

· 规范、指南、共识 ·

编者按 十八反、十九畏理论属于中药学基本理论的配伍禁忌内容,是中药处方审核和处方点评的基本依据之一。长期以来,学者们对临床上是否可以使用十八反、十九畏配伍存在争议,有些观点将其视为用药禁忌,而有些观点则认为可以有条件联用。同时,从学术演变角度看,历代医家对十八反、十九畏理论的内容范畴多有不同认识,并不完全一致。从认知逻辑角度看,十八反、十九畏的理论内涵似乎已经逐渐退化为一首固定数量的歌诀,无法随着临床实际发展而做出调整,也无法有效地对临床真实药害事件进行预警。这种现象,阻碍了中药临床安全合理用药的持续改进和深入发展。基于此,中国中医科学院西苑医院金锐教授和西安市中医医院李云教授联合发起本研究,邀请来自全国的中医药学专家,就十八反、十九畏理论的演变史、局限性和争议点进行研讨,并在汇总国内诸多研究基础上,尝试从“毒-毒”联用、“毒-非毒”联用和“非毒-非毒”联用角度解析十八反、十九畏的核心要义,识别真正的高风险配伍类型,进行分层分类认识。

十八反十九畏理论的分层分类认识及其 用于临床安全风险评估的药学专家共识*

中药临床使用合理性评价与合理化改进专家组

摘要 十八反、十九畏理论属于中药配伍禁忌范畴,长期作为合理性评价依据用于中药处方的审核点评工作。但是,从该理论的历史源流、内容范畴、现代研究、临床应用和古今学术观点来看,争议不断。基于此,在文献梳理、专家访谈和问卷调研基础上,笔者汇集全国各级各类医疗机构的医学和药学专家,采用改良的 Delphi 法和证据综述评价体系,对十八反、十九畏理论进行分层分类认识,以“毒-毒”联用、“毒-非毒”联用和“非毒-非毒”联用的分类模式解析十八反、十九畏理论的核心要义,并综合各类证据形成临床安全风险评估的推荐意见。最终形成的共识包括三部分共 19 条陈述,旨在为中药科学合理用药和行业高质量发展提供参考。

关键词 中药;十八反;十九畏;配伍禁忌;风险评估;专家共识

中图分类号 R289.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2024)06-0841-09

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2024.06.001

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Pharmacy Expert Consensus on Classification of the Eighteen Incompatible Medicaments and Nineteen Counteraction Theory and Application in Clinical Safety Risk Assessment

Expert Group on Rational Evaluation and Improvement of Clinical Use of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT The eighteen incompatible medicaments and nineteen counteraction theory belongs to the category of compatibility contraindications in Traditional Chinese Medicine (TCM), and has been used as a basis for rational evaluation in the review and evaluation of TCM prescriptions for a long time. However, there is constant controversy on the theory from perspectives of the historical origins, content categories, modern research, clinical applications, and ancient and modern academic. Thus the author gathered opinions medical and pharmaceutical experts from various types of medical institutions across the country based on literature review, expert interviews, and questionnaire surveys. The improved Delphi method and evidence review evaluation system were used to classify and understand, the eighteen incompatible medicaments and nineteen counteraction theory in a hierarchical manner. The core principles of this theory were analyzed using a classification model of "toxic-toxic" combination, "toxic-non toxic" combination and "non toxic-non toxic" combination. The recommendations for clinical safety risk assessment were formed on various types of evidence. The final consensus consists of three parts and a total of 19 statements, aiming to provide reference for the scientific and rational use of herbal medicines and the high-quality development of the industry.

KEY WORDS Traditional Chinese medicine; Eighteen incompatible medicaments; Nineteen counteraction; Incompatibility of drugs in a prescription; Risk assessment; Expert consensus

十八反、十九畏属于中药配伍禁忌的范畴,是中药基本理论内容之一,长期作为合理性评价依据用于药学人员的处方审核点评工作。但是,无论从范围、内

涵、临床实际、现代科学探索和古今医药学家的学术态度来看,对十八反、十九畏理论存有许多争议,这不利于中药临床规范使用和行业高质量发展。基于此,在

文献梳理、专家访谈和问卷调查基础上,本共识对十八反、十九畏理论进行分层分类认识,以中药毒性理论解析十八反、十九畏的核心要义,并综合各类证据形成本共识。

本共识在中共中央《关于促进中医药传承创新发展的意见》所提出的中药临床评价“三结合”证据体系基础上,将证据类型分为卫生政策、中医药理论、学者观点、临床研究、基础研究和问卷调查六部分。共识形成过程如下,(1)成立共识筹备小组:按照中华中医药学会相关要求,借鉴国内相关领域共识报告编制的成熟经验,成立共识筹备小组。共识筹备小组的任务包括检索证据、设计问卷并开展调研(202311 调研)、准备共识初稿、整理专家意见并修订等。(2)构建“陈述”:通过文献检索、学者访谈和问卷调查结果,结合十八反、十九畏理论的热点和难点问题,构建相关“陈述”,并形成包含卫生政策、中医药理论、学者观点、临床研究、基础研究和问卷调查 6 种证据类型的证据概要。(3)组织专家:在全国范围内邀请中药学相关学科专家 38 名,要求对共识内容熟悉或比较熟悉。(4)认可度定义、评估与阈值:借鉴国际权威的 GRADE 评价系统中关于“证据质量”的概念,参考前期工作,本共识定义“认可度”作为专家评价指标。认可度为对效应估计值正确性的评价,即专家对本共识“陈述”及初步证据是否真实准确的判断。认可度分为 4 级:①完全同意;②基本同意,有小调整;③基本不同意,但部分内容可以保留;④不同意。专家意见①+②>80%属于达成共识。(5)形成共识:遵循行业一般规则和前期工作,采用改良 Delphi 法,通过两轮“背靠背”专家征询(电子问卷)和一次“面对面”专家讨论达成共识。(6)共识外审:邀请未参与共识评价的 9 名中医学和中药学专家,对全部共识内容的准确性、实用性和错漏可能性进行评分(1 分为低,10 分为高),并就具体内容提出意见。

