

“十一五”国家重点图书

普通高等教育制药类专业规划教材

药理学

主 编 ◎ 刘建文

副主编 ◎ 李 岩 金 鑫

主 审 ◎ 殷 明



华东理工大学出版社
EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

“十一五”国家重点图书
普通高等教育制药类专业规划教材

药 理 学

刘建文 主 编
李 岩 金 鑫 副主编
殷 明 主 审



华东理工大学出版社

EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

药理学/刘建文主编. —上海:华东理工大学出版社,
2010.4

(普通高等教育制药类专业规划教材)

ISBN 978-7-5628-2753-5

I. 药… II. 刘… III. 药理学—高等学校—教材
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 031835 号

“十一五”国家重点图书

普通高等教育制药类专业规划教材

药理学

主 编 / 刘建文

责任编辑 / 胡 景

责任校对 / 金慧娟

封面设计 / 陆丽君

出版发行 / 华东理工大学出版社

社 址:上海市梅陇路 130 号,200237

电 话:(021)64250306(营销部) (021)64252174(编辑室)

传 真:(021)64252707

网 址:press.ecust.edu.cn

印 刷 / 常熟华顺印刷有限公司

开 本 / 787 mm×1092 mm 1/16

印 张 / 16.25

字 数 / 464 千字

版 次 / 2010 年 4 月第 1 版

印 次 / 2010 年 4 月第 1 次

印 数 / 1—3000 册

书 号 / ISBN 978-7-5628-2753-5/R·18

定 价 / 38.00 元

(本书如有印装质量问题,请到出版社营销部调换。)

编委会名单

主 编：刘建文(华东理工大学 教授)

副主编：李 岩(北京理工大学 教授)

金 鑫(厦门大学 教授)

编 委：葛喜珍(北京联合大学 教授)

黄永平(华东理工大学 副教授)

杨靖亚(上海海洋大学 副教授)

徐 可(华东理工大学)

梁 欣(华东理工大学)

陈明苍(华东理工大学)

金 惠(华东理工大学)

前言

普通高等院校规划教材《药理学》，是根据2009年4月在武汉召开的“2009年全国高校制药工程专业(本科)教学研讨会暨教指委分委员会第五次全会会议”精神编写而成的，供理工类制药工程、药物制剂和药学等专业使用，也可供相关的科技工作人员参考。

本书紧紧围绕制药工程专业教育的培养目标，以“精理论，强实践；精基础，强应用；培养研究开发型和技术应用型的工程技术人才”为教材编写的核心指导思想。编写过程中力求体现教材必备的学术性、科学性、先进性、启发性和适用性。在遵循药理学的基本规律和系统性的基础上，根据理工类制药工程专业教学的需要，按照基本理论和基本知识“必需、够用”的原则，对章节结构和内容做了必要的调整和优化，删繁就简，突出本专业特色，收编了比较成熟的新理论和新药物，强调内容的新颖性和实用性。在内容编排上力争做到符合教学规律，使教师易教，学生易学。

全书共分为十四章，主要对药理学的基础知识作了介绍，具体内容包括药物效应动力学、药物在体内的代谢动力学、药物相互作用、外周神经系统药理、中枢神经系统药理、内脏系统药理、抗病原微生物药物药理等。根据制药工程教学指导分委员会的指导意见，特别增加了“中药药理学”的内容。

本书由华东理工大学、北京理工大学、厦门大学等院校编写，由刘建文担任主编。各章节的编写人员有：刘建文(第一～三章和第九～十二章)、金鑫(第四、七、十三章)、李岩(第六、七章部分)、葛喜珍(第十四章)、黄永平(第五、七章部分)、徐可(第八章)、梁欣(第十二章)、陈明苍(第九～十一章部分)。在编写过程中，本教研室的郭磊、叶依依等研究生帮助做了很多辅助工作，在此表示感谢！

本书承蒙上海交通大学殷明教授审阅，非常感谢！

由于时间仓促，书中存在不足和错误之处在所难免，敬请读者不吝赐教，以便再版时予以修订、充实和完善。

编者

2009年12月

目 录 Contents

第一章 绪论 / 1

- 一、药理学的内容与任务 / 1
- 二、药理学发展简史 / 1
- 三、药理学研究方法 / 2
- 四、新药研究过程 / 3

第二章 药物效应动力学 / 5

第一节 药物对机体的作用效应 / 5

- 一、药物作用方式及特点 / 5
- 二、药物的构效关系、量效关系 / 6
- 三、药物作用与不良反应 / 9
- 四、影响药效的因素 / 10

第二节 受体与药物效应 / 13

- 一、受体理论基本概念 / 13
- 二、受体类型及调节 / 13
- 三、受体-配体调节 / 15
- 四、第二信使的概念及作用 / 15
- 五、受体介导的信号转导途径 / 16
- 六、药物-受体相互作用 / 17

