

高等院校“十二五”规划教材

GAODENG YUANXIAO SHIERWU GUIHUA JIAOCAI

药理学

YAOLIXUE (双语)

主编◎罗学刚 周庆峰

高等院校“十二五”规划教材

GAODENG YUANXIAO SHIERWU GUIHUA JIAOCAI

药理学

YAOLIXUE (双语)

主编◎罗学刚 周庆峰

常州大学图书馆
藏书章



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

内容提要

本书由国内 11 所高校、相关科研院所的药理学教学科研一线工作人员根据多年教学科研经验共同编写而成。教材紧贴国内高等院校本科生药理学双语教学的现状,极具实用性和指导性。全书分 37 章,内容涵盖了药理学的基础理论、基本知识及重要类别药物等。教材对已被临床应用及学界所接收的新型药物及新概念进行了必要的补充。为解决国内缺少理想的本科“药理学”双语教材的问题,本书在以中文为主体的基础上,对代表性药物的药理学要点知识给出了中英文对照,将药理学专业词汇加以整理并进行了词根拆解。本书不仅适用于我国高等院校医学、药学及相关专业的药理学本科教学,而且也可用于临床医生、药师及其他医药专业人员的学习与参考。

图书在版编目(CIP)数据

药理学/罗学刚 周庆峰 主编. 2 版. —武汉:华中科技大学出版社,2016.6
ISBN 978-7-5609-9002-6

I. ①药… II. ①罗… ②周… III. ①药理学—高等学校—教材 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 102644 号

药理学

罗学刚 周庆峰 主编

策划编辑:王京图

责任编辑:王京图

封面设计:侯建军

责任校对:欧阳智强

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

武汉喻家山 邮编:430074 电话:(027)81321915

录 排:北京纬图文化传媒有限公司

印 刷:北京旺鹏印刷有限公司

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:28.5

字 数:580 千字

版 次:2016 年 6 月第 2 版第 2 次印刷

定 价:49.80 元



本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线:400-6679-118,竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

编委会

主 编：

罗学刚(天津科技大学)

周庆峰(商丘师范学院)

副主编：

王 培(第二军医大学)

李世刚(三峡大学)

吴国江(河北农业大学)

赵子剑(怀化学院)

刘静霆(邵阳学院)

编 委：(按姓名拼音排序)

方海红(江西科技师范大学)

高金龙(河北科技大学)

郝 琨(中国药科大学)

李冬洁(同济大学附属第十人民医院)

赖 朋(西华大学)

刘昆梅(宁夏医科大学)

蒲春霞(成都大学)

施 媚(安徽师范大学)

田 徽(绵阳师范学院)

王 楠(天津科技大学)

辛中帅(中国食品药品检定研究院)

殷润婷(南通大学)

赵文锋(中国药科大学)

序

改革开放以来,我国的医药产业获得了迅猛的发展。目前,我国药品销售额已超过法国和德国,成为继美国和日本之后的全球第三大药品市场,而制药厂的数量则已多达 5000 多家,药品生产总量已跃居世界第一。此外,中国加入 WTO 已逾十年,这使得医药产业的发展必须契合国际化和全球化的需要。为此,培养具有国际竞争力的新型医药学专业人才刻不容缓,而药理学作为连接医学与药学的重要专业课程,对其开展双语教学,具有十分重要的现实意义。

然而,迄今国内的药理学双语教材出版情况尚无法很好的满足实际教学工作的需求。本书的 13 位编者均为从事药理学教学科研一线工作多年的青年学者,他们年富力强、思维活跃,并在各自的工作中,始终重视药理学教学实践工作,对其双语教学方式进行了深入的探索,积累了宝贵的经验,也从中发现了一些不足之处。本书便是他们集合多年教学科研经验共同编写而成的,与以往的药理学教材相比,本书具有以下特点:

(1)通过对目前国内各主要版本的《药理学》教材进行分析比较,同时参照我国各教学指导委员会对制药工程等相关专业的规范要求、参考国外英文版《药理学》教材及学科发展现状,对教学内容进行了广泛的“精选”,以使其适合我国医药相关专业本科培养需求及特点;

(2)通过以中英文对照形式给出药理学重点知识,将药理学专业词汇加以整理并进行词根拆解等方式,使同学们能够在学习药理学核心知识的同时,强化对专业英语的学习,从而在专业知识的学习与外语能力的提高间实现有效的平衡,凸显了双语教学特点;

