

附子与半夏配伍禁忌的研究与思考

姬艳苏¹ 张红霞¹ 邹逸竑²

(1.武警后勤学院附属医院,天津 300162; 2.武警江西总队医院,江西南昌 330000)

摘要 附子与半夏是中药配伍禁忌,但临床上二者配伍应用古来有之。临床运用中发现,只要抓住适当病机,煎煮方法得当,附子与半夏配伍能大大提高疗效,且安全度较高。实验研究表明,炮制与久煎能降低二者的毒性,原因是主要毒性物质双酯型二萜生物碱炮制与久煎后水解,而两药生品配伍会促使双酯型二萜生物碱浓度增加。生半夏经不同的方法炮制后对双酯型生物碱水解的抑制作用不同,法半夏减毒作用最强。因此,附子半夏配伍使用时,除强调适应证外,应注意确认两药的炮制情况,并先煎附子以减毒。关于病理状态下附子与半夏配伍应用合理性的实验研究是进一步的研究方向。

关键词 附子 半夏 配伍

中图分类号 R289.1

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2015)04-0055-03

乌头与半夏是中药配伍禁忌“十八反”的内容之一。附子为乌头子根的加工品,成分与乌头大致相同,因乌头反半夏,故许多医书记载附子不宜配半夏,并在中国沿袭已久。2010年版《中华人民共和国药典·一部》在附子条下明确指出,附子与半夏不宜同用。但古今医家对此多有异议,用此“对药”配伍治病者也屡见不鲜。本文就附子与半夏配伍这一命题,将文献进行梳理归纳,结合本院应用情况,评述如下。

1 临床应用

1.1 文献报道 附子、半夏相伍,最早见于《金匮要略》,其所列附子粳米汤乃张仲景为治疗寒邪内阻、阴寒湿浊上犯证而设。在临床实践中,附子、半夏配伍使用后并未发生明显毒副作用,反而有相辅相成的作用。例如附子配伍半夏治疗顽痹证属阳虚寒湿、痰浊瘀阻型患者,效果显著^[1]。临床上应用赤丸(方中含半夏与乌头)治疗血管闭塞性脉管炎和冠心病、心肌缺血,附子粳米汤治疗胃及十二指肠溃疡,小青龙汤加附子治疗支气管哮喘均获得了较好的疗效^[2]。另有文献报道二者配伍对腹泻、慢性乙肝等疾病亦有显著疗效^[3-4]。综合历代临床经验,附子与半夏配伍应用广泛,疗效显著,且安全度较高。只要抓住患者阴盛阳虚、寒痰湿阻的病机,煎煮方法得当,两者配伍能大大提高疗效,配伍“相反”不是绝对禁忌^[5]。

1.2 不良反应 截至目前,关于附子与半夏配伍后的明显不良反应报告仅有3例^[6-7],因此,在临床应用中根据附子的毒-效关系,适当炮制,可获得较高的安全性。

1.3 应用情况 在武警后勤学院附属医院中药调剂工作中,对附子与半夏配伍的处方,经医师确认

后均予以调配。查阅医院中药房2013年1月至2013年12月的处方,共调配5名医师29名患者55张含附子与半夏的处方,其中最长用药时间为54d,最大用量为附子与半夏各15g,临床诊断为咳嗽9例、心动过速5例、慢性胃炎5例、心肌缺血4例、其他5例,暂无不良反应反馈。医师认为,在临床实践过程中只要辨证准确,将附子先煎半小时降低毒性后,附子与半夏配伍可散脏腑经络、肌表上下的痰饮,有散阴寒、温脾肾、化水湿、消痰饮之功。

