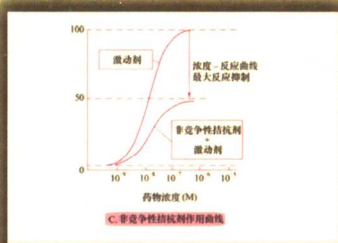
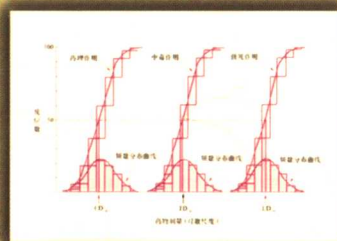
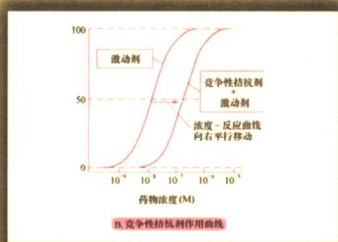
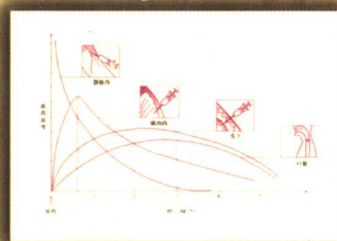
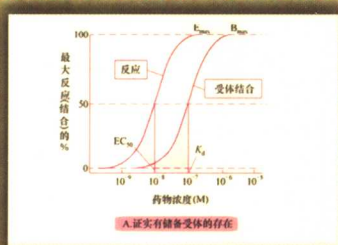


图表药理学

TUBIAO YAOLI XUE

左萍萍 刘吉成 编著
程锦轩 孙 兰



中国协和医科大学出版社

图 表 药 理 学

TU BIAO YAO LI XUE

左萍萍 刘吉成 程锦轩 孙 兰 编著

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

图表药理学 / 左萍萍, 刘吉成, 程锦轩, 孙兰编著. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2004.4

ISBN 7-81072-508-4

I. 图… II. ①左…②程…③刘…④孙… III. 药理学-高等学校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 023122 号

图表药理学

编 著: 左萍萍 刘吉成 程锦轩 孙 兰
责任编辑: 李春宇

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65228583)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京竺航印刷厂

开 本: 889 × 1194 毫米 1/16 开
印 张: 22.25
字 数: 600 千字
版 次: 2004 年 12 月第一版 2004 年 12 月第一次印刷
印 数: 1-3000
定 价: 56.00 元

ISBN 7-81072-508-4/R·503

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

药理学是研究药物与机体相互作用原理的医学基础学科之一，它是连接基础医学与临床医学的桥梁，也是治疗学的基本理论。近年，随着生命科学的蓬勃发展和人们对药理学知识的迫切需求，国内各种名类的药理教科书竞相出版。这些教科书力求不断更新现有知识，以便更接近现代医学的发展。然而对于不同层次的人，在各种纷繁的教科书面前作选择时仍旧感到茫然。本书《图表药理学》与其他同类书相比具有以下特点，即充分利用直观的视觉效果，在较全面地把药理学知识框架作简洁、系统说明的基础上，尽可能采用图表造型的模式形象地表现药理知识，使图文并茂，更易于理解。曾见《科学》杂志上有一句话说“一张图画等于一千字”，而科学的概念同样可以用很好的图像形式表现出来，以激发人们在追求大自然事物真实面目时的想象力。类似的药理书籍现仅限欧美、日本有出版，国内尚未见到。我们决心尝试编写我国第一部《图表药理学》，力求做到内容新颖、丰富、精练、系统，使之成为受到大家欢迎的新作。在编写过程中，我们参考和借鉴了一些国外同类图书的编写经验，在此向这些前行者表示敬意！采用图表的形式来阐述药理学知识对于我们也是一种新的探索与尝试，对于书中疏漏之处，尚祈学界前辈和读者不吝指正，以便再版修正时使之更臻完善。

编 者

2004年2月

目 录

第一篇 药理学总论

第一章 药物效应动力学	(2)
第一节 药物的基本作用	(2)
第二节 药物与受体	(5)
第三节 药物 - 剂量效应关系	(9)
第二章 药物代谢动力学	(11)
第一节 药物的体内过程	(11)
第二节 影响药物作用的因素	(19)
第三章 新药的研究与临床	(24)
第一节 新药研究的程序	(24)
第二节 影响新药评价的因素	(28)

第二篇 传出神经系统药理

第四章 概述	(31)
第一节 传出神经的分类和递质	(31)
第二节 传出神经的受体与整合调节	(35)
第五章 拟胆碱药	(40)
第一节 胆碱受体激动药	(40)
第二节 抗胆碱酯酶药	(42)
第三节 有机磷酸酯类中毒及解救	(44)
第六章 胆碱受体阻断药	(48)
第一节 M受体阻断药	(48)
第二节 N受体阻断药	(51)
第七章 拟肾上腺素药	(54)
第一节 化学结构与分类	(54)
第二节 α 、 β 受体激动药	(54)
第三节 α 受体激动药	(57)
第四节 β 受体激动药	(57)
第八章 肾上腺素受体阻断药	(59)
第一节 α 受体阻断药	(59)
第二节 β 受体阻断药	(60)

