

# 方剂配伍减毒的研究概况

余静寅,白 扬,任素剑,丘志良,万 娟,吴亚姗,杨力强

(广西中医药大学,广西 南宁,530200)

[关键词] 方剂;配伍;减毒;综述,学术性

[中图分类号] R289.1

[文献标识码] A

DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.01.067

方剂是依照组方配伍原则,归纳总结临床经验,将若干药物配合而成的药方。中药配伍是方剂的重要环节,而减毒增效又是配伍遣方的主要目的。通过对有毒药物的合理配伍,不仅能减轻甚至消除药物的毒性,又可提高药效、增强药力,达到有效治疗疾病的目的。让有毒药物能更好地应用于临床,关键在于及时发现药物的毒性、烈性及其偏性,寻找每味中药所对应的减毒增效途径。中医药研究者越来越重视方剂配伍减毒增效的问题,因此,本文从中药毒性的认识、方剂配伍减毒理论以及方剂配伍减毒的主要方式来研究方剂配伍减毒的作用,并综述如下。

## 1 对毒性的认识

古代医家认为毒为药物的偏性,一切药物可总称为毒药,毒性便为中药毒副作用大小的标志。现代医家对毒性的认识一般偏向于药物对机体所持有的不良影响和损害<sup>[1]</sup>,即药物的毒性、烈性以及偏性,皆可统称为毒性。

## 2 方剂配伍减毒的理论依据

在方剂学中,强调不同的药物配伍关系。《神农本草经》将这些关系总结归纳为“有单行者,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”。这“七情”之中,相畏指一种药物的有毒成分能被另一种药物克制,相杀则是一种药物的毒副作用能被另一种药物消除。相畏、相杀能减缓甚至消除毒副作用,可保证用药安全,是具有较强毒性中药的配伍途径,同样适用于有毒药物的炮制和中毒解毒<sup>[1]</sup>。

《黄帝内经》将方剂组方的基本构成分为“君、臣、佐、使”四类。邓中甲将其进一步分析得出:佐制药可用于减弱甚至消除君、臣药的毒性,亦或制约君臣药的峻烈药性;而调和药可以调和方中所有药物<sup>[2]</sup>。佐助药及调和药即是现代方剂配伍减毒的理论依据。

## 3 方剂配伍减毒的主要方式

为了控制中药的毒副作用,其配伍主要体现在制约毒性、制约烈性、制约偏性 3 个方面。

3.1 制约毒性 制约毒性是指一种药物的有毒成分能被另一种药物减缓甚至消除的作用。

3.1.1 生姜与半夏、乌头、附子配伍 《神农本草经》记载:

“生姜解半夏、南星、乌头、附子及鸟兽肉毒。”《本草纲目》言:“生姜,之才曰杀半夏、南星、芫荽毒。中诸药毒……并饮生姜汁即解。”近年来,临床医师将生姜和生姜提取物当作解毒药品,以对抗由某些药物中毒所引起的心、肝、肾及骨髓等毒性反应,并获得了满意效果<sup>[3]</sup>。1) 生姜配伍半夏。陶弘景言:“半夏有毒,用之必须(配)生姜”。《证类本草》中亦有生姜汁解半夏毒的记录。提示在生物体内生姜具备制约半夏毒性的功效。奚丽君等<sup>[4]</sup>研究表明,半夏-生姜配伍运用可提高大鼠细胞色素 P450(CYP)酶的水平,对其具有诱导作用。半夏-生姜配伍较半夏单用,CYP 酶在 10min 处水平明显上升,认为生姜-半夏诱导 CYP 酶活性,抵消半夏对其抑制作用,加速半夏有毒成分在体内代谢,起到相畏相杀、消除毒副作用、发挥有效药用的功效。2) 生姜配伍乌头。葛广章等<sup>[5]</sup>通过临床观察发现,乌头与生姜相配伍可制约乌头毒性,临床用药时即将乌头的用量从 6~9g 增至 50~60g 也无需顾虑毒性反应,且增强了乌头的功效。根据现代药理研究结果,生姜与乌头合用可通过调节心脏和血压以达到降低乌头毒性的目的。3) 姜配伍附子。叶强等<sup>[6]</sup>通过观察附子配伍干姜、生姜、炮姜的前后生物碱对比,发现附子配伍干姜在降低附子有毒成分溶出时,可促使附子的有效成分溶出;附子配伍生姜,能一并降低附子的有效与毒性成分,附子配伍炮姜,则附子有效和毒性成分会大幅减少。

