

第 1 章

药物是如何起作用的

耀眼的光线、噪音、拥挤的交通、即将到来的限期 这些没有一样能威胁生命，却足以引起你身体惯常的紧张反应——紧张性头痛。你脖颈和头皮肌肉拉紧，或许血管收缩，受影响的组织开始产生一种叫做前列腺素的化学物质，这些物质作用于附近的神经末梢，然后由它将信息传递给大脑，产生头痛的感觉。

服用两片可溶性阿司匹林（aspirin）能在大约半小时抑制前列腺素的产生，解除头痛。除此之外，可能没有其他更好的长期解决办法了（或许你能放弃那份有压力感的工作）。某天你遇到牙痛、月经痛和风湿性疼痛时你也会如此去做。

服用一剂阿司匹林能在人体内释放大约 2×10^{21} 个镇痛分子，它们并不能全部命中目标（前列腺素产生位），但近百年来的经验表明这个剂量——约 600 毫克，已足够治疗大部分紧张性头痛。

阿司匹林分子首先必须经过消化系统才能进入到血液循环中，再由血液循环把它们带到疼痛部位（见图 1.1）。消化系统主要是从口到肛门的一条管道，它对进入其中的食物和药物根据它们的分子大小和化学结构，对它们进行过滤选择，小的、脂溶性的分子很容易通过小肠壁进入血液循环，像蛋白质、脂肪和碳水化合物（食物的基本组成）这样的大分子由强烈的胃酸汁以及胃和胰腺产生的消化酶分解为较小的碎片，其他的大分子，像食物纤维中的

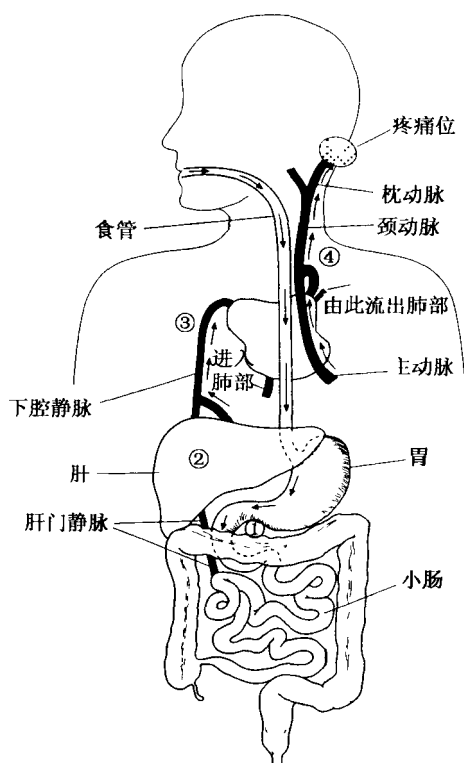


图 1.1 从药片到止痛——阿司匹林分子的历程
 其行程可分为四个阶段：(1) 药片溶解在胃里 几乎所有的阿司匹林被胃和小肠吸收；(2) 胃和小肠中的血管将阿司匹林带入肝门静脉，由此再进入肝脏；(3) 从肝脏出来 肝静脉将阿司匹林带入右心房 由它将血压入右心室 再进入发生氧化作用的肺部 然后再回到左心房；(4) 在最后的行程中 阿司匹林经过左心室进入主动脉 然后又进入为头颈服务的颈动脉 枕动脉是颈动脉的分枝 它将血液带到头的后部（紧张性头痛通常的发生部位）它分为越来越细的血管，通过这些血管阿司匹林最终到达产生前列腺素疼痛信号的组织。

纤维素，则不发生任何变化地通过消化道。

阿司匹林能很容易地越过第一道屏障。它是一种小分子，无需经过消化酶，其绝大部分就能通过小肠壁被吸收，虽然至少有百分之五通过胃时被吸收。其他的药物就没有这么成功了，这以后我们将会看到。

接着阿司匹林分子就通过肝门静脉进入肝脏。肝脏对所有药物来说都是一个难以逾越的屏障。它的一个主要功能就是保护身体免受外来分子的侵害，用另一种方式将它们分解或改变（这个过程就叫做新陈代谢）。大部分药物，包括阿司匹林，在正常情况下都不存在于人体内，因此肝脏肯定会对它们产生怀疑。第一次与肝脏遭遇的药物分子 医学术语叫“首次通过”与曾经遭遇过的药物分子会得到不同的待遇。

