

药理学 理论与实践

王建行等◎著

药理学理论与实践

王建行等◎著

图书在版编目 (C I P) 数据

药理学理论与实践 / 王建行等著. — 长春 : 吉林科学技术出版社, 2018. 6

ISBN 978-7-5578-4378-6

I. ①药… II. ①王… III. ①药理学 IV. ①R96

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第094485号

药理学理论与实践

著	王建行等
出版人	李 梁
责任编辑	赵 兵 张 卓
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司
幅面尺寸	185mm×260mm
字 数	231千字
印 张	12
印 数	650册
版 次	2019年3月第2版
印 次	2019年3月第2版第1次印刷

出 版	吉林科学技术出版社
发 行	吉林科学技术出版社
地 址	长春市人民大街4646号
邮 编	130021
发行部电话/传真	0431-85651759
储运部电话	0431-86059116
编辑部电话	0431-85677817
网 址	www.jlstp.net
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

书 号	ISBN 978-7-5578-4378-6
定 价	50.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

前言

随着社会经济的飞速发展，医药科技不断进步，极大地推动了临床药学的发展，新药物及新制剂的不断上市，也极大地丰富了临床药学的内容。为了顺应时代变化，更好地指导医疗、药学等方面的实际工作，进一步满足医药工作者的实际临床需求，编者结合自身丰富的药学经验，并参考国家颁布的药事法规文件、临床诊治指南和国内外相关文献，取精去糙，合著此书。

本书内容力求严谨准确、科学实用，尽可能做到全面覆盖，重点突出，既体现理论的完整性，又强调实践的系统性，详细介绍了药理学基础、呼吸系统疾病用药、循环系统疾病用药、消化系统疾病用药、神经退行性疾病用药、糖尿病用药、血脂异常用药及调节水、电解质及酸碱平衡药物等内容。本书编写中坚持先进性、可读性的原则，力求创新，打造精品，希望能为广大医药同仁提供参考和帮助。

由于编写内容较多，时间紧促，尽管在编写的过程中我们反复校对、多次审核，但书中难免有不足和疏漏之处，望各位读者不吝赐教，提出宝贵意见，以便再版时修订，谢谢。

编者

2018年6月

目 录

第一章 药理学	1
第一节 药理学概述	1
第二节 药物效应动力学	2
第三节 影响药物作用的因素	14
第二章 呼吸系统疾病用药	17
第一节 祛痰药	17
第二节 镇咳药	26
第三章 循环系统疾病用药	32
第一节 钙拮抗剂	32
第二节 治疗慢性心功能不全的药物	48
第四章 消化系统疾病用药	56
第一节 胃肠解痉药	56
第二节 助消化药	66
第五章 神经退行性疾病用药	68
第一节 抗震颤麻痹药	68
第二节 影响脑血管、脑代谢及促智药	81
第六章 糖尿病用药	92
第一节 1 型糖尿病	92
第二节 2 型糖尿病	101
第七章 血脂异常用药	154
第一节 羟甲戊二酰辅酶 A (HMG - CoA) 还原酶抑制剂 (他汀类)	154
第二节 烟酸类	173
第三节 胆固醇吸收抑制剂	178
第四节 胆酸螯合剂	180
第五节 普罗布考	181
第八章 调节水、电解质及酸碱平衡药物	184
第一节 电解质平衡调节药	184
第二节 酸碱平衡调节药	189
参考文献	193

第一章

药理学

第一节 药理学概述

一、药理学的性质与任务

药理学的英文 pharmacology 一词，由希腊文字 pharmakon（药物、毒物）和 logos（道理）缩合演变而成。顾名思义，药理学就是研究药物与机体相互作用及其作用规律的学科，其研究的主体是药物。

药物指能改变或查明机体生理功能和病理状态，用于预防、诊断、治疗疾病的物质。

药品与药物的区别：药品是指经过国家药品监督部门审批，允许其生产销售的药物，即已获得商品属性的药物，不包括正在上市前临床试验中的药物。而药物不一定经过审批，也不一定市面上有售。《中华人民共和国药品管理法》第 102 条关于药品的定义：药品是指用于预防、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，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等。

药物与毒物：在一定条件下，较小剂量就能够对生物体产生毒性作用或使生物体出现异常反应的化学物质称为毒物（toxicant）。毒物的概念是相对的，药物与毒物难以严格区分，任何药物剂量过大或用药时间过长都可能产生毒性反应。毒理学（toxicology）是研究外源性化学物质及物理和生物因素对机体的有害作用及作用机制的应用学科，也属于药理学范畴。

药理学的学科任务是为阐明药物作用机制、改善药物质量、提高药物疗效、开发新药、发现药物新用途并为探索细胞生理生化及病理过程提供实验和理论依据；在正确用药、提高药物防病治病效果、促进医药学发展及协同其他生物学科阐明生命活动基本规律等方面，具有重要的作用；在药理学科学的理论指导下进行临床实践，在实验研究的基础上丰富药理学理论。药理学既是基础医学与临床医学的桥梁学科，也是医学与药学之间的桥梁学科。

药理学与临床药理学：近年来逐渐发展而设立临床药理学是以临床患者为研究和服务对象的应用科学，其任务是将药理学基本理论转化为临床用药技术，即将药理效应转化为实际疗效，是基础药理学的后继部分。

二、药理学研究方法与内容

药理学研究方法是实验性的，即在严格控制的条件下观察药物对机体或病原体的作用规律并分析其客观作用原理。药物的研究和应用除了要尊重科学规律，还要依照法律、法规和相关指导原则的规定，以保障人们的生命健康。

