

YIXUE GAODENG ZHIYE JIAOYU JIAOCAI

医学高等职业教育教材

药理学

●●主编 鲁映青 贡沁燕

复旦大学出版社

医学高等职业教育教材

药 理 学

主 编 鲁映青 贡沁燕

编 者(以姓氏笔画为序)

贡沁燕(复旦大学上海医学院)

李雪芹(九江学院医学院)

李锦平(山西医科大学汾阳学院)

李睿明(山西医科大学汾阳学院)

郑 志(复旦大学护理学院)

俞月萍(浙江医学职业技术学院)

徐昕红(复旦大学上海医学院)

梁生林(井冈山医学高等专科学校)

鲁映青(复旦大学上海医学院)

復旦大學 出版社

图书在版编目(CIP)数据

药理学/鲁映青,贡沁燕主编. —上海:复旦大学出版社,2003.2
医学高等职业教育教材
ISBN 7-309-03476-7

I. 药… II. ①鲁…②贡… III. 药理学-医学院校-教材
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 001636 号

出版发行	复旦大学出版社
	上海市国权路 579 号 200433
	86-21-65118853(发行部) 86-21-65642892(编辑部)
	fupnet@fudanpress.com http://www.fudanpress.com
经销	新华书店上海发行所
印刷	浙江临安市曙光印务有限公司
开本	787×1092 1/16
印张	18
字数	438 千
版次	2003 年 2 月第一版 2003 年 2 月第一次印刷
印数	1—4 100
定价	30.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

总 主 编 孙 莱 祥 王 卫 平 涂 明 华

副总主编 鲁映青 贾宏丽 郭红卫 叶德泳
戴宝珍

编 委 (以姓氏笔画为序)

王 卫 平	叶 德 泳	孙 莱 祥	朱 大 年
许 祖 德	查 锡 良	涂 明 华	徐 一 新
贾 宏 丽	郭 红 卫	鲁 映 青	储 以 薇
戴 宝 珍			

序

大力发展高等职业教育是经济和社会发展的需要,江泽民总书记在祝贺交通大学建校 100 周年的信上说:“我们不仅需要千万计的高级人才,我们还需要数以亿万计的高素质劳动者。”事实表明,随着科技进步,社会、经济的不断发展,影响各领域发展的最大相关因素是技术劳动力的综合素质。医疗卫生事业的发展,必须形成一支以医师为核心,辅以护理、检验、药剂、影像、康复、营养等各类技术人才的集团军。我国医学类高等教育长期以来以培养医师为主要目的,培养各类医学技术人才的高等教育发展相对迟缓,医学相关技术类人才的培养长期停留在中等教育水平,与临床医师的高学历培养形成了鲜明的反差,在一定程度上影响了医疗服务的发展。全国第三次教育工作会议以来,高等教育得到了长足的发展,我校在医药技术专业人才的培养方面进行了有效的探索,在多年教学实践中,遵循高等技术应用型医药卫生人才培养的要求,打破以学科为基本框架的教学模式,重组课程体系,编写出课程教学大纲。同时着手进行配套教材的建设,组织全国相关院校编写了高等教育医药技术类各专业人才培养的医学基础课程系列教材,并在教学实践中不断修订。在众多教师辛勤汗水的浇灌下,今天我们终于收获了。

希望本套教材的出版能对医药技术类人才的培养起到积极的推动作用。我想这既是编著者的愿望,也是本套教材的编著者们对医药技术人才培养的贡献。

复 旦 大 学 副 校 长
复旦大学上海医学院 院 长



2002 年 8 月 16 日

前 言

本教材系复旦大学组织全国相关院校编写的医学高等职业教育基础课程系列教材之一,主要适用于医学高职教育各专业的药理学教学。

本书共四十二章,第一至第四章为药理学总论内容,主要阐述了药物与机体相互作用的规律及介绍药理学相关专业名词。第五至第四十二章为各系统的药物介绍,以基本药物,即代表性药物为切入点,主要介绍这些药物的基本药理作用,并从药理作用引导出临床应用、不良反应及用药注意事项,再简述其他同类药物的特点,注重药物作用的规律性及个性化,旨在让学生在掌握代表药物的基础上能具备独立学习新药药理的能力。

