

— 基础与临床 —

药理学

Basic & Clinical Pharmacology

● 主编 [美] Bertram G. Katzung ● 主审 赵德纯 白元让 袁步祥 ● 主译 张殿增

— 第 7 版 —

W 兴界图书出版公司

基础与临床药理学

(第7版)

Basic & Clinical Pharmacology(7E)

主 编 Bertram G. Katzung

主 译 张殿增

副主译 姚秀娟 曹永孝 牛小麟

卢德生 邢俊平 张 华

主 审 赵德化 白元让 袁秉祥

兴界图书出版公司

西安 北京 广州 上海

图书在版编目(CIP)数据

基础与临床药理学:第7版/(美)卡卓恩(Katzung, B. G.)著;张殿增译.—西安:世界图书出版西安公司,2000.8

书名原文:Basic & Clinical Pharmacology

ISBN 7-5062-4244-3

I.基... II.①卡...②张... III.临床医学:药理学 IV.R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 55794 号

Basic & Clinical Pharmacology(7E)

Bertram G. Katzung

Copyright 1999 by Appleton & Lange

版权贸易合同登记号:25-1999-035

Appleton & Lange 公司授予世界图书出版西安公司在中华人民共和国境内的中文专有翻译、出版和发行权。未经许可,不得翻印或者引用、改编书中任何文字和图片,违者必究。

基础与临床药理学(第7版)

主 编	Bertram G. Katzung
主 译	张殿增
主 审	赵德化 白元让 袁秉祥
责任编辑	屈骊君

出版发行	世界图书出版西安公司
地 址	西安市南大街 17 号 邮编 710001
电 话	029-7279676 7233647(发行部)
	029-7234767(总编室)
传 真	029-7279675
E-mail	wmcxian@public.xa.sn.cn
经 销	各地新华书店
印 刷	西安 7226 厂印刷
开 本	787×1092 1/16
印 张	74
字 数	1200 千字

