

第三章

药物效应动力学



第三章 药物效应动力学PPT

学习目标

1. 掌握 药物的基本作用、药物作用的两重性、受体理论与作用于受体的药物分类。
2. 熟悉 药物的量效关系、作用机制类型。
3. 了解 药物作用的规律、药物作用的信号转导。

药物效应动力学（pharmacodynamics）是研究药物对机体（含病原体）的作用及其作用机制的科学。其主要的任务是阐明药物的作用及其机制。

第一节 | 药物的作用

一、药物的基本作用与药物作用的规律

药物作用（drug action）是指药物与机体组织细胞间的初始作用，即药物与机体靶位如受体、酶等分子之间的相互作用；**药理效应**（pharmacological effect）是指药物的初始作用，通过一系列复杂的信号转导过程，所引起的机体组织器官和系统在功能或（和）形态上的变化，是机体对药物反应的表现。如去甲肾上腺素作用于血管内皮细胞膜上的 α_1 受体并激动该受体是其作用，因为受体的激活，引起了血管平滑肌的收缩，血压上升，则为其药理效应。显然药物作用是动因，药理效应是结果，故常相互通用，但当二者并用时，应体现先后关系。

（一）药物的基本作用

一般认为疾病状态是机体的生理生化功能失调而引起的，往往表现为功能状态的低下或是功能状态的过强。用药后在药物作用下，使机体原有功能提高或增强称之为兴奋，功能降低或减弱称之为抑制。药物的药理效应实际上是引起了机体组织器官和系统原有功能水平的改变，所以药物的基本作用即兴奋作用和抑制作用。

1. **兴奋作用（excitation）** 兴奋作用是指凡能使机体原有功能提高或增强的作用，如异丙肾上腺素有加快心率作用；咖啡因提高中枢兴奋性产生消除瞌睡、振奋精神的作用。
2. **抑制作用（inhibition）** 抑制作用是指凡能使机体原有功能降低或减弱的作用，

如普萘洛尔有减慢心率的作用；地西洋降低中枢兴奋性，有镇静、催眠作用。

（二）药物作用的规律

1. 直接作用与间接作用 药物的直接作用（direct action）是指药物直接对它所接触的器官、组织、细胞所产生的作用。间接作用（indirect action）是指药物直接作用后引起的进一步作用。如强心苷类药物地高辛，作用于心脏，加强心肌收缩力为直接作用，由于心功能改善，肾血流量增多，产生尿量增加的作用为间接作用。

2. 局部作用与全身作用 局部作用（local action）是指药物无须吸收而在用药部位发挥的直接作用。如碘伏用于局部皮肤的消毒作用；口服硫酸镁后在肠道不易吸收而产生的利胆作用、导泻作用。全身作用（general action）是指药物被吸收入血后分布到机体各组织部位而产生的作用，如舌下含服硝酸甘油后产生的抗心绞痛作用。

3. 药物的特异性和选择性 药物的作用具有特异性（specificity）。多数药物发挥作用是通过与作用部位的靶位结合后产生的，这种结合取决于药物与靶点的化学结构的匹配，这种对应关系的专一性决定了药物的作用具有特异性；药物作用具有选择性（selectivity）是指在全身用药情况下，药物对机体不同组织器官系统作用的有无或作用强弱的差异。药物的选择性高，作用范围窄，不良反应也少；药物选择性低，作用范围广，临床应用多，不良反应也多。有时药物作用特异性强不一定引起选择性高的药理效应。如阿托品特异性地阻断M胆碱受体，但其药理效应选择性并不高，对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经系统都有影响。

二、药物作用的两重性

一般情况下，由于药物自身的特性所致，药物作用的多样性及其用药目的不同，决定了药物的治疗作用（therapeutic effect）和不良反应（adverse reaction）并存，即药物作用的两重性。

（一）药物的治疗作用

药物产生的凡是符合用药目的具有防治疾病效果的作用称为治疗作用。根据治疗目的和效果不同，治疗作用可分为对因治疗和对症治疗。

1. 对因治疗（etioloical treatment）或称治本 用药目的在于消除原发致病因子，彻底治愈疾病的治疗称为对因治疗。例如应用青霉素消除体内致病菌，用于大叶性肺炎治疗；应用特异性解毒药二巯丙醇络合金属或类金属离子，用于砷、汞等金属和类金属中毒解救等。

2. 对症治疗（symptomatic treatment）或称治标 用药目的在于改善症状，或挽救患者生命的治疗称为对症治疗。如解热镇痛药降低高热患者的体温；抗高血压药控制患者的血压。对症治疗虽然不能根除病因，则可以解除患者的痛苦、维持生命指征、赢得对因

治疗时间，与对因治疗两者相得益彰。而由于临床上有许多疾病的病因暂时尚未明确或缺乏特效治疗药物，经常需要采用对症治疗，有的疾病甚至需要终生对症治疗。对临床某些危急重症如休克、惊厥、心力衰竭、脑水肿等的紧急处理多属对症治疗。因此，在临床工作中需要根据患者的病因、病情，按照“急则治其标，缓则治其本，标本俱急，标本同治”的原则，选择对症治疗或对因治疗，或者对因治疗和对症治疗同时进行。

