

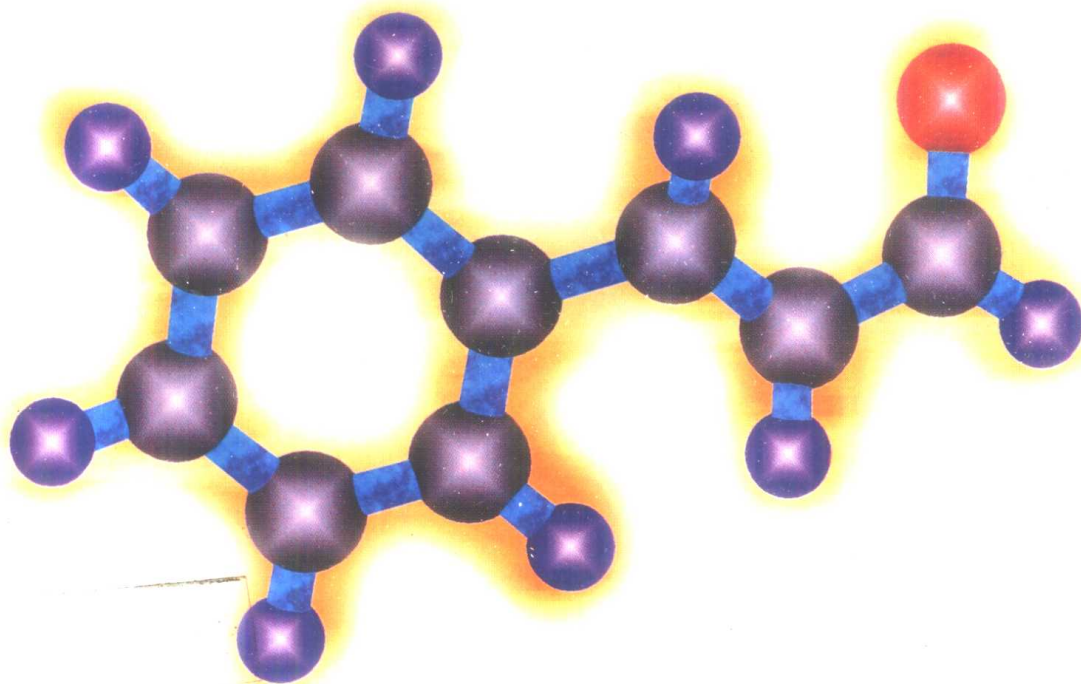


1001691

面向 21 世纪课程教材
Textbook Series for 21st Century

药物设计学

仇缀百 主编



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

面向 21 世纪课程教材
Textbook Series for 21st Century

药物设计学

仇缀百 主编



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

(京)112号

图书在版编目(CIP)数据

药物设计学/仇缀百主编. —北京:高等教育出版社,
1999

面向21世纪课程教材

ISBN 7-04-007746-9

I. 药… II. 仇… III. 药物-设计-高等学校-教材 IV.
TQ460

中国版本图书馆CIP数据核字(1999)第37263号

药物设计学
仇缀百 主编

出版发行 高等教育出版社

社 址 北京市东城区沙滩后街55号

邮政编码 100009

电 话 010-64054588

传 真 010-64014048

网 址 <http://www.hep.edu.cn>

经 销 新华书店北京发行所

排 版 高等教育出版社照排中心

印 刷 北京民族印刷厂

纸张供应 山东高唐纸业集团总公司

开 本 850×1168 1/16

印 张 19.5

版 次 1999年11月第1版

字 数 370 000

印 次 1999年11月第1次印刷

插 页 2

定 价 29.80元

凡购买高等教育出版社图书,如有缺页、倒页、脱页等
质量问题,请在所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

