

朗—戴尔药理学

RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY

第6版 • SIXTH EDITION

主 编 H. P. RANG
M. M. DALE
J. M. RITTER
R. J. FLOWER

主 译 林志彬



北京大学医学出版社

中国药理学

CHINA PHARMACOLOGY

PHARMACOLOGY IN CHINA

第 10 卷 第 1 期
2018 年 1 月



中国药理学杂志编辑部

SIXTH EDITION



意 主

朗-戴尔药理学 (第六版) 是药理学领域的权威著作，由朗-戴尔和戴尔两位药理学大师合著。本书系统地介绍了药理学的基本原理和临床应用，是药理学专业学生和临床医生的重要参考书。本书第六版在保持原有框架的基础上，对部分内容进行了更新和补充，反映了药理学领域的最新进展。

RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY

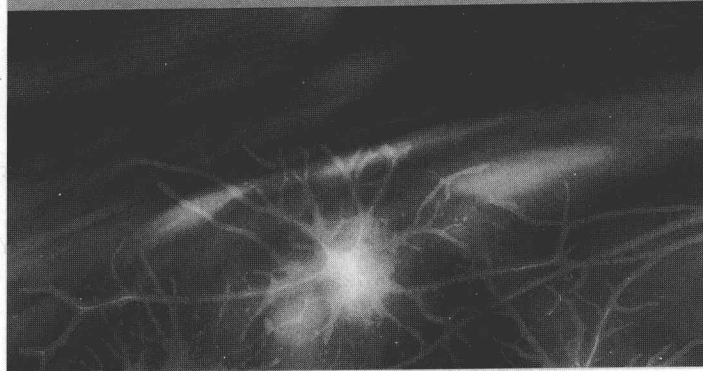
朗-戴尔药理学 (第六版) 是药理学领域的权威著作，由朗-戴尔和戴尔两位药理学大师合著。本书系统地介绍了药理学的基本原理和临床应用，是药理学专业学生和临床医生的重要参考书。本书第六版在保持原有框架的基础上，对部分内容进行了更新和补充，反映了药理学领域的最新进展。

朗-戴尔药理学

香洲出

(第 6 版)

SIXTH EDITION



RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY

朗-戴尔药理学

(第6版)

主 编 H P Rang
M M Dale
J M Ritter
R J Flower

主 译 林志彬

副 主 译 (按姓氏汉语拼音排序)

金有豫 李学军 薛 明
杨宝学 章国良

北京大学医学出版社

Peking University Medical Press

图书在版编目 (CIP) 数据

朗-戴尔药理学: 第6版/ (英) H. P. 朗等编著; 林志彬主译.

—北京: 北京大学医学出版社, 2010. 01

书名原文: RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY, 6th Ed

ISBN 978-7-81116-725-2

I. R… II. ①朗…②林… III. 药理学 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 119732 号

北京市版权局著作权合同登记号: 图字: 01-2009-4285

RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY, 6th Edition

H P Rang, M M Dale, J M Ritter, R J Flower

ISBN-13: 978-0-443-06911-6

ISBN-10: 0-443-06911-5

Copyright © 2007 by Elsevier Limited. All rights reserved.

Authorized Simplified Chinese translation from English language edition published by the Proprietor.

978-981-272-046-7

981-272-046-4

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200, Fax: (65) 6733-1817

First Published 2010

2010 年初版

Simplified Chinese translation Copyright © 2010 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Peking University Medical Press.

All rights reserved.

Published in China by Peking University Medical Press under special agreement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in China only, excluding Hong Kong SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the Copyright Act. Violation of this Law is subject to Civil and Criminal Penalties.

本书简体中文版由北京大学医学出版社与 Elsevier (Singapore) Pte Ltd. 在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 协议出版。本版仅限在中国境内 (不包括香港特别行政区及台湾) 出版及标价销售。未经许可之出口, 是为违反著作权法, 将受法律之制裁。

朗-戴尔药理学 (第6版)

主 译: 林志彬

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

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

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 邱 阳 陈 碧 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 55.25 字数: 1821 千字

版 次: 2010 年 1 月第 1 版 2010 年 1 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-81116-725-2

定 价: 295.00 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)

注 意

医学知识在不断变化。权威的安全措施必须跟上，由于新的研究与临床经验扩展了我们的知识，治疗和药物疗法的改变可能是必要或适宜的。建议读者核对每种药品的制造商所提供的最新产品信息，核实推荐的剂量、给药方法、用药持续时间和禁忌证。确定针对每一位患者的剂量与最佳疗法是医师的职责，这依赖于医师的经验和患者的病情。出版者和作者均不对本出版物所造成的人身伤害或财产损失负责。

