

- 精品课程配套教材
- 21世纪应用型人才培养“十三五”规划教材
- “双创”型人才培养优秀教材

药理学

(双色版)

主 编
孙安琪
崔海鞠
翟科峰



YAOLIXUE



四川大学出版社

精品课程配套教材
21世纪应用型人才培养“十三五”规划教材
“双创”型人才培养优秀教材

主 编 孙安琪 崔海鞠 翟科峰
副主编 聂利华 高福君 刘光敏

药理学

双色版



四川大学出版社

责任编辑：徐丹红
责任校对：周 颖
封面设计：尤岛设计
责任印制：王 炜

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学/孙安琪, 崔海鞠, 翟科峰主编. —成都:
四川大学出版社, 2018. 6
ISBN 978—7—5690—1906—3

I. ①药… II. ①孙…②崔…③翟… III. ①药理学
—教材 IV. ①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 117237 号

书名 药理学

主 编	孙安琪 崔海鞠 翟科峰
出 版	四川大学出版社
地 址	成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行	四川大学出版社
书 号	ISBN 978—7—5690—1906—3
印 刷	北京玥实印刷有限公司
成 品 尺 寸	185 mm×260 mm
印 张	16.5
字 数	312 千字
版 次	2018 年 6 月第 1 版
印 次	2018 年 6 月第 1 次印刷
定 价	36.00 元



版权所有 ◆ 侵权必究

- ◆ 读者邮购本书, 请与本社发行科联系。
电话: (028) 85408408/ (028) 85401670/
(028) 85408023 邮政编码: 610065
- ◆ 本社图书如有印装质量问题, 请
寄回出版社调换。
- ◆ 网址: <http://www.scupress.net>

精品课程配套教材 “双创”型人才培养优秀教材

编审委员会

主任：王汝志

副主任：张俊竹 鲁春燕 倪元相 黄 电 姜 庆 郝德鸿 徐顺志 黄群瑛 刘仁芬
杜海玲 黄 芸 崔 芸 刘 晖 胡 建 张敏杰 陈柏明 宋国顺 唐 靖
孙新国 李奇志 宠朝辉 李 奇 陈 娟 李 晓 田 莉 毕春晖 隋 兵
杜春雷 田富阳 田 华 魏晓娅 钱晓芳 舒 安 唐克岩 曾华林 何春梅

委员：(名次不分先后顺序)

马超平	胡延华	唐志刚	伍建海	冯光明	曾庆良	吴倍贝	杨 希	曾昭江
兰长明	赵蓓蕾	姜炳春	杨云兰	邱州鹏	谭洪溢	刘平胜	王金良	刘妙玲
周 冲	王德礼	陈 明	朱超才	汪洪斌	钱黎春	陈起凤	张 璐	汪 丽
张治俊	张春来	李璐陈	王国体	夏 松	王 强	张 娜	杨世河	丁 辰
周 宇	杨智良	高立峰	凌烈锋	申永刚	汪作琳	邓光明	阳玉秀	杨勇军
黎利辉	文 竹	曾利明	黄汝广	梁满朝	蒙 敏	温任平	秦 艳	李 杰
庞江峰	孙永震	高启明	王建立	吴剑锋	王久霞	王志新	赵 静	潘 军
林秀芝	王永芳	殷永生	江 毅	陈 芳	陈金山	周金羊	孔 丽	黄爱科
郑小平	姜 楠	高明华	宛 燕	陈淑萍	刘德华	郭明德	萨其尔	方 煜
刘 军	程宝鑫	王艳丽	运乃通	朱卫娟	李占仓	格 桑	苏迅帆	吴丽娜
杨丽君	田荣燕	秦国华	刘 云	王子国	魏洪超	刘兆军	魏玉芝	达娃次仁
李 阳	杨 亮	李 伟	李丽艳	于善波	付广敏	常 虹	吴彦文	徐 军
郑 玲	姜 健	王 钧	毛用春	马 毅	席俊生	陈 微	王志强	蔡玉云
曹其英	林金澜	杨 迪	毛爱云	彭佑元	宁晓青	孙润霞	高文伟	梁双升
苏少虹	张艳英	李建清	林俊卿	陈俊峰	贾 檀	汪 琴	王玉林	马妙娟
何阳英	陈晓川	马春晓	吕镇洋	司丽娟	张惠芳	江 彬	张建春	陈 科
吴章土	熊 林	吉玲峰	王红记	何 伟	谢晓杰	王 军	李元杰	任 丽
魏 宁	熊晓亮	范学谦	毛洪涛	许立强	黄孝斌	罗 勇	胡郑重	高双喜
徐斌华	徐晓晗	周 军	董 惠	刘婷婷	蔡改成	汪 峰	汪中华	徐兰兰
余红珍	梁月飞	李春侠	田正佳	吴小伟	张 薇	仲崇高	包耀东	高国生
王湘蓉	蒋秀莲	徐明川	郑道东	张元越	朱 蓓	芦书荣	袁 鸿	包佃清
陈存英	赵彩虹	胡海婧	王金国	张 晶	周 蓓	徐 舫	李 宁	顾海华
谢鑫建	陈丽佳	罗 杰	涂春莲	欧蔓丽	刘蔚倩	谭德喜	王继良	唐启涛
邓 杰	刘怡然	刘坤城	于肖飞	康永平	郑明望	彭 杰	李凯贤	石梅兰
刘 慧	薛亚卓	李金伟	杨春旺	刘卫东	张 涛	王艳芹	靖麦玲	岳士凯
王 玲	刘玉国	张秀芳	耿禧则	王永照	王长青	付坤伟	孙宁宁	常 苏
刘 峰	黎维红	田海生	李付忠	宋珊珊	丛 颖	封 岚	安永红	杜 垚
张 华	李 奇	潘宏斌	王 磊	袁 新	陈劲松	林秋实	万 福	蔡昭君
杨 决	李 巨	李 芳	张 曼	姜百瑞	余龙江	郑 峰	韩 勇	卫玉成
千 彦	郑 涛	牛荣建	颜 伟	周 洁	刘建国	向洪玲	张红波	田航周
何朝良	刘 洋	卜长明	吴建荣	蒲 冰	成志平	谭 波	谢晓明	黎付兵

