

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供医学、药学、中医、中药等专业用

药理学

主编 徐 彭 苗明三

清华大学出版社

普通高等
全国高等医药院校规划教材

药理学

主编 徐 彭 苗明三

清华大学出版社
北 京

内 容 简 介

本教材遵循药理学学科的性质与任务,分为总论和各论两部分,总论部分系统介绍药理学的基本概念与基本理论;各论部分分系统进行药理学介绍。全书共分50章,每章均设有“主要内容”、“思考题”,作为该章节的重点提示;在具体的章节中,重点阐述各章的代表药物的药理作用和临床应用,其他药物以表格形式呈现。本教材可供全国高等医药院校中医学、中药学和药学类专业的教学使用,也可作为医药科学领域其他人员的参考书。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话: 010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

药理学/徐彭,苗明三主编. —北京:清华大学出版社,2015

普通高等教育“十二五”规划教材 全国高等医药院校规划教材

ISBN 978-7-302-41664-7

I. ①药… II. ①徐… ②苗… 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(2015)第237739号

责任编辑:罗健 王华

封面设计:戴国印

责任校对:赵丽敏

责任印制:刘海龙

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址:北京清华大学学研大厦A座 邮 编:100084

社总机:010-62770175

邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:清华大学印刷厂

经 销:全国新华书店

开 本:185mm×260mm

印 张:24.25

字 数:683千字

版 次:2015年12月第1版

印 次:2015年12月第1次印刷

印 数:1~2500

定 价:55.00元

产品编号:057802-01

编委会名单

主 编 徐 彭 苗明三

副主编 (以姓氏拼音为序)

何 冰 刘 波 许 钊

徐世军 曾 嵘

编 者 (以姓氏拼音为序)

程再兴 (福建中医药大学)

董世芬 (北京中医药大学)

何 冰 (广东药科大学)

贺卫和 (湖南中医药大学)

黄丽萍 (江西中医药大学)

蒋苏贞 (广州中医药大学)

刘 波 (江西中医药大学)

刘 蓉 (成都中医药大学)

苗明三 (河南中医药大学)

吴宿慧 (河南中医药大学)

王 斌 (陕西中医药大学)

许 钊 (安徽中医药大学)

徐 彭 (江西中医药大学)

徐世军 (成都中医药大学)

熊天琴 (广州中医药大学)

曾 嵘 (湖南中医药大学)

全国高等医药院校规划教材《药理学》，是根据《教育部关于“十二五”普通高等教育本科教材建设的若干意见》精神，为保证医药学教学需要，由全国十所高等医药院校长期工作在教学科研一线的教师共同编写，供全国各类医药院校使用的教材。

本教材遵循药理学学科的性质与任务，重点介绍药理学的基本理论、基本知识和基本技能。教材分为总论和各论两部分，总论部分全面系统介绍药理学的基本概念与共性知识，各论部分分系统介绍各器官系统的药理学，在具体章节中详细阐述各章节代表药物，列表介绍其他药物，内容精简而不失全貌。本教材在保证基本内容的前提下，突出“三基”（基本理论、基本知识、基本技能）、“五性”（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）原则，精练内容、缩减篇幅、突出重点，既有利于教，也有利于学。

本教材编委会全体成员，以保证教材质量为核心，吸收国内外同类教材的优点，密切结合各自长期教学的经验体会，整个编写过程认真负责。本教材的编写还得到了各参编院校的大力支持，清华大学出版社为本教材的顺利出版给予了帮助，在此一并表示感谢。由于时间仓促，书中难免存在不尽完美之处，如有错漏，希望广大读者提出宝贵意见，以便再版修正提高。

《药理学》编委会

2015年10月

Contents

目 录

第1篇 总 论

第1章 绪论	3
第1节 药理学的性质与任务	3
第2节 药物与药理学的发展沿革	4
第3节 药理学研究方法	5
第2章 药物效应动力学	7
第1节 药物的基本作用	7
第2节 药物剂量与剂量效应关系	10
第3节 药物的构效关系与作用机制	13
第4节 药物与受体	14
第3章 药物代谢动力学	20
第1节 药物的体内过程	20
第2节 体内药物浓度随时间变化的规律	27
第4章 影响药物作用的因素	31
第1节 药物方面的因素	31
第2节 机体方面的因素	34

第2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	39
第1节 传出神经系统分类	39
第2节 胆碱能神经传递	40
第3节 去甲肾上腺素能神经传递	41
第4节 传出神经系统的生理功能	43
第5节 传出神经系统药物的作用方式与药物分类	43
第6章 胆碱受体激动药和作用于胆碱酯酶的药物	45
第1节 胆碱受体激动药	45
第2节 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	47
第7章 胆碱受体阻断药	51
第1节 M受体阻断药	51

