药物疗效增强学

YAOWU LIAOXIAO ZENGQIANGXUE

主　编　朱继先　朱云河　秦云凤



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

904
6

需要全本请访问 www.ertongbook.com

药物疗效增强学

YAOWU LIAOXIAO ZENGQIANGXUE

主　编　朱继先　朱云河　秦云凤
副主编　杜玉喜　杨荫文　刘世峰

人民军医出版社
People's Military Medical Press
北　京

图书在版编目(CIP)数据

药物疗效增强学/朱继先等主编. —北京:人民军医出版社,2005.1
ISBN 7-80194-480-1

Ⅰ.药… Ⅱ.朱… Ⅲ.药效-研究 Ⅳ.R969.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 092022 号

策划编辑:张怡泓　**加工编辑**:张怡泓　**责任审读**:李　晨
出 版 人:齐学进
出版发行:人民军医出版社　**经销**:新华书店
通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号　**邮编**:100842
电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)
传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)
网址:www.pmmp.com.cn

印刷:北京国马印刷厂　**装订**:京兰装订有限公司
开本:787mm×1092mm　1/16
印张:8.25　**字数**:184 千字
版次:2005 年 1 月第 1 版　**印次**:2005 年 1 月第 1 次印刷
印数:0001～4000
定价:18.00 元

版权所有　侵权必究
购买本社图书、凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换
电话:(010)66882585、51927252

内 容 提 要

为了适应医院临床和社区医疗工作和合理、安全用药的实际需要，作者根据自己丰富的临床经验，在广泛收集文献资料及最新进展的基础上编写了此书。全书分 2 章共 11 节。第 1 章阐述了药动学与药效学的基本理论，叙述药物在机体内的生物转化、组织分布、排泄和各种生物效应。第 2 章介绍提高药物疗效的措施，分门别类、系统地针对病因及病理变化特点用药，使血药浓度迅速达到临床治疗水平，选择最佳时间投药，选择适宜的疗程和停药方法，科学联合用药，遵循负反馈调节规律用药，预防和处理耐药性等。本书内容新颖、实用，针对性强，可供各级医院和社区医师、药师、护理人员、医药科研人员及医药院校师生在工作学习中参考。

责任编辑　张怡泓

前　言

不言而喻，大家都清楚的一个事实是，患者为疾病迅速痊愈而求医，医者为使患者速愈而施治。为达痼疾速愈之美好目的，有人认为，给药种类愈多，剂量愈大，疗程愈长，效果愈好，因而长期给予多种、大剂量药物。事与愿违，不良反应发生，酿成悲剧。相反，给药种类不多，剂量不大，疗程亦不太长，既省钱省药，效果又满意。这些事实引起了广大医药学者的极大关注。他们清醒地看到，为求速愈，单凭加大剂量、增多药物种类，延长疗程，是不能达到目的的。在提高药物疗效愿望的驱动下，他们在临床实践和实验研究方面，刻苦钻研，前仆后继，经过几代人的努力，取得了丰硕成果，在许多方面阐明了药物增效措施。有关这方面的珍贵资料，散见于浩如烟海的杂志书籍中。

作者根据自己的临床经验，参阅中外医学药学、生物学、生物化学等文献资料，写成此书。在书中，分门别类的、系统地针对病因及病理变化特点用药、使药物血浓度迅速达到治疗水平、选择最佳投药时间、选择最佳疗程和停药方法、科学联合用药、遵循负反馈调节规律用药、科学预防和处理耐药性、调节机体免疫功能及稳定内环境等方面做了深入阐述，把一个可有效的提高药物疗效的方案展现出来，给广大临床医师加速痼疾痊愈，提供了可供参考和遵循的理论资料。

书来源于实践，也永远落后于实践。作为一门新兴学科的药物增效学，在其迅猛发展的过程中，必须不时从实践中汲取营养，补充自己，发展自己，才能日臻完善。

由于我们学识有限，收集到的资料还不够多，内容还不十分丰富，如有疏漏甚至谬误，衷心希望专家、学者及同道们不吝指正。

作　者

2004 年 9 月 1 日

需要全本请访问 www.ertongbook.com

目　录

第 1 章　药动学及药效学 …… (1)
第一节　药动学 …… (1)
一、药物进入体循环血液中 …… (1)
二、药物在机体内的转运 …… (2)
三、分布 …… (3)
四、排泄 …… (4)
五、药物代谢 …… (5)
六、药物对酶的作用 …… (6)
第二节　药效学 …… (10)
一、药物 …… (10)
二、受体 …… (10)
三、药物与受体的作用 …… (11)
四、药物与受体结合后的生物效应 …… (12)
第 2 章　提高药物疗效的措施 …… (13)
第一节　针对病因及病理变化特点选择药物 …… (13)
一、因病择药 …… (13)
二、某些生理、病理情况下宜避免使用的药物 …… (17)
第二节　使血药浓度迅速达到有效治疗水平 …… (28)
一、投入适当剂量的药物 …… (28)
二、选择适当的间隔时间给药 …… (48)
三、使药物迅速达到稳态血药浓度 …… (49)
四、避开肝肠首关效应 …… (49)
五、提高病变局部药物浓度 …… (50)
第三节　选择最佳投药时间 …… (52)
一、生物节律形成的机制 …… (52)
二、生物节律类型和特性 …… (53)
三、人体生物节律 …… (53)
四、病理变化的周期节律 …… (54)
五、药物效应及毒性的依时节律性 …… (54)
六、药物的最佳投药时间 …… (56)
第四节　选择最佳疗程和停药方法 …… (58)
第五节　科学联合用药 …… (61)
一、药物相互作用的机制 …… (62)