3.1.2 甘草与雷公藤、附子、半夏、乌头配伍 甘草被称为“国老”,善调诸药,能缓解百毒。《温病条辨》言:“得中和之性,有调补之功,故毒药得之解其毒。”《本草纲目》言:“诸药中甘草为君,治七十二种乳石毒,解一千二百般木毒。”1) 甘草配伍雷公藤。马哲<sup>[7]</sup>使用高效液相色谱法,发现甘草酸可以让雷公藤甲素的含量下降,证实了甘草通过配伍能够减少雷公藤毒性。张锐等<sup>[8]</sup>将雷公藤和甘草合并使用后发现,雷公藤内成分的药代动力学出现改变,其中内酯酮较为明显,以联合组的 t<sub>1/2z</sub>、AUG 等的显著降低为主要表现。而清除率的显著增加说明甘草能增快雷公藤内酯酮在机体中的消耗。在尿样检测中,联合给药组的排泄量约是单独给药组的 1 倍,且排泄速率明显优于单独给药组。由此证实

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81560748);广西壮族自治区自然科学基金项目(编号:2013GXNSFAA019128);广西壮族自治区教育厅重点项目(编号:KY2015ZD059)

第一作者:余静寅,女,2015 级硕士研究生,研究方向:方剂配伍规律的研究

通讯作者:杨力强,男,医学博士,教授,硕士研究生导师,研究方向:方剂配伍规律的研究,E-mail:ylq6606@163.com

甘草可降低雷公藤毒性。2)甘草配伍附子。《景岳全书》中记载:“附子之性急,得甘草而后缓;附子之性毒,得甘草而后解。”研究发现,甘草可有效降低附子中毒性的溶出,甘草酸以及甘草次酸或可与附子中有毒生物碱相结合,能减缓胃肠道对有毒产物的吸收,从而发挥一定的减毒功效<sup>[9]</sup>。张广平等<sup>[10]</sup>观察了附子和甘草联合用药后对急性心脏毒性的影响,证实甘草在附子所具备的心脏毒性中具有减毒的效用,且在附子与甘草配伍时,甘草所占的比例越大,解毒效用越强。因此建议在临床应用甘草缓解附子毒性时,甘草的用量应大且多于附子。3)甘草配伍半夏。半夏与甘草相配可以缓解毒副作用。在半夏和其他中药的配伍频率表中,显示甘草排在半夏配伍的榜首,计1733次<sup>[11]</sup>。《中华人民共和国药典》<sup>[12]</sup>提供了法半夏的炮制方法:每100kg半夏配以15kg甘草,并加上10kg生石灰,意义在于降低甚至消除半夏的毒副作用。4)甘草配伍乌头。实验证明,不同比例的甘草和乌头同煎,皆可减缓乌头的毒性,特别是当二者质量为1:1时减低毒性的效果最优<sup>[13]</sup>。董晔等<sup>[14]</sup>研究发现甘草的减毒功效或与甘草苷降低了由乌头碱诱导的心肌细胞LDH释放有关,并且能减少Cavl.2基因和Kv4.3基因的mRNA表达,得出甘草配伍乌头能够减弱乌头碱的毒副作用的结论。

3.1.3 大枣与甘遂、大戟、芫花配伍 十枣汤为此类配伍经典方。大戟、甘遂、芫花都可泻水逐饮、消肿散结,其中甘遂善于行经道之湿邪,大戟长于泻脏腑之饮邪,芫花擅长泻胸胁之水饮且能祛痰止咳。故三药并用则上下内外一切水饮湿邪皆可消除。但是三药都有毒性,故而当择大枣培脾土,以制约水势,调和诸药之毒<sup>[2]</sup>。罗丹等<sup>[15]</sup>对大枣各提取物对甘遂毒副作用的制衡状况进行了评价,结果显示甘遂的RK-3(二萜)部分的毒性致炎效应最为明显,而大枣B(小分子糖和氨基酸)、D(黄酮苷)、E(三萜)分离产物拮抗甘遂RK-3的致炎毒性显著有效。并且大枣的有效成分对甘遂提取物所导致的小鼠胃肠急性损伤显示出保护作用。

