

第二章 药效学

pharmacodynamics





大纲要求

- 掌握药物剂量和效应关系
- 掌握药物不良反应的种类及临床表现
- 掌握作用于受体的药物分类



药物

药效学
(*pharmacodynamics*)

机体

药动学
(*pharmacokinetics*)



药物效应动力学

药理作用

作用机制

临床应用

不良反应



第一节 药物作用的基本规律

1

药理作用与效应

2

治疗作用与不良反应

3

量效关系

4

构效关系



一、药物的作用和药理效应

药物作用（**action**）:初始作用

药理效应（**effect**）:生理生化功能改变



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 α 受体（作用）



血管平滑肌收缩



血压上升（效应）



(一) 药物效应的基本类型(药物的基本作用)

兴奋 (**stimulation**) —— 机体原有功能水平 ↑

抑制 (**inhibition**) —— 机体原有功能水平 ↓



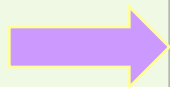
(二) 药物作用的选择性(selectivity)

药物在一定的剂量首先对某一组织或器官产生作用，而对其他组织或器官无作用。



选择性 (*selectivity*)

Atropine



(M受体阻断药)

Glands

Eye

Smooth muscle

Heart

Blood vessel

CNS



二、药物的治疗作用与不良反应

(一) 治疗作用 (therapeutic effect)

指药物所引起的与用药目的一致的作用，
是有利于防病、治病的作用。

用药目的在于
消除原发致病
因素。

对因治疗 (etiological treatment)

对症治疗 (symptomatic treatment)

补充疗法 (supplement therapy)

用药目的在于
改善疾病症状。

又称替代疗法 (**replacement therapy**)，体内营养或代谢物质不足给予补充。



(二) 不良反应

(adverse drug reaction, ADR)

上市药品在常规用法、用量情况下出现的与用药目的无关并给患者带来不适或危害的反应。



(二) 不良反应

(adverse drug reaction, ADR)

- 副作用 (**side effect**)
- 毒性反应 (**toxic reaction**)
- 变态反应 (**allergic reaction**)
- 后遗效应 (**after effect**)
- 停药反应 (**withdrawal reaction**)
- 特异质反应 (**idiosyncrasy reaction**)
- 继发反应 (**secondary reaction**)
- 耐受性 (**tolerance**)
- 依赖性 (**dependence**)

- 副作用(**side effect**)：在治疗剂量引起的与用药目的无关的作用。（药物作用选择性低，固有的，可预料）
- 毒性反应（**toxic reaction**）：由于用药量过大或用药时间过长在体内蓄积过多时发生的危害性反应。

急性毒性（ **acute toxicity** ）

慢性毒性（ **chronic toxicity** ）

特殊毒性

致癌（ **carcinogenesis** ）

致畸（**teratogenesis**）

致突变（**mutagenesis**）



- **变态反应（allergic reaction）**：是药物引起的病理性免疫反应，反应性质与药物原有效应无关，与剂量无关，用药理性拮抗药解救无效，其临床表现包括免疫反应的各种类型。
- **后遗效应（after effect）**：停药后血浆药物浓度下降至阈浓度以下时残存的药理效应。



- 停药反应 (**withdrawal reaction**)

患者长期应用某种药物，突然停药后发生病情恶化的现象。

反跳现象 (**rebound phenomenon**)

撤药症状 (**drug withdrawal symptoms**)



- 特异质反应 (**idiosyncrasy reaction**)

少数患者由于遗传因素对某些药物的反应发生改变。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (**G-6-PD**) 缺乏，用新鲜蚕豆或伯氨喹易发生急性溶血性贫血

- 继发反应 (**secondary reaction**)

是继发于药物治疗作用之后的不良反应。



- 耐受性 (**tolerance**)

连续用药后出现机体对药物的反应性降低

快速耐受性或急性耐受性

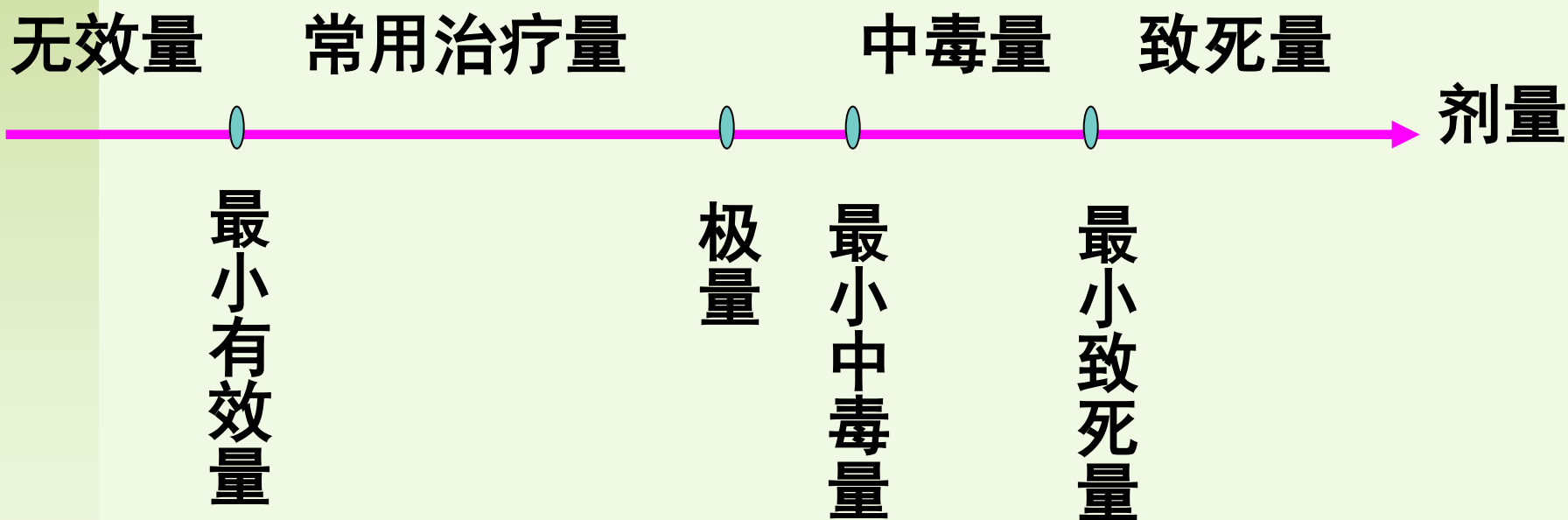
慢性耐受性

- 依赖性 (**dependence**)

生理依赖性 (physical dependence)

精神依赖性 (psychic dependence)

从剂量概念的角度了解各不良反应的区别





第二节 量效关系与构效关系

- 量效关系 (dose-effect relationship)

药理效应的强弱与其剂量大小或浓度高低呈一定关系即量效关系。



一、量效关系

- 药理效应按性质分为量反应和质反应。

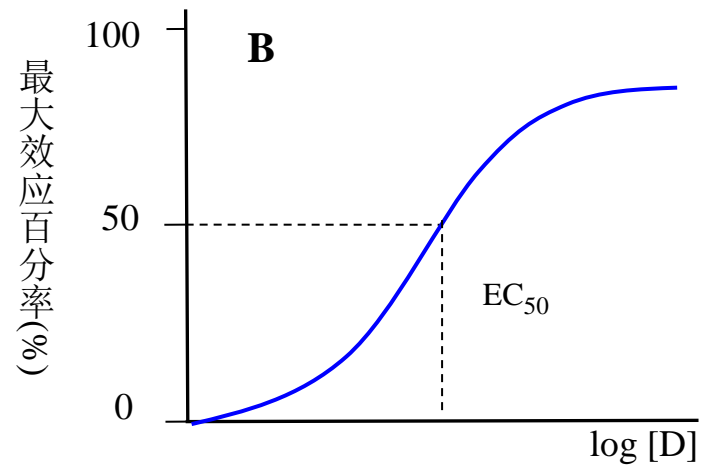
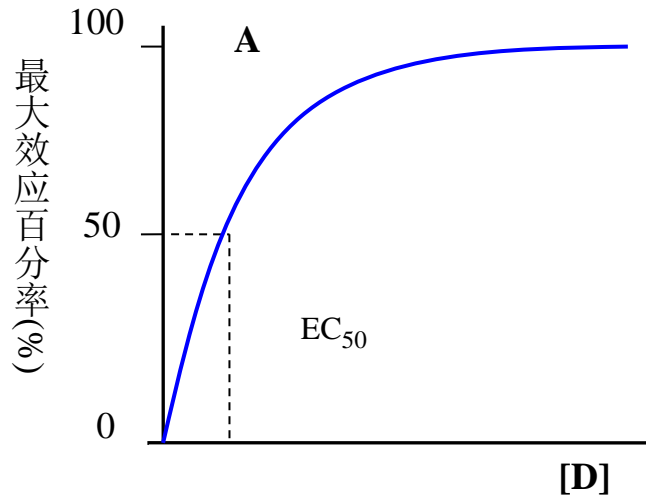
1. 量反应与量反应曲线

- 量反应 (graded response)

效应的强弱呈连续增减的变化，可用具体数量或最大反应的百分率表示。

量效曲线 (dose- effect curve)

以药理效应强度为纵坐标，药物剂量（浓度）为横坐标作图表示量效关系的曲线。



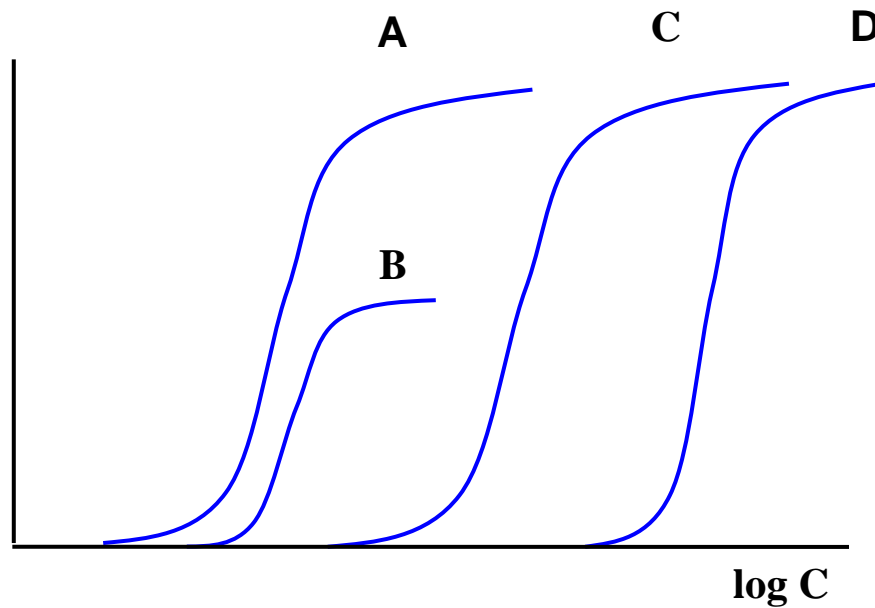
斜率 (slope)

最小有效量 (minimal effective dose)

最大效应 (效能, maximal effect, E_{\max})

效价强度 (potency)

A、B、C、D四种药物的效能与效价比较



效价强度比较： $A > B > C > D$ ；效能比较： $A = C = D > B$

个体差异 (individual variability)



2.质反应及其量效曲线

- 质反应

在一群体中，某一效应的出现是以阳性（或阴性）反应出现的频数或百分率表示。

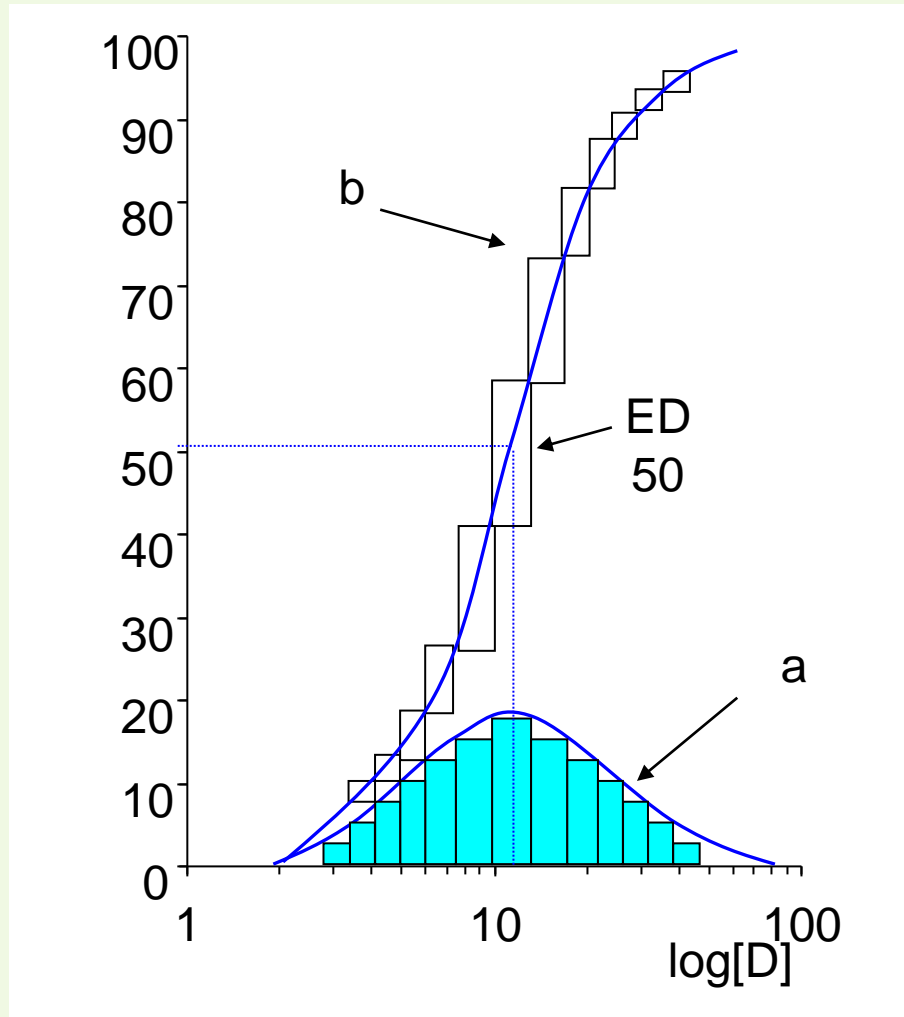
- 半数有效量（**50% effective dose, ED_{50}** ）

能使群体中有半数个体出现某一效应的剂量。

- 半数致死量（**50% lethal dose, LD_{50}** ）

能使实验动物死亡一半的剂量。

质反应量效关系图



曲线a为区段反应率，曲线b为累计反应率



药物安全性评价指标

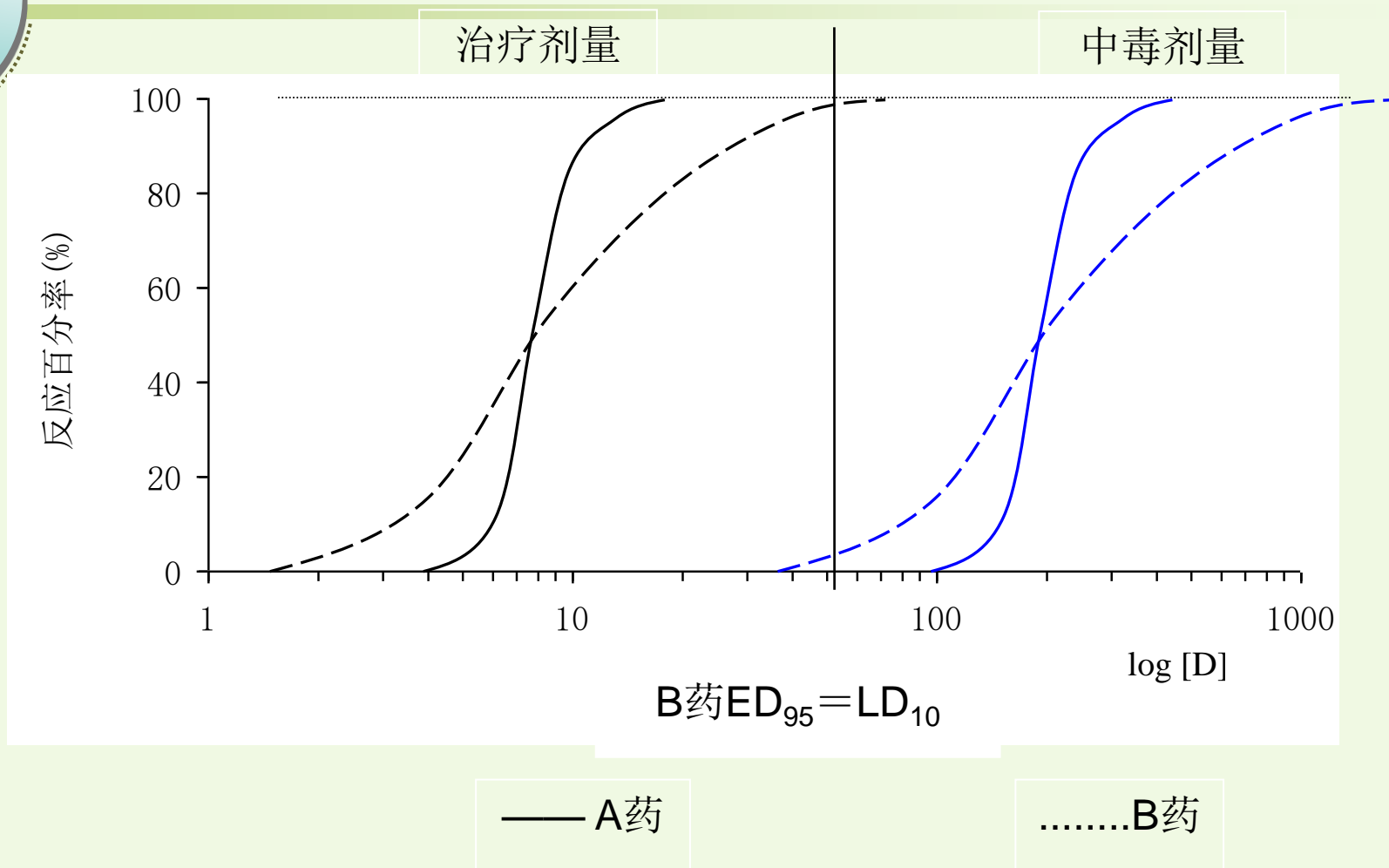
- (1) 半数有效量 (50% effective dosage, ED_{50})
- (2) 半数致死量 (50% lethal dosage, LD_{50})
- (3) 治疗指数 (*therapeutic index, TI*)

$$TI = LD_{50} / ED_{50}$$

- (4) 安全范围 (margin of safety)

$$ED_{95} \sim LD_5$$

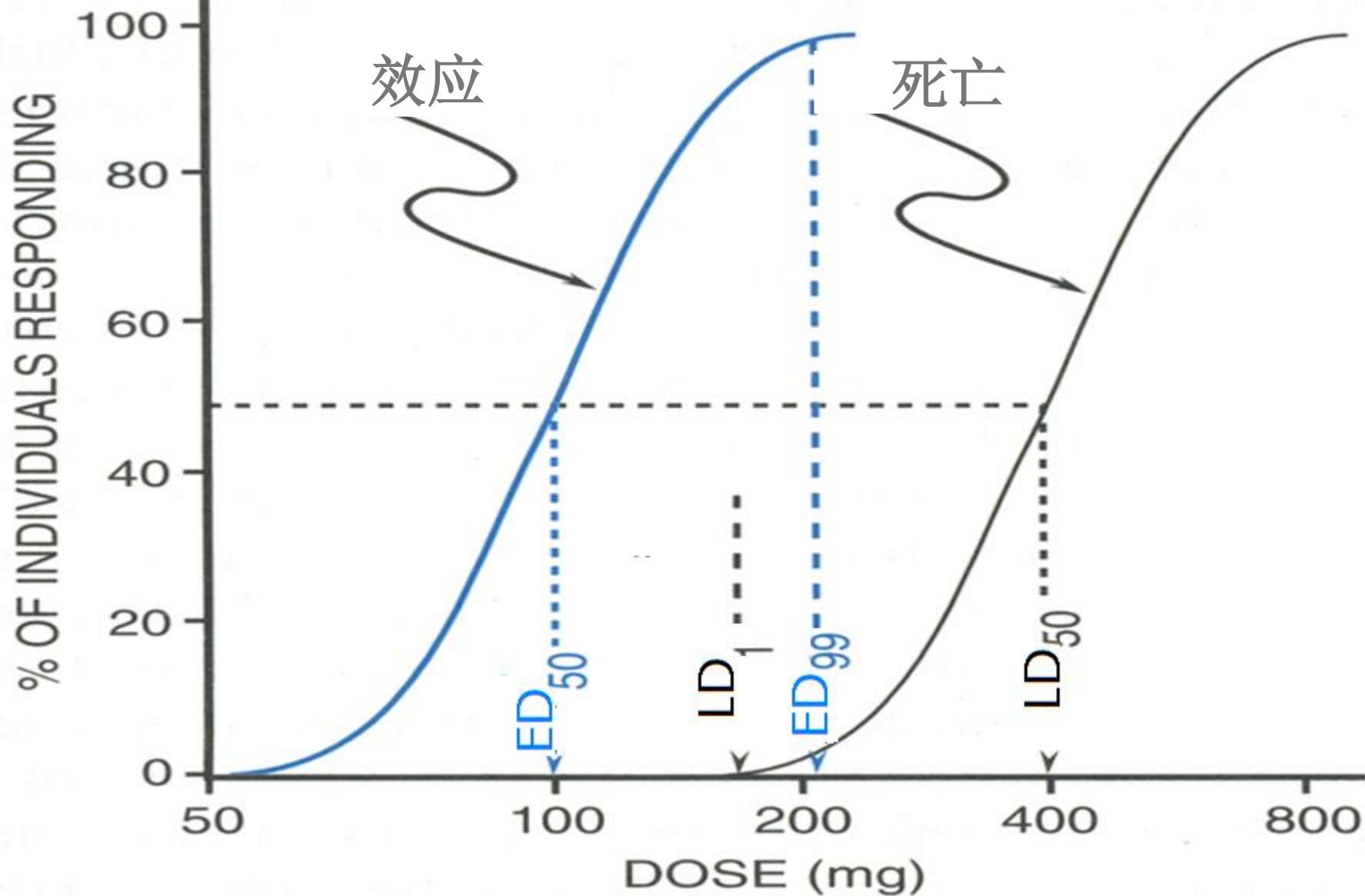
治疗指数与药物安全性评价



治疗指数用来评价药物的安全性，治疗指数大的药物安全性较大；
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。

治疗指数

$$\frac{LD_{50}}{ED_{50}} = \frac{400}{100} = 4$$





二、构效关系

- 药物的化学结构与药理活性或毒性之间的关系
(structure activity relationship, SAR)
- 计算机辅助设计药物



第三节 药物作用机制

(mechanism of action)

➤ 药物作用的靶点

1.受体

2.酶

3.离子通道

4.转运体

5.免疫系统

6.基因



第四节 药物与受体

一、受体与配体

受体 (receptor) 是介导细胞信号转导的功能蛋白质，能识别周围环境中微量的化学物质，并可与之选择性结合通过中介的信息放大系统，触发后续的生理反应或药理效应。

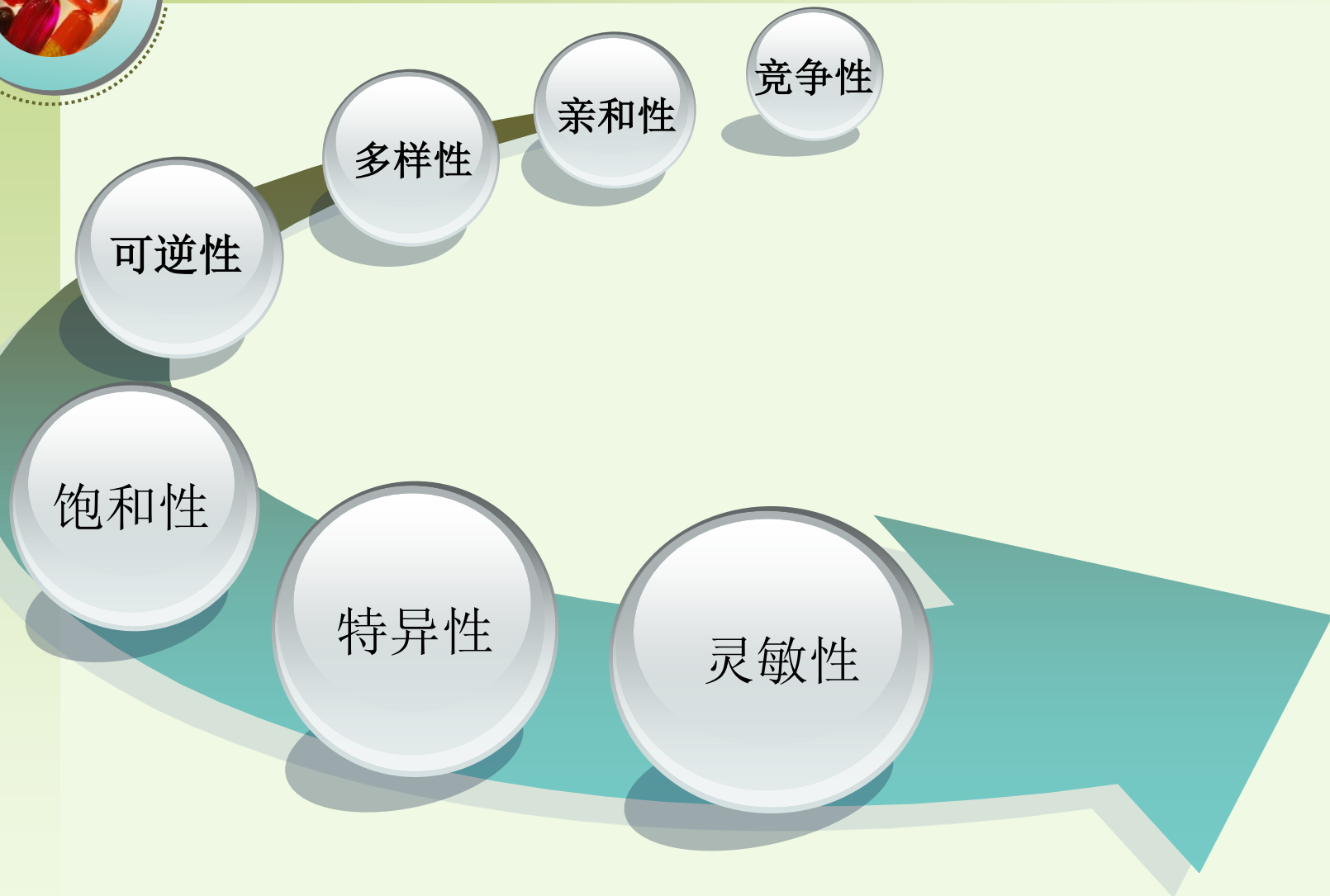
配体 (ligand) 是与受体特异性结合的生物活性物质，受体均有相应的内源性配体。内源性活性物质和外源性活性物质。



药物和受体的结合方式:

- (1) 离子键
- (2) 氢键
- (3) 范德华力
- (4) 共价键

二、受体的特性





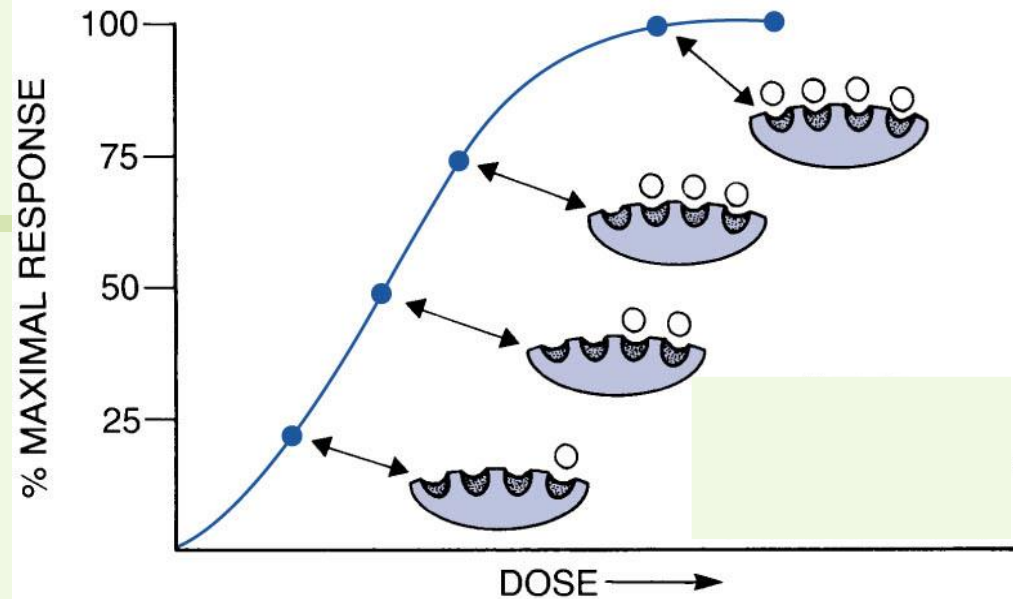
四、受体与药物相互作用的学说

占领学说 (**Occupation theory**)

速率学说 (**Rate theory**)

二态模型理论 (**Two model theory**)

占领学说



1. 内在活性 (intrinsic activity) : 反应效能,

以 α 表示, $\alpha=1$

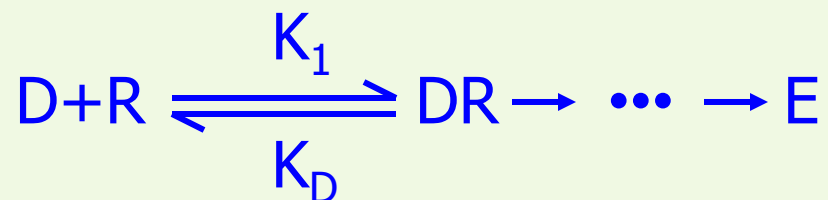
$\alpha=0$ 无内在活性

$0<\alpha<1$

2. 亲和力 (affinity) :

与受体结合的能力

受体与药物反应动力学



$$\frac{E}{E_{\max}} = \frac{[DR]}{[R_T]} = \frac{[D]}{K_D + [D]}$$

$$[D] \gg K_D, \quad \frac{[DR]}{[R_T]} = 100\% \text{ 时, 达 } E_{\max}$$

$$\frac{[DR]}{[R_T]} = 50\%, \quad K_D = [D]$$



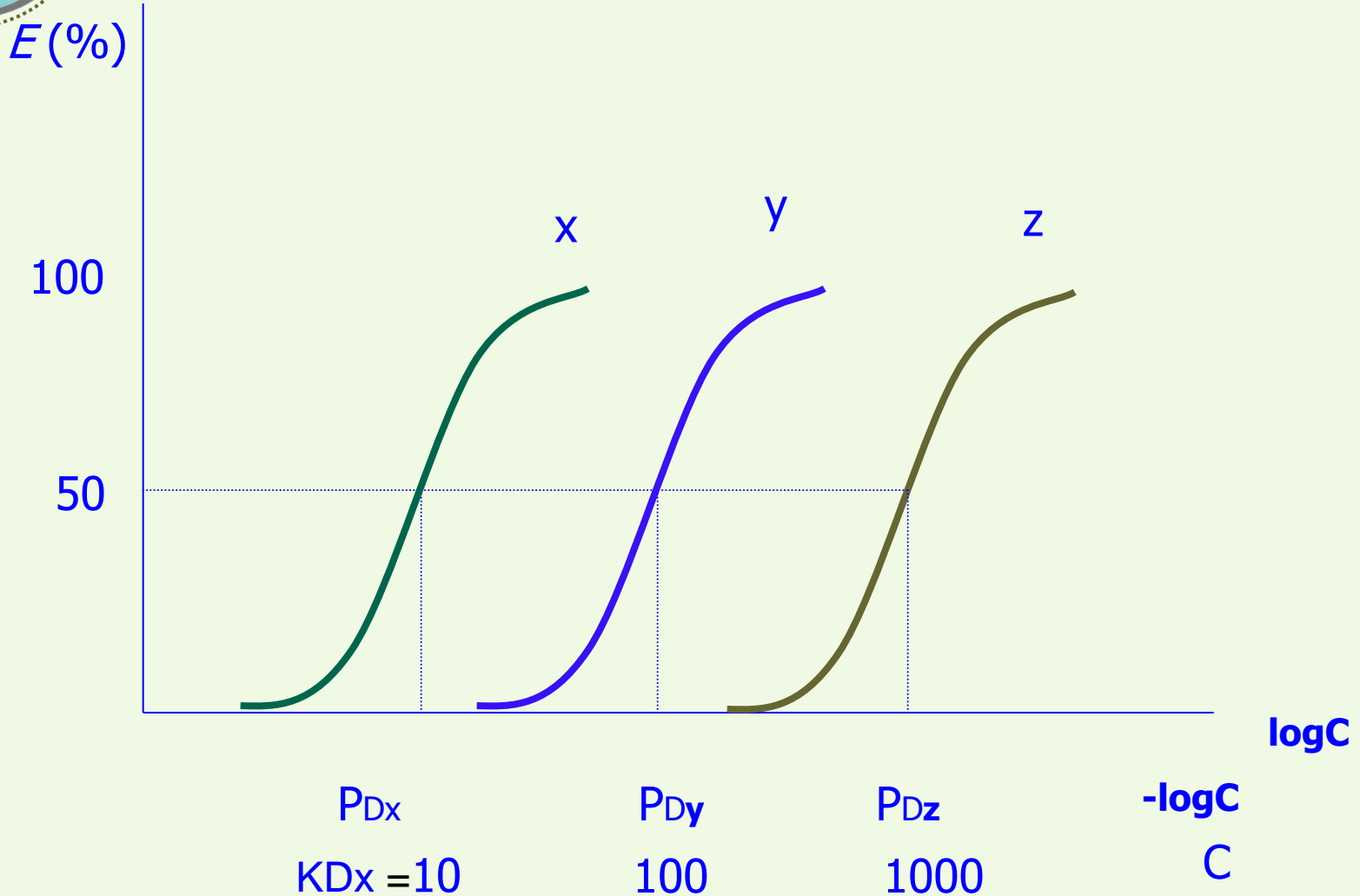
2.亲和力= $1/K_D$

3.亲和力指数 (pD_2) 解离常数的负对数, 即

