

卫生部

规划教材

全国高等医药院校医学类专科起点本科学历教育（专升本）教材
供临床、预防、口腔、药学、检验、影像、护理等专业用

QUANGUOGAODENGYIYAOYUANXIAOYIXUELEIZHUANKEQIDIANBENKEXUELIJIAOYUZHUANSHENGBENJIAOCAI

药理学

主 编 姚明辉

副主编 张 力



人民卫生出版社

全国高等医药院校医学类专科起点本科

学历教育（专升本）教材

供临床、预防、口腔、药学、检验、影像、护理等专业用

药 理 学

主 编 姚明辉

副主编 张 力

编者（按姓氏笔画排列）

方治平（四川大学华西医学中心）

王嘉陵（华中科技大学同济医学院）

乔海灵（郑州大学医学院）

张 力（张家口医学院）

张洪泉（扬州大学医学院）

李 端（复旦大学药学院）

李淑媛（大连医科大学）

姚明辉（复旦大学医学院）

唐 玉（首都医科大学）

黄燮南（遵义医学院）

鲁映青（复旦大学医学院）

廖端芳（南华大学医学院）

江苏工业学院图书馆
藏书章

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学/姚明辉主编. —北京: 人民卫生出版社,
2001

ISBN 7-117-04378-4

I. 药… II. 姚… III. 药理学 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 047157 号

药 理 学

主 编: 姚 明 辉

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 20

字 数: 421 千字

版 次: 2001 年 9 月第 1 版 2001 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—30 050

标准书号: ISBN 7-117-04378-4/R·4379

定 价: 22.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

出版说明

成人医学类专科起点本科学历教育(专升本)是我国医学教育重要组成部分,近年来发展非常迅速,为了提高“专升本”教育的质量、规范“专升本”课程设置与教材内容,使学生真正达到医学类本科水平并通过国家执业医师考试,卫生部教材办公室在充分听取有关学校教务处、教师意见的基础上,决定组织编写一套适应我国成人医学教育特点的“专升本”教材,并成立了全国高等医药院校医学类专科起点本科学历教育(专升本)规划教材编委会,从全国各高等医药院校上报的 1000 余名候选人中遴选、确定了有丰富“专升本”教学经验的专家教授作为教材的主编和编者。

本套教材共 20 种,供临床医学“专升本”学历教育使用,医学基础课程教材可与其他各相关专业共用。全套教材均由人民卫生出版社出版,于 2001 年秋供书。

“专升本”规划教材目录

1. 内科学	主 编 马爱群 副主编 李 岩	11. 人体解剖学	主 编 席焕久 副主编 曾志成
2. 外科学	主 编 戴显伟 副主编 彭承宏	12. 病理学	主 编 唐建武 副主编 吴伟康
3. 妇产科学	主 编 谢 幸 副主编 苟文丽	13. 生理学	主 编 吴博威 副主编 阎剑群
4. 儿科学	主 编 李文益	14. 药理学	主 编 姚明辉 副主编 张 力
5. 皮肤性病学	主 编 吴先林	15. 生物化学	主 编 查锡良
6. 医学心理学与精神病学	主 编 陈 力	16. 医学免疫学	主 编 龚非力
7. 医学影像学	主 编 冯敢生 副主编 白人驹	17. 病原生物学	主 编 曾庆仁 副主编 吴移谋
8. 神经病学	主 编 贾建平	18. 医学遗传学	主 编 傅松滨
9. 预防医学	主 编 黄子杰	19. 全科医学概论	主 编 梁万年
10. 诊断学	主 编 李定国 副主编 李 萍	20. 急诊医学	主 编 王佩燕

