

# 中药“十八反”的历史沿革、宜忌争论与思考建议

欧丽娜<sup>1,2</sup>, 钟赣生<sup>1</sup>, 柳海艳<sup>1</sup>, 陈绍红<sup>1</sup>, 刘佳<sup>1</sup>

1. 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029
2. 河南科技大学医学院, 洛阳 471003

**摘要** 为分析“十八反”的历史沿革及研究现状、提出下一步开展“十八反”研究的建议,回顾了“相反”理论的提出、“十八反”歌诀的出现、目前药典对“十八反”的相关规定。从文献记载、临床报道、实验研究3个方面论述了关于“十八反”的宜忌争论。分析整理文献、总结“十八反”在临床研究和实验研究方面的进展,可以看出临床方面的研究多是从文献的角度,进行回顾性总结,从中挖掘整理“十八反”反药组合的临床安全性评价和配伍应用规律。而关于“十八反”的实验研究则主要从化学物质基础、药理学、毒理学等方面开展。

**关键词** “十八反”; 中药配伍; 宜忌争论

**中图分类号** R932

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.16.014

## Historical evolution, incompatibility arguments and suggestions on "eighteen incompatible medicaments"

OU Lina<sup>1,2</sup>, ZHONG Gansheng<sup>1</sup>, LIU Haiyan<sup>1</sup>, CHEN Shaohong<sup>1</sup>, LIU Jia<sup>1</sup>

1. School of Preclinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
2. Medical College, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

**Abstract** This paper reviews the antagonism theory and "eighteen incompatible medicaments", as well as the relevant provisions about them in the Pharmacopoeia of China. It provides suggestions for further research concerning the "eighteen incompatible medicaments" through analysis of their historical evolution and the status quo. The incompatibility arguments of the "eighteen incompatible medicaments" are discussed from aspects of literature review, experimental studies and clinical reports. It is found that clinical studies focus on retrospective summary of clinical reports, analyzing clinical safety evaluation and rules of compatible applications. Experimental studies are mostly carried out from aspects of chemical material foundation, pharmacology and toxicology.

**Keywords** "eighteen incompatible medicaments"; compatibility of traditional Chinese medicine; incompatibility arguments

中药相反是指某些药物合用会产生或增强毒性,降低或破坏药效,“十八反”被认为是中药配伍禁忌之一,其歌诀“本草名言十八反,半蒺贝藜及攻乌,藻戟遂芫俱战草,诸参辛芍叛藜芦”是古人临床医疗实践与经验的总结,被医药从业者

所熟记。然而,对其“反”与“不反”,历来争议颇多,大多数中医师将其作为配伍禁忌,但也有勇越雷池者认为,在特定的病理条件下,若辨证准确,合理运用,“十八反”反药组合也能相反相成、治疗沉痾痼疾。

收稿日期:2015-03-19;修回日期:2015-06-23

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)项目(2011CB505300,2011CB505306)

作者简介:欧丽娜,博士研究生,研究方向为中药基本理论与临床应用,电子信箱:lina.ou@163.com;钟赣生(通信作者),教授,研究方向为中药基本理论与临床应用,电子信箱:zhonggansheng@sohu.com

引用格式:欧丽娜,钟赣生,柳海艳,等. 中药“十八反”的历史沿革、宜忌争论与思考建议[J]. 科技导报, 2015, 33(16): 88-94.

中药“十八反”究竟因何而来?究竟反与不反?目前来看,始终没有确切的答案。本文综述“十八反”的历史源流与研究现状。

## 1 历史沿革

最早记载中药配伍关系的是《神农本草经》。其序例指出:药“有单行者,有相须者,有相使者,有相畏者,有相恶者,有相反者,有相杀者。凡此七情合和视之,当用相须、相使者良;勿用相恶、相反者;若有毒宜制,可用相畏、相杀者。不尔,勿合用也。”这里提到的七情,即是中药配伍的七种不同情况,最早涉及了中药配伍禁忌理论,提到了“勿用相恶、相反者”。“相反”一词也即源于此。

两晋南北朝时期,本草学著作中已有了具体相反药物的记载。如梁·陶弘景<sup>[1]</sup>在《本草经集注》序列中分列了相反诸药:甘草反甘遂、大戟、芫花、海藻;人参、丹参、玄参、沙参、苦参、细辛、芍药反藜芦;乌头反半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白及。这些内容与今天的“十八反”歌诀的内容大致相同,但还没有形成今天朗朗上口的歌诀。

唐、五代时期,“十八反”有了进一步发展。五代后蜀·韩保昇所著的《蜀本草》对《神农本草经》的配伍关系做了统计:“三百六十五种,有单行者七十一一种,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。”所谓“十八反”之名,盖源于此。

现存文献中最早专章列举“十八反”完整内容的为北宋·王怀隐《太平圣惠方》卷二“药相反”,即“乌头反半夏、栝楼、贝母、白蔹;甘草反大戟、芫花、甘遂、海藻;藜芦反五参、细辛、芍药”共十八种,不包括白及,也未说明五参有哪几种。

至金元时期,才逐渐形成了“十八反”歌诀,便于诵读。南宋·陈衍《宝庆本草折衷》虽首先转引了《经验方》中所载十九反歌诀“贝母半夏并瓜蒌,白蔹白及反乌头;细辛芍药(有白有赤,一作狼毒)五参辈(原注:人参、丹参、沙参、玄参、苦参),偏与藜芦结冤仇;大戟芫花兼海藻,甘遂以上反甘草,记取歌中十九反,莫使同行真个好。”但此歌诀内容较为冗长,在历史上并没有得以广泛流传。后来,张子和《儒门事亲》卷十四中又首先编撰了“十八反”歌诀,即“本草名言十八反,半蒌贝蔹及攻乌,藻戟遂芫俱战草,诸参辛芍叛藜芦。”李东垣《珍珠囊补遗药性赋》中所载十八反歌诀中又将“本草名言十八反”的“名”改为“明”。后世在此基础上又对“十八反”内容做了很多补充,但仍以金元时期的“十八反”歌诀流传最广,沿用至今。

