

# 第三章

## 药物效应动力学

# 【目标要求】

1. 掌握副作用、效能、效价强度、治疗指数、安全范围、激动剂、拮抗剂（竞争性和非竞争性）、 $pD_2$ 、 $pA_2$ 、药物作用的选择性的定义，药物的作用机制。
2. 熟悉不良反应的类型、 $LD_{50}$ 、 $ED_{50}$ 、受体、配体的概念，药物与受体结合力和内在活性，药物与受体结合作用的特点。
3. 了解药物的基本作用、受体的类型、第二信使的种类、受体的调节。

药效学是研究药物对机体的作用及作用机制，作用强度与剂量之间的关系以及临床适应症等。

## 第一节 药物作用与药理效应

### 一、药物作用与基本表现概述

## （一）药物作用与药理效应的概念

1. 药物作用：是指药物与机体细胞间的初始作用，是动因，是分子反应机制。
2. 药物效应（宏观）：是药物引起机体器官原有机能的改变，指药物作用的结果。

二者稍有区别。如阿托品对眼的作用是阻断M-R，而其效应则是扩瞳。

# 药物作用与药理效应

肾上腺素  $\longrightarrow$  血压上升

肾上腺素激动血管平滑肌 $\alpha$ 受体（作用）



血管平滑肌收缩



血压上升（效应）

## (二) 药物作用的主要类型

### A.按药物作用部位分：

1. 局部作用：药物被吸收入血液前在用药部位直接产生作用。

2. 吸收作用：药物被吸收

## B.按用药目的分：

1. 对因治疗（治本）：消除致病因子，如P-G治疗脑膜炎。
2. 对症治疗（治标）：减轻或消除疾病症状，如吗啡镇痛，阿斯匹林解热。

## 原发作用和继发作用

C.从药物作用先后分:

原发（直接）作用：指药物被吸收后对机体首先产生的作用。

继发（间接）作用：通过神经反射或体液调节机制引起远隔器官功能改变。



### (三) 药物的作用性质

- (1) 调节功能：调整机体原有生理生化功能水平  
兴奋（亢进）/ 抑制（麻痹）
- (2) 抗病原体及抗肿瘤：杀灭或抑制病原体和抑瘤，达到治疗目的作用。
- (3) 补充不足（补充治疗）：补充机体某些物质如维生素、激素、微量元素的不足。

## 二、药物作用的特异性、选择性和两重性

### (一) 药物作用的特异性 (specificity)

通过化学反应而产生的药理效应具有专一性，专一性主要取决于药物的化学结构。如ISO、AD、NA与 $\alpha$ 、 $\beta$ -R结合，而对其他受体影响不大。

## (二) 药物作用的选择性 (selectivity) :

多数药物在适当剂量时，只对少数器官或组织发生明显作用，而对其他器官或组织的作用较小或不发生作用。

选择性高的药物大多药理活性较强，使用针对性强；

### 特点：

选择性低的药物，应用时针对性差，不良反应较多，但作用范围广。

## 产生原因：

- (1) 药物的化构、机体（包括病原体）的组织结构的差异，如P-G；
- (2) 组织器官生化功能不同；
- (3) 药物在体内的分布（与组织器官的亲合力）的差异，如碘；
- (4) 组织器官对药物的敏感性。

# 药物作用选择性的意义

- 药物分类的基础
- 临床选药的依据
- 药物开发研究的方向

### (三) 药物作用的两重性—

## 防治作用与不良反应

### 1、防治作用：

凡符合用药目的并产生防治效果的作用

**预防作用：** 提前用药以防止疾病或症状发生的作用。

**治疗作用：** 药物针对治疗疾病的需要所发生的作用。

## ①对因治疗（治本）：消除致病因子

青霉素用于脑膜炎，目的在于消灭脑膜炎双球菌。

## ②对症治疗（治标）：减轻或消除疾病症状

阿司匹林用于发热，只能解除症状，不能消除病因。

## 2、药物的不良反应

- 历史上严重药物不良反应事件：

- 1877年—氯仿麻醉意外致死

1937年美国使用乙二醇作磺胺药的溶剂造成100多人死亡

1959年—反应停事件

1960年—氯碘喹所致的亚急性脊髓视N炎

- 我国于1989年成立国家药品不良反应监测中心，制订了相应法规，如新药药理、毒理研究指南等。



## (1) 不良反应的种类

不符合用药目的，并为病人带来不适或痛苦的反应，称之不良反应。

药源性疾病：

是由于药物所引起的、较严重、较难恢复的不良反应。如GM引起的N性耳聋。

不良反应包括：副反应、毒性反应、变态反应、后遗效应、继发反应、特异质反应、“三致”反应、药物依赖性等。

## A 副作用（副反应）（side reaction）：

药物在常用量（治疗量）下发生的与治疗目的无关的反应。随着用药目的的不同，副作用与防治作用在一定条件下可互相转化。

**特点：药物固有的作用，可预料，难避免。**

**产生的原因：药物的选择性低，作用范围广。**

## B 毒性反应 (toxic reaction)

指用药时间过长、用药剂量过大而引起的机体损害性反应。包括急性毒性和慢性毒性，致癌、致畸、致突变三致反应也属于慢性毒性反应范畴。

**特点：**反应比副作用大，对人体健康危害大，**可预料、可避免。**

**产生原因：**用药剂量过大或用药时间过长。

## C 变态反应（allergic reaction）（过敏反应）

指少数有过敏体质的病人对某些药物产生的病理性免疫反应，无法预知，与药使用剂量及疗程无关。用药理拮抗剂解救无效。

产生原因：药物本身或其代谢物、药剂中杂质、或自然界中类似物，作为抗原或半抗原刺激机体产生抗体，当再次用药时，形成抗原抗体复合物，导致机体组织损伤、功能紊乱的反应，也称过敏反应。

