

基于临床应用的中药“十八反”宜忌条件及配伍关系研究思路

钟赣生¹, 孙红梅¹, 周学平², 王旭², 洪缨³, 费宇彤¹, 欧丽娜¹, 王茜¹

1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029
2. 南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210046
3. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘要 “相反”药物配伍应用自古不乏其例, 一味遵循“十八反”, 是否制约着治疗用药, 使一些疑难杂症无法治愈, 使中医药“相反相激”的快捷疗效无法体现? 而全盘否定, 是否又会误用后引起中毒、甚至死亡而涂炭生灵? 这些均是悬而未决的问题。鉴于临床应用中, “相反”药物配伍多用于特定的病理条件下, 本文提出在临床应用的基础上, 选择含有反药配伍的经方, 针对其主治病证病理条件下“相反”药物配伍的不同条件进行研究, 从而挖掘基于临床应用的中药“十八反”宜忌条件及配伍关系, 对完善中药配伍理论和指导临床“相反”药物配伍具有重要的理论价值和现实意义。

关键词 十八反; 临床应用; 宜忌条件

中图分类号 R285.1

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.16.010

Compatibility and Incompatibility Conditions of Eighteen Incompatible Medicaments Based on Clinical Applications

ZHONG Gansheng¹, SUN Hongmei¹, ZHOU Xueping², WANG Xu², HONG Ying³, FEI Yutong¹, OU Lina¹, WANG Xi¹

1. School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
2. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China
3. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract The examples of compatibility use of incompatible medicaments are abound. Does the practice of complying with eighteen incompatible medicaments affect the curative effect? Whether will the incompatible medicaments necessarily cause toxic reactions even death? They are issues open to discussion. The compatibility of incompatible medicaments is usually considered in specified pathological conditions clinically. This paper suggests that we can study the classical Prescriptions that include incompatible medicaments, to sum up various kinds of compatibility conditions in the specified pathological conditions based on the clinical applications. These studies are of theoretical and practical significance to guide reasonable applications of incompatible medicaments and to perfect the compatible theory of TCM.

Keywords eighteen incompatible medicaments; clinical application; compatibility and incompatibility conditions

“十八反”属于中医药物七情中的相反配伍, 即两种药物同用能产生或增强剧烈的毒副作用。“十八反”作为中药的配伍禁忌, 是古人临床实践的经验总结, 在中国沿用已久, 作为

国家药品标准的 2010 年版《中华人民共和国药典·一部》也将其内容全部予以收录, 但其是在何种条件下得出的结论, 历代医书均无记载。“十八反”药组配伍究竟为什么属于相反范

收稿日期: 2012-03-23; 修回日期: 2012-05-24

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2011CB505300, 2011CB505306)

作者简介: 钟赣生, 教授, 研究方向为中药配伍禁忌本质的研究, 电子信箱: zhonggansheng@sohu.com

畴,其配伍使用后的相反表现如何,又是什么导致其配伍后产生相反效应等一系列问题,均是中医药领域悬而未决、亟待解决的科学难题。为了探究反药配伍禁忌的实质,众多学者展开了一系列的研究,本文就“十八反”的现代临床应用及研究概况进行述评,并提出基于临床应用的“十八反”配伍禁忌研究思路,以供同道互参。

1 “十八反”药组的临床应用情况

“十八反”虽属中药传统配伍禁忌,但古今文献记载在特定的病理条件下若辨证准确,合理运用,也能治疗沉痾痼疾。历代方书、本草、医案中均有“十八反”药组配伍应用的记载,如《伤寒论》、《金匱要略》、《普济方》、《圣济总录》等经典著作都收载有“十八反”药组配伍使用的方剂。有学者对明清以降129家医案进行统计分析,结果显示“十八反”各组对在486个医案中均有出现,其中乌头类配半夏,附子配瓜蒌,甘草配甘遂、甘草配海藻出现频率最高^[1]。另有学者对《中医大辞典·方剂学》中收载7500首方剂进行分析,发现该书收载的方剂中含反药药组的有119首^[2]。即便在现今《中国药典》明确规定“十八反”药物禁忌配伍的前提下,目前上市的中成药中依然有反药同用的品种。我们的研究表明:2010年版《中华人民共和国药典·一部》收载的1065个成方中,含“十八反”药组的中成药品种有10个^[3];《中华人民共和国药典临床用药须知·中药卷》(2005年版)中收载的1423个中成药品种中,含“十八反”药组的成方有9个^[4];《国家基本药物中成药制剂品种目录》(2004年版)收载的1260个中成药品种中,含“十八反”药组的品种有8个^[5];《中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂》收载的4052个成方制剂中,含“十八反”药组的品种有43个^[6]。

