

宋亚刚,田硕,乔靖怡,等. 基于文献分析的中药毒性分级方法及思考 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(7): 149-154.
Song YG, Tian S, Qiao JY, et al. Preliminary exploration of toxicity classification method for traditional Chinese medicines based on data mining [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(7): 149-154.
doi: 10. 3969/j.issn.1671-7856. 2023. 07. 019

基于文献分析的中药毒性分级方法及思考

宋亚刚,田硕,乔靖怡,武香香,朱星昊,留甜甜,苗明三*

(河南中医药大学,郑州 450056)

【摘要】 中药毒性问题成为制约中医药国际化的主要障碍。合理的毒性中药分级策略是解决该问题的主要途径之一。现有的中药毒性分级仍沿用传统分级法,该分级法虽对中医临床用药具有合理的指导作用,但缺乏定量数据,不够精准,出现同种药物不同书籍对毒性分级记载不同的现象。毒性分级现代研究主要有以口服生药LD₅₀值划分、多指标综合分类法、基于“物质-功效-毒性”有毒中药评价模式分级方法、沿用现代毒理研究模式等方法,虽然实现了中药毒性分级的定量标准,但脱离中医药理论指导,且与临床实际相差较大,未能体现中医药临床复方用药的实质。在梳理前人中药毒性研究的基础上,提出基于数据挖掘结合毒理研究的赋值评分分级法。该方法基于数据挖掘(毒性中药的古文献毒性记载、临床报道和体内外实验研究)综合现代毒理研究成果,对各项进行赋值加权评分,提出基于文献发掘的毒性中药分级方法,评分越高,毒性越大,并以附子为例,开展其毒性等级确定。本分级方法注重临床复方用药的优势,对临床具有一定的指导作用,可反映毒性大小,但该分级方法内容仍需进一步细化。随着该毒性中药分级法的逐步完善、细化,以期为临床毒性中药的合理应用及中医药国际化提供一定的参考。

【关键词】 毒性中药;数据挖掘;毒理研究;毒性分级
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 07-0149-06

Preliminary exploration of toxicity classification method for traditional Chinese medicines based on data mining

SONG Yagang, TIAN Shuo, QIAO Jingyi, WU Xiangxiang, ZHU Xinghao, LIU Tiantian, MIAO Mingsan*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450056, China)

【Abstract】 Toxicity has become a major obstacle to the international use of traditional Chinese medicines, and a rational grading strategy for their toxicity is therefore needed. Although the existing traditional toxicity classification can help to guide the clinical use of traditional Chinese medicines, it lacks quantitative data and is not sufficiently accurate, with different sources reporting different toxicity classifications for the same drug. Modern research on toxicity classification mainly includes classification method based on LD₅₀ of oral raw drugs, multi indicator comprehensive classification method, evaluation model of toxic traditional Chinese medicine based on “substance efficacy toxicity”, and the use of modern toxicology research models. Although these toxicity grading method achieve quantitative standards for traditional Chinese medicine toxicity grading, they deviate from the theoretical guidance of traditional Chinese medicine and differ significantly

【基金项目】 河南省重大公益专项 (201300310100); 河南省中医药科学研究专项课题 (20-21ZYD02); 国家公益性行业科研专项 (201507004-2); 河南省高等学校重点科研项目计划 (22A360013); 河南省科技攻关项目 (212102310351); 河南省青年人才托举工程项目 (2021HYTP055)。
【作者简介】 宋亚刚 (1991—), 男, 博士, 助理研究员, 研究方向: 中药药理。E-mail: songyagang1016@163.com
【通信作者】 苗明三 (1965—), 男, 教授, 博士, 研究方向: 中药药理教学与研究。E-mail: miaomingsan@163.com

from clinical practice, failing to reflect the essence of clinical compound medication of traditional Chinese medicine. To sort previous studies on the toxicity of traditional Chinese medicines, this paper proposes a scoring and grading method based on data mining combined with toxicological studies. The proposed method is based on data mining of historical toxicity records for traditional Chinese medicines, clinical reports, and experimental *in vitro* and *in vivo* studies, as well as comprehensive modern toxicological research result, followed by the assignment of weighted scores to each item, to derive a toxicity classification method for traditional Chinese medicines. For example, aconite would be graded as highly toxic according to this procedure. This grading method has the advantages of focusing on clinical compound drug use, as well as providing guidance for clinical practice. It can quantitatively indicate the degree of toxicity, thus reflecting the modern characteristics of traditional Chinese medicine. This grading method needs further refinement, but after gradual improvement and refinement, this toxicity classification method for traditional Chinese medicines is expected to promote their rational clinical application and wider international use.

