

引用: 杜园玉, 张喜武, 徐敬娅, 余英杰, 赵曼, 赵炜明. 小续命汤中毒性中药药对配伍减毒增效的研究进展[J]. 中医导报, 2025, 31(12): 190-195.

小续命汤中毒性中药药对配伍减毒增效的研究进展*

杜园玉¹, 张喜武², 徐敬娅¹, 余英杰¹, 赵曼¹, 赵炜明¹

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 小续命汤作为治疗中风经典方剂, 因含附子、苦杏仁等毒性中药, 临床应用受限。本文从化学成分变化、药理作用影响等方面综述附子与人参、麻黄、甘草以及苦杏仁与甘草、麻黄等毒性中药药对配伍减毒增效的研究进展。研究表明, 上述药对可通过调控药物中毒性成分含量、干预药物代谢路径及发挥协同药理效应实现减毒增效。本文还进一步梳理了小续命汤在治疗缺血性脑卒中时上述药对的高频配伍比例, 旨在为小续命汤在脑卒中及相关疾病临床治疗的合理运用, 提供有力理论与科学支撑。

[关键词] 小续命汤; 毒性中药; 药对; 减毒增效; 配伍规律

[中图分类号] R289.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2025)12-0190-06

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2025.12.031

Research Progress on Compatibility of Toxic Chinese Medicinal Pairs in Xiaoxuming Decoction (小续命汤) for Reducing Toxicity and Enhancing Efficacy

DU Yuanyu¹, ZHANG Xiwu², XU Jingya¹, YU Yingjie¹, ZHAO Man¹, ZHAO Weiming¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150040, China; 2. Academy of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150040, China)

[Abstract] As a classic prescription for treating stroke, Xiaoxuming Decoction has limited clinical application due to containing toxic Chinese medicinal materials such as Fuzi (Aconiti Radix Lateralis Preparata) and Kuxingren (Armeniacae Semen Amarum). This paper reviews the research progress on the compatibility of toxic Chinese medicinal pairs for attenuation of toxicity and enhancement of efficacy, including the pairs of Fuzi (Aconiti Radix Lateralis Preparata) combined with Renshen (Ginseng Radix et Rhizoma), Mahuang (Ephedrae Herba) and Gancao (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma), as well as Kuxingren (Armeniacae Semen Amarum) combined with Gancao (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) and Mahuang (Ephedrae Herba), from the perspectives of changes in chemical components and impacts on pharmacological effects. This paper reviews the research progress on the compatibility of toxic Chinese medicinal pairs for attenuation of toxicity and enhancement of efficacy, including the pairs of Fuzi (Aconiti Radix Lateralis Preparata) combined with Renshen (Ginseng Radix et Rhizoma), Mahuang (Ephedrae Herba) and Gancao (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma), as well as Kuxingren (Armeniacae Semen Amarum) combined with Gancao (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) and Mahuang (Ephedrae Herba), from the perspectives of changes in chemical components and impacts on pharmacological effects.

[Keywords] Xiaoxuming Decoction; toxic traditional Chinese medicine; medicinal pairs; toxicity attenuation and efficacy enhancement; compatibility rules

小续命汤作为传统的经典方剂, 以其立意新颖、配伍严谨精当, 常用于缺血性中风等多种疾病的治疗^[1], 但该方由于

含有毒性中药附子、苦杏仁等, 限制了其在临床中的应用, 因而如何减轻附子、苦杏仁毒性也成为了历代医家研究的重点。

*基金项目: 国家自然科学基金项目(81873161); 中央支持地方高校改革发展资金人才培养支持计划项目; 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2024yisx109)

通信作者: 赵炜明, 男, 教授, 研究方向为防治脑血管病及肿瘤的中药药物

而药对研究近年在国内热度日益攀升,毒性中药的药对配伍减毒增效的作用及机制已成为该领域内近年来的一大研究方向^[2],备受业内人士的关注。研究小续命汤中药对的减毒增效配伍特点,将大大提高脑卒中等疾病的临床疗效,全面、深入地探讨该经典名方的应用前景,对拓展其在现代医学领域的价值具有十分重要的现实意义。本文对小续命汤中药对减毒增效配伍的相关研究进行综述,旨在为今后研究及临床实践提供借鉴。

1 小续命汤溯源

小续命汤最早出自东晋陈延之的《小品方》,被古代医家赞为“诸汤之要”,是治疗外风所致中风病的代表方剂^[3]。唐代医家孙思邈对大小续命汤极为推崇,将其收录于《千金要方》之中。南宋时期,杨士瀛更是对小续命汤赞誉有加,其言“治风良剂,小续命汤为上”。金元时期,多数医家主张中风病机为“内风”,如李东垣提出气虚生风等。小续命汤在中风治疗方剂中的地位逐渐下降,如《太平惠民和剂局方》等多部医著已将其中风首要方剂的位置替换。

小续命汤因基于外风立论,在这一背景下遭受质疑,被主流医家所弃用。到明清时期,李时珍注重小续命汤的灵活加减,拓展了其在临床中的应用,但张景岳仍否定外风学说,张山雷质疑其治中风的效果,致该方饱受争议,许多医著不再将其收录^[4]。

