

全国高等医学院校长学制教材
北京大学药学教材

药理学 (第2版)

PHARMACOLOGY

王克威 主编



北京大学医学出版社

全国高等医学院校长学制教材
北京大学药学教材

药 理 学

Pharmacology

(第2版)

主 编 王克威

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

卞希玲 黄 卓 李长龄 梁建辉
刘合力 刘晓岩 蒲小平 宋 艳
孙 懿 王克威 王银叶 叶 加
赵 欣 朱元军



北京大学医学出版社

YAOLIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学/王克威主编. —2 版. —北京: 北京大学医学出版社, 2018. 9

ISBN 978-7-5659-1848-3

I. ①药… II. ①王… 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 (2018) 第 184209 号

药理学 (第 2 版)

主 编: 王克威

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京信彩瑞禾印刷厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 赵 欣 法振鹏 靳新强 责任校对: 靳新强 责任印制: 李 啸

开 本: 850mm×1168mm 1/16 印张: 30 彩插: 2 字数: 870 千字

版 次: 2018 年 9 月第 2 版 2018 年 9 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1848-3

定 价: 80.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

药理学是北京大学药学专业本科及六年制本硕连读学生的专业必修课。为了加强学生的源头创新意识、提高专业知识水平，并注重创新精神和创新能力的培养，本教材在原 2009 年版李长龄教授主编的《药理学》一书的基础上进行了首次较大幅度的改版。新版教材约 80 万字，涵盖了总论、外周神经系统药理学、中枢神经系统药理学、心血管系统药理学、消化与呼吸系统药理学、内分泌生殖与代谢药理学、抗病原生物药理学和肿瘤与免疫系统药理学 8 篇共 49 章。

参编者是从事药理学理论课程与实验教学以及药理学领域研究的一线教师。在总结药理学理论与实践教学经验的基础上，参阅了国内外同行近期的药理学教材及专著、2015 年版《中华人民共和国药典》、2015 年版国家执业药师资格考试大纲以及 2016 年版《国家基本药物目录》等文献资料，对第 1 版的内容进行了适当的增减。在继承前一版突出介绍药理学与新药研发的关系、新药研发的相关知识特点的基础上，新版在总论部分还着重强调了药理学在新药研发源头创新中不可替代的重要地位和意义，以及在各个章节中尝试增加了近年来新上市的一些新药等内容，并对原版的全部图与表进行了修改、重新制作或彩色更新。本版增加了“骨质疏松症治疗药”章节等内容。

