藥理學與藥物化學(上)

目錄

藥理學的一般概念

重要名詞

1. **藥物動力學(Pharmacokinetics, PD)**：研究藥物在體內的命運，涵蓋藥物的吸收（Absorption）、分佈（Distribution）、代謝（Metabolism）、排泄（Excretion）過程，亦稱之為「ADME」，關注的是「藥物在身體裡的行為」。
2. **藥物藥效學(Pharmacodynamics, PD)**：研究藥物對人體的影響和作用機制，探討藥物如何影響身體，包括藥物與其作用標的（如受體等）的相互作用，關注的是「身體對藥物的反應」。
3. **藥物遺傳學（Pharmacogenetics）**：探討個體遺傳差異如何影響藥物反應。

[國考題練習]

藥物對於人體之效應和作用機制(mechanis)稱為？ (A) Efficacy (B) Pharmacodynamics (C) Pharmacokinetics (D) Pharmacogenetics	102 年第二次藥理學與藥物化學答案 B

詳解:
Efficacy (A)：指的是藥物引起預期最大藥力反應的能力，與內生性活性(Intrinsic activity)與受體數目有關。
Pharmacodynamics (B)：研究藥物對生物體（如人體）的效應和作用機制。它包括了藥物如何與受體作用，以及引起的藥理效應。
Pharmacokinetics (C)：藥物動態學關注的是藥物在體內的運動過程，包括吸收、分佈、代謝和排泄（ADME）。
Pharmacogenetics (D)：藥理基因學研究個體差異和基因對藥物反應的影響。

二、藥物與其作用位置的結合方式

1. 藥物通常透過非共價鍵(如離子鍵和氫鍵)與受體結合，僅少數藥物與其受體形成共價鍵。
2. 強度比較：共價鍵>離子鍵>氫鍵>凡得瓦爾力

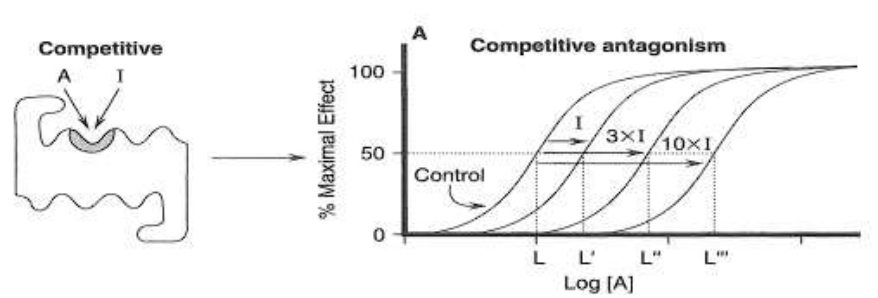
藥物結合方式

可逆結合	不可逆結合
離子鍵(Ionic bond) 氫鍵(Hydrogen bond) 疏水鍵(Hydrophobic bond)	共價鍵(Convalent bond)

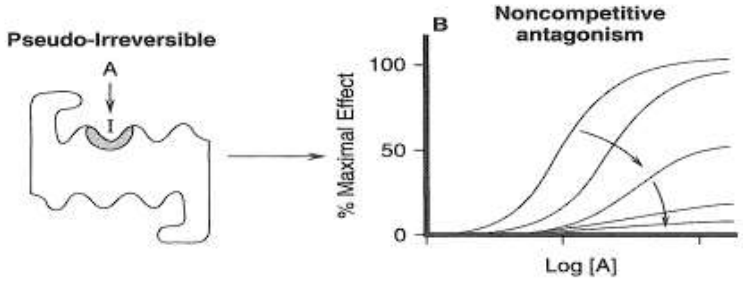
凡得瓦爾力(Vander Wallsfore):

三、藥物作用部位

1. 受體 (Receptor)：藥物在體內的作用部位。
2. 配體 (Ligand)：特異性結合於受體的分子，可分為外生性配體(藥物)或是內生性的神經傳導物質(如 Dopamine 等)。
3. 受體配體結合理論(Receptors and ligand binding theory)：指受體透過與配體結合調控細胞間的信號傳遞，促進細胞傳遞的機制。
4. 依照結合位與功能作為配體(ligand)分類
   i. **致效劑(agonist)**：與受體結合後活化受體
      1. 致效劑（Full Agonists）：能在受體上引發高度活性，能產生最大的藥效。
      2. 部分致效劑（Partial Agonists）：內在活性(intrinsic activity)較弱，無法產生受體的最大藥效。這類致效劑具有致效作用的同時，也展現出一定的拮抗效果。
         *內在活性(intrinsic activity)：藥物與受體結合時產生效應的能力。
   ii. **拮抗劑(antagonist)**：抑制受體活化。
      1. 競爭性拮抗劑 (Competitive antagonists)：與致效劑經競爭受體的相同結合位，其存在會導致藥物需要更高的劑量來達到相同的效果（反應曲線向右移動），但最大反應不變。

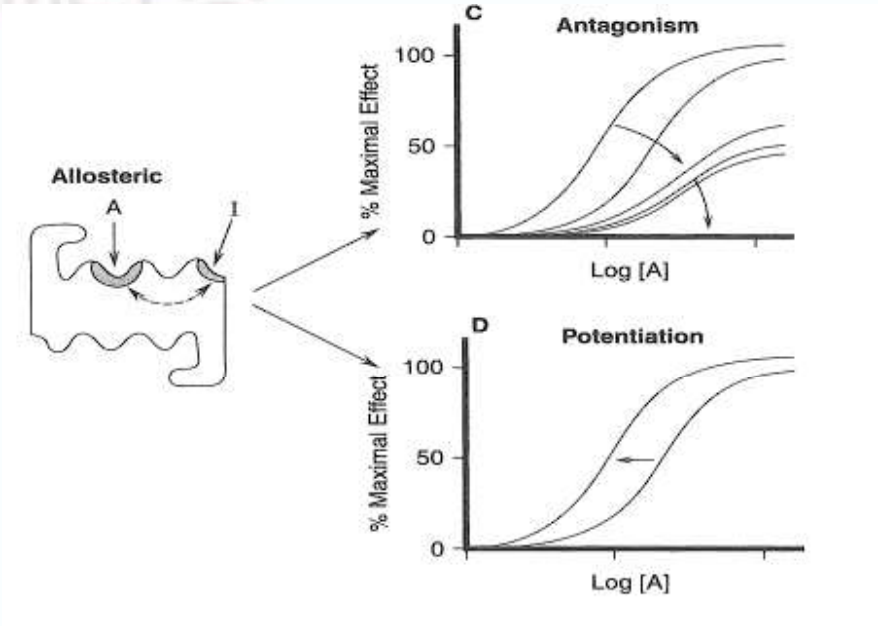


      2. 不可逆性拮抗劑 (Irreversible antagonists)：形成共價鍵永久結合受體，阻斷受體活性，即使藥物濃度增加也無法克服(曲線向右下方偏移)。



iii. 異位性拮抗劑(Allosteric antagonist)：為拮抗劑，因結合位與活化劑不同，導致即使致效劑(藥物)濃度增加，也無法達到原本未受拮抗劑影響時的最大效應(C 部分曲線向右下方偏移)。

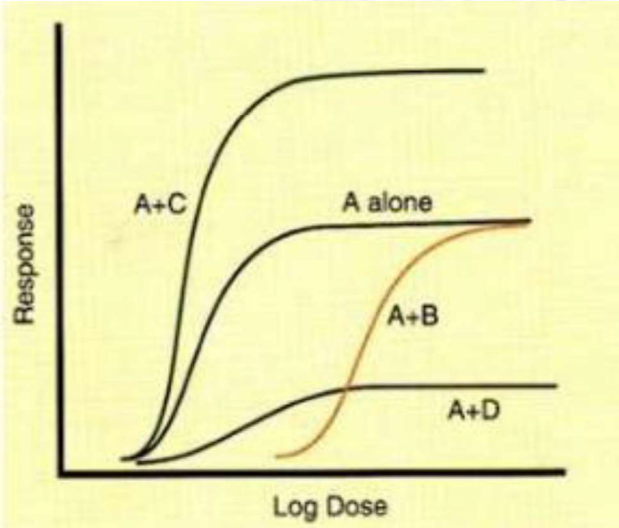
iv. 異位活化劑(Allosteric activator)：結合位與致效劑不同的活化劑，增強受體對致效劑的反應，並用致效劑(藥物)在較低濃度下即可引發更大的效應(D 部分向左上方偏移)。



[國考題練習]

藥物 A 為 full agonist，下圖是存在他種藥物 B、C、D 下藥物 A 的濃度反應曲線圖，下列何種受體作用劑未呈現在圖中？

113 年第一次藥理學與藥物化學
答案 D



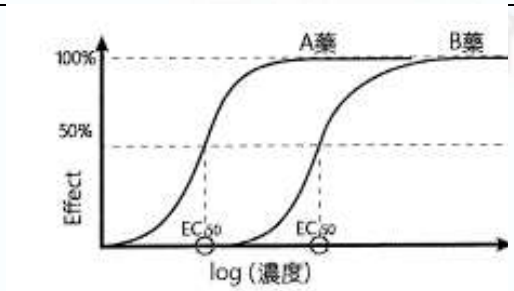
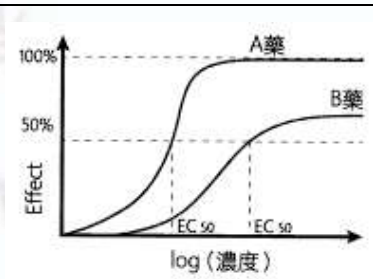
(A) Allosteric activator
(B) Allosteric inhibitor
(C) Competitive inhibitor

(D) Partial agonist

詳解:

簡寫	藥物	說明
A alone	單獨使用致效劑	與其受體結合可產生最大藥效
A+C	致效劑+異位致效劑	異位致效劑可異位活化受體，與致效劑 同作用時達到更高的反應
A+B	致效劑+競爭性抑制劑	競爭性抑制劑與致效劑競爭受體的相同 合位，達到相同的效果需要更高的劑量（反應曲線向右移動），但最大反應不變
A+D	致效劑+異位抑制劑	異位致效劑可異位阻斷受體，藥物無法 到原先的最大效應(最大反應降低)

四、劑量與反應的關係

確定藥物的適當劑量時，必須考慮其強度（potency）和效價（efficacy），其共同影響藥物達到預期治療效果的能力。		
	強度（potency）	效價（efficacy）
定義	藥物的強度，指在達到相同反應(response)所需的劑量差異	藥物的藥效，指藥物能達到的最大藥理作用的強度
原因	藥物與受體親和力	受體數量
影響參數	半數有效劑量(ED_{50})	內在活性 (intrinsic activity)
舉例		
說明	達到 ED_{50}，劑量 ：A<B 則強度 ：A>B	最大藥效(Efficacy) : A>B

	半數有效劑量(ED_{50})	半數致死劑量(LD_{50})
定義	使 50%動物作用的劑量	使 50%動物死亡的劑量
	治療指數(Therapeutic index, TI)	
公式	半數致死劑量(LD_{50})/半數有效劑量(ED_{50})	
意義	藥物產生治療效果需要的劑量相對於會產生毒性比值，TI 越大，代表藥物越安全	

[國考題練習]

下列有關 potency 與 efficacy 的敘述,何者最正確? (A)一藥物之 potency 比其 efficacy 重要 (B)potency 與藥物的 intrinsic activity 較有關 (C)efficacy 與藥物-受體間的親和力較有關 (D)efficacy 與藥物的 intrinsic activity 較有關	104 年第二次 藥理學與藥物 化學 答案 D

詳解:

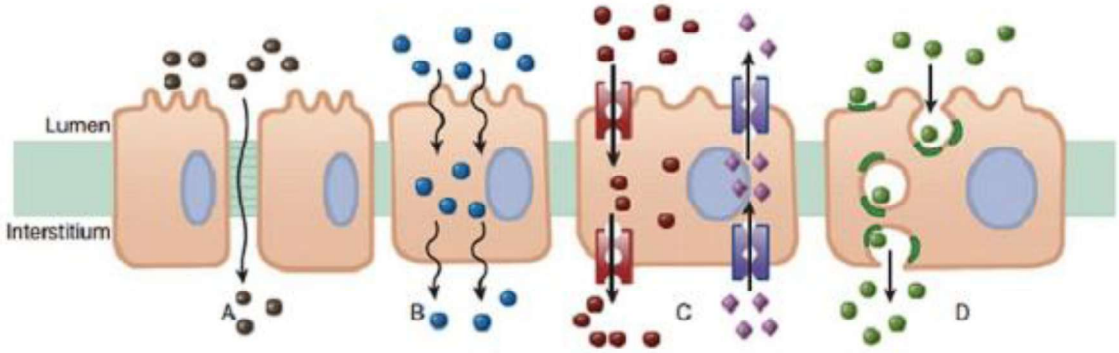
簡寫	說明
Efficacy	與受體數量和 intrinsic activity 有關
Potency	與藥物和受體的親和力和 ED_{50} 有關

五、藥物反應的差異性

耐受性(Tolerance)	快速耐受性(Tachyphylaxis)
長期使用藥物後藥效減弱	短時間內重複投藥， 使藥效快速減弱
去敏感性(Desensitization)	指在連續服用藥物後，受體因連續刺激而對後續反應減弱，導致藥物效果降低
向上調節(Up-regulation)	向下調節(Down-regulation)
長期使用拮抗劑，使受體數目增加， 增強對信號的反應	長期使用致效劑，使受體數目減少，減弱對信號的反應

名詞	定義
耐受性(Tolerance)	長期使用藥物後藥效減弱
快速耐受性(Tachyphylaxis)	短時間內重複投藥， 使藥效快速減弱
去敏感性(Desensitization)	指在連續服用藥物後，受體因連續刺激而對後續反應減弱，導致藥物效果降低
向上調節(Up-regulation)	長期使用拮抗劑，使受體數目增加， 增強對信號的反應
向下調節(Down-regulation)	長期使用致效劑，使受體數目減少，減弱對信號的反應

六、藥物通過細胞膜的方式



A	水性擴散(aqueous diffusion)	藥物透過水通道 決定因素：濃度梯度(Fick's law)
B	脂質擴散(lipid diffusion)	脂質性藥物與非解離態藥物通過 決定因素：油水分佈係數(partition coefficient)
C	特殊載體(special carriers)	依靠專一性特殊載體運送 難溶、大分子藥物 舉例：多重藥物抗藥性載體(MDR1)
D	胞吞(endocytosis)、胞吐(exocytosis)	運輸大型或不可透過受體進出細胞膜

[國考題練習]

在藥物通過細胞膜的方式中,partition coefficient 是下列何種分子運送的主要決定因素? (A) aqueous diffusion (B) lipid diffusion (C) special carrier (D) endocytosis	109 年第一次藥理學與藥物化學 答案 B

詳解:

aqueous diffusion	受濃度梯度影響
lipid diffusion	受油水分佈係數(partition coefficient)影響
special carrier	受載體蛋白的結合親和力和數量影響
endocytosis	細胞膜包裹大分子物質

七、受體分類

- 受體是細胞上專門辨識並結合信號分子如激素的大分子蛋白質
- 受體的密度和敏感性可由上調或下調以回應內外環境的變化，進而影響藥物效應的強度和持續時間
- 藥物的濃度-反應曲線可用以描述其與受體的結合情況和內在活性

受體種類		
穿膜受體	G 蛋白偶聯受體 (GPCR)	配體結合細胞表面後啟動 G 蛋白，影響酵素或離子通道，改變如 cAMP 等第二信使濃度
	酵素調節受體 (enzyme-regulated receptors)	受體本身為酵素，與配體結合後二聚化，調節下游蛋白的磷酸化
	細胞激素受體 (cytokine receptor)	為酪氨酸激酶相關受體(tyrosine kinase-associated receptors)，但無酵素活性 配體主要為胜肽類
	離子通道 (ligand-gate ion channel)	配體接上離子通道，調控離子進出，改變膜內電位
膜內受體	高脂溶性藥物穿透細胞膜結合 DNA 藥效較慢，但持續較久 脂溶性配體 ： 類固醇、甲狀腺素(T3、T4)、性激素、Vit D	

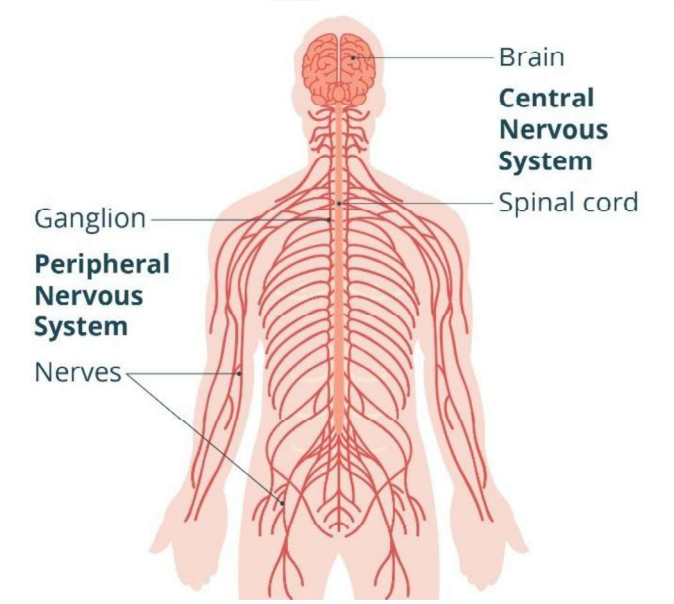
穿膜受體				
G 蛋白偶聯受體 (GPCR)	G 蛋白	傳遞途徑	第二傳訊者	受體
	Gs	Adenylyl cyclase(AC) ↑ -→cAMP ↑	cAMP	β 、5-$HT_{4、6、7}$ H_2、V_2
	Gi	Adenylyl cyclase(AC) ↓ →cAMP ↓		α_2、$M_{2、4}$、5-HT_1、 H_1、GABA-B
	Gq	Phospholipase C ↑ → IP3 ↑ (胞內「Ca^{2+}」↑)+ DAG ↑ (活化 Protein kinase C (PKC))	IP3、DAG、PKC	α_1、$M_{1、3、5}$、H_1、V_1
	Golf (嗅覺)	Adenylyl cyclase(AC) ↑ →cAMP ↑	cAMP	Odorants
	Gt (視覺)	cGMP 水解酶 →cGMP ↓	cGMP	Photons(Rhodopsin)
酵素調節受體 (enzyme-regulated receptors)		細胞激素種類	受體	
		酪氨酸激酶 (tyrosine kinase)	Insulin、EGF、PDGF	
		TGF-β	Serine、threonine kinase	
		心房排鈉肽(ANP)	Guanylyl cyclase (cGMP ↑)	

細胞激素受體 (cytokine receptor)	生長激素、紅血球生成素(EPO)		
離子通道受體 (ligand-gate ion channel)	受體	配體	離子
	Nicotine	Ach	Na^+、K^+
	$GABA_A$	GABA	Cl^-
	$5\text{-}HT_3$	5-HT	Na^+、K^+
	NMDA	Glutamate	Na^+、K^+、Ca^{2+}
	AMPA		Na^+
	Glycine	Glycine	Cl^-

自主神經系統用藥

一、簡介

1. 神經系統是由產生及傳遞電化學衝動的神經元(neuron)及可幫助神經元功能的支持細胞所組成。
2. 神經系統可分為：
   - i. 中樞神經系統(Central nervous system， CNS)：腦及脊髓。
     - a. 接受由感覺神經元所輸入的訊息及支配肌肉與腺體之運動神經元的活動。
   - ii. 週邊神經系統(Peripheral nervous system， PNS) ：腦神經及脊髓神經。
   - iii. 將衝動由中樞神經系統傳出到達動作器的神經元，稱為運動神經元(motor neuron)，運動神經元有二種：
     - a. 體運動神經元(somatic motor neuron) ：負責骨骼肌的反射及隨意性的運動。
     - b. 自主運動神經元(autonomic motor neuron) ：支配平滑肌、心肌、及腺體等不隨意動作的器官。



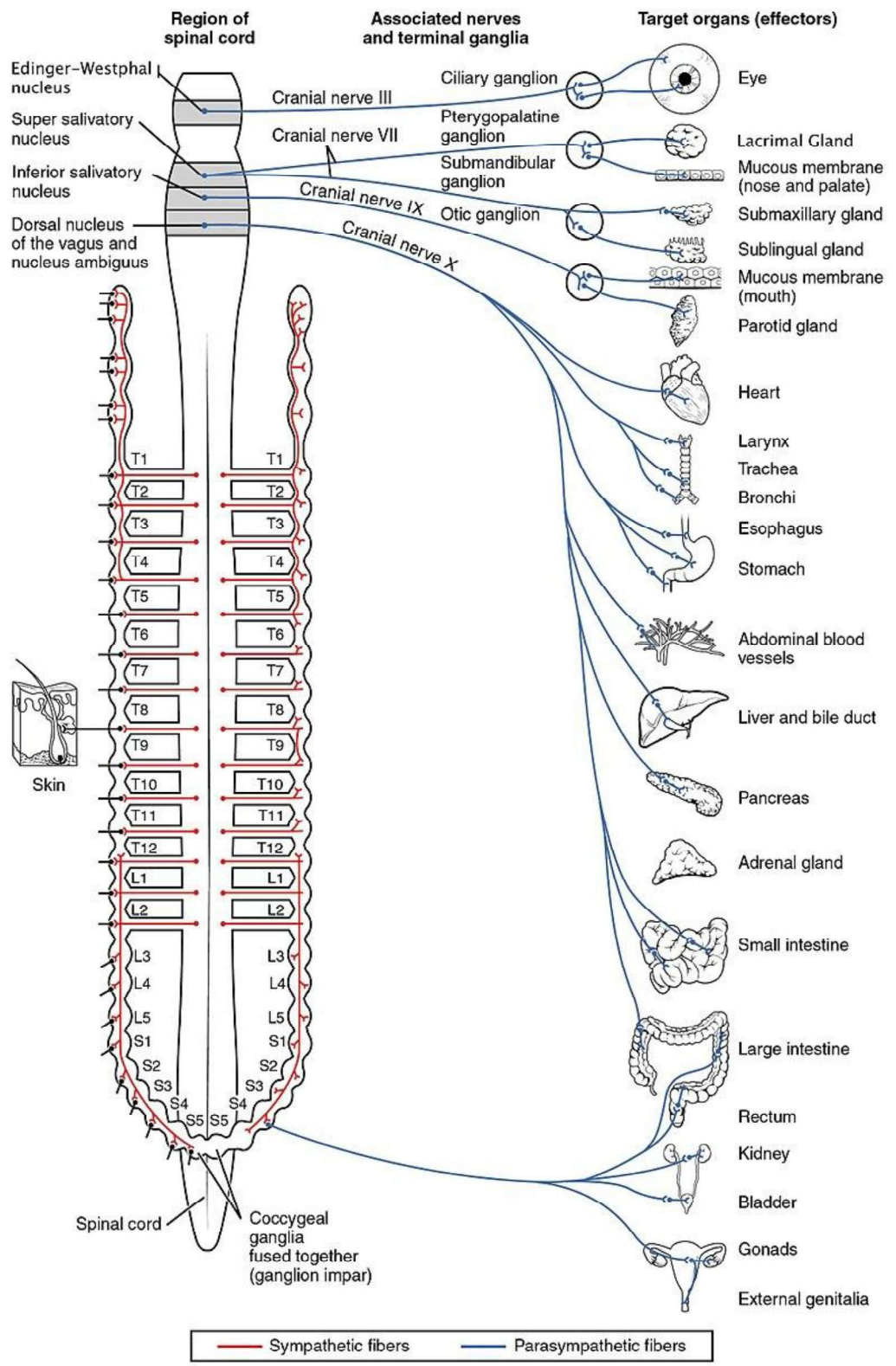
圖、中樞神經與周邊神經系統
文獻來源: https://www.healthdirect.gov.au/central-nervous-system