除以上文献有反药配伍的记载,现代一些医生在临床中也仍有使用“十八反”治疗疾病的案例,如复方中用海藻、甘草配伍使用治疗瘰疬癭瘤^[7];半夏、附子配伍使用治疗寒喘、胸膈痞满^[8];瓜蒌、附子配伍治疗顽固性胸痹^[9];白蔹、川乌同用治疗肺结核^[10];甘遂与甘草配伍治疗癌性胸水、急性肾衰竭等^[11]。然而,虽然临床中“十八反”配伍同用的验案屡见不鲜,但多为个案报道,尚不能提供足够充分的数据支持“十八反”确能同用,有学者在临床实践中收集反药同用治疗疾病的案例,采用临床试验设计的方法,对部分反药药组进行回顾性的临床安全性观察,结果显示患者服用反药同用的处方后,未发生明显的不良反应^[12]。由于观察病例较少,未进行统计学处理,因此,还需制定切实可行的,更加规范的临床观察方案,进行循证医学评价研究,从而收集更加全面的资料,为探讨反药配伍禁忌的实质提供科学依据。

由此可见,虽然“十八反”一直以来被作为配伍禁忌,在临床上受到限制,但将其配伍使用的例子却屡见不鲜,国家药品标准中亦收载有反药同用的中成药品种,说明“十八反”不是绝对的配伍禁忌。阐明“十八反”药组的临床应用特点及规律,能够为临床合理安全应用反药药组提供依据,可能对

于解决一些疑难杂症提供新的途径。

2 “十八反”药组的现代研究现状

随着时代的发展,科学技术的进步,医药工作者对“十八反”药组配伍从不同角度,采用不同的研究方法开展了一系列的研究工作,并取得了一定的成果,为揭示“十八反”的配伍禁忌实质奠定了基础。

2.1 文献研究

通过古籍的收集整理,探寻“十八反”的渊源及具体药物;利用现代分析方法对含有“十八反”反药药组的古方及临床处方从数据挖掘的角度,运用统计学原理,对含反药药组的处方进行数理统计分析,探讨处方主治病症与方中所配伍的药群组合的关联关系,以及某一病证中反药药组的使用特点,以期通过药-方-证的信息量化分析方法,阐述“十八反”药组的组方配伍规律和临床应用特点,为揭示中药配伍理论“十八反”的科学内涵提供理论基础^[13-14]。

2.2 化学研究

有学者认为反药之所以相反,有可能是配伍后有新的有毒物质产生或有毒物质含量增高,抑或是活性成分毒效相互抵消,又或是配伍应用后化学成分未发生明显改变,而药物在体内的物理性质(如药物溶出速度,生物利用度等因素)发生了改变,从而引发致毒增毒,或减效的情况^[15]。研究者采用高效液相色谱法、薄层色谱法、色谱-质谱联用等方法,从反药配伍前后化学成分变化的角度进行研究。结果显示,乌头组反药配伍时半夏、瓜蒌、贝母、白蔹可使乌头中的乌头碱溶出率增加而出现毒性^[16-18];甘草组反药配伍可能为甘草增加大戟、芫花、甘遂有毒成分的溶出,或延缓毒性成分在体内消除速率而蓄积中毒^[19-20];藜芦组反药配伍中以诸参与藜芦配伍研究较多,人参、苦参能够增加藜芦生物碱的溶出,丹参和藜芦配伍藜芦定含量增加^[21-23]。以上结果表明,反药配伍前后化学成分的研究,可以为揭示中药配伍理论“十八反”的科学内涵提供物质基础。

