

内 容 简 介

本书是《复旦科普译丛》中的一种。它根据药理学的最新研究结果,用简洁明了的语言,阐述了药物是如何达到治病的目标的。不管是通过注射还是口服,药物在病人体内都有特定的运行路线,一旦药物分子到达病灶部位时,又是通过特定的化学作用,阻滞带病细胞内含物分子“病变”或使“有毒”分子失去繁衍的活性。

本书对制药工业技术人员、药理学、病理学研究人员以及广大临床医生和对防治疾病有兴趣的读者,都有参考价值。

复旦科普译丛

神奇的分子

——药物是如何起作用的

〔英〕苏珊·奥尔德里奇 著

黄 曜 牛国兴 译

复旦大学出版社

目 录

插图目录	员
致 谢	员
引 言	员
第 1 章 药物是如何起作用的	员
许多药物是通过占据分子靶位而起作用的	远
正确的剂量、位置和时间	员
误击目标——副作用的问题	员
第 2 章 从青霉素到普洛扎克(列那普):介绍制造药物	员
大部分药物是含碳化合物和仿生化化合物	猿
从试管到人类——临床前的开发过程	源
人类试验时期——临床试验	源
第 3 章 与传染病作斗争	缘
持续不断的世界战争	缘
微生物是如何使你得病的	远
抗生素革命	苑
抗生素充当分子武器	愿
抗疟疾药物	怨
抗病毒药物	源
疫苗保护身体免受感染	怨

第 源章 激素革命	员圆
激素如何作用于目标	员缘
激素类药物	员员
第 缘章 心血管药物：保护心脏和大脑	员愿
动脉粥样硬化引发心血管疾病	员怨
确定心血管疾病中的危险因素	员缘
治疗心血管疾病的药物	员源
第 远章 疼痛问题	员员
了解疼痛	员员
解除疼痛——止痛药是如何起作用的	员苑
第 苑章 癌症的挑战	员怨
癌症起始于基因	员员
杀死癌细胞——当今的化疗	员愿
战胜癌症的新方法	员猿
第 愿章 精神药物	员愿
化学脑	圆园
精神能修复吗？药物和精神病	圆猿
当大脑先于身体死亡时——阿耳茨海默氏病的挑战	圆员
强化精神官能——认知提高性药物的潜力	圆缘
第 怨章 娱乐性药物及上瘾性	圆怨
加速身体和大脑活动：兴奋剂科学	圆园
酒精——简单分子、复杂药物	圆怨

精神膨胀——迷幻药的体验	園園
鸦片类药物的另一面	園愿
娱乐性药物使用情况的调查	園愿
第 16 章 天然选择性药物：维生素、矿物质和草本植物	園苑
维生素和矿物质：补充事例	園愿
草本药物进入主流	園源
褪黑激素 黑激素	園愿
草本药物的危害	園园
第 17 章 正在研制中的基因药物	園猿
用基因工程制造新药	園愿
基因治疗物的发展前景	園苑
基因、药物和个人	園员
中英文术语对照	園缘

插图目录

- 图 1-1 从药片到止痛——阿司匹林分子的历程
- 图 1-2 乙酰水杨酸(阿司匹林)的分子结构
- 图 1-3 酶抑制剂
- 图 1-4 环氧酶和阿司匹林的作用
- 图 1-5 受体促效药和拮抗药
- 图 2-1 新药的发现和开发过程
- 图 2-2 组合化学——简单排列
- 图 2-3 组合化学——使用分子库
- 图 2-4 组合化学——固态合成
- 图 2-5 组合化学——“分开和混合”固态化学
- 图 3-1 抗生素是如何抑制转录的
- 图 3-2 抗生素是如何阻止转译的
- 图 4-1 内分泌系统
- 图 4-2 负反馈机理是如何工作的
- 图 4-3 激素行为的二次信使机理的工作原理
- 图 4-4 激素行为的直接基因机理的工作原理
- 图 4-5 月经周期中的激素变化
- 图 5-1 不同国家冠心病的死亡率
- 图 6-1 基因突变是如何引起的癌症的
- 图 6-2 癌变途径
- 图 7-1 通过突触的传递过程
- 图 8-1 阅读器的结构
- 图 8-2 阅读器转录
- 图 8-3 阅读器翻译成蛋白质
- 图 9-1 用基因工程生产人类胰岛素
- 图 9-2 反意低聚核苷酸是如何工作的

