

新药研究与开发丛书

新药发现的药理学基础

张均田 主编



化学工业出版社

现代生物技术与医药科技出版中心

新药研究与开发丛书

新药发现的药理学基础

张均田 主编

化 学 工 业 出 版 社

现代生物技术与医药科技出版中心

·北 京·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

新药发现的药理学基础/张均田主编. —北京:
化学工业出版社, 2002.7
(新药研究与开发丛书)
ISBN 7-5025-3956-5

I. 新… II. 张… III. 药理学 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 050364 号

新药研究与开发丛书
新药发现的药理学基础

张均田 主编

责任编辑: 郎红旗 杨燕玲

责任校对: 顾淑云

封面设计: 潘 峰

*

化 学 工 业 出 版 社 出版发行

现代生物技术与医药科技出版中心

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64982530

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市管庄永胜印刷厂印刷

三河市延风装订厂装订

开本 850 毫米×1168 毫米 1/32 印张 11 字数 288 千字

2002 年 10 月第 1 版 2002 年 10 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3956-5/R·118

定 价: 30.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

《新药研究与开发丛书》编委会

主 任 张均田

副 主 任 陈凯先 杜冠华

委 员 (以姓氏笔画为序)

马清钧 军事医学科学院

孙利华 沈阳药科大学工商管理学院

杜冠华 中国医学科学院药物研究所 国家药物筛选中心

李 俊 安徽医科大学临床药理研究所

杨秀伟 北京大学药学院

沈竞康 中国科学院上海药物研究所

张均田 中国医学科学院药物研究所

陈凯先 中国科学院上海药物研究所 中国科学院院士

侯雪龙 中国科学院上海有机化学研究所

姜 标 中国科学院上海有机化学研究所

耿美玉 青岛海洋大学

萧惠来 国家药品监督管理局药品审评中心

蔡少青 北京大学药学院

管华诗 青岛海洋大学 中国工程院院士

潘卫三 沈阳药科大学

沈 嘉 沈阳药科大学

本册主编与编写人员

主 编 张均田

编写人员 (以姓氏笔画为序)

卫 国 美国霍浦金斯大学

申丽红 中国医学科学院药物研究所

刘 云 Institute of Child Health & Human Development, National Institute of Health, USA

刘少林 美国耶鲁大学医学院

刘国卿 中国药科大学

李锡明 拜耳药厂美国研究所肥胖组

张均田 中国医学科学院药物研究所

段文贞 美国 NIH 国家老年医学研究中心神经科学实验室

钱 晖 江苏大学药学院

黄诒森 江苏大学药学院

彭新琦 美国霍浦金斯医学研究所医学和生物医学工程系心脏研究室

谢明智 中国医学科学院药物研究所

序

药学科学的任务是研究与发现可预防、诊断和治疗疾病、促进身体健康、减缓衰老的药物，并揭示药物在体内的命运、药物与体内生物大分子及病原体相互作用的规律。它在人类自身生存、繁衍、提高人口素质的卫生保健工作中起着十分重要的作用，也是人类文明史的一个重要组成部分。发达国家投入大量研究、开发经费，促进制药工业高速发展并使之成为支柱产业，带来了巨大的经济效益。制药工业具有高附加值和高利润，被称之为“朝阳工业”。即使当世界经济处于萧条、不景气时，制药工业仍一枝独秀，蒸蒸日上，原因在于：人类为了健康地生活，社会为了健康地发展，时刻离不开对药物的需求，尤其是对创新的、高效低毒药物的需求永远不会满足。

