

实用临床药理学讲义

上海第一醫學院

前 言

临床药理学是近20余年来世界上迅速发展的一门边缘学科，它是将药理学直接应用于临床，为指导合理用药、增进疗效、减少不良反应和新药鉴定服务的。根据人大常委会通过的我国的新药政法，临床药理学试验是药品鉴定和质量管理的不可缺少的内容。鉴于国外临床药理学书籍刊众多，大多偏繁偏厚，使初学者较难入门，为此，我院基础部药理学教研室受卫生部委托并应世界银行贷款项目的要求定期举办全国临床药理学进修班，给研究生和进修生讲授临床药理学最为实用的理论和方法。这本“实用临床药理学讲义”是我们邀请本院的临床药理学家为进修班编著的教材。本教材贯彻理论和实践紧密地结合的原则，尽可能写明临床药理学必要的实用的方法，同时又将世界上最新的成就加以简要地介绍，以便结合国情加以运用。本书可供医、药院校本科学生、研究生、进修医师和药师、医药卫生行政领导同志阅读和参考。

由于编写时期极为仓促，而从浩如烟海的国外新书新期刊中摘取实用的精华又极为费时，加上主编者的水平和时间限制，本书中存在错误和缺点，自在难免。望读者们提出宝贵的意见。

上海第一医学院药理学教研室

上海第一医学院临床药理研究联合委员会

江文德

一九八四年九月

目 录

第一章	临床药理学的发展与任务	江文德 (1)
第二章	临床药理试验	江文德 (6)
第三章	临床药代动力学	江文德 (17)
第四章	高效液相色谱分析在临床药理学的应用	江文德 (37)
第五章	老年人用药问题	江文德 (51)
第六章	产前期和围产期临床药理—妊娠期用药的理论基础	江文德 (56)
第七章	治疗药物监测	王永铭 (62)
第八章	药物不良反应及其监测	王永铭 (66)
第九章	药物相互作用的原理	江文德 (73)
第十章	人体对药物反应的遗传差异	许由恩 (85)
第十一章	神经系统疾病临床药理学	江文德 (91)
第十二章	冠心病临床药理	江文德 (102)
第十三章	抗心律失常药的基本动力学和临床血浓度监测	江文德 (108)
第十四章	抗高血压药物的临床药理	江文德 (121)
第十五章	药物引起的肝脏疾病	胡国钧 (127)
第十六章	肾脏疾病和药物的作用	张云扬 (136)
第十七章	女用甾体避孕药临床药理	周美华 (146)
第十八章	避孕药血药浓度监测	褚云鸿 (157)
第十九章	抗生素的临床药理	汪 复 (173)
第二十章	抗菌药物的血和体液中浓度的监测	汪 复 (196)
第二十一章	抗癌药物的临床药理	孙曾一 (202)
第二十二章	肾上腺素 β -受体阻断剂	杨藻宸 (206)
第二十三章	电子计算机基本知识及在医学上的应用	金丕焕 (221)

附录: 临床药物代谢动力学参数表

第一章 临床药理学的发展与任务

一、由来与发展

1952年美国药理学家Harry Gold医师经过20余年的有关药物治疗的系统研究之后,深深感到基础药理教学、科研和临床治疗用药间存在巨大的鸿沟。他认为有必要将药理和临床相结合,建立独立的临床药理学科。在这以后的十余年时间,尽管有这方面需要,呼声也很高,“临床药理与治疗”杂志也于1960年创刊,但嗣后临床药理的发展仍缓慢。甚至到六十年代初,它仍然是医学的一支幼苗,远不如同时代临床病理学的发展速度。后者在近五十年时间中的发展已颇具规模,成为医学院必不可少的教学课程和研究内容。在那时,临床药理发展缓慢的原因不外乎:(1)基础药理工作者的因循守旧,习惯于古老的经典式教学方法和研究模型;由于很少结合临床治疗,故在药理和临床两家,各行其是,理论分家,临床学家中甚至有不少人错误地认为药理学可有可无,医学生只需照传统治疗方法或药品仿单照抄就是了(William Osler, Oliver Holmes);(2)研究人体的药理比较艰难,方法较少;(3)人们对于临床药理的认识,无论定义,目标,任务,人员的组成和资历,工作方法,以致设置地点都有过争论,统一不下。例如,很小一些问题,究竟临床药理学家的资历是否必需是M.D.?临床药理实验室究竟是设在各医院中呈分散状态为好,还是可集中在学院或研究所中?等等。各国各家各执一词,总认为自己的模式最好,观点最正确。目前,世界上临床药理迅猛发展的事实,已使这些争论成为过时。事实上,许多争论是不必要的。因为不论资历如何(只要是医或药及有关专业大学毕业的话),实验室不论设在何处,临床药理工作的成败,关键在于是否能胜任工作做出成绩,前辈生物化学家B.B.Brodie教授为临床药理设计出许多优良的微量药物测试技术,进行了大量的创造性的人体药理工作,终于成为临床药理学创始人之一。美国康奈尔大学已退休的药理学家Walter Modell同时也是很好的临床治疗学教授,一直主持“临床药理与治疗”的编委会和编写“Drug of Choice”。实验室的布局各国都有自己的模式,但都在正常地开展。英国和瑞典等国临床药理实验室放在各医院中,常和临床药学紧密合作,甚至组成混合体。美国很多的大学药理科中设临床药理分科(Division),中心(Center),或临床药理委员会(C.P.Committee)。美国的临床药理教授或医师,兼任内儿科顾问医师(attending physician),和临床药学分工清楚,常不合作进行科研。后者主要结合药剂的临床问题进行服务和研究,而前者注重于医学生和住院医生的药理教学和临床药代和药效学的研究。

从六十年代中期开始,十多年时间,药理学研究方法经历了爆炸性阶段。创造了大量无创造性技术和高效液相方法测试神经介质及微量药物的技术。在短短十余年中涌现出大量在人体进行的药理和毒理研究论文。特别是临床药代动力学方面积累了对临床合理用药和对药物产生鉴定有参考价值的资料(国际临床药理学会第一任主席Collin Dollery教授的报告)。1980年8月在伦敦召开国际临床药理和治疗学大会,选出瑞典卡洛琳斯卡研究院Folke Sjöqvist教授为第二任国际临床药理学会主席。1982年由澳大利亚St.Vincent's医院Denis Wade教授接任第三任主席。该学会有领导班子(leading body),成员都是各国临床药理权威,除上

述人数外,也包括美国的Walter Modell和斯里兰卡的R. Chaudhury教授。这领导班子作为WHO的顾问,经常向WHO提出各大洲的药品使用中存在的问题并进行关于各国临床药理教学的建议(WHO关于在中国举行二次临床药理讲习班的总结报告)。该国际学会对于临床药理正开始成长的中国和日本,在联系挂钩之中。

