

普通高等学校“十四五”规划药学类专业特色教材 编委会



丛书顾问 朱依淳 澳门科技大学 李校堃 温州医科大学

委员 (按姓氏笔画排序)

- | | |
|----------------|------------------|
| 卫建琮 山西医科大学 | 闵 清 湖北科技学院 |
| 马 宁 长沙医学院 | 沈甫明 同济大学附属第十人民医院 |
| 王 文 首都医科大学宣武医院 | 宋丽华 长治医学院 |
| 王 薇 陕西中医药大学 | 张 波 川北医学院 |
| 王车礼 常州大学 | 张宝红 上海交通大学 |
| 王文静 云南中医药大学 | 张朔生 山西中医药大学 |
| 王国祥 滨州医学院 | 易 岚 南华大学 |
| 叶发青 温州医科大学 | 罗华军 三峡大学 |
| 叶耀辉 江西中医药大学 | 周玉生 南华大学附属第二医院 |
| 向 明 华中科技大学 | 赵晓民 山东第一医科大学 |
| 刘 浩 蚌埠医学院 | 郝新才 湖北医药学院 |
| 刘启兵 海南医学院 | 项光亚 华中科技大学 |
| 汤海峰 空军军医大学 | 胡 琴 南京医科大学 |
| 纪宝玉 河南中医药大学 | 袁泽利 遵义医科大学 |
| 苏 燕 包头医学院 | 徐 勤 桂林医学院 |
| 李 艳 河南科技大学 | 凌 勇 南通大学 |
| 李云兰 山西医科大学 | 黄 昆 华中科技大学 |
| 李存保 内蒙古医科大学 | 黄 涛 黄河科技学院 |
| 杨 红 广东药科大学 | 黄胜堂 湖北科技学院 |
| 何 蔚 赣南医学院 | 蒋丽萍 南昌大学 |
| 余建强 宁夏医科大学 | 韩 峰 南京医科大学 |
| 余细勇 广州医科大学 | 薛培凤 内蒙古医科大学 |
| 余敬谋 九江学院 | 魏敏杰 中国医科大学 |
| 邹全明 陆军军医大学 | |

网络增值服务使用说明

欢迎使用华中科技大学出版社医学资源网yixue.hustp.com

1. 教师使用流程

(1) 登录网址：<http://yixue.hustp.com>（注册时请选择教师用户）



(2) 审核通过后，您可以在网站使用以下功能：



2. 学员使用流程

建议学员在PC端完成注册、登录、完善个人信息的操作。

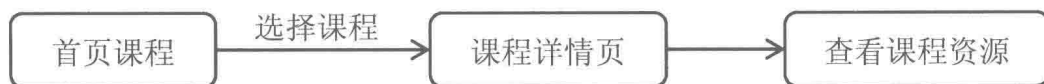
(1) PC端学员操作步骤

① 登录网址：<http://yixue.hustp.com>（注册时请选择普通用户）

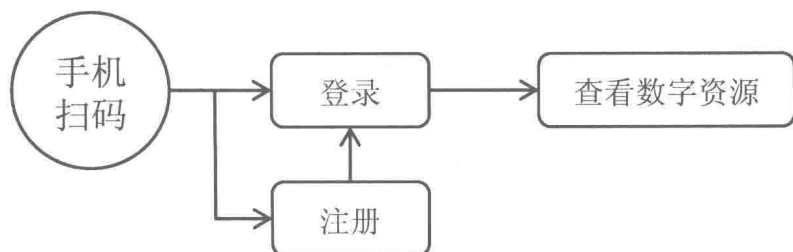


② 查看课程资源

如有学习码，请在个人中心-学习码验证中先验证，再进行操作。



(2) 手机端扫码操作步骤



总序

Zongxu

教育部《关于加快建设高水平本科教育 全面提高人才培养能力的意见》(“新时代高教 40 条”)文件强调要深化教学改革,坚持以学生发展为中心,通过教学改革促进学习革命,构建线上线下相结合的教学模式,对我国高等药学教育和药学专业人才的培养提出了更高的目标和要求。我国高等药学类专业教育进入了一个新的时期,对教学、产业、技术融合发展的要求越来越高,强调进一步推动人才培养,实现面向世界、面向未来的创新型人才培养。

为了更好地适应新形势下人才培养的需求,按照《中国教育现代化 2035》《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》以及党的十九大报告等文件精神要求,进一步出版高质量教材,加强教材建设,充分发挥教材在提高人才培养质量中的基础性作用,培养合格的药学专业人员和具有可持续发展能力的高素质技能型复合人才。在充分调研和分析论证的基础上,我们组织了全国 70 余所高等医药院校的近 300 位老师编写了这套教材,并得到了参编院校的大力支持。

本套教材充分反映了各院校的教学改革成果和研究成果,教材编写体例和内容均有所创新,在编写过程中重点突出以下特点。

(1) 服务教学,明确学习目标,标识内容重难点。进一步熟悉教材相关专业培养目标和人才规格,明晰课程教学目标及要求,规避教与学中无法抓住重要知识点的弊端。

(2) 案例引导,强调理论与实际相结合,增强学生自主学习和深入思考的能力。进一步了解本课程学习领域的典型工作任务,科学设置章节,实现案例引导,增强自主学习和深入思考的能力。

(3) 强调实用,适应就业、执业药师资格考试以及考研的需求。进一步转变教育观念,在教学内容上追求与时俱进,理论和实践紧密结合。

(4) 纸数融合,激发兴趣,提高学习效率。建立“互联网+”思维的教材编写理念,构建信息量丰富、学习手段灵活、学习方式多元的立体化教材,通过纸数融合提高学生个性化学习的效率和课堂的利用率。

