

• 综述 •

对中药“十八反”、“十九畏”的现代认识

唐于平, 吴起成, 丁安伟, 段金廛*

(南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室, 江苏 南京 210046)

[摘要] 中药十八反、十九畏作为古代传统用药配伍禁忌由来已久, 对相关理论的态度也是莫衷一是, 没有一个统一的见解。该文从十八反、十九畏的产生源流到当代中医对其的不同认识, 从毒理、药理、化学与信息等方面对十八反、十九畏的实验验证结果的分析归纳, 来探讨十八反、十九畏的科学内涵。并提出中药十八反、十九畏每个组对各具特点, 一个或几个组对不能作为整个十八反、十九畏的代表, 必须系统研究其中的所有组对才能得出准确的结论。

[关键词] 十八反; 十九畏; 禁忌; 现代认识

[中图分类号] R285.1 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2009)06-0079-04

Modern Understanding for “Eighteen Incompatible Medicaments” and “Nineteen Medicaments of Mutual Restraint” in TCM

TANG Yu-ping, WU Qi-cheng, DING An-wei, DUAN Jin-ao*

(Jiangsu Key Laboratory for TCM Formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] The eighteen incompatible medicaments and nineteen medicaments of mutual restraint have been thought of traditional prohibited combination in long time, but people are unable to agree upon interrelated theories and can not reach an accordant consideration. From their origins and different comprehension of present TCM, this paper sum up and analyze previous experimental results in toxicology, pharmacology, chemistry and informatics so as to comprehend the scientific significance of the eighteen incompatible medicaments and nineteen medicaments of mutual restraint. We suggest that every drug pair has its own characteristic, one or several pairs can not typify the whole Eighteen Incompatible medicaments and nineteen medicaments of mutual restraint. Therefore the accurate modern understanding can only be reached until a systematic research on the whole drug pairs is done.

[Key words] eighteen incompatible medicaments; nineteen medicaments of mutual restraint; prohibited combination; modern realization

配伍是中医用药的特点。《本经》提出的“七情”为中药配伍理论的总纲, 指中药配伍关系的七个方面, 包括单行、相须、相使、相杀、相恶、相反、相畏。相反历来被视为禁忌, 相

畏的含义发生衍变, 与相恶并提, 亦常作为禁忌^[1]。此后, 中药配伍禁忌归纳为“十八反”、“十九畏”, 并编成歌诀, 广为流传。

“反”指七情中的相反配伍, “十八”为药数, “十八反”即指 18 种具有相反配伍的药物。“十八反”这一提法来源于五代后蜀韩保昇所著《蜀本草》, 其在整理前世《神农本草经》有关药物七情资料时提到: “凡三百六十五种, 有单行者七十一; 相须者十二种; 相使者九十种, 相畏者七十八种; 相恶者六十种, 相反者十八种; 相杀者三十六种, 凡此七情合和视之。”其中“相反者十八种”, 一般被认为是十八反的名称渊源

[收稿日期] 2008-12-15

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(30672678); 江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队培养对象资助项目(2006 年度)

[通讯作者] * 段金廛, Tel/Fax: (025) 85811116; E-mail: dja@njutcm.edu.cn

所在。但书中“十八反”之说有名无实,并未在书中列出十八反的具体药物。最早具体记录“十八反”的是陶弘景《本草经集注》中记载的 19 种药物:甘草反大戟、甘遂、芫花、海藻、藜芦反细辛、芍药、人参、丹参、沙参、玄参、苦参,乌头反半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白芨,目前公认的十八反药对也来源于此。虽然不同的历史时期的古代文献中有关“十八反”所记载的药物数量、种类有所不同,但是频率较高的仍然是《本草经集注》中记载的 19 种药物。

《中华人民共和国药典》(2005 版)一部除了海藻外,对十八反内容进行了完全收录,并将涉及到的药物的各类品种均包括在内。其中包括:半夏、法半夏、川贝母、湖北贝母、浙贝母、伊贝母、平贝母、瓜蒌、瓜蒌子、炒瓜蒌子、瓜蒌皮、天花粉、白及、白蔹、不宜与乌头类药材同用;制草乌、草乌、川乌、制川乌、附子不宜与贝母类、半夏、白及、白蔹、天花粉、瓜蒌类同用;人参、人参叶、党参、南沙参、苦参、红参、西洋参、玄参、丹参、北沙参、细辛、赤芍、白芍不宜与藜芦同用;甘草不宜与京大戟、芫花、甘遂同用。

