

普通高等教育“十三五”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

(第2版)

主编 许军 王润玲 李伟

清华大学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

药物化学

(第2版)

主编 许军 王润玲 李伟

出版社

北京

内 容 简 介

《药物化学》(第2版)教材继承了第1版教材的优点,按照药物临床作用编排,每章有学习目标、知识链接、学习小结板块,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,结合药物分子设计和先导化合物,简述创新药物设计与研究方法。本教材可供药学、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生使用,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.—2版.—北京:清华大学出版社,2018

(普通高等教育“十三五”规划教材 全国高等医药院校规划教材)

ISBN 978-7-302-49647-2

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(2018)第 033879 号

责任编辑:罗 健 王 华

封面设计:戴国印

责任校对:赵丽敏

责任印制:刘海龙

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:清华大学印刷厂

经 销:全国新华书店

开 本:185mm×260mm

印 张:31.75

字 数:770千字

版 次:2013年7月第1版 2018年5月第2版

印 次:2018年5月第1次印刷

印 数:1~2500

定 价:79.80元

产品编号:073137-01

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 | 哈尔滨商业大学 |
| 安徽医科大学 | 哈尔滨医科大学 |
| 安徽医学高等专科学校 | 海南医学院 |
| 北华大学 | 河北医科大学 |
| 北京大学 | 河南中医药大学 |
| 北京理工大学 | 黑龙江中医药大学 |
| 滨州医学院 | 湖北中医药大学 |
| 长春工业大学 | 湖南师范大学 |
| 长春职业技术学院 | 湖南中医药大学 |
| 长治医学院 | 华南理工大学 |
| 重庆医科大学 | 湖南医药学院 |
| 重庆医药高等专科学校 | 吉林大学 |
| 成都医学院 | 吉林医药学院 |
| 成都中医药大学 | 佳木斯大学 |
| 赤峰学院 | 江苏联合职业技术学院 |
| 大连大学 | 江西中医药大学 |
| 大连医科大学 | 九江学院 |
| 中国人民解放军海军军医大学 | 兰州大学 |
| 中国人民解放军陆军军医大学 | 辽宁大学 |
| 漳州卫生职业学院 | 辽宁卫生职业技术学院 |
| 福建医科大学 | 锦州医科大学 |
| 复旦大学 | 辽宁中医药大学 |
| 广东药科大学 | 牡丹江医学院 |
| 广东医科大学 | 南昌大学 |
| 广西医科大学 | 南方医科大学 |
| 贵阳中医学院 | 南京中医药大学 |
| 桂林医学院 | 内蒙古医科大学 |

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

青海大学医学院

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

台州职业技术学院

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

温州医科大学

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

厦门医学院

新疆医科大学

徐州医科大学

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 冯丽华 张 龙

编 委 (按汉语拼音排序)

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 河南中医药大学

黄洪林 江西中医药大学

李 伟 南京中医药大学

李念光 南京中医药大学

李晓坤 河南中医药大学

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 台州职业技术学院

王润玲 天津医科大学

向红琳 湖南师范大学

熊 俭 江西中医药大学

许 军 江西中医药大学

叶连宝 广东药科大学

张 龙 长春工业大学

张春桃 湖南中医药大学

第2版前言

PREFACE

为了满足我国当前高校素质教育发展和教材建设的需要,培养创新型和应用型人才,清华大学出版社组织了普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校规划教材《药物化学》(第2版)的编写和修订。根据药学及相关本科专业教学要求,结合本科生的学习特点,本教材对药物化学基础理论和应用知识进行了详细阐述,同时介绍了药物研究最新成果,有利于学生尽快掌握相关知识。

本教材继承了第1版教材的优点,按照药物临床用途分为20章。增加了抗血小板药、抗凝药、神经退行性疾病治疗药和抗肿瘤靶向药物,还在各章中修订了创新药物,每章有学习目标、知识链接、学习小结板块,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。