我国历史悠久，药物的应用可追溯到五六千年以前。尝试自然界的各种物质而发现治疗药物是药物发展的最初阶段，早期的药物学即本草学。随着时间的推移，长期经验积累和升华为理论，逐渐形成了享誉世界的中医学。从 19 世纪开始，随着有机化学和实验医学的发展，药物的研究和发展进入了一个新阶段，科学家从天然产物中分离出了许多有效的化学成分，它们是产生治疗效果的物质基础。进入 20 世纪后，基础医学、电子学、波谱技术等的发展，利用人工合成的化合物及改造天然有效成分的分子结构和从土壤中分离抗生素，使药物学步入了迅猛发展的历史阶段，研制成功的新药成千上万，过去视为“不治之症”的许多疾病已可使用药物得到控制。当时，我国由于贫穷、科技落后，未能抓住发展机遇。解放

后制药工业获得很大发展，满足了人民用药需要，但以仿制为主，未能重视药物的基础与创新研究，以致建国五十多年来，我国研制的创新药物仅占新药研发的2%~3%。我国现已加入WTO，与国际接轨的知识产权保护法规将得到严格实施，国外已有专利的药品将受到严格保护，不可能再无偿仿制。因此，大力加强新药的研究、开发与创新，已成为发展我国药学科学和振兴民族制药工业的当务之急。

鉴于上述情况，化学工业出版社聘请国内药学界著名专家成立编委会，组织出版了这套《新药研究与开发》丛书。丛书的各分册涉及发现新药的理论与应用基础、药物筛选、药物分子设计、组合化学、手性技术及手性药物、新型药物制剂、中草药资源的开发利用、海洋药物资源的开发应用、生物工程药物的开发以及药物评价、新药开发过程及管理、药物经济学的应用等。目的是全面系统地介绍药物创新的理论和思路以及新药研究开发的全过程，充分吸取和借鉴国际上药学前沿的最先进理论与技术方法，以期加快我国新药研究、开发的速度，使我国早日进入制药大国和制药强国之列，源源不断地创制出有知识产权保护的新药。

经出版社和主要编著者的反复讨论与磋商，本套丛书形成了以下几个特色。(1)把创制新药的理论、途径、方法贯穿在新药研究、开发的全过程。各分册之间相互联系，又各有所侧重，尽量减少重复。(2)结合国情，突出了从中药、天然产物中寻找新药的途径，并重视仿生药的研究。(3)把高通量药物筛选、药物分子设计和组合化学结合起来，加速先导化合物的发现与优化。(4)在新药研究开发工作中强调了新药临床评价、制剂研究和药物经济学的重要性。(5)各分册的主编、副主编和作者都是长期从事该领域的研究并卓有成就，积累了丰富的丰富经验，使本书的质量、先进性、前沿性得到了保证。

本套丛书涵盖内容广，适合于从事药物研究、开发的高等院

校、研究机构、医药企业的专业人员和管理人员参考，也可供药学和医学院校的研究生、本科生阅读。

感谢全体作者及出版社编辑为此付出的艰辛劳动和作出的贡献，但愿本套丛书能得到广大药学工作者的喜爱，成为案头必备之书！勿庸讳言，丛书中错误、不足之处在所难免，尚祈多多赐教。



中国医学科学院药物研究所 张均田

2002年8月

前 言

药学科学的进步，依靠药学家对科学的执著追求、勇于开拓和创新，依靠各有关学科提供的新理论、新观念、新技术。药学学科中的一个重要任务是创制有知识产权保护的新药，因为人们对正常、健康生活要素之一的药物，特别是高质量药物的需求是永远不会满足的。少数新药可能是偶然、碰机会获得的，但极大多数新药的研制成功是基于科学前沿的发现或关键技术的突破。正是最前沿、最领先的思维和发现，启发和引导科学家开发出独具特色的新药。如治疗高血压的 ACE 抑制剂，治疗胃溃疡的 H_2 受体拮抗剂，治疗老年痴呆的 γ -分泌酶抑制剂，降低胆固醇的新药洛伐他丁，等等。我国发现的治疟新药青蒿素之所以产生世界影响，仅从化学结构来分析，传统的抗疟药均系含氮杂环化合物，而青蒿素是一种含过氧物的倍半萜化合物。无可否认，我国新药研制工作与世界先进水平有较大差距，随着分子生物学的兴起，药物新靶点已增至数以千计，我国基础研究工作就更加相形见绌。目前科学研究中存在的浮躁、急于求成、低水平重复、创新药物寥若晨星等问题，原因有许多，其中最重要的一条是缺乏坚实的基础研究积累。没有自己的理论、思路 and 长期大量的科学探索，仅跟踪文献或浅尝辄止，怎能跨出“人云也云，亦步亦趋”的禁锢？本书旨在介绍药理学基础研究的一些新进展，为药学科学工作者提供寻找、发现新药的新理论、新靶点、新技术与新模型。