   - iv. 自主運動神經元的細胞體位於中樞神經外的自主神經節(ganglion)中。
   - v. 自主神經系統(Autonomic nervous system， ANS)又分為交感神經 (sympathetic)及副交感神經(parasympathetic)。
     - a. 交感神經系統(Sympathetic nerve)支配：眼睛、頭頸部、心臟、肺臟、上腹腔的內臟、腎上腺、泌尿及生殖系統、及

下肢。交感神經經由節後神經纖維釋放正腎上腺素(norepinephrine，noradrenaline，NE)，此處突觸傳遞稱為腎上腺素性(adrenergic)傳遞。

b. 副交感神經系統(Parasympathetic nerve)包括：動眼神經、顏面神經、舌咽神經、及迷走神經等。

c. 副交感神經經由節後神經纖維釋放乙醯膽鹼(acetylcholine， ACh)。所有節前神經纖維(包括交感及副交感神經)的神經傳遞介質是乙醯膽鹼(acetylcholine) ；此處突觸傳遞稱為膽鹼性 (cholinergic)傳遞。



圖、自主神經系統

文獻來源: https://en.wikipedia.org/wiki/Autonomic_nervous_system

3. 神經系統內大部分的突觸傳導為單向，經由突觸前軸突的末梢小泡(vesicle)釋放化學性神經傳遞介質至突觸裂隙。神經傳遞介質到達突觸後細胞膜上，再與細胞膜上的特定受體結合，產生訊息傳遞(signal transduction)。
4. 細胞膜上的受體被活化後，細胞膜的膜電位產生有二種：
   i. 興奮性突觸後電位(Excitatorypostsynaptic potential， EPSP)：細胞膜內的負電荷減少而引起去極化(depolarization)。
   ii. 抑制性突觸後電位(Inhibitorypostsynaptic potential， IPSP)：細胞膜內的負電荷增加而引起過極化(hyperpolarization)。
5. 神經傳遞介質(Neurotranmitter)
   i. 在自主神經系統中，神經末梢的主要傳遞物質是乙醯膽鹼(acetylcholine)及正腎上腺素(norepinephrine)；此類神經傳遞物質能作用於神經末端接合處的細胞膜受體，產生去極化(depolarization)或過極化(hyperpolarization)，引起興奮或抑制現象；節前的自動調節受體(autoreceptor)會影響神經傳遞物質的釋放，如 adrenergic 受體。
   ii. 神經傳遞介質依結構，分類如下：
      a. 胺類(Amines)：norepinephrine、dopamine、serotonin、histamine、epinephrine。
      b. 胺基酸類(Amino acids)：glutamic acid、asparatic acid、r-aminobutyric acid(GABA) 、glycine。
      c. 胜肽類(Peptides)：substance-P、endorphins、enkephalins、dynorphins。
6. 神經傳遞介質作用於神經系統的部位
   i. 交感神經末端的節後神經：norepinephrine
   ii. 副交感神經末端的節後神經：acetylcholine
   iii. 所有自主神經的節前神經：acetylcholine
   iv. 骨骼肌神經肌肉接合處的運動神經末端：acetylcholine
   v. 中樞神經系統的神經節：acetylcholine、norepinephrine、dopamine、serotonin、histamine、glutamic acid、aspartic acid、GABA、glycine、adenosine、peptides。
7. 乙醯膽鹼(acetylcholine，ACh)
   i. 作用於 muscarinic (M)及 nicotinic (N)受體；muscarinic 受體分佈於平滑肌、心肌、腺體；nicotinic 受體分佈於自主神經節及骨骼肌的神經肌肉接合處；M 及 N 受體也分佈於中樞神經系統。
8. 正腎上腺素(norepinephrine，NE)
   i. 作用於 adrenergic 受體，此受體分為 alpha 及 beta。
9. 多巴胺(dopamine，DA)

i. 作用於 dopaminergic 受體，此受體分佈於中樞神經系統、神經節(ganglia)、腎臟，dopamine－受體再分為 D1－及 D2－受體。

10. 血清胺(serotonin，5-HT)

i. 作用於 serotonergic (5-HT)受體，此受體分佈於中樞神經系統及某些末梢器官，屬於 G-proteins 受體或離子通道。

11. 組織胺(histamine)

i. 作用於 histaminergic 受體，屬於 G-proteins 偶合受體。

12. 胺丁酸(GABA)

i. $GABA_A$ 受體是一種離子通道受體，能作用於複合體受體(multi-receptor complex)，控制氯離子的通透性。

二、在神經接合處的傳遞過程可區分下列若干步驟：

1. 介質的生合成。
2. 介質以活性型態被貯存（結合）。
3. 介質被釋出。
4. 介質與末端接合處的受體結合。
5. 末端接合處的神經細胞產生去極化(depolarization)。
6. 介質被移除或被失去活性。
7. 末端接合處的神經細胞膜產生再極化(repolarization)。

擬交感神經作用藥

一、簡介

1. 擬交感神經作用藥(Sympathomimetic drugs)或稱擬腎上腺素性作用藥(adrenergic drugs)，此類化合物的作用方式如下：
   i. 直接作用：藥物直接作用於腎上腺素性受體(adrenoceptors)或作用於節前神經。
   ii. 間接作用：藥物能使兒茶酚胺由神經末端釋出。
   iii. 混合作用：具有直接作用與間接作用者。
2. 擬交感神經作用藥的主要用途有：收縮血管、升高血壓、散瞳、舒張支氣管、加速心跳速率、加強心肌收縮力、弛緩胃腸道、中樞神經興奮、減少食慾等。

二、兒茶酚胺類(Catecholamines)

1. 兒茶酚胺類(Catecholamines)係指結構上含有兒茶酚及支鏈上含有胺基的物質，例如：
   i. 存在人體內(Endogenous)的 catecholamines : norepinephrine、epinephrine 及 dopamine。
   ii. 人工合成品有 isoproterenol、dobutamine。
2. 兒茶酚胺類(Catecholamines)的分佈
   i. 正腎上腺素(Norepinephrine)分佈於腎上腺素性神經纖維。
   ii. 腎上腺素(Epinephrine)高度分佈於腎上腺髓質的嗜鉻體(chromaffin granules)，也分佈於許多其他的器官。
   iii. 多巴胺(Dopamine)分佈於中樞神經系統，是一重要的神經傳遞介質，也是原腎上腺素及腎上腺素生合成的前驅質。

三、腎上腺素性受體(Adrenergic receptors，Adrenoceptors)

1. 1948 年 Ahlquist 將腎上腺素性受體分為 alpha(α)及 beta(β)。
   i. Alpha 受體的功能：血管收縮、散瞳及小腸鬆弛。
   ii. Beta 受體的功能：支氣管鬆弛、小腸鬆弛、血管鬆弛、子宮鬆弛、心跳加速及增加心臟收縮(positive inotropic effect)。
2. Alpha 及 beta-adrenergic 受體的再分類
   i. Alpha adrenoceptor 分為：
      a. α1：分佈於節後，能產生血管收縮及散瞳作用。
      b. α2：分佈於節前，能調節神經傳遞介質 NE 的釋放。
   ii. Beta-adrenoceptor 分為：
      a. β1：產生心臟興奮。
      b. β2：產生支氣管擴張、子宮鬆弛及血管擴張作用。
   iii. 典型的兒茶酚胺類(catecholamines)對於受體之相關作用強度：
      a. α：epinephrine > norepinephrine > > > isoproterenol

b. β：isoproterenol > epinephrine = norepinephrine

c. β2：isoproterenol > epinephrine > > > norepinephrine

四、兒茶酚胺衍生物(Catecholamines)

1. Norepinephrine 及 epinephrine

i. 藥理作用

a. 心臟血管作用：當投與小劑量的 norepinephrine 或 epinephrine，所產生的心臟血管系統作用不同。

b. Norepinephrine 具有廣泛的血管收縮作用，也能使骨骼肌內的血管收縮，使血壓升高。

c. Epinephrine 則會使某些血管收縮與擴張。

ii. 當投與大劑量(非生理劑量)時，epinephrine 及 norepinephrine 之間的差異會消失，在此情況下，epinephrine 也會興奮骨骼肌內的α受體，二者皆可減少骨骼肌的血流量及增加總末梢阻力與舒張壓。

iii. Epinephrine 在心臟方面的作用，可增加心肌的收縮力、心跳速率、興奮性及增加冠狀動脈血流量。

iv. Norepinephrine 也具有心臟興奮作用，但在此方面是相反作用，但可經由緩慢的二次反射效應使血壓上升。

v. 投與 epinephrine 後，可增加冠狀動脈血流量，主要是由於增加心肌的工作與代謝。

vi. Epinephrine 對腎臟血液動力的作用，會減少腎血漿流量，但不會影響腎小球濾過率；而大劑量的 epinephrine 會減少腎小球濾過率。

vii. Norepinephrine 及 epinephrine 會影響腦部血流量，二者皆會使腦血管收縮；低劑量時，其主要作用是二次效應使系統性血壓上升，不會明顯影響或會增加腦部血流。

viii. 支氣管擴張作用

a. Epinephrine 能興奮β2 受體，使支氣管平滑肌擴張；Norepinephrine 不會作用於β2 受體，不用作支氣管擴張劑。

b. Isoproterenol 的支氣管擴張作用較 epinephrine 強。

ix. 其它平滑肌作用

a. Epinephrine 能使虹膜的放射肌收縮，產生散瞳作用。

x. 中樞神經的作用

a. 靜脈注射兒茶酚胺衍生物，不能有效的通過血腦障壁。

b. 在中樞神經系統內 norepinephrine 的含量，會改變腦部機能與行為；但靜脈注射兒酚胺類藥物不會明顯改變上述作用。

xi. 代謝系統作用

a. 注射治療劑量的腎上腺素(epinephrine)，可使耗氧量(oxygen consumption)增加 25% ; norepinephrine 對於耗氧量與乳酸 (lactic acid)產生的作用較小。

五、臨床應用

1. Epinephrine (Adrenaline)
   i. 商品名：Bosmin
   ii. 用途：
      a. 腎上腺素與局部麻醉劑併用，可延長局部麻醉劑的作用時間。
      b. 治療蕁麻疹(urticaria)與血管神經性水腫(angioneurotic edema)；局部使用可減少表皮出血。
      c. 治療過敏性休克(anaphylactic shock)引起低血壓之首選藥物；用於脊髓麻醉，以維持血壓。
      d. 治療心跳停止(Stokes-Adams syndrome)。
      e. 皮下注射或吸入給藥，治療氣喘。
2. Norepinephrine (Noradrenaline)
   i. 商品名：Levarterenol
   ii. 用途：
      a. 靜脈滴注給藥，治療低血壓。
      b. 靜脈滴注給藥，治療休克。
3. Isoproterenol (Isoprenaline)
   i. 商品名：Isuprel
   ii. 作用：
      a. 強力的β受體興奮劑。
      b. 活化β受體，能增加心跳速率與心臟收縮力。
      c. 活化β2 受體，能使支氣管平滑肌擴張及能使血管擴張，尤其是骨骼肌血管。
   iii. 藥動學：為 catecholamine 衍生物，口服會被首渡代謝，及迅速被血漿 COMT 代謝，因此半衰期較短。
   iv. 副作用：
      a. 主要作用於β受體，會引起心悸、心博過速、心律不整、低血壓、心絞痛及頭痛。
4. 多巴胺(Dopamine)
   i. 商品名：Intropin，Dopastat
   ii. 作用：
      a. 是具有 catecholamine 結構的擬交感神經作用劑，在低濃度能活化腎臟血管及腸系膜血管的 D1-dopaminergic 受體，產生血管擴張作用、增加腎小球濾過率、增加腎臟血流量及增加鈉排泄。

b. 在中度濃度能活化心臟的β1-adrenergic 受體，增加心臟收縮力(positive inotropic)作用及使心跳加快。

c. 較高劑量的多巴胺能作用於α受體，引起血管收縮，使血壓上升。

iii. 用途：

a. 靜脈滴注，治療心因性休克(cardiogenic shock)、敗血休克、治療肝腎症狀(hepatorenal syndrome)。

b. 治療嚴重充血性心臟衰竭。

5. Dobutamine hydrochloride

i. 商品名：Dobutrex

ii. 作用：

a. 是一種 positive inotropic agent。

b. 是合成的 catecholamine 衍生物，為一種選擇性化受體致效劑，能使細胞內的訊息經由 cAMP 傳送，產生心臟興奮作用；也能直接活化α及β接受器。

iii. 副作用：高血壓、心悸。

iv. 用途：靜脈滴注，治療嚴重充血性心臟衰竭。

六、血管收縮劑

1. 麻黃鹼(Ephedrine)

i. 商品名：Vatronal

ii. 作用：

a. 具有直接與間接之擬交感神經興奮作用。

b. 能通過血腦障壁，產生中樞興奮作用。

c. 能增加收縮壓與舒張壓，但心跳速率通常不會升高。

d. 可使心臟的收縮力與心臟博出量增加。

iii. 藥動學：

a. 為 noncatecholamine 衍生物，口服有效，且作用時間較兒茶酚胺衍生物(catecholamines)長。

b. 在一定時間內連續投與麻黃鹼，會產生作用漸減現象(tachyphylaxis)。

iv. 副作用：

a. 服用過量的麻黃鹼會引起心博過速、失眠、坐立不安、嘔吐、噁心、震顫及行為異常。

b. 使用禁忌：心臟病、高血壓及甲狀腺機能亢進

v. 用途：

a. 口服治療支氣管性氣喘、氣喘性支氣管炎、慢性支氣管炎及支氣管痙攣。

b. 作為解鼻充血劑；散瞳劑。

2. Naphazoline hydrochloride

i. 商品名：Privine
ii. 作用：是 imidazoline 衍生物，能活化α腎上腺性受體，及活化 phospholipase C 使細胞內鈣離子增加，引起血管平滑肌收縮作用。
iii. 副作用：
a. 用於兒童會引起嗜睡與昏迷。
b. 過度使用會引起反彈性鼻粘膜腫脹與心律不整。
iv. 用途：局部使用，治療鼻充血。

七、支氣管擴張劑

1. Terbutaline
i. 商品名：Brethaire，Brethine
ii. 作用：
a. 為 noncatecholamine 衍生物，是β2 選擇性支氣管擴張劑；β2－致效劑，抑制肺臟組織巨大細胞釋放 leukotrienes 及組織胺，
iii. 副作用：骨骼肌震顫。
iv. 用途：
a. 口服、皮下注射、或吸入給藥，治療呼吸道阻塞。
b. 治療急性支氣管痙攣及氣喘。
c. 靜脈注射，治療早產及延緩早產。

2. Albuterol (Salbutamol)
i. 商品名：Ventolin
ii. 作用：
a. 是β2－選擇性支氣管擴張劑，其藥理作用及醫療用途與 terbutaline 相似。
b. Albuterol 的心臟血管作用較 isoproterenol 小。
iii. 副作用：骨骼肌震顫。
iv. 用途：口服或吸入給藥，治療支氣管痙攣及急性氣喘。

3. Fenoterol
i. 商品名：Berotec
ii. 作用：
a. 是選擇性β2－致效劑，直接活化β2 受體，使支氣管平滑肌擴張，及減少呼吸道的阻力。
b. β2 受體致效劑也能抑制肺臟組織巨大細胞釋放 leukotrienes 及組織胺，也能增加粘膜纖毛功能及減少微血管通透性，及可能抑制 phospholipase A2 。
c. 藥動學：作用快，可持續 4-6 小時。副作用：骨骼肌震顫，心跳快速。

d. 用途：治療急性氣喘病之最佳選擇藥物。

4. Procaterol
   i. 商品名：Procarol，Meptin
   ii. 作用：是選擇性β2 受體致效劑，能活化支氣管的β2 受體，可使肺支氣管平滑肌放鬆。
   iii. 藥動學：吸入治療劑量，作用快，可持續約 5 小時。
   iv. 用途：吸入給藥，治療急性氣喘病之最佳選擇藥物。
5. Formoterol
   i. 商品名：Formorol，Oxis Turbuhaler
   ii. 作用：是長效型選擇性β2 受體致效劑，能活化支氣管的β2 受體，使支氣管平滑肌擴張。
   iii. 藥動學： 吸入治療劑量能在數分鐘內產生支氣管擴張作用，作用可持續 12 小時。
   iv. 副作用：骨骼肌震顫，心跳快速。
   v. 用途：
      a. 吸入給藥，治療夜間氣喘(nocturnal asthma)。
      b. Formoterol 與 budesonide 併用，治療氣喘。
6. Salmeterol
   i. 商品名：Serevent Accuhaler
   ii. 作用：是長效型選擇性β2 受體致效劑，使支氣管平滑肌擴張，作用時間可持續 12 小時；吸入治療劑量，作用慢，因此不適用於氣喘急性發作。
   iii. 副作用：骨骼肌震顫(tremor)，心跳快速。
   iv. 用途：
      a. 吸入給藥，治療夜間的氣喘(nocturnal asthma)。
      b. Salmeterol 與 fluticasone 併用，治療氣喘。

八、腎上腺素性α2 受體致效劑

1. Clonidine
   i. 商品名：Catapres，Catapres-TTS
   ii. 作用：Clonidine 是 imidazoline 衍生物，能選擇性活化交感神經節前α2 受體及抑制 norepinephrine 釋放，使交感神經活性降低，產生抗高血壓作用。
   iii. 副作用：口乾、鎮靜、戒斷症。
   iv. 用途：治療高血壓。
2. Brimonidine
3. 商品名：Alphagan
4. 作用：Brimonidine 是選擇性α2 受體致效劑，能減少眼房液產生，使眼內壓(IOP)降低。
5. 用途：局部給藥，治療青光眼(open-angle glaucoma)及眼高壓。

九、中樞興奮藥與食慾減退藥

1. 安非他命(Amphetamine)
   i. 作　用：
      a. 具有左旋異構體；左旋異構體的末梢作用較強，而右旋異構體的中樞興奮作用較左旋異構體強 3~4 倍。
      b. 是間接型作用之擬交感興奮藥，作用在神經元，能使交感神經末梢釋放 norepinephrine 及 dopamine。
      c. 屬於二級毒品，藥理作用與麻黃鹼相似，但中樞興奮作用較強。
      d. 口服會使收縮壓與舒張壓升高。
      e. 對心臟血管的作用較小。
   ii. 藥動學：
      a. 安非他命不具有兒茶酚胺類的酚性羥基，因此口服吸收良好，及易進入腦部。
      b. 經微粒體去胺基代謝，形成主要代謝物苯丙酮(phenylacetone)；少部份會代謝形成 p-hydroxyamphetamine，再被腎上腺性神經再吸回，再轉變成 p-hydroxynorephedrine，被貯存於小囊胞內，作為假神經傳遞介質。
   iii. 副作用：長期使用會引起精神性依賴感及耐受性；大劑量及重覆使用，會引起精神病與類偏狂思覺失調症(paranoid schizophrenia)。
   iv. 用　途：當作覺醒劑(analeptics)；治療猝睡症(narcolepsy)。
2. Modafinil
   i. 商品名：Provigil
   ii. 作用：是一種精神興奮藥(psychostimulant)。
   iii. 間接型作用之擬交感神經作用劑，作用在神經元，能抑制 norepinephrine 及 dopamine 的轉運體(transporter)。
   iv. l 能使血清素(serotonin)及谷氨酸 (glutamate)的濃度上升，但 GABA 濃度下降。
   v. 屬於第四級管制藥物。
   vi. 副作用：血壓上升、心跳增加、失眠。
   vii. 用途：當作覺醒劑(analeptics) ；治療猝睡症(narcolepsy)。
3. Methylphenidate
   i. 商品名：Ritalin
   ii. 作用：
      a. 是一種中樞神經性擬交感神經作用劑(sympathomimetics)，是 piperidine 衍生物，具有 amphetamine 相似的結構，能產生輕度中樞神經興奮作用，尤其精神方面。

b. 是間接型作用之擬交感神經作用劑，作用在神經元，能促進神經元 norepinephrine 及

c. dopamine 的釋放。

iii. 屬於第四級管制藥物。

iv. 副作用：血壓上升、心跳增加、失眠。

v. 用途：

vi. 治療注意力不能集中之過動症狀(attention-deficit hyperactivity disorder，ADHD)。

vii. 治療猝睡症(narcolepsy)。

4. 其它食慾減退藥，皆已因副作用過強而下市。

i. Phenmetrazine

ii. Phentermine

iii. Fenfluramine

十、腎上腺素性藥物之結構與活性關係

1. 腎上腺素性藥物之基本結構是 p—苯乙胺(p-phenylethylamine)，依結構分為 catecholamine 及 noncatecholamine 衍生物。
2. Catecholamine 衍生物如 epinephrine 及 isoproterenol，口服無效，迅速被 COMT 代謝，因此半衰期短。
3. Non-catecholamine 衍生物，如 ephedrine 及 terbutaline，口服有效，不被 COMT 代謝，半衰期較長。
4. 苯環上的羥基與側鏈的取代基會影響藥物的吸收與代謝，也會影響藥物對受體的作用。
5. 沒有兒茶酚基(catechol)的擬交感神經作用藥，極性較低，因此口服吸收良好，不會被 COMT 代謝。
6. 氮原子的取代基會影響藥物與受體的型式作用。 Norepinephrine 沒有取代基，主要作用於α及β1 受體。
7. Epinephrine 有甲基取代，可同時作用於α、β1 及β2 受體。
8. Isoproterenol 有異丙基取代，主要作用於β受體。
9. α碳上的取代基，例如 ephedrine 可防止藥物被單胺氧化酶破壞，因此可延長藥物的作用時間。
10. β碳上的羥基是藥物貯存於腎上腺素性神經原顆粒內所必需的基團。

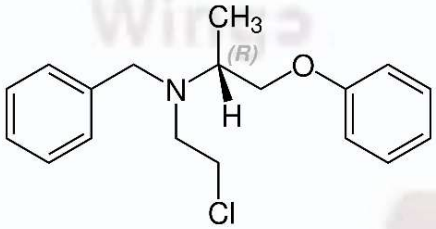
十一、 腎上腺素性阻斷劑

1. 腎上腺素性阻斷劑(Adrenergic blocking agents)或稱腎上腺素性受體拮抗劑(adrenergic antagonists)，能與兒茶酚胺類或其它腎上腺素性藥物產生競爭性拮抗作用。
2. 分為α與β受體阻斷藥。

