

甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用的急性毒性研究

柳海艳¹, 王茜², 钟赣生¹, 李怡文¹, 刘佳¹, 欧丽娜¹, 刘云翔¹, 高源¹

1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029
2. 河北医科大学中医学院中药教研室, 石家庄 050091

摘要 通过急性毒性实验比较甘遂半夏汤、甘遂半夏汤去炙甘草、甘遂半夏汤去醋甘遂、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂、炙甘草、醋甘遂、炙甘草配醋甘遂毒性的。将 18-20g 的昆明小鼠随机分为空白组、甘遂半夏汤组、甘遂半夏汤去炙甘草组、甘遂半夏汤去醋甘遂组、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组、炙甘草组、醋甘遂组、炙甘草配醋甘遂组, 空白组灌胃蒸馏水, 其余各组灌胃给药, 各组在均未做出 LD_{50} 的情况下, 采用连续给药 28d, 即累计半数致死量的方法进行毒性大小的评价。结果显示, 炙甘草配醋甘遂组、炙甘草组及甘遂半夏汤组 LD_{50} 的值分别为 44.21、48.26、51.01g(生药)·kg⁻¹, 其余各组连续给药 28d 仍未达到半数致死量。由此表明, 甘遂半夏汤去掉方中甘遂甘草反药组合中的一味或两味没有显示出蓄积毒性, 两味反药组合在复方中应用其 LD_{50} 值有增加趋势。

关键词 甘遂; 甘草; 反药组合; 甘遂半夏汤; 急性毒性实验

中图分类号 R285.5

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2013.25.007

Acute Toxicity of Gansuibanxia Decoction Plus-minus Gansui and Gancao Anti-drug Combination

LIU Haiyan¹, WANG Xi², ZHONG Gansheng¹, LI Yiwen¹, LIU Jia¹, OU Lina¹, LIU Yunxiang¹, GAO Yuan¹

1. College Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
2. Department of Traditional Chinese Medicine, School of Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050091, China

Abstract Though comparing the toxicity of the Gansuibanxia soup, Gansuibanxia soup with Zhigancao removed, Gansuibanxia soup with Cugansui removed, Gansuibanxia soup with Zhigancao and Cugansui removed, and Zhigancao, Cugansui and the compatibility of Zhigancao and Cugansui, the toxicity of single herbs, anti-drug combinations, and the compound containing anti-drug combination is evaluated by dismantling the compound containing anti-drug combination of Gansui and Gancao. The Kunming male mice of 18-20g were randomly divided into a blank group, Gansuibanxia soup group, Gansuibanxia soup with Zhigancao removed group, Gansuibanxia soup with Cugansui removed group, Gansuibanxia soup with Zhigancao and Cugansui removed group, Zhigancao group, Cugansui group and the compatible group of Zhigancao and Cugansui. The blank group was administered with distilled water and other groups were administered with related drugs. For each group, LD_{50} is obtained in this way: The drugs are continuously administered for 28 days, to cause half of the lethal to evaluate the toxicity. The results show that the values of LD_{50} for the compatible group of Zhigancao and Cugansui, the Zhigancao group, the euphorbia and pinellia soup group are 44.21, 48.26, 51.01g (crude drug)·kg⁻¹, and for other experimental groups, the half lethal dose is not reached in the case of the continuous administration for 28 days. It is suggested that the Gansuibanxia soup with Gansui and Gancao removed, the anti-drug combination or individually with Gansui or Gancao removed, alone do not show the cumulative toxicity, while for the two flavor combination of anti-drug application in the compound, the LD_{50} value has an increasing trend.

Keywords Gansui; Gancao; anti-drug combination; Gansuibanxia soup; acute toxicity test

0 引言

甘遂半夏汤是具有治疗留饮功效的经典方, 但其中含有甘遂甘草, 即中医所说的十八反的药物, 十八反属于中医临

床用药配伍禁忌的范畴, 但对于十八反中的药物能否同用历代医家持有不同的观点。一些医家认为反药同用会增强毒性, 对人体产生危害, 因此在临床应用中要避免反药同用, 如

收稿日期: 2013-05-06; 修回日期: 2013-06-25

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: 柳海艳, 博士研究生, 研究方向为中药配伍禁忌本质, 电子信箱: liuhaiyan521@126.com; 钟赣生(通信作者), 教授, 研究方向为中药配伍禁忌本质, 电子信箱: zhonggansheng@sohu.com