【Keywords】 toxic traditional Chinese medicine; data mining; toxicology research; toxicity classification

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

中医药在中华民族防治疾病过程中发挥了重要作用,通过历代医药家的整理和归纳,其内容丰富,理论成熟,疗效确切,为中华民族的繁衍生息作出了不朽的贡献^[1-3]。近年来,随着中医药在新冠肺炎疫情中的突出疗效,中医药现代化、国际化成为主流趋势,在国家“一带一路”战略的规划实施大背景下,为加快中医药国际化提供了良好的机遇。但近来各地有关中药“毒性”的报道频出,致使中药毒性问题成为国内外关注的焦点^[4-5]。自日本的小柴胡汤事件以来,新加坡的“小檗碱事件”,比利时的马兜铃酸事件,乃至国内的葛根素风波、鱼腥草事件等^[6],无一不将矛头对准了中药毒性问题。可见,毒性问题是制约中医药国际化进程的主要障碍。

有毒无毒是中药药性理论的主要内容之一,中药毒性具有狭义和广义之分,广义上毒性指中药偏性,凡药皆具有偏性,因其偏性,所以治病^[7]。狭义上毒性指中药对机体产生的不良反应,与临床治疗无关的药理作用^[8-9]。现今研究的中药毒性一般指狭义上的毒性。如何科学地认识和管控中药“毒性”,成为目前制约中医药发展的瓶颈^[10-11]。中药毒性分级策略是解决该问题的主要途径之一。本文通过对中药毒性分级的历史考证归纳分析,中药毒性分级的现代研究分析,提出基于数据挖掘结合毒理研究的赋值评分分级法。随着该毒性中药分级法的逐步完善、细化,以期为临床毒性中药的合理应用及中医药国际化提供一定的支撑作用。

1 中药毒性分级的历史考证

毒性是中药药性的主要内容之一,古人对中药毒性分级主要基于临床实践,以用药后的反应程度为依据,进行划分^[12]。历代本草著作对中药毒性进

行了系统的分级整理^[13]。最早提出毒性分级的《黄帝内经·素问》五常政大论篇将药物分为“大毒”“常毒”“小毒”“无毒”四级,提出:大毒治病,十去其六,常毒治病,十去其七,小毒治病,十去其八,无毒治病,十去其九,谷肉果蔬,食养尽之。我国最早的药物专著《神农本草经》载药 365 种,按照毒性大小分为上、中、下三品,其中上、中、下各 120 味,下药 125 味。上药为君,主养命以应天,无毒,多服、久服不伤人;中药为臣,主养性以应人,无毒、有毒,斟酌其宜;下药,为佐使,主治病以应地,多毒,不可久服。随后历代本草按照大毒、小毒、无毒对中药进行分级^[14-15]。汉末《名医别录》载药 733 种,以大毒、有毒、小毒进行分级,含毒性中药占收载药物总量的 6.0%^[16]。唐《新修本草》载药 853 种,也按照大毒、有毒、小毒分级,含毒性中药占收载药物总量的 15.6%^[17]。宋《证类本草》载药 1749 种,大毒、有毒、小毒进行分级,含毒性中药占收载药物总量 12.8%^[18]。明《本草纲目》载药 1892 种,以大毒、有毒、小毒和微毒分级,含毒性中药占收载药物总量 19.1%^[19]。2015 版《中华人民共和国药典》收载中药材 618 味,毒性中药 83 种,大毒 10 种,小毒 31 种,有毒 42 种,占收载药材总量 13.4%^[20]。目前中药毒性分级仍沿用传统分级法,该法虽对中医临床用药具有合理的指导作用,但存在一定的局限性与随意性,缺乏定量数据,不够精准,甚至出现同种药物不同书籍对毒性分级记载不同的现象,如 2010 版《药典》记载黄藤、射干、花椒、虎耳等 10 种无毒的药物,《中药大辞典》记载有毒。2010 版《药典》收载有毒的北豆根、蛇床子、罂粟壳等 13 种药物在《中药大辞典》记载无毒。2020 版《药典》收载无毒的益母草、大黄、苍术等,国外文献报道有肾毒性风