2.3 药理毒理研究

有研究从整体动物、离体器官、发光细菌等方面进行了病理生理状态下的药理毒理学实验^[24]。但由于各研究单位缺乏统一的实验条件及方法,尚未得出统一的结论。有结果表明,反药药组配伍后对实验大鼠循环、消化、神经系统有不同程度的损害,肝功能及心肌酶谱有异常变化,心、肝、肾的组织形态出现病变,但呈可逆性^[25]。也有学者采用正交试验从药物剂量及配伍比例的角度进行反药配伍毒性大小的研究,结果表明药物与毒物的区别在于药物剂量大小及配伍比例的不同,还有研究表明给药途径不同,毒性反应表现亦不同,杨致礼报道甘草组各反药药组等量配伍使用,小鼠腹腔注射较灌胃给药死亡率高^[26-28]。由此可知,“十八反”药组配伍禁忌不是绝对的配伍禁忌,受多种因素的影响,其配伍禁忌实质还需进行深入系统的研究,为阐明其配伍使用的规律提供翔实的数据支撑。

2.4 细胞色素 P450 与 P-糖蛋白

细胞色素 P450(CYP450)是肝脏微粒体混合功能氧化酶系的主要成分,参与许多内、外源性化合物在体内的 I 相生物转化,对阐明药物间相互作用有着重要意义。有学者基于 CYP450 的作用,探讨反药配伍对 CYP450 的生物效应。结果显示,乌头组及藜芦组反药配伍能抑制 CYP450 的活性,使反药中所含的有毒成分代谢减慢而发生毒性^[29-30]。甘草能诱导肝脏 CYP450 的表达及活性上升,与甘遂配伍促使甘遂所含的前致癌物质和前毒物转化成为致癌物和毒物,导致对机体的毒性作用,从而表现出“十八反”中药物配伍禁忌的特征^[31];与芫花配伍,由于芫花降低 CYP450 酶的含量,表明二者配伍具有拮抗作用,从而表现为相反作用等^[32]。因此,CYP450 酶的研究为探讨反药配伍禁忌提供了分子生物学基础。

P-糖蛋白是一种能量依赖性膜转运蛋白,可将细胞内的化合物逆浓度梯度转运至细胞外,发挥外排泵作用,从而降低细胞内的药物浓度。此种物质的底物特异性与细胞色素 P450 同工酶有许多重叠的底物,存在于肠黏膜的 P-糖蛋白可抑制药物的肠道透膜吸收,认为“十八反”配伍后毒性是否增加与肠黏膜 P-糖蛋白表达的改变有密切关系。为了明确肠黏膜 P-糖蛋白表达与“十八反”配伍禁忌的关系,有学者以芫花和甘草配伍为研究对象进行了体内外实验,结果表明芫花与甘草合用后较单用芫花对 P-糖蛋白的抑制作用增强,引起了药物吸收的增加,从而产生毒性,这仅是进行了初步的探讨,还需选用其他反药药组进行相关研究,通过系统的研究明确其作用机理^[33]。

综上所述,“十八反”是传统临床经验总结的配伍禁忌,为了揭示其为何相反、相反的物质基础以及作用靶点,中医药工作者从文献研究、物质基础、药理毒理、分子水平等方面进行了一系列的研究工作,为阐明“十八反”配伍实质奠定了基础,提出“十八反”反药配伍是否产生相反作用,与药物剂量、配伍比例、给药途径、药物剂型、炮制品种等因素密切相关。但目前大量的研究工作多是在生理状态下,围绕单纯反药配伍组合展开的,而古今医者应用“十八反”药组是在特定的病理条件下,与其他中药组成复方配伍使用,因此如何从临床应用的角度研究“十八反”配伍的规律及使用条件,对完善中医药配伍理论及合理安全使用“十八反”具有重要意义。

