从“十八反”“十九畏”探讨中药配伍毒性来源*

曹建恒[1]，李国臣[2]，殷莉[2]

1. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000；2. 十堰市中西医结合医院，湖北 十堰 442011

摘要：“十八反”出现的毒性反应，其原因在于药物本身毒性，不是配伍之后发生毒性变化所致。一般情况下，动植物类中药之大分子特性，决定其相互混合不易发生质的变化。相反，出现化学反应而引起毒性最可能是十九畏中矿物药之间的混合使用。故临床用药既要谨慎使用，又要避免墨守成规，特别是矿物质之间的合用尤当注意，且不仅限于“十九畏”的小范围。

关键词：中药；配伍；“十八反”；“十九畏”；中医配伍毒性

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.09.304

中图分类号：R281.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674－8999(2025)09－1897－04

Toxic Sources of Traditional Chinese Medicine Compatibility from "Eighteen Clashes" and "Nineteen Incompatibilities"

CAO Jianheng[1], LI Guochen[2], YIN Li[2]

1. The First Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan China 450000; 2. Integrative Medicine Hospital of Shiyan, Shiyan Hubei China 442011

Abstract: The reason for the toxicity of the Eighteen Clashes is the toxicity of the drug itself, not the toxicity change after compatibility. In general, the macromolecular characteristics of animal and plant Chinese medicines determine that they are not prone to qualitative changes when mixed with each other. Conversely, the toxicity caused by chemical reactions is most likely to be a mixture of mineral drugs in the Nineteen Incompatibilities. Therefore, in clinical medication great caution should be taken to avoid mistakes due to conformism, especially in case of the combination of minerals, which is not limited to the small range of "Nineteen Incompatibilities".

Key words: traditional Chinese medicine; compatibility; "Eighteen Clashes"; "Nineteen Incompatibilities"; Toxicity of Chinese medicinal compatibility

中药材来源大致包括植物药、动物药和矿物药三大类。植物类中药占 90% 以上，化学成分主要有多糖类、苷类、木脂素类、生物碱类、甾体和萜类化合物、挥发油类以及鞣质等；动物类中药饮片主要化学成分有蛋白质及其水解产物、生物碱类、甾体化合物以及酮类和酸类等，与前两类化学成分主要是大分子不同，矿物质类中药的化学成分多为无机盐，属小分子物质，在加热或其他特定条件下，矿物质容易发生化学变化，新的物质有可能具有毒性。目前关于中药配伍之后有可能产生毒性变化的研究，主要局限于“十八反”“十九畏”单个层面，而从宏观角度去探讨毒性的来源与原因，以及“十八反”“十九畏”的本质，均有待进一步提升。笔者认为临床使用毒性药物既要避免墨守成规，又要慎重用药，应重新认识古人提出“十八反”“十九畏”的警示意义，以及七情配伍对临床的影响。

1　中药七情配伍

中药七情配伍包括相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反和单行。其中，相须和相使属于增效范畴，

*基金项目：湖北省卫生健康委员会中医药科技项目(ZY2021Q035)

相恶则属于减效范畴，相畏和相杀配伍相当于减毒，与有毒中药采用特殊炮制方法减毒相似，可以减轻或消除有毒一方的毒性（如绿豆杀巴豆毒），而相反配伍则是增毒的含义。相反配伍主要涵盖“十八反”与“十九畏”两方面的内容，也是本文讨论的重点。

2　探讨“十八反”的毒性来源

2.1　“十八反”的具体内容　“十八反”即甘草反甘遂、大戟、海藻与芫花，乌头反贝母、瓜蒌、半夏、白蔹及白及，藜芦反人参、沙参、丹参、玄参、细辛和白芍。上述 18 味中药本身具有毒性且毒性较大者有藜芦、乌头，以及甘遂、大戟和芫花，藜芦为涌吐药，乌头为祛寒药，后 3 种为峻下逐水药。

