



第一讲

临床药理学绪论

基础医学院药理学系
汪晖 教授



临床药理学与基础药理学

基础药理学

- ❖ 研究对象： 动物
- ❖ 研究侧重： 药理学的基本概念和原理
药效学、药动学基本概念
药物与机体相互作用的基本原理

临床药理学

- ❖ 研究对象： 人
- ❖ 研究侧重： 以基础药理学和临床医学为基础
研究范围广
临床药效学、临床药动学
新药临床试验、临床疗效评价
不良反应监测、药物相互作用





第一讲

临床药理学概论



授课内容

- ❖ 临床药理学发展概况
- ❖ 临床药理学研究内容
- ❖ 临床药理学的职能
- ❖ 新药的临床药理评价
- ❖ 临床试验方法学
- ❖ 临床试验的道德要求



第1节

临床药理学发展概况



国外临床药理学发展

概述

1. 20世纪30年代提出临床药理学概念。
2. 1947年美国首次授予临床药理学代表人物Harry Cold教授为院士。
3. 1954年美国John Hopkins大学建立第一个临床药理室。
4. 1972年瑞典卡罗林斯卡(Karolinska)医学院附属霍定(Huddings)医院建立临床药理室，接纳各国学者进修。



国外临床药理学发展

5. 1964年以前震惊世界的沙利度胺 (thalidomide, 反应停)事件，促使人们开始重视新药的毒理学研究。
6. 1967年意大利在欧洲第一个成立了全国临床药理学会，1971年美国也正式成立了临床药理学会。
7. 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。
8. 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会议，以后大约3年召开一次。



我国临床药理学发展

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。
- ❖ 1984年卫生部相继建立临床药理培训中心。
- ❖ 1980年以来全国先后在北京、上海、安徽、江苏等地筹建了临床药理研究或教学组织机构。



我国临床药理学发展

2. 建立学术机构、出版专著，开展学术交流活动

- ❖ 1982年在北京成立了“中国药学会药理学会临床药理专业委员会”，现已成为中国药理学会二级分会，即中国药理学会临床药理专业委员会。
- ❖ 出版著作《临床药理学》（徐叔云主编）、《临床药理学》（李家泰主编）等。人民卫生出版社《临床药理学》现已第四版。
- ❖ 1985年国家科委批准《中国临床药理学杂志》创刊。
- ❖ 自1979年以来先后多次举行了全国性临床药理学术研讨会。



我国临床药理学发展

3. 建立药物临床研究基地

- ❖ 自1983年以来，卫生部先后三批在全国组建研究力量强、人员素质高、技术设备好的临床研究机构（临床药理基地）。
- ❖ 汇集了药理学、临床医学、药学、化学、数学、生物统计等相关学科专业人员，形成了一支跨学科的临床药理专业队伍。
- ❖ 国家食品药品监督管理局（State Food and Drug Administration, SFDA）组建后，修订与补充了原卫生部药政局建立的法规与技术指导原则，组建了新的药品审评专家库。



第2节

临床药理学研究内容



临床药理学研究内容

- ❖ 药效学 (Pharmacodynamics)
- ❖ 药动学 (Pharmacokinetics)
- ❖ 毒理学 (Toxicology)
- ❖ 临床试验 (Clinical trial)
- ❖ 药物相互作用研究 (Drug interaction)



药效学

- ❖ 研究药物对人体（正常人与患者）的影响，明确其功能主治及作用机制。
- ❖ 通过药效学研究，确定人体的治疗剂量，观察给药剂量、途径、疗程与疗效的关系。

药效学

量效关系 (计量指标)

效能 (E_{\max}) 和效价 (EC_{50})

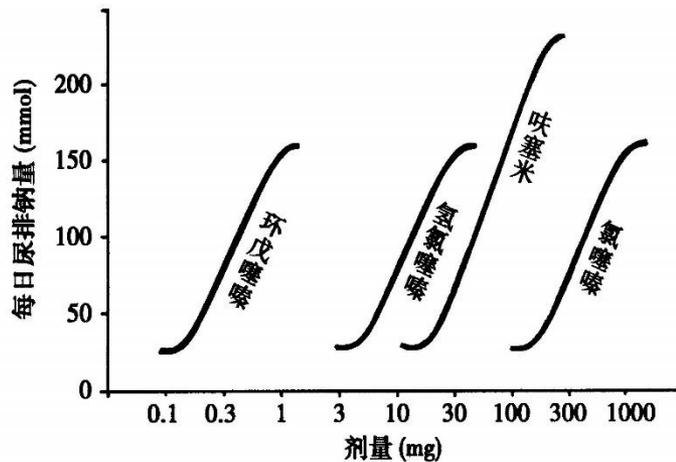


图 3-2 各种利尿药的效价强度及最大效应比较

❖ 效价

- 影响药物剂量但不重要
- 效价高的药物不一定是最好药物
- 透皮：一个高效价药物是必需的

❖ 效能

- 产生最大疗效(E_{\max})
- 不一定与效价相关
- 比效价更重要

药效学

量效关系 (计数指标)

半数致死量 (LD_{50})

半数有效量 (ED_{50})