唐代孙思邈在《千金要方》中说：“草石相反，使人迷乱，力甚刀剑”。《本草经集注》、《千金方》、《证类本草》均强调了十八反不可用。认为“先圣既明有所说，何可不详而避之……若旧方已有，择而除之”。近代的研究中也有很多报道认为，反药同用会增强毒性，如刘萍等通过动物实验研究附子配伍贝母对大鼠心、肝、肾功能和形态学的影响，结果发现附子与贝母配伍用药后对大鼠心、肝、肾脏毒性较单用组明显提高^[1]。袁永久等通过以大型蚤为受试生物，探讨甘草与海藻、大戟、甘遂、芫花同用后的毒性效应，结果显示海藻、甘遂、芫花与甘草配伍后对大型蚤的毒性较单用时增强^[2]。另有一些医家认为，反药同用可以起到相反相成的作用，如宋代陈无择在其所著的《三因极一病症方论》中云：“甘草反甘遂，似不当同用之，却效，非人情所可测也”。在成方中用反药者如汉代的张仲景用甘遂半夏汤（甘遂与甘草同用）来治疗留饮。现代也有很多医家运用相反的药物进行治疗收到了良好的效果。如刘超应用甘遂半夏汤（甘遂与甘草同用）治疗痰饮久泻，收效卓著^[3]。刘洪等用海藻玉壶汤（海藻与甘草同用）治疗甲状腺腺瘤，结果显示治疗组总有效率为88%^[4]，而现代中成药也有反药同用的情况^[5]。2010版《中国药典》中也收录有含反药的成方^[6]。

甘遂半夏汤首载于张仲景的《金匮要略·痰饮咳嗽》篇“病者脉伏，其人欲自利，利反快，虽利，心下续坚满，此为留饮欲去故也，甘遂半夏汤主之”。由此可知，甘遂半夏汤的主要功效是攻逐水饮，是治疗留饮的经典方剂。但由于其中含有甘遂甘草反药组合，因此在现代临床应用中，很多医家会有所顾忌。那么甘遂甘草反药组合在特定的病理条件下是产生疗效还是会表现出毒性有待于进一步探讨。因此，本课题从临床应用的角度，即在特定的病理模型下对甘遂半夏汤进行相关研究工作。

课题前期已经对甘遂、甘草、甘遂甘草配伍及甘遂半夏汤进行了急性毒性实验研究，其结果显示醋甘遂（研末冲服）与甘草（炙）配伍长期大量使用较单味给药组有一定的毒性增加作用，但含醋甘遂与甘草（炙）的复方则无明显毒性作用。因此本文在前期的基础上，选择含有炙甘草、醋甘遂的甘遂半夏汤进行拆方的急性毒性实验研究，以验证出现的毒效反应来自于甘遂甘草反药组合配伍应用或来自于甘遂、甘草本身，甘遂甘草反药组合在复方中应用，复方中其他药物是否也对毒效反应产生了影响。为了能更好地说明单味药、反药配伍以及复方的毒性大小，通过拆方的方法，在实验结果不满足于 LD_{50} 计算条件时，选择连续给药累计半数致死的天数即 $LD_{50(n)}$ 进行评价。

1 材料与方法

1.1 实验动物

昆明种小鼠，SPF级，体质量18~20g，雌雄各半。由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，许可证号：SCXK(京)2006-0009。

1.2 实验药物

法半夏(贵州长顺):由安徽丰原铜陵中药饮片厂提供,批号:100701。经北京中医药大学实验师李伟鉴定为天南星科植物半夏 *Pinellia ternata* (Thunb) Breit 的块茎,经甘草和石灰炮制的炮制品。

白芍(浙江磐安):由磐安科信中药材生产促进中心提供,自行浸泡、切片、烘干制备实验所需饮片。经北京中医药大学实验师李伟鉴定为毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall 的根。

醋甘遂:由安徽丰原铜陵中药饮片厂提供,批号:120301,经北京中医药大学实验师李伟鉴定为大戟科植物甘遂 *Euphorbia kansui* T. N. Liou ex T. P. Wang 的干燥块根。

炙甘草:由安徽丰原铜陵中药饮片厂提供,批号:120201,经北京中医药大学实验师李伟鉴定为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch.干燥根和根茎。