本共识适用于开展中药临床使用和研究相关工作

收稿日期 2024-01-12 修回日期 2024-01-28

基金项目 * 首都卫生发展科研专项(首发 2020-2-2081);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A03805);全国中药特色技术传承人才培养项目(国中医药人教函[2023]96 号)。

作者简介 金锐(1986-),男,江苏无锡人,副主任中医师,博士,研究方向:中医药基本理论与中药临床药学。ORCID:0000-0002-3243-0086,电话:010-62835473。

作者简介 李云(1969-),男,陕西西安人,副主任中医师,研究方向:药事管理与中药临床药学。电话:029-89629123。

的各级各类医疗机构和科研机构,包括中药处方审核点评、中药咨询会诊、中药新药审评和中药科学研究等。共识在国际实践指南注册平台上双语注册,注册号 PREPARE-2023CN958。最终达成的共识包括 3 部分共 19 条陈述。

1 十八反、十九畏理论的基本内涵、历史沿革和学术认知

【陈述 1】十八反、十九畏是中药学基本理论之一,属于《中药学》教材“用药禁忌”章节。理论上,其内涵为两种药物同用可能增加毒副作用或减低药效作用,是中医药理论学习和处方评价应知应会的内容。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意
证据类型:卫生政策+中医药理论+学者观点

证据概要:十八反、十九畏属于中药学基本理论之一,是指某些特定的中药合用后会增加毒副作用或减低药效作用,属于“配伍禁忌”章节,临床应避免配伍联用^[1]。其中,十九畏与七情配伍的“相畏”已有不同,而多具有“相反”或“相恶”的含义^[1]。十八反、十九畏是目前普遍认可的配伍禁忌,被中医药教育相关教材和历版《中华人民共和国药典》收载^[2],是中医药教学的重要内容,也是中药处方合理性评价的重要标准^[3]。《处方管理办法》规定,药学专业技术人员应当审核中药处方中是否有十八反、十九畏的内容^[4];《医院处方点评管理规范(试行)》规定,有十八反、十九畏配伍禁忌的属于用药不适宜处方^[5];《医院中药饮片管理规范》规定,对存在十八反、十九畏配伍禁忌的处方应当由处方医生确认或重新开具后方可调配^[6]。

【陈述 2】十八反、十九畏的基本内容出现很早,但现行歌诀成型较晚,现在流行的十八反歌诀首载于金朝《儒门事亲》,十九畏歌诀首载于明朝《医经小学》。历代本草医籍关于十八反、十九畏的记载并不完全相同,具体数量也有所增减,但一直沿用十八反、十九畏的称谓。

参与度:100%。认可度:38 完全同意
证据类型:中医药理论+学者观点

证据概要:从现存文献考证,十八反、十九畏相关内容最早见于《本草经集注》^[7],但现在流传的十八反歌诀首载于《儒门事亲》^[8],十九畏歌诀首载于《医经小学》^[9]。历代本草对十八反、十九畏的记载有所不同,如《名医别录》记载“白及畏李核、杏仁”^[10],《日华子本草》记载“大戟恶薯蓣”“附子忌豉汁”“砒霜畏绿豆”^[11],《本草拾遗》记载“硫黄畏细辛、蜚蠊”^[12],《本草蒙筌》记载“川芎反藜芦”^[13],《本草品汇精要》记载“芒硝恶天名精、硫磺”^[14],《本草纲目》记载“河

豚反荆芥、防风”“蜜反生葱、柿反蟹”^[15]，《本草求真》记载“附子畏人参、黄芪”等^[16]。又如，关于“诸参辛芍叛藜芦”的“诸参”，在 7 本不同《中药学》教材中，3 本认为是五参“人参、沙参、丹参、玄参、苦参”，2 本认为是四参“人参、沙参、丹参、玄参”，1 本认为是“人参、沙参、西洋参、党参、玄参、丹参、苦参”，1 本认为是“人参、红参、人参叶、西洋参、党参、沙参、丹参、玄参、苦参”。所以，诸多学者认为，十八反、十九畏已经不是一个绝对数量含义，而成为中药配伍禁忌的代词^[17-20]。但这一点依然没有引起广泛重视。

【陈述 3】历代医家对十八反、十九畏配伍使用的态度并不完全相同，部分医家认为十八反、十九畏是中药配伍的绝对禁忌，而部分医家对此持否定意见，并在临床中应用此类配伍。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意
证据类型:学者观点

证据概要:历代医家对十八反、十九畏理论的态度不同。部分医家认为这属于不可使用的绝对禁忌，如《神农本草经》认为“勿用相恶、相反者”^[21]，《本草经集注》认为“相反则彼我交仇，必不宜合”^[7]，《千金要方》认为“草石相反，使人迷乱，力甚刀剑”^[22]，《本草蒙筌》认为“有相反者，两相仇隙，必不可使和合也”^[13]。而部分医家并不认为十八反、十九畏为绝对禁忌，例如，《金匱要略》将甘遂与甘草配伍而成甘遂半夏汤^[23]，《肘后方》记载用甘草解芫花毒^[24]，《三因极一病证方论》记载“甘草反甘遂，似不当同用之，却效，非人情所可测也”^[25]，《本草纲目》记载“相恶相反同用者霸道也，有经有权，在用者识悟尔”^[15]。

【陈述 4】现有学术观点对十八反、十九畏的认识并不完全相同，部分学者认可其配伍禁忌的定位，而部分学者则认为非绝对禁忌，可以有条件使用。

参与度:100%。认可度:38 完全同意

证据类型:中医药理论+学者观点

证据概要:学术界对于十八反、十九畏配伍禁忌的认识自古至今始终存在争议^[26]。有学者认为，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^[27]。也有学者认为，“十八反”不是绝对的配伍禁忌，是有条件的“反”，反药组合应用是有“一定使用条件”和“一定使用范围”的^[20,28-29]。所以，《中药学》教材普遍认为，此问题还需要深入细致的科学研究^[30-37]。

