

参附汤不同配伍比例及临床应用研究进展

陈雨，徐国良，刘红宁，熊艳玲，孙睿杰，严小军，聂鹏，姜丽*

(江西中医药大学 中医基础理论分化发展研究中心，江西省中医病因生物学重点实验室，
江西省中药药理学重点实验室，南昌 330004)

[摘要] 参附汤作为临床上常用的经典名方,已有 1 000 多年的应用历史,应用范围广、疗效显著,至今仍广泛应用于临床。参附汤始载于《圣济总录》,主要由人参、附子 2 味中药组成,具有益气回阳固脱之功主治元气大亏、阳气暴脱证,证见四肢厥逆、冷汗淋漓、四肢不温、脐腹疼痛、呼吸微弱、脉微欲绝等。人参扶正气、安五脏,附子善行十二经络、温中回厥。人参与附子配伍,能上助心阳,下补肾阳,中健脾气,气阳同救。疾病的发生和发展往往是错综复杂、瞬息万变的,故可通过不同药物配伍达到对证治疗目的。药物配伍可因产生协同作用而提高一定疗效,也可能因相互拮抗而削弱或者失去原有的功效。人参和附子通过不同比例配伍可广泛应用于临床各类病证,如心血管疾病、各类炎症、呼吸系统疾病等。虽然不同比例的参附汤在临床上应用范围广泛,并已进行了大量有价值的研究,但主要仍集中在简单的功效应用方面,缺乏针对不同的病证参附汤用药比例的系统性分类整理及规律总结。通过查阅大量参附配伍及其不同临床应用等方面的文献,从人参、附子 2 味中药的功效入手,对其配伍作用、配伍比例的衍变、临床上治疗的不同病证配伍比例进行梳理总结,试为经典名方参附汤的更有针对性的临床应用提供一定的依据。

[关键词] 参附汤; 配伍比例; 毒性; 临床应用
[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287;R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)03-0220-06
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190331
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181115.1008.025.html>
[网络出版时间] 2018-11-16 16:15

Different Compatibility Ratio and Clinical Application of Shenfutang

CHEN Yu, XU Guo-liang, LIU Hong-ning, XIONG Yan-ling, SUN Run-jie,
YAN Xiao-jun, NIE Peng, JIANG Li*

(Research Center for Differentiation and Development of Basic Theory of Traditional Chinese
Medicine (TCM), Jiangxi Provincial Key Laboratory of TCM Etiopathogenesis, Jiangxi Provincial Key
Laboratory of Pharmacology of TCM, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Shenfutang is a famous prescription used in clinic. It has been used for more than one thousand years, and currently is still widely used in clinic, with a significant effect. Shenfutang was first recorded in the *Shengji Collection*. It consists of two herbs, namely Ginseng Radix Et Rhizoma and Aconiti Lateralis Radix Praeparata. It can be used to mainly treat syncope and collapse due to sudden collapse of Yang Qi, and the symptoms include disfigurement of the extremities, cold sweats, cold limbs, umbilical and abdominal pain, weak breathing, and slight desire. Ginseng supports healthy Qi, and comforts five organs. Aconitum is good at activating twelve meridians and collaterals. With the effect of returning the yang to rescue the enemy, aconitum can also support yang. Different ratios of ginseng and aconitum are combined for reinforcing Yang of heart, kidney and

[收稿日期] 20180415(009)
[基金项目] 国家自然科学基金地区项目(81703823);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ170753,GJJ170751);江西省研究生创新专项(YC2018-S283)
[第一作者] 陈雨,硕士,从事临床中药学与药代动力学评价工作,E-mail:416529611@qq.com
[通信作者] *姜丽,博士,讲师,从事中药药理与药代动力学评价工作,E-mail:jiangli1009@126.com

spleen, so as to treat various syndromes. However, the occurrence and development of diseases are complicated and changeable. Different ratios of Shenfutang may increase the efficacy due to the synergistic effect, or weaken or even lose the original efficacy due to mutual antagonism. Different ratios of ginseng and aconitum can be used for different diseases, such as cardiovascular disease, various types of inflammation, respiratory diseases. In the existing literatures on Shenfutang, there is a lack of systematic summarization for how to adjust the ratios. This paper introduces the effect and mechanism of the combination, and summarizes different ratios of the two herbal ingredients, so as to provide certain reference for the clinical application.

