

基于甘草对醋芫花泻下逐水效应的影响探讨反药组合配伍禁忌机制

余果^{1,2}, 陈艳琰¹, 段金廛¹, 徐立², 陈夏娟², 宋宏绣²,
王梦², 钱大玮¹

(南京中医药大学 1. 江苏省方剂高技术研究重点实验室, 2. 药物安全性评价中心, 江苏南京 210046)

摘要: **目的** 探讨醋芫花与甘草配伍禁忌的可能机制, 以理解泻下逐水的原理。 **方法** 采用醋芫花粉末和甘草水提液, 醋芫花剂量为 0.12, 0.18 和 0.24 g·kg⁻¹, 甘草剂量为 0.2, 0.4 和 0.8 g·kg⁻¹, 采用 2 因素 4 水平析因设计方案给小鼠分组并一次性 ig 给药, 记录小鼠 ig 给药后 0~4 h 内每小时每只小鼠的排尿量, 同时记录每只小鼠首次排便时间和 0~4 h 内排便次数及其粪便形状。采用单因素方差分析和重复测量方差分析对不同时间段小鼠排尿量和排便次数分别进行统计学分析。 **结果** 与正常对照组比较, 醋芫花 0.12 和 0.18 g·kg⁻¹ 单用具有明显的利尿泻下作用, 以利尿作用较为显著, 药后 1~2 h 时段排尿量增加, 比正常对照组增加 45% ($P < 0.01$); 甘草 3 个剂量单用未表现出促进或抑制利尿的作用。醋芫花 0.12 g·kg⁻¹ 与甘草配伍合用, 与等剂量醋芫花 0.12 g·kg⁻¹ 单用组比较, 药后 1~2 h 内小鼠排尿量明显减少 ($P < 0.01$), 提示甘草可抑制醋芫花的利尿作用。与正常对照组比较, 醋芫花 0.18 g·kg⁻¹ 单用可显著增加小鼠的干便重量和排便次数 ($P < 0.01$), 与甘草配伍合用对小鼠排便量和排便次数无明显影响。 **结论** 在《中华人民共和国药典》等效剂量范围内, 醋芫花与甘草反药组合可明显拮抗醋芫花的利尿作用, 提示甘草“甘缓守中”的药性可减缓芫花“利水”的作用, 这可能是芫花与甘草配伍禁忌的原因之一。

关键词: 醋芫花; 甘草; 药物配伍禁忌; 利尿; 泻下逐水

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3002(2013)05-0825-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2013.05.010

药物之间作用“相反”一词最早见于《神农本草经》, 中药“十八反”经历代医家增删, 逐渐成为中药配伍禁忌的代名词, 也是中医用药配伍禁忌的核心内容, 但古今医家中不乏对其应用者, 其是否为绝对的配伍禁忌, 一直是临床研究、实验研究和文献研究争议的焦点。芫花 (*Flos Genkwa*) 反甘草 (*Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*) 是“十八反”的重要组成部分, 但迄今为止, 对两药是否相反尚无实验论据^[1-2]。《中华人民共和国药典》2010 版(下称《药典》)中记载, 芫花是泻水逐饮药, 而甘草属于补益药, 并能调和诸药, 缓解药物毒性和烈性。古人所说的“相反”, 是否可能为甘草对芫花功效的减缓? 另一方面, 因芫花药力峻猛, 且有剧毒性, 临床上常用醋炙芫花; 《药典》规定的醋芫花临床用量(每次 0.6~0.9 g, 每天 1 次)也远低于生芫花(每次

1.5~3 g, 每天 1 次)。本研究旨在遵照临床用药习惯考察甘草对芫花药效的影响。因此, 本研究选用醋芫花粉末和甘草水提液, 采用析因设计配伍, 通过药效实验研究和统计学分析(包括传统的方差分析和重复测量数据的分析), 观察《药典》等效剂量下醋芫花对水负荷小鼠的利尿和泻下作用, 并比较与甘草配伍后对利尿和泻下作用的影响, 以阐明甘草是否可降低芫花利水泻下的作用, 从而揭示芫花与甘草配伍禁忌的药效作用特征及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药物

