



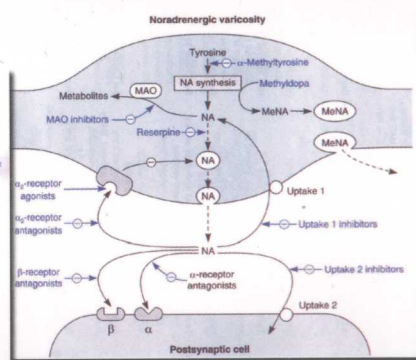
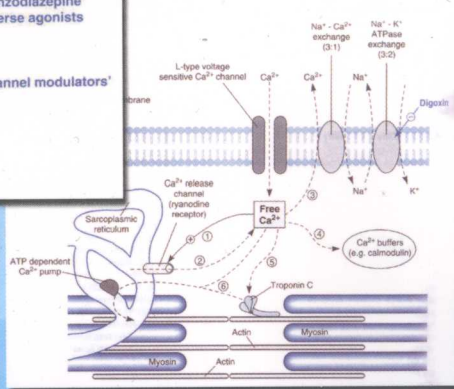
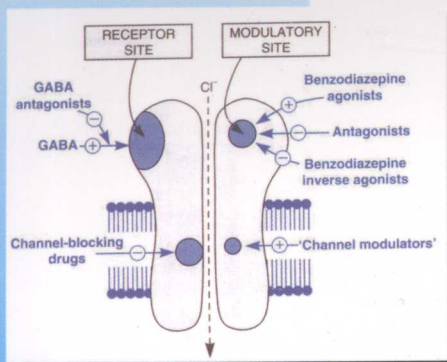
普通高等教育“十一五”国家级规划教材

国家高等学校精品课程教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

药理学

周宏灏 主编



科学出版社
www.sciencepress.com

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
国家高等学校精品课程教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

药 理 学

周宏灏 主 编

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本教材是由国内多所高等医学院校的知名药理学专业教师,根据多年的教学经验,并针对国内高等医学院校长学制学生的药理学教学现状共同编写而成。本书在编写过程中继承和发扬了我国药理学教学的传统,同时也吸收了国外优秀教材的经验,版式设计更加新颖,采用先进的双色印刷,使重点内容更加醒目,更适用于国内教学改革需要。本教材的编写遵循教育部提出的“思想性、科学性、先进性、启发性、适用性”的原则,注重基础理论、基本知识、基本技能的培养,力争基础性和前沿性相结合,基本原理、原则和新进展相结合。本书在编写中特别注意内容丰富、深入浅出,编排合理,同时注重介绍药理学的最新概念、技术和成就。为适应长学制双语教学的需要,本书在每章前增加了英文要点,在文末提供继续阅读文献。

本教材主要供高等医学院校长学制师生教学和药理学专业研究生使用,也适用于五年制本科学生、临床医生和其他医学专业人员学习、参考。

图书在版编目(CIP)数据

药理学/周宏灏主编. —北京:科学出版社,2007

普通高等教育“十一五”国家级规划教材·国家高等学校精品课程教材

ISBN 978-7-03-019810-5

I. 药… II. 周… III. 药理学-高等学校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 133523 号

责任编辑:康 蕾 李 君 / 责任校对:赵桂芬

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

天 时 彩 色 印 刷 有 限 公 司 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007 年 8 月 第 一 版 开本:850×1168 1/16

2007 年 8 月 第一次印刷 印张:30

印数:1—4 000 字数:1 066 000

定价:59.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

《药理学》编委会名单

主 编 周宏灏

副主编 颜光美

编 委 (按姓氏拼音排序)

包定元(四川大学)

陈红专(上海交通大学)

陈建国(华中科技大学)

邓汉武(中南大学)

关永源(中山大学)

李元建(中南大学)

林志彬(北京大学)

颜光美(中山大学)

姚明辉(复旦大学)

姚伟星(华中科技大学)

周宏灏(中南大学)

周黎明(四川大学)

前 言

为顺应国际医学教育发展形势,适应建立小康社会、和谐社会和卫生服务需求变化的新形势,我国教育部决定从2004年开始试办八年制医学教育,培养科学基础宽厚、专业技能扎实、创新能力强、发展潜力大、综合素质高、能适应现代医学发展的临床医学人才。为了给这种长学制的药理学教学提供一本可供选择的教材,我们组织教育部指定的首批试办八年制的5所学校和部分有长学制教学经验的学校编写了这本教材,教材的作者都是这些学校中长期从事药理学教学和科研的学科、学术带头人。本着继承我国药理学教学的传统,同时也吸收国外经验的宗旨,本书章节是在沿用国内五年制药理学教科书的基础上结合八年制教学的需要,并参照国外药理学教科书而编写的。

本教材遵循了国家教育部提出的“思想性、科学性、先进性、启发性、适用性”的原则,并根据8年制的培养目标,注重了基础理论的拓宽和强化专业技能的培养,同时注意了基础性和前沿性相结合和基本原理、原则和新进展相结合。在编写中特别强调了内容新颖、材料精选、深入浅出,也适度介绍药理学的新概念、技术、成就和重要的新药。希望通过这些努力,使学生不仅能获得药理学学科的较为系统的基础知识,也能跟随和进入当代药理学的前沿,以促进我国高等医学院校药理学教学质量的提高。

为配合双语教学,我们在每章前增加了英文要点,在文末提供了英文文献,书末配了中英文索引。全书图表中的文字部分均采用英文。所有药名除了每章第一次出现有中文注明外,均以英文名表述。

本书的主要参考书是:周宏灏主编. 2004. 药理学. 北京:科学出版社, Bertram GK. 2007. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. New York: McGraw-Hill; Laurence LB, John SL, Keith LP. 2006. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw-Hill; Rang HP, Dale MM, Ritter JM. 2003. Pharmacology. 5th. ed. New York: Churchill Livingstone.

