

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材

全国高等医学院校教材  
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

# 临床药理学

主编 朱大岭 杜智敏

*Clinical Pharmacology*



北京大学医学出版社

中国高等教育学会医学教育专业委员会规划教材  
全国高等医学院校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

# 临床药理学

## Clinical Pharmacology

主 编 朱大岭 杜智敏

副主编 孙宏丽 张树平

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

陈美娟 (泸州医学院)

杜智敏 (哈尔滨医科大学)

韩淑英 (河北联合大学基础医学院)

李 鹏 (新乡医学院)

李桂霞 (哈尔滨医科大学)

李勇文 (桂林医学院)

马 翠 (哈尔滨医科大学)

牛向平 (首都医科大学)

戚汉平 (哈尔滨医科大学)

曲福军 (哈尔滨医科大学)

孙宏丽 (哈尔滨医科大学)

王 麟 (哈尔滨医科大学)

熊南燕 (河北工程大学医学院)

张 莉 (哈尔滨医科大学)

张树平 (滨州医学院)

张素红 (首都医科大学)

朱大岭 (哈尔滨医科大学)

北京大学医学出版社

# LINCHUANG YAOLIXUE

## 图书在版编目 ( CIP ) 数据

临床药理学 / 朱大岭, 杜智敏主编. —北京:  
北京大学医学出版社, 2013. 12

ISBN 978-7-5659-0762-3

I . ①临… II . ①朱… ②杜… III . ①临床医学—  
药理学—医学院校—教材 IV . ① R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 315051 号

## 临床药理学

---

主 编: 朱大岭 杜智敏

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 赵 欣 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 25.25 字数: 718 千字

版 次: 2013 年 12 月第 1 版 2013 年 12 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0762-3

定 价: 46.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 全国高等医学院校临床专业本科教材评审委员会

主任委员 王德炳 柯 杨

副主任委员 吕兆丰 程伯基

秘 书 长 陆银道 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

白咸勇 曹德品 陈育民 崔慧先 董 志

郭志坤 韩 松 黄爱民 井西学 黎孟枫

刘传勇 刘志跃 宋焱峰 宋印利 宋远航

孙 莉 唐世英 王 宪 王维民 温小军

文民刚 线福华 袁聚祥 曾晓荣 张 宁

张建中 张金钟 张培功 张向阳 张晓杰

周增桓



# 序

北京大学医学出版社组织编写的全国高等医学院校临床医学专业本科教材（第2套）于2008年出版，共32种，获得了广大医学院校师生的欢迎，并被评为教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材。这是在教育部教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，我国高等医学教材建设的一个重要成果。为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，培养符合时代要求的医学专业人才，并配合教育部“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材建设，北京大学医学出版社于2013年正式启动全国高等医学院校临床医学专业（本科）第3套教材的修订及编写工作。本套教材近六十种，其中新启动教材二十余种。

本套教材的编写以“符合人才培养需求，体现教育改革成果，确保教材质量，形式新颖创新”为指导思想，配合教育部、国家卫生和计划生育委员会在医药卫生体制改革意见中指出的，要逐步建立“5+3”（五年医学院校本科教育加三年住院医师规范化培训）为主体的临床医学人才培养体系。我们广泛收集了对上版教材的反馈意见。同时，在教材编写过程中，我们将与更多的院校合作，尤其是新启动的二十余种教材，吸收了更多富有一线教学经验的老师参加编写，为本套教材注入了新鲜的活力。

新版教材在继承和发扬原教材结构优点的基础上，修改不足之处，从而更加层次分明、逻辑性强、结构严谨、文字简洁流畅。除了内容新颖、严谨以外，在版式、印刷和装帧方面，我们做了一些新的尝试，力求做到既有启发性又引起学生的兴趣，使本套教材的内容和形式再次跃上一个新的台阶。为此，我们还建立了数字化平台，在这个平台上，为适应我国数字化教学、为教材立体化建设作出尝试。

在编写第3套教材时，一些曾担任第2套教材的主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前两套教材的作者为本套教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们所作出的贡献，我们表示衷心的感谢。

尽管本套教材的编者都是多年工作在教学第一线的教师，但基于现有的水平，书中难免存在不当之处，欢迎广大师生和读者批评指正。

王德炳 柯杨

2013年11月

# 前 言

为配合《国家中长期教育改革和发展纲要（2010—2020年）》，全面贯彻落实科学发展观，培养符合时代要求的医学专业人才，北京大学医学出版社正式启动全国高等医学院校本科教材的修编工作。在此背景下，《临床药理学》由国内多家医学院校，在教育部深化教育改革、提倡教材多元化的精神指导下，完成了编写工作。

临床药理学是一门日新月异的学科，也是一门综合学科。现今药品更新的范围之广、速度之快，让我们在分享科技进步成果的同时，也增加了临床医生用药的难度，与此同时，药理学与其他学科的交叉联系也越来越密切。因此，与国内外多数的药理学著作不同，本教材旨在介绍临床药理学的基本原理和核心问题及其解决方法，并结合了药理学、生理学、临床医学、药动学和微积分等相关学科的知识，更新了当前该领域研究的内容。

本教材作者在阐述临床药理学基本原理上用心推敲，用笔精湛，系统科学，重点突出，对全面客观认识和系统科学理解临床药理学的基本原理和核心问题很有参考价值 and 教学作用。并以医学院校学生为主体，注重突出“三基”（即基础理论、基本知识和基础技能）、“五性”（即思想性、科学性、先进性、启发性和适用性），强调理论与实践相结合。本教材在加入了新技术、新方法、新观点，确保教材的新颖性的同时，又注重体现医学人文教育理念，以促进学生全面素质的提高，更好地适应我国高等医学院校教育改革和发展的需要，培养符合社会需要的医学人才。