药理学研究内容：不仅要阐明药物对人体与病原体的作用和作用机制；而且要研究人体与病原体对药物的反作用（药物的体内过程），前者属于药物效应动力学（pharmacodynamics）的范畴，后者属于药物代谢动力学（pharmacokinetics）的范畴。

（王建行）

第二节 药物效应动力学

药物效应动力学（pharmacodynamics），简称药效学，是研究药物对机体作用及作用机制的科学。即研究药物对机体的影响，包括药物给机体带来的治疗效应（疗效）或者非预期甚至不好的作用（副作用、毒性作用等）。

药效学的研究内容包括药物与作用靶位之间相互作用所引起的生物化学、生理学和形态学变化，药物作用的全过程和分子机制（药物作用、药理效应和药物作用机制）；药物作用的二重性（治疗作用和不良反应）；药物的效应关系（量效关系、构效关系和时效关系）；以及对药物的安全性评价。药效学的研究为临床合理用药、避免药物不良反应和新药研究提供依据，在促进生命科学发展中发挥着重要作用。

一、药物作用和药理效应

药物作用（drug action）是指药物与机体生物大分子相互作用所引起的初始作用，是动因，有其特异性（specificity）。特异性指药物能与人体内相应的作用靶位（如受体）结合，从而产生特定的生理效应。

药理效应（pharmacological effect）是药物引起机体生理、生化功能的继发性改变，是药物作用的具体表现，对不同脏器有其选择性（selectivity）。选择性指药物对某组织、器官产生明显的作用，而对其他组织、器官作用很弱或几无作用。

通常药理效应与药物作用互相通用，但当两者并用时，应体现先后顺序，即两者的因果关系，药物作用是因，药理效应是药物作用的结果。以肾上腺素升高血压为例，说明药物作用与药理效应的关系，如图 1-1 所示。

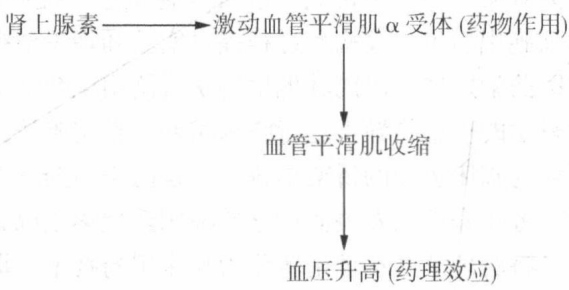


图 1-1 药物作用与药理效应关系

药理效应的基本类型：机体功能的提高称为兴奋（excitation）、亢进（hyperfunction），功能的降低称为抑制（inhibition）、麻痹（paralysis）。过度兴奋转入衰竭（failure），是另外一种性质的抑制。近年来随着生命科学的迅速发展，能使细胞形态与功能发生质变的药物引起注意，例如某些物质可以诱发细胞癌变。

药物作用特异性强的药物不一定产生选择性高的药理效应，两者不一定平行。例如阿托品特异性阻断 M 胆碱受体，但其药理效应选择性并不高，由于 M 胆碱受体的广泛分布，阿托品对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经功能都有影响，而且有的表现为兴奋效应，有的表现为抑制效应。作用特异性强及（或）效应选择性高的药物应用时较有针对性，副作用较少。反之，效应广泛的药物不良反应较多。但广谱药物在多种病因共存或诊断未明时选用也有其方便之处，例如广谱抗生素、广谱抗心律失常药等。

药物作用的方式：①局部作用和吸收作用：局部作用指在给药部位发生作用，几无药物吸收，如乙醇、碘酒对皮肤黏膜表面的消毒作用；吸收作用又称全身作用，指药物经吸收入血，分布到机体有关部位后再发挥作用。②直接作用和间接作用：直接作用指药物与器官组织直接接触后所产生的效应；间接作用又称继发作用，指由药物的某一作用而引起的另一作用，常常通过神经反射或体液调节引起。洋地黄的直接作用是兴奋心肌，加强心肌收缩力，改善心力衰竭症状，而随之产生的利尿、消肿等则属继发作用。

药理效应与治疗效果（简称疗效，therapeutic effect），两者并非同义词，例如具有扩张冠脉效应的药物不一定是抗冠心病药，抗冠心病药也不一定都会取得缓解心绞痛临床疗效，有时还会产生不良反应（adverse reaction），这就是药物效应的二重性：药物既能治病也能致病。

二、药物作用的二重性

1. 药物的治疗作用 指患者用药后所引起的符合用药目的的作用，有利于改善患者的生理、生化功能或病理过程，使机体恢复正常。根据药物所达到的治疗效果分为对因治疗、对症治疗和补充治疗或替代治疗。

对因治疗（etiological treatment）用药目的在于消除原发致病因子，彻底治愈疾病称为对因治疗，或称治本，例如抗菌药物清除体内致病菌。

对症治疗（symptomatic treatment）用药目的在于改善症状称为对症治疗，或称治标。对症治疗未能根除病因，但在诊断或病因未明时，对暂时无法根治的疾病却是必不可少的。在某些重危急症如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时，对症治疗可能比对因治疗更为迫切。

补充治疗（supplement therapy）用药目的在于补充营养物质或内源性活性物质的不足，可部分起到对因治疗的作用，急则治其表，缓则治其本，但需注意病因。或者作为替代治疗（replacement therapy），如肾衰竭患者的透析治疗。

2. 药物的不良反应 凡是不符合用药目的并给患者带来不适或痛苦的反应统称为药物的不良反应（adverse drug reaction, ADR）。多数 ADR 是药物固有效应的延伸，在一般情况下是可以预知的，但不一定可以避免。少数较严重的 ADR 较难恢复，称为药源性疾病（drug induced disease），例如庆大霉素引起神经性耳聋。根据治疗目的，用药剂量大小或不良反应严重程度，分为以下方面。