本教材不仅可作为我国高等医药院校8年制医学专业的教科书,也可用于其他学制的学生以及临床医生和其他医学专业人员学习、参考。

本书在编写过程中得到了各位作者及所在单位的热情支持。中南大学临床药理研究所同仁为本书的编写提供了方便,特别是刘洁副教授作为本书编委会的秘书,带领全所近30位教师、博士和硕士研究生在多次编委会的召开、在文稿的收集和整理、文字纠错和修改、英文编辑、文献检索,中英文索引的编制、清样校对等方面做了大量工作。黄远飞老师和尹继业博士为本书的全部插图进行了精心的重绘和修订。中南大学客座教授加拿大蒙特利尔大学(Université de Montréal) Vural Ozdemir教授对本书各章前的英文要点进行了多次文字校正,确保了英文的纯正性,在此一并致谢。

周宏灏

2007年7月31日于长沙

目 录

前言

第一篇 总 论

第1章 绪论	(1)	三、负荷量	(19)
一、药理学的学科性质和任务	(1)	四、个体化药物治疗	(19)
二、药理学的研究内容	(1)	第3章 药物效应动力学:药物作用、作用机	
三、药理学的发展和现状	(2)	制和药物浓度与效应的关系	(20)
四、药理学在新药开发中的作用	(2)	第一节 药物作用	(20)
五、基因治疗	(3)	一、药物作用和药理效应	(20)
第2章 药物代谢动力学:药物吸收、分布、代		二、药物的治疗作用	(20)
谢和排泄的动态变化	(4)	三、药物的不良反应	(21)
第一节 体内药物的跨膜转运	(4)	第二节 药物的量效关系	(22)
一、药物通过细胞膜的方式	(5)	一、剂量-效应曲线	(22)
二、影响药物通透细胞膜的因素	(6)	二、反映量效关系的药效动力学参数	(23)
第二节 药物的吸收、分布、代谢和排泄		第三节 药物作用机制	(24)
.....	(7)	一、药物作用的主要机制	(24)
一、吸收	(7)	二、受体理论	(25)
二、分布	(7)	三、受体与配体结合的特性	(25)
三、代谢(生物转化)	(9)	四、受体-药物相互作用	(25)
四、排泄	(11)	五、作用于受体的药物分类	(26)
第三节 房室模型	(12)	六、受体结构和分类	(27)
第四节 药物消除动力学	(13)	七、信号传递	(28)
一、一级消除动力学	(13)	八、受体的调节	(29)
二、零级消除动力学	(14)	第4章 影响药物效应的因素	(30)
第五节 体内药物的时量关系	(14)	第一节 药物因素	(30)
一、一次给药	(14)	一、药物制剂和给药途径	(30)
二、多次给药	(15)	二、药物相互作用	(30)
第六节 药物代谢动力学重要参数	(15)	第二节 机体因素	(31)
一、消除半衰期	(15)	一、年龄	(31)
二、清除率	(16)	二、性别	(31)
三、表观分布容积	(16)	三、遗传因素	(31)
四、生物利用度	(17)	四、特异质反应	(33)
第七节 药物剂量的设计和优化	(18)	五、疾病状态	(33)
一、靶浓度	(18)	六、心理因素:安慰剂效应	(33)
二、维持量	(18)	七、长期用药引起的机体反应性变化	(34)

第二篇 作用于外周神经系统的药物

第5章 传出神经系统药理学概论·····	(35)	第一节 概述·····	(53)
第一节 传出神经系统的分类与生理·····	(35)	一、胆碱酯酶·····	(53)
一、传出神经系统的解剖学分类·····	(35)	二、抗胆碱酯酶药物及其分类·····	(53)
二、传出神经系统按递质分类·····	(36)	第二节 常用抗胆碱酯酶药·····	(54)
三、传出神经系统的生理功能·····	(36)	第三节 有机磷酸酯类·····	(57)
第二节 传出神经系统的递质·····	(37)	第9章 肾上腺素受体激动药·····	(60)
一、突触结构与神经冲动传递·····	(37)	第一节 构效关系及分类·····	(60)
二、递质的合成、释放和消除·····	(37)	一、构效关系·····	(60)
第三节 传出神经系统的受体及效应·····	(39)	二、分类·····	(61)
一、胆碱受体效应及机制·····	(41)	第二节 α 、 β 受体激动药·····	(62)
二、肾上腺素受体效应及机制·····	(42)	第三节 α 受体激动药·····	(65)
第四节 传出神经系统药物的作用环节 与药物分类·····	(43)	一、 α_1 、 α_2 受体激动药·····	(65)
一、传出神经系统药物的作用环节·····	(43)	二、 α_1 受体激动药·····	(66)
二、传出神经系统药物分类·····	(44)	三、 α_2 受体激动药·····	(67)
第6章 胆碱受体激动药·····	(45)	第四节 β 受体激动药·····	(67)
第一节 M、N胆碱受体激动药·····	(45)	一、 β_1 、 β_2 受体激动药·····	(67)
第二节 M胆碱能受体激动药·····	(46)	二、 β_1 受体激动药·····	(68)
第三节 N胆碱受体激动药·····	(47)	三、 β_2 受体激动药·····	(68)
第7章 胆碱受体阻断药·····	(48)	第10章 肾上腺素受体阻断药·····	(69)
第一节 M胆碱受体阻断药·····	(48)	第一节 α 肾上腺素受体阻断药·····	(69)
一、阿托品和阿托品类生物碱·····	(48)	一、 α_1 、 α_2 肾上腺素受体阻断药·····	(70)
二、阿托品的合成代用品·····	(50)	二、 α_1 肾上腺素受体阻断药·····	(71)
第二节 N胆碱受体阻断药·····	(51)	三、 α_2 肾上腺素受体阻断药·····	(72)
一、神经节阻断药·····	(51)	第二节 β 肾上腺素受体阻断药·····	(72)
二、神经肌肉阻断药·····	(51)	一、 β 肾上腺素受体阻断药的共性·····	(72)
第8章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药 ·····	(53)	二、常用 β 肾上腺素受体阻断药·····	(76)
		第11章 局部麻醉药·····	(79)