目前,临床药理学已公认为一个临床医学的独立学科,内容属于药理学范畴,它已达到四个基本要求。(1) 临床药理知识日益丰富,它有区别于基础药理的特点。当然,由于年轻,还不可能包罗万象,积累的资料包括重点的药物:中枢神经系药物,心血管系药物,抗哮喘药茶碱类, β -受体阻滞剂,激素,抗生素,抗恶性肿瘤药及抗 H_2 -受体药等。(2) 临床药理知识对合理用药已直接地起指导作用。明显例子为临床血药浓度监测的知识,用来说明疗效和毒性。(3) 临床药理学已开设内容颇为统一的基础课程,并举行多次跨国的临床药理培训班。发达国家都有临床药理年会。国际学术交流方面,第二次临床药理学术文报告会已于1983年8月在华盛顿举行。第三次预定在1986年在斯德哥尔摩召开。临床药理教材巨著、专题著述和讲义,不断出版。临床药代动力学专著简直无计其数,是医学药学科人员阅读的热门。世界闻名的四种药理学巨型教材如:Goodman and Gilman; Melmon and Morelli; Avery等; Drug Treatment及Hollister等 Year Book of Drug Therapy都是临床药理学的系统教材。(4) 凡是发达国家,都已建立许许多多多个临床药理科研中心,数量不断增加。水平不断提高。不一一举例。这些中心常只是10余人(其中3—5个为教授)的精干班子,但往往设备齐全,工效极高。

二、定义与任务

临床药理,简言之,即人体药理,异名则还有:医用药理和实用药理等。它的总目标是研究药物与人体间量的变化,即动力学变化。可分为三个部分:(1) 临床药代动力学,(2) 临床药效动力学,和(3) 药物利用度调查研究 Drug utilization或称为药物的社会调查与评价。临床药理和基础药理间根本的区别在于它是以人体为研究对象,直接地为临床服务。研究的目的性,无论是近期目标或远期目标,都要从临床需要出发,解决临床实践中的药物治疗的关键性问题。临床药理研究的特点,不同于基础药理,是需要最大的安全系数,并需符合伦理学的原则,经有关的组织批准。临床药理的研究方法几乎包括所有的现代化技术,如药物分析(要求速度快且灵敏度高的有高效液相法和EMIT(放射酶免疫),能确定代谢产物的则利用气相—质谱联合法),生化药理各种技术,生物电的描述,超声波和激光技术,以及电子计算机处理信息,进行数学模拟预测等。

临床药理的任务和作用显然是非常明确的。

(1) 直接地指导临床合理用药,提高疗效,减少毒性。这方面需做大量的服务工作和为数不少的科研课题,解决非常实际的问题,尤其需指出,临床药代参数的测定,有时可决定某一病人药物治疗的成败或某一药物的前途。

例如:生物利用度的测定是必需的。在瑞典合成了一个吗啡的新衍生物,制成口服剂型。在动物模型中证明有效,且毒性很低。在人体疗效,无论公开试验或盲法的试验,都不能肯定。经临床药理研究,无论经口服或直肠内给药途经,生物利用度都低于10%,从而否定了批准该药正式投产。

又例如临床血药浓度的监测(Therapeutic Drug Monitoring),有助于医生诊断毒性。鉴定疗效。合理地进行“剂量滴定”(titration of dosage),俾能合理使用药物治疗。血药

浓度测定主要用于治疗指数较狭小，药物效应个体差异又较大，需剂量个体化(individualisation)的药物，有测试条件时，应常规进行。如碳酸锂、洋地黄类强心甙，抗心律失常药奎尼丁、普鲁卡因胺、异丙吡胺、乙胺碘呋酮等，抗恶性肿瘤药等。但是，在长期使用一些即使是治疗指数较大的药如氯丙嗪、三环类抗忧郁药，心得安，抗生素，或当病人有心、肝、肾功能异常，或当个别病人疗效异乎寻常时，也都有必要进行血药浓度监测。英、法、瑞典等国临床药理学已证明人群中有一部分属于药物快代谢者(乙酰化、氧化等)，另一小部分则属于慢代谢者。代谢速度是受基因支配着的，它影响着血药浓度的高低。遇有遗传性药物代谢速度异型者，这是第三种需作血药浓度监测的指征。第四种适应征是在联合用药的情况。当用药方案中包括了肝微粒体酶诱导剂(巴比妥类、苯妥英钠等)或抑制剂(氯霉素，别嘌呤醇等)，特别需要注意血药浓度可能有异常的药有：双香豆素类，镇静催眠药，苯妥英钠，卡马西平，三环类抗忧郁药，保泰松，口服抗糖尿病药，性激素，皮质激素，甲状腺素，氯霉素，四环素和灰黄霉素等。合用药中有的可通过改变肝、肾血流灌注量，取代血浆蛋白结合部位，竞争肾脏的清除或影响肝脏第一关卡效应等环节而影响血药浓度。

(2) 帮助药品管理局进行药品的生产与管理的监督。在药物的评价方面，临床药理起着如下的作用。(A)它是新药鉴定的必经步骤，必需具备临床药理足够的研究资料，才能鉴定。在美国、英国、加拿大、瑞士、瑞典、荷兰和意大利，均有统一的国家药品管理局，规定新药鉴定，除了需按GLP(非临床的最佳实验规范)规定的动物实验资料外，还必须包括经过专业训练并有丰富实践经验的专家负责进行的1—3期临床药理试验的资料。(B)临床药理建立的关于药物毒副反应的报告制度，是药物上市以后监督(Postmarket surveillance)的重要手段。例如及时发现反应停的致畸毒性，心得宁的对结缔组织的严重不良反应等。这项工作对于保障安全有效用药起着很大作用。又例如，去年夏季美国发生轰动一时的抗炎药Tyranol产生七例急性“中毒”死亡事故。由于临床药理学界协助食品药品监督管理局(FDA)迅速地审核评价该药生产各个环节(工艺过程每个中间环节都有专家签字负责，药理和行政管理人员很容易进行复试和评价)，很快发现并非由于Tyranol本身和中间体的毒性，而毒性来自裹在外面的胶囊，移交联邦调查局继续侦查。结果侦破了案情，原来因为生产胶囊的Johnson and Johnson公司开除一位技术员，而此人作案把氰化物加在胶囊的原料中疯狂地报复以破坏该公司的名声，此案在国际上作为惨案向WHO药品管理处汇报，说明药品管理和质量监督工作的重要。临床药理在对新药上市前和上市后负有极重要的责任，是管理工厂的眼睛。