受到“十八反”理论的影响，临床涉及此 18 味中药或近似中药之间的联合应用均受到一定的影响或限制。

2.2　诸参辛芍叛藜芦　藜芦配伍人参的研究有 3 个内容值得分析[1]：（1）藜芦的半数致死量为 2.566 $g \cdot kg^{-1}$，人参的最大耐受量为 80 $g \cdot kg^{-1}$，这提示藜芦本身的毒性较大；（2）人参比例增加而毒性却下降，在特定区间内人参用量增加时，有减毒的作用，这无疑说明随着毒性药物浓度的减少毒性也随之下降；（3）两药合用后，随着时间的延长，藜芦中生物碱成分代谢减慢，引起体内蓄积中毒。依此推断，“诸参辛芍叛藜芦”，其毒性会增加存在逻辑上的瑕疵，配伍诸参辛芍，不是藜芦毒性增加的主因，而是藜芦本身具有毒性所决定的。

2.3　藻戟遂芫俱战草　同藜芦一样，甘遂、大戟和芫花 3 味药均具有毒性，这才是甘草与其配伍之后产生增毒效果的主要原因，而甘草却能解其毒，否则就不符合甘草国老之美誉。因海藻也有利水之功，结合甘草的现代药理研究证实其有水钠潴留之不良反应[2]，所以推测甘草与这 4 种中药配伍可能会影响利水疗效的正常发挥，才是问题关键。李兴华[3]指出，十枣汤（大戟、芫花、甘遂、大枣）中应用大枣代替甘草的原因有二：（1）大枣在顾护脾胃的同时还可“存津液”；（2）在体液丢失、血钾降低的情况下，再用甘草恐有加重电解质紊乱（致低钾）的危险。

在十八反的这组药物中，海藻配甘草值得研究，有学者认为海藻本身可能有毒，或因河豚产卵误伤[4]，或砷含量超标[5]。刘云翔等[6]研究海藻玉壶汤中海藻、甘草组合，给药各组 LD50 均属无毒的范畴，且对小鼠的肝肾功能指标未见明显影响。有临床医师亲身试药体验，服用后并无不良反应[7]。由此可见，海藻本身如果有毒（如上述提及的河豚与砷等特殊情况下）才是问题的关键，甘草与之配伍并不是增毒的原因。

2.4　半蒌贝蔹及攻乌　在“十八反”的药组中，除乌头有毒外，其他药物几乎均无毒性，乌头没有附子常用，但两者均含有乌头碱，附子与半夏、瓜蒌、贝母、白蔹和白及的配伍应用有无毒性的产生，也能间接反映“十八反”中“半蒌贝蔹及攻乌”是否成立。而半夏、瓜蒌、贝母、白蔹和白及这 5 种药物均可应用于肺部疾病，倘若出现肺之虚寒或实寒，临床上自然会涉及与温里药附子的配伍问题。

有学者指出，半夏与附子配伍在历代方剂中应用较多，不宜作为绝对配伍禁忌[8]。《金匮要略》有“寒气厥逆，赤丸主之”，而赤丸组成为“茯苓四两、半夏四两、乌头二两、细辛一两”，其中就有乌头与半夏之配伍，这也能反证半夏反乌头未必确切。

2.5　“十八反”的药理研究及临床实践　关于经方违背“十八反”的问题，王付教授临床验证后提出，经方中的赤丸、甘遂半夏汤、附子粳米汤和瓜蒌瞿麦丸，涉及附子－半夏、附子－瓜蒌、甘遂－甘草这 3 对反药，“十八反”理论需要正确认识，不可一味排斥或拒用，照搬不可取也不明智[9]。药理研究方面，以目前的科技研究水平以及时间和区域跨度，毒理研究不应出现不反的结论[10]，而临床上从古到今，反对者不在少数，甚至有人明确指出“十八反”不反的言论[11]。

总之，“十八反”出现毒性反应，其根本原因在于药物自身一方毒性所致，不是双方配伍之后发生药性变化而引起，究其原因，乃动物、植物类中药的主要成分为大分子，非极端情况下不会发生特殊变化之故。

