

基于古今文献和临床分析的中药配伍禁忌研究

范欣生¹, 段金廛², 华浩明¹, 瞿融¹, 钱大玮², 尚尔鑫², 王崇骏³, 李文林⁴, 郭建明²

(1.南京中医药大学基础医学院,江苏南京 210023;2.南京中医药大学江苏省中药资源产业化过程协同创新中心,江苏南京 210023;3.南京大学计算机科学与技术系,江苏南京 210023;4.南京中医药大学图书馆,江苏南京 210023)



范欣生

1958年出生,安徽桐城人,医学博士,研究员,博士研究生导师,主要从事方剂组方与配伍理论研究。曾获国家教育部、中华中医药学会、江苏省中医药学会科学技术一、二等奖等,在方剂组方配伍理论与方剂研究方法学、配伍禁忌研究方面有长期研究。

摘要:中药安全性包括配伍禁忌问题日益受到社会广泛关切。围绕中药配伍禁忌在中医药现代化中的重要意义,立足于中医丰富的历史和实践经验,开展古今文献整理和临床情况系统分析,结合建立适宜于中药配伍禁忌数据挖掘的技术方法以及实验验证,阐释中药配伍禁忌相反关系特点,趋利避害的规避原则,一定配伍环境中反药同方应用特征。文献挖掘-临床分析-实验验证-深化认识的配伍禁忌研究模式与方法对中药配伍禁忌理论具有一定借鉴意义。

关键词:十八反;中药配伍禁忌;反药同方;宜忌关系;数据挖掘

中图分类号:R289.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-0482(2019)05-0574-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0574

引文格式:范欣生,段金廛,华浩明,等.基于古今文献和临床分析的中药配伍禁忌研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):574-578.

Study on Chinese Medicine Incompatibility Based on the Analysis of Literature and Clinical Application

FAN Xin-sheng¹, DUAN Jin-ao², HUA Hao-ming¹, QU Rong¹, QIAN Da-wei², SHANG Er-xin², WANG Chong-jun³, LI Wen-lin⁴, GUO Jian-ming²

(1. School of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center for Chinese Medicinal Resources Industrialization, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 3. Department of Computer Science and Technology, Nanjing University, Nanjing, 210023, China; 4. Library, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: The security of Chinese medicine has been increasingly concerned by the community. Centering on the significance of Chinese medicine incompatibility in the modernization of traditional Chinese medicine, the paper stood on abundant history and practical experience, analyzed the ancient and modern literature and clinical situation, combined with technology methods suitable for Chinese medicine incompatibility and experimental verification, clarified the properties of incompatibility, principle of using the advantages and avoiding the disadvantages, features of incompatible Chinese medicine in one prescription in certain-

收稿日期:2019-08-15

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2011Cb505301);国家卫生计生委委托课题;国家自然科学基金(61375069);江苏省科技支撑计划(BE2009142)

通信作者:范欣生,女,研究员,博士生导师,主要从事方剂组方理论与配伍研究,E-mail:fanxsh126@126.com

ly compatible environment. Literature retrieval-clinical analysis-experimental verification-deepened understanding research mode has certain reference significance on Chinese medicine incompatibility.

KEY WORDS: eighteen antagonisms; Chinese medicine incompatibility; incompatible Chinese medicine in one prescription; compatibility and incompatibility relation; data mining

中药安全性包括配伍禁忌问题是社会广泛关注的问题。《神农本草经》序例中记载七情“勿用相恶相反者”^[1],历代医家多为尊信。十八反、十九畏是配伍禁忌的核心内容,历版《中国药典》均规定在一般情况下不宜同用。但是迄今临床均有持不同意见者,这是临床的一个重要理论问题。本项研究围绕中药配伍禁忌在中医药现代化中的重要意义,立足于中医丰富的历史和实践经验,考证分析大量的古今文献,探讨中药配伍禁忌特征、禁忌危害特点、趋利避害的原则方法;对比临床相反药同方配伍应用实际情况,结合数据挖掘与经典方实验验证,观察反药同方配伍的应用特点和配伍环境条件,并建立多来源数据汇交的中药联合用药预警数据库,为丰富发展中药配伍禁忌理论提供基础资料。

