第一篇 总论

第1章 绪论

主要内容

药理学、药效学及药动学的概念，药物的定义，机体的含义，处方药与非处方药包含的范围；药物及药理学的发展沿革；

药理学研究方法，包括在体与离体实验、基础药理学研究和新药药理学研究。

第1节 药理学的性质与任务

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体间相互作用及其规律的学科。既研究药物对机体的作用及作用机制，探讨药物对机体生理功能和细胞生化活动的影响及其规律，即**药物效应动力学 (pharmacodynamics)**，简称药效学，为临床治疗疾病选择药物提供参考；也研究药物的吸收、分布、代谢、排泄过程，研究药物在机体影响下所发生的变化及其规律，即**药物代谢动力学 (pharmacokinetics)**，简称药动学，为确定药物的使用方法提供依据。

药理学中的**药物 (drug)**指用以预防、诊断及治疗疾病的化学物质，它们通过影响机体器官的生理功能和 (或) 细胞的代谢活动产生作用，也包括避孕药及保健药。药物来源于天然产物提取、化学合成或生物技术生产，但药物与**食物 (food)**和**毒物 (toxin)**没有质的区别，只有因使用目的、使用方法、使用剂量的不同而不同。研究药物对机体毒性反应的**毒理学 (toxicology)**，也是药理学研究的重要内容之一，目前已成为专门的一门学科。药理学中的机体，包括人体和用于药理学实验研究的动物体及会引起人体疾病的病原体等。

为了规范药物的使用，临床上的药物分为处方药与非处方药，**处方药 (prescription drug**，简称**R**)指需经过医生处方才能从药房或药店得到并要在医生监控或指导下使用的药物，一般包括：刚上市的新药 (对其活性、副作用还要进一步观察)；可产生依赖性的某些药物 (如吗啡类镇痛药及某些镇静催眠药等)；毒性较大的药物 (如抗癌药物等)；某些疾病必须由医生和实验室进行确诊，需在医生指导下使用的药物 (如治疗某些心血管疾病的药物等)。**非处方药 (non-prescription drug 或 over the counter drug, OTC)**指为方便公众用药，在保证用药安全的前提下，经国家卫生行政部门规定或审定后，不需要医师或其他医疗专业人员开写处方即可购买的药品。一般公众凭自我判断，按照药品标签及使用说明就可自行使用的非处方药，这些药物大都属于治疗感冒、发热、头痛、咳嗽的药物和治疗消化系统疾病、关节疾病、鼻炎等过敏性疾病的药物以及一些营养补剂、维生素等。

药理学是一门为临床合理用药防治疾病提供基本理论的医学基础学科，它与主要研究药物本身的药学学科有明显的不同。一方面药理学以生理学、生物化学、病理学、微生物学、分子生物学等为基础，构架了基础医学与临床医学之间的桥梁；另一方面药理学与生药学、植物化学、药物化学、药剂学等组成了药学学科，是连接药学与医学的纽带。药理学中药效学与药动学这两个方面是同时进行并相互联系的，药理学探讨这两方面的问题，其目的是阐明药物对机体有何作用，

怎样产生这些作用，药物在体内是如何变化的，以充分发挥药物的治疗作用，防治不良反应，帮助医药卫生工作者在临床上更好地合理使用药物，以及为寻找新的药物，继承和发扬祖国的中医药事业提供实验依据和基本理论。

学习药理学的主要目的是要理解药物有什么作用，为什么会产生这些作用及如何充分发挥药物的临床疗效，尽量避免其不良反应，并了解药物在发挥疗效的过程中药物与机体间的相互影响。学习时首先要全面系统地掌握药理学总论中的共性知识和一般规律，对概念的理解要正确清晰；然后掌握各章节代表药物的全面知识，包括药物的化学结构与来源、体内过程、药理作用及作用机制、临床用途和不良反应等，特别要注意的是一些药物的特殊知识点，要清楚其同类药物类别，熟悉其各自特点；通过寻找各种规律，注意相互之间的关联，抓住重点以点带面，注重实验验证和技能训练，理论联系实际。

第2节 药物与药理学的发展沿革

人类为了更好地生存，在与大自然的长期接触中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛，如饮酒止痛、大黄导泻、楝实祛虫、柳皮退热等，这是药物发现的源始。这些日常生活的实践经验有不少流传至今，人们有意识地去寻找新药，如“神农尝百草”，但更多的是将民间医药实践经验的累积和流传集成本草，这在中国、埃及、希腊、印度等典籍中均有记载，例如公元1世纪前后我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯纸草书》(Ebers'Papyrus)等，明朝李时珍的《本草纲目》更是药物发展史上的一个巨大贡献，是我国传统医学的经典著作，是现今研究中药必读的书籍。

