

高等学校教学用书

# 分子药理学

叶 勇 主编



化学工业出版社

高等学校教学用书

# 分子药理学

叶 勇 ◎ 主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

分子药理学是在分子水平上研究药物作用机理的一门学科，是医药专业研究生的核心课程。其内容涵盖受体、离子通道、信号转导、酶、核酸、神经递质、激素、自体活性物质和相关药物研究进展，以及其前沿技术研究方法。本教材突出药物及机体作用分子的结构、生物学特性和作用机理，体现了系统性、创新性和实用性。本书可作为理工院校药学、制药工程、生物制药等专业学生教材和供相关专业研究人员参考。

## 图书在版编目 (CIP) 数据

分子药理学/叶勇主编. —北京: 化学工业出版社, 2014. 6

高等学校教学用书

ISBN 978-7-122-20470-7

I. ①分… II. ①叶… III. ①分子-药理学  
IV. ①R966

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 079522 号

---

责任编辑: 何 丽

文字编辑: 焦欣渝

责任校对: 边 涛

装帧设计: 关 飞

---

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 北京市振南印刷有限责任公司

装 订: 三河市宇新装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 17¼ 字数 447 千字 2014 年 9 月北京第 1 版第 1 次印刷

---

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

---

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

# 前言

分子药理学是一门在分子水平上研究药物作用机理的课程，是医药专业研究生的核心课程。本课程教材对丰富药学专业知识和培养学生的创新和应用能力十分重要。

现有的分子药理学教材少，且有一个共同的特点，是针对医学背景专业研究生的教材，内容偏重于医学，而对非医学背景的学生不太适合。随着高校综合性发展，药学已与多学科交叉，编写一本适合非医药类专业高校学生的分子药理学教材，对于丰富知识领域、提高药学方面的创新水平十分必要。

本教材针对化学、制药工程、生物工程等理工科专业对药物研究开发的需要，从八方面阐述药物的分子药理基础，包括受体、离子通道、信号转导、酶、核酸、神经递质、激素、自体活性物质，并介绍其前沿技术研究方法。全书共分为 18 章，系统地介绍各种分子的基础知识和相关应用。第 1 章绪论，介绍学科内容、发展和应用；第 2 至 17 章，分别介绍各种分子和对应的药物系统；第 18 章介绍研究方法。从与药物紧密相关的分子的种类、结构、生物学特性的角度阐述药物作用机制，按分子分类讲述，更好地将分子基础与药物相结合，便于理工科专业学生学习和把握；并侧重于实用，通过学习可将分子药理学知识和技术与学生专业结合，在各自领域内拓展其应用。

本书由华南理工大学叶勇主编，其他编写人员有方菲、李月、邢海婷、陈雪兰和郭亚。本书适合作为药学、制药、生物制药等理工科专业的研究生教材，也可以作为创新班本科生的教材，或作为相关专业研究人员的参考书。

由于编者水平所限，时间仓促，书中难免存在不足之处，诚挚希望专家和广大读者批评指正。

编者

2014 年 3 月于广州

# 目 录

## 第1章 绪 论 / 1

|                     |   |                       |    |
|---------------------|---|-----------------------|----|
| 1.1 分子药理学概念 .....   | 1 | 1.2.8 细胞内钙离子 .....    | 7  |
| 1.2 分子药理学的内容 .....  | 3 | 1.3 分子药理学的应用 .....    | 8  |
| 1.2.1 受体 .....      | 3 | 1.3.1 体内信息系统的研究 ..... | 8  |
| 1.2.2 细胞内信号转导 ..... | 4 | 1.3.2 基因治疗 .....      | 8  |
| 1.2.3 离子通道 .....    | 5 | 1.3.3 构效关系 .....      | 10 |
| 1.2.4 离子交换体 .....   | 5 | 1.3.4 免疫治疗 .....      | 11 |
| 1.2.5 酶 .....       | 5 | 1.3.5 药物代谢 .....      | 12 |
| 1.2.6 核酸 .....      | 6 | 1.3.6 生物制药和中药制药 ..... | 13 |
| 1.2.7 生物活性物质 .....  | 6 | 1.4 分子药理学发展 .....     | 15 |

## 第2章 受 体 / 17

|                     |    |                       |    |
|---------------------|----|-----------------------|----|
| 2.1 受体发现 .....      | 17 | 2.6 受体与配体间的相互作用 ..... | 25 |
| 2.2 受体概念 .....      | 18 | 2.7 受体学说 .....        | 26 |
| 2.2.1 名称的涵义 .....   | 18 | 2.7.1 占领学说 .....      | 26 |
| 2.2.2 受体学说的推理 ..... | 18 | 2.7.2 速率学说 .....      | 26 |
| 2.2.3 受体的实体 .....   | 18 | 2.7.3 变构学说 .....      | 27 |
| 2.3 受体特性 .....      | 19 | 2.7.4 诱导契合学说 .....    | 27 |
| 2.4 受体命名原则 .....    | 20 | 2.8 受体亚型和亚基作用机制 ..... | 27 |
| 2.5 受体分类 .....      | 22 | 2.9 受体调节 .....        | 28 |
| 2.5.1 G蛋白偶联受体 ..... | 22 | 2.9.1 药物调节 .....      | 28 |
| 2.5.2 酶活性受体 .....   | 23 | 2.9.2 生理调节 .....      | 29 |
| 2.5.3 核内受体 .....    | 24 |                       |    |

## 第3章 药物相关受体 / 30

|                            |    |                                 |    |
|----------------------------|----|---------------------------------|----|
| 3.1 乙酰胆碱受体 .....           | 30 | 3.5.1 组胺受体的亚型、分布及作用<br>机制 ..... | 34 |
| 3.1.1 乙酰胆碱受体结构 .....       | 30 | 3.5.2 组胺受体的生理效应 .....           | 35 |
| 3.1.2 乙酰胆碱受体作用机制 .....     | 31 | 3.6 作用于受体的药物举例 .....            | 36 |
| 3.2 肾上腺素受体 .....           | 32 | 3.6.1 拟胆碱药 .....                | 36 |
| 3.2.1 肾上腺素受体分类 .....       | 32 | 3.6.2 抗胆碱药 .....                | 38 |
| 3.2.2 肾上腺素受体结构与功能的关系 ..... | 32 | 3.7 以受体理论为指导开展的新药<br>研究 .....   | 40 |
| 3.3 阿片受体 .....             | 33 |                                 |    |
| 3.4 氨基酸受体 .....            | 33 |                                 |    |
| 3.5 组胺受体 .....             | 34 |                                 |    |