至明、清时期,“十八反”歌诀广泛流传,但所涉及的药物内容较之前有明显增加,有关本草著作在记载相反药物时,亦多不囿于十八、十九种之限。如《本草纲目》<sup>[2]</sup>列举了相反诸药:甘草反大戟、芫花、甘遂、海藻;大戟反芫花、海藻;乌头反贝母、瓜蒌、半夏、白蔹、白及;藜芦反人参、沙参、丹参、玄参、苦参、细辛、芍药、狸肉;河豚反荆芥、防风、菊花、桔梗、甘

草、乌头、附子;蜜反生葱;柿反蟹。共载相反药物36种。此外,反藜芦的诸参,最早只提及人参、沙参、玄参、苦参、丹参5种,后来又逐渐扩及党参、西洋参、人参叶等等,说法不一,但无论医籍所列举的相反药物如何增减,仍然沿用“十八反”的名称,可见“十八反”已经失去固定数量的涵义。

综上所述,现在所传诵的“十八反”歌诀,是宋代才形成的,并非一直伴随中药而生,而所涉及的药味也存有异议,至于“十八反”为什么反?古人未说明,我们也无从考证。但健康所系,性命相关,慎重起见,中药“十八反”一直以来被视为配伍禁忌。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)也将“十八反”列入配伍禁忌之中。其中,《中国药典》1963年版在“凡例”中明确规定:“注明畏、恶、反,系指一般情况下不宜同用。”此后历版《中国药典》均将“十八反”的内容收录在了相关各药的“[注意]”项中,并注明不宜同用。

根据“十八反”歌诀,结合用药禁忌经验,2010年版《中华人民共和国药典·一部》对“十八反”内容进行了完全收录,涉及到药物的各类品种,分别记录在相关各药的“[注意]”项中。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、瓜蒌皮、天花粉、白及、白蔹不宜与乌头类药材同用(乌头类药材包括川乌、制川乌、草乌、制草乌、附子);人参、人参叶、西洋参、党参、丹参、玄参、北沙参、南沙参、苦参、细辛、赤芍、白芍不宜与藜芦同用;甘草不宜与海藻、京大戟、红大戟、芫花、甘遂同用。

## 2 禁忌争论与研究现状

从古至今,与“十八反”相伴而生,形影不离的就是关于“十八反”究竟反与不反的禁忌争论。

### 2.1 “忌用”之说

“十八反”作为中药的配伍禁忌,无论是古代医籍,临床报道,还是现代科学研究,均有学者认为“十八反”反药组合应当忌用。

正如“十八反”的历史沿革中所述,从《神农本草经》提出“勿用相恶、相反者”到金元时期的张子和《儒门事亲》中朗朗上口的“十八反”歌诀,再到明代著名医药学家李时珍编著的药学专著《本草纲目》,“十八反”反药组合被历代医家屡屡提及,多以“相反”定性,直至现代历版《中国药典》也分别列出了“十八反”反药组合不宜同用。可以说大部分医家均强调了“十八反”应当“忌用”的一面。

从临床的角度来看,大多数临床医生都遵循“十八反”歌诀的内容,认为“十八反”属“忌用”范围。如贾先红<sup>[3]</sup>根据临床实践,总结出甘草与海藻同用不良反应主要表现为腹痛、恶心、呕吐等胃肠道不适的症状,且与患者的年龄、体质、并发症等关系密切。汤友瑞<sup>[4]</sup>报道,川乌、草乌与贝母、半夏同用治疗风湿痛时患者出现四肢抽搐、全身麻痹、神志模糊的中毒症状,说明反药同用具有增毒的不良作用。

现代药理学和药理学实验研究则从另一侧面为“十八反”

反药组合的“忌用”提供了一定的科学依据。如刘文龙等<sup>[5]</sup>运用高效液相色谱和电喷雾质谱法,定量分析了川乌配伍前后双酯型生物碱含量,结果显示生川乌与生半夏、瓜蒌子、全瓜蒌、瓜蒌皮、浙贝母、白及的共煎液中双酯型生物碱含量高于生川乌单煎液。孟宪生等<sup>[6]</sup>利用超高压液相色谱-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)BPI离子流图谱,分别绘制细辛和藜芦配伍前后的BPI离子流指纹图谱,对图谱中分子离子峰进行分析,从化合物变化幅度看,细辛、藜芦配伍混合煎煮后,细辛中多种化合物的含量发生较大变化,变化量从54.8%至344.32%,为细辛反藜芦提供了一定科学依据。段金殿等<sup>[7]</sup>研究表明,海藻能促进大鼠离体回肠和小鼠小肠运动,当与甘草合用后其生物效应受到明显抑制。甘草可能通过对肠管运动的抑制,抑制了海藻“润下”、“利水”的功效。张艳军等<sup>[8]</sup>研究表明,法半夏、川贝母、白及与制川乌配伍后可使制川乌的镇痛起效时间延后,白芍与制川乌配伍后可显著降低制川乌的镇痛效果,因此,降低乌头的镇痛作用或延迟起效时间可能是“半蒺贝菝及攻乌”反药组合相反的具体表现之一。朱冠秀等<sup>[9]</sup>研究表明,藜芦与北沙参配伍合煎后显著增加的藜芦中毒性较大的生物碱类成分含量,同时,以急毒实验动物死亡率为指标,南沙参、北沙参与藜芦合用后,毒性明显增大。

