

方 药 研 究

病理生理条件下中药十八反实验
研究的综合报告

中国中医研究院中药研究所 高 晓 山

本研究系多个单位, 历经五年时间, 进行了多项临床及实验研究所得结果, 现综合报告如下。

一

中药十八反是著名的配伍禁忌, 《神农本草经》已有记载, 后世续有补充, 但从古至今临床应用十八反药对的报告并不少见。近年来, 有关十八反的实验报告已超过五十篇, 对十八反歌诀中的药物组对几乎全部进行过研究, 大多数组对的研究结果存在着矛盾。复习这些实验报告之后, 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, 按照辨证规律, 一般来说, 见于这一种病理生理条件下的问题, 在另一种病理生理状态下就未必出现。因此, 十八反的表现应该是具有一定的条件性, 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

健康动物对药物的反应, 在质或量上, 往往与病理生理状态动物的反应不同; 不同病理生理状态动物, 特别是寒与热、虚与实之类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; 较长时期喂饲他巴唑, 可使实验动物呈现甲状腺机能低下。我们给昆明系小鼠乌头煎液 5 克/公斤体重灌胃, 测定其给药前及给药后 1 小时的电刺激痛阈值。自身对照结果示, 未处理的健康动物痛阈值没有显著差异; 甲状腺粉每天 0.4 克/公斤体重灌胃, 连

续给药 4 天, 动物痛阈值极显著地增加 ($P < 0.01$); 他巴唑每天 0.08 克/公斤体重灌胃, 连续给药 10 天的动物, 痛阈值极显著地降低 ($P < 0.01$)。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) 的动物呈现疼痛敏感的效应; 而同量的乌头对健康动物的痛觉则没有显著的影响。

类似例证在我们的实验中常可见到。我们的实验虽然限于客观条件, 未能每个相反组对都选用多种病理模型, 但基本上都有健康动物与病理模型对比。

三

十八反歌诀可见于多种文献, 其所包含的组对也各有出入, 我们主要选用《珍珠囊补遗药性赋》的十八反歌作基础。但由于贝母有川、浙之分, 芍药有赤、白之分, 瓜蒌有果与根之分, 沙参有南、北之分, 大戟有京、红之分; 还有炮制品种、药物种类等的不同, 因此本实验未用天花粉(瓜蒌根)、京大戟, 我们将歌诀之外的草乌、附子加入乌头组实验, 党参作为诸参之一, 另增葱与蜜、藜芦与酒两个组对。由于协作单位分散在全国各地, 实验动物的种系、来源未能统一, 均据具体条件选定。全部工作包括文献研究、临床研究、调查研究和实验研究四个部分, 主体是实验研究。主要有以下结论:

(一) 对于健康动物或病理生理条件下的动物, 十八反各个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。有协作单位报告, 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。也有的单位报告, 红大戟配甘草有利于 CCl₄ 所致家兔肝损伤的恢复。临床单位观察到, 附片、白及配伍对消化性溃疡有较好的疗效。大量的文献工作和社会调查也都提供证据, 某些

十八反组对于特定病种有可能具有较好的疗效, 未必都表现为不良反应。就此而言, 十八反不是绝对的配伍禁忌。

但也存在另外的情况。有的协作组报告: 十枣汤加甘草(形成红大戟配甘草、芫花配甘草、甘遂配甘草三个相反组对同用) 对家兔实验性腹水有较好的疗效, 并证明不增加死亡率; 但进一步检查发现, 其逐水效果不仅不如十枣汤, 而且对肝、肾、肾上腺的损害较十枣汤组严重、明显。临床组注意到, 用含乌头、半夏相反组对的方剂治疗痹证(类风湿性关节炎), 服药期间并没有不适的自觉症状, 且显示有较好的疗效; 但有的患者服药期间心电图出现 ST-T 改变、 T_v 双向, 停药后一周上述改变消失。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。我们在社会调查中注意到, 某些应用十八反配伍的病历过于简单, 甚至缺乏必要的、可能做到的检验资料、追访资料, 更无系统、全面的观察。在这样的情况下, 应用十八反的临床观察, 难免隐蔽有某些不易察觉的或暂时未显露的毒副作用。

