

临床药理学基础

总主编 刘元

THE BASICS OF CLINICAL PHARMACOLOGY



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

临床药理学基础

总主编 刘 元



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学基础 / 刘元编著. —西安: 西安交通大学出版社, 2014. 5 (2015. 5重印)

ISBN 978-7-5605-6236-0

I. ①临… II. ①刘… III. ①药理学 IV. ①R9

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第100868号

书 名 临床药理学基础

总 主 编 刘 元

责任编辑 李 晶 张雪冲

文字编辑 史 梦

出版发行 西安交通大学出版社
(西安市兴庆南路10号 邮政编码710049)

网 址 <http://www.xjtupress.com>

电 话 (029) 82668805 82668502 (医学分社)
(029) 82668315 (总编办)

传 真 (029) 82668280

印 刷 北京京华虎彩印刷有限公司

开 本 880mm×1230mm 1/16 印张 32.875 字数 998千字

版次印次 2014年6月第1版 2015年5月第2次印刷

书 号 ISBN 978-7-5605-6236-0/R·485

定 价 198.00元

读者购书、书店填货、如发现印装质量问题, 请通过以下方式联系、调换。

订购热线: (029) 82668805

读者信箱: medpress@126.com

版权所有 侵权必究

编 委 会

总主编 刘 元

主 编 刘 元 熊新荣 王善俭 侯德平
赵 克 郑学明 鞠昌瑛

副主编 牛晓军 杨 娟 郑仁礼 何玖斌
潘 洁 吴宿慧 白 莉 王琳琳
刘 玮 牟 林 相飞翔 李慧芬

编 委 (按姓氏笔画排序)

王善俭 (山东省济南市长清区中医医院)
王琳琳 (河南中医学院)
牛晓军 (甘肃省定西市安定区永定路社区卫生服务中心)
计曼艳 (湖北省十堰市妇幼保健院)
白 莉 (河南中医学院)
刘 元 (甘肃省定西市中医院)
刘 玮 (山东省济南市长清区中医医院)
牟 林 (武警新疆边防总队医院)
何玖斌 (甘肃省会宁县人民医院)
李 莎 (山东省威海市文登区妇幼保健院)
李慧芬 (山东中医药大学)
杨 娟 (湖北省十堰市妇幼保健院)
吴宿慧 (河南中医学院)
郑仁礼 (湖北省随州市中心医院)
郑学明 (山东省寿光市人民医院)
侯德平 (山东省菏泽市第三人民医院)
相飞翔 (山东省日照市岚山区人民医院)
赵 克 (新疆昌吉州中医医院)
崔红卫 (山东省军区门诊部)
熊新荣 (甘肃省山丹县中医医院)
潘 洁 (湖北省襄阳市第一人民医院)
鞠昌瑛 (山东省威海市文登区人民医院)

前 言

药物是防治疾病的主要武器,在现代医疗中占有重要的地位。由于科学技术的迅速发展,新药和新制剂不断出现,尤其在近年来更是以惊人的速度发展,许多新药被批准临床应用。在临床应用中,一些老药也开拓出了新用途。与此同时,也有相当多的药物经临床应用因性能不佳而被淘汰。药物库处在不断的更新之中。为了适应医药领域的飞速发展,方便广大医药人员临床应用,我们参阅了大量的国内外最新、最权威的文献资料,特编撰了《临床药理学基础》一书。

本书分三篇共三十一章,第一篇总论,主要介绍了临床药理学的基础知识和基本知识,包括药物的来源与发展、药物效应动力学、药物代谢动力学、药物的相互作用和配伍禁忌、疾病与临床用药;后两篇分别以西药学和中药学为纲,以药物的药理作用和临床应用相结合的方法进行分类,全面系统地介绍了药物的结构式、性状、剂量、规格、临床应用、毒副作用、注意事项等内容。其内容的深度、广度、新度适宜,尽可能做到深入浅出,简明精炼,力求达到科学性、先进性、系统性、思想性和实用性的原则。坚持理论“必需、够用”的同时,有效整合药理学与医学知识,对各个章节进行了有效融合。不仅适用于药理学专业教学参考之用,而且亦可作为临床医师、药理学专业技术人员的参考书。

