



全国高等医学教育课程创新  
“十三五”规划教材



附数字资源增值服务

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医、生物工程等专业使用

# 药理学

李 艳 李文娜 ▶ 主编

YAOLI XUE



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>



全国高等医学教育课程创新  
“十三五”规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医、生物工程等专业使用

# 药理学

主 编 李 艳 李文娜

副主编 靳英丽 许丽萍 李春莺 杨 林 张文静

编 者 (以姓氏拼音为序)

白海星 山西医科大学汾阳学院

杜景霞 河南科技大学

靳英丽 吉林大学

李春莺 山西医科大学汾阳学院

李 钊 黄河科技学院

李文娜 遵义医学院珠海校区

李 艳 河南科技大学

邱相君 河南科技大学

宋君秋 天津医科大学

王淑英 河南科技大学

许丽萍 内蒙古医科大学

徐仁爱 温州医科大学附属第一医院

杨 林 湖北文理学院

周 静 内蒙古医科大学

张文静 湖北文理学院

张子英 内蒙古医科大学



华中科技大学出版社

<http://www.hustp.com>

中国·武汉

## 内 容 提 要

本书是全国高等医学教育课程创新“十三五”规划教材。

本书共 44 章,内容主要包括药理学绪论、外周神经系统药理、中枢神经系统药理、内脏系统药理、影响内分泌系统和其他代谢的药物、抗病原微生物药物药理、抗寄生虫病药的药理、抗恶性肿瘤药和影响免疫功能药等。各章节在内容编排上增设了知识链接、案例介绍及其分析、能力检测等,以纸媒教材与富媒体资源的融合形式呈现。

本书主要作为高等医药院校本科生的教学用书,也可供研究生、专科生和从事相关医学研究的工作者参考。本书可供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医、生物工程等专业使用。

### 图书在版编目(CIP)数据

药理学/李艳,李文娜主编. —武汉:华中科技大学出版社,2018.12

全国高等医学教育课程创新“十三五”规划教材

ISBN 978-7-5680-4128-7

I. ①药… II. ①李… ②李… 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 194023 号

药理学

李 艳 李文娜 主编

Yaolixue

策划编辑:蔡秀芳

责任编辑:余 琼

封面设计:原色设计

责任校对:刘 竣

责任监印:周治超

出版发行:华中科技大学出版社(中国·武汉)

电话:(027)81321913

武汉市东湖新技术开发区华工科技园

邮编:430223

录 排:华中科技大学惠友文印中心

印 刷:武汉市籍缘印刷厂

开 本:880mm×1230mm 1/16

印 张:26

字 数:730 千字

版 次:2018 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

定 价:69.80 元



华中出版

本书若有印装质量问题,请向出版社营销中心调换  
全国免费服务热线:400-6679-118 竭诚为您服务  
版权所有 侵权必究

# 全国高等医学教育课程创新“十三五”规划教材 编委会



丛书顾问 文历阳 秦晓群

委 员 (以姓氏笔画排序)

|     |             |     |             |
|-----|-------------|-----|-------------|
| 马兴铭 | 兰州大学        | 张 悦 | 河西学院        |
| 王玉孝 | 厦门医学院       | 张云武 | 厦门大学        |
| 化 兵 | 河西学院        | 赵玉敏 | 桂林医学院       |
| 尹 平 | 华中科技大学      | 赵建龙 | 河南科技大学      |
| 卢小玲 | 广西医科大学      | 赵晋英 | 邵阳学院        |
| 白 虹 | 天津医科大学      | 胡东生 | 深圳大学        |
| 刘立新 | 首都医科大学燕京医学院 | 胡煜辉 | 井冈山大学       |
| 刘俊荣 | 广州医科大学      | 姜文霞 | 同济大学        |
| 刘跃光 | 牡丹江医学院      | 姜志胜 | 南华大学        |
| 孙连坤 | 吉林大学        | 贺志明 | 邵阳学院        |
| 孙维权 | 湖北文理学院      | 秦 伟 | 遵义医学院       |
| 严金海 | 南方医科大学      | 钱中清 | 蚌埠医学院       |
| 李 君 | 湖北文理学院      | 徐世明 | 首都医科大学燕京医学院 |
| 李 梅 | 天津医科大学      | 黄 涛 | 黄河科技学院      |
| 李文忠 | 荆楚理工学院      | 黄锁义 | 右江民族医学院     |
| 李洪岩 | 吉林大学        | 扈瑞平 | 内蒙古医科大学     |
| 吴建军 | 甘肃中医药大学     | 赖 平 | 湖南医药学院      |
| 沙 鸥 | 深圳大学        | 潘爱华 | 中南大学        |
| 张 忠 | 沈阳医学院       |     |             |