第三节 药效动力学研究方法 新动向 / 21

- 一、细胞水平研究 / 21
- 二、器官组织水平研究 / 21
- 三、分子细胞生物水平研究 / 22

第三章 药物代谢动力学 / 25

第一节 药物的体内过程 / 25

- 一、药物的跨膜转运 / 25
- 二、药物的体内过程 / 27

第二节 体内药量变化的时间过程 / 30

- 一、药物浓度-时间曲线 / 30
- 二、药代动力学模型 / 31

三、药物消除动力学模型 / 32

四、药代动力学的重要参数 / 33

五、连续多次用药的血药浓度变化 / 34

第三节 影响药物作用的因素 / 35

- 一、药物因素 / 35
- 二、机体因素 / 37
- 三、合理用药原则 / 38

第四章 药物相互作用 / 40

第一节 药动学的相互作用 / 40

- 一、药物在胃肠道吸收的改变 / 40
- 二、分布的改变 / 42
- 三、代谢作用的改变 / 42

第二节 药效学的相互作用 / 44

- 一、生理活性方面的相互作用 / 45
- 二、受体部位的相互作用 / 45

第三节 体外药物的相互作用 / 45

- 一、药物配伍禁忌 / 45
- 二、赋形剂与药物发生作用 / 46

第四节 中西药之间的相互作用 / 46

- 一、中西药物在药动学方面的相互作用 / 46
- 二、中西药物在药效学方面的相互作用 / 47

第五章 外周神经系统药理 / 48

第一节 传出神经系统药理概论 / 48

- 一、传出神经系统的结构与功能 / 48
- 二、传出神经系统的递质及受体 / 49
- 三、传出神经系统药物的作用方式和分类 / 51

第二节 胆碱受体激动药和作用

- 胆碱酯酶的药 / 52
- 一、胆碱受体激动药 / 52
- 二、胆碱酯酶抑制剂 / 54
- 第三节 胆碱受体阻断药 / 55
- 一、M 胆碱受体阻断药 / 56
- 二、N 胆碱受体阻断药 / 58
- 第四节 肾上腺素受体激动药 / 60
- 一、 α 受体激动药 / 60
- 二、 α 、 β 受体激动药 / 61
- 三、 β 受体激动药 / 63
- 第五节 肾上腺素受体阻断药 / 65
- 一、 α 受体阻断药 / 65
- 二、 β 受体阻断药 / 66
- 第六章 中枢神经系统药理 / 69
- 第一节 中枢神经系统药理学概论 / 69
- 一、中枢神经系统的细胞学基础 / 69
- 二、中枢神经递质及其受体 / 70
- 三、中枢神经系统药物作用的基本方式 / 73
- 第二节 局部麻醉药 / 74
- 一、局部麻醉药药理作用 / 74
- 二、局部麻醉的方法 / 75
- 三、常用的局麻药 / 76
- 四、影响局麻药作用的因素 / 77
- 第三节 全身麻醉药 / 77
- 一、吸入性麻醉药 / 77
- 二、静脉麻醉药 / 79
- 三、复合麻醉药 / 79
- 第四节 抗焦虑药和催眠药 / 80
- 一、抗焦虑药和催眠药概述 / 81
- 二、苯二氮革类药物 / 81
- 三、苯二氮革拮抗剂 / 85
- 四、巴比妥类药物 / 85
- 五、新型抗焦虑药和催眠药 / 86
- 第五节 抗癫痫药和抗惊厥药 / 87
- 一、抗癫痫药概述 / 87
- 二、常用的抗癫痫药 / 89
- 三、抗惊厥药 / 92
- 第六节 治疗中枢神经系统退行性疾病药 / 92
- 一、抗帕金森病药 / 92
- 二、抗阿尔茨海默病药 / 95
- 第七节 抗精神失常药 / 97
- 一、抗精神失常药概述 / 97
- 二、抗精神病药 / 99
- 三、抗躁狂抑郁症药 / 102
- 四、抗焦虑药 / 103
- 第八节 镇痛药 / 103
- 一、镇痛药概述 / 104
- 二、阿片生物碱类镇痛药 / 105
- 三、人工合成镇痛药 / 108
- 四、阿片受体部分激动剂和激动-拮抗药 / 109
- 第九节 解热镇痛抗炎药 / 110
- 一、概述 / 110
- 二、解热镇痛抗炎药共同作用机制 / 111
- 三、常用的解热镇痛抗炎药 / 113
- 四、抗痛风药 / 118
- 第七章 内脏系统药理 / 119
- 第一节 钙通道阻滞剂 / 119
- 一、钙通道阻滞剂的发展简史 / 119
- 二、钙通道阻滞剂的分类 / 119
- 三、钙通道阻滞剂的药理作用 / 119
- 四、临床常用的钙通道阻滞剂 / 121
- 第二节 抗心律失常药 / 124
- 一、心律失常的电生理基础 / 124
- 二、常用抗心律失常药 / 127
- 第三节 利尿药和脱水药 / 130
- 一、利尿药 / 130
- 二、常用利尿药 / 131
- 三、渗透性利尿药 / 134
- 第四节 抗高血压药 / 134
- 一、抗高血压药的分类 / 135
- 二、交感神经抑制药 / 136

- 三、利尿药 / 138
- 四、血管扩张药 / 138
- 五、钙拮抗药 / 139
- 六、影响肾素-血管紧张素系统的
降压药 / 139
- 七、其他抗高血压药 / 141
- 第五节 抗充血性心力衰竭药 / 141
 - 一、强心苷 / 142
 - 二、非苷类正性肌力药 / 145
 - 三、肾素-血管紧张素系统(RAS)
抑制剂 / 145
 - 四、利尿药 / 146
 - 五、扩张血管药 / 146
 - 六、 β 受体阻断药 / 146
- 第六节 抗心绞痛药 / 147
 - 一、有机硝酸酯类 / 147
 - 二、 β 受体阻滞药 / 149
 - 三、钙拮抗药 / 149
- 第七节 抗动脉粥样硬化药 / 150
 - 一、调血脂药 / 150
 - 二、抗氧化药 / 152
 - 三、多烯脂肪酸类 / 153
- 第八节 血液系统药理 / 154
 - 一、抗凝血药 / 154
 - 二、抗血小板药 / 156
 - 三、纤维蛋白溶解药 / 157
 - 四、促凝血药 / 157
 - 五、抗贫血药 / 158
 - 六、促进白细胞增生药 / 159
 - 七、血容量扩充剂 / 160
- 第九节 消化系统药理 / 160
 - 一、消化系统药物的分类及作用机理 / 160
 - 二、常用的消化系统药物 / 161
- 第十节 呼吸系统药理 / 168
 - 一、平喘药 / 168
 - 二、镇咳药 / 171
 - 三、祛痰药 / 173