3 基于临床应用的“十八反”配伍禁忌研究思路

关于“十八反”反药配伍能否在临床应用的问题,历来都是争议的焦点,目前多数学者认为“十八反”不是绝对的配伍禁忌而是在一定条件下的配伍禁忌,因此从临床应用的角度,针对病理条件下“相反”药物配伍的不同条件进行研究,从而挖掘基于临床应用的中药“十八反”宜忌条件及规律,对完善配伍理论具有重要意义。本文通过实验研究和循证医学评价两方面,探讨中药“十八反”反药配伍组合的临床应用宜忌条件及其配伍规律。

3.1 实验研究

以含反药药组的经典名方为切入点,基于所选经典古今名方的临床应用特点,设计相关疾病的病理模型,以不含反药药组的“阴性方”为对照,从方药结合的角度,探讨不同病理条件、不同品种、不同炮制品、不同给药途径、不同给药次数、不同配伍比例、不同剂型等因素对方中“十八反”反药配伍组合生物效应的影响,探索其更贴近实际应用时致毒增毒、减毒、增效、减效的用药宜忌条件、致毒特征及取效特征,并选择对生物效应影响显著的条件组合,对其取效靶标和机制进行深入探讨,揭示其基于临床应用的生物学作用特点和效应机制。同时,可选取对生物效应影响显著的条件组合,制备含药血清,分析建立含药血清的指纹图谱,通过对比图谱差异,探讨“十八反”反药配伍组合致毒增毒、减毒、增效、减效的物质基础,从而探讨基于临床应用的反药药组的量-毒-效关系,分析归纳其基于临床应用的宜忌条件和用药规律。

3.2 循证医学评价研究

以往的文献研究主要集中在“十八反”的历史沿革、品种考证、临床报道等方面。我们认为还应当着重对中药“十八反”反药配伍组合现代临床应用文献进行循证医学回顾性研究,系统评价“十八反”反药组合的现代临床应用特点和宜忌条件规律。

循证医学是指所有医疗卫生的决策都应当依据当前最佳的、可获得的研究证据来进行。强调证据的可靠性,即证据必须来源于设计严谨、方法科学、结论可靠的临床研究报告^[34]。基于循证医学的“十八反”研究,系统检索已经发表的含“十八反”反药配伍组合的临床研究文献,应用循证医学方法进行筛选。对符合条件的研究报告,鉴定临床研究类型特征,并进行分类,建立相应文献类型的专用数据库,以探讨其临床应用特定适用对象及使用条件。以“十八反”反药配伍组合治疗疑难杂病的临床应用为主体,分析其存在的循证医学临床研究类型及各类型中的配伍规律、使用剂量、适用病症的关联性及其区别,并对其在临床治疗领域的疗效和安全性进行评价,为研究“十八反”反药配伍组合的临床应用宜忌条件及其配伍关系提供依据。

以上循证医学评价是在已有文献报道的基础上进行的,要得到更客观、可靠的证据还需进行前瞻性的临床研究。但进行药物临床试验受到医学伦理道德的限制,目前各国颁布的临床试验伦理要求相关内容均以世界医学大会通过的《赫尔辛基宣言》为基本准则。《赫尔辛基宣言》中规定“涉及人类受试者的医学研究必须遵循普遍接受的科学原则,必须建立在对科学文献和其他相关信息全面了解的基础上,必须以充分的实验室实验和恰当的动物实验为基础”,“在涉及有行为能力的受试者的医学研究中,每个潜在的受试者都必须被充分告知研究目的、方法、资金来源、任何可能的利益冲突、研究者所属单位、研究的预期受益和潜在风险、研究可能引起的不适以及任何其他相关方面……在确保潜在的受试者理

解信息之后,医生或另一个具备合适资质的人必须获得潜在的受试者自由给出的知情同意,最好是书面同意”,即进行药物临床试验时,必须要有充分的、可靠的、公认的临床前安全性实验数据作为支撑;受试者自愿签署知情同意书,同意书中应明确描述试验目的、方法及试验过程中受试者可能遇到的危险和不适感^[35-36]。对于“十八反”是否属于配伍禁忌,临床配伍是否安全,虽然进行了大量研究,但仍未达成共识,尚缺乏充分、可靠、公认的实验数据作为进行临床试验的支撑。即使伦理委员会同意进行临床试验,受试者在了解到进行“十八反”研究意义的基础上,能否承担一定风险自愿签署知情同意书也是试验能否进行的关键。因此,目前尚不完全具备进行临床试验的前提条件,期望经过多学科科研工作者的共同努力,能够积累更加充实的证据,为最终揭示“十八反”实质奠定坚实的基础。

