

# 前 言

为深化课程体系与教学方法改革,适应新世纪高等教育培养学生综合素质和创新能力目标的要求和现代医学教育模式的转变,在总结各高等医学院校开展启发式课堂教学与临床问题为引导的讨论式教学经验的基础上,吸收现有临床药理学教材的精华,更好地组织讨论式课堂教学,我们组织编写第二版案例式《临床药理学》教材。目的是通过教材建设与改革,打破传统教学模式的限制,将知识传授过程转变为知识研讨过程,强调学习能力的培养,培养学生学习的主动性和知识的拓展能力,加强学科间知识的联系,进一步提高临床药理学的教学质量;针对目前临床治疗药物的不断更新和治疗方法的改进,与临床药理学教学内容相对脱节等问题,适应临床药理学实际应用的需要。

第二版案例式《临床药理学》教材的编写注重介绍临床药理学的基本概念、基本规律和基本药物治疗原则的基础上,结合临床药理学研究、临床治疗药物的实际应用、临床合理用药及不良反应监测等发展情况,补充了大量内容和近年来进入临床的药物介绍;增加了免疫调节药物、抗病毒药物等章节。在教材中增加临床真实病例讨论。针对各章节内容的需要,本书注重将临床真实病例讨论引入到内容的编写之中,真正体现PBL教学模式的应用,使教师在组织教学时,可以按传统模式讲授,以病例作为补充,供学生阅读使用;也可以以临床病例为主线进行讨论式教学。

案例式《临床药理学》教材可以作为医学院校高年级本科生选修课和研究生课程。望各位编委集思广益,对教材的编写提出建设性意见,使本书具有鲜明的特色,起到丰富教学内容、提高学习效率的作用,使本教材在各高等医学院校临床药理学教学改革中起到重要的载体作用,有助于各学校在组织教学中合理选择和应用教学方法和手段,拓宽教学思路,多角度、全方位传授知识的作用。

罗健东  
2017年3月



# 目 录

|                             |                               |
|-----------------------------|-------------------------------|
| 第 1 章 临床药理学绪论..... 1        | 第一节 概述..... 74                |
| 第一节 临床药理学概述..... 1          | 第二节 药物不良反应与药源性疾病的类型..... 74   |
| 第二节 新药研究与临床药理学的职能..... 2    | 第三节 常见药源性疾病..... 77           |
| 第三节 药物治疗学与临床药理学的关系..... 8   | 第四节 药源性疾病的防治原则..... 80        |
| 第 2 章 临床药物代谢动力学..... 9      | 第 9 章 老年人临床用药..... 82         |
| 第一节 药物的体内过程..... 9          | 第一节 老年人的生理特点..... 82          |
| 第二节 药动学模型与速率过程..... 13      | 第二节 老年人药代动力学与药效动力学特点..... 83  |
| 第三节 药动学基本参数及其意义..... 16     | 第三节 老年人的合理用药原则..... 85        |
| 第四节 给药方案的制订与调整..... 18      | 第四节 老年人各系统药物的合理应用..... 87     |
| 第五节 群体药动学及其临床应用..... 22     | 第 10 章 妊娠期和新生儿期临床用药..... 90   |
| 第 3 章 治疗药物监测..... 24        | 第一节 妊娠期药物代谢动力学..... 90        |
| 第一节 概述..... 24              | 第二节 药物对胎儿的不良反应..... 91        |
| 第二节 治疗药物监测的药理学基础..... 24    | 第三节 哺乳期临床合理用药..... 95         |
| 第三节 需要监测的药物..... 25         | 第四节 新生儿的临床用药..... 95          |
| 第四节 药物有效血药浓度范围..... 25      | 第 11 章 药物依赖性与药物滥用..... 99     |
| 第五节 治疗药物监测程序及样本..... 26     | 第一节 概述..... 99                |
| 第六节 药物浓度测定的常用技术..... 26     | 第二节 致依赖性药物的分类和特征..... 100     |
| 第七节 常规血药浓度监测及案例分析..... 28   | 第三节 药物依赖性的形成机制..... 102       |
| 第 4 章 临床药效学..... 38         | 第四节 药物滥用的危害性..... 102         |
| 第一节 药物作用特点..... 38          | 第五节 药物滥用的管制与防治..... 103       |
| 第二节 药物作用机制..... 42          | 第 12 章 抗癫痫药物的临床应用..... 107    |
| 第三节 药物作用与受体..... 42         | 第一节 概述..... 107               |
| 第四节 影响药物作用的因素..... 45       | 第二节 常用的抗癫痫药物..... 108         |
| 第 5 章 联合用药与药物相互作用..... 50   | 第三节 新型抗癫痫药..... 112           |
| 第一节 联合用药..... 50            | 第 13 章 阿尔茨海默病的临床用药..... 116   |
| 第二节 药物相互作用的类型..... 51       | 第一节 阿尔茨海默病的病因和发病机制..... 116   |
| 第三节 药物相互作用引起的严重不良反应..... 55 | 第二节 治疗阿尔茨海默病的药物..... 118      |
| 第四节 药物相互作用引起不良反应的预防..... 56 | 第 14 章 镇静催眠药物的临床应用..... 122   |
| 第 6 章 新药的临床研究与设计..... 57    | 第一节 概述..... 122               |
| 第一节 新药的基本概念..... 57         | 第二节 苯二氮䓬类..... 122            |
| 第二节 新药研究的基本过程..... 58       | 第三节 巴比妥类..... 124             |
| 第三节 临床药理学试验..... 58         | 第四节 新型镇静催眠药..... 124          |
| 第四节 临床试验设计基本原则..... 62      | 第五节 其他镇静催眠药..... 125          |
| 第 7 章 药品审批、管理与评价..... 65    | 第六节 镇静催眠药的合理应用..... 125       |
| 第一节 新药申报与审批过程..... 65       | 第 15 章 抗精神疾病药物的临床应用..... 127  |
| 第二节 药物临床试验管理规范..... 68      | 第一节 精神疾病概述及抗精神疾病药物分类..... 127 |
| 第三节 药品的分类管理..... 70         | 第二节 抗精神病药..... 127            |
| 第四节 药品的再评价..... 72          | 第三节 抗抑郁症药..... 132            |
| 第 8 章 药物不良反应与药源性疾病..... 74  |                               |

