

全国临床药理学讲习班讲义

# 临床药理学

上册

湘雅医科大学  
临床药理国家培训中心

主编



临床药理学

上册

主编 湘雅医科大学临床药理国家培训中心

编者 (依姓氏笔划为序)

丁光生 王浴生 王振华 叶雨文

江文德 沈其杰 宋振玉 陈敏珠

周宏灏 周碧瑾 於毓文 张循范

郭兆贵 徐叔云 曾繁典 褚云鸿



## 前 言

临床药理是研究药物和人体之间作用规律的一门独立学科，它是临床和药理两方面的结合。从60年代开始，临床药理学已逐渐形成一门新兴学科。自1979年7月由卫生部委托中国药学会在北京召开全国第一届临床药理专题讨论会以来，我国临床药理学发展很快。由卫生部利用世界银行贷款在湘雅医科大学成立的临床药理国家培训中心和国内其他各临床药理机构共同承担了我国临床药理学工作中的培训任务。

本讲义是专为1985年10—11月开办的《全国临床药理讲习班》编写的。由湘雅医科大学临床药理国家培训中心主编，邀请国内从事临床药理教学研究工作的学者编写，并亲自讲授。本讲义介绍了药动学的主要理论；评价药物的方法；从事临床试验的原则和方法；并讨论了小儿及围产期、老年、心血管系统和神经系统临床用药的合理性和安全性的问题。

由于我们的水平有限，且时间匆促，本讲义难免存在不妥之处，热切欢迎使用本书的同志给予批评指正，以利于我们进一步修订。

编 者

一九八五年九月

目 录  
上 册

1 . 临床药理学的发展、现状、目的和任务	1- 7
2 . 临床药理学绪论	8- 32
3 . 药物评价和临床试验方法	33- 43
4 . 关于临床试验的几个问题	44- 64
5 . 药物临床试验报告评价	65- 70
6 . 如何作实验设计	71- 76
7 . 科学研究的数据处理	77- 92
8 . 从动物毒性试验到上市后不良反应监察	93-117
9 . 药代动力学基本原理	118-130
10 . 药动学基本参数的测定和计算方法	131 -142
11 . 临床用药中的几个药动学问题	143-188
12 . 临床测定血药浓度的策略问题	189-206
13 . 药物代谢和药物毒性	207-222
14 . 药物代谢和药代动力学在新药设计和发展中的意义	
.....	223-257

## 下 册

15. 药物相互作用..... 258-275
16. 药源性疾病.....276-299
17. 社会、心理因素与健康、疾病的关系.....300-312
18. 围产期临床药理.....313-332
19. 儿科临床药理学—儿科合理用药的理论基础  
.....333-348
20. 老年临床药理学.....349-364
21. 扩血管药的临床应用.....365-381
22. 治疗心力衰竭的药物.....382-397
23. 抗高血压药的临床药理学.....398-432
24. 抗心律失常药的临床药理学.....433-446
25. 慢通道阻滞剂的临床药理学.....447-458
26. 神经系统疾病临床药理学.....459-475
27. 抗炎免疫药物临床药理进展.....476-486
28. 抗菌抗生素的近况及其临床应用.....487-503
29. 抗生素的临床药理学.....504-523



# 临床药理学的发展、现状、目的和任务

叶 雨 文

(湘雅医科大学临床药理国家培训中心)

临床药理学 (Clinical Pharmacology) 是一门新兴学科, 它是以人体为对象, 研究药物与人体 (主要是病人) 之间的相互作用的规律的一门医学学科, 顾名思义, 临床药理学主要包括两方面的内容:

## 1、药理学方面的:

(1) 药效学: 研究药物是如何影响人体的。(包括青、老年人, 正常人和病人)。

(2) 药动学: 研究人体 (正常人和病人) 是怎样影响药物的; 即药物在人体内的吸收—分布, 代谢和排泄等。

2、临床方面的, 对药物的临床应用价值进行科学的评估, 并提出最佳应用方案。

(1) 药物临床治疗的研究试验, 要求严格正规。

(2) 监察药物在研究应用过程中的治疗效应和不良反应。

总的说来是对药物与人体的相互作用进行科学的研究, 以期做到:

1、正确研究评价新药和对老药的再评价。

2、指导更安全更有效地应用药物, 提高临床药物治疗质量。

3、通过研究工作提高临床药理学的水平。

4、通过培训工作普及临床药理学的知识, 扩大临床药理学队伍。

5、为有关部门提供药物信息, 协助行政管理部门做好药品的监督管理和调整等工作。

## 历史和现状：

临床药理学是医药科学发展的必然产物，中外一样，在古代医师都凭经验使用天然药物（植物为主）。随着现代科学技术的发展，使有可能提取天然药物的有效成份和人工合成各种化合物，从而大量新药及老药衍化物合成出来，并要求了解其确切的作用和毒性，以保证疗效和安全。同样，由于现代基础医学（生化、生理、病理等）和测视手段的进步，有了科学的诊断，要求有科学的药物治疗并能合理选药。

临床药理学作为一门学科，是四十年代开始提出来的。当时正值第二次世界大战结束，美国出现“药品爆炸（Drug Explosion）”时期，各种类型的新药剂型数以千计，使医师无所适从，迫切要求对药品的临床治疗予以确切评价。由药理学家和临床医师对新老药物的临床试验报道不断涌现，临床药理学，应运而生。在美国一些医学院校成立，临床药理学小组，进行教学和科研，并于1960、1961年先后刊行“临床药理学与治疗学”和“临床药理学杂志”。

早在1938年美国食品与药物管理局（FDA）就颁布当时认为较完备的药品管理法，要求新药经临床毒性和疗效验证才能批准生产上市，验证工作主要由医师执行。1961年西欧（主要西德和英国）爆发震动世界的反应停（Thalidomide）致短肢畸胎（海豹肢）事件，造成畸形婴约2万个，此一事件后，美国政府于62年颁布新法，对新药的管理特别是临床药理试验要求严格，一个新药要经过反复临床研究验证，才能批准上市，往往耗时长达5年，耗资高达千万元，因此，每年出产新药大为减少，但药品质量获得保证，同时由于规定主要临床研究试验工作由临床药理学工作者主持，这就极大地促进了临床药理学的发展和提高，加速了专业人员培训工作。据80年估计，美国医学院校设有正规临床药理学独立机构者有50家，在FDA登记的合格人员约12000人。据称，即使在美国，由于广大医师仍存在诊断重于药理治疗的思想 and 耗资大经费来源困难，本门学科的发展也受到重重阻难。



除美国外，临床药理学比较发达的国家有英、瑞典、瑞士、西德、澳大利亚和日本等国，情况与美国类似，规模稍逊，新药审批手续也较简便，药厂年产新品种已有超过美国之势。迫使美国FDA改变审批要求，以提高药厂国际市场的竞争力。

我国与许多发展中国家的情况相同，医药卫生事业比较落后，建国以来，有关卫生部门虽然先后发布了各项药品管理条例。但由于种种原因，药品的生产和管理监督仍比较紊乱，临床药理学更无人问津。党的十一届三中全会以后，1978年我国形势发展很快，科学技术受到高度重视，次年（1979）就在卫生部支持下中国药学会召开了第一次临床药理讨论会。随后北医成立了临床药理研究所，上一医组成联合会，武医的研究室，中山医的教研室，我院在卫生部批准世界银行贷款提供经费于去年成立国家培训中心。这样在我国初步形成了临床药理学的骨架据点，为今后开展临床药理的教学、科研和服务奠定了基础。去年11月又召开了全国第二届临床药理学术会议，今年开始刊行中国临床药理杂志，标志着临床药理学已在我国形成一门独立的学科。

当前，我国在对外开放对内搞活经济的新形势下，特别需要加强对药品的监督和管理，政府总结了建国以来正反两面的经验，参考了世界卫生组织和发达国家的有关法规，于1984年九月颁布了《中华人民共和国药品管理法》，定于八五年七月一日施行，并将陆续公布一些条例细则：如药品生产和质量管理规范（Good Practice in the Manufacturing and Quality Control of Drugs 又简称 Good Manufacturing Procedures GMP）是药品生产和质量的准则，对人员、厂房、设备、生产工艺和原材料乃至包装等都作了具体的要求。新药管理原则，对新药的临床前和临床药理试验，对疗效和不良反应的临床验证和评价，批准生产等都有严格的要求。为了加强对药品的监督将设立各级药品监督员和药品不良反应监督报告制度等。可以予期，在新药品法严格要求的推动下，我国临床药理学将进入一个扎实发展的新时期。

