

主编 翁维良

中药临床药理学



人民卫生出版社

中药临床药理学

主编 翁维良

副主编 孙学东 劳绍贤

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

中药临床药理学/翁维良主编. 北京: 人民卫生出版社, 2002

ISBN 7-117-05092-6

I. 中... II. 翁... III. 中药学: 药理学
IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 056834 号

中药临床药理学

主 编: 翁维良

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 三河市潮河印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 68

字 数: 1551 千字

版 次: 2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05092-6/R·5093

定 价: 110.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

《中药临床药理学》编委会名单

主 编 翁维良 中国中医研究院西苑医院 首席研究员

副 主 编 孙学东 中国中医研究院广安门医院 主任医师
劳绍贤 广州中医药大学 教授

常务编委 方文贤 中国中药杂志 研究员
王灵台 上海中医药大学曙光医院 教授
王俊显 北京中医药大学东直门医院 教授
孙瑞元 皖南医学院 教授
金妙文 南京中医药大学 教授
丁书文 山东中医药大学 教授
徐秋萍 北京中医药大学 教授
叶祖光 国家药品监督管理局新药审评中心 研究员
王和鸣 福建中医学院 教授
谢雁鸣 中国中医研究院中医临床研究评价中心 主任医师
安效先 中国中医研究院西苑医院 主任医师
阎小平 中国中医研究院西苑医院 主任药师
洪 净 国家中医药管理局 主任医师
刘铜华 北京中医药大学 教授

编 委(以姓氏笔画为序)

卫兰香	王 忠	王建农	王洪玲	王智民	卢贺起	刘 雅
匡 颖	李 军	李攻戍	李恒敏	陈 艳	杨惠民	肖诗鹰
吴 烈	吴圣贤	张淑良	苗 阳	周 勇	郑永峰	郑青山
黄云亮	黄晓晖	常 东	彭征屏	谢利民	蔡仲德	

编写人员(按姓氏笔画为序)

丁书文	卫兰香	王俊显	王灵台	王和鸣	王 忠	王建农
王阿丽	王洪玲	王智民	方文贤	叶祖光	卢贺起	刘 雅
刘铜华	匡 颖	孙瑞元	孙学东	安效先	李 军	李攻戍
李恒敏	陈 艳	劳绍贤	杨惠民	肖诗鹰	吴 烈	吴圣贤
金妙文	张耀圣	张淑良	苗 阳	周 勇	郑永峰	郑青山
洪 净	徐秋萍	赵 骥	阎小平	翁维良	黄云亮	黄晓晖
常 东	彭征屏	谢利民	谢雁鸣	蔡仲德		

任 序

临床药理学是研究药物在人体作用规律和人与药物相互作用过程的一门新兴的边缘学科。临床药理学的目的是要保证药物在人体使用的安全与疗效。20世纪60年代初期由于药物不良反应事件的频频发生,世界各国药政管理部门纷纷采取措施,加强药品的监督与管理,尤其是药物安全性的监管,注意到要保证药品的安全性仅用动物实验是不够的,还需要用临床药理学的方法,以人为本来评价药物的安全性。近20年来各国已经制定了一系列药品监管的措施和法规,并普遍推行。我国于1983年在全国建立了14个临床药理研究基地(包括中药),1985年实施《中华人民共和国药品管理法》,1999年发布《药品临床试验管理规范》(GCP)与《药品非临床研究管理规范》(GLP),目的在于加强药品研究的监督与管理,使药品研究过程规范化,研究结果科学可靠,保证药品研究的质量,保证受试者的合法权益。

中医中药是我国特有的传统文化的瑰宝,数千年来对我国人民的健康作出了巨大贡献,也为世界人民的健康作出了贡献。由于当前“回归自然”热潮的影响,使用天然植物为主的传统医学,越来越受到各国人民的广泛重视,对以天然药物为主的中医中药的需求也日益增加。同时也对中医中药提出了更高的技术规范,要求有客观的严密的方法来评价中医药的疗效与安全性。我国药政管理部门历来十分重视中医药的临床药理工作,建立了中药临床研究的国家药品临床研究基地,出版了《中药新药与临床药理》杂志,成立了中华中医药学会临床药理专业委员会,成立了国家新药(中药)临床试验研究中心,在全国已形成了中医临床、中药药理、毒理、中药化学、制剂、质量控制生物统计学等多学科的中药临床药理专业队伍。对我国中药新药的研制、中药管理、临床医疗水平的提高及中医药作向世界起到了重要的作用。