第三篇 中枢神经药理

第九章 概论	(64)
第一节 神经递质与调质	(66)
第二节 神经突触与受体功能	(68)
第十章 全身麻醉药和局部麻醉药	(71)
第一节 全身麻醉药	(71)
第二节 局部麻醉药	(75)
第十一章 抗焦虑与镇静催眠药	(78)
第一节 苯二氮䓬类	(78)
第二节 巴比妥类	(80)
第十二章 抗癫痫药和抗惊厥药	(82)
第一节 抗癫痫药	(82)
第二节 抗惊厥药	(85)
第十三章 抗帕金森病药	(86)
第一节 拟多巴胺类药物	(87)
第二节 中枢抗胆碱药	(88)
第十四章 抗精神失常药物	(90)
第一节 抗精神分裂病药	(90)
第二节 抗躁狂抑郁症药	(94)
第十五章 中枢兴奋药	(97)
第一节 主要兴奋大脑皮层的药物	(97)
第二节 兴奋延脑呼吸中枢的药物	(99)
第十六章 镇痛药	(101)
第一节 阿片类生物碱	(101)
第二节 人工合成类	(106)

第四篇 解热镇痛消炎及抗痛风药物药理

第十七章 解热镇痛消炎及抗痛风药	(108)
第一节 20 碳烷酸类的生物合成及 NSAIDs 的药理作用基础	(108)
第二节 水杨酸类药物	(111)
第三节 苯胺类	(114)
第四节 吡唑酮类	(115)
第五节 其他抗炎有机酸类	(116)
第六节 抗痛风药	(119)

第五篇 心血管药理

第十八章 抗心律失常药	(123)
-------------------	---------

第一节	抗心律失常药物的电生理作用及药物分类	(123)
第二节	常用抗心律失常药物	(125)
第十九章	抗慢性心功能不全药	(128)
第一节	强心苷	(128)
第二节	非强心苷类正性肌力药物	(132)
第三节	血管扩张药治疗慢性心功能不全	(133)
第二十章	抗心绞痛药及抗动脉粥样硬化药	(136)
第一节	抗心绞痛药	(138)
第二节	抗动脉粥样硬化药	(142)
第二十一章	抗高血压药	(147)
第一节	抗高血压药物的分类	(147)
第二节	各种抗高血压药物	(148)
第三节	抗高血压药物选用原则	(154)
第二十二章	利尿药及脱水药	(156)
第一节	利尿药	(157)
第二节	脱水药	(161)
第二十三章	作用于血液系统及造血器官的药物	(162)
第一节	抗凝血药	(162)
第二节	抗血小板药	(164)
第三节	纤维蛋白溶解药	(164)
第四节	促凝药(止血药)	(165)
第五节	抗贫血药	(165)
第六节	造血生长因子	(166)
第七节	血容量扩充剂	(167)

第六篇 消化系统、呼吸系统和其他系统的药物药理

第二十四章	组胺和组胺受体阻断药物	(169)
第一节	组胺及其受体激动剂	(170)
第二节	组胺受体阻断药	(173)
第二十五章	作用于消化系统的药物	(179)
第一节	抗消化性溃疡药	(180)
第二节	助消化药	(183)
第三节	止吐药	(183)
第四节	泻药与止泻药	(184)
第五节	利胆药	(186)
第二十六章	抗哮喘、镇咳和祛痰药	(187)
第一节	抗哮喘药	(187)
第二节	镇咳药	(191)
第三节	祛痰药	(192)
第二十七章	子宫兴奋药	(193)

第七篇 激素药理学

第二十八章	激素药理概论	(195)
第一节	激素的分类	(195)
第二节	激素的作用	(197)
第三节	激素的脉冲式分泌	(203)
第四节	激素类药物的临床应用和不良反应	(204)
第二十九章	下丘脑垂体激素	(205)
第一节	下丘脑垂体前叶激素	(205)
第二节	下丘脑垂体后叶激素	(209)
第三十章	肾上腺皮质激素类药物	(211)
第一节	肾上腺皮质激素的分泌与调节	(211)
第二节	皮质激素类的化学结构及构效关系	(212)
第三节	糖皮质激素	(213)
第四节	盐皮质激素	(219)
第五节	皮质激素抑制剂	(220)
第三十一章	性激素与避孕药	(221)
第一节	性激素的分泌调节	(221)
第二节	雌激素、孕激素和雄激素	(222)
第三节	避孕药	(226)
第三十二章	甲状腺激素和抗甲状腺药	(227)
第一节	甲状腺激素	(227)
第二节	抗甲状腺药	(231)
第三十三章	胰岛素及口服降血糖药	(233)
第一节	胰岛素	(233)
第二节	口服降血糖药	(236)
第三十四章	甲状旁腺激素、降钙素和维生素 D	(241)
第一节	钙磷代谢和钙的自体平衡	(241)
第二节	甲状旁腺激素	(242)
第三节	降钙素	(244)
第四节	维生素 D	(245)

第八篇 化学治疗药物药理

第三十五章	抗菌药物概论	(249)
第一节	抗菌药物作用机制	(250)
第二节	细菌对抗菌药物的耐药情况	(251)
第三节	抗菌药物的合理应用	(252)
第三十六章	人工合成抗菌药	(253)
第一节	喹诺酮类药物	(253)
第二节	磺胺类药和甲氧苄啶	(255)