(3) 临床药理科研工作。研究任务常可包括下列：

(A)研究新、老药，中、西药于人体的临床药代动力学参数，包括吸收、分布、生物转运及清除。这个工作在阶段上属于临床药理工作第一期，通常称为一期试验则除在正常人体取得药代参数外，应确立该药的主要药效指标及安全范围。新药第一次作一期试验，必须经过非盲试验证实所用给药方案的安全性以后，才允许作双盲设计的一期试验。必须强调临床药理科研工作“安全第一，双盲第二”，双盲试验必不可少，但必须建立在安全性的基础上。(B)研究这些药物的临床疗效。以上的一期试验常在临床药理的人体实验室进行，招募志愿受试者，他们与研究人员共同商定实验方案，在至少一位临床医生协助下完成之。在一期试验后，需作临床疗效试验，先在严格控制条件的数量较少的病人身上进行治疗，一般应采用双盲设计，客观检查必须定量，症状变化采用目视比例尺分析(Visual scale analogue)

方法。在经过一期、二期临床试验后，确证此药的治疗价值大于危害性，方可进行较大数量病人（一般用200例以上）的三期临床试验。三期试验时，病型、剂量、疗程、合用药物等都可有几种设计分组进行，俾在疗效和不良反应各方面取得更多更完整的认识。一般，一期试验主要由临床药理医师主持，二期有临床药理参加协作，三期主要为临床进行。完成三期试验后需临床药理学家参与评价，申报新药的使用与生产。（C）新、老药代谢物的研究，有不少在人体内产生有活性的代谢物，或有效或致毒副反应。例如抗心律失常新药双异丙吡胺在体内主要代谢产物为去烃基化合物MND。药理学界一般相信，根据离体豚鼠心和回肠试验，此MND是有效代谢物，既能有效对抗心律失常，但又会产生口干、便秘等抗胆碱反应的副作用。这个“有效代谢物”在人体从未研究过，而且母体药双异丙吡胺的血浓度与效应间关系的研究也还是很不够的。MND在狗的实验性心律紊乱模型上完全无效（Assiz Karim，个人间联系）我在F.Sjoqvist教授指导下，在7位欧洲正常人身上试验了双异丙吡胺及代谢物MND的临床药代动力学和药效（以Q-T间期及无创伤性心功能收缩间期，唾液分泌，眼睛反应等为主的效应指标）。结果证明：（1）双异丙吡胺的血浓度（总浓度和游离浓度都一样）与心电图效应及唾液抑制效应都呈线性相关；（2）MND的清除快，半衰期短（为母体药的40%）；（3）MND在临床治疗用双异丙吡胺可能达到的最大血浓度时对心电图和收缩间期心功能完全无效；（4）和离体豚鼠回肠实验结果不相同，在人体，MND对眼瞳孔的胆碱反应系统不敏感，对唾液腺分泌的抑制作用是母体药的2.9倍，不同于豚鼠回肠实验的30倍。由此否定了MND的临床有效代谢物的意义，指出在研制这类抗心律失常药时应防止去烃化合物。说明临床药理的研究不仅澄清药物效应种属差异造成的混乱观念，而且对用药和生产药常有直接的指导意义。还应补充指出：（1）临床药理科研在方法学上和药代动力学方面和临床药学有所重叠，但侧重点不一样，在实践中可看出明显区别。临床药理在药效研究方面，目的是为了对于新、老药进行评价，定量测定效价及毒性，决定取舍，而临床药学以药效作为一个手段，在药效方面不是重点。即同样做药代动力学研究，临床药学偏重于解决药剂的生物利用度研究，配合医生为主进行人体的研究，并着重从基础动力学（房室模型）及微量测试方法、仪器分析方面加以创造发明，而临床药理则以测试方法和动力学模型作为一个手段去探讨血浓度与效应相关的规律，作为临床血药浓度监测。总之两门学科有所分工，相辅相成，常互相帮助，并不发生矛盾。（2）每个临床药理中心，只是以一个或二个系统的药物或理论作为重点研究题，连续搞下去而取得成果。例如，我所在的夏洛琳斯卡学院霍定临床药理中心，是以抗忧郁药和抗心律失常药两系统为重点药，研究重点内容是这些药的人体代谢个体差异，种族差异和遗传分型及在胎儿的代谢等，深度达到整体动力学水平，离体细胞亚细胞水平（取出的人血细胞，组织培养肝细胞，及血、尿、脑脊液等体液介质的分析），以及分子和受体水平（离体人血细胞的受体配体结合试验）。突出的成果为肝微粒体酶代谢速度的遗传分型，单胺氧化酶抑制剂的亚型等，均是在特异性效应和特异性代谢上下功夫。又例如美国芝加哥西北大学临床药理中心以Arthur Atkinson Jr.教授为首，把普鲁卡因胺的临床药理研究几乎做了近20年，把母体药和其代谢产物的药代、药效动力学工作几乎包去了一大半，提示了乙酰普鲁卡因胺代谢物为有效且缺乏红斑狼疮样副反应成为母体药有希望的取代物。Walter Modell的接班人M.Reidenberg教授则以药物对人体肾脏毒性及肾功能变化对药物影响为研究方向，重点药物为茶碱类抗哮喘药。

（4）临床药理教学。培养医学生，在英国、瑞士、瑞典，及美国一些名牌大学中，均规

定刚进入临床课学习时必修临床药理总论40—80学时,不参加药物测试操作,但需参加病例讨论和资料演算(都用微处理机计算)。美国大学中,有条件的还上临床药理和治疗学各论,按疾病类型讲解人体药理学。药物咨询服务工作(Drug Information Service)在瑞典放在临床药理中心之中,由临床药理医师和临床药师合作积累资料(后者提供资料,前者结合病人进行分析,讨论,判断);在美国回答咨询是医院中临床药剂科的工作,有资料员和参加查病房的临床药师直接作书面回答,主要是纸上谈兵不能作药理会诊。美国的临床药理教师开设药理查房选修课,每周两次,由药理教师根据学生和住院医师提出的问题带领教学组进病房,开展会讨论,定时考核学生。

三、小结

根据临床合理用药和药品生产管理的需要,同时又具备了现代科学技术的条件,临床药理学已发展成为医学的一门独立的新学科。它与其他学科之间,无论在目标、任务或工作范围,都有区别,有明确的分工和其独特的作用。在我国临床药理的需要也是很迫切的目前我们建立临床药理已初具条件,经卫生部批准,我院已正式成立“上海第一医学院临床药理研究联合委员会”,初步开展新老药、中西药的临床药理,承担卫生部下发的某类新药的临床研究、咨询、评价及同类老药的再评价工作,今后在我国,临床药理学将作为一个新学科茁壮地成长。

(江文德)