第2节 N_1 胆碱受体阻断药	54
第3节 N_2 胆碱受体阻断药	54
第8章 肾上腺素受体激动药	56
第1节 α 受体激动药	56
第2节 α 、 β 受体激动药	58
第3节 β 受体激动药	61
第9章 肾上腺素受体阻断药	63
第1节 α 受体阻断药	63
第2节 β 受体阻断药	65
第3节 α 、 β 受体阻断药	68
第10章 局部麻醉药	70

第3篇 作用中枢神经系统的药物

第11章 中枢神经系统药理学概论	75
第12章 全身麻醉药	79
第1节 吸入麻醉药	79
第2节 静脉麻醉药	81
第3节 复合麻醉	82
第13章 镇静催眠药	83
第14章 抗癫痫药与抗惊厥药	87
第1节 抗癫痫药	87
第2节 抗惊厥药	90
第15章 治疗中枢神经退行性疾病的药物	92
第1节 抗帕金森病药	92
第2节 治疗阿尔茨海默病药	95
第16章 抗精神失常药	98
第1节 抗精神病药	98
第2节 抗躁狂抑郁症药	102
第3节 抗焦虑药	105
第17章 镇痛药	106
第18章 解热镇痛抗炎药与抗痛风药	111
第1节 解热镇痛抗炎药	111
第2节 抗痛风药	116

第 19 章 中枢兴奋药	118	第 27 章 作用于血液及造血系统的药物	181
第 1 节 主要兴奋大脑皮质药	118	第 1 节 抗凝血药	181
第 2 节 主要兴奋延脑呼吸中枢的药物	119	第 2 节 抗血小板药	183
第 3 节 兴奋脊髓药	120	第 3 节 促凝血药	184
第 4 篇 作用于循环和血液系统的药物		第 4 节 抗贫血药	185
第 20 章 钙通道阻滞药	123	第 5 节 促白细胞增殖的药物	187
第 1 节 钙通道的类型及钙通道阻滞药的分类和作用方式	123	第 6 节 血容量扩充药	187
第 2 节 钙通道阻滞药的药理作用和临床应用	124	第 5 篇 作用于内脏系统的药物	
第 3 节 常用钙通道阻滞药	126	第 28 章 作用于呼吸系统的药物	191
第 21 章 抗高血压药	129	第 1 节 平喘药	191
第 1 节 抗高血压药分类	130	第 2 节 镇咳药	197
第 2 节 一线抗高血压药	130	第 3 节 祛痰药	199
第 3 节 其他经典抗高血压药	135	第 29 章 作用于消化系统的药物	201
第 4 节 抗高血压药的合理应用	137	第 1 节 助消化药	201
第 22 章 抗慢性心功能不全药	140	第 2 节 抗酸药及抗消化性溃疡药	201
第 23 章 抗心律失常药	148	第 3 节 泻药和止泻药	206
第 1 节 心律失常的电生理学基础	148	第 4 节 止吐药和胃肠动力药	208
第 2 节 抗心律失常药的作用机制及分类	151	第 5 节 肝胆疾病辅助用药	209
第 3 节 常用抗心律失常药	152	第 30 章 子宫平滑肌兴奋药和子宫平滑肌松弛药	212
第 4 节 抗心律失常药的用药原则及选择	157	第 1 节 子宫平滑肌兴奋药	212
第 24 章 抗心绞痛药	159	第 2 节 子宫平滑肌松弛药	214
第 1 节 抗心绞痛药的药理学基础	159	第 6 篇 作用于内分泌系统的药物	
第 2 节 抗心绞痛药的分类及常用药物	160	第 31 章 影响自体活性物质的药物	219
第 25 章 调血脂药和抗动脉粥样硬化药	166	第 1 节 组胺及组胺受体激动药	219
第 1 节 调血脂药	166	第 2 节 组胺受体阻断药	221
第 2 节 其他抗动脉粥样硬化药物	171	第 3 节 膜磷脂代谢产物类药物及其阻断药	224
第 26 章 利尿药及脱水药	173	第 4 节 5-羟色胺类药物及阻断药	227
第 1 节 利尿药	173	第 5 节 一氧化氮	228
第 2 节 脱水药	179	第 6 节 多肽类	229
		第 7 节 腺苷	231
		第 32 章 肾上腺皮质激素类药物	232
		第 1 节 糖皮质激素类药物	232