3.1.4 生地黄配伍关木通 早年间,国外研究人员就已发现了关木通引发的肾毒性反应主要与马兜铃酸A(AA I)为主的有毒成分相关<sup>[16]</sup>。近年来,国外研究人员又指出含马兜铃酸的草药可通过诱导特异性的“马兜铃酸突变指纹”诱发肝癌,并建议公众避免摄入含有马兜铃酸的草药<sup>[17]</sup>。国内相关研究认为,当关木通和生地黄合并用药比值是1:0.5时,生地黄的减毒效果最优;甘草、生地黄、当归、大黄四药都能明显减弱关木通所引起的泌尿及消化系统的毒副作用,尤以生地黄的减毒效用最为突出,且单用大剂量的生地黄便可以达到具有良好效果的临床解毒作用<sup>[18-19]</sup>。

3.2 制约烈性 制约烈性是指一种药物具有缓解另一种药物峻烈之性的作用。

3.2.1 大枣与甘遂、大戟、芫花配伍 大枣除拮抗甘遂、大戟、芫花的毒副作用之外,还可益气护胃,缓解三药的峻猛之性,降低药后不良反应,达到培土制水、邪正兼顾的治疗效果。在关于十枣汤中大枣缓峻护胃效用的实验研究中,当方药中大枣的配伍比值为原方中配伍比例的1/20时,大

枣就可起到甘遂、大戟、芫花三药对小鼠胃肠运动的减弱作用,缓解肠道的损伤,保护消化道的组织和功能,阐释了方中大枣缓峻护胃的作用机制,并推测大枣若用原方比例,则在所选指标中表现出的缓峻护胃作用效果将会更为明显<sup>[20]</sup>。

3.2.2 甘草与麻黄、桂枝配伍 该药组的代表方剂为麻黄汤。其中麻黄、桂枝相须为用,合为辛温发汗的常用药对,但二者配伍发汗作用过于猛烈,甘草合用能缓和麻、桂之峻,防止汗出过猛而致正气耗损。吴昭晖等<sup>[21]</sup>实验发现,甘草与麻黄相配有6个峰的峰面积明显降低,应是甘草酸和麻黄生物碱产生生物学效应,使得机体内麻黄和桂枝的发汗药效成分含量降低。

3.2.3 甘草与大黄、芒硝配伍 此药组的代表方剂为调胃承气汤。大黄配伍芒硝,有涤荡肠腑、峻下热结之效,对于热结不甚的患者,常搭配甘草以缓和大黄和芒硝的药性。

3.2.4 芍药与枳实、厚朴、大黄配伍 此药组的代表方剂为麻子仁丸。该方中所含的枳实、厚朴和大黄即小承气汤,可清下热结、消除胃肠燥热。方中使用芍药相配以养阴和腑,既可养血和脾,又能缓和枳实、厚朴、大黄伤津之弊<sup>[22]</sup>。

3.3 制约偏性 制约偏性是指一种药物对另一种药物具备拮抗其药性功用相佐、性能偏于亢盛、可能对机体产生不良影响的作用,亦称反成配伍。彭红华等<sup>[23]</sup>认为,反成配伍可分为寒热并用、升降配伍、止行结合、宣降配伍、补泻相伍、散收配伍、刚柔相济七类。吴尚华等<sup>[24]</sup>将之分为寒热并用、升降相因、散收同用、攻补兼施、刚柔相济、阴阳互补六类。贾亚玲等<sup>[25]</sup>又在他们的研究基础上提出了气血相依反成配伍。