编写秘书 周 琳 陆修文 蔡秀芳

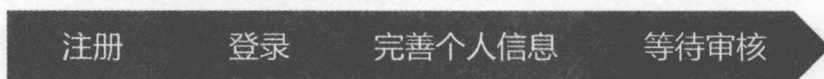


# 网络增值服务使用说明

欢迎使用华中科技大学出版社医学资源服务网yixue.hustp.com

## 1.教师使用流程

(1) 登录网址: <http://yixue.hustp.com> (注册时请选择教师用户)



(2) 审核通过后, 您可以在网站使用以下功能:



## 2.学员使用流程

建议学员在PC端完成注册、登录、完善个人信息的操作。

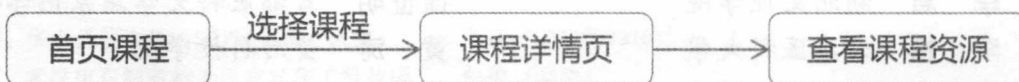
(1) PC端学员操作步骤

① 登录网址: <http://yixue.hustp.com> (注册时请选择普通用户)

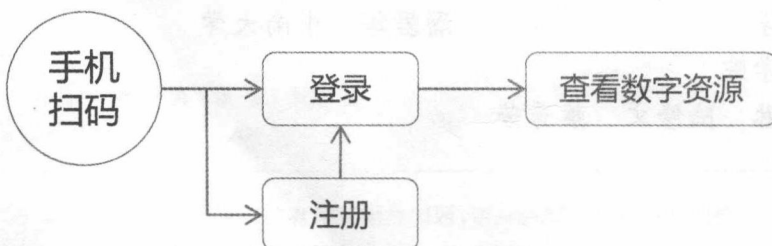


② 查看课程资源

如有学习码, 请在个人中心-学习码验证中先验证, 再进行操作。



(2) 手机端扫码操作步骤



# 总序

Zongxu

《国务院办公厅关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》指出：“医教协同推进医学教育改革与发展，加强医学人才培养，是提高医疗卫生服务水平的基础工程，是深化医药卫生体制改革的重要任务，是推进健康中国建设的重要保障”“始终坚持把医学教育和人才培养摆在卫生与健康事业优先发展的战略地位。”我国把质量提升作为本科教育改革发展的核心任务，发布落实了一系列政策，有效促进了本科教育质量的持续提升。而随着健康中国战略的不断推进，加大了对卫生人才培养支持力度。尤其在遵循医学人才成长规律的基础上，要求不断提高医学青年人才的创新能力和实践能力。

为了更好地适应新形势下人才培养的需求，按照《国务院办公厅关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》《国家中长期教育改革和发展规划纲要（2010—2020年）》《国家中长期人才发展规划纲要（2010—2020年）》等文件精神要求，进一步出版高质量教材，加强教材建设，充分发挥教材在提高人才培养质量中的基础性作用，培养医学人才。在认真、细致调研的基础上，在教育部相关医学专业专家和部分示范院校领导的指导下，我们组织了全国50多所高等医药院校的近200位老师编写了这套全国高等医学教育课程创新“十三五”规划教材，并得到了参编院校的大力支持。

本套教材充分反映了各院校的教学改革成果和研究成果，教材编写体系和内容均有所创新，在编写过程中重点突出以下特点：

- (1) 教材定位准确，突出实用、适用、够用和创新的“三用一新”的特点。
- (2) 教材内容反映最新教学和临床要求，紧密联系最新的教学大纲、临床执业医师资格考试的要求，整合和优化课程体系和内容，贴近岗位的实际需要。
- (3) 以强化医学生职业道德、医学人文素养教育和临床实践能力培养为核心，推进医学基础课程与临床课程相结合，转变重理论而轻临床实践，重医学而轻职业道德、人文素养的传统观念，注重培养学生临床思维能力和临床实践操作能力。
- (4) 问题式学习(PBL)与临床案例进行结合，通过案例与提问激发学生学习的热情，以学生为中心，利于学生主动学习。

本套教材得到了专家和领导的大力支持与高度关注，我们衷心希望这套教材能在相关课程的教学发挥积极作用，并得到读者的青睐。我们也相信这套教材在使用过程中，通过教学实践的检验和实际问题的解决，能不断得到改进、完善和提高。

全国高等医学教育课程创新“十三五”规划教材  
编写委员会

# 前言

Qianyan

本教材是全国高等医学教育课程创新“十三五”规划教材。

为满足国家提倡的“双创教育”培养创新型临床人才的要求,适应本学科的迅速发展,根据不断改进教学方法和教学手段的实际需要,华中科技大学出版社组织近十所全国高等医药院校教学一线的药理学教师编写了本教材。

本教材在注重“三基培养”的同时,紧跟“十三五”教材建设工作要求,注重学生能力的培养,突出专业性和实用性。根据教学实践经验,编写组对教材的内容进行了适当调整,以便提高学生能力和综合素质。课程附加“PPT 课件”,简单明了,方便学生随时学习;“知识链接和参考书及参考教材”扫描二维码即可获得,可拓宽学生知识范围,提高学习兴趣;“思考题”附有答案,可增强学生理论联系实际的能力及培养学生解决实际问题的能力,为今后临床实际用药奠定基础。