## 第4章 离子通道 / 44

|                      |    |                                                 |    |
|----------------------|----|-------------------------------------------------|----|
| 4.1 离子通道概念和特征 .....  | 44 | 4.4.3 钾通道 .....                                 | 49 |
| 4.2 离子通道基本结构 .....   | 45 | 4.4.4 氯离子通道 .....                               | 51 |
| 4.2.1 电压门控离子通道 ..... | 45 | 4.5 离子转运体 .....                                 | 52 |
| 4.2.2 化学门控离子通道 ..... | 46 | 4.5.1 离子交换体 .....                               | 52 |
| 4.3 离子通道生理功能 .....   | 47 | 4.5.2 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶 ..... | 52 |
| 4.4 离子通道类型 .....     | 48 | 4.5.3 质子泵 .....                                 | 52 |
| 4.4.1 钠通道 .....      | 48 | 4.5.4 钙泵 .....                                  | 52 |
| 4.4.2 钙通道 .....      | 48 |                                                 |    |

## 第5章 离子通道调节药物 / 53

|                     |    |                           |    |
|---------------------|----|---------------------------|----|
| 5.1 抗心律失常药 .....    | 53 | 5.3 磺酰脲类降糖药 .....         | 60 |
| 5.1.1 钠通道阻滞药 .....  | 53 | 5.4 利尿药 .....             | 60 |
| 5.1.2 钙拮抗药 .....    | 57 | 5.4.1 肾泌尿生理及利尿药作用部位 ..... | 61 |
| 5.2 抗癫痫药 .....      | 57 | 5.4.2 高效利尿药 .....         | 63 |
| 5.2.1 大发作药物 .....   | 58 | 5.4.3 中效利尿药 .....         | 64 |
| 5.2.2 小发作药物 .....   | 59 | 5.4.4 低效利尿药 .....         | 65 |
| 5.2.3 部分性发作药物 ..... | 59 | 5.5 离子通道药物研究趋势 .....      | 66 |

## 第6章 信号转导 / 68

|                          |    |                                                       |    |
|--------------------------|----|-------------------------------------------------------|----|
| 6.1 细胞化学信号传递过程 .....     | 68 | 6.3.3 肌醇磷脂 .....                                      | 75 |
| 6.1.1 化学信号种类 .....       | 68 | 6.3.4 钙离子 .....                                       | 76 |
| 6.1.2 化学信号细胞外传递 .....    | 69 | 6.4 细胞内信息传递途径 .....                                   | 76 |
| 6.1.3 化学信号跨膜传递 .....     | 69 | 6.4.1 $\text{Gs/Gi-AC-cAMP}$ 信号途径 .....               | 76 |
| 6.2 鸟苷酸结合蛋白 .....        | 70 | 6.4.2 $\text{Gq-PLC}\beta\text{-DAG/IP}_3$ 信号途径 ..... | 78 |
| 6.2.1 G 蛋白分类与结构 .....    | 70 | 6.4.3 $\text{GC-cGMP-PKG}$ 信号途径 .....                 | 79 |
| 6.2.2 G 蛋白与受体的相互作用 ..... | 72 | 6.4.4 受体酪氨酸蛋白激酶信号途径 .....                             | 79 |
| 6.2.3 G 蛋白效应器 .....      | 73 | 6.4.5 非受体酪氨酸蛋白激酶信号途径 .....                            | 80 |
| 6.3 第二信使系统 .....         | 74 | 6.5 核受体及其信号途径 .....                                   | 82 |
| 6.3.1 环腺苷酸 .....         | 75 | 6.6 不同信号途径之间的交互作用 .....                               | 83 |
| 6.3.2 环鸟苷酸 .....         | 75 |                                                       |    |

## 第7章 信号转导调节药物 / 84

|                                    |    |                                    |    |
|------------------------------------|----|------------------------------------|----|
| 7.1 作用于信号转导分子的药物概述 .....           | 84 | 7.2.3 含吡啶结构的多靶点酪氨酸激酶抑<br>制剂 .....  | 88 |
| 7.1.1 作用于受体的药物 .....               | 84 | 7.2.4 含咪唑结构的多靶点酪氨酸激酶抑<br>制剂 .....  | 89 |
| 7.1.2 作用于 G 蛋白的药物 .....            | 84 | 7.2.5 含嘧啶结构的多靶点酪氨酸激酶抑<br>制剂 .....  | 90 |
| 7.1.3 作用于效应器的药物 .....              | 85 | 7.2.6 含哒嗪结构的多靶点酪氨酸激酶抑<br>制剂 .....  | 91 |
| 7.1.4 作用于其他信号转导分子的药物 .....         | 86 | 7.2.7 含芳基脲结构的多靶点酪氨酸激酶<br>抑制剂 ..... | 91 |
| 7.2 酪氨酸激酶抑制剂 .....                 | 86 |                                    |    |
| 7.2.1 含喹唑啉结构的多靶点酪氨酸激酶<br>抑制剂 ..... | 86 |                                    |    |
| 7.2.2 含喹啉结构的多靶点酪氨酸激酶抑<br>制剂 .....  | 87 |                                    |    |

|                             |    |                             |    |
|-----------------------------|----|-----------------------------|----|
| 7.3 蛋白酪氨酸磷酸化酶抑制剂 .....      | 92 | 7.5 mTOR 信号抑制剂 .....        | 96 |
| 7.3.1 无机化合物抑制剂 .....        | 93 | 7.5.1 雷帕霉素及其衍生物 .....       | 97 |
| 7.3.2 磷酸酯类抑制剂 .....         | 93 | 7.5.2 PI3K 抑制剂 .....        | 97 |
| 7.3.3 噻二唑烷酮类抑制剂 .....       | 93 | 7.6 RAGE 靶点药物 .....         | 98 |
| 7.4 STATs 信号途径抑制剂 .....     | 93 | 7.6.1 sRAGE .....           | 98 |
| 7.4.1 化合物 STA21 及其类似物 ..... | 95 | 7.6.2 抗 RAGE 的抗体 .....      | 99 |
| 7.4.2 Stattic 及其类似物 .....   | 95 | 7.6.3 RAGE 的反义核酸和核酶技术 ..... | 99 |
| 7.4.3 姜黄素 .....             | 95 | 7.6.4 小分子 RAGE 抑制剂 .....    | 99 |
| 7.4.4 喹啉酮类似物 .....          | 95 |                             |    |

## 第 8 章 酶 / 100

|                     |     |                         |     |
|---------------------|-----|-------------------------|-----|
| 8.1 酶种类和性质 .....    | 100 | 8.3.3 诱导酶 .....         | 112 |
| 8.1.1 酶种类 .....     | 100 | 8.3.4 多酶复合物 .....       | 112 |
| 8.1.2 酶的其他归类法 ..... | 101 | 8.3.5 固定化酶 .....        | 112 |
| 8.1.3 酶性质和特点 .....  | 102 | 8.3.6 杂化酶 .....         | 113 |
| 8.2 酶结构和作用效应 .....  | 103 | 8.3.7 模拟酶 .....         | 113 |
| 8.2.1 酶结构 .....     | 104 | 8.4 酶应用 .....           | 113 |
| 8.2.2 酶作用效应 .....   | 105 | 8.5 药用酶研究进展 .....       | 115 |
| 8.3 几种特殊的酶 .....    | 109 | 8.5.1 几种治疗酶的作用机理 .....  | 115 |
| 8.3.1 调节酶 .....     | 110 | 8.5.2 新技术在治疗酶中的应用 ..... | 117 |
| 8.3.2 同工酶 .....     | 112 | 8.5.3 酶作为药物靶点的研究 .....  | 117 |