第三节	硝基呋喃和硝基咪唑类	(257)
第三十七章	抗生素类	(258)
第一节	β -内酰胺类抗生素	(258)
第二节	氨基苷类抗生素	(263)
第三节	四环素类及氯霉素类抗生素	(266)
第四节	大环内酯类、林可霉素类及多肽类抗生素	(268)
第三十八章	抗真菌药及抗病毒药	(271)
第一节	抗真菌药	(271)
第二节	抗病毒药	(272)
第三十九章	抗结核病药及抗麻风病药	(274)
第一节	抗结核病药	(274)
第二节	抗麻风病药	(276)
第四十章	抗寄生虫药	(278)
第一节	抗疟药	(278)
第二节	抗阿米巴药和抗滴虫药	(280)
第三节	抗血吸虫病药和抗丝虫病药	(282)
第四节	抗肠蠕虫药	(283)
第四十一章	抗癌药物	(284)
第一节	抗癌药的作用和分类	(284)
第二节	常用抗癌药物	(286)
第三节	抗癌药物的临床合理应用	(299)
第四十二章	影响免疫功能的药物	(302)
第一节	免疫抑制剂	(302)
第二节	免疫增强剂	(305)
附录 1	某些药物代谢动力学数据	(309)
附录 2	某些药物的相互作用	(314)
附录 3	从身高体重折算体表面积 (m^2) 表	(319)
附录 4	成人常用药物制剂和用法参考表	(321)
	主要参考文献	(344)

第一篇

药理学总论

内容提要

药理学 (pharmacology) 是研究药物 (drugs) 与有机体 (人体、病原体) 相互作用 (interaction) 的原理, 其范围主要包括:

1. 药物效应动力学 (pharmacodynamics), 简称药效学: 研究药物对机体的作用及作用原理 (mechanism of action)。

2. 药物代谢动力学 (pharmakinetiks), 简称药动学: 研究药物在人体内的吸收、分布、代谢和排泄等过程。

3. 临床药理学和治疗学 (clinical pharmacology & therapeutics): 研究药物使用于预防、诊断及治疗疾病的科学。

4. 毒理学 (toxicology): 研究药物及工业、农业或环境中的化学物质对人体产生的毒性作用等。

实际上, 药理学并不是单一的医学基础学科, 它是以生理学、生物化学、病理学、遗传学等为基础, 又紧密联系临床和生产实际, 是基础医学与临床医学, 医学与药学之间的桥梁学科; 它致力于预防和治疗疾病, 保护人体健康, 在生命科学中发挥着愈来愈重要的作用。随着现代生物医学技术的飞跃发展, 不仅更加完善了药理学的理论, 而且药理学的方法也被广泛运用于许多学科, 产生了诸如生化药理学 (biochemical pharmacology), 分子药理学 (molecular pharmacology), 遗传药理学 (pharmacogenetics), 神经药理学 (neuropharmacology), 精神

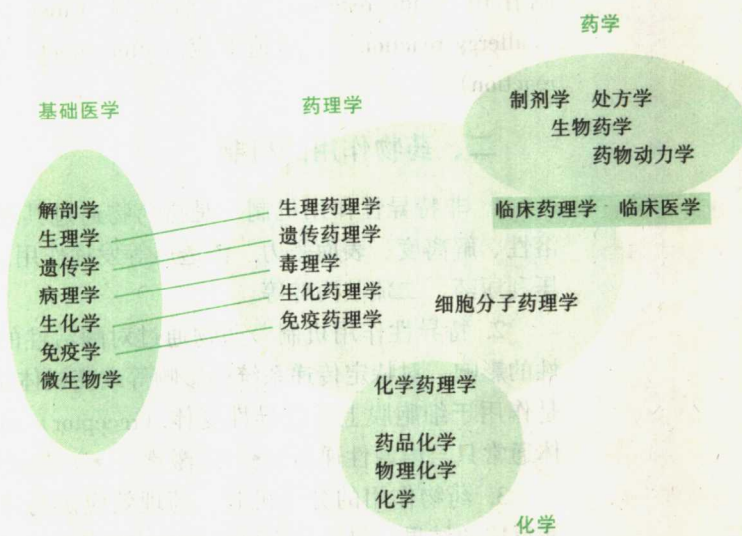


图 1-1-1 药理学及其相关领域

药理学(psychopharmacology)以及行为药理学(behavioral pharmacology)等,大大拓展了药理学的领域。不久的将来,遗传药理学(pharmacogenetics)和药物基因组学(pharmacogenomics)将作为现代药物研究方法,极大地提高药物发现和药物研究的速度与效率,并在指导新药开发与临床应用等方面发挥根本性的作用。图1-1-1部分显示了药理学及其相关领域。

第一章 药物效应动力学

第一节 药物的基本作用

一、药物对机体的作用

药物作用(drug action)是指药物与机体细胞间的初始作用,是在机体原有生理、生化功能的基础上产生的,有其特异性(specificity)。药理效应(pharmacological effect)是药物作用的结果。药物可增强或减弱机体原有的功能状态,前者称为兴奋(excitation)或亢进(augmentation),后者称为抑制(inhibition)或麻痹(paralysis),而过度兴奋转入衰竭(failure)是药物的另一种性质的抑制。此外,药物还有刺激作用(irritant action),补充(代偿)作用(replacement substitution)和抗感染作用(anti-infective action)等。