前 言

为顺应药学教育发展形势，培养高素质技能型医学人才，本教材将药理学基本理论部分按系统进行了整合，共分为13章，每章均配有思考题。同时增加了药物的一般知识、用药注意事项以及药物之间的相互作用，引导培养学生认识和掌握药物与机体相互作用的规律，提高学生对药物实际应用的能力，以指导临床合理、安全、有效地使用药物。

本教材在编写上力求遵循教育部提出的思想性、科学性、先进性、启发性以及实用性原则。内容精选，深入浅出，实用性强。在注重基本理论的同时，也适当涉及一些当前药理学前沿发展、新理论及有关知识链接，拓宽学生的知识面以及综合能力素质。

结合药理学科的发展和当前临床用药的现状，本书内容上较以往作了适当的增补和调整：鉴于目前临床上利尿药在心血管疾病治疗中占有重要的地位，将利尿药调至其他治疗心血管疾病药之前；增加了治疗阿尔茨海默病药、抗艾滋病药、维生素药物；删去了解毒药，将有机磷农药中毒及解救放于拟胆碱药中介绍。

本书由孙安琪、崔海鞠、翟科峰任主编，由聂利华、高福君、刘光敏担任副主编。编写分工如下：孙安琪编写第一章、第三章、第四章、第八章、十三章；崔海鞠编写第十章、十二章；翟科峰编写第二章、第九章；聂利华编写第五章；高福君编写第六章；刘光敏编写第七章，高望编写第十一章。全书最后由孙安琪统稿、修改并最后定稿。

编者严谨认真、努力探索，力争编写出高水平的教材。但是由于时间关系以及水平有限，书中难免有错误和不足之处，恳请广大师生批评指正。

编者

2018年6月

目 录

第一章 总论.....	1
第一节 绪言.....	1
第二节 药物效应动力学.....	9
第三节 药物代谢动力学	15
第四节 影响药物效应的因素及合理用药原则	24
第二章 外周神经系统药理学	33
第一节 概述	33
第二节 胆碱受体激动药与作用于胆碱酯酶的药	38
第三节 胆碱受体阻断药	48
第四节 肾上腺素受体激动药	53
第五节 肾上腺素受体阻断药	60
第六节 局部麻醉药	63
第三章 中枢神经系统药物	67
第一节 镇静催眠药	67
第二节 抗癫痫及抗惊厥药	72
第三节 精神障碍治疗药	76
第四节 镇痛药	82
第五节 解热镇痛抗炎药	87
第六节 治疗中枢神经退行性疾病的药物	92
第七节 中枢兴奋药	98
第八节 全身麻醉药.....	101
第四章 利尿药与脱水药.....	104
第一节 利尿药.....	104
第二节 脱水药.....	109
第五章 心血管系统药物.....	111
第一节 抗高血压药.....	111
第二节 抗心绞痛药.....	118