(5) 定位准确,与时俱进。与国际接轨,紧跟药学类专业人才培养,体现当代教育。

(6) 版式精美,品质优良。

本套教材得到了专家和领导的大力支持与高度关注,适应当下药学专业学生的文化基础



和学习特点,具有趣味性、可读性和简约性。我们衷心希望这套教材能在相关课程的教学发挥积极作用,并得到读者的青睐;我们也相信这套教材在使用过程中,通过教学实践的检验和实际问题的解决,能不断得到改进、完善和提高。

普通高等学校“十四五”规划药学类专业特色教材
编写委员会

前言

Qianyan

本书可供药学及药学相关专业使用。“药学导论”课程在大学一年级开设,通过学习该课程,学生可以了解药学主干课程及药学教育课程体系间的联系,有助于学生了解药学专业的基本情况,培养对药学专业的兴趣,使学生尽早感受到职业的责任和使命,为将来成为药学领域的合格专业人才打下坚实的基础。

本书共分为十章,第一章绪论界定药学的内涵,概述全书后九章的内容以及它们之间的关系,论述药学的发展,并展望其未来;第二章至第十章属于药学的二级学科及药学相关学科的课程介绍,内容包括中药学、生药学、天然药物化学、药物化学、药理学、药物分析、药剂学、生物技术制药和药事管理学。

本书在编写过程中具有以下几个特点。

(1)注重系统性和针对性。本书根据药学及相关学科的特点,设置了药理学、药剂学、药物分析、药物化学、生药学及生物技术制药六个二级学科课程介绍,另外设置了中药学、天然药物化学及药事管理学三个相关学科课程的介绍。这种系统和针对性的选择,有助于增强学生对药学专业、药学主干课程的了解,为药学专业学生的学业规划和职业规划奠定基础。

(2)注重实用性。本书在编写过程中引入实际案例,深入浅出,通俗易懂,知识点明确,有较强的实用性。案例是理论知识的载体和引领者,案例描述后根据案例情况,提出相关的问题,启发学生思维,同时每一章都设置了本章小结和能力检测,有助于学生对课程的理解和掌握。

(3)注重创新性和前瞻性。本书设置了知识链接,讲述一些反映药学各学科发展及学科前沿的内容,有利于拓宽学生的视野,使学生站在“面向世界,面向未来”的高度,学习药学专业的课程。

本书在编写过程中得到各参编院校的大力支持与帮助,在此表示感谢。由于编者学术水平及能力有限,时间仓促,本书难免会有疏漏、不当甚至错误之处,敬请读者批评指正。

编者

目录

Mulu

第一章 绪论	/ 1
第一节 药学的概念	/ 1
第二节 药学的起源与发展	/ 3
第三节 药学的任务	/ 6
第四节 药学的地位	/ 8
第二章 中药学	/ 11
第一节 中药的起源及中药学的性质和任务	/ 11
第二节 中药的产地、采集和储存	/ 12
第三节 中药的炮制	/ 15
第四节 中药的性能	/ 18
第五节 中药的应用	/ 21
第三章 生药学	/ 26
第一节 概述	/ 26
第二节 生药学的研究内容与任务	/ 27
第四章 天然药物化学	/ 32
第一节 概述	/ 32
第二节 天然药物化学的主要研究内容	/ 36
第五章 药物化学	/ 47
第一节 概述	/ 47
第二节 药物化学的发展历程与趋势	/ 50
第三节 药物设计的基本原理与方法	/ 53
第六章 药理学	/ 59
第一节 药理学的概念与主要任务	/ 59
第二节 药理学研究的内容	/ 61
第三节 药理学在新药研发中的作用	/ 69
第七章 药物分析	/ 72
第一节 概述	/ 72
第二节 药品质量与管理规范	/ 76
第三节 国家药品标准与药典	/ 77
第四节 药物分析的发展概况	/ 81
第五节 药品检验与监督	/ 82



第六节	药物分析课程的学习内容	/ 84
第八章	药剂学	/ 87
第一节	概述	/ 87
第二节	药剂学的研究内容	/ 91
第三节	药物制剂的设计	/ 94
第九章	生物技术制药	/ 100
第一节	生物技术制药的发展历史和现状	/ 100
第二节	生物技术制药的主要研究内容	/ 105
第三节	生物技术制药的发展趋势	/ 111
第十章	药事管理学	/ 115
第一节	概述	/ 115
第二节	我国药事管理主要内容	/ 120

第一章 绪 论



学习目标 | ...

1. 掌握:药品的含义和药学的概念。
2. 熟悉:药学的任务、药学与化学和医学的关系、药学与其他学科的关联。药物化学的定义、研究内容和主要任务。
3. 了解:药学的发展及其地位。

| 第一节 药学的概念 |

一、药品的定义

《中华人民共和国药品管理法》关于药品的定义:药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质,包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清疫苗、血液制品和诊断药品等。《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)(2020年版)由一部、二部、三部和四部构成,收载品种总计 5911 种,其中一部收载药材和饮片、植物油脂和提取物、成方制剂和单味制剂等,品种共计 2711 种,二部收载化学药品、抗生素、生化药品以及放射性药品等,品种共计 2712 种,三部收载生物制品 153 种,四部收载药用辅料 335 种和通用技术要求 361 个,其中制剂通则 38 个、检验方法 281 个、指导原则 42 个。

药品有四个特征:一是具有预防、治疗、诊断疾病的功能性;二是具有调节生理机能使用的目的性;三是用于人的对象性;四是规定有适应证或者功能主治、用法和用量的标识性。

头孢拉定胶囊(规格:0.25 g)