[**Key words**] Shenfutang; ratio of compatibility; toxicity; clinical application

参附汤是沿用至今的名方,方剂组成为人参、附子 2 味药材。人参味甘、微寒,长于大补元气,能五脏并补,先天、后天同益,亦能复脉固脱、安神益智、生津止渴,适用范围较广、主治病证多,是名副其实的“百补之王”,被历代医家所推荐^[1]。附子味辛甘,性大热,有毒。具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的功效,被誉为“回阳救逆之第一品,补先天命门真火之第一要药”^[2-3]。人参与附子配伍,能上助心阳,下补肾阳,中健脾气,气阳同救^[4],已有 1 000 多年的应用历史,至今仍广泛应用于临床,且不同比例的参附配伍可应用于临床不同病证。中药配伍是中医临床用药的精髓,不同比例的药物相互配伍会对药效造成一定影响。历代参附汤虽方名相同,但比例各异,人参-附子经过历代医家的研究^[5],或为减毒或为增效^[6],比例逐渐变成今天常用的 1:1,1:2,2:1 等。现代药理学研究以及临床实践证明参附汤对心血管具有保护作用^[7-8],能够治疗肺部疾病^[9]等。但附子燥热峻猛毒烈,对心脏有很明显的毒性作用^[10],是典型的有效成分和有毒成分合二为一的代表。为了降低其毒性且达到药效增加目的,常配伍人参以制其毒。目前对于参附汤的临床应用进行了大量有价值的研究,然而并无相关配伍及不同配伍比例相关的临床治疗案例归纳总结。通过查阅文献,笔者梳理了参附汤配伍比例的衍变情况,并对临床上不同病证应如何调整用药比例进行系统性分类整理,为经典名方参附汤更有针对性的临床应用提供一定的依据。

1 参附汤配伍作用

中药配伍是中医临床用药的精华之一,以药物的药性和药物之间的相互作用对药效的影响为依据,使各具特性的药物组合成一个新的有机整体。附子本身具有扶正与祛邪特性,与人参配伍,可达到上助心阳,下补肾阳,中健脾气,气阳同救,温而兼润,补而能固的功效。但附子中有些既是有效成分又是有毒成分,从而表现出药效与毒性的双重性。

如何把握附子的“减毒存效”与“增效减毒”的问题,及如何利用人参对附子的减毒作用,使用药更加稳妥是近年来研究者关注的焦点。

1.1 增效 苏谦在《医宗金鉴》中讲到:“补后天之气无如人参,补先天之气无如附子。”^[11]二药相须,人参得附子瞬息化气于乌有之乡,附子得人参,顷刻生阳于命门之内。临床上常用独参汤治疗气脱症^[12],加入附子后可用于气脱基础上导致的阳随气脱,做到温补结合。而附子临床常用于温阳^[13],补充全身热量来源,加入人参后产生大量元气,提高温阳速度,顷刻至于命门。二者协同合作,大补大温,增大了回阳固脱功效。

此外,现代临床上为了适应阳气暴脱证候急救的需要,将参附汤剂改为注射液。参附注射液,作为临床急救最为常用的中药注射液之一,源自参附汤,由红参、黑附片 2 味中药提取而成,具有益气、温阳功效,主要用于阳气暴脱的厥脱证^[14]。现代研究表明,参附注射液具有强心、升压、增强心肌收缩力作用,并可改善组织器官缺血状态,改善血液流变性及微循环,故可以使亡阳证患者的微循环状态发生改变,从而达到治疗作用^[15-18]。临床上可用于治疗各类炎症反应^[19-20]、心律衰竭^[21-22]、各型休克^[23-25]、严重的脓毒症^[26]、辅助治疗肿瘤^[27]等。

1.2 减毒

1.2.1 附子的毒副作用 附子在治疗重症疾病中疗效独特,但诸家本草皆谓附子“有大毒”,如《神农本草经》中被列入下品,《名医别录》^[28]曰:“味甘,大热,有大毒。”《开宝本草》^[29]曰:“味辛、甘,大热,有大毒。”《汤液本草》^[30]言:“气热味大辛,纯阳。辛甘温大热,有大毒。”其毒的含义有二,一指附子辛热燥烈之偏性,二指其毒烈峻猛,使用不当可致中毒甚或死亡。现代研究认为,附子的毒性成分主要为乌头碱类成分,其主要心脏毒性和神经毒性,此外还具有一定的胚胎毒性和肾毒性^[31-33]。