2 实验研究

2.1 药理毒理学研究 附子与半夏配伍可改善缺血再灌注大鼠心功能,减少心肌梗死面积,改善心肌线粒体超微结构,对于心肌缺血再灌注损伤这种特定的病理状态有保护作用^[8]。现代急性毒性试验发现,生附子与生半夏配伍后,小鼠心、肝、肾质量及指数明显改变,影响肝肾功能,小鼠死亡数量较单用生附子、生半夏增多^[9-10]。通过研究附子配伍半夏对大鼠心、肝、肾功能和形态学的影响,发现附子、半夏配伍用药后,对心脏有明显毒性,对肾脏和肝脏形态学也有影响^[11]。乌头与生半夏相伍会抑制细胞色素氧化酶P450主要亚型CYP1A2、CYP3A1/2的活性,两者在药物代谢中均有重要作用,若其活性被抑制,在联合应用时就会影响药物的完全代谢,可能会增加药物毒性。这从另一个角度证明了乌头半夏配伍的相反机制^[12]。

然而,姜半夏和制附子混合剂的毒性与制附子单煎剂相似,两药配伍后毒性作用并未增强,在常量下可以同用。根据《中华本草》总结的数据,乌头生品

基金项目:天津市应用基础与前沿计划资助项目(14JCQJNC13600)

和炮制品与法半夏配伍未见毒性。急性毒性实验表明,姜半夏单煎剂的毒性弱于制附子的单煎剂、附子及半夏的混合煎剂,且两者单煎混合剂均与制附子单煎剂的毒性相似,说明两者配伍后产生的毒性作用可能来自附子,并认为在常量下两药是可以配伍的。可以推测,半夏经炮制后与附子配伍,安全性更高。姜半夏、制附子的混合煎剂比制附子单煎剂的强心、降压作用要弱。这又佐证了中药七情理论的相恶关系,即半夏能抑制附子的降压、强心作用^[13]。

可见,附子与半夏配伍的“相反”理论虽有一定根据,但不同实验的研究结论存在不一致的现象,尚未能形成统一结论。两者配伍后的毒性与单用有相近、减弱或是加强等截然不同的结果。同时半夏经炮制后对乌头碱的影响大幅减少,临床常用的清半夏、姜半夏和法半夏,不同炮制方法与辅料对附子的药理作用和器官毒性分别有怎样影响,特别是对病理状态下的机体作用,尚无比较性研究。

2.2 有毒成分研究 近年来,应用高效液相色谱、电喷雾质谱技术对附子与半夏配伍前后化学成分的种类及含量变化做了大量研究,随着相关实验的深入,附子与半夏配伍后的化学变化也日渐清晰,其中炮制对二者配伍后的影响非常显著。

乌头类药物的主要有效成分可分为双酯型二萜生物碱和单酯型二萜生物碱,其中双酯型二萜生物碱(主要包括乌头碱、中乌头碱、次乌头碱等)占7%~10%,是其主要毒性成分,口服0.2mg即可引起中毒,4mg可致死。经炮制或长时间煎煮后水解为单酯型二萜生物碱,毒性大幅降低,继续水解则生成胺醇类生物碱,几乎没有毒性,但镇痛消炎的疗效不会降低。

生川乌与生半夏配伍后,由于生半夏抑制生附子双酯型生物碱的水解,会保留甚至提高毒性成分双酯型生物碱的含量,使其浓度显著增加而产生毒性,而单酯型二萜生物碱含量显著降低,原因可能是半夏中的某些成分如有机酸类,与乌头碱二萜生物碱结合成盐,有助于毒性成分的溶出,且由于生物碱盐的抗热破坏性增强,使毒性成分以盐的形式建立平衡状态。同时乌头与半夏配伍后卡马考尼、尼奥林、乙酰塔拉萨敏等非酯化二萜生物碱含量显著降低,可能是两者配伍促使其非酯型二萜生物碱向酯型二萜生物碱的转化,从而使双酯型二萜生物碱显著增加,可见生附子与生半夏的配伍禁忌理论具有一定的科学性^[14]。

生半夏经不同的方法炮制后对双酯型生物碱水解的抑制作用呈现不同的结果,与生附子单煎液相比,双酯型生物碱在附子加清半夏、姜半夏、生半夏共煎液中含量增高,而附子加法半夏共煎液中的双酯型生物碱含量降低。制川乌与法半夏配伍后毒性物质减少,说明配伍后法半夏对制川乌起到减毒

