



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校医学规划教材

(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学等专业用)

药理学

主编 颜光美



高等教育出版社
Higher Education Press



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校医学规划教材

(供临床·基础·预防·护理·检验·口腔·药学等专业用)

药 理 学

主 编 颜光美

副主编 董 志

胡 刚

编 者 (以姓氏拼音为序)

董 志 (重庆医科大学)	何 明 (南昌大学)
胡 刚 (南京医科大学)	黄仁彬 (广西医科大学)
李玛琳 (昆明医学院)	李学军 (北京大学)
凌保东 (川北医学院)	林明栋 (中山大学)
刘克辛 (大连医科大学)	乔国芬 (哈尔滨医科大学)
乔海灵 (郑州大学)	汪 晖 (武汉大学)
吴 铁 (广东医学院)	徐江平 (南方医科大学)
颜光美 (中山大学)	姚明辉 (复旦大学)
张明升 (山西医科大学)	张永健 (河北医科大学)
周黎明 (四川大学)	

编委会秘书 林明栋



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介

本教材是普通高等教育“十一五”国家级规划教材。由中山大学颜光美教授主编,内容涵盖目前同类教材的知识点,并增加治疗中枢神经系统退行性疾病、骨质疏松、病毒性疾病,前列腺增生和勃起功能障碍、治疗抑郁症与躁狂症的药物,以及基因治疗和新药研究等相关章节。以适应现代社会疾病谱的变化和高素质研究型医生培养的要求。为加强双语教学的需要和促进专业英语的学习,每章有英文表述的内容概要,即 Key concepts;涉及的药名及专业术语在正文首次出现处用中英文标注后,续后以英文表达;在形式方面,本教材有大量用英文注释的双色图表(约占总篇幅的 35%),便于读者理解和记忆;另外,配合本书建立了 <http://www.sinapharm.com.cn> 网站,提供全书各章的 powerpoint 课件和各章节的思考题以及参考文献,方便读者自学和教师教学。

本书适用于临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学等专业本科生,亦可作为长学制医学生、研究生及科研人员的参考书。

图书在版编目(CIP)数据

药理学/颜光美主编. —北京:高等教育出版社,
2009.6

供临床、基础、预防、护理、检验、口腔、药学等专业用
ISBN 978-7-04-026721-1

I. 药… II. 颜… III. 药理学-高等学校-教材
IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 062471 号

策划编辑 席雁 冯娟 责任编辑 张好 封面设计 张楠 责任绘图 尹莉
版式设计 张岚 责任校对 杨雪莲 责任印制 朱学忠

出版发行 高等教育出版社
社 址 北京市西城区德外大街 4 号
邮政编码 100120
总 机 010-58581000

经 销 蓝色畅想图书发行有限公司
印 刷 保定市中画美凯印刷有限公司

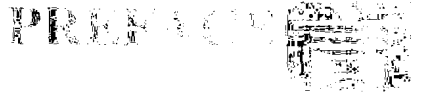
开 本 889×1194 1/16
印 张 33.5
字 数 1 050 000

购书热线 010-58581118
免费咨询 800-810-0598
网 址 <http://www.hep.edu.cn>
<http://www.hep.com.cn>
网上订购 <http://www.landraco.com>
<http://www.landraco.com.cn>
畅想教育 <http://www.widedu.com>

版 次 2009 年 6 月第 1 版
印 次 2009 年 6 月第 1 次印刷
定 价 59.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究
物料号 26721-00



21 世纪是以经济全球化、社会信息化和高新技术普及化为显著特征的新世纪。这一新的历史潮流正在深刻地影响和推进着中国高等医学教育的各个方面,从教学观念、教学手段到教学内容和课程结构,都在进行着深入的改革和创新。为了适应这种历史潮流,高等教育出版社组织了北京大学、复旦大学、中山大学、武汉大学等 18 所高等院校的药理学教授,编写了这本普通高等教育“十一五”国家级规划教材《药理学》。

本书与同类教材相比,有如下几个特征:

首先,本教材在内容选择上坚持处理好继承与创新的关系。对传统药理学教科书中的基本内容,对读者日后从业和医师资格考试所要求的必要知识点,本书都予以收录。同时,为适应现代社会疾病谱的变化和高素质研究型医生的培养需要,本书对新药研究的基本知识、对治疗中枢神经系统退行性疾病、骨质疏松、病毒性疾病、前列腺增生和勃起功能障碍、抑郁症与躁狂症等的药物,以及基因药物和基因治疗单列了专章予以介绍。

本教材的第二个重要特征是,大幅度增加了英文的篇幅。在每章开篇之处,设计了 Key concepts,以介绍和概括全章的基本概念和重要内容。各章所述药物名称,除第一次介绍之外全部以英文药名替代中文,而各章涉及的其他药名,也大部分用英文或同时辅以中文。书中图、表一概采用英文表述。通过“多次重复”的方法,使读者在使用本书过程中,可以自然地掌握数百种药物的英文名词。通过本教材的英文名词、英文图表和英文 Key concepts,构成了由点到面的专业英语教学系统。在此基础上,读者如能熟读 Key concepts,将显著地提高专业英语水平,为日后阅读各种英文文献打下坚实的基础。因此,本教材特别适用于进行药理学双语教学的院校使用。

本教材的第三个特征是,全书建立在数字技术(digital technique)之上。全书图、表及药物结构均用计算机生成。配合本书建立药理学专题网站 <http://www.sinapharm.com.cn>,为师生提供共建共享和实时交流平台,并与时俱进地提供中英文两种文字的图表和 key concepts 的电子素材库资源,提供全书各章的 powerpoint 课件和各章节的思考题以及参考文献,一方面便于教师备课时编辑重排制作课件,另一方面又便于读者专业学习及备考。

本教材的第四个特征是,编委会成员达成共同参与建设立体化教材的共识。在专题网站,根据每章内容,提供药理学最新进展和最新英文文献,作为读者了解相关内容的最新进展的窗口,以及拓展知识视野、激发读者研究兴趣的重要补充。按照章节系统提供复习思考题。这些题目均是参编院校历年的研究生考题,为读者深化对相关章节的理解和日后可能的研究生考试提供了指南。

