

中药安全性预警研究

ZHONG YAO
ANQUANXING YUJING YANJIU

主 编 高 天 何 燕



四川大学出版社

中药安全性预警研究

ZHONG YAO
ANQUANXING YUJING YANJIU

主 编 高 天 何 燕



四川大学出版社

责任编辑:唐一丹(特邀)

责任校对:许 奕

封面设计:墨创文化

责任印制:李 平

图书在版编目(CIP)数据

中药安全性预警研究 / 高天, 何燕主编. —成都:
四川大学出版社, 2012. 7

ISBN 978-7-5614-6007-8

I. ①中… II. ①高…②何… III. ①中药材—安全管理 IV. ①R282

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 162236 号

书名 中药安全性预警研究

主 编	高 天 何 燕
出 版	四川大学出版社
地 址	成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行	四川大学出版社
书 号	ISBN 978-7-5614-6007-8
印 刷	三河市天润建兴印务有限公司
成品尺寸	148 mm×210 mm
印 张	5
字 数	153 千字
版 次	2014 年 4 月第 1 版
印 次	2014 年 4 月第 1 次印刷
定 价	25.00 元

版权所有◆侵权必究

◆读者邮购本书,请与本社发行科联系。

电话:(028)85408408/(028)85401670/
(028)85408023 邮政编码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请
寄回出版社调换。

◆网址:<http://www.scup.cn>

中药安全性预警研究

主 编 高 天 何 燕

编 委 张舒锦 杨 帆 王 聪 李 斌
谭叶楠 罗晓琼 曾 彤 杨国正
张 莉 文 竹 徐建斌 王 建
陶孟瑶 张 马 邓瀚斌 张富文
廖 辛 祝英杰 魏 歆

作者介绍

高天，女，1963年1月出生，成都中医药大学毕业，硕士学位，任硕士生导师，副主任药师、副教授 1994 年在日本广岛县县立病院药局研修；1998 年在美国 Alabama, Troy University 学习。主要从事中药药品不良反应监测工作。为四川省食品药品安全监测及评审认证中心聘请专家。为 2009—2011 年四川省教育厅课题“中药安全性研究”及 2011—2013 年四川省科技厅课题“中药安全性监测与评价信息化系统的研究与开发”的课题负责人。为 2009—2011 年四川省科技厅课题“中药不良反应监测病例报告分类评价与分析研究”、2008—2010 年四川省药监局“中药安全性监测指南”、2006—2011 年四川省科技厅“复方甘草酸苷调控细胞外基质及酶系网络拮抗肺纤维化研究”、2006—2011 年国家中医管理局“肺结核治疗方案中甘草苷的增效作用临床评价研究”、2006—2011 年四川省教育厅“复方甘草酸苷对肺纤维化大鼠 Smad 蛋白的网络系统调控研究”、2006—2011 年成都市“十一五规划”、“中医药知识产权的法律保护研究——四川省的战略与对策”等课题主研人。近五年来发表的论文有《72 例维 C 银翘片药品不良反应/事件分析》、《90 例中药严重（新的严重）不良反应分析》、《香丹注射液与丹参注射液临床不良反应比较研究》、《“穿琥宁”治疗呼吸道感染临床不良事件观察与分析》等 14 篇。

何燕，女，1958 年 10 月出生，成都中医药大学中西医结合临床研究生班毕业，主任医师、教授、ADR 中心主任，研究方向有中西医结合呼吸内科、药品不良反应监测与评价、医学伦理及医疗器械临床试验。现为成都市医学会防痨协会理事，四川省生物技术协会中医药分会理事，四川省医学会中医协会会员。为 2009—2011 年四川省科技厅课题“中药不良反应监测病例报告分类评价与分析研究”、

