

刘源
陈馥馨
高晓山
主编

中药入反研究

中医古籍出版社

1-53

中药十八反研究

(论文集)

主 编 高晓山
副主编 陈腹馨 刘 源

中医古籍出版社

1991

中药十八反研究

主编 高晓山

副主编 陈馥馨 刘源

中医古籍出版社出版

(北京东直门内北新仓18号)

三环快速印刷厂印刷

787×1092毫米 16开本 21印张 700千字

印数: 0001~1500

1991年6月 第1版第1次印刷

ISBN7-80013-371-0/R·368

定价: 15.00元

主要研究人员 (按姓氏笔画顺序)

丁衡君	王天益	王佑之	王寒生	王尊国	毛小平	毛健宇	江 燕
刘林祥	刘 源	李居林	李焕荣	李建荣	汪开敏	陈怀涛	陈馥馨
余景谋	杨华春	杨秀英	杨致礼	项光华	柳仲华	周春风	林 娜
段育华	禹志领	莱 萌	莫 华	高晓山	郭桂森	郭国华	黄仁福
萧庆慈	程洪生	宴昌贵					

主要参加工作人员 (按姓氏笔画顺序)

王子彦	王学敏	王旭华	王英柱	王玲琳	王响太	王秋婵	王继延
历美玲	牛惠珍	叶得河	田淑媛	曲亚玲	师仕平	朱文芳	刘文军
刘玉琦	刘 飒	刘 蕾	安玉兰	纪淑芳	李桂新	成定荣	牟玉清
陆伟民	吴子伦	吴成林	邹广东	汪明月	何美珍	何善民	弥 曼
张大方	张玉顺	张 军	张 瑛	张福华	杨会生	杨丽辉	杨健鸣
杨景华	杨 静	武幽兰	郑淑芹	周利钧	周福云	周 熙	赵玉玲
赵 志	赵 科	南香兰	段桂芳	段淑芳	胡适香	岳凤先	徐亚娟
郭国华	郭彤晖	唐映红	曹钦华	黄有德	崔立云	崔 健	赖国旗
蒋文俊	程雪峰	程燕云	程燕蓉	谢艳彬	蔡玉龙	潘信贤	鞠志杰
魏开瑜	魏彦明						

协作单位 (按笔画顺序)

中国中医研究院中药研究所
 中国药科大学中药学院
 云南大学生物系
 云南中医学院
 甘肃农业大学
 四川农业大学
 长春中医学院
 陕西省卫生干部学院
 湖北省财贸医院
 湖南中医学院

内容提要

本书为中药十八反研究论文专集，由国内十个中医药科研、教学单位四十余位知名学者研究执笔，参加工作人员超过百名，历时五年，收载论文 111 篇（包括附件），多系首次发表，包括文献、调查、临床、实验各方面的工作，对中药十八反理论的历史现状、科学意义进行了较系统、完整的研究、探讨，对中药理论的研究、教学以及中医、中西医结合临床具有重要的参考价值。

前 言

中药十八反是一个争议最多的药性理论课题。解放以来，开展十八反现代科学研究至少已经有三十多年的历史。如果连同本世纪初零散的实验研究在内，十八反实验研究已超过半个世纪。得到卫生部、国家中医药管理局的支持、资助，我们近几年来分工合作，对十八反进行了较系统的研究，其中，以实验研究为主，同时进行了文献、临床和社会调查研究。本书集中了我们的主要工作，仅部分已发表的论文酌作删节。希望读者可以通过这些论文了解十八反的源流、现状，了解我们的工作，作出自己的判断。

十八反的范畴历来说法不一。各时期重要著作中记载的相反药近二百对，涉及的药物远远超过“十八”之数。本课题主要目的在于探索在临床或接近临床的条件下，即当机体处于病理生理状况时，十八反对患者可能产生的不利情况，其意义和规律性。我们重点选定通常最多谈论的十八反歌诀中三组十六对药物，兼及葱与蜜、藜芦与酒两对。部分文献中，“乌”指乌头类，即：川乌、草乌和附子；“贝”则兼指浙贝与川贝；“诸参”中的“沙参”，包括南沙参和北沙参，党参也算在诸参之列；“戟”则红大戟为主（京大戟应用已较少，购买也较困难）；“葵”则实、子、皮或天花粉都包括在内。参加本课题的同志考虑到上述情况，在实验中观察的实验不止是十六对。

参加本课题工作的有中国中医研究院中药研究所（负责单位）、中国药科大学中药学院、云南大学生物系、云南中医学院、长春中医学院、甘肃农业大学、四川农业大学、陕西省卫生干部学院、湖北省财贸医院、湖南中医学院十个单位，参加工作的同志：先后超过百人。五年来，同志们克服了人力、物力种种困难，团结一致，终于完成了课题任务。本书反映我们的主要成绩，谨以这束凝聚着我们共同劳动的花朵表达我们对中医药事业热爱，祝愿祖国中医药事业早日腾飞。