此外,本教材的图、表及 key concepts 等重要内容均以套色印刷,增强了本书的视觉效果。

本教材得以编成,与各方面的鼎力支持密切相关。高等教育出版社的领导和有关部门负责人对本书的编写给予了重要的指导,各位编委在繁忙的教学与研究之余抽出时间完成书稿,中山大学基础医学院药理教研室的同志们也为此书付出了大量的时间和精力,美国 Indiana 大学医学院药理系的资深教授 Dr. Joseph DiMicco 审阅修改了本教材的英文部分,对保证本教材的质量裨益良多。在此我们一并表示由衷的谢意。

由于我们的学术水平和时间等因素的限制,本书不完善及错误之处在所难免。诚望本教材的读者能予指出,以期再版时予以修正。

颜光美

2009 年 3 月

目 录

CONTENTS

第一章 绪论 1	
第一节 药理学的内容与学科任务 1	
第二节 药理学发展简史 2	
第二章 药物效应动力学 4	
第一节 药物作用与药理效应 5	
第二节 治疗作用与不良反应 6	
第三节 量效关系 7	
第四节 构效关系 9	
第五节 药物作用机制 10	
第六节 药物与受体 11	
一、受体研究的实验、假说与发展 11	
二、受体的性质和特性 11	
三、药物与受体相互作用的学说 12	
四、受体与药物反应动力学 12	
五、作用于受体的药物分类 13	
第七节 跨膜信息转导与细胞内信使 15	
一、细胞信息转导体系中的信号接受系统 15	
二、细胞信号转导体系中的信使物质 18	
三、细胞信息转导系统与药物的影响 18	
第三章 药物代谢动力学 20	
第一节 药物的体内过程 21	
一、药物的转运 21	
二、药物的体内过程 23	
第二节 速率过程 28	
一、药物浓度-时间曲线 28	
二、药动学模型 28	
三、消除速率的类型 29	
四、药动学参数及其意义 31	
五、一级速率消除与多次用药 33	
第四章 影响药物效应的因素及合理用药原则 35	
第一节 药物方面的因素 35	
一、药物剂型与剂量 35	
二、联合用药及药物相互作用 36	
第二节 患者方面的因素 37	

一、年龄 37	
二、性别 37	
三、遗传异常 37	
四、病理情况 38	
五、心理因素和安慰剂效应 38	
六、机体对药物反应的变化 38	
第三节 合理用药原则 39	
第五章 新药研究 40	
第一节 药理学研究是发现新药的重要手段 41	
一、基础药理学研究与临床药理学研究 41	
二、药理学研究的整体和离体实验 41	
三、药理学研究的测定方法 41	
第二节 新药的发现及其开发研究 42	
第三节 新药的研究方案和临床药理研究内容 43	
第四节 上市药物再评价及药物不良反应监测 44	
第六章 传出神经系统药理学概论 46	
第一节 传出神经系统的组成 46	
第二节 传出神经系统的递质和受体 48	
一、传出神经系统的递质 49	
二、传出神经系统的受体 52	
第三节 传出神经系统的生理功能 55	
第四节 传出神经系统药物基本作用及其分类 56	
一、传出神经系统药物基本作用方式 56	
二、传出神经系统药物分类 56	
第七章 胆碱受体激动药 58	
第一节 M胆碱受体激动药 58	
一、胆碱酯类 59	
二、生物碱类 61	
第二节 N胆碱受体激动药 63	
第八章 抗胆碱酯酶药 65	
第一节 胆碱酯酶 65	
第二节 抗胆碱酯酶药 66	

一、易逆性抗 AChE 药的一般特性	67
二、常用的易逆性抗 AChE 药	69
第九章 胆碱受体阻断药	72
第一节 M 胆碱受体阻断药	72
第二节 N _m 胆碱受体阻断药	76
一、除极型肌松药	76
二、非除极型肌松药	77
附:有机磷酸酯类中毒及解救	78
第十章 肾上腺素受体激动药	82
第一节 构效关系和分类	82
一、构效关系	82
二、分类	83
三、儿茶酚胺的体内过程	84
第二节 α 受体激动药	84
第三节 α、β 受体激动药	86
第四节 β 受体激动药	89
第十一章 肾上腺素受体阻断药	92
第一节 α 受体阻断药	92
第二节 β 受体阻断药	94
第十二章 局部麻醉药	99
第十三章 中枢神经系统药理学概论	104
第一节 中枢神经系统药物作用的基础	105
一、神经元	105
二、神经胶质细胞	105
三、神经环路	105
四、突触与信息传递	106
五、离子通道	106
第二节 中枢神经递质及其受体	106
一、乙酰胆碱	107
二、γ-氨基丁酸	107
三、兴奋性氨基酸	108
四、去甲肾上腺素	109
五、多巴胺	109
六、5-羟色胺	110
七、组胺	111
八、神经肽	111
第三节 中枢神经系统药理学特点	112
第十四章 全身麻醉药	114
第一节 吸入麻醉药	114
第二节 静脉麻醉药	117
第三节 麻醉药物的联合应用	118
第十五章 镇静催眠药	120
第一节 苯二氮䓬类	121
一、苯二氮䓬类镇静催眠药	121
二、新型苯二氮䓬受体激动剂	125
附:苯二氮䓬受体拮抗剂	126
第二节 巴比妥类	126
第三节 其他镇静催眠药	128
附:中枢兴奋药	128
一、主要能使大脑皮质功能活动提高的 药物	128
二、主要能使延髓呼吸中枢兴奋的药物	130
第十六章 抗癫痫药及抗惊厥药	132
第一节 抗癫痫药	132
第二节 抗惊厥药	137
第十七章 治疗中枢神经系统退行性 疾病药	139
第一节 治疗帕金森病药	140
一、拟多巴胺药	141
二、中枢抗胆碱药	142
三、其他	143
第二节 治疗阿尔茨海默病药	143
一、AChE 抑制剂	144
二、M 受体激动剂	145
三、NMDA 受体拮抗剂	145
四、神经细胞生长因子增强剂	146
五、代谢激活剂	146
第十八章 治疗精神病药	148
一、吩噻嗪类	148
二、硫杂蒯类	152
三、丁酰苯类	153
四、其他抗精神病药物	154
第十九章 治疗抑郁症和躁狂症药	156
第一节 抗抑郁症药	156
一、三环类抗抑郁药	158
二、选择性 5-HT 再摄取抑制药	159
三、NA 再摄取抑制药	160
四、其他抗抑郁药	161
第二节 抗躁狂症药	162
第二十章 镇痛药	164
第一节 阿片生物碱类镇痛药	164
一、构效关系	164