本教材以《中华人民共和国药典》（2010年版）以及国内外经典的临床药理学专著为主要参考书籍，结合国内实际情况编纂而成。

总体而言，临床用药是一个综合的、复杂的、不断更新和具有一定挑战性的实践过程，我们建议临床医生在实践中遵从既有结论、现有指导原则及药品说明的同时，也要广泛从书籍、网络了解更多的用药进展，不断更新现有的知识，确保临床用药的安全。

本教材的编写和出版过程中，北京大学医学出版社及各参编单位给予了大力的支持，各位编委尽职尽责，哈尔滨医科大学大庆校区的老师和研究生们为本教材的如期出版做了大量的工作，在此，对全体参编者表示真诚的感谢。

本教材编写过程中，每位编者尽心尽力，但毕竟学识和水平有限，不足之处在所难免，恳请各位专家、前辈和学子们给予批评指正。

朱大峰 杜智敏

# 目 录

第一章 绪论	1	第二节 药源性疾病	83
第一节 临床药理学发展概况	1	第八章 药物滥用与药物依赖性	91
第二节 临床药理学的研究内容	2	第一节 概述	91
第三节 临床药理学的学科任务	3	第二节 致依赖性药物的分类及特征	92
第四节 新药的临床药理学评价	6	第三节 药物滥用的危害	95
第五节 临床试验方法学	6	第四节 药物滥用的管制与防治	95
第六节 临床试验的伦理学要求	9	第九章 药物相互作用	98
第二章 临床药动学与治疗药物监测	11	第一节 概述	98
第一节 临床药动学	11	第二节 体外药物相互作用	98
第二节 群体药动学	21	第三节 体内药物相互作用	99
第三节 治疗药物监测	24	第四节 严重的不良药物相互作用及临床对策	104
第三章 临床药效学	31	第十章 肝、肾功能障碍患者的合理用药	106
第一节 药物作用“量”的概念	31	第一节 肝功能障碍患者的合理用药	106
第二节 药物特异性作用机制——受体学说	33	第二节 肾功能障碍患者的合理用药	108
第三节 影响药物作用的因素	36	第十一章 老年人的合理用药	112
第四节 合理用药原则	41	第一节 老年人生理、生化功能的变化	112
第四章 新药临床研究	43	第二节 老年人药动学和药效学特点	114
第一节 药物临床试验质量管理规范	43	第三节 老年人的用药特点与合理用药	116
第二节 新药的临床试验	49	第十二章 妊娠期和哺乳期妇女的合理用药	121
第三节 新药的生物等效性试验	56	第一节 妊娠期母体的药动学特点	121
第五章 遗传药理学	60	第二节 胎盘的药动学特点	121
第一节 概述	60	第三节 胎儿的药动学特点	123
第二节 遗传因素与临床用药	62	第四节 妊娠期用药特点	124
第三节 抗肿瘤药的遗传药理学	66	第五节 妊娠期常用药物的选择	126
第四节 抗精神病药的遗传药理学	67	第六节 分娩期常用药物的选择	128
第五节 心血管疾病治疗药物的遗传药理学	68	第七节 哺乳期的合理用药	130
第六章 时辰药理学	71	第十三章 新生儿及儿童的合理用药	131
第一节 概述	71	第一节 新生儿及儿童对药物的	
第二节 机体节律性对药动学的影响	71		
第三节 机体节律性对药效学的影响	73		
第四节 时辰药理学的临床应用	73		
第七章 药物不良反应与药源性疾病	77		
第一节 药物不良反应	77		

反应 .....	131	第四节 呼吸兴奋药 .....	240
第二节 新生儿及儿童的药动学特点 .....	132	第十九章 消化系统疾病的临床用药 .....	243
第三节 新生儿用药的特殊反应 .....	134	第一节 胃肠疾病药物 .....	243
第四节 新生儿常见疾病的合理用药 .....	136	第二节 胆道疾病的临床用药 .....	254
第五节 儿科合理用药原则 .....	137	第二十章 内分泌及代谢性疾病的临床用药 .....	257
第六节 儿童常见疾病的合理用药 .....	140	第一节 抗糖尿病药 .....	257
第十四章 神经系统疾病的临床用药 .....	142	第二节 抗骨质疏松药 .....	264
第一节 抗癫痫药 .....	142	第三节 甲状腺激素和抗甲状腺药 .....	272
第二节 抗帕金森病药 .....	148	第二十一章 泌尿生殖系统疾病的临床用药 .....	278
第三节 抗阿尔茨海默病药 .....	155	第一节 利尿药 .....	278
第十五章 精神疾病的临床用药 .....	161	第二节 前列腺疾病的治疗药物 .....	283
第一节 抗精神病药 .....	161	第三节 勃起功能障碍的治疗药物 .....	287
第二节 抗躁狂药 .....	164	第二十二章 抗炎与免疫调节药的临床应用 .....	292
第三节 抗抑郁药 .....	166	第一节 抗炎药 .....	292
第四节 镇静催眠药 .....	168	第二节 免疫调节药 .....	304
第五节 抗焦虑药 .....	170	第二十三章 抗变态反应药物的临床应用 .....	312
第十六章 心血管系统疾病的临床用药 .....	172	第一节 概述 .....	312
第一节 抗高血压药 .....	172	第二节 常用抗变态反应药 .....	314
第二节 抗心律失常药 .....	181	第二十四章 抗菌药的临床应用 .....	322
第三节 治疗心力衰竭的药物 .....	188	第一节 概述 .....	322
第四节 抗心绞痛药 .....	197	第二节 抗菌药的合理应用 .....	325
第五节 抗动脉粥样硬化药 .....	202	第三节 常用的抗菌药 .....	330
第六节 抗休克药 .....	205	第二十五章 抗病毒药的临床应用 .....	353
第十七章 血液系统疾病的临床用药 .....	209	第一节 概述 .....	353
第一节 抗贫血药 .....	209	第二节 常用抗病毒药 .....	353
第二节 促进白细胞增生药 .....	213	第三节 抗肝炎病毒药 .....	356
第三节 抗凝血药 .....	215	第四节 抗艾滋病病毒药 .....	357
第四节 促凝血药 .....	218	第二十六章 抗恶性肿瘤药的临床应用 .....	360
第五节 纤维蛋白溶解药与纤维蛋白溶解抑制药 .....	220	第一节 概述 .....	360
第六节 抗血小板药 .....	223	第二节 常用抗恶性肿瘤药 .....	361
第七节 血容量扩充药 .....	224	第三节 抗恶性肿瘤药的合理应用 .....	377
第十八章 呼吸系统疾病的临床用药 .....	226	第四节 化学治疗辅助用药 .....	379
第一节 平喘药 .....	226	主要参考文献 .....	383
第二节 镇咳药 .....	238	中英文专业词汇索引 .....	385
第三节 祛痰药 .....	239		

