性、细胞因子释放的变化,若总体趋势为使原偏倚的机体超分子体回归正常状态,则表现出中药药效;若总体趋势为使原正常的机体超分子体发生偏倚或加重已偏倚的状态,则宏观上表现出中药毒性,即为中药产生毒与效的超分子机制^[3]。而中药自身或中药配伍形成的超分子体即是通过“印迹模板”与机体发生印迹作用从而产生效或毒。例如,金银花与山银花的“异质等效”已通过超分子“印迹模板”技术得到印证,金银花与山银花整体化学成分性质及构成比存在相似性,二者之间的印迹模板具有相似性^[15];不同批次鱼腥草挥发性成分在种类和含量上具有不均一性,但具有均一的GC-MS指纹图谱的色谱学行为,即“印迹模板”整体相似^[16];此外,鱼腥草注射剂产生(类)致敏性和有效性通过超分子“印迹模板”技术得到了初步阐明^[17]。但缺乏对中药配伍超分子的研究,且当前还未完全从体外的超分子化学与技术研究深入到在体研究,亟需建立以研究生物体(主要为人体)为主的超分子化学与技术方法研究平台,加快中药复方配伍、中药配伍禁忌的毒或效的超分子机制。因此,超分子化学对诠释中药配伍有特殊作用,自然对整合中药“十

八反”的研究有重要意义^[11]。

3 “十八反”各组药对的超分子印迹行为

3.1 “半蒺贝慈及攻乌”的超分子印迹行为

“十八反”认为半夏、瓜蒌、贝母（川贝、浙贝、平贝）、白蒺、白及与乌头类药材不宜配伍。其中乌头类药材主要涉及川乌、草乌、附子等药材，川乌、草乌分别是毛茛科植物乌头 *Aconitum carmichaelii* Debx. 和北乌头 *A. kusnezoffii* Reichb. 的干燥块根，附子则是乌头子根的加工品。乌头类药材皆为热性药，有毒，可祛风除湿、温经止痛，用于风寒湿痹、关节疼痛、心腹冷痛、寒疝作痛、麻醉止痛等。乌头类药材主要化学成分为生物碱类，现代药理学研究表明生物碱即是乌头类药材的活性成分又是毒性成分，包括毒性较强的双酯型生物碱（乌头碱、新乌头碱、次乌头碱等）、毒性较弱的单酯型生物碱及毒性较小的胺醇类生物碱^[18]。若从分子化学角度考虑，通常认为相反药物配伍将增加毒性成分，以致毒性增强，但未能从整体用药的角度阐述中药复杂体系的配伍机制，可从超分子“印迹模板”作用规律阐释。

生物碱是一类结构复杂而多样的含氮有机化合物，可作为客体小分子被包合成超分子，在酸性条件下可与重金属、有机酸、多电子基团形成复合物，也可与鞣质结合形成超分子，大环生物碱类还可作为主体分子包合其他成分形成超分子，可见生物碱类是形成各种超分子物质较为丰富的一类化合物。乌头类药材中的生物碱类成分可与半夏、瓜蒌、贝母、白蒺、白及中有机酸类、氨基酸类成分形成超分子；此外，还可与半夏中的蛋白质类、鞣质，瓜蒌中的三萜皂苷类，白蒺中的三萜类及白及中多糖类形成超分子。而贝母主要含生物碱，半夏含有少量生物碱，也可与乌头类药材生物碱相互作用形成超分子。需要特别注意的是，单味药自身即是一巨复超分子体。5 种反药对配伍后则形成区别于单味药的由单分子、超分子、聚合超分子及巨复超分子构成的复杂超分子体。单分子可看作是超分子的最小单元，此 5 种反药配伍前后单成分组成发生变化，可从相应的指纹图谱研究得到印证^[19-23]。

反药药对在机体中的作用规律应是“十八反”研究的重要关切点。“半蒺贝慈及攻乌”与机体超分子发生印迹行为后，机体的超分子体系的变化可从其具代表性酶的活性、蛋白表达等变化窥见端倪。半夏、乌头合用后抑制大鼠细胞色素 P4501A2

