

# 应用药理学

〔英〕H. O. 席尔德 著

人民卫生出版社

---

## 序

挚友合著者Andrew Wilson不幸早逝，编写第12版《应用药理学》之重任落于我肩。退休使我有时间按照本书创始作者A.J.Clark的意旨——将药理学与其同源学科生理学、生物化学、病理学及临床医学紧密相联——对本书进行了全面修订。本书的主要目的仍在于将基础和临床相结合使学生能最好地理解药理学。

本书共分7篇：药物作用总论，神经元递质传递和局部激素，器官系统药理学，中枢神经系统药理学和局部麻醉药，激素和维生素，癌和感染的化学治疗以及环境药理学。第12版也力图编入药理学及其相关学科的新进展，如放射免疫测定，生物利用度，Hansch分析，细胞色素P-450，突触前受体，膜噪音，促血栓素，血浆地高辛测定，钙流，鹅去氧胆酸，铁传递蛋白，血浆纤维蛋白溶解作用，镇静-催眠药的依赖性，锂，氨甲酰氮草，躁狂抑郁症的氨机理，精神分裂症的多巴胺假说，阿片受体，雌激素受体，促黄体生成激素及促卵泡激素的化学性质，氢化考的松结合，维生素D的代谢性激活，抗病毒药，蛋白热量性营养不良及男性避孕药等。另有两章新内容是皮肤药理学及激素作用概论。

谨在此向英国保健和社会安全部前主任药师T.D.Whittet博士致谢，他为本书撰写的药物制剂部分（附于每章后）提供了药物制剂的剂量和用药方法，这就使药理学的论述益臻完善。

H.O.Schild

1980于伦敦

## 译 校 者

(按姓氏笔画序)

中国人民解放军军事医学科学院

汤仲明 刘于中 刘传绩 邢善田 宋书元  
张自强 俞天骥 陈世铭 周金黄 茹祥斌  
秦伯益 阎敬初

中国人民解放军第一军医大学

韦德惠 刘桂德 刘菊芳 杨家粹

中国人民解放军第二军医大学

仇士杰 龙 焜 顾科民 廖锡麟 谭世杰  
谭建权

中国人民解放军第三军医大学

朱青平 李英衢 李梦东 胡友梅 姚丹帆  
黄钺华

中国人民解放军第四军医大学

吕 问 赵德化 陶静仪 盛宝恒

北京医学院

张宝恒 楼雅卿 裴印权 蔡志基

北京第二医学院

甘 哲 吕式琪 金有豫 蔺桂芬

---

## 译者的话

《应用药理学》是著名英国药理学家A.J.Clark (1885~1941) 创著的一本历史悠久的药理学。1980年由英国退休教授H.O.Schild编写出版了第12版, 喜读之余, 深感本版仍保持了创著者的特征(见12版原著者序言), 遂组织翻译出版, 以飨读者。

《应用药理学》的最大优点是将药理学本身的内容以及与其有关内容结合得十分密切, 如药理学的基本理论与临床应用; 生理学、生物化学与药理学; 药理学与药学; 药理学的理论与实验方法等。此外, 书中参考图表之多也为诸药理学书籍之冠。在论述方面既简明且重点突出, 对于前后有联系的内容均注明页码, 查阅十分方便, 故本书颇适于医学院校师生进行药理学教学和学习以及临床医师们的参考。

为了便于阅读, 译文中有关度量衡单位均按《中华人民共和国计量单位名称及符号方案(试行)》(1981年8月)的规定表示; 给药方法也采用常用的符号, 如p.o.(口服), i.m.(肌肉注射), s.c.(皮下注射), i.v.(静脉注射), i.v.inf.(静脉滴注)等。

为了节约篇幅, 将原书附于各章后的补充读物集中编于书末, 对原书的索引也作了相应的删节。

本书由中国人民解放军军事医学科学院, 中国人民解放军第一、第二、第三、第四军医大学, 北京医学院, 北京第二医学院七个单位的药理学工作者分别组成的翻译小组进行翻译和互校, 经各单位组长审校后由周金黄、金有豫、谭世杰审阅全书。由于译者人数较多, 虽经力求统一, 限于编者水平, 其不妥或挂一漏万之处尚希读者提出批评和建议。

在翻译出版过程中, 承人民卫生出版社大力支持和热心关怀, 北京第二医学院甘哲、申京建、常耀华同志对文字和图表的加工整理做了大量工作, 中国人民解放军军事医学科学院张自强同志编译了索引, 在此谨向上述同志表示感谢。

译者

1983年1月

# 目 录

## 第一篇 药物作用总论

|                 |    |
|-----------------|----|
| 第1章 绪论          | 1  |
| 第2章 药物-受体相互作用   | 8  |
| 第3章 药物作用的测定     | 20 |
| 第4章 药物的吸收、分布和转化 | 38 |

## 第二篇 神经元递质传递和局部激素

|                |     |
|----------------|-----|
| 第5章 胆碱能传递      | 58  |
| 第6章 肾上腺素能机理    | 81  |
| 第7章 眼内肌的自主神经控制 | 96  |
| 第8章 局部激素和变应性   | 101 |

## 第三篇 器官系统药理学

|            |     |
|------------|-----|
| 第9章 循环     | 120 |
| 第10章 心脏    | 150 |
| 第11章 肾脏    | 173 |
| 第12章 呼吸和气管 | 194 |
| 第13章 消化道   | 218 |
| 第14章 造血系统  | 243 |
| 第15章 子宫    | 263 |
| 第16章 皮肤    | 275 |