本教材可供临床、护理、药学、生物工程及法医等专业使用。

感谢本教材参编的各位专家和编者,在繁忙的工作之余兢兢业业地完成撰写工作;感谢华中科技大学出版社全体工作人员对该教材的组织和策划。

由于编者水平有限,时间仓促,书中难免有不当之处,敬请专家、广大师生批评指正。

李艳 李文娜

2018 年 8 月

# 目录

## Mulu

|                               |      |
|-------------------------------|------|
| <b>第一章 绪言</b>                 | / 1  |
| 第一节 药理学的概念、研究内容与任务            | / 1  |
| 第二节 药理学发展简史                   | / 2  |
| 第三节 新药开发的药理学研究                | / 4  |
| <b>第二章 药物效应动力学</b>            | / 7  |
| 第一节 药物的基本作用                   | / 7  |
| 第二节 药物的量效关系和构效关系              | / 9  |
| 第三节 药物作用的机制                   | / 11 |
| 第四节 药物与受体                     | / 12 |
| <b>第三章 药物代谢动力学</b>            | / 22 |
| 第一节 药物分子的跨膜转运                 | / 22 |
| 第二节 药物的体内过程                   | / 24 |
| 第三节 房室模型                      | / 29 |
| 第四节 药物消除动力学                   | / 30 |
| 第五节 药量-时间关系                   | / 32 |
| 第六节 药代动力学重要参数                 | / 34 |
| 第七节 药物剂量的设计和优化                | / 36 |
| <b>第四章 影响药物效应的因素及临床合理用药原则</b> | / 40 |
| 第一节 药物方面的因素                   | / 40 |
| 第二节 机体方面的因素                   | / 43 |
| 第三节 临床合理用药的原则                 | / 44 |
| <b>第五章 传出神经系统药理概论</b>         | / 46 |
| 第一节 概述                        | / 47 |
| 第二节 传出神经系统的递质                 | / 48 |
| 第三节 传出神经系统的受体                 | / 51 |
| 第四节 传出神经系统的生理功能               | / 51 |
| 第五节 作用于传出神经系统的药物及其分类          | / 53 |
| <b>第六章 胆碱能受体激动药</b>           | / 55 |
| 第一节 M胆碱受体激动药                  | / 55 |
| 第二节 N胆碱受体激动药                  | / 58 |
| <b>第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药</b>     | / 60 |



|                              |       |
|------------------------------|-------|
| <b>第八章 胆碱受体阻断药</b>           | / 65  |
| 第一节 M 胆碱受体阻断药                | / 65  |
| 第二节 N 胆碱受体阻断药                | / 68  |
| <b>第九章 肾上腺素受体激动药</b>         | / 72  |
| 第一节 $\alpha$ 受体激动药           | / 72  |
| 第二节 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体激动药 | / 75  |
| 第三节 $\beta$ 受体激动药            | / 79  |
| <b>第十章 肾上腺素受体阻断药</b>         | / 82  |
| 第一节 $\alpha$ 受体阻断药           | / 82  |
| 第二节 $\beta$ 受体阻断药            | / 85  |
| 第三节 $\alpha$ 、 $\beta$ 受体阻断药 | / 89  |
| <b>第十一章 麻醉药</b>              | / 91  |
| 第一节 局部麻醉药                    | / 91  |
| 第二节 全身麻醉药                    | / 94  |
| <b>第十二章 镇静催眠药</b>            | / 99  |
| 第一节 苯二氮草类                    | / 99  |
| 第二节 巴比妥类                     | / 102 |
| 第三节 其他镇静催眠药                  | / 103 |
| <b>第十三章 抗癫痫药和抗惊厥药</b>        | / 105 |
| 第一节 抗癫痫药                     | / 105 |
| 第二节 抗惊厥药                     | / 110 |
| <b>第十四章 治疗中枢神经系统退行性疾病药</b>   | / 112 |
| 第一节 抗帕金森病药                   | / 112 |
| 第二节 治疗阿尔茨海默病药                | / 116 |
| <b>第十五章 抗精神失常药</b>           | / 119 |
| 第一节 抗精神病药                    | / 119 |
| 第二节 抗躁狂药                     | / 125 |
| 第三节 抗抑郁药                     | / 125 |
| <b>第十六章 镇痛药</b>              | / 131 |
| 第一节 痛觉与内源性痛觉调制系统             | / 131 |
| 第二节 阿片生物碱类镇痛药                | / 134 |
| 第三节 人工合成镇痛药                  | / 138 |
| 第四节 其他镇痛药                    | / 142 |
| <b>第十七章 解热镇痛抗炎药</b>          | / 144 |
| 第一节 概述                       | / 144 |
| 第二节 常用的解热镇痛抗炎药               | / 148 |
| 第三节 抗痛风药                     | / 154 |
| <b>第十八章 利尿药和脱水药</b>          | / 157 |
| 第一节 利尿药                      | / 157 |
| 第二节 脱水药                      | / 164 |
| <b>第十九章 钙通道阻滞药</b>           | / 167 |