《中药临床药理学》的作者多为从事中医药临床及药理工作和相关学科的专家,集思广益,认真缜密编著而成。本书是我国第一部中药的临床药理专著,反映了我国中药临床药理二十多年的工作进展,内容翔实,科学实用,对进行中医药临床药理学工作、中医临床工作、新药研制工作将有很好的参考作用。

国家药品监督管理局副局长



2002年8月于北京

王 序

中医学是以生物学为基础与数理化学融合人文哲学渗透的古代医学科学。时代赋予中医药事业的使命是继承与发展服务于人类健康,新世纪将以非线性复杂系统科学理论为指导推进中医学学科的发展和中医药健康产业的进步,回首中医中药历数千年而葆其青春,不仅对中华民族的繁衍生息作出了重大贡献,而且丰富了生命科学的内容。中医中药的产生是我国古代劳动人民长期实践经验的积累,是与疾病作斗争的产物。我国最著名的本草学专著《神农本草经》就是古人实践经验的总结,依据药物的疗效与安全性,科学地将这些中药分为上品、中品、下品。虽然经过两千多年漫长时间的考验,现在看来,多数药品仍具有非常重要的价值,而仍在普遍应用。虽然原因很多,其中值得注意的是我国古代医药人员就已经采用尝百草的办法,以人作为试验对象来评价药物的疗效与安全性。而更可贵的是古代许多名医用自己的身体做试验,以保障病人用药的安全。这些方法与原则也是当代临床药理学的基本方法。

临床药理学经过半个世纪的发展,已经形成一门新兴的学科。在评价药物临床疗效与安全性、保障受试者权益方面已经有一套比较成熟的经验,并得到世界大多数国家的认可,发展也十分迅速。中医中药要走向世界,要在世界各国人民与疾病作斗争中发挥重要作用,有必要引进当代的临床疗效与安全性评价方法。使中药、中药新药的疗效评价更科学、更客观、更合理,对中药安全性的评价更实事求是。只有这样,我国的中医中药才能逐步进入世界医药的主流市场。

中药与西药不同,中医中药强调辨证施治,注重个体差异,而且中药成分复杂,不能完全照搬西方的临床药理学方法来研究中医中药。我国自20世纪80年代开始将西方临床药理学的基本方法与中医中药理论相结合,形成一种新的中药评价方法,称为中药临床药理学。经过二十年的不断努力,现在已经发展成一门新的边缘学科,对我国中药新药的研制与临床研究水平的提高,起到了重要作用。

《中药临床药理学》是许多从事临床药理学工作的专家长期实践经验的总结,内容十分丰富,具有中医中药特色,是一本很有价值的参考书。本书的出版对我国中医药事业的发展也将起到促进作用。

中国工程院院士 王永炎

2002年5月于北京

姚 序

古有神农尝百草之说,称上古时代“多疾病毒伤之害,于是神农……尝百草之滋味,令民知所避就。当此之时,一日而遇七十毒”(《淮南子》)。生动地总结了我们的先人在同疾病作斗争中逐渐认识自然的过程,开创了中医药发展的历史。其后斗转星移,代有发挥,日积月累,不断完善和发展了中医药理论,并奠定了中药临床研究之基础。其四气五味、升降浮沉、药性归经、和合配伍、毒性禁忌等本草理论,一直指导着中医临床用药。历代医药学家在临床实践中,又不断充实了对药物作用和药性理论的认识,使中药理论日臻完善、不断提高,丰富了独具特色的中医药理论体系。