在本课题研究中, 只要进行较多指标观察, 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, 是“完全无害”或“没有任何毒副作用”的结论, 必须十分慎重。

(二) 十八反虽然在配伍理论上属于同一类别, 但并不都具有相同的药性。对于实验动物经口给药, 不同十八反组对健康动物或某些病理生理状态下动物, 可以见到不同程度、不同类型的毒性反应, 具体可分为以下类型:

1. 即使对于健康动物也可见到某些组对毒性增强。如人参配藜芦、葱配蜜、藜芦酒浸, 不但表现在 LD_{50} 的显著减小上, 而且在脏器组织学检查上也会见到严重的病理学改变。但毕竟这样的十八反组对是少数, 这类情况似不能作为十八反的代表。

2. 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, 死亡率升高, 或者发现某些不利于治疗的症状。

我们给昆明系小鼠甲状腺粉 0.4 克/公斤体重, 连续 3 天, 于第 4 天分别给水、制川乌煎液、姜半夏煎液、制川乌煎液和姜半夏煎液混合液(两种药物比例为 2:1, 总量与单味药煎液所含药量均等, 8.0 克/公斤体重), 30 分钟左右, 放入 50℃ 环境中, 观察其生存时间。结果示, 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, 混合液组生存时间与制川乌组比较仅略有减少 ($P > 0.1$), 较姜半夏组比较有减少 ($P < 0.1$)。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姜半夏全量, 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。说明制川乌与姜半夏这一相反组对对于似阳盛的实验动物耐高温能力, 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。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比例为 3:1, 生存时间较制川乌、姜半夏均缩短 ($P < 0.001$, $P < 0.01$)。说明两药配伍应用在特定条件下显示毒性增强的效果是可以重复的。

有的协作单位利用腹腔注射肾上腺素诱发昆明系小鼠心律失常, 观察灌胃给药一定时间内给药前后心律失常轻重程度的变化。对饮食失节而致脾虚的小鼠, 单味制川乌组可使 40% 小鼠心律失常减轻, 50% 加重; 单味珠半夏(云南地方炮制品)组可使 46% 小鼠心律失常减轻, 20% 加重; 制川乌和珠半夏以 3:1 合煎, 小鼠心律失常无减轻, 而 90% 有加重。对健康小鼠, 单味制川乌可使 30% 小鼠心律失常减轻, 50% 加重; 单味珠半夏可使 60% 小鼠心律失常减轻, 30% 加重; 合煎组则使 42% 小鼠心律失常减轻, 50% 加重。显示两药配伍应用在这种脾虚小鼠上有较明显的毒性增强效果, 正常动物则不明显。

类似情况在甘草配海藻、甘草配芫花、甘草配甘遂、黑附片配珠半夏、制川乌配白薇、制川乌配白及、黑附片配白及、制川乌配浙贝母、黑附片配浙贝母、藜芦配北沙参等都可见到。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, 很难肯定在更多的指标、其他类型病理模型是否同样没有不良反应。

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!”我们以暑热伤气的“老年”昆明鼠进行实验, 测定其游泳时间作为耐疲劳指标。红参煎液按生药 5.46 克/公斤体重灌胃, 可延长鼠游泳时间; 黑藜芦煎液按生药 0.54 克/公斤体重灌胃, 可缩短其游泳时间; 如果同上量的红参和黑藜芦合用, 则游泳时间显著低于单给红参组 ($P < 0.001$), 极接近单给黑藜芦组 ($P > 0.1$)。同样操作, 对气阴两虚的初成年小鼠分别给予生晒参煎液(生药 7.2 克/公斤

体重)、黑藜芦煎液(生药 0.8 克/公斤体重)和合煎液。结果示,生晒参与黑藜芦同用,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($P > 0.5$)。证实了《本草衍义补遗》的说法。