在本教材的编写过程中，各位编委教师认真负责、敢于尝试、互相协助，如期高效率和高质量地完成了编写工作，在此谨向全体编委表示衷心的感谢。

在付梓出版之际，限于有限的知识和能力，深感粗疏之处会在所难免，恳切希望药理学同仁、读者及同学们不吝赐教、指正与评论，以便在下一版中及时得到修改和完善。

王克威

目 录

第一篇 总论

第一章 绪言.....3

第一节 药理学的内容、目的 与任务.....3

一、药理学的内容.....3

二、药理学研究目的与任务.....4

第二节 药理学发展简史.....4

第三节 药理学与创新药物的研究与 开发.....5

一、临床前药理学研究.....6

二、临床药理学研究.....7

第四节 药理学研究方法和学习方法.....8

一、药理学研究方法.....8

二、药理学学习方法.....9

第二章 药效学.....10

第一节 药物的基本作用.....10

一、药物作用与药物效应.....10

二、药物作用的基本规律.....10

三、药物作用的量效关系.....12

四、药物作用的构效关系.....15

第二节 药物作用的靶点、机制及 治疗作用.....16

一、药物作用的靶点.....16

二、药物作用的机制.....17

三、药物的治疗作用.....18

第三节 受体理论.....19

一、受体的基本概念.....19

二、受体结合反应动力学.....20

三、受体学说.....21

四、受体介导的跨膜信号转导.....23

第三章 药动学.....25

第一节 药物的转运.....25

一、被动转运.....26

二、主动转运.....28

第二节 药物的体内过程.....28

一、药物的吸收.....29

二、药物的分布.....29

三、药物的生物转化(代谢).....30

四、药物的排泄.....32

第三节 药物体内变化的速率过程.....35

一、药动学基本原理.....35

二、药动学基本概念和主要参数.....38

第四章 影响药物作用的因素.....43

第一节 机体方面的因素.....43

一、生理因素.....43

二、精神因素.....45

三、疾病因素.....45

四、个体差异和遗传因素.....46

五、种属差异.....47

第二节 药物方面的影响.....47

一、剂量和剂型.....47

二、给药方法的影响.....48

三、药物相互作用.....49

四、合理用药.....51

第五章 新药研究与开发.....53

第一节 发现新的生物活性物质的途径.....54

一、筛选.....54

二、构效关系研究.....54

三、偶然发现.....54

四、老药新用.....54

五、新方法.....55

第二节 与治疗作用有关的主要药效学 研究.....55

第三节 安全药理学研究.....56

第四节 毒理学研究.....56

一、急性毒性研究·····	56	三、特殊毒理研究·····	57
二、长期毒性研究·····	56	第五节 药动学研究·····	57

第二篇 外周神经系统药理学

第六章 传出神经系统药理学概论·····	61	第九章 拟肾上腺素药·····	87
第一节 传出神经系统的分类·····	61	第一节 肾上腺素受体·····	87
一、传出神经系统的解剖学分类·····	61	一、 α 肾上腺素受体·····	87
二、传出神经按递质分类·····	61	二、 β 肾上腺素受体·····	88
第二节 传出神经系统的神经递质·····	63	三、受体亚型分布特点·····	89
一、神经递质的基本概念·····	63	四、肾上腺素受体介导的反应特点·····	89
二、传出神经系统的递质·····	63	第二节 构效关系及分类·····	89
第三节 传出神经系统的受体·····	65	一、构效关系·····	89
一、胆碱受体·····	65	二、分类·····	90
二、肾上腺素受体·····	66	第三节 α 、 β 受体激动药·····	90
三、多巴胺受体·····	66	一、肾上腺素·····	90
四、突触前膜受体对递质释放的调节·····	66	二、多巴胺·····	92
五、受体-效应信号转导的机制·····	66	三、麻黄碱·····	93
第四节 传出神经系统的生理效应·····	67	第四节 α 受体激动药·····	94
第五节 传出神经系统药物的作用方式和分类·····	69	一、 α_1 、 α_2 受体激动药·····	94
一、传出神经系统药物的作用方式·····	69	二、 α_1 受体激动药·····	96
二、传出神经系统药物的分类·····	69	三、 α_2 受体激动药·····	96
第七章 拟胆碱药·····	71	第五节 β 受体激动药·····	97
第一节 胆碱受体激动药·····	71	一、异丙肾上腺素·····	97
一、M、N 胆碱受体激动药·····	71	二、多巴酚丁胺·····	98
二、M 胆碱受体激动药·····	72	三、沙丁胺醇·····	98
三、N 胆碱受体激动药·····	73	四、特布他林·····	98
第二节 胆碱酯酶抑制药·····	74	五、沙美特罗和福莫特罗·····	99
一、易逆性胆碱酯酶抑制药·····	74	六、米拉贝隆·····	99
二、难逆性胆碱酯酶抑制药·····	76	第六节 间接作用的拟肾上腺素药·····	99
三、胆碱酯酶复活剂·····	77	一、苯丙胺·····	99
第八章 胆碱受体阻断药·····	79	二、酪胺·····	99
第一节 M 胆碱受体阻断药·····	79	三、可卡因·····	99
一、阿托品类生物碱·····	79	第十章 肾上腺素受体阻断药·····	101
二、阿托品的合成代用品·····	82	第一节 α 肾上腺素受体阻断药·····	101
三、选择性 M_1 受体阻断药·····	83	一、短效 α 受体阻断药·····	103
第二节 N 胆碱受体阻断药·····	83	二、长效 α 受体阻断药·····	104
一、 N_N 胆碱受体阻断药——神经节阻断药·····	83	三、选择性 α_1 受体阻断药·····	104
二、 N_M 胆碱受体阻断药——骨骼肌松弛药·····	83	四、 α_1 受体阻断药·····	105
		五、 α_2 受体阻断药·····	105
		第二节 β 肾上腺素受体阻断药·····	105
		一、 β 受体阻断药的药理作用共性·····	105
		二、各类 β 肾上腺素受体	