全国高等医药院校医学类专科起点本科学历教育 (专升本)规划教材编委会名单

主任委员：祁国明（卫生部科技教育司司长）

张焕春（卫生部教材办公室常务主任）

副主任委员：唐建武（大连医科大学副校长）

夏泽民（人民卫生出版社副总编）

沈继权（华中科技大学同济医学院成人教育学院院长）

委 员：张 鹏（复旦大学继续教育学院副院长）

张爱珍（浙江大学成人教育学院副院长）

陈金华（中山医科大学成人教育学院院长）

吴仁友（上海第二医科大学成人教育学院副院长）

梁万年（首都医科大学教务长）

沈 彬（天津职工医学院院长）

廖端芳（南华大学副校长）

张进顺（张家口医学院副院长）

杨文亮（新乡医学院基础部主任）

吴 坤（哈尔滨医科大学教授）

张 苇（卫生部教材办公室副编审）

秘 书：杨 晋（卫生部教材办公室编辑）

刘 水（卫生部教材办公室编辑）

序

卫生事业的改革与发展,关键是人才,人才的培养,关键在教育。全国高等医药院校开展的医学类专科起点本科学历教育(简称专升本)是提高我国卫生队伍整体素质的重要措施,也是落实科教兴国战略和《中共中央国务院关于卫生改革与发展的决定》的重要内容。到2010年,我国要在全中国建立起适应社会主义市场经济体制和人民群众健康需求的、比较完善的卫生服务体系,国民健康的主要指标在经济发达地区达到或接近世界中等发达国家的平均水平;在欠发达地区达到发展中国家的先进水平。要实现这一目标,发展医学教育和依靠科技进步就显得尤为重要。“专升本”教育,是我国医学教育的重要组成部分,是提高在职医务工作者业务素质和技术水平的重要途径。

2000年7月,卫生部科教司与卫生部教材办公室共同组织编写了一套全国成人高等医学学历(专科)教育教材(共38种),教材出版一年来,对全国各地的成人教育、教学起到了良好的示范作用,并受到教师与学生的欢迎。随着教育的不断深入和发展,编写一套高水平、适用面广、具有成人教育特点且规范的“专升本”教材就提上了议事日程。卫生部教材办公室经过一年多的调研和多次召开论证会,针对“专升本”的特点确定了本套教材的编写原则、框架、定位以及编写科目和内容,并在“三基”、“五性”的基础上进一步明确了“专升本”教材“宽、精、新”的特点。2001年4月初,这套教材(20本)的全体主编与编者又聚集北京,就如何编好“专升本”规划教材的问题进行了认真的研究和探讨,并一致认为有必要尽快编写出一套符合“专升本”教学特点、高质量的教材来供各校选用。

我相信,这套教材的出版,一定能够在全国医学学历(专升本)教育中发挥重要作用,我衷心祝愿这套教材出版成功!同时,我也希望广大的教师和学生在使用这套教材过程中,提出使之更加完善的意见和建议,以推进我国成人医学教育的发展及卫生事业的进步。

卫生部科教司司长

2001年6月

前 言

2001年4月卫生部教材办公室在北京组织召开了全国部分高等医药院校药理学专家会议,布置了编写全国高等医药院校医学类专科起点本科成人高等医学学历教育(专升本)教材《药理学》的任务。经过编写人员的共同努力,现该教材已出版发行。

在编写过程中,力求体现教材的思想性、科学性、先进性、启发性和适用性等要求,并结合成人高等医学学历教育特点,把教材定位于基础药理与临床药理之间,以区别于五年制全国高等医学院校《药理学》规划教材。

在内容选择方面,本书不求全面、系统,力求结合临床,并介绍药物的新进展、新理论。全书共分十章,其中第十章介绍了“某些临床病征的药物治疗”,使教材体现了药理学和治疗学的结合,同时还补充了某些章节如“中毒及解救”,这些内容有利于培养学生思考、分析和解决问题的能力,提高学生创造性思维能力。各学校在教学过程中既可系统地讲述理论内容,又可重点讲述结合临床的部分内容。在制订教学计划时可灵活安排,不强求统一。

鉴于本教材的特定对象和特定限制,其篇幅较五年制全国高等医学院校教材《药理学》有一定的压缩,尤其在图表和化学结构方面更是如此。

本教材在编写过程中较多地参考了《药理学和药物治疗学》(2000)、Goodman & Gilman's《The pharmacological basis of therapeutics》Ninth edition, (1996)、高等医学院校教材《药理学》第四版(1996)和《Basic & clinical pharmacology》Eighth edition, (2001)等书。

本书在编写过程中得到了复旦大学医学院领导的大力支持和复旦大学基础医学院药理教研室同志们热情帮助,同时也受到了遵义医学院领导和药理教研室同仁的帮助,在此一并致谢。更应感谢全体编写人员的通力协作,使全书得以顺利完成。

