



面向21世纪课程教材

Textbook Series for 21st Century

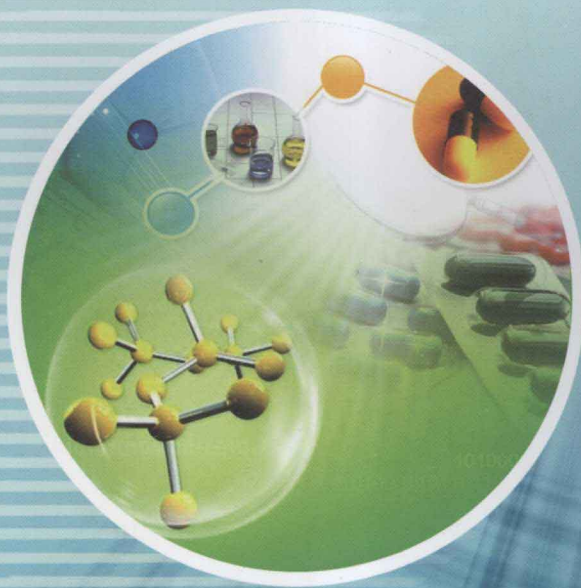
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、
检验、护理、法医等专业使用

药理学

第3版

◎陈建国 主编



科学出版社

(R-3603.0101)

www.sciencep.com

ISBN 978-7-03-029917-8



9 787030 299178 >

科学出版社 高等医学教育出版分社

E-mail: med-edu@mail.sciencep.com

电话: 010-64033532 64006466

定价: 59.80 元

面向 21 世纪课程教材
Textbook Series for 21st Century
全国高等医药院校规划教材

供临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业使用

药 理 学

第 3 版

陈建国 主 编

科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

全书由九篇组成,总计 50 章,即药理学总论,作用于传出神经系统药物,作用于中枢神经系统药物,影响自体活性物质的药物,作用于肾脏和心血管系统的药物,作用于内脏和血液系统的药物,作用于内分泌系统的药物,化学治疗药物,影响免疫功能的药物。本书在多数章节介绍了药物的来源及药物研究的发展史;在药物作用的机制方面,增加了一些新理论和新进展;同时对近年问世的药物做了介绍。未单列各药的用法和用量。为适应双语教学的需要,本书在每章前增加了英文要点,以提高学生学习专业外语的兴趣。为便于理解和记忆,本书在图表的关键部位及其他重点部分均以套色印刷。

本教材以全日制 5 年制医学专业为主体,兼顾其他学制和专业教学。

图书在版编目(CIP)数据

药理学 / 陈建国主编. — 3 版. — 北京:科学出版社
(面向 21 世纪课程教材·全国高等医药院校规划教材)

ISBN 978-7-03-029917-8

I. 药… II. 陈… III. 药理学-医学院校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 001762 号

责任编辑:邹梦娜 李国红 / 责任校对:邹慧卿

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>

北京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

*

2002 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2010 年 12 月第 三 版 印张:25 1/2

2010 年 12 月第十三次印刷 字数:919 000

印数:38 001—43 000

定价:59.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

面向 21 世纪课程教材《药理学》 (第 3 版)编写人员名单

主 编	陈建国(华中科技大学同济医学院)	
副 主 编	胡 刚(南京医科大学)	王嘉陵(华中科技大学同济医学院)
	周黎明(四川大学华西医学中心)	
编审委员会	江明性(华中科技大学同济医学院)	包定元(四川大学华西医学中心)
	钱家庆(华中科技大学同济医学院)	姚伟星(华中科技大学同济医学院)
	向继洲(华中科技大学同济医学院)	
编 委	(以姓氏拼音为序)	
	包定元(四川大学华西医学中心)	陈 虹(石河子大学)
	陈建光(北华大学医学院)	陈小平(中南大学湘雅医学院)
	董 志(重庆医科大学)	郭莲军(华中科技大学同济医学院)
	郝丽英(中国医科大学)	蒋袁絮(宁夏医学院)
	金满文(华中科技大学同济医学院)	林 原(大连医科大学)
	刘艳霞(天津医科大学)	娄建石(天津医科大学)
	吕延杰(哈尔滨医科大学)	钱家庆(华中科技大学同济医学院)
	乔海灵(郑州大学)	沈甫明(第二军医大学)
	石刚刚(汕头大学医学院)	石京山(遵义医学院)
	汪 晖(武汉大学医学院)	王 芳(华中科技大学同济医学院)
	王贵林(长江大学医学院)	王建刚(河南科技大学医学院)
	魏尔清(浙江大学医学院)	吴基良(咸宁学院)
	吴勇杰(兰州大学医学院)	吴周环(九江学院医学院)
	徐江平(南方医科大学)	徐 庆(桂林医学院)
	杨俊卿(重庆医科大学)	杨玉梅(包头医学院)
	臧伟进(西安交通大学医学院)	曾繁典(华中科技大学同济医学院)
	曾 靖(赣南医学院)	张岫美(山东大学医学院)
	郑卫红(三峡大学医学院)	
编写秘书	王 芳(华中科技大学同济医学院)	肖军花(华中科技大学同济医学院)

第3版前言

自教育部面向21世纪课程教材《药理学》第1版(2002年)和第2版(2007年)出版以来,已跨过了国家“十五”和“十一五”规划的10年。为适应国家“十二五”科技发展的需要,以及进展迅速的药理学研究,不断深入的药理学教学观念、手段和内容改革,根据前两版教材中提出的宝贵意见和建议,完成了面向21世纪课程教材《药理学》第3版的编写工作。

本版编写的精神与前两版一致,在坚持体现三基、五性、三特定的基础上,对部分章节的药物进行了更新,在药物作用的机制方面,增加了一些新理论和新进展;同时对近年问世的药物做了介绍,并增加了主要药物的别名。

本版教材在章节编排上做了增补和调整,全书由九篇组成,总计50章。增设“影响免疫功能的药物”一篇,鉴于利尿药在心血管疾病治疗中的地位越来越重要,将“利尿药与脱水药”一章调至作用于心脏和血管药物之前,并将该篇名称改为“作用于肾脏和心血管系统的药物”。