1.3 药物制备

1.3.1 甘遂半夏汤的制备

甘遂半夏汤处方:甘遂 1.5g(研末)、法半夏 9g、白芍 15g、炙甘草 10g、蜂蜜 15g。

将炙甘草、法半夏、白芍混合加水煎煮两次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 1.68g(生药)·mL⁻¹,4℃冷藏。使用时按处方配比将相应剂量的醋甘遂粉末加入浓缩浸膏中,加入适量蒸馏水稀释至 1.44g(生药)·mL⁻¹(以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准)。然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即甘遂半夏汤组 1、甘遂半夏汤组 2、甘遂半夏汤组 3、甘遂半夏汤组 4、甘遂半夏汤组 5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.2 醋甘遂的制备

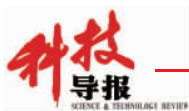
将醋甘遂饮片用 DFT-100 手提式高速中药粉碎机粉碎,过 80 目筛,得醋甘遂粉末备用。使用时用蒸馏水配制为 0.25g(生药)·mL⁻¹ 的药液,然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即醋甘遂组 1、醋甘遂组 2、醋甘遂组 3、醋甘遂组 4、醋甘遂组 5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.3 炙甘草煎液的制备

炙甘草加水煎煮两次,将煎液浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得炙甘草浸膏浓度为 2g(生药)·mL⁻¹,临用前用无菌水以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即炙甘草组 1、炙甘草组 2、炙甘草组 3、炙甘草组 4、炙甘草组 5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.4 炙甘草配醋甘遂混合液的制备

使用时取炙甘草浸膏,按药典剂量配伍,每 10g 炙甘草加醋甘遂粉末 1.5g 计算,称取与所取浸膏相应质量的醋甘遂粉末加入到浸膏中,制成需要浓度的药液,炙甘草与醋甘遂配伍后的药液浓度为 1.15g(生药)·mL⁻¹,然后以 1:0.85 的比例稀释为 5 个剂量组,即炙甘草配醋甘遂组 1、炙甘草配醋甘遂组 2、炙甘草配醋甘遂组 3、炙甘草配醋甘遂组 4、炙甘草配醋甘遂组 5,给予小鼠灌胃。



1.3.5 甘遂半夏汤去炙甘草药液的制备

将法半夏、白芍混合加水煎煮两次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 $1.54\text{g(生药)}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的药液, 4°C 冷藏。使用时按处方配比将相应剂量的醋甘遂粉末加入浓缩浸膏中,加入适量蒸馏水稀释至 $1.52\text{g(生药)}\cdot\text{mL}^{-1}$ (以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准)。然后以1:0.85的比例稀释为5个剂量组,即甘遂半夏汤去炙甘草组1、甘遂半夏汤去炙甘草组2、甘遂半夏汤去炙甘草组3、甘遂半夏汤去炙甘草组4、甘遂半夏汤去炙甘草组5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.6 甘遂半夏汤去醋甘遂药液的制备

将炙甘草、法半夏、白芍混合加水煎煮两次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 $197\text{g(生药)}\cdot\text{mL}^{-1}$ (以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准), 4°C 冷藏。然后以1:0.85的比例稀释为5个剂量组,即甘遂半夏汤去醋甘遂组1、甘遂半夏汤去醋甘遂组2、甘遂半夏汤去醋甘遂组3、甘遂半夏汤去醋甘遂组4、甘遂半夏汤去醋甘遂组5,分别给予小鼠灌胃。

1.3.7 甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂药液的制备

将法半夏、白芍混合加水煎煮两次,合并两次药液,加入蜂蜜,浓缩至浸膏呈缓慢流动状态,得 $2\text{g(生药)}\cdot\text{mL}^{-1}$ (以灌胃器不发生堵塞、不影响正常灌胃为准), 4°C 冷藏。然后以1:0.85的比例稀释为5个剂量组,即甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组1、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组2、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组3、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组4、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组5,分别给予小鼠灌胃。

1.4 实验方法

取体质量为 $18\sim 20\text{g}$ 的昆明种小鼠504只,适应性喂养3d后,按体重随机分组:除空白组外,各给药组根据预实验结果,每个药组以1:0.85的比例稀释分为5个剂量组,即甘遂半夏汤组1~5,甘遂半夏汤去炙甘草组1~5,甘遂半夏汤去醋甘遂组1~5,甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组1~5,炙甘草组1~5,醋甘遂组1~5,炙甘草配醋甘遂组1~5,共36组,每组14只,雌雄各半。给试验小鼠进行灌胃给药,给药体积 $0.4\text{mL}\cdot 10\text{g}^{-1}$,每天固定时间点(AM8:00—AM9:00)给药1次。给药期间观察试验动物死亡数,给药28d,观察试验组累计发生一半动物死亡时的天数,计算 $LD_{50(n)}$ 。