由于编写时间短促,并限于我们的能力,本书定会有错误和不足之处,恳切希望广大读者给予批评指正。

姚明辉 张 力

2001年7月

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 绪论	(1)
一、药理学研究对象与任务	(1)
二、药理学发展简史	(1)
三、新药的临床前药理试验与临床药理学研究	(2)
四、药品监督、管理	(5)
第二节 药物效应动力学	(7)
一、药物的基本作用	(7)
二、药物作用机制	(9)
三、药物的构效关系与量效关系	(13)
第三节 药物代谢动力学	(15)
一、药物的体内过程	(15)
二、药物代谢动力学基本概念	(21)
第四节 影响药物作用的因素	(28)
一、药物因素	(28)
二、机体因素	(30)
第二章 作用于传出神经系统的药物	(33)
第一节 传出神经系统药理学概论	(33)
一、传出神经的分类与突触的超微结构	(33)
二、传出神经系统的递质	(35)
三、传出神经系统的受体	(36)
四、作用于传出神经系统的药物及其临床意义	(39)
第二节 胆碱受体激动药和阻断药	(42)
一、胆碱受体激动药	(42)
二、抗胆碱酯酶药	(44)
三、胆碱受体阻断药	(46)
第三节 肾上腺素受体激动药和阻断药	(52)
一、肾上腺素受体激动药	(52)
二、肾上腺素受体阻断药	(57)
第三章 作用于中枢神经系统的药物	(64)
第一节 镇静催眠药	(64)
一、苯二氮草类	(64)

二、巴比妥类·····	(67)
第二节 抗癫痫药和抗惊厥药·····	(68)
一、抗癫痫药·····	(68)
二、抗惊厥药·····	(72)
第三节 抗精神失常药·····	(72)
一、抗精神分裂症药 ·····	(72)
二、抗躁狂抑郁症药 ·····	(76)
三、抗焦虑药·····	(78)
第四章 作用于心血管系统的药物·····	(80)
第一节 抗高血压药·····	(80)
一、概述 ·····	(80)
二、抗高血压药物的分类 ·····	(80)
三、利尿药 ·····	(81)
四、交感神经抑制药 ·····	(82)
五、血管紧张素转化酶抑制药和血管紧张素 II 受体阻断药 ·····	(84)
六、钙通道阻滞药 ·····	(88)
七、血管平滑肌舒张药 ·····	(91)
八、抗高血压药的选用及联合应用 ·····	(93)
第二节 抗心律失常药·····	(94)
一、正常心肌电生理 ·····	(94)
二、心律失常发生的电生理机制 ·····	(96)
三、抗心律失常药的基本电生理作用 ·····	(97)
四、抗心律失常药物的分类 ·····	(97)
五、I 类药——钠通道阻滞药·····	(98)
六、II 类药—— β 肾上腺素受体阻断药 ·····	(101)
七、III 类药——选择性延长复极的药物 ·····	(102)
八、IV 类药——钙通道阻滞药·····	(103)
九、其他类药·····	(104)
十、抗心律失常药物的选用 ·····	(105)
十一、抗心律失常药的致心律失常作用 ·····	(105)
第三节 抗慢性心功能不全药·····	(105)
一、CHF 时心肌结构与功能变化·····	(106)
二、CHF 时神经内分泌和 β 受体与其信号转导的变化 ·····	(106)
三、治疗慢性心功能不全的药物分类 ·····	(107)
四、强心苷类·····	(107)
五、血管紧张素转化酶抑制药及血管紧张素 II 受体阻断药 ·····	(111)
六、利尿药 ·····	(113)
七、 β 受体阻断药 ·····	(113)

八、钙通道阻滞药	(114)
九、非苷类正性肌力作用药	(114)
十、治疗 CHF 的血管舒张药	(115)
第四节 抗心绞痛药和调血脂药	(116)
一、抗心绞痛药	(116)
二、调血脂药	(120)
第五章 作用于泌尿及血液系统的药物	(125)
第一节 利尿药及脱水药	(125)
一、利尿药作用的生理基础	(125)
二、利尿药分类	(126)
三、常用利尿药	(127)
四、脱水药	(131)
第二节 止血药	(132)
第三节 促进血细胞生成药及抗贫血药	(135)
一、红细胞生成素	(135)
二、粒细胞集落刺激因子	(135)
三、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子	(136)
四、多能干细胞集落刺激因子	(137)
五、其他升高白细胞的药物	(137)
六、抗贫血药	(138)
第六章 作用于呼吸及消化系统的药物	(140)
第一节 镇咳、祛痰药	(140)
一、镇咳药	(140)
二、祛痰药	(141)
第二节 平喘药	(142)
一、 β 肾上腺素受体激动药	(143)
二、茶碱类	(146)
三、M胆碱受体阻断药	(147)
四、过敏介质阻释药	(148)
五、糖皮质激素	(148)
第三节 治疗消化性溃疡药	(149)
一、胃酸分泌抑制药	(149)
二、抗酸药	(152)
三、胃黏膜保护药	(153)
四、抗幽门螺杆菌药	(154)
第七章 作用于内分泌系统的药物	(156)

