



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

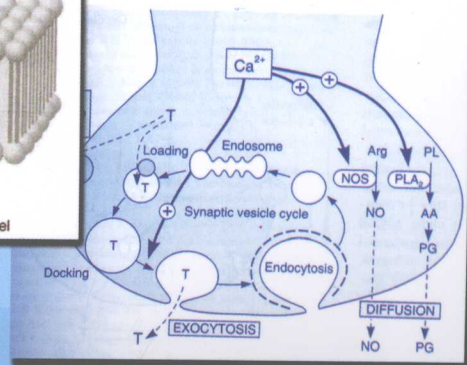
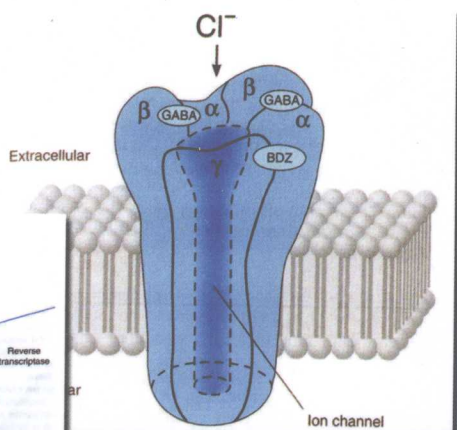
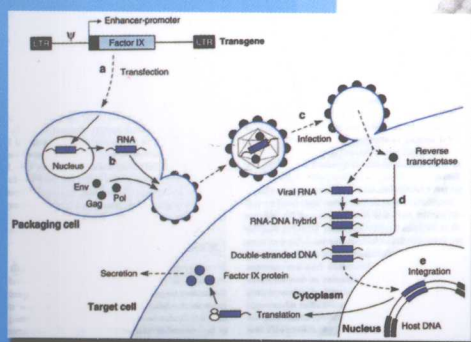
国家高等学校精品课程教材

供（五年制本科）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

（第2版）

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(五年制本科)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

(第2版)

主 编 周宏灏

编 委 (按姓氏拼音排序)

陈红专(上海第二医科大学)

邓汉武(中南大学)

关永源(中山大学)

胡 刚(南京医科大学)

李学军(北京大学)

廖端芳(南华大学)

娄建石(天津医科大学)

彭仁琇(武汉大学)

苏定冯(第二军医大学)

魏尔清(浙江大学)

杨宝峰(哈尔滨医科大学)

周宏灏(中南大学)

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本教材为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,是国内 11 所医学院校的药理学专业教师,根据多年的教学经验,并针对国内高等医学院校医学本科生药理学教学的现状,共同编写而成。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。全书分 10 篇 48 章,即总论,作用于外周神经系统药物,作用于中枢神经系统药物,作用于心血管和肾脏的药物,作用于消化系统、呼吸系统和子宫的药物,作用于内分泌系统的药物,作用于自体活性物质的药物,作用于血液系统的药物,作用于免疫系统的药物,化学治疗药物。教材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。在编写中特别注意内容新颖、材料精选、深入浅出,为适应双语教学的需要,本书在每章前增加了英文要点,在文末提供继续阅读文献。

与第一版相比,本版对各个章节的陈旧内容做了删减,同时补充了近年来新的概念、理论、方法和新药,使学生不仅能获得系统的基础知识,也能跟随和进入当代药理学的前沿。

本教材主要供高等医药院校学生教学使用,也适用于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. —2 版. —北京:科学出版社,2008

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 978-7-03-020122-5

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(2008)第 027832 号

策划编辑:李 君 李 婷 / 责任编辑:李国红 邹梦娜 / 责任校对:张 琪
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>

天竺彩色印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2008 年 4 月第 二 版 印张:24

2008 年 4 月第七次印刷 字数:699 000

印数:17 001—22 000

定价:49.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

第二版前言

为了给我国高等医药院校药理学教学提供一本可供选择的教材,我们于2003年编写和出版了本书。本教材自出版以来,得到了医药院校师生和医药卫生界同行的重视和关心。随着医药卫生事业的发展和药理学研究进展,本书内容需要更新和增补。为此,我们于2007年初召开了部分作者参加的改编会议,交流了各医学院校教学和临床使用后的反馈信息,讨论了改编原则和方案,确定了工作进程,为本书的顺利再版提供了基础。本版在保留第一版的特色以及系统性和完整性的基础上,主要是对各个章节的陈旧内容做了删减,同时补充了近年来新的概念、理论、方法和新药。本书的新版仍然坚持了第一版的编写原则,即严格遵循国家教育部提出的“思想性、科学性、先进性、启发性、适用性”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、原则和新进展结合。同时特别注意内容新颖、材料精选、深入浅出,并适当引进药理学的最新概念、技术和成就,推介重要的新药,使学生不仅能获得药理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,从而促进我国高等医学院校药理学教学质量的提高。本教材不仅适用于我国高等医药院校学生,也适用于临床医生和其他医学专业人员学习、参考。

本书增删的主要参考书:周宏灏主编. 2007. 药理学(八年制用普通高等教育“十一五”国家级规划教材). 北京:科学出版社; Bertram GK. 2007. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; Laurence LB, John SL, Keith LP. 2006. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: Mc Graw-Hill; Rang HP, Dale MM, Ritter JM et al. 2003. Pharmacology. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingston.