## 第 9 章 药物酶 / 119

|                                   |     |                                    |     |
|-----------------------------------|-----|------------------------------------|-----|
| 9.1 肝药酶 .....                     | 119 | 9.4.3 SOD 生物合成调控机制 .....           | 133 |
| 9.1.1 典型 CYP 的活性 .....            | 120 | 9.5 NO 合酶 .....                    | 133 |
| 9.1.2 CYP 催化的反应及其分子机制 .....       | 124 | 9.5.1 NOS 分型 .....                 | 133 |
| 9.2 血管紧张素转化酶 .....                | 125 | 9.5.2 NOS 基因和结构 .....              | 133 |
| 9.2.1 血管紧张素转化酶的结构 .....           | 125 | 9.5.3 NOS 活性调节 .....               | 134 |
| 9.2.2 血管紧张素转化酶的类型、<br>分布及功能 ..... | 125 | 9.5.4 内源性 NOS 抑制剂及其代谢<br>酶系统 ..... | 134 |
| 9.2.3 血管紧张素转化酶抑制剂 .....           | 126 | 9.6 磷酸二酯酶 .....                    | 135 |
| 9.3 磷酸酶 .....                     | 127 | 9.6.1 PDEs 种类及分布 .....             | 135 |
| 9.3.1 磷酸酶的分类 .....                | 127 | 9.6.2 PDEs 及其抑制剂与相关疾病的<br>概况 ..... | 136 |
| 9.3.2 磷酸酶的作用 .....                | 128 | 9.7 纤溶酶 .....                      | 138 |
| 9.3.3 酪氨酸蛋白磷酸酶 .....              | 129 | 9.7.1 链激酶 .....                    | 138 |
| 9.3.4 肌醇磷酸酶 .....                 | 130 | 9.7.2 尿激酶 .....                    | 138 |
| 9.3.5 磷酸化苏氨酸裂解酶 .....             | 130 | 9.7.3 组织纤溶酶原激活因子 .....             | 138 |
| 9.4 SOD .....                     | 130 | 9.7.4 茴酰化纤溶酶原链激酶激活剂<br>复合物 .....   | 138 |
| 9.4.1 SOD 种类及分布 .....             | 130 |                                    |     |
| 9.4.2 SOD 分子结构与理化性质 .....         | 131 |                                    |     |

## 第 10 章 核酸 / 139

|                    |     |                     |     |
|--------------------|-----|---------------------|-----|
| 10.1 核酸种类和组成 ..... | 139 | 10.1.3 核苷酸衍生物 ..... | 140 |
| 10.1.1 核酸种类 .....  | 139 | 10.2 核酸性质及应用 .....  | 140 |
| 10.1.2 核酸组成 .....  | 139 | 10.2.1 核酸性质 .....   | 140 |

|                          |     |                        |     |
|--------------------------|-----|------------------------|-----|
| 10.2.2 分子杂交 .....        | 141 | 10.4.1 转录前水平的调控 .....  | 145 |
| 10.2.3 DNA 芯片技术及应用 ..... | 142 | 10.4.2 真核生物的转录阻遏 ..... | 148 |
| 10.3 基因 .....            | 142 | 10.4.3 转录后水平的调控 .....  | 149 |
| 10.3.1 结构基因和调节基因 .....   | 143 | 10.5 基因工程 .....        | 149 |
| 10.3.2 基因家族 .....        | 143 | 10.5.1 DNA 重组技术 .....  | 149 |
| 10.3.3 假基因 .....         | 143 | 10.5.2 基本步骤 .....      | 149 |
| 10.3.4 重叠基因 .....        | 144 | 10.6 基因治疗 .....        | 150 |
| 10.3.5 移动基因 .....        | 144 | 10.6.1 基因治疗的分类 .....   | 150 |
| 10.3.6 断裂基因 .....        | 144 | 10.6.2 治疗方式 .....      | 150 |
| 10.3.7 基因组 .....         | 144 | 10.6.3 治疗途径 .....      | 151 |
| 10.4 转录调节因子 .....        | 145 |                        |     |

## 第 11 章 核酸类药物 / 152

|                         |     |                       |     |
|-------------------------|-----|-----------------------|-----|
| 11.1 核酸疫苗 .....         | 152 | 11.4.1 嘌呤类似物 .....    | 159 |
| 11.1.1 核酸疫苗特点 .....     | 152 | 11.4.2 鸟苷类似物 .....    | 159 |
| 11.1.2 DNA 疫苗组成结构 ..... | 153 | 11.4.3 腺苷类似物 .....    | 159 |
| 11.1.3 核酸疫苗作用机制 .....   | 153 | 11.4.4 尿嘧啶类似物 .....   | 160 |
| 11.1.4 核酸疫苗应用现状 .....   | 153 | 11.4.5 胞苷类似物 .....    | 161 |
| 11.2 siRNA .....        | 155 | 11.4.6 其他核苷类似物 .....  | 163 |
| 11.2.1 siRNA 作用机制 ..... | 155 | 11.5 核酸类药物的研究进展 ..... | 163 |
| 11.2.2 siRNA 药物 .....   | 156 | 11.5.1 Aptamer .....  | 164 |
| 11.3 核酸抗肿瘤药 .....       | 157 | 11.5.2 抗基因 .....      | 164 |
| 11.3.1 肿瘤基因 .....       | 158 | 11.5.3 核酶 .....       | 164 |
| 11.3.2 肿瘤抑制基因 .....     | 158 | 11.5.4 反义核酸 .....     | 165 |
| 11.4 核苷类似物 .....        | 159 | 11.5.5 RNA 干扰剂 .....  | 165 |

## 第 12 章 神经递质 / 166

|                        |     |                               |     |
|------------------------|-----|-------------------------------|-----|
| 12.1 神经递质种类和特点 .....   | 166 | 12.3.1 质膜神经递质转运体 .....        | 172 |
| 12.1.1 胆碱类递质 .....     | 166 | 12.3.2 囊泡神经递质转运体 .....        | 173 |
| 12.1.2 单胺类递质 .....     | 167 | 12.4 神经递质新进展 .....            | 175 |
| 12.1.3 氨基酸类递质 .....    | 167 | 12.4.1 神经元递质基因表型 .....        | 175 |
| 12.1.4 肽类递质 .....      | 168 | 12.4.2 突触更新的可塑性 .....         | 175 |
| 12.2 神经递质作用机制 .....    | 169 | 12.4.3 递质共存现象 .....           | 176 |
| 12.2.1 神经元之间作用过程 ..... | 169 | 12.4.4 受体-环化酶系-磷蛋白与信息加工 ..... | 176 |
| 12.2.2 神经递质作用过程 .....  | 170 |                               |     |
| 12.3 神经递质转运体 .....     | 171 |                               |     |

