

基礎與臨床藥理學

快速學習手冊

Jason Luty

Patrick Harrison 編著

國立台灣大學醫學院

藥理學博士 趙國芳 編譯

Basic and Clinical
Pharmacology
made memorable



合記圖書出版社 發行



Churchill Livingstone
Harcourt Asia Pte Ltd

第十三届全国书市样书

基礎與臨床藥理學

Basic and Clinical Pharmacology
made memorable

快速學習手冊

編者 Jason Luty / Patrick Harrison

國立台灣大學醫學院

藥理學博士 趙國芳 編譯



Harcourt Asia Pte Ltd.

合記圖書出版社 發行

基礎與臨床藥理學：快速學習手冊／ 趙國芳 編譯

-- 初版.-- 臺北市：合記，民 90

面： 公分

譯自：Basic and Clinical Pharmacology
made memorable

ISBN 957-666-721-6 (平裝)

1. 藥理學－手冊，便覽等

418.1026

90002986

書 名 基礎與臨床藥理學－快速學習手冊
編 譯 趙國芳
執行編輯 程慧娟
發行人 吳富章
發行所 合記圖書出版社
登記證 局版臺業字第 0698 號
社 址 台北市內湖區(114)安康路 322-2 號
電 話 (02)27940168
傳 真 (02)27924702

總經銷 合記書局
北 醫 店 臺北市信義區(110)吳興街 249 號
電 話 (02)27239404
臺 大 店 臺北市中正區(100)羅斯福路四段 12 巷 7 號
電 話 (02)23651544 (02)23671444
榮 總 店 臺北市北投區(112)石牌路二段 120 號
電 話 (02)28265375
臺 中 店 臺中市北區(404)育德路 24 號
電 話 (04)22030795 (04)22032317
高 雄 店 高雄市三民區(807)北平一街 1 號
電 話 (07)3226177

郵政劃撥 帳號 19197512 戶名 合記書局有限公司

中華民國 九十 年 四 月 十 日 初版一刷

譯者序

坊間的藥理教科書是一本比一本厚實，一本比一本精彩，然而對於想要馬上能抓住重點，很快有全盤了解的學生來說，簡直是 mission'impossible。這時很多人都恨不得有一位老前輩在你身邊，跟你面授機道，以短短 10 分鐘的時間向你深入淺出的說明機制，提示重點，一切行雲流水很快地讓你能夠進入狀況，並且輕易地記得所有的重點。“輕易地記得”是一件非常重要的事，不是嗎？你可以試試看，隨便讀一章，你就會了解作者的功力了。我個人很喜歡這本書，因為它不僅能以最淺顯的字句來描述藥理，並且在很短的篇幅裡就能夠很完整地敘述目前最新的理論機制，並且去蕪存精，只告訴你一些你必需要了解和記得的藥物，可以說是“精華版”的藥理手冊，希望你們能和我一樣喜歡它!!

趙國芳 謹識

原文序

基礎與臨床藥理學——快速學習手冊這本書是一本會令生物醫學的專業人員，如：醫學、護理、牙醫、藥理、藥學的學生們感到非常喜愛的一本書。這本書主要是針對醫學生在準備他們的第二階段醫學士的藥理考試而寫的。

雖然坊間有許多很好的教科書，但大都是比較適合全職的藥理學生的，因為那些書對於醫學生來說都太過於詳細，太過於累贅。它們不僅包含了許多老舊，不再使用以及臨床上不太用的藥物之外，還描述了許多化學結構與藥物分類的細節。因此，在這本書中，我們只以最被廣泛使用的藥物來闡述藥理的一些基本理論。至於內文中的藥物數目也已經被減到最少了，我想這樣應可以減輕還需要與解剖、生化和生理搏鬥的醫學生們的負擔了。

Jason Luty，目前是在 Bristol University 藥理科的助理研究員，他是一位合格的臨床醫師，他在麻醉、精神、心臟、神經方面都有豐富的實際經驗。

Patrick Harrison 是在 Bristol University 藥理科的研究員，他目前是以分子藥理學的技術在研究酒精於培養細胞上對於分化情形的作用。