当前科学技术飞速发展,现代科技的进步为中医药的发展提供了理论和技术支持;经济建设和社会需求给中医药学的发展提供了良好的机遇,并提出了新的目标——推进中医药的现代化,为医学的进步和人民群众的健康作出更大的贡献。中医药学理论体系在新世纪正面临着全面的创新和发展。

临床药理学是二十世纪发展起来的新兴的边缘学科。它是药理学和临床医学的结合,它是运用药理学的方法进行临床新药研究,评价药物的疗效与有效性,以保证用药安全和有效的一门学科。中药的临床药理研究虽然历史悠久,可以说同中医药学的起源和发展是紧密联系在一起。但用现代临床药理学的要求和研究方法来衡量,尚有较大距离。所以,中药临床药理学是一门具有中医药特色的,运用现代药理学方法研究中药的有效性和安全性的新学科。中药临床药理学的发展同现代中药新药的研发和临床药理基地的建设是分不开的。1983年卫生部在全国建立了14个临床药理基地,当时中药临床药理基地仅有中国中医研究院(西苑医院、广安门医院)一个基地。该基地在新药临床观察、上市药再评价、不良反应监测、新药审评、临床药理人员培训以及有关法规制度的建设等方面进行了大量的工作,并且培养了一批中药临床药理研究人员。在科技部的支持下,我院成立了“国家新药(中药)临床试验研究中心”,国家药品监督管理局还在我院建立了“国家药品监督管理局药品临床研究培训中心”。这些都为进一步开展中药临床药理研究工作创造了有利的条件,也为中药临床药理学的逐渐成熟打下了基础。

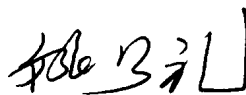
翁维良教授是我院首席研究员,也是我国最早从事中药临床药理研究的专家。他和其他作者一道,为我国中药临床药理基地的建设和中药临床药理学的发展进行了艰苦的探索。经过他们的辛勤耕耘和共同努力,把《中药临床药理学》奉献给从事临床药理研究工作的广大读者,奉献给中医药事业。该书总结了我国中药临床药理研究工作的进展,同时对今后中药临床药理的研究也会起到重要的指导作用。本书不仅可供从事中药临床药理专业人员使用,而且也是广大中医临床医生和中药新药研究人员的重要参考资料。

该书作为我国第一部中药临床药理学方面的专著,肯定还不是尽善尽美,还有许多

不尽人意之处。需要有志于中药临床药理工作和关心中医药事业的学者、同仁和后之来者，不断求索、攀登。但千里之行，始于足下。这坚实的第一步已经迈出，必然会带来中药临床药理学的进一步成熟和学术的繁荣。我们热切企盼广大读者和中药临床药理研究人员，尽心竭力，共同推进中药临床药理研究事业。

在《中药临床药理学》即将付梓之际，谨此致贺，是为序。

中国中医研究院院长



2002年8月于北京

前 言

中医中药是我国劳动人民长期与疾病作斗争而创造的一门医学科学学科，为中华民族的生存和发展作出了重大的贡献。早在两千多年前，我国古代的医药学家，采用临床药理学的方法以人体作为试验对象来评价中药的疗效与安全性，并付出了巨大的代价。由此而产生出《神农本草经》这样的伟大著作，也是当时经验的总结，经过二千多年的考察，至今仍有重要的参考价值，被称为中医的四大经典之一，发挥着重要的作用。正由于数千年来的不断努力，不断的进行临床试验，通过临床试验对新药作出了恰当的评价，不断地充实了我国中医药学宝库，积累了寻找中药新药的经验和教训。李时珍的《本草纲目》，不论在广度与深度上，不论在学术价值与临床意义上，均可称得上我国中药著作的代表作，不仅在我国中医药学界有其重要性，而且对世界各国医药的发展也有重要的影响。

