

- 二十一世纪创新立体化医学教材
- 普通高等教育“十二五”国家级规划教材
- 供医学专业使用

药理学

YAO LI XUE

主编◎陈志武



中国协和医科大学出版社
Peking Union Medical College Press

- 二十一世纪创新立体化医学教材
- 普通高等教育“十二五”国家级规划教材
- 供医学专业使用

药理学

主 编 陈志武
副主编 杨解人 龙子江 刘 浩 陈铎葆
编 者 (以姓氏笔画为序)

王 欢	皖南医学院	杨解人	皖南医学院
王雅娟	安徽中医学院	周兰兰	安徽医科大学
卞 海	安徽中医学院	郑书国	皖南医学院
龙子江	安徽中医学院	赵 辉	安徽理工大学医学院
刘 浩	蚌埠医学院	钱江华	蚌埠医学院
李先伟	皖南医学院	唐丽娟	皖南医学院
李 兵	安徽理工大学医学院	郭 岩	安徽医科大学
李晓明	蚌埠医学院	郭莉群	皖南医学院
李维祖	安徽医科大学	黄帧桢	皖南医学院
陈志武	安徽医科大学	董六一	安徽医科大学
陈 明	安徽中医学院	熊 波	皖南医学院
陈铎葆	安徽理工大学医学院	熊 莺	皖南医学院
张俊秀	皖南医学院	魏 芳	蚌埠医学院
杨 雁	安徽医科大学		



中国协和医科大学出版社
Peking Union Medical College Press

图书在版编目(CIP)数据

药理学/陈志武主编. —北京:中国协和医科大学出版社,2013.1

二十一世纪创新立体化医学教材

ISBN 978-7-81136-795-9

I. ①药… II. ①陈… III. ①药理学—医学院校—教材 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 003421 号

二十一世纪创新立体化医学教材

药理学

主 编 陈志武

责任编辑 邓明俊

出版发行 中国协和医科大学出版社

社 址 北京东单三条 9 号

网 址 www.pumcp.com

印 刷 成都市海翔印务有限公司

开 本 1/16 787×1092

印 张 29

字 数 680 千字

版 次 2013 年 8 月第 1 版

印 次 2013 年 8 月第 1 次

书 号 ISBN 978-7-81136-795-9/R·795

定 价 58.00 元

前 言

药理学是高等医学教育中的一门重要的基础和桥梁性课程,在高等医学教育中具有承前启后的作用。药理学知识为临床各门学科中的药物治疗提供科学的基础,医学、药学专业的学生应努力掌握好药理学知识,为今后的临床合理用药,充分发挥药物最佳的治疗效果,尽量减少药物的不良反应,提高医疗质量及新药的研制等打好基础。

教材建设是高等教育质量的基本保证之一,直接影响着教学水平。中国协和医科大学出版社组织编写了这本《药理学》作为高等医学本科教育的药理学课程教材。在这本教材的编写过程中,我们在力求保持充分反映药理学学科风貌的基础上,特别重视药理学的基本理论、基本知识、基本技能的介绍,并密切联系临床实践和药理学学科的发展。为帮助学生的学习和拓宽思路,在每章后面附以学习拓展,根据正文内容,就与学习有关的新技术、新概念、临床应用及学科相关进展加以介绍,供学生学习药理学时参考和开拓视野。

在编写过程中,我们参考了杨宝峰教授主编的《药理学》(第7版)、杨世杰教授等主编的药理学(第2版)、徐叔云教授主编的《中华临床药理学》及 Goodman & Gilman's 《The Pharmacological Basis of Therapeutics》等多部国内外教材或专著及有关论著的内容,在此表示诚挚的谢意。编写过程我们得到了中国协和医科大学出版社及各参编单位有关领导的悉心指导和大力支持,各位编委尽职尽责,在此一并致以衷心的感谢。