(CYP1A2)、CYP3A1/2 酶活性及 CYP1A2、CYP3A 蛋白表达水平，对 CYP2E1 酶活性有诱导作用^[24-25]，还可促使大鼠血液中白细胞增多、血小板减少，血清中丙氨酸转氨酶 (ALT)、血肌酐 (SCr)、碱性磷酸酶 (ALP)、磷酸肌酸激酶 (CPK) 含量升高，白蛋白、尿素氮 (BUN) 含量降低^[26]。瓜蒌、附子合用后血清中乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK) 升高^[27]；瓜蒌、川乌合用后心肌细胞 Bcl-2 蛋白表达增加，Bax 蛋白表达减少^[26]。贝母、乌头合用可抑制大鼠 CYP1A2、CYP2E1 酶活性^[26]；贝母、附子合用后血清 LDH、BUN、SCr 升高^[28]。白蒺、乌头合用后抑制 CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1/2 的酶活性及基因表达水平^[26]，血清中 ALT、天冬氨酸转氨酶 (AST)、LDH 升高^[29]。白及、乌头合用后抑制 CYP3A1/2 酶活性^[30]；白及、附子合用后髓过氧化物酶 (MPO)、白细胞介素-6 (IL-6)、环磷酸腺苷 (cAMP) 升高^[31]。

3.2 “藻戟遂芫俱战草”的超分子印迹行为

甘草为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat.、光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根和根茎，性甘、平，具补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药之功。甘草又称国老，可解百药毒，但“十八反”告诫人们海藻、京大戟、红大戟、甘遂、芫花与甘草不宜配伍使用。甘草的化学成分十分复杂，主要为三萜皂苷类和黄酮类，尚含有多糖类及粗蛋白等成分^[32]。三萜皂苷类是苷元为三萜的糖苷类化合物，可作为客体分子与氢或电子供受体形成超分子复合物，也可作为客体分子与多糖、蛋白质主体分子结合形成超分子体系，也可自身聚合形成各种形式的超分子。黄酮类是由 2 个苯环通过中间 3 碳链相互联结而成的一类化合物，为多电子供体，可与空轨道的金属离子、氢键受体、电子受体等形成超分子；也可作为客体分子与多糖、蛋白质主体分子结合形成超分子体系。

甘草中的三萜皂苷类可与大戟、甘遂、芫花中的萜类衍生物（二萜醇酯类、二萜原酸酯类、三萜类）形成超分子。海藻中的多糖可与甘草中的三萜皂苷类、黄酮类形成超分子。此外，甘草中的多糖、蛋白质可与“藻戟遂芫”中的诸多类成分形成超分子。可见，这 4 种反药药对配伍形成了极为复杂的超分子体系。构成此 4 种反药药对的超分子体基本单元单成分组成在配伍前后发生变化，可从相应的

指纹图谱研究可得到印证^[33-35]。

“藻戟遂芫俱战草”与机体超分子发生印迹行为后, 机体的超分子体系变化可从机体中具代表性的肝微粒体 CYP450 单氧化酶系活性及 mRNA 的表达等的变化初见端倪。海藻、甘草合用使 CYP1A2 酶活性增加^[35], 血清中 BUN、CK 含量降低^[36-37]。大戟和甘草合用存在药物间相互作用, 且这种作用与 CYP3A2 的表达和活性相关, 大戟可使 CYP3A2 mRNA 水平、蛋白表达及酶活性升高, 而配伍甘草后明显下降^[38]。此外, 大戟、甘草合用后对 CYP1A2、CYP2C9 酶活性有一定的诱导作用^[35], 血清中 ALT 升高, CPK、LDH、 γ -羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 升高^[39]。甘遂单用可使 CYP3A2 mRNA 及蛋白表达及酶活性升高, 而与甘草合用后均明显下降, 可见单用与配伍用药的成分群与机体存在着不同的相互作用^[40]。此外, 甘遂与甘草合用使血清 ALT、AST 升高, 血清 SCr、BUN 含量升高, Bcl-2 蛋白表达水平降低, Bax 蛋白表达水平升高^[41]。芫花与甘草配伍后 3 种 CYP450 亚酶 CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1/2 活性升高^[42]。海藻、大戟、甘遂、芫花与甘草合用对 CYP1A2 酶有一定的诱导作用, 对 CYP2C19 有一定的抑制作用, 提示这些药物存在药物相互作用的潜在可能^[35]。海藻、甘遂、芫花与甘草合用对肝脏 CYP2E1 蛋白表达与活性的影响尚存在争议^[43-44]。