版 次	2000 年 8 月第 1 版 第 1 次印刷
书 号	ISBN 7-5062-4244-3/R·420
定 价	(精)220.00 元

☆如有印装错误,请寄回本公司更换☆

翻译人员名单

第四军医大学药理教研室

姚秀娟 赵德化 招明高 周四元 谢建军 熊晓云 赵海波 王海芳

西安医科大学药理教研室

吴捷 鞠敏 胡浩 史小莲 马欣 方萍 刘书勤 侯进 袁秉祥

西安医科大学机能中心

张殿增 杜克莘

西安医科大学药学院药理教研室

曹永孝 孙海燕 徐爱云 高军卫 王建卫

西安医科大学第一附属医院药剂科

封卫毅 董亚琳

西安医科大学第一附属医院肿瘤医院

李蓉 李睿

西安医科大学第一附属医院泌尿科

邢俊平

西安医科大学第一附属医院神经内科

罗国刚 邓美英 武成斌

西安医科大学第一附属医院麻醉科

景桂霞 陈宁 刘齐宁 卢德生 叶平安

西安医科大学第二附属医院内科

牛小麟 桂保松 李永勤 韩振华

西安医科大学卫生学院劳动卫生教研室 易建华

西安医科大学寄生虫教研室 程彦斌 姚繁荣

西安医科大学微生物教研室 杨斌 楚雍烈

免疫病理研究室 刘天菊

陕西省药品检验所 刘海静

西安医科大学神经生物学研究中心 曹东元

西安医科大学第一附属医院妇产科 李奇灵

山东省济宁市第一人民医院 张华 张士霞

中国人民解放军西安政治学院门诊部 韩振彤

西安铁路分局医院 乔红

前 言

本书旨在为医学、药学和其他卫生专业的学生提供一本内容完整、具有权威性、内容新颖、可读性强的药理学教科书。本书还可作为实习医生和主治医师的案头参考书。

本书根据许多药理学教科书的内容安排各章节的顺序：药物作用的基本原理；植物神经系统药物；心血管-肾脏系统药物；对平滑肌有重要作用的药物；中枢神经系统的药物；治疗炎症、痛风和血液病的药物；内分泌系统药物；用于化学治疗的药物；毒理学；临床药理学的几个专题。这样安排可以让学生在熟悉已学过的基础知识的基础上，学习新的知识。例如，将植物神经系统的药物安排在前面各章，让学生将自己所学的药理学内容和已学过的生理学和神经科学方面的知识结合起来，以便更好地理解植物神经系统药物的作用及其作用机制；理解其他药物对植物神经系统的作用。本书还以不同的顺序叙述各章节的内容，有利于学生理解和教师讲授。

本书每章重点叙述药物的分类及其代表药物的作用和作用原理，而不对每个药物进行反复详尽的叙述。本书吸取对数千名医学、药学、牙医、足医、护士及其他卫生专业的学生讲授本教材积累的经验，选择本教材的内容，安排其讲述内容的次序。

临床药理学是本书的主要组成部分，着重介绍药物的临床选择和应用及其临床效应监测的章节，特别适用于临床医学专业的学生；在每章后附有常用药物的制剂，其中包括药物的商品名、通用名和常见剂型，以便实习医生和主治医师处方用药时参考。

由于新的药物受体的不断发现，其数量呈爆炸式增加，受体的命名极不稳定。为了减少受体名称使用上的不便和偏颇，本书中大多数受体的名称，主要选用1996年在《Trends in Pharmacological Sciences》(特辑)中颁布的《受体名称补遗》(Receptor Nomenclature Supplement)中的受体名称。酶的名称除了作者判断为目前最常用的名称外，一般采用1992年 Academic Press 出版的《Enzyme Nomenclature》中的名称。本版对第六版中的部分内容进行了修订，其中包括：

- 增加了许多新插图，以帮助学生许多重要的药理学概念的理解。
- 每章中增加了用线框住的内容，其中有的是正文内容的实例；有的是对正文中重点部分的评述，如“第二代抗心律失常药物的毒性”。
- 进一步扩大与受体一般概念有关的篇幅，并列举了许多新发现受体的名称。
- 增加了关于一氧化氮的一章。因为一氧化氮是一个重要的内源性物质，也是一类具有重要治疗前景的药物。
- 对抗微生物化疗药物篇进行了全面修订。
- 对作用于中枢神经系统的药物篇进行了修订，其中包括抗精神病药、抗抑郁药

和药物滥用等各章。

·增加了关于哮喘、充血性心力衰竭、高血压、艾滋病和阿尔茨海默病等的临床治疗方面的最新进展。

·增加了卫生专业处方用药方法篇。

·介绍了1996年批准上市的重要新药。

·参考文献中增加了1996年的许多新的文献目录。

下面是与本书有关的教学参考书：

《Pharmacology: Examination & Board Review》(4th ed. Katzung BG, Trevor AT; Appleton & Lange, 1995):本书收集了大量模拟考试的习题和答案,可用作药理学复习参考书,对于参加国家组织的考试的学生复习,特别有用。

《Drug Therapy》(2nd ed. Katzung BG ed. Appleton & Lange, 1991):本书为便携式袖珍本。书中主要介绍了药物的性质、处方及对住院病人和门诊病人的用药方法。这个临床用药手册对临床实习的学生、实习医师和主治医师都很适用。

在过去几十年里,前6版《基础与临床药理学》受到了广大师生的欢迎,曾被普遍应用,说明本书满足了使用者的需求。我们相信,本书第7版将更有效地满足这个需求。本书已被翻译成西班牙、葡萄牙、意大利、捷克和印度尼西亚等国家的文字,并还正在被翻译成其他国家的文字,有此意者,请与出版者联系,以便索取更多的有关详细资料。

我感谢本书的撰稿作者们为本书的出版所做的不懈努力;感谢 Appleton & Lange 出版公司的工作人员和本书的编辑 James Ransom 所做的主要贡献。自第一版以来,我的妻子 Alice 一直是本书的校审者,对她所做的贡献表示感谢。

欢迎关于《基础与临床药理学》的建议和评论,并请按下述地址寄予我: Department of Cellular & Molecular Pharmacology, Box 0450, S - 1210, University of California, San Francisco, CA 94143 - 0450.