# 第一章 绪 论

## 第一节 临床药理学发展概况

临床药理学 (clinical pharmacology) 属于药理学的分支, 是研究药物在人体内的作用规律和人体与药物相互作用过程的一门交叉学科。它以药理学和临床医学为基础, 阐述药动学 (药物代谢动力学)、药效学 (药物效应动力学)、毒副作用的性质和机制及药物相互作用规律等。临床药理学既是药理研究中的最后综合阶段, 也是药理学的一个新的分支。临床药理学和基础药理学同样担负着对药效学、药动学及不良反应等方面的研究任务, 但临床药理学区别于基础药理研究的主要特征是其研究系在人体内进行的。临床药理学研究对提高药物治疗效果、安全用药等有着重要的作用, 它也是评价新药最重要的内容之一。

临床药理学真正成为一门科学始于 20 世纪 30 年代, 其概念由美国康奈尔大学的 Gold 教授提出。他指出医学界需要一个研究群体, 该群体成员不仅要接受实验药理学的理论与实践训练, 而且还应具备临床医学知识。1954 年, 美国约翰·霍普金斯大学在 Lasagna L. 领导下建立了第一个临床药理室, 并开始讲授临床药理学课程。随后, 瑞典、日本和许多其他欧美国家也纷纷成立了临床药理学机构, 开设了临床药理学课程。其中, 瑞典 Karolinska 医学院 Huddinge 医院建立的临床药理系规模较大, 设备先进, 在科研、教学和新药研究等方面均具备较高水平, 接收并培训了许多国家的学者, 被誉为“国际临床药理室”“国际临床药理培训中心”。

20 世纪 60 年代初期, 震惊世界的沙利度胺 (Thalidomide) 事件, 使临床药理学研究受到许多国家有关行政部门和医药科学界的重视, 从而确立了它在新药研究中的重要位置。1968 年世界卫生组织制定了《药物临床评价原则》, 1975 年又进一步提出《人用药物评价指导原则》。各国药品管理部门也先后将新药临床药理学研究列为新药审评的重要内容。

我国临床药理学研究早在 20 世纪 60 年代初期就已经开始。中国药学会在 1978 年全国药理学学术会议上公布了临床药理学进展的学术报告。1979 年 7 月, 中国药学会在北京召开了第一届全国临床药理专题讨论会, 有 90 多名药理学工作者参加, 并邀请了几名临床工作者参会。通过这次会议, 向全国药理学界介绍了临床药理学的性质、任务、工作范围、国外研究动态及临床药理学研究方法学方面的一些情况, 并对我国如何开展临床药理学工作进行了讨论。

20 世纪 80 年代以后, 临床药理学迅速发展。目前, 全国各医学院校已较普遍建立了临床药理组织机构, 开设临床药理学课程。为适应新药审评与市场药物再评价的需要, 促进临床药理学科的发展, 1982 年中国药理学学会成立了一个由 11 名临床药理学家组成的临床药理专业委员会。1983 年原卫生部 (现国家卫生和计划生育委员会) 指定了 14 个临床药理基地, 其负责新药临床药理评价。1984 年 9 月我国颁布了首部《中华人民共和国药品管理法》及其细则, 对新药的临床前药理试验、药物疗效和不良反应的临床评价、批准生产等都作了严格的要求, 临床药理学研究工作迅速地开展起来, 治疗药物监测也在一些大型医院中开始进行。国家药物临床研究基地的建立, 汇集了药理学、临床医学、药学、化学、数学、生物统计学等邻近学科的专业人员参与到临床药理学研究中来, 形成了一支相当活跃的临床药理学研究专业队伍。科学技术的发展为临床药理学研究提供了丰富的理论基础和先进的研究手段。今后, 应如何开展



具有我国特色的临床药理学工作，是我国广大医药工作者迫切希望解决的问题，也是我国临床药理学工作者应负担的艰巨任务。

## 第二节 临床药理学的研究内容

### 一、药效学研究

药效学 (pharmacodynamics) 主要研究药物对人体 (包括老年人、幼儿、成年人与患者) 生理与生化功能的影响、临床效应以及药物的作用原理。药效学研究分为临床前药效学研究和临床药效学研究。二者关系十分密切，但存在明显差异：如药物的作用存在着明显的种属差异，以动物为实验对象的研究结果与药物在人体的作用往往有很大区别；影响情感、行为等方面的药物对实验动物的效应与对人的效应存在明显区别；药物的人体试验存在着实验技术、法律法规以及伦理道德等多方面的限制等。