第一节 肾上腺皮质激素类药物	(156)
一、糖皮质激素	(158)
二、促皮质素	(165)
三、皮质激素抑制药	(165)
四、盐皮质激素	(166)
第二节 甲状腺激素和抗甲状腺药	(166)
一、甲状腺激素	(166)
二、抗甲状腺药	(168)
第三节 胰岛素及口服降血糖药	(171)
一、胰岛素	(172)
二、口服降血糖药	(174)
第八章 化学治疗药物	(178)
第一节 化学合成抗菌药	(178)
一、喹诺酮类药物	(178)
二、磺胺类药	(181)
三、其他合成抗菌药	(185)
第二节 β -内酰胺类抗生素	(187)
一、青霉素类	(187)
二、头孢菌素类	(191)
三、其他 β -内酰胺类抗生素	(194)
第三节 大环内酯类、林可霉素类及其他抗生素	(195)
一、大环内酯类	(195)
二、林可霉素类	(197)
三、万古霉素	(198)
第四节 氨基糖苷类抗生素及多粘菌素	(199)
一、氨基糖苷类	(199)
二、多粘菌素	(203)
第五节 四环素及氯霉素类抗生素	(203)
一、四环素类	(203)
二、氯霉素类	(206)
第六节 抗真菌药	(208)
一、抗生素类	(208)
二、唑类	(209)
三、烯丙胺类	(210)
四、其他类	(211)
第七节 抗结核病药	(211)
一、第一线抗结核病药	(211)
二、第二线抗结核病药	(214)

三、抗结核病药临床应用的基本原则	(215)
第八节 抗恶性肿瘤药	(216)
一、概述	(216)
二、临床常用药物	(217)
三、抗肿瘤药物的应用原则	(224)
第九章 中毒及解毒	(226)
第一节 概述	(226)
一、解毒药的分类	(226)
二、急性中毒的治疗	(226)
第二节 有机磷酸酯类中毒及解救药	(227)
一、有机磷酸酯类毒理学	(227)
二、中毒表现	(227)
三、解救药	(228)
第三节 金属中毒解毒药	(230)
第四节 氰化物中毒解毒药	(234)
第五节 灭鼠药	(236)
一、概述	(236)
二、抗凝血灭鼠药	(237)
三、有机氟类与磷毒鼠药	(237)
四、熏蒸毒鼠药	(238)
第十章 某些临床病征的药物治​​疗	(240)
第一节 抗休克药物	(240)
一、休克的病理生理及治疗原则	(240)
二、抗休克药物	(241)
第二节 疼痛的药物治​​疗	(248)
一、麻醉性镇痛药	(249)
二、解热镇痛抗炎药	(254)
三、抗偏头痛或三叉神经痛的药物	(260)
第三节 退行性疾病的药物治​​疗	(262)
一、阿尔茨海默病的药物治​​疗	(262)
二、帕金森病的药物治​​疗	(266)
第四节 血栓的药物治​​疗	(270)
一、概述	(270)
二、常用药物	(272)
第五节 呼吸衰竭的药物治​​疗	(278)
一、呼吸兴奋药	(278)
二、抗菌药	(281)

三、祛痰药	(282)
四、平喘药	(282)
中文索引	(284)
英文索引	(295)

第一章 总 论

第一节 绪 论

一、药理学研究对象与任务

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体 (包括病原体) 相互作用及其规律的一门学科, 它为临床合理用药提供基本理论知识。该学科与临床治疗学密切相关, 是基础医学与临床医学的桥梁和纽带。