第八章 激素类药物药理 / 175

第一节 肾上腺皮质激素类药物 / 175

- 一、糖皮质激素 / 176
- 二、盐皮质激素 / 178
- 三、促皮质素及皮质激素抑制药 / 178

第二节 性激素类药物与避孕药 / 178

- 一、性激素 / 178
- 二、性激素类药物 / 179
- 三、避孕药 / 181
- 四、治疗 ED 的药物 / 183

第三节 甲状腺激素及抗甲状腺药 / 184

- 一、甲状腺激素 / 184
- 二、抗甲状腺药 / 185

第四节 胰岛素及口服降血糖药 / 187

- 一、胰岛素 / 187
- 二、口服降血糖药 / 189

第九章 抗病原微生物药物药理 / 192

第一节 概述 / 192

第二节 抗病原微生物药物的分类及 作用机理 / 193

- 一、抑制病原微生物细胞壁形成的药物作
用机理 / 193
- 二、影响病原微生物细胞膜通透性的药物
作用机理 / 194
- 三、影响病原微生物蛋白质合成抗病原微
生物药物作用机理 / 195
- 四、影响病原微生物核酸代谢的药物作用
机理 / 196
- 五、其他作用机理 / 197

第三节 主要抗病原微生物药物介绍 / 197

第十章 抗寄生虫病药物药理 / 205

第一节 概述 / 205

第二节 抗寄生虫药物的分类及作用 机理 / 206

- 一、影响寄生虫能量代谢 / 206
- 二、影响寄生虫膜功能 / 206
- 三、影响寄生虫蛋白质代谢 / 207

四、影响寄生虫核酸代谢 / 207	
五、影响寄生虫内自由基变化 / 207	
六、影响寄生虫微管 / 207	
七、影响寄生虫神经系统 / 207	
八、其他类 / 208	
第三节 主要寄生虫药物介绍 / 208	
第十一章 抗病毒药物药理 / 212	
第一节 概述 / 212	
第二节 抗病毒药物的分类 / 212	
第三节 主要抗病毒药物介绍 / 212	
第十二章 抗肿瘤及免疫药物药理 / 215	
第一节 抗肿瘤药物 / 215	
一、概述 / 215	
二、抗肿瘤药物的分类及作用机理 / 215	
三、主要抗肿瘤药物介绍 / 218	
第二节 免疫药物 / 220	
一、免疫应答和免疫病理反应 / 220	
二、免疫抑制剂 / 220	
三、免疫促进剂 / 221	
第十三章 药物滥用与药物依赖性 / 223	
第一节 概述 / 223	
一、药物依赖性 / 223	
二、药物滥用 / 223	
三、依赖性药物分类 / 224	
第二节 药物依赖性形成的机制 / 225	
一、概述 / 225	
二、几种成瘾性物质 / 225	
第三节 常见依赖性药物 / 226	
一、阿片类 / 226	

二、可卡因 / 227	
三、大麻 / 227	
四、镇静催眠药 / 227	
五、苯丙胺类 / 228	
六、致幻剂类 / 229	
七、氯胺酮 / 229	
八、乙醇 / 229	
第十四章 中药药理学 / 231	
第一节 概述 / 231	
第二节 各论 / 231	
一、解表药 / 231	
二、清热药 / 234	
三、活血化瘀药 / 236	
四、补益药 / 238	
五、止血药 / 241	
六、利水渗湿药 / 242	
七、理气药 / 243	
八、温里药 / 244	
九、平肝息风药 / 245	
十、泻下药 / 245	
十一、祛风湿药 / 246	
十二、开窍药 / 247	
十三、芳香化湿药 / 247	
十四、安神药 / 247	
十五、止咳平喘药 / 247	
十六、消食药 / 248	
十七、外用药 / 248	
十八、收涩药 / 248	

第一章 绪 论

一、药理学的研究内容与任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(含病原体)相互作用及其规律的学科,为临床疾病防治、合理用药提供基本的理论知识和科学的思维方法。药物(drug)是指能影响机体活动和器官组织生理功能,改变细胞代谢的物质,包括天然药物、合成药物、生物制品和基因工程药物等。通常避孕药和保健药也列入药物的范畴。

药理学的内容一般包括两方面,一是研究药物对机体的作用及其机制,即药物效应动力学(pharmacodynamics),又称药效学;二是研究药物在体内的过程及所产生的变化和规律,即药物代谢动力学(pharmacokinetics),又称药动学。

药理学是以生理学、生物化学、病理学、病原微生物学、免疫学、分子生物学等学科为理论依据,在药效学和药动学的研究基础上指导临床合理用药,是基础医学与临床医学和医学与药学的桥梁学科。药理学的学科任务是阐明药物对机体的作用及机制,机体对药物作用的影响和规律性,为研究开发新药,发现药物新的应用途径以及其他生命科学领域研究提供实验依据和研究方法。