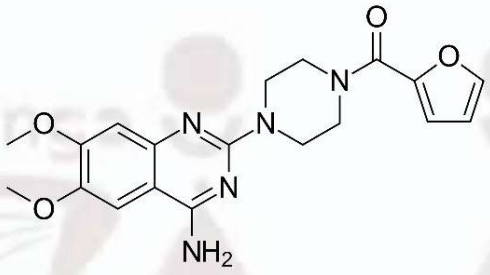
3. α腎上腺素性阻斷藥劑能減少交感神經的活性，產生血管擴張作用，具有降血壓作用。
4. β腎上腺素性阻斷劑能減少心臟的活性，拮抗血管擴張作用。
5. 使神經元內的 norepinephrine 排空或防止其釋出，皆能降低交感神經活性，但其作用不可與α及β受體阻斷劑混淆。
6. α腎上腺素性阻斷劑能阻斷血管平滑肌的α受體，引起血管擴張作用；此類藥物的作用強度、作用時間、及對α1 與α2－受體的相關作用不同。

十二、 腎上腺素性阻斷藥個論

1. Phenoxybenzamine hydrochloride
   i. 商品名：Dibenzyline
   ii. 結構式：



   iii. 作用：
      a. 為不可逆性α1 及α2-adrenoceptor 阻斷劑；主要作用是阻斷平滑肌的α腎上腺素性受體。
      b. 服用 20~100 mg 能使動脈及靜脈血管擴張，使週邊血管阻力減少，產生降血壓作用。
      c. 可改善末梢血液循環不良。
      d. 能減少週邊阻力及增加心臟博出量；作用時間超過 24 小時。
   iv. 副作用：最容易產生姿勢性低血壓、心跳過快、鼻充血、及縮瞳；可逆性抑制射精及射精不能。
2. Prazosin
   i. 商品名：Minipress
   ii. 結構式



iii. 作用：

a. 是 peperazinyl quinazoline 衍生物，是一種強力選擇性α1—受體阻斷藥。

b. 對α1 受體的親和力比α2 受體大約 1000 倍；對α1A、α1B 及α1D receptor 具有相似強度，能使動脈及靜脈血管擴張，降低週邊血管阻力。

c. 能減少心臟前負荷；也作用在 CNS 使交感活性降低；不會增加心跳速率。

d. 能降低 LDL 及 triglycerides， 提升 HDL 濃度。

e. 能作用於中樞神經系統，抑制交感神經系統的活性。

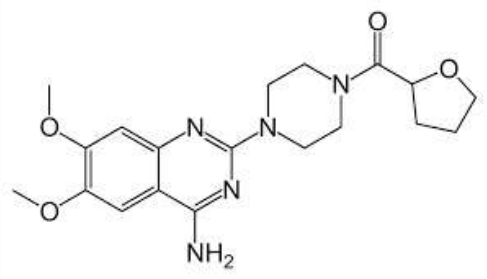
f. 副作用：姿勢性低血壓及首次劑量暈厥現象。引起頭痛、眩暈與嗜睡。

g. 用途：口服給藥，控制輕-中度高血壓之初期劑量，睡前 1 mg，減少暈厥的危險性；起始劑量 1 mg，每天 2-3 次，視血壓調整劑量。治療慢性充血性心臟衰竭與良性攝護腺肥大。

3. Terazosin hydrochloride

i. 商品名：Hytrin

ii. 結構式



iii. 作用：

a. 是 peperazinyl quinazoline 衍生物，是選擇性α受體阻斷藥，作用比 Prazosin 弱。

b. 能使動脈及靜脈血管擴張，降低週邊血管阻力。

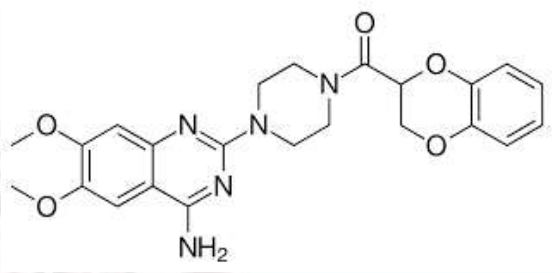
c. 副作用：姿勢性低血壓及首次劑量暈厥(syncope)現象。引起頭痛、眩暈與嗜睡。

d. 用途：口服給藥，控制高血壓，每天服用一次。初期劑量，睡前 1 mg；起始劑量視血壓調整。可治療充血性心臟衰竭(CHF)及良性攝護腺肥大(BPH)。

4. Doxazosin

i. 商品名：Cardura

ii. 結構式



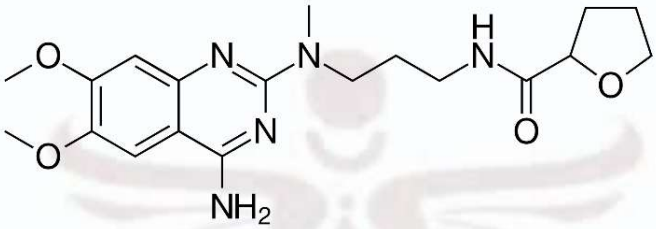
iii. 作用：Doxazosin 是 peperazinyl quinazoline 衍生物，高度選擇性拮抗α1- adrenergic 受體；能使動脈及靜脈血管擴張，降低週邊血管阻力。

iv. 用途：口服給藥，控制高血壓，每天服用一次，初期劑量，睡前 1mg；起始劑量視血壓調整。治療良性攝護腺肥大(BPH)。

5. Alfuzosin

i. 商品名：Xatral

ii. 結構式



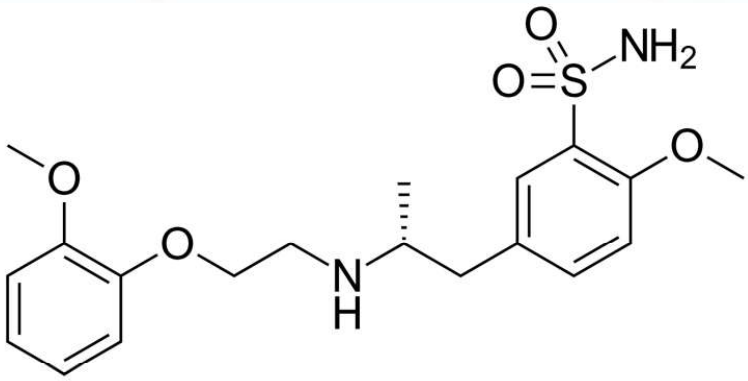
iii. 作用：是一種 quinazoline 衍生物，高度選擇性拮抗α 1-adrenoceptors。

iv. 副作用：首次劑量暈厥(syncope)現象、姿勢性低血壓、眩暈。用途：口服給藥，治療良性攝護腺肥大(BPH)。

6. Tamsulosin

i. 商品名：Flomax

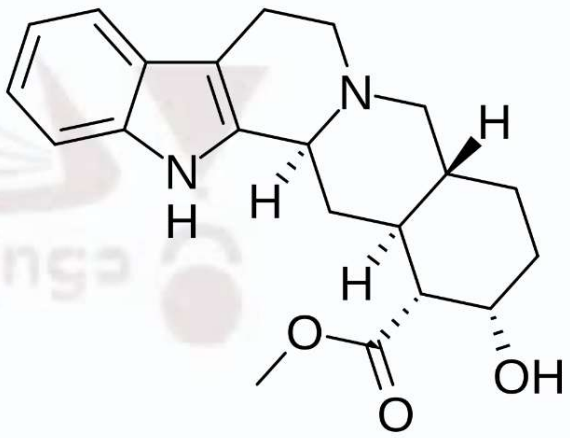
ii. 結構式



iii. 作用：是一種 benzenesulfonamide 衍生物，拮抗α 1-adrenergic 受體；高度選擇性拮抗攝護腺的α1A 受體。
iv. 副作用：姿勢性低血壓。
v. 用 途：口服給藥，治療良性攝護腺肥大(BPH)，初期劑量每天 0.4mg。

7. 麥角生物鹼(Ergotalkaloids)
i. 作用：是最早被發現的α腎上腺素性受體阻斷劑。
ii. 麥角生物鹼有 ergonovine、ergotamine 及 ergotoxine，其中 ergotoxine 的α腎上腺素性阻斷作用最強。
iii. 麥角生物鹼分子中的 lysergic acid 核被氫化飽和(hydrogenation)可增加α腎上腺素性阻斷作用，減弱但不會消除平滑肌興奮作用。
iv. 氫化胜肽麥角生物鹼能競爭性阻斷α腎上腺素性受體，但作用時間較 phenoxybenzamine 短。
v. 能拮抗 5-HT 的作用。
vi. 大多數麥角生物鹼能直接興奮平滑肌。
vii. 具有週邊血管收縮作用，能使血壓上升，以麥角胺鹼(ergotamine)作用最顯著。
viii. 麥角新鹼(ergonovine)與麥角胺鹼能產生冠狀動脈血管收縮作用。
ix. 麥角生物鹼具有子宮平滑肌興奮作用，以麥角新鹼(ergonovine)作用最顯著。
x. 副作用：長期使用或過量使用，會引起四肢末梢缺血與壞疽。
xi. 用途：
xii. 麥角胺鹼(Ergotamine)：治療偏頭痛(migraine)。
xiii. 麥角新鹼(Ergonovine)：治療產後子宮出血。
xiv. 氫化麥角毒鹼(Dihydroergotoxine)：治療腦血管粥樣化。
xv. 溴化麥角毒鹼(Bromocriptine)：治療帕金森症。

8. 育亨賓(Yohimbine)
i. 作用：是 indole-alleylamine 生物鹼，能選擇性競爭性阻斷α2 一腎上腺素性受體。
ii. 結構式與蛇根鹼(reserpine)相似，容易進入中樞神經系統。
iii. 結構式



iv. 能拮抗 clonidine 的藥理作用。

v. 可抑制 α2-adrenoceptor 致效劑(clonidine 或 methyldopa)之抗高血壓的作用，能增加血壓與心跳速率；也能產生震顫，增加運動活性，也能拮抗 5-HT 受體。

vi. 用途：治療男性性功能障礙及陽萎；現為禁藥。

十三、 β腎上腺素性受體拮抗劑

1. 是兒茶酚胺類(catecholamines)的競爭性抑制劑，能阻斷 β-adrenoceptor，產生下列作用：
   i. 心跳速率減少
   ii. 心肌收縮力減少
   iii. 心臟博出量減少
   iv. 動脈血壓減少
   v. 腎上腺素性致效劑之支氣管、代謝、心臟血管作用阻斷

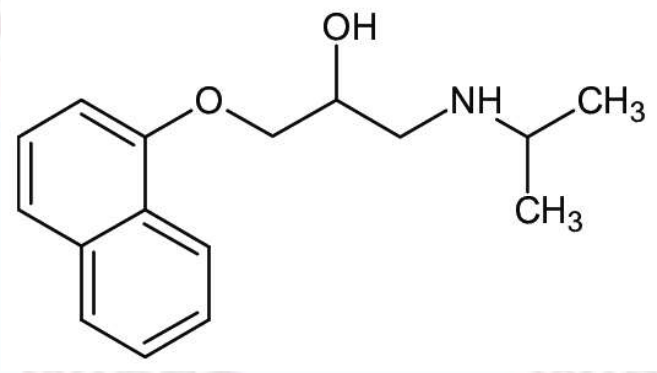
2. 腎上腺素性阻斷劑可用於治療心絞痛、心肌梗塞、高血壓、心律不整、甲狀腺中毒、肥大性心肌病變、偏頭痛及青光眼。
3. β阻斷藥可分類為非選擇性與選擇性。
   i. 非選擇性β阻斷劑：propranolol、nadolol、timolol、pindolol、carteolol、penbutolol。
   ii. 選擇性β阻斷劑(Cardioselective β-blockers)：metoprolol、alpenolol、acebutolol、esmolol、atenolol、betxolol、celiprolol。
   iii. 非選擇性$\alpha+\beta$－阻斷劑：labetalol、carvedilol、bucindolol、medroxalol。
   iv. 選擇性β—阻斷劑：Butoxamine。

十四、 β腎上腺素性受體拮抗劑個論

1. Propranolol

i. 商品名：Inderal

ii. 結構式：



iii. 作用：Propranolol 的左旋異構體作用較強，能與兒茶酚胺類競爭，阻斷所有的β－受體。

a. 對心臟具 negative chronotropic 與 inotropic effect。

b. 能降低血漿中腎素(renin)的活性。

c. 能減慢房室傳導(AV-conduction)。

d. 大劑量對心臟的作用能產生奎尼丁樣作用（細胞膜穩定作用最顯著）。

e. 促進支氣管的收縮作用，及加重氣喘。

f. 引起低血糖反應(hypoglycemia)及高血脂。

iv. 副作用：

a. 支氣管收縮、心跳停止及抑制心臟收縮力；有 sinus bradycardia、心臟衰竭、週邊血管阻塞、慢性阻塞肺臟疾及氣喘的病人禁忌使用。

b. 引起低血糖及高血脂反應之副作用。

v. 用途：

a. 治療心室及心室上心律不整。

b. 治療心絞痛(angina pectoris)及心肌梗塞(AMI)。

c. 治療高血壓；最適用於治療同時患有心絞痛和高血壓的病人。

d. 治療肥大性次主動脈瓣狹窄症(hypertrophic subaortic stenosis)。

e. 預防偏頭痛(migraine)。

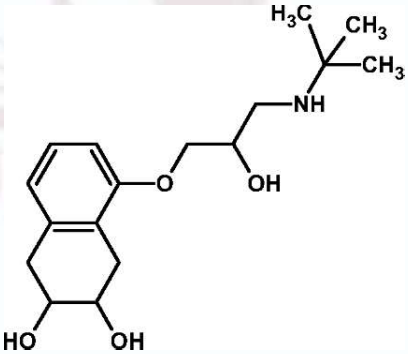
f. 減少震顫(active tremor)及減少焦慮症的自主神經症狀。

g. 治療甲狀腺功能亢進症(hyperthyroidism)。

2. Nadolol

i. 商品名：Corgard

ii. 結構式



iii. 作用：作用與 propranolol 相似，會阻斷 β1 受體；為長效型 β—adrenergic 阻斷劑。不具有內生性 β 受體興奮作用與細胞膜穩定作用。

iv. 副作用：

a. 充血性心臟衰竭，心跳減慢。

b. 氣喘；不適用於氣喘及肺部阻塞病變之病人。

v. 用途：Nadolol 之用途與 propranolol 相似。

3. Timolol

i. 商品名：Timoptic，Blocadren

ii. 結構式

iii. 作用：是一種非選擇性 β—受體阻斷藥。能減少眼房水(aqueous humor)的形成，使眼內壓降低。

iv. 用途：

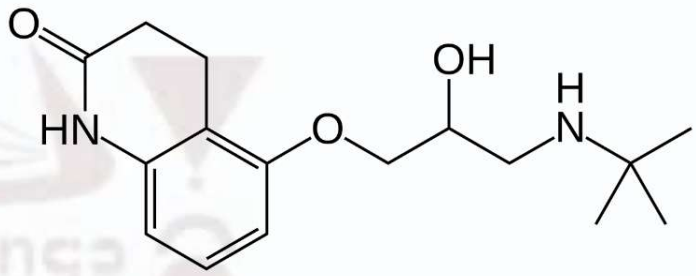
a. 治療高血壓。

b. 眼睛局部使用，治療廣角性青光眼。

4. Carteolol

i. 商品名：Cystarol

ii. 結構式



iii. 作用：

a. 是一種非選擇性β—受體阻斷藥。

b. 具有內生性β—受體興奮作用(ISA)，但不具有細胞膜穩定作用。

iv. 用途：

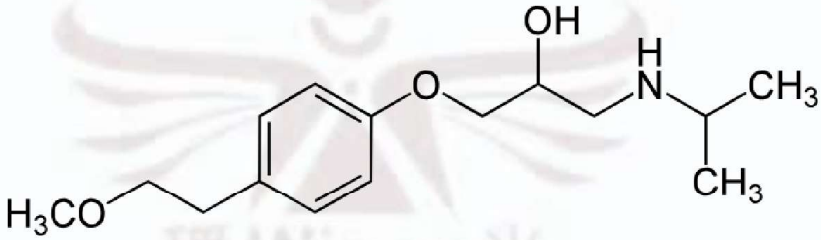
a. 口服給藥，治療高血壓。

b. 眼睛局部使用，治療廣角性青光眼。

5. Metoprolol

i. 商品名：Betaloc

ii. 結構式



iii. 作用：

a. 是選擇性β1—受體阻斷藥；在治療劑量下不會阻斷β2—受體，氣喘病人使用本品較安全。

iv. 用途：

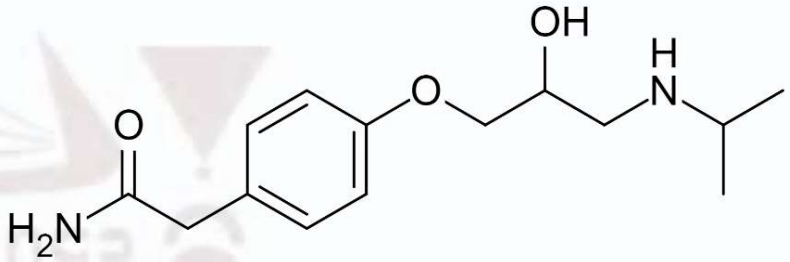
a. 口服給藥，治療高血壓。

b. 口服給藥，治療慢性心臟衰竭。

6. Atenolol

i. 商品名：Tenormin

ii. 結構式



iii. 作用：屬於選擇性心臟β1 體阻斷藥；不具有內在性擬交感活性(ISA)。

iv. 副作用：

a. 加重充血性心臟衰竭，降低 AV node 間的傳導引起心跳減慢。

v. 用途：

a. 口服給藥，治療高血壓，初期劑量每天 50mg。

b. 口服給藥，治療心悸亢進(tachycardia)。

c. 與利尿劑併用，治療老年病人收縮性高血壓(isolated systolic hypertension)。

7. Esmolol

i. 商品名：Brevibloc

ii. 結構式

iii. 作用：屬於酯類衍生物，作用時間最短，是選擇性β1 adrenergic 受體拮抗劑；不具有內在性擬交感活性(ISA)及細胞膜穩定作用。

iv. 副作用：充血性心臟衰竭、心跳減慢、戒斷症。

v. 用途：

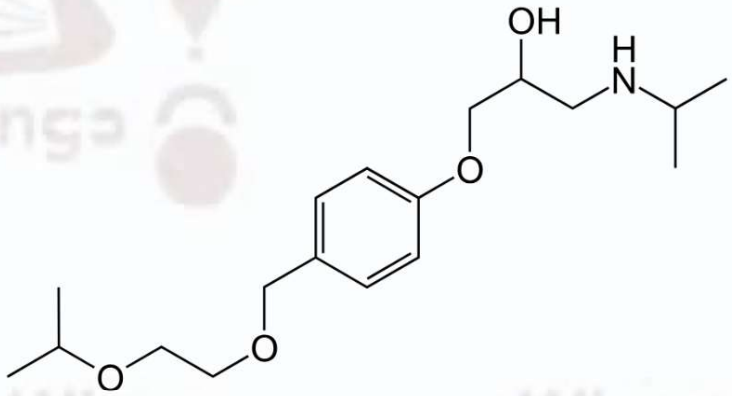
a. 靜脈注射，控制手術後引起之高血壓。

b. 治療 caffeine 及 theophylline 中毒。

8. Bisoprolol

i. 商品名：Concor

ii. 結構式



iii. 作用：是選擇性β1- adrenergic 受體拮抗劑；不具有內在性擬交感活性(ISA)或膜穩定作用。

iv. 副作用：心跳減慢、戒斷症。

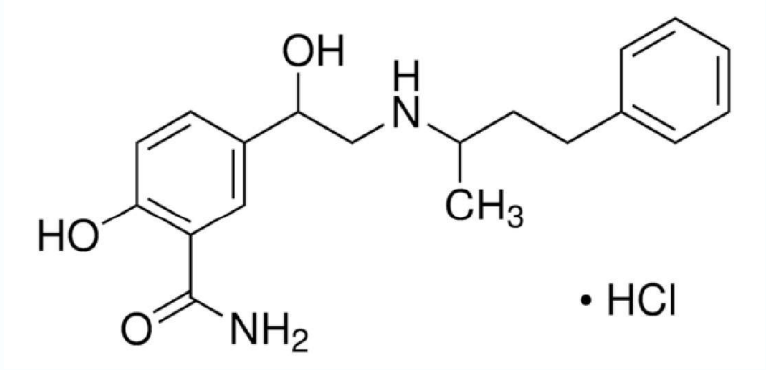
v. 用途：口服給藥，與 ACE inhibitors 及利尿劑併用，治療慢性心臟衰竭。

十五、 α、β阻斷劑

1. Labetalol hydrochloride

i. 商品名：Trandate

ii. 結構式



iii. 作用：Labetalol 是競爭性α1 及β adrenergic 受體拮抗劑；結構式具有二個不對稱碳及四個異構體。

iv. R，R—異構體拮抗β - adrenergic 受體的作用是消旋異構體(racemic-)的四倍；R，S—異構體不具有α1 及β拮抗作用；S，R 異構體拮抗α1-接受器的作用是 racemic—異構體的五倍。

v. 副作用：

a. 低血壓、低度心跳加速、直立性低血壓。

b. 加重氣喘。

vi. 用 途：

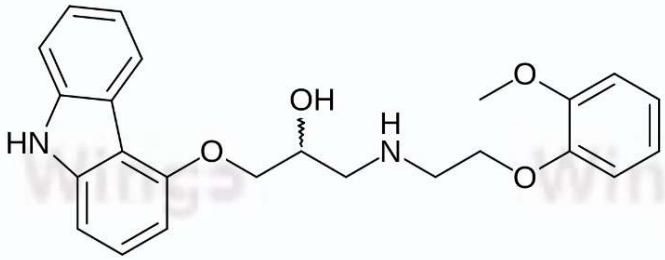
a. 口服給藥，控制慢性高血壓。適用於治療腎上腺髓質腫瘤的高血壓及高血壓危急症。

b. 靜脈注射，用於高血壓危急。

2. Carvedilol

i. 商品名：Dilatrend

ii. 結構式



iii. 作用：

a. 是競爭性α1 及 β - adrenergic 接受器拮抗劑(含有四種 isomeric compounds)。

b. 具有抗氧化作用，能清除自由基及減少脂質過氧化，及能抑制血管平滑肌的 mitogenesis，適用於慢性充血性心臟衰竭的病人。

iv. 用 途：

a. 口服給藥，控制慢性高血壓，劑量 6.25mg bid。

b. 治療慢性充血性心臟衰竭，初期劑量 3.125mg，每天二次，再逐漸增加。

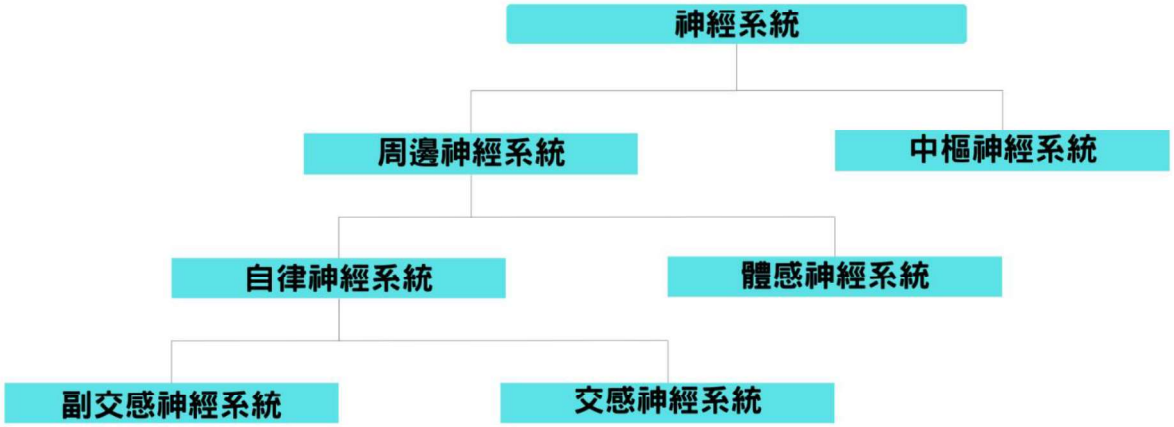
[國考題練習]