## 第四篇 中枢神经系统药理学和局部麻醉药

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第17章 神经元递质的传递基础知识和电生理学机理 | 283 |
| 第18章 中枢抑制药:催眠药和安定药       | 294 |
| 第19章 抗抑郁药和精神活动兴奋药        | 313 |
| 第20章 中枢性运动功能抑制药          | 328 |
| 第21章 镇痛药                 | 341 |
| 第22章 麻醉药                 | 364 |
| 第23章 局部麻醉药               | 381 |

## 第五篇 激素和维生素

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 第24章 激素作用概论        | 392 |
| 第25章 垂体、甲状腺和甲状旁腺激素 | 399 |
| 第26章 胰岛素和皮质类固醇类    | 417 |
| 第27章 性激素           | 436 |
| 第28章 维生素           | 448 |

## 第六篇 癌和感染的化学治疗

|              |     |
|--------------|-----|
| 第29章 细胞毒类抗癌药 | 465 |
|--------------|-----|

|                  |                    |     |
|------------------|--------------------|-----|
| 第30章             | 抗菌化学治疗概论           | 479 |
| 第31章             | 人工合成的抗感染化学治疗药物     | 487 |
| 第32章             | 青霉素和先锋霉素           | 496 |
| 第33章             | 抗感染化学治疗的其它抗生素      | 508 |
| 第34章             | 抗结核病药和抗麻风病药        | 522 |
| 第35章             | 抗锥虫病药、抗黑热病药和抗螺旋体病药 | 537 |
| 第36章             | 抗疟药和抗阿米巴病药         | 548 |
| 第37章             | 抗蠕虫药               | 562 |
| 第38章             | 消毒药                | 572 |
| <b>第七篇 环境药理学</b> |                    |     |
| 第39章             | 生态学和环境卫生           | 582 |
| 第40章             | 人口增长的控制            | 597 |
| 第41章             | 药物依赖性              | 604 |
| 附录               |                    | 618 |
| 索引               |                    | 632 |

# 第一篇 药物作用总论

## 第1章 绪 论

医学体系或学派(1); 药理学的发展(3); 药典(4); 非官方的药品管理机构(5); 官方的药品管理机构(6); 治疗学中有关商业性影响的问题(6)。

药理学是研究化学物质对机体功能影响的一门学科。本书“应用药理学”则论述药理学在治疗人体疾病方面的运用。

### 医学体系或学派(医学发展史)

人类在运用理智的能力方面是很奇怪的。在某些学科,如纯化学和物理学,对现有知识的含意进行了迅速而有成效的研究,但在另一些学科,其中以治疗学具有很明显的代表性,在运用科学方法方面则极其犹豫不前。这种差别经常形成鲜明而荒谬可笑的对照。例如Robert Boyle的著作“怀疑论者的化学家”(The Septical Chemist, 1661)为现代化学奠定了基础,尤其是具有大胆的、批判性的论证为其特点。然而,同样是这位作者,在编写治疗学——“良药集成”(A Collection of Choice Remedies, 1692)时,就满足于描述和介绍一些成份混乱的杂烩,如蠕虫,马粪,人尿,死人骷髅上的苔藓等。这位伟大的科学家,一旦涉及治疗学,就停止了思考而甘愿成为一名半真半假的民间传说的收集家。

确实可以说,治疗学在十九世纪中叶以前几乎没有受到科学发展的影响,因而Virchow以轻蔑的词句表达了当时治疗学的地位:“治疗学处于经验主义的阶段,只有开业医生和临床医生关心它。它必须与生理学相结合,使它上升为一门科学,但今天还不是”。

科学的治疗学发展得较迟,其部分原因在于要搞清药物对机体功能所产生的影响就必须对机体的正常功能(生理学)有所了解,也必须了解关于疾病对这些功能干扰的情况(功能病理学)。

在人们的潜在意识中认为疾病和死亡是半宗教性的课题,理应以宗教权威的方式而不是用理性主义的方式进行讨论,从而无疑地使上述无知状态变得更加严重。这一状态又由于Galen著作的极其拙劣的译文使得这种权威和传统变得更加巩固。Galen的权威从那时起到文艺复兴时期一直至高无上地统治着欧洲医学。例如锑剂的应用在十六世纪遭到反对,其原因并非人们认识到这种应用有害或无效,而是因为其应用缺乏Galen的权威性。这种对传统和权威的信赖有时可产生意外的后果,因为只要一个人使自己成为权威之后,就全然批评不得了。

治疗疟疾的历史就是一个很说明问题的例子,在顺从权威和无视显而易见的确凿事实面前使临床治疗和传统观念产生不同的效果。金鸡纳树皮在十七世纪一经采用,迅速被

· 本章所介绍的内容对英国医药人员和学生有参考价值,对我国读者仅供参考,也可以省略不谈——译者注。

确认为是对弛张热的特效疗法，而且早在1765年Lind就曾规定治疗疟疾的正确方法是：一旦诊断为疟疾，就应尽快地给予足量的金鸡纳树皮。

然而，1804年James Johnson认为金鸡纳树皮一直用到烧退了是不安全的，并推荐以大剂量的甘汞代替之。这种疗法是基于访问印度数周所得到的经验，尽管这种疗法的结果是残忍的，但它符合当时临床传统观念，所以在印度却一直延续到1847年，终于因Hare不顾极其强烈的反对意见，重新提出了合理使用奎宁的方案。