二、西药联合应用 …… (65)
三、中药的相互作用 …… (96)
四、中西药联合应用 …… (99)
第六节　遵循负反馈调节规律用药 …… (111)
一、反馈调节在机体内环境稳定中的作用 …… (111)
二、反馈调节紊乱与疾病关系密切 …… (113)
三、因循反馈调节规律用药 …… (114)
第七节　科学预防和处理耐药性 …… (115)
一、药物耐受性形成的机制 …… (115)
二、耐药性的特性 …… (116)
三、耐药性产生的预防 …… (116)
四、及时发现和处理耐药性 …… (117)
第八节　调节机体免疫功能 …… (117)
一、机体正常的免疫功能 …… (118)
二、抗生素对致病微生物的作用 …… (118)
三、正常的免疫功能是抗生素发挥作用的基础 …… (119)
四、纠正低下的免疫功能 …… (119)
第九节　稳定机体内环境 …… (122)

第1章　药动学及药效学

第一节　药　动　学

药物经适当途径进入血液后，经生物转化、组织分布，最后以原型药或生物转化后的代谢产物形式排出体外。

一、药物进入体循环血液中

药物可经适当的给药途径进入体循环血液中；其进入的量和速度与给药途径及生物利用度关系密切。

(一)给药途径

药物可经胃肠道给药、静脉给药、肌肉给药、舌下及颊黏膜给药、直肠给药、皮肤给药及雾化吸入等途径进入血液。

1. *胃肠道给药*　胃肠道给药，是传统的、用得最多、也最方便的给药方法，易为患者所接受。但经此途径给药，吸收率的高低波动很大，因而受很多因素的影响。

(1)胃肠吸收面积：药物在胃肠道经黏膜吸收，其吸收量与吸收面积呈正比，吸收面积愈大，吸收得愈多；反之，吸收得愈少。因小肠上部有大量绒毛及微绒毛，吸收面远大于胃，所以药物绝大部分在小肠吸收。胃肠道弥散性、大面积病变，或手术切除过多，均可妨碍药物的吸收。

(2)胃肠运动对药物吸收的影响：研究证明，胃排空加速，药物迅速进入小肠，可加快药物吸收，如甲氧氯普胺(胃复安)、多潘立酮(吗丁啉)等促进胃蠕动药，可加速阿司匹林、对乙酰氨基酚(扑热息痛)、左旋多巴、匹氨西林、四环素、乙醇等的吸收；三环类抗抑郁药可加速对氨水杨酸钠吸收。相反，苯丙胺、吗啡、抗胆碱药，因延缓胃排空，可减少药物的吸收。

小肠蠕动加速，药物溶出速率增大，吸收增加；反之，吸收减少。

(3)药物的酸碱度：药物在胃肠道，电离型者，吸收得少，非电离型者，吸收得多；胃液呈酸性，肠液呈碱性。所以，酸性药物在胃吸收得多而快，在肠道吸收得少而慢；碱性药物在肠道吸收得多而快，在胃则吸收得少而慢。

(4)食物对药物吸收的影响：食物可影响药物的吸收，改变血药浓度。其主要机制是：①食物可吸附某些药物，或与某些药物结合，妨碍药物的吸收。②食物可通过影响黏膜毛细血管的血流量，改变药物的吸收速度。如脂溶性药物的吸收速率就呈现血流限速过程，在心力衰竭、脱水、休克、应激状态时，胃肠道黏膜毛细血管血流量锐减，药物吸收减少。

(5)胃肠道微生物的变化：某些药物需在肠道微生物作用下，发生转化，方能发挥治疗作用。如柳氮磺吡啶，只有在肠道微生物作用下，才能形成磺胺吡啶与5-氨基水杨酸盐，发挥作用，若同时服用新霉素，抑制肠道细菌，可阻断上述反应，降低疗效。

(6)首关效应：胃肠道给药，吸收后，经门静脉进入肝脏，大部分药物当即进行代谢，部分失去活性(如异丙肾上腺素、吗啡、平痛

新)；有些药物[如氯丙嗪、氯硝西泮(氯硝安定)]在小肠中进行代谢，失去活性。因此，胃肠道给药，有时可严重影响药物的生物利用度。

2. 颊黏膜及舌下给药　颊黏膜及舌下给药，直接进入心脏及体循环血液中，不受其他诸因素的影响，较胃肠道给药有显著优点：避开胃液、肠液对药物的破坏；不经肝首关效应，生物利用度高；血药浓度可迅速达峰值。

3. 直肠给药　使用药物栓剂或药液灌肠，药物留置于直肠，吸收后，经直肠中下静脉及肛管静脉，绕过肝脏，直接进入体循环血液中，可避开肝脏首关效应，提高生物利用度。

4. 雾化吸入　由于肺泡面积巨大，肺泡毛细血管丰富，肺泡上皮通透性大，呈气雾状态药物，特别雾滴＜2μm 者，可达毛细支气管、肺泡而被吸收，发挥治疗作用。由于肺吸入给药，肺、支气管局部的药物浓度较高，对肺及支气管病变有较好疗效。

5. 静脉给药　静脉给药的优点是：静脉给药可避开影响药物吸收的诸多因素，使血药浓度迅速达峰值，即刻生效；静脉给药，可通过调控药物浓度及滴注速度，维持所需之稳态血药浓度。

6. 肌内注射　肌内注射后，无论离子状态或非离子状态的药物，均可穿越毛细血管的内皮细胞，进入体循环血液中，不呈现膜屏障作用。肌内注射后，药物吸收速度与下列因素密切相关：①水溶性药物吸收得快；油溶液或混悬液吸收得慢。②肌肉处于活动状态时，吸收得快；反之，肌肉处于静止状时，吸收得缓慢。③血液循环良好时，药物吸收迅速；反之，血液有效循环量减少，血压降低，处于休克状态时，药物吸收缓慢。

7. 皮下注射　与肌内注射一样，无论离子态或非离子态药物，均可穿越毛细血管内皮细胞，进入血流，直达病变部位，发挥治疗作用。

8. 透皮给药　制成软膏、搽剂的药物，贴于或涂敷于皮肤，可通过皮肤汗腺导管开口、毛囊及角质层吸收，进入毛细血管。皮肤完整性破坏、角质层浸润，药物脂溶性增加，均可增加药物的吸收量和速度。