芫花产自安徽省六安市吴家店镇, 甘草产自宁夏灵武市美康甘草基地, 由南京中医药大学段金廛教授鉴定分别为瑞香科植物芫花 (*Daphne genkwa* Sieb. et Zucc.) 的干燥花蕾和豆科植物甘草 (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.) 的干燥根及根茎, 标本收藏于南京中医药大学江苏省方剂高技术研究重点实验室样品室。

醋芫花粉末的制备: 取生芫花按照《药典》2010 版附录 II D 项下醋炙法炮制后打粉, 过 100 目筛。甘草水提液的制备: 甘草加 10 倍量水, 浸渍 30 min, 回

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973 项目)(2011CB505300); 国家重点基础研究发展计划(973 项目)(2011CB505303)

作者简介: 余果(1982-), 女, 助理研究员, 药理学博士, 主要从事药物代谢与安全性评价研究。

通讯作者: 段金廛, E-mail: duanja@163.com; 徐立, E-mail: xuligp@126.com

流提取 2 次,每次 2 h,过滤,滤液合并制备至相应浓度。醋芫花粉末甘草水提合并液的制备:根据上述实验设计临用前将醋芫花粉末与甘草水提液混合。阳性对照药选择氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide),江苏方强制药厂有限责任公司,批号 201109032,临用前称取适量粉末,加少量蒸馏水适当研磨后,稀释至所需浓度。

1.2 动物和仪器

SPF 级 ICR 小鼠,雄性,体质量 18 ~ 21 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,动物许可证号:SCXK(沪)2007-0005。JM12001 型电子天平,浙江省纪铭称重校验设备有限公司;ACS6 型电子计价秤,凯丰集团有限公司。

1.3 实验设计

实验采用 2 因素 4 水平(2/4)析因设计分组,因素水平见表 1。《药典》中规定,醋芫花临床用量为每次 0.6 ~ 0.9 g,每天 1 次;甘草临床用量为每次 2 ~ 10 g,每天 1 次。本研究中醋芫花 2/4 水平的给药剂量分别对应《药典》中规定的等效低限、高限和高限 2 倍剂量,即 0.12, 0.18 和 0.36 g·kg⁻¹;甘草 2/4 水平的给药剂量分别对应《药典》中规定的甘草等效低限 0.5 倍、低限和低限 2 倍剂量,即 0.2, 0.4 和 0.8 g·kg⁻¹。

Tab. 1 Factors and levels of *Flos Genkwa* powder processed by vinegar (FGV) and decoction of *Radix et Rhizome Glycyrrhizae* (RRG)

Level	FGV/g·kg ⁻¹	RRG/g·kg ⁻¹
1	0.00	0.0
2	0.12	0.2
3	0.18	0.4
4	0.36	0.8

The experiment was planned according to 2 factors × 4 factorial levels design. The factors were FGV and RRG, and the levels were 4 different dosages of FGV and RRG on mice.

1.4 实验分组、小鼠排尿量、排便量和排便次数的测定

取健康小鼠 170 只,随机分为 17 组,每组 10 只,分别为析因设计产生的 16 组(表 2)及阳性对照组(氢氯噻嗪 40 mg·kg⁻¹)。给药前禁食 24 h,不禁水,实验前轻压小鼠下腹部,排尽遗尿后每只小鼠 ip 给予 1.0 ml 生理盐水作水负荷,同时单次 ig 给药,给药体积均为 30 ml·kg⁻¹。各鼠分别置于铺有滤纸的烧杯内进行观察,烧杯下铺垫两层滤纸收集尿液,滤纸下衬培养皿,滤纸上放置隔离装置,防止小鼠啃噬滤纸。于 ig 给药后 0 ~ 1 h, 1 ~ 2 h, 2 ~ 3 h 和 3 ~ 4 h 时段分别记录滤纸的总增