1.5 观察指标

逐日观察动物饮食、外观、行为、分泌物、排泄物等中毒反应(中毒反应的症状、严重程度、起始时间、持续时间、是否可逆)等。每7d称重1次。对濒死小鼠应及时进行大体解剖,分析死亡原因。

1.6 统计方法

采用SPSS 11.5软件进行数据处理,采用Bliss法计算 $LD_{50(n)}$ 。

2 结果与分析

2.1 一般情况

各组存活小鼠的毛发都比较粗糙,尤以炙甘草组小鼠严

重,且炙甘草组小鼠肛门污秽的情况较其他给药组严重,将死亡小鼠剖开,胃肠胀气的情况比较多见。

2.2 各药组小鼠体质量情况

给药前,各组小鼠体质量无统计学差异($P>0.05$),在给药的1、7、14、21天,各组小鼠之间体质量也无统计学差异($P>0.05$),且体质量都有一定的增长,由此说明各组药物对小鼠体质量无明显影响。具体各组小鼠的体质量情况见表1。

2.3 各药组小鼠死亡情况

2.3.1 各药组小鼠给药28d后剩余小鼠数量

结果发现,每组的剂量1死亡的小鼠只数最多,即剩余的只数最少,可能是与其他剂量相比,每组的剂量1药物的浓度最大,因此导致死亡数量增加,即药物浓度增加有可能导致毒性增加。具体各剂量组小鼠的剩余情况见表2,表中 n 代表给药28d后剩余小鼠数量。

2.3.2 各药组第1次出现死亡及累计半数死亡的天数

由表3可以看出,甘遂半夏汤组、甘遂半夏汤去炙甘草组和炙甘草组第1次出现死亡均在给药的第2天,甘遂半夏汤去醋甘遂组和甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组第1次出现死亡在给药的第3天,炙甘草配醋甘遂组第1次出现死亡在给药的第7天,醋甘遂组第1次出现死亡在给药的第9天,炙甘草组达到半数死亡的天数最短,是在给药的第4天,甘遂半夏汤组在给药的第6天达到半数死亡,炙甘草配醋甘遂组在给药的第25天达到半数死亡,其他各给药组在给药的4周即28d后仍未达到半数死亡。

2.3.3 各药组 $LD_{50(n)}$

结果表明,各药组均不能做出 LD_{50} ,甘遂半夏汤去炙甘草组、甘遂半夏汤去醋甘遂组、甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组及醋甘遂组小鼠连续给药28d仍达不到半数致死量,故以最大给药量作为最大耐受量,依次为 $6087、78.8、80、10\text{g(生药)}\cdot\text{mL}^{-1}$,其余各药组 $LD_{50(n)}$ 结果见表4。

3 讨论

成书于东汉末期,中国现存最早的药学专著《神农本草经》指出:“甘草、术、干漆、苦参为使;恶远志;反甘遂、大戟、芫花、海藻”,而甘草的相恶、相反同用,在古方中时有出现^[1]。甘遂苦寒,有毒,归肺、肾、大肠经,具有泻水逐饮,消肿散结的作用^[2]。二者配伍应用属于中医十八反的范畴。另有研究表明,甘草-甘遂合煎液对大鼠离体回肠收缩的促进作用弱于甘遂单煎液和合并液,这可能是甘草-甘遂合煎液的总提取率比甘遂单煎液低,以及其中的总巨大戟二萜醇类化合物和假白榄酮型二萜类化合物的含量也低于甘遂单煎液所致^[3]。也就是说甘遂与甘草合用后,其促进肠管运动的作用减弱,提示了甘草可能影响甘遂的“峻下逐水”功效而不宜合用,临床配伍使用时在某些条件下可能存在配伍禁忌^[4]。

本实验结果显示,炙甘草组第1次出现死亡及达到半数死亡的时间最短,其原因可能与炙甘草药液比较黏腻,导致胃肠胀气有关。同时有文献报道炙甘草中所含有的甘草甜素

表 1 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用对小鼠急性毒性 $LD_{50(n)}$ 实验体质量变化的影响 ($\bar{x} \pm s$)
 Table 1 Effects of the euphorbia pinellia decoction plus-minus euphorbia licorice anti-drug combination on the weights of mice ($\bar{x} \pm s$)

