

当代药理学

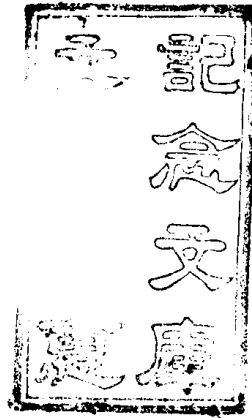
主编 宋振玉 刘耕陶

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

Y625.102

当代药理学

主 编 宋振玉
刘耕陶



A0278786

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

[京]新登字 147 号

当代药理学

宋振玉 刘耕陶 主编

责任编辑 沙世炎

*

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

四方计算机照排中心排版

北京昌平精工印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

787×1092 毫米 1/16 印张 30.5 千字 755

1994 年 11 月第一版 1994 年 11 月北京第一次印刷

印数: 1- 2000 册

ISBN 7-81034-389-0/R · 388

定 价: 37.00 元

编著者名单

(按本书章节顺序排列)

- | | |
|-----|------------------|
| 宋振玉 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 刘耕陶 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 郭宗儒 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 吕宝璋 | 中国人民解放军军事医学科学院 |
| 王维君 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 王龙贵 | 中国医学科学院物药研究所 |
| 朱秀媛 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 黄圣凯 | 中国药科大学 |
| 何绍雄 | 天津药物研究所 |
| 韩 锐 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 甄永苏 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 |
| 李占荣 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 曾贵云 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 范礼理 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 冯亦璞 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 徐理纳 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 吴葆杰 | 山东医科大学 |
| 王晓良 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 刘国卿 | 中国药科大学 |
| 陈先瑜 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 任民峰 | 中国医学科学院基础医学研究所 |
| 张均田 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 雷海鹏 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 盛树力 | 北京宣武医院 |
| 张万江 | 北京宣武医院 |
| 王霄虹 | 北京宣武医院 |
| 谢明智 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 吴若铎 | 中国医学科学院药物研究所 |
| 李嗣英 | 中国医学科学院医药生物技术研究所 |

江 敏	中国医学科学院医药生物技术研究
程桂芳	中国医学科学院药物研究所
王 敏	中国医学科学院医药生物技术研究
陈鸿珊	中国医学科学院医药生物技术研究
籍秀娟	中国医学科学院药物研究所
高玉桂	中国医学科学院药物研究所
陶 萍	中国医学科学院阜外医院
赵德育	中国医学科学院药物研究所

序

药理学是基础医学之一，其主要任务是研究药物对机体的作用和作用原理，以及机体如何处理药物，即主要研究药效学（包括毒理）及药代动力学，为指导临床合理用药提供理论基础。许多疑难病症的治疗，诸如肿瘤、心脑血管病、病毒性疾病、衰老及计划生育，等等，均需要研制新型药物，药理学在其中起重要作用。药物作用原理的阐明又往往涉及生命活动及至疾病发生原理的某些基本规律，因此，药理学在临床医学与药学之间起着重要的桥梁作用，反过来又促进现代医学与药学的向前发展。对我国来说，现代药理学还肩负着对中医中药的整理提高，使之发扬光大的光荣使命。

随着现代医学特别是分子生物学、细胞生物学、免疫学等学科的基础理论和技术方法的迅速发展及不断渗透，药理学研究已从整体→器官→细胞进入到分子水平，出现了日益增多的分支学科，其中分子药理学是现代药理学的前沿，不仅大大提高了药理学基础理论水平，而且促进了其它基础医学和药学理论的发展，提高了临床治疗水平，提高了新药开发的成功率，因而药理学又是多学科交叉的边缘科学。

我国四个现代化事业的发展，需要培养大批高级人才，其中包括药理学教学和研究人才。在给研究生讲授药理学的基础上，本书主编组织一些专家撰写了这本高级药理学参考书，内容丰富新颖，学科交叉，侧重介绍药物作用的分子机理和现代药理学发展的许多重要前沿，对药理学的教学和研究，以及研究生、临床医生、药学人员以及其他有关的基础医学工作者，均是一本很好的参考书，愿作序致贺。