由于我们学识和水平有限,加之时间仓促,尚存在不足之处,恳请各位读者批评指正。本教材所提供的药物用量等仅供参考,无法律意义,应用时请查药品说明书或遵医嘱。

陈志武

2013年6月

目 录

第一篇 总论

第一章 绪论	1
第一节 药理学的性质、任务及研究方法	1
第二节 药物与药理学的发展史	2
第三节 新药开发与研究	4
第四节 药理学的学习方法	5
第二章 药物效应动力学	7
第一节 药物的基本作用	7
第二节 药物剂量与效应关系	9
第三节 药物的作用机制	12
第三章 药物代谢动力学	19
第一节 药物的跨膜转运	19
第二节 药物的体内过程	22
第三节 房室模型	30
第四节 药物消除动力学	32
第五节 体内药物的药量-时间关系	33
第六节 药物代谢动力学的重要参数	36
第七节 药物剂量的设计和优化	40
第四章 影响药物作用的因素及合理用药	43
第一节 影响药物作用的因素	43
第二节 药物的合理应用	49

第二篇 传出神经系统药理学

第五章 传出神经系统药理学概论	51
第一节 传出神经系统的分类	51
第二节 传出神经系统的递质	53
第三节 传出神经系统的受体类型、分布和效应	55
第四节 传出神经系统药物作用方式及分类	59

第六章 拟胆碱药	62
第一节 胆碱受体激动药	62
第二节 胆碱酯酶抑制药	65
第七章 抗胆碱药	75
第一节 M受体阻断药	75
第二节 N受体阻断药	80
第八章 拟肾上腺素药	86
第一节 α 受体激动药	86
第二节 β 受体激动药	89
第三节 α 、 β 受体激动药	92
第九章 抗肾上腺素药	98
第一节 α 受体阻断药	98
第二节 β 受体阻断药	102

第三篇 中枢神经系统药理学

第十章 中枢神经系统药理学概论	111
第一节 中枢神经系统神经递质和受体	111
第二节 作用于中枢神经系统药物的方式和特点	119
第十一章 治疗中枢神经系统退行性疾病药物	121
第一节 抗帕金森病药	121
第二节 治疗阿尔茨海默病药	129
第十二章 麻醉药	136
第一节 局部麻醉药	136
第二节 全身麻醉药	143
第十三章 镇静催眠药和抗惊厥药	150
第一节 镇静催眠药	150
第二节 抗惊厥药	161
第十四章 抗癫痫药	163
第一节 癫痫的病理机制和临床类型	163
第二节 常用抗癫痫药	164
第十五章 抗精神失常药	171
第一节 抗精神分裂症药	171
第二节 抗躁狂症药	176
第三节 抗抑郁症药	177
第四节 抗焦虑药	179
第十六章 镇痛药	181
第一节 阿片受体激动药	181
第二节 阿片受体激动-阻断药	187

第三节	其他镇痛药	189
第四节	阿片受体阻断药	191
第十七章	解热镇痛抗炎药	193
第十八章	中枢兴奋药	200
第一节	主要兴奋大脑皮层的药物	200
第二节	主要兴奋延髓呼吸中枢的药物	202

第四篇 心血管药理学

第十九章	钙通道阻滞药	205
第二十章	抗心律失常药	210
第一节	抗心律失常药的基本作用和分类	210
第二节	常用抗心律失常药	211
第二十一章	抗慢性心功能不全药	220
第一节	慢性心功能不全病理生理学及治疗药物分类	220
第二节	强心苷类	222
第三节	非强心苷类正性肌力药	225
第四节	减轻心脏负荷的药物	227
第二十二章	抗心绞痛药	232
第二十三章	调血脂药与抗动脉粥样硬化药	240
第一节	调血脂药	240
第二节	抗氧化剂	246
第三节	多烯脂肪酸类	247
第四节	血管内皮保护剂	248
第五节	其他抗动脉粥样硬化药	248
第二十四章	抗高血压药	250
第一节	抗高血压药的分类	250
第二节	常用抗高血压药	251
第三节	其他抗高血压药	257
第四节	抗高血压药的合理应用	260
第二十五章	利尿药及脱水药	262
第一节	利尿药	262
第二节	脱水药	271