目 錄

1. 藥物如何產生作用：經由受體	1
2. 訊號傳遞：G-蛋白質和第二傳訊者	5
3. 其他訊號傳遞系統	11
4. 藥物受體的理論：濃度－反應曲線	19
5. 藥物動力學 1	25
6. 藥物動力學 2	31
7. 電位所調節的離子通道	35
8. 乙醯膽鹼	39
9. 新腎上腺素	45
10. 多巴胺	51
11. 血清緊素	57
12. GABA	63
13. 組織胺	67
14. 興奮性胺基酸與鴉片	73
15. 嘌呤性物質的傳訊和神經傳遞物質的運輸	79
16. 利尿劑	83
17. β -腎上腺素性阻斷劑：propranolol 和 atenolol	89
18. 抗高血壓藥物：nifedipine 和 enalapril	95
19. 心臟衰竭：frusemide	103
20. 缺血性心臟疾病：glyceryl trinitrate 和 streptokinase	109
21. 抗心律不整的藥物：Digoxin, atropine 和 lignocaine	115
22. 降脂藥物：cholestyramine	121
23. 抗精神病和精神分裂：Haloperidol	127
24. 抗抑鬱症藥物：fluoxetine	131
25. 鎮靜，抗焦慮和催眠藥物：temazepam	139

26. 藥物的誤用與依賴	143
27. 菸草和酒精	151
28. 非類固醇類抗發炎藥物：阿斯匹靈	157
29. 鴉片類鎮痛劑：morphine	163
30. 全身麻醉劑：thiopentone 和 halothane	169
31. 神經肌肉阻斷劑：Suxamethonium 和 Vecuronium	175
32. 局部麻醉劑：lignocaine	181
33. 抗癲癇藥物：carbamazepine	185
34. 帕金森氏症候群的治療藥物：L-dopa	191
35. 偏頭痛的治疗藥物：Sumatriptan	199
36. 氣管擴張劑和氣喘：salbutamol	203
37. 治療胃潰瘍的藥物：cimetidine	209
38. 瀉劑和止瀉劑：lactulose 和 codeine	217
39. 糖尿病：insulin 和 gliclazide	223
40. 口服避孕藥：ethinylloestradiol 和 norethisterone	231
41. 糖皮質類固醇：hydrocortisone	239
42. 治療類風濕性關節炎的藥物：sulphasalazine	245
43. 藥物與皮膚	251
44. 青光眼和散瞳劑：timolol 和 atropine	257
45. 抗凝血劑：heparin 和 warfarin	263
46. 抗生素 1	269
47. 抗生素 2	275
48. 癌症治療藥物	281
49. 副作用	287
50. 其他藥物	291
索引	295

1 藥物如何產生作用： 經由受體

所謂藥物就是一種化學物質，在服用後可以讓生物產生生理上或是心理上作用的東西就稱之為藥物。藥物在進入人體之後會和一些受體 (receptors) 或酵素 (enzymes) 產生相互作用，這些相互作用會導致生理機能上的變化，也就是我們所謂的藥物作用的出現。如果出現的生理變化是我們不想要的就稱之為副作用。

所有的藥物都是會有副作用的，因為藥物基本上都會改變很多生理的功能。至於藥物要如何產生作用呢？藥物除了與不同的受體作用之外，也會經由不同的機制來產生作用。接下來我們將分述之。

1. 神經液性受體 (Neurohumoral receptors)

Neurohumoral 受體本身就是一個十分巨大的分子結構，它會和藥物、荷爾蒙 (hormones) 或神經傳遞物質 (neurotransmitters) 結合而引發細胞內一連串的反應。在藥理學上，一般我們會把 neurohumoral 受體簡稱為受體。

致效劑就是一種藥物，當它和受體結合之後會讓細胞產生反應

而拮抗劑 (antagonist) 就是去抑制致效劑與受體產生結合作用的藥物。有些拮抗劑和受體結合之後，仍然可以被其他藥物所競爭、所取代，這樣子的拮抗劑我們稱之為競爭性拮抗劑 (competitive antagonist)，也就是說競爭性拮抗劑會和其他藥物一起競爭與受體的結