每章节后所附的思考题,将有助于学生带着问题预习或复习,以提高学习效率。书末附有药名和相关专业词汇的汉英对照,便于学生学习和查阅。

本书9位参编人员均为具有多年各层次药理学教学经验、年富力强、目前仍在教学第一线工作的教师。

鲁映青 贡沁燕
2002年12月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 药理学的内容与任务	1
第二节 药理学发展简史	1
第三节 药理学在新药开发中的地位	2
第二章 药物效应动力学	5
第一节 药物的基本作用	5
第二节 药物的作用机制	7
第三节 量效关系和构效关系	11
第三章 药物代谢动力学	14
第一节 药物的体内过程	14
第二节 药物代谢动力学基本概念	18
第四章 影响药物作用的因素	24
第一节 药物方面的因素	24
第二节 机体方面的因素	27
第五章 传出神经系统药理概论	32
第一节 乙酰胆碱	32
第二节 去甲肾上腺素	34
第三节 药物作用方式	34
第六章 胆碱受体激动药和抗胆碱酯酶药	36
第一节 M 胆碱受体激动药	36
第二节 N 胆碱受体激动药	37
第三节 抗胆碱酯酶药	37
第七章 胆碱受体阻断药	40
第一节 M 胆碱受体阻断药	40

第二节	N 胆碱受体阻断药	43
第八章	肾上腺素受体激动药	47
第一节	α 、 β 受体激动药	47
第二节	α 受体激动药	50
第三节	β 受体激动药	51
第九章	肾上腺素受体阻断药	53
第一节	α 受体阻断药	53
第二节	β 受体阻断药	55
第十章	局部麻醉药	58
第十一章	镇静催眠药	60
第一节	苯二氮草类药	60
第二节	巴比妥类药	62
第三节	其他镇静催眠药	64
第十二章	抗癫痫药和抗惊厥药	65
第一节	抗癫痫药	65
第二节	抗惊厥药	67
第十三章	抗精神失常药	69
第一节	抗精神病药	69
第二节	抗躁狂症和抑郁症药	72
第三节	抗焦虑药	75
第十四章	抗帕金森病药和治疗老年性痴呆症药	76
第一节	抗帕金森病药	76
第二节	治疗老年性痴呆症药	78
第十五章	镇痛药	81
第一节	激动阿片受体的镇痛药	81
第二节	部分激动阿片受体的镇痛药	84
第三节	其他镇痛药	84
第四节	阿片受体阻断药	84
第十六章	中枢兴奋药	86
第一节	主要兴奋大脑皮质的药物	86

第二节	主要兴奋延髓呼吸中枢的药物	87
第十七章	解热镇痛抗炎药和抗痛风药	89
第一节	解热镇痛抗炎药	89
第二节	抗痛风药	92
第十八章	钙通道阻滞药	94
第一节	概述	94
第二节	钙通道阻滞药的药理作用及临床应用	95
第三节	常用钙通道阻滞药	98
第十九章	抗高血压药	100
第一节	抗高血压药物分类	100
第二节	常用抗高血压药	101
第三节	其他降压药	106
第四节	抗高血压药物的临床应用原则	108
第二十章	抗心绞痛药	110
第一节	硝酸酯类及亚硝酸酯类药	110
第二节	β 肾上腺素受体阻断药	112
第三节	钙通道阻滞药	113
第二十一章	调血脂药	114
第一节	羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	114
第二节	苯氧酸类药	115
第三节	胆汁酸螯合树脂	115
第四节	其他药物	116
第二十二章	抗心律失常药	118
第一节	心律失常的电生理学基础与抗心律失常药物的基本 作用	118
第二节	常用抗心律失常药	121
第三节	抗心律失常药的临床用药原则	126
第二十三章	抗心力衰竭药	128
第一节	心力衰竭的病理生理学及治疗药物分类	128
第二节	正性肌力药	129
第三节	减轻心脏负荷药	132
第四节	影响心肌重构药物	133

