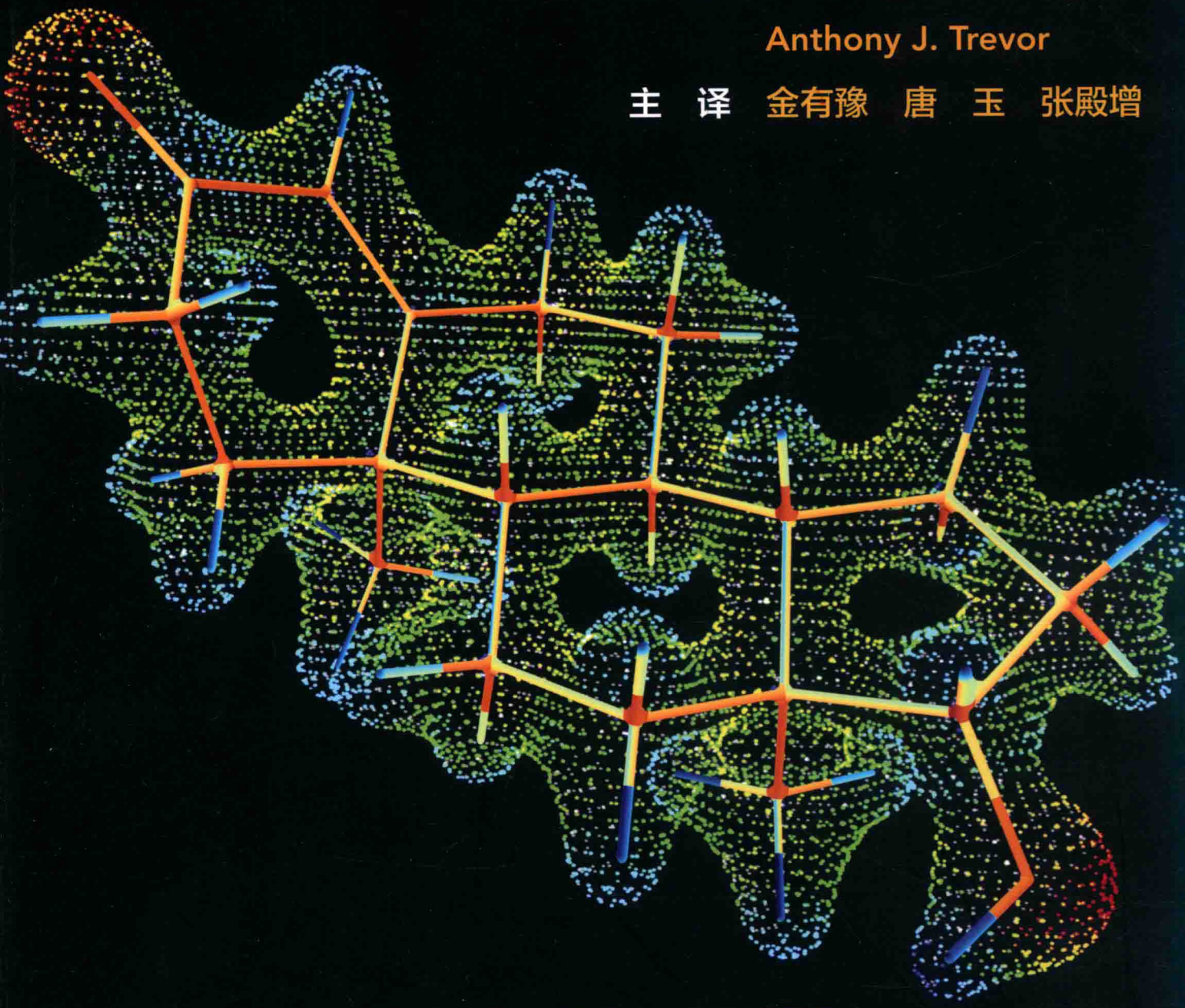
Mc Graw Hill

主 编 Bertram G. Katzung
Anthony J. Trevor
主 译 金有豫 唐 玉 张殿增



基础与临床药理学

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY

第13版

人民卫生出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

基础与临床药理学

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY

第 13 版



人民卫生出版社

图书在版编目（CIP）数据

基础与临床药理学/(美)伯特伦·G. 卡琼(Bertram G. Katzung)主编;金有豫,唐玉,张殿增主译. —北京:人民卫生出版社,2020

ISBN 978-7-117-29261-0

Ⅰ.①基… Ⅱ.①伯…②金…③唐…④张… Ⅲ.①临床医学-药理学 Ⅳ.①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 273549 号

人卫智网 www.ipmph.com 医学教育、学术、考试、健康，购书智慧智能综合服务平台

人卫官网 www.pmph.com 人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

图字:01-2017-0392

基础与临床药理学

第 13 版

主　　译: 金有豫　唐玉　张殿增

出版发行: 人民卫生出版社（中继线 010-59780011）

地　　址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮　　编: 100021

E - mail: pmph @ pmph. com

购书热线: 010-59787592　010-59787584　010-65264830

印　　刷: 中农印务有限公司

经　　销: 新华书店

开　　本: 889×1194　1/16　　**印张:** 61

字　　数: 2688 千字

版　　次: 2020 年 1 月第 1 版　2020 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-29261-0

定　　价: 428. 00 元

打击盗版举报电话:010-59787491　E-mail:WQ @ pmph. com

质量问题联系电话:010-59787234　E-mail:zhiliang @ pmph. com

基础与临床药理学

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY

第 13 版

主　编　Bertram G. Katzung
Anthony J. Trevor

主　译　金有豫　唐　玉　张殿增

副主译　刘启兵　史丽敏　汤　韧
邢俊平　张　阳　张永鹤

人民卫生出版社

Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor
Basic & Clinical Pharmacology, 13 e
978-0-07-182505-4

Copyright © 2015 by McGraw-Hill Education.

All Rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including without limitation photocopying, recording, taping, or any database, information or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

This authorized Chinese translation edition is jointly published by McGraw-Hill Education and People's Medical Publishing House. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong, Macao SAR and Taiwan.

Copyright © 2019 by McGraw-Hill Education and People's Medical Publishing House.