副作用 (side reaction): 指药物在治疗剂量时, 出现的与治疗目的无关的不适反应。这与药理效应选择性低有关, 当某一效应用作治疗目的时, 其他效应就成为副作用。例如阿托品用于解除胃肠痉挛时, 将会引起口干、心悸、便秘等副作用。副作用是在常用剂量下发生的, 一般不太严重, 但是难以避免。

毒性反应 (toxic reaction): 指在剂量过大或蓄积过多时发生的危害性反应, 一般比较严重, 但是可以预知也是应该避免发生的 ADR。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限度的, 过量用药会增加临床治疗风险。急性毒性反应多损害循环、呼吸及神经系统功能, 慢性毒性反应多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌 (carcinogenesis)、致畸胎 (teratogenesis)、致突变 (mutagenesis) 的三致反应也属于慢性毒性范畴。

后遗效应 (residual effect): 是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时仍残存的药理效应。例如长期应用肾上腺皮质激素, 停药后肾上腺皮质功能低下, 数月内难以恢复。

停药或撤药反应 (Withdrawal reaction): 指长期服用某些药物, 突然停药后原有疾病的加剧, 又称反跳现象 (rebound phenomenon)。例如长期服用可乐定降血压, 停药次日血压将回升。

继发反应 (secondary reaction): 指由于药物的治疗作用引起的不良后果。如长期应用广谱抗菌药物导致的二重感染。

变态反应 (allergic reaction): 指机体受药物刺激所发生的异常免疫反应, 可引起机体生理功能障碍或组织损伤, 也称过敏反应 (hypersensitive reaction)。常见于过敏体质患者。临床表现各药不同, 各人也不同。反应性质与药物原有效应无关, 用药理拮抗药解救无效。反应严重度差异很大, 与剂量无关, 从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制、肝肾功能损害、休克等。可能只有一种症状, 也可能多种症状同时出现。停药后反应逐渐消失, 再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身, 可能是其代谢物, 也可能是药剂中杂质。青霉素类抗生素临床用药前常做皮肤过敏试验, 但仍有少数假阳性或假阴性反应。可见这是一类非常复杂的药物反应。

特异质反应 (idiosyncratic reaction): 指某些药物可使少数患者出现特异质的不良反应, 与遗传有关, 属于遗传性生化缺陷。反应性质也可能与常人不同, 但与药物固有药理作用基本一致, 反应严重度与剂量成比例, 药理拮抗药救治可能有效。这种反应不是免疫反应, 故不需预先敏化过程。现在知道这是一类药理遗传异常所致的反应, 例如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD) 缺乏的患者, 服用磺胺类药物会引起溶血反应。

药物耐受 (drug tolerance): 指机体对药物反应的一种适应性状态和结果。当反复使用某种药物时, 机体对该药物的反应性减弱, 效价降低; 为达到与原来相等的反应性和药效, 就必须逐步增加用药剂量, 这种叠加和递增剂量以维持药效作用的现象, 称药物耐受。对于化疗药物, 则存在病原体产生耐受的问题, 称为耐药性 (drug resistance) 或抗药性。

药物依赖 (drug dependence): 又称药瘾 (drug addiction), 是指对药物强烈的渴求。患者为了谋求服药后的精神效应以及避免断药而产生的痛苦, 强制性地长期连续或周期性地服用。

WHO 对药物不良反应的定义是: 正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理功能时出现有害的或与用药目的无关的反应。药物不良反应按与其正常药理作用有无关联

而分为 A、B 两类。

A 型又称剂量相关的不良反应。该反应为药理作用增强所致，常和剂量有关，可以预测，发生率高而病死率低。临床上出现药物副作用、毒性反应、过度效应、撤药反应、继发反应等皆属 A 型 ADR。

B 型又称剂量不相关的不良反应。是和药理作用无关的异常反应。一般与剂量无关，难以预测，发生率低而病死率高，如药物变态反应和特异质反应，属 B 型 ADR。

1998 年以后，WHO 又细划了药物不良反应，除 A、B 型外，又增加了 C 型（迟发不良反应）、D 型（时间不良反应）、E 型（停药型）、F 型（治疗意外失败型）。

三、药物的效应关系

药物的效应取决于三种关系：量效关系、构效关系和时效关系。

1. 量效关系（dose - effect relationship） 在一定范围内，药理效应的强弱与单位时间内药物剂量大小或浓度高低呈一定的关系，即剂量 - 效应关系，简称量效关系。

2. 量效曲线（dose - effect curve） 以药理效应为纵坐标，药物剂量或浓度为横坐标做图得量效曲线，如以药物的效应（E）为纵坐标，药物的剂量或浓度（C）为横坐标作图，则得到直方双曲线；如将药物浓度或剂量改用对数值（logC）作图，则呈典型的 S 形曲线，见图 1 - 2A。

定量阐明药物的剂量（浓度）与效应之间的关系，有助于了解药物作用的性质，为临床用药提供参考。药理效应是连续增减的量变，可用具体数量或最大反应的百分数表示的，称为量反应（quantitative response），如血压、心率、血糖浓度等，其研究对象为单一的生物单位。如果药理效应表现为反应性质的变化，而不是随着药物剂量或浓度的增减呈连续性量的变化，则称为质反应（qualitative response），其反应只能用全或无、阳性或阴性表示，如存活与死亡、惊厥与不惊厥等，其研究对象为一个群体。量效曲线以累加阳性率与剂量（或浓度）作图，也呈 S 形曲线，如图 1 - 2B。