重和去除干便后滤纸的增重,记录小鼠排稀便的时间、排便次数、粪便形状以及粪便沾污肛门情况。

Tab. 2 Mouse grouping and dosages of FGV and RRG

Group	Dose/g·kg ⁻¹		
	FGV	RRG	Total
1	0.00	0.0	0.00
2	0.12	0.0	0.12
3	0.18	0.0	0.18
4	0.36	0.0	0.36
5	0.00	0.2	0.20
6	0.00	0.4	0.40
7	0.00	0.8	0.80
8	0.12	0.2	0.32
9	0.12	0.4	0.52
10	0.12	0.8	0.92
11	0.18	0.2	0.38
12	0.18	0.4	0.58
13	0.18	0.8	0.98
14	0.36	0.2	0.56
15	0.36	0.4	0.76
16	0.36	0.8	1.16

See Tab. 1 for 2 and 4 design.

1.5 统计学分析

实验结果数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用统计软件 SPSS15.0 进行统计学分析。不同组别之间分别采用传统的单因素方差分析和考虑测量时间因素的重复测量方差分析,交互作用分析采用双因素析因设计资料的方差分析。排便次数转化成连续型数据,用 Ridit 方法统计分析,以双侧 $P < 0.05$ 判断为具有统计学意义。

2 结果

2.1 醋芫花与甘草配伍对小鼠排尿量的影响

2.1.1 不同时段累积尿量单因素方差分析

对不同时段累积尿量进行单因素方差分析结果表明,阳性对照组 0 ~ 1 h, 1 ~ 2 h 和 1 ~ 4 h 累积排尿量分别为 0.83 ± 0.19, 0.76 ± 0.10 和 (2.20 ± 0.25) g,与正常对照组比较均明显增加 ($n = 10$, $P < 0.01$)。由表 3 可以看出,与正常对照组(组 1)比较,醋芫花 0.12 和 0.18 g·kg⁻¹ 单用组(组 2 和组 3) 0 ~ 1 h 排尿量无明显变化;醋芫花 0.12 和 0.24 g·kg⁻¹ 单用组(组 2 和组 4) 1 ~ 2 h 排尿量明显增加 ($P < 0.01$),分别增加 45% 和 36%,醋芫花

0.18 g·kg⁻¹单用组(组 3)1~2 h 排尿量无明显变化;醋芫花 0.12 和 0.24 g·kg⁻¹单用组(组 2 和组 4)0~4 h 排尿量明显增加(*P*<0.05);由此表明,醋芫花具有较强的利尿作用,且起效较迅速。

甘草单用组(组 5~组 7)与正常对照组比较,各时段及 0~4 h 累积排尿量均无明显变化,表明甘草水提液对水负荷小鼠排尿量无明显影响,提示甘草无明显利尿作用(表 3)。

进一步分析醋芫花与甘草合用对水负荷小鼠排尿量的影响,即醋芫花与甘草配伍组(组 8~组 16)分别与等剂量醋芫花单用组(组 2~组 4)进行组间比较。① 醋芫花 0.12 g·kg⁻¹与甘草 0.2, 0.4 和 0.8 g·kg⁻¹合用(组 8~组 10),其中醋芫花 0.12 g·kg⁻¹与甘草 0.8 g·kg⁻¹合用组(组 10)小鼠 1~2 h 排尿量与等剂量醋芫花 0.12 g·kg⁻¹单用组(组 2)相比明显下降(*P*<0.01),该组芫花与甘草配伍剂量比为 1:6.7。从醋芫花单用和与甘草配伍给药后各时段小鼠排尿量增长率(相较于正常对照组)曲线来看,原醋芫花单用陡峭的曲线在合用甘草后变得较为平缓(图 1)。② 醋芫花 0.18 g·kg⁻¹单用组(组 3)除小鼠 0~4 h 累积排尿量与正常对照组比较增加(*P*<0.05)外,其他各时段排尿量与正常对照组比较无明显差异;醋芫花 0.18 g·kg⁻¹与甘草 0.2, 0.4 和 0.8 g·kg⁻¹配伍合用(组 11~组 13),只有醋芫花 0.18 g·kg⁻¹与甘草 0.2 g·kg⁻¹配伍合