|               |                            |     |               |                          |     |
|---------------|----------------------------|-----|---------------|--------------------------|-----|
| 第四节           | 抗躁狂症药                      | 136 | 第二节           | 常用抗消化性溃疡的治疗药物            | 205 |
| 第五节           | 抗焦虑症药                      | 136 | <b>第 23 章</b> | <b>治疗呼吸系统疾病药物的临床应用</b>   | 211 |
| 第六节           | 抗精神疾病药物的合理应用原则             | 137 | 第一节           | 平喘药                      | 211 |
| <b>第 16 章</b> | <b>抗高血压药物的临床应用</b>         | 139 | 第二节           | 镇咳药                      | 214 |
| 第一节           | 高血压概述及药物分类                 | 139 | 第三节           | 祛痰药                      | 216 |
| 第二节           | 常用抗高血压药物                   | 140 | <b>第 24 章</b> | <b>治疗糖尿病药物的临床应用</b>      | 218 |
| 第三节           | 抗高血压药物的合理应用                | 150 | 第一节           | 胰岛素类                     | 218 |
| <b>第 17 章</b> | <b>抗心律失常药物的临床应用</b>        | 152 | 第二节           | 口服降血糖药                   | 219 |
| 第一节           | 心律失常的发病机制                  | 152 | 第三节           | 其他降血糖药                   | 221 |
| 第二节           | 抗心律失常药物分类及代表药              | 153 | <b>第 25 章</b> | <b>糖皮质激素类药物的临床应用</b>     | 223 |
| 第三节           | 常用抗心律失常药物                  | 153 | <b>第 26 章</b> | <b>治疗甲状腺功能亢进药物的临床应用</b>  | 229 |
| 第四节           | 抗心律失常药的临床应用原则              | 159 | 第一节           | 硫脲类                      | 229 |
| <b>第 18 章</b> | <b>治疗心力衰竭药物的临床应用</b>       | 163 | 第二节           | 碘及碘化物                    | 230 |
| 第一节           | 心力衰竭的病理生理                  | 164 | 第三节           | 放射性碘                     | 231 |
| 第二节           | 治疗心力衰竭的药物分类                | 164 | 第四节           | $\beta$ 受体阻断药            | 231 |
| 第三节           | 血管紧张素转换酶抑制药和血管紧张素 II 受体阻断药 | 164 | 第五节           | 锂制剂                      | 231 |
| 第四节           | $\beta$ 肾上腺素受体阻断药          | 168 | 第六节           | 地塞米松                     | 232 |
| 第五节           | 利尿药                        | 170 | 第七节           | 甲状腺制剂                    | 232 |
| 第六节           | 强心苷类                       | 171 | <b>第 27 章</b> | <b>治疗骨质疏松药物的临床应用</b>     | 233 |
| 第七节           | 其他治疗心力衰竭的药物                | 172 | 第一节           | 概述                       | 233 |
| <b>第 19 章</b> | <b>治疗缺血性心脏病药物的临床应用</b>     | 176 | 第二节           | 治疗骨质疏松的常用药物              | 234 |
| 第一节           | 概述                         | 176 | <b>第 28 章</b> | <b>抗菌药物的临床应用</b>         | 238 |
| 第二节           | 硝酸酯类                       | 177 | 第一节           | 抗菌药物的临床药动学及临床药效学         | 238 |
| 第三节           | $\beta$ 肾上腺素受体阻断药          | 179 | 第二节           | 抗菌药物治疗性应用的基本原则           | 242 |
| 第四节           | 钙通道阻滞药                     | 180 | 第三节           | 抗菌药物预防性应用的基本原则           | 243 |
| 第五节           | 抗心肌缺血药物的联合应用               | 181 | 第四节           | 抗菌药物在特殊病理、生理状况患者中应用的基本原则 | 244 |
| 第六节           | 其他药物                       | 181 | 第五节           | 抗菌药物耐药性                  | 245 |
| 第七节           | 缺血性心脏病的基因治疗                | 183 | 第六节           | 抗菌药物的临床应用                | 246 |
| <b>第 20 章</b> | <b>抗动脉粥样硬化药物的临床应用</b>      | 185 | <b>第 29 章</b> | <b>抗恶性肿瘤药物的临床应用</b>      | 258 |
| 第一节           | 动脉粥样硬化概述及药物分类              | 185 | 第一节           | 抗恶性肿瘤药的药理学基础             | 258 |
| 第二节           | 常用抗动脉粥样硬化药                 | 186 | 第二节           | 常用抗恶性肿瘤药物                | 261 |
| 第三节           | 动脉粥样硬化的预防及抗动脉粥样硬化药物的合理应用原则 | 193 | 第三节           | 抗恶性肿瘤药的合理应用              | 268 |
| <b>第 21 章</b> | <b>抗休克药物的临床应用</b>          | 195 | <b>第 30 章</b> | <b>免疫调节药物的临床应用</b>       | 271 |
| 第一节           | 概述                         | 195 | 第一节           | 概述                       | 271 |
| 第二节           | 心血管活性药物                    | 196 | 第二节           | 免疫抑制药                    | 271 |
| 第三节           | 非强心苷类强心药                   | 199 | 第三节           | 免疫增强药                    | 274 |
| 第四节           | 抗休克的激素                     | 200 | <b>第 31 章</b> | <b>抗病毒药物的临床应用</b>        | 277 |
| 第五节           | 抗炎症介质类药物                   | 200 | 第一节           | 概述                       | 277 |
| 第六节           | 内啡肽受体调节剂                   | 201 | 第二节           | 常用抗病毒药物                  | 277 |
| 第七节           | 临床常见休克的药物治疗                | 201 |               |                          |     |
| <b>第 22 章</b> | <b>治疗消化性溃疡药物的临床应用</b>      | 204 |               |                          |     |
| 第一节           | 消化性溃疡的药物治疗进展               | 204 |               |                          |     |

|                          |     |                        |     |
|--------------------------|-----|------------------------|-----|
| 第三节 抗艾滋病病毒药物 .....       | 282 | 第四节 酶类药物 .....         | 297 |
| 第 32 章 生物技术药物的临床应用 ..... | 289 | 第五节 单克隆抗体与基因工程抗体 ..... | 298 |
| 第一节 生物技术药物概述 .....       | 289 | 第六节 被动免疫制剂——抗毒血清 ..... | 299 |
| 第二节 细胞因子类药物 .....        | 290 | 第七节 主动免疫制剂——疫苗 .....   | 300 |
| 第三节 多肽与蛋白质类药物 .....      | 294 | 参考文献 .....             | 304 |



# 第 1 章 临床药理学绪论

## 第一节 临床药理学概述

临床药理学 (clinical pharmacology) 是一门以人体为主要对象, 研究药物与人体相互作用规律的学科, 是药理学科的分支。该学科将药理学与临床医学紧密结合, 对新药的有效性和安全性作出科学的评价, 并促进新药开发, 指导临床合理用药及推动药物治疗学的发展, 为指导临床合理用药奠定基础。临床药理学是现代医学的医疗、教学与科研等不可忽视的一门学科。临床药理学的发展对我国的新药开发、药品管理、医疗质量和医药研究水平的提高也起着十分重要的作用。

### 一、临床药理学研究内容

临床药理学阐述药物代谢动力学 (pharmacokinetics, PK, 简称药动学)、药物效应动力学 (pharmacodynamics, 简称药效学)、毒副反应的性质和机制及药物相互作用的规律等; 临床药理学以促进医药结合、基础与临床结合, 指导临床合理用药, 提高治疗水平, 推动医学与药理学发展为目的, 实现针对患者制订“优化”(optimized) 药物治疗方案的合理用药目标。

临床药理学主要研究内容概括起来可包括两个方面: 即药理学的药效学和药动学, 以及临床方面的临床试验、临床疗效评价和不良反应监察、药物相互作用等。

**1. 药效学研究** 药效学旨在研究药物对人体 (包括老、幼、正常人与患者) 生理与生化功能的影响和临床效应, 以及药物的作用原理。简言之, 即研究药物对人体的影响。通过药效学研究确定人体的治疗剂量, 以便在每个患者身上能取得最大的疗效和最少的副作用; 同时要观察剂量、疗程和不同给药途径与疗效之间的关系。

**2. 药动学与生物利用度 (bioavailability) 研究** 药动学系研究药物在正常人与患者体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律性。简言之, 即研究机体对药物的处理。生物利用度是用药代动力学原理来研究和评价药物吸收进入血液循环的速度与程度, 是评价一种制剂的有效性的常用指标。生物利用度有绝对生物利用度 (被试口服制剂与其静脉注射剂的曲线下面积之比) 和相对生物利用度 (被试药制剂与其参比制剂

口服后的曲线下面积之比) 之分。药物生物利用度常受药物的剂型与患者对药物的吸收和肝脏首关效应的影响。

**3. 毒理学 (toxicology) 研究** 即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。

**4. 临床试验 (clinical trial)** 新药疗效和毒性的评价均必须通过临床试验作出最后判断, 所以临床试验是判断一个新药是否推广应用和投产的重要依据。

**5. 药物相互作用 (drug interaction) 研究** 药物相互作用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。药物相互作用可以是药物作用的增强或减弱, 作用时间延长或缩短, 从而导致有益的治疗作用, 或者是产生有害的不良反应。但一般所谓的药物相互作用是指两药在人体内相遇而产生的不良反应。

### 二、临床药理学的发展概况

临床药理学这一概念的提出, 大约起始于 20 世纪 30 年代, 而在最近 30 多年来发展十分迅速, 逐渐形成了一门独立的学科。目前国际上临床药理学发展较快的国家有美国、瑞典、英国、德国和日本等。1947 年, 美国首次授予临床药理学代表人物 Harry Cold 教授为院士; 1954 年, 美国 John Hopkins 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、日本和许多欧美国家也纷纷成立了临床药理学研究机构, 开设了临床药理学课程。其中以 1972 年在瑞典卡罗林斯卡 (Karolinska) 医学院附属霍定 (Huddings) 医院建立的临床药理室和英国皇家研究生医学院临床药理系规模较大, 设备优良, 接纳各国学者进修, 被分别誉为“国际临床药理室”和“国际药理培训中心”。