版权所有。未经出版人事先书面许可,对本出版物的任何部分不得以任何方式或途径复制或传播,包括但不限于复印、录制、录音,或通过任何数据库、信息或可检索的系统。

本授权中文简体字翻译版由麦格劳-希尔(亚洲)教育出版公司和人民卫生出版社合作出版。此版本经授权仅限在中华人民共和国境内(不包括香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾)销售。

版权© 2019 由麦格劳-希尔教育出版公司与人民卫生出版社所有。

本书封面贴有 McGraw-Hill Education 公司防伪标签,无标签者不得销售。

敬　　告

本书的作者、译者及出版者已尽力使书中的知识符合出版当时国内普遍接受的标准。但医学在不断地发展,随着科学研究的不断探索,各种诊断分析程序和临床治疗方案以及药物使用方法都在不断更新。强烈建议读者在使用本书涉及的诊疗仪器或药物时,认真研读使用说明,尤其对于新的产品更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

需要特别声明的是,本书中提及的一些产品名称(包括注册的专利产品)仅仅是叙述的需要,并不代表作者推荐或倾向于使用这些产品;而对于那些未提及的产品,也仅仅是因为限于篇幅不能一一列举。

本着忠实于原著的精神,译者在翻译时尽量不对原著内容做删节。然而由于著者所在国与我国的国情不同,因此一些问题的处理原则与方法,尤其是涉及宗教信仰、民族政策、伦理道德或法律法规时,仅供读者了解,不能作为法律依据。读者在遇到实际问题时应根据国内相关法律法规和医疗标准进行适当处理。

需要全本请访问 www.ertongbook.com

译者名录（按汉语拼音排序）

曹　清　北京大学医学部基础医学院药理学系
曹永孝　西安交通大学基础医学院药理学系
褚燕琦　首都医科大学附属宣武医院药学部
崔翔宇　北京大学医学部基础医学院药理学系
董亚琳　西安交通大学第一附属医院药学部
封卫毅　西安交通大学第一附属医院药学部
韩纯洁　陕西省食品药品检验所药理室
何厚文　四川省药品检验所药理部
贾　丹　首都医科大学附属宣武医院药学部
姜德春　首都医科大学附属宣武医院药学部
李瑞祥　西安交通大学第一附属医院干部病区
李卫东　北京大学医学部基础医学院药理学系
李文运　美国加利福尼亚大学药理学系
李宇航　首都医科大学基础医学院药理学系
刘启兵　海南医学院药理教研室
龙丽辉　西安医学院附属医院药剂科
罗　璇　国家电网陕西省电力公司经济技术研究院
邱培伦　西安交通大学基础医学院药理学系
沈　芊　首都医科大学附属宣武医院药学部
沈　素　首都医科大学附属友谊医院
史丽敏　首都医科大学附属友谊医院
孙丽娜　首都医科大学基础医学院药理学系
汤　韧　国家药品监督管理局药品评价中心
唐　静　首都医科大学附属宣武医院药学部
唐　玉　首都医科大学基础医学院药理学系
王博雅　浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部
温爱萍　首都医科大学附属友谊医院
邢俊平　西安交通大学第一附属医院泌尿外科
杨　娥　西安交通大学基础医学院病病原生物学与免疫学系
姚鸿萍　西安交通大学第一附属医院药学部
易建华　西安交通大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学系
于　斌　北京大学医学部基础医学院药理学系
余俊先　首都医科大学附属友谊医院
曾　艳　首都医科大学附属宣武医院药学部
张殿增　西安交通大学医学部环境与疾病相关基因教育部重点实验室
张二娟　北京大学医学部基础医学院药理学系
张青霞　首都医科大学附属宣武医院药学部
张雪琼　北京大学医学部基础医学院药理学系
张　阳　西安交通大学基础医学院教学实验中心
张永鹤　北京大学医学部基础医学院药理学系
赵新汉　西安交通大学第一附属医院肿瘤内科
朱晓虹　首都医科大学附属北京佑安医院药学部

编者名录

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco

Allan I. Basbaum, PhD
Professor and Chair, Department of Anatomy and W.M. Keck Foundation Center for Integrative Neuroscience, University of California, San Francisco

Neal L. Benowitz, MD
Professor of Medicine and Bioengineering & Therapeutic Science, University of California, San Francisco, San Francisco

Italo Biaggioni, MD
Professor of Pharmacology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville

Daniel D. Bikle, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine, and Co-Director, Special Diagnostic and Treatment Unit, University of California, San Francisco, and Veterans Affairs Medical Center, San Francisco

Nabeel H. Borazan, MD
Department of Medicine, University of California, Los Angeles

Homer A. Boushey, MD
Chief, Asthma Clinical Research Center and Division of Allergy & Immunology; Professor of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Adrienne D. Briggs, MD
Clinical Director, Bone Marrow Transplant Program, Banner Good Samaritan Hospital, Phoenix

Hakan Cakmak, MD
Department of Medicine, University of California, San Francisco

Lundy Campbell, MD
Professor, Department of Anesthesiology and Perioperative Medicine, University of California San Francisco, School of Medicine, San Francisco

George P. Chrousos, MD
Professor & Chair, First Department of Pediatrics, Athens University Medical School, Athens

Edward Chu, MD
Professor of Medicine and Pharmacology & Chemical Biology; Chief, Division of Hematology-Oncology, Deputy Director, University of Pittsburgh Cancer Institute, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh

Robin L. Corelli, PharmD
Clinical Professor, Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Maria Almira Correia, PhD
Professor of Pharmacology, Pharmaceutical Chemistry and Biopharmaceutical Sciences, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Charles DeBattista, MD
Professor of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford

Daniel H. Deck, PharmD
Associate Clinical Professor, School of Pharmacy, University of California, San Francisco; Infectious Diseases Clinical Pharmacist, San Francisco General Hospital

Cathi E. Dennehy, PharmD
Professor, Department of Clinical Pharmacy, University of California, San Francisco School of Pharmacy

Betty J. Dong, PharmD, FASHP, FCCP
Professor of Clinical Pharmacy and Clinical Professor of Family and Community Medicine, Department of Clinical Pharmacy and Department of Family and Community Medicine, Schools of Pharmacy and Medicine, University of California, San Francisco