第三节	抗充血性心力衰竭药	123
第四节	抗心律失常药	128
第五节	抗动脉粥样硬化药	134
第六章	激素类药物	140
第一节	肾上腺皮质激素类药	140
第二节	胰岛素及降糖药	145
第三节	甲状腺激素与抗甲状腺药	150
第四节	性激素类药	153
第七章	血液系统药物	158
第一节	抗凝血药	158
第二节	促凝血药	159
第三节	抗血小板药	160
第四节	纤维蛋白溶解药	160
第五节	血容量扩充药	161
第六节	抗贫血药	161
第八章	呼吸系统药物	165
第一节	控制哮喘药物	165
第二节	镇咳药	171
第三节	祛痰药	172
第四节	组胺及作用于组胺受体的药物	173
第九章	消化系统药物	178
第一节	治疗消化性溃疡与胃食管反流病的药物	178
第二节	消化道功能调节药	184
第十章	免疫系统药物	189
第一节	免疫抑制药	189
第二节	免疫增强药	192
第十一章	抗病原微生物药物	195
第一节	概述	195
第二节	β -内酰胺类抗生素和其他作用于细胞壁的抗生素	200
第三节	氨基糖苷类及多粘菌素类抗生素	206
第四节	大环内酯类及林可霉素类抗生素	209
第五节	四环素类与氯霉素类抗生素	213
第六节	人工合成抗菌药	216

第七节 抗结核病药与抗麻风病药.....	221
第八节 抗真菌药物.....	226
第九节 抗病毒药物.....	230
第十节 抗寄生虫病药.....	234
第十二章 抗恶性肿瘤药.....	238
第一节 概述.....	238
第二节 常用的抗肿瘤药物.....	239
第三节 应用抗肿瘤药物的基本原则.....	247
第十三章 维生素类药物.....	249
第一节 水溶性维生素.....	249
第二节 脂溶性维生素.....	251
参考文献.....	253

第一章 总论

第一节 绪言

一、基本概念

药物是用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应症或者功能主治、用法和用量的物质。根据来源可以将药物分为以下四类。

1. 天然药物

在公元前1世纪，我国最早一部药学著作《神农本草经》就系统地总结了我国古代劳动人民通过生活实践总结的药物知识，其中大部分的药物都沿用至今，如大黄导泻、麻黄止喘等。唐代的《唐本草》是世界上第一部真正意义上的“药典”。至明代，李时珍通过行医、采药、考证、调查等方式，编写巨著《本草纲目》，描述了药物的生态、形态和功能，促进了我国医药的发展，在国际医药界也具有重要的地位。随着科学技术的不断发展，目前的天然药物大多从植物、动物中分离提取出活性物质，比如抗疟药青蒿素，是从菊科植物黄花蒿中分离提取出的含过氧基团的倍半萜内酯，我国著名药学家屠呦呦分离出新型结构的抗疟有效成分，挽救了全球特别是发展中国家的数百万人的生命。

2. 化学合成药物

19世纪40年代，乙醚、氯仿等麻醉剂在外科手术中的成功应用，标志着化学合成药在医疗史上出现。随着化学工业的发展，化学合成药物的品种、产量等均在制药工业中占据首位，已成为医药工业的“骨干产品”，比如磺胺类抗菌药、解热镇痛药等。

3. 微生物药物

20世纪40年代以前，人类一直未能掌握能高效治疗细菌性感染且副作用小的药物，1928年英国细菌学家 Fleming（图1-1）首先发现了世界上第一种抗生素——青霉素，他意外发现青霉菌周围的葡萄球菌菌落会溶解，说明青霉菌的某种分泌物是可以抑制葡萄球菌的，但是由于当时技术条件的制约，弗莱明并没有把青霉素单独分离出来。1940年英国化学家 Florey 在此基础上，从青霉菌培养液中分离出青霉素，并开始将其应用于临床，开辟了抗寄生虫病和细菌感染的药物治疗，是化学治疗学的里程碑。

4. 基因工程药物

先确定对某种疾病有预防和治疗作用的蛋白质，然后将控制该蛋白质合成过程的基因取

出来,经过一系列基因操作,最后将该基因放入可以大量生产的受体细胞中去。这些受体细胞包括细菌、酵母菌、动物或动物细胞、植物或植物细胞,在受体细胞不断繁殖过程中,大规模生产具有预防和治疗这些疾病的蛋白质,并在医学和兽医学中应用正逐步推广。如乙肝疫苗,像其他蛋白质一样,乙肝表面抗原(HBSAg)的产生也受DNA调控。利用基因剪切技术,用一种“基因剪刀”将调控HBSAg的那段DNA剪裁下来,装到一个表达载体中,再把这种表达载体转移到受体细胞内,如大肠杆菌或酵母菌等,再通过这些大肠杆菌或酵母菌的快速繁殖,生产出大量的HBSAg(乙肝疫苗)。