3.3 创新点

(1) 以往的文献研究主要集中在“十八反”的历史沿革、品种考证、临床报道等方面,本文提出还应当着重对中药“十八反”反药配伍组合现代临床应用文献进行循证医学回顾性研究,系统评价“十八反”反药配伍组合的现代临床应用特点和宜忌条件规律。

(2) 以往对“十八反”的不同病理模型研究多集中在急性肝损伤病理模型、脾虚病理模型等方面,与“十八反”反药配伍组合的实际临床应用有一定的差异,本文提出在中医药理论的指导下,选择贴近临床用药特点的不同病理模型进行反药配伍组合的宜忌条件研究,更真实地反映中药“十八反”代表性反药配伍组合的临床用药宜忌条件。

(3) 以往对“十八反”药物的实验研究大多集中在单纯反药配伍组合研究上,本文提出还应当从临床应用的角度,选择有临床应用基础的古今名方为切入点,对“十八反”反药配伍组合进行研究,为指导临床合理、安全、有效地使用中药“十八反”反药配伍组合提供科学依据。

(4) 以往“十八反”反药配伍组合不同宜忌条件的研究较为分散,因此,很难从其中总结出规律性的信息。本文提出基于古今临床应用的角度,较为系统的研究“十八反”代表性反药配伍组合(海藻与甘草,甘遂与甘草)发挥生物效应的影响因素,包括不同病理状态、不同药材品种、不同炮制品种、不同给药途径、不同给药次数、不同配伍比例、不同入药剂型等宜忌条件进行考察,探索“十八反”反药配伍组合的用药特点及致毒增毒、减毒、增效、减效的宜忌条件;有助于揭示其临床宜忌条件规律及配伍关系,为丰富中药“十八反”配伍禁忌理论提供科学依据,从而指导临床合理、安全、有效的使用中药“十八反”反药配伍组合。

4 结语与展望

基于以上认识,“十八反”配伍作为中药基本理论之一,其安全合理应用问题一直是困扰中医药工作者的科学难题。反

药同用到底属于致毒增毒,还是减效减毒,抑或相反相成的配伍关系,其宜忌条件、化学本质和生物学基础又是如何,历代学者开展了一系列的研究工作,或从临床实践取证,或用现代技术手段佐证,但至今仍未得出统一定论。由于“十八反”包含诸多药组,加之中药的影响因素复杂,涉及中药基源、产地、采收时间、炮制品种、用法用量、给药途径、配伍规律等条件。因此,揭示“十八反”配伍实质是一个长期、艰巨的历史任务,需要多学科的研究工作者共同努力,才能取得突破性的进展,最终阐明其配伍实质及临床应用的宜忌条件,从而对完善中药配伍理论和指导临床合理使用“相反”药物配伍具有重要的理论价值和现实意义。

参考文献 (References)