Kenneth Drasner, MD
Profesor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Helge Eilers, MD
Professor of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Garret A. FitzGerald, MD
Chair, Department of Pharmacology; Director, Institute for Translational Medicine and Therapeutics, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia

Daniel E. Furst, MD
Carl M. Pearson Professor of Rheumatology, Director, Rheumatology Clinical Research Center, Department of Rheumatology, University of California, Los Angeles

Joshua M. Galanter, MD
Department of Medicine, University of California, San Francisco

Augustus O. Grant, MD, PhD
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Duke University Medical Center, Durham

John A. Gray, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Neurology, Center for Neuroscience, University of California, Davis

Francis S. Greenspan, MD, FACP
Clinical Professor Emeritus of Medicine and Radiology and Chief, Thyroid Clinic, Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Nicholas H. G. Holford, MB, ChB, FRACP
Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, University of Auckland Medical School, Auckland

John R. Horn, PharmD, FCCP
Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of Washington; Associate Director of Pharmacy Services, Department of Medicine, University of Washington Medicine, Seattle

Joseph R. Hume, PhD
Emeritus Chairman of Pharmacology and Professor of Pharmacology & Physiology; University of Nevada School of Medicine, Reno, NV 89557

Harlan E. Ives, MD, PhD
Professor Emeritus of Medicine, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Samie R. Jaffrey, MD, PhD
Associate Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Cornell University Weill Medical College, New York City

John P. Kane, MD, PhD
Professor of Medicine, Department of Medicine; Professor of Biochemistry and Biophysics; Associate Director, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

Bertram G. Katzung, MD, PhD
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Gideon Koren MD, FRCPC, FACMT
Director, The Motherisk Program
Professor of Pediatrics, Pharmacology, Pharmacy and Medical Genetics The University of Toronto; Professor of Medicine, Pediatrics and Physiology/ Pharmacology and the Ivey Chair in Molecular Toxicology The University of Western Ontario

Michael J. Kosnett, MD, MPH
Associate Clinical Professor of Medicine, Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver

Marieke Kruidering-Hall, PhD
Academy Chair in Pharmacology Education; Associate Professor, Department of Cellular and Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Douglas F. Lake, PhD
Associate Professor, The Biodesign Institute, Arizona State University, Tempe

Harry W. Lampiris, MD
Professor of Clinical Medicine, UCSF, Interim Chief, ID Section, Medical Service, San Francisco VA Medical Center

Paul W. Lofholm, PharmD
Clinical Professor of Pharmacy, School of Pharmacy, University of California, San Francisco

Christian Lüscher, MD
Departments of Basic and Clincial Neurosciences, Medical Faculty, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

Daniel S. Maddix, PharmD
Associate Clinical Professor of Pharmacy, University of California, San Francisco

Howard I. Maibach, MD
Professor of Dermatology, Department of Dermatology, University of California, San Francisco

Mary J. Malloy, MD
Clinical Professor of Pediatrics and Medicine, Departments of Pediatrics and Medicine, Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco

Susan B. Masters, PhD
Associate Dean, School of Medicine;
Professor of Pharmacology
Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Kenneth R. McQuaid, MD
Professor of Clinical Medicine, University of California, San Francisco; Chief of Gastroenterology, San Francisco Veterans Affairs Medical Center

Brian S. Meldrum, MB, PhD
Professor Emeritus, GKT School of Medicine, Guy's Campus, London

Ramana K. Naidu, MD
Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Roger A. Nicoll, MD
Professor of Pharmacology and Physiology, Departments of Cellular & Molecular Pharmacology and Physiology, University of California, San Francisco

Martha S. Nolte Kennedy, MD
Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco

Kent R. Olson, MD
Clinical Professor, Departments of Medicine and Pharmacy, University of California, San Francisco; Medical Director, San Francisco Division, California Poison Control System

Achilles J. Pappano, PhD
Professor Emeritus, Department of Cell Biology and Calhoun Cardiology Center, University of Connecticut Health Center, Farmington

Roger J. Porter, MD
Adjunct Professor of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia; Adjunct Professor of Pharmacology, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda

Ian A. Reid, PhD
Professor Emeritus, Department of Physiology, University of California, San Francisco

David Robertson, MD
Elton Yates Professor of Medicine, Pharmacology and Neurology, Vanderbilt University; Director, Clinical & Translational Research Center, Vanderbilt Institute for Clinical and Translational Research, Nashville

Dirk B. Robertson, MD
Professor of Clinical Dermatology, Department of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta

Philip J. Rosenthal, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco General Hospital

Stephen M. Rosenthal, MD
Professor of Pediatrics, Associate Program Director, Pediatric Endocrinology; Director, Pediatric Endocrine Outpatient Services, University of California, San Francisco

Sharon Safrin, MD
Associate Clinical Professor, Department of Medicine, University of California, San Francisco; President, Safrin Clinical Research

Alan C. Sartorelli, PhD
Alfred Gilman Professor of Pharmacology, Department of Pharmacology, Yale University School of Medicine, New Haven

Mark A. Schumacher, PhD, MD
Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco

Don Sheppard, MD
Associate Professor, Departments of Microbiology and Immunology and Medicine, McGill University; Program Director, McGill Royal College Training Program in Medical Microbiology and Infectious Diseases, Montreal

Emer M. Smyth, PhD
Associate Professor, Department of Pharmacology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia

Daniel T. Teitelbaum, MD
Adjunct Professor of Occupational and Environmental Health, Colorado School of Public Health, Denver, Colorado; and Adjunct Professor, Civil and Environmental Engineering, Colorado School of Mines, Golden, Colorado

Anthony J. Trevor, PhD
Professor Emeritus, Department of Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Candy Tsourounis, PharmD
Professor of Clinical Pharmacy, Medication Outcomes Center, University of California, San Francisco School of Pharmacy

Mark von Zastrow, MD, PhD
Professor, Departments of Psychiatry and Cellular & Molecular Pharmacology, University of California, San Francisco

Lisa G. Winston, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Francisco; Hospital Epidemiologist, San Francisco General Hospital

Spencer Yost, MD
Professor, Department of Anesthesia and Perioperative Care, University of California, San Francisco; Medical Director, UCSF-Mt. Zion ICU, Chief of Anesthesia, UCSF-Mt. Zion Hospital