下列何者無法產生氣管平滑肌鬆弛作用？ (A)adenosine receptor agonist (B)muscarinic antagonist (C)beta adrenoceptor agonist (D)phosphodiesterase inhibitor	109 年第二次藥理學與藥物化學 答案 A
詳解： A 錯在應該是 adenosine receptor antagonist，例如 theophylline。	
下列有關擬交感神經作用劑產生之反應，何者錯誤？ (A)phenylephrine 可活化廣泛存在血管壁上 alpha1 受體，形成血管收縮，血壓上升現象 (B)clonidine 可活化中樞和周邊神經系統之 alpha2 受體，產生抑制交感神經張力（sympathetic tone），血壓下降現象 (C)phenylephrine 可活化心臟 alpha1 受體，增加心收縮力 (D)isoproterenol 非選擇性活化心臟上 beta 受體，增加心收縮力、心臟輸出及心跳速率	110 年第二次藥理學與藥物化學 答案 B
詳解 Clonidine 是作用在中樞突觸前的 alpha2 受體 agonist，可以抑制交感神經張力（sympathetic tone），血壓下降現象	
下列何種 β-adrenoceptor antagonist 對於 insulin 依賴型之糖尿病患者應小心使用？ (A)Atenolol (B)Propranolol (C)Metoprolol (D)Esmolol	107 年第二次藥理學與藥物化學 答案 B
解析 Propranolol 是 beta 1 and beta2 的接受器阻斷劑，其他三個都是 beta 1，而 beta 2 阻斷劑會降低升糖素的分泌，減少肝醣分解，同時周邊組織對於 glucose 的利用增加，結果會延長低血糖的發作時間。	

副交感神經作用劑

一、 神經系統：

1. 神經系統分類：



2. 神經傳導物質的差別：
   I. 體感神經系統：乙醯膽鹼(acetylcholine)
   II. 自律神經系統：
      A. 交感神經節前：乙醯膽鹼(acetylcholine)
      B. 交感神經節後：腎上腺素(epinephrine)
      C. 副交感神經節前和節後：乙醯膽鹼(acetylcholine)
3. 自律神經系統的受體類型：
   I. 膽鹼性受體(cholinergic receptor)：
      A. 尼古丁受器(nicotinic receptor)：屬於 ligand-gated
      B. 毒蕈鹼受器(muscarinic receptor)：屬於 G 蛋白偶合受體(G protein-coupled receptor, GPCR)
   II. 腎上腺素性受體(Adrenergic receptor)：分為α_1、α_2、β_1、β_2、D 等等各種亞型

二、 乙醯膽鹼的生理作用：主要作用在三個系統

1. 神經肌肉接合點(Neuromuscular junction，NMJ)：
   I. 位在大腦運動皮質層的運動神經元興奮，造成突觸前運動神經元終板(motor neuron end plate)的去極化，使突觸小泡(Synaptic vesicle)以胞吐方式釋放乙醯膽鹼到突觸間隙(Synaptic cleft)。
   II. 被釋出的乙醯膽鹼和突觸後乙醯膽鹼受器(postsynaptic ACh receptor)結合，使 Na+通道打開，Na+進入細胞使神經元去極化，而引發終板電位(end-plate potential，EPP)
   III. EPP 引發和它相連的肌纖維去極化，使肌肉收縮。
2. 自律神經系統(Autonomic nervous system，ANS)：

I. 副交感神經主要調控的目標是心肌、平滑肌、腺體細胞、神經末梢。

II. 因為自律神經的節前神經元皆釋放 ACh 作為傳遞物，所以臨床上用 ACh 時，交感跟副交感神經都多少會受到影響。

3. 中樞神經系統(Central nervous system，CNS)：

I. 大腦內主要有二區域的神經細胞會大量釋放 ACh 作為神經傳導物

A. 基底核(Nucleus Basalis)：其軸突延伸主要在皮質層，調節專注力和認知能力

B. 大腦腳橋腦運動核(Pedunculopontine nucleus)：調控睡眠週期

II. ACh 對中樞神經的臨床應用，A 和 B 為最主要運用：

A. 提高腦內 ACh，專注力跟清醒度都會提升

B. 提升記憶跟學習，阿茲海默症的治療方式

C. 鎮痛

D. 抑制自體免疫

三、 擬副交感神經作用劑(parasympathomimetic drugs)：

1. 作用範圍廣，能作用於膽鹼性受體。

2. 又依其作用方式可分為：

I. 直接作用型(direct Acting Agonist)：

A. 膽鹼酯類藥物(choline esters)：藉由修飾 Ach 而來，因帶有正電(難以通過 BBB)，對 CNS 作用低，多作為周邊副交感調控藥物：

a. Acetylcholine、Methacholine、Carbachol、Bethanechol

B. 生物鹼類藥物(Alkaloids)：由生物萃取而來：

a. Muscarine、Pilocarpine

II. 間接作用型(Indirect Acting Agonist)：

A. 抗乙醯膽鹼分解酶（Acetylcholinesterase inhibitors、AChEi）

a. 此類藥物能抑制乙醯膽鹼分解酶(AChE)，使乙醯膽鹼濃度增加，進而再活化膽鹼受體。又可再細分為：

- 可逆性：Physostigmine、Neostigmine
- 不可逆性：Parathion、Echothiophate

四、 各器官的反應與受器：

		副交感 Cholinergic response		Dominant response(DR) (註 1)
作用器官		反應	受器	休息時表現交感(A)或副交感(C)
心	收縮速率	下降	M_2	C
	收縮強度	下降	M_2	C
血管		註 2		A
支氣管 Bronchial tree		收縮	M_3	C
消化系統 GI tract		收縮	M_3	C
眼睛	環狀肌 Circular muscle	收縮	M_3	C

	睫狀肌 Ciliary muscle	收縮	M_3	C
膀胱	逼尿肌 Detrusor	收縮	M_3	C
	三角肌(Trigone)、括約肌(sphincter)	舒張	M_3	A、C

註 1：若使用神經節阻斷劑，則器官表現和 DR 相反

註 2：血管沒有副交感神經的分布，但血管內皮細胞上面有 M_3 受器給循環中的 ACh 作用，當 ACh 作用時內皮細胞會釋放 NO，使血管平滑肌鬆弛。

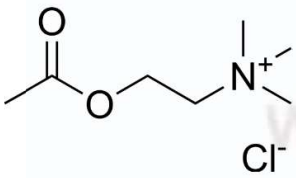
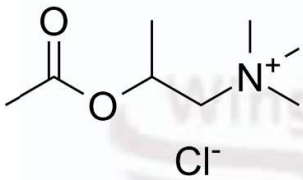
五、 膽鹼性受體分類：

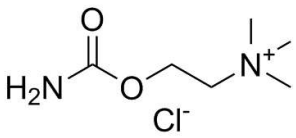
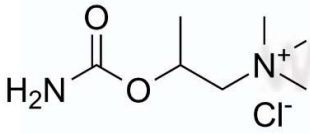
受體	分布	結構	反應
M_1	神經	Gq-蛋白偶合	IP_3、DAG ↑
M_2	心肌、神經、平滑肌	Gi/Go-蛋白偶合	cAMP ↓
M_3	腺體、平滑肌、血管內皮	Gq-蛋白偶合	IP3、DAG ↑
M_4	中樞神經系統	Gi/Go-蛋白偶合	cAMP ↓
M_5	中樞神經系統	Gq-蛋白偶合	IP_3、DAG ↑
N_n	神經節	離子通道	陽離子流入 ↑
N_m	骨骼肌神經肌肉接合處	離子通道	陽離子流入 ↑

六、 藥物個論：

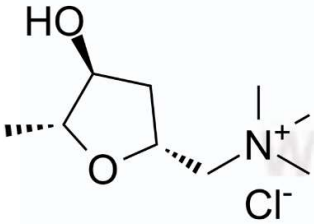
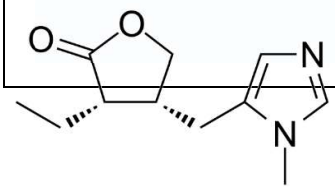
1. 直接作用型(direct Acting Agonist)：

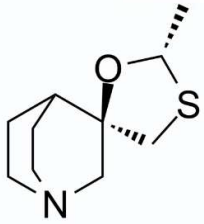
I. 膽鹼酯類藥物(choline esters)：

藥物	藥理特性	藥化特性	用途
Acetylcholine 	● 無受體選擇性	● 四級胺，具有酯鏈 ● 內生性神經傳導物質易被 AchE 水解	● 治療與診斷價值低
Methacholine 	● 對毒蕈鹼受體有選擇性，不會作用於神經節和骨骼肌 ● 對心臟血管系統有較強作用	● Acetyl-β-methylcholine，四級胺，具有酯鏈 ● 相較於 Ach 較不易被 AchE 水解 ● S(+) form 較有效，且較能抗 AChE	● 使支氣管收縮，可診斷是否患有氣喘

Carbachol 	● 無受體選擇性，較不適合作為全身性運用	● 四級胺，具 alkylcarbamate 鏈 ● Carbamate 取代 acetyl，能抵抗 AChE(因為 N 上孤對電子可以與雙鍵共振，較穩定，為弱 AChE Inhibitor)	● 可使環狀肌收縮，讓眼水樣液流出降低眼壓，可製成 0.75-3%眼用溶液治療青光眼
Bethanechol 	● 對毒蕈鹼受體有選擇性，不會作用於神經節和骨骼肌 ● 對胃腸道和膀胱平滑肌的選擇性作用較顯著，可增加膀胱張力	● 四級胺，具 alkylcarbamate 鏈 ● Carbamate 取代，能抵抗 AChE ● β甲基取代，有 Muscarinic 選擇性	● 常被用來治療神經性尿滯留

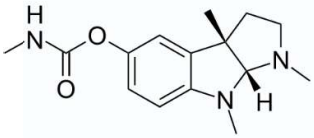
II. 生物鹼類藥物(Alkaloids)：

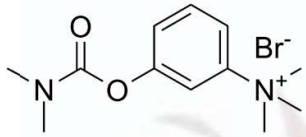
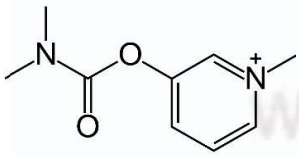
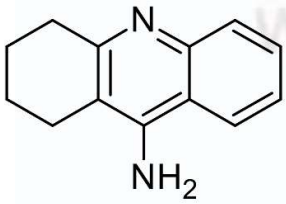
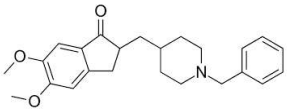
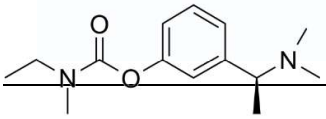
藥物	藥理特性	藥化特性	用途
Muscarine 	● 對毒蕈鹼受體親和力高	● 具有 4 種不同的立體構型，屬於四級胺之 tetrahydrofuran 衍生物 ● 具有三個掌性中心(C2,C3,C5)，天然界的是 2S3R,5S-(+)-muscarine，又名 L-(+)-muscarine	● 臨床上很少運用
Pilocarpine 	● 對毒蕈鹼受體有選擇性、高脂溶性藥物	● 代謝：水解(lactone 開環)→ Pilocarpic acid	● 第一個被用來治療青光眼用藥，是很好的縮瞳劑，可使

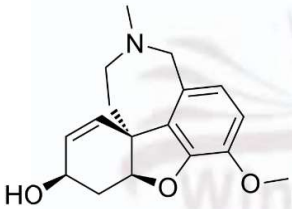
		（無活性）。epimerization→ Isopilocarpine（無活性） ● 由 γ-lactone ring 和 imidazole ring 構成之三級胺	瞳孔收縮排出堆積的水樣液 ● 可促進腺體分泌(口水)
Cevimeline 	● 在 CNS 為 M1 partial agonist，在淚腺及汗腺的上皮組織為 M3 agonist	● 含有 quinuclidine 結構(三級胺+兩個環)，屬於 Non-classictype(或 ether type) ● 經由 CYP2D6、CYP3A3、CYP3A4(皆為氧化酶)代謝成含 sulfoxide、N-oxide、glucuronide 的代謝物，代謝物皆無活性	● 治療口乾症及 Sjogren's syndrome

2. 間接作用型(Indirect Acting Agonist)：

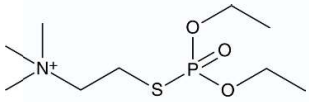
I. 可逆性抗乙醯膽鹼分解酶（Acetylcholinesterase inhibitors、AChEi）：

藥物	藥理特性	藥化特性	用途
Physostigmine 	● 可穿過 BBB ● 製成水楊酸鹽（salicylate salt）可治 atropine 過量	● 天然生物鹼，來自毒扁豆 ● 鹼性環境下，Physotigmine 的 carbamate 會被水解成-OH，形成 Eseroline ● Eseroline 再氧化形成紅色的 Rubreserine	● 治療青光眼

Neostigmine 	● 對中樞神經系統的毒性較 Physostigmine 小 ● 能直接作用於骨骼肌細胞的尼古丁受體	● 四級胺鹽，水溶性高（無法通過 BBB） ● 屬於 benezen 衍生物，具有 dimethylcarbamyl 基團，比 Physostigmine 安定	● 重症肌無力 (Myasthenia gravis) ● 0.05%眼用溶液可用來治療青少年假性近視
Pyridostigmine 	● 和 Neostigmine 相似，但作用時間更長	● 四級胺鹽，水溶性高（無法通過 BBB） ● 屬於 pyridine 衍生物 ● 主要代謝物是 3-hydroxy-N-methylpyridinium	● 重症肌無力 (Myasthenia gravis)
Edrophonium 	● 作用機轉：直接和 AchE 結合，抑制作用位，使其無法分解 Ach 並非藉 carbamylation 來抑制 AchE	● 四級胺鹽 ● 不具有 carbamate	● 診斷重症肌無力
Tacrine 	● Non-selective AchEI ● 會與 DNA 結合→具有肝毒性（hepatotoxicity）	● 三級胺、平面結構	● 可治療 Alzheimer's disease，但因為肝毒性所以少用
Donepezil 	● selective AchEi 與 Edrophonium 一樣，直接抑制水解酶）	● 三級胺 ● Indenone 衍生物，具有 piperidine 環	● 可治療嚴重阿茲海默症
Rivastigmine 	● 長效且沒有肝毒性	● 三級胺 ● 具有 carbamyl group	● 治療帕金森氏症造成的失智

Galantamine 	● 可藉由和尼古丁受器的異位結合（allosteric binding）來抵抗箭毒（anticurare） ● 不具有肝毒性	● 結構類似 codeine（比 codeine 少一環） ● 三級胺，benzazepine 和 benzofuran 的衍生物	● 可治療失智症（dementia）

II. 不可逆性抗乙醯膽鹼分解酶（Acetylcholinesterase inhibitors、AChEi）:有機磷藥物

藥物	藥理特性	藥化特性	用途
Echothiophate iodine 	● 長效型，作用時間可達 100 小時	● 四級胺 ● 可治青光眼藥物中唯一的磷酸酯類	● 青光眼
Parathion 	● 在昆蟲或動物體內肝臟氧化代謝成具有毒性的 paraoxon	● 活性代謝物為 paraoxon，可殺死昆蟲	● 農藥，殺蟲劑

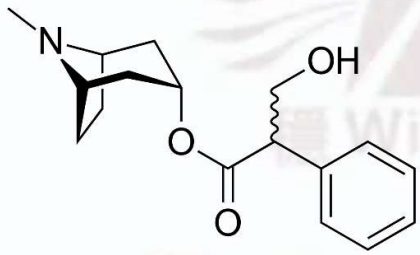
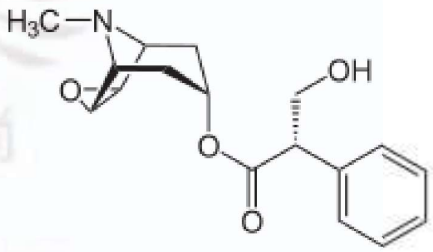
副交感神經拮抗劑

一、 簡介：

1. 又稱為擬膽鹼素拮抗劑(cholinoceptor antagonist)，能和乙醯膽鹼(acetylcholine)競爭，阻斷 muscarinic，產生與副交感神經作用劑的相反作用：
   - I. 腺體分泌減少
   - II. 散瞳
   - III. 加速心跳
   - IV. 支氣管、胃腸道平滑肌鬆弛
2. Antagonist：與受器有高度親和力，但不產生活性
3. 副交感神經拮抗劑依其來源可分為兩種：
   - I. 天然的生物鹼：Atropine、Scopolamine
   - II. 合成之抗毒蕈鹼：Glycopyrrolate、Ipratropium

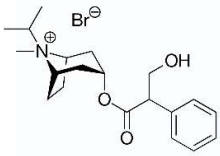
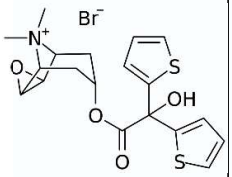
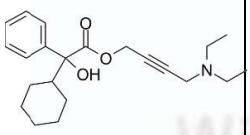
二、 藥物個論：

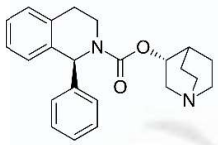
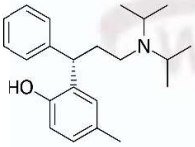
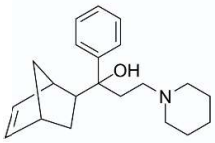
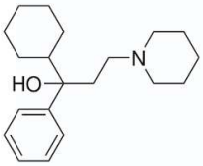
1. 天然的生物鹼：
   - I. 來源：茄科顛茄屬植物萃取而來
   - II. 特性：三級胺，不帶電荷

藥物	Atropine	Scopolamine
結構		
藥理特性	● 沒有選擇性，對毒蕈鹼受器與尼古丁受器選擇並不好 ● 只會影響 NN 型受器，干擾神經節 ● 不會作用於 NM 型受器，因此不會造成肌肉收縮	● 選擇性較 Atropin 佳，對 M1 具有高選擇性 ● 高劑量會使病人譫妄、麻痺、身體遲鈍、心臟衰竭甚至死亡
藥化特性	● 從 Atropa Belladonna 萃取而來 ● 又名(±)-hyoscyamine，不具光學活性 ● 屬於 tropane alkaloids	● 從 Datura Stramonium 萃取而來 ● 比 atropine 於 C6,7 β 位多一個 epoxy 基團(對中樞神經有抑制作用)
用途	● 眼睛：散瞳劑。眼科檢查、眼睛手術 ● 心臟：防止心跳緩慢 ● 治療有機磷中毒	● 動暈症：阻斷嘔吐中樞上 mAChR 防止嘔吐中心傳送訊息至胃

		● 用於臨終病人照顧，鎮定安眠、限制腺體分泌使病人更加舒服

2. 合成之抗毒蕈鹼：

藥物	藥理特性	藥化特性	用途
Glycopyrrolate 	● 干擾周邊副交感活化作用 ● 競爭型拮抗 M_1 的作用大於 M_2 和 M_3	● 四級胺，帶正電不易通過 BBB ● 屬於 aminoalcohol ester 衍生物，具有 pyrrolidine 環	● 抑制腺體分泌(EX:唾腺、胃酸) ● 輔助治療胃潰瘍(peptic ulcer) ● 可預防手術時心跳過慢
Ipratropium 	● M3 毒蕈鹼拮抗劑 ● 使支氣管擴張且分泌下降 ● 作用時間緩慢，緊急時無法使用 ● 為非選擇性 muscarinic antagonist	● 四級胺 ● 屬於 tropane 衍生物	● 治療氣喘、慢性阻塞性肺部病(chronic obstructive pulmonary disease)
Tiotropium 	● M3 毒蕈鹼拮抗劑 ● 使支氣管擴張且分泌下降 ● 為非選擇性 muscarinic antagonist	● 四級胺 ● 具有兩個 thiophene 環 ● 屬於 aminoalcohol ester 衍生物	● 治療氣喘、慢性阻塞性肺部病(chronic obstructive pulmonary disease)
Oxybutynin 	● M3 毒蕈鹼拮抗劑，對泌尿道平滑肌有高度親和力 ● 使尿道括約肌（sphinctor)收縮，逼尿肌(detrusor)舒張，造成排尿下降	● 三級胺	● 急迫性尿失禁、頻尿、急尿 ● 膀胱過動症

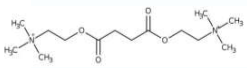
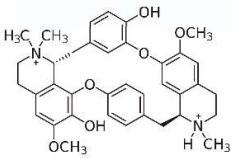
Solifenacin 	● M3 毒蕈鹼拮抗劑 ● 半衰期長(55 小時)	● 三級胺 ● Tetrahydroisoquinoline 衍生物，具有 quinuclidine 環	● 膀胱過動症
Tolterodine 	● M3 毒蕈鹼拮抗劑	● 為氨基烷基酚（amino alkylphenol），非醇	● 膀胱過動症
Biperiden 	● 毒蕈鹼拮抗劑只能改善症狀不能治療帕金森氏症	● 三級胺 ● 屬於 aminoalcohol 衍生物	● 帕金森氏症候群 ● 運動失調
Trihexphenidy 	● 毒蕈鹼拮抗劑只能改善症狀不能治療帕金森氏症	● 三級胺 ● 有 Piperidine 結構	● 帕金森氏症候群 ● 運動失調

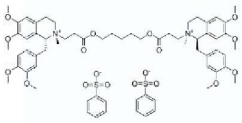
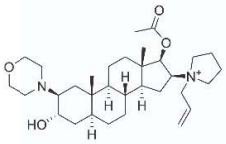
神經節阻斷劑

一、 簡介：

1. 作用原理：
   - I. 作用於 NMJ 上的尼古丁受體(Nicotinic receptor)N_M，干擾 Ach 的訊息傳遞，進而阻斷肌肉的收縮，因此在手術時，可做為肌肉鬆弛劑
   - II. 可分為作為活化劑(agonist)的去極化阻斷劑(depolarizing agent)和作為拮抗劑(antagonist)的非去極化阻斷劑(nondepolarizing agent)
2. 去極化阻斷劑(depolarizing agent)：
   - I. 去極化阻斷劑會活化 NMJ 上的尼古丁受器 N_M，但不會立刻被 AchE 水解，如此一來即可維持肌肉纖維去極化的時間，導致受器無法接收下一個肌肉收縮的指令，最後造成骨骼肌產生麻痺作用→肌肉鬆弛現象
   - II. 此類藥物的肌肉鬆弛作用無法被 AchE inhibitor 逆轉(reverse)
3. 非去極化阻斷劑(nondepolarizing agent)：
   - I. 此類藥物會直接和 Ach 搶 NMJ 上尼古丁受器的結合位，直接阻斷 Ach 和受器的結合，因此又稱為競爭型阻斷劑
   - II. 藥效較為持久，可在手術過程中維持肌肉鬆弛
   - III. 此類藥物的肌肉鬆弛作用可以被 AchE inhibitor 逆轉(reverse)
   - IV. 作用順序：
     - A. 小範圍肌肉(臉頰、手指)→大範圍肌肉(四肢、軀幹)→橫膈肌(diaphragm) (※藥效消失後，反而是較大的肌肉先恢復)
   - V. 可再分為：
     - A. Benzylisoquinolines
     - B. Aminosteroids