主要参考文献

1. RR Chaudhury: WHO Report on Visit to Beijing 1981 May 4th-16th
2. RR Chuadhury: WHO Comments on Item NO.3 of Agenda of Business meeting of Clinical Pharmacology Section of IUPHAR-Support of Clinical Pharmacology in Developing Countries 1981
3. WHO Regional Publications European Series NO. 8: Studies in drug utilization 1979
4. F Sjoqvist: Drug utilization Proc Sixth Int Congr Pharmacol Vol, 5, PP39-52, Pergamon press, 1976
5. JR DiPalma: The case for Boards in Clinical pharmacology JAMA May 16, Vol 243, NO. 19, PP1918-20, 1980
6. R Spector et al: Clinical Pharmacology: A New Specialty Amer J Med vol 70, NO. 2, PP221-222, 1981
7. RIH Wang: The definition and scope of Clinical pharmacology JAMA May 16, vol 243, NO. 19, PP1901-1902, 1980
8. WHO Clinical Pharmacology: Scope, organization, traing WHO Technical Report Series NO. 446
9. 江文德等: 双异丙吡胺及去羟代谢物的药代学和药效学研究。新药与临床, 2(4): 6, 1983

第二章 临床药理试验的一些原则

药物的临床试验如果不能采用正确的设计和合乎双盲有对照的要求去进行，常常会前功尽弃，得不出科学的结论。错误的结论对病人、对药品的管理和生产以及对国家的经济会产生不可估量的危害。毫无疑问，由有经验的专家主持的有对照的临床药理试验是研究的评价新、老药的最有力的工具和必经途径。某一个药物用之于病人，所产生的效应受到下列因素的影响：1、药效动力学特性；2、药代动力学特性；3、可能发生的药物相互作用；4、受体对药物的敏感性；5、病人的情绪、性格和情况造成的偏因(bias)；6、医生的情绪、性格和情况引致的偏因；7、医生对病人进行的说明；8、病人对于医生和药物的熟悉程度及过去经验；9、病人的推测；10、病人所处的环境因素。因此，有对照的药物临床试验的目的就是要尽可能使这些因素标准化、缩小它们的影响。要进行一个成功的临床试验，必须周密计划，精心地加以设计，决不要进行“自然发展”式地总结。此处叙述临床试验的一些重要原则。这些原则在进行临床试验时公认为必须遵守的，至于具体的试验方法可因病因药有些变更。

一、初期临床试验

在前面的讲课中，已经提到临床药理试验可分为三期。第I期试验主要是取得基本的药代参数，同时确立该药的主要药效指标及安全性。一个新药第一次作人体的初期临床试验，这是属于第I期试验的一个部份。在首次用于人体的新药，不管动物实验结果显示多大的安全范围，一般不允许作双盲试验，也不企图去消除偏因的影响。在初期试验确保无害，才可经批准作盲法的试验。先开始以单盲为宜，逐步进入双盲试验，这样万一有不良反应产生，医生的救治可以胸中有数，有所准备地有的放矢地进行。第一次的I期试验可以有两种情况。第一种，常招募健康志愿者，给予用药，进行抽取血样、留尿样作药代参数测定，并且采用恰如其份的药效监测。出于人道主义原则，初次试验，应如实地向志愿受试者说明药物的性质、用药方法、监测的指标、预测的可能发生的情形，争取受试者密切的合作，不要顾虑偏因的干扰。第二种方式，适用于救治危重的或迄今不能治的病种的药，例如抗肿瘤药，即新药在具备临床前药理学的足够基础后，可直接地在少数病人身上试用。初次试验，无论是健康志愿者或是病人，数不宜多，一般应试用6~10人，只要在严密监测的条件下，可以得到有价值的结果。初期试验的目的主要是，通过少数的有控制人数的试验，检验受试药物在人体的药效学和药代学的表现是否与临床前动物试验的结果相符。在初期试验得到的药效学阳性效应和主要的药代学参数，不管是否与动物实验所得一致，（有时一致，但有不少药不一致甚至截然不相同），都是非常有价值的，对于继续试验、评价该药提供扎实的资料，有时对深入研究基本理论提出新的研究课题。因此，初期试验必须很好地设计，严密地观察反应。为了达到观察药代动力学的结果，首先应解决一个灵敏、正确而且比较简便的血浆药物浓度微量测定的方法。为了鉴定一个新药，如缺少测血药浓度的方法，在目前进入科学管理药品的生产及使用的时期，这是难以通过鉴定的。同时，为了成功地观察到主要的药物效应，也应选择相应的灵敏的临床药效学指标（见下面的临床药效观察节）。I期试验的主要目的不是

检验全部的毒副反应。当然在较仔细的临床观察，仪器检测及生化学化验过程中，可能取得关于受试药的毒副反应的信息。该药经过的临床前动物毒性试验，特别是经过大剂量的致毒（或致死）实验观察的资料已经完备时，临床医生和临床药理学家对于进行该药的初次试验及Ⅰ期临床药理研究不必顾虑过多，也不应对动物试验进行过份苛求，例如要求动物试验者保证受试药于人体的安全试用，或无限制地大量地进行动物试验过多的浪费时间和人力物力，因为动物试验与人体试验毕竟存在种属间差异，动物试验的结果对人体只可借鉴参考，决不能毫不加鉴别地任意搬用于人体。临床药理学家应根据临床前动物药理的研究结果，权衡考虑受试药于人体试用时安全—危险之间的平衡及优势主导的方面，作出明智的判断，抓住时机，提出Ⅰ期试验的设计方案，通过审批手续，及时开展临床试验。原则是“安全第一”但要求积极试验。

二、临床试验的设计 简述以下五个问题：

1、什么情况不做双盲试验？尤其从七十年代以来，新药的临床试验必须采用有对照的双盲的设计，这一点的重要性已为非常突出的强调（方法见下段）。甚至在抗肿瘤药的临床试验（一般认为肿瘤化疗药物的疗效较差，故试用新药的戒条较少些，例如不必经健康志愿者试验阶段），也采用复杂的双盲设计进行试验，与已知的老药比较。但是，有些情况下，双盲法不为必需甚至不合适。例如，上述的新药在人体首次试验，及Ⅰ期试验的初期，当时对新药在人体上的可能产生何种效应一点没有资料时，绝对不允许采用双盲设计去进行。又如，研究药物效应动力学的起效时间过程，应采取避免偏因的观察方法，比较客观地记录的指标，这对开放法研究设计更为合适。因此，正确的临床试验的设计，有赖于所治的病种及所研究的药物效应。