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第12章 中枢神经系统药理学概述·····	(85)	三、甘氨酸·····	(87)
第一节 中枢神经系统药物作用的细胞学 基础·····	(85)	第三节 儿茶酚胺类中枢递质·····	(87)
一、神经元·····	(85)	一、多巴胺·····	(87)
二、突触·····	(86)	二、去甲肾上腺素和肾上腺素·····	(87)
三、神经胶质细胞·····	(86)	第四节 5-羟色胺·····	(88)
四、血脑屏障·····	(86)	第五节 神经肽及神经营养因子·····	(88)
第二节 氨基酸类中枢神经递质·····	(86)	一、神经肽·····	(88)
一、谷氨酸·····	(86)	二、神经营养因子·····	(89)
二、 γ -氨基丁酸·····	(86)	第六节 其他中枢神经递质或调质·····	(90)
		一、一氧化氮·····	(90)

二、腺苷与 ATP	(90)	第一节 主要兴奋大脑皮质的药物	(122)
三、花生四烯酸及其衍生物	(90)	第二节 主要兴奋延髓呼吸中枢的药物	(123)
第 13 章 全身麻醉药	(92)	第三节 主要兴奋脊髓的药物	(124)
第一节 吸入性麻醉药	(92)	第 19 章 解热镇痛抗炎药及抗痛风药	(125)
第二节 静脉麻醉药	(94)	第一节 概述	(125)
第三节 复合麻醉	(95)	一、解热作用	(125)
第 14 章 镇静催眠抗焦虑药	(96)	二、镇痛作用	(126)
第一节 苯二氮革类	(96)	三、抗炎和抗风湿作用	(126)
第二节 苯二氮革受体拮抗药与反向激动药	(100)	四、药物的分类	(126)
第三节 巴比妥类	(100)	第二节 水杨酸类	(126)
第四节 其他镇静催眠药	(102)	第三节 苯胺类	(128)
第 15 章 抗精神失常药	(103)	第四节 乙酸类	(128)
第一节 抗精神病药	(103)	第五节 丙酸类	(129)
一、吩噻嗪类	(103)	第六节 芬那酸类	(130)
二、硫杂蒯类	(106)	第七节 烯醇酸类	(130)
三、丁酰苯类	(106)	第八节 吡唑酮类	(130)
四、五氟利多	(106)	第九节 选择性 COX-2 抑制药	(130)
第二节 抗躁狂抑郁症药	(106)	第十节 解热镇痛抗炎药的配伍应用及与其他药物的相互作用	(131)
一、抗抑郁症药	(107)	一、解热镇痛抗炎药的配伍应用	(131)
二、抗躁狂症药	(108)	二、药物相互作用	(132)
第三节 抗焦虑药	(109)	第十一节 治疗类风湿关节炎的药物	(132)
第 16 章 抗癫痫药	(110)	第十二节 抗痛风药	(133)
第一节 癫痫及抗癫痫药的分类	(110)	第 20 章 镇痛药、药物依赖性和药物滥用	(134)
第二节 常用抗癫痫药	(112)	第一节 概述	(134)
第三节 抗癫痫药的合理应用	(113)	第二节 阿片受体激动药	(134)
第 17 章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	(115)	第三节 阿片受体部分激动药	(140)
第一节 抗帕金森病药	(115)	第四节 其他镇痛药	(141)
一、拟多巴胺类药	(116)	第五节 阿片受体拮抗剂	(141)
二、抗胆碱药	(119)	第六节 阿片类药物依赖性与药物滥用	(141)
第二节 治疗阿尔茨海默病药	(119)	一、药物依赖性与药物滥用	(141)
一、胆碱酯酶抑制药	(119)	二、阿片类药物依赖性的治疗	(142)
二、M 受体激动剂	(120)		
三、神经细胞保护和代谢激活药	(121)		
第 18 章 中枢兴奋药	(122)		

第四篇 作用于心血管和肾脏的药物

第 21 章 钙通道阻滞药	(144)	六、不良反应及药物相互作用	(148)
一、细胞 Ca^{2+} 调控机制	(144)	七、各种钙通道阻滞药	(148)
二、L 亚型 Ca^{2+} 通道特性及药物作用机制	(145)	第 22 章 抗缺血性心肌病药	(151)
三、钙通道阻滞药的药理作用	(146)	第 23 章 抗高血压药	(156)
四、钙通道阻滞药的临床应用	(146)	第一节 抗高血压药物的分类	(156)
五、药物代谢动力学	(148)	第二节 常用抗高血压药物	(157)