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,尤其是得到了中南大学临床药理研究所全体同仁的关心和帮助,刘洁副教授不仅负责了改编全过程的组织工作,也为书稿收集、整理、校对等做了大量的具体事情。黄远飞老师和尹继业博士为插图进行了精心的重绘和修改。科学出版社为本书的再版提供了保证,在此一并致谢。

周宏灏

2007年12月18日于长沙

第一版前言

为了给我国高等医药院校药理学教学提供一本可供选择的教材,受科学出版社的委托,我们编写了这本教材。本着继承我国药理学教学的传统,同时吸收国外经验的宗旨,本书章节是在沿用国内药理学教科书的基础上,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。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结合。在编写中特别注意了内容新颖、材料精选、深入浅出。也适当注意介绍药理学的最新概念、技术和成就,介绍较为重要的新药。希望通过这些努力,使学生不仅能获得药理学科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。

为适应双语教学的需要,本书在每章前增加了英文要点,在文末提供了英文文献。这是本教材的一种尝试,希望能借此提高学生的英文药理学专业的兴趣和词汇的掌握。

本书的主要参考书是:金有豫主编:药理学(五年制教材),第五版,北京:人民卫生出版社,2001;杨世杰主编:药理学(七年制教材),北京:人民卫生出版社;Rang HP, Dale MM, Ritter JM: Pharmacology, 4 ed., Churchill Livingstone, 2001; Katzung BG: Basic and Clinical Pharmacology, 8 ed; Hardman JG, Limbird LE: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10 ed., 2001.

本教材不仅适用于我国高等医药院校学生,也适用于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。华西医科大学包定元教授和大连医科大学苏成业教授,中南大学贾宏钧教授、熊燕教授审阅了全书,提出了很多宝贵意见。中南大学临床药理研究所黄远飞老师为插图进行了精心的重绘和修改,王丹老师和全所 20 多位在读博士、硕士研究生为本书的文稿收集和整理、文字纠错和修改、制剂编制和校对、英文编辑、文献检索等做了大量工作,在此一并致谢。

周宏灏

2003 年 3 月 22 日于长沙

目 录

第二版前言

第一版前言

第一篇 总 论

第1章 绪论	(1)	四、个体化药物治疗	(20)
一、药理学的学科性质和任务	(1)	第3章 药物效应动力学	(22)
二、药理学的研究内容	(2)	第一节 药物作用	(22)
三、药理学历史和现状	(2)	一、药物作用和药理效应	(22)
四、药理学在新药开发中的作用	(2)	二、药物的治疗作用	(23)
五、基因治疗	(3)	三、药物的不良反应	(23)
第2章 药物代谢动力学	(4)	第二节 药物的量效关系	(24)
第一节 体内药物的跨膜转运	(4)	一、剂量-效应曲线	(24)
一、药物通过细胞膜的方式	(5)	二、反映量效关系的药效学参数	(25)
二、影响药物通过细胞膜的因素	(6)	第三节 药物作用机制	(26)
第二节 药物的体内过程	(7)	一、药物作用的主要机制	(27)
一、吸收	(7)	二、受体理论	(27)
二、分布	(8)	三、受体与配体结合的特性	(28)
三、代谢(生物转化)	(9)	四、受体-药物相互作用	(28)
四、排泄	(11)	五、作用于受体的药物分类	(29)
第三节 房室模型	(13)	六、受体结构和分类	(29)
第四节 药物消除动力学	(14)	七、信号传递	(31)
一、一级消除动力学	(14)	八、受体的调节	(32)
二、零级消除动力学	(14)	第4章 影响药物效应的因素	(33)
第五节 体内药物的时量关系	(15)	第一节 药物因素	(33)
一、一次给药	(15)	一、药物制剂和给药途径	(33)
二、多次给药	(16)	二、药物相互作用	(34)
第六节 药物代谢动力学重要参数	(16)	第二节 机体因素	(34)
一、消除半衰期	(16)	一、年龄	(34)
二、清除率	(17)	二、性别	(34)
三、表观分布容积	(17)	三、遗传因素	(34)
四、生物利用度	(18)	四、特异质反应	(36)
第七节 药物剂量的设计和优化	(19)	五、疾病状态	(36)
一、靶浓度	(19)	六、心理因素:安慰剂效应	(37)
二、维持量	(19)	七、长期用药引起的机体反应性变化	(37)
三、负荷量	(20)		