本课题还得到各级领导的鼓励支持；本书得以同读者见面，还得到中医古籍出版社和中国中医研究院中药研究所文献研究室的同志们大力支持，一并致谢！

目 录

(1) 病理生理条件下中药十八反实验研究综合报告 (中国中医研究院中药研究所 高晓山)	(1)
(一) 总论部分	
(2) 中药十八反的数目和品种 (中国中医研究院中药研究所 高晓山)	(8)
附件一、历代医药著作记载的相反药资料 (中国中医研究院中药研究所 高晓山 陈馥馨) ...	(10)
附件二、《证类本草》中十八反药物的多基源情况 (中国中医研究院中药研究所 高晓山) ...	(21)
附件三、藜芦基源和人药部分 (中国中医研究院中药研究所 高晓山 陈馥馨)	(23)
(3) 建国以来中药十八反的研究与进展 (中国中医研究院中药研究所 刘 源等)	(27)
(4) 明清以降 129 家医案中十八反的临床应用 (中国中医研究院中药研究所 刘 源 高晓山) ...	(46)
(5) 782 个含十八反、十九畏内服成药方组成与主治分析 (中国中医研究院中药研究所 陈馥馨)	(50)
(6) 兽用中药配伍研究的现状及前景 (四川农业大学兽医系 王天益)	(53)
(7) 近十年来我国兽医对反畏诸药的研究进展概况 (四川农业大学兽医系 王天益)	(57)
(8) 近三十年来十八反在兽医临床的应用分析 (四川农业大学兽医系 王天益)	(60)
(9) 十八反中兽医古籍文献考 (四川农业大学兽医系 王天益)	(64)
(10) 中兽医临床应用反药方例 (四川农业大学兽医系 王天益)	(67)
(11) 临床应用十八反情况的调查分析 (中国中医研究院中药研究所 刘 源)	(71)
(12) 突出中医药特色研究十八反 (云南中医学院 萧庆慈 毛小平)	(74)
(13) 中药十八反实验研究中的观点和立场 (陕西省卫生干部学院 程洪生)	(77)
(二) 方法学部分	
(14) 四氯化碳致家兔急性肝损伤病理模型的复制及其监测指标分析 (甘肃农业大学兽医系 王尊国等)	(80)
(15) 四氯化碳致家兔急性肝损伤病理模型的病理分析 (甘肃农业大学兽医系 陈怀涛等)	(83)
(16) 脾虚病模小鼠的研究 (云南中医学院 萧庆慈等)	(86)
(17) 小鼠饮食失节后糖皮质激素分泌功能的变化 (云南大学生物系 江 燕等)	(90)
(18) 家兔实验性腹水病模的研究 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(94)
(19) 以甘遂配甘草为例试论实验研究中药十八反在生理病理两种条件下有何不同 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(95)
(20) 浅谈中药十八反实验与剂型的关系 (长春中医学院 李居林等)	(97)
(三) 半夏贝母及攻乌	
(21) 川乌与浙贝、瓜蒌、白及、白薇、川贝配伍前后对脾虚型病模肝、脾、肠病理 改变的影响的研究 (云南中医学院 莫 华等)	(99)
(22) 附片与浙贝、瓜蒌、白及、白薇、川贝配伍前后对脾虚型病理改变的影响 (云南中医学院 莫 华等)	(101)
(23) 附片、川乌与部分相反药物配伍对动物心律失常影响的实验研究 (云南中医学院 杨秀英等)	(103)
(24) 脾虚条件下川乌与半夏配伍的研究 (云南中医学院 萧庆慈等)	(105)
(25) 脾虚条件下附子、半夏配伍的研究 (云南中医学院 萧庆慈等)	(108)
(26) 乌头配伍半夏对实验动物耐高温能力的影响 (中国中医研究院中药研究所 高晓山 陈馥馨)	(110)

(27) 姜半夏配伍制川乌对小鼠痛阈的影响 (中国中医研究院中药研究所 高晓山等)	(113)
(28) 病理条件下珠半夏反川乌、附片的实验研究 (云南大学生物系 郭桂森等)	(116)
(29) 乌头、半夏合用治疗类风湿性关节炎 15 例的临床综合观察 (中国中医研究院 中药研究所 刘 源)	(117)
(30) 乌头配伍瓜蒌对脾虚动物的影响 (云南中医学院 萧庆慈等)	(120)
(31) 川乌、附子与瓜蒌配伍后对“脾虚”证小白鼠的影响 (云南大学生物系 郭桂森等)	(123)
(32) 瓜蒌合附片对脾虚小鼠影响的研究 (云南中医学院 萧庆慈等)	(125)
(33) 川乌、附片与川贝母配伍对脾虚小鼠肾上腺皮质功能的影响的比较 (云南大学生物系 郭桂森等)	(128)
(34) 川乌川贝合剂对脾虚小鼠作用的实验研究 (云南中医学院 杨秀英等)	(130)
(35) 附片川贝合剂对脾虚小鼠作用的实验研究 (云南中医学院 杨秀英等)	(132)
(36) 川乌、浙贝母配伍对脾虚动物影响的实验研究 (云南中医学院 杨秀英等)	(135)
(37) 病理条件下川乌、附片及浙贝母配伍应用的实验研究 (云南大学生物系 江 燕等)	(136)
(38) 附片与浙贝母配伍对脾虚小鼠影响的实验研究 (云南中医学院 萧庆慈等)	(138)
(39) 乌头配伍白薇对脾虚动物的影响 (云南中医学院 毛小平等)	(141)
(40) 附子配伍白薇对脾虚动物的影响 (云南中医学院 毛小平等)	(144)
(41) 附片、川乌与白薇及其合剂对脾虚动物的影响 (云南大学生物系 江 燕等)	(147)
(42) 血钙增高条件下乌头、白薇配伍给药对家兔心律的影响 (中国中医研究院中药研究所 高晓山等)	(150)
(43) 乌头反白薇对抗感染作用影响的研究 第一报 体外试验 (中国中医研究院中药研究所 刘林祥等)	(153)
(44) 川乌与白及配伍后对脾虚型病模动物影响的研究 (云南中医学院 毛小平等)	(157)
(45) 附片与白及配伍后对脾虚型病模动物影响的研究 (云南大学生物系 江 燕等)	(161)
(46) 川乌、附片及白及对脾虚小鼠肾上腺皮质功能的影响 (云南大学生物系 江 燕等)	(165)
(47) 附片被例配伍临床举隅 (湖北省财贸医院 余景谋等)	(167)
(48) 乌附片配伍白及治疗十二指肠球部溃疡 23 例的临床观察 (湖北省财贸医院 余景谋等) ...	(168)
(49) 附子瓜蒌同用对急性心肌梗塞部分化验指标的影响 (中国中医研究院中药研究所 刘 源等)	(170)