（二）药物的不良反应

凡不符合用药目的并给患者带来不适甚至痛苦的药物反应称为不良反应，如副反应、毒性反应、变态反应等。药物不良反应的种类较多，多数是药物作用的延伸，并且常常可以预知，但不一定都能避免，甚至出现少数较严重的不良反应。如果不良反应难以恢复，多因药物引起的人体器官、组织等功能或结构损害，并出现临床症状与体征的疾病，称为药源性疾病（drug induced disease）。例如庆大霉素引起的神经性耳聋，胼屈嗪引起的红斑狼疮等。

1. 副反应（side reaction） 又称副作用，是药物所固有的，是指在治疗剂量时出现的与治疗作用同时发生的与治疗目的无关的作用。这是由于有的药物作用的选择性低，影响多个组织器官，当某一作用被选作治疗作用时，其他作用就成为副反应。例如阿托品用于解除胃肠道痉挛时，会引起口干、心悸、便秘等副反应。副反应常常难以避免，但是一般比较轻微，多为功能性的变化，停药后可较快恢复。

2. 毒性反应（toxic reaction） 毒性反应是指用药剂量过大或用药时间过久时发生的对机体组织器官的危害性反应，比较严重，甚至可危及生命，但是常常可以预知，也是应该避免发生的不良反应。药物的毒性反应包括急性毒性和慢性毒性两种。急性毒性一般发生较快，多损害循环、呼吸和神经系统功能；而慢性毒性一般发生较缓，多损害肝、肾、骨髓、内分泌等器官功能。**致癌（carcinogenesis）、致畸胎（teratogenesis）、致突变（mutagenesis）**一般称之为**三致反应**，是药物的特殊毒性，也属于慢性毒性范畴。因此，在临床上如果要想通过增加剂量或延长疗程来增加疗效或达到治疗目的是有限度的，过量用药对患者十分有害。

3. 变态反应（allergic reaction） 变态反应是指少数人对某些药物产生的病理性免疫反应。这种反应只发生在少数过敏体质的患者中，与该药的作用、使用剂量及疗程无关，即是很小剂量也可发生严重反应。变态反应通常分为四种类型，即Ⅰ型（过敏反应hypersensitive reaction）、Ⅱ型（溶细胞反应cytotoxic reaction）、Ⅲ型（免疫复合物反应immune complex reaction）及Ⅳ型（迟发型变态反应delayed reaction）。临床表现因人因药各异，其反应严重程度差异很大，可以出现从Ⅰ型到Ⅳ型的变态反应；从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制，从肝肾功能损害至过敏性休克等。一个患者可能只有一种症状，也可能同时出现多种症状。停药后反应逐渐消失，再用时有可能再次发作。药物之所以引起变态反应，是因为有的药物为蛋白质，本身就具有免疫原性；而大多数情况下药物或其代谢产物，甚至药物制剂中的杂质都是半抗原，它们与机体内源性蛋白结合后形成抗原，经过

1~2周的致敏过程产生抗体,当再次与成为抗原或半抗原的药物接触时而发生反应。预防变态反应的办法之一是在临床用药前须问病史,先做皮肤过敏试验,但仍有少数假阳性或假阴性反应,因此在临床上应引起高度重视。

4. 后遗效应 (residual effect) 后遗效应是指停药后血药浓度已降至最低有效浓度(阈浓度)以下时还残存的生物效应。后遗效应可以是短暂而轻微的,如服用镇静催眠药苯巴比妥次日清晨的宿醉现象;也可以是较长而严重的,如长期大剂量应用糖皮质激素,停药后肾上腺皮质功能低下常常数月内难以恢复。

5. 回跃反应 (rebound reaction) 与停药反应 (withdrawal reaction) 二者相似又有区别。回跃反应又称反跳现象是指长期用药治疗过程中突然停药后原有疾病或症状加剧。例如在长期使用糖皮质激素类药物时,减量过快或突然停药,可使原发疾病复发或加重,应恢复糖皮质激素类药继续治疗并常需加大剂量,等待疾病控制稳定后再慢慢减量;又如长期服用降压药物,突然停药后次日血压的急剧回升,需要继续用药及时控制血压。**停药反应**多指长期应用某些药物治疗过程中突然停药后往往出现与原发疾病无关的反应。如长期大剂量使用糖皮质激素类药时,减量过快或突然停药,出现肾上腺皮质功能减退样症状甚至发生肾上腺皮质危象,需及时抢救。

6. 继发反应 (secondary reaction) 继发反应是指药物的治疗作用直接引起的不良后果。如长期服用广谱抗生素后,肠内一些敏感的细菌被抑制或杀灭,使肠道菌群的共生平衡状态遭到破坏,而一些不敏感的细菌或(和)真菌,如耐药葡萄球菌、白色念珠菌等大量繁殖,导致葡萄球菌性肠炎或白色念珠菌病等。

7. 耐受性 (tolerance) 耐受性一般是指连续多次用药后,机体对药物的反应性降低,需要增加剂量才能保持原有疗效。如长期使用地西洋,患者对本药的敏感性降低,药物疗效减弱;**快速耐受性 (tachyphylaxis)**是指连续多次用药后,在很短时间内产生的耐受现象。如麻黄碱连续应用所产生的疗效减弱现象。停药一定时间后,机体对药物的反应性可重新恢复到原有水平。