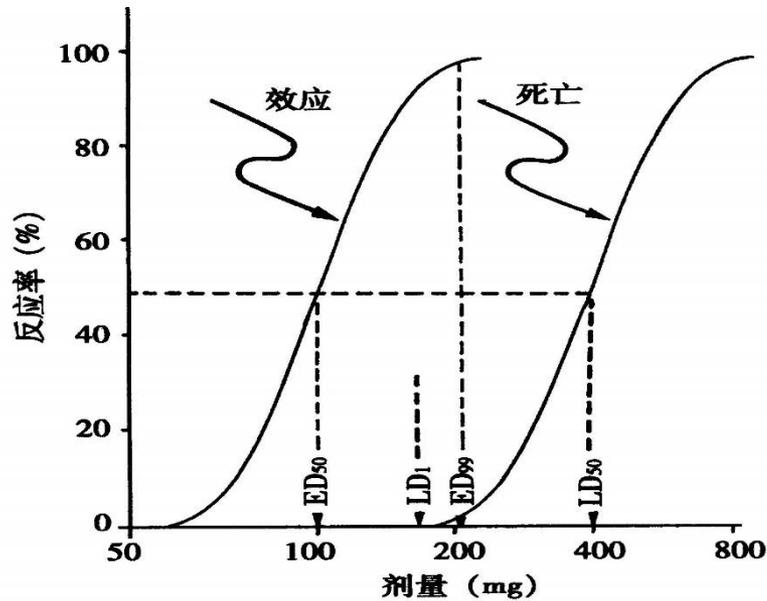


图 3-4 药物效应和毒性的量效曲线

药物安全性评价：

治疗指数 (therapeutic index, TI) = LD_{50}/ED_{50}

安全范围： $LD_1 \sim ED_{99}$ 或 $LD_5 \sim ED_{95}$

药效学

激动药

受体学说

(修正的占领学说)
亲和力 + 内在活性

Affinity + Intrinsic activity (a)

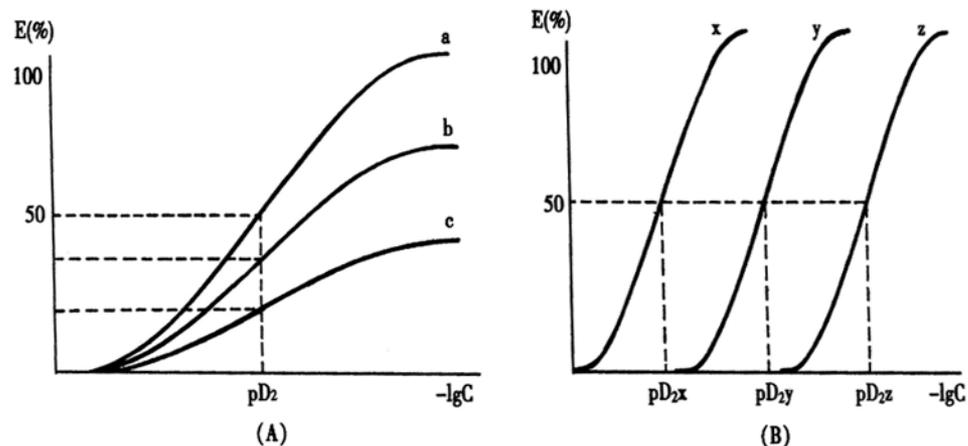


图 3-5 三种激动药与受体亲和力及内在活性的比较

A图 亲和力: $a=b=c$; 内在活性: $a>b>c$ B图 亲和力: $x>y>z$; 内在活性: $x=y=z$

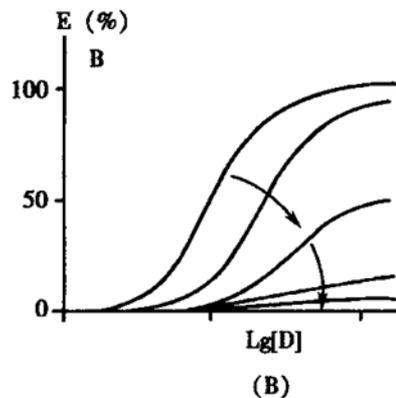
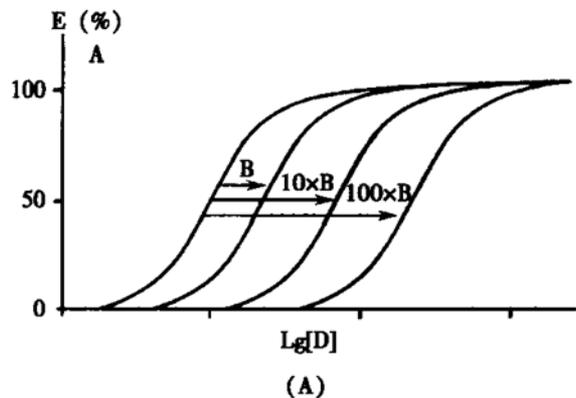


图 3-6 竞争性拮抗药 (A图); 非竞争性拮抗药 (B图)