用组(组 11)0~1 h 排尿量与等剂量醋芫花 0.18 g·kg⁻¹单用组(组 3)比较显著减少(*P*<0.05),其他两组各时段排尿量与等剂量醋芫花 0.18 g·kg⁻¹单用组(组 3)比较均无明显变化。③ 醋芫花 0.24 g·kg⁻¹与甘草 0.2, 0.4 和 0.8 g·kg⁻¹配伍合用(组 14~组 16),只有醋芫花 0.24 g·kg⁻¹与甘草 0.2 g·kg⁻¹配伍合用(组 14)小鼠 2~3 h 排尿量与等剂量醋芫花 0.24 g·kg⁻¹单用组(组 4)比较显著增加(*P*<0.01),其他两组各时段排尿量无明显变化。

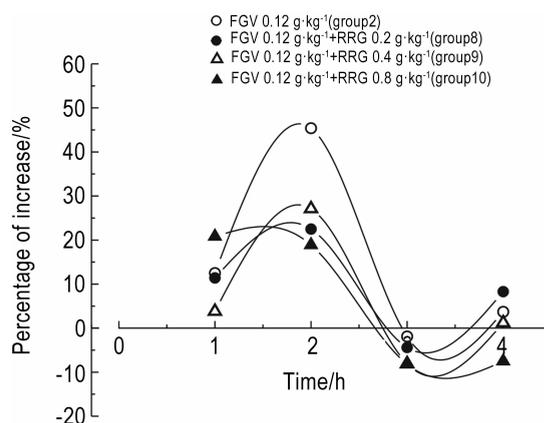


Fig. 1 Curves of increase rate of mouse urination of FGV 0.12 g·kg⁻¹ alone and FGV 0.12 g·kg⁻¹ with RRG 0.2, 0.4 and 0.8 g·kg⁻¹ groups compared to normal control group. See Tab. 3 for the mouse treatment. The increase percentages of the mouse urination in each hour compared to the normal control group were determined.

Tab.3 Effect of mixed decoction of FGV and RRG on mouse urination

Group	Urine weight/g				
	0-1	1-2	2-3	3-4	0-4 (h)
1	0.65 ± 0.15	0.42 ± 0.12	0.34 ± 0.06	0.22 ± 0.06	1.62 ± 0.22
2	0.73 ± 0.13	0.60 ± 0.12**	0.33 ± 0.08	0.22 ± 0.06	1.89 ± 0.26*
3	0.73 ± 0.20	0.50 ± 0.15	0.38 ± 0.10	0.23 ± 0.04	1.84 ± 0.36*
4	0.64 ± 0.18	0.57 ± 0.10**	0.30 ± 0.09	0.20 ± 0.07	1.70 ± 0.23
5	0.69 ± 0.21	0.41 ± 0.15	0.29 ± 0.12	0.22 ± 0.05	1.60 ± 0.34
6	0.65 ± 0.16	0.41 ± 0.09	0.35 ± 0.09	0.24 ± 0.04	1.65 ± 0.23
7	0.66 ± 0.17	0.42 ± 0.13	0.34 ± 0.10	0.20 ± 0.06	1.62 ± 0.26
8	0.72 ± 0.18	0.51 ± 0.10	0.32 ± 0.07	0.23 ± 0.09	1.79 ± 0.28
9	0.67 ± 0.16	0.53 ± 0.14*	0.31 ± 0.11	0.22 ± 0.08	1.73 ± 0.25
10	0.78 ± 0.18	0.49 ± 0.08##	0.31 ± 0.12	0.20 ± 0.05	1.79 ± 0.29
11	0.54 ± 0.23#	0.59 ± 0.16**	0.31 ± 0.10	0.24 ± 0.09	1.68 ± 0.41
12	0.65 ± 0.12	0.48 ± 0.15	0.35 ± 0.08	0.23 ± 0.05	1.70 ± 0.20
13	0.67 ± 0.14	0.50 ± 0.10	0.31 ± 0.09	0.21 ± 0.04	1.69 ± 0.24
14	0.53 ± 0.24	0.66 ± 0.24**	0.41 ± 0.09*##	0.23 ± 0.06	1.83 ± 0.33
15	0.49 ± 0.26*	0.55 ± 0.18*	0.30 ± 0.07	0.24 ± 0.07	1.58 ± 0.29
16	0.52 ± 0.20	0.53 ± 0.16*	0.33 ± 0.08	0.21 ± 0.15	1.59 ± 0.26