|              |                         |       |
|--------------|-------------------------|-------|
| 第一节          | 钙离子通道概论                 | / 167 |
| 第二节          | 钙通道阻滞药的分类及药物作用机制        | / 169 |
| 第三节          | 钙通道阻滞药的药理作用及临床应用        | / 169 |
| <b>第二十章</b>  | <b>抗高血压药</b>            | / 175 |
| 第一节          | 抗高血压药物分类                | / 176 |
| 第二节          | 常用抗高血压药物                | / 176 |
| 第三节          | 其他抗高血压药物                | / 181 |
| 第四节          | 高血压药物治疗的新概念             | / 184 |
| <b>第二十一章</b> | <b>抗慢性心功能不全药</b>        | / 187 |
| 第一节          | CHF 的病理生理学及治疗 CHF 的药物分类 | / 187 |
| 第二节          | 利尿药                     | / 189 |
| 第三节          | 肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制药       | / 189 |
| 第四节          | 正性肌力药                   | / 191 |
| 第五节          | $\beta$ 受体阻断药           | / 196 |
| 第六节          | 其他药物                    | / 197 |
| <b>第二十二章</b> | <b>抗心律失常药</b>           | / 200 |
| 第一节          | 心律失常的电生理学基础             | / 200 |
| 第二节          | 抗心律失常药的作用机制和分类          | / 202 |
| 第三节          | 常用抗心律失常药                | / 203 |
| 第四节          | 抗快速型心律失常药物的合理应用         | / 208 |
| <b>第二十三章</b> | <b>抗心绞痛药物</b>           | / 211 |
| 第一节          | 硝酸酯类                    | / 211 |
| 第二节          | $\beta$ 受体阻断药           | / 213 |
| 第三节          | 钙通道阻滞药                  | / 214 |
| 第四节          | 其他抗心绞痛药                 | / 215 |
| 第五节          | 抗心绞痛药物联合用药              | / 215 |
| <b>第二十四章</b> | <b>抗动脉粥样硬化药</b>         | / 217 |
| 第一节          | 调血脂药                    | / 217 |
| 第二节          | 抗氧化剂                    | / 222 |
| 第三节          | 多烯脂肪酸类                  | / 223 |
| 第四节          | 黏多糖和多糖类                 | / 224 |
| <b>第二十五章</b> | <b>作用于血液及造血器官的药物</b>    | / 225 |
| 第一节          | 抗凝血药                    | / 225 |
| 第二节          | 抗血小板药                   | / 231 |
| 第三节          | 纤维蛋白溶解药与纤维蛋白溶解抑制药       | / 233 |
| 第四节          | 促凝血药                    | / 235 |
| 第五节          | 抗贫血药及造血细胞生长因子           | / 236 |
| 第六节          | 血容量扩充剂                  | / 239 |
| <b>第二十六章</b> | <b>作用于呼吸系统的药物</b>       | / 241 |
| 第一节          | 平喘药                     | / 241 |
| 第二节          | 祛痰药                     | / 245 |
| 第三节          | 镇咳药                     | / 246 |



|                                         |       |
|-----------------------------------------|-------|
| <b>第二十七章 作用于消化系统的药物</b>                 | / 249 |
| 第一节 抗消化性溃疡药                             | / 249 |
| 第二节 消化功能调节药                             | / 254 |
| <b>第二十八章 组胺及抗组胺药</b>                    | / 260 |
| 第一节 组胺和抗组胺药分类                           | / 260 |
| 第二节 $H_1$ 受体阻断药                         | / 261 |
| 第三节 $H_2$ 受体阻断药                         | / 262 |
| 第四节 $H_3$ 受体阻断药                         | / 263 |
| <b>第二十九章 作用于子宫平滑肌的药物</b>                | / 265 |
| 第一节 子宫平滑肌兴奋药                            | / 265 |
| 第二节 子宫平滑肌抑制药                            | / 267 |
| <b>第三十章 性激素类药物及避孕药</b>                  | / 269 |
| 第一节 性激素类药物                              | / 269 |
| 第二节 避孕药                                 | / 273 |
| <b>第三十一章 肾上腺皮质激素类药物</b>                 | / 276 |
| 第一节 糖皮质激素类药物                            | / 277 |
| 第二节 盐皮质激素类药物                            | / 282 |
| 第三节 促肾上腺皮质激素及皮质激素抑制药                    | / 283 |
| <b>第三十二章 甲状腺激素及抗甲状腺药</b>                | / 284 |
| 第一节 甲状腺激素                               | / 284 |
| 第二节 抗甲状腺药                               | / 286 |
| <b>第三十三章 降血糖药</b>                       | / 291 |
| 第一节 胰岛素                                 | / 291 |
| 第二节 口服降血糖药                              | / 295 |
| 第三节 其他新型降血糖药                            | / 298 |
| <b>第三十四章 抗菌药物概论</b>                     | / 301 |
| 第一节 基本概念与常用术语                           | / 302 |
| 第二节 抗菌药物作用机制                            | / 303 |
| 第三节 病原菌的耐药性                             | / 304 |
| 第四节 抗菌药物的合理应用与注意事项                      | / 308 |
| <b>第三十五章 <math>\beta</math>-内酰胺类抗生素</b> | / 311 |
| 第一节 药物的分类、抗菌机制和耐药机制                     | / 311 |
| 第二节 青霉素类抗生素                             | / 313 |
| 第三节 头孢菌素类抗生素                            | / 317 |
| 第四节 其他 $\beta$ -内酰胺类抗生素                 | / 319 |
| 第五节 $\beta$ -内酰胺酶抑制药及其复方制剂              | / 320 |
| <b>第三十六章 大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素</b>         | / 322 |
| 第一节 大环内酯类抗生素                            | / 322 |
| 第二节 林可霉素类抗生素                            | / 324 |
| 第三节 多肽类抗生素                              | / 325 |