影响药效的因素有很多，比如药物的剂量、剂型、工艺、复方组成等，患者的年龄、性别、遗传因素、精神因素、疾病影响等，以及其他因素如给药途径、给药时间、连续用药、联合用药等。因此，药效学研究一方面可用来确定治疗剂量，从而使每个患者都能得到最大的药物疗效和最少的副作用，另一方面用来确定剂量、疗程和不同给药途径与疗效之间的关系。

### 二、药动学研究

药动学 (pharmacokinetics) 是定量研究药物在机体内吸收、分布、代谢和排泄 (简称体内过程) 规律的一门学科。临床药动学 (clinical pharmacokinetics) 是药动学原理在临床治疗中的应用，具体地讲是利用血药浓度测定数据对个体患者给药剂量进行调整，使临床用药更加安全、有效。这一工作有时也被称为治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。临床药动学研究的内容包括对患者体内的药动学研究、血药浓度测定和患者个体化给药方案的制订等，同时也包括对健康人体的药动学研究，临床血药浓度测定方法的建立，病理、生理状态或联合用药对药动学的影响等，有时也可通过血药浓度监测来确证患者是否按计划服药。药动学研究在临床上的应用主要有以下几个方面：研究 1、2、3、5 类化学药品新药的体内过程特点，I 期临床试验中在健康受试者中测定药动学参数；研究 4 类新药的生物等效性，对改变剂型、仿制药品等，可用相对生物利用度试验代替临床试验；进行治疗药物监测 (TDM)，对于毒性大、血浆药物浓度个体差异大、疗效与血浆药物浓度依赖程度高等情况，通过监测药物血浆浓度并结合临床药效观察，指导临床制订或调整用药方案；研究疾病对药物体内过程的影响；研究药物相互作用、药物效应的个体差异等。

### 三、毒理学研究

毒理学 (toxicology) 研究在研究药物疗效时，应同时观察药物可能发生的副作用、毒性反应、过敏反应和继发反应等。在用药过程中应详细记录受试者的各项主、客观症状，并进行生化检查，出现反应时，应分析其发生原因，提出可能的防治措施。毒理学研究主要是应用生理学、药理学、生物学、生物化学和病理学等基础学科的理论和技术，通过动物实验、临床观察等，研究药物的毒性作用及其机制。大量新技术和新方法的应用使毒理学研究水平更加深入，药物的毒性评价已逐步发展到体外细胞、分子水平的毒性测试与人体志愿者试验相结合的新模式。作为毒理学工作者，需加强新模型应用、组学技术、生物标志物等领域的研究力度，提高毒理学的水平，最终为人类提供更安全、有效的药物。



## 四、临床试验

临床试验 (clinical trial) 是指任何在人体 (患者或健康志愿者) 内进行的药物的系统性研究, 以证实或揭示试验药物的作用、不良反应和 (或) 试验药物的吸收、分布、代谢和排泄, 目的是确定试验药物的疗效与安全性。临床试验一般分为 I、II、III 和 IV 期临床试验。各期临床试验的目的和设计是不相同的。

对于用药时出现的常见不良反应, 相对比较容易研究; 而罕见的不良反应, 如不良反应发生率在万分之一或更低时, 一般的临床试验则很难观察到, 常需要在 IV 期临床试验或上市后药物不良反应监测中才可能发现。此外, 潜伏期很长的不良反应, 如药物引起的子代生长发育异常, 往往也很难从极为复杂的影响因素中确定药物所致的不良反应。因此, 医药工作者不仅需要在日常医疗活动中随时注意药物的不良反应, 按规定及时上报, 还需要阅览大量的相关文献资料, 了解各种药物不良反应的信息, 以避免一些较易忽略或罕见的不良反应, 从而为药物的疗效、安全性打好基础。

## 五、药物相互作用研究

药物相互作用 (drug interaction) 是指两种或两种以上的药物合并或先后序贯使用时, 所引起的药物作用和效应的变化。合理的药物相互作用可以增强疗效或降低药物不良反应, 反之可导致疗效降低或毒性增加, 还可能发生一些异常反应, 干扰治疗, 加重病情。药物相互作用导致的作用增加称为药效的协同; 作用减弱称为药效的拮抗, 亦称“配伍禁忌”。

药物相互作用按照发生的原理可分为药效学和药动学相互作用。药效学相互作用是指一种药物与其配伍用药的作用是无关的、相加的、协同的或拮抗的, 或者药物改变了配伍药物的组织敏感性和反应性。为了预测与药效学相关的相互作用, 详细了解主要药效学、可能的次要药效学和毒性作用都是必要的。药动学相互作用是指药物吸收、分布、代谢和排泄过程中血药浓度、组织分布和活性代谢产物的水平变化引起的现象。药动学相互作用根据发生机制的不同, 可进一步分为: ①影响药物吸收的相互作用; ②影响药物血浆蛋白结合的相互作用; ③肝药酶诱导作用; ④肝药酶抑制作用; ⑤竞争排泌作用; ⑥影响药物重吸收的相互作用等。

由于治疗药物经常和其他药物配伍, 在配伍使用中, 药物相互作用时有发生, 尽管只有很少的比例具有临床意义, 但有时会导致严重的不良反应。因此在进行药物的评价和临床应用时, 应推测药物相互作用的性质和程度, 使联合用药更加安全、有效、经济与合理。

