

第二章 药物效应动力学

药物效应动力学（**Pharmacodynamics, PD**）简称药效学，是研究药物对机体作用及作用机制的科学，为指导临床合理用药、防治疾病提供理论依据。

第一节 药物的基本作用

药物作用（**drug action**） 指始发作用，侧重机制；
药理效应（**pharmacological effect**） 指机能改变，强调结果。
例如： Ad (+) 支气管平滑肌 β_2R 舒张支气管
药物作用和药理效应可以相互通用，通常以效应替代作用。

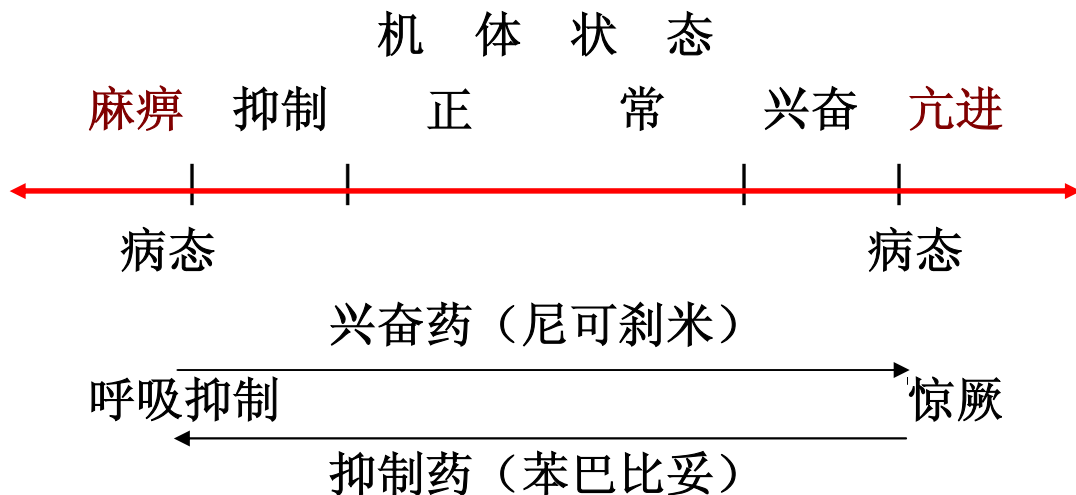
一、药物作用的性质与类型

（一）药物作用的性质

1. 调节功能：改变兴奋性

1) **兴奋**：增强机体原有生理功能与生化代谢的作用。

2) **抑制**：减弱机体原有生理功能与生化代谢的作用。



可见：兴奋药和抑制药在适量范围内有治疗意义，但过量会导致不良后果。

2. 抗病原体及抗肿瘤

3. 补充不足

（二）药物作用的类型

1. 药物作用范围（部位）

局部作用（**local action**）

药物吸收入血前，在用药部位出现的作用。

吸收作用（**absorptive action**），又称全身作用或系统作用

药物从给药部位吸收入血后，分布到机体各个部位发生的作用。

鉴别点：所产生的作用有无借助**血液循环**。

2. 药物作用方式（先后）

原发作用（**primary action**，直接作用）

药物在所分布的组织器官直接产生的作用。

继发作用（**secondary action**，间接作用）

由直接作用引发的其它作用。

例如：NE 升高血压——直接作用和减慢心率——间接作用。

二、药物作用的选择性与特异性

1. 药物作用的选择性（**selectivity**）

药物引起机体产生效应范围的专一或广泛程度。

影响因素：药物分布、组织生化功能、细胞结构、组织亲和力等。

意义：

1) 是药物分类的基础

2) **临床选择用药的依据**

药物选择性高，应用针对性较强，副作用较少，但应用范围较窄；

药物选择性低，应用针对性不强，副作用较多，但应用范围较广。

2. 药物作用的特异性（**specificity**）

通过专一性化学反应而产生特定的药理效应。

专一性主要取决于药物的**化学结构**。

三、药物作用的两重性（**重点**）

药物作用的两重性	用药目的	用药结果
有益（利）——治疗作用	符合	达到防治效果
有害（弊）——不良反应	不符合	带来痛苦、不适或危害

1. **治疗作用**（**therapeutic action**）：凡符合用药目的或达到防治疾病效果的作用。

根据**用药目的**的不同分为

对因治疗（**etiological treatment**）——消除致病因子、根治

对症治疗（**symptomatic treatment**）——改善症状、减轻痛苦

对因治疗与对症治疗的关系

一般而言，对因治疗比对症治疗重要，但症状危急时首先对症处理。急则治其标，缓则治其本；标本兼治。

2. **不良反应**（**adverse reaction**）：凡不符合用药目的并给患者带来不适、痛苦或危害的反应。

少数较严重的不良反应为药物引起的人体器官、组织功能或结构损害而较难恢复，并有临床过程的疾病，称为**药源性疾病**（**drug-induced disease**）

1) **副作用**（**side reaction**）

药物在治疗量时，机体出现的与治疗目的无关的不适反应。

药物在①治疗量时②与治疗作用同时出现的③与治疗目的无关的药物④固有的作用，其⑤危害较轻，可恢复，⑥可以预知和预防，是由于⑦药物选择性低造成的，⑧与治疗作用可相互转化。

例：阿托品 松弛平滑肌 → 缓解胃肠绞痛；口干为副作用。

抑制腺体分泌 → 麻醉前给药；排尿困难为副作用。

2) **毒性反应**（**toxic reaction**）

药物剂量过大或用药过久时，机体发生的危害性反应。

产生原因：剂量过大，用药时间过长，机体敏感性过高。有急性毒性和慢性毒性的方式，其危害较大，应当积极防治，必要时减停和换用

药物。毒性反应机制与治疗作用机制可有性质的差别。

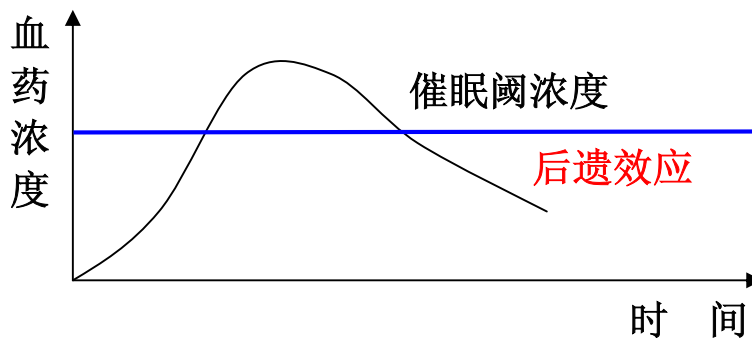
致畸 (**teratogenesis**)、致突变 (**mutagenesis**)、致癌 (**carcinogenesis**)，通称为“三致作用”，可视为慢性毒性，与影响基因、遗传物质有关。

妊娠早期应禁用或慎用药物。

3) 后遗效应 (**residual effect**)

停药后机体血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。

如巴比妥类催眠醒后的头晕、乏力。



4) 继发反应 (**secondary reaction**)

又称治疗矛盾，由于治疗效应所带来的不良后果。

如**二重感染**：广谱抗生素长期口服导致肠道敏感菌被杀抑，不敏感菌或耐药菌（病原体）大量增殖，菌群共生平衡破坏从而继发的感染。

5) 停药反应 (**withdrawal reaction**)

长期用药后突然停药，原有疾病症状加剧的现象，又称为反跳反应 (**rebound reaction**)。停药时应逐渐减量、缓慢停药。

6) 变态反应 (**allergic reaction**; 过敏反应, **hypersensitive reaction**)

机体接受药物刺激后出现与药理作用无关的病理性免疫反应。

与药物剂量大小无关，与过敏体质有关，发生于少数个体。

7) 特异质反应 (**idiosyncrasy**)

机体因遗传学异常对药物出现的特殊反应。

产生原因：先天性遗传异常。反应与常人数量或质的差异。

8) 药物依赖性 (**drug dependence**)

药物长期与机体相互作用，引起机体在生理功能、生化过程和（或）

形态学发生特异性、代偿性和适应性改变的特性，停止用药可导致机体的不适和（或）心理上的渴求。可分为**精神依赖性**（**psychic dependence**）和**躯体依赖性**（**physical dependence**）。前者又称**心理依赖性**（**psychological dependence**）；后者也称**成瘾性**（**addiction**）。成瘾者中断用药，可致戒断症状（**abstinence syndrome**）。具有依赖性特性的药物主要包括麻醉药品和精神药品，必须严格依据相应法规管理与使用，避免**药物滥用**（**drug abuse**）。

【剂量与不良反应的关系】

低于阈浓度	治疗量时	中毒量	与剂量大小无关
后遗效应	副作用	毒性反应	变态反应

四、药物的构效关系（了解）

构效关系（**structure activity relationship**）

药物的结构与药理活性或毒性之间的关系。

1. 结构类似的化合物能与同一酶或受体结合，产生激动作用。
取代基团渐增大，内在活性渐减弱，乃至变成部分激动剂或拮抗剂。
2. 立体构象相似可有相似作用。
3. 光学异构体，药理作用不全相同。
可有量的差异，如抗炎作用 S-萘普生为 R-萘普生的 28 倍。
可有质的差异，如左旋体的奎宁抗疟，右旋体的奎尼丁抗心律失常。

五、药物的剂量—效应关系（重点）

1. **量效关系**（**dose-effect relationship**）

药物剂量与效应的关系。

规律：多数药物在一定范围内作用强度随剂量增加而增强。

特点：两者并非简单的直线关系。

最小有效量（**minimal effective dose**；**阈剂量**，**threshold dose**）

刚好引起药理效应的剂量。

最小中毒量 (minimum toxic dose)

刚好引起轻度中毒的剂量。

耐量：不引起死亡的最大用量。

致死量 (lethal dose)：引起死亡的剂量。

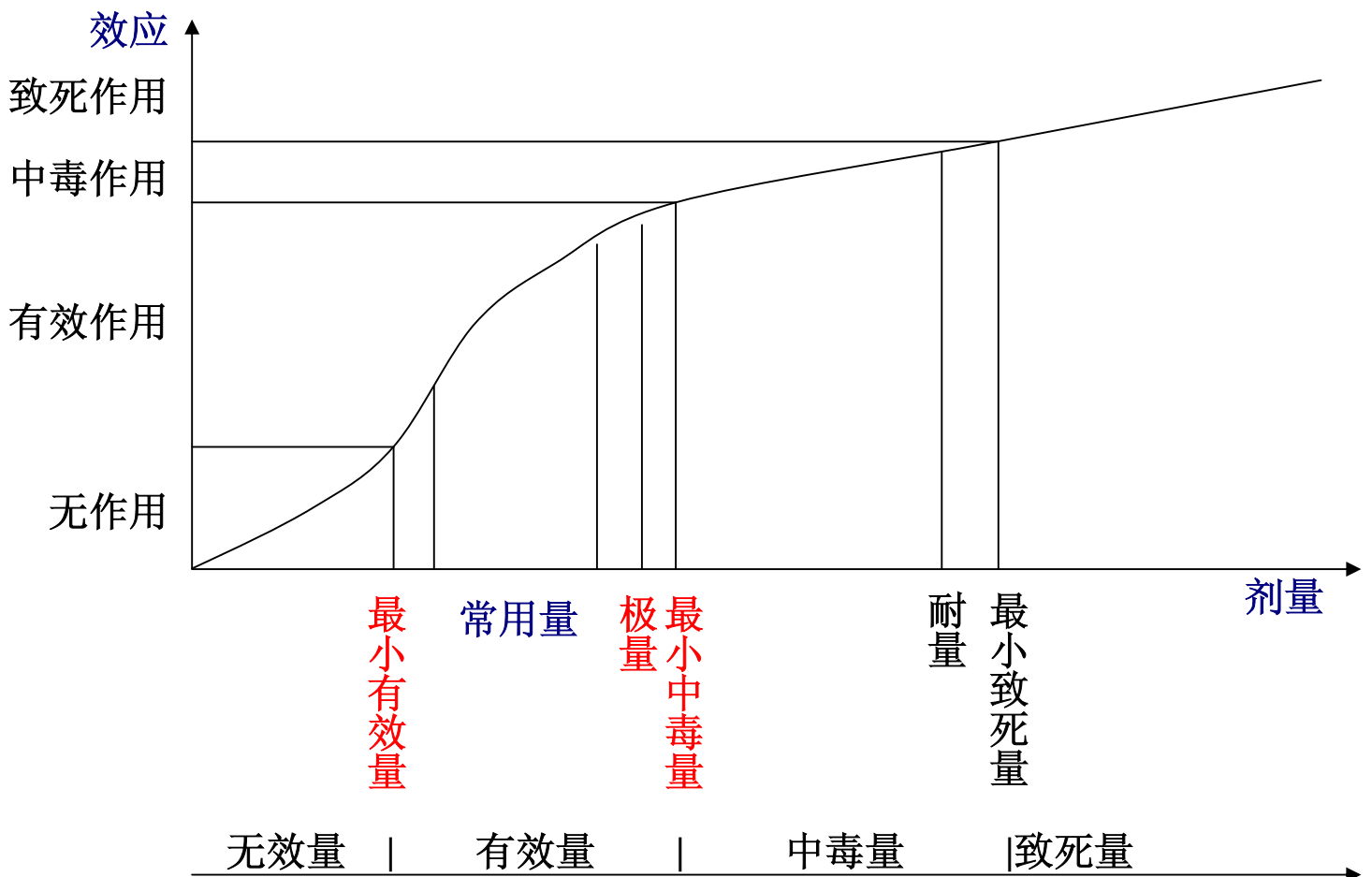
极量 (maximum dose, 最大治疗量)

能引起最大效应而不发生中毒的剂量。

治疗量 (therapeutic dose, 常用量)

比最小有效量大，比极量小的剂量范围。

2. 量效曲线



1) 量效曲线的分类

(1) 量反应量—效曲线

药物的效应指标在原有基础上可用**数量增减**表示者，

如：**HR**、**BP**、尿量、呼吸、血糖。

决定效应的要素是**剂量**。

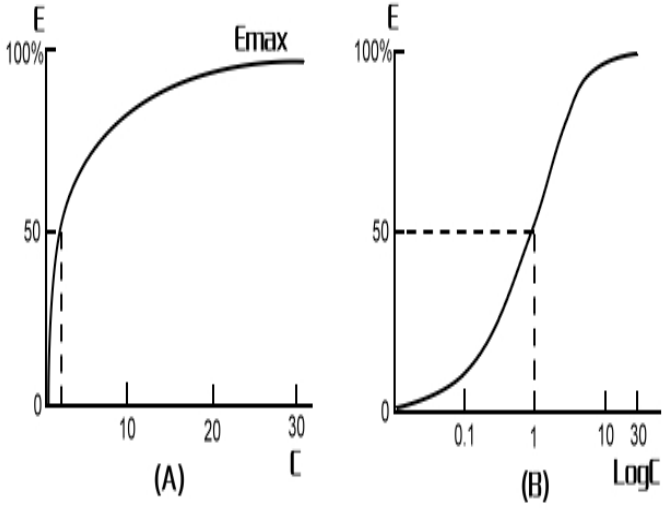
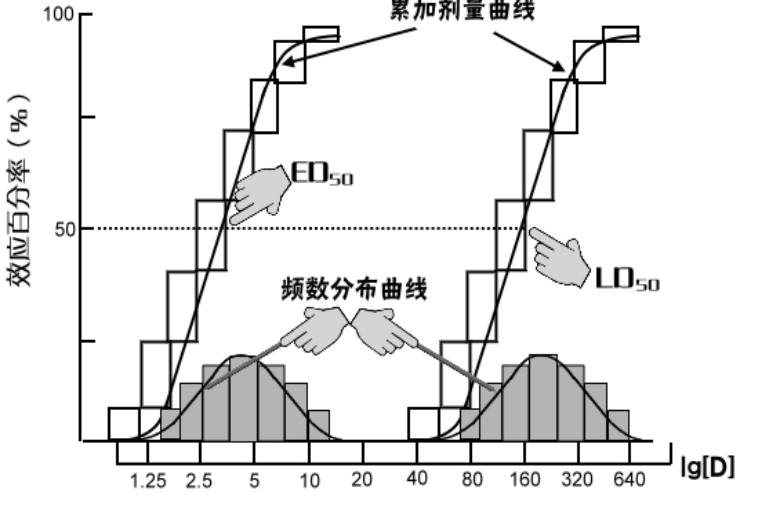
(2) 质反应量—效曲线

药物的效应指标以全或无即阳性或阴性表示者，

如：存活与死亡，惊厥与不发生惊厥，催眠与不发生催眠。

决定效应的因素主要是个体反应差异性。

量反应与质反应量—效曲线的比较

量反应	质反应
 <p>(A) (B)</p>	 <p>累加剂量曲线 ED₅₀ LD₅₀ 频数分布曲线 lg[D]</p>
通过同一个体，即可获得连续的 量效曲线。	通过群体测试，获得频数分布，经累 加获得量效曲线。
当剂量取对数值时，曲线都呈近似两端对称的 S 型，对称点位于 50% E_{max} 或 ED_{50} / TD_{50} / LD_{50} 。靠近对称点处量效关系呈直线关系， 即该段范围内效应百分率 / 比与对数剂量呈正比关系。	

2) 量效曲线的参数

(1) 效价 (potency, 效价强度)

引起等效反应 (一般采用 50% E_{max}) 的相对剂量或浓度。

等效剂量或浓度越小，其效价越高。

(2) 效能 (efficacy)

表示药物所能达到的最大效应 (maximal effect, E_{max})。

在受体作用机制中，效价反映药物与受体亲和力的大小；

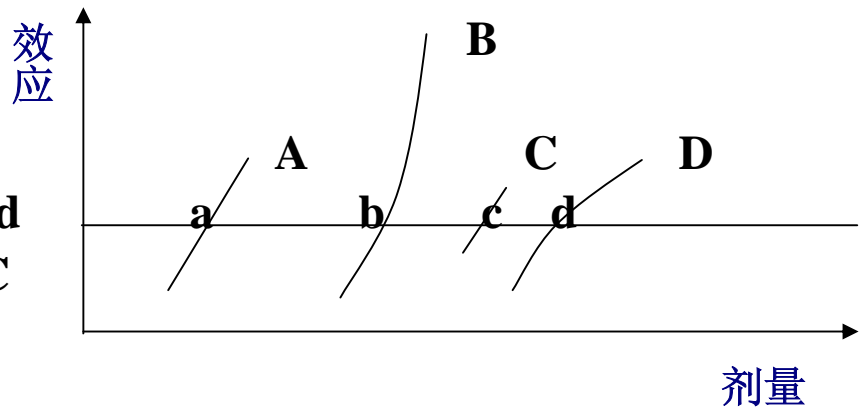
效能反映药物对受体内在活性的大小。

两者关系：不确定。

效能高比效价高的药物更具临床意义

如右图

效价强度： $a > b > c > d$
效能： $B > A = D > C$



【评价药物安全性的指标】

1. 治疗指数 (therapeutic index, TI):

半数致死量 (median lethal dose, LD_{50}) 和半数有效量 (median effective dose, ED_{50}) 的比值。即 $TI = LD_{50} / ED_{50}$ 。通常要求 $TI > 3$ 。

2. 安全指数 (safety index, SI)

5%致死量与 95%有效量的比值。即 $SI = LD_5 / ED_{95}$ 。

3. 安全界限 (safety margin)

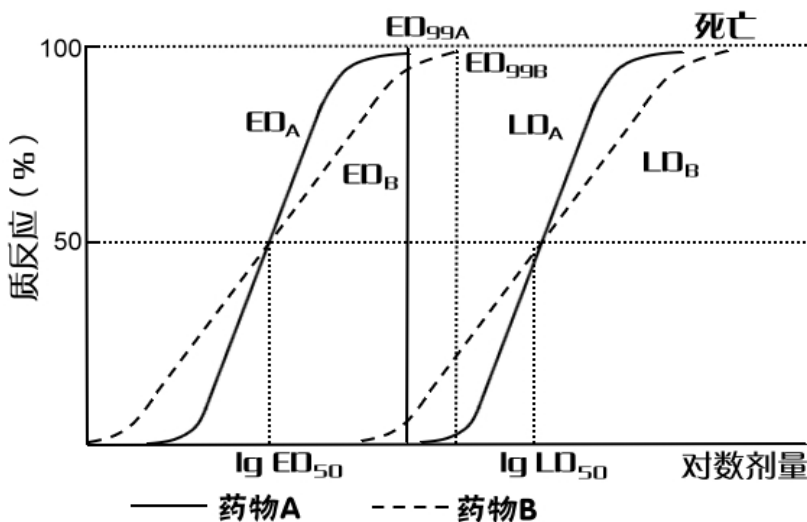
安全界限 = $(LD_1 - ED_{99}) / ED_{99} \times 100\%$ 。

4. 安全范围 (margin of safety)

药物最小有效量和最小中毒量之间的距离；

或 5%致死量 (LD_5) 与 95%有效量 (ED_{95}) 之间的距离。

上述指标，其值 (比值、区间) 越大，则药物越安全。



左图示安全性比较

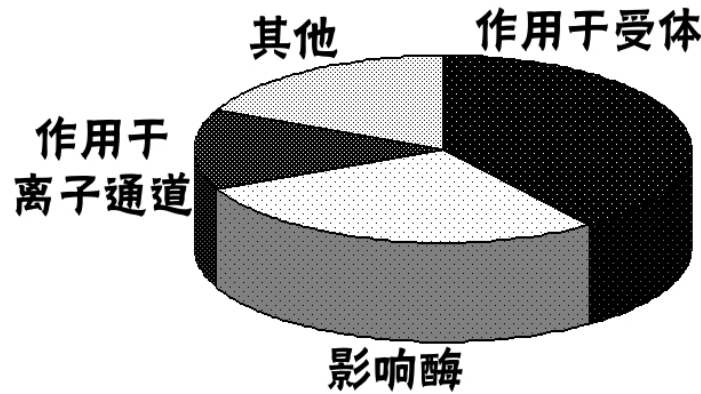
治疗指数： $A = B$

安全性： $A > B$

第二节 药物的作用机制

药物的作用**机制**或称**机理**、**原理**（**mechanism of action**；**principle of action**），指药物在**何处**起作用及**如何**起作用。研究药物的作用机制，对提高疗效、防止不良反应及开发新药等都有重要意义。

药物的作用机制可分为药物作用的受体机制和非受体机制。



作用机制的分布示意图

一、受体机制

（一）受体理论

1. 占领学说
2. 备用受体学说
3. 速率学说
4. 变构学说
5. 能动受体学说

（二）受体的概念

受体（**receptor**）

是存在于细胞膜或细胞内的一种能选择性地与相应配体结合，传递信息并产生特定生物效应的大分子物质（主要为糖蛋白或脂蛋白，也可以是核酸或酶的一部分）。

受点（**receptor-site**）

受体上与配体特异性结合的部位。

配体 (**ligand**)

能与受体特异性结合的物质。

内源性配体：神经递质、激素、自体活性物质

外源性配体：药物



(三) 受体的特性

1. 特异性 (**specificity**)
2. 多样性 (**multiple-variation**)
3. 敏感性 (**sensitivity**)
4. 饱和性 (**saturation**)
5. 可逆性 (**reversibility**)

(四) 作用于受体的药物分类

1. **亲和力** (**affinity**, 亲合力)

药物与受体结合的能力。

效价强度的决定因素。

2. **内在活性** (**intrinsic activity**; 效应力, **efficacy**)

药物本身内在固有的, 激动受体产生效应的能力。

药物作用性质及**最大效应**的决定因素。

类别	亲和力	内在活性
受体激动药 (agonist)	较强	较强
受体拮抗药 (antagonist)	较强	无
受体部分激动药 (partial agonist)	较强	较弱

【单独存在】(假设)

激动药, 有较强的激动受体效应;

部分激动药, 有较弱的激动受体效应。

该效应与内源性配体激动同一受体的效应性质相同。

拮抗药, 无受体激动效应。

【共存】（与临床应用相符；内源性配体与受体事先共存）

激动药与内源性配体

激动药**增强**效应。

部分激动药与激动药 / 内源性配体

部分激动药表现为两重性：**小剂量激动，大剂量拮抗。**

拮抗药与激动药 / 内源性配体

拮抗药**阻断或削弱**激动药 / 内源性配体的效应。

广义的受体激动剂包括外源性的受体激动药和内源性配体；

受体拮抗剂一般为外源性的受体拮抗药。

受体阻断药 = 受体阻滞药 = 受体拮抗药

效应比较（假设等剂量，相同亲和力）

激动剂 > 激动剂 + 部分激动剂 > 拮抗剂 + 激动剂 / 部分激动剂 > 拮抗剂

（五）受体的调节

1. 受体脱敏（receptor desensitization）

指**长期使用激动药**，或受体周围的生物活性物质浓度高，组织或细胞对激动药的敏感性和反应性下降的现象。

如脱敏只涉及受体密度的下降，称为受体的下调（**down-regulation**）。

临床意义：**出现耐受。**

2. 受体增敏（receptor hypersensitization）

指**长期使用拮抗药**，或受体周围的生物活性物质浓度低，组织或细胞对激动药的敏感性和反应性升高的现象。

如增敏只涉及受体密度的上升，称为受体的上调（**up-regulation**）。

临床意义：**停药反跳。**

二、非受体机制

1. 理化反应

非特异性药物的作用与化学结构无关，而与药物理化性质有关。如：

- (1) 渗透压作用 硫酸镁导泻，甘露醇脱水
- (2) 脂溶作用 全麻药对 CNS 的麻醉作用
- (3) 影响 pH 抗酸药治疗溃疡（弱碱性化合物，中和胃酸）
- (4) 络合作用 络合剂解除金属、类金属的中毒
- (5) 沉淀蛋白 醇、酚、醛、酸可致细菌蛋白变性、沉淀而杀菌

2. 影响神经递质和激素

利舍平耗竭神经末梢囊泡内的 NE，降低血压

新斯的明抑制胆碱酯酶活性，发挥拟胆碱作用

格列齐特促进胰岛素分泌，降低血糖

3. 影响细胞代谢

甲状腺激素治疗甲状腺功能低下症

5-氟尿嘧啶干扰蛋白质合成而抗恶性肿瘤

4. 作用于特定的靶位（受体是其中之一）

(1) 影响酶

卡托普利抑制 ACE，减少 Ang II 生成，治疗高血压和心力衰竭

SMZ 抑制二氢叶酸合成酶而抑菌

(2) 影响离子通道

硝苯地平阻滞血管平滑肌细胞膜 Ca^{2+} 通道，扩张血管

(3) 影响转运体

呋塞米抑制髓襻升支 Na^+ ， K^+ - 2Cl^- 共同转运载体而利尿