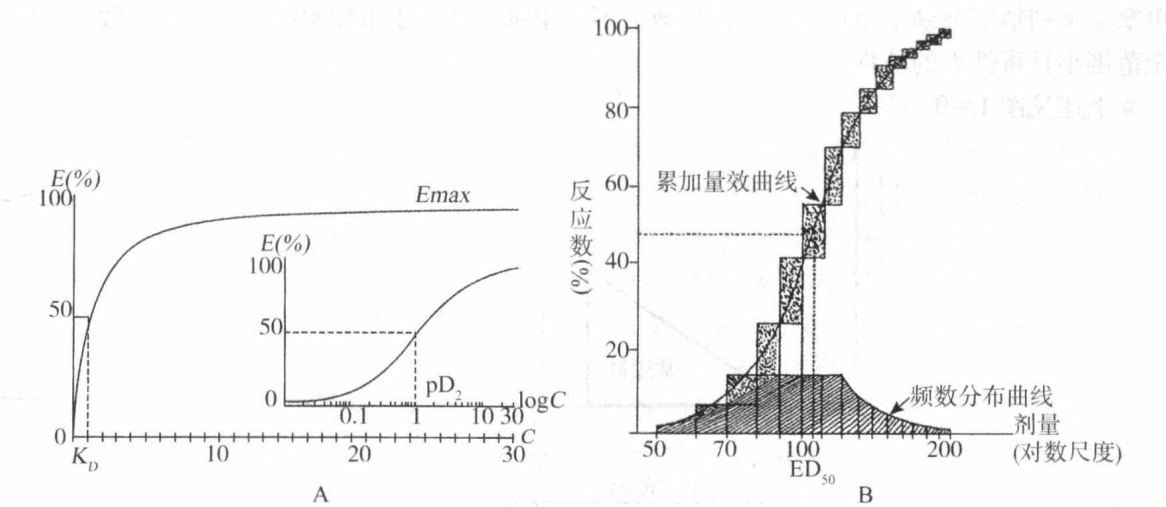


图 1 - 2 药物作用的量效关系曲线

A. 药物作用量反应的量效关系曲线（E 效能；C 浓度；Emax 最大效应；KD 药物与受体的结合能力；亲和力指数 $pD_2 = -\log K_D$ ）；B. 药物作用质反应的累加量效关系曲线 ED_{50} 半数有效剂量

量效曲线在药理学上有重要意义，分析 S 形量效曲线，可解释如下概念。

(1) 最小有效量 (minimum effective dose)：药物产生效应的最小剂量，亦称阈剂量 (threshold dose)。

(2) 最小有效浓度 (minimum effective concentration)：药物产生效应的最小浓度，亦称阈浓度 (threshold concentration)。

(3) 半数有效量 (median effective dose, ED_{50})：在量反应中是指能引起 50% 最大反应强度的药物剂量；在质反应中是指引起 50% 实验动物出现阳性反应的药物剂量。量效曲线在 50% 效应处的斜率最大，故常用半数有效量计算药物的效应强度。半数有效量常以效应指标命名，如果效应指标为死亡，则称为半数致死量 (median lethal dose, LD_{50})。

(4) 半数有效浓度 (median effective concentration, EC_{50})：在量反应中是指能引起 50% 最大反应强度的药物浓度，在质反应中指引起 50% 实验对象出现阳性反应时的药物浓度。

(5) 中毒量 (toxic dose, TD) 和最小中毒量 (minimum toxic dose)：分别为引起中毒的剂量和引起中毒的最小剂量。

(6) 极量 (maximum dose) 和致死量 (lethal dose)：分别为最大治疗剂量和引起死亡的剂量。

(7) 治疗指数 (therapeutic index, TI) 和安全范围 (margin of safety, MOS)：表示药物安全性的两个指标。治疗指数一般常以药物的 LD_{50} (临床用 TD_{50}) 与 ED_{50} 的比值称为治疗指数用以表示药物的安全性，药物的 ED_{50} 越小， LD_{50} (或 TD_{50}) 越大说明药物越安全。当药物的量效曲线与其剂量毒性曲线不平行，则 TI 值不能完全反映药物的安全性，此时，需要采用安全范围来表示药物的安全性。安全范围以 LD_5 (临床用 TD_5) 与 ED_{95} 值或 LD_1 (临床用 TD_1) 与 ED_{99} 之间的距离表示药物的安全性。药物安全范围越窄，用药越不安全，有的药物安全范围为负值 (ED_{95} 与 LD_5 或 TD_5 相互重叠)，说明该药极易中毒。

(8) 治疗窗 (therapeutic window)：一般来说，药物剂量在安全范围内不会发生严重毒性反应。近年来提出“治疗窗”的概念，指疗效最佳而毒性最小的剂量范围，比安全范围更窄。下列情况须确定治疗窗：①药理效应不易定量；②用于重症治疗，不允许无效；③安全范围小且毒性大的药物。

上述见图 1-3。

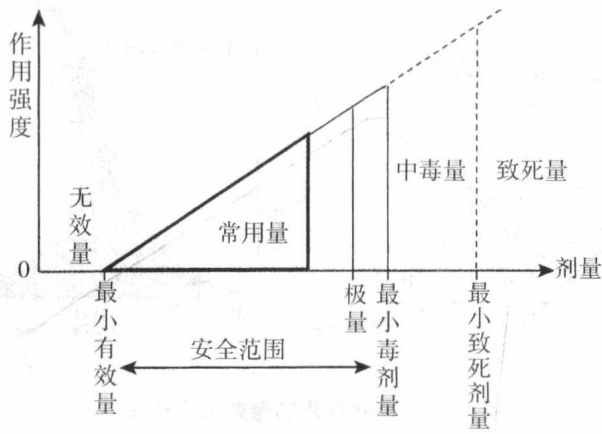


图 1-3 剂量与药物作用关系

(9) 效能 (efficacy): 也称最大效应 (maximum effect, E_{max}), 指药物随着剂量或浓度的增加, 效应也相应增加, 当剂量增加到一定程度时再增加剂量或浓度其效应不再继续增强时的药理效应, 即药物产生最大效应的能力。具有高效能的完全激动药 (full agonist) 占领很少部分受体可产生很大效应; 具有低效能的部分激动药 (partial agonist) 或拮抗药 (antagonist), 即使占领极大部分受体, 仅能产生较小或不产生效应。