序

回顾即将过去的 20 世纪,是 新 药 纷 呈 的 时 代。在 20 世 纪 初,许 多 疾 病 还 缺 良 药 治 疗,因 而 人 类 的 期 望 寿 命 很 低。在 20 世 纪 30 年 代,带 有 不 同 取 代 基 的 磺 胺 类 药 物 纷 纷 出 现,适 用 于 治 疗 细 菌 感 染 性 疾 病。例 如 当 时 肺 炎 难 以 治 疗,导 致 流 行 性 感 冒 并 发 的 肺 炎 患 者 大 量 死 亡,而 磺 胺 是 控 制 肺 炎 最 早 出 现 的 药 物。40 年 代 以 后,各 种 镇 痛 药、局 部 麻 醉 药、抗 胆 碱 药、抗 组 胺 药 等 纷 纷 登 场,于 是 人 们 对 神 经 系 统 及 有 关 药 物 的 作 用 机 理 扩 大 了 知 识。青 霉 素 在 二 战 期 间 开 发 后,其 神 奇 的 作 用 启 发 着 制 药 业,于 是 一 连 串 新 抗 生 素 从 土 壤 中 分 离、发 酵 并 大 量 生 产。50 年 代 初 利 血 平 的 发 现 启 动 了 降 低 血 压 药 物 的 新 页,以 后 降 血 脂 药、抗 心 绞 痛 药、抗 心 律 失 常 药、强 心 药 等 相 继 问 世,完 善 了 心 血 管 病 药 物 的 系 列。氯 丙 嗪 开 创 了 精 神 病 的 化 学 治 疗,近 年 来 更 发 展 了 兼 治 阳 性 和 阴 性 症 状 并 减 轻 运 动 性 副 作 用 的 非 常 规 精 神 病 药,并 出 现 了 形 形 色 色 的 抗 抑 郁 药 和 抗 焦 虑 药。治 疗 癌 症 药 物 的 功 效 虽 与 人 们 的 期 望 还 有 很 大 距 离,终 究 也 出 现 了 作 用 机 理 不 同 的 新 类 型 药 物。过 去 是 不 治 之 症,现 在 癌 症 患 者 已 有 半 数 可 以 治 愈。对 即 使 突 然 出 现 在 20 世 纪 中 的 艾 滋 病,也 匆 匆 开 发 了 一 些 新 药。后 世 人 们 总 会 评 价 20 世 纪 是 医 药 长 足 发 展 的 年 代,随 着 制 药 公 司 的 产 值 也 一 再 翻 了 又 翻。

追 溯 前 述 新 药 开 发 过 程,早 期 设 计 的 盲 目 性 成 分 较 大,很 大 程 度 上 依 赖 大 量 化 合 物 的 药 理 筛 选,往 往 要 试 验 上 万 个 化 合 物,才 能 找 到 一 个 新 药,犹 如 沙 里 淘 金。在 近 几 十 年,随 着 邻 近 学 科 的 发 展,如 分 子 生 物 学、细 胞 生 物 学、理 论 化 学、计 算 机 图 形 学 等,药 物 设 计 应 用 了 有 关 学 科 的 知 识 与 技 术,寻 找 新 药 逐 渐 向 理 性 发 展,盲 目 性 逐 渐 减 少,设 计 方 法 推 陈 出 新,药 学 知 识 迅 猛 发 展 扩 大,论 文、综 述 纷 纷 发 表。处 在 世 纪 之 交 的 今 天,人 们 在 惊 叹 百 年 来 进 步 之 余,开 始 预 期 21 世 纪 新 药 发 展 的 面 貌。

我 国 医 药 工 业 在 20 世 纪 中 也 发 生 了 巨 大 变 化。全 国 解 放 以 前,医 药 供 应 大 多 仰 赖 进 口。中 华 人 民 共 和 国 成 立 以 后,党 和 政 府 号 召 自 力 更 生,发 奋 图 强,医 药 工 作 者 下 定 决 心,只 要 外 国 有 的 药 物,我 们 也 要 有 国 产 品 供 应;国 外 已 开 发 的 药 品,我 们 探 索 适 合 国 情 的 工 艺 路 线,迅 速 投 入 生 产。经 过 多 年 努 力,终 于 能 将 95% 以 上 的 国 外 重 要 产 品 在 国 内 生 产,不 需 进 口 而 满 足 了 人 民 医 疗 保 健 的 需 要。到 了 80 年 代,我 国 经 济 实 力

已经迅速提高,改革开放不断扩大,与西方国家进行了知识产权谈判,终于决定从1993年开始实施药品专利法,这意味着嗣后国外开发的新药来我国登记后,我国将保护其专利权,国内制药企业不再允许仿制。这样,我国的医药生产,将从仿制转轨到创制,必须创制我国独特的新药。新药开发将不仅仅是探索生产工艺,还必须从无到有,探索新药怎样发现,摸索寻找有生物活性的物质。随着对医药专业的学生,也必须培养其探索设计新药的能力。

国内有关药物设计的书籍还很缺少。面向21世纪药学教育的要求,仇缀百教授等特编写了《药物设计学》一书,阐述最新药物设计的基础和理论,以及新药开发范例,将合理药物设计和组合化学技术相结合,辅以受体理论、前药原理、代谢拮抗原理、酶抑制剂、软药设计等理论,将有别于高校过去使用的教材。我无比热情地迎接21世纪的来临,因为我国药学教育将上一个新台阶,培养学生不仅掌握基础知识,还能独立思考,毕业的中华儿女将为创制我国的新药作出出色的贡献!