2、临床试验应该解决什么问题？各个临床试验所要解决的问题理应不相同，但是每一次临床试验在进行之前，其目的性必须明确。临床试验的目的应该回答一个主要的问题，可以附带解决两个次要的问题。通常解决“一主一辅”问题，已经心满意足。越是在一次临床试验贪心想多解决几个问题，结果试验变得越复杂，越解决不了问题，甚至常破坏了整个试验进程，劳民伤财，一无所得。因此进行临床试验的设计，要重点突出，确立第一位的需解决的问题。在试验过程中，还可能在遇到干扰因素时要“丢卒保帅”采取措施保证解决主要的问题。试验应包括下列一些问题，供设计时选择：（1）此药是否有效？（2）它产生几个主要的效应？（3）与其它药相比，效应如何？（4）它对哪些病人（病种、病程、或病情、伴有合并症……）有效？（5）基本的药代参数怎样？基本参数包括：生物利用度，吸收速率常数，最大血药浓度，血药浓度曲线下面积，表观分布容积，清除率，消除相半衰期。Ⅰ期试验常解决后5个基本参数。数学药理学家常有兴趣把药代动力学房室模型间转运参数分解得很细、更加复杂化，这对于研究药代动力学的理论和设想有所帮助，但决不是为解决药物临床应用这个实际的目的所必需。新药鉴定最常用的药代动力学参数就是上述比较容易从Ⅰ期试验中取得的资料，经过微电脑计算处理即打成报告。其很重要的计算根据是曲线下面积这个基础参数。上述基本药代参数取得后，需在不同的疾病条件研究疾病对药代动力学的影响。（6）受试药的合适剂量应预测为怎样？可以从所测到的血药浓度及Ⅱ期试验结果，设计Ⅲ期试验研究剂量、疗程等问题。

3、怎样进行病人分组？临床试验所分的病人组应该是等同条件的（Homogeneous），使各组间的年龄、性别、种属、病期和病情等条件尽可能相同，以便进行比较。随机化分配病

人入组是防止主观偏因使病人组得到同等条件的最佳方案。可以采用随机号码分配表（如为双盲法，该表上号码是密码，由与实验操作及病人不接触的一名研究人员掌握密码），病人随机地进入某一个组（例如A号治疗或B号治疗）。一经分配好，医生不可任意改变程序。有时随机化是立足于病人疾病的一定的病情指标的基础上的。例如，急性心肌梗塞的病人，除去病情极为危重的病人不要随机分组以免发生意外，其余病人可根据能影响预后及疾病转归的一些症状及因素分别处理，尽可能成为配对地进入随机号码分配表。高脂蛋白血症病人有不同的分型，随机分组也是在分型的基础上进行的。

4、何时开始用药？不同组的药原则上应同时开始使用，因为病人诊断确立或住院后时间长短的不同，可能使病情发生变化影响疗效。对于不是同时收治的病人，尽可能在相同的或近似的病期病情开始用药。象不少病有自然痊愈（或好转）或者自然恶化的过程，扰乱用药时间和时程，会影响得出科学的结论的。至于象高血压病，病情相对稳定时，可以给以不同时间治疗以及两种药交叉地对比治疗。使用研究药物以外的辅助治疗方法在各组应相同，而且应明确地写明，不能把联合用药的可能的相互作用视作受试药优于已知的对照药的疗效。如是多中心、多医院合作研究，统一研究方案，特别是获得可以匹配的组别，更加重要的，需各家在设计研究前共同商议，很好配合进行。

5、准备工作包括哪一些？在明确了试验所要解决的问题之后，与观察效应有关的所有人包括受试者病人，（医生，助理医生，护士等）应充份地对怎样进行检测，何时进行，准备和善后设施，能够忍受的疼痛和轻微的伤害等理解、思考、并采取互相配合的态度。需将研究的目的性、人数、方法、进度、安全措施、经费及负责和参加研究人员的姓名等写成研究计划，呈报有关领导审批后再进行。实施计划过程中，除非意外地发生事故或获得特别有意义的新发现，人体研究计划不经审批不得任意变动，尤其不准任意地试探性地盲目加大剂量或扩大伤害性检测指标及过多地抽取血液或组织样本。

三、对照的应用 初次人体试验及临床治疗试验的早期，可不使用对照组，因为首先需求得阳性效应及药代动力学参数，而不是一下子就做到定量地估价效应。不过，应该尽快地使用对照的（或/及双盲法的）设计。常用的对照组有4种：（1）不给药（安慰剂）对照组，（2）其它的已知药对照组（已知药往往是研究人员认为是疗效低或有缺点的老药），（3）同一个受试药，但用不同的剂量或疗程，（4）从病史摘录回顾性对照组。现认为第四种对照组的价值不高。即从对比中得出结论，新受试药的疗效较高，此结论是不满意的，因为随着时间的推移，不同时期的变异因素，无论从病因、病人体质或环境因素等方面的变化，都已对病程、病情及预后产生影响，使之改变，历史的对照组和现在的治疗组在随机取样和等同条件方面出入较并行的对照组为大得多。因此，通常在同一个时期研究不同的治疗药物对于相匹配的等同条件的各组病人。组的大小视药物在个体间效应差异大小而定，每组病人数量要能避免或尽量缩小个体差异对治疗效果的干扰。如果某种疾病在不同个体的表现差异实在很大，病人间难以比较，如采用组间的均值进行统计比较，则可能得到错误结论（不管此结论是阴性或显著有效），可能采用病人自身对照的方法更为有用些。后一种对照组方法的必要条件是病的过程是稳定的。每一例病人都先后接受不同的治疗方案包括安慰剂在内（例如A,B,C及D）。安排的程序不应完全相同，以免产生病人或医生的“程序偏因”或暗示的效应。最常用程序安排方法为下图1，的拉丁方设计，每一例的遭遇机会均等。