2006—2011 年四川省科技厅“复方甘草酸苷调控细胞外基质及酶系网络拮抗肺纤维化研究”、2006—2011 年国家中医管理局“肺结核治疗方案中甘草苷的增效作用临床评价研究”、2006—2011 年四川省教育厅“复方甘草酸苷对肺纤维化大鼠 Smad 蛋白的网络系统调控研究”课题负责人。为 2008—2010 年四川省药监局“中药安全性监测指南”、2009—2011 年四川省教育厅课题“中药安全性研究”及 2011—2013 年四川省科技厅课题“中药安全性监测与评价信息化系统的研究与开发”课题主研人。近年来发表的论文有《复方甘草酸苷对 PF 大鼠 TGF- β /Smad 家族基因表达的调控规律研究》、《肺纤维化模型鼠 MMP/TIMP 基因表达异常及 SNMC 的调控机制研究》、《肺纤维化细胞因子机制研究进展》等十余篇。

前 言

随着社会及科学技术的发展，人类认识自然的能力得到了开拓和提高。大自然的奥妙没有穷尽，人类为了自身的生存和发展，对自然的勇敢探索和追求也不会停止。这种探索和追求在人类对人体自身、疾病和治疗疾病的方法和手段方面，借助于现代科学技术，特别在近代，取得了令人瞩目的进展。然而在 21 世纪的今天，科学的发展又使人们重新认识到，走近自然、返璞归真的境界才是健康生活的真谛。

在中医药理论指导下，用于防病治病的中药代表了来自自然、回归自然的健康疗法。特别是中医药理论的辨证施治、整体观念，体现了人体作为有机体的个体差异、辩证统一和天人合一的自然观。中医药是中国人民在与疾病的长期斗争中为人类医学所作出的伟大贡献，是世界最古老的文明奇迹之一，是中华民族宝贵的历史和文化遗产。中医药以其独特的理论体系、来自天然的药物以及各种独特的制药技术、用药方法，在现代科学技术发达的今天，在世界医学之林独树一帜，为防病治病发挥着重要作用。

一直以来，在中医预防和治疗疾病的过程中，中药作为最重要的治疗手段，人们更关注其有效性。人们对中药的安全性有一定认识，采取了一些防范措施，如民间的“是药三分毒”的说法。中药按药性被分为有毒、无毒；有毒又分为大毒、小毒；炮制解毒以及配伍禁忌“十八反”、“十九畏”等。但对中药安全性的主动认识和监测在临床应用中往往被医务人员及患者所忽略，往往是已经出现了与中药可能有关的较严重的安全性事件后再去被动地了解、认识和解决。

20 世纪 60 年代初，德国一家药厂生产的妊娠止呕药“反应停”造成了约 12000 名畸形新生儿，为全世界敲响了关注药品安全性的警

钟，从此药品的安全性从被动认识发展到主动认识、主动监测的阶段。1993年比利时学者报道，患者因服用的减肥药中有含马兜铃酸的马兜铃科植物广防己（传统的防己用药品种为防己科的粉防己），导致马兜铃酸肾病，唤起了医药界和社会各界对中药安全性问题的关注。而近年的鱼腥草注射液事件，又一次为科学、规范、安全、合理使用中药及强化中药安全性监测意识，深入研究中药的安全性问题提出了新的课题。

能借用客观、科学的方法，分析和解决中药的安全性问题，也是科学技术发展到今天的结果。中药安全性问题从认识到开展积极的监测、分析、评价、预警，经历了上千年的历程。这种从认识开始的转变和提升的过程，和人类的整体科学技术发展水平密切相关，和临床各科医学、实验医学、影像科学、药学、流行病学、信息、传媒、经济、政治、人文等学科的发展状况不可分割。

医学科学及相关技术的发展也使人们不断地发现中药安全性研究中存在的局限和未知。在医学实践中人们逐渐认识到，对中药的安全性监测不能局限于对合格中药在正常用法用量下出现的对人体的有害反应（即中药不良反应）的监测，而应开展对从中药研发开始，贯穿栽培、生长、采收、炮制、加工、生产、贮藏、流通、使用（包括合理和不合理使用以及滥用）、使用后的后续跟踪等整个过程的安全性警戒。另外，随着中药安全性研究的逐渐深入，我们对目前所了解和认识的关于中药安全性发生机制、解决方法等还有很多的未知和认识上的局限，需要找到正确的方法去解决和处理。中药因所含化学物质的微量和复杂、中药药理作用的机制和人体内的代谢不明确、中药安全性风险等复杂因素，而形成了中药安全性发生机制研究的瓶颈。

