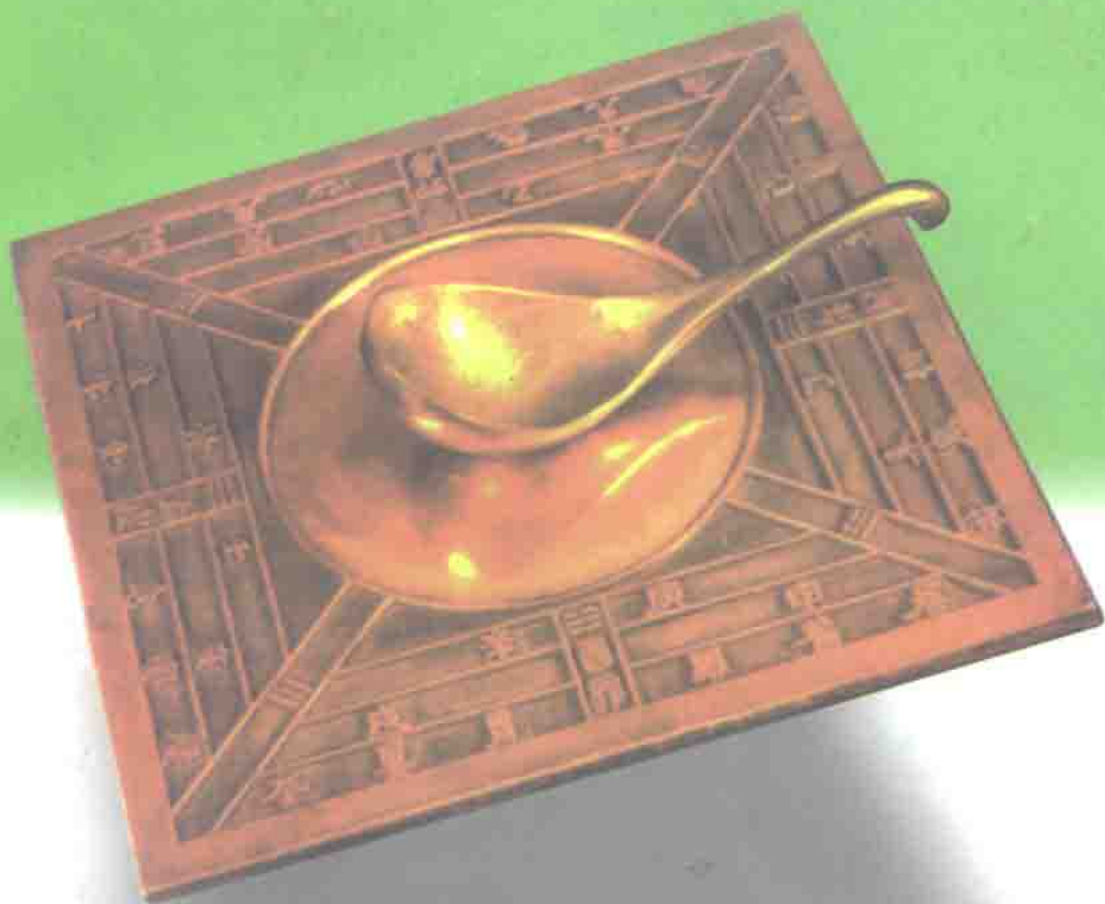


全国执业中药师资格考试应试指南

国家中医药管理局科技教育司 组织编写

# 中药药理学



中国中医药出版社

全国执业中药师资格考试应试指南

# 中药药理学

国家中医药管理局科技教育司 组织编写

编写人员：李仪奎 刘青云 沈映君 吴清和

中国中医药出版社

· 北 京 ·

**图书在版编目 (CIP) 数据**

中药药理学/国家中医药管理局科技教育司组织编写.

-北京: 中国中医药出版社, 1997.4

ISBN 7-80089-737-0

I. 中… II. 国… III. 中药学: 药理学 IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 06730 号

中国中医药出版社出版

发行者: 中国中医药出版社

(北京市朝阳区东兴路七号 电话: 64151553 邮码: 100027)