清末民国时期中医临床医学家丁甘仁根据中风患者年老体衰、本虚标实的特点,以扶正兼祛痰祛风之法运用小续命汤治疗中风。近现代时期,李可教授提出以六经统中风,主张不分内外风,将小续命汤作为基础方灵活加减^[5]。他的独特见解,让当代对中风病机及小续命汤有了更全面的认知,推动了小续命汤的进一步发展。

2 小续命汤组成及其有毒成分

小续命汤融合了麻黄汤与桂枝汤,由麻黄、防己、人参、桂心、黄芩、芍药、甘草、川芎、苦杏仁、附子、防风、生姜等多味药材组成^[6]。麻黄发汗解表,防己祛风湿,人参大补元气,桂心温通经络,黄芩清热,芍药养血敛阴,甘草调和诸药,川芎活血行气,苦杏仁止咳平喘,附子温阳散寒,防风祛风,生姜解表温胃。全方共奏祛风散寒、扶正解表之功,主治风中经络。

在小续命汤中,附子和苦杏仁是发挥药效必不可少的成分,但两者有毒副作用,因而用之需谨慎考量。附子对心脏有明显的毒副作用,苦杏仁的毒性也可累及呼吸、循环系统,下面将详细阐述两者的毒副作用。

2.1 附子的毒副作用 附子作为毛茛科植物乌头的子根的加工品,最早见于《神农本草经》,其言“味辛,温。主风寒,咳逆,邪气,温中,金疮,破癥坚,积聚,血痹,寒湿痿痹,拘挛,膝痛,不能行步”^[7]。书中虽未明确指出其毒性程度,但将附子列为下品,暗示了其具有潜在毒性。至《本草纲目》对附子的记载更为详细,文中详尽阐释了附子的特性,包括其炮制方法、产地等信息,也指出其在多方面的药用功效。书中记载“生附子为末,淳苦酒和涂右足心,胎下去之”^[8],足见附子药力峻猛,也侧面反映出其具有毒性。

现代研究显示,乌头碱为附子的主要有毒成分,不仅会

对心脏功能及中枢神经系统产生影响,还具备肝肾毒性、胚胎毒性等多种毒理效应^[9-10]。乌头碱对心脏的毒性,在于能够干扰中枢神经系统,引发神经功能紊乱,进而引发恶性心律失常、传导阻滞等问题^[11]。研究证实,长期给大鼠灌服高剂量的附子提取物,血清生物标记物会显示心脏功能异常,呈现心肌坏死、血管扩张等状况^[12]。除此之外,次乌头碱能够使心肌细胞搏动频率急剧下降,进而导致心肌细胞膜受损,严重时细胞死亡^[10];去甲乌药碱浓度超1 $\mu\text{mol/L}$ 时,会引发心肌细胞不规则收缩,产生毒性^[13]。另外,附子对神经具有双重作用,其药理作用体现在保护神经元、抑制神经损伤^[14];毒理方面,附子会抑制中枢神经系统,致使面部、口腔和四肢出现感觉异常^[15]。另有研究发现,高浓度附子生物碱能显著抑制大鼠睾丸细胞增殖,足见其生殖毒性极强^[16]。乌头碱还可抑制黄体细胞的增殖和激素的分泌^[17]。有报告指出附子生物碱同样对胚胎具有明显毒性作用,在器官发生期可以引起器官分化、发育延迟和致畸^[18]。

2.2 苦杏仁的毒副作用 苦杏仁为蔷薇科植物山杏、西伯利亚杏、东北杏或杏的干燥成熟种子,具有止咳平喘、降气化痰、润肠通便等功效^[19]。苦杏仁首见于《神农本草经》,其言:“味甘,温,有毒,治咳逆上气,肠中雷鸣,喉痹,下气,产乳,金疮,寒心,奔豚。”^[7]关于苦杏仁的毒副作用,绝大多数古籍均记载其“有毒”或“毒”。《本草纲目》曰:“苦杏仁能散能降,故解肌散风,降气润燥,消积治伤损药中用之。治疮杀虫,用其毒也。”^[8]因此,《中华人民共和国药典》将其总结为“苦,微温;有小毒”。

现代研究指出,苦杏仁含有的主要毒性成分包括苦杏仁苷等,其含量一般在2%~4%之间^[20]。苦杏仁苷本身不具毒性,然而一旦进入人体或动物体内,在苦杏仁酶等物质作用下,便会发生水解,最终分解生成苯甲醛和氢氰酸^[21]。氢氰酸是剧毒物,与细胞色素氧化酶中的铁离子相结合,可使细胞色素氧化酶丧失活性,阻断细胞呼吸链,导致细胞无法摄取、利用氧气,引发组织缺氧,严重时可能造成呼吸困难、抽搐,甚至致人死亡^[22]。苦杏仁苷中毒分轻中重度。轻度有消化及神经不适;中度累及呼吸、循环系统;重度致呼吸暂停、昏迷,甚至心搏骤停等。