阻断药的药理学特性	107	其药效的因素	115
三、 α 、 β 肾上腺素受体阻断药	110	一、局麻药应用方法	115
第十一章 局部麻醉药	112	二、影响局麻药效的因素	115
第一节 局麻药的分类与构效关系	112	第四节 常用局麻药	115
第二节 局麻作用及作用机制	113	第五节 局麻药的吸收作用及	
一、局部麻醉作用	113	不良反应	116
二、作用机制	114	一、吸收作用	116
第三节 局麻药应用方法和影响		二、变态反应	117
第三篇 中枢神经系统药理学			
第十二章 镇静催眠药	121	一、拟多巴胺类药	155
第一节 苯二氮革类	122	二、抗胆碱药	158
一、传统的苯二氮革类药物	122	第二节 抗阿尔茨海默病药	158
二、新型作用于苯二氮革受体		一、乙酰胆碱酯酶抑制药	159
药物	126	二、非竞争性 NMDA 受体阻断药	160
三、苯二氮革类受体阻断药	126	三、脑代谢激活药	160
第二节 巴比妥类镇静催眠药	127	四、改善微循环药物	161
第三节 其他镇静催眠药	129	五、钙通道阻滞剂	162
第十三章 抗癫痫药和抗惊厥药	131	六、其他药物	162
第一节 抗癫痫药	131	第十六章 镇痛药	164
一、癫痫的定义和分类	131	第一节 阿片类镇痛药	164
二、抗癫痫药物的作用方式和作用		一、吗啡	165
机制	132	二、哌替啶	168
三、常用的抗癫痫药	132	三、美沙酮	169
四、抗癫痫药应用注意事项	137	四、喷他佐辛	169
第二节 抗惊厥药	138	五、芬太尼	170
第十四章 抗精神失常药	139	六、可待因	170
第一节 抗精神分裂症药	139	七、丁丙诺啡	170
一、典型抗精神分裂症药	139	八、布桂嗪	170
二、非典型抗精神分裂症药	145	第二节 非阿片类镇痛药	170
第二节 抗躁狂药	148	一、曲马多	170
第三节 抗抑郁药	149	二、他喷他多	171
一、选择性 5-HT 再摄取抑制药	149	三、罗通定	171
二、5-HT 和 NA 再摄取抑制药	151	四、其他镇痛药	171
三、单胺类受体阻断药	151	五、新型镇痛药物	172
四、单胺氧化酶抑制药	152	第三节 阿片受体阻断药	172
第四节 抗焦虑药	153	一、纳洛酮	172
第十五章 抗中枢退行性疾病药	154	二、纳曲酮	172
第一节 抗帕金森病药	154	第四节 镇痛药应用的基本原则	173
		一、非麻醉性镇痛药	173
		二、癌症患者止痛的阶梯疗法	173

三、毒品与戒毒	173	一、塞来昔布	185
第十七章 解热镇痛抗炎药与抗痛风药	175	二、尼美舒利	186
第一节 非选择性 COX 抑制药	178	第三节 抗痛风药	186
一、阿司匹林	178	一、别嘌醇	186
二、阿司匹林赖氨酸盐	180	二、丙磺舒	186
三、二氟尼柳	181	三、秋水仙碱	186
四、双水杨酯	181	四、苯溴马隆	186
五、对乙酰氨基酚	181	第十八章 全身麻醉药	188
六、保泰松	182	第一节 吸入性麻醉药	189
七、吲哚美辛	183	第二节 静脉麻醉药	191
八、舒林酸	184	第三节 复合麻醉	192
九、甲芬那酸	184	第十九章 中枢兴奋药	194
十、布洛芬	184	第一节 致惊厥兴奋药	194
十一、萘普生	184	第二节 呼吸兴奋药	194
十二、双氯芬酸	185	第三节 精神运动性兴奋药	195
十三、吡罗昔康和美洛昔康	185	第四节 促脑功能恢复药	199
第二节 选择性 COX-2 抑制药	185		

第四篇 心血管系统药理学

第二十章 利尿药与脱水药	203	一、抗高血压药的合理应用	223
第一节 利尿药	203	二、抗高血压药的联合用药	223
一、利尿药作用的生理学基础	203	第二十二章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药	226
二、利尿药的分类	204	第一节 胆固醇合成抑制药	227
三、高效利尿药	205	第二节 胆汁酸结合树脂	229
四、中效利尿药	207	第三节 胆固醇吸收抑制药	230
五、弱效利尿药	209	第四节 烟酸类	230
六、利尿药的临床应用原则	210	第五节 贝特类	231
第二节 脱水药	211	第六节 其他调血脂药及新型调血脂药	231
第二十一章 抗高血压药	213	一、抗氧化调血脂药	231
第一节 抗高血压药分类及作用环节	214	二、多烯脂肪酸	232
第二节 常用抗高血压药	215	三、新型调血脂药	232
一、利尿降压药	215	第二十三章 抗心绞痛药	234
二、作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统药	216	第一节 硝酸酯类	235
三、钙通道阻滞药	218	第二节 β 受体阻断药	236
四、肾上腺素受体阻断药	219	第三节 钙通道阻滞药	237
五、中枢交感神经抑制药	221	第四节 影响心肌能量代谢药	237
六、血管扩张药	222	第五节 其他抗心绞痛药	238
第三节 抗高血压药的合理应用及联合用药	223		