【陈述 5】从现代化学和毒理学研究角度看，针对十八反、十九畏的不同研究显示出不同的结果，有些研

究提示了可能的“增毒”或“减效”作用，而有些研究则未发现此类作用。

参与度:100%。认可度:36 完全同意+2 基本同意
证据类型:基础研究

证据概要:针对十八反、十九畏理论中不同组合的基础研究展现出不同的结论。例如，有研究显示生川乌与生半夏的共煎液中双酯型生物碱含量高于生川乌单煎液，但长时间煎煮能降低共煎液中双酯型生物碱的含量^[38]。有研究显示，巴豆与牵牛子配伍前后的药理研究结果表明，两者合用后泻下作用增强，抗炎作用减弱，对胃黏膜的损伤加重^[39]。同时，也有研究显示，不同品种甘草与不同剂量海藻的配伍均未表现出肝毒性^[40]。人参与五灵脂共煎后人参总皂苷粗品煎出率明显增高，共煎液与单煎液均能明显提高正常小鼠耐疲劳、耐缺氧、耐寒及耐高温能力^[41-42]。

【陈述 6】目前，临床常用的多个中医方剂和中成药存在涉及十八反、十九畏的反药配伍情况。临床常见的多种中药联用方案，同样存在涉及十八反、十九畏的反药配伍情况。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意
证据类型:中医药理论+学者观点+临床研究

证据概要:古今医家都有反药联用的临床治疗验案，如《金匱要略》所载附子粳米汤（附子配伍半夏）和甘遂半夏汤（甘遂配伍甘草）^[23]，《千金要方》所载镇心丸（乌头配伍白薇）和大五饮丸（甘草配伍芫花）^[22]，《太平惠民和剂局方》所载十四味建中汤（附子配伍半夏）和丁香丸（牵牛子配伍巴豆）^[43]，《中华人民共和国药典》所载木香槟榔丸（三棱配伍芒硝）和庆余辟瘟丹（丁香配伍郁金）^[2]。有研究认为，反药配伍在肝病、肾病、腹痛腹泻和冻疮的治疗上有着广泛应用^[44-47]。

【陈述 7】前期调研显示，从药学审方角度看，大部分药师对十八反、十九畏持谨慎态度，同时希望能有分层分类、具体细化的探索研究与临床应用方案。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意
证据类型:问卷调查

证据概要:2023 年 12 月，共识筹备组面向中西药师开展了关于十八反、十九畏理论认知现状的调研，2 周共收集到全国问卷 600 份，其中，中药师答卷 337 份，西药师答卷 225 份，其余医师、护士和教师答卷 38 份。关于“您对十八反、十九畏的态度”这项问题，65.5%的答卷认为“有一些需要严格遵守，有一些则可适当放宽”，17.2%的答卷认为“基本由临床医生确定是否可以使用，药学上不做过多干预”，13.5%的答卷

认为“绝对禁止,临床上不可以使用”。关于“您是否认为十八反、十九畏理论应该有所调整或优化”这问题,48%的答卷认为“部分内容存在问题,应该调整,但是大部分内容仍应遵守”,40.7%的答卷认为“应该优化,已经不能满足临床对安全性预警的实际需求”,4.2%的答卷认为“不调整,应该完全遵守”。关于“如果将十八反、十九畏理论优化为只关注毒性饮片联用,您觉得是否合理”这问题,64.8%的答卷认为“有一定合理性,仍需探索”,17.3%的答卷认为“合理,十八反、十九畏里本来就是毒性饮片联用的情况比较多”,13.2%的答卷认为“不合理”。

2 十八反、十九畏理论与分类分层的安全风险评估

【陈述 8】毒性理论是中药安全使用的核心内容,是中药安全风险评估的关键要素。从这个角度看,十八反、十九畏配伍后“增毒”的内涵可能主要与毒性中药饮片联用后的安全风险叠加有关。

参与度:100%。认可度:33 完全同意+4 基本同意+1 不同意

证据类型:卫生政策+中医药理论+学者观点

证据概要:有毒无毒理论是中药药性理论的重要内容,是中药临床应用安全性评估的核心^[20,28-29]。《处方管理办法》《医疗用毒性药品管理办法》《中成药临床应用指导原则》《医疗机构处方审核规范》等政策文件均提及毒性药品管理的重要性^[4,48-50]。一般认为,有毒中药的监管及质量控制是影响中药安全性的关键,监管好有毒中药饮片的使用是中药安全性评价的重要内容。诸多学者也提出,十八反、十九畏组合所具有的安全风险与其中的毒性中药及其联用情形密切相关^[20,28-29,51-53]。

【陈述 9】根据毒性记载,十八反、十九畏理论涉及所有联用情况,可分为“毒-毒”联用组合、“毒-非毒”联用组合、“非毒-非毒”联用组合三部分。这是对十八反、十九畏理论进行分类认识和细化研究的基础。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意

证据类型:中医药理论

证据概要:根据 2020 年版《中华人民共和国药典》及《山东省中药炮制规范》记载,十八反、十九畏涉及含毒中药 16 种,分别是京大戟(苦,寒;有毒)、红大戟(苦,寒;有小毒)、芫花(苦、辛,温;有毒)、甘遂(苦,寒;有毒)、川乌(辛、苦,热;有大毒)、草乌(辛、苦,热;有大毒)、附子(辛、甘,大热;有毒)、半夏(辛、温;有毒)、藜芦(辛、苦、寒;有毒)、硫黄(酸,温;有毒)、水银(辛,寒;有大毒)、砒霜(辛、酸,大热;有大毒)、狼毒(辛,平;有毒)、密陀僧(咸、辛,平;有毒)、巴豆(辛,