本书共 10 章，重点介绍信使，受体，信号转导途径，衰老、心血管病、糖尿病、肥胖症的理论与治疗，干细胞，血脑屏障与 P-糖蛋白，缺血性预适应，神经可塑性等新领域的研究进展。对以上问题的阐述注意了以下几个原则：一是反映生理和疾病的分子机

制及涉及的各种信使和信号转导途径；二是提供筛选、发现新药的新思路、新靶点和新技术；三是适当介绍自己的研究经验和取得的成果。本书不同于教科书或大型参考书，而是列举若干重要领域，既重视理论阐述，又注意实际应用，使从事新药研究、开发的药学工作者能从中得到启迪，促进我国创新药物的进一步发展。

本书的 10 名编写人员中的 4 名是国内资深药理学家，其余 6 名均在美国著名大学或研究所、知名企业从事药理基础研究或新药发现工作。他们均欣然接受邀请，在繁忙工作之余，广泛收集有关资料并结合自己的研究实践，不吝赐稿，为本书按时付梓做出了贡献。在此我谨向各位编写人员所付出的辛勤劳动表示衷心感谢。本书内容尚欠宽广，错误缺点更在所难免，敬请读者多多赐教。

张均田

2002 年春于北京

内 容 提 要

“新药研究与开发丛书”是化学工业出版社重点策划的一套精品图书。该套书旨在通过对药物创新的基础理论和思路、新药开发的全过程以及在这一过程中开创和应用到的新技术、新工艺等内容全面系统的介绍,为我国在新药研究与开发领域提供创新思路、新方法和新方向。本套丛书由我国著名药理学家张均田先生担任编委会主任,各相关领域科研、教学、产业一线具有权威性的专家学者共同撰写。

《新药发现的药理学基础》共10章,阐述了信使,受体,信号转导途径,衰老、心血管病、糖尿病、肥胖症的理论与治疗,干细胞,血脑屏障与P-糖蛋白,缺血性预适应,神经可塑性等新领域的研究成果与进展。内容紧紧围绕以下几个方面展开:(1)生理与疾病的分子机制及涉及到的各种信使和信号转导途径;(2)筛选、发现新药的新思路、新靶点和新技术;(3)编者研究的经验和成果。10名主要编写人员中4位是国内资深的药理学家,其他6位均是在美国著名大学、研究所或知名企业从事药理基础研究或新药发现工作的专家。本书将他们多年的研究经验和成果总结而成,内容上具有创新性。

本书可供从事基础药理研究和新药开发的技术人员,以及相关药学专业的大专院校师生阅读和参考。

目 录

第 1 章 脑内信使及信号转导途径	1
1.1 脑内信使	1
1.1.1 脑内第一信使至第四信使	1
1.1.2 存在于脑内的四种信号转导途径及其主要功能	4
1.2 学习记忆的神经生化机制及其信号转导途径	8
1.2.1 学习与记忆	8
1.2.2 学习记忆的信号转导途径	11
1.3 神经元凋亡的调控因子和信号转导途径	22
1.3.1 AD 细胞凋亡的几种调节因子	23
1.3.2 神经元凋亡的信号转导途径	28
1.4 应激和抗抑郁治疗的信号转导途径	33
1.4.1 应激与抑郁	33
1.4.2 海马神经元萎缩与抑郁症病理生理学的关系	35
参考文献	40
第 2 章 药物和受体	44
2.1 受体的鉴定标准	45
2.1.1 饱和性	45
2.1.2 亲和性	47
2.1.3 特异性	47
2.1.4 生物学效应	49
2.1.5 具有内源性配体	51
2.1.6 化学本质是蛋白质	51
2.2 受体的类别	51
2.2.1 通道性受体	52