欧洲文艺复兴时期后，人们的思维开始摆脱宗教束缚，认为事各有因，客观观察都可以认识。英国解剖学家 W.Harvey (1578—1657) 发现了血液循环，开创了实验研究新纪元；意大利生理学家 F.Fontana (1720—1805) 通过动物实验对千余种药物进行毒性测试，得出天然药物都有其活性成分，选择作用于机体某个部位引起典型反应的客观结论，这一结论以后被德国化学家 F.W.Serturmer (1783—1841) 首先从罂粟中分离提纯吗啡所证实；18世纪后期英国工业革命促进了工业生产，也带动了自然科学的发展，其中有机化学及药物化学的发展，从植物药中不断提纯其活性成分，得到纯度较高的药物，如19世纪二三十年代从金鸡纳树的树皮中提取了奎宁，从洋金花及颠茄中提取了阿托品等，以后还开始了人工合成或半合成药物，均为药理学研究提供了大量的物质基础，药理学就是这样伴随着科学技术的发展而诞生形成。

药理学作为独立的学科始于德国 R.Buchheim (1820—1879) 建立的第一个药理实验室及其写出的第一本药理教科书，他也是世界上第一位药理学教授。其学生 O.Schmiedeberg (1838—1921) 继续发展了实验药理学，开始研究药物的作用部位，该学科被称为器官药理学。英国生理学家 J.N.Langley (1852—1925) 提出的受体理论，现已被证实是许多特异性药物作用的关键机制，此后药理学得到了飞速发展。

20世纪40年代开始，出现了许多前所未有的药理新领域及新药，如青霉素的发现使化学治疗进入抗生素时代，抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药、抗肾上腺素药等促进了各组织系统或器官药理学的形成，并出现了许多新的学科分支，如生化药理学、分子药理学、神经药理学、免疫药理学、遗传药理学、时辰药理学和临床药理学等，分别从不同方面研究药物与机体间相互作用。50年代，发现DNA双螺旋结构后，分子生物学、生物工程技术的迅速发展，使生命科学及药理学能从生物大分子角度探讨生命现象和药物作用的本质。

近年来药动学的发展使临床用药从经验发展为科学计算，并促进了生物药学 (biopharmaceutics) 的发展；药效学方面在逐渐向微观世界深入，在阐明药物作用的分子机制并促进分子生物学发展的同时，转向基于系统生物学的理论，对生物系统进行网络分析，选取特定

信号节点进行多靶点药物分子设计的新学科网络药理学 (network pharmacology), 加快了新药的研发速度。

新药筛选过去主要是依靠实践经验, 现在可以根据有效药物的植物分类学找寻近亲品种进行筛选或从有效药物化学结构与药理活性关系推断, 定向合成系列产品, 然后进行药理筛选。近年来对机体内在的抗病物质 (蛋白成分), 用 DNA 基因重组技术获得了大量所需蛋白药物。此外, 还可对现有药物进行化学结构改造 (半合成) 或改变剂型, 也可获得疗效更好、毒性更小或应用更方便的药物。展望未来, 药理学中各分支学科将不断分化, 研究将不断深入, 将针对疾病的根本原因, 发展病因特异性药物治疗, 那时将能进一步做到药到病除。

我国药理学研究主要是围绕天然药物的有效成分而展开的, 最早始于 20 世纪 20 年代, 如从中药麻黄中提取并获得麻黄碱单体成分, 进行了其平喘作用及其作用机制的研究, 但进展缓慢。50 年代开始, 我国药理学研究才逐步进入正轨, 并取得了很大的成就, 如探明了咖啡的作用部位是在中枢, 研制了安全有效的治疗血吸虫病药——吡喹酮等。在中药药效物质的研究中, 获得了洋角拗苷、黄夹苷等强心苷, 罗通定等镇痛药, 川芎嗪等扩张血管药, 喜树碱、紫杉醇等抗肿瘤药; 尤其是从中药青蒿中获得了抗疟药物——青蒿素, 并系统研究了这些药物的作用及其机制, 为人类治疗这些疾病带来福音, 也极大地推动了中医药的现代化, 推动着中医药走向世界。

第 3 节 药理学研究方法

药物的药理作用基于实验获知或由实验来验证, 药理学中所有理论的形成都基于实验, 药理学的方法是实验性的, 即在经过缜密的设计、严格控制条件下, 观察药物与机体或其组成部分的相互作用规律并分析其客观作用原理。药理学研究分为基础药理学研究和新药药理学研究, 基础药理学研究又分为实验药理学研究、实验治疗学研究和药动学研究, 新药药理学研究又分为临床前药理试验和临床药理研究。从新药的发现直至应用于临床, 药理学研究是其最关键的步骤之一, 在确认其安全性和有效性的基础上, 经国家相关部门批准, 获批准后才可进入临床应用。

