

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供药学及相关专业用

药物化学

主编 许军 王润玲 李伟

清华大学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

药物化学

主编 许军 王润玲 李伟

清华大学出版社

北 京

内 容 简 介

本教材分为 20 章,按照药物临床作用编排,简述各类药物发展历程,重点介绍常用药物的名称、化学结构、合成路线、理化性质、代谢规律、构效关系和临床用途。结合药物分子设计和先导化合物,阐述创新药物设计与研究方法。本教材可作为药学、药物制剂、临床药学、制药工程、药品营销和药事管理等高等医药院校相关专业本科教材,也可供药学工作者参考。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

图书在版编目(CIP)数据

药物化学/许军,王润玲,李伟主编.--北京:清华大学出版社,2013
普通高等教育“十二五”规划教材 全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-302-32525-3

I. ①药… II. ①许… ②王… ③李… III. ①药物化学—医学院校—教材 IV. ①R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 108051 号

责任编辑:罗 健 王 华

封面设计:戴国印

责任校对:王淑云

责任印制:沈 露

出版发行:清华大学出版社

网 址: <http://www.tup.com.cn>, <http://www.wqbook.com>

地 址:北京清华大学学研大厦 A 座 邮 编:100084

社 总 机:010-62770175 邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, c-service@tup.tsinghua.edu.cn

质 量 反 馈:010-62772015, zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn

印 装 者:北京国马印刷厂

经 销:全国新华书店

开 本:185mm×260mm 印 张:30.75 字 数:762 千字

版 次:2013 年 7 月第 1 版 印 次:2013 年 7 月第 1 次印刷

印 数:1~3000

定 价:59.80 元

产品编号:046203-01

全国高等医药院校药学类及相关 专业规划教材建设成员单位

(按拼音排序)

安徽省立医院
安徽医科大学
安徽医学高等专科学校
北华大学
北京大学
北京理工大学
北京天坛医院
滨州医学院
长春工业大学
长春职业技术学院
长治医学院
重庆医科大学
重庆医药高等专科学校
成都医学院
成都中医药大学
赤峰学院
大连大学
大连医科大学
第二军医大学
第三军医大学
福建省漳州卫生职业学院
福建医科大学
复旦大学
广东药学院
广东医学院
广西医科大学
贵阳中医药大学

桂林医学院
哈尔滨商业大学
哈尔滨医科大学
海南医学院
河北医科大学
河南中医学院
黑龙江中医药大学
湖北中医药大学
湖南师范大学
湖南中医药大学
华南理工大学
怀化医学高等专科学校
吉林大学
吉林医药学院
佳木斯大学
江苏联合职业技术学院
江西中医药大学
九江学院
兰州大学
辽宁大学
辽宁卫生职业技术学院
辽宁医学院
辽宁中医药大学职业及技术学院
牡丹江医学院
南昌大学
南方医科大学
南京中医药大学

内蒙古医学院
宁夏医科大学
齐齐哈尔医学院
青岛市市立医院
青海卫生职业技术学院
青海医学院
山东大学
山东药品食品职业学院
山东中医药高等专科学校
山西医科大学
陕西中医学院
上海交通大学
沈阳药科大学
沈阳医学院
首都医科大学
四川大学
苏州大学
泰山医学院
天津科技大学
天津生物工程职业技术学院
天津医科大学

天津医学高等专科学校
天津中医药大学
潍坊医学院
温州医学院
无锡卫生高等职业技术学校
武汉大学
武汉理工大学
武汉生物工程学院
西安交通大学
西南大学
厦门大学
厦门医学高等专科学校
新疆医科大学
徐州医学院
烟台大学
浙江中医药大学
郑州大学
中国药科大学
中国医科大学
中南大学
中山大学

编者名单

主 编 许 军 王润玲 李 伟
副主编 张春桃 张 龙 冯丽华
编 委 (按汉语拼音为序)

陈 静	浙江中医药大学
程先超	天津医科大学
冯丽华	南昌大学
傅榕赓	湖南中医药大学
弓建红	河南中医学院
黄洪林	江西中医药大学
李 伟	南京中医药大学
李晓坤	河南中医学院
李念光	南京中医药大学
刘燕华	江西中医药大学
米浩宇	长春工业大学
孙 华	天津科技大学
陶雪芬	浙江中医药大学
王润玲	天津医科大学
许 军	江西中医药大学
熊 俭	江西中医药大学
向红琳	湖南师范大学
叶连宝	广东药学院
张 龙	长春工业大学
张春桃	湖南中医药大学

