

全国临床药理专题讨论会

资料专辑

一九八〇年六月

《中华消化杂志》创刊征订

(CHINESE JOURNAL OF DIGESTION)

为了适应我国医学科学事业的迅速发展,开展有关消化病方面的学术交流,经中国科学技术协会批准,由中华医学总会委托中华医学上海分会编辑出版《中华消化杂志》。本刊旨在交流消化系领域疾病防治实践经验和科学研究成果,尤其是防治消化系统的常见病、多发病和中西医结合方面的文章;适当介绍国际消化病学方面的新进展。

《中华消化杂志》系全国性消化系专业杂志,读者对象为高、中级消化科医师、内科医师以及有关专业的医务科技人员。本刊将于1981年第一季度创刊。暂为季刊。16开本,64~80页,定价每期0.60元。需订阅的单位或个人,请向就近邮电局或报刊发行处办理订阅手续。国外读者可与中国国际书店联系(北京399信箱)。

中华医学上海分会

全国临床药理专题讨论会
资料专辑

编辑、出版者:中国药学会上海分会
上海市医药公司
印刷者:上海市群众印刷厂

定价:1.00元

目 录

《全国临床药理专题讨论会》会议纪要	1
〔附件一〕 对新药临床前药理研究的几点意见	3
〔附件二〕 对新药临床评价的意见和建议	5

专题报告

国外临床药理研究动态	李家泰 (7)
双盲法在药物疗效评定中的作用	姚光弼 (14)
数理统计在临床药理的应用问题	金正均 (19)
药物代谢动力学的几个基本概念及临床合理用药	朱秀媛 (22)
电子计算机与临床药物代谢动力学	曾衍霖 (34)
药物代谢动力学与抗菌素的临床应用	汪 复 (39)
药物相互作用的临床效应	蔡志基 (47)
药物的临床前评价	宋振玉 (57)
临床药理学和新药的评价	丁光生 (67)

专题讨论

关于临床药理学的几点刍议	杨藻宸 (70)
关于临床药理的几点看法	王浴生 (72)
药物代谢动力学的重要性	黄圣凯 (74)
对临床药理学几点看法	宋书元 (74)
临床药理在药房工作中的重要性	王汝龙 (75)
对药物实施科学管理	沈家麒 (78)
当前药品生产科研管理上存在的问题及几点建议	周海钧 (79)
从麻醉药理学谈谈临床药理学	吴 珏 (81)
对临床药理学的几点意见和看法	陈新谦 (83)
对当前我国新药评价工作的几点意见	秦伯益 (84)
围产期药理学	金有豫 (92)
对临床药理研究实践中的几点意见	徐叔云 (94)
对新药临床前研究中的几个问题谈几点看法	籍秀娟 (95)
加强临床药理学工作, 促进新医药学的发展	李希贤 (98)
临床药理学的新药研究与新药的评定	潘咸新 (99)
建立临床药理学工作队伍	张克义 (101)
从某些抗癌药物的发现与发展看临床药理研究的重要性	苏兴仁等 (102)
开展临床药理学, 需要注意有关方法学的研究	黄席珍 (102)
人体新药评价与比较药理研究	吴德政 (103)

学习一门新学科——临床药理学·····	孙定人 (105)
临床药理学与中药研究·····	胡绍添 (106)
积极开展中药临床药理学研究·····	李连达 (110)
进一步加强临床药理工作·····	张 伦 (112)

新药资料

哌硝噻唑·····	(113)
生胃酮·····	(114)
硝苯吡啶·····	(115)
呋喃氟尿嘧啶·····	(116)

《全国临床药理专题讨论会》会议纪要

卫生部药政局委托中国药学会召开的《全国临床药理专题讨论会》于1979年7月12日至18日在北京举行，会议代表90名。卫生部胡昭衡副部长亲临大会并做了重要讲话。王序教授代表中国药学会致开幕词。胡传揆院长、金荫昌教授分别代表中华医学会、中国生理科学会向大会致词。这次会议的目的是通过专题报告和学术讨论，加深对临床药理重要性及其内容的了解，促进这一新专业的发展。大会共安排9个专题报告（听众约3300人次），13个重点发言，3次小组讨论。由于全体代表与工作人员的共同努力和领导部门的重视与支持，这次会议开得团结紧张，生动活泼，达到了预期目的。

这次专题讨论会议重点讨论了两个问题：

- (1) 临床药理研究的重要性及其内容；
- (2) 新药的临床前药理与临床药理研究的项目、指标和要求。

关于临床药理研究的重要性，主要有以下六个方面：

- (1) 它能加深人们对药理学规律性的认识，从而促进药理理论的发展；
- (2) 它能促进新药的研究，给药物以确切的评价；
- (3) 它能促进医疗质量的提高，做到安全有效用药；
- (4) 临床药理研究是发展医学教育的需要，医学生必须学习掌握必要的临床药理知识；
- (5) 临床药理研究是中西医结合的需要，必须加强中医中药的临床药理研究；
- (6) 临床药理研究是医药管理现代化的需要。

从以上六个方面的迫切需要，充分说明在我国发展临床药理专业，加强临床药理研究的必要性。通过讨论，对临床药理研究的内容与职能也有了比较明确的认识。

临床药理学的研究内容主要为：

- (1) 研究新药疗效与毒性的评价；
- (2) 药物代谢动力学与生物利用度的研究；
- (3) 临床试用的研究；
- (4) 药物相互作用和作用原理的研究。

临床药理的职能如下：

- (1) 承担新药的评价和常用药的评选；
- (2) 对毒副反应进行监督；
- (3) 通过会诊与新药介绍指导合理用药；
- (4) 医学教育与临床医生的培训；
- (5) 在药品生产、研究、使用管理中向卫生行政部门发挥咨询作用。