## 2.2 “宜用”之说

虽然关于“十八反”的“忌用”之说在中医药界被普遍认可,但是历代方书、医案中也不乏“十八反”反药组合同用的记载,如《金匱要略》、《千金方》、《太平圣惠方》、《圣济总录》、《普济方》等。据统计<sup>[10]</sup>,汉代张仲景《金匱要略》共收集方剂262首,其中含“十八反”反药组合的方剂有4首,即甘遂与甘草同用的甘遂半夏汤,乌头与半夏配伍的赤丸,附子与半夏配伍的附子粳米汤以及附子与栝楼根(天花粉)配伍的栝楼瞿麦丸。唐代孙思邈《备急千金要方》载有方剂5300余首,其中含“十八反”反药组合的方剂10首。宋代《圣济总录》载方近2万首,其中含反药组合的处方58首。明代《普济方》是中国古籍中收录方剂最多的方书,载方达61739首,其中含反药组合的处方366首,明代《证治准绳·疡医》中载13首,清代《疡医大全》中收录14首,等等<sup>[11]</sup>。而近代的《中医大辞典·方剂学》中收录7500首方剂,分析发现该书收录的方剂中含反药组合的有119首,分布于52部医著中。当代的2010年版《中国药典·一部》收录的1065个中药成方制剂中,也有10个含“十八反”反药组合的中成药品种<sup>[12]</sup>。2005年版《中华人民共和国药典临床用药须知·中药卷》中收录的1423个中成药品种中,含“十八反”配伍的成方有9个<sup>[13]</sup>;2004年版《国家基本药物中成药制剂品种目录》收录的1260个中成药品种中,含“十八反”配伍的品种有8个<sup>[14]</sup>;《中华人民共和国卫生部药典标准·中药成方制剂》收录的4052个成方制剂中,含“十八反”配伍的品种有43个<sup>[15]</sup>,可见,历代医药书籍中均有“十八反”反药组合在复方中相反相成的应用。

从临床研究角度看,虽然“十八反”属中药配伍禁忌已成

为业界公认,但是反药同用的医案也举不胜举。刘连华<sup>[16]</sup>用海藻玉壶汤加减治疗甲状腺肿大、甲状腺瘤等病38例,经长期服用后症状均有不同程度的改善,最长服药时间近120天,无任何不良反应。李振虎<sup>[17]</sup>应用唐代孙思邈《千金翼方》中所载“神丹”(由附子、乌头、人参、半夏、茯苓和朱砂6味药组成)进行随证加味治疗慢性乙肝1119例,随着疗程的延长,患者体质与病情大多逐步得到改善,观察2年,结果显效(谷丙转氨酶恢复正常、HBV-DNA、HBeAg、HBsAg均阴转)176例,有效(谷丙转氨酶恢复正常、HBV-DNA、HBeAg、HBsAg仍为阳性)626例,总有效率71.7%。其中肝纤维化改善尤为显著,肝纤维化异常患者733例,经B超检查和肝纤维化指标检测2项均复常者382例,复常率为52.2%。蒲辅周<sup>[18]</sup>、朱良春等<sup>[19]</sup>也提出不必拘泥于“十八反”,有是病所以用是药。2011年度国家重点基础研究发展计划(973计划)项目的课题六“基于临床应用的中药‘十八反’宜忌条件及配伍关系研究”(2011CB505306)课题组检索到了含有“十八反”反药组合同用的临床研究文献(1911—2014年)共6644篇,其中“藻戟遂芫俱战草”类1191篇,“半蒺贝菝及攻乌”类5432篇,“诸参辛芍叛藜芦”类21篇,通过循证医学角度进行数据分析,结果显示“十八反”反药组合在“适宜条件”针对“某些特定疾病”在“特定适用范围”下临床可配伍使用。

从现代药理学的角度来看,虽然许多研究资料显示“十八反”反药组合“忌用”有一定的科学依据,但另一方面,有些研究则显示出“十八反”反药组合在某些特定的条件下表现出“不反”。如高晓山等<sup>[20]</sup>研究表明,制川乌与姜半夏对于似阳盛的实验动物耐高湿能力有明显的抑制作用,对健康动物则影响不显著;此外,其协作单位研究表明,甘遂配甘草、红大戟配甘草、芫花配甘草,对于小鼠实验性炎症、大鼠实验性胸腔渗液都有良好的抑制效果。2011年度973计划项目的课题六“基于临床应用的中药‘十八反’宜忌条件及配伍关系研究”(2011CB505306)课题组的研究也表明,含海藻甘草反药组合的海藻玉壶汤在海藻和甘草特定配比时,可改善甲状腺肿大大鼠甲状腺相关激素水平表达的异常,其中含有海藻、甘草反药组合的海藻玉壶汤原方组较全方去掉海藻或去掉甘草的组别改善效果好。在接近临床剂量下,含甘遂甘草反药组合的甘遂半夏汤全方对癌性腹水实验大鼠增加尿量、降低腹水量等利水方面的作用优于全方去掉其中一味反药或两味反药组<sup>[21]</sup>。

由此可见,“十八反”究竟反与不反?目前并无统一的结论,还需要对其做长期艰苦、深入细致的研究工作,才能去伪存真,得出准确的结论。在目前现行《中国药典》做为配伍禁忌收录的情况下,“十八反”原则上是不宜同用的,临床用药应采取谨慎的态度,以免发生意外。