分组	剂量/ (g·kg ⁻¹)	小鼠数	第 1 天	小鼠数	第 7 天	小鼠数	第 14 天	小鼠数	第 21 天
空白组	0	14	20.90±1.23	14	26.07±3.02	14	29.36±4.69	14	31.26±5.00
甘遂半夏汤组 1	57.60	14	21.06±1.39	5	23.40±0.55	3	27.00±1.31	3	27.30±1.78
甘遂半夏汤组 2	48.96	14	21.01±1.14	14	24.71±3.50	14	27.48±4.16	14	29.28±4.65
甘遂半夏汤组 3	41.62	14	21.15±1.51	14	24.29±3.31	14	28.23±5.24	14	30.14±5.48
甘遂半夏汤组 4	35.37	14	20.46±1.48	13	24.62±3.50	13	29.63±3.91	13	31.47±4.16
甘遂半夏汤组 5	30.07	14	20.63±0.97	14	24.00±2.99	13	28.36±4.51	13	29.72±4.65
甘遂半夏汤去炙甘草组 1	60.87	14	20.99±0.92	13	24.77±2.59	12	27.95±5.08	12	29.10±3.54
甘遂半夏汤去炙甘草组 2	51.68	14	20.85±1.57	14	23.56±3.86	8	26.09±4.19	8	26.90±4.55
甘遂半夏汤去炙甘草组 3	43.93	14	20.74±0.96	13	23.77±3.63	10	27.79±3.82	10	29.54±4.67
甘遂半夏汤去炙甘草组 4	37.34	14	20.61±0.82	10	23.70±2.00	9	28.19±2.91	9	29.60±3.72
甘遂半夏汤去炙甘草组 5	31.74	14	21.37±0.88	14	23.93±3.83	14	28.81±3.71	14	28.34±4.02
甘遂半夏汤去醋甘遂组 1	78.80	14	20.96±1.10	10	27.00±4.32	10	30.69±4.96	10	31.62±5.29
甘遂半夏汤去醋甘遂组 2	66.98	14	21.05±1.29	13	24.77±3.98	13	28.26±4.28	13	29.21±4.93
甘遂半夏汤去醋甘遂组 3	56.93	14	20.94±1.23	14	25.50±3.32	13	29.18±4.65	11	30.66±4.16
甘遂半夏汤去醋甘遂组 4	48.39	14	20.92±1.52	14	25.64±2.76	14	28.74±4.16	13	29.28±4.24
甘遂半夏汤去醋甘遂组 5	41.13	14	20.66±1.39	13	25.69±3.45	13	27.46±3.78	13	30.48±4.56
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1	80.00	14	20.49±1.42	11	26.18±3.63	11	28.65±4.26	11	30.77±4.58
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2	68.00	14	20.97±0.73	13	25.31±2.90	10	25.71±1.20	10	27.12±2.09
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3	57.80	14	20.61±1.22	13	25.92±2.56	11	27.60±2.59	11	28.90±2.90
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4	49.13	14	20.06±1.72	14	26.21±4.12	14	28.84±4.38	14	30.76±3.88
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5	41.76	14	20.90±1.28	14	25.50±2.50	10	30.40±2.77	10	31.15±4.56
炙甘草组 1	68.00	14	20.83±1.01	6	25.17±2.71	3	30.30±3.32	2	33.35±0.07
炙甘草组 2	57.80	14	21.00±1.39	7	26.43±3.87	5	29.60±4.98	5	31.68±5.66
炙甘草组 3	49.13	14	20.07±1.30	11	25.00±3.16	7	27.40±4.76	6	28.28±4.04
炙甘草组 4	41.76	14	20.87±1.05	11	25.82±2.44	7	27.44±4.47	5	29.30±4.71
炙甘草组 5	35.50	14	20.65±1.24	13	23.90±2.87	10	26.15±3.64	9	26.34±4.42
醋甘遂组 1	10.00	14	20.74±1.19	14	24.43±3.11	13	28.23±3.93	13	29.11±4.18
醋甘遂组 2	8.50	14	20.68±1.35	14	23.29±4.76	13	28.31±4.10	12	29.07±5.28
醋甘遂组 3	7.23	14	21.00±1.24	14	25.21±2.78	13	29.62±3.86	13	30.87±4.01
醋甘遂组 4	6.14	14	21.31±1.26	14	24.64±3.23	14	29.17±3.89	14	29.95±4.96
醋甘遂组 5	5.22	14	20.93±1.49	14	24.07±2.53	14	27.02±3.97	14	28.44±2.86
炙甘草配醋甘遂组 1	46.00	14	21.14±1.73	13	24.31±2.46	14	27.25±3.56	12	28.92±3.49
炙甘草配醋甘遂组 2	39.10	14	20.71±1.19	14	24.29±2.09	14	27.41±4.05	14	28.94±4.24
炙甘草配醋甘遂组 3	33.24	14	21.04±1.25	14	25.21±2.91	14	29.15±3.56	14	29.77±4.54
炙甘草配醋甘遂组 4	28.25	14	20.74±1.71	14	25.07±3.38	14	28.81±3.99	14	29.31±4.48
炙甘草配醋甘遂组 5	24.01	14	21.32±1.15	14	25.43±3.06	14	29.73±4.34	14	29.72±4.56