3　“十九畏”的毒性来源

3.1　“十九畏”的具体内容　“十九畏”即硫黄畏朴硝，水银畏砒霜，狼毒畏密陀僧，巴豆畏牵牛，丁香畏郁金，川乌、草乌畏犀角，牙硝畏三棱，官桂畏石脂，人参畏五灵脂。如果将川乌、草乌同“十八反”一样当成一味乌头的话，“十九畏”也是涉及 18 味中药。乌头在“十八反”“十九畏”中均有涉及，而乌头有大毒，这无疑又是支持本文观点的一大证据，即药物自身毒性是七情配伍毒性的来源，非配伍发生变化所致。在“十九畏”中，矿物药有硫黄、朴硝、牙硝、砒霜、水银、密陀僧、赤石脂，这些矿物药与古人炼丹术以及火药的出现有千丝万缕的联系。在“十九畏”

中，硫黄、朴硝、砒霜、狼毒、巴豆、牵牛子、水银、乌头、密陀僧这 9 味药有毒，所以“十九畏”与“十八反”相同之处是至少配伍中一方含有毒性，而不同之处是“十九畏”中矿物质药占有非常大的比例。

3.2　丁香畏郁金、官桂畏赤石脂、人参畏五灵脂、牙硝畏三棱　“十九畏”这 4 个药组也值得商榷，同上述“十八反”一样不存在增毒问题，因为这 8 味中药本身无毒（这里的牙硝为马牙硝的简称，是芒硝的一个品种），相配后或炮制也就不存在所谓的增毒现象，最多出现中药七情配伍中的相恶，即减效问题。有研究证实，丁香、郁金同方配伍有一定的价值且时有奇效[12]；也有研究显示，“十九畏”中人参、五灵脂这一药组不是绝对的配伍禁忌[13]；另外，官桂、赤石脂，二者同用也暂无不良反应记载[14]。因此，“十九畏”相当于中药七情配伍中的相使范畴，最多属“相恶”（减效），相反可能性很小[15]。

3.3　巴豆畏牵牛子、川草乌畏犀角　“十九畏”中这两个药组均是有毒草药与非矿物药相配，前者巴豆与牵牛子均是峻下逐水药，能通泄二便，非特殊情况不宜同时运用，这可能是互畏的本义，非指其配伍后毒性增加；后者川乌、草乌畏犀角，一方面川乌、草乌有毒而大辛大热，另一方面犀角虽无毒却药性属大寒范畴，所以二者联用虽不会使乌头毒性进一步增加，但似乎治法上并不可取，故列在“十九畏”之中仅仅是警示之意，不建议临床上合用，并非绝对的配伍禁忌或产生毒性变化。

3.4　狼毒畏密陀僧　这一药组均有毒性，一味是矿物药，而另一味是植物药。密陀僧含 PbO（氧化铅）有毒，长期应用（无论内服或外用）容易出现铅中毒[16]，而狼毒也有毒性，所以二者联合应用需慎之又慎，在“十九畏”中具有重要的警示作用。

3.5　硫黄畏朴硝、水银畏砒霜　这两个“十九畏”药组是整个“十九畏”的核心与重点，关键在于均是有毒性的矿物药，若短时间少量单用可能无大碍，但合用风险明显增加，其中水银和砒霜有剧毒，这估计就是“十九畏”配伍禁忌最为关键的警示点。

3.5.1　火药与“十九畏”　依据薛兆德[17]的报道，古代“硝（消）”类药物往往同名异物、同物异名，名称繁多且杂乱。《唐本草》载：“朴硝一名消石朴，消石一名芒硝。”显然把两药混淆了。《本草纲目》载：“消石即火消也，亦有二种：煎炼出细芒者亦名芒硝，结出马牙者，亦名牙消。”把硝石也冠以芒硝之名。《本草蒙筌》的记载更为笼统：“七硝（朴硝、芒硝、英硝、马牙硝、硝石、风化硝、玄明粉）气味相同，俱善消化驱逐。”宋亚东等[18]考证芒硝、朴硝与硝石后指出，包括《神农本草经》在内，硝石记录为芒硝或朴硝。田甜[19]考证也认为，至唐代时期还是把“芒硝（$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$）”与“消石”混为一物。值得一提的是，从古至今道家所言的硝石一直都是硝酸钾（KNO_3）。