代表们结合国内外情况对临床前药理的研究项目、指标、要求，以及新药临床评价中应注意的一些问题进行了讨论，并提出了一些原则意见（见附件），对中医中药临床药理研究的重要性也做了一些初步讨论。

在国外，临床药理学的概念在三十年代就已提出，到五十年代开始认识到它对医学的重要性。真正得到发展是从六十年代初期开始的，目前许多国家都建立了临床药理的研究机构，

在医学院校开设临床药理课程, 培训专业队伍, 不少国家创办了临床药理杂志, 出版了临床药理专著, 经常举行学术会议, 此外还制定出新药评价及药品质量鉴定的标准, 建立专门机构加强对药品的管理。临床药理学的发展, 对寻找新药、药品的生产与管理, 临床医学和医学教育等, 均起着很大促进作用, 它是现代医学发展不可缺少的一部分。在我国, 药理工作者早在 1961 年的全国药理学术会议上, 就曾进行有关临床药理的介绍和讨论, 并在会上大力呼吁在全国范围内组织队伍推动此项工作, 由于种种原因, 特别是“文化大革命”期间林彪、“四人帮”的严重干扰和破坏, 使得我国的临床药理事业停滞不前, 至今仍处于基本上空白的状态。会议分析了临床药理工作在我国现状, 认为存在着以下问题:

1. 新药的临床前药理研究缺乏严格的要求, 也缺乏统一的指标。有的新药未经严格的临床前药理研究, 即草率地在人身上使用, 甚至出现死亡事故;
2. 新药的临床试验实际上处于经验阶段, 缺乏科学的周密设计, 临床医生对新药试用缺乏必要的临床药理知识, 也缺乏进行临床药理研究必要的仪器设备;
3. 临床用药存在很多不合理现象, 对药物的剂量、相互作用注意不够, 药物的毒副反应问题未得到应有的重视, 亦无登记报告制度;
4. 我国尚无专门的临床药理研究机构, 缺乏从事临床药理工作的队伍, 尚无临床药理刊物;
5. 临床药理学尚未列入医学教育计划, 所有医学院校均未开设临床药理课程;
6. 中医中药的临床药理如何进行, 是一个需要认真研究解决的问题。

针对所存在的问题, 会议提出以下建议:

(1) 建议卫生部药政局召开有药政、药检、生产、科研部门的人员及对临床药理有一定经验的药理工作者和临床医生参加的工作会议, 根据我国具体情况详细拟订贯彻卫生部关于药品管理和新药评价规定的各项具体措施。建议卫生部成立药品评价委员会, 审核新药的鉴定和淘汰不合格的药品品种;

(2) 选择有一定工作基础、有条件的单位建立临床药理研究机构, 组织专门队伍, 配备得力领导, 装备必要的先进仪器设备, 把临床药理研究工作积极开展起来;

(3) 委托有一定条件的单位创办临床药理刊物, 积极报导我国临床药理研究工作的点滴成果, 推动和促进学术交流。遵循“洋为中用”的原则, 介绍国外临床药理研究的新进展与新动向, 宣传、指导临床合理用药;

(4) 将临床药理学列入医学教育计划, 医学院校积极创造条件, 开设临床药理课程, 并在有基础的单位举办临床药理进修学习班, 积极培训专业人员;

(5) 建议有关方面认真研究中医中药的临床药理工作如何开展的问题。

这次全国临床药理专题讨论会, 由于领导的重视和支持, 老一辈科学家对这次会议的关怀, 全体代表和大会工作人员的努力, 使大会能够顺利进行, 达到了预期的目的, 起到了宣传和动员作用。这次专题讨论会必将对我国临床药理的发展起着有力的推动作用。

〈全国临床药理专题讨论会〉

大 会 秘 书 组

一九七九年八月

〔附件一〕

对新药临床前药理研究的几点意见

一、凡进行临床前药理研究的药品(一般指化学合成药、植物成分“单体”及抗菌素等),必须理化性质清楚、质量可以控制、稳定性较好。

二、各类药物都应根据其理化性质、作用特点、毒性大小以及治疗病种与使用范围制订临床前药理计划。建议在卫生部药政局领导下成立药品评价委员会与药品毒副反应监督委员会两个全国委员会,各省市可建立相应的地方委员会。每个委员会中按药品的分类,分设若干专业小组(如中枢神经系统药、心血管药、抗菌药、抗肿瘤药、避孕药、呼吸系统药、血液病药、内分泌药、放射性药、诊断用药、生物制品、中草药等专业小组),根据世界卫生组织的要求,参考各国常规,结合我国具体情况制定每类药物临床前药理与临床药理研究项目、指标与具体要求,制定新药呈报、审批的具体步骤与手续,并拟订各类药物毒副反应报告登记表与建立毒副反应全国报告系统与报告制度。

三、建议由药品评价委员会明确规定,凡进行新药临床前药理与临床药理研究的单位与专业负责人必须具有一定的专业水平。呈报新药研究报告必须有专业负责人与项目执行人的签字。

四、临床前药理包括药理研究与毒理研究二部分。建议对药理与毒理研究提出各类药物均适用的原则要求,并由药品评价委员会组织各专业小组仔细研究后制定各类药物详细的具体要求。

以下为部分代表提出的对药物评价的原则要求,供参考:

(一) 药理研究:有两个目的

1. 确定待测药物有何治疗作用
2. 确定待测药物的一般药理作用

初筛中发现有药理活性的新药,应通过二种以上动物(最好两种以上指标),来确定其治疗作用,并进一步观察其作用特点、安全范围,与已知药物进行比较。对于肯定有治疗作用的新药应进行系统药理观察,以确定其一般药理作用。由于各类药物治疗作用各不相同,具体指标要根据其药理作用来定,有条件单位最好同时进行动物药代动力学研究,了解剂量、血浓度与药效、毒性之间的关系。