	治 疗 期			
	1	2	3	4
病 人 甲	A	B	D	C
病 人 乙	B	C	A	D
病 人 丙	C	D	B	A
病 人 丁	D	A	C	B

图 1、病人甲~丁按拉丁方的设计接受四种治疗

有时为了减少前一种治疗的后遗影响，在两种治疗期中间需隔以一定的休息期，所谓“冲洗作用”时期。

对照组的“治疗剂”可以是安慰剂也可以用其它的有药理疗效的药。经常需考虑一个问题，用安慰剂是否合乎医德？在某些危急病或涉及社会卫生的传染病，不能用安慰剂进行对照，例如癫痫，急性心力衰竭，脑溢血，恶性肿瘤，休克，结核病等。安慰剂在定量评定药物对某些受偏因影响的症状的疗效时起的作用非常重要，但不等于说医生可以滥用安慰剂。安慰剂在外型、颜色、结构和味道等方面应该与有活性的药物尽量一致。使用安慰剂的主要目的是去除偏因，包括药物、环境、病人和医生等方面的偏因都可对治疗的结果产生正、负的影响。例如，病人的信心高低，对新药的盲目信赖，医生的兴趣所在及诱导暗示，医生诊访的频率等，往往使安慰剂产生一定疗效，经过有对照的研究，可能避免假阳性反应。有少数场合，安慰剂组（特别是采用病人不愿意接受的治疗方法，合作不佳）会产生负性疗效，使用安慰剂对照组可能避免假阴性反应。再者，有不少情形，人体的功能性指标，无论是生理学的指标、机械力学的测定或是生化学指标，常常呈现动力学的过程，这是受机体内部环境的周期性变化和外部环境包括时间、昼夜甚至光照程度等因素影响的结果。例如观察药物对人的肾上腺皮质激素血浆浓度的影响，应该注意昼夜规律，因为肾上腺皮质的分泌高峰出现在清晨，从午夜到上午9时，皮质激素的分泌量占24小时分泌总量的70%，故在上午8时血浆皮质激素水平最高，然后浓度一直下降，直到午夜呈最低值。在不同的时间用治疗药物，应该和相应时间用安慰剂对照比较。高血压病人的药物治疗也应注意昼夜规律，有时须考虑病人本身的个体规律，一般地，血压在早晨最低，下午和晚上较高。人体酶的活性也随时间的不同而改变。肝微粒体代谢酶的活性的周期性变化对于药物代谢动力学产生不同的影响，如缺少对照组，药物的疗效颇受酶活性高低的影响，有时呈一团麻状。我们在研究药物对人体红细胞 Na^+, K^+ -ATP 酶的作用时发现，昼夜间该钠泵活性出现很有规律的周期性变化。每天清晨的基础值较稳定，上午由于受试者处于休息状态，酶活性逐渐下降，到中午前维持低水平，午饭后半小时内突然升高，出现高峰（生理性），然后整个下午内逐渐恢复基础水平。这可能反映着人体的能量代谢的生理性周期变化，如果缺少对照组，可能得出假的钠泵激活剂或钠泵抑制剂的错误结论。所用的安慰剂有时不可能是无活性物质，但是要求它们在药理上最好是“惰性”物质。

四、双盲的设计 双盲法是一种特殊的临床试验设计，用以协助有对照的研究去防止主观偏因对治疗效果产生的作用。因为如上述，偏因可能由病人和医生两方面而来，病人的随机化及设立对照组能防止部份的偏因影响，而双盲设计更从病人和医生两方面进一步减少或

取消其影响。使用双盲法临床试验，须严格实行密码的控制，密码的分配，（避免使用如 1, 2, 3, 4, 5……这些连续性依次的号码，应该使用不规则的密码对病人和药物分别编号），应该是由一位完全与试验不直接接触的、对医生和病人守口如瓶的研究人员保管。密码的本底一旦制定，应密封加锁，不到实验结束，资料已登记完毕后（当然分组别类的统计尚不能进行，需待密码的揭晓译破之后），任何人不得泄露密码的本底。在整个试验过程中，完全按一些杂乱无章的密码号码去登记资料，留下一些项目待译破密码时作为归类用。即使在试验过程中，因意外原因剔除的病人，对他们也应保留密码直至全部实验结束时一起揭晓，否则，如剔除者露底后，有可能通过对比分析使其它的病人因产生相似效应而泄密，产生偏因。双盲法如为正确地使用，是评定药物治疗作用最为有用的方法，常使过去认为的临床经验或有争议的长期悬而不决的药物疗效得到科学的结论。然而，双盲临床试验毕竟只是一种较好的试验设计方法，它还不能代表完全的科学研究过程。在试验设计以外，尚有科研全过程中的多种因素还会左右作出正确的结论。例如，在多中心协作研究时治疗组的匹配类型是否很好统一还是各有取舍标准，病人样本数不够大，用药方法及制剂的外观不完全相同，研究人员的变动及经验多寡等。往往双盲试验使用较小的病人样本数，实验条件加以控制，比较单纯而人工化，一个新药的疗效经过双盲试验确定之后，对它的兴趣及实际临床价值常产生如下图所示的特征性变化。

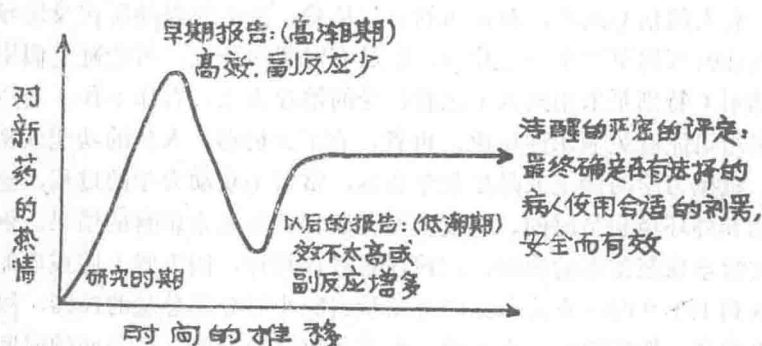


图 2. 随着时间推移一个新药受到的注意和临床价值的变化

有一种情形，在比较两个外形悬殊、理化特性不相同而都是有效的药，A 与 B，使用双盲方法有些困难。因为要求把 A 药的剂型和理化特性改造成为和 B 药制剂完全相同的规格，势必改变了 A 药原来剂型的生物利用度，需要设计另一个研究来检验 A 药新剂型与老剂型的疗效与药代动力学参数的异同。而这样做，手续繁琐，解释试验的结果也很复杂。这时，比较简易的方法是采取“双盲双哑法”的设计。简单地讲，即为 A 药和 B 药各制成安慰剂 A 和安慰剂 B，试验时使用二联给药方法：A 药加安慰剂 B，以及 B 药加安慰剂 A，当然也必须编上密码按随机程序进行，这样，医生和病人在用药过程中得到的二“药”仍是外观相同的。

五、有关统计处理的讨论 临床试验所常用的统计学测验一般比较简单，因为在大多数情况效应的分布是常态分布。只是在少数情况下，不符合常态分布的资料需用较复杂的统计处理。本讲不能包括统计学的具体计算方法，只简单地介绍 5 点：

(1) 零效或无差别假设 在设计初次或初期临床试验时，忌带主观假设“有效”的框

框。通常认为首先应假设在A药治疗和B药治疗之间可能无差别，即零效的假设。如果在少数样本的初期试验结果显示有区别来，则应判断所得结果是否由于偶然性机遇的缘故，还是在两种治疗间确实存在一定机率($P < 0.05$)的差别。为此需用统计学处理。

(2) 最低的机遇水平 以上的零效假设是严谨的科学态度所要求的，亦是防止医生的偏见所要求的，这不意味着“怀疑一切”、“一切疗效都可疑”。统计学的最低机遇水平的假设能进一步发展零效假设，划清“显著有效”与“零效”间界线，以便推翻掉壹开头的零效假设。最低机遇水平(level of probability, P)通常定为 $P < 0.05$ ，意即每100次研究中有近5次研究中的差别是碰机会得来的，反过来说，可信的机会超过95次。有时，特别是在结论不易下时(安慰剂组疗效亦高或其它有争议的情况)，宁可把机遇水平定得较低些，如定为 $P < 0.01$ 。即使这样低的机遇率，还须承认在100次试验中仍有1次的有效结论是碰机会而来的。因此，如果碰到对某个药物治疗，尽管用了许多次相似的试验而且是在不同的人群组中用不同的设计进行的，有的结果相互矛盾，这是不足为怪的。

