

中 药 研 究

十八反十九畏实验研究工作的设想与展望

中国中医研究院中药研究所 高晓山 陈毅馨

十八反、十九畏的现代实验研究工作开展近三十年,发表论文超过三十篇,再加临床、文献等方面的论文,涉及这一课题的现代文献近百篇。在药性理论范围内,这是近代牵涉面最广,持续最久的争鸣。之所以这样引人注目,是因为十八反、十九畏的问题涉及中药基础理论、配伍、方剂、炮制等多方面研究工作,也涉及中医临床、中药生产、中药教学和药政管理。

目前,临床方面的需要同十八反、十九畏的理论矛盾很大,药政管理也遇到很大困难。《中国药典》1963年、1977年、1985年版都采纳了十八反、十九畏的大部分内容,但从临床、实验来的互相矛盾的信息不断冲击药典,以致药典的内容也在不断地变化,如:《中国药典》1963年版载明甘草反海藻,海藻反甘草,1977年版一度取消,1985年版再次规定:海藻不宜与甘草同用,同时增加昆布不宜与甘草同用;1963年版,丁香、母丁香畏郁金,郁金恶丁香、母丁香,1977年版仍有郁金不宜与丁香、母丁香同用;1985年版却取消了丁香、母丁香与郁金间的配伍禁忌;1963年版、1977年版附子无反、畏或配伍禁忌,1985年版则增附子不宜与半夏、瓜蒌、贝母、白及同用;1963年版,红大戟反甘草,1977年版,红大戟没有配伍禁忌,1985年版再次规定红大戟不宜与甘草同用;同一版药典内容本身也存在着前后矛盾,以1985版为例,肉桂和赤石脂、人参和五灵脂都明确规定不宜同用,成药部分却仍然收载传统名方女金丸(有肉桂、赤石脂)、化症回生丹(有人参、五灵脂)。

由于中医药文献本身对十八反、十九畏存在着互相矛盾的认识,中医临床意见不统一,现代科学实验研究应是解决这些矛盾的重要途径。

一、现阶段的情况

将近三十年来,已经进行过大量的十八反、十九畏实验研究,这些实验研究的结果给人一个很突出的印象,就是许多实验一再重复,许多结果互相矛盾,仍然得不到确定的结论。(参看表1、2)

根据这些实验结果和临床资料,可以肯定十八

表1 十八反实验研究结果(综合文献资料)

配 伍	记 载 文 献 数 目			
	合 计	未 见 毒性增加	有条件地 增加毒性	增加毒性
甘草配大戟	13	7	3(红大戟1)	3
甘草配芫花	12	6	4	2
甘草配甘遂	15	7	3	5
甘草配海藻	9	6	2	1
乌头配半夏	7*	6*	1	
乌头配贝母	5	5		
乌头配瓜蒌	5*	4		1*
乌头配白薇	4*	3*	1	
乌头配白及	3	3		
藜芦配人参	1	1		
藜芦配丹参	4	4		
藜芦配沙参	4	4(北沙参1)		
藜芦配玄参	3	3		
藜芦配党参	4	4		
藜芦配细辛	7	5	1	1
藜芦配芍药	5	5(赤芍1、 白芍2)		
葱 配 蜜	2		2	

* 其中1篇乌头为黑附片、炙川乌、炙草乌3种

反、十九畏不是绝对禁忌,但是还没有明确具体禁忌的条件。

另外,据我们掌握的8篇文献,中医亲自试服部分十八反、十九畏配伍的药物,仅个别有不适感觉,没有一个体验到毒性明显增加。

尽管说,中医自服十八反、十九畏的观察可能存在着不足之处,但仍然可以印证,十八反、十九畏不是绝对禁忌的结论;而且还提示,对于健康人,十八反、十九畏可能没有明显增强毒性。

从历史发展来看,中药理论的产生只能来自临床实践,这是中药的一个特点,研究中药理论必须考虑其临床背景。若是前人在特定的病理生理条件下观察到某些十八反、十九畏的不良反应,则在健康动物或健康人体未必能观察到毒害表现。倘是这样,则确认特定的病理生理条件,就成了当务之急。明确发现

表 2 十九畏实验研究结果(综合文献资料)

配 伍	记 载 文 献 数 目			
	合计	未 见 毒性增加	有条件地 增加毒性	毒性增加
硫黄配朴硝	2	1	1	
水银配砒霜	1	1		
官桂配赤石脂	2	2		
狼毒配密陀僧	1	1 (广东狼毒)		
牙硝配三棱	2	1 (火硝)	1 (朴硝)	
巴豆配牵牛	2	2		
丁香配郁金	2	2		
川乌、草乌配犀角	2	2 (水牛角1)		
人参配五灵脂	4	4 (党参1)		

反、畏毒害表现的特定病理生理条件, 则十八反、十九畏不致于禁忌范围过广, 影响临床用药, 又不致疏于防范, 影响患者的恢复或生命安全。

近年来, 对于十八反、十九畏的研究逐渐深入:

前一阶段, 曾有文献证明, 甘草分别与大戟、芫花、甘遂、海藻配伍时, 随甘草相对剂量的增大, 对小白鼠的毒性也越大^(1~4)。这提示, 很可能所谓相反, 具有药效学的作用。金恩波等(1980) 分别将芫花、海藻与甘草单煎, 然后将相反配伍分别用腹腔和皮下注射给药, 对小白鼠可见随伍用甘草剂量增加而毒性增强, 进一步证明, 甘草与芫花、甘草与海藻的配伍毒性增强不是由于混煎产生的物理、化学变化, 而可能是药物进入机体后, 产生药效学影响⁽⁴⁾。

但还不能就此说药效学的影响是十八反、十九畏的普遍的唯一机制。季长虹(1980) 曾推论: 十九畏中的水银与砒霜、狼毒与密陀僧、牙硝与三棱、人参与五灵脂配合后, 可能发生影响药效的化学变化, 肉桂的有效成分可被赤石脂吸附而失去疗效⁽⁵⁾。陈希琛(1984) 报告: 甘遂甾萜类化合物可与甘草酸形成分子复合物, 认为甘遂、甘草共浸毒性倍增, 其原因与复合物的易溶性以致产生甘草酸对甘遂甾萜的溶出作用有关⁽⁶⁾。虽然实验工作还不多, 但不能不让人考虑, 十八反、十九畏中, 也可能存在着物理、化学的机制。

可以想见, 十八反、十九畏的机制可能是多形式、多方面的, 而不是统一的、一致的, 这是一个很重要的收获。提示, 有必要逐个、逐对地对十八反、十九畏进行探索研究, 而不太可能以个别的反、畏配伍研究结果对全部十八反、十九畏的意义作出判断。

这样, 十八反、十九畏的研究任务就不只常讲的三十几对, 我们曾统计 24 部文献记载中, 至少有 118

对相反配伍涉及 167 种中草药。事实证明, 葱、蜜相反, 党参与藜芦相反、与五灵脂相畏以及草乌、附子与乌头相代等等的研究并非全无意义, 有的还是相当重要、相当紧迫的课题。

二、几个急待解决的问题

十八反、十九畏的研究工作还有待进一步深入, 深入研究之前还有几个关键问题应该先行解决。

首先是品种问题:

1. 现代药材同名异物 或者多基源药材问题很可能是不同作者实验结果互不一致的重要原因。比如, 京大戟、红大戟不同科; 芫花与黄芫花, 同科不同属; 很难想象这些不同基源的药物会有同样的反、畏反应, 即使同科同属的同名药物, 也未必可看作同一药物。以丹参为例, 各地作丹参的唇形科鼠尾草属植物, 《全国中草药汇编》记载有 8 种 2 变种⁽⁷⁾; 《中药志》记载有 7 种 1 变种⁽⁸⁾, 据连文琰等测定其中 6 种 1 变种入药部分所含隐丹参酮从痕迹量至 1.60%; 丹参酮 II A 含量从 0.06% 至 1.06%^(8,9), 相差几十倍至上百倍, 可以想见, 它们的反、畏也未必全同。

2. 药材基源虽同, 入药部位不同, 炮制工艺不同, 药性未必相同。同名药物各地传统入药部位尚不统一, 炮制工艺也时有不同。以藜芦为例, 即使同种基源植物, 有的地区用根及根茎, 但也有地区用叶及茎入药; 再如甘遂, 各地区习用炮制方法有多种, 其中最别致的是广东用甘草煎水浸、蒸制, 成都用甘草、桔梗煎水煮⁽¹⁰⁾, 这两种甘草水制过的甘遂再与甘草配伍时很可能就看不出象未经甘草水制的甘遂与甘草配伍的药性变化。

3. 古今用药品种是否相同, 也是一个重要问题。比如十九畏中朴硝、牙硝的古代基源至今仍有争议, 《证类本草》所引《图经本草》的人参图中, 至少有 3 种不是五加科植物⁽¹¹⁾。存在着这类问题, 也应该引起密切注意。

为了准确、深入地研究十八反、十九畏的机制和临床实践, 避免似是而非的矛盾结果, 这些古、今品种问题的判定, 应是必要的先决条件。

其次是反、畏的效应问题:

我们曾对反、畏的涵义提出毒效以外的看法^(12,13), 但毒效仍然是反、畏概念的主要组成部分。按照中医理论, 毒效与疗效不是绝对分离的两个事物, 它们的物质基础有可能相同, 但随机体生理状况的不同, 或呈现毒效, 或表现为疗效。对于十八反、十九畏配伍后药性变化的研究, 毒效学的研究还是很有价值的。