(二) 毒性研究:分急性、亚急性、慢性与特殊毒性试验四项。新药在第一期临床试验以前,必须完成急性与亚急性毒性实验。慢性毒性试验与亚急性毒性试验只是时间长短的区别,观察项目与亚急性毒性相似。一般慢性毒性试验时间大多为六个月至一年或更长时间。慢性毒性试验是否每种药物都必须做,有待研究。原则上凡长期用于慢性病治疗或作为补给治疗的药物必须作慢性毒性试验。有的药物要等慢性毒性试验结束后才能上临床,大多数药物慢性毒性试验可以与一期、二期临床试验同时进行。

特殊毒性试验指致畸试验、致癌试验与致突变试验。是否每种药物必须做特殊毒性试验尚有不同认识,需进一步研究。一般认为致畸试验方法比较成熟可靠,只要条件许可就可以作为观察项目,但不必作为常规。有的药物主要用于有生育能力的妇女或用作避孕药等目的则必须进行致畸试验。致癌试验,目前方法学上问题较多,有的用体外快速致突变试验来代

替致癌试验，但并不能完全反映药物致癌作用。致癌试验目前阶段还只是用已知致癌药物来评价方法，尚未成熟到可以用来评价新药的致癌作用，所以还不能把致癌试验列入必须观察的项目。但应在有条件的单位，开展有关这方面研究，使评价方法不断成熟起来。

急性毒性试验与亚急性毒性试验应列为常规试验项目，并需严格按照要求进行。

1. 急性毒性试验：

(1) LD_{50} ，要求两种动物，其中一种动物用 2~3 种给药途径，除以死亡为指标外同时观察症状变化。

(2) 观察一种非啮齿动物(常用狗)的最小中毒量与毒性症状表现。

2. 亚急性毒性试验：

(1) 两种以上动物，其中一种为非啮齿类。

(2) 试验周期，3 周至 3 个月，通常为 6~8 周，有的药物疗程较长，亚急性毒性也有长达 6 个月者。

(3) 分组，一般分为 2~3 个剂量组，原则上应包括一个最小中毒剂量组，一个与临床接近或稍大的剂量组。必须设立安慰剂对照组。

(4) 指标，可考虑分三类标准：

第一类指标，一切药物都必须观察，如一般精神行为活动，注射局部反应，心、肝、肾功能，血、尿常规，病理检查等。其中肝、肾功能测定应有两种以上指标。

第二类指标，不同类别的药物有各自必须观察的指标，如麻醉镇痛药应观察成瘾性，利尿药应观察酸碱平衡、水盐代谢等。

第三类指标，为各别药物需要观察的，如有的药物应观察对眼睛的毒性，有的要观察对骨骼的影响等。

〔附件二〕

对新药临床评价的意见和建议

新药临床评价是临床药理研究的主要内容之一，是决定新药命运的最关键的阶段。目前新药临床评价中存在的问题较多，急需加强领导。建议在卫生部药政局领导下成立药品评价委员会，按药品分类，设立若干专业评价小组，尽快制订各类新药临床评价的具体要求，对有条件负责临床评价的医院，应在医生中设法普及临床药理与数理统计知识，积极创造条件，搞好新药临床评价工作，以促进新药发展，提高医疗质量，确保用药安全有效。

一、新药临床评价中应注意的问题：新药临床评价主要包括疗效评价与毒副反应评价两个方面。不论疗效或毒性，评价中都需要注意以下三方面问题：

1. 努力排除偏见。如注意随机分配原则、设立安慰剂对照组、采取“双盲法”研究方法等都是为了排除偏见，力求客观地进行科学评价的有效方法。但在样本数量不够大时，随机分组很难做到均匀分配，不能机械地执行“随机”原则，目前临床评价时大多采用配对随机分组的办法。另外安慰剂与双盲法也不是没有问题的，一方面它们不可能完全排除暗示作用和受试者的主观因素，同时安慰剂与双盲法在危重病人中是不适用的，因此它们的适应范围是有一定限制的。由于目前临床上对安慰剂与双盲法尚缺乏认识，有必要加强这方面的宣传，并在有条件的临床单位注意开展研究，使临床试验设计尽可能排除偏见，克服主观，做到实事求是地对新药进行客观评价。

2. 拟定判断疗效与毒性恰当的客观指标，建立准确可靠的测试方法。临床试验中，疾病的诊断与疗效、毒副反应的判断，都需要有能够客观地反映药物作用规律的指标，这是临床试验设计中一个很重要的问题，如设计不好，用了很多指标也说明不了问题。另外测试方法准确与否直接关系到研究质量。如果测试方法不稳定，测定结果不准确，即使指标设计得很合理也得不出可靠的结论。因此，新药临床评价时必须认真选择客观指标，建立准确的测试方法，力求全部原始数据准确无误。

3. 正确应用数理统计方法。正确应用数理统计方法的前提是对数理统计在新药评价中的作用要有正确的认识。统计并不是万能的，它只负责数据处理和计算，并不对所计算的数据本身负责。临床研究的对象是病人，药物在病人中的药效与毒副反应受到各方面因素的影响，只有研究者充分了解和掌握了这些因素，并且熟知各种资料的统计处理原则和方法，才有可能做到试验设计合理，统计处理恰当，才有可能使统计学在新药评价中发挥应有的作用，避免和克服临床评价中滥用或不用统计处理的偏向。

二、对临床评价组织领导工作的建议：新药临床评价往往不是在一、二个单位中进行，特别是第二期、第三期临床试验需要组织相当数量的医疗单位参加，如无统一要求，组织领导不力，很难作出正确的评价。为此提出以下建议：

1. 在卫生部(局)药政部门统一领导下成立各种新药临床评价协作组，如抗菌素、神经系统药、心血管药、避孕药、抗肿瘤药、抗寄生虫药、消化系统药、呼吸系统药、生物制品、放射性药物、诊断用药等，负责进行新药临床试用。