二、阿片受体及阿片肽 165

三、常用阿片生物碱类镇痛药 167

第二节 人工合成的阿片类镇痛药 169

第三节 其他镇痛药 171

第四节 阿片受体拮抗剂 171

第五节 恶性肿瘤所致疼痛的阶梯治疗 171

第六节 阿片类药物依赖性及其治疗 172

一、药物依赖性的定义 172

二、阿片依赖性的机制 172

三、阿片类药物依赖性的治疗 172

第二十一章 解热镇痛药 175

第一节 概述 175

第二节 水杨酸类 178

第三节 苯胺类 179

第四节 吲哚衍生物及类似物 180

第五节 丙酸类 180

第六节 选择性环氧酶-2 抑制剂 181

第七节 其他解热镇痛抗炎药 182

第二十二章 Ca²⁺ 通道阻滞药 184

第一节 Ca²⁺ 通道与 Ca²⁺ 通道阻滞药

分类 185

一、细胞内钙的调节与 Ca²⁺ 的病理生理

意义 185

二、Ca²⁺ 通道类型及分子结构 186

三、Ca²⁺ 通道阻滞药分类 186

第二节 药理作用及临床应用 187

一、作用机制 187

二、药理作用 188

三、临床应用 189

第三节 体内过程及不良反应 192

一、体内过程 192

二、不良反应 192

第四节 常用的 Ca²⁺ 通道阻滞药 193

一、苯烷胺类 193

二、二氢吡啶类 194

三、地尔硫草类 195

四、氟桂利嗪类 195

五、普尼拉明类 196

六、其他 196

第二十三章 肾素-血管紧张素系统抑制药 197

第一节 肾素-血管紧张素系统 197

第二节 血管紧张素转化酶抑制药 198

一、药理作用 199

二、作用机制 199

三、临床应用 200

四、不良反应 200

五、分类及常用药物 201

第三节 血管紧张素 II 受体阻断药 202

第二十四章 抗高血压药 205

第一节 作用部位及分类 205

第二节 常用抗高血压药 206

一、肾素-血管紧张素系统抑制药 206

二、Ca²⁺ 通道阻滞药 206

三、利尿降压药 206

四、交感神经抑制药 206

五、血管扩张药 209

第三节 高血压治疗的新概念 210

一、确切降压 210

二、稳定血压 211

三、阻断 RAS 211

第二十五章 抗心律失常药 213

第一节 心律失常的电生理学基础 214

一、正常心肌电生理 214

二、心律失常发生机制 215

第二节 抗心律失常药物的分类 216

第三节 常用抗心律失常药 217

一、I 类药——Na⁺ 通道阻滞药 217

二、II 类药——β 受体阻断药 220

三、III 类药——延长动作电位时程药 221

四、IV 类药——钙拮抗药 223

五、其他类药 223

六、抗心律失常药的电生理作用比较和合理应用 224

第二十六章 治疗充血性心力衰竭的药物 227

第一节 心力衰竭的病理生理机制和药物作用的环节 227

一、交感神经激活和 β 受体信号转导的变化 228

二、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活 228

三、心脏重构 229

第二节 常用药物 229

一、ACE 抑制药和血管紧张素 II 受体

拮抗药	229	第三节 纤维蛋白溶解药	273
二、利尿药	230	一、第一代纤维蛋白溶解药	274
三、 β 受体阻断药	230	二、第二代纤维蛋白溶解药	274
四、醛固酮拮抗药	231	三、第三代纤维蛋白溶解药	275
五、正性肌力药	231	第四节 促凝血药	275
六、血管扩张药	234	第五节 作用于造血系统的药物	276
第二十七章 抗心绞痛药	236	一、抗贫血药	276
第一节 硝酸酯类	238	二、促白细胞生成药	279
第二节 β 受体阻断药	240	第六节 血容量扩充药	279
第三节 Ca^{2+} 通道阻滞药	241	第三十一章 作用于呼吸系统的药物	281
第四节 其他抗心绞痛药	243	第一节 平喘药	281
第五节 抗心绞痛药物的联合应用	244	一、肾上腺素受体激动药	281
第二十八章 抗动脉粥样硬化药	246	二、茶碱类	283
第一节 调血脂药	246	三、M受体阻断药	283
一、HMG-CoA还原酶抑制剂	247	四、糖皮质激素类	283
二、影响胆固醇吸收和转化的药物	250	五、肥大细胞膜稳定药	284
三、影响脂蛋白合成、转运及分解的药物	251	六、其他	284
第二节 抗氧化剂	253	第二节 镇咳药	285
一、合成型抗氧化剂	253	第三节 祛痰药	285
二、天然型抗氧化剂	253	第三十二章 作用于消化系统的药物	287
第三节 多烯脂肪酸类	254	第一节 抗消化性溃疡药	287
第四节 动脉内皮保护药	254	一、抗酸药	287
第二十九章 利尿药	256	二、抑制胃酸分泌药	288
第一节 利尿药作用的生理学基础	257	三、胃黏膜保护药	290
第二节 常用利尿药	259	四、抗幽门螺杆菌药	291
一、碳酸酐酶抑制药	259	第二节 消化功能调节药	292
二、袢利尿药	259	一、助消化药	292
三、噻嗪类利尿药	261	二、止吐药与胃肠促动药	292
四、保钾利尿药	262	三、泻药	293
五、渗透性利尿药	264	四、止泻药	294
第三十章 作用于血液及造血系统的	266	五、利胆药	294
药物	266	第三十三章 作用于子宫平滑肌的药物	296
第一节 抗凝血药	267	第一节 子宫平滑肌兴奋药	296
一、凝血酶间接抑制药	268	一、垂体后叶激素	296
二、凝血酶直接抑制药	270	二、前列腺素	298
三、维生素K拮抗药	270	三、麦角生物碱类	299
四、体外抗凝药	271	第二节 子宫平滑肌抑制药	301
第二节 抗血小板药	271	一、 β_2 受体激动药	301
一、抑制血小板代谢的药物	272	二、其他子宫平滑肌抑制药	301
二、阻碍ADP介导的血小板活化的药物	273	第三十四章 影响自体活性物质的药物	303
三、血小板膜糖蛋白受体阻断药	273	第一节 组胺	303