拮抗药

拮抗参数 PA_2

药效学

主要受体类型

1. 配体(电压)门控离子通道受体
2. G蛋白耦联受体
3. 酪氨酸激酶受体
4. 细胞内受体
5. 其他酶类受体

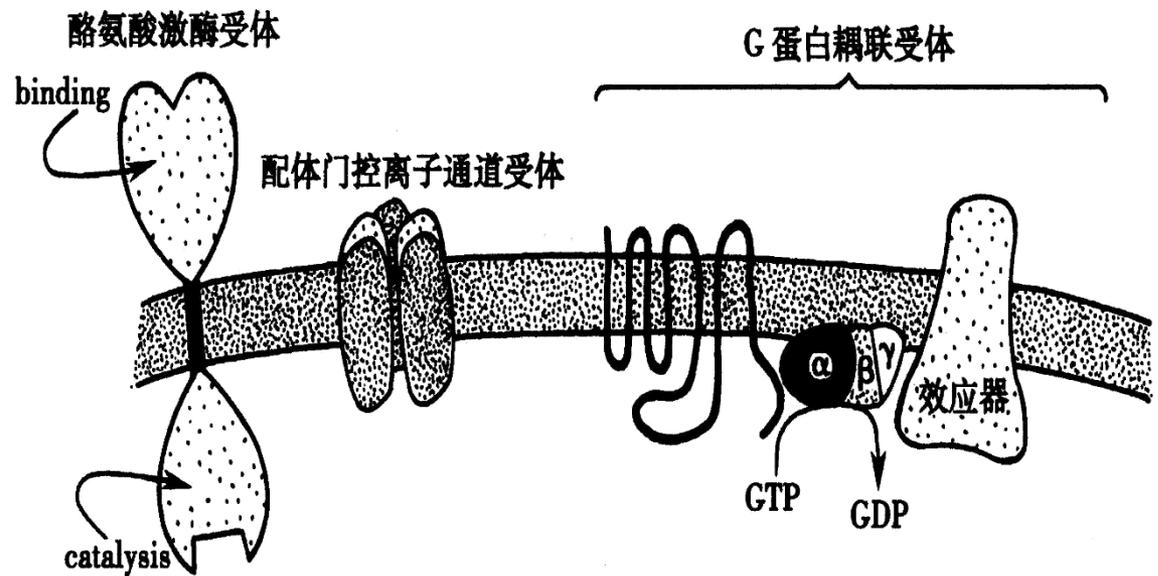


图 3-8 受体结构及相关的信号道路

药动学

❖ 药物在正常人与患者体内吸收、分布、代谢、排泄的规律性

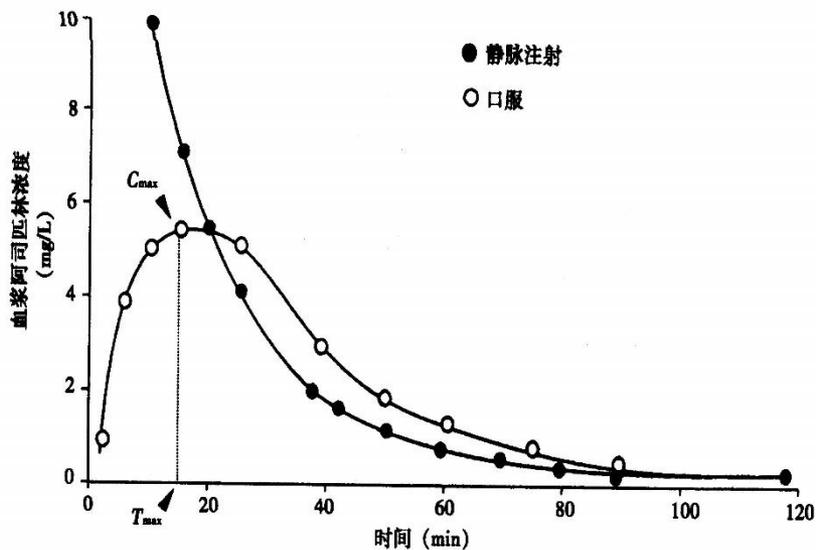


图 2-9 同一病人分别口服和静脉注射阿司匹林 650mg 后的药-时曲线

峰浓度(C_{max})；达峰时间(T_{max})；
时量曲线下面积(AUC)