第五篇 作用于血液和造血系统的药物

第二十六章	作用于血液的药物	273
第一节	作用于凝血系统的药物	273
第二节	抗血小板药	277

第三节 血容量扩充药	278
第二十七章 作用于造血器官的药物	280
第一节 抗贫血药	280
第二节 造血细胞生长因子	283

第六篇 作用于内脏系统的药物

第二十八章 作用于呼吸系统的药物	285
第一节 平喘药	285
第二节 镇咳药	292
第三节 祛痰药	293
第二十九章 作用于消化系统的药物	295
第一节 抗消化性溃疡药	295
第二节 消化功能调节药	300
第三十章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	305
第一节 子宫平滑肌兴奋药	305
第二节 子宫平滑肌抑制药	307

第七篇 激素药理学

第三十一章 影响自体活性物质的药物	309
第一节 组胺及抗组胺药	309
第二节 膜磷脂代谢产物类药物及阻断药	311
第三节 5-羟色胺及其受体激动药和阻断药	313
第四节 多肽类	315
第五节 一氧化氮及其供体与抑制剂	317
第六节 腺苷	318
第三十二章 性激素类药及避孕药	319
第一节 雌激素类药及雌激素阻断药	319
第二节 孕激素及抗孕激素类药	321
第三节 雄激素类药和同化激素类药	322
第四节 避孕药	324
第三十三章 肾上腺皮质激素类药物	328
第一节 糖皮质激素	329
第二节 盐皮质激素	336
第三节 促肾上腺皮质激素及皮质激素抑制剂	336
第三十四章 治疗糖尿病药物	339
第一节 胰岛素	339
第二节 口服降血糖药	341

第三节 其他新型降血糖药	345
第三十五章 甲状腺激素及抗甲状腺药	348
第一节 甲状腺激素	348
第二节 抗甲状腺药	349

第八篇 化学治疗药物

第三十六章 抗菌药物概论	354
第一节 抗菌药物的常用术语	355
第二节 抗菌药物的作用机制	356
第三节 细菌耐药性	358
第三十七章 β -内酰胺类抗生素	362
第一节 作用机制及耐药性	362
第二节 青霉素类抗生素	363
第三节 头孢菌素类抗生素	366
第四节 其他 β -内酰胺类抗生素	370
第三十八章 大环内酯类及其他抗生素	373
第一节 大环内酯类抗生素	373
第二节 林可霉素类抗生素	376
第三节 万古霉素类抗生素	377
第三十九章 氨基糖苷类及多黏菌素类抗生素	379
第一节 氨基糖苷类抗生素	379
第二节 多黏菌素类抗生素	383
第四十章 四环素类及氯霉素类	385
第一节 四环素类	385
第二节 氯霉素类	387
第四十一章 人工合成抗菌药	389
第一节 喹诺酮类药物	389
第二节 磺胺类药及其他合成抗菌药	393
第四十二章 抗结核病药及抗麻风病药	397
第一节 抗结核病药	397
第二节 抗麻风病药	401
第四十三章 抗病毒药与抗真菌药	403
第一节 抗病毒药	403
第二节 抗真菌药	406
第四十四章 抗菌药物的合理应用	410
第一节 临床选用抗菌药物的基本原则	410
第二节 抗菌药物的预防应用	412
第三节 抗菌药物的联合应用	413

