



GAODENG
LINCHUANG
YAOL IXUE
JIAOCHENG

高等临床药理学教程

(第三版)

主 编 赵德化 赵更生

高等临床药理学教程

(第三版)

主 编

赵德化 赵更生

编 者

(以汉语拼音为序)

白元让	曹永孝	车锡平	陈 虹	程体娟	侯延丽
鞠 敏	解保莉	李凤德	李秋惠	李 乐	李增利
林秀珍	刘桂贤	刘俊田	刘艳霞	马 欣	马志义
梅其炳	邱培伦	孙芳园	王秉文	王国祥	王美纳
王廷慧	王维信	吴 英	谢发祥	熊晓云	杨德林
姚秀娟	袁秉祥	招明高	赵德化	赵更生	赵正航

编者单位

石河子医学院药理教研室 (832002)

杨德林 陈 虹

宁夏医学院药理学教研室 (750004)

李汉青

兰州医学院药理学教研室 (730000)

程体娟

延安医学院药理学教研室 (716000)

王廷慧 李保莉 侯延丽

西藏民族学院药理学教研室 (咸阳, 712000)

刘桂贤 孙芳云

锦州医学院药理学教研室 (121004)

王维信

天津医科大学药理学教研室 (300070)

王国祥 林秀珍 刘艳霞

西安医科大学药学院药理学教研室 (710061)

车锡平 王秉文 曹永孝 吴 英

西安医科大学二附院临床药理基地 (710034)

王美纳

西安医科大学基础医学院药理学教研室 (710061)

赵更生 邱培伦 白元让 袁秉祥 李凤源 李增利

马志义 刘俊田 马 欣 李 乐 赵正航 鞠 敏

第四军医大学药理学教研室 (710032)

赵德化 梅其炳 谢发祥 姚秀娟 招明高 熊晓云

前 言

临床药理学是近几十年来迅速发展的一门新兴学科。它主要研究人体与药物之间相互作用规律和机理,用以指导制定临床医疗方案,合理及安全用药,并可对新药作出确切、科学的临床评价,为药品生产、管理提供科学依据。

国内医学院校,均已先后设置临床药理学课程。由于教学需要,西北、华北及辽宁省等 15 所院校,结合多年来及地区特点,编写了《高等临床药理学教程》一书,共 20 章约 20 万字。在编写中,我们力求贯彻教材的科学性与实用性,注意培养学员思考、分析和解决实际问题的能力;注意做到内容精练适中。本书可作为医、药院校本科、专科或进修班的教材或参考书,亦适于广大医、药工作者自学提高之用,授课时教 20~30 学时。有些内容,可供学员自学,各院、校视具体情况而定。有条件时,尚可安排 2~3 次实验。

本书的编订出版,得到有关院校领导的支持和帮助,在此表示衷心感谢。

限于我们的业务水平及工作能力,本书缺点和错误之处在所难免,恳切希望读者指正。

编审者

1991.3

再 版 说 明

《高等临床药理学教程》自 1991 年出版以来,经过三个年级的教学实践,受到广大教、学员的好评。广大读者提出不少宝贵的修改建议,这对本《教程》的修订再版大有裨益,全体编写人员对此表示诚挚地谢意!值此再版之际,我们也深切缅怀盛宝恒教授和张培炎教授为本书编审及出版所付出的艰辛劳动,感谢他们为本书奠定了良好的基础和寄予的厚望。

再版修订过程中,我们认真考虑了广大教、学员的建议和临床实际的需要,删去了部分内容,并增补了《抗菌药的临床药理》、《糖皮质激素的合理使用》、《脑血管扩张药的药理与临床》、《性传播疾病的治疗药物》及《药物滥用与药物依赖性》等内容。修订后的《高等临床药理学教程》共 23 章,约 27 万字。各单位可根据自己的具体情况,选择讲授 40~50 学时,如有条件时,还可开设 2~4 次实验课。

本《教程》的再版工作,得到参编院校各级领导及陕西人民教育出版社的重视和大力支持在此一并致谢。

尽管全体编写人员已作了很大努力,力求保持本《教程》的新颖性和实用性,但限于水平和能力,难免有漏误,敬希广大读者指正。

编 者

1995.3

第三版说明

在 21 世纪即将来临之际,《高等临床药理学教程》第三版以新的面貌与读者见面了。在过去近十个年级的教学中,广大教师和学生对本书给予了极大的关心和爱护,提出了许多宝贵的意见和建议,使这部教材从内容到体例不断充实和完善。因此,《高等临床药理学教程》即融汇着老一辈药理学家宝贵的教学经验和思维方法,也凝聚着年轻药理学工作者辛勤劳动的结晶。

根据对本书第二版使用情况的调查和分析以及广大读者的建议,为继续保持新颖和实用的特色,这次修订对个别章节进行了适当调整,内容也进行了更新。增补了《遗传药理学》、《时间药理学》及《临床药理学评价的数据处理》,使本书的适应性更强,给各院校结合自己的具体情况留有选择的余地。讲授内容和讲习比例可根据各单位具体情况而定。修订后的《高等临床药理学教程》共 27 章。

承蒙参编单位及出版社的重视和支持,本次修订工作得以顺利进行,在此一并致谢。希望读者对本书批评指正并不断提出新建议,以冀使这部教材在 21 世纪为我国临床药理学的发展作出新的贡献。