鉴于资料不多,时间仓促,我们的知识水平有限,书中难免会有失误与不足之处,敬请使用本书的师生及临床医师、药师不吝提出宝贵意见。

《临床药理学基础》编委会

2014年1月

目 录

第一篇 总 论

第一章 药物的来源与发展.....	(3)
第一节 药物与药理学.....	(3)
第二节 新药的发现与研究开发.....	(4)
第二章 药物效应动力学.....	(9)
第三章 药物代谢动力学	(15)
第四章 药物的相互作用和配伍禁忌	(24)
第一节 药物的相互作用	(24)
第二节 常用药物配伍禁忌	(29)
第五章 疾病与临床用药	(34)

第二篇 西药部分

第六章 抗微生物药物	(45)
第一节 抗菌药概述	(45)
第二节 大环内酯抗生素	(47)
第三节 β -内酰胺类抗生素	(54)
第四节 四环素类和氯霉素	(77)
第五节 氨基糖苷类抗生素	(78)
第六节 其他类抗生素	(88)
第七章 抗寄生虫药物	(90)
第一节 抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(90)
第二节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(91)
第三节 抗肠蠕虫药	(93)
第四节 抗疟原虫病	(96)
第八章 中枢神经系统药物	(99)
第一节 催眠、镇静、抗惊厥药	(99)

第二节 中枢兴奋药·····	(102)
第三节 镇痛药·····	(106)
第四节 解热、镇痛、抗炎、抗痛风药·····	(108)
第五节 抗癫痫、抗震颤麻痹药·····	(119)
第九章 呼吸系统药物·····	(123)
第一节 镇咳药·····	(123)
第二节 祛痰药·····	(126)
第三节 平喘药·····	(128)
第十章 消化系统药物·····	(131)
第一节 助消化药·····	(131)
第二节 促胃肠动力药·····	(131)
第三节 止吐药及催吐药·····	(134)
第四节 泻药及止泻药·····	(137)
第五节 利胆药·····	(140)
第十一章 泌尿系统药物·····	(142)
第一节 利尿药·····	(142)
第二节 脱水药·····	(145)
第三节 其他泌尿系统药·····	(147)
第十二章 心血管系统药物·····	(151)
第一节 强心药·····	(151)
第二节 抗心律失常药·····	(154)
第三节 降血压药·····	(158)
第四节 抗心绞痛药·····	(165)
第五节 调节血脂药·····	(172)
第六节 抗动脉粥样硬化药·····	(174)
第十三章 血液和造血系统药物·····	(177)
第一节 促凝血药·····	(177)
第二节 抗贫血药·····	(180)
第三节 促白细胞增生药·····	(183)
第四节 抗血小板药·····	(185)
第五节 止血药·····	(187)
第六节 血浆和血容量扩充药·····	(190)
第十四章 内分泌系统药物·····	(192)
第一节 肾上腺皮质激素·····	(192)
第二节 垂体激素及相关药·····	(195)
第三节 抗糖尿病药·····	(200)
第四节 甲状腺用药·····	(208)

第十五章 免疫系统药物·····	(213)
第一节 抗变态反应药·····	(213)
第二节 免疫抑制药·····	(218)
第三节 免疫增强药·····	(221)
第四节 抗毒血清和免疫球蛋白·····	(223)
第十六章 妇科药物·····	(227)
第一节 促进子宫成熟剂·····	(227)
第二节 抗早产药·····	(228)
第三节 子宫兴奋药·····	(229)
第十七章 抗恶性肿瘤药物·····	(242)
第一节 抗恶性肿瘤药分类·····	(242)
第二节 常用的抗恶性肿瘤药·····	(244)
第十八章 维生素、微量元素及其他药物·····	(258)

第三篇 中药部分

第十九章 清热药·····	(271)
第一节 清虚热药·····	(271)
第二节 清热解毒药·····	(274)
第三节 清热泻火药·····	(289)
第四节 清热凉血药·····	(295)
第五节 清热燥湿药·····	(302)
第二十章 解表药·····	(311)
第一节 辛温解表药·····	(311)
第二节 辛凉解表药·····	(319)
第二十一章 化痰止咳平喘药·····	(329)
第一节 温化寒痰药·····	(329)
第二节 清化热痰药·····	(333)
第三节 止咳平喘药·····	(337)
第二十二章 祛风湿药·····	(344)
第一节 祛风湿强筋骨药·····	(344)
第二节 祛风湿散寒药·····	(350)
第三节 祛风湿热药·····	(359)
第二十三章 利水渗湿药·····	(364)
第一节 利水消肿药·····	(364)
第二节 利湿退黄药·····	(370)