致 谢

我要感谢以下这些人在我撰写这本书时所给予我的帮助：欧洲阿司匹林基金会的尼克·亨德森(亨德森博士)和戈登·弗赖尔斯(弗赖尔斯博士)；里克斯和科尔曼公司(里克斯和科尔曼公司)的麦克·斯蒂林斯(斯蒂林斯博士)；英国制药工业协会的比尔·柯克尼斯(柯克尼斯)；药物研究中心的谢达·多拉伯吉(多拉伯吉)；英国糖尿病患者协会的凯特·格里格斯(格里格斯)；格拉索·威尔克姆公司(格拉索·威尔克姆公司)的菲利普·康纳莱(康纳莱)和科里尼·戈登(戈登)以及药物依赖研究所的图书馆人员。

我还要对剑桥大学出版社参与这本书出版发行的编辑们表示感谢，尤其是蒂姆·本顿(蒂姆·本顿)，感谢他在项目开始时给予的支持，以及巴纳贝·威利茨(威利茨)，他对手稿提出了许多建议。

引 言

药物影响着我们整个生活,许多人每天要依赖一定量的阿司匹林或胰岛素来维持他们的长期健康,另一些人可能希望有更好的药物来治疗富有挑战性的疾病,如癌症或减数分裂症。还有一些人不时会使用止痛药或消化不良性药物来减轻一点疼痛,缓解病情的严重性。而大多数人使用娱乐性药物如咖啡因、酒精或尼古丁是为了帮助他们对付每天生活的压力和紧张,或仅仅只是为了娱乐。

新药随时都在进入市场,现在有了治疗中风、艾滋病和多发性硬化的有效药物,而这些以前是没有的。医生开处方的习惯也在改变,现在不再赞成长期服用镇静剂和安眠药,减肥药也被正式禁用。柜台上出售药物的范围也在不断变化,现在你不需要医生的处方就能买到抗溃疡的药物**赞它克(在来嘛)**,但一些治疗枯草热的药物,甚至扑热息痛(大剂量的)也需要医生的处方才能买到。当你走进一家健康食品商店,你会发现那里排列着许多选择性药物——维生素、矿物质、植物化学药品和草药,让人眼花缭乱,弄不清它的药力和剂量。

但是我们对医生开给我们服用的药物或自己选择服用的药物到底了解多少呢？是什么引导了医生或我们自己的选择？真的有包治百病的药片吗？你在什么地方可以查到你所服药物的知识？

法律规定,医药公司必须在每包处方药物中放入说明书。近来这些公司花了许多努力使得这些说明书更综合易懂,它们说了

太多的副作用和服用禁忌 ,却很少提及这药物是否、为什么以及怎样改善消费者的生活质量 ,甚至不能对药品背后的科学魅力作稍许暗示。

再看看新闻媒体 ,当它开始讨论药物时当然不乏戏剧性。电视和新闻喜欢集中报道新的“神奇”药物(事实上不存在这种药物)。例如 ,最近开始使用蛋白酶抑制剂治疗人体免疫缺损病毒——艾滋病(~~艾滋病~~)确实是一个非凡的突破 ,它开创了使艾滋病变成一种慢性疾病的可能 ,让病人可以带病生存 ,而不是不可避免地得到死亡判决。但是你现在还无法听到完整的报道 ,这种药物的长期效果还是未知数 ,它们还不能被提供给大多数的艾滋病患者 ,用它们进行治疗还存在复杂的用药量问题。