“相畏”最初的含义是毒性被制约,与“相杀”并提,应用于剧毒药的配伍。但在金元以后,对相畏的认识发生变化,常与相恶并提,含有性能被制约之意,多作为配伍禁忌看待。“十九畏”就是在这一时期提出的。具体内容包 19 个药名,10 对配伍:硫磺与朴硝,水银与砒霜,狼毒与密陀僧,巴豆与牵牛,丁香与郁金,牙硝与荆三棱,川乌、草乌与犀角,人参与五灵脂,官桂与赤石脂。需要注意的是,“十九畏”与“七情”中的“相畏”不是同一概念,目前中医学界认为“七情”相畏即一种药物的毒性反应或副作用,能被另一种药物减轻或消除。后来其意义发生了演变,十九畏代表的并非是毒性制约的意思,而是一种配伍禁忌^[2]。

1 对禁忌组对的认识

十八反在理论上虽属于配伍禁忌,但从古到今的临床实践中,都有破禁的复方记载和使用。虽然现代临床实践的破禁运用不在少数,但临床工作人员还是尽量避免应用的。这主要是因为十八反机理不清,缺少理论上、法律上的支持。若想在临床中应用相反药对,则医生须签字盖章,负完全责任。因此大多数医生持回避态度。加上十八反、十九畏的记载年代久远,关于十八反、十九畏理论的态度还是莫衷一是,没有一个统一的见解。

1.1 严禁使用 第一种观点认为十八反、十九畏属于禁忌。只要两种反药同时使用,会发生剧烈的毒性反应或毒副作用。如“一见藜芦便杀人……逢之一反疾如神……纵有良医活不成”(《医学小经》)。现代也有用药理实验证明十八反能使药效降低甚至出现相反效应。高晓山等用小鼠实验证明近 1/10 量的藜芦可使人参的药效接近消失。小鼠预给甲状腺粉后,单用川乌、姜半夏、甘草、海藻,小鼠生存时间都延长,但将制川乌与姜半夏、甘草与海藻配伍时,小鼠生存时间反而显著减少。有些相反组对可能干扰或妨害组对内药物的某些药效,也有可能方剂中干扰或妨害方剂的某些药

效。这种作用对于任何患者或医生都是不利的,主要是不利于处方用药,不利于发挥药效,不利于治疗、恢复健康。概括来讲,这些现象会妨害治疗^[3]。

1.2 使用安全 第二种观点认为十八反、十九畏可以应用。古方中反药使用比比皆是,如赤丸方中乌头半夏同用,甘遂半夏汤中甘遂与甘草配伍(《金匮要略》),海藻玉壶汤中海藻与甘草共入汤剂(《医宗金鉴》),化癥回生丹中人参五灵脂同用(《温病条辨》),炮制经典著作《雷公炮炙论》中有甘草汁炙甘遂的记载。古代有医者明确指出反药同用没有相反作用,《倡山堂类辩》中,明确指出了反药同用没有相反作用,说:“相反者,彼此相忌能各立其功”。现代有学者为了重申十八反,亲自购买十八反按照药典 5~10 倍剂量作了五十余天的自身试验,并且临床广泛使用 5 万余人次,结果并没有发生毒性反应^[4]。国内有学者从 10 部清代方书中找到含十八反配伍的处方 85 个,这些处方主治痈疽、瘰疬、瘰疬、痞疾、中风、惊痫等疑难杂病。这提示,深入研究十八反的应用,有可能为解决某些疑难重症提供新的途径,并将对中药配伍和方剂运用的理论起到推动作用^[5]。

1.3 限制使用 第三种观点认为十八反、十九畏必须根据临床具体情况才能使用。《医学正传》云:“外有大毒之疾,必用大毒之药以攻之,又不可以常理论也,如古方感应丸用巴豆牵牛同剂,以为攻坚积药,四物汤加人参、五灵脂,以治血块,丹溪治尸瘵二十四味莲心散,以甘草芫花同剂,而妙处在此,是贤者真知灼见,方可用之,昧者不可妄试以杀人也。”作者告诉我们,有经验的医家使用对反药、畏药能收到奇效,但非医者妄用会产生严重的后果。另外有现代研究认为,反药是否发生相反作用与配伍比例有关,如张艳萍等以心脏毒性为指标,甘草与甘遂配伍时毒性的强弱与二者配伍的比例有关。即 1:1 配伍毒性最大;1:2 或 2:1 配伍毒性次之;1:4 或 4:1 配伍时毒性最小,并且在部分指标上毒性低于单味甘遂^[6]。