药物作用的双重性体现在既有治疗作用(therapeutic effect),又有不良反应(adverse reaction)。前者可分为:对因治疗(etiological treatment)和对症治疗(symptomatic treatment);而后者还可分为:副作用(side reaction),毒性反应(toxic reaction),变态反应(allergy reaction),后遗效应(after effect)及停药反应(withdrawal reaction)。

二、药物作用的机制

1. 非特异性作用机制 是指药物通过其理化性质如酸碱性、脂溶性、解离度、表面张力、渗透压等发挥作用。如全身麻醉药、渗透压利尿药、二巯基丙醇等。

2. 特异性作用机制 药物通过对酶活性的影响、对体内递质活性的影响、对特定传递系统的影响等改变机体功能。然而大多数药物是作用于细胞膜上的特异性受体(receptor)而产生作用的。这些受体通常只与内源性递质(•)或激素(•)起反应(图1-1-2)。

3. 药物作用的分子机制 药理效应是药物分子与生物大分子之间反应的结果。尽管药物可以对构成机体的各个层次如脏器、组织、细胞产生作用,但最终作用点还是针对某些靶分子。构成机体的分子从元素开始包括有几百分子量的低分子物质,到有数千分子量以上的

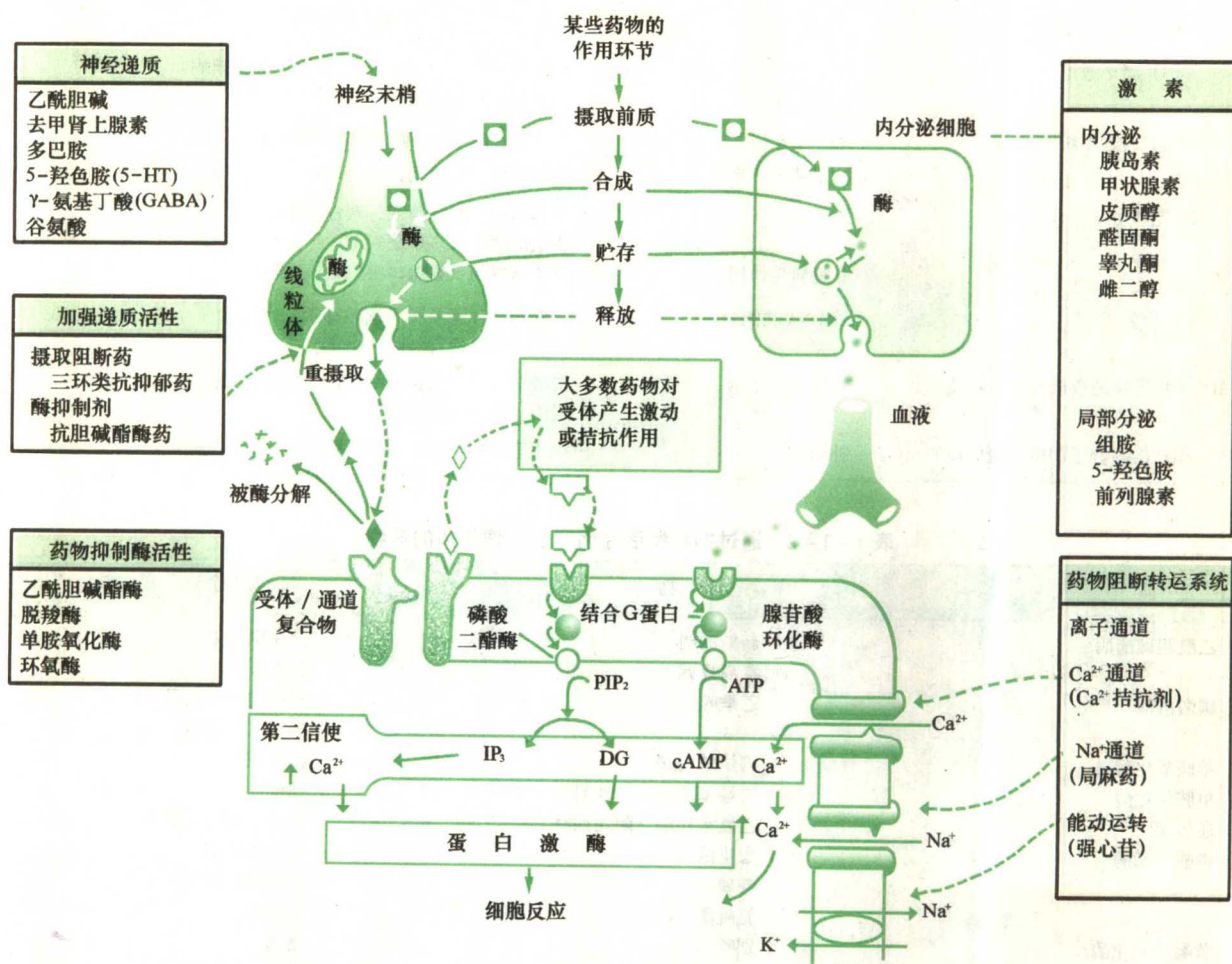


图 1-1-2 药物作用的基本方式示意图(引自 M. J. Neal, 1992)