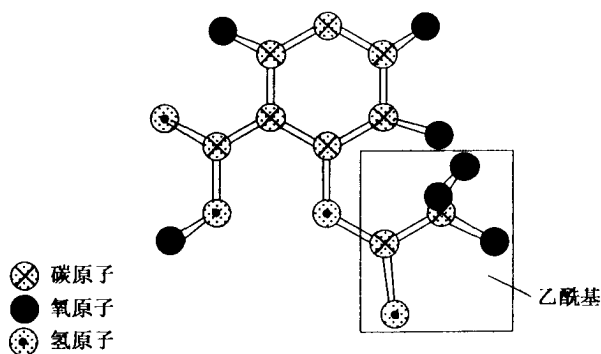


图 1.2 乙酰水杨酸（阿司匹林）的分子结构 每个圆球代表一个原子，每根棒代表将两个原子连接在一起的化学键。阿司匹林是由水杨酸（分子中带环的那部分）与带乙酰基的化合物反应而形成的。

阿司匹林分子的化学名称是乙酰水杨酸，顾名思义它的分子包括水杨酸，还有一个由碳、氢、氧原子组成的乙酰基连接在水杨酸上（见图 1.2）。肝脏至少会将一部分阿司匹林分子上除去乙酰

基，形成一种叫做水杨酸的化合物。这种化合物本身就是一种镇痛剂，历史上是阿司匹林的前身。

水杨酸是柳树皮中的一种活性组分，早在公元前 460—公元前 370 年伟大的希腊医生希波克拉底（Hippocrates）时期以来，它一直是一种民间治疗疼痛和发烧的药物。19 世纪它被广泛用于治疗风湿热、痛风和关节炎。但水杨酸刺激性很强，会对胃产生严重的刺激。所以拜耳（Bayer）公司（商业化生产水杨酸的德国公司）的化学家费利克斯·霍夫曼（Felix Hoffman）开始寻找一种能成为更好药物的相近化合物，并于 1899 年研制出了阿司匹林。

一些水杨酸分子能保持不变地偷偷溜过肝脏——其实际数量取决于剂量的大小、制剂和肝脏的状态。它们与水杨酸一起进入全身循环，靠心脏的泵动输送到身体的各个部位。

现在身体的各个部位都接受了一定剂量的阿司匹林，但阿司匹林分子只与存在前列腺素的细胞作用，这样它们就能制止产生疼痛的前列腺素的产生，减轻疼痛。但胃中也存在前列腺素，这些前列腺素帮助胃生成一种黏液隔膜，保护胃免受酸性胃液的伤害。阿司匹林也抑制了这些前列腺素的产生，结果会使胃壁暴露于胃液中，引起胃痛甚至可能发展为溃疡，尤其当长期服用阿司匹林时。

阿司匹林能在大约 4 小时内阻止前列腺素的产生，4 小时后，如果激发前列腺素产生的因素仍然存在，疼痛仍将回来。在这种情况下，你可能又需要服用一剂阿司匹林，就像包装袋上的标签所说的那样，如果必要每隔 4 小时服用一次。

一旦完成工作，这些阿司匹林分子（如我们将看到的，当它们阻止前列腺素生成时已化学地转变成了水杨酸）不再继续停留，而被主循环清扫出去，它们可能再次经过肝脏，被代谢为小碎片，或通过肾脏直接排出体外。所有的阿司匹林，无论是何种形式的，在 24 小时内全部排出体外。

这个每日都可见的镇痛实例说明了有关药物命中目标的几个主要问题。首先它有助于尽可能准确地了解这个目标是什么。阿司匹林的作用原理直到它问世后近 70 年才被弄清。1969 年，皇家外科学院的约翰·文(John Vane)和他的研究人员所做的研究实验发现阿司匹林阻止了损伤组织处的前列腺素的生成（详情请看下节）

其次，必须弄清一份有效剂量的药物是以何种方式输入体内、到达目标的，又以何种方式排出。写在阿司匹林类镇痛片包装盒上的说明含有大量的药物是如何与身体——消化系统、肝、肾——进行作用的说明。看看任何其他药物，它们的输入方式，如口服片剂、注射针剂或敷贴膏药，以及每日的剂量、最大安全剂量，还有它们的制剂——是固体、可溶性的或是缓慢释放的制剂，都有可能完全不同。