### 对抗疗法 (Allopathy)

曾多次试图建立所谓治疗学的“合理性”理论体系，但是由于缺乏足够的生理学或病理学知识作为这一理论体系的基础，因而实际上这些理论体系甚至可以引出比运用纯经验主义还要坏的结果。James Gregory (1753~1821) 由于他个人权威地位，提倡英勇的对症疗法——即对抗疗法，这对当时各国医学起到巨大的影响。其中有些盛行的疗法为放血法、吐法及泻法传播较广，而且这些疗法一直用到使疾病的主要症状控制为止。从下面的几个例子就可了解到这些疗法被应用的规模。疟疾和痢疾要用1.3g甘汞的剂量产生腹泻，直至发生虚脱为止。因为大规模地采用放血疗法，在1827年法国用了3200万条水蛭，因此这个理论体系的反对派就谑称之为“吸血主义”(Vampirism)。很大部分病例在由于虚脱而使一些症状隐匿后随即死亡，“人死了，但病好了”(“il est mort guéri”)一语即起源于此。

### 顺势疗法 (Homoeopathy)

十九世纪初，Hahnemann反抗这种不能令人满意的治疗体系。他的功绩在于他怀有药理学实验科学的思想，这种思想是以在正常人身上所观察到的药物作用为依据的。不幸的是他把这种卓越的思想与两种谬误的原则结合起来了，其一是“以毒攻毒”(like cure like)，其二是药物的浓度越稀释则作用越强。Lauder Brunton指出，Hahnemann的第一个原则是一种夸张的归纳，它的根据是一次大剂量的金鸡纳树皮使他得了疟疾发作症状，其实这是因为他以前曾患过疟疾，这次服药引起胃刺激而促使了发作。他的第二个原则是基于汞在研磨过程中可以增加其药理作用，这一效应是由于汞的氧化作用，先成为氧化亚汞，然后成为氧化高汞。Hahnemann从1829年起，便主张所有药物都用其原效力的1/30，相当于 $1:10^0$ 的原浓度。但这种顺势疗法理论体系很快陷为无稽之谈，因为按他的方法计算，一个海王星大小的球面积上才含有一个药物分子。

顺势疗法和对抗疗法一样，都缺乏科学根据，但必须承认，实际上顺势疗法的危险性较小，至少使机体有机会发挥天然抵抗力，而英雄的、经典的对抗疗法却足以产生死亡而毫无助于治疗疾病。

现代治疗学承受了对抗疗法中的一些有效药物的知识，也从顺势疗法中继承了机体本身具有巨大恢复能力(如果创造机会的话)的思想，但从基本原理方面来说，这两种疗法或其他曾盛极一时的治疗理论体系，均无可取之处，至今已被遗忘。

### 实验医学

Claude Bernard于1865年表明了对现代医学的看法：“实验医学乃属实验科学，故



就其本质而言，并无什么系统。对于疾病的治疗或痊愈来说，实验医学并没有什么必须拒绝的东西：实验医学接受、相信，凡是基于观察而且被实验所证实的一切。” Claude Bernard写下的如此清晰的伟大原则从未被公众所理解，并且还有被医学界遗忘之虞。因为现代治疗学是以观察为基础的归纳性科学，它与过去和现有的以权威为基础的医学体系并无共同之处。其中流传至今的一些最有名的“体系”是顺势疗法、整骨术 (osteopathy)、按摩疗法 (chiropraxis) 及印度草药医学 (Ayurvedic medicine)。这些疗法对医学科学的关系就如同占星学对天文学的关系一样。

然而，精确的观察家按照谬误的假说工作可能完成有价值的新发现，这也是科学常见的事。尽管占星学家在复杂的荒唐体系方面是虔诚的信徒，但他们所进行的许多观察有相当的实用价值和兴趣。因此，医学科学应该经常准备研究各种论点，不论导致发现这些论点的理论真实性的可能性如何，这些论点可能被观察所验证，也可能被观察所反证。反之，这种看法对另一方面的问题也是有用的，确实没有必要去接受一种仅仅因为它曾经导致发现过有价值的事实、但实际上不大可能的理论。

治疗学的科学比其他科学所受到的伪科学性的牵累更为多些，其原因是多方面的。首先，治疗学只是在新近才建立起科学的基础，而群众在接受科学知识方面一般要落后大约一代人的时间。其次，治疗学中的观察比其他科学中的观察更难以获得足够的对照，因此对任何报告就非常难以提供严密的肯定或否定的证据。最后，严重的疾病往往助长迷信。病家要求立即摆脱疾苦和恐惧，而如果科学的治疗学又不能满足这一要求，则他就急切地转向能治好他的疾病的具有奇效的任何方法。许多信仰疗法的体系之所以能普遍传播就有力地证明这一信仰的强大。

### 治疗学的虚无主义

医学科学是在上一世纪中期开始迅速发展的。前25年以病理形态学的蹿起为主，十九世纪的最后25年则以微生物学的出现为著。微生物学使当时的外科及预防医学得以出现轰动世界的发展。在这半个世纪中，生理学发展较缓慢，几乎没有产生什么有实际价值的成果，药理学也如是，因而治疗学几乎没有什么进展，而且，在二十世纪初期虚无主义在治疗学中占优势。这在早几版的Osler的著作“内科学原理”(Principle of Medicine)之中尤为明显。该书几乎全部论及病理解剖学及疾病诊断学，而治疗学的篇幅不足十分之一。这种状态很不幸地使医生的注意力集中到太平间而不是病房，而且现在常用一句术语“一个完整的病例”表明病房可以被看作是太平间的前厅。药理学的迅速发展以及应用于防治疾病的成就就使得治疗学的虚无主义失去了任何合理基础了。