前言

PREFACE

为满足我国当前高校素质教育发展和教材建设的需要,培养高等研究型和应用型人才,清华大学出版社组织全国多所高等医药院校一线教师编写普通高等教育“十二五”规划教材·全国高等医药院校规划教材《药物化学》。根据药学及相关本科专业的教学要求,结合本科生的学习特点,本教材对药物化学的基础理论和应用知识进行了详细的阐述,同时介绍了药物研究的最新成果。便于学生理解,教师教学。本教材内容新颖,简明实用,方便教学,有利用学生尽快掌握相关知识。

本教材按照药物临床用途分为 20 章。教材重点介绍常用药物的名称、化学结构、合成路线、理化性质、代谢规律、构效关系和临床用途,介绍药物研究的一般原理和方法,简述创新药物研究思路。

本教材分工如下:许军编写第 1、10 章,张龙编写第 2 章,刘燕华编写第 3 章,冯丽华编写第 4 章,张春桃编写第 5 章,向红琳编写第 6 章,李晓坤编写第 7 章,傅榕赓编写第 8 章,王润玲编写第 9 章,黄洪林编写第 11 章,熊俭编写第 12 章,李念光编写第 13 章,陶雪芬、陈静编写第 14 章,叶连宝编写第 15 章,孙华编写第 16 章,弓建红编写第 17 章,李伟编写第 18 章,程先超编写第 19 章,米浩宇编写第 20 章。

本教材可作为药学、药物制剂、临床药学、制药工程、药品营销和药事管理等高等医药院校相关专业的教材,也可供药学工作者参考。

本书的编写和出版得到了清华大学出版社、参编学校各级领导和有关专家的大力支持与帮助,在此致以衷心的感谢。

由于编者水平所限,疏漏和不妥之处在所难免,敬请广大读者和同行专家批评指正。

编者

2013 年 6 月

目 录

CONTENTS

第 1 章 绪论 Introduction 1

- 第 1 节 药物化学的研究内容、起源与发展 Research Contents and Historical Development of Medicinal Chemistry 1
- 第 2 节 药物作用靶点 Targets of Drug 4
- 第 3 节 药物的名称 Name of Drug 6
- 第 4 节 药物纯度和质量标准 Purity and Quality Standards of Drug 7

第 2 章 药物特征与活性的关系 Relationship between Drug Characteristics and Activity 9

- 第 1 节 基本概念 Basic Concept 9
- 第 2 节 药物的理化性质对活性的影响 Effect of Properties on Pharmacologic Activity 10
- 第 3 节 药物的特征官能团与药效的关系 Relationship between Functional Groups and the Efficacy 10
- 第 4 节 药物的立体结构对药效的影响 Efficacy of Stereochemical Structure 11
- 第 5 节 药物与受体相互作用 Actions between Drug and Their Receptors 13

第 3 章 麻醉药 Anesthetics 16

- 第 1 节 全身麻醉药 General Anesthetics 16
- 第 2 节 局部麻醉药 Local Anesthetics 21

第 4 章 镇静催眠药和抗癫痫药 Sedative-hypnotics and Antiepileptics 31

- 第 1 节 镇静催眠药 Sedative-hypnotics 31
- 第 2 节 抗癫痫药 Antiepileptics 46

第 5 章 精神神经疾病治疗药 Psychotherapeutic Drugs 53

- 第 1 节 抗精神病药 Antipsychotic Drugs 53
- 第 2 节 抗抑郁药 Antidepressant Drugs 66
- 第 3 节 抗焦虑药和抗躁狂药 Antianxiety Drugs and Antimanic Drugs 76

第 6 章 镇痛药 Analgesics 79

- 第 1 节 吗啡及其衍生物 Morphine and its Derivatives 79
- 第 2 节 合成镇痛药 Synthetic Analgesics 84
- 第 3 节 镇痛药的构效关系 Structure-Activity Relationships of Analgesics 92

- 第 4 节 阿片受体和内源性阿片样镇痛物质 Opiate Receptors and Opiate-Like Substances 95

第 7 章 中枢兴奋药 Central Nervous System Stimulants 99

第 8 章 镇咳祛痰平喘药 Antitussives and Expectorant Antiasthmatic Agents 107

- 第 1 节 镇咳祛痰药 Antitussives and Expectorant Agents 107
- 第 2 节 平喘药 Antiasthmatic Drugs 111