第三节	利尿通淋药	(373)
第二十四章	活血化瘀药	(382)
第一节	活血止痛药	(382)
第二节	活血疗伤药	(388)
第三节	活血调经药	(390)
第四节	破血消癥药	(397)
第二十五章	止血药	(401)
第一节	凉血止血药	(401)
第二节	化瘀止血药	(407)
第三节	收敛止血药	(409)
第四节	温经止血药	(412)
第二十六章	消食药	(415)
第二十七章	安神药	(423)
第一节	重镇安神药	(423)
第二节	养心安神药	(428)
第二十八章	补虚药	(437)
第一节	补气药	(437)
第二节	补血药	(445)
第三节	补阴药	(449)
第四节	补阳药	(458)
第二十九章	收涩药	(464)
第一节	固表止汗药	(464)
第二节	敛肺涩肠药	(466)
第三节	固精缩尿止带药	(468)
第三十章	平肝熄风药	(471)
第一节	平抑肝阳药	(471)
第二节	熄风止痉药	(475)
第三十一章	临床常用注射剂	(481)
参考文献		(515)

第一篇 总论



第一章 药物的来源与发展

第一节 药物与药理学

药物是一个古老而通俗的名词,至今仍普遍采用,泛指用于防治疾病的物质,可以是自古以来应用的天然植物、动物、矿物原料及一些原始粗制剂,也可以是经过现代科学技术加工制造的天然物质的有效成分或其单体、人工合成的化学原料药、生物制品及各种制剂。药品(drug),1984年制定的《中华人民共和国药品管理法》对其定义作了法定的解释:“药品,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、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、生物制品、放射性药品、血清疫苗、血液制品和诊断药品等”。药物既包括了现今药品的含义,又保留了历史沿用下来的药物的概念,而其内涵似乎更广泛一些。至今,在国内外这两个名词常常相互通用,在涵义上没有严格的区别。

药物是人类在长期的生产生活和与疾病作斗争的过程中发现和逐渐发展起来的。古代人类为维持生存,要不断地与伤痛疾病作斗争。在捕猎鸟兽、采摘野生植物为食的过程中,意外发现有些天然的植物、动物、矿物有减轻伤痛或解除疾病的功效,便逐步有意识地应用它们来治疗伤病,以后又运用一些原始的提炼方法制成服用方便的“药剂”。这些古代的药物大多数来源于植物,故称之为本草。我国《史记》《纲鉴》净称:“神农尝百草,始有医药”是人类用药物治疗疾病的起始。

药理学是最早研究药物的一门古老的学科。内容包括药物的来源、成分、性状、作用、用途和用法等方面的知识,也是系统介绍与药物防治疾病有关的基础理论及临床应用知识的综合性学科,起到了医与药的一定的桥梁作用,对历代的行医用药起到重要的作用。我国对药物的研究历史悠久,在人类有文字记载的近5000年的历史中,公元1世纪前后的《神农本草经》是最早的一部药理学文献,共收载药物365种,其中植物药252种、动物药67种、矿物药46种,记载了许多药物的疗效。如麻黄治喘、海藻治瘰(甲状腺肿)、大黄导泻、常山截疟、水银与硫黄治皮肤病等;又根据药物的性能和应用,将药物分为上、中、下三品:“上药120种为君,主养命,以应天,无毒,多服久服不伤人;欲轻身益气不老延年者,本上经……中药120种为臣,主养性,以应人,无毒有毒,斟酌其宜;欲遏病补虚羸者,本中经……下药125种为佐使,主治病,以应地,多毒,不可久服;欲除寒热邪气破积聚愈疾者,本下经。”概括地描述了药物的功效及其毒副作用。其他尚有梁代陶弘景(公元456年—536年)的《本草经集注》,唐代的《新修本草》(公元659年)被认为是世界上最早的一部药典。明代李时珍的《本草纲目》(1578年)和清代赵学敏的《本草纲目拾遗》(1765年)等。其中如李时珍的《本草纲目》是他在长期医药实践中,行医、采药、调查、考证。参考历史书籍,总结用药经验编纂而成。全书共52卷,约190万字,共收载药物1892种,附方11000余首,插图1160幅,被译成英、日、朝、德、法、俄和拉丁七种文字,传播世界各地,是举世闻名的药理学巨著。其他古代医药著作中,如张仲景的《伤寒论》(公元2世纪)、葛洪的《肘后备急方》、药王孙思邈的《备急千金要方》等,都是古代药理学与治疗学方面的经典文献。