第二篇 作用于外周神经系统药物

第5章 传出神经药理学概述·····	(39)	一、 N_N 胆碱受体阻断药神经节阻断药·····	(51)
第一节 传出神经系统分类·····	(39)	二、 N_M 胆碱受体阻断药骨骼肌松弛药·····	(52)
第二节 胆碱能神经传递·····	(39)	第7章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药·····	(55)
一、突触·····	(39)	第一节 胆碱酯酶·····	(55)
二、ACh的合成、贮存、释放和消除·····	(40)	第二节 抗胆碱酯酶药·····	(55)
三、胆碱受体分类及效应机制·····	(41)	一、易逆性抗胆碱酯酶药·····	(55)
第三节 去甲肾上腺素能神经传递·····	(41)	二、难逆性抗胆碱酯酶药·····	(57)
一、去甲肾上腺素的合成、贮存、释放和灭活·····	(41)	第三节 胆碱酯酶复活药·····	(58)
二、肾上腺素受体分类及效应机制·····	(42)	第8章 肾上腺素受体激动药·····	(60)
第四节 传出神经系统的生理功能·····	(43)	一、构效关系和分类·····	(60)
第五节 传出神经系统药物的作用环节与药物分类·····	(44)	二、 α 受体激动药·····	(61)
一、传出神经系统药物的作用环节·····	(44)	三、 α 、 β 受体激动药·····	(62)
二、传出神经系统药物分类·····	(45)	四、 β 受体激动药·····	(64)
第6章 胆碱受体激动药和胆碱受体阻断药·····	(46)	第9章 肾上腺素受体阻断药·····	(66)
第一节 胆碱受体激动药·····	(46)	第一节 α 肾上腺素受体阻断药·····	(66)
一、 M 、 N 胆碱受体激动药·····	(46)	一、 α_1 、 α_2 受体阻断药·····	(66)
二、 M 胆碱受体激动药·····	(47)	二、选择性 α_1 受体阻断药·····	(67)
三、 N 胆碱受体激动药·····	(48)	三、选择性 α_2 受体阻断药·····	(67)
第二节 M 胆碱受体阻断药·····	(48)	第二节 β 肾上腺素受体阻断药·····	(67)
第三节 N 胆碱受体阻断药·····	(51)	第10章 局部麻醉药·····	(70)

第三篇 作用于中枢神经系统药物

第11章 全身麻醉药·····	(74)	一、三环类抗抑郁药·····	(97)
一、吸入麻醉药·····	(74)	二、NA摄取抑制药·····	(98)
二、静脉麻醉药·····	(77)	三、5-HT再摄取抑制药·····	(99)
三、复合麻醉用药·····	(78)	四、其他抗抑郁症药·····	(100)
第12章 镇静催眠药·····	(80)	第14章 抗癫痫药·····	(104)
第一节 苯二氮草类·····	(80)	常用抗癫痫药·····	(105)
第二节 巴比妥类·····	(85)	第15章 治疗帕金森病及其他运动障碍的药物·····	(110)
第三节 其他镇静催眠药·····	(87)	第一节 抗帕金森病药·····	(110)
第13章 抗精神失常药·····	(90)	一、影响多巴胺能神经类药·····	(110)
第一节 抗精神病药·····	(90)	二、胆碱受体阻断药·····	(113)
一、吩噻嗪类·····	(90)	第二节 其他运动障碍疾病的治疗·····	(113)
二、硫杂蒯类·····	(93)	一、小舞蹈病·····	(113)
三、丁酰苯类·····	(93)	二、妊娠舞蹈病·····	(114)
四、其他抗精神病药物·····	(94)	三、肌萎缩侧索硬化症·····	(114)
第二节 抗躁狂症药·····	(96)	第16章 中枢神经系统兴奋药·····	(116)
第三节 抗抑郁症药·····	(96)		