### 药理学的发展

在十九世纪后叶，建立了现代药理学的基础，用批判性的实验方法分析与研究药物对机体功能的作用方式，这时才开始出现合理的治疗学。在这同一时期，有机化学的兴起对药理学的发展有着深刻的影响。

第一类用于医学的合成有机药物是麻醉药，其后是防腐药，1860年应用了水合氯醛。合成一些化学治疗药物，其中首先是肿凡纳明，是有机化学为医学作出最伟大的贡献的项目之一，此后，它继续在许多领域中产生着深刻的影响。在十九世纪前只有天然产物

可以作为药物,而今天已知的有机化合物已难以计数,而且还在不断地有系统地寻找或发现具有特殊治疗目的的新型化合物。在本世纪中极其迅速地发展了控制原虫和微生物感染的化疗药物。在某些通过抑制或刺激机体的天然功能而控制或改变疾病症状的药物方面,其发展虽不如以上化疗药物之惊人,但是具有同样的重要性。目前临床可供应用的各种各样药物,如作用于中枢神经系统的,选择性地作用于自主神经、呼吸和心血管系统的,与五十年前药物既少的可怜且又无效的情景形成了鲜明的对照。

生物化学与有机化学所作出的贡献同等重要。由于我们获得了内分泌腺分泌物及维生素的知识,内分泌学逐渐形成一个系统,通过它,所有的机体功能均可被合成的内分泌物质进行调节。内分泌治疗于1891年初告成效。当时Murray应用甲状腺治疗粘液水肿和克汀病。在其后30年中虽然发现与鉴定了许多内分泌物质,但与甲状腺相比,没有一个成为在治疗学上有重要意义物质。1921年Banting及Best发现了胰岛素并且用于治疗糖尿病,这至少与发现甲状腺的治疗作用具有同等重要的意义。1935年Kendall等分离出可的松并应用于临床,根本上改变了胶元病难以医治的困境。

维生素的发现也有同等重要的实际意义,它为防治某些最常见的疾病开辟了防治医学的新领域,糙皮病、脚气病、佝偻病和坏血病均已变为易于预防的一类疾病了。

1935年磺胺类药物应用于临床标志着有效抗菌化疗的开始,随即分离、鉴定了青霉素。这些进展起到了极其重要的作用,它导致发现了现在临床上得以有效地治疗许多传染病的广泛作用的强效抗生素。由于应用了链霉素和其他抗结核药(如异烟肼),结核病的灾难才得以从某些地区或城镇根除。

对药物作用方式的分析使得有可能对疾病过程的本质进行更精确地研究。某些分布极广的影响人类的疾病可以被药物所缓解,例如应用药物可以有效地控制高血压。

## 药 典

自Galen时代起,收集药物处方就已成为医学作家宠爱的的工作。第一本收载有关药物制剂规定的官方书籍是1618年出版的伦敦药典,它是由亨利八世时代由英国大宪章建立内科医学院(现称皇家内科学院)成立后100年时编辑的。与它相类似的第一版法国药局方于1639年出版,在苏格兰其第一版爱丁堡(Edinburgh)药典于1699年出版,在爱尔兰,则其第一版都柏林(Dublin)药典于1807年出版。

十七及十八世纪的药典是一部真正的大集成,它收载了所有在欧洲兴起和衰败的迷信残余。动物肉类和排泄物等品种几乎占了一半篇幅。这种垃圾废品在十八及十九世纪中逐渐被清除,在十九世纪后期发现了生物碱和引用了合成药物。

大多数国家,其药典收载有一系列药物,每个药物项下均规定有完整的标准和检定方法,目的在于保证这些药物的有效性和纯度。对于选入药典的药物应该是以它的药理学作用和临床有效为基础,但也有一些则是在临床上经常应用而尚未阐明其药理学作用的药物。因此,药典中既收入了一些重要的药物,如维生素B<sub>12</sub>,速尿,吗啡,青霉素及强的松龙等,也收载了其他类型的一些药物,如皂树、西黄蓍及妥鲁香胶等。后一类药物之所以收入,是由于它们常作为乳化剂、芳香剂或着色剂配入药物制剂中,需要在药典中规定适当的标准以保证它们的纯度和含量。

英国药典 1858年英国国会制定的“医事法”核准英国药典(B.P.)出版,它指

令全国医学委员会负责编辑出版工作，1864年出版了第一版英国药典。以后相隔一定的年数连续编辑出版新版，1968年出版了第十一版之后，改为由按照1968年“药品法”建立的药学专门委员会继续编辑出版。

在制订英国药典的药物品种方面，由药品法核准的英国药典委员会联合全国的医药学专家共同进行工作；它与欧洲药典（E.P.）、美国药典（U.S.P.）及世界卫生组织（WHO）的相应委员会也有密切的联系。

欧洲药典（European Pharmacopoeia, E.P.）是由比利时、法国、西德、意大利、卢森堡、荷兰、瑞士及英国政府共同签定的协定书共同编辑出版的，其目的是为这些国家所应用的药物品种提供标准。第一版欧洲药典于1969年出版，并且由欧洲议会委员会的决定通过，该版中的各项内容均于1972年被这些国家采纳，英国药典中所收载的品种同时也在欧洲药典收载，其标准则采用了欧洲药典的标准。

