

• 综述 •

中药十八反的现代临床应用数据分析与思考

李文林^{1,2}, 范欣生¹, 段金廛^{1*}, 尚尔鑫¹, 唐于平¹

(1. 南京中医药大学图书馆, 南京 210046;

2. 南京中医药大学江苏省方剂研究重点实验室, 南京 210046)

[摘要] 为探寻十八反药在现代临床中应用的规律,以中医药期刊文献数据库为检索对象,以基于频次统计及最大频繁模式挖掘相结合的分析方法,对1 964篇临床文献进行了总结。分析发现:现代临床中含有十八反药对复方的应用以个案报道居多,其适应证以复杂性、难治性疾病为主,复方中部分十八反药对的配伍比例有一定规律,且较其他方药有更多内服与外用相结合的用药形式。说明近年来随着临床实践的不断补充和发展,人们对十八反方药的认识有了一定的变化,逐步肯定了部分相反药对可以有条件地用于临床。

[关键词] 中药十八反;配伍禁忌;临床应用;数据分析

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2010)05-0231-05

Analysis and Thought on Eighteen Incompatible Medicaments Based on the Clinical Usage in Modern Time

LI Wen-lin^{1,2}, FAN Xin-sheng¹, DUAN Jin-ao^{1*}, SHANG Er-xin¹, TANG Yu-ping¹

(1. Jiangsu Key Laboratory for TCM Formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Library of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

[Abstract] To explore the basic rules of clinical application about eighteen incompatible medicaments contained in prescriptions in modern time, 1964 formulas were screened out of TCM journal databases and studied based on the method of frequency analysis and maximal frequent item sets mining. The result showed that the prescriptions existed in all kinds of clinical trials, and were mainly used to treat the difficult and complicated cases such as cardio-cerebrovascular disease, cancer and so on. Clinical effects of some drug pairs were influenced by the dosage ratio and administration ways such as oral combined externally application. This systematic review provided valuable information on the evaluation of clinical safety about eighteen incompatible medicaments, and it might be helpful to provide scientific supports and instructions for the clinical practices of the related Chinese herbal medicine.

[Key words] eighteen incompatible medicaments; clinical usage; data analysis

祖国医学历来十分重视药物毒性和用药安全。古代本草典籍中蕴涵着大量与安全用药相关的论述,其中十八反作为中药配伍禁忌的核心内容,长期

以来一直在临床实践中对中药趋利避害的应用发挥着指导作用,当代《中国药典》及高等中医药院校统编教材等权威性著作都大量引用十八反配伍禁忌的事实,也表明了对其实效价值的认同。

然而,历代本草中仅记述了十八反配伍禁忌的结论,而没有阐述概念形成的来由和过程,加上古今历代医家都有“心知其意而不为所囿”在临床中大胆运用十八反药对的例证。尤其是近50年来临床

[收稿日期] 2010-02-02

[基金项目] 国家自然科学基金(30672678)

[通讯作者] * 段金廛, Tel: (025) 85811116; E-mail: duanja@163.com

应用资料逐渐增多,这些内容表明了十八反方药在现代条件下的具体应用与治疗效果,其中蕴含着十八反药对趋利避害的配伍原则、适应症及取效途径,但目前却缺乏综合分析。鉴此,为了从现代临床角度系统总结十八反相关药对在临床可用的“取效之道”或不可用的“禁忌之理”,笔者以基于数理统计及数据挖掘的分析方法,对收集到的相关文献进行了系统分析,现报道如下,以便为十八反方药的深入研究提供参考。

1 数据来源与规范

以中医药期刊文献数据库(www.cintcm.com)为检索对象,在高级检索字段中,分别以药物组成=(半夏 OR 附子) AND 药物组成=(乌头 OR 草乌 OR 川乌 OR 天雄 OR 瓜蒌 OR 贝母 OR 白及 OR 白薇)、药物组成=甘草 AND 药物组成=(海藻 OR 甘遂 OR 大戟 OR 芫花)、药物组成=藜芦 AND 药物组成=(人参 OR 丹参 OR 玄参 OR 沙参 OR 苦参 OR 白芍 OR 赤芍 OR 细辛)为检索式,截至 2009 年 12 月 10 日,共获得含有十八反不同药对的临床病案 1 957 份,含有反乌头、反甘草药对复方的不良反应的报道 7 例。将临床应用文献分类,提取其中的方药、用法、主治病症等信息,根据文献内容统计相关方剂的主治、用法、和相反药对的剂量。利用频次统计及基于最大频繁模式项集的方法进行数据挖掘分析。

