

• 思路与方法学 •

延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范

由卫生部中医司委托中国中医研究院西苑医院(老年医学研究所)主持召开的全国中医、中西医结合第三次老年医学研究协作会议,历时五天,于1986年6月1日在长春市结束。会议汇报交流了协作组各单位的研究进展和今后协作事宜之后,讨论并通过了延缓衰老中药的筛选规程和临床观察规范,现介绍于后,供中医、中西医结合老年医学的临床和基础研究参考。

筛 选 规 程

延缓衰老药是一类以提高生命效率为目的的药物。其基本特点为具有整体作用,以影响物质和能量代谢为主要作用环节,以延长生存时间和提高生命活力为主要标志,包括了对不同器官作用不均一性的一组药物。

一、基本要求:1.影响衰老过程的药物能在机体的不同环节,不同水平起作用,如在整体、细胞和分子水平上干扰细胞和器官的机能,因此需要多指标观察。

2.延缓衰老药物主要用于老年和老年前期,因此,不仅要用正常动物进行实验,而且要采用衰老动物和人工衰老及虚损的动物模型,才能使筛选结果更接近于临床情况。

3.人体及动物衰老过程既有整体上的共性,又有脏器衰老不同步的个性,延缓衰老药物既具有干扰整体的共性效应,又具有对不同靶器官起作用的特性。对机体衰老过程中一些器官的机能改变(如免疫功能、心血管系统功能等)有相应治疗作用的药物有一定的药理学分类归属,延缓衰老的药物即使有这一作用,也不作为特异指标来对待。基于上述理由,筛选实验可分为两个层次,即主要药效学和一般药理学的实验。

主要药效学实验:(1)寿命试验:作为主要药效学要完成两种动物寿命试验或一次整体的动物寿命试验和一次细胞寿命试验。(2)生命活力试验:老化代谢产物(过氧化脂质,脂褐素等)测定;老化相关酶(单胺氧化酶-B,单胺氧化酶-A,超氧化物歧化酶,任选其一)的测定;核酸及蛋白质代谢的测定(骨髓细胞DNA、RNA的蛋白质掺入率,也可选其它代谢较活跃的器官);抗应激试验(选用游泳及乏氧生存实验)

及其它贮备机能试验。

一般药理实验:(1)结合药物特点选择不同生理系统进行试验。(2)防治老年病药物的筛选需要具有相应的主要药效学试验。(3)毒理学实验遵照新药审批条例进行。

4.观察生化生理等指标时,应设立4组,即正常龄和老龄各设给药组和对照组。

5.给药一般从中年动物开始,也可用老年动物。大鼠给药时间最少为30天,寿命试验应坚持到自然死亡达半数以上。给药一个月内者可灌胃,超过一个月者最好定量饲给。

二、特异性试验:(1)寿命试验:果蝇寿命试验、小鼠寿命试验、人二倍体细胞培养。(2)核酸及蛋白质代谢:放射性前体掺入法测定骨髓细胞核酸及蛋白质代谢、睾丸、脑匀浆核酸及蛋白质测定。(3)老化代谢产物测定:过氧化脂质(LPO)、脂褐质、小鼠尾腱羟脯氨酸浓度。(4)老化相关酶测定:单胺氧化酶(MAO-A、MAO-B)、超氧化物歧化酶(SOD)。(5)智能实验:可适当选用记忆和反应系列实验。(6)抗应激及耐乏氧试验。

三、非特异性试验(任选):(1)免疫调节实验:细胞和体液免疫。(2)内分泌调节实验:性激素、肾上腺皮质激素、胰岛功能及其受体、甲状腺激素及其相关的糖、水盐代谢。(3)心功能测定及对血、心肌、脑内信息介质的测定,如cAMP和cGMP,前列腺素及受体测定等。

四、特点试验(任选):(1)药物在中医各种虚证动物模型上防治作用。(2)药物对某些脏器功能的调节作用和对某些老年病(高血压、动脉硬化、心律不齐、Ⅰ型糖尿病等)的防治作用。

临床观察规范

临床药理资料技术要求:

一、新药的临床研究须具备主要药效学研究的成果和毒理学研究的资料。

二、中药成方或经验方的临床研究可与临床前研究同时进行。

三、参与临床药理试验研究人员要求:

- 1.医学院校毕业,有较丰富临床实践经验。
- 2.经临床药理学训练,有一定科研能力者。

3. 必须对受试药物的全部临床前药理研究资料及有关文献资料有充分的了解。

药品评价原则：主要进行疗效和毒性评价。

一、I期临床试验（主要研究人对新药的耐受程度）。

1. 选择对象：老年期（ ≥ 60 岁）和老年前期（45~59岁）健康自愿者各10~30名。

2. 用药剂量：按试验动物及人的体表面积比值表计算，或参考中药传统用量。

二、II期临床试验：

1. 早期临床试验：50~100例（对照50例左右）。

（1）确定该药临床疗效，选择一种较肯定的老药同时进行对比试验。

（2）评价药物的安全性：近期不良反应。

（3）确定最适用药剂量（分组观察）。

2. 扩大临床试验：在大系列受试者中观察较长期用药的疗效和不良反应（不少于三个试验单位）。

3. 观察对象：受试对象为一般住院患者或有组织的退休老人。选择符合中医衰老辨证标准，无严重心、脑、肺、肝、肾、内分泌等疾患的老年期和老年前期者（详见病例选择标准）。受试者自行退出试验，按失病例计。

4. 方法和设计原则：

（1）病例选择标准：①老年期年龄 ≥ 60 岁，老年前期45~59岁；②健康人或无明显心、脑、肺、肝、肾、内分泌等疾病者；③各类证型肾虚（或脾虚）必备主要症状二项，次要症状中任意三项（或二项）和望诊脉诊中的一项（详见附件1）。

（2）确保配对分组的随机性，服药前组间各项主要衰老指标无统计学上差异。

（3）药效观察指标：①中医衰老症状的改善以衰老见证积分值下降程度来判断，分显效、有效和无效（具体方法见附件2，必须做）。②主要脏器的生理功能（任选一种）：脑功能（智力测验、脑电图）；心功能（血压、心电图、心阻抗等）；肺功能。③机体清除自由基能力（任选一项）：血浆过氧化脂质（LPO）；红细胞膜过氧化物歧化酶（SOD）。④性激素：血浆睾酮（T）；血浆雌二醇（ E_2 ）。⑤机体代谢功能（任选一项）：核酸代谢（DNA多聚酶）；前列腺素代谢（血栓素 A_2 /前列环素）；脂质代谢（TC、TG、HDL-C及亚组分、apo-A、apo-B₁₀₀）。⑥免疫功能（任选2~3项）：体液免疫和细胞免疫指标。⑦微量元素（头发或血中锌、铜、锰等）（任选血和发）。

（4）不良反应观察指标：①血常规及嗜酸细胞计

数；②肝功能；③肾功能；④心电图。

（5）观察病例数不少于300例。

（6）分别设老年期和老年前期的试验组及对照组。

（7）用双盲法或单盲法。

（8）根据衰老见证积分值作疗效判断采用非参数统计法。客观指标中计数资料采用 X^2 或百分统计，计量资料采用t检验或F检验。

（9）总疗效判定可采用生理年龄变化值评定，各单位根据具体情况而定。

三、III期临床试验：新药得到卫生部正式批准生产后立即进行。对该新药进行社会性考察和评价，重点了解长期使用后出现的不良反应，考察其疗效。

四、临床验证（略）。

附件 1

肾虚、脾虚各类证型衰老辨证标准

证型	望诊、脉诊	问 证	
		主要症状	次要症状
肾气虚	1. 面色晄白，2. 舌淡胖、苔白，3. 脉细弱。	1. 腰膝酸软，2. 疲倦乏力。	1. 夜尿频（或尿后余沥），2. 自汗，3. 气短，4. 耳鸣（或聋），5. 发脱或变白，6. 健忘，7. 齿摇，8. 性欲减退。
肾阴虚	1. 两颧潮红，2. 舌红少苔，3. 脉细数。	1. 腰膝酸软，2. 五心烦热。	1. 头晕耳鸣，2. 盗汗，3. 口干咽燥，4. 便秘，5. 发脱或变白，6. 健忘，7. 齿摇，8. 性欲减退。
肾阳虚	1. 面目虚浮，2. 舌淡胖而润、苔白厚，3. 脉沉迟、两尺脉弱。	1. 腰膝酸软，2. 畏寒肢冷。	1. 夜尿频，2. 精神不振，3. 气短而喘，4. 大便清薄，5. 发脱或变白，6. 健忘，7. 齿摇，8. 性欲减退。
脾气虚	1. 面色萎黄，2. 舌淡胖、苔白，3. 脉细弱。	1. 四肢乏力，2. 腹胀肠鸣。	1. 食不消化，2. 呕逆，3. 大便清薄，4. 纳减。
脾阴虚	1. 面色萎黄，2. 舌心干或干绛，3. 脉细数。	1. 四肢乏力，2. 口干喜饮。	1. 饥不欲食，2. 呕逆，3. 大便干结，4. 脘闷腹胀。
脾阳虚	1. 面色萎黄，2. 舌淡胖、嫩、苔白润，3. 脉沉迟。	1. 四肢乏力，2. 腹中冷痛、得温痛减。	1. 畏寒喜暖，2. 口泛清水，3. 大便清薄，4. 纳减。