第一节 主要兴奋大脑皮层的药物	(116)	第五节 其他抗炎有机酸类	(126)
第二节 主要兴奋延髓呼吸中枢的药物	(118)	第六节 解热镇痛抗炎药的配伍应用	(127)
第 17 章 解热镇痛抗炎药	(120)	第七节 治疗类风湿性关节炎的药物	(128)
第一节 概述	(120)	第八节 抗痛风药	(129)
一、解热作用	(120)	第 18 章 镇痛药	(131)
二、镇痛作用	(121)	一、来源及构效关系	(131)
三、抗炎和抗风湿作用	(122)	二、阿片肽和阿片受体	(132)
第二节 水杨酸类	(122)	三、阿片类生物碱	(133)
第三节 苯胺类	(124)	四、人工合成镇痛药	(135)
第四节 吡唑酮类	(125)	五、阿片受体阻断药	(139)

第四篇 作用于心血管和肾脏的药物

第 19 章 钙通道阻滞药	(141)	三、平稳降压	(163)
一、L 亚型 Ca^{2+} 通道特性及药物作用	(141)	四、联合用药	(164)
机制	(141)	第 22 章 治疗慢性心功能不全的药物	(166)
二、钙通道阻滞药的药理作用	(142)	第一节 概述	(166)
三、钙通道阻滞药的临床应用	(143)	一、CHF 时心脏结构和功能的变化	(166)
四、药代动力学	(144)	二、神经内分泌变化	(167)
五、不良反应及药物相互作用	(145)	三、CHF 时心肌肾上腺 β 受体信号	(167)
六、各种钙通道阻滞药	(145)	转导的变化	(167)
第 20 章 抗心肌缺血药	(149)	四、药物分类	(167)
一、硝酸酯类	(149)	第二节 强心苷类	(167)
二、 β 受体阻断药	(152)	第三节 利尿药	(173)
三、钙通道阻滞药	(152)	第四节 血管紧张素 I 转化酶抑制剂及	(173)
第 21 章 抗高血压药	(155)	血管紧张素 II 受体拮抗药	(173)
第一节 抗高血压药物的分类	(155)	一、血管紧张素 I 转化酶抑制剂	(174)
第二节 常用抗高血压药物	(156)	二、血管紧张素 II 受体 (AT_1) 拮抗剂	(175)
一、利尿药	(156)	第五节 血管扩张药	(175)
二、钙通道阻滞药	(156)	第六节 β 受体阻断药	(176)
三、 β 受体阻断药	(157)	第七节 钙通道阻滞药	(176)
四、血管紧张素 I 转化酶抑制剂	(158)	第八节 非苷类正性肌力强心药	(176)
五、 AT_1 受体阻断药	(159)	一、磷酸二酯酶抑制剂	(176)
第三节 其他抗高血压药物	(160)	二、钙增敏剂	(176)
一、中枢性降压药	(160)	三、 β 受体激动药	(177)
二、血管平滑肌扩张药	(161)	第 23 章 抗心律失常药	(178)
三、神经节阻断药	(162)	第一节 心律失常的电生理学基础	(178)
四、 α_1 受体阻断药	(162)	一、正常心肌电生理	(178)
五、去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药	(163)	二、心律失常发生机制	(179)
六、钾通道开放药(钾外流促进药)	(163)	第二节 抗心律失常药物的分类	(180)
第四节 高血压药物治疗的新概念	(163)	第三节 常用抗心律失常药	(181)
一、有效治疗与终生治疗	(163)	一、I 类药 钠通道阻滞药	(181)
二、保护靶器官	(163)		

二、Ⅱ类药 β 肾上腺素受体阻断药	··· (184)
三、Ⅲ类药 延长动作电位时程药	····· (185)
四、Ⅳ类药 钙通道阻滞药	····· (186)
五、其他类药	····· (187)
六、抗心律失常药的电生理作用比较和 合理应用	····· (187)

第 24 章 调血脂药和抗动脉粥样硬化药	····· (190)
一、3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑 制剂类	····· (190)
二、苯氧芳酸类	····· (192)

三、胆汁酸螯合剂类(胆汁酸结合树脂)	····· (193)
四、烟酸类	····· (193)
五、抗氧化剂	····· (194)
六、黏多糖和多糖类	····· (195)
七、多烯脂肪酸	····· (195)

第 25 章 利尿药和脱水药	····· (197)
第一节 利尿药	····· (197)
一、利尿药作用的生理学基础	····· (197)
二、常用利尿药	····· (200)
第二节 脱水药	····· (205)

第五篇 作用于消化系统、呼吸系统和子宫的药物

第 26 章 消化系统药	····· (207)
第一节 治疗消化性溃疡药	····· (207)
一、中和胃酸及抑制胃酸分泌的药物	····· (207)
二、胃黏膜保护药	····· (209)
三、抗幽门螺杆菌药	····· (210)
第二节 助消化药	····· (210)
第三节 止吐药与胃肠推动药	····· (211)
一、止吐药	····· (211)
二、胃肠推动药	····· (211)
第四节 泻药	····· (211)
一、容积性泻药	····· (211)
二、接触性泻药	····· (212)
三、润滑性泻药	····· (212)
第五节 止泻药	····· (212)
一、肠蠕动抑制药	····· (212)
二、收敛剂和吸附药	····· (212)
第六节 利胆药	····· (213)
第 27 章 呼吸系统药	····· (215)
第一节 镇咳药	····· (215)
第二节 祛痰药	····· (216)