第四十五章 抗寄生虫药 415

 第一节 抗疟药 415

 第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药 419

 第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药 421

 第四节 抗肠蠕虫病药 423

第四十六章 抗恶性肿瘤药 426

 第一节 抗恶性肿瘤药的药理学基础 426

 第二节 常用的抗肿瘤药物 429

 第三节 抗肿瘤药物的联合应用和毒性反应 436

第九篇 影响免疫功能的药物及基因治疗

第四十七章 影响免疫功能的药物 438

 第一节 免疫抑制药 439

 第二节 免疫增强药 441

第四十八章 基因治疗 444

 第一节 概述 444

 第二节 基因治疗的应用 446

 第三节 基因治疗的展望 449

参考文献 450

第一篇 总论

第一章 绪论

第一节 药理学的性质、任务及研究方法

药物 (drug, medicine) 是指影响机体的生理、生化或病理过程, 可改变或查明机体代谢、生理功能及病理状态, 可用来预防、治疗和诊断疾病的物质。药物按照其来源, 可分为天然药物 (natural drugs) 和合成药物 (synthetic drugs)。天然药物是指在自然中存在的, 可直接用作药物的动植物、微生物、矿物质及以此为原料制成的药物, 当然也包括存在于这些物质中具有生物活性的成分。合成药物是指用人工化学合成或生物合成等方法制成的药物, 分为有机化学合成药物和无机化学合成药物, 全化学合成药物和半化学合成药物, 全生物合成药物和部分生物合成药物。

在一定的剂量范围内, 药物的使用是安全的, 可对机体产生有利的作用, 但是超过了一定的剂量范围或不正确的使用便可产生不良反应, 甚至产生危及生命的严重毒性反应。药物的不良反应也是机体功能的改变, 是对机体产生有害的改变。而毒物 (poison) 在小剂量时就可对机体产生有害的反应, 也是机体功能的改变。因此, 从广义来讲, 药物也应包括毒物, 毒物与药物之间没有严格界限, 只是剂量的区别。

药理学 (pharmacology) 是研究药物与包括病原体在内的机体之间相互作用和规律的科学。从研究对象来看, 药理学不同于基础医学中的其他学科, 与药学中的其他学科也不同, 它既要研究药物对机体的作用及其规律, 又要研究机体对药物的影响。药理学的内容有两个方面: 一方面研究在药物的影响下机体发生的变化及其规律, 即药物效应动力学 (pharmacodynamics, PD), 简称药效学; 另一方面又研究机体如何处置体内的药物, 包括药物在体内的过程及血浆药物浓度随时间发生变化的规律, 即药物代谢动力学 (pharmacokinetics, PK), 简称药动学。

药理学属于一门基础医学的学科, 也是一门桥梁性的学科, 是联系基础医学与临

床医学及医学与药学之间的桥梁。转化医学是目前国际医学研究中的一个新概念，也是当今医学研究的最前沿领域之一。作为一门桥梁性的学科，药理学与转化医学的宗旨是一致的，必将在转化医学研究和发展过程中发挥重要作用，促进实验室成果向临床的转化，将药理学基本理论转化为临床用药知识和技术，将药理效应转化为实际疗效，为患者服务。药理学研究可以将药学研究中的新药候选化合物开发研制成临床医学中的治疗药物。

药理学的主要任务是要在阐明药物效应动力学和药物代谢动力学的基础上，指导临床合理用药。其次，药理学要进行新药研究与开发。新药研究与开发对于国家经济建设和保障人民群众健康是非常重要的，也是药理学学科要承担的一项艰巨而光荣的任务。新药研究与开发包括新药研制、老药新用等，其中老药新用具有研究成本相对较低、周期短的优点，特别适用于我国这样的发展中国家。例如阿司匹林为一老药，具有解热、镇痛和抗风湿等用途，其作用机制为抑制前列腺素的合成，后来发现阿司匹林也可抑制血小板中前列腺素合成，可减少血栓素 A_2 的生成，有抗血栓作用。故阿司匹林现又用于缺血性心脑血管疾病的治疗。同时，药理学也要为阐明机体的生理、生化现象及其机制提供科学的依据和研究方法。药理学在生命科学研究中占有重要的地位，药理学研究促进了对生命现象的本质和疾病发展过程的认识，如药理学家在对吗啡镇痛机制的研究中，发现了阿片受体，促成了内源性阿片样物质——阿片肽的发现，并进一步通过探索阿片肽对机体生理和病理功能的影响，加强了对机体许多生理、生化现象的认识。

