

医用基础药理学

张银娣 钱曾年 卞春甫 主编

东南大学出版社

医用基础药理学

主 编 张银娣 钱曾年 卞春甫

主 审 刘天培 石 琳

编 委 (按姓氏笔画为序)

王幼林 邵政一 张崇高

张群英 顾振纶 程 鹏

编者 (按章节先后次序)

张银娣 (南京医学院)	高长忠 (南京医学院)
卞春甫 (徐州医学院)	张洪泉 (扬州医学院)
陈锦明 (徐州医学院)	程 鹏 (扬州医学院)
邓全生 (南京铁道医学院)	邵政一 (南通医学院)
钱曾年 (苏州医学院)	吴婵群 (苏州医学院)
肖继皋 (南京医学院)	顾维戎 (扬州医学院)
张崇高 (镇江医学院)	潘鑫鑫 (南京医学院)
张群英 (南京铁道医学院)	顾维戎 (苏州医学院)
王幼林 (南京医学院)	濮家仇 (南京铁道医学院)

东 南 大 学 出 版 社

(苏)新登字第012号

医用基础药理学

张银娣 钱曾年 卞春甫 主编

东南大学出版社出版

南京四牌楼2号

江苏省新华书店发行 大丰县印刷二厂印刷

开本 787×1092毫米 1/16 印张 26.75 字数 615 千字

1992年7月第1版 1992年7月第1次印刷

印数: 1—13000册

ISBN7-81023-025-503-6

R·31

定价: 10.80元

责任编辑 常凤阁

前 言

为适应深化医学教育改革、提高药理学教学质量的需要，我们江苏省内的七所医学院校，遵照国家教委关于自编和协作编写高等学校教材的指示，决定发挥集体智慧，协作编写一本以辩证唯物主义思想为指导、理论密切联系实际、反映当代医学科学技术水平、适用于医学院校并具有一定特色的药理学教材。

本书在编写过程中，努力贯彻教材的思想性、科学性、启发性、先进性和适用性，力求达到精简扼要、重点突出、图文并茂，并能反映近年来江苏省各医学院药理学的教学经验和科研成果。教材以药理学基础知识、基本理论为重点，并紧密联系医学临床实际，既适用本科生，也适用于大专生；既有利于学生全面掌握药理学基本知识，也有利于培养学生理解能力和思维能力。

当代的生命科学正处在重大突破的前夜。作为基础医学课程的药理学，也正在现代新技术、新知识的基础上向着深度和广度、微观和宏观不断更新。药理学学时数的有限和教学内容广泛的矛盾将更为突出。为了节约篇幅和保证本教材的两用（本科、专科）特点，部分内容用小字编排。本教材各章节尽量采用了较为成熟的国内外药理学新资料，将钙拮抗剂单列成章，有些章节写进了新理论、新观点，还将药物相互作用及药动学参数编为附录，供医学生及临床工作者参考。

南京医学院刘天培、李德兴，苏州医学院石琳、王道生及南通医学院刘祖舜、杨毓麟等诸位教授，拨冗为本教材审稿并给予热情指导，确保了本书的质量。南京医学院陆友珍主管技师做了大量具体工作；该校绘图室李建国、丁小萍同志为本书绘图。南京医学院、苏州医学院和徐州医学院先后为编写组及审稿会提供了良好的工作、生活条件。东南大学出版社对本书的编辑出版给予了大力支持。在此一并谨致由衷的谢忱。

囿于我们的学术水平和组织能力，本教材谬误疏漏之处，在所难免，恳请读者批评指正。

《医用基础药理学》编写组

1991年4月3日

目 录

第1章 绪言	1
1.1 药理学研究对象和任务.....	1
1.2 现代药理学的发展及其特点.....	1
1.3 现代药理学的实验方法.....	2
第2章 药物效应动力学	3
2.1 药物作用选择性和作用的基本类型.....	3
2.2 药物作用的临床效果.....	3
2.3 药物作用机理.....	4
2.4 药物的构效关系、量效关系及安全性评价.....	10
第3章 药物代谢动力学	14
3.1 药物的转运.....	14
3.2 药物的体内过程.....	16
3.3 药代动力学基本参数及其概念.....	23
第4章 影响药物作用的因素	31
4.1 药物方面的因素.....	31
4.2 机体方面的因素.....	31
4.3 联合用药及药物的相互作用.....	33
第5章 传出神经系统药理学概论	34
5.1 传出神经系统分类.....	34
5.2 传出神经系统的递质和受体.....	35
5.3 传出神经系统药物的作用方式和分类.....	43
第6章 拟胆碱药	45
6.1 胆碱受体激动药.....	45
6.2 抗胆碱酯酶药.....	47
第7章 有机磷酸酯类的毒理及胆碱酯酶复活药	51
7.1 有机磷酸酯类的中毒.....	51
7.2 胆碱酯酶复活药.....	52
7.3 有机磷酸酯类农药中毒的防治.....	54
第8章 M胆碱受体阻断药	56
8.1 阿托品类生物碱.....	56
8.2 阿托品的合成代用品.....	60
第9章 N胆碱受体阻断药	62
9.1 N ₁ 胆碱受体阻断药(神经节阻断药).....	62

