

芫花-甘草配伍“反”与“不反”的研究进展

高 丰, 王鹏龙, 李 磊, 李菲菲*, 雷海民*

北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘 要:“反”是中药“十八反”概念的重心, 目前中医药界专家的观点普遍倾向于认为“反”是相对的, 即在一定条件下可发生配伍禁忌和适宜配伍之间的转换。芫花-甘草反药组合是“十八反”的代表性组合之一, 研究的也较为充分。从物质基础、药理毒理、药物代谢及代谢组学、配伍禁忌机制、肠道菌群、临床应用和配伍禁忌条件 7 个方面分析总结了芫花-甘草反药组合的研究进展, 并结合芫花化学成分的系统研究, 从活性成分间弱键作用角度探讨芫花-甘草配伍物质基础的内涵, 为该反药组合的进一步研究提供参考。

关键词: 芫花; 甘草; 十八反; 配伍禁忌; 二蒽

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)21-5355-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.21.032

Research progress on “incompatibility” and “compatibility” of *Genkwa Flos* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

GAO Feng, WANG Peng-long, LI Lei, LI Fei-fei, LEI Hai-min

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: “Incompatibility” is the focus of the “Eighteen Incompatible Medicaments” in Chinese materia medica. At present, most experts in traditional Chinese medicine supported that “incompatibility” is relative, that is, the conversion between incompatibility and appropriate compatibility can occur under certain conditions. *Genkwa Flos* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* are one of the representative of incompatible pairs in “Eighteen Incompatible Medicaments”, which had been well studied. This paper summarized the research progress of the incompatible pairs of *Genkwa Flos* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* from seven aspects of material basis, pharmacological toxicology, drug metabolism and metabolomics, incompatibility mechanism, gut microbiota, clinical application and compatibility conditions. Combined with the author’s previous systematic study on the chemical components of *Daphne genkwa*, the connotation of the material base of *Genkwa Flos* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* was discussed from the perspective of the weak bond between the active components in this paper, so as to provide reference for further research of the incompatible pair.

Key words: *Genkwa Flos*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; eighteen incompatible medicaments; incompatibility; diterpenes

“十八反”源于《神农本草经》的七情相反。《神农本草经》中最早涉及了中药配伍禁忌理论, 提到了“勿用相恶、相反者”。“相反”一词也即源于此。此后历经两晋南北朝、唐五代、宋代, 直至金元时期, 才逐渐形成了流传最广, 并沿用至今的“十八反”歌诀, 为张子和在《儒门事亲》卷十四中首先

编撰, 即“本草名言十八反, 半蒺藜及攻乌; 藻戟遂芫俱战草, 诸参辛芍叛藜芦”^[1]。

中药配伍禁忌是中医理论的一个重要组成部分, 而“十八反”又是中药配伍禁忌的重要组成部分。自古至今, 与“十八反”相伴而生, 形影不离的就是关于“十八反”究竟“反”与“不反”的宜

收稿日期: 2019-05-13

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81603256); 中央高校基金科研业务项目——岐黄团队 (2019-JYB-TD005, BUCM-2018-2020); 中央高校基金科研业务项目——杰出青年基金 (BUCM-2019-JCRC002); 中央高校基金科研业务项目——青年教师项目 (2019-JYB-JS-018); 北京中药基础与新药研究重点实验室项目 (100102); 中华中医药学会青年人才托举工程项目 (CACM-2018-QNRC2-B08)

作者简介: 高 丰 (1996—), 男, 硕士在读, 研究方向为中药先导化合物发现与开发。Tel: 18811179368 E-mail: gaofeng_1996@126.com

***通信作者** 雷海民, 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药先导化合物发现与开发。Tel: (010)84738641 E-mail: hm_lei@126.com

李菲菲, 女, 博士后, 研究方向为中药活性成分和复方物质基础研究。Tel: (010)84738641 E-mail: lifeifei902@163.com

忌争论。虽然关于“十八反”的“忌用”之说在中医药界被普遍认可,但是历代方书、医案中也不乏“十八反”反药合用的记载,如《金匱要略》《千金方》《太平圣惠方》《圣济总录》《普济方》等^[1-2]。而目前中医药界专家的观点倾向于认为“反”是相对,而非绝对的,即在一定条件下可发生配伍禁忌和适宜配伍之间的转换^[1,3-9]。