药理学既是一门理论学科，也是一门实验学科。药理学研究方法可分为基础药理学（basic pharmacology）研究和临床药理学（clinical pharmacology）研究。基础药理学研究以实验动物为观察对象，研究药物与动物的相互作用及其规律，在严格控制条件下观察药物对实验动物或其离体器官或细胞，甚至细胞大分子的作用并阐述其作用规律。基础药理学包括：①以健康的清醒或麻醉动物或其正常器官、组织、细胞、细胞器和受体等为实验对象的实验药理学；②以观察药物对疾病模型动物或组织器官影响的实验治疗学；③以研究药物在动物体内过程及血药浓度随时间变化规律的药代动力学。临床药理学研究是以临床患者为服务和研究对象，将药理学基本理论转化为临床用药技术和实际疗效，是基础药理学的延续。因此，无论是基础药理学还是临床药理学，其根本任务都是为临床合理用药提供基础理论和知识。

第二节 药物与药理学的发展史

现代药理学是从药物学的基础上发展起来的。史前时代，人们从生活经验中就认识到某些来自植物或动物中的天然物质具有疗伤治病作用，我国和古埃及、古希腊、古印度等记载流传下来的有些治疗方法和药物至今仍是有益的。中药是我国传统医学的主要组成部分之一，几千年来在为保护我国人民身体健康方面做出了巨大贡献。《神农本草经》是我国最早的一部药物学专著，影响深远。据传《神农本草经》在公元1世纪前后由神农氏所撰，历代均有修订和增补，愈臻完善。该书中收载药物365种，不少流传至今，如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等。《神农本草经》用朴

素的唯物论解释药物的作用,提出药物作用的君、臣、佐、使及四气五味等理论,一直沿用至今,仍是现代中医药学的重要理论基础。书中提及的许多药物,如人参、当归、麻黄、甘草、大黄等在现代临床治疗中继续发挥着作用。明朝李时珍的《本草纲目》是我国传统医药学的又一部伟大的经典著作,全书共52卷,约190万字,收载药物1892种,插图1160幅,药方11000余条,其中374种是李时珍新增加的药物。全书绘图1100多幅,附有11000多个药方。《本草纲目》是几千年来我国药物学的总结,不论从严密的科学分类,还是包含药物的数目和内容来看,都远远超过古代任何一部本草著作。书中指出了许多药物的真正功效和毒性,如常山治疟、延胡索止痛,批判了“水银无毒”等说法。《本草纲目》于公元1596年出版后,引起了巨大的反响,得到了广泛的欢迎和传播,至今也是学习和研究中医药的必读书籍。《本草纲目》的伟大学术成就在世界范围得到了认可,从17世纪起,《本草纲目》陆续被译成日、德、英、法、俄等五国文字,被誉为“东方药学巨典”,李时珍被公认为世界上对人类最有贡献的科学家之一。

在国外,埃及的《埃伯斯医药籍》(《Ebers' Papyrus》)也大约成书于公元1世纪。公元14世纪西欧文艺复兴时期开始后,人们思维开始摆脱宗教束缚,认为事各有因,只要是客观的观察都可以认识的。瑞士医生Paracelsus(1493~1541)批判了古希腊医生Galen的恶病质唯心学说,结束了医学史上1500余年的黑暗时代。同时Paracelsus还被认为是药理学的奠基人,提出了化学的任务就是要为治疗疾病提供药物,并且任何药物均有毒性,只是剂量的差别等观点。后来意大利生理学家F. Fontana(1720~1805)利用动物对千余种药物进行了试验,得出了天然药物可作用于机体的某个部位产生生物学活性的结论。德国化学家F. W. Serturmer(1783~1841)首次从罂粟中分离提纯吗啡,得到了人类第一个纯化学药物,也证实了F. Fontana的研究结论。18世纪后期英国工业革命也带动了自然科学的发展,化学的发展为药理学提供了物质基础,从植物中不断提纯得到了纯度较高的药物,如依米丁、奎宁、士的宁、可卡因等。以后还开始了人工合成新药,如德国微生物学家P. Ehrlich从近千种有机砷化合物中筛选出治疗梅毒有效的新药凡纳明。实验药理学的奠基人是法国生理学家Francois Magendie(1783~1855),他和他的学生共同创立了实验动物生理学和药理学的实验方法,开始发展了基础药理学。1857年,法国生理学家Claude Bernard(1813~1878)对箭毒的肌肉麻痹作用进行了实验研究,指出箭毒并不损伤肌肉,也不损伤神经,而是阻断了神经-肌肉接头,这是药物作用机制的最早研究。1878年英国生理学家John Newport Langley(1852~1925)根据阿托品与毛果芸香碱对唾液分泌的相互阻断作用,提出了“接受物质”的假说概念。1905年,他又在Claude Bernard工作的基础上,推测在与神经末梢接头的肌肉表面存在着可与烟碱和箭毒相结合的有接受力的物质,第一次提出受体的概念,经过大量实验验证发展为现在的受体学说,已证实受体是许多特异性药物作用的关键机制。药理学作为独立的学科应从德国R. Buchheim(1820~1879)算起,他提出药物作用为细胞和药物相互作用所致,这是“药物受体理论”的先驱,并建立了第一个药理学实验室,写出第一本药理学教科书,Buchheim是德国,也是世界上第一位药理学教授。生理学的发展为现代药理学的建立奠定了学科基础,德国药理学家Oswald Chmiedeberg(1838~1921)被公认为现代药理学创始人,他提