20 世纪 60 年代初期, 震惊世界的沙利度胺 (反应停, thalidomide) 事件, 促使人们开始重视新药的毒理学研究, 重视加强临床药理学研究和培训临床药理专业人员。此后, 欧美等一些国家先后成立了全国性的临床药理学组织。例如, 意大利于 1967 年在欧洲第一个成立了全国临床药理学会, 美国在 1971 年也正式成立了临床药理学会。国际药理联合会 (IUPHAR) 为了促进临床药理学的发展, 特地建立

了临床药理专业组。与此同时,临床药学期刊和专著如雨后春笋般涌现。近 20 年来,国际临床药理学会议也十分活跃,1980 年在英国伦敦召开了第一届国际临床药理学与治疗学会议,1983 年和 1986 年分别在美国华盛顿和瑞典斯德哥尔摩召开了第二届和第三届国际临床药理学与治疗学会议。以后大约每 3 年召开一次国际临床药理学与治疗学会议,其内容涉及各系统疾病的药物治疗、临床药理学研究设计及合理用药、不良反应监察等 10 多个研究领域,说明临床药理学领域发展迅速,研究队伍不断壮大。

我国药理学工作者早在 20 世纪 60 年代初就注意到发展我国临床药理学问题,并在 1961 年秋于上海举行了以“寻找新药的理论基础和临床实际”为题的学术讨论会,强烈呼吁在国内建立临床药理学科。但由于种种原因,该呼吁一直未受到应有的重视。直到 1979 年 7 月,才在北京举行了第一届“全国临床药理专题讨论会”,由于领导重视,药理专业人员、临床工作者及相关学科专业人员的介入,我国临床药理学在很多方面发展迅速,正初步形成了一支相当规模的临床药理专业队伍,在我国新药研究、药物评价、教学、医疗、国内外学术交流与咨询服务中发挥着重要的学术骨干作用。具体表现在以下几方面。

**1. 建立了临床药理研究机构** 1980 年卫生部在北京医学院成立临床药理研究所,并确定湖南医学院为全国临床药理培训中心。1984 年原卫生部又相继在北京、上海、广州等医学院校内建立临床药理培训中心,承担临床药理医生的专业培训任务,1980 年以来全国先后在北京、上海、广州、武汉、安徽、浙江、四川、天津、湖南、江苏等地的医学院校、综合医院、医药研究机构内筹建了多种类型的临床药理研究或教学组织机构,在全国或地方学术团体内起着推动与促进作用。

**2. 建立了临床药理学术机构,出版了临床药理学专著,开展临床药理学术交流活动** 1982 年在北京成立了“中国药学会药理学临床药理专业委员会”,现已成为中国药学会二级分会,即中国药学会临床药理专业委员会。1983 年以来先后出版了“临床药理学”相关教材;全国各医学院校较普遍地开设了临床药理学课程。1985 年,经国家科学技术委员会批准,《中国临床药理学杂志》创刊。自 1979 年以来,在临床药理学学会的领导下,先后举行了 7 次全国性的临床药理学术研讨会。

**3. 药物临床研究基地的建立,推动了临床药理学发展** 为了适应我国新药审评与上市药再评价的需要,促进我国临床药理学科的发展,原卫生部自 1983 年以来先后第三批在全国研究力量较强、人员素质较高、技术设备较好的临床研究机构,组建了多个原卫生部临床药理基地,以承担各类新药的临床药理研究任务。原国家食品药品监督管理局组建后,逐步

修订与补充原卫生部药政局建立的法规与技术指导原则,组建了药品审评专家库。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、生物统计等邻近学科的专业人员到临床药理的研究中来,形成了一支相当活跃的临床药理专业队伍,为我国新药临床研究起到了重要作用。

## 第二节 新药研究与临床药理学的职能

### 一、新药的概念与分类

我国《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(China Food and Drug Administration, CFDA)颁发的《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药品的注册申请。已上市药品改变剂型、改变给药途径的,按照新药管理。这些规定指明了新药管理范畴。目前我国对于新药的分类是将新药分成中药、天然药物和化学药品及生物制品三大部分,然后按照各自不同的成熟程度再分类。

新药的来源主要包括:①对已知化合物进行结构修饰;②合成新型结构的药物;③从天然物质中提取、分离;④应用生物技术和基因重组方法获得。从上述途径获得的新产品在进入临床使用前,必须首先确认其有效性和安全性,即进行新药研究和评价,以了解新药的化学和生物学方面的特性。

### 二、新药的临床前药理和毒理评价

#### (一) 药物效应动力学研究

药物最基本的属性是安全、有效,只有安全的药物才可以应用于人体;而有效才能成为药物。因此,药物药效学研究是新药评价的基础和前提,是新药临床前药理评价的重要内容,也是新药能否进入临床试验的必需条件,一般在动物中进行。其具体内容包括主要药效学研究及其作用机制的研究。新药研究过程中的药物筛选、一般药理学研究也属于新药的临床前药理评价的范畴。一般采用整体动物、离体器官或组织细胞对新药进行主要药效学研究,旨在评选新药。即通过一系列严密的科学设计,将在筛选新药时所发现的有效目标化合物的优缺点弄清楚,包括其作用的强度与特点,并与老药相比较,从而确定是否有必要进行系统评价。在评价主要药效的同时,还应积极阐明药物的作用机制,为临床应用提供实验依据。

在进行药效学研究时,受试药物要求制备工艺稳定,保证主要药效学研究和其他临床前研究与拟进行

的临床评价所用药物具有相同的质量标准,减少因药物纯度、含量及生物利用度等引起的差异,以提高试验结果的可信性。实验动物的种属、年龄、性别、体重、生长、发育和内分泌等状况对药效学研究起着重要作用。因此,选择合格的并符合实验要求的动物对主要药效学研究具有重要意义。应用动物病理模型、特别是人类疾病的动物模型来评价新药的主要药效,比使用正常动物更接近临床实际,更具有实用价值。一般来说,特异性好、能反映人类疾病的病理生理过程及药物药理作用的本质的动物模型,可用于药效学研究。

## (二) 药物代谢动力学研究

药动学是研究药物在体内吸收、分布、转化和排泄规律的学科,它应用数学模型定量描述体内药物动态变化的过程和规律。20世纪70年代以来,世界卫生组织(WHO)和各国制药协会的新药评价指导原则都将药动学研究作为新药评价的主要内容。新药评价的药动学研究除探讨药物在动物体内的吸收、分布、代谢、排泄的规律外,还要求观察其在人体内的药动学特征,以及在不同疾病状态下,如肾病、肝病及心脏病等对药动学的影响。

通过动物药动学研究,可揭示新药在动物体内的动态变化规律,阐明药物吸收、分布、代谢和排泄过程及特点,并根据数学模型计算出重要的药动学参数,为临床前药理、毒理学研究,以及临床试验中的安全用药、合理用药提供依据。动物药动学研究参数对制订临床试验方案具有一定的指导作用,但由于种属差异,动物药动学资料不能替代人体药动学研究。临床药动学研究是临床前动物药动学研究的继续与深入,其目的在于了解健康人和有关患者体内药物的吸收、分布和消除动力学规律特征,为临床设计合理的给药方案提供依据,探讨给药剂量、血药浓度与药物疗效、毒副作用之间的关系,以及药物之间的相互作用。I期临床试验的主要任务是完成健康人体单剂量给药的药动学研究,了解人体对受试药的可耐受程度。其基本要求与动物药动学研究相似,要求提供药物吸收、分布与消除过程的有关参数,依据数学模型预测体内药量变化的规律。

## (三) 新药的临床前毒理学评价

在动物实验中确定了新药对某些疾病的疗效后,并认为有价值进行深入研究时,为了确保该药的安全性,必须在动物中进行系统的临床前毒理研究。通过研究了解新药引起的毒性反应特点及其对靶器官的毒性,测定动物对该新药的最大耐受剂量,根据观察结果,给临床用药推荐剂量,并提出该药对患者可能产生的潜在毒性,以供临床医生参考。

