

藏药处方使用诃子乌头配伍的概况及减毒机理分析

王 璞 王嘉伦 王亚旭 王聿成

(北京中医药大学中药学院,北京,100102)

摘要 目的:对藏药处方中诃子与乌头的配伍概况及诃子配伍乌头的减毒机理进行分析,探讨其配伍的机理和意义。方法:从《四部医典》和《藏医秘方精选》中遴选出诃子配伍乌头的相关处方进行分析;通过检索中国期刊全文数据库,查找与诃子及乌头的相关化学成分研究文献,进行遴选分析。结果:从选出相关藏药处方中发现,诃子与乌头配伍,诃子通常用量大于乌头;通过相关文献分析,诃子配伍乌头减毒存在物质基础。结论:藏药处方中乌头常配伍诃子共用,诃子配伍乌头减毒的情况及机理已有初步的分析结果,进一步的相关研究需要进行。

关键词 藏药;诃子;乌头;配伍;减毒机理

Analysis of Tibetan Medicine Prescription Regarding Compatibility between Terminalia Chebula and Aconitum and Attenuated Mechanism

Wang Pu, Wang Jialun, Wang Yaxu, Wang Yucheng

(College of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

Abstract Objective: To analyze Tibetan medicine prescription regarding compatibility between Terminalia chebula and Aconitum and the compatibility attenuated mechanism, and to explore the mechanism and significance of its compatibility. **Methods:** Analyzed relevant prescriptions from the Si Bu Yi Dian And Zangyi Mi Fang Jing Xuan, and research papers of chemical ingredients.

Results: Based on prescriptions under research it has been discovered the dosage of Terminalia was usually greater than the dosage of Aconitu; relevant literature proved attenuated mechanism has material foundation. **Conclusion:** There has been preliminary revealing of attenuated mechanisms of combined use of Terminalia and Aconitum, further research needs to be done

Key Words Tibetan medicine; Terminalia chebula; Aconitum; Compatibility; Attenuated mechanism

中图分类号:R284;R29 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.02.038

文献整理发现,在藏医临床中^[1],诃子与乌头配伍使用非常多见,并且在多种疾病的治疗方剂中,二者配伍是其主要组成部分。我们在很多处方中发现,具有毒性的乌头,用量较大,而同时诃子的量也相应增大。因此,笔者就二者在藏医药处方中^[2]的配伍使用进行了一系列的文献研究及药理分析,旨在探讨其配伍规律和意义。

1 含有诃子配伍乌头的藏药处方分析

1.1 处方整理结果^[3-4] 笔者共搜集了近七十首藏药处方,按临床所治疾病分类,共分为 15 类疾病,包括风上血亢、赤巴病、培根病、不消化症、痞瘤癥瘕、一般热病、流感、喉蛾、痢疾、急性黄疸、头颅疾病、胃病、风湿、胆囊炎及其他疾病,方中使用乌头有船形乌头、草乌、细叶乌头、白花乌头和生乌头。整理结果见表 1。

1.2 处方小结 通过以上整理,得出以下结论:通常情况下,在同时使用诃子和乌头的处方中,诃子的用量常大于乌头,大约为其 1.5~6 倍,而且诃子与

乌头的用量都较大,大于 50 g(四十首方子)。同时,在少量处方中,诃子与乌头的用量相等,在个别处方中诃子的用量大约是乌头的二分之一。故可以认为,诃子与乌头配伍很大可能为利用诃子缓解乌头的毒性。

2 诃子配伍乌头的解毒机理分析

通过对以上资料整理的分析,初步了解了藏药处方中诃子缓解乌头毒性的配伍思想,笔者进一步应用文献数据库^[5]从现代化学成分角度研究分析诃子对乌头的解毒作用。

2.1 乌头与诃子的主要化学成分 乌头属植物生物碱包括双酯型生物碱、单酯型生物碱、醇型生物碱和其他类生物碱。乌头属药用植物的主要成分是双酯型生物碱,约占总重的 7%~10%,具有显著的生理活性,同时也是毒性成分。乌头属双酯型生物碱的基本骨架可分为三大类:C18-、C19-、C20-二萜生物碱类。其中 C19-双酯型生物碱是目前发现最多的一类生物碱,也是目前发现最具毒性的植物成分

之一,又常称为乌头碱型生物碱,如乌头碱(Aconitine)、中乌头碱(新乌头碱 Mesaconitine),次乌头碱(下乌头碱 Hypaconitine)、去氧乌头碱(De-oxyaconitine)等^[6]。

表 1 藏药处方中诃子与乌头的用量比					
疾病类型	诃子 用量比	乌头用量比			
		船形乌头	草乌	细叶乌头	白花乌头 生乌头
风上血亢	≥1			1	
赤巴病	2	1			
培根病	3	1			
不消化症	≥2		1		
痞瘤癥瘕	2-4			1	
一般热病	3				1
流感	2	1			1
	1.5-2	1			
	>1		1		
	6				1
	2				1
喉蛾	2	1			1
	2	1			1
	2-4			1	
痢疾	2				1
	2-4	1			
	2				1
急性黄疸	2-5	1			
	2-5				1
	>2	1	1		
头颅疾病	2.5	1			
胃病	2-4		1		
	2-4			1	
风湿	1-6		1		
	2				1
胆囊炎	2-3		1		
其他疾病	>1	1			