9.2 N ₂ 胆碱受体阻断药 (骨骼肌松弛药)	62
第10章 肾上腺素受体激动药	66
10.1 构效关系与分类	66
10.2 儿茶酚胺的体内过程	67
10.3 α 和 β 受体激动药	67
10.4 α 受体激动药	72
10.5 β 受体激动药	74
第11章 肾上腺素受体阻断药	77
11.1 α 受体阻断药	77
11.2 β 受体阻断药	80
11.3 α , β 受体阻断药	84
第12章 局部麻醉药	85
第13章 中枢神经系统药理概论	90
13.1 中枢神经系统递质与受体	90
13.2 中枢神经系统药理特点	94
13.3 中枢神经系统药物的分类	95
第14章 全身麻醉药	97
14.1 吸入性麻醉药	97
14.2 静脉麻醉药	100
14.3 复合麻醉用药	100
第15章 镇静催眠抗焦虑药	102
15.1 苯二氮草类	102
15.2 巴比妥类	105
15.3 其它镇静催眠药	107
第16章 抗癫痫药及抗惊厥药	109
16.1 抗癫痫药	109
16.2 抗惊厥药	113
第17章 抗震颤麻痹药	114
17.1 拟多巴胺类药	114
17.2 抗胆碱药	116
第18章 抗精神失常药	118
18.1 抗精神分裂症药	118
18.2 抗躁狂症药	123
18.3 抗抑郁药	124
18.4 抗焦虑药	126
第19章 镇痛药	127
19.1 概述	127
19.2 阿片生物碱类镇痛药	129

19.3	人工合成镇痛药	132
19.4	阿片受体拮抗药	134
19.5	非阿片类镇痛药	134
第20章	中枢兴奋药	136
20.1	主要兴奋大脑皮层的药物	136
20.2	主要兴奋延脑呼吸中枢药物	137
第21章	解热镇痛抗炎药	140
21.1	概述	140
21.2	常用的解热镇痛抗炎药	142
21.3	解热镇痛药的配伍应用	146
21.4	抗痛风药	146
第22章	治疗充血性心力衰竭的药物	149
22.1	充血性心力衰竭概述	149
22.2	强心甙	150
22.3	治疗充血性心力衰竭的其他药物	157
第23章	钙拮抗剂	161
第24章	抗心律失常药	167
24.1	心律失常的电生理学基础	167
24.2	抗心律失常药的基本电生理作用及药物分类	171
24.3	常用抗心律失常药	172
24.4	快速型心律失常的药物选用	181
第25章	抗心绞痛药及抗动脉粥样硬化药	184
25.1	抗心绞痛药	184
25.2	抗动脉粥样硬化药	188
第26章	抗高血压药	194
26.1	抗高血压药的分类	194
26.2	作用于去甲肾上腺素能神经系统药	195
26.3	直接血管扩张药	199
26.4	钙拮抗药	201
26.5	血管紧张素转化酶抑制剂	202
26.6	利尿药	203
26.7	常用抗高血压药对血流动力学的影响	203
26.8	抗高血压药物的应用原则	204
第27章	利尿药和脱水药	206
27.1	利尿药作用的生理生化基础	206
27.2	常用利尿药	208
27.3	利尿药的联合应用	212
27.4	脱水药	214