## 3 思考与建议

“十八反”中反药组合同用必曾有其深刻的临床应用教训。自金元时期张子和《儒门事亲》首次记载十八反歌诀流

传至今,告诫后人不要重蹈覆辙。但遗憾的是,沿传甚久的“十八反”歌诀有解无析,“十八反”到底反不反?为什么反?怎么反?始终没有定论。因此,对“十八反”的研究始终未曾停息,到目前为止,主要从临床和实验两方面进行研究。

临床上,由于“十八反”是中药配伍禁忌的主要内容之一,大多数医生避免将“十八反”反药组合同用,因而对其进行大样本、规范化的临床研究实属不易。目前,临床方面的研究多是从文献的角度,进行回顾性总结,从中挖掘整理“十八反”反药组合的临床安全性评价和配伍应用规律。如杨环等<sup>[22]</sup>用关联规则和对对应分析等数据挖掘方法对《中医方剂大辞典》中含“十八反”甘草与逐水药(甘遂、芫花、大戟)古方进行分析,结果表明,甘草与逐水药同方配伍高频药物以温阳、化痰、理血等功效为主;剂型以膏最多,丸、汤次之;用法方面外用多于内服。刘佳等<sup>[23]</sup>检索了1911年1月至2012年4月使用“十八反”中甘草、甘遂反药组合的临床研究文献119篇,其研究结果表明,甘草、甘遂临床用时多以“生甘草”、“醋甘遂”的炮制形式、以1:1的比例、汤剂、口服使用,主要用于治疗内科疾病,但其安全性尚不能确定。

关于“十八反”的实验研究则主要从化学物质基础、药理学、毒理学等方面开展。

从20世纪50年代开始至20世纪80年代,主要是对“十八反”个别反药组合的研究。其中研究较多的为“藻戟遂芫俱战草”组反药组合,主要是在兽药领域的应用,试验设计相对较为简单,多以死亡只数来界定反药的毒性。但这些研究已引起了医药学者的普遍关注,也为后来“十八反”的实验研究提供了借鉴。

20世纪80—90年代开始对“十八反”全部反药组合展开了较系统的研究<sup>[24]</sup>,内容不仅涉及反药组合配伍后的毒理学研究,而且也包括一部分药学和药效学方面的研究,检测指标也趋于多样化。如杨致礼等分别观察了“十八反”反药组合对小白鼠<sup>[25]</sup>和家兔<sup>[26]</sup>的毒性作用,从一般体征、病理和组织学检查、血液及生化指标测定几个方面评价了反药组合的毒性。沈光稳<sup>[27]</sup>、杨安泰等<sup>[28]</sup>采用发光菌的抑光率来评价“十八反”的毒性。许立等<sup>[29]</sup>则从影响肝药酶代谢方面初步探讨反药组合的药理学和毒理学变化。凌一揆等<sup>[30,31]</sup>除了毒理学以外,还从镇痛、止血、镇吐等药效学角度探讨了生川乌和白芩、半夏反药组合的作用。

而且,这一时期对“十八反”的研究逐渐细化,普遍认为“十八反”是一定条件下的配伍禁忌<sup>[24]</sup>,不同比例、不同剂量、不同制剂方法、不同给药途径、不同剂型<sup>[32]</sup>都与其毒性密切相关。同时,开始研究在病理条件下应用与在生理条件下应用的不同效果,如王佑之<sup>[33]</sup>在家兔急性肝损伤条件下研究甘遂与甘草反药组合,认为在此条件下甘草甘遂配伍并不出现明显的刺激作用和毒副作用。

与此同时,“十八反”反药组合的药学研究逐渐展开。王健等<sup>[34]</sup>通过查阅文献考证了古今“十八反”药味基源、入药部位、炮制方法的不同之处,强调药材同一性问题;何国光等<sup>[35]</sup>

用容量分析法和双波长薄层扫描法测定了川乌配贝母后生物碱含量的变化,从指标性成分的角度探讨“十八反”药物的配伍关系。但总体来说,这一时期物质基础方面的研究还相对薄弱。

20世纪90年代,高晓山<sup>[36]</sup>提出了“妨害治疗”的观点,认为有的反药组合可能干扰或妨害组合内药物的某些药效;也有可能是在方剂中干扰或妨害方剂的某些药效。这一理论的提出进一步丰富了“十八反”的内涵,为“十八反”的研究开辟了一个新的领域。

进入21世纪,对“十八反”的研究向纵深方向发展,药理学和毒理学的关注点多集中在细胞、基因、蛋白等层面。如黄蓓蓓等<sup>[37]</sup>研究发现,甘草与芫花对P-糖蛋白均有抑制作用,且合用对P-gP抑制作用增强,从而改变空肠黏膜透过性,影响机体对药物的吸收。而“十八反”与肝药酶细胞色素P450关系的研究也进一步深化到基因表达的层面<sup>[38]</sup>,同时开始对其同功酶与“十八反”反药组合毒性关系进行研究。如夏成云等<sup>[39]</sup>通过研究大戟与甘草配伍对大鼠肝功能和肝脏微粒体中CYP3A2在mRNA水平、蛋白表达及酶活性方面的影响,认为大戟、甘草可能存在基于药物代谢酶机理的相反作用。代方国等<sup>[40]</sup>通过检测肝脏CYP2E1的表达和活性变化,发现甘遂甘草配伍时,甘草对CYP2E1活性的诱导能力更强,从而导致甘遂的毒性增强。

而药学研究方面,随着科技水平的提高,检测“十八反”反药组物质变化的手段也趋于多样化。薄层色谱法<sup>[41]</sup>、高效液相色谱法<sup>[42,43]</sup>、超高效液相色谱-飞行时间电喷雾质谱技术(UPLC-P-TOF-MS)法<sup>[6,44]</sup>相继运用于“十八反”物质基础的研究中,甚至有学者尝试分析含反药组合的海藻玉壶汤毒代动力学特征<sup>[45]</sup>。