第二十四章 抗心律失常药239**第一节 心律失常的电生理学基础 239**

一、正常心肌细胞膜电位形成
机制 239

二、心肌细胞的电生理特性 241

三、心律失常发生的机制 241

四、抗心律失常药的作用机制 242

第二节 常用抗心律失常药 243

一、I类——钠通道阻滞药 243

二、II类—— β 受体阻断药 246

三、III类——延长动作电位
时程药 248

四、IV类——钙通道阻滞药 249

五、其他抗心律失常药 250

第三节 快速型心律失常的药物选用 250

一、用药原则 250

二、临床常见心律失常的药物选择 250

第二十五章 抗慢性心功能不全药252**第一节 利尿药 253****第二节 作用于RAAS的药物 254**

一、血管紧张素转化酶抑制药 254

二、血管紧张素II受体阻断药 254

三、醛固酮受体阻断药 255

第三节 β 受体阻断药 255**第四节 正性肌力药 256****第五节 新型抗慢性心功能不全药 257**

第六节 抗慢性心力衰竭药的
联合应用 258

一、ACEI和 β 受体阻断药联用 258

二、ACEI与醛固酮受体阻断药
联用 258

三、ARB与 β 受体阻断药或醛固酮
受体阻断药联用 258

第二十六章 抗血栓药及其他作用于

血液系统的药物259

第一节 抗血栓药 259

一、抗凝血药 260

二、抗血小板药 263

三、溶栓药 267

第二节 促凝血药 268**第三节 抗贫血药 270****第四节 升高白细胞药物 272**

第五节 血容量扩充药和酸碱平衡
调节药 273

第五篇 消化与呼吸系统药理学**第二十七章 作用于消化系统的药物279****第一节 抗消化性溃疡药 279**

一、抗幽门螺杆菌药 279

二、抑制胃酸分泌药 279

三、抗酸药 281

四、溃疡黏膜保护药 281

第二节 助消化药 282**第三节 泻药和止泻药 282**

一、泻药 282

二、止泻药 283

第四节 止吐药及胃肠促动力药 284

一、多巴胺受体阻断药 284

二、5-HT₃受体阻断药 284

三、NK1受体阻断药 284

第五节 胆石溶解药和利胆药 285**第六节 治疗肝性脑病的药物 285****第二十八章 组胺受体阻断药287****第一节 组胺和组胺受体阻断药分类 287**

一、组胺和组胺受体 287

二、组胺受体阻断药分类 288

第二节 H₁受体阻断药 288**第三节 H₂受体阻断药 289****第二十九章 作用于呼吸系统的药物291****第一节 平喘药 291**

一、支气管平滑肌松弛药 291

二、抗过敏平喘药 294

三、抗炎平喘药 294

第二节 祛痰药 294**第三节 镇咳药 295**

一、中枢性镇咳药 295

二、外周性镇咳药 296

第六篇 内分泌、生殖与代谢药理学

第三十章 肾上腺皮质激素类药.....299

第一节 糖皮质激素类药物.....300

- 一、糖皮质激素的生理作用和相关药物的特点.....300
- 二、糖皮质激素的药理作用及临床应用.....301

第二节 促肾上腺皮质激素和

肾上腺皮质激素抑制药.....304

- 一、促肾上腺皮质激素.....304
- 二、肾上腺皮质激素抑制药.....305

第三十一章 甲状腺激素和抗甲状腺药...307

第一节 甲状腺激素.....307

第二节 抗甲状腺药.....310

- 一、硫脲类.....310
- 二、碘及碘化物.....311
- 三、放射性碘.....311
- 四、 β 受体阻断药.....312

第三十二章 生殖系统相关的药物.....313

第一节 性激素的分泌调节及其相关

药物.....313

- 一、性激素的分泌调节及其作用机制.....313
- 二、促性腺激素释放激素及其相关药物.....314
- 三、促性腺激素及其相关药物.....315
- 四、催乳素.....315