嵇汝运

1999年5月

编者的话

为适应我国的药物研究开发战略由仿制向创新转轨的形势,培养 21 世纪医药科学技术发展和医药卫生事业需要的高质量药学专门人才,我们响应国家教委 1995 年发出的“高等医药教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划”通知,立项参与探索药物设计学课程设置的必要性、迫切性和可行性。通过调查研究,明确它在未来药学生知识结构中的意义和作用,制订教学大纲,编写适合我国国情的 21 世纪教材——药物设计学。

随着医学和药学领域的各分支学科不断发展变化和交叉渗透,结合运用现代仪器和技术(如 X 射线晶体学、3D NMR 和计算机图形学等)的飞速发展,药物设计课程的主要内容已从过去在药物发现实践中形成的一些药物设计的原理和方法(如前药原理、代谢拮抗原理、受体理论、酶抑制剂和生物电子等排原理等),拓宽到以组合化学为基础的群集筛选,在生命科学指导下的病因和药物靶点研究以及计算机辅助的合理药物设计,已逐渐形成一门具有基础知识、基本理论和实验手段的边缘学科。本学科涉及新药研究开发的程序和要求,其目标是不断发现、设计和完善防治疾病的药物品种,发展方向是探索合理药物设计和组合化学技术联姻所形成的整体性策略。在现有疾病未能根治,新的疾病不断产生的情况下,为适合医药市场飞速增长的需求,造福人类成为本学科形成的原动力。而信息处理和转换的根本变革,又大大提高新药研究开发的决策能力和管理水平,使新药上市更经济快速,从而加速了这一进程。

药物设计学是药物化学的分支学科,它是学生在今后医药领域中从事新药研究开发工作的基础。作为药学院校学生的一门专业课程,也适合研究生和医学生的选修以及从事药物研究开发的科技人员参考。要学好这门课程学生需要掌握扎实的数学、化学、生命科学和计算机等基础知识。通过教学使学生了解新药研究和开发程序,熟悉新药(先导化合物)发现途径,掌握药物设计的基本原理和方法,具有运用计算机进行合理药物设计的理论和发明创造能力,以适应 21 世纪我国新药研究开发的人才需求。

对知识更新较快的药物设计学而言,任务是不断的探索未知,所以教材编写应适合“启发式”教学要求。为此,我们着重介绍新药发现和新原理、新技术形成的过程,尽管有些内容尚有争论,但可让学生通过对过程的理解、知识的消化和自己的判断,逐渐培养独立思考和创造能力;计算机和其他新技术的运用是学科发展的动力,我们强调结合群集筛选的组合化学和计算机辅助药物设计等国内刚起步的前沿领域,目的也是开阔学生眼界,启迪他们的思维,加深对本门课程的认识,有条件的学校还可结合多媒体示教和上机实习提高学生的动手能力;对比较成熟的药物设计原理和方法,则以具体的实例,阐述运用其巧妙之处,有利于学生打下扎实的根基。药物设计是在药物发现的实践中形成的,而其有关的理论、方法和技术又能指导进一步的实践。因此,实践论的哲学思想,应自始至终贯彻在编写过程中;为了使有些内容适合于学生讨论,我们也做了精心的安排,但对这两方面的努力尚需进一步探讨。

本教材的重点是阐述化学小分子药物。中文药名按照卫生部药典委员会编的《中国药品通用名称》(化学工业出版社, 1997), 英文名采用世界卫生组织推荐使用的国际非专利药名(INN)。常用英文专业词汇和药名附于书后, 作为索引使用。文内黑体印刷的为重要专业术语, 需掌握。国外 M E Wolff 于 1995 年主编的 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 5th ed. Volume 1: Principles and Practice. 一书对我们编写工作有很大启示, 可作为学生的主要参考书。为了培养学生自学能力和拓宽知识面, 各章后均有相关的参考文献和阅读材料, 供读者进一步学习提高之用。

本教材由上海医科大学仇缀百教授编写导论和第一章, 中国药科大学曹观坤教授编写第二章, 第二军医大学万维勤教授编写第三章, 上海医科大学叶德泳教授编写第四章。经过多年努力, 在国家教育部和药品监督管理局的组织领导下, 由全国高等药学教育教材建设委员会审核, 聘请中国科学院上海药物研究所陈凯先研究员、嵇汝运院士和蒋华良研究员审稿, 并由中科院院士嵇汝运教授为本教材撰写序言。在出版过程中, 得到高等教育出版社的大力支持和帮助, 终于使本教材问世。在此一并致谢。限于编者水平, 难免有疏漏、错误和不当之处, 诚恳希望广大师生和同行的批评指正