出了构效关系、药物受体、选择性、毒性等一系列药理学概念，当时的欧美许多大学的教授均出自他的实验室，如美国的第一位药理学教授 John Jacob Abel (1857～1938)。生物化学的发展为药理学研究提供了可靠的科学方法。20 世纪 30 年代，科学家在体内活性物质的生物化学研究基础上开发研制了一系列激素、维生素及其类似药物，这一时期是药理学发展的黄金时期，现在临床上使用的药物如磺胺药物、抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药等许多药物均是在这一时期研制开发的。自 20 世纪 60 年代以来，随着科学的发展，药理学已形成了各具特色的分支学科，如分子药理学、生化药理学、免疫药理学、遗传药理学、时辰药理学及临床药理学等。21 世纪以来，由于单克隆技术、基因重组技术、蛋白组技术、基因敲除技术及生物基因靶向治疗等现代分子生物学技术的应用，药理学研究不仅可从宏观向微观世界深入，可在分子水平上来阐明了药物作用机制，而且也可在整体动物的水平上来开发研制具有特异分子机制的新药和探索药物的药理作用。基因药理学是一门新兴的科学，可从基因方面来解释药物作用的差异及研制在基因水平上进行治疗的药物。随着药理学的发展，未来将会出现针对不同个体的基因进行特异性治疗的药物，真正达到药到病除的治疗效果。

第三节 新药开发与研究

新药 (new drugs) 是指化学结构、药品组分和药理作用不同于现有药品的药物。在我国，新药是指未曾在我国境内上市销售的药品，已上市药品改变剂型、改变给药途径、增加新适应证亦属新药范围。为了确保药物对患者的疗效和安全，新药开发与研究不仅需要可靠的科学实验结果，更需要法律的保障，各国政府对新药生产上市的审批与管理都制定了相应的法规，对人民健康及新药研发者的权益予以法律保障。我国自 1985 年 7 月 1 日起实施《中华人民共和国药品管理法》，2007 年 10 月 1 日开始执行《药品注册管理办法》，从法律上规范了新药开发与研究。

新药来源包括天然产物、半合成化学物质、全合成化学物质。各新药研究开发的过程是十分漫长而复杂的，可分为新药设计和新药开发两个阶段，药理研究是其中必不可少的关键步骤。新药设计主要按照某一特定治疗靶点设计先导化合物，再根据先导化合物的药理学和毒理学作用进行结构改造以获得理想的候选物。新药开发阶段主要对候选物进行药效学及毒理学评估和再筛选，包括临床前、临床研究和售后调研 (Ⅳ期临床试验) 3 个阶段。通过临床前的药学、药理学和毒理学研究，对候选物的质量控制、疗效和不良反应等进行系统的研究，以保证临床试验用药的质量可控性、有效性和安全性。只有将候选的新药临床前研究的药学、药理学和毒理学实验研究资料报国家药政管理机构审查并批准后，才可以转入临床研究阶段。