陈敏章

序

1978年我国恢复了研究生制度，中国协和医科大学对药理专业研究生提出了如下要求：“在大学本科药理学基础上进一步掌握本专业的基础理论和先进技术知识，熟悉本专业的新进展和研究动向”。为此目的，在培养方案里设置了药理学课程，主要由导师们结合各自的特长和研究方向，讲些基础理论，重点讲述新进展和新技术。但近年来药理学研究飞速发展，研究领域日益广阔，既包括分子生物学、细胞生物学、生理、生化、遗传和免疫学等生物科学，还渗透到数学、化学、物理和电子学等许多物理科学，可见药理学已成为名符其实的边缘科学，为研究生讲课已非少数导师力所能及了。于是，在原教材基础上，增加了大量新内容，分别请有关学者执笔，编写了这本辅助教材。必须指出，本书作者除少数老一辈药理学家外，大多为中年学者，他（她）们不仅对所写内容的理论基础有深入了解，还有丰富的实践经验，所写内容不是国内外研究进展的简单综述，而是结合自己的科研经验和心得体会编写的，既有新理论、新技术，也有新进展和新动向，内容新颖，题材广泛，立论深入，不仅是药理研究生的读物，也是从事药理学研究教学人员所必读。考虑到药理学是基础医学、临床医学和药理学科学间的桥梁，本书特编入了有关新药研究的内容，因而，除从事药理学工作者外，广大的临床医师、药师和生理、生化、免疫以及遗传学等基础医学工作者也将从本书获益。然而，药理学研究领域太大，有些重要方面本书未能涉及。同时，本学科发展日新月异，在本书编写和审校过程中，有些内容已显得过时，而一些新的内容又未能及时补入，殷切期望读者对本书提出宝贵意见，以便再版时补充修正。

最后，感谢王龙贵和欧阳蓉两位同志在组织编写过程中所给予的帮助。

宋振玉

前 言

药理学是研究药物与机体相互作用规律的科学，是基础医学不可分割的一部分。一方面药理学是运用生理学、生物化学、病理学、微生物学、免疫学、分子生物学和细胞生物学等理论知识阐述药物如何影响机体功能和机体如何处理药物，为临床合理用药提供坚实的理论基础。另一方面，药理学又是联系药物学包括生药学、植物化学、药物化学和制剂学等的桥梁，亦即研究天然成分和人工合成品及其它手段如基因工程获得的产品是否具有生理活性，以及将其发展成为有治疗用途的新药，制成适宜的剂型，确立合适的用药方案等，均离不开药理学研究和指导。所以，药理学是基础医学与临床医学和药物学之间的桥梁。

药理学既密切联系实际，又有高度的理论意义，药理学研究的许多成就有助于阐明生物学上的许多基本问题。例如，化学传导概念的建立大部分得力于药理学研究。又如钙拮抗剂和激动剂的发现，推动和加深了对钙通道的特征和它的分子结构与功能的了解，尤应提出的是从药理学研究发展起来的受体学说，不但成为分子药理学的核心，而且已发展成为生物医学科学的共同基础和共性理论。这一学说在阐明生命现象本质和疾病发生发展过程以及解释药物作用的机制，指导临床合理用药和发展新药都显示了极为重要的理论和实用意义，形成了越来越多的分支学科。

分子药理学便是其中的一个分支，是以分子为基本功能单位，用分子生物学的理论和技术，对药物—机体间的相互作用进行分析研究，并从分子水平上阐明药物影响整体功能及机体处理药物的作用原理。例如，对细胞膜功能的深入研究，了解到大部分药物作用的分子机理有共同现象，即药物与细胞膜表面的特异性受体相结合，从而引起构象上的变化，产生一系列生理生化反应；又如酶的分子生物学进展促进了酶作为药物的研究，酶有高度的底物特异性，毒性又低，对某些疾病有特效，如青霉素酶可治疗青霉素引起的过敏反应，半乳糖苷酶可治疗遗传性 β -半乳糖苷酶缺乏症，磷酸二酯酶抑制剂治疗哮喘等疾病。由于分子生物学的发展，也建立了某些研究方法和技术，如受体结合测定技术既可研究药物作用的分子机理，又可快速筛选新药，因为很多药物是通过与受体结合而发挥作用的。例如，治疗精神分裂症药物可抑制神经递质多巴胺与多巴胺受体的结合；安定的安定作用是由于该药与脑内安定受体结合；镇痛药与脑内吗啡受体结合而起止痛作用。因此，测定药物所结合的受体可能为推测该药的临床用途提供有用的依据。在某些情况下，药物与受体的结合会引起副作用，故在进行药物—受体结合筛选实验的同时，检查所试药物对几种不同受体的可能影响是很必要的。