最后，也是很重要的一点，就是要使药物合理地、完全地命中目标。药物击中人体不止一个目标就会产生副作用。例如，阿司匹林与胃部的前列腺素作用就会使某些人发生胃出血和溃疡。

偶尔，药物的副作用也会发展为这种药物的一种新用途。例如，血小板中的前列腺素会产生一种强烈的凝血剂叫做凝血噁烷。比用作镇痛片剂量少一些的阿司匹林可抑制这种产生凝血噁烷的前列腺素，从而能防止心血管系统产生有危险的、能引起心脏病或中风的血栓。现在医生已将它作为日常处方开给处于危险中的人们。例如，医护人员会给某个被怀疑心脏病发作的人服用一片阿司匹林，作为第一步救助行动的一部分。对于患有心脏绞痛或心脏病史的病人长期服用小剂量的阿司匹林会有很大益处（详见第 5 章）

许多药物是通过占据分子靶位而起作用的

人体内有成千上万个分子，有些是简单分子，如氯化钠（通常称为盐）和水，其他一些分子如 DNA、蛋白质和碳水化合物则由几千个原子排列成一个复杂的三维结构。这些不同分子之间的相互作用——生化作用，导致了人体的生命活动。消化食物、阅读报纸、打羽毛球，这些以及所有包括肌肉运动、思维过程或其他感知周围世界的活动都是受生化作用驱使的。

生化作用都发生在人体的基础建筑物——细胞中，虽然结果常常表现在整个身体状况上。两种叫做酶和受体的主要分子是细胞生化活动的中心。大部分药物通过干涉酶或受体的功能来引起人体功能的某些改变。

酶是生物催化剂，它们可加速人体中的化学反应，从而使这些反应速度与生命活动保持一致。例如，如果没有消化酶，要把一般食物中的蛋白质、脂肪和碳水化合物分解成能被吸收进血液的碎片就需要 50 年。

决定一种酶作用的至关重要的因素是它的形状。酶是蛋白质，它们是由成百上千个称为氨基酸的基础建筑材料连在一起组成的一条长链。这条长链在氨基酸间所存在的化学键的影响下，盘绕成一个大致的球形。粗略地看，人体中所有的 5 万到 10 万种酶都表现为同样的形状。然而仔细一瞧，你就会发现它们之间存在一些细微的差别。每一种酶在它表面的某处都有一个开裂的地方，这就是活性部位。化学物质——底物，很完整地占据在活性部位上，就像拼图玩具中的两块拼板（图 1.3），酶就把它转化为产物。

酶活性部位和其底物之间有几组原子相互吸引，形成一种弱的化学键。一旦它们两者结合在一起，酶就开始起作用了——或许切断底物中的一个化学键，或许在两个不同的底物之间形成一

个更大的新分子。一旦这个化学反应完成，产物分子就会从酶中脱离出来，而酶本身保持不变，准备继续与下一个底物分子作用。

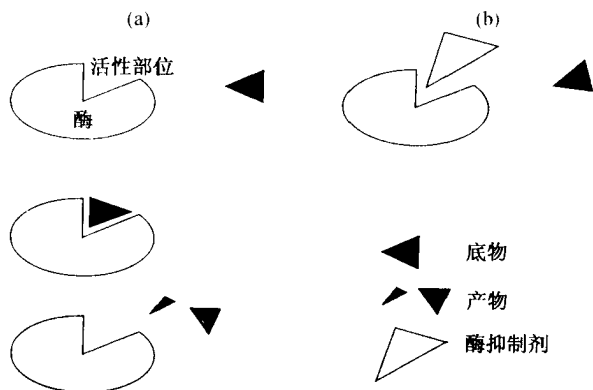


图 1.3 酶抑制剂 (a) 底物向酶的活性部位靠近，与它键合，在这个位置上被转化为产物 (b) 一个酶抑制剂取代底物与活性部位键合。如果底物不能与活性部位键合，它就不能转化为产物。注意此图不是按比例绘制的；底物和抑制剂与酶分子相比通常比图示的小得多。