第 2 节	盐皮质激素类药	237
第 3 节	促皮质素与皮质激素抑制药	238
第 33 章	甲状腺激素与抗甲状腺药	239
第 1 节	甲状腺激素	239
第 2 节	抗甲状腺药	241
第 34 章	胰岛素及降血糖药	243
第 1 节	胰岛素	243
第 2 节	口服降血糖药	245
第 35 章	性激素类药及避孕药	249
第 1 节	性激素	249
第 2 节	性激素受体阻断药和同化激素类	252
第 3 节	避孕药	253

第 7 篇 化学治疗药物

第 36 章	化学治疗药物概论	257
第 1 节	化学治疗概述	257
第 2 节	抗菌药物的作用机制	258
第 3 节	细菌耐药性及其产生机制	260
第 37 章	人工合成抗菌药	262
第 1 节	喹诺酮类抗菌药	262
第 2 节	磺胺类和甲氧苄啶	265
第 3 节	硝咪唑类	268
第 4 节	硝基呋喃类	268
第 38 章	β -内酰胺类抗生素	270
第 1 节	药物分类、抗菌机制和耐药性	270
第 2 节	青霉素类抗生素	272
第 3 节	头孢菌素类	275
第 4 节	其他 β -内酰胺类抗生素	279
第 5 节	β -内酰胺酶抑制药	281
第 39 章	氨基糖苷类与多黏菌素类抗生素	283
第 1 节	氨基糖苷类抗生素	283
第 2 节	多黏菌素类抗生素	288
第 40 章	大环内酯类、林可霉素类与多肽类抗生素	289
第 1 节	大环内酯类抗生素	289

第 2 节	林可霉素类抗生素	292
第 3 节	糖肽类抗生素	293
第 41 章	四环素类与氯霉素类抗生素	295
第 1 节	四环素类抗生素	295
第 2 节	氯霉素类抗生素	297
第 42 章	抗真菌药及抗病毒药	300
第 1 节	抗真菌药	300
第 2 节	抗病毒药	302
第 43 章	抗结核病药及抗麻风病药	307
第 1 节	抗结核病药	307
第 2 节	抗麻风病药	310
第 44 章	抗菌药物的合理使用	312
第 45 章	抗疟药	320
第 46 章	其他抗寄生虫药	324
第 1 节	抗阿米巴病药和抗滴虫病药	324
第 2 节	抗滴虫病药	326
第 3 节	抗血吸虫病药和抗丝虫病药	326
第 4 节	抗肠蠕虫病药	327
第 47 章	抗恶性肿瘤药	329
第 1 节	抗恶性肿瘤药的药理学基础	329
第 2 节	细胞毒类抗恶性肿瘤药	334
第 3 节	非细胞毒类抗恶性肿瘤药	342
第 4 节	抗肿瘤药物的应用原则	346

第 8 篇 其 他

第 48 章	影响免疫功能的药物	351
第 1 节	免疫抑制药	352
第 2 节	免疫增强药	355
第 49 章	解毒药	359
第 1 节	金属及金属中毒的解毒药	359
第 2 节	氰化物中毒的解毒药	360
第 3 节	亚硝酸盐中毒的解毒药	361
第 50 章	基因治疗及基因工程药物	362
第 1 节	基因治疗	362
第 2 节	基因工程药物	364
药名索引		368
参考文献		377

第 1 篇 总 论

第1章 绪论

主要内容

药理学、药效学及药动学的概念，药物的定义，机体的含义，处方药与非处方药包含的范围；药物及药理学的历史沿革；

药理学研究方法，包括在体与离体实验、基础药理学研究和新药药理学研究。

第1节 药理学的性质与任务

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体间相互作用及其规律的学科。既研究药物对机体的作用及作用机制，探讨药物对机体生理功能和细胞生化活动的影响及其规律，即**药物效应动力学 (pharmacodynamics)**，简称药效学，为临床治疗疾病选择药物提供参考；也研究药物的吸收、分布、代谢、排泄过程，研究药物在机体影响下所发生的变化及其规律，即**药物代谢动力学 (pharmacokinetics)**，简称药动学，为确定药物的使用方法提供依据。

药理学中的**药物 (drug)** 指用以预防、诊断及治疗疾病的化学物质，它们通过影响机体器官的生理功能和（或）细胞的代谢活动产生作用，也包括避孕药及保健药。药物来源于天然产物提取、化学合成或生物技术生产，但药物与**食物 (food)** 和**毒物 (toxin)** 没有质的区别，只有因使用目的、使用方法、使用剂量的不同而不同。研究药物对机体毒性反应的**毒理学 (toxicology)**，也是药理学研究的重要内容之一，目前已成为专门的一门学科。药理学中的机体，包括人体和用于药理学实验研究的动物体及会引起人体疾病的病原体等。