编者
1999年5月

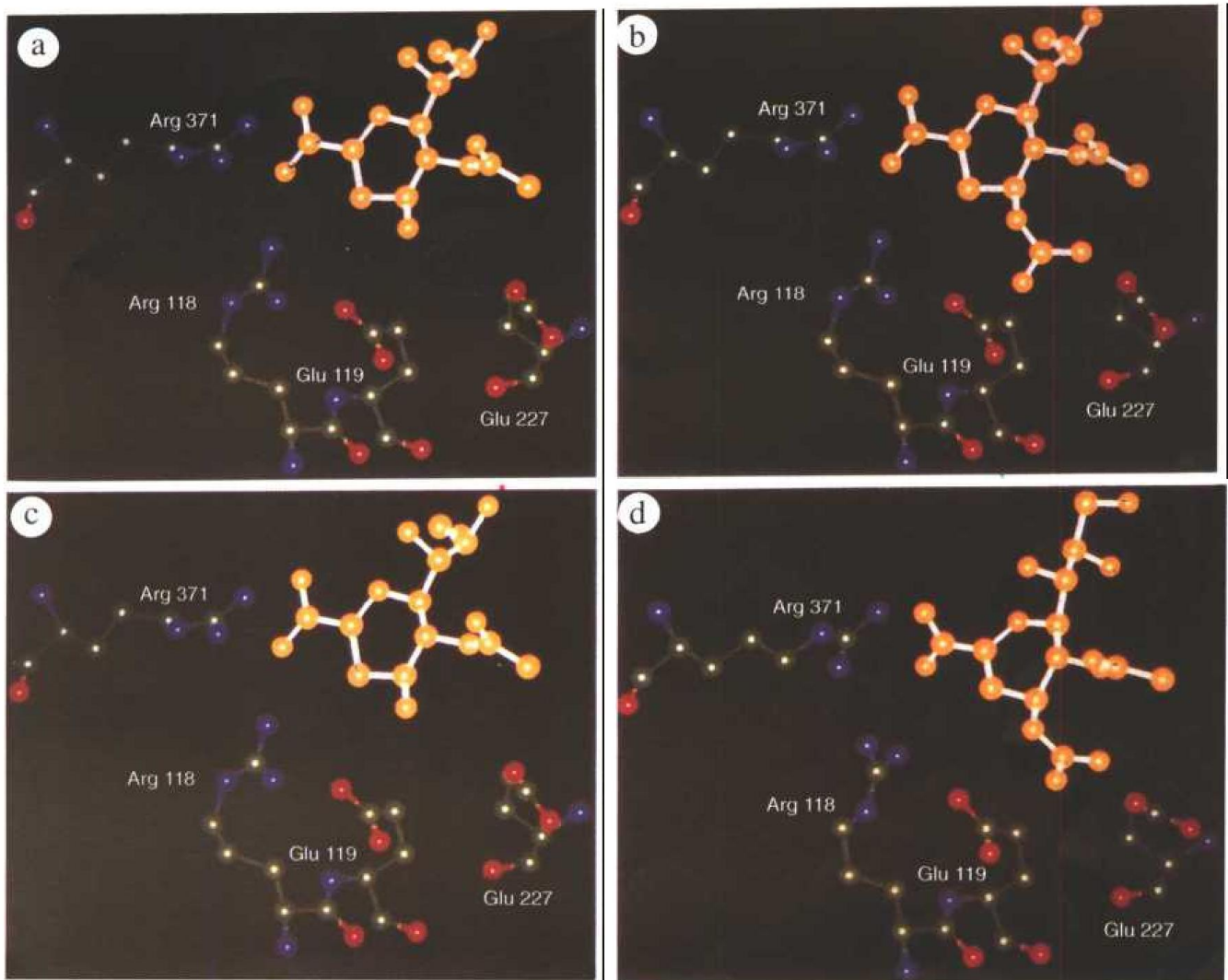


图 4-41 流感病毒唾液酸酶与两种抑制剂相互作用的预测图与实测图
 a. 唾液酸酶受点中的重要氨基酸片断与 4-氨基 - Neu5Ac2en 的预测相互作用;
 b. 受点中氨基酸片段与 4-胍基 - Neu5Ac2en 的预测相互作用;
 c. 抑制剂 4-氨基 - Neu5Ac2en 与流感病毒 A/Tokyo/3/67 唾液酶的作用位点图;
 d. 抑制剂 4-胍基 - Neu5Ac2en 与流感病毒 A/Tokyo/3/67 唾液酶的作用位点图