## 第 13 章 神经递质药物 / 177

|                             |     |                           |     |
|-----------------------------|-----|---------------------------|-----|
| 13.1 氨基酸类药物 .....           | 177 | 13.3 神经肽类药物 .....         | 182 |
| 13.1.1 $\gamma$ -氨基丁酸 ..... | 177 | 13.3.1 P 物质 .....         | 182 |
| 13.1.2 谷氨酸 .....            | 178 | 13.3.2 神经肽 Y .....        | 182 |
| 13.2 单胺类药物 .....            | 179 | 13.3.3 促肾上腺皮质激素释放激素 ..... | 183 |
| 13.2.1 DA .....             | 179 | 13.3.4 内源性阿片肽 .....       | 183 |
| 13.2.2 去甲肾上腺素 .....         | 180 | 13.3.5 胆囊收缩素 .....        | 184 |
| 13.2.3 5-羟色胺 .....          | 181 | 13.3.6 其他神经肽类 .....       | 184 |

|                    |     |                      |     |
|--------------------|-----|----------------------|-----|
| 13.4 乙酰胆碱类药物 ..... | 184 | 13.4.2 胆碱受体阻滞药 ..... | 185 |
| 13.4.1 胆碱激动剂 ..... | 184 |                      |     |

## 第14章 激素 / 186

|                          |     |                           |     |
|--------------------------|-----|---------------------------|-----|
| 14.1 概论 .....            | 186 | 14.2.5 性激素 .....          | 192 |
| 14.1.1 激素分类 .....        | 186 | 14.3 激素药理作用 .....         | 194 |
| 14.1.2 激素作用特点 .....      | 187 | 14.3.1 肾上腺素受体 .....       | 194 |
| 14.1.3 激素在生命活动中的意义 ..... | 188 | 14.3.2 糖皮质激素药理作用 .....    | 194 |
| 14.2 激素种类和特点 .....       | 188 | 14.3.3 甲状腺激素受体及作用机制 ..... | 196 |
| 14.2.1 肾上腺激素 .....       | 188 | 14.3.4 胰岛素受体和作用机制 .....   | 196 |
| 14.2.2 皮质激素 .....        | 189 | 14.4 激素作用机制 .....         | 197 |
| 14.2.3 甲状腺激素 .....       | 191 | 14.4.1 由细胞膜受体介导的机制 .....  | 197 |
| 14.2.4 胰岛素 .....         | 191 | 14.4.2 由细胞内受体介导的机制 .....  | 198 |

## 第15章 激素类药物 / 200

|                       |     |                            |     |
|-----------------------|-----|----------------------------|-----|
| 15.1 糖皮质激素类药物 .....   | 200 | 15.3.3 放射性碘 .....          | 208 |
| 15.2 胰岛素及相关药物 .....   | 202 | 15.3.4 $\beta$ 受体阻断药 ..... | 208 |
| 15.2.1 胰岛素分泌促进剂 ..... | 203 | 15.4 性激素及相关药物 .....        | 208 |
| 15.2.2 胰岛素增敏剂 .....   | 205 | 15.4.1 雌激素及相关药物 .....      | 208 |
| 15.3 抗甲状腺药 .....      | 207 | 15.4.2 雄激素及相关药物 .....      | 210 |
| 15.3.1 硫脲类 .....      | 207 | 15.4.3 孕激素及相关药物 .....      | 211 |
| 15.3.2 碘及碘化物 .....    | 208 |                            |     |

## 第16章 自体活性物质 / 214

|                      |     |                        |     |
|----------------------|-----|------------------------|-----|
| 16.1 自体活性物质种类 .....  | 214 | 16.1.11 P物质 .....      | 224 |
| 16.1.1 组胺 .....      | 214 | 16.1.12 氧自由基 .....     | 225 |
| 16.1.2 5-羟色胺 .....   | 215 | 16.2 自体活性物质的作用机制 ..... | 226 |
| 16.1.3 前列腺素 .....    | 216 | 16.2.1 组胺受体 .....      | 226 |
| 16.1.4 白三烯 .....     | 217 | 16.2.2 5-羟色胺受体 .....   | 226 |
| 16.1.5 细胞因子 .....    | 219 | 16.2.3 前列腺素受体 .....    | 227 |
| 16.1.6 血小板活化因子 ..... | 221 | 16.2.4 白三烯受体 .....     | 228 |
| 16.1.7 血管活性肽类 .....  | 221 | 16.2.5 细胞因子受体 .....    | 229 |
| 16.1.8 一氧化氮 .....    | 222 | 16.2.6 腺苷受体 .....      | 229 |
| 16.1.9 血管紧张素 .....   | 223 | 16.2.7 血管紧张素受体 .....   | 230 |
| 16.1.10 腺苷 .....     | 224 | 16.2.8 氧自由基作用机制 .....  | 231 |

## 第17章 自体活性物质相关药物 / 233

|                       |     |                          |     |
|-----------------------|-----|--------------------------|-----|
| 17.1 前列腺素类似药物 .....   | 233 | 17.3.2 白三烯合成抑制剂 .....    | 240 |
| 17.2 抗血栓药 .....       | 235 | 17.4 一氧化氮类药物 .....       | 240 |
| 17.2.1 抗血小板药 .....    | 236 | 17.5 抗组胺药 .....          | 241 |
| 17.2.2 抗凝血药 .....     | 237 | 17.5.1 $H_1$ 受体阻断药 ..... | 241 |
| 17.3 抗白三烯药 .....      | 238 | 17.5.2 $H_2$ 受体阻断药 ..... | 242 |
| 17.3.1 白三烯受体拮抗剂 ..... | 239 |                          |     |