2 结果

2.1 含十八反药对的方剂主治病症范围 检出结果中,不同文献对疾病命名的依据不一,有些是依据中医病症分类,有些则按照西医疾病分类,为避免数据失真,分析中尽量保留原文献中的疾病名称,仅在大类上按国际疾病分类表(International Classification of Diseases)进行了归纳。结果全部含十八反药对的方剂主治病症的分布如图 1。

如图 1 所示,循环系统、肌肉骨骼系统、泌尿生殖系统、神经系统、内分泌、营养和代谢等疾病是十八反主治的主要病症。结合原始文献发现,上述疾病中,以心率衰竭、冠心病、心绞痛、脑梗塞等心脑血管疾病所占比例较大。其次是以骨质增生、骨质疏松、风湿、类风湿或跌打损伤等各种原因引起的、以颈、肩、腰、腿痛为主要临床表现的肌肉及骨骼系统疾病。泌尿生殖系统疾病中以肾衰、肾炎等肾脏疾病为主。呼吸系统疾病以哮喘、气管及支气管炎、胸

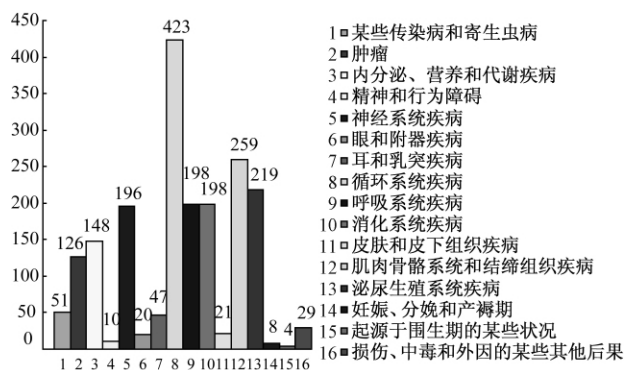


图 1 十八反方药主治病症分布

膜炎为多。消化系统疾病中,胃炎、胃溃疡所占比例最大,其次是肠炎、结肠炎等。神经系统疾病主要癫痫为主,其次是癌性神经痛。内分泌、营养和代谢疾病中,糖尿病最多,其次是乳腺疾病及甲状腺疾病。各科肿瘤在所有疾病中也占有一定比例。

2.2 含十八反药对的方剂服用方法 方剂的主要用法可概括为内服和外用两大类。内用剂型包括汤、丸、散、丹、胶囊、注射、雾化吸入等,外用剂型包括膏、散、浴汤、穴位敷贴、漱口水、鼻腔给药等方式。3 组含十八反中药的方剂按照内服和外用分类,结果如图 2 所示。纵坐标表示两种用法方剂的数量。

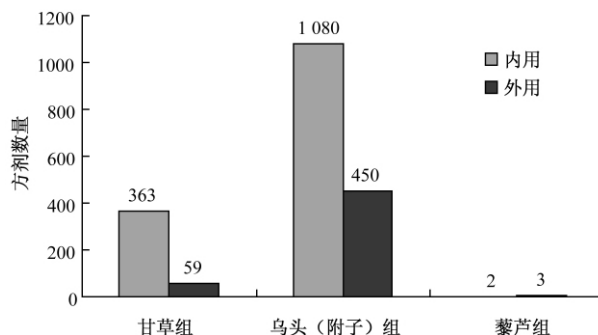


图 2 十八反方药内服与外用比例分布

除藜芦组方剂外,甘草组和乌头组内服方剂数均大于外用。但甘草内服与外用的比例接近于 6:1,而乌头组内外用比例不到 3:1。说明反乌头组方药在现代临床外用的状况更多。