作用,这可能与法半夏中的某些成分影响了乌头类生物碱的稳定状态有关^[15-16]。法半夏与生半夏的不同之处在于前者由甘草和石灰水炮制而得,而甘草又可解附子之毒^[17],生附子单煎液及与甘草共煎后,双酯型乌头生物碱大部分发生水解,因此附子与法半夏配伍的解毒机制是使毒性较大的双酯型生物碱转化为毒性小的单酯型生物碱,其原因有可能是甘草对附子成分的影响。而制川乌与清半夏、姜半夏、生半夏配伍后毒性增大的原因可能是抑制了附子生物碱类成分的水解或热解反应^[18-19]。

另外生附子和甘草单煎液的酸性远低于半夏或五味子单煎液,而乌头碱在酸性条件下不水解,推测酸性是影响乌头碱类双酯型生物碱水解的重要因素,强酸条件下水解受抑制,附子煎煮液毒性增加^[20]。

3 结语

与生半夏比较,法半夏与附子相配伍安全性较高。忽略炮制而泛泛地解读附子与半夏的配伍,并不能完全揭示该药对组合后的药效和毒性,《太平惠民和剂局方》中虽有二药生用方,最终还是经过“水煮、醋煮”等处理后服用。

本院药师审处方时发现附子半夏配伍禁忌请医师确认时,除了常用附子半夏配伍的三位医师,多数都更换其他药以回避可能引起的“相反”反应。附子半夏的配伍使用,虽是历史事实,但并非主流应用,作为一种配伍禁忌,尤其是无该药对的临床应用经验时,在明确适应证的同时,应确认两药的炮制情况,先煎附子以减毒,并充分考虑潜在的医疗风险,避免差错事故发生。

目前对附子与半夏的实验研究多在生理状态下,而临床应用该药对是在特定的病理条件下,与其他中药组成方剂同时使用,因此如何从临床应用的角度探讨附子半夏配伍的规律,对合理安全使用附子半夏具有重要意义。如何选择代表方剂、合适的动物模型、给药剂量、作用靶点等均有待于逐步摸索。

参考文献

- [1] 赫军,李丽华,余文宝.半夏配附子治疗顽痹3则.新中医,2012,44(9):151
- [2] 王付,王帮众.经方运用半夏配乌头(附子)的探索与实践.中国实验方剂学杂志,2011,17(9):284
- [3] 沈土荫.附子与半夏配伍治疗虚寒性腹泻34例.中医药学报,1990(6):39
- [4] 李振虎,李凡,胡江.“神丹”加味汤治疗慢性乙肝1119例的临床观察.内蒙古中医药,2006(4):6
- [5] 邓宏,河文峰,张晓轩,等.附子、半夏配伍临床应用刍议及举隅.广州中医药大学学报,2011,28(3):320
- [6] 汤友瑞.川乌、草乌与贝母、半夏配方不良反应1例报告.中国中医骨伤科杂志,1991,7(3):43
- [7] 郭效建,刘安述,褚体云.半夏、附子配伍中毒2例报告.山东医药,2004,44(25):75

桂枝甘草配伍治疗心律失常浅析

谢凌鹏 袁立霞 周楚莹 杨满妹 韦玉婷 郑玉珊

(南方医科大学中医药学院,广东广州 510515)

摘要 “桂枝-甘草”配伍是《伤寒论》中用药频次最高的药对,在临床上治疗心律失常的各方中常常可见桂枝甘草配伍加减。张仲景运用桂枝甘草配伍治疗心律失常的方剂如桂枝甘草汤、炙甘草汤、苓桂术甘汤等。桂枝甘草配伍的特点是辛甘合化,温通心阳,其作用得到了现代药理研究的佐证。临床上,功能性心律失常多由自主神经功能失常所致,辨证多为气阴两虚、心神不安,以益气养阴、重镇安神为法治疗,常用炙甘草汤或桂枝甘草龙骨牡蛎汤加减;器质性心律失常以冠心病、风心病、缓慢型心律失常多见,辨证各异,可以桂枝、甘草分别加味治疗。

