

# 第一章 药物治疗的原理

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机能并规定有适应症、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清疫苗、血液制品和诊断用药品等。药品对病人有治疗作用，而对正常人是具有毒性的，使用得当是有益，使用不当或使用不合理是十分有害的，因此药物与人类健康十分密切。随着高科技医药学的高速发展，人们的健康意识越来越高，对药物知识的需求越来越强烈，因此本书将为促进我国医药知识的普及奠定一定的基础。

药物治疗是防治疾病的综合措施之一，但一些药物在治疗中，或在杀灭致病性微生物及抑制其生长的作用中，对人体也可产生许多副作用。人体对药物的反应也不相同，尤其是孕妇小儿和老年人，因体质和年龄的差异，个体对药物的敏感性或耐受性也不相同。在药物应用时应了解其性能、作用、药理、代谢、吸收和排泄等。对其适应症、毒性、副作用及禁忌症等应严格掌握。在用药途径上除急危抢救病人外，一般应口服给药。避免病人的痛苦和不必要的负担，能肌肉注射的不选用静脉输液。应采用先口服，后肌注，先肌注后静滴的原则。静脉注射虽疗效快，但也增加了感染和不良反应的机会。当然如需快速给药，或因吸收的原因静脉给药还是首选的。

## 第一节 药物作用的部位

药物作用的部位不外乎细胞外、细胞膜和细胞内三个部位。细胞外有：作用于皮肤粘膜，以期在局部发挥药效；作用在器官腔道；作用在细胞间质区。而多数药物都是经各种途径给药吸收入血后，再分布转运至靶细胞的细胞膜或细胞内的细胞器、囊泡、细胞浆上发挥效应。作用于细胞内的药物更多，可与细菌体内的转肽酶结合，影响细菌细胞壁合成的交联反应。因人类细胞无细胞壁，所以药物对人类无害，而对细菌溶解死亡。有的抗生素可作用于细胞的核糖体内，使遗传密码信息紊乱，蛋白错构，生成异性蛋白使细胞变性，或阻断蛋白合成使细菌致死，从而起到抑菌或杀菌的作用。利血平可在细胞内促使囊泡内介质排空，又可阻止囊泡对多巴胺的摄入合成新介质，因此使交感神经兴奋时张力下降，介质释放减少而起到降血压的作用，肾上腺皮质激素进入细胞内可以稳定溶酶体膜，阻止溶酶体酶的释放从而起到抗炎作用。药物作用与其理化性质有关，如酸碱性、氧化还原性，络合作用、吸附性、表面活性、蛋白沉淀性（收敛性）、放射性、渗透性等。具有这些性质的药物都是通过简单的物理化学反应达到治疗目的，在中毒急救、消毒防腐、制酸、止泻、造影、放疗中应用较多，这些作用都属于非特异性。药物的理化性质又与生物大分子的化学结构密切相关。结构相近者相亲，反映出药物与组织的特异性亲合。如苯海拉明对  $H_1$  受体的阻断作用，就是因为组胺与苯海拉明的化学结构有相似之处，所以后者可选择性地作用于  $H_1$  受体，阻断了受体与组胺的结合，起到了竞争性拮抗的作用，于是抑制了  $H_1$  受体兴

奋。能对抗减弱组胺对血管、胃肠和支气管平滑肌的作用。药物的同系物因具有相同的功能团，可根据构效关系，合成一系列具有同样效应的新产品。苯海拉明所以具有阻断  $H_1$  受体的作用是因为有乙基胺的化学结构，根据这一结构于是合成了曲吡那敏、氯苯那敏等一系列抗组胺类药物。