(3)本书还对传统的《药理学》教学内容进行了更新,以符合学科实际发展情况的需求。例如:目前生物技术药物的开发与应用早已如火如荼,许多生物药物(如干扰素、白介素等细胞因子、利妥昔单抗等单抗类药物、瑞替普酶等酶类药物……等)已在临床应用多年,药理作用机制及不良反应确切,却迄今各版本的《药理学》教材却依然未见收录。鉴于此,本书不仅在各章中适时加入对新型药物及新概念的介绍,并且特别增设一章《生物技术药物》,以拓宽学生的视野。

相信本书必将裨益我国高等院校的药理学教学,有助于医药从业人员的学习进修。

是为序。

张同存

二〇一三年秋于天津

编者按:张同存,天津科技大学教授,博士生导师。现任工业发酵微生物教育部重点实验室主任、天津市工业微生物重点实验室主任、天津市细胞生物学会理事、工业生物技术教育部重点实验室及天津市蛋白质科学重点实验室学术委员会委员。先后在武汉医学院(华中科技大学医学院)、湖南医科大学(中南大学医学院)、中科院生物物理所获得临床医学学士、硕士及生物物理学博士学位,并于 2000~2006 年在美国国家健康与环境效应研究所和北卡大学医学院心血管研究所进行心血管疾病转录调节及分子药理学机制的研究。2006 年 10 月归国,现主要从事重大疾病转录调节异常的分子机制及相关新药开发、益生菌功能基因组及其健康调节分子机制等研究。近 5 年在国内外重要学术期刊发表论文 50 余篇。先后主持和参与国家和省部级科研项目 10 余项,其中 863 计划 3 项,973 计划 1 项,国家自然科学基金 2 项。

前 言

药理学是架通医学与药学的桥梁学科,也是连接药物研发与临床应用之间的重要纽带。目前,生物医药类科技发展重心仍在以美国为主的英语国家,随着国际间交流与合作的日益频繁,迫切需要既掌握专业知识又掌握英语的高素质、复合型药学人才,因此在高等院校中开展药理学双语教育的必要性日益凸显。

目前,尽管国内有不少高校已对“药理学”的双语教学进行了一定的尝试和探索,但迄今尚缺少十分理想的适合本科教学的药理学双语教材,现有教材大多仅是在中文版本基础上对重要名词或药物标注英文,另有少数教材则几乎全部采用英文,超出了我国本科生的接受程度。为解决这一问题,本教材在以中文为主体的基础上,对每章代表性药物的药理学要点知识给出了中英文对照,将各章涉及到的药理学专业词汇加以整理、附于文末并进行了词根拆解。

除英文之外,本教材在内容的选取和编排上,十分注重材料的精选与梳理,力争做到基础知识与前沿进展相结合,对一些较为新颖,但已被临床应用及学界所接收的新型药物及新概念进行了必要的补充。同时,在写作上,本教材坚持兼顾药理学学科特点及本科生学习习惯,力求做到用语精练、条理清晰、深入浅出。

本教材不仅适用于我国高等院校医学、药学及相关专业的药理学本科教学,而且也可用于临床医生、药师及其他医药专业人员的学习与参考。

全书共分为三十七章,其中第一章由周庆峰和罗学刚共同编写;第二章由郝琨编写;第三章由殷润婷编写;第四、五、六、七、八章由周庆峰编写;第九、二十五、三十三、三十四、三十五章由李世刚编写;第十、十一章由刘昆梅编写;第十二、二十九、三十、三十一、三十二、三十六章由罗学刚编写;第十三、十七章由王楠编写;第十六、十九、二十、二十一、二十二章由王培编写;第十五章、第十八章由吴国江、刘静霆、李冬洁合编;第二十三、二十四章由田徽、蒲春霞编写;第十四章、第二十六、二十七章由赵子剑、辛中帅、高金龙合编;第二十八章由施媚、方海红合编;第三十七章由赵文锋、赖朋编写。本书的顺利完成离不开每一位编者的辛苦付出,以及所在编写单位的热情支持,在此致以最诚挚的感谢。

本书的出版还得到了天津科技大学张同存教授的大力支持,张教授在百忙之中审阅了本书并作序,编者在此最诚挚的谢意!