一、利尿药	(157)	三、药物的选用	(178)
二、交感神经阻滞药	(157)	第七节 其他正性肌力作用药	(178)
三、 α_1 受体阻断药	(158)	一、儿茶酚胺类	(178)
四、 β 受体阻断药	(159)	二、磷酸二酯酶抑制药	(179)
五、作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系 统的降压药物	(159)	第八节 钙拮抗药及精氨酸加压素受体 阻断剂	(179)
六、钙通道阻滞药	(162)	一、钙拮抗药	(179)
七、血管扩张药	(163)	二、精氨酸加压素受体阻断药	(180)
第三节 其他抗高血压药物	(163)	第九节 药物治疗 CHF 的预期目标	(180)
一、前列环素合成促进药	(163)	第 25 章 抗心律失常药	(181)
二、5-HT 受体阻断药	(163)	第一节 心律失常的电生理学基础	(181)
三、内皮素受体阻断药	(164)	第二节 心律失常发生的电生理机制	(182)
第四节 抗高血压药物治疗的原则	(164)	一、冲动形成障碍	(183)
一、确切降压与终生治疗	(164)	二、冲动传导障碍	(183)
二、保护靶器官	(164)	第三节 抗心律失常药的基本电生理作用	(184)
三、平稳降压	(164)	一、纠正自律性包括纠正正常自律性的 改变和取消异常自律性	(184)
四、个体化治疗	(164)	二、防止后除极和触发活动	(184)
五、联合用药	(165)	第四节 抗心律失常药的分类	(185)
第 24 章 治疗慢性充血性心力衰竭的药物	(166)	第五节 常用抗心律失常药	(185)
第一节 概述	(166)	一、I 类药——钠通道阻滞药	(185)
一、CHF 时心肌的功能和结构变化	(166)	二、II 类药——肾上腺素受体阻断药	(189)
二、CHF 时神经内分泌变化	(166)	三、III 类药——延长动作电位时程药	(190)
三、CHF 时心肌肾上腺素 β 受体信号转导 的变化	(167)	四、IV 类药——钙通道拮抗药	(191)
四、治疗心衰药物的演变	(167)	五、其他类药	(192)
五、治疗心衰药物的分类	(168)	第六节 抗心律失常药的致心律失常作用	(193)
第二节 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 抑制药	(168)	第 26 章 调血脂药和抗动脉粥样硬化药	(195)
一、血管紧张素转化酶抑制药	(168)	第一节 调血脂药	(195)
二、血管紧张素 II 受体 (AT_1) 阻断药	(170)	一、主要降低 TC 和 LDL 的药物	(196)
三、醛固酮受体拮抗药	(171)	二、主要降低 TG 及 VLDL 的药物	(200)
第三节 利尿药	(172)	第二节 抗氧化药	(201)
第四节 β 受体阻断药	(173)	第三节 多烯脂肪酸类	(202)
一、 β receptor blockers 治疗心衰	(173)	第四节 保护动脉内皮药	(202)
二、 β 受体阻断药治疗心衰的机制	(174)	第 27 章 利尿药和脱水药	(203)
第五节 强心苷类	(175)	第一节 利尿药作用的生理学基础	(203)
第六节 其他治疗 CHF 的血管扩张药	(178)	第二节 利尿药的分类	(205)
一、应用依据	(178)	第三节 常用利尿药	(206)
二、常用药物	(178)	第四节 利尿药的耐药	(212)

第五篇 作用于消化、呼吸系统和子宫的药物

第 28 章 治疗消化系统疾病的药物	(214)	一、胃酸分泌抑制药	(215)
第一节 治疗消化性溃疡药	(214)	二、胃酸中和药, 抗酸药	(218)

三、黏膜保护及抗幽门螺杆菌药	(219)	一、 β -肾上腺素受体激动剂	(228)
第二节 止吐药、催吐药及促胃肠动力药	(220)	二、M胆碱受体拮抗药	(231)
一、止吐与促胃肠动力药	(220)	三、磷酸二酯酶抑制药	(231)
二、催吐药	(223)	四、过敏介质阻释剂	(233)
第三节 胃肠解痉药	(223)	五、肾上腺皮质激素	(234)
第四节 泻药与止泻药	(223)	六、抗白三烯类药物	(235)
一、泻药	(223)	第二节 祛痰药	(236)
二、止泻药	(224)	第三节 镇咳药	(238)
第五节 肝胆疾病辅助用药	(224)	第30章 作用于子宫平滑肌的药物	(240)
一、利胆药	(224)	第一节 子宫平滑肌兴奋药	(240)
二、治疗肝炎肝硬化辅助用药	(225)	第二节 子宫平滑肌抑制药	(243)
第29章 治疗呼吸系统疾病的药物	(227)	一、 β_2 受体激动药	(244)
第一节 平喘药	(227)	二、其他子宫平滑肌抑制药	(244)

第六篇 作用于内分泌系统的药物

第31章 下丘脑和腺垂体激素类药物	(246)	第34章 胰岛素和口服降血糖药	(270)
第一节 腺垂体激素及相关药物	(246)	第一节 胰岛素及胰岛素类似物	(270)
一、生长激素	(246)	一、胰岛素	(270)
二、催乳素及影响催乳素分泌的药物	(248)	二、新型胰岛素类似物	(273)
三、促性腺激素类及其相关药物	(248)	第二节 口服降糖药	(274)
四、促甲状腺素	(249)	一、磺酰脲类	(274)
五、促皮质素	(250)	二、双胍类	(275)
第二节 下丘脑激素类药	(250)	三、胰岛素增敏剂	(276)
一、促甲状腺素释放激素	(250)	四、 α -葡萄糖苷酶抑制药	(277)
二、促性激素释放素	(251)	五、促胰岛素分泌药	(277)
三、生长抑素	(252)	六、醛糖还原酶抑制药	(277)
四、生长激素释放激素	(253)	七、其他口服降糖药	(277)
五、促皮质素释放激素	(253)	第35章 性激素与避孕药物	(279)
第32章 肾上腺皮质激素类药物	(255)	第一节 雌激素及选择性雌激素受体调 节药和抗雌激素类药物	(280)
第一节 糖皮质激素	(256)	一、雌激素类	(280)
第二节 盐皮质激素	(261)	二、选择性雌激素受体调节药	(281)
第三节 促皮质素及肾上腺皮质激素抑 制剂	(262)	三、抗雌激素类药物	(282)
一、促肾上腺皮质激素	(262)	第二节 孕激素类和抗孕激素药	(282)
二、肾上腺皮质激素抑制药	(262)	一、孕激素类	(282)
第33章 甲状腺激素和抗甲状腺药	(264)	二、抗孕激素类药物	(285)
第一节 甲状腺激素	(264)	第三节 雄激素类和抗雄激素类药物	(285)
第二节 抗甲状腺药	(266)	一、雄激素类	(285)
一、硫脲类	(266)	二、抗雄激素类药物	(287)
二、碘和碘化物	(267)	第四节 避孕药	(287)
三、放射性碘 ^{131}I	(267)	一、甾体避孕药	(287)
四、 β -肾上腺素受体阻断药	(268)	二、男用避孕药	(288)
五、其他抗甲状腺药	(268)	三、外用避孕药	(288)

第36章 影响骨盐平衡的药物	(289)	第三节 维生素D及其代谢物	(292)
第一节 甲状旁腺激素	(290)	第四节 影响钙磷代谢药	(293)
一、甲状旁腺激素	(290)	一、二磷酸盐类	(293)
二、甲状旁腺激素相关蛋白	(291)	二、氟化物	(294)
第二节 降钙素	(291)		