每一种酶都有它自己特殊的底物。例如胃蛋白酶，它能分解蛋白质，却不能代替淀粉酶去分解淀粉。同样，如果你把淀粉酶和蛋白质放在一起，也不会发生任何反应。

如果一种药物分子与一种特征底物具有相似的形状，它就可能随着血流占据活性部位，阻止底物到达。这种药物就叫做酶抑制剂 (见图 1.3)。阿司匹林能抑制环氧酶(COX) 这种酶通常能将花生四烯酸底物转变为前列腺素。环氧酶(COX) 分子黏附在一种叫做内质网的细胞组分膜上，花生四烯酸是这种膜的一种组分。环氧酶分子中的活性位是一条长而狭窄的通道。一旦阿司匹林分子进入了这个通道，它就能阻止花生四烯酸的进入。这样就无法产生前列腺素，最终效果是止住了疼痛感、抑制了胃黏液和凝血噁

烷的产生 (见图 1.4)。阿司匹林类的药物，如布洛芬 (ibuprofen) 和扑热息痛 (paracetamol)，被认为是以相似的方式起作用的。

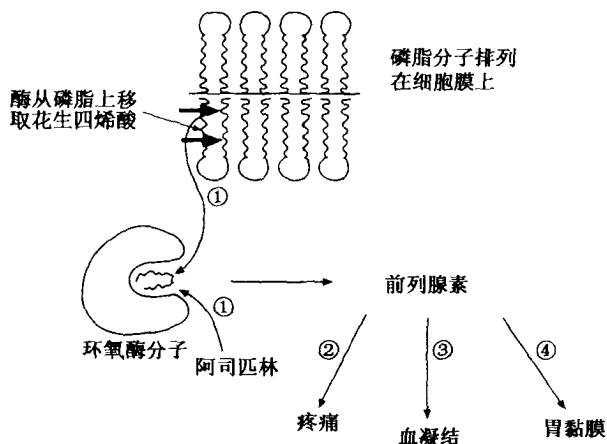


图 1.4 环氧酶和阿司匹林的作用 细胞中的细胞膜是由叫做磷脂的双层脂肪分子组成的。花生四烯酸是环氧酶(COX)的底物，它来源于磷脂分子，镶嵌在环氧酶的活性位上 ①，酶的作用是把它转化为前列腺素。但阿司匹林及其同族的药物也能程度不一地镶嵌在活性部位上，阻止酶的作用。前列腺素，根据它在体内产生的部位不同 会引起疼痛 ②) 或通过凝血 噁烷的作用使血凝结 ③) 或产生胃黏膜④)。阿司匹林与环氧酶的作用能影响所有这三种功能。

还有其他许多药物也用作酶抑制剂，包括治疗心脏病的血管紧张肽转化酶 (ACE) 抑制剂、某些抗抑郁药、青霉素 (作为细菌酶) 和新的治疗艾滋病的艾滋病病毒蛋白酶抑制剂。

像酶一样 受体也是蛋白质 在它的表面有许多凹陷的角落和裂缝可被小分子占据。这些小分子就像可以打开受体这把锁的钥匙 它们叫做配体 (见图 1.5)。受体存在于细胞的表面 (酶通常在细胞内) 它们起着细胞内外之间的连接作用。

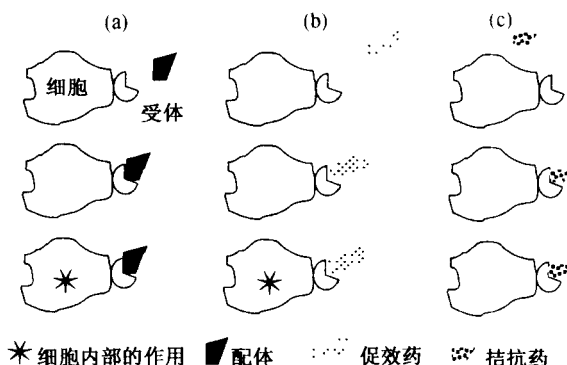


图 1.5 受体促效药和拮抗药 (a) 一个配体移向细胞表面的受体并与之键合, 这引发细胞内部一连串的生化反应, 结果会产生一种生理效果;(b) 一个受体促效药分子的作用与自然配体相似, 也能引起细胞内的反应(c) 一个拮抗药分子仅仅只是与细胞表面受体键合 阻止它接近配位 它不引起细胞内的任何反应。