化学结构与生物活性的关系(SAR)亦是分子药理学研究的范围，60年代以来，构效关系的研究又有新的发展，出现了定量构效关系(QSAR)。有机小分子化合物的结构理化参数与机体大分子如酶、辅酶、受体或细胞、整体动物间相互作用的关系可用数学模式描述，从而指导化合物分子结构改造以优选出作用更强或毒性更低的化合物。由于大分子化合物如酶的化学结构研究的进展及电子计算机图像学的进步，可以更直观地了解酶抑制剂的作用，如甲氨喋呤(MTX)能干扰二氢叶酸还原为四氢叶酸，从而阻抑细菌合成核酸所需要的胸腺嘧啶核苷，细菌生长乃受抑制。不同来源的二氢叶酸还原酶结构不同，对于同一种抑制剂会表

现出不同的敏感性，利用酶与 MTX 结合的图像为设计合成选择性作用更强的化合物提供了线索。二氢叶酸还原酶强抑制剂苄胺嘧啶对细菌来源的二氢叶酸还原酶的亲和力比对哺乳类动物来源的亲和力强 10,000 倍，这是定量构效关系与分子药理学研究的一个成果。

免疫药理学是药理学新近出现的另一个分支，分子免疫学的成果也正在引入药理学，突出的例子是单克隆抗体技术的发展，为提高抗癌药对肿瘤细胞的选择性杀伤作用和减轻对正常细胞的毒性开辟了新途径，国内外正在探索克隆化抗体与抗癌药相联结，通过克隆化抗体的导向作用把抗癌药引向肿瘤细胞，即导向治疗，达到提高药物化疗的效果。洋地黄中毒较为常见，亦可采用抗洋地黄的抗体通过中和作用而减毒。这些亦应视为分子药理和分子毒理研究的方向和成功的实例。

药物在其作用部位（靶部位）的浓度是决定药物作用强弱的重要因素之一。靶部位药物的浓度受许多因素的影响，其中以药物的代谢率影响最大，代谢药物的酶位于肝微粒体，是机体处理药物最主要的场所，药物代谢酶所催化的氧化反应是机体处理药物最主要的方式，药物代谢酶由三种功能成分组成，包括细胞色素 P-450，传递电子的 P-450 还原酶及磷脂酰胆碱，其中 P-450 是终末氧化酶，起最关键的作用，P-450 催化药物代谢的分子机制是将分子氧的一个氧原子引入药物，最后药物被氧化成水溶性较强的代谢物，后者与葡萄糖醛酸等分子相结合而形成复合物，随尿排出，此乃机体处理药物的主要分子方式，肝细胞色素 P-450 有多种形式，P-450 的分子生物学研究已深入到基因表达的调控。

总言之，分子药理学正在不断发展和深入，对药物作用的机制和新药的研究已经并将继续产生巨大的影响，现代药理学既向微观也向宏观发展，分子药理学和行为药理学代表这两端，我国药理学工作者肩负着双重责任，一方面要赶上国际现代药理学水平，同时又要努力提高中药药理研究水平，因为中医中药是我国文化遗产的宝库之一，正吸引国际上的极大注意，预期我国药理学发展将会具有中国文化的特色，并将对世界医药学作出应有的贡献。

刘耕陶

目 录

第一篇 药理学基础

第一章 药物作用的理化基础.....	(1)
第二章 受体药理学	(29)
第三章 细胞内信使系统与药物研究	(44)
第四章 基因克隆与分子药理学	(61)

第二篇 药物代谢

第五章 肝细胞色素 P-450	(74)
第六章 药物代谢动力学基本原理及计算方法	(91)
第七章 药代动力学与药效动力学.....	(107)
第八章 药物的肝外代谢.....	(122)

第三篇 肿瘤药理学

第九章 抗肿瘤药研究的新方向.....	(134)
第十章 肿瘤的导向治疗.....	(145)
第十一章 DNA 损伤修复与抗癌药物研究	(151)
第十二章 微管蛋白与抗癌药.....	(163)