James L. Zehnder, MD
Professor of Pathology and Medicine, Pathology Department, Stanford University School of Medicine, Stanford

译者的话

《基础与临床药理学》是一本后起之秀的长版经典药理学教材。其第 1 版于 1982 年问世，其后每 2~3 年修订一次，其第 7 版曾有中译本于 2000 年出版，本书为其第 13 版的中译本。

药理学是一门桥梁性学科，它对其他医学基础学科、对基础与临床学科，以及它在医学学科和药学学科的关系中均起到了重要的桥梁作用。

有鉴于此，经过原作者 30 多年与时俱进的耕耘，《基础与临床药理学》一书日益完善。

本版中，在大多数章内均遵循以下编排模式：首先，每章之首均有“案例思考”引导出有关本章在学习时应该注意思考的问题，并在章末附有答案。其次，为了能更好地理解药理学理论以及将其运用于临床实践，先简述所涉及的与其他基础学科及临床学科紧密相关的信息。再者，在章尾以系统而全面的表格形式推出了与开写处方和用药有关的药物制剂信息。最后，所有的信息都反映出时代的特征。例如本版中新增了一章“药物基因组学”，详述了它的理论和具体运用。

综上所述，《基础与临床药理学》之所以受到医学教育和医疗实践领域的读者们，特别是受到医学生、药理学教师和实习医师的欢迎和热爱，就不难理解了。也因此本书被译为多国文字出版。

有鉴于此，我们组织将本版翻译出版以飨国内读者。在组织本书的翻译工作中，王育琴主任付出了辛勤劳动，在此表示感谢！

鉴于我们的翻译水平有限，欢迎读者提出批评和建议！

译者

2019 年 11 月

前　言

《基础与临床药理学》第 13 版延续了第 11 版开创的重要变革，广泛使用彩色插图以及扩大了转运蛋白、药物基因组学和新药的信息。大多数章节均附有案例思考，其中提出的问题的答案也列于每章末尾。与以前的版本一样，本书旨在为保健科学的学生提供全面、权威和易读的药理学教科书。本书还具有一个特色，那就是它对实习医生和执业医师也是一本有用的参考书。

书中的内容是按照多数药理学课程和综合课程采用的顺序而组织的：基本原理；自主神经药物；心血管-肾脏药物；对平滑肌有重要作用的药物；中枢神经系统药物；用于治疗炎症、痛风和血液疾病的药物；内分泌药物；化疗药物；毒理学；其他专题。这一顺序已收纳了经编者透彻理解并讲解的新信息。例如，早期授予的自主神经系统药理学使学生能够将他们在别处学到的生理学和神经科学知识与他们正在学习的药理学结合起来，并使他们为理解其他药物的自主神经作用做好准备。这对心血管和中枢神经系统药物尤其重要。对于一些讲授顺序不同的课程，本书的章节也依然适用。

在每一章中，重点放在一类药物和原型的讨论上，而不是提供关于个别药物的重复乏味的细节。我们根据对成千上万名医学、药学、牙科学、足病学、护理和其他保健科学的学生进行讲授该内容后所积累的经验，来选择主要内容和编排顺序。

本书对于综合课程特别有用的主要特点在于专门讲解的、针对患者进行临床药物选择和使用，以及对其疗效的监测等部分——换句话说，临床药理学是本书不可分割的一部分。每一章的末尾都提供了可获得的商品制剂的商品名称和通用名称表，以便于实习医生或执业医师写医嘱或处方时参考。

本版的重大修订在于：

- 增加了一章药物基因组学，它在药理学的所有方面是日益重要的领域。以往的第 5 章的有关药物研发和管理的资料则纳入了第 1 章。
- 在大多数章的结尾处列有一张药品的商品名称-通用名称对照表，提供了对这些名称的快速参考。
- 经过修订的彩色插图能明显地提示关于药物机制和作用的信息，因而使一些重要概念更清晰易懂。
- 重大修订的章节有：拟交感神经药、利尿药、抗精神病药、抗抑郁药、抗糖尿病药、抗炎药、抗病毒药、前列腺素类、一氧化氮、下丘脑和垂体激素、中枢神经系统神经递质、免疫药理学和毒理学。
- 继续扩展了一些与新发现的受体、受体机制和药物转运蛋白相关的一般概念。
- 截止于 2014 年 8 月所发布的重要新药的介绍。

本书的出版标志着《基础与临床药理学》已有 32 岁了。前 12 版被广泛采用，表明这本书满足了读者的需求；我们相信，第 13 版将更成功地满足读者的需求。本书还有西班牙语、葡萄牙语、意大利语、法语、印度尼西亚语、日语、韩语、土耳其语和乌克兰语的翻译版。翻译成其他语言版本的工作也正在进行中。

我谨感谢我的撰稿人以及 Lange 医学出版社、Appleton & Lange 出版社和 McGraw-Hill 出版社的工作人员，以及本版编辑 Donna Frassetto 和 Rachel D' Annucci Henriquez 的不懈努力和重大贡献，我也要感谢 Alice Camp 和 Katharine Katzung 的专业校对贡献。

欢迎对《基础与临床药理学》提出建议和意见。

Bertram G. Katzung, MD, PhD
旧金山

需要全本请访问 www.ertongbook.com

目　录

第一篇

基本原理 1

第 1 章　绪论:药物的性质和药物的研发与管理　1
第 2 章　药物受体与药效学　17
第 3 章　药动学和药效学:合理用药及药物作用时程　34
第 4 章　药物生物转化　46
第 5 章　药物基因组学　61

第二篇

自主神经系统药物 73

第 6 章　自主神经系统药理学概论　73
第 7 章　胆碱受体激活药和胆碱酯酶抑制药　87
第 8 章　胆碱受体拮抗药　101
第 9 章　肾上腺素受体激动药和拟交感神经药　112
第 10 章　肾上腺素受体拮抗药　129

第三篇

用于心血管-肾脏的药物 145

第 11 章　抗高血压药　145
第 12 章　血管扩张药与心绞痛的治疗　163
第 13 章　心力衰竭用药　177
第 14 章　抗心律失常药　190
第 15 章　利尿药　212