3.3.1 寒热并举 寒热并举指同时运用温热、寒凉两种相反药性的中药来治疗疾病的方法。任小宁等<sup>[26]</sup>将此法又区分为纠偏防过、反佐除格、去性存功三类。例如大黄附子汤中大黄性味苦寒,具有泻下通便、荡涤积滞的功用,酌配附子、细辛类辛散温热之品以温里散寒,则寒性被遏制,但泻下之效犹存,这便是去性取用之法<sup>[27]</sup>。又如通脉四逆加猪胆汁汤,方中附子甘辛大热,通行十二经脉以回阳救逆、补火助阳;干姜性味辛热,能固守中焦、温中散寒、回阳通脉;猪胆汁性味苦寒,可泻火解毒。附子、干姜与猪胆汁寒热相佐,借其苦寒之性引导姜、附甘辛大热回阳之品入阴,以防寒凉对辛热药物的格拒反应,有“甚者从之”的含义。对正治不效,或服寒热之药产生格拒反应,或寒热真假等病情的特殊阶段尤为适用<sup>[26]</sup>。

3.3.2 补泻相伍 补泻相伍是指同时应用补益药与泻邪药。此法不仅能兼顾虚实,还可防攻邪伤正、壅补呆滞<sup>[28]</sup>。如主治肝胆实火上炎,肝经湿热下注的代表方龙胆泻肝汤。方中用龙胆草、黄芩、车前子、泽泻、栀子、木通泻火祛湿。为防备苦寒、渗利伤阴血,另配伍生地黄、当归以滋阴补血,谨防伤耗阴血。

3.3.3 升降配伍 升降配伍是指升浮药与沉降药的配伍。赵大华<sup>[28]</sup>认为,此法能用于调理肺气、调节脾胃、调和肝脾、

升降气机和五脏同调。姬水英等<sup>[29]</sup>将此法概括为宣降相合 调理肺气、升清降浊调节脾胃、宽胸利膈调和肝脾、辛开苦降散结消癥、活血化瘀升降气机、清上降下以治头痛、泄热逐水引血下行、升阳举陷疏散火郁、诸药为舟载药上行等 9 个方面。

3.3.4 散收同用 散收同用是指辛散药与收敛药配伍。不但能加强止咳平喘之效,并且辛散不伤正,涩收不留邪。如治外感风寒、内停水饮证的小青龙汤,方中麻黄、桂枝相须而用以发汗解表、宣肺平喘,干姜、细辛配伍能温肺化饮,半夏燥湿降浊,芍药与桂枝合用以调和营卫,再加上五味子酸甘收敛,和诸药发散之品相辅相成,一散一收,防止诸药发散太过造成肺气损伤<sup>[30]</sup>。

3.3.5 止行结合 止行结合是指流动药与停滞药同用。如益气养血、滋阴复脉之炙甘草汤,方中使用炙甘草以补中益气、缓急养心,人参、大枣与甘草配伍补益脾胃、生化气血,生地黄、麦冬、阿胶、麻仁配伍起到较强的滋阴润燥生心血之效用。但上述中药均为甘寒之品,应反佐辛温药物如桂枝、生姜“以行佐止”,从而宣阳化阴、温通经脉,再佐以白酒煮之能助其通血痹、养气血、复血脉的效用。

3.3.6 刚柔相济 刚柔相济是指辛温苦燥药与甘缓温润同用。例如大建中汤中蜀椒、干姜与饴糖合用,蜀椒配伍干姜温中散寒止痛,但其性温燥,易伤津液,用饴糖之性以柔济刚,对虚寒性腹痛有独特疗效<sup>[31]</sup>。

#### 4 小结与展望

中医药一直被大众认为无毒副作用,其毒性未得到充分重视。实际上,古代医家很早就意识到某些中药会使机体产生严重的不良反应,并因此提出了减毒增效的配伍理论,如“勿用相恶、相反者”“若有毒宜制可用相畏相杀者”等。但由于当时科技落后,古代医家对于药物减毒增效的机制未能深入探讨。如今随着科技的进步,当今学者们利用现代化的科研手段,揭示中药致毒的原因,科学解析方剂的配伍结构和原理,并探求配伍减毒的方法。现代中医药工作者应积极寻找减毒增效的最佳配伍形式,应在前人使用毒药、防止毒效、抑制毒性之经验基础上,加强其药效学、安全性评价及药代动力学研究,逐步明确各种中药的毒性、起效量、极量和预防及治疗措施等,减少用药盲目性,使安全用药建立在科学的基础上,促进中医药的稳步发展。

#### 参考文献

[1] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:36-38.  
 [2] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:18-19.  
 [3] 覃骊兰. 生姜减毒作用的探讨[J]. 广西中医药,2011,34(1):25-26.  
 [4] 奚丽君,陈卫平,陆兔林,等. 探针药物法评价半夏生姜配伍对细胞色素 P(450) 酶的影响[J]. 医药导报,2009,28(1):15-17.  
 [5] 葛广章,张德付. 乌头临床应用心得[J]. 长春中医学院学报,1994,10(41):90.  
 [6] 叶强,郭一平,彭成,等. 附子无姜不热的成分研究[J]. 中成药,2013,35(5):1035-1039.