目前，作为广大医务人员和患者的现实需要，安全性研究最实际和最终要解决的问题为：如何在临床应用中防范和减少中药安全性风险。而中药的安全性预警是目前防范和减少中药安全性风险最有效、最实际的方法。因此，利用多学科的知识，对中药的安全性预警问题进行研究，了解与中药安全性预警有关的国内、国外历史渊源及发展趋势，了解有关的法律法规、中药安全性预警相关的药物安全性研究现状、中药安全性预警相关术语，了解现有安全性的研究方法和发展

趋势、中药安全性预警的方法、中药预警有关数据库、常用中药及中成药的临床安全性案例等，将为提高医务人员、患者及全社会的中药安全性意识，减少中药的安全性风险，保证人体用药安全起到积极有效的作用。此外，对中药安全性预警的研究也将为全世界传统草药的研究作出贡献，为现代医药的安全性研究探索新的路径，为中医药走向世界作出我们的努力。这是我们中医药工作者的职责，也是历史赋予我们的使命。

在本书中，我们阐述了对中药安全性预警研究的理解和认识，以及所开展的一些研究工作，旨在为保证临床合理、安全用药，对中药的安全性研究作出一些有益的探索。如有不妥之处，敬请批评指正。

编 者

2011 年 12 月 1 日

目 录

第一章 国内中药安全性预警的历史概况·····	(1)
第一节 中药安全性预警思想的起源·····	(1)
第二节 中药安全性预警思想的形成与发展·····	(2)
一、秦汉时期·····	(2)
二、魏晋南北朝时期·····	(5)
三、隋唐以后·····	(6)
第三节 近代的发展·····	(12)
一、国外药物警戒思想·····	(12)
二、国内药物安全性监测·····	(14)
第二章 国外草药安全性预警研究概况·····	(16)
第一节 国外草药发展的背景与现状·····	(16)
一、国外古代传统草药的历史渊源·····	(17)
二、国外草药在现代的发展·····	(18)
第二节 世界各国药物安全性预警的一般情况·····	(20)
一、预警机构的建立·····	(20)
二、预警前安全性信号的发现·····	(22)
三、预警的方法·····	(23)
第三节 国外药物安全性预警的发展·····	(25)
一、欧盟各国·····	(25)
二、美国·····	(28)
三、美国与欧盟加强药品安全警戒的措施·····	(29)
第三章 中药安全性预警相关法律法规研究·····	(31)
第一节 国外药物警戒法律法规概述·····	(31)
一、国外药物警戒法律法规分析·····	(31)

二、国外药物警戒体系的对比分析·····	(34)
第二节 我国中药安全性相关法律法规·····	(36)
一、我国现阶段中药警戒的相关法律法规·····	(36)
二、我国中药安全性警戒现状的法律法规分析·····	(42)
第四章 中药安全性预警相关概念·····	(45)
第一节 概念·····	(45)
一、中药不良反应·····	(45)
二、中药不良事件·····	(45)
三、新的中药不良反应·····	(45)
四、严重中药不良反应·····	(46)
五、药物警戒·····	(46)
六、药物警戒与药物不良反应的区别和联系·····	(46)
七、信号·····	(47)
八、中药安全性预警·····	(47)
九、风险与效益·····	(47)
十、中药·····	(48)
十一、中成药·····	(48)
十二、中药群体不良事件·····	(48)
十三、中药重点监测·····	(48)
第二节 中药安全性分类及临床表现·····	(49)
一、药品不良反应的分类·····	(49)
二、药品不良反应的临床表现·····	(49)
三、中药不良反应的临床判断分析·····	(51)
第三节 中药安全性预警监测方法·····	(52)
一、自愿报告系统·····	(52)
二、处方事件监测·····	(53)
三、医院集中监测系统·····	(53)
四、药物流行病学研究·····	(54)
五、ADR 计算机监测·····	(55)
第五章 中药预警安全性评价·····	(56)
第一节 影响中药安全性评价的因素·····	(56)
一、人体因素·····	(57)