二、药理学发展简史

现代药理学的发展最早可追溯至公元前1世纪。我国最早的药物学著作《神农本草经》曾系统总结了365种植物、动物和矿物药材及其用法,其中大部分药物至今仍得到广泛应用。唐代(公元659年)的《新修本草》也称《唐本草》,是世界上第一部政府颁布的药典。《新修本草》共收载药物844种,比西方最早的纽伦堡药典约早833年。明朝的李时珍经长期行医、采药、考证及总结其用药经验而浓缩撰写成《本草纲目》(公元1596年),共收载药物1892种,约190万字。他提出了较科学的药物分类方法,叙述了药物的生态、形态、性味和功能,促进了祖国医药的发展。该书已受到国际医药界的广泛重视并被译成多种文字,对药理学的发展做出了杰出贡献。

药理学的建立与发展同科学技术的发展密切相关。在西方国家,药物知识最初停留于药物学(materia medica)阶段。如公元2世纪,西方药学家盖伦(Galen)撰写了许多药学书籍,并创造了阿片酊等药物制剂。18世纪,意大利生物学家Fontana(1720—1805)通过动物实验,对一千多种药物进行毒性测试,提出了天然药物均有其活性成分,均能选择性作用于机体的某个部位而引起典型的生物学反应。19世纪初,随着化学、生物学及生理学的发展,德国的Serturner(1804)从阿片中提出吗啡,用狗做实验证明其具有镇痛作用。法国的Magendie(1819)和Bernard(1856)用青蛙实验分别确定了土的宁作用于脊髓,筒箭毒碱作用于神经肌肉接头,阐明了它们的药理作用特点,为药理学发展提供了可靠的实验方法。在此基础上,德国的Buchheim(1820—1879)建立了世界上第一个药理学实验室,创立了实验药理学。此后,他的学生Schmiedbergy(1838—1921)用动物实验方法研究药物对机体的作用,分析药物的作用部位,继续发展了实验药理学而称为器官药理学。以上这些工作都对现代药理学的建立和发展做出了伟大的贡献。

20世纪初,德国的Ehrlich(1909)发现肿凡纳明606的锥虫病和梅毒治疗作用,从而进入了合成药物治疗传染病的新时代。以后,德国的Domagk(1935)发现磺胺类药物可治疗细菌感染。此外,英国的Florey(1940)在Fleming(1928)研究的基础上,自青霉菌培养液中分离得到青霉

素,并将其应用于临床,开创了抗生素治疗细菌感染和寄生虫病的新纪元,促进了化学治疗学(chemotherapy)的发展。

近年来,随着生理学、生物化学、免疫学、微生物学、病理学、分子生物学和细胞生物学等的迅猛发展及相互融合,以及新技术如细胞和组织培养、微电极检测、同位素技术、电子计算机技术和各种生物色谱技术、生物工程技术等的广泛应用,药理学有了突飞猛进的发展。对于药物作用机制的研究已深入到细胞、亚细胞、受体、分子和量子水平,如现已分离纯化得到多种受体(如 N 胆碱受体等),阐明多种药物在细胞、分子水平的调控作用机制。此外,随着各项技术的发展,药理学研究领域也出现了许多分支学科,如分子药理学、神经药理学、免疫药理学、遗传药理学、临床药理学等,分别从不同方面研究药物作用的基本理论。这些学科的发展充实丰富了药理学的研究内容,为更清晰地阐明药物作用机制提供了理论和实践基础。

三、药理学研究方法

现代药理学的发展以其他生命科学和化学学科知识为基础,以科学实验为研究手段,既是一门理论学科,也是一门实践学科,即严格控制条件,在整体、器官、组织、细胞和分子水平上观察药物的作用及其机制。常用的药理学实验方法包括整体(in vivo)与离体(in vitro)功能检测法、行为学实验方法、形态学实验方法、生物检定法(bioassay)、电生理学方法、细胞和亚细胞结构功能检测法、蛋白质与细胞因子功能检测法、生物化学和分子生物学方法以及免疫学和化学分析法等。根据研究对象不同,又可将研究方法分为基础药理学方法与临床药理学方法。基础药理学方法以实验动物为对象,研究药物与动物机体相互作用的规律,主要包括实验动物学、实验治疗学、药代动力学研究。

实验动物科学(laboratory animal sciences)是研究有关实验动物和动物实验的一门新兴学科。前者是以实验动物本身为对象,专门研究它的育种、保种(培育新品种,保持原有品系的遗传特性)、生物学特性(包括解剖,生理,生化,生殖及生态等特点)、繁殖生产、饲养管理以及疾病的诊断、治疗和预防,以期达到如何提供标准的实验动物;后者是以实验动物为材料,采用各种方法在实验动物身上进行实验,研究实验过程中实验动物的反应、表现及其发生发展规律等问题,着重解决实验动物如何应用到各个科学领域中,为生命科学和国民经济服务。

药物和化工产品的副作用,对生命的影响程度包括致癌、致病、致畸、致毒、致突变、致残、致命,都是从实验动物的试验中获得结果。如制药和化学工业产品,不用实验动物进行安全试验,包括“三致”(致癌、致畸、致突变)试验,直接给人类应用将会造成十分严重的恶果。历史上在 1962 年,西德某药厂生产一种安眠药 Thalidomide,推广给孕妇使用,结果在若干年后发现畸胎发生率增高,究其原因就是与孕妇服用 Thalidomide 有关。在对人体的各种生理现象和病理机制及疾病的防治研究中,实验动物是人的替难者。譬如,癌症是威胁人类健康的最严重疾病之一,由于在肿瘤的移植、免疫、治疗等研究中使用了裸鼠等无菌动物,对各种恶性肿瘤的致癌原因,尤其是化学致癌物质、病毒致癌、肿瘤的病毒、免疫、治疗等方面的研究有了极大的进展。计划生育研究有相当多的工作也是在动物身上做的。巴甫洛夫条件反射试验和我国生物学家朱洗成功研究的无外祖父的蟾蜍,即由动物实验进行成功。各种疾病,如高血压、动脉硬化、心脏病、甲状腺疾病、糖尿病、肥胖症、肺炎、支气管哮喘、肺气肿、矽肺、神经系统疾病、精神病、重症肌无力、胃病、肾病、肺病、胰病、胆病、畸形、传染病及外科病等发病、治疗与痊愈的机制及其生理、生化、病理、免疫等各方面的机理,都经过动物实验加以阐明或证实。