(四) 藻戟遂芫俱战草

(50) 在急性肝损伤条件下海藻反甘草的实验研究 (甘肃农业大学 杨致礼等)	(173)
(51) 海藻甘草对甲状腺激素及其抗体影响的实验研究 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(175)
(52) 海藻配伍甘草对小鼠耐高温能力的影响 (中国中医研究院中药研究所 高晓山等)	(177)
(53) 在急性肝损伤条件下红大戟反甘草的实验研究 (甘肃农业大学兽医系 杨致礼等)	(180)
(54) 病理条件下家兔红大戟配伍甘草实验研究 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(182)
(55) 甘遂反甘草实验研究系列报导 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(183)
(56) 病理条件下生甘遂反甘草还是炙甘草的实验研究初报 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(187)
(57) 生理条件下小鼠生甘遂配伍生甘草不同剂型的实验比较 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(188)
(58) 生理及病理条件下甘遂反甘草实验研究 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(190)
(59) 家兔急性肝损伤条件下甘遂反甘草的实验研究 (甘肃农业大学兽医系 王佑之等)	(194)
(60) 生理条件下生甘遂粉配伍生甘草煎剂急性实验研究 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(198)
(61) 病理条件下生甘遂粉配伍生甘草煎剂急性实验研究 (陕西省卫生干部学院	

程洪生等)	(200)
(62) 病理条件下生甘遂粉与生甘草煎剂 1: 0.5 配伍腹泻 ED ₅₀ 初报 (陕西省卫生干部学院程洪生等)	(202)
(63) 病理条件下生甘遂粉配伍不同比例生甘草煎剂实验研究 (陕西省卫生干部学院程洪生等)	(203)
(64) 病理条件下生甘草煎剂提高生甘遂泻作用特异性的实验研究初报 (陕西省卫生干部学院程洪生等)	(205)
(65) 家兔急性肝损伤条件下芫花反甘草的实验研究 (甘肃农业大学兽医系 王佑之等)	(206)
(66) 病理条件下黄芩配伍甘草实验研究 (陕西省卫生干部学院 程洪生等)	(210)
(67) “藻、戟、遂、芫俱战草”的实验研究 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(212)
(68) “十八反”中海藻、红大戟、甘遂和芫花反甘草组的毒性试验 (甘肃农业大学兽医系杨致礼等)	(214)
(69) 海藻甘遂反甘草的毒性实验研究 (甘肃农业大学兽医系 杨华春等)	(217)
(70) 红大戟、芫花反甘草在小鼠急性肝损伤条件下的毒性研究 (甘肃农业大学兽医系杨华春等)	(220)
(71) 甘遂、红大戟、芫花、海藻与甘草配伍对炎性渗出的影响 (中国药科大学中药学院 袁昌贵等)	(223)
(72) 脾虚条件下红大戟、甘遂、芫花、海藻反甘草的实验研究 (中国药科大学中药学院 袁昌贵等)	(227)
(73) 猪、羊对大戟、芫花、甘遂反甘草的效应观察 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(231)
(74) 十枣汤加甘草治疗小鼠急性腹膜炎 (一) 对细胞免疫功能的影响 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(235)
(75) 十枣汤加甘草对家兔实验性腹水的作用研究 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(237)
(76) 十枣汤加甘草治疗家兔实验性腹水时血清钾、钠的变化 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(242)
(77) 十枣汤加甘草对家兔实验性腹水肝、肾和肾上腺之病理损害观察 (四川农业大学兽医系 汪开毓等)	(245)
(78) 海藻甘草同用治疗乳腺增生 30 例的临床观察 (中国中医研究院中药研究所 刘 源等)	(247)
(79) 海藻甘草配伍临床三例远期疗效观察 (湖北省财贸医院 余景谋等)	(250)
(80) 反药双甘散配伍常用方治疗牛病 172 例 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(251)
(81) 大戟、芫花、甘遂、海藻反甘草在兽医临床上的初步应用 (甘肃农业大学兽医系 杨致礼等)	(254)
(82) “藻戟遂芫俱战草”在兽医临证中的应用分析 (四川农业大学兽医系 王天益)	(256)

(五) 诸参辛芍叛藜芦

(83) 藜芦反“诸参”考 (中国中医研究院中药研究所 林 娜等)	(260)
(84) 藜芦的毒性与藜芦中生物碱含量之间的关系 (长春中医学院 李焕荣等)	(268)
(85) 生理条件下人参反藜芦的初步实验研究 (长春中医学院 段育华等)	(269)
(86) 人参藜芦及人参藜芦合用对家兔心电图的影响 (长春中医学院 莱 萌等)	(272)
(87) 病理条件下人参反藜芦实验研究 (长春中医学院 莱 萌等)	(273)
(88) 藜芦不同部位生物碱的含量测定及其与人参的相互作用 (长春中医学院 李焕荣等)	(275)
(89) 不同人药部位的藜芦与人参配伍实验研究 (长春中医学院 段育华等)	(278)
(90) 人参配伍藜芦对实验动物耐疲劳能力的影响 (中国中医研究院中药研究所 高晓山等) ...	(279)
(91) 从化学成分初探人参反藜芦的毒理作用 (长春中医学院 李焕荣等)	(281)

(92) 人参解毒作用的实验研究 (长春中医学院 段育华等)	(284)
(93) 脾虚条件下北沙参反藜芦的实验研究 (长春中医学院 段育华等)	(285)
(94) 肝损伤条件下北沙参反藜芦实验研究 (长春中医学院 段育华等)	(287)
(95) 北沙参与藜芦配伍后化学成分变化的研究 (长春中医学院 李焕荣等)	(288)
(96) 苦参反藜芦实验研究 (长春中医学院 周春风等)	(290)
(97) 细辛反藜芦的实验研究 (长春中医学院 莱 萌等)	(295)
(98) 病理条件下赤芍反藜芦实验研究 (长春中医学院 段育华等)	(297)
(99) 肝损伤、脾虚条件下白芍反藜芦实验研究 (长春中医学院 段育华等)	(299)