药物 (drug) 是指可用于疾病的诊断、预防 and 治疗的化学物质, 包括那些能干扰、调节机体正常功能的物质 (如计划生育用药)。这些化学物质有明确的适应证、用法及用量, 因此区别于一般化学物质。药物与毒物在本质上没有差别, 药物在大剂量使用时, 常可导致人体组织的病理学改变, 甚至危及生命, 某些药物 (如抗肿瘤药) 即使在治疗剂量下, 也具有较大的毒性, 此时的药物即成为了毒物。某些毒物在某些病人中, 用特定剂量具有一定治疗作用, 如我国学者用砒霜治疗白血病及用小剂量敌百虫治疗血吸虫病, 此时的毒物也便成了药物。但一般认为毒物在较小剂量时, 就可对机体产生明显毒害作用, 对药物而言, 只要在安全剂量范围内使用, 对大多数病人来说应该是安全的。药理学既研究药物对机体的作用及作用机制, 又研究机体对药物处置过程的规律。前者称为药物效应动力学 (pharmacodynamics), 简称药效学; 后者称为药物代谢动力学 (pharmacokinetics), 简称药动学。可见药理学研究的主要对象是机体, 其研究手段主要借助于很多学科的理论和技术, 如生理学、生物化学、细胞和分子生物学、免疫学、微生物学、遗传学及病理学等, 因此药理学研究属于广义的生理科学范畴。药理学科的主要研究任务是在药效学和药动学研究基础上, 指导临床合理使用药物, 使药物能最大限度发挥其治疗作用及减少不良反应, 开发新药, 发现老药新用途, 并为其他学科的发展提供实验资料。因此药理学对医学及药学发展都具有十分重要的作用。

二、药理学发展简史

1. 传统本草学 古代人治病采用天然的植物、动物和矿物制品。早在公元一世纪前后, 我国最早的有关药物学的书《神农本草经》就已经收载了 365 种药物。唐代 (公元 659 年) 的《新修本草》一书是我国第一部, 也是世界上第一部药典, 全书共收载药物 884 种。明代 (1596 年) 伟大医药学家李时珍的巨著《本草纲目》是我国传统医学的经典著作, 全书共 52 卷, 约 190 万字, 收载药物 1892 种, 插图 1160 帧, 药方 11000 余条, 该书不仅是国内研究中药者的经典书籍, 而且受到国际医药界的关注, 并先后译成了英、日、朝、德、法、俄及拉丁等 7 种文本, 流传于全世界, 对促进我国和世界本草学的发展起了极其重要的作用。

2. 现代药理学 19 世纪初, 随着化学 (尤其是有机化学) 和实验生理学的发展, 就有学者开始在动物中观察药物效应和分析药物作用部位。创立了实验药理学, 如 1804 年德国人 F. W. Sertürner 首先从罂粟中分离吗啡, 并在狗身上证明其有镇痛作用, 1819 年, 法国人 F. Magendie 用青蛙实验确定士的宁的作用部位是在中枢神经系统的脊髓部位。这些工作为后来研究药物作用部位的器官药理学打下了基础。1878 年, 英国人 J. N. Langley 根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌的不同作用研究, 提出了受体 (receptor) 的概念。1909 年, 德国人 P. Ehrlich 用新肿凡纳明治疗梅毒, 并创立了化学药物治疗传染病的新纪元。1940 年, 英国人 H. W. Florey 在 A. Fleming (1928) 研究的基础上, 从青霉菌的培养液中分离出青霉素, 从此, 使化学治疗进入抗生素时代。

近年来, 随着其他学科的发展, 尤其是分子生物学技术的应用和发展促进了药理学的飞速发展, 药理学已产生了许多各具特色的分支学科, 主要为基础药理学 (basic pharmacology), 也称临床前药理学 (preclinical pharmacology) 和临床药理学 (clinical pharmacology)。根据不同系统, 药理学又分为神经精神药理学 (neuropsychopharmacology)、心血管药理学 (cardiovascular pharmacology)、免疫药理学 (immunopharmacology)、生殖药理学 (reproductive pharmacology)、内分泌药理学 (endocrine pharmacology) 和化学治疗学 (chemotherapy) 等。对药物作用机制的研究也逐步深入, 由原来的经典药理学, 逐步向生化药理学、细胞药理学、分子药理学和量子药理学等发展。