此外,感谢天津科技大学王妍、穆爱、毛立斌、白俊珍、冯翠霞、李琨、李朋彦、刘亚男、马宁等研究生在资料收集和整理、文字校对及修改等方面所作出的大量工作。

最后,限于本书编者的能力,书中的不足甚至错误恐在所难免,还望各位同仁、读者海涵并不吝指出。

——编者

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药理学的任务和研究方法	1
第二节 药理学的发展史	2
第三节 药理学在新药开发中的作用	4
第二章 药物代谢动力学基础	6
第一节 药物体内转运	6
第二节 药物代谢	16
第三节 药物动力学模型	27
第三章 药物效应动力学基础	56
第一节 药物作用的基本规律	56
第二节 药物剂量与效应关系	57
第三节 药物的构效关系	59
第四节 药物的作用机制	60
第四章 传出神经系统药理概论	68
第一节 传出神经系统的递质	68
第二节 传出神经系统的受体	70
第五章 胆碱受体激动药和阻断药	74
第一节 胆碱受体激动药	74
第二节 胆碱受体阻断药	76
第六章 抗胆碱酯药和胆碱酯酶复活药	84
第一节 抗胆碱酯酶药	84
第二节 胆碱酯酶复活药	87
第七章 肾上腺素受体激动药	89
第一节 构效关系及分类	89
第二节 α 受体激动药	90
第三节 α 、 β 受体激动药	91
第四节 β 受体激动药	94
第八章 肾上腺素受体阻断药	97
第一节 α 受体阻断药	97
第二节 β 受体阻断药	99
第九章 局部麻醉药与全身麻醉药	104
第一节 局部麻醉药	104
第二节 全身麻醉药	107

第十章	镇静催眠药	111
第一节	苯二氮卓类	111
第二节	巴比妥类	117
第三节	其他镇静催眠药	120
第十一章	抗癫痫药与抗惊厥药	122
第一节	抗癫痫药	122
第二节	抗惊厥药	129
第十二章	抗精神失常药	131
第一节	抗精神病药	131
第二节	抗躁狂症药	136
第三节	抗抑郁症药	137
第十三章	治疗帕金森病及阿尔茨海默病的药物	145
第一节	抗帕金森病药物	145
第二节	治疗阿尔茨海默病药	151
第十四章	阿片类镇痛药	157
第一节	概述	157
第二节	阿片类药物	157
第三节	阿片受体激动剂	160
第四节	阿片受体激动剂-阻断药	165
第五节	阿片受体阻断药	166
第十五章	解热镇痛抗炎药	168
第一节	概述	168
第二节	非选择性环氧化酶抑制药	171
第三节	选择性环氧化酶-2 抑制剂	177
第四节	解热镇痛抗炎药的使用原则	178
第五节	抗痛风药	179
第十六章	钙离子拮抗药	181
第一节	钙离子和钙通道概述	181
第二节	药理学特征	182
第三节	常用钙拮抗药	184
第四节	其他钙拮抗药	186
第十七章	抗心肌缺血药	188
第一节	常用抗心肌缺血药	189
第二节	抗心肌缺血药的联合应用	197
第十八章	抗高血压药	198
第一节	抗高血压药的分类	198
第二节	常用抗高血压药	199
第三节	抗高血压药物的应用原则	206
第十九章	治疗慢性心功能不全药	209
第一节	慢性心功能不全的病理生理学	209
第二节	常见药物分类	210

第二十章 抗心律失常药	219
第一节 心律失常的电生理学基础	219
第二节 抗心律失常药物的基本电生理作用及药物分类	221
第三节 常用抗心律失常药	222
第二十一章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药	230
第一节 调血脂药	230
第二节 抗氧化剂	233
第三节 多烯脂肪酸类	234
第四节 保护动脉内皮药	235
第二十二章 利尿药和脱水药	236
第一节 利尿药作用的生理基础	236
第二节 常用的利尿药	238
第三节 脱水药	243
第二十三章 消化系统药	246
第一节 抗消化性溃疡药	246
第二节 消化功能调节药	253
第二十四章 呼吸系统药	260
第一节 平喘药	260
第二节 祛痰药	263
第三节 镇咳药	264
第二十五章 糖皮质激素药	267
第一节 药理学特征	267
第二节 用法和用量	274
第二十六章 性激素类及避孕药物	275
第一节 性激素分泌的调节及其作用机制	275
第二节 雌激素类药物及雌激素拮抗药	277
第二节 孕激素类药物及孕激素拮抗药	280
第四节 雄激素类、同化激素类和雄激素拮抗药	282
第五节 避孕药	284
第二十七章 胰岛素与口服降血糖药	290
第一节 胰岛素及其类似物	290
第二节 口服降血糖药	295
第二十八章 作用于血液系统的药物	303
第一节 抗贫血药	303
第二节 造血细胞生长因子	307
第三节 抗凝血药	308
第四节 抗血小板药	315
第五节 纤维蛋白溶解药	316