3 小续命汤中有毒药物配伍的减毒增效

小续命汤中附子、苦杏仁有毒,而方中的药对巧妙配伍可达减毒增效的作用。如:人参配附子,在传统的药对配伍理论及现代药理学研究上均证实人参可以降低附子的毒性成分,保护心脏;麻黄配附子,虽古籍无直接记载麻黄配伍附子有减毒之意,但相关研究结果表明麻黄能促进附子毒性成分分解转化与代谢排泄;甘草配附子,现代诸多研究均表明甘草能减少人体对附子毒性成分的吸收量,且甘草还能加强药物对心脏的保护作用;甘草配伍苦杏仁,甘草能减少苦杏仁苷的含量;麻黄配苦杏仁,麻黄能通过多种代谢途径减轻苦杏仁的毒性,并且达到增效作用。

3.1 人参配伍附子 人参甘温补气,力宏固脱,可助后天以资化源;附子辛热回阳,性猛力强,能补先天以复真阳。吴谦《医宗金鉴》有言:“补后天之气无人参,补先天之气无附

子。”^[22]两者相伍,人参得附子,益气扶正而不恋邪,且可借附子纯阳之力,通行十二经脉,以达回阳救逆之功;附子得人参,回阳救逆而不伤正,且人参可制附子辛热燥烈之性,使温阳而不燥。两药配伍,共奏益气回阳救逆之效,使阳气复,元气充,诸症自解。

3.1.1 减毒 早在魏晋南北朝时期的《本草经集注》指出:“用附子,皆须甘草,或人参、干姜相配者,正以制其毒故也。”^[24]在附子人参的配伍中,人参可以减轻附子的毒性反应,使附子在发挥药效的同时,降低对人体产生的不良影响。附子与人参配伍可通过补充正气,增强脏腑功能,提高机体的耐受力 and 调节能力,使人体在承受附子药力的同时,减轻毒性反应,调正固本以制其毒,达到“气旺则能胜毒”的效果。

现代药理研究显示,人参皂苷为人参的主要成分,具有抗疲劳、保护心肌、调节免疫等多种功效,对人体多个系统均有益处,可辅助防治多种疾病^[25-27]。人参皂苷与附子的毒性成分双酯型生物碱发生酯化、置换反应,进而降低附子酯型生物碱与总生物碱的含量^[28-29]。

马增春等^[30]借助超高效液相色谱-飞行时间质谱联用技术(UPLC-TOF/MS)分析发现,人参-附子配伍合煎时,单酯型二萜生物碱含量明显升高,而双酯型二萜生物碱含量显著降低,这或许是人参附子药对配伍减毒的物质基础。研究表明人参可以通过减轻钠离子(Na^+)、钙离子(Ca^{2+}),并且通过调节离子通道和钙调蛋白、调节钙调神经磷酸酶-活化T细胞核因子3(Ca N -NFAT3)通路以及影响心肌代谢酶的水平发挥心肌细胞保护作用,最终解除附子毒性^[31]。综上,人参可以通过缓解心肌细胞离子紊乱,影响心肌细胞代谢酶,调节Ca N -NFAT 3的途径,从而降低附子的毒性。

3.1.2 增效 人参为补益类中药,以“大补元气”为益,能大补元气而固脾胃;附子辛甘大热,能补火助阳。附子重在温阳,人参重在补气,两者相须为用^[28],附子得人参则回阳而无燥烈伤阴之弊,人参得附子补气而又增温阳之功。两者相配伍,常用于治疗久病重病元气虚脱,阳虚及阴,阴阳两虚之证^[32]。

此外,现代研究表明,人参皂苷Rg₃有双重功效,既能强化低浓度乌头碱对心衰心肌细胞的保护,又可以减轻高浓度乌头碱对正常及心衰心肌细胞的毒性^[33]。张雪^[34]以0.8%戊巴比妥钠构建鼠心衰模型后,比较发现,人参皂苷Rb₃配乌头碱比例为2:1时,可降低K⁺浓度,改善心肌细胞内钙超载等。李超英等^[35]认为当附子与人参水煎液按1:2配伍,其强心效果比单用附子水煎液更佳,且能改善大鼠相关血流动力学指标。王楚盈等^[36]指出,神经内分泌过度激活,尤其是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)系统过度激活,诱导了心肌肥厚,加快了心室重构和心功能恶化,在心衰的发生发展过程中起到了关键性作用。该研究表明,附子人参2:1组可调节RAAS系统,抑制血浆血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)和血管紧张素Ⅱ受体1(angiotensin Ⅱ type 1 receptor, At1)异常升高,改善心肌收缩与舒张功能。

3.2 麻黄配伍附子 麻黄辛温,善于开腠理、散风寒,能使在表之邪从汗而解。附子大辛大热,为温阳之要药。两者配伍,附子温阳以助麻黄解表,麻黄解表又可使在表之寒邪得散,防止寒邪进一步损伤阳气,共奏温阳解表之功,且麻黄可制