英国准药典（British Pharmaceutical Codex, B.P.C）、外加药典（Extra Pharmacopoeia），又称马丁代尔（Martindale）药典及美国药剂方（United States Dispensatory, U.S.D）中除了收载各该国药典的药物品种外，还收录了一些其他药物的作用和用途。

英国药局方（British National Formulary, B.N.F）是由医药界人士组成的委员会编辑出版的，其内容为临床上通常应用的药物制剂的性质、作用及用途。它提供的资料，包括治疗药物相对治疗效用价值，因而临床医师更乐意参考英国药局方。而英国药典则以提供药物纯度和活性的标准为主。“处方者杂志”（The Prescribers' Journal）提供关于当前用于治疗疾病的药物的简短而有权权威性的资料。每两月出版一期，并免费赠与国家医疗机构的临床工作者及全部英国临床医学生。

“AMA药物评论”是由美国医学会（AMA）及美国临床药理学和治疗学协会联合编辑出版的。该书的章节是按治疗学的分类编排的。

## 非官方的药品管理机构

在1962年以前，对药品只要求证明它的安全性，而且具体要求得也并不很严格，因为安全保证主要是依赖于动物实验的结果。对其疗效的证明则几乎完全寄托在广泛医疗实践中所获得的经验。1961年发生了引人注目的改变，对于一个似乎无害的镇静催眠剂“反应停”（Thalidomide）发现有确凿证据指出它具有致畸作用。这一悲剧对许多文明社会产生了很大影响，要求对新药上市的管理条例进行严谨的修订。在英国，为了管理药品，制订了下面一些法规。

药品安全委员会成立于1963年，是由Derrick Dunlop领导的一个独立的机构。在非官方的药品管理机构之内，药品制造商同意在产品送往临床试用或作为人用药品上市之前提交关于试验新药及处方的详情，以便委员会考虑、谘询及批准。这一安排的主要目的是评定其安全性而不是评议其临床效能。批准一个新药上市并不意味着委员会认为该药有临床疗效，而仅仅说明它在规定的范围内是相当安全的。副作用登记制度就使委员会能够在发现某药物的不良反应及毒性增多的时候就向医生发出早期警告信号。例如在1961~1967年间发现哮喘病人突然死亡及死亡不明的人数增多，于是药物安全委员会在其后几年中给全体医生发出关于气雾吸入支气管扩张剂超剂量有潜在危险的警告信号。

其后，到1970年上述死亡人数降低到1961年的水平。哮喘致死病例的先升高后降低的情况与上述气雾剂销售数的升降情况相一致。

另外两个非官方的管理机构则在“杀虫药及其他有毒化学物质咨询委员会”的主持下使这些药品的制造商与政府部门建立了联系以管理杀虫药及兽用药品的应用，该委员会是一个独立的由专家组成的机构。1957年所提出的“杀虫药安全预防方案”保障了人类、牲畜、家畜以及野生动物免受应用杀虫剂之害。几年之后又提出了另外一个管理兽用药品的类似方案。

## 官方的药品管理机构

### 1968年药品法

尽管非官方的机构能起到比较满意的效果，但它仍有相当大的局限性，如有效的管理和监督药品的制造、贮存和销售都存在问题。它缺乏按照英国药典的规定控制制剂质量的保证，这对自国外进口的药物尤其如此。人们认为对所有的人用、兽用药品及含有药物的动物饲料采用许可证的方法可以对制造、安全性和质量进行有效的管理，另外，它也规定了对这些物质做广告和推销的更完整的标准要求和准则。药品法中规定用于治疗目的的药品必须是用于：（1）治疗和预防疾病；（2）诊断疾病；（3）避孕；（4）诱导麻醉。

药品法包括有建立许可证管理委员会的条款，该委员会隶属于卫生部和农业部，它向有关制造、进口和销售人用或兽用的新药的单位颁发许可证。对已经在市场上出售的药品，发给暂时的“所有权许可证”，以保证它们的安全性和质量在再次评定前有效。专家委员会，例如“药品安全委员会”及“兽用产品委员会”，可以直接向“许可证管理委员会”就药物的安全性及质量问题提出建议。

“药品专门委员会”，它与“许可证管理委员会”不同，是由医学、兽医、药学和其他有关学科的工作者所组成，其职责在于供行政当局谘询和执行药品法有关的重要事宜，例如它对委员会（如药品安全委员会、兽用产品委员会及英国药典委员会）的数目、作用及组成提出建议。“药品专门委员会”的另一个职责是指导、编写和出版人用或兽用药品所需要的资料。该委员会还有一个重要的受理上诉的职能：它可起到上诉法庭的作用，可以受理由于被拒绝发给许可证或被禁止从事药品或含有药物的动物饲料的销售、供应或进口的人的上诉书。

## 治疗学中有关商业性影响的问题

有效的生物制剂和合成药的引用已经对药物事业产生了巨大的影响。例如，为了保证这些药品在应用时的稳定性和有效性需要制定适当的处方和制剂，这就要求建立和发展很复杂的工艺方法；但更为重要的是，在扶植发明和发展新药所必需的专门知识及手段方面还必须要有相当可观的财力资源。因而，许多发明和发展新药的工作是在制药工业（药厂或制药公司）的研究室中进行的，由此可见，他们就成为大多数临床应用的重要药品的主要提供者。