2011年以来,国家更加重视“十八反”研究,国家重点基础研究发展计划(973计划)设立专项“基于‘十八反’的中药配伍禁忌理论基础研究”(2011CB505300),开展了关于“十八反”的系统研究。项目组从理论研究方面,围绕中药配伍禁忌理论关键科学问题和“十八反”中药的临床用药特点,总结形成了中药配伍禁忌的3类作用模式<sup>[46]</sup>:1) 表征相反配伍特征的致毒增毒作用模式;2) 表征相恶/相畏配伍特征的降效减效作用模式;3) 表征相反/相恶/相畏多元配伍特征的毒效复合作用模式。实验研究方面,创建了符合现代科学认知规律的中药配伍禁忌研究策略与技术平台。更加注重“十八反”配伍药-效-毒之间的联系,更加注重生理、病理条件及不同配伍条件下反药组合的作用。这一时期,更多的现代科技被应用于“十八反”的研究中,采用高分离快速液相色谱串联四级杆-飞行时间质谱(RRLC-Q-TOF-MS)联用技术、电化学技术<sup>[47]</sup>等对“十八反”反药组合进行物质基础研究,在药理学毒理方面,也进一步从药物代谢酶<sup>[48]</sup>、细胞毒性<sup>[49]</sup>等角度展开深入研究。项目组现有的研究结果显示:1) “十八反”作为配伍禁忌可能存在致毒增毒作用,也可能存在降效减效作用;2) “十八反”是一定条件下的配伍禁忌,不同的配伍剂量、比

例、入药方式、炮制品种及不同的生理、病理状态均会影响反药同用的生物效应。

总之,“十八反”在临床研究和实验研究方面都取得了一些进展,但还存在一些遗憾:1)有待于进一步探寻能够客观全面评价“十八反”反药组合毒性的标准指标;2)以往研究中的药源品种存在混乱现象;3)反药组合的配伍剂量、比例、入药方法、给药途径等影响因素较多,缺乏客观全面的实验设计方法,造成结果可重复性差;4)多以单独的反药组合作为研究对象,而临床多以复方应用,没有十分重视反药组合在复方中的研究;5)物质基础研究多为体外实验,忽视了生物体内环境(如pH值、肠内菌群、酶等)对药物成分的影响;6)“十八反”反药组合配伍后物质变化与毒效之间的关系缺乏深入细致的研究;7)由于伦理学等因素限制,“十八反”反药组合缺乏大样本、规范化的临床同用的系统研究。

为此,提出以下建议:1)不仅从增毒方面,并加强减效方面的研究,以期更全面的选择实验指标评估中药“十八反”反药组合的配伍关系;2)尽量规范“十八反”研究的实验条件,如药源品种、动物模型、入药方式、给药途径等;3)尽量扩大剂量和剂量比例的实验范围;4)更多地从体现中医特色的病理生理条件入手开展“十八反”研究;5)更多地从符合临床应用特点的复方入手,探讨“十八反”反药组合的宜忌条件与配伍关系;6)更多地从体内有效成分的角度研究“十八反”反药组合;7)在保证用药安全前提下,对已有临床经验和充分临床前研究的含“十八反”反药组合的复方,开展临床研究。

### 参考文献(References)

[1] 陶弘景. 本草经集注[M]. 上海: 群联出版社, 1955.  
Tao Hongjing. Collective commentaries on the classic of materia medica[M]. Shanghai: Group Association Publishing House, 1955.

[2] 李时珍. 本草纲目(点校本)(江西本)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.  
Li Shizhen. The grand compendium of materia Medica (Punctuation and revised version)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.

[3] 贾先红. 海藻与甘草同用临床不良反应的报道[J]. 新中医, 2012, 44(5): 177-178.  
Jia Xianhong. The clinical adverse reactions of seaweed and licorice[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2012, 44(5): 177-178.

[4] 汤友瑞. 川乌、草乌与贝母、半夏配方不良反应1例报告[J]. 中国中医骨伤科杂志, 1991, 7(3): 43-44.  
Tang Yourui. One cases of adverse reaction report of Aconitum, Aconitum and Fritillaria, pinellia formula[J]. Chinese Orthopedics and Traumatology of Chinese Medicine, 1991, 7(3): 43-44.

[5] 刘文龙, 宋凤瑞, 刘志强, 等. 川乌与半夏、瓜蒌、贝母、白蔹、白芨配伍禁忌的化学研究[J]. 化学学报, 2010, 68(9): 890-896.  
Liu Wenlong, Song Fengrui, Liu Zhiqiang, et al. Chemical study on combination taboo of radix aconite with rhizome pinelliae, fructus trichosanthis, bulbus fritillariae thunbergli, radix ampelopsis and rhizomabletillae[J]. Acta Chimica Sinica, 2010, 68(9): 890-896.

[6] 孟宪生, 康廷国, 叶挺祥, 等. 中药细辛与藜芦配伍化学成分变化的UPLC/Q-TOF-MS研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(4): 754-759.  
Meng Xiansheng, Kang Tingguo, Ye Tingxiang, et al. Study on the

chemical composition variation between single and mixed decoction on herba Asari and Veratrum Nigrum Lby UPLC/Q-TOF MS[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2010, 28(4): 754-759.

[7] 丁爱华, 华永庆, 洪敏, 等. 海藻与甘草反药组合对大鼠离体回肠收缩及小鼠小肠推进功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 87-91.  
Ding Aihua, Hua Yongqing, Hong Min, et al. Effect of incompatible combination of Glycyrrhizae Radix et Rhizoma with Sargassum on rat isolated ileal contraction and small intestinal propulsion in mice[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2014, 29(1): 87-91.