## 特点:

- (1) 反应与药物原有效应无关;
- (2) 反应性质、严重度差异很大, 与剂量和给药途径无关;
- (3) 停药后反应逐渐消失, 再用时可能再发;
- (4) 临床用药前常做皮肤过敏试验, 但仍有少数假阳性或假阴性反应。

**D 后遗效应 (residual effect) :**

是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。如巴比妥类。

**E 继发反应 (secondary reaction) :**

由于药物的治疗作用所引起的不良反应，又称治疗矛盾，如四环素引起的菌群交替症。

## F 特异质反应 (idiosyncrasy) :

指少数特特异质病人对某些药物特别敏感，产生作用性质可能与常人不同的损害性反应，如G-6-PD缺乏。

反应程度与剂量成正比。



## G 药物依赖性 (drug dependence) :

包括躯体性和精神性 (即习惯性及成瘾性), 都有主观需要连续用药的愿望。

(a) 习惯性: 由于停药引起的主观上不适的感觉, 精神上渴望再次连续用药。

(b) 成瘾性: 指使用麻醉药品如吗啡后, 产生欣快感, 停药后出现严重戒断症状 (生理功能紊乱)。

按国际禁毒公约规定，依赖性药物分类：

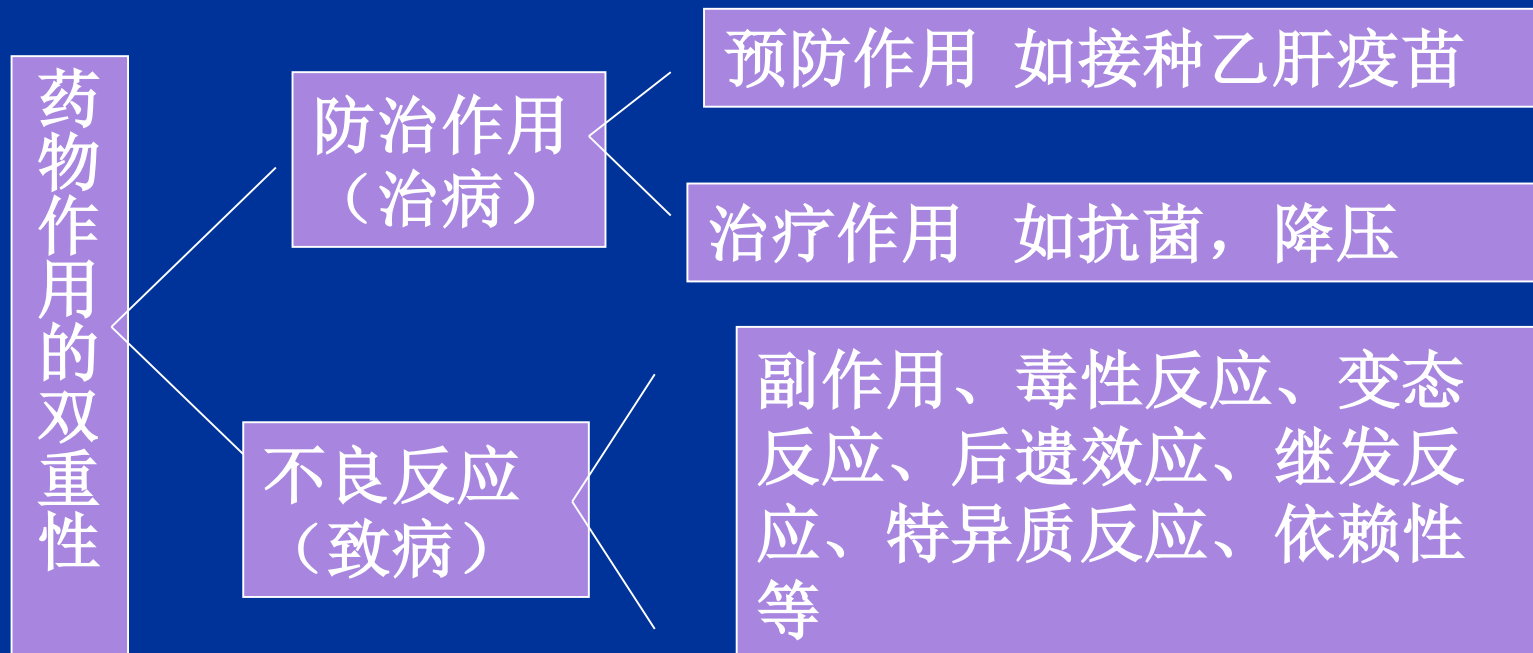
麻醉药品：如吗啡、大麻等

可产生生理依赖性。

精神药品：如镇静催眠药、中兴药、  
致幻药等

其他：烟草、酒精等可产生心理依赖性。

# 小 结



## 第二节 药物量效关系

### 一、量效关系

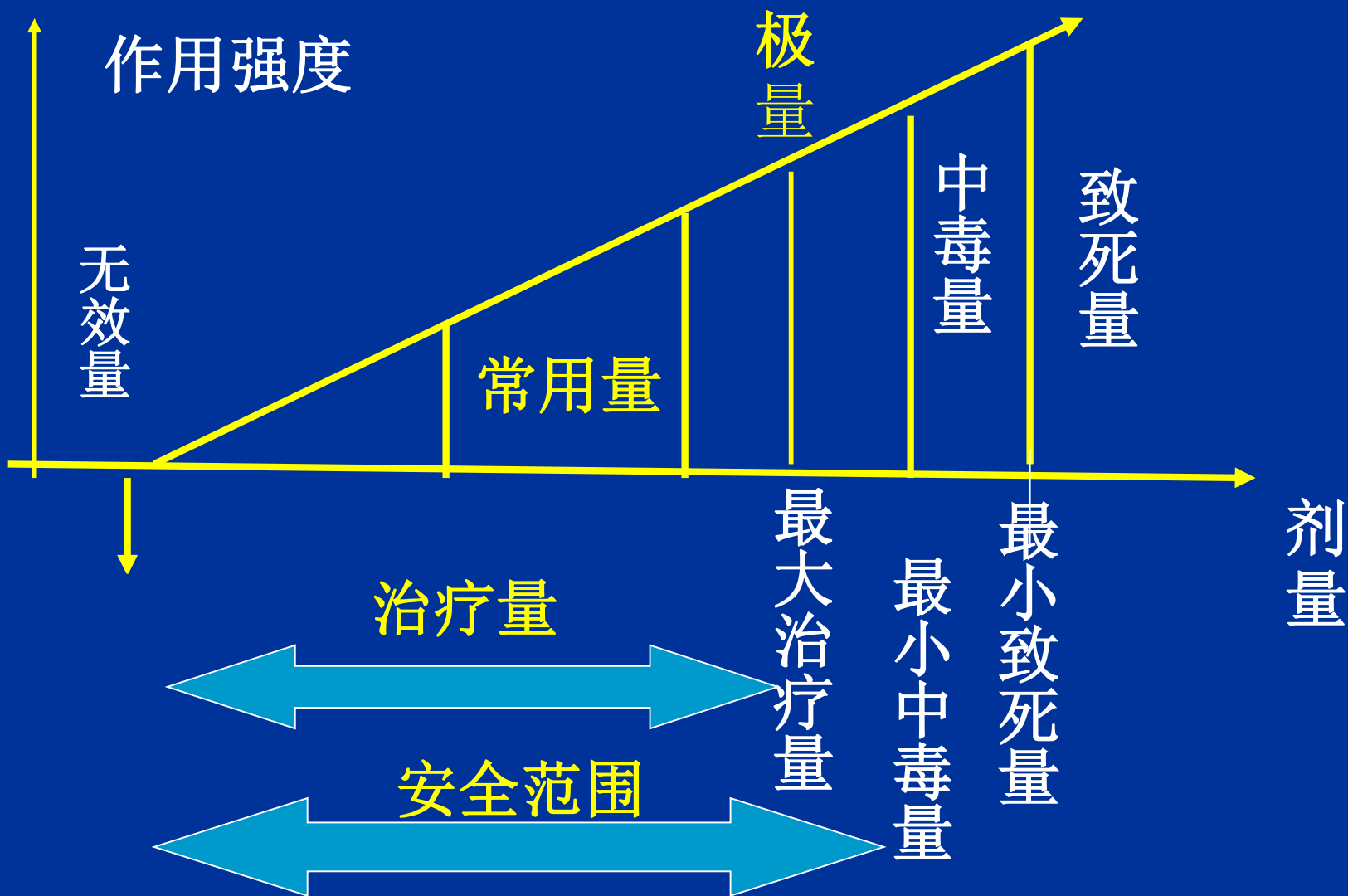
药理效应与剂量在一定范围内成正比关系。

#### (一) 药物剂量

1. 无效量：不出现效应的剂量。
2. 最小有效量（阈剂量）：刚引起效应的剂量。



3. 最大有效量（maximal effective dose）：药物产生最大效应所需使用的剂量。
4. 极量（maximum dose）：国家药典规定对某些药物允许使用的最高剂量。
5. 治疗量（常用量）：比阈剂量大，比极量小的剂量。
6. 最小中毒量：刚引起中毒的剂量。
7. 致死量（lethal dose）：导致死亡的剂量。