热;有大毒)、牵牛子(苦,寒;有毒)。合并京大戟和红大戟,合并川乌、草乌和附子之后可知,十八反、十九畏包含的“毒-毒”联用组合有 4 组,“毒-非毒”联用组合有 13 组,“非毒-非毒”联合组合有 5 组。

【陈述 10】十八反、十九畏配伍中“毒-毒”联用组合包括乌头(川乌、草乌、附子)-半夏、狼毒-密陀僧、水银-砒霜和巴豆-牵牛子共 4 组。现有临床报道与基础研究显示,上述配伍组合可能会增加安全风险。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意

证据类型:中医药理论+临床研究+基础研究

证据概要:理论上,在一个治疗方案中,毒性中药品种使用越多,安全风险越高。临床研究提示,有患者服用同时含有乌头和半夏的中药复方后出现口唇麻木、头晕心悸等中毒表现^[54-55]。基础研究也显示出类似的毒性叠加情况,如生川乌与生半夏共煎液中双酯型生物碱含量高于生川乌单煎液^[56],附子与半夏配伍合煎液中毒性成分,如次乌头碱、中乌头碱、乌头碱、去氧乌头碱等含量也明显增高^[57],狼毒与密陀僧配伍后显著降低实验动物白细胞水平和免疫器官质量^[58],巴豆和牵牛子配伍使毒性成分巴豆毒素和牵牛子苷大部分溶出^[59],水银与砒霜配伍后原有毒性成分仍然存在并可能发生化学反应等^[60]。

【陈述 11】十八反、十九畏配伍中“毒-非毒”联用组合包括甘草-大戟(红大戟、京大戟)、甘草-芫花、甘草-甘遂、乌头(川乌、草乌、附子)-贝母、乌头(川乌、草乌、附子)-瓜蒌、乌头(川乌、草乌、附子)-白蔹、乌头(川乌、草乌、附子)-白及、藜芦-诸参(人参、西洋参、丹参、南沙参、北沙参、党参、苦参、玄参)、藜芦-细辛、藜芦-芍药、硫黄-朴硝、川乌-犀角和草乌-犀角共 13 组。现有临床报道与基础研究显示,上述配伍组合也可能增加安全风险。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意

证据类型:中医药理论+临床研究+基础研究

证据概要:理论上,毒性中药与非毒性中药联用后,其原有毒性可能增强,从而增加安全风险。临床报道提示,有患者服用同时含有草乌和川贝母的中药复方后出现视物模糊、手足麻木等毒副作用^[61]。也有患者服用同时含有党参和藜芦的中药复方后出现连续呕吐、全身软弱等毒副作用^[62]。基础研究显示,此类“毒-非毒”组合会在某些指标上表现出安全风险的增加或有效性的降低。例如,大戟配伍甘草后对肝功能影响加重^[63],芫花配伍甘草后其中二萜类毒性成分溶出增加^[64],甘草与甘遂配伍后对大鼠肾脏和肝脏表现出毒性作用^[65],附子与贝母配伍后其对大鼠心脏、肝

脏和肾脏的毒性较单用组明显提高^[66],草乌与瓜蒌配伍后双酯型生物碱类毒性成分增加^[67],乌头与白芍合用较单用时转氨酶升高更显著^[68],乌头与白及配伍后可使乌头碱类毒性成分溶出率增高^[69],藜芦与人参、西洋参配伍后脂溶性神经毒素含量增加^[70],藜芦与丹参配伍后毒性成分藜芦定(一种藜芦碱)的含量增加^[71],细辛与藜芦配伍后抑制其代谢而造成毒性成分蓄积^[72],藜芦与白芍配伍时可妨害白芍的雌激素样作用^[73],朴消与硫磺配伍后增加刺激肠壁的致泻作用^[74],水牛角配伍草乌后其镇痛抗炎作用降低等^[75]。

【陈述 12】十八反、十九畏配伍中“非毒-非毒”联用组合包括甘草-海藻、丁香-郁金、牙硝-三棱、人参-五灵脂和官桂-赤石脂共 5 组。现有临床报道与实验研究显示,上述配伍组合的安全风险增加可能不明显。

参与度:100%。认可度:35 完全同意+3 基本同意

证据类型:中医药理论+临床研究+基础研究

证据概要:理论上,非毒性中药的配伍联用对安全风险的增加不明显。临床报道提示,海藻与甘草配伍常用于妇科子宫肌瘤、卵巢囊肿、乳癖等疾病的治疗^[76],丁香与郁金配伍常用于虚寒性胃痛、呃逆等疾病^[77],人参与五灵脂配伍在胸痹疼痛的治疗上也取得良好疗效^[78]。基础研究也发现,此类“非毒-非毒”组合并不是高风险方案,反而具有一定的功效特色。例如,无论是否含有海藻与甘草反药配伍,海藻玉壶汤全方及其拆方均能展现出对甲状腺肿大鼠甲状腺功能的改善^[79]。同时,海藻与甘草配伍给药未见对其肝肾功能、心脏功能和血液系统的损伤^[40,80]。又如,人参与五灵脂配伍后可增加人参总皂苷煎出率^[81-82],改善实验小鼠免疫功能,提高实验小鼠耐疲劳、耐缺氧、耐寒及耐高温能力^[83]。再如,动物实验显示,丁香配伍郁金具有抗肝纤维化作用^[84-85],在某些消化功能指标上也表现出协同作用^[86-87]。

【陈述 13】从毒性风险评估预警角度看,十八反、十九畏理论不能涵盖所有中药“毒-毒”联用和“毒-非毒”联用的全部场景,甚至没有纳入毒性较为明显、药害事件多见的代表性中药,如马钱子、山豆根、蟾酥等。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意

证据类型:卫生政策+中医药理论+临床研究

证据概要:1988 年《医疗用毒性药品管理办法》收录毒性中药 28 种^[48],2020 年版《中华人民共和国药典》收载毒性中药 83 种^[2],其中很多品种未被十八反、十九畏理论涵盖,如蟾酥、马钱子、雪上一枝蒿、山豆根、土鳖虫、吴茱萸、苦杏仁、雷公藤、鸦胆子等。其中,多个品种具有较明确的药害风险,如马钱子和苦杏