第 28 章 作用于血液及造血器官的药物	216
28.1 凝血系统与纤溶系统	216
28.2 抗凝血药	217
28.3 抗血小板药	220
28.4 纤维蛋白溶解药	220
28.5 促凝血药	221
28.6 抗贫血药	222
28.7 血容量扩充药	225
第 29 章 组胺和抗组胺药	227
29.1 组胺类	227
29.2 抗组胺类药	228
第 30 章 抗喘药、镇咳药及祛痰药	235
30.1 抗喘药	235
30.2 镇咳药	240
30.3 祛痰药与粘痰溶解药	241
第 31 章 抗消化性溃疡药、泻药及止泻药	244
31.1 抗消化性溃疡的药物	244
31.2 泻药	248
31.3 止泻药	250
31.4 利胆药	250
第 32 章 子宫兴奋药	253
第 33 章 性激素类药及避孕药	259
33.1 雌激素药	259
33.2 孕激素类药	261
33.3 雄激素类药和同化激素类药	263
33.4 性激素拮抗剂	265
33.5 避孕药	266
第 34 章 肾上腺皮质激素类药物	271
34.1 糖皮质激素	271
34.2 促皮质素及皮质激素抑制剂	278
第 35 章 甲状腺激素及抗甲状腺药	281
35.1 甲状腺激素	281
35.2 抗甲状腺药	284
第 36 章 胰岛素及口服降血糖药	288
36.1 胰岛素	288
36.2 口服降血糖药	292
第 37 章 化学治疗药物概论	296
37.1 化学治疗与化疗指数	296

37.2	抗菌药与抗生素	296
37.3	化疗药物的作用机理	297
37.4	耐药性	298
第38章	磺胺药及其他合成抗菌药	299
38.1	磺胺药	299
38.2	其他合成的抗菌药	305
第39章	β-内酰胺类抗生素	311
39.1	青霉素类	311
39.2	头孢菌素类	316
39.3	非典型 β -内酰胺类抗菌药	318
第40章	大环内酯类及其它主要作用于革兰氏阳性细菌的抗生素	321
40.1	大环内酯类抗生素	321
40.2	林可霉素类	322
40.3	其它作用于革兰氏阳性菌的抗生素	322
第41章	氨基甙类抗生素及多粘菌素	324
41.1	氨基甙类抗生素	324
41.2	多粘菌素类	328
第42章	四环素类及氯霉素	330
42.1	四环素类	330
42.2	氯霉素类	332
第43章	抗真菌药及抗病毒药	335
43.1	抗真菌药	335
43.2	抗病毒药	337
第44章	抗结核病药和抗麻风病药	340
44.1	抗结核病药	340
44.2	抗结核病药的用药原则	344
44.3	抗麻风病药	344
44.4	其它抗麻风病药	345
第45章	抗菌药物的合理应用	347
45.1	抗菌药物的选择	347
45.2	抗菌药物的联合应用	350
45.3	抗菌药物的预防应用	351
45.4	抗菌药物临床应用的基本原则	351
第46章	抗疟药	353
46.1	疟原虫的生活史与抗疟药的作用环节	353
46.2	抗疟药的分类	354
46.3	常用抗疟药	354
第47章	抗阿米巴病药及抗滴虫病药	360

47.1 抗阿米巴病药.....	360
47.2 抗滴虫病药.....	363
第 48 章 抗血吸虫病药及抗丝虫病药	364
48.1 抗血吸虫病药.....	364
48.2 抗丝虫病药.....	365
第 49 章 抗肠蠕虫药	367
49.1 抗线虫药.....	367
49.2 抗绦虫药.....	370
第 50 章 抗恶性肿瘤药	372
50.1 概述.....	372
50.2 常用抗肿瘤药.....	376
50.3 肿瘤化疗方案设计原则.....	386
第 51 章 影响免疫功能的药物	390
51.1 免疫反应的基本过程和免疫抑制药作用的主要环节.....	390
51.2 免疫抑制药.....	391
51.3 免疫调节药.....	393
附录 1 药物相互作用	396
附录 2 药物代谢动力学数据	404
药名外文索引	405

第1章 绪 言

1.1 药理学研究对象和任务

药理学 (pharmacology) 是研究药物与机体 (包括病原体) 间相互作用的规律和原理的科学。药物 (drug) 是指能影响机体细胞的生理、生化或病理过程, 并用以预防、治疗和诊断疾病的化学物质。

药理学既研究药物对机体的作用规律, 又研究机体对药物的影响, 前者称为药物效应动力学, 简称药效学 (pharmacodynamics)。后者称为药物代谢动力学, 简称药动学 (pharmacokinetics)。药理学的任务是要在阐明这两个问题的基础上, 以求达到指导临床合理用药的目的, 也为发展新药、老药新用以及为阐明生物机体的生理、生化现象提供科学资料。如强心甙治疗心力衰竭已有悠久历史, 现已发展为用非甙类强心药及血管扩张药治疗此病。近年来发现, 传统用于解热、镇痛和抗风湿的阿司匹林能抑制前列腺素合成酶, 减少血小板中血栓烷 (TXA₂) 的生成, 从而具有抗血小板聚集及抗血栓形成作用, 应用于预防血栓形成。又如, 对阿片受体的研究, 致使发现了体内具有很多重要生理功能的内源性物质——阿片肽。