但毒效的指标还有待研究,在健康人试服十八反、十九畏的材料中,有一个突出的问题是服后的不适感觉是作为疗效还是毒效判定,没有一致标准。据记载,蒲辅周先生曾以温白丸配以微量甘草、甘遂末为多人戒鸦片烟,服后都呕吐狼藉,但吐后都不再吸鸦片烟了;又以甘草、甘遂为丸治痰迷心窍,患者服后呕吐痰涎,痛苦难忍,后竟气息渐弱,昏迷一天才醒,调养数日体力恢复而愈^[14]。剧烈呕吐以致昏迷,作为毒性反应看,则可以认为具有相当剧烈的毒性;但从某些中医理论和最后结果看,似乎又是疗效的基础,不当看作毒性。若是这样,则在实验研究中,应该以什么样的症状表现作为毒效的指征就成为问题。

动物实验中,传统的LD₅₀是毒性比较明确的指标,但LD₅₀一个最重要的缺点是未能反映从健康无病到死亡的移行地带,在这一地带中,存在各种不同程度的病痛症状,有的是不可逆的,逐渐发展成死亡,但也有相当一部分症状或机体损害是可逆的,经过一段过程还会恢复。按照LD₅₀的定义,所有这移行地带都不影响LD₅₀的数值,或作无关、无意义对待。这并不符合中医临床实际的毒性概念。

还有一个问题是,由于中药成分的复杂,中毒症状常较复杂,不同症状之间往往是不可比的,经典的ED₅₀也不能适应这类情况。

在十八反、十九畏实验研究中应用LD₅₀、ED₅₀只能是权宜之计,为了全面反映两药配伍后新的药性变化,或者产生新的毒性,还有必要适合中医药特点的毒效学和毒理学研究方法。

三、瞻望未来

十八反、十九畏的实验研究已经积累了近三十年的经验,获得了许多重要的信息,逐渐增多的多学科、多途径、多层次研究工作,开阔了思路 and 眼界,可以预期在不久的将来会有新的突破。

近年来,中医药的特色已经引起广泛注意,在实验室条件下,如何体现中医药特色,也已经积累了不少经验,兼之中医证的动物模型研究进展,可以相信,探索十八反、十九畏的临床实践背景、病理生理条件,有可能取得有意义的结果。在这基础上,就有可能不仅从毒性、毒理的角度来认识十八反、十九畏的实际意义,也有可能从毒性、毒理的引伸、辨证运用和疗效方面来探讨其临床意义,不仅可以化害为利,也可能在这一点上,找到千载理论争议的统一途径,这将是药性理论研究的重要成就。

十八反、十九畏又是中药配伍理论的组成部分,

十八反、十九畏的研究成就、思路,对于配伍研究将是一个有力的推动,与此同时,也将为中药方剂理论和复方研究打下基础。

与十八反、十九畏性质相近的药性理论还有食物禁忌和服药食忌,它们的现代科学研究较少,但存在的问题则大致与十八反、十九畏相似;再有就是妊娠禁忌,也是一个争议很大的理论问题,国内外临床和实验工作都有讨论。这些药性理论的最后解决也不能脱离中医药理论的基本特征,必须能够反映药性理论与临床的密切结合,反映复方运用中的药性理论发展,十八反、十九畏的研究进展也将会为这些理论研究提供重要的借鉴。

参 考 文 献

- (1) 崔琰等:中国生理科学会学术会议论文摘要汇编(药理)。1964。
- (2) 崔琰等:中医杂志(1):39,1966。
- (3) 姚宪章:动物学杂志(2):12,1977。
- (4) 金恩波等:北京中医学院学报(3):29,1980;中成药研究(2):28,1982。
- (5) 季长虹:药学通报(10):26,1980。
- (6) 陈希琛:中成药研究(5):41,1984。
- (7) 全国中草药汇编。上册,216页,人民卫生出版社,1975。
- (8) 中药志。第一册,329页,人民卫生出版社,1982,第二版。
- (9) 连文琰等:中草药通讯(8):41,1978。
- (10) 卫生部中医研究院中药研究所等:中药炮制经验集成。42页,人民卫生出版社,1965。
- (11) 重修政和经史证类备本草。卷六,人参,人民卫生出版社影印本。
- (12) 高晓山等:青海卫生(1):35,1978;中医杂志(3):7,1980。
- (13) 高晓山等:辽宁中医杂志(3):43,1981。
- (14) 蒲志孝:山东中医杂志(2):29,1985。

地龙白糖浸液治疗小儿鹅口疮

中国人民武装警察部队安徽省总队医院

何 国 兴

笔者应用地龙白糖浸液外涂治疗鹅口疮20例,疗效满意,现介绍如下。

取大的活地龙10~15条,用清水洗净后置于杯中(不要弄断),撒上白糖50克,然后用镊子轻轻搅拌,使其与白糖溶化在一起呈黄色粘液。将地龙白糖浸液盛于消毒瓶内备用。

将此液涂布在疮面上,涂布范围较疮面略大些,3~5分钟后用盐水棉球擦掉即可。每日3~4次,夜晚疼痛时可再外涂一次。一般3~5天可治愈。