药代动力学是药理学研究的一个重要内容,它是应用动力学原理与数学处理方法,定量描述药物在体内的动态变化规律,研究通过各种途径进入人体的药物,其吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion),即 ADME 过程,并且探讨药物在体内发生的代谢或者生物转化途径,进一步确证代谢产物的结构,研究代谢产物的药效或者毒性,使其结果为

新药的定向合成、结构改造和筛选服务。

理想的药物需要具有持久的药物作用时间和良好的生物利用度。每年都会有大量的候选药物因为其药代动力学参数和代谢特征不佳而被淘汰。因此,在新药的设计、筛选过程中,应该考虑候选药物可能出现的代谢特征以及药代参数特点,以获得更为有效的药物。体内药物动力学和代谢研究在新药的研发过程中是相当重要的,需要申报临床研究的药物都必须进行临床前药代动力学研究。除了传统的动物实验以外,目前一些体外实验技术,如组合给药技术、代谢预测模型以及体外肝代谢研究等,也在新药研发筛选过程中应用。这些技术的应用使药物代谢及动力学的筛选变得简便,几种技术的互补将大大加快新药研发的进程。把药代动力学研究的 ADME 过程放在新药筛选和发现阶段研究,对候选药物进行 ADME 的综合评价,预测和完善化合物的最佳结构,已经成为新药研究中的一个非常重要的内容。良好的药动学参数和代谢特征是具有发展前景的先导化合物所必备的。由大量组合化学技术产生的大量化合物和传统制备分离技术得到的天然产物中的成分,需要采用快速、简便并且结果可靠的体内外实验方法和技术进行筛选以供进一步的结构优化。将体外模型预测和组合给药相结合,对化合物进行粗筛,通过对得到的数据进行分析,确定进一步的实验方法,采用体内外代谢技术研究其代谢特征,并对相似结构的化合物进行代谢预测等。因此,药代动力学实验研究结合最新的色谱分析技术和计算机技术形成的新的药物代谢和动力学研究体系,将会为创新药物的优化结构和设计提供新的思路。

临床药理学研究则是以人体为对象,研究药物与人体的相互作用规律,阐明药物的临床疗效、不良反应、体内过程及新药临床评价等。它以药理学和临床医学为基础,阐述药物代谢动力学(简称药动学)、药物效应动力学(简称药效学)、毒副反应的性质、机制及药物相互作用规律等;以促进医药结合、基础与临床结合,指导临床合理用药,提高临床治疗水平,推动医学与药理学发展为目的。它区别于临床前药理研究的主要特征是,临床药理学研究是在人体内进行的。临床药理研究是评价新药的最重要的内容之一。临床药理学的基础是基础药理学和临床医学,其范围涉及临床用药科学研究的各个领域,包括临床药效学、临床药物代谢动力学、新药临床试验、临床疗效评价、不良反应监测、药物相互作用以及病原体对药物的耐药性等。

四、新药研究过程

药品是特殊的商品,其应用对象是人体,应用效果与用药者的健康甚至生命安全息息相关。因此,各国对药品的研制、审批、生产、销售环节均制定了相应的法律法规进行规范化管理。

新药(new drug)指我国未生产过的药品,其来源包括天然产物、半合成及全合成化学物质以及基因工程药物。此外,已生产过的药品改变剂型,改变给药途径,增加新的适应证或制成新的复方制剂,亦属新药范围。

新药开发是一个非常严格复杂的过程,各类药物不尽相同,药理毒理学研究更是必不可少的关键步骤。新药研究过程大致可以分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测(post-market surveillance)三个阶段。

1. 临床前研究

临床前研究是新药研发从实验研究过渡到临床应用必不可少的阶段,主要包括药物化学研究和药理学研究。药物化学研究主要包括制备工艺路线,提取纯化方法,理化性质及纯度、稳定性研究,剂型选择与处方筛选,制备工艺、检测方法和质量指标等内容。药理学研究包括以符合《实验动物管理条例》要求的实验动物为对象进行药效学、药动学及毒理学研究。由于人体和动物对药物作用具有种属差异性,且一些药物不良反应由于检测手段难以量化而无法在动物模型中得到准确观察,因此最终必须依靠临床药理研究才能对药物作出准确的评估。

2. 临床研究

临床研究是以人体为研究对象,以药理学和临床医学为基础评价药物对人体的作用效果,包括

临床试验和生物等效性试验。

临床试验分为以下几个阶段。

(1) I 期临床试验 I 期临床试验又称初步临床药理学及人体安全性评价试验。以健康志愿者为对象,观察人体对已通过临床前安全有效性评价的新药耐受性和药代动力学,为后续研究提供给药依据。

(2) II 期临床试验 II 期临床试验是在初步评价治疗作用的阶段,进行随机双盲对照的临床试验。主要是对新药的有效性及其安全性作出初步的评价,为 III 期临床试验研究设计和给药方案提供依据。