2.3 含十八反中药的用量比例 组成十八反药对的大部分药物都有毒性,其所在的复方多是药味组成较多的大方,能否通过配伍的剂量变化在处方中调其偏性,制其毒性,形成诸药相辅相成或相反相成的整体效应^[1],是十八反方药在临床能否发挥最佳疗效的关键。为此,笔者对全部含有十八反方药的复方中有明确剂量的处方进行了统计,分析了其中十八反相关剂量的分布。结果如图 3~6。

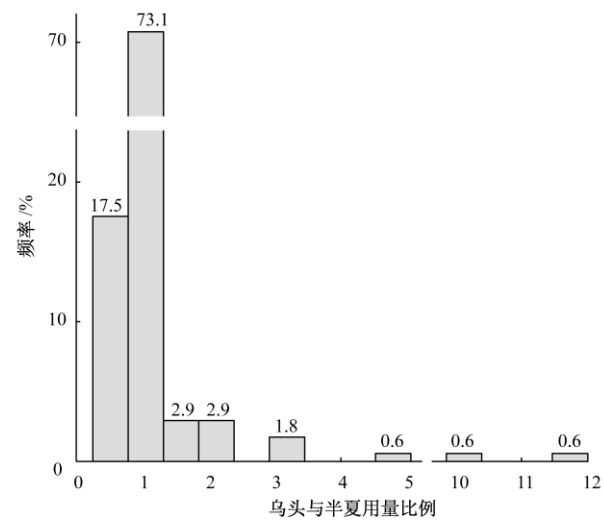


图 3 乌头与半夏在复方中的剂量比例分布

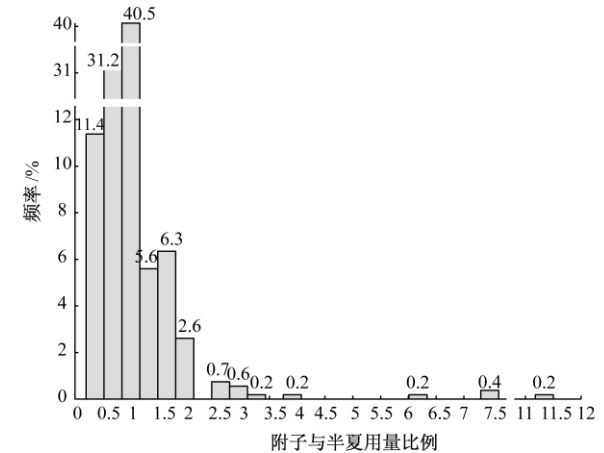


图 4 附子与半夏在复方中的用量比例

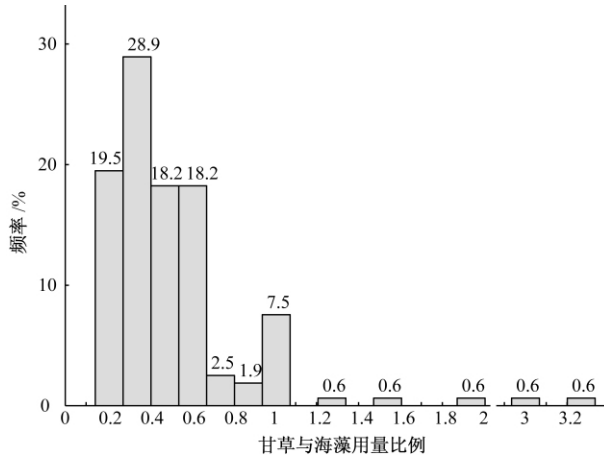


图 5 甘草与海藻在复方中的剂量比例分布

从图 3~4 可见,在复方中配伍应用时,乌头与半夏的剂量分布以 1:1 应用最多,此外是乌头用量小于半夏的情况。而附子与半夏在复方中配伍应用时其剂量比例的分布较广,其中附子与半夏等量运