第四篇 心血管药理学

第十三章 抗高血压药.....	(171)
第十四章 抗心肌缺血药.....	(185)
第十五章 心力衰竭的药物治疗.....	(192)
第十六章 脑缺血的病理生化机制和药物治疗.....	(200)
第十七章 抗血栓药.....	(211)
第十八章 抗动脉粥样硬化药.....	(226)
第十九章 钾通道药理学.....	(242)

第五篇 神经药理学

第二十章 神经系统药物作用的分子基础.....	(253)
第二十一章 抗胆碱药及我国莨菪类药物的研究.....	(264)
第二十二章 阿片受体与麻醉镇痛药.....	(274)
第二十三章 改善学习和记忆的药物.....	(283)

第六篇 内分泌药理学

第二十四章	激素的脉冲式分泌及其意义·····	(289)
第二十五章	下丘脑垂体激素·····	(297)
第二十六章	胰岛素及降血糖药·····	(313)

第七篇 免疫药理学

第二十七章	过敏反应与抗过敏药·····	(325)
第二十八章	免疫调节剂·····	(339)
第二十九章	单克隆抗体的研究及应用·····	(356)

第八篇 抗炎、抗感染药理学

第三十章	炎症介质和抗炎药·····	(364)
第三十一章	抗菌药·····	(378)
第三十二章	抗肝炎药·····	(393)
第三十三章	抗病毒药物·····	(402)
第三十四章	氧自由基损伤与抗氧化剂·····	(418)

第九篇 新药药理学研究

第三十五章	新药的发现·····	(427)
第三十六章	新药临床前药理研究·····	(432)
第三十七章	新药特殊毒理学研究·····	(443)
第三十八章	新药的临床评价·····	(454)
第三十九章	电子显微镜技术在药理研究中的应用·····	(461)
第四十章	从事药理学研究者的几项基本训练·····	(469)

第一篇 药理学基础

第一章 药物作用的理化基础

第一节 药物作用的过程

机体自给药后到产生生理效应（药效和毒性），是个非常复杂的过程，从本质上讲，是药物分子与机体之间发生物理的、化学的或物理化学的相互作用，一方面是机体对药物分子的作用或处置，使药物在物理形态和化学结构与性质上发生变化，在时间和空间上给予很大的影响；另一方面，是药物分子对机体的作用，特别是与靶点的生物大分子（蛋白质、酶、核酸、生物膜等）发生化学的或物理化学作用，引发出生物效应。为便于分析这些相互作用，Ariëns 将药物作用的过程分成三个相继发生的时相，即药剂相、药代动力相和药效相。图 1-1 是表示药物在体内主要过程的模式图。

药剂相（pharmaceutical phase）是药物以某种剂型进入机体后，经过剂型的崩解和有效成分的溶解，使药物成为便于吸收的高度分散状态。药物的理化性质和剂型设计的优劣，决定吸收前的化学稳定性和这个时相的效率。药物利用度（pharmaco-availability）及其时间过程，是衡量该时相效率的主要指标，属于物理药学和生物药剂学的研究领域。

药代动力相（pharmacokinetic phase）是指药物吸收入血液中，向各种组织和器官的分布、与蛋白质或体内成分的非特异性结合、生物转化（包括代谢活化或代谢失活）以及排泄等过程。一定剂量的药物吸收入血液中的量和速率、在各个器官和体液中分布的浓度、代谢转化量和速率和排泄的方式、途径和速率，构成了机体在时空上对药物的作用和处置。生物利用度（bio-availability）和药代动力学参数，是对该时相的描述。

药效相（pharmacodynamic phase）是指药物转运到作用部位与生物体的大分子或称受体的相互作用，主要是复杂的物理或化学因素（刺激），引发出一系列的生物化学和生物物理变化，导致宏观上可以观测到的效应（活性或毒性）。这个时相主要考察药物对机体的作用，是用药的目的所在。本章是从分子水平上考察药物对机体的作用。