二、 藥物個論：

藥物	藥理特性	藥化特性	用途
去極化阻斷劑(depolarizing agent)			
Succinylcholine 	● 約 1 分鐘內就能發揮藥效，但因半衰期只有約 3 分鐘左右，藥效快但不持久 ● 無法被 AchE inhibitor 逆轉	● 為 Ach 的二聚體，比 Ach 更耐 AchE。但仍然很快就會被水解，作用時間短 ● 腎臟排除為主	● 手術用於鬆弛肌肉
非去極化阻斷劑(nondepolarizing agent)			
Benzylisoquinolines			
Tubocurarine 	● 口服吸收效果差，需用注射才能達到	● 來源：Chondodendron	● 全身麻醉的輔助用藥，使骨

	藥效 ● 低劑量時，箭毒造成的肌肉麻痺鬆弛現象可被 AchE inhibitor 逆轉 ● 易誘導組織胺釋放，產生副作用	tomentosum ● 是第一個 NMJ 阻斷劑 ● 兩個四級胺之間相離十四個原子	骼肌鬆弛
Cisatracurium 	● Onset 時間較慢：2-3 分鐘 ● 維持時間較長：45-60 分鐘	● 在體內能迅速被水解失效，經由 Hofmann 排除	● 鬆弛骨骼肌 ● 幫助氣管插管及與人工呼吸器的協調
Aminosteroids			
Rocuronium 	● Onset 時間較快：1-2 分鐘 維持時間較短：30 分鐘	● Aminosteroid 衍生物 ● 具有 morpholine 和 pyrrolidine 基 ● 具有 5α-androstane 類固醇之四級胺衍生物 ● A 環沒有 Ach-likeness 基團 ● 膽汁排除為主	● 全身麻醉的輔佐藥 ● 幫助支氣管內插管及提供手術時骨骼肌肉鬆弛狀態

三、　簡易藥物比較：

藥物	神經節(ganglia)	M2 Receptor (心臟受器)	組織胺(Histamine) 釋放
Tubocurarine	阻斷(Weak)	無	中等(Moderate)
Cisatracurium	無	無	無
Rocuronium	無	阻斷(Slight)	無

[國考題練習]

1. 下列何者並非副交感神經系統的特點？ A. 活化副交感神經系統可抑制心跳 B. 抑制副交感神經系統會導致口乾 C. 副交感神經系統以乙醯膽鹼作為神經傳遞物質 D. 副交感神經系統之節後神經纖維比交感神經系統之節後神經纖維長	108-2 藥理學與藥物化學 答案 D
詳解： A.活化 M2 可抑制心跳 B.抑制 M3 導致口乾 D.副交感的節前神經纖維較長	
3. 擬膽鹼作用劑包含膽鹼受體激活作用劑與乙醯膽鹼脂酶抑制劑，但不可應用在下列何者疾病的治療？ A. 眼疾，例如青光眼(glaucoma) B. 神經退化性疾病，例如帕金森氏症(Parkinson’s disease) C. 腸胃道或泌尿道異常，例如手術後腸胃道或膀胱遲緩(post-operative atony) D. 神經肌肉聯會障礙，例如重症肌無力(Myasthenia gravis)	111-1 藥理學與藥物化學 答案 B
解析 帕金森氏症主要病因為腦內 Dopamine 過少、Ach 過多，因此不應使用擬膽鹼作用劑	
4. 下列藥物和者可抑制乙醯膽鹼脂酶活性與直接活化神經肌肉聯會處之尼古丁受體，用來治療重症肌無力？ A. Neostigmine B. Edrophonium C. Echothiophate D. Physostigmine	112-1 藥理學與藥物化學 答案 A
解析 Edrophonium 用來診斷重症肌無力	

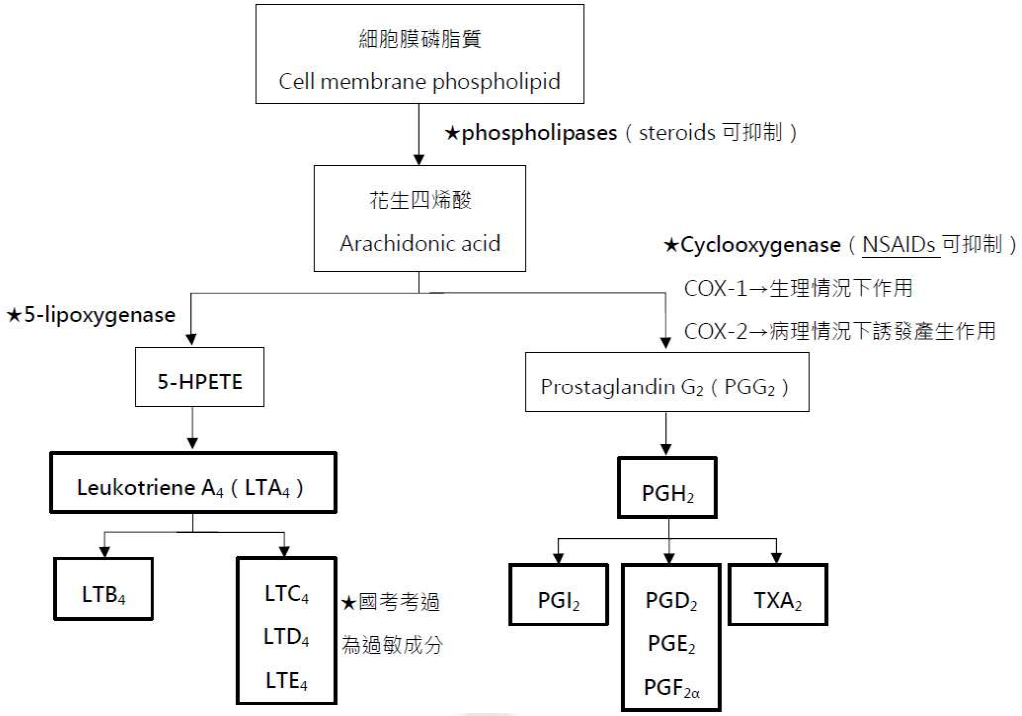
自泌素與抗組織胺

一、 概論

1. 自泌素(Autocoids)，為體內自然存在或被誘發產生的內生性物質，具有調節人體恆定的功能
2. 通常作用時間較短，且只作用於合成處或附近的組織
3. 主要分為六大類：
   - I. 血管收縮素(Angiotensin)
   - II. 緩激肽(Bradykinin)
   - III. 類十二碳酸(Eicosanoid)
   - IV. 血小板活化因子(Platelet-activating factor, PAF)
   - V. 血清素(Serotonin, 5-HT)
   - VI. 組織胺(Histamine)
4. 依結構可分成三大類：
   - I. 胜肽類:
     - A. Angiotensin
     - B. Bradykinin
   - II. 脂質類:
     - A. Eicosanoid
     - B. Platelet-activating factor
   - III. 胺類:
     - A. Serotonin
     - B. Histamine
5. 人體正常時就會分泌自泌素，當分泌失去平衡時即會致病
   - I. Eicosanoid→生殖系統疾病、胃潰瘍
   - II. Histamine→過敏反應、胃潰瘍、過敏性鼻炎
   - III. Serotonin→末梢組織壞疽

二、 脂質類自泌素:

1. 分類:
   - I. Eicosanoid：由多元不飽和脂肪酸(主要是花生四烯酸)催化衍生而來，包括:prostaglandins (PG)、prostacyclin (PGI_2)、thromboxane A_2(TXA_2)、Leukotrienes(LT)
   - II. Platelet-activating factor（PAF）：由磷脂質經修飾而來
2. 花生四烯酸（arachidonic acid, AA）的代謝:



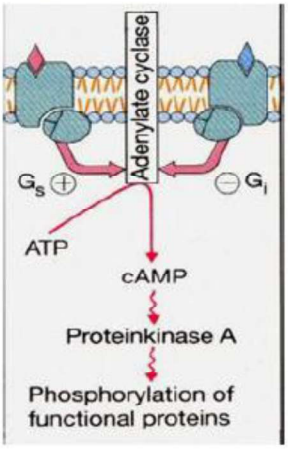
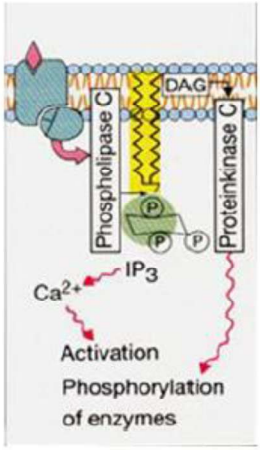
I. 不同的自泌素可以藉由不同酵素催化而產生:

A. 經由 Cyclooxygenase (COX)催化→產生 prostaglandins、thromboxane

B. 經由 5-lipoxygenaselipoxygenase(LOX)催化→產生 leukotrienes

	COX-1	COX-2
成因	生理情況下自然產生	病理情況下誘導生成
體內分布	存在於正常的體內細胞(多存在於胃、腎、血管)	僅存在特定組織(如腦、腎、骨骼)，其他分布位置則因發炎狀況而增加
作用	幫助產生正常生理所需的前列腺素，調節正常細胞過程，Ex:胃壁保護、血管恆定、血小板聚集	在發炎組織中被誘發並產生活性，所生成之病理性前列腺素(PGI2)便引起發炎反應而導致疼痛、腫脹和不適感

II. 每一種自泌素都有其相對應的受體，而不同的受體再接上受質後，會透過不同的機轉來活化生理作用。

亞型	IP	EP	FP	TP
受質	PGI_2	PGE_2	$PGF_{2\alpha}$	TXA_2
二級傳訊者	cAMP		$IP_3/DAG/Ca^{2+}$	
圖示	 活化 adenylate cyclase，使 cAMP 濃度上升，引起一系列化學反應		 IP3/DAG/Ca^{2+}濃度上升，引起一系列化學反應	

3. Eicosanoids 的作用及相關用藥:

I. 血流調節:

A. PGE_1、PGE_2、PGI_2 是血管擴張劑(vasodilators)，對於周邊循環疾病很有效，如心肌梗塞(myocardial infarction)、腦缺血(cerebral ischemia)

B. TXA_2、$PGF_{2\alpha}$、LTC_4、LTD_4 是強烈的血管收縮劑(vasoconstrictors)

II. 血小板凝集:

A. PGI_2 及其衍生物可用來抑制血小板作用

B. TXA_2 是強烈血小板刺激劑，對於血小板凝集有很強的作用

III. 眼睛

A. 青光眼:

a. latanoprost (ophthalmic prostaglandin)

- 為 PGF2α 較穩定的衍生物，半衰期比內生性 PGF2α 長。可以幫助眼房液的導流(uveoscleral outflow)，降低眼內壓。局部塗抹可以治療廣角性青光眼
- 副作用：睫毛生長，2008 年美國 FDA 核准為睫毛增長液，多用於醫美。

b. bimatoprost(0.03%solution)：同樣也是美國 FDA 核准的睫毛增長液。

IV. 動脈導管(ductus arteriosus,DA):

a. indomethacin：為 COX 抑制劑，會減少 PGE2 的合成，使動脈導管閉合，治療開放性動脈導管。

b. 孕婦不可以服用 NSAIDs 藥物（如 aspirin），因為此類藥物會抑制 COX，減少 PGE2 的濃度，使胎兒的動脈導管閉合，影響胎兒心臟和肺臟的發育，甚至造成死胎。

V. 生殖系統:

A. 男性和女性都會分泌前列腺素(PG)，特別是女性在生理期時 PG 的濃度會升高。其中 PGE2 和 PGF2α除了會調節月經週期，也會使子宮收縮（因此又稱內生性子宮收縮劑），如果 PGE2 和 PGF2α分泌過多，會使子宮過度收縮，導致小血管受壓迫而缺血或缺氧。→缺血性疼痛（經痛）

B. ibuprofen：為 aspirin 類藥物，會抑制 COX，減少 PGE2 和 PGF2α合成，減緩經痛。

C. dinoprostone、dinoprost、carboprost 為前列腺素衍生物，使子宮收縮，作為墮胎藥。

VI. 胃腸道:

A. Misoprostol:

a. 是 PGE 的結構類似物，半生期比 PGE 長，能抑制胃酸分泌並促進黏液分泌。

b. 副作用：腸胃過度蠕動造成腹瀉，孕婦可能會導致流產。

VII. 發炎及免疫反應:

A. COX 抑制劑:

a. 可以做為止痛藥及非類固醇類抗發炎藥（nonsteroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs），例如：ibuprofen、diclofenac

B. 選擇性 COX-2 抑制劑:

a. 由於前述的 COX 抑制劑會同時抑制 COX-1 和 COX-2，當 COX-1 被抑制時會影響到腸胃道的黏膜組織和腎臟的血流，因此藥廠努力研發選擇性 COX-2 的抑制劑，以減少藥物的副作用。但後來發現，選擇性 COX-2 抑制劑會影響凝血系統，使血栓和中風的風險提高，因此目前大部分的藥物都已經下架。

b. celecoxib：少數僅存於市面上的選擇性 COX-2 抑制劑，對 COX-1 的抑制效果較小。可以減緩關節炎的不適

C. 抗白三烯藥(anti-LT agents)，此類藥物可以減緩過敏現象，依作用對象可分為兩種:

a. lipoxygenase 抑制劑（抑制源頭）：zileuton

- 用來治療鼻竇炎、慢性鼻炎。但在大劑量或特定劑型服用時會有肝毒性或神經精神病變

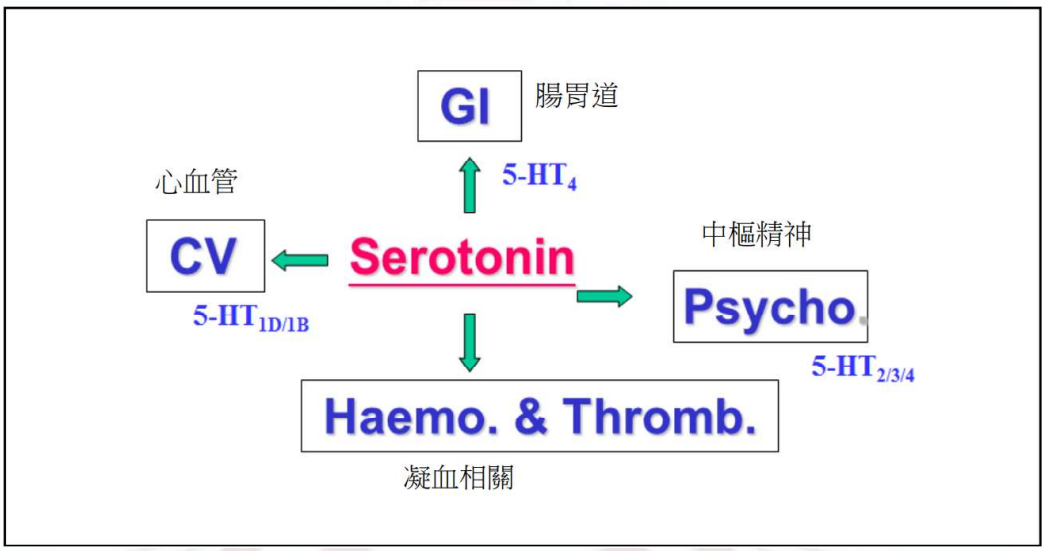
- (neuropsychiatric events)，故美國已不使用。

b. CysLT（LTC4 和 LTD4）受體拮抗劑（抑制下游）：zafirlukast 和 montelukast

- 可以使支氣管擴張，治療氣喘。

三、 血清素 (Serotonin，5-Hydroxytryptamine，5-HT)

1. 特性:
   I. 由 Tryptophan 生合成而來
   II. 為 Amide 類的自泌素
2. 血清素在體內扮演的角色:
   I. 內生性單胺類(endogenous monoamine)
   II. 中樞神經傳導物質(central neurotransmitter)
   III. 自泌素(autacoid)
3. 體內分布:
   I. 90%小腸的嗜鉻性細胞 (Enterochromaffin cells)
   II. 8%血小板
   III. 2%中樞神經系統，分布於：
      A. 分泌血清素的神經元(serotonergic neurons)
      B. 延髓中縫核(rostral raphe nuclei)
      C. 松果腺(pineal gland)
      D. 下視丘(hypothalamus)
4. 血清素在體內的作用及對應的受體亞型如下圖所示



5. 血清素作用劑
   I. 麥角生物鹼(ergot alkaloids)
      A. 來源：發霉的小麥梗
      B. 作用：

a. 刺激子宮收縮→流產

b. 刺激血管強力收縮→引起壞疽、治療偏頭痛

II. Sumatriptan

A. 刺激 5-HT1D （主要位於腦部血管）

B. 可刺激血管收縮，治療偏頭痛

C. 因麥角生物鹼有毒、難掌控用量，故開發出的治偏頭痛的半合成藥物

D. 有心絞痛、冠狀動脈狹窄者不可使用

III. Cisapride

A. 刺激 5-HT4 （主要位於小腸的嗜鉻性細胞）

B. 可刺激腸平滑肌收縮，治療便秘

6. 血清素拮抗劑

I. Ondansetron

A. 抑制 5-HT3 （主要位於腦內的嘔吐中樞）

B. 可止嘔

四、 組織胺與抗組織胺藥物 (Histamine and Anti-histamines)

1. 簡介:

I. 組織胺經由肥大細胞(mast cell)進行合成、儲存與釋放。

II. 組織胺主要作用在心臟，血管，血管外平滑肌，特別是發炎反應(inflammatory response)

III. 組織胺同時也是胃酸分泌的主要刺激物

2. 組織胺的受體及作用:

受體	分布	重要功能	代表藥物
H1	廣泛	1. 與過敏反應有關，如支氣管收縮 2. 刺激皮膚感覺神經→發癢 3. 增加血管通透性→水腫	H1 受體拮抗劑： Loratadine
H2	胃	刺激壁細胞（parietal cell）分泌胃酸	H2 受體拮抗劑： Cimetidine Ranitidine Famotidine
H3	CNS	抑制神經傳導物質釋放	Ciproxifan Clobenpropit Thioperamide

H4	肥大細胞、T 細胞、樹突細胞	和肥大細胞的趨化有關	Thioperamide

3. 過敏

IgE 媒介的過敏反應（anaphylaxis）	食物	花生、海鮮、蛋、乳製品、穀類	
	藥物	抗生素：Penicillins 、Cephalosporins 、Sulfonamides	
	毒液	膜翅目昆蟲、火蟻、蛇	
	外來蛋白質	非人類胰島素、血清蛋白、精液蛋白、疫苗、抗毒液血清	
	酵素	Chymopapin	
	其他	運動誘發的支氣管痙攣	
非 IgE 媒介的類過敏反應（anaphylactoid reaction） →不需經過 IgE 就可以直接刺激肥 大細胞→促進組織胺的釋放	藥物	麻醉相關用藥	神經肌肉阻斷劑（ex 箭毒）→會刺 激全身產生組織胺、類鴉片類藥物、血 漿擴充劑
		抗生素	Vancomycin
		其他	魚精蛋白
	染劑	放射線顯影劑(radiocontrast media)、fluorescein	
	其他	運動誘發的支氣管痙攣 與冷熱、陽光、其他生理因素有關的蕁麻疹(urticaria)	

4. H1 受體拮抗劑

I. 藥理作用

A. 抗過敏：阻斷周邊 H1 受體，改善多年性過敏性鼻炎、結膜炎(conjunctivitis)、癢(itching)

B. 鎮靜：可以通過 BBB，阻斷中樞神經 H1 受體→造成嗜睡

C. 抗動暈症(antimotion sickness)：抗毒蕈鹼作用，像是 cyclizine

D. 止吐(antiemetic action)：阻斷多巴胺 D2 受體

E. 抗帕金森氏症：抗毒蕈鹼作用

F. 局部麻醉效果：可阻斷 Na+通道

II. 代表藥物：Loratadine

A. 藥效長、無鎮靜作用，半衰期長的第三代抗組織胺藥物

B. 藥物交互作用

a. MAO 抑制劑併用→高血壓危險

b. 藥物耐受性（抗組織胺藥物常見）

III. 各代藥物比較:

	是否通過 BBB	特性
第一代	V	有嗜睡副作用
第二代	X	不會嗜睡，但短效，一天要服用 4 次
第三代	X	不會嗜睡，長效，一天一次

5. H2 受體拮抗劑

I. 藥理作用：抑制 M1 受體，胃泌素(gastrine)受體、H2 受體→抑制胃酸分泌

II. 藥物:

	代表藥物	達到相同藥效的劑量	特性
第一代	Cimetidine	1000mg/day	副作用較強，不適合長時間服用
第二代	Ranitidine	300mg/day	-
第三代	Famotidine	40mg/day	效價高

III. 副作用（針對第一代 Cimetidine 說明）

A. 高劑量有肝毒性及腎毒性

B. 抑制 CYP450，影響其他藥物的代謝

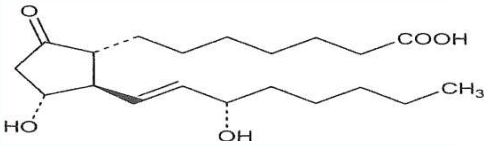
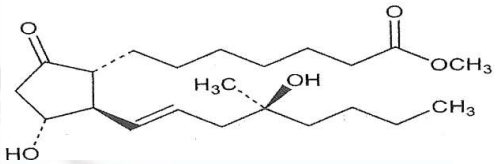
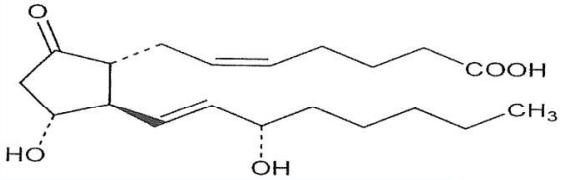
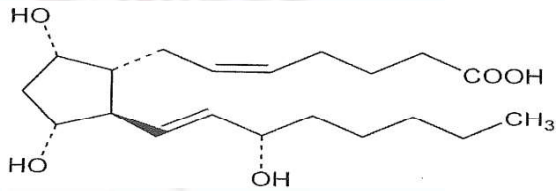
a. Warfarin（抗凝血藥）→造成出血

