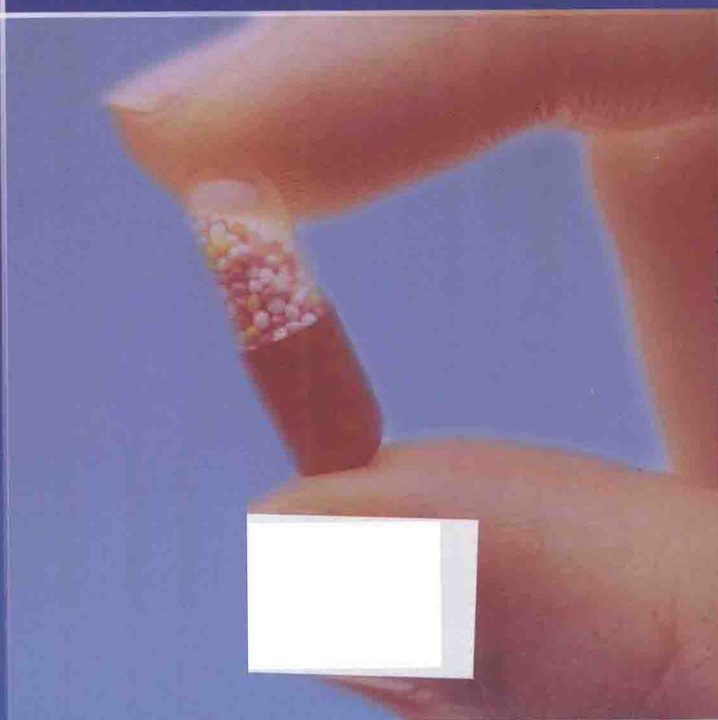


Y 大学教材  
A O L I X U E

# 药理学

康惠蓉 程 航◎主编



云南出版集团公司  
云南科技出版社

# 药 理 学

主 编 康惠蓉 程 航



云南出版集团公司  
云南科技出版社  
· 昆明 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

药理学 / 康惠蓉, 程航主编. -- 昆明: 云南科技出版社, 2013. 6

ISBN 978 - 7 - 5416 - 7157 - 9

I. ①药… II. ①康… ②程… III. ①药理学 IV.  
①R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 121148 号

责任编辑: 王 韬 王建明 叶佳林

责任校对: 叶水金

责任印制: 翟 苑

封面设计: 魔弹文化

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码: 650034)

北京全海印刷有限公司印刷 全国新华书店经销

开本: 787mm × 1092mm 1/16 印张: 15 字数: 384 千字

2013 年 6 月第 1 版 2013 年 6 月第 1 次印刷

定价: 36.00 元



# 前言

随着医药卫生事业的发展和社会需求的增长,高等医学教育得以迅速的发展。为了进一步培养符合社会需要的实用型高级医学人才,我们组织一批专家和一些一线骨干教师编写了本教材。

在本教材编写过程中,我们紧扣教育的特点,严格遵循“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)和“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适应性)的编写指导原则。在内容的编写上注意了与中专、本科教材的衔接,强调理论联系临床实践,体现素质教育和适应知识更新的要求。

该书从药理学的发展、内容和任务及其研究方法出发展开讲述,其内容包括药效学、影响药物作用的因素、药物代谢动力学、作用于胆碱受体的药物、局部麻醉药、镇静催眠药和抗惊厥药、抗帕金森病药、抗癫痫药、镇痛药、中枢兴奋药、抗心律失常药、抗高血压药、抗心功能不全的药物、消化系统用药、呼吸系统用药、抗菌药物、抗恶性肿瘤药等方方面面。该书内容讲解详略得当,语言通达流畅。