出版者

(附 录)

本书由

北京大学医学部

科学出版基金资助出版

译校审人员 (按章节先后顺序排列):

祝晓玲	章国良	林志彬	金有豫	徐艳霞
杨宝学	李学军	高春艳	聂珍贵	薛明
李丹	毛一卿	谭焕然	王蓉	杨扬
赵树雍	李卫东	刘青	梁建辉	吕丹瑜
汪明明	李宇航	罗大力	唐玉	周虹
王昕	潘燕	何朝勇	包利	孙丽娜
铁璐	熊杰	成亮	师晓荣	张永鹤
文睿婷	武莉	刘蕴	王毅	

译 序

H. P. Rang 和 M. M. Dale 在继承其老师 H. O. Schild 编著的 *Applied Pharmacology* (Churchill Livingstone 出版) 的基础上, 紧跟药理学和相关科学的理论发展, 于 1987 年出版了 *Pharmacology* 第 1 版。随后分别于 1991、1995、1999 和 2003 年 4 次再版。从本版 (第 6 版) 起以创始编者命名本书, 更名为 *RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY*, 编者增加至 4 人。本书作为教学参考书, 主要的读者对象是医学生, 后者学习药理学的目的是为临床治疗学奠定理论基础。同时, 本书也适合药理学和相关学科人员以及临床医生在工作中参考。

1987 年在澳大利亚悉尼参加第 10 届世界药理学大会期间, 笔者购得此书第 1 版, 作为教学、教材编写的参考书。尽管每版必购, 但前 5 版只是根据需要读一些章节, 从未系统读完全书。此次主持 *RANG AND DALE'S PHARMACOLOGY* (6th ed) 的翻译工作, 责任在身, 在审校译稿的基础上, 认真地阅读了此书。因此, 对作者的编写思路及书中内容有了深入的了解。

本书既然是为临床治疗学奠定理论基础, 那么阐述药理作用及其机制自然是本书的重点。作者重视细胞、分子水平的药物作用机制, 但更重视它们在整体条件下对生理、病理机制的影响。作者强调药物在细胞、分子水平的作用必须要能反映药物在体内的作用 (有利作用和有害作用) 才有意义。本书的大部分章节前均用一定篇幅介绍了与药理作用有关的生理、生化、病理知识, 这便于读者学习药理作用等后续内容。与详尽描述药理作用及其机制不同, 各章节仅概括地介绍药物的主要临床应用, 并将其总结在临床应用要点框中, 非常醒目。书中还分别用大、小号字来区分主要的学习内容 (5 号字) 和一些新的进展性、可能尚不成熟的资料 (小 5 号字), 读者阅读时可跳过后者, 并不影响对主要内容的理解, 但对于想更深入地了解这方面内容的读者, 阅读这部分内容极具启发性。

书中大量脚注丰富并延伸了正文的论述。脚注或是正文内容的进一步注解, 或是某一研究的历史回顾, 或是引用文学作品或名人的话形象地解释药理学或治疗学中的现象, 或是正文内容的出处等。脚注增加了此书的知识性和趣味性。

自第 5 版以来本书 (英文原版) 采用彩色印刷, 这使得其表达方式更为灵活。全书图文并茂, 有 340 幅彩色图和 132 个表格。各章节的重点内容如药物分类、药理作用和作用机制、临床应用等还简要列于不同的要点框中, 便于读者总结记忆。医学生如能记住这些方框中的内容, 通过药理学考试应该不成问题。

各章后所附参考文献与扩展阅读资料为需要深入学习者提供了方便。

原版书的主编在第 6 版前言中已详细介绍了本版的再版指导思想和更新的主要内容等, 在此不再赘述。此外, 译者还对原书中的个别错误进行了修正。

最后, 我诚挚地感谢: 北京大学医学部出版基金的资助; 北京大学医学部和首都医科大学的药理学同仁积极支持和参与本书的译校及审定工作; 北京大学医学出版社邱阳副编审和陈碧编辑认真、细致的编辑加工工作。大家的共同努力和扎实的工作是本书顺利出版的保证。

林志彬

2009 年 6 月于北京大学医学部

前 言

正如本书的前几版一样，在本版中，我们的出发点不是只阐述药物的作用，而是更强调药物作用的机制。这不仅需要知识和技术快速发展的细胞和分子水平上的分析，也需要生理机制和病理异常水平上的分析。药理学植根于治疗学，而治疗学的目的是改善疾病，因此，当因治疗或其他原因应用药物时，我们一直试图将分子和细胞水平上的作用与人类所能体验到的利弊范围相联系。治疗药物有很高的淘汰率，每年都有新的药物出现。正确评价属于新药的一类药物的作用机制为正确地理解和应用一种新化合物提供了良好开端。