The mice were once ig given FGV or (and) RRG as described in Tab.2. The urine weight was determined at 0-4 h after drug administration. The 0-4 h cumulative urination weight was the sum of the four hours. $\bar{x} \pm s$, *n*=10. **P*<0.05, ***P*<0.01, compared with normal control group (group 1); #*P*<0.05, ##*P*<0.01, compared with FGV of the same dosage group.

2.1.2 重复测量方差分析

对小鼠 0~4 h 排尿量采用重复测量数据的方差分析进行检验,以 4 次不同时段重复测量的排尿量作为个体内因素 (within-subject factor),以不同的给药方案作为个体间因素 (between-subject factor)。结果表明,各组在不同时段即 0~1 h, 1~2 h, 2~3 h 和 3~4 h 以及不同组别之间小鼠排尿量有显著性差异 ($P < 0.01$),并且给药组与测量时间存在交互作用 ($P < 0.01$)。经组间多重比较,醋芫花 0.12 和 0.18 g·kg⁻¹ 单用组 (组 2 和组 3) 与正常对照组比较明显增加 ($P < 0.05$)。与甘草 0.2, 0.4 和 0.8 g·kg⁻¹ 配伍合用,配伍组与等剂量单药组比较无显著性差异。

2.1.3 析因设计方差分析

醋芫花与甘草的交互作用采用重复测量数据的双因素析因方差分析进行检验,以 4 次不同时段重复测量的排尿量作为个体内因素,再以醋芫花与甘草的给药剂量分别作为两种不同的处理因素,选为个体间因素。分析结果表明,醋芫花可使小鼠的排尿量显著增加 ($P < 0.05$),甘草对此无明显影响,醋芫花与甘草无交互作用,但 P 值接近 0.05 ($P = 0.074$)。

2.2 醋芫花与甘草配伍对小鼠排便的影响

观察醋芫花对小鼠排便量和排便次数的影响 (表 4 和表 5),并观察有无稀便。结果表明,醋芫花 0.18 g·kg⁻¹ 单用组 (组 3) 0~1 h 排便量和 0~4 h 总排便量较正常对照组显著增加 ($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),醋芫花 0.12 和 0.24 g·kg⁻¹ 单用组 (组 2 和组 4) 0~4 h 总排便量较正常对照组比较无明显变化,仅分别在 0~1 h 和 2~3 h 时段明显增加 ($P < 0.05$),但未见明显排稀便的现象,仅出现便软、便多,说明醋芫花具有轻微的泻下作用。甘草给药后排便量及排便次数均无明显变化。

进一步考察醋芫花与甘草配伍合用对小鼠泻下作用的影响。将醋芫花与甘草配伍合用组 (组 8~组 16) 分别与等剂量的醋芫花单用组 (组 2~组 4) 进行比较,其中仅醋芫花 0.12 g·kg⁻¹ 与甘草 0.4 g·kg⁻¹ 配伍组 (组 9) 2~3 h 排便量与等剂量醋芫花 0.12 g·kg⁻¹ 单用组 (组 2) 比较显著减少 ($P < 0.05$),但总排便量和排便次数无明显变化;醋芫花 0.18 和 0.36 g·kg⁻¹ 与甘草 0.2, 0.4 和 0.8 g·kg⁻¹ 配伍合用组分别与等剂量醋芫花单用组比较小鼠总排便量和排便次数均无明显变化,表明甘草对醋芫花的泻下作用无明显影响。