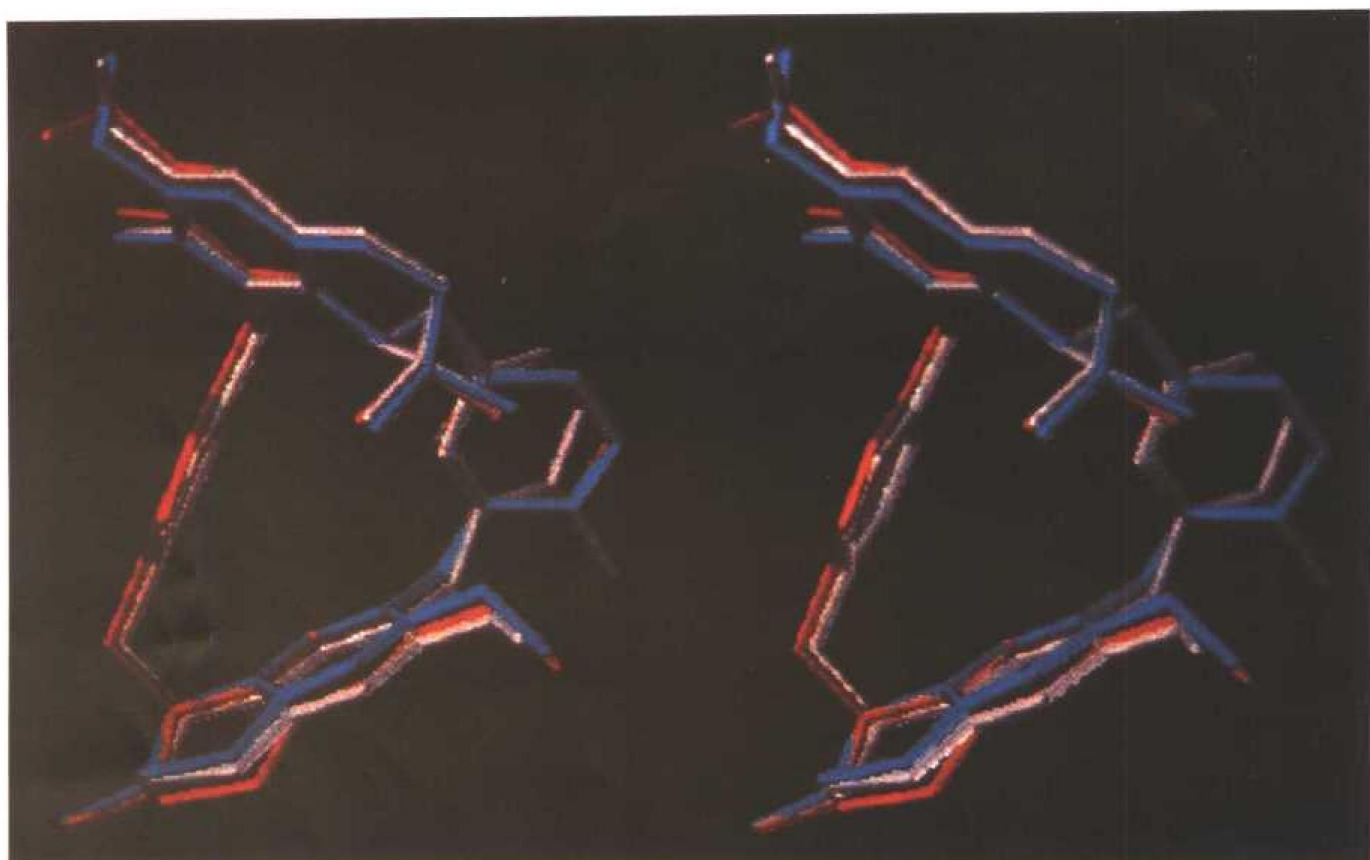


图 4-79 氯筒毒碱的构象式（立体视图）

单甲基取代的氮原子已质子化。由于氢原子在X射线衍射图中很难定位，因此用SYBYL软件以标准键长和键角加入这些原子。为使图更简洁，图中并未显示氢原子。X射线晶体学结构构象式为白色。经能量低化计算以及进行3 ps和10 ps的分子动力学运行，构象式分别为橙色和青色