8. 药物依赖性 (drug dependence) 药物依赖性是指患者连续使用某些药物以后,产生一种不可停药的渴求现象。根据其对人体产生的依赖和危害程度可分为两类,即心理依赖性 (psychological dependence) 和生理依赖性 (physiological dependence)。

(1) 心理依赖性:又称精神依赖性 (psychic dependence) 或习惯性 (habituation),是指使用某些药物以后可产生快乐满足等感觉,并在精神上形成周期性不间断使用的欲望。其特点是一旦中断使用,不产生明显的戒断症状,可出现身体多处不舒服的感觉,但可以自制。其原因可能只是一种心理渴求,是主观精神上的渴望,机体无生理生化改变。如应用地西洋、苯巴比妥等药物产生的依赖性。

(2) 生理依赖性:又称躯体依赖性 (physical dependence) 或成瘾性 (addiction),是指中枢神经系统对长期使用的药物所产生的一种身体适应状态。一旦停药,将发生一系列生理功能紊乱,称为**戒断综合征 (withdrawal syndrome)**。如应用吗啡、可待因等产生的依赖性。

作用于中枢的药物如镇静药、催眠药、抗焦虑药、抗抑郁药、镇痛药、中枢兴奋药和其他能产生精神作用的药物都可能引起依赖性。阿片生物碱类药物如吗啡、可待因、哌替啶等引起依赖性而导致药物滥用已成为严重的社会问题。绝大多数有依赖性药物同时兼有心理依赖性和生理依赖性。

第二节 药物作用机制

药物作用的机制（mechanism of action）是研究药物如何作用和怎样产生作用的问题。大多数药物产生的药理作用都是药物与机体的生物大分子间相互作用的结果。主要可概括为两种途径，即受体途径和非受体途径。

一、受体途径

（一）受体的概念与特性

受体（receptor）是一种大分子物质（主要为糖蛋白或脂蛋白，也可以是核酸或酶的一个组成部分），存在于机体组织器官的细胞膜、细胞质或细胞核中。自从英国生理学家 Langley 1878 年提出受体学说一百多年后，受体已不再是一个空泛笼统的概念，而是已被证实为客观存在的实体，且受体的种类繁多，其作用机制也多已被阐明。受体可由一个或多个亚基或亚单位（subunit）组成。在受体结构中，能与配体（ligand）特异性结合的部位叫作结合位点或**受点**（receptor site）。受体能识别和传递信息，当与体内的神经递质、激素、自身活性物质或体外的药物等**配体**结合后，便能触发特定的第二信使等信息传导系统，引发特定的生理生化效应。一般情况下，每种受体在体内都有相应的内源性配体（endogenous ligand），而外源性的药物常是化学结构与内源性的配体相似的物质。**受体的特性**：①**灵敏性**（sensitivity），大多数配体在浓度极低的情况下就可以与受体产生较强的药理效应；②**特异性**（specificity），特定的配体只能与特定结构的受体结合，才能产生药理效应；③**饱和性**（saturability），在细胞膜、细胞质或细胞核中的受体数目是有限的，故高浓度的配体的结合具有饱和性；④**多样性**（multiple variation），许多分布于不同细胞的同一受体会存在各种亚型，因此使用对受体及受体亚型选择性不同的药物可以产生不同的药理作用；⑤**可逆性**（reversibility），配体与受体结合后可以解离，解离后的化学结构没有任何改变；⑥**可调节性**（regulation），受体的反应性和数量可受机体生理变化和配体的影响，因此受体的数目可以向上调节（up-regulation）或向下调节（down-regulation）。

（二）受体的类型

根据受体蛋白结构、信息转导过程、效应性质、受体位置等特点不同，把受体分为下列四类：



药物作用与受体

1. 含离子通道型受体 离子通道受体按生理功能分类,可分为配体门控离子通道受体和电压门控离子通道受体。这一类受体常存在于快速反应细胞的细胞膜上,结构上常由单一肽链反复4次穿透细胞膜而形成1个亚单位,并由4~5个亚单位形成穿透细胞膜的离子通道。受体激动时离子通道开放,细胞外离子进入细胞,使细胞膜去极化或超极化,从而引起兴奋或抑制效应。例如 N_M 型胆碱受体就是由 2α 、 β 、 γ 、 δ 5个亚单位组成的钠离子通道(图3-1A),在两个 α 亚单位上各有一个乙酰胆碱结合点,当与乙酰胆碱结合后,钠离子通道开放,细胞外钠离子内流,细胞膜去极化,肌肉收缩。这一过程在若干毫秒内完成(钠离子通道开放时间仅1ms)。主要的离子通道型受体有钠离子通道: N_2 、5-HT₃受体;氯离子通道: $GABA_A$ 、甘氨酸受体;钙离子通道:NMDA(N-methyl-D-aspartic acid)型谷氨酸受体;钠、钾离子通道:非NMDA型谷氨酸受体。