Tab. 4 Effect of mixed decoction of FGV and RRG on mouse feces weight

Group	Feces weight/g				
	0-1	1-2	2-3	3-4	0-4 (h)
1	0.05 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.14 ± 0.08
2	0.07 ± 0.05	0.05 ± 0.03	0.04 ± 0.02*	0.01 ± 0.01	0.17 ± 0.07
3	0.10 ± 0.05**	0.06 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.20 ± 0.10*
4	0.09 ± 0.02*	0.03 ± 0.03	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.16 ± 0.06
5	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.05	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.15 ± 0.08
6	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.16 ± 0.07
7	0.08 ± 0.04	0.06 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.18 ± 0.08
8	0.07 ± 0.03	0.06 ± 0.03	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.17 ± 0.07
9	0.08 ± 0.06	0.06 ± 0.04	0.02 ± 0.02 [#]	0.02 ± 0.02	0.18 ± 0.09
10	0.05 ± 0.02	0.03 ± 0.02	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.12 ± 0.04
11	0.07 ± 0.03	0.04 ± 0.03	0.03 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.15 ± 0.06
12	0.06 ± 0.03	0.05 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.14 ± 0.06
13	0.08 ± 0.05	0.05 ± 0.03	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.19 ± 0.08
14	0.08 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.14 ± 0.05
15	0.09 ± 0.05*	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.02	0.15 ± 0.06
16	0.08 ± 0.04	0.03 ± 0.02	0.02 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.15 ± 0.04

See Tab. 3 for the mouse treatment. The feces weight of each hour was taken respectively, and 0-4 h cumulative feces weight was the sum of the four hours. $\bar{x} \pm s$, $n = 10$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, compared with FGV of the same dosage group.

Tab.5 Effect of mixed decoction of FGV and RRG on defecation numbers of mouse

Group	Numbers	Group	Numbers
1	0.34 ± 0.26	9	0.47 ± 0.30
2	0.49 ± 0.28	10	0.38 ± 0.28
3	0.69 ± 0.36**	11	0.54 ± 0.27
4	0.61 ± 0.32*	12	0.53 ± 0.23
5	0.47 ± 0.26	13	0.64 ± 0.24**
6	0.48 ± 0.25	14	0.49 ± 0.28
7	0.53 ± 0.35	15	0.55 ± 0.26
8	0.51 ± 0.33	16	0.49 ± 0.28

See Tab.3 for the mouse treatment. The 0-4 h cumulative defecation numbers were the sum of four hours. $\bar{x} \pm s$, $n=10$. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with normal control group.

3 讨论

芫花为传统的泻水逐饮药,现代药理研究表明芫花在一定剂量范围具有利尿和促进泻下作用^[3,5]。本研究结果表明,在《药典》等效剂量范围内,醋芫花粉末具有利尿和泻下的作用,并以利尿作用为主,泻下作用较轻微,其中《药典》低限和高限等效剂量(0.12 和 0.18 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)单用组小鼠 0~1 h 排尿量与正常对照组相比增长率均为 13%,各剂量组 1~2 h 排尿量均明显增加,其中醋芫花 0.12 和 0.24 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 单用组与正常对照组比较明显增加,增长率分别为 45% 和 36%,表明醋芫花具有较强的利尿作用,且起效较迅速。

为了比较各给药方案对排尿量有无显著性影响,4 次不同时段重复测量的排尿量有无显著性差异,以及给药组与测量时间的交互作用,本研究同时采用重复测量数据的单因素方差分析进行检验。结果显示,醋芫花《药典》低限和高限剂量组与正常对照组比较有统计学差异,与传统的单因素方差分析统计结果基本一致。