印刷者: 北京卫顺印刷厂印刷

经销者: 新华书店总店北京发行所

开 本: 787×1092 毫米 16 开

字 数: 200 千字

印 张: 8.25

版 次: 1997 年 4 月第 1 版

印 次: 1997 年 4 月第 1 次印刷

册 数: 10000

书 号: ISBN7-80089-737-0/R·735

定 价: 12.00 元

全国执业药师资格考试应试指南  
编审委员会

主任委员：李拯吉

副主任委员：李满海 郑守曾 吴刚 许志仁  
委 员：

丁林生 于永杰 王永珍 王明来  
叶定江 冯帆生 刘镇宇 刘燕池  
李仪奎 李家实 张印生 张俊荣  
范永升 范碧亭 金霁英 赵来玺  
段逸山 贾天柱 钱超尘 雷载权  
藏春元 濮传文 魏璐雪

(以姓氏笔画为序)

## 编写说明

中共中央《关于建立社会主义市场经济体制若干问题的决定》中指出：“要把人才培养和合理使用结合起来，配套改革劳动人事与干部选拔制度。要制定各种职业的资格标准和录用标准，实行学历文凭和职业资格两种证书制度，逐步实行公开招聘，平等竞争，促进人才合理流动。”据此，国家劳动部、人事部于1994年2月22日联合发文，正式颁发《职业资格证书规定》。《规定》指出：“职业资格是对从事某一职业所必备的学识、技术和能力的基本要求。职业资格包括从业资格和执业资格。从业资格是指从事某一专业（工种）学识和能力的起点标准。执业资格是指政府对某些责任较大、社会通用性较强、关系公共利益的专业（工种）实行准入控制，是依法独立开业或从事某一特定专业（工种）学识、技术和能力的必备标准。国家职业资格证书参照国际惯例，实行国际双边或多边互认。”

中药是用于人类防病治病和康复保健的特殊商品。加强中药管理，提高中药质量，保障用药安全有效，是关系到人民身体健康的大事。

因此，国家决定在中药生产和中药流通领域实施执业中药师资格制度，加强中药专业技术人员的职业准入控制。要求“凡从事中药（中药材、中成药、中药饮片、中医药保健品）生产、经营活动的企事业单位，在其关键岗位必须配备有执业中药师资格的人员。执业中药师通过国家组织的资格考试取得执业资格，依法独立执行业务。”

资格考试是国家对职业准入控制的一种手段。根据人事部和国家中医药管理局联合下发的《关于印发〈执业中药师资格制度暂行规定〉、〈执业中药师资格考试实施办法〉及〈执业中药师资格认定办法〉的通知》（人职发〔1995〕69号）的有关规定，自1996年起于每年在全国范围内举行一次。执业中药师资格考试科目分为：“中药药事管理与法规”、“中药学专业知识”、“综合知识与技能”。“各科考试成绩一次合格，才能取得执业中药师资格。”

为了配合每年一次的执业中药师资格考试，指导应考人员有效地进行复习，依据国家中医药管理局编写、国家人事部审定的《全国执业中药师资格考试大纲》，我司组织有关专家编写了《全国执业中药师资格考试应试指南》，共九册，分别是：《中药药事管理》、《中药法规汇编》、《中药学》、《中药药剂学》（含中药炮制学）、《中药化学》、《中药药理学》、《中药鉴定学》、《综合知识与技能（上）》、《综合知识与技能（下）》。其内容紧扣大纲，实用性强，作为各培训单位开展考前培训和应考人员备考的必备教材。

国家中医药管理局科技教育司

1997年3月

# 目 录

<b>第一章 总论</b> .....	1
一、中药药理学的基本概念.....	1
二、中药的药性理论研究概况.....	1
三、中药的用药禁忌.....	2
四、影响中药药理作用的因素.....	2
五、中药新药申报中对药理研究的基本技术要求.....	4
六、中药新药申报中对毒理研究的基本技术要求.....	5
<b>第二章 解表药</b> .....	8
主要药理作用和常用实验方法.....	8
麻黄.....	8
桂枝.....	9
细辛.....	10
柴胡.....	10
葛根.....	11
<b>第三章 清热药</b> .....	13
主要药理作用和常用实验方法.....	13
黄连.....	14
黄芩.....	15
黄柏.....	17
苦参.....	17
金银花.....	18
连翘.....	19
大青叶与板蓝根.....	20
穿心莲.....	20
青黛.....	21
鱼腥草.....	22
北豆根.....	22
山豆根.....	23
蒲公英.....	24
紫花地丁.....	24
知母.....	25
栀子.....	25
牡丹皮.....	26

