



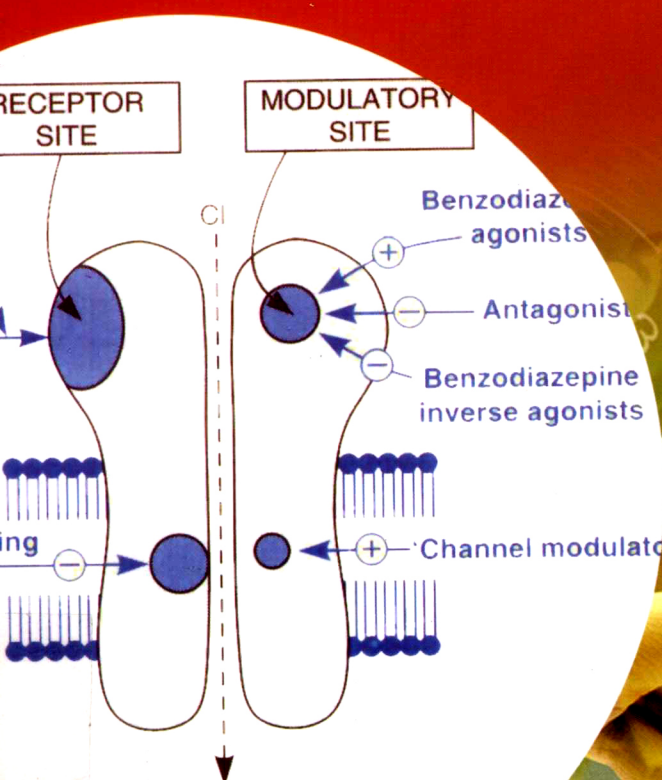
中国科学院教材建设专家委员会规划教材

全国高等院校精品课程教材

供临床、预防、基础、护理、影像、检验、麻醉、中西医结合、
口腔、药学、法医等专业使用

药理学

凌保东 主编



科学出版社

www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等院校精品课程教材

供临床、预防、基础、护理、影像、检验、麻醉、中西医结合、
口腔、药学、法医等专业使用

药 理 学

主 编 凌保东

副主编 周岐新 黄仁彬

编 者 (以姓氏笔画为序)

刘 毅 川北医学院

许小林 右江民族医学院

杨兴海 三峡大学医学院

辛志伟 成都医学院

范新田 北华大学药学院

周 红 第三军医大学

周岐新 重庆医科大学

周黎明 四川大学

周春阳 川北医学院

金 英 辽宁医学院

高允生 泰山医学院

凌保东 川北医学院

黄仁彬 广西医科大学

谢文利 天津武警医学院

雷 军 川北医学院

编委会秘书 刘 毅

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

本教材为中国科学院教材建设专家委员会规划教材,共 40 章,编写中在继承我国药理学教学传统的同时,还具有以下特点:①在保证“三基”的基础上,尽量做到简明扼要,使学生更好更快地吸收本学科知识,减轻学生负担,达到事半功倍之目的;②对一些章节进行合并,简化层次。③减少重复内容,缩减篇幅;④具体涉及的章节做如下处理:在总论添加新药研究开发;将传出神经系统用药归纳为四章:拟胆碱药、抗胆碱药、拟肾上腺素药、抗肾上腺素药,对传出神经系统概论不单独列章,其内容融入相关章节;有机磷中毒及解救药放在新增章节“中毒与解毒药”;钙通道阻滞药、肾素-醛固酮系统药理、影响自体活性物质的药物不单独成章;删减中枢神经系统药理学概论、中枢兴奋药、性激素与避孕药、影响免疫功能的药物。

本教材主要供高等医药院校学生教学使用,也适用于临床医生和其他医学专业人员学习、参考。

图书在版编目(CIP)数据

药理学 / 凌保东主编. —北京:科学出版社,2009
(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等院校精品课程教材)
ISBN 978-7-03-026378-0

I. 药… II. 凌… III. 药理学-高等学校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 006462 号

策划编辑:李国红 邹梦娜 / 责任编辑:邹梦娜 / 责任校对:朱光光
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>

新 蕾 印 刷 厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 12 月第 一 版 开本:850×1186 1/16

2009 年 12 月第一次印刷 印张:21 3/4

印数:1—6 000 字数:672 000

定价:49.80 元

如有印装质量问题,我社负责调换

序

药理学是连接基础医学与临床医学、医学与药学的桥梁,其系统性强、关联学科多、知识面广。随着生命科学和现代技术的发展及其在药理学研究中的应用,药理学学科进展迅猛。为了给我国高等医药院校药理学教学提供一本既继承我国药理学教学传统,又适当反映学科新进展的教材,受科学出版社邀请,川北医学院凌保东教授组织全国 10 余所医药院校教学、科研一线的药理学专家、教授编写了本教材。

本教材的编写思路来源于教育部启动的我国高等学校教学质量与教学改革工程,顺应了高等院校教材建设发展的新趋势。编写过程中,一方面遵循教育部提出的“思想性、科学性、先进性、启发性、实用性”的原则,注重“基础理论、基本知识、基本技能”的培养,另一方面顺应教育部提出的推进高等教育创新、深化教育教学改革、加大精品教材建设、提高人才培养质量的教育教学改革精神,及时反映教育观念的更新及教学研究和课程改革的成果。本书在保留经典教学内容的同时,也适当介绍了药理学的最新概念、技术与成就,以及比较重要的新药等;对与医学相关的药理学理论与机制进行了较系统的阐述,既体现基础与临床的结合及学科间的交叉融合,又体现素质教育和创新能力及实践能力的培养,也较好地解决了传统药理学教学与现代药理学快速发展之间的矛盾,有利于学生完整、准确地掌握药理学内容,有利于促进我国高等医药院校药理学教学质量的提高。

本教材在内容、形式上有许多革新之处:① 作者根据药理学教学实际,结合多年教学、科研经验,以药理学“三基”为重点,在保证教材“五性”的基础上进行大胆取舍,做到内容新颖、材料精选、深入浅出,并适当反映了药理学学科发展的动向及进展。② 对一些章节进行了合并,减少了重复内容,如在总论中添加“新药研究开发”一章;将“传出神经系统概论”内容纳入相应的“拟胆碱药”、“抗胆碱药”、“拟肾上腺素药”、“抗肾上腺素药”;删减中枢神经系统药理学概论、中枢兴奋药、性激素与避孕药、影响免疫功能的药物等。③ 作者队伍年轻化,且均为学术水平较高、教学经验丰富并长期工作在教学第一线的骨干。④ 教材读者定位明确、服务教学:适应高等医药院校 5 年制临床、预防、基础、口腔、麻醉、影像、药学、检验、护理、法医等专业学生使用。⑤ 排版印刷方面,设计精美、图文并茂、双色印刷、清晰醒目、品质优良。

