

药 学 概 论

张庆柱 主编

山东大学出版社

药学概论

Introduction of Pharmacy

张庆柱 主 编

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

药理学概论/张庆柱主编. — 济南: 山东大学出版社, 2015. 11
ISBN 978-7-5607-5400-0

I. ①药 II. ①张 III. ①药理学 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 281551 号

策划编辑: 刘 彤
责任编辑: 徐 翔
封面设计: 张 荔

出版发行: 山东大学出版社

社 址 山东省济南市山大南路 20 号

邮 编 250100

电 话 市场部(0531)88364466

经 销: 山东省新华书店经销
印 刷: 泰安金彩印务有限公司
规 格: 720 毫米×1000 毫米 1/16
19.5 印张 442 千字
版 次: 2015 年 11 月第 1 版
印 次: 2015 年 11 月第 1 次印刷
定 价: 32.00 元

版权所有, 盗印必究

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页, 由本社营销部负责调换

《药学概论》编委会

主 编 张庆柱
编 者 (按编写章节顺序排列)

张庆柱(药理学)

方 浩(药物化学)

崔慧斐(生物药学)

黄桂华(药剂学)

王唯红(药物分析学)

韩秀珍(药理学)

孙淑娟(临床药学)

赵丽霞(临床药学)

左根永(药事管理学)

内容简介

本书主要供药学专业继续教育网络教学使用,也可作为高等学校药学、临床药学及其他相关专业本科生的教科书或学习参考书。本教材的特点是,针对药学教育的培养目标,本着跨越学科、通俗易懂、深入浅出和融会贯通的方针,从应用和实践出发,将大药学各学科的相关知识融为一体,系统讲述药学的基本概念、性质、内容、学科构成及发展前景,作为入门教材,引导后期课程的学习。本教材的知识单元包括:药学的性质与任务、化学药物、生物药物、生物药剂学与药动学、体内药物分析与治疗药物监测、药物的作用与药效学、受体理论与构效关系、影响药物效应的因素、特殊群体的临床用药、遗传药理学与个体化给药、时辰药理学与临床合理用药、药品不良反应监测与药物警戒、联合用药与药物相互作用、抗菌药物的合理应用、药物滥用与药物依赖性、药事管理学和药物经济学,共 17 章。每章正文后附有“思考题”和“阅读材料”或“案例讨论”,联系主要内容,提示学习重点。全书约 50 万字左右,可供教学 24~48 学时。

前言

《药学概论》是为药学继续教育而编写的一本药学综合类教材,主要供药学专业网络教学使用,也可作为高等学校药学、临床药学及其他相关专业本科生的教科书或学习参考书。本教材的特点是,针对药学教育的培养目标,本着跨越学科、通俗易懂、深入浅出和融会贯通的方针,从应用和实践出发,将大药学各学科的相关知识融为一体,系统讲述药学的基本概念、性质、内容、学科构成及发展前景,作为入门教材,引导后期课程的学习。

药学继续教育主要面向药店以及基层医院的广大从业人员,他们的学历层次较低,专业知识匮乏,有一些甚至是非药学专业人士涉足药学领域的工作。网络培训目的是使他们保持良好的职业道德,以病患者和消费者为中心,提高专业知识水平和业务能力,适应药学服务的需要,保障公众用药安全、有效、经济、合理。本书构建新的课程体系,内容设置特色鲜明,与现有的《药学概论》教材不同,不是以传统的二级学科介绍方式描绘药学学科,而是突出药学知识和能力的综合性要求,强调药学与生命和健康的关联性,重在药学临床实践和药物应用。本教材的知识单元包括:药学的性质与任务、化学药物、生物药物、生物药剂学与药动学、体内药物分析与治疗药物监测、药物的作用与药效学、受体理论与构效关系、影响药物效应的因素、特殊群体的临床用药、遗传药理学与个体化给药、时辰药理学与临床合理用药、药品不良反应监测与药物警戒、联合用药与药物相互作用、抗菌药物的合理应用、药物滥用与药物依赖性、药事管理学和药物经济学,共 17 个章节的基本知识。每章正文后附有“思考题”和“阅读材料”或“案例讨论”,联系主要内容,提示学习重点。以使学生进入专业课程学习之前,对药物知识与药学职业特点有一全面的大致了解,有助于学生把握学习的方向和目标,清晰地看到未来所从事的工作内容,培养其“统揽全局,综合思维”的专业素质。