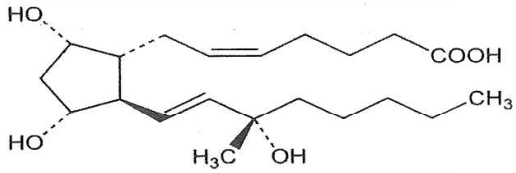
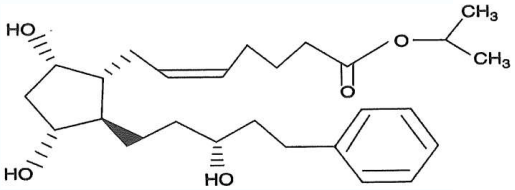
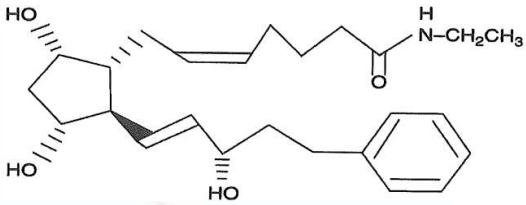
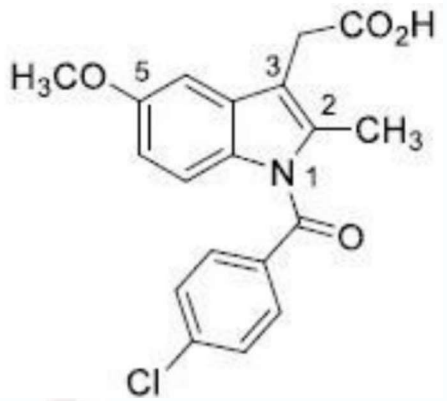
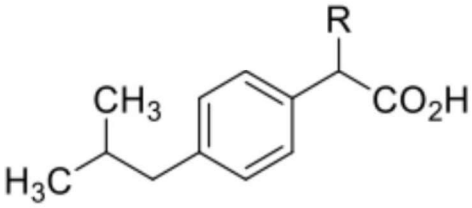
b. Phenytoin、Benzodiazepine、Propanolol 也會因為代謝減少而在體內累積過量喔

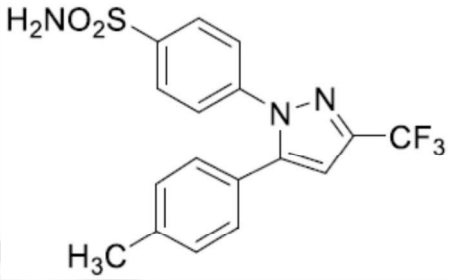
C. 抗雄性激素作用（anti-androgenic）

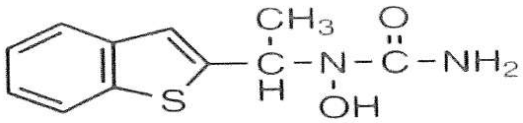
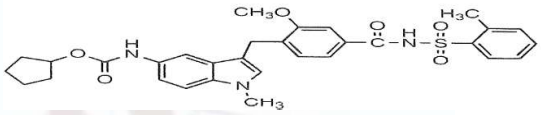
a. 造成男性女乳症（gynecomastia）、陽痿（impotence）、精蟲減少

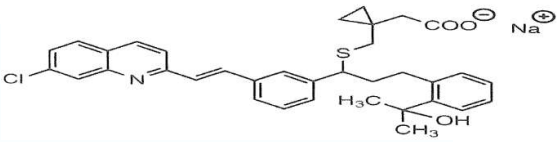
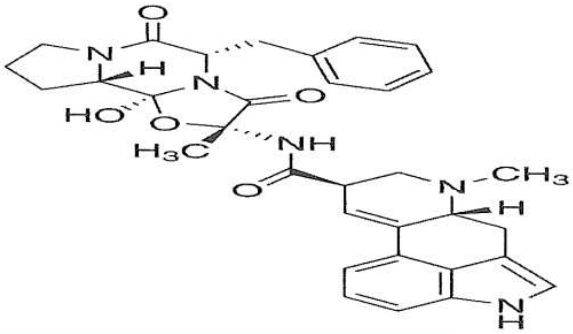
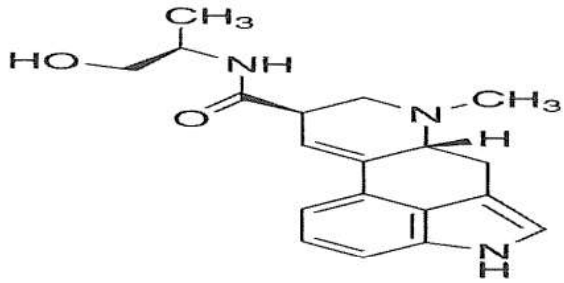
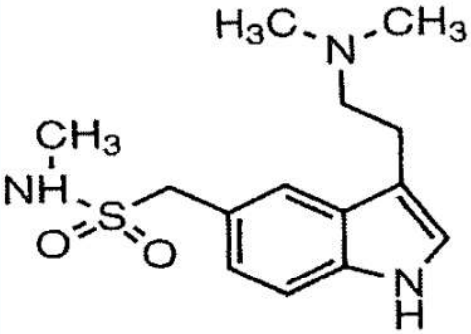
五、 藥物總表

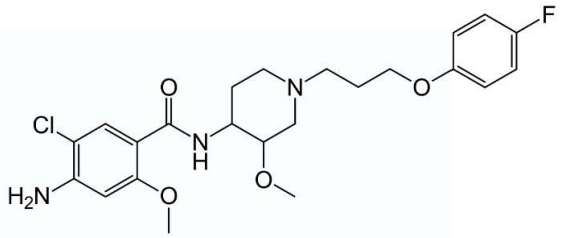
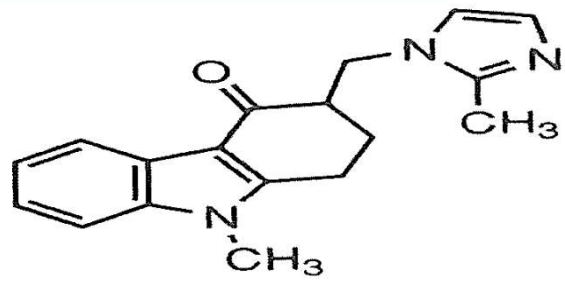
PGs 相關藥物				
藥物	類別	作用	臨床用途	結構特色
Alprostadil	PGE1 衍生物	使陰莖海綿體的血管平滑肌舒張，血管充血而勃起 維持動脈導管開啟，治療動脈導管提早閉合	治療勃起功能障礙 治療動脈導管提早閉合	 Prostaglandin 衍生物，11,15 位有醇性羥基
Misoprostol	PGEs 衍生物	抑制胃酸分泌，並增加胃壁黏液的生成	治療胃酸分泌過多 預防胃潰瘍	 16-(R,S)-methyl-16-hydroxy-PGE_1 methyl ester
Dinoprostone	PGE2 衍生物	使子宮收縮	墮胎藥	 20 個碳的脂質酸，含有環戊烷(cyclopentane ring)，
Dinoprost Carboprost	PGF2 α 衍生物			Dinoprost  為 PGE2 之還原性產物

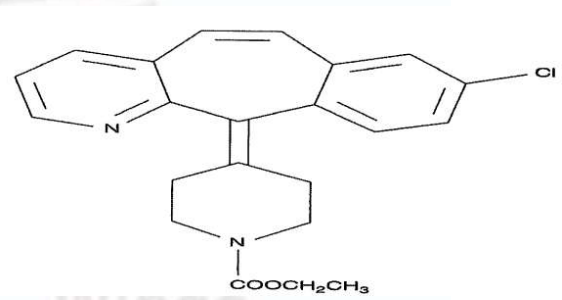
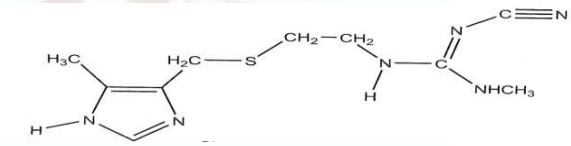
				Carboprost  15-(S)-methyl-PGF2α，為 prostaglandin 衍生物，15 位的甲基可防止 15 位的醇基被氧化
Latanoprost	PGF2α 衍生物	促進葡萄膜鞏膜外流通路，降低眼內壓	治療廣角性青光眼	
Bimatoprost		睫毛生長	醫美	
COX 抑制劑				
藥物	類別	作用	臨床用途	結構特色
Indomethacin	COX 抑制劑	減少 PGE2 合成，使動脈導管閉合	治療開放性動脈導管	 具有 indole，甲氧基結構，C3 接有醋酸基，N1 接 C=O 再接苯環 para 位有 Cl
Ibuprofen	COX 抑制劑	抑制 COX，減少 PGE2 和 PGF2α 的合成	止痛藥 治療開放性動	 為 arylpropionic acid 的衍生物

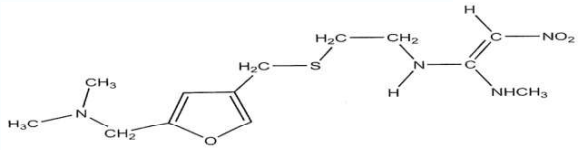
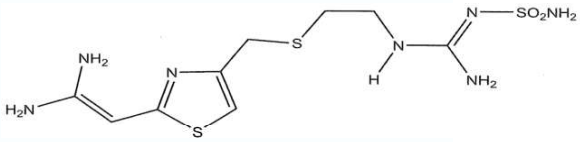
			脈導管	
Diclofenac	COX 抑制劑	抑制 COX，減少前列腺素合成	止痛藥	 非 Indomethacin 類，結構式為 2-(2,6-dichloroanilino) phenylacetic acid
Celecoxib	COX-2 抑制劑	專一性抑制 COX-2	止痛藥	 具有 phenylpyrazole 以及 sulfonamide 結構

抗白三烯藥				
藥物	類別	作用	臨床用途	結構特色
Zileuton	抗白三烯藥	lipoxygenase 抑制劑抑制 LOX，減少白三烯合成	治療鼻竇炎、氣喘等過敏反應	 Benzothiophene 衍生物 R(+)-和 S(-)-enantiomer 抑制 5-lipoxygenase 的作用相當，商業上使用消旋性混合物(racemic mixture)
Zafirlukast	抗白三烯藥	CysLT(LTC4 和 LTD4)受體拮抗劑，使支氣管擴張	治療氣喘	 Indole 衍生物，具有 sulfonamide

Montelukast	抗白三烯藥	CysLT(LTC4 和 LTD4)受體拮抗劑，使支氣管擴張	治療氣喘	 Quinoline 衍生物
血清素相關藥物				
藥物	類別	作用	臨床用途	結構特色
麥角生物鹼	血清素作用劑	子宮平滑肌收縮 血管平滑肌收縮	治療偏頭痛	Ergotamine  Ergonovine: 
Sumatriptan		刺激 5-HT1D、5-HT1B、5-HT1F 受體		

Cisapride	刺激 5-HT4、5-HT2A 受體	胃輕癱 胃食道逆流	 Bencamide 衍生物，O-methyl salicylamide 類，屬於 para-aminobenzoic amide
Odansetron	阻斷 5-HT3 受體	癌症治療、術後引起之噁心嘔吐	 具有 imidazole

抗組織胺				
藥物	類別	作用	臨床用途	結構特色
Loratadine	第三代 H1 受體拮抗劑	阻斷周邊 H1 受體→抗過敏 阻斷中樞 H1 受體→鎮靜	改善常年性過敏性鼻炎、結膜炎、搔癢 失眠患者優先給予	 為 Azatadine 類似物，有 Carbamate、Cl 取代基。也因為含有 Carbamate，故易被水解成鹽類，導致水溶性上升，不易過 BBB，不易嗜睡
Cimetidine	第一代 H2 受體	阻斷壁細胞的 H2 受體→抑制胃酸分泌	治療胃潰瘍	 具有 imidazole 和 cyanoguanidine 結構

	拮抗劑	有 C5-methyl 取代，因此具有 H2 選擇性，可降低胃酸分泌
Ranitidine	第二代 H2 受體拮抗劑	
Famotidine	第三代 H2 受體拮抗劑	具有 furan，dimethylaminomethyl 基團有三級胺，水溶性變好  具有 thiazole

[國考題練習]

1. 下列止痛藥物，何者並沒有抗發炎之效用？ A. Acetaminophen B. Piroxicam C. Ibuprofen D. Diclofenac	112-1 藥理學與藥物化學 答案 A
解析 Acetaminophen 不屬於 NSAIDs	
2. 下列何者對於 cyclooxygenase， 具有不可逆之乙醯化作用（irreversible acetylation）？ A. Mefenamic acid B. Diclofenac C. Aspirin D. Acetaminophen	109-1 藥理學與藥物化學 答案 C
解析 Aspirin 是以不可逆方式和 cyclooxygenase 共價(乙醯化)鍵結，而其它 NSAID 是以可逆的方式抑制 COX	
3. 下列藥物何者為 PGE1 同類物，具有平滑肌鬆弛效用？ A. Alprostadil B. Dinoprostone C. Carboprost D. Diclofenac	109-1 藥理學與藥物化學 答案 A
解析 Alprostadil 為 PGE1 衍生物，可使陰莖海綿體平滑肌舒張，造成勃起 Dinoprostone 是 PGE2 類似物，可促進子宮收縮，作為墮胎藥 Carboprost 為 PGF2α 類似物，可促進子宮收縮，作為墮胎藥 Diclofenac 為 NSAIDs 藥物，抑制環氧化酶，抑制 PGEs 合成	

中樞神經刺激劑與鬆弛劑

1、 中樞神經系統 (Central Nervous System, CNS)：

1. CNS 與 PNS 間的差異(表一)：

	CNS 中樞神經系統	PNS 周圍神經系統
神經傳導物質間的迴路	較複雜	較簡易
突觸數量	多	較少
抑制神經網	較強大 (調節能力較強，避免過度興奮)	較弱
神經傳導物質	超過 10 種，甚至多達 50 種	較少

2. CNS 中的細胞種類:

I. 神經元(Neurons)：負責傳遞訊息的神經細胞

II. 神經膠細胞(Glia)

A. 星狀細胞(Astrocytes)：協助分隔不同神經元、扮演修復、提供養分、離子恆定的角色

B. 寡突細胞(Oligodendrocytes)：形成髓鞘

C. 微膠細胞(Microglia)：類似巨噬細胞的角色，於細胞受傷處修復、清除壞死細胞

III. 神經傳導物質:

	興奮性 Excitatory	抑制性 Inhibitory
作用	增加突觸後神經的興奮性	降低突觸後神經的興奮性
神經傳導物質	Ach、NE、DA(dopamine)、5-HT(serotonin)、glutamate、aspartate	GABA(γ-aminobutyric acid)、glycine、met-enkephalin

神經傳導物質		影響	相關疾病
	Ach	維持清醒、短期記憶	嗜睡症(narcolepsy) 阿茲海默症 (Alzheimer's disease)
Biogenic Amines	Norepinephrine	維持清醒、心情愉悅	
	Dopamine	愉悅、得到滿足	帕金森氏症 高泌乳素血症 (hyperprolactinemia)
	Serotonin	攝食、控制體溫	憂鬱症

Amino Acids	GABA	Cl^-流入→過極化→興奮性降低	癲癇(Seizure)
	Glycine	Cl^-流入→過極化→興奮性降低	
	Glutamate	Na^+流入→去極化→興奮性提高	癲癇(Seizure) 阿茲海默症 (Alzheimer's disease)

2、 CNS 興奮劑 (CNS Stimulants)

1. 分類

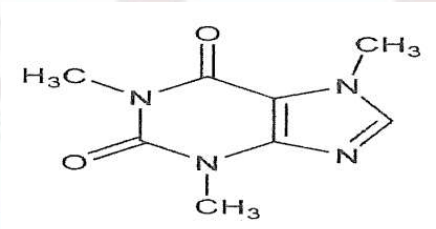
類別	作用	藥物
精神運動性興奮劑 Psychomotor stimulants	提神、使心情愉悅	methylxanthines
		nicotine
		cocaine
		amphetamine
迷幻藥 Hallucinogens (Psychotomimetic drug) (Psychedelics)	藉由活化 serotonin 產生幻覺，對於顏色、思想上有所改變	LSD
		THC
		PCP
		psilocybin
驚厥劑 Convulsants	引起痙攣	strychnine
		picrotoxin
		pentetrazol
呼吸興奮劑 Respiratory Stimulants	刺激呼吸，常用於麻醉後加速病人甦醒	nikethamide
		doxapram
		pentetrazol

2. 運動神經興奮劑 (Psychomotor Stimulants)

I. Methylxanthines

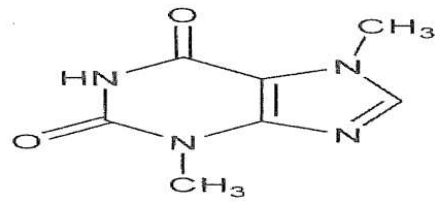
A. 主要成分：結構類似 adenosine（一種神經傳導物質）

a. 咖啡因(Caffeine)

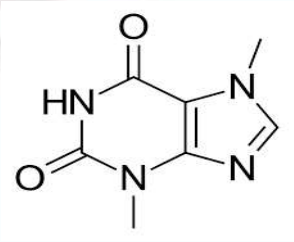


1,3,7-trimethylxanthine

b. 茶鹼(Theophylline)



c. 可可鹼(Theobromine)



B. 機轉

a. 促進 Ca^{2+}流入細胞

b. 抑制 phosphodiesterase (PDE) 代謝 cAMP→cAMP 濃度↑

c. 抑制 adenosine receptors（若興奮會導致嗜睡）→保持清醒

C. CNS 作用

a. 低劑量：減少倦怠感，維持清醒狀態

b. 高劑量：影響 Spinal cord，產生焦慮、抽搐症狀

D. PNS 作用

a. 心血管系統：心臟收縮↑、心跳↑

b. 利尿作用：增加尿液排出的 Na^{+}（排 Na^{+}=排水）、Cl^{-}、K^{+}濃度

c. 腸胃系統：刺激胃酸分泌

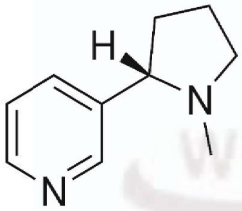
E. 副作用：心律不整、失眠、焦慮

F. 臨床用途

a. 治療氣喘：aminophylline 放鬆氣管平滑肌

b. 咖啡因 (Caffeine) 可治療頭痛 (headache)、偏頭痛 (migraine)

II. Nicotine



A. 機轉

a. 低劑量：神經節刺激劑

b. 高劑量：神經節抑制劑

B. CNS 作用

a. 低劑量：放鬆、愉悅感

b. 高劑量：呼吸癱瘓現象

C. PNS 作用

a. 低劑量：

- 血壓↑、心跳↑
- 冠狀動脈血流↓→血中氧氣含量↓→心絞痛(angina)
- 活化副交感神經節→增加腸胃蠕動

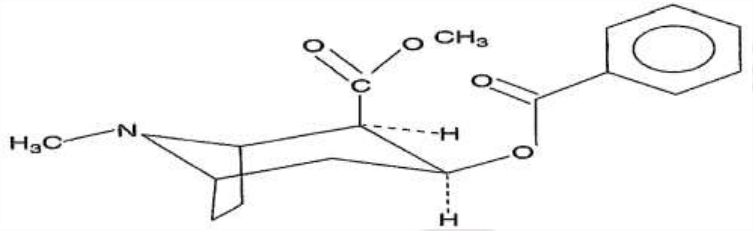
b. 高劑量：與低劑量作用相反

D. 戒菸治療

a. Bupropion：減少對香菸的渴望

b. Varenicline：為尼古丁的部分促進劑，使病人漸漸減少對尼古丁的依賴

III. Cocaine



A. 機轉：抑制 Monoamines 的回收→增加 Monoamines 在突觸的濃度

B. CNS 作用

a. 低劑量：提神、愉悅感、迷幻作用

b. 高劑量：顫抖、抽搐、呼吸抑制

C. PNS 作用

a. 交感興奮、NE 釋放量增加→ “Fight or Flight” 現象

D. 副作用

a. 體溫過高(Hyperthermia): Cocaine 會抑制發汗及周邊血管擴張，使身體無法散熱，導致體溫過高

b. 成癮者長時間以鼻腔吸入 cocaine，會造成鼻黏膜、鼻中膈破損

c. 高血壓、心跳加快

d. 影響 K^+通道，導致心律不整

e. 產生 seizure 現象

E. 臨床用途: 可阻斷 Na^+通道，常作為局部麻醉劑

F. 主要代謝物為 benzoylecgonine，由尿液排出，可藉由此檢測是否吸食 cocaine

IV. Amphetamine

A. 結構：(±)-1-phenyl-2 aminopropane，不含 OH 基，屬於 phenylethylamines 衍生物

B. 機轉：增加 Monoamines 釋放

a. CNS 作用：Dopamine 及 NE 釋放量增加→提神、食慾↓

b. PNS 作用：NE 釋放量增加

C. 副作用：

a. 自殺傾向(suicidal tendency)

b. 思覺失調(amphetamine psychosis)

c. 厭食(anorectic)

d. 心律不整

D. 臨床用途：

a. 治療過動症(Attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)

- 抑制 dopamine 回收→dextroamphetamine、methylphenidate (Ritalin®，利他能)
- 抑制 NE 回收 （成癮性較低、濫用較少）→atomoxetine

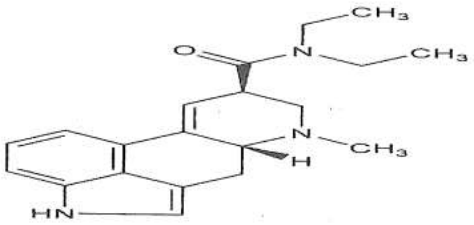
b. 治療嗜眠症 (Narcolepsy)

- Amphetamine、methylphenidate
- Modafinil、armodafinil （成癮性較低）

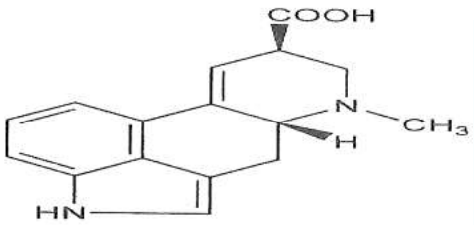
	Methylxanthines	Nicotine	Cocaine	Amphetamine
機轉	(1)促進 Ca^{2+}流入細胞 (2)抑制 PDE 代謝 cAMP →cAMP 濃度↑ (3)抑制 adenosine receptors	低劑量：神經節刺激劑 高劑量：神經節抑制劑	抑制 monoamines 的回收 →增加 monoamines 在 突觸的濃度	增加 monoamines 的釋放
CNS 作用	低劑量：倦怠↓、維持清醒 高劑量：焦慮、抽搐	低劑量：放鬆、愉悅感 高劑量：呼吸癱瘓現象	低劑量：提神、迷幻、愉悅感 高劑量：顫抖、抽搐、呼 吸抑制	Dopamine 及 NE 釋放增加： 提神、食慾↓
PNS 作用	(1)心臟收縮↑心跳↑ (2)利尿 (3)刺激胃酸分泌	低劑量： (1)血壓↑心跳↑	交感興奮、NE 釋放量增加 →“Fight or Flight”現象	NE 釋放量增加

		(2)冠狀動脈血流↓→心絞痛 (3)增加腸胃蠕動 高劑量：與低劑量作用相反		
副作用	心律不整、失眠、焦慮	-	(1)體溫過高 Hyperthermia (2)鼻中膈破損(3)高血壓、心跳加快 (4)影響 K +通道，導致心律不整 (5)引起 seizure	(1)自殺傾向 (2)思覺失調 (3)厭食 (4)心律不整
臨 床 用 途	(1)治療氣喘 (2)咖啡因可治療頭痛、偏頭痛(migraine)	-	局部麻醉劑：阻斷 Na^+ 通道	治療過動症(ADHD)、嗜眠症(narcolepsy)
成 癮 性	X	O	O	O