为了规范药物的使用，临床上的药物分为处方药与非处方药，**处方药 (prescription drug)**，简称**R** 指需经过医生处方才能从药房或药店得到并要在医生监控或指导下使用的药物，一般包括：刚上市的新药（对其活性、副作用还要进一步观察）；可产生依赖性的某些药物（如吗啡类镇痛药及某些镇静催眠药等）；毒性较大的药物（如抗癌药物等）；某些疾病必须由医生和实验室进行确诊，需在医生指导下使用的药物（如治疗某些心血管疾病的药物等）。**非处方药 (non-prescription drug 或 over the counter drug, OTC)** 指为方便公众用药，在保证用药安全的前提下，经国家卫生行政部门规定或审定后，不需要医师或其他医疗专业人员开写处方即可购买的药品。一般公众凭自我判断，按照药品标签及使用说明就可自行使用的非处方药，这些药物大都属于治疗感冒、发热、头痛、咳嗽的药物和治疗消化系统疾病、关节疾病、鼻炎等过敏性疾病的药物以及一些营养补剂、维生素等。

药理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，它与主要研究药物本身的药理学学科有明显的不同。一方面药理学以生理学、生物化学、病理学、微生物学、分子生物学等为基础，构架了基础医学与临床医学之间的桥梁；另一方面药理学与生药学、植物化学、药物化学、药剂学等组成了药理学学科，是连接药理学与医学的纽带。药理学中药效学与药动学这两个方面是同时进行并相互联系的，药理学探讨这两方面的问题，其目的是阐明药物对机体有何作用，

怎样产生这些作用,药物在体内是如何变化的,以充分发挥药物的治疗作用,防治不良反应,帮助医药卫生工作者在临床上更好地合理使用药物,以及为寻找新的药物,继承和发扬祖国的中医药事业提供实验依据和基本理论。

学习药理学的主要目的是要理解药物有什么作用,为什么会产生这些作用及如何充分发挥药物的临床疗效,尽量避免其不良反应,并了解药物在发挥疗效的过程中药物与机体间的相互影响。学习时首先要全面系统地掌握药理学总论中的共性知识和一般规律,对概念的理解要正确清晰;然后掌握各章节代表药物的全面知识,包括药物的化学结构与来源、体内过程、药理作用及作用机制、临床用途和不良反应等,特别要注意的是一些药物的特殊知识点,要清楚其同类药物类别,熟悉其各自特点;通过寻找各种规律,注意相互之间的关联,抓住重点以点带面,注重实验验证和技能训练,理论联系实际。

第2节 药物与药理学的发展沿革

人类为了更好地生存,在与大自然的长期接触中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等,这是药物发现的源始。这些日常生活的实践经验有不少流传至今,人们有意识地去寻找新药,如“神农尝百草”,但更多的是将民间医药实践经验的累积和流传集成本草,这在中国、埃及、希腊、印度等典籍中均有记载,例如公元1世纪前后我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯纸草书》(Ebers'Papyrus)等,明朝李时珍的《本草纲目》更是药物发展史上的一个巨大贡献,是我国传统医学的经典著作,是现今研究中药必读的书籍。

欧洲文艺复兴时期后,人们的思维开始摆脱宗教束缚,认为事各有因,客观观察都可以认识。英国解剖学家 W.Harvey (1578—1657) 发现了血液循环,开创了实验研究新纪元;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,得出天然药物都有其活性成分,选择作用于机体某个部位引起典型反应的客观结论,这一结论以后被德国化学家 F.W.Serturmer (1783—1841) 首先从罂粟中分离提纯吗啡所证实;18世纪后期英国工业革命促进了工业生产,也带动了自然科学的发展,其中有机化学及药物化学的发展,从植物药中不断提纯其活性成分,得到纯度较高的药物,如19世纪二三十年代从金鸡纳树的树皮中提取了奎宁,从洋金花及颠茄中提取了阿托品等,以后还开始了人工合成或半合成药物,均为药理学研究提供了大量的物质基础,药理学就是这样伴随着科学技术的发展而诞生形成。

药理学作为独立的学科始于德国 R.Buchheim (1820—1879) 建立的第一个药理实验室及其写出的第一本药理教科书,他也是世界上第一位药理学教授。其学生 O.Schmiedeberg (1838—1921) 继续发展了实验药理学,开始研究药物的作用部位,该学科被称为器官药理学。英国生理学家 J.N.Langley (1852—1925) 提出的受体理论,现已被证实是许多特异性药物作用的关键机制,此后药理学得到了飞速发展。