蛋白、脂质、核酸、糖等，它们都是药物作用的靶点。例如麻醉药被认为是脂质的直接作用，然而间接受其影响的是构成膜的蛋白质即离子通道。表 1-1-1 显示药物作用的靶点分类及其药物代表。表 1-1-2 和表 1-1-3 则分别列出作用于酶活性及离子通道而发挥作用的药物。

表 1-1-1 药物的作用靶点

药物作用靶点	机制	代表药物
A. (特异的) 高分子物质		
1. 蛋白质		
(1) 酶	抑制酶反应	抗生素 (青霉素)、抗癌药 (5-氟尿嘧啶)、抗凝血药 (华法令)、抗痛风药 (别嘌呤醇)、非类固醇抗炎药 (阿司匹林)
(2) 受体	激动	支气管哮喘治疗药 (沙丁胺醇)
	拮抗	高血压治疗药 (普萘洛尔)

续 表

药物作用靶点	机 制	代 表 药 物
(3) 离子通道	阻止 Na^+ , K^+ 通透 Ca^{2+} 通透	局麻药 (利多卡因)、抗心律不齐 (胺碘酮) Ca 拮抗药 (硝苯地平)
(4) 转运系统	Na^+ 转运 抑制递质重吸收	利尿药 (速尿)、强心药 (洋地黄) 抗抑郁药 (丙米嗪, 甲丙米嗪)
2. 脂质	离子载体 非特异性作用	抗真菌药 (制霉菌素, 两性霉素 B) 肽类抗菌药 (多粘菌素 B) 全身麻醉药 (氟烷, 笑气)、乙醇
3. 核酸	致 DNA 功能障碍	抗癌药 (环磷酰胺, 丝裂霉素) 抗病毒药 (碘苷, 阿昔洛韦)
B. 非特异性的或低分子量物质	物理化学作用	抗酸剂 (碳酸氢钠)、消毒药 (75% 乙醇) 吸附止泻剂 (消胆胺)
C. 间接的高分子物质 (蛋白质)	补充成分	维生素 (B_1 , B_6)、重金属 (铁, 铜)

表 1-1-2 通过抑制酶活性而产生药理作用的药物

酶	药 物	临床用途
乙酰胆碱酯酶	新斯的明	重症肌无力
碳酸酐酶	毒扁豆碱 乙酰唑胺	青光眼 利尿剂、青光眼 抗癫痫辅助药
单胺氧化酶 B	丙炔苯丙胺	帕金森病
单胺氧化酶	硫酸苯乙肼、异唑肼	抑郁症
还氧酶	乙酰水杨酸 (阿司匹林)	解热、镇痛、消炎
磷酸二酯酶	咖啡因	中枢兴奋剂
	茶碱	支气管扩张剂
	氨吡酮	强心剂
黄嘌呤氧化酶	别嘌呤醇	痛风
多巴脱羧基酶	甲基多巴肼	辅助左旋多巴治 帕金森病
血管紧张素转换酶	巯甲丙脯酸	高血压
乙醛脱氢酶	戒酒硫	慢性酒精中毒
HMG CoA 还原酶	洛伐他丁	高血脂
β -内酰胺酶	克拉维酸、舒巴坦	延长青霉素药效

表 1-1-3 作用于离子通道的药物

离子通道	药 物	临床用途
钠泵	洋地黄毒苷 地高辛 哇巴因	强心剂
质子通道	奥美拉唑 兰索拉唑	消化性溃疡
钠离子通道	普鲁卡因 利多卡因	局部麻醉药, 抗心律失常药
钙离子通道	硝苯吡啶 异搏定	心绞痛, 降血压 抗心律失常 (IV)
钾离子通道	乙胺碘呋酮 甲磺丁脲	抗心律失常 (III) 口服降血糖药

第二节 药物与受体

受体是位于细胞膜表面或细胞内具有特异识别和结合功能的蛋白组分。受体学(receptorology)是研究受体如何同配体诸如药物、激素、神经递质或自身活性物质等相互作用、诱生并转导细胞间信号,进而触发相应生物效应的一门科学。

一、受体的特性

根据 Sutherland 最初提出的受体作用原理,受体必须具有下述 3 个相关联的功能。

- (一) 识别和结合(recognition and binding)
- (二) 信号转导(signal transduction)
- (三) 产生相应的生理效应

受体介导的生理效应必须在完整的细胞或组织内产生,因为它们介导的生理效应需要下游效应系统的存在(图 1-2-1)。图 1-2-2 则简示细胞内第二信使(second messenger)系统如何将获得的信息增强、分化、整合并传递给效应器的过程。最早被发现的第二信使是环磷腺苷(cAMP)。现已知还有许多其他物质参与胞内信号转导。此外,从受体-配体结合的角度,受体还应具备表 1-2-1 所示特征。

表 1-2-1 受体的特征

特异性(specificity)	一种特定的配体只与其特定受体结合而产生特定效应
饱和性(saturability)	配体与受体达到最大结合值后不再随配体浓度增高而加大
特定的组织定位(target localization)	受体的分布、定位与其生物效应呈规律性的相关
高亲和性(high affinity)	半数受体被占领时的配体浓度(K_D)值表示亲和力大小,应小于 10^{-9} mol/L
立体选择性(stereo selectivity)	构象要求严格,对同一化合物的不同光学异构体亲和力相差很大
结合可逆性(reversibility)	配体与受体复合物可以解离,也可被其他专一配体所置换