附子之温燥,使温阳而不助火。两者相互制约,相互为用。《伤寒来苏集·伤寒附翼》言“惟附子与麻黄并用,内外咸调,则风寒散而阳自归,精得藏而阴不扰”^[37]。

3.2.1 减毒 对于麻黄附子药对,古籍虽未直述麻黄可减附子毒性,但诸多经典方剂及理论均能侧面反映,如《伤寒论》中的麻黄附子细辛汤和麻黄附子甘草汤等。现代研究也从多个角度进一步揭示了麻黄减轻附子毒性的原理。

在化学成分方面,乌头碱类生物碱为附子的毒性主要来源,而麻黄中含有的麻黄碱等成分,在与附子共同煎煮或进入人体后,通过化学反应影响乌头碱的结构,促进其分解与转化,降低毒性成分的含量^[38]。相关实验表明,与单一的附子提取液相比,附子与麻黄共同煎煮后,其毒性成分乌头碱、次乌头碱及新乌头碱的含量都明显下降^[39]。从药理作用角度分析,麻黄可兴奋心脏、扩张血管,与附子的温阳作用相互配合,使人体阳气得以振奋,血液循环加快,从而有助于机体对附子毒性成分的代谢与排泄。同时,麻黄的发汗作用可促使体内毒素随汗液排出一部分,间接减轻了附子毒性在体内的蓄积。

3.2.2 增效 柯琴于《伤寒来苏集》中有言:“麻黄开腠理,细辛散浮热,而无附子固元阳,则热去寒起,亡可立待也。”^[40]说明麻黄与附子配伍,能使附子更好地发挥温阳作用,同时麻黄借助附子温里之力,发汗解表而不伤正,两者协同增加了方剂助阳解表的功效^[41]。高明慧等^[42]通过对古今文献的研究指出,麻黄配伍附子应用广泛,在外感表证中能够扶正祛邪、抵御外邪;对于内伤杂病如痹证、水气病等,麻黄配伍附子可散寒除湿、温阳化气;用于诸窍病和妇科病时,能宣肺利窍、通阳活血,对疑难杂症治疗意义重大。方芳^[43]借助醋酸扭体和辐射热甩尾实验,证实麻黄与附子配伍具备显著镇痛效果。多数给药组可延长小鼠扭体潜伏期、减少扭体次数、延长甩尾时间。中效法分析表明,镇痛效应应低于80%时,两者配伍在镇痛方面呈现协同增效。以上研究均表明麻黄附子配伍可显著增效,但其相关机制并不完善,仍待进一步探索研究。

3.3 甘草配伍附子 甘草味甘,性平,具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效^[44]。附子味辛、甘,性大热,有毒,有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛等作用。甘草附子配伍,甘草可缓和附子的峻烈之性。两者配伍,既能增强温阳散寒的作用,又能使药效更加和缓持久。且甘草调和诸药,能缓解附子的毒性。

3.3.1 减毒 甘草能减轻附子的毒性,古代医籍多有记载,如《汤液本草》所言:“附子理中用甘草,恐其僭上也……其中用甘草者,则有调和之意。《经》云,以甘补之,以甘泻之,以甘缓之……所发能安和草石而解诸毒也。”^[45]

现代研究方面,从化学成分变化来看,两者配伍后会发生化学反应,导致有效成分和毒性成分含量改变。如甘草的酸性成分与附子生物碱结合,使溶液中游离态双酯型生物碱减少^[46]。且合煎液中乌头碱等吸收速率降低,甘草相关成分吸收增加,减少了毒性成分的吸收量^[47]。在药物代谢方面,甘草能调控药物代谢酶,影响附子在体内的代谢,对细胞色素P450 1A2酶和细胞色素P450 3A4酶等代谢酶具有诱导作用,进而加快有毒成分代谢,减少积蓄时间^[48]。

此外,甘草还能干预机体代谢和信号通路,调节被附子紊乱的代谢通路,降低其毒性^[49]。同时,甘草的部分成分与次乌头碱配伍,能减少丙二醛含量,拮抗氧化损伤,发挥抗心律失常和拮抗心肌受损的作用^[50],多方面共同实现甘草附子配伍的减毒效果。

3.3.2 增效 甘草与附子配伍增效作用显著,其机制研究为两者临床合理应用提供了重要依据。在维持药效方面,张广平等^[51]研究发现,甘草与附子配伍能在减轻毒性的同时,维持附子的抗炎镇痛活性,扩大临床应用安全窗。张硕峰等^[52]指出,甘草苷与乌头碱配伍,能扩大乌头碱对心脏作用的安全范围,增强其强心效果,改善心功能。两者协同作用,显著提升了附子在强心方面的功效。

在代谢调控机制上,彭伟等^[53]通过代谢组学和网络药理学研究表明,病理状态下,附子甘草合煎液相较于附子单煎液,能合理调控相关代谢物在模型大鼠体内的水平,增效效果更佳。且甘草能够增强附子抗心力衰竭药效网络,该网络涉及钙离子信号通路、环核苷酸系统信号通路等15条通路,并借助这些通路实现配伍增效。