当前,高等医药院校、特别是人口密集的中西部地区的高等医药院校涌现出一批长期工作在教学、科研第一线、学术水平高、教学经验丰富的专家、教授,在此背景下,本书特别邀请了四川大学、重庆医科大学、第三军医大学、广西医科大学、三峡大学、北华大学、泰山医学院、辽宁医学院、天津武警医学院、右江民族医学院、成都医学院的药理学专家、教授参与编写,由于他们对教学观念、教学手段、教学内容和课程结构改革有更为深入的体会,从而保证了本教材的高质量、高标准。

谨以此文,权当为序,并予推荐。

周家骥

2009 年 10 月 20 日

前 言

《药理学》一书是在教育部启动精品课程建设工作的背景下,由科学出版社组织编辑出版的全国高等医药院校精品课程系列教材之一。本教材可供临床、基础、预防、护理、影像、检验、麻醉、中西医结合、口腔、药学、法医等专业学生使用,也可作为相关人员的参考用书。

本教材由四川大学、重庆医科大学、第三军医大学、广西医科大学、北华大学医学院、三峡大学医学院、辽宁医学院、泰山医学院、天津武警医学院、右江民族医学院、成都医学院、川北医学院共十二所院校的专家教授共同编写完成。编委会成员多是各院校的博士或硕士生导师,而且长期工作在药理学教学科研第一线,具有丰富的教学经验和较强的科研能力。

本教材重视教学内容和课程体系改革,遵循“思想性、科学性、先进性、启发性和实用性”的原则,突出以下几个方面的特点:①在保证“三基”的基础上,尽量做到简明扼要,使学生更好更快地吸收本学科知识,减轻学生负担,达到事半功倍之目的;②对一些章节进行合并,简化层次;③减少重复内容,缩减篇幅;④具体涉及的章节做如下处理:在总论添加新药研究开发;将传出神经系统用药归纳为四章:拟胆碱药、抗胆碱药、拟肾上腺素药、抗肾上腺素药,对传出神经系统概论不单独列章,其内容融入相关章节;有机磷中毒及解救药放在新增章节“中毒与解毒药”;钙通道阻滞药、肾素-醛固酮系统药理、影响自体活性物质的药物不单独成章;删减中枢神经系统药理学概论、中枢兴奋药、性激素与避孕药、影响免疫功能的药物。

川北医学院和科学出版社对本教材的编写和出版给予了大力支持。川北医学院药理教研室的同仁和硕士研究生协助全书的审定,做了大量细致而卓有成效的工作。在此谨向关心、支持和参加编写本教材的全体人员表示衷心的感谢!

本教材编委们同心协力、严谨认真、努力探索,力争编写出高水平的教材,为我国的高等医学教育贡献一份力量。但由于时间关系以及水平有限,书中难免不足之处,恳请各位同仁及读者给予指正。

凌保东

2009年10月20日

目 录

序

前言

第1章 绪言	1	二、载体转运	13
第一节 药理学的性质与任务	1	第二节 药物的体内过程	13
一、药物	1	一、吸收	13
二、药理学及其研究内容	1	二、分布	14
三、药理学的学科任务	1	三、生物转化	15
四、药理学研究方法	1	四、排泄	16
第二节 药物学与药理学发展简史	1	第三节 血药浓度变化的时间过程	17
一、药物学阶段	1	一、时-量关系	17
二、药理学阶段	2	二、药物消除动力学	17
第2章 药物效应动力学	3	第四节 药动学常用参数及其意义	18
第一节 药物的基本作用	3	一、消除半衰期	18
一、兴奋与抑制作用	3	二、生物利用度	18
二、局部作用与吸收作用	3	三、表观分布容积	19
三、特异性和选择性	3	四、清除率	19
四、药物作用的双重性	3	第五节 药物剂量的设计	19
第二节 药物的量-效关系	5	一、多次给药和稳态血药浓度	19
一、药物量-效曲线	5	二、维持量	20
二、量-效关系的药效学参数	6	三、负荷量	20
第三节 药物作用机制	7	第六节 房室模型	20
一、理化反应	7	第4章 影响药物效应的因素及合理用药	
二、参与或干扰细胞代谢	7	原则	22
三、影响酶的活性	7	第一节 药物方面的因素	22
四、影响生理物质的合成、释放与转运	7	一、药物剂量	22
五、影响离子通道	7	二、药物剂型和制剂	22
六、影响核酸代谢	7	三、给药途径	23
七、影响免疫机制	7	四、联合用药及药物相互作用	23
八、作用于受体	8	第二节 机体方面的因素	24
第四节 药物与受体	8	一、年龄	24
一、受体概念与受体特性	8	二、性别	25
二、药物与受体相互作用	8	三、遗传因素的影响	25
三、作用于受体的药物分类	9	四、病理因素的影响	26
四、受体类型	10	五、心理因素的影响	26
五、信号传导	11	第三节 环境因素	27
六、受体调节	11	一、吸烟	27
第3章 药物代谢动力学	12	二、饮酒	27
第一节 药物的跨膜转运	12	三、其他外源性物质	27
一、被动转运	12	四、时间节律因素	27