紫草 .....	27
青蒿 .....	27
<b>第四章 泻下药 .....</b>	<b>29</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	29
大黄 .....	29
芒硝 .....	31
番泻叶 .....	32
火麻仁 .....	32
商陆 .....	32
芫花 .....	33
<b>第五章 祛风湿药 .....</b>	<b>34</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	34
秦艽 .....	35
防己 .....	35
豨莶草 .....	36
五加皮 .....	37
独活 .....	37
雷公藤 .....	38
<b>第六章 芳香化湿药 .....</b>	<b>40</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	40
藿香 .....	40
厚朴 .....	41
苍术 .....	42
白豆蔻 .....	43
<b>第七章 利水渗湿药 .....</b>	<b>44</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	44
茯苓 .....	45
猪苓 .....	46
泽泻 .....	46
茵陈 .....	47
<b>第八章 温里药 .....</b>	<b>49</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	49
附子 .....	50
干姜 .....	51
肉桂 .....	52
<b>第九章 理气药 .....</b>	<b>53</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	53
枳实与枳壳 .....	54
青皮 .....	55

陈皮 .....	56
香附 .....	57
木香 .....	58
<b>第十章 消食药 .....</b>	<b>59</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	59
山楂 .....	60
<b>第十一章 止血药 .....</b>	<b>61</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	61
三七 .....	62
蒲黄 .....	63
<b>第十二章 活血化瘀药 .....</b>	<b>64</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	64
丹参 .....	66
川芎 .....	67
延胡索 .....	68
益母草 .....	69
莪术 .....	70
红花 .....	70
桃仁 .....	71
银杏叶 .....	72
马钱子 .....	72
<b>第十三章 化痰止咳平喘药 .....</b>	<b>73</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	73
桔梗 .....	73
杏仁 .....	74
半夏 .....	75
浙贝母 .....	75
川贝母 .....	76
薤白 .....	76
天南星 .....	76
<b>第十四章 安神药 .....</b>	<b>78</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	78
酸枣仁 .....	78
远志 .....	79
<b>第十五章 平肝息风药 .....</b>	<b>81</b>
主要药理作用和常用实验方法 .....	81
天麻 .....	81
钩藤 .....	82
牛黄 .....	82



羚羊角 .....	83
地龙 .....	83
罗布麻叶 .....	84
<b>第十六章 开窍药</b> .....	86
主要药理作用和常用实验方法 .....	86
麝香 .....	86
苏合香 .....	88
石菖蒲 .....	88
冰片 .....	89
<b>第十七章 补虚药</b> .....	90
主要药理作用和常用实验方法 .....	90
人参 .....	93
黄芪 .....	95
党参 .....	97
甘草 .....	98
白术 .....	99
淫羊藿 .....	100
冬虫夏草 .....	100
鹿茸 .....	101
何首乌 .....	102
白芍 .....	103
当归 .....	104
枸杞子 .....	105
刺五加 .....	106
熟地 .....	107
麦冬 .....	108
绞股蓝 .....	108
<b>第十八章 收涩药</b> .....	111
主要药理作用 .....	111
五味子 .....	111
五倍子 .....	112
罂粟壳 .....	112
<b>第十九章 驱虫药</b> .....	114
主要药理作用 .....	114
苦楝皮 .....	114
使君子 .....	114
槟榔 .....	115
<b>第二十章 外用药及其它</b> .....	116
主要药理作用和常用实验方法 .....	116

大蒜	117
硫黄	118
明矾	118
硼砂	119
百部	119
炉甘石	119
附：外用药药理作用概括表	120

# 第一章 总 论

## 一、中药药理学的基本概念

中药药理学是在中医药理论指导下，用现代科学方法研究中药与机体相互作用的科学。

研究中药药理学应以中医药理论为指导。中药品种繁多，每种中药从性味、归经、功效、主治、用法、用量、配伍、宜忌等，历代医家都有大量论述，这是十分宝贵的临床经验的结晶，应认真继承，指导中药药理研究，并深入分析其现代科学的实质，这是研究中药药理作用的捷径，也是在思路和方法上完全不同于研究西药的一个显著特点。

中药药理学研究的方法必须是现代科学的方法，借助一切现代科学的先进技术为手段，才能不断揭示中医药理论和中医治病的现代科学机理，并勇于创新，使之发展到一个更高的水平。