## 第 18 章 分子药理学的实验研究方法 / 243

|                         |     |                                   |     |
|-------------------------|-----|-----------------------------------|-----|
| 18.1 聚合酶链反应技术 .....     | 243 | 18.7 蛋白质定量方法 .....                | 253 |
| 18.1.1 聚合酶链反应原理 .....   | 243 | 18.7.1 紫外吸收法 .....                | 253 |
| 18.1.2 常用 PCR 技术 .....  | 243 | 18.7.2 Bradford 法 .....           | 254 |
| 18.2 重组 DNA 技术 .....    | 245 | 18.7.3 Lorry 法 .....              | 254 |
| 18.2.1 目的基因的制备 .....    | 245 | 18.8 酶联免疫吸附测定 .....               | 254 |
| 18.2.2 接合反应 .....       | 245 | 18.8.1 基本原理 .....                 | 254 |
| 18.2.3 细菌转化 .....       | 245 | 18.8.2 酶联免疫吸附法的分类及其操作<br>步骤 ..... | 255 |
| 18.2.4 菌落筛选 .....       | 246 | 18.9 聚丙烯酰胺凝胶电泳 .....              | 258 |
| 18.2.5 菌种培养保存和复苏 .....  | 246 | 18.9.1 基本原理 .....                 | 258 |
| 18.3 基因转染技术 .....       | 246 | 18.9.2 操作步骤 .....                 | 258 |
| 18.3.1 化学转染法 .....      | 247 | 18.10 Western 印迹法 .....           | 259 |
| 18.3.2 生物方法 .....       | 247 | 18.10.1 原理 .....                  | 259 |
| 18.4 核酸杂交 .....         | 247 | 18.10.2 操作步骤 .....                | 259 |
| 18.4.1 核酸分子杂交原理 .....   | 247 | 18.11 免疫共沉淀 .....                 | 259 |
| 18.4.2 核酸分子杂交类型 .....   | 248 | 18.11.1 基本原理 .....                | 260 |
| 18.5 基因芯片技术 .....       | 249 | 18.11.2 操作步骤 .....                | 260 |
| 18.5.1 基因芯片技术原理 .....   | 249 | 18.12 膜片钳技术 .....                 | 260 |
| 18.5.2 基因芯片关键技术环节 ..... | 250 | 18.12.1 膜片钳技术基本原理与特点 .....        | 261 |
| 18.6 反义核酸技术 .....       | 252 | 18.12.2 膜片钳记录形式 .....             | 261 |
| 18.6.1 反义核酸技术作用机制 ..... | 252 | 18.13 放射配体受体结合实验 .....            | 262 |
| 18.6.2 反义核酸种类 .....     | 252 | 18.13.1 原理 .....                  | 262 |
| 18.6.3 RNA 干扰技术 .....   | 252 | 18.13.2 测定方法 .....                | 263 |
| 18.6.4 反义寡核苷酸 .....     | 253 |                                   |     |

## 参考文献 / 265

## 1.1 分子药理学概念

分子药理学属于一门新兴学科,指其学科层次、水平上的科学性和先进性达到“分子水平”,且又属于“药理学”范畴,分子生物学等相关学科的基础知识贯穿其中所形成的一门交叉学科。其与传统药理学的最大区别就在于:它是从分子水平阐释药物作用及其机制。

首先介绍几个基本概念:

**药品(drug)** 是指用于预防、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和用法、用量的物质。世界各国对药品的定义各不相同。在我国,药品专指人用药品。兽药是指用于预防、治疗、诊断动物疾病或者有目的地调节动物生理机能的物质(含药物饲料添加剂)。在我国,鱼药、蜂药、蚕药也列入兽药管理。药品主要包括:血液制品、疫苗、诊断制品、微生物制品、中药材、中成药、化学药品、抗生素、生化药品、放射性药品及外用杀虫剂、消毒剂等。

我国药品分类:

(1) **化学药** 是以化学原料为基础,通过合成、分离提取或化学修饰等方法得到,包括天然来源的有效单体成分(如阿托品等)、人工半合成品(如新青霉素等)、人工合成品(如磺胺药等)及生物技术产品(如胰岛素等)。

(2) **中药** 根据来源不同分为植物(中草药,如大蒜等)、动物(如蜈蚣等)和矿物质(如朱砂等)药物。在中医理论指导下,用于疾病预防、治疗和康复的天然药物及其制品。

(3) **生物药** 是用微生物及其代谢产物、寄生虫和动物毒素、人或动物的血液或组织等直接制成,或利用现代生物技术制成。

在使用药品时,必须赋予其一定的剂型,如片剂、粉剂、散剂、针剂等,以保证疗效和合理用药。

**毒物(poisons)** 是指损害人类健康的化学物质,较小剂量对机体产生剧烈的毒性作用。药物与毒物仅有剂量的差异,在化学本质上无法截然分开。

**新药** 是指化学结构、药品组分或药理作用不同于现有药品的药物,包括化学药、中药和生物药品。我国《药品注册管理办法》规定:新药指我国境内未上市销售的药品,已上市的药品改变剂型、改变给药途径亦按新药管理。新药来源包括天然产物、半合成及全合成化学物质、改变剂型和靶向给药系统、生物技术药物和基因工程药物等。

**新药研究** 其过程大致可分为临床前研究、临床研究和上市后药物监测三个阶段。临床前研究由药学和药理学两部分内容组成,前者包括药物制备工艺路线、理化性质及质量控制

标准等；后者包括以实验动物为研究对象的药效学、药代动力学及毒理学研究。临床前的药理研究是要弄清新药的作用范围及可能发生的毒性反应，再经药品监督管理部门的初步审批后才能进行临床试验，目的在于保证用药安全。临床前药理研究是整个新药评价系统工程中不可逾越的阶段，其所获结论对新药从实验研究过渡到临床应用具有重要价值。

**新药临床研究** 是确定一个药物在人机体上应用是否安全有效的关键一环。一般按其目的分为四期：

**I 期 (phase I)：**对 20~30 例健康成人志愿者进行初步的人体用药安全性评价。观察人对新药的耐受程度和药物代谢动力学，为制定给药方案提供依据。

**II 期 (phase II)：**随机双盲法对照试验。对有效性及安全性作出初步评价，推荐临床给药剂量。观察病例不少于 100 例。

**III 期 (phase III)：**扩大的多中心随机对照临床试验。观察病例不少于 300 例。进一步评价药物有效性和安全性。

**IV 期 (phase IV)：**也称上市后监测或售后调研。在广泛使用条件下考察药物疗效和不良反应，注意罕见不良反应。由此制定适应证、禁忌证、剂量疗程及说明可能发生的不良反应后，再经药政部门的审批，才能生产上市。

药物的研究离不开药理学。**药理学**是研究药物与机体相互作用及作用规律的科学。其研究内容主要包括：

① **药物效应动力学 (pharmacodynamics, 简称药效学)：**研究药物对机体的作用，包括药物的作用、作用机制、临床应用、不良反应等，即机体在使用药物后产生的生理、病理反应。

② **药物代谢动力学 (pharmacokinetics, 简称药动学)：**研究机体对药物的作用，即药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。包括药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄等动态过程，以及血药浓度随时间而变化的规律，并用数学原理和方法阐述药物在机体的量变规律。

药效学和药动学在体内是同时进行并相互联系的（见图 1-1）。药理学研究这两方面的问题，其目的在于：阐明药物的作用机制、药物与机体相互作用的基本规律和原理，为指导临床合理用药提供理论基础；为开发高效、安全的新药提供线索；为探索生命的本质提供重要的科学资料。