第七篇 作用于自体活性物质的药物

第37章 组胺与抗组胺药	(296)	第一节 概述	(301)
第一节 组胺和组胺受体激动药	(296)	一、5-羟色胺的生物化学	(301)
第二节 抗组胺药	(297)	二、5-羟色胺受体	(301)
一、H ₁ 受体阻断药	(297)	第二节 5-羟色胺和5-羟色胺激动药	(302)
二、H ₂ 受体阻断药	(299)	一、5-HT受体激动药	(303)
三、H ₃ 受体阻断药	(299)	二、5-HT再摄取抑制药	(304)
第38章 5-羟色胺和5-羟色胺药受体阻断药	(301)	第三节 5-HT受体拮抗药	(304)

第八篇 作用于血液系统药物

第39章 抗贫血药	(306)	二、阻碍ADP介导的血小板活化的药物	(319)
第40章 作用于凝血与纤溶系统的药物	(311)	三、血小板膜糖蛋白受体阻断药	(319)
第一节 抗凝血药	(313)	第三节 纤维蛋白溶解药	(319)
第二节 抗血小板药	(318)	第四节 促凝血药	(321)
一、抑制血小板代谢的药物	(318)		

第九篇 作用于免疫系统的药物

第41章 免疫抑制药	(323)	第42章 免疫兴奋药	(326)
------------	-------	------------	-------

第十篇 化学治疗药物

第43章 化学治疗药物概论	(328)	四、第四代头孢菌素	(347)
一、发展简史	(328)	第四节 其他β-内酰胺类抗生素	(347)
二、化学治疗指数	(329)	第45章 氨基苷类抗生素	(350)
三、化学治疗药物的分类	(329)	第一节 氨基苷类抗生素的共性	(350)
四、抗菌药物的作用机制	(329)	第二节 主要氨基苷类抗生素的特点和应用	(354)
五、抗菌药物应用中常见术语	(331)	第46章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(360)
六、细菌耐药机制	(332)	第一节 大环内酯类抗生素	(360)
七、抗菌药物合理应用原则	(335)	一、概述	(360)
第44章 β-内酰胺类抗生素	(339)	二、各种大环内酯类抗生素的特点	(362)
第一节 化学结构、机制及耐药性	(339)	第二节 林可霉素类抗生素	(365)
第二节 青霉素类抗生素	(340)	第三节 多肽类抗生素	(366)
一、天然青霉素	(342)	第47章 四环素类及氯霉素类抗生素	(370)
二、半合成青霉素	(343)	第一节 四环素类抗生素	(370)
第三节 头孢菌素类抗生素	(343)	一、天然四环素类抗生素	(370)
一、第一代头孢菌素	(345)	二、半合成四环素类抗生素	(373)
二、第二代头孢菌素	(345)		
三、第三代头孢菌素	(346)		

第二节 氯霉素类抗生素	(374)	第 52 章 抗寄生虫药	(415)
第 48 章 人工合成抗菌药	(378)	第一节 抗疟药	(415)
第一节 喹诺酮类药物	(378)	一、原虫生活史	(415)
一、概述	(378)	二、常用的抗疟药	(416)
二、主要喹诺酮类药物的药理特点与临床应用	(381)	三、合理使用抗疟药	(419)
第二节 磺胺类抗菌药	(384)	第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫药	(419)
一、概述	(384)	一、抗阿米巴病药	(419)
二、常用磺胺类药物	(385)	二、抗滴虫药	(420)
第三节 其他合成抗菌药物	(387)	第三节 抗血吸虫药和抗丝虫病药	(420)
第 49 章 抗结核及抗麻风病药	(391)	一、抗血吸虫药	(420)
第一节 抗结核病药	(391)	二、抗丝虫病药	(421)
一、第一线抗结核病药	(391)	第四节 抗肠道蠕虫病药	(422)
二、第二线抗结核病药	(395)	一、广谱驱肠虫药	(422)
三、其他抗结核药 Other Drugs	(395)	二、其他抗肠虫药	(423)
四、抗结核病药物的应用原则	(396)	第 53 章 抗肿瘤药	(424)
第二节 抗麻风病药	(397)	第一节 抗恶性肿瘤药的药理学基础	(424)
一、常用抗麻风病药	(397)	一、抗恶性肿瘤药的分类	(424)
二、其他抗麻风病药	(397)	二、细胞毒类抗肿瘤药的作用机制	(425)
第 50 章 抗真菌药物	(398)	三、非细胞毒类抗肿瘤药的作用机制	(426)
第一节 全身性抗真菌药	(398)	第二节 细胞毒类抗肿瘤药	(426)
一、深部抗真菌药	(398)	一、影响核酸生物合成的药物	(426)
二、表浅部抗真菌药	(401)	二、影响 DNA 结构与功能的药物	(427)
第二节 外用抗真菌药	(401)	三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物	(429)
第 51 章 抗病毒药	(404)	四、抑制蛋白质合成与功能的药物	(429)
第一节 抗病毒药概述	(404)	第三节 细胞毒类抗肿瘤药存在的问题	
一、病毒简介	(404)	和应用原则	(430)
二、抗病毒药的作用机制	(404)	一、毒性反应	(430)
三、抗病毒药的分类	(404)	二、耐药性	(430)
第二节 抗流感病毒药	(405)	三、应用原则	(430)
第三节 抗疱疹病毒药物	(406)	第四节 非细胞毒类抗肿瘤药	(431)
第四节 抗艾滋病病毒药	(409)	一、调节体内激素药物	(431)
一、核苷类反转录酶抑制药	(409)	二、单克隆抗体	(432)
二、非核苷类反转录酶抑制药	(411)	三、信号转导抑制剂	(432)
三、HIV 蛋白酶抑制药	(411)	四、细胞分化诱导剂	(433)
四、AIDS 的治疗有关问题	(413)	五、细胞凋亡诱导剂	(433)
第五节 抗肝炎病毒药物	(413)	六、新生血管生成抑制剂	(433)
		七、肿瘤基因治疗药物	(433)
中英对照索引	(434)		