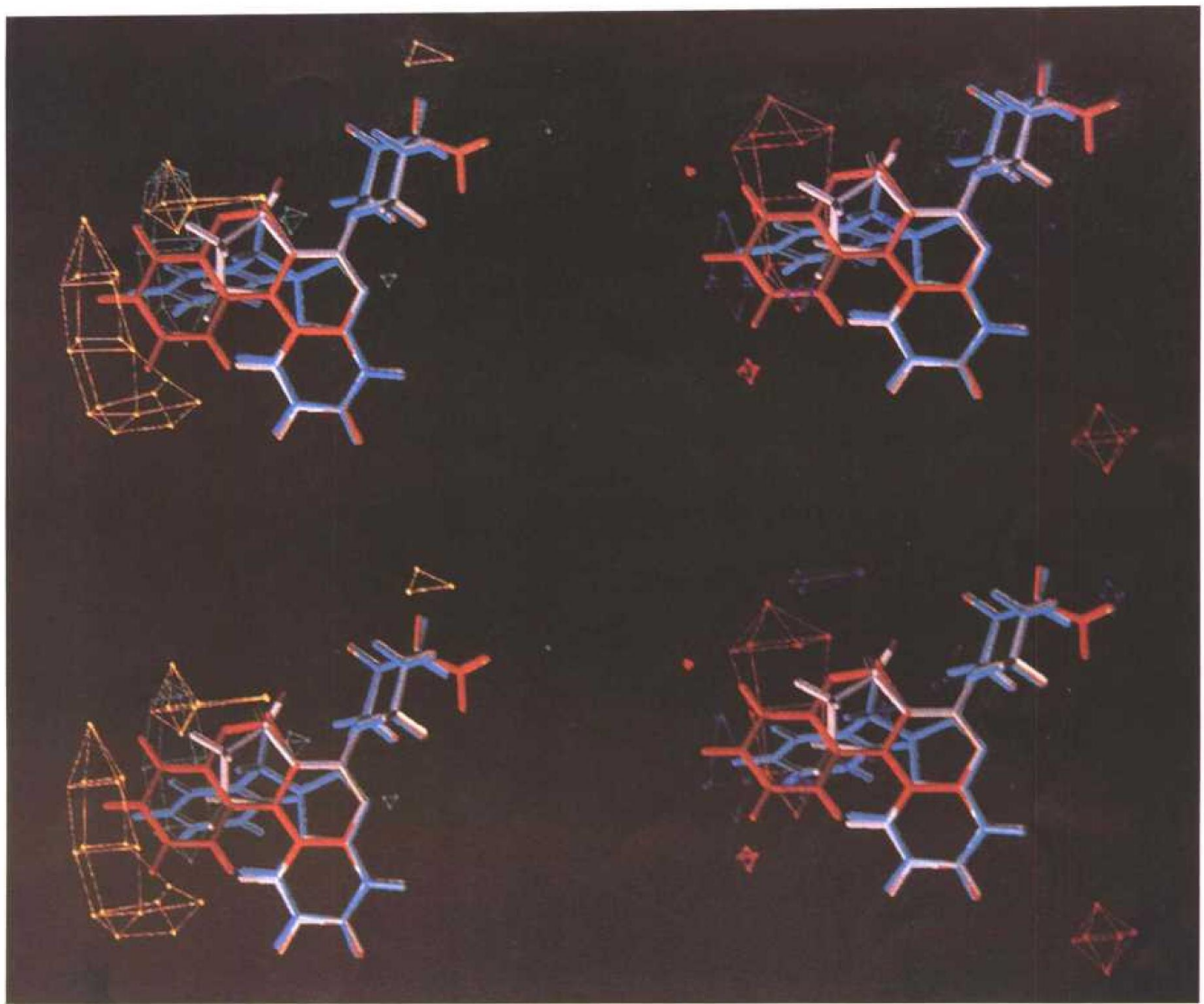


图4-84 47个5-HT₃受体拮抗剂的CoMFA等高图(立体视图)

上面一对为空间场图,绿色代表位阻较大增加生物活性,黄色代表较小位阻取代基降低生物活性。下面一对为静电势场图,红色代表负性电荷增加生物活性,蓝色代表正性电荷增加生物活性。图中只列出3组化合物中生物活性最强的化合物各一个:第1组的I f(橙色)、第2组的III a(白色)和第3组的IV e(青色)

内 容 简 介

本教材系教育部“高等教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划”项目研究成果之一,经教育部和国家药品监督管理局审核批准,为“面向 21 世纪课程教材”,可供药学本科生使用。同时,也适合医学生和研究生选修以及从事新药的研究开发人员参考之用。

“药物设计学”是一门新兴学科,涉及新药研究开发的程序和要求,其目标是不断发现、设计和完善防治疾病的药物品种。阐述的主线是先导化合物衍生的两条途径和优化过程以及有关的理论和方法,从而探索合理药物设计和组合化学技术相结合所形成的整体性策略。教材编写以实践论为指导,突出适合“启发式”教学的课程内容,使学生在掌握知识的同时,培养自己的独立思考和创造才能。

教材除导论外共分四章:先导化合物、药物设计原理和方法、酶抑制剂和肽拟似物以及计算机辅助药物设计。主要内容包括药物发现实践中形成的原理和方法,如受体理论、前药原理、代谢拮抗原理、生物电子等排原理、拼合原理、酶抑制剂、软药和类似物设计等;突出介绍学科发展的前沿领域,如涉及以组合化学为基础的群集筛选,生命科学指导下的信号传导途径的调控,疾病机理和药物靶点研究,糖科学和糖类药物,拟肽设计以及计算机辅助药物设计的理论基础、实验方法、软硬件介绍和应用实例。取材新颖,重点突出,能满足 21 世纪的教学需求。

书末附有索引用的专业英语词汇和药名。各章后列出相关的主要参考文献和阅读材料,供查阅和学习提高之用。

目 录

导论	1
0.1 药物发现历史	1
0.2 “药物发现”过程	1
0.2.1 “药物发现”定义	1
0.2.2 阶段	2
0.2.2.1 基础研究	2
0.2.2.2 可行性分析	2
0.2.2.3 项目研究	3
0.2.2.4 非临床开发——总体评价	3
0.2.2.5 临床研究	4
0.2.3 管理	4
0.3 药物设计	5
0.3.1 受体和配基	5
0.3.2 合理药物设计	6
0.3.3 计算机辅助药物设计	6
0.3.4 筛选途径	7
0.3.5 先导物优化	7
主要参考文献	8
阅读材料	8
第一章 先导化合物	9
1.1 筛选途径	9
1.1.1 随机筛选和定向筛选	9
1.1.2 筛选模型分类	10
1.1.3 基于机理的筛选模型	10
1.1.4 生物利用度的简化筛选模型	11
1.1.5 基因工程制备筛选模型——重组受体(克隆受体)	11
1.1.6 群集筛选	12
1.1.7 应用结构概念,预测治疗药物的致癌性	12
1.1.7.1 诱变性和致癌性的结构基础	12
1.1.7.2 计算机自动化结构评估系统	13
1.2 化合物库	14
1.2.1 天然产物库	14
1.2.2 组合化学和化合物组合库	17