中药药理学研究的内容是中药对机体（包括人体、动物体和病原体）的作用机理，另一方面也研究机体对药物或其有效成分的体内处置过程。

## 二、中药的药性理论研究概况

中药的药性理论包括四气（四性）、五味、归经、升降浮沉等理论。其中以四性现代研究较多，概述如下：

1. 对植物神经-肾上腺系统功能的影响：根据体温、脉率、呼吸频率、唾液分泌量、收缩压和舒张压等 6 个指标，用因子分析法制成回归方程，可以估算人体的植物神经系统的功能水平，发现热证患者一般交感神经系统活动增强，而寒证患者该系统的活动减弱。当热证患者经寒、凉方药治疗后，随着症状的缓解，其植物神经平衡指数也渐趋降低，提示寒凉方药可使植物神经功能水平下降；反之，当寒证患者经温热方药治疗后，随着症状好转，其植物神经平衡指数也逐渐升高，提示温热方药可使植物神经功能水平提高。研究证明，不同药性的药物影响植物神经-肾上腺系统的途径是多种多样的，有的影响中枢，有的影响植物神经末梢神经递质的释放或肾上腺髓质形成和释放肾上腺素，有的作用于神经递质的受体。例如寒性药物知母、石膏、黄柏、龙胆草等，可使催化儿茶酚胺生物合成的重要酶多巴胺β羟化酶（DBH）的活性降低，减少体内儿茶酚胺生成。反之，热性药物如附子、肉桂、干姜等则使 DBH 的活性增强，从而促使儿茶酚胺合成。热性药物麻黄中的主要活性成分麻黄碱是主要通过促进肾上腺素能神经末梢释放递质而起作用的。

2. 对代谢的影响：近年来的研究表明，不同药性的药物对机体产热过程产生不同的影响，温热药对机体产热过程产生正性影响，寒凉药产生负性影响，但影响的途径是多种多样的。近年来认为， $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶（钠泵）在机体热生成中占重要地位。哺乳动物组织在静息状态下约有一半能量消耗于驱动钠泵，甲状腺激素引起组织耗能增加，其中 75% 是由于钠泵活性

增加所致。近年来发现,某些温热药和寒凉药可影响钠泵活性。寒凉药知母、黄连、黄柏、大黄、栀子等,都能抑制 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶的活性。知母所含的主要皂甙元菝葜皂甙元(知母皂甙元)已被证明是一个典型的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶抑制剂,其活性同专一性 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶抑制剂乌本甙相比,两者在 $2 \times 10^{-5} \text{mol/L}$ 时抑制程度相近。以甲状腺素诱导小鼠肝脏 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶增量,知母皂甙和皂甙元可使这些小鼠肝脏切片的过高耗氧率抑制到接近正常小鼠的水平。相反,在大鼠持续使用地塞米松一段时间后,出现了明显的耗竭现象,此现象与临床上阳虚表现极为相似,测定其 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶活性可发现明显低于正常对照组,而热性药淫羊藿与地塞米松合用,可使 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶活性回升到正常对照组水平。有些药物可通过影响甲状腺系统的活动而影响机体代谢,已证明,长期喂饲寒性药物所致的寒证动物模型,其垂体中的促甲状腺激素含量下降,而具有抗甲状腺肿作用的药物如海藻、昆布、黄药子、柳叶等药性都属寒凉。一般认为这些中药内含有大量碘,可抑制促甲状腺激素(TSH)的分泌,大剂量时对甲状腺激素的合成和释放也有抑制作用。有些药物可影响细胞内的代谢过程,如电镜观察发现,淫羊藿可使氢考阳虚动物模型的线粒体病理变化改善。鹿茸能提高大鼠脑、肝、肾组织的耗氧量,促进糖原分解。

3. 寒凉药对病原微生物及肿瘤细胞的影响:细菌、病毒等病原体引起的急性感染,根据其临床表现,中医辨证一般属热,需以寒凉药为主的方药治疗。其中许多药都有一定的抗感染疗效。如清热药中的黄柏、黄连、连翘、鱼腥草、板蓝根、玄参、金银花、青蒿,辛凉药中的菊花、柴胡、牛蒡等除有程度不同的抗菌、抗病毒作用外,还分别具有抗毒素、抗炎等与抗感染有关的多种药理作用。有些药物如白花蛇舌草、穿心莲内酯体外无明显抗菌、抗病毒效果,但临床治疗感染性疾病有效。

恶性肿瘤的临床表现如局部肿痛、溃烂、恶臭、发热等,中医辨证也属热。有人对90种中草药进行抗肿瘤实验,发现有一定抑制活性的大部分是寒凉药。已证明有抗肿瘤作用的寒凉药如山慈姑、山豆根、大黄、青黛、苦参等。