第一篇 总论

General Principles

第 1 章 绪论

Introduction

- The word pharmacology is derived from two Greek words, *pharmakon*, which means “medicines” and *logos*, which means “study”. Thus, pharmacology is defined as “the study of medicines”. In other words, pharmacology is a study of the interaction of chemicals with living systems. Drugs are the substances that act on living systems at the chemical (molecular) level.
- Pharmacodynamics describes the actions of a drug (qualitatively and quantitatively), i. e. what a drug does to the body. Pharmacokinetics describes the fate of a drug (absorption, distribution, metabolism and excretion), i. e. what the body does to a drug. Knowledge of both pharmacodynamics and pharmacokinetics is essential to understand what drugs do, and how they do it.
- All drugs are capable of producing adverse effects as well as the desired therapeutic effects. If applied properly, drugs can dramatically improve our quality of life. If applied improperly, the consequences of drug action can be devastating.
- Understanding the process of drug development and appreciating the limitations of the data that support the efficacy and safety of a drug are necessary in estimation the risk-to-benefit ratio of the drug.

一、药理学的学科性质和任务

药理学的原文 *pharmacology* 源于希腊文, 由 *pharmakon* 和 *logos* 两个词组成, 前者意为“药物”, 后者意为“学”。药理学是研究药物 (drug) 和机体 (包括动物、人体和病原体) 相互作用及其规律的学科, 也就是研究有生物活性的化学物质如何作用于机体, 机体又如何作用于进入体内的这些物质的一门学科。它研究药物在体内的作用 and 作用机制、不良反应和临床应用, 以及药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄及其

随时间变化的动态规律。

药理学不同于药学 (pharmacy), 药学是一门研究药物的发现、开发、制备、生产、销售和发放的学科。

药物 (drug) 是指能够影响生物机体的生理功能和生化过程, 用于疾病的预防、诊断和治疗的物质。古代药物来源于天然物质 (natural products), 包括植物、动物和矿物质。现代药物则主要来自于天然物质中的有效成分和人工合成的化学物质。近代出现的生物技术药物是采用 DNA 重组技术 (recombinant DNA technology)、单克隆抗体技术 (monoclonate antibody technology) 或其他生物新技术研制成的蛋白质、抗体或核酸类药物。

毒理学 (toxicology) 是研究化学物质 (包括药物) 对生物机体的不良作用, 也属于药理学范畴。药物和毒物并无严格界限, 任何药物都可能对机体产生不良作用, 包括毒性作用, 尤其是在剂量过大和用药时间过长时。只有在适当剂量时药物才能对机体产生有益作用。毒理学除了研究药物对机体的不良作用外, 还研究其他毒性物质, 包括工业污染物、天然有机的和无机的毒物, 以及作用于物种和生态系统的其他化合物。

药理学的主要任务是: 第一, 阐明药物的代谢动力学 (药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄及其动态变化) 和效应动力学 (药物的作用和作用机制), 为临床正确、合理使用药物提供科学依据。第二, 阐明生物机体的生物化学和生理学过程及其本质, 也就是在研究药物和生物机体相互作用的同时, 也研究生命现象本身。受体的发现及其结构和功能的阐明就是通过药理学研究实现的。第三, 开发新药, 为新药提供安全、有效的药理学证据。

二、药理学的研究内容

药理学研究药物对生物机体和它们的组成部分, 包括细胞、细胞膜、细胞器、酶直至 DNA 的作用。换句话说, 药理学从诸如酶、离子通道或神经递质的受体、激素等生物学大分子到一个群体的多个层面和水水平来研究药物的作用。

不论是从哪个层面和水平,还是从动物到人体,药理学的主要研究内容可以概括为两个方面:药效动力学和药物代谢动力学。药效动力学是定性和定量地阐述药物对机体产生的作用和作用机制。药物代谢动力学则阐述药物在机体内的命运,即药物在机体内的吸收、分布、代谢、排泄过程及其动态变化的规律。可以说,药效动力学和药物代谢动力学是药理学的两个基本内容。

三、药理学的发展和现状

古人类在和疾病做斗争的长期实践中,认识了许多能治疗疾病的天然物质,并积累了大量的经验,在有文字以后,这些经验便被记录下来,形成了一些文明古国(如古埃及、苏美尔、巴比伦、印度和中国)最早的药理学著作,如公元前1500年出现的埃及亚伯斯古医籍(Ebers papyrus)和印度的草医学。我国在公元前就有用草药方剂治病的记录。至汉代,大约在公元1世纪时正式编撰了“神农本草经”(Sheng Nong's Herbal Classic),载药365种,其中不少流传至今,如人参、甘草、当归、麻黄、大黄等,其后历代均有修订、增补,愈臻完善。李时珍历时27年,于明末1578年完成了“本草纲目”(Compendium of Materia Medica),分52卷,190万字,收药1892种,插图1160幅,药方11000条。已被英、日、德、俄、法、拉丁多种文字翻译,广为流传,至今仍是具有重要参考价值的药理学巨著。

现代药理学起源于欧洲。早在16世纪初,瑞士医生Paracelsus(1493~1541)就提出疾病是体内化合物紊乱的假说,并认为药物的作用是由其中有效活性成分产生的,他推广应用酊剂提取物(鸦片酊)。被誉为“药理学祖父”的瑞士医生Johann Jakob Wepfer(1620~1695)首次用动物实验研究药物的药理、毒理作用。18世纪末,生理学和化学的发展为现代药理学发展奠定了科学基础。1806年,德国药剂师Fredrick Sertürner(1783~1841)从罂粟中分离出吗啡。纯化合物的出现满足了药理学研究中的精确定量、重复给药的要求,从而产生科学药理学。被誉为实验医学之父的法国生理学家Claude Bernard(1813~1878)于1856年证实箭毒(arrow poison, curare)的作用部位不在神经或肌肉本身,而是在神经-肌肉接头,成为关于药物作用机制的最早研究。爱沙尼亚Dorpat大学药理学教授Rudolf Buchheim(1820~1879)于1847年自费在他自己家里的地下室建立了第一个药理学实验室,写出第一本药理学教科书,使药理学正式成为一门独立的学科。他还提出药物作用是细胞和药物相互作用的结果,成为“受体”理论的前驱。他的学生,德国首位药理学教授Oswald Schmiedeberg(1838~1921)先后提出了一系列药理学概念,如药物的构效关系、药物受体、选择性毒性等,进一步丰富和发展了药理学理论。其学生John Jacob Abel(1857~1938)在美国Michigan大学创立药理学,成