3.3 “诸参辛芍反藜芦”的超分子印迹行为

藜芦为百合科植物藜芦 *Veratrum nigrum* L.、牯岭藜芦 *V. schindleri* Loes. f.、毛穗藜芦 *V. maackii* Regel、兴安藜芦 *V. dahuricum* (Turcz.) Loes. f. 及毛叶藜芦 *V. grandiflorum* (Maxim.) Loes. f. 的干燥根及根茎, 其性辛、苦, 有毒, 有涌吐风痰、杀虫之效。藜芦中主要含有甾体生物碱类、黄酮类、二肽类等化学成分, 其中生物碱类为其毒性成分^[45]。“诸参辛芍反藜芦”中的“诸参”主要包括人参、丹参、玄参、苦参、沙参, “辛”为细辛, “芍”为赤 (白) 芍。甾体生物碱类是一类具有环戊烷骈多氢菲甾体母核、氮原子, 可构成在甾体母核外杂环的生物碱, 可作为主分子进行包合, 另外可与 β -甾醇类形成有机分子复合物超分子, 还可与有机酸、鞣质等形成超分子。二肽类是由 2 分子氨基酸缩合而成的蛋白质片段, 可与诸如糖类、萜类、黄酮类等主体分子结合形成超分子。

藜芦中的甾体生物碱类可作为主体分子与人

参、丹参、玄参、芍药中的苷类、有机酸类、多糖类结合形成超分子, 还可与苦参中的生物碱、黄酮及细辛中的黄酮类、醚类形成超分子。藜芦中的二肽类则可作为客体分子被“诸参辛芍”中的大分子包含形成超分子体, 其黄酮类则可与“诸参”中的多糖类相互作用复合形成超分子。可见, 这 7 种反药药对配伍形成了极为复杂的超分子体系。构成此 7 种反药药对的超分子体基本单元成分组成在配伍前后发生变化, 亦可从相应的指纹图谱研究得到印证^[46-48]。

“诸参辛芍反藜芦”与机体超分子发生印迹行为后, 机体的超分子体系变化可从机体中具代表性的酶等活性初见端倪。人参、藜芦合用可明显降低 CYP450 酶、细胞色素 b5 的含量, 降低氨基比林 *N*-脱甲基酶 (AND) 活性, 抑制 CYP2C11 的表达, 诱导 CYP1A1、CYP2B1/2、CYP3A1 的表达^[49-50], 降低血清中 AST、CK、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB)、LDH 及 α -羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH) 含量^[51]。玄参与藜芦合用可明显降低 CYP450 蛋白含量^[52]。藜芦与丹参合用对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2B6 活性有抑制作用^[53], 血清 ALT、AST、LDH 活性, 肝组织中谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性及丙二醛 (MDA) 水平降低^[54]。北沙参、藜芦合用对大鼠 CYP1A2、CYP2C9 具有显著诱导作用, 对大鼠 CYP3A4 酶具有抑制作用; 南沙参、藜芦合用对大鼠 CYP3A4 具有抑制作用^[55]; 苦参与藜芦合用对 CYP3A1 的表达有一定的抑制作用, 诱导 CYP2B1/2 的表达^[56]。3 种基原的细辛、藜芦配伍对 CYP3A4 和 CYP2E1 具有显著抑制作用, 北细辛与藜芦配伍可明显抑制 CYP1A2 活性, 而华细辛及汉城细辛与藜芦配伍可明显诱导 CYP1A2 活性^[57-58]。赤芍、藜芦配伍可导致血清 AST、SCr 及 BUN 含量升高, 抑制肝脏组织 GSH-Px 活性, 升高肾脏组织 MDA 含量^[59]。

4 中药“十八反”的超分子化学研究方法思路

分子间多种弱相互作用力是超分子化学的主要研究对象^[5-8], 这一相互作用的本质包括了物质的识别和输送及能量的传递和转换。而超分子体系的微观单元主要为多个乃至若干个不同化合物的分子或离子等微粒。诚如前述, “十八反”中反药的配伍即是 2 个超分子体之间相互作用的结果, 反映的是体外化学成分的变化; “十八反”的本质则是反药对超分子体与人体超分子体之间相互作用的结果, 反映的是反药

对进入机体后其原型及代谢产物对机体的多种蛋白及代谢酶等的变化,这些变化的叠加与综合结果即是机体超分子体系的变化。故此,体外化学成分变化及体内的蛋白或酶的变化都可通过超分子化学整合和阐释。超分子主体、超分子客体、相互作用力构成了超分子印迹作用的3要素。超分子主客体可通过多种方法进行表征,包括量子化学方法、波谱解析法、微量热测定法、色谱法、电镜观测法、表观相对分子质量测定法、代谢组学方法等。而中药成分群(客体分子)与机体(主体分子)的印迹作用则可用动力学平衡常数进行表征,主要包括化学动力学法、网络动力学法、谱毒效动力学法。