2.2.2	G 蛋白偶联受体	53
2.2.3	催化性受体	56
2.2.4	胞内受体	57
2.3	乙酰胆碱受体	57
2.3.1	N 胆碱受体	58
2.3.2	M 胆碱受体	63
2.4	儿茶酚胺受体	66
2.4.1	多巴胺受体	67
2.4.2	肾上腺素受体	71
2.5	γ -氨基丁酸受体	75
2.5.1	GABA _A 受体	75
2.5.2	GABA _B 受体	79
2.5.3	GABA 受体的激动剂、拮抗剂和调质	80
2.6	甘氨酸受体	82
2.6.1	对土的宁敏感的甘氨酸受体	83
2.6.2	NMDA 受体上的甘氨酸结合位点	84
2.7	兴奋性氨基酸受体	84
2.7.1	向离子性 EAA 受体	86
2.7.2	向代谢性 EAA 受体	97
2.8	具有鸟苷酸环化酶活性的受体	99
2.8.1	心钠素受体——膜结合的鸟苷酸环化酶	100
2.8.2	可溶性鸟苷酸环化酶与一氧化氮	102
2.9	具有酪氨酸蛋白激酶活性的受体	103
2.9.1	胰岛素受体	106
2.9.2	EGF 受体	107
2.10	受体药物的效应	108
2.11	作用于受体的药物分类	112
2.11.1	直接作用激动药	112
2.11.2	间接作用激动药	113
2.11.3	直接作用拮抗药	113

2.11.4 间接作用拮抗药	114
参考文献	114
第3章 抗衰老研究进展	118
3.1 关于衰老的理论	118
3.1.1 表现人类衰老症状的基因改造小鼠模型	119
3.1.2 氧化应激和衰老	120
3.1.3 胰岛素样信号通路和衰老	130
3.2 各种抗衰老干预和抗衰老药物	147
3.2.1 历史回顾	147
3.2.2 对抗衰老的基本策略	148
参考文献	155
第4章 血流、血压及其相互作用在血管疾病的发生及对 新药研究的影响	160
4.1 血流动力学的实验模型及其应用	160
4.1.1 血流动力学的机械因素, 它们的相互作用以及 实验性模型和装置	160
4.1.2 灌注系统在研究内皮细胞信号传导通路的应用	169
4.2 血流动力学信号传导的机制	172
4.2.1 一氧化氮 (NO) 和内皮细胞衍生的一氧化氮 合成酶 (eNOS)	173
4.2.2 机械刺激与蛋白激酶 B 信号通路	174
4.2.3 NO 和超氧化物关系	175
4.2.4 局部黏附激酶 (pp125 ^{FAK}) 等的苏氨酸磷 酸化	177
4.3 血流动力学异常与疾病及寻找新药的思路	178
4.3.1 动脉粥样硬化的病理发生	179
4.3.2 血流动力学与疾病, 新药研究的出发点	182
参考文献	187
第5章 干细胞	196
5.1 干细胞的定义及基本概念	196