第 9 章 拟胆碱药和抗胆碱药 Cholinergic Drugs and Anticholinergic Drugs 117

- 第 1 节 拟胆碱药 Cholinergic Drugs 118
- 第 2 节 抗胆碱药 Anticholinergic Drugs 126

第 10 章 拟肾上腺素药 Adrenomimetic Drugs 135

- 第 1 节 拟肾上腺素药物的构效关系 Structure-Activity Relationships of Adrenergic Drugs 136
- 第 2 节 常用拟肾上腺素药 Commonly Adrenergic Drugs 138

第 11 章 解热镇痛药与非甾体抗炎药 Antipyretic Analgesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs 150

- 第 1 节 解热镇痛药 Antipyretic Analgesics 150

- 第 2 节 解热镇痛药与非甾体抗炎药的作用机制 Mechanism of Antipyretic Analgesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs 155

- 第 3 节 非甾体抗炎药 Non Steroidal Antiinflammatory Drugs 159

- 第 4 节 抗痛风药 Antigout Agents 174

第 12 章 心血管疾病治疗药和调血脂药 Drugs Affecting the Cardiac Disease and Lipid Regulators 177

- 第 1 节 抗心绞痛药 Antianginal Drugs 177
- 第 2 节 抗高血压药 Antihypertensive Agents 185
- 第 3 节 抗心律失常药 Antiarrhythmic Drugs 207
- 第 4 节 强心药 Cardiotonic Agents 213
- 第 5 节 调血脂药 Lipid Regulators 218

第 13 章 消化疾病药物和抗变态反应药 Digestive System Agents and Antiallergic Drugs 229

- 第 1 节 抗溃疡药 Antiulcer Agents 229
- 第 2 节 促动力药 Prokinetic Agents 238
- 第 3 节 止吐药 Antiemetics 241
- 第 4 节 肝胆疾病辅助治疗药物 Adjuvant for Hepatic and Biliary Diseases 244

第 5 节	抗变态反应药物 Antiallergic Drugs	248
-------	-------------------------------------	-----

第 14 章 激素 Hormones 258

第 1 节	雌激素类药物 Estrogen Drugs	260
第 2 节	雄激素类药物 Androgenic Drugs	270
第 3 节	孕激素类药物 Progestogen Drugs	277
第 4 节	肾上腺皮质激素类药物 Adrenocorticoid Hormone Drugs	283
第 5 节	前列腺素 Prostaglandin ...	292
第 6 节	肽类激素 Peptide Hormones	294

第 15 章 维生素 Vitamin 297

第 1 节	脂溶性维生素 Fat Soluble Vitamins	298
第 2 节	水溶性维生素 Water Soluble Vitamins	309

第 16 章 抗生素 Antibiotics 321

第 1 节	β -内酰胺类抗生素 β -Lactam Antibiotics	322
第 2 节	四环素类抗生素 Tetracycline Antibiotics	339
第 3 节	大环内酯类抗生素 Macrolide Antibiotics	343
第 4 节	氨基糖苷类抗生素 Aminoglycoside Antibiotics	349
第 5 节	氯霉素类抗生素和其他抗生素 Chloramphenicol and other Antibiotics	352

第 17 章 合成抗菌药、抗病毒药和抗寄生虫药 Synthetic Antibiotics, Antivirals and Antiparasitics 356

第 1 节	磺胺类药物及抗菌增效剂 Antibacterial Sulfonamides and Antibacterial Synergists	356
第 2 节	喹诺酮类抗菌药物 Fluoroquinolone Antibacterial Agents	361
第 3 节	抗结核病药物 Antituberculous Drugs	366
第 4 节	抗真菌药物 Antifungals Drugs	371
第 5 节	抗病毒药物 Antiviral Agents	376
第 6 节	抗艾滋病药物 Anti-AIDS Agents	387
第 7 节	抗寄生虫病药物 Antiparasitic Drugs	392

第 18 章 抗肿瘤药 Antineoplastic Agents 400

第 1 节	生物烷化剂 Bioalkylating Agents	400
第 2 节	抗代谢药物 Antimetabolic Agents	413
第 3 节	抗肿瘤抗生素 Anticancer Antibiotics	421
第 4 节	抗肿瘤植物有效成分及其衍生物 Anticancer Compounds from Plants and Their Derivatives	426
第 5 节	抗肿瘤药的发展趋势 Development of Antineoplastic Agents	432

第 19 章 口服降血糖药和利尿药 Oral Hypoglycemic Drugs and Diuretics 437

- 第 1 节 口服降血糖药 Oral Hypoglycemic Drugs ... 437
- 第 2 节 利尿药 Diuretics 449

第 20 章 创新药物研究与开发 Research and Development of Innovative Drugs 459

- 第 1 节 先导化合物的发现和优化 Discovery and Optimization for Leading Compound ... 459

- 第 2 节 药物设计原理和方法 Basic Principles of Drug Design 466
- 第 3 节 药物代谢反应类型 Drug Metabolism Reaction Type 469
- 第 4 节 药物研发过程简述 Brief Introduction of Drug Research and Development 473