## 第二节 药物作用于受体

在多数情况下药物是与组织的大分子起作用，这些成分有一部分是受体。受体是糖蛋白或脂蛋白组成的实体，存在于细胞膜、细胞浆或细胞核内，各种受体有特异的结构和构型，受体上有多种功能部位，它们能特异地识别在结构构型上和受体互补的物质，这些互补物质称为该受体的配体。药物作为一种配体只能和与之相应的受体结合，这是药物作用特异性的根本原因。受体与配体之间多以氢键、离子键、范德华引力等相互作用，其结合是可逆的，故多数药物的作用也是可逆的。只有少数药物与受体形成牢固的共价键结合 这些药物的作用才是不可逆的。

配体与受体亲和力的大小，决定于药物作用的强弱，配体与受体结合后，激发继发反应，以引起生理效应的能力叫作内在活性。有内在活性的配体叫作受体激动剂（agonist）。通常以主要激动剂或内源性激动剂来命名受体，如乙酰胆碱受体、肾上腺素受体等。内在活性的大小也是药物作用强弱的另一因素。没有内在活性的配体与受体结合后，不能激发生理效应，反而会阻碍受体激动剂的作用，这类配体叫做受体拮抗剂（antagonist）。

激动剂与受体结合后激发的效应是多种多样的：有的是

影响细胞膜上的离子通道，如乙酰胆碱激活相应受体后，钙通道开放， $\text{Ca}^{2+}$ 流入细胞内与钙调蛋白结合，激活蛋白激酶而引起生理或药理效应。故认为  $\text{Ca}^{2+}$ 为第二信使传递效应；有的是激活细胞膜上的某些酶，如异丙肾上腺素与相应受体结合后，通过中介物质与受体附近的酶（如腺苷酸环化酶）结合而被激活，进而催化继发反应，由此产生或释放出新的活性物质（第二信使）影响细胞内多种蛋白激酶的活性，最终的生理效应是控制和改变各种细胞的功能。这些传导逐级扩大，所以体内很低的药物浓度或介质，即能产生很大的效应。

一种阻断剂可以阻断一种受体，有时一种拮抗剂也可以阻断多种受体，例如氯丙嗪能阻断乙酰胆碱、组胺和肾上腺素受体，表现出激动剂特异性高而拮抗剂特异性低的现象。

激动剂与受体的结合是可逆的，于是可发生竞争性拮抗，哪种激动剂可取得结合的优势，要看激动剂的局部浓度及与受体的亲和力。若与受体的结合是不可逆的或使受体发生了构形上的变异，则为非竞争性拮抗。此时即使增大激动剂的剂量，也不能达到原来的效应水平。

在竞争性拮抗中有纯阻断作用，使受体完全失去了内在活性。如筒箭毒碱与受体结合后不产生反应，但可阻断受体与乙酰胆碱的结合，使肌肉松弛、麻痹、故筒箭毒碱又称非去极化型肌松药。也有轻微激动受体的阻断剂，如琥珀酰胆碱可微弱激动受体；使细胞膜去极化产生效应，能使肌纤维收缩，又能阻止乙酰胆碱与受体的结合，最后导致肌肉麻痹。此类药品称为激动拮抗剂，对此类肌松药亦叫作去极化肌松药。

## 一、受体的分类

受体对配体具有特异的亲和力，因此可根据激动剂或拮抗剂的名称命名，并分类各型的受体。如肾上腺素受体、胆碱受体、烟碱受体、多巴胺受体等。它们存在于机体的各个部位，具有蛋白大分子结构，并不断地与内源性神经介质、激素或其他活性物质发生作用，调节机体的生理功能和状态。现已报道有 20 余类受体，兹择其重要者扼要叙述于下。

### (一) 胆碱受体

胆碱受体是在胆碱能神经突触部位的受体，分为两种：能被毒蕈碱激动的称 M 胆碱受体，被烟碱激动的称 N 胆碱受体。

#### 1. M 胆碱受体

M 胆碱受体分布于副交感神经节后纤维所支配的效应器细胞膜上。在中枢神经系统分布广泛，在纹状体密度最大，大脑皮层、海马、杏仁核次之，与调节中枢兴奋有关，可维持意识清醒，增强记忆功能，维持不自主运动。