[8] 赖晓艺, 庄朋伟, 卢志强, 等. “半蒺藜及攻乌”反药组合对制川乌镇痛作用的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(1): 32-35.  
Lai Xiaoyi, Zhuang Pengwei, Lu Zhiqiang, et al. Impact of contrary medicine combination on analgesia effect of processed Aconiti Radix before and after combination with Pinellia, Snakegourd Fruit, Fritillary, Ampelopsis Japonica Makino and Rhizoma Bletillae[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 33(1): 32-35.

[9] 朱冠秀, 王宇光, 李飞, 等. 采用均匀设计研究南沙参、北沙参配伍藜芦相反的毒性作用规律[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(5): 686-690.  
Zhu Guanxiu, Wang Yuguang, Li Fei, et al. Research on the incompatibility of Radix Adenophorae, Radix Glehniae Combined with Veratrum nigrum L. by uniform designed toxicity assay[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2013, 33(5): 686-690.

[10] 张颖, 苗明三. “十八反”文献与临床研究现状、存在问题及研究思路[J]. 中医学报, 2010, 25(149): 698-713.  
Zhang Ying, Miao Mingsan. The study of literature and clinician of “eighteen antagonisms” in the status quo, existing problems and research idears[J]. China Journal of Chinese Medicine, 2010, 25(149): 698-713.

[11] 蒋永光, 张学虹, 邹对蓉. “十八反”药方的方药信息化研究[J]. 上海中医药大学学报, 2008, 22(3): 24-26.  
Jiang Yongguang, Zhang Xuehong, Zou Duirong. Quantitative analysis on formula-herb information of prescriptions containing “Eighteen Incompatible Medicaments” [J]. Acta Universitatis Traditionis Medicinalis Sinensis Pharmacologiaeque Shanghai, 2008, 22(3): 24-26.

[12] 刘佳, 钟赣生, 王茜, 等. 2010年版《中国药典》一部中含十八反十九畏药对的处方制剂收录情况及临床应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 213-217.  
Liu Jia, Zhong Gansheng, Wang Xi, et al. Chinese patent medicines containing eighteen incompatible herbs or nineteen mutual antagonistic herbs in pharmacopoeia of People's Republic of China (volume I, 2010) [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2011, 17(4): 213-217.

[13] 王茜, 钟赣生, 刘佳, 等. 《药典临床用药须知·中药卷》(2005年版)中含反药药对处方制剂收录情况与分析[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(1): 27-30, 72.  
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. Formulas containing couplet medicinal of incompatible medicinal recorded in Instructions of China Pharmacopoeia Application · Chinese Medicine Volume (Edition 2005)[J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2011, 34(1): 27-30, 72.

[14] 王茜, 钟赣生, 刘佳, 等. 《国家基本药物中成药制剂品种目录(2004年版)》中含反药配伍处方制剂的收录情况及其配伍规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 30(5): 1082-1086.  
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. Analyzing the Chinese