编 者

1999.12

目 录

第一章 临床药理学概论	1
第二章 新药临床前药理与毒理评价	8
第三章 新药临床评价	17
第四章 临床药理评价的数据处理	27
第五章 临床药物代谢动力学	39
第六章 疾病对药代动力学的影响	51
第七章 药物相互作用与临床	60
第八章 药源性疾病	69
第九章 遗传药理学	77
第十章 时间药理学	86
第十一章 老年药理学与老年人用药	93
第十二章 抗衰老药物	102
第十三章 小儿药理学	114
第十四章 围产期药理学	123
第十五章 精神药物的临床药理	136
第十六章 脑血管扩张药的药理与临床	144
第十七章 治疗慢性心功能不全的药物	150
第十八章 钙拮抗剂	157
第十九章 抗休克药物	165
第二十章 微量元素的药理与临床	173
第二十一章 自由基与抗自由基药物	181
第二十二章 糖皮质激素类药物的合理使用	189
第二十三章 抗菌药物的临床药理	196
第二十四章 抗结核药物	211
第二十五章 性传播疾病的治疗药物	217
第二十六章 毒品与药物滥用	225
第二十七章 临床诊断用药	234

第一章 临床药理学概论

一、临床药理学基本概念

临床药理学（Clinical pharmacology）主要是以人体为对象，研究药物与机体间相互作用规律的一门药理学分支学科。其目的在于正确评价药物的临床疗效、体内过程、不良反应的性质、范围和程度，以及药物之间的相互作用，以指导临床合理用药，并为新药的开发和利用提供科学依据。

对于临床药理学的基本概念，世界卫生组织（WHO）曾极为笼统地规定为“关于人的药理学研究”，美国基础医学研究所提出，临床药理学“与实验药理学相同，进行人类的药理学研究，应考虑人类的特点”；英国 Laurance 则认为是“研究药物单独或合并使用时，药物的效应以及吸收、分布、转化、排泄等过程”。所以说，临床药理学是从实验药理学发展分化而来，是在人体进行药物的效应动力学、代谢动力学、不良反应及相互作用的研究；是将实验药理学及其它相关学科的理论和方法，用于临床研究，以提高临床医学的治疗质量；是推动医药学发展的一门桥梁性学科。

二、临床药理学的发展概况

关于临床药理学的雏形，在本世纪 30 年代即已形成。70 年代以后，发展迅速，逐步成长为一门独立的新兴学科。在美国，1954 年 Lasagna 即于 John Hopkins 大学建立起第一个临床药理学教研室，并开始讲授临床药理学课程。1971 年成立了美国临床药理学会，在大多数医学院校，组建了临床药理学教研室，并开设本门课程，Harry Gold 因对临床药理学的建议和发展做出了重大贡献，成为临床药理学的代表人物。在瑞典，临床药理学研究起步亦较早，1956 年在其医学院校中已开始讲授临床药理学课程。1970 年 Linkoping 医学院成立了临床药理研究室。英国亦在 1970 年建立起临床药理学研究室，并开设此门课程，研究工作亦取得显著成绩。80 年代以来，临床药理学作为一门新兴学科，不仅成立了自己的国际性学术组织，定期召开本专业的国际性学术会议，而且创办出版了几种有较高学术水平的临床药理学刊物，对推动国际学术交流、临床合理用药、提高治疗质量以及新药的研制，发挥了重要的促进作用。

早在 60 年代初，我国的药理学工作者，即对临床药理学这门新兴学科极为关注。1961 年中国生理科学会药理专业组，曾以“寻找新药的理论基础和临床实际”为题，在上海举行学术讨论会，建议在国内建立临床药理学科，但进展缓慢，加之十年动乱的干扰和破坏，致使这项工作停滞不前。1976 年以后，我国的建设和科技蓬勃兴起，临床药理学的筹建工作迅速开展。1979 年在北京召开了第一届全国临床药理学专业讨论会。1981 年 4 月，中央卫生部批准北京医科大学成立我国第一个临床药理研究所。国内许多医药学院校也相继建立临床药理实验室和开设临床药理学课程，或成立临床药理研究所。1984 年，中国卫生部又指定湖南医学院成立国家临床药理培训中心，此后，全国各地亦相继举办各种临床药理学培训班，培养了大量临床药理这师资和专业人员。现在我国已拥有一支初具规模的临床药理学研究的队伍，并成立了与国际有密切联系的临床药理学会，创办发行了“中国临床药理学杂

志”，建立了一大批全国性临床药理基地，开展临床药理服务和研究，为我国临床药理学的发展做出了重大贡献。

三、临床药理学的内容

（一）临床药物代谢动力学（Clinical pharmacokinetics）的研究

临床药物代谢动力学（简称药代学）是研究药物在正常人体和有病人体内的吸收、分布、转化与排泄变化规律的一门学问，将在人体测得的药物浓度等数据，运用数学模式（即把人体模拟为一室或二室或多室）进行分析、计算，求得一系列药代学参数，如生物利用（Bioavailability, F）、药-时曲线下面积（Area under concentration time curve, AUC）、药物半衰期（Half-life, $t_{1/2}$ ）、表观分布容积（Apparent volume of distribution, Vd）、廓清率（Clearance, Cl）、首过效应（First pass effect）等，作为制订临床给药方案时的重要依据。在一定浓度范围内，血浆药物浓度与药物效应是呈正比关系。多数药物在人体内的分布，符合二室模式规律（详见第5章）。由于微量分析技术如酶免、放免及气、液相色谱、质谱联合分析等迅速发展和应用，临床建立了准确测定血中微量药物浓度的先进方法，再加上电子计算机技术在医学领域内的应用，致使对药物在人体内吸收、分布、转化及排泄等过程的动态变化规律了解日益深入，并用来指导临床更为合理地使用药物，提高了治疗水平。例如磺胺嘧啶，过去都是采用每4h一次的给药方法，当经入体代谢动力学研究之后，测知其血浆半衰期（ $t_{1/2}$ ）为10~13h，故目前已改为每日2次使用，并能很好地维持其临床疗效。