甘草 *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* 为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.、胀果甘草 *G. inflata* Bat. 或光果甘草 *G. glabra* L. 的干燥根和根茎。《神农本草经》将其列为上品,甘草性平、味甘。《中国药典》2015 年版记载甘草功能与主治为补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药^[12]。“甘草能解百药毒”“十方九草”是中医对中药方剂中甘草配伍解毒、调和药性之经典认识。甘草作为一种药食同源的中药,除了在古今临床方剂中具有重要地位外,也是现代中药添加剂中的明星产品,而且越来越多的甘草或甘草提取物(又称甘草汁, licorice)被应用于各种食品及日用化学品中,如在保健食品、饮料、高级烟草、牙膏中用作甜味剂及矫味剂^[13-17]。甘草在美国同样应用广泛,其提取物被 FDA 批准用于非处方药(OTC),每人每天通过各类食品摄入的甘草酸剂量平均高达 3.6 mg/kg^[18-19]。

芫花 *Daphne genkwa* Sieb. et Zucc. 为瑞香科(Thymelaeaceae)瑞香属 *Daphne* L. 植物。《神农本草经》将其列为下品,芫花性温味苦、辛;有毒。《中国药典》2015 年版记载芫花功能与主治为泻水逐饮;外用杀虫疗疮^[12]。《名医别录》中记载:“味苦,微温,有小毒。消胸中痰水,喜唾,水肿,五水在五脏皮肤,及腰痛,下寒毒肉毒。久服令人虚。”《药性论》则认为芫花有大毒,说明古人在临床用药中已经认识到芫花的毒性。现代研究同样证明了芫花具有胃肠道刺激性、肝肾毒性、生殖毒性以及神经毒性等^[20-21],芫花有毒这一观点从古至今并无异议。笔者曾对芫花化学成分进行了系统研究,分离获得 40 个化合物,包括 25 个二萜类化合物^[10-11]。

本文从物质基础、药理毒理、药物代谢及代谢组学、配伍禁忌机制、肠道菌群、临床应用和配伍宜忌条件 7 个方面分析总结了芫花-甘草反药组合的研究进展,并从活性成分间弱键作用角度探讨芫花-甘草配伍物质基础的内涵,为该反药组合的进一步研究提供参考。

1 芫花-甘草反药配伍的物质基础研究

黄蓓蓓等^[22]和石敏娟等^[23]采用 HPLC 测定甘草和芫花单煎液、合煎液和合并液,结果显示其色谱图均存在一定差异,提示芫花-甘草配伍后,其物质基础可能发生了改变。另外,王钢等^[24]采用 HPLC 法检测芫花-甘草配伍对甘草中主要成分异甘草素、甘草苷、甘草酸单铵盐和甘草次酸溶出率的影响,结果显示其配伍对甘草中异甘草素、甘草酸单铵盐和甘草次酸的含量影响极显著,其中异甘草素和甘草酸单铵盐的含量分别提高了 39.0%和 6.8%,甘草次酸的含量降低了 66.0%。王英荣等^[25]通过 HPLC 法对比了炙芫花和甘草配伍后醇提液中有效成分的变化,发现当炙芫花与甘草 1:1 配伍合煎后,合煎液中芹菜素与羟基芫花素相比于原药材明显减少;甘草中芹糖甘草苷、甘草苷和甘草酸相比于原药材明显减少,即甘草-芫花配伍后使得二者有效成分的溶出减少从而降低了药效。王亮等^[26]采用 HPLC 对芫花-甘草不同比例配伍时化学成分溶出进行了研究,发现配伍后芫花、甘草中黄酮类成分的溶出减少,产生这种差异的原因可能是芫花与甘草在煎煮过程中发生了一系列的化学变化,使得芫花、甘草中某些成分发生了沉淀、络合等反应,使溶出降低。