3.4 甘草配伍苦杏仁 甘草味甘,性平。苦杏仁味苦,性微温,有小毒,可降气止咳平喘、润肠通便^[54]。甘草与苦杏仁配伍,苦杏仁苦降力强,甘草调和诸药,可减轻苦杏仁毒性,且甘草能缓和苦杏仁峻猛之性。两者合用,既能增强止咳平喘之效,又能使药效更平和。

3.4.1 减毒 李时珍在《本草纲目》中提到“诸药中甘草为君,治七十二种乳石毒,解一千二百草木毒,调和众药有功”^[55],强调甘草在解毒方面的重要地位,虽未有古籍明确记载甘草能缓解苦杏仁的毒性,但在许多古方中均能见到甘草苦杏仁配伍。苦杏仁苦降之性较强,过量使用易伤正气。甘草的甘味可缓和苦杏仁的苦味及峻烈之性,使苦杏仁的降气止咳平喘作用更趋和缓,减少其对人体正气的损伤,同时降低毒性。

苦杏仁含有的苦杏仁苷在体内可分解产生氢氰酸,具有一定毒性。研究表明甘草酸和苦杏仁苷发生化学反应,最终可使得苦杏仁汤液中苦杏仁苷的含量降低^[56],减轻苦杏仁的毒性。从“甘能缓”理论来看,甘草味甘,可缓和苦杏仁的峻烈之性,与苦杏仁配伍时遵循相畏、相杀、相须、相使的配伍原则,从而达到减毒增效的目的^[56]。临床研究发现,甘草与苦杏仁配伍比例为1:1、2:1、3:1时,甘草能够显著缓解苦杏仁的毒性。

综上,甘草与苦杏仁配伍减毒具有重要的临床意义,但在实际应用中仍需关注药物比例和用药安全。

3.4.2 增效 甘草与苦杏仁配伍增效作用显著,甘草其甘味能缓急,可缓和苦杏仁的峻烈之性,使苦杏仁药效发挥更为平稳。两者配伍,一苦一甘,相辅相成,能增强止咳平喘功效,如《伤寒论》里的麻黄汤、麻杏石甘汤等。

现代研究亦证实了甘草与苦杏仁配伍的增效作用。苦杏仁内的苦杏仁苷水解产生氢氰酸,能抑制呼吸中枢,以此实现镇咳平喘。甘草所含甘草酸、甘草次酸等成分,具备抗炎、祛痰与镇咳功效。两者协同作用于呼吸系统,能促进呼吸道分泌物排出,舒张支气管平滑肌,改善哮喘症状,提升整体治疗效果^[57]。由此可见,甘草与苦杏仁配伍在呼吸系统疾病治疗中,增效作用确切,为临床合理用药提供了有力依据。

3.5 麻黄配伍苦杏仁 麻黄-苦杏仁是麻黄汤类方中的经典药对。麻黄辛温,善于开腠理、散风寒,为发汗之峻品。苦杏仁味苦,性微温,能降利肺气,与麻黄相伍,一宣一降,协同平喘止咳。两者均属温性,配伍之后有宣肺降气、止咳平喘的作用。

3.5.1 减毒 古籍对麻黄苦杏仁配伍减毒虽未有明确记载。但《伤寒论》中载麻黄汤“太阳病,头痛发热身体疼,腰痛骨节疼,恶风无汗而喘,麻黄汤主之”^[58],就已有麻黄与苦杏仁配伍的应用。麻黄辛温开表、发汗解肌,苦杏仁苦降平喘、导肺气下行。两药合用,一宣一降,通调肺气。两者配伍在发挥疗效的同时也可减轻苦杏仁的副作用,起到减毒功效。

现代研究也证实麻黄与苦杏仁配伍具有减毒效果。郭阳^[59]经急性毒性实验表明,麻黄-苦杏仁不同配伍组急性毒性呈拮抗状态,且苦杏仁比例越高,拮抗作用越强。如1:1和1:2配伍组能降低苦杏仁毒性,其LD₅₀比单味苦杏仁更高。在减毒机制方面,宋帅等^[60]发现在大鼠灌服麻黄-苦杏仁药对水提物后,苦杏仁苷的代谢产物野樱苷在体内存在立体选择性代谢,其中D-野樱苷在组织中的含量低于L-野樱苷,这或许是药对产生毒性拮抗作用的内在体现。许照等^[61]指出,麻黄-苦杏仁药对可能借由调节表皮生长因子受体(EGFR)、三磷酸肌醇激酶(P13K)等信号通路减轻气道上皮损伤,进而起到减毒平喘的效果。

综上,麻黄与苦杏仁配伍减毒有一定科学依据,其机制涉及成分代谢、吸收及信号通路调节等方面,但仍需进一步深入研究,以全面揭示其减毒机制。

3.5.2 增效 在中医理论与实践里,麻黄与苦杏仁配伍增效由来已久。早在《伤寒论》的诸多方剂中,如麻黄汤、麻杏石甘汤,两者便频繁相伍。麻黄性辛温,擅长宣肺平喘、发散风寒;苦杏仁属苦温之性,功在降气止咳平喘。一宣一降,契合肺之宣发肃降特性,平喘止咳之力大增。