与酶不同的是 受体不改变连接在它上面的配体 而是通过连接作用向细胞发送一个信号, 使细胞开始某些生化反应, 最终引起某种生理反应。所以配体起了一种“遥控”的效果, 它并不需要进入细胞就能影响细胞的行为。激素和一种叫做神经传递素的脑化学物质是两类重要的配体。例如, 当激素胰岛素连接在它的受体上时, 它就向细胞发出血流中存在大量葡萄糖的信号, 细胞就此作出反应, 采取措施将一部分葡萄糖储藏在肝脏以及身体的其他部位, 这样就能使血流中的葡萄糖大致保持在一个恒定的水平。

因此可以使用连接到受体上的药物来操控细胞的行动。一些药物——就是所谓的促效药——就具有‘正’效果, 它能使细胞作出自然配体连接在受体上时所作出的反应。吗啡, 一种用于缓解癌症和心脏病患者剧烈疼痛的药物, 就是一个受体促效药的实例。

它能与大脑细胞中叫做类鸦片活性肽的受体相连，这种受体通常会与人体自然镇痛剂内啡肽 (endorphins) 反应。

另外一些药物，它们连接在受体上，但不能引起细胞对此作出反应，它们就具有“负”效果，通常叫做受体拮抗药或受体阻滞药。当它们占据了受体上的位置时，正常情况下与此受体连接的配体就不能再接近受体，因而起了一种阻滞的效果。

这类药物中重要的一种就是 β -受体阻滞药，它们通常用来治疗高血压和心脏病。它们能与称作 β -肾上腺素受体的受体作用，这种受体通常会对人体激素肾上腺素作出反应。此激素很具“攻击性”，它能使人体血压升高、心率加速、呼吸急促，从而使人体处于一种“紧急状态”。 β -受体阻滞药的效果与之正相反，它们能减缓心率、降低血压、减轻心脏的负担。

还有其他许多药物作用的方式。一些药物可通过干扰常规进出细胞的物质来发挥作用。离子通道阻滞药就是这类药物中重要的一种。离子通道是指细胞膜上微细的孔，它们能允许像钙、钠之类的矿物质离子通过。当钙离子通过离子通道时，最终会引起肌肉收缩。像异搏定 (verapamil) 这类的钙拮抗药能阻塞心肌细胞上的离子通道，从而减少心肌收缩的强度。像 β -受体阻滞药一样，它能起到减轻心脏负荷的效果，因此对心力衰竭或心绞痛都有帮助。

也有一些药物，它并不直接干扰人体化学反应，但能治疗人体所需的维生素、矿物质和酶的缺乏症。例如，铁是制造载氧色素血红蛋白所必需的元素。铁缺乏会引起贫血症，其特征是出现虚弱、呼吸困难、乏力等症状。根据英国营养基金会所作的报告，高于百分之十的妇女因为处于妊娠期、不合理的饮食或两者兼而有之而患有贫血症。如果她们靠多吃一些富铁食物如肉类或强化谷类仍不能使她们体内的铁含量升高，那么医生就会给她们开一些铁剂，它们含有硫酸亚铁，这种形式的矿物质更容易被吸收。

并不是所有的生物物质缺乏症都是容易治疗的，有一些会威

胁人的生命。大约占人口百分之一的人患有遗传性单基因紊乱症。基因是模板，酶和其他蛋白质，如血红蛋白就是照着它们的样子合成的。有缺陷的基因会严重地影响细胞的生化作用，在蛋白质合成时给出错误的结构。在遗传性疾病中，一个关键性的蛋白质可能会从细胞中完全消失，或者被制造成一种完全不能正常工作的形式。

目前已经发现了 5 700 多种单基因疾病。有些非常罕见，有些可造成胎死腹中。对许多单基因疾病人们还知之甚少，这常常是由于不知道究竟是哪条基因受到了影响。然而，某些单基因疾病，如血友病和囊性纤维变性，已经得到了深入的研究。对这些疾病的疗法包括向病人提供他所缺乏的蛋白质。例如，血友病最常见的形式就是体内失去了凝血因子 VIII 或这种蛋白质存在缺陷。血液没有凝血因子 VIII 在必要的时候就不能凝固。例如，病人在牙科治疗后就会长时间流血不止，或者关节自发内出血，引起肿胀和剧烈疼痛。