仁的心脏系统损害^[88-89]、山豆根的神经系统损害^[90]、苍耳子和吴茱萸的消化系统损害^[91-92]、黄药子的肝脏损害等^[93]。另外,目前未标识毒性的一些中药也可能具有可能的致损害作用,如含有吡咯烷类生物碱的土三七和千里光,已禁用中药青木香和广防己等。

【陈述 14】理论上,关注中药配伍后的“毒-毒”联用风险和特定条件下的“毒-非毒”联用风险,可以覆盖十八反、十九畏理论的关键内容。

参与度:100%。认可度:35 完全同意+1 基本同意+1 基本不同意+1 不同意

证据类型:中医药理论

证据概要:十八反、十九畏理论涉及毒性中药 16 种(半夏、草乌、川乌、附子、红大戟、京大戟、甘遂、芫花、藜芦、狼毒、密陀僧、水银、砒霜、巴豆、牵牛子、硫黄),全部隶属于 2020 年版《中华人民共和国药典》和各地炮制规范的毒性中药目录^[2]。

3 基于十八反、十九畏理论开展药学评价的建议

【陈述 15】在中药毒性理论和十八反、十九畏理论的统筹考量下,建议对十八反、十九畏理论开展分类分层认识,将其中的药物配伍划分为“毒-毒”联用组合、“毒-非毒”联用组合和“非毒-非毒”联用组合 3 类,进行差异化评价。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意

证据类型:卫生政策+中医药理论+学者观点

证据概要:结合陈述 8、9 和 14 的证据可知,开展毒性中药的安全风险预警和评价符合药品管理要求,十八反、十九畏理论中本就涉及 16 种毒性中药,其中包括代表性的毒性中药附子、乌头、巴豆等。结合陈述 7 的证据可知,超过 80% 的药师认为可以从毒性角度认识和优化十八反、十九畏理论。

【陈述 16】基于现有依据,建议将十八反、十九畏配伍禁忌评价逐步调整优化为毒性中药的配伍联用评价,尤其是通过识别治疗方案中的“毒-毒”联用情况来开展安全性评价和预警。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 不同意

证据类型:卫生政策+中医药理论+学者观点

证据概要:结合陈述 8、9、14 和 15 的证据可知,开展毒性中药临床使用及其配伍联用的安全性评价,可以覆盖十八反、十九畏理论的关键内容,同时还可以对很多未被纳入十八反、十九畏的毒性中药联用问题实施评价管控。同时,2018 年《北京地区基层医疗机构中成药处方点评共识报告》也指出,十八反、十九畏的关键问题可能是毒性中药饮片的联用问题^[94]。

【陈述 17】药师应关注中药治疗方案里的“毒-毒”

联用问题,重点评估可能会增加毒性暴露或毒性表达的给药方案,包括但不限于用量过大、多种毒性饮片联用、超长疗程使用、改变给药剂型、改变给药途径等。

参与度:100%。认可度:36 完全同意+2 基本同意
证据类型:中医药理论+学者观点

证据概要:毒性中药饮片暴露量越大、毒性表达越强的治疗方案,越应该是药师开展药学评价和药学干预的重点。根据2018年《北京地区基层医疗机构中成药处方点评专家共识》,联用品种数、给药途径、用法用量和疗程等都是应该重点关注的要素。

【陈述 18】中药处方审核与处方点评工作中,应重点关注涉及“毒-毒”联用的中药治疗方案(包括但不限于单张中药饮片处方里的“毒-毒”联用、中药饮片与中成药的“毒-毒”联用、中成药与中成药的“毒-毒”联用),根据患者病证特点、炮制品选择、用法用量、给药剂型和给药途径等因素评估实际安全风险,并确定处置方式,避免药害事件。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意
证据类型:卫生政策+中医药理论

证据概要:结合陈述 8、15、16 和 17,根据《处方管理办法》《医院处方点评管理规范》《医疗机构处方审核规范》的文件要求,应该在具体的中药处方审核、处方点评、住院医嘱审核和药物治疗监护等工作中关注任何形式的“毒-毒”组合。

【陈述 19】应开展中药“毒-毒”联用安全性与有效性的科学研究,阐明与临床安全合理用药直接相关的理论逻辑和作用机制,提出切实可行的科学建议,为临床用药提供参考。

参与度:100%。认可度:37 完全同意+1 基本同意
证据类型:卫生政策+中医药理论

证据概要:开展以解决临床问题为导向的中药毒性理论和中药“毒-毒”联用的科学研究,阐明相关原理。采用“汤液经法图”^[95-97]、整合网络药理学^[98-99]、人工智能^[100-101]等方法进行探索,提出切实可行的评估和警戒方案,为临床合理用药提供支持。

4 外审意见

共识初稿形成后,来自全国的 9 名中医学和中药学专家对共识的准确性、实用性和错漏可能性进行评分(1 分为低,10 分为高),并对共识内容提出具体意见。结果显示,共识准确性的平均分为 8.9 分(最低 8 分,最高 10 分),实用性的平均分为 9.1 分(最低 7 分,最高 10 分),错漏可能性的平均分为 2.0 分(最低 1 分,最高 7 分)。同时,外审专家强调如下观点:(1)十八反、十九畏理论是在一定条件下形成的,有一定的局

限性;(2)现代研究关于十八反、十九畏的投入比较多,但基本上以动物实验为主,且部分结果相互矛盾;(3)十八反、十九畏涉及的个别毒性中药(如水银、砒霜),单独使用就很有可能产生不良反应;(4)药学人员在处方点评时将十八反、十九畏作为金标准并不准确;(5)应关注十八反、十九畏理论中的“非毒-非毒”组合;(6)毒性饮片联用的安全风险还需考虑用法用量因素;(7)在没有系统的临床试验条件下,尚不能得出反与不反的定论。