外周的 M 胆碱受体激动时，根据所在部位的不同，分别表现：心率减慢，外周血管扩张，血压下降，出汗、流涎、缩瞳，肠蠕动增加，支气管平滑肌收缩等。

#### 2. N 胆碱受体

N 胆碱受体又分  $N_1$  和  $N_2$  两种亚型。

$N_1$  受体分布于交感神经和副交感神经节，当  $N_1$  胆碱受体兴奋时，兼有交感神经和副交感神经所表现的两类神经功能，生理效应较为复杂。首先表现交感神经兴奋的功能，如心率加快，血管收缩，后继出现副交感神经兴奋的效应，如小动脉和静脉扩张，回心血量和心输出量减少，引起血压下

降。临床常用神经节阻断剂用来抢救重度高血压和高血压危象患者。

$N_2$  受体存在于运动神经末梢——肌肉接头的突触后膜（终板），产生动作电位，引起肌肉收缩。

$N$ 胆碱受体也存在中枢部位，主要分布在边缘系统，以海马和下丘脑为最多。

现将作用于胆碱受体的激动剂和拮抗剂列于表 1-1 中。

表 1-1 作用于胆碱受体的药物

	M 受体	$N_1$ 受体	$N_2$ 受体
激动剂	乙酰胆碱、氨甲酰胆碱		
	毒蕈碱 毛果芸香碱	烟碱（小剂量）	烟碱（大剂量） 琥珀胆碱
拮抗剂	阿托品 山莨菪碱 东莨菪碱 后马托品 普鲁苯辛 贝那替秦 甲基阿托品 苯海索	美加明  六羟季铵 潘必啶	筒箭毒碱 泮库溴铵 三碘季胺酚 汉防己碱

## （二）肾上腺素受体

肾上腺素受体分布于交感神经节后纤维末梢突触处及脑内去甲肾上腺素神经元。分  $\alpha$ 、 $\beta$  两型，其中又分别分为： $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  和  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  四种亚型，它们的内源性激动剂是去甲肾上腺素。

### 1. $\alpha$ 肾上腺素受体

（1） $\alpha_1$  受体。分布于交感神经末梢支配的效应器上的突

触后膜，激动时主要表现皮肤、粘膜及内脏血管收缩，血压升高，胃肠及膀胱括约肌收缩，胃肠壁平滑肌松弛，瞳孔散大，唾液分泌减少，血糖增高等效应，其常用阻断剂为酚苄明、酚妥拉明。

(2)  $\alpha_2$  受体。位于突触前膜，起自限作用。当突触间隙介质浓度增高时，可对神经末梢释放去甲肾上腺素起负反馈的调节，抑制介质的释放。近年发现在一些器官如血管和子宫的突触后膜也分布有  $\alpha_2$  受体和  $\alpha_1$  受体以不同的比例共存。妥拉苏林对  $\alpha_2$  受体的阻断作用较强。在中枢的  $\alpha_2$  受体激动时，可使外周交感神经节前纤维受到抑制，使外周交感神经张力下降，可导致血压下降。中枢性降压药可乐定就是激动了中枢的  $\alpha_2$  受体，输送了抑制性冲动至血管运动中枢。

## 2. $\beta$ 肾上腺素受体

$\beta$  受体所在的部位和  $\alpha$  受体相同，但在不同的效应器官上的分布密度有差异。 $\beta$  受体兴奋时表现心率加快，传导加速，心肌收缩加强，心肌耗氧量增加，冠脉及肌肉血管扩张，支气管、胃肠壁、胆道、膀胱、逼尿肌等平滑肌舒张，肌糖原和脂肪分解增加等。