20世纪40年代开始,出现了许多前所未有的药理新领域及新药,如青霉素的发现使化学治疗进入抗生素时代,抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药等促进了各组织系统或器官药理学的形成,并出现了许多新的学科分支,如生化药理学、分子药理学、神经药理学、免疫药理学、遗传药理学、时辰药理学和临床药理学等,分别从不同方面研究药物与机体间相互作用。50年代,发现DNA双螺旋结构后,分子生物学、生物工程技术的迅速发展,使生命科学及药理学能从生物大分子角度探讨生命现象和药物作用的本质。

近年来药动学的发展使临床用药从经验发展为科学计算,并促进了生物药学(biopharmaceutics)的发展;药效学方面在逐渐向微观世界深入,在阐明药物作用的分子机制并促进分子生物学发展的同时,转向基于系统生物学的理论,对生物系统进行网络分析,选取特定

信号节点进行多靶点药物分子设计的新学科网络药理学 (network pharmacology), 加快了新药的研发速度。

新药筛选过去主要是依靠实践经验, 现在可以根据有效药物的植物分类学找寻近亲品种进行筛选或从有效药物化学结构与药理活性关系推断, 定向合成系列产品, 然后进行药理筛选。近年来对机体内在的抗病物质 (蛋白成分), 用 DNA 基因重组技术获得了大量所需蛋白药物。此外, 还可对现有药物进行化学结构改造 (半合成) 或改变剂型, 也可获得疗效更好、毒性更小或应用更方便的药物。展望未来, 药理学中各分支学科将不断分化, 研究将不断深入, 将针对疾病的根本原因, 发展病因特异性药物治疗, 那时将能进一步做到药到病除。

我国药理学的研究主要是围绕天然药物的有效成分而展开的, 最早始于 20 世纪 20 年代, 如从中药麻黄中提取并获得麻黄碱单体成分, 进行了其平喘作用及其作用机制的研究, 但进展缓慢。50 年代开始, 我国药理学研究才逐步进入正轨, 并取得了很大的成就, 如探明了吗啡的作用部位是在中枢, 研制了安全有效的治疗血吸虫病药——吡喹酮等。在中药药效物质的研究中, 获得了洋角拗苷、黄夹苷等强心甘, 罗通定等镇痛药, 川芎嗪等扩张血管药, 喜树碱、紫杉醇等抗肿瘤药; 尤其是从中药青蒿中获得了抗疟药物——青蒿素, 并系统研究了这些药物的作用及其机制, 为人类治疗这些疾病带来福音, 也极大地推动了中医药的现代化, 推动着中医药走向世界。

第3节 药理学研究方法

药物的药理作用基于实验获知或由实验来验证, 药理学中所有理论的形成都基于实验, 药理学的方法是实验性的, 即在经过缜密的设计、严格控制条件下, 观察药物与机体或其组成部分的相互作用规律并分析其客观作用原理。药理学研究分为基础药理学研究和新药药理学研究, 基础药理学研究又分为实验药理学研究、实验治疗学研究和药动学研究, 新药药理学研究又分为临床前药理试验和临床药理研究。从新药的发现直至应用于临床, 药理学研究是其最关键的步骤之一, 在确认其安全性和有效性的基础上, 经国家相关部门严格审批, 获批准后才可进入临床应用。

一、基础药理学研究

基础药理学研究的对象主要是动物, 其研究方式可分为在体实验 (in vivo) 和离体实验 (in vitro), 前者是在机体内的实验, 观察药物对机体整体的影响, 获取药物对机体的系统作用; 后者是用机体的某一离体器官、组织、细胞或亚细胞进行的体外实验, 甚至在试管内进行试验, 常用于观察药物对某特定组织器官的作用和药物作用机制的分析。

1. 实验药理学研究 实验药理学中使用的动物为清醒或麻醉的健康动物或以脏器官、组织、细胞、亚细胞、酶或受体等为研究对象, 观察药物对机体的作用及作用机制, 探寻药物作用的规律, 分析其临床上可能的用途或毒性反应。

2. 实验治疗学研究 人类疾病千变万化, 仅对正常的动物加以研究, 很难解决药理学研究中的众多问题。实验治疗学是在实验药理学的基础上, 对正常的动物施加相应的处理, 打造类似于人类临床疾病的动物疾病模型, 再观察药物对整体动物的治疗效果, 或对疾病模型动物的器官、组织、细胞、亚细胞、酶或受体等的影响, 获取药物对特定病症的治疗作用及其机制。

3. 药动学研究 研究药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄过程及其影响因素, 主要是通过观察药物在动物血液中的药动学参数变化来了解其进入机体的具体情况及其规律。