2. 分别选定全国与地方各专业临床评价协作组的牵头单位，组织有关单位制订新药临床试用与评价的方案。

3. 参加新药试用与评价的医院与医生需符合一定条件,并能严格按照统一制定的试用要求进行临床观察与评价,凡承担新药试用的单位与主管医生应签定协议书,承担责任。

4. 对承担临床试用与评价的医疗单位应由卫生行政部门与药厂分别拨给一定的临床科研经费。对负责临床试用的医生可考虑支付一定的津贴费。临床试用药品全部由药厂免费供应,医院可酌情收费。

5. 提供临床试用的样品必须符合药检部门审批的临床质量标准。新药进入临床试验需有卫生部(局)或所属药品评价委员会同意进行临床试用的标准书与全部临床前药理研究资料。

6. 临床试验分3~4期进行:

(1) 第一期临床试验在正常人及少数病人(20~30例)中进行,严密观察新药的毒副反应与治疗作用,通过药代动力学研究确定可用于临床的安全有效剂量与合理给药方案。本期试验难度较大并具有一定风险,必须在指定的有经验的临床药理单位进行。

(2) 第二期临床试验,由临床药理单位负责组织有条件的医院参加试验(一般可通过各专业临床试验协作组进行临床试验)。本期内应对新药的疗效、适应症、毒副反应进行详细的考察与评价,并对新药是否安全有效作出判断。

(3) 第三期临床试验为扩大临床试验,目的是在较大范围内对新药进行评价,本期结束即可汇同临床前药理研究结果上报卫生部门审批。

第二期与第三期临床试验也可合并。临床试验结束时上报审批的总病例数应根据药品性质及类型(创制或仿制)而定。第一、二类药物(我国创制或国外已有生产尚未列入一国药典)的病例数原则上应不少于300例,其中半数以上应为重症病例。用于特殊病种的药物如抗耐药阴性杆菌的抗菌素、抗真菌抗菌素、抗某些不常见的肿瘤药物或其他少见病种的治疗药物等病例数不必硬性规定,应着重考查病例质量。如病例质量较高,临床试验设计合理,药物的安全有效性能得到确切评价,几十个病例也能说明问题。

(4) 第四期临床试验,新药投产后应由卫生部药品评价委员会与药品毒副反应监督委员会,定期组织有关医疗单位总结上报新老商品药物临床应用的疗效与毒副反应。着重了解长期使用后出现的药物毒副反应与新的治疗作用,对药物的发展前途进行评价。

7. 新药审批手续按卫生部与国家医药管理总局批发的文件规定执行,凡属我国创制的重大品种及国内未生产过的放射性药品、麻醉药品、中药人工合成品、避孕药品由卫生局审核后转卫生部审批。其他新药由省、市、自治区卫生局审批,并将全部研究资料及批件报部备案。

国外临床药理研究动态

北京医学院第一附属医院抗菌素研究室 李家泰

临床药理学是研究药物在人体内作用规律的一门新兴学科。近二十年来,临床药理学已从药理学发展成为一门独立的学科。其所以发展迅速,主要由于三方面原因:

1. 新药的数量激增,需要加强评价与管理。

2. 发生了一些药物治疗的毒副反应。如六十年代初期,欧洲发生了 Thalidomide 的致畸作用,引起了各方面的震惊,认识到加强药品毒副反应研究与监督的重要性。

3. 在长期医学实践中认识到要想做到安全有效地使用药物必须加强药物在人体内作用规律的系统研究。实践不断证明,医务人员只有在提高了对新、老药物的临床药理知识和掌握必要的临床药理研究方法之后,才有可能摆脱经验式治疗,做到合理用药。按常规处方用药,尽管有的病人因为病情类似可能取得疗效,但由于病情的千变万化,药物名目繁多,不了解病变的发生发展规律,不研究机体、药物、致病原或发病条件之间的相互关系,不能根据药物的药理作用特点和在人体内作用规律来合理地选药和给药,很难做到安全有效地控制和治疗危重复杂的疾病。

1964年第十七次世界卫生会议,1969年第二十二次世界卫生会议先后作出决议,要求制订评价药物安全有效性的原则与采取可能的途径发展机构来评价药物的安全有效性。世界卫生组织根据决议精神召开了一系列专家会议,对药物安全性的临床前试验,致畸试验,致癌试验,成瘾药物的评价,药物国际监督,药物临床评价以及有关临床药理学的职能、机构与训练等都提出了原则性意见,

分别发表在WHO技术报告丛书中^[1,3~7]。许多欧、美国家,日本、澳大利亚、新西兰等国家,都纷纷建立临床药理机构,开设临床药理课程,培训专业人员,创办刊物,出版专著,并在国家卫生部领导下建立了专门负责评价与管理药物的机构,如美国有食品药品监督管理局(FDA),英国有医学安全委员会(CSM)^[9~17]。

国外临床药理单位大多设在医学院校、医学中心或医院内。学院临床药理萌芽于1947年,当时美国Gold教授领导这项工作。1954年在Johns Hopkin大学里,在Louis Lasagna领导下成立了美国第一个临床药理单位。1971年统计美国107所医学院校已有40所学校有临床药理单位,另有23%学校至少已有一名临床药理专业人员,60%学校开设了临床药理课^[2,9]。英国当时28所医学院校中25所有药理科,17所有临床药理科,大多开了临床药理课程^[10,11]。

从事临床药理的研究人员需要具备药理学与临床医学两个专业基础,并经过临床药理专业训练。在缺乏这种专业人员的单位,大多由药理工作者与临床工作者密切合作来进行临床药理研究。

临床药理的工作范围为^[1,2,11,18,19]:

(一) 安全有效地使用药物,改善病人的治疗。

(二) 进行临床药理学研究:

1. 新药药效与毒性研究
2. 药物代谢动力学与生物利用度研究
3. 临床试用研究
4. 影响药物作用因素与药物相互作用研究

(三) 药物毒副反应的监督与调查。

(四) 医学生临床药理课教学与临床医生临床药理专业培训。

(五) 提供临床药理服务：

1. 对某些治疗范围较窄的药物如狄戈辛，庆大霉素等，测定给药后病人血浓度以调整给药剂量。

2. 帮助临床研究人员制定药物治疗临床研究计划。

3. 新药介绍。

4. 向药政领导部门提供咨询意见。

5. 向药厂与药物研究单位提供咨询意见。

安全有效地使用药物，改善病人治疗是临床药理工作者的首要任务，也是全部工作的最终目的。主要通过会诊和巡诊来指导临床合理用药，也可以直接参加一部分临床工作与临床医生共同研究制定合理治疗方案。

药代动力学研究、临床试用研究或新药临床评价，与毒副反应监督是临床药理三项主要工作。对于临床药理“服务”，认识可能并不很一致，有的材料中比较强调临床药理研究或教学，对临床药理服务的内容讲得不多，但有的临床药理单位，特别是设在某些医院中的这种单位，往往只强调服务而不注意研究。这都有些片面。临床药理工作者应该充分意识到自己对社会负有的责任，应尽最大努力来确保用药的安全有效。要做到这一点，既要加强研究又要努力提供服务。实际上只有加强研究才有可能提供很好的服务，正是因为服务的需要才必须加强研究，二者之间是互相促进的。

以上几方面工作在各临床药理单位各有侧重，主要根据各单位的技术力量与成员本身的专长来决定。但各临床药理单位的任务基本上是一致的，主要为：

(一) 对新药的药效与毒副反应作出临床药理评价，促进新药的研究与发展。

(二) 对药物毒副反应进行监督，对常用药物的药效与毒性进行调查对比，并提出咨

询意见。

(三) 通过会诊与提供服务，指导临床合理用药，提高药物治疗水平。

(四) 通过教学与培训工作，传授临床药理知识，培养临床药理专业队伍。

下面对临床药理三项主要工作的研究动向作简单介绍：

(一) 药代动力学 (Pharmacokinetics) 与生物利用度 (Bioavailability) 研究：

进行药代动力学研究首先必须建立体内微量药物精确的测试方法。近年来药代动力学与生物利用度研究进展较快的原因之一就是利用生物化学方法、物理化学方法与同位素技术，建立微量、准确的测试方法有了很大进展，如酶免疫测定法、放射免疫测定法、气相质谱联合分析法等均已广泛应用，再加电子计算机技术的发展，使药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄的规律有了较好的研究手段，另外一个重要的原因就是药代动力学的研究对整个医学发展所起的重要作用逐渐被认识，因而受到了重视。早期药代动力学研究都是用化学、微生物学或其他测定方法，实测给药后血尿浓度来分析药物吸收的快慢、高峰浓度大小、有效血浓度维持时间长短以及尿中药物排出量与排泄速度，从这些实测得到的数据也能了解到药物在体内转运的一般规律指导临床合理用药。近年来采用数学模型研究药代动力学后临床药理研究有了很大进展^[20~27]。实测得到的数据经过数学模型分析与电子计算机计算以后可以得到一系列参数，比较这些参数可以对药物在体内的规律得到进一步认识，从而可以更为合理地制订治疗方案。

用数学模型研究药物在人体内的动态规律就是把人模拟为一小间 (又称一房室或单室)、二小间、三小间或多小间开放式模型。

一小间模型对多数药物不太适用，有人通过 38 种药物的清除率计算证明 38 种药物中有 22 种误差较大。多小间模型比较复杂，也不常用。用得较多的是二小间或三小间模

型,大多数药物都符合二小间模型,即药物进入体内后其分布、排泄或消除情况,用药物在血浆中的浓度与时间的关系来表示,在半对数纸上呈双指数曲线, $CP = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$,用数字计算机计算得到 A 、 B 、 α 、 β 数值后可以进一步求出一系列参数如各种速率常数、生物半衰期、肾清除率、表观容积以及药物在组织内浓度等。

用数学模型研究药代动力学并求得各种参数可以有以下几方面用处:

1. 把各种不同类型的药物在体内复杂的转运规律简化为比较简单的药-时曲线和各种参数。通过参数比较,可以了解到同类药物之间在吸收、分布与消除上的主要区别,并可从中发现新药的某些特点,促进新药的发展,如通过药代动力学研究发现,吠苄青霉素血液与组织内浓度均高于羧苄青霉素^[28~30]。

2. 根据药代动力学研究得到的药-时曲线,制定合理治疗方案,有的药物如强心甙类药、氨基甙类抗菌素治疗范围较窄,要想使药物在体内达到安全有效浓度,有时需根据每个病人具体情况来制定治疗方案,并可根据单次给药的药-时曲线,计算出维持安全有效血浓度所需重复投药的剂量和间隔时间。脏器损害条件下研究药代动力学,对制定合理治疗方案尤有指导意义。有人研究证明用药代动力学开式数学模型求出肾清除率与消除半衰期都与肌酐清除率有一定关系,并可求得肾清除率与肌酐清除率之间的关系常数,利用这些相互关系可以求出肾功能损害时的纠正剂量^[23,24]。

3. 开展生物利用度的研究:所谓生物利用度(Bioavailability)就是指所给的药物剂量进入血循环的实际药量与速度快慢二者而言^[20,26]。影响制剂生物利用度主要有二方面因素,即制剂本身的质量与给药方法合理与否^[31,32]。加强制剂生物利用度研究主要有二个目的:①改进制剂质量,提高疗效,节约药物。②了解剂型与不同给药方法与药效之间的关系。更好地发挥各种制剂的治疗