根据在不同组织、器官上产生效应的差异，又分  $\beta_1$  和  $\beta_2$  两种亚型。 $\beta_1$  受体兴奋时表现心脏兴奋，肠道平滑肌抑制，脂肪分解； $\beta_2$  受体兴奋时表现支气管扩张，骨骼肌血管舒张及糖酵解增加。这样在临床用药上尽量使用对受体有特异选择的药物，以增强疗效避免不良反应。如多巴酚丁胺激动  $\beta_1$  受体的作用大于  $\beta_2$  受体，常归属于  $\beta_1$  受体激动剂。特布他林及沙丁胺醇则是  $\beta_2$  受体的激动剂；治疗心律失常，防止心绞痛，抗高血压常用  $\beta$  受体阻断剂 对伴有心性哮喘者 应选择对  $\beta_1$  受体阻断性强而对  $\beta_2$  受体阻断性弱的药物如阿替洛尔。作用

于肾上腺受体的药物见表 1-2 所示。

表 1-2 作用于肾上腺受体的药物

	$\alpha$ 受体		$\beta$ 受体	
	$\alpha_1$ 受体	$\alpha_2$ 受体	$\beta_1$ 受体	$\beta_2$ 受体
激动剂	去甲肾上腺素、间羟胺		异丙肾上腺素	
	苯肾上腺素 甲氧明	可乐定		沙丁胺醇 曲托喹酚 氯丙那林 特布他林
拮抗剂	酚苄明 酚妥拉明 双氢麦角碱 哌唑嗪	妥拉苏林 育亨宾 哌氧环烷	普萘洛尔	
			美托洛尔 阿替洛尔 醋丁洛尔	

### 3. 多巴胺受体

多巴胺受体在外周组织分布于肾脏、肠系膜、脑血管及冠脉，植物神经节也有分布；在中枢主要分布于黑质——纹状体及中枢——边缘系统。内源性激动剂为多巴胺，也是神经系统的一种介质。常把外周的多巴胺受体称作  $D_1$  受体，把中枢的多巴胺受体称作  $D_2$  受体。

$D_1$  受体兴奋时，表现为内脏血管扩张，因此多用于抗休克，改善微循环。

$D_2$  受体兴奋时可表现出如下生理功能：

(1) 调节锥体外系躯体运动功能。多巴胺为中枢性抑制型介质，乙酰胆碱是中枢兴奋型介质，二者相互调节着锥体外系躯体的运动功能。当脑内多巴胺介质水平下降时，可引起躯体的异常兴奋发生震颤麻痹，静坐不能，此时可用  $D_2$  激

动剂溴隐亭进行有效的治疗。也可服用左旋多巴，供给中枢合成多巴胺的原料进行治疗。相反氯丙嗪、甲氧氯普胺、氟哌啶醇为  $D_2$  阻断剂，长期或大量服用后可引起锥体外系反应。

(2) 导致精神失常。精神分裂症患者情绪障碍与大脑边缘系统  $D_2$  受体功能亢进有关， $D_2$  受体激动剂溴隐亭能引起妄想狂性精神病，而  $D_2$  受体阻断剂氯丙嗪、氟哌啶醇、吗茆酮等，可治疗精神分裂症。

(3) 催吐。 $D_2$  受体激动可兴奋延脑催吐化学感受区，引起恶心、呕吐、作为  $D_2$  受体的激动剂去水吗啡就是强效催吐剂，而  $D_2$  受体的阻断剂甲氧氯普胺、氯丙嗪等就有很好的中枢止吐作用。

(4) 调节下丘脑垂体功能。 $D_2$  受体激动能促使泌乳素抑制因子释放，减少垂体前叶泌乳素分泌。 $D_2$  受体激动剂溴隐亭可用于治疗乳溢症。

#### 4. 阿片受体

脑内阿片受体的分布以杏仁核浓度最高，中央灰质、内侧丘脑、下丘脑、尾核次之，大脑白质及小脑极少。其内源性激动物质为脑啡肽及内啡肽。在外周回肠、输精管也有分布。阿片受体激动时，痛阈升高，精神兴奋，镶嵌性抑制，欣快感。不同部位的阿片受体激动时表现也不一样，分别为镇痛、镇咳、抑制呼吸、缩瞳、腺体分泌、括约肌收缩、催吐、降温、升血压、升血糖、产生僵化感、影响内分泌等。