本书在编写过程中得到了各位编委及所在单位的鼎力支持,确保教材按期完成。华中科技大学同济医学院钱家庆教授、姚伟星教授为本书的编写提出了很多宝贵意见。华中科技大学同济医学院药理学系的老师为本书文字纠错和修改、英文编辑和校对等做了大量工作。科学出版社编辑为本书出版提供了保证,在此一并致谢。

限于我们的学识和水平,加之时间仓促,不足之处在所难免,恳请各位读者批评指正。

陈建国 胡 刚 王嘉陵 周黎明

2010年10月

第1版前言

教育部面向21世纪课程教材《药理学》第1版于2002年8月出版,迄今已逾5年。5年来,药理学研究进展迅速,药理学教学观念、教学手段、教学内容和课程结构的改革和创新不断深入。为了适应新形势的需要,根据各兄弟院校使用第1版教材中提出的宝贵意见和建议,来自全国30所高等医药院校的药理学工作者,在较短时间内完成了面向21世纪课程教材《药理学》第2版的编写工作。

本着继承我国药理学教学的传统优势,同时吸收国外药理学教学先进经验的宗旨,本版在第1版的基础上根据近年国内外药理学的新进展,对第2版内容进行了修订、增补。本教材是以全日制5年制医学专业为主体,兼顾其他学制和专业教学,遵循国家教育部提出的“系统性、科学性、先进性、实用性和完整性”原则,坚持体现三基(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)、三特定(特定的对象、特定的要求、特定的限制)的特点,力争基础性和前沿性相结合,基本原理和新进展相结合。

本版教材在章节编排上做了增补和调整,全书由八篇组成,总计五十章,增设“中枢神经系统药理学概论”一章,“钙通道阻滞药”未单列一章,仅作为一节,列入第27章中。将“解热镇痛抗炎药”、“抗变态反应药”、“免疫功能调节药”列入“影响自体活性物质与免疫功能的药物”一篇中。在章节排列顺序上,考虑到影响自体活性物质的药物涉及药理学的许多内容,因此将此篇前移。鉴于利尿药在心血管疾病治疗中的地位越来越重要,将“利尿药及脱水药”一章调至“作用于心脏和血管系统的药物”最前,以便于学生学习。

本书在多数章节介绍了药物的来源及药物研究的发展史;在药物作用的机制方面,增加了一些新理论和新进展;同时对近年问世的药物也做了一些介绍。在镇痛药章节中增加药物依赖性与药物滥用的相关知识。未单列各药的用法和用量。书中涉及的一些药物的剂量、用法及注意事项等仅供参考,用药时请参考临床用药相关资料。

为适应双语教学的需要,本书在每章前增加了英文要点,以提高学生学习专业外语的兴趣。为便于理解和记忆,本书在版面上进行了较大改革,图表的关键部位及其他重点部分均以套色印刷。

除吸收第1版及国内外其他药理学教材的精华外,还参考了以下药理学参考书:《中华人民共和国药典》(2005年版)、Goodman & Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (11th ed, 2006)、Katzung's, *Basic and Clinical Pharmacology* (10th ed, 2007)等。

本书的第1版为本版修订打下了良好基础,谨向第1版主编向继洲教授及各位编者表示衷心感谢。八十六岁高龄的江明性教授为本书作序,鼓励良多,对此全体编者深表敬意和谢意。

本书在编写过程中得到了各位编委及所在单位的鼎力支持,确保教材按期完成。四川大学华西医学中心包定元教授和华中科技大学同济医学院江明性教授、钱家庆教授、姚伟星教授、曾繁典教授、向继洲教授等审阅了全书,提出了很多宝贵意见。华中科技大学同济医学院药理学系的老师为本书文字纠错和修改、英文编辑和校对等做了大量工作。科学出版社编辑为本书出版提供了保证,在此一并致谢。

限于我们的学识和编写水平,加之时间仓促,不足之处在所难免,恳请各位读者批评指正。

陈建国 胡 刚 王嘉陵 周黎明

2007年7月

目 录

第一篇 药理学总论

第一章 绪论	(1)	第四章 影响药物效应的因素及合理用药原则	(31)
第二章 药物效应动力学	(5)		
第三章 药物代谢动力学	(16)		

第二篇 作用于传出神经系统的药物

第五章 传出神经系统药理概论	(39)	第九章 作用于神经肌肉接头和自主神经节的药物	(63)
第六章 胆碱受体激动药	(48)		
第七章 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	(53)	第十章 肾上腺素受体激动药	(66)
第八章 M胆碱受体阻断药	(59)	第十一章 肾上腺素受体阻断药	(75)

第三篇 作用于中枢神经系统的药物

第十二章 中枢神经系统药理学概论	(82)	第十七章 抗中枢神经系统退行性疾病药	(110)
第十三章 局部麻醉药	(90)	第十八章 抗精神失常药	(116)
第十四章 全身麻醉药	(94)	第十九章 阿片类镇痛药、药物依赖性与药物滥用	(125)
第十五章 镇静催眠药	(99)		
第十六章 抗癫痫药与抗惊厥药	(105)		

第四篇 影响自体活性物质的药物

第二十章 解热镇痛抗炎药	(135)	第二十一章 抗变态反应药	(143)
--------------------	-------	--------------------	-------

第五篇 作用于肾脏和心血管系统的药物

第二十二章 利尿药与脱水药	(149)	第二十五章 抗慢性心功能不全药	(175)
第二十三章 作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物	(157)	第二十六章 抗心肌缺血药	(187)
第二十四章 抗心律失常药	(165)	第二十七章 调血脂药和抗动脉粥样硬化药	(200)
		第二十八章 抗高血压药	(208)

第六篇 作用于内脏和血液系统的药物

第二十九章 作用于呼吸系统的药物	(218)	第三十一章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	(240)
第三十章 作用于消化系统的药物	(224)	第三十二章 作用于血液及造血器官药	(249)

第七篇 作用于内分泌系统的药物

第三十三章 肾上腺皮质激素类药物	(259)	第三十五章 甲状腺激素和抗甲状腺药	(273)
第三十四章 胰岛素及口服降血糖药	(267)	第三十六章 性激素类药物与避孕药	(279)

第八篇 化学治疗药物

第三十七章 抗菌药物概论	(289)	第三十八章 β -内酰胺类抗生素	(298)
--------------------	-------	------------------------------	-------