本教材适合于全国高等医药院校、成人教育和其他相关人员的学习用书。

编者



# 目录

|                    |    |
|--------------------|----|
| 第一章 绪 论            | 1  |
| 第二章 药 效 学          | 3  |
| 第一节 药物的基本作用        | 3  |
| 第二节 药物的作用机制        | 5  |
| 第三节 受体学说           | 6  |
| 第四节 药物的量效关系        | 10 |
| 第五节 药物安全性评价        | 12 |
| 第三章 影响药物作用的因素      | 14 |
| 第一节 药物方面的因素        | 14 |
| 第二节 机体因素           | 17 |
| 第四章 药物代谢动力学        | 20 |
| 第一节 药物的体内过程        | 20 |
| 第二节 药物的速率过程        | 25 |
| 第五章 作用于胆碱受体的药物     | 30 |
| 第一节 胆碱受体激动药        | 30 |
| 第二节 抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药 | 34 |
| 第三节 胆碱受体阻断药        | 36 |
| 第四节 N胆碱受体阻断药       | 40 |
| 第六章 作用与肾上腺素受体的药物   | 42 |
| 第一节 肾上腺素受体激动药      | 42 |
| 第二节 肾上腺素受体阻断药      | 46 |
| 第七章 局部麻醉药          | 50 |
| 第八章 镇静催眠药和抗惊厥药     | 52 |
| 第一节 苯二氮类           | 52 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 第二节 巴比妥类 .....             | 53  |
| 第三节 其他镇静催眠药 .....          | 55  |
| 第四节 抗惊厥药 .....             | 55  |
| 第九章 抗帕金森病药 .....           | 57  |
| 第一节 拟多巴胺类药 .....           | 58  |
| 第二节 抗胆碱药 .....             | 60  |
| 第十章 抗癫痫药 .....             | 61  |
| 第十一章 抗精神失常药 .....          | 64  |
| 第一节 抗精神病药 .....            | 64  |
| 第二节 抗躁狂抑郁症药 .....          | 68  |
| 第三节 抗焦虑药 .....             | 71  |
| 第十二章 镇痛药 .....             | 72  |
| 第一节 阿片生物碱类镇痛药 .....        | 72  |
| 第二节 人工合成镇痛药 .....          | 75  |
| 第三节 其他镇痛药 .....            | 77  |
| 第四节 阿片受体的拮抗药 .....         | 78  |
| 第十三章 抗心律失常药 .....          | 79  |
| 第一节 心脏的电生理学基础 .....        | 79  |
| 第二节 抗心律失常药的基本作用机制和分类 ..... | 81  |
| 第三节 常用抗心律失常药 .....         | 82  |
| 第四节 临床用药原则 .....           | 88  |
| 第十四章 中枢兴奋药 .....           | 89  |
| 第一节 主要兴奋大脑皮层的药物 .....      | 89  |
| 第二节 兴奋延脑呼吸中枢的药物 .....      | 90  |
| 第十五章 解热镇痛抗炎药 .....         | 92  |
| 第一节 非选择性环氧酶抑制药 .....       | 92  |
| 第二节 选择性环氧酶-2 抑制药 .....     | 96  |
| 第十六章 抗高血压药 .....           | 98  |
| 第一节 抗高血压药分类 .....          | 98  |
| 第二节 常用抗高血压药 .....          | 98  |
| 第三节 临床用药原则 .....           | 106 |
| 第十七章 抗心功能不全的药物 .....       | 108 |
| 第十八章 抗心绞痛药 .....           | 116 |

|                         |     |
|-------------------------|-----|
| 第一节 硝酸酯类·····           | 116 |
| 第二节 $\beta$ 受体阻断药·····  | 118 |
| 第三节 钙通道阻断药·····         | 119 |
| 第四节 其他抗心绞痛药·····        | 120 |
| 第十九章 血液和造血系统用药·····     | 121 |
| 第一节 抗凝血药·····           | 121 |
| 第二节 止血药·····            | 123 |
| 第三节 抗贫血药·····           | 124 |
| 第四节 促进白细胞增生药·····       | 126 |
| 第五节 血容量扩充剂·····         | 127 |
| 第二十章 调血脂药与抗动脉粥样硬化药····· | 128 |
| 第一节 调血脂药·····           | 128 |
| 第二节 抗氧化剂·····           | 133 |
| 第三节 多烯脂肪酸类·····         | 134 |
| 第四节 黏多糖和多糖类·····        | 136 |
| 第二十一章 利尿药及脱水药·····      | 137 |
| 第一节 利尿药·····            | 137 |
| 第二节 脱水药·····            | 141 |
| 第二十二章 消化系统用药·····       | 143 |
| 第一节 助消化药·····           | 143 |
| 第二节 抗消化性溃疡药·····        | 143 |
| 第三节 止吐药及胃肠动力药·····      | 145 |
| 第四节 泻药·····             | 146 |
| 第五节 止泻药·····            | 147 |
| 第二十三章 呼吸系统用药·····       | 148 |
| 第一节 平喘药·····            | 148 |
| 第二节 镇咳药·····            | 152 |
| 第三节 祛痰药·····            | 153 |
| 第二十四章 激素类药和抗激素药·····    | 155 |
| 第一节 肾上腺皮质激素类药·····      | 155 |
| 第二节 性激素类药和避孕药·····      | 158 |
| 第三节 甲状腺激素及抗甲状腺药·····    | 162 |
| 第四节 降血糖药·····           | 165 |