1.2.2.1 组合化学	17
1.2.2.2 化合物组合库	18
1.2.2.3 组合化学技术	18
1.2.2.4 群集筛选方法和活性先导物的鉴别	24
1.2.2.5 近期进展	27
1.2.2.6 发展方向	28
1.2.3 基因重组库	30
1.3 生命科学基础	31
1.3.1 内源性活性物质	32
1.3.1.1 生物活性多肽	32
1.3.1.2 核苷和核酸	34
1.3.1.3 内源性调节因子	34
1.3.2 疾病机理研究	36
1.3.2.1 艾滋病	36
1.3.2.2 阿尔茨海默病	38
1.3.3 药物作用的靶点	41
1.3.3.1 受体	41
1.3.3.2 酶	46
1.3.3.3 核酸	48
1.3.3.4 离子通道	52
1.3.4 药物调控机理	54
1.3.4.1 细胞内第二信使 cAMP 和 cGMP 的调节	54
1.3.4.2 细胞内第三信使 Ca^{2+} 浓度的调节	56
1.3.5 糖类	56
1.3.5.1 含糖结构药物	56
1.3.5.2 作用靶点和合理设计	57
1.3.5.3 糖类药物的合成和糖拟似物的设计	62
1.4 机体对药物的作用过程	63
1.4.1 转运	63
1.4.1.1 吸收、分布和排泄	63
1.4.1.2 药物动力学参数	64
1.4.1.3 药物动力学参数在治疗中的应用	65
1.4.1.4 药物 R&D 过程中的药代动力学	66
1.4.1.5 药物转运过程的调节	67
1.4.2 代谢	69
1.4.2.1 药物生物转化和结合	69
1.4.2.2 活性代谢物作为先导物	70
1.4.2.3 分子改造的代谢基础	70
1.5 先导化合物的优化	71
1.5.1 结构简化	71
1.5.2 不同生物性质的分离	72

1.5.2.1 异丙烟肼	72
1.5.2.2 H ₁ 和 H ₂ 拮抗作用的分离	73
1.5.3 变副作用为治疗作用	74
1.5.4 追加适应症——老药新用	75
1.6 立体异构药物和外消旋转换	76
1.6.1 立体异构药物的作用差异	76
1.6.2 开发单一对映体药物	77
1.6.3 外消旋转换	78
主要参考文献	78
阅读材料	79
第二章 药物设计原理和方法	80
2.1 类似物	80
2.1.1 概述	80
2.1.2 生物电子等排取代	80
2.1.3 环类似物	81
2.1.4 烃链同系化、环的大小改变及环位置异构体	83
2.1.5 立体异构体和几何异构体	85
2.1.6 先导分子的碎片类似物	85
2.1.7 改变原子间的距离	87
2.2 拼合原理	88
2.2.1 概述	88
2.2.2 拼合原理的应用	89
2.2.2.1 阿斯匹林—对乙酰氨基酚的拼合	89
2.2.2.2 双氯芬酸—对乙酰氨基酚的拼合	89
2.2.2.3 烟酸—肌醇的拼合	89
2.2.2.4 氨苄西林—舒巴坦的拼合	90
2.2.2.5 头孢噻肟—氟罗沙星的拼合	90
2.2.2.6 钙拮抗剂与 β -受体阻滞剂特征基团的拼合	90
2.2.2.7 雷尼替丁—枸橼酸铋的拼合	91
2.3 生物电子等排法	91
2.3.1 基本概念	91
2.3.2 生物电子等排的类型及特点	93
2.3.3 经典的电子等排体	93
2.3.3.1 一价电子等排	94
2.3.3.2 二价电子等排	95
2.3.3.3 三价电子等排	99
2.3.4 非经典的电子等排体	101
2.4 前药原理	105
2.4.1 基本概念	105
2.4.2 提高生物利用度的前药	106