第四篇

主要作用于平滑肌的药物 231

第 16 章　组胺、5-羟色胺和麦角生物碱　231
第 17 章　血管活性肽　249
第 18 章　类花生酸类:前列腺素类、血栓素类、白三烯类和相关化合物　263
第 19 章　一氧化氮　276
第 20 章　抗哮喘药　281

第五篇

作用于中枢神经系统的药物 295

第 21 章　中枢神经系统药理学导论　295
第 22 章　镇静催眠药　307
第 23 章　醇类　320
第 24 章　抗惊厥药　330
第 25 章　全身麻醉药　351
第 26 章　局部麻醉药　366
第 27 章　骨骼肌松弛药　378
第 28 章　帕金森综合征和其他运动障碍的药物治疗　392
第 29 章　抗精神病药及锂盐　406
第 30 章　抗抑郁药　423
第 31 章　阿片类激动药和拮抗药　441
第 32 章　药物滥用　459

第六篇

治疗血液系统、炎症和痛风疾病的药物 473

第 33 章　用于血细胞减少症的药物,造血生长因子　473
第 34 章　用于凝血障碍的药物　487
第 35 章　用于血脂异常的药物　502
第 36 章　非甾体抗炎药、改善病情抗风湿药、非阿片类镇痛药、抗痛风药　516

第七篇

内分泌药物 535

第 37 章　下丘脑和垂体激素　535
第 38 章　甲状腺激素和抗甲状腺药　551
第 39 章　肾上腺皮质类固醇和肾上腺皮质拮抗药　565
第 40 章　性激素及其抑制药　578
第 41 章　胰岛素与抗糖尿病药　599
第 42 章　影响骨矿物质体内稳态的药物　619

第八篇
化学治疗药物 637

第 43 章 β-内酰胺类及其他作用于细胞壁或细胞膜的抗生素 638
第 44 章 四环素类、大环内酯类、克林霉素、氯霉素、链阳菌素类和噁唑烷酮类 656
第 45 章 氨基糖苷类和大观霉素 665
第 46 章 磺胺类、甲氧苄啶和喹诺酮类 672
第 47 章 抗分枝杆菌药 679
第 48 章 抗真菌药 688
第 49 章 抗病毒药 697
第 50 章 其他抗菌药:消毒药、防腐药与杀菌药 724
第 51 章 抗微生物药物的临床应用 731
第 52 章 抗原虫药物 743
第 53 章 驱肠虫药的临床药理学 761
第 54 章 肿瘤化疗 770
第 55 章 免疫药理学 794

第九篇
毒理学 815

第 56 章 毒理学导论:职业毒理学与环境毒理学 815
第 57 章 重金属中毒和螯合物 827
第 58 章 中毒患者的管理 837

第十篇
专题篇 847

第 59 章 围产期与儿科药理学专题 847
第 60 章 老年药理学 856
第 61 章 皮肤药理学 863
第 62 章 用于治疗胃肠道疾病的药物 878
第 63 章 非处方药的治疗作用和潜在毒性 905
第 64 章 膳食补充剂和草药 914
第 65 章 合理处方及处方书写 925
第 66 章 重要的药物相互作用及其机制 933

附录:疫苗、免疫球蛋白和其他复杂的生物制品 949

扫描二维码获取本书完整参考文献。

第一篇 基本原理

第1章 绪论：药物的性质和药物的研发与管理

Bertram G. Katzung, MD, PhD

案例思考

一位26岁的男子，因为他行为古怪好几天，由朋友带他来到城市医院的急诊室。大家都知道他是一位甲基苯丙胺（冰毒）的服用者，已经不吃不睡48小时了。他威胁说要打死他的一个朋友，因为他认为他的朋友密谋暗算他。入院时，这位男子非常激动，体重低下，不能提供相关的病史。为防止他走出急诊室，在交通繁忙的街道上发生事故，不得不对他实行行为管制。他的血压160/100mmHg，心率100次/min，体温39℃，呼吸30次/min。胳膊上显示有多次静脉注射的痕迹。其他体检没有发现有明显的异常。对诊断结果评估以后，对该男子静脉注射镇静剂、液体、利尿剂和氯化铵。这里使用氯化铵的目的是什么？

药理学是研究某些物质通过化学过程，与生物调节分子特异性的结合，兴奋或抑制正常机体生命活动过程而与生命活体系统相互作用的科学。这些物质常是化学物质，它可通过对患者某些过程的影响，或对患者感染的寄生虫的某些调节过程的影响，而产生其有益的治疗作用。这种深思熟虑的治疗应用被认为是适当的医学药理学的作用。**医用药理学**是研究某些用于预防、诊断和治疗疾病的物质，主要阐明药物的治疗应用和用途。**毒理学**是药理学的分支学科，从分子水平到整个生态系统研究化学物质对生物系统的不良反应（图1-1）。

药物的性质，即它们的物理性质及其与生物系统相互作用的性质，在本章的第一部分讨论。药物的研发以及政府机构对新药开发的管理在本章的第二部分讨论。

药理学史

史前的人们确实曾发现了许多动物、植物药物的治疗作用和毒性作用。在最早的文字记载中，收录了许多种不同类型的治疗方法，其中包括少数迄今仍认为有效的药物，但大多数是无用的或者实际上是有毒的。在过去1 500多年以及现时的50年内，人们不时地试图将理性的方法引入医学，但没有一个是成功的，因为支持它们的主要思想系统认为，在解释生命现象和疾病过程时没有实验和观察的必要。这些学校散布一些稀奇古怪的想法，认为疾病是由于体内的胆汁或者血液过多而引起的；有些人还将膏药贴在引起创伤的武器上，认为这样就可以治愈伤口。凡此种种，无奇不有。

约在17世纪末，人们仿效物理学的研究手段，开始用实验和观察的方法取代纯理论化的医学思想。这些方法在研究疾病中的价值确立后，英国及欧洲的医生开始用其观察他们在临床实践中所用的传统药物的作用。从此，药理学的前身——**药物学**开始出现，它主要研究药物制剂及其应用的方法。然而，由于当时没有提取生药有效成分的方法，也没有与检验药物作用本质有关的假说，阻碍了人们对药物作用机制的理解。在18世纪末