药理学本身是一门充满活力的科学学科，其重要性并不限于提供治疗用药的依据，我们知道某些读者学习的目的可能是成为科学家或从事其他学科的从业者，而非当医生。因此，即使某些化合物还未应用于临床，对作为探针工具用于阐明细胞和生理功能的药物，也适当地作了简短介绍。

介质的名称依据其用法而建立，因此有时常用名称不止一个。当介质用做药物时，它们像其他医药物质一样，按推荐的国际非专利名称（rINN）开具处方。我们在治疗应用时，使用 rINN 的命名法则，但作为内源性介质时（相应地）使用普通名称；比如“前列腺素₁₂”写成“依前列醇”（rINN），而“促肾上腺皮质激素”写成“促皮质素”（rINN）。有时英语和美语用法有差异（如“adrenaline”对应“epinephrine”；“noradrenaline”对应“norepinephrine”）。在欧盟成员国中，“adrenaline”和“noradrenaline”是官方名称，并且明确地与诸如“noradrenergic”、“adrenoceptor”和“adrenal gland”等术语相关，因而我们更倾向于使用它们。

只有在体内情况下才能理解药物作用。因此在大多数章节的开头，我们会简要讨论与那一章中所述药物作用相关的生理和生化过程。至于药物的化学结构，我们仅在其化学结构有助于理解这些药物如何起作用之处纳入它们。

在很多章内含有小字体印刷部分。这些内容是更为详尽的、有时是推测性的材料；匆忙的读者可跳过它们而不失去主要内容，但对于想更深入地了解一个特别主题的读者则将是引人入胜的。

书中新的三章是：

- 关于大麻素的一章（第 15 章）。此主题以前主要关注大麻在社会上的使用，现在已经转入到药理学的主流中，反映出大麻素作为内源性介质和潜在治疗药的日益增长的重要性。（热衷于应该控制大麻的观点已过时了。）

- 关于生活方式相关药物和体育用药的一章（第 54 章）。主要讨论愈发频繁的非医学目的用药，特别是那些增进运动成绩的药物。

- 关于基因疗法的发展和生物制药的一章（第 55 章）。主要反映了生物技术对治疗药物开发的影响。这似乎在未来的药理学中非常重要。

第 5 版中所有其他章节都进行了广泛修改和更新，并加入了新的信息。特别在以下方面均为新内容：

- 核受体和相关信号转导机制（第 3 章）；
- 对组织再生和药理学上促进这种再生的可能性的讨论（第 5 章）；
- 疾病的动物模型以及临床试验原理（第 6 章）；
- 肺动脉高压（第 19 章）及其治疗——你知道后可能会吃惊，它竟然包括西地那非（伟哥，第 30 章）；
- 动脉粥样硬化疗法中的胆固醇吸收抑制药（第 20 章）；
- 作为神经变性疾病共同特征的蛋白质错误折叠和积聚及其对未来治疗策略的意义（第 35 章）；
- 更新过的对药物成瘾和依赖的讨论（第 43 章）；
- 细胞凋亡诱导表面受体负向调控 T 细胞，对未来治疗慢性病毒感染（如 HIV）和某些癌症的意义（第 5 章和第 47 章）；

- 与进口新药相关的规章制度壁垒的信息（第 56 章）。

在本书新内容的选择上，我们不仅考虑到新药，也考虑了那些预示未来药物开发基础知识的新近扩展，尽可能对新的治疗途径进行了简要概括。

对于新读者，我们提请注意本书两个特别方面。

- 书里有两章是关于细胞机制的（第 4 章和第 5 章），它们被放在一起，对通常分散于大多数药理学教科书中的信息进行了更新和拓展。旨在建立包括使用中的、研发或计划中的很多药物作用的共同基础，这些药物作用初看很不相同。

- 第 4 章涉及诸如兴奋、收缩和分泌这种短期反应的机制；它们是影响心血管、神经、呼吸和内分泌系统的许多药物快速作用的基础。

- 第 5 章阐述了发生得相当缓慢的反应：细胞增殖和凋亡。它们涉及诸如炎症、免疫反应、组织修复和恶性肿瘤这样的渐进发展的现象——长期用药可影响这些状态。

- 书中关于用于治疗感染和癌症的药物总论的一章对作用于各种细菌、病毒和寄生虫感染的药物以及抗癌药物共同的药物作用基本机制作了概述。其目的主要是针对非医学专业学生；这些学习药理学的学生需要大致了解这些主题，但他们又没有足够的微生物学、寄生虫学和癌症病理学方面的背景知识来理解后面更详细的章节。