说明：1. 各型肾虚必备主要症状二项，次要症状中任意三项和望诊脉诊中的一项，或积分值 ≥ 13 分。
2. 各型脾虚必备主要症状二项，次要症状中任意二项和望诊脉诊中的一项，或积分值 ≥ 12 分。
3. 望诊脉诊中有任一项或一项以上均记为6分，无为0分。
4. 主要症状记分按程度标准评定后 $\times 2$ 。

附件 2

衰老症状积分值评定方法

一、问诊：用统一的语句提问，凡主动说出的症状记4分；问出的症状按照症状显著或持续出现，症状时轻时重或间断出现，症状轻或偶尔出现分别记为3分、2分和1分；无症状为0分。

问诊方式：（1）先让受试者主诉。可问“您平时感到哪些不好？”或“您服药后还感到哪些不好？”。（2）按照各类证型衰老辨证标准，依次询问各型虚证的主要症状（已主诉的除外）。如询问肾虚证型的主要症状，可问“您是否感到腰膝酸软？疲倦无力？五心烦热？畏寒肢冷？”。（3）依次询问各型虚证的次要症状，方式同（2）。

二、望诊和脉诊：望诊和脉诊中具有任意一项应记为6分，因为这些症状是较客观的。

三、疗效判断，每例问诊、望诊和脉诊记分之总和为衰老见证积分值。（1）显效：治疗后衰老见证积分下降之值 $\geq 2/3$ 治疗前平均衰老见证积分值。（2）有效：治疗后衰老见证积分下降之值在 $1/3 \sim 2/3$ 治疗前平均衰老见证积分值之间。（3）无效：治疗后衰老见证积分下降之值在 $1/3$ 治疗前平均衰老见证积分值以下。

（周文泉 王 巍 霍玉书 整理）

· 读者 · 作者 · 编者 ·

临床疗效观察必须重视疗程

北京协和医院中医科 张育轩

表明治疗时间长短或代以服药剂数（一天一剂者）的疗程，在一篇疗效观察总结的论著中，虽仅有几个字，但其份量却颇重，直接影响论文的科学水平，必须重视。

浏览国内期刊文献，在疗程方面存在某些问题者，为数不少。比较普遍者，有四种情况：

没有疗程 一篇有关疗效的论文，如果没有疗程，则疗效的价值大减。凡治疗，总有疗程。文中所以缺如，可能的原因大致有三：一是认为没有必要，免占篇幅；二是疗程太长，有意不写；三是没有一定的疗程，什么时候有效（或治愈），便什么时候终止治疗，进行总结。凡此种种，均非科学态度。疗程的必要性在于：可使读者判断疗效的价值。譬如同一病证，两种治法，疗效相似，一月治愈与一年治愈的科学价值，显然不同；没有一定疗程的论文，不能说明该治疗对某病证的真正疗效，也无法分析疗程与疗效的关系。

疗程过长 治疗急性病的疗程，不宜过长，似无疑义。对于慢性病的疗程，也不宜过长。除某些目前尚无较好疗效的病证（如白血病、肿瘤等），或为了观察某方药对某慢性病长程治疗的疗效，可以较长期服药观察外，一般慢性病的疗程，最好不要超过半年。因某些慢性病，有自然缓解的趋势，或与季节关系密切，如果疗程过长，不可避免会有一些属于自然缓解或“自愈”的病例，被作为“有效”或“治愈”。有一篇应用中药治疗慢性肝炎的报道，相当一部分病例的疗程，竟长达2~4年之久。影响肝炎病情的因素很

多，这样的疗效，是难以令人信服的。

范围过宽 有不少类似这样的报道：“疗程1~19个月”，“疗程最短21天，最长350天”，“最少服药14剂，最多服药235剂”，“服药2~60天不等”。对慢性病来说，疗程太短，固然不能反映其真实疗效，但如果1个月可以作为判定疗效的最短疗程，则最长疗程3个月已绰绰有余。同样，21天即可反映其真实疗效，更没有必要服药至350天才进行总结。如果对某一病证估计需要30~60天才能较好判定其疗效，则服药不到30天的病例，不管有效或无效，均应剔除。将服药2天的病例也总结进去，是欠妥的。

不够准确 例如“2周为1疗程，停药3~5天，可再服”，“一般以1个月为1疗程”，“服药5天，停药2天，持续半年到1年以上”等等。“可再服”，可以理解为“再服1个疗程”，也可以理解为“再服几个疗程”，对“一般”，也可以理解有的疗程是“不一般的”，“以上”，更是没有限度，3、4年甚至更长时间都是1年以上。

为了提高科研水平和论文质量，在临床疗效观察中，一定要有明确的疗程规定。疗程长短，可根据不同的病证及药物的特点而定。急性病的疗程，可以数天或1~2周，慢性病的疗程，一般以2~4周，或1个月、2个月、3个月，或1~3个月，或2~3个月，或3~6个月，比较合适，一般不要超过半年。最短与最长疗程的规定，不宜过宽。对于疗程的规定，要明确、肯定。