第二十九章 抗菌药物概论	319
第一节 名词和术语	319
第二节 抗菌药物作用机制	320
第三节 细菌对抗菌药物的耐药性	321
第四节 抗菌药物合理应用的基本原则	323
第三十章 抑制细菌细胞壁合成的抗生素及多肽类抗生素	328
第一节 β -内酰胺类抗生素	330
第二节 多肽类抗生素	338
第三十一章 抑制蛋白质合成的抗生素	343
第一节 氨基苷类抗生素	344
第二节 大环内酯类抗生素	352
第三节 林可霉素类抗生素	357
第四节 四环素类及氯霉素类抗生素	358
第三十二章 人工合成抗菌药	368
第一节 磺胺类抗菌药	368
第二节 喹诺酮类抗菌药	373
第三节 其他合成类抗菌药	380
第三十三章 抗结核病药和抗麻风病药	385
第一节 抗结核病药	385
第二节 抗麻风病药	388
第三十四章 抗真菌药和抗病毒药	389
第一节 抗真菌药	389
第二节 抗病毒药	394
第三十五章 抗寄生虫药	398
第一节 抗疟药	398
第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫病药	401
第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	402
第四节 抗肠蠕虫药	404
第三十六章 抗恶性肿瘤药	405
第一节 抗恶性肿瘤药的药理学基础	405
第二节 常用抗恶性肿瘤药物	408
第三节 传统抗恶性肿瘤药的毒性反应	418
第四节 抗恶性肿瘤药的联合应用	419
第三十七章 生物技术药物	421
第一节 生物技术药物概述	421
第二节 多肽和蛋白质类药物	422
第三节 疫苗、抗体类药物	433
索引	438
参考文献	446

第一章 绪论

第一节 药理学的任务和研究方法

药物(drug)是指可以改变或查明机体的生理卫生功能及病理状态,可用以预防、诊断和治疗疾病的化学物质。药理学(pharmacology)就是研究药物与机体相互作用及其规律和作用机制的一门学科,是基础医学和临床医学之间的桥梁学科。药理学主要涵盖两方面研究内容,一个是研究药物对机体的作用及作用机制,即药物效应动力学;另一个是研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律,即药物代谢动力学。

新药(new drug)是指未曾在中国境内上市销售的药品,或已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应症的药品。药理学是发现新药的重要手段,也是验证及研制新药的核心内容。药理学通过观测新药对药理模型的疗效和毒副作用,研究新药在人体内转运转化规律,为新药筛选提供准确可行的方法,并对新药的疗效和毒副反应作出准确评价。

要想学好药理学,首先要掌握与药理学密切相关的医药学科基础知识和实践技能。药理学与医药类很多学科密切相关,如生理学、生物化学、微生物学、免疫学等医学基础理论和知识,药剂学、药物分析化学、天然/合成药物化学等药学基础理论和知识,药理学将这些学科内容有机地结合在一起,来共同阐明药物对机体的作用和作用机制、药物在临床上的主要适应症、不良反应、禁忌症以及药物体内代谢过程和用法。此外,还要明确药理学的学科任务。药理学的学科任务包括:①阐明药物的作用及作用机制,阐明药物的药效和药物代谢动力学,为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、防治不良反应提供理论依据;②创造和寻找新药,发现药物新用途;③阐明生命化学过程,为其他生命科学研究探索提供重要的科学依据和研究方法。

药理学对药物的研究可在整体、器官、组织、细胞、亚细胞和分子水平进行。现代药理学广泛吸取医学各学科相关的知识和研究方法,并广泛运用数学和计算机应用等学科进行药理学研究,使药理学研究的手段和技术迅速发展,形成了许多重要的分支。下面简要介绍一些药理学的实验手段和测定方法。

(一)实验手段

药理学研究按研究对象的不同,可分为整体实验和离体实验。

1. 整体实验(*in vivo*) 可观察药物对机体的总体效应。临床用药也是整体性的,所以无论药物的研究起始于哪个水平,其作用及效应最终都需要进行整体实验的研究或印证。因此,整体实验乃是药理学研究方法中最重要的一环。

2. 离体器官实验(*in vitro*) 可在人为设定的无神经、体液反馈调节条件下研究药物的效应,如药物与器官、组织、细胞、亚细胞和分子水平的初始作用,或激动药量效曲线以及拮抗药与激动药的相互作用,获得药物亲和力和内在活性的数据。

(二)测定方法

目前,药理学研究的测定方法可归为以下几类:

1. 行为学(praxiology)方法 一种通过观察药物对整体实验动物行为及反射的影响(例如镇静、催眠、麻醉、镇痛、肌肉松弛、抗惊厥、条件反射等)来研究药物作用的方法。常用于研究药物对神经系统的作用、学习与记忆和精神神经类药物的效应。