【功能主治】 适用于敏感菌所致的急性咽炎、扁桃体炎、中耳炎、支气管炎和肺炎等呼吸道感染、泌尿生殖道感染及皮肤软组织感染等。

【用法用量】 口服。成人一次 0.25~0.5 g(即 1~2 粒),每 6 小时一次,一日最高剂量为 4 g(即 16 粒)。儿童按体重一日 25~50 mg/kg,每 6 小时一次。

【不良反应】 本品不良反应较轻,发生率约为 6%。恶心、呕吐、腹泻、上腹部不适等胃肠道反应较为常见。药疹发生率为 1%~3%,个别患者可见伪膜性肠炎、嗜酸性粒细胞增多、直接 Coombs 试验呈阳性反应、白细胞及中性粒细胞减少等。少数患者可出现暂时性血尿素氮升高,血清氨基转移酶、血清碱性磷酸酶一过性升高。长期应用可能导致菌群失调、维生素缺乏或二重感染,偶见阴道念珠菌病。国内上市后不良反应报道,使用本品可能导致血尿,另曾有极少病例使用本品出现精神异常、听力减退、迟发性变态反应、过敏性休克、排尿困难、药物性溶血、心律失常等罕见不良反应。



扫码看 PPT



知识链接

1-1

NOTE



二、药学的概念

(一) 药学

药学是以现代化学、生命科学为主要理论指导,研究、开发、生产、销售、使用和管理药物的一门学科。药学发展至今已形成了一个较为完备的科学知识体系,包含药物化学、药物分析、药理学、药剂学、生药学、微生物与生化药学、临床药学、社会与管理药学(药事管理学)等主干学科(图 1-1)。

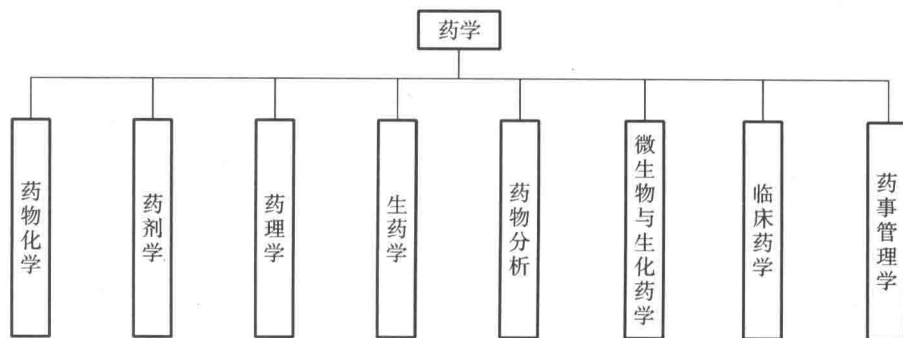


图 1-1 药学一级学科下的各二级学科

(二) 药学与化学的关系

研究药学要以化学为基础。人体是由物质组成的,物质是由化学元素组成的。机体功能的正常维持是由体内特定的化学物质间相互反应并不断处于动态平衡来完成的。例如煤气中毒,煤气中的 CO 进入血液占据了血红蛋白上 O₂ 位置,因此 O₂ 不能与血红蛋白结合,打破了体内特定物质间的平衡,正常的生理功能受到影响,产生病理状态即缺氧中毒现象。对于 CO 中毒,吸氧就是有效的治疗手段。总之,机体正常生理状态的保持和病理状态的产生都是有其物质基础的,即是机体内化学反应的不断持续或失去平衡的结果,药物就是通过维持或干预这些化学反应来达到治疗的目的。

下面以药物左旋多巴的发现为例说明药学与化学的关系。

帕金森病(PD)属于中枢神经系统退行性疾病。此病早期表现为手足震颤,运动迟缓,晚期甚至出现穿衣、吃饭困难,最终卧床不起,危及生命。左旋多巴用于治疗帕金森病已有几十年的历史,至今仍是治疗帕金森病最有效的药物。但左旋多巴的发现并不简单,在其研制过程中,先后诞生了两位获得诺贝尔奖的科学家,也为该药增添了一些传奇色彩。

1913 年,瑞士生化学家 Marcus Guggenheim 从藜豆中分离出左旋多巴(化学名为 3,4-二羟基-L-苯基丙氨酸);1940 年,左旋多巴首次被用于人体,以评估其代谢产物多巴胺对血压的影响。

1958 年瑞典神经药理学家卡尔森(Arvid Carlsson)发现帕金森病主要是脑中黑质-纹状体神经通路中多巴胺能神经元退行性病变造成纹状体缺少多巴胺引起的,左旋多巴可通过血脑屏障,并且可逆转脑内多巴胺耗竭所造成的影响,应用左旋多巴来补充体内合成多巴胺的原料,达到治疗帕金森病的目的。卡尔森因此获得了 2000 年诺贝尔生理学或医学奖。

美国化学家 William Knowles 在测试 D,L-3,4-二羟基苯基丙氨酸不同构型的对映体磷酸化的过程中,研制出一种催化剂,这种催化剂能在氢化反应结束时生成纯度几乎为 100% 的左旋多巴,使工业化生产左旋多巴成为可能。1970 年,罗氏公司研发的左旋多巴在美国获批上市,开启了之后数十年作为抗帕金森病治疗金标准的序幕。William Knowles 因此获得 2001