|       |                  |     |
|-------|------------------|-----|
| 第二十五章 | 抗寄生虫药            | 168 |
| 第一节   | 抗 疟 药            | 168 |
| 第二节   | 抗阿米巴病药及抗滴虫病药     | 172 |
| 第三节   | 抗血吸虫病药和抗丝虫病药     | 174 |
| 第四节   | 抗肠蠕虫药            | 176 |
| 第二十六章 | 抗菌药物             | 178 |
| 第一节   | 概 论              | 178 |
| 第二节   | $\beta$ -内酰胺类抗生素 | 183 |
| 第三节   | 大环内酯类、林可霉素及其他抗生素 | 190 |
| 第四节   | 氨基糖苷类抗生素及多黏菌素    | 193 |
| 第五节   | 四环素类及氯霉素类抗生素     | 196 |
| 第六节   | 合成抗菌药            | 199 |
| 第七节   | 抗真菌药             | 205 |
| 第八节   | 抗病毒药             | 207 |
| 第九节   | 抗结核病药及抗麻风病药      | 209 |
| 第二十七章 | 免疫抑制和免疫增强剂       | 213 |
| 第一节   | 免疫应答和免疫病理反应      | 213 |
| 第二节   | 免疫抑制剂            | 214 |
| 第三节   | 免疫增强剂            | 217 |
| 第二十八章 | 抗恶性肿瘤药           | 220 |
| 第一节   | 抗恶性肿瘤药的作用及分类     | 220 |
| 第二节   | 常用抗恶性肿瘤药         | 222 |

# 第一章 绪 论

## 一、药理学的内容和任务

药物是指可用于预防、治疗、诊断疾病或计划生育的物质。药物是防治疾病的基本手段。有关药物的知识涉及许多学科,其内容包括药物的来源、形状、化学结构、制剂、机体对药物的处置、药物对机体的作用、不良反应、用途、剂量、用法等。药理学(pharmacology)研究药物与机体(包括病原体)相互作用的规律及原理,是基础医学与临床医学的桥梁,也是药学与医学的桥梁。药理学提供有关药物的基础理论和基本知识,为防治疾病合理使用药物提供理论依据;药理学也是新药研究的重要内容之一。药理学的两个重要的分支是药物效应动力学和药物代谢动力学,二者是药理学中研究药物与机体相互作用的两个方面。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,而药物代谢动力学(pharmacokinetics,简称药动学)研究药物在机体的影响下所发生的变化及其规律。

药理学的学科任务包括三个方面:①阐明药物与机体相互作用的基本规律和原理,作为药物治疗学的基础,指导临床合理用药;②药效学和药动学研究是新药研究、开发工作中的重要组成部分;③药理学的理论和研究进展对阐明生物机体的生物化学及生物物理学现象提供重要的科学资料,是推动生命科学发展的重要学科之一。

## 二、药理学的发展

药物的发展在人类历史上经历了漫长的岁月。早在公元1世纪前后,我国劳动人民在前人积累的大量药物知识的基础上,就出版了世界上第一部药物学著作《神农本草经》。该书收载药物365种,并将其按疗效和毒性做了分类,其中大部分药物至今仍应用,如大黄导泻、麻黄止喘、常山治疟、饮酒止痛等。公元659年,唐朝政府组织编写了《新修本草》,收载药物844种,该书是世界上最早由政府颁布的药典,比西方最早的《纽伦堡药典》要早883年。明朝伟大医药学家李时珍以毕生精力对药物做实际调查、考证,写成了190万字的药学巨著《本草纲目》,该书对1892种药物的来源、形态、性味和功用做了详细的描述,并附有大量插图和方剂,提出了科学的药物分类法,促进了祖国医药的发展。

以实验研究为基础的现代药理学始于19世纪,当时药物学、化学和生理学的进展为药理学的兴起奠定了基础。药理学作为独立的学科应从德国R. Buchheim(1820~1879)算起。1846年他建立了世界上最早的药理实验室,次年被Dorpat大学任命为药理学教授并正式开设药理学课程。1856年他出版了世界上第一本药理学教科书,他也是世界上第一位药理学教授。1935年德国Domagk发现磺胺类可以治疗细菌感染。1940年英国H. W. Florey在A. Fleming(1928年)研究的基础上,从青霉菌培养液中分离出青霉素。1942年青霉素用于临床,以后各种抗生素不断发现并投入使用,使人们对细菌感染疾病的治疗进入了一个崭新的

时代,并发展成药理学的重要分支——化学治疗学。

近年来,随着分子生物学、生物化学、生物物理学、免疫学、生物统计学的迅速发展,以及电子技术、同位素技术等先进实验手段在药理实验中的应用,药理学也有了很大的发展,对药物作用机制的研究,由系统、器官深入到细胞、亚细胞、受体、分子和量子水平。随着药理学领域的不断扩展和深化,产生了生化药理学、分子药理学、量子药理学、免疫药理学、神经精神药理学、遗传药理学、时辰药理学及临床药理学等新的分支学科。

我国现代药理学发展的历史虽然不长,但在基本理论和新药研究方面取得了许多可喜的成就。例如,在抗血吸虫病药物方面,对沿用已久的酒石酸锑钾的药效学和药动学进行了更系统的研究,制订了合理的治疗方案,提高了疗效,减少了中毒病例的发生;同时研制了安全有效并可供口服的非锑剂抗血吸虫病药吡喹酮,这些工作为治疗和消灭血吸虫病做出了突出贡献;在理论上阐明了吗啡的镇痛作用部位在第三脑室周围和导水管周围灰质,对镇痛药作用机理的探讨产生了重要影响;在中草药的研究中,对镇痛药罗通定、强心药铃兰毒甙、钙拮抗剂汉防己甲素及抗疟药青蒿素等进行了大量工作,阐明其作用及作用机制,为中西医结合起到了推动作用。此外,药理工作者应用现代实验手段对活血化瘀、补肾益气、清热解毒等中医理论进行了深入探讨和科学分析,对祖国医药遗产的继承、利用和发展发挥了重要作用。