临床上常用的激动剂有：吗啡、哌替啶、阿法罗定、美沙酮、芬太尼等。

拮抗剂常用纳洛酮、烯丙吗啡。以后又发现喷他佐辛和环唑新兼有激动和拮抗的作用，被列为部分激动剂。在临床

上部分激动剂不能与纯激动剂配伍使用。

关于成瘾机制：正常生理性痛阈是靠阿片受体与内源性激动剂结合，提高痛阈来调节的。长期使用阿片制剂，由于受体的负反馈效应，使脑啡肽神经元释放介质受到抑制，一旦停药受体便没有内源性的激动剂与其结合，痛阈降低，机体对其他化学物质刺激的敏感性增强，于是产生了戒断现象，表现为精神萎靡、全身不适、流泪、流涕、呕吐、腹泻、失眠，甚至虚脱。

#### 5. $\gamma$ -氨基丁酸及甘氨酸受体

$\gamma$ -氨基丁酸是脑内重要的抑制性介质，在脑内含量很高，但各脑区浓度差别很大，含量以黑质和苍白球最高，丘脑下部次之，中脑和小脑少。在其间并有相应的受体分布。

脑内 GABA 受体激动主要功能表现为：

- (1) 提高惊厥阈值。
- (2) 参与中枢镇痛作用。
- (3) 降血压。
- (4) 影响内分泌调节。

目前对直接作用于 GABA 受体的药物尚处于研究中。丙戊酸可能为间接激动剂，它可以抑制脑内的 GABA 氨基转移酶，使脑内 GABA 增加。印防己毒素对受体的拮抗也是间接地关闭 GABA 受体激活的  $\text{Cl}^-$  内流通道，抑制动作电位发生。

甘氨酸受体主要分布于脊髓和脑干。甘氨酸受体激动的主要功能是抑制脊髓的兴奋反射，土的宁是其特异的拮抗剂。

#### 6. 苯二氮䓬受体

苯二氮䓬受体分布于中枢神经系统，以大脑皮层最多，下丘脑、小脑、中脑、海马、纹状体、延脑、脊髓依次减少。氯

氮䓬和地西泮在化学结构上属于苯二氮䓬类，为苯二氮䓬受体激动剂。受体功能与精神活动有关，主要是抗焦虑作用。苯二氮䓬与苯二氮䓬受体结合可使 GABA 受体对 GABA 的亲合力增强 10 倍，可能是受体效应协同的结果。

### 7. 组胺受体

组胺平时以结合形式存在于外周各组织及中枢，当机体受到特异性刺激时可被释放，作用于组胺受体 ( $H_1$ )，可引起变态反应或胃酸分泌。根据组胺受体的功能和分布不同又分成  $H_1$ 、 $H_2$  和  $H_3$  三个亚型。

$H_1$  受体广泛分布于皮肤、粘膜及各种组织脏器中（胃肠道、肺），其功能主要表现为血管舒张，毛细血管通透性增强，血压下降，支气管和胃肠道平滑肌收缩。常用特异拮抗剂为 2-甲基组胺、氯苯那敏、异丙嗪、美吡拉敏等。

$H_2$  受体分布于上消化道、心房和子宫。其兴奋功能表现平滑肌舒张，胃酸分泌增加和心率加快。其特异激动剂为 4-甲基组胺，临床常用拮抗剂有西咪替丁、雷尼替丁、丁咪胺等。

$H_3$  受体分布于脑部，激动时表现血压升高，呼吸和心率加快，呕吐及中枢兴奋等。

### 8. 肾上腺糖皮质激素受体

肾上腺糖皮质激素受体作为蛋白质的一部分贮存于胞浆中，当肾上腺糖皮质激素进入细胞内，先在胞浆与受体发生相互作用，形成激素受体复合物，受体活化后，再进入细胞核，与 DNA 结合，促使转录过程合成 mRNA，再经翻译过程，生成新的诱导蛋白质，发挥激素的生理作用。其内源性激动剂为氢化可的松。从构效关系来看，糖皮质激素  $\beta$  型  $C_{11}$  位羟基非常重要，是激素的活性成分，可直接与受体结合。若