西方药物同样源远流长,随着长期的医药实践而逐渐发展。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重要意义,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仑(约公元129年—200年),曾编写了《论治疗术》和其他有关药理学的著作,并对许多草药做了植物学分类,创制出阿片和许多其他药物制剂,至今许多简单的植物浸膏仍被称为盖仑制

剂(Galenicals)。随后有《李伯处方法》(1470年)、《那奥伏调剂大全》(1498年)、《良药集成》(1692年)等多种药理学著作问世。

以后,收载药物及制剂的法定药典陆续出版,如英国出版的《伦敦药典》(1618年)、《法国药局方》(1639年)、苏格兰的第一版《爱丁堡(Edinburgh)药典》(1699年)、爱尔兰的第一版《都柏林(Dublin)药典》(1807年)。对所收载的药物均规定有较完整的质量标准和检定方法。随着医药科学的发展,各国药典陆续出版,并按期修订增版,收载的药物及制剂品种日益增多,内容不断充实完善,药理学由本草阶段发展到法定药典阶段。

随着时代的进步,科学的发展,药理学所包括的内容已分别建立许多的独立学科,如药物化学、生药学、药剂学、药理学、药物治疗学等。但综合性的药理学著作仍不断有新的版本问世,因实用性强,对医药卫生人员及家庭合理用药都有参考价值,受到普遍的欢迎。近代分子生物学、基础医学相关学科的发展及其向药学的渗透,现代药理学的内容不断得到更新和充实,如药物的品种包括不断增加的新的化学结构、新的作用机制和新的治疗作用的新药,还有生物工程技术的新技术;药物作用的阐述联系疾病的发病机制及分子病理学、分子药理学研究成果,由原来的整体器官水平深入到细胞、受体和分子水平;临床用药不限于单纯的临床经验总结,而结合药物的生物利用度和药物动力学参数的研究,设计合理的给药方案;还有老药新用途、新用法和药物不良反应、药物相互作用的新发现等,充分反映出有关药物基础及临床治疗方面的科研成果及科学新水平。

(侯德平)

第二节 新药的发现与研究开发

药物发展的历史表明,药物的发现经过逐步由机遇筛选向合理设计,由偶然向必然的漫长历程,药物的质量也由粗糙趋向精细。

一、偶然发现

很多情况下药物是由于偶然的会被发现的。本草阶段的药理学是人类在生产生活实践中偶然发现的总结。在以后药物发展的历程中,有的是在实验室偶然发现的,如众所周知的青霉素是1928年英国的细菌学家Fleming在研究葡萄球菌的实验中,意外地发现霉菌(青霉菌)能产生杀灭葡萄球菌生长的物质,以后称为青霉素。很多药物是在临床用药的实践过程中偶然发现的,如氯丙嗪是在研究吩噻嗪类抗组胺作用时发现其能产生人工冬眠作用,后应用于躁狂症精神患者而显示其精神病治疗作用,由此而揭开了抗精神病药物的序幕;奎宁作为抗疟药据说是一位疟疾患者喝了泡有金鸡纳树皮的水而痊愈,以后发现证明奎宁是金鸡纳树皮中的抗疟成分;金刚烷原是抗感冒药,一位患有帕金森病的老妇用于防治感冒时意外地发现她的帕金森病症状得到明显缓解,以后开始应用金刚烷胺作为治疗帕金森病药。偶然发现药物的事例很多,也是与科学家的敏锐观察和锲而不舍的探索精神分不开的。