本研究重点考察了醋芫花与甘草合用后对水负荷小鼠排尿量的影响。结果显示,醋芫花 0.12 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使 1~2 h 排尿量明显增加;与甘草 0.2, 0.4 和 0.8 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 配伍合用,0~1 h 排尿量无明显变化,1~2 h 排尿量与等剂量醋芫花 0.12 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 单用组明显减少,表明甘草可明显抑制醋芫花的利尿作用。从醋芫花与甘草配伍用药后各时段尿量增长率曲线来看,原醋芫花单用陡峭的曲线在配伍甘草后变得较为平缓,表明甘草可减缓醋芫花利尿的作用。

从析因设计方差分析结果来看,醋芫花对小鼠的排尿量有显著作用,甘草无影响,醋芫花与甘草有交互作用的趋势,虽然没有统计学意义,但 P 值接近

0.05 ($P=0.074$),同样提示甘草有拮抗醋芫花对排尿量影响的趋势,这有助于今后进一步的机制研究。

在本研究中还发现,甘草对醋芫花利尿作用的影响与用量和配伍比例有关。当醋芫花剂量大于甘草剂量,且醋芫花和甘草的剂量均非《药典》剂量范围内时,未体现出抑制作用,相反有一定程度的增加。本研究结果表明,在《药典》剂量范围内,醋芫花甘草配伍比例接近于 1:1, 1:2, 1:3 和 1:7 时,甘草对醋芫花的利尿作用均显示出不同程度的抑制作用。从对单时段小鼠排尿量的影响来看,醋芫花甘草配伍比例为 1:6.7 时甘草对醋芫花利尿作用的抑制率最高;从对 0~4 h 累积尿量的影响来看,经过重复测量方差分析,醋芫花甘草配伍比例为 1:3.3 时甘草对醋芫花利尿作用的抑制作用最强。本课题组前期研究表明,芫花与甘草配伍比例为 1:3.3 时,一定剂量范围内芫花与甘草反药组合可显著抑制小鼠的自发活动^[4],该配伍比例亦符合《药典》醋芫花低限剂量与甘草低限剂量的比值,是临床常用的配伍比例,提示在临床用药时芫花与甘草配伍易产生“两药相反”的作用。

一般认为芫花中的油脂状物对黏膜有强烈的刺激作用,其中二萜原酸酯类如芫花酯甲为芫花利尿作用的活性成分,但其在芫花中的含量尚不足万分之一,如剂量高则具有较强的毒性^[5-7]。此外,芫花中的黄酮类化合物如芫花素和木犀草素等,可治疗“痰、咳、喘和炎”四症,亦具有“泻水逐饮”的作用^[5,7]。甘草含有甘草酸和甘草次酸,甘草酸是甘草中含量最高的苷类化合物,其在体内可代谢为甘草次酸,甘草具有盐皮质激素样作用,即醛固酮样作用。实验和临床研究表明,甘草酸和甘草次酸均能使人 and 实验动物尿量和钠排出减少,钾排出增多,从而引起水肿,具抗利尿作用^[8],两者在“泻水逐饮”这方面的作用可能是其“相反”的机制之一。同时,也从另一角度验证了甘草“甘缓守中”的药性可减缓芫花“利水”的作用,这可能是芫花与甘草配伍禁忌的原因之一。

本研究结果表明,醋芫花的利尿作用与给药剂量有关,超出《药典》剂量范围,0~4 h 累积排尿量并未明显增加,相反 0~1 h 尿量有所减少,推测可能由于其毒性成分增加,对心血管系统、消化系统和中枢神经系统产生影响。相关毒性作用尚待深入研究。

参考文献:

- [1] Tang YP, Wu QC, Ding AW, Duan JA. Modern understanding for "eighteen incompatible medicaments" and