第四节 合理用药的原则	27	一、构效关系	57
第5章 新药研究基本知识	29	二、分类	58
第一节 药品及新药的概念、来源与分类	29	第三节 α 、 β 受体激动药	59
一、化学药品注册分类	29	第四节 α 受体激动药	62
二、中药及天然药物注册分类	30	一、 α_1 、 α_2 受体激动药	62
三、生物制品注册分类	30	二、 α_1 受体激动药	63
第二节 新药研究的基本过程	31	三、 α_2 受体激动药	64
第三节 药理学在新药研究中的作用	32	第五节 β 受体激动药	64
一、临床前药理学研究	32	一、 β_1 、 β_2 受体激动药	64
二、临床药理学研究	33	二、 β_2 受体激动药	65
第四节 上市药物再评价及药物不良 反应监测	33	第9章 抗肾上腺素药	66
第6章 拟胆碱药	35	第一节 α 受体阻断药	66
第一节 胆碱能传出神经概述	35	第二节 β 受体阻断药	68
一、胆碱能神经的组成	35	第10章 麻醉药	73
二、胆碱能神经递质	35	第一节 局部麻醉药	73
三、胆碱受体	35	第二节 全身麻醉药	76
四、胆碱能神经递质效应的分子学机制	36	一、吸入性麻醉药	76
五、作用于胆碱能传出神经系统药物的 作用方式和分类	37	二、静脉麻醉药	79
第二节 胆碱受体激动药	37	三、麻醉辅助药与复合麻醉	80
一、胆碱酯类	37	第11章 镇静催眠药	82
二、生物碱类	39	第一节 苯二氮草类	82
第三节 抗胆碱酯酶药	41	第二节 巴比妥类	84
一、胆碱酯酶	41	第三节 其他镇静催眠药	85
二、抗胆碱酯酶药	42	第12章 治疗中枢神经系统退行性疾病药	86
第7章 抗胆碱药	47	第一节 抗帕金森病药	86
第一节 M胆碱受体阻断药	47	一、拟多巴胺类药	86
第二节 N_N 胆碱受体阻断药	51	二、抗胆碱药	88
第三节 N_M 胆碱受体阻断药	51	第二节 治疗阿尔茨海默病药	89
一、除极化型肌松药	51	一、阿尔茨海默病发病机制简介	89
二、非除极化型肌松药	52	二、胆碱酯酶抑制药	89
第8章 拟肾上腺素药	55	三、M胆碱受体激动药	90
第一节 去甲肾上腺素能神经概述	55	四、NMDA受体非竞争性拮抗药	90
一、去甲肾上腺素能神经的组成	55	第13章 抗癫痫药与抗惊厥药	91
二、去甲肾上腺素能神经递质	55	第一节 抗癫痫药	91
三、肾上腺素受体	56	一、概述	91
四、去甲肾上腺素能神经递质效应的分子学 机制	57	二、抗癫痫药的作用方式及作用机制	91
五、作用于去甲肾上腺素能传出神经系统 药物的作用方式和分类	57	三、常用抗癫痫药	91
第二节 构效关系和分类	57	四、使用抗癫痫药注意事项	93
		第二节 抗惊厥药	94
		第14章 抗精神失常药	95
		第一节 抗精神病药	95
		一、DA受体阻断药	96

二、5-HT/DA 受体阻断药	100	六、常用抗心律失常药药理学特性比较	137
第二节 抗躁狂抑郁症药	101	第 18 章 治疗充血性心力衰竭的药物	139
一、抗躁狂症药	101	第一节 概述	139
二、抗抑郁症药	102	一、充血性心力衰竭的概念及分类	139
第三节 抗焦虑药	105	二、充血性心力衰竭的病理生理学基础	139
第 15 章 镇痛药	106	三、治疗心力衰竭药物的分类	141
第一节 阿片生物碱类镇痛药	106	第二节 利尿药	141
一、来源与构效关系	106	第三节 肾素-血管紧张素-醛固酮 系统抑制药	141
二、镇痛作用机制	106	一、血管紧张素 I 转化酶抑制药	142
三、常用阿片生物碱类药物	109	二、血管紧张素 II 受体阻断药	143
第二节 阿片类合成镇痛药	111	三、醛固酮拮抗药	143
一、合成的阿片受体激动药	111	第四节 β 受体阻断药	143
二、合成的阿片受体部分激动药	113	第五节 血管扩张药	144
第三节 其他镇痛药	113	第六节 强心苷类	145
第四节 阿片受体拮抗药	114	第七节 非苷类正性肌力药	148
附 癌痛的镇痛治疗	115	一、儿茶酚胺类	148
一、癌症疼痛三阶梯疗法	115	二、磷酸二酯酶抑制药	149
二、癌痛的药物治疗	115	第八节 钙通道阻滞药	150
第 16 章 解热镇痛抗炎药	116	第 19 章 抗心绞痛药	151
第一节 非选择性 COX 抑制药	117	第一节 概述	151
一、水杨酸类	118	一、心绞痛分类及其病理生理学机制	151
二、苯胺类	119	二、心绞痛药物治疗策略及抗心绞痛药物 分类	152
三、乙酸类	120	第二节 硝酸酯类	153
四、芳基丙酸类	121	第三节 钙通道阻滞药	156
五、烯醇酸类	121	第四节 β 肾上腺受体阻断药	157
六、吡唑酮类	122	第五节 其他抗心绞痛药物	158
第二节 选择性 COX-2 抑制药	122	第 20 章 抗动脉粥样硬化药	160
第三节 解热镇痛药复方制剂	123	第一节 调血脂药	160
附 抗痛风药	125	一、降低 TC 和 LDL 的药物	160
一、抑制尿酸合成药	125	二、主要降低 TG 及 VLDL 的药物	162
二、促进尿酸排泄药	125	第二节 抗氧化剂	163
三、抑制痛风炎症药	126	第三节 多烯脂肪酸类	164
第 17 章 抗心律失常药	127	一、 $n-3$ 型多烯脂肪酸、二十五碳五烯酸(EPA) 和二十二碳六烯酸(DHA)	164
第一节 概述	127	二、 $n-6$ 型多烯脂肪酸	165
一、心肌细胞膜电位和电生理学特性	127	第四节 保护动脉内皮药	165
二、心律失常发生机制	128	第 21 章 抗高血压药	166
三、抗心律失常药作用机制	129	第一节 抗高血压药物分类	166
四、抗心律失常药物分类	130	第二节 常用抗高血压药物	166
第二节 常用抗心律失常药	130	一、利尿药	166
一、I 类——钠通道阻滞药	130	二、 β 受体阻断药	167
二、II 类—— β 肾上腺受体阻断药	133	三、钙通道阻滞药	167
三、III 类——延长动作电位时程药	134	四、血管紧张素转化酶抑制药	168
四、IV 类——钙通道阻滞药	135		
五、其他类	136		