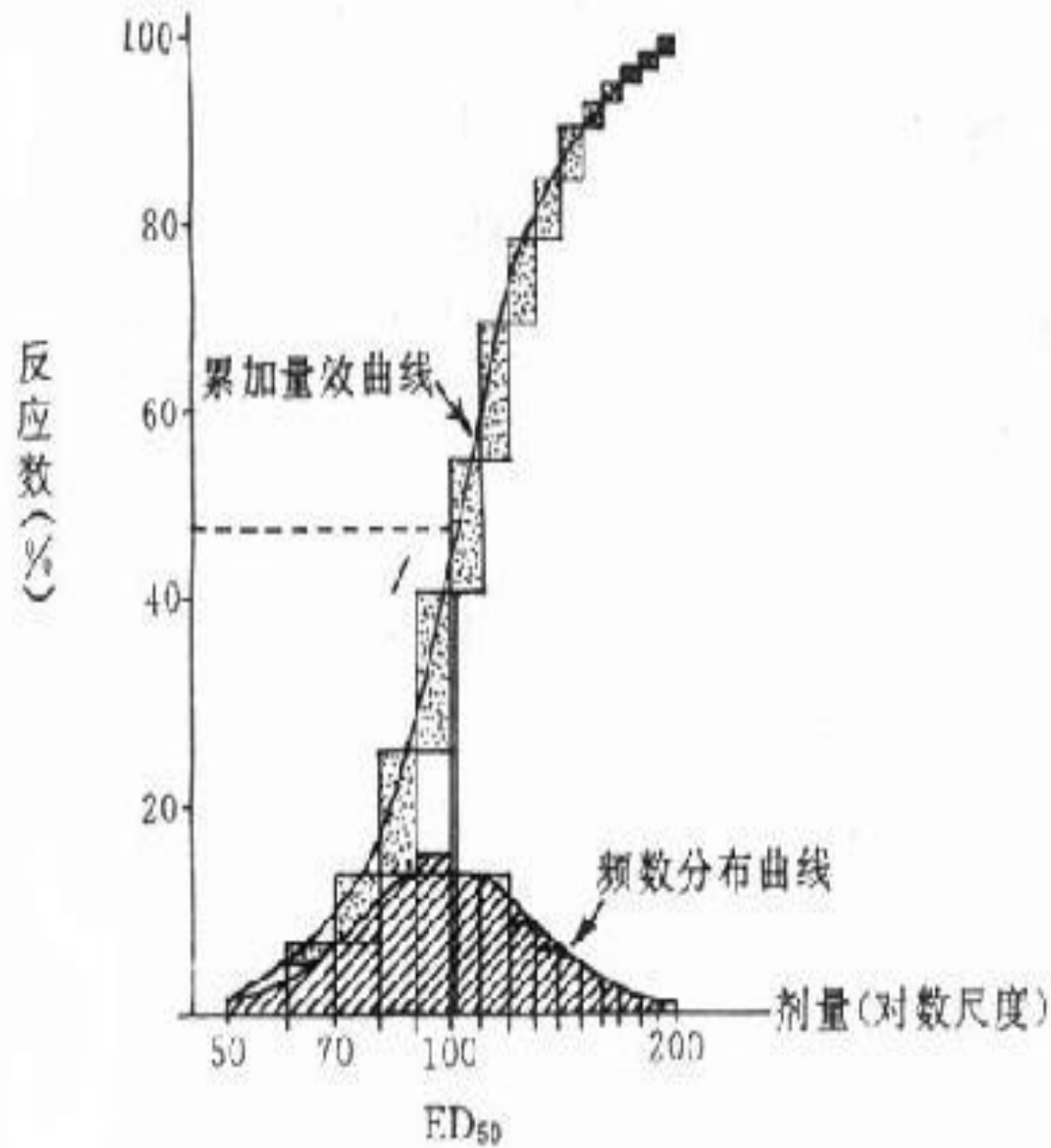


**(二) 量效曲线：**以药物浓度为横坐标，药效为纵坐标作图所得的曲线。表示药效随剂量的变化而变化的规律。

**量反应：**药理效应强弱是连续增减的量变。用具体数量或最大反应的百分率表示。

**质反应：**药理效应只能用全或无，阴性或阳性表示。必需用多个动物或多个实验标本以阳性率表示。

# 质反应量效关系曲线



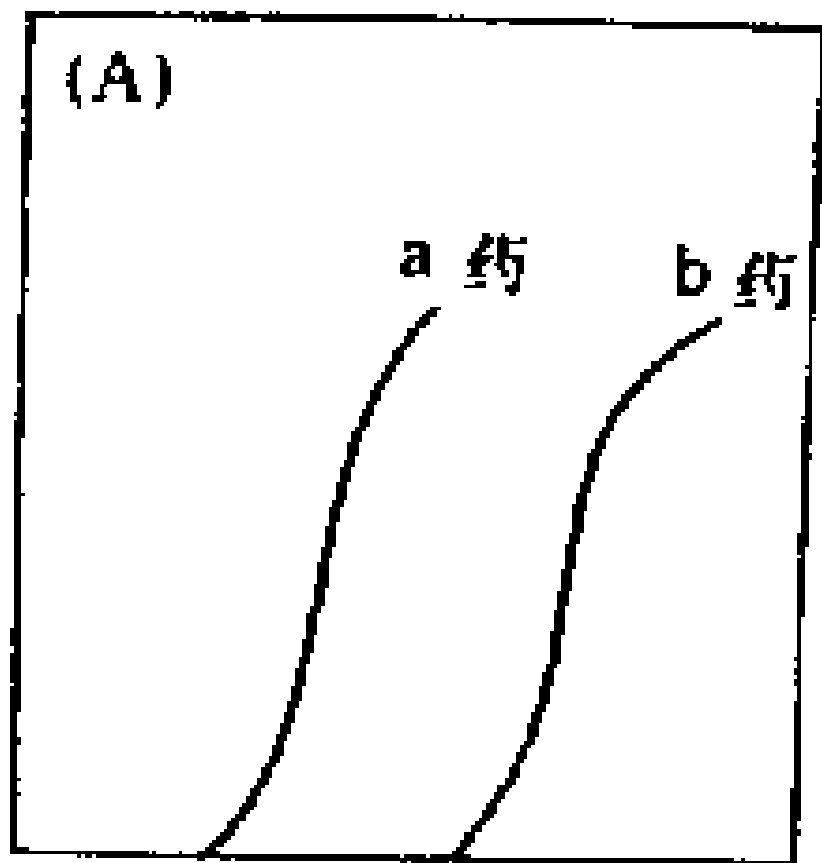


(1) 强度（效价）：药物产生一定效应所需要的剂量。剂量与效价成反比。

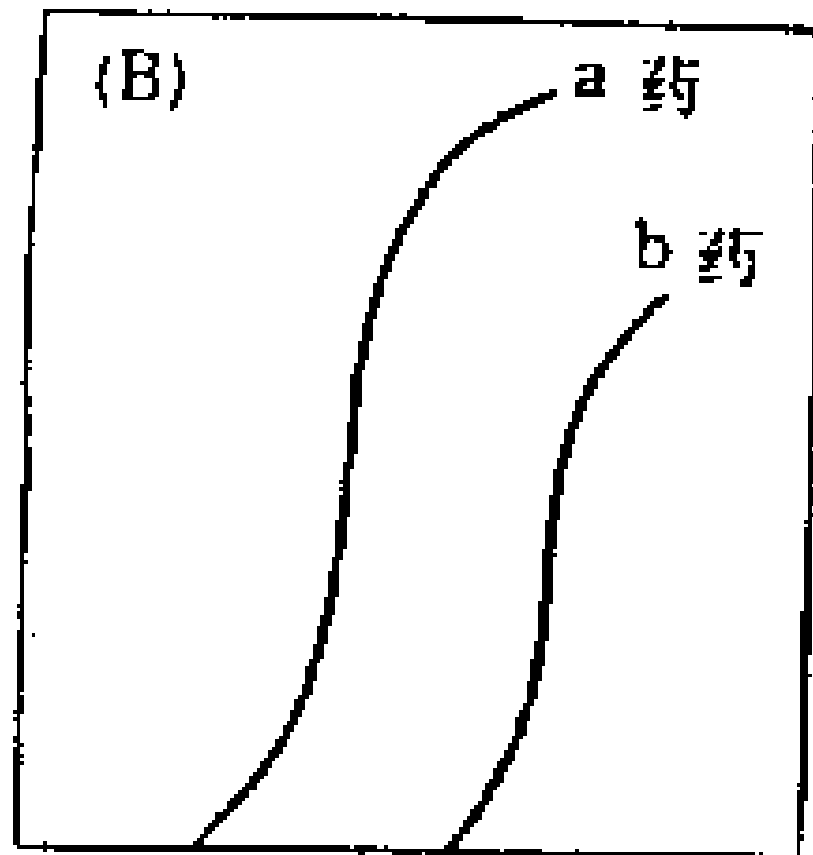
(2) 效能：指药物产生最大效应的能力。此时增加剂量，效应不再增强。

强度高的药物，用量小，而效能大的药物疗效较好，各有特点。一般来讲药物的效能更为重要。

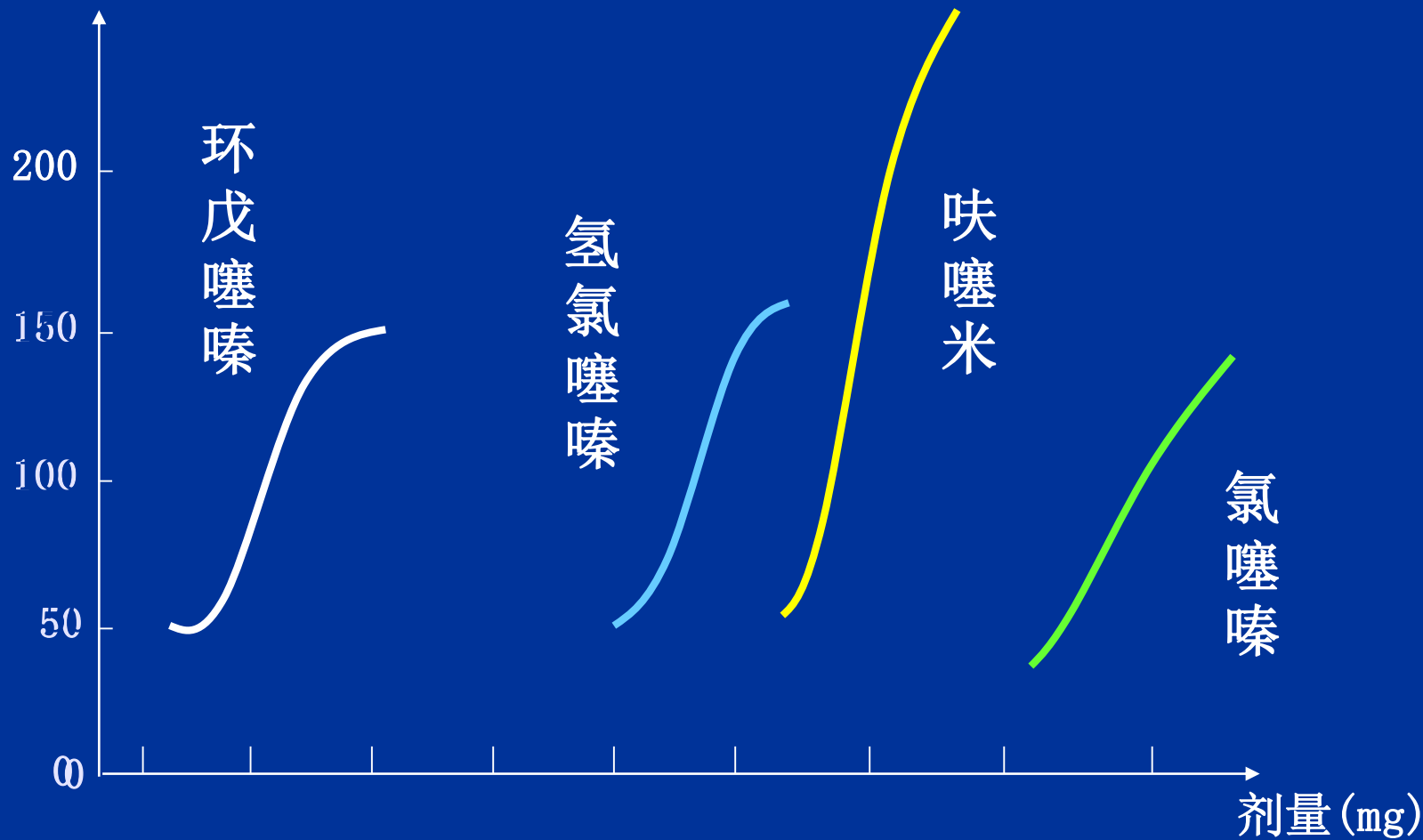
效应



对数剂量



对数剂量



利尿药的作用强度及效能比较

(3) 半数效应浓度或剂量 ( $ED_{50}$ ) :  
反映药物的作用强度。

▽半数有效量 ( $ED_{50}$ ) : 使全部实验动物  
半数产生有效的作用所需的剂量。