本教材编写分工: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。

本教材可供药学、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生使用,也可供药学工作者参考。

本教材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

2018年1月

第1版前言

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,便于学生理解和教师教学。本教材内容新颖,简明实用,方便教学,有利于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,简述创新药物的研究思路。

本教材编写分工: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 药物化学研究内容、起源与发展 Research Contents, Origin and 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 Names of Drugs	6
第 4 节 药物纯度和质量标准 Purity and Quality Standards of Drug	7
学习小结	8
第 2 章 药物特征与活性关系 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 Efficacy	11
第 4 节 药物的立体结构对药效的影响 Effects of Stereochemical Structure on Efficacy	11
第 5 节 药物与靶点相互作用 Actions between Drug and Their Targets	13
学习小结	16
第 3 章 麻醉药 Anesthetics	17
第 1 节 全身麻醉药 General Anesthetics	17
第 2 节 局部麻醉药 Local Anesthetics	22
学习小结	32
第 4 章 镇静催眠药和抗癫痫药 Sedative-hypnotics and Antiepileptics	33
第 1 节 镇静催眠药 Sedative-hypnotics	33
第 2 节 抗癫痫药 Antiepileptics	45
学习小结	52
第 5 章 精神神经疾病治疗药 Psychoterapenutic Drugs	53
第 1 节 抗精神病药 Antipsychotic Drugs	53

第2节	抗抑郁药 Antidepressant Drugs	67
第3节	抗焦虑药和抗躁狂药 Antianxiety Agents and Antimanic Drugs	76
	学习小结	79
第6章	镇痛药 Analgesics	80
第1节	吗啡及其衍生物 Morphine and its Derivatives	80
第2节	合成镇痛药 Synthetic Analgesics	85
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
	学习小结	99
第7章	神经退行性疾病治疗药和中枢兴奋药 Drug for Neurodegenerative Disease and Central Nervous System Stimulants	100
第1节	抗阿尔茨海默病药 Anti-Alzheimer's Disease Drugs	100
第2节	抗帕金森病药 Anti-Parkinson's Disease Drugs	103
第3节	中枢兴奋药 Central Nervous System Stimulants	109
	学习小结	117
第8章	镇咳祛痰平喘药 Antitussives, Expectorant and Antiasthmatic Agents	118
第1节	镇咳祛痰药 Antitussives and Expectorant Agents	118
第2节	平喘药 Antiasthmatic Drugs	122
	学习小结	127
第9章	拟胆碱药和抗胆碱药 Cholinergic Drugs and Anticholinergic Drugs	128
第1节	拟胆碱药 Cholinergic Drugs	129
第2节	抗胆碱药 Anticholinergic Drugs	135
	学习小结	144
第10章	拟肾上腺素药 Adrenomimetic Drugs	145
第1节	拟肾上腺素药的构效关系 Structure-Activity Relationships of Adrenomimetic Drugs	146
第2节	常用拟肾上腺素药 Common Adrenomimetic Drugs	148
	学习小结	159
第11章	解热镇痛药与非甾体抗炎药 Antipyretic Analgesics and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs	160
第1节	解热镇痛药 Antipyretic Analgesics	160
第2节	非甾体抗炎药 Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs	166
第3节	抗痛风药 Antigout Agents	181