药理学在医学教育中是一门桥梁学科, 一方面药理学运用生理学、生物化学、病理学、微生物学和免疫学等知识解释药理作用; 另一方面为临床合理用药提供理论基础。因此, 医学生不仅要学习和掌握药理学的基本概念和原理, 而且要在今后的临床实践中能继续学习和掌握新药的药理作用, 并合理用药。

1.2 现代药理学的发展及其特点

药理学的发展经历了下述三个阶段。

1.2.1 本草阶段或称药物学阶段

在中国古代的药物中, 草本之药占绝大部分, 故当时记载药物的书籍称为“本草”。最早的本草著作是《神农本草经》。该书收载 365 种中药, 其中大黄导泻、麻黄治喘、常山截疟及海藻治瘰等至今仍是有效的治疗方法。唐代的《新修本草》是我国第一部由政府颁发的“药典”, 共收载药物 884 种。明朝李时珍著的《本草纲目》是世界闻名的一部药物学巨著, 共收载药物 1892 种, 现已译成七种文字。在古代, 欧洲和阿拉伯地区也遗留下了不少宝贵的书籍, 如有名的格林 (Galen) 氏的著作中就记载糖浆配制药剂的方法, 一直流传下来, 直至近代。

1.2.2 近代药理学阶段

19世纪初,实验药理学的创立使药理学成为一门现代科学。自欧洲文艺复兴之后,化学、物理学、解剖学和生理学的兴起,构成实验药理学发展的背景和基础。首先化学家从药用植物中提取出有效成分,一些后来成为药理学先驱者的生理学家应用生理学方法,观察和证实了某种化学成分的药效和毒性。例如,吗啡、土的宁、阿托品、毛果芸香碱等都是较早用实验方法观察过的成分。药理学的发展不仅随生理学而发展,而且在这个阶段内,Ehrlich用神凡钠明治梅毒,开创了化学治疗学的新领域。药物分子结构和药理活性的研究,也促进了新药的发展。

1.2.3 现代药理学阶段

这个阶段大约从本世纪20年代开始。随着医学基础理论及新兴技术的迅猛发展,促进了药理学对药物构效关系、作用机理和体内代谢过程的研究。从大量的天然和合成化合物中筛选出来的药物还要经过严格的临床试用评价,包括对药效和不良反应的观察,以及药物在人体内代谢特征的深入了解,这些工作使药理学密切了与临床医学的关系,形成了临床药理学。药理学的发展也和其他科学一样,一是向微观和宏观发展,如分子药理学和行为药理学;二是趋向于分化,形成分支学科以及与生物医学的其他科学互相渗透而形成边缘性交叉学科,例如药代动力学、精神药理学、生化药理学、免疫药理学等。在此阶段,我国对中草药进行了大量药理研究,如抗疟药青蒿素、镇痛药颅痛定、钙通道拮抗剂粉防己碱、防治肝炎药五味子、抗心肌缺血药丹参酮、抗癌药三尖杉酯碱等已被临床应用,并取得良好效果。随着我国分子生物学研究工作的开展,M受体分型及N受体分离工作也已开始,对各类受体的激动剂与拮抗剂的研究工作也在逐步扩大与深入。

1.3 现代药理学的实验方法

药理学是实验性科学,实验方法的发现和发展对于现代药理学的发展和药理学理论体系的建立起到了关键性作用。19世纪实验药理学刚刚兴起,主要应用生理学的技术和方法。19世纪30年代生物化学开始迅速发展,药理学实验更多地采用了生化技术和方法。现代药理学的方法体现两个特点,一是药理作用的精确定量、研究药理作用的反应量与药物剂量(或浓度)的关系,即简称量-效关系。药理作用的观测可从整体到器官、组织、乃至细胞、分子,在不同水平进行。二是边缘学科新技术的应用,如同位素用于标记药物,进行药物体内过程研究;用放射免疫法和放射配基法以测定微量物质和研究神经递质、激素和受体;应用微电极插进细胞,电压箝法和斑片箝法结合观测离子通道和药理作用的关系;细胞培养及其克隆化基因工程;电子计算机技术等广泛应用,都极大地促进了药理学的发展。科学发展的历史充分说明,重大科学问题的突破,常常是紧跟在技术革新之后出现的。现代药理学也将随着上述这些新技术的应用,而突飞猛进的发展。