第二节 与女性生殖系统相关的药物...315

- 一、雌激素类药.....315
- 二、抗雌激素类药.....317
- 三、孕激素类药.....317
- 四、抗孕激素类药.....318
- 五、女性避孕药.....319
- 六、子宫平滑肌兴奋药和子宫收缩抑制药.....320

第三节 与男性生殖系统相关的药物...321

一、雄激素类药.....321

二、蛋白合成同化类药.....322

三、抗雄激素类药.....323

四、男性避孕药.....323

五、勃起功能障碍治疗药.....323

第三十三章 胰岛素与口服降糖药.....325

第一节 胰岛素.....325

第二节 口服降糖药.....327

- 一、磺酰脲类.....327
- 二、双胍类.....329
- 三、氯茴苯酸类.....330
- 四、 α -葡萄糖苷酶抑制药.....331
- 五、胰岛素增敏药.....331

第三节 新型糖尿病治疗药.....331

- 一、GLP-1受体激动药和DPP-4抑制药.....331
- 二、胰淀素类似物.....332

第三十四章 骨质疏松症治疗药.....333

第一节 双膦酸盐类药物.....333

第二节 激素相关治疗药物.....335

- 一、雌激素类药.....335
- 二、雷洛昔芬.....336
- 三、甲状旁腺激素.....336
- 四、维生素D.....337
- 五、依普黄酮.....338
- 六、降钙素.....338
- 七、雄激素及同化激素类药.....338

第三节 钙剂、拟钙药与雷奈酸锶.....339

- 一、钙剂.....339
- 二、拟钙药.....339
- 三、雷奈酸锶.....340

第四节 骨质疏松症新型治疗药.....340

第三十五章 肥胖症治疗药物.....342

第七篇 抗病原生物药理学

第三十六章 抗菌药物概论.....349

第一节 抗菌药物的相关概念.....349

第二节 抗菌药物的作用机制.....350

- 一、抑制细菌细胞壁的合成.....350

二、影响细胞膜通透性·····	351	四、氧头孢烯类·····	380
三、抑制蛋白质合成·····	351	五、单环素·····	380
四、影响叶酸代谢·····	351		
五、抑制核酸代谢·····	351	第三十九章 大环内酯类、林可霉素类···382	
第三节 细菌耐药性的产生·····	352	第一节 大环内酯类抗生素·····	382
一、细菌的耐药性·····	352	一、概述·····	382
二、耐药性的产生机制·····	352	二、临床常用药物·····	383
三、耐药性产生的遗传学机制·····	353	第二节 林可霉素与克林霉素·····	385
四、避免细菌耐药的措施·····	353		
第四节 抗菌药物的应用原则·····	353	第四十章 氨基糖苷类与肽类抗生素···387	
一、抗菌药物治疗性应用的基本		第一节 氨基糖苷类抗生素·····	387
原则·····	354	一、概述·····	387
二、抗菌药物预防性应用的基本		二、常用氨基糖苷类抗生素·····	391
原则·····	355	第二节 肽类抗生素·····	392
三、抗菌药物在特殊病理、生理		一、糖肽类抗生素·····	392
状况患者中应用的基本原则···	356	二、多黏菌素类抗生素·····	393
		三、环脂肽类抗生素·····	393
第三十七章 人工合成抗菌药·····358		第四十一章 四环素类与氯霉素类	
第一节 喹诺酮类抗菌药·····	358	抗生素·····	395
一、喹诺酮类抗菌药的共性·····	358	第一节 四环素类抗生素·····	395
二、常用喹诺酮类药物·····	362	一、天然四环素类·····	395
第二节 磺胺类抗菌药·····	363	二、半合成四环素类·····	396
一、磺胺类抗菌药的共性·····	363	第二节 氯霉素类抗生素·····	397
二、常用磺胺类药物·····	365		
第三节 其他合成抗菌药·····	365	第四十二章 抗真菌药与抗病毒药·····399	
一、甲氧苄啶·····	365	第一节 抗真菌药·····	399
二、硝基呋喃类·····	366	一、抗生素类抗真菌药·····	399
三、硝基咪唑类·····	366	二、唑类抗真菌药·····	401
四、噁唑烷酮类·····	367	三、丙烯胺类抗真菌药·····	402
		四、棘球白素类抗真菌药·····	402
第三十八章 β-内酰胺类抗生素·····370		五、噻啶类抗真菌药·····	402
第一节 概述·····	370	第二节 抗病毒药·····	403
一、抗菌作用机制·····	370	一、概述·····	403
二、细菌产生耐药性的机制·····	370	二、抗流感病毒药物·····	404
第二节 青霉素类·····	371	三、抗肝炎病毒药物·····	405
一、青霉素类的基本结构·····	371	四、抗艾滋病病毒药物·····	406
二、天然青霉素·····	372	五、抗疱疹病毒药物·····	408
三、半合成青霉素·····	373	六、抗人乳头状瘤病毒药物·····	409
第三节 头孢菌素类·····	376		
第四节 非典型 β -内酰胺类·····	379	第四十三章 抗结核药与抗麻风药·····410	
一、 β -内酰胺酶抑制药·····	379	第一节 抗结核药·····	410
二、头霉素类·····	380	一、常用抗结核药·····	410
三、碳青霉烯类·····	380		