许照等^[62]研究表明,麻黄-苦杏仁药对能够通过调节白细胞介素-2、白细胞介素-4以及肿瘤坏死因子- α 等细胞因子水平,对气道舒张与收缩功能进行双向调节,从而有效实现平喘,显著提升气管环舒张率。周开放等^[63]发现,此药对可延长引喘潜伏期、修复气道损伤,这主要归功于麻黄碱、伪麻黄碱、甲基麻黄碱和苦杏仁苷等成分。它们能减少诱导型一氧化氮合酶和内皮素-1含量,抑制表皮生长因子生成。在止咳祛痰方面,谭晓梅等^[64]实验证实,麻黄-苦杏仁配伍后的效果优于单药,其中1:1和1:0.5配比的增效作用尤为突出。这些研究从多维度深入揭示了麻黄-苦杏仁配伍增效的机制,为临床合理用药提供了依据。

4 小续命汤有毒药物治疗缺血性脑卒中减毒增效配伍

小续命汤不同药物配比针对不同临床病证,历代医家为增效减毒,使配比不断演变,形成如今常用的几种比例。现代研究及实践表明,小续命汤治疗脑血管疾病时能改善脑部血液循环、减轻脑损伤,对神经系统疾病可缓解肢体症状。但方中附子毒性强,且苦杏仁也有小毒,故常通过合理配伍减毒。目前虽已有诸多临床应用研究,但小续命汤药物配伍及不同配比的临床案例缺乏系统归纳。经查阅文献,笔者梳理了近5年其治疗脑卒中的配伍比例,以期临床精准应用提供参考。(见表1)

表 1 小续命汤中毒性中药高频配伍比例及临床应用占比

配伍组合	配伍比例	出现频数	占比/%
人参/附子	$m(\text{人参}):m(\text{附子})=1:1$	19	47.5
	$m(\text{人参}):m(\text{附子})=6:10$	7	17.5
	$m(\text{人参}):m(\text{附子})=2:1$	3	7.5
麻黄/附子	$m(\text{麻黄}):m(\text{附子})=1:1$	15	37.5
	$m(\text{麻黄}):m(\text{附子})=9:10$	8	20.0
	$m(\text{麻黄}):m(\text{附子})=6:10$	7	17.5
甘草/附子	$m(\text{甘草}):m(\text{附子})=1:1$	16	40.0
	$m(\text{甘草}):m(\text{附子})=15:10$	4	10.0
	$m(\text{甘草}):m(\text{附子})=9:10$	3	7.5
甘草/苦杏仁	$m(\text{甘草}):m(\text{苦杏仁})=1:1$	17	42.5
	$m(\text{甘草}):m(\text{苦杏仁})=6:10$	5	12.5
	$m(\text{甘草}):m(\text{苦杏仁})=1:2$	5	12.5
麻黄/苦杏仁	$m(\text{麻黄}):m(\text{苦杏仁})=1:1$	15	37.5
	$m(\text{麻黄}):m(\text{苦杏仁})=6:10$	10	25.0
	$m(\text{麻黄}):m(\text{苦杏仁})=9:10$	6	15.0

5 展 望

人参、麻黄、甘草配伍附子，甘草、麻黄配伍苦杏仁等作为小续命汤中的经典药对，配伍合用，不仅能减轻毒性中药附子、苦杏仁的毒性，且能增强疗效，让原方在使用时更具科学性。然而现有小续命汤的研究仍存在诸多不足，如：方中药物的配伍及配比未系统整理，无法精准指导临床；药对减毒增效机制研究均处于初级阶段，没有深入性和广泛性，且有待证实；应用于不同证型脑卒中时的临床疗效和最佳的应用方案也有待较多临床高质量实验结果验证。因此，今后的研究中可以重点加强临床案例收集、分析，形成数据库探究配伍比例与疗效、安全性的关系；借助先进的技术和手段寻找分子机制与作用靶点；多中心随机对照试验确定最佳治疗方案，以促进小续命汤走进现代医学研究，为脑卒中患者带来更多的希望。

参考文献

[1] 张美玲,王祯芝,熊康,等.小续命汤对缺血性脑卒中作用机制研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(1):171-174.

[2] 朱文静,褚福浩,周玥.基于数据挖掘的毒性中药配伍减毒规律分析[J].西北药学杂志,2022,37(1):141-146.

[3] 裴晓婷,彭雷,陈卫东.小续命汤历史沿革、有效成分组、药理作用及临床应用研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(10):120-124.

[4] 李泽钊,洪震,芮汉臣,等.浅议小续命汤的源流[J].内蒙古中医药,2017,36(15):138-139.

[5] 孙其新.李可临证要旨-1-李可学术经验研读21讲[M].修订版.北京:中国中医药出版社,2021:103.

[6] 曾瑾,杨雨婷,王梦雷,等.经典名方小续命汤的历史沿革及临床应用考证[J].中国实验方剂学杂志,2022,28(6):182-191.