二、新药药理学研究

国家《新药审批办法》规定,新药指未曾在我国境内上市销售的药品,已生产的药品,凡增加新的适应证、改变给药途径和改变剂型的亦属于新药。新药的研究过程大致可分为三个阶段,即临床前研究、临床研究和上市后药物监测,其临床前研究包括药学(生产工艺、质量控制和稳定性等)研究和药理学、毒理学研究。

(一) 临床前药理试验

临床前药理试验(**preclinical pharmacological test**)是决定新药是否有必要进入临床研究而开展的试验,一般是在动物身上进行试验,主要包含药效学、一般药理学、药动学和毒理学四个方面的研究内容。

针对一个有可能发展成为新药的化合物,药效学研究是运用各种技术手段,充分了解该化合物对生命体的作用及其特点。因此,药效学研究是选择能反映药物作用本质及治疗指征的试验动物疾病模型和筛选标准进行试验观察,既不能漏筛有苗头的新化合物,也不宜出现药物的低水平重复研究。一般药理学研究指对主要药效学作用以外的广泛药理作用研究,包括药物对神经系统、心血管系统、呼吸系统及其他可能相关系统的作用,除了可以比较全面地了解药物对机体重要生理功能的影响,还可发现其可能存在的新作用或新用途等。药动学研究目的是了解药物在动物体内的动态变化规律及其特点,包括药物的吸收、分布、代谢、排泄过程,获取其药动学参数,为新药的临床合理用药提供参考。毒理学研究则是研究新药对机体可能存在的伤害情况,毒理学研究的内容和试验方法是新药安全性评价的主要内容和手段,包括全身性或局部用药的毒性试验、急性及慢性毒性试验、特殊毒性试验和依赖性试验等。毒理学研究的目的是保证新药临床用药的安全,在实验中应努力寻找受试药物可能存在的毒性反应,毒性作用的靶部位、剂量范围、可恢复性和防治办法。

(二) 临床药理研究

我国与大多数国家一样,新药的临床药理研究(**clinical pharmacological research**)分为四期。Ⅰ期临床试验是在正常成年志愿者身上进行的初步药理学及人体安全性试验,观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学,为制定给药方案提供依据;Ⅱ期临床试验是新药临床治疗效果的初步探索试验,在新药适应证患者的身上对新药的有效性及安全性做出初步评价,并推荐临床给药剂量;Ⅲ期临床试验是新药批准上市前,扩大的多中心临床试验,目的在于对新药的有效性、安全性进行社会性考察;Ⅳ期临床试验是上市后在社会人群大范围内继续进行的受试新药安全性和有效性评价,在广泛长期使用的条件下考察药物的疗效和不良反应,也叫售后监测。

思考题

1. 简述药理学、药效学、药动学的定义以及药理学与其他相关学科的关系。
2. 什么是药物?药物、食物与毒物三者间有哪些区别?
3. 在临床实践中,处方药与非处方药的使用有何不同?
4. 简述获取新的药理学知识与理论的方法及手段。

第2章 药物效应动力学

主要内容

药物的基本作用，药物作用的二重性，不良反应的概念和分类；

药物的量效关系与构效关系、效能、效价、半数有效量、半数致死量、治疗指数等概念；

受体的概念、基本特性，受体调节类型，作用受体药物的特点。

药物效应动力学 (pharmacodynamics)，简称药效学，研究药物对机体的作用及作用机制，阐明药物防治疾病的规律。主要包括药物的作用、作用原理、量效关系、临床用途 (适应证)、不良反应和禁忌证等；为临床针对特定疾病选择最佳治疗药物提供依据。

第1节 药物的基本作用

一、药物作用与药理效应

药物作用 (drug action) 指药物对机体细胞或生物大分子的直接作用；药理效应 (pharmacological effect) 是药物作用的结果，是机体生理、生化功能或形态变化的具体表现。比如肾上腺素激动心脏 β 受体是其药理作用，而因 β 受体激活，引起心率加快，则是其药理效应。

药物作用使机体功能提高或增强称为兴奋 (excitation)，使机体功能降低或减弱称为抑制 (inhibition)。儿茶酚胺类药物加快心率，增强心肌收缩力是兴奋作用，苯二氮草类药物镇静催眠是抑制作用。

二、药物作用的方式

药物直接对它所接触的分子、器官、组织、细胞等最初产生的作用称为直接作用 (direct action)。药物在直接作用后所产生的进一步作用称为间接作用 (indirect action)。如洋地黄类药物增强心肌收缩力是直接作用；而由心功能改善、心排血量增加使肾血流量增加，进一步使尿量增加的作用则是间接作用。间接作用还表现在药物直接作用后，机体整体所产生的反射性或生理性调节的结果，如去甲肾上腺素直接收缩血管升高血压，进而反射引起心率减慢。