1 中药配伍禁忌认识发展

中药配伍禁忌是一个复杂系统问题,涉及药与药、药与配伍环境、药与病症等多重关系。课题组通过大规模挖掘整合分析自汉代以来本草、方药、临证文献,考证十八反、十九畏的衍化过程,对比现今临床实际情况,探讨其来源、范围、现状和有争议的问题^[2-3]。

1.1 配伍禁忌认识发展及趋利避害

本项研究整理考证分析了自汉以来的本草、方书、临证文献等数百部医著中关于中药配伍及治疗禁忌论述,并从历代方剂中梳理出含配伍禁忌 2 008 首方剂(其中十八反同方配伍 1 406 首、十九畏同方 602 首),133 家明清及近代医案中反药同方配伍 503 案,60 年来涉及配伍禁忌临床应用公开文献 5 176 篇(十八反 4 283 篇、十九畏 893 篇),首批国医大师公开文献中涉反药同方配伍案,以及配伍禁忌不良反应公开文献报道、不良反应监测中心数据、国家公开授权专利等;调研全国不同地域 56 家医院临床对配伍禁忌的意见与现状,比较分析国内不同地域 17 家医院处方中反药同方情况。研究发现,中药配伍禁忌的理论发展,大致可以归纳为几个历史时期,以《本经》等经典医籍的七情相反说和早期治疗禁忌思想为理论奠基,其后以相反药项 19 种(相反关系 3 类 16 组、涉及今日临床常用药 27 种)的记载

以及潜害理论认识与规避原则方法为标志,以反药独立归类、十八反歌诀及晚出禁忌(如十九畏涉及药项 19 种、10 组对)为标志,以反药内容持续流传及扩展、趋利避害思想逐渐成熟为标志,以及近现代中药配伍禁忌理论深入研究发展为标志,大致显示出汉及汉以前、晋隋唐时期、宋金元时期、明清及近现代等不同时期特点^[3]。

从历史发展来看,依据历代本草对十八反内容的增衍,以及晚出配伍禁忌分析,可见配伍禁忌相反关系的主体内容并未发生改变,但是范围逐渐扩大,概念上也有所延伸,如十九畏与七情中的相畏概念并不相同,包括了相恶与相反。十八反相反药项的后世增衍虽然有些未被医家采信,但在药性、功效、药材近源性、毒效物质可以大致归类,显示中药配伍禁忌存在开放性特点。

历代医家对配伍禁忌多采用趋利避害的规避原则,从方书和临证医籍所见,具体方法有多种,如同方取舍规避,药物适当替代,权衡病证与药物特点趋利等,也有一些相反中毒后治疗方法的记载^[4]。课题组采用调查问卷调研全国不同地域 56 家医院临床对中药配伍禁忌的现状与意见,在十八反、十九畏等配伍禁忌的问题上采用主动规避依然是现今临床的主体思路。

1.2 十八反毒效之间的复杂关系

十八反反药配伍与临床常用药对在药性特点上有明显差异。以含有 22 个元素的逻辑向量来比较十八反反药药项组合与临床常用药对性味归经等的关联规则特点,发现反药药项组合和临床常用药对的属性均可成为两个独立逻辑矩阵;两种配伍方式在性味归经属性组合上具有明显差别,部分属性组合只在常用药对或仅在配伍禁忌中出现,还有大量性味归经配伍方式在二者中的支持度存在较大差异^[5]。

十八反反药配伍呈现一定的致毒增毒、降效减效及妨害治疗等特征。如以文献结合网络药理学方法分析甘遂与甘草配伍关系,发现其药效/毒性成分涉及神经-免疫-内分泌-泌尿等相关通路,在调节水和电解质排泄方面药效相反,可加重机体代谢平衡