新药的临床前毒理学研究又称安全性评价(safety evaluation)。药品的安全性不仅与人们的健康

密切相关,而且影响到子孙后代的身体素质。例如,20世纪60年代发生在德国的沙利度胺事件,该药物在西欧作为镇静药问世后,由于妊娠沙利度胺服用沙利度胺的妇女,曾发生了上万例短肢畸胎(海豹肢体畸形,phocomelia)。按照目前药政管理法规定,进行周密、认真、细致的临床前毒理学评价,可以在一定程度上提高新药临床应用的安全性,尽管如此,仍不能完全排除新药毒副作用的风险。造成这种风险的原因主要有两个方面:一是新药本身;二是现有毒理学评价的方法局限。

新药临床前安全性评价旨在通过动物试验,找出毒性剂量,明确安全范围,探讨毒性作用的靶器官,观察毒性反应的可逆性,研究防治措施。其研究内容包括全身给药一般毒性试验、局部用药毒性试验、特殊毒性试验、药物依赖试验、药物安全性试验和制剂安全性试验等。全身给药一般毒性试验观察的毒性指标具有广谱性和不确定性的特点,包括生理学、血细胞、血液生化及实验病理学等多方面的综合性指标。急性毒性试验是观察动物接受单次或短期(一般24h)内2~3次给药后动物出现的急性毒性反应。急性毒性反应包括中毒表现、毒性反应出现和消失的时间过程,毒性反应涉及的组织器官,中毒引起死亡的原因,以及药物引起动物死亡的剂量,其又包括近似致死量(approximate lethal dose, ALD)、半数致死量(median lethal dose, LD<sub>50</sub>)和致死量(lethal dose, LD<sub>100</sub>)。常用小鼠、大鼠或犬进行试验,创新药至少用两种动物。反复给药的毒性试验观察动物反复多次给药时产生的毒性反应和严重程度,是临床前毒理评价的主要内容。反复给药的毒性试验应选用两种动物,啮齿类首选大鼠,非啮齿类用犬或猴,一般设3个剂量组及对照组,以不同浓度等同容量给药。一般要求与临床相同的给药途径,大鼠静脉注射时可用腹腔注射(ip)代替。实验周期为临床给药周期的3~4倍,最长不超过半年。局部用药的毒性试验包括局部用药的急性毒性试验、慢性毒性试验与局部刺激试验,必要时进行吸收试验。特殊毒性试验是指以观察新药能否引起某种或某些特定的毒性反应为目的而设计的毒性试验。广义的特殊毒性试验包括遗传毒性试验、生殖毒性试验、依赖性毒性试验、过敏性试验、免疫毒性试验、光敏试验、眼毒试验、耳毒试验及致癌试验等;而狭义的特殊毒性实验主要是指遗传毒性、生殖毒性和致癌性试验,即一般所说的致突变作用(mutagenesis)、致畸作用(teratogenesis)和致癌作用(carcinogenesis)。药物依赖性试验包括生理依赖性试验与精神依赖性试验两部分。一般药理学试验即安全性药理(safety pharmacology)试验,它是观察新药在一定的剂量条件下,除了主要药效学以外的对机体各系统的影响。

### 三、新药的临床药理学评价

新药的临床研究与评价是临床药理学研究的重点。新药临床试验研究也是新药开发阶段的最重要和最关键的研究内容。与动物实验不同, 临床试验是在人体中进行的, 其目的是评价新药的有效性和安全性, 有效性的评价指标包括临床的客观指标, 如各种血液学的生化指标、影像学诊断指标、血压、心率、尿量和呼吸频率等。此外, 还应包括临床观察指标, 如医生观察和患者主诉。新药临床试验研究的另一个重要目的是评价新药的安全性, 尽管任何新药在进入临床应用前均须先在动物体观察其毒性作用, 并证明其具有好的安全性, 但由于药物对机体的作用往往存在着种属差异, 故动物实验证明是安全的药物对人体不一定安全, 只有经过新药临床试验研究后才能证明其安全、有效, 这样的药物才能获准上市。在新药临床试验研究中, 还必须随时观察和记录患者在用药过程中所出现的药物不良反应, 分析该不良反应出现的原因, 并寻找减少不良反应的方法和途径。对于在临床试验过程中所发生的不良事件, 应引起医生的特别关注, 设法找到导致该事件发生的直接原因, 确定其是否与受试药物有关, 研究者应对不良事件进行全面和系统的分析, 最后得出综合意见, 并提出解决方案。在新药临床试验研究时, 对常见的不良反应容易观察和分析, 但对那些发生率很低, 如在万分之一或更低的不良反应, 由于试验时所选的病例数的限制, 在临床试验过程中一般难以发现, 须在随后的试验中或药物上市后继续进行大样本观察后才有可能发现。此外, 某些不良反应具有较长的潜伏期, 在短时的临床试验周期内根本无法发现, 必须进行长期的临床观察或须在特殊人群中进行观察, 如药物的致癌、致畸、致突变不良反应, 由于这些不良反应与药物本身药理作用的关系不密切, 故易被医生和患者忽略, 常需医生在日常医疗活动中予以关注。

在临床评价新药的过程中, 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。自 20 世纪 80 年代以来, 为了保障受试者的权益, 保证临床试验的科学性, 西方发达国家先后制定“药物临床试验质量管理规范”(good clinical practice, GCP)。20 世纪 80 年代末 WHO 考虑到药物临床试验管理规范应成为各国共同接受的原则, 着手拟定 WHO 药物临床试验管理规范, 于 1993 年公布。自 1991 年以来, 世界上三个制药最发达的国家和地区——美国、欧盟和日本, 就如何统一各国规范问题, 每隔 2 年举行一次国际协调会议(international conference of harmonization, ICH), 经过 4 次会议, 形成了一整套完整的药物开发质量管理规范, 其中包括临床试验管理规范。我国于 1992 年开始起草 GCP,

经 7 次修订, 1998 年 3 月由原卫生部批准颁布试行。1999 年国家食品药品监督管理局组织专家进行修订, 同年 5 月 1 日发布实施, 新的《药品注册管理办法》(修订版) 于 2016 年 7 月发布。GCP 是临床试验全过程(包括研究方案设计、组织、实施、监察、稽查、记录、分析总结和报告等)的标准规定。

新的《药品注册管理办法》规定, 我国的新药临床试验必须获得国家食品药品监督管理局批准, 有研制单位在国家已确定的药物临床研究基地或有资质单位中选择临床研究负责单位和承担单位, 并要求新药的临床研究必须遵循《世界医学协会赫尔辛基宣言》(以下简称《赫尔辛基宣言》), 保证人体医学研究的伦理准则, 必须符合中国 GCP 的要求。

国家食品药品监督管理局颁布的《药品注册管理办法》, 将新药临床试验分为 I、II、III 和 IV 期。

I 期临床试验是在人体进行新药研究的起始期, I 期临床试验的对象主要是健康成年志愿者, 人数为 10~30 人。孕妇和儿童不宜作为受试者。特殊药物, 如细胞毒抗肿瘤药, 也可在肿瘤患者志愿者中进行。I 期临床试验主要目的研究人对新药的耐受程度, 了解新药在人体内的药代动力学过程, 提出新药安全有效的给药方案, 为 II 期临床试验提供合理的用药方案。I 期临床试验的剂量确定要以保证用药安全为前提, 应十分谨慎, 必须由有经验的临床医生和临床药理研究人员根据临床前药理、药代动力学和毒理学研究结果, 共同设计周密的试验方案, 制订试验剂量与观察指标。

II 期临床试验为随机盲法对照临床试验, 由药物临床基地组织有条件的医院进行临床试验。其目的是确定药物的疗效及适应证, 了解药物的毒副作用, 对该药的有效性、安全性作出初步评价。II 期临床试验对象为新药的适应证患者, 在患者用药过程中观察新药的疗效及不良反应。该试验中除了使用受试新药外, 还应使用无药理活性的安慰剂(placebo)及市场上已有的同类药物(阳性对照)进行对比观察试验, 以对新药的有效性和安全性作出评价。通常本期需完成双盲对照试验 100 对。第一阶段着重考察新药的疗效、适应证和不良反应; 然后, 进入第二阶段, 并在较大范围内对新药进行评价; 最终确定适应证, 推荐临床用药剂量、找出最佳治疗方案, 包括治疗剂量、用药途径及方法, 掌握不良反应及危险性, 并提出防治措施。本期的试验设计必须由有经验的临床药理研究人员和高年资临床医生共同研究制订, 内容应包括病例选择标准、诊断标准、各种检查指标、给药剂量、给药方法、疗程、疗效判定标准和统计处理方法等。试验设计应具有: ①代表性, 指试验抽样应符合总体规律; ②重复性, 要求研究结果经得起重复检查; ③随机性, 指试验中分组应符合统计学随机分配的原则; ④合理性, 要求试验设计既要