为美国首位药理学教授。

随着现代科学技术和生命科学基础理论与研究技术的发展,近些年来现代药理学发展迅速,尤其是药理学研究药物对机体和机体的组成部分,如细胞、细胞膜、细胞器、酶、DNA的作用。药理学可以从多种不同层次研究药物的作用,从大分子如酶、离子通道、神经递质的受体、激素等到群体的作用,于是,药理学已由过去的单一学科发展成为与生命科学各个领域如生物物理学、生物化学、分子生物学、遗传学、临床医学等紧密联系、相互渗透的综合学科。同时,药理学不断地向深度发展,向广度扩充,衍生了许多分支学科。根据生理学系统,出现了心血管药理学、神经药理学、呼吸药理学、免疫药理学、生殖药理学、激素药理学等;根据所研究的解剖学层次,出现了细胞药理学、分子药理学;根据相关学科和范围,出现了临床药理学、遗传药理学、生化药理学、数学药理学、中药药理学等;根据涉及的机体发育阶段,出现了围生期药理学、发育期药理学、老年药理学、妊娠药理学等。此外,还有药物经济学、药物流行病学等。药理学几乎渗透到了生命科学的所有领域,运用现代科学技术的各种手段,从不同深度、不同广度阐明药物和机体的相互作用和作用规律,使药物更好地服务于人类健康。

四、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,其目的是开发出安全、有效、质量可控的新药。药理学在其中的作用是通过临床前(pre-clinical study)和临床研究(clinical trial),评价新药的安全性和有效性。

新药的临床前研究包括药物化学和药理学两部分,药物化学研究的内容为制备工艺、理化性质、纯度、检验方法、处方筛选、剂型、稳定性、质量标准等,药理学则是研究新药的药理(作用和作用机制)、毒理(急性、长期和特殊毒性作用)、动物药物代谢动力学。

从事新药安全性研究的实验室应符合国家《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)的相应要求,实验动物应符合国家“实验动物管理条例”要求,以保证各项实验的科学性和实验结果的可靠性。

临床前药理学研究是新药评价全过程中的必经阶段,其研究结果对新药的有效性和安全性以及体内的过程为对新药提供了初步评价的基础,也为是否进入临床研究提供了实验依据。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试验中获得,因此,对药物的最终评价是临床研究。

新药的临床试验分为I、II、III、IV期。I期临床试验:初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于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。II期临床试验:随机盲法对照临床试验。对新药有效性及安全性做出初步评价,推

第 2 章 药物代谢动力学：药物吸收、分布、代谢和排泄的动态变化

Pharmacokinetics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion

- The effective drug concentration is the concentration of a drug at the receptor site. Except for topically applied agents, the concentration is often proportionate to the drug's concentration in the plasma.
- Drugs cross cellular barriers mainly (a) by aqueous diffusion (filtration), (b) by lipid diffusion (passive diffusion) and (c) by carrier-mediated transport (active transport and facilitated diffusion).
- Most drugs are eliminated from the body as a constant fraction of their plasma concentration (first order process). Along with the dosage, the rate of elimination determines the duration of action for most drugs.
- The amount of a drug in the body at steady state depends on the frequency of ingestion and dose. Time to steady state depends only on the rate of drug

elimination. Practical time to steady state is 4 to 5 terminal disposition half life.

- A rational dosage regimen is based on knowledge of bioavailability, clearance, volume of distribution under steady-state conditions and half-life, and some information about rates of absorption and distribution of the drug.

确定给药剂量和间隔时间的依据是药物能否在它的作用部位达到安全有效的浓度。药物在作用部位的浓度每时每刻都因药物的吸收、分布、代谢和排泄的影响而不断变化 (Figure 1-2-1)。药物代谢动力学研究药物吸收、分布、代谢、排泄过程, 并运用数学原理和方法阐述药物在机体内的量变规律。

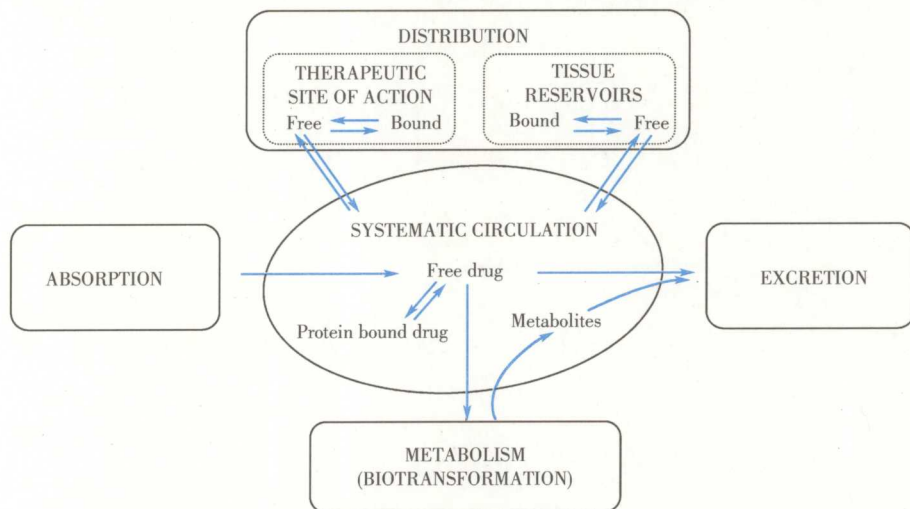


Figure 1-2-1 Scheme demonstrating the interrelationship of the absorption, distribution, binding, biotransformation, and excretion of a drug and its concentration at sites of action