第三节 平喘药	····· (216)
一、肾上腺素受体激动药	····· (217)
二、茶碱	····· (217)
三、M 胆碱受体阻断药	····· (218)
四、肾上腺皮质激素	····· (218)
五、肥大细胞膜稳定药	····· (218)
第 28 章 子宫平滑肌药	····· (220)
第一节 子宫平滑肌兴奋药	····· (220)
第二节 子宫平滑肌抑制药	····· (222)
第 29 章 肾上腺皮质激素药物	····· (224)
第一节 糖皮质激素	····· (224)
一、药理作用及作用机制	····· (224)
二、药代动力学及不同药物的特点	··· (228)
三、临床应用	····· (229)
四、不良反应	····· (230)
五、药物相互作用	····· (231)
第二节 促肾上腺皮质激素及皮质激素 抑制剂	····· (231)
一、促肾上腺皮质激素	····· (231)
二、皮质激素抑制剂	····· (231)
第三节 盐皮质激素	····· (231)

第六篇 作用于内分泌系统的药物

第 30 章 甲状腺激素和抗甲状腺药	····· (233)
第一节 甲状腺激素	····· (233)
第二节 抗甲状腺药	····· (236)
第 31 章 胰岛素及口服降血糖药	····· (240)
第一节 胰岛素	····· (240)
第二节 口服降血糖药	····· (242)
一、磺酰脲类	····· (243)
二、双胍类	····· (244)
三、 α -葡萄糖苷酶抑制药	····· (245)
四、胰岛素增敏剂	····· (245)
五、餐时血糖调节剂	····· (246)
第 32 章 性激素类与避孕药物	····· (248)
第一节 雌激素类药物及雌激素拮抗药	····· (249)
一、雌激素类药物	····· (249)
二、雄激素拮抗药	····· (250)

第二节 孕激素类药物及孕激素拮抗药	一、雄激素类药物	(252)
..... (251)	二、同化激素类药物	(253)
一、孕激素类药物	三、雄激素拮抗药	(253)
二、孕激素拮抗药	第四节 避孕药	(253)
..... (252)	一、女性避孕药	(254)
第三节 雄激素类、同化激素类和雄激素	二、男性避孕药	(256)
拮抗药		
..... (252)		

第七篇 作用于自体活性物质的药物

第33章 组胺与抗组胺药	第34章 5-羟色胺和5-羟色胺受体阻断药	(257)	(261)
一、组胺及组胺受体激动药	一、5-羟色胺和拟5-羟色胺药	(257)	(261)
二、组胺受体阻断药	二、5-羟色胺受体阻断药	(258)	(262)

第八篇 作用于血液系统的药物

第35章 抗贫血药和造血细胞生长因子	第一节 抗凝血药	(264)	(268)
第一节 抗贫血药	第二节 抗血小板药	(264)	(271)
第二节 造血细胞生长因子	第三节 纤维蛋白溶解药	(266)	(272)
第36章 作用于凝血系统的药物	第四节 促凝血药	(268)	(274)

第九篇 作用于免疫系统的药物

第37章 免疫抑制药	第38章 免疫兴奋药	(277)	(280)
常用免疫抑制药	常用免疫兴奋药	(277)	(280)

第十篇 化学治疗药物

第39章 抗菌药物概论	第41章 氨基苷类抗生素	(283)	(303)
一、抗菌药发展简史	第一节 氨基苷类抗生素的共性	(283)	(303)
二、名词和术语	第二节 主要氨基苷类抗生素的特点及应用	(284)	(305)
三、抗菌药物作用机制	第42章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(284)	(308)
四、细菌对抗菌药物的耐药性	第一节 大环内酯类抗生素	(286)	(308)
五、抗菌药物的合理应用	第二节 林可霉素类抗生素	(287)	(310)
六、抗菌药的分类	第三节 多肽类抗生素	(288)	(311)
第40章 β -内酰胺类抗生素	第43章 四环素类及氯霉素类抗生素	(289)	(314)
第一节 抗菌机制及细菌耐药性	第一节 四环素类抗生素	(289)	(314)
一、抗菌作用机制	一、天然四环素类	(289)	(314)
二、细菌的耐药性	二、半合成四环素类	(290)	(316)
第二节 青霉素类抗生素	第二节 氯霉素类抗生素	(291)	(316)
一、天然青霉素	第44章 人工合成抗菌药	(291)	(319)
二、半合成青霉素	第一节 喹诺酮类药物	(294)	(319)
第三节 头孢菌素类抗生素	一、概述	(296)	(319)
第四节 非典型 β -内酰胺类抗生素	二、主要喹诺酮类药物的特点及应用	(298)	(321)
一、头霉素类	第二节 磺胺类抗菌药	(298)	(322)
二、碳青霉烯类	第三节 其他合成抗菌药物	(299)	(324)
三、氧头孢烯类		(299)	
四、单环 β -内酰胺类抗生素		(299)	
五、 β -内酰胺酶抑制剂		(299)	