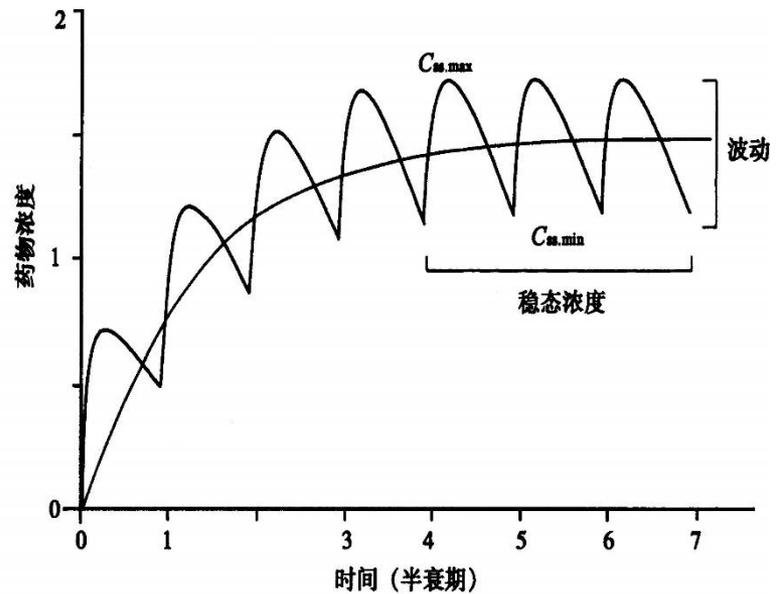


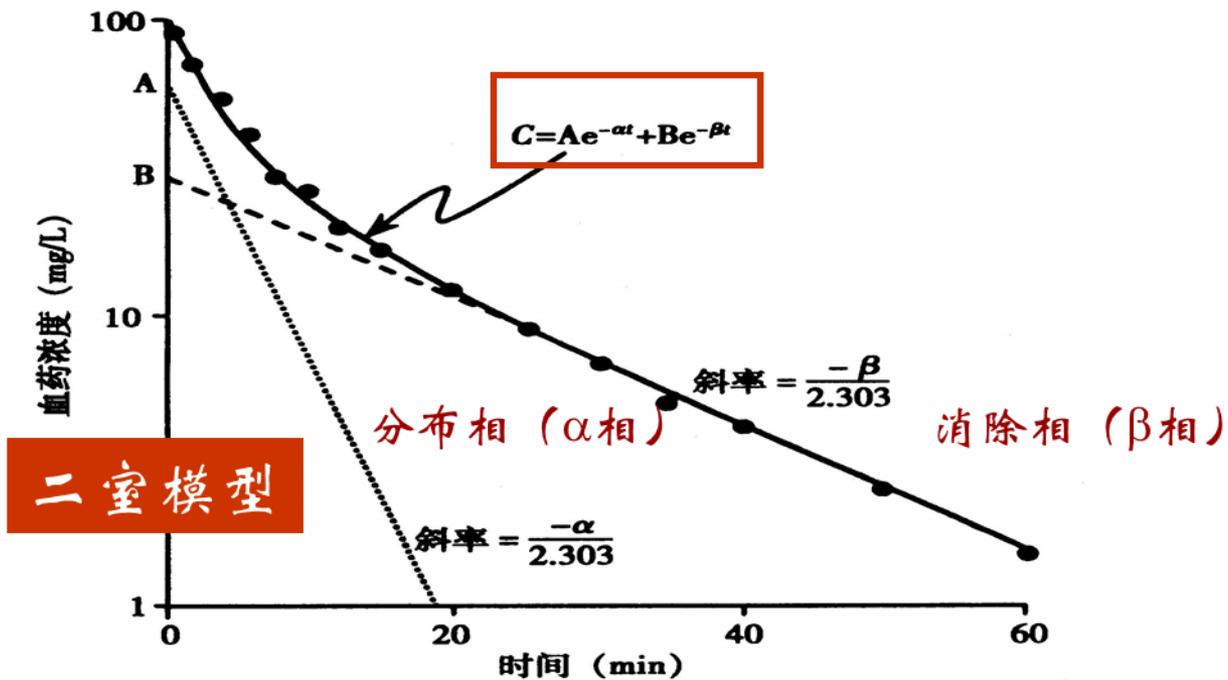
图 2-10 多次间歇给药的药-时曲线

稳态浓度(C_{ss})

药动学

开放性房室系统

基于动力学特征—转运速率不同



双指数衰减

α 、 β 速率常数

图 2-7 静脉注射药物的二室模型的药-时曲线及相关参数的计算



药动学

药物消除动力学

- 零级消除动力学（恒量消除）
- 一级消除动力学（恒比消除）
- 混合消除

零级消除动力学

$$\frac{dC}{dt} = -k_0$$

$$C_t = -k_0 t + C_0$$

$$t_{1/2} = 0.5 \frac{C_0}{k_0}$$

一级消除动力学

$$\frac{dC}{dt} = -k_e C$$

$$C_t = C_0 e^{-k_e t}$$

$$\lg C_t = \frac{-k_e t}{2.303} + \lg C_0$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_e}$$

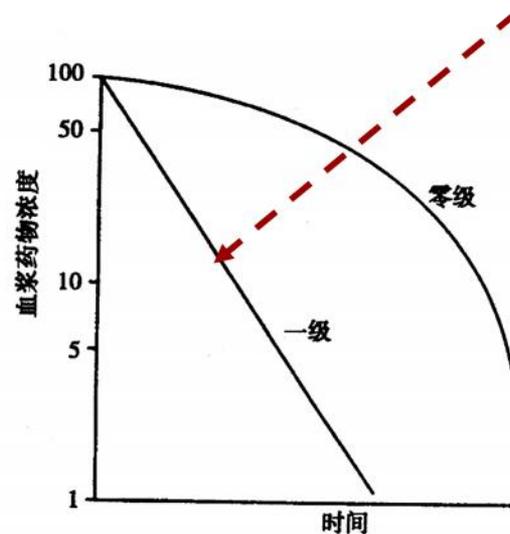
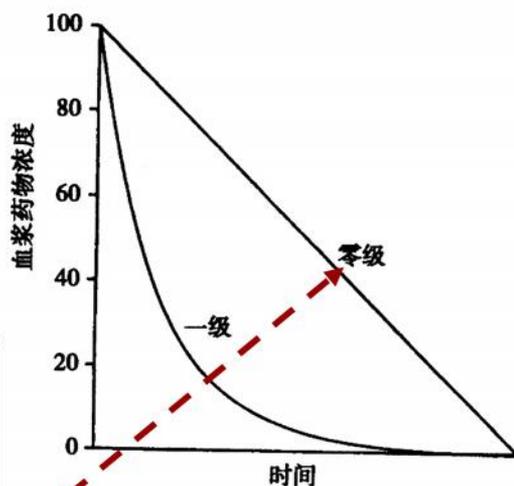


图 2-8 零级消除动力学和一级消除动力学的药-时曲线

左图为常规坐标图，右图为半对数坐标图

药动学

生物利用度

- 药物吸收进入血液循环的量和速度。

$$\text{绝对生物利用度 } F = \frac{\text{血管外给药AUC}}{\text{静脉给药AUC}} \times 100\%$$

$$\text{相对生物利用度 } F = \frac{\text{受试制剂AUC}}{\text{标准制剂AUC}} \times 100\%$$

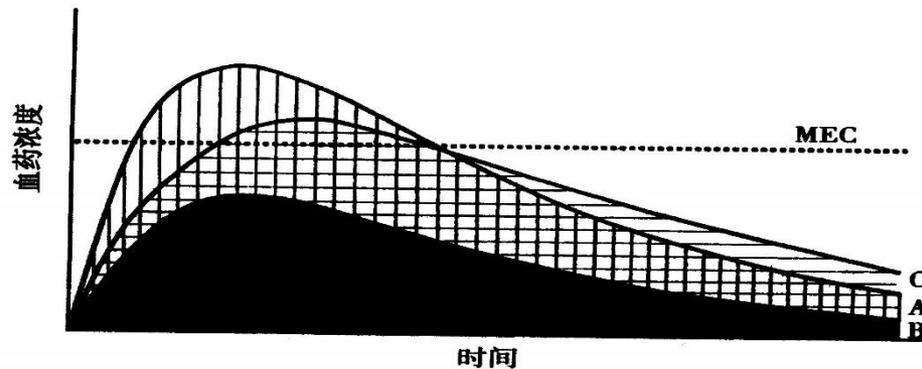


图 2-13 三种不同的生物利用度

- A. 吸收速度快、吸收量完全
- B. 吸收速度与 A 相同，但吸收量仅为 A 的 50%
- C. 吸收量完全，但吸收速度为 A 的 50%

药动学

人体生物利用度的研究意义

- 评价仿制药品的生物等效或不等效
- 评价药物的首关消除
- 观察食物对药物吸收的影响
- 观察一种药物对另一种药物吸收的影响
- 观察年龄和疾病对药物吸收的影响