第二节 药物作用的类型

从药物的化学结构讨论其作用，可将药物分成两类：结构特异性药物和结构非特异性药物。区分这两类的主要依据是，药物产生的效应取决于分子中是否存在特异的化学基团或结

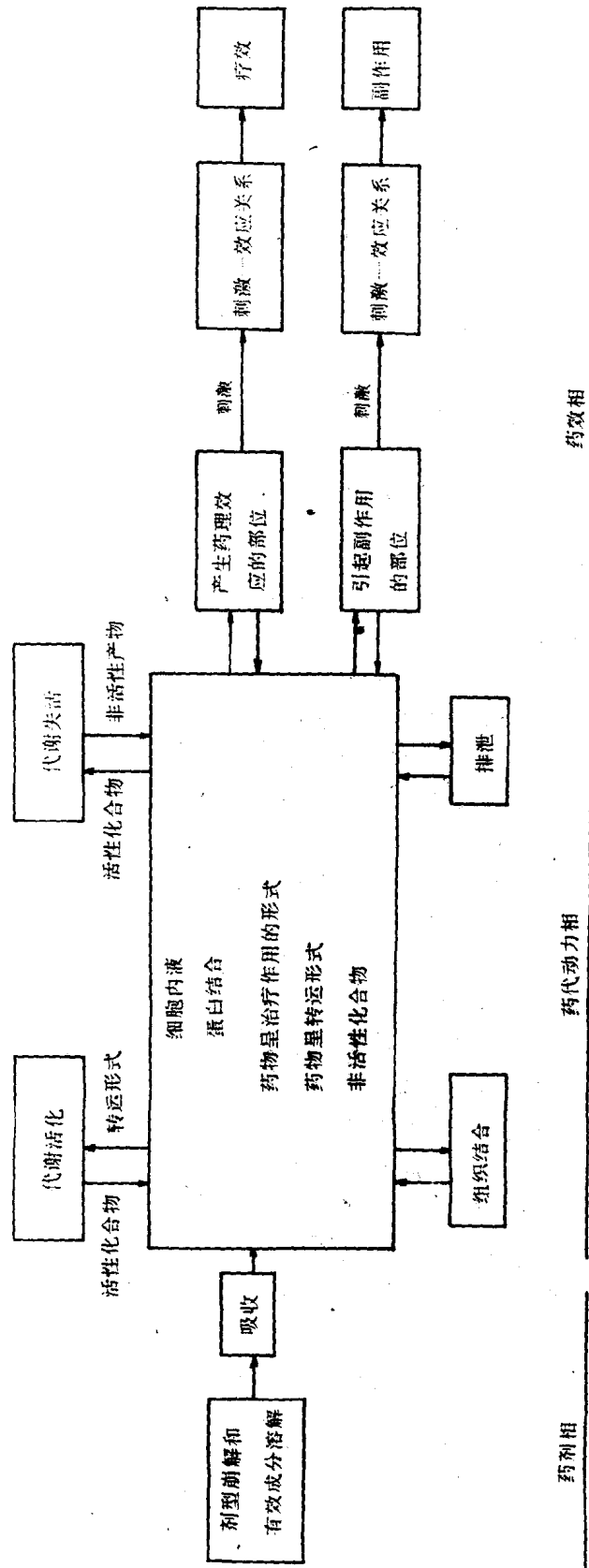


图 1-1 药物在体内的主要过程

构片断, 如果药物的作用与某种结构因素密切相关, 即特定的结构是产生某种药效的必要条件, 则称结构特异性药物; 若药物的作用只与某种物理化学性质有关, 而不严格要求特定的结构骨架或片断, 则为结构非特异性药物。

一、结构非特异性药物

结构非特异性药物的作用主要取决于分子的物理或物理化学性质, 而对化学结构或化学性质并无特异性要求。这类药物只要在体内具备某种相同的物理性质, 就可产生相似的生物活性, 而与化学结构类型差别或细微变化的关系较小。Ferguson 观察了某些同系列化合物的物理性质, 如水溶解度、蒸气压、表面活性以及在不相混溶的两相溶剂间的分配性质等的变化, 是按几何级数变化的。它们的生物活性与上述的某种性质相关。化合物起作用时, 分布在生物相和外环境相中, 引起某种指定生物活性的摩尔浓度主要由这两相间分布的平衡状态所决定。生物相是药物活性的出现部位, 而人们可以测定的只是外环境相的药物浓度。若药物在生物相和外环境相(即细胞外液)之间达到平衡时, 虽然在两相中的浓度不同, 但从各相离移的趋势是相同的, 这种趋势称作热力学活性(thermodynamic activity), 它大约等于各相中药物的相对饱和度。因而, 外相中的热力学活性相当于生物内相的热力学活性。