（二）临床药物效应动力学（Clinical pharmacodynamics）的研究

在临床药物治疗中，有许多问题单纯依靠药代学并不能解决，血药浓度监测不能完全替代严密地临床观察和判断。而且，临床常用药物中，90%以上者并不需要监测，有些药物的有效血浓度范围，迄今尚不太清楚。因此，评价药物治疗效果最直接的方法，仍是通过其药理作用和临床效果观察。合理的给药方案应是建立在药物的时-效关系上。临床药物效应动力学则是利用药效学模型，研究血药浓度与效应之间的为关系，分析、评价药物效应起始和持续时间以及效应强度经时性变化及其规律，与临床药物代谢动力学一起共同构成现代药物治疗的理论基础，以制订合理给药方案，提高药物疗效，减少不良反应。

（三）毒理学（Toxicology）研究

在分析、判断药物疗效的同时，应观察分析药物可能发生的毒性反应及副作用、过敏反应以及继发性反应等。在临床用药过程中，应详细记录服药者的各种主、客观症状，并进行有关的生化指标检查。一旦出现不良反应，亦应分析、检查其原因，并提出可能的防治措施。

（四）临床试用（Clinical trial）研究

评价新药的疗效和安全性，均需通过临床试用研究，是判断一个新药有无推广应用价值和投产的重要步骤。

（五）药物相互作用（Drug interaction）研究

临床用药过程中，两种或两种以上药物合并或先后使用是很常见的。数种药物在人体内相遇，可能会发生相互影响，使其作用增强或减弱，作用时间延长或缩短，甚至产生有害的不良反应。在临床评价药物的药效学和药代学过程中，严密观察和分析药物之间的相互作用，亦是临床药理的重要内容之一。但一般所指药物相互作用，是对药物相互影响而产生的不良反应而言。

四、临床药理学的任务

（一）承担新药临床评价和市售药品再评价

对新药的有效性有安全性作出科学评价是临床药理学的重要任务之一。其主要研究对象是人，但亦不排除在必要时进行某些动物试验和体外试验。一个新药经临床试用后证明，若具有作用强或毒性低或与现行常用药配伍有协同疗效或其来源易得、价格低廉等优点，即有推广应用和生产价值。

对市售药品进行再评价，亦是临床药理学的重要任务。根据临床实践中反映出来的问题，对疗效不佳或毒副作用较大的药物进行有效性或安全性的再评价研究。例如我国对四环素再评价的研究证实，临床分离的耐四环素菌株百分率可高达 90%以上，引起医药学界和卫生部的重视，及时调整了抗生素品种结构，减少四环素的生产和供应。盐酸二氢埃托啡是我国研制的一种高效镇痛药，开始用于临床时认为几无成瘾性。但经临床扩大试验后发现，该药仍可产生较明显的药物依赖性。据此，卫生部及时对二氢埃托啡加强了管理和控制。

（二）对药物不良反应进行监督和调查

这是临床药理学的一项经常性任务，世界各国对此都极为关注。1967 年建立了药物不良反应的国际监督系统，在 WHO 领导不对各国的药物不良反应监督系统进行技术指导，并及时收集有关药物不良反应的信息加以分析综合，提出处理意见。从中发现一些有潜在毒性的药物。例如异甲基乙酸（Ibuprofen）这个有明显肝脏毒性的镇痛药，即是通过此监督系统及时发现而被淘汰。目前，多数国家均已建立起药物不良反应监督机构，对药物不良反应进行有效地监督和调查。

（三）承担临床药理学的教学和培训

临床药理学是将基础药理学与临床医学紧密联系起来的一门桥梁学科，为临床公式化治疗改为个体化治疗提供科学的依据。因此，世界多数国家都相继成立了临床药理研究所，在高等医药院校开设临床药理学课程，加强临床药理学专业技术人才的培养。我国的大多数高等医药院校，都开设了此门课程，有的还成立了临床药理研究所，卫生部在全国各地还建立了一批临床药理研究基地，举办了多次临床药理技术培训班，为我国的临床药理迅速发展奠定了良好基础。

（四）开展临床药理学

主要包括：开展血药浓度监测，协助临床医师制订治疗计划，指导合理用药；协助诊断不良反应，提出处理建议；向研究和生产单位提供技术与咨询，提供新药临床药理的信息，推动新药的开发，向药品管理部门提供技术与咨询，对新药评价和老药再评价提供信息和建议。

五、临床实践在药物评价中的重要意义

（一）临床试验的重要性

虽然可利用现代科学技术和方法，从动物体取得有关的实验结果，对人体有较高的预测和参考价值。但由于动物与人类之间存在着相当复杂的种属差异，这些结果无论在量上或是质上均不能准确地预测于人体。因此，对药物的客观评价，临床试验仍然是一个很重要的关键环节。英国临床药理学家 Reid 亦曾提出，“人体是观察药物作用的最理想的对象，也是评价药物疗效的客观指标”。