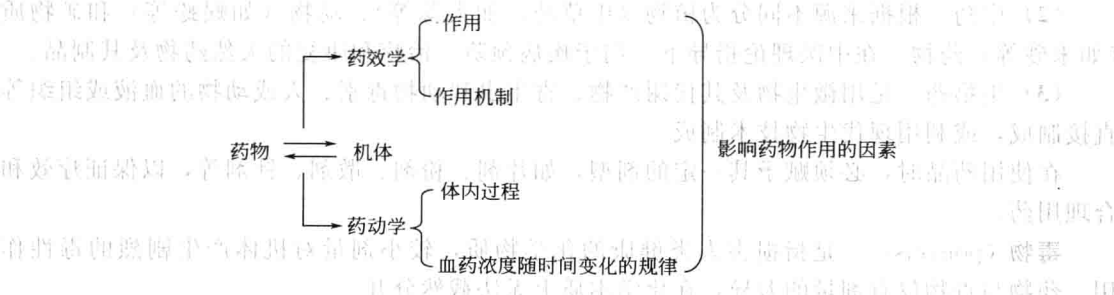


图 1-1 药理学研究内容

药理学是基础医学与临床医学之间的桥梁科学，也是药学与医学之间的桥梁科学，既与生理学、生物化学、微生物学、病理学、免疫学等医学基础理论有广泛的联系，还与内科学、外科学等临床医学密切相关。同时，其也与主要研究药物本身的生药学、药物化学、药剂学、制药学等紧密相关。随着生命科学的发展由宏观到微观，药理学的发展也由整体水平、器官水平、组织水平深入

到细胞水平和分子水平。近代药理学的进展,主要表现在受体理论、离子通道、自体活性物质、信息传递、细胞因子等分子水平上的研究突破。

**分子药理学**是药理学的一门分支学科,是分子生物学与药理学相结合而产生的一门新兴的前沿学科,是在经典药理学基础上发展起来的,旨在从分子水平上研究药物与机体(包括各种生命体)相互作用及作用规律的一门新兴学科。分子药理学的发展以基础医学中的生理学、治疗学、分子病理学、病理生理学、微生物学、分子免疫学、分子生物学为基础,其研究越来越依赖于基础学科的前沿知识,如基因工程、生物信息学、组合化学知识等;也越来越依赖于各种先进的技术和手段,诸如质谱技术、激光共聚焦技术、流式细胞技术、分子克隆技术等。分子药理学实验方法已与行为学实验方法、形态学实验方法、生物化学和分子生物学方法、分子免疫学方法及化学分析等方法密不可分。

分子药理学是以分子为基本功能单位,利用分子生物学的理论和技术,从分子水平和基因表达的角度去研究、分析和阐释药物与机体间相互作用的原理,包括药物影响机体功能及机体处理药物这两方面的机制和规律。其主要目的是在分子水平上阐明并解释药物化学结构与机体生物活性之间的关系,也就是在分子相互作用的基础上以分子结构及物理化学性质来说明具有生物活性的化合物的药理作用及其机制,在分子水平上研究药物与机体间的相互作用规律。因此,分子药理学除强调系统的药理学基础知识外,更突出了近年来新的研究进展,如某些疾病的发生及药物作用的分子机制,药物作用相关的基因表达与调控,药物与酶、受体等蛋白质的相互作用及生物大分子的改变与调节,药物作用新靶点的发现与建立等。

近年来,随着其他相关学科特别是分子生物学、细胞生物学、生物工程的迅猛发展,以及新技术在药理学中的应用,如组织和细胞培养、微电极测量、同位素技术、电子显微镜、电子计算机技术、各种色谱技术和生物工程超微量分离分析技术等的应用,药理学研究有了很大发展。对药理学研究也从器官和细胞水平深入到分子和量子水平。在药理学的深度和广度方面,出现了许多药理学的分支学科,如神经药理学、免疫药理学、遗传药理学、分子药理学、量子药理学、时辰药理学、临床药理学等。

分子药理学的学科任务主要是:①从分子水平阐明药物的作用及其作用机制,为临床合理用药、发挥药物最佳疗效、预防不良反应提供理论依据;②为研究开发新药、发现药物新用途提供理论和技术支持;③为其他生命科学研究探索提供重要的科学依据和研究方法。

## 1.2 分子药理学的研究内容

分子药理学研究对象包括受体(receptor)、细胞内信号转导(intracellular signal transduction)、离子通道(ion channel)、离子交换体(ion exchanger)、鸟苷酸结合蛋白(guanine nucleotide-binding protein, G蛋白)、酶(enzyme)、核酸(nucleic acid)和生物活性物质(active substance in vivo)等。

### 1.2.1 受体

受体是存在于细胞膜或细胞内的一些生物活性物质(包括神经递质、激素、自体活性物质、药物等)具有识别能力并可选择性与之结合,通过一系列中介机制引起特异性效应的生物大分子物质,具有高亲和性、特异性、饱和性、可逆性、区域分布性、亚细胞或分子等特性。根据受体在靶细胞上存在的位置或分布分类,可将受体分为胞内受体和膜受体,见图

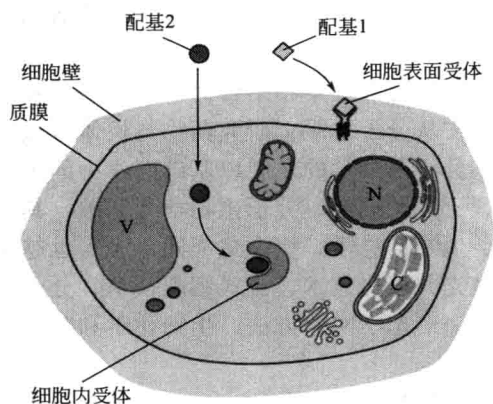
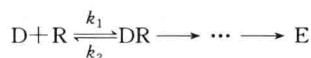


图 1-2 细胞受体分布

1-2. 胞内受体最常见的为核受体，是配体依赖性转录因子超家族，与机体生长发育、细胞分化等过程中的基因表达调控密切相关。目前核受体超家族已有 150 多个成员，包括糖皮质激素受体、甲状腺素受体等，新的核受体也被不断发现。膜受体镶嵌在膜上，大多有胞外区、跨膜区及胞内区三部分，根据受体结构组成又可分为 G 蛋白偶联受体、离子通道型受体和受体酪氨酸激酶三个亚类。常见与药物作用的受体有：乙酰胆碱受体（M 型），肾上腺素能受体（ $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$  型），血管紧张素受体，降钙素受体，多巴胺受体（ $D_2$  型），促性腺激素释放因子受体，组胺受体（ $H_1$ 、 $H_2$  型），5-羟色胺受体

（5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2A/2X</sub> 型），白三烯受体，阿片受体（ $\kappa$ 、 $\mu$  型），催产素受体，前列腺素、雌激素受体等。与受体有关的药物可分为激动剂（agonist）和拮抗剂（antagonist）。

药物分子与受体结合的一般表达式如下：



式中，D 代表药物；R 为受体；DR 为药物受体复合物；E 为效应； $k$  为反应速率常数。药物和受体的结合反应由它们之间的亲和力（affinity）所决定。由上式可见，药物与受体的相互作用首先是药物与受体结合，结合后产生的复合物仍可解离。