研究表明,乌头碱可直接作用于心肌细胞导致

心律失常和心脏毒性^[34-35]。乌头碱通过影响心肌离子通道电流,来促进快钠通道激活,并阻断其失活。赵佳伟^[36]发现乌头碱能够引起心肌细胞钙瞬变的频率增加以及 Ca^{2+} 浓度升高,从而导致心肌细胞内钙紊乱。除了直接的心脏毒性,附子还可以对中枢神经系统先兴奋后抑制,严重的还能引起休克。韩岫^[37]研究发现生川乌、生草乌及生附子均能显著抑制大鼠海马神经元的活力,表现出直接的神经细胞毒作用,所含生物碱显著抑制了视网膜神经细胞的增殖活动^[38]。刘菲^[39]将川乌药酒作用于斑马鱼胚胎观察其形态变化,发现其胚胎细胞出现凋亡,而后对药酒中 3 种主要的生物碱类成分进行定量分析,分别进行染毒实验,观察多个时间段各组胚胎毒性作用情况,致畸情况,发现从 24 h 逐步出现卵凝结、发育速度缓慢、体节发育畸形、无心率和心包水肿等病理现象,凋亡细胞主要集中在脑部。刘智等^[40]提取了不同类型的双酯型生物碱,给予大鼠后对其肾脏功能进行检测,发现其血清肌酐和尿素氮明显升高,对肾脏造成明显的毒性作用。

1.2.2 人参对附子的减毒作用 人参皂苷是中药人参中的主要有效成分,研究表明,人参皂苷具有影响心血管系统、抗肿瘤、延缓衰老、抗氧化、提高免疫功能等作用^[41-43]。

张雪^[44]以人参皂苷 Rb_1 为代表成分,建立大鼠心衰模型,从成分配伍角度,以细胞活力、细胞膜上离子转运酶、细胞内离子浓度变化等相关指标,探讨乌头碱与人参配伍减毒增效机制。结果表明,乌头碱配伍人参后可明显改善乌头碱导致的心肌细胞内离子失衡状态,各配伍组均能明显增强心肌细胞活力。

相关研究通过小鼠急性毒性实验,发现乌头碱所引起的心率失常可能与钙调素依赖蛋白激酶 II (CaMK II) 磷酸化水平和兰尼碱受体 2 (RyR2) 蛋白表达水平升高有关,而人参皂苷 Re 能够下调 CaMK II 的磷酸化水平,进而逆转乌头碱引起的 RyR2 蛋白表达升高,从而发挥抗心律失常作用^[36, 45]。

郑桃^[46]通过研究乌头碱对大鼠大脑皮质神经细胞的最小毒性浓度和毒作用机制,探索人参皂苷 Rg_1 对乌头碱造成的大鼠大脑皮质神经细胞毒性是否有拮抗作用。结果表明,0.2% 乌头碱作用于神经细胞 30 min 后,可使细胞变形,细胞内环境紊乱以及细胞活性显著降低,而乌头碱与人参皂苷 Rg_1 以不同比例配伍合用后对乌头碱所致上述改变具有

拮抗作用,其作用机制可能与保护细胞生物膜、抗氧化、抑制细胞内钙超载、改善能量代谢并调节神经递质的释放等有关。

王楚盈等^[47]发现附子-人参的有效组分以 2:1 配伍后,可通过拮抗神经内分泌系统的过度激活来抑制心肌肥厚,从而阻断心肌重构,达到改善阿霉素所导致的慢性心力衰竭的作用。

沙恩丽等^[48]采用寒凝加药物的方法建立心肌缺血即血瘀证动物模型,给予不同剂量的参附配伍对模型进行干预,观察各给药组对模型大鼠的全血黏度、血细胞参数、血沉等血液流变学指标的影响。结果表明,参附配伍各给药组可降低模型动物的全血黏度和血细胞参数值,增加血沉时间,改善模型动物的血液高黏高凝状态。

