

Katzung

基礎與臨床 藥理學

Basic & Clinical Pharmacology

原著

Bertram G. Katzung, MD, PhD

總編譯

張婉雅 陳純誠

編譯

張婉雅 陳純誠 廖志飛 楊行義 高淑敏



美商麥格羅·希爾
醫學系列叢書



合記圖書出版社 發行

Eight
edition

Katzung

基礎與臨床 藥理學

Basic & Clinical Pharmacology, 8/e

原著

Bertram G. Katzung, MD, PhD

總編譯

張婉雅 陳純誠

編譯

張婉雅 陳純誠 廖志飛 楊行義 高淑敏

The McGraw-Hill Companies, Inc.

US

Boston, Burr Ridge, IL Dubuque, IA Madison, WI New York,
San Francisco, St. Louis

International

Bangkok, Bogotá, Caracas, Kuala Lumpur, Lisbon, London,
Madrid, Mexico City, Milan, Montreal, New Delhi, Santiago,
Seoul, Singapore, Sydney, Taipei, Toronto



合記圖書出版社

發行

**Eight
edition**

Katzung 基礎與臨床藥理學

© 2004 年，美商麥格羅·希爾國際股份有限公司台灣分公司版權所有。本書所有內容，未經本公司事前書面授權，不得以任何方式（包括儲存於資料庫或任何存取系統內）作全部或局部之翻印、仿製或轉載。

Original: Basic and Clinical Pharmacology, 8/e
By Bertram G. Katzung
ISBN: 0-8385-0598-8
Copyright © 2001 by McGraw-Hill, Inc.
All rights reserved.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 P H W 2 1 0 9 8 7 6 5 4

作 者 Bertram G. Katzung

總 編 譯 張婉雅 陳純誠

編 譯 張婉雅 陳純誠 廖志飛 楊行義 高淑敏

執行編輯 程穎千

合作出版 美商麥格羅·希爾國際股份有限公司 台灣分公司
暨發行所 台北市 100 中正區博愛路 53 號 7 樓
TEL: (02) 2311-3000 FAX: (02) 2388-8822

總 代 理 合記圖書出版社

總 公 司 台北市 114 內湖區安康路 322-2 號
TEL: (02) 2794-0168 FAX: (02) 2792-4702
北 醫 店 台北市 110 信義區吳興街 249 號
TEL: (02) 2723-9404 FAX: (02) 2723-0997
台 大 店 台北市 100 中正區羅斯福路 4 段 12 巷 7 號
TEL: (02) 2365-1544 FAX: (02) 2367-1266
榮 總 店 台北市 112 北投區石牌路 2 段 120 號
TEL: (02) 2826-5375 FAX: (02) 2823-9604
台 中 店 台中市 404 北區育德路 24 號
TEL: (04) 2203-0795 FAX: (04) 2202-5093
高 雄 店 高雄市 807 三民區北平一街 1 號
TEL: (07) 322-6177 FAX: (07) 323-5118
花 蓮 店 花蓮市 970 中山路 632 號
TEL: (03) 8463459 FAX: (03) 8463424
網 址 www.hochi.com.tw
郵政劃撥 19197512 戶名：合記書局有限公司

出版日期 西元 2004 年 9 月 初版
行政院新聞局出版事業登記證／局版北市業字第 323 號

印 刷 宏陽電腦排版印刷有限公司

ISBN : 957-493-856-5



譯者簡介

■ 張婉雅, PhD

英國倫敦大學藥理學博士

- 曾任
- 國立中國醫藥研究所副研究員
 - 行政院衛生署藥政處高級研究員
 - 財團法人醫藥品查驗中心企劃組組長
- 現任
- 新藥研發公司副總經理
 - 長榮大學兼任助理教授

■ 陳純誠, MD, PhD, MRCPsych

英國倫敦大學醫學博士

- 曾任
- 臺大醫院精神科住院總醫師
 - 國立成功大學副教授兼醫學院精神學科暨附設醫院精神部主任
 - 臨床試驗中心主任
 - 法瑪西雅藥廠亞太需臨床科學顧問
- 現任
- 輝瑞大藥廠台灣區醫學處副處長
 - 國立成功大學醫學院兼任副教授

■ 廖志飛教授

美國耶魯大學藥理學博士

- 曾任
- 陽明大學藥理學科 / 所 主任/所長
- 現任
- 陽明大學藥理學科 / 所教授

■ 楊行義副教授

Research Fellow, 1988/8 ~ 1989/7

MRC Circulation Research Center, Medical School, University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.