第五节 β 受体阻断药	134
第二十四章 作用于血液及造血系统的药物	136
第一节 止血药和抗凝血药	136
第二节 抗血栓药	140
第三节 抗贫血药	141
第四节 促进白细胞增生药	144
第五节 血容量扩充药	145
第二十五章 作用于消化系统的药物	147
第一节 助消化药	147
第二节 抗消化性溃疡病药	147
第三节 胃肠动力药	152
第四节 止吐药	153
第五节 泻药	154
第六节 止泻药	155
第二十六章 作用于呼吸系统的药物	156
第一节 镇咳药	156
第二节 祛痰药	157
第三节 平喘药	158
第二十七章 利尿药和脱水药	162
第一节 利尿药	162
第二节 脱水药	167
第二十八章 组胺和抗组胺药	169
第一节 H_1 受体阻断药	169
第二节 H_2 受体阻断药	170
第二十九章 作用于生殖系统的药物	172
第一节 雄激素类药和同化激素类药	172
第二节 雌激素类药	173
第三节 孕激素类药	173
第四节 避孕药	174
第五节 治疗男性勃起功能障碍药物	175
第三十章 肾上腺皮质激素	176
第一节 糖皮质激素	176

第二节	盐皮质激素·····	180
第三节	促皮质素·····	180
第三十一章	甲状腺激素与抗甲状腺药 ·····	181
第一节	甲状腺激素·····	181
第二节	抗甲状腺药·····	182
第三十二章	降血糖药 ·····	185
第一节	胰岛素·····	185
第二节	口服降糖药·····	186
第三十三章	抗生素 ·····	189
第一节	β 内酰胺类抗生素 ·····	189
第二节	氨基糖苷类抗生素·····	196
第三节	四环素类及氯霉素类抗生素·····	200
第四节	大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素 ·····	204
第三十四章	人工合成抗菌药 ·····	209
第一节	喹诺酮类药物·····	209
第二节	磺胺类药物和甲氧苄啶·····	212
第三节	硝基呋喃类和硝基咪唑类药物·····	214
第三十五章	抗分枝杆菌药物 ·····	216
第一节	抗结核病药·····	216
第二节	抗鸟分枝杆菌复合体药·····	219
第三节	抗麻风病药·····	220
第三十六章	抗真菌药 ·····	222
第三十七章	抗寄生虫药 ·····	224
第一节	抗疟药·····	224
第二节	抗阿米巴病药·····	226
第三节	抗滴虫病药·····	227
第四节	抗血吸虫病药·····	227
第五节	抗丝虫病药·····	227
第六节	抗肠蠕虫病·····	228
第三十八章	抗病毒药 ·····	229

第三十九章 抗恶性肿瘤药	231
第一节 概述	231
第二节 常用的抗恶性肿瘤药	232
第四十章 消毒防腐药	235
第一节 概述	235
第二节 常用药物	235
第四十一章 解毒药	240
第一节 有机磷酸酯类中毒解毒药	240
第二节 有机氟农药中毒解毒药	242
第三节 重金属及类金属中毒解毒药	243
第四节 氰化物中毒解毒药	244
第五节 其他解毒药	246
第四十二章 诊断用药	248
第一节 X线诊断用药	248
第二节 磁共振(MR)造影剂	250
第三节 器官功能检查药	251
附录 药名与专业词汇汉英对照	254

第一章 绪 论

第一节 药理学的内容与任务

药理学(pharmacology)是研究药物与机体相互作用、作用规律及其机制的科学,是一门基础医学与临床医学、医学与药学的桥梁学科。它为临床合理用药防治疾病提供基本理论知识。

药物(drug)指能影响机体器官功能和(或)细胞代谢活动的化学物质,可用于诊断、预防、治疗疾病及计划生育等。包括天然药物、合成药物、生物制品和基因工程药物。

药理学研究内容包括药物效应动力学(简称药效学)和药物代谢动力学(简称药代学)两方面,前者研究药物对机体的作用,包括药物的药理作用、作用机制等;后者研究机体对药物的作用,包括药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程,以及血药浓度随时间变化的规律等。