[7] 马哲. 雷公藤配伍甘草减毒增效研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2011.  
 [8] 张锐,李青,刘芳,等. LC-MS/MS 法研究甘草对雷公藤内酯酮药代动力学及组织分布与排泄的影响[J]. 药物分析杂志,2010,16(9):1664-1671.  
 [9] 徐姗珺,陈长勋,高建平. 甘草与附子配伍减毒的有效成分及作用环节研究[J]. 中成药,2006,28(4):526-530.  
 [10] 张广平,解素花,宋晓光,等. 附子甘草配伍减毒增效/存效实验研究[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(6):31-34.  
 [11] 张玉修. 基于古今药方纵横的半夏减毒增效配伍规律研究[D]. 济南:山东中医药大学,2011.  
 [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 一部. 北京:中国医药科技出版社,2010:61.  
 [13] 黄洁. 甘草对乌头解毒作用的实验研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2007.  
 [14] 董晔,赵世萍,刘岩,等. 甘草苷对乌头碱致心肌细胞损伤的保护作用[J]. 中华中医药杂志,2009,24(2):163-166.  
 [15] 罗丹,王友群,郭盛,等. 大枣缓解甘遂毒性部位致炎作用的效应[J]. 中国药科大学学报,2009,40(3):238-243.  
 [16] But P. Identification of aristolochic acid in Chinese herbs [J]. Lancet,1994,343(8890):174.  
 [17] Ng AWT, Poon SL, Huang MN, et al. Aristolochicacids and their derivatives are widely implicated in liver cancers in Taiwan and throughout Asia[J]. Sci Transl Med,2017,9(412):eaan6446.  
 [18] 赵慧辉,刘养清,侯娜,等. 配伍生地対关木通中马兜铃酸 A 含量的影响[J]. 中国中药杂志,2007,32(5):451-452.  
 [19] 窦夏睿. 中药配伍对关木通毒性的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2003.  
 [20] 黄嫵. 《十枣汤》中大枣缓峻护胃机理的实验研究[J]. 医药前沿,2013,9(27):332-333.  
 [21] 吴昭晖,罗佳波,谭晓梅. 配伍对麻黄汤中甘草 HPLC 指纹图谱的影响[J]. 中国中药杂志,2006,31(3):209-212.  
 [22] 高中祖. 简介方剂配伍特点之一缓中[J]. 云南中医中药杂志,1996,17(5):49-50.  
 [23] 彭红华,易自刚. 相反配伍在方剂中的运用[J]. 中华中医药杂志,2013,28(6):1761-1763.  
 [24] 吴尚华,朱向东. 《伤寒杂病论》方相反相成的配伍理论探讨[J]. 西部中医药,2015,28(8):3-5.  
 [25] 贾亚玲,罗俊刚,冯泳. 方剂反成配伍纲纪探要[J]. 中国民族民间医药,2015,24(20):36-37.  
 [26] 任小宁,周永学. 浅析寒热并用方剂中的配伍规律[J]. 四川中医,2011,29(12):116-117.  
 [27] 潘青海. 谈附子用量和配伍的体会[J]. 中医药研究,1986,2(6):15-16.  
 [28] 赵大华. 浅析升降气机药物的配伍应用[J]. 内蒙古中医药,2014,33(26):97,101.  
 [29] 姬水英,张选民. 升降药物在方剂中的应用[J]. 陕西中医学院学报,2007,30(5):73-74.  
 [30] 魏道祥. 方剂配伍中之“反佐”探析[J]. 上海中医药杂志,2004,38(2):9-11.  
 [31] 范育南,钱俊华. 《金匱要略》方剂相反相成药对配伍之研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(11):2247-2249.