陈艳琰等^[27]采用 UPLC-Q-TOF/MS 及 UPLC-TQ/MS 联用集成技术,分析芫花与甘草合煎液中化学成分相互作用及其变化特点,结果表明芫花不论醋炙与否,与甘草合煎时,随甘草比例升高,芫花中二萜类等毒性成分溶出明显提高,尤其对芫花酯甲、芫花酯乙及芫花酯己的溶出影响最为显著。宿树兰等^[28]对一些学者关于甘草反芫花的研究内容进行总结,提出芫花含有毒性成分,与甘草配伍后其有毒物质可能与甘草中的甘草酸通过氢键形成复合物,且具有表面活性的甘草三萜酸有助于毒性成分的溶出,使其在水煎剂中的含量升高。并且之前的研究发现芫花中含量大较多的二萜主要为瑞香烷型二萜^[10-11,29],但是对于二萜成分是否能够与甘草中的甘草酸形成复合物进而助溶增毒,以及形成的复合物的结构、存在形式等目前尚未见报道,还需要进一步的研究进行确认。

2 芫花-甘草反药配伍的药理、毒理研究

金恩波等^[9]研究芫花-甘草配伍时毒性和药效的作用特点。在毒性方面,实验结果表明芫花和甘草不论合煎或分煎,ig 或 ip 给药,随着甘草配伍剂

量的增加其毒性均增强。在药效方面,单独给予芫花或甘草时可降低大鼠实验性胃溃疡的发生率,芫花与甘草配伍时,抗胃溃疡作用则更显著。黄文权等^[30]用芫花、甘草单煎液,芫花-甘草合煎液给 Winster 大鼠连续 ig 7 d,分析发现单味芫花可导致大鼠肝功能的丙氨酸转氨酶 (ALT) 升高,心肌酶谱中的肌酸磷酸激酶 (CPK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、羟丁酸脱氢酶 (HBDH) 的升高,而配伍甘草后以上指标的升高更加明显,且病理检查显示对心、肝、肾组织有一定的影响。Chen 等^[31]采用生化和组织病理学方法对芫花和甘草进行配伍禁忌评价,研究发现暴露于 1.0 g/kg 芫花剂量 (《中国药典》2015 年版最大剂量的 3 倍) 的大鼠表现出心脏、肝脏、肾脏和睾丸的毒性,而暴露于芫花-甘草联合剂量 (1.0 g/kg 芫花 + 1.0 g/kg 甘草) 的大鼠表现出类似的肝毒性,加重了肾脏和生殖毒性。

于金高^[4]以正常小鼠为实验对象,研究芫花-甘草反药配伍对肠黏膜组织、肠道黏液化学表型、肠黏膜上皮紧密连接以及黏液分泌相关蛋白表达方面的影响,结果发现芫花-甘草合用可以改变肠道黏液化学表型,同时削弱肠道黏液分泌功能和黏膜紧密连接,显著增加芫花对肠道的损伤作用。丁爱华等^[32]制备大鼠离体回肠模型,以回肠收缩张力为指标,观察不同浓度的甘草与芫花的单煎液、合并液和合煎液对其运动的影响,实验结果表明甘草单煎液呈现抑制回肠收缩作用,而芫花单煎液则表现出促进回肠收缩作用;芫花-甘草合并给药后,减弱了芫花促进回肠收缩的作用;芫花-甘草合煎液促进回肠收缩的作用弱于芫花单煎液,但是强于合并液。

陈艳琰^[33]对芫花水提液-甘草配伍的量-毒-效进行初步研究,结果显示芫花-甘草合用组中,芫花剂量低时配伍较大比例甘草,可表现出明显的肝、肾和生殖器官毒性反应,这与体外煎煮过程导致的毒性成分溶出变化规律相一致,即芫花与甘草合煎随甘草剂量增加二萜类成分溶出增加,毒性也增加。芫花在药典范围内单用具有利尿作用,泻下作用不明显,对肠胃运动无显著影响。芫花在药典范围内与甘草合用利尿作用减弱,芫花在药典高限时与甘草 1:10、1:1、3:1 合用使胃肠道运动减弱。