第三十九章 大环内酯类、林可霉素类及其他 抗生素	(309)	第四十四章 抗结核病药及抗麻风病药	(346)
第四十章 氨基苷类及多黏菌素类抗生素 ...	(315)	第四十五章 抗疟药	(352)
第四十一章 四环素类及氯霉素类抗生素 ...	(322)	第四十六章 抗阿米巴病药及抗滴虫药	(357)
第四十二章 人工合成抗菌药	(326)	第四十七章 抗血吸虫病药和抗丝虫病药 ...	(360)
第四十三章 抗真菌药及抗病毒药	(337)	第四十八章 抗肠蠕虫药	(362)
		第四十九章 抗肿瘤药	(365)

第九篇 影响免疫功能的药物

第五十章 免疫调节药	(381)
中英名词对照索引	(389)

第一篇 药理学总论

第一章 绪 论

- Pharmacology is a study of the interaction of drugs with living systems.
- Drugs may broadly refer to the substances that act on living systems at the chemical (molecular) level; drugs could be used for the treatment, diagnosis, prevention of disease, or for planning reproduction, and bring benefit to the patients or the recipients.
- Pharmacology consists of two basic aspects: pharmacodynamics and pharmacokinetics. Pharmacodynamics describes the actions and mechanisms of a drug on living systems, e. g. the relationship between the drug concentration and the magnitude of effect. Pharmacokinetics describes the fate of a drug, especially includes absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs. Knowledge of both pharmacodynamics and pharmacokinetics is essential to understand what drugs do, and how they do it.

一、药理学的性质与任务

药理学(Pharmacology)由希腊文 pharmakon(药物)和 logos(学)组成,它是以基础医学中的生理学、生物化学、病理学、病理生理学、微生物学、免疫学和分子生物学等为基础,研究药物与机体(包括病原体)相互作用及作用规律的学科,为防治疾病、合理用药提供基本理论、基本知识和科学的思维方法,是连接基础医学与临床医学、医学与药学的桥梁。以药理学为理论基础的药物治疗学是研究疾病防治中药物的具体应用问题,是药理学理论在临床上的实际应用。

药物(drug)是指能够影响机体(包括病原体)功能和(或)细胞代谢活动,用于疾病的治疗、预防和诊断,以及计划生育等方面的化学物质。古代药物来源于天然物质,包括植物、动物和矿物质。现代药物则主要来自天然物质中有效成分和人工合成的化学物质。近年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(monoclonal 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。药物和毒物之间无严格界限,毒物是指在较小剂量对机体产生有害作用,损害人体健康的化学物质,任何药物剂量过大或用药时间过长都可产生毒性反应。毒理学(Toxicology)是研究化学物质(包括药物、工业污染物、天然有机的和无机的毒物等)对生物机体的不良作用,也属于药理学范畴。

药理学研究内容包括:①药物效应动力学(Phar-

macodynamics,PD)简称药效学,研究药物对机体的作用及作用机制等;②药物代谢动力学(Pharmacokinetics,PK)简称药动学,研究机体对药物的作用,包括药物在体内的吸收、分布、代谢及排泄过程,特别是血药浓度随时间变化的规律。

药理学的学科任务包括:①阐明药物与机体相互作用的基本规律和原理,作为药物治疗学的基础,为指导临床合理用药,发挥药物最佳疗效、防治不良反应提供理论依据;②发现药物靶点,研究开发新药,发现药物新用途。药效学和药动学是新药研究、开发工作中的重要组成部分,为临床正确、合理使用药物提供科学依据;③为阐明生物机体的生理、生物化学及病理过程提供重要的理论依据和研究方法,推动生命科学的发展。

二、药理学发展简史

从远古时代起,人类从生产、生活的经验中认识到某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,在与疾病斗争中,积累了丰富的医药实践经验。药物的历史可追溯到五、六千年以前,人类从尝试各种食物时遇到毒性反应后,寻找解毒物开始,如饮酒止痛、大黄导泻,柳皮退热等,这是药物发展的最初阶段。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、巴比伦、印度和中国最早的药物学著作。我国早在公元一世纪前后就有《神农本草经》(Shen Nong's Herbal Classic),全书收载药物365种,其中不少药物,如人参、甘草、当归、麻黄、大黄等仍沿用至

今。唐代的《新修本草》是我国第一部政府颁发的药典,收载药物 884 种。明朝医药学家李时珍历时 27 载,汇集 16 世纪以前 800 余种先贤典籍,完成《本草纲目》(*Compendium of Materia Medica*)这一医药巨著,全书约 190 万字,共 52 卷,收载药物 1892 种,方剂 11000 余条,插图 1160 幅。这部巨著已被译成英、日、朝、德、法、俄及拉丁七种文本,广为流传,至今仍是医药领域的重要参考书。

现代药理学起源于 19 世纪初欧洲。随着化学和生理学研究的发展,欧洲医药学研究进入一个崭新的阶段,发生了本质性的变革。首先是化学的发展把药物从复杂的粗制剂发展成为化学纯品,解决了药理学研究中的精确定量、重复给药的问题。如 1803 年德国药剂师 Friedrich Wilhelm Adam Sertürner 从鸦片中提取得到咖啡因并证明其有镇痛作用;1819 年法国 Francois Magendie 从马钱子中提取土的宁,并确定其作用部位为脊髓;1823 年从金鸡纳树皮中分离得到奎宁,1833 年从颠茄及洋金花中提取得到阿托品等。而生理学理论和方法的建立为药理学的发展奠定了科学基础,进而发展出生物鉴定法,使药效学研究具备了定量的概念和方法。早在 16 世纪初,被誉为“药理学”之父的瑞士医生 Johann Jakob Wepfer 首次采用动物实验研究药物的药理、毒理作用。被誉为“实验医学之父”的法国生理学家 Claude Bernard 于 1856 年证实箭毒的作用部位在神经肌肉接头,这是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 于 1847 年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,并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。上述植物化学和解剖、生理相结合的成果为零散的以机能指标为主的药物作用研究逐渐成为一门独立的药理学学科提供了支撑条件。由从事纯生理学研究分化出来的一些学者,开始用生理学的方法研究药物提取成分的效应和毒性,成为了药理学学科的先驱。德国首位药理学教授 Oswald Schmiedeberg 携其来自世界各地的门生,开始研究药物的代谢,在离体组织和麻醉动物上进行药理研究工作,为现代药理学的发展起了培养人才和奠定基础的作用,并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。John Newport Langley 于 1878 年根据阿托品与毛果芸香碱对猫唾液分泌的拮抗作用研究,提出受体概念,为受体学说的建立奠定了基础。Paul Ehrlich 进行砷类化合物抗真菌的研究,开创了化学治疗学的新纪元。