五、AT ₁ 受体阻断药	170	第 25 章 作用于消化系统的药物	206
第三节 其他抗高血压药物	171	第一节 抗消化性溃疡药	206
一、中枢性降压药	171	一、口服抗酸药	206
二、血管平滑肌扩张药	172	二、抑制胃酸分泌药	207
三、神经节阻断药	172	三、胃黏膜保护药	210
四、α ₁ 受体阻断药	173	四、抗幽门螺杆菌药	212
五、去甲肾上腺素能神经末梢阻滞药	173	第二节 助消化药	212
第四节 抗高血压药物的应用原则	173	第三节 止吐药与促胃肠动力药	212
第 22 章 利尿药与脱水药	175	第四节 泻药	215
第一节 利尿药	175	一、容积性泻药	215
一、利尿药作用的生理学基础	175	二、刺激性泻药	215
二、常用的利尿药	177	三、润滑性泻药	216
第二节 脱水药	181	第五节 止泻药	216
第 23 章 作用于血液及造血器官的药物	183	一、抑制肠蠕动药	216
第一节 抗凝血药	183	二、胃肠黏膜保护药	216
一、凝血酶间接抑制药	184	三、吸附剂	217
二、凝血酶直接抑制药	185	四、收敛剂	217
三、香豆素类	185	第六节 利胆药	217
四、钙离子络合药	186	一、胆汁分泌促进药	217
第二节 抗血小板药	186	二、胆汁排出促进药	217
一、影响血小板代谢酶活性药	187	第 26 章 子宫平滑肌兴奋药和抑制药	219
二、抑制 ADP 活化血小板的药物	188	第一节 子宫平滑肌兴奋药	219
三、血小板 GPⅡ b/Ⅲa 受体阻断药	188	一、垂体后叶制剂	219
第三节 纤维蛋白溶解药	188	二、前列腺素	220
第四节 促凝血药	190	三、麦角生物碱	221
一、促进凝血因子合成的药物	190	第二节 子宫平滑肌抑制药	222
二、抗纤维蛋白溶解药	191	第 27 章 肾上腺皮质激素类药物	224
三、其他促凝血药	191	第一节 糖皮质激素	224
第五节 抗贫血药	192	第二节 促皮质素及皮质激素抑制药	230
第六节 造血生长因子	194	一、促皮质素	230
第七节 血容量扩充药	195	二、皮质激素抑制药	231
第 24 章 作用于呼吸系统的药物	196	第三节 盐皮质激素	231
第一节 平喘药	196	第 28 章 甲状腺激素及抗甲状腺药	232
一、抗炎及抗过敏平喘药	196	第一节 甲状腺激素	232
二、支气管扩张药	198	第二节 抗甲状腺药	235
第二节 镇咳药	201	一、硫脲类	235
一、中枢性镇咳药	201	二、碘和碘化物	237
二、外周性镇咳药	201	三、放射性碘	238
第三节 祛痰药	202	四、β 肾上腺素受体阻断药	239
一、痰液稀释药	202	第 29 章 胰岛素及口服降血糖药	240
二、黏痰溶解药	202	第一节 胰岛素	240
第四节 组胺及作用于组胺受体的药物	202	第二节 口服降血糖药	244
一、组胺及组胺受体激动药	202	一、磺酰脲类	244
二、抗组胺药	203	二、双胍类	246
		三、胰岛素增敏剂	247

四、 α -葡萄糖苷酶抑制剂	248	一、大环内酯类的共性	270
五、其他类	248	二、常用大环内酯类抗生素	271
第 30 章 抗菌药物概论	250	第二节 林可霉素类抗生素	272
第一节 抗菌药物与化学治疗	250	第三节 多肽类抗生素	273
一、抗菌药物的发展历史	250	第 33 章 氨基苷类抗生素	275
二、专用名词	250	一、抗菌作用	275
第二节 抗菌药物的作用机制	251	二、体内过程	276
一、干扰细菌细胞壁的合成	252	三、不良反应	276
二、损伤细菌胞质膜	252	四、常用氨基苷类抗生素	276
三、抑制细菌蛋白质合成	253	第 34 章 四环素类及氯霉素抗生素	279
四、影响核酸代谢	253	第一节 四环素类	279
五、影响叶酸代谢	253	第二节 氯霉素	282
第三节 细菌对抗菌药物的耐药性 ..	253	第 35 章 人工合成抗菌药	283
一、耐药性产生机制	254	第一节 喹诺酮类药物	283
二、细菌耐药性的转移方式	256	第二节 磺胺类药物	286
三、对细菌耐药性的防治措施	256	一、肠道易吸收的磺胺类药物	287
第四节 抗菌药物的合理应用	256	二、口服难吸收的磺胺类药物	287
一、病原菌的确认诊断	256	三、局部应用的磺胺类药物	287
二、严格根据适应证选药	256	第三节 其他人工合成抗菌药	288
三、根据药效学和药动学相结合的原则选药	257	第 36 章 抗真菌药及抗病毒药	290
四、抗菌药物的预防性应用	257	第一节 抗真菌药	290
五、肝、肾功能不良患者抗菌药物的应用 ..	257	一、抗真菌抗生素类	290
六、老年人、儿童、孕妇抗菌药物的应用 ..	257	二、人工合成抗真菌药	291
七、抗菌药物的联合应用	258	第二节 抗病毒药	292
第 31 章 β 内酰胺类抗生素	259	一、抗 HIV 药	293
第一节 抗菌机制、作用类型及耐药性 ..	259	二、抗疱疹病毒药	294
第二节 青霉素类抗生素	261	三、抗流感病毒药	295
一、天然青霉素	261	四、抗肝炎病毒药	296
二、半合成青霉素类	262	第 37 章 抗结核病药与抗麻风病药	298
第三节 头孢菌素类抗生素	264	第一节 抗结核病药	298
一、第一代头孢菌素	264	一、第一线抗结核病药物	298
二、第二代头孢菌素	265	二、第二线抗结核病药物	300
三、第三代头孢菌素	265	第二节 抗麻风病药	300
四、第四代头孢菌素	266	一、砒类	300
第四节 非典型 β 内酰胺类抗生素	267	二、吩噻类	301
一、头霉素类	267	三、其他药物	301
二、碳青霉烯类	267	第 38 章 抗寄生虫病药	302
三、单环 β 内酰胺类	267	第一节 抗疟药	302
四、氧头孢烯类	267	一、主要控制症状的药物	303
五、 β 内酰胺酶抑制剂	268	二、主要用于控制复发和传播的药物	304
第 32 章 大环内酯类、林可霉素类及其他多肽类抗生素	270	三、主要用于病因性预防的药物	304
第一节 大环内酯类抗生素	270	第二节 抗阿米巴病药	305
		一、抗肠内外阿米巴病药	305
		二、抗肠内阿米巴病药	306