2. 电生理学(electrophysiology)方法 用电生理仪器、微电极、电压钳(voltage clamp)及膜片钳(patch clamp)技术等记录或测定整体动物或离体器官组织、神经和细胞离子通道等的膜电位改变、传导速度和离子通道的活动的方法。常用于在屏蔽干扰的环境中精确地测定包括各种器官的自发性电活动(如心电、脑电、神经电)、诱发电位(evoked potential)和离子通道开放和关闭等电生理活动。

3. 形态学(morphology)方法 包括各种光镜、电镜技术(electron microscope)、免疫组织化学(immunohistochemistry)和组织放射自显影术(autoradiography)等观察、测定方法。可应用于观察各种组织局部的形态学变化、检测特殊物质和受体分布等。

4. 生物学鉴定法(bioassay) 应用生物学活性反应鉴定药物的活性或相对含量的方法。生物检定的特点是设备简单,但灵敏度、特异性和可靠性高,早期神经递质乙酰胆碱的发现即是使用此类方法。

5. 生物化学(biochemistry)方法 包括放射配体结合法(radioligand binding assay)、荧光分光光度法(fluorospectrophotometry)、放射免疫分析法(radioimmunity analysis)等。可应用于检测活性物质本身、前体及其代谢产物的化学结构或含量,以及测定受体亲和力、亚型分析及第二信使浓度等。

6. 分子生物学(molecular biology)方法 包括 DNA 克隆技术、DNA 聚合酶链式反应(PCR)、蛋白质表达和转基因技术等。可应用于研究药物与生物体大分子物质如 DNA、蛋白质和细胞因子等的相互作用,以及用于制备其他方法不能生产的基因工程药物。分子生物学是近年来发展和应用最迅速的领域,其理论和研究手段推动了药理学研究的发展。

第二节 药理学的发展史

药学是在人类与疾病斗争的过程中逐渐产生并发展起来的一门科学,具有悠久的历史。在古埃及,药理知识被记录在各种草纸上,如公元前 16 世纪的埃伯斯纸草文和埃德温·史密斯纸草文。在中国,有神农尝百草始有医药的传说,《神农本草经》是我国第一部专门系统记载药物及阐述药物理论的书籍,首次提出了药物的分类:“主养命以应天,无毒,多服久服不伤人,欲轻身益气不老延年者为上品;主养性以应人,无毒,有毒,斟酌其宜,欲遏病补虚羸者为中品;主治病以应地,多毒,不可久服,欲除寒热邪气、破积聚、愈疾者为下品”。首次系统阐述了用药的基本法则:君臣佐使的配伍理论,七情和合、四气五味、炮制加工的用药理论,丸、散、汤、酒、膏的药剂学剂型选择理论,追病寻源、寒者热之、热者寒之、以毒攻毒、择病选择服药时间等临床药学理论等。公元 7 世纪由唐朝朝廷组织编撰的《新修本草》,又名《唐本草》,是世界上第一部政府编修并颁布实施的药典性质的药学专著,收载药物 852 种。明代医药学家李时珍所著的《本草纲目》(1596 年),全书 190 万字,收载药物 1892 种,药方 1100 条,已译成英、日、朝、德、法、俄及拉丁等 7 种文本,至今仍是各国医药学家参考和研究的药理学重要文献。在这一漫长的历史时期,各国人民对药物作用的研究是经验性的,还停留在整体的、粗浅的认识阶段。

现代药理学产生于 19 世纪初,是在药学的基础上发展起来的。英国解剖学家 W. Har-

vey(1578—1657)发现了血液循环,开创了实验药理学新纪元。之后 J. J. Wepfer(1620—1695)首次用动物实验研究药物的药理、毒理作用,被誉为“药理学之父”。意大利生理学家 F. Fontana(1720—1805)通过动物实验对千余种药物进行了毒性测试,明确指出天然药物都有其活性成分,药理学就是利用药物活性成分选择作用于机体某个部位,进而引起一系列典型反应的实验方法,这一结论后来为德国化学家 F. W. Serturmer(1783—1841)首先从罂粟中分离提纯吗啡所证实,纯化合物的出现也使重复定量给药成为可能,从而产生了科学药理学。在此基础上,C. Bernard(1813—1878)证实箭毒作用于神经—肌肉接头,这是关于药物作用机制的最早研究。德国科学家 R. Buchheim(1820—1879)于 1874 年建立了第一个药理实验室,随后又写了第一本药理学教科书,他的学生 O. Schmiedeberg(1838—1921)继续发展了实验药理学,开始研究药物的作用部位,被称为器官药理学,并提出了一系列药理学概念,如构效关系、选择性毒性等,被视为现代药理学创始人。1887 年,英国生理学家 Langley 提出药物作用受体假说,开拓了药理学研究的新领域和药物研发的新思路。1909 年,德国微生物学家 P. Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出对治疗梅毒和锥虫病有效的肿凡纳明,从而开始了合成药物药理学研究。