### 1.2.2 细胞内信号转导

细胞存在着识别各种信息分子并以不同方式在细胞内传递信息的完整体系，即细胞内信息传递系统。细胞膜是信息传递的主要屏障，大多数细胞外信息分子一般不进入细胞，而是通过与靶细胞膜上特异性受体结合，引起细胞膜分子的一系列变化，产生细胞内信息分子（第二信使），并迅速传递扩布，这些信息分子将细胞外刺激的信息传递到细胞内的调节靶点，最终影响细胞功能状态。其作用模型见图 1-3。

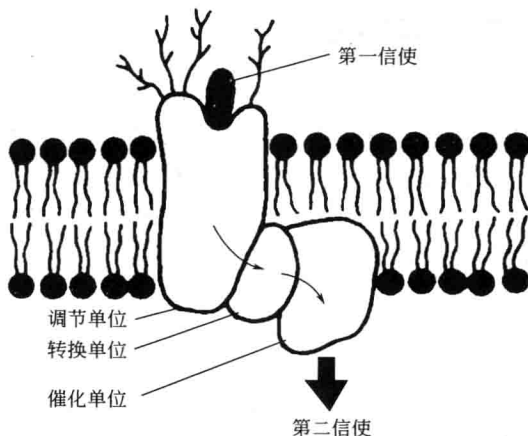


图 1-3 信号转导模型

第二信使至少有两个基本特性：①第一信使同其膜受体结合后最早在细胞膜内侧或胞浆中出现仅在细胞内部起作用的信号分子；②能启动或调节细胞内稍晚出现的反应信号应答。现在已明确的第二信使物质有环腺苷酸（cAMP）、环鸟苷酸（cGMP）、肌醇三磷酸（IP<sub>3</sub>）和二酰甘油（DAG）、Ca<sup>2+</sup>、花生四烯酸（arachidonic acid）及其代谢产物等。cAMP 和 cGMP 是经典的第二信使；IP<sub>3</sub> 和 DAG 都可动员 Ca<sup>2+</sup>，调节细胞的各种功能；Ca<sup>2+</sup> 则通过钙调蛋白（calmodulin, CM）“键盘”而发挥其本身的第二信使作用。第二信使的研究是分子药理学研究中极为活跃的一个领域。

### 1.2.3 离子通道

在细胞膜结构中一些特殊蛋白质分子的帮助下，钠、钾、钙、氯等带电离子可以顺着它们各自的浓度差，由膜的高浓度一侧快速移向另一侧。这些专门用来帮助带电离子进出细胞的通道，称之为离子通道，其模型见图 1-4。离子通道存在于所有的细胞中，参与包括心脏起搏在内的许多重要生命过程，而且是药物发挥作用的主要靶分子之一。离子通道是蛋白质单体或多聚复合体构成的一种亲水性孔道，有选择性，不同的离子各自具有高度专一的通道，其基本结构是多亚基构成的复合体。钙通道蛋白由 4 个亚基组成，其中每个亚基又由 4 个跨膜片段构成。离子通道的蛋白四聚体结构镶嵌在细胞膜上，形成联系细胞膜内外的孔道，并对不同的离子进行选择性的通透。其中构成孔道的是  $\alpha$  亚基，它在膜上形成 4 个跨膜区，每区有 6 个  $\alpha$  螺旋形式的跨膜肽段 S1~S6，其间由肽链连接。S5~S6 的肽链贯穿于膜内构成亲水性选择性离子通道，称孔道区（pore region），简称 P 区，是药物影响功能的重要部位。S4 含有一些带正电荷的氨基酸残基，可随膜电位变化而在膜内移动。不同的通道结构会稍有不同。临床上常用的一些抗心律失常药、利尿药、麻醉药、降糖药等都是通过作用于离子通道而发挥治疗效应的。离子通道的功能异常也会导致疾病发生，如心血管病、神经退行性疾病、肿瘤等。

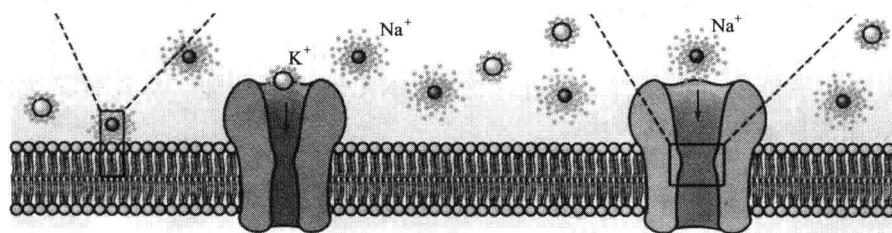


图 1-4 离子通道模型

### 1.2.4 离子交换体

离子交换体是一类位于细胞膜上的蛋白质，它帮助某离子顺（或逆）电化学梯度转运的同时，也带动另一离子作相反的跨膜转运，如 K<sup>+</sup>-Na<sup>+</sup> 离子交换体、Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup> 离子交换体和 Cl<sup>-</sup>-HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 离子交换体等，见图 1-5。与离子交换体有关的药物有强心苷类药、利尿药、三环类抗抑郁药、钙调节激素类拮抗药、牛磺酸和氨力农等。

### 1.2.5 酶

酶是活细胞产生的一类具有生物催化作用的有机物，大部分是催化底物发生化学反应的蛋白质，体内几乎所有的化学反应都是在酶的作用下完成。酶有高度的底物特异性，许多药

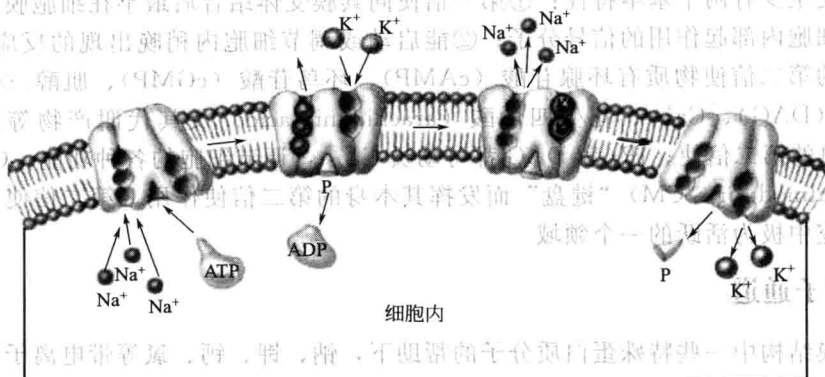


图 1-5 离子交换体

物分子直接影响了酶的活性,从而达到治疗疾病的目的,如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、磷酸二酯酶抑制剂、抗乙酰胆碱酯酶药、非甾体抗炎药等。体内各种化学修饰中最普遍的一组酶为蛋白激酶和蛋白磷酸酶。药物代谢酶所催化的氧化反应是机体处理药物最主要的方式,由三种功能成分所组成,包括细胞色素 P450、传递电子的 P450 还原酶及磷脂酰胆碱,其中细胞色素 P450 是终末氧化酶,起最关键的作用。