5 小结

本共识基于历史事实和现有各种证据,对十八反、十九畏理论进行分层分类认识,并将这种分层分类思维用于安全风险评价和药师点评审方的药学意见,旨在提供更为符合思维逻辑和临床经验的工作建议。临床安全用药的影响因素复杂,对于特定患者特定病情,即使毒性中药联用也是较为安全的;而对于另外一些患者的另外一些病情,即使非毒性中药联用也具有较高安全风险。所以,本共识旨在论述中药联用的一般原则,具体患者的安全性评价需综合证型、病情、用法、用量、炮制配伍、既往用药情况等因素综合评价。同时,随着未来研究的深入,本共识应定期修订。

利益冲突:共识专家组所有成员均声明不存在利益冲突。

《十八反、十九畏理论的分层分类认识及其用于临床安全风险评估的药学专家共识》编写组

共识发起人:

金锐 中国中医科学院西苑医院

李云 西安市中医医院

共识筹备组:

金锐 中国中医科学院西苑医院

李云 西安市中医医院

齐明月 山东中医药大学附属医院

赵依佳 北京大学第一医院密云医院

共识专家组(以姓氏汉语拼音首字母排序):

白海玉 黑龙江省中医药科学院

陈翠美 山东省济宁市中医院

范峥 首都医科大学附属北京中医医院

方玲子 深圳市第二人民医院

何颖 天津中医药大学第二附属医院

黄瑾 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院

黄玉宇 南京中医药大学附属苏州市中医医院

姜晓燕 南通市中医院

康震 中国中药协会合理用药专业委员会

李荣 北京市密云区医院

林晓兰 首都医科大学宣武医院
刘红凤 山西白求恩医院
刘金伟 武汉市中西医结合医院
刘治军 首都医科大学附属北京安贞医院
马爽 中国中医科学院西苑医院
史美娟 山西中医药大学附属医院
谭喜莹 江苏省中医院
王红波 陕西省中医医院
王世伟 山西省中医院
王文骊 陕西中医药大学第一附属医院
王霞 郴州市第一人民医院
王晓萍 陕西省中医医院
汪永忠 安徽中医药大学第一附属医院
王宇光 北京交通大学社区卫生服务中心
薛春苗 北京中医药大学东直门医院
薛利华 西安市中医医院
闫红敏 河南省直第三人民医院
杨毅恒 北京大学第三医院
于丽芳 黑龙江中医药大学附属第一医院
袁晓航 无锡市中医医院
原文鹏 深圳市人民医院
曾蔚欣 中国中医科学院眼科医院
张立超 上海中医药大学附属市中医医院
张琳 陕西中医药大学
张民 甘肃省中医院
赵奎君 首都医科大学附属北京友谊医院
郑瑞 陕西中医药大学第一附属医院
朱日然 山东中医药大学附属医院

外审专家组(以姓氏汉语拼音首字母排序):

曹俊岭 北京中医药大学东直门医院洛阳医院
冯兴中 清华大学玉泉医院
郝旭亮 山西中医药大学附属医院
华国栋 北京中医药大学东直门医院
金世明 广东省中医药学会
李培红 中国中医科学院西苑医院
梅全喜 深圳市宝安区中医院
王培利 中国中医科学院西苑医院
张冰 北京中医药大学

参考文献

[1] 高学敏. 中医药学高级丛书: 中药学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2022: 106-108.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
[3] 李宁, 李玲玲, 李春晓, 等. 中药十八反和十九畏的历史沿革与临床应用情况探析[J]. 中国药房, 2019, 30(4): 513-517.
[4] 卫生部.《处方管理办法》(中华人民共和国卫生部令第 53 号)[EB/OL]. (2006-02-14)[2024-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3572/200602/-dd4277bbf3784ff-589b9f12b6a0422ab.shtml>.

[5] 医政管理局.《医院处方点评管理规范(试行)》(卫医管发[2010]28 号)[EB/OL]. (2010-02-10)[2024-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3590/201810/-6103f922f61440d1b48ba1571b6b6b72.shtml>.
[6] 国家中医药管理局.《医院中药饮片管理规范》(国中医药发[2007]11 号)[EB/OL]. (2007-03-12)[2024-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3577/200804/97068774f33a440ca9fab4fbd8445284.shtml>.
[7] 陶弘景. 本草经集注[M]. 芜湖: 芜湖医学专科学校, 1963.
[8] 张子和. 儒门事亲[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 3.
[9] 刘纯. 珍本医书集成 6 医经小学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 5.
[10] 陶弘景. 名医别录[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 6.
[11] 日华子. 日华子本草[M]. 芜湖: 皖南医学院科研科, 1983: 10.
[12] 陈藏器. 本草拾遗[M]. 芜湖: 皖南医学院科研科, 1983: 10.
[13] 陈嘉谟. 本草蒙筌[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 5.
[14] 刘文泰. 本草品汇精要[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 11.
[15] 李时珍. 本草纲目[M]. 南昌: 二十一世纪出版社, 2017: 4.
[16] 黄宫绣. 本草求真[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2012: 1.
[17] 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.
[18] 凌一揆, 林森荣. 对中药十八反、十九畏的文献考察[J]. 上海中医药杂志, 1982(1): 24-27.
[19] 高晓山, 陈馥馨. 中药十八反试论[J]. 中医杂志, 1980(3): 7-11.
[20] 金锐, 王宇光, 薛春苗, 等. 中成药处方点评的标准与尺度探索(三): 十八反、十九畏配伍禁忌[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(11): 969-975, 1007.
[21] 吴普. 神农本草经[M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2016: 12.
[22] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 8.
[23] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 1.
[24] 葛洪. 肘后备急方[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 5.
[25] 陈无择. 三因极一病证方论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 8.
[26] 范欣生, 段金廛, 华浩明, 等. 基于古今文献和临床分析