# 第三节 临床药理学的学科任务

## 一、指导临床合理用药

合理用药是指根据疾病种类、患者状况和药理学理论选择最佳的药物及其制剂, 制订或调整给药方案, 以期有效、安全、经济地防治疾病。合理用药的基本要素包括: ①安全性, 作为诊断、预防、治疗疾病的药物, 由于其特殊的药理、生理作用而具有两重性, 即有效性和不安全性, 后者包括毒副作用等不良反应; ②有效性, “药到病除”是药物的治疗目的; ③经济性, 用尽可能少的药费支出换取尽可能大的治疗收益, 合理使用有限的医疗卫生资源, 减轻患者及社会的经济负担。指导临床合理用药不仅可以保证患者安全用药, 承受最小的治疗风险, 获得最大的治疗效果, 还可以降低其经济负担, 节省医疗资源。

随着临床药理学的迅速发展, 临床合理用药越来越受到重视。根据临床药理学理论开展治

疗药物监测和临床评价,在当前是一个非常活跃的领域,对指导合理用药有重要作用,临床药理学知识的普及有利于提高药物治疗的水平和质量。临床药理学对合理用药的作用主要体现在承担新药的评价和常用药的评选、对药物的不良反应进行调查监督和通过会诊指导合理用药三个方面。临床药理学研究为临床合理用药提供依据,是药物治疗学的基础;从新药研究的角度看,临床药理学是新药研究的最后阶段,针对新药在人体的疗效、体内过程及安全性等做出评价,制订给药方案,为药物的生产、管理及指导临床合理用药提供科学依据。

## 二、新药的临床研究与评价

新药临床研究与评价包括新药各期临床试验,以及根据临床试验结果对新药的安全性、有效性进行评价。新药的临床研究,指新药研究开发后期的临床药理学研究,以认识新药用于人体的安全性、有效性。根据不同类别新药的技术要求分为临床试验(clinical trial)和生物等效性试验(bioequivalent trial)。我国《新药审批办法》规定:“研制单位和临床研究单位进行新药临床研究,均须符合国家药品监督管理局《药品临床试验管理规范》(GCP)的有关规定”;“研制单位在报送申报资料的同时,须在国家药品监督管理局确定的临床药理基地中选择临床研究负责和承担单位,并经国家药品监督管理局核准”;“被确定的临床研究单位应了解和熟悉试验用药的性质、作用、疗效和安全性,与研制单位按GCP要求一同签署临床研究方案,并严格按照临床研究方案进行”等。开展新药临床研究的前提是新药经过系统的临床前研究,其药品质量以及临床前研究工作的质量已经过审核,并得到国家药品行政管理部門的批准。通过新药临床研究所获得的有关新药的安全性、有效性的评价结论是国家药品行政管理部門决定是否批准新药生产的主要科学依据。因此,新药的临床研究是新药研究中最重要的一环之一。

临床药理学研究应当在临床前动物实验中证实药物的有效性和安全性后,经药品监督管理部门审批,在指定的医疗单位按照《药品临床试验质量管理规范》的规定进行,观察药品在人体的疗效和不良反应后做出适当的评价。新药评价包括活性筛选、药学评价、临床前药理评价、毒理学评价和临床药理学评价等。新药临床药理学评价是新药评价的最后阶段,是新药研制单位向国家食品药品监督管理局药品审评中心进行注册申请和技术审评时必须呈报的内容之一。在新药临床评价的过程中,最基本的要求是安全、有效及各项数据的可靠性,并应正确地应用合适的统计方法。此外,新药临床研究与评价应当根据两个主要原则即伦理学准则和客观科学性要求,保证受试者权益不受侵犯以及试验数据的真实性和可靠性。

## 三、治疗药物监测

治疗药物监测(TDM)是在药动学原理的指导下,应用现代先进的分析技术,测定血液或其他体液的药物浓度,用于药物治疗的指导与评价。治疗药物监测的目的是通过测定血液或其他体液及组织器官中药物的浓度,了解药物的体内过程;并利用药动学的原理确定给药剂量,使给药方案个体化,以提高药物的疗效,避免或减少毒副作用,同时也为药物过量中毒的诊断和处理提供有价值的实验室依据。

在临床上,并不是所有的药物或在所有的情况下都需要进行TDM。血药浓度只是药效的间接指标。当药物本身具有客观而简明的效应指标时,就不必进行监测。其次,血药浓度不能预测药理作用强度时,测定血药浓度便毫无意义。有些药物的血药浓度范围很大,凭医生的临床经验给药即可达到安全、有效的治疗目的,不需要进行药物监测。通常以下几种情况应进行血药浓度监测:①治疗指数低的药物,即安全范围窄、毒性大的药物;②血药浓度与药理作用具有相关性,血药浓度和靶组织的浓度具有显著相关性;③具有非线性药动学特征的药物;④长期用于治疗 and 预防的药物,如抗癫痫药物;⑤药动学个体差异大的药物,特别是由于遗传造

成药物代谢速率明显差异的情况，如普鲁卡因胺的乙酰化代谢；⑥未见预期疗效或怀疑患者药物中毒时；⑦肝、肾或胃肠功能不良的患者；⑧合并用药产生相互作用而影响疗效时。

治疗药物监测是指导药物个体化治疗的关键，相关学科的发展为治疗药物监测的发展提供了条件，分析方法的改进使得药物监测方便、准确、快捷，痕量分析也成为可能。

#### 四、药物不良反应监测

药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 系指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。不良反应是药物所具有的两重性之一，完全没有不良反应的药物是不存在的。同时，不良反应的发生也是有一定比例的，不是所有使用该药物的患者都会出现不良反应，出现不良反应的患者表现和程度也不一定相同，存在着很大的个体差异性。