[7] 马继兴.神农本草经辑注[M].北京:人民卫生出版社,1995:330-398.

[8] 李时珍.本草纲目[M].王育杰,整理.北京:人民卫生出版社,1999:612-1549.

[9] CHAN Y T, WANG N, FENG Y B. The toxicology and detoxification of Aconitum: Traditional and modern views[J]. Chin Med,2021,16(1):61.

[10] 高艳,谢灵燕,卢志强.附子毒理及减毒增效配伍的研究进展[J].天津药学,2020,32(1):65-69.

[11] 潘美辰,周小伟,刘艳,等.乙醇-乌头碱致心律失常的毒理分子机制研究进展[J].法医学杂志,2020,36(1):115-119.

[12] YANG M B, JI X Y, ZUO Z. Relationships between the toxicities of Radix aconiti lateralis preparata (Fuji) and the toxicokinetics of its main diester-diterpenoid alkaloids[J]. Toxins (Basel),2018,10(10):391.

[13] 石晓路,喻晓春,崔海峰,等.去甲乌药碱与6-姜酚对心肌细胞的正性肌力作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(14):208-211.

[14] 史攀博,李亨达,薛宁,等.附子药理、毒理及解毒机制研究述评[J].中医学报,2023,38(11):2347-2353.

[15] YANG L, CHEN Y, ZHOU J, et al. Aconitine induces mitochondrial energy metabolism dysfunction through inhibition of AMPK signaling and interference with mitochondrial dynamics in SH-SY5Y cells[J]. Toxicol Lett,2021,347:36-44.

[16] 张建军.乌头类中药雄性大鼠生殖毒性体内外试验研究[D].成都:四川大学,2007.

[17] 庞凌烟,申蕃,何晓娟,等.乌头碱对大鼠卵巢黄体细胞的毒性研究[J].华西药学杂志,2010,25(3):278-280.

[18] XIAO K, WANG L, LIU Y Q, et al. Study of aconitine toxicity in rat embryos in vitro [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol,2007,80(3):208-212.

[19] 刘易.中成药中甾苷类有毒成分的筛查、定量测定和体外转化研究[D].北京:中国人民解放军军事医学科学院,2016.

[20] 胡倩,陈莹莹,谭晓梅,等.杏属植物化学成分、药理毒理研究进展与育种策略[J].世界林业研究,2022,35(4):20-26.

[21] 谭同来.毒性中药的配伍与应用[M].太原:山西科学技术出版社,2008:213-215.

[22] JASWAL V, PALANIVELU J, RAMALINGAM C. Effects of the Gut microbiota on Amygdalin and its use as an anti-cancer therapy: Substantial review on the key components involved in altering dose efficacy and toxicity[J]. Biochem Biophys Rep,2018,14:125-132.

[23] 吴谦.医宗金鉴-中册[M].郑金生,整理.北京:人民卫生出版社,2023:596.

[24] 陶弘景.本草经集注:辑复本[M].王家葵,辑校.南京:凤凰出版社,2023:352.

[25] SHI Y Q, HUANG T W, CHEN L M, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates amyloid-beta content, regulates PKA/