- [1] 刘源,高晓山. 明清以降 129 家医案中十八反的临床应用[J]. 北京中医杂志, 1989(4): 15-17.
Liu Yuan, Gao Xiaoshan. *Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine*, 1989(4): 15-17.
- [2] 蒋永光,张学虹,邹圣蓉. “十八反”药方的方药信息量化研究[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(3): 24-26.
Jiang Yongguang, Zhang Xuehong, Zou Shengrong. *Acta Universitatis Traditionis Medicinalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai*, 2008, 22(3): 24-26.
- [3] 刘佳,钟赣生,王茜,等. 2010 年版《中国药典》一部中含十八反十九畏药对的成方制剂收录情况及临床应用分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 213-217.
Liu Jia, Zhong Gansheng, Wang Xi, et al. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2011, 17(4): 213-217.
- [4] 王茜,钟赣生,刘佳,等. 《药典临床用药须知·中药卷》(2005 年版)中含反药药对成方制剂收录情况与分析[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(1): 27-30, 72.
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2011, 34(1): 27-30, 72.
- [5] 王茜,钟赣生,刘佳,等. 《国家基本药物中成药制剂品种目录》(2004 年版)中含反药配伍成方制剂的收录情况及其配伍规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 30(5): 1082-1086.
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2011, 30(5): 1082-1086.
- [6] 王茜,钟赣生,刘佳,等. 卫生部药品标准中药成方制剂中含反药药对成方制剂收录情况与分析[J]. 科技导报, 2011, 29(2): 59-64.
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. *Science & Technology Review*, 2011, 29(2): 59-64.
- [7] 邢淑梅,何新伟. 海藻与甘草配伍治疗乳房病案举隅 [J]. 中华实用中西医杂志, 2000, 1(24): 2680.
Xing Shumei, He Xinwei. *Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern Medicine*, 2000, 1(24): 2680.
- [8] 倪红辉. 正确认识十八反、十九畏[J]. 中国当代医学, 2006, 5(20): 123.
Ni Honghui. *Chinese Contemporary Medicine Science*, 2006, 5(20): 123.
- [9] 金东明. 顽固性胸痹治案[J]. 吉林中医药, 2008, 28(3): 171.
Jin Dongming. *Jinlin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2008, 28(3): 171.
- [10] 于文建. 中医及中西医结合治疗结核病概况 [J]. 中华实用中西医杂志, 1998, 11(3): 200.
Yu Wenjian. *Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern*