评价不同来源及工艺的新药

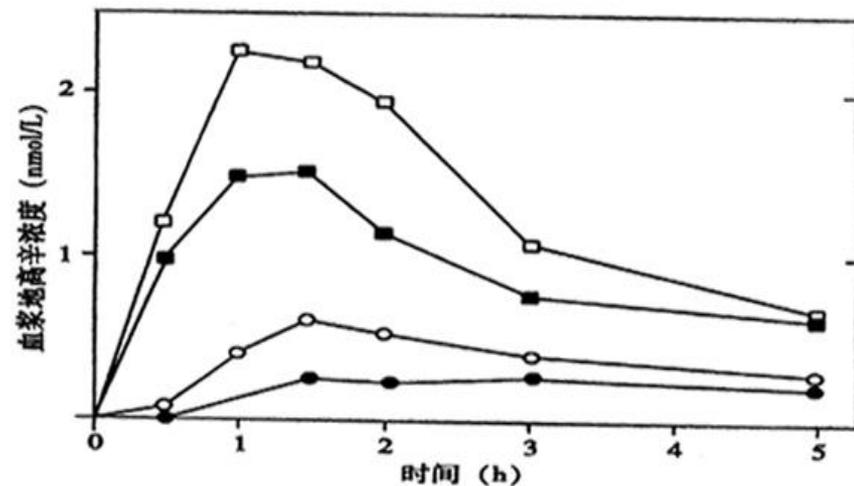


图 2-14 四种由不同药厂生产的相同剂量地高辛片剂的生物利用度

毒理学

- ❖ 药物可能发生的副作用、毒性反应、后遗效应、停药反应、过敏反应、特异性反应等。记录受试者的客观症状及实验室检查，分析原因，提出可能防治措施。

临床毒理学

- ❖ 特指中毒患者的治疗，与急症医学有关，着重阐明药物毒性与疾病的关系。此外，尚需考虑新药临床试验和药物流行病学研究。



临床试验

❖ 评价新药的有效性和安全性，决定新药能否推广应用和投产的重要因素。

- I 期临床试验
- II 期临床试验
- III 期临床试验
- IV 期临床试验



药物相互作用

- ❖ 两种或两种以上药物合用或先后序贯使用时，所引起的药物效应或安全性的变化。
- ❖ 一般所谓的药物相互作用，是指两药在人体内相遇所产生的不良反应，包括药剂学、药效学、药动学相互作用。

例如： 庆大霉素与羧苄西林

酚妥拉明与肾上腺素

钙盐与四环素



第3节

临床药理学的职能



临床药理学的职能

1. 新药的临床研究与评价
2. 市场药物的再评价
3. 药物不良反应监测
4. 承担临床药理教学与培训工作
5. 开展临床药理服务



新药的临床研究与评价

历史发展

1. 20世纪80年代以来，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)。
2. 1991年以来，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)。
3. 1993年WHO公布GCP。
4. 我国1992年开始起草GCP，经7次修订，1998年3月由卫生部批准颁布试行。1999年SFDA组织专家进行修定，同年5月1日发布实施。



新药的临床研究与评价

新药临床研究与评价是临床药理学研究的重点

- ❖ 《药品注册管理审评办法》将新药临床试验分为 I、II、III和IV期。
- ❖ 基本要求：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。
- ❖ 新药的临床研究必须要遵循赫尔辛基宣言原则。
- ❖ 必须符合中国GCP的要求，必须获SFDA批准，由研制单位在已确定的药物临床研究基地中，选择临床研究负责单位和承担单位。



上市药物的再评价

- ❖ 评价已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；
- ❖ 药物再评价结果也是遴选国家基本药物、非处方药物(OTC)等的重要依据。

再评价工作分类

- ❖ 临床研究：根据上市药物已存在的问题，设计临床研究方案，进行对比研究；(前瞻性)
- ❖ 流行病学调查：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。（回顾性）



药物不良反应监测

实验室研究→临床前研究→临床研究（上市后监测）

❖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谱 (adverse drug reactions, ADRs) 有明确的认识。

❖由于新药临床前各种因素的制约，对其ADRs谱的认识非常局限，必须通过药物的上市后监察，完成对一个新药的全面评价。



药物不良反应监测

药物毒性严重事件

年代	药品中毒事件
1935~1937	(美)用二硝基酚减肥，引发白内障、骨髓抑制，死亡177人
1937	(美)磺胺醋剂(二甘醇)口服，死170人
1937~1939	(美)用孕激素保胎，治先兆流产，女婴600多例生殖器官男性化
1954~1956	(法)有机锡(Stalidon)制剂治疗疥疮，死亡100人
1959~1961	(德、西欧)反应停灾难，畸胎出生2000~10000人
1966~1972	(日本)氯碘喹啉治阿米巴病，出现严重数千至万余例亚急性髓鞘—视神经病变
其他	甘汞(应用百年)、氨基比林(应用47年)发现骨髓抑制，阿司匹林(应用39-50年)确证可致胃出血，氯霉素应用多年发现骨髓抑制