20 世纪 30 年代到 50 年代是新药发展的黄金时代,磺胺类和几种抗生素的发现是药理学发展史上里程碑式的事件,从而创立了化学疗法的新概念。现在临床上常用的几类药物,如甾体激素、非甾体

类抗炎药以及维生素类中许多药物均是在这一时期研制开发的。新药的爆炸性发现和从中获取的巨大商业利益极大推动了药理学的发展。Waston 和 Crick 于 1953 年发现 DNA 双螺旋结构,使人们对物质结构及核酸、蛋白质、酶等大分子化合物的结构与功能有了深入了解,推动了药理学的发展。Numa 应用分子克隆技术首先成功克隆了乙酰胆碱受体亚单位,阐明了亚单位的氨基酸序列,推动了整个受体蛋白分子结构研究的发展。20 世纪 80 年代以来,随着单克隆抗体、基因克隆、通道电流测定、磁共振、X 线衍射、隧道显微镜、配体构象计算机测算等技术的发展,实验医学有了重大突破,各种与药物相互作用的受体分子、离子通道、药物结合蛋白及药物作用的靶酶被一一克隆出来,药理学研究从原来的系统、器官水平深入到细胞、亚细胞及分子水平,加速了新药研究与开发。

20 世纪 90 年代初启动的人类基因组计划(human genome project)为研究基因变异与药物个体效应之间相互关系提供了科学依据。后基因组(post genome)研究则为阐明基因与疾病关系以及基因治疗(gene therapy)奠定基础,由此形成一门新的药理学分支学科,即基因组药理学(Genomic Pharmacology),推动基因工程药物的发展。基因工程药物是指应用基因工程技术(如 DNA 重组技术)生产的药品。已经上市的产品有重组链激酶、人胰岛素、人生长素、干扰素类及白介素类等。基因工程药物和基因治疗的出现使传统的药物概念和范畴产生新的突破,在基因水平处理目前人类尚缺乏有效防治措施的一些基因缺陷疾病已成为可能,但同时引出一系列伦理学与生物学问题,人类又面临新的挑战。

几十年来,应用现代科学方法研究中药药理已取得长足进展,如对青蒿素的研究开创了治疗耐药疟疾的新途径,但中药药理学作为一个学科,尚处于建立初期,还未形成完整的理论体系。对中药单一成分的药理学研究虽已有可循的成功事例,但与中医的辨证论治理论的结合尚有较大差距。以中医理论为指导,采用现代新技术,以复方(特别是经典方)研究为重点继续深入、扩大研究,从化学、药理学、分子生物学等方面,研究方剂产生作用的物质基础、各成分的单一作用及相互作用,对症治疗和对因治疗的关系等,将可使中医的辨证理论与现代医学理论的关系得到更好的结合,加深对人体生理和病理的理解,促进中西医结合,加速中药现代化。

展望未来,随着先进技术的不断出现,21 世纪药理学将更加注重不同学科、不同层次研究方法的综合运用,研究药物分子与生物大分子之间的相互作用,针对疾病的根本原因,发展病因特异性药物治疗,期望收到药到病除的效果。

三、药理学分支

药理学的建立和发展与现代科学技术的发展紧密相连。近几十年来,现代药理学已由过去的单一学科发展成为与生物物理学、生物化学以及分子生物学等紧密联系、相互渗透的综合学科,出现了许多边缘交叉的分支学科。根据生理学系统,药理学包括心血管药理学、神经药理学、呼吸药理学、免疫药理学、生殖药理学、内分泌药理学等;根据所研究的解剖学层次,出现了细胞药理学、分子药理学、基因组药理学等;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。药理学分支学科的建立是药理学发展的必然趋势,是药理学内涵积累的具体体现。反向药理学、多向药理学和网络药理学的兴起,为新药研发提供新的思路。随着科技的发展和药理学学科向相邻学科的渗透和结合,相信将会有更多的药理学分支学科出现。

四、药理学与新药研究

药品是指加工成为剂型,并规定有适应证、用法、用量及剂型的药物。新药系指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物。我国《药品管理法》规定“新药指我国未生产过的药品”。“已生产过的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂,亦属新药范围”。世界各国均制定了相应的法律法规对药品的研制、审批、生产、销售等环节进行规范化管理。

一种药物从发现到获准生产并供临床应用,一般要经过创新和开发两个阶段。在创新阶段,要选择大量合成的有机化合物或分离提纯的天然产物有效成分,在有效的病理模型上进行随机筛选,从而发现具有进一步开发价值的化合物。该化合物称之为先导化合物(lead compound),这是新药研究的基础,涉及的学科包括天然药物化学、微生物药物化学、合成药物化学等。在开发阶段,以先导化合物为基础研究构效关系,并按国家关于新药审批办法的有关规定进行制药工艺学研究、制剂研究、质量控制、药效学评价、安全性评价、临床前研究及临床研究等,主要涉及药剂学、制药工程、药物分析、药理学和临床药理学等方面的工作。

新药研究过程大致可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测(post-marketing surveillance)三个阶段。

临床前研究包括药学、药理学研究。前者包括药

物制备工艺路线、理化性质及质量控制标准等,后者包括以符合《实验动物管理条例》(1998年,中华人民共和国科技部)的实验动物为研究对象的药效学、药代动力学及毒理学研究,有效保证用药的安全、有效、可控。临床前药理研究是整个新药评价系统中不可逾越的桥梁阶段,其所获结论对新药从实验研究过渡到临床应用具有重要价值。但许多情况下,药物的作用存在着明显的种属差异,加之目前由于手段的限制,一些难以量化的药物不良反应无法在动物实验中准确观察,且易受实验者主观因素的干扰,如药物对心理、行为、精神的影响等。因此,各国药品行政管理部门明文规定,新药在进行临床研究(即临床药理研究)之前必须向药品行政管理部门提出申请,经批准后在指定的医院进行,进行以人为对象的临床药理研究,对药物做出准确的评估。临床药理学(clinical pharmacology)是以药理学和临床医学为基础,主要以人体为研究对象,其内容涉及临床用药科学研究的各个领域,包括临床药效学、临床药动学、新药临床试验、临床疗效评价、不良反应监测以及药物相互作用等。