(3) 统计学显著差别与临床重要性 设有两组治疗的资料，如经统计学测验，可能得到数种后果。第一种是，尽管A组治疗效果大多比B组好，但一经统计学计算，两组间差别不够显著($P > 0.05$)。常常见于病人数少的研究。也可能是由于两组都是高疗效，因此在两组的结果中找差异是困难的。应该指出，统计学的差别不显著不一定意味着不存在差别，只是在本次研究中，由于病人数少等原因，测算不出来罢了，相反，有时有的研究资料，经统计学计算，两组间的差别非常显著，但此种差别却毫无临床重要性，常常是由于效应差数的幅度太小而分布均匀整齐，且计算得到的标准差很小的缘故。例如，在健康人运动后心率加速的效应，服用临床上不用的非常小剂量的心得安后，可减少此种心率加速每分钟10次左右，与安慰剂组相比，统计学测算， $P < 0.001$ ，差别非常之显著，但这样小剂量心得安在临床上治疗高血压病或室上性心动过速实际上是无效的。又例如，有一个研究比较两个催眠药的睡眠时间，发现其中一个产生的睡眠时间比另一药长15分钟，经统计学测算，此均值间的差别很显著。当然，这个“显著的”差别毫无临床重要性。最后，应该指出，统计学测算，是帮助某个研究划分差别从而容易做出结论，它既不等于说明临床意义，更不能挽救一个设计粗糙、操作马虎、观察不仔细、草率从事的临床试验的一团乱麻式资料。

(4) 病人数的考虑 临床试验的必要前提除了具备灵敏的临床药理学指标和血浆药浓度微量测定方法外，它的组成尚需有一定数目的病人。为了预期得到能说明问题的资料的最合适的病人数，一般难以确定，故常常犯病人数用得太多的错误。临床试验所需用的病人数可以从图3中预先估计。这个设计把显著性的水平数(即机遇可能性)定为 $P < 0.05$ ，取得满意结论的最少率为50%，即一半以上的试验可取得满意的结论。本图可用来指导两点：(1) 指明为了作出明确的结论所需用的最少病人数，(2) 从研究所用的病人数确定所观察到的效应的差别是否足够大达到有显著差别的水平($P < 0.05$)。如两组所予测的差别越小，为取到显著性意义的结果所需的病人数越多。临床医生常需向统计学家咨询关于临床试验设计的意见，临床药理方面希望统计学家把研究所需用病人数估得尽量恰当些以免劳而无功，他首先需让统计学家了解两点要求：(1) 临床医生测试药效的变化及两组间差别有价值的幅度是多少，例如，死亡率下降一半、室早次数90%减少、舒张期高血压下降30 mmHg等的有效剂量，(2) 临床医生可以同意接受的“假阴性”最大率，即，两组间差别实际是存在的而未能检测出来的最大的可能性。在长期用药、长期随访研究中，有时要完满地取得足够数目的病

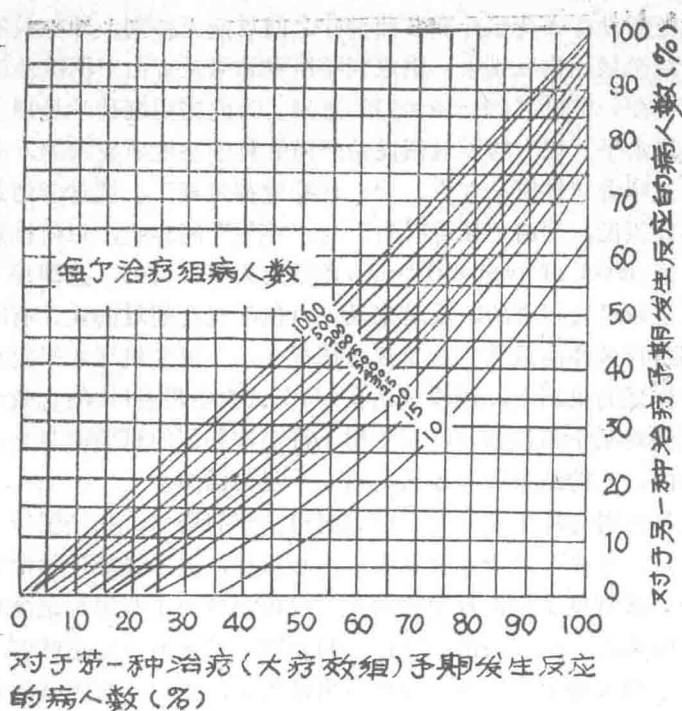


图 3. 临床试验所需用的病人数 (解释见课文)

人比较困难, 在长期观察过程中, 常有失去联系、中断随访的情形发生。取决于所观察的指标, 病种和病情凶险程度, 以及药效大小等, 所需用病人数多寡相差很大。例如, 以死亡率下降为观察的指标, 急性心肌梗塞的死亡率很高, 如研究肾上腺素 β 受体阻断剂长期治疗是否会降低心梗的死亡率, 大约用数十例病人即可确立一种能防止 $\frac{1}{2}$ 以上的病人死亡的较满意的治疗方案。相反, 在一种死亡率很低的病, 而研究的目的又只是确立较小的死亡率减少数, 那么有时需用数百例病人, 观察多年才能得到结论。

六、序贯分析试验 适用于急性疾病或所观察的指标在短时间内可发生疗效的研究, 设计方法比较复杂, 优点是最节省病人数和节约研究的时间。1960年为Armitage报告提出后, 一度广为使用。其原理是试验序贯地进行, 在序贯试验图上对每一配对病例观察得到的结果划点检验以决定试验是否继续进行。如两组间的差异已呈统计学显著, 或看来无限地试验下去也不能得到显著差异的结论, 即应停止试验。如试验所得数据还不能下结论时, 可继续进行试验, 以求实验结果的曲线触及序贯试验图的某一条界线 (图 4.), 俾可下结论。序贯试验往往适用于药效成功与否只利用一个主要指标 (如心绞痛发作次数, 安眠药的催眠时间, 血压下降一定的毫米汞柱等) 和较短的随访时间 (小于取得下一病例所需的时间) 的试验。在同等的灵敏度和显著性水平 (定量对比的效果不包括在此水平内) 时, 序贯分析所需的病例数较少。因为需例数少而且不要同时开展试验, 它尤其适合于非常见病的药物试验, 病人陆续地少量地接受试验而且可及早终止试验以免无效劳动。

在下列情况, 不适合使用序贯分析试验:

(1) 治疗与观察疗效所需的间隔时间很长。

- (2) 需观察多个量变化参数。
- (3) 进行两种以上疗法的比较。
- (4) 病人的预后差异很大，或者前一药物可能影响后一药的试验效果。

(5) 需要严守双盲方法的保密规则的试验。序贯分析由于试验是依次地进行的，在序贯的过程中容易产生偏因，尽管药物编上了密码，但受试日期、时间的偏因影响较大，不符合有对照的双盲法试验的原则。

鉴于以上原因，加上统计和设计中的一些偏因的影响，序贯分析在新药临床试验上现不常用。下面举一个序贯试验的设计图表示基本的分析方法。Y轴作为SF数（受试药的效果优于对照药的病人数），X轴为FS数（对照优于受试药）+SF数=n（病人的总数）。根据试验的显著性要求和以往对该病治疗效果参数变异的经验，需作三个假设：假阳性率和假阴性率（即错误结论的机会）不得 >0.05 ，接受试药的上界限（u）和摒弃试药（疗效）的下界限（L）的斜率分别是（u:y）和（L:y）。根据统计学的经验设此线斜率的a与b值分别为4.2与0.59（见图4。）

则， $u:y = 4.2 + 0.59n$

$L:y = -4.2 + 0.59n$

在进行每一对病人试验结果后，就要判断究竟得到的是SF（受试药优于对照药）还是FS。如为SF，从0点开始沿右上方方向对角线划上一个单位数，反之如为FS，则向右划一格水平线。这样，序贯地分析划上点，直到曲线触及界线，如触及上界限表示试验结果为受试药显著优于对照药（ $P < 0.05$ ），如触及下界限则受试药不优于对照药，如曲线在上、下界限中间长时游动不去触及任一界限，表示尚未得到显著差别的结论，后一情况要求继续试验。

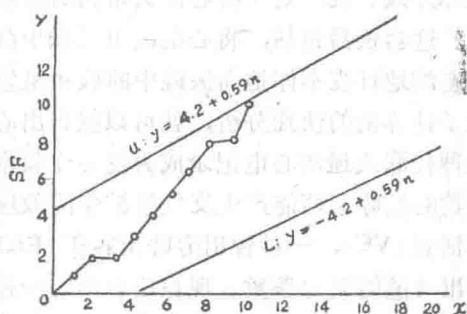


图4. 序贯试验图

七、药物效应的测试 前面讲过药物临床试验的首要条件是已建立灵敏的能说明问题的药效测试方法。这（些）方法必须是可靠而准确的，才能达到所希望的治疗目的。只要具备可靠性准确性，也许加上简便易做、迅速省时间的特点，对于药效的指标不应要求越多越

好,越复杂越好,或设备仪器越昂贵越好!药效测试的目的只有三个:(1)了解疗效,定量评定之,(2)监测毒副反应,及时测知以便及时处理,(3)配合药代学(血药浓度)与药效学相关的研究。因此,过于复杂繁琐的指标,有的正待研究临床意义,除非在特定场合作深入的理论机制的探讨,在大多数的临床试验评定药效时是不采用的。尤其是针对上述后两个目的性,药效监测常要求在短时或瞬间完成,复杂化的费时的操作,不是破坏了实验的进度,就是得出费解的乱麻式资料,甚至万一出现毒性反应时耽误了救治的时机。本讲只打算例举数种重要系统药物效应的临床测试方法供设计临床试验的参考。对于治疗不同疾病主要作用互不相同的药物,还应有针对性地挑选适合的药效指标,因病种因药物而异,还应结合当地的条件,切忌不切实际地好大喜新,以致浪费好多的宝贵的人体的资料。下面简述一些测试指标,心血管系统的药物作临床药理学研究开始得最早,药效资料往往从检测心率和血压开始进行的,故本讲也从这一类开始。

1、心血管系统药物 测定血压可采用各种检压仪器,从听诊法一直到超声测压仪,只要把组别搅乱采取双盲的安排,可以避免研究者的偏因。肾上腺素 β 受体阻断药的效应常用次最大的运动量引起心率加快的次数来表示,运动量之所以需达到次最大量是为了尽可能消除迷走神经对心率的控制作用。这种次最大运动量的耐受试验也用来检测其它的影响心功能的药物。抗心绞痛药的疗效也可采用病人对活动地板或踩车(treadmill, bicycle ergometer)发生胸痛的耐量来测定,或者对于心绞痛频发的病人让护理人员记录发作次数加上病人用目视比例尺记录痛的强度,这些简单的观察也能说明问题,心率和平均动脉血压的乘积是作为间接性测心肌耗氧水平的相当准确的指标,常与心绞痛症状的轻重变化密切相关,如不用侵入性器械或无侵入性器械设备时,它是很有用的指标。

在心律失常病人测定药物的疗效当然采用心电图监护。只有在住院的少数病人,频发室早较稳定不自然消退者,在连续的心电图监护下,可能观察到各种药物治疗的较快速出现的疗效,否则,在大多数心律失常呈现阵发性发作自然变动较大的病人,依赖普通的记录心电图方法,很难在短期内观察得疗效。现代对于抗心律失常药的疗效监护应该尽可能采用栓联式遥测心电图(halter ECG)。这套仪器包括:将心电图电极联于胸壁,接上一个小型发射电波讯号的装置,将心电讯号连续地日夜不停地向医院中的收录机发射。收录下来的心电图完整地贮存在磁盘中,通过电子计算机的快速分析,就可以报告出心律失常的频率及各种药物治疗对它的影响。应该使这种栓联式遥测心电图记录成为抗心律失常药临床试验的常规。

2、抗哮喘药物 大多数的抗哮喘药能产生支气管扩张的效应,从而改善呼吸功能,因此,通常给哮喘病人测定肺活量(VC),一秒钟用力呼出容积(FEV₁),并采用非侵入性气道阻力仪(换能器系统)测量出气道的阻力参数。现在已有出售一种病人自用的测量最大呼气量的设备,让病人在家中每小时测一次,可以发现在哮喘的哮喘音发作之前,最大呼气量已开始下降,这时及早用药,观察药效,是较为灵敏的指标。

3、中枢神经系统的药物 精神神经系统疾病的症状及药物对它们的疗效,最难准确地定量测定。例如,对痛的测定,和其它的主觉症状一样,通常采用目视比例尺方法(图5)。制成下图所示的比例尺度表,尺度是固定的长度,一般为10 cm,授予病人,只准告诉他一端是完全无痛,另一端是非常剧烈疼痛,不准作任何暗示或帮助划点,让病人根据所感受的痛的程度用笔在直线上划一记号。定量计算方法:将直线的10 cm长度分成20小格(即每小格的间距为0.5 cm),作为20分,即剧痛到最大时打20分。从无痛端(0分)测量病人所划