- "nineteen medicaments of mutual restraint" in TCM [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form* (中国实验方剂学杂志), 2009, **15**(6):79-81.
- [2] Yang MH, Li SD, Gao Y. Exploratory analysis on eighteen incompatible medicaments of Chinese medicinal herbs based on modern clinical application [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中华中医药杂志), 2011, **26**(1):12-15.
- [3] Zhang BX, Yuan ST, Zhang JX, Wang ZJ, Xia K. An overview of current studies on *Flos Genkwa* [J]. *Chin J Inf TCM* (中国中医药信息杂志), 1995, **2**(10):21-24.
- [4] Chen XJ, Yu G, Song HX, Wang M, Chen YY, Qian DW, et al. Effect of *Flos Genkwa* combined with *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae* on spontaneous activity of mice based on the factorial design [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 2012, **28**(3):249-251.
- [5] Li LZ, Song SJ, Gao PY. Research progress in the chemical constituents and pharmacological activities of *Daphne genkwa* Sieb. et Zucc. [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2007, **24**(9):587-592.
- [6] Zhang S, Zhang F, Li X, Dong W, Wen L, Wang S. Evaluation of *Daphne genkwa* diterpenes; fingerprint and quantitative analysis by high performance liquid chromatography [J]. *Phytochem Anal*, 2007, **18**(2):91-97.
- [7] Zhao Y, Yuan ST, Li AY, Zhang BX, Wang ZJ. Effects of processing on toxicity and pharmacological action of *Flos Genkwa* [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, **23**(6):344-347.
- [8] Zhang MF, Shen YQ. Glucocorticoid-like effect of glycyrrhizic acid and its aglycone glycyrrhetic acid [J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2011, **26**(1):33-35.

Incompatibility mechanism on the basis of expelling water retention with drastic purgative of vinegar-processed *Flos Genkwa* influenced by *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*

YU Guo^{1,2}, CHEN Yan-yan¹, DUAN Jin-ao¹, XU Li², CHEN Xia-juan², SONG Hong-xiu², WANG Meng², QIAN Da-wei¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for High Technology Research of TCM Formulae, 2. Drug Safety Evaluation Center, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract: **OBJECTIVE** To investigate the possible mechanism of incompatibility of vinegar-processed *Flos Genkwa* (FGV) combined with *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae* (RRG). **METHODS** According to factorial design, the diuretic effect was studied by weighing method to observe the urine amount of mice. The urine weight of each hour (from 0 to 4 h) was taken respectively after the mice were ig given FGV 0.12, 0.18 and 0.24 g·kg⁻¹, RRG decoction 0.2, 0.4 and 0.8 g·kg⁻¹ and their combinations, respectively, while the purgation effect was studied by observing the first defecation time, feces pellets and feces shape within 4 h after drug administration. The urine weight of each hour was statistically analyzed by traditional statistical approaches and repeated measurements, respectively. **RESULTS** Compared with normal control group, FGV 0.18 g·kg⁻¹ showed diuretic and purgation effect, and the urine weight was increased by 45% in the first and second hour, respectively ($P < 0.01$). RRG decoction showed no influence on the diuretic effect. The combination of FGV 0.12 g·kg⁻¹ and RRG 0.2, 0.4 and 0.8 g·kg⁻¹ could significantly decrease urine weight within 2 h after administration ($P < 0.01$), suggesting that the diuretic effect of FGV was inhibited by RRG. FGV 0.18 g·kg⁻¹ significantly increased feces pellets, which could not be inhibited by its combination with RRG. **CONCLUSION** The diuretic effect of FGV can be influenced by RRG, suggesting that suppression of this effect by RRG may be one possible mechanism of incompatibility.

Key words: *Flos Genkwa*; *Radix et Rhizoma Glycyrrhizae*; drug incompatibility; diuresis; expelling water retention with drastic purgative

Foundation item: The project supported by National Basic Research Program of China (973 Program) (2011CB505300); and National Basic Research Program of China (973 Program) (2011CB505303)

Corresponding authors: DUAN Jin-ao, E-mail: duanja@163.com; XU Li, E-mail: xuliglp@126.com

(收稿日期: 2013-02-27 接受日期: 2013-08-30)

(本文编辑: 齐春会)