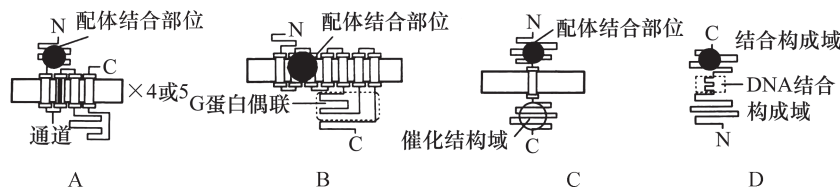


图3-1 受体的类型

A. 离子通道类型; B. G蛋白偶联类型; C. 酪氨酸激酶相联类型; D. 细胞内受体

N: 肽链氨基末端; C: 肽链羧基末端

2. G蛋白偶联受体 这一类受体数量最多。数十种神经递质及激素的受体都需要G蛋白转导至细胞内的第二信使,最后产生生理效应。例如肾上腺素、多巴胺、5-羟色胺、乙酰胆碱、阿片类、嘌呤类、前列腺素以及一些多肽激素等的受体都是G蛋白偶联受体。这些受体的结构非常相似,常为单一肽链形成7个 α 螺旋来回穿透细胞膜,其N端在细胞外,C端在细胞内。不同受体两端肽链氨基酸组成差异很大,因而能识别配体及转导不同的信息。细胞内部有G蛋白结合区(图3-1B);G蛋白(G-protein)是鸟苷酸结合调节蛋白的简称,存在于细胞膜内侧,由三个亚单位组成。主要有两类:其中一类为兴奋性G蛋白(G_s),能激活腺苷酸环化酶(AC);另一类为抑制性G蛋白(G_i),能抑制AC。G蛋白还能介导心房钠尿肽及一氧化氮(NO)对鸟苷酸环化酶(GC)的激活作用。此外G蛋白对磷脂酶C、磷脂酶 A_2 和 Ca^{2+} 、 K^+ 离子通道等有重要调节作用。一种受体能激活多个G蛋白,一个G蛋白可以转导多个信息,调节细胞的许多功能。

3. 含有酪氨酸激酶活性的受体 这类细胞膜上的受体由三个部分组成(图3-1C),在细胞外有一段能与配体结合的区域,中段穿透细胞膜,细胞内段有酪氨酸激酶活性。当配体与受体结合后,受体能促进酪氨酸残基的自我磷酸化而增强酶的活性,再对细胞内其他底物产生作用,促进其酪氨酸磷酸化,激活细胞内蛋白激酶,从而增加脱氧核糖核酸(deoxyribo nucleic acid, DNA)及核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)合成,加速蛋白合成,产生细胞生长分化等效应。这类受体包括与胰岛素、胰岛素样生长因子、表皮生长因子、

血小板生长因子及某些淋巴因子（lymphokines）等结合的受体。

4. 细胞内受体 甾体激素受体存在于细胞质内，与相应甾体激素类结合形成复合物后，暴露于DNA的结合区段，进入细胞核能识别特异DNA碱基区段并与之结合，增加转录并促进活性蛋白质的合成（图3-1D）。甲状腺素受体也属此类，功能大致相同。这两种受体触发的细胞效应很慢，常需数小时。

（三）药物与受体相互作用的学说

1. 占领学说（occupation theory） 此学说认为：药物对受体具有“亲和力”，受体只有与配体（药物）结合才能被激活，从而产生生理效应，其效应的强弱与药物占领受体的数量成正比，当受体全部被占领时，则产生药物的最大效应。但此学说不能解释有些药物能与受体结合却不能产生激动效应的现象。因此有学者对占领学说进行了修改，引入了内在活性（intrinsic activity）的概念，即药物与受体结合产生效应的能力称为内在活性，内在活性的大小可用系数 α 来表示，其值介于0~1。完全激动药的 α 值为1，部分激动药的 α 值则介于0~1，完全拮抗药的 α 值为0。

2. 速率学说（rate theory） 此学说认为：药物所产生的药理效应并不取决于药物占领受体的数量多少，而是取决于药物分子与受体结合与解离的速率，即药物分子在单位时间内与受体接触（结合-解离）的频率。完全激动药的结合与解离速率大，部分激动药的结合与解离速率较小，拮抗药的结合与解离速率最小。

3. 二态模型学说（two-state model theory） 此学说认为，机体内的受体存在两种状态，即激活态（active conformation R^* ）和静息态（resting conformation, R ）。体内的 R^* 和 R 处于动态平衡，并可相互转变。药物进入机体后可以选择性与其结合，其选择性取决于药物对静息态和激活态受体亲和力的大小。激动药（agonist）能与激活态受体结合并产生药理效应，同时促进静息态向激活态转变；而拮抗药（antagonist）能与静息态受体结合，同时促进激活态受体向静息态受体转变。当两者同时进入机体时，则产生竞争性抑制现象，其结果取决于 R^* -激动药复合物与 R -拮抗药复合物的比例大小。如果后者浓度较高，则激动药的药理效应将被阻断或减弱。而部分激动药对两种受体均有不同程度的亲和力，因而其不但可以引起微弱的激动效应，亦能阻断激动药的部分药理效应。