新药的临床研究分为四期临床试验(clinical trial)进行。Ⅰ期(phase I)是在正常成年志愿者身上进行初步的临床药理学及人体安全性评价试验,观察人对新药的耐受程度和药物代谢动力学,是新药人体试验的起始阶段,为后续研究提供科学依据。Ⅱ期(phase II)为随机双盲对照临床试验,对新药的有效性、安全性做出初步评价,确定合适的临床给药剂量,选定最佳临床应用方案。Ⅲ期(phase III)为新药批准上市前,试生产期间,扩大的多中心随机对照临床试验,目的在于对新药的有效性、安全性进行社会性考察。新药通过该期临床试验后,方能被批准生产、上市。Ⅳ期(phase IV)是上市后监测,在社会人群大范围内继续进行受试新药的安全性和有效性评价,在广泛使用条件下考察新药的疗效和不良反应,观察和发现罕见的不良反应,对最终确立新药的临床价值具有重要意义。

五、药理学研究与学习方法

药理学既是理论科学,又是实验科学,现代药理学研究越来越依赖于基础学科的前沿知识,如基因工程、分子药物配体理论等。随着学科的相互渗透,生物物理学、遗传学、分子生物学、数学和计算机应用等学科的研究方法也越来越多地应用于药理学研究。药理学研究可在整体、器官、组织、细胞、亚细胞和分子水平进行。常用的药理学实验方法有整体(in vivo)与离体器官(in vitro)功能检测法、生物检定法(bioassay)、形态学方法、电生理学方法、行为学方法、生物化学和分子生物学方法、细胞及亚细胞结构及功能

检测法、蛋白质与细胞因子功能检测法、免疫学方法及化学分析方法等。

根据研究对象的不同,又可将研究方法分为基础药理学方法与临床药理学方法。基础药理学方法以动物为实验对象,研究药物与动物相互作用的规律,这些方法包括:①实验药理学方法,以健康动物(包括清醒动物和麻醉动物)和正常器官、组织、细胞、亚细胞和受体分子为实验对象,进行药效学研究,对于分析药物作用及作用机制具有重要意义;②实验治疗学,以病理模型动物或组织器官为实验对象,观察药物治疗作用。③药代动力学研究,研究药物在动物体内的转运(吸收、分布、排泄)、转化(代谢)和血药浓度随时间变化的规律。临床药理学方法是以健康志愿者或患者为实验对象,研究药物与人体相互作用的规律,阐明药物的临床疗效、不良反应和药动学,并对药物的疗效和安全性进行评价,促进新药开发,推动药物治疗学的发展,确保合理用药。

药理学是一门综合性机能学科,其基本理论与生理学、生物化学、微生物学、病理学等医学基础学科有极其密切的联系,因此,学习药理学要注意与其他基础医学学科的联系。药物产生的任何作用均与机体的原有功能有关,学习每一类药物都应当密切联系相

关的基础医学知识,从而加深对药理作用与作用机制等内容的理解。

疾病谱在不断变化,新药不断涌现,临床上可供选择药物的范围以及机体或病原体与药物之间相互作用的规律始终处于动态变化中。因此,医学生通过学习药理学,掌握药物作用的基本规律和基本原理及严重的不良反应,熟悉临床应用、注意事项及药物分类,了解药物的相互作用及药动学特点等,为指导临床合理用药,充分发挥药物的治疗作用,避免药物的不良反应奠定基础。学习过程中,既要注重掌握药理学的基本理论、基本知识,又应掌握具体药物的药理学内容,包括药物的作用与机制、临床应用、不良反应、与其他药物的相互作用以及药动学特点等。教材中涉及的药物较多,通常在一个章节要介绍数种甚至数十种药物,学习中应当注意掌握具有代表性的“重点药”,在此基础上,了解或熟悉“非重点药”与“重点药”的异同及其主要特点。在学习过程中应坚持辩证唯物主义观点,学习方法上力求理论联系实际,纵向联系、横向扩展,比较分析同类药的共性及各药的特性,全面系统地掌握药理学知识。

(陈建国)

第二章 药物效应动力学

- Pharmacodynamics is defined as the study of the biochemical and physiological effects of drugs and their mechanism of action. The analysis of pharmacodynamics provides the basis for both the rational therapeutic use of a drug and the design of a new and superior therapeutic agent. Furthermore, research in pharmacodynamics also provides fundamental insights into biochemical and physiological regulation.
- Most drugs given to patients have a direct effect on a particular and often specific molecule or class of molecules. These molecules are likely to be receptors, enzymes, ion channels, transporter molecules, or nucleic acid, etc. Drugs that bind to physiological receptors and mimic the regulatory effects of the endogenous signal compounds are termed as agonists. Other drugs binding to receptors without regulatory effects, but their binding blocks the binding of the endogenous ligands, are termed antagonists. The basic currency of receptor pharmacology is the dose-response curve, a depiction of the observed effect of a drug as a function of its concentration in the receptor compartment. Receptors not only initiate regulation of physiological and biochemical functions but also are subjects to many regulatory and homeostatic controls.