最后，在每章的结尾列出了参考文献与扩展阅读部分。这些部分相当广泛，因为大多数医学和科学课程强调课题工作和特殊研究单元的准备。为了使得这部分更易于学生使用，对大多数参考文献添加了简短描述，总结了文献覆盖的主要方面。我们感谢不辞辛劳给我们写信的读者，他们对第 5 版提出了建设性的评论和建议。我们已尽最大努力将这些评论和建议融入本版本。欢迎大家对此新版本进行评价。

致谢

谨向在本版本准备时给予帮助和建议的下列人员表示谢意：J. Mandelstam 教授，Chris Corrigan 教授，George Haycock 教授，Jeremy Pearson 教授，Tony Wierzbicki 博士，Martin Wilkins 教授和 Ignac Fogelman 教授。

谨向为本版工作的 Elsevier 团队表示我们的谢意：Alex Stibbe 及其继任、Kate Dimock（执行编辑）、Louise Cook 和 Stephen McGrath（发行编辑）、Gemma Lawson（项目经理）、Bruce Hogarth（插图经理）、Peter Lamb 和 Antbits（自由职业绘图者）、Kim Howell（自由职业文字编辑）、Pat Pole（自由职业校对者）和 Susan Boobis（自由职业索引者）。

伦敦 2007 年

H. P. Rang

M. M. Dale

J. M. Ritter

R. J. Flower

（祝晓玲 译，章国良 校，林志彬 审）

目 录

第 1 篇 总论	1	第 29 章 甲状腺	465
第 1 章 什么是药理学?	2	第 30 章 生殖系统	473
第 2 章 药物如何作用: 基本原理	7	第 31 章 骨代谢	491
第 3 章 药物如何作用: 分子方面	23	第 4 篇 神经系统	503
第 4 章 药物作用方式: 细胞方面——兴奋, 收缩 和分泌	56	第 32 章 中枢神经系统化学递质和药物作用	504
第 5 章 细胞增殖和凋亡	74	第 33 章 氨基酸递质类	510
第 6 章 药理学方法与测定	91	第 34 章 其他递质和调质	524
第 7 章 药物的吸收与分布	103	第 35 章 神经退行性疾病	541
第 8 章 药物消除与药代动力学	119	第 36 章 全身麻醉药	558
第 2 篇 化学递质	135	第 37 章 抗焦虑药和催眠药	570
第 9 章 化学递质和自主神经系统	136	第 38 章 抗精神病药	581
第 10 章 胆碱能传递	150	第 39 章 抗抑郁药	593
第 11 章 去甲肾上腺素能传递	175	第 40 章 抗癫痫药	612
第 12 章 其他外周介质: 5-羟色胺和嘌呤	198	第 41 章 镇痛药	626
第 13 章 局部激素, 炎症和免疫反应	212	第 42 章 中枢神经系统兴奋药和致幻觉药	650
第 14 章 抗炎和免疫抑制药	239	第 43 章 药物成瘾, 依赖和滥用	660
第 15 章 大麻素类物质	262	第 44 章 局部麻醉药及其他作用于钠离子通道的 药物	681
第 16 章 作为介质的肽类和蛋白质	271	第 5 篇 用于治疗感染和癌症的药物	688
第 17 章 一氧化氮	282	第 45 章 用于治疗感染和癌症的药物	689
第 3 篇 影响主要器官系统的药物	294	第 46 章 抗菌药	704
第 18 章 心脏	295	第 47 章 抗病毒药	725
第 19 章 血管系统	316	第 48 章 抗真菌药	739
第 20 章 动脉粥样硬化和脂蛋白代谢	340	第 49 章 抗原虫药	745
第 21 章 止血和血栓形成	352	第 50 章 抗寄生虫药	760
第 22 章 造血系统	369	第 51 章 癌症的化学治疗	766
第 23 章 呼吸系统	378	第 6 篇 特殊主题	785
第 24 章 肾	392	第 52 章 个体差异与药物相互作用	786
第 25 章 胃肠道	409	第 53 章 药物的有害影响	800
第 26 章 内分泌腺和血糖控制	422	第 54 章 生活方式药和体育运动违禁药	815
第 27 章 肥胖症	437	第 55 章 生物药学与基因治疗	821
第 28 章 垂体和肾上腺皮质	448	第 56 章 药物发现与开发	832