3 芫花-甘草反药配伍的药物代谢研究

陈艳琰等^[33-34]选择芫花酯戊作为芫花的代表性毒性成分,采用 LC-MS 技术研究其与甘草合用前后体内过程差异,结果显示甘草使芫花酯戊达峰时

间提前,降低芫花酯戊达峰浓度,延长平均滞留时间,提示甘草抑制了芫花酯戊的体内吸收,同时抑制其代谢消除过程。芫花酯戊单用及与甘草合用后在组织中的分布均是胃、肠>肝脏>肾脏>心脏>脾>肺>脑。另外,设计芫花与甘草合用前后对正常大鼠水盐代谢影响的实验,结果显示,甘草可抑制芫花的利尿作用,且合用后尿 Na^+ 排泄减少,尿 K^+ 排泄增加,血 K^+ 含量降低,血中醛固酮、抗利尿激素水平增加,提示甘草具有的糖、盐皮质激素样作用,会加剧芫花“泄水逐饮”后导致的电解质平衡失调,是其相反的可能特征之一。

4 芫花-甘草反药配伍的禁忌机制研究

肖成荣等^[35]连续 ig 给药大鼠 7 d,研究芫花-甘草合用对主要药物代谢酶细胞色素 P450 (CYP) 1A2、CYP2E1、CYP3A1/2 酶活性的影响,结果显示芫花-甘草合用后相比于芫花单用组,CYP1A2、CYP2E1、CYP3A1/2 的酶活性增加。何益军等^[36]通过体外测定 CYP1A2 的活性,结果显示甘草单用时表现出对 CYP1A2 酶的诱导作用,与芫花合用后则表现出明显的抑制作用。武洁等^[37]采用探针药物非那西丁评价大鼠体内甘草配伍芫花对 CYP1A2 活性的影响,却发现甘草及芫花-甘草联用组均对 CYP1A2 有诱导作用。两位学者对芫花-甘草配伍对 CYP1A2 活性影响的研究结果不相一致,可能与体内、外环境的差异造成探针药物在作用部位的浓度不同有关。

王义等^[38]研究芫花-甘草反药组合对小鼠肝脏的损伤机制,将芫花、甘草分别单煎然后以 1:1、1:3 混合,ig 给予小鼠,观察肝组织病理形态以及检测肝脏转运体 Ntcp 蛋白、肝组织中胆汁酸盐胆汁酸盐 (TBA) 的水平,发现甘草可以抑制 Ntcp 蛋白的表达,芫花虽可以诱导 Ntcp 蛋白表达,但两药单用时均不会造成肝损伤;而当两药合用时,无论以哪种比例配伍,均会导致小鼠肝脏损伤。即芫花、甘草合用时,增强了小鼠肝脏转运体 Ntcp 蛋白的表达,使得 TBA 在小鼠肝细胞内大量蓄积,导致肝损伤。王松原等^[39]研究芫花-甘草配伍对雌性小鼠肝损伤机制,得到相同的结论。

麻智祥等^[40-41]以 FITC-右旋糖苷 4×10^3 (FD 4) 及 FITC-右旋糖苷 4×10^4 (FD 40) 为指示剂,采用 Ussing-chamber 技术观察芫花和甘草合用对大鼠离体回肠组织旁路途径通透性及屏障功能的影响,结果显示甘草与芫花单用明显提升回肠组织 FD 4 通

透量,与甘草合用后,FD 4 透过性显著下降;芫花单用也可显著增加 FD 40 透过量,不过与甘草合用后,FD 40 透过性不变或略下降。另外,以罗丹明 123 (R123) 作为指示剂,采用 Ussing-chamber 技术观察芫花和甘草合用对大鼠离体回肠组织 P 糖蛋白 (P-gp) 转运活性的影响,结果显示甘草能明显诱导 P-gp 活性,与芫花合用后,甘草对 P-gp 活性的诱导作用被拮抗,该作用可能导致药物毒性成分外排减少,肠组织损伤加剧。