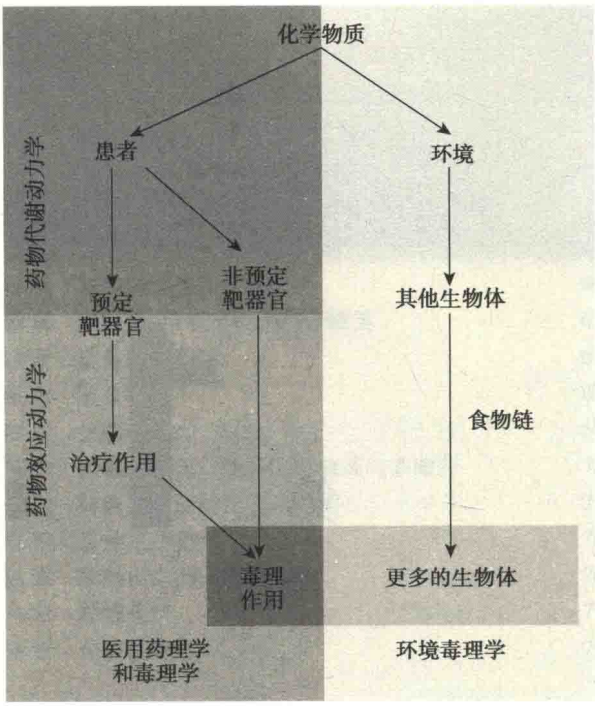


图 1-1　药理学研究的主要领域。化学品的作用可分为两个大的领域。第一个领域(左侧)是医用药理学和毒理学,旨在了解化学药物对单个生物体,特别是人类和家畜的作用,包括有益和有害的影响;药动学涉及药物的吸收、分布和消除。药效学研究化学品对生物体的作用;第二个领域(右侧)是环境毒理学,这与化学品对所有生物及其群体和物种生存的影响

19 世纪初,Fransois Magendie 和他的学生 Claude Bernade 开创了**实验生理学**和**实验药理学**方法。在 18 世纪、19 世纪和 20 世纪早期,化学的进展和生理学的进一步发展,为在器官和组织水平了解和观察药物的作用奠定了基础。在此时,基础药理学取得了实质性的进展,但与之相伴随的却是爆发了药品制造商和销售商以不正当手段,推销毫无价值的"专利药品"。约 60 多年前,合理的治疗学概念,特别是**有对照的临床试验**重新进入医学领域,使人们能够准确地评价药物的治疗效果成为可能,也使药品的不正当制售有所收敛。

约在同一时期,生物学各个领域的研究取得了许多重大的进展,为药理学研究引入了许多新理念、新技术和新方法。关于药物作用及其作用的生物底物——**药物受体**的信息和资料不断积累和增加。在过去的半个世纪里,出现了许多新型药物,许多老药也增添了不少新的成员。过去 30 年里,药物信息的增长更为迅速,人们对药物作用的分子基础的理解更为清楚。许多药物作用的分子机制已经被确定;大量的药物受体已经被分离和克隆,并能够详细阐明其结构。事实上,运用受体鉴别方法(第 2 章),发现了许多**孤儿受体**——即无配体受体,孤儿受体的功能只能靠猜测。对受体分子局部环境的研究表明,受体和效应器相互分离时不显示功能,但其他受体及其相伴随的调节蛋白对其可以产生强烈地影响。

药物基因组学——主要研究个体的基因组成和他或她对某种药物的反应性之间的关系——很快就要成为治疗学的重要的一部分(第 5 章)。从细菌到人类,许多物种的基因组解码后,使人们认识到了受体家族与受体蛋白进化方式之间所存在的关系。短小 RNA 可以极具选择性地干扰蛋白质合成的发现,导致小干扰 RNA(siRNAs)和微小 RNA(microRNA)作为治疗药物而进行研究。同样,被称为反义寡核苷酸链(ANOs)的短核苷酸链被合成为与天然 RNA 或 DNA 互补的核苷酸链,用以干扰基因的读出和 RNA 的转录。这些细胞内的靶点可能为治疗学的下一波重要进展提供帮助。

虽然广大患者要接触到大量不准确的、不完善的,甚至不科学的关于化学物质的药理作用的信息,但时刻用科学的原理和理论指导日常临床医疗实践,仍然很重要。否则,会导致随意使用价格昂贵、不起作用的、有时甚至有害的药物之风盛行,促使"医疗保健品"产业的发展。遗憾的是,对美国立法程序的操纵使得许多物质作为保健品而促销,而不是作为"药物"被推广,从而逃避了在本章第二部分所述的食品和药物管理局(FDA)标准的监管。相反,缺乏对生物学和统计学科学原理的了解,对公共卫生问题缺乏批判性的思考,随意而不科学地用药,导致部分公众对医学科学持有排斥的态度,认为所有的药物不良反应都是治疗不当而引起的结果。

学生应该记住的两个基本原则是:①所有物质在特定情况下是有毒的,植物中的化学物质(草药和植物提取物、"保健品")与制造药物的化学物质没有差异,除了植物中的较大比例的杂质;②所有膳食添加剂和为增进健康而推广的治疗方法应该符合与常规药品相同的有效性和安全性标准。也就是说,不应该人为地将科学的药品和"保健品"或"补药"的分开来对待的现象。理想的情况是,所有的营养品和植物药都应该通过与合成药物同样的随机对照试验(RCTs)测试。

■ I 药理学的一般原理

药物的性质

从最普遍的意义上讲,药物是通过其化学作用而使生物学功能发生改变的任何物质。在多数情况下,药物分子作为**激动药**(激活剂)或**拮抗药**(抑制剂)与生物系统起调节作用的特定分子相互作用,这种靶分子被称作**受体**。受体的本质将在第 2 章详细讨论。在极少数情况下,可以与其他药物直接产生作用的药物被称为**化学拮抗药**,而有些药物(渗透剂)几乎完全只与水分子作用。药物是可以在身体内合成(例如:**激素**)或是在体内不能合成的化学物质(例如:**外源性物质**,来自希腊字 xenos,意思是"陌生人")。**毒物**是只产生有害作用的药物。然而,Paracelsus(1493—1541)曾说:"剂量决定毒性",意思是说,如果服用的剂量不正确,任何物质都是有害的。**毒素**通常定义为生物源毒物,例如:植物或动物合成的有毒物质,是相对于无机毒物而言的,如铅和砷。