第二节 抗组胺药	304	二、 α 肾上腺素受体阻断药	322
一、 H_1 受体阻断药	304	三、 5α -还原酶抑制剂	323
二、 H_2 受体阻断药	306	四、植物药	324
第三节 膜磷脂代谢产物类药及其 阻断药	306	五、其他治疗药物	325
一、前列腺素和血栓素	306	第二节 治疗前列腺炎综合征的药物	325
二、血小板活化因子	307	第三节 治疗勃起功能障碍的药物	326
三、白三烯及其阻断药	307	一、口服药物	326
第四节 5-羟色胺类药及阻断药	308	二、舌下含服药物	328
一、5-羟色胺及其受体激动药	308	三、注射和经尿道治疗药物	328
二、5-羟色胺阻断药	309	四、激素替代疗法	329
第五节 一氧化氮	309	第三十七章 肾上腺皮质激素类药物	330
第六节 多肽类	310	第一节 糖皮质激素类药物	331
一、激肽类	310	第二节 皮质激素抑制药	340
二、血管紧张素	310	第三十八章 甲状腺激素和抗甲状腺药	341
三、利尿钠肽	310	第一节 甲状腺激素	341
四、P物质	310	第二节 抗甲状腺药	345
五、内皮素	310	一、硫脲类	345
六、其他	310	二、碘和碘化物	346
第七节 腺苷	311	三、放射性碘	347
第三十五章 性激素类药与避孕药	312	四、 β 受体阻断药	347
第一节 性激素的分泌调节及作用机制	312	第三十九章 胰岛素及口服降血糖药	349
一、性激素分泌的调节方式	312	第一节 胰岛素	349
二、性激素的作用机制	313	第二节 口服降血糖药	352
第二节 雌激素类药及抗雌激素类药	313	一、磺酰脲类	352
一、雌激素类药	313	二、双胍类	354
二、抗雌激素类药与选择性雌激素受体 调节药	314	三、胰岛素增敏药	355
第三节 孕激素类药及抗孕激素类药	315	四、葡萄糖苷酶抑制药	356
一、孕激素类药	316	五、其他类	356
二、抗孕激素类药	316	第四十章 抗骨质疏松的药物	357
第四节 雄激素类药和抗雄激素类药	317	第一节 骨质疏松的发病机制	357
一、雄激素类药	317	第二节 骨吸收抑制药	359
二、同化激素类药	318	一、双膦酸盐	359
三、抗雄激素类药	318	二、降钙素	362
第五节 避孕药	318	三、雌激素	363
一、女用避孕药	318	四、植物雌激素	365
二、男用避孕药	320	第三节 骨形成促进药	366
第三十六章 治疗前列腺增生和勃起功能 障碍的药物	321	一、氟化物	366
第一节 治疗前列腺增生的药物	321	二、甲状旁腺激素	367
一、前列腺增生概述	321	三、雄激素	368
		第四节 骨矿化促进药	368
		一、钙制剂	368

二、维生素 D	368	第一节 大环内酯类抗生素	394
第五节 其他药物	369	一、概述	394
第四十一章 抗菌药物概论	371	二、各种大环内酯类抗生素的特点	396
第一节 抗菌药发展简史和常用术语	372	第二节 林可霉素类抗生素	398
一、抗菌药发展简史	372	第三节 多肽类抗生素	398
二、常用术语	372	第四十四章 氨基糖苷类抗生素	402
第二节 抗菌药物的作用机制	373	第一节 氨基糖苷类抗生素的共性	402
一、抑制细菌细胞壁的合成	373	第二节 各种氨基糖苷类抗生素的特点及	
二、改变胞质膜的通透性	374	应用	405
三、抑制蛋白质的合成	374	第四十五章 四环素类及氯霉素类	409
四、影响核酸代谢	374	第一节 四环素类抗生素	409
五、影响叶酸代谢	374	一、四环素类抗生素的共性	409
第三节 细菌耐药性	375	二、各种四环素类抗生素特点及应用	412
一、细菌耐药性的产生	375	第二节 氯霉素类抗生素	412
二、耐药性的种类	375	第四十六章 人工合成抗菌药	416
三、耐药的机制	375	第一节 喹诺酮类抗菌药	417
四、耐药基因的转移方式	376	一、概述	417
五、多重耐药的产生与对策	377	二、各种喹诺酮类药物抗菌作用特点及	
第四节 抗菌药物合理应用原则	378	应用	420
一、尽早确定病原菌	378	第二节 磺胺类抗菌药	421
二、按适应证选药	378	一、磺胺类抗菌药的共性	421
三、正确确定给药剂量和用法	379	二、各种磺胺类药物的特点及应用	422
四、抗菌药物的预防应用	379	第三节 其他合成抗菌药物	423
五、抗菌药物的联合应用	379	第四十七章 抗结核病药与抗麻风病药	425
第四十二章 β-内酰胺类抗生素	381	第一节 抗结核病药	426
第一节 化学结构、机制及耐药性	381	一、常用抗结核病药	426
第二节 青霉素类抗生素	384	二、结核病化学治疗的原则	429
一、天然青霉素	385	第二节 抗麻风病药	429
二、半合成青霉素	386	第四十八章 抗真菌药	431
第三节 头孢菌素类抗生素	387	第一节 抗深部真菌感染药	434
一、第一代头孢菌素	389	第二节 抗表浅部真菌感染药	437
二、第二代头孢菌素	389	第四十九章 抗病毒药	440
三、第三代头孢菌素	389	第一节 抗病毒药概述	441
四、第四代头孢菌素	390	一、病毒简介	441
第四节 其他 β -内酰胺类抗生素	391	二、抗病毒药的作用机制和分类	441
一、碳青霉烯类	391	第二节 广谱抗病毒药	442
二、头霉素类	391	一、嘌呤或嘧啶核苷类似药	442
三、单环 β -内酰胺类	391	二、生物制剂	443
四、氧头孢烯类	391	第三节 抗 RNA 病毒药	443
五、 β -内酰胺酶抑制剂	392	一、抗艾滋病病毒药	443
第四十三章 大环内酯类、林可霉素类及		二、抗流感病毒药	448
其他抗生素	394		