3. 迷幻藥 (Hallucinogens)
   I. 簡介:
      A. 又稱為 psychotomimetic 或 psychedelics，使用後會產生感覺的幻象扭曲 (illusionary distortion of perception)或對物體顏色及形狀的改變，有病人甚至表示會有靈魂出竅(synesthesia)之感。
      B. 主要作用在 5-HT2A(5-hydroxytryptamine，serotonin)受體
   II. LSD (Lysergic acid diethylamide，搖腳丸、一粒沙)



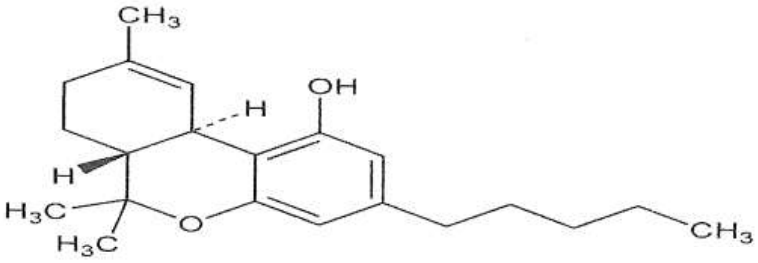
LSD (Lysergide)



Lysergic acid

A. 結構: 含有 indole ethylamine 和 phenylethylamine
B. 機轉：為 serotonin agonist，作用在中腦 5-HT1 及 5-HT2
C. 作用：
   a. 交感神經興奮（體溫↑、散瞳…）
   b. 低劑量：迷幻作用 (hallucination)，產生心理、生理上的依賴
   c. 高劑量：產生精神上的改變 (psychotic changes)，甚至引發精神病
D. 副作用：噁心嘔吐、肌肉無力
E. 引起的精神病可以 haloperidol、其他抗精神病藥(neuroleptics)藥物治療

III. Tetrahydrocannabinol（THC，四氫大麻酚）

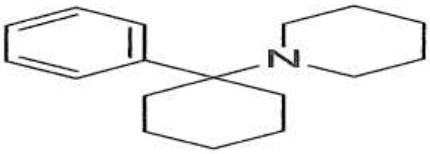


A. 來源：
   a. 植物大麻(marijuana)的主要神經類生物鹼 (Δ^9-THC)
   b. 生物體內的內生性大麻素(endocannabinoids)
B. 機轉：大麻素與大麻素受體(CB1 receptors)結合活化後，抑制抑制性神經傳導物質(GABA、glutamine)釋放，最終作用為中樞神經興奮
C. 作用
   a. 欣快感、之後伴隨睡意及放鬆感
   b. 影響短期記憶
   c. 肌肉強度↓，影響需高技巧的運動功能
   d. 刺激食慾
   e. 引起口乾(xerostomia)、妄想(delusion)、幻覺等現象
D. 臨床使用

a. Rimonabant：為 CB1 antagonist，藉由抑制大麻素的作用來抑制食慾，間接達到減肥效果，曾經上市作為減肥藥，但最後因副作用過大而下架

b. Dronabinol：為人工合成的Δ^9-THC，可治療因化療而引起的噁心、嘔吐

IV. Phencyclidine(PCP，phenylcyclohexylpiperidine，天使塵)



A. 機轉

a. 抑制 Dopamine、5-HT、NE 的回收

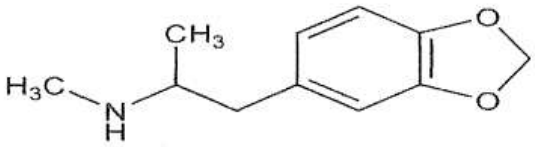
b. 調控 NMDA receptors 來阻斷 Ca^{2+}通道

B. 作用

a. 結構與 ketamine 類似，因此作用與 ketamine 相似

b. 產生分離性麻醉(dissociative anesthesia)作用：四肢麻木、口齒不清、敵對和怪異行為→更高劑量時，產生麻痺、休克、醒著但精神被抽離的現象

V. MDMA(3,4-methylenedioxymethamphetamine，ecstasy，搖頭丸)



MDMA

A. 機制：刺激腦部快速釋出大量 serotonin(5-HT)，同時抑制其合成及回收

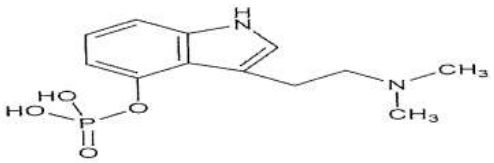
B. 作用

a. 產生愉悅、欣快感

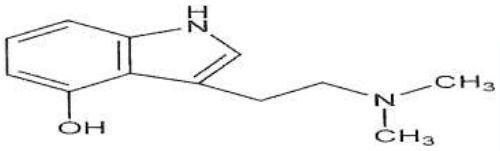
b. 曾作為食慾抑制劑或士兵的興奮劑，但因有上癮、流血、高血壓、心臟病及肌肉壞死等副作用而棄用

c. FDA 在 2001 年批准試用於創傷後壓力症候群(posy-traumatic stress disorder)患者

VI. Psilocybin、psilocin 又稱迷幻蘑菇(Magic mushroom)



Psilocybin



Psilocin

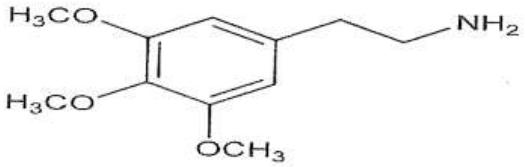
A. 結構: 4-phosphoryloxy-N,N-dimethyltrypamine

B. 機轉：Psilocybin 和 psilocin 的化學結構與 serotonin 相似，為 5-HT2A 的部分致效劑

C. 作用：產生愉悅感、注意力不集中、心跳加速、幻覺等現象

D. psilocybin 在體內會去磷酸化轉成 psilocin

VII. Mescaline 仙人掌毒鹼

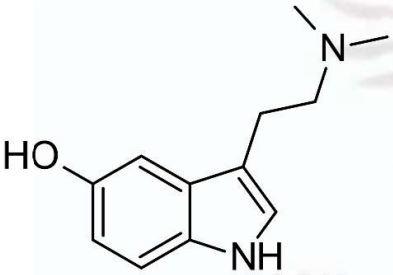


A. 結構:3,4,5-trimethyoxyphenethylamine

B. 來源：存在於仙人掌植物(peyote cactus)中的生物鹼

C. 機轉：5-HT2A 的部分作用劑，會刺激 dopamine receptors

VIII. Bufotenin 蟾蜍皮腺素



A. 來源：存在於蟾蜍皮膚(toads skin)的生物鹼

B. 機轉：類似 serotonin，可興奮中樞神經

IX. Ibogaine

A. 機轉

a. 5-HT2A 受體及 κ-opioid 受體的 agonist

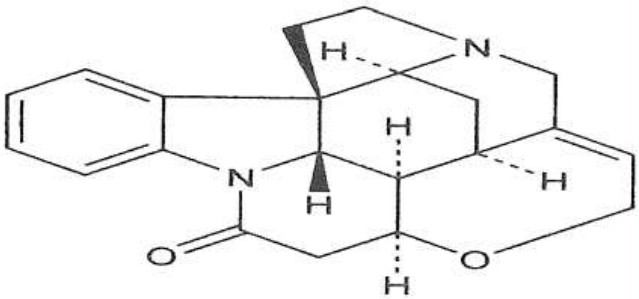
b. NMDA receptor 的 antagonist (與 ketamine 類似)

c. Noribogaine: 為 ibogaine 的主要代謝物，為抑制 serotonin 回收最有效的藥物，同時也是 5-HT2A 受體及 κ-opioid 受體的促進劑

d. 臨床用途：成癮治療、控制慢性疼痛、精神療法

4. 驚厥劑 Convulsants

I. Strychnine (番木鱉鹼、馬錢子鹼)

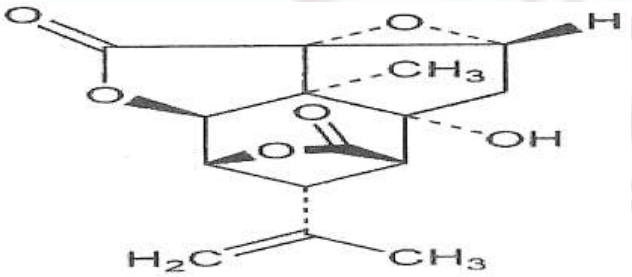


A. 結構: indole alkaloids，具有 7 個環

B. 機轉：Glycine receptor 的 antagonist

C. 作用：作用於脊髓，引起中樞神經興奮作用，使全身肌肉僵直，產生角弓反張(opisthotonos)現象

II. Picrotoxin (印度防己素)



A. 結構: 含有兩個 dilactones

B. 機轉：GABAA receptor 的 antagonist

C. 作用：作用於腦幹，產生強直性-陣攣性收縮 (tonic-clonic convulsion)

5. Respiratory stimulants(呼吸刺激劑、甦醒劑)

I. Nikethamide

A. 機轉：刺激呼吸循環，後被世界反禁藥組織列為禁藥

II. Doxapram

A. 機轉: 選擇性興奮周邊頸動脈化學受體(peripheral carotid chemoreceptor)以刺激腦幹呼吸中樞

B. 臨床應用: 用於麻醉後刺激病人呼吸以加速甦醒。

迷幻劑

一、迷幻劑的作用：

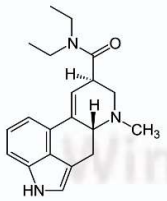
改變使用者的意識，使人感受到不存在的事物，類似精神病的症狀亦可能出現，如幻覺等。

二、代表產品

1. Lysergic acid diethylamide (LSD)

   i. 結構：與麥角生物鹼結構相似

   圖、LSD 化學結構



   ii. 作用：

   a. 擬交感興奮，有心跳加快、散瞳、體溫上升等作用。

   b. 阻斷 serotonin 作用，產生視覺及聽覺的迷幻。

2. Psilocybin

   取自巴西蘑菇，結構類似 serotonine

   圖、Psilocybin 化學結構

酒精

一、乙醇的作用機轉

乙醇屬於中樞神經抑制劑（CNS depressant），其作用並非針對單一特定受體，而是廣泛影響多種神經傳導物質，具有明顯的劑量依賴性。其主要機轉是透過調節中樞神經中的興奮性與抑制性傳導平衡，進而產生鎮靜、抗焦慮、記憶障礙等一系列中樞抑制作用。

1. GABAA 受體：正向調節（↑）
   - 增加 GABAA 開啟 Cl^-通道 機率 → 增加 抑制性神經傳導
   - 類似 benzodiazepines 的效果
   - 造成鎮靜、抗焦慮、嗜睡、協調障礙★

2. NMDA 受體（Glutamate）：抑制（↓）
   - 抑制 NMDA 型受體（興奮性傳導） → 減少鈣離子內流
   - 阻斷記憶鞏固（LTP）→ 造成「Blackouts」短期記憶缺損★
   - 長期使用會 上調 NMDA 表現量 → 戒斷期反彈加劇（譫妄、癲癇）

3. Dopamine（DA）系統：間接活化
   - 活化獎勵中樞（VTA → nucleus accumbens）★
   - 產生快感與成癮風險增加★

4. Opioid 內啡肽系統：促進
   - 增加 內生性 opioid 釋放（endorphin）
   - 加強多巴胺路徑 → 強化飲酒的正向回饋 → 形成酗酒行為

5. Serotonin（5-HT）：部分影響
   - 改變 5-HT 濃度與活性 → 與情緒、衝動控制有關
   - 長期飲酒會造成情緒障礙

6. Glycine 受體：活化
   - 增加 glycine 介導的抑制性神經傳導
   - 特別在 脊髓與腦幹 → 肌肉放鬆、協調力差★

7. Ca^{2+}、K^+、Na^+ 通道影響
   - 抑制鈣離子通道 → 降低神經傳導物質釋放

- 改變鉀通道與鈉通道穩定性 → 增加中樞抑制

表、劑量依賴性效應

劑量	臨床表現	主要受體 / 系統作用	解釋機轉
低劑量	放鬆、解焦慮、開朗健談、社交活躍	活化 GABAA 促進 DA（多巴胺）	GABAA 抑制過度興奮、多巴胺帶來快感
中劑量	動作協調差、語無倫次、反應遲鈍	GABAA↑、 Glycine↑、 NMDA↓	加強抑制 → 運動神經、肌肉系統受影響
高劑量	嗜睡、記憶斷片（Blackouts）、昏迷	NMDA↓（記憶↓） GABAA↑↑	NMDA 抑制 → 記憶形成受阻 GABA 高活性 → 意識模糊
致死劑量	呼吸抑制、心跳變慢、致死	腦幹抑制區（GABA↑、Na^+/Ca^{2+} 通道↓）	抑制生命中樞 → 呼吸中止、心臟抑制

Blackouts（記憶空白）＝ NMDA 抑制 → 記憶無法鞏固
成癮感來源＝活化獎勵系統（VTA → NAc）→ DA↑
協調差/運動遲鈍＝GABAA + Glycine↑ + 鈣通道↓

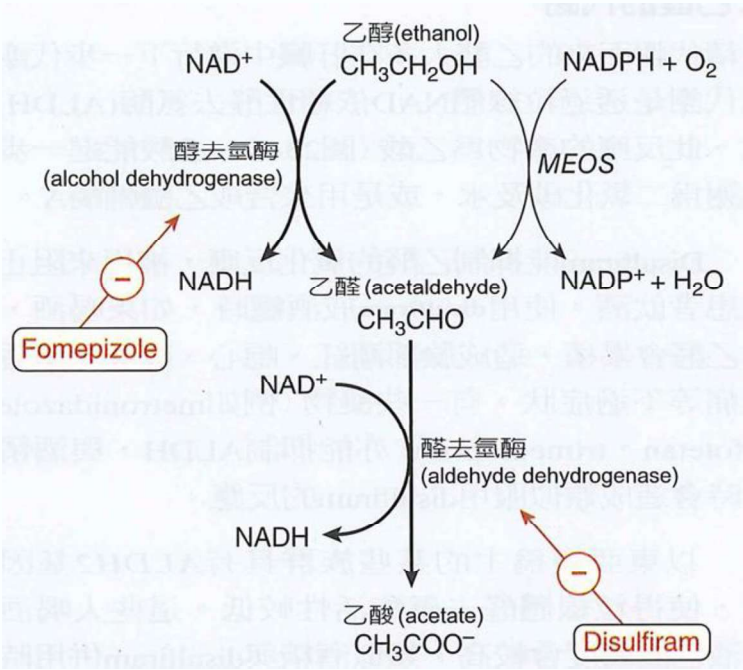
二、乙醇的代謝

乙醇是一種水溶性小分子，在腸胃道中能快速被吸收，超過 90%在肝臟中被氧化，代謝成乙醛，再進而代謝成乙酸。

1. Ethanol（酒精） → Acetaldehyde（乙醛）
   - 酵素：Alcohol Dehydrogenase（ADH, 酒精去氫酶），主要位於肝臟，負責將乙醇轉化為乙醛。
   - 輔因子：NAD^+ → NADH
   - 藥物抑制劑：Fomepizole（抑制 ADH，阻止酒精代謝，治療甲醇 & 乙二醇中毒）★
   - 額外代謝途徑：大量飲酒時，MEOS（CYP2E1）可輔助代謝，特別是在長期酗酒者中 MEOS 活性上升。

2. Acetaldehyde（乙醛） → Acetate（乙酸）

- 酵素：Aldehyde Dehydrogenase（ALDH, 乙醛去氫酶），負責將乙醛轉化為乙酸，並最終進入能量代謝。
- 輔因子：$NAD^+ \rightarrow NADH$
- 藥物抑制劑：Disulfiram（抑制 ALDH，導致乙醛累積，引發酒精不耐症，如潮紅、噁心、頭痛，常用於酒癮治療）
- 基因影響：部分亞洲人因 ALDH2 基因突變（ALDH2*2），ALDH2 活性較低，導致飲酒後乙醛累積，易出現潮紅、噁心等「酒精不耐症」。



圖、乙醇代謝圖

三、藥效學

1. 急性飲酒的影響

i. 中樞神經系統（CNS）

- 作用：中樞神經抑制劑，有鎮靜及解除焦慮的作用，劑量過高會導致運動失調、說話含糊，甚至昏迷。
- 酒精耐受性：長期飲酒者對酒精的敏感性降低，需要更高劑量才能達到相同的效果。
- 酒後失憶症 (blackouts)★：高劑量酒精會抑制 海馬迴的記憶鞏固，導致部分記憶缺失。

ii. 平滑肌：乙醇舒張血管，導致皮膚潮紅、血壓下降。

2. 慢性酒精使用

i. 肝臟

酒精性脂肪肝（可逆） → 酒精性肝炎（炎症） → 肝硬化（不可逆） → 肝衰竭

ii. 神經系統

- 戒斷症狀（Withdrawal Symptoms）：長期飲酒者突然停酒，可能出現震顫性譫妄（Delirium Tremens, DTs）。
- 神經毒性：長期大量飲酒可能導致 遠端感覺異常（paresthesia）
- Wernicke-Korsakoff Syndrome（維生素 B1 缺乏）：導致 眼外肌麻痺、運動失調、記憶缺損。

四、酒精中毒的處置

1. 急性中毒的處置
   - 矯正電解質不平衡（特別是低血鈉）
   - 補充葡萄糖（治療低血糖及酮酸中毒）
   - 補充維生素 B1（Thiamine） 以預防 Wernicke-Korsakoff Syndrome

2. 戒斷症狀的藥物治療：第一線藥物：Benzodiazepines（BZD）
   - 長效 BZD（如 Chlordiazepoxide, Diazepam）適用於無肝功能障礙者
   - 短效 BZD（如 Lorazepam, Oxazepam）適用於肝功能受損者
   - 作用： 防止癲癇發作、減輕戒斷症狀

3. 酗酒的治療

i. Disulfiram

- 抑制 ALDH，導致乙醛累積，產生噁心、潮紅等不適症狀，讓患者對酒精產生厭惡感。
- 缺點：順從性低，患者可能自行停藥。

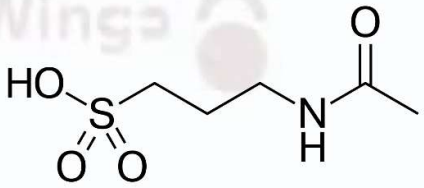
ii. Naltrexone

- 拮抗 μ-Opioid 受體，降低飲酒的愉悅感，減少酒精渴求。

- 每天一次，效果佳，已成為治療首選！

iii. Acamprosate

- 調控 NMDA & GABA 系統，幫助維持神經傳導平衡。
- 適用於已成功戒酒的患者，幫助維持戒酒狀態。



圖、Acamprosate 結構式

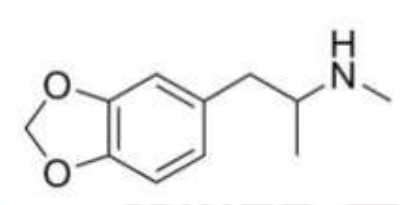
表、酒精治療相關藥物重點整理

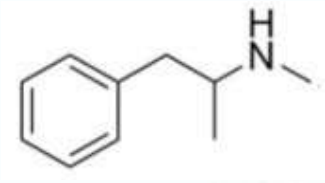
藥物	作用機轉	適應症	其他特點
Fomepizole	抑制 ADH，阻止酒精 & 甲醇代謝為毒性產物	甲醇 & 乙二醇中毒【解毒】劑	主要用於急性中毒，不適用於酒精依賴者
Disulfiram	抑制 ALDH，導致乙醛累積，引發不適反應	酒精【成癮】治療	服藥順從性低，患者易停藥，較少使用
Benzodiazepines（BZD）	增強 GABA-A 受體活性，減少戒斷症狀	酒精【戒斷】症候群（防止癲癇）	長效型（Diazepam, Chlordiazepoxide）適用於一般患者，短效型（Lorazepam, Oxazepam）適用於肝功能不良者
Naltrexone	拮抗 μ-Opioid 受體，減少酒精的快感與渴求	酒精【成癮】治療	口服劑型每天一次，效果佳，已成為戒酒首選藥物
Acamprosate	調節 NMDA & GABA 系統，維持神經平衡	酒精戒酒【維持】治療	適合已成功戒酒的患者，幫助降低復發風險

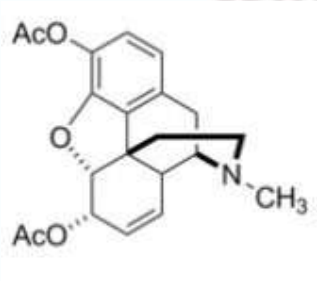
[國考題練習]

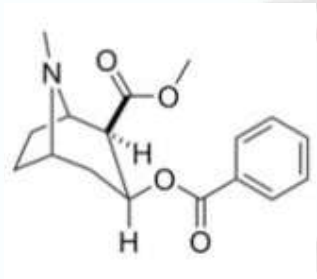
1.下列何者濫用藥物，其主要作用標的與 monoamine transporter 無關？

109-2 藥理學與藥物化學
答案 C

(A) 

(B) 

(C) 

(D) 

詳解：

A) MDMA：擬交感神經藥物

B) Methamphetamine：擬交感神經藥物

C) Heroin：μ 型 G 蛋白偶聯受體

D) 古柯鹼：阻斷正腎上腺素運輸蛋白

2.古柯鹼濫用所面臨的問題與下列那一種藥物的濫用問題相同？

105-1 藥理學與藥物化學
答案 B

(A)Heroin 濫用

(B)Amphetamine 濫用

(C)酒精濫用

(D)大麻濫用

解析

【詳】

古柯鹼：中樞性神經興奮

(A) Heroin：中樞神經抑制劑

(B) Amphetamine：中樞性神經興奮

(C) 酒精：中樞神經抑制劑

(D) 大麻：迷幻藥

3. 下列那一種常被濫用的藥物，成癮性最高？ 104-1 藥理學與藥物化學

(A)Amphetamine

(B)Caffeine

(C)LSD

(D)Cannabis

答案 A

解析

成癮性五級：Amphetamine、Cocaine

成癮性四級：Opioids、Nicotine

成癮性三級：BZDs、酒精

鎮靜安眠藥

一、名詞解釋

1、 耐受性 (Tolerance)

長期用藥後，相同劑量無法達到原本的效果，必須增加劑量才能維持作用。

2、 依賴性（Dependence）

身體適應藥物的存在，需要藥物才能「正常運作」。

停藥會出現不舒服的生理或心理症狀。

3、 戒斷 (Withdrawal)：

因為長期用藥後，身體調整受體或神經傳導物質，突然停藥會出現戒斷症狀（withdrawal）。

4、 反彈性失眠（Rebound Insomnia）

停止使用安眠藥後，睡眠比用藥前更差的一段時間。

通常是短期現象，幾天後恢復。

5、 成癮（Addiction）

對藥物產生渴求（craving）與使用行為失控的狀態，

即使知道可能造成身體、心理或社會功能上的傷害，仍會持續使用藥物。

表、名詞解釋 (Tolerance、Dependence、Withdrawal、Rebound Insomnia)