参考文献 476

柯叶中得到具有麻醉作用的可卡因,从颠茄中提取解痉作用的阿托品,从茶叶中提取具有兴奋作用的咖啡因。随着科学技术的不断发展,特别是煤炭、染料等化学工业的崛起,促进了药物的进步。逐步发展到药物合成以及从某些天然和合成的有机染料和化工中间体发现药物,如镇静药水合氯醛、全麻药乙醚、解热镇痛药阿司匹林等并能通过用化学方法改变天然化合物的化学结构,使之成为更理想的药物,如通过简化可卡因的结构,发展了一类作用相似、结构更简单、化学性质更稳定且不成瘾的局麻药。科学家逐渐认识到药物的化学结构与活性的关系,发现了某些类型药物产生药效的基本结构,提出了药效团(pharmacophore)和受体(receptor)学说等新概念或理论,受体学说解释了许多药物的作用机理,促进了新药研究的发展。在解热镇痛药、镇静催眠药、麻醉药及消毒药等领域均有新发现。

2. 快速发展阶段 20世纪初至20世纪60年代,以合成药物为主的发展时期,是药物发展的加速发展时期。借助有机合成技术与生物学的成果,这一时期合成药物大量涌现,并对内源性活性物质进行了分离、鉴定和活性筛选,酶抑制剂应用于临床。

20世纪30年代中期发现百浪多息和磺胺后,合成了一系列磺胺类药物。1938年合成了磺胺吡啶,1940年左右发现合成了磺胺噻唑、磺胺嘧啶等磺胺类药物,1951年至1953年间发现了溶解度更好、毒性较低的药物磺胺甲基异噻唑和磺胺嘧啶等,1956年发现了长效磺胺药磺胺甲氧嘧,后来又出现了广谱增效剂甲氧苄胺嘧啶与磺胺类药物合用,可改变药物的耐受性,延缓耐药菌株的发展和提高疗效。第一个被发现的抗生素青霉素的应用, β -内酰胺类抗生素飞速发展,发现了许多类型的抗生素药物以及半合成抗生素,具有抗菌作用更强、抗菌谱更广等特点,因此又开辟了抗生素类药物崭新领域;1940年Woods和Fildes抗代谢学说的建立,不仅阐明抗菌药物的作用机理,也为寻找新药开拓了新的途径,开始了现代化学治疗的新纪元。科学家对甾类激素药物与甾体激素的构效关系进行了深入研究,创制了雌二醇、黄体酮、地塞米松、氢化可的松等激素类药物,对调整内分泌失调起了重要作用;神经系统药物、精神系统药物、心血管系统药物及抗恶性肿瘤药物等化学治疗药物在此阶段也各有突破。

进入20世纪50年代后,随着医学、生物学、有机合成化学的发展,研发的新药在不断的出现。人们对药物在机体内的作用机理和代谢变化逐步得到阐明,同时对药物代谢过程、身体的调节系统、疾病的病理过程都有了更全面的认识,以便于生理、生化效应和针对病因去寻找新药,改进了单纯从药物的显效基团或基本结构寻找新药的方法;同时提出了一系列的药物研究概念,利用前药(prodrug)、潜效(latentiation)和软药(soft-drug)设计方法可以合成疗效提高且毒副作用降低的新药。

前药即前体药物,是指一些在体外活性较小或者无活性的化合物,在体内经过酶的催化或者非酶作用,释放出活性物质,从而发挥其药理作用的化合物,其常常指将活性药物(原药)与某种无毒性化合物以共价键相连接而生成的新化学实体。

软药是容易代谢失活的药物,使药物在完成治疗作用后,按预先设定的代谢途径和可以控制的速率分解、失活并迅速排出体外,从而避免药物的蓄积毒性。

3. 综合设计阶段 20世纪60年代后,药物的设计与开发逐渐完善,要求药物的研究和开发建立在科学合理的基础上即合理药物设计。一方面,由于许多药物的发现,使得大部分疾病能够得到治愈或缓解,而那些疑难重症的药物治疗水平相对较低,这类药物的研制难度较大,因而仍按以前的方法与途径研究开发,不仅耗费巨大的人力物力,且成效并不尽如人意;另一方面,1962年发生的反应停(thalidomide)药物事件,是药物发展史上的一个悲剧,警示各国