符合专业要求与统计学要求,又应切实可行。对照组的设立可以排除非药物因素对结果的影响,应用安慰剂时必须十分慎重,以对患者不造成损害为前提。对危重患者不能采用。对所选择的患者应进行随机分组,把络绎而来的患者毫无主观愿望地分配到试验组和对照组去,以便两组之间有最大的可比性。由于在试验中采用盲法试验,故能有效地排除由于患者和医生对药物的主观偏见所引起的误差。

Ⅲ期临床试验是Ⅱ期临床试验的延续,目的是在较大范围内进行新药疗效和安全性评价和确认。要求在Ⅱ期临床试验的基础上除增加临床试验的病例数之外,还应扩大临床试验单位。多中心临床试验单位应在临床药理基地中选择,一般不少于3个。每个中心的病例数据不得少于20例。对此阶段的各项要求与Ⅱ期基本相似,但一般不要求双盲法。Ⅲ期临床试验为新药上市前扩大的临床试验阶段,应使用大量的患者,有的还在国际范围内进行,并以无对照试验为主。该试验需完成300例以上,有时达数千人。国外Ⅲ期临床试验是上市前研究中新药(investigational new drug, IND)申请生产所必须呈报的临床试验资料。Ⅲ期临床试验是新药试产后的安全性考察期,相当于新药上市后的监测期,首先是对新药进行社会性考察与评价,重点是了解长期使用后出现的不良反应,并继续考察新药的疗效。

Ⅳ期临床试验也称上市后监察(post-marketing surveillance, PMS),是指上市后药物在临床使用过程中所出现的所有关于不良反应资料的收集、分析、监督和控制。其目的在于进一步考查新药的安全有效性,即在新药上市后,临床广泛使用的最初阶段,对新药的疗效、适应证、不良反应、治疗方案进一步扩大临床试验,以期对新药的临床应用价值作出进一步评价,进一步了解疗效、适应证与不良反应情况,指导临床合理用药。对那些已被批准上市的药物,尤其是那些在临床上长期使用的药物,仍须对其可能引起的不良反应进行持续的临床追踪观察,以发现那些在Ⅰ期临床试验时没有发现的重要不良反应,上市后药物监察是确保药物安全使用的重要措施之一。

Ⅳ期临床试验可以在广泛使用条件下考察疗效和不良反应,特别是罕见的不良反应,甚至可以发现新的治疗用途,以便对新药的发展前途进行评价。例如,普拉洛尔(practolol,心得宁),原先认为其对心脏 $\beta$ 受体选择性高,对高血压、心绞痛的疗效优于普萘洛尔(propranolol,心得安),投放市场2~3年后发现其可引起眼-皮肤-黏膜综合征,最终停产。也有不少药物通过大面积应用后发现新的治疗用途,如抗焦虑药地西泮(diazepam,安定),可用于治疗癫痫持续状态,抗癫痫药苯妥英钠可用于治疗心律失常等。

Ⅳ期临床试验的主要内容:①扩大临床试验:针对主要适应证进行临床研究,积累科学资料,对新

药的安全性、有效性进一步评价。②特殊对象临床试验:新药上市前临床试验不以小儿、孕妇、哺乳期妇女、老人及肾功能不全的患者为受试对象。Ⅳ期临床试验在新药安全有效性基本肯定的条件下,针对特殊人群的不同情况,设计临床试验方案,在临床药理研究人员与临床医师的配合下,对新药在以上特殊对象中的安全性和有效性作出评价,并为临床提供合理使用的治疗方案。③补充临床试验:上市前临床试验考察不全的新药,在试生产期应按新药审批时提出的要求补充临床试验,重点是适应证的有效性观察或不良反应考察。

与其他科研工作一样,临床试验研究也离不开科学的设计方法。只有遵循临床药理试验的规律,才能获得可靠的试验资料,作出确切的科学评价。然而在临床试验中,常存在有三种因素影响试验结果:①疾病本身的变异性;②同时患有其他疾病或应用其他药物;③患者和研究者的偏倚。所谓偏倚,即主观性。临床试验中的偏倚来自许多方面:有医生的因素、某些权威意见、药品广告宣传和患者本身的心理等。这些偏倚常严重地影响临床试验的客观性。因此,临床药理学试验中也必须遵循Fisher提出的“重复、随机、对照”三项基本原则。

## 四、市场药物再评价

根据医学的最新发展水平,从临床药理、药物流行病学、药物经济学及药物政策等方面,对已批准上市的药品在社会人群中的不良反应、疗效,用药方案、稳定性及费用是否符合安全、有效、经济的合理用药原则作出科学评价和估计。我国食品药品监督管理局曾组织专门研究机构对市场药物进行调查,并淘汰了127种药物及其制剂,确保了市场药物的安全性。此项工作与新药上市后Ⅳ期临床试验稍有区别,但由于两者均为上市后新药临床应用的调查研究,故所得结果可互相借鉴和参考。国家食品药品监督管理局下属的药品评价中心,主管新药的临床试验(Ⅳ期)、药品临床再评价及不良反应的监察等。其目的是为医药行政管理部门的政策提供依据,提高我国临床药品治疗水平,为最佳药物疗法提供咨询,指导和规范临床合理用药。同时也促进了新药的发展,如2015年版《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)共收藏药品5608种,新增加1082种。

市场药物的再评价工作一般分两类:一类是根据上市药物已存在的问题,如疗效欠佳或毒性较大,设计临床研究方案进行临床对比研究。另一类是进行流行病学调查研究,对再评价品种的安全性、有效性进行评价,通常包括前瞻性对比与回顾性对比。根据调研结果进行审评,最后对药物进行评判,继续应用或淘汰。此外,药物再评价的结果也是遴选国家基本药

物、非处方药物等的重要依据。

药品再评价工作是临床药理基地的一项经常性工作。对主管部门下达的临床药理任务，临床药理基地负责组织实施，对药物品种进行安全性和有效性细致的评价性研究，最后将研究结果向药品监督部门报告，以供作出抉择。通过对市场上新、老药或同类新药物间的经常性对比研究，发现其作用上的差别和各自优缺点，指导临床合理用药。

## 五、药物不良反应监察

现代药物治疗学的发展，不仅要治疗好疾病，而且要防止发生可能或潜在的药物不良反应。药物不良反应所造成的药源性疾病是一个严重的社会问题。要合理、安全、有效地用药，首先必须对药物可能发生的不良反应(adverse drug reactions, ADRs)谱有明确的认识。由于新药临床前各种因素的制约，对其ADR谱的认识非常局限，必须通过药物的上市后监察，才能完成对一个新药的全面评价。药物不良反应监察(adverse drug reaction surveillance, ADRS)是保障临床安全用药的重要措施。各国食品药品监督管理局都非常重视药物不良反应监察，以便早期发现问题，及时采取措施，保护人民用药安全，减少国家经济损失。罕见的不良反应，如发生率在1/1000以下的不良反应，通常在审批前不易被发现，即使在新药上市后的几年内，少见的不良反应事件亦很难发现。因此，包括我国在内的许多国家明确规定，监测药物疗效并及时向食品药品监督管理局报告药物不良反应是所有医疗卫生工作者的责任。近年来研究表明，遗传基因和环境因素也与某些药物不良反应甚至严重的不良事件有关。预计，将来可能实现通过对遗传基因和环境因素的全面监测，进一步改善药物治疗的安全性。由于药物品种繁多，应用广泛，因而对药物进行不良反应监察是一项难度较大的系统工程，需要强有力的组织领导、严密计划、科学设计及群体协作精神。从事这项研究工作的主要研究人员应有较好的药理学、临床药理学、临床医学、统计学及流行病学的理论基础和工作经验。对参加人员应进行技术培训，统一标准，预先明确监察目标，制订不良反应的判断标准和科学的观察记录方法。