(六) 综合及其他

(100) 亲自服用中药“十八反”中部分反药组对的结果报告 (甘肃农业大学兽医系 杨致礼等) ...	(303)
(101) “十八反”药物对脾虚动物影响的初步观察 (中国药科大学中药学院 宴昌贵等)	(305)
(102) 葱蜜酒剂对健康家兔病理损害的观察 (四川农业大学兽医系 汪开毓等)	(308)
(103) 葱蜜酒剂对健康兔心功能的影响 (四川农业大学兽医系 张福华等)	(311)
(104) 葱蜜同服对健康家兔心电图的影响 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(314)
(105) 葱蜜酒剂对高血钙家兔病理损害的观察 (四川农业大学兽医系 汪开毓等)	(316)
(106) 葱蜜酒剂浸泡不同时间在血钙增高条件下对家兔心功能的影响 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(320)
(107) 葱蜜酒剂在血钙增高时对兔心电图的影响 (四川农业大学兽医系 王天益等)	(323)
(108) 藜芦反酒实验初报 (中国中医研究院中药研究所 林 娜等)	(326)

(1) 病理生理条件下中药十八反实验研究

综合报告

中国中医研究院中药研究所 高晓山

本研究课题负责单位为中国中医研究院中药研究所(以下简称北京组),先后参加的单位有云南中医学院(以下简称云南组)、长春中医学院(以下简称长春组)、湖南中医学院、中国药科大学中药学院(以下简称药大组)、陕西省卫生干部学院(以下简称陕西组)、四川农业大学(以下简称四川组)、甘肃农业大学(以下简称甘肃组)、云南大学生物系(以下简称云南组)、湖北省财贸医院(以下简称湖北组),历时五年,参加工作的数百人。本文为课题工作总结。文中的主要结论曾经课题组集体讨论通过。

为节约篇幅、叙述方便,凡引述收入本书的文献,一律用圆括弧标注本书序号,不再列入文末参考文献中,未收入本书的文献则以方括弧列入文献号。

一、

中药十八反是著名的配伍禁忌,《神农本草经》已记载不宜同用的相反药,据《蜀本草》⁽¹⁾计十八种。后世续有补充。我们早期的文献研究论文⁽²⁻⁴⁾中,曾提出:不管文献中列举相反药物的种类、数目怎样增加、变化,大多数仍沿用“十八反”的名称。金、元以后,“十八反”已失去原有的数量涵义,成为相反药物的同义语。由于认识不同,各家文献所载相反药物的种类、数目也各有不同。以反藜芦的“诸参”为例,“诸参”究竟有几?古代文献至少有22种说法,涉及参药7种;近、现代文献至少有45种说法,涉及参药15种。⁽³⁾复习古今文献,共得相反配伍184条,超过200对,但从文献数量来讲,仍以最常用的《儒门事亲》⁽⁵⁾或《珍珠囊补遗药性赋》⁽⁶⁾的十八反歌诀中19种药为最多,较为集中。本课题亦以此19种为工作主要对象,另参照现代文献较常涉及的内容,酌增草乌、附子、党参、蜜、酒各组。

从古至今,包含十八反组对的方剂和临床应用十八反的记录并不少见。近年有关十八反的实验报告也已超过五十篇,十八反歌诀中的药物组对几乎全部进行过研究,大多数的研究结果存在着矛盾⁽³⁾⁽⁷⁾。复习这些实验报告,我们有这样的共同认识:十八反是古人在临床用药中发现的问题,病人机体处于病理生理状态,见于病理生理状态中的反应,在生理条件下未必可见到;而且,按照辨证规律,见于这一种病理生理状态中的反应,在另一种病理生理状态中未必也可见到,即所谓:“汗、下当则吉;汗、下不当则凶。……桂枝下咽,阳盛则毙;承气入胃,阴盛以亡。”⁽⁸⁾同样的药物用于不同的机体状态,甚至可以看到正、反悬殊的效应。因此,十八反的表现应该有一定的条件性,限定于专属的病理生理条件。广泛地增加毒性,未必是十八反的普遍规律。考虑到临床特点,某些症状加重、恶化,或者出现某些不利于治疗的问题,都应该视作“反”或“毒”的表现,不一定必须反映到死亡率上。特别是动物实验,半数致死量(LD₅₀)减小与否,不能作为毒性增加与否的唯一指标。这是我们立题的主要思路。

二、

健康动物机体对药物的反应,在质或量上,往往与病理生理状态动物机体的反应不同。

文献中,不断有健康人试服十八反的报告^{(3)(12,9)},本课题甘肃组也有14人试服与甘草相反的各组对,认为服用海藻、大戟、甘遂、芫花所出现的反应多属药物自身的毒性,自我感觉:配伍甘草并未加重,反有所减轻⁽¹⁰⁾。人体试服对于了解十八反配伍无疑是很有意义的,但存在一个共同的问题,就是绝大多数试服者是健康人,所获自觉或他觉的感受,恐不能说明病理情况下十八反对机体的影响。

不同病理生理状态的动物,特别是寒与热、虚与实之类在病机上互相对立的病理模型,可能显示完全不同的药物反应。例如,短期内给动物喂饲甲状腺粉,可以使实验动物出现甲状腺机能亢进的症状;较长期喂饲他巴唑,可使实验动物呈现甲状腺机能低下的症状。我们给昆明系小鼠5g/Kg体重制川乌煎液灌胃,测定其给药前及给药后1h电刺激痛阈值,自身对照结果:未处理的健康动物痛阈值没有显著差异;每天以甲状腺粉0.4g/Kg体重灌胃,连续4天的动物,乌头煎液灌胃前、后,痛阈值显著增加(P

<0.01); 每天以他巴唑 0.08g/Kg 体重灌胃, 连续 10 天的动物, 乌头煎液灌胃前、后, 痛阈值显著降低 ($P < 0.01$)。实验提示, 对于阳热药乌头的反应, 代谢机能亢盛 (近似阳盛) 的动物呈现镇痛效应; 代谢机能低下 (近似阳虚) 的动物则呈对疼痛敏感的效应; 同量乌头对未处理健康动物的痛觉则没有显著影响。⁽²⁷⁾