- 的中药配伍研究[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):574-578.
- [27] 柳海艳,修琳琳,陈绍红,等.基于经典名方探讨“十八反”反药组合应用的宜忌条件[J].北京中医药大学学报,2023,46(6):752-757.
- [28] 王家葵,沈映君.十八反质疑[J].中国中药杂志,1998,23(3):49-52.
- [29] 梁茂新.中药十八反猜想[J].中华中医药杂志,2011,26(6):1258-1260.
- [30] 张廷模.临床中药学[M].北京:中国中医药出版社,2004:8.
- [31] 任艳玲,姜开运.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2018:12.
- [32] 全国中等卫生学校试用教材《中药学》编写组.中药学[M].成都:四川人民出版社,1979:8.
- [33] 周凤梧.中药学[M].济南:山东科学技术出版社,1981:6.
- [34] 常章富.中药学[M].北京:中国工人出版社,1999:3.
- [35] 赵越.中药学[M].成都:四川科学技术出版社,2006:1.
- [36] 陈信云.中药学[M].北京:中国医药科技出版社,2008:7.
- [37] 张廷模.中药学[M].长沙:湖南科学技术出版社,2002.
- [38] 李新莉,赵华.半夏配伍川乌产生相反作用的物质基础研究[J].中医药导报,2012,18(2):82-84.
- [39] 肖庆慈,曾昌银,毛小平,等.巴豆牵牛子配伍的研究[J].云南中医学院学报,1998,21(2):1-5,13.
- [40] 陈丰,李娜,修琳琳,等.不同品种甘草与海藻配伍不同剂量的海藻玉壶汤对甲状腺肿大鼠肝肾功能影响研究[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(5):17-22.
- [41] 王树荣,翟树林,王玉芝,等.人参、五灵脂合用在药效及有效成分方面的研究[J].中国中药杂志,1995,20(10):630-632.
- [42] 鲁耀邦,郭国华,张鹤鸣.人参与五灵脂配伍对小鼠抗应激性损伤能力的影响[J].湖南中医学院学报,1994,14(4):35-38.
- [43] 太平惠民和剂局.太平惠民和剂局方[M].北京:人民卫生出版社,1985:10.
- [44] 王付.经方合方“十八反”配伍辨治肝病验案举隅[J].中医药通报,2023,22(4):6-8.
- [45] 王付.经方合方“十八反”配伍辨治肾病验案举隅[J].中医药通报,2023,22(7):3-6.
- [46] 应芳芹,王丹红,姜占波.芫花甘草治疗冻疮 87 例[J].中国民间疗法,1999(12):32.
- [47] 黑峥峥,韩苗苗,华浩明.肉桂与赤石脂同方配伍规律探析[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(10):1471-1473.
- [48] 国务院.《医疗用毒性药品管理办法》(中华人民共和国国务院令 第 23 号)[EB/OL].(2018-08-30)[2024-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201808/a9ae9-e1fbab04a9e8c4a8ca91c037975.shtml>.
- [49] 国家中医药管理局.《中成药临床应用指导原则》(国中医药医政发〔2010〕30号)[EB/OL].(2010-06-11)[2024-01-11]. <http://www.natcm.gov.cn/yizhengsi/gongzuodongtai/2018-03-24/3071.html>.
- [50] 国家卫生健康委.《医疗机构处方审核规范》(国卫办医发〔2018〕14号)[EB/OL].(2018-07-10)[2024-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygi/s7659/201807/de5c7c9116b547af819f825b53741173.shtml>.
- [51] 叶祖光,张广平.中药安全性评价的发展、现状及其对策[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(16):1-6.
- [52] 揭晓泸,伍振峰,黄小英,等.有毒中药的管理及质量控制研究进展[J].中草药,2015,46(19):2974-2978.
- [53] 陈祝君,边原,杨勇,等.新型冠状病毒感染肺炎中成药的合理使用[J].医药导报,2020,39(4):489-492.
- [54] 杨言军.乌头配半夏致中毒 1 例分析[J].甘肃中医,1999(4):13.
- [55] 汤友瑞.川乌、草乌与贝母、半夏配方不良反应 1 例报告[J].中国中医骨伤科杂志,1991,7(3):43-44.
- [56] 李新莉,赵华.半夏配伍川乌产生相反作用的物质基础研究[J].中医药导报,2012,18(2):82-84.
- [57] 周思思,马增春,梁乾德,等.基于 UPLC/Q-TOF-MS 分析附子半夏配伍相反的物质基础[J].化学学报,2012,70(3):79-85.
- [58] 毛晓健,毛小平,萧庆慈.瑞香狼毒、狼毒大戟与密陀僧配伍的实验研究[J].云南中医学院学报,1998,21(增刊):10-12.
- [59] 李树帜,唐自明.巴豆、牵牛子配伍后化学成分的研究[J].云南中医学院学报,1998,21(增刊):14.
- [60] 唐自明,李树帜.水银与砒霜配伍的化学成分探索[J].云南中医学院学报,1998,21(增刊):9,12.
- [61] 户战亭.乌头与贝母配伍中毒 1 例[J].北京中医药大学学报,1996,19(3):27.
- [62] 唐玉仲.党参与藜芦配伍反应 2 例[J].湖南中医杂志,1993,9(4):47,51.
- [63] 李冠军.甘草反大戟的试验研究[J].畜牧与饲料科学,2011,32(2):7-8.
- [64] 陈艳琰,钱大玮,尚尔鑫,等.基于化学成分相互作用探讨芫花与甘草配伍禁忌的机制[J].药学报,2012,47(8):1043-1048.
- [65] 周云,崔景新,许立伟,等.甘遂甘草不同比例配伍对大鼠肝脏和肾脏的影响[J].中国处方药,2023,21(1):33-35.
- [66] 刘萍,黄川锋,李玲,等.附子配伍贝母对大鼠心、肝、肾脏毒性的实验研究[J].时珍国医国药,2010,21(7):1801-1803.
- [67] 张凌,柳芳林,刘长安,等.HPLC 测定草乌与瓜蒌配伍前