- Medicine*, 1998, 11(3): 200.
- [11] 杨胜辉, 刘威. 十八反中几组药物配伍的临床应用 [J]. 陕西中医, 2000, 21(4): 179-180.
Yang Shenghui, Liu Wei. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2000, 21(4): 179-180.
- [12] 樊东升. “十八反”和“十九畏”部分药物临床应用安全性观察[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(6): 715-716.
Fan Dongsheng. *Chinese Remedies & Clinics*, 2010, 10(6): 715-716.
- [13] 李文林, 程茜, 唐于平, 等. 含十八反药对半夏与乌头类复方的组方配伍特点分析[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(6): 94-96.
Li Wenlin, Cheng Qian, Tang Yuping, et al. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2010, 17(6): 94-96.
- [14] 张欢, 范欣生, 陶静, 等. 基于关联规则等方法的古今哮喘方中十八反药对的应用分析[J]. 南京中医药大学学报, 2010, 26(2): 89-92.
Zhang Huan, Fan Xinsheng, Tao Jing, et al. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2010, 26(2): 89-92.
- [15] 赵晓英, 葛卫红. 中药十八反机制研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(8): 46-48.
Zhao Xiaoying, Ge Weihong. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 2007, 28(8): 46-48.
- [16] 赵海峰, 梁晓, 王喆. 附子浙贝母合煎薄层指纹图谱研究 [J]. 陕西中医, 2009, 30(4): 480-481.
Zhao Haifeng, Liang Xiao, Wang Zhe. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2009, 30(4): 480-481.
- [17] 翁小刚, 聂淑琴, 黄璐琦. HPLC 测“半蒺藜及攻乌”中乌头与其它诸药合煎前后次乌头碱的含量变化 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(1): 57-59.
Weng Xiaogang, Nie Shuqin, Huang Luqi. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2004, 39(1): 57-59.
- [18] 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.
Xu Shulan, Duan Jinan, Li Wenlin, et al. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2010, 16(1): 123-129.
- [19] 陈希琛. 甘草反甘遂及其分子复合物[J]. 中成药研究, 1984(5): 41.
Chen Xichen. *Journal of Proprietary Chinese Medicine Research*, 1984(5): 41.
- [20] 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.
Huang Beibei, Wang Chunxia, Li Guofeng, et al. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2008, 31(1): 152-154.
- [21] 张旭, 宋凤瑞, 王隶书, 等. 人参与藜芦配伍化学成分变化的 HPLC2ESI 2MS 与 ESI 2MS 研究[J]. 化学学报, 2007, 65(9): 829-833.
Zhang Xu, Song Fengrui, Wang Lishu, et al. *Acta Chimica Sinica*, 2007, 65(9): 829-833.
- [22] 唐自明. 苦参、藜芦配伍前后化学成分的研究[J]. 云南中医学院学报, 1982, 21(增刊): 48.
Tang Ziming. *Journal of Yunnan College of Traditional Chinese Medicine*, 1982, 21(Supplement): 48.
- [23] 教书华, 刘磊. HPLC 研究藜芦-丹参配伍后藜芦定的含量[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(1): 17-18.
Ao Shuhua, Liu Lei. *Asia-Pacific Traditional Medicine*, 2009, 5(1): 17-18.
- [24] 沈光稳. 采用发光细菌研究探讨“十八反”配伍药物的临床毒性[J]. 中医药研究, 1998, 14(1): 10.
Shen Guangwen. *Research of Traditional Chinese Medicine*, 1998, 14(1): 10.
- [25] 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.
Huang Wenquan, Cheng Xiangling, Xiao Hong, et al. *Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine*, 2001, 24(1): 45-47.
- [26] 关天增, 潘先琼, 常洪志, 等. “诸参辛芍叛藜芦”之实验研究[J]. 河南中医, 1993, 13(5): 204-205.
Guan Tianzeng, Pan Xianqiong, Chang Hongzhi, et al. *Henan Traditional Chinese Medicine*, 1993, 13(5): 204-205.
- [27] 关天增, 孙顺霖, 常洪志, 等. 半蒺藜及攻乌的实验研究[J]. 河南中医药学刊, 1994, 9(5): 28-29.
Guan Tianzeng, Sun Shunlin, Chang Hongzhi, et al. *Henan Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 1994, 9(5): 28-29.
- [28] 杨致礼, 王佑之, 吴成林, 等. 中药“十八反”在小白鼠上的毒性试验中药“十八反”研究报告之一[J]. 甘肃农业大学学报, 1982(1): 46.
Yang Zhili, Wang Youzhi, Wu Chenglin, et al. *Journal of Gansu Agricultural University*, 1982(1): 46.
- [29] 肖成荣, 陈鹏, 王宇光, 等. 半蒺藜及配伍乌头对大鼠肝细胞色素 P450 酶含量的影响[J]. 天津中医药, 2004, 21(4): 311.
Xiao Chengrong, Chen Peng, Wang Yuguang, et al. *Tianjin Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2004, 21(4): 311.
- [30] 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.
Wang Yuguang, Gao Yue, Chai Biaoxin, et al. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2004, 29(4): 366-370.
- [31] 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.
Dai Fangguo, Luo Ren, Wang Yuguang, et al. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2005, 27(8): 742-744.
- [32] 肖成荣, 王宇光, 代方国, 等. 甘草、芫花合用对大鼠肝细胞色素 P 酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(12): 48-50.
Xiao Chengrong, Wang Yuguang, Dai Fangguo, et al. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2006, 12(12): 48-50.
- [33] 黄蓓蓓. 甘草与芫花合用对肠粘膜 P-糖蛋白及药物经肠粘膜转运的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2009.
Huang Beibei. Modulation on the P-Glycoprotein in the intestine and drug transport via the intestine by combined use of radix glycyrrhizae and flos genkwa[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2009.
- [34] 李廷谦, 王刚, 王蕾. 临床试验研究中的伦理学与循证医学 [J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(4): 266-270.
Li Tingqian, Wang Gang, Wang Lei. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2005, 5(4): 266-270.
- [35] 杨丽然, 译. 世界医学会《赫尔辛基宣言》——涉及人类受试者的医学研究的伦理原则 [J]. 医学与哲学: 人文社会医学版, 2009, 30(5): 74-75.
Yang Liran, trans. World medical association "declaration of Helsinki"—the ethical principles of medical research involving human subjects[J]. *Medicine & Philosophy: Humanistic & Social Medicine Edition*, 2009, 30(5): 74-75.
- [36] 刘玉秀, 易学明, 王学文, 等. 也论药品临床试验的伦理要求[J]. 中国医学伦理学, 1999(1): 19-20.
Liu Yuxiu, Yi Xueming, Wang Xuewen, et al. *Chinese Medical Ethics*, 1999(1): 19-20.

(责任编辑 吴晓丽)