- 現任
- 陽明大學藥理學科/所 副教授

■ 高淑敏臨床藥師

高雄醫學院藥學系、成大醫學院臨床藥學研究所畢業

- 現任
- 成大醫院藥劑部藥師兼組長/腎臟科臨床藥師
 - 成大醫學院臨床藥學研究所兼任講師

編者序

本書之設計在提供醫學、藥學及相關保健學科學生一本完整的、權威的、最新的且可讀性高的藥理學教科書，同時也為實習醫師與臨床醫師提供有用的專文論述。

此書中的資訊依許多藥理課程編排之順序而定：有基本原理、自主神經系統藥物、心臟血管－腎臟藥物、作用於平滑肌的藥物、中樞神經系統藥物、治療發炎、痛風與血液疾病之藥物、內分泌系統藥物、化學治療藥物、毒理學及其他特別的專題，由淺而深，循序漸進。例如，先介紹自主神經藥理學，讓學習者得以將其所知的生理學與神經科學與正學習的藥理學整合，以便了解其他藥物的自主神經作用。此點對中樞神經系統及心臟血管系統藥物群格外重要。由於本書中章節各自獨立，因此依不同的順序授課或學習亦是無妨。

各章中，內容著重在同類藥物及原型藥的討論，而不是重複介紹每一個藥物的細節。章節內容及呈現的次序乃是經教授數千位醫學、藥學、牙醫、腳病學 (Podiatry)、護理及其他保健相關學科學生所累積之教學經驗而建立的模式。

本書特別對醫藥專業學生有用之處是臨床選擇用藥、用藥原則以及監測療效等資訊。換句話說，臨床藥理是本教科書整體的重要部分。每章節之後列有每個藥物市面上可獲得的劑型，包括商品名、學名以及劑量劑型，方便實習醫師或臨床醫師開立處方或醫囑時參考。

由於已知的接受體名稱仍未完全一致，為儘量減少差異，本書乃選用 1999 及 2000 版『接受體命名附錄』(Receptor Nomenclature Supplement) 的用詞，（此附錄是 Trends in Pharmacological Sciences 每年所出版的附錄）。酵素命名則依每章的作者認為的最現代用詞，一般是依據 1992 年版的酵素名稱集冊 (Academic Press, 1992)

這一版重要的修訂包括：

- 新的篇章討論植物藥及健康食品，這是逐漸被重視的範疇。
- 抗發炎藥物的重大修定，包括重要且新的疾病修飾藥物。
- 貧血及 CSF(colony-stimulating factor) 章節的重大修定。
- 凝血疾病治療章節的重大修定。
- 類固醇藥物章節的重大修定。
- 抗原蟲藥章節之重大修定。
- 新的彩色圖，有助於解釋說明藥理學的重要觀念。
- 新的特殊興趣方塊文章，提供實際經驗的資料或指出特別有趣的重點。
- 繼續擴增通論的篇幅及內容，特別是接受體的部分，並列出新發現的接受體名稱。



- 抗生素抗藥性細菌感染、AIDS、氣喘、及鬱血性心衰竭臨床治療觀念及用藥的改變。
- 2000年三月之前發表的新藥介紹。
- 2000年三月之前新文獻資料之修編。

本教科書重要的相關資訊來源為 Pharmacology: Examination & Board Review 的第五版 (Katzung BG, Trevor AJ: Appleton & Lange/McGraw-Hill 1998 年版)，該書提供最精確切題的藥理學重點整理，同時提供大篇幅的考題範例及答案，對即將參加專科考試的學生特別有用。

本書前七版受到超過 15 年廣泛的接受與愛戴，表示本書的內容符合讀者重要需求，作者相信第 8 版將更成功的滿足這些需求。目前已有西班牙、葡萄牙、義大利及印尼文翻譯版，尚有其他語系的翻譯工作正在進行。欲進一步瞭解可與出版商接洽。

我由衷地感謝所有參與本書寫作的作者及 Appleton & Lange 和 McGraw-Hill 的工作人員，以及本書的編者，James Ransom。我也感謝我的妻子 Alice，從第一版開始至今的專業校對工作。

永遠歡迎對於本教科書的批評與指教，若有批評指教或建議請寄信給我，地址是 Department of Cellular and Molecular Pharmacology, Box 0450, S-1210, University of California, San Francisco, CA94143-0450, USA.

Bertram G. Katzung, MD, PhD
於 San Francisco 2000 年 9 月

譯者序

由 McGraw-Hill 公司出版的 “Basic & Clinical Pharmacology” 是繼 “Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics” 之後，難得一見的藥理學專書，內容詳盡新穎，在生物醫學界的評價及使用率極高。此中文譯本依據原文書第八版翻譯與更新，由 McGraw-Hill 公司授權採用原版插圖，由合記出版社以嚴謹的態度協助譯者完稿並對照相同的頁面排版，希望能提供國內讀者們一本內容新穎深廣且印刷品質精良的藥理學專書。

翻譯本書是一項大膽的嚐試，此書固然備受推崇，但在規劃翻譯工作時，雖多方邀請其他譯者加入，但在忙碌的工作或研究壓力下，對於中譯此書多少視為是「愚公移山」的工作而敬謝不敏。幸虧終有幾位貴人大力協助，再加上長久堅持的一股傻勁，全書的中譯才終於得以完成。其間經過改版，內容亦忠實地依據原文書第八版做了大幅度的修正。雖經三次校稿，但疏漏必定在所難免，另外，可能仍有少數專有名詞之一貫性未能自始至終全面顧及，如 receptor 稱受體或接受器等等，除請讀者海涵之外，尚能不吝賜教俾利改正。

翻譯此書的動機除了對藥理學的熱愛以外，最主要的目的是希望能為國內的讀者提供一本內容詳盡新穎的中文藥理學專書，同時亦為年輕的大學生與研究生在閱讀原文書時，提供一個忠於原文翻譯的輔讀本。