Bertram G. Katzung

1997年9月于旧金山

(张殿增 译)

译者的话

美国加利福尼亚大学医学院 Bertram G. Katzung 教授编写的《Basic & Clinical Pharmacology》(7E) 是药理学大型参考书《Pharmacologic Basis of Therapeutics》的主要参考书之一,也是 Katzung 教授 30 余年教学经验的结晶,现已被译成德语、意大利语、西班牙语、葡萄牙语等 10 多种文字,在世界范围内广为应用。

本书具有内容全面、实用、新颖、可读性强等特点。全书图文并茂,通俗易懂,重点突出,思路清晰,讲解透彻,能够将理论教学和临床应用紧密结合,及时反映药理学基础研究与药物临床应用的最新进展。既可作为大、中专各类医药卫生专业的教师备课、学生学习和新药研究者的参考书,也可作为临床医生和实习医生必备的案头参考资料。

本书在内容编排上,与国内一般药理学教材及参考书无大差别。全书共有 10 篇 65 章和两个附录。本版将一氧化氮、廿碳烷酸类化合物的药理与临床应用和研究进展、免疫药理学、药物及环境毒理学、新药的基础与临床评价、药物滥用、醇类的药理学、阿片类及其阻断药、处方和合理用药、非处方药物的药理与毒性和影响骨盐平衡的药物等内容作为专章介绍,增加了抗心律失常药物的毒性作用及外科治疗心律失常的方法、未来新药开发研究的方向及其可能作用的靶位、利尿药的作用机制、可乐定和咪唑啉受体激动药的作用及机制、皮质类固醇拮抗剂等许多较新的内容。每章内新添了用框线围住的文字,主要介绍各类药物的基本作用机制、研制应用方法、进展等不同内容。临床药理学专题部分的内容包括围生期与小儿药理学、老年药理学、消化系统用药、皮肤科用药、非处方药物的药理学及其潜在的毒性、合理处方等。附录中主要介绍了药物的相互作用及其药动学基础和常用疫苗、免疫球蛋白及其他生物制剂。各章后附有较新的参考文献,包括 1996 年在内的文献题录,可供读者进一步阅读和研究时参考。本书还将目前尚在研制中而未上市应用的部分药物收录书内,为读者拓宽视野、打开思路提供线索。本书还特别介绍了一些分子生物学技术和基因重组技术产品及新近临床上应用的许多药物,如重组 TPA、EPO、干扰素。受体药理学方面也有新的内容,如苯二氮草受体阻断药、多肽类药理学、5-HT 及其阻断药、血管紧张素受体阻断药等。各章后均附有常用的药品制剂,其中包括近些年研制应用的新剂型,如缓释剂、控释剂及靶向药物等,可供临床医生处方用药时参考。

本书中的药物分类及名称,均按照《中华人民共和国药典》(1995 年版)、《国家基本药物》、卫生部药典委员会编写的《药名词汇》(化学工业出版社,1991 年版)

和有关资料。但是，由于本书是最新版本，其中一些药物尚处于研究阶段，目前尚无相对应的中译名，故而我们仍保留其原英文名称。另外，对于书中出现的人名也以原英文形式出现。对于书中出现的一些计量单位如 mmHg 及英制单位，也如实翻译，以忠实原著。