二、抗结核药的应用原则	413	药物	419
第二节 抗麻风药	413		
一、氨苯砒和醋氨苯砒	413	第四十五章 抗阿米巴药和抗滴虫药	421
二、利福平	414	第一节 抗阿米巴药	421
三、氯法齐明	414	一、抗肠道内、外阿米巴药	421
四、沙利度胺	414	二、抗肠内阿米巴药	422
		三、抗肠外阿米巴药	423
第四十四章 抗疟药	415	第二节 抗滴虫药	423
第一节 疟原虫的分类与生命周期	415		
第二节 常用抗疟药	416	第四十六章 抗血吸虫药和抗丝虫药	425
一、主要控制疟疾症状的药物	416	第一节 抗血吸虫药	425
二、主要控制疟疾传播和复发的 药物	418	第二节 抗丝虫药	426
三、主要用于疟疾病因性预防的			
		第四十七章 抗肠虫药	428
第八篇 肿瘤与免疫系统药理学			
第四十八章 抗恶性肿瘤药物	433		
第一节 抗肿瘤药与细胞周期的关系 及其分类	434	五、CD20 靶向药	444
一、肿瘤细胞增殖周期与 药物治疗的关系	434	六、PD-1 及其配体靶向药	444
二、抗恶性肿瘤药的分类	435	第四节 其他非细胞毒类抗恶性 肿瘤药	445
第二节 细胞毒类抗恶性肿瘤药	435	一、影响体内激素平衡的药物	445
一、干扰核酸合成的药物	435	二、细胞分化诱导剂	445
二、破坏 DNA 结构和功能的 药物	437	三、蛋白酶体抑制药	446
三、干扰 DNA 转录和 RNA 合成的 药物	440	第五节 抗恶性肿瘤药的联合应用	446
四、影响蛋白质合成和细胞分裂的 药物	440		
第三节 分子靶向抗肿瘤药	442	第四十九章 影响免疫功能药	447
一、Bcr-Abl 和 KIT 抑制药	442	第一节 免疫反应	447
二、表皮生长因子受体家族 靶向药	442	一、免疫应答	447
三、血管内皮生长因子及其受体 靶向药	443	二、异常免疫反应	448
四、mTOR 抑制药	444	第二节 免疫抑制药	448
		一、糖皮质激素类药物	449
		二、钙调神经磷酸酶抑制药	449
		三、增殖信号抑制药	450
		四、抗代谢药物	450
		五、免疫抑制抗体	451
		六、其他类	452
		第三节 免疫增强药	453
中英文专业词汇索引	456		
主要参考文献	465		

第一篇

总 论

第一章 绪 言

学习要求:

1. 掌握药理学、药效学、药动学的概念
2. 熟悉药理学研究的内容
3. 了解药理学研究的目的
4. 了解药理学发展简史
5. 了解药理学研究方法和学习方法

第一节 药理学研究内容、目的与任务

药理学 (pharmacology) 是研究药物在机体或动物体 (包括病原体) 内产生的生物学作用、作用规律和作用机制的科学。药物 (drug) 是指用于预防、诊断、治疗疾病或用于计划生育的各种化学物质。作为药物的化学物质种类繁多, 来源广泛, 可以是来源于自然界的天然产物、人工合成的化合物, 也可以是经生物工程技术获得的蛋白质肽类生物分子。

一般认为, 药物的安全范围较大, 短期或有规律地长期使用, 大多数患者在一定的药物剂量范围内使用是安全的; 毒物 (poison) 的安全范围较小, 在使用较小剂量时即对机体有明显的损害作用。药物与毒物之间没有绝对界限, 很多药物在使用不合理时多会产生明显的毒性; 而有些毒物在一定情况下又可作为药物使用。药物与食物间也没有绝对界限, 如食盐、葡萄糖、维生素等是最普通的食物成分, 但在机体缺乏这些物质而出现某些疾病时, 需补充这些物质, 它们就成了药物。无论何种来源的药物, 天然产物、人工合成的化学物质或基因工程手段产生的生物大分子药 (biologics), 在成为药物之前, 它们必须经过大量的严格的临床前和临床药理学研究。