1. 某些药物的作用是在临床应用中发现的：目前临床广泛使用的三种降压药，都不是

从动物实验中首次筛选出出的。①利尿药氢氯噻嗪（双氢克尿噻），在动物实验中并未发现它有降压作用，而是在临床治疗中观察到它的降压效果。最初是由于排 Na^+ 利尿，使血容量和心输出量减少而致血压下降；长期使用，乃因大量排 Na^+ 致使血管壁内 Na^+ 减少，从而对去甲肾上腺素和血管紧张素 II 的反应性降低，呈现血管平滑肌弛缓而降压。②甲基多巴，最初仅作为一种工具药使用，后来发现它进入中枢后，可转变成 α -甲基去甲肾上腺素，对中枢的受体呈现激动效应，导致外周交感神经功能低下。同时，在外周它也可激动突触前膜的 α 受体。以负反馈方式抑制去甲肾上腺素的释放，故而呈现降压作用。③普萘洛尔（心得安），其降压作用也是在临床应用中发现的。由于它可阻滞血管上的 β 受体，理应致血管收缩，但进一步研究证实，普萘洛尔阻滞肾脏 β 受体，可解除交感递质释放的正反馈机制，使去甲肾上腺素释放减少；中枢的 β 受体阻滞，则使延脑血管运动中枢的兴奋性降低；心脏 β 受体的阻滞，易致心输出量下降，这些均有助于血压下降。另外，金刚烷胺（Amantadine）本是一合成的抗病毒药，在临床用来预防甲 II 型流感时，偶然发现它对帕金森征有一定疗效。1964 年 4 月，一位澳大利亚患有中等程度帕金森征的老妇，先后两次服用金刚烷胺（100mg，每天 2 次）。每次服后都发现帕金森征有明显缓解。现在知道，该药在中枢可作用于多巴胺能神经，促进多巴胺的释放，借以调整锥体外系功能，故对帕金森征有效。

2. 某些药物的不良反应是在长期临床应用中发现的：青霉素过敏性休克发生死亡（1946 年，Wilensky）、双氢链霉素引起耳聋（1951 年，Goring）等都是在临床应用过程中发现的。本世纪 60 年代初在西德发生了轰动世界的反应停（酞胺哌啶酮，Thalidomide）事件，也是发生于临床扩大应用的过程中。该药本是一种较好的镇静剂，具有良好的抗晕止吐功效。大鼠实验并未发现其致畸作用，但临床用于早期孕妇，产生了数以万计的婴儿先天性海豹样畸形（Phocomelia）。后来采用与人类血缘关系很近的黑猩猩，证实该药的致畸作用，由于大鼠体内缺乏能将反应停转化成有致畸作用的代谢产物的酶系，故未能发现其致畸作用。非那西汀在临床应用已达数十年之久，近期才发现长期使用，可致肾乳头坏死，甚至可诱发肾盂癌，目前许多国家已明令禁用。1970 年，心得宁用于临床，且有较好疗效，但不久即发现它有严重的不良反应，即产生眼-皮肤-粘膜综合征（oculo-mucocutaneous syndrome），并发可怖的腹膜硬化症（sclerotic peritonitis），引起肠梗阻，甚至导致死亡。因此，很快即为各国弃用。

3. 近年来建立与人类疾病（包括自发疾病和转基因疾病）相似动物模型的研究工作虽有很大进展，但现代药理学毕竟还不能提供临床各种疾病或征候的动物模型，使得某些疾病如精神分裂症、神经官能症、神经性皮炎、淋病等，至今还难以进行临床前的实验观察；有些疾病也仅有近似人类疾病的模型，但其病理过程与人体同类疾病相差甚远，如肝炎、慢性胃炎等。而且，许多疾病的症状如眩晕、幻觉、肢体麻木、感觉异常、精神错乱等，在动物体亦很难客观评述；还有些药物的作用或不良反应，人与动物间尚存在质的差异，例如二硝基酚对动物的毒性很小，但用来治疗人体肥胖症则易引起白内障；环丝氨酸对感染结核菌的动物无效，而对结核病人有效不同种属的动物对药物的反应也有很大差异，如吗啡对猫科动物产生兴奋作用，而在犬、猴等则表现抑制。因此，评价药物对这些病症的疗效，仍主要有赖于临床试验。

（二）临床试验的科学性

早在 1800 多年前，罗马医药学家 Galen 就注意到疾病的自然痊愈对药物疗效评价的影

响。回溯本世纪 30 年代前后,用外科幽门成形术(Pyloroplasty)和胃肠吻合的方法治疗十二指肠溃疡,其疗效竟与内科药物治疗效果相同,甚至到 1959 年还有报道(Douglass)认为,外科手术疗法的治愈率可达 80%。用黄嘌呤类药物(如氨茶碱)治疗心绞痛,在当时被认为是一重大发现。但目前认为,这些方法是错误的或是无效的。也充分说明,药物临床评价的艰巨性和长期性。历史的经验和教训告诫人们,对一个新药进行恰当的评价,必须要有严谨的科学态度和作风。在临床试验中体现在下述几个方面。

1. 必须要有严密的临床试验设计

(1) 严格选择观察对象和随机分组 根据统计学要求,将纳入试验的对象随机分为实验组和对照组:应尽可能将年龄、性别、体重、营养状况、病情轻重等相近的病人编为一对,一个分入实验组,一个分入对照组,使样本之间有较强的可比性和较高的重现性,尤其在样本数较少时这种分层随机方法更重要。对有肝、肾功能不全者,不宜纳入观察对象;危重病人也不宜进行临床药效观察和研究。此外,病人的生活环境、经济条件、工作性质等,对疾病的治疗亦有一定影响。例如一个室内工作的图书管理员和一个在野外作业的工人同患支气管炎,前者则较易治愈。两组病人的例数应尽可能相等,因在此情况下,均数相差的标准误差最小,也最节约人力和物力。因为均数相差的标准误差为 $S_{x_1-x_2}=S\sqrt{\frac{N_1+N_2}{N_1\cdot N_2}}$ 。式中的 $S=$