4.1 化学动力学法

超分子主客体的相互作用可由化学反应速率(包括方向变化)反映,受相互作用过程的速率、内因(结构、性质等)和外因(浓度、温度等)的影响^[60],以此可建立超分子主客体动力学数学模型,研究两者的结合平衡常数,可用于评价超分子印迹作用的强弱,属于体外研究法,适用于简单的超分子主客体间相互作用研究。

4.2 网络动力学法

将超分子结构看成网络靶点进行网络动力学研究^[61],利用药-时曲线下面积(AUC)与各超分子初始浓度求算各超分子结构的作用平衡常数,再结合波谱解析(如电子显微镜、原子力显微镜、核磁共振仪、红外与紫外光谱等)分析超分子的结构特征。本课题组前期已建立了网络动力学的AUC测生物网络代谢平衡常数的方法,在不需要跨数据库与大样本的情况下可获得各成分与网络靶点的作用平衡常数,实现“动中求静、以静知动”的预测目标。该法适用于复杂的超分子主客体的相互作用研究。

4.3 谱毒效动力学法

测定成分群与毒性、药理效应靶点的经时变化浓度,建立成分浓度与时间的谱效动力学关系,再建立毒性效应、浓度与时间的谱毒效动力学关系,按经典的药物动力学求算整体谱毒效动力学参数^[4]。用谱毒效动力学参数表达各成分与机体超分子“印迹模板”作用关系。该法可将毒效、药效、印迹模板、入血药量关联,综合反映毒效超分子印迹行为。本课题组前期将鱼腥草注射剂的致敏性与免疫指纹图谱相关联,已初步构建了谱毒数学模型,下步工作将指纹图谱、毒性效应、药理效应、药效药动学4者关联起来,构建谱毒效动力学的数学模型,再通

过实验验证该模型的可行性。

4.4 研究思路

通过上述方法对中药“十八反”逐层推进进行研究,首先对中药超分子体进行表征,随后进行单成分的超分子化学动力学研究,再进行多成分的超分子网络动力学研究,最后进行中药整体的超分子谱毒效动力学研究,最后可构建出超分子化学整合的“十八反”反药组合-毒效物质-量毒效关系-体内外转化与代谢特征相互关联的整体研究框架。

5 结语

配伍是中医用药、辨证施治的应用特点和主要形式,然而中药成分的多样性与复杂性使得配伍效应的研究更为复杂。“十八反”是中药配伍禁忌的重要组成部分,对其物质基础、毒性、药理等方面的研究已取得一定进展,但需要将其毒与效进行超分子“印迹模板”整合。超分子化学对于中药的多成分、多靶点、多效应的整合具有天然优势。因此,应特别加强基于超分子“印迹模板”自主作用规律的“十八反”反药药对的毒与效的整合研究,通过采用逐层推进的超分子研究法构建整体框架,为“十八反”及中药配伍禁忌现代研究提供参考和借鉴。

参考文献

- [1] 唐于平,沈娟,陶伟伟,等.中药配伍禁忌复杂毒效物质相互作用研究思路与方法[J].中国药理学与毒理学杂志,2015,29(6):954-959.
- [2] 欧丽娜,钟赣生,柳海艳,等.中药“十八反”的历史沿革、宜忌争论与思考建议[J].科技导报,2015,33(16):88-94.
- [3] 周晋,刘惠,刘文龙,等.基于超分子“印迹模板”分析的中药毒与效整合模式探讨[J].药学学报,2018,53(11):1808-1816.
- [4] Lehn J M. Supramolecular chemistry: Where from? Where to? [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(9): 2378-2379.
- [5] Mattia E, Otto S. Supramolecular systems chemistry [J]. *Nat Nanotechnol*, 2015, 10(2): 111-119.
- [6] Busseron E, Ruff Y, Moulin E, et al. Supramolecular self-assemblies as functional nanomaterials [J]. *Nanoscale*, 2013, 5(16): 7098-7140.
- [7] Sahoo D, Peterca M, Aqad E, et al. Hierarchical self-organization of perylene bisimides into supramolecular spheres and periodic arrays thereof [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(44): 14798-14807.
- [8] Yang H, Yuan B, Zhang X, et al. Supramolecular chemistry at interfaces: host-guest interactions for fabricating multifunctional biointerfaces [J]. *Accounts*