药理学是研究药物与机体(包括病原体)相互作用的规律及其机制的学科。不管药物的来源如何,要使其能安全有效地应用于临床,首先必须经过大量的、严格的临床前和临床药理学研究。因此药理学是生命科学的一门重要专业课程,也是基础医学和临床医学的桥梁,更是药学和医学的纽带。在药理学科学的理论指导下进行临床实践,在实验研究的基础上丰富药理学理论。药物的研究和应用除了要尊重科学规律,还要依照法律、法规和相关指导原则的规定,以保障人们的生命健康。

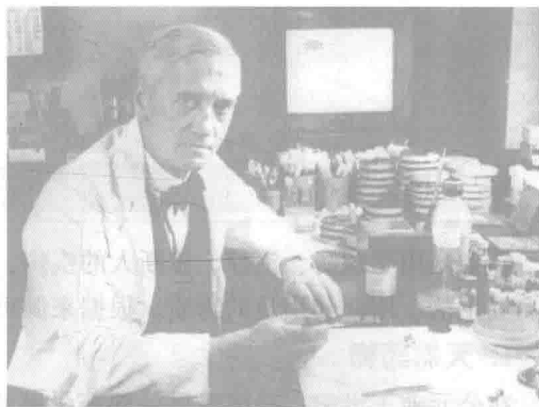


图 1-1 Alexander Fleming (1881-1955)

由药理学的定义可以将药理学研究分为两大部分,一是药物效应动力学,简称药效学,它是研究药物对机体的作用,包括药物的作用和效应、作用机制及临床应用等;二是药物代谢动力学,简称药动学,它是研究药物在机体的作用下所发生的变化及其规律,包括药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,特别是血药浓度随时间变化的规律、影响药物疗效的因素等。

药物、食物与毒物没有绝对的界限,比如维生素C广泛存在于新鲜水果、绿叶蔬菜和肉类中,平日都可以从食物中获取。当人体缺乏维生素时,它也可以作为药物补充,在临床上治疗坏血病、克山病、高铁血红血症、慢性金属中毒、促进伤口愈合、过敏性皮肤病和各种贫血;对感冒、高脂血症及白内障也有一定作用;还用于急慢性传染病、肝炎的辅助治疗。但是当维生素C用量过多时,会导致毒性反应,可引起恶心、呕吐、腹泻、腹痛、皮疹等症状。而且维生素C代谢产物草酸增多,会引起泌尿系统结石。过量的维生素C会引起深静脉血栓、血管内溶血或凝血等问题,还能破坏淋巴细胞、阻碍白细胞的吞噬作用,反而会影响人体的免疫系统。因而,药物和毒物之间是靠剂量来界定的。对于药物对机体的毒性反应、中毒机制以及防治方法是毒理学研究的重要内容,但也是药理学研究不可缺少的部分之一。

二、药理学研究内容与任务

药理学研究是通过运用生理学、生物化学、微生物学、病理学、免疫学等医学基础理论

和知识,运用有机化学、天然药物化学、合成药物化学、药物分析化学、药剂学等药学基础理论和知识,阐明药物对机体(包括病原体)的作用和作用机制,在临床上的适应证、不良反应和禁忌证、药物在体内的过程和用法等。

药理学的学科任务是要为阐明药物作用及作用机制、改善药物质量、提高药物疗效、防治不良反应提供理论依据;研究开发新药、发现药物新用途并为探索细胞生理生化及病理过程提供实验资料。药理学的方法是实验性的,即在严格控制的条件下观察药物对机体或其组成部分的作用规律并分析其客观作用原理。通常从试管内(*in vitro*)和体内(*in vivo*)等多方面不同层次来研究。不管何种实验,都必须在严格控制的实验条件下,通过与阴性对照(赋形剂或安慰剂)、阳性对照(如某种公认的参比药物)或经过自身前后对照作定性或定量的比较,观察药物的作用、毒副反应以及相关药动学参数。近年来逐渐发展而设立的临床药理学是以临床病人为研究和服务对象的应用科学,其任务是将药理学基本理论转化为临床用药技术,即将药理效应转化为实际疗效,是基础药理学的后继部分。学习药理学的主要目的是要理解药物有什么作用、作用机制及如何充分发挥其临床疗效,要理论联系实际了解药物在发挥疗效过程中的因果关系。