应该指出的是，受体学说都是以实验室的研究工作为基础而提出的，经过实践的检验并逐步完善。但是每一种受体学说都是从不同的角度来解释药物与受体之间相互作用的规律，适用于药物与受体间的某些相互作用方式，都有一定局限性，还不能解释所有的药物作用。因而受体学说并不是一成不变的，总是在不断发展变化的，如近年来又有学者提出了三态模型学说（three state model theory）和G蛋白偶联受体的复合模型等，也能从一定角度解释药物与受体的相互作用规律。

（四）作用于受体的药物分类

一般认为，药物与受体相互作用的前提是药物必须具有与受体的亲和力，而要产生药

理效应则必须要有内在活性。作用于受体的药物分为受体激动药和受体拮抗药。

1. 激动药 (agonist) 根据内在活性系数 α 值的大小,可将激动药分为完全激动药和部分激动药。**完全激动药 (full agonist)**是指对受体既有较强的亲和力又有很强的内在活性($\alpha=1$)(图3-2),因而能有效激活受体,产生激动效应的药物。如吗啡为阿片受体完全激动药。**部分激动药 (partial agonist)**是指对其特异性受体有较强的亲和力但却只有较弱的内在活性(图3-2)($0<\alpha<1$)的药物。部分激动药单独应用时可产生激动效应,但是当它和完全激动药同时应用时却有对抗完全激动药的作用。如喷他佐辛是阿片受体的部分激动药,单独应用时有较强的镇痛作用,但与阿片受体完全激动药吗啡合用时,则明显减弱吗啡单用时的镇痛作用。

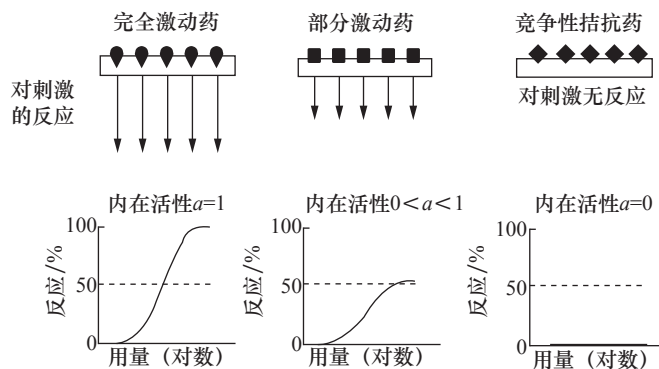


图3-2 药物的内在活性示意图

2. 拮抗药 (antagonist) 拮抗药是指有较强的亲和力而无内在活性(图3-2)($\alpha=0$)的药物。这些药物与受体结合后不能产生该受体激动的效应,却占据了受体而拮抗激动药或内源性活性物质激动该受体的作用。

拮抗药又可以分为竞争性拮抗药(competitive antagonist)和非竞争性拮抗药(noncompetitive antagonist)两大类,其鉴别的依据是拮抗药与受体结合后是否具有可逆性。竞争性拮抗药能与激动药竞争相同的受体,这种竞争性的结合是可逆的。因此,不管竞争性拮抗药的浓度有多大,只要通过增加激动药的浓度与竞争性拮抗药竞争相同的受体,最终都能夺回被竞争性拮抗药所占领的受体,从而达到激动药原来的最大效应(效能);当竞争性拮抗药的浓度逐渐增大时,激动药的量效曲线将平行右移,但是激动药的最大效应不变(图3-3A)。

竞争性拮抗药与受体的亲和力可以 pA_2 定量表示。在实验时,加入一定量的竞争性拮抗药,使加倍的激动药刚好达到原来未加入竞争性拮抗药时激动药的药理效应,此时竞争性拮抗药的摩尔浓度的负对数成为 pA_2 值。 pA_2 值是竞争性拮抗药与受体亲和力的定量表示, pA_2 值越大,表明竞争性拮抗药与受体的亲和力越大,其拮抗作用也越强。

非竞争性拮抗药与受体结合后是相对不可逆的,常常是难逆性的,原因是化学键以共价键结合或引起受体构型改变,从而导致受体的反应性下降,使激动药难以或不能与

受体结合。因此,即使增加激动药的浓度也不能和被占领的受体竞争性结合。随着非竞争性拮抗药浓度的增加,被占领的受体数量更多,再多的激动药加入也不能使激动药的量效曲线达到加入非竞争性拮抗药前的最大效应,使量效曲线逐渐下移,药物的效能减小(图3-3B)。