第四节 抗 DNA 和 RNA 病毒药	450
一、抗疱疹病毒药	450
二、抗乙型肝炎病毒药	451
第五十章 抗寄生虫药	453
第一节 抗疟药	453
一、疟原虫生活史和抗疟药的作用环节	454
二、主要用于控制症状的药物	455
三、主要用于阻止复发和传播的药物	458
四、主要用于病因性预防的药物	458
第二节 抗阿米巴病药	459
第三节 抗血吸虫病和抗丝虫病药	460
一、抗血吸虫病药	460
二、抗丝虫病药	461
第四节 抗肠蠕虫药	461
第五十一章 抗恶性肿瘤药	464
第一节 抗肿瘤药的概述	465
一、抗肿瘤药的分类	465
二、抗肿瘤药物作用的细胞生物学机制	465
三、抗肿瘤药物作用的生化机制	467
四、抗肿瘤药物的新作用靶点	467
五、抗肿瘤药物的耐药性及作用机制	469
第二节 常用的抗肿瘤药	471
一、抗代谢药	471
二、干扰蛋白质合成与功能的药物	474
三、嵌入 DNA 干扰转录过程的药物	476
四、影响 DNA 结构与功能的药物	477
五、影响体内激素平衡的药物	481
六、肿瘤生物治疗药物	483
第三节 抗恶性肿瘤药应用中的常见问题	487
一、化疗在综合治疗中的作用	487
二、影响化疗疗效的因素	487
三、抗恶性肿瘤药的联合应用	488

四、抗恶性肿瘤药的毒性反应	488
第五十二章 影响免疫功能的药物	491
第一节 免疫抑制药	492
一、钙调磷酸酶抑制药	493
二、抗代谢药	495
三、烷化剂	496
四、抗体	496
第二节 免疫增强药	499
第五十三章 基因药物与基因治疗	502
第一节 基因治疗的分类、方式与途径	502
一、基因治疗的分类	502
二、基因治疗的方式	503
三、基因治疗的途径	503
第二节 基因转移的技术	503
第三节 基因治疗的靶向调控	504
一、目的基因表达空间的定位	504
二、目的基因表达时序的调控	504
三、目的基因表达水平的调控	504
第四节 RNAi 技术及其应用	504
一、RNAi 的分子生物学机制	504
二、RNAi 现象的生物学意义	506
三、RNAi 技术与其他反向遗传性研究手段的比较	506
四、RNAi 技术在药物研究中的价值	506
第五节 基因治疗的应用	506
一、遗传性疾病的基因治疗	506
二、恶性肿瘤的基因治疗	506
三、感染性疾病的基因治疗	507
四、其他疾病的基因治疗	507
第六节 基因治疗的展望	507
中文专业词汇索引	509
英中文专业词汇对照及索引	515

第一章 绪论

Chapter 1 Introduction

1

Key concepts:

- Pharmacology may be defined as the study of the interaction of drugs and organisms and consists of two basic aspects, pharmacodynamics and pharmacokinetics.
- A drug may broadly refer to any chemical substance which is able to affect the function or morphology of an organism and is used in the treatment, diagnosis or prevention of diseases.
- Pharmacodynamics explores the mechanisms of drug actions on organisms, especially as they relate to indications for their clinical usage, and the relationship between the concentration of a drug at its site(s) of action and the magnitude of effect that results.
- Pharmacokinetics is concerned with the disposition of drugs by organisms, which includes consideration of the absorption, distribution, metabolism and excretion of drugs.

第一节 药理学的研究内容与学科任务

药理学(Pharmacology)是研究药物与机体相互作用及其规律的学科。“pharmacology”一词,在语源学上由希腊文 *pharmakon*(药物、毒物)和 *logos*(道理)缩合演变而成。目前本学科的研究主要涉及药物的生物活性(biological activity)、药理效应和作用机制;药物在机体内的变化过程,药物的理化特性等,也是 Pharmacology 研究的范畴。Pharmacology 的发展与其他相关学科,如生药学、植物化学、药物化学、药物分析、药剂学、药物治疗学及毒理学等的发展密切相关。Pharmacology 作为联系基础医学与临床医学、医学与药学的桥梁学科,为防治疾病、合理用药提供基本理论、基本知识和科学思维方法。

药物(drug)是指能影响机体器官功能及代谢活动并用于治疗、诊断和预防疾病的化学物质。**毒物**(poison)是指能损害人体健康的化学物质,在较小剂量或很窄的浓度范围内对机体产生剧烈的毒性作用。依据**量效关系**(dose-effect relationship),任何药物在用量超过治疗浓度时,都可能达到中毒浓度而产生毒性作用。而有些毒物可制成药品,其实是利用其在严格限定的治疗剂量范围内的治疗作用。因此,药物与毒物在化学本质上是不能截然分开的,临床用药都应严格控制用量和严密观察效应。