药物效应动力学(Pharmacodynamics)简称药理学,研究药物对机体的作用、作用规律及作用机制,其内容包括药物与细胞靶点之间相互作用所引起的生物化学、生理学和形态学变化,药物作用的全过程和分子机制。药物效应动力学的研究为临床药物治疗和新药研究提供依据,也为促进生命科学发展发挥重要作用。

第一节 药物的基本作用

一、药物作用的特征

(一) 药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是药物与机体细胞或大分子间的初始相互作用,主要指分子反应机制。药物效应(drug effect)或药理效应(pharmacological effects)是这种相互作用的结果,主要指机体反应的表现。药物作用改变相关分子的结构和功能,引起相应的生物化学或生理学变化,使机体产生特征性反应。如肾上腺素通过激动心脏 β_1 受体这一药理作用,产生心率加快、心肌收缩力加强的药理效应。但是药物作用与药理效应通常并没有严格区别,一般二者可以通用。

(二) 药物作用的基本类型

药理作用的基本类型是原有功能的增强或减弱,前者称为兴奋(excitation),后者称为抑制(inhibition)。肾上腺素升高血压、呋塞米增加尿量属兴奋,阿司匹林退热、普萘洛尔减慢心率则属抑制。产生药

理作用可以是药物对它所接触的器官、细胞产生的直接作用,也可以是通过机体反射机制或生理性调节产生的间接作用。去甲肾上腺素直接作用于血管平滑肌细胞上的 α 肾上腺素受体,使血管收缩、血压升高,同时也通过机体的血压反射机制间接地引起心率减慢。

(三) 药物作用的选择性

药理作用的选择性(selectivity)反映药物作用的范围。作用范围窄的药物选择性高,作用范围广的药物选择性低。药物作用的选择性受多种因素的影响:

1. 药物作用的受体 例如,阿托品对M胆碱受体有较高选择性,但对M受体亚型的选择性较低,对 M_1 、 M_2 、 M_3 受体都有阻断作用,属于非选择性M受体阻断药;而哌仑西平则选择性阻断胃壁细胞上的 M_1 受体。

2. 药物的立体结构 例如,奎尼丁(右旋体)抑制心脏钠离子电流作用强,用于治疗心律失常,而奎宁(左旋体)抑制疟原虫DNA复制作用强,用于治疗疟疾。

3. 药物的脂溶性 例如,M受体阻断药苯海索脂溶性高,能够透过血脑屏障,用于治疗帕金森病;而同为M受体阻断药的山莨菪碱脂溶性低,不易透过血脑屏障,主要用于缓解内脏平滑肌痉挛。

4. 药物的浓度和组织的敏感性 例如,由于M受体分布广泛,各器官对阿托品的敏感性也不同。因此,随着剂量的增加,该药可依次出现腺体分泌较少,瞳孔扩大和调节麻痹、胃肠道及膀胱平滑肌抑制及心跳加快等诸药理作用。

5. 细胞的生理、生化特性 例如,青霉素抑制细菌细胞壁的合成,而人类细胞没有细胞壁,因此不受此类药物杀伤细胞作用的影响。

药理作用的基本类型和选择性是药理学中药物分类的基础,又是临床用药时选择药物和制定治疗方案的主要依据。

二、治疗作用与不良反应

(一) 治疗作用

治疗作用(therapeutic effect)是指符合用药目的,并有利于患者恢复健康的作用。根据用药目的,治疗作用可分为对因治疗(etiological treatment)和对症治疗(symptomatic treatment)。对因治疗是消除原发致病因子的治疗,例如应用抗生素杀灭体内致病微生物。对症治疗是改善症状的治疗,例如高热时,应用解热镇痛药阿司匹林,解除发热给患者带来的痛苦。在治疗作用中,对因治疗固然重要,但有时对症治疗,例如针对休克、心力衰竭、脑水肿、惊厥等临床急症分秒必争地进行抢救,以维持重要生命指标,赢得对因治疗的时机亦不可忽视。进行药物治疗时,应根据患者的具体情况按照“急则治其标(对症),缓则治其本(对因),标本兼治”的原则,妥善处理对症治疗和对因治疗的关系。此外,体内营养或代谢物质不足,给予补充的治疗称为补充疗法(supplement therapy)。

(二) 不良反应

不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指上市的合格药品在常规用法、用量情况下出现的,与用药目的无关,并给患者带来痛苦或危害的反应。治疗作用与不良反应是药物本身所固有的两重性作用。临床用药时,应根据需要权衡利弊,决定取舍,充分保证药物治疗的安全和有效。药物不良反应在一定条件下可以构成药源性疾病。后者是以药物为致病因子引起人体功能或组织结构损害,并具有相应的临床症状和体征的疾病。药源性疾病可在药物常规用法、用量情况下出现,也可在超量或其他不正当使用时出现。药物的不良反应主要有以下几类:

1. 副作用(side effect) 是由于药物作用选择性低,作用范围广,在治疗剂量引起的,与用药目的无关的作用。例如,阿托品用于治疗胃肠痉挛时,往往引起口干、视力模糊、排尿困难等副作用。副作用也属于药理作用的一部分,一般可以预知,反应较轻微,停药后可恢复,危害不大。

2. 毒性反应(toxic effect) 是由于用量过大或用药时间过长引起的严重不良反应。有时用药剂量不大,但机体对药物过于敏感也能出现毒性反应。多数药物都有一定的毒性,例如治疗慢性心功能不全的药物地高辛过量可引起心律失常,阿司匹林过量可引

起恶心、呕吐、耳鸣,甚至胃黏膜损伤。短期内大量用药引起的毒性称为急性毒性(acute toxicity),多损害循环、呼吸及神经系统功能。长期用药时由于药物在体内蓄积而逐渐发生的毒性称为慢性毒性(chronic toxicity),常损害肝、肾、造血器官及内分泌等器官的功能。药物的致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)、致突变(mutagenesis)作用属于慢性毒性中的特殊毒性。

3. 后遗效应(residual effect) 是指在停药后,血浆药物浓度下降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如服用巴比妥类催眠药后,次晨仍有嗜睡、困倦现象;长期应用肾上腺皮质激素后肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复等。

4. 变态反应(allergic reaction) 是药物引起的免疫反应。反应性质与药物原有效应无关,其临床表现包括免疫反应的各种类型。致敏原可以是药物本身、或药物代谢产物,也可能是制剂中的杂质或辅料。大分子多肽或蛋白质类药物直接具有抗原性,小分子药物可作为半抗原通过与体内蛋白结合形成抗原。抗体的产生约需7~10天的敏化过程,再次与抗原接触即导致发病。

5. 继发反应(secondary reaction) 是继发于药物治疗作用之后的不良反应。例如,长期应用广谱抗生素,使敏感细菌被杀灭,而耐药菌株大量繁殖,造成二重感染(supra-infection)。