临床有效的药物都具有相应的药理效应，但具有相应药理效应的药物却不一定都是临床有效的药物。动物与人存在着种属差异，药物的药效学、药动学表现可能与人不尽相同，甚至有很大的差异。临床前的研究资料是在动物身上获得的，对最终用于人类的候选的新药进行临床研究是极为重要的，是十分艰巨的工作。因此，在进行新药临床研究时，必须严格按设计要求，认真细致做好新药疗效和毒性观察。

药物的临床研究分为四期：

1. I 期临床试验 在正常成年志愿者身上进行的初步临床药理学及人体安全性评价试验，观察人体对于新药候选物的耐受性，找出安全剂量，并进行药物代谢动力学的研究，为制定给药方案提供依据。受试对象一般为 20~30 名健康志愿者，但有些对健康人有损伤的药物如抗癌药、免疫抑制剂等可在患者身上进行试验。

2. II 期临床试验 按照随机、盲法和对照原则设计临床试验（但对急危重症患者不得用有损患者健康的空白对照），对新药候选物的有效性和安全性作出初步评价，推荐临床给药剂量。II 期临床试验是新药临床评价中重要的一期，观察病例不少于 100 对，并应有病例选择和排除的标准和判断疗效的客观指标。

3. III 期临床试验 较大范围的临床研究。在新药批准上市前，为进一步评价新药的有效性与安全性，由多个新药临床研究中心进行的合作临床试验，临床试验病例数一般不少于 300 例。对那些需要长期用药的新药候选物，应有 50~100 例患者累积用药半年至一年的观察记录。

4. IV 期临床试验 新药候选物完成了新药临床研究 I 期、II 期和 III 期临床试验后，再经过药政部门的审查并批准后，才能试生产上市，但还需要进行售后调研，即新药上市后的监测，又称为 IV 期临床试验。在社会人群广泛使用条件下，进一步了解使用后出现的不良反应和远期疗效，特别是对严重罕见不良反应具有很重要的研究价值。

第四节 药理学学习方法

药理学是医学、药学教育中的一门重要的课程，它以生理学、生物化学、病理学和微生物学等基础医学学科的理论知识为基础，为临床各门学科的药物治疗提供理论依据，是医学教育中具有承前启后作用的桥梁性课程。学生学习药理学首先要明确药理学的主要任务，掌握药物的药效学和药动学，为今后的临床合理用药打下基础，避免用药的盲目性。

药理学学习要掌握药物作用的基本规律和基本原理，目的是指导临床合理用药，以充分发挥药物的治疗作用，尽量避免或减少药物的不良反应。学习中要注意以下几个方面：

1. 重视联系其他基础医学课程的知识 药理学的基本理论与生理学、生物化学、微生物学、病理学等学科有极其密切的关系，学习药理学要及时复习有关基础医学课程的知识，在理解的基础上学习药理学，可加深对药物的药理作用、作用机制、临床用途及不良反应的掌握。

2. 加强理论与实验相结合 药理学是一门理论科学，也是一门实验科学。实验可以使药理学的一些定义、概念、药理作用及机制更加形象化，加深理解。通过综合性和设计性实验的开设有助于培养学生的动手能力、观察问题的能力和分析问题的能力。

3. 密切结合临床实践 药理学学习目的就是要临床合理用药防治疾病，通过临床的病案可帮助学生在了解和掌握疾病的症状和发病机制的基础上，正确地理解药物的药理作用、作用机制、临床用途及不良反应。

4. 重视药物的双重性 药物不仅对机体产生有益作用，还可发生有害反应。我们

不仅要正确掌握药物的药理作用和临床用途,更要重视对药物的不良反应尤其是一些严重的不良反应的学习,并且还要知道药物的毒性反应出现与否及其强弱与用药剂量和用药时间的关系。

5. 注意代表药的学习 与其他课程相比,药理学课程的内容多,知识点较散,要注重代表药的学习。一般各类药物均有一个代表药,通过这个药物的学习,可掌握这一类药物的共同特点,然后再通过比较,熟悉非代表药的主要特点,这样就可掌握这一类药物的主要药理学知识。