参加本书编写的人员均为山东大学药学院和附属医院各专业课程的任课教师,具有多年从事教学和培训工作的经验。编写工作受到国家卫计委培训部门和有关专家的启发与指导,分管继续教育的张建副院长进行了精心组织并给予大力支持,主编、编写人员与山东大学(继续)网络教育学院及山东大学出版社通力合作,基本达到了预期目标,在此一并表示真诚的谢意。书中疏漏和不足之处在所难免,还请药学界同行赐教,广大师生提出批评意见,教学相长,与时俱进,共同提高。

张庆柱

2015 年 5 月

目 录

第一章 药学的性质与任务	(1)
一、药物与药学	(1)
二、药学的起源与发展	(3)
三、现代药学的性质和任务	(6)
四、临床药学	(8)
五、处方药和非处方药	(10)
第二章 化学药物	(13)
一、化学药物的起源	(13)
二、化学药物的来源	(14)
三、新化学实体如何成为新药	(16)
四、前药	(22)
五、化学药物的质量控制	(23)
第三章 生物药物	(29)
一、生物药物的分类	(29)
二、生物药物的特性	(31)
三、基因工程制药及典型药物介绍	(33)
四、细胞工程制药及典型药物介绍	(36)
五、发酵工程制药及典型药物介绍	(38)
六、酶工程制药及典型药物介绍	(40)
七、生化制药及典型药物介绍	(41)
八、生物药物的临床应用	(44)

第四章 生物药剂学与药物动力学	(46)
一、生物药剂学与药物动力学简介	(46)
二、药物剂型与给药途径	(48)
三、生物膜结构与药物的转运机制	(49)
四、药物在体内的 ADME 过程及影响因素	(50)
五、药物的半衰期与给药方案设计	(63)
六、生物利用度与生物等效性	(65)
第五章 体内药物分析与治疗药物监测	(67)
一、体内药物分析	(67)
二、治疗药物监测	(77)
三、临床药物滥用检测	(81)
第六章 药物的作用与药效学	(85)
一、药物作用的性质和方式	(85)
二、药物作用的选择性和两重性	(86)
三、受体理论和信号转导	(87)
四、药物作用机制	(93)
五、药物的构效关系	(94)
六、药物的量效关系	(94)
七、量反应和质反应	(95)
八、药物的时效关系	(98)
第七章 受体理论与构效关系	(102)
一、药物作用的生物靶点	(102)
二、受体	(104)
三、受体学说	(105)
四、受体类型	(107)
五、细胞内信号传导	(109)
六、药物与受体的构效关系	(113)
七、定量构效关系与计算机辅助药物设计	(114)

第八章 影响药物效应的因素	(121)
一、机体方面的因素	(121)
二、药物方面的影响	(124)
第九章 特殊群体的临床用药	(128)
一、妊娠期妇女用药	(128)
二、分娩期妇女用药	(135)
三、哺乳期妇女用药	(135)
四、新生儿用药	(137)
五、儿童期用药	(139)
六、老年人用药	(140)
第十章 遗传药理学与个体化给药	(150)
一、基本概念	(150)
二、基因多态性对药物代谢的影响	(152)
三、药物转运体基因多态性	(156)
四、遗传因素对药理效应的影响	(157)
五、药物反应和代谢的种族差异	(160)
第十一章 时辰药理学与临床合理用药	(163)
一、时辰药理学的研究对象与内容	(163)
二、机体节律性对药动学的影响	(164)
三、机体节律性对药效学的影响	(165)
四、时辰药理学的实际应用	(166)
五、药物毒性的昼夜节律	(170)
第十二章 药品不良反应与预防措施	(171)
一、药品不良反应概述	(171)
二、药品不良反应表现形式	(172)
三、药品不良反应的分类方法	(175)
四、药品不良反应的影响因素	(177)
五、药品不良反应的预防措施	(181)