年诺贝尔化学奖。

（三）药学与医学的关系

研究药物应以临床医学为指导,在深入研究疾病的症状及发病机制的基础上,有针对性地开发用于防病、治病和诊断疾病的药物。

下面以药物乙酰胆碱酯酶抑制剂的应用为例说明药学与医学的关系。

1906年德国的精神科医生兼神经病理学家 Alois Alzheimer 最先发现老年痴呆症,也称为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)。主要表现为健忘、目光呆滞、口齿迟钝,继而影响知觉神经,失去自理能力,是老年人健康的一大克星。临床医学研究发现此病属于神经退行性疾病,患者的脑部神经细胞逐渐丢失,相关脑功能退化。20世纪70年代末,英国的科学家发现了此病患者脑内胆碱能神经系统出现退化,导致脑内乙酰胆碱浓度下降,产生相关的行为改变。

在这一理论指导下,临床上出现了相应的作用于中枢胆碱能神经系统的治疗药物,即乙酰胆碱酯酶抑制剂。乙酰胆碱酯酶抑制剂通过对乙酰胆碱的可逆性抑制,延缓乙酰胆碱在体内的分解从而延长其作用。

由此可见,药学是化学和医学间的桥梁学科,二者缺一不可。一个优秀的药物学家往往同时具备深厚的化学基础知识和丰富的医学知识。

第二节 药学的起源与发展

一、近代药学的起源发展

药物是人类在长期的生产、生活和与疾病做斗争的过程中发现和逐步发展起来的。药物的起源可以追溯到远古时代,起源于原始人类活动经验的积累。早期人类为维持生存,不断与伤痛疾病做斗争。在捕捉动物、采集植物为食的过程中,意外发现有些天然动物、植物、矿物质有减轻伤痛或解除疾病的功效,便逐步有意识地使用它们来治疗伤病。著名的生理学家巴甫洛夫指出:“有了人类就有了医疗活动,认为医学的历史是从有文字记载开始的,那是错误的。”据考证,早在公元6世纪人们就已通晓用酒曲治胃病的方法。

较早记载的医学实践之一可能发生在巴比伦时代(公元前2600年),当时的医生集神父、药师、医生为一身。埃及的医药可追溯到公元前2900年。古埃及有世界上已知的重要药学著作,为约公元前1500年的《艾柏斯纸抄本》(*Papyrus Ebers*),书中共收集了800个处方、700种药物。中国《史记纲鉴》称:“神农尝百草,始有医药”,《神农本草经》是我国历史上最早的一部药物文献,出现在公元一世纪前后,共收载药物365种,记载了许多药物的疗效,如麻黄止喘、大黄导泻、常山截疟、硫黄治皮肤病等。

古希腊时代的名医希波克拉底(公元前460—前377年)重视饮食和药物在治疗中的意义,应用大麦粥、海葱、白藜芦等作为治疗药物。罗马最著名的医生和药物学家盖伦(Galen,公元129—199年,又称格林)是世界药学史上的一个重要人物,编写了《论治疗术》和其他有关药学的著作,并对许多草药进行了植物学分类,他把数种草药混合使用成为复方,至今许多简单的植物浸膏称为盖伦制剂(Galenic preparation)。阿维森纳(Avicenna,980—1037年)是古阿拉伯医学的代表,他的主要著作《医典》,是医学史上著名的、系统的医学百科全书,收录了包括糖浆、软膏、搽剂、乳剂、油脂剂等药物。希波克拉底、盖伦和阿维森纳被后世称为希腊—古罗



马—阿拉伯古典医学体系三座里程碑。

我国明代李时珍的《本草纲目》(1578年)是他在长期的医药实践中,行医、采药、调查、考证、参考历史书籍、总结用药经验编纂而成的。全书共52卷,约190万字,共收载药物1892种,附方11000余首,插图1100余幅,被译成英、日、朝、德、法、俄和拉丁语等,传播至世界各地,是举世闻名的药理学巨著。

在公元8世纪,阿拉伯人率先开设了世界上第一家私人药店,开创了医药分家。世界上第一个国家药店是我国北宋(1076年)的熟药所,是政府开办的售药机构,从药材的收购、检验、管理到监督中成药(丸散膏丹)的制作,都有专人负责,且在前人基础上改进制药方法,创制了如苏合香丸、至宝丹、紫雪丹等许多著名中成药。

药典一般是由国家药品监督管理部门主持编纂、颁布、实施的法典。第一部官方药典是公元7世纪由唐朝政府组织编纂的《新修本草》,又称《唐本草》,于659年颁布。1498年欧洲的第一部官方药典 *Nuovo receptario Composito* 在佛罗伦萨出版。1546年纽伦堡的瓦莱利乌斯医生编著出版的《纽伦堡药典》(原名《药方书》)是世界医学史上著名的药典,它的出现为药品质量标准化和规范化指明了方向。

随着技术的发展,人们开始探求单一成分的化学物质,以满足治疗疾病的需要。直到1805年,法国药剂师塞脱纳(Serturmer)从阿片中提取出吗啡,从自然界中成功地提取出第一个纯化合物活性成分。1818年法国学者佩尔蒂埃(Pelletier)与卡文顿(Caventou)从番木鳖中分离出番木鳖碱和马钱子碱,1820年他们又从金鸡纳树皮中分离出奎宁。佩尔蒂埃与卡文顿分离出奎宁之后,医生应用奎宁进行治疗性研究,这是纯化合物药物应用于临床的一个新起点。第二年,巴塞罗那暴发疟疾。佩尔蒂埃在那儿开设了制药工厂,从此以后,各国也逐渐建立了制药工业。19世纪初吗啡的分离成功是现代药学开始的一个里程碑,而以生产奎宁为主开设的药厂是现代制药工业的鼻祖。