5.2	胚胎干细胞	198
5.2.1	胚胎干细胞保持未分化状态的原因	198
5.2.2	体外实现 ES 细胞的定向分化的可能性	198
5.2.3	人类胚胎干细胞	199
5.2.4	小鼠或人类 ES 细胞的体外培养	200
5.3	成体干细胞	201
5.3.1	成体干细胞与胚胎干细胞的相似性	203
5.3.2	成体干细胞与胚胎干细胞的区别	203
5.4	神经组织的干细胞	204
5.4.1	成年脑内的干细胞	205
5.4.2	胎脑中的干细胞	206
5.4.3	神经嵴干细胞	206
5.4.4	胶质干细胞	208
5.4.5	神经干细胞调控因子	210
5.4.6	神经干细胞研究中尚未解决的问题	210
5.5	存在于骨髓和血液中的干细胞	212
5.5.1	造血干细胞	212
5.5.2	骨髓基质细胞	215
5.6	其他组织中的干细胞	215
5.6.1	内皮祖细胞	215
5.6.2	骨骼肌干细胞	216
5.6.3	位于皮肤和消化系统的上皮祖细胞	217
5.6.4	胰脏干细胞和肝脏干细胞	217
5.7	人类干细胞的临床应用前景	218
5.7.1	肿瘤研究	218
5.7.2	神经功能紊乱、衰老、中风和脊髓损伤	219
5.7.3	心脏疾患	221
5.7.4	糖尿病和肝肾衰竭	221
5.7.5	免疫缺陷病	222
5.7.6	HIV/AIDS	222

5.7.7 烧伤治疗	223
5.7.8 视网膜退化症的治疗	223
5.7.9 基因研究	224
5.8 干细胞研究中尚未解决的问题	224
参考文献	225
第 6 章 缺血性预处理的机制及药理学研究	231
6.1 预处理 (preconditioning) 的概念	231
6.2 预处理的形成机制	233
6.2.1 腺苷	233
6.2.2 ATP 敏感性钾通道	237
6.2.3 蛋白激酶 C	242
6.2.4 活性氧自由基及一氧化氮	245
6.2.5 其他参与缺血性预处理的物质	249
6.2.6 基因转录因子	249
6.3 针对心脏预处理的药理学实践	253
6.3.1 MLA	254
6.3.2 3-NPA	254
参考文献	256
第 7 章 突触可塑性: LTP 和 LTD	259
7.1 胞内 Ca^{2+}	259
7.2 兴奋性谷氨酸受体	262
7.2.1 NMDA 受体和 AMPA 受体	262
7.2.2 KA	264
7.2.3 mGluRs	265
7.3 蛋白磷酸化与脱磷酸化	268
7.3.1 蛋白磷酸化对离子通道的调节作为 E-LTP 机制之一	268
7.3.2 蛋白激酶对基因表达的调节是 L-LTP 的 机制之一	273
7.3.3 PKC 在小脑 LTD 中的作用	275

7.3.4 海马 LTD 中的蛋白磷酸酯酶	275
7.4 突触可塑性的神经营养因子学说	276
7.4.1 BDNF 在海马 LTP 和 LTD 中的作用	276
7.4.2 BDNF 和 NGF 在视皮层 LTP 中的作用	277
7.5 树突内蛋白合成	278
参考文献	279
第 8 章 血脑屏障与 P-糖蛋白	288
8.1 血脑屏障的结构和功能	290
8.2 P-糖蛋白的一般特性	291
8.2.1 P-糖蛋白基因及其组织分布	291
8.2.2 P-糖蛋白的底物及其逆转剂	292
8.2.3 P-糖蛋白的药物转运与 ATPase 的活性	295
8.3 血脑屏障上的 P-糖蛋白及其作用	297
8.3.1 P-gp 在 BBB 上的表达	297
8.3.2 BBB 上 P-gp 作用的研究	298
8.4 P-gp 与凋亡和谷氨酸	302
8.5 P-gp 逆转剂的应用前景	303
参考文献	304
第 9 章 抗糖尿病药的研究思路与方法	309
9.1 概述	309
9.2 现代研究概况	309
9.2.1 遗传因素	309
9.2.2 环境因素	310
9.2.3 治疗策略	311
9.3 抗糖尿病药的研究动向、思路及方法	312
9.3.1 多肽类	312
9.3.2 口服抗糖尿病药物	315
参考文献	322
第 10 章 肥胖症和抗肥胖药物的研究	324
10.1 概述	324