- 后 6 种毒性成分量的变化[J].中草药,2014,45(6):786-790.
- [68] 张寒,贾敏.白藜、乌头合用对小鼠心、肝、肾功能及病理形态的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(20):283-285.
- [69] 孙萌.“十八反”中乌头类药材反白及的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2019,17(22):143-146.
- [70] 梁爱葵,于艳,杨洪武,等.藜芦与人参三七西洋参配伍后藜芦定的含量变化研究[J].辽宁中医杂志,2012,39(5):908-909.
- [71] 王福霞,刘磊.高效液相色谱法测定藜芦-丹参配伍化学成分变化[J].医药导报,2009,28(5):656-657.
- [72] 林洁,林晖,黄鹏,等.Cocktail 探针法测定三种不同来源细辛与藜芦配伍用药对大鼠肝细胞色素 P₄₅₀ 亚酶活性的影响[J].中药材,2014,37(10):1841-1844.
- [73] 李鑫,陈婷,曲亚坤,等.藜芦配伍白芍对未成熟小鼠雌激素样作用的影响[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(22):45-49.
- [74] 胡广泉.中药配伍禁忌探讨[J].环球中医药,2013,6(增刊2):50-51.
- [75] 毛晓健,余涛,毛小平,等.草乌水牛角配伍的实验研究[J].云南中医学院学报,1997,20(3):2-8.
- [76] 张小艳,陈新胜.海藻伍甘草治疗妇科疾病举隅[J].湖北中医杂志,2020,42(9):40-42.
- [77] 刘长斌,徐厚谦.丁香与郁金的配伍应用[J].中医临床研究,2014,6(31):19-20.
- [78] 曲淑兰.人参、五灵脂合用治疗胸痹体会[J].中国中医药信息杂志,2006,13(11):85.
- [79] 葛超冉,王鑫,钟贇生,等.海藻玉壶汤加减海藻甘草反药组合对甲状腺肿大模型大鼠甲状腺功能及 mTOR 蛋白表达的影响[J].北京中医药大学学报,2022,45(5):483-491.
- [80] 李娜.海藻玉壶汤中加减高剂量甘草与不同品种海藻的毒性表征及机制探讨[D].北京:北京中医药大学,2019:42-87.
- [81] 毛晓健,伏兴华,肖庆慈,等.人参五灵脂配伍的实验研究[J].云南中医,1996,19(2):1-5.
- [82] 王树荣,翟树林,王玉芝,等.人参、五灵脂合用在药效及有效成分方面的研究[J].中国中药杂志,1995,20(10):630-632.
- [83] 鲁耀邦,郭国华,张鹤鸣.人参与五灵脂配伍对小鼠抗应激性损伤能力的影响[J].湖南中医学院学报,1994,14(4):35-38.
- [84] 毛晓健,汪均植,毛小平,等.丁香郁金配伍的药理研究[J].云南中医学院学报,1998,21(3):2-5.
- [85] 汪居安,宋雪敏,王俐晴,等.郁金配伍丁香对小鼠肝纤维化影响的实验研究[J].皖南医学院学报,2022,41(2):187-189,204.
- [86] 贾颖,赵怀舟,王红梅,等.丁香配伍郁金对小鼠胃排空影响的实验研究[J].中华中医药杂志,2006,21(10):620-621.
- [87] 赵怀舟,王红梅.丁香配伍郁金对胃肠运动影响的药理实验研究(IV):丁香配伍郁金对胃肠激素的影响[J].时珍国医国药,2003,14(12):715-716.
- [88] 齐宏.急诊 76 例马钱子中毒致心律失常的诊治分析[J].青海医药杂志,2015,45(8):34-36.
- [89] 李旭丰,杨静,马文龙.苦杏仁中毒致严重心律失常 2 例分析[J].中国农村医学,1997(12):27.
- [90] 张哈羚,华碧春.111 例山豆根及其制剂致不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2015,12(2):99-101.
- [91] 杨雪,夏东胜,高建超,等.193 例苍耳子不良反应文献分析[J].中国药物警戒,2016,13(11):691-696.
- [92] 蔡雪映,孟楠,杨冰.服用吴茱萸过量致中毒 1 例分析[J].北京中医,2006,25(3):171-172.
- [93] 杨辉,李冀湘,崔向青,等.含黄药子制剂的临床应用及不良反应综述[J].临床误诊误治,2006,19(2):85-87.
- [94] 金锐,王宇光,薛春苗,等.北京地区基层医疗机构中成药处方点评共识报告(2018 版)[J].中国医院药学杂志,2018,38(18):1877-1887,1892.
- [95] 金锐.以“汤液经法图”视角重构中医组方配伍理论体系[J].中华中医药杂志,2023,38(4):1445-1449.
- [96] 金锐,李凡.《辅行诀》所载“汤液经法图”蕴含的中药药性理论新内容探析[J].医药导报,2023,42(4):479-483.
- [97] 郭红叶,田佳鑫,张爽,等.基于《辅行诀》所载“汤液经法图”解析心病治疗的经方时方与医案[J].医药导报,2023,42(4):472-478.
- [98] 魏康康,刘敏,赵小晗,等.黄连-川芎治疗冠状动脉粥样硬化和急性心肌梗死作用机制差异性的网络药理学分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(23):4263-4271.
- [99] 史胜楠,王培利,刘建勋.基于网络药理学探讨心脾同治方治疗慢性心力衰竭的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(16):2673-2681.
- [100] 陈祺焘,倪璟雯,徐君,等.生成式人工智能 GPT-4 驱动的中药处方生成研究[J].中国药房,2023,34(23):2825-2828.
- [101] 景城阳,戴泽琦,吴雪,等.中医药领域预测模型研究的可视化分析[J/OL].中国实验方剂学杂志,(2023-11-24)[2024-01-07].<https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20231614>.