失调,形成水钠潴留;且两者配伍存在基于肝药酶代谢的毒性增强现象^[6]。致毒、增毒机制包括毒性溶出增加、代谢过程改变、延缓毒性成分消除,产生多系统毒性(严重不良反应),长期给药可能产生蓄积中毒;降效、减效机制主要为干扰药物功效发挥方向、减弱方剂综合功效。在十八反诸药项中,甘遂、大戟、芫花、海藻、藜芦、川乌、草乌、附子,禀性偏颇多具毒性,药力猛烈,多主导反的方向。

十八反反药配伍存在稀疏关系,采用药物关系稀疏模型,以甘草配伍特点(两面性)为例,寻找药物间不常配伍现象,在《中医方剂大辞典》9 万 6 千多首方剂中,频繁项显示甘草使用率最高,既可与无毒药也可与有毒药配伍;与甘草联合使用支持度最高的 3 种无毒药是人参、茯苓、当归,与甘草联合使用支持度最高的 3 种有毒中药是附子、半夏、朱砂;相比较甘草与海藻、大戟、甘遂、芫花的使用均很少,反映出历代组方配伍均重视其不宜配伍的特点^[7]。

十八反反药配伍除呈现毒性和不良反应外,还具有在一定病证和配伍环境下形成相激相成的功效关系,这有别于一般药物禁忌的特征。其主要体现在不同病理状态下功效或毒性相异,如制川乌与半夏配伍增强半夏的祛痰作用,但却降低制川乌的镇痛和抗炎作用^[8];乌头类药物与半夏、瓜蒌、贝母配伍在肺心病进展全过程存在宜忌不同的病症条件,从 β -肾上腺素能受体(β -AR)激动作用的角度附子与贝母、半夏等配伍在慢性哮喘、COPD 阶段可改善肺功能,但在肺心病阶段则显著增加右心负担;COPD 阶段为反药组合的适应症,心衰阶段为反药组合的禁忌症^[9]。前述甘遂与甘草反药配伍的网络药理关系,也发现这样的特点,在调节水和电解质排泄方面药效相反,与肾素血管紧张素系统、类固醇生物合成等通路有关,且存在基于肝药酶代谢的毒性增强现象,但在抗肿瘤、抗炎方面又有一定的协同作用^[6]。

2 十八反反药同方应用现象及配伍环境

十八反配伍禁忌在晋唐时期虽已存在,但大体上是从宋代开始才逐渐严格起来^[10]。虽然强调不宜同用,但古今医家均有应用,包括《中国药典》也有收录^[11],这也是临床长期疑惑。本研究通过临床调研和处方分析,对中药配伍禁忌的复杂性和特殊性实际情况进行了探讨。

2.1 反药同方配伍相对集中于部分药项

10 省市 56 家医院用药问卷、以及 142 名医师

调研分析,69.7%认为是相对禁忌,15.5%认为是绝对禁忌;处方时会选择规避者达到 93%;持不予规避态度的为 7%,其年龄多为 50 岁以上、从业 30 年左右,但均持谨慎态度,认为应特别注意剂量、配伍药物以及炮制方法,反映了临床经验对判断是否应用具有重要作用。比较分析国内不同地域 17 家医院 8 百多万张处方中反药同方情况(三甲医院为 0.08%、县乡镇医院为 0.34%),反映了临床实际应用比例颇小。

以频繁项分析历代 96 592 首方剂中十八反同方配伍 1 406 首(1.46%),其中以乌头类为主,约占 83%(附子相反药项约占 43%);甘草类占 10.28%;藜芦类占 6.60%。同样,现代十八反同方应用公开报道 4 283 篇,也以乌头类为主(主要为附子相反药项),可见古今医家对十八反同方配伍应用具有延续性特点。

采用医院医药管理系统、电子病历系统等分别对 17 家医院进行 3 年内处方样本进行频繁项集、关联规则、聚类分析。河北某县中医院等 11 家县中医院及乡镇卫生院 78 238 张处方中含十八反方 255 首(约占 0.34%),其中乌头类相反配伍处方 198 首。江苏、河南等地中医院及中西医结合医院等 6 家三甲医院含十八反处方 7 380 首(约占 0.084%),其中乌头类反药同方配伍近占 80%,甘草组同方配伍反药约占 20%,藜芦类近无。