本书的翻译工作主要由西安医科大学和第四军医大学的专家教授们完成。由于书中相当部分内容是临床药理学，故有许多临床工作者参与了翻译工作。在本书翻译工作的组织过程中，第四军医大学姚秀娟、赵德化教授，西安医科大学第一附属医院卢德生教授，第二附属医院牛小麟教授、药学系曹永孝教授、机能中心张殿增副教授付出了极大的努力。赵德化、白元让、袁秉祥教授反复仔细地审阅了本书的译稿，并提出了许多宝贵的意见和建议，保证了译文的准确性和质量。本书编辑屈骊君女士为本书的编辑工作付出了不少心血。付建军、高小利同志为译稿的校对和打印工作给予了极大的支持和帮助。特别值得一提的是全体翻译人员的不懈努力，积极工作，同心协力，能够在繁忙的工作之余，在不到4个月的时间内完成全部翻译工作，这也不能不说是一个奇迹。在本书的出版过程中，各有关单位的各级领导给予了大力支持和指导。在此对上述人员的努力和支持谨致衷心的感谢。

由于时间紧迫，我们的业务水平有限，书中的缺点错误和不妥之处在所难免，恳切希望广大读者提出宝贵意见。

译者

2000年2月于西安

《中华人民共和国内科学》(1992年版)。

《中华人民共和国内科学》(1991年版)。

目 录

第 1 篇 药物作用的基本原理	(1)
第 1 章 绪论	(2)
第 2 章 药物受体和药物效应动力学	(12)
第 3 章 药动学和药效学：剂量选择及药物作用时程	(38)
第 4 章 药物生物转化	(55)
第 5 章 新药的基础与临床评价	(69)
第 2 篇 传出神经系统药物	(83)
第 6 章 植物神经药理学概论	(84)
第 7 章 胆碱能受体激动药和胆碱酯酶抑制药	(103)
第 8 章 胆碱能受体阻断药	(119)
第 9 章 肾上腺素能受体激动药及其他拟交感药	(134)
第 10 章 肾上腺素能受体阻断药	(153)
第 3 篇 作用于心血管系统 - 肾脏的药物	(171)
第 11 章 抗高血压药	(172)
第 12 章 血管扩张剂与心绞痛的治疗	(202)
第 13 章 强心甙和其他药物在治疗充血性心力衰竭中的应用	(222)
第 14 章 抗心律失常药	(243)
第 15 章 利尿药	(270)
第 4 篇 作用于平滑肌的药物	(291)
第 16 章 组胺、5-羟色胺和麦角生物碱	(292)
第 17 章 血管活性肽类	(322)
第 18 章 廿碳烯酸类化合物：前列腺素、血栓素、白三烯及其相关的化合物	(341)
第 19 章 一氧化氮及其供体与抑制剂	(358)
第 20 章 支气管扩张药和其他平喘药	(365)
第 5 篇 作用于中枢神经系统的药物	(385)
第 21 章 中枢神经药理学概论	(386)
第 22 章 镇静催眠药	(397)
第 23 章 醇 类	(415)
第 24 章 抗癫痫药	(428)
第 25 章 全身麻醉药	(453)
第 26 章 局部麻醉药	(469)
第 27 章 骨骼肌松弛药	(479)
第 28 章 帕金森病和其他运动障碍性疾病的药物治疗	(496)
第 29 章 抗精神病药及锂盐	(509)
第 30 章 抗抑郁症药	(529)