关键词 心律失常 桂枝 甘草 中药复方

中图分类号 R259.414

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2015)04-0057-02

“桂枝-甘草”药对出自《伤寒论》,也是张仲景用药频次最高的两味药。据统计,张仲景将“桂枝-甘草”药对入方共 58 次(重复者不计),其中《伤寒论》37 次,《金匱要略》30 次^[1]。桂枝味辛温,善温经通脉、通阳化气,甘草味甘平,能益气复脉,两者配伍,为临床“辛甘化阳”的经典药对。笔者从《伤寒论》中发现,许多治疗心律失常的经典方剂中均含有此药对,例如炙甘草汤、桂枝甘草龙骨牡蛎汤、苓桂术甘汤、桂枝甘草汤等。现就桂枝甘草配伍在治疗心律失常的运用进行探讨分析。

心律失常是指心脏电冲动的频率、节律、传导

及起源部位的异常,临床上常表现为自觉惊慌不安,心中动悸不宁,不能自主,心中跳动,呈阵发性或持续不止,心烦易激动,伴有气短乏力、胸闷,甚或胸痛、喘促、肢冷汗出、晕厥。中医学认为本病主要是由于水饮、痰浊、瘀血之邪侵犯于心,使心之气阴不足,心阳不振而导致心脉瘀阻,气运无力,血行不畅,逐渐成为虚实夹杂之证。中医学根据心律失常的特征将其归入“心悸”、“怔忡”、“缓脉证”、“迟脉证”等范畴。

1 桂枝甘草配伍的方剂治疗心律失常举例

1.1 桂枝甘草汤 《伤寒论》第 64 条云:“发汗过

- [8] 李玲,马瑜红,黄川锋,等.附子与半夏预处理对缺血再灌注损伤大鼠心功能和心肌超微结构的影响.时珍国医国药,2014,25(2):325
- [9] 孙世晓,许蔚,王凤,等.生附子、生半夏配伍后急性毒性的实验研究.中医药信息,2011,28(2):104
- [10] 赵华,李新莉.半夏与乌头配伍对小鼠毒性作用的实验研究.长春中医药大学学报,2012,28(1):17
- [11] 李玲,马瑜红,欧阳静萍.附子配伍半夏对大鼠影响的实验研究.中国现代药物应用,2009,3(5):5
- [12] 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.中华中医药学刊,2007,25(7):1358
- [13] 夏立荣,蒋纪洋,刘灿坤.姜半夏与制附子配伍后部分实验研究.中药通报,1987,12(5):52
- [14] 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.药学报,2010,45(10):1301
- [15] 王曦烨,皮子凤,刘文龙,等.电喷雾质谱半定量方法研究制川乌配伍后的大鼠肠内菌生物转化.高等学校化学

学报,2011,32(7):1526

- [16] 张鲁,李遇伯,李利新.制川乌与法半夏不同比例配伍组合对乌头类生物碱的影响.中草药,2013,44(6):681
- [17] 杨明,刘小彬,黄庆德.附子甘草配伍减毒增效机理探析.时珍国医国药,2003,14(4):197
- [18] 朱日然,李启艳,张学顺,等.附子与半夏不同炮制品种配伍应用的 ESI-MSn 研究.中国实验方剂学杂志,2011,17(18):62
- [19] 刘文龙,宋凤瑞,刘志强,等.川乌与半夏配伍禁忌的化学研究.化学通报,2008(6):435
- [20] 王勇,刘志强,宋凤瑞,等.附子配伍原则的电喷雾质谱研究.药学报,2003,38(6):451

第一作者:姬艳苏(1981-),女,硕士研究生,中药药理学专业。

通讯作者:张红霞,本科学历,主管药师。Zhanghx0815@163.com

收稿日期:2014-10-19

编辑:吴宁