(南京医学院 张银娣)

第2章 药物效应动力学

药物效应动力学(药效学)是研究药物对机体的作用及作用机理的科学。药效学的研究能够指导临床合理用药,发挥药物最佳疗效,避免不良反应。

2.1 药物作用选择性和作用的基本类型

药物吸收后,可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,或几乎无作用,这种作用称为选择性作用(Selectivity)。如强心甙对心肌具有选择性增强收缩的作用,而对骨骼肌却无作用。药物选择性越高,不良反应相对越少。药物作用的选择性可作为药物分类的依据之一。

在药理学中,效应和作用两词互相通用。但严格来说,药物作用(action)是指药物与机体组织间的初始作用,如去甲肾上腺素对血管的作用是激活血管平滑肌细胞的 α 受体。药物的效应(effect)是药物对机体组织作用后的结果,如去甲肾上腺素引起血管收缩及血压上升。药物效应实际上是机体器官原有功能水平的改变。功能的提高称为兴奋(excitation)。功能的降低称为抑制(inhibition)。前者如中枢兴奋,心率加快,心收缩力增强,血压升高,血糖升高等;后者如催眠,心率减少,心收缩力减弱,血压、血糖降低等。

2.2 药物作用的临床效果

凡符合用药目的,达到防治疾病效果的作用叫做治疗作用(therapeutic action)。凡不符合用药目的,甚或引起不利于患者的反应称为不良反应(untoward reaction)。药物作用达到的治疗效果可分为:

1) 对因治疗(etiological treatment) 用药目的在于消除原发病因,如抗生素杀灭体内病原微生物;体内营养物或代谢物不足,给予补充治疗(supplement therapy)等。

2) 对症治疗(symptomatic treatment) 用药目的在于改善疾病症状。有时对症治疗也非常重要,如休克、心力衰竭、脑水肿、惊厥、哮喘等情况下,必需立即采取有效的药物作对症治疗,才能挽救病人。

药物的不良反应可分为:

1) 副作用(sid reaction) 指药物在治疗剂量时,出现和治疗目的无关的作用。副作用可能给病人带来不适或痛苦,但一般都较轻微,多是可以恢复的功能变化。副作用是由于药物作用选择性低,作用较广而引起。有时副作用是随治疗目的而改变的,如当阿托品用于腹痛时,可引起腺体分泌减少而致口干的副作用;当用于全身麻醉前给药时,其减少呼吸道分泌作用,则可防止分泌物阻塞呼吸道及吸入性肺炎的发生,就成为治疗

作用。药物副作用是药物本身所固有的，可以预知，并可设法避免或减轻，如麻黄碱在缓解支气管哮喘时，可同时给予巴比妥类药，以对抗麻黄碱的中枢兴奋作用。

2) 毒性反应(toxic reaction) 一般是用量过大或用药时间过久引起，可对患者带来较大危害。绝大多数药物都有一定毒性，毒性反应的性质各药不同，通常是可以预知的。如洋地黄过量可引起心律失常。毒性反应可因药物过量而立即发生者称为急性毒性(acute toxicity)，也可因长期蓄积后逐渐产生，称为慢性毒性(chronic toxicity)。此外，某些药物可能有致畸胎、致癌、致突变等作用，是新药发展中必需检测的项目。

3) 变态反应(allergy) 是机体接受药物后所发生的免疫病理反应，仅见于少数个体。变态反应与药物剂量无关，如微量青霉素可引起过敏性休克，为预防其发生，用药前应进行皮试，阳性反应者禁用青霉素。

4) 后遗效应(after effect) 指停药后，血浆中药物浓度已降低至阈浓度以下时残存的生物效应。有时此种效应非常短暂，如服用巴比妥类催眠药后，次晨仍有宿醉现象。有时后遗效应也可能较持久，如长期应用肾上腺皮质激素，由于对垂体前叶的负反馈作用引起肾上腺皮质萎缩，一旦停药后，肾上腺皮质功能低下，数月内难以恢复。

药原性疾病(drug induced disease)由于服药不当而造成新的疾病。药原性疾病与副作用及急性毒性不同，一般是指带有损害性不易恢复、危害性较大的药物的慢性毒性反应。如利血平引起精神抑郁，有些药物引起癌变或畸胎等，应当引起重视。