C<sub>11</sub>为酮基则需经肝脏羟化酶的作用，还原成羟基后才能显示活性，因此在紧急情况下不宜选用可的松或泼尼松。

### 9. 甲状腺素受体

甲状腺素受体主要在细胞核内（核受体），但在线粒体和细胞膜上也有发现，核受体对 T<sub>3</sub>的亲合力比 T<sub>4</sub>强，与此受体结合的激素中，T<sub>3</sub>占85%~90%，只有10%~15%为 T<sub>4</sub>，故此种受体称为 T<sub>3</sub>核受体。T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>进入细胞内，然后进入细胞核与染色质上的 T<sub>3</sub>核受体结合，启动基因转录等一系列反应，增加特异蛋白的合成，而发挥其生理功能。

### 10. 强心甙受体

强心甙受体存在于心肌细胞膜的外侧，即细胞膜上的 Na<sup>+</sup>，K<sup>+</sup>-ATP 酶。强心甙能特异地与此酶结合，使酶发生构象变化，形成磷酸化 Na<sup>+</sup>，K<sup>+</sup>-ATP 酶，抑制了酶的活性和功能，使心肌细胞内 Na<sup>+</sup>浓度升高，就会通过另外的机制 Na<sup>+</sup>-Ca<sup>2+</sup>交换，使细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度增加，因而心肌细胞收缩力增强。

### 11. 前列腺素受体

前列腺素 (PG) 为一类具有强大活性的不饱和脂肪酸，按其环状结构上的基团不同可分 A、B、C、D、E、F、G、H、I 等型。前列腺素统一命名为 PGI 根据构型的不同又分 α 型、β 型，按侧链不饱和键的数目又分别以 1、2、3 注明，如 PGI<sub>2</sub>。与生殖药理有关的前列腺素有 PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub> 和 PGF<sub>2α</sub>。它们广泛分布于全身各组织及体液中。在机体完整的脂肪细胞上都存有前列腺素受体，如在肝、甲状腺、黄体、胃、肠上皮、血小板、肾上腺、淋巴细胞、胸腺细胞等。PGE 的拮抗剂为 7-氧-13-前列腺炔酸，可阻断对平滑肌的效应。

目前人工合成的各种前列腺素有些已试用于临床，有临

床价值的  $\text{PGE}_2$  及  $\text{PGF}_{2\alpha}$  对妊娠晚期子宫最敏感，可引起收缩，很像正常分娩所见，故多用于引产和人工流产。

$\text{PGE}$  和  $\text{PGA}$  及  $\text{PGI}_2$  均能直接作用于胃分泌细胞，使胃酸分泌量、酸度和胃蛋白酶降低，可用于治疗消化道溃疡。

血小板中的  $\text{PGG}_2$  和  $\text{PGH}_2$  及其代谢物血栓素  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ) 可促进血小板凝集和冠脉收缩，导致心肌梗死或心绞痛发作(其代谢产物作用更强)因此  $\text{TXA}_2$  特异拮抗剂酞嗪醇已被作为抗心肌梗死或心绞痛药用于临床。

## 12. 其他受体

基于受体学说的实际意义日益扩大，目前利用放射性同位素标记的方法，研究内源性激动剂与相应靶细胞结合的效果，进一步揭示了生物体的许多秘密，陆续发现了许多受体，如雌激素受体、雄激素受体、孕激素受体、胰岛素受体、胰高血糖素受体、加压素受体、盐皮质激素受体等，这些研究的进展将为人类提供更多特异有效的药物。