政府必须对新药的安全性加以重视,各国卫生部门相继制定法规,要求新药的安全性试验除进行急性毒性、长期毒性和一般药理试验外,还必须进行致畸(teratogenic)性、致突变(mutanogenic)性、致癌(carcinogenic)性和生殖毒性试验,从而增加了研制周期和经费。与此同时,随着物理有机化学、生物化学和分子生物学的发展以及色谱学、质谱、核磁共振、X射线衍射技术及计算机科学的进步,也为药物化学的发展与药物设计方法进一步得到提高。

20世纪60年代后,药物研究的发展速度加快,合成的新化合物数量增多,促使了构效关系研究发展,并且已由定性构效关系转向定量构效关系方面研究。1964年Hansch用数学方法建立了药物的活性与化合物的结构参数、理化参数之间的方程,可揭示药物的结构模式,并预测设计化合物的生物活性。Hansch和Free-Wilson同时提出的定量构效关系的研究方法,是新药发展史上的新的里程碑,是药物设计由经验设计向合理设计转化的关键阶段。新型喹诺酮类药物的研究与开发是定量构效关系设计新药的成功案例。

定量构效关系(quantitative structure activity relationships, QSAR)是一种借助分子的理化性质参数或结构参数,以数学和统计学手段定量研究药物与生物大分子相互作用、药物在生物体内吸收、分布、代谢、排泄等生理相关性质的方法,建立合理的数学模型,研究构象和药效之间的量变规律,为药物设计、指导先导化合物结构改造提供理论依据。这种方法广泛应用于药物、农药、化学毒剂等生物活性分子的合理设计。

QSAR常见的Hansch方法,所用的参数是由化合物二维结构测得,称为二维定量构效关系(2D-QSAR)。二维定量构效关系中采用活性参数和结构参数(疏水参数、电性参数、立体参数、几何参数、拓扑参数、理化性质参数、纯粹的结构参数等等)进行线性回归分析。随着计算机计算能力的提高和众多生物大分子三维结构的准确测定,X衍射、生物核磁共振、数据库、分子图形学的应用,为研究药物与生物大分子三维结构,药效构象以及二者作用模式,探索构效关系提供了理论依据和先进手段。

一系列三维定量构效关系3D-QSAR法包括比较分子力场分析法(comparative molecular field analysis, CoMFA)、比较分子相似性指数分析法(comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA)等的建立,形成了一整套基于配体的药物分子设计方法。但所有这些方法因缺乏靶蛋白的三维结构作设计依据,仍属于化学经验设计范畴,故很快就被基于受体结构的计算机辅助药物设计(computer aided drug design, CADD)技术所取代,使药物设计进入了以计算机辅助药物分子设计为主导的“现代药物分子设计”时期。如体内微量内源性活性物质花生四烯酸(arachidonic acid, AA)及其代谢产物、肽类和兴奋性氨基酸的活性解析、受体激动剂与拮抗剂的设计与合成、离子通道激动剂与阻滞剂的发现,将药物设计推上了一个新的阶段。

生命科学研究的突破与信息技术的革命,如基因药理学(pharmacogenomics)揭示了药物代谢酶系的多态性和与此关联的药物作用的个体差异,使临床用药可以更加个性化,并将化学更大程度地与生物学整合,形成化学基因组学(chemicalgenomics);生物信息学(bioinformatics)揭示了生命的起源、遗传、发育和进化,并为人类疾病的诊断、预防和治疗开辟了新的途径,也为新药研究提供了新的靶标,因此为新药发现的第二次革命埋下了伏笔。可以预言,在不久的将来将进入一个药物“生物模拟设计”的鼎盛时期。

在此期间,我国药物化学发展迅速,尤其是药物生产方面取得了巨大成绩。2010年年底,全国实有原料药和制剂生产企业4678家,可以生产化学原料药1500余种,建立了完整的药物科研、教学、管理、生产、营销体系,促进了医药工业的发展。