为了与其受体发生化学作用,药物分子必须有适当的尺寸、电荷、形状和原子构成。此外,给药部位常常远离预期作用的部位。例如:口服片剂药物以消除头痛。因此,有效的药物必须具有从给药部位把药物输送到其作用的部位的特性。最后,药物应该被失去活性或从体内排泄而消除,并维持一个合

理的比例,使其作用维持在适当的时间内。

药物的物理性质

在室温下,药物可以是固体(例如阿司匹林、阿托品)、液体(例如:烟酸、乙醇)或气体(例如一氧化氮)。药物的这些物理性质决定其最佳给药途径。例如:一些液体药物容易汽化,可采用吸入的方法给药(如:氟烷、亚硝酸异戊酯)。常见的给药途径在第 3 章中介绍。各类有机化合物——碳水化合物、蛋白质、脂质及其成分——都在药理学中有所体现。

许多有用的或危险的药物是无机元素,比如锂、铁、重金属。很多有机药物是弱酸或弱碱。了解这一点有很重要的意义,由其可以知道机体处理药物的途径。因为机体各个房室内的 pH 不同,药物在其中的解离度会发生改变,从而影响其吸收和排泄(见随后的内容)。

药物在室温下可以使固体(如:阿司匹林、阿托品)、液体(如:尼古丁、乙醇)以及气体(如:一氧化氮)。这些因素常决定着最佳的给药途径。最常用的给药途径在表 3-3 中介绍。各种各样的有机化合物——碳水化合物、蛋白质、脂质以及它们的成分——都是在药理学中体现出来的。如上所述,以小 RNA 片段形式出现的寡核苷酸已进入临床试验阶段,并正在进入治疗学的门槛。

许多有用的或危险的药物是无机元素,如锂、铁和重金属。许多有机药物是弱酸或弱碱。这对于机体对药物的处理方式有着重要的意义,因为机体各个部位的 pH 的差异可能会改变这些药物的离子化程度(见下文)。

药物分子的大小

药物分子的大小有所不同,从非常小(锂离子,其分子量仅为 7)至非常大[如阿替普酶(t-PA),是分子量为 59 050 的蛋白质]。但绝大多数药物的分子量(MW)在 100~1 000 之间。在这个狭窄的范围内,分子量的下限决定药物的特异性作用。为了只与一种类型的受体结合,药物分子的形状、电荷分布等必须与其完全相对应。为达其选择性结合之目的,其分子量大小至少应为 100MW 单位。药物分子量大小的上限,主要由药物在体内是否能够转运的要求来决定(即从给药部位向作用部位转运)。当药物的分子量大于 1 000 时,将不能很容易地在体内扩散。因此,分子量大的药物(常是蛋白质),必须直接给至其作用的部位。tPA 是一种溶栓酶,就是经静脉滴注或动脉内给药,直接进入血管腔内,通过血液循环达到其作用部位。

药物活性和药物-受体结合

药物通过化学力或键结合的方式与受体相互作用,主要包括**共价键**、**静电**和**疏水键**三种形式。共价键结合非常牢固,许多情况下,在生物体内呈现不可逆性结合。阿司匹林的靶点是血小板,它的乙酰基与环氧合酶之间形成的共价键不容易折断,游离的阿司匹林在血流中消失(大约 15 分钟)后,阿司匹林阻止血小板聚集的作用则长时间持续。只有新的血小板合成新的酶后,阿司匹林阻止血小板聚集的作用才消失,这个过程需要几天的时间。另外一个高活性的、形成共价结合的例子是 DNA-烷化剂,此类药物用于癌症化疗,破坏肿瘤细胞分裂。

在药物-受体的相互作用中,静电结合比共价键结合更为常见。静电结合的强度依次为:带电离子间的结合>氢键结合>范德华力等的偶极子相互作用。静电结合比共价键结合的强度弱。疏水键结合是非常弱的,在高脂溶性药物与细胞膜脂质的相互作用可能有很重要的意义,与药物和受体口袋内壁相互作用有关。

详细的药物-受体结合的特性几乎无什么实际意义,因为以弱键与其受体结合的药物,对其受体的选择性比以强键结合的药物高。因为以弱键结合时,需要药物与其受体精确配合后,才能引起效应。只有少数几种类型的受体与有特殊结构的药物间具有如此精准的配合。因此,欲设计对受体有高度选择性、且作用时间短的药物,就应该避免使用形成共价键结合且具高活性的药物分子,应选择能形成弱键结合的药物分子。

从化学结构和化学性质来看,有少数几种物质,几乎完全无活性,但却有明显的药理作用。如氙气,是一种"惰性气体",只有升高其压力时才能产生麻醉作用。

药物的形状

药物分子的形状必须允许它通过上述的键,与它的受体部位结合。药物的最佳形状是对其受体部位的补充,正如钥匙与锁孔的关系那样。因此,化合物的**手性**结构(**立体异构体**)现象在生物学上非常普遍,差不多一半以上的药物分子都是手性分子,即药物是以镜像对映体的形式存在的。具有两个不对称中心的药物有四个不对称的立体异构体。例如拟交感神经药物麻黄碱。在绝大多数情况下,以某种镜像立体形式存在的药物,它的作用比其对映体要强得多。这也反映了药物分子结构与其受体分子非常吻合的情况。假如受体部位像手套一样,药物分子必须与其完全吻合才能产生效应,这也说明为什么左旋体的药物与左旋体的受体结合比其与右旋体受体结合更有效的原因。

受体结合部位在结构的差异性,决定药物作用的强弱及其选择性。对某种类型的受体有作用的药物镜像异构体,对另一种类型的受体不一定会有相同效果,即受体类型的不同是产生其他反应的原因。例如:作用于肾上腺素能受体的卡佛地罗有一个手性中心、两个对映体(表 1-1),其中(S)(-)异构体是一个强效 β-受体阻断药,而(R)(+)异构体的作用则比它弱 104 倍;但两者阻断 α-受体的作用强度却几乎相等。氯胺酮是静脉麻醉药,其(+)异构体比(-)对映体的麻醉作用强,且毒性小,但临床上仍然用其混旋体。

表 1-1　对映体及其消旋体的解离常数(K_d)