沙利度胺事件后，澳大利亚、意大利、英国、美国等西方国家率先建立了医药人员自愿报告药物不良反应制度。鉴于各国各自分散的监察，对于常见的ADRs难有作为。因此，欧洲、美洲和大洋洲的10个国家商定把各自国家的ADRs监察中心收集的报告，汇总至WHO的国际药物监察合作中心。该中心到目前已有54个正式成员国，8个副成员国，在全球范围内形成了药物不良反应监察的国际网络。该中心不仅收集各成员国的ADRs报告，还定期通报药物

安全信息。在联合国教科文组织与WHO领导下的国际医学科学组织委员会(Council for International Organizations of Medical Science, CIOMS)也一直非常重视药品不良反应监察。我国自1989年成立卫生部药品不良反应监察中心，试点进行药物不良反应监察，取得了丰富的经验，并于1997年10月正式加入(IMOS)，承担起药物安全性监察的国际义务。对药物不良反应实行监察是临床药理单位的一项经常性研究任务，也是临床药理研究单位协助药品监督部门加强对药品管理和监督的一项重要工作。

国家食品药品监督管理局药品不良反应监测中心2000年11月提供的有关资料显示：服用含苯丙醇胺(PPA)的药品后，易出现严重不良反应，如过敏、心律失常、高血压、急性肾衰竭、失眠等症状，经过系统的药物不良反应监测证实这类药品存在不安全问题。原国家食品药品监督管理局要求立即停止使用含有PPA的药品，如复方盐酸苯丙醇胺缓释胶囊、复方右美沙芬片、复方氯化铵糖浆等十几种药物制剂。

## 六、提供临床药理服务及指导临床合理用药

### (一) 治疗药物监测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是临床药理学重要研究内容之一，主要通过采用灵敏的现代分析测试手段来定量分析患者血液样本中的药物及其代谢产物的浓度，探讨血药浓度与药物疗效、毒性之间的关系，以确定药物有效浓度及毒性浓度之间的范围，并可根据药代动力学公式来计算最佳的治疗剂量，做到用药个体化，指导临床合理用药。因此，临床药理学和血药浓度监测技术的结合即构成TDM的全过程。众所周知，由于机体存在着个体差异，即使用同一种药物、相同剂量及同样的给药途径，其血药浓度也会有显著差异，即对某些患者无效的剂量，而对另一些患者可引起中毒反应。由于血药浓度的高低直接影响到药物的临床疗效，故通过测定血药浓度即可预测药物的疗效。早在20世纪70年代，国外一般综合性医院的临床药理实验室已能常规监测多种治疗药物的血药浓度。我国从20世纪80年代开始也陆续开展此项工作，并以此来作为调整药物剂量的依据并制定合理的给药方案。但在多数情况下，单凭剂量并不能预测药理效应的强弱，因为剂量与血药浓度之间并非为简单的线性关系，如苯妥英钠的剂量和血药浓度之间只在一定范围内呈线性关系，超过此范围，即使剂量轻度增加，也可见血药浓度明显升高，此现象称“饱和动力学”(saturation kinetics)，在这种情况下，增加剂量容易导致药物中毒。一般认

为对那些治疗指数低、毒性大、具有非线性动力学的药物有必要进行 TDM。例如，强心苷类、抗心律失常药、抗癫痫药、三环类抗抑郁药、抗躁狂药（锂盐）、抗哮喘药（茶碱）、氨基糖苷类抗生素、其他抗生素（氯霉素，万古霉素）、抗肿瘤药（甲氨蝶呤）、免疫抑制药（环孢霉素）和抗风湿药（水杨酸）等。此外，在某些情况下，如需要长期用药、合并用药或在某些患者中（胃肠道、心、肝、肾病），也需要进行 TDM。除了进行血药浓度监测外，某些药物尚可测定唾液中的药物浓度，用唾液来代替血浆，使样本收集更为方便。唾液中的药物浓度约与血浆中的药物浓度相似，而血浆的药物浓度一般代表游离的及与蛋白结合的药物浓度之和，因此，测定唾液中的药物浓度具有更高的特异性且更具有临床意义。但对于那些血浆蛋白结合力高的药物，则唾液中的药物浓度远较血浆为低，测定亦较为困难。开展 TDM 时应注意下列事项：①首先应选择一种确实可行的、灵敏度和特异性均高的测定方法，对血药浓度变化的误差，一般不超过 15%。②TDM 的结果应与临床患者的疗效观察密切结合，并进行综合分析，切勿单凭血药浓度的高低来简单调整药物的用量。③应掌握抽血的时间。口服给药的药物，其抽血时间最好在药物的消除相。静脉给药后可见血药浓度迅速升高，即为瞬时血药浓度，此时的浓度与药物引起药理作用强度之间无相关性，随后药物将按组织血流量的多少快速分布至效应部位，如药物作用部位的血流量少，则须经过一段时间后才能达到分布平衡。连续给药时一般要求血药浓度达稳态时才抽血，否则测得的药物浓度波动较大，实际的临床意义不大。④对于那些血浆蛋白结合率较高的药物，如洋地黄毒苷、苯妥英钠等用常规方法所测到的血药浓度大多代表血中药物的总浓度，即为游离及结合的药物浓度，但由于药物的血浆蛋白结合率相对稳定，故测定药物的血浆总浓度也可代表药物的游离浓度，但对那些低血浆蛋白症患者，由于其血浆蛋白结合率明显下降，导致血浆药物浓度中的游离药物的浓度明显升高，严重者造成中毒，此时就必须测定游离药物浓度。⑤当被测定药物的代谢产物也具有母药的药理活性时，如普萘洛尔、保泰松等，则必须同时测定原型药物和代谢产物；如只有在体内转化为代谢产物才能发挥疗效的药物，则必须测定有效代谢产物的血药浓度。TDM 的常用方法有高效液相色谱法、气相色谱法、放射免疫法、酶免疫测定法和荧光偏振免疫法等。其中高效液相色谱法（high performance liquid chromatography, HPLC）是目前临床药理实验室中进行 TDM 的最常用和最佳的研究方法之一，具有实用性好、适用范围广、可操作性强、样品用量少和快速、准确的特点。目前该法已在 TDM 中被广泛使用。近年来，一些主要的研究部门已将气相色谱-质谱联用作为常规的检测手段。

## （二）临床药理学的技术与咨询服务

临床药理学技术与咨询服务（technical and consultative service）是临床药理的一项常规工作，目的是保障药物安全、有效地用于临床。服务对象主要有临床医生、药政管理部门和药品生产与研制部门。向临床医生提供技术与咨询服务的内容包括：介绍新药研究进展与发展动向；组织临床医生参加临床药理专题会，研讨各类药物的合理使用，协助诊断药物不良反应，提供处理建议。向药政管理部门提供的技术与咨询服务内容包括：审阅新药申报资料，提出咨询意见，参加药品审评工作，提供市场药物再评价研究报告或咨询意见，对有关药物不良反应、药物合理使用、细菌耐药性监测等情况提出技术报告。向药品生产与研制部门提供技术与咨询服务的内容包括：进行新药临床药理研究并提供研究资料；对市场药品的安全性及有效性提出再评价研究报告或咨询意见；结合临床实际，提出本专业新药开发的建议或对有关品种提出咨询意见。近年来，上述工作已越来越受到社会各界的关注，在基础和临床药理研究方面发挥了重要的作用。

## （三）临床药学会诊

临床药学会诊的目的主要是协助临床医生解决疑难病例的诊断和治疗，包括药物不良反应的诊断和处理，共同制订新药的临床试验方案及临床试验资料的分析和处理。此外，还应重视多种药物使用后对患者的影响，即药物相互作用（drug interaction）。药物相互作用是指两种或两种以上药物在同时或先后序贯使用时，药物在体内产生效应和不良反应改变或在体外容器中就引起药物性质的改变。药物相互作用极其复杂，涉及药物多，其相互作用结果也可能是有利的，但绝大多数药物的相互作用结果可直接影响药物的临床疗效，甚至产生严重的不良反应。因此，对药物相互作用的研究是一项无论对基础研究人员、临床药理学专家还是临床医生都至关重要的工作。