第 31 章 阿片类镇痛药及其拮抗药	(544)
第 32 章 药物滥用	(565)
第 6 篇 用于治疗血液病、炎症及痛风的药物	(583)
第 33 章 用于治疗贫血的药物	(584)
第 34 章 用于凝血障碍的药物	(599)
第 35 章 抗高脂血症药	(617)
第 36 章 非类固醇抗炎药、抗风湿药、非阿片止痛药、抗痛风药	(632)
第 7 篇 作用于内分泌系统的药物	(659)
第 37 章 下丘脑及垂体激素	(660)
第 38 章 甲状腺与抗甲状腺药	(679)
第 39 章 肾上腺皮质类固醇和肾上腺皮质类固醇拮抗剂	(695)
第 40 章 性腺激素及其抑制剂	(714)
第 41 章 胰腺激素和抗糖尿病药物	(747)
第 42 章 影响骨盐平衡的药物	(770)
第 8 篇 化疗药物	(789)
第 43 章 β -内酰胺类抗生素及其他细胞壁合成抑制剂	(791)
第 44 章 氯霉素、四环素、大环内酯类、克林霉素和链霉素	(814)
第 45 章 氨基糖甙类和壮观霉素	(824)
第 46 章 磺胺类、甲氧苄胺嘧啶与喹诺酮类	(834)
第 47 章 抗分枝杆菌药	(842)
第 48 章 抗真菌药	(851)
第 49 章 抗病毒药	(860)
第 50 章 各种抗菌剂、消毒剂、防腐剂、杀毒剂	(878)
第 51 章 抗微生物药物的临床应用	(888)
第 52 章 抗寄生虫化学药物治疗的基本原理	(904)
第 53 章 抗原虫药	(918)
第 54 章 抗蠕虫药物的临床药理学	(942)
第 55 章 肿瘤化疗	(965)
第 56 章 免疫药理学	(1003)
第 9 篇 毒理学	(1035)
第 57 章 职业毒理学与环境毒理学	(1036)
第 58 章 螯合物和重金属中毒	(1049)
第 59 章 中毒病人的处理	(1062)
第 10 篇 临床药理专题	(1075)
第 60 章 围生期和小儿药理学	(1076)
第 61 章 老年药理学	(1087)
第 62 章 皮肤病药理学	(1098)
第 63 章 胃肠道疾病用药	(1116)
第 64 章 非处方药物的治疗学和潜在毒性	(1130)
第 65 章 合理的处方及处方书写	(1142)

附录 I 疫苗、免疫球蛋白及其他生物制品	(1152)
附录 II 重要的药物相互作用及其机制	(1160)

第 1 章 绪 论

Bertram G. Katzung

药理学(Pharmacology)是研究某些通过化学过程能与生物调节分子结合,兴奋或抑制正常机体生命活动过程且与生命活体系统相互作用的物质的科学。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。医学药理学(Medical Pharmacology)是研究某些用于预防、诊断和治疗疾病的物质,它主要阐明药物的治疗应用和用途。毒理学(Toxicology)是药理学的分支学科,它主要从分子水平到整个生态系统研究化学物质对活体系统的不良反应。

[药理学发展史]

史前,人们曾发现许多动物、植物药品的毒性作用和治疗作用。在中国和埃及最早的文字记载中,收录了许多种类型的药品,其中包括迄今仍认为有效的少数药物,但大多数是无用的或者实际上是有毒的。在进入当代时期,历时约 2500 多年中,人们时刻不断地在寻求各种合理的医疗手段,但却没有人建立起能够解释生命现象和疾病过程的思想理论,甚至有些人不经过实验和观察,散布一些奇怪的想法,认为疾病是由体内的胆汁或者血液过多引起的;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方法,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——药理学开始出现,它主要研究药物制剂及其应用的方法。当时由于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的方法,对药物作用的机制毫无理解。在 18 世纪末 19 世纪初,Fransois Magendie 和后来他的学生 Claude Bernard 开创了实验动物生理学和药理学实验方法。在 18、19 世纪和 20 世纪早期,化学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 19 世纪,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 50 多年前,合理的治疗学概念,特别是有对照的药物临床试验方法的建立,才重新进入医学领域,使人们能够准确地评价药物的治疗效果,也使药品的不正当制售有所收敛。与此同时,生物学在其各个领域的研究,取得了许多重大进展,为药理研究引入了许多新的概念、新的技术和新的方法,使关于药物作用及其生物学底物——受体的信息和资料不断累积和增加。约半个世纪以来,许多新的药物被临床上大量应用。最近 30 年来,有关药物作用的信息快速增长,从分子水平理解药物作用机制的方法和研究,日新月异,更趋深入。许多药物作用的分子机制已被确定,大量的受体已被分离,并能克隆和详细阐明其分子结构。有关受体药理学研究的许多进展,本书也作了扼要介绍。