1

科学史上最重要的发现之一，就是发现了原子。这一发现不仅改变了我们对物质的认识，也为后来的物理学革命奠定了基础。

总论

GENERAL PRINCIPLES

科学史是人类智慧的结晶，它记录了人类对自然规律的探索过程。从古代的哲学思辨到近代的实验科学，科学的发展经历了漫长的历程。在这一过程中，科学家们通过不断的观察、实验和理论推导，揭示了自然界的奥秘。科学不仅改变了我们的生活方式，也推动了社会的进步。在现代社会，科学已经成为推动经济发展的主要动力。我们应当尊重科学、热爱科学，为科学事业贡献自己的力量。

……” (引自《科学史》, 1980年, 第100页)

科学史是人类智慧的结晶，它记录了人类对自然规律的探索过程。从古代的哲学思辨到近代的实验科学，科学的发展经历了漫长的历程。在这一过程中，科学家们通过不断的观察、实验和理论推导，揭示了自然界的奥秘。科学不仅改变了我们的生活方式，也推动了社会的进步。在现代社会，科学已经成为推动经济发展的主要动力。我们应当尊重科学、热爱科学，为科学事业贡献自己的力量。

科学史是人类智慧的结晶，它记录了人类对自然规律的探索过程。从古代的哲学思辨到近代的实验科学，科学的发展经历了漫长的历程。在这一过程中，科学家们通过不断的观察、实验和理论推导，揭示了自然界的奥秘。科学不仅改变了我们的生活方式，也推动了社会的进步。在现代社会，科学已经成为推动经济发展的主要动力。我们应当尊重科学、热爱科学，为科学事业贡献自己的力量。

什么是药理学?

概述 2

什么是药物 2

起源和先驱者 2

20 世纪与 21 世纪的药理学 3

替代治疗的原理 3

生物技术的出现 4

药理学的今日 4

概述

本章阐述药理学如何产生并发展成为一门科学的学科，讲述目前的药理学学科结构及其与其他生物医学科学的联系。此学科结构组成了本书其他部分的基础。希望立刻学习药理学知识的读者可放心地略过此章。

什么是药物?

出于本书的目的，药物可以定义为一种结构已知的化学物质，而非营养素或基本的饮食成分，当这种化学物质被施予活体时会产生生物效应。

有几点值得注意。药物可以是合成的化合物、从植物或动物获得的化学制品或基因工程产品。药品是化学物质制剂，它通常含有一种或多种活性药物，用药的目的是产生治疗效果。为更方便使用，除活性药物外，药品通常还含有其他物质（赋形剂、稳定剂、溶剂等）。一种物质要成为药物，必须是以外源性方式给予的，而非由机体生理机制所释放。很多物质如胰岛素或甲状腺素是内源性激素，但当它们被有目的地施用，也是药物。很多药物不用于临床，但却是有用的研究工具药。在日常用语中，药物一词被赋予了一种不幸的否定含义，常与成瘾、麻醉或精神改变的物质相关联，因此容易引起对任何形式的化学治疗的偏见。在本书中，我们主要关注用于治疗目的的药物，

但也叙述用做实验工具药的重要例证。尽管毒物严格说来也属于药物的范畴，但它们不包括在本书中。

起源和先驱者

药理学研究药物对生命系统功能的影响。作为一门科学，它诞生于 19 世纪中叶，是众多的新生生物医学科学之一，基于实验原理，而非基于那个异常时期所出现的教义。此前的很长时期——实际上从文明起始以来，草药疗法就被广泛使用，并编撰了药典；药剂师行业亦很发达，但还没有类似的科学原理用于治疗学。即使是在 17 世纪中叶奠定了化学科学基础的 Robert Boyle，在对待治疗学时（《精选治疗法集成》，1692），也满足于推荐蠕虫、粪、尿和死亡男人头骨上的苔藓的调和物。此时，医生们虽能熟练地进行临床观察和诊断，但是在治疗时却大多很不成功^①，因此，医生对改善治疗效果的需求推动了药理学的发展。直至 19 世纪后期，关于身体的正常和异常功能的知识仍不成熟，因而不能提供理解药物作用的粗略基础；同时，疾病和死亡被看做半宗教性的问题，被认可的处置是用专制教条而非科学学说。临床实践往往表现出顺从权威，而忽视那些看来容易确定的事实。例如，金鸡纳树皮被认可作为疟疾的特异而有效的治疗，早在 1765 年 Lind 就提出了其合理的应用方案。然而，在 1804 年 Johnson 声称在退热之前它是不安全的，他推荐在早期用大剂量甘汞（氯化亚汞）代替——这一要命的建议在以后的 40 年中被盲目遵从。