(二)生物利用度

生物利用度指药物被吸收进入血液循环的相对量和速度，即吸收比率和吸收速率。药物被吸收进入血液循环的量，通常以血药浓度——时间曲线的曲线下面积(AUC)表示，其大小取决于药物的吸收比率及肝首关效应；吸收速率则主要反映血药浓度峰值出现的时间及幅度，其大小主要决定于药物制剂及血液循环状况。

药物生物利用度取决于以下诸因素：①给药途径对生物利用度影响很大。一般情况下，静注(静滴)＞肌注及皮下注射＞舌下及颊黏膜含服＞灌肠＞雾化吸入＞胃肠给药。②药物制剂对生物利用度影响颇大。一般而论，经胃肠道给药，颗粒愈小，溶出愈快，生物利用度亦愈大。③药物吸收前的降解对生物利用度的影响亦相当大。如青霉素、甲氧苯青霉素、地高辛在酸性胃液中性质不稳定，可水解成无活性物质；小肠液中的脂酶可降解阿司匹林及匹氨西林。④首关代谢对一些药物的生物利用度影响颇大。如氟西泮(氟胺安定)、炔雌醇、异丙肾上腺素、特布他林，经口后，可经肠壁进行首关代谢；一些β阻滞药、抗抑郁药、抗心律失常药、镇痛药可在肝脏进行首关代谢。

二、药物在机体内的转运

药物的吸收、分布、生物转化及排泄等各过程都涉及跨越生物膜的转运。

生物膜的含义较广，它包括质膜及细胞质中一系列的膜，如线粒体膜、溶酶体膜及内质网结构。一般认为，除分子量为100～200的物质外，大多数药物都不是从细胞间隙转运，而是穿越细胞。

药物分子穿越细胞，主要是通过被动扩

散、载体媒介及吞饮、胞饮机制进行。

(一)被动扩散

被动扩散系药物从浓度高的一侧向对侧扩散，又名顺流扩散。其扩散速度与膜两侧的浓度梯度及脂与水分布系数呈正比。一般的说，非电解质的脂与水分布系数愈大，扩散速度愈快；能解离的药物在膜两侧的不相等分布，由膜两侧 pH 差数决定。

小分子量水溶性物质是通过细胞间隙流动的被动扩散机制，随着水流穿透细胞的。水流在血流动力学及渗透压因素作用下，穿越细胞膜。这时毛细血管的吸收速度决定于血流量，而不受药物的脂溶性及 pH 梯度的影响。

(二)载体媒介转运

载体媒介转运的转运载体由细胞膜提供。此种转运的特征是：具高度选择性，可为同类物质所竞争，需耗能量，有饱和现象，并能逆电化学梯度转运。主动转运存在于神经细胞膜、脉络膜丛、肾小管细胞及肝细胞膜上，对于能干扰氨基酸、糖类、维生素等内源性物质及神经递质的药物的转运，有重大作用。有些有高度极性的药物，如葡萄糖、胆碱可与细胞膜特殊载体暂时结合，提高脂溶性，穿透脂质分子层后，迅速转运扩散，此即易化扩散。

三、分　　布

药物经循环不息的血液运送及生物膜转运，可分布于组织间液及细胞内液中。

(一)表观分布容积(Vd)

表观分布容积是由体内药量(D)和零时血药浓度(CO)计算出来的一个参数。它说明体内容纳某药的大致容积。药物 Vd 值之大小与其亲脂性强弱及与血浆蛋白结合力的高低密切相关：亲脂性愈强，Vd 愈大；反之，亲脂性愈弱，Vd 愈小。与血浆蛋白结合力愈大，Vd 愈小；反之，与血浆蛋白结合力愈小，Vd 愈大。

(二)分布时相

在药物分布的动态过程中，分布呈时相性变化。

1. Ⅰ相　药物分布达到平衡之前，呈Ⅰ相分布，持续数分钟至数小时。此相由心排血量及局部血流量决定，高灌注量的心、肺、肾、脑中，药物浓度最大。

2. Ⅱ相　亦称快速再分布相，出现于吸收后之数分钟至数小时。在此时相中，药物被输送到皮肤、肌肉、脂肪及大多数脏器。此相与脏器血液灌注量、药物脂溶性、药物与血浆蛋白结合率关系密切。

3. Ⅲ相　单次大剂量或多次给药后，药物先储积于组织中，然后缓慢释出，再分布到靶器官，此即Ⅲ相。

(三)药物在组织中的分布

由于各组织细胞生物膜的转运特快，药物对某些组织细胞的特殊亲和力及各种屏障的影响，大多数药物在体内呈选择性分布。

1. 碘在甲状腺的浓度特别高。

2. 氯喹储积于肝脏，其浓度较血浆高 700 倍。

3. 米帕林(阿的平)在肝、胰及白细胞中的浓度特别高，为血浆中浓度的 1 000 倍。

4. 三环类抗抑郁药在肺脏的浓度奇高，较血浆浓度大几个数量级。

5. 多数脂溶性药物主要储存于脂肪组织中。

6. 由于血脑屏障的影响，高度亲水性药物不能进入脑组织或脑脊液中。有些药物，如葡萄糖、氨基酸、多巴胺、胆碱、巴比妥、奎宁、吩噻嗪类药物、三环类抗抑郁药、链霉素、异烟肼、氯霉素、磺胺嘧啶，可通过被动扩散及主动转运机制进入脑组织或脑脊液中。