第 45 章 抗结核病药及抗麻风病药 (327)	第三节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药 ... (343)
第一节 抗结核病药 (327)	一、抗血吸虫病药 (343)
第二节 抗麻风病药 (330)	二、抗丝虫病药 (344)
第 46 章 抗真菌药和抗病毒药 (333)	第四节 抗肠蠕虫药 (345)
第一节 抗真菌药 (333)	第 48 章 抗恶性肿瘤药物 (347)
一、抗生素类 (333)	第一节 抗恶性肿瘤药的药理学基础 ... (347)
二、唑类 (334)	一、抗恶性肿瘤药的分类 (347)
三、其他类 (335)	二、抗恶性肿瘤药的药理作用机制 ... (348)
第二节 抗病毒药 (335)	三、耐药性机制 (350)
第 47 章 抗寄生虫药 (338)	第二节 常用抗恶性肿瘤药物 (350)
第一节 抗疟药 (338)	一、影响核酸生物合成的药物 (350)
一、疟原虫的生活史 (338)	二、影响 DNA 结构与功能的药物..... (351)
二、疟原虫的耐药性 (339)	三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成的
三、主要用于控制症状的抗疟药 (339)	药物 (353)
四、主要用于控制复发和传播的抗疟药	四、抑制蛋白质合成与功能的药物 ... (353)
..... (341)	五、调节体内激素平衡的药物 (354)
五、主要用于病因性预防的抗疟药 ... (341)	第三节 抗恶性肿瘤药的联合应用和毒性
六、抗疟药的合理应用 (342)	反应 (355)
第二节 抗阿米巴病药和抗滴虫药 (342)	一、联合应用抗恶性肿瘤药的原则 ... (355)
一、抗阿米巴病药 (342)	二、抗恶性肿瘤药的毒性反应 (355)
二、抗滴虫药 (343)	
中文药名索引 (358)	
英文药名索引 (366)	

第一篇 总论

第1章 绪论

INTRODUCTION

- The word pharmacology is derived from two Greek words, pharmacon, 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和作用机制、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) 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: 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、激素等大生物学分子到一个群体的多个层面和水平来研究药物的作用。

不管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:药物效应动力学(pharmacodynamics, PD)和药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)。PD 是定性和定量地阐述药物对机体产生的作用和作用机制。PK 则阐述药物在机体内的命运,即在机体内的吸收、分布、代谢、排泄过程及其动态变化的规律。可以说 PD 和 PK 是药理学的两个基本内容。

三、药理学的历史和现状

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,大约在公元一世纪时正式编撰了《神农本草经》(“Sheng Nong's Herbal Classic”),载药 365 种,不少流传至今,如人参、甘草、当归、麻黄、大黄。随后历代均有修订、增补,日臻完善。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,已被译成英、日、德、俄、法、拉丁多种文字,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(阿片酊)。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 Michagan 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和研究技术的发展,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,药理学可从许多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,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(preclinical 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“试验动物管理条例”的要求,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,其研究结果为新药的有效性和安全性及其在体内的过程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,推荐临床给药剂量。Ⅲ期临床试验:扩大的多中心临床试验。遵循随机对照原则,进一步评价有效性、安全性。Ⅳ期临床试验:新药上市后监测(postmarketing surveillance)。在广泛使用条件下考察疗效和不良反应(注意罕见不良反应)。我国规定,新药研制单位和临床研究单位进行新药临床研究时,均须符合国家《药品临床试验管理规范》(GCP)的规定。

五、基因治疗

自1953年沃森和克里克(Watson JD & Crick FHC)提出DNA双螺旋结构模型,随后1959年科学家确定染色体数目,到1973年重组DNA技术问世,这些成就使从基因水平治疗疾病的设想成为可能。但直到20世纪80年代,基因治疗仍处于学术、宗教、伦理、法律等各界的争议和讨论阶段,1989年美国批准世界上第一个基因治疗临床试验方案后,基因治疗才得以开始进入临床研究。