李玉婷等^[42]观察不同配比芫花-甘草煎剂对肝癌腹水模型小鼠的干预作用,结果表明配伍不同比例甘草能增强或抵消芫花抗小鼠肝癌腹水的作用,且相关变化可能与其有效调节了肾组织内的水通道蛋白 2 (AQP2) 和肾加压素受体 (V2R) 蛋白表达有关。于金高等^[4,43]在腹腔水负荷小鼠模型基础上,采用 Western blotting 法分别研究芫花、甘草或芫花-甘草组合对肾脏 AQPs 表达的影响,证实了芫花通过下调肾脏 AQP2 表达发挥利尿作用,且不存在钾离子流失等电解质紊乱现象,甘草无利尿作用,但可通过上调肾 AQP2 表达而抑制芫花的利尿作用;并通过网络药理学和分子对接方法研究芫花酯甲、芫花素以及甘草次酸调节 AQP2 表达的分子机制,经细胞实验验证芫花酯甲、芫花素、甘草酸均能通过调节肾小管细胞胞外信号调节激酶 (ERK) 通路关键靶点,即磷酸化激活胞外信号调节激酶 (p-ERK) 和磷酸化激活环磷腺苷效应元件结合蛋白 (p-CREB) 水平,从而改变 AQP2 的表达量,且甘草酸能够减弱芫花酯甲或芫花素的调节作用。

陈艳琰^[32]应用代谢组学方法,采用 UPLC-Q-TOF-MS 技术,对芫花单用和芫花-甘草合用的大鼠尿液、血液代谢谱进行分析,结果表明芫花-甘草合用的毒性反应大于芫花单用,芫花组和芫花-甘草合用组均影响甘油磷脂通路,但芫花单用还主要影响一级胆酸生物合成通路和鞘脂代谢通路;而芫花-甘草合用则主要影响苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成通路,酪氨酸代谢通路和甘油酯代谢通路,推测二者对不同代谢通路的调控可能是毒性差异的原因之一。

5 芫花-甘草反药配伍的肠道菌群研究

于金高^[4]应用 16S rDNA 测序的方法研究芫花甘草反药组合的配伍禁忌特征,结果显示相较于芫花或甘草单用,芫花-甘草合用能够更加明显地引起小鼠肠道菌群群落结构的变化,相关性分析表明脱

硫弧菌属相关菌群丰度也发生了显著变化。宏基因组预测分析表明,芫花、甘草和芫花-甘草反药组合共引起肠道菌群 2 306 个代谢基因发生变化,对应着 341 条代谢通路中的化学反应。相较于芫花或甘草单用,芫花-甘草合用组中硫化氢代谢相关基因的丰度均得到进一步提高。同时,通过检测小鼠粪便和血清中的硫化氢水平,发现芫花-甘草反药合用能够显著提高小鼠粪便硫化氢含量,并显著降低小鼠血清硫化氢浓度,说明芫花-甘草合用打破了小鼠肠道硫化氢代谢平衡。

6 芫花-甘草反药配伍的临床应用

应芳芹等^[44]用芫花-甘草治疗冻疮 87 例,取得了较好效果。具体方法为芫花、甘草各 10 g,先用水 2 000 mL 煎煮甘草 5 min 后加入芫花继续煎煮 5 min。笔者认为这组芫花-甘草反药的应用取得了较好的治疗效果,一是因为加水倍数足够大,为中药量的 100 倍,远超正常煎煮加水量,二是煎煮时间短,使得煎液中 2 味中药的主要成分含量均较低,反而得到较好效果,很好地证明了芫花-甘草反药在一定条件下使用可以发挥有效的治疗作用。

芫花-甘草反药的临床应用一般用于治疗痰喘咳嗽。甘草与海藻、甘遂、大戟、芫花共同配伍则用于治疗饮症及水肿^[45]。左艇等^[6]检索某省级三甲医院 3 年中 (2009 年 11 月—2012 年 11 月) 十八反甘草应用情况,结果显示相比于海藻、醋甘遂、醋大戟,醋芫花与甘草临床同用的频率较低,且临床用其醋炙品。就配比而言,醋芫花的用量常低于炙甘草,且常为炙甘草用量的 1/10。于大猛等^[46]对基层医院近 3 年 (2018—2011 年) 78 238 首处方进行调查,发现芫花-甘草配伍临床应用少,基层调研仅有 3 首处方。