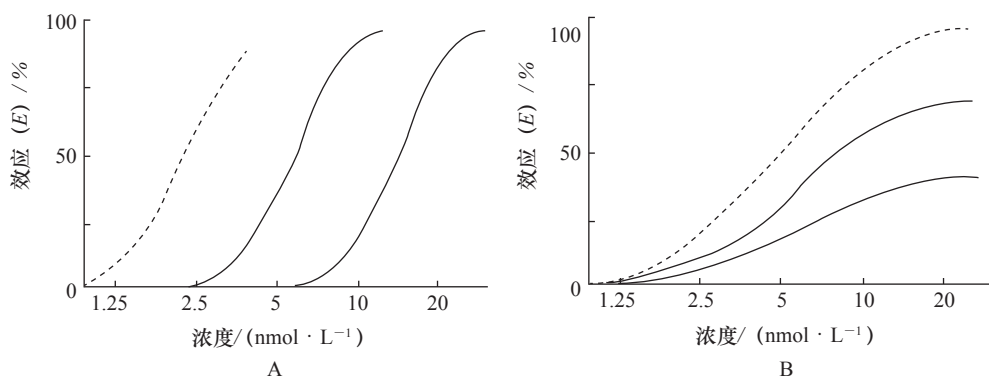


图3-3 不同受体拮抗药量效曲线示意图

A. 受体竞争性拮抗药量效曲线; B. 受体非竞争性拮抗药量效曲线

(五) 第二信使和细胞内信号转导

在细胞信息转导体系中,细胞膜及细胞膜上的某些特定结构如受体首先要接受细胞外的信使物质所传递的生物信息,这些细胞外的信使物质包括神经递质、多肽类激素、细胞因子和药物等**第一信使**(first messenger)物质。这些物质通过与受体特异结合、激活受体并改变受体的构象,将信号传导至细胞内的其他信使物质或效应器,从而完成信使物质经过细胞信号转导系统的传递过程,引起细胞的生理效应和调节细胞功能的作用。

受体在识别相应配体并特异与之结合后,需要细胞内**第二信使**(second messenger)将激活后的信息在细胞内增强、分化、整合并传递给下一级效应器。第二信使是细胞外信号与细胞内效应器之间必不可少的中介物质。目前发现的第二信使物质比较多,人类最早发现的第二信使是环磷腺苷(cAMP),现在知道还有许多其他物质参与细胞内信息转导,包括环磷酸鸟苷(cGMP)、肌醇磷脂(phosphatidylinositol)、钙离子等都是第二信使。这是一个非常复杂的系统,每一种第二信使物质在信号转导中都有特定的作用,是维持整个细胞体系功能完善的重要物质,但仍有很多问题尚有待进一步阐明。

在细胞的生物信号转导系统中,信号的传递过程十分复杂,但一般情况下是在一个信息物质(或分子)的作用下,通过激活一系列受体并改变构象或改变各种酶的活性,从而导致细胞内的生理生化反应,产生兴奋或抑制效应,最终改变细胞的功能和形态。在此过程中,细胞内有一套完整的机制,包括细胞外信号经过细胞质中的复杂的酶促反应所产生的第二信使物质逐渐放大,同时在细胞中迅速引起特定的生物效应,并及时终止由此而产生的生物效应,使细胞恢复静息状态。

（六）受体的调节

受体是存在于细胞膜、细胞质或细胞核中的大分子蛋白质，其数量、亲和力及效应经常受到各种生理、病理及药理因素的影响，因而经常通过代谢转换处于动态平衡状态，并非一成不变。

连续用药后药物效应递减是常见现象，一般称为耐受性（tolerance）、不应性（refractoriness）、快速耐受性（tachyphylaxis）等。由于受体原因而产生的耐受性称为受体脱敏（receptor desensitization）。胆碱能 N_A 受体在受激动药连续作用后若干秒内发生脱敏现象，这是由于受体蛋白构象改变，钠离子通道不再开放所致。 β 受体脱敏时不能激活AC是因为受体与G蛋白亲和力降低，或由于cAMP上升后引起磷酸二酯酶（PDE）负反馈增加所致。具有酪氨酸激酶活性的受体可被细胞内吞（endocytosis）而数目减少，这一现象称为受体数目的向下调节（down-regulation）。受体与不可逆拮抗药结合后，其后果等于失去部分受体，如被银环蛇咬伤中毒时，胆碱能 N_N 受体对激动药脱敏。与此相反，在连续应用拮抗药后受体数目会向上调节（up-regulation），反应敏化。例如长期应用 β 受体拮抗药后，由于受体向上调节，突然停药时会出现反跳反应。

二、非受体途径

1. 理化反应 药物通过简单的化学反应或物理作用，改变了体液的理化环境而产生药理效应。如应用甘露醇在血管内提高血浆渗透压而产生脱水作用，以治疗脑水肿；应用抗酸药氢氧化铝中和胃酸以治疗溃疡病。这些都是简单的理化反应。

2. 参与或干扰细胞代谢过程 临床应用的许多药物可以参与或干扰细胞的新陈代谢过程而产生药理效应。如补充机体的生命代谢物质以治疗相应缺乏症，如用铁盐治疗贫血、用胰岛素治疗糖尿病等。有些药物的化学结构与正常代谢物非常相似，可掺入代谢过程但不能产生正常代谢的生理反应，从而导致组织细胞功能的抑制或阻断代谢的后果，这类药物也称抗代谢药（antimetabolite）。例如药物5-氟尿嘧啶的结构与核酸分子中尿嘧啶相似，掺入肿瘤细胞的DNA及RNA中干扰核酸或蛋白质的合成而发挥抗肿瘤作用。

3. 影响体内生物活性物质的释放或激素的分泌 临床应用的许多药物可以影响机体内源性生物活性物质释放，如神经递质、激素等释放而产生药理效应。如麻黄碱促进去甲肾上腺素能神经末梢神经递质的释放，产生拟肾上腺素作用；甲苯磺丁脲促使胰岛素的释放，产生降血糖作用。