学习小结	184
第 12 章 心血管疾病治疗药和调血脂药 Drugs for the Cardiac Disease and Lipid Regulators	185
第 1 节 抗心绞痛药、抗血小板药和抗凝药 Antianginal Drugs, Antithrombotic Drugs and Anticoagulant Drugs	185
第 2 节 抗高血压药 Antihypertensive Agents	201
第 3 节 抗心律失常药 Antiarrhythmic Drugs	216
第 4 节 调血脂药 Lipid Regulators	219
第 5 节 强心药 Cardiotonic Agents	228
学习小结	234
第 13 章 消化疾病药物和抗变态反应药 Digestive System Agents and Antiallergic Drugs	235
第 1 节 抗溃疡药 Antiulcer Agents	235
第 2 节 促动力药 Prokinetics Agents	244
第 3 节 止吐药 Antiemetics	246
第 4 节 肝胆疾病辅助治疗药物 Adjuvant for Hepatic and Biliary Diseases	249
第 5 节 抗变态反应药物 Antiallergic Drugs	253
学习小结	263
第 14 章 激素 Hormones	265
第 1 节 雌激素类药物 Estrogenic Drugs	267
第 2 节 雄激素类药物 Androgenic Drugs	277
第 3 节 孕激素类药物 Progestogen Drugs	284
第 4 节 肾上腺皮质激素类药物 Adrenocortical Hormone Drugs	289
第 5 节 前列腺素 Prostaglandins	296
第 6 节 肽类激素 Peptide Hormones	298
学习小结	301
第 15 章 维生素 Vitamin	302
第 1 节 脂溶性维生素 Fat Soluble Vitamins	303
第 2 节 水溶性维生素 Water Soluble Vitamins	314
学习小结	326
第 16 章 抗生素 Antibiotics	327
第 1 节 β -内酰胺类抗生素 β -Lactam Antibiotics	328
第 2 节 四环素类抗生素 Tetracycline Antibiotics	346
第 3 节 大环内酯类抗生素 Macrolide Antibiotics	350
第 4 节 氨基糖苷类抗生素 Aminoglycoside Antibiotics	356

第5节	氯霉素类抗生素和其他抗生素 Chloramphenicol and other Antibiotics	359
	学习小结	363
第17章	合成抗菌药、抗病毒药和抗寄生虫药 Synthetic Antibiotics, Antivirals and Antiparasitics	364
第1节	磺胺类药物及抗菌增效剂 Antibacterial Sulfonamides and Antibacterial Synergists	364
第2节	喹诺酮类抗菌药 Quinolone as Antibacterial Drugs	369
第3节	抗结核病药 Antituberculous Drugs	372
第4节	抗真菌药 Antifungals Drugs	377
第5节	抗病毒药 Antiviral Agents	382
第6节	抗艾滋病药 Anti-AIDS Agents	391
第7节	抗寄生虫病药 Antiparasitic Drugs	396
	学习小结	402
第18章	抗肿瘤药 Antineoplastic Agents	403
第1节	生物烷化剂 Bioalkylating Agents	403
第2节	抗代谢药物 Antimetabolic Agents	416
第3节	抗肿瘤抗生素 Anticancer Antibiotics	424
第4节	抗肿瘤植物有效成分及其衍生物 Anticancer Compounds from Plants and Their Derivatives	429
第5节	抗肿瘤靶向药 Targeted Anti-tumor Drugs	435
	学习小结	451
第19章	口服降血糖药和利尿药 Oral Hypoglycemic Drugs and Diuretics	452
第1节	口服降血糖药 Oral Hypoglycemic Drugs	452
第2节	利尿药 Diuretics	465
	学习小结	473
第20章	创新药物研究与开发 Innovative Drugs Research and Development	474
第1节	先导化合物的发现和优化 Leading Compound Discovery and Optimization	474
第2节	药物设计的原理和方法 Basic Principles of Drug Design	480
第3节	药物代谢反应类型 Reaction in Drug Metabolism	484
第4节	药物研发过程简述 Brief Introduction of Drug Research and Development	487
	学习小结	491
	参考文献	492

第1章

绪 论

Introduction

学习目标

- 掌握药物化学的学习内容,以药物的化学结构为中心学习其药物化学知识。
- 熟悉药物的名称、药物质量标准。
- 了解药物化学的近代史与我国药物化学事业的成就。

第1节 药物化学研究内容、起源与发展

Research Contents, Origin and Development of Medicinal Chemistry

药物化学(medicinal chemistry)是建立在化学、医学和生物学基础上,研究药物结构和活性的一门学科。内容涉及药物的发现与发明、制备、理化性质等,从分子水平上揭示药物及具有生理活性物质的作用机制及其在体内的代谢过程,是药学领域中重要的带头学科。