虽然,广大患者要接触大量不准确、不完善,甚至不科学的有关药物药理作用的信息,但时刻应用科学原理指导临床医疗实践,仍很重要。否则,会导致随意使用价格昂贵,而且无效、有时甚至有害的药物,促使其代用品“保健品”业的发展。相反,不了解生物学和统计学的基本科学原理,不认真考虑公众的健康问题,随意而不科学地用药,会引起社会公众对医疗事业的不满情绪,认为所有的药物不良反应都是治疗不当的结果。

[药物的本质]

在一般情况下,药物是一类通过其化学作用,能够引起生物功能改变的物质产品。绝大多数情况下,药物与生物学系统中起调节作用的特异性分子——受体(receptor)分子相互作用。受体的性质将在第2章中详细讨论。极少数情况下,药物与其他药物相互作用而起化学阻断药的作用。只有少数几种药物(如渗透性脱水利尿药),几乎只与水分子作用。药物可以是生物体内自身合成的化合物(如激素),或者是不由体内合成的纯化学品。毒物都是药物。毒素是动物或植物体内合成的化合物,又称生物源毒品,与铝、砷等无机毒物不同。

为了便于与其受体相互作用,药物分子必须有适当的体积、电荷量、形状以及原子结构成分。另外,药物作用的部位常远离其给药部位,如口服片剂可以缓解头痛。因此,药物必须具有从用药部位向其作用部位转运的性质。药物应该按一定的速率失活或从体内排出,以便其作用能维持一定的时间,以达其用药目的。

A. 药物的物理性质 在室温下,药物可能是固体(如阿斯匹林、阿托品)、液体(如烟酸、乙醇)或气体(如一氧化氮)。药物的这些物理性质决定其给药途径。例如,一些液体药物容易汽化,可采用吸入方法(如氟烷、亚硝酸异戊酯)用药。常见的给药途径如表3-3所示。各类有机化合物——碳水化合物、蛋白质、脂质及其成分——都用药理学学术语描述。

许多药物是弱酸或弱碱,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过程。

B. 药物分子的大小 药物分子的大小有所不同,可以从极小(锂离子的分子量仅为7)至非常大(如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。分子量大小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100 MW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),必须直接给至其产生作用的部位。t-PA是一种溶栓酶,就是经静脉滴注后,直接进入血管腔内,通过血液循环达到其作用部位。

C. 药物作用和药物受体结合 药物通过化学力或键结合而与受体相互作用,其中包括共价键、静电引力和疏水键三种主要形式。共价键结合非常牢固,在生物体内许多情况下呈不可逆性结合。如,活化形式的酚苄明与去甲肾上腺素能 α -受体之间所形成的共价键(阻滞受体),是不易于断开的。酚苄明的 α -受体阻断作用,在其游离形式从血流中消失后,还能持续很长时间,而其作用的消失则是新受体合成后,约需48小时。又如,为了终止癌组织细胞的分化,在化学治疗中所用的DNA-烷化剂也是具有高活性、以共价键形式结合的药物。

在药物-受体相互作用中,静电结合比共价键结合更为常见。静电结合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中可能有很重要的意

义，与药物和细胞内壁的受体部位相互作用有关。

特殊的药物-受体结合的特异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。因为弱键结合要求药物与其受体的结合非常恰当，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的结合非常恰当。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，应选择形成弱键结合的药物分子。

有少数几种物质，从化学结构和化学性质看来，几乎完全无活性，但却有明显的药理作用。如氙，是一种“惰性气体”，当升高其压力时则能产生麻醉作用。

D. 药物的分子形状 药物分子的形状必须与其受体部位的结构相适应，以便它能与受体部位结合。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， α -和 β -受体阻断药拉贝洛尔的分子结构中有两个不对称中心，以四个不对称异构体的形式存在。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。例如，拟胆碱药甲胆碱的 S (+) 异构体比其 R (-) 对