一、基础药理学研究

基础药理学研究的对象主要是动物, 其研究方式可分为在体实验 (in vivo) 和离体实验 (in vitro), 前者是在机体内的实验, 观察药物对机体整体的影响, 获取药物对机体的系统作用; 后者是用机体的某一离体器官、组织、细胞或亚细胞进行的体外实验, 甚至在试管内进行试验, 常用于观察药物对某特定组织器官的作用和药物作用机制的分析。

1. 实验药理学研究 实验药理学中使用的动物为清醒或麻醉的健康动物或以脏器官、组织、细胞、亚细胞、酶或受体等为研究对象, 观察药物对机体的作用及作用机制, 探寻药物作用的规律, 分析其临床上可能的用途或毒性反应。

2. 实验治疗学研究 人类疾病千变万化, 仅对正常的动物加以研究, 很难解决药理学研究中的众多问题。实验治疗学是在实验药理学的基础上, 对正常的动物施加相应的处理, 打造类似于人类临床疾病的动物疾病模型, 再观察药物对整体动物的治疗效果, 或对疾病模型动物的器官、组织、细胞、亚细胞、酶或受体等的影响, 获取药物对特定病症的治疗作用及其机制。

3. 药动学研究 研究药物在动物体内的吸收、分布、代谢和排泄过程及其影响因素, 主要是通过观察药物在动物血液中的药动学参数变化来了解其进入机体的具体情况及其规律。

二、新药药理学研究

国家《新药审批办法》规定，新药指未曾在我国境内上市销售的药品，已生产的药品，凡增加新的适应证、改变给药途径和改变剂型的亦属于新药。新药的研究过程大致可分为三个阶段，即临床前研究、临床研究和上市后药物监测，其临床前研究包括药理学（生产工艺、质量控制和稳定性等）研究和药理学、毒理学研究。

（一）临床前药理试验

临床前药理试验（preclinical pharmacological test）是决定新药是否有必要进入临床研究而开展的试验，一般是在动物身上进行试验，主要包含药效学、一般药理学、药动学和毒理学四个方面的研究内容。

针对一个有可能发展成为新药的化合物，药效学研究是运用各种技术手段，充分了解该化合物对生命体的作用及其特点。因此，药效学研究是选择能反映药物作用本质及治疗指征的试验动物疾病模型和筛选标准进行试验观察，既不能漏筛有苗头的新化合物，也不宜出现药物的低水平重复研究。一般药理学研究指对主要药效学作用以外的广泛药理作用研究，包括药物对神经系统、心血管系统、呼吸系统及其他可能相关系统的作用，除了可以比较全面地了解药物对机体重要生理功能的影响，还可发现其可能存在的新作用或新用途等。药动学研究目的是了解药物在动物体内的动态变化规律及其特点，包括药物的吸收、分布、代谢、排泄过程，获取其药动学参数，为新药的临床合理用药提供参考。毒理学研究则是研究新药对机体可能存在的伤害情况，毒理学研究的内容和试验方法是新药安全性评价的主要内容和手段，包括全身性或局部用药的毒性试验、急性及慢性毒性试验、特殊毒性试验和依赖性试验等。毒理学研究的目的是保证新药临床用药的安全，在实验中应努力寻找受试药物可能存在的毒性反应，毒性作用的靶部位、剂量范围、可恢复性和防治办法。

（二）临床药理研究

我国与大多数国家一样，新药的**临床药理研究（clinical pharmacological research）**分为四期。Ⅰ期临床试验是在正常成年志愿者身上进行的初步药理学及人体安全性试验，观察人体对于新药的耐受程度和药代动力学，为制定给药方案提供依据；Ⅱ期临床试验是新药临床治疗效果的初步探索试验，在新药适应证患者的身上对新药的有效性及其安全性做出初步评价，并推荐临床给药剂量；Ⅲ期临床试验是新药批准上市前，扩大的多中心临床试验，目的在于对新药的有效性、安全性进行社会性考察；Ⅳ期临床试验是上市后在社会人群大范围内继续进行的受试新药安全性和有效性评价，在广泛长期使用的条件下考察药物的疗效和不良反应，也叫售后监测。

思考题

1. 简述药理学、药效学、药动学的定义以及药理学与其他相关学科的关系。
2. 什么是药物？药物、食物与毒物三者间有哪些区别？
3. 在临床实践中，处方药与非处方药的使用有何不同？
4. 简述获取新的药理学知识与理论的方法及手段。