专利名称 从商业角度来看，发现一个新药以便建立其生产方法是一个需要相当大

的投资过程，因此制造商就尽量利用对制造方法拥有专利以及通过注册商标拥有专利商品名等手段来收回它的部分投资。如果新药在治疗疾病方面获得成功，则又经常会对其制造方法或处方加以改进，药厂很快地又向市场投入一些不同的专利名称的药物。药品的专利名称或商标名称在商业上是合法的，保证厂商的经济利益。专利名称尚有短而易记的优点。在英国市场上已有3000种以上的这类产品，因而使处方者感到十分混乱。

通用名称 (Approved name) 某个新药一旦被证实确有医疗应用价值，则将给它规定一个通用或法定药名。通用名称或非专利名称，这是由英国药典委员会设计或遴选的，由药品专门委员会定期公布。通用名称往往由药物的化学全称缩写而成，因此常常带来书写不够灵便又难以记忆的缺点。因为以通用名称出售药物就不存在有专利问题，所以这些药物仍以不同的专利名称继续推销。因而通用名称就难以普遍应用。尽管许多药品以其通用名称开写的处方要比用其专利名称便宜得多，但这也往往办不到，因为一种新药的制造和供应可能完全为某一厂商所垄断。

药物广告为开写处方及销售药品提供了重要的手段，有时在这些广告中对某些产品的提法超过了合法的“商业乐观主义”，因为它与已确知的事实无关。要给药物广告道德下个定义是相当困难的，对于这件事，不同的国家有不同的见解。在英国，在药品法的规定下对于控制这类广告，已经取得了很大的成就。在英国，禁止将医药产品广告赠送给医生、牙医及兽医，除非附有数据报表或是已经赠送过数据报表。对于该数据报表则要求列出该产品的重要资料，如药品的名称及其通用名称（如果有的话），剂型的描述，组成成份及有效成分的含量，适应症，剂量，给药方法，禁忌症，注意事项，副作用及不良反应等，也可能还需要有关于贮存的注意事项，其有效性及法定的其他限制，许可证持有者的姓名和地址。

为保证药品的安全性、质量和效价，不同的国家制订了种种管理药品的制造及销售的法规。这种管理是否成功取决于医生在使应用这些药物治疗人或动物疾病时的责任感。掌握药理学的全面知识是达到这一目标的最可靠方法之一。

金有豫 译 周金黄 校

## 第2章 药物-受体相互作用

药物作用的方式 (8) ; 化学构造和药物作用 (8) ; 药物受体 (9) ; 竞争性药物拮抗作用 (10) ; 药物受体的分类 (12) ; 其他类型的药物拮抗作用 (15) ; 特异性和非特异性药物作用 (17) ; 药物受体的分离 (18) ; 膜噪音 (19) 。

### 药物作用的方式

前一章关于药理学的历史概述指出: 以往的药理学发展有赖于经验, 过去所发展的不计其数的治疗学理论体系是阻碍而非促进科学的发展。尽管如此, 但过去半世纪中积累起来的巨大数量实验资料足以对药物作用方式进行某些严谨的归纳和概念化。这是一个困难的课题, 而且在许多方面仍然不明瞭, 但是从逻辑学上看来, 在讨论具体内容之前, 应先讨论一般原则, 因此, 在本章对其某些问题作一概要论述。

药物及毒物作用方式的经验知识非常古老, 而且大多数的原始人确实往往能出奇而巧妙地应用毒物。另一方面, 我们对于阿片产生镇静作用的作用方式问题, 虽然可以用“药物-受体相互作用”来表达, 但我们的知识缺乏根本上的进步, 仍未摆脱经典的反应的表达方式 “*Quid est in eo Virtus dormitiva*” \* 的范畴。

许多药物在剂量小得或浓度稀释比例如同天文数字时就能发生作用。例如某些药物可以在浓度为1:10亿时就对离体组织发生明显的作用。可是1克分子化合物含有  $6 \times 10^{23}$  个分子; 1:100亿的肾上腺素溶液中含有100亿个分子。因此, 药理学作用并不涉及“生命力”的假说, 而必然是从人们早已了解的物理和化学学说去解释。

作为一个总则, 药物对病人的作用可以假设地解释为: 应用药物之后, 它在血液及体液中达到一定的浓度, 在药物和细胞之间发生了化学反应。关于这一反应的实质, 可以简单地假定为药物与细胞的特殊受体相结合。现代生物化学把细胞揭示为复杂的酶系统, 这些酶系统的活动被组织得和控制得非常精细, 这样一个系统就使人们易于想到是由于激活或灭活相当少量的酶或其他形式的有效基团而干扰了细胞结构。因而, 不应将药物视为神秘的魔力, 而应看作是在作用部位达到一定浓度后产生效应的化学物质。

同时, 也必须认识到, 我们只能为少数作用比较简单的药物作出部分解释。对那些最重要的药物而言, 它们的特点是具有高度选择作用, 例如吗啡对咳嗽中枢的抑制作用或阿朴吗啡对呕吐中枢的兴奋作用。我们现有的知识虽然是极其有限的, 但重要的是要认识到药物作用的基本问题正在开始显示为对非常复杂的生物系统发生选择性化学性作用。

### 化学构造和药物作用

已经知道的有机化合物将近50万种, 而有机化学家可能合成的新化合物更是无止境的。因此, 如果有可能确立构-效关系的定律, 那就几乎可以制造任何一种需要作用的

\* 拉丁语, 意为“在这种药物, 其安眠效力是什么”