7 芫花-甘草反药配伍的宜忌条件摸索

修琳琳等^[47]利用中国知网、万方、维普、PubMed 数据库,对 1949—2015 年芫花-甘草反药同用的实验研究方面的文献进行了系统检索,初步认为芫花与甘草比例为 1:1 为适宜条件;芫花与甘草比例小于 1:5,且总给药量较大,为禁忌条件。Chen 等^[31]考察了芫花-甘草合用后的毒性表现,选取 1:1、1:3、1:10、3:1 4 个比例,发现二者合用时毒性与芫花剂量以及二者配伍比例有关:芫花用量在药典规定剂量范围内时无明显毒性,随着芫花剂量的增加可能会造成肝、肾、生殖器官损伤;芫花低剂量时只有配伍甘草比例较大时才会产生毒性反应,且

毒性随甘草比例的增加而加大。但是因在给药途径、煎煮方法、配伍比例、炮制方法方面的研究还较少，因此很难从少量的实验中总结归纳出宜忌条件。

8 结语

对于“十八反”中芫花-甘草反不反，如何反与国内专家学者围绕着芫花-甘草配伍禁忌的科学实质在多个领域开展了大量的现代研究，在一定程度上揭示了其反药配伍增毒的机制，即反药合用促进毒性化合物从药材中溶出释放是反药配伍禁忌的重要机制之一，并对其量-毒-效的关系进行了初步探讨，取得了一定成果。但是药材中溶出的毒性化合物在汤剂中的存在形式长期以来则被忽视，芫花中的二萜成分不溶

于水，大部分黄酮成分水溶性差，文献报道甘草酸与芫花中的二萜成分可能形成复合物，以及在芫花与甘草的煎煮过程中，其中的某些成分发生了沉淀、络合等反应。但是否形成复合物，形成何种复合物以及复合物和毒性的作用关系尚不清楚，仍有待于进一步确认。笔者对从芫花中分离得到的二萜成分的结构特点进行分析，发现芫花中主要的 6 个二萜成分（图 1）的 20 位羟基均未被取代，理论上存在和甘草酸中的 11 位羰基形成氢键的可能，以芫花中的二萜芫花酯甲和甘草中的三萜皂苷 18 β -甘草酸为例，其复合物的结构及可能形成氢键的位置见图 2，也是文献目前报道的可能的复合物形式。