二、现代药学的发展

现代药学的发展可以分为四个阶段。

第一阶段是从古代到19世纪末,主要是人们利用天然药物的时期,到19世纪人们已经开始应用现代科学技术研究天然药物的有效成分,1805—1835年有约30种重要的有效成分从天然药物中被分离出来。

第二阶段是19世纪至20世纪初。这一阶段许多重要的化学药物相继被合成,化学治疗的概念也得以产生和深化。如1910年 Ehrlich 合成606(神凡纳明)可以说是药物合成的开端。1932年德国人杜马克在进行动物实验研究时,发现人工合成的一种磺胺染料百浪多息对链球菌和金黄色葡萄球菌感染有特效,从而成为第一个对全身细菌性感染具有治疗作用的化学药物。

20世纪是寻找天然有效成分和合成药物的井喷期;通过大量筛选实验得到了许多对急性传染病有特效的药物。第二阶段有机化学的发展带动了药学的迅速发展,而且随着合成药物的发展,药物化学也从普通有机化学中分离出来,形成一门独立的学科。同时,化学与医学产生了融合,合成和分离出来的药物直接进入临床试用,来判断其效用和毒性。此时期成为新药问世的黄金时期,而且对药物作用及其机理的研究也深入到细胞水平。这种药物研发模式也埋下了隐患,1956年西德上市的反应停造成了轰动一时的惨剧。

第三阶段是从20世纪40年代到20世纪60年代。在合成药物大量上市的同时,生物化学取得了巨大的进展。如20世纪30年代,大多数维生素已经分离成功,并发现了胰岛素;20世纪40年代肾上腺素、皮质激素等激素研究形成高潮;糖代谢、脂肪代谢、蛋白质代谢、能量代

谢等基本动态变化过程也相继得到阐述,形成了一系列激素、维生素及其类似药物,同时也为在分子水平上研究药物奠定了基础。

第四阶段是指 20 世纪 70 年代以来的近几十年,医学、化学、生物学三者紧密结合,研究体内调控过程,从整体直达分子水平。在此期间多学科交叉渗透,可称为生物药学时期,采用系统生物学的理论解决问题,使得药学得到快速发展。

三、我国药学的现状与发展

(一) 药物化学方面

1949 年以前,生产化学药品的原料药基本上需依赖进口。中华人民共和国成立后的 10 年间,从抗生素、磺胺药、维生素、解热镇痛药等生产开始,逐步在全国的主要大城市重点建设了一批大型制药企业,形成了初步的制药工业基地。20 世纪 80 年代,化学原料药和制剂生产企业大幅度增加。目前,我国化学药品的生产已跻身于世界医药生产大国行列,特别是在非专利化学药品生产方面已形成集技术研究、生产和销售为一体的完整体系。作为世界化学原料药第一大生产和出口国,化学原料药种类已达 1600 多种,维生素、抗生素类药物在世界市场的占有率高。化学原料药生产技术水平显著提高,例如维生素 C 两步发酵法已经处于国际领先地位。

然而,我国目前临床上使用的化学药物中 97% 以上是外国研制的,我国仅仅是仿制生产。1993 年我国将化合物实体(即药物、农药)纳入专利保护制度,这就意味着从此以后在生产与使用药物上,我国将不能随意地仿制正处于专利保护期中的化学药物。同时绿色发展与低碳环保方面压力巨大,原料药生产附加值偏低与产能过剩问题也日益凸显,与世界发达国家相比,仍然有一定的差距。

我国新药研究正处于由过去几十年的仿制为主到以创新为主、仿制为辅的转型时期。这就需要我们不断发现新的化合物实体,筛选其活性,申请专利,开发成具有自主知识产权的专利药物。

(二) 药物制剂方面

现在我国生产的药物制剂已达 3000 多种,中成药制剂也有 9600 多种。随着临床上对多品种、有效性和靶向性药物制剂的不断需求,药物制剂技术已由经典的被动载体技术向主动控制技术方向发展,并逐步形成了控缓释、靶向、透皮和黏膜给药制剂技术,以及计算机辅助药物制剂开发系统,脉冲式、自调式给药等新兴技术。例如可采用纳米技术、微粉化技术、固体分散技术加速药物的溶出、释放及提高生物利用度,采用膜控技术、包衣技术、渗透泵技术控制药物在体内的释放速度。采用包衣、微胶囊、大分子包合等技术除去药物苦味,解决儿童用药的问题。采用透皮机制,眼内、鼻内、肺内及皮肤用药突破了原来的传统局部用药概念,使蛋白肽类等不宜口服的药物能够给药。

制剂辅料的开发也取得了很大进展。药用辅料在现代制剂中发挥着越来越大的作用,新辅料的不断涌现,促进了新剂型、新给药系统的开发和制剂产品质量的提高。

(三) 药理学方面

我国的现代药理学起步于 20 世纪 20 年代末对麻黄碱的研究,药理学家陈克恢发表了有关麻黄碱药理活性的论文,在世界上引起了较大反响,至今有关麻黄碱的研究未断。但是在后来相当一段时间里我国药理学的发展缓慢。近年来,由于生理学、生物化学、生物物理学、免疫学、微生物学、病理学以及分子生物学和细胞生物学等学科的迅猛发展和相互融合,以及组织和细胞培养、同位素技术、色谱质谱技术等新技术在药理学中的广泛应用,药理学有了很大发