理解药物能和不能发挥作用的动机源于临床实践，但这门科学只能建立在生理学、病理学和化学的可靠基础之上。直到 1858 年 Virchow 才提出细胞学说。首次用结构式描述化合物是在 1868 年。细菌作

^① 杰出的内科医师 Oliver Wendell Holmes 在 1860 年写道：“……坚信如果把目前应用的所有药物都扔到海底的话，对人类将是好事，而对鱼类则是坏事。”（Porter, 1997）

为一种病因是在 1878 年由 Pasteur 发现的。以前，药理学难有立足之地，因此，我们都惊讶于 Rudolf Buchheim 的先见之明，1847 年他在爱沙尼亚（在他自己家中）创立了第一个药理学研究所。

起初，在合成有机化学出现之前，药理学本身只关注于了解天然产物（主要是植物提取物）以及一些化学物质（主要是毒性物质）如汞和砷的作用。化学的早期发展是纯化来自植物的活性化合物。1805 年，年轻的德国药剂师 Friedrich Sertürner 从鸦片中提纯了吗啡。随后很快出现了其他物质，尽管它们的结构未知，但這些化合物表明，植物提取物对机体产生作用是化学物质而非其他魔法或神秘的力量所致。早期的药理学家更多地把注意力放在源自植物的药物，如奎宁、洋地黄、阿托品、麻黄碱、土的宁等（其中很多一直应用到今天，并且在您阅读完此书前，他们已成为您的老朋友）^①。

20 世纪与 21 世纪的药理学

20 世纪开始，合成化学的新风开始了制药工业的革命，并因此带动了药理学科学的革命。新的合成药如巴比妥和局部麻醉药开始出现，1909 年 Paul Ehrlich 发现砷化合物可用于治疗梅毒，从而开始了抗微生物化学治疗的纪元。1935 年 Gerhard Domagk 发现第一种抗菌药磺胺类药物，Chain 和 Florey 基于 Fleming 的早期工作，在第二次世界大战中开发出青霉素，进一步的突破就到来了。

这几个不多的众所周知的例子表明了合成化学的发展以及天然产物化学的复苏如何在 20 世纪上半叶引起治疗学戏剧般地再生。那时，出现的每一类新药均给药理学家以新的挑战，然后药理学家再确定其特性和在生物医学中的地位。

在治疗分子大量增加（主要由化学合成）的同时，药理学家对此给予了很多的思考，生理学也在快速发展，特别是在与化学介质的关系方面，本书其他部分对此进行了深入讨论。在此期间发现了许多激素、神经递质、炎症介质，并认识到化学传递在几乎每一种身体调节机制中均扮演了重要的角色，这直接确定了生理学和药理学大范围的共同基础，因为化学物质和生命系统的相互作用从一开始就是药理学家所关注的。Langley 于 1905 年首次提出化学介质受体的概念，并迅速被药理学家如 Clark、Gaddum、Schild 等接受，在今天的药理学中，它已是一个永恒的主题（您在进入下两章时即可发现）。

受体的概念和据此发展起来的技术对药物的发现及治疗学有重大的影响。生物化学在 20 世纪初期已成为一门独立的学科，酶的发现以及生化通路的阐明又提供了理解药物作用的另一种架构。从这个简短的历史概览中显现出的药理学原貌（图 1.1）就是从远古蒙昧的治疗学演化而来的一个主题的缩影，它从 17 世纪之后涉足商业，并在 19 世纪中叶立即披上科学的外衣而受到重视。现在的药理学仍然附有以往商业投机家的烙印，因为制药工业已成为非常大的商业，且当今许多药理研究发生在商业环境中，这是一个比学术界更艰险和讲求实用的环境^②。没有别的生物医学科学如此地接近财富。

替代治疗的原理

现代医学很大程度上依靠药物作为主要的治疗工具。其他治疗方式如外科手术、饮食、运动等当然也很重要，因为这些都属于非介入性的，但没有一种像基于药物的疗法那样应用广泛。

在基于科学的方式来临之前，对构建各种治疗体系作了反复尝试，其中许多甚至产生了比纯粹经验疗法更坏的结果。其中之一是 James Gregory (1735-1821) 所支持的对抗疗法。此疗法包括放血、催吐和导泻，一直使用到疾病的明显症状减弱为止。许多患者死于这种治疗，因此它在 19 世纪早期 Hahnemann 引入顺势疗法实践时遭到了反对。顺势疗法的指导原则是：