本書依不同主題，分為十篇，六十六章，加上兩篇附錄，是由 Bertram G. Katzung, M.D., PhD 等約七十位專家學者共同完成。讀者可自每一章節中看出撰寫本書的用心，而負責出版的 McGraw Hill 公司每兩年即印製新版，且對內容作實質且大幅的更新，以跟上生物醫藥科技知識更新的速度，足夠教人對其嚴謹的出版態度肅然起敬！就在本書中文譯稿逐步完成之際，又出了第八版新書，經與合記出版社討論後，決定將全部譯稿內容依第八版逐字更新，此又是一項浩大的工程，譯者只好與外子二人逐章進行比對、翻譯、修正及潤稿的工作，雖然頗為繁重，但從閱讀及譯著中，也獲得極大的樂趣，更對此書在內容編撰、解說詳盡及資料新穎等特色有很深刻的體會。如此數年浸淫在浩瀚的生物醫學新知裡，也算是從事此項工作的一大回饋了！

誠如原著者 Professor. Katzung 在序中所述，從在學的醫學院學生，訓練中的年輕醫師，乃至從事臨床與基礎研究的醫藥專業人士，皆可將本書作為重要之參考書籍或教科書。本書內容自基礎到臨床皆照顧周詳，臨床藥理更是整體的重要部分，難得的是本書在介紹各類藥物時，除了傳統的藥理學知識外，尚融入了現代全球化新藥研發、臨床試驗及審核上市等觀念，使讀者也能對醫藥品的管理、臨床使用及上市後的安全監視等概況有所了解。這是一般藥理學專書鮮少提到的。此外，在比對新舊版本的過程中，亦多次發現前一版中所提到的某一正在進行臨床試驗的新藥，到了下一版即已修正為已上市新藥，且附載了上市後新獲得的有關不良反應監視的資訊；或者記述了原試驗中新藥已因臨床試驗結果不盡理想而無法成功上市…，由此，本

書內容更新之速度與工夫之紮實可見一斑！

本書之翻譯工作歷經數年得以完成，首先必須感謝協助翻譯工作的兩位師長：國立陽明大學藥理學研究所的廖志飛教授與楊行義副教授，以及任職於成大醫院藥劑部的組長高淑敏臨床藥師。他們分擔了許多繁重的第一稿的翻譯工作，沒有他們的鼎力協助，恐怕此書仍舊難以完成。另外尚有陽明大學的何禮剛教授、成大醫院的陳柏熹主治醫師及衛生署藥政處五科科長葉宏一博士，亦曾在百忙中協助部分的翻譯工作。此外，尚有陳筱蓓及陳筱蕙二位碩士姐妹在校稿上的協助，以及醫藥品查驗中心朱夢麟執行長的鼓勵與支持，皆一併在此致上最誠摯的謝意！

最後，除要感謝一直敦促我們加緊努力的父母與家人外，格外要感謝的是外子陳純誠醫師，自始至終以最實際的參與及協助，成為此書中譯過程中最有效率的翻譯者，校稿者及讓我不致失去信心半途而廢的精神支柱，在其支持下二人相伴在夜深人靜的燈下奮筆疾書的許多日子，令人頗為難忘。此外，對於合記出版社及該社程穎千小姐的耐心體諒與大力協助，也必須在此致上最高的謝忱。希望此中譯本真正能為國內的莘莘學子及學者專家提供一本有份量，兼顧基礎與臨床且內容新穎詳實，值得閱讀的藥理學書籍。

張婉雅

2004年1月於台北

後記

第九版原文書於2004年四月出版，經參考Professor Katzung在序中所述及逐章比對與第八版的差別後，第九版僅在第14(抗心律不整藥)、41(糖尿病治療藥物)、49(抗病毒藥物)、54(驅蟲劑)與第63章(作用於胃腸道系統之藥物)有少許的變動。其中包括加入以現今藥理學的重要研究工具“knockout and knockin”基因修飾小鼠所獲致的重要發展、新近被確認的受體或與受體相關的一般觀念，另外，再加入至2003年的參考文獻、與在美國核准上市的少數新藥；其中一、兩個篇章在分類敘述上有所增減，但整體來說並無太大改變。竭誠歡迎對於本教科書的批評與指教，若有批評指教或建議請直接傳真至886-2-27251986。

目錄

第一篇 基本原理

1. 緒論	1
2. 藥物受體與藥效學	9
3. 藥動學及藥效學：合理劑量及藥物作用時程	35
4. 藥物的生物轉換	51
5. 新藥的基礎和臨床評估.....	64

第二篇 自主神經藥物

6. 自主神經藥理學緒論	75
7. 膽鹼受體活化劑與膽鹼酯酶抑制劑.....	92
8. 膽鹼接受器阻斷藥物	107
9. 腎上腺素接受器活化及其他擬交感神經藥	120
10. 腎上腺素接受器拮抗藥.....	138

第三篇 心臟血管及腎臟用藥

11. 抗高血壓藥物	155
12. 血管擴張劑與心絞痛之治療	181
13. 強心配醣體及其他用來治療鬱血性心衰竭之藥物	200
14. 心律不整用藥	219
15. 利尿劑	245

第四篇 對平滑肌有重要作用之藥物

16. 組織胺、血清素及麥角生物鹼	265
17. 影響血管的胜肽	292
18. 二十烯酸：前列腺素、血栓素及其他相關化合物	311
19. 一氧化氮及其供給劑與抑制劑	326
20. 氣喘用藥	333