## 二、受体效应的变化

当突触间隙介质浓度增高时，突触前膜的受体可负反馈地抑制神经元对介质的释放；当使用拮抗剂时，又可以刺激神经元释放介质增加，这种反馈机制协调着生理功能的平衡。

在一定条件下，受体的数目也可随着配体的浓度发生改变，如长期使用胰岛素，体内水平升高时，靶细胞上胰岛素受体就会减少。配体浓度下降时，受体数目又可增加。

药物与受体的结合还能够影响其他药物与受体的结合，有时可促进结合，称正性协作效应，如地西洋可促进 GABA 与受体的结合，有时可阻碍结合，称负性协作效应，如部分激动剂可阻断激动剂与受体的结合。

### 三、受体病

临床发现内分泌功能过低的病人，血中激素浓度并不低，甚至还高，称作“激素不反应症”，实际上是一种受体病。多为遗传性受体减少或缺乏。

受体是蛋白质，具有抗原性。在某种情况下产生了抗受体的抗体，与激素竞争和受体的结合，成为拮抗剂，因而引起内分泌功能异常。如重症肌无力患者体内几乎都有乙酰胆碱受体的抗体。

有些恶性肿瘤细胞膜上含有激素受体，例如乳腺癌细胞膜上可有雌激素和孕酮受体，子宫内膜癌细胞膜上可有雌激素受体。了解癌细胞上有无激素受体对治疗和预防均有帮助，如不含受体则可把治疗的重点放在化疗上，而不是内分泌腺的切除。

一些疾病也可使受体数目发生病理性改变，如高血压、心肌梗死、哮喘、舞蹈病及精神分裂症等。

## 第三节 药物作用于酶

酶作为生物体中的生物催化剂，以其微妙的作用催化着各种生化反应，以维护生物的活性和功能。如药物干扰破坏了病原微生物体内某种酶的代谢，可使病原微生物遭受致命性的打击，人类可以控制某种病理状态，达到治疗疾病的目的。

### 1. 竞争性抑制剂

细菌合成叶酸需要底物对氨基苯甲酸（PABA），磺胺的化学结构与 PABA 结构相似，并与其竞争，使细菌错误地利

用了磺胺而不能合成二氢叶酸，从而发挥抑菌作用。

环丝氨酸的结构与 D-丙氨酸相似，二者竞争与消旋酶的合成酶结合影响了 D-丙氨酸二肽的生成，后者是合成细菌细胞壁的物质，没有细胞壁的细菌极易溶菌致死。

## 2. 药物与酶形成共价结合

$\beta$ -内酰胺类抗生素可与细菌体内的转肽酶（青霉素结合蛋白）形成共价键结合，影响合成细胞壁过程的交联反应，使细菌死亡。

有机磷酸酯（敌敌畏、乐果等有机磷农药）类，可与胆碱酯酶侧链上的羟基发生磷酸化反应，生成磷酸化酶，此反应属共价键结合，反应完成后不可逆。在中毒早期可以应用胆碱酯酶复活剂（碘解磷定）作用于磷酸化部位，使胆碱酯酶还原恢复活性。

## 3. 酶抑制剂

甲氧苄啶（TMP）可抑制二氢叶酸还原酶，使细菌合成的二氢叶酸最终不能合成四氢叶酸，干扰了叶酸代谢，影响了细菌 DNA 合成。抑制二氢叶酸还原酶的药物还有氨基蝶呤、甲氨蝶呤等。

帕吉林是单胺氧化酶的抑制剂，在正常情况下此酶可破坏体内的酪胺。如此酶受到了抑制，酪胺氧化脱氨的过程减少，合成  $\beta$ -羟酪胺的过程增多，于是生成了罂胺，罂胺也可被囊泡摄取贮存于内，但其交感神经递质的作用弱于去甲肾上腺素，使交感神经的功能下降，血压因之也下降。根据这一作用原理帕吉林常用于抗高血压。

血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂卡托普利可以与血管紧张素转化酶结合，使血管紧张素转化酶受到抑制，使血管紧张素 I 不能转化成血管紧张素 II，从而起到降血压的作用。