### 三、中药的用药禁忌

1. 中药的配伍禁忌:七情中的相反、相恶是复方配伍禁忌中应当遵循的原则,但近代研究对这种配伍是否会使其毒副作用增加的问题,尚难作出确切结论,有待进一步研究。

2. 妊娠禁忌:中药的妊娠禁忌是中医长期临床实践的经验总结。经近代药理研究有些已得到证实,如增强子宫收缩而有引起流产危险的药如莪术、红花、桃仁、益母草、蒲黄、麝香等;刺激子宫内膜产生炎性反应而致流产的药如芫花等;有致畸胎作用和致流产的药如半夏;机理未明,但实验证明有终止妊娠作用的药如水蛭、冰片等。

### 四、影响中药药理作用的因素

影响中药药理的因素包括药物、机体和环境等诸方面。其中药物因素是中药不同于合成药物的特殊因素,对药效的影响最大,叙述于下:

1. 中药基原:影响药效的中药基原因素包括错误和非正品品种的问题。中药的品种错误可造成药效和毒性的巨大变化,例如五加皮应为五加科植物五加或无梗五加的根皮,如误以

萝藦科植物杠柳的根皮入药则虽也有一定的抗灸作用，但后者含杠柳甙，具有类似毒毛旋花子甙样的毒性。青风藤应为防己科植物青藤的藤茎，其药效与所含青藤碱 (Sinomenine) 密切相关，如以青风藤科植物青风藤入药，则后者并不含有青藤碱，故药效完全不同。山豆根的基原应是豆科植物柔枝槐的根及根茎，含苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱、甲基金雀花碱等有效成分，如误以防己科植物北豆根入药，则后者所含生物碱主要为蝙蝠葛碱和山豆根碱等，成分不同，作用不可能相同。

中药讲究地道药材，实验证明，正品中药的药效同其混杂次品作用可有很大区别。如正品甘草应为豆科植物甘草 *Glycyrrhiza uralensis* Fisch 或光果甘草 *G. glabra* Linn 的根和根茎。曾测定正品新疆产甘草的甘草次酸含量为 7.2%，而混杂品种粗毛甘草 *G. aspera* 仅含 0.72%，相差 10 倍之巨。以大黄正品掌叶大黄与混杂品种华北大黄相比，泻下作用强度，掌叶大黄的  $ED_{50}$  为 326~493mg/kg，而华北大黄  $ED_{50}$  在 5000mg/kg 以上，说明后者药效明显不如前者。

2. 产地：中药绝大部分是植物药和动物药，自然生长环境具有一定的地域性，各地区的土壤、水质、气候、日照、雨量、生物分布等生态环境对药用动、植物的生长都会产生明显影响，特别是土壤成分对中药内在成分的质和量影响更大。唐《新修本草》：“离其本土，则质同而效异；乖于采摘，乃物是而实非。”同一种植物，由于产地不同，质量就有差异。“道地药材”的概念，不仅是其基原，也包括其产地，即某一地区所产的某种药材，质量高、疗效好，因而素有盛名。如甘肃的当归、宁夏的枸杞子、四川的黄连等。实验证明，产地不同，同一植物所含有效成分不完全相同，从而使药理作用也有差别，如长白山的野山参，东北各省与朝鲜日本的园参，不但含人参总皂甙的量不同，而不同皂甙单体的含量也不一样。又如，不同产地的麻黄，其有效成分麻黄碱的含量可相差 10 倍以上。

3. 采收季节：药物的采收时间对药物的质量有着十分重要的影响。如有人测定丹参的有效成分丹参酮 I A、丹参酮 I 的含量，第四季度收获的丹参比其他季节收获的高 2~3 倍。人参中皂甙以 8 月后含量最高，故应在 8~9 月采收。又如臭梧桐叶在 5 月开花前采摘，对动物的降压作用强。开花后所采集的叶，降压作用减弱。青蒿中所含抗疟成分青蒿素在 7~8 月花前盛叶期含量最高，达 0.6%，开花后含量下降。再如具有凉血止血功效的槐花，在未开放的花蕾（槐米）中芦丁的含量达 23.5%，而开放花（槐花）中仅含 13%。金银花的抗菌有效成分绿原酸花蕾中的含量也远较开放花为高，故皆宜在花含苞待放时采摘。

4. 炮制的影响：炮制前后，中药的成分质和量会发生变化，药理作用和临床疗效可随之出现差异。

中药炮制可从以下一些方面影响药物的药理作用：

(1) 降低毒性：实验证明，炮制可降低药物的毒性，如附子经炮制后，对心脏的致心律失常毒性明显降低而保留了其强心作用。生半夏对胃粘膜有强大刺激作用而致吐，炮制后不仅不致吐，且有镇吐作用。制首乌醇提取液较生首乌醇提取液的  $LD_{50}$ ，毒性小 20 倍以上。