近年来，随着人们健康意识的增高，不良反应的发生越来越引起人们的重视。各国新药的审批主要依据动物实验和部分患者的临床试验的结果确定不良反应。但是动物与人在生理、病理上有许多不同的地方，临床试验又存在观察时间短、参加人数少等局限性。许多发生率低、需要较长时间才能发现的药物不良反应，在审批时难以充分了解，所以许多经过严格审批的药物，在正常用法用量下还会出现药物不良反应，包括一些严重的药物不良反应。目前，国家卫生和计划生育委员会、国家食品药品监督管理局已颁布了相关的法律，对医疗机构开展药物不良反应监测和报告提出了明确的要求，使药物不良反应监测逐渐趋于法制化。世界卫生组织统计的相关资料表明，因药物不良反应而住院的患者占门诊患者的 0.3% ~ 0.5%，已住院的患者药物不良反应发生率为 10% ~ 20%，0.2% ~ 2.9% 的患者死于药物不良反应。提高对药物不良反应的监测水平已成为医务工作的重点。开展药物不良反应监测是为了尽早发现各种类型的不良反应，研究药物不良反应的因果关系和诱发因素，使药品监督管理部门及时了解有关不良反应的情况，并采取必要的预防措施，以保障临床用药安全。

药物不良反应监测需要大范围乃至全国范围的不良反应流行病学资料。为了解决这个问题，许多国家建立了本国或国际间的不良反应上报制度。《中华人民共和国药品管理法》已经明确规定：“国家实行药品不良反应报告制度。药品生产企业、药品经营企业和医疗机构必须经常考查本单位生产、经营、使用的药品的质量、疗效和反应”。

#### 五、市场药物再评价

市场药物再评价 (revaluation of marketing drugs) 是对已批准上市的药物在社会人群中的疗效、不良反应、用药方案、稳定性及费用等方面是否符合安全、有效、经济合理的用药原则做出科学评价，为药品行政管理部门的相关决策提供科学依据，并为药品研制与使用部门提供合理信息，指导和规范临床合理用药。市场药物再评价工作一般分两类：①根据上市药物已存在的疗效不佳或毒性较大的问题，设计临床对比试验，以确定药物是继续使用、有选择地使用还是予以淘汰；②进行药物流行病学调查，在一定范围内有计划、前瞻性地或回顾性地对比调研某一药物的疗效和不良反应，根据调研结果进行评审，决定是否淘汰或限制使用。

市场药物再评价是保障合理用药的一种监管手段，目的在于通过再评价掌握上市药品的安全性动态，达到宏观监督、微观管理、量化药品生命周期以确保用药安全的目的。药品安全的重要性在国际市场竞争中尤为重要，世界各国政府不断改进和加强上市后药品管理。为实现与国际药品市场及药品管理的对接，我国正逐步完善市场药物再评价制度的建设。

## 第四节 新药的临床药理学评价

《中华人民共和国药品管理法实施条例》规定“新药，是指未曾在中国境内上市销售的药品”。国家食品药品监督管理局颁布的《药品注册管理办法》进一步明确规定“新药申请，是指未曾在中国境内上市销售的药品的注册申请。对已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证的药品注册按照新药申请的程序申报”。这些规定明确了新药管理范畴。

新药通过药学评价和临床前药理评价就进入了临床药理评价阶段。前两个阶段的研究主要在动物中进行。然而，由于动物种属对药物反应的差异，动物机体的反应与临床效应并不一定符合，或者即使动物实验结果与临床效果基本一致，但在剂量与效应间的关系、不良反应特性等方面，动物与人之间还会有很大的差异。所以，新药都必须有步骤地进行临床试验，才能作出正确的评价。因此，新药临床试验研究是研发和评价新药的一个重要环节。

我国的临床试验分四期，即Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期临床试验。Ⅰ期临床试验是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。它的内容包括：初始人体安全性和耐受性评估、药动学研究、药效学评价、药物活性的早期测定。Ⅱ期临床试验是治疗作用摸索阶段。其目的是摸索药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，也包括为Ⅲ期临床试验设计和给药方案的确定提供依据。此阶段的研究设计可以根据具体的研究目的，采用多种形式，包括随机盲法对照试验。Ⅲ期临床试验是治疗作用确证阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险的关系，最终为药品注册申请获得批准提供充分的依据。Ⅲ期临床试验应具有足够样本量的随机盲法对照试验。Ⅳ期临床试验是上市后由申报人自主进行的应用研究阶段。其目的是考查在广泛使用条件下的药物疗效和不良反应，评价在普通或特殊人群中使用的利益与风险关系，改进给药方案等。新药临床试验包括疗效评价和不良反应评价两个方面，它是在充分的动物实验基础上，在人体进行一种治疗试验，由于它们与一般的临床治疗经验的总结不同，事前必须有周密的试验设计，每类药物均有明确的临床药理学评价技术标准，试验后有正确的分析处理，才能作出正确的评价。

新药只有通过临床药理学研究和评价阶段，才能确定是否有实际应用价值，是否安全有效，是否能被药品行政管理部门批准投产进入市场。新药的临床药理学评价是药物研究的关键时期，也是整个新药评价过程中的关键性阶段。

## 第五节 临床试验方法学

临床试验近年来有很大进展。临床试验不仅用于开发新药，还可用于开发新的医疗、保健技术，设计新的疾病预防方法，设计药物的筛查和疾病的诊断程序等。临床试验的主要任务包括以下几个方面：教学与培训、新药的临床试验研究与评价、市场药物再评价、临床（药理）技术咨询服务等。各国、各个相关部门都非常重视临床试验的基础教学与培训工作。临床试验方法学用于药物的临床研究及评价，总的来说包括药物各期的临床试验，以及根据各期临床试验结果进行的药物疗效、安全性的评价。

在临床试验中，影响试验结果的三种因素为：疾病本身的变异性，患者同时患有其他疾病或应用其他药物，患者和研究人员的偏因（即主观性）。因此，在临床试验的设计过程中，必须遵循 Fisher 提出的三项基本原则，即对照原则、随机化原则和重复原则。在临床试验中，常用的试验方法主要有对照、随机、盲法试验及安慰剂等。