二、受体分子家族

受体是在生物进化过程中形成并遗传下来,在机体有其特定的分布和功能。随着对受体作用原理研究的深入,目前人们兼用药理学和分子生物学的命名方法,如根据受体蛋白结构、位置、信息传导方式和效应性质等特点进行分类。它们的特点见表 1-2-2 和图 1-2-3。

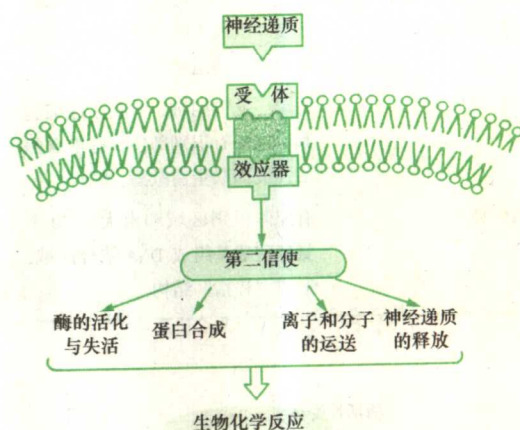


图 1-2-1 神经递质与受体的结合及细胞的应答

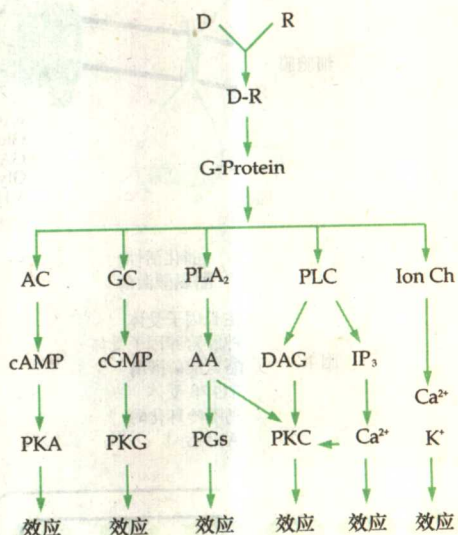


图 1-2-2 第二信使系统示意图

表 1-2-2 受体的分类及其主要特点

类 型	分子结构特点	效应特点	受体举例
G 蛋白偶联受体	由单一肽链形成 7 个 α -螺旋来回穿透细胞膜, 并与多巴异源三聚体 G 蛋白偶联	缓慢而复杂; 通过改变胞内第二信使的浓度, 赋予反应系统敏感性、灵活性及多样化	α 肾上腺素、 β 肾上腺素、多巴胺 (DA_{1-5})、GABA _B 、腺苷、M-乙酰胆碱、神经肽、组胺 ($H_{1,2}$) 阿片肽 (μ 、 δ 、 κ)
含离子通道受体 (配体门控通道型)	由 4~5 个肽链组成, 每一肽链反复 4 次或 2 次穿透细胞膜组成跨膜离子通道	介导可兴奋性信号的快速传导	GABA _A 、甘氨酸、NMDA、非 NMDA、AMPA、N-乙酰胆碱
酶活性受体	由单一肽链组成, 1 次穿透细胞膜, 胞外有识别部位, 胞内含酶活性或偶联蛋白激酶	发动胞内级联蛋白磷酸化反应, 调节细胞内信号转导和基因转录	胰岛素、各种细胞因子、各种生长因子、神经营养因子
核内受体	有配体识别区域和由大约 70 个氨基酸残基组成 DNA 结合区域, 形成“锌指”结构。	调节核内信号转导和基因转录过程, 但细胞效应很慢。需若干小时	糖皮质激素、性激素等甾体激素、甲状腺激素、维生素 D ₃ 、维甲酸

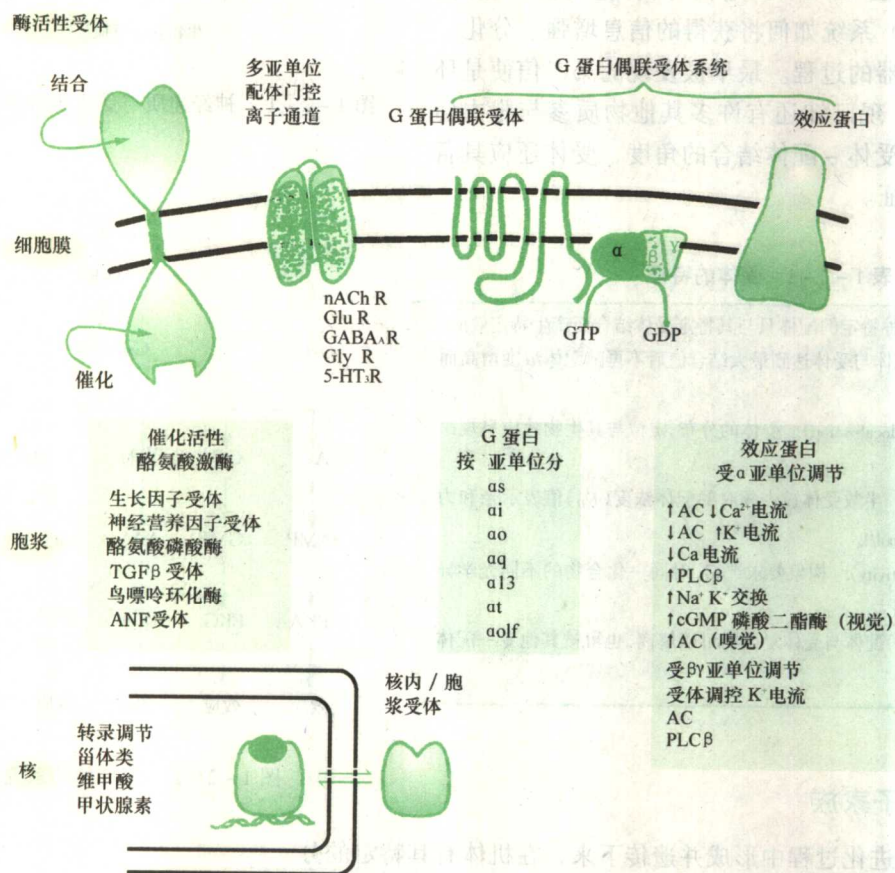
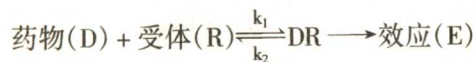