- Chem Res*, 2014, 47(7): 2106-2115.
- [9] Kolesnichenko I V, Anslyn E V. Practical applications of supramolecular chemistry [J]. *Chem Soc Rev*, 2017, 46(9): 2385-2390.
- [10] 李 惟. 生物超分子体系 [M]. 北京: 化学工业出版社, 现代生物技术与医药科技出版中心, 2003.
- [11] 贺福元, 周逸群, 邓凯文, 等. 超分子化学对中医药理论的特殊影响 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1534-1543.
- [12] Park S, Lee S Y, Park K M, *et al.* Supramolecular networking of macrocycles based on exo-coordination: From discrete to continuous frameworks [J]. *Accounts Chem Res*, 2011, 45(3): 391-403.
- [13] 周 晋, 刘 惠, 肖美凤, 等. 基于超分子“印迹模板”的中药成药性及制剂修饰研究策略 [J]. 中草药, 2018, 49(18): 6-12.
- [14] 刘 惠, 刘文龙, 唐闻汉, 等. 基于超分子“印迹模板”理论探讨中药四性 [J]. 中草药, 2018, 49(19): 4473-4479.
- [15] 刘 惠, 贺 红, 朱志飞, 等. 金银花与山银花体外印迹等效性的研究 [J]. 中草药, 2019, 50(4): 829-835.
- [16] 肖美凤, 张雨恬, 杨岩涛, 等. 基于鱼腥草挥发性成分动态性的中药制剂“印迹模板”一致性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(14): 150-155.
- [17] 贺福元, 贺 红, 周逸群, 等. 中药注射剂超分子“印迹模板”特征对其(类)致敏性影响的探讨 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(2): 345-349.
- [18] 刘 帅, 李 妍, 李卫飞, 等. 乌头类中药毒性及现代毒理学研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(22): 4095-4102.
- [19] 王 超, 王宇光, 梁乾德, 等. UPLC/Q-TOFMS 分析十八反乌头半夏配伍化学成分的变化 [J]. 药学学报, 2010, 43(10): 1301-1306.
- [20] 周思思, 马增春, 梁乾德, 等. 基于 UPLC/Q-TOF-MS 分析附子半夏配伍相反的物质基础 [J]. 化学学报, 2012, 70(3): 284-290.
- [21] 赵海峰, 张蓉娟, 张 萌, 等. 附子、瓜蒌合煎薄层指纹图谱研究 [J]. 陕西中医, 2012, 33(12): 1666-1667.
- [22] 王 超, 王宇光, 梁乾德, 等. 乌头与贝母配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOFMS 研究 [J]. 化学学报, 2011, 69(16): 1920-1928.
- [23] 刘文龙, 宋凤瑞, 刘志强, 等. 川乌与半夏, 瓜蒌, 贝母, 白藜, 白芨配伍禁忌的化学研究 [J]. 化学学报, 2010, 68(9): 889-896.
- [24] 金科涛, 石苏英, 沈建幸, 等. 半夏、乌头合用对大鼠肝脏 CYP450 的调节作用 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1358-1361.
- [25] 陈 红, 程再兴, 吴锦俊, 等. 川乌配伍半夏对大鼠 CYP3A 的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 75-80.
- [26] 张 琦. 十八反“半蒺贝藜芩攻乌”物质基础及毒性研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- [27] 马瑜红, 李 玲, 阮 耀, 等. 附子与瓜蒌配伍对大鼠心、肝、肾脏的毒性作用 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(22): 4399-4401.
- [28] 刘 萍, 黄川锋, 李 玲, 等. 附子配伍贝母对大鼠心、肝、肾脏毒性的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1801-1803.
- [29] 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]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 283-285.
- [30] 金科涛, 王宇光, 石苏英, 等. 乌头、白及配伍存在基于 CYP3A1/2 的相互作用 [J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(9): 598-602.
- [31] 孙 萌, 卢志强, 庄朋伟, 等. 附子、白及反药组合对乙酸诱导大鼠胃溃疡的影响及其机制研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(9): 1319-1324.
- [32] 张玉龙, 王梦月, 杨静玉, 等. 炙甘草化学成分及药理作用研究进展 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(3): 99-102.
- [33] 曹 琰. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究—中药海藻与甘草配伍毒效表征与物质基础研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [34] 王 亮, 张振秋, 邓仕任, 等. 芫花甘草不同配伍比例的 HPLC 指纹图谱探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(2): 80-82.
- [35] 王新敏. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究—基于细胞色素 P450 酶系的“藻戟遂芫”与甘草相互作用研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [36] 李怡文, 钟赣生, 柳海艳, 等. 基于均匀设计的海藻玉壶汤中海藻、甘草不同比例配伍对甲状腺肿大模型心、肾功能影响的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1011-1015.
- [37] 颜 辉, 王国基, 陈 坚. 不同比例海藻与甘草配伍对大鼠的毒性研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(16): 1700-1703.
- [38] 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.
- [39] 黄文权, 程相岭, 肖 鸿, 等. 甘草大戟同用对大鼠心肝肾功能及病理形态的影响 [J]. 成都中医药大学学报, 2003, 26(1): 37-39.
- [40] 代方国, 罗 仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP3A2 影响 [J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(10): 951-953.
- [41] 王嘉琛, 叶 花, 刘 培, 等. 十八反药对甘草与甘遂配伍前后及其相应经方甘遂半夏汤对大鼠脏器及生化