## 一、对照

“对照”，是指接受某特定治疗与未接受某特定治疗而其他条件完全一致时的比较。设置对照不仅利于纠正医生过于急切要求发现新药而使评价出现的主观偏见，而且还可以避免出于疾病自然变化的原因而发生的疗效无法肯定的问题。因此，在临床试验过程中，可以设计一组不予给药的对照组以消除在评价试验的结果时可能产生的偏因，从而排除医生、患者以及外界因素对于疗效评价的干扰。

对照的分类概括为标准疗法对照、安慰剂对照、相互对照等。标准疗法对照是以常规或现行的最好疗法作对照，此法最为常用。安慰剂对照中的安慰剂通常以淀粉、乳糖、生理盐水等成分制成，不加任何有效成分，但外形、大小、颜色、气味、味道等与试验药物极为近似。相互对照是指当比较几种疗法对某病疗效差别时，不必另设对照，各试验组间可互为对照。此外还有历史对照、空白对照、交叉对照等。

临床试验常用的对照方式有随机平行对照试验、交叉对照试验及序贯对照试验。

1. 随机平行对照试验 随机平行对照试验是指将受试者随机、均衡地分为两组或多组，各组分别用药进行比较。随机平行对照试验有以下几大优点：方法简单易行；实验条件如能严格控制，基本可排除与药物作用无关的因素的干扰；可用于多种药物疗效的比较；病例来源较为方便。它的局限性主要有以下几个方面：所需病例较多；较适用于一个疗程即可治愈的疾病；条件均一性差；由于所需病例数多，试验规模大、耗时久、花费大，给试验单位在经济上和管理上都带来较大的负担等。

2. 交叉对照试验 交叉对照试验是指对同一受试者进行自身对照试验，也可在不同受试者中进行组间交叉对照试验。在交叉对照试验中，当被比较的药物多于两种时，可采用拉丁方设计。近年来，为克服给药前后顺序的差异，有人采用优化拉丁方设计。交叉对照试验可保持试验条件的均一，虽有可能产生顺序的影响，但通过交叉可使之得到平衡。交叉对照试验的局限性：试验药物的药效应是显著且迅速的；总的治疗周期必须适当延长，用以排除各药物效应之间的差异；受试者必须对所接受的药物无不良反应（如过敏等）。

3. 序贯对照试验 序贯对照试验是指将受试者配对后随机分配到两个处理组，每得到一对试验结果就进行一次统计分析，直至以一定的显著性水平得出结论，即可结束试验。这种试验的优点是只要两药的疗效差别存在，试验中即可在例数最少、耗时最短的情况下得到确切结论并中止试验。反之，若两药疗效差别不显著，尚可继续增加例数进行试验，并可以尽快判别出无疗效或疗效差的药物并中止试验。从伦理学角度考虑更实用。它的局限性主要有以下几个方面：在实行双盲试验时保密性差；当比较两药疗效差别时，本法对差别较大者较适用；一般这种方法设计较前两法复杂，而且设计计划时需要有较大的弹性。

## 二、随机

临床试验所用随机分组的方法很多，有按就诊患者交替分组的，也有根据患者门诊号或住院号分组的。常用随机方法有以下几种：单纯随机法、均衡随机法、均衡顺序随机法等。最简便的单纯随机法是掷币法或投骰子法。随机数字表法也是常用的单纯随机法。其使用方法是预先规定各组数码，将患者按出现的数码顺序分配到各组。均衡随机又称分层随机，其原则是先将易控且对试验影响大的因素人为地使在各组中达到均衡一致，而对那些难控且对试验影响小的因素随机处理。均衡顺序随机法的主要特点是可使主要因素得到均衡处理，次要因素随机处理，增加了可比性，减少了主观性。均衡顺序随机的具体方法是先将可能影响试验的一些主要因素（如病情、病程、年龄、性别等）进行均衡处理，其他次要因素（如体重、体质、职业等）仅作参考，不作为分组依据。然后依照患者就诊（入院）顺序依次按均衡的层次交替进行

分组。这种方法优点较多：每区中 A、B 两组人数基本相等，最多相差 1 例；A、B 两组总人数基本相等，最多相差 2 例；各组中病情轻重、病程长短的构成比例基本相同；患者被分入何组是随机的；患者入院是陆续的，符合临床实际情况；两组患者是与时序并行的，减少了时间因素的干扰，增加了可比性；患者入院后可立即得到有效的治疗。

使用随机分组的方式来比较治疗组与对照组之间的差别是临床试验方法学中的最基本要求。随机分组概括来说有三个优点：可以保证在分组时不掺入个人意愿，从而避免组间的不均衡；可以消除试验者试图纠正由于分组出现的偏性而造成的另一种不均衡；符合统计分析的基本要求，可使最终统计结论科学可信。

### 三、盲法

盲法试验是指为了消除临床试验中主观因素的影响，试验者可以选择不让患者或者同时不让医生、患者双方知晓试验意图的方案。其中不让患者单方面知晓试验方案的为单盲试验 (single blind trial)；而同时不让患者与医生双方知晓试验方案的称双盲试验 (double blind trial)。盲法试验主要包括非盲临床试验、单盲临床试验、双盲临床试验、三盲临床试验。

1. 非盲临床试验 研究人员和患者都了解治疗的具体内容。有些临床试验只能是非盲的，例如比较手术治疗和保守治疗对某种疾病的疗效，评定生活习惯（饮食、运动和吸烟等）的改变对发生冠心病的影响等。

2. 单盲临床试验 只有研究人员知道患者用药的具体内容，而受试者是不知晓的，因而可以避免来自受试者主观因素的偏差。单盲临床试验的优点是避免受试者主观因素对药物疗效产生的偏差，同时研究人员知道用药的具体内容，以便于保证患者用药的安全。此法的缺点是不能克服研究人员的主观因素的影响。