陕西组注意到: 生甘遂粉或生甘遂粉与生甘草煎液配成糊剂灌胃, 对健康小鼠或健康家兔的致泻率或致泻程度都没有明显影响; 而对于四氯化碳引起肝损伤的小鼠或家兔, 致泻率和致泻程度则都明显加重, 并出现水样便。⁽¹⁹⁾

类似例证在我们的实验中常可见到。限于客观条件, 我们的工作虽然未能选用多种病理模型, 但基本上每一相反组都对选用一种或数种病理模型进行观察。

三、

甘肃组以往的工作曾注意到不同给药途径有明显不同的毒效: 大戟配甘草、芫花配甘草、甘遂配甘草、海藻配甘草、藜芦配细辛、乌头配半夏腹腔注射给药, 几乎使受试小鼠全部死亡; 同样或相近的剂量经口给药, 除甘遂配甘草引起少部分小鼠死亡外, 其余均无死亡; 芫花配甘草、海藻配甘草、乌头配半夏剂量增加一倍, 经口给药仍不引起死亡。⁽¹⁰⁾ 说明给药途径的选择有相当重要的意义。本课题所用给药途径除个别实验外, 均以经口给药为主, 以期尽可能符合中医或中兽医的临床实际。

剂型方面: 陕西组指出, 对于健康小鼠, 甘遂反甘草存在剂型上的差别。甘遂加热水煎降低或丧失药理活性, 无从谈起药物的相互作用。生甘遂粉与生甘草煎剂配成糊剂, 可明显提高甘遂的导泻能力; 甘遂煎剂却无此效应⁽³⁵⁾。长春组比较细辛配藜芦的汤剂与提取浓缩的合剂毒性, 两药各 0.15g/10g 体重, 0.2g/10g 体重、灌胃后, 汤剂全无死亡, 合剂分别死亡 3/5、5/5, 说明合剂的毒性大于汤剂。⁽²⁰⁾ 显然, 剂型选择不当, 有可能显示不出十八反配伍的毒性。考虑到中医临床用药的历史和实际情况, 本课题所用剂型没有强求一致, 一般根据条件和用药传统习惯选择剂型。

炮炙对药性可能产生影响。陕西组注意到: 同是与生甘遂粉配成糊剂, 用生甘草煎液则提高致泻率, 加重腹泻程度; 用炙甘草煎液则明显降低致泻率, 相对提高死亡率, 认为古人所说甘遂反甘草主要指反生甘草⁽⁵⁶⁾。由于各地用药习惯不同, 各协作组用药未能统一, 但都注意到炮炙品种问题, 有的地方炮炙品种, 如云南组用的珠半夏, 则明确标注, 不与其它半夏作同种药材对待。

药物的人药部位不同, 其毒性和药效也会不同。以藜芦论, 各地人药部位各有不同习惯^(2附3)。长春组测定其不同部位所含生物碱含量, 以根茎最多, 根次之, 叶最低, 根茎和根的生物碱含量为叶中含量的 20~30 倍⁽⁸⁴⁾; 以毒性计, 小鼠 LD_{50} , 根茎仅为地上部分的 0.0538, 相差近 19 倍^(88,89); 与人参配伍, 地上部分呈减毒或解毒效果; 根茎部分则呈增毒效果。^(89,92)

我们也注意到实验药材基源、实验动物种系的不同, 可能影响实验结果, 由于协作单位散在全国各地, 未能全部统一, 均由各协作单位根据条件自行选定, 但都尽可能标注清楚。

四、

本课题全部工作包括文献研究、调查研究、临床研究和实验研究四个部分, 以实验研究为主体。除大部分已在国内学术刊物上发表以外, 绝大部分尚未公开发表, 本集所收 111 篇论文 (包括附件) 基本可以反映我们工作的主要内容。主要有以下结论:

(一) 对于健康动物或不同的病理生理条件下的动物, 十八反各组对不一定都显示不良影响; 对于特定的病理模型、特定的临床病种, 有的组对可能有较好的疗效。

药大组报告: 红大戟配甘草、甘遂配甘草和芫花配甘草, 对小鼠实验性炎症、大鼠实验性胸腔积液都有良好的抑制效果⁽⁷¹⁾。甘肃组报告: 适当的配伍比例, 腹腔注射给药, 红大戟配甘草、芫花配甘草都有利于四氯化碳所致小鼠肝损伤的恢复⁽⁷⁰⁾。红大戟配甘草有利于四氯化碳所致家兔肝损伤的恢复。⁽⁵³⁾

临床方面: 武汉组报告: 附片、白及配伍对消化性溃疡有较好的疗效⁽⁴⁸⁾; 也有个案报告: 附片与半夏、瓜蒌、川贝在方剂中分别配伍治疗咳嗽、呃逆、胸痹、喘息有效⁽⁴⁷⁾; 海藻、甘草同用治疗甲状腺机能亢进、纤维乳腺病⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾。北京组报告: 附片、瓜蒌同用于方剂缓解急性心肌梗塞症状有效⁽⁴⁹⁾。文献和社会调查可以提供更多的证据^(4,5,11)。兽医临床也有类似情况⁽⁶⁻¹⁰⁾。可知某些十八反组对对于特定

病种可能具有较好疗效,未必都出现不良反应。

就以上情况而言:十八反不是绝对的配伍禁忌。

然而也存在另外的情况:

四川组实验观察:葱、蜜同服,在兔、羊、牛中,无一例中毒死亡。在特定条件下,可以产生下利、腹胀、心律不齐三个副作用。原主张:在一定条件下,副作用可用于治疗⁽¹¹⁾。进一步观察,认为:葱、蜜同服对水牛有明显的抗炎效果,对胃肠、膀胱、肝胆湿热均有良好的治疗作用,能清泻三焦实火,无明显不良反应,“葱、蜜同服杀人”之说,不适于兽医临床⁽¹²⁾。又进一步的实验研究则发现:葱、蜜同服可引起家兔明显的心动障碍^(103,106)、心电图异常^(104,107)、心、肝、肾组织充血、出血、变性、发炎,对实验性高血钙家兔还可可见到昏睡、腹胀、肠胀气、膀胱积尿、腹水、心包积液。主张:临床应用以慎重为好。^(102,105)