第五篇 中樞神經作用藥

21. 中樞神經藥理概論	351
22. 鎮靜安眠藥	364
23. 酒精	382
24. 抗癲癇藥	395
25. 全身麻醉劑	419
26. 局部麻醉劑	436
27. 骨骼肌鬆弛劑	446
28. 巴金森氏症與其他運動功能障礙的藥理學處置	463
29. 抗精神病藥及鋰鹽	478
30. 抗憂鬱劑	498
31. 類鴉片樣鎮痛劑與拮抗劑	512
32. 藥物濫用	532

第六篇 治療血液、發炎與痛風疾病之藥物

33. 貧血治療劑；血球生長因子	549
34. 治療凝血異常之藥物	564
35. 高血脂治療劑	581
36. 非類固醇消炎藥；改變疾病之抗類風濕性藥物；非鴉片類止痛劑；痛風之藥物治療	596

第七篇 內分泌藥物

37. 下視丘與腦下垂體荷爾蒙	625
38. 甲狀腺及抗甲狀腺藥物	644
39. 腎上腺皮質類固醇與腎上腺皮質拮抗劑	660
40. 生殖腺荷爾蒙與抑制劑	679
41. 胰臟荷爾蒙與抗糖尿病藥物	711
42. 影響骨骼礦物質恆定的藥物	735

第八篇 化學治療藥物

43. β -Lactam 類抗生素及其他細菌細胞壁合成之抑制劑	754
44. Chloramphenicol, Tetracyclines, Macrolides, Clindamycin, & Streptogramins.	774
45. 胺基配醣與 spectinomycin	784
46. 磺胺藥 (Sulfonamides), Trimethoprim 與萘醌類藥物 (Quinolones)	793
47. 抗分枝桿菌的藥物	803
48. 抗黴菌劑	814
49. 抗病毒製劑	823
50. 各類抗微生物藥物：消毒劑、殺菌劑及滅菌劑	845
51. 抗生素之臨床用途	854
52. 抗寄生蟲藥物化學療法之基本原則	869
53. 抗原蟲藥	882
54. 抗蠕蟲藥物的臨床使用	903
55. 癌症的化學藥物治療	923
56. 免疫藥理學	959

第九篇 毒理學

57. 毒理學介紹：職業與環境	987
58. 重金屬中毒與螯合劑	999
59. 中毒病患之處置	1011

第十篇 專題

60. 出生前後與小兒藥理學特論	1025
61. 老年藥理學特論	1036
62. 皮膚藥理學	1045
63. 用於胃腸道之藥物	1064
64. 成藥的醫療及毒性潛能	1077
65. 植物製劑（植物藥）及營養補充品	1088
66. 理性的開立處方及處方之撰寫	1104
附錄 I：疫苗，免疫球蛋白與其他複合生物製劑	1113
附件 II：重要的藥物交互作用及其機轉	1122
索引	1135

第一篇

基本原理

Basic Principles

緒論

Introduction

Bertram G. Katzung, MD, PhD

1

藥理學 (Pharmacology) 之定義為對可經由化學過程與生命系統相互作用之物質的研究，特別是藉著與體內一些調節分子結合進而活化或抑制正常的身體作用。這些物質或許是所給與之化學藥品，為要在病人體內產生有益之治療效果，或者是對寄生蟲感染病人的調節過程具有毒性作用。慎重而有計畫的治療性使用，可被視為醫用藥理學的適當角色，它通常被定義為「用來預防、診斷與治療疾病的物質的科學」。藥理學的分支「毒理學」(Toxicology) 則是專門處理這些被使用之化學物質對生命系統的不良作用，小自單一細胞，大至整個生態系統。

■ 歷史 (History)

史前人類能夠辨識來自許多植物或動物材料有益或有毒的作用是無庸置疑的，最早來自中國與埃及的文字記載，列有許多不同的治療方式，也包括少數至今仍被視為非常有效的藥物，然而大部分則是無用或實際上有傷害性的東西。在邁向現代大約二千五百年的過程中，偶爾有些零星的嘗試將合乎理性的方法引入醫學，卻都因為受不正確的思想系統支配而無一成功，這些思想系統的要領是「解釋所有的生物學和疾病無需實驗驗證及觀察」，這些流派廣為宣傳奇異的見解與觀念。例如，疾病是因著體內過量的膽汁或血液而引起，或是對造成傷害的武器塗膏藥則傷口可以痊癒等等。

大約在十七世紀末葉，依據觀察和實驗開始取代純理論化的醫學，跟著改變的則是對物理學的觀

念。因著使用這些方法研究疾病的價值越來越明顯，一些英國及歐洲其他國家的醫生即開始應用這些方法來研究他們行醫時所使用的傳統藥物的作用。因此研究藥物製備的科學與藥物的醫學用途，亦即“物質醫學 (material medica)”，即開始發展為藥理學的前身。然而因著當時仍舊缺乏自天然物質中抽提及純化有效成份的技術，更不懂得測試藥物性質的方法，遑論對藥物作用機轉的了解。到了十八世紀末與十九世紀初期，François Magendie 與他的學生 Claude Bernard 開始發展動物生理學與藥理學的實驗方法。十八世紀至廿世紀早期，在化學上的進步與生理學的長足發展，為了解藥物如何作用於體內的器官與組織所需的技術奠下了基礎。然而，伴隨著十九世紀基礎藥理學進步所發展的，卻是由製藥業者與銷售者所猛烈促銷、在科學上極無價值的“神奇藥物 (patent medicines)”。直到大約五十年前，合理的治療觀念——尤其是對照的臨床試驗——被引入現代醫學，準確地評估不同的治療方式才成為可能。