## 七、临床药理学教学与培训

鉴于临床药理学科的发展对新药开发、药品管理、提高医疗质量和医药研究水平起着极为重要的作用。临床药理学人才的培养也是各临床管理机构的重要任务之一。然而由于历史的原因，我国的临床药理学发展不平衡，队伍还不壮大，尚未形成一整套临床药理学专业人才的培养体系，与目前我国社会主义现代化建设的需要差距甚远。因此必须采取积极措施，建立完善临床药理学专业人才培养体系，同时在医学生临床教学阶段，接受正规的临床药理学系统教育，掌握临床药理学的理论与研究方法。此外还必须要加强现有医生的临床药理学培训。

目前我国的医学院校已普遍对医学生、研究生和临床药理研究骨干开设了临床药理学课程及讲座,并安排专业人员参加定期培训,以普及临床药理学知识,提高专业人员的水平。如目前国际上已普遍把临床药理学课程作为医学生的必修课之一,临床药理学也是临床研究的重要必修课之一。此外,临床药理培训中心还通过举办培训班或接纳进修生等方式,来提高临床医生和临床药理专业人员的专业水平,使上述人员能掌握临床药理学的基本理论和基本方法,提高他们对新药进行临床试验的水平,并能适应教学、医疗和科研的需要。

### 第三节 药物治疗学与临床药理学的关系

药物治疗学(pharmacotherapy)和临床药理学都是研究药物与人体相互作用的科学,但各有侧重。临床药理学是药物治疗学的理论基础,侧重于药物作用的理论研究。药物治疗学侧重于研究药物的应用问题,着重研究在疾病防治中选择药物和用药方法及制订药物治疗方案等实际问题。

药物治疗学作为一门科学,不仅应用于新药临床试验、观察和评价,而且应用于临床患者的个体化治疗。药物治疗的基本原则是实现安全、有效、经济、合理用药。保障实现药物治疗原则是一项需要医药卫生行政管理部门、医药卫生人员共同努力的系统工程。

药物治疗学主要任务是指导临床医生根据疾病的病因、病情、发病机制、患者个体差异、药物特点和药物经济学原理,实施合理用药。药物治疗学内容包括:①根据药物的药效学与药动学特点,选择针对疾病病因和病理生理改变发挥药效学作用,能够转运到病灶部位,并能维持有效浓度的药物;②根据疾病和药物特点设计给药方案、给药途径和方法;③根据遗传多态性与药物反应多态性,优化药物的选择和治疗方案;④对药物产生的不良反应有明确的诊断指标和应对措施;⑤明确药物、机体、疾病等方面因素对药物作用的影响;⑥在选药和制订给药方案时,遵循药物经济学的原则。药物、机体、疾病等方面因素均能影响药物治疗作用的效果。在药物方面,药物本身的理化性质、生产质量、药理作用特性、给药剂量、途径、时间、疗程、药物相互作用等都能影响药物疗效。在机体方面,机体的遗传因素、心理、年龄、性别、生理病理状态等都影响药物疗效;在疾病方面,病因、病理变化、疾病类型、病程及同时患有的其他

疾病也影响机体对药物的反应。因此,对疾病的药物治疗不能简单地将疾病和药物对号入座,而是在对有关药物、具体患者生理特征和疾病情况进行综合分析的基础上,实施个体化的药物治疗。

药物治疗的“个体化”(individualization of drug therapy)是保障用药安全和有效的需要。任何上市的药物必须经过严谨的药学、药理学、临床药理学等多方面的实验研究,通过严格的审评、批准程序,并得到新药证书,才能获准生产上市,以保证用药人群的安全性和有效性。但是,由于药动学与药效学的多样性(pharmacokinetic and pharmacodynamic variability)等因素引起的个体差异,不能保证用药的每位患者都安全与有效,因而需要优化给药方案(optimize treatment of patient),实现药物治疗的“个体化”。随着遗传药理学和药物基因组学的不断发展,人们逐渐发现药物反应的个体差异不能够完全用基因的遗传多态性来解释,提出表观遗传学(Epigenetic)的研究,表观遗传就是DNA序列不发生变化,但基因表达却发生了可遗传的改变。这种改变是细胞内除了遗传信息以外的其他可遗传物质发生的改变,即基因型未发生变化而表型却发生了改变。这种改变在发育和细胞增殖过程中能稳定传递,包括了DNA和组蛋白的共价修饰,围绕核小体的DNA包装,染色质折叠及附于核基质和非编码RNA(如microRNA)等。越来越多的研究发现,表观遗传因素是导致临床药物反应产生个体差异的重要原因。用表观遗传学的理论和技术来研究和阐述遗传药理学的新兴分支学科称为表观遗传药理学。

临床一项治疗方案实质上就是一项进行临床试验或验证的科学设计,这种设计的基础是药物研制时的有对照的临床试验及药品上市后应用的经验。在开始药物治疗之前,必须明确临床用药目的和判断疗效的指标。药物治疗的个体化需要掌握药物在具体患者的药动学和药效学情况,了解年龄,肝、肾功能,食物,药物相互作用,耐药性,影响药动学和药物毒性的多种遗传因素等对药效的影响。开展血浆药物浓度监测有助于了解药物的药动学特点和出现药效多样性的可能性。药效学多样性的监测,需要预先确定药效与毒性作用的标准并密切观察患者的反应性。有些不良事件是药效学作用的延伸,而药物相互作用的多样性(variability in drug interaction)也能引起严重的不良事件(serious adverse event)。药物治疗的“个体化”也有利于避免因相互作用引起不良事件的发生。

(罗健东 李悦山)

## 第2章 临床药物代谢动力学

### 案例 2-1

患者，男，53岁，体重85kg，因发热、恶心等症状到医院就诊。检查显示BUN为16mmol/L，Scr为4.4mg/dl，T39℃，患者有高血压性肾损害所致的慢性肾衰竭。临床检查及诊断结果为流行性脑脊髓炎，治疗方案定为：青霉素400万U，q4h。4日后，患者出现脑病症状（识别能力下降、嗜睡、方向感消失等），考虑为青霉素剂量过大所致的神经毒性反应。

问题：在此情况下，如何调整用药剂量？

讨论分析：由于患者年纪较大且有肾衰竭，导致酸性药物（如青霉素）与白蛋白的结合能力下降，游离型药物浓度增加，且青霉素几乎全部以原形经肾脏排泄，肾功能不全患者其半衰期明显延长。又由于肾衰竭可能会使血脑屏障的通透性增加，使脑脊液中青霉素的药物浓度增高，在脑中蓄积。最终患者出现中枢毒性反应。

因此对其治疗方案要进行调整。（所用公式及数值参见给药方案的设计与调整一节）

$$CL_{cr} = (140 - 53) \times 85 \div 72 \times 4.4 = 23.3 \text{ ml/min},$$
$$K' = 0.03 + 0.0137 \times 23.3 = 0.35 \text{ h}^{-1}$$

$$D' = 0.35 \div 1.4 \times 2400 = 600 \text{ 万 U}$$

因此，该患者治疗用青霉素剂量调整为600万单位/天，给药方式应为200万单位，q8h。

药物代谢动力学（pharmacokinetics, PK）简称为药代动力学，是将动力学原理应用于研究药物进入机体后的吸收、分布、生物转化和排泄过程（简称ADME系统）的一门学科。药代动力学主要研究体内药物及其代谢物随时间产生量变的规律，即研究药物在体内的作用靶点、监控药物自身在机体内的经时变化（主要是血浆暴露量）；研究这种动态变化对药效的影响，关注生物体系中与药物处置相关的机制及关键影响因素，如代谢酶、膜转运蛋白、组织血浆蛋白等。在临床用药过程中也要研究给药方式（剂型、剂量、给药途径）及机体的条件（年龄、性别、疾病状况、种族等）对药代动力学的影响。药代动力学的研究对临床合理用药、临床药学、药剂学、实验药理学、分子药理学、毒理学等具有重要的指导意义。在新药设计、改进药物剂型、设计合理的给药方案、提高临床药物治疗效果及分析药物相互作用等方面的工作中，临床药代动力学作为一种重要的工具，是医药工