萧庆慈等[20]探讨硫黄与芒硝配伍前后的部分药理作用变化，结果表明，合用后可使二药泻下通便及镇痛作用明显降低，肿胀率呈升高趋势，免疫器官指数呈降低趋势，但未见动物死亡及明显的不良反应，提示在该实验条件下，两药配伍属“相恶”范畴。

从以上论述可以推测，“十九畏”中的“硫黄（S）畏朴硝”之“朴硝”，很有可能是硝石，即硝酸钾，二者均是古代炼丹家的主要原料，从而出现火药爆炸等意外不足为奇，化学方程式为：$S + 3C + 2KNO_3 = 3CO_2 \uparrow + N_2 \uparrow + K_2S$。

3.5.2　炼丹术与“十九畏”　古人为求长生不老、青春永驻，出现了许多长寿之道和修仙之术，炼丹术就是其中一项，而五石散为鲜明代表。据何振中[21]分析，五石散包括石钟乳、白石英、紫石英、赤石脂、礜（yù）石 5 种矿物质，因礜石为砷黄铁矿（FeAsS）有毒，孙思邈曰：“宁食野葛，不服五石，明其大大有毒，不可不慎也。”“十九畏”中含砷的矿物质有砒霜［三氧化二砷（AS_2O_3）］，另外，上述五石散中也有赤石脂，说明“十九畏”涉及的内容与矿物质最为密切。丹砂（HgS）即朱砂，是中国古代炼丹术的核心药物，几乎所有的炼丹术都以其为基本原材料，先是从丹砂中抽取水银，再加热氧化为“丹”，用化学式表示为：$HgS \Leftrightarrow Hg + S$。因为炼丹所用的铅、汞、硫、砷等矿物质都具有相当大的毒性，所以对人体侵害性比较大。这也是“十九畏”之“水银畏砒霜”的主要原因，尽管二者不一定产生新的成分[22]，但汞与砷本身毒性相当大，联用后毒性更甚。正是炼丹术才使古人认识到砒霜的毒性，如周春生[23]所述，宋代时期砒霜就成为大众熟知的剧毒药物。

3.6　“十九畏”的现实意义　彭静山[24]教授曾指出，炮制药物时工作要细致，不要使其互相混杂，分别加工并刷净工具。这里可以看出两点：一是“十九畏”最初侧重于中药炮制方面的细心与严谨，后世拓展到临床七情配伍方面；二是清净有毒矿物质的残留尤为关键。有学者梳理“十九畏”发现，其配伍范围相当于中药七情配伍的相畏、相恶、相反以及禁忌等衍化关系[25]，上面提到的丁香畏郁金、官桂畏赤石脂、人参畏五灵脂这 3 个药组的“十九畏”，似乎属于“相使”关系更合理些，因而“十九畏”的含义要具体分析，不能一概而论。特别关注“十九畏”

中的矿物质可能更有现实意义。毕竟,矿物药属于无机盐,小分子更易出现化学反应而呈现七情配伍的“相反”,与“十八反”大分子动植物类药相比,更容易出现配伍禁忌和毒性增加的可能。另外,重金属类矿物质,因排泄较慢必然导致肾毒性增加,若几种药物叠加并长期应用,更易出现双重中毒,因此“十九畏”中的矿物质联合应用,具有重要的警示意义。

4　结语

中药性能包括自然属性和效应属性两个部分,前者表现在中药材的形、色、质、气等方面,后者体现在中医药具象属性理论下的四气五味、升降浮沉等方面,而中药混合应用后的功能效应变化最终必然由其自然属性所决定。中药材来源包括以大分子为主的动植物类药和以小分子为主的矿物药,中药药理毒理的研究,属于自然科学研究的范畴,必然对中医临床合理应用中药以及配伍组方具有重要的参考价值。