药物的热力学活性, 对于气体或挥发性液体化合物用 P_i/P_s 表征, P_i 为化合物在外相溶液中的分压; P_s 为该物质在实验温度下的饱和蒸气压; 对于非挥发性药物的热力学活性, 用 S_i/S_s 表征, S_i 为产生活性时的摩尔浓度, S_s 为实验温度下的摩尔溶解度。

P_s 和 S_s 是常数, 测定产生效应时的 P_i 或 S_i 值, 就可以求出药物产生指定生物效应时的热力学活性。用这种简便的办法确定的数值, 按其大小可以推断药物作用是否具有结构特异性。结构非特异性药物的热力学活性值 (P_i/P_s 或 S_i/S_s) 一般比较大, 大约为 0.01~1.0, 而特异性药物则很小, 表 1-1 列出一些结构非特异性化合物对小鼠产生等麻醉活性与热力学活性的关系。

表 1-1 中 N 为麻醉浓度(体积%), P_i 为麻醉浓度下化合物的分压(kPa, $P_i=101.3 \times N/100$); P_s 为 37℃ 下化合物的饱和蒸气压; P_i/P_s 为热力学活性; P 是化合物在橄榄油和蒸气间的分配系数。从表中可以看出, 麻醉物质的种类不同, 化学结构相差很多, 分配系数和引起小鼠麻醉作用的浓度或蒸气分压相差亦甚远, 但与各个物质在 37℃ 的饱和蒸气压的比值, 近似于常数, 在 0.01~0.07 之间。显然这是一类非特异性药物。

结构非特异性药物的生物效应一般不直接与化学结构相关, 除非结构的变换强烈地影响了物理化学性质。这些性质包括有溶解性、分配性、吸附性、pKa、氧化—还原电位等, 它们往往影响膜的通透性和去极化作用, 以及蛋白质凝聚或复合物的形成。临床应用的非特异性药物有全身吸入麻醉药, 酚类和长链季铵型杀菌药, 以及催眠作用的巴比妥类药物。

二、结构特异性药物

大多数临床应用的药物属于结构特异性的药物。产生生物活性的类型和强度主要是因为化学结构的特异性, 使药物分子与特异的生物大分子(受体)在空间发生互补的相互作用或复合, 所以这类药物的化学反应性、分子形状、体积和表面积、立体化学状况、功能基配置、电荷分布(共轭或诱导效应), 以及同受体结合的可能模式, 都会对活性产生不同程度的影响, 而上述各种性质都取决于药物的化学结构的特异性。

在这类药物中, 结构的细微变化可能导致生物活性的强烈变化, 不仅强度的改变, 而且

表 1-1 非特异性药物对小鼠麻醉作用的热力学活性

化 合 物	N	P_i (kPa)	P_s (kPa)	P_i/P_s	P
N_2O	100	94.7	7906.0	0.01	1.4
$HC\equiv CH$	65	65.9	6892.7	0.01	1.8
CH_3OCH_3	12	12.1	813.3	0.01	11.6
CH_3Cl	14	14.1	786.6	0.02	14.0
∇O	5.8	5.9	253.3	0.02	31.0
C_2H_5Cl	5.0	5.2	237.3	0.02	40.5
$C_2H_5OC_2H_5$	3.4	3.5	110.7	0.03	50.0
$CH_2(OCH_3)_2$	2.8	2.8	84.0	0.03	75.0
C_2H_5Br	1.9	1.9	96.7	0.02	95.0
$CH_3OCH_2CH_2OCH_3$	1.9	1.9	38.4	0.05	100.0
$HC(OCH_3)_3$	1.0	1.1	14.7	0.07	120.0
$ClCH=CHCl$	0.95	0.9	60.0	0.02	130.0
CS_2	1.1	1.1	74.7	0.02	160.0
$CHCl_3$	0.5	0.5	43.2	0.01	265.0