另一方面 ,有关药物副作用的报道经常可见。更糟糕的是 ,人们会按照他们所读到的资料去行动。记得 ~~1989年~~ 一些新闻报道了某些品牌的口服避孕药会增加患严重血栓的危险 ,成千上万的妇女由于害怕她们会死于中风或心脏病而立即停止了服药。结果导致许多人怀孕。事实上 ,这反而成倍增加了她们得血栓的可能性。在讨论“违法”药物和滥用药物时 ,新闻媒介同样需要准确和公正的报道。例如 ,对大麻合法性的争论 ,正反两方常常是从社会、经济和政治因素出发而不是用科学来论述。

在这本书里 ,我希望对我们所用的药物——从拯救生命的医药到提高生活质量的药品 ,给出一个综合性的、十分必要的概述。我之所以给它取名为“神奇的分子” ,是因为我从现代制药工业之父——保罗·埃利希(~~马格诺森~~)的“神奇子弹”概念里得到很多灵感。埃利希的梦想是创造安全、有效的药物 ,它们能准确命中身体中的目标——一个感染细菌或一个癌细胞 ,宛如一粒神奇的子弹。

本书大部分的讨论是有关制备药物的。在庆祝制药工业的一些非凡突破 ,如抗生素、镇痛剂和激素避孕药的诞生的同时 ,我希

望这本书也能给读者充足的依据,来体会制药工业确实为人们的健康需要提供了多么好的服务。

在西方,心脏病和癌症是导致死亡和残疾的主要原因。所以毫不奇怪,世界最畅销药物中有许多是用于治疗心脏病的,这是一个巨大的市场。不难解释,为什么在纯粹的门诊条件下,世界最畅销的药物是治疗溃疡,而不是治疗癌症或感染的。

然而,从世界范围来说,传染病仍然是头号杀手,每年要夺走~~五千万~~五千万人口。我们曾经认为我们已用抗生素战胜了传染病,但由于微生物对这些抗生素产生了抗药性,这些临床武器很快失去了力量,给我们留下了一个主要的公众健康问题。其原因至少部分是由于制药工业缺乏眼力、重复投资而引起的。

对热带疾病我们仍然没有投入足够的药资。疟疾每年要杀死~~五百万~~五百万人口,其中~~五百万~~五百万为儿童。但每年只有~~五千万~~五千万美元投入到疟疾科研中,相比哮喘~~五千万~~五千万美元、阿耳茨海默氏病~~五千万~~五千万美元以及艾滋病~~五千万~~五千万美元,这公平吗?

但是这本书涉及到的不仅仅是制药工业和它的产品。药物是具有生物作用的分子。无论这药是合法的或是不合法的、娱乐性的或医药性的、合成的或天然的,药物的生物和化学性都穿插在这些领域中。因此我在这本书中也涉及了许多娱乐性的药物和健康食品工业的产品。这两种药物的作用与医药同样重要。最终,最恰当的说法,这是一本有关化学的书,有关一个“神奇的分子”如何发现人体中的目标,引起人体生物反应,从而在不同的人体产生不同程度的显著变化的书。

本书提及许多药名,第一个字母小写的药名属非专利药名(药典许可药名),在某些适当的地方我参谒了英国商标名,这些药名开头字母为大写。

苏珊·奥尔德里奇

猿

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(~~拜耳~~)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 ~~四百五十~~ 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 ~~三百五十~~ 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