第一节 体内药物的跨膜转运 Movement of Drug Molecules Across Cell Membranes

药物分子要到达它在体内的作用靶点 (如受体)

而产生生物学效应, 必须经由用药部位 (如胃肠道) 吸收入血, 再分布到它的作用部位 (如心脏、脑)。进入体内的药物还要经过代谢和排泄而从体内消除。在这些过程中, 药物分子都要通过各种单层 (如小肠上皮细胞) 或多层 (如皮肤) 细胞膜。尽管各种细胞结构不尽相同, 但其细胞膜是药物在体内转运的基本屏

障,药物通过的方式和影响因素相似。

一、药物通过细胞膜的方式

常用药物的相对分子质量范围很大,小至 7 (lithi-

um, 锂), 大到 50 000 (血栓溶解酶), 但绝大多数在 100~1000 的范围。这些药物分子以不同方式通过细胞膜, 包括滤过(水溶性扩散)、简单扩散(脂溶性扩散)和载体转运(包括主动转运和易化扩散)(Figure 1-2-2)。

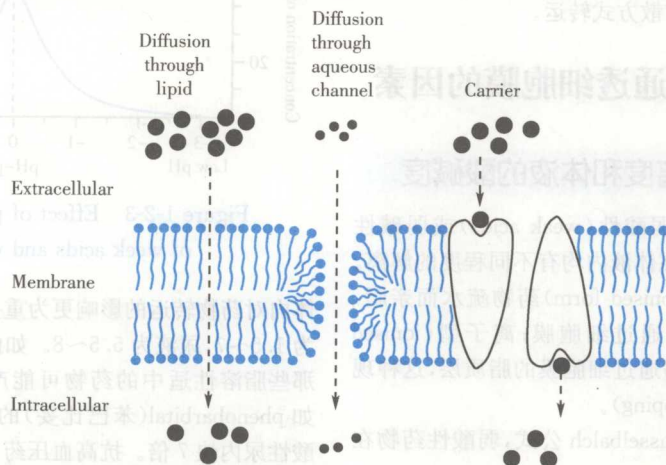


Figure 1-2-2 Pathways of drug molecules across cell membranes

(一) 滤过(filtration)

药物分子借助于流体静压或渗透压随体液通过细胞膜的水性通道(aqueous channel), 由细胞膜的一侧到达另一侧称为滤过, 为被动转运(passive transport)。体内大多数细胞, 如结膜、肠道、泌尿道等上皮细胞膜的水性通道很小, 直径仅约 $4\sim 8\text{\AA}$ ($1\text{\AA} = 10^{-10}\text{m}$), 只允许相对分子质量小于 100~150 的药物通过, 如锂离子(Li^+)、甲醇、尿素等, 而且只能是水溶性物质, 可以是极性的, 也可以是非极性的。与细胞膜上的水性通道相反, 大多数毛细血管上皮细胞之间的孔隙直径可达 $40\text{\AA}$ 以上($60\sim 120\text{\AA}$), 相对分子质量大到 20 000~30 000 者也能通过, 故绝大多数药物均可经毛细血管上皮细胞间的孔隙滤过。但是, 脑内除了垂体、松果体、正中隆起、极后区、脉络丛外, 大部分毛细血管壁无孔隙, 药物不能以滤过方式通过这些毛细血管而进入脑组织内。

虽然大多数无机离子小, 足以通过细胞膜的水性通道, 但它们通过细胞膜的过程是由跨膜电位差(如 Cl^-)或主动转运机制(如 Na^+ 、 K^+)而控制的。

(二) 简单扩散(simple diffusion)

简单扩散是绝大多数药物通过细胞膜的方式。非极性药物分子以其所具有的脂溶性溶解于细胞膜的脂质层, 顺浓度差通过细胞膜称简单扩散, 也是被动转运, 故又称被动扩散(passive diffusion)。其通过细胞膜的速度与膜两侧药物浓度差和药物脂溶度成正比。药物脂溶度以辛醇/水或橄榄油/水分配系数定量。但是, 因为药物必须先溶于体液才能抵达细胞膜, 水溶性太低同样不利于通过细胞膜, 故药物在具备脂溶性的同时, 仍需具有一定的水溶性才能迅速通

过细胞膜。

(三) 载体转运(carrier-mediated transport)

许多细胞膜上具有特殊的跨膜蛋白(transmembrane protein), 控制体内一些重要的内源性生理物质(如糖、氨基酸、神经递质、金属离子)和药物进出细胞。跨膜蛋白在细胞膜的一侧与药物或生理性物质结合后, 发生构型改变, 在细胞膜的另一侧将结合的内源性物质或药物释出。这种转运方式称为载体转运。

载体转运的特点是对转运物质有选择性(specificity); 因药物必须与载体结合才能通过细胞膜, 而载体的数量有限, 故具有饱和性(saturation); 结构相似的药物或内源性物质可竞争同一载体因而具有竞争性(competition), 并可发生竞争性抑制(competitive inhibition)。

载体转运主要发生于在肾小管、胆道、血脑屏障和胃肠道转运的药物。P-糖蛋白(P-glycoprotein)是一重要的主动转运载体, 广泛存在于肾小管刷状缘(brush border membranes)、胆小管、胃肠道和脑微血管, 在许多药物的吸收、分布和消除中发挥重要作用。

载体转运主要有主动转运和易化扩散两种方式。

1. 主动转运(active transport) 主动转运需要耗能, 能量可直接来源于 ATP 的水解, 或是间接来源于其他离子如 Na^+ 的电化学梯度。主动转运可逆电化学差转运药物。这种转运对体内代谢物质和神经递质的转运, 以及通过干扰这些物质而产生药理作用的药物有重要意义。

有的药物通过神经元细胞、脉络丛、肾小管细胞和肝细胞时是以主动转运方式进行的。