約在五十年前，生物學的各個領域開始有許多重大的研究成果。因著新觀念與新技術的引進，對有關藥物作用、藥物接受器（或稱“受體”）與其影響之生體物質的知識逐漸累積，在這半世紀當中，已有許多相當重要的新藥族群及老藥品的新衍生物被發展出來。尤其近三十年來，對藥物作用之分子機轉了解越多，知識的增長也更為快速。不但許多藥物作用的分子機轉已被確認、許多藥物接受器也被分離、確定其結構特性並被 cloned，本書對

這些過程將會扼要述及。

將科學原理應用於日常的治療持續進行，不幸的是消費大眾仍然受到許多藥理作用不實、不完整或不科學的藥品資訊影響，甚至造成許多昂貴不實，甚至有害的治療方式風行，並導致“另類醫療保健 (alternative health care)”工業的大幅成長。相反的，對生物學與統計學的基本科學原理缺乏了解，及對公共衛生不夠重視、拒絕接受醫學知識等，且造成“不當的治療是導致藥物不良反應的原因”的錯誤假設，多少已阻礙了醫學的發展。

■ 藥物的性質 (The Nature of Drugs)

以基本常識來說，可經由化學作用對身體功能造成改變的任何物質即可被定義為藥品。大致來說，藥物分子能與生物系統具有調節角色的特定分子，如接受器 (receptor) 分子，相互作用（有關接受器的性質將在第2章有詳盡討論）。另有少數藥物屬於與其他藥物直接作用的化學拮抗劑，也有極少的藥品如滲透性的作用物幾乎只與水分子反應。此外，藥物可以是在體內合成的，如荷爾蒙；也可以是外來的化學物質，如“異生物素” (xenobiotics, 源自希臘文 *xenos*, 意指異的、外來的)。所謂“藥即是毒”，相對於無機的鉛與砷等有毒物質，由植物或動物合成，源自生物界的有毒物質則被稱為毒素 (toxins)。

為了與接受器 (receptors) 產生化學性的交互作用，藥物分子必須有合適的大小、電荷、形狀與原子組成。通常藥物給與時與其作用的部位仍有一段差距（如以口服藥來緩解頭痛），因此一個有用的藥物必須能自給藥部位被傳送到作用部位。此外，一個實用的藥品還必須能以合理的速率在體內去活性或被排出體外，因此也才具有合理的藥效長度。

A. 藥物的物理性質：在室溫時，有些藥品是固體的，如阿斯匹靈 (aspirin) 和阿托品 (atropine)，或是液體的，如尼古丁 (nicotine) 和乙醇 (alcohol)，或是氣體的形式如一氧化氮 (NO)，這些性質通常可決定藥物最好的給藥途徑。例如，某些液態的藥品極易揮發，則可採吸入的方式，如 halothane 與 amyl nitrite。常用的給藥途徑列於表 3-3。各種類的有機化合物，如碳氫化合物、蛋白質、脂質與它們的組成在藥理學中都有陳述；有的藥為弱酸，有

些則為弱鹼，這些性質極為重要，因為身體中不同分室 (compartment) 的 pH 質差異會改變這些藥物在體內解離的程度。

B. 藥物分子的大小：藥物分子大小可由極小（如鋰離子量為 7）至非常大（如 alteplase [t-PA]，為一蛋白質，分子量 59,050），但絕大多數的藥物分子量介於 100 至 1000 之間。這個分子量範圍的下限，可能是為了使藥物只與單一種接受器有效的結合而具有特定作用之需求。藥物分子必須具有其獨特的形狀、電荷等，以防止其與別種接受器之結合，而且其分子量至少要為 100 才能達到如此具選擇性的鍵結。至於此分子大小的上限，則必須滿足藥物能在體內移動的需求（如自給藥處至體內之作用部位）。分子量大於 1000 的藥物將不易在體內的分室 (compartment) 間擴散，因此，如蛋白質等分子量極大的藥品，將需要直接被給予至其產生作用的部位，如溶解凝血的酵素 t-PA 就必須由靜脈滴注將其直接打入血管中。

C. 藥物反應性與藥物——接受器結合：藥物與 receptor 藉由化學力或鍵結來作用，有共價的 (covalent)、靜電的 (electrostatic) 及厭水性的 (hydrophobic) 結合等三種主要形式。共價鍵結力很強，在生理條件下大部分是不可逆的。因此，當活化的 α -receptor 阻斷劑 phenoxybenzamine 與 α -receptor 以共價鍵結合而阻斷與新腎上腺素 (norepinephrine) 之結合，即能在血流中的 phenoxybenzamine 已消失後，仍舊持續一段時間，直到新的 α -receptor 被合成（此過程約需 48 小時）作用才消失。其他具高反應性、以共價鍵結合的藥物則如用於癌症化學治療，以摧毀癌細胞之 DNA-烷化劑。