六、药品不良反应报告与监测	(181)
七、药物流行病学在药品不良反应监测中的应用	(185)
第十三章 联合用药与药物相互作用	(190)
一、药物相互作用与分类	(190)
二、药物体外相互作用	(191)
三、药物体内相互作用	(192)
四、疾病对药物相互作用的影响	(194)
第十四章 抗菌药物的合理应用	(197)
一、抗菌药物的发展与临床应用现状	(197)
二、青霉素类	(198)
三、头孢菌素类	(199)
四、碳青霉烯类及其他 β 内酰胺类	(201)
五、氨基糖苷类和万古霉素类	(202)
六、四环素类与氯霉素	(204)
七、大环内酯类与林可霉素类	(205)
八、喹诺酮类及其他合成抗菌药	(206)
九、抗真菌药	(209)
十、抗菌药物临床应用的基本原则与合理用药	(211)
第十五章 药物滥用与药物依赖性	(220)
一、什么是药物滥用	(220)
二、为什么会产生药物依赖性	(223)
三、药物依赖性的主要类型特征	(225)
四、药物滥用的危害	(227)
五、药物滥用的管制与预防	(229)
六、戒毒治疗	(230)
第十六章 药事管理学	(233)
一、性质与任务	(233)
二、药品的质量特性	(234)
三、药事管理体制	(236)
四、国家基本药物制度	(239)

五、药品分类管理	(241)
六、药品经营与执业药师制度	(242)
七、医疗机构药事管理与临床药师制度	(243)
 第十七章 药物经济学.....	(245)
一、药物经济学的概念	(245)
二、药物经济学的产生和发展	(245)
三、药物经济学评价基础	(247)
四、药物经济学评价方法	(248)
五、药物经济学评价指南	(249)
六、药物经济学应用	(250)
 中英文名词对照索引.....	(252)

第一章 药学的性质与任务

一、药物与药学

(一) 药物

药物(drug)是指能影响机体生理、生化和病理过程,用于治疗、预防、诊断疾病和控制生育的化学物质。我国临床应用的药物有西药和中药两大类。

1. 西药(western drug) 也称现代药(modern drug),即化学药品(chemicals),包括天然物质的有效成分,人工合成、半成品及生物制品(biological products 或 biologicals)。

(1) 自然界的天然产物:是指在现代医药理论指导下,由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。如吗啡(morphine)、阿托品(atropine)、奎宁(quinine)、肝素(heparin)等。

(2) 合成化合物:通过合成或者半合成的化学方法制备的药用物质及其制剂。如麻黄碱(ephedrine)、尼可刹米(nikethamide)、磺胺药(sulfonamides)、氯霉素(chloroamphenicol)等。

(3) 生物技术产品:是应用普通的或以基因工程、细胞工程、蛋白质工程、发酵工程等生物工程技术获得的微生物、细胞及各种动物和人源的组织 and 液体等生物药品。如胰岛素(insulin)、白介素-2(interleukin-2, IL-2)、干扰素类(interferons, IFNs)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等。

2. 中药(Chinese herbs) 或称传统药(traditional Chinese medicine),是指依据中医学理论和中医临床经验,应用于医疗保健的单味药或复方药物。按其来源可分为植物(中草药)、动物、矿物质药物。但不同于一般天然药物,其基本特性是遵循中医理论来使用。

(二) 毒物

毒物(poison 或 toxicant)是指损害机体的一类化学物质。毒物与药物之间并无绝对

的界线,绝大多数药物都有一定的毒性。毒物使用恰当可治疗疾病,是为药物,药物用之不当引起毒性而成为毒物,两者仅存在着剂量的差别。

(三) 药学

药学(pharmacy)是以现代化学、医学为主要理论指导,研究、开发和生产用于治疗疾病和预防疾病药物的一门科学。那么如何理解药学与化学和医学的关系呢?