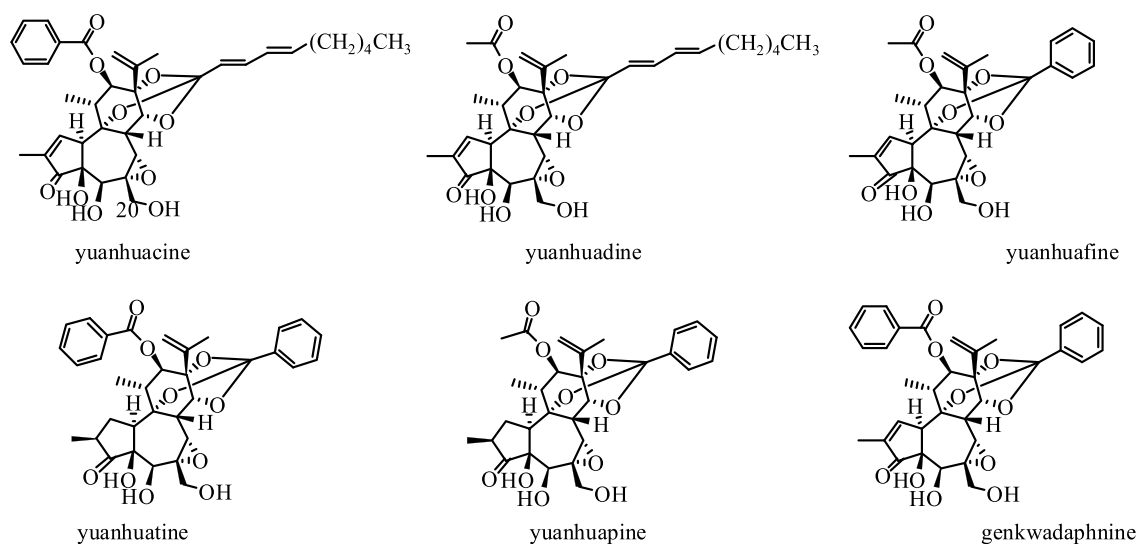


图 1 芫花中主要二萜化合物结构

Fig. 1 Structures of main diterpenes from *Genkwa Flos*

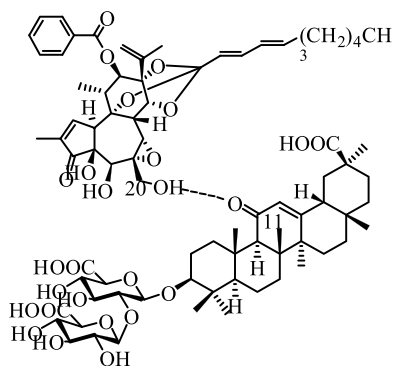


图 2 芫花-甘草中可能存在的复合物 (以芫花酯甲和 18 β -甘草酸为例)

Fig. 2 Structure of possible complex of *Genkwa Flos* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* (taking yuanhuacine and 18 β -glycyrrhizic acid as an example)

目前该研究尚处于推测阶段，未见进一步的报道，因此将对这些活性成分之间的弱键作用（目前倾向于认为是氢键作用）的形成方式、特点，以及其对配伍禁忌的影响，进行深入研究，以此探索其增溶增毒本质，为研究甘草-芫花配伍禁忌提供新的线索和科学依据。且该方法同样适用于“藻戟遂芫俱战草”中的海藻/大戟/甘遂的配伍禁忌研究，也有示范意义。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 王鹏丽, 李 筠, 范欣生, 等. 《中国药典》2015 年版

- 一部十八反十九畏成方制剂收录情况与应用探析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(1): 195-199.
- [3] 杨明会, 李绍旦, 高月. 从现代临床应用探析中药“十八反” [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(6): 1254-1257.
- [4] 于金高. “藻戟遂芫俱战草”配伍禁忌基础研究——基于肠道-菌群及水通道蛋白的生物学机制 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [5] 左艇, 范欣生, 蒋辰雪, 等. 基于数据挖掘对“十八反”药物临床应用的调查研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1601-1603.
- [6] 左艇, 田硕, 李艳, 等. 中药十八反甘草组临床应用调查研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15): 213-216.
- [7] 位亚丽, 王治国. 十八反、十九畏文献研究 [J]. 世界中医药, 2014, 9(2): 224-227.
- [8] 左志琴, 沈志华, 周小青. 中药十八反与“不反”刍议 [J]. 中医杂志, 2018, 59(15): 1346-1347.
- [9] 金恩波, 姜名瑛, 黄启福, 等. 中药十八反的药理研究——芫花、大戟、甘遂、海藻与甘草配伍时的相互作用 [J]. 中成药研究, 1982, 5(2): 30-33.
- [10] 李菲菲. 两种瑞香属植物芫花和黄瑞香的活性成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2013.
- [11] Li F F, Sun Q, Hong L L, *et al.* Daphnane-type diterpenes with inhibitory activities against human cancer cell lines from *Daphne genkwa* [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(9): 2500-2504.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [13] Markle J G, Frank D N, Mortin-Toth S, *et al.* Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity [J]. *Science*, 2013, 339(6123): 1084-1088.
- [14] 徐谓, 李洪军, 贺稚非. 甘草提取物在食品中的应用研究进展 [J]. 食品与发酵工业, 2016, 42(10): 274-281.
- [15] Clooney A G, Fouhy F, Sleator R D, *et al.* Comparing apples and orange?: Next generation sequencing and its impact on microbiome analysis [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148028.
- [16] 陈钢, 许海燕, 骆朋. 甘草酸二钾在牙膏中的抑菌作用 [J]. 口腔护理用品工业, 2018, 28(3): 9-12.
- [17] 许海燕. 甘草酸二钾应用于牙膏及其抗炎抑菌功能研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- [18] Schulz M D, Atay C, Heringer J, *et al.* High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity [J]. *Nature*, 2014, 514(7523): 508-512.
- [19] Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027-1031.
- [20] Qiao Y, Zhao Y, Wu Q, *et al.* Full toxicity assessment of *Genkwa Flos* and the underlying mechanism in nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e91825.
- [21] 耿璐璐. 基于代谢组学技术的芫花致肝损伤和炮制减毒作用的研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2013.
- [22] 黄蓓蓓, 王春霞, 李国锋, 等. HPLC 法分析甘草芫花合煎液与合并液成分 [J]. 中药材, 2008, 31(1): 152-154.
- [23] 石敏娟, 王卫峰, 李芳, 等. “十八反”中药甘草芫花不同配伍方式的 HPLC 对比分析 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(12): 2784-2786.
- [24] 王钢, 宋九华, 伏秦超, 等. 大戟海藻芫花和甘遂与甘草配伍对甘草主要成分的影响观察 [J]. 中国兽医杂志, 2013, 49(1): 43-45.
- [25] 王英荣, 吴昊宸. 炙芫花甘草醇提合煎液与单煎液的指纹图谱研究 [J]. 中国冶金工业医学杂志, 2018, 35(2): 239-241.
- [26] 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.
- [27] 陈艳琰, 钱大玮, 尚尔鑫, 等. 基于化学成分相互作用探讨芫花与甘草配伍禁忌的机制 [J]. 药学学报, 2012, 47(8): 1043-1048.
- [28] 宿树兰, 段金廛, 李文林, 等. 基于物质基础探讨中药“十八反”配伍致毒/增毒机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(1): 123-129.
- [29] 李玲芝. 芫花的化学成分及生物活性研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2010.
- [30] 黄文权, 程相岭, 肖鸿, 等. 中药十八反中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.
- [31] Chen Y Y, Tang Y P, Shang E X, *et al.* Incompatibility assessment of *Genkwa Flos* and *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma* with biochemical, histopathological and metabonomic approach [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 229: 222-232.
- [32] 丁爱华, 华永庆, 段金廛, 等. 甘草与大戟、甘遂、芫花的反药组合对大鼠离体回肠运动的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2012, 28(4): 345-349.
- [33] 陈艳琰. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究——芫花-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] Chen Y Y, Guo J M, Qian Y F, *et al.* Toxicity of daphnane-type diterpenoids from *Genkwa Flos* and their pharmacokinetic profile in rat [J]. *Phytomedicine*, 2013,