作者必须掌握的学科知识，对设计给药方案，预测、监控并调整剂量等具有重要意义。

## 第一节 药物的体内过程

### 一、药物的吸收

药物的吸收（absorption）是指药物未经化学变化而进入血液循环的过程。药物以静脉注射或静脉滴注时，直接进入循环血液，不存在吸收过程。而当采用血管外给药时，药物进入循环血液则零要经过一定的路径，需要一定的时间，这一过程就是吸收。不同的给药途径，直接影响到药物的吸收程度和速度。因此研究药物吸收的影响因素，掌握药物吸收规律，是制订临床合理用药方案的重要内容之一。根据给药方法与吸收部位的不同，可将其分为消化道内吸收与消化道外吸收。

#### （一）消化道内吸收

消化道吸收包括舌下给药、口服给药、直肠给药等多种途径。

**1. 舌下给药** 由于口腔黏膜吸收面积小，药物的吸收量受限，因此舌下给药不能作为常规给药途径。但是舌下给药具有血流丰富、吸收较快的特点，药物溶解后通过简单扩散从口腔黏膜吸收，经下腔静脉直接进入体循环，可避免肝对药物的首关效应，所以特别适合首关效应明显或胃肠吸收时易被破坏的药物，如硝酸甘油等。

**2. 口服给药** 临床药物治疗中以口服给药最为方便、经济，所以口服给药的药物种类最多，应用最为广泛，其吸收部位为胃肠道。药物胃肠道吸收的影响因素主要分为以下两方面。

#### （1）生物学因素

1) 胃肠道 pH：绝大多数药物都是弱酸性或弱碱性物质，在消化道 pH 不同的环境下，药物的解离度会有较大差异，而影响药物的吸收。一般情况下，胃液 pH 为 1.0 左右，水和食物可影响胃液 pH，餐后胃液 pH 可增高至 3.0~5.0。部分药物也可影响胃液分泌和胃液 pH，如组胺、乙酰胆碱、毛果芸香碱及山楂等可促进胃液分泌，使胃液 pH 降低；阿托品、阿司匹林、制酸剂、甘草等则抑制胃酸分泌，使胃液 pH 增高。

2) 胃肠运动及内容物：胃排空速率、肠蠕动及

胃内容物均可影响吸收。药物从胃幽门排至小肠上部的速度称为胃排空速率。胃排空速率主要受内容物的影响。脂肪性食物的胃排空速率比糖类、蛋白质类低。多数药物在小肠被动吸收，当胃排空速率快时药物迅速出现在小肠吸收部位，吸收速度加快，导致药物疗效增强而作用迅速。在胃液中容易分解的药物，胃排空速率低时，药物在胃内滞留时间长，分解得多，导致小肠吸收减少。除此之外，胃内容物可能会使吸收增加，如高蛋白饮食会减少左旋多巴在胃肠道的主动吸收，地高辛会因为被食物中的纤维吸附而减少吸收量。

3) 首关效应(first pass effect): 又称首过消除(first pass elimination), 即部分药物经过吸收, 通过门静脉进入肝脏时, 受到肝药酶的代谢, 使进入体循环的药量减少。例如, 普萘洛尔的首关效应大, 口服剂量仅有约 10% 进入体循环血液。此外, 肠内细菌丛及上皮细胞均会产生多种酶类, 在消化道黏膜上也存在着多种消化酶, 药物可能尚未吸收就在消化道内被分解代谢, 失去活性。药物滞留时间越长, 离胃越远, 此类代谢反应就越容易发生。舌下含服及直肠给药不经门静脉吸收, 可以避免首关效应的影响。

(2) 药物因素: 固体制剂的崩解与溶解速率、药物的脂溶性及解离度及剂型(孔径大小、赋形剂的种类等)等理化性质因素均能影响药物在体内的释放或溶出速度。此外, 药物-药物相互作用也会对药物的吸收产生影响, 如阿卡波糖(拜糖平)与地高辛同时服用时, 拜糖平可使消化道运动功能亢进, 使地高辛吸收减少, 且拜糖平可吸附地高辛, 也必然影响后者的吸收。

### 案例 2-2

患者, 男, 20 岁, 被诊断为尿路感染、急性肠炎, 医生处方给予头孢羟氨苄胶囊和蒙脱石散联合治疗, 患者连续服用 3 天, 疗效不明显。请分析疗效不明显的原因。

讨论: 蒙脱石散剂的主要成分为蒙脱石, 具有显著的止泻作用, 可吸附消化道的病毒及其产生的毒素等, 用于治疗急性肠炎; 头孢羟氨苄胶囊用于治疗敏感菌所致的尿路感染。但两药同时应用时, 由于蒙脱石散吸附力强, 对头孢羟氨苄有明显吸附作用, 不利于头孢羟氨苄发挥抗菌作用, 可以先服用头孢羟氨苄 1h 后再服用蒙脱石散, 这样互不影响疗效。

3. 直肠给药 直肠的吸收以被动扩散为主且直肠内酶活性较低, 有利于多肽、蛋白质类药物的吸收。其 pH 接近中性或偏微碱性, 有利于酸性药物的吸收。直肠给药时药物经肛管静脉和直肠下静脉吸收后进入下腔静脉, 可避免首关效应, 因此适用于呕吐严重

的患者或昏迷患者、口服用药困难的儿童, 如对乙酰氨基酚退热栓等。但是由于其吸收表面积小且肠腔液体量少, 药物的吸收不如口服迅速和规则, 故不作为常规的给药途径。

## (二) 消化道外吸收

1. 注射部位的吸收 肌肉或皮下注射时, 注射部位的药物溶解度及局部血流量是影响吸收的主要因素。因此, 可根据需要适当改变吸收率。例如, 难溶性鱼精蛋白胰岛素锌混悬剂的吸收比可溶性胰岛素慢; 并且在注射液中加入血管收缩药可明显延缓胰岛素的吸收。

2. 从呼吸道吸收 鼻黏膜的血管富集且吸收面积较大, 肺泡血流丰富且肺泡壁与毛细血管相连, 药物被吸收后可直接进入体循环, 避免首关效应, 但是此方式仅适用于少数药物, 如脂溶性药物通过简单扩散的方式从鼻黏膜、支气管或肺吸收。在吸入用药时要注意药物的粒径大小, 粒径小于  $2\mu\text{m}$  可进入肺泡, 但是如果小于  $0.5\mu\text{m}$ , 则会在吸入后随呼气呼出。分子量大的药物由于其扩散的速率慢、阻力大, 很难穿透肺泡、鼻腔表面生物膜, 因此吸入制剂的药物分子量不宜超过 1000, 否则需考虑加入促透剂或离子导入的方式促进吸收。

3. 皮肤黏膜吸收 皮肤表面有一层致密的角质层强疏水结构, 且药物经皮肤黏膜吸收时需要穿透细胞类脂膜疏水区域, 完整的皮肤吸收能力较差, 在涂布面积有限时, 药物吸收较少。皮肤的生理状态如部位、结构、健康状态等会影响药物的吸收。例如, 角质层薄的部位或破损的皮肤, 由于药物的穿透阻力小, 药物吸收较快。外用药物时, 仅有部分脂溶性高的药物可通过皮肤角质层, 如硝酸甘油等。

根据临床用药需要, 现已发展了许多新的药物剂型, 如各种控释剂型系统(controlled-release system)、透皮给药系统(transdermal forms)、靶向释药系统(targeting derived system)、贮库制剂等新剂型, 使药物吸收的规律发生明显改变。给药途径也可选择透皮给药、埋植给药、吸入给药等方法。在临床药物治疗中应根据不同要求选择不同的给药途径和方法。

## 二、药物的分布

药物吸收进入血液循环后, 向各脏器和组织转运的过程称为分布(distribution)。药物在体内的分布与药物的作用强度、持续时间及副作用、毒性和组织蓄积性有关。药物体内的分布状态与物理化学性质、血浆蛋白结合率(plasma protein binding rate)、组织血流量、组织对药物的亲和力、体内特殊屏障等因素有关。

1. 药物血浆蛋白结合率 药物进入循环系统