(3) III 期临床试验 III 期临床试验是确证治疗作用效果的阶段,新药批准上市前,试生产期间扩大的多中心临床试验。目的是进一步验证新药的安全性、有效性,评估药物实际作用的风险利益,并为药物注册申请提供依据。

(4) IV 期临床试验 新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段为 IV 期临床试验。目的是考察在长期广泛使用的条件下,药物效果和不良反应情况以及改进给药剂量等。此期即上市后药物监测期。新药监测期自批准该新药生产之日起计算,不超过 5 年。对于不同的西药,根据其现有的安全性研究资料、国内外研究状况来确定不同的监测期限。

(刘建文)

第二章 药物效应动力学

药物效应动力学(pharmacodynamics),又称“药效学”,是研究药物对机体的作用、作用原理及作用规律的一门分支学科。药效学研究主要探讨药物与机体的作用及机制,着重从基本规律方面讨论药物作用中具有共性的内容,以阐明药物防治疾病的原理及规律。研究药物效应的临床意义是明确药物对机体的药理作用特点及原理,研究影响药效的各种因素,选择最佳的用药方案,制定切合实用的药物联用组合,合理用药,发挥最佳疗效。对新药开发的意义在于通过其研究共同规律及机制,进行定性和定量的研究,从自然界及化学合成制备中获得更加有效、不良反应更少、成本更低的先导化合物,再经过后续一系列制剂制备,最终得到符合“三小五方便”的药物。

第一节 药物对机体的作用效应

药物是指用于治疗、预防和诊断疾病的化学物质。古代用药以动植物来源为主,其本质是化学物质。无论是来源于自然界的天然产物,还是采用人工合成修饰制备的药物,对机体均能产生一定

一、药物作用方式及特点

1. 药物作用基本概念及特点

药物作用(drug action)是指药物对机体各部位组织、器官的直接作用。药物效应(drug effect)或称药理效应(pharmacological effect),是指药物初始作用后,引起机体组织器官生理形态、生化功能发生改变,是机体对药物作用的具体表现,是药物作用的反应结果。如临床眼科治疗青光眼常用的M胆碱受体激动剂毛果芸香碱,可兴奋眼睛虹膜中瞳孔括约肌(环状肌)的M胆碱受体,使括约肌收缩,进而引起瞳孔变小,虹膜周围前房角间隙变大,房水回流通畅,眼压下降。前者是药物作用,后者是药物效应,两者从不同角度描述药物-机体作用,一般可相互通用。

药理效应主要表现为机体器官原有形态、功能水平的改变。以机体器官功能改变为分类标准,其基本作用方式分为两种:功能水平升高称为兴奋(excitation)、激动(augmentation),功能水平降低称为抑制(depression)、麻痹(paralysis)。如,强心苷可增强心肌收缩性,使心输出量增加,改善动脉系统缺血情况;又如,巴比妥类药物可抑制中枢神经系统,用于镇静和催眠。药物对机体作用后,由过度兴奋转为衰竭(failure),则是一种特殊形式的抑制。

2. 药物作用途径及方式

药物通过与机体发生生理化学反应,体现其药物效应。药物进入机体的方式不同,发挥药物效应也不尽一致。常见给药途径(administration route)分为口服给药(oral)、静脉注射(intravenous injection)、肌肉注射(intramuscular injection)、透皮吸收(penenated)、直肠吸收及其他直接吸入肺部的气雾剂、滴剂等。同一种药物采用不同的给药途径,其药理效果不同。如口服硫酸镁不易消化,可导致腹泻脱水;采用静脉注射可舒张血管收缩肌,使血管扩张,降低血压。不同药物采取合适的给药途径,可获得满意的治疗效果。如用于治疗糖尿病的胰岛素口服后无法经胃肠吸收,只能采用皮下注射方式产生药物作用。

根据药物作用部位不同,通过药物吸收进入血液循环系统,从而分布到相关部位、器官发生作用称为全身作用(general action)或系统作用(systemic action)。如静脉注射青霉素水溶液,可起到退热镇痛的效果。无需药物吸收,直接在用药部位发挥的作用称为局部作用(local action),如大多数的中药贴膏剂型可直接缓解肌肉酸痛、关节疼痛,显示其药物效果。根据疾病生成原因进行药物治疗称为对因治疗(etiological treatment),又称“治本”。如因缺少维生素 A 而导致的“夜盲症”,通过补充一定剂量的维生素 A 或维生素 A 制剂,即可治愈。对症治疗(symptomatic treatment)则是用药物改善疾病症状,使其病情缓解,症状减轻,但不能消除病因。一般来说,对因治疗与对症治疗相辅相成。但在紧急情况下,如在对危重病人的救治中,对症治疗优先于对因治疗,可稳定患者病情,阻止进一步恶化,为根除疾病争取宝贵时间。在中医药治疗原则中,“论证辨治”是对因治疗与对症治疗的结合,通过症状及其原因归结到某一类“证”,进一步仔细辨认其主要矛盾与影响因素,选择适合个体的药物进行治疗。

现代分子药理学从微观的角度解释药物效应,将药物作用看作是药物与其特定位点的结合,有的放矢,从分子机制上阐明药物的作用方式。近年来,这方面的研究发展十分迅速,一般认为药物作用靶点有酶、载体分子、离子通道、受体、免疫系统、相关基因及基因组等。有针对性地开发药物,可克服传统药物副作用大,不良反应多的缺点,更具有选择性和特异性,极大地促进了新药研究,也提高了临床用药的目的性和有效性。