7. 药物在血液中并非均匀分布，有的药物在血细胞中浓度高；有的在血浆中浓度高；这取决于药物与血浆、血细胞的结合度，及血浆的 pH 值。

由于细胞内液之 pH 值稍低于细胞外

液，弱酸性药物不易扩散入细胞内，故其在细胞外液中的浓度高于细胞内液；反之，弱碱性药物在细胞内液中的浓度高于细胞外液。

组织中的药物浓度与血浆中的药物浓度呈动态平衡，随着血浆药物浓度的下降，组织中之药物将陆续释入血中，直至血浆药物浓度与组织药物浓度平衡为止。

（四）药物与血浆蛋白的结合

与药物结合的血浆蛋白，主要是清蛋白。此外，还有数种具特异性结合的蛋白，如运铁蛋白、铜蓝蛋白、α及β脂蛋白、γ球蛋白。

药物与血浆蛋白结合，不仅在蛋白分子表面，亦可在内部，如螺旋之间。

药物与血浆蛋白的结合。绝大多数是可逆的。

1. *影响药物与血浆蛋白结合的因素*

许多因素（表1-1）都可影响药物与血浆蛋白的结合。

表1-1 影响药物血浆蛋白结合的因素

清蛋白		α_1-酸性球蛋白	
增高	降低	增高	降低
精神病	老年人长期卧床	应激	肾病
休克	肝硬化	心肌梗死	低蛋白血症
肌肉病	烧伤	炎症	新生儿
汞利尿剂	心肌梗死、心衰	癌肿	口服避孕药
	肾衰		
	大手术		
	妊娠		
	败血症		
	慢支、肺气肿		
	囊性纤维化症		
	重度营养不良		
	高胆红素血症		
	高脂血症		
	吸烟		
	阿司匹林		

（1）低蛋白血症：肾病综合征、肝硬化及恶病质患者出现低蛋白血症时，药物[氯氮䓬（利眠宁）、地西泮（安定）、吗啡、苯妥英钠、安妥明、泼尼松、奎尼丁等]血浆蛋白结合量减少。

（2）年龄：年龄对药物与血浆蛋白结合也有影响，如胎儿、新生儿、老年人，药物蛋白结合率明显下降。

（3）药物的化学结构：药物的化学结构对药物与血浆蛋白结合也有一定影响。如不同结构的磺胺药，极性基团不同的甾体激素，药物蛋白结合类殊异。

（4）血浆pH值：研究证明，影响药物与血浆蛋白结合的因素，除药物与血浆蛋白本身外，血浆pH值可通过对药物解离度的影响，提高或降低药物的血浆蛋白结合率。

（5）联合用药：两种药物同时应用，由于竞争血浆蛋白的同一结合部位，一种药可使另一种药的蛋白结合率下降，游离型药物浓度增加；相反，有的药物可使另一种药物与血浆蛋白亲和力增强，结合率提高。

2. *药物血浆蛋白结合的后果* 药物与血浆蛋白的结合，对药物在血液中的溶解、吸收及储藏均有一定影响。

（1）提高药物在血浆中的表观溶解度：研究证明，药物与血浆蛋白结合，可提高药物的表观溶解度。有的药物与血浆蛋白结合，溶解度激增；有些不溶性药物及内源性化合物，只有与血浆蛋白结合，才能在体内正常运转。

（2）增大药物的吸收速度：药物通过与血浆蛋白结合，游离药物浓度降低，可增加吸收的驱动力，提高吸收速度，减少代谢和排泄。

（3）药物储存库：药物与血浆蛋白结合是可逆的，其血浆结合型药物浓度与游离型药物浓度保持动态平衡。当血浆游离型药物浓度降低时，部分药物脱离血浆蛋白，以提高游离型药物浓度。

四、排　　泄

药物进入机体后，最终还是要排出体外，或以药物原型，或以其代谢产物形式。其排泄主要经肾、胆汁及肺。

（一）经肾排泄

药物主要经肾脏排泄，其排泄速度和量

需要全本请访问 www.ertongbook.com

与肾小球滤过、肾小管分泌及重吸收关系密切。

1. 肾小球滤过　药物及其代谢产物可经肾小球滤过，排出体外。其滤过速率与药物分子量大小、血浆游离型药物浓度及血浆蛋白结合率有关；分子量愈小，血浆游离型药物浓度愈大，血浆蛋白结合率愈小，滤过速率愈大。

2. 肾小管分泌　肾小管分泌药物是一主动转运过程，需有载体参与。其主动转运系统有两个，一个对阳离子，一个对阴离子。两药分泌机制相同时，可发生竞争性抑制；转运慢的药物抑制转运快的药物。

因绝大数药对主动转运系统的亲和力大于同血浆蛋白的结合力，所以肾小管分泌药物不受蛋白结合率的影响。

3. 肾小管重吸收　肾小管上皮为类脂性屏障，许多药物重吸收属脂溶性机制。极性强的药物原型及其代谢产物重吸收极少，易被肾脏排泄。

受尿液 pH 的影响，经肾排泄的药物，如：苯比胺、可待因、米帕林（阿的平）、吗啡、普鲁卡因、氯喹、丙米嗪、美加明、哌替啶（度冷丁）、奎宁等，当尿液呈酸性时，清除率增加；有些药，如乙酰唑胺、巴比妥类、呋喃妥因（呋喃呾啶）、丙磺舒、磺胺类、萘啶酸、水杨酸、保泰松等，当尿液呈碱性时，清除率增加。一般说来，pKa 为 3～8 的酸性药物及 pKa 为 6～11 的碱性药物的消除率，受尿液 pH 影响较大。

（二）经胆汁排泄

研究证明，药物及其代谢产物，可经被动扩散及主动转运，由胆汁排泄。多数药物只有少量以扩散机制经胆汁排泄；分子量在 300 以上的则多由胆汁排泄。肝脏可以其载体主动转运系统，将阳离子、阴离子及中性化合物的药物转运到胆汁，而后排入肠道。肝损伤时，胆汁减少，经胆汁排泄的药物也减少；肝脏分泌增加时，药物排泄亦增加。

（三）经肺排泄的药物

气体及挥发性药物，可以简单扩散机制，经肺排出。药物经肺排出的速率，决定于肺血流量及肺通气量。肺通气量及肺血流量愈大，排出速率愈大；反之，肺通气量及肺血流量愈小，排出速率亦愈小。