(2) 增强药效：如延胡索的有效成分为生物碱，水煎液溶出量甚少，醋炒后，延胡索中生物碱与醋酸结合成易溶于水的醋酸盐，水煎液中溶出的总生物碱含量增加，故镇痛作用加强。又如杜仲中含杜仲胶多，生杜仲煎出的有效成分甚少，炮制后则胶质破坏，故炒杜仲煎剂降低血压较生杜仲煎剂强。

(3) 加强或突出某一作用：如生大黄主要有泻下作用，也有抗菌作用，炮制后的制大黄

出现较强抗菌作用，而泻下作用减弱。

5. 剂型、制剂和煎煮方法：同一种中药如制成不同剂型、制剂，由于制造工艺不同，给药途径不同等，往往影响药物的吸收和血液中有有效成分的浓度，故可直接影响药理作用的强度及性质。

· 中药最习用的剂型是水煮煎剂。煎煮讲究火候、时间。又有“先煎”、“后下”等具体要求。不同煎煮方法对中药药效的影响，已引起注意。又如不同方法煎制的三种大承气汤，其中活性成分含量不同，药理作用强度也异。经典法（滤液中后下大黄）煎液中大黄酸及总蒽醌的溶出量最多，比混煎法（四味药不分先后同时煎）分别多出14%和11%。后下法（在药渣中后下大黄）含量居中。对动物的致泻、肠蠕动增强、肠内容推进加速等作用，经典法煎液也皆明显强于其他两法煎制者。

影响中药药理作用的药物因素还有剂量、贮藏条件等。

## 五、中药新药申报中对药理研究的基本技术要求

中药新药的药理学研究包括主要药效学、一般药理学及药代动力学研究等。为申报临床研究提供科学依据。

中药新药的药理研究，应遵循中医药理论，运用现代医药方法，制定具有中医学特点的试验计划，根据新药的功用主治，选用或建立适当的动物模型和试验方法，对新药的有效性做出科学的评价。

### （一）基本要求

1. 试验主要负责人应具有医药卫生专业大专以上水平及资历。具有一定的理论基础与技术操作能力。确保试验设计合理，结果判断准确，总结资料可靠，并有课题负责人签名及单位盖章。

2. 实验室条件、仪器设备、各种试剂及组织管理均应符合规范化要求。

3. 实验动物应符合国家规定的等级动物要求，必要时应选用特殊模型动物或特定年龄、性别的动物。

4. 试验记录应详细准确，试验中出现的新问题或特殊现象均应详细写明情况。

5. 试验结果应经统计学处理，尽可能以表格列出统计结果。

### （二）主要药效学研究

#### 1. 试验方法的选择

（1）试验设计应考虑中医药特点，根据新药的主治（病或证），参照其功能，选择两种或多种试验方法，进行主要药效研究，为其有效性作出科学评价。

（2）由于中药常具有多方面的药效或通过多种途径发挥作用等特点，均应选择适当方法加以证实。

（3）动物模型应首选符合中医病或证的模型，目前尚有困难的，可选用与其相近似的动物模型和方法进行试验，以整体动物体内试验为主，必要时配合体外试验，从不同层次证实其药效。

（4）新药第一、二、三类的主要药效学研究，应能充分证实其主要治疗作用，以及较重要的其他治疗作用。第四类可选用两项（或多项）主要药效试验或提供详细文献资料，第五

类新药只做新增病证的主要药效试验。中药材的人工制成品、新的药用部位、以人工方法在体内的制取物及引种药材的药效试验，均应与原药材做对比试验。

2. 观测指标：观测指标应选用特异性强、敏感性高、重现性好、客观、定量或半定量的指标进行观测。

3. 实验动物：根据各种试验的具体要求，合理选择动物，对其种属、性别、年龄、体重、健康状态、饲养条件及动物来源等，应有详细记录。

#### 4. 受试药物

(1) 应是处方固定、生产工艺及质量基本稳定，并与临床研究用药基本相同的剂型及质量标准。例如固体剂型可以用临床研究所用的制剂，也可以用其不含辅料的制剂。

(2) 在注射给药或离体试验时应注意药物中杂质、不溶物质、无机离子及酸碱度等因素对试验的干扰。

5. 给药剂量及途径：各种试验至少应设两个剂量组，剂量选择应合理，其中一个剂量应相当于临床剂量的2~5倍（小鼠可为10~15倍），大动物（猴、狗等）或特殊情况，可仅设1~2个剂量组。药效试验剂量不应高于长期毒性试验剂量。