三、抗肠外阿米巴病药	306	四、抑制蛋白质合成与功能的药物	316
第三节 抗血吸虫病药	306	五、调节体内激素平衡药	317
第四节 抗肠蠕虫病药	308	第三节 抗肿瘤药应用原则	317
第五节 其他抗寄生虫病药	309	第 40 章 解毒药	319
一、抗滴虫病药	309	第一节 金属类中毒解救药	319
二、抗丝虫病药	309	第二节 氰化物中毒解救药	320
三、抗黑热病药	309	一、高铁血红蛋白形成剂	320
第 39 章 抗恶性肿瘤药物	311	二、供硫剂	320
第一节 概述	311	第三节 高铁血红蛋白血症解毒药	321
一、抗恶性肿瘤药分类	311	第四节 有机磷酸酯类中毒解毒药	321
二、抗肿瘤药物的基本作用	311	一、有机磷酸酯类概述	321
三、抗肿瘤药物的主要不良反应	312	二、常用解毒药	322
第二节 常用抗肿瘤药物	313	三、临床用药原则	323
一、影响核酸生物合成的药物	313	第五节 生物毒素中毒解救药	323
二、影响 DNA 结构和功能的药物	314	中文药名索引	324
三、干扰转录过程和阻止 RNA 合成的药物	315	英文药名索引	331

第 1 章 绪 言

第一节 药理学的性质与任务

一、药 物

药物(drug)是指能影响机体的生化过程、生理功能及病理状态,用于治疗、诊断、预防疾病和计划生育的化学物质。药物可来源于植物、动物和矿物或其有效成分,也可人工合成,随着科学技术的发展,产生了生物技术药物即各类生物制品如基因工程产品。药物具有明确的作用、适应证、用法、用量。药物与毒物(toxicant)之间并无严格界限,毒物是指较小剂量就能损害人体健康的化学物质。药物的剂量过大可能产生毒性反应。

二、药理学及其研究内容

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(含病原体、肿瘤细胞)间相互作用及作用规律的一门学科。药理学的研究内容:①药物效应动力学(pharmacodynamics)简称药效学,研究药物对机体的作用及其规律,包括药物的药理作用、作用机制、临床应用及不良反应等。②药物代谢动力学(pharmacokinetics)简称药动学,研究机体对药物处置过程的动态变化,包括药物在体内的吸收、分布、转化(代谢)和排泄的过程以及血药浓度随时间而变化的规律。药效学及药动学两个过程是同时进行又相互联系的,并受很多因素影响,故药理学还要研究影响药效学及药动学的因素。

药理学在指导临床合理用药与新药开发研制中起着重要作用,它是基础医学与临床医学、医学与药学的桥梁学科。

三、药理学的学科任务

(1) 在阐明药效学及药动学的基础上,为临床合理用药防治疾病提供理论依据,以充分发挥药物治疗效果,避免或减少不良反应。

(2) 研究和开发新药,发现药物的新用途。

(3) 与其他生命科学的研究相互促进。

药理学作为一门综合性医学机能学科,其理论与生理学、生物化学、病理生理学、微生物学、寄生虫学、免疫学、分子生物学及药物化学等相互渗透,并借助于这些学科的技术与手段开展研究,因此学习药理学必须注意密切联系相关的基础医学知识,以加深对药理学内容的理解。

四、药理学研究方法

(一) 实验药理学方法

用健康动物(包括清醒动物和麻醉动物)或其器官、组织、细胞、亚细胞、受体分子等为实验对象,进行药效学和药动学的研究,实验药理学方法对于研究药物作用、作用机制及药物代谢动力学过程具有重要意义。

(二) 实验治疗学方法

用病理模型动物或组织器官为实验对象,研究药物治疗作用,也包括药物在体外对培养细菌、寄生虫及肿瘤细胞等作用的研究。

(三) 临床药理学方法

以健康志愿者或病人为对象,进行药物的药理学研究,并对药物的疗效和安全性进行评价,一方面进行新药临床试验,促进新药开发,另一方面推动药物治疗学发展,确保临床合理用药。

第二节 药物学与药理学发展简史

一、药物学阶段

从远古时代起,人类在自然界谋求生存的经历中逐渐积累了对药物的认识,在有文字以后,这些经验被记录下来,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。祖国医学历史悠久,早在公元1世纪就有

《神农本草经》，收载药物 365 种和疾病疗法 120 种。公元 7 世纪(659 年)，唐代的《新修本草》是我国，也是世界上第一部由政府颁布的药典，收载天然药物 884 种，比西方最早的纽伦堡药典早 883 年。明代伟大的医药学家李时珍，汇集 16 世纪以前八百多种先贤典籍，广采众长，亲身实践，三易其稿，历时 27 载，于 1596 年完成巨著《本草纲目》。全书共 52 卷，约 190 万字，收载药物 1892 种、插图 1160 幅，附方 11000 余条，并提出了药物科学分类法。该书不仅是传统医药经典著作，也是世界闻名的药理学巨著，已译成英、日、朝、法、德、俄、拉丁文语等七种文字流传世界，对促进祖国医药及世界药学的发展，作出了杰出贡献，至今仍是具有重要参考价值的药理学巨著。在这个阶段，对药物的认识与记载是全方位的，包括药物的来源、辨识、采集、炮制、作用、应用、毒副作用等。

二、药理学阶段

随着现代科学技术的发展，对药物的研究逐渐分支，形成如生药学、药物化学、药剂学、药理学、毒理学等。药理学的形成起源于欧洲，其标志为纯化合物的出现，使药物能精确定量、重复给药的进行动物实验。这期间有影响的事件：1803 年德国化学家 Serturmer 首先从鸦片中提出吗啡，并用犬进行镇痛研究。1819 年法国 Magendie 用青蛙经典实验确定了土的宁的作用部位。以后相继从植物药中不断提纯多种有效成分，如依米丁、奎宁、阿托品等，并利用整体动物及离体器官开展药理学试验。在此基础上，德国 Buchheim (1820—1879) 建立了世界上第一个药理实验室，创立了实验药理学，并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。英国生理学家 Langley(1852—1925) 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。20 世纪初，德国 Ehrlich 用自制的砷凡钠明治疗梅毒，Domagk 发现磺胺药能治疗细菌感染，从此开创了化学合成药物的新纪元。英国 Fleming 及 Florey 对青霉素的发现和成功用于临床，使人类步入伟大的抗生素时代。20 世纪 30 年代到 50 年代是新药发展的黄金时期，现在临床上常用的药物，如磺胺类药物、抗生素、合成的抗疟药、抗组胺药、镇痛药、抗高血压药、抗精神失常药、抗癌药、激素类药物以及维生素类中许多药物均是在这一时期研制开发的。Waston 和 Crick 于 1953 年发现 DNA 双螺旋结构，对蛋白质和酶等大分子化合物的结构和功能有了深入的了解，推动了药理学的发展。Numa 应用克隆技术成功克隆乙酰胆碱受体亚单位，为百年受体理论得到实验证实。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、配体构象计算机测算等技术的发展，各种与药物作用的受体分子、药物结合蛋白、靶酶被成功克隆，使药理学研究从系统、器官水平深入到细胞、亚细胞和分子水平，特别是基因工程药物问世，大大促进了新药的研究与开发。