1. 化学是基础 人体是由物质组成的,物质的本身是化学的。有生命的机体功能的正常维持是由于体内特定的化学物质间的反应并不断处于动态平衡来完成的。特定物质间的平衡被打破,正常的生理功能受到影响,产生病理状态。也就是说,机体的正常生理状态的保持和病理状态的产生都是有其物质基础的,即机体内化学反应的不断持续或失去平衡的结果。而药物就是通过维持或干预这些化学反应来达到治疗的目的。

2. 临床医学为指导 由于药物是用于防病、治病的物质,因此药物的发现一定是在疾病的发现之后,否则药物就失去了其本身的意义。由此可见,药学是化学和医学间的桥梁学科。一个优秀的药物学家往往同时具备深厚的化学基础和丰富的医学知识。

(四) 药学二级学科

药学主要包括 6 个主干学科:药物化学(medicinal chemistry)、药理学(pharmacology)、药剂学(pharmaceutics)、生药学(pharmacognosy)、药物分析学(pharmaceutical analysis)及微生物与生化药学(microbiology & biochemical pharmacy)(见图 1-1)。

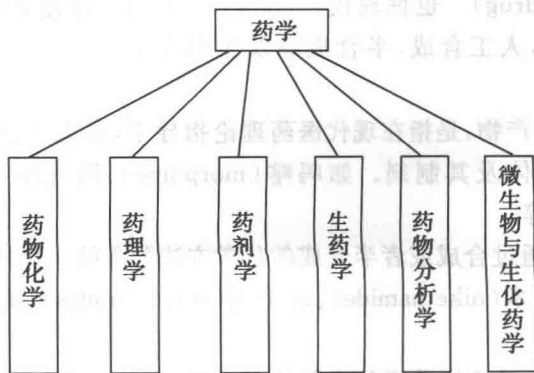


图 1-1 药学包括的主干学科

1. 药物化学 是建立在化学和生物学基础上,对药物结构和活性进行研究的一门学科。研究内容涉及发现、修饰和优化先导化合物(lead compound),从分子水平上揭示药物及具有生理活性物质的作用机理,研究药物及生理活性物质在体内的代谢过程。药物化学是一门发现与发明新药、合成化学药物、阐明药物化学性质、研究药物分子与机体细胞(生物大分子)之间相互作用规律的综合性学科,是药学领域中重要的带头学科。

2. 药理学 是研究药物与机体之间相互作用机理和规律的一门学科。包括药物和机体两个方面,而且是两者(药物小分子和生物大分子)之间的相互作用。因此药理学研究包括药物效应动力学(pharmacodynamics,简称药效学)和药物代谢动力学(pharmacoki-

netics,简称药动学)两个方面。药效学主要研究药物对机体的作用及其规律,阐明药物防治疾病的机制。药动学主要研究机体对药物处置的过程,包括药物在机体内的吸收、分布、生物转化(代谢)和排泄四个基本过程,以及血药浓度随时间而变化的规律。

3. 药剂学 是研究药物配制理论、生产技术以及质量控制合理利用等内容的综合性应用技术学科。其基本任务是研究将药物制成适宜的剂型,保证以质量优良的制剂满足医疗卫生工作的需要。由于方剂调配和制剂制备的原理和技术操作大致相同,将两部分合在一起论述的学科,称药剂学。现代药剂学有很大发展,还包括生物药剂学(biopharmaceutics)、物理药剂学(physical pharmaceutics)、化学药剂学(chemical pharmaceutics)、工业药剂学(industrial pharmaceutics)等。

4. 药物分析学 是运用物理学、化学、物理化学、生物学和微生物学等的方法和技术,研究药物的定性和定量分析,药物的质量控制和新药开发研究的一门科学。涉及的研究范围包括药品质量控制、临床药学(clinical pharmacy)、中药与天然药物分析、药物代谢分析、法医毒物分析、兴奋剂检测(dope test)和药物制剂分析等。目前,药物分析学不再仅仅局限于对药物进行静态的质量控制,而是发展到对制药过程、生物体内和代谢过程进行综合评价和动态分析研究。

5. 微生物与生化药学 目前倾向于更名为“生物制药科学”(biopharmaceutical sciences),是一门以先进的分子生物学技术如DNA重组技术(recombinant DNA technology)、分子克隆技术(molecular cloning techniques)和生物化学技术(biochemical technology)来研究生化药物的一门新的学科。研究内容主要包括基因克隆(gene cloning)、表达、载体构建、在真核细胞和原核细胞中的高效表达、表达蛋白质的分离纯化、生物学活性和药效学作用的研究。同时,也研究一些趋化蛋白受体(chemokine receptor)的表达,结构与功能及与一些疾病的关系。