给药途径一般采用二种，其中一种应与临床相同，如确有困难，也可选用其他给药途径进行试验，并应说明原因。溶解性好的药物，可注射给药（要注意排除非特异性反应）。而粗制剂或溶解性差的药物，可仅用一种给药途径进行试验。

6. 阳性对照药：主要药效研究应设对照组，包括空白对照（正常及模型动物对照组，必要时应设溶媒对照组）及阳性药物对照组。阳性对照药可选用药典收载或正式批准生产的中药或西药，选用的药物应力求与新药的主治相同，功能相似，剂型及给药途径相同者，根据需要可设一个或多个剂量组。

### （三）一般药理研究

一、二类中药新药应进行一般药理研究，观察主要药效以外的其他作用，主要观察以下三个方面：

1. 神经系统：观察给药后的活动情况和行为变化。
2. 心血管系统：观察给药后对心电图及血压等的影响。
3. 呼吸系统：观测给药后对呼吸频率、节律及深度的影响。

一般药理研究所用的剂量和给药途径，要与产生主要药效作用的剂量和给药途径一致。用清醒动物或麻醉动物均可。

### （四）药代动力学研究

中药材中提取的单一化学成分研制成的新药，应进行此项研究，包括药物的吸收速率、吸收程度、在体内重要器官的分布和维持情况以及排泄的速率和程度等。

## 六、中药新药申报中对毒理研究的基本技术要求

中药新药的毒性试验包括急性毒性试验、长期毒性试验和特殊毒性试验。

中药新药毒理研究的目的是对新药的安全性做出评价，为临床试验用药提供科学依据，保证临床用药安全。包括以下方面：

1. 排除不安全药物进入临床试验：新药进入临床试验之前，必须提供毒理学研究资料，经

对其毒性、疗效等全面衡量，申报批准后，才能进入临床试验，以排除不安全的药物用于病人。

2. 了解新药可能出现的毒副作用，为临床安全用药提供导向：通过对新药毒性进行系统的实验研究，发现其毒性作用的性质和规律，毒性反应的靶器官（特别是首先出现毒性的靶器官），毒性反应的可逆性如何等。

3. 为临床确定治疗剂量提供依据：临床常用量即治疗量，是一个对大多数病人有效而不出现毒性反应的剂量，它最终必须通过临床才能确定。但通过新药药效学和毒理学研究，特别是通过对动物的最小致死量（或最大耐受量）与药效学有效剂量的比值，估算出新药的安全范围，将为临床用药的可变动范围提供重要参考。

4. 为确定临床禁忌症提供参考：毒理学研究中发现的药物毒性作用的靶器官，在临床研究考虑禁忌症时应作为重要参考，对该器官原已有病或功能不全者一般应列为禁忌，以免该器官受到进一步损害。如对肝脏有毒性的新药，在肝炎或肝功能不全患者应列为禁忌；对肾脏有毒性的新药，在肾病或肾功能不全患者应列为禁忌；有生殖毒性的新药，妊娠妇女应列为禁忌；对胃、肠粘膜有强烈刺激性的新药，溃疡病人应禁用或慎用等。

总之，新药毒性反应的检出，它有助于临床工作者全面了解和掌握新药，使人们既看到药物对疾病的治疗作用，也注意到药物可能出现的不良反应和毒性，做到合理用药、安全用药。

#### （一）急性毒性试验

急性毒性试验是指一次大剂量给药后，动物出现的毒性反应和死亡情况的观察。新药进行急性毒性试验的目的有二：一是测定引起急性中毒致死的剂量或其近似的剂量；其二是观察在药物中毒过程中所出现的症状（毒性反应）。就第一个目的而言，药物的急性毒性常用其半数致死量（ $LD_{50}$ ）来表示。 $LD_{50}$ 愈小，药物的毒性愈大。许多中药的毒性很小，不能求得 $LD_{50}$ ，则可改用最小致死量（MLD）或最大耐受量（MTD）来表示。对中药新药，给药也可不限于一次。急性毒性试验的第二个目的，在近年来日益更受重视，应注意观察。

1. 半数致死量（ $LD_{50}$ ）测定：观察一次给药后动物的毒性反应，并测定其半数致死量（ $LD_{50}$ ）。选用拟推荐临床试验的给药途径，水溶性好的药物应测定注射给药的 $LD_{50}$ 。给药后至少观察7天，记录动物毒性反应情况，动物死亡应及时进行肉眼尸检，当尸检发现病变时应对该组织进行镜检。常用实验动物为小鼠。