随着自然科学技术及生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学等学科，特别是单克隆、基因重组及基因敲除等技术的发展，药理学已发展成为与生物物理学、生物化学以及分子生物学等多学科密切联系的一门综合学科，从而促使药理学出现了许多分支，如生化药理学、细胞药理学、分子药理学、遗传药理学、受体药理学、神经药理学、时辰药理学、生殖药理学、临床药理学等。展望未来，利用现代科学技术，将推动现代药理学向更深层发展，为临床药物治疗展示出更广阔的前景。

(凌保东)

第 2 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,主要是阐明药物与机体(含病原体和肿瘤)细胞靶位结合后引起的生理或生化反应及其作用机制。旨在为临床合理的药物治疗及新药的研究开发提供理论基础。

第一节 药物的基本作用

药物作用(drug action)是指药物与药物靶位(受体或酶等)结合并产生一定初始反应,继而引起机体组织器官功能的改变称药理效应(pharmacological effect)。如去甲肾上腺素与血管平滑肌上的 α 受体结合并兴奋该受体为其药物作用,对 α 受体激动后使血管收缩和血压上升则为药理效应。通常并不将药物作用和药理效应严格区分。

一、兴奋与抑制作用

药物是通过改变机体固有的生理、生化功能而起作用,使原有功能增强称兴奋(excitation),如咖啡因兴奋中枢、呋塞米增加尿量;使原有功能减弱称抑制(inhibition),如地西洋催眠、普萘洛尔减慢心率。过度兴奋可产生惊厥,亦可转入衰竭,过度的抑制可引起麻痹。同一药物也可表现出相反或双向效应,如阿托品因解除迷走神经对心脏的抑制而使心率加快,但对胃肠平滑肌则引起抑制。甚至有的药物对同一类组织亦可产生不同的效应,如肾上腺素使骨骼肌血管舒张,而对内脏血管则引起收缩。

二、局部作用与吸收作用

根据药物作用范围又分为局部作用(local action)与吸收作用(absorptive action)。前者指药物无须吸收入血,就在用药局部呈现的直接作用,如普鲁卡因的局麻作用,抗酸药中和胃酸的作用。后者指药物吸收入血液循环后,分布到各靶组织器官而呈现的作用,又称全身作用。

三、特异性和选择性

多数药物是通过化学反应而产生药理效应的,这种化学反应的专一性使药物的作用具有特异性(specificity),例如吗啡特异性激动阿片受体,而对其他受体无明显影响。药物作用特异性的物质基础是药物的化学结构。

药理效应的专一性称为选择性(selectivity),指药物往往只对少数组织器官或病原体产生明显的作用。如麦角新碱选择性兴奋子宫平滑肌;青霉素选择性杀灭革兰阳性细菌。选择性低的药物,作用范围广,可影响机体多种功能,临床应用时针对性不强,副作用较多,如阿托品。但就抗菌药而言,对病菌不明的感染,抗菌谱广是其优点。选择性高的药物作用范围窄,应用时针对性强,特效意义较大,副作用较少。但选择性作用具有相对性,随剂量增加效应也会变得广泛,如咖啡因选择性兴奋大脑皮质引起苏醒,剂量过大亦可兴奋脊髓而致惊厥。

药物作用的选择性是对药物进行分门别类的基础,也是临床选择用药的根据。

药物的选择性与药物在体内的分布、组织细胞的结构及生化特点的差异有关。

四、药物作用的双重性

(一) 治疗作用

凡符合用药目的,达到防治疾病的作用称治疗作用(therapeutic action),包括对因治疗与对症治疗。

1. 对因治疗(etiological treatment) 指消除原发致病因素的治疗,以达到彻底治愈疾病的目的。如抗生素杀灭体内病原微生物;解毒药促进体内毒物消除等。此外,替代治疗(replacement therapy),如补充营养物质或代谢物质不足,也起到部分对因治疗作用。

2. 对症治疗(symptomatic treatment) 指改善疾病症状的治疗,如阿司匹林的解热镇痛作用。

一般说来更重视对因治疗,但对诊断不明,或一些重危急症,如休克、心衰、脑水肿、高热、惊厥等,对症治疗对维持重要的生命指标,争取对因治疗的时间更为迫切。因此临床用药应根据病人的具体情况,急则治标(对症)、缓则治本(对因)、或标本兼治的原则,妥善处理好二者相辅相成的关系。

(二) 不良反应

不良反应(adverse reaction, ADR)是指不符合用药目的并给病人带来不适,甚至有危害的反应。多数不良反应是药物固有作用的延伸,一般可预知,少数较严重的不良反应,给患者造成难以恢复的伤害称药源性疾病(drug-induced disease)如链霉素引起耳聋。常见的药物不良反应有:

1. 副作用(side effect) 是指药物在治疗量时,出现的与治疗目的无关反应。副作用一般较轻,多数是可逆性功能变化,副作用的原因是药物作用选择性低,作用广泛所致,当某些效应被用作治疗目的时,其他效应就成了副作用,故副作用具有:可预知、不易避免、随用药目的不同可发生转化。

2. 毒性反应(toxic reaction) 是指用药剂量过大或蓄积过多时发生的危害性反应。一般较重,可预知,也是一种可以避免的不良反应。有时由于病理状态,遗传缺陷或合并用药使机体敏感性增加,即使治疗量也可出现毒性反应。短期内用药过量引起的毒性称急性毒性(acute toxicity),以损害呼吸、循环和神经系统为主。长期用药体内蓄积过多而逐渐产生的毒性称慢性毒性(chronic toxicity),常损伤肝、肾、骨髓及内分泌功能。定期检查血液及尿液等有关生化指标,掌握好用药剂量,给药间隔及控制疗程,是预防毒性反应的重要措施。