作用。例如环己巴比妥(Hexobarbital),其钠盐口服胶囊吸收迅速,完全可起快速催眠作用,用于不易入睡的患者。由于吸收快,600mg 口服后血浓度可能一下子超过安全浓度,因此钠盐口服胶囊应减量使用,以免出现毒性反应。环己巴比妥的口服片剂 600mg 吸收稍慢,有效血浓度可维持数小时,可作短效安眠药使用,环己巴比妥的直肠栓剂 600mg 吸收稍差,血浓度维持在较低水平,不起催眠作用,只起镇静作用。由此可见同样剂量三种不同制剂在临床上可以起不同的治疗作用^[33]。

4. 通过药代动力学研究可加深对药物相互作用与作用原理的认识。如抗菌素四环素若与含有钙、镁、铋、铝、铁等制剂同服,血浓度明显下降^[34],因为四环素为络合剂,可与上述制剂形成络合物。丙磺舒能提高青霉素血浓度与延长有效血浓度维持时间^[35],经研究证明二者相互作用原理为丙磺舒与青霉素竞争同一排泄系统而干扰了青霉素的排泄。另如抗癫痫药 Depakin 在苯巴比妥作用下,血清半衰期明显缩短^[36],由于已知苯巴比妥有诱导药酶的作用,因此提示了 Depakin 血浓度下降速率加快、半衰期缩短可能与肝药酶被苯巴比妥诱导对该药代谢加快有关。说明药代动力学研究有助于研究药物之间相互作用与作用原理。

(二) 临床试用研究^[5,37~40]:一般分 3~4 期进行,初期临床试验在正常人或少数病人中进行,目的是确定可用于临床的安全有效剂量与合理给药方案,必须在有经验的临床药理单位进行。

第二期临床试验要对新药的疗效、适应症、毒副反应等进行详细的考察与评价。一般由临床药理单位负责组织有条件的医院参加试用研究。本期末应对新药是否安全有效基本上作出判断。

第三期临床试验为扩大临床试验,目的是在较大范围内对新药进行评价。本期结束即可汇同临床前药理研究结果上报卫生部门

审批。

第四期临床试验目的是对已在临床广泛应用的新的商品药物进行社会性考察与评价,着重了解长期使用后出现的毒副反应和新的治疗作用,最后作出是否具有发展价值的评价。

新药临床评价是临床药理主要内容之一,是决定新药命运的最关键的阶段。近年来临床试验的趋势不是片面追求病例的数量而是着重注意病例的质量,因而非常重视临床评价的方法学研究。

新药临床评价包括疗效评价和毒副反应评价两个方面。不论疗效或毒性,要想作出正确的评价都不是很容易的,因为药物在病人中的药效与毒副反应受到各方面因素的影响,如生理因素、病理因素、药物因素、社会因素、环境因素以及心理因素等等,这就要求负责临床试用的医生不仅需要该专业丰富的临床经验而且具有相当水平药理理论知识与实验研究技能,还必须掌握有关数理统计方法与临床药理研究方法,只有这样才有可能做到临床试验设计合理,排除偏见,并且使原始数据准确可靠。随机分组,设立安慰剂对照组,与采取“双盲法”研究方法,是排除偏见客观地进行科学评价的有效办法。但在样本数量不大时,很难在随机分组时做到均匀分配,因此新药临床评价时大多采用配对随机分组。设立安慰剂对照是为了排除一切非药物因素。众所周知,有的疾病有很高的自愈率,有的病有长、短不等的缓解期,有的疾病或症状在很大程度上受病人本身的情绪、休息、营养等影响而时轻时重,甚至病人的精神状态、心理因素也可影响疗效,如无严格对照,很难确定疗效与药物的关系。对于设立安慰剂对照的认识至今尚未完全统一,多数主张在慢性、功能性疾患中,特别是评价一些疗效不很确切、作用较弱的药物,应设安慰剂对照,至于急重病例大多不主张用安慰剂,可以用已知药作对照。所谓双盲法就是使受试者(病人)与试验者(医务人员)

双方都不知道用的是什么药,以排除病人描述症状与医护人员记录各种主客观反应时的主观因素。由于双盲法往往不易被医生接受,现有人主张把医疗与研究分开,主管医疗的医生不“盲”,可以对病人作正常的治疗,但进行研究的医生是“盲”的,病人也是盲的,以排除询问与记录中的偏见。这种双盲法较易推广,因为不影响医疗工作。

疾病的诊断与疗效或毒性的判断,都需要有能够客观地反应药物作用规律的指标。如果设计不好,用了很多指标也说明不了问题。另外如果测试方法不稳定,测定结果不准确,即使指标设计得很合理也得不出可靠的结论。因此新药临床评价时必须认真选择客观指标,建立准确可靠的测试方法,力求原始数据准确无误。另外正确应用数理统计方法也至关重要。统计并不是万能的,它只负责数据处理与计算,并不对所计算的数据本身负责,因此研究者必须充分了解与掌握影响结果的各种因素,并且熟知各种资料的统计处理原则和方法才能使试验设计合理,统计处理恰当,使统计学在新药评价中发挥应有的作用,避免和克服临床试验中滥用或不用统计的偏向。

(三) 药物毒副反应的监督^[3,6,47]:这是临床药理单位一项经常性的任务,包括正在评价的新药与常用药物。要想搞好这项工作必须建立毒副反应监督系统。许多国家对药物毒副反应都有比较严格的管理制度并有相应的管理机构如全国药物毒副反应监督委员会。国际毒副反应监督组织最早设于美国,后来搬到日内瓦,参加的国家从十几个增加到22个。英国、瑞典、新西兰等国家被认为是药物毒副反应管理得较好的国家,在这些国家里都有全国性的毒副反应监督中心,建立了毒副反应的报告系统。如英国在1963年开始建立毒副反应报告系统,1964年得到第一份毒副反应报告材料,到1970年收到24,000份毒副反应报告。由于建立了报告系统,经常收集到详细登记的毒副反应报告材