二、药物的构效关系、量效关系

药物本质是化合物,其理化性质与药物的药理作用密切相关。不同药物的化学结构决定了其药理效应,如官能团相同、结构相似的药物一般具有类似的药理效应,而同一化合物由于空间立体构象不同,则很可能其药物效应完全不同。同时,药物效应也取决于药物的血药浓度,药物剂量与效果之间存在重要的关系。

1. 构效关系

药物小分子进入机体后,通过与相应的作用靶点结合发挥作用。构效关系(structure-activity)是药物化学结构与其药物效应之间的关系。早期的构效关系研究以定性、直观的方式推测药物化学结构与药物作用结果的关系,从而推测靶活性位点的结构,设计新的活性物质结构。随着信息技术的发展,以计算机为辅助工具的三维模拟技术成为构效关系研究的主要手段,定量构效关系(QSAR)也成为合理药物设计的重要方法之一。

药效功能基团(functional group)理论认为,药物与靶点作用是靶点对药物的识别,继而结合并发挥药物作用,其功能基团是符合靶点对药物分子识别结合的主要立体空间化学分子结构要素——特定的基团或结构骨架。一般来说,具备功能基团的药物,就具备发挥特定药物效应特性的潜力,其具体效果可待进一步验证。早期的药物化学理论认为功能基团对于发挥药物效应是必要的,如苯二氮草类药物多为 1,4-苯并二氮草衍生物,具有相同的母核化合物结构,种类很多,临床常用作镇静催眠药。随着计算机模拟技术的兴起,功能基团概念进一步扩充,从一系列特定的化学基团、相似的骨架结构,外延为具有相似化学基团在空间特定位置的组合,如吗啡与哌替啶并不具有相同的结构骨架,但却具有相同的药效团,因而可以产生相近的生理活性。

药物进入机体后,以一定空间结构作用于机体,其空间立体构象对药物效应产生重要的影响。这种影响主要体现在光学异构(optical isomerism)、几何异构(geometric isomerism)及空间构象异构(conformational isomerism)这三个不同的方面。光学异构分子存在手性中心,两个对映体互为镜像和实物,除光学特性不一致,其理化性质相同,但药理活性则有许多不同的情况。如 D-(+)-异丙肾上腺素作为支气管舒张剂,比 L-(-)-异丙肾上腺素作用强 800 倍(图 2-1);D-(+)-肾上腺素的血管收缩作用比 L-(-)-肾上腺素强 10 倍以上。L-(+)-乙酰基- β -甲基胆碱治疗痛风的效果比 D-(+)-乙酰基- β -甲基胆碱强约 200 倍。几何异构是由双键或环等刚性或半刚性系统

导致基团旋转角度不同而产生的现象。如在雌激素构效研究中发现,顺式己烯雌酚中两个羟基距离为 0.72 nm,而反式己烯雌酚中两个羟基距离为 1.45 nm(图 2-2),药用效果显著增强。有些药物会以不同的空间立体构象与不同的靶点结合,所起药物作用亦不相同。例如,组胺可以偏转式构象与 H_1 受体结合,诱导炎症反应;又可以反式构象与 H_2 受体结合,抑制胃酸分泌。

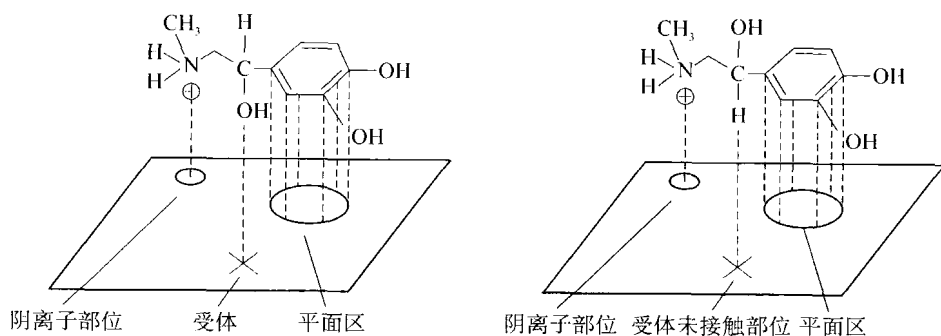


图 2-1 D-(-)-异丙肾上腺素、L-(+)-异丙肾上腺素与受体结合示意图

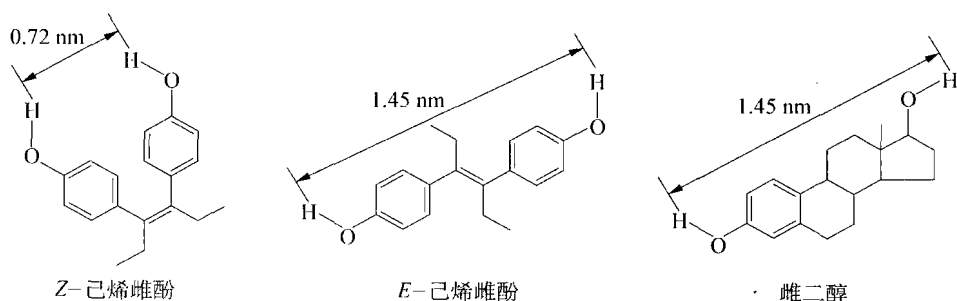


图 2-2 己烯雌酚几何异构示意图

2. 量效关系

剂量-效应关系(dose-effect relationship)是指在一定剂量范围内,药物效应随药物剂量减小或浓度降低而减弱,随药物剂量增大或浓度升高而增强,药物剂量大小与血药浓度成正比的关系,简称量效关系。以药理效应为纵坐标、药物剂量或药物浓度为横坐标作图可以得到药物的量效曲线。由于药物效应与血药浓度关系更为密切,在药理学研究中,常用血药浓度-效应关系(concentration-effect relationship)来直观表现这种关系。将药物剂量或药物浓度改用对数值作图,则呈典型的对称 S 形曲线,这就是通常所说的量效曲线。通过量效曲线,可直观分析药物剂量与效应之间的关系,有利于深入了解药物性质及用药规律,更好地指导临床用药。