3. 双盲临床试验 研究人员和受试者都不知道受试者分到哪一组及接受哪种治疗。双盲临床试验中需要由第三者来组织、实施并监督整个试验的进行，包括所研究的干预措施的效益和不良反应。双盲临床试验的优点是可大大减少来自研究人员和受试者主观因素的影响。此法的缺点是双盲易使试验的过程受到破坏，安慰剂的应用在许多情况下难以实现。

4. 三盲临床试验 资料处理者、受试者及研究人员都不知道分组情况，而试验设计者知道。三盲临床试验的优点是减少研究人员分析资料中产生的偏差。此法的缺点是缺乏有效的监督，不利于试验安全进行，因而难于实现。

### 四、安慰剂

安慰剂是指没有药理活性的物质如乳糖、淀粉等制成的与试验药物外观、气味相同的制剂，作为临床对照试验中的阴性对照物。临床试验中之所以需要安慰剂作阴性对照，主要是因为试验中患者的心理因素对病情变化、药物疗效都会产生较大的影响。安慰剂的主要作用有：排除医生、患者精神因素对药物治疗的干扰；排除治疗过程中疾病自身变化的因素；安慰剂作为阴性对照用于随机对照试验，使新药在盲法条件下得到确切评价。在有阳性对照时，安慰剂对照可监控测试方法的灵敏度。

此外，为了保证临床试验结果的有效性、普适性以及可重复性，临床试验的受试者例数的设计是很严格的，其主要遵循四个方面：评价药物的指标是质反应指标还是量反应指标；要求的试验药物的有效程度；对照药物的预估效果；统计结果要求的假阳性率及假阴性率。

临床试验是在患者中进行的，是通过比较治疗组与对照组的結果而确定某项治疗或预防措施的效果与价值的一种前瞻性研究。它对提高药物治疗效果、安全用药及药物评价有着重要的作用。



## 第六节 临床试验的伦理学要求

药品的临床试验必须保障受试者的安全与权益，因而必须考虑医学伦理学问题。伴随着药品临床试验指导原则和《世界医学协会赫尔辛基宣言》《人体生物医学研究国际道德指南》和我国的《药物临床试验质量管理规范》等一系列文件的颁布，临床试验研究进入了一个崭新的时期，患者的知情权、参与及拒绝权利以及其他权益得到重视和保证。要保证新药临床试验成功，又要处理好试验中可能出现的伦理学问题，是对各国政府和研究机构的挑战。

### 一、临床试验引入伦理学的必要性

为保证药品安全有效、质量可控，任何一种新药在上市前必须完成临床前研究和临床试验。而临床试验的对象是人而非动物，因此不仅要做好临床试验方案设计，更要处理好相关的伦理学问题。在早期的医学实践中，多数的诊断、治疗或预防措施都包含着很大的风险，尤其在进行临床试验时，其产生的风险更大。1747年，英格兰皇家海军医生 James Lind 发现了柠檬可以治疗坏血病。随后，医药公司和相应的机构对其进行了临床试验。但是，由于没有系统的对照试验以及严格的规章制度，因而引发了很多严重的医疗事件。例如，反应停（通用名称为沙利度胺）于20世纪50—60年代初期在全世界广泛使用。它能够有效地阻止女性妊娠早期的呕吐，但也妨碍了孕妇对胎儿的血液供应，导致大量“海豹畸形婴儿”出生。

该类事件的出现，引发了世界各国政府的重视，并促进了相应法案文件的出台颁布。1947年，纽伦堡法案颁布，确定了纳粹德国未经受试者同意而进行的生化试验为非人道的试验，这维护了受试者在之后试验中的权益和安全。在1964年6月的第十届世界医学协会联合大会上，颁布了《世界医学协会赫尔辛基宣言》。之后，人们又对其进行了6次修订。此宣言规定医学研究必须遵守的伦理标准是：促进对人类受试者的尊重并保护他们的健康和权利。有些研究人群尤其脆弱，需要特别的保护。这些脆弱人群包括那些自己不能做出同意或不同意决定的人群，以及那些容易受到胁迫或受到不正当影响的人群。以上这些规定都是临床试验结合伦理学对人自身权益、安全保障，以及试验过程合理性的改善。

### 二、临床试验伦理学的影响因素

临床试验伦理学的影响因素有很多，如：社会制度与文化环境、研究人员的道德素养及名利思想及制药行业的利益驱动等。1993年世界卫生组织颁布了《药物临床试验质量管理规范》（good clinical practice, GCP），供没有相应制度的国家地区做参考，但其实施执行程度存在很大差异。同时，某些国际地区的习俗、宗教环境，对于用人体做试验也持有相异的态度。这些因素都影响着临床试验的进行以及期间伦理学的实施。历史上出现了种种违反伦理学的案例，如纳粹分子利用集中营中的战俘及犹太平民进行临床试验等。这些试验对于受试者身体的巨大伤害、对人权的蔑视毋庸置疑，严重违背了伦理道德。因此，在人体中进行每一项生物医学研究之前，研究人员均须仔细评估受试者可预期的风险和利益。对受试者利益的关注应高于出自科学与社会意义的考虑。

### 三、临床试验伦理学的核心内容

根据《世界医学协会赫尔辛基宣言》的内容，可以简单地将临床试验伦理学的核心内容概括为以下几点：①尊重患者决定参加或不参加试验的权利；②试验设计的过程中对患者的约束和潜在的危险应当是可以承受的；③容易受到伤害及不能做出同意或不同意决定的人群，如幼儿、孕妇和老年人应禁止参加试验。