药物特别是原创药一般有三个命名, 即化学名称、普通名称 (即由官方机构如美国命名委员会命名的非专卖药) 和商品名称 (即由制药公司挑选的独特、简短并容易记住的商标药或专利药)。

一、药理学研究内容

药理学是药学学科的一门重要专业课程, 是基础医学与临床医学之间的桥梁学科, 更是药学与医学之间的纽带学科。药理学作为一门综合学科, 旨在回答药物具有何种作用、如何起作用、药物在机体内经历怎样的命运、在临床可用于治疗哪种疾病等问题。药理学为防治疾病、合理用药提供基本理论、基本知识和科学的思维方法。

药理学是一门实验性学科, 通常从分子、体外 (in vitro) 和体内 (in vivo) 等多不同层次开展研究。药理学研究都必须在严格控制的实验条件下, 通过与安慰剂 (placebo) 或空白 (vehicle) 的阴性对照、阳性对照 (positive control) 即公认的参比药物或试剂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、毒副作用及药动学等。药理学研究内容主要包括两个方面:

1. 药物效应动力学 (pharmacodynamics) 简称药效学, 研究药物对机体的作用, 包括药物的作用 (action) 和效应 (effect)、作用机制 (mechanism of action) 及临床应用 (therapeutic use)。大多数药物能影响机体组织、器官的生理功能和 (或) 生化反应, 简单地讲, 药效学主要是研究药物作用的量-效关系 (dose-response relationship)。

2. 药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 简称药动学, 研究机体对药物处置 (disposition) 的动态变化规律, 包括药物在体内的吸收 (absorption)、分布 (distribution)、代谢 (metabolism) 和排泄 (excretion) 过程, 特别是药物在血液中的浓度随时间推移的动态变化规律、影响药物疗效的因素。简单地讲, 药动学主要是研究药物在体内的时-量关系。

二、药理学的研究目的与任务

药理学是以解剖学、生理学、生物化学、微生物学、免疫学、分子生物学、遗传学、病理学和病理生理学等医学基础学科的课程以及药学学科的药物化学、药剂学和药物分析学等课程为基础的学科。药理学是药学与医学之间的桥梁。药理学阐明药物的作用特点和规律, 为药物的临床应用提供依据, 它又是基础与临床之间的纽带。因此, 药理学是药学和医学科学的重要组成部分, 它的目的与任务是: ①通过药效学和药动学研究, 对药物的生物学效应和安全性进行评价, 为新药或新剂型的研究与开发提供实验数据资料。②通过对药物作用规律及药动学特点的研究, 为指导临床合理用药提供科学依据。③通过对药物作用机制的研究, 促进人们对机体生理、生化过程及病理过程本质的了解。

第二节 药理学发展简史

自刀耕火种的远古时代起, 人类在生活和生产实践中, 在与疾病作斗争的过程中探索维护生命健康的方法, 逐渐发现和认识了药物, 并经过世代相传, 积累了有关药物的知识。随着医疗实践的不断发展, 出现了专门记载药物知识的书籍, 称为本草学或药物学。早在公元 1 世纪, 我国就出版了本草书籍《神农本草经》, 这是我国最早的一部药学名著, 它总结了我国古代劳动人民所积累的药学知识, 收载药物 365 种, 其中大部分至今仍在使用, 如大黄、麻黄、常山、海藻等。

此后,《神农本草经》被不断增补修订, 使其内容日益丰富, 分类愈益科学。历代药物学 (本草学) 书籍中较重要的有《本草经集注》(公元 6 世纪)、《新修本草》(公元 7 世纪)、《本草纲目拾遗》(公元 18 世纪) 等。其中《新修本草》收载药物 850 种, 于公元 659 年由唐朝政府正式颁布, 是我国最早的一部药典, 也是世界上最早的一部药典。《本草纲目》是我国明代伟大的药物学家李时珍通过长期的行医、采药、调查、考证、总结用药经验, 历时 26 年写出的闻名世界的药物学巨著, 全书 52 卷, 约 190 万字, 收载药物 1892 种, 方剂 11 000 余条。该书内容丰富, 分类科学, 受到国际医药学界的广泛重视, 已被译成英、日、法、朝、俄、拉丁等文字, 传播到世界各地, 成为世界最有影响的重要药物学文献之一。