三、药理学研究方法

药理学研究方法分为基础药理学方法以及临床药理学方法。基础药理学方法有以下三种。

1. 实验药理学方法

以健康正常动物为实验对象,分整体或者离体器官、细胞、微生物等作为研究对象,进行药效学和药动学研究。

2. 实验治疗学方法

将正常动物造成类似于人体疾病的病理模型,进行药效学或药动学研究。

3. 临床药理学方法

临床药理学方法主要以人体整体或离体器官、组织、体液等为研究对象,研究药物的药效学、药动学和药物的不良反应,并对药物的疗效和安全性进行评价。

在药理学的学习方法上,要注意理论联系实际。药物与生活密切相关,可以结合生活实际更加深刻的理解药理学的内容。在熟悉和掌握药物基本的作用规律后,熟悉药物按药理作用机制的分类。要善于归纳总结,找到同一类药物的共性,然后通过比较,记住特殊药物的特点,从而全面掌握重点药物的药理作用、作用机制、主要用途、不良反应等。同时,也要注重与时俱进,积极查阅国内外相关文献和参考书,进行信息调研,收集整理相关资料,及时更新知识,以适应药理学和新药研究、老药新用、临床合理用药等迅速发展的需要。

四、新药药理学研究

在我国新药是指未曾在中国境内外上市销售的药品,其化学结构、药品组分和药理作用不同于现有药品。新药的研究与开发是一项科技含量高、投资多、周期长、风险大、效益高

的系统工程，也是非常严格而复杂的过程，且各药不尽相同，因而药理学研究是必不可少的关键步骤。不断发现和提供安全、高效、适应疾病谱及质量可控的新药，对于保护人民健康，发展国民经济具有重要的意义。新药从发现到生产直至临床应用，一般要经历创新阶段和开发阶段。在创新阶段要制定合成或分离提纯产物的有效成分，并在病理模型上进行筛选，从而发现有开发价值的化合物，即先导化合物。再研究先导化合物的构效关系，按国家关于新药审批办法的有关规定进行工艺学研究、制剂研究、质量控制、药效学评价、安全性评价、临床药理研究等。

新药可通过实践经验或理论指导下合成、筛选而发现。新药的研究过程大致可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测。临床前研究主要是药物化学研究和药理学研究，前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等，后者则是以符合《实验动物管理条例》的实验动物为研究对象，进行药效学、药动学及毒理学研究。新药临床研究分为四期：

I 期临床试验是在 20 至 30 例正常成年志愿者身上进行的初步药理学及人体安全性试验，是新药人体试验的起始阶段，为后续研究提供科学依据。

II 期临床试验为随机双盲对照试验，观察病例不少于 100 例，主要是对新药的有效性、安全性做出初步评价，并推荐临床给药剂量。

III 期临床试验是在新药批准上市前、试生产期间，扩大的多中心临床试验，观察例数不少于 300 例，对新药的有效性和安全性进行社会考察；新药通过临床试验后，方能被批准生产、上市。

IV 期临床试验是在药品上市后，在社会人群较大范围内继续进行的新药安全性和有效性评价，是在长期广泛使用的条件下考察疗效和不良反应，也称为售后调研。该期对最终确定新药的临床价值有重要意义。

目前研发领域又提出 0 期临床试验的概念。0 期临床试验是一种先于传统的 I 期临床试验开展的研究，旨在评价受试药物的药效动力学和药代动力学特征。特点是小剂量、短周期、少量受试者、不以药物疗效评价为目的，其目的是对作用于靶点指标和（或）生物标记物的抗肿瘤候选药物的药效学和药动学进行评价。

五、中药药理学研究

中药药理学是以中医基本理论为指导，用药理学的方法研究中药对机体各种功能的影响及其作用原理的科学。重点研究与中医理论有关的现代科学研究中药的成果，通过研究和实验了解中药药理研究的概貌。中药药理学研究的主要目的是使医务工作者在用药时进一步认识中药防病治病的作用原理，以及产生疗效的物质基础，是中药学范畴中一个重要的组成部分。其任务主要有以下几点：

①通过实验研究，弄清中药的作用性质和活性强度，有助于阐明祖国医药学理论。

②将中药理论与现代科学研究成果结合起来，有助于促进中药学的发展。

③用实验药理学的方法，结合中药有效成分的分离提取，为进一步研究中药的配伍应用、改良剂型、提高疗效、减少毒性，提供科学实验依据。

④通过实验药理学方法，发展新的有药用价值的中草药，扩大药源，实现技术创新。

近年来中药药理研究主要是利用现代科学方法来进行研究。20 世纪 20 年代初, 中国学者首先对麻黄的成分麻黄碱、伪麻黄碱和麻黄定碱进行了系统的化学及药理研究。由于发现它的特异药理作用, 其结论不仅震动国内, 也受到国外的极大重视, 并引起世界学者对麻黄碱及其他中药研究的兴趣, 致使麻黄碱成为世界性的重要药物。我国政府对中医中药的整理研究和发展十分重视, 提出继承、发扬、整理、提高中医中药的重要指示, 建立了从中央到地方各省市的中医中药研究机构和各级中医医院, 研究范围从单方发展到复方, 研究课题从资源调查到生药鉴定、炮制等多元化探索, 使中药药理和临床研究进入了一个崭新的阶段。在传统中医理论的指导下, 采用中西医结合的方式, 在复方药物的研制方面也取得了举世瞩目的效果。