学习拓展:早在1905年,John Newport Langley就提出“受体”的概念,1909年Ehrlich提出:只有药物与受体结合后才能产生作用。受体是否存在仍有许多疑问。乙酰胆碱受体是受体研究中最先进行的一种受体,科学家们花费了大约半个世纪才逐渐掌握了乙酰胆碱受体的基本结构。1937年,David Nachmansohn等发现在电鳗(torpedo)的电器官内有大量的乙酰胆碱受体,并认识到受体是一种蛋白质,可允许离子跨膜流动,但他没能很好地解释递质与受体结合后如何引起离子通道的开放。后来,法国神经科学家Jean-Pierre Changeux在酶蛋白的立体变构效应启示下,提出了烟碱结合的乙酰胆碱受体分子存在着调节部位和活性部位,调节部位可能是神经递质的结合部位,活性部位则是离子通道。乙酰胆碱、烟碱等可使通道处于开放状态,而箭毒则能使通道保持关闭状态。为了证实此假设,Changeux等利用富含胆碱能突触的鳗鱼电组织进行实验,证实这些受体具有功能,随后进行了乙酰胆碱受体蛋白的纯化、鉴定。由于乙酰胆碱受体嵌在细胞膜上,并且受体蛋白是由几个不同的亚基组合而成的,常规的电泳等分离提纯蛋白质的方法并不能获得有功能的受体蛋白,一旦将受体从细胞膜上脱离下来,受体蛋白就不再具有生理活性。直到20世纪70年代,科学家才掌握了分离和提纯具有功能的乙酰胆碱受体蛋白的方法。

(陈志武)

第二章 药物效应动力学

药物效应动力学 (pharmacodynamics) 简称药效学, 是研究药物对机体的作用、作用规律及作用机制的科学, 包括药物的作用及作用机制、药物作用规律 (量效关系)、药物的不良反应及影响药物作用的因素等, 是药理学的核心内容之一。药效学是正确评价药物防治疾病的有效性和安全性的前提, 同时也为临床合理用药、避免药物不良反应和新药研究提供依据, 并为促进生命科学发展发挥重要作用。

第一节 药物的基本作用

一、药物作用与药理效应

药物作用 (drug action) 和药理效应 (pharmacological effect) 在实际中往往通用, 但二者的意义是有严格区别的。药物作用是指药物与机体细胞间的初始作用, 是动因, 是分子反应机制, 有其特异性 (specificity); 药理效应是药物作用的结果, 是机体反应的表现, 对不同脏器有其选择性 (selectivity), 因此, 药理效应实际上是机体器官原有功能水平的改变, 是药物作用的结果。功能的提高称为兴奋 (excitation) 或亢进 (augmentation), 功能的降低称为抑制 (inhibition) 或麻痹 (paralysis)。过度兴奋转入衰竭 (failure), 是另外一种性质的抑制。

药物作用具有选择性与特异性, 药物作用的选择性 (selectivity) 是指在一定的剂量下, 药物对不同的组织器官作用的差异性。药物作用的特异性 (specificity) 取决于药物的化学结构, 这就是构效关系。药物作用特异性强的药物不一定引起选择性高的药理效应, 二者不一定平行。例如阿托品特异性阻断 M 胆碱受体, 但药理效应选择性并不高, 对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经功能都有影响, 而且有的兴奋、有的抑制。作用特异性强或效应选择性高的药物应用时针对性较好, 反之, 效应广泛的药物不良反应较多。但广谱药物在多种病因或诊断未明时也有其方便之处, 如广谱抗生素、广谱抗心律失常药等。

药理效应与治疗效果 (therapeutic effect), 二者并非同义词, 如具有扩张冠脉效应的药物不一定是抗冠心病药, 抗冠心病药也不一定都会取得缓解心绞痛的临床疗效, 有时还会产生不良反应 (adverse reaction), 这就是药物效应的两重性, 药物既能治病也能致病, 具有治疗作用和不良反应。