血友病药物的发展要大大归功于基因技术的发展。治疗的第一步是输入从人血中提取的凝血因子 VIII。这很有效，但却存在使患者感染上血液所携带病毒的危险，如传染性肝炎和艾滋病。事实上在 80 年代有成千上万的血友病患者由于接受了凝血因子 VIII 的治疗而感染上了艾滋病。基因工程（第 11 章中将重点介绍）已使人们不需要使用人类组织就能制造出凝血因子 VIII 和其他许多有医疗效果的人体蛋白质。

正确的剂量、位置和时间

每一种药物都存在一个最小的有效剂量，它会使人产生所必要的反应。如果使用的剂量大于最小有效剂量会发生什么呢？这取决于所服用的药物和病人。对有些药物来说，比如抗生素庆

大霉素 (gentamicin)，它通常用来治疗眼睛感染和威胁生命的败血症 (septicaemia) 当它大于最小有效剂量后 毒性上升得非常快 这些药物就是所谓的具有小治疗指数的药物。治疗指数 (therapeutic index) 是指出现毒性的最小剂量除以最小有效剂量所得的比值。庆大霉素的治疗指数是 3，如果医生事故性地给病人开了 3 倍最小有效剂量的庆大霉素，那么给病人带来的结果将是灾难性的。相反，另一种抗生素——苄青霉素 (benzylpenicilin) 它的治疗指数超过了 100，所以如果看起来病人对此药物的最小有效剂量没有反应，那么医生就会加大剂量，而不用太担心它的毒性。每个人对它们所服药物的反应都是不一样的，高治疗指数的药物使得这些个体反应更容易趋向一致。

最小有效剂量是指能让足够的药物分子到达它们的目标所需要的最小药物剂量，无论这些药物是片剂、注射剂还是以其他形式存在。输送药物的方式是很重要的，它取决于人体是如何处理这些药物的。

片剂是医药最常用的制剂形式 它们服用方便、无痛、容易 但是，就像前面讨论的，有些药物由于消化道和肝对它们的处理方式，难以从口中进入到血液中去，像用来治疗脑膜炎的抗生素头孢胺噻 (cefotaxime) 这样的大分子就很难穿过小肠壁。通常只有不到 20% 剂量的头孢胺噻及其同类的抗生素能最终进入血液循环。其他一些药物，如抗抑郁药丙咪嗪 (imipramine) 和多虑平 (doxepin)，它们进入肝脏时就遇到了麻烦，在这里所服用剂量的一大半分子都被降解掉了。一个药物成功越过消化道和肝脏的能力就叫做该药物的生物药效率 (bioavailability)。如果所有的剂量都通过了，则生物药效率为 1 如果都没有通过 则生物药效率为 0。对低生物药效率的药物有两种选择——要么相应地调节剂量，要么改用另外的某种方式传输此药。

据估计 英国有 420 000 人 全世界约有 1 000 万人每天需用

胰岛素来控制他们的糖尿病（有关胰岛素和糖尿病的细节见第 4 章）。胰岛素是一种多肽。像蛋白质一样，肽含有许多靠化学键连接的氨基酸单元，只是其分子中氨基酸数少于 100 个，而蛋白质中的氨基酸数要多于 100 个。胃中的胃蛋白酶能切断肽和蛋白质中的氨基酸链，所以胰岛素的生物药效率是 0。到目前为止，注射一直是将胰岛素输入糖尿病患者体内的惟一途径。

静脉注射是使药物进入血液循环的最快方法，但只有经过医疗培训的人才能给人施行静脉注射，因为你必须能够找到静脉，并确信不会把注射器中的气泡注入血液循环中去，如果气泡到达心脏，就会形成一个危险的气塞，阻止血液流到肺部，从而引起呼吸困难、胸痛，甚至可能导致心力衰竭。

有时会在臀部、肩膀或大腿的肌肉处进行注射，比如，护士注射止痛剂或疫苗时常常采用这种方式。肌肉有丰富的血管，所以药物能很快地进入血液循环。糖尿病患者常常在上臂、大腿或腹部给自己施行皮下注射，每天两次的注射（糖尿病人控制血糖常用的剂量）既痛又不方便，所以胰岛素输入方式已经变成了一些令人兴奋的新药物输入技术研究的试验场。