概括地说,Pharmacology 研究的内容包括:①**药物效应动力学**(pharmacodynamics,简称药效学):研究药物对机体的作用,包括药物的药理效应、作用机制及临床应用等;②**药物代谢动力学**(pharmacokinetics,简称药动学):研究机体对药物的作用,即药物的体内过程,包括药物的吸收、分布、代谢及排泄过程,特别是研究血药浓度随时间变化的规律;③影响药物疗效的因素(详见第二至四章)。

Pharmacology 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,为指导临床合理用药,获得高效低毒的最佳疗效提供理论依据;②发现和研究新的药物,以及发现药物的新用途;③揭示生命活动的规律,为生命科学研究提供新的方法和依据。

第二节 药理学发展简史

早期医药学知识起始于远古时代。五六千年以前,人类已懂得应用药物。人类在自然界谋求生存的经历中逐步积累了经验,认识到环境中的某些动、植物和矿物质可以治疗疾病,因而形成了早期医药学知识。据研究,药物的发现是古代人们在采食各种有毒物质发生中毒反应后,为寻找解毒物质而开始的。

人类在几千年的探索过程中认识、应用天然药物,取得了丰富的实践经验并不断对经验进行总结提高。早在公元1世纪前后,我国的《神农本草经》就分类收载药物365种,书中所描述的一些药物目前仍在使用。公元8世纪,我国第一部政府颁布的药典《新修本草》收载药物884种。16世纪末,我国明代医药学家李时珍汇集800余种先贤典籍,并用27年时间亲身考察印证,终于写成《本草纲目》这一辉煌药学巨著。《本草纲目》全书约190万字,共52卷,系统分类收载药物1892种,方剂11000余条,插图1160幅。这部传统医药学的经典著作被译成英、日、朝、德、法、俄及拉丁七种文字,影响遍及欧亚大陆,在古代药物发展史上作出了巨大贡献,至今仍是某些领域医药工作者的重要参考书。

现代 Pharmacology 产生于19世纪初期的欧洲。随着有机化学(Organic Chemistry)和实验生理学(Experimental Physiology)的发展,药物研究进入了一个崭新的时代。突出的成就是从具有治疗作用的植物中分离提纯有效成分。1806年从鸦片中提取得到吗啡(morphine);1823年从金鸡纳树皮中分离得到奎宁(quinine);1833年从颠茄及洋金花中提取得到阿托品(atropine)。这一时期,在化学和实验生理学方法的基础上,建立了实验药理学的整体动物和离体器官研究方法。1878年 Langley 根据 atropine 与毛果芸香碱(pilocarpine)对猫唾液分泌的拮抗与促进作用,提出了受体(receptor)概念,为受体学说的建立奠定了基础。

20世纪初,化学制药技术的发展和药物结构与效应关系(构效关系, structure - activity relationship, SAR)的阐明,使发展新的、更有效的药物成为研究的突出特点。人工化学合成的化合物和化学修饰天然有效成分的产物被视为发展新药的重要来源。大量人工合成的化合物在实验动物模型上进行生物活性筛选,导致了很多新药的发明。20世纪30年代到50年代是新药发展的鼎盛时期:磺胺类(sulfamidoes)抗菌药和青霉素等抗生素(antibiotics)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(chemotherapy)的新概念,在很大程度上第一次将人类从细菌性传染病的威胁中解放出来,为人类社会的文明进步作出了不可估量的贡献。同时,这一时期发明或发现的镇痛药、抗精神失常药、抗高血压药、抗组胺药、抗疟药、抗癌药、激素类药物以及维生素类等,许多仍是目前临床使用的基本药物。

1953年 Waston 和 Crick 发现了 DNA 双螺旋结构,随后总结出的分子生物学的中心法则(central dogma of molecular biology),揭示了生命遗传信息复制、传递的通路和方式,奠定了分子生物学大厦的基石,也给药理学研究提供了全新的视野和方法。Numa 于1986年应用分子克隆技术首先成功克隆了乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR),阐明了其 α 、 β 、 γ 和 δ 亚基的基因和氨基酸序列,使“受体”这一百年假设成为严格的科学概念。自此以后,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,而且这些生物大分子的结构与功能也被系统、精确地描述了。短短20余年的研究成就,不仅把19世纪 Langley 的受体学说的物质基础,在基因、蛋白质、功能结构域(functional domains)各个层次上刻划得淋漓尽致,而且直接推动了对许多疾病(如重症肌无力,一种与 AChR 基因突变相关的疾病)的深入研究。与此同时,随着生理学、生物化学、细胞生物学、分子生物学的发展,以及结构生物学的兴起和现代高新技术的应用,Pharmacology 十分迅速地产生和分化出许多各具特色的分支学科,如临床药理学(Clinical Pharmacology)、神经药理学(Neuropharmacology)、心血管药理学(Cardiovascular Pharmacology)、免疫药理学(Immunopharmacology)、分子药理学(Molecular Pharmacology)和基因药理学(Pharmacogenetics)等。

20世纪90年代初启动的人类基因组计划(human genome project, HGP)的研究成果提供了许多关于基因变异与药物个体效应之间存在相互关系的证据。许多与药物作用有关的基因已被克隆和鉴定,其临床意义也逐渐被阐明。目前,国际合作的 HGP 的测序工作完成之后,后基因组(post genome)的研究为基因与疾

病关系的阐明以及基因药物与基因治疗(genetherapy, 参见第五十三章)奠定基础。从研究结果粗略估算, 人类大约有 4 万个基因, 其编码的蛋白质许多是潜在的药物作用的靶点。基因多态性与药物作用的个体差异关系的研究, 正在形成一门新的药理学分支学科, 即基因组药理学(Genomic Pharmacology)。此外, 应用 DNA 重组技术生产的基因工程药物(genetic engineering drug)和生物治疗的靶向药物正以极快的速度推向临床, 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、白介素类和多种治疗恶性肿瘤的靶向药物等。完全可以预期, 随着先进研究技术的不断出现以及不同学科、不同层次研究方法的综合应用, Pharmacology 将在进一步揭示药理作用机制和研发新药方面取得长足的发展。展望未来, Pharmacology 将面临前所未有的机遇, 为人类的健康事业作出前所未有的贡献。

(颜光美)

■ 本章参考文献及推荐阅读文献

Gilman AG. General principles: Introduction. In: Hardman J G & Limbird L E. Goodman & Gillman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York: McGraw - Hill, 2006: 1 - 3, 117.