### 三、药理学研究方法

药理学研究方法发展很快,种类繁多,归结起来可分为如下三大类:

#### 1. 实验药理学方法

(1) 离体实验采用离体动物器官、组织或细胞,研究药物的作用、作用部位、作用机理及药物代谢等。该方法可直接观察药物对靶器官的作用,便于对药物的作用进行分析。

(2) 用麻醉动物研究药物的作用。其特点是除去了高级神经系统对药物作用的影响。

(3) 用健康不麻醉动物进行药效动力学和药代动力学的研究。近几年来,随着遥控遥测技术的发展,该方法更加完善。由于药物是用于人体的,而人体是整体存在的,故本方法更有实际意义。

(2)和(3)都是在完整的机体上进行研究,故称为“在体实验”。

#### 2. 实验治疗学方法

实验治疗学方法是通过建立与临床病理改变相应的实验动物病理模型,以观察药物对动物疾病的防治作用。大部分化学治疗药物、抗高血压药物及抗恶性肿瘤药等都可通过动物病理模型观察其药理作用。它是把药理研究与临床相联系的重要途径之一。

#### 3. 临床药理学方法

临床药理学方法是以人体为对象,直接研究药物的疗效、毒副作用及药动学等内容。

在学习药理学基本理论的同时,也要掌握常用的药理实验方法及基本操作,注重培养学生分析问题解决问题的能力。

## 第二章 药 效 学

### 第一节 药物的基本作用

#### 一、药物作用与药理效应

药物作用(drug action)是指药物与机体生物分子相互作用所引起的初始作用。药理效应(pharmacological effect)则是药物引起机体功能生理、生化的继发性改变,是机体反应的具体表现。如去甲肾上腺素与血管平滑肌细胞的 $\alpha$ 受体结合进而引起的血管收缩、血压上升,前者为去甲肾上腺素的药理作用,而后者为其产生的药理效应。因此,药理效应实际上是通过机体固有的生理、生化功能的影响而产生的,药物作用是动因,效应是结果,通常效应与作用互相通用。

药理效应有两种基本的类型,即兴奋和抑制。功能的增强称为兴奋(stimulation),如心率加快、血压升高;功能的减弱称为抑制(inhibition),如阿司匹林退热,苯二氮革类药物镇静、催眠作用。在分析药物所产生的效应时,既要注意药物对靶器官或靶部位的直接作用,同时也要考虑到由于机体的整体性而产生的反射性或生理调节性影响,这样才能对药物的作用有全面的认识。如去甲肾上腺素可以直接使血管收缩,使血压升高,但同时反射性地使心率减慢。

药理效应的专一性和选择性(selectivity)是药物引起机体产生效应的范围。药物进入机体后对某些组织、器官产生明显的作用,而对其他组织、器官作用很弱或几无作用,如强心苷对心肌有选择性作用,而对骨骼肌却无明显的作用。药物作用的选择性主要来自于化学结构上的特异性,但药物的选择作用一般是相对的,它和药物的剂量有关,如小剂量的苯巴比妥呈镇静作用,中剂量时有镇静催眠作用,大剂量时还可出现呼吸抑制作用。药物作用的选择性具有重要的意义,它是药物分类的基础。选择性高的药物可以针对性地治疗某种疾病或症状,且副作用较少。选择性低的药物治疗时针对性不强,且副作用较多,但作用范围较广。如广谱抗生素和广谱抗肠虫药,应用时也有其方便之处。

药物的作用具有两重性。一方面药物可以影响机体的生理和生化功能或病理过程,有利于患病的机体,以达到防病治病的目的,称之为治疗作用(therapeutic action);另一方面,也可以引起机体生理生化功能紊乱,甚至器官组织的形态改变等,不利于患病机体,甚至产生危害机体的反应,统称为不良反应(untoward reaction)。

#### 二、药物的治疗作用

1. 对因治疗(etiological treatment)用药目的在于消除原发致病因子,以便彻底治愈疾病。例如抗生素杀灭体内病原微生物。

2. 对症治疗(symptomatic treatment)用药目的在于消除原发致病因子,以便改善疾病的症状。对症治疗虽未能根除病因,但有时也非常重要。对于某些诊断不明或病因未明暂时无法根治的疾病对症治疗却是必不可少的。如高热会引起昏迷、抽搐,甚至死亡,再如休克、惊厥、心力衰竭时就必须立即采取有效的对症治疗,以挽救病人,此时对症治疗可能比对症治疗更为迫切。所以在实际工作中,这两种治疗相辅相成,不可偏废。此外,体内营养物或代谢物不足,给予补充,称为补充治疗(supplement therapy),也可以纠正发病原因,但引起缺乏症的原发病灶并未除去。