我国药理学开始于 20 世纪 20 年代, 当时各医学院校相继开设了实验药理学课程, 对培养我国的药理学专业人才起了重要作用。50 年代我国开始对治疗血吸虫病的酒石酸锑钾和呋喃丙胺进行了研究。60 年代初我国学者确认吗啡的镇痛作用部位主要在丘脑第三脑室周围灰质。在中草药研究方面, 我国相继开发了不少有效药物, 尤其是抗疟药青蒿素的研制成功, 受到全世界关注。此外, 在我国传统中医理论指导下, 采用中西医结合方式, 在复方药物的研制方面也取得了举世瞩目的成果。

三、新药的临床前药理试验与临床药理学研究

新药的不断开发与应用是药理研究成果的标志之一, 也促进了临床治疗学的发展。近年来, 随着新技术的不断出现, 新药研制的进程已大大加速, 各国政府十分重视这一工作, 多数国家对新药的试验和研究都有明确的法律条文规定, 并受到政府专门机构的严密监控。

新药的来源主要包括: ①对已知化合物进行结构修饰; ②合成新型结构的药物; ③从天然物质中提取、分离; ④应用生物技术和基因重组方法。从上述途径获得的新产品在上市前, 必须首先确认其安全性和有效性, 先在动物中进行研究, 后过渡到正常人及病人, 即临床前药理研究和临床药理研究。

(一) 新药临床前药理试验

该项研究是新药能否进入临床试验的必需条件, 一般在动物中进行。其具体研究内容包括:

1. 药效学 该项试验包括主要药效学及一般药理学, 前者是指确定新药用于临床疾病的预防、诊断和治疗时的预期疗效, 该项工作是新药研究的基础, 可明确受试新药

的作用强度、特点及与老药相比有何优缺点。后者研究目的是了解新药在治疗疾病时是否会对机体产生其他广泛的药理作用，如对神经系统、心血管系统和呼吸系统的作用。

2. 药代动力学 该项试验对指导新药的给药方案、制剂的改进、药效的提高及毒性降低等方面具有重要的作用。世界卫生组织药物组认为，这类研究不仅在临床前阶段是必要的，而且在研究药物的每个阶段都很重要。我国《新药审批办法》中对新药临床前药理评价中的药代动力学研究作了明确规定，要求在动物中进行新药吸收、分布、转化和排泄的研究。

3. 临床前安全性和毒性试验 在动物实验中确定了新药对某些疾病的疗效后，并认为有价值进行深入研究时，为了确保该药的安全性，必须在动物中进行系统的临床前毒理研究。通过研究，了解新药引起的毒性反应特点及其对靶器官的毒性，测定动物对该新药的最大耐受剂量，根据观察结果，为临床用药推荐剂量，并提出该药对病人可能产生的潜在毒性，以供临床医生参考。临床前毒性试验内容主要包括：①急性毒性试验，是指单次应用接近致死量时药物的毒性作用。②长期毒性试验，是指多次给药后的毒性作用，该项研究对临床上需要长期应用的药物尤其重要。③特殊毒性试验，该项内容包括致畸作用、致突变作用和致癌作用。60年代前，在评价新药的安全性时，较少考虑上述三致毒性，但50年代末，沙利度胺（thalidomide，反应停）作为镇静药问世后，在西欧曾发生上万例短肢畸胎（海豹肢体畸形，phocomelia），引起极大震惊，此后药物致畸问题才真正受到全世界严重关注。对致畸作用（teratogenicity），评价时，要求观察新药对整个生殖过程的影响，即对生育力影响、致畸胎研究及围生期和产后的研究。致突变作用（mutagenicity）是指DNA链发生改变而引起的遗传损伤。近年来药物潜在的致突变作用也逐渐受到重视。检测致突变方法主要为基因突变，用细菌（Ames法）、真菌和果蝇属进行。染色体损伤实验用哺乳动物骨髓细胞及外周血淋巴细胞或细胞株体外培养法，观察染色体畸变及进行微核试验。也可用睾丸细胞染色体畸变及显性致死试验。DNA初级损伤包括细菌和哺乳动物DNA损伤修复、姐妹染色体互换（SCE）、基因转化、有丝分裂重组和染色体分带等。致癌作用（carcinogenicity）是长期给药后所致的严重药物危害，由于此作用出现很慢，且在动物身上很难引起，故对此不易作出适当的评价。由于致突变作用与致癌作用关系密切，故对Ames试验阳性的药物，在长期应用时，应引起医生重视。