二战以来,出现了许多前所未有的药理新领域及新药,如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药等。近年来,药物代谢动力学的发展使临床用药从单凭经验发展为科学计算,并进一步促进了生物药理学的发展。药效学方面逐渐向微观世界深入,阐明了许多药物作用的分子机制,也促进了分子生物学本身的发展。对药物作用机制的研究,已由原来的系统、器官水平,深入到细胞、亚细胞、受体、分子和量子水平;已分离纯化得到多种受体;阐明了多种药物对钙、钠、钾离子通道的作用机制。化学的发展使人们能从植物药中提取有效成分和合成新药,从中药中提取出的镇痛药罗通定,解痉药山莨菪碱,强心苷类药羊角拗苷,抗疟药青蒿素,抗癌药紫杉醇等,均在临床有广泛应用。生物化学的发展为药理学的发展提供了可靠的科学方法,使人们能够观察药物对生理功能的影响,从而打破了药物作用的神秘观点。随着自然科学学科的快速发展和各学科间的相互渗透,出现了一系列药理学与其他学科之间的交叉学科,药理学研究从整体、器官、细胞和亚细胞水平逐渐进入到分子水平,直接催生了临床药理学(clinical pharmacology)、生化药理学(biochemical pharmacology)、分子药理学(molecular pharmacology)、免疫药理学(immunopharmacology)、心血管药理学(cardiovascular pharmacology)、神经药理学(neuropharmacology)等一系列新型学科。这些分支学科的建立和发展,大大充实与丰富了药理学研究内容。

我国现代药理学的形成是在 20 世纪 20 年代,以陈克恢的麻黄研究和相继进行的几十味中药的研究为标志,形成了延续至今的研究思路,即提取化学成分,通过筛选研究确定其药效和有效成分。20 世纪 50 年代至 80 年代,开展了中药对呼吸、心血管、中枢、抗感染和抗肿瘤的研究。进入 90 年代,随着复方、作用机理和不良反应的研究增多,逐渐形成了两条清晰的研究思路:植物药研究思路和复方整体研究。此外,我国在 1979 年成立了中国药理学会,1980 年创办《中国药理学报》,此后相继出版了各种药理学杂志、通报等。

经过几代人数十年的努力,我国药理学发展到了新的阶段,也存在着新的机遇和挑战:(1)在新的形势下,探索新的研究方向成为药理学研究的重要任务。基础科学研究需要加强创新。随着研究条件的改善和追赶国际水平的目标逐渐接近,在我国强化创新性研究成为我们面临的重要任务,也是药理学基础理论研究的重要方向;(2)临床药理学研究亟待加强。由于多种因素的影响,药理学在临床用药中的指导作用亟待加强,尤其是针对临床用药所需的研究工作,急需深入广泛的研究;(3)药理学教育(包括继续教育和再教育)亟待加强,药理

学科普工作也需要进行认真地研究；(4)中药研究需要交叉、融合、交流和整理，通过对研究成果的分析和整理，发现、肯定、推广已经形成的研究成果，形成系统的新的中药药理学理论，促进中药学和中药药理学的全面发展。

第三节 药理学在新药开发中的作用

新药的研究与开发是一个长期的多学科、多领域共同参与的过程，药理学在其中的作用是通过临床前(preclinical study)和临床研究(clinical study)，对新药的安全性和有效性作出评价。

临床前药理学研究是利用细胞、动物等模型，对新药的药理作用及作用机制、毒理(急性、长期及特殊毒性作用等)、药物代谢动力学特征及参数等作出分析，为新药的有效性和安全性及其在体内的过程提供初步评价的基础，也为是否进入临床研究提供实验依据。从事新药临床前药理学研究的实验室应符合国家《药品非临床研究质量管理规范》(Good Laboratory Practice, GLP)的相应要求，所用实验动物应符合国家《实验动物管理条例》的要求，以确保各项实验的科学性和实验结果的可靠性。

由于人和动物对药物的反应性存在明显的种属差异，而且一些药物不良反应和受主观因素影响的作用无法从动物实验中获得，因此对药物的最终评价必须依靠临床研究。我国规定，新药研制单位和临床研究单位进行新药临床研究时，均须符合国家《药品临床试验管理规范》(Good Clinical Practice, GCP)。新药的临床试验分为 I、II、III、IV 期：