表 1-1 藥物經由不同機制作用的例子

受體型態	例子	作用機制	臨床用途
Neurohumoral 受體			
致效劑	Salbutamol	β_2 -交感神經受體的致效劑	氣喘
競爭性拮抗劑	Atropine	蕁毒鹼受體的競爭性拮抗劑	心跳過慢（心跳低於每分鐘 60 次）
非競爭性拮抗劑	Phenoxybenzamine	α -交感神經受體的非競爭性拮抗劑	抗高血壓（少用）
酵素抑制劑			
可逆的	Enalapril	血管張力素轉化酶的可逆性抑制劑，（可抑制血管張力 II 的合成）	抗高血壓
不可逆的	Aspirin	Cyclooxygenase 的不可逆性抑制劑（抑制 eicosanoid 合成）	止痛
離子通道			
阻斷劑	Nifedipine	阻斷電位調節的鈣通道	抗高血壓
促進劑	Diazepam	促進 γ -aminobutyric acid A(GABA) 受體的氯離子流	鎮靜（用於焦慮，失眠的治療）
DNA 複製的抑制	Cyclophosphamide	交叉聯結 DNA 和抑制 DNA 的複製	細胞毒性（用在癌症的治療）
蛋白質合成的抑制	Erythromycin	抑制細菌蛋白質的合成	抗生素

合。另外，有一種拮抗劑並不會因為加入更多的致效劑而影響它的作用，這種拮抗劑會和受體形成永久性的結合，不會受到其他藥物的競爭，這樣的拮抗劑我們稱之為非競爭性拮抗劑 (noncompetitive antagonist)。

2. 酵素抑制劑 (Enzyme inhibitors)

很多藥物的作用是經由抑制某些特定的酵素而產生作用的。其中可逆性的酵素抑制劑是指只要加入更多的受質 (substrate) 就可以使酵素的作用回復。相反地，不可逆性的酵素抑制劑是不會受到受質多少的影響。其實大部分的藥物都是屬於可逆性的，比較少數的藥物是屬於不可逆性的。如果藥物的作用機制是抑制酵素作用的，我們通常稱這樣的藥物為抑制劑 (inhibitors)。如果藥物的作用機制是抑制受體作用的，我們稱這樣的藥物為拮抗劑 (antagonist)。

3. 作用在離子通道上的藥物 (Drugs acting on ion channels)

離子通道大體上可分為兩種：電位所調節的離子通道和受體所調節的離子通道。電位所調節的離子通道 (voltage-operated ion channels) 就是當細胞膜的膜電位有所改變時，就會影響這種離子通道的開關。受體所調節的離子通道 (receptor-operated ion channels) 這種離子通道的開關是受到致效劑，如：神經傳遞物質來影響的，也就是說，藥物可以加強或是拮抗這種離子通道通透的情形。

4. 其他機制 (Other mechanisms)

藥物除了上述的機制之外，也可能經由修飾 DNA

的複製或蛋白質的合成來產生作用。另外也可以經由抑制神經傳遞物質或他們先質的貯存、釋放或再吸收來產生藥效。

重點摘要：

- 藥物就是一種化學物質，在服用後可以產生我們所想要的生理或是心理功能的東西就稱之為藥物。
- 受體本身就是一個分子結構，它會和藥物結合而引發細胞的反應。
- 藥物作用的地方我們稱之為受體。受體包括了 neuro-humoral 受體、酵素、離子通道和 DNA。
- 致效劑 (agonist) 就是一種會與受體結合而讓細胞產生反應的藥物。
- 拮抗劑 (antagonist) 就是去抑制致效劑作用的藥物。
- 競爭性拮抗劑 (competitive antagonist) 就是可以用更多致效劑來克服 (overcome) 掉這種拮抗劑作用的。
- 非競爭性拮抗劑 (noncompetitive antagonist) 並不會因為加入更多的致效劑而影響它的作用。
- 可逆性的酵素抑制劑 (reversible enzyme inhibitors) 就是可以用更多的受質來克服這類抑制劑的作用。
- 不可逆性的酵素抑制劑 (irreversible enzyme inhibitors) 就是無法以更多的受質來克服這類抑制劑的作用。

2. 訊號傳遞： G-蛋白質和第二傳訊者

細胞的反應有：肌肉細胞的收縮、動作電位的傳導以及神經傳遞物質的釋出。這些細胞的反應常是當致效劑與受體結合引起訊號傳遞 (signal transduction) 的機制之後才產生的。

至於細胞反應的表現，這可能就要牽涉到離子通道的活化 (activation of ion channel) 或是基因的表現 (gene expression)。但是無論如何，這中間訊號傳遞 (signal transduction) 的工作常是要經由 G-蛋白質 (G-proteins) 的活化、以及第二傳訊者 (second messengers) 的生成還有一連串磷酸化步驟的進行，才能導致細胞內酵素的抑制或活化才發生作用的。