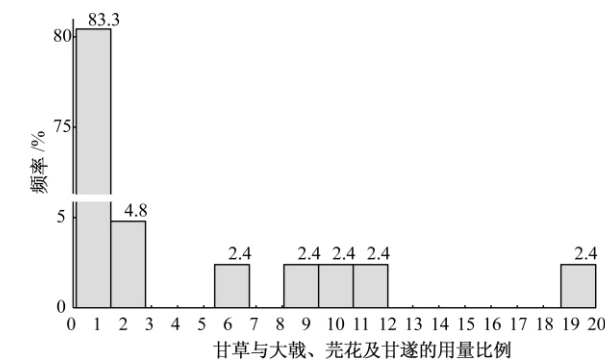


图 6 甘草与大戟、芫花及甘遂在复方中的剂量比例分布

用的情况最多,与附子用量小于半夏的情况总体分布一致。乌头、附子用量倍于半夏的情况相对较少。

图 5~6 表明,反甘草组中,甘草与海藻的剂量比例出现情况较多,但 90% 的复方中甘草用量小于海藻用量,7.5% 的复方中二者等量运用,只有个别复方中甘草用量大于海藻。而甘草与大戟、芫花及甘遂的复方中,不存在甘草用量小于其他反药的情况,其中甘草与诸反药等量运用的复方所占比例最大,其次是甘草用量数倍于各反药的情况。

2.4 含十八反中药方剂的核心药物分析 十八反药对的破禁应用都是在复方中与其他药并用的,禁忌药对必然与复方中的其他药物产生相互影响,这些药物之间如何通过配伍形成了方剂“整体最佳”与相反药对“部分最佳”的辨证关系^[2],值得我们深入研究。为此,笔者以基于最大频繁模式与频次分析相结合的数据挖掘方法,对所有处方以寻找最大核心药物组合为目的进行了聚类分析,结果如表 1~2。

表 1 含有反乌头(附子)组药对的核心药物

核心药物组合
半夏 附子 茯苓 白术 陈皮 甘草 党参 干姜
半夏 附子 茯苓 白术 陈皮 甘草 黄芪 丹参
半夏 附子 丹参 川芎 甘草
半夏 草乌 川乌 天南星 细辛
半夏 草乌 川乌 天南星 细辛 红花 白芷
半夏 草乌 川乌 天南星 细辛 红花 乳香 没药 当归 独活
半夏 草乌 川乌 天南星 细辛 红花 乳香 没药 川芎 羌活 大黄
半夏 草乌 川乌 天南星 乳香 没药
半夏 附子 当归 白附子 天南星 僵蚕 石菖蒲 陈皮 川芎 茯苓 甘草
半夏 附子 当归 桂枝 细辛 干姜 五味子 白芍 甘草 生姜 麻黄
半夏 附子 当归 桂枝 川芎 丹参 黄芪 红花 薤白
半夏 附子 干姜 甘草

从上述最大频繁药物组合可见,反乌头(附子)组的方剂以半夏与乌头(附子)的应用最多,利用数

据挖掘技术可将全部方剂以药物组合为核心分成几个不同的类群:其中以半夏、附子、茯苓、白术、陈皮、甘草为核心形成一类方剂,又因加减党参、干姜或黄芪、丹参的不同而形成两个子集。以半夏、草乌、川乌、天南星为核心,则因加减细辛、红花或乳香、没药等高频药物的不同而形成 4 个亚群。以半夏、附子、当归为核心可以形成 3 个亚群,而以半夏、附子、干姜、甘草为核心则可形成两个类群。

表 2 含有反甘草组药对的核心药物

核心药物组合
甘草 甘遂 大戟
甘草 甘遂 芫花
甘草 甘遂 大戟 芫花
甘草 海藻 川芎 桃仁 赤芍 红花 当归 柴胡
甘草 海藻 川芎 桃仁 赤芍 红花 当归 昆布
甘草 海藻 川芎 桃仁 赤芍 红花 当归 生地黄
甘草 海藻 川芎 桃仁 赤芍 红花 当归 桔梗
甘草 海藻 昆布 柴胡 当归 夏枯草 牡蛎

反甘草组的方剂分别形成 3 个核心药群,即甘草、甘遂为核心,分别以加减小戟、芫花的不同而形成不同的类方,又以甘草-海藻、川芎、桃仁、赤芍、红花、当归为核心分别加减小戟不同的药物形成不同的类方群,另有甘草、海藻、昆布、柴胡、当归、夏枯草、牡蛎为核心形成的类方。