展,对药物作用机制的研究已由原来的系统、器官水平,深入到细胞、亚细胞、受体、分子和量子水平,已分离纯化得到多种受体,阐明多种药物对钙、钠、钾各种离子通道的作用机制。有关中药药理的基础性研究取得了一些应用性成果,如抗疟药青蒿素、抗癌药喜树碱在临床上获得应用。

(四) 药物分析方面

药物分析的发展与分析化学的发展息息相关,尤其是近年来理化测试与分析仪器和计算机技术的进展,大大促进了药物分析的发展。从静态分析发展到动态分析,从体外分析发展到体内分析,从品质分析发展到生物活性分析,从单一技术发展到联用技术,从小样本分析发展到高通量分析,从人工分析发展到计算机辅助分析,为药物的研究开发和药品质量控制保驾护航。

(五) 生物技术与生物制药方面

中华人民共和国成立初期,我国仅有上海杨氏制药厂生产少量生化药物,如口服水解蛋白、肝素注射液及垂体后叶注射液等。随着重组 DNA 技术和单克隆抗体技术的建立,以及蛋白质工程、抗体工程和基因治疗技术的建立与发展,产生了新型的生物技术药物产业。截至 2018 年全国的生化制药企业已达 400 多家,并建立了先进的生化药物生产线,能生产胰岛素、肝素钠、玻璃酸等多种现代技术产品。自 1989 年干扰素上市以来,我国已有约 30 种生物技术药物实现了国产化。生物技术制药已成为 21 世纪潜力巨大的制药工业新兴发展领域之一。

(六) 中药与天然药物方面

中药是我国劳动人民在数千年与疾病的斗争中发展起来的,并取得了辉煌的成就。它与中医一起形成了一个完整的传统医药体系,至今仍发挥着重要的作用。我国可供药用的植物、动物、矿物已达 10000 多种,是世界上药用资源较丰富的国家之一。

然而,作为一个天然药物大国,我国的中药产品在国际市场上的地位还不是很,仅占市场份额的 3%~5%。日本、韩国及东南亚的中药产品在国际市场占了较大的份额。我国一直在中医理论指导下研究开发传统中药,但低水平重复现象十分严重。中药的质量控制尚未达到现代社会用药的要求水平,许多中药的有效成分还不是很清楚,中药的成分比例含量不能有效地得到控制等。因此,传统中药需要现代化,要形成科技先导型现代中药产业,进入国际医药市场。目前,植物来源的天然药物已有 100 多种,如山莨菪碱、青蒿素、喜树碱等。由天然先导化合物合成并开发的创新药物有联苯双酯、长春酰胺、蒿甲醚等。中药和天然药物生产已成为我国制药工业的重要增长点。

| 第三节 药学的任务 |

一、研究新药

新药(new drugs)是指化学结构、药品组分和药理作用不同于现有药品的药物。药物的研究与发展对于保障生活质量和延长人类寿命起到了重要作用,人类的平均寿命从二战前的平均 40 岁已达到现在的 60~70 岁,中国人的平均寿命已近 72 岁,瑞士、日本已超过 80 岁。随着物质生活的不断丰富,疾病也在不断地变化,出现了一些新的疾病,一些原有的非主要致命性疾病如心血管疾病、肿瘤、糖尿病等逐渐上升到主要致命疾病,一些原有的不为人们关注的小病及不适如胃溃疡、胃动力障碍、焦虑等也成为影响人类生命质量的主要问题,这都需要人

们去研究和开发针对性更强、疗效更高的新药,同时已有药物的毒副作用、常用药物引起的机体和病原微生物产生的耐受性和抗药性,也需要人们去研究和开发疗效更好、毒副作用更小的药物。

寻找新药或先导化合物的途径有很多,诸如从天然药物活性成分中获得,以体内内源性活性物质为先导化合物,从药物代谢产物中寻找,通过观察药物的临床副作用或者老药新用,基于生物大分子的结构设计得到,通过组合化学和高通量筛选得到,从药物合成的中间体中发现,其他新的发现方法(基因工程、生物工程,寡核苷酸技术,单克隆技术)等。

以计算机辅助药物设计甲型 H5N1 流感特效药——奥司他韦(Oseltamivir)的研究为例说明。H 和 N 都是指病毒的糖蛋白(蛋白质),一种糖蛋白称为血凝素(HA),另一种糖蛋白称为神经氨酸酶(NA)。由于这两种糖蛋白容易发生变异,根据糖蛋白变异的情况,HA 分为 H1~H15 十五个不同的类别,NA 分为 N1~N9 九个不同的类型。其中 H5 与 H7 为高致病亚型。

1983 年药学工作者就已经通过 X 射线衍射的方式获得了神经氨酸酶的三维结构,并且获得了神经氨酸酶活性中心的相关信息,神经氨酸酶的活性口袋的结构可以很好地结合其天然底物神经氨酸。

葛兰素史克首先应用计算机辅助设计开发出扎那米韦,因其物理化学性质,它不利于生物体吸收,因而该药物生物利用度低,给药途径单一。

在扎那米韦的基础上,罗氏公司根据神经氨酸酶天然底物的分子结构,以及神经氨酸酶催化中心的空间结构进行合理药物设计,以 Me-too 的方式,对扎那米韦进行结构改造获得了奥司他韦。

二、阐明药物的作用机理

药物通过怎样的途径与机体或病原体相互作用而发挥疗效,以及如何产生毒副作用,是药理学工作者需要解决的问题。确定药物发挥作用及产生毒副作用的机制,有利于更高效低毒药物的研究与开发。阐明药物作用机理主要是在整体、器官、组织、亚细胞以及分子水平上,采用先进的生物学方法、形态学方法、电生理方法、行为学方法和细胞分子生物学方法等进行研究。