G-蛋白質 (G-proteins)

G-蛋白質 (guanine nucleotide-binding proteins) 本身是由三個次單元 (α , β , γ -subunits) 所構成的。在受體未被活化時，G-proteins 的三個次單元是和受體相連在一起的，這個時候 G-proteins 的 α 次單元上是接著 GDP 的。但是如果一旦致效劑結合到受體上時，受體受到活化，就會改變受體的立體結構。受體的立體結構改變就會使得 α 次單元釋出 GDP 這個分子、再結合上 GTP 分子。在這些作用發生之後， α 和 $\beta\gamma$ 次單元會與受體分離，分離後的次單元會去產生許多像活化酵素、抑制離子通道……等的作用。之後，漸漸地 α 次單元會把 GTP 分解為 GDP，而這個帶著 GDP 的 α 次單

元會與 $\beta\gamma$ 次單元還有受體再一次的結合。這整個受體-G 蛋白質的結合物就會持續維持不活化的狀態，直到下一次致效劑再結合到受體上為止。另外，不同種的 α , β , γ 次單元就會產生不同的作用。

第二傳訊者的系統 (Second-messenger systems)

Second messengers 就是指一些可在細胞內游走的分子，例如：cyclic adenosine monophosphate (c-AMP), diacylglycerol (DAG), inositol triphosphate (IP_3) 和 Ca^{2+} 。

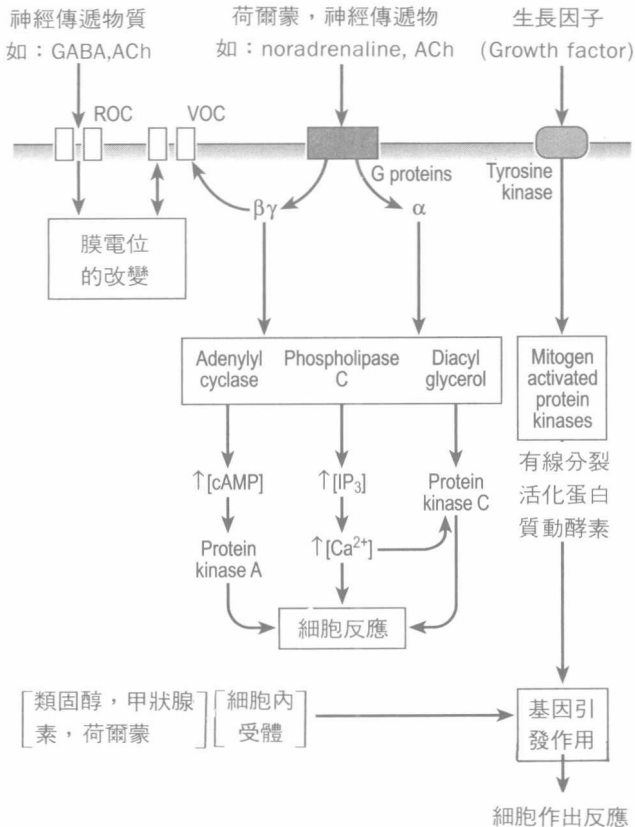
c-AMP 的合成是由 Gs-proteins 中所游離的 α 次單元活化 adenylyl cyclase 所產生的。c-AMP 的作用是去活化 protein kinase A (PKA)，活化的 PKA 是會去磷酸化一些酵素，這些磷酸化的酵素會再去活化其他的酵素，就這樣反應像瀑布般一層一層的被放大，這些被放大的訊號接著也會去活化許多不同路徑的反應。但是、如果是 Gi 蛋白質的 α 次單元被活化，這個 α 次單元就會去抑制 adenylyl cyclase 的作用。

Phospholipase C (PLC) 的活化是要經由特別的 G 蛋白質，如：Gq 和 G11，這種 G 蛋白質中所游離出來的 α 次單元才能夠活化 PLC 這個酵素的。

PLC，這個酵素會分解細胞膜的磷脂質 (phospholipid) 和 phosphatidyl-inositol-4,5-bisphosphate (PIP_2) 而產生兩種第二傳訊者，DAG 和 IP_3 。