另外，经唾液、乳汁、汗液也可排泄少量药物。

五、药 物 代 谢

进入体内的药物，除少数以原型排出外，绝大多数都在相应酶催化下，经氧化、还原、水解或结合反应，发生结构的变化，形成失去药物活性的代谢物；少数药物本身不具药理活性，经代谢变为有药理活性的物质；还有部分变为有毒性的产物。

（一）氧化反应

氧化是药物代谢最普遍的反应形式。

1. 肝微粒体氧化酶系的氧化反应　肝微粒体氧化酶系由以下 3 种内源性成分构成：①黄素蛋白，包括还原辅酶Ⅱ——细胞色素 P_{450}。还原酶及辅酶Ⅰ——细胞色素 b_5 还原酶。②血红素蛋白，包括细胞色素 P_{450} 及细胞色素 b_5。③磷脂酰胆碱。

2. 肝脏以外器官的细胞色素 P_{450} 酶系的氧化反应　细胞色素 P_{450} 在肝脏含量最高，但肝外器官如肾上腺、胎盘、睾丸及肾脏的微粒体、线粒体也都含有，只是活性较低罢了。

微粒体氧化酶除作用于亲脂性外源性化合物外，还对内源性化合物的代谢，如甾体羟化、甾体芳香化、维生素 D_3 的羟化、胆固醇合成、胆固醇转变成胆酸起重要作用。

3. 非微粒体酶系氧化反应

（1）线粒体氧化酶：线粒体外膜含有的单胺氧化酶，可作用于烷胺及 N-甲基取代的烷胺类（儿茶酚胺、酪胺、5-羟色胺、N-甲基组胺），使之氧化脱氨。

（2）胞质氧化酶：胞质含醇脱氢酶、醛脱

氢酶、黄嘌呤氧化酶。醇脱氢酶可催化伯醇、乙醇、维生素 A 及视黄醛氧化；醛脱氢酶可催化醛氧化成酸；黄嘌呤氧化酶可催化别嘌呤醇、硫唑嘌呤及 6-巯基嘌呤氧化。

(3)血浆酶类的氧化反应：血浆内含有二胺氧化酶，可催化组胺、多甲烯二胺等末端氨基的氧化脱氨。

(二)还原反应

在药物代谢中，还原反应不如氧化反应普遍。催化还原反应有微粒体酶系及非微粒体酶系。微粒体酶系可催化偶氮基和硝基药物还原为胺类，卤代化合物脱卤还原；非微粒体酶系可催化醛还原为伯醇，酮还原仲醇，二硫化合物还原为巯基衍生物，五价砷还原为三价砷。

(三)水解反应

血浆、肝微粒体和其他组织含水解酶，后者可催化含酰胺键药物(普鲁卡因酰胺、酞磺胺噻唑、琥磺胺噻唑、苯妥英钠)、酯键化合物(普鲁卡因、阿托品、哌替啶)及酰肼类药物(异烟酰异丙胺)、苷类药物(强心苷、蒽醌苷类)水解。

(四)结合反应

药物的羟基、巯基、氨基及羧基极性基团可在相应酶催化下，与内源性结合剂(主要是葡萄糖醛酸、硫酸、氨基酸、乙酰化、甲基化)发生结合反应。

葡萄糖醛酸可与含酚、醇、羟基、氨基、巯基、烯醇基团的药物结合。

硫酸可与含羟基、酚、醇及芳香胺类发生结合反应。

醛酸活化为乙酰辅酶 A 后，可与含伯氨基、磺酰氨基、肼基的药物发生结合反应。

甘氨酸、谷氨酰胺在相应酶的催化下，可与芳香簇的羧基发生结合反应。

5-腺苷甲硫氨酸提供甲基，在相应甲基酶催化下，可使肾上腺素、去甲肾上腺素及其他儿茶酚胺类内源性活性物质发生 O-甲基化，使组胺、苯乙醇胺、去甲肾上腺素、3-甲氧去甲肾上腺素、肾上腺素、3-甲氧肾上腺素、新福林、去甲麻黄碱发生 N-甲基化。

硫代硫酸盐作为硫的供体，在转硫酶及硫氰酸酶催化下，可使无机氰酸盐及有机氰化物生成 CNS^-。

药物代谢后，有的药理活性增大，有的药理活性消失，有的药理性质改变，有的形成有毒的代谢产物。

药物进体循环后，有的不经代谢，原型排出；有的只经一种途径代谢。多数可经数种途径代谢。研究证明，药物的代谢形式，决定于药物的结构、理化性质、剂量，药物的相互作用(药酶抑制剂或诱导剂)，肝肾功能状态。

六、药物对酶的作用

药物在体内与酶相遇，除少数互不相干外，多数有相互作用；这种作用是双向性的，或药物被酶代谢、降解，或酶在药物作用下，活性发生变化，或是被诱导，作用增强，或是被抑制，作用减弱。

(一)药酶被诱导

药酶在药物作用下，作用增强，即被诱导。被诱导的机制，可以是药酶生物合成加速，降解、失活减慢，或由无活性态转变成活性态。不少药物具有酶诱导作用见表 1-2。

表 1-2　常用酶促药及酶抑药

酶促药	酶抑药
巴比妥、利福平、水合氯醛、格鲁米特(导眠能)、苯妥英钠、卡马西平、甲丙氨酯(眠尔通)、灰黄霉素、强力霉素、保泰松、乙醇	西咪替丁(甲氰咪胍)、异烟肼、氯霉素、双香豆素、甲苯磺丁脲(D860)、对氨水杨酸钠 PAS、阿司匹林、哌甲酯(利他林)、口服避孕药、帕吉林(优降宁)、苯乙肼、异唑肼、苯磺丙胺、呋喃唑酮(痢特灵)、别嘌呤醇、泼尼松、泼尼松龙、保泰松、乙醇、雷尼替丁