就十九畏来看,也具有相对集中于部分药项的特点,如十九畏公开报道 893 篇,主要集中于人参与五灵脂,肉桂与赤石脂。

2.2 十八反同方应用

十八反同方主要应用于顽症痼疾与急证险证。从古代十八反同方配伍主治所见,主要应用在病机复杂的中风瘫痪、胸痹、厥逆、头风头痛、虚损、风寒湿痹、瘰疬癭瘤、喘嗽、癥瘕积聚等证^[12]。

分析临床处方样本,三甲医院处方样本中乌头类反药多用于肺系病、心系病、脾胃病、恶性肿瘤等;甘草类反药多用于甲状腺病、恶性肿瘤、妇女乳腺疾病等。基层医院处方样本中附子、半夏、瓜蒌配伍用于阳虚寒凝、痰浊阻滞的心系病、脾胃病,以及肢体经络病等;附子、川贝母配伍用于心肾阳虚、水饮凌心射肺的肺系病、心系病;海藻、甘草配伍多用于积聚、瘰疬、经前乳胀、胁痛、腹中痞块等^[13]。

现代公开文献中反药配伍多用于心力衰竭、冠心病、心绞痛、脑梗死等心系病、多种原因引起的痛

证(包括癌性神经痛)、哮喘及慢阻肺等肺系病、肾系病、脾胃慢性病、乳腺疾病及甲状腺疾病,各科肿瘤均占一定比例。乌头类以附子与半夏同方居多,1979年至2014年期间的附子、半夏反药同方所涉1295篇文献,主要为消化系统疾病、心血管疾病、呼吸系统疾病、泌尿系统疾病,集中于脾肾阳虚、痰湿内蕴的胃炎胃痛、咳嗽、胸痹,以及痹症等^[14]。甘草类以甘草、海藻同方配伍居多,报道主要用于甲状腺疾病和乳腺疾病,其次依次为结核病、其他妇科疾病、恶性肿瘤等。

关于反药同方配伍的效应问题,课题组观察了新加金水六君丸(出《重订通俗伤寒论》,由熟地、姜半夏、归身、茯苓、橘红、炙甘草、淡附子、细辛、五味子组成,主治积虚哮喘)干预小鼠慢性哮喘、大鼠肺心病模型的效应,发现该方可抑制BALB/c小鼠慢性哮喘模型气道炎症、改善气道阻力和肺顺应性,调控IL-4、INF- γ 和TGF- β_1 的基因和蛋白表达,其效应优于附子、半夏的反药药对配伍^[15];该方也可改善MCT诱导WISTAR大鼠肺心病模型肺小动脉管壁及管腔狭窄程度等指征,调控肺组织中TGF- β_1 、VEGF、Smad4表达及血浆ET-1与血清NO水平,其效应也优于单纯反药药对^[16]。以小鼠日最大给药量连续观察14d,对小鼠的体质量有一定的影响,但明显弱于附子、半夏药对配伍。

2.3 十八反同方配伍

以关联规则、方剂网络关系分析历代十八反同方方剂,所涉药物1805种、反药组对出现2335次,发现反药同方常配伍健脾益气、温阳活血、理气化痰等药物,提示反药同方配伍环境具有既促进功效发挥、又顾护机体免受药力激烈损伤的特点。如乌头类反药组对多配伍温阳化痰、健脾等药物。附子与半夏同方应用的现代公开文献中,治脾胃病常与补气健脾、行气化湿、温中止呕、清热燥湿药配伍;治肺系病与温肺化痰、健脾祛湿、止咳平喘药相配伍;治心系病多与益气健脾、宽胸散结、活血祛瘀药配伍^[14]。