料,情报比较及时,加上对资料的科学处理,就可以及时掌握药物在人群中的毒副反应情况,及早作出判断和采取必要的措施。如英国毒副反应监督系统根据收集到的报告对5种镇痛药作了比较,发现 Ibufenac 这个药肝毒性突出,此药很快就被淘汰并从市场上消失。

目前国际上公认的主要的临床药理杂志有四种: *J Clin Pharmacol*, *Clin Pharmacol and Ther*, *Eur J Clin Pharmacol*, *Brit J Clin Pharmacol*, 1971年日本创办了一本日文版的临床药理杂志,到目前已出第10卷(每年一卷4期),内容反应日本临床药理研究动态。其它国家也有反映本国临床药理工作的刊物或指导临床合理用药的小册子。日本临床药理研究是这几年进展较快的一个国家。1978年日本小山善之作过一次统计^[48],以上4种欧美临床药理杂志1977年共发表论文348篇,其中药代动力学研究170篇,占48.8%,副作用研究16篇,占4.6%,临床药效评价150篇占43.1%,其中方法学研究17篇(4.9%),心血管药43篇(12.4%),中枢神经药25篇(7.2%),其他65篇(18.7%),另外还有12篇其他内容文章(3.4%)。从这个统计中可以见到药代动力学研究占全部论文的半数,临床药效评价次之,亦近半数,临床试验中最多的还是循环系统药,约占1/3,方法学、副作用问题亦占相当比重。

日本临床药理杂志1至8卷,8年间刊载论文300篇,其中药代动力学23篇(7.6%),副作用19篇(6.3%),临床试验、药效评价99篇(33.0%),其中方法学45篇(15%),心血管药11篇(3.6%),神经系统药20篇(6.6%),其他23篇(7.6%);除上述内容外还有159篇(53.0%)包括评论、综述和合理用药指导、国外研究进展与动态,以及出国研修人员的意见建议等。从以上内容可以看到日本临床药理杂志的特点比较重视方法学的研究和对实际工作的指导。

欧洲临床药理杂志刊载的文章以欧洲国

家为主。1978年Gross^[49]统计从1972~1977年该杂志发表的文章逐年增多,1977年有159篇,为1972年48篇的3倍多。稿件最多的是瑞典、德国和英国。从稿件内容比较中可见从1974~1976年药代动力学与生物利用度的研究论文有明显的增长,显著超过药效学研究,1976年后药效学研究开始回升,1977年二者数量相仿。

以上资料说明,临床药理研究在医学发达的欧美国家与日本受到很大重视,反映其成果的临床药理研究论文逐年增多,研究内容以药代动力学、药效评价、毒副作用研究为主。

临床药理研究涉及的面很广,各类疾病的药物治疗学都取得了很大进展,由于各类药物的临床药理研究大多分散在各种专业杂志与医学杂志中,因此以临床药理命名的杂志远不能反映整个临床药理研究的动向,如抗菌素是近代药物研究中发展迅速、成果显著的一大类药物,抗菌素临床药理的研究论文的数量很大,抗菌素药代动力学专著也已于1978年出版,但在以上几本临床药理杂志中刊出的抗菌素临床药理文章很少,这是因为绝大多数都刊登在抗菌素专业杂志或与抗菌素有关的临床医学杂志中了,例如新的氨基甙类抗菌素——丁胺卡那霉素(Amikacin),从1970~1977发表在与抗菌素关系密切的10种杂志上的论文有119篇,其中药代动力学27篇(22.7%),临床试验与疗效评价44篇(37%),抗菌作用与临床前药理34篇(28.6%),毒性研究6篇(5%),其他8篇(6.7%)。以上各种内容都比较集中在《抗微生物药物与化学治疗》,日本《化学治疗》与《传染病杂志》上,119篇中占87篇(73.1%),加上《抗生素杂志》,《日本抗生素杂志》,5种杂志中发表的论文总数为104篇,占119篇的87.4%,这个例子可以说明为什么临床药理杂志的论文统计中未能反映出抗菌素临床药理研究的进展。值得提出的是国外临床医学对临床药理研究表现出了很大的

关心和重视,临床医学杂志不但在疗效评价文章中正在不断提高质量,而且还发表了不少如药代动力学这类专业性较强的研究论文,上面列举的丁胺卡那霉素,它的27篇药代动力学文章约有1/3是发表在传染病杂志中的,妥布霉素情况也类似。

临床药理学虽然近廿年来发展很快并引起了广泛的重视,但毕竟还是一个新兴的学科,由于研究的范围较广,特别因为这项工作涉及到人和社会,增加了它的复杂性和困难度。因此,即使在临床药理工作已经有显著成绩的欧美国家,也还存在着不少问题,主要有以下几方面:

(一) 队伍的问题:临床药理是个边缘学科,需要多专业的科学工作者共同努力来开展工作,特别需要有药理学家、临床医学家和数理统计学家的密切合作,并且要尽可能快地培养出一支兼具以上几方面学科基础又专长于临床药理专业的研究队伍,这个任务是相当艰巨的,目前各国都存在着缺乏这样的专业人员的问题。

(二) 研究对象问题:临床药理主要研究对象是人,包括正常人与病人,要找到数量众多的合格受试者不是容易的事。目前正常人试验大多是在研究人员自己身上进行的,因为研究人员最了解这个药物的安全性,可以排除不必要的心理负担。但有时需要有较大数量的正常受试者,单靠研究人员也不行,因此需要有一定的志愿受试者来源。有的国家用健康犯人作为正常受试者,但这要经过一定的合法手续,并需征得犯人本人同意才可以进行。

(三) 发展新药与管理的矛盾:发展新药力求快速,但加强管理以后,一个新药往往要经过数年之久才能获得批准投产。据说美国FDA就管得过严一点,对美国的新药

发展产生了一些不利的影响。药品管理与新药发展之间的关系处理得较好的是英国,英国CSM的工作效率较高,管理得也比较灵活,既有严格的要求同时也注意促进新药发展。可见新药发展与加强管理之间的辩证关系是需要认真研究和掌握的。