药物不良反应监测历史发展

- ❖ 20世纪60年代西方国家发生“反应停事件”，之后澳大利亚、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。
- ❖ **国际药物监察合作中心（WHO）**在全球形成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。
- ❖ 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，1997年10月正式加入国际药物监察合作中心，承担起药物安全性监察的国际义务。



承担临床药理教学与培训工作

- ❖ 建立完善的临床药理学专业人才学士、硕士、博士、博士后培养体系。
- ❖ 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。
- ❖ 加强现有医生的临床药理学培训。



开展临床药理服务

- ❖ 承担新药的临床药理研究任务
- ❖ 开展治疗药物监测
- ❖ 协助研究人员制订药物治疗的临床研究计划
- ❖ 临床药理会诊，指导合理用药



第4节

新药的临床药理评价



新药

- ❖ 概念：未曾在我国境内上市销售的药品。
- ❖ 已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂，亦按新药管理。



化学药品注册分类

1.未在国内外上市销售的药品：

- ①通过合成或者半合成的方法制得的原料药及其制剂
- ②天然物质中提取或者通过发酵提取的新的有效单体及其制剂
- ③用拆分或者合成等方法制得的已知药物中的光学异构体及其制剂
- ④由已上市销售的多组份药物制备为较少组份的药物
- ⑤新的复方制剂

2.改变给药途径且尚未在国内外上市销售的制剂

3.已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的药品

- ① 已在国外上市销售的原料药及其制剂
- ② 已在国外上市销售的复方制剂
- ③ 改变给药途径并已在国外上市销售的制剂

4. 改变已上市销售盐类药物的酸根、碱基（或金属元素），但不改变其药理作用的原料药及其制剂

5. 改变国内已上市销售药品的剂型，但不改变给药途径的制剂

6. 已有国家药品标准的原料药或者制剂



中药、天然药物注册分类

- 1.未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效成份及其制剂。
- 2.新发现的药材及其制剂。
- 3.新的中药材代用品。
- 4.药材新的药用部位及其制剂。
- 5.未在国内上市销售的从植物、动物、矿物等物质中提取的有效部位及其制剂。
- 6.未在国内上市销售的中药、天然药物复方制剂。
- 7.改变国内已上市销售中药、天然药物给药途径的制剂。
- 8.改变国内已上市销售中药、天然药物剂型的制剂。
- 9.仿制药。