其中 DAG 會活化 protein kinase C (PKC)，PKC 會去把某些酵素磷酸化，而這些磷酸化的酵素會造成一連串的反應。而 IP_3 會使得鈣離子由細胞內鈣的貯存

圖2-1 訊號傳遞系統。



ACh: 代表乙醯膽鹼(Acetylcholine)

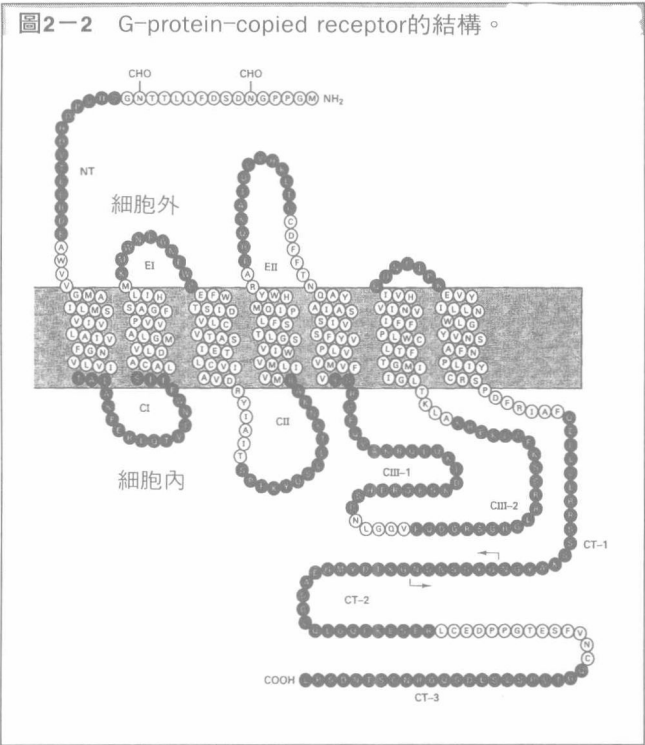
ROC: 代表受體所控制的離子通道(Receptor operated ion channel)

VOC: 代表受膜電位所調節的離子通道(Voltage operated ion channel)

cAMP: 代表cyclic adenosine monophosphate

 IP_3 : 代表Inositol-1, 4-triphosphate Ca^{2+} : 代表鈣離子GABA: 代表 γ -aminobutyric acid

圖2-2 G-protein-coupled receptor的結構。



處釋出，進而使細胞內鈣離子濃度提高。細胞內較高的鈣離子濃度會直接去活化某些種類的 PKC，或是這些鈣會和 Calmodulin 結合而活化了其他的酵素產生細胞反應。

其他第二傳訊者如：cyclic guanosine monophosphate (c-GMP) 這可能會活化一些 c-GMP-dependent protein kinase (PKG) 的酵素。

另外，細胞內的 phosphoprotein 如：phosphatases 可以把蛋白質去磷酸化 (dephosphorylation) 進而去終結這些一連串的磷酸化反應。

重點摘要：

- 訊號傳遞 (signal transduction) 就是當致效劑和受體結合之後，到導致細胞產生反應，這個中間所經過的機制我們就稱之為訊號傳遞。
- 訊號傳遞系統常常牽涉到 G 蛋白質的活化、第二傳訊者的生成和一連串的磷酸化步驟的進行才使得細胞內的酵素被抑制或活化。
- G 蛋白質 (guanine nucleotide-binding proteins) 是由 α , β , γ 三個次單元 (subunits) 所構成的。當致效劑產生作用之後，G 蛋白質的游離態次單元會去活化反應系統。
- 在 α 次單元和 GTP 結合之後，這個次單元就會與受體分離，直到 GTP 漸漸水解為 GDP 就會使得 α 次單元和受體再次結合而使得反應終止。
- 第二傳訊者是訊號傳遞系統中可以活動、游離的細胞內分子。
- cyclic adenosine monophosphate (c-AMP) 是一種第二傳訊者，而且它是由 G 蛋白質活化 adenylyl cyclase 所產生的。

- c-AMP 會活化 protein kinase A。protein kinase A 會去磷酸化細胞內各種酵素，各種酵素的磷酸化會活化或是抑制其他的酵素而產生細胞反應。
- diacylglycerol (DAG), inositol triphosphate (IP_3) 也是第二傳訊者，他們會活化和刺激細胞內鈣離子的釋出而產生細胞反應。