映体的作用强 250 倍以上。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上的差异性，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一些药物不良反应的原因。例如，作用于肾上腺素能受体的卡佛地罗(carvedilol)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 (+) 异构体则比它的作用弱 100 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，但临床上则常用其混旋体。

最后讲述酶。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。

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，而不是它们的某一个同分异构体。目前市售的手性药物中，仅约 45% 是有活性的同分异构体，其余的都是混旋体。所以，许多患者所用药物中的 50% 以上是无效的，或实际上是有毒的。因此，在科技界和管理层，越来越多的人要求制造更多的手性药物，充分利用其有活性的同分异构体，以便提高药物作用的效率。

E. 药物的合理设计 药物的合理设计，

表 1-1 卡佛地罗对映体和其混旋体的解离常数 (K_d)¹

卡佛地罗的形式	对 α 受体亲和力的倒数 (K_d , nmol/L)	对 β 受体亲和力的倒数 (K_d , nmol/L)
R (+) 对映体	14	45
S (-) 对映体	16	0.4
R、S (\pm) 混旋体	11	0.9

¹ K_d 是受体饱和 50% 时的药物浓度，与药物对受体的亲和力成反比 (摘自 Ruffolo RR 等: The pharmacology of carvedilol. Eur J Pharmacol 1990; 38: S82)。

是在了解和掌握药物的生物学受体结构和性质的基础上, 预知和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(参阅第5章)。在过去的20年里, 已经分离出了许多受体, 并阐明了其特征。现在所用的少数新的药物, 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, 切实可行。

F. 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(参阅第2章: 受体是怎样发现的?), 出现了许多不同的受体命名方法, 容易使受体名称产生混淆, 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会(IUPHAR)关于受体命名法和有关药物受体分类会议的报道(Pharmacology Rev 1994;46:111-229)和由《Trends in Pharmacological Sciences》(TIPS)每年在其增刊上所发表的“受体和离子通道名称补遗”。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, 称做药物效应动力学(pharmacodynamics), 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做药物代谢动力学(pharmacokinetic), 主要在第3、4章内介绍。药物代谢动力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, 患有肾功能不全的病人用药时, 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物效应动力学和药物代谢动力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。

A. 药物-受体相互作用的类型 激动剂药物以某些方式结合并激活受体, 直接或者间接地产生药理效应。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耦联分子而与每个效应器连接。在第2章中将讨论几种类型的药物-受体-效应器耦联系统。阻断药药物与受体结合后, 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相似的激动剂药物进入胆碱能受体结合部位, 这样减弱了乙酰胆碱及其类似药物的生物效应。

B. 抑制其结合分子的激动剂和部分激动剂 某些药物通过抑制和终止内源性激动剂作用的分子, 产生拟似激动剂药物的作用。例如, 胆碱酯酶抑制剂通过减慢内源性乙酰胆碱的降解速度, 产生与胆碱能受体激动药作用非常相似的拟胆碱能作用, 虽然胆碱酯酶抑制剂不与胆碱能受体结合, 即使结合, 也是偶然现象(参阅第7章: 胆碱能受体激动剂和胆碱酯酶抑制剂)。一些药物结合并激活受体后, 但不能产生与完全激动剂相同强度的作用, 这类药物称做“部分激动剂”。例如, 吲哚洛尔是 β -受体的部分激动剂, 在完全激动剂存在时, 它