可能是活性的有无,甚至激动—拮抗作用的翻转。例如尿嘧啶的 5-位氢原子被氟取代,为 5-氟尿嘧啶 (5-FU),前者是正常的代谢物,为 RNA 生物合成的必需碱基,后者为胸腺嘧啶核苷酸合成酶的抑制剂,为抗肿瘤药物。肾上腺素的 $N-CH_3$ 换成 N -异丙基,成为异丙肾上腺素 (isoproterenol),由于结构中的烷基改变,前者是升血压药,后者有降压作用。

结构特异性药物的用药剂量较小,热力学活性小于 0.01,其活性是由于同机体特定部位的某些生物大分子作用形成复合物,并引发出刺激—效应。此特异性可通过如下的简单计算加以说明。假定某药物的分子量为 200 道尔顿,用药剂量 10mg 引起效应时,总共有 $6.02 \times 10^{23} \div (200 \times 10^2) = 3 \times 10^{19}$ 个药物分子。组成人体的细胞总数大约是 3×10^{13} 个,一个红细胞中含有大约 1×10^{10} 个分子,若人体所有细胞每个都含有 1×10^{10} 个分子,则组成人体的分子大约有 3×10^{23} 个。显然,每个药物分子不可能同时与 $3 \times 10^{23} / 3 \times 10^{19} = 10^4$ 个体内分子反应,表明结构特异性药物不会与组成机体的所有分子反应,而只与某些分子或称受体部位反应。

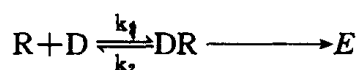
第三节 药物—受体相互作用的理论

关于药物—受体相互作用的方式和本质,提出了许多学说。随着生物化学和分子生物学的进展,对细胞膜的功能、核酸的结构、功能和生物合成、蛋白质的三、四级结构及生物合成、酶本质和作用原理等的日益深入了解,有可能在分子水平上研究药物作用的方式和机理。

一、占据学说 (occupation theory)

药物—受体作用的占据学说是 Clark 和 Gaddum 基于酶与底物作用的质量作用定律,考察药物—受体的作用提出的,认为药物作用的强度与受体被药物分子占据的数目成正比,受

体分子被占据越多, 药理作用强度越大, 可用下式表示:



R 是未被占据的游离受体; D 是药物, DR 是被药物占据 (即结合) 的受体; E 为生物效应; k_1 和 k_2 分别代表药物与受体的吸附和解吸附作用的能力的量度。受体被占据的数目取决于受体部位药物的浓度和单位面积 (或体积) 的受体数目, 当全部受体被占据, 出现最大效应。

占据学说的缺陷是不能解释某些重要现象, 例如, 拮抗剂和激动剂占据的是同一受体部位, 却产生完全相反的生物效应; 某些激动剂如乙酰胆碱的类似物即使应用更大剂量从不会产生最大效应。

二、亲和力和内在活性学说

Ariens 于 1954 年对占据学说作了重要补充和修正, 即亲和力 (affinity) 和内在活性 (intrinsic activity) 学说。该学说认为, 药物—受体相互作用并引发效应是由两步组成: (1) 药物与受体发生复合作用, 产生复合物; (2) 构成复合物的药物的内在活性引发出生物效应。这两步可用式 1 表示:



当药物 D 与受体 R 结合生成复合物 DR 达到平衡时, 则为:

$$k_1 [D] [R] = k_2 [DR] \quad (2)$$

$[D]$, $[R]$ 和 $[DR]$ 分别代表药物、受体和复合物的浓度, 式 2 可写作:

$$\frac{k_2}{k_1} = \frac{[D] [R]}{[DR]} = K_D \quad (3)$$

K_D 为复合物的离解常数, 若 $[R]_T$ 代表受体的总浓度,

$$[R]_T = [R] + [DR] \quad (4)$$

由式 3 和 4 可得:

$$\frac{[DR]}{[R]_T} = \frac{[D]}{K_D + [D]} \quad (5)$$

当全部受体形成复合物时, 会出现最大效应 E_{max} :

$$E_{max} = \alpha [R]_T \quad (6)$$

由于

$$\frac{[DR]}{[R]_T} = \frac{E}{E_{max}} \quad (7)$$

故

$$E = \frac{E_{max}[D]}{K_D + [D]} \quad (8)$$

方程 8 表明, 效应 E 与游离药物浓度 $[D]$ 之间呈双曲线关系, 当效应 E 是最大效应的一半时,

$$\text{则 } \frac{1}{2} E_{max} = \frac{E_{max} [D]}{K_D + [D]}, K_D = [D] \quad (9)$$