注册分类1~6的品种为新药，注册分类7、8按新药申请程序申报。

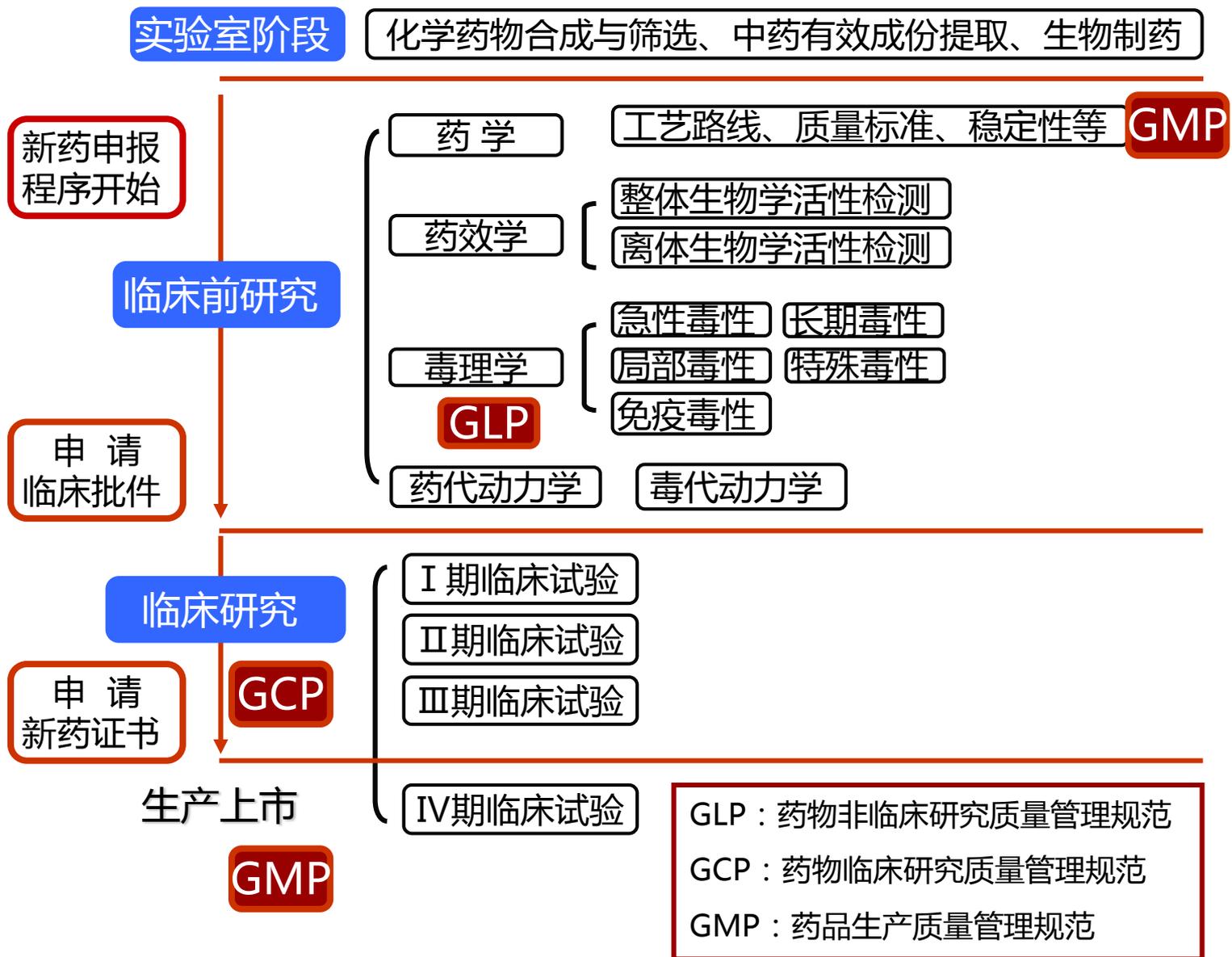


生物制品注册分类

- 1.未在国内外上市销售的生物制品
- 2.单克隆抗体
- 3.基因治疗、体细胞治疗及其制品
- 4.变态反应原制品
- 5.由人、动物的组织或体液提取的，或通过发酵制备的具有生物活性的多组份制品
- 6.由已上市销售生物制品组成新的复方制品
- 7.已在国外上市销售但尚未在国内上市销售的生物制品
- 8.含未经批准菌种制备的微生态制品
- 9.与已上市销售制品结构不完全相同且国内外均未上市销售的制品
- 10.与已上市销售制品制备方法不同的制品
- 11.首次采用DNA重组技术制备的制品
- 12.国内外尚未上市销售的由非注射途径改为注射途径给药，或者由局部用药改为全身给药的制品
- 13.改变已上市销售制品的剂型但不改变给药途径的生物制品
- 14.改变给药途径的生物制品（不包括上述12项）
- 15.已有国家药品标准的生物制品。



新药研制与申报流程



新药研制

临床药理研究是新药研究的关键阶段。

- ❖ 只有通过临床药理研究，才能确定新药是否安全有效。
- ❖ 发现新药或老药新用途和某些罕见不良反应。
- ❖ 药政管理部门批准新药的最终依据。



新药临床试验

I 期临床试验

- ❖ 在健康志愿者中，研究人体对药物的耐受程度，并通过药代动力学研究，了解药物在人体内的吸收、分布、消除的规律，为新药II期临床试验提供安全有效的合理试验方案。
- ❖ 还包括生物等效性试验。



新药临床试验

II 期临床试验

- ❖ 为随机盲法对照临床试验（100对以上，单中心），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适应证，了解药物的毒副反应，对该药的有效性、安全性作出初步评价，推荐临床用药剂量。
- ❖ 设计原则：对照、随机、重复



新药临床试验

III期临床试验

- ❖ 在II期临床试验基础上的扩大试验（病例数、试验基地等）。为扩大的多中心临床试验（300对以上）。目的是在较大范围内进行新药疗效和安全性评价。
- ❖ 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。



新药临床试验

IV期临床试验

- ❖ 也称上市后监察 (postmarketing surveillance)。
- ❖ 在广泛使用条件下，考察药物疗效和不良反应（注意罕见不良反应）。目的在于进一步考查新药的安全性、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、治疗方案可进一步扩大临床试验，以期对新药的临床应用价值做出进一步评价，进一步了解的疗效、适应证与不良反应情况，指导临床合理用药。



新药临床试验

IV期临床试验的内容应包括：

- ❖ 扩大临床试验。
- ❖ 特殊对象临床试验：针对特殊人群（小儿、孕妇、哺乳期妇女、老人及肝肾功能不全的患者）的不同情况，设计临床试验方案。
- ❖ 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。



第5节

临床试验方法学



临床试验

临床试验中试验结果的影响因素：

- ❖ 疾病本身的变异性；
 - ❖ 同时患有其他疾病或应用其他药物；
 - ❖ 病人和研究者的偏因（主观性）。
- 要求临床药理学试验必须遵循Fisher基本原则

对照、随机、重复



对照

- ❖ 设置对照是为受试新药提供可以比较的参比值。
- ❖ 对照组必须做到与受试药组同时、同地和同条件。

对照的必要性 --- 没有比较就没有鉴别
疾病的自愈倾向，如感冒、哮喘等

常用方法：

随机平行对照试验 交叉对照试验 序贯对照试验



对照

随机、平行对照试验

- ❖ 将受试对象随机、均衡地分为二组或多组，分别用药进行比较。
- ❖ 优点：方法简单易行；基本可排除与药物作用无关因素的干扰；可用于多种药物疗效的比较；病例来源较为方便。
- ❖ 缺点：条件均一性差；所需病例较多；试验规模大、耗时久、花费大。



对照

交叉对照试验

- ❖ 同一患者进行自身对照试验，或不同患者中进行组间交叉对照试验。
- ❖ 优点：易于实施；可保持试验条件的均一。
- ❖ 缺点：须受试药显效迅速；用药时间较长，病例中途脱落的可能性增加；患者必须对所接受的药物不致出现不同的反应（如过敏等）。



对照

序贯对照试验

- ❖ 将受试者先配对后随机分配到两个处理组，每得到一对试验结果就进行一次统计分析，直至以一定的显著性水平得出结论，即可结束试验。
- ❖ 优点：例数最少、耗时最短的情况下，得到确切结论并中止试验；可以尽快判别出无疗效或疗效差的药物，并中止试验。
- ❖ 缺点：双盲试验时保密性差；两药疗效差别须较大。



随机

目的

- ❖ 将患者均匀地分配到各组，而不受试验者主观意志或客观条件的影响。

注意

- ❖ 随机并非随意，但有时绝对随机并非能满足设计需要。

常用方法

- ❖ 单纯随机抽样、均衡随机、均衡顺序随机



随机

单纯随机抽样

- ❖ 最简便的随机法是掷币法或投骰子法。
- ❖ 随机数字表法也是常用的单纯随机化方法。其使用方法是预先规定各组数码，将病人按出现的数码顺序分配到各组。



随机

均衡随机

- ❖ 又称分层随机。
- ❖ 原则：先将易控且影响大的因素(如病情、病程、年龄、性别等)人为地使各组达到均衡一致（即分组），再对那些难控且影响小的因素(如体重、体质、职业等)随机处理。