二、随机筛选

20世纪30年代以来,人们利用特定的实验模型进行广泛的药物筛选工作,从中发现有特殊治疗价值的新药。随机筛选(普筛和综合筛选)主要是从广泛的天然资源中寻找,如植物中的化学成分,土壤微生物的代谢产物,或人工合成的化合物,从中发现特定结构和作用特点的先导化合物。在此基础上,进一步进行结构修饰和优化,往往有可能研制出一系列有治疗价值的新药。目前临床常用的各类药物很多是从植物成分中筛选获得或再衍生出来的,如多种类型的抗生素及其系列产品就是从土壤微生物中筛选发展起来的。普筛是一项费时费力的浩繁工程,成功率低,尤其是通过半个多世纪以来对天然资源的广泛过筛,现今筛出阳性药物的机遇越来越低了。也就是说,一个新药常是从成千上万个化合物中筛选出来的。但在当前的新药研究中,随机筛选仍是发现新药的一条有价值的途径。如近年我国从黄花蒿中获得新型抗

疟药青蒿素,美国从约 3 500 个天然提取物中筛选出有独特作用机制的抗癌新药紫杉醇。

为了提高药物普筛的效率,一是改进筛选的实验模型。由整体器官发展到以细胞、酶或受体作为药物筛选模型,用极微量化合物即可进行,灵敏度高,经济简便。

由于人和动物的种属差异性,用单一实验模型筛选来判定某一物质的有效或无效,往往会使一些有效物质被漏筛掉(假阴性);而且药物的作用往往是多方面的,有的药物不是在原来设计的实验指标上出现作用,却在其他方面出现较好的作用。如常山乙素的衍生物常咯啉的抗疟作用不佳,却发现有很好的抗心律失常作用。为了充分发掘一种物质的潜在药理作用,在很多国家建立一药多筛的综合筛选法,用几种实验指标对一种物质进行全面综合性评价。这种系统的药理筛选实验,只要用几种实验标本,就可以预测数十种药理活性。

三、天然药物的结构改造

在古代,药物几乎都是来自天然资源。我国的中草药都是天然产物,绝大多数是来自植物,少数来自动物或矿物,以后经过一般的加工成饮片或制剂。由于科学的发展,特别是有机化学的发展,开始从天然产物中提取分离其有效成分的化学单体,以明确其化学结构及药理作用。由于含有效成分的天然资源有限,或在原植物中的含量低微,在确定其结构后便着手研究用化学合成手段进行工艺生产。但有的药物化学结构复杂,不能采用人工合成的方法进行生产,或药物本身尚存在疗效不够理想或毒副作用太大等缺点,于是继续进行构效关系的研究。以原化合物作为先导化合物,找出母体结构中的活性骨架及活性基团,对其进行化学修饰,合成一系列新的结构类似物,并进行化学结构与生物活性效应的关系的研究,从中找出更为理想的新药。如从吗啡发展到一系列合成镇痛药如哌替啶、美沙酮、芬太尼、阿那多尔、镇痛新、双氢埃托啡等,并发现了吗啡类的拮抗剂(纳洛芬、纳洛酮);从奎宁的构效关系研究中发现了 4-氨基喹啉类(如氯喹、哌喹)和 8-氨基喹啉类(如伯氨喹等)新型抗疟药。在青霉素的结构改造中从改变 $C_6\beta$ -位的酰胺侧链的结构着手,成功地研制出半合成青霉素类如耐酸耐 β -内酰胺酶的青霉素、广谱青霉素、抗革兰阴性杆菌青霉素等各有特色的新品种;在青霉素结构改造获得成功经验的基础上,对头孢菌素的结构改造,创制出第一、二、三、四代头孢菌素;并发展了一批新的非典型芦内酰胺结构的新型抗生素,如克拉维酸、亚胺培南、氨曲南等,大大丰富了抗生素临床治疗的领域。目前临床常用的治疗药物,大多数是从这一途径获得的。

四、以机体的生理生化过程、内源性活性物质及药物作用机制为基础研制的新药

近年来,由于分子生物学和基础医学相关学科研究的深入发展及新技术的应用,根据疾病的发生、发展和逆转机制,以机体的生理生化过程及内源性活性物质(酶、递质、信使、细胞因子等)为基础,根据药物与体内生物大分子(如酶、受体)之间相互作用机制设计和研制新药,大大地提高了药物的发展速度和水平。