第2节 药物作用靶点

Targets of Drug

1. 酶(enzymes) 指由生物体内活细胞产生的一种生物催化剂,是生命细胞内产生的具有高度专一性和催化效率的蛋白质,又称为生物催化剂,广泛存在于各种细胞中,大多数由蛋白质组成(少数为 RNA)。它能在机体内,高效率地催化各种生物化学反应,促进生物体的新陈代谢。生命活动中的消化、吸收、呼吸、运动和生殖都是酶促反应过程,酶是细胞赖以生存的基础。细胞新陈代谢包括的所有化学反应几乎都是在酶的催化下进行的,人体的细胞就含有几千种酶,它们或是溶解于细胞质中,或是与各种膜结构结合在一起,或是位于细胞内其他结构的特定位置上(是细胞的一种产物),这些酶统称胞内酶。另外,还有一些在细胞内合成后再分泌至细胞外的酶——胞外酶。酶催化化学反应的能力叫酶活力(或称酶活性)。酶活力可受多种因素的调节控制,从而使生物体能适应外界条件的变化,维持生命活动。没有酶的参与,新陈代谢只能以极其缓慢的速度进行,生命活动就根本无法维持。例如食物必须在酶的作用下降解成小分子,才能透过肠壁,被组织吸收和利用。在胃里有胃蛋白酶,在肠里有胰脏分泌的胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶、脂肪酶和淀粉酶等;又如食物的氧化是动物能量的来源,其氧化过程也是在一系列酶的催化下完成的。

酶分为:氧化还原酶类(oxidoreductases)、转移酶类(transferases)、水解酶类(hydrolases)、裂合酶类(lyases)、异构酶类(isomerases)、合成酶类(ligases)等。随着对酶的三维结构、活性部位的深入研究,开发了大量具有不同药理作用的酶抑制剂。例如通过干扰肾素(renin)-血管紧张素(angiotensin)-醛固酮(aldoosterone)系统调节而达到降压效用的血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,具有降压药作用,药物有卡托普利、依那普利、赖诺普利等等。药物酶抑制剂实例见表 1-1。

表 1-1 药物酶抑制剂实例

酶	抑 制 剂	治 疗 疾 病
二氢叶酸还原酶	氨甲蝶呤	恶性肿瘤
胸苷酸合成酶	氟尿嘧啶	恶性肿瘤
血管紧张素转化酶	巯甲丙脯酸	高血压
环氧合酶	阿司匹林	炎症,疼痛
胆碱酯酶	有机磷	重症肌无力、青光眼、阿尔茨海默病

2. 受体(receptors) 受体是细胞表面或亚细胞组分中的一种分子,可以识别并特异地与有生物活性的化学信号物质结合,从而激活或启动一系列生物化学反应,最后导致该信号物质特定的生物效应,是能与细胞外专一信号分子(配体)结合引起细胞反应的蛋白质。受体分为细胞表面受体和细胞内受体。受体与配体结合即发生分子构象变化,从而引起细胞反应,如介导细胞间信号转导、细胞间黏合、细胞胞吞等细胞过程。受体在药理学上是指糖蛋白或脂蛋白构成的生物大分子,存在于细胞膜、胞浆或细胞核内。不同的受体有特异的结构和构型,在细胞通信中,受体通常是指位于细胞膜表面或细胞内与信号分子结合的蛋白质。由信号传导细胞送出的信号分子必须被靶细胞接收才能触发靶细胞的应答,接收信息的分子即为受体,信号分子则被

称为配体(ligand)。

对受体的深入研究,尤其许多受体亚型的发现,促进了受体激动剂和拮抗剂的发展,寻找特异性作用某一受体亚型的药物,可提高其选择性和活性。如作用于肾上腺素 α 和 β 受体及其亚型的激动剂和阻滞剂是分别治疗心血管系统疾病的常用药物;组胺 H_1 受体、 H_2 受体阻滞剂能治疗变态反应和胃及十二指肠溃疡;内源性脑啡肽类对阿片受体有激动作用,产生镇痛活性,目前阿片受体有多种亚型(如 δ 、 ϵ 、 γ 、 η 、 κ 等)可以用于设计特异性镇痛药。

药物作用于受体的生理变化一般为三个阶段:第一阶段,药物-受体复合物的形成;第二阶段,细胞内信使的形成或离子通道的开放;第三阶段,链反应中的其他成分如蛋白激酶(protein kinase)被激活。

3. 离子通道(ion channel) 离子通道类似于活化酶,存在于机体的各种组织,由细胞产生的特殊蛋白质构成,它们聚集起来并镶嵌在细胞膜上,一般是由若干个亚单位组成的中空环状结构,外表面高度疏水,能与膜中的脂质融合,中间形成水分子占据的孔隙,这些孔隙就是水溶性物质快速进出细胞的通道。离子通道的活性,就是细胞通过离子通道的开放和关闭调节相应物质进出细胞速度的能力,对实现细胞各种功能具有重要意义。两名德国科学家埃尔温·内尔和贝尔特·扎克曼即因发现细胞内离子通道并开创膜片钳技术而获得1991年的诺贝尔生理学奖。