- 21(1): 82-89.
- [35] 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, 12(12): 48-50.
- [36] 何益军, 石苏英, 金科涛, 等. 甘草与大戟甘遂芫花配伍对大鼠肝脏细胞色素 P4501A2 酶活性的影响 [J]. 中国药物与临床, 2007, 7(4): 278-280.
- [37] 武洁, 沈红, 钟荣玲, 等. 探针药物法评价大鼠体内甘草配伍大戟、甘遂和芫花对细胞色素 CYP1A2 活性的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(20): 1721-1725.
- [38] 王义, 安媛, 武海滨. 芫花甘草反药组合对小鼠肝脏损伤的机制研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(22): 3106-3108.
- [39] 王松原, 魏玉辉, 张国强, 等. 芫花-甘草配伍对雌性小鼠肝损伤的实验研究 [J]. 中成药, 2014, 36(12): 2605-2608.
- [40] 麻智祥, 华永庆, 丁爱华, 等. “藻戟遂芫”与甘草配伍对大鼠离体回肠组织通透性的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(6): 536-540.
- [41] 麻智祥, 丁岩, 俞辰亚代, 等. “藻戟遂芫”与甘草合用对肠组织 P 糖蛋白转运功能的影响 [J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(4): 352-355.
- [42] 李玉婷, 闫晨, 郭晓东, 等. 甘草对芫花抗小鼠肝癌腹水作用的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5): 107-112.
- [43] Yu J G, Guo J M, Zhu Y, *et al.* How impaired efficacy happened between Gancao and Yuanhua Compounds, targets and pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3828-3841.
- [44] 应芳芹, 王丹红, 姜占波. 芫花甘草治疗冻疮 87 例 [J]. 中国民间疗法, 1999(12): 32.
- [45] 郭猛, 崔娜, 王伟. 中药十八反甘草组同方配伍规律 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(12): 2254-2256.
- [46] 于大猛, 瞿融. 芫花甘草同方配伍研究概述与基层医院应用现状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 296-298.
- [47] 修琳琳, 钟赣生, 张建美, 等. 芫花甘草反药组合宜忌条件的实验研究回顾与评析 [J]. 环球中医药, 2015, 8(9): 1050-1053.