2.3 药物作用机理

研究药物作用机理，以阐明药物治疗作用和不良反应的本质，从而为临床选择用药、发展新药、了解生命现象提供资料。

2.3.1 受体概念及发展

Langley 于1878年在研究阿托品及匹罗卡品对猫唾液腺的作用以及于1906年研究箭毒及烟碱对骨骼肌的影响中发现，这些物质既非作用于神经，亦不作用于腺体及肌肉，而是作用于生物体内的特殊物质——“接受物质”。1913年，Ehrlich设想化疗药物和病原体相互作用。如同“锁和钥”的关系，并提出了受体(receptor)这一名词。1926年Clark以乙酰胆碱为例，计算了药物发生作用时，药量的分子数和心肌表面积的比较表明，药物分子只能覆盖心肌细胞面积的0.016%。他的定量计算为受体学说提出了有力的支持。他还提出了药物作用效应的大小与受体被药物占领的数量成正比的占领学说。

受体学说的提出至今已有一百多年，受体学说是通过阐明药物作用而发生发展起来。相当长的时期内，几乎只有药理学家应用和发展这个学说来解释药理作用和药物治疗的各种现象。20世纪60年代以来，由于科学技术的发展，使得对受体的分离、提纯和鉴定成为可能，使人们已经能直接观察和触及受体分子实体。近十余年来，受体的研究进展迅速，受体不仅品种繁多，而且以动态形式存在，受体分子的不同构象已是形成各类受体亚型的根据。许多受体现已能溶脱分离，纯化及重新组装，仍保持其生化特性。

受体学说是说明细胞如何识别,接受和传递信息的学说。这种信息传递在相当大的程度上依赖于各种受体,它们能识别和接受化学递质所携带的信息,并将其转换和放大,继续传递下去,而产生最终效应。信息传递系统的紊乱和障碍即可产生病理状态,此时可采用不同手段(其中药物治疗占特殊地位),以达到矫正信息的传递,使之恢复正常或接近正常,从而使病理状态得到纠正。受体传递信息的作用不仅限于神经激素系统,还在免疫、遗传等方面起作用。受体的功能已涉及到生理,药理以外的许多学科。受体的研究在解释药理作用、研制新药、发现内源性配体及研究某些疾病的病因和治疗等方面有着极其重要的意义。对受体的研究不仅是分子药理学的核心,而且已成为医学科学的极为重要的部分。

2.3.2 药物-受体相互作用

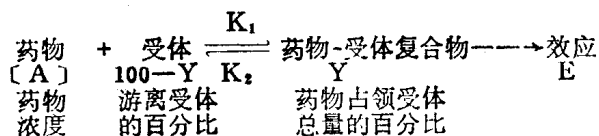
药理效应是药物分子和生物大分子之间反应的结果,其中重要的是药物与受体之间的反应。受体是指首先与药物结合,并能识别、传递信息,引起效应的细胞成分。受体是存在于细胞膜上或胞浆内的大分子蛋白质。受体在生物进化过程中形成,并遗传下来,在体内有特定的分布。和受体相结合的配体(ligand)一词用得较广。配体是指与受体相结合的内源性的神经递质、激素或自体活性物质,也可以是外源性药物。受体可由几个亚基构成,其分子上只有某些活性基团能和药物结合,这些受体上的活性基团称为受点(receptor site)。药物和受体的作用包括两个方面:即受体与配体的结合以及受体和效应器的相互作用,这是两个本质不同、但又密切相关的过程。

1) 药物和受体的结合 绝大多数药物和受体的结合是可逆的,可通过分子间引力、离子键、氢键等形式结合。而少数是通过共价键结合,这种结合较难逆转。药物和受体的结合形式取决于药物的化学结构和由此而产生的对受体的亲和力(affinity),即和受体相结合的能力。

2) 药物和受体结合后产生效应 对药物是如何作用于受体的问题曾提出过种种学说,包括占领学说、速率学说和变构学说等。药物与受体结合后产生效应,不仅需要药物具有亲和力,而且还需要药物具有内在活性(intrinsic activity),即药物和受体结合后产生效应的能力。药物可根据是否具有内在活性以及活性的大小,可将与受体相互作用的药物分为:

① 激动药(agonist): 为既具有亲和力而又有内在活性的药物。它们能与受体结合,激动受体而产生效应(见图 2-1a)。

按质量作用定律



当上式平衡时,结合速率=解离速率 即

$$K_1 \cdot [A] \cdot (100 - Y) = K_2 \cdot Y \quad \text{或} \quad [A] = \frac{K_2 Y}{K_1 (100 - Y)}$$