- patent medicine containing eighteen incompatible herbs and nineteen herbs of mutual antagonism in the Chinese National Essential Drug List (2004)—Chinese patent medicine[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2011, 30(5): 1082-1086.
- [15] 王茜, 钟赣生, 刘佳, 等. 卫生部药品标准中药成方制剂中含反药药对成方制剂收载情况与分析[J]. 科技导报, 2011, 29(2): 59-64.  
Wang Xi, Zhong Gansheng, Liu Jia, et al. Analysis of the chinese patent medicines with incompatible herbs in Drug Standard of Ministry of Public Health[J]. Science & Technology Review, 2011, 29(2): 59-64.
- [16] 刘连华. 十八反药物合用在中医外科和疼痛科的临床应用[J]. 中国社区医师, 2010, 12(36): 135.  
Liu Lianhua. The clinical application of eighteen anti drug in surgery and pain department of Chinese Medicine[J]. Chinese Community Doctor, 2010, 12(36): 135.
- [17] 李振虎. “神丹”加味汤治疗慢性乙肝 1119 例的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2006, 25(4): 6-7.  
Li Zhenhu. Clinical observation of 1119 cases of chronic hepatitis B treated by “Shen Dan” Jiawei Decoction[J]. Nei Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine, 2006, 25(4): 6-7.
- [18] 蒲志孝. 蒲辅周轶事[J]. 山东中医杂志, 1985, 5(2): 29-31.  
Pu Zhixiao. Anecdotes of Pu Fuzhou[J]. Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine, 1985, 5(2): 29-31.
- [19] 朱良春. 朱良春用药经验集[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998, 62-65.  
Zhu Liangchun. Zhu Liangchun medication experience set[M]. Changsha: Hunan Science & Technology Press, 1998, 62-65.
- [20] 高晓山. 病、生理条件下中药十八反实验研究的综合报告[J]. 中医杂志, 1991(1): 36-38.  
Gao Xiaoshan. Comprehensive report on the experimental study of eighteen anti drugs under the condition of disease and physiological condition[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 1991(1): 36-38.
- [21] 柳海艳, 钟赣生, 刘云翔, 等. 接近临床应用剂量下甘遂半夏汤加减甘遂甘草反药组对腹水大鼠利尿作用的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(14): 2726-2732.  
Liu Haiyan, Zhonggansheng, Liu Yunxiang, et al. Effect of Gansui Banxia Tang plus-minus Gansui and Gancao anti-drug combination that referred dose close to clinical application on diuretic effect in malignant ascites rats[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2014, 39(14): 2726-2732.
- [22] 杨环, 范欣生, 尚尔鑫, 等. “十八反”甘草与甘遂、芫花、大戟反药配伍的方剂特点分析[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 620-623.  
Yang Huan, Fan Xinsheng, Shang Erxin, et al. Study on features of formulas containing Radix Glycyrrhizae and TCM herbs for dispelling retained water belonging to the 18 incompatible pairs of drugs[J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2013, 28(3): 620-623.
- [23] 刘佳, 费宇彤, 钟赣生, 等. 十八反中甘草、甘遂临床同用的文献特征分析[J]. 中医杂志, 2013, 54(21): 1863-1866.  
Liu Jia, Fei Yutong, Zhong Gansheng, et al. A literature feature analysis of clinical articles using formulas comprising the combination of Gancao (Radix et Rhizoma Glycyrrhizae) and Gansui (Radix Kansui) [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2013, 54(21): 1863-1866.
- [24] 李建荣. 中药十八反实验研究现状分析及展望[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(12): 757-760.  
Li Jianrong. Analysis and prospect of the eighteen incompatible drugs experimental development[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 1999, 24(12): 757-760.
- [25] 杨致礼, 王佑之, 吴成林, 等. 中药十八反在小白鼠上的毒性试验——中药十八反研究报告之一[J]. 甘肃农业大学学报, 1982(1): 46-52.  
Yang Zhili, Wang Youzhi, Wu Chenglin, et al. Toxicity test on mice: Research reports of eighteen anti herbs of Chinese Medicine (I) [J]. Journal of Gansu Agricultural University, 1982(1): 46-52.
- [26] 杨致礼, 王佑之, 吴成林, 等. 中药十八反在家兔上的毒性试验——中药十八反研究报告之二[J]. 甘肃农业大学学报, 1986, (4): 9-22.  
Yang Zhili, Wang Youzhi, Wu Chengli, et al. Toxicity test on rabbit: Research reports of eighteen anti herbs of Chinese Medicine(II) [J]. Journal of Gansu Agricultural University, , 1986, (4): 9-22.
- [27] 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(2): 10.  
Shen Guangwen. The clinical toxicity of the combination of eighteen incompatibility drugs by chemiluminescence bacteria[J]. Research of Traditional Chinese Medicine, 1998, 14(2): 10.
- [28] 杨安泰, 张丽英, 金彩琪, 等. 用发光细菌研究中药“十八反”[J]. 上海中医药杂志, 1989(6): 1-3.  
Yang Antai, Zhang Liying, Jin Caiqi, et al. Study on the eighteen incompatibility herbs by luminescent bacteria[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 1989(6): 1-3.
- [29] 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(2): 84-85.  
Xu Li, Sun Xiaojin, Wang Zhigang, et al. The effects of Gancao and Haizao alone or combined on the hepatic microsomal drug-metabolism enzyme[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 1998, 25(2): 84-85.
- [30] 凌一揆, 罗光宇, 李玉纯, 等. “十八反”药物相互作用的研究——生川乌反法半夏的初步实验[J]. 上海中医药杂志, 1987(8): 47-48.  
Ling Yikui, Luo Guangyu, Li Yuchun, et al. The preliminary experimental study on combination taboo of Radix Aconite with Rhizome Pinellia of eighteen anti drug[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 1987(8): 47-48.
- [31] 罗光宇, 欧春芳, 向永臣, 等. “十八反”药物相互作用的研究——川乌反白芨的初步试验[J]. 上海中医药杂志, 1989(12): 1-3.  
Luo Guangyu, Ou Chunfang, Xiang Yongchen, et al. The preliminary experimental study on combination taboo of Radix Aconite with Rhizomabetillae of eighteen anti drug[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 1989(12): 1-3.
- [32] 李居林, 段育华, 莱萌, 等. 浅谈中药十八反实验与剂型的关系[J]. 长春中医学院学报, 1995, 11(47): 55.  
Li Julin, Duan Yuhua, Lai Meng, et al. The relationship between test and dosage form of eighteen incompatibility herbs[J]. Journal of Changchun College of Traditional Chinese Medicine, 1995, 11(47): 55.
- [33] 王佑之, 项光华, 魏彦明, 等. 家兔急性肝损伤条件下甘遂反甘草的实验研究[J]. 甘肃农业大学学报, 1989(3): 66-72.  
Wang Youzhi, Xiang Guanghua, Wei Yanming, et al. Combined use of Euphorbia Kausui Liou mss and Glycyrrhiza Uralensis Fisch on acute hepatodamaged rabbits[J]. Journal of Gansu Agricultural University, 1989(3): 66-72.
- [34] 王健, 薛长松. 十八反研究中的药材同一性[J]. 中医药学报, 1999(1): 63-64.  
Wang Jian, Xue Changsong. The same sex of the medicinal material in the study of eighteen incompatibility drugs[J]. Acta Chinese