- 指标影响的研究 [J]. 山西中医学院学报, 2018, 19(1): 15-16.
- [42] 肖成荣, 王宇光, 代方国, 等. 甘草、芫花合用对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 24(12): 48-50.
- [43] 代方国, 罗 仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP2E1 表达及活性的影响 [J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(8): 742-744.
- [44] 徐芝秀, 石苏英, 金科涛, 等. 甘草与海藻、大戟、芫花配伍对大鼠肝脏 CYP2E1 酶活性及 mRNA 表达的影响 [J]. 中国药物与临床, 2007, 7(7): 493-495.
- [45] 汤 建, 李慧梁, 黄海强, 等. 藜芦属植物化学成分的研究近况 [J]. 药学进展, 2006, 30(5): 206-212.
- [46] 荆敏琪, 张会平, 赵 旻, 等. 基于 HPLC 法研究苦参藜芦反药对配伍禁忌机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2018, 35(8): 632-638.
- [47] 王宇光, 王 超, 梁乾德, 等. 十八反中藜芦与人参配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOFMS 研究 [J]. 中国科学: 生命科学, 2011, 41(10): 925-932.
- [48] 孟宪生, 康廷国, 叶挺祥, 等. 中药细辛与藜芦配伍化学成分变化的 UPLC/Q-TOF-MS 研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 754-759.
- [49] 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.
- [50] 王辰允, 叶 旋, 王宇光, 等. 人参与藜芦合用对 CYP1A 酶活性的影响 [J]. 解放军药学学报, 2010, 26(2): 104-106.
- [51] 孟 浩, 王宇光, 肖成荣, 等. 藜芦与人参配伍连续 8 周给药对大鼠心脏毒性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(3): 840-843.
- [52] 边向阳, 徐 彭, 金科涛. 中药藜芦及其与玄参合用对大鼠肝脏 CYP3A1/2 酶活性的影响 [J]. 江西医药, 2008, 43(11): 1155-1157.
- [53] 李 飞. 基于药物相互作用的藜芦配伍丹参毒性研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [54] 姚 凝. 丹参与藜芦配伍对小鼠肝脏及肾脏的影响 [J]. 中药材, 2014, 37(3): 482-484.
- [55] 朱冠秀. 南、北沙参与藜芦配伍增毒相互作用研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [56] 周建明, 王宇光, 陈志武, 等. 苦参、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, 2010, 35(14): 1845-1849.
- [57] 林 洁, 林 晖, 黄 鹏, 等. Cocktail 探针法测定细辛与藜芦配伍对大鼠肝细胞色素 P450 亚酶活性的影响 [J]. 中药材, 2014, 37(7): 1251-1254.
- [58] 林 洁, 林 晖, 黄 鹏, 等. Cocktail 探针法测定三种不同来源细辛与藜芦配伍用药对大鼠肝细胞色素 P450 亚酶活性的影响 [J]. 中药材, 2014, 37(10): 1841-1844.
- [59] 姚 凝. 赤芍与藜芦配伍对小鼠肝脏及肾脏损伤的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(5): 46-49.
- [60] zur Wiesch P A, Clarelli F, Cohen T. Using chemical reaction kinetics to predict optimal antibiotic treatment strategies [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(1): e1005321.
- [61] 贺福元, 周宏灏, 罗杰英. 多成分药物代谢网络动力学数学模型建立及参数分析 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(12): 1321-1331.