由此可见,人参与附子配伍后可有效抑制附子的毒性,减少其对心脏和神经等重要组织器官的损害,同时亦不影响其疗效,达到减毒增效的目的。

2 参附配伍比例衍变

古籍医书对参附汤有诸多记载,然而在药物用量、用法方面却不尽相同,其剂量和配比随时代和病证的不同而进行衍变。经文献考证,从宋代至今,参附汤中附子用量呈下降趋势而人参用量呈上升趋势^[49-50]。

宋代《严氏济生方》《世医得效方》中,参附比例为 1:2,多用于治疗蛊疟痢、肾气虚弱;至明代《普济方》《秘传证治要诀及类方》《正体类要》《医宗必读》《保婴撮要》《奇效良方》《孕育玄机》等医书中,参附比例均 >1:1,甚则高达 5:1,重用人参以益气回阳救脱,可用于元气虚脱、慢惊风、脾胃失和等;至清朝《瘟病条辨》人参-附子衍变为 6:1,而《辨证录》比例高达 10:1。现今临床所用的参附汤多为人参片 12 g,附片 10 g 采用人参片另炖,附片水煎,取汁合服的做法。虽主治病证不尽相同,但均以脾肾阳虚为主。

3 不同比例参附汤的临床应用

附子用量多于或接近人参者,主要用于真阳不足、阳虚气虚之证,见于《严氏济生方》《世医得效方》《外科秘要》及《普济方》等著作。更多的参附汤是附子用量少于人参者,所针对的病证在阳虚气虚加重的基础上,或多或少地伴有阴脱虚寒之象,见于《秘传证治要诀及类方》《医宗必读》《石室秘录》《奇效良方》《辨证录》《瘟病条辨》等著作。

现代临床上亦采用不同比例的人参-附子为主药,在此基础之上进行加减变化来治疗不同病证。

3.1 各类炎症 黄文红等^[51]采用红参片-附片 1:2 的参附注射液合大黄等药灌肠治疗 58 例急性胰腺炎肠麻痹,58 例患者中有 42 例显效,显效患者治疗 48 h 后腹痛症状基本消失,排气排便恢复正常。结果表明参附合用可促进肠道蠕动,解除肠麻痹症状。李彬等^[52]通过草乌饮联合参附注射液治疗慢性痛风性关节炎患者,对其血、尿及关节液中的尿酸盐结晶变化进行检测,治疗结果均明显降低,同时患者关节肌肉的疼痛、重着、灼热等症状减轻。王磊等^[53]在治疗脓毒症患者过程中发现,在常规治疗基础上加用参附注射液可以治疗脓毒症导致的机体肠道低灌注,并修补在内环境平衡失调及炎症因子刺激下受到破坏的肠道黏膜。

3.2 呼吸系统疾病 王娟等^[54]在统计使用参附注射液治疗 587 例呼吸系统疾病患者发现,该药治疗呼吸系统疾病范围广泛并以肺气肿、肺部感染、慢性阻塞性肺部疾病居多,且未出现明显不良反应。方洵等^[55]根据《世风得效方》的参附汤处方加味,在人参片-附片 1.5:1 的基础上加入肉豆蔻、鳖甲、白果仁、茯苓、白术、丹参、浙贝母治疗特发性肺纤维化患者,治疗 4 周后,检测患者支气管肺泡灌洗液中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 两种炎症因子的浓度,并测定中性细胞的比例,结果发现加味参附汤治疗后对这两种表达因子有抑制作用,并且能够减少肺泡中性粒细胞浸润,提示对于肺纤维化治疗有一定的价值。陈华琼等^[56]采用参附汤合生脉散对慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气患者进行干预治疗,方中红参片-制附子 1:1,治疗后患者机械通气时间大大缩短,对呼吸机依赖减少。徐晓贤^[57]采用参附注射液(人参片-附片 1:1)辅助治疗肺气肿患者后,死亡率显著降低。

3.3 心血管疾病 王建军等^[58]采用参附汤合桃红四物汤治疗慢性心力衰竭心阳虚血瘀证,方中人参片-附片 2:1,治疗后临床结果显示参附汤合桃红四物汤治疗组良好,可以明显缓解患者心悸、气短、喘息、呼吸困难、胸痛、乏力、水肿等症状,并可以提高左心室射血分数水平,降低血浆中脑钠肽前体的含量,疗效确切,值得临床推广。张大伟^[59]采用自拟参附汤治疗心肾阳虚慢性心力衰竭,方中红参片-附片 2.5:1。其对比评价了 86 例患者治疗后生活质量、心衰积分及中医证候积分,结果表明,治疗显效率为 97.67%,患者各项积分均大幅提高,临床症状得以改善。杜高勇^[60]在人参片-附片 2:1 的基础上