▽半数中毒量 ( $TD_{50}$ ) : 使全部实验动物  
有一半中毒所需的剂量。

▽半数致死量 ( $LD_{50}$ ) : 使全部实验动物  
有一半死亡所需的剂量。

(4) 治疗指数 (TI) :  $TI = LD_{50}/ED_{50}$ 。

表示药物安全性的指标。此数值越大，表示有效剂量与中毒剂量（或致死剂量）间距离越大，越安全。

(5) 安全指数 (SI) :  $LD_5/ED_{95}$ 的比值。

(6) 安全范围：是指最小有效量和中毒量之间的距离。

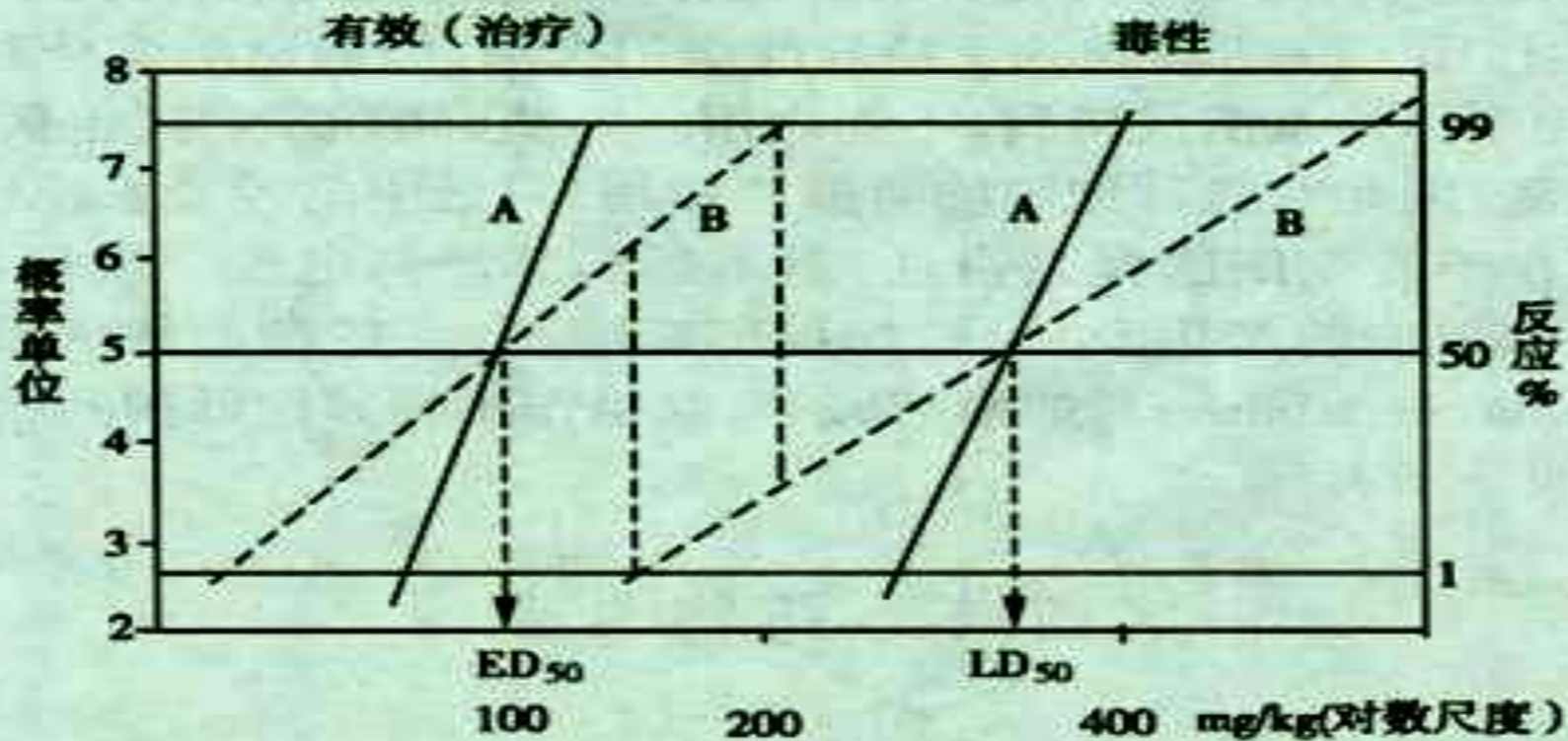


图 2-4 药物 A 和药物 B 的效应和毒性的量效曲线二药  $ED_{50}$ 、 $LD_{50}$  相等, 但毒性不等, B 药的毒性大于 A 药

治疗指数用来评价药物的安全性，治疗指数大的药物相对较治疗指数少的药物安全性大，但治疗指数仅适合于治疗效应和致死效应量效曲线相平行的药物。

# 第三节 药物作用机制

- 非特异性作用
- 参与或干扰细胞代谢
- 影响核酸代谢
- 对酶的影响
- 作用于细胞膜的离子通道
- 影响生理物质转运
- 影响免疫机制
- 受体

# 非特异性作用

(1)改变细胞周围环境的理化性质；

(2)改变蛋白质性质用于体外杀菌和防腐的  
药物；

(3)螯合作用；

(4)改变细胞膜通透性



## 理化反应

化学反应：抗酸药中和胃酸以治疗溃疡病。二巯基丙醇络合汞、砷等重金属离子而解毒。甘露醇提高血浆渗透压而产生组织脱水作用等。

## 影响代谢

抗癌药通过干扰细胞DNA或RNA代谢过程；还有磺胺类、喹诺酮类，干扰细胞核酸代谢过程。

## 影响核酸代谢

许多抗癌药是通过干扰癌细胞DNA或RNA代谢过程而发挥疗效的。许多抗生素（包括喹诺酮类）也是作用于细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应的，这将在有关章节详述。

## 影响酶的活性

抑制：如新斯的明竞争性抑制AChE；奥美拉唑不可逆性抑制胃粘膜H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶（抑制胃酸分泌）。

激活：如尿激酶激活血浆溶纤酶原；

增加：如苯巴比妥诱导肝微粒体酶；

复活：如碘解磷定能使AChE复活。

## 影响离子通道

硝苯地平等钙拮抗剂，阻钙离子内流，缓解脑血管痉挛。

## 影响生理物质转运

如利尿药抑制肾小管 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+-\text{H}^+$ 交换而发挥排钠利尿作用。