药物。

人们已经制造了和试验了成千上万种用途的药物，而已经发现有构-效关系的 却屈指可数。在这方面最明显的例子莫属于箭毒样作用了，Crum-Brown及Fraser于1896年发现几乎所有的季胺盐均具有箭毒样作用，但自那以后，在这一领域中没有几个新发现能和这个先驱者的非凡工作相比拟。

这一课题现有知识的局限性还表现于下列事实：有时为了发展某一用途的药物，却发现了能产生与原来意图完全不同的另一种有价值的药物作用。例如度冷丁的合成起源于企图寻找一些具有阿托品样特性的解痉药。因此，现今寻找新药的途径只有沿着不断摸索的艰难道路前进，经常是对成千上万种化合物进行实验之后，才发现一种有临床试用价值的药物。

### 结构的特异性

具有药理学活性的分子可概分为两类：结构特异性者（如阿托品）和结构非特异性者（如乙醚）。一般认为，前者的作用是由于它们与特异的受体相互作用，形成可以解离的复合体所致。分子与受体相结合的紧密程度可影响该复合物的解离常数，而且其解离常数也取决于药物的立体化学结构。

立体化学结构在药物作用中的重要性表现在光学异构体或对映体(enantiomorph)的药理作用有差别。光学异构体之间的差异就相当于一个物体与其镜像之间的差别。它们可以使偏振光面呈等量及相反方向旋转，但它们具有相同的物理特性，如果并不与其非对称的分子发生反应，则其化学性质也相同。事实上，对映体的药理学活性常不相同，左旋肾上腺素的支气管扩张作用是右旋肾上腺素的45倍，而在异丙肾上腺素，其差别为800倍，这就有力地证实受体表面具有特异的立体化学结构。在发生药理作用方面可能需要药物与受体之间的三点排列，如异构体之一能符合这一要求，则另一异构体可由于在几何学上不能相叠而不能符合要求。

### 理化性质 - 活性关系。Hansch分析

除了药物与受体之间存在着高度特异性的相互作用以外，长久以来人们还很重视药物的理化性质与其生物活性的关系。Hansch 曾强调某些分子参数，如分子大小、解离度及水-脂分布系数，均可运用半经验式的法则从其化学结构方面推导出来。将分子的每一部分所具有的特点综合在一起，则可以推测出该化合物的理化性质。其次，可以用建立在各个药物的生物学活性-理化性质关系公式的回归分析方法归纳出它们的相互关系。最后，可以将这些结果用于设计更有效的药物。

这项工作在很大程度上有赖于计算机，因为它所需的数字计算极其复杂，尽管这方面的工作在发现新药上至今尚未取得惊人的成效，但它已成为一种理论，并且无疑地将更多地被应用和越来越完善。

### 药物受体

药物受体这一名词恰当地描述了它是细胞上的一种组成部分，药物与它起反应，药物就产生效应，受体想必是一种分子，可能是组成细胞的一部分，特别是细胞膜脂蛋白

结构的一部分。受体学说当前正处于迅速发展时期，将来可能为研究药物的作用提出更合理的手段。

受体的概念是Paul Ehrlich提出的，他认为“如果药物能适合于受纳复合物，就像一个镶嵌花样找到它在模型中的位置一样，它就能与机体的某特殊部分紧紧相结合”。约60年后，一位较近代的作者从相互作用力的方面对受体下的定义是：“药物受体通常是形成某些生物系统的一部分、种种来源的力（R），并且具有由药物分子提供的相同大小的力（M），因此在R和M之间就存在着相互作用的互补关系”（Schueler, 1960）。在药物和受体之间起作用的有各种类型的力，它包括离子及偶极相互作用力，氢键，疏水性相互作用，范德华吸引力，偶尔还有共价键，特别重要的是药物和受体的电荷分布及立体构像。许多立体异构物可能具有极其不同的活性，而且可以由于在要害部位与因甲基引起立体性障碍而使得药物不能和受体紧密相符。

受体的特性也类似于酶，具有专一性；乙酰胆碱、肾上腺素、组织胺及吗啡各自作用于不同的受体。我们关于受体的概念是仿自酶的活性中心的概念。酶的活性中心是指反应物被结合、相互作用及从化学上发生改变的区域，而受体则是指药物被结合、相互作用及引起药理学效应的部位。这种相似的概念还可以引伸到拮抗剂：竞争性酶抑制剂可以与底物竞争酶的活性中心而与之结合，而竞争性药物拮抗剂则与激动剂竞争受体而与之结合。

人们一般假设药物作用中的起始步骤在于受体（R）和药物（D）之间形成可逆性复合物，它们可能通过一些中间过程导致药理反应。如将质量作用定律用于药物与受体的结合。



则受体受药物影响的比值（y）可以用下列方程式表示

$$y = \frac{K_1 A}{K_1 A + 1} \quad (2)$$

其中A为药物浓度，而 $K_1$ 为药物-受体复合物的亲和力常数（即解离常数之倒数）。

### 竞争性药物拮抗作用

以上论述涉及到的是一种药物与一种受体相互作用的情况。它还可以引伸到激动剂和拮抗剂竞争同一受体的情况，可以用下列方程式表示（由Gaddum首先推导）：

$$y = \frac{K_1 A}{K_1 A + 1} = \frac{K_1 Ax}{K_1 Ax + K_2 B + 1} \quad (3a)$$

$$K_2 = \frac{x - 1}{B} \quad (3b)$$

其中y是激动剂占据的受体的比例，A及B是溶液中激动剂及拮抗剂的浓度； $K_1$ 及 $K_2$ 分别为激动剂-受体和拮抗剂-受体复合物的亲和力常数；x为剂量比值。剂量比值是激动剂在有拮抗剂存在的情况下为了保持其原有效应，需要增加浓度的倍数（比值）。