|                          |       |
|--------------------------|-------|
| <b>第三十七章 氨基糖苷类抗生素</b>    | / 328 |
| 第一节 氨基糖苷类抗生素的共性          | / 328 |
| 第二节 常用氨基糖苷类抗生素           | / 330 |
| <b>第三十八章 四环素类和氯霉素类</b>   | / 334 |
| 第一节 四环素类                 | / 334 |
| 第二节 氯霉素类                 | / 337 |
| <b>第三十九章 人工合成抗菌药</b>     | / 340 |
| 第一节 喹诺酮类抗菌药              | / 340 |
| 第二节 磺胺类抗菌药               | / 345 |
| 第三节 其他合成类抗菌药             | / 348 |
| <b>第四十章 抗病毒药与抗真菌药</b>    | / 351 |
| 第一节 抗病毒药                 | / 351 |
| 第二节 抗真菌药                 | / 360 |
| <b>第四十一章 抗结核病药与抗麻风病药</b> | / 366 |
| 第一节 抗结核病药                | / 366 |
| 第二节 抗麻风病药                | / 372 |
| <b>第四十二章 抗寄生虫药</b>       | / 374 |
| 第一节 抗疟药                  | / 374 |
| 第二节 抗阿米巴病药及抗滴虫药          | / 378 |
| 第三节 抗血吸虫病药及抗丝虫病药         | / 380 |
| 第四节 抗肠道蠕虫病药              | / 382 |
| <b>第四十三章 抗恶性肿瘤药</b>      | / 385 |
| 第一节 抗肿瘤药物的作用机制           | / 386 |
| 第二节 抗恶性肿瘤药物应用的常见问题       | / 387 |
| 第三节 细胞毒类抗肿瘤药             | / 389 |
| 第四节 非细胞毒类抗肿瘤药            | / 395 |
| <b>第四十四章 影响免疫功能药</b>     | / 398 |
| 第一节 免疫抑制剂                | / 398 |
| 第二节 免疫增强药                | / 401 |

# 第一章 绪 言



## 学习目标 | ...

1. 掌握药物、药理学的概念、任务。
2. 熟悉新药研发过程。

## | 第一节 药理学的概念、研究内容与任务 |

药物(drug)是指能影响机体器官生理功能及(或)细胞代谢活动,用以预防、诊断及治疗疾病的化学物质。古代药物主要来源于天然物质,包括植物、动物和矿物质及其加工品,现代药物除源于天然物质外,还包括人工合成的化学物质以及生物制品等。

### 一、药理学的概念和研究内容

药理学(pharmacology)是研究药物和机体(包括病原体)之间的相互作用及其规律的科学,是一门为临床合理用药防治疾病提供基本理论的医学基础学科。药理学的主要内容主要包括两个方面:①药物效应动力学(pharmacodynamics, PD),研究在药物影响下机体细胞功能如何发生变化,简称药效学,包括药理作用和作用机制、临床应用及不良反应等内容,可以为药物合理应用和设计有效新药提供依据;②药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK),研究药物本身在体内的过程,即机体如何对药物进行处理,简称药动学,包括药物的吸收、分布、代谢和排泄过程,以及这些过程的动态变化规律等,可以为调整临床用药剂量、提高药效提供依据。这两个方面的变化在体内同时进行,并相互联系。

### 二、药理学的任务及研究方法

药理学是基础医学和药学的一门主干学科,也是一门桥梁学科。它是以生理学、生物化学、病理生理学、病原微生物与免疫学等基础医学课程为基础,为指导临床合理用药提供理论依据,是联系基础医学与临床医学的桥梁,也是联系药剂学、药物分析、药物化学和天然药物化学等药学学科与医学的桥梁。药理学的学科任务如下:①阐明药物的药效学和药动学,提高药物疗效和安全性;②开发研制新药;③为探索生命科学的过程提供科学依据和研究方法。