下面以抗心绞痛药物硝酸甘油为例进行介绍。

硝酸甘油的基本药理作用是松弛平滑肌。硝酸甘油作为前药在血管平滑肌细胞内谷胱甘肽催化下释放出 NO,后者与 NO 受体——可溶性鸟苷酸环化酶活性中心的铁离子结合,激活鸟苷酸环化酶,促进血管平滑肌细胞内 cGMP 的生成增多,进一步激活蛋白激酶 G 引起细胞内钙离子浓度降低,使血管平滑肌松弛。

三、研制新的剂型

无论哪一种新药,都不能直接应用于患者,在临床应用前,都必须制备成适合于医疗预防应用的制剂。一般而言,药效主要取决于药物本身,而剂型对药效也有一定的影响。合适的剂型可以改变药物作用速度,降低或消除原料药的毒副作用,改善患者的用药依赖性,提高药物稳定性、生物利用度等。因此,要对药物进行制剂学方面的研究。各种剂型有其独特的应用价值,如近年来开发上市的长时间缓释微球注射剂,注射一次后在一个月或三个月内缓慢释放药物,不仅克服了每天注射的皮肉之苦,且血药浓度平稳,满足长效、低毒等要求。

研制新剂型的方法是综合考虑药物溶解度、药物粒径、理化性质和添加剂等,确定给药途径和剂型,选择适宜辅料和制备工艺,进行剂型设计、处方筛选、制剂工艺筛选优化等,制备质量可靠、使用方便、成本低廉的药物制剂。

以抗肿瘤药物紫杉醇纳米混悬剂的研究为例。



紫杉醇是难溶于水的药物,在水中稳定性差。紫杉醇的乙醇-水混合溶剂在 25 °C 时只能稳定存在 27 h,现有市售紫杉醇制剂是将紫杉醇溶解在乙醇和含有聚氧乙烯蓖麻油的溶液中,毒性较大。通过剂型改造,将紫杉醇分散在含有少量表面活性剂 Polaxamer188 的水溶液中,得到的纳米混悬液可以直接静脉注射,该纳米混悬液较稳定,可以在 4~8 °C 条件下保存 4 年。通过剂型改造后使用剂量也大幅度下降,减轻了患者的痛苦,提高了患者的适应性。

四、制定药品的质量标准

随着医药技术的发展,人们对于用药安全性和有效性的要求日益提高,药品质量的优劣直接影响药品的安全性,诸如 2006 年的“欣弗”事件,2009 年的“糖脂宁”事件和“双黄连”事件,2018 年的长春长生生物科技有限公司冻干人用狂犬病疫苗造假事件等危害用药者健康与生命安全,这些都与药品质量控制中出现的问题密切相关。

药品质量标准研究的内容包括原料药的结构确证、药物的性状、药物的鉴别、药物的检查(安全性检查、有效性检查、均一性检查、纯度检查)以及药物的含量(效价)测定等方面。

下面以青霉素类药物高分子杂质的检查为例进行介绍。

研究表明,青霉素类抗生素所致的速发型过敏反应主要与药物中存在的高分子杂质有关,必须严格控制这类杂质的种类和含量。青霉素类抗生素中高分子杂质有多肽类杂质和聚合物类杂质两大类。多肽类杂质主要在发酵工艺过程中形成,聚合物类杂质是由青霉素本身以不同的方式聚合形成的二聚体、三聚体等。

通常采用质谱法对高分子杂质进行结构鉴定,判定杂质的种类,采用凝胶色谱法测定杂质的含量。目前有一些青霉素类抗生素在特定条件下不能完全缔合或者系统适应性试验不符合要求,还未对聚合物进行控制。

五、规范药品管理和医药市场

世界经济的发展、人口总量的增长、社会老龄化程度的提高以及创新类药物的上市,推动了全球医药行业的发展,全球医药市场持续增长。近年来,我国医药工业保持较快的经济增长速度,医药工业发展正在步入中高速增长的新常态。由于医药市场的不断扩大以及医药企业新产品的投入,医药企业对市场开发和药品销售人员的要求更趋精英化与专业化。

我国医药行业的主管部门主要有国家市场监督管理总局、国家中医药管理局、国家卫生健康委员会、国家发展和改革委员会、国家人力资源和社会保障部等。药品作为一种特殊商品,在研究、开发、生产、流通和使用等方面都要求有药品管理规范来保证药品的安全性和有效性。目前,药物研究的各个过程都要求有严格的规范,包括中药材生产质量管理规范(GAP)、药物非临床研究质量管理规范(GLP)、药物临床试验质量管理规范(GCP)、药品生产质量管理规范(GMP)、药品经营质量管理规范(GSP)等。

第四节 药学的地位

一、药学学科的地位

化学、物理学、生物学、解剖学和生理学等学科的兴起,大大促进了药学的发展。其主要标志就是学科分工越来越细,20 世纪以来,因科学技术的发展,早期没有分科的药学发展成为独

立的学科,而且又与其他学科互相渗透形成新的边缘学科。尤其是受体学说和基因工程的创立,促进了药学事业的快速发展。在学科分类上,药学更接近于医学。其目的与医学一致,也是保证人体的健康。同时药学又与化学、工程学、生物学、医学相互交叉,其基本知识结构建立在化学的基础上,因此,在专业分类上药学的属性更偏重于理科或工科。药学是化学和医学间的桥梁,药学发展至今已形成一个较为完备的科学知识体系,成为一门独立的一级学科,与医学、农学、林学、数学、物理、化学等并列。药学是一门应用科学。它主要是应用现代化学、医学、生物学等学科的理论和技术研究来开发新的药物。