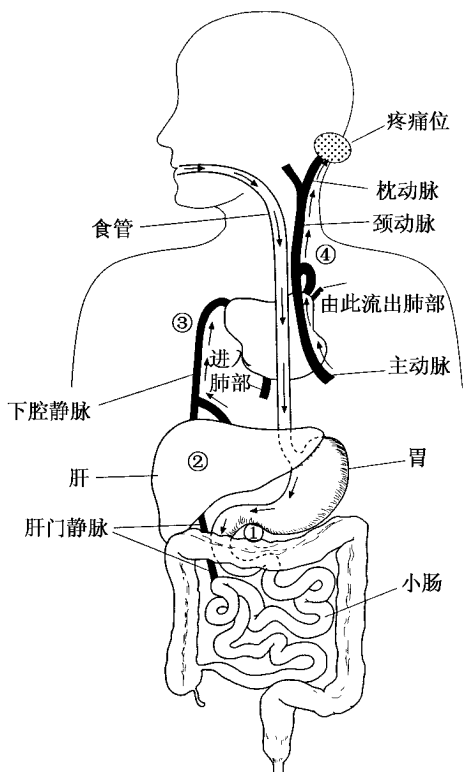


图 10-1 从药片到止痛——阿司匹林分子的历程
 其行程可分为四个阶段：(1) 药片溶解在胃里，几乎所有的阿司匹林被胃和小肠吸收；(2) 胃和小肠中的血管将阿司匹林带入肝门静脉，由此再进入肝脏；(3) 从肝脏出来，肝静脉将阿司匹林带入右心房，由它将血压入右心室，再进入发生氧化作用的肺部，然后再回到左心房；(4) 在最后的行程中，阿司匹林经过左心室进入主动脉，然后又进入为头、颈服务的颈动脉。枕动脉是颈动脉的分枝，它将血液带到头的后部（紧张性头痛通常的发生部位）。它分为越来越细的血管，通过这些血管阿司匹林最终到达产生前列腺素疼痛信号的组织。

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。

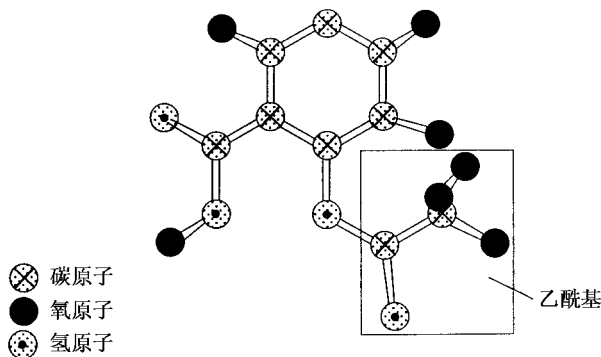


图 15-1 乙酰水杨酸(阿司匹林)的分子结构 每个圆球代表一个原子,每根棒代表将两个原子连接在一起的化学键。阿司匹林是由水杨酸(分子中带环的那部分)与带乙酰基的化合物反应而形成的。

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 15-1)。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 400—公元前 300 年伟大的希腊医生希波克拉底(公元前 460—前 370 年)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(拜耳公司(商业化生产水杨酸的德国公司))的 chemist 费利克斯·霍夫曼(Felix Hoffmann)开始寻找一种能成为更好药物的相近化合物,并于 1897 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 1 小时内阻止前列腺素的产生,1 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 1 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 1 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五十年才被弄清。1929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。看看任何其他的药物,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酶。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酶的前列腺素,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。对于患有心脏病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(详见第缘章)。

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 缘年。

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 缘万到 员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 员圆) 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。

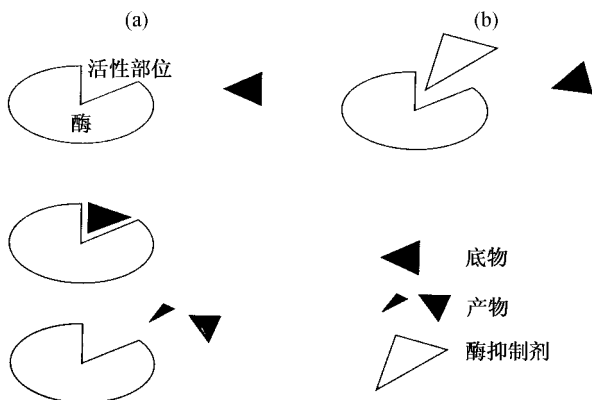


图 15-1 酶抑制剂 (a) 底物向酶的活性部位靠近,与它键合,在这个位置上被转化为产物 (b) 一个酶抑制剂取代底物与活性部位键合。如果底物不能与活性部位键合,它就不能转化为产物。注意此图不是按比例绘制的,底物和抑制剂与酶分子相比通常比图示的小得多。

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 15-1)。阿司匹林能抑制环氧酶(环氧化酶),这种酶通常能将花生四烯酸(底物)转变为前列腺素。环氧酶(环氧化酶)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。