2.4.3 增加水溶性的前药	107
2.4.4 延长药物作用时间的前药	110
2.4.5 利用特异酶降低药物毒副作用的前药	111
2.4.6 克服首过效应的前药	112
2.4.7 用于定位到达靶器官的前药	113
2.5 软药设计	116
2.5.1 概述	116
2.5.2 软类似物的设计	117
2.5.2.1 抗微生物药物	118
2.5.2.2 软季铵型抗胆碱能药物	118
2.5.3 活化的软化合物的设计	119
2.5.3.1 N-氟胺抗微生物药物	119
2.5.3.2 软烷化剂	121
2.5.4 用控释内源物质设计天然软药	122
2.5.5 活性代谢物的设计	123
2.5.6 无活性代谢物的设计	124
主要参考文献	126
阅读材料	126
第三章 酶抑制剂和肽拟似物	127
3.1 酶抑制剂	127
3.1.1 酶抑制剂的类型及实例	128
3.1.1.1 可逆性抑制剂	129
3.1.1.2 不可逆抑制剂	138
3.1.2 设计原理和方法	140
3.1.2.1 定向活性部位不可逆抑制剂	141
3.1.2.2 基于机理的不可逆抑制剂	143
3.1.2.3 过渡态类似物可逆抑制剂	150
3.1.2.4 多底物类似物抑制剂	154
3.1.2.5 伪不可逆抑制剂	157
3.2 肽拟似物	159
3.2.1 设计原理和方法	160
3.2.1.1 生物活性肽的环化——构象限制	160
3.2.1.2 限制性氨基酸的取代	164
3.2.1.3 肽类二级结构的分子拟似物	170
3.2.1.4 酰胺键拟似物——假肽设计	174
3.2.1.5 类肽设计和其他	179
3.2.2 肽拟似物实例	180
3.2.2.1 ACE 拟肽抑制剂	180
3.2.2.2 肾素拟肽抑制剂	182
主要参考文献	185

阅读材料	186
第四章 计算机辅助药物设计	187
4.1 药物作用的基本理论	188
4.1.1 受体学说及药物-受体相互作用的方式和本质	188
4.1.1.1 占领学说	188
4.1.1.2 亲和力和内在活性学说	188
4.1.1.3 绞链学说	189
4.1.1.4 速率学说	189
4.1.1.5 诱导契合学说	189
4.1.1.6 大分子微扰学说	190
4.1.1.7 二态模型的占领-活化学说	190
4.1.2 药物-受体的相互作用力及其立体因素的影响	191
4.1.3 药物-受体相互作用模型	192
4.1.4 药物的化学结构与生物活性的关系(SAR)	193
4.1.4.1 基本概念	193
4.1.4.2 药效基团、药动基团和毒性基团	194
4.1.4.3 药效构象	195
4.1.5 定量构效关系(QSAR)	196
4.1.5.1 线性自由能相关方法	197
4.1.5.2 Free-Wilson 模型	203
4.1.5.3 分子连接性法	204
4.1.5.4 模式识别法	205
4.1.5.5 人工神经网络方法	207
4.1.6 三维定量构效关系(3D-QSAR)	208
4.1.6.1 3D-QSAR 的提出	208
4.1.6.2 分子的三维结构	209
4.1.6.3 3D-QSAR 的研究方法	210
4.1.6.4 3D-QSAR 的评价	210
4.2 有关理论计算、技术和设备	211
4.2.1 理论计算基础	211
4.2.1.1 量子化学	211
4.2.1.2 分子力学	212
4.2.1.3 分子动力学	215
4.2.2 重要技术	215
4.2.2.1 X射线晶体学	216
4.2.2.2 核磁共振技术	217
4.2.2.3 其他结构分子生物学测定技术	218
4.2.2.4 计算机分子模型技术	218
4.2.3 计算机硬件和软件	222
4.2.3.1 硬件和 workstation	222

4.2.3.2 软件和专家系统	223
4.3 计算机辅助药物设计的意义	224
4.3.1 合理药物设计的概念	224
4.3.2 计算机辅助药物设计的产生和作用	225
4.3.3 计算机辅助药物设计的特征	226
4.4 计算机辅助药物设计的方法学	228
4.4.1 三维结构搜寻	229
4.4.1.1 三维化学结构数据库	230
4.4.1.2 搜寻标准	230
4.4.1.3 三维结构搜寻的搜寻算法	231
4.4.2 全新药物设计(直接药物设计)	233
4.4.2.1 模板定位法	234
4.4.2.2 原子生长法	234
4.4.2.3 分子碎片法	235
4.4.2.4 其他方法	237
4.4.3 间接药物设计	238
4.4.3.1 活性类似物法	238
4.4.3.2 假想受点点阵	238
4.4.3.3 距离几何法	239
4.4.3.4 分子形状分析	240
4.4.3.5 比较分子场分析	241
4.4.3.6 药效基团模型法	244
4.5 计算机辅助药物设计应用实例	246
4.5.1 抗流感病毒药物设计——基于唾液酸酶结构的直接药物设计	246
4.5.2 人体免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制剂的设计——基于靶点结构的三维结构搜寻法 直接药物设计	247
4.5.3 抗寄生虫药物设计——经同源蛋白模建和三维结构搜寻的直接药物设计	251
4.5.4 二氢叶酸还原酶(DHFR)抑制剂的研究——受体受点的确定和原子生成法全新药物设计	252
4.5.5 ACE拮抗剂的设计——计算机建立药效基团模型	261
4.5.6 5-HT ₃ 受体拮抗剂的研究——间接药物设计	264
主要参考文献	279
阅读材料	281
索引	283