现代药理学研究已经从宏观向微观发展, 也就是说从传统的药效评估向药物对细胞、分子作用机制、药物对基因及蛋白的调控、药物对受体的作用等方向发展。随着现代科学技术的发展, 生物技术药物的崛起, 计算机辅助药物设计的广泛应用, 药理学研究已经突破了传统的思路, 但是不管是何来源的药物, 不管制备技术多么先进, 要能安全的用于临床, 就必须进行严格科学的药理学研究。因此药理学作为药学学科的重要组成部分, 在药效学和药动学研究基础上, 用创新的药理学思想与方法, 指导临床合理用药防治疾病, 研究开发新药, 为其他学科的发展提供理论依据和实验数据。



拓展阅读

仿制药一致性评价是指对已经批准上市的仿制药, 按与原研药品质量和疗效一致的原则, 分期分批进行质量一致性评价, 就是仿制药需在质量与药效上达到与原研药一致的水平。对已经批准上市的仿制药进行一致性评价, 这是补历史的课。因为过去批准上市的药品没有与原研药一致性评价的强制性要求, 有些药品在疗效上与原研药存在一些差距。历史上, 美国、日本等国家也都经历了同样的过程, 日本用了十几年的时间推进仿制药一致性评价工作。开展仿制药一致性评价, 可以使仿制药在质量和疗效上与原研药一致, 在临床上可替代原研药, 这不仅可以节约医疗费用, 同时也可提升我国的仿制药质量和制药行业的整体发展水平, 保证公众用药安全有效。仿制药一致性评价在我国是补课, 也是创新。做到与原研药质量疗效一致, 离创制新药也就不远了。

早在 2012 年, 国家食药监总局 (CFDA) 就决定并启动 15 个试点品种的质量一致性评价工作, 涉及 20 家药品生产企业。2013 年 2 月, CFDA 发布《仿制药质量一致性评价工作方案》, 并于 8 月正式部署 75 个仿制药品种与原研药的质量比对工作。但是这项工作给外界的总体印象是雷声大雨点小。2015 年 8 月 18 日, 由国务院印发的《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》(以下简称“《意见》”) 里, 将“提高仿制药质量, 加快仿制药质量一致性评价”作为改革药品审评审批制度的五大目标之一。当前阶段的具体任务, 是 2018 年底要完成 2007 年 10 月 1 日前批准的《国家基本药物目录》中化学药品仿制药口服固体制剂的质量一致性评价。2016 年 3 月 5 日, CFDA 转发了国务院办公厅发布的《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》, 意味着一致性评价的大幕事实上已正式拉开。

一、评价对象和实施阶段

1. 化学药品新注册分类实施前批准上市的仿制药，包括国产仿制药、进口仿制药和原研药品地产化品种，均须开展一致性评价。
2. 凡 2007 年 10 月 1 日前批准上市的列入国家基本药物目录（2012 年版）中的化学药品仿制药口服固体制剂，原则上应在 2018 年底前完成一致性评价。
3. 上述第 2 款以外的化学药品仿制药口服固体制剂，企业可以自行组织一致性评价；自第一家品种通过一致性评价后，三年后不再受理其他药品生产企业相同品种的一致性评价申请。

二、参比制剂的选择和确定

1. 药品生产企业对拟进行一致性评价的品种，参照《普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则》（食品药品监管总局公告 2016 年第 61 号）要求选择参比制剂。
2. 药品生产企业按照《仿制药质量和疗效一致性评价参比制剂备案与推荐程序》（食品药品监管总局公告 2016 年第 99 号），将选择的参比制剂向食品药品监管总局仿制药质量一致性评价办公室（以下简称一致性评价办公室）备案。行业协会可向一致性评价办公室推荐参比制剂，原研药品生产企业、国际公认的同种药物生产企业可向一致性评价办公室申报参比制剂。一致性评价办公室主动对参比制剂的备案、推荐和申报信息向社会公开。食品药品监管总局及时公布推荐和确定的参比制剂信息，药品生产企业原则上应选择公布的参比制剂开展一致性评价。
3. 企业找不到且无法确定参比制剂的，由药品生产企业开展临床有效性试验。