### 三、药物的不良反应

凡不符合用药目的并给病人带来不适或痛苦的反应统称为不良反应。多数不良反应是药物固有药理效应的延伸,在一般情况下是可以预知的,且停药后可以自行恢复。但少数较严重的不良反应是较难恢复的,如阿霉素引起的心肌损伤、氯霉素对骨髓造血功能的抑制作用、胍屈嗪引起的红斑狼疮及使用广谱抗生素所继发的二重感染等。这些由于用药不当而造成的新疾病统称为药源性疾病(drug induced disease)。药源性疾病与副作用和急性毒性不同,一般是指具有较大损害性且不易恢复的慢性毒性反应。药物的不良反应可分为:

1. 副作用(side effect) 是药物在治疗剂量时,机体出现的与治疗目的无关的作用,可能给患者带来不适或痛苦,一般较轻微。副作用是由于药物作用选择性低、作用较广而引起,且多数是可以恢复的机体功能性变化。有时副作用是随治疗目的而改变的,当某一作用被用来作为治疗目的时,其他作用就成了副作用。例如阿托品用于解除胃肠痉挛时,由于抑制腺体分泌而引起口干等副作用;当用于全身麻醉前给药时,阿托品减少呼吸道分泌作用,则可以防止分泌物阻塞呼吸道及吸入性肺炎的产生,此时抑制腺体分泌就成为治疗作用。药物的副作用是药物固有的,可以预知并可设法避免或减轻。

2. 毒性反应(toxic reaction) 是指在药物剂量过大或用药时间过长药物在体内蓄积过多时机体发生的危害性反应,一般比较严重,但是可以预知并且可以避免的一种不良反应。毒性反应可因药物剂量过大而立即发生,称为急性毒性(acute toxicity);也可因长期用药蓄积后逐渐产生,称为慢性毒性(chronic toxicity)。某些药物可能有致癌、致畸胎、致突变作用,称为三致作用,它属于慢性毒性范畴。剂量不当是引起毒性反应的主要原因,因此控制给药剂量或给药时间或剂量的个体化是防止此类不良反应发生的主要措施,必要时,可以停药或改用其他药物。

3. 后遗效应(after effect) 是指停药后,血浆中药浓度已降至阈浓度以下时残存的生物效应。此种效应可能非常短暂,也可能比较持久。例如服用长效巴比妥类催眠药后,次晨仍有“宿醉”现象;长期使用肾上腺皮质激素,由于其对垂体前叶的负反馈作用引起肾上腺皮质萎缩,一旦停药后,肾上腺皮质功能低下,数月内难以恢复。

4. 停药反应(withdrawal reaction) 是指突然停药后原有疾病出现加剧现象,又称为反跳反应(bombomcHm)。例如长期服用可乐定降压后突然停药,停药次日血压可剧烈回升。对于这类药物在使用时如需停药,应逐步递减剂量,以免发生停药反应。

5. 变态反应(allergic reaction) 是指机体接受药物后所发生的免疫病理反应,又称为过敏反应。这种反应与药物的药理作用和剂量无关。如微量的青霉素就可引起过敏性休克。变态反应常见于过敏体质的病人。变态反应是由于药物作为半抗原与机体蛋白结合形成全抗

原,从而引起免疫反应。停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身,可能是其代谢物,也可能是药物中的杂质。临床用药前常做皮肤过敏试验,阳性反应者禁用该类药物。

6. 特异质反应(idiosyncratic reaction) 某些药物可以使少数病人出现特异性的不良反应,反应性质可能与常人不同。例如对骨骼肌松弛药琥珀胆碱的特异质反应是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏所致;红细胞葡萄糖磷酸脱氢酶缺乏引起还原型谷胱甘肽缺乏的患者,如服用具有氧化作用的药物如磺胺药时,就可能引起溶血。目前认为特异质反应多半是由于机体生化机制的异常所致,且与遗传有关,是一种遗传性生化缺陷。

## 第二节 药物的作用机制

药物作用的机制是研究药物如何与机体细胞结合而发挥作用的。药物效应多种多样,是不同药物分子和机体不同靶细胞间相互作用的结果。药物作用的性质首先取决于药物的化学结构,包括基本骨架、活性基团、侧链长短及立体构型等因素。这些构效关系是药物化学研究的主要课题,但它有助于加强医生对药物作用的理解。药理效应是机体细胞原有功能水平的改变,从药理学的角度来说,药物作用机制要从细胞功能方面去探索。