我们还对金黄色葡萄球菌抑菌作用为指标,观察到下述结果:白薇有很好的抑菌作用,加入没有抑菌作用的乌头,白薇抑菌作用成倍减弱;藏边大黄也有较好的抑菌作用,加入乌头对其抑菌作用无明显影响。乌头对白薇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,此方加入白薇,抑菌作用不受影响,单加入乌头也没有明显影响,但同时加入乌头、白薇时,方剂的抑菌作用则相应降低。上述结果提示:十八反组对中,有可能在特定的指标上表现为某些疗效降低。疗效降低虽然未必毒性增强,但在临床上对于患者的危害有时同样也是严重的,与毒性增强意义是一致的,有时,其危害可能更为严重。因此,妨碍发挥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,或者指标较局限,没有观察到前述几种类型的相反现象。鉴于前述理由,只能说在观察的现有条件、指标下,还没有发现可以指认的相反现象,只有进行更全面的工作后,才能作出这些组对对于人体有没有毒副作用、不良反应的结论。

(三)十八反是许多组对组成的一个配伍药性类别。但十八反并不是一个整体,并不具有共同的药性,各个组对有其专有药性,独具特点。因此,没有任何一个组对可以作为全部十八反的代表。根据一个或几个组对的研究及实践结果,对其余的组对或全部十八反作肯定或否定的推论都是欠妥的、缺乏科学性的。

有的协作单位报告,对于由 CCl_4 引起肝损伤的小鼠,以生甘遂粉配伍生甘草水煎剂灌胃,可使腹泻率和腹泻程度提高,但当改用炙甘草水配伍则全无上述效果。生甘草、炙甘草只是不同的炮制品种。也有报告,以肾上腺素诱发心律失常的恢复或加重为指标,脾虚昆明小鼠给制川乌后心律失常减轻率为 40%,加重率为 50%;给黑附片后,心律失常减轻率为 60%,加重率为 20%;制川乌、黑附片分别与珠半夏配伍,前者心律失常减轻率为 0%,加重率为 90%,后者减轻率 46%,加重率 36%。川乌、附片基源相同,只是部位不同。基源相同,只是炮制或部位不同的药材品种尚且可以有这样明显的差别,其他组对间的差别可想而知。十八反各组对都有自己的专有药性,不宜作为整体对待。

四

我们的工作证明:十八反不是绝对配伍禁忌。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的病理模型或观察指标较少,没有观察到毒性增强或不良反应;大多数组对应用于某些病理生理条件下,都可能发现不利于治疗或恢复的各种效应,或者是并存于某些疗效的病理改变加重。因此,十八反也绝不是绝对安全的配伍,在特定的病理生理状态时,某些十八反组对甚至是必须禁忌配伍应用的。

我们的工作提示:十八反虽然不是绝对的配伍禁忌,但临床应用必须十分谨慎,一切适应证必须严格挑选。未经系统、周密的研究,取消某个十八反组对的配伍禁忌,似乎不妥。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,并应密切注意可能潜在的毒副作用。中医传统临床用药主要是方剂,十八反组对在方剂中的作用和意义,还需作进一步研究。

本课题的负责单位是中国中医研究院中药研究所,参加单位有云南中医学院、长春中医学院、中国药科大学中医学院、陕西省卫生干部学院、四川农业大学、甘肃农业大学、云南大学生物系、武汉财贸医院。

首届全国中医脑病学术研讨会 暨提高班通知

受国家科委专业委员会委托,中国中医研究院广安门医院于 1991 年 5 月中旬在北京举办首届全国中医脑病学术研讨会暨提高班,进行中医脑病防治学术交流,中医脑病防治学术讲座,建立中医脑病防治科研网络。征文内容:1. 中医脑髓理论基础及临床意义;2. 中医脑病的分类、病因病理及证治规律;3. 中医脑病急救治规律的探索;4. 常见神经内外科的中医治疗经验。文稿要求 3000~5000 字。论文入选者为正式代表,其余为列席代表,愿意从事中医脑病防治者也可报名参加。稿件按质分一、二、三等给予奖励。从即日起开始报名,论文请寄北京市大红门甲 5 号中国中医研究院广安门医院分院孙淑兰收(邮政编码:100075),报名截止日期为 1991 年 4 月 25 日。食宿统一安排,费用回原单位报销。正式代表交会务费 80 元,列席代表交 100 元,学员交 150 元,费用由到会时带交。