以多层聚类、关联且相关等方法分析不同地域临床处方样本,发现乌头类十八反同方多以温阳化痰配伍补中益气、化痰祛湿等药物;甘草类十八反同方多配伍祛痰散结、化痰通络等药物。配伍药物有一定地域差异性特点,如乌头类反药同方中部地区常配伍温中健脾、调和寒热类药物,东部地区常配伍温经通络、补气活血类药物^[17];甘草类反药同方

中部地区多配伍化痰通脉类药物,东部地区多配伍化痰通络、软坚消积类药物等,这与主治病证地域特点有一定关联性^[18]。

课题组观察了含甘草与甘遂配伍的陷胸汤(出《千金翼方》,由大黄、瓜蒌、甘草、甘遂、黄连组成,主治胸中心下结坚)对LPS致ICR小鼠急性肺损伤模型的影响,并与甘遂与甘草反药配伍、以及拆方比较。发现该方显著保护小鼠急性肺损伤,降低血及BALF中炎细胞水平、改善肺病理,调控IL-6、NF- κ B、TNF- α 的基因和蛋白表达,优于甘草与甘遂反药配伍以及拆方效应^[19]。说明一定配伍环境可支持反药配伍的相反相成作用,但是该方毒性试验提示安全性仍需重视。采用HPLC/MS检测发现甘草与甘遂相反药对配伍后,甘草中甘草酸、甘草苷与甘草次酸生物利用度有不同程度提高,甘草次酸吸收过多可能导致低血钾症、水钠潴留、激素样作用增强等副作用。陷胸汤配伍环境中甘遂对甘草酸与甘草次酸的药动学参数的影响不显著,显示陷胸汤组方环境可以减弱甘遂对甘草中三萜酸类成分的药动学参数影响。这种组方后效应物质变化特点在海藻玉壶汤的物质基础研究中也得以证实^[20]。

3 适宜于中医药特点的配伍禁忌数据挖掘方法和预警系统

在大量文献和临床来源数据的中药配伍禁忌研究中,本研究探讨了适宜于方药特征的挖掘方法,如方药配伍属性-值建模方法、方药配伍药物社团发现技术、药物关系稀疏模型、方药配伍中博弈论、药物属性的图示化技术等。

属性-值建模方法,将方药数据建模为属性-值型,利用机器学习方法,包括频繁项集、关联规则挖掘、频繁且相关挖掘等,可对大量方药配伍特点进行分析。

方药配伍的社团发现技术,利用社会网络分析方法,主要包括关键节点发现、社团发现和辅助手段等,通过药物关联关系以外的数据分析,药物之间的网络拓扑结构,或者药物的功效属性等信息,寻找共性或者可以起到相辅相成作用的药物群^[21]。

方药配伍博弈论,将药物配伍问题建模设为博弈问题,借此研究药物配伍中的单行、相须、相使、相畏、相杀、相恶、相反等关系。

药物关系稀疏模型,基于异常点检测的思路,根据子空间映射数据的稀疏程度来确定异常数据是否存在,寻找药物间不常配伍现象。

方药配伍的图形化技术:以中药性味归经和功效为坐标,将组成方剂的每味药物性味归经绘制分布特征图并进行比较,寻找各类方剂中相同节点,反映其配伍中的一些共同特征和作用特点。

多种数据库的连接和整合,不同数据库的数据类型、结构、格式等均不相同,为形成统一的预警系统,将各种数据库进行有机的连接和整合,实现数据信息的自由流动,设置各数据库记录间的相互关联关系,经过梳理比对,消除相互矛盾、数据冗余、错误等现象。

基于大数据思维,整合中医方剂、中药信息、古今配伍禁忌文献、配伍禁忌化学成分、现代文献、不良反应报告、实验数据汇交等 11 个数据库数据。建立查询药物快速分析筛选的方法,设置各数据库相互关联关系,包括物理整合和逻辑整合;针对组方中的药物或药物组合,结合病证信息,应用安全预警模型进行判别分析。