基因治疗是通过操作遗传物质来干预疾病的发生、发展和进程,包括替代或纠正人自身基因结构或功能上的错乱、杀灭病变的细胞或增强机体清除病变细胞的能力等,从而达到治病的目的。迄今基因治疗临床试验主要在恶性肿瘤、心血管疾病、单基因疾病、感染性疾病(艾滋病为主)等疾病中进行。我国重组腺病毒-p53抗癌注射液(商品名“今又生”)是世界上第一个正式上市基因治疗产品。

从近十多年来的基因治疗研究和临床试验中发现大多数临床试验疗效有限,而且安全性低。法国巴黎Necker儿童医院因重症联合免疫缺陷(serious combined immunodeficiency disease, SCID)接受基因治疗的患者中就有3名出现了类白血病样症状,其中1名已经死亡。

基因治疗的有效性和安全性问题主要:①基因导入系统缺乏靶向性,同时效率较低。②目前针对遗传性疾病的基因治疗方案大多采用反转录病毒载体,其插入或整合到染色体的位置是随机的,有引起插入突变及细胞恶性转化的潜在危险。

由于基因治疗的关键问题是它的靶向性,目前全世界的科学家都在从不同层面、不同领域对这些问题进行深入研究。研究和解决这些关键问题,不仅将大幅度地提高基因治疗的疗效,还会为基因治疗的最后成功铺平道路。

(周宏灏)

第 2 章 药物代谢动力学

PHARMACOKINETICS

- 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(图 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。

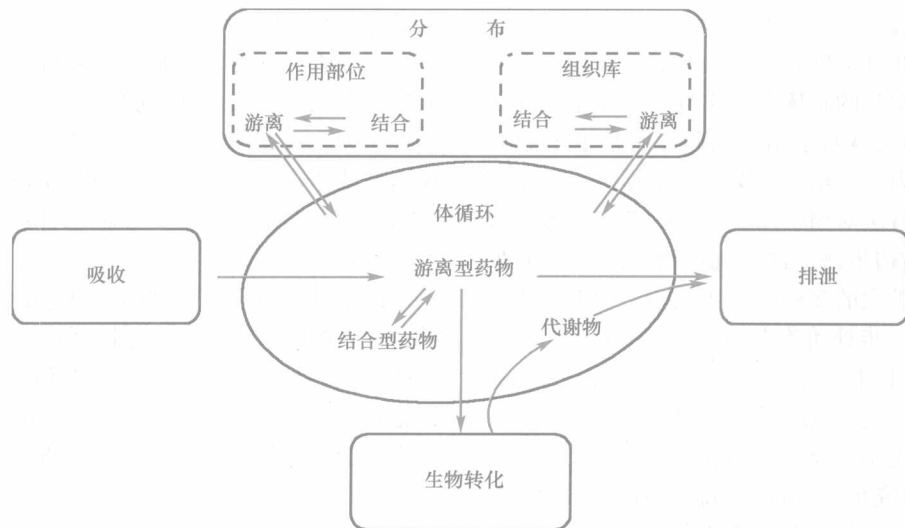


图 2-1 药物的体内过程及药物吸收、分布、血浆蛋白结合、消除与作用部位药物浓度变化的关系

第一节 体内药物的跨膜转运

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

常用药物的分子量范围很大,小至 7,如锂(lithium),大到 50 000,如血栓溶解酶,但绝大多数在 100~1000 之间。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)(图 2-2)。

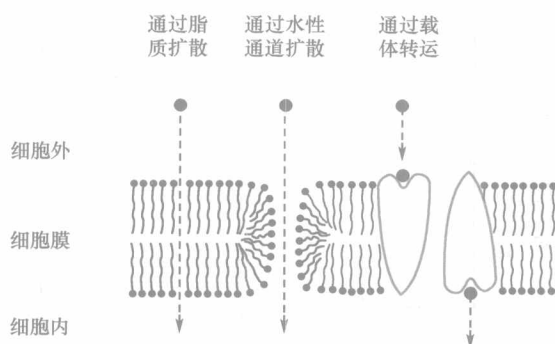


图 2-2 药物分子通过细胞膜的方式

(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 $4\sim 8\text{\AA}$ ($1\text{\AA}=10^{-10}\text{m}$),只允许分子量小于 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($60\sim 120\text{\AA}$),分子量大到 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性成正比。药物脂溶性以辛醇/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),控制体内的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)。

载体转运主要发生在肾小管、胆道、血-脑屏障和胃肠道的药物转运。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毛边层膜(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。