合并标准差; N_1 和 N_2 代表两组例数,如果 $N_1=N_2$, $S_{x_1-x_2}$ 值为最小。

(2) 设置对照组 “对照”是比较的同义语。比较的过程,就是分析研究的过程。没有对照,很多实验结果就无法正确判断。在医学研究中常用的对照方法有以下几种。

①安慰剂对照 这是一种科学性较强的对照方法,国内外大多数学者,都主张设置安慰剂对照组,以避免医护人员及病人的主观偏见和精神心理因素的影响。安慰剂(placebo)是一类药理惰性物质,常用的有乳糖、淀粉等,经加工制成与受试药物在形态、包装、色泽、气味等方面均完全一样,受试者和试验者均无法区分真假。在机体自我修正和精神心理因素的影响下,安慰剂不仅可产生受试药物的效果,而且也产生一些不良反应。例如用西咪替丁治疗十二指肠溃疡,治愈率为 71%、不良反应发生率为 8.6%,安慰剂分别为 37%和 8.4%。这种安慰剂效应往往是造成受试药假阳性的主要原因,评定药物确切疗效时必须排除,特别是以主观感觉为评定指标时更应如此。如镇静、催眠、镇痛、止痒、止吐等药的疗效,如不排除安慰剂效应就很难评定其确切疗效。故有人建议,先用安慰剂淘汰受试人群中安慰剂敏感者,然后再进行药物试验。右史上已有因未设安慰剂对比,而得出错误结论的事例。1977 年 Sung 在研究我国针刺镇痛时,以针刺大肠经合谷为治疗组,针刺虎口中点上 5cm 处为安慰点(离合谷很近,但不在经络上)以作对照,比较两组疗法对手术后疼痛的镇痛效果,临床试验结果证明,针刺合谷有明显镇痛作用,针刺安慰点则无镇痛效果。但是,评价药物的临床试验,并不是所有药物均需要安慰剂对照,这种方法主要适用于以疼痛及主观感觉为主要指征或与精神心理因素有关的一些病症,例如高血压、焦虑、失眠及某些功能性障碍等。对那些重危、神志不清以及恶性肿瘤等病人,则不宜使用。

②已知药物对照(阳性药对照) 这也是一种常用的对照方法。主要目的用来说明所选实验方法的灵敏性和可靠性。例如评价新的解热镇痛药,可选用乙酰水杨酸(阿司匹林)或消炎痛等作为阳性对照药;评价新的降压药时,可用可乐宁、硝苯地平或哌唑嗪等作为阳性对照药,这种方法易为病人及其家属所接受。

③阳性药和安慰剂双重对照可兼有两种对照的优点。

④历史对照 严格来讲,这是一种科学性不太严谨的对照方法,仅用于那些对病人生命威胁较大、目前又无特殊治疗药物的疾病。例如晚期恶性肿瘤、急性白血病、急性肝黄萎缩及严重的毒蛇咬伤等。这些疾病发展迅速,死亡率高,预后极差,很少有自行缓解或痊愈的可能。所以,给药前的情况即是很好的对照。如果给药后,症状迅速有所缓解,即可认为受试药有一定疗效。

2. 必须要实事求是的进行观察

在新药临床试验中,能否坚持实事求是的观察、记录和客观分析试验结果,是反映实验结论可靠性的关键环节。在医生询问及观察病情时,尤其对观察项目中的自觉症状,切勿使用诱导性的语言和行为加以暗示,亦不能让病人或其家属自行记录,必须以严肃的科学态度,采用严谨的措施,排除试验者与受试者主观因素对试验结果可能产生的影响。目前国际上普遍采用盲法试验(blind trial technique)进行试验观察。

常用的盲法试验,有双盲法(double blind technique)和单盲法(single blind technique)之分。前者是不让试验医生和受试病人知道每个具体受试者所接受的是试验药还是对照药;后者是对医生不“盲”只对受试者“盲”。双盲法的科学性较强,目前临床试验一般都采用此法。单盲法不能排除医生的主观臆断或诱导因素,但易为临床工作者接受。在盲法试验中,虽然不让病人知道自身所用何药,但应让病人了解正在参加何种临床试验及其意义,并应签署同意书。

另外,还有一种三盲试验法,是指对所有直接参加临床试验的病人、研究人员以及参与化验、病理、放射、统计分析等工作的人员均列为设盲对象,随机密码由与实验无关的人员来编排。直到试验工作全部完成后再破盲。这种方法科学性强,但实行起来,困难较多。

3. 必须有可靠的诊断和明确的观察指标

评价药物的疗效,首要问题是必须有明确可靠的诊断,如果诊断不确,就谈不上疗效评价。历史上已有不少案例,因诊断不确或诊断错误而得出不可靠甚至是错误的结论。例如仅根据病人右上腹剧痛,即诊断为:“胆道蛔虫症”,给予食醋或乙酰水杨酸后,疼痛有所缓解,就说“蛔虫已退出胆道”。这样评价药物疗效,缺乏科学根据,是靠不住的,难以使人信服。评价药物疗效切忌单凭病人的症状主观臆断,应该根据全国统一的诊断标准,结合理化检查、病理组织学检查,全面分析,作出诊断。有些疾病尚无统一诊断标准,则应参照有关资料,制订出较为客观的标准。对恶性肿瘤的诊断,必须有活检资料证实,消化性溃疡的诊断,除放射线拍片及纤维镜检查之外,也须有病理活检证明;对败血症的诊断,则须有细菌的血培养结果证实。

另外,在评价药物疗效时,所选择的观察指标也必须明确,尤其对自觉症状(如眩晕、耳鸣、心悸、麻木、胸闷、疼痛等)的观察,应密切配合器械检查,须经医护人员细致、认真地确证。那种发表格让病人或家属自行填写的方法是不可取的。

六、临床药理学的伦理问题

(一) 制订人体试验法规的必要性

人体试验是医药学研究中一个很重要的环节,许多医药成果,都是先经人体试验后,才在临床推广使用。无论现代医药学或是中国传统医药学,都非常重视人体试验的重要性。然而,随着人体试验研究广泛、深入的开展,严重违背伦理道德的事件也不断发生,甚至公然