4. 激活或抑制机体内酶的活性 在机体内有许多种类的酶类，其分布极广，参与细胞内外众多的生理、生化和物质代谢活动，但又极易受多种因素的影响，常常是药物作用的主要靶点之一。有的药物能影响相应酶的活性而产生药理效应。如新斯的明竞争性抑制胆碱酯酶；奥美拉唑不可逆性抑制胃黏膜 H^+ ， K^+ -ATP酶（抑制胃酸分泌）；尿激酶激活血浆中纤溶酶原；氯解磷定能使被有机磷酸酯类抑制的胆碱酯酶复活等。

5. 影响细胞膜的离子通道 在机体的细胞膜上,有许多离子通道,控制 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Cl^- 等离子的跨膜转运,对维持细胞的兴奋性等各种功能有重要作用。有的药物可以直接干扰或阻断这些离子通道,从而影响细胞的生理生化功能而产生药理效应。如硝苯地平阻滞钙离子通道,减少 Ca^{2+} 的内流,引起血管扩张而降低血压;奎尼丁选择性阻滞心肌细胞膜上钠离子通道,减少 Na^+ 的内流,明显降低心肌细胞特别是浦肯野纤维的自律性和传导性,产生抗心律失常作用。

6. 影响核酸代谢 核酸(DNA及RNA)是控制机体遗传物质复制、蛋白质合成及细胞分裂增殖的生命物质。许多抗癌药物是通过干扰癌细胞DNA或RNA代谢过程而发挥疗效的。临床常用的许多抗菌药如利福平等利福霉素类、化学合成抗菌药喹诺酮类,则是通过影响细菌核酸代谢而发挥抑菌或杀菌效应的。

7. 影响机体免疫机制 除免疫血清及疫苗外,部分药物可以通过影响机体免疫机制而发挥疗效。如免疫增强药胸腺素可诱导T细胞分化成熟,还可调节成熟T细胞的多种功能,从而调节胸腺依赖性免疫应答反应。免疫抑制药环孢素则抑制T细胞的增殖与分化,用于抑制器官移植后的排斥反应和自身免疫性疾病等治疗。

8. 非特异性作用 有些药物并无选择性特异性作用机制,如消毒防腐药对蛋白质的变性作用,因此只能用于体外杀菌或防腐,不能内用。有些药物可对细胞膜脂质结构产生一定的影响,因此对各种细胞均有抑制作用,只是中枢神经系统比较敏感,如麻醉药(包括乙醇)、催眠药等。也有些药物可改变细胞膜的兴奋性,但不影响其静息电位。膜稳定药(membrane stabilizer)能阻止动作电位的产生及传导,如局部麻醉药、某些抗心律失常药等;反之,称为膜易变药(membrane labilizer),如藜芦碱等。二者都是特异性低的药物。

第三节 药物剂量与效应的关系

在一定范围内,药理效应的强弱与其剂量大小呈一定关系,这就是药物的剂量-效应关系,即**量效关系**(dose-effect relationship)。而在实际运用中,由于药理效应与血药浓度的关系非常密切,故在药理学研究中又常用浓度-效应关系(concentration-effect relationship)来表示量效关系。通过对量效关系的分析,可了解药物剂量(或浓度)产生相应效应的规律,有助于阐明药物作用的性质,并为临床应用安全有效剂量、制定合理的给药方案提供可靠的依据。

量效曲线(dose effect curve):以药物效应强度为纵坐标,药物剂量或浓度为横坐标作图,绘制的曲线即量效曲线。药物所产生的效应按性质可分为两类:一类是量反应(quantitative response),是指药理效应可以计量的,即可用连续性数量值表示的反应,如心率、血压、血糖浓度、尿钠排出量等;另一类是质反应(qualitative response),是指药物的效应不能计量,仅有质的差别,只有“阳性”或“阴性”以及“全”或“无”之分,如存活与死亡,有效与无效等,常用阳性反应的频数或阳性反应率表示。

由于效应（量反应或质反应）的表达不同，量效曲线又可分为量反应量效曲线和质反应量效曲线。

1. 量反应的量效曲线 以效应强度为纵坐标，以剂量或浓度为横坐标作图，可获得一先陡后平曲线（图3-4A）。为使量效规律更加直观，将横坐标的剂量转变成对数值，则曲线成为近对称的S形（图3-4B）。对量反应的量效曲线进行分析，可以获得以下几个特征性的变量。

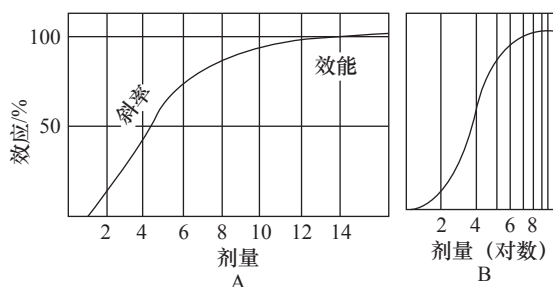


图3-4 药物的量反应量效曲线

(1) 最小有效量（minimum effective dose）或称阈剂量（threshold dose）是指产生药理效应的最小剂量或最小药物浓度。

(2) 效能（efficacy）是指药物所能产生的最大效应（maximal effect, $E_{\max}$ ）。随着药物剂量或浓度的增加，效应也相应增加，当效应增强到最大程度后，虽再增加药物剂量或浓度，但其效应不再增强。这时的药物效应称为药物的最大效应，在量反应中称为效能，它一定程度反映药物内在活性的大小。