以川乌为例,其含双酯型乌头碱约 0.4% ~ 0.8%,如乌头碱、中乌头碱、下乌头碱、杰斯乌头碱(Jasaconitine)、异瞿雀碱(Isodelphinine)等。这类化合物的分子结构中,C₈-OH 乙酰化,C₁₄-αOH 芳酰化(苯甲酰化、茴香酰化或肉桂酰化),因而呈强烈的毒性,是乌头中的主要毒性成分。川乌中单酯型乌头碱分子结构中仅 C₁₄-αOH 芳香化,如苯甲酰乌头胺(Benzoylaconine)、苯甲酰中乌头胺(Benzoylmesaconine)和苯甲酰下乌头胺(Benzoylhypaconine),这类化合物的毒性明显减小,仅为双酯型乌头碱的 1/1000 ~ 1/100,若进一步水解为相应的醇胺(乌头胺、中乌头胺和下乌头胺),则几乎无毒性,且作用性质也与母体化合物不同^[7]。

诃子果实含鞣质 21% ~ 37.36%,去核果肉较全果肉含鞣质为高,嫩的果实较成熟果实含鞣质多。其主要成分为诃子酸(Chebulinic Acid)、诃黎勒酸

(Chebulagic Acid)、1,3,6-三没食子酰葡萄糖(1,3,6-trigalloyl-β-glucose)及 1,2,3,4,6-五没食子酰葡萄糖(1,2,3,4,6-pentagalloyl-β-glucose)、鞣云实素(Corilagin)、原诃子酸(Terchebin)、并没食子酸(即鞣花酸(Ellagic Acid)及没食子酸。此外叶及果实尚含莽草酸(Shikimic Acid)、去氢莽草酸(Dehydroshikimic Acid)、奎宁酸(Quinic Acid)、阿拉伯糖(Arabinose)、果糖(Fructose)、葡萄糖(Dextrose)、蔗糖(Sucrose)、鼠李糖和氨基酸;氨基酸鲜品中有 11 种,干品中有 7 种^[8]。还含番泻苷 A(Sennoside A)、诃子素(Chebulin)、维生素 P 19 ~ 103 mg/100 g、维生素 C 92 mg/100 g(鲜果)、鞣酸酶(Tannase)、多酚氧化酶(Polyphenol Oxidase)、过氧化物酶、抗坏血酸氧化酶等^[9]。

2.2 乌头中毒表现及救治 乌头毒性很强,临床上多因误服过量或服用生品药酒及生品不经久煮或配伍不当而致中毒,中毒症状主要表现在神经系统和循环系统为主,其次为消化系统。多数在服药后 10 min 至 2 h 出现中毒反应。中毒轻者在服药后 15 ~ 30 min 出现口舌及全身发麻、恶心、呕吐、呼吸急迫、胸部重压感;中毒中度者可见烦躁汗出、四肢痉挛、言语障碍、呼吸困难、血压下降、体温不升、面色苍白、皮肤发冷、脉象迟弱、心律紊乱等症状,心电图可见多源性和频发性不规则期前收缩。中毒重度者见神志不清或昏迷、口唇指端发绀、脉微欲绝、二便失禁,心电图可见心室纤颤及室性停搏,最后可因心脏或呼吸衰竭而死亡^[10]。

临床救治包括四个方面:1)对中毒时间不长者,先催吐、洗胃,以减少毒物吸收。2)补液纠正电解质失衡^[11]。3)抢救的关键是及时和严格的控制严重的心律失常,而解除迷走神经对心脏的抑制是抢救的首要措施,阿托品能对抗乌头碱引起的迷走神经过度兴奋,并通过胆碱能神经的外因作用解除窦房结和房室结的抑制,从而促进高位起搏点自律性的恢复和提高,恢复对整个心脏的控制,消除心肌异位节律,终止快速心律失常,故阿托品是抢救乌头中毒致严重心律失常的首选药。早期、足量、维持应用阿托品,达到和维持“阿托品化”,以心率维持在 100 次/min 左右为宜,并强调个体化,根据心率、房室传导阻滞、早搏酌情调节,有室性心律失常加利多卡因治疗^[12-14]。4)中药解毒:生白蜜 200 g 即刻服;生姜、甘草各 30 g、绿豆 120 g 水煎服,尚有用苦参、黄连、黑豆等解毒的报道^[11]。

2.3 诃子配伍乌头化学物质基础分析 诃子的主

要成分为鞣质,鞣质对乌头中的生物碱在理论上是有一定的解毒作用的。其理论原理是:鞣质多含酚羟基,有一定的酸性,能与乌头中的生物碱反应,理论上的反应原理是由于鞣质分子量大,可以与生物碱生成不溶于水的络合物,从而从溶液中沉淀出来,达到降低毒性的作用。同时乌头中的生物碱乙酰基数量越多毒性越小,鞣质与乌头碱结合后,乙酰基数目增加,进一步降低毒性,从而有效降低乌头中有毒生物碱的含量^[15]。