药理学也是一门实验性的学科,以生物体、离体器官、组织、细胞或分子为研究对象,在严格控制的条件下观察药物的作用及其作用机制。药理学的研究方法随着基础学科研究的进展及新技术的应用而日渐丰富。药理学研究方法根据研究对象的不同,主要包括:①实验药理学方法,以健康(清醒或麻醉)的动物及其离体组织器官或细胞等为研究对象;②实验治疗学方法,以整体动物及其离体组织器官或细胞等的病理模型为研究对象;③临床药理学方法,以健康志愿者或患者为研究对象。其中前两种方法又可合并归类为基础药理学(basic



pharmacology)的研究范畴。

### 【知识链接 1】 处方药与非处方药的区别

## 第二节 药理学发展简史

### 一、辉煌的中药发展简史

自古以来,我国即有神农尝百草的传说,人们在与疾病做斗争的过程中逐渐发现某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,并积累了丰富的治疗经验。通过对民间医药实践经验的累积和整理,形成了著名的本草学著作。我国的《神农本草经》是世界上最早的药理学著作之一,成书于东汉末年,载药 365 种,分为上、中、下三品。南北朝梁代陶弘景编著的《本草经集注》,收载用药 730 种,加载了药物的产地、采收时间和加工方法。唐代的《唐本草》又称《新修本草》,是我国第一部由中央政府颁布的药典,收载用药 844 种。宋代唐慎微编著的《证类本草》,图文并茂,是我国现存最完整最早的本草著作。明代李时珍编著的《本草纲目》是世界闻名、在药理学发展史上有巨大贡献的中药学经典著作。全书收载药物 1892 种,药方 11000 余条,并附插图 1160 帧,在国际上有七种文字译本流传。时至今日,这些本草学著作仍然是我国医药工作者取之不尽用之不竭的宝库,对现代药物的开发做出了巨大贡献,如从麻黄中提取止咳平喘的麻黄碱,根据“青蒿截疟”的记载提取抗疟疾的青蒿素等。

### 二、近现代药理学研究发展简史

1628 年,英国解剖学家 W. Harvey(1578—1657)提出了血液循环学说,开创了实验生理学新纪元。在此基础上,意大利生理学家 F. Fontana(1720—1805)通过动物实验对千余种药物进行毒性测试,得出了天然药物都有其活性成分,选择作用于机体某个部位而引起典型反应的客观结论,建立了整体动物水平的研究。1805 年德国科学家 F. Serturner(1783—1841)提取并证实阿片镇痛中的活性成分为吗啡。1847 年德国科学家 R. Buchheim(1820—1879)写出第一本药理学教科书,建立了第一个药理学实验室,最早设立实验药理学科。19 世纪 20 年代其学生 O. Schmiedeberg(1838—1921)发展了实验药理学,开始研究药物的作用部位,建立了器官药理学研究方法。1878 年英国生理学家 J. N. Langley(1852—1925)根据阿托品和毛果芸香碱对猫唾液分泌的相互拮抗作用研究结果,提出受体概念,奠定了受体学说基础,现已证实与受体结合是许多特异性药物作用的关键机制。

20 世纪依靠有机化学研究,分离提取技术的进步,人们从植物药中不断提纯其活性成分,得到纯度较高的药物,为药理学提供了物质基础。化合物结构改造技术进步以后,还开始了人工合成新药,如 1909 年德国微生物学家 P. Ehrlich 从近千种有机砷化合物中筛选出新药砷凡纳明治疗梅毒,开创了化学治疗药物的新纪元。20 世纪 30—50 年代化学合成技术进一步成熟,使新药发展进入了黄金时代,药理学得到飞跃发展,在这一时期产生了目前临床上使用的绝大多数药物,如磺胺类、青霉素类抗生素、激素类、抗肿瘤药、抗结核药、抗高血压药、镇痛药、抗精神病药、维生素类、抗组胺药、抗癌药等纷纷问世。

进入 21 世纪,由于分子生物学的快速发展,使药效学研究逐渐由宏观向微观深入,促进药理学研究进入了新的领域,注重与不同学科、不同层次研究方法的交叉综合,从而产生了新的分支,如分子药理学、生化药理学、免疫药理学、遗传药理学、临床药理学等,同时药理学研究阐明许多药物作用的分子机制也促进了分子生物学本身的完善,产生了基因组药理学,推动了基



因工程药物的发展。1982 年美国 Eli Lilly 公司重组胰岛素产品的问世,标志着世界上第一个基因工程药物的诞生。近年来已有近百种基因工程药物上市,对目前人类尚缺乏有效干预措施的某些慢性疾病及遗传病等的治疗,起到了传统化学合成药物难以达到的效果。基因组学、蛋白质组学研究的不断深入,逐步揭示了药物作用的生物网络机制,促进基因治疗、基因药物等生物技术和治疗手段日臻完善,必将对药理学的发展产生深远的影响。