尽管在药学发展的漫长过程中, 药理学知识被逐渐积累, 但药理学成为一门现代科学还是从 19 世纪初开始。当时, 由于化学、生物学、生理学、解剖学等学科的发展, 德国药师 F. W. Serturmer 从阿片中提得吗啡, 并用犬证实了它的镇痛作用。法国科学家 F. Megendie 和 C. Bernald 等用青蛙进行实验, 分别证明土的宁作用于脊髓, 并证明了筒箭碱对神经肌肉接头的阻断作用。随后, 人工合成的化合物开始大量出现, 并用于药理实验。如德国微生物学家 P. Ehrlich 观察了大量化合物对微生物的杀灭作用, 筛选出抗梅毒的新肿凡纳明。19 世纪

后半叶, R. Buchheim 和他的学生在德国建立了世界上第一个药理实验室, 并出版了第一本药理学教科书。1878 年, 英国生理学家 J. N. Langley 提出“受体”概念, 以解释药物的作用, 为受体学说的建立奠定了基础。

20 世纪以来, 随着相关学科的迅猛发展和新技术的不断引入, 药理学研究在广度和深度方面都取得很大的进步。如对药物作用规律及其机制的研究, 已由原来的整体、组织、器官水平深入到细胞、细胞受体和分子水平。药理学科也出现了很多新的分支, 如神经药理学、心血管药理学、抗炎免疫药理学、抗感染药理学、分子药理学、生化药理学、遗传药理学、时辰药理学、内分泌药理学、老年药理学、毒理学、药物基因组学 (pharmacogenomics) 及临床药理学等。这些分支学科的建立和发展, 大大地充实与丰富了药理学研究的内容。20 世纪 30—60 年代是新药研发的黄金时代, 那一时期研发成功的很多药物至今仍在临床广泛使用, 或衍生出一系列更新的药物。近年来, 分子遗传学、分子生物学和细胞生物学的新技术、新方法越来越广泛地应用于药理学研究, 使药物作用机制研究能够在分子水平更精确地被逐一阐明, 并导致基因工程药物的出现。

我国于 20 世纪早期开始了现代药理学的教学和研究工作, 并取得了一定的成绩。新中国成立后, 药理学的教学和科研工作得到较大发展, 尤其在天然产物或中草药研究方面取得了国际公认的重大成就, 如在莨菪类药物中研制了山莨菪碱和东莨菪碱, 在延胡索中提取了镇痛药罗通定, 从青蒿中提取出抗疟药青蒿素, 并研制出黄夹苷治疗心功能不全, 常咯啉用于心律失常, 棉酚用于男性节育, 五味子素治疗肝炎等。此外, 在抗心绞痛药、活血化瘀药、抗恶性肿瘤药等方面的研究也都有一定的特色。特别令人兴奋和骄傲的是, 我国药学家屠呦呦因发现青蒿素而获得 2015 年诺贝尔生理学或医学奖。抗疟疾药物青蒿素的发现在全球范围内挽救了数以百万人的生命, 是我国基于天然活性产物发现新药的辉煌成就和经典范例。据统计, 1981—2010 年的 30 年间, 各个国家批准上市治疗各类疾病的新化学实体 (new chemical entities) 药物有 1355 种, 其中 31% 来自天然产物。

第三节 药理学与创新药物的研究与开发

新药是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。新药也包括未上市的生物制品。新药的研究与开发 (research and development, R&D) 是具有知识产权、科技含量高、投资大、周期长、风险大和回报高的一项系统工程。不断发现安全、有效、疾病谱广及质量可控的创新药物, 对于提高人民健康水平、提高生产力和发展国民经济具有重要的现实和战略意义。新药研发的水平和标准亦是一个国家综合国力的标志和体现。

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, 首先要确定疾病的药物靶标, 建立筛选方法和评价化合物活性的病理模型; 再合成或分离提纯有效成分并经历结构修饰与改造的构效关系研究, 发现具有知识产权的先导化合物, 这个阶段还要经过心脏安全性等和毒理学等评价。在开发阶段, 按照国家新药的临床前及临床试验和审批办法的相关法律法规进行试验研究。

新药研发的原始创新及核心在于药理学。创新药物研发过程中的药理学研究分为临床前 (pre-clinical) 和临床 (clinical) 试验研究两部分。药理学是新药研发过程中最关键的起始环节和原始创新的源头 (图 1-1)。