靜電結合在藥物——接受器交互反應中比共價結合更為常見，且結合力較共價鍵為弱。其結合力範圍可從永遠帶電荷的離子分子間相當強的聯結、較弱的氫鍵，乃至非常微弱的兩極反應，如凡得瓦力。

厭水性鍵結通常相當微弱，可能對於高脂溶性藥物與細胞膜脂質之交互作用與藥物和接受器內壁口袋 (receptor pockets) 相互反應具一定之重要性。

藥物——receptor 結合的特性並不是最重要的，重要的乃是以較弱的鍵與接受器結合的藥物通常比以強鍵結合的藥品更具有選擇性，因為弱鍵結力需

要藥物與其接受器非常精準的結合，反應才會發生，僅有很少的接受器種類可以為一特定的藥物結構提供如此恰當的結合。因此當我們為一特定的接受器設計一個具高選擇性的短效藥物時，應避免那些能形成共價鍵具高反應性的分子，而選用會形成弱鍵結的分子。此外，還有一些從化學的角度來說，幾乎完全不具活性 (inert) 的物質卻有顯著的藥理作用，例如鈍氣“氙 (xenon)”在升高的壓力下具有麻醉作用。

D. 藥物的形狀：藥物分子的形狀必須能讓其結合到它的接受器部位，最好是藥物的形狀與它的接受器部位互補，如同鑰匙之於鎖之互補關係，而且在生物學中有立體異構物 (chirality or stereoisomerism) 的現象非常普遍，約有超過半數的有效藥物為立體異構分子，亦即以左右對稱的鏡像分子對 (enantiomeric pairs) 存在。如 α - 及 β -接受器阻斷劑 labetalol，其分子因有兩個非對稱中心而有四個雙立體結構。絕大部分的情形是，只有其中一種分子結構會遠比它的另一鏡像異構物有效，反映出此結構與其接受器分子的結合更好，例如副交感神經作用藥 methacholine，其右旋光 [S(+)] 異構物之效價為左旋光 [R(-)] 異構物的 250 倍以上。我們可以想像，藥物分子與接受器結合部位的契合，好比在手上戴上手套般才能使藥物產生藥效，如此我們就不難理解，為何一個左旋的 (left-oriented) 藥物會比其右旋性的 (right oriented) 鏡像異構物對一個 left-hand 的接受器結合來得有效了。

另外，對某一種接受器活性較高的鏡像異構物，對另種接受器形式，如會引起一些不良作用的接受器，其活性未必相同。例如，carvedilol 有單一的中心，因此有兩個鏡像異構物，可與腎上腺素接受器產生作用 (表 1-1)。其中左旋光 (S(-)) 異構物為強效 β -接受器阻斷劑，而右旋性 (R(+)) 異構物對 β -接受器的作用只有百分之一，然而兩種異構物對 α -接受器的阻斷作用則幾乎相等。Ketamine 是以靜脈注射的麻醉劑，其右旋異構物之麻醉作用比左旋異構物強且毒性小，可惜的是，至今 Ketamine 仍是以消旋的混合物 (racemic mixture) 來使用。

由於酵素 (enzyme) 通常具有立體選擇性，藥物代謝酵素往往對某一藥物分子之鏡像異構物特別具有感受性，以致於不同的異構物作用的時間會有極大的不同。不幸的是，大部分的臨床效益與藥物在人體排除之研究皆是以消旋的混合物而非分離的鏡

表 1-1 Carvedilol 之鏡像異構物與光學異構物的解離常數 (K_d)。 K_d 值是使 50% receptor 飽和的藥物濃度，與藥物對 receptor 的親和力 (affinity) 成反比¹。

Carvedilol 的形式	對 α -receptor 之 K_d 值 (nmol/L)	對 β -receptor 之 K_d 值 (nmol/L)
R(+) enantiomer	14	45
S(-) enantiomer	16	0.4
R,S(+/-) enantiomers	11	0.9

¹ 資料取自 Ruffolo RR et al: The pharmacology of carvedilol. Eur J Pharmacol, 1990; 38:S82。

像異構物做的。目前，大約只有 45% 的此類臨床用藥為純化的活性異構物，其餘的則為消旋混合物，也就是說許多病人在服用的藥物劑量下，有 50% 或更多比例的成分為無效的甚至有毒的。因此，在科學的層面及政府審查的角度對此類藥物 (chiral drugs) 的活性異構物之獲得已越來越加以重視。

E. 合理的藥物設計：合理的藥物設計意味的是以藥物的生物性接受器為基礎，預測合適的藥物分子結構的能力。以往因為對接受器的知識有限，不允許自接受器的角度來設計藥物，藥物的發展往往由隨機的測試化學物質或對已知作用的藥物做改變而達到 (第 5 章)。近二十年來，許多的接受器已被單離並確認其特性，因此有些藥品即是根據對其接受器部位三度空間結構之了解經由分子設計而得的。目前已發展出可反覆嚐試使藥物分子結構與已知接受器完美結合的電腦程式，因此，對接受器結構的了解越多，則合理的藥物設計也將更為可行。

F. 接受器的命名：用來確認及賦予接受器特性之更新、更有效的方法所帶來的驚人的成功 (參閱第 2 章：接受器之發現)，也導致為接受器命名的分歧體系，因而有許多關於為接受器以合理的方法命名的建議。有興趣的讀者可參考“國際藥理學會 (International Union of Pharmacology, IUPHAR)”的“接受器命名委員會及藥物分類報告 (Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification report)” (於不同期之 pharmacological Reviews 期刊中報告)，以及一年一度由 Trends in Pharmacological Sciences (TIPs) 期刊發表的“接受器與離子通