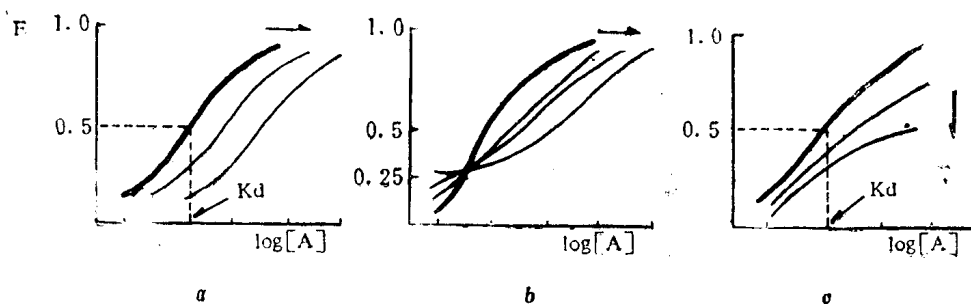


图 2-1 B 药对 A 药量效曲线的影响

粗线—A 为激动剂；细线—A+B；箭头方向指 B 药量增加

(a) B 为完全拮抗剂；(b) B 为部分激动剂；(c) B 为非竞争性拮抗剂

$$\text{解离常数 } K_d = \frac{K_2}{K_1}$$

代之则 $[A] = \frac{Y \cdot K_d}{(100 - Y)}$ ，当 $Y/100 - Y = 1$ 时，则 $[A] = K_d$

只有 Y 为 50% 时，药物浓度 $[A]$ 才有可能等于 K_d ，根据占领学说，药物与受体结合所产生的效应和药物所占领的受体的数量成正比。故上式中当药物占有 50% 的受体时，所产生的效应就是最大效应的一半， K_d 即为引起最大效应的一半时的药物浓度 ($[A]_{50}$)。引起最大效应一半时所需药物浓度越大，表示该药物与受体的亲和力越低，故 K_d 与亲和力成反比，因此亲和力可用 $1/K_d$ 表示。为表达方便，激动药和受体的亲和力也可用 pD_2 表示。 pD_2 中的 2 指激动药浓度乘 2 倍才能达到最大效应， pD_2 是 50% 最大效应的负对数克分子浓度。即

$$K_d = 10^{-pD_2} \quad pD_2 = \log \frac{1}{K_d} = -\log K_d = -\log [A]_{50}$$

例如，激动剂的解离常数 $K_d = 10^{-7.8} \text{ mol/L}$ ，则 $pD_2 = 7.8$ ， pD_2 越大，表示亲和力越大。

完全激动药的内在活性常数 $\alpha = 1$ ，但部分激动药 (partial agonist) 虽与受体有较强的亲和力，但内在活性不强，因而其结合后产生的效应可能不强，如图 2-1b 所示。当部分激动药 B 药 $\alpha = 0.25$ 时，粗线表示单独用激动药 A 的量效曲线，细线表示 A 药和 B 药同时存在时的曲线。在所用激动药药量少于交叉点浓度时，两药作用相加。当 A 药量大于交叉点的浓度时，表现为竞争性拮抗的作用，使量效曲线右移。两药合用的激动和拮抗作用随所用剂量而递加。曲线的交叉点表明 A 药在该点的效应 E 不受 B 药影响，此时， $[A]$ 所产生的效应相当于 B 的最大效应。

② 拮抗药 (antagonist)：有较强的亲和力而无内在活性 ($\alpha = 0$) 的药物，又可分为：

a. 竞争性拮抗药 (competitive antagonist) 和激动药 A 竞争相同受体，此结合是可逆的，其效应取决于两者浓度和亲和力，如 2-1a 所示。当拮抗药浓度增大时，可使激动药量效曲线平行右移，最大效应不变，竞争性拮抗药与受体亲和力大小常用拮抗参数 pA_2 表示。P 为负对数，A 为拮抗药浓度， pA_2 中的 2 指激动药浓度乘 2 倍才能达到原先效应，此时该竞争性拮抗药的负对数克分子浓度的数值即 pA_2 。 pA_2 值越大，表示拮抗药对相应受体的亲和力越大。它不仅标志竞争性拮抗药的拮抗强度，而且是分析受