二、药学的起源与发展

(一)中药药学

药理学(materia medica)是在人们寻找和发现药物的基础上发展而来的。中华民族应用中草药的历史可追溯到五六千年以前,是从人们尝试各种食物时遇到毒性反应,寻找解毒药而开始的,这是药物发现的最初阶段。此后,人类在数千年文明史发展过程中逐渐认识和发现了许多天然药物,在防治疾病的历史上起到了巨大作用,取得了辉煌成就。

我国使用天然药物历史悠久,古有神农尝百草之说,商代有伊尹用药草为汤液的记述,《诗经》记载药物 50 余种,《山海经》(公元前 770~公元前 221 年)记载药物 139 种。秦汉三国时期(公元前 221~公元 265 年)的《神农本草经》记载药物 365 种,其中不少药物沿用至今。唐代显庆四年(公元 659 年)出版的《新修本草》是我国第一部政府颁发的药典,收载药物 884 种。宋代《证类本草》记载药物 1445 种。明代医药学家李时珍倾其毕生精力,广收博采,历时 28 载,三易其稿,于公元 1596 年完成了《本草纲目》这一巨著,成为药物学的集大成者。全书约 190 万字,共 52 卷,收载药物 1892 种,方剂 11000 多条,插图

1160 幅,已译成英、日、俄、法、德、朝及拉丁七种文字,在世界药史上影响极大。清朝赵学敏于 1765 年发表了《本草纲目拾遗》,共 10 卷,载药达到 2813 种。晚清吴琪睿在 1848 年编写了《植物名实图考》,收药 1714 种。中华文明史上的伟大先人,为药学的发展作出了杰出贡献,也为现代药学(modern pharmacy)提供了大量有用的知识和需要进一步研究的课题。

20 世纪 20~40 年代,我国学者陈克恢(Chen K. K.)在协和及留美期间,对中药麻黄进行了化学成分和药理作用的研究,发现麻黄的主要化学成分是“生物碱”,即麻黄碱,属拟肾上腺素药,具有兴奋心脏、收缩血管、平喘等作用,是中药现代化研究成功的范例,也将古老悠久的中医药学与现代的西方医药学有机融合起来。随后相继被研究的中药有当归、草乌、延胡索、防己、浙贝母、川贝母、黄花夹竹桃、三七、川芎等,形成了延续至今的中药药理研究思路,即从天然药材中提取其化学成分,通过筛选确定其药效,与植物药的研究思路相似。

新中国成立后,国家重视、提倡、支持对中药进行药理研究,标志性成果有丹参、川芎、冠心 II 号方的活血化瘀、延胡索的镇痛镇静、橘梗及满山红的祛痰镇咳等,发现和确定了一些中药的有效成分,如小檗碱(berberine)、苦参碱(matrine)、川芎嗪(ligustrazine)、丹参酮(tanshinone)、葛根黄酮(puerarin)、麝香酮(muscone)等。特别是从中药菊科植物黄花蒿中提取的青蒿素(artemisinin),是一种含有过氧基团的倍半萜内酯化合物(sesquiterpene lactones),具有高效低毒的抗疟疾作用,是中国发现、国际公认的为数不多的 I 类新药之一,被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)批准为全球范围内治疗脑型疟疾(encephalic malaria)和恶性疟疾(falciparum malaria)的首选药物,并在其基础上合成了多种衍生物,如双氢青蒿素(dihydroartemisinin)、蒿甲醚(artemether)、青蒿琥酯(artesunate)等。总之,中医药学已成为我国传统文化的宝库,是四大国粹之一。在今后相当长的一段时间内,如何将中药研究现代化仍是当代药物学家们面临的重大课题。

(二) 现代药学

现代药学产生于 19 世纪初,与现代科学技术的发展密切相关,是随着化学、生物学、实验医学及生理学的发展而发展起来的。吗啡的成功分离是现代药学开始的一个里程碑,而以生产奎宁为主开设的药厂则是现代制药工业的鼻祖。