三、一致性评价的研究内容

1. 在开展一致性评价过程中，药品生产企业须以参比制剂为对照，全面深入地开展对比研究。包括处方、质量标准、晶型、粒度和杂质等主要药学指标比较研究，以及固体制剂溶出曲线的比较研究，以提高体内生物等效性试验的成功率，并为将药品特征溶出曲线列入相应的质量标准提供依据。对符合《人体生物等效性试验豁免指导原则》（食品药品监管总局通告 2016 年第 87 号）的品种，由药品生产企业申报，一致性评价办公室组织审核后公布，允许该药品生产企业采取体外溶出试验的方法进行一致性评价。
2. 开展生物等效性试验的品种，应根据《关于化学药生物等效性试验实行备案管理的公告》（食品药品监管总局公告 2015 年第 257 号）规定的程序备案，并按照《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》（食品药品监管总局通告 2016 年第 61 号）等的有关要求开展试验研究。
3. 对无参比制剂需开展临床有效性试验的品种，区分两种情况处理：（1）如属于未改变处方、工艺的，应按一致性评价办公室的要求进行备案，并按照有关药品临床试验指导原则的相应要求开展试验研究；（2）如属于改变已批准处方、工艺的，按照《药品注册管理办法》补充申请有关要求开展试验研究。

四、一致性评价的程序

1. 药品生产企业完成一致性评价研究后，按照《仿制药质量和疗效一致性评价工作程

序》(食品药品监管总局公告 2016 年第 105 号)进行申报:(1) 国产仿制药由省级食品药品监督管理部门负责本行政区域内一致性评价资料的接收和相关补充申请资料的受理,组织研制现场核查和生产现场检查,现场抽取连续生产的三批样品送指定的药品检验机构进行复核检验。完成上述工作后,由省级食品药品监督管理部门汇总报送一致性评价办公室。(2) 进口仿制药由食品药品监管总局行政服务受理和投诉举报中心(以下简称受理和举报中心)受理,对申报资料进行形式审查,并通知企业送三批样品至指定的药品检验机构进行复核检验。完成上述工作后,由受理和举报中心汇总报送一致性评价办公室。

2. 在中国境内用同一条生产线生产上市并在欧盟、美国或日本获准上市的药品,由受理和举报中心负责申报资料受理;一致性评价办公室通知食品药品监管总局药品审评中心(以下简称药审中心)对原境内、外上市申报资料进行审核,通知食品药品监管总局药品审核查验中心(以下简称核查中心)对生产现场进行检查。经一致性评价办公室审核批准视同通过一致性评价。

3. 国内药品生产企业已在欧盟、美国或日本获准上市的仿制药,按照《关于发布化学药品注册分类改革工作方案的公告》(食品药品监管总局公告 2016 年第 51 号)的有关要求申报仿制药注册申请,由药审中心审评,批准上市后视为通过一致性评价。

五、复核检验与核查

1. 一致性评价样品的复核检验不适用属地原则。同一品种的复核检验,原则上由食品药品监管总局指定的同一药品检验机构进行(名单另行公布);补充申请样品的复核检验,按照上述原则执行。对未分配复核检验药品检验机构的品种,企业在提交申报资料前,向一致性评价办公室提出相关申请,由一致性评价办公室提出复核检验药品检验机构名单,报食品药品监管总局批准后执行。

2. 对生物等效性试验和临床有效性试验等临床研究数据的真实性、规范性和完整性的核查,由核查中心负责总体组织协调。其中,对申请人提交的国内仿制药的临床研究数据,由省级食品药品监督管理部门进行核查,核查中心进行抽查;对申请人提交的进口仿制药的国内临床研究数据,由核查中心进行核查;对申请人提交的进口仿制药的国外临床研究数据,由核查中心进行抽查。一致性评价办公室可根据一致性评价技术评审过程中发现的问题,通知核查中心开展有因核查。

六、保障措施

1. 食品药品监管总局一致性评价办公室负责一致性评价工作。组织专家审核确定参比制剂;对企业提交的一致性评价资料进行评价;对有关政策和工作程序等内容进行咨询指导。并负责组织药审中心对生物等效性试验和临床有效性试验等工作的技术要求进行咨询指导;负责组织核查中心对生产现场检查、研制现场核查和临床核查等工作的技术要求进行咨询指导;负责组织中国食品药品检定研究院和各承担复核检验工作的药品检验机构对各品种复核检验等工作的技术要求进行咨询指导。