2 实验论证

目前对十八反、十九畏用药禁忌的实验研究主要集中在毒理研究、化学研究、药理研究 3 方面,但是所得到的结论也是各不相同。

2.1 毒理研究 在毒性研究方面中药十八反报道较多,急性毒性实验是其中之一。如以半数致死量(LD₅₀)为指标对比单味药与药对的毒性,其他还有的如刺激性、腹泻、炎症等各种毒性实验。也有认为 LD₅₀ 不能作为毒性增加与否的唯一指标,用多种内脏组织病理切片,并观察实验动物各系统症状指征,全面论证反药对循环、消化、神经系统的影响。如黄文权等^[7]通过检测肝功、肾功及心肌酶谱,同时作肝脏、肾脏及心脏组织病理切片,并观察实验动物各系统症状指征,结果发现甘草配甘遂、甘草配芫花可导致实验动物心率加快,配伍组药物可导致实验动物 ALT 升高、心肌酶谱各指标异常变化,配伍组药物对实验动物脏器组织及血管影响较单味药物明显增强。证明十八反中部分禁忌中药(甘草反甘

遂、大戟、海藻、芫花) 同用后的存在一定程度的毒副作用。袁永久等^[8]以大型蚤为受试生物, 采用静水试验法评价了甘草反海藻、大戟、甘遂、芫花的毒性效应, 结果却与上述结果相反, 认为“十八反”中部分药物的配伍并不完全符合传统用药禁忌。

2.2 药理研究 中药十八反的药理研究方法众多, 有通过药物代谢酶对中药十八反研究, P450 研究(包括调控和代谢研究)是新药筛选及发现药物相互作用及药物安全性评价的有力工具, 如许立^[9]发现甘草对肝药酶有诱导作用, 海藻对肝药酶无明显影响, 甘草与海藻合煎剂亦可诱导肝药酶。代方国^[10]研究甘草、甘遂配伍对大鼠肝脏 CYP_{3E1} 及 CYP_{3A2} 的影响的实验表明, 甘草可促进甘遂含前致癌物和前毒物转化为致癌物和毒物的过程, 甘草也可使甘遂的毒性成分代谢缓慢。沈光稳^[11]用发光菌法测定抑光率研究十八反毒性, 运用“明亮发光杆菌 502”测定十八反药物的毒性, 得到“十八反”配伍毒性并不增加, 相反有些毒性有所降低的结论。

2.3 化学研究 也有通过药物中的化学成分阐述十八反、十九畏禁忌原理的。一是化学成分作用相反, 如甘草次酸有去氧皮质酮的作用, 能使尿量排出减少, 促进水、钠、氯离子在体内的滞留, 甘遂、大戟、芫花中主要含泻下利尿的主要成分, 从水盐代谢方面分析其作用相反^[12]; 藜芦中含有多种生物碱, 能使血压下降、心跳减慢、呼吸抑制, 而细辛中含挥发油, 能引起呼吸兴奋、血压上升, 二者药理作用相反^[13]。二是有毒化学成分的加和使毒性增加, 如巴豆内含有大量的脂肪油, 牵牛子苷为泻下成分, 两者合用泻下作用加剧, 肾脏的负担加重而产生毒性^[12]; 水银砒霜中的汞和砷酸根离子与亚砷酸根离子均为剧毒成分, 合用势必使毒性更强^[12]。三是配伍后其有效成分减少, 如三棱与芒硝配伍后, 三棱挥发油的主要组分溶出量明显降低, 有 2 个组分消失。挥发油组分的明显改变, 为其配伍后部分药效降低或减弱提供了化学依据^[14]。

2.4 信息研究 蒋永光等^[15]筛选出 119 首包含有“十八反”药物配伍的方剂, 通过相关数据进行整理和规范的基础上进行统计, 对其使用频率、药性偏向、药组对的关联性进行分析, 这种药证信息的量化分析方法的尝试也有一定的意义。

3 讨论

从大量的文献来看, 关于十八反、十九畏出现严重毒性反应鲜有报道, 但是有人认为在两千多年的历史发展中, 相反药性没有被淘汰, 延续至今, 就在于它可能揭示了药物配伍禁忌这一客观规律。古人提出的禁忌当然不会是毫无根据的, 笔者认为, 反药使用可能确实会产生中毒的后果, 但是也有可能是中药本身的毒性, 除了海藻和甘草没有毒性以外, 其他的每一对反药中都包含有毒中药。如甘遂、大戟、芫花、藜芦、乌头、半夏都是有一定毒性的中药。这些有毒中药要是使用不当产生毒副作用是很正常的。诺贝尔经济学奖获得者卡尼曼的前景理论或许可以解释十八反、十九畏广泛流传的原因: 人们对损失比对获得更敏感。在临床应用中人