药物被吸收入血之前直接在用药部位发挥的作用称为局部作用 (local action)。如口服硫酸镁在肠道内产生的泻下作用。而药物被吸收入血并分布到机体各部位后产生的作用称为全身作用或系统作用 (general action or systemic action)，如口服地高辛所产生的强心作用。

三、药物作用的特异性和选择性

药物作用的特异性 (specificity) 指药物在与作用部位的靶位结合发挥作用时，具有专一性的对应关系，它取决于药物和靶点的化学结构，是决定药物产生何种作用的关键；药物作用的选择性 (selectivity) 指药物对机体不同组织器官的作用有无或作用强弱有差异，不同药物的选择性可

能有很大的差异,如洋地黄类药物对心脏有高度的选择性;但药物的选择性是相对的,同一药物的选择性往往随用药剂量的增加而降低。特异性强的药物不一定意味着药理作用的选择性高,二者不一定平行,例如特异性强的阿托品仅阻断 M 胆碱受体,但其选择性并不高,对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经系统都有作用,而且有的兴奋,有的抑制。作用特异性强和(或)选择性高的药物临床应用时针对性较好,反之,作用广泛的药物针对性差,临床应用时副作用较多。

四、药物作用的二重性

药物在发挥其治疗作用的同时,有时还会产生对机体不利的不良反应,这就是药物作用的二重性(duality),即药物既能治病,也可能致病。

(一) 治疗作用

凡与用药目的相符,产生防治疾病效果的作用称为治疗作用(therapeutic action)。根据治疗的目的和效果,通常可将治疗作用分为对因治疗和对症治疗。

1. 对因治疗(etiological treatment) 又称治本,用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病的药物治疗,如抗生素抑制或杀死体内的致病菌,复合维生素用以补充体内维生素不足等均属对因治疗。

2. 对症治疗(symptomatic treatment) 又称治标,指以改善疾病症状为用药目的的药物治疗,如以解热镇痛药降低高热患者过高的体温,以镇痛药解除患者疼痛,以抗高血压药控制患者的血压等均属对症治疗。

对症治疗不能根除病因,可是对诊断未明或病因明确但暂时无法根治的疾病却是必不可少的。在某些急危重症如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时,对症治疗可消除患者痛苦、维持生命,为进一步对因治疗赢得时间,此时的对症治疗比对因治疗更为迫切。在临床实践中,应该坚持以“急则治其标,缓则治其本,标本俱急,标本同治”的治疗原则,合理处理对因和对症治疗,两者相得益彰,才能更好地服务于临床。

(二) 不良反应

药物在治疗疾病过程中,出现不符合用药目的,并给患者带来不适或痛苦的反应统称为药物的不良反应(adverse reaction)。药物的不良反应多数是药物固有作用的延伸,在一般情况下是可以预知的,但不一定能避免。少数较严重的不良反应为机体组织、器官等结构或功能的损害,较难恢复,并伴有临床过程的疾病,称为药源性疾病(drug induced disease),例如庆大霉素引起神经性耳聋,胼屈嗪引起红斑狼疮等。

药物不良反应的产生主要取决于药物的理化性质、剂型、剂量、给药速率和途径等,也有一些反应取决于患者的遗传、生理和病理变异等,还有一些不良反应是两者叠加的结果。根据不良反应的性质和特点,通常将不良反应分为副作用、毒性反应、后遗效应、继发反应、变态反应、特异质反应、药物依赖性等。

1. 副作用(side reaction) 指在治疗剂量下,药物产生的与治疗目的无关的不适反应,也称为副反应。副作用的症状一般较轻,不太严重,多可自行恢复,但是难以避免。药物产生副作用的原因主要是由于药物的选择性低,作用广泛,涉及多个效应器官,当某一效应用作治疗目的时,其他效应就成为了副作用;而且,药物的治疗作用与副作用可随着临床用药目的的不同而变化,例如阿托品阻断 M 胆碱受体,可松弛胃肠道平滑肌,用于解除胃肠痉挛,同时也可有抑制腺体分泌、兴奋心脏引起口干、心悸等副作用;当然,如在麻醉前应用阿托品,则抑制腺体分泌就是治疗作用,而胃肠道平滑肌松弛、兴奋心脏导致的便秘、心悸等反应就是副作用。