表 2 各组小鼠给药 28d 后剩余小鼠数量
 Table 2 Remaining number of each group mice with drug administered for 28 days

分组	n	分组	n	分组	n	分组	n	分组	n	分组	n		
甘遂半夏汤组 1	3	甘遂半夏汤去炙甘草组 1	8	甘遂半夏汤去醋甘遂组 1	10	甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 1	11	炙甘草组 1	2	醋甘遂组 1	13	炙甘草配醋甘遂组 1	6
甘遂半夏汤组 2	10	甘遂半夏汤去炙甘草组 2	10	甘遂半夏汤去醋甘遂组 2	13	甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 2	10	炙甘草组 2	6	醋甘遂组 2	12	炙甘草配醋甘遂组 2	10
甘遂半夏汤组 3	11	甘遂半夏汤去炙甘草组 3	11	甘遂半夏汤去醋甘遂组 3	11	甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 3	11	炙甘草组 3	8	醋甘遂组 3	13	炙甘草配醋甘遂组 3	11
甘遂半夏汤组 4	12	甘遂半夏汤去炙甘草组 4	12	甘遂半夏汤去醋甘遂组 4	11	甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 4	14	炙甘草组 4	7	醋甘遂组 4	14	炙甘草配醋甘遂组 4	12
甘遂半夏汤组 5	13	甘遂半夏汤去炙甘草组 5	14	甘遂半夏汤去醋甘遂组 5	13	甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组 5	11	炙甘草组 5	11	醋甘遂组 5	14	炙甘草配醋甘遂组 5	14

表 3 各药组第 1 次出现死亡及累计半数死亡的天数

Table 3 Number of days of each group of mice with drug administered for first occurrence of death and accumulated half of the deaths

分组	第 1 次出现死亡的天数	第 1 次出现死亡的剂量/(g·kg ⁻¹)	累计半数死亡的次数	达到半数死亡的剂量/(g·kg ⁻¹)	未到半数致死的实际死亡数
甘遂半夏汤组	2	57.6、35.37	6	57.6	—
甘遂半夏汤去炙甘草组	2	49.13	—	—	6(60.87g·kg ⁻¹ 组)
甘遂半夏汤去醋甘遂组	3	78.8	—	—	4(78.8g·kg ⁻¹ 组)
甘遂半夏汤去炙甘草醋甘遂组	3	80	—	—	3(80g·kg ⁻¹ 组)
炙甘草组	2	57.8	4	68、57.8、49.13	—
醋甘遂组	9	8.5、7.23、6.14	—	—	1(10g·kg ⁻¹ 组)
炙甘草配醋甘遂组	7	46	25	46	—

表 4 甘遂半夏汤中甘遂甘草反药组合加减应用各药组小鼠的 LD_{50(n)}

Table 4 LD_{50(n)} of the groups of the euphorbia pinellia decoction plus-minus euphorbia licorice anti-drug combination

药物	LD _{50(n)}	LD _{50(n)} 剂量/(g(生药)·kg ⁻¹)	95%可信区间	
			下限	上限
甘遂半夏汤	LD ₅₀₍₆₎	51.01	45.85	62.44
炙甘草配醋甘遂	LD _{50(2.5)}	44.21	39.08	60.92
炙甘草	LD ₅₀₍₄₎	48.26	40.89	56.2