北京组报告:同含乌头、半夏相反组对的方剂治疗痹证(类风湿性关节炎),显示较好的疗效,服用期间并无不适的自觉症状,但有的患者服药期间心电图出现ST—T改变、T₃₅双向,停药后一周上述改变消失⁽²⁹⁾。以含海藻、甘草相反组对的方剂治疗肝郁气滞型乳癖(乳腺增生病),有较好疗效,但与不加甘草的方剂疗效对比,并无明显差异($P>0.5$),也未见增强消瘤作用;相反,出现食纳减低(自身对照、组间比较P值均 <0.05),并可见到明显的血钠增高(自身对照、组间比较P值均 <0.05)。考虑到可能引起的副作用,加用甘草的意义值得商榷。⁽⁷⁸⁾

上述情况说明,单凭自觉症状或一般状况的临床观察,尚不足以全面判定是否存在毒副作用。我们说,十八反不是绝对的配伍禁忌,并不等于说,十八反绝对安全。我们在社会调查中注意到,某些应用十八反的病历过于简单,甚至缺乏必要的、可能做到的检验资料、随访资料,更无系统、全面的观察。这种情况下,难免隐蔽某些不易觉察或暂未显露的毒副作用。十八反内容复杂,许多方面尚不清楚,根据这样的临床资料恐难作出科学可信的结论来。

本课题实验研究结果总结如附表:

附表中,(+)示在实验中观察到对机体不利的反应,也就是说,观察到这一对十八反配伍可能对机体有不良影响;(-)示在实验中观察到对机体有利的反应,也就是说,观察到这一对十八反配伍可能对机体有好的影响;(○)示在实验中没有发现明显影响;(±)示对机体有利、不利的反应或好的、不好的影响兼而有之。当然,这些结果与剂量和剂量范围有关,也与观察的指标种类、数量(范围)有关。限于经济和技术条件,我们未能对全部十八反组对都进行广泛的多指标观察;由于各组对药性有其专有的特点,只能有针对性地选择指标,未能统一;实验结果也不能进行组间比较。但有一点从附表中可以看出:如果合并(+)和(±)两类结果,只要进行较多的指标观察,几乎没有一个十八反组对经综合分析可以认为是“绝对安全”的。因此,作出某些十八反组对配伍应用“完全无害”或“没有任何毒副作用”的结论,必须十分慎重。“不是绝对的配伍禁忌”不等于说“没有任何毒副作用”。

(二)十八反在配伍理论上虽为同一类别,但并不都具有相同药性。不同十八反组对对生理的或某些病理生理状态下的实验动物,毒性反应的程度、类别未必相同。具体反应可作以下类型:

1.即使对健康动物也可见到毒性增强:

(1) LD₅₀显著减少,脏器组织学检查也会见到较显著的病理学改变。如人参配藜芦⁽⁸⁵⁻⁹⁰⁾、葱蜜配伍⁽¹⁰²⁻¹⁰⁷⁾。

(2) LD₅₀没有显著变化,但发现较严重的不良反应。如长春组报告:健康家兔以苦参制剂灌胃11g/Kg体重,心电图无变化;以藜芦制剂0.18g/Kg体重灌胃($n=12$),1/3出现异常心电图;同上量的苦参、藜芦合并给药($n=12$),7/12(58.33%),出现异常心电图。健康小鼠灌胃给药24h死亡率,苦参5.0g/Kg体重($n=20$)为0,藜芦0.74g/Kg($n=20$)为50%;同上量的苦参、藜芦合并给药($n=20$)则为40%(与藜芦组比较, $P=0.5$)。⁽⁹⁶⁾

文献中曾有报告:甘草酸能与甘遂甙类成分形成易溶于水的复合物,增加甘遂甙的溶出⁽¹³⁾。长春组也在人参、藜芦煎液混合液的乙酸乙酯、乙醇、甲醇提取物薄层层析中发现新的斑点产生或Rf值变化,说明混合后成分上发生变化;⁽⁹¹⁾北京组:“藜芦莫使酒来浸”的实验研究也发现,毒性增加与藜芦成

附表 本课题主要实验研究结果

十八反 组对	生理条件下			病理条件下		
	+	0	±	+	0	±
乌头 (制)						
生半夏					(29)	(101)
制半夏				(26°, 24°)	(27°, 28°)	(101)
瓜				(30, 32)	(31)	(101)
川贝				(33, 34, 101)		(101)
浙白				(36)		
白				(39, 42, 43)	(41)	(21, 23) (37, 101)
附子 (制)				(44)	(46)	(21, 23, 101)
制半夏				(23, 25)	(28°)	
瓜				(32)	(31)	
川贝				(33, 35)		(22)
浙白				(40)	(41)	(22, 23) (37, 38)
白				(45)	(46)	(22, 23)
甘草 (生或制)						
海藻						
红大戟				(51)	(72, 101)	(78)
遂花				(68, 100)	(54, 72)	(101)
完				(68, 70)	(50, 59, 72, 101)	
大戟, 甘遂, 芫花				(57, 60)	(65, 66, 72, 101)	
参芦—				(70)		
人				(77)		(75)
北沙参				(85, 86, 88, 89)		(101)
苦				(89)		(101)
丹				(96)	(96)	
党						
玄						
白						
赤						
细						
酒						
葱—						
蜜				(97)	(99)	(101)
				(108)	(98)	
				(102~104)		
				(105~107)		

注: + 有利于机体的反应; - 反应对机体可能有利; 0 没有明显影响;