加入丹参、黄芪、茯苓治疗充血性心力衰竭,结果表明,治疗组心肌收缩力提高,器官、组织血液灌注充足,体循环障碍得到改善。

3.4 其他 刘毅^[61]采用参附汤(人参片 15 g,附片 30 g)治疗脾肾阳虚型低三碘甲状腺原氨酸(T_3)综合征危重症患者,结果发现,加用参附汤可以显著提高低 T_3 综合征患者低下的血清 T_3 水平,同时明显缩短伴发低 T_3 综合征危重症患者的住院周期,并可以改善患者神疲乏力、面色少华、少气懒言、畏寒肢冷、肢体浮肿及大便溏泄等证候表现。魏晓晨等^[62]通过对参附注射液预防周围神经毒性的疗效的文献检索发现,参附注射液可替代临床常用的神经性营养药物、钙镁合物等。在 1 047 例样本中,参附注射液在治疗中未发现不良反应,并能在预防患者产生神经毒性的同时不影响化疗效果,推测可能与参附注射液活血通络,改善血液的瘀阻状态有关。综上,针对不同比例参附汤的临床应用简单归纳总结(表 1)。

表 1 不同比例参附汤的临床应用总结
Table 1 Summary on clinical application of Shenfutang with different ratios

疾病类型	人参片-附片	可能原因
炎症	人参片 < 附片	乌头碱类成分具有抗炎作用
呼吸系统疾病	1:1	二药补阳功效相当
心血管疾病	人参片 > 附片	人参皂苷对心脏的保护作用

由此可知,在治疗炎症类疾病时,临床上多采用附子比例大于人参的做法,可能是由于附子回阳救逆、散寒除湿的功效,可以改善患者的临床症状、降低体内炎症水平。此外,附子中所含有的乌头碱类成分具有良好的镇痛抗炎作用,可兴奋垂体-肾上腺皮质系统发挥抗炎作用,明显抑制各种致炎剂如角叉菜胶、蛋清、二甲苯、组胺、五羟色胺的致炎作用^[63-64]。而在治疗呼吸系统类疾病时候,临床上多选取人参片-附片 1:1 的处方,可能是由于呼吸系统的患者大多阳气不足,而二药都有补阳的功效,临床上单用大剂量附子治疗呼吸系统疾病容易造成严重不良反应,配伍等量人参,功效不减但毒性降低。在心血管方面,人参比例多大于附子,可能是由于人参皂苷类成分对心肌缺血再灌注损伤有直接保护作用,可减缓心率,降低血压^[65],同时人参比例的升高也验证了人参能够降低附子对心脏的毒性作用。

4 展望

药物配伍在中医辨证施治的过程中具有优化药

物功效的作用,可协同起效,也可纠正一方的偏性,达到成倍疗效或者缓和毒性的效果。人参附子配伍的重要目的是增效减毒,经资料检索发现,目前针对各类病证应用的参附汤或者衍生的剂型参附注射液中人参附子比例变化多样,但针对参附不同比例的配伍应用尚无系统性的研究。如果能在临床诊治中正确地凭借病证调配比例,就可以缩短一些复杂的疑难病的病程,大大提高其治愈率。

[参考文献]

[1] 万广宋,张思超.《温疫论》人参应用探析[J]. 山东中医杂志,2016,35(4):286-287.

[2] 祝之友. 附子温中之临床解读[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(18):132.

[3] 秦凯华,宋健平,叶俏波. 附子功效的本草考证[J]. 中药材,2015,38(1):185-187.

[4] 张斐斐,魏飞跃. 浅析历代医家对附子配伍的临床应用[J]. 河南中医,2017,37(9):1662-1666.

[5] 李洁,杨洪涛. 附子减毒增效略谈[J]. 浙江中医杂志,2012,47(1):12-13.

[6] 孙自学,李鹏超. 基于七情配伍理论的人参药对临床运用规律探析[J]. 时珍国医国药,2017,28(8):1950-1952.

[7] 叶争荣,徐国良,聂晶,等. 参附汤对心血管疾病药理作用和临床应用研究进展[J]. 江西中医药,2016,47(1):75-77.