3 对中药十八反禁忌药对现代临床应用的认识与思考

3.1 当代十八反药对在复方中的取效应用以个案报道形式居多。综合检出文献可见,近年来积累的含有十八反药对复方的临床资料十分丰富,相关内容即有对前贤或当代名医经验的总结,如关于当代国医大师周仲瑛教授^[3]运用含有甘草、甘遂(甘遂半夏汤)的复方治疗饮证(水饮在胃、心下坚满)、国医大师朱良春教授^[4]海藻、甘草同用治疗妇科肿瘤、国医大师裘沛然教授^[5]用附子泻心汤加减小戟(含有制附子、白及)治疗胃痛等的经验介绍;也有阐述自己对某些反药应用的心得体会。其中虽不乏针对某一病症的大宗病案总结,如郑美卿^[6]以含有海藻、甘草的复方(赤芍、牡丹皮、海藻、黄芪、郁金、川贝母、炮山甲、甘草等)治疗 230 例卵巢囊肿,徐林茂等^[7]用含有大戟、芫花、甘遂、甘草等的复方治疗慢性化脓性骨髓炎 342 例;但更多的文献是个案报道或小样本验案。从文献作者单位的整体分析来看,来自地、县级医院等基层单位的文献报道所占比例较大。

3.2 疑难病是当代含十八反药对的方剂个案报道中的主要适应证。疑难病一般是指“病因不明”或病因虽明却缺乏有效治疗方法的疾病^[8]。本文的分析结果表明,现代临床文献中,除反藜芦组方药应用的文献较少外,反甘草组和反乌头组方药的适应证广至内、外、妇、儿各科,且以“难治性”疾病。其中含附子、半夏的复方主要以痰、瘀所致心脑血管疾病,或虚、寒所致消化系统及呼吸系统疾病为主。含乌头、半夏的复方主要针对各种风寒、风湿性肌肉、关节肿痛,其次是各种癌性或神经性疼痛、中风或中风后遗症。海藻、甘草所治病症以气滞、寒凝或痰结所致乳腺增生、妇科囊肿、甲状腺炎、甲状腺功能亢进等。含甘遂、芫花、大戟及甘草的方剂,其组方主要用于水肿喘满病症如各种原因引起的腹水、胸水、各科肿瘤。其次是疮疡、创伤感染性疾病,且在复方中 3 种反甘草药往往共用。从对数据评价的角度来看,由于个案报道居多,且对同一疾病的疗效判标准不一,因此,文献中难免存在处方质量良莠不齐、方药的有效性和安全性不易把握的状况,但作为一种临床存在,这些反复出现的数据也提示我们:含有十八反药对的复方对当今一些疑难杂症的防治总体上显示出一定的优势,值得我们在中医药理论指导下,进行进一步开拓性的深入研究。

3.3 部分十八反药对的毒效关系随配伍比例而变化。十八反涉及的药味如大戟、芫花、乌头、藜芦等,皆为大毒、峻烈之品,用之不慎或不当,很容易发生毒副作用。但从本次收集的关于十八反临床应用的全部文献来看,1967 份临床应用报道中仅有 7 份不良反应的案例(5 例含乌头,1 例含有附子,1 例含有甘草),说明“十八反”配伍并非毫无意义,尽管在特定条件下有可能发生毒害,但是,若用之得当,不仅毒性降低,还能增强疗效。从相关方药的剂量比例分布来看,甘草与海藻配伍时,大部分复方中甘草用量均小于海藻;甘草与甘遂、芫花、大戟配伍时,甘草用量等于或大于甘遂、芫花、大戟。乌头与半夏配伍时,乌头用量等于半夏的复方最多,其次是乌头用量小于半夏的状况。附子与半夏配伍,二者剂量比例不等,但总体也以附子等于或小于半夏的状况为多。这种结果的总体分布与刘源^[9]1986—1987 年在北京、黑龙江、山东、山西、河南、湖北、江西、四川、云南、广东十省市 20 个医疗单位 28 位临床医生对十八反方药临床应用的调查分析结果的总体趋势一