- 以毒攻毒；
- 稀释可增强活性。

^① 在合成化学时代开始前的长时间里，只有少数合成物质达到药理学的要求。16 世纪首次利用乙醚制成的“低硫油 (sweet oil of vitriol)”和 1799 年由 Humphrey Davy 调制的氧化亚氮在 19 世纪中叶被用作麻醉药以前，一直用于社交活动中活跃气氛（第 36 章）。亚硝酸异戊酯 (amyl nitrite)（第 18 章）于 1859 年制成，可以说是第一个“理性的”的治疗药，它对心绞痛的治疗作用是基于其生理作用预测出的，它是真正的“药理学家药物”，是含硝基的血管扩张药的先驱，直到今天仍广泛应用。历史上使用最广泛的治疗药阿司匹林（第 14 章）于 1853 年首次合成，当时并未注意其治疗用途。1897 年德国拜耳公司的实验室在寻找水杨酸的低毒衍生物时重新发现它。1899 年拜耳使阿司匹林商业化并因此而致富。

^② 某些最杰出的药理学先驱者在行业中成就他们的事业，如 Henry Dale 奠定了化学传递和自主神经系统知识的基础，George Hitchings 和 Gertrude Elion 叙述了抗代谢药物原理并制出首个有效的抗肿瘤药，James Black 推出第一个 β -肾上腺素受体拮抗药和组胺 H_2 受体拮抗药。本书中没有偶然事件，我们把焦点放在药理学的科学原理上，我们的大多数例子是工业产品，而不是天然产物。