2. 易化扩散(facilitated diffusion) 这种载体转运方式与主动转运不同的是不需要能量,因此,不能逆电化学差转运,所以实际上是一种被动转运。易化扩散可加快药物的转运速率。维

生素 B₁₂ 经胃肠道吸收、葡萄糖进入红细胞内、甲氨蝶呤(methotrexate)进入白细胞等均以易化扩散方式转运。

二、影响药物通过细胞膜的因素

(一) 药物的离解度和体液的酸碱度

绝大多数药物为弱酸性(weak acids)或弱碱性(weak bases)电解质,在体液内均有不同程度的解离。分子型(非解离型, unionised form)药物疏水而亲脂,易以简单扩散的方式通过细胞膜;离子型(ionised form)药物极性高,不易通过细胞膜的脂质层,这种现象称为离子障(ion trapping)。

依据 Hederson-Hasselbalch 公式,弱酸性药物在体液中的解离反应式为



HA 为分子型药物, A⁻ 为离子型药物。

$$\frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = K_a$$

式中, K_a 为解离常数。双侧取负对数得:

$$-\log[\text{H}^+] - \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = -\log K_a$$

因为 $-\log[\text{H}^+]$ 为 pH; $-\log K_a$ 为 pK_a, 故:

$$\log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = \text{pH} - \text{pK}_a, \text{ 即: } \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} = 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}, \text{ 也可表示为}$$

$$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 10^{\text{pH} - \text{pK}_a}$$

弱碱性药物则为



B 为分子型药物, BH⁺ 为离子型药物。

$$\frac{[\text{H}^+][\text{B}]}{[\text{BH}^+]} = K_a$$

$$\log \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = \text{pK}_a - \text{pH}$$

经换算可得:

$$\frac{[\text{BH}^+]}{[\text{B}]} = 10^{\text{pK}_a - \text{pH}}$$

体液 pH 对弱酸或弱碱性药物解离的影响见图 2-3。

大多数碱性药物为含氮化合物,由一个氮原子和 1、2、3 或 4 个碳原子形成的键分别称为

伯胺、仲胺、叔胺、季铵,如乙胺嘧啶(pyrimethamine)只有一个氮键连着碳原子,为伯胺。季铵总是带电荷,碱性强,不能通过脂质膜。弱电解质的解离程度在 pH 变化较大的体内对药物转运的影响更为重要。胃液 pH 变化范围为 1.5~7,尿液为 5.5~8。如此大的 pH 变化范围对那些脂溶性适中的药物可能产生显著的临床意义。如苯巴比妥(phenobarbital)的清除在碱性尿内比在酸性尿内快 7 倍。抗高血压药美加明(mecamylamine)为弱碱性,在酸性尿内的清除速度几乎是碱性尿的 80 倍。

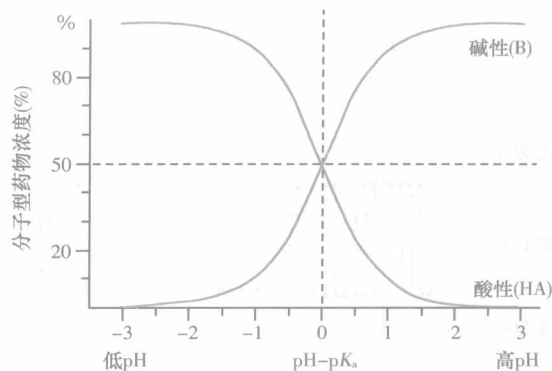


图 2-3 体液 pH 对弱酸性或弱碱性药物

(二) 药物通透性、浓度差和膜面积与厚度

药物以简单扩散方式通过细胞膜时,除了药物的解离度和体液的 pH 影响外,药物分子跨膜转运的速率(单位时间通过的药物分子数)还和膜两侧的药物浓度差($C_1 - C_2$)、膜面积、通透系数(permeability coefficient)和厚度等因素有关。膜表面积大的器官,如肺、小肠,药物通过其细胞膜脂层的速度远比膜表面积小的器官(如胃)快。这些因素的综合影响符合下列关系,称为 Fick 定律(Fick's law):

$$\text{通透量(单透量)} = (C_1 - C_2) \times \frac{\text{面积} \times \text{通透系数}}{\text{厚度}}$$

(三) 血流量

此外,血流量的改变也可影响细胞膜两侧药物浓度差,药物被血流带走的速度决定了膜一侧的药物浓度,血流量丰富、流速快时,不含药物的血液能迅速取代含有较高浓度的药物浓度的血液,从而得以维持很大的浓度差,使药物跨膜速率增高。扩血管药物吸收快,缩血管药物吸收慢,便是因为它们改变了用药部位的血液流量。