药品管理法中与临床药理学关系最大的是对新药进行审评和对



已经生产的药品进行再评价。具体任务则制定在卫生部发布的“新药审批办法”中。本办法将中、西药部分为五类。一、二、三类要求严格的临床研究试验，四、五类则只要求100例的临床验证。西药分类标准如下：

第一类：我国创制的原料药及其制剂（包括中草药提纯的单体或其合成品）。

第二类：国外已批准生产，但未列入药典的原料药及制剂。

第三类：西药复方制剂，中西药复方制剂。

第四类：①天然药物中已知有效单体用合成或半合成方法制取者；②国外已批准生产并已列入药典的原料药及制剂；③改变剂型或改变给药途径的药品。

第五类：增加适应症的药品

一、二、三类新药临床试验分三期进行。美国新药临床试验则分四期。兹列表简要比较如下：

中 国 标 准	美 国 标 准
<p>I I期临床试验</p> <p>对象：健康成年人 10~30人</p> <p>目的：对新药耐受程度，提出安全有效的给药方案。</p> <p>主持人：临床药理研究人员和合格医生</p>	<p>I期：</p> <p>对象：自愿健康受试者。数十人</p> <p>目的：确定新药对人体的生物活性和药动学</p> <p>主持人：临床药理学家</p> <p>时间：6~12个月</p>

中 国 标 准	美 国 标 准
<p>II期：分两阶段。</p> <p>对象：经严格选择的小数量病例。</p> <p>目的：严密观察新药的疗效适应症和不良反应，必须设对照组。</p> <p>主持人：临床药理研究人员和合格医生。</p> <p>第二阶段：</p> <p>对象：较大量的病例（不少于300例）</p> <p>目的和主持人同第一阶段。</p>	<p>II期：亦分两阶段，由临床药理学家主持。</p> <p>对象：严格选择的小数量病例</p> <p>目的：确定药物剂量和疗效，可同时进行必要的动物三致试验。</p> <p>第二阶段：</p> <p>对象：较大量病例作较长期试验。</p> <p>目的：完整的药动学资料，确定剂量范围。</p> <p>II期耗时2~3年</p>
<p>III期：批准试产后的临床试验。</p> <p>对象：试产后的大量用药病人。</p> <p>目的：考察长期用药后的不良反应及疗效，作出社会效益评价。</p>	<p>III期：扩大临床试验</p> <p>对象：大量的特殊病例</p> <p>目的：确定安全度和效应。</p> <p>主持人：临床研究工作</p> <p>时间：1~2年</p>



中 国 标 准	美 国 标 准
	<p>Ⅺ期：达到新药申请要求。</p> <p>a、 控制下使用</p> <p>对象：用药病人要求严密观察</p> <p>目的：药物有限应市后考察其疗效和影响</p> <p>主持人：合格医生</p> <p>b、 投入市场后的监督</p> <p>检查大量应用后有无其他效能和毒剂反应。确定药物的类型和实用价值。</p>

### 任 务

临床药理学的主要任务有三，即教育培训人才：进行新药和老药的临床研究，为药厂新药的临床验证和药品的管理监督服务。

人员的培训在我国是最为迫切的课题。在新形势下，需要大量这方面的专业人员，而现有者却屈指可数。当前，除了应立即在医药院校开设临床药理课程，使一般医师掌握临床药理基础知识，有利于临床合理用药和以后专业进修外，更有效的措施是对现有医师、药师和护士进行短期培训，以便能较快地解放用药不合理的问题，提高医疗质量，以及新药验证的质量。

临床药理的研究工作，在我国由于受人员和设备的限制，除了少数研究机构和条件较好的院校进行了少量工作外，基本上还是个空白，这是关系这门学科是否能巩固和发展的关键。希望随着改革

的进程和形势发展的需要，能受到各有关部门的重视，使临床药理的研究工作能较快地扩大开展起来。

临床药理学的目的，是为临床合理用药，科学地评价新药和为药品的管理监督等服务。只有加强人员培训和开展科学研究才能更好地完成这项服务。反过来在服务过程中又可以加强人员培训和科学研究工作。国家药品管理法的实施，对临床药理学实现其任务的要求是既高且广的。这一任务极为艰巨。要求我们共同努力来完成。



# 临床药理学绪论

丁光生

(中国科学院上海药物研究所)