1. 酶的生物合成加快　许多药物一次

或多次的由小量至大量进入机体，可引起酶的生物合成加速，活性增强。一般情况下，对于有绝对专一性的酶来说，只有一种底物可以诱导；对于专一性不严格的酶来说，基底物的诱导性也不严格，具有相似结构或相似降解代谢的药物，常可以诱导同一酶。诱导反应多数很复杂，常有很多的连续步骤，并都受诱导物的调控，一底物常可诱导一系酶生物合成加快。

药物在诱导酶生物合成中的作用是催化性的，其作用的强弱，除决定于药物本身特性及浓度外，还受能量供给、pH 值、温度、电解质浓度的影响。

诱导药酶生物合成加快的药物主要有以下几类。

(1)药物代谢酶系诱导剂：3-甲基胆蒽及3,4 苯并芘烃类药、苯巴比妥、苯妥英钠、苯乙哌啶酮、氨基比林、甲丙氨酯(眠尔通)、氯苯丁醇、氯丙嗪、保泰松等，可诱导主要存在于肝细胞的微粒体、线粒体及胞浆中的催化氧化反应、羟化反应、偶氮还原反应、去甲基化反应或葡萄糖醛酸合成反应的药酶的生物合成。此外，一些维生素、激素也可激活一些药酶。

(2)色氨酸吡咯酶诱导剂：缬氨酸、促肾上腺皮质激素、氢化可的松及皮质酮，都可促进色氨酸吡咯酶的生物合成。后者可利用分子氧，把色氨酸氧化成 N-甲酰-L-犬尿氨酸。

(3)β-内酰胺酶诱导剂：长期使用青霉素、头孢菌素可诱导某些菌株产生 β-内酰胺酶。后者可水解青霉素、头孢菌素的 β-内酰胺，使之丧失或减弱杀菌能力。如青霉素对这些产生诱导酶的菌株就失去杀灭能力。这是一些细菌对青霉素产生耐药性的原因。近年来合成一些青霉素衍生物，如青霉素亚砜，可与 β-内酰酶结合，抑制酶的活性。所以将它与青霉素伍用，对已产生耐药性的菌株也可显示出很强的杀菌活性。

2. *无活性态酶的活化* 生理或病理状况下，一些酶，如腺苷酸环化酶、蛋白激酶、酪氨酸转氨酶，处于无活性状态，不能催化相应底物发生变化。但使用一些药物，可使无活性态酶活化。如多肽类激素、神经递质(多巴胺、5-HT、去甲肾上腺素、组胺)、前列腺素，可激活腺苷酸环化酶，进而加速 cAMP 生物合成，使依赖于 cAMP 的蛋白激酶(A 激酶、APK)活化。A 激酶由 2 个催化亚基和 2 个调节亚基组成。二者结合时，调节亚基使催化亚基处于无活性状态。cAMP 与调节亚基结合后，催化亚基释出而显现酶活性。活化的蛋白激酶在 ATP 存在情况下，催化专一性蛋白质的磷酸化，引起一系列生物化学反应，导致不同的生理效应。

酪氨酸转氨酶激活的机制：是无活性前体向活性酶分子的转化，可能包括无活性酶单体衍化为活性酶聚体的过程。

(二)药酶被抑制

与药酶诱导剂相反，许多药物或毒物使酶活性受到抑制(表 1-2)。其机制可能是酶的生物合成被阻断；与酶蛋白结合，阻碍酶对底物的催化；对酶辅助因子的竞争性取代，使酶由活性状态变为无活性状态。

1. *抑制酶蛋白* 药物与酶蛋白结合，可使酶失去活性。

抑制酶蛋白的药物，分为可逆性与不可逆性两类抑制剂。可逆性抑制剂与酶分子的复合物可再解离成原来的作用物，使酶活性恢复；不可逆性抑制剂与酶分子结合后不离解，或者可以离解，但生成物是被抑制酶蛋白的降解产物，而不是其原型或完整的酶分子，酶活性不能重现。

药物或毒物中，能够抑制酶蛋白，使酶失去活性的很多。

(1)胆碱酯酶抑制剂：胆碱酯酶可催化乙酰胆碱水解，维持正常的神经功能。胆碱酯酶的活性状态是保证胆碱能神经正常活动的必要条件。胆碱酯酶的抑制，可引起严重神经功能紊乱、抽搐、肺水肿、大汗淋漓，瞳孔缩

小，以至于死亡。

季胺类、氨基甲酸酯类、有机磷酸酯类，可使胆碱酯酶失去活性。季胺类与胆碱酯酶活性区域的阴离子部位相作用，产生封锁阻断，使酶活性受到抑制；氨基甲酸酯与有机磷酸酯类可与胆碱酯酶活性区域酯解部丝氨酸的羟基作用，生成酰化酶，使酶蛋白受到抑制。磷酰化或氨甲酰化酶活性中心失去催化乙酰胆碱的能力，但在水溶液中有可能脱去整个酰基残基，使胆碱酯酶的活性自动恢复。磷酰化酶的另一种转化方式，即脱去烯基的部分残基，但胆碱酯酶活性不能恢复。在磷酰化未老化阶段，用亲核药物把磷酰化基完整的从酶分子上拉下来，可使胆碱酯酶活性恢复。

(2)叶酸合成酶及叶酸还原酶系抑制剂：叶酸是机体中许多重要分子合成时所必需的多种辅酶的前体。叶酸参与反应首先要转化成活性辅酶形式，这需要借助两步还原反应，及两个酶，即叶酸还原酶、二氢叶酸还原酶。首先还原生成 7,8-二氢叶酸，此步需 NADPH 参加，再还原 5,6,7,8-四氢叶酸，此步需 NADH 或 NADPH。而后四氢叶酸在 N^{10} 位添加 1 个甲酰基，转化成活性辅酶亚叶酸，或在 N^{10} 位添加甲酰基，形成 N^{10}-甲酰四氮叶酸。四氮叶酸还可以有其他活性辅酶形式，如生成 N^5，N^{10}-甲酰四氢叶酸。