离子通道对实现细胞各种功能具有重要意义,参与调节多种生理功能。20世纪70年代末发现的一系列钙拮抗剂(calcium antagonists)是重要的心脑血管药,其中二氢吡啶类药物较多,各具药理特色,如硝苯地平、氨氯地平等。生物膜离子通道(ion channels of biomembrane)是各种无机离子跨膜被动运输的通路。生物膜对无机离子的跨膜运输有被动运输(顺离子浓度梯度)和主动运输(逆离子浓度梯度)两种方式。被动运输的通路称离子通道,主动运输的离子载体称为离子泵。生物膜对离子的通透性与多种生命活动过程密切相关,例如,感受器电位的发生、神经兴奋与传导和中枢神经系统的调控功能、心脏搏动、平滑肌蠕动、骨骼肌收缩、激素分泌、光合作用以及氧化磷酸化过程中跨膜质子梯度的形成等。

离子通道的主要功能包括:提高细胞内 Ca^{2+} 、 Na^+ 等离子浓度从而诱发相关的生理效应;在神经、肌肉等兴奋性细胞中决定细胞的兴奋性、去极性和传导性;调节血管平滑肌舒张和收缩活动,如钾离子、钙离子、氯离子通道和某些非选择性阳离子通道参与此活动;参与突触的传递;维持细胞的正常体积(表1-2)。

表 1-2 离子通道的主要类型、作用及与通道病变相关的疾病

离子通道	作 用	与通道病变相关的疾病
钠离子通道	作用于兴奋细胞动作的起始阶段	周期性麻痹症、肌强直、肌无力、多型性室性心动过速(QT)综合征等
钾离子通道	调节神经递质释放、心率控制、胰岛素分泌、神经细胞分泌、上皮细胞电传导、骨骼肌收缩等	良性家族性新生儿惊厥(BFNC)、阵发性舞蹈症、癫痫等
氯离子通道	分布于兴奋性细胞和非兴奋性细胞即溶酶体、线粒体、内质网等细胞器的质膜等处,具有细胞兴奋性调节、跨上皮物质转运、细胞容积调节和细胞器酸化等作用	先天性肌强直(Thomsen型)、隐性遗传全身肌强直(Becker型)、囊性纤维化病、遗传性肾结石等
钙离子通道	存在于不同的组织细胞中,参与神经、肌肉、分泌、生殖等系统的生理功能	家族性偏瘫型偏头痛、低钾性周期性瘫痪、脊髓性肌病、恶性高热、肌无力综合征、癫痫等

第3节 药物的名称

Name of Drug

药品的名称是药品标准化、规范化的主要内容之一,也是药品质量标准的重要组成部分。化学药物的名称类型通常有通用名、化学名、商品名三种。

通用名:是一种国际非专利药品名称,简称 INN (International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances),是世界卫生组织给每种药品的一个官方的非专利性名称。WHO 在 1953 年公布了第一批国际通用药名,以后陆续公布,INN 是新药开发者在新药申请时向政府主管部门提出的正式名称,不能取得专利及行政保护。是任何该产品的生产者都可以使用的名称,也是文献、教材及资料中以及在药品说明书中标明的有效成分的名称,在复方制剂中只能作为复方组分的使用名称。INN 名称已被世界各国采用,我国药典委员会根据 INN,结合具体情况编写了中国药品通用名称(Chinese Approved Drug Names, CADN)。

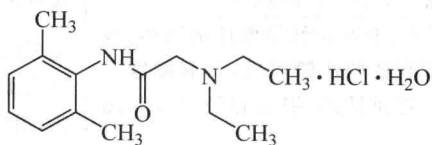
INN 命名的主要原则有两条:①药品名称的拼写和发音应清晰明了,全词不宜太长,避免与已经通用的药名混淆;②同属一类药理作用相似的药物,在命名时应适当表明这种关系;避免采用能使病人从解剖学、生理学、病理学、治疗学推测药效的名称。为贯彻上述原则,世界卫生组织制订了一批词干,到目前为止,已公布的常用词干已有百余种,如“Cef-”为头孢菌素类抗生素的词干,译作头孢;“-tidine”为 H_2 受体阻断药的词干,译作替丁;“-methasone”为皮质激素类药物的词干,译作米松。

我国药品名称要严格遵循《药品管理法》规定的应当“明确、简短、科学,不准用代号及容易混同或夸大疗效的名称”的总原则。同类药物应尽量采用已确定的词干命名,使之体现系统性,避免采用可能给患者以暗示的有关药理学、治疗学或病理学的药品名称。外文名尽量采用 WHO 编订的国际非专利药名,以便国际交流;中文名应尽量与外文名相对应,一般以音对应为主。