### 一、作用于受体

大多数药物通过作用于受体发挥作用,药物与受体的相互作用及作用后的信号转导过程是药物作用机制的中心内容,将在本章第五节中详细阐述。

### 二、对酶的影响

酶是细胞生命活动的重要物质,也是药物作用的主要靶标。酶的种类很多,在体内分布极广。不少药物能抑制酶的活性,如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶,尿激酶激活血浆溶纤酶原,苯巴比妥诱导肝微粒体酶,解磷定能使遭受有机磷酸酯抑制的胆碱酯酶复活等。而有些药物本身就是酶,如胃蛋白酶。

### 三、作用于细胞膜离子通道

细胞膜上无机离子通道控制  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等离子跨膜转运,药物可直接对其作用,而影响细胞功能。如局部麻醉药抑制  $\text{Na}^+$  通道,阻断神经冲动的传导。

### 四、影响核酸代谢

核酸(DNA 及 RNA)是控制蛋白质合成及细胞分裂的生命物质。许多抗癌药是通过干扰癌细胞 DNA 或 RNA 代谢过程而发挥作用的。许多抗生素(包括喹诺酮类)也是通过抑制细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应的。

### 五、改变细胞周围环境的理化性质

抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病,静脉注射甘露醇在肾小管内提高渗透压而利尿等都是通过简单的化学反应及物理作用而产生的药理效应。

## 六、参与或干扰细胞代谢

有些药物是通过补充生命代谢物质,以治疗相应的缺乏症的,如铁盐补血、胰岛素治疗糖尿病等。有些药物化学结构与正常代谢物非常相似,参与代谢过程却往往不能引起正常代谢的生理效果,而是导致抑制或阻断代谢的后果,称为伪品掺入,也称抗代谢药。例如 5-氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似,掺入癌细胞 DNA 及 RNA 中干扰蛋白合成而发挥抗癌作用。

## 七、影响生理物质转运

很多无机离子、代谢物、神经递质、激素在体内主动转运需载体参与,干扰这一环节可产生明显的药理效应。例如噻嗪类利尿药抑制肾小管  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  转运载体从而抑制  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  交换,发挥排钠利尿作用。

## 八、影响免疫机制

许多疾病涉及免疫功能。免疫增强药(如左旋咪唑)及免疫抑制药(如环孢霉素)通过影响免疫机制发挥疗效。某些免疫成分也可以直接入药。

## 九、非特异性作用

一些药物并无特异性作用机制,其药物作用主要与其理化性质有关,如消毒防腐药对蛋白质的变性作用,故只能用于体外杀菌或防腐,不能内用。一些麻醉催眠药(包括乙醇)对各种细胞膜脂质均有作用,只是中枢神经系统较敏感。

# 第三节 受体学说

## 一、受体的概念和特性

受体是机体在进化过程中形成的,存在于细胞膜上、胞浆内或细胞核上的大分子蛋白质,能识别周围环境中某种微量化学物质,与之结合,并通过中介的信息转移与放大系统,触发随后的生理反应或药理反应。能与受体特异性结合的物质称为配体。配体与受体的结合部位叫做结合位点或受点。受体具有下列主要特征:

(1)饱和性(saturation) 每一细胞或每一定量组织内受体数目是有限的。在放射配体受体结合测定的饱和实验中,当放射配体达到某一定浓度时,最大结合值不再随配体浓度的增加而加大。

(2)特异性(specificity) 一种特定受体只与特定的配体结合,产生特定的生理效应,而不被其他生理信号干扰。

(3)可逆性(reversibility) 配体与受体的结合是可逆的,从配体-受体结合物中解离出的配体仍为原来的形式,且配体与受体的结合可被其他特异性配体置换。

(4)高亲和力(high affinity) 受体对其配体的亲和力应该相当于内源性配体的生理浓度,用放射配体受体结合测定出的配体的表现解离常数  $K_d$  值一般在  $\text{nmol/L}$  水平。

(5)结构专一性(structural specificity) 受体对其配体具有高度识别能力,只有结构与

其适应的配体才能结合。

(6) 立体选择性 (stereo selectivity) 受体与特异性配体的结合, 双方均有严格的构象要求, 同一化合物的不同光学异构体与受体的亲和力相差很大。

(7) 区域分布性 (regional distribution) 不用组织或同一组织的不同区域, 受体密度不同。

(8) 内源性配体 (endogenous ligand) 生物体内存在内源性配体, 如激素、神经递质、生物活性物质等。

## 二、受体的类型

目前已经分离和鉴定出的受体有几十种之多, 根据受体蛋白质结构、信号转导过程、作用性质、受体位置等特点, 受体大致可分为下列四大类型。

### 1. 离子通道受体

这种类型的受体位于细胞膜上, 其主要的作用是调控细胞膜上的离子通道。当受体与药物结合后, 受体被激动或抑制, 影响了离子通道, 使离子的跨膜转运发生变化, 导致细胞膜电位去极化或超极化或细胞内某些离子浓度发生变化, 从而产生一系列的生理或药理效应。如 N 胆碱受体、兴奋性氨基酸受体、 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 受体等属于这类受体。