道命名副刊 (*Receptor and Ion Channel Nomenclature Supplements*)”。本書中各章節亦是根據這些來源為接受器命名。

■ 藥物—身體交互作用 (Drug-Body Interactions)

藥物與身體間的交互作用一般分為兩類：藥物對身體的作用被稱作“藥效 (pharmacodynamic)”作用，將在第二章中有詳細的敘述。這些藥效性質將決定藥物歸入之類別及對特定的症狀或疾病之治療是否合適。身體對藥物的作用則稱為“藥物動力 (pharmacokinetic)”，將在第三和第四章加以詳述。藥物動力作用掌握藥物之吸收、分佈與排除，對特定病人，如腎功能失調病人，選擇及給予特定藥物異常重要，以下則為對藥效學 (pharmacodynamics) 與藥物動力學 (pharmacokinetics) 之簡要介紹。

■ 藥效學原理 (Pharmacodynamic Principles)

如前所述，大部分藥物必須與接受器結合以產生作用，然而從分子的層面而言，藥物結合到接受器上通常只是一連串複雜的後續步驟中的第一步。

A. 藥物—接受器相互作用形式：致效性藥物 (Agonist) 與接受器結合並以某種直接或間接的方式，使其活化並產生作用。有些接受器與同一分子上的 effector machinery 結合，使藥物直接產生作用，如打開某種離子通道或活化某一酵素活性。其他的接受器則經由一種或多種介於中間的偶合分子 (coupling molecules) 連結到一分離的 effector molecule。藥物—接受器—反應器 (drug-receptor-effector) 偶合系統的多種形式將在第二章中討論。至於，藥理性的拮抗藥物 (Antagonist) 則是經由與接受器之鍵結而防止其他分子與此接受器之結合，如 atropine 等乙醯膽鹼接受器阻斷劑因可阻礙乙醯膽鹼及類似致效劑與乙醯膽鹼接受器結合而為其拮抗劑，可減低此類藥物在體內的作用。

B. 抑制結合分子的致效劑與部分致效劑：有些藥物藉抑制終結內生性致效劑作用之分子反應，而好似具有此致效劑之效用，如乙醯膽鹼酯酶抑制劑 (acetylcholinesterase inhibitor) 可減緩內生性乙醯膽鹼之分解，而有膽鹼樣作用 (cholinomimetic effects)，且與膽鹼接受器 (cholinoceptor) 致效劑分子的作用非常相似，即使膽鹼酯酶抑制劑並不會或只有少數與膽鹼接受器結合 (參閱第7章：膽鹼接

受器活化劑與膽鹼酯酶抑制藥物)。另有藥物可與接受器結合並活化它們，但所激發的反應不如一般所稱的全效致效劑 (full agonist)，如 pindolol 即是一個 β -接受器的部分致效劑，當沒有全效致效劑存在時，它可如致效劑般作用，但當有全效致效劑，如 isoproterenol 存在時，它又可作用如拮抗劑 (閱第2章)。

C. 藥物作用的時間：藥物作用在接受器之終結可能是下列許多過程 (方式) 中的一種：有些情形是其作用的持續與藥物佔據接受器的時間相同，因此當藥物與接受器解離時，即自動地結束了藥物的作用。然而大部分的藥物作用會持續至藥物已經解離之後，因為還會有一些偶合分子仍以被活化的形式存在。當藥物與接受器以共價鍵結合時，其作用甚至可持續至藥物——接受器複合體被分解破壞及新的接受器被合成之後，如先前所提到的 phenoxybenzamine。此外，當藥物分子長時間持續存在於接受器部位時，接受器——反應器系統 (receptor-effector system) 會以去敏感 (desensitization) 機轉來防止接受器之過度活化 (於第2章中詳述)。

D. 接受器與無活性結合部位：作為一個藥物的接受器，首先必須是一個內生性的分子，對結合物 (ligands)，即藥物分子，具有選擇性，並且必須依結合的方式改變它的功能，使生物系統 (如細胞、組織等) 的功能改變，第一個特性需為避免接受器被大量 ligands 混雜的結合持續活化，第二個特性則為 ligand 是否可導致藥理作用。身體裡有許多能夠結合藥物的分子。然而並不是所有內生性分子都具有調節作用。藥物與非調節分子，如血漿蛋白之結合將不致造成生物系統功能偵測得到的改變，此類的內生性分子則可稱為 inert binding site。如此的結合可影響藥物在體內的分佈及決定未結合藥物在血流中的含量，因此並非全無意義，這些因子在藥物動力學 (pharmacokinetics) 上都非常重要，將於下段及第三章中詳述。

■ 藥物動力學原理 (Pharmacokinetic Principles)

在臨床治療上，藥物必須能由方便的給藥途徑到達其作用部位，只有極少數的情形，可將藥物直接給到標的組織 (target tissue)，例如將抗發炎劑直接塗在局部發炎的皮膚或黏膜上。有些藥物由靜脈注射入血管後，由血流帶至身體其他位置之作用部位產生效用。大部分的情形是，藥物經給藥進入一個 compartment (例如胃腸道) 後，必須再移至它