药理学科的主要研究任务是在药效学和药代学研究基础上,指导临床合理用药,使药物能最大限度发挥其治疗作用并减少不良反应;研究开发新药,发现老药的新用途;并通过药理学理论和研究的进展,为阐明机体的生理功能、生物化学和生物物理学现象提供实验资料,推动生命科学发展。

第二节 药理学发展简史

一、传统本草学

早在公元1世纪前后,我国就出现了最早的有关药物学的书《神农本草经》,全书收载了365种中药,其中许多药物沿用至今。唐代的《新修本草》是世界上第一部政府颁发的药典,收载药物884种。明朝大医学家李时珍竭尽毕生精力,亲身实践,去伪存真,于公元1596年写成《本草纲目》这一传统医药的经典著作,全书共52卷,约190万字、插图1160幅,收载药物1892种、方剂11000余条。该书不仅是国内研究中药者的经典书籍,并先后译成英、日、朝、德、法、俄及拉丁7种文本,对药物学的发展做出了巨大贡献。

二、现代药理学

19世纪初,随着化学(尤其是有机化学)和实验生理学的发展,开始在整体动物中观察药物效应,如1806年德国人F. W. Sertürner从阿片中分离得到吗啡,证明其对犬有镇痛作

用。随后开始对药物的作用部位进行研究,所谓器官药理学,如 1878 年英国人 J. N. Langley 根据阿托品和毛果芸香碱(匹鲁卡品)对猫唾液分泌的不同作用进行研究,提出了受体(receptor)的概念,为受体学说的建立奠定了基础。药理学作为独立的学科是从德国人 R. Buchheim(1820~1879)开始,他创建了第一个药理实验室,写出了第一本药理学教科书,他也是第一位药理学教授。他和他的学生 O. Schmiedeberg(1838~1921)创立了实验药理学,用动物实验的方法研究药物对机体的作用,分析药物的作用部位,对现代药理学的建立和发展作出了伟大贡献。

20 世纪初德国人 P. Ehrlich(1909)发现砷凡纳明能治疗锥虫病和梅毒,开始用化学合成药治疗传染病;1935 年德国人 Domagk 发现磺胺可治疗细菌感染;1940 年英国人 H. W. Florey 从青霉菌培养液中分离出青霉素,开辟了细菌和寄生虫感染的药物治疗,即化学治疗(chemotherapy,简称化疗)。

20 世纪中叶起自然科学技术的蓬勃发展,人们对核酸、蛋白质、酶等大分子化合物的结构和功能有了深入了解,生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学等领域的进展,推动了药理学的发展,使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。随着科学研究的深入,药理学发展十分迅速,目前已分成许多各具特色的分支学科,如心血管药理学、神经药理学、生殖药理学、内分泌药理学、免疫药理学、肿瘤药理学、中药药理学、生化药理学、分子药理学、临床药理学、遗传药理学、老年药理学、围生期药理学、时间药理学和行为药理学等。

分子生物学特别是 DNA 重组技术的迅猛发展对药理学的发展产生了巨大的影响,应用分子生物学的理论和研究手段,在深入研究药物分子和生物大分子之间的相互作用等方面得到发展。应用分子克隆技术成功地克隆了乙酰胆碱受体,阐明了 α 、 β 、 γ 、 δ 亚基的氨基酸序列,推动了整个受体蛋白质分子结构研究的进展。近 20 年来,应用 DNA 重组技术生产基因工程药物,国内重点研制开发的基因工程药物主要为多肽和蛋白质类药物以及酶类基因工程药物,包括重组人胰岛素、干扰素、生长素、白细胞介素、集落刺激因子、红细胞生成素、链激酶、葡激酶、组织型纤溶酶原激活因子(t-PA)等。预计随着分子生物学和细胞生物学的发展以及结构生物学的兴起,药理学研究将会取得更深层次的成就。