- Medicine and Pharmacology, 1999(1): 63-64.
- [35] 何国光, 王锦堂, 邓伯林. 川乌配贝母后生物碱含量变化的测定[J]. 成都中医学院学报, 1987, 10(4): 30-32.  
He Guoguang, Wang Jintang, Deng Bolin. Determination of alkaloid content change after Radix Aconiti with Fritillaria[J]. Journal of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 1987, 10(4): 30-32.
- [36] 高晓山, 陈馥馨, 刘林祥, 等. 中药十八反的新涵义——妨害治疗[J]. 中国中药杂志, 1992, 17(12): 754-757.  
Gao Xiaoshan, Chen Fuxin, Liu Linxiang, et al. New meaning of eighteen incompatibility drugs—Obstruction of treatment[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 1992, 17(12): 754-757.
- [37] 黄蓓蓓, 李国锋, 任非, 等. 甘草与芫花对P糖蛋白底物罗丹明123经空肠黏膜透过性的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(21): 21-26.  
Huang Beibei, Li Guofeng, Ren Fei, et al. Effect of Glycyrrhiza inflata and Daphne genkwa on permeabilities of rhodamine 123, a P-glycoprotein substrate across rat jejunum membranes in vitro[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2008, 33(21): 21-26.
- [38] 王宇光, 高月, 柴彪新, 等. 人参、藜芦合用对大鼠肝P450酶活性及mRNA表达的调控作用[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(4): 366-370.  
Wang Yuguang, Gao Yue, Chai Biaoxin, et al. Modulation of the activities and mRNA expression of cytochrome P450 isoenzymes in rat liver by Panax ginseng and coadministration with Veratrum nigrum[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2004, 29(4): 366-370.
- [39] 夏成云, 高月, 周京国, 等. 大戟配伍甘草对大鼠肝功能及肝脏微粒体中CYP3A2的影响[J]. 中国中医急症, 2006, 15(9): 1013-1016.  
Xia Chengyun, Gao Yue, Zhou Jingguo, et al. The influence of combined use of Peking Euphorbia and Licorice Root on the rats' liver function and CYP3A2 in microsomal[J]. Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine, 2006, 15(9): 1013-1016.
- [40] 代方国, 罗仁, 王宇光, 等. 甘遂配伍甘草对大鼠肝CYP2E1表达及活性的影响[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(8): 742-744.  
Dai Fangguo, Luo Ren, Wang Yuguang, et al. Compatible effects of erphorbia and glycyrrhiza on CYP2E1 expression and activity in rat liver[J]. Journal of Third Military Medical University, 2005, 27(8): 742-744.
- [41] 赵海峰, 梁晓, 赵锦, 等. 附子及川贝母合煎薄层指纹图谱研究[J]. 陕西中医, 2010, 31(9): 1228-1229.  
Zhao Haifeng, Liang Xiao, Zhao Jin, et al. Study on TLC fingerprint of Fritillaria and Aconite decoction[J]. Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine, 2010, 31(9): 1228-1229.
- [42] 翁小刚, 聂淑琴, 黄璐琦. HPLC测“半蒺藜菝葜攻乌”中乌头与其它诸药合煎前后次乌头碱的含量变化[J]. 中国药理学杂志, 2004, 39(1): 57-59.  
Weng Xiaogang, Nie Shuqin, Huang Luqi. Determination of content changes of hyaconitine in preparations of aconite matching other herbs in “pinellia tuber, snakegourd fruit, fritillaria, Japanese ampelopsis root and common bletilla tuber counteract aconite” by HPLC[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2004, 39(1): 57-59.
- [43] 黄蓓蓓, 王春霞, 李国锋, 等. HPLC法分析甘草芫花合煎液与合并液成分[J]. 中药材, 2008, 31(1): 152-154.  
Huang Beibei, Wang Chunxia, Li Guofeng, et al. HPLC Analysis the ingredients of Licorice root and Daphne genkwa decoction and combined liquid[J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2008, 31(1): 152-154.
- [44] 王超, 王宇光, 梁乾德, 等. UPLC/Q-TOFMS分析十八反乌头半夏配伍化学成分的变化[J]. 药学报, 2010, 45(10): 1301-1306.  
Wang Chao, Wang Yuguang, Liang Qiande, et al. Analysis of chemical composition in the combination of monkshood and pinellia by UPLC/Q-TOFMS with multivariate statistical analysis[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2010, 45(10): 1301-1306.
- [45] 何敏. 海藻玉壶汤及其变方的毒代动力学特征比较研究[D]. 成都: 四川农业大学, 2005.  
He Min. The toxicokinetics studies on Haizao yu hutang decoction etc. three prescriptions with method of acute mortality of mice[D]. Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2005.
- [46] 段金殿, 宿树兰, 范欣生, 等. 基于药物相互作用探讨中药七情合和相反/相恶/相畏配伍禁忌作用模式与机制[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2012, 14(3): 11-16.  
Duan Jin'ao, Su Shulan, Fan Xinsheng, et al. Explore the action patterns and mechanisms of traditional Chinese Medicine incompatibility of Qi-Qing antagonism and mutual inhibition/restraint based on drug interaction[J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica—World Science and Technology, 2012, 14(3): 11-16.
- [47] 韩菁. 丹参与藜芦“相反”配伍的毒性及其活性成分的电化学研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2012.  
Han Jing. Studies on toxicology of a drug pair of prescription—salviae miltiorrhizae and veratrum nigrum and electrochemical behaviors of its active ingredients[D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2012.
- [48] 景欣悦, 彭蕴茹, 王新敏, 等. 基于药物代谢酶探讨中药“十八反”配伍致毒/增毒机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 281-285.  
Jing Xinyue, Peng Yunru, Wang Xinmin, et al. Exploration on mechanisms of toxicity caused and enhanced by ‘eighteen incompatible medicaments’ of Chinese Herbs based on drug metabolizing enzymes[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(7): 281-285.
- [49] 许柳, 佟继铭, 李平, 等. 生川乌配不同比例半夏对乳鼠心肌细胞的毒性作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(14): 250-255.  
Xu Liu, Tong Jiming, Li Ping, et al. Toxicity of raw Rhizoma Pinellia in combination with raw Radix Aconiti with different ratio on lactation rat myocardial cell[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(14): 250-255.

(编辑 田恬)

### 《科技导报》“综述文章”栏目征稿

“综述文章”栏目发表对当前自然科学有关学科领域的研究热点、前沿分支发展现状及动向的评述性文章。要求在所属学科领域从事比较深入研究的一线科研人员在研读相当数量文献资料的基础上,全面、深入、系统地论述该领域的问题,并对所综述的内容进行归纳、分析、评价,以反映作者的观点和见解。在线投稿:www.kjdb.org。