### 2. G 蛋白偶联受体

G 蛋白偶联受体是一个庞大的受体家族, 目前已经发现了 200 多种 G 蛋白偶联受体, G 蛋白可分为四种主要类型: 兴奋型 G 蛋白 ( $G_s$ )、抑制型 G 蛋白 ( $G_i$ )、转导素及  $G_o$ 。 $G_o$  在脑内含量最多, 参与  $Ca^{2+}$  及  $K^+$  通道的调节。根据配体的不同, 可分为小分子配体受体、神经肽受体和趋化因子受体。肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺等受体都属于小分子配体受体; 血管紧张素、缓激肽等受体属于神经肽受体; 趋化因子受体是一类小分子细胞因子的受体, 这些小分子细胞因子能引起各类白细胞的外渗、趋化和激活。G 蛋白偶联受体最主要的特点是需通过 G 蛋白调节细胞内的信号转导, 受体与配体结合后, 可改变细胞内第二信使的浓度, 通过第二信使分子将信号传递至效应器, 从而产生一系列的生物效应。

### 3. 酪氨酸激酶受体

这类受体都是跨膜蛋白, 其胞外部分能与配体结合, 胞内部分含有酪氨酸激酶活性或与酪氨酸激酶偶联。当配体与细胞膜外的识别部位结合后, 启动胞内级联蛋白磷酸化反应, 调节细胞内信号转导和基因的转录。如激动剂可使细胞内的激酶被激活, 通过使效应器蛋白的酪氨酸残基磷酸化而激活胞内蛋白激酶, 增加 DNA 和 RNA 的合成, 加速蛋白质合成, 从而促使细胞生长和分化。胰岛素、各种生长因子、神经营养因子的受体都属于此类。

### 4. 细胞内受体

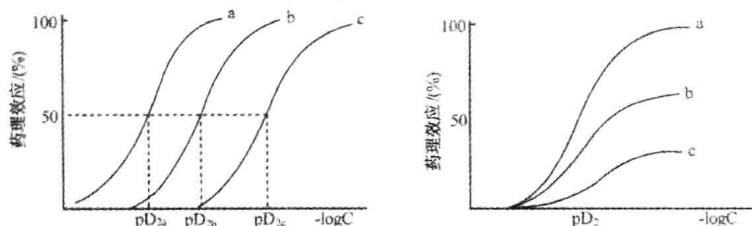
体激素 (如肾上腺皮质激素、雌激素、孕激素)、甲状腺素、维生素 D<sub>3</sub> 等脂溶性小分子可以简单扩散的方式进入细胞内并可与胞内或核内的相应的受体结合, 通过调节基因的转录而影响某些特异性蛋白质的合成, 从而发挥广泛的生理效应。

## 三、药物与受体的相互作用

药物与受体结合而形成药物-受体复合物, 然后经过一系列反应, 最终产生效应。在对上述过程进行分析时曾提出了各种学说, 即受体学说, 以阐明药物与受体结合与其产生的效

应之间的关系。

1. 占领学说占领学说(occupation theory)是最早提出的受体学说,这一学说认为:①药物必须与受体结合才能产生效应;②药物效应的强度与其所占领的受体数量成正比,当药物占领全部受体时即产生最大效应;③药物与受体的结合是可逆的,药物在受体部位不被代谢,从受体部位游离出来的药物仍为原形;④与受体结合的药物只占药物总量的很小一部分,因此当达到动态平衡时,游离药物的浓度近似于总药物浓度。但这一学说存在许多不完善之处,如不能解释为何有些药物占领受体,但却不产生效应;有些药物不需要占领全部受体即可产生最大效应。因此后人对此学说进行了补充和完善,进一步提出药物与受体结合后产生效应,首先,药物应具有亲和力(affinity),即药物能与受体结合;其次,药物还应具有内在活性(intrinsic activity),才能激动受体而产生效应。因此只有亲和力而没有内在活性的药物可与受体结合,但不能激动受体而产生效应。根据这一理论,药物的内在活性用常数 $\alpha$ 来表示,用药物-受体复合物的解离常数( $K_D$ )的倒数( $1/K_D$ )来表示药物的亲和力, $K_D$ 是引起50%最大效应时的药物浓度或剂量。当两个药物的亲和力相等时,其效能大小取决于其内在活性大小;而当内在活性相等时,其效应强度则取决于亲和力的大小(图2-1)。



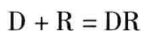
左图中 a、b、c 三药的内在活性相同,但亲和力不同;

右图中 a、b、c 三药的亲和力相同,但内在活性不同

图2-1 药物与受体的亲和力及内在活性对量效曲线的影响

根据药物的亲和力及内在活性的大小,可将药物分为激动药和拮抗药。

(1) 激动药(agonist):这类药物既有亲和力又有内在活性,它们能与受体结合并激动受体而产生相应的效应。根据药物-受体相互作用的动力学,药物(D)与受体(R)的结合服从质量作用定律,即