第二章

药物效应动力学

Chapter 2 Pharmacodynamics

Key concepts:

- Pharmacodynamics can be defined as the study of biochemical and physiological effects of drugs, and the mechanisms that underlie the interactions between the drugs and their targeted macromolecules or cells within organisms.
- Drugs basically exert their effects by altering fundamental processes or intrinsic physiological functions of living organisms. These drug actions may result in either the therapeutic effects for which the drugs are given or adverse drug reactions. The latter may be further divided into 'mechanism-base' adverse reactions, i.e., those resulting from the principal pharmacological action of the drug that usually underlies its therapeutic effect, and 'non-mechanism-based' adverse reactions, i.e., 'allergic reaction' and 'idiosyncratic' adverse reactions which result from interactions of drugs with unique host factors and are unrelated to the mechanism(s) associated with the principal therapeutic action of the drug.
- The effects and selectivity of most drugs depend on the interaction of drugs with macromolecular components of the organism called 'receptors'. Drugs first bind to the receptors and as a consequence produce biochemical and physiological changes. Based upon the characteristics of the biochemical, physiological and pharmacological responses they mediate, most drug receptors fall into one of four classes: (1) G protein-coupled receptors; (2) ion channel receptors (also called receptor-operated channels); (3) enzymes or receptors affecting enzymatic activity; and (4) nuclear receptors.
- The term 'ligand' denotes the chemical agents that recognize and bind to receptors. In terms of their activities on the receptor, ligands may be classified as agonists, partial agonists, inverse agonists (also called "negative agonists"), and antagonists.
- All of the ligands mentioned above have affinity for their respective receptors. However, antagonists have no intrinsic activity. An inverse agonist is able to bind to its receptor but exerts an effect opposite to that of an agonist. A partial agonist also occupies receptors but produces less effect than the maximum obtainable with a full agonist, therefore, drugs can display actions of agonism or antagonism depending on the presence or absence of an agonist.

药物效应动力学(pharmacodynamics)研究药物对机体的作用。在整体、系统、器官、细胞以及受体、酶和细胞内信号转导通路等分子水平上阐明药物的作用和作用机制,对指导临床合理选用药物、合理解释并尽可能减少药物毒副作用提供基础理论依据。

第一节 药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是指药物导致效应的初始反应。**药理效应**(pharmacological effect)是指药物引起的机体生理、生化功能或形态的变化。药物作用常是药物与靶点有特异性的亲和力而识别和结合,发生相互作用并引发药理效应。

从信息转导的角度描述:药物与机体信息转导系统(或通路)的受体或酶的识别和结合的初始反应,导致机体固有的生理、生化功能改变而产生药理效应。在此过程中,药物作用是动因,药理效应是结果,此二者的因果关系之间还存在某些关键步骤,统称为作用机制(action mechanism)。在对药物作用机制的认识简单浅易或难于阐明时,二者意义相近,习惯上曾经互相通用或广义地称为药理作用。

目前,随着对药物作用机制研究深入到分子或基因的细胞通路水平,已能比较精确阐明药物作用与药理效应之间的因果关系和步骤细节。人们据此不仅可以更深入理解、掌握药物作用机制的详细过程,还可用于推测不同药物合用时,在药物作用和药理效应层面上可能产生的相互影响。

药物作用机制是学习药理学的重要内容,同时也是指导临床合理用药的重要基础。学习时,对作用机制相同的药物,先熟悉掌握经典、代表药物作用机制,理解该类药物作用与药理效应的共性,然后举一反三,对同类药物进行纵向比较。对作用机制或药理效应类似或相反的药物,在深刻理解药物作用机制的基础上,也宜用代表药物进行比较,以期触类旁通,对相关药物进行横向比较。通过对各章各类药物的纵横对比,互相印证,达到对药物作用与药理效应的异同点了如指掌,在临床工作中能正确选择用药。

药理效应的基本类型是**兴奋**(excitation)或**抑制**(inhibition),分别为机体原有功能的增强或减弱。从治疗学的角度,药物通过将机体病理生理状态调整为正常生理功能状态而发挥治疗作用。因此,对机体功能低下者用兴奋药;对功能亢进者用抑制药,使机体功能在药理效应的影响下达到新的动态平衡。如对功能低下的呼吸衰竭患者用中枢兴奋药,而对过度兴奋难以入睡者用中枢抑制药催眠。

药物作用**选择性**(selectivity)是指药物引起机体产生效应的范围的专一或广泛程度。通常的规律是:药物初始反应的作用靶点专一,其选择性就高,其效应范围窄,只能特异性地影响机体的局部或少数器官组织的功能;而药物初始反应的作用靶点的位点多,其选择性就低,其效应范围广,可影响机体全身或多种器官组织的功能。通常的情况下,药物选择性低是产生药物副作用的基础。

对多数药物来说,其兴奋或抑制的药理效应比较稳定,只有少数药物在使机体极度兴奋之后,出现功能衰竭而转为抑制;药物作用的选择性则受较多因素的影响,如在剂量增多时,药物与靶点之间识别、结合的位点增多,其效应范围变广泛。

药物的药理效应表现有相同、相反或双向等类型;效应形式有直接与间接;以及产生效应速度的快慢等均可对治疗效应造成影响。例如,去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)兴奋 α 、 β_1 肾上腺素受体,产生血管收缩、增强心脏做功的效应使血压升高;而肾上腺素(adrenaline)除了兴奋 α 、 β_1 受体的效应之外,还有兴奋 β_2 受体使外周血管舒张、血压降低的效应,其综合效应表现为机体血流动力学的双向变化,即在血药浓度较高时的血压上升和血药浓度减低时的血压下降。直接效应是指药物对它所接触的器官、细胞产生的作用;间接效应是指通过机体反射机制或生理性调节间接产生的效应。例如,NA可以直接兴奋血管 α 和心脏的 β_1 受体使血压急剧升高,此时机体通过血压反射负反馈机制使心率减慢。再如长期大量应用糖皮质激素(glucocorticoids),通过下丘脑-垂体-肾上腺轴负反馈调节,引起肾上腺皮质分泌功能减低,长期用药则产生肾上腺皮质萎缩和功能不全。