是阻断药,因其可减弱完全激动剂的作用;在完全激动剂不存在时,它是激动剂,但作用强度不及完全激动剂(参阅第 2 章)。

C. 药物作用的时程 在受体水平终止药物的作用是由以下几个过程之一所引起。在某些情况下,药物效应持续的时间与其占领受体的时间一样长,以致受体与药物解离后,其效应随即自动终止。在许多情形下,药物与受体解离后,其作用仍然存在,因为此时某些耦联分子仍以活性形式存在。当药物以共价键的形式与受体结合时,药物的效应会持续到药物-受体复合物被消除、新的受体被合成时,与以前所介绍的酚苄明的情况相同。当药物分子持续长期存在时,一些受体-效应器系统插入脱敏化(Desensitization)机制,以防止受体过度活化(参阅第 2 章),产生一些不必要的不良反应。

D. 受体和惰性结合部位 作为受体,必须具备两个功能:首先,在选择它所结合的配体(药物分子)时,应该先选择内源性活性分子,因为这样可以避免由于杂乱无章、毫不目的地结合大量的配体,使受体长期处于激活状态,引起一些不必要的反应。其次,受体必须根据它与配体结合后能否改变生物系统的功能而改变自身的功能。这两个特点,对于配体能否产生合理的药理效应,显然是必要的。机体内含有许多能够结合药物的分子,但这些内源性分子不全都是生物系统的调节分子。当药物与非调节分子(如血浆白蛋白)结合时,将不会引起生物系统功能的改变,所以,将这种内源性非调节分子称做药物的惰性结合部位(Inert binding site)。这种结合不是完全没有意义的,因为它影响药物在体内的分布,且决定循环中游离药物的量。这些因素对于药物的药代动力学过程有着重要的意义(参阅下文和第 3 章)。

[药物代谢动力学原理]

在临床治疗过程中,以方便的途径给药后,药物应该能够达到它将要产生作用的部位。只有极少数情况下,有可能将药物直接应用于靶组织。例如,将抗炎药物直接应用于发

炎的皮肤或粘膜局部。静脉给药后,可通过循环系统,将药物直接转运至身体其他部位的靶血管,在该处产生治疗作用。最常见的给药方法是将药物给到机体的某个房室(如胃肠道),然后转运至机体内其他房室内它的作用部位(如脑)。这就要求药物必须从其给药部位吸收进入血液循环,透过隔离这些房室的各种屏障,分布到其作用部位。经口给药,在中枢神经系统产生作用的药物所要穿透的屏障包括:构成肠壁的组织,灌注肠壁的毛细血管壁和灌注脑的毛细血管壁——“血脑屏障”。最后,药物产生作用后,应该通过代谢灭活、从体内排泄,或两者结合,且以适当的速率被消除。

A. 渗透性转运 药物渗透性转运的基本过程包括如下四个方面。最常见的是在水溶性或脂溶性介质中被动扩散。但主动扩散过程在某些药物的转运过程中有重要作用,特别是分子量太大而不易扩散的药物。

1. 水溶性扩散 水溶性扩散发生在机体内较大的水溶性房室中(间质间隙、胞液等)。药物通过水溶性孔道跨越血管外膜的致密区和内皮而分布到它产生作用的靶组织内,这个孔道容许通过的药物分子量约 20 000 ~ 30 000。药物的水溶性扩散由其浓度梯度驱动。Fick 定律介绍了下山运动的情形(参阅下文)。与血浆蛋白(白蛋白)结合的药物分子不能透过这些水溶性膜孔道。如果药物是带电荷的,它的透膜流量受到电场的影响(如膜电位和肾单位部分的跨小管电位)。

2. 脂溶性扩散 由于分隔机体房室的大量脂溶性屏障的存在,脂溶性扩散是药物渗透性扩散的最大影响因素。由于脂质屏障将水溶性房室隔开,因而药物的脂:水分布系数,决定药物分子在脂溶性和水溶性介质之间转运的难易程度。大部分药物都呈弱酸弱碱性,此时,改变溶媒的 pH,可以使药物从脂质中转运至水溶性介质中,或者相反。因为带电的分子能吸引水分子。弱酸或弱碱药物的脂溶形式与水溶性形式之比,可以用 Henderson - Hasselbalch 方程表示(见下文)。