根据不同的观测指标,可将量效曲线分为量反应和质反应两种。药物效应强度呈连续性量变,其变化量高低、多少可用具体数值或量的分级表示,称为量反应(grade response),如药物作用后血压的升降、平滑肌收缩或舒张的程度、脑部电流变化量等,可用具体数值或最大反应的百分率表示。有些药理效应只能用全或无、阳性或阴性表示则称为质反应(quantal response),如死亡与生存、抽搐与不抽搐等,需用多个动物或多个实验标本以阳性反应率表示。

(1) 量反应的量效曲线 以剂量或浓度为横坐标,药物效应为纵坐标作图,便得到量反应的量效曲线,它是一先上升、后平行的曲线(图 2-3)。能引起药理效应的最小剂量或最小浓度称最小有效剂量(minimal effect dose)或最低有效浓度(minimal effect concentration),亦称阈剂量或阈浓度(threshold dose or concentration)。剂量或浓度增加,效应强度亦随之增加;当效应增加到一定程度后,若继续增加药物剂量或浓度而效应不再增加,此时的药理效应极限称为最大效应。在量反

应中称为最大效能(maximum efficacy),它反映了药物的内在活性。如果反应指标是死亡,则此时的剂量称为最小致死量(minimum lethal dose)。如将剂量转化成对数剂量,将效应转换为最大效应百分率,则量效曲线为一左右对称的S形曲线。

(2) 质反应的量效曲线 参照阳性观测指标,以药物剂量或药物浓度的区段出现的阳性频率作图,得到呈正态分布的曲线称为质反应的量效曲线。如以对数剂量为横坐标,随剂量增加的累计阳性反应率为纵坐标作图,同样也可得到一条典型的对称S形量效曲线(见图2-3)。

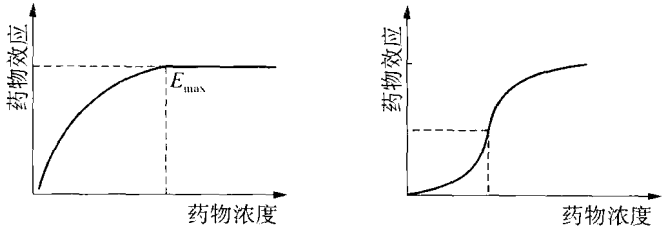


图2-3 量反应的量效曲线与质反应的量效曲线

(3) 半数有效量、半数致死量及治疗指数 半数有效量(median effective dose)是能引起50%阳性反应(质反应)或50%最大效应(量反应)的浓度或剂量,分别用半数有效浓度(EC_{50})及半数有效剂量(ED_{50})表示。如果效应指标为中毒或死亡,则可改用半数中毒浓度(TC_{50})、半数中毒剂量(TD_{50})或半数致死浓度(LC_{50})、半数致死剂量(LD_{50})表示。 LD_{50} 及 ED_{50} 常可通过动物实验从质反应的量效曲线上求出。在药物安全性评价中, TD_{50}/ED_{50} 或 TC_{50}/EC_{50} 的比值称为治疗指数(therapeutic index),它是药物的安全性指标。治疗指数为4的药物相对较治疗指数为2的药物安全。

一般治疗指数越大,药物越安全。但只用治疗指数来衡量一个药物的安全性有时并不可靠。有的药物在未充分发挥疗效时,可能已经导致少数患者中毒,造成TD与ED两条量效曲线重叠,即 ED_{95} 有可能大于 TD_5 。较好的药物安全性指标是 $ED_{95} \sim TD_5$ 间的距离,称为安全范围(margin of safety),其值越大越安全。药物安全性与药物剂量或浓度有关,因此一般应用时需将ED与TD两条曲线同时画出加以比较,见图2-4。

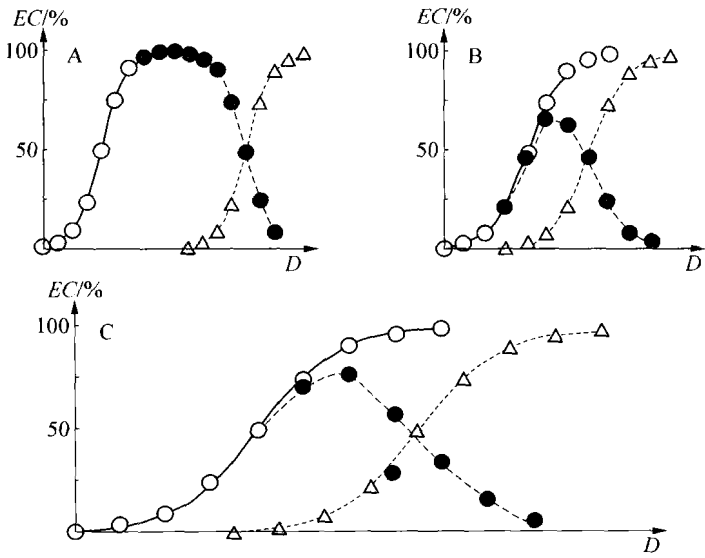


图2-4 药物的安全性指标:治疗指数及安全范围

○—有效量的量效关系; △—中毒量的量效关系; ●—有效百分数减中毒百分数