(一) 抗代谢物与酶抑制剂

生物进行物质代谢和生命活动,体内酶的存在及其活性的调节是必需的条件。体内酶的活性和功能的改变,也是许多疾病发生的原因和药物治疗的药理基础。

抗代谢物多是体内某些酶的特异性抑制剂。如干扰叶酸代谢的抗感染药,其中磺胺类能抑制敏感菌的二氢叶酸合成酶,而甲氧苄氨嘧啶(TMP)可抑制敏感菌的二氢叶酸还原酶,若两药合用则叶酸的合成代谢受到双重阻断,抗菌作用可增强数倍至数十倍;乙氨嘧啶对疟原虫二氢叶酸还原酶的抑制作用大大强过 TMP,临床仅用作抗疟药。抗癌药氟尿嘧啶(5-FU)、硫嘌呤(6-MP)能选择性抑制癌细胞内嘧啶碱、嘌呤碱代谢有关的酶,干扰核酸尤其是 DNA 的合成而阻止癌细胞的分裂增殖,产生抗癌效应。人体正常细胞的代谢过程有一定的特殊性,因而上述抗代谢药物对人体不产生或只产生最低限度的损害。

有的药物,是先应用于临床,尔后才逐步认识到它对酶的抑制作用的。如磺胺药 20 世纪 30 年代就开始用作抗菌药,其抑制二氢叶酸合成酶的作用是在 20 世纪 40 年代才发现的,而这一发现又促进了其他抗代谢药物的发展。随着对疾病发生的生化机制的深入认识,以体内特殊的酶为作用靶标来设计研制成功的新药,近年来不断有新的报道。

肾素-血管紧张素系统对血压的调节和高血压形成起重要作用。在血管紧张素系统中,血管紧张素Ⅱ(ANGⅡ)是体内最强的血管收缩物质,它是由血管紧张素Ⅰ(ANGⅠ)在血管紧张素转化酶(ACE)的催化下水解形成的。于是根据对ACE活性部位的化学结构和功能的认识,开展了血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)新型抗高血压药物的研制,1987年第一个ACEI降压药卡托普利上市以来,受到临床广泛欢迎,销售额一直居世界上市新药前列,后又有依那普利、雷米普利等十多个新品种陆续上市,几十个品种在研究中。HMG-CoA还原酶是细胞内胆固醇生物合成的限速酶,HMG-CoA还原酶抑制剂抑制肝细胞内胆固醇的合成,使肝细胞内胆固醇含量下降,反馈地使细胞膜低密度脂蛋白(LDL)受体数量增加和活性增强,继而通过LDL受体调控途径,使血浆LDL-胆固醇水平下降,对家族性高胆固醇血症有很好疗效。HMG-CoA还原酶抑制剂的结构中部有一个与其底物HMG-CoA类似的基团,能竞争性抑制酶的活性。这类药物的研究成功被誉为近代调血脂药研究中的突破性进展,近年来陆续有新品种上市(洛伐他汀1987,辛伐他汀1988,普伐他汀1989,氟伐他汀1994),销售额居世界上市新药的前列。能阻止胃酸分泌全过程的 H^+ , K^+ -ATP酶抑制剂的研究导致了一类新型苯并咪唑类抗消化道溃疡新药(如奥美拉唑、兰索拉唑等)的出现;近年发现的DNA拓扑异构酶直接与细胞DNA复制、转录、突变、修复以及RNA加工等一系列重要的遗传学过程密切相关,日本开发的第一个拓扑异构酶抑制剂irinotecan对多种癌有良好治疗作用。其他如胆碱酯酶抑制剂的研究,大大促进了有机磷杀虫剂、军用毒剂及解毒剂的研究和发展;花生四烯酸代谢途径中环氧酶抑制剂、脂氧酶抑制剂、血栓素合成酶抑制剂等的研究,发展了心脑血管药物等研究的新领域。酶抑制剂的深入研究将为新药发展开辟更广阔的途径。

(二)受体拮抗剂和激动剂

药物与受体的结合是许多药物作用的基础。从受体水平阐明药物的作用和藉此发展起来的新药在药物研究领域取得了丰硕的成果。如作用于胆碱M受体与N受体、肾上腺素 α 受体与 β 受体、多巴胺(D_1 、 D_2)受体的各类受体激动剂和拮抗剂,包含了广泛应用于临床的心血管、消化、呼吸系统及神经精神疾病的大多数药物,且不断有新的品种出现。随着新的受体发现和研究的深入,不断有新的临床治疗价值的受体激动剂和拮抗剂被发现和发展。