## 影响免疫

免疫增强药：如丙种球蛋白；免疫抑制药：如环孢霉素。

# 第四节 药物与受体

## 一、受体的概念

### (一) 受体 (receptor)

能与配体特异性结合并能传递信息和引起效应的大分子物质（主要为糖蛋白或脂蛋白，也可以是核酸或酶的一部分）。

## （二）受点：

受体某个部位的构象具有高度选择性，能正确识别并特异地结合某些立体特异性配体，这种特异的结合部位称为受点。

## （三）配体（ligand）：

能与受体特异性结合的物质称配体。是指内源性递质、激素、自身活性物质或结构特异的药物。

## 二、受体特性

(1) 特异性

药物能准确识别并与其相应的受体结合，产生特定的生理效应。

(2) 敏感性

受体分子只占细胞的极微小部分，而D-R复合物能够激活一系列生物放大系统，应用微量的药物即能引起高度生理活性。

(3) 饱和性

受体数目有限，且在体内有特定的分布点，药物与受体结合可达到饱和。

(4) 可逆性

药物与受体的结合与解离处于动态平衡状态，药物解离后仍是其原形。

(5) 变异性

同一受体可分布在不同组织器官，且兴奋时产生不同的效应。

### 三、受体与药物结合（受体动力学）

多数药物与受体上的受点结合是通过分子间的吸引力（范德华力、离子键、氢键）形成药物受体复合物。受体与药物结合引起生理效应，必须具备两个条件—亲和力和内在活性。

（一）**亲和力**：指药物与受体结合的能力。

$pD_2$ （亲和力指数） =  $-\log KD$ （ $KD$ ：解离常数）

$KD$ 越大，亲和力越低



## (二) 内在活性 (intrinsic activity, 效应力, $\alpha$ )

指药物与受体结合引起受体激活产生生物效应的能力。是药物本身内在固有的药理活性。

内在活性是药物最大效应或作用性质的决定因素。

$$0 \leq \alpha \leq 100\%, \quad E/E_{\max} = \alpha[AR]/[RT]$$

# 占领学说 (occupation theory)

受体只有与药物结合才能被激活并产生效应，而效应的强度与被占领受体的数量成正比，药物与受体的相互作用是可逆的；被占领的受体数目增多时，药物效应增强，当全部受体被占领时，出现最大效应 ( $E_{max}$ )。