们更加注重中药的安全性而不是有效性。譬如, 一种有效的中药可能要经过成千上万次反复使用才能得到公众的认可, 但是只要其中有一次产生了毒副作用就会得到公众的怀疑。对待十八反, 应该是尊古而不泥古。

现代大部分研究都忽略了一个重要的细节: 十八反和十九畏中的药对的破禁应用都是在复方中与其他药并用的, 并非单纯药对中的两味药, 但是现在的研究只考虑药对或者将单味药与反药对比较, 并没有考虑到含有反药对的整个复方。禁忌药对必然与复方中的其他药物产生相互影响, 因此, 在研究十八反和十九畏时, 还应该注意单药与禁忌药对、禁忌药与其他药物之间的复杂关系。

此外, 关于十八反、十九畏配伍禁忌需要系统研究。实验客观条件如药材、制剂、实验动物、患者的个体差异, 主观条件等, 譬如实验的设计都会影响实验的重复性, 而中药的配伍禁忌关系到药物的安全性, 是非常严肃的研究工作, 只有统一实验条件、实验方法才能最终进行判定。可以肯定, 中药十八反、十九畏是一个工作量巨大的艰巨的任务, 不亚于对中药复方机理的系统研究。而且每个组对各具特点, 一个或几个组对不能作为整个十八反、十九畏的代表, 必须系统研究其中的所有组对才能得出准确的结论。

目前的研究仅限于对十八反、十九畏的毒性毒理研究^[16-18], 临床上使用其治疗的例子屡见不鲜, 但鲜见关于其治疗效果的实验研究。十八反不是绝对的配伍禁忌, 也不是绝对安全的配伍, 假如能够发现其中药效与毒性之间的关系将非常有意义。对于十八反、十九畏的毒性与否, 有一点可以肯定, 它们都是生物效应比较强的配伍。在研究了十八反、十九畏的安全性后, 是否应该进一步研究其有效性呢? 临床证明, 含有十八反、十九畏处方对多种疑难杂病有奇效。深入研究十八反、十九畏的药效活性, 对中药配伍和方剂运用的理论研究具有重要的推动作用。

【参考文献】

- [1] 高晓山. 中药药性论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 266.
- [2] 袁慧新. 十八反、十九畏、妊娠用药禁忌史论[D]. 黑龙江中医药大学, 2007: 21.
- [3] 高晓山, 陈馥馨, 刘林祥, 等. 中药十八反的新涵义一妨害治疗[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(12): 754.
- [4] 王延章. 重审十八反[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 134.
- [5] 范奉友. 再谈中药十八反[J]. 山东中医杂志, 1999, 18(9): 418.
- [6] 张艳萍, 邓毅, 王昕, 等. 甘草与甘遂配伍对小鼠心肌组织损伤的实验研究[J]. 甘肃中医, 2007, 20(6): 67.
- [7] 黄文权, 程相岭, 肖鸿, 等. 中药十八反中部分禁忌中药的毒理实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2001, 24(1): 45.

- [8] 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.
- [9] 许立, 孙晓进, 王志刚, 等. 甘草、海藻及其相伍用对小鼠肝药酶的影响[J]. 辽宁中医杂志, 1998, (25): 84.
- [10] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝脏 CYP3A2 的影响[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26 (10): 951.
- [11] 沈光稳. 采用发光细菌研究探讨“十八反”配伍药物的临床毒性[J]. 中医药研究, 1998, 14 (1): 10.
- [12] 唐乌香. 中药配伍禁忌探悉[J]. 河南中医, 2002, (6): 79.
- [13] 傅毓玲, 吴志明, 颜善明. 浅谈“十八反”“十九畏”中药配伍禁忌[J]. 湖北中医杂志, 1999, 21 (7): 326.
- [14] 唐自明, 李树帜. 丁香、郁金配伍的化学成分研究[J]. 云南中医学院学报, 1998, 21 (增刊): 16.
- [15] 蒋永光, 张学虹, 邹圣蓉. “十八反”药方的方药信息量化研究[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22 (3): 24.
- [16] 边宝林, 司南, 王宏洁, 等. 附子单煎以及与浙贝母合煎后乌头碱、次乌头碱、新乌头碱等有毒成分的含量变化研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12 (4): 9.
- [17] 肖成荣, 王宇光, 代方国, 等. 甘草、芫花合用对大鼠肝脏细胞色素 P450 酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12 (12): 48.
- [18] 王宇光, 高月. 中药十八反药理毒理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9 (3): 60.