药物化学研究的主要内容包括药物的化学结构、名称、理化性质、稳定性、制备、药物结构和活性之间的关系(structure-activity relationships)、药物与受体的作用规律及生物转化、通过药物分子设计或对先导化合物的化学修饰创制新药等。

药物指用于预防、治疗、诊断人的疾病,有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。根据药物来源的不同,一般分为天然药物、化学药物和生物药物。天然药物指动物、植物、矿物等自然界中存在的有药理活性的天然产物;化学药物包括矿物、动物和植物中提取的有效化学成分单体及化学合成药、生物发酵制得的药物;生物药物指运用生物学、医学、生物化学等学科的研究成果,利用生物体、生物组织、细胞、体液等制造的药物。

药物的研究、起源与发展经历了三个阶段:初期发现阶段(discovery)、快速发展阶段(development)和综合设计阶段(design)。

1. 初期发现阶段 最早的药物来源于天然物质,在生命科学落后的年代,人们为了繁衍生息以及从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛,其中有不少流传至今,例如楝实可以驱虫、大黄可以导泻、柳皮可以退热等,正如我国现存最早的药理学专著《神农本草经》所记载的那样。该书分为三卷,载药 365 种(植物药 252 种,动物药 67 种,矿物药 46 种),分上、中、下三品,成为中药理论的精髓。明朝李时珍撰写的《本草纲目》在药物发展史上有巨大贡献,它

是几千年来祖国药物学的总结,全书共 52 卷,约 190 万字,收载药物 1892 种,插图 1160 幅,收集药方 11000 余条,分为 16 部、60 类,是我国传统医学的经典著作,在国际上先后有多种文字的译本流传,对世界自然科学做出了举世公认的卓越贡献。

近代药物化学的发展历程,自 19 世纪初至 20 世纪初,药物主要是从动植物体中分离、纯化和鉴定有药用价值的小分子有机化合物,如从罂粟中提取分离具有良好镇痛作用的吗啡,从古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,促进了药物研究的进步。逐步发展到通过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中发现药物,如镇静药水合氯醛、全身麻醉药乙醚、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部麻醉药。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制,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 年代是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,酶抑制药应用于临床。

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,如磺胺吡啶、磺胺噻唑、磺胺嘧啶、磺胺甲基异噁唑、磺胺甲氧嘧啶和甲氧苄胺嘧啶。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制,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。科学家对甾体激素药物与甾体激素的构效关系进行了深入研究,合成了雌二醇、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;此外神经系统药物、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,研发的新药不断出现;人们对药物在机体内的作用机制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,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,药物的设计研究与开发逐渐完善,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(mutagenic)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、磁共振、X射线衍射技术及计算机科学的进步,药物化学的发展与药物设计方法也进一步得到提高。

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 relationship, 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)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线衍射、生物磁共振、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、受体激动药与拮抗药的设计与合成、离子通道激动药与阻断药的发现,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(chemical genomics);生物信息学(bioinformatics)揭示了生命的起源、遗传、发育和进化的规律,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。2015年11月底,全国实有原料药和制剂生产企业5065家,可以生产化学原料药2000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(enzyme) 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)。酶能在机体内,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药。例如通过干扰肾素-血管紧张素-醛固酮系统调节而达到降压作用的血管紧张素转化酶抑制药,具有降压药作用,药物有卡托普利、依那普利、赖诺普利等。酶抑制药药物实例见表1-1。

表1-1 药物酶抑制药实例

酶	抑制药	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	卡托普利	高血压
环氧化酶	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(receptor) 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。受体在药理学上指糖蛋白或脂蛋白构成的生物大分子,存在于细胞膜、胞质或细胞核内。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,促进了受体激动药和拮抗药的发展,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药和阻断药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 受体拮抗药分别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年的诺贝尔生理学或医学奖。

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药(calcium antagonists)是重要的心脑血管疾病治疗药,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。离子通道类型见表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	周期性瘫痪、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