± 对机体有利或不利的反应都有。* 姜半夏; ** 珠半夏。

() 内为本书论文顺序号。

分浸出增多有关⁽¹⁰⁸⁾。然而这类情况未必具有普遍性,长春组对北沙参与藜芦煎液混合液薄层层析,则没有发现新化合物产生的证据,也没有发现北沙参能增加藜芦成分的溶出率⁽⁹⁵⁾,可知动物实验证明配伍后毒性增加,并不能都在化学成分或溶出率上得到解释。

2.只在特定的病理生理条件下,某些十八反组对经口给药,显示毒性增强,表现为死亡率升高,或者发现某些不利于治疗的症状。

北京组每天一次给昆明系小鼠甲状腺粉灌胃 0.4g/Kg 体重,连续 3 天,第 4 天分别给水、制川乌煎液、姜半夏煎液、制川乌煎液与姜半夏煎液的 2:1 混合液灌胃,总生药量均为 8g/Kg 体重,30min 左右,放入 50℃ 环境中,观察其生存时间。混合液组生存时间较其余三组均缩短 ($P < 0.05$, $P < 0.05$, $P < 0.1$);未给甲状腺粉的动物,同样处理,混合液组生存时间较制川乌组略有减少 ($P > 0.1$),较姜半夏组减少 ($P < 0.1$),说明制川乌与姜半夏配伍给药,虽然两药总和剂量仅及川乌或半夏的全量,对小鼠耐高温能力的影响却超过全量的川乌或半夏。此影响对于健康动物远不如对甲状腺机能亢进(似阳盛)动物明显。可见制川乌与姜半夏这一相反组对对于似阳盛实验动物的耐高温能力显示较明显的抑制,或者说,在高温环境中,显示较明显的毒性增强,有一定的特异性。NIH 系小鼠给甲状腺粉后同样处理,混合液中制川乌与姜半夏为 3:1,50℃ 高温环境中生存时间较单用制川乌或姜半夏均缩短 ($P < 0.001$, $P < 0.01$),说明这一组对在特定条件下的毒性增强效果可以重复⁽²⁶⁾。

北京组报告:对于健康家兔,乌头、白薇煎剂合用,未见明显毒性增加;经静脉点滴氯化钙、乌头、白薇合用,可能引起一定数量实验动物发生心房纤颤;单给乌头或白薇,即使血钙同样增高,也未见心房纤颤。高血钙和二药合用都是必要条件⁽⁴²⁾。

类似情况在多种十八反组对实验研究中多可见到(参看附表)。研究提示:只在特定的病理生理条件下显示毒性增强的特点,可能是十八反作用的“主流”,部分十八反组对没有见到明确的不良反应,只能限定在所观察的少数指标、病理模型范围内,很难断定在更多的指标、其他类型病理模型同样没有不良反应。

3.以影响疗效为主要不良反应。《本草衍义补遗》称:“(人参)与藜芦相反,若服一两参,入藜芦一钱,其一两参虚费矣!戒之”⁽¹¹⁴⁾。北京组以暑热伤气的“老年”昆明鼠实验,以游泳时间作耐疲劳指标。红参煎液按生药 5.46g/Kg 体重灌胃,可延长其游泳时间;黑藜芦煎液按生药 0.54g/Kg 体重灌胃,则游泳时间缩短;如果同上量的红参和黑藜芦合用,游泳时间显著低于单给红参 ($P < 0.001$),接近单给黑藜芦组 ($P > 0.1$)。同样操作,对气阴两虚的初成年小鼠,分别给予生晒参煎液,按生药 7.2g/Kg 体重灌胃;黑藜芦煎液,生药 0.8g/Kg 体重灌胃;以及两药合煎液。合煎液小鼠游泳时间显著低于单给生晒参鼠 ($P < 0.01$),极接近单给藜芦鼠 ($P > 0.5$)⁽⁹⁰⁾。人参益气的作用,受 1/9 量的藜芦抵销。

长春组报告:苦参和藜芦都能使麻醉兔的血压下降,藜芦的作用最强;二者伍用,降低血压的作用反而减弱。藜芦可明显减少麻醉兔的心率,苦参无明显影响;二者配伍使用,降低心率的作用反而减弱 ($P < 0.05$)⁽⁹⁶⁾。藜芦对心血管的作用,受苦参抵销。

云中组报告:对脾虚小鼠经口给药,测定电刺激痛阈值,给川乌煎液,合生药 0.1g/10g 体重,可显著提高痛阈 ($P < 0.025$);给白及煎液,合生药 0.033g/10g 体重,可显著降低痛阈 ($P < 0.001$);两者合用;川乌与白及浓度为 3:1,剂量相同,痛阈值显著降低 ($P < 0.001$),降低幅度极接近单给白及鼠 ($P > 0.5$)⁽⁴³⁾。川乌镇痛作用,受 1/3 量的白及抵销。

我们还注意到十八反组对在方剂中的行为:

北京组以对金黄色葡萄球菌的抑制作用为指标,观察到:白薇有很好的抑菌作用;乌头没有明显的抑菌作用,两者合用,抑菌作用成倍减弱;藏边大黄也有较好的抑菌作用,加入乌头,抑菌作用不受明显影响;乌头对白薇抑菌作用的影响显示很好的专一性。以大黄、黄芩、赤芍组成的小复方有较好的抑菌作用,此方分别加入乌头、白薇,抑菌作用都没有明显变化,但同时加入乌头、白薇,则方剂的作用相应降低⁽⁴³⁾。

四川组报告:十枣汤加甘草(逐水导滞散,形成大戟、甘遂、芫花配甘草的三个相反组对同用的方剂),对实验性腹膜炎小鼠能增强巨噬细胞的吞噬功能,提高 T 淋巴细胞 ANAE 阳性率,增强细胞免疫

功能⁽⁷⁴⁾；可以有效地增加实验性腹水家兔的血钠排出^(75,76)，但排出比单用十枣汤要慢；十枣汤可以较快地升高血清蛋白浓度，加入甘草则升高速度减慢；十枣汤对实验动物的肝、肾、肾上腺只有轻度病理损害，加入甘草，则可见明显的病理损害⁽⁷⁵⁾。