图 1-2-3 受体类型及其信号转导特点

AC: 腺苷酸环化酶; PLC β : 磷脂酶 C β ; R: 受体 (引自 Ross EM. 1996. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th edition, p29~41)

三、受体与药物的相互作用

药与受体结合从而产生药物效应的过程,是符合一般的质量作用定律的,也是可逆性的。由于在体研究受体很困难,目前主要通过受体动力学,即严格控制条件的体外实验(如放射配体结合, radio-ligand binding)进行研究。药物与受体间的相互作用可用数学式表达:



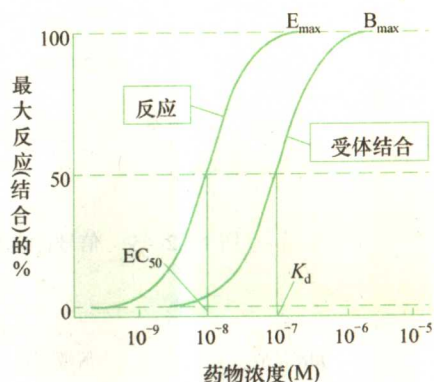
当反应达到平衡时

$$\text{解离常数}(K_D) = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[D]}{[DR]}$$

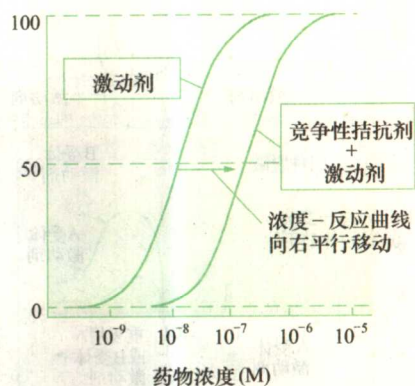
又因为总受体量 $[R_T] = [R] + [DR]$, 即得到 Clark 公式:

$$\frac{\text{效应(E)}}{\text{最大效应}(E_{\max})} = \frac{[DR]}{[R_T]} = \frac{[D][R]}{K_D + [D]}$$

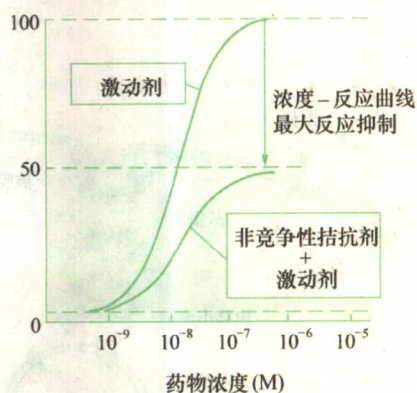
$E_{\max}$ 代表药物的效能 (efficacy), K_D 代表药物对受体的亲和力 (affinity), 反应了药物的强度 (potency), K_D 越大亲和力越小, 反之 K_D 越小亲和力越大。受体最大限度被占领时, 所产生的 $E_{\max}$ 受内在活性 (intrinsic activity) 的影响。但要得到最大反应不一定用激动剂将全部的受体占领, 而剩余的未被结合的受体, 我们称之为储备受体 (spare receptor)。因此放射配体结合实验的最大结合量 ($B_{\max}$) 与实测的 $E_{\max}$ 并不完全相符。图 1-2-4A 证实当半数有效量小于 K_D ($EC_{50} < K_D$) 时, 有储备受体的存在。这对认识拮抗剂作用尤为重要, 因为只有当拮抗剂占领全部受体 (包括储备受体) 时, 才有可能出现拮抗作用。图 1-2-4B 显示竞争性拮抗剂存在下的量-效曲线平行右移, 但斜率和最大效应不变。图 1-2-4C 则显示非竞争性拮抗剂的作用, 由于它们不是作用于同一受体, 或与受体形成共价键, 成为牢固不可逆的结合, 均妨碍了特异性激动剂与受体结合, 使量-效曲线斜率变小, 右移, 低平。