（二）临床药理学研究

1. 临床药理学定义 临床药理学是以人体为对象，研究药物在人体内作用规律和人体与药物之间相互作用过程的一门科学，是将药理学与临床医学紧密结合的学科，其主要目的是对新药在人体中的安全性及有效性进行评价，促进新药开发，指导临床合理用药及推动药物治疗学发展。

2. 临床药理学发展概况 “临床药理学”这一概念起始于30年代，但直到1947年，美国Harry Gold教授在Cornell大学举办临床药理学讲座开始才逐渐形成一门独立学科。1954年，美国L. Lasagna教授在John Hopkins大学创建了世界上第一个临床药理室。随后许多欧美国家、澳大利亚、新西兰及日本等国均建立了临床药理研究机构，开设了临床药理课程，并培养专业人员。1980年在英国伦敦召开了第一届国际临床药理与治疗学会议。

我国临床药理学研究早在 60 年代就已开始, 1979 年北京召开了第一届全国临床药理专题讨论会, 1980 年卫生部在北京医学院建立了我国第一个临床药理研究所, 此后, 我国的临床药理事业得到迅速发展。现在我国已拥有一支具有相当规模的临床药理学专业队伍。

3. 临床药理学主要研究内容

(1) 临床试验研究: 包括 I、II、III、IV 期临床试验 (clinical trials)。I 期临床试验的对象主要是健康志愿者, 人数为 20~50 人, 对已经通过临床前安全性和有效性评价的新药, 从安全的初始剂量开始, 观察人体对受试新药的耐受性, 并用不同剂量的药物, 进行人体药代动力学研究, 为 II 期临床试验提供合理的方案。II 期临床试验对象为新药的适应证患者, 在患者用药过程中观察新药的疗效及不良反应。该试验中除了使用受试新药外, 还应使用无药理活性的安慰剂 (placebo) 及已知活性的药物 (阳性对照) 进行对比观察试验。病例数一般为 200~300 人。III 期临床试验为新药上市前扩大的临床试验阶段, 要求完成试验药品 300 例以上患者, 有时可达数千人, 对照病例数无具体规定。III 期试验中, 患者的用药方法类似于常规药物治疗学方法。通过该试验, 可进一步确定新药的安全性和有效性。国外 III 期临床试验是上市前研究中新药 (investigational new drug, IND) 申请生产所必须呈报的临床试验资料的一个组成部分。新药批准上市后, 开始进行 IV 期临床试验, 即在对大量的患者的实际应用过程中, 监测新药的安全性。

(2) 上市后药物监察: 上市后药物监察 (post-marketing surveillance, PMS) 是指上市后药物在临床使用过程中所出现的所有关于不良反应资料的收集、分析和监督控制。这项工作大多由国家卫生行政部门建立的研究机构, 或委托某个机构进行的关于药物不良反应的监督工作。此项工作与新药上市后 IV 期临床试验并不相同, 但由于两者均为上市后新药临床应用的调查研究, 故所得结果可互相借鉴、参考。

(3) 提供临床药理服务及指导临床合理用药

1) 治疗药物监测: 治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是临床药理学重要研究内容之一, 主要通过采用灵敏的现代分析测试手段如高效液相色谱法、荧光偏振免疫法、放射免疫法和气相色谱法等, 来定量分析患者血液样本中的药物及其代谢产物浓度, 探讨血药浓度与药物疗效和毒性之间的关系, 以确定药物有效浓度及毒性浓度之间的范围, 并可根据药代动力学公式来计算最佳的治疗剂量, 做到用药个体化, 指导临床合理用药。

2) 临床药理咨询: 该咨询目的是保障药物安全、有效地用于病人, 其内容包括药物作用、用途、不良反应、相互作用、药效评价等方面。现在国外的许多临床药理机构已开展这种服务, 并日益受到重视。此外, 在药品研制、生产、管理中向政府有关部门及生产、研制单位提供咨询意见。

3) 通过临床药理会诊, 协助临床医生解决疑难病例的诊断和治疗, 包括药物不良反应的诊断和处理。

(4) 药物相互作用: 药物相互作用 (drug interaction) 是指两种或两种以上药物在同时或先后序贯用药时, 药物在体内产生效应改变或在体外容器中就引起药物性质的改变。药物相互作用极其复杂, 涉及药物多, 其作用结果也可能是有利的, 但绝大多数药