(10) 效价强度 (potency): 能引起等效反应的药物相对浓度或剂量, 其值越小则效价强度越大。药效性质相同的两个药物的效价强度进行比较称为效价比, 如 10mg 吗啡的镇痛作用与 100mg 哌替啶的镇痛作用强度相当, 则吗啡的效价强度为哌替啶的 10 倍。

效能与效价强度, 是比较同类药物作用强弱的两个指标, 评价一个药物需从效能与效价强度两个方面分析。药物的效能取决于药物本身的内在活性和药理作用特点。以利尿药呋塞米和环戊噻嗪为例, 呋塞米的效能为每日能排出钠 250mmol/L, 而环戊噻嗪的效能为每日能排出钠 160mmol/L, 按效能呋塞米大于环戊噻嗪, 约为环戊噻嗪的 1.5 倍; 呋塞米每日排出钠 100mmol/L 时需要 35mg, 而环戊噻嗪只需用 0.4mg, 呋塞米和环戊噻嗪产生等效效应的剂量比为 88 (35/0.4), 因此, 按效价强度环戊噻嗪是呋塞米的 88 倍。临床上选用产生同种药理效应的药物时, 当然希望选用高效能的药物。高效能药物产生的疗效是低效能药物无论多大剂量也不能产生的。就呋塞米和环戊噻嗪的利尿作用而言, 虽然环戊噻嗪的效价强度大于呋塞米, 但其利尿效能却比呋塞米弱。当然高效能药物与低效能药物的适用范围和适应证也不同。如环戊噻嗪用于轻度水肿, 而呋塞米用于严重水肿、急性肺水肿、脑水肿和急性肾衰竭。

3. 量效关系也与下述因素相关 如下所述。

(1) 量效关系与个体差异 (individual variability), 药物效应的各种数据带有群体均值的性质, 但人体对药物的反应存在着个体差异, 有的差异甚至很大。例如, 有的人对小剂量某种药物即产生强烈反应, 称为高敏性, 而有的人则需很大剂量才能产生反应, 称为高耐受性, 还有人药物的反应与常人有着质的不同, 称为特异质。对个体差异大而且安全范围窄的药物应实行剂量 (或用药方案) 个体化。个体差异表现为两种情况: 一是达到同样效应时不同患者需药剂量不同; 二是用同等剂量时不同患者的效应不同。

(2) 量效关系与连续用药, 就同一个体而言, 有些药物连续使用可产生耐受性, 药量需不断加大, 有的药物则形成依赖性。仅仅是心理或精神上的依赖性称习惯性; 有的药物如麻醉性镇痛药、某些中枢兴奋药, 能形成生理或功能上的依赖, 即有成瘾性, 停用则出现戒断症状。后一种情况已成为严重的社会问题, 故对这些药品应严格控制, 避免滥用。

(3) 量效关系与药物剂型和给药途径, 不同剂型可影响量效关系, 这是因为个体使用不同剂型, 药物实际吸收进入血液循环的药量不同, 即人体对药物的生物利用度不同。同种药物的同一剂型, 由于生产工艺、配方、原料质量的差别, 不同厂家的产品即使所含药物的标示量相同, 其效应也可能不同, 称之为相对生物利用度不同, 这是当前较普遍的问题, 应引起注意。此外, 随着药学的发展, 出现了一些新的剂型, 如缓释制剂和控释制剂等, 影响药物的起效、达峰和维持时间, 当然也影响量效关系。不同的给药途径也可影响量效关系, 因为不同的给药途径, 药物的生物利用度不同。

4. 构效关系 (structure activity relationship, SAR) 是指药物或其他生理活性物质的化学结构与其生理活性之间的关系, 是药物化学的主要研究内容之一。最早期的构效关系研究

以直观的方式定性推测生理活性物质的结构与活性的关系,进而推测靶酶活性位点的结构和设计新的活性物质结构。随着信息技术的发展,以计算机为辅助工具的定量构效关系(quantitative structureactivity relationship, QSAR)成为构效关系研究的主要方向, QSAR 也成为药物设计的重要方法之一。

非特异性结构药物和特异性结构药物:根据药物的化学结构对生物活性的影响程度,宏观上将药物分为非特异性结构药物和特异性结构药物。前者的生物活性与结构的关系主要是由这些药物特定的理化性质决定的。而多数药物,其化学结构与活性相互关联,药物一般通过与机体细胞上的受体结合然后发挥药效,这类药物的化学反应性、官能团分布、分子的外形和大小及立体排列等都必须与受体相适应。即药物对受体的亲和力及其内在活性是由药物的化学结构决定的。如拟胆碱药物的化学结构与乙酰胆碱相似,都有季铵或叔胺基团。

构效关系没有普遍规律,自从 Hansch 提出用回归方程表示构效关系以来,定量构效关系的研究发展迅速,而将化合物的量子化学指数和分子连接性指数等引入到 Hansch 方程中,使药物的定量构效关系研究更趋成熟。1990 年以后,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,基于结构的药物设计逐渐取代了定量构效关系在药物设计领域的主导地位。