致畸(teratogenesis)、致癌(carcinogenesis)、致突变(mutagenesis)的“三致”反应属慢性毒性范畴,是药物损伤了细胞遗传物质所致的特殊毒性作用。可用来评价药物的安全性。早期妊娠是致畸敏感期,必须避免使用致畸及可能致畸的药物。

3. 后遗效应(residual effect) 指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时仍残存的药理效应。如服用长效巴比妥类催眠药后,次晨仍感困倦乏力的现象。

4. 停药反应(withdrawal reaction) 指长期用药后突然停药,使原有疾病复发或加剧的反应,又称“反跳”。如久服可乐定降血压,停药次日血压又急剧回升。

5. 变态反应(allergic reaction) 是机体接受药

物刺激后发生的异常免疫反应,可引起生理功能障碍或组织损伤。非肽类药物可作为半抗原与机体蛋白结合成全抗原后,刺激体内产生抗体(一般7~10日),当再次接触抗原时即引起免疫反应,也称过敏反应(hypersensitive reaction),常见于过敏性体质的病人。尽管发生率较低但对机体危害性大,一般不可预知,过敏反应的性质与药物原有效应无关,反应程度与剂量无关。不同的药物、不同的个体其过敏反应的临床表现差异很大,症状轻重不一,轻则皮炎、皮疹、药热,重则骨髓抑制、肝、肾功能损害、休克甚至死亡。一般停药后可恢复,再次用药可再次发生。防止变态反应的主要措施是全面了解患者的过敏史及熟悉可能引起变态反应的药物。有些药用前应进行皮肤过敏试验,如青霉素、链霉素,皮试阳性者禁用。

6. 特异质反应(idiosyncratic reaction) 指少数人因先天遗传性异常,而导致对某些药的反应特别敏感,反应性质与药物固有作用基本一致,反应的程度与剂量成比例。如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏者,服伯氨喹或磺胺药后极易引起急性溶血。

7. 耐受性(tolerance) 长时间连续用药后机体对药物的敏感性降低,其出现一般较慢,程度较轻,如增加剂量亦可达到原有的药理效应,这种现象称耐受性。快速耐受性(tachyphylaxis)指药物在短时间内反复用药后药效递减直至消失,如麻黄碱在静脉注射三四次后升压反应逐渐消失。这是由于其作用机制在于促进神经末梢释放儿茶酚胺,当释放耗竭时即不再起作用。

8. 耐药性(drug resistance) 反复用药后导致病原体、肿瘤细胞对化学治疗药物敏感性降低的现象,也称抗药性。

9. 依赖性(dependence)与药物滥用(drug abuse)

1) 躯体依赖性(physical dependence):有些药物在连续使用后能使机体对药物产生一种适应性状态,这时如突然停药,机体的生理功能就发生紊乱,出现一系列严重反应即戒断症状(withdrawal syndrome),此现象称为躯体依赖性。

2) 精神依赖性(psychic dependence):长期连续用药后突然停药,产生对用药的渴求(craving),导致用药者不择手段地去寻求药物以满足自己的欲望,此为精神依赖性。能产生药物依赖性的药物包括麻醉药品(narcotics)和精神药物(psychotropic substances),两者统称为精神活性药物(psychoactive drugs),属于特殊药品,受国际公约及各国相关法规管制。

3) 药物滥用:指无病情根据地大量长期地使用具有依赖性潜质的药物(即精神活性药物),造成用药者对该药的依赖性,由此造成健康损害并带来一系列严重的社会问题。

第二节 药物的量-效关系

在一定范围内同一药物药理效应的强弱与剂量大小或浓度高低呈一定比例关系,即剂量-效应关系(dose-effect relationship),简称量-效关系。因药理效应与血药浓度更密切,故也常称浓度-效应关系(concentration-effect relationship)。通过量-效关系研究,可定量分析和阐明药物剂量(或浓度)与效应的规律,有助于深入认识药物作用的性质,为临床确定安全剂量、制定给药方案提供依据。

一、药物量-效曲线

以药理效应强度(E)为纵坐标,药物剂量或浓度(C)为横坐标作图,即得量-效曲线(dose-effect curve)以表示量-效关系。

(一) 剂量的概念

用药的分量称剂量(dose)。按剂量大小与药效的关系,剂量又分为:

1. 阈剂量(threshold dose) 即最小有效量(minimal effective dose)指引起药理效应的最小剂量。

2. 治疗量(therapeutic dose)或常用量 是对大多数人安全而有效的剂量,比最小有效量大,比极量小的剂量。医生按患者具体情况一般在常用量范围内增减。

3. 极量(maximal dose) 是药典对药品规定的最大允许用量,又称最大治疗量。它大于常用量,小于最小中毒量,是临床安全用药的极限,超过极量很容易引起毒性反应,因此处方时一般不用极量,更不得超过极量,否则造成意外事故,医生应负法律责任。

4. 中毒量及致死量 超过极量引起毒性反应的剂量称中毒量(toxic dose),引起毒性反应的最小剂量称最小中毒量。引起中毒致死的剂量称致死量(lethal dose)。

(二) 量反应与质反应

药物所产生的效应有的可以定量、有的则只能定性,因此药理效应按性质就分为量反应及质反应,相应量反应量-效曲线及质反应量-效

曲线。

1. 量反应(graded response) 指药理效应的强弱呈连续性量的变化,可以用数或量表示者(属计量资料),有可测定的数据值,这类反应称量反应。如心率快慢、血压高低、血糖水平,肌肉张力程度等,以效应强度(E)为纵坐标,药物剂量或浓度(C)为横坐标作图,所得曲线称量反应量-效曲线,为一先陡后平的曲线,横坐标改用对数剂量或浓度($\lg C$)则曲线呈对称“S”形(图 2-1)。

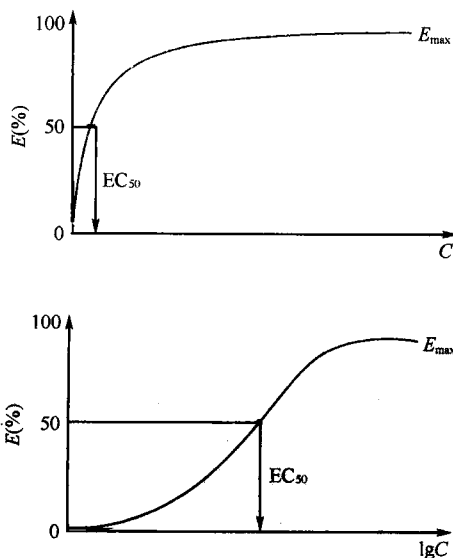


图 2-1 量反应的量-效曲线

2. 质反应(quantal response) 指药理效应不能定量,仅有质的差别,只有阳性或阴性、全或无之分,这类反应称质反应(属计数资料)。如死亡、惊厥、麻醉、哮喘等出现与否。效应指标一般是阳性反应率,在单个指标中其阳性率的分布基本呈正态分布型,如以累加阳性率与对数剂量(或浓度)作图,则质反应的量-效曲线也呈对称“S”形(图 2-2)。

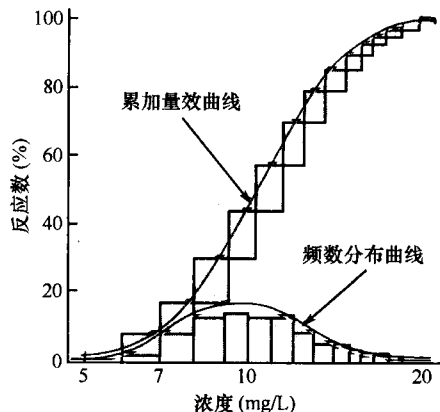


图 2-2 质反应的量-效曲线

二、量-效关系的药效学参数

根据量效曲线可获得一系列的药效学参数。

(一) 效能与效价强度及曲线斜率

1. 效能(efficacy) 是指药物所能产生的最大效应(maximal effect, $E_{\max}$), 此时再增加剂量效应也不会增强, 反而只能引起毒性。效能反映药物的内在活性, 由药物固有性质所决定。高效能药物所产生的效应, 是低效能药物无论多大剂量也无法产生的。如吗啡是高效能镇痛药能解除剧痛, 而阿司匹林无论怎样增加剂量也不能解除剧痛。

2. 效价强度(效价, potency) 指引起一定效应时所需剂量的大小, 常用 50% 最大效应剂量来表示。所需剂量越小, 效价强度越大, 即效价强度与等效剂量成反比。效价强度部分取决于药物与受体的亲和力以及药物-受体偶联产生反应的效率。常用于同类药物之间等效剂量(能引起同等效应的剂量)比较。等效剂量小者效价强度大。如吗啡与哌替啶的等效剂量分别为 10mg、100mg, 说明吗啡的效价强度比哌替啶强 10 倍。

临床选择药物时应结合效能和效价强度综合考虑。图 2-3 是几种利尿药的量-效关系曲线, 图中呋塞米比氢氯噻嗪的效能高, 故在需要强效利尿时如急性肾功能衰竭、急性肺水肿时选择呋塞米而不能选择氢氯噻嗪; 但在同等效应时, 氢氯噻嗪比呋塞米所用剂量小, 说明氢氯噻嗪的效价强度强于呋塞米, 因此, 临床上对一些轻中度水肿常用氢氯噻嗪而不用呋塞米。

3. 斜率(slope) 量-效曲线效应量的 16%~84% 区段大致成直线, 斜率指该段曲线与横坐标夹角的正切值。斜率大的药物在药量微小增减就能显著改变药物效应, 斜率小的药物较温和。所以, 斜率的大小也是临床选药和制定剂量的依据之一。如针对有严重不良反应的药物应谨慎增加剂量。

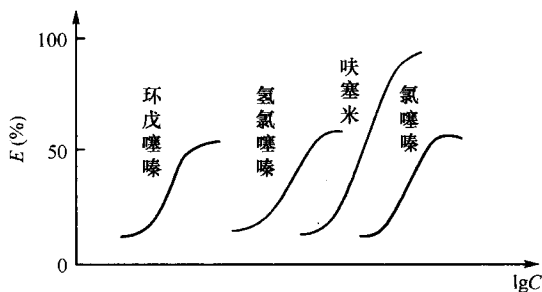


图 2-3 几种利尿药效能及效价强度的比较

(二) 半数有效量、半数中毒量、半数致死量

1. 半数有效量(median effective dose, ED_{50}) 或半数有效浓度(median effective concentration, EC_{50}) 是指能引起 50% 的效应(量反应)或 50% 阳性反应(质反应)的剂量或浓度。

2. 半数中毒量(median toxic dose, TD_{50}) 或半数中毒浓度(median toxic concentration, TC_{50}) 是指引起半数动物中毒时的剂量或浓度。

3. 半数致死量(median lethal dose, LD_{50}) 指能引起半数动物死亡的剂量, LD_{50} 越大, 药物毒性越小, LD_{50} 常用于临床前药理研究检测药物毒性的大小。

(三) 药物的安全性评价

药物具有不良反应, 临床用药时需注意药物安全性, 评价药物安全性的指标有:

1. 治疗指数(therapeutic index, TI) 是 LD_{50} 与 ED_{50} 比值, 一般讲 TI 越大越安全。

$$\text{治疗指数(TI)} = \frac{\text{半数致死量}(LD_{50})}{\text{半数有效量}(ED_{50})}$$

鉴于治疗指数未考虑到药物达到最大效应时的毒性情况, 故单用治疗指数不能完全严格地反映药物的安全性。

如图 2-4 所示, A、B 两药的 LD_{50} 及 ED_{50} 相同, 因此 TI 相等, 但两药的量-效曲线的斜率并不相同, B 药表示疗效的曲线与表示毒性的曲线首尾有重叠, 即 LD_{5} 小于 ED_{95} , 未达最大效应时已有动物死亡。而 A 药首尾无重叠, 在 ED_{95} 和 ED_{99} 时仍无动物死亡, 故 A、B 两药虽然 TI 相等, 但实际是 A 药比 B 药安全, 因此单用治疗指数不能完全反应药物的安全性。

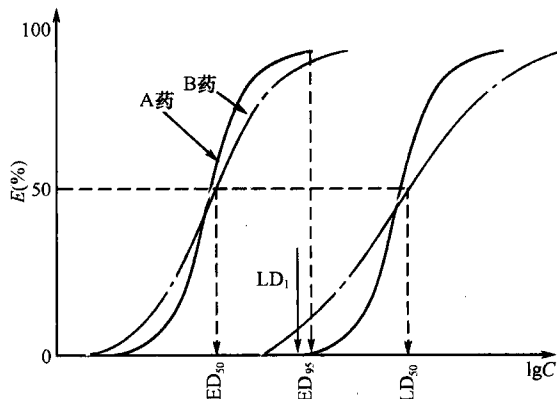


图 2-4 药物效应和毒性的量-效关系

2. 安全范围(margin of safety) 是指 5%