随机

均衡顺序随机

- ❖ 主要特点：可使主要因素得到均衡处理，次要因素随机处理，增加了可比性，减少了主观性。
- ❖ 具体方法：先将可能影响试验的一些主要因素进行均衡处理，其他次要因素仅作参考，不作为分组依据，然后，依照病人**就诊（入院）顺序**，依次按均衡的层次交替进行分组。



盲法试验

分为双盲和单盲，临床试验中优先选择双盲法。

- ❖ 双盲法：对病人保密和医生均保密，以排除病人及医务人员主观偏因对试验结果的影响。
- ❖ 单盲法：仅对病人保密而不对医生保密。



安慰剂

❖ 指没有药理活性的物质制成与试验药外观、气味相同的制剂。常作为临床对照试验中阴性对照。

主要作用

- ❖ 排除医师、患者精神因素在药物治疗中的干扰；
- ❖ 排除治疗过程中疾病自身变化因素；
- ❖ 作为阴性对照用于随机对照试验，使新药在盲法条件下得到确切评价；
- ❖ 在有阳性对照时，安慰剂作为阴性对照，以监控测试方法的灵敏度。



安慰剂

安慰剂用于

- ❖ 作用较弱、慢性疾病的阴性对照药；
- ❖ 轻度精神忧郁症，需配合暗示；
- ❖ 有安慰剂效应的慢性疼痛，间歇治疗期用药；
- ❖ 已证实不需用药如坚持要求用药者，可给予。

注意事项

- ❖ 不得用于危、重、急性病人；
- ❖ 以安慰剂为对照组时，受试者应得到可靠的监护；
- ❖ 必须由经验丰富、接受过临床药理学培训的临床医生和临床药理工作者指导试验。



第6节

临床试验的道德要求



临床试验的道德要求

《纽伦堡法典》

1946年在国际上公布关于人体试验的第一份正式文件，奠定了人体试验道德原则的基础。

《赫尔辛基宣言》

1964年芬兰赫尔辛基第十八届世界医学大会通过，指导人体试验的权威性、纲领性的国际医德规范。

1. 所预期获得的学术价值和社会利益，均不可置于受试者权益和健康维护之上
2. 确保试验资料的科学性和可靠性，必须对受试者的个人权益给予充分保障



临床试验的道德要求

《纽伦堡法典》

- ❖ 第二次世界大战时，德国纳粹分子借用科学实验和优生之名，用人体实验杀死了600万犹太人、战俘及其他无辜者。主持实验的除纳粹党官员外，还有许多医学教授和高级专家。
- ❖ 德国战败后，这些为首分子被作为战犯交纽伦堡国际军事法庭审判，其中有23名医学方面的战犯。纽伦堡法庭还制定了人体实验的基本原则，作为国际上进行人体实验的行为规范，即《纽伦堡法典》。
 - 知情同意
 - 科研在科学的设计和动物实验基础上，实验结果预测将对社会有利
 - 实验应由有资格的科研人员进行，避免对受试者造成不必要的生理和精神上的伤害

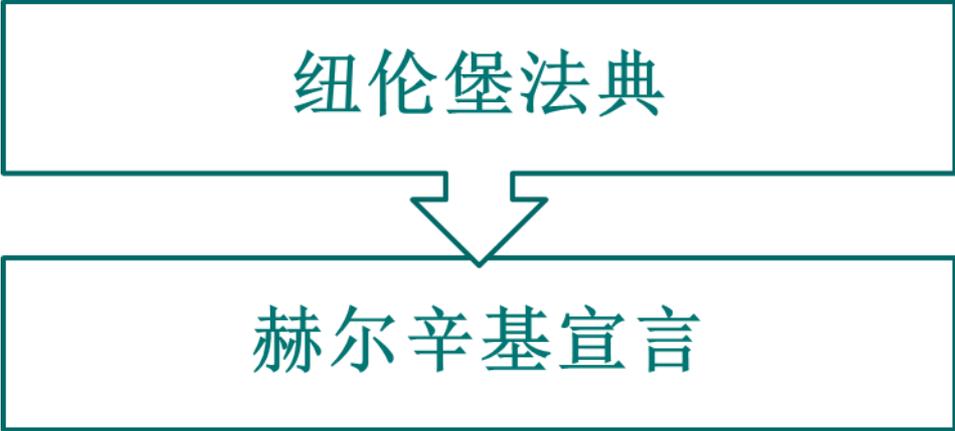


临床试验的道德要求

《纽伦堡法典》

- ❖ 《纽伦堡法典》成为以后所有关于人体实验伦理学文件的蓝本。其精神首先被反映在1948年的联合国《世界人权宣言》中，被联合国最开始的51个国家所接受。
- ❖ 因为《纽伦堡法典》很少涉及具体操作问题。为把法典的精神和原则运用到实践中，1947年世界医学大会在成立之后的第二年就开始着手起草医学研究的伦理原则，终于在1964年第18届世界医学大会上得以通过，即《赫尔辛基宣言》。

纽伦堡法典



赫尔辛基宣言

临床试验的道德要求

《赫尔辛基宣言》

人体医学研究的基本原则：

- ❖ 受试者需要在清醒下同意并签署知情同意书，接受测试者需要对实验有概括性了解。
- ❖ 实验目的是为将来寻求方法，测试前须先有实验室或动物试验做基础。若实验对人体身心受损，需立即停止实验。
- ❖ 要先拟好测试失败的补偿措施。
- ❖ 在合法机关的监督下，由具备资格者进行实验。