(3) 效价强度（potency）是指药物达到一定效应时所需要的剂量。能引起同等效应的药物，其效价强度不一定相同。一般同类药物，能引起同等效应的剂量称“等效剂量”，等效剂量大者，效价强度小，等效剂量小者，效价强度大，它一定程度反映药物与受体的亲和力大小。

如图3-5所示，环戊甲噻嗪、氢氯噻嗪和呋塞米都是利尿药，三药的等效剂量分别

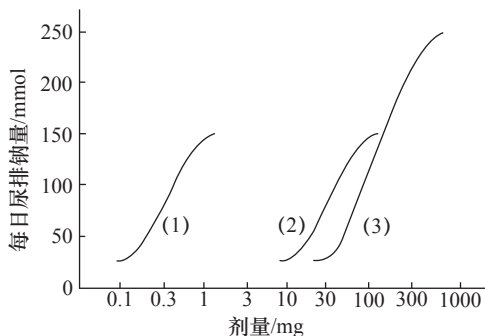


图3-5 几种利尿药的效价强度及效能比较
(1) 环戊甲噻嗪；(2) 氢氯噻嗪；(3) 呋塞米

为0.6mg、30mg、90mg；强度之比为1：0.02：0.0067；说明环戊甲噻嗪的效价强度较高，约为后两药的50倍和150倍。但经测量得知，前两药的最大效应只能达到排钠150mmol/日，而后的排钠量可达到250mmol/日。说明呋塞米的效能高于氢氯噻嗪和环戊甲噻嗪。由此可见，药物的效价强度和效能不一定一致。在临床应用时，对同类药物的效价强度和效能应进行综合考虑与比较，效价强度高的药物用量小，而效能高的药物效应强，各有特点。一般来说，药物的

效能比较更有意义,因为效能高的药物比效能低的药物可取得更大的临床治疗效果。

(4) 斜率 (slope) 是指量-效曲线中段 (50% $E_{\max}$) 的曲线坡度。斜率越大,说明药物剂量的微小变化即可引起效应的明显改变,提示药效较剧烈;斜率越小,提示药效相对较温和。

2. 质反应的量效曲线 横坐标采用对数剂量,以药物的某一反应在某一小样本群体中出现的频数为纵坐标,可呈常态分布曲线,如以阳性率为纵坐标作图,则呈典型对称的“S”形量效曲线(图3-6)。从质反应的量效曲线也可以获得用于衡量药理作用的几个参数。

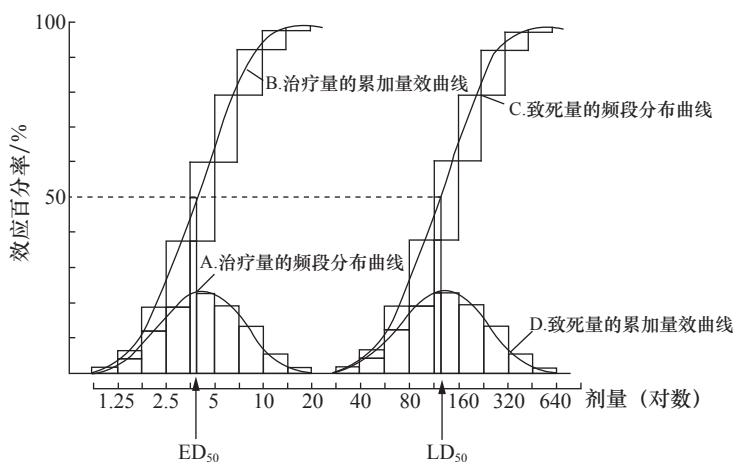


图3-6 质反应量效关系曲线示意图

(1) 半数有效量、半数中毒量和半数致死量: 半数有效量 (median effective dose, ED_{50}) 和半数有效浓度 (median effective concentration, EC_{50}), 是指能引起50%的实验动物出现阳性反应的药物剂量或浓度。当药物剂量加大, 达到能引起半数动物中毒时的剂量或浓度称为半数中毒量 (median toxic dose, TD_{50}) 或半数中毒浓度 (median toxic concentration, TC_{50}); 能引起半数动物死亡的剂量称为半数致死量 (median lethal dose, LD_{50})。

(2) 治疗指数 (therapeutic index, TI) 是 LD_{50}/ED_{50} 的比值, 是药物的安全性指标。TI越大, 药物的安全程度越高。但由于同一药物的 LD_{50} 与 ED_{50} 两条量效曲线的首尾可能重叠, 即在没有获得充分疗效的剂量时, 可能已有少数患者中毒, 故这一安全指标并不十分可靠。衡量某个药物的安全范围 (margin of safety), 可选用 LD_1/ED_{99} 和 LD_5/ED_{95} 或 TD_1/ED_{99} 和 TD_5/ED_{95} 为指标以判断药物的安全性。药物的安全范围是指最小有效量和最小中毒量之间的差距。由于治疗指数是根据动物毒性实验数据计算的, 而且它不适用于药物引起的特异质反应, 因此它的临床应用受到限制。

(范志刚 王香妮)