化学名:是根据药物的化学结构式进行的命名,其英文化学名是国际的通用名称。命名方法以药物一个母核为基本结构,然后连上取代基或官能团的位置和名称,并按照规定顺序注明取代基或官能团的序号,对于手性化合物规定其立体构型或几何构型。化学名称的命名可参考国际纯粹和应用化学联合会公布的有机化学命名法和中国化学会公布的有机化学命名原则。由于美国化学文摘在世界范围广为应用,现已经作为药物化学命名的基本依据。药物英文名所采用的系统命名是以美国化学文摘为依据的。

例如:盐酸利多卡因

Lidocaine Hydrochloride



化学名为 *N*-(2,6-二甲苯基)-2-(二乙氨基)乙酰胺盐酸盐一水合物 (2-(diethylamino)-*N*-(2,6-dimethylphenyl)acetamide hydrochloride monohydrate)。

商品名：指经国家药品监督管理部门批准的特定企业使用的商品名称。为加强药品监督管理，维护公共健康利益，国家规范了药品名称有关事宜。药品商品名称应当符合《药品商品名称命名原则》的规定，不得有夸大宣传、暗示疗效作用，并得到国家食品药品监督管理局批准后方可使用。除新的化学结构、新的活性成分的药物，以及持有化合物专利的药品外，其他品种一律不得使用商品名称。药物商品名是药品生产企业为了树立自己的品牌，往往给自己的产品注册不同的商品名以示区别，因此同一个药品可以有多个不同的商品名，如苯磺酸氨氯地平（通用名）是钙离子拮抗剂，有不同药厂生产，其商品名分别为络活喜、安乃真等。药物商品名是每个国家都认可的上市药物名称，药品通用名称不得作为药品商标名使用。

第4节 药物纯度和质量标准

Purity and Quality Standards of Drug

药物是对疾病预防、治疗作用的化学物质，其质量的优劣和人们的身体健康有着密切关系。药物的纯度是指药物的纯净程度，体现了药物中杂质限度，也称为药用纯度或药用规格。在药物的研究、生产、供应和临床使用等方面，必须保证药物的纯度，才能保证药物的有效和安全。通常可从药物的结构、外观性状、理化常数、杂质检查和含量测定等方面作为一个有联系的整体来表明和评定药物的纯度，所以在药物的质量标准中就规定了药物的纯度要求。药物的纯度要求与化学品及试剂的纯度要求不同，药物的纯度必须以保证药物疗效和不危害机体健康为前提；而化学品的纯度，通常只考虑杂质的存在可能影响其使用范围和使用目的，而不考虑这些杂质对机体健康的作用，其杂质限量只是从可能引起的化学变化上的影响来规定。一般情况下化学品不能与临床用药的纯度互相代替。

药物的杂质是指无治疗作用，影响药物稳定性和疗效，对人体健康有害的物质。药物中含有杂质是影响纯度的主要因素，如药物中含有超过限量的杂质，就有可能使理化常数变动，外观性状产生变异，并影响药物的稳定性；杂质增多也使含量明显偏低或活性降低，毒副作用显著增加。因此，药物的杂质检查是控制药物纯度的一个非常重要的方面，所以药物的杂质检查也可称为纯度检查。

药物杂质的来源，一是由生产过程中引入；二是在贮藏过程中受外界条件的影响，引起物理化学性质发生变化而产生。

药物生产过程中引入杂质来自于：反应不完全残留原料、反应中间体、副产物、试剂、溶剂、催化剂、同分异构及同质异晶现象、器皿、装置和管道等。随着分离检测技术的提高，通过对药物纯度的考察，能进一步发现药物中存在的某些杂质对疗效的影响或其具有的毒副作用。随着生产原料的改变及生产方法与工艺的改进，对于药物中杂质检查项目或限量要求也就有相应的改变或提高。

药物贮藏过程中引入杂质来自于：保管不当，贮藏时间过长以及受温度、湿度、日光、空气等外界条件影响下，或因微生物的作用，引起药物发生水解、氧化、分解、异构化、晶型转变、聚合、潮解和发霉等变化，使药物中产生有关的杂质，不仅使药物的外观性状发生改变，更重要的是降低了药物的稳定性和质量，甚至失去疗效或对人体产生毒害。

药物杂质的存在可能产生不良反应和毒性，并且影响药物的疗效，因而质量好的药物应该是达到一定纯度且杂质的含量越少越好，但是在实际生产中考虑到完全除去杂质是否必要以及