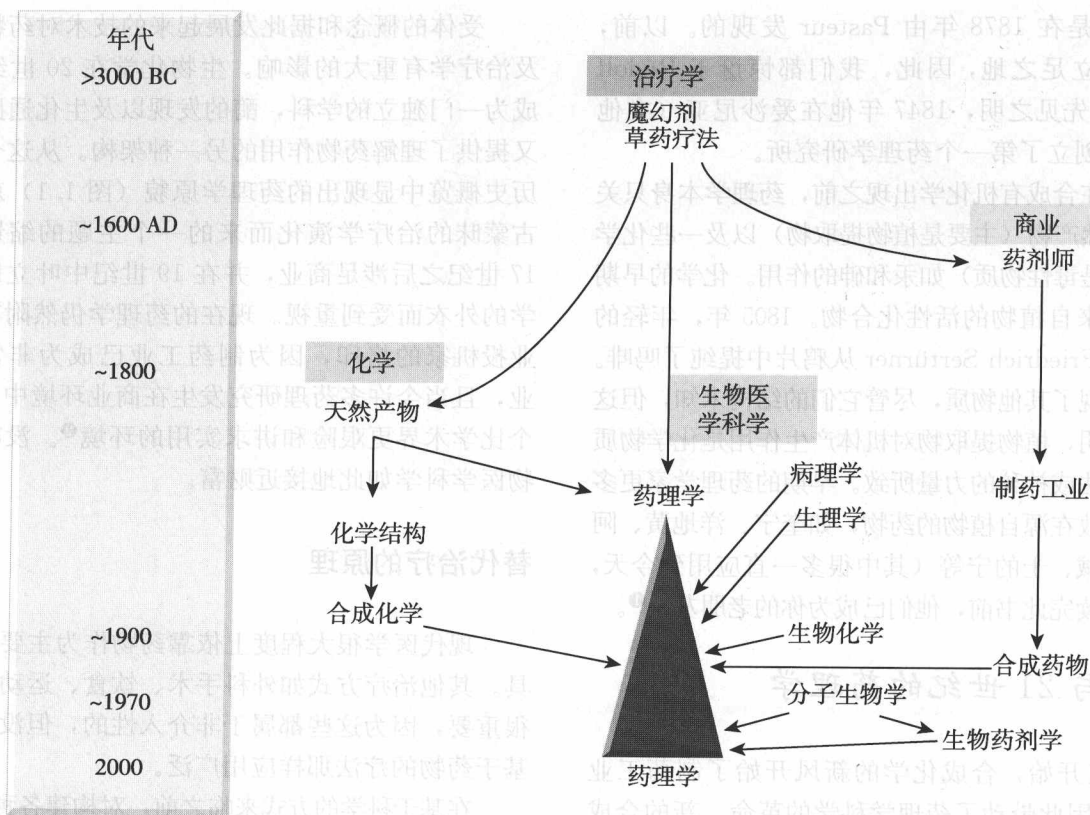


图 1.1 药理学的发展。

这种体系很快地陷入荒谬：例如 Hahnemann 推荐应用按 $1:10^{60}$ 比例稀释的药物，这相当于在海王星轨道大小的范围中有一个分子。

很多其他治疗体系出现又消失，而它们所体现的各种教条化原则实际上是阻碍而不是推动科学进步。当前，基于科学领域之外的治疗体系事实上是在“替代的”或“补充的”医学的旗帜下占据一席之地。通常，它们拒绝“医学模型”，该模型把疾病归因于正常功能的潜在紊乱，这种紊乱可被生物化学或结构学术语定义，可用客观方法检测到，并用恰当的化学或物理干预纠正。它们主要把焦点放在与疾病相关或不相关的主观不适，放弃确定和测量疾病的客观性，评价疗效与风险背离科学的原则，结果是其原理和实践会得到认同，但这种认同不能满足任何可以让严格的科学家信服的有效性标准，而后者正是一种新药在引进治疗前法律所要求的。公众认同与证实的效能并没有多大关系。

生物技术的出现

从 20 世纪 80 年代起，生物技术成为抗体、酶和

各种调节蛋白——包括激素、生长因子和细胞因子——这类新治疗药的主要来源 (Buckel, 1996; Walsh, 2003)。尽管这类产品 (称之为生物药品) 通常由基因工程生产，而不是由化学合成，但其药理学原理在本质上是与传统药物相同的。展望未来，尽管基于基因和细胞的治疗 (第 55 章) 仍在初级阶段，但它们将把治疗学带进新的领域。引进细胞的功能性人工基因或引入人体工程细胞的设计、传递及控制的原理与基于药物的治疗学有很大区别，它们需要不同的概念框架，如果它们要与现代医学治疗相并列，则这类概念的相关信息需要越来越多地被人们接受。

药理学的今日

与其他生物医学学科一样，药理学的范围不能严格地确定，也不是恒定不变的。药理学的大师们如同实用主义者一样，随时准备侵占其他学科的地盘和技术。如果药理学曾经有过真正能称得上它自己的概念上和技术上的核心，那现在这个核心已缩小到几乎消失，因此本门学科现在是由它的目的 (理解药物对机体有什么作用，特别是如何把药物的作用用于治疗学)



图 1.2 当今药理学及其分支学科。边缘学科（椭圆形框）连接药理学和其他主流生物医学学科（浅灰色方框）。

而不是由其科学上的相关性来定义的。

图 1.2 显示了当今药理学所展示的结构。在主学科中列出一系列分支（神经药理学、免疫药理学、药代动力学等），这是方便但不严密的细分。这些主题构成了本书的主学科题材。周边是一些不包括在本书中的几个交叉学科，它们形成了药理学和其他生物医学领域之间的重要的双向桥梁。药理学常比其他学科有更多这方面的内容。目前的边缘学科有药物基因组学、药物流行病学和药物经济学等。

生物技术。起初，生物技术是用生物学方法生产药物或其他有用产品的（如用微生物生产抗生素或单克隆抗体）。目前，在生物医学领域，生物技术主要指重组 DNA 技术，它可用于多种目的，包括制造治疗蛋白、诊断、基因分型、生产转基因动物等。许多非医学应用包括农业、法医、环境科学等。

遗传药理学。它研究遗传对药物反应的影响。最初，遗传药理学聚焦于家族特异性的药物反应，在该情况下被影响的个体显示出对一类药物异常的（通常是不良的）反应（Nebert & Weber, 1990）。目前，

它涵盖了药物反应中的广泛变异，在此情况下的遗传基础更复杂。

药物基因组学。这是与遗传药理学重叠的学科，它描述应用遗传信息指导个体的选择用药。根本的原则是对治疗药反应的个体差异可根据其基因构成预测。可以证实这方面的例子正在稳步增加（第 51 章）。迄今为止，它们主要牵涉药物代谢酶或受体的遗传多态性（Weinshilboum & Wang, 2004）。最终，把特异性基因变异与治疗的变动或某一特殊药物的副作用联系起来，从而选择适合个体基因型的治疗。这样治疗的结果具有深远意义^①。

药物流行病学。这是在人群层面上研究药物作用的学科（Strom, 1994）。它关注在人群中个体之间和人群之间的药物作用变异性。它是决定新药是否可以得到许可用于临床治疗的主管当局眼中日益

^① 近来一个有趣的例子是关于一种新引进的抗癌药吉非替尼（gefitinib），它在治疗肺癌时是高效的，但仅对 10% 的病例起作用。有效者存在受体酪氨酸激酶突变（第 3 章），该突变受体是吉非替尼的靶点，并可预先由基因分型鉴定（Lynch 等，2004）。