水杨酸盐、吲哚美辛可抑制环氧化酶，阻止花生四烯酸生成前列腺素，前列腺素在中枢是致热原，在外周可以致痛、致炎及促进凝血，故常用水杨酸盐、吲哚美辛作解热、镇痛、抗炎药使用。

黄嘌呤类生物碱如咖啡因、茶碱等都是磷酸二酯酶的抑制剂，使 cAMP 免于破坏，提高细胞内 cAMP 含量，cAMP 是细胞内的第二信使，作用广泛，起着传递和扩大效应的作用。

乙酰唑胺是碳酸酐酶抑制剂。碳酸酐酶可使水及二氧化碳生成碳酸。当此酶被抑制时，凡需大量和连续供应  $H^+$  和  $HCO_3^-$  的机能活动都被抑制。如乙酰唑胺可使肾小管中  $H^+ - Na^+$  交换减少， $Na^+ - K^+$  交换增加，管腔中  $HCO_3^-$  的吸收利用不完全，此时可排出大量的碱性尿及  $K^+$ 、 $Na^+$  离子，常用作利尿剂，也可用于降眼压、降颅压。这与减少  $Na^+$  进入细胞内有关。

药物对酶的作用也很复杂，有的是交错进行的，如别嘌呤醇与次黄嘌呤是同分异构体，是黄嘌呤氧化酶的抑制剂。此酶能氧化次黄嘌呤为黄嘌呤，再促进黄嘌呤转化为尿酸。故别嘌呤醇能减少尿酸的形成，使痛风缓解，用于治疗痛风。但本品又是黄嘌呤氧化酶的底物，生成别黄嘌呤，别黄嘌呤也能抑制黄嘌呤氧化酶。

#### 4. 利用假底物形成假介质

在中枢多巴脱羧酶可利用甲基多巴作底物（假底物），把它转化成甲基多巴胺，被囊泡摄取后，再进一步经多巴胺- $\beta$ -羟化酶转化成甲基去甲肾上腺素，才能激动延脑孤束核次一级神经元突触后膜的  $\alpha_2$  受体，从而产生降压作用。

#### 5. 影响酶的辅助因子

生物酶中都含有金属离子为其辅助因子，除去金属离子可使酶的活性丧失。如多巴胺— $\beta$ -羟化酶的辅酶上含有铜离子，络合剂可使之灭活，使去甲肾上腺素介质合成减少。在含有血红素的酶中有铁离子，氰化物和一氧化碳能与之结合形成配位化合物，使之失去携氧功能。

## 第四节 药物的主动转运

丙磺舒是一种有机酸，主要由肾小管载体主动转运排出，但其脂溶性大，又易被肾小管被动吸收回来。丙磺舒可以影响其他有机酸的排泄。如在小剂量时能竞争性抑制尿酸的排泄，使血中尿酸浓度增高；在大剂量时，能竞争抑制肾小管对尿酸的再吸收，促进尿酸排泄，可用于治疗痛风。

青霉素也是一种有机酸，主要从肾脏排泄，其中 90% 由肾小管排泄，丙磺舒和青霉素的转运，系用同一类载体，二者竞争运载体，使青霉素排泄速度减慢，若同时使用可使青霉素的血药浓度提高 0.3~4 倍，故可作为青霉素和头孢菌素类抗生素的增效剂。

又如  $\text{Ca}^{2+}$  在小肠内的吸收主要靠小肠粘膜上皮细胞上的活性  $\text{D}_3$  钙结合蛋白为载体主动转运吸收，而  $\text{Mg}^{2+}$  也可和这一载体结合与  $\text{Ca}^{2+}$  发生竞争性拮抗而影响了  $\text{Ca}^{2+}$  的吸收。

## 第五节 剂量与疗效的关系

### 一、药物的剂量

药物剂量的大小决定着药物在体内的作用强度，剂量越