综上,将历代文献挖掘、现代临床分析、实验验证有机结合,系统阐释中药配伍禁忌理论发展衍化过程、理论特点和内涵,宜忌关系的病证与配伍环境特点,通过实验研究为其毒-效相互关系提供依据,同时丰富适宜于中药配伍禁忌数据挖掘等技术方法,有利于加深对中药配伍禁忌理论的认识,值得进一步深入研究,为科学阐释目前国内外所关切的中药配伍禁忌等临床安全性问题提供有益的支撑。

参考文献:

- [1] 神农本草经[M].顾观光,重辑.北京:人民卫生出版社,1956:18.
- [2] 范欣生,段金廛,王中越,等.“十八反”结构形式上的中药配伍禁忌研究[J].中医杂志,2012,53(16):1360-1364.
- [3] 范欣生,段金廛,华浩明,等.中药配伍禁忌理论探索研究[J].中国中药杂志,2015,40(8):1630-1634.
- [4] 范欣生.中药配伍禁忌“潜害”理论[J].中医杂志,2015,56(5):361-365.
- [5] 尚尔鑫,范欣生,段金廛,等.基于关联规则的中药配伍禁忌配伍特点的分析[J].南京中医药大学学报,2010,26(6):421-424.
- [6] 刘洪,范欣生.甘遂与甘草反药相互作用的网络药理学分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(9):186-192.

- [7] GUO JM, SHANG EX, ZHAO JL, et al. Data mining and frequency analysis for licorice as a “Two-Face” herb in Chinese Formulae based on Chinese Formulae Database[J]. Phytomedicine, 2014,21,1281-1286.
- [8] 刘春芳,谭淑芳,王丹华,等.基于均匀设计法的制川乌与生半夏配伍药效研究[J].中国中药杂志,2013,38(13):2169-2175.
- [9] 庄朋伟,卢志强,孙凤姣,等.基于病症条件的中药配伍禁忌毒效表征研究思路与方法[J].中草药,2016,47(5):701-706.
- [10] 张玉华,华浩明,范欣生,等.基于关联规则方法探讨胸痹心痛方中十八反药对的应用规律[J].中国中药杂志,2011,36(24):3544-3547.
- [11] 王鹏丽,李筠,范欣生,等.《中国药典》2015 年版一部十八反十九畏方剂收录情况与应用探析[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(1):195-199.
- [12] 范欣生,尚尔鑫,陶静,等.“十八反”同方配伍探讨[J].中医杂志,2011,52(12):991-994.
- [13] 于大猛,翟融,范欣生,等.中药“十八反”基层医院应用现状调查[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(1):267-270.
- [14] 李筠,范欣生,钱大玮,等.附子、半夏同方应用规律文献研究[J].中医杂志,2015,56(22):1961-1964.
- [15] 卞雅莉,范欣生,俞晶华,等.新加金水六君方对哮喘小鼠气道炎症及气道反应性的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(1):46-49.
- [16] 左艇,李艳,苗明三,等.新加金水六君煎对野百合碱诱导肺动脉高压模型大鼠 ET-1 和 NO 水平及肺组织血管中 TGF- β 1 的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(7):2515-2517.
- [17] 左艇,范欣生,田硕,等.基于关联规则方法对不同地区乌头组反药的临床调查研究和配伍特点分析[J].中国中药杂志,2015,40(6):1198-1202.
- [18] 左艇,田硕,李艳,等.甘草相反药临床应用调研与配伍特点关联分析[J].南京中医药大学学报,2015,31(5):433-436.
- [19] 蒋辰雪,范欣生,马春华,等.陷胸汤对内毒素致小鼠急性肺损伤的影响[J].中国中药杂志,2015,40(7):1362-1369.
- [20] MA YC, ZHANG Y, ZHAI YJ, et al. Development of a UP-LC-TQ/MS approach for the determination of eleven bioactive components in Haizao Yuhu decoction plus-minus Haizao and Ganciao drug combination after oral administration in a rat model of hypothyroidism[J]. Molecules, 2017,22(1):7.
- [21] 孙道平,高原,谢隽,等.一种用于中药方剂网络重叠社区发现的改进 COPRA 算法[J].南京大学学报(自然科学版),2013,49(4):483-490.

(编辑:叶亮)