从药效学来说,效应速度的快慢与作用机制有密切关系,作用于细胞膜受体、离子通道和酶的药物,其效应产生的速度快;而作用于胞质内甾体激素受体的药物,其效应产生的速度较慢;通过耗竭过量的神经递质或激素起作用的药物,其效应产生的速度则更为缓慢。效应速度的相对比较具有一定的临床意义,如过敏性休克急救时先应用肾上腺素而非糖皮质激素;降血压药利血平(reserpine)或治疗甲状腺功能亢进药物核素碘在使用后,常需要一个月时间才能见到疗效,故应告知患者耐心配合治疗。

药物必须在作用靶点达到有效浓度时才能产生效应。如胆管感染时,应选用原形从胆管排泄的药物;泌尿道感染时,则应选用原形通过肾排泄的药物;氯喹(chloroquine)在肝、肺高浓度聚集,可治疗阿米巴肝脓肿和肺脓肿。

药物与靶点作用决定药物作用的选择性和药理效应的性质。就病原体来讲,其与人体组织细胞的结构差异是药物的选择性作用靶点的基础。细菌有细胞壁而哺乳动物细胞没有, β -内酰胺类抗生素(β -lactams antibiotis)通过抑制细胞壁合成起杀菌作用,但对人的毒性很小;治疗剂量的喹诺酮类(quinolones)抗菌药可抑制细菌体内的DNA回旋酶,而对人体内的拓扑异构酶无明显影响,可治疗多种敏感菌株引起的感染。不同生物种属之间组织细胞的结构差异也影响药物选择性作用,如同样是影响叶酸代谢的药物,磺胺药用于抗菌,乙胺嘧啶(pyrimethamine)用于预防疟疾,对氨基水杨酸(aminosalicylate)用于抗结核,而甲氨蝶呤(methotrexate)用于抗肿瘤。

第二节 治疗作用与不良反应

治疗作用(therapeutic effect)指符合用药目的、有利于防治疾病的药物作用。**不良反应**(adverse drug reaction, ADR)是指不符合用药目的、并引起患者其他病痛或危害的反应。治疗作用与不良反应是由药物生物活性、作用机制决定而且必定存在的两重性作用。临床治疗,必须充分考虑用药的有效性和安全性,结合病情与治疗需要,认真权衡利弊,合理选用。

治疗作用可分为对因治疗和对症治疗。对因治疗(etiological treatment)是指消除原发致病因子的治疗,如应用化疗药物杀灭体内致病的病原体,特异性解毒药解救急、慢性中毒等;对症治疗(symptomatic treatment)是指改善疾病症状的治疗,例如心绞痛发作时,应用硝酸甘油(nitroglycerin)舌下含服的急救。

从治疗学的角度,“治病求本”才能根治疾病。但由于很多疾病其病因目前尚未阐明或缺乏特效治疗药物,临床上经常使用对症治疗药物,如对各种休克、心力衰竭、脑水肿、惊厥等临床急症的抢救多属对症治疗。即使是对急性中毒的治疗,在急救中也应首先采用对症治疗维持呼吸、循环等重要的生命指征,从而赢得对因治疗的时机。因此在临床用药时应遵循“急则治其标,缓则治其本”的原则,根据患者的病情及时选用对症治疗和对因治疗或“标本兼治”的方案治病救人。以往,替代疗法(substitution therapy)也归为对因治疗,如对激素分泌低下的患者应用相应的激素替代治疗,以及对物质缺乏如缺铁性贫血患者补充铁剂,因此也称为补充疗法(supplement therapy)。很明显,此类疗法无法去除病因,因此与对因治疗还是有所区别的。

根据不良反应的表现与药物本身或其药理作用机制是否相关可将其分为**机制相关的不良反应**(mechanisms-based ADR, MBADR)和**非机制相关的不良反应**(non-mechanisms-based ADR, NMBADR)。MBADR是起因于药物治疗作用相同的药理机制和依据机制可预期的反应,包括副反应、毒性反应、停药反应和后遗症。NMBADR是起因于遗传性个体差异,不能用药理机制或用药剂量预期的反应,包括变态反应和特异质反应。现将各种不良反应分述如下:

1. **副作用**(side effect) 是指药物在治疗剂量时产生的与治疗目的无关的作用。产生副作用的原因是药物作用的选择性差,效应范围广。相对而言,治疗目的是主作用,其余的是副作用,因此药物的副作用是难以避免的,通常给患者带来痛苦或可逆性的功能性变化。例如,阿托品(atropine)抑制腺体分泌的效应,作为治疗目的用于麻醉前给药时,其他效应如减慢平滑肌蠕动和提高心率等即为副作用,反之亦然。因此,副作用可由药物作用、效应和量效关系推测,并可用对抗药物减轻或消除,或选用高选择性药物来尽量减少其发生。如应用阿托品的同时,可合用普萘洛尔(propranolol)减慢心率;在手术后可给予新斯的明(neostigmine)促进胃肠蠕动和膀胱平滑肌收缩,可对抗atropine引起的心率过速、腹胀和尿潴留等副作用。

2. **毒性反应**(toxic reaction) 是用药量过大或用药时间过长而致药物在体内蓄积,血药浓度达到中毒浓度时引起的严重不良反应。毒性反应本质上为符合量效关系的药理效应的进一步增强和延续。值得注意,有时正常剂量用药,但由于个别机体对药物的高度敏感也可导致毒性反应。药理活性强的药物在超量用药时都有毒性反应产生,如地高辛(digoxin)适量应用可治疗慢性心功能不全,过量应用引起各种心律失常。