是其引起不良反应的主要因素^[1]。通过 Bliss 法算出的累计半数死亡的结果显示 LD_{50(n)}值大小依次为甘遂半夏汤组>炙甘草组>炙甘草配醋甘遂组,炙甘草组做出了 LD_{50(n)},而甘遂半夏汤去醋甘遂(含炙甘草)组未能作出 LD_{50(n)};炙甘草配醋甘遂组作出了 LD_{50(n)},而甘遂半夏汤(含炙甘草醋甘遂)组 LD_{50(n)}值较炙甘草醋甘遂反药组合单独配伍的 LD_{50(n)}值升高,由此可以看出,醋甘遂炙甘草反药组合在复方中应用其 LD_{50(n)}有升高的趋势,即说明复方中的其他药物即半夏、白芍、蜂蜜可能可以在一定程度上升高甘遂甘草反药组合的 LD_{50(n)}值。炙甘草组出现累计半数致死量可能与其药液比较黏腻,影响消化吸收,导致胃肠胀气有关。另有文献报道,甘草含甘草甜素(甜味成分),为甘草酸的钙、钾盐,甘草酸水解后产生葡萄糖醛酸和甘草次酸,其有效成分甘草次酸,能使水、钠潴留、血压增高、钾排出增加,具有类肾上腺皮质激素作用,因此甘草甜素的常见副反应是低血钾和高血压等假醛固酮增多症^[7],当古人在甘遂甘草同用的情况下出现低血钾和高血压相应的症状时,则认为是二者相反而不能同用。

4 结论

醋甘遂炙甘草反药组合在复方中应用其 LD_{50(n)}有升高的趋势,即说明复方中的其他药物可能可以在一定程度上升高甘遂甘草反药组合的 LD_{50(n)}值。

参考文献 (References)

[1] 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]. 李时珍国医国药, 2010, 21(7): 1801-1803.

Liu Ping, Huang Chuanfeng, Li Ling, et al. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2010, 21(7): 1801-1803.

[2] 袁永久, 施心路. 中药“十八反”中部分禁忌中药对大型蚤的毒理试验研究[J]. 中国现代医生, 2007, 45(19): 1-2, 8.

Yuan Yongjiu, Shi Xinlu. China Modern Doctor, 2007, 45(19): 1-2, 8.

[3] 刘超. 甘遂半夏汤治疗痰饮久泻 1 例[J]. 中国社区医师·医学专业, 2010, 12(27): 150.

Liu Chao. Chinese Community Doctors, 2010, 12(27): 150.

[4] 刘洪, 陈宏鹏, 王宽宇, 等. 海藻玉壶汤治疗甲状腺腺瘤 30 例[J]. 光明中医, 2011, 26(5): 949-950.

Liu Hong, Chen Hongpeng, Wang Kuanyu, et al. Guangming Journal of Chinese Medicine, 2011, 26(5): 949-950.

[5] 李怡文, 钟赣生, 柳海艳, 等. 《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》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, 2013, 19(9): 376-382.

Li Yiwen, Zhong Gansheng, Liu Haiyan, et al. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(9): 376-382.

[6] 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.

[7] 杨继源, 黄惠玲. 古今运用甘草之相恶相反及研究概述[J]. 中国民族民间医药, 2009, 18(8): 26-28.

Yang Jiyuan, Huang Huiling. Chinese Journal of Ethnopharmacology, 2009, 18(8): 26-28.

[8] 钟赣生. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 151-152.

Zhong Gansheng. Traditional Chinese Medicine[M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012: 151-152.

[9] 刘悦, 杨士斌, 宋凤瑞, 等. 甘遂甘草配伍的电喷雾质谱研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(9): 1990-1993.

Liu Yue, Yang Shibin, Song Fengrui, et al. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2011, 29(9): 1990-1993.

[10] 丁爱华, 华永庆, 段金殿, 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.

Ding Aihua, Hua Yongqing, Duan Jindao, et al. Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 28(4): 345-349.

[11] 王冬梅, 王小娟, 郑清莲, 等. 甘草及其制剂的不良反[J]. 中国药房, 2004, 15(1): 44-45.

Wang Dongmei, Wang Xiaojuan, Zheng Qinglian, et al. China Pharmacy, 2004, 15(1): 44-45.

(责任编辑 吴晓丽)