临床药理学是研究药物和人体之间作用规律的一门学科，它综合了临床和药理两方面的科学。

“神农尝百草”是最早的药物筛选与评定。到本世纪30年代，国外有了现代临床药理学概念。到50年代，真正认识到它对医学的重要性。从60年代开始，临床药理学形成了一门学科。

目前许多国家建立了临床药理研究机构，设立临床药理学系，开设临床药理学课程，设立临床药理实验室，为临床提供服，保证临床用药的合理性与安全性。有些国家创办了临床药理学期刊。例如1960年美国创刊《临床药理学和治疗学》，1961年美国创刊《临床药理学杂志》，1963年奥地利创刊《国际临床药理学和生物药剂学杂志》，1967年西德创刊《国际临床药理学、治疗学和毒理学》，1968年西德创刊《欧洲临床药理学杂志》，1970年日本创刊《临床药理》，1973年英国创刊《医学科学：临床药理学和治疗学》，1974年英国创刊《英国临床药理学杂志》，1976年英国创刊《临床药理学和治疗学》。

国外临床药理学的过去历史、现在状况和未来展望，美国的临床药理学权威Lasagna教授曾有专文叙述。(1)

中国生理科学会于1961年10月8—16日在北京召开全国第一次药理专业学术讨论会，论文专集《寻找新药的理论基础和临床实际》由上海科技出版社1962年出版。1963年卫生部在北京医学院与上海第一医学院各设一个抗生素研究室。这标志着我国临床药理学的开端。(2)

“十年浩劫”以后，1979年7月12—18日卫生部委托中国药学会在北京召开全国第一届临床药理专题讨论会。1980年4月北京医学院抗生素研究室扩大为临床药理研究所。同时，武汉医学院建立临床药理教研室。

1983年卫生部在全国设置第一批14个临床基地。同年9月又在湖南医学院成立临床药理国家培训中心。这就构成了一个全国性临床药理的网络。

原上海第一医学院抗生素研究室于1985年8月7日扩大改为上海医科大学抗生素临床研究所。

八十年代初，我国各地陆续派人出国进修或考察临床药理学。卫生部与世界卫生组织联合举办过两次全国临床药理学讲习班：第一次是1981年在北京，第二次是1984年10月4—13日在上海。

上海在1980年创刊《中国药理学报》，1982年创刊《新药与临床》。1984年11月25—29日中国药学会在北京举办全国第二届临床药理专题讨论会。1985年北京创刊《中国临床药理学杂志》。

以上是临床药理学的发展概况。

临床药理学的主要任务是：

1. 承担药品的临床试验；
2. 指导临床合理用药；
3. 监控药物的毒副反应；
4. 培训临床药理人员；
5. 向卫生行政部门发挥咨询作用。



## 承担药品的临床试验

临床试验药品，必须符合医德，保证安全，进行必要的毒性试验与疗效试验。临床试验新药的第Ⅰ期与第Ⅱ期是始初研究，第Ⅲ期与第Ⅳ期是正式治疗试验。以后则是上市后的监视 (Post marketing surveillance)。

临床药理第Ⅰ期：主要观察药物的安全性，继续进行动物安全试验。

临床药理第Ⅱ期：主要观察对少数病人的治疗效果，其次是观察副作用、体内代谢和进行长期的动物安全性研究。根据以上结果，确定是继续临床试用抑或终止试用。

临床药理第Ⅲ期，在几个临床中心同时观察对病人的治疗效果与毒副作用，一般用严格的对照与双盲法。此期要确定药物剂型，完成动物安全性研究，研究新药的质量控制与生产工艺，然后向政府部门提出申请报告。

临床药理第Ⅳ期：观察长期使用的疗效与毒副作用以及可能出现的其它新的疗效，改进生产工艺，降低成本，注意更新换代。

中华人民共和国药品管理法于1985年7月1日正式施行<sup>(3)</sup>。

新药（西药）的临床试验分三期进行：

Ⅰ期临床试验：研究人对新药的耐受程度。并提出安全有效的给药方案，选择正常成年人（除非儿科方面的特殊需要）或适当病人10—30例，均以自愿为原则。讨论估计出一个予测剂量，以其分数量（一般不超过十分之一）作为起始剂量，以后递增直至出现反应为止。应研究单剂给药的药物代谢动力学。对有明显毒性的器官，应作相应的化验检查。