传统中药中通过加热使乌头中有毒乌头碱含量降低的方法是使其 14C 与 8C 的双酯基团水解,水解为两个一级反应的连锁反应,先脱去乙酰基,再脱去苯甲酰基反应,两步反应速度常数均随递质的 pH 值降低而增大,成抛物线型^[16]。诃子的鞣质为酸性,可以有效的降低递质的 pH 值,这也很可能是其降低乌头毒性的原因之一。

3 小结

通过处方分析,笔者发现诃子与乌头配伍存在着明显的用量特点,即诃子用量大多数情况下大于乌头用量,这说明其配伍目的可能是以诃子减乌头毒性;在整理藏医药文献基础上,笔者又分析了现代诃子与乌头的化学成分研究文献,发现诃子中的鞣质类成分可能是减乌头毒(乌头碱)的物质基础,为诃子配伍乌头的减毒机制提供了佐证。对于诃子配伍乌头的减毒机制的详细情况,仍需进一步深化研究。

参考文献

[1]王璞,董燕飞,吴嘉瑞,等.藏医药学毒性理论的文献研究[J].云南中医学院学报,2011,34(5):18-20.

- [2]王璞,王亚旭,张瑶瑶,等.从 96 首藏药方剂探讨藏药使用甘草的特点和规律[J].云南中医学院学报,2013,36(4):29-31.
- [3]宇妥·元丹贡布.《四部医典》汉译本[M].北京:人民卫生出版社,1983:56-61.
- [4]仁青卓玛.藏医秘方精选[M].成都:四川人民出版社,2001:26-222.
- [5]董燕飞,王聿成,王璞.《中国药典》藏药成方制剂的不良反应文献分析[J].云南中医学院学报,2012,35(4):14-17.
- [6]赵翡翠,李杰.乌头属药用植物中生物碱的研究进展[J].中国现代应用药学,2010,27(13):1177-1182.
- [7]杜贵友.有毒中药现代研究与合理应用[M].北京:人民卫生出版社,2003:286-287.
- [8]王本祥.现代中药药理与临床[M].天津:天津科技翻译出版公司,2004:785.
- [9]中国医学科学院药物研究所.中药志(第三册)[M].北京:人民卫生出版社,1984:424.
- [10]雷载权.中华临床中药学[M].北京:人民卫生出版社,1998:728.
- [11]杜贵友.有毒中药现代研究与合理应用[M].北京:人民卫生出版社,2003:681-682.
- [12]贺丽英.中西医结合治疗急性重度乌头碱中毒致心律失常 50 例及综合护理[J].中国药业,2013,22(21):92-94.
- [13]王丽娟,吕爱红.救治急性乌头碱中毒探讨及体会[J].医药论坛杂志,2011,32(23):141-142.
- [14]贾晓光,周琴,王果平,等.乌头草中毒症状及临床解救[J].新疆中医药,2012,30(3):67-70.
- [15]郭晓庄.有毒中药大辞典[M].天津:天津科技翻译出版公司,1992:285.
- [16]黄坚,王新宏,吴艇艇.乌头碱水解的动力学研究[J].药学报,1985,20(12):933-939.

(2014-02-24 收稿 责任编辑:曹柏)

(上接第 300 页)

- [29]赵爱光,杨金坤,尤圣富,等.中药胃肠安诱导裸鼠胃癌移植瘤细胞凋亡的途径及基因调控的研究[J].中西医结合学报,2007,5(3):287-297.
- [30]黄浏蛟,赵刚,毛明,等.四君子汤含药血清与氟尿嘧啶合用对胃癌细胞 SGC-7901 增殖抑制作用研究[J].时珍国医国药,2013,24(5):1236-1238.
- [31]黄浏蛟,毛明.四君子汤含药血清与 FU 合用诱导胃癌细胞凋亡的作用机理研究[J].时珍国医国药,2014,25(3):603-605.
- [32]贾建光,马莉,李靖,等.四君子汤及拆方含药血清对胃癌细胞株侧群细胞的生长抑制研究[J].中国临床药理学与治疗学,2013,18(5):513-518.
- [33]Li J, Qian J, Jia JG, et al. Effect of Sijunzi decoction on the prolifera-

tion of side population cells of human gastric cancer cell line[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2014, 34(6):704-709.

- [34]韩春梅,林德贵,刘翠艳,等.四君子汤发酵液的抗肿瘤作用及其对荷瘤小鼠免疫功能的影响[J].畜牧兽医学报,2008,39(6):814-818.
- [35]郑玲英,赵银鹰.四君子汤抗肿瘤药理研究[J].实用中西医结合临床,2010,10(6):93-94.
- [36]肖寒,杨进.加味四君子汤对大肠癌化疗患者的免疫促进作用[J].中国中西医结合杂志,2011,31(2):164-167.
- [37]潘华新,王丽虹,罗霞,等.四君子汤总多糖对化疗荷瘤小鼠脾脏和派氏结及肠系膜淋巴细胞的影响[J].中药新药与临床药理,2012,23(4):438-440,496.

(2014-05-13 收稿 责任编辑:徐颖)