许多重要物质，如嘌呤、5-甲酰胺咪唑-4-甲酰胺核苷酸、胸腺嘧啶核苷酸的合成，均需要叶酸活性辅酶参与，叶酸合成酶及叶酸还原酶系被抑制，叶酸活性辅酶生成受阻，就将影响这些物质的生物合成。

研究证明，氨蝶呤钠(氨基蝶呤)、甲氨蝶呤、二氯氨甲蝶呤是较好的叶酸合成酶、叶酸还原酶系抑制剂。另外乙胺嘧啶类化合物是有种属选择性的叶酸还原酶系抑制剂，可用作抗疟药；三甲氧苄二氨嘧啶是细菌二氢叶酸还原酶抑制剂，对人的二氢叶酸还原酶系抑制甚少，可用作抗菌药；磺胺类药物与对氨基苯甲酸结构相似，可竞争性地抑制叶酸合成酶，阻碍细菌在此酶催化下利用对氨基苯甲酸合成叶酸，而人体因可利用外源性叶酸而不受其影响，故磺胺类可用作抗菌药。

(3)药物代谢酶系抑制剂：药酶的抑制可导致药物作用增强及减弱两种截然不同的后果。药物在代谢过程中失活，则抑制使之失活的酶，就可使药物的药理活性增强及持久；反之，药物在代谢过程中活化，则抑制使之活化的药酶，便可使药物的药理活性减弱或消失。

SKF 525A 及其类似物 CFI 1201 是微粒体酶系的普遍性的、非竞争性抑制剂，对药酶产生抑制，而对中间代谢酶类无甚影响。SKF 525A 类化合物自身药理作用甚小，但由于抑制了使药物失去活性的药酶，药物作用延长。该化合物可抑制许多氧化型反应，包括脱氨基反应、芳香基羟基化反应、醚键裂解反应，N-脱烷基反应、侧链氧化反应；也可抑制许多非氧化反应；如吗啡葡萄糖苷的生成反应，普鲁卡因的水解反应，硝基化合物的还原反应。

另外，胡椒基丁醚、二氯化钴及异硫氰酸-α-萘酯也有抑制肝微粒体酶类活性的作用。

(4)单胺氧化酶抑制剂：单胺氧化酶主要存在于线粒体，少部分存在微粒体，可催化氧化脱氨作用。据报道，脂肪醇类、黄嘌呤、亚甲蓝、β-苯乙胺的 α-甲基衍生物、α 烷化的吲哚烷胺化合物及 N-甲基化衍生物、苯异丙肼、苯乙肼及异肼酰胺均有抑制单胺氧化酶的作用。单胺氧化酶被抑制后，脑中去甲肾上腺素、多巴胺、5-HT 水平增高，进而引起一系列生化或生理改变。

(5)含巯基酶类抑制剂：有机汞化合物(对氯汞苯甲酸)及烷化剂(如碘乙酸、碘乙酰胺、卤乙酰苯)可选择性地作用于巯基，抑制含巯基的酶，如 α-磷酸甘油脱氢酶、乳酸脱氢酶、细胞色素氧化酶及电鳐乙酰胆碱酯酶，

干扰所有含巯基蛋白质的功能。

(6)腺苷酸琥珀酸裂解酶及鸟嘌呤核苷酸合成酶抑制剂:6-巯基嘌呤是次黄嘌呤的类似物,可在焦磷酸核糖基转移酶催化下,生成硫代次黄嘌呤核苷酸,阻止 IMP 向腺苷酸基琥珀酸及黄苷酸的转化,抑制二者分别转化为 AMP 及 GMP 的反应中所需的腺苷酸琥珀酸裂解酶及鸟苷酸合成酶,使 AMP 和 GMP 的合成受到抑制。

(7)乳清苷酸脱羧酶抑制剂:6-氮尿苷可转化为 6-氮尿苷酸,竞争性抑制乳清苷酸脱羟酶,阻止乳清苷酸转化为尿苷酸。

(8)核苷二磷酸还原酶抑制剂:核苷二磷酸还原酶催化核苷二磷酸转化为脱氧核苷二磷酸反应。羟基尿素可抑制核苷二磷酸还原酶,阻止 DNA 合成,抑制肿瘤生长。

(9)甲酰甘氨脒核苷酸合成酶抑制剂:谷氨酰胺类似物重氮丝氨酸或 6-重氮-5-氧-L-正亮氨酸可抑制甲酰甘氨脒核苷酸合成酶,阻抑甲酰甘氨酰胺核苷酸向甲酰甘氨脒核苷酸转化。

(10)胸苷酸合成酶抑制剂:5-氟乳清酸及其转化产物(5-氟尿嘧啶、5-氟尿苷)在体内进一步转化成 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸,抑制胸苷酸合成酶,从而阻断 d-TMP 的生成。

(11)前列腺素合成酶抑制剂:阿司匹林、吲哚美辛(消炎痛)、水杨酸盐、异丁苯丙酸、保泰松、甲氧萘丙酸、甲芬那酸(扑湿痛)、氮氟灭酸、甲氯灭酸等可抑制前列腺素合成酶,阻抑花生四烯酸生成 PGE_2、PGF_{22}。

(12)黄嘌呤氧化酶抑制剂:黄嘌呤氧化酶是一种黄素酶,其辅助因子除 FAD 外,还有铁和钼。此酶催化次黄嘌呤转化为黄嘌呤及黄嘌呤转化为尿酸两个反应。别嘌呤醇抑制该酶活性,可减少尿酸的合成,缓解痛风症状。

(13)芳香族氨基酸脱羧酶抑制剂:α-单氟甲基多巴及 α-双氟甲基多巴是芳香簇氨基酸脱羧酶抑制剂,它可抑制周围组织中的芳香簇氨基酸脱羧酶,而对脑中此影响甚少,能使经口服的多巴较多地进入脑中,并在脑中转化成多巴胺。