第三节 药理学在新药开发中的地位

药品是特殊的商品,应用对象是人,用药的后果关系到用药者的健康甚至生命安全,因而各国均制定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。

新药来源包括天然产品、半合成化学物质、全合成化学物质以及近年来应用 DNA 重组技术生产的基因工程药物。

新药的开发是一个非常严格而复杂的过程,包括药学研究(如工艺路线、理化性质、质量控制标准、制剂研究等)、临床前药理研究和临床药理研究 3 个方面,临床前药理研究和临床药理研究是研究药物的不同阶段。

一、新药的临床前药理研究

临床前药理研究是要确定一个新的化合物是否具备进入临床试验的必要条件,一般在

动物上进行。研究目的是要弄清新药的作用谱及可能产生的毒性反应,即在动物身上对其药效学及安全性进行初步评价。临床前药理研究具体研究内容包括药效学研究、药代学研究和毒理学研究。

(一) 药效学研究

本项研究包括主要药效学研究和一般药效学研究。主要药效学研究是新药研究的基础,要确定新药用于临床诊断、预防、治疗疾病中的预期药效,明确受试化合物的作用性质、强度和特点,与老药比较的优缺点,如有可能还应阐明其作用部位和机制。一般药效学是研究药物预期疗效以外的广泛药理作用,既是药效学的展开,又是毒性评价的基础,其结果有助于发现新的药理作用。

(二) 药代学研究

药代学研究对指导新药设计、研究药物结构-活性关系、优选给药方案、改进剂型、提高药效以及降低毒性等方面有重要作用。我国《新药审批办法》在对新药临床前药理评价时规定,要在动物中进行新药的吸收、分布、生物转化和排泄的研究。

(三) 毒理学研究

经药效学研究确认某一新药对某些疾病确有良好疗效,与已知药比较具有一定优点,值得临床推荐试用时,为了确保该药的安全性,必须在动物中进行系统的临床前毒理研究。通过研究,了解该药引起毒性反应的特点以及动物对该药的最大耐受剂量,并根据结果推荐首次临床用药剂量,并提出该药在临床应用时可能产生的毒性反应,以供临床医师参考。临床前毒理学研究内容主要包括急性毒性试验、长期毒性试验和特殊毒性试验 3 方面。①急性毒性试验:是观察动物单次服药或在短时间(一般是 24 小时内)数次服药后出现的毒性反应,并求出半数致死量或最大耐受量。②长期毒性试验:是观察多次给药后动物出现的毒性反应。③特殊毒性试验:包括致畸作用、致突变作用和致癌作用。在评价药物的致畸作用(teratogenicity)时,要观察药物对整个生殖过程的影响,包括对生育力和一般生殖活动的影响、致畸胎研究、围生期和产后研究 3 方面。致突变作用(mutagenicity)是指 DNA 链发生改变而引起的遗传损伤。检测方法包括 Ames 试验、染色体畸变、微核试验、姐妹染色单体互换(SCE)等。致癌作用(carcinogenicity)是长期用药后才出现的很危险的毒性,由于此种毒性的潜伏期很长,在动物身上很难引起,故不易作出适当评价。由于致突变作用和致癌作用的关系密切,故对 Ames 试验阳性的药物,应避免长期应用。

二、新药的临床药理研究

各国药品行政管理部门都明文规定新药在进行临床药理研究前必须向药品行政管理部门递交药学研究及临床前药理研究资料,提出申请,经批准后才能进行临床药理研究。

新药的临床药理研究包括 I、II、III、IV 期临床试验和临床药理评价。

I 期临床试验:是初步的临床药理学及人体安全性评价试验。以健康志愿者为对象,对已通过临床前安全有效性评价的新药,从安全的初始剂量开始考察人体对受试药物的耐受程度,并进行低、中、高 3 个剂量单次给药的药代学研究和一个剂量多次给药的药代学研究,从而为 II 期临床试验提供合理方案。按我国 2002 年发布的《药品注册管理办法》规定, I 期临床试验的人数最少为 20~30 例。