上述结果提示：十八反组对中，有可能表现为某些疗效抵消、降低或发生干扰。有的是对组对内药物治疗作用的影响，也有的是对其他药物或方剂疗效的影响，抵消、降低或干扰疗效，即反方向影响疗效，虽未必都是毒性增强，但在临床上对患者的危害同样是严重的，与毒性增强的效果没有明显区别，有时，其危害可能更为严重。因此，妨碍疗效可能也是十八反作用的一个重要方面。

4.个别十八反组对病理生理条件观察较少，或者指标较少，较局限，未能观察到前述几种类型的相反现象。鉴于前述复杂的情况，只能限定在观察的条件、指标范围内，说明未曾发现可以指认的相反现象。只有进行更全面更细致的工作后，才能作出这些对机体有无副作用或不良反应的结论。

(三)十八反并不是一个整体，各组对都有自己的专属性，而不具共同药性。我们的实验也证明了这一点。因此，没有任何一个组对的相反药性或药理、毒理作用可以作为全部十八反的代表。

川乌、附子只是主根、侧根之别。云大协作组同时观察川乌、附子分别与珠半夏配伍⁽²⁰⁾、与瓜蒌配伍⁽³¹⁾、与川贝母配伍⁽³³⁾、与浙贝母配伍⁽³⁷⁾、与白薇配伍⁽⁴¹⁾、与白及配伍⁽⁴⁶⁾对实验性脾虚小鼠肾上腺皮质功能的影响。与珠半夏、瓜蒌、白薇、白及配伍都未见明显毒副作用。川乌、附片、川贝都能较显著地降低脾虚小鼠的肾上腺指数；增加肾上腺组织的维生素C含量；增加恢复期的体重。给予附片配川贝组的体重增长值显著低于附片或川贝组 ($P < 0.05$)；川乌配川贝组则无统计学差异；附片配川贝组的肾上腺指数与不给药证组间无差异；川乌配川贝组则明显恢复与未致虚组间无差异；附片配川贝组的肾上腺组织维生素C含量低于附片组或川贝组而接近致虚组；川乌配川贝组则低于川乌组，高于川贝组而接近未致虚组⁽³³⁾。与浙贝母配伍则没有类似情况⁽³⁷⁾。可见川贝、浙贝对脾虚动物肾上腺皮质的功能不同；川乌、附子与川贝、浙贝配伍后的药效变化不同；更与与珠半夏、瓜蒌、白薇、白及配伍的情况不同。相同的指标、相同的实验条件下，基源相同的附子、乌头间、基源相近的川贝、浙贝间药效变化情况不同；以川乌、附子为主体的各相反组对间的药效变化也有同、有异、互有出入。可知十八反各组对本来就不是一个整体，没有一致的药效、毒效变化。因此，根据一个或几个组对的实验研究结果或临床实践结果，对其余组对或全部十八反组对作肯定或否定的推论都是欠妥、缺乏科学性的。十八反不宜作为一个整体对待。

五、

我们的工作证明：十八反不是绝对的配伍禁忌。只有个别十八反组对经口给药，对健康动物和病理模型动物都显示一定程度的毒性增强；大多数十八反组对只在特定的病理条件下显示不同程度的毒性增强或不利于治疗的效应。除了个别十八反组对所观察的病理模型或指标较少，没有观察到毒性增强或不良反应，大多数十八反组对在特定的病理生理条件下应用，都可能发现不利于治疗或不利于恢复生理状态的各种效应。或者是并存于某些疗效的不良反应乃至病情加重。因此，十八反并不是绝对安全的配伍；有的十八反组对甚至在一定的病理生理状态时必须禁忌使用。

十八反是前人留给我们的配伍时可能发生严重不良反应、影响治疗的告诫。尽管绝大多数没有精确的说理，也可能存在着讹传，也可能存在着失误，但从本课题的工作来看，对于这些前人遗留的告诫必须严肃对待。十八反临床应用必须十分谨慎，必须严格选择适应证。未经系统、周密研究，取消某个十八反组对的配伍禁忌，似乎不妥。要警惕某些十八反组对应用中潜在的或尚未认识的不良反应或危害。某些十八反组对的特殊疗效，经过实验或临床周密观察后，应予肯定，但推广应用时必须严格规定其适应证，密切注意、周密观察，及时发现毒副作用，保证患者的生命安全，减免不必要的机体伤害和痛苦。

中医临床传统用药主要是方剂，十八反组对在方剂中的作用和意义，还须作进一步研究。

主要参考文献

- (1) 自《重修政和经史证类备本草序例》引文转引
- (2) 高晓山等：中药十八反探讨，中药研究资料 1978；(4)：9—23
- (3) 秋 农：试论“十八反”的临床意义，青海卫生 1978；(1)：35—23

- (4) 高晓山等: 中药十八反试论, 中医杂志 1980; (3): 7—11
- (5) 张从正: 《儒门事亲》卷 14 十八反
- (6) 原署李 杲: 《珍珠囊补遗药性赋》卷一 十八反歌
- (7) 高晓山: 十八反十九畏实验研究工作的设想与展望, 中医杂志 1986; (5): 61—63
- (8) 成无己: 《注解伤寒论》卷二 伤寒例第三
- (9) 高晓山等: 关于十八反十九畏实验药理研究的几个问题, 中成药研究 1986; (3): 40—42
- (10) 杨致礼等: 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, 甘肃农业大学学报 1982; (1): 46—52
- (11) 王天益等: “蜜蜡莫与葱相见”的实验研究, 中兽医医药杂志 1983; (2): 51—55
- (12) 王天益: 葱蜜同服治疗牛病 26 例的临床效果观察, 西南民族学院学报 1985; (2): 68—70
- (13) 陈希琛: 甘草反甘遂及其分子复合物, 中成药研究 1984; (5): 41
- (14) 姚 广辑: 《本草衍义补遗》, 自《丹溪心法附余》