(14)3-羟-3-甲基-谷氨酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)抑制剂:ML-236B 可有力地抑制 HMG-CoA 还原酶,阻抑胆固醇生物合成,降低血清胆固醇。

(15)肾素及血管紧张素转换酶抑制剂:肾素可使血管紧张肽原分解成血管紧张素Ⅰ;血管紧张素转换酶(ACE)又催化血管紧张素Ⅰ转化为血管紧张素Ⅱ。卡托普利(巯甲丙脯酸)由于抑制肾素及血管紧张素酶而阻抑血管紧张素Ⅰ及血管紧张素Ⅱ的生成,使周围动脉舒张,血压降低,心脏后负荷减小。

2. *酶辅助因子的拮抗*　有些酶属于结合蛋白质,这类酶蛋白只有与非蛋白质的辅助因子(辅酶、辅基及 Zn^{2+}、Mg^{2+}、Fe^{2+}、Fe^{3+}、Cu^{+}、Cu^{2+}、K^{+}、Na^{+}、Mn^{2+} 等金属离子)结合形成复合物,方表现出酶活性。因而,抑制辅助因子就可抑制酶活性。

(1)硫辛酸拮抗剂:有机汞及三价有机砷化物可与辅酶硫辛酸结合,生成环状硫醇化合物,阻断丙酮酸氧化脱羧反应,引起神经症状与脑硫胺素缺乏症状。双巯基化合物如二巯基丙醇、二巯基丙磺酸钠及二巯基琥珀酸钠可与三价砷生成五环硫醇化合物。由于五环化合物比六环化合物稳定,所以双巯基化合物可以竞争性结合三价有机砷化物。

(2)铁卟啉结合剂:氰化物是细胞色素氧化酶的强抑制剂。氰化物能与金属形成稳定的络合,氰离子与氧化型细胞色素氧化酶中的 Fe^{3+} 结合,使之丧失接受电子的能力,阻断电子传递,抑制细胞呼吸。

高铁血红蛋白与氰离子有很强的亲和力,能竞争与细胞色素氧化酶已经结合的氰离子,形成氰化高铁血红蛋白,从而使细胞色素氧化酶活性恢复。

(3)硒缺失:硒是谷胱甘肽过氧化物酶的辅助因子,硒缺失,谷胱甘肽过氧化物酶没有辅助因子,活性降低,甚至消失,其抗环氧化作

用消失，苯并芘致癌活性增强；其抗过氧化作用消失，细胞膜脂质过氧化，造成细胞膜损害。

3. 活性态转为无活性态的酶　对羟基苯丙酮酸二加氧酶可催化对羟基苯酮酸转化为尿黑酸。以酪氨酸喂饲动物，可使对羟苯丙酸二加氧酶由活性态转化为无活性态。

第二节　药　效　学

药物进入机体内之所以能发生各种各样的生物效应，研究证明，缘于药物与受体的结合；而该结合之速度与数量，与药物的成分、结构及受体的特性关系密切。

一、药　　物

药物多数为有机化合物，少数为无机化合物，其分子中多含有碳、氢、氮、氧，有的还含有硫、氟、氯、溴、碘、磷等元素。由于这些元素的原子核与电子间的引力、各原子的电子密度、电子间的斥力，及由此决定的药物分子中原子间的键数、键长、键角的不同，致使药物有不同的分子结构、旋光异构象及功能团。

药物的功能团有烃基（为疏水、亲脂性基团，可与受体的亲脂性基团产生疏水键）、卤素（为负性元素，引入药物分子，可改变其电荷分布，增强与受体的作用）、醇、酚、硫醇、醚（是烃基的氧化物，具亲水与亲脂性）、醛（化学活性高，可在体内成为氨基、巯基、羟基，生物活性也因此而增强）、酮（其化学活性不及醛）、酸、酯、酰胺（结构类似蛋白质的肽键，可干扰酶蛋白催化的代谢）、酰肼、氰基（可牵拉电子基团，连接在碱性的氮上，降低氮原子的电子密度，从而减弱其碱性）、硝基（具强大拉电子性质，从而使分子极化，有利于与受体结合）、胺（系碱性物质，易与核酸的磷酸基及蛋白质上的羧基产生静电作用，强烈地干扰代谢，表现出多种多样的药理作用）。

二、受　　体

（一）受体

对特定生物活性物质具有识别能力并能选择性地与之结合的特定生物大分子，即受体。受体大部分分布于细胞膜及生物大分子中，小部分存在于细胞质及细胞核中。

受体的特性是：①饱和性，位于细胞膜及生物大分子中的受体有一定数目，因为配体与之结合有一定极限，即有饱和性。一般特异性受体结合，呈高亲和性，低容量；相反，非特异性受体结合，则呈低亲和性，高容量。②特异性，即某一特定受体只与特定配体结合，产生特定的生物效应；也即只有特定配体（内外源性生物活性物质）才能介导特定的生物效应。③可逆性，配体与受体形成的复合物是可以离解的。而且解离后得到的是配体原型。

受体的种类很多，现在研究得较清楚的见表 1-3。

表 1-3　主要受体及其亚型

受体名称	亚　型	主要效应	激　动　药	拮　抗　药
胆碱受体	N_1	神经节	烟碱	美加明
	N_2	横纹肌	琥珀胆碱	筒箭毒碱
	M_1	平滑肌	毛果芸香碱	阿托品
	M_2	心肌，神经节	乙酰胆碱	三磺季胺酚
肾上腺素受体	α_1	血管平滑机	苯肾上腺素	哌唑嗪
	α_2	突触前膜	可乐定	妥拉苏林
	β_1	心脏	异丙肾上腺素	心得宁
	β_2	支气管平滑肌	沙丁胺醇（舒喘灵）	普萘洛尔（心得安）

需要全本请访问 www.ertongbook.com