1. I 期(Phase I) 临床试验 也称临床药理和毒性作用试验期，是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。以健康志愿者(一般为 10~30 例)为试验对象，观察人体对新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制定给药方案提供依据。

2. II 期(Phase II) 临床试验 治疗作用初步评价阶段，通过随机盲法对照试验，初步评价药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，同时为 III 期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。

3. III 期(Phase III) 临床试验 治疗作用确证阶段，通过足够样本量(扩大的多中心试验)的随机盲法对照试验，进一步验证药物对目标适应症患者的治疗作用和安全性，评价利益与风险关系，最终为药物注册申请的审查提供充分的依据。

4. IV 期(Phase IV) 临床试验 新药上市后应用研究阶段，通过在上市后的广泛使用条件下考察药物的疗效和不良反应(注意罕见不良反应)，从而评价在普通或者特殊人群中使用的利益与风险关系并指导给药剂量的改进。

Vocabulary

pharmacology: 药理学

pharmac-: 药。pharmacy: 药店; pharmaceutical: 制药的

-ology: 学科。biology: 生物学; physiology: 生理学

electrophysiology: 电生理学

electro-: 电。electrician: 电工; electrophoresis: 电泳

morphology: 形态学

morpho-: 形态。morphogenesis: 形态发生(genesis: 发生、起源); polymorphism: 多态性(poly-: 多的)

bioassay:生物学鉴定法

bio-:生物的。biochemistry:生物化学;biopharmaceutics:生物制药学

histochemistry:组织化学

histo-:组织。histidine:组氨酸;histone:组蛋白

autoradiography:放射自显影

auto-:自动的。AutoCAD:自动计算机辅助设计;autobiography:自传(biography:传记)

radia-:放射的。radiation:辐射;radiator:散热器

immunopharmacology:免疫药理学

immuno-:免疫。immunology:免疫学;immunocyte:免疫细胞(-cyte:细胞)

neuropharmacology:神经药理学

neuro-:神经。neuron:神经元;neurotransmitter:神经递质(trans-:传递;-er:者)

preclinical:临床前的

pre-:前面。precursor:前体;preliberation:解放前的

第二章 药物代谢动力学基础

第一节 药物体内转运

一、概述

药物进入机体内会产生一定的药效或毒性,药效和毒性的产生要以药物在机体内存在为前提,必须先经吸收(absorption)进入血液后,随血流分布(distribution)到全身组织中,部分药物还在肝脏等组织中发生代谢(metabolism)。药物及其代谢物经胆汁、肾脏等途径最终排泄(excretion)出体外。药物在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,统称药物体内过程,缩写为 ADME。药物在体内的过程可用图 2-1 描述,药物在体内过程自始至终都处于动态变化之中,药物在体内的处置是这些过程的综合结果。研究药物吸收、分布、代谢、排泄等体内过程,并运用数学原理和方法阐述药物在机体内的量变规律的学科,称为药物代谢动力学(pharmacokinetics)。

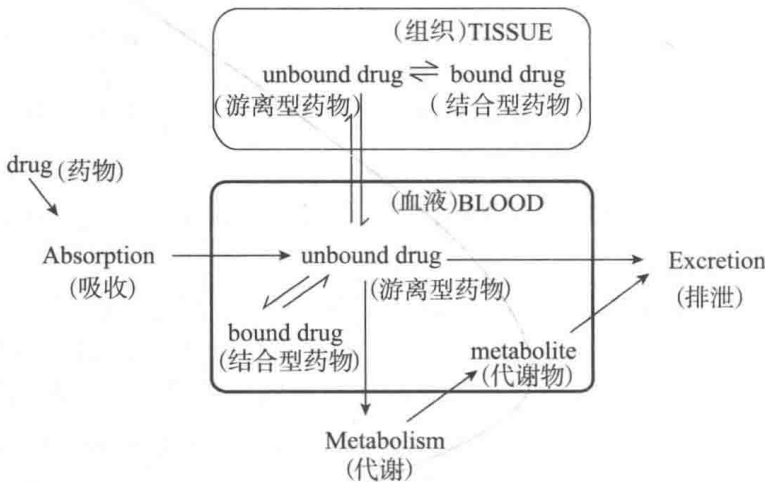


图 2-1 药物体内过程

二、药物的跨膜转运

药物吸收、分布、代谢和排泄均涉及到跨膜转运问题。因此了解药物跨膜转运(transmembrane transport of drugs)机制及其影响因素是十分重要的。