(四) 临床药理研究条件问题:临床药理研究需要一定的现代化仪器设备条件。因为研究药物在人体内作用规律,不同于小白鼠毒性试验,LD₅₀以死亡为指标,给药后只需观察记录动物死亡数,不需特殊仪器设备,但要观察药物在人体内的作用和变化规律,要想对药物的毒副反应进行有效的监督和防治,没有现代化的检查、测试技术与仪器设备是很难较好地完成任务的。因此开展临床药理研究必须有一定的经费来源。在发展过程中一般只能有重点、有计划地逐步推广,不容易很快普及。

1980年8月将在英国伦敦召开临床药理与治疗学第一次世界会议^[1]。这个会议是由国际药理联合会与英国药理学会发起的,会议主席是英国临床药理中心的Dollery教授。英国、欧美国家与日本等临床药理工作者都正在努力工作,为开好这次会议积极作准备。这次世界会议的召开标志着临床药理作为一个独立的学科已经普遍得到承认,它的重要性已引起足够的重视。通过这次世界会议定将对临床药理这个学科的发展起到重要的推动和促进作用。

我国临床药理工作虽基本上尚处于空白,但从全国临床药理专题讨论会可以看到这一专业已受到各方面重视、关心与支持。我们相信在各级卫生行政领导与学会组织的重视与支持下,我国临床药理学将在较短时间内迅速成长发展起来,为我国医药科学实现四个现代化作出积极的贡献。

参 考 文 献

[1] WHO Tech Rep, Ser No. 446, 1970

[2] Wardell WM: *J Clin Pharmacol*, 14(7):

309, 1974

[3] WHO Tech Rep, Ser No. 341, 1967

- [4] Ibid. №.346, 1967
- [5] Ibid. №.403, 1968
- [6] Ibid. №.498, 1972
- [7] Ibid. №.426, 1969
- [8] Ibid. №.618, 1978
- [9] Besselear G H: *Clin Pharmacol Ther.* 16(3):620, 1974
- [10] Smith R N et al: Ibid. 16(3):605, 1974
- [11] Prichard B N et al: *Lancet*, I (7725): 653, 1971
- [12] Ishizaki T et al: *Clin Pharmacol Ther.* 16(3):577, 1974
- [13] Nixon P F et al: Ibid. 16(3): 545, 1974
- [14] Wardell W M: Ibid. 16(3): 585, 1974
- [15] Sellers E M: Ibid. 16(3): 554, 1974
- [16] Kampffmeyer H: Ibid. 16(3): 616, 1974
- [17] Erill S: Ibid. 16(3): 597, 1974
- [18] Azarnoff D L: 临床药理, 10(1): 133, 1979
- [19] Wardell W M: *J Clin Pharmacol*, 15(11~12):721, 1975
- [20] Gibaldi M et al: in "Drug and the Pharmaceutical Science" Vol 1, p1~96, ed. by Swarbrick J, Marcel Dekker, New York, 1975
- [21] Kruger T E: in "Kinetics of Drug Action" p63~123, ed by Van Rossum J M, Springer-Verlag, Berlin, 1971
- [22] Bergan T: *Antibiot Chemother (Pharmacokinetics)*, 25:46, 1978
- [23] Brogard, J M et al: Ibid. 25:151, 1978
- [24] Lervy A et al: Ibid. 25: 167, 1978
- [25] 曾衍霖: 国外医学参考资料(药学分册), 3(1):1, 1976
- [26] 李家泰: 药学通报, 14(2):54, 1979
- [27] Greenblatt D J et al: in "Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacology", p3~15, ed by Gouveia W A et al, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1976
- [28] 李家泰等: 全国临床药理专题讨论会交流资料
- [29] Li Jiatai et al: *Clin Med J*, 92(3):185, 1979
- [30] Department of Antibiotics, First Teaching Hospital, Beijing Medical College: Ibid, 92(7):501, 1979
- [31] Barr W H et al: *Ann Clin Res*, 6 Suppl, 11:48, 1974
- [32] Roissell P et al: Ibid, 11:4, 1974
- [33] Breimer D D: in "Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacology", p17~42, ed by Gouveia W A et al, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1976
- [34] Stockley I H: *Pharm J*, 210(5698):36, 1973
- [35] Reidenberg M M: in "Drug Interactions", p209~215, ed by Grahame-Smith D G, Macmillan Press, London, 1977
- [36] Vree T B et al: in "Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacology", p.67~87, ed by Gouveia W A et al, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1976
- [37] Goldberg L I et al: *Clin Pharmacol Ther*, 18 (5):643, 1975
- [38] Hollister L E et al: Ibid, 18(5):647, 1975
- [39] Azarnoff D L et al: Ibid, 18(5):650, 1975
- [40] Blackwell B et al: Ibid, 18(5):653, 1975
- [41] Crout J R: Ibid, 18(5):634, 1975
- [42] WHO Tech Rep, Ser №.563, 1975
- [43] Gavattin S: in "Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacology" p. 1, ed. by Gouveia W A et al, Elsevier/North-Holland Biomedical press, 1976
- [44] Carr E A: *Ann Clin Res*, 6 Suppl, 11:57, 1974
- [45] Roos B E: Ibid, 11:67, 1974
- [46] 村山良介等: 临床药理, 9(1):76, 1978
- [47] Helling M: in "Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacology", p141, ed. by Gouveia W A et al, Elsevier/North-Holland Biomedical press, 1976
- [48] 小山善之: 临床药理, 9(3):235, 1978
- [49] Gross F: *Clin Pharmacol Ther*, 24(4): 383, 1978
- [50] 临床药理, 9(2):231, 1978