2. 毒性反应(toxic reaction) 毒性反应指药物用药剂量过大或蓄积过多时发生的机体损害

性反应，一般比较严重，危害性大。药物的毒性反应主要体现在对机体神经、消化、心血管、免疫等系统，特别是对肝、肾等组织器官的功能性或器质性损害，可危及生命。根据毒性反应产生的特点，毒性反应分为急性毒性、慢性毒性和特殊毒性反应，急性毒性主要指因剂量过大而立即发生的损害，大多损害循环、呼吸及神经系统功能；慢性毒性指长期用药后，药物在体内蓄积而逐渐发生的损害，大多是损害肝、肾、骨髓、血液和内分泌等系统；特殊毒性反应指用药后细胞的遗传基因发生改变所引起的反应，有致癌（**carcinogenesis**）、致畸胎（**teratogenesis**）、致突变（**mutagenesis**）等，如20世纪60年代德国应用沙利度胺（反应停）缓解妇女妊娠初期反应，结果造成众多胎儿畸形，后果极其严重。

企图增加剂量或延长疗程以达到药物的治疗目的是有限的，过量或长期用药是十分危险的。毒性反应在性质上和程度上与副作用不同，毒性反应是可以预知，也是应该避免发生的，在临床用药时应当严格掌握用药剂量和疗程，定期监测，以防止毒性反应的出现。

3. 后遗效应（**residual effect**）指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如服用异丙嗪等组胺 H_1 受体阻断药后，次日早晨仍有嗜睡、乏力等现象。

4. 继发反应（**secondary reaction**）是药物发挥治疗作用后所引起的不良后果，也称为治疗矛盾，有时也会出现在用药后期。如长期使用四环素导致的二重感染，就是在长期使用四环素等广谱抗生素后，可使一些敏感的细菌被抑制或杀灭，肠道菌群的共生环境被破坏，而另外一些对药物不敏感的细菌（包括真菌）就会乘机大量繁殖，造成新的感染。

5. 变态反应（**allergic reaction**）指少数人对某些药物产生的病理性免疫反应，为一类不正常的免疫反应，发生在少数过敏体质的患者，也称过敏反应（**hypersensitive reaction**）。药物变态反应的产生往往与药物的基本作用、使用剂量及疗程无关，即使在远远低于治疗量时也可发生严重的反应，药理拮抗药救治亦无效。

根据药物变态反应产生的部位、特征的不同，通常将变态反应分为四种类型：过敏反应、溶细胞反应、免疫复合物反应和迟发型变态反应。它们的临床反应严重程度差异很大，大多表现为药热、哮喘、皮疹、水肿、溶血性贫血等，严重时可有造血系统抑制、肝肾功能损害，甚至还可引起休克死亡。变态反应可能只有一种症状，也可能同时出现多种症状；停药后反应逐渐消失，再用时可能再发；致敏物质可能是药物本身，也可能是其代谢物，或是药剂中的杂质；临床用药前常做皮肤过敏试验，但仍有少数假阳性或假阴性反应；可见这是一类非常复杂的药物反应。如青霉素作为半抗原在少数过敏体质患者体内可与机体蛋白结合成为全抗原，使体内产生相应的抗体，这种患者再次接触青霉素会产生严重的过敏性休克。

6. 特异质反应（**idiosyncratic reaction**）少数特异体质患者对某些药物反应特别敏感，反应性质也可能与常人不同，但与药物固有的药理作用相关，反应严重程度与剂量成比例，药理拮抗药救治可能有效。这种反应不是免疫反应，而是一类机体先天性遗传异常所致的反应，例如先天性血浆胆碱酯酶缺乏者在使用骨骼肌松弛药氯琥珀胆碱（司可林）时会出现呼吸肌麻痹、严重窒息的特异质反应。

7. 药物依赖性（**drug dependence**）指患者在连续使用某种药物以后，产生一种依附或不能停用的渴求现象，如果停药，患者会发生主观或肉体上的不适感觉，主观需要再次连续用药。根据药物对人体所产生的依赖和危害程度不同，可分为生理依赖性和精神依赖性。生理依赖性（**physical dependence**），也称成瘾性（**addiction**），主要指某些药物在反复使用中对机体产生的适应性改变，形成在药物作用下的新的平衡状态，一旦中断用药，机体可出现一系列严重反应，比如严重失眠、头晕、剧烈头痛，以及出现严重的生理功能紊乱等，使人感到非常痛苦，称为戒断症状（**abstinence syndrome**）。用药者为了避免戒断症状，就必须反复定时用药，并且不断加大剂量，使其终生离不开这类药物，为了获取这类药物，有时会不择手段，甚至可出现身不由己而走