1803 年,德国药师 Serturmer 从阿片中提取吗啡,用狗做实验证明有镇痛作用。1818 年分离出番木鳖碱(土的宁,strychnine),1823 年从金鸡纳树皮中分离出奎宁,1833 年从颠茄及洋金花中提取得到阿托品。法国 Magendi(1819 年)和 Bernald(1856 年)用青蛙做实验,分别确定了土的宁作用于脊髓,筒箭毒碱(tubocurarine)作用于神经肌肉接头。德国 Buchheim 及 Schmiedberg(1832~1921 年)创立了实验药理学(experimental pharmacology)。英国 Langley(1878 年)根据阿托品和毛果芸香碱(pilocarpine)对猫唾液分泌的拮抗作用提出了接受物质(receptive substance)的概念,为受体学说(receptor theory)的建立奠定了基础。据记载,仅在 1805~1835 年的 30 年间即有约 30 种重要的有效成分被分离出来,这种分离天然药物有效成分的热潮一直持续到 20 世纪初,可以划为药学发展的第一阶段。

1909年,德国 Ehrlich 合成肿凡纳明(arsphenamine,606),并发现其能治疗锥虫病(trypansomiasis)和梅毒(syphilis),从而提出受体(receptor)学说。以此为开端,药物合成的兴起标志着药学发展进入第二阶段。一直到1935年,德国人杜马克(G. Domark))发现磺胺类可治疗细菌感染,则是一个标志性的成就。1940年,英国人弗洛里(Florey)和钱恩(Chain)在弗莱明(Fleming 1928年)研究的基础上,从青霉菌培养液中分离出青霉素(penicillin),开创了抗感染化学治疗学(chemotherapy)的先河。虽然青霉素和链霉素(streptomycin)等产自微生物,但有机化学在两种药物的生产中也发挥着重要作用。随着合成药物的发展,药物化学也从普通有机化学中分离出来而形成一门独立的学科。同时化学与医学产生了汇合,对药物作用及其机理的研究也深入到细胞水平。

药学发展的第三阶段始自20世纪中叶。在合成药物大量上市的同时,生物化学取得了巨大的进展。至20世纪30年代,大多数维生素(vitamins)已分离成功,并发现了胰岛素;40年代,肾上腺素(adrenaline 或 epinephrine)、皮质激素(cortical hormones)等激素研究形成高潮,而且糖代谢、脂肪代谢、蛋白质代谢、能量代谢等基本动态变化过程也相继得到阐述。这就吸引人们更进一步去研究体内活性物质及其功能,因而在体内活性物质基础上形成了一系列激素、维生素及其类似药物,同时也为在分子水平上研究药物奠定了基础。

20世纪70年代以来进入药学研究的第四阶段。由于自然科学各学科的蓬勃发展,特别是分子生物学的兴起,以及新技术、新方法在药学研究中的应用,药物学家将医学、化学、生物学三者紧密结合,研究体内调控过程,从整体直达分子水平,使药学得到空前发展,这一时期可称为生物药学时期。突出表现在新药层出不穷,老药发现新用途。现在临床上广泛使用的几大类药物都是在这一时期研制开发的,如 β 内酰胺类(β -lactams)抗生素、喹诺酮类(quinolones)抗菌药物、抗组胺药(antihistamines)、镇痛药(analgesics)、抗精神失常药(agents against psychiatric disorders)、抗癌药(anti-cancer drugs)等,尤其是 β 受体阻断剂(β -blockers)、钙通道阻滞剂(Ca^{2+} channel blockers)和血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEIs)等,以及小剂量阿司匹林(aspirin)预防心脑血管栓塞性疾病,在临床治疗学中发挥着极其重要的作用。

目前,药学各学科随着相关学科不断发展变化和交叉渗透,逐渐发展成具有基础知识、基本理论和大量实验手段的重要学科。

1. 药物化学 根据受体等靶点的定量构效关系研究,由过去的随机、逐个、多步骤的液相合成发展到计算机辅助设计、定向一步固相合成药物的组合化学阶段,大大提高了新药研究的速度和命中概率。

2. 药理学 对新药的筛选已发展到高质高效的机器人筛选(高通量筛选, high throughput screening, HTS);对药物作用机理研究从整体、器官水平发展到细胞水平、分子水平、量子水平。

3. 药剂学 由一般制剂发展到缓释(slow release)、控释(controlled release)、速释制剂(immediate release formulation),以及靶向制剂(targeting preparation),纳米制剂(nano preparation),极大地提高了药物的生物利用度(bioavailability)以及治疗效果,降低了不良反应(adverse drug reaction, ADR);在生物药动力学理论指导下,由以工艺为主到