综上所述,“十八反”出现毒性反应,其根本原因在于至少其中一方有毒性,绝大多数情况下不是配伍之后发生药性变化而引起,与动植物类中药多包含大分子成分有关。相反,出现化学反应而增加毒性最可能的是矿物质之间的混合使用。故临床上既要避免循规蹈矩,又要谨慎使用毒性中药,特别是矿物质药之间的合用尤当格外重视。与此同时,还可以得出两点有价值的结论,对理解中药七情配伍以及领悟“十八反”“十九畏”警示作用具有一定的现实意义:(1)在单张处方中,尽可能避免叠加有毒中药的应用;(2)在单料药物混合应用方面,矿物质类中药的应用尽可能越少越好。

参考文献:

[1]杨亮. 藜芦人参配伍体内外成分变化与毒性的关联性研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2013.
[2]魏照晴,周静威,陈振杰,等. 浅谈甘草在肾性水肿中的应用[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(2):186 – 188.
[3]李兴华. 十枣汤中大枣的作用之我见[J]. 中医研究,2014,27(12):1.
[4]连雅君,王庆国,王雪茜,等. 海藻 – 甘草配伍禁忌理论由来探讨[J]. 中华中医药杂志,2020,35(10):4934 – 4936.
[5]曹琰. 基于“十八反”的中药配伍禁忌理论基础研究:中药海藻与甘草配伍毒效表征与物质基础研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
[6]刘云翔,柳海艳,钟赣生,等. 海藻玉壶汤中海藻 – 甘草反药组合加减应用的急性毒性实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(22):240 – 245.
[7]李巧英. 海藻与甘草同用的体会[J]. 陕西中医学院学报,1994,17(3):28.
[8]贾嘉明,庄朋伟,张艳军,等. 半夏附子配伍在肺系疾病中的应用分析[J]. 中华中医药杂志,2015,30(1):193 – 195.
[9]晁利芹,王付. 经方之“十八反”配伍方剂的应用解析[J]. 时珍国医国药,2022,33(2):441 – 443.
[10]程显怡,张志明,马骏. 十八反中“半蒌贝蔹及攻乌”反与不反的研究[J]. 西部中医药,2013,26(4):117 – 119.
[11]周健,虞舜. “十八反”不反[J]. 光明中医,2009,24(10):1983 – 1985.
[12]汪居安,王居义,胡静颖. 丁香 – 郁金同方配伍研究总结[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(15):192 – 195.
[13]李梦雯,范欣生,张泠杉,等. 基于复杂网络等方法的十九畏人参 – 五灵脂同方配伍探析[J]. 中国中药杂志,2017,42(18):3623 – 3627.
[14]黑峥峥. 十九畏之肉桂与赤石脂同方配伍规律研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
[15]彭惠珍. “十九畏”本质的文献研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
[16]郭秀荣. 密陀僧引起铅中毒 1 例报告[J]. 职业与健康,2003,19(3):99.
[17]薛兆德. 硝类药的区分[J]. 山东中医杂志,1986,5(6):45.
[18]宋亚东,周曼曼,谢明,等. 芒硝、朴硝与硝石的本草考证[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(8):57 – 60.
[19]田甜. 经方硝类药物考辨及应用规律研究[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
[20]萧庆慈,李云森,毛小平,等. 硫黄芒硝配伍的研究[J]. 云南中医学院学报,1998,21(S1):4 – 7.
[21]何振中. 新世纪《中国医学史》“炼丹术与制药化学”之商榷[J]. 中医文献杂志,2022,40(1):48 – 51.
[22]唐自明,李树帜. 水银与砒霜配伍的化学成分探索[J]. 云南中医学院学报,1998,21(S1):15 – 17.
[23]周春生. 我国古代炼丹术和医药中的化学成就[J]. 商洛师范专科学校学报,2002(1):74 – 79.
[24]彭静山. 药笼小品[J]. 辽宁中医杂志,1981,8(3):48.
[25]张泠杉,范欣生,黑峥峥,等. 中药十九畏衍化关系探讨[J]. 中医杂志,2017,58(16):1355 – 1358.

收稿日期:2025 – 05 – 24
作者简介:曹建恒(1967 –),男,河南洛阳人,医学硕士,副主任医师,研究方向:中医内科学。
通信作者:李国臣,主任医师,主要从事中医治疗内科疾病的临床与研究。E – mail:hblgc@163.com

编辑:纪彬