在人体残酷地进行杀人武器的试验。二次世界大战期间，德国法西斯分子在战俘营对人体生理变化、开发新药、杀人方法等进行人体试验；日本军国主义分子在中国东北进行细菌武器的试验，以及在中国小学生和新生儿做冻伤试验等，均是肆意践踏国际公约和伦理准则的。即使在近些年，仍然有少数国家的主管部门，在青霉素广泛用于临床之后，仍对数百名黑人坚持进行长期的“不治梅毒”的研究；有的在没有征得同意的情况下，进行人体试验，使受试者遭到严重损害；有的进行避孕药试验时，未给受试者讲明可能发生的不良反应，致使半数受试者怀孕，造成社会和家庭的不安。也有的以制药公司职工为试验对象进行尚未取得动物试验资料的抗病毒药试验，致使受试者 104 人中，有 76 人发生了不良反应。这些事件的出现，对社会震动很大，引起公众的极大关注，要求尽快解决人体试验中违背人类伦理道德的现象，尤其在医疗模式由公式化转向个体化治疗的现代，临床药理学试验中遇到的伦理学问题不仅是医患关系之间，而且还有治疗决策、药物选择、治疗质量等，无不涉及医学伦理道德。因此，制订一套适合国情、符合伦理要求的人体试验法规是非常必要的。

（二）进行新药人体试验的伦理学要求

为使人体试验既不失其科学性、又符合伦理学要求、保护受试验者的合法权益，世界各国多根据自身情况，制订适合国情的法规。WHO 也通过了一项国际性的人体试验原则。在进行新药人体试验时的伦理道德要求，主要有：

1. 合理选择受试对象：一般应选成年人，不宜用精神病患者和儿童，亦不能选择监狱中犯人，因为这些人不能充分表达其允诺与否。

2. 受试者必须完全志愿：事前须让受试者充分了解试验目的、方法和可能发生的不良反应及防治措施，征得受试者同意并签署同意书，方可进行试验。

3. 对遭受损害的受试者应承担治疗和补偿责任：研究单位对因试验引起受试者的损害，应承担治疗和补偿责任。

4. 对研究者的资格要求：临床试验必须由受过专业训练、具有较高研究资历，并有丰富临床医疗经验和良好医德的人员承担试验。

（赵德化）

第二章 新药临床前药理与毒理评价

在新药的开发研制过程中,进入临床试验前,应用实验动物按照规范的研究方法,对新药的有效性和安全性做出科学的评价,这一过程就是新药临床前药理与毒理评价。其研究内容包括药物效应动力学、药物代谢动力学和毒理学。

从事新药临床前药理与毒理评价的研究机构,应具备一定的条件,应按有关规定进行登记备案,否则不能进行有关项目的研究,不能呈报研究资料。首先,参加研究的人员必须经过严格地训练,有一定的理论基础、基本技术和良好的职业道德。尤其是研究机构负责人、课题负责人及质量保证负责人,应能胜任工作,保证试验设计合理、方法规范、资料完整、判断科学、结果准确。其次,实验动物、药品试剂、仪器设备及组织管理均应符合规范化要求,原始资料的记录应详细、清楚、真实。本章根据《新药审批办法》中有关规定,重点讨论新药临床前药理与毒理评价的原则和方法。

一、药物效应动力学

新药药效学研究包括主要药效学研究、一般药理研究。

(一) 主要药效学研究

一个化合物或制剂首先必需有效才有可能成为药物,药效学评价的目的,一方面是发现新药,另一方面是评选新药。发现的重点是暴露有效药,评选的重点是择优录用,不使疗效可疑或没有突出优点的药物滥竽充数,鱼目混珠,以免造成市场上新药泛滥及管理混乱的恶果。

评选新药一般总是从评价它的主要药效作用开始,也就是从它预期用于临床防、诊、治目的的药理作用开始,采用相应的动物实验,作出科学的评价。如吗啡类化合物评价它们的镇痛作用,抗生素评价它们的杀菌作用等。通过评价,明确受试化合物的作用强度和特点,还应努力阐明药物的作用靶器官和作用机制,为进一步确定其临床适应症提供可靠的实验依据。

在主要药效学评价工作中需要掌握以下几个问题:

1. 受试药物 要求制备工艺稳定,药效试验用药与其他基础研究或临床试验用药,应保持相同的质量标准,最好选用同一批号生产的药物,从而减少因药物纯度、含量及生物利用度等方面带来的差异,以提高试验结果的可信性。

2. 动物 要求符合国家科委规定的等级动物要求。动物首先应该是健康的,其次应选年龄、性别、体重合适的。一般实验常用成年动物,但观察药物对生长、发育、内分泌等系统的作用时,则以幼年动物为好;而观察药物的抗衰老作用,就应用老年动物或衰老过程较快的专用模型动物,如果蝇。此外,还应考虑到不同种属动物和同种动物不同品系对药物反应的差异,尤其是人与动物之间对药物反应的共同性和差异性。因为有共同性,动物实验结果对推论临床情况才有意义。但动物和人之间的差异也是常见的现象,必须有充分的估计,如环丝氨酸对动物感染无效,但对结核病人却肯定有效;苄基青霉素对动物感染有效,对人却很差。但也不可忽视动物之间的差异,如吗啡对狗和猴引起抑制,但对猫科动物却引起兴奋;啮齿类动物(家兔、大鼠、豚鼠和小鼠)不引起呕吐,但鸽子、狗和猫则对呕吐敏感;家兔注射组织胺后引起血压升高,而猫和大鼠则血压降低;治疗心功能不全的药物不宜用大