反应达到平衡时:

$$K_D = \frac{[D][R]}{[DR]}$$

因为 $[RT] = [R] + [DR]$ ,其中T为受体总量,代入上式经推导得

$$\frac{[DR]}{[R_T]} = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

根据定义只有DR才能发挥效应,故效应的相对强度与DR相对结合量成比例,即

$$\frac{[E]}{[E_{\max}]} = \frac{[DR]}{[R_T]} = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

当 $[D] = 0$ 时,效应为0;当 $[D] \gg K_D$ 时,上式等于1,即药物达到最大效应, $E = E_{\max}$ 。 $K_D$ 是反映药物亲和力大小的重要参数, $K_D$ 值越大,其亲和力越小,二者成反比。为表达方便,

激动药与受体的亲和力大小常用亲和力指数  $pD_2$  表示,即  $K_D$  的负对数( $pD_2 = -\lg K_D$ ),其大小与亲和力成正比。根据内在活性的大小激动药又可分为完全激动药和部分激动药(partial agonist)。完全激动药虽有较强的亲和力,但内在活性不强( $\alpha < 1$ ),量效曲线高度( $E_{\max}$ )较低。完全激动药如吗啡可产生较强的效应,部分激动药如喷他佐辛只引起较弱的效应,甚至表现出部分阻断作用。

(2)拮抗药(antagonist):拮抗药虽有较强的亲和力,但缺乏内在活性( $\alpha = 0$ ),故不能产生效应,同时由于其占据了一定数量的受体,因而可拮抗激动药的作用。如纳洛酮是阿片受体拮抗药,普萘洛尔是  $\beta$  肾上腺素受体拮抗药等。有些药物以拮抗作用为主,还有一定激动受体的效应,则为部分拮抗药,如氧烯洛尔亦是  $\beta$  肾上腺素受体部分拮抗药。拮抗药分竞争性和非竞争性两种。由于激动药与受体的结合是可逆的,竞争性拮抗药可与激动药互相竞争与受体结合,产生竞争性抑制作用,使激动药的量效曲线平行右移,但其最大效应不变,可通过增加激动药浓度的方法使其效应恢复到原先单用激动药时的水平,但最大效应不变,这是竞争性抑制的重要特征,也是鉴别竞争性和非竞争性抑制的方法。如阿托品是乙酰胆碱的竞争性抑制药,可使乙酰胆碱的量效曲线平行右移,但不影响其效能。竞争性拮抗药与受体的亲和力通常用  $pA_2$  值表示( $pA_2 = \lg A_2$ ), $pA_2$  值的大小反映竞争性拮抗药对其激动药的拮抗强度。在拮抗药存在时,若 2 倍浓度的激动药所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药的效应,则所加入拮抗药摩尔浓度的负对数称  $pA_2$  值。药物的  $pA_2$  越大,其拮抗作用越强。

非竞争性拮抗药与受体形成比较牢固的结合,因而解离速度较慢或与受体形成不可逆的结合而引起受体构型改变,阻止激动药与受体正常结合,因此,增加激动药的剂量也不能使量效曲线的最大强度达到原来水平,使  $E_{\max}$  下降。

2. 速率学说(rate theory) 该学说认为药物作用的强弱主要取决于药物-受体复合物的解离速度,而不取决于药物占领受体的数量。激动药的解离速度快,而拮抗药的解离速度慢,因而可以阻止激动药与受体结合而发挥作用,部分激动药的解离速度介于两者之间。

3. 二态模型学说(two model theory) 该学说认为具有两种状态,即静息态(resting state, R)或称为失活态(inactive state)和激活态(active state,  $R^*$ ),两者可以互相转换,激动药与  $R^*$  有亲和力,结合后可产生效应,并促使 R 转变为  $R^*$ ;而拮抗药与 R 有亲和力,可与 R 结合并促使  $R^*$  转变为 R,故可拮抗激动药的作用。

#### 四、药物与受体相互作用后的信号转导

药物作用于受体而产生效应是一个极其复杂的过程。首先药物作用于受体、离子通道等信号接受系统,然后在细胞内经过多级转导过程,将信号逐级放大并传递至细胞的效应系统,最后激活相应的细胞效应系统而产生效应,这一过程称为级联反应。在这一过程中细胞内的信号转导是一个关键的环节,而 G 蛋白和第二信使在这一环节中发挥了重要的作用。

##### 1. G 蛋白

GTP 结合蛋白(GTP binding protein, G 蛋白)是一类非常重要的信号转导蛋白,参与了许多受体的信号转导过程。它是一种膜蛋白,由一条肽链构成,其 N 端在细胞外,是与配体结合的部位;而 C 端在细胞内,含有与 G 蛋白结合的部位,因此 G 蛋白是细胞外受体与胞内效应器的偶联体。目前已经发现的 G 蛋白包括  $G_s$ (兴奋性 G 蛋白)、 $G_i$ (抑制性 G 蛋白)等。