当代药理学的分支学科如图 1-1 所示。

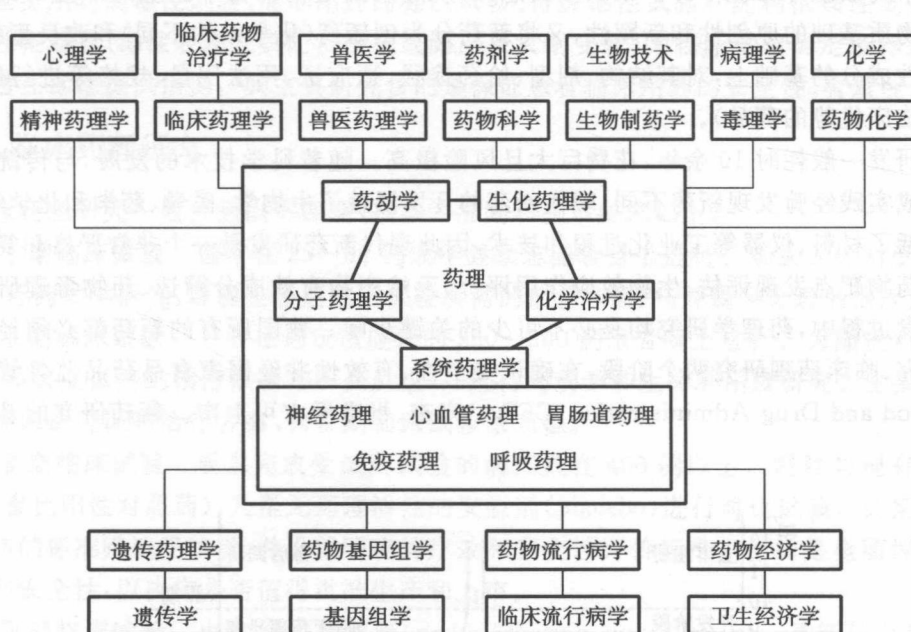


图 1-1 当代药理学的分支学科

### 三、我国现代药理学发展简史

我国现代药理学研究起步较晚,始于 20 世纪 20 年代,留美博士陈克恢教授从麻黄中提取并证明麻黄碱是麻黄止咳的有效成分。30 年代开始,我国药学工作者对中药有效成分及其药理作用进行了一系列系统性研究,并取得了一定的成果:如改进了酒石酸锑钾的治疗方案,极大地提高了对血吸虫病的疗效;研发成功了抗胆碱药山莨菪碱(6542)、强心苷类药物羊角拗苷、黄夹苷,抗癌药喜树碱和紫杉醇等;1962 年验证了吗啡的镇痛作用部位在第三脑室和中脑导水管周围灰质;1972 年首次研制成功抗疟药青蒿素,1973 年发现砒霜(三氧化二砷)治疗急性早幼粒细胞白血病;20 世纪 80 年代研制成功保肝药联苯双酯、麻醉性镇痛药二氢埃托啡等。进入 90 年代,中药复方、作用机制和不良反应的研究日益增多。2015 年“诺贝尔生理学或医学奖”首次授予中国药学家屠呦呦教授,表彰她在发现青蒿素用于抗疟疾治疗中所做出的巨大贡献。这次获奖不但肯定了中医药对人类健康的巨大贡献,也为我国医药产业的发展指明了方向,即一方面紧跟世界生物医药发展潮流,继续研发生物制品药物,另一方面也要继续坚定不移地继承和发扬中医药的传统精髓,提高我国医药产业的自主创新能力,为中国科技的繁荣进步和人类的健康事业做出贡献。

#### 【知识链接 2】 青蒿素的研究简史



知识链接



### 第三节 新药开发的药理学研究

新药是指化学结构、药品组成或药理作用不同于现有药品的药物。药品是指加工成某种剂型,规定了适应证、用法、用量、不良反应和禁忌证等的药物。2015年8月我国发布的《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》规定新药是指未在中国境内外上市销售的药品。根据物质基础的原创性和新颖性,又将新药分为创新药(化学结构不同)和改良型新药(是在已知活性成分的基础上,对其结构、剂型、给药途径、适应证、用法用量、规格等进行优化,且具有明显临床优势的药品)。

新药研发一般耗时10余年,花费巨大且风险极高。随着科学技术的发展,与传统的通过偶然机会或实践经验发现新药不同,现代新药的开发涵盖了生物学、医学、药学和化学等学科,同时还包括了材料、仪器等工业化过程和技术,因此现代新药研发是一个非常严格和复杂的过程。而在药物靶点发现评估、生物效应作用评价、天然产物有效成分筛选、药物毒理研究等整个新药研发过程中,药理学研究均是必不可少的关键步骤。我国所有的新药都必须经过临床前药理研究、临床药理研究两个阶段,在确认安全性、有效性并经国家食品药品监督管理总局(China Food and Drug Administration, CFDA)审查、批准后方可上市。新药研究的基本过程见图1-2。