6. 停药反应(withdrawal reaction) 是指患者长期应用某种药物,突然停药后发生病情恶化的现象。例如癫痫患者长期服用苯妥英钠,突然停用,诱发更严重的癫痫发作;长期服用可乐定降压药,突然停用,可出现急剧血压升高。

7. 特异质反应(idiosyncrasy reaction) 指少数患者由于遗传因素对某些药物的反应性发生了改变。药物代谢酶、药物受体、药物载体、细胞膜离子通道以及多药耐药蛋白等基因多态性等均能影响药物体内过程、药物效应及毒性。特异质反应表现为对药物的反应特别敏感,或出现与常人不同性质的反应。例如,先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)缺乏的患者服用伯氨喹(primaquine)后,容易发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症。

8. 依赖性(dependence) 是药物与机体相互作用所造成的一种状态,表现出强迫要求连续或定期使用该药的行为或其他反应,其目的是感受药物的精神效应,或避免由于停药造成身体不适应。依赖性可分为生理依赖性(physical dependence)和精神依赖性(psychologic dependence, psychic dependence)。生理依赖性指大多数具有依赖性特征的药物经过反复使用所造成的一种适应状态,用药者一旦停药,将发生一系列生理功能紊乱,称为戒断综合征(withdrawal

syndrome);精神依赖性是指使人产生一种对药物欣快感的渴求,这种精神上不能自制的强烈欲望驱使滥用者周期性或连续性地用药。

第二节 量效关系与构效关系

药理效应的强弱与其剂量大小或浓度高低呈一定关系,即剂量-效应关系(dose-effect relationship),简称量效关系。量效关系可用量效曲线(dose-effect curve)或浓度-效应曲线(concentration-effect curve)定量地反映药物作用特点。量效曲线通常以药理效应的强度为纵坐标,药物剂量或浓度为横坐标。在离体器官或细胞实验,可以直接用药物浓度表示药量。在整体动物实验,由于药物浓度的检测很复杂,以给药剂量表示药量。

药理效应按性质可分为量反应(graded response)

和质反应(quantal response)两种情况。量反应的强弱随药物剂量或浓度的逐渐增加或减少呈连续性量的变化,例如药物引起血压或平滑肌张力的变化。而质反应的强弱则随药物剂量或浓度的变化呈“全或无”性质的改变,如阳性或阴性、存活或死亡,清醒或睡眠等。

(一) 量反应的量效曲线

量反应的量效曲线常用多次实验测得的数据,计算其平均值和标准差作图。常见的绘制方法有二种:①以剂量或浓度为横坐标,以效应强度为纵坐标作图可获得长尾的“S”型曲线;②将横坐标改为对数坐标,或将剂量或浓度改为以对数剂量或对数浓度表示,以效应强度为纵坐标作图则曲线呈对称的“S”型(图 1-2-1)。

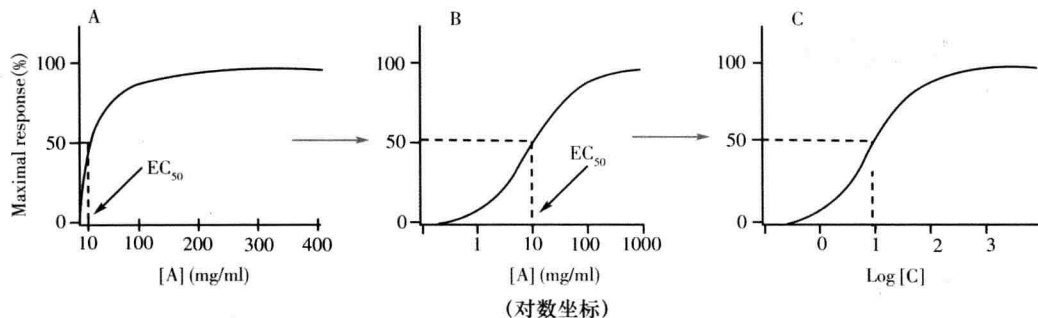


图 1-2-1 量反应的量效关系曲线

A. 横坐标为药物浓度,量效关系呈长尾“S”形曲线;B. 横坐标采用对数坐标作图,量效关系呈对称的“S”形曲线,A、B图中50%效应强度所对应之浓度均为 EC_{50} 。C. 横坐标为对数浓度,量效关系也呈对称的“S”形曲线,50%效应强度所对应值为 EC_{50} 的对数值

从量反应量效曲线衍生的下列概念,在药理学上有重要意义。

斜率(slope) 量效曲线效应量的16%~84%区段大致呈直线,该段直线与横坐标夹角的正切值称量效曲线的斜率。斜率大的药物在药量微小变化时,可出现效应的明显改变,提示药效较强;斜率小的药物药效较温和。因此,斜率的大小是临床选药和确定用药剂量的依据之一。

最小有效量(minimal effective dose)或最小有效浓度(minimal effective concentration)是指引起效应的最小药量或最低药物浓度,亦称阈剂量或阈浓度。

最大效应(maximal effect, E_{max}),在一定范围内增加药物剂量或浓度,效应强度随之增加。但当效应增强到最大时,继续增加剂量或浓度,效应不再增强。这一药理效应的极限称为最大效应,又称效能(efficacy)。

50%最大效应浓度(50% concentration of maximal effect, EC_{50})是指引起50%最大效应的浓度。

效价强度(potency)用于作用性质相同的药物之间的等效剂量的比较,达到等效时所用药量较小者效价强度大,所用药量大者效价强度小(图 1-2-2)。

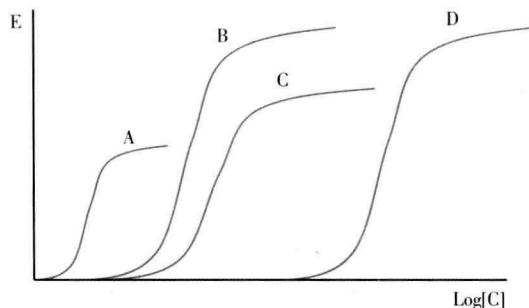


图 1-2-2 A、B、C、D 四种药物的效能与效价比较
横坐标为效应 E,纵坐标为对数浓度。效价强度比较:
 $A > B > C > D$,效能比较: $B = D > C > A$