险^[21]。这种不够准确的记载,一度造成毒性预警及分级较为混乱,难以得到国际社会的普遍认可,阻碍中医药国际化进程。

2 中药毒性分级的现代研究

2.1 LD₅₀ 毒性分级法

关于中药毒性分级的现代研究较多,分级标准也不尽相同。研究人员参考西药毒性分级方法,提出毒性中药急性毒性分级法,以动物口服生药煎剂 LD₅₀ 值大小进行划分^[22]。该方法虽然具有一定的参考价值,但中药来源不一,药材质量受炮制、储存等多重因素的影响。因此同种药材不同产地,不同批次,不同炮制方法等可出现不同的 LD₅₀ 值,难以界定中药的毒性大小,现代研究结果也显示急性毒性分级结果与实际相差较大^[23]。此外,LD₅₀ 是以死亡为终点的指标,并不是临床应用的毒性,难以对临床展开实用性指导。

2.2 多重指标中药毒性进行分级

有学者在《毒药本草》中依据临床中毒症状、动物实验半数致死量、有效剂量与中毒剂量的距离及剂量大小、中毒潜伏期等多重指标对中药毒性进行分级^[24]。又有学者提出根据中药的 LD₅₀、成人可能中毒量和致死量、临床中毒倍数(中毒量/极量)、临床致死倍数(致死量/极量)等参数,试拟了中药毒性的四级分类标准^[25]。这种分级方法综合了临床和动物多种毒性指标,得到多数学者的认同。虽然该法对毒性中药的临床毒性评价具有较大的参考价值,但该方法中将成人单次服用中毒量纳为指标,与临床实际不符;中药治病以偏纠偏,因毒为能,机体的生理和病理状态对中药的反应程度及耐受性当有不同,套用西药毒理研究模式有失偏颇;此外将临床指标与动物实验指标笼统地混在一起,实验结果和实际尚不能相符^[26]。

2.3 基于中药“物质-功效-毒性”有毒中药质量评价模式

学者基于中药“物质-功效-毒性”有毒中药质量评价模式,将毒性分级与反应相关联,毒性分级与化学组成关联,中药毒性(效能-效强或靶器官等)和药性(性味、归经等)相关联,并制订了分级标准,且对 20 种有毒中药毒效相关物质、动物毒性效应谱、特征、剂量-反应等进行了基础研究^[27]。该方法建立了与国际接轨的中药毒性分级新评价方法体系,且能够体现中医药特色,对临床具有一定的

参考价值,但该法仍侧重于动物实验的毒理研究,且方法仍以西医毒理研究模式为主,未能符合临床实际,未能重视临床患者机体状况,体现中医药“以偏纠偏”治疗疾病的核心内涵。目前关于有毒中药的分级未有得到公认的统一标准,《药典》及各版本《中药学》教材仍沿用传统的有毒中药分级模式。建立一种能够体现中医药治病特点,毒性描述尽量统一,符合临床实际,且便于临床应用的中药毒性分级评价方法体系成为中药毒性研究的关键。

3 中药毒性分级新方法的提出

无论中药还是西药,归根结底要应用于临床,解决临床实际问题。中药毒性分级的最终目的亦是为毒性中药的临床用药提供指导,因此从为临床服务的基点出发兼顾中药毒性分级的定量指标,有目的地进行中药毒性分级研究应是中药毒理研究的重点。在梳理前人中药毒性研究的基础上,本文根据姜鑫等^[28]提出的毒性分级,提出基于数据挖掘结合毒理研究的赋值评分分级法。该方法基于数据挖掘(毒性中药的古文献毒性记载)综合现代毒理研究成果(临床报道、体内外实验和毒理机制研究),对各项进行赋值加权评分。古文献记载和现代研究各赋值 50%,明确的临床报道(中药饮片毒性)赋值满分为 30%,体内实验报道(中药饮片或成分)满分为 10%,体外实验报道(中药饮片或成分)满分为 5%,明确的毒理机制报道(中药饮片或成分)满分为 5%进行分类赋值,合计 100%。从理论上提出毒性中药的分级方法,毒性分级标准初步设置为四级,分别为微毒(0~20%),小毒(20%~40%),有毒(40%~60%)和大毒(≥60%),评分越高,毒性越大,具体方法见图 1。