体的重要参数。如果两个激动药作用于相同的受体系统,则可为同一竞争性拮抗药所拮抗,且有相同 pA_2 。反之,同一拮抗药对两个激动药的 pA_2 不同,可提示这两个激动药作用于不同受体,或不同亚型的受体。

b. 非竞争性拮抗药 虽不是与激动药竞争相同的受体,但它与其相应受体结合后,却能改变效应器的反应性,因此不仅使激动药的量效曲线右移,而且最大效应 (effect maximum, E_{max}) 降低(图 2-1c),但产生 $E_{max}/2$ 的激动药的 K_d 不变,表明非竞争性拮抗不影响激动药和受体间的亲和力。非竞争性拮抗剂与受体亲和力用 pD'_2 表示,后者和 pD_2 一样,都为解离常数的负对数克分子浓度。

2.3.3 药物受体类型,受体传递信息机理

受体分子只占细胞的极微小部分,但配体和受体间具有高度的亲和力,如某些药物在 $10^{-9} \sim 10^{-10} \text{mol/L}$ 时,就引起明显的生理效应。

目前至少有四种不同类型的受体,即离子通道受体;与鸟嘌呤核苷酸调节蛋白(G蛋白)和效应器酶相关的受体;与内源性酪氨酸蛋白激酶活性有关的受体及类固醇激素受体。前三类受体存在于细胞膜上,类固醇激素受体存在于细胞内。

现将各类受体信息传递机理分述如下:

1) 离子通道受体 此类受体有的本身构成了离子通道。如神经肌肉接头处的 N-乙酰胆碱受体(N-AChR)、 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_AR)等。这类受体在中枢神经系统、神经节和神经肌肉接头处,一旦被激动药激活,在几 ms 时间内,通过除极化或超极化,造成 Na^+ , K^+ 或 Cl^- 转运,产生动作电位,引起效应(详见第 5, 15 章)。

2) 受体-G 蛋白-效应酶 当激动药与存在于细胞膜上相应的 M 胆碱受体、或 α 、 β 肾上腺素受体结合后,引起受体活化,于是把信号传递给细胞膜胞浆侧面的 G 蛋白。G 蛋白活化后,又把信号传递给效应酶。在信息传递过程中,活性蛋白是双功能的,一方面接受信号,另一方面又输出信号,使起始信号传递下去,直至发生药理效应(参阅第 5 章)。

高分辨电镜结构分析表明,此类受体分子结构为七簇由氨基酸组成的横跨细胞膜疏水区段。各段跨越膜内外侧时,各形成三个连接袢,疏水区一端延伸为带有氨基端的外侧链,其另一端向内延伸为具有羧基端的内侧链。(图 2-2)。邻近羧基端有丝氨酸、苏氨酸残基,这是受体产生功能的磷酸化部位。受体活化后,把信号传递给 G 蛋白(鸟嘌呤核苷酸调节蛋白)。G 蛋白具有与 GTP 结合能力,故又称为 GTP 结合蛋白,各种 G 蛋白功能不同,有的 G 蛋白能调节离子通道,有的则影响效应酶如影响腺苷酸环化酶 C(AC),磷脂酶 C(PLC)的活性。各种 G 蛋白的结构相似,都是由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成。根据 G 蛋白的功能,可将其分为: G_s , G_i 等多种蛋白。 G_s 类蛋白主要有兴奋 AC 的作用,从而使 cAMP 含量增高。 G_i 对 AC 有抑制作用, G_i 的 α 亚基可抑制 AC, β 、 γ 亚基则能抑制 K^+ 通道开放。 G_i 样蛋白又可分为 G_o 、 G_k 、 G_p 等。 G_o 是从脑中分离出来的专一转导蛋白,可抑制电压敏感的 Ca^{2+} 通道,即抑制钙内流。 G_k 可调节 K^+ 通道。 G_p 调节钙动员受体与效应酶 PLC 之间的信息传递(见图 2-3)。肾上腺素能 β 受体激动药(A)首先与受体形成低亲和力的二元复合物 $A \cdot R$,使 R 发生变构,形成了高亲和力的 $A \cdot R \cdot G$ 复合物,使 G 蛋白 α 亚基上结合的 GDP 转换为 GTP, α 亚基与 β 、 γ 亚基解离,这一过程便是 G 蛋白的活化过程。此时复合物 $A \cdot R \cdot G$ 很不稳定, G 被释放后,激活 AC 的催化亚基 C,形成 $\text{GTP} \cdot \text{C}$ 复合物,表示 AC 被激活。在 GTP 酶作用下,使 GTP 水解为 GDP,复又形成非活性形式的 $G \cdot \text{GDP}$ 和 C。G 的作用犹如梭子,往返穿梭于 A 占据的受体和 AC 催化部位之间传递信息。可见受体本身并未与催化亚基 C 接触,而是由 G 在两者之