在另一些情况下,相似的化合物也可具有相反或拮抗作用。这是由于这些药物虽然能与受体结合,但没有内在活性,同时还阻碍了激动药与受体的结合,因此具有对抗作用。如去甲肾上腺素的同系物中,如果氮原子上的取代基逐渐增大,虽然与受体仍有亲和力,但其内在活力随碳原子数目的增加而逐渐降低,其作用也就由激动变为拮抗。

光学异构体 (optical isomerism):指分子结构完全相同,物理化学性质相近,但旋光性不同的物质。凡含有不对称碳原子的化合物就有光学异构体,在其两个对映体中,只有一个能与特定受体的分子相吻合。有的药物,其左旋体与右旋体的药理作用可完全不同,如奎尼丁为奎宁的右旋体,但奎尼丁为抗心律失常药而奎宁则为抗疟药。

药物的理化性质对药物的吸收与分布影响很大。药物结构中不同官能团的改变可使整个分子的理化性质、电荷密度等发生变化,进而影响或改变药物与受体的结合,影响药物在体内的吸收和转运,最终影响药物的药效,有时甚至会产生药物不良反应。因为不论是吸收还是分布,药物都必须借助主动或被动转运,越过重重生物膜的障碍。药物的油水分配系数与电离度等理化性质是决定其能否被动扩散通过生物膜的关键。离子化的物质亲水性很强,极易溶于水而难以溶于脂,因此不易透过生物膜。反之非离子化的物质亲脂性强,易溶于脂而难溶于水,易于通过生物膜。

5. 时效关系 (time - effect relationship) 指药物进入人体后在不同时间内,其呈现的效应亦不同,这种时间与效应的关系称为时效关系。以横坐标为给药后时间,纵坐标为药物效应,根据给药后产生的药效随时间的变化(时效关系)绘制出的曲线,称时效曲线 (time - effect curve) (图 1-4)。

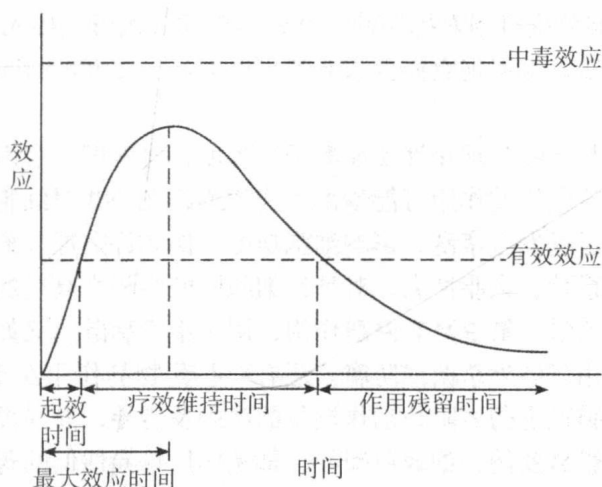


图 1-4 时效关系曲线示意图

四、药物作用的机制

药物效应多种多样,是不同药物分子与机体不同靶细胞间相互作用的结果。药理效应是机体细胞原有功能水平的改变,从药理学角度来说,药物作用机制要从细胞功能方面去探索。

(1) 理化反应:抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病,甘露醇在肾小管内提升渗透压而利尿等,分别是通过简单的化学反应及物理作用而产生的药理效应。

(2) 参与或干扰细胞代谢:补充生命代谢物质以治疗相应缺乏症的药物很多,如铁盐补血、胰岛素治疗糖尿病等。有些药物化学结构与正常代谢物非常相似,掺入代谢过程却往往不能引起正常代谢的生理效果,实际上导致代谢抑制或阻断,称为伪品掺入也称抗代谢药。例如氟尿嘧啶结构与尿嘧啶相似,掺入肿瘤细胞 DNA 及 RNA 中可干扰蛋白合成而发挥抗肿瘤作用。

(3) 影响生理物质转运:很多无机离子、代谢物、神经递质、激素在体内主动转运需要载体参与。干扰这一环节可以产生明显药理效应。例如利尿药抑制肾小管 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换而发挥排钠利尿作用。

(4) 对酶的影响:酶的品种很多,在体内分布极广,参与所有细胞生命活动,而且极易受各种因素的影响,是药物作用的一类主要对象。多数药物能抑制酶的活性,如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶,奥美拉唑不可逆性抑制胃黏膜 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶(抑制胃酸分泌)。尿激酶激活血浆纤溶酶原,苯巴比妥诱导肝微粒体酶,解磷定能使被有机磷酸酯抑制的胆碱酯酶复活,而有些药本身就是酶,如胃蛋白酶。

(5) 作用于细胞膜的离子通道:细胞膜上无机离子通道控制 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 等离子跨膜转运,药物可以直接对其产生作用,而影响细胞功能。

(6) 影响核酸代谢:核酸(DNA 及 RNA)是控制蛋白质合成及细胞分裂的生命物质。许多抗肿瘤药是通过干扰肿瘤细胞 DNA 或 RNA 代谢过程而发挥疗效的。许多抗菌药物,如喹诺酮类也是作用于细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应的。

(7) 影响免疫机制:除免疫血清及疫苗外,免疫增强药(如左旋咪唑)及免疫抑制药

(如环孢霉素)通过影响免疫机制发挥疗效。某些免疫成分也可直接入药。

根据药物作用的性质,可以把它们分为非特异性(nonspecific action)和特异性(specific action)两大类。

非特异性作用一般与药物的理化性质如离子化程度、溶解度、表面张力等有关,而与药物的化学结构关系不大。它们的作用可能是由于药物累积在一些对细胞功能有重要作用的部位上,导致一系列代谢过程发生紊乱,影响细胞功能。例如许多烃、烯、醇、醚等化合物由于具有较高的油水分配系数,亲脂性大,对神经细胞膜的脂相有高度的亲和力,因而可能抑制神经细胞的功能,如乙醚、氟烷具有麻醉作用,用于手术麻醉。又如消毒防腐药对蛋白质的变性作用,因此只能用于体外杀菌或防腐。还有一些药物的作用在于改变细胞膜兴奋性,但不影响其静息电位。膜稳定药可阻止动作电位的产生及传导,如局部麻醉药,某些抗心律失常药等,反之,称为膜易变药,如藜芦碱等,都是作用特异性低的药物。