### 1.2.6 核酸

核酸包括 DNA 和 RNA,利用分子生物学技术研究药物对 DNA、RNA 的影响已扩展至许多方面,如受体研究、药物代谢酶研究、癌症治疗的研究、糖尿病治疗的研究、抗生素和抗病毒药的研究等。受体研究最成功的例子就是对 M 受体已克隆成功,并与激动剂发生相互作用。药物代谢酶的研究多集中在 CYP, CYP 都来源于一个基因超家族,人类 CYP 遗传多态性图谱将成为临床用药的研究方向,可用于预测和治疗遗传缺陷病。抗肿瘤药物的研究已从传统的细胞毒类药物(cyto toxic drug)向多环节作用的新型抗肿瘤药物发展,作用机制主要体现在干扰核酸生物合成、直接影响 DNA 结构与功能、干扰转录过程和阻止 RNA 合成、阻滞肿瘤基因及其表达等。

核酸在实践应用方面有极重要的作用,现已发现近 2000 种遗传性疾病都和 DNA 结构有关。如人类镰刀形红细胞贫血症是由于患者的血红蛋白分子中一个氨基酸的遗传密码发生了改变;白化病患者则是 DNA 分子上缺乏产生促黑色素生成的酪氨酸酶的基因所致。肿瘤的发生、病毒的感染、射线对机体的作用等都与核酸有关。20 世纪 70 年代以来兴起的遗传工程,使人们可用人工方法改组 DNA,从而有可能创造出新型的生物品种。如应用遗传工程方法已能使大肠杆菌产生胰岛素、干扰素等珍贵的生化药物。

### 1.2.7 生物活性物质

生物活性物质或称内源性活性物质,是指多种具有生物活性的化合物,当与机体作用后能引起各种生物效应,包括神经递质(neurotransmitters)、激素(hormones)和自体活性物质(autacoids)。它们种类繁多,有糖类、脂类、蛋白质多肽类、甾醇类、生物碱、苷类、挥发油等。生物活性物质本身常可作为药物,如肾上腺素、去甲肾上腺素、糖皮质激素、胰岛素和干扰素等;还有许多药物是模拟生物活性物质的结构而加以改造成成的,如拟交感胺类药和拟胆碱药。

神经递质是由神经组织释放的传递信息物质,如多巴胺、兴奋性氨基酸等。诱导神经肽

并非递质但在突触处起调节作用的物质，称为调质。这些递质或调质及受体功能失调与内分泌失调、精神病、脑卒中和多发性脑梗死等疾病的发生有关。

激素在体内是由内分泌腺或散在内分泌细胞所分泌的高性能生物活性物质释放进入血液，运送到远处，选择性地作用于某些器官、组织和细胞，起着“信使”的作用。激素作用的特异性与靶细胞上存在能与该激素发生特异性结合的受体有关，激素与受体互相识别并发生特异性结合，在细胞内发生一系列酶促级联反应，逐级放大，产生特定的生物效应。

自体活性物质又称局部激素 (local hormone)，在动物体内普遍存在，具有广泛生物学活性，包括组胺、5-羟色胺、缓激肽 (bradykinin, BK)、前列腺素 (prostaglandin, PG)、白三烯 (leukotriene, LT)、细胞因子、血小板活性因子、血管活性肽类、一氧化氮 (NO)、腺苷、P 物质、血管紧张素 (angiotensin, Ang) 和氧自由基等。多数是机体受到伤害性刺激后产生，以旁分泌方式到达邻近部位发挥作用。它们在局部合成后，不进入血液循环，主要在合成部位附近发挥作用，且半衰期短。正常情况下自体活性物质以其前体或储存状态存在，但当受到某种因素影响而激活或释放时，释放的量虽然很微，但能产生非常广泛、强烈的生物效应。各种伤害性刺激使损伤的组织释放一些自体活性物质，从而引起疼痛、过敏或炎症反应，因此，这些自体活性物质也称为致痛因子、过敏介质或炎症介质。解热镇痛消炎药的共同机制为抑制花生四烯酸代谢过程中的环氧合酶，使 PG 合成减少，发挥解热镇痛、抗炎作用。干扰素 (interferon, IFN)、白细胞介素 (interleukin, IL, 简称白介素) 是免疫系统产生的细胞因子，作为药物使用具有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用。它们与神经递质或激素的另一不同之处，是机体没有产生它们的特定器官或组织。

自体活性物质的激活和释放，是机体自我保护的一种本能，以抵御或适应异常变化的刺激或影响，从而出现相应的、特殊的生理变化和病理变化。这些变化对机体一般是有益的，但有时会比较强，使机体不能承受 (如荨麻疹)，甚至会危及生命 (如青霉素过敏)，因此就要使用药物进行调控。有的自体活性物质可被直接用作药物而治疗疾病，如前列腺素；有的自体活性物质的作用可用相关药物进行调节，如组胺等。

## 1.2.8 细胞内钙离子

$\text{Ca}^{2+}$  是人体内极为重要的金属离子，广泛存在于细胞和体液之中，在细胞活动的各种生理、生化反应，乃至整个生命活动过程和疾病的发生、发展中，扮演着重要角色。 $\text{Ca}^{2+}$  不仅作为重要的第二信使，广泛参与细胞的分裂及分化、肌肉收缩、腺体分泌、神经递质释放等多种细胞功能活动，而且  $[\text{Ca}^{2+}]$  的变化对维持膜两侧的跨膜  $\text{Ca}^{2+}$  梯度，介导细胞对外界刺激的应答反应，实现信息的跨膜传递也具有重要意义。细胞功能的正常维持有赖于  $[\text{Ca}^{2+}]$  的稳态调节。细胞线粒体和内质网中的钙含量比细胞质中高出几百倍，是细胞内钙的主要储存库，简称钙库 (calcium pool)。在安静状态下，线粒体和肌质网膜上的  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶主动把细胞质中过多的  $\text{Ca}^{2+}$  摄取到钙库，以减少细胞质  $[\text{Ca}^{2+}]$ ；当细胞活动时，钙库释放  $\text{Ca}^{2+}$  增加细胞质  $[\text{Ca}^{2+}]$ ，以适应细胞的功能状态。在机体衰老或多种疾病状态时，均可出现明显  $[\text{Ca}^{2+}]$  升高，而直接激活一些蛋白水解酶，或作为第二信使影响细胞基因的表达，诱发细胞凋亡 (apoptosis) 或死亡。与“钙超载”有关的疾病包括心肌缺血性损伤、变异型心绞痛、高血压、动脉粥样硬化；“钙信号转导失调”引起的疾病有脑细胞缺血性损伤。钙通道阻滞剂是目前应用很广的一类重要药物。