致。推测剂量比例有可能是部分十八反方药在复方中发挥治疗功效或毒害作用的一个重要影响因素。

3.4 “有是证用是药”是十八反药对在现代临床破禁应用的主要原因 文献中对反乌头(附子)及反甘草组药对的应用,既有古方验证,也有老方新用,更有不少自拟方。结合临床文献及对全部复方核心药味的聚类分析表明,文献中尽管有海藻玉壶汤、附子粳米汤、甘遂半夏汤、十四味建中汤等本身就含有相反药对的方剂,但大部分文献则是针对病证的主要矛盾先投以仅含有十八反方药中某味药的方剂,如出自《伤寒论》的十枣汤、四逆汤等,然后在主要矛盾之外,因部分病人或然症的出现、或辨证分型的需要经加减化裁形成了含有十八反药对的复方。如反乌头(附子)组的方剂中,其中以半夏、附子、茯苓、白术、陈皮、甘草为核心形成一类方剂,因加减党参、干姜或黄芪、丹参的不同,整个类方既有六君子汤(党参、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏)的核心组成,又可看做是附子半夏汤(附子、生姜、半夏、陈皮)的化裁。以半夏、附子、干姜、甘草为核心形成的方剂群,其中附子、干姜、甘草是四逆汤的配伍。反甘草的方剂中,芫花、甘遂、大戟多是以十枣汤应用的化裁。这种状况再度说明,现代临床中,含十八反药对的方剂往往是在确因病证需要的情况下,针对特定的适应证,即为“有是证用是药”之需而破禁应用的,不能说其应用具有普遍性。

3.5 内病外治是现代临床十八反药对用法中值得关注的运用形式 已有文献报道,含十八反药对的复方在临床上破禁应用,其趋利避害的相关因素中包含复方的剂型与用药形式^[9]。本文的分析结果表明,上述方药以内用为主,但各组反药中都有部分外用的状况。外用剂型主要有末药外敷、汤剂熏洗、膏药敷贴等,应用形式有单纯外治,也有内服方药与外用相结合的复法治疗。主治病症不仅有跌打损伤、疮疡肿毒等外科病症,也有不少内科疾患。如以丹桅逍遥散合海藻玉壶汤加减内服结合外敷治疗甲状腺乳头状癌。内服温脾汤合五苓散结合甘遂、甘草外敷治疗卵巢癌腹水^[10]。文献表明,在病情需要的情况下,在给予内服药物的同时,以十八反方药辅

外治,双管齐下,往往可以提高疗效。

4 结语

十八反配置禁忌的产生、衍变和发展经历了漫长的历史时期,许多著名医家从不同方面充实、完善了它的理论体系,千百年来指导着临床实践,迄今仍具有一定的现实意义。而近年来随着临床实践的不断补充和发展,人们对十八反方药的认识已经有了明显的变化,逐步肯定了部分相反药对可以有条件地用于临床。但关于十八反方药的对临床指导意义的“证据”是隐含的、且散在于较多的个案报道中,因此,关于其有效性和安全性,目前尚不能得出肯定的、能在临床普遍推广的结论,而需要在结合现代科学技术与方法,从现代临床中获得更多可靠的证据去进行规律的探索和理论的升华,以便更好地指导临床。

【参考文献】

- [1] 王宇光,高月. 中药十八反药理毒理研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(3):60.
- [2] 唐于平,吴起成,丁安伟,等. 对中药“十八反”、“十九畏”的现代认识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(6):79.
- [3] 霍介格,朱佳. 周仲瑛教授治疗疑难杂病用药经验[J]. 新中医, 2007, 39(3):72.
- [4] 邱志济,朱建平,马璇卿. 朱良春治疗妇科肿瘤的经验 and 特色选析-著名老中医学家朱良春教授临床经验(30)[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(6):315.
- [5] 章进. 裘沛然教授治疗疑难病症八法应用举隅[J]. 江苏中医药, 2003, 24(10):6.
- [6] 郑美卿. 对230例卵巢囊肿的临床疗效[J]. 实用中医药杂志, 2000, 16(7):3.
- [7] 徐林茂,辛丽珍. 慢性化脓性骨髓炎342例治验[J]. 山东中医杂志, 2002, 21(12):721.
- [8] 路志正. 疑难病证临床探析[J]. 1994, 35(2):74.
- [9] 刘源. 临床应用中药十八反情况的调查分析[J]. 中国中药杂志, 1989, (8):48.
- [10] 顾奎兴,杨桂云. 相反相畏药对在肿瘤临床的应用举隅[J]. 江苏中医, 1998, 19(3):36.