即当呈现 50% 最大效应时的药物浓度等于复合物的离解常数, 是该药物在此系统下的特征参数。

式 1 中表征内在活性的参数是 k_3 ,

$$E = k_3 [DR] \quad (10)$$

当 $k_3 = 1$ 时, 即形成的复合物可全部引发成效应, 该药物称作完全激动剂 (full agonist); $k_3 < 1$ 时, 为部分激动剂 (partial agonist); $k_3 = 0$ 时, 为竞争性拮抗剂 (competitive

antagonist)。

根据 Ariëns 的学说,激动剂和拮抗剂都与受体有亲和力,因而都可以形成药物—受体复合物,但只有激动剂 ($k_3 \leq 1$) 有内在活性,可产生激动作用,而无内在活性的化合物 ($k_3 = 0$),表现为拮抗作用。

Ariëns 理论对占据学说的补充仍不能解释药物作用类型的改变,即激动剂和拮抗剂与同一受体结合,却产生相反的效果。因而需要从分子水平以化学结构为基础来解释药物的作用机理。

三、绞链学说 (charnière theory)

激动剂和拮抗剂可以同受体发生竞争性结合,结合的程度遵循质量作用定律。然而,激动剂不能将受体部位上结合的拮抗剂除去。为了解释这一现象,Rocha 和 Silva 提出绞链学说,认为与药物结合的受体有两个部位:(1) 特异部位,可与激动剂的药效团结合;(2) 非特异部位,与拮抗剂的非极性基团相互作用。激动剂和拮抗剂都能与该特异部位结合,这种结合本质是可逆性的弱键结合,并且有竞争性;但拮抗剂还会通过疏水键、电荷转移或范德华力与受体非特异部位结合,该结合键力较强,即使加入过量的激动剂,也不能解除拮抗剂的抑制作用。例如苯海拉明拮抗组胺 H_1 受体;筒箭毒碱对抗新斯的明;溴苯辛拮抗乙酰胆碱的作用。

四、速率学说

Paton 和 Rang 提出速率学说 (rate theory),认为药物的生物效应只在药物与受体相接触的瞬间发生,受体的活化并不与被占据受体的数目成比例,而是与单位时间内药物分子同受体相接触的总数成正比。速率学说与占据学说的不同点是,不需要生成稳定的米氏复合物以活化受体,药理活性只是药物与受体分子间结合速率和解离速率的函数,药物与受体的每一次接触,对生物效应构成一次“量子”刺激。

激动剂与受体的结合与解离都很快,而且解离速率大于结合速率,因而单位时间内产生多次“量子”刺激(刺激脉冲);但拮抗剂的结合速率大于解离速率,以此可解释拮抗作用。速率学说可对某些实验现象作出合理解释。例如某些拮抗剂在引发效应产生阻断作用之前,可以有短暂的刺激作用。激动剂的特征是有较高的解离速率,部分激动剂有中等的解离速率;而拮抗剂的解离速率很小,因而一旦结合后,较难解离,以致单位时间内药物与受体结合的次数减少。

速率学说的不足之处是有些激动剂容易同受体结合,却不能迅速地解离,这与该学说的前提相矛盾;也不能从分子水平上解释为什么一个药物是激动剂,而与其结构相似的另一个药物却是拮抗剂。

五、诱导契合

Koshland 基于底物—酶相互作用时,酶的构象会受底物的诱导发生改变,提出诱导契合学说 (induced fit theory) 说明药物—受体的相互作用。结晶状态酶的活性部位其立体形状及配置未必与底物有互补性,但在与底物相互作用时,具有柔性和可塑性的酶活性中心被诱导发生构象变化,因而发生互补性结合。这种构象的诱导变化是可逆的,可以复原,此理论扩展到药物—受体相互作用,受体与药物结合和解离时,构象发生可逆的变化。激动剂与受体诱导契合后,使受体构象改变引起生物活性;拮抗剂虽与受体结合,但不能诱导同样构象变化。

诱导契合发生的构象变化不只限于受体一侧,柔性的药物分子在与受体接近时也会被诱