许多糖尿病患者使用取代传统注射器和注射针的一种装有胰岛素套管的笔式注射器，它们可以使用一个刻度盘来测量用量，并用活塞来注射。另一种方法是一种喷射式注射法，它是用高压气流把胰岛素推入皮肤而不是用针。它们很贵，而且一些病人发现它们与通常的注射方法一样疼痛。牛津的科学家们正努力改进一种超声注射法。在这种方法中，当注射器被按下时，一小团压缩氮气就会喷射而出，它以两倍声速的速度，带着药粉穿过皮肤。你所感觉到的只是轻轻一碰。这种设备在经过安全试验后大约在一年左右可投入使用。一种相类似的设备，它采用压缩二氧化碳作为推进剂，在纽约已用于给 60 000 名左右学龄儿童注射传染性乙肝疫苗。

药物也可以通过敷贴而直接输入皮肤。然而，皮肤存在一个难以克服的、阻止外来物质进入的屏障，所以敷贴的方法通常只适合于输入小剂量的药物。东莨菪碱（scopolamine）——一种治疗旅行眩晕的药物，属激素替代疗法类药，以及尼古丁都能通过皮肤敷贴输入。对止痛药、高血压药和抗抑郁药的皮肤敷贴的研究也在顺利地进行中。

然而，胰岛素要通过皮肤输入还需要提高它的穿透力。能达到这个目的的一个方法就是离子电渗透法，它是靠小型电池提供的微小电流的影响，激活敷剂，使药物能无痛地穿过汗腺和毛囊，病人所有的感觉只是一种刺痛感。然而，到目前为止这项技术在输送胰岛素方面所取得的成就还是很有限的。

糖尿病患者也可以通过将胰岛素用泵抽人体内的设备来得到每天所需的注射量。这些设备安装在腹部，通过一根导管把胰岛素输入腹膜（位于腹壁与腹腔器官之间），为了保证泵抽入正确剂量的胰岛素，病人每天必须监控他们的血糖三到四次，并相应地调整剂量。将来在泵中还可以装入先进的程序和存储软件。最近的泵植入试验结果表明它们比注射方法能更好地控制血糖、改善生活质量。目前正在进行动物实验的最尖端的泵技术是一个封闭的回路系统，其中有一个葡萄糖监控设备会自动与泵相联，它会将血糖读数自动换算成人体所需的胰岛素剂量。

像胰岛素这类药物也能通过黏膜——湿表面——而不是通过皮肤进入人体。然而，迄今为止，鼻喷液的人体试验结果很让人失望，鼻胰岛素几乎完全不能像注射那样很好地控制血糖。胰岛素眼滴液的作用似乎好些，至少动物实验上表现如此。眼滴液实际上是通过面部血管到达鼻黏膜，再由鼻黏膜吸收进入血液循环。它们升高了血液中的胰岛素含量，转而控制了血糖。由于将一定量的药物输入眼内比输入鼻内容易，所以眼滴液的作用效果有可能比鼻液要好。

目前人们对用吸入法输入胰岛素和其他许多药物很感兴趣。肺具有大吸收面积，它们的组织细胞比毛细血管还薄，能加快吸收。被吸入的药物可制成干粉（颗粒必须小于 $5\mu\text{m}$ 才有效）或制成雾化剂，这是一种含药的细小雾滴。

也许一年后，市场上甚至可能会出现胰岛素药片。我们可以设计一个“骗局”把药包在某种惰性容器中从胃中输运过去，否则胃就会进攻它们。脂质体——包裹着一剂药物的脂质胶囊——已被试用来包裹胰岛素，但成就很小。而一种由合成聚合物制造的容器前途很看好。

选择合适的时间注射胰岛素以满足人体的需要，这是很重要的。虽然没有规定，但许多糖尿病患者总是在每日三餐前各注射一次，临睡时再注射一次，试图模仿人体的自然低潮和胰岛素产物的流量（因为这时人体中血糖含量及胰岛素流量最低）。现在越来越明显，对其他的药物，选择合适的时间也同样可对它们的药效产生重要的影响。例如，晚上尿的酸度大于白天，碱性物质——它可以与酸起反应——在晚上更容易从尿中排出，因此这些药物如果在白天服用比临睡前服用在体内存留的时间更长。酸性物质则与之相反。

我们知道许多疾病的症状在一天 24 小时内是来回变化的。因此服药的时间计划应依它而定。例如，百分之八十的哮喘病情发作在半夜，用来缓解哮喘的药物支气管扩张剂（*bronchodilator*）如果在清晨或傍晚服用它能对肺部产生最大的作用效果，而中午前后效果最差。实验已表明早晚服药能最好地控制哮喘，而不是一天时间内分几个时间段平均服用。