3.1 以附子为例古籍文献毒性分级评分

基于权威本草文献《名医别录》《本草经集注》《开宝本草》《新修本草》《本草纲目》《证类本草》《本草备要》《中华本草》《中药大辞典》和《中国药典》。按照 10 部本草著作的分级标准,古籍中有三级和四级分类法,见表 1。

计算附子的古籍文献得分情况:《名医别录》《本草经集注》《开宝本草》《新修本草》《本草纲目》和《证类本草》记载为大毒;《本草备要》《中华本草》《中药大辞典》和 2020 版《中国药典》记载为有毒,则附子的文献分析评分为:(40%+30%+50%×5+30%×3)/10=46%。

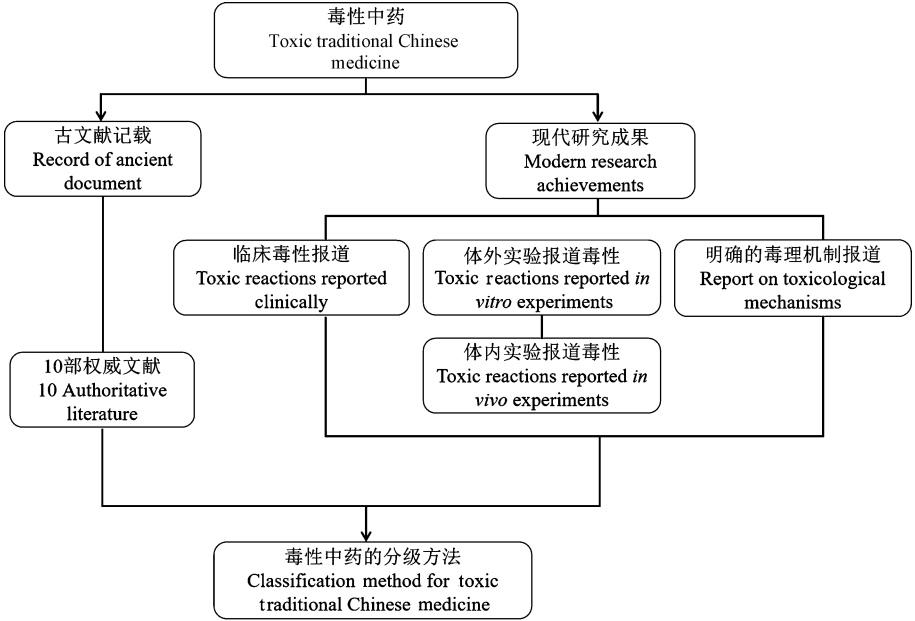


图 1 中药毒性分级新方法

Figure 1 New method for toxicity classification of traditional Chinese medicine

表 1 古籍文献毒性分级评分标准

Table 1 Grading criteria for toxicity of ancient literature

类别 Category		微毒 Light poisonous	小毒 Middle poisonous	有毒 High poisonous	大毒 Virulent poisonous
四级分类法 Four-level classification method	《本草纲目》 Compendium of materia medica	10%	20%	30%	40%
	《中药大辞典》 Great dictionary of Chinese medicine	10%	20%	30%	40%
	《名医别录》 Mingyi Bielu	/	20%	30%	50%
	《本草经集注》 Bencao jizhu	/	20%	30%	50%
	《开宝本草》 Kaibao Bencao	/	20%	30%	50%
	《新修本草》 Tang materia medica	/	20%	30%	50%
	《证类本草》 Classified materia medica	/	20%	30%	50%
	《本草备要》 Essential of materia medica	/	20%	30%	50%
三级分类法 Three-level classification method	《中华本草》 Chinese materia medica	/	20%	30%	50%
	《中国药典》 Chinese pharmacopoeia	/	20%	30%	50%

3.2 附子的现代研究成果毒性分级评分

通过检索毒性中药相关关键词,搜集中国知网、万方、Pubmed 等数据库,搜索毒性中药的相关报道。按照明确的临床报道(中药饮片毒性)赋值满分为 30%,体内实验报道(中药饮片或成分)满分为 10%,体外实验报道(中药饮片或成分)满分为 5%,

明确的毒理机制报道(中药饮片或成分)满分为 5% 进行分类赋值,具体的评分细则见表 2。

根据文献检索,临床报道附子相关毒性 98 篇,体内实验报道 213 篇,体外实验报道 108 篇,明确的毒理机制报道 135 篇。综上,附子的现代研究成果评分应为:10%+4%+2%+2%=18%。