2. 最大耐受量测定：如因受试药物的浓度或体积限制，预计一次给药无法测出 $LD_{50}$ 时，可做一次或一日内最大耐受量试验。即选用拟推荐临床试验的给药途径，以动物能耐受的最大浓度、最大体积的药量1次或1日内连续2~3次给与动物（如用小白鼠，动物数不得少于20只，雌雄各半），连续观察7天，详细记录动物反应情况，计算出总给药量（g/kg，系折合生药量计算），并推算出相当于临床用药量的倍数。常用实验动物为小鼠。

#### （二）长期毒性试验

长期毒性试验是观察动物因连续用药而产生的毒性反应和严重程度，以及停药后的发展和恢复情况，为拟定临床安全用药剂量提供参考。

1. 动物：中药新药的长期毒性试验，一般要求用两种动物（啮齿类和非啮齿类）进行。啮齿类常用大白鼠，每组至少20只；非啮齿类常用狗，也可用猴等，每组至少4只，雌雄各半。应注明种系、年龄、体重、供应单位及生产合格证号码。第三、四类中药制剂，如处方中各



味药材均符合法定标准，无毒性药材，无十八反、十九畏等配伍禁忌，又未经化学处理（水、乙醇粗提除外），难以测出  $LD_{50}$ 。而给药量大于  $20g/kg$ ，如大白鼠长期毒性试验结果无明显毒性者，可免做狗的长期毒性试验。

2. 剂量：一般应设三个剂量，中剂量应高于药效学试验高剂量，高剂量组原则上应使部分动物出现毒性反应或死亡（死亡数不超过 20%）；如急性毒性试验结果毒性很低，难以求出  $LD_{50}$ ，长期毒性试验可设两个剂量组，高剂量组应高于药效学试验的高剂量和临床治疗量。应另设一个对照组，可用常水，如受试物含溶媒或赋形剂，对照物应为溶媒或赋形剂。

3. 给药途径与方法：给药途径应与推荐临床试验的途径相一致。口服药应采用灌胃法，如将药物混在饲料、水中给与，要保证每只动物按规定量在一定时限内服入。

给药次数应每天一次，连续给药，如试验周期在 30 天以上者，可每周给药 6 天。

#### 4. 试验周期

(1) 长毒试验的给药时间应为临床试验用药期的 2~3 倍，最长半年。

(2) 三、四类中药制剂如处方中各味药材均符合法定标准，无毒性药材，无十八反、十九畏等配伍禁忌，又未经化学处理（水、乙醇粗提除外），难以测出  $LD_{50}$ ，而给药量大于  $20g/kg$ ，临床用药期为 1~3 天者，可免做长期毒性试验，若临床用药周期在 1 周以内者，长毒试验应为 2 周；2 周以内者，应为 4 周；4 周以上者，长期毒性试验的给药期一般为临床用药期的 2 倍以上。

5. 检查项目：试验结束后，应对受试动物活杀进行全面的检查。检查项目应包括一般观察（如体重、进食量等）、血液学检查、血液生化学检查（如肝、肾功能、血糖、血脂等）、尸体解剖和病理组织学检查等。对不同类别的新药要求不同。

如试验周期较长（在 3 个月以上者），在试验中期也应活杀少量动物（高剂量组和对照组）全面检测各项指标。如发现濒死或死亡动物，应及时检查。

6. 外用药治疗局部疾患的，方中不含毒性药材或有毒成分的，可不做长期毒性试验。但需做局部刺激试验、过敏试验，必要时需做透皮吸收试验。

如外用药治疗全身疾患的，还应做长期毒性试验。

#### (三) 特殊毒性试验

特殊毒性试验包括致突变试验、致癌试验和生殖毒性试验等三方面。

在少数情况下，对申报的中药新药要求进行特殊毒性试验。如一类中药新药原则上要求做全部毒性试验，可先做致突变试验和生殖毒性试验中的致畸胎试验，若致突变试验结果为阳性者，还须进行致癌试验，致畸胎试验阳性者，还须进行一般生殖毒性试验。又如中药新药中的计划生育用药、保胎药、催乳药、与妊娠有关药、影响胎仔及子代发育药或在常规毒性试验中，发现对生殖系统有毒性，以及在致突变试验中显示阳性等药物，均需进行有关的生殖毒性试验。