[8] 朱金墙,梁钰彬,华声瑜,等. 参附注射液的成分及其对心血管系统的药理作用研究进展[J]. 中成药,2014,36(4):819-823.

[9] 赵敏,周艳艳,陈会敏,等. 加味参附汤对肾阳虚肺纤维化大鼠凋亡相关因子 Caspase-3 和 Bcl-2 表达的影响[J]. 新中医,2014,46(1):178-180.

[10] 陈荣昌,孙桂波,张强,等. 附子毒性研究进展[J]. 中国中药杂志,2013,38(8):1126-1129.

[11] 苏谦. 医宗金匱[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:26-33.

[12] 王丽. 人参中强心活性部位的筛选[D]. 长春:吉林农业大学,2012.

[13] 唐忠超. 基于数据分析的附子汤应用规律研究[D]. 济南:山东中医药大学,2017.

[14] 宋民宪,郭维加. 新编国家中成药[M]. 北京:人民卫生出版,2002:701.

[15] 肖洪. 对参附注射液有效成分及其抗心血管疾病药理作用的研究[J]. 当代医药论丛,2017,15(14):21-22.

[16] 刘志刚,付湘云,刘永芳,等. 参附注射液对大鼠肠缺血再灌注致急性肺损伤的影响[J]. 河南中医,2016,

36(11):1906-1909.

[17] WU Y, XIA Z Y, MENG Q T, et al. Shen-Fu injection preconditioning inhibits myocardial ischemia-reperfusion injury in diabetic rats; activation of eNOS via the PI3K/Akt pathway[J]. Biomed Res Int, 2011,2011(1110/7243):384627.

[18] GU W, LI C, YIN W, et al. Shen-fu injection reduces post resuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest by modulating apoptosis[J]. Shock, 2012,38(3):301-306.

[19] 董凤梅,苏荏,孙慧灵. 参附养荣汤加味对病毒性心肌炎慢性期阴阳两虚证炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(19):191-195.

[20] 李劲松,陈继军,朱涛,等. 参附注射液联合利奈唑胺治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌重症肺炎的临床观察[J]. 中国药房,2017,28(20):2800-2803.

[21] 孟建斌. 参附注射液在 ICU 中应用的研究进展[J]. 中药新药与临床药理,2017,28(1):137-139.

[22] 邓萌,郭丽,张丽. 参附注射液对心力衰竭大鼠氧化应激及细胞凋亡的影响[J]. 中国中医急症,2017,26(8):1401-1404.

[23] 岳胜,朱平,岳磊,等. 参附注射液在感染性休克的疗效分析[J]. 北方药学,2017,14(1):100-101.

[24] 陈璐,钟惠娟. 参附注射液联合去甲肾上腺素治疗心源性休克的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(11):1203-1205.

[25] YIN W, GUO Z, LI C. Comparison of epinephrine and Shen-Fu injection on resuscitation outcomes in a porcine model of prolonged cardiac arrest[J]. 中华医学杂志:英文版,2014,127(4):724-728.

[26] 卓道勤,闵磊,张丹阳,等. 参附注射液对严重脓毒症患者血流动力学干预作用的临床研究[J]. 中国中医药科技,2018,25(1):15-16,20.

[27] 张艳玲. 参附注射液对紫杉醇化疗后肿瘤患者阳虚症状的改善作用研究[J]. 中国实用医药,2017,12(18):133-135.

[28] 陶弘景. 名医别录[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:232.

[29] 卢多逊. 开宝本草[M]. 合肥:安徽科技出版社,1998:219.

[30] 王好古. 汤液本草[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:43.

[31] 李伶. 附子及其主要毒性成分对大鼠毒性的代谢组学研究[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院,解放军军事医学科学院,2007.

[32] 谢晓芳. 附子心脏毒作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2012.

[33] 杨龙坡,孙桂波,陈荣昌,等. 附子总碱及其模拟炮制

品对大鼠离体心脏的毒性作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(3):86-90.

[34] Karturi S P, Gudmundsson H, Akhtar M, et al. Spectrum of cardiac manifestations from aconitine poisoning[J]. Heart Rhythm Case Rep, 2016, 2(5): 415-420.

[35] GAO X, ZHANG X, HU J, et al. Aconitine induces apoptosis in H9c2 cardiac cells via mitochondria-mediated pathway[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 284-292.