表 2 现代研究成果毒性分级评分标准

Table 2 Grading criteria for toxicity of traditional Chinese medicine based on modern research results

类别 Category	论文数量(篇) Number of papers (pieces)			
	≤10	10~50	50~100	≥100
临床报的毒性反应 Toxic reactions reported clinically	2%	3%	10%	15%
体内实验报道毒性 Toxic reactions reported <i>in vivo</i> experiments	1%	2%	3%	4%
体外实验报道毒性 Toxic reactions reported <i>in vitro</i> experiments	0.50%	1%	1.50%	2%
明确的毒理机制报道 Report on toxicological mechanisms	0.50%	1%	1.50%	2%

3.3 附子的综合评分结果及毒性等级

综合古文献分析得出的毒性评分为 42%,现代研究成果评分为 18%,综合二者评分:18%+46%=64%,根据评分结果,附子的最终评分≥60%,即当被记为大毒。

4 展望

有毒中药毒性分级是指导中药临床应用的主要内容。在中医药历史发展进程中,对有毒中药毒性分级一直存在较大的争议。《黄帝内经》以大毒、常毒、小毒和无毒 4 类分级,《吴氏本草经》以有毒、无毒两级分,《名医别录》以大毒、有毒、毒三级分类,历代本草分类均存在差异。从历代本草记载来看,由于毒性分级差异,导致出现“此云大毒,彼云有毒或小毒,或记载使用剂量不一致”的尴尬现象。如半夏,《千金翼方》《本草纲目》《证类本草》等记载为小毒,《要药分剂》记载无毒;朱砂《神农本草经》《名医别录》记载无毒,《药性论》记载有大毒,《日华子本草》言微毒;雷公藤《本草纲目拾遗》述其为大毒,《滇南本草》记载有毒。现代本草著作对毒性中药的毒性分级也存在该现象,2020 版《药典》记载花椒、藤黄等无毒,《中药大辞典》记载有毒,《药典》标记有毒的蛇床子、罂粟壳、艾叶等,《中药大辞典》记载无毒。可见规范统一的毒性分级标准成为毒性中药临床应用的迫切需求。

毒性中药毒性分级现代研究已取得相当的成就,但均存在不足之处。以口服生药 LD₅₀ 值划分,脱离中医药理论基础,对中医临床应用指导意义不大。多指标综合分类法虽对临床毒性评价具有一定的参考价值,但与临床实际仍不能相符。基于“物质-功效-毒性”有毒中药评价模式能够体现中医药特色,且对临床毒性评价具有指导意义,但仍

偏重于西药毒理研究模式,未能体现中医临床辨证用药重视患者体质因素的实质。本文试图采用文献归纳分析的方法,通过纳入古文献和现代文献报道(临床报道、体内外实验报道、毒理机制报道)进行加权赋值评分的方法,从理论上提出毒性中药新的四级分类法。该分级方法在理论分级上具有注重临床的优势,对临床具有一定的指导作用,能够定量的反映毒性大小,且体现了中医药辨证论治的特色,但该法仅是初步提出,具体内容仍需进一步细化。如本评价方法对中药毒性的剂量、给药方式和用药时间等未纳入评价范畴。后期我们将开展中药毒性评价数据库的建立,在毒性数据库的建立中,将关联每味毒性中药的毒性分级,使用剂量、使用时间、毒性成分、功效成分、安全范围等信息,根据数据库信息,提出完善本方法的具体方案。此外,本方法也未将中药毒性成分与功效成分关系体现在毒性评价中,本研究将基于后期建立的中药毒性评价数据库,细化本评价方法中,分层次、分类别开展该类中药的毒性评价。在中药毒性成分与功效成分一致的情况下我们考虑安全范围的寻找,根据相应的算法定义相应的安全范围;不一致考虑炮制、配伍等减毒方法减少毒性成分含量,以毒性成分含量范围进行安全性评价。随着该毒性中药分级法的逐步完善、细化,以期为毒性中药的管控,临床合理用药及中医药国际化提供一定的指导和推进作用。

最后笔者认为中药毒理参数的获得,应纳入病症结合动物模型的考量,中药治疗疾病“疗寒以热药,疗热以寒药”,药性峻烈是为毒,虽附子、雷公藤大毒之品,作用病人,辨证得当,亦不显毒性,然常人剂量虽小,亦有致毒风险。在正常动物毒理研究基础上纳入中医药病症结合动物模型,不仅体现中