二、药品因素·····	(62)
第二节 中药安全性分析评价方法·····	(74)
一、个例的安全性评价·····	(74)
二、个例的集中评价·····	(78)
三、集中监测评价·····	(80)
四、与药品有关的安全性影响因素的分析评价·····	(82)
五、数据库信息的安全评价·····	(84)
第六章 中药安全性预警·····	(85)
第一节 用药风险因素预警·····	(85)
一、风险品种·····	(85)
二、有效的预警内涵及发展·····	(89)
第二节 临床用药安全性预警·····	(91)
一、中药剂型的特性·····	(91)
二、临床用药注意事项·····	(98)
三、临床观察指标·····	(98)
四、临床常见安全问题分析及解决·····	(99)
五、药品的信息及分析·····	(100)
六、患者流行病学资料·····	(100)
七、临床医务人员的作用·····	(101)
八、社区服务·····	(105)
九、涉药企业的作用·····	(105)
第三节 中药安全性预警方式·····	(105)
一、法律法规·····	(106)
二、指导原则·····	(106)
三、信息通报·····	(106)
四、专业杂志·····	(106)
五、医学专业学会·····	(106)
六、医学培训宣传与医学继续教育·····	(107)
七、面向公众的中药安全性信息·····	(107)
八、中药安全性数据库智能软件预警·····	(107)
第七章 中药安全性预警数据库研究·····	(108)
第一节 中药数据库的发展现状及分类·····	(108)

一、发展现状·····	(108)
二、中药数据库的分类·····	(109)
三、其他相关数据库·····	(110)
第二节 数据库与中药安全性预警·····	(113)
一、计算机与中药安全性预警·····	(113)
二、中药安全性预警数据库研究·····	(114)
三、中成药安全性预警数据库结构设计·····	(115)
第三节 中药安全性预警数据库的应用及发展·····	(116)
一、用于中药安全性现代文献的检索·····	(116)
二、用于中药安全性数据的分析和归类·····	(116)
三、用于中药安全性有关的不同疾病的研究·····	(116)
四、具有数据库的其他功能·····	(117)
五、中药安全性预警数据库智能软件系统设计思路简介 ·····	(118)
六、其他·····	(121)
第八章 常用中药不良反应病例及症状·····	(124)
薄荷·····	(124)
白芷·····	(124)
白芍·····	(124)
白芥子·····	(124)
百部·····	(124)
补骨脂(盐制)·····	(125)
败酱·····	(125)
半枝莲·····	(125)
板蓝根·····	(125)
川贝母·····	(125)
苍术·····	(126)
川乌·····	(126)
苍耳子·····	(126)
草乌·····	(126)
赤芍·····	(126)
川楝子·····	(126)

川芎·····	(126)
车前子·····	(127)
丁香·····	(127)
独活·····	(127)
党参·····	(127)
当归·····	(127)
丹参·····	(127)
鹅不食草·····	(128)
防风·····	(128)
茯苓·····	(128)
附片·····	(128)
枸杞子·····	(129)
甘草·····	(129)
葛根·····	(129)
红参·····	(129)
核桃仁·····	(129)
火硝·····	(129)
红花·····	(130)
黄芪·····	(130)
黄连·····	(130)
黄芩·····	(130)
何首乌·····	(130)
鸡内金·····	(131)
菊花·····	(131)
金钱草·····	(131)
桔梗·····	(131)
苦杏仁·····	(131)
苦参·····	(131)
灵芝·····	(132)
了哥王·····	(132)
两面针·····	(132)
龙胆草·····	(132)