[36] 赵佳伟. 参附配伍对心肌细胞减毒作用的机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2016.

[37] 韩岫. 三种乌头类中药神经毒性体内外实验研究[D]. 成都:四川大学,2007.

[38] 潘校琦,彭成. 附子神经毒性研究进展[J]. 世界中医药,2017,12(11):2551-2554,2562.

[39] 刘菲. 生物碱类物质检测方法及其毒性分析研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2016.

[40] 刘智,张大方,曲晓波,等. 炮制对乌头生物碱的影响及毒性作用研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(5): 1113-1114.

[41] SHI Y Q, HUANG T W, CHEN L M, et al. Ginsenoside Rg1at-tenuates amyloid-beta content, regulates PKA/CREB activity and improves cognitive performance in SAMP8 mice[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19(3):977-989.

[42] 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.

[43] 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.

[44] 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.

[45] 周思思. 参附配伍减毒作用的物质基础分析[D]. 合肥:安徽医科大学,2013.

[46] 郑桃. 乌头碱与人参皂苷 Rg1 配伍对神经细胞的作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2011.

[47] 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.

[48] 沙恩丽,刘智,鲁雨博,等. 参附药对对心肌缺血血瘀证大鼠血液流变学与心肌酶含量的影响[J]. 时珍国医国药,2014,25(2):311-313.

[49] 郭晶晶,年莉. 参附汤考辨[J]. 河南中医,2017,37(12):2220-2221.

[50] 徐丹,范颖. 参附汤方源考证及其配伍内涵探析[J]. 中华中医药学刊,2010,28(5):1062-1063.

[51] 黄文红,宋欣伟,宋文蔚. 参附注射液合中药灌肠治疗急性胰腺炎肠麻痹[J]. 浙江中西医结合杂志,2006,16(3):181-182.

[52] 李彬,陈志冲,柳锦华. 草乌饮合参附注射液治疗慢性痛风性关节炎 47 例临床观察[J]. 中医药导报,2015,21(11):73-75.

[53] 王磊,齐洪娜,张玮,等. 参附注射液对严重脓毒症患者 D-乳酸和炎性因子的影响[J]. 临床急诊杂志,2018,19(1):17-20.

[54] 王娟,麻文菁,王莉,等. 参附注射液在呼吸系统疾病中应用分析[J]. 中医药临床杂志,2017,29(2): 206-210.

[55] 方洵,周宁,王俊明,等. 参附汤加味治疗特发性肺纤维化临床研究[J]. 四川中医,2015,33(5): 72-73.

[56] 陈华琼,王国军,谢昌联,等. 参附汤合生脉散对慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气患者及对呼吸肌功能的影响[J]. 中医临床研究,2017,9(11): 33-34.

[57] 徐晓贤. 参附注射液辅助治疗肺气肿合并肺心病休克临床观察[J]. 医学理论与实践,2015,28(6): 751-752.

[58] 王建军,李志宏. 参附汤合桃红四物汤治疗慢性心力衰竭心阳虚血瘀证临床观察[J]. 中医药临床杂志,2017,29(11):1887-1889.

[59] 张大伟. 自拟参附汤治疗心肾阳虚型慢性心力衰竭的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017,35(35):169-170.

[60] 杜高勇. 参附汤在充血性心力衰竭救治中的应用体会[J]. 中外医学研究,2016,16(13):108-109.

[61] 刘毅. 参附汤对脾肾阳虚型低 T₃ 综合征危重症患者干预的临床研究[J]. 中草药,2017,48(14): 2925-2929.

[62] 魏晓晨,朱立勤,王春革,等. 参附注射液预防化疗致周围神经毒性疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(12):209-214.

[63] 朱凡,刘小平. 乌头碱醇质体的制备及抗炎镇痛作用研究[J]. 武汉理工大学学报,2011,33(8):30-33.

[64] 郑世超,严小英,陈菊,等. 基于蛋白互作网络分析祛风湿药川乌的抗炎机制[J]. 中国中药杂志,2017,42(9):1747-1751.

[65] 黄烨,白汝芬,王宗仁. 人参对心血管系统作用的实验药理学研究新进展[J]. 第四军医大学学报,2006,27(16):1533-1535.

[责任编辑 张丰丰]