名詞	定義	典型藥物	臨床重點
Tolerance（耐受性）	同劑量效果變弱，需要加量	BZDs	長期使用者常見
Dependence（依賴性）	需要藥物才能維持正常生理狀態	BZDs	停藥需 逐步減藥 (taper)
Withdrawal（戒斷）	停藥後出現症狀	BZDs、Barbiturates	可能癲癇（嚴重）
Rebound insomnia（反彈性失眠）	停藥後比用藥前更難睡	Triazolam（典型）	短期現象、需衛教

二、劑量反應關係

1、 線性反應藥物（Linear dose – response）

i. 特性

劑量越高，中樞抑制作用持續加強，可由鎮靜進展至安眠、麻醉、昏迷，甚至抑制延腦呼吸中樞而致死。

ii. 代表藥物：Barbiturates、Alcohol

2、 非線性反應藥物（Non-linear dose – response）

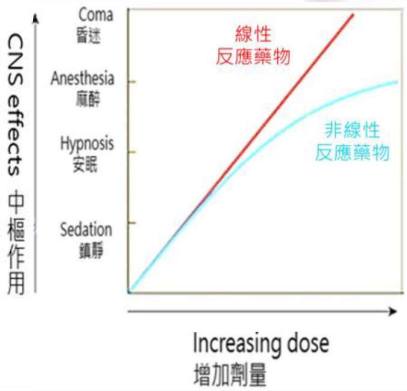
i. 特性

劑量增加至一定程度後，抑制作用趨於平緩，可達鎮靜與安眠，但不易進入深度麻醉或抑制延腦，因此安全範圍大。

ii. 機轉：

BZD 需有 GABA 存在才能增加 Cl^- 通道開啟頻率；由於體內 GABA 量有限，受體被活化到一定程度後，Cl^- 的作用不會再增加，因此形成天花板效應，使劑量反應呈現非線性。

iii. 代表藥物：Benzodiazepines（BZDs）



圖、鎮靜安眠藥的「劑量反應關係圖」

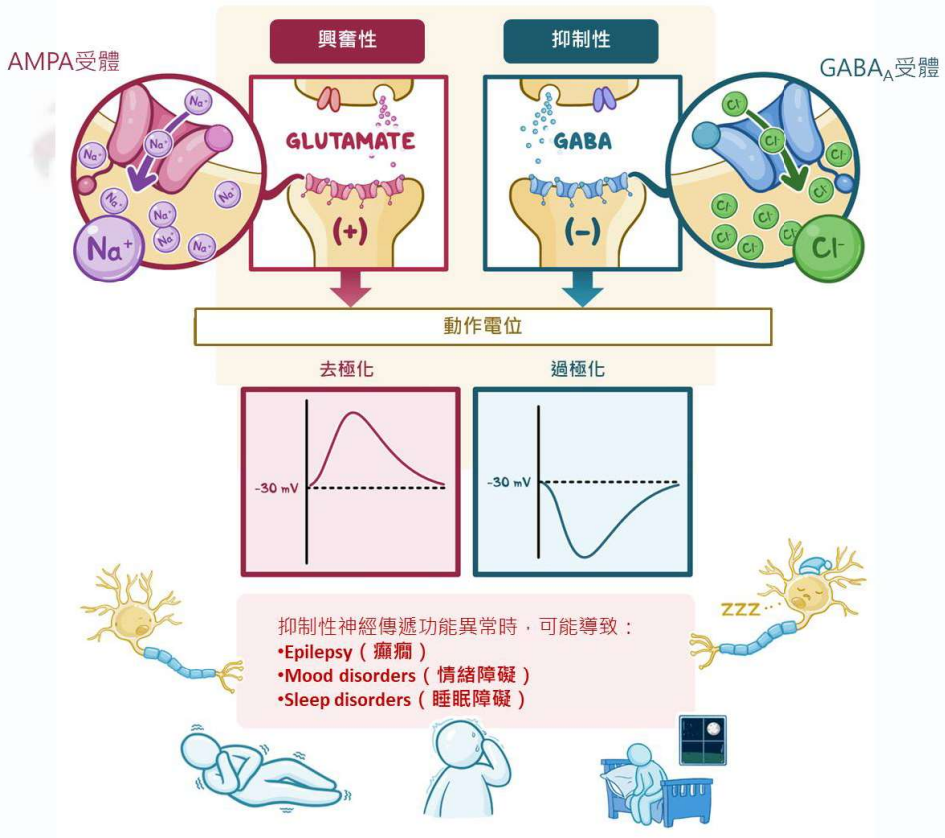
表、

項目	線性劑量反應（Linear）	非線性劑量反應（Non-linear）
代表藥物	Barbiturates、Alcohol	Benzodiazepines（BZDs）
劑量與作用關係	劑量增加 → 中樞抑制作用直線上升	劑量增加到中高劑量後，曲線趨於平緩
作用	鎮靜 → 安眠 → 麻醉 → 昏迷 → 呼吸抑制→ 死亡	鎮靜 → 安眠
安全範圍	窄（危險）	寬（安全） 有天花板效應：劑量高時作用不再明顯增加

機轉差異	高劑量可 直接開啟 Cl^- 通道，不需 GABA	需 GABA 存在 才能增強 Cl^-通道開啟頻率

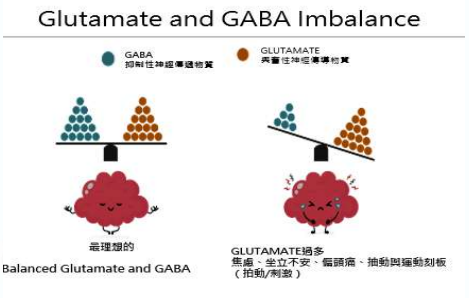
三、GABA 與 $GABA_A$ 受體

1、 「興奮性」與「抑制性」神經傳導物質



圖、GABA 與 glutamate 神經傳導物質作用

https://www.osmosis.org/answers/inhibitory-neurotransmitters



圖、GABA 與 glutamate 平衡

i. Glutamate——興奮性（Excitatory）

a. 功能

- 活化後使神經元 去極化（depolarization）
  → Na^+ / Ca^{2+} 流入
  → 神經活動增加
- 與清醒、注意力、記憶形成相關

b. 受體

受體	離子通道	特性	相關藥物
AMPA	Na^+	快速興奮	Perampanel (癲癇輔助藥)
NMDA	Ca^{2+}	與神經可塑性、疼痛、興奮毒性相關	Felbamate；部分抗憂鬱藥

c. 過量症狀

焦慮、坐立不安、偏頭痛、癲癇等

ii. GABA——抑制性（Inhibitory）

a. 功能

- 活化後開啟 Cl^- 通道 → 過極化（hyperpolarization）
- 降低神經元放電
  → 鎮靜、放鬆、促進睡眠
- GABA 抑制清醒中樞（histamine、orexin、NE）

b. 受體

受體類型	通道/特性	功能	代表藥物
$GABA_A$（離子型）	Cl^- 通道	快速抑制 → 鎮靜、安眠	BZDs、Barbiturates、Z-drugs
$GABA_B$（代謝型）	K^+ 通道	緩慢抑制 → 肌肉鬆弛	Baclofen（肌肉鬆弛劑）

2、 $GABA_A$ 受體作用的藥物

i. $GABA_A$ 受體的生理作用

中樞神經中最主要的抑制性受體，屬於 Cl^- 離子通道（ionotropic receptor）。

- GABA 結合後 → Cl^- 流入 → 神經元變更負（hyperpolarization）
- 抑制神經訊號 → 鎮靜、抗焦慮、安眠

ii. $GABA_A$ 受體結構

$GABA_A$ 受體由 五個亞基（pentamer）組成，常見形式為：2α +2β + 1γ

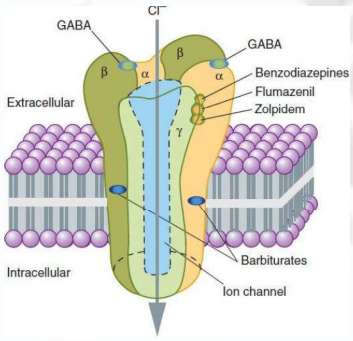
a. α 亞型

- BZD 作用於 α1（BZ1）與 α2（BZ2）
  助眠＋抗焦慮＋肌肉鬆弛
- Z-drug 專一作用 α1（BZ1）
  僅助眠，不抗焦慮、不鬆弛肌肉、不抗痙攣、不會失憶。

表、$GABA_A$ 受體α 亞型

亞型	作用範圍	適應症	相關藥物
α1 (BZ1)	睡眠	鎮靜安眠	Z-drug、BZD
α2 (BZ2)	記憶、運動、感覺、認知	抗焦慮、肌肉鬆弛 (抗痙攣)	BZD

b. 藥物結合位



圖、GABA_A 受體與藥物結合位置示意圖
https://basicmedicalkey.com/sedative-hypnotic-drugs/

表、$GABA_A$ 受體的藥物結合

藥物	機轉	結合位置	臨床重點
GABA	直接開啟 Cl^- 通道	α＋β	中樞主要抑制性神經傳導物質
BZD	增強 GABA 作用（需 GABA）↑ Cl^- 通道開啟頻率	BZD-site（α＋γ）	睡眠、抗焦慮、抗痙攣、肌鬆安全性高（有天花板效應）
Z-drug	增強 GABA 作用（較專一助眠）	BZD-site 特定亞型（α1）	只助眠
Flumazenil	BZD-site 拮抗劑（競爭性）	BZD-site（α＋γ）	解毒 BZD / Zolpidem
Barbiturate	低劑量：增強 GABA 高劑量：可直接開通道（不需 GABA）	Cl^- 通道內側	劑量反應線性 → 危險（呼吸抑制）Phenobarbital 用於癲癇

鎮靜安眠藥的藥理分類

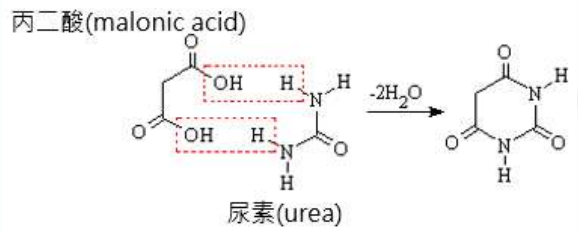
種類	機轉	特性	作用	備註
Barbital	$GABA_A$ agonist ● 小劑量：間接延長氯離子通道的「時間」★ ● 大劑量：直接	CYP450：耐藥性(代謝去活性速率改變)	● 鎮靜 ● 安眠 ● 麻醉 ● 死亡	短效 barbital
			● 抗痙攣 (抗癲癇) ● 抗焦慮	中效 barbital
			● 抗癲癇（局部、大發作、癲癇重積症）、小兒熱痙攣	長效 barbital
BZDs	● 間接增加氯離子通道的「頻率」★ ● 同時作用在 BZ1 & BZ2	---	● 麻醉 ● 鎮靜	--
			● 安眠	--
			● 抗痙攣	抗癲癇藥：diazepam
			● 抗焦慮	選擇 α2 subtype 短期使用會成癮 沒有耐受性
			● 肌肉鬆弛	增加脊髓內的突觸抑制
Z-drug	● 選擇性作用 BZ1	半衰期短：隔天不會嗜睡、不會戒斷	● 安眠	● 不改變睡眠結構
Buspiron	$5HT_{1A}$ agonist	1. CYP3A4 2. 停藥時無反彈性焦慮、無戒斷	● 抗焦慮	● 治廣泛性焦慮

四、Barbital

1. 作用機制
   - $GABA_A$ agonist
   - 直接延長 Cl^- 通道開啟時間（不同於 BZDs 增強 GABA）
   - 使神經細胞 過極化（hyperpolarization） → 中樞抑制
   - 高劑量下可不需 GABA 也能開通道 → 危險

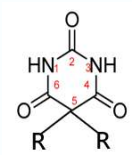
2. 結構決定代謝與作用時間（SAR＋Metabolism＋Duration）

   i. 合成：丙二酸 (malonic acid) 與尿素 (urea) 縮合



https://www.ch.ic.ac.uk/rzepa/mim/drugs/html/barbiturate.htm

   ii. SAR



https://www.mdpi.com/2673-401X/5/3/17

   - 5 位上需有兩個取代才有活性
   - 1&3 位脂溶性
   - 2 位硫取代

   脂溶性高：短效

   脂溶性低：長效

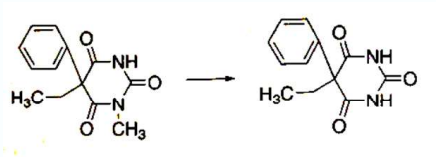
   iii. 代謝 (Metabolism)

表、Barbital 的結構-作用關係 (SAR)

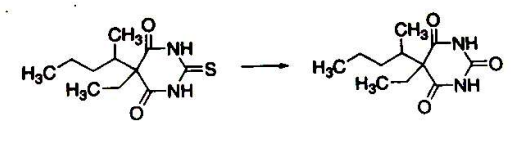
位置/結構變化	影響/說明	例子
1,3 位（氮上取代)	N-烷基取代 → 活性提升、作用時間延長（代謝慢）	Mephobarbital
2 位 O→S（硫取代）	活性增加，脂溶性↑，起效快，作用時間短	Thiopental（超短效）

5 位芳香烴 (苯環)	代謝慢，作用時間長★	Phenobarbital（長效）★
5 位直鏈烷基	易氧化代謝，作用時間短★	Pentobarbital（短效）★、Secobarbital★
增加脂溶性基團 (大支鏈、雙取代)	脂溶性高：起效快，作用短（因再分布 redistribution）	短效型或超短效型

- 1、3 位有烷基取代，如 N-dealkylation(N-脫烷基)。這種代謝比較慢，且排泄也慢，故一般為長效安眠劑，且容易產生蓄積作用。
  如 Mephobarbital

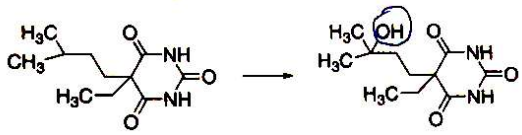


- 2 位為硫取代，代謝時需先脫硫，形成=O 取代
  如 Thopental 脫硫生成 Pentobarbital



- 5 取代為芳香烴 (含苯環)，因不易氧化，故作用時間長。
  如 phenobarbital

- 5 取代為直鏈烷烴，易氧化代謝，故作用時間短。
  如 Pentobarbital

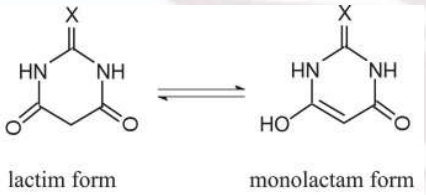


iv. 代表藥物

	作用時間	用途	特性	R1	R2	pKa
Barbituric acid	-	-	-	H	H	4.12
Phenobarbital	長	抗癲癇★、催眠	苯環、不易代謝	C2H5-	C6H5- 	7.29
Amobarbital	中	催眠	中脂溶性	C2H5-	(CH3)2CHCH2CH2-	7.9
Pentobarbital	短	催眠、手術前鎮靜	直鏈、易代謝	C2H5-	CH3(CH2)2CHCH(CH3)-	8.0
Secobarbital	短			CH2=CHCH2-	CH3(CH2)2CH(CH3)-	7.7
Thiopental	超短	全身麻醉(IV) ★	高脂溶、再分布快	C2H5-	CH3(CH2)2CH3CH-	7.6

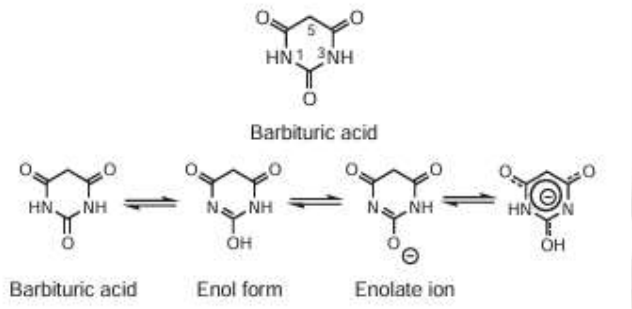
3. 酸鹼性（pKa）與解毒（尿液鹼化）

- lactim-lactine 互變異構物



Lactim-lactam tautomerization in barbiturates

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002228602031810X



- Barbituric acid 是 巴比妥類（Barbiturates）核心結構，屬於弱酸性分子。
- 在 生理 pH（7.4）下呈離子態，因此 無法穿越血腦障壁（BBB）產生藥效。

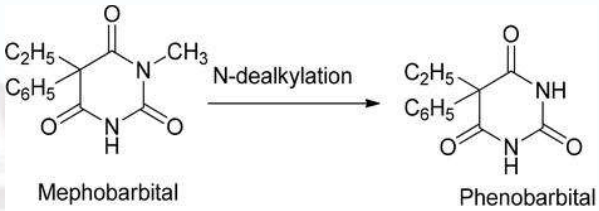
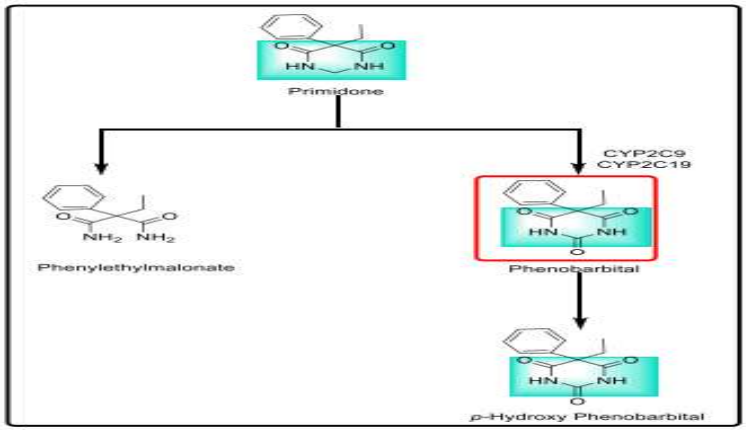
- 給予 NaHCO3，以鹼化尿液，會讓 Barbiturate 以離子態排泄增加，加速腎臟排除，常用於 巴比妥類中毒的處理。★

4. 交互作用

作用	影響
加強中樞抑制	酒精、reserpine、抗精神病藥、抗組織胺、三環抗憂鬱
誘導 CYP450	Phenytoin、warfarin
誘導粒線體酵素	禁忌：間歇性紫質沉澱的病人

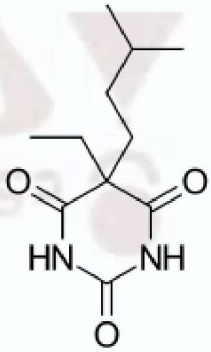
5. 藥品各論

i. 長效

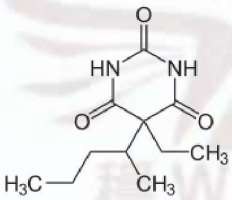
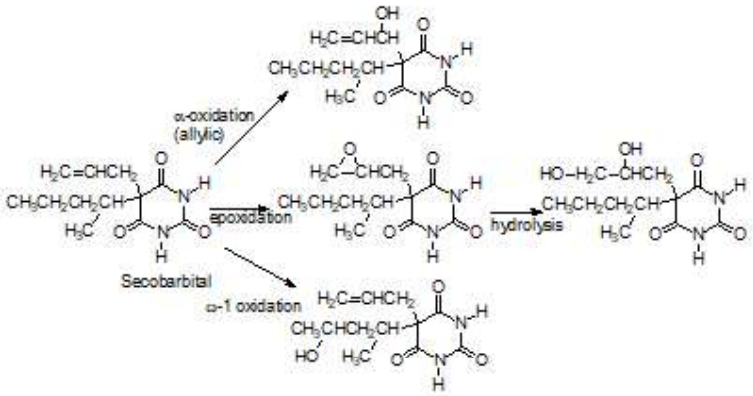
Phenobarbital	
代謝	 https://www.intechopen.com/chapters/88053  https://www.sciencedirect.com/topics/chemistry/phenylethylmalonamide ●結構 ureide 衍生物 有烯醇基(enolic-OH)而呈弱酸性，可形成水溶性鈉鹽 ●代謝 C5 在肝臟烴化形成無活性的 para-hydorxyphenlethyl-barbiturate
適應症	大發作（tonic-clonic）★ 部分性癲癇（partial）
作用時間	onset 慢 (1 小時) Duration 長 (10~16 小時)
副作用	嗜睡、認知↓ 呼吸抑制（過量致命） 高成癮、戒斷危險（癲癇、死亡）

交互作用	CYP3A4、CYP2C9、CYP1A2 強誘導劑★ 增加 Warfarin、Digoxin、口服避孕藥 等代謝

ii. 中效

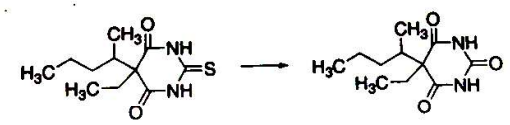
Amobarbital	Amytal® 青發
代謝	 https://en.wikipedia.org/wiki/Amobarbital

iii. 短效

Pentobarbital	
代謝	 https://zh.wikipedia.org/zh-tw/%E6%88%8A%E5%B7%B4%E6%AF%94%E5%A6%A5
Secobarbital	Seconal® 紅中
代謝	

	https://en.wikipedia.org/wiki/Secobarbital 丙烯基(allyl group)在體內會將碳碳雙鍵(C=C)氧化代謝(olefin oxidation)形成 allylic oxide (epoxide)

iv. 極短效

Thiopental	Phentothal®
代謝	 代謝：Thiopental 會先發生 脫硫反應，轉換成 Pentobarbital 臨床：靜脈全身麻醉

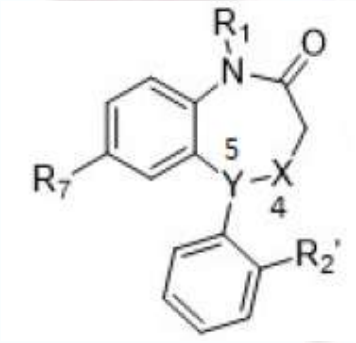
五、BZDs 總論

1. 作用機制

   $GABA_A$ receptor 的正向異位調節劑

   間接接打開氯離子通道 (增加通道開啟的頻率)，使細胞過極化。

2. SAR



表、BZD 的結構-作用關係 (SAR)

位置/結構	構效關係（SAR）重點/效果說明	代表藥物
1 位 (R1)	取代 短鏈烷基（如 methyl）→ 活性上升 ★	Flurazepam (1-methyl)
Imidazole Ring	pH < 3 開環、增加水溶性	Midazolam ★、Loprazolam、Alprazolam、Adinazolam
2 位 (X, Y)	需 C=O（羰基），穩定藥效的必要結構 ★	Diazepam, Lorazepam
2 位、7 位 拉電子基	拉電子基（如 Cl、NO_2）導入 → 活性上升 ★ 若為 OH → 活性下降	Diazepam (7-Cl)
3 位	加 OH → 短效、代謝快，提升水溶性，適合老人 ★	Lorazepam (3-OH)、, Oxazepam
4,5 位	雙鍵 (C=C) 穩定活性 imine (C=N)：Clobazam、Clonazepam	Clobazam, Clonazepam (C=N)
7-OH	活性下降（因極性增加、難過 BBB）	Temazepam (7-OH)
2'位 (R2')	芳基 (Phenyl) 必需，是藥效基礎	Diazepam, Clonazepam
2'位 (R2') 上取代基	導入鹵素（如 Cl、F）→ 脂溶性↑，CNS 滲透↑，鎮靜效果↑ ★	Clonazepam (2'-Cl), Flunitrazepam (2'-F)