芦荟·····	(132)
没药·····	(133)
麦冬·····	(133)
蒲公英·····	(133)
乳香·····	(133)
人参·····	(133)
蛇床子·····	(134)
山豆根·····	(134)
三棱·····	(134)
生地黄·····	(134)
生川乌·····	(134)
水蛭·····	(135)
熟地黄·····	(135)
山药·····	(135)
桑葚·····	(135)
天花粉·····	(135)
菟丝子(盐制)·····	(135)
威灵仙·····	(136)
五加皮·····	(136)
吴茱萸·····	(136)
细辛·····	(136)
辛夷·····	(136)
益母草·····	(136)
延胡索(盐制)·····	(136)
罂粟壳·····	(137)
栀子·····	(137)
樟脑·····	(137)
紫河车·····	(137)
参考文献·····	(138)

第一章 国内中药安全性预警的历史概况

中药的应用已有数千年的历史，作为中华民族的国粹，在几千年的发展历程中，中药为解除人体疾病、保障人体健康发挥了重要的作用，为中华民族的繁衍昌盛作出了重大的贡献。近年来，随着中药制药工业的蓬勃发展，中药的应用达到了一个新的台阶，也由于人们对自身健康的日益重视，中药的应用更加广泛。

由于中药的有效性和所体现的健康理念，目前国内医药行业及社会各界，在日益关注、重视中药的开发研究与推广应用的同时，也越来越关注、重视、加强并广泛提倡科学合理地使用中药，以及开展防止或减少中药的安全性风险的研究。为了达到合理使用中药和防止或减少中药的安全性风险的目的，分析和知晓我国传统中医药对安全性认识的渊源及其发展，我国传统中医药中关于药物毒性和用药安全的理论和认识，古代本草医籍中蕴涵的大量与安全用药相关的论述，以及如中药的服药禁忌、配伍及炮制等减毒方法，有毒中药的剂量控制原则，中药毒性分级，中毒解救等古代安全性预警思想原始思路的起源、形成与发展，将对中药的安全性预警研究起到启迪和借鉴作用。

第一节 中药安全性预警思想的起源

中药的应用和发展经历了长期的实践过程，中药学知识是人们在与疾病不断地作斗争的过程中逐渐积累、总结出来的。

从某种意义上来说，中药学的发展史也是中药毒性的认识史。远

古时代，人类早期生活环境十分恶劣，食物没有保障，为了生存，不得不在自然界中到处寻找食物。人类在采集植物和狩猎的过程中常会遇到有毒的食物，发生中毒事件，偶尔也会因吃了某些食物使疾病减轻甚至消除，于是人们从中接受教训，逐步增强了辨别和选择食物的能力，这就是古人对毒性的最初认识。通过口尝、身试的反复验证，积累的用药知识和经验，便是我国最早的“临床药理学”。经过长期实践，人们像处理食物那样，对有减轻疾病功效的植物进行洗涤、打碎、简单加工，这便是中药炮制的萌芽。

《淮南子·修务训》中有“神农乃教民播种五谷……尝百草之滋味，水泉之甘苦，令民知所避就。当此之时，一日而遇七十毒”的传说；《尚书·说命》也记载：“若药弗冥眩，厥疾弗廖。”据史载，南唐末代皇帝李煜就是被人在酒菜中偷偷放入中药“马钱子”而命归黄泉的。可见古人很早就认识到很多植物有毒，这便是古人最初对中药安全性的认识，同时也是中药安全性预警认识的开始。

第二节 中药安全性预警思想的形成与发展

一、秦汉时期

西汉以前是以“毒药”作为一切药物的总称。在西周时期（公元前1046年—前771年）就已有“医师”出现，《周礼·天官》曰：“医师掌医政令，聚毒药以供医事。”在此之“毒”，即指药物偏性，可利用药物偏性纠正疾病的偏盛或偏衰。《景岳全书》曰：“药以治病，因毒为能，所谓毒药，是以气味之有偏也。盖气味之正者，谷食之属也，所以养人之正气。气味之偏者，药饵之属也，所以去人之邪气。其为故也，正以人之为病，病在阴阳偏胜耳……是凡可辟邪安正者，均可称为毒药，故曰毒药攻邪也。”这里的“毒”是指中药的偏性，反映出当时人们对药物的治疗作用和毒副作用还不能很好地把握，故笼统地称之为“毒药”。春秋战国时期，中医学奠基之作《黄