(一)生物膜

生物膜主要由脂质、蛋白和多糖组成。生物膜呈液态骨架,脂质形成一系列双分子层,蛋白质和多糖镶嵌在其中,蛋白质多为物质转运的载体、受体或酶,担负着物质转运或信息传递任务。此外,在膜中还存在一些孔道,使一些小分子化合物如水、尿素等通过。生物膜的脂质特性,使得一些药物可以溶于脂膜中,借助于浓度差,从膜的一侧向另一侧转运。

(二) 药物的跨膜转运方式

1. 被动扩散(Passive diffusion) 大多数药物是通过这种方式转运的,即药物是借助于在生物膜中的脂溶性(lipid solubility)顺浓度差跨膜转运的。这种转运方式有以下特点:

(1) 顺浓度梯度转运,即药物从膜高浓度的一侧向低浓度的一侧转运,其转运速度与浓度差成正比,无需能量。当两侧浓度相等时,达到动态平衡。

(2) 膜对转运的药物无选择性,转运速率只与其脂溶性大小及通透性系数(P)有关,药物的脂溶性通常用油水分配系数(oil/water partition coefficient)表示。

(3) 膜对转运的药物量无饱和现象。

(4) 无竞争性抑制作用。

药物的脂溶性大小往往取决于离子化程度(ionization)。大多数药物为有机酸或有机碱,一般认为只有非离子型的药物才能跨膜转运,浓度差也仅指非离子型而言。膜两侧 pH 的大小和药物的 pKa 决定了药物的离子化程度,也往往会改变药物的转运方向。可用 Henderson-Hasselbalch 方程计算其非离子型和离子型药物分数。

$$\text{酸性药物: } \text{AH} = \text{A}^- + \text{H}^+ \quad \frac{C_m}{C_i} = 10^{\text{pKa} - \text{pH}} \quad (2-1)$$

$$\text{碱性药物: } \text{B} + \text{H}^+ = \text{BH}^+ \quad \frac{C_i}{C_m} = 10^{\text{pKa} - \text{pH}} \quad (2-2)$$

式中 C_i 和 C_m 分别为离子型和非离子型药物浓度。图 2-2 比较了不同的 pKa 酸性药物的非离子型分数与体系中 pH 的关系,这种 pH 变化类似于胃肠道的 pH 变化(pH1~8)。可见药物在胃肠道不同的部位,其非离子型分数不同。

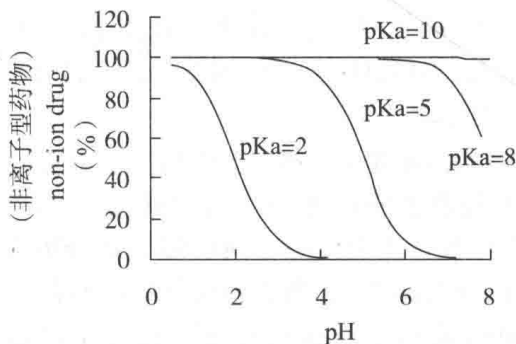


图 2-2 不同的酸性药物的非离子型百分数与体系的 pH 值关系

Fig 2-2 The relationship between the nonionic percentage of different acidic drugs and systemic pH

一些酸性很弱的药物如苯妥因(phenytoin)及巴比妥类药物的 pKa 大于 7.5, pH 在 1~8 范围内,主要呈非离子型,这类药物的吸收不受 pH 的影响。对于 pKa 在 2.5~7.5 之间的药物,它的解离受 pH 影响较大。pH 值的改变直接影响药物的吸收速度。当药物的 pKa 小于 2.5 时,在胃肠道中主要以解离形式存在;碱性药物刚好相反。

2. 孔道转运(Filtration through pores) 生物膜上有水通道或蛋白质分子孔道。在毛细血管壁上也存在细胞间隙构成的孔道。一些物质包括水和某些电解质等可以通过这些孔道转运。这种转运通常与药物的分子结构和大小有关。转运速率主要取决于相应组织的血流速率以及生物膜的性质,而与脂溶性和 pH 的梯度关系不大,但脑等特殊组织,由于毛细血管内皮细胞紧密连接,缺乏孔道转运。

3. 主动转运过程(Active transport process) 葡萄糖、氨基酸和嘧啶碱等物质,既非脂溶性,也非小分子,但仍能透过生物膜,并且转运往往是逆浓度差的,即从浓度低侧向高一侧转运。主动转运主要包括载体及酶两种机制,是一种最主要的特殊转运过程。与被动扩