与受体结合的药物，根据其结合后产生的反应，可分为三种类型：

(1) **激动剂**（兴奋药）：既有较强的亲和力，又有较强的内在活性药物。

(2) 部分激动药：既有较强的亲和力，内在活性弱的药物。具有激动药和拮抗药双重特性。

(3) **拮抗剂**（阻滞药）：有较强的亲和力，而无内在活性药物。

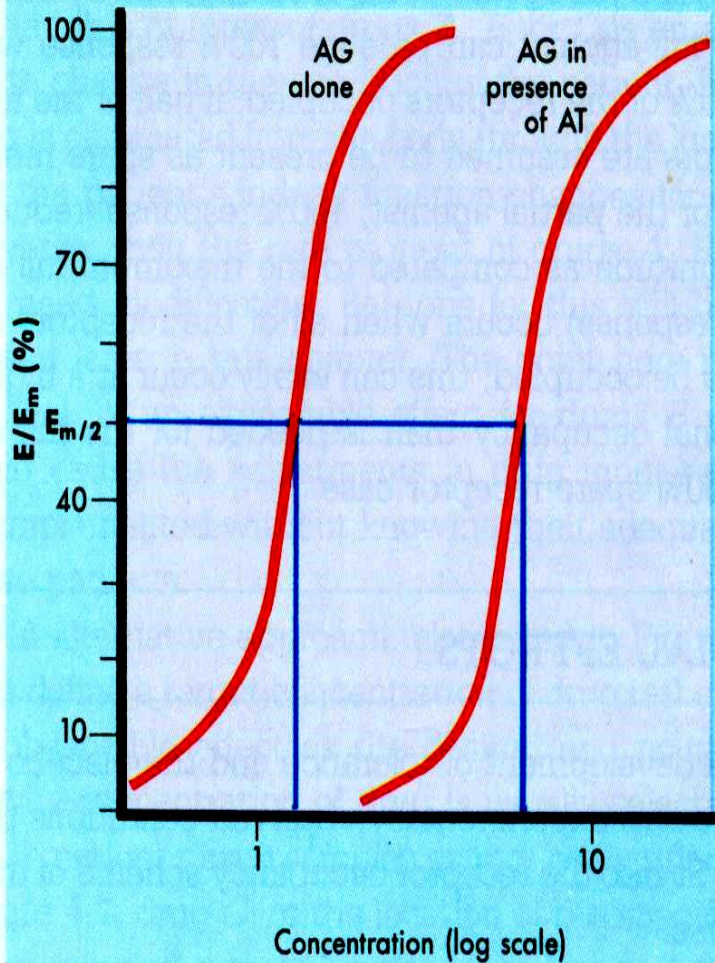
① **竞争性拮抗药**：

可与激动药竞争相同受体，其结合是可逆的。使激动药亲和力降低，不影响内在活性。故量效曲线平行右移，最大效能不变。

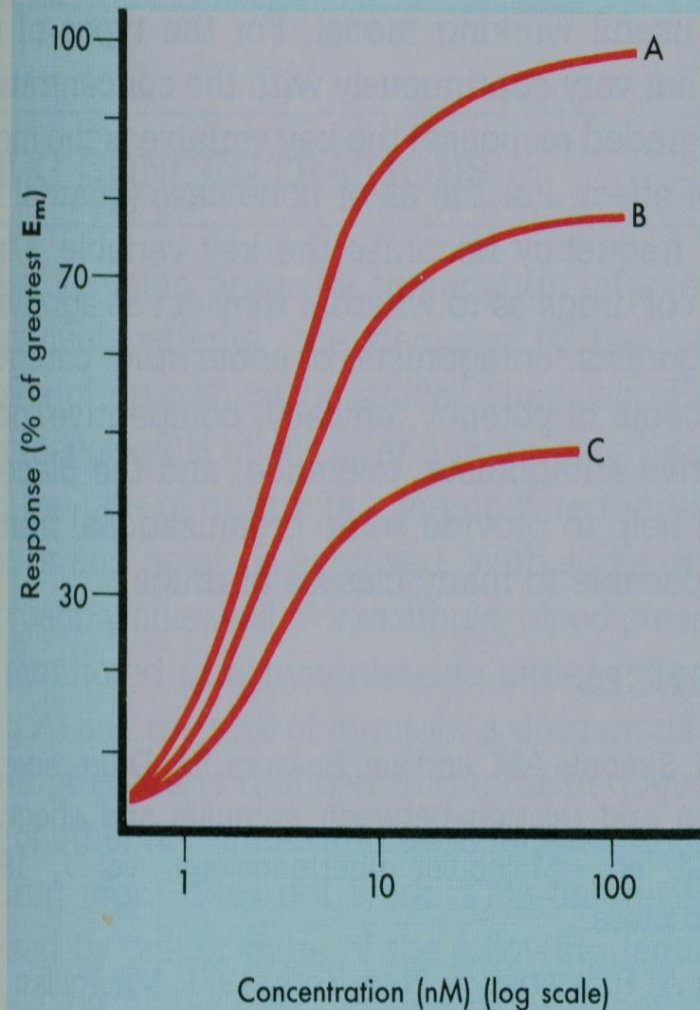
$pA_2$ 是**拮抗参数**(antagonism parameter)：当有一定浓度的拮抗药存在时，激动剂增加到2倍时才能达到原来效应，此时拮抗药浓度的负对数即拮抗参数。

## ② 非竞争性拮抗药：

与激动药并用，激动药的亲和力和内在活性均下降。故量效曲线右移，最大效能降低。其结合是多不可逆。



**FIGURE 3-6** Competitive antagonism, where both the agonist (AG) and the antagonist (AT) compete to bind reversibly to the same subtype receptor sites.



**FIGURE 3-5** Series of agonists that vary in efficacy ( $E_m$ ) at essentially constant potency. Drug A is the most efficacious and drug C the least. Concentrations are arbitrary but in therapeutic plasma concentration range for many drugs.

## 四、受体调节

指受体与配体作用，使受体的数目和亲和力发生变化。是维持机体内环境稳定的重要因素。有两种类型：

## 1. 受体脱敏（受体的下调）：

指长期使用激动药，组织或细胞对激动药的敏感性和反应性下降的现象。如哮喘病人用Adr，产生耐受性。

## 2. 受体增敏（受体的上调）：

指长期使用拮抗药，组织或细胞对激动药的敏感性和反应性升高的现象。如长期使用 $\beta$ -R拮抗药普萘洛尔，诱发高血压。



## 五、跨膜信息传递的受体类型

生物活性物质与受体结合后-受体构象变化-引起信息转导过程。

根据受体蛋白结构、信号转导过程、效应性质、受体位置等特点，可以把受体的跨膜信息传递机制分为下列五类：