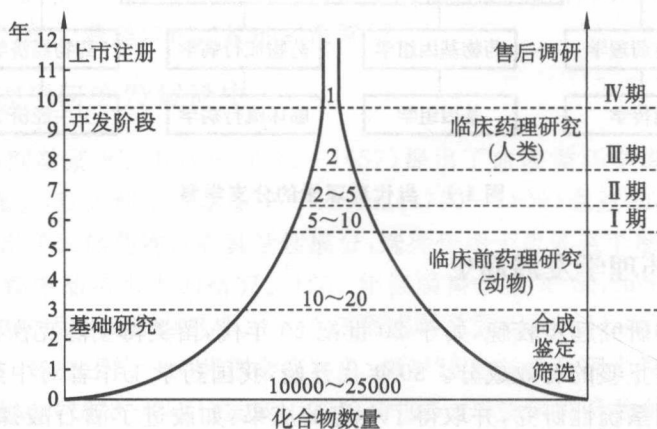


图 1-2 新药研发的基本过程

#### 一、临床前药理研究

临床前药理研究(pre-clinical pharmacology),以安全、有效、质量可控为基本原则,是决定新药是否能进入临床试验的先决条件,主要用动物进行系统的药理研究及急、慢性毒性观察,具体包括以下几类。

**1. 药效学研究** 根据新药药效学研究技术指导原则,新药的药效学研究可大致归类分为17个系统、94个类别。未列入指导原则的新药可以参照国内外相关研究文献制定研究方案,上报CFDA的药品审批中心批准。新药主要药效学研究应使用体内、体外两种以上实验方法且必须包括一种整体的正常或病理动物模型,以证明新药的临床主要适应证、作用强度、特点及与老药相比的优势等。

**2. 一般药理学研究** 是指针对新药主要药效学作用以外的其他广泛药理作用(如精神、神经、呼吸、心血管及其他系统等的作用)进行研究。通过该研究可以较为全面地了解新药对

机体重要生理功能的影响,发现药物的新用途,探讨药物的作用机制以及可能的毒性反应。因此应尽可能广泛地选择试验观察的指标。

**3. 药动学研究** 主要包括研究药物在动物体内的吸收、分布、代谢、排泄的过程及其动态变化的规律,算出重要的药动学参数,为临床合理用药提供参考。对制定新药的给药方案、剂型改革、提高药效、降低毒性等研究均有参考价值,也是申报临床试验必备的资料。

**4. 毒理学研究** 毒理学(toxicology)是研究外源性物质对机体的伤害作用的科学。主要是通过全身用药的毒性试验、局部用药的毒性试验、特殊毒性试验和药物依赖性试验,发现药物的毒性靶器官、毒性表现及其防治措施或测出最大耐受量,为临床试验确定推荐剂量、预测可能的潜在毒性提供依据。其主要研究目的是保证患者临床用药的安全性、有效性。

## 二、临床药理研究

临床药理研究一般分为以下四期,基本的准则和技术要求如下。

**1. I 期临床试验** 通常在 20~50 例成年健康志愿者身上进行。观察人体对受试药的耐受性,进行药动学研究,以确定 II 期临床试验所需的剂量和程序,并提供合理的治疗方案。

**2. II 期临床试验** 一般在选定适应证的 200~300 例患者身上进行。为随机双盲对照临床试验,观察受试药的治疗效果和不良反应,并进行药动学和生物利用度研究。主要目的是初步确定临床适应证和治疗方案,为 III 期临床试验做准备。

**3. III 期临床试验** 要求完成受试药试验的病例数在 400 例以上。需要与现有已知活性的药物(参比阳性对照药),乃至无药理活性的安慰剂(placebo)进行对比试验。此期试验必须设置严格的标准筛选受试者,并设置明确的疗效和安全性评价标准。目的是全面评价受试药的疗效和安全性,以决定是否值得批准生产和上市。

**4. IV 期临床试验** 也称为售后调研(postmarketing surveillance)。是新药上市后,经大量患者实际应用,继续临床调查受试新药长期使用后的不良反应和疗效,可使临床医生了解、认识并合理地应用新药。如果安全性和有效性不理想,即使新药已上市仍可被淘汰。

### 小结

药理学是研究药物和机体(包括病原体)之间的相互作用及其规律的科学,是一门为临床合理用药防治疾病提供基本理论的医学基础学科。药理学的内容主要包括两个方面:药物效应动力学,研究在药物影响下机体细胞功能如何发生变化,可以为药物合理应用和设计有效新药提供依据;药物代谢动力学,研究药物本身在体内的过程,可以为调整临床用药剂量,提高药效提供依据。这两个方面的变化在体内同时进行,并相互联系。

新药是指未在中国境内外上市销售的药品。可分为创新药(化学结构不同)和改良型新药(是在已知活性成分的基础上,对其结构、剂型、给药途径、适应证、用法用量、规格等进行优化,且具有明显临床优势的药品)。新药研发的过程主要包括临床前药理研究和临床药理研究(分为 4 期)等内容。

### 思考题

1. 简述药理学研究内容。
2. 简述药理学科的任务。



思考题答案