Ⅱ期临床试验，在有对照的条件下详细考察新药的疗效、适应证和不良反应。一般用住院病人50例左右。对照组（已知药对照组和安慰剂对照组）病人应与新药组近似，随机分组。尽量用双盲法。急性疾病用药数日至2周。慢性疾病，用药数月，研究多剂给药的药物代谢动力学。

如果结果满意，应扩大临床试验单位至三个或更多。此时一般不要求双盲法。Ⅱ期临床试验的病人数，多发病不少于300人（其主要病种不少于100人），计划生育用药应不少于1000人（每人观察时间不得少于12个月经周期）。特殊病种所需病人数可视情况而定。对可能在临床长期使用的新药，应积累用药半年至一年的病人50—100例。

Ⅲ期临床试验：新药得到卫生部门批准试产之后，即应进行临床试用的社会性考察与评价。重点了解大规模使用后出现的不良反应以及继续考察新药的疗效。为此应建立不良反应的报告制度。

新药（西药）的临床验证：主要考察新药的疗效和毒付反应，与原药品对照组进行对比验证。在原药品无法解决时，也可与同疗效的药品进行对比。一般应不少于100人，必须设对照组。

新药（中药）的临床研究的技术要求。基本上同西药，但要从中医药学的理论和临床实际疗效出发。中医往往采用辨“证”论治和辨“病”论治两种方法。前者是根据“证候”为研究对象，后者根据西医诊断的“病”种为对象。在中药新药的临床研究时，首先应当明确对于证与病的概念，分别制定相应的技术和观察指标。(3)

临床评价药物的具体方法可见专书(4)。临床评价抗癌药的方法也有专门讨论(5)。

### 指导临床合理用药

在先进国家的教学医院内，现在设有每周定期的“临床药理讨论（clinical pharmacological conference）”和随时的临床药理会诊（consultation）。主持人可以由临床医师轮流担任，同时也负责院内外的咨询。在会诊咨询中，大约有三分之一是有关药物的毒副反应，大约有三分之一是有关治疗难题，大约有一分之九是有关肝肾衰竭病人的用药，其余是有关药物的交互作用、成瘾、新药等问题。

临床药理讨论及会诊对病人，教学与科研都是很重要的。例如一位男病人，33岁，因胸痛入院，给予普鲁卡因胺、奎尼丁、心



得安、苯妥英及狄戈辛。病人发生心悸过速与纤维性颤动。临床药理学专家会诊后，建议停止所有这些抗心律失常药。结果，心律恢复正常。又例如一位女病人，72岁，支气管炎与充血性心力衰竭。静脉注射氨茶碱，一次推注250mg，随之滴注25mg/h，发生中毒症状。临床药理学专家根据血药浓度已达26mg/L，考虑到老年人心衰会减缓茶碱的清除。故建议减小剂量。结果第二天血药浓度便降至治疗范围内。

由于逐渐建立起简便、灵敏、快速、特异的测定生物样品内药物的分析方法，药物动力学 ( pharmacokinetics ) 的研究已成为临床药理工作的常规，而且占有突出的地位。

一些药物代谢动力学的参数列于表1。

药物动力学的研究。最多的是抗生素。其次是治疗精神病与心脏病药 ( 例如狄戈辛、普鲁卡因胺、苯妥英 )，以下依次为肾上腺素β受体阻滞剂 ( 例如心得安 )，抗癌药、茶碱、抗炎药、抗凝血剂。

治疗药物监测 ( therapeutic drug monitoring , TDM ) ( 6, 7 ) 是现代临床药理学的重要内容。通过测定体内的药物浓度，达到指导临床给药方案的目的。临床给药方案应随每个病人而异，这就是给药个体化 ( individualization ) ( 8 )。

每个病人的性别、年龄、时辰、食物、吸烟、喝酒等等都可能影响药物的代谢。

小儿给药剂量当然比成人剂量要小，这是众所周知的道理。但是老年人的剂量应比中年人为小。这一点往往认识不足，甚至造成事故，必须唤起重视。 ( 9, 10 )

季节气候对于用药的影响，在我国自古以来即受到重视。很多药在体内处置的各个时相都可能受到昼夜节律的影响，这就形成药物代谢动力学的一个新分支“时辰药物动力学 ( chronopharmacokinetics ) ”， ( 11 )

食物的化学成分可以改变药物的疗效 ( 12 )。营养不良可以改变药物的半衰期。例如四环素和安替比林的半衰期在营养不良者身