卡佛地罗结构	α-受体 (K_d,nmol/L[1])	β-受体 (K_d,nmol/L)
R(+)对映体	14	45
S(-)对映体	16	0.4
R,S(±)混旋体	11	0.9

[1] K_d 是受体达 50%饱和度时的药物浓度,与药物受体的亲和力成反比

最后，酶是具有立体结构选择性的蛋白质。药物的某种异构体比其对映体较易于为药物代谢酶灭活，而其他对映体则不然。结果，不同对映体的作用时间有所不同。同样，药物转运也具有立体异构体选择性。

但是，在人体研究药物的临床效果及其清除速率时，所用的药物大多是混旋体，而不是分离的对映体。目前市售的手性药物中，仅有少数药物是有活性的同分异构体，其余的都是混旋体。所以，许多患者接受的药物剂量中，50%以上是低效的、无效的，或实际上是有毒的。目前用的有些药物是混旋体和纯的有活性异构体形式。遗憾的是，给予纯的、有活性的对映体的副作用相对于混旋体会减少很多，这一期望还没有得到确认。

药物的合理设计

药物的合理设计是在了解和掌握药物的生物学受体结构和性质的基础上，预先设计适当的药物分子结构的过程。以前，人们对受体分子的结构和性质了解的程度，还不足以允许人们进行这样的药物设计。然而，大多药物的产生，都是通过对化学物质的随机筛选，或对已知有某些作用的药物结构进行改造和修饰。在过去的20年里，已经分离出了许多受体，并阐明了其特征。现在所用的少数新药，就是根据已知的受体部位的三维结构，通过分子设计而产生的。现在，应用计算机程序设计出来的药物分子结构，能与已知的受体呈最佳结合。随着人们对受体结构的了解越来越多，越来越深入，药物的合理设计将会更加容易，更加普遍。

受体命名法

随着新的、更有效的鉴别和表征受体的方法取得引人注目的进展（第2章），出现了许多不同的受体命名方法，使受体名称容易产生混淆，为以后的研究和应用带来许多麻烦和不便。后来，有人提出了不少有关受体合理命名的建议。有兴趣的读者可以详细参阅国际药理学联合大会（IUPHAR）的受体命名方法和药物分类委员会的工作（在各期 *Pharmacological Reviews* 以及其他杂志上发表过）和 Alexander SPH, Mathie A, Peters JA: Guide to receptors and channels. (GRAC), 5th edition. *Br J Pharmacol* 2011; 164(Suppl 1): S1-S324。本书各章中所用的受体名称均主要来自这两方面。

药物-机体相互作用

药物与机体之间的相互作用通常可分为两类：药物对机体的作用，称作**药物效应动力学**过程（图1-1），主要在第2章内详细介绍。药物的分类就是根据药物对机体作用的性质进行的；在对某些特殊症状或疾病进行合理治疗的过程中，药物的分类常有其重要的作用。机体对药物的作用称作**药物代谢动力学（药动学）**过程，主要在第3、4章内介绍。药动学过程包括机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄，它在对特殊病例选择和应用药物时有非常重要的实际意义。例如：患有肾功不全的患者用药时，应避免使用损害肾脏的药物，或对经肾脏排泄的药物应适当调整剂量，以免因肾脏受损害后，使药物排泄受阻或减慢而易引起蓄积中毒。下述各段简要介绍药效学和药动学的基本概念及其原理。

药物效应动力学原理

如上所述，多数药物必须与其受体结合后才能产生效应。在分子水平，药物与受体的结合，仅仅是药物引起生物效应的一系列复杂步骤中的第一步。

- 药物（D）+受体-效应器（R）→药物-受体-效应器复合物→效应
- D+R→药物受体复合物→效应器分子→效应
- D+R→D-R 复合物→激活偶联分子→效应器分子→效应
- 抑制内源性激活物代谢→增加激活物对效应器分子的作用→增加效应

注：最后在功能上的改变是通过**效应器**机制完成的。效应器可以是受体分子的一部分，也可以是单独的分子。大量受体与其效应器通过偶联分子而产生作用，如在第2章中介绍的那样。

A. 药物-受体相互作用的类型

激动剂药物以某些方式与受体结合，并激活受体，直接或者间接地产生药理效应（图1-2A）。在一些情况下，受体活化涉及其构型的变化，这个已经在分子结构水平研究。有些受体和效应器装置装配在同一分子中，使药物与受体结合后，即可直接产生作用，如打开某个离子通道或者激活某个酶。有些受体则通过一个或多个中间插入的偶联子而与每个效应器连接。在第2章中将讨论药物-受体-效应器偶联系统的5种主要类型。**药理学拮抗剂**药物阻断药物与受体结合，阻止其他药物分子与受体结合，从而抑制了后者的效应。例如胆碱能受体阻断药阿托品就是受体阻断药，因为它与受体结合后，阻止了体内乙酰胆碱及其类似的激动剂药物进入胆碱能受体结合部位，使受体稳定在无活性状态（或其他非乙酰胆碱激活状态的一些状态），这样减弱了乙酰胆碱及其体内类似分子的效应（图1-2B）。但它们的效应可以被增加激动药而翻转。有些拮抗药能以不可逆地、或假性不可逆的方式与受体部位紧密结合，增加激动药浓度不能被置换。能与受体部位结合，但不能阻止激动药结合的药物被称作**别构效应**。别构效应会增强（图1-2C）或抑制（图1-2D）激动药分子的作用，但增加激动药的浓度不会翻转别构效应的抑制作用。

B. 抑制其结合分子的激动药

有些药物通过抑制负责终止内源性激动药作用的分子而模拟激动药药物。例如乙酰胆碱酯酶抑制药，通过减少内源性乙酰胆碱的破坏，产生酷似胆碱能受体激动药分子的拟胆碱能效应，即使胆碱酯酶抑制药没有结合或只是偶然与胆碱能受体结合（第7章）。因为它们放大了生理性释放的激动药配基的效应，它们的作用有时比外源性激动药的选择性更强，毒性更低。

C. 激动药、部分激动药和反向激动药

图1-3描述了一个有用的药物与其受体相互作用的模式。如上所述，假设受体存在的形式有两种：无活性、无功能的形式（R_i）和在活性形式（R_a）。热力学因素表明，即使在没有任何激

需要全本请访问 www.ertongbook.com