- CREB activity, and improves cognitive performance in SAMP8 mice[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(3): 977-989.
- [26] 吕颖芳.服用人参皂苷对大鼠代谢及免疫功能的影响[C]//中国畜牧兽医学学会兽医公共卫生学分会第五次学术研讨会论文集.通辽, 2016: 350.
- [27] 王巍, 苏光悦, 胡婉琦, 等.近10年人参皂苷对心血管疾病的药理作用研究进展[J].中草药, 2016, 47(20): 3736-3741.
- [28] 张存艳, 魏蔼玲, 刘红梅, 等.附子药对化学成分与药理作用的研究进展[J].中华中医药杂志, 2021, 36(9): 5421-5425.
- [29] 唐恒, 晏远智, 唐宝璋, 等.附子配伍减毒增效及其相关的研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(10): 1867-1875.
- [30] 马增春, 周思思, 梁乾德, 等.基于UPLC-TOF/MS分析人参附子配伍减毒的物质基础[J].药学报, 2011, 46(12): 1488-1492.
- [31] BAO Y W, ZHANG R Y, JIANG X Y, et al. Detoxification mechanisms of ginseng to aconite: A review[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 304: 116009.
- [32] 任高灿, 张淇范, 张业.《伤寒杂病论》中附子配伍规律探析[J].光明中医, 2021, 36(12): 1947-1951.
- [33] 董艳红.人参皂苷Rg₁配伍不同浓度乌头碱治疗心力衰竭心肌细胞的增效减毒机制研究[D].成都: 成都中医药大学, 2017.
- [34] 张雪.人参皂苷Rb₁配伍乌头碱增效减毒机制研究[D].成都: 成都中医药大学, 2016.
- [35] 李超英, 李玉梅, 张大方, 等.附子与人参配伍对急性心衰大鼠血流动力学的影响[J].中药新药与临床药理, 2011, 22(6): 593-598.
- [36] 王楚盈, 李玉梅, 刘畅, 等.附子人参有效组分配伍对阿霉素致慢性心衰大鼠血流动力学的影响及其机制研究[J].中药新药与临床药理, 2015, 26(1): 39-43.
- [37] 柯琴.伤寒附翼[M].李顺保, 程卫东, 校注.北京: 学苑出版社, 2013: 82.
- [38] 邱丽丽.麻黄细辛附子汤“病证-量-效/毒”关系的研究[D].济南: 山东中医药大学, 2019.
- [39] 邱丽丽, 李灿, 范珊珊, 等.不同煎煮方法对麻黄细辛附子汤煎剂质量的影响[J].中国中药杂志, 2018, 43(2): 316-324.
- [40] 柯琴.伤寒来苏集[M].赵鸣芳, 方令, 笺注.上海: 上海科学技术出版社, 2021: 161.
- [41] 邢钰尉, 张云晓, 李妍, 等.陈守强运用融合针法结合麻黄细辛附子汤治疗鼻鼾经验[J].中医导报, 2024, 30(3): 164-167.
- [42] 高明慧, 李冉, 宋慧荣, 等.麻黄、附子古今配伍应用[J].河南中医, 2019, 39(3): 329-331.
- [43] 方芳.药对麻黄-附子和麻黄-桂枝的药效学配伍机理研究[D].广州: 南方医科大学, 2012.
- [44] 柏兆方, 石伟, 高源, 等.中药配伍减毒新策略新方法: 成分靶标效应互作[J].中国中药杂志, 2025, 50(4): 853-859.
- [45] 王好古.汤液本草[M].范颖, 梁茂新, 点评.北京: 中国医药科技出版社, 2020: 88-89.
- [46] 李艳芬, 李美凤, 王瑞华, 等.心脏毒性中药作用物质基础、发生机制及防治研究进展[J/OL].环球中医药, 2025: 1-8[2025-02-25].<https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=HQZY2025061300U&dbname=CJFD&db-code=CJFQ>.
- [47] 刘洁.甘草酸和甘草次酸对黄独素B肝毒性的保护作用及其机制研究[D].保定: 河北大学, 2022.
- [48] 郑春雨.基于肝药代谢酶的四逆汤复方配伍减毒机制研究[D].哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [49] 孙博.附子主要成分对大鼠毒性作用的代谢组学研究[D].沈阳: 沈阳药科大学, 2009.
- [50] 何苗.甘草次酸拮抗乌头碱心肌毒性的体外实验研究[D].长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [51] 张广平, 解素花, 朱晓光, 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.
- [52] 张硕峰, 吴金英, 贾占红, 等.甘草苷对乌头碱强心作用效-毒剂量关系的影响[C]//中华中医药学会中药实验药理分会2012年学术年会论文摘要汇编.成都, 2012: 27-28.
- [53] 彭伟, 王潇, 傅舒, 等.基于代谢组学和网络药理学探讨附子甘草药对在生理/病理状态下的核心配伍内涵[J].中国中药杂志, 2023, 48(14): 3793-3805.
- [54] 赵玉升, 胡杰, 吴佳姝, 等.苦杏仁炮制方法及药理作用研究进展[J].中医导报, 2021, 27(3): 175-180.
- [55] 马超.苦杏仁与甘草不同对比对苦杏仁苷煎出量影响的研究[J].中医研究, 2011, 24(10): 16-17.
- [56] 周奕.基于“甘能缓”理论的药食同源甘味药及其药对配伍规律研究[D].福州: 福建中医药大学, 2021.
- [57] 梅全喜, 毕焕新.现代中药药理手册[M].北京: 中国中医药出版社, 1998: 189-538.
- [58] 孙思邈.唐本《伤寒论》[M].钱超尘, 校注.北京: 北京科学技术出版社, 2020: 10-11.
- [59] 郭阳.麻黄类药对组成规律的基础研究: 麻黄-杏仁药对(Ⅱ)[D].广州: 南方医科大学, 2013.
- [60] 宋帅, 梁德东, 任孟月, 等.麻黄-杏仁药对有效成分在大鼠体内组织分布的定量分析[J].中国实验方剂学杂志, 2016, 22(12): 92-97.
- [61] 许照, 王展, 周开放, 等.麻黄-杏仁药对组胺大鼠气道上皮细胞损伤模型EGFR与PI3K表达的影响[J].中药材, 2018, 41(9): 2206-2211.
- [62] 许照, 肖雄, 黄刚, 等.基于含药肠吸收液的麻黄-杏仁药对物质基础与作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志, 2018, 24(6): 1-6.
- [63] 周开放, 黄刚, 肖雄, 等.麻黄-苦杏仁药对减轻大鼠气道损伤的物质基础及作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志, 2018, 24(19): 172-178.
- [64] 谭晓梅, 郭阳, 余林中, 等.麻黄-杏仁药对配伍及不同对比对急性毒性及平喘作用的影响[J].中药药理与临床, 2013, 29(1): 82-84.

(收稿日期: 2025-04-29 编辑: 时格格)