A. 证实有储备受体的存在



B. 竞争性拮抗剂作用曲线



C. 非竞争性拮抗剂作用曲线

图 1-2-4 药物与受体作用的反应曲线

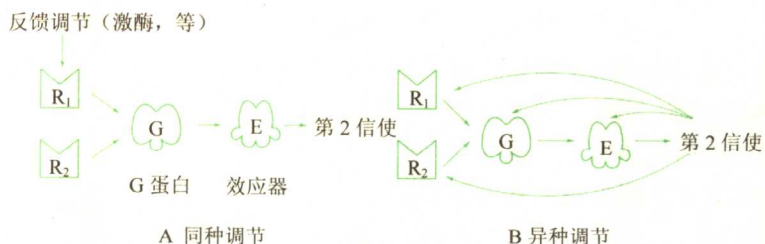


图 1-2-5 信号传递系统的脱敏效应

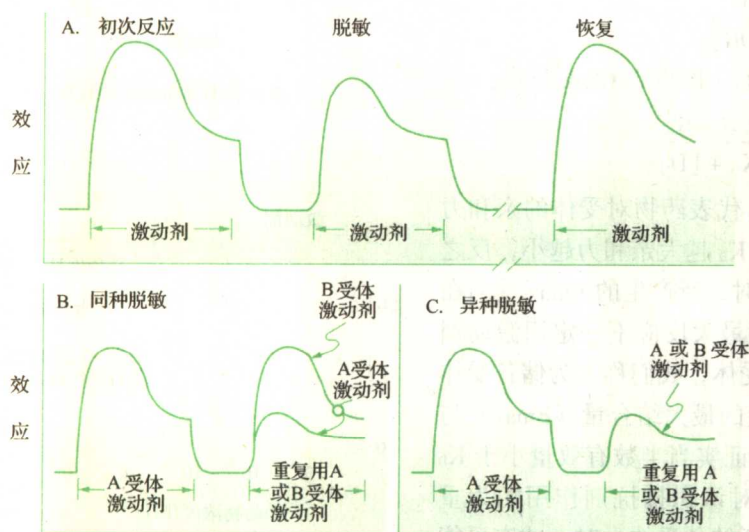


图 1-2-6 受体对激动剂的脱敏反应

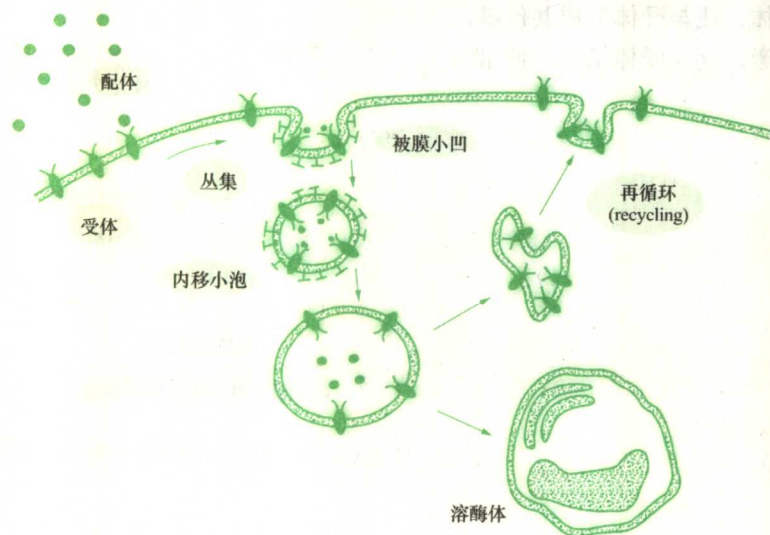


图 1-2-7 受体内移示意图

四、受体的调节

1. 脱敏与增敏 受体为了适应经常变动着的环境，在漫长的进化中发展了一套精细的调节通路网络。它们往往受到各种生理、病理或药物等因素的影响而产生变化。其调节方式主要有两种类型：脱敏（desensitization）和增敏（hypersensitization）。若只涉及受体浓度变化，又可称之为向下调节（down-regulation）和向上调节（up-regulation）。就受体脱敏的特异性而言，可区分为同种特异调节（homospecific regulation）和异种特异调节（heterospecific regulation），见图 1-2-5A 和 B。

机体长期接受阻断剂，受体功能会出现向上调节，受体的密度和敏感性增高，成为某些药物“停药反应”的原因。长期使用激动药，受体功能会出现向下调节，受体密度和敏感性增加，成为耐受性的原因之一。如经肾上腺能激动剂治疗哮喘，反复用药发生疗效逐渐减低的现象。图 1-2-6A 描绘的是受体对激动剂的脱敏反应。效应器与激动剂接触后反应达到峰值，然后逐渐下降到低于最大值高于基础值的水平（1）；如果去除激动剂通常还维持失敏状态，再给予激动剂又能引起减少的最大反应（2）；延长去除激动剂的时间，细胞逐渐从脱敏状态恢复（3）。同种脱敏（homologous desensitization）往往因受体自身的变化，如磷酸化（图 1-2-6B）或受体内移（internalization）（图 1-2-7）引起。而异种脱敏（heterologous desensitization，图 1-2-6C）可能由于受影响的受体拥有一个共同的反馈调节机制，或受到调节的是它们信号转导通路上的某个共同环节，见图 1-2-5B。

2. G 蛋白对受体的调节方式 受