效能和效价强度反映药物的不同性质,二者具有不同的临床意义,常用于评价同类药物中不同品种的作用特点。例如,在镇痛药中,吗啡的有效剂量为每次 10 mg,而芬太尼是 0.1 mg,后者的效价强度是前者的 100 倍。在利尿药中,呋塞米属于高效能利尿药,而氢氯噻嗪属于中效能利尿药,呋塞米的效能高于氢氯噻嗪。氢氯噻嗪和环戊噻嗪都是中效能利尿药,二者效能相同,氢氯噻嗪的有效剂量是 25 mg,环

戊噻嗪为 0.25 mg, 后者的效价强度是前者的 100 倍。

个体差异(individual variability) 药理效应的个体差异普遍存在。量效曲线上的任何一点都可以有 4 个方向的变异, 即同一剂量可引起不同效应, 而相同的效应又可由不同剂量引起(图 1-2-3)。

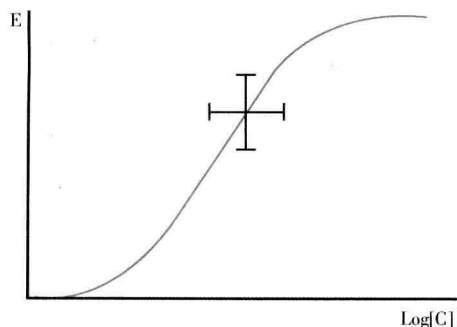


图 1-2-3 反映个体差异的量效曲线

(二) 质反应的量效曲线

在实验中, 常将动物按用药剂量分组, 以阳性百分率为纵坐标, 以剂量或浓度为横坐标作图, 可得到质反应的量效曲线。如果纵坐标为累计阳性反应百分率, 则可得到与量反应曲线相似的“S”形曲线。如果按照药物浓度或剂量的区段出现阳性反应频率作图可得到呈常态分布的曲线(图 1-2-4)。在量反应实验, 如确定某一反应强度为标准, 将大于此强度者视为阳性, 小于者视为阴性, 也可绘出类似质反应的量效曲线。

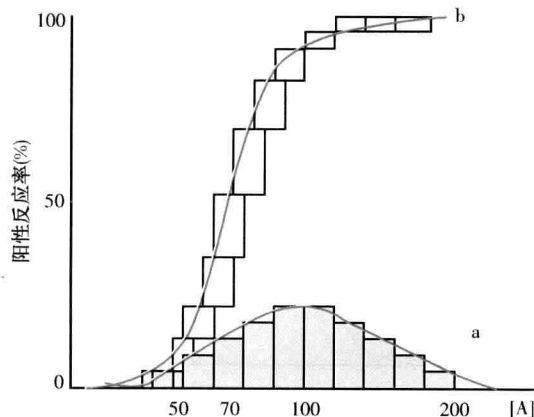


图 1-2-4 质反应量效关系曲线
曲线 a 为区段反应率, 曲线 b 为累计反应率

半数有效量(median effective dose, ED_{50})是指在质反应中引起 50% 实验对象出现阳性反应的药量。以此类推, 如效应指标为惊厥或死亡, 则分别称为半数惊厥量(median convulsion dose)或半数致死量(median lethal dose, LD_{50})。药物的安全性与其 LD_{50} 的大小成正比, 与 ED_{50} 成反比。因此, 常以药物的 LD_{50} 与 ED_{50} 的比值表示药物的安全性, 称为治疗指数(therapeutic index, TI)。但当药物的量效曲线与其剂量毒性曲线不平行时, 用 LD_{50} 与 ED_{50} 的比值表示药

物的安全性就不甚合理。故通常用 LD_5 与 ED_{95} 之间或 LD_1 与 ED_{99} 之间的距离表示药物的安全范围(margin of safety)。

(三) 构效关系

化学结构相似的药物可通过同一机制发挥作用, 引起相似或相反的效应。药物结构的改变, 包括其基本骨架、侧链长短、立体异构(手性药物)、几何异构(顺式或反式)的改变均可影响药物的理化性质, 进而影响药物的体内过程, 影响药效乃至毒性。药物的结构与药理活性或毒性之间的关系称为构效关系(structure activity relationship, SAR)。了解药物的构效关系不仅有利于深入认识药物的作用, 指导临床合理用药, 而且在定向设计药物结构, 研制开发新药方面都有重要意义。

20 世纪 60 年代出现了定量的构效关系研究, 即对大样本相似化合物的生物学活性与化学结构之间的关系运用数学方法进行分析, 为设计新药的分子结构提供依据。近年来, 人们注意到分子空间构象的三维定量构效关系(3 dimension quantitative-structure activity relationship, 3D-QSAR)。运用分子形状分析、距离几何、比较分子力场分析等方法, 分析药物分子三维结构与受体作用的相互关系, 深入地揭示了药物与受体相互作用的机制。构效关系研究已在计算机辅助药物设计中发挥作用, 应用受体的结构信息, 指导药物设计趋于合理。药物的计算机辅助设计已成为新药研究中的热点之一。随着计算机技术和相关学科的迅速发展, 3D-QSAR 的研究方法将不断完善并发挥更大作用。

第三节 药物的作用机制

大多数药物通过与机体生物大分子相互作用, 引起机体生理生化功能改变, 而产生药理效应。药物与机体生物大分子的结合部位就是药物作用的靶点。机体的每一个细胞都有其复杂的生命活动过程, 药物作用的靶点几乎涉及生命活动过程相关的所有环节, 已知药物的作用靶点涉及受体、酶、离子通道、核酸、转运体、免疫系统、基因等。此外, 有些药物通过理化作用或补充机体所缺乏的物质而发挥作用, 因此药物的作用机制十分复杂。

一、作用于受体

受体的概念是 Langley 和 Ehrlich 于 19 世纪末和 20 世纪初在实验研究基础上提出。Langley 在研究南美箭毒和烟碱对骨骼肌收缩作用时发现: 对保留神经支配和预先切断运动神经的两种肌肉标本, 应用烟碱或直接电刺激均能引起肌肉兴奋; 箭毒抑制烟碱引起的收缩反应, 但不能抑制电刺激引起的肌肉收缩。