# 1、配体门控离子通道受体

由配体结合部位及离子通道两部分组成。如N-胆碱受体、GABA-R、甘氨酸受体等。R兴奋时离子通道开放，C膜去极化，产生效应。

## 2、G-蛋白（GPr）偶联受体

是由一大类通过G蛋白介导其生物效应的膜受体组成。

多数神经递质及多肽激素类的受体需要Gpr的介导其细胞作用，如生物胺、激素及N递质等R（AD、Ach和5-HT等）。GPr分Gs、Gi，可激活AC、磷脂酶C（PLC）及调节Ca<sup>2+</sup>、K<sup>+</sup>通道。

### 3、酪氨酸激酶受体

是一种跨膜糖蛋白。当该受体被激动后，能促进酪氨酸激酶残基的磷酸化，激活细胞内蛋白激酶，增加蛋白合成，产生细胞的生长分化等效应。如：胰岛素样生长因子、血小板生长因子等的受体。

### 4、细胞内受体

指甾体激素受体与亲脂性的激素等结合，形成复合物，通过调节基因的表达产生作用。

## 5、细胞因子受体

由细胞外和细胞内两部分形成双分子聚合体，当与适当的配体结合以后，可参与特异性基因调节过程，如白细胞介素受体。

## 六、细胞内信号传导

多数信息转导需要第一信使、第二信使及第三信使的转导。

1、第一信使：指多肽类H、N递质、细胞因子等，能与特异性R结合，调节细胞功能。

2、第二信使：R与药物或配体结合后，细胞内第二信息增强，分化、整合并传递给效应器才能发挥效应。

## (1) cAMP

ATP  $\xrightarrow{AC}$  cAMP  $\xrightarrow{PDE}$  5'-AMP

$\beta$ 、 $D_1$ 、 $H_2$ 受体激动药，通过 $G_s$ 作用  $\rightarrow$  AC  
活化  $\rightarrow$  cAMP  $\uparrow$ ；

$\alpha$ 、 $D_2$ 、ACh受体激动药，通过 $G_i$ 作用  $\rightarrow$   
AC抑制  $\rightarrow$  cAMP  $\downarrow$

## (2) cGMP

GTP  $\xrightarrow{GC}$  cGMP

心肌抑制、血管扩张、肠腺分泌

### (3) 肌醇磷脂

$\alpha_1$ 、 $H_1$ 、5-TH、M受体兴奋→腺体分泌，血小板聚集，NC活化，细胞生长、代谢、分化， $Ca^{2+}$ 释放。

### (4) $Ca^{2+}$ :

对细胞功能有重要的调节作用。如肌肉收缩，腺体分泌，血管缩舒、心脏兴奋、WBC、BPC活化等。

细胞内 $Ca^{2+}$ 的来源：一是从胞外内流，二是胞内肌浆网的钙池释放。前者受膜电位、G蛋白等调控，后者受 $IP_3$ （1、4、5三磷酸肌醇）作用而释放。



### 3、第三信使

指细胞核内外信息传递的物质，如生长因子，细胞因子。参与基因调控、细胞增殖与分化、肿瘤的形成等过程。