1972年组胺受体的分型(H_1 、 H_2 受体)和胃壁细胞 H_2 受体与胃液分泌有关的研究导致了一类新型抗消化道溃疡药物—— H_2 受体拮抗剂的发展。组胺结构类似物丁咪胺是最早发现的 H_2 受体拮抗剂,口服效果不好,经结构改造成甲硫咪胺,有粒细胞减少不良反应;逐步发展了西咪替丁,成为临床上广受欢迎的抗消化道溃疡药,以后又研究发展了雷尼替丁、法莫替丁等,成为全球性的畅销新药。

1973年三个不同的实验室证明了与吗啡镇痛作用有关的阿片受体的存在,以后将阿片受体分为 μ 、 κ 和 γ 等几型,以 μ 型的特异性激动剂的镇痛作用最强。吗啡属于以 μ 型为主的激动剂,另有芬太尼衍生物sulfen-tanil镇痛作用是吗啡的600~700倍,双氢埃托啡镇痛作用是吗啡的1200倍。在脑内已发现脑啡肽、 β -内啡肽和强啡肽三大系统的内源性阿片样配基,是内源性吗啡样多肽,统称为内啡肽,新的阿片受体激动剂和内啡肽结构类似物的研究为寻找高效镇痛药开辟了新的途径。

心房钠尿肽(心钠素,ANP)是心房肌细胞内存在的一类肽类物质,具有强大的利尿、排钠和舒张血管作用,对控制高血压、缓解心功能不全有良好的作用。寻找高效、长效的ANP衍生物及非肽类ANP受体激动剂的利尿降压药正在深入研究中。

其他如作用于血管紧张素系统的药物中,继血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂之后,第一个血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂降压药losartan已于最近上市。治疗血栓栓塞性心脑血管病的血栓素 A_2 (TXA_2)受体拮抗剂及兼有 TXA_2 合成酶抑制及受体拮抗双重作用的药物正在研究开发中。

(三)离子通道调控剂

细胞膜离子通道是一类跨膜的生物大分子蛋白质,在细胞内外的物质交换和信息传递中起重要作用,能改变细胞的生理功能,参与人体多种生理功能特别是心血管系统功能的调节。近年来随着对离子通道的结构和功能的阐明,以离子通道为靶标研究和开发的心血管疾病治疗新药不断涌现。如钙拮抗剂的发展和 β 受体阻断剂、血管紧张素转化酶抑制剂被称为治疗心血管疾病的“里程碑”。近年来又开发了对血

管平滑肌较心肌有更强选择性(如拉西地平、非洛地平)和对脑血管病、老年痴呆症有效的钙拮抗剂新药(如尼莫地平、尼卡地平)。20世纪80年代中期以来,钾通道开放剂为继钙拮抗剂之后研究心血管药物的热点,可松弛血管及呼吸道平滑肌,临床可用于高血压、心绞痛、外周血管阻塞性疾病、哮喘及泌尿道过敏等疾病,具有代表性药物如Pinacidil于1987年作为抗高血压药上市,其降压效果比胍肽嗪强3倍,不良反应轻微;Cromakalin是一种比硝苯吡啶更强的降压药,并对心肌有保护作用;Nicoranol为强效抗心绞痛药。

(四)其他

近年以来,体内活性物质如前列腺素(PG)、白三烯(LT)、血小板激活因子(PAF)、内皮素(ET)等在心血管药物的研究中,细胞因子如干扰素(IFN)、白介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)等在免疫调节剂及肿瘤药物的研究中都取得重要进展,并为新型药物的开发研究开辟了新途径和提供新思路。每当一种新的内源性活性物质或内源性物质新的生理生化功能的发现,都有可能导出一类新型药物的出现。

五、基因工程药物

体内的激素和多种活性因子是调控机体生理生化功能的重要物质,利用基因工程技术已能将这些体内含量极微、用传统方法难以大量生产的多肽或蛋白质活性分子推向工业生产和临床应用。至今为止,已有人胰岛素、人生长激素(HGH)、促红细胞生长素(EPO)、干扰素、白介素-2(IL-2)、粒/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、组织纤维蛋白酶原激活因子(t-PA)等基因工程药物约20种上市;正在临床试验、有可能批准生产的也有近20种,如IL-3、IL-6、TNF、表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PGF)等。对基因工程产品进行修饰以改进其疗效的研究也正在积极开展,如新的t-PA产品,许多国家正在研制。