鼠作药效学试验，因为它对强心甙和磷酸二酯酶抑制剂的强心反应不敏感，而二者又常作为阳性药用于实验中。为使动物实验结果尽可能与人接近，药效试验应该多选几种动物，尽量选用对药物反应最敏感的动物进行。

3. 模型 应用动物病理模型评价新药的主要药效，比使用正常动物更接近临床实际，意义更大。动物模型的选择，应能反映临床疾病的病理生理过程，能反映药理作用的本质。模型动物一般要选用与人体解剖、生理反应和机能类似的动物。如研究抗心律失常药物，常用结扎狗冠脉和哇巴因诱发的实验性豚鼠心律失常模式。研究调血脂药常用家兔饲以高脂饲料形成脂代谢紊乱模型。另外，还可能用自发性遗传性模型动物来评价药物的作用，如自发性高血压大鼠（SHR）；自发性糖尿病大鼠（BB）和小鼠（KK）等。

4. 主要药效作用的证实 新药的主要药效作用应当用体内体外两种以上试验方法获得证明，且以整体动物（包括正常或模型动物）实验为主，辅以体外试验，从不同层次证实其药效。如青蛙坐骨神经腓肠肌标本，可用作横纹肌松弛药的药效学评选；研究抗血小板药物时，可采用放射免疫法测定 TXA_2 和 PGI_2 的活性等。

无论采用体内还是体外试验方法，观察指标都应特异性和灵敏性高，重视性好，客观，可定量或半定量，以准确地分析评价药物的作用。

5. 剂量和给药途径 评价药物疗效不能离开剂量的概念。严格地讲，药效最终都是指在人体所接受的剂量下药物所产生的作用，因此剂量应有限制，尤其在离体实验中。通常药效研究不起作用的剂量做起，做到取得接近完全反应剂量为止。正式试验时可多设几个剂量组，通常整体试验至少设三个剂量组，以便显示出量效关系（一般整体实验以 1 : 3 : 10 或 1 : 2 : 4 为宜，离体实验则以 1 : 10 : 100 为宜），试验要测出 ED_{50} 。利用量效关系可预测该药的安全度，并可进行同类药物效能、效价的评价。给药途径宜与推荐临床用药途径一致。

6. 拆方试验 西药复方制剂或中西药复方制剂应进行制剂各组分的药效学拆方试验，包括各组分间的协同、拮抗及剂量配比，以评价复方制剂的组方依据及合理性。

7. 实验设计 应符合统计原则，即随机、对照、重复。随机，即机会均等，防止抽样误差。对照，即可比性，有比较才能鉴别。任何实验，都离不开对照，没有对照，实验结果就无法判断。现代实验科学的显著特点是有严密的对照设计，新的科学结论都必须在与严格的对照作比较后才能得出。通常必须有以下几种对照：阳性药对照、阴性药对照（空白对照）、模型对照、正常对照，加上受试药物至少三个剂量组，一般讲，主要药理学试验要有 6~7 个组。阳性药的选择应选用公认的，已批准上市或药典上记载的，药理作用机制相同的药物，其剂量可按临床剂量或毒性剂量折算，宜和受试药物中剂量组相当为宜。重复，即可靠性，防止偶然性。结果重现率越高，试验的可信性就越好。常用的试验设计方法有：正交设计、序贯设计和拉丁方设计等。试验所得的资料应进行准确的统计学处理、分析。常用的统计方法有： t 检验、 χ^2 检验、直线回归与相关等，以便得出客观、可靠性结论。

（二）一般药理学研究

目的是对新药主要药效作用以外的广泛的药理作用进行研究，做到一药多用，药尽其用。应采用产生主要药效作用的给药途径（水溶性好的药物应静脉注射）和其它可能采用的途径，采用产生主要药效作用的剂量及耐受剂量。一般设 2~3 个剂量组，尽可能在清醒动物上进行，也可在麻醉动物上进行。观察指标应尽可能广泛些，至少应包括以下内容：

1. 神经系统 观察给药后动物的活动情况和行为变化。

2. 心血管系统 观察给药后动物心率、心律、血压及心电图等的变化。

3. 呼吸系统 观察给药后动物呼吸频率和幅度的变化。

此外，还应根据药物类型和应用目的适当观察其他系统的指标。

二、药物代谢动力学

临床前药代动力学研究的目的在于了解药物在动物体内吸收、分布、转化和排泄等过程的动态变化规律，并可定量描述。药代动力学的研究对指导新药设计、改进药物剂型、评选高效、速效、长效、低毒副作用的药物、指导临床用药、优选给药方案以及对长期毒性试验的给药途径、剂量选择、给药间隔、毒性指标选择、病理指标检查等都有参考价值。

(一) 主要的研究内容

1. 提供药代动力学数学模型及主要动力学参数 包括药-时曲线、药-时曲线下面积 (AUC) 及有关转运速度常数，如吸收速率常数 (K_a)、消除速率常数 (K_e 或 β)、达峰浓度 C_{max} 、达峰时间 (T_{max})、表观分布容积 (V_d)、总清除率 (Cl_s)、吸收半衰期 $t_{1/2\alpha}$ 及转运速率常数 (K)。比较高、中、低三种剂量对吸收、分布和消除的影响，以证明是否存在非线性过程。必要时还要提供代谢产物的动力学参数。

2. 吸收 除上述吸收速度与吸收程度参数外，口服等制剂还要提供生物利用度 (相对或绝对生物利用度 Bioavailability) 和生物等效性 (Bioequivalence)，必要时应研究影响药物吸收的因素，如胃肠道中 pH 和食物的影响。