方程（2）在形式上和Langmuir氏等温吸附式相同，A. J. Clark首先对它进行探索并用于药物的作用。当即的困难在于难以直接测量y以及进而确立受体占领和终效应之间的关系。起初，Clark假定受体被占领的%数与药理效应成正比，100%的反应



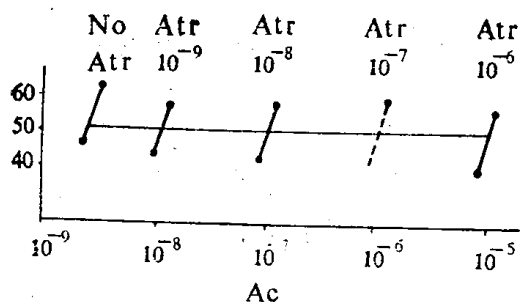


图2.1 (a) 平行的对数剂量-反应曲线 (表示竞争性拮抗), 浓度范围1000倍以上  
乙酰胆碱及阿托品对豚鼠回肠的作用。纵座标: 收缩%, Atr=阿托品; Ac=乙酰胆碱。(仿 Arunlakshana and Schild, 1959, Brit J Pharmacol)

表示100%受体被占领,然而现在大多数人已放弃这一假设。而另一方面,另一个更为限定的假定却被广泛的接受,而且还不太明确地被假设成方程式(3a),其意义为:存在或不存在竞争性拮抗剂时,所产生的相同效应占领着相同数目的被激活的受体。

图2.1 (a) 和图2.1 (b) 是一个为了测量和计算需要建立的简单竞争性拮抗作用的实验例子。至于简单竞争性拮抗,如3(a)式中所暗示的那样,是指一个拮抗剂的分子与一个受体的分子起反应。

图2.1 (a) 是以离体豚鼠回肠在有阿托品或无阿托品时对乙酰胆碱的反应为纵坐标和以乙酰胆碱对数浓度为横坐标所作的图。这两个对数剂量-反应曲线是平行的,这就是竞争性拮抗作用表观的确凿证据。为了确定它是不是简单的竞争性拮抗作用,可绘制回归线,如图2.1 (b) 所示。这是基于将方程式(3b)进行对数转换,将 $(x-1)$ 的对数作为纵坐标以及B(在本例中为阿托品)的摩尔浓度的负对数作为横坐标作图。该回归线呈直线,其斜率约为1(精确地为1.04),正如所期望的简单的竞争性拮抗作用那样。至此,可以通过作图,从回归线及横座标的交叉点求得阿托品的亲和力常数,相当于 $\log K_2 = pA_2$ 。

$pA_2$  经常用以表示药物拮抗作用的程度,它的定义是“能使双倍剂量激动剂的效应降低到单倍剂量激动剂的效应所需要的拮抗剂的摩尔浓度的负对数”。图2.2显示了具有代表性的测定 $pA_2$ 的例子。虽然 $pA_2$ 是一种经验性测定,但它在特殊情况下(当 $pA_2 = \log K_2$ 的简单竞争性拮抗作用)却具有理论方面的重要意义。

### 某些总则

讨论药物拮抗作用时,量的概念是首要的问题。例如阿托品在高浓度时不仅是乙酰胆碱的拮抗剂,而且还是组织胺的竞争性拮抗剂。但这并不能因为阿托品能拮抗二者的作用就认为乙酰胆碱和组织胺作用于同一受体。作下述的假定似更为合理,即阿托品对两种受体均有亲和力,对于乙酰胆碱受体的亲和力高,而对组织胺受体的亲和力要低1000倍,并不受其他因素的影响。拮抗剂难得是完全受体特异性的。拮抗剂的特异性程度可以很方便地通过比较其 $pA_2$ 值进行评定。图2.2提示新安替根(mepyramine)正与阿托品相反,

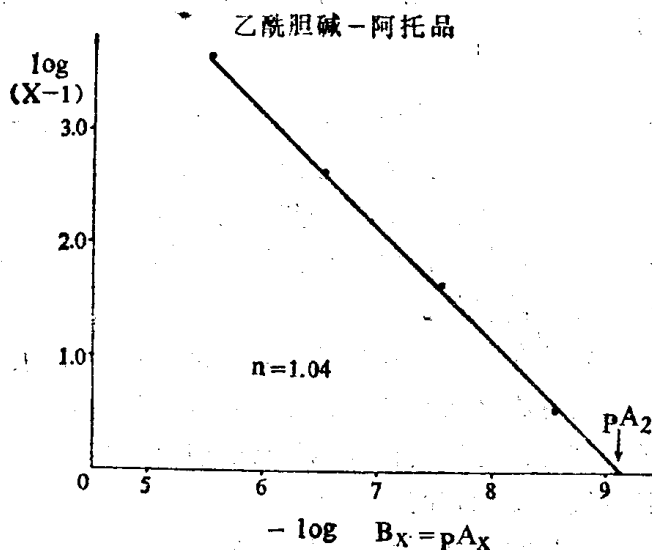


图2.1 (b) 以图2.1 (a) 的数据所作的图

X=有阿托品时的乙酰胆碱浓度/无阿托品时的乙酰胆碱浓度。回归线的斜率( $\approx 1$ )表明为简单的竞争性拮抗作用。  
 $B_x$  = 阿托品的浓度。