II 期临床试验:是治疗作用初步评价阶段。其目的是以目标适应证患者为对象,评价

新药的治疗作用 and 安全性,也包括为Ⅲ期临床试验研究设计和给药剂量方案的确定提供依据。此阶段研究设计可以根据具体的研究目的,采用多种形式,包括在试验中要使用无药理活性的安慰剂或公认的有效药物(阳性对照药)作为对照,并注意随机化原则和盲法试验(单盲或双盲)。按我国 2002 年发布的《药品注册管理办法》规定,Ⅱ期临床试验受试药组病例数不少于 100 例。

Ⅲ期临床试验:是治疗作用验证阶段,为上市前新药扩大临床试验阶段。其目的是进一步验证药物对目标适应证患者的治疗作用和安全性,评价利益和风险关系,最终为药物注册申请获得批准提供充分的依据。按我国 2002 年发布的《药品注册管理办法》规定,Ⅲ期临床试验受试药组病例数不少于 300 例,试验中注意随机化原则、盲法试验和对照试验。

Ⅳ期临床试验:是新药上市后由申请人自主进行的应用研究阶段。研究对象是刚上市不久的具体的某种新药,考察该新药上市后广泛应用中的有效性和安全性,发现新的作用特点、与其他药物的相互作用、是否有新的偶见的重要不良反应及防治措施;评价在普通或特殊人群中使用的利益和风险关系,改进给药剂量等。按我国 2002 年发布的《药品注册管理办法》规定,Ⅳ期临床试验受试药组病例数不少于 2 000 例。Ⅳ期临床试验不同于上市后药物监察(亦称售后调研,post-marketing surveillance, PMS),PMS 旨在全国范围内对所有地区的医院和诊疗机构所用各种药物发生的不良反应进行全面系统的报告、收集、统计、分析,发现问题并提出措施和建议。

思考题

1. 药理学的定义、研究内容及任务是什么?
2. 新药的临床前药理试验包括哪些内容?
3. 新药的临床药理试验包括哪几期? 各期的主要任务是什么?

(贡沁燕)

第二章 药物效应动力学

药物效应动力学(pharmacodynamics)研究药物对机体的作用,即在药物影响下,机体的生理功能、生化反应和形态等方面的变化,以及产生这些变化的机制(包括它们的分子机制),从而指导临床合理用药。

第一节 药物的基本作用

一、药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是指药物与机体细胞接触时引起的初始反应。药理效应(pharmacological effect)是指在药物作用下引起机体功能形态的变化。药物作用是动因,是分子反应机制;药理效应是药物作用的结果,但由于两者意义接近,通常作用与效应两词通用。

药理效应主要表现为机体原有功能的改变,功能提高称为兴奋(excitation);功能降低称为抑制(inhibition)。如肾上腺素加快心率属兴奋,地西泮催眠属抑制。药理效应一般只表现为两者之一,但有时可表现为相反或双向作用。抑制性功能的抑制,结果产生兴奋,如阿托品阻断了迷走神经对心脏的抑制作用,表现为心率加快和房室传导加快。

药物作用机制的专一性称为特异性(specificity)。药物效应的专一性称为选择性(selectivity),它决定了药物引起机体产生效应的范围。选择性高的药物只影响某一种或少数几种功能,选择性低的药物可影响机体多种功能。特异性高的药物其选择性不一定高,如阿托品阻断 M-胆碱受体具有很高的特异性,但可影响腺体、心脏、血管、平滑肌、中枢神经系统等功能,选择性低。选择性高的药物应用时针对性较好,选择性低的药物应用时不良反应较多。

药物作用的选择性是药物分类的依据,选择性的高低是相对的。

二、治疗作用和不良反应

临床用药时,应充分发挥药物的治疗作用,尽量减少药物不良反应发生率。

(一) 治疗作用(therapeutic effect)

凡是符合用药目的,有利于预防和治疗疾病的作用称为治疗作用。根据治疗作用的效果,可将其分为对因治疗和对症治疗。

1. 对因治疗(etiological treatment) 用药目的在于消除原发的致病因子,彻底治愈疾