2. 一致性评价办公室组织设立专家委员会,专业范围覆盖药理学、临床医学、药物经济学、统计学、法学等。专家委员会负责对一致性评价办公室的评价品种选择、参比制剂审

核、品种评价等工作提出咨询意见；负责审议参比制剂选择结果和品种评价结果；负责对一致性评价工作总体部署、重大政策和关键技术问题提供决策咨询意见。

3. 食品药品监管总局和中国食品药品检定研究院在门户网站开设“仿制药一致性评价”信息专栏，及时发布一致性评价工作进展，公开参比制剂备案、品种申报、受理等动态信息，全面引导和规范企业开展一致性评价工作。一致性评价办公室加快建立专门的信息工作平台，对工作流程进行信息化管理，确保一致性评价工作的公开和透明。

4. 各省级食品药品监督管理部门要按照国家总局 2016 年第 106 号公告要求，做好对行政区域内药品生产企业一致性评价工作的督导，同时要落实好资料受理、现场核查和抽样检验、资料汇总和报送工作。

七、一致性评价的现实意义

一是有利于提高药品的有效性。百姓用药必须实现安全、有效、可及。新中国成立以来，仿制药在保障百姓健康和推动中国医疗卫生事业发展中发挥了不可替代的作用。但不可否认的是，我国仿制药虽然能够保证安全性，但部分品种在质量和疗效上跟原研药存在一定差异。通过一致性评价工作，我国仿制药质量能够得到大幅提升，百姓用药的有效性也能随之得到保障。

二是有利于降低百姓用药支出，节约医疗费用。通过一致性评价的仿制药，其质量跟原研药一样。临床上优先使用这些“可替代”的仿制药，能够大大降低百姓的用药负担，减少医保支出，提高医保基金的使用效率。

三是有利于提升医药行业发展质量，进一步推动医药产业国际化。我国是制药大国，但并非制药强国。在国际医药市场，我国还是以原料药出口为主，制剂出口无论是品种还是金额，所占的比重都较小，而造成这一现象的根本原因在于制剂水平的相对落后。仿制药一致性评价，将持续提高我国的药用辅料、包材以及仿制药质量，加快我国医药产业的优胜劣汰、转型升级步伐，提升我国制剂生产水平，进一步推动我国制剂产品走向国际市场，提高国际竞争能力。

四是有利于推进供给侧结构性改革。产品质量是供给侧问题，是如何更好地满足市场需求的问题，也是结构性问题。仿制药质量提高了，临床上实现与原研药相互替代，就能够推动药品生产领域的结构性改革，改变现原研药在有的大医院药品销售比达到 80% 的局面，有利于降低医药总费用支出，有利于淘汰落后产能，提高仿制药的竞争力。医药企业通过开展仿制药一致性评价，也有利于创新。制剂是有效成分、辅料和包材的有机结合，一致性评价将促进企业更多地进行生产工艺和辅料、包材的综合研究，全面提高制剂水平。

资料来源：推进仿制药一致性评价提升行业发展水平——仿制药质量和疗效一致性评价有关政策解读，国家食药总局官网，2016-12-26

2 练习题

一、单项选择题

1. 药理学是（ ）。

- A. 基础医学学科
- B. 临床医学学科
- C. 药学学科
- D. 基础医学与临床医学、药学与医学之间的桥梁学科

2. 药物是 ()。

- A. 毒物
- B. 用于预防、治疗、诊断疾病和计划生育的物质
- C. 使机体产生新功能的物质
- D. 仅用于疾病治疗的物质

3. 药理学的任务不包括 ()。

- A. 阐明药物和机体相互作用的规律和原理
- B. 研究开发新药
- C. 指导临床合理用药
- D. 药品在流通过程中的相关规定

二、名词解释

- 1. 药物
- 2. 药理学
- 3. 药物效应动力学
- 4. 药物代谢动力学

三、简答题

- 1. 举例说明药物的来源有哪些?
- 2. 简述药理学的任务及研究内容。
- 3. 简述新药临床研究的过程,你认为哪个阶段最重要?为什么?

第二节 药物效应动力学

药物效应动力学简称药效学,研究药物对机体的作用及其规律。药物的给药方式有多种,相同的药物在不同的给药途径下也会产出不同的作用。药物在治疗疾病的同时还会产生相应的不良反应。另外药物是如何起作用,机体又会产生哪些反应,哪些因素会影响药物的反应等都是本节要探讨的问题。

一、药物作用的性质

药物作用是指药物与机体组织间的原发作用。比如拟肾上腺素药去甲肾上腺素作用于体内的 α 受体就是一种原发的药物作用。而去甲肾上腺素使 α 受体激动之后,产生的血管收缩、心率加快以及血压升高等机体反应,即为药理效应。药理效应有兴奋效应,也就是机体功能