六、基因治疗

人类许多疾病如心血管病、肿瘤、糖尿病及多种遗传性疾病都直接与基因结构异常或基因表达紊乱相关。在基因水平上研究药物作用机制或以基因为靶标寻找新药,已成为药物研究的新领域。如基于癌基因的发现和认识,利用基因克隆技术研究对癌基因有调控作用的药物,有可能发展成为最有希望征服癌症的药物。

运用基因工程技术将外源性遗传物质(目的基因)转移入机体的靶细胞,以纠正基因缺陷或异常所引起的疾病是一种新的治疗手段。由于基因转移的实际效果是在体内产生特定的功能分子(如蛋白质、RNA),本质上如同导入一个具有治疗作用的给药系统,因此基因治疗的适应证将可由基因缺陷性疾病扩大到各种获得性疾病如癌症、心血管病、传染病、神经变性疾病等的治疗。

七、药物设计研究的发展

药物的化学结构与生物活性关系(构效关系,SAR)的研究,促进了药物的大量发现与发展。以往通过合成一系列化合物进行相应的活性试验来寻找新药,工作量大,盲目性也大,成功率低。20世纪60年代以来,构效关系的研究有了新的发展,开展了定量构效关系(QSAR)的研究,即用数理统计方法来揭示药物结构与活性的量变规律,也就是用数学模式(方程)来描述药物小分子的结构理化参数与生物大分子(如酶、受体)或细胞、整体动物之间的相互作用关系,以指导结构改造,优化出作用更强或毒性更低的药物。由于可利用最小数量的化合物及其活性数据以获得最大限度的构效关系信息,大大减少了工作量和盲目性,提高了成功率。近年以来,随着生物有机化学、分子生物学、蛋白质结构测定技术及计算机图形学技术的进展,为新药研究提供了更为科学的设计方法,其特点是药物设计的起点是体内的大分子靶标(酶、受体、离子通道、抗原、病毒、核酸、多糖等),而非药物。根据药物作用的体内生物活性大分子三维结构和各种势场的分布,设计成能与生物活性大分子最佳契合的化合物,从中寻找有生物活性的新的先导化合物,这种设计也可用于先导化合物的结构优化。目前国际上已开发了一批实用性很强的软件系统(如各类生物活性大分子数据库),国外大的制药集团公司都装配了这样的系统,在新药研究中发挥了重要的作用,使新药研究的成功率提高了数十倍,大大地促进了新药研究的发展。

八、药物新剂型的研究开发

药物是以一定的剂型应用于人体治疗的,药物的临床疗效与所用剂型的是否合理直接有关。药物新

剂型的研究开发是医药系统工程的重要组成部分。随着物理药剂学、生物药剂学、高分子化学等研究的进展,药物新剂型的研制发展迅速。近年来利用药剂学及有关学科理论及先进技术,结合药物的理化特性及体内动态规律,开发了药物释放系统(DDS),通过调控药物制剂在体内的吸收、分布、代谢和排泄,使药物按治疗所需速度释放,以一定浓度分布于机体的某一器官或特定部位,并维持一定的时间,从而达到提高疗效、降低毒副作用的目的。药物释放系统自20世纪80年代以来,研究开发了口服缓释系统、控释系统、透皮控释系统、靶向给药系统等一系列新型制剂。缓释、控释制剂品种日益增多,尤其是透皮控释制剂发展更为迅速,为治疗高血压、充血性心力衰竭、心绞痛、某些激素缺少和支气管疾患等提供了良好的治疗手段。靶向制剂是继传统制剂、缓释制剂、控释制剂之后,被称为药物剂型发展的第4代,即选择适当的载体将药物携带到机体的靶部位,而后在靶部位药物从载体释放发挥作用。靶向制剂是肿瘤药物治疗的一个研究新领域。近年来应用单克隆抗体技术于靶向制剂的研究,研制了多种特定的肿瘤单抗与放射性核素、毒素、抗癌药物的偶联物,被称为“肿瘤导弹”,有的已进入临床阶段。

(侯德平)