关节炎也有每天的时间规律。类风湿关节炎在上午疼痛得最厉害，而骨关节炎的疼痛高峰出现在傍晚。所以为了最大地缓解类风湿关节炎，阿司匹林应在深夜服用。但是还应考虑另一个因素，阿司匹林对胃的刺激是上午大于下午。

对肾有毒的药物，像抗癌药顺铂（cisplatin）最好在傍晚服用，此时肾功能最活跃（能更有效地排出药物）。深夜服用危害最大，因为此时肾处于最不活跃期。仔细地选择服药时间，将药物的毒副作用减到最小，就意味着能投入更大剂量的药物，提高病人的整体利益。

这种疗法叫做时间疗法（chronotherapy），它是 80 年代中期由明尼苏达医科大学的威廉·赫鲁歇斯基（William Hrushesky）和他的小组成员研究发现的。他们将患晚期卵巢癌的妇女分为两个小组，用两种抗癌药——阿霉素（adriamycin）和顺铂——给她们治疗，两组所不同的只是服药时间，一组上午服用阿霉素，晚上服用顺铂；另一组正相反。实验表明第一组的药物副作用远远小于第二组，所以她们的医生就能够给她们服用更大剂量的药，最大限度地增加了她们战胜肿瘤的机会。

在另一个实验中，治疗儿童白血病的化学疗法，一组在上午进行，一组在下午进行。在跟踪几年后，后一组的治愈率比前一组大 2.5 倍。从副作用的观点来看，选择合适的时间服用抗癌药同样重要，因为它们是要杀死快速分裂的癌细胞（见第 7 章）在一天中某个时间，当正常细胞不分裂的时候，服用这些药很可能更有效，因为这样它们就能完全地命中癌细胞（癌细胞的分裂不存在规律性，它们每时每刻都在分裂）。

迄今为止，时间疗法对医生开处方的方式还没有很大影响，但也许有一天，药瓶的标签上就会写着“上午 9:00，下午 3:00，晚上 7:00 服用”而不是像现在这样“每日三次，每次饭前服用”。

误 击 目 标

——副作用的问题

使药物发挥作用最重要的因素——也常常是医生最容易忽略

的因素——就是病人必须真正服用药物。调查结果表明超过半数患有严重慢性疾病的病人并没有按照医生开的处方服药，一些人甚至没有去药剂师那里拿药，另一些人在服药之后就停止了服药，而且许多人不肯向医生承认他们没有跟医生合作，因为怕医生不高兴。

著名的不合作者 路易斯·华盛凯姆斯基 (Louis Washkamsky)，是世界上第一位心脏移植病人。在最近的电视采访中，他的遗孀透露了华盛凯姆斯基一直拒绝服用医生所开的治疗心力衰竭的药物，这导致他走向了死亡。我们只能推测，假如他服用这些药物结果会怎样呢？也许就没那么必要做移植手术或者在植入新的心脏后他会存活比 18 天更长的时间。

最近的调查表明，移植病人中的不合作往往会延续到手术后当他们必须开始终身服用药物来阻止新器官的排斥反应时。在五个肾移植病人中，就有一个停止服用抗排斥药物的，结果大部分发生了死亡或器官排斥现象，后一组人不得不回去作透析或等待第二次移植（这两种情况都使另一位等待治疗的肾脏病人的治疗次序又往后推移了）。出现这种出人意料的不合作现象的主要原因是许多移植病人把手术当作了彻底的治疗，而无法忍受每天吃 20 片药来保持他们自己良好的身体状况。像许多人那样，他们就是“不喜欢吃药”。

高血压、哮喘、抑郁症、精神分裂症和癫痫病人也有很强的意识不愿服药。有些原因是根深于人的心理中的，病人怕多事、健忘或不愿承认他们病情的严重性。

规定日程的包裹疗法 (calendar packs)、储存注射 (deposit injection) 和缓慢释放型制剂 (slow-release formulation) 可能会使病人更容易接受。医生和病人间的良好交流也可以提高他们之间的合作。这可以是简单地提供建议，也可以是积极地监督病人，确保他们确实能按处方服药。最后一种方法听起来可能有点专制，但在