医药特色,亦能获得合理的毒性研究结果。因此提倡在毒性中药的现代研究中应采用正常动物和病证结合动物模型展开研究,分别获取毒性靶器官的致毒作用及毒理相关参数,将获得的数据回归于临床,结合临床实践,不断完善改进,获得确切的中药毒理研究数据。

参考文献:

- [1] 曲聪聪,张冰,林志健,等.清代本草著作中警戒思想的探析[J].中国中药杂志,2019,44(21):4751-4755.
- [2] 王涛,戴明珠,李延川,等.复方中药提取物增强免疫力作用及初步机制研究[J].中国实验动物学报,2022,30(2):198-207.
- [3] 于瑞,李彬,王永霞,等.中药心脏毒性及临床评价方法的思考[J].中草药,2019,50(18):4485-4489.
- [4] 李李佳.中药炮制方法与降低中药毒副作用分析[J].数理医药学杂志,2019,32(9):1386-1387.
- [5] 周跃华,路金才.毒性分级为“有毒”的药材范围及相关问题探讨[J].中国新药杂志,2019,28(16):1926-1940.
- [6] 魏湘潭,白莉,苗明三.毒性中药分级变化的思考[J].中华中医药杂志,2021,36(4):2158-2161.
- [7] 陈仁寿.中药毒性的本质与合理使用原则[J].中国合理用药探索,2022,19(2):1-5.
- [8] 柏兆方,王伽伯,肖小河.中药毒性认知创新与安全精准用药[J].中国中药杂志,2022,47(10):2557-2564.
- [9] 戴明珠,黄燕烽,彭逸,等.斑马鱼发育毒性及致畸性相关实验研究进展[J].中国实验动物学报,2020,28(1):137-142.
- [10] 赵晓霞,赵巍,张永文.中药制剂关键质量属性确认的思考[J].中草药,2019,50(17):4008-4012.
- [11] 梁创奇.浅析如何安全使用毒性中药及其管理[J].光明中医,2019,34(15):2421-2423.
- [12] 段亚萍,骆骄阳,刘好,等.中药中内源性毒性成分分析方法研究进展[J].中国中药杂志,2018,43(24):4808-4816.

- [13] 关建红,翁维良.对中药“毒性”与毒性分级的思考[J].中国中药杂志,2008,33(4):485-487.
- [14] 白俊杰,陈子杰,翟双庆.白话《黄帝内经》中之“毒”[J].西部中医药,2017,30(5):27-29.
- [15] 周宜,陈钢,张新渝,等.《黄帝内经》中的中药毒性理论[J].四川中医,2009,27(3):33-34.
- [16] 陶弘,尚志钧.名医别录[M].北京:人民卫生出版社;1986.
- [17] 苏敬,尚志钧.新修本草:辑复本[M].合肥:安徽科学技术出版社;2005.
- [18] 唐慎微,曹孝忠,张存惠.重修政和备急证类本草[M].北京:中医古籍出版社;2010.
- [19] 李时珍.本草纲目[M].北京:人民卫生出版社;1977.
- [20] 国家药典委员会.中华人民共和国药典——一部:2015年版[M].北京:中国医药科技出版社;2015.
- [21] 冯雪,方赛男,高雨鑫,等.中药肾毒性国内外研究现状[J].中国中药杂志,2018,43(3):417-424.
- [22] 孙文燕,侯秀娟,王斌,等.中药毒性分级概况与研究思路探讨[J].中国中药杂志,2012,37(15):2199-2201.
- [23] 樊青,关建红.5种临床常用辛味中药饮片急性毒性初探——探讨毒性中药界定与分级标准的不足[J].世界中西医结合杂志,2021,16(8):1443-1446,1452.
- [24] 张智,闪增郁,向丽华,等.15味有毒中药小鼠半数致死量的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2005,11(6):435-436.
- [25] 杨仓良.毒药本草[M].北京:中国中医药出版社;1993.
- [26] 张广平,叶祖光.有毒中药的“毒性”与毒性分级[J].世界中医药,2014,9(2):175-177.
- [27] 赵军宁,叶祖光.传统中药毒性分级理论的科学内涵与《中国药典》(一部)标注修订建议[J].中国中药杂志,2012,37(15):2193-2198.
- [28] 娄鑫,田硕,白明,等.一种新的有毒中药毒性分级方法——四级毒性分类[J].中医学报,2020,35(2):370-373.

[收稿日期]2022-06-18