產生作用之 compartment (如腦部)。這些過程需要藥物先在給藥部位被吸收 (absorbed) 進入血流後，被分佈 (distributed) 到作用部位，再穿透 (permeating) 分隔各 compartments 的不同障壁 (barriers)。以一個口服的、作用於中樞神經系統的藥物為例，這些 barriers 包括腸壁組織、分佈於消化道的微血管管壁、遍佈全腦之微血管壁，亦即所謂的血腦障壁 (blood brain barrier)。最後，一個作用過的藥物還要能被代謝去活化後，以合理的速率被排出 (eliminated) 體外。

A. 滲透 (Permeation)：藥物滲透過程有四種主要機轉，最常見的是在水性或脂溶性介質中的被動擴散。對於那些分子太大而無法快速擴散的藥物，其移動則以主動運輸為主。

1. 水溶性擴散——水溶性擴散發生於體內較大的水性 compartment 中 (如腸腔及細胞質)，可經由水性小孔讓分子量 20,000 ~ 30,000* 的分子穿透血管上皮之緊密接合 (tight junction) 及內皮層。藥物分子的水性擴散依穿透藥物之濃度梯度由高向低移動 (Fick's Law, 詳述於後)。與大分子血漿蛋白，如白蛋白 (albumin)，結合之藥物分子無法通過這些水性小孔，如果藥物帶有電荷，則其流動亦受電場 (如在腎單位 nephron 中腎小管之膜電位) 影響。

2. 脂溶性擴散——因為身體中有許多分開各含水 compartments 的 lipid barriers，因此脂溶性擴散是限制藥物穿透最重要的因素，藥物的脂水分配係數 (lipid: aqueous partition coefficient) 決定此藥物分子在水性與脂肪性介質中移動的速率。因為帶電荷的分子會吸引水分子，因此弱酸或弱鹼性的藥物 (在不同的 pH 環境下能得或失去帶有電荷的質子) 在脂水環境中的移動會隨著介質 (media) pH 值的變化而改變。弱酸或弱鹼的脂溶性形式與水溶性形式的比例可以下列 Henderson-Hasselbalch 方程式來表示 (見下文)。

3. 特殊載體——某些對細胞功能很重要，但是分子太大或脂溶性太低無法經由被動擴散通過細胞膜的物質，如胜肽 (peptides)、胺基酸 (amino acids)、葡萄糖 (glucose) 等則有特殊的 carrier 分子，藉由主動運輸 (active transport) 或助易性擴散 (facilitated diffusion) 來幫助其移動。與 passive dif-

fusion 不同的是，這些 carriers 可被飽和且是可以被抑制的。許多藥物因是存在於自然界的 peptides、胺基酸、糖類或者結構類似這些分子，即可用這些 carriers 來穿過細胞膜。

許多細胞也含有選擇性較差的細胞膜載體，特別為趕出外來分子之用，如在腸及抗藥性腫瘤細胞發現的 P-53 醣蛋白幫浦。

4. 胞飲與胞吐作用——有少數的物質大到只能以胞飲 (endocytosis) 的方式進入細胞，此物質被細胞膜整個包住後在細胞膜內形成新的小泡 (vesicle)，而後再因泡膜被分解而被釋出進入細胞質中。鐵質及維生素 B₁₂ 即是各與合適的蛋白質結合後，穿過胃腸壁的細胞進入血液中。胞吐 (exocytosis) 則是與 endocytosis 相反的過程，使許多物質自細胞中分泌出來。例如，許多神經傳遞物質 (neurotransmitter substances) 為避免在細胞質中被代謝掉，而被儲存在神經細胞末梢附於細胞膜上的 vesicles 中，當神經末梢被適當地活化時，因儲存小泡與細胞膜溶合 (fusion) 而將它的內容物排除於細胞外。

B. Fick 氏擴散定律：被動地由高向低濃度的分子流量，可由 Fick's law 求得：

Flux (molecules per unit time) =
(每單位時間分子流量)

$$(C_1 - C_2) \times \frac{\text{Area} \times \text{Permeability coefficient}}{\text{Thickness}}$$

其中 C₁ 是高濃度，C₂ 是較低的濃度，area 是擴散的面積，穿透係數 (permeability coefficient) 是指藥物分子在擴散路徑的介質中的移動性，而 thickness 則是擴散路徑的厚度 (長度)。在脂溶性的擴散中，脂水分配係數是藥物移動性的決定因素，它可決定藥物多快可由水性的介質中進入脂溶性的細胞膜內。

C. 弱酸與弱鹼之解離：the Henderson-Hasselbalch 方程式 (the Henderson-Hasselbalch Equation)：一個解離分子的靜電荷吸引水的雙極子 (dipoles) 而產生一個極性、相當溶於水而不溶於脂肪的複合物 (complex)。因為在脂肪中擴散需要很高的脂溶性，藥物的離子化 (ionization) 會明顯地降低它們穿透細胞膜的能力。使用中的藥物有非常大的比例是弱酸或弱鹼 (表 1-2)，以藥物來說，弱酸被定義為能

*腦部及睪丸的微血管特性是沒有這些可允許許多藥物分子以此水性擴散進入組織之小孔。這些組織因此可被保護並避開許多循環中的藥物。