特异性作用则不然,和药物的分子整体结构有密切关系,包括基本骨架、活性基团、侧链长短及立体构形等因素。凡是有相同有效基团的药物,一般都有类似的药理作用。有效基团的改变或消失,往往能使药物的作用强度或作用性质发生很大的变化。绝大多数药物的作用都属于这一类,引起的效应是药物与机体大分子组分(作用靶点)相互作用的结果。

药物作用靶点类型多样,研究表明蛋白质、核酸、酶、受体等生物大分子不仅是生命的基础物质,有些也是药物的作用靶点。现有药物中,以受体为作用靶点的药物超过50%,是最主要和最重要的作用靶点;以酶为作用靶点的药物占20%之多,特别是酶抑制药,在临床用药中具有特殊地位;以离子通道为作用靶点的药物约占6%;以核酸为作用靶点的药物仅占3%;其余近20%药物的作用靶点尚待研究中。

药物的作用靶点不仅为揭示药物的作用机制提供了重要信息和入门途径,而且对新药的开发研制、建立筛选模型、发现先导化合物,也具有特别意义。例如,第一个上市的 H_2 受体拮抗药西咪替丁,在极短的时间内就成为治疗胃溃疡的首选药物;第一个用于临床的3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制药洛伐他汀,对杂合子家族性高胆固醇血症、多基因性高胆固醇血症、糖尿病或肾病综合征等各种原因引起的高胆固醇均有良好的作用,促进了此类药物的发展。上述实例表明,药物的作用靶点一旦被人们认识和掌握,就能获取新药研发的着眼点和切入点,药物的作用靶点已成为药物设计的重要依托。

五、受体学说(receptor theory)

早在19世纪末与20世纪初,Langley曾设想在肾上腺素作用的神经肌肉之间有“接受物质”(receptive substance)存在的可能。1910年Ehrlich又用“钥与匙”的比喻首先提出“受体”(receptor)假说,以解释药物的作用。以后,随着神经递质传递研究的进展,进一步为受体下了定义,认为受体是“细胞膜上可以与药物相互作用的特殊部位”。通过药理学实验方法,采用核素标记技术,发现并证实了多种神经递质的受体、多肽类和甾体激素类的受体。现在发展到采用分子生物学方法寻找新型受体,受体家族将被不断地鉴定和扩充。

1. 受体(receptor) 是一类介导细胞信号转导的功能蛋白质,能识别周围环境中的某些微量化学物质,首先与之结合,并通过中介的信息放大系统,如细胞内第二信使的放大、分化、整合,触发后续的药理效应或生理反应。一个真正的受体具有以下特性:①饱和性(saturability);②特异性(specificity);③可逆性(reversibility);④高亲和力(high affinity)。

ty); ⑤多样性 (multiple - variation); ⑥灵敏性 (sensitivity)。

2. 配体 (ligand) 是指能与受体特异性结合的生物活性物质 (如神经递质、激素、自体活性物质或药物)。

3. 受体类型和调节 如下所述。

(1) 受体类型: 根据受体蛋白结构、信息转导过程、效应性质、受体位置等特点, 可分为: ①配体门控离子通道受体 (ligand gated ion channel receptor), 这一家族是直接连接有离子通道的膜受体, 存在于快反应细胞膜上, 由数个亚基组成, 起着快速的神经传导作用, GABA 受体等属配体门控离子通道型受体; ②G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor), 这一家族是通过 G 蛋白连接细胞内效应系统的膜受体, α 肾上腺素、 β 肾上腺素、多巴胺、5-HT、M 胆碱、阿片、嘌呤受体等属 G 蛋白偶联受体, 见图 1-5B; ③具有酪氨酸激酶活性的受体 (tyrosine kinase receptor), 这类受体可激活细胞内蛋白激酶, 一般为酪氨酸激酶的膜受体。胰岛素 (insulin)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生的生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor - β , TGF - β)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor) 受体等属具有酪氨酸激酶活性的受体; ④细胞内受体 (cellular receptor), 甾体激素、维生素 A、维生素 D、甲状腺激素受体等属细胞内受体; ⑤细胞因子受体 (cytokin receptor), 白细胞介素 (interleukin)、红细胞生成素 (erythropoietin)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor)、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor)、催乳素 (prolactin)、淋巴因子 (lymphokine) 受体等属细胞因子受体。如图 1-5A。

G 蛋白偶联受体 (图 1-5B), 一种与三聚体 G 蛋白偶联的细胞表面受体。含有 7 个穿膜区, 是迄今发现的最大的受体超家族, 其成员有 1 000 多个。与配体结合后通过激活所偶联的 G 蛋白, 启动不同的信号转导通路并导致各种生物效应。分 α 、 β 、 γ 三种亚型, 其中 $G\alpha$ 又分为 G_s (兴奋性 G 蛋白)、 G_i (抑制性 G 蛋白)、 G_p (磷脂酶 C 型 G 蛋白)、 G_t (转导素 G 蛋白)、 G_o (在脑内含量最多, 参与钙、钾通道的调节)。