随着社会的发展，中医中药也日益受到重视，逐渐被各个国家不同程度的认可。中医药要走向世界就必须掌握中药在人体作用的规律，恰当的评价其疗效与安全性，就需要引用临床药理学的方法来研究中药。由于中医中药的固有特点，不能照搬西医临床药理学的方法，而是将西医的临床药理学的基本理论与技术，与中医中药理论相结合，形成一种新的中药评价方法。我们在总结过去多年的研究工作经验与教训的基础上，结合现代要求，组织国内专家为广大中药新药临床研究人员以及中医各科临床研究者提高临床研究水平提供参考，编写了《中药临床药理学》。通过此书，试图来帮助中医、中西医结合临床医师学习临床试验的管理规范，加强对临床试验的质量控制，掌握临床试验的研究方法，掌握国际与国内有关 GCP 的相关规定，使中医临床试验既符合医学伦理道德要求与科学性要求，同时也符合中医理论要求，从而使中药新药的研究达到国家规定的要求。为更加规范、严密、合理地进行中医临床试验，提供参考和借鉴。

《中药临床药理学》全书，介绍了中药临床药理学定义、发展与任务，中药国家药品临床研究基地，中药新药的管理，GCP 的相关规定，中药新药临床试验前资料的要求，中药新药临床试验的要求与方法，《中药新药临床研究指导原则》的主要内容，新的疾病诊断标准与疗效判定标准和评价方法，中药临床试验的评价，中药不良反应的监测，中药临床药理学的药物监测，中药临床药理研究的统计方法，SAS 统计分析系统的应用，以及冠心病等疾病的临床试验实例，中药知识产权保护，供临床药理研究的常用中成药。

中药临床药理学是一门新兴学科，由于中医药临床是辨证与辨病相结合，证型很多，在临床诊断、疗效评价上尚欠金标准，中药成分复杂，除第 1 类中药新药外，存在测定血药浓度与药物代谢动力学方面难度比较大等问题。因此对中药新药的临床评价至

今在很多方面的看法很难一致，很多问题尚有争议，本书的观点也有待在实践中验证与充实，错误与不当之处希望同道指正(E-mail.xywwl@sina.com)，以使我们的中药临床研究能得到迅速的提高，符合我国加入WTO后新形势下对中医中药的要求。

在组织编写本书的过程中，得到了国家中医药管理局房书亭副局长等有关领导的关心和支持，在此表示衷心的感谢。

翁维良

2002年5月28日于北京

目 录

第一章 概论	1
第一节 中药临床药理学定义与概念	1
第二节 中药临床药理学的任务	3
第三节 临床药理学与循证医学	6
第二章 国家药品临床研究基地	9
第一节 国家药品临床研究基地(中药)的分布与专业	9
第二节 国家药品临床研究基地(中药)的临床研究任务	11
第三节 中药药品临床研究基地的建设与管理	11
第四节 国家新药(中药)临床试验研究中心的组建与任务	25
第三章 中药新药的相关规定与管理	28
第一节 药品管理法	28
第二节 进口药品管理要点	29
第三节 中药新药的有关管理规定	30
第四节 中药新药的相关管理机构	43
第四章 中药新药临床试验前资料	51
第一节 中药制剂的剂型与制法	51
第二节 中药剂型和工艺的研究方法	58
第三节 中药新药质量标准的研究	60
第四节 中药新药稳定性的研究与评价	89
第五节 中药新药药理研究的要求与评价	98
第六节 中药新药毒理学研究要求与评价	105
第五章 中药新药临床试验方法	111
第一节 临床试验目的	111
第二节 临床试验单位	112
第三节 研究者职责	112
第四节 申办者职责	113
第五节 监查员职责	114
第六节 伦理委员会组成与任务	115