3. 分布及血浆蛋白结合率 单次或多次给药后在吸收分布相、平衡相和消除相的一个或两个时间点上测定各器官组织中的药物浓度 (每个时间点应有 3~5 只动物数据)，并与血药浓度进行比较，对蓄积的程度作出评价。器官组织包括药理或毒性作用部位、主要消除器官和主要的分布器官组织，必要时包括子胎和胎盘。血浆蛋白结合试验至少要测定三个药物浓度 (应包括有效浓度在内) 的血浆蛋白结合率，确定是否存在剂量依赖性。血浆蛋白结合率高于 90% 者要研究影响结合的因素。

4. 代谢 分离鉴定体液中的代谢产物，目的是比较不同动物与人的代谢途径、代谢速度和程度的异同。一个新药要尽可能搞清楚在体内的代谢转化途径，如果证明主要的代谢产物有较强的生物活性，最好能同时研究代谢产物的动力学过程，美国食品与药品管理局 (FDA) 甚至规定，当代谢产物累计超过剂量的 1% 时应分析代谢物。如果生物效应主要来自代谢产物而不是药物原型，那么代谢物的动力学参数就应成为分析药效作用、毒性作用和设计临床给药方案的主要依据。

5. 排泄 确定主要排泄途径，如尿、粪、胆汁或呼气、乳汁等，测定排泄速率和排泄量。一次给放射性同位素标记药物后建议至少回收 95% 以上的放射性。如果主要以药物原形从胆汁排泄，则需进一步观察肠肝循环。

6. 其它项目 观察对代谢酶的影响 (诱导或抑制)，如有明显影响，需进一步观察与伍用药的相互作用及对首关效应的相互影响。如受试药物为消旋体，最好能观察每个光学异构体的药代动力学。

(二) 药代动力学研究的技术要求

1. 受试药 使用质量合格的原料药、同位素标记药物和拟用于临床的制剂。

2. 动物 选用的动物尽量与实验治疗及毒性研究所用的动物一致，以便于结果的相互比较。分布试验通常用小动物，动力学研究选用啮齿类 (小鼠或大鼠) 及非啮齿类 (通常用

狗)两种动物。如果在一种动物上看到代谢和药代动力学与剂量有依赖关系,就要在相同剂量范围内研究另一种动物的代谢和药代动力学。口服给药试验尽量不用兔等食草动物。

3. 给药途径 通常采用临床拟用给药途径。静脉给药不存在吸收过程,受影响因素较少,可以提供准确的速率参数,常作为参比数据用于比较不同途径给药的药代动力学差别和用于计算绝对生物利用度等其它参数。

4. 给药剂量 高、中、低三个剂量的设定要参考毒理、药理实验和临床可能用的剂量。由于检测条件的限制,常常给药剂量过大,有可能引起生理或代谢上的失常。要根据剂量大小选择适宜的测定方法,而不能靠随意增大剂量来迁就方法灵敏度的不足。

5. 给药时间间隔 在多次重复给药情况下,根据要测定的血药稳态浓度、药物的蓄积和药物对代谢酶的影响等要求选择适当的给药时间间隔。

6. 样品采集 血、尿、粪便和胆汁是通常收集的样品。此外还应收集一些有代表性的器官和组织,如肝、肾、脂肪及可能的靶器官。采样间隔时间取决于摄取和消除速率。在典型的静脉给药实验中,按乘2排列采样时间,如15, 30min, 1, 2, 4, 8h等。口服给药通常要延长到72h以上或5个半衰期,保证排泄95%的吸收剂量。这样安排采样点能够取得用于评价吸收、消除、肝肠循环和排泄过程的所有数据。尿和粪便等排泄物至少收集5个消除半衰期。

7. 药物检测 要说明分析方法的灵敏度、专一性、精密度、回收率和线性范围。最低检测浓度要求测出3~5个消除半衰期后的血药浓度或能检出 C_{max} 的1/10~1/20的血药浓度。生物样品前处理是排除内源性基质干扰的重要一步,要选用提取率高的方法,一般要求回收率不低于70%。

三、毒理学

新药进入临床试验前必须做到安全有效,有效性是药效学研究的主要内容,而安全性则是毒理学解决的问题,即临床前安全性评价。

药物与毒物没有严格的界限,主要的区别在于适当的剂量和不同的临床用途,也就是说任何药物及所谓无毒药物超过限量或改变应用范围或用药途径都有可能变成毒物。临床前的安全性评价就是通过动物试验,找出毒性剂量,确定安全剂量范围,寻找毒性靶器官,观察毒性的可逆性,并研究防治措施。其内容包括:全身性用药的毒性试验、局部用药的毒性试验、特殊毒性试验和药物依赖性试验。

(一) 全身性用药的毒性试验

药物吸收进入机体后,产生治疗作用的同时,也伴随着毒性反应的发生;全身毒性试验包括急性毒性试验和长期毒性试验。

1. 急性毒性试验 观察动物接受单次或短时间内(一般指24h内)多次(2~3次)给药后,动物出现的急性毒性反应。包括定性及定量实验。以 LD_{50} 测定法较为常用,常用小鼠、大鼠或犬,I类新药至少必须用二种动物,给药途径也至少用两种,其中一种必须是临床给药途径,水溶性好的药物,应测静脉给药的 LD_{50} 。一般设4~6个剂量组,给药后连续观察7~14天(如抗炎药、抗疟药或其它死亡时间拖得较长的药物),记录动物毒性反应情况,对死亡动物要及时尸检,必要时进行病理检查,分析死亡原因。用适宜的统计方法计算 LD_{50} 及可信限,推荐用Bliss's法。有些药物用最大允许浓度和最大允许容量给予动物时,仍未测出 LD_{50} ,可只求最大耐受剂量(MTD)。为了全面地评价药物的毒性,必要时还可测