图 1-5 显示内源性物质通过细胞表面或细胞内受体来控制细胞功能的各种机制以及 G 蛋白偶联模式。

(2) 受体的调节 (regulation of receptor): ①向下调节 (down - regulation): 受体脱敏 (receptor desensitization), 受体长期反复与激动药接触产生的受体数目减少或对激动药的敏感性降低。如异丙肾上腺素治疗哮喘产生的耐受性; ②向上调节 (up - regulation): 受体增敏 (receptor hypersitization), 受体长期反复与拮抗药接触产生的受体数目增加或对药物的敏感性升高。如长期应用普萘洛尔突然停药的反跳现象 (rebound phenomenon)。

4. 占领学说 (occupation theory) 1933 年 Clark 提出, 药物对受体有亲和力。药物作用强度与药物占领受体的数量成正比, 药物与受体的相互作用是可逆的; 药物浓度与效应服从质量作用定律; 药物占领受体的数量取决于受体周围的药物浓度、单位面积或单位容积内受体总数; 被占领的受体数目增多时, 药物效应增强, 当全部受体被占领时, 药物效应达 $E_{\max}$ 。

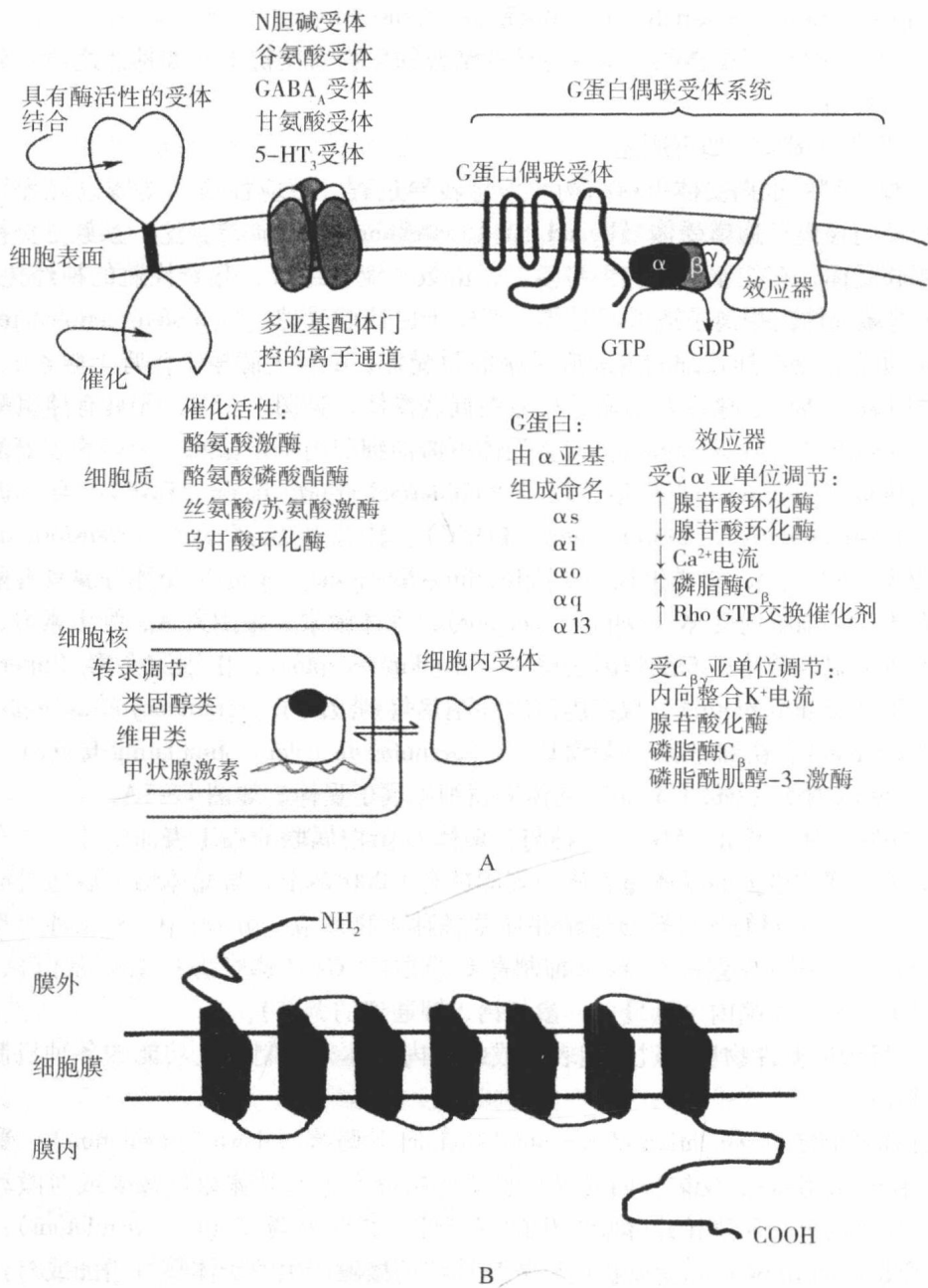


图 1-5 生理性受体及其信号转导途径与 G 蛋白偶联受体模式
A. 生理性受体及其信号转导途径; B. G 蛋白偶联受体模式

5. 内在活性 (intrinsic activity, α) 指药物激动受体的能力, 是同系药物的效应大小之比, 一般用 0~1 表示。1954 年 Ariens 和 1956 年 Stephenson 对占领学说进行了修正, 认为为了产生药理效应, 药物至少具备两个条件, 首先是与特殊受体之间必须有亲和力, 才能形成药物-受体复合物; 其次, 这种复合物必须具有刺激组织代谢的生物化学和生物物理过程的性质, 即内在活性。而且只要受体的临界部分被占领就可发生作用, 这说明有空闲受体 (spare receptor) 或储备受体 (reserve receptor) 存在。根据他们的学说, 内在活性低或缺乏