第七节	知情同意及知情同意书	118
第八节	临床试验分期	119
第九节	临床试验方案制定内容	120
第十节	临床试验设计的基本类型	131
第十一节	合并治疗的临床试验设计问题	132
第十二节	随机方法	133
第十三节	数据统计处理方法	134
第十四节	临床试验总结方法	134
第十五节	临床试验的质量控制	135
第十六节	临床试验合同签署	144
第十七节	中药新药 I 期临床试验	144
第六章	中药临床试验评价与说明书编写	153
第一节	中药临床试验评价	153
第二节	中药新药说明书编写	161
第三节	中药临床研究评价中的质量控制	166
第七章	中药不良反应	170
第一节	中药不良反应的概念	170
第二节	中药不良反应的分型	171
第三节	临床常见的中药不良反应	172
第四节	中药不良反应的临床表现	175
第五节	中药不良反应的因果判断与评价	177
第六节	中药不良反应的监测与报告	179
第七节	常用中药不良反应的治疗	183
第八节	不合理用药与药害	193
第九节	马兜铃酸的毒性作用	198
第八章	有毒中药	202
第一节	中药与有毒中药	202
第二节	有毒中药的分类	203
第三节	有毒中药的临床与研究	206
第四节	常用有毒中药	210
第九章	药物代谢动力学的研究方法及在中医药中的应用	242
第一节	概述	242
第二节	药物代谢动力学分析模型	244
第三节	药物代谢动力学计算方法	250

第四节 药物代谢动力学研究的应用举例	262
第五节 中医药药物动力学研究概述	271
第六节 中医药药物动力学研究应用举例	279
第十章 中药临床药理学研究的统计方法	310
第一节 基本概念	310
第二节 质反应资料的统计分析	313
第三节 量反应资料的统计分析	318
第四节 临床多中心试验数据的统计分析	327
第五节 临床药效的等效性检验	328
第六节 中药新药临床研究的统计学指导原则	330
第七节 方剂配伍的定量分析方法	337
第八节 Meta 分析在中药临床药理学中的应用	341
第十一章 SAS 统计分析系统在中药临床药理研究中的应用	360
第一节 SAS 统计分析系统基本情况介绍	360
第二节 临床药理研究常用统计方法	362
第三节 多元统计分析在临床研究中的应用	380
第四节 结束语	385
第十二章 中药临床试验常见疾病的诊断与疗效判定标准	387
第一节 呼吸系统疾病	387
一、慢性支气管炎	387
二、感冒	389
三、哮喘	390
第二节 心血管系统疾病	393
一、冠心病心绞痛	393
二、高血压病	397
三、心力衰竭	399
四、高脂血症	405
第三节 精神神经系统疾病	408
一、老年期痴呆	408
二、中风病	410
三、偏头痛	414
第四节 风湿免疫系统疾病	416
一、系统性红斑狼疮	416
二、强直性脊柱炎	418
三、类风湿性关节炎	419

第五节 消化系统疾病	421
一、慢性萎缩性胃炎	421
二、慢性非特异性溃疡性结肠炎	424
三、痞满证	426
四、泄泻	427
五、病毒性肝炎	429
六、消化性溃疡	434
第六节 泌尿生殖系统疾病	436
一、慢性肾炎	436
二、慢性肾功能衰竭	438
三、慢性前列腺炎(非特异性)	441
第七节 血液系统疾病	443
一、白细胞减少症	443
二、慢性再生障碍性贫血	444
三、特发性血小板减少性紫癜	445
第八节 热病及其他	447
一、时行感冒	447
二、疟疾	448
三、流行性乙型脑炎	449
四、流行性出血热	451
五、疟腮	454
第九节 肿瘤	456
一、原发性肝癌	456
二、原发性支气管肺癌	459
三、放、化疗减毒和(或)增效作用	462
第十节 内分泌代谢系统疾病	463
一、甲状腺功能亢进(毒性弥漫性甲状腺肿)	463
二、亚急性甲状腺炎	464
三、糖尿病	466
第十一节 妇科系统疾病	468
一、月经不调	468
二、经前期紧张综合征	470
三、盆腔炎	471
四、早期先兆流产	475
五、更年期综合征	478
第十二节 儿科系统疾病	479
一、小儿外感发热	479
二、小儿缺铁性贫血	481

三、小儿厌食症	482
四、维生素 D 缺乏性佝偻病	483
五、小儿泄泻	484
六、小儿遗尿症	486
七、小儿脑性瘫痪	487
第十三节 外科系统疾病	487
一、乳痈(急性乳房炎)	487
二、慢性胆道感染、胆石症	489
三、痔疮	490
四、丹毒	492
五、血栓性静脉炎	493
六、慢性前列腺炎(非特异性)	494
七、良性前列腺增生症	495
第十四节 皮肤科系统疾病	496
一、寻常痤疮	496
二、湿疹	498
三、白疔	500
四、脂溢性皮炎	503
五、神经性皮炎	503
六、手足癣	504
第十五节 眼科系统疾病	505
一、急性卡他性结膜炎	505
二、单纯疱疹病毒性角膜炎	506
三、糖尿病视网膜病变	508
四、原发性开角型青光眼	510
五、原发性视网膜色素变性	511
六、老年性黄斑变性	512
七、视神经萎缩	513
八、近视	514
第十六节 耳鼻喉口腔系统疾病	515
一、急鼻渊(急性鼻窦炎)	515
二、耳胀痛(急性非化脓性中耳炎)	517
三、急性咽炎	518
四、复发性口疮	520
第十七节 骨科系统疾病	522
一、外伤性骨折	522
二、软组织损伤	523
三、颈椎病	525

四、骨性关节炎	527
五、股骨头无菌性坏死	529
六、骨质疏松症	531
第十八节 中医证候	532
一、脾气虚证	532
二、肝郁脾虚证	533
三、肝胃不和	534
四、寒湿困脾证	534
五、湿热蕴脾证	535
六、胃热证	536
七、胃阴虚证	537
八、气虚证	537
九、血虚证	538
十、血瘀证	538
十一、肾阳虚证	539
十二、肾阴虚证	540
十三、肺气虚证	540
附：《中药新药临床研究指导原则》内容简介	541
第十三章 中药新药临床试验(实例)	548
第一节 高血压病临床试验	548
第二节 心律失常临床试验	554
第三节 冠心病心绞痛气虚血瘀临床试验	563
第四节 心力衰竭临床试验	570
第五节 感冒临床试验	578
第六节 支气管哮喘临床试验	602
第七节 原发性肺癌临床试验	608
第八节 食管癌临床试验	622
第九节 食管上皮细胞增生临床试验	627
第十节 失眠症临床试验	632
第十一节 偏头痛临床试验	636
第十二节 高脂蛋白血症临床试验	641
第十三节 痛风病临床试验	648
第十四节 急性病毒性肝炎临床试验	652
第十五节 慢性肝炎临床试验	657
第十六节 慢性萎缩性胃炎临床试验	666
第十七节 老年性便秘症临床试验	674
第十八节 原发性痛经临床试验	679

第十九节 带下病临床试验	682
第二十节 小儿秋季腹泻临床试验	686
第二十一节 小儿病毒性心肌炎临床试验	690
第二十二节 小儿外感发热临床试验	696
第二十三节 老年性白内障临床试验	700
第二十四节 视网膜中央静脉阻塞临床试验	704
第二十五节 急性软组织损伤临床试验	712
第二十六节 骨性关节炎临床试验	720
第二十七节 骨质疏松症临床试验	727
第二十八节 尿路结石症临床试验	730
第二十九节 糖尿病周围神经病变临床试验	734
第十四章 临床药理常用中成药	742
第一节 内科用药	742
第二节 外科用药	843
第三节 妇科用药	862
第四节 儿科用药	880
第五节 五官科用药	909
第十五章 中药知识产权保护	924
第一节 中药知识产权保护概论	924
第二节 中药专利保护	927
第三节 中药商标保护	975
附录:	978
第一节 中国与国际协调会(ICH)药品临床试验管理规范的比较	978
第二节 海峡两岸药品临床试验管理规范的比较	1001
第三节 世界卫生组织生物医学研究评审的伦理委员会工作指南	1012
第四节 药品不良反应监测管理办法(试行)	1020
第五节 医疗用毒性药品管理办法	1026
第六节 赫尔辛基宣言	1027
第七节 美国《植物药新药研究指南》	1029
第八节 评美国 FDA 的《植物药研制指导原则》	1054
第九节 严重不良事件报告表	1061
第十节 临床试验保存文件	1062
第十一节 中药临床药理常用术语	1064
主要参考文献	1067