药学的发展直接关系到国民经济发展和人民生命健康。一方面,药品是高科技、高附加值的产品,具有重要的经济价值,世界上许多国家把医药产业作为国民经济发展的重点产业和支柱产业。近年来,全球医药市场持续增长,2016年,全球药品支出总体规模超过1.1万亿美元,至2021年全球医药市场总体规模达约1.5万亿美元,相比2016年增长约3700亿美元,2017年至2021年的复合年均增长率为4%~7%。在我国,受国家药品战略安全、医药产业经济迅速增长、庞大人口基数及老龄化趋势、人民生活水平提高与用药需求提升等因素推动,医药行业已经成为国民经济中发展较快的行业之一。另一方面,药品与人民生命健康休戚相关,随着药品使用规模的增大、新药的不断涌现,临床上对疾病的药物治疗方案选择范围不断扩大,药物不合理使用导致的疾病治疗延误、药物不良反应增加以及药源性疾病等问题日渐严重,药学服务越来越受到重视。

二、药学与其他学科的关联

药学是一门连接化学与医学的重要学科,与化学、生物学、医学、工程学、数学、物理学等学科有着不可分割的联系,药学高等教育的课程体系主要包括化学类、生物学类、医学类课程。专业基础课程主要有基础化学课程体系(含无机化学、有机化学、物理化学、分析化学等)、生物化学、分子生物学、微生物学、人体解剖生理学等。专业核心课程有药物化学、药剂学、药理学、药物分析、生药学、临床医学概论、药事管理等。

数学是打开科学大门的钥匙。对于药学学科来讲,数学将为计算机的应用、科学数据的统计、药剂学中药物动力学的计算、药剂分析中计算分析法的应用、药物化学中分子间相互作用的计算打下基础。物理学渗透在药学的各个领域,如药物仪器分析中光谱、色谱理论与应用,药剂学中粉体行为等。

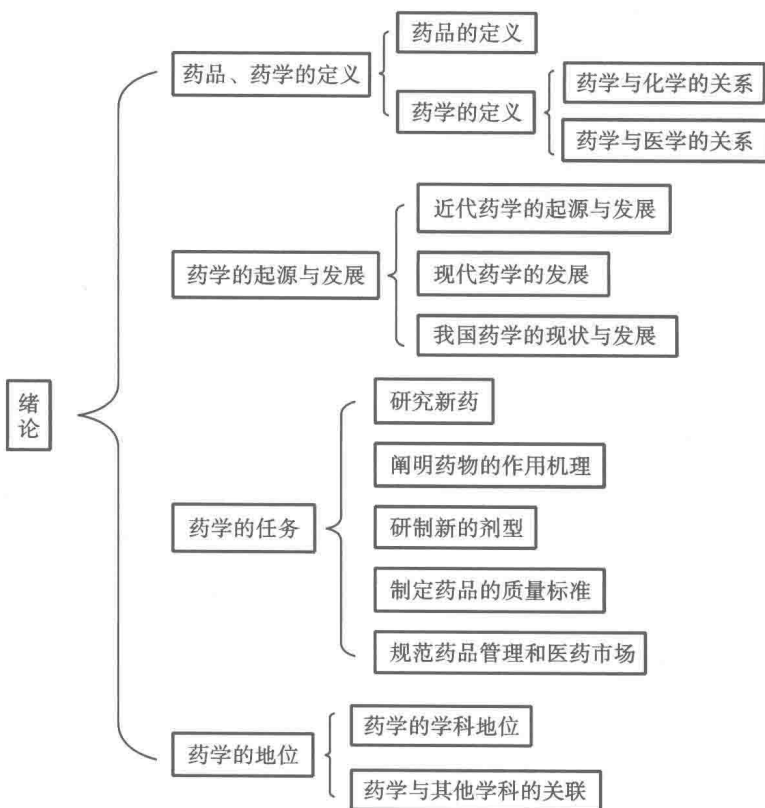
无机化学是重要基础课之一,许多药物为无机物,如导泻剂硫酸镁等。无机化学的基本理论在有机化学、分析化学、物理化学中直接应用,如药物的鉴别反应等,无机化学与生物结合形成了生物无机化学,为分子和细胞水平研究药物奠定了基础。有机化学是药学的重要基础,渗透于药学的每个角落,有机化学的结构理论、反应机制、合成方法是药物化学进行化合物合成、结构修饰的基础。在当今世界应用的药物中,90%以上是有机化合物。分析化学以无机化学、有机化学、物理学、物理化学为基础,同时又是药物分析的基础。物理化学以数学、物理学为基础,同时又是药物制剂学的重要基础。

医学和生物学课程体系有解剖生理学、药理学、生物化学、微生物学等。生物化学以有机化学为基础,解剖生理学、生物化学、微生物学是药理学的基础,而药理学又是临床医学的基础。

总之,药学与各相关学科联系紧密,各学科的发展必将促进药学学科的发展,同时药学学科的发展需求也会带动相关学科的发展。



本章小结



能力检测

1. 简述药品、新药和药学的定义。
2. 简述药学与化学、医学的关系。
3. 简述药学的主要任务。
4. 简述药学的学科地位及与相关学科的关系。
5. 浅谈对药学的认识。

参考文献

- [1] 朱依淳, 殷明. 药理学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [2] 尤启东. 药物化学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [3] 方亮. 药剂学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [4] 吴春福. 药学概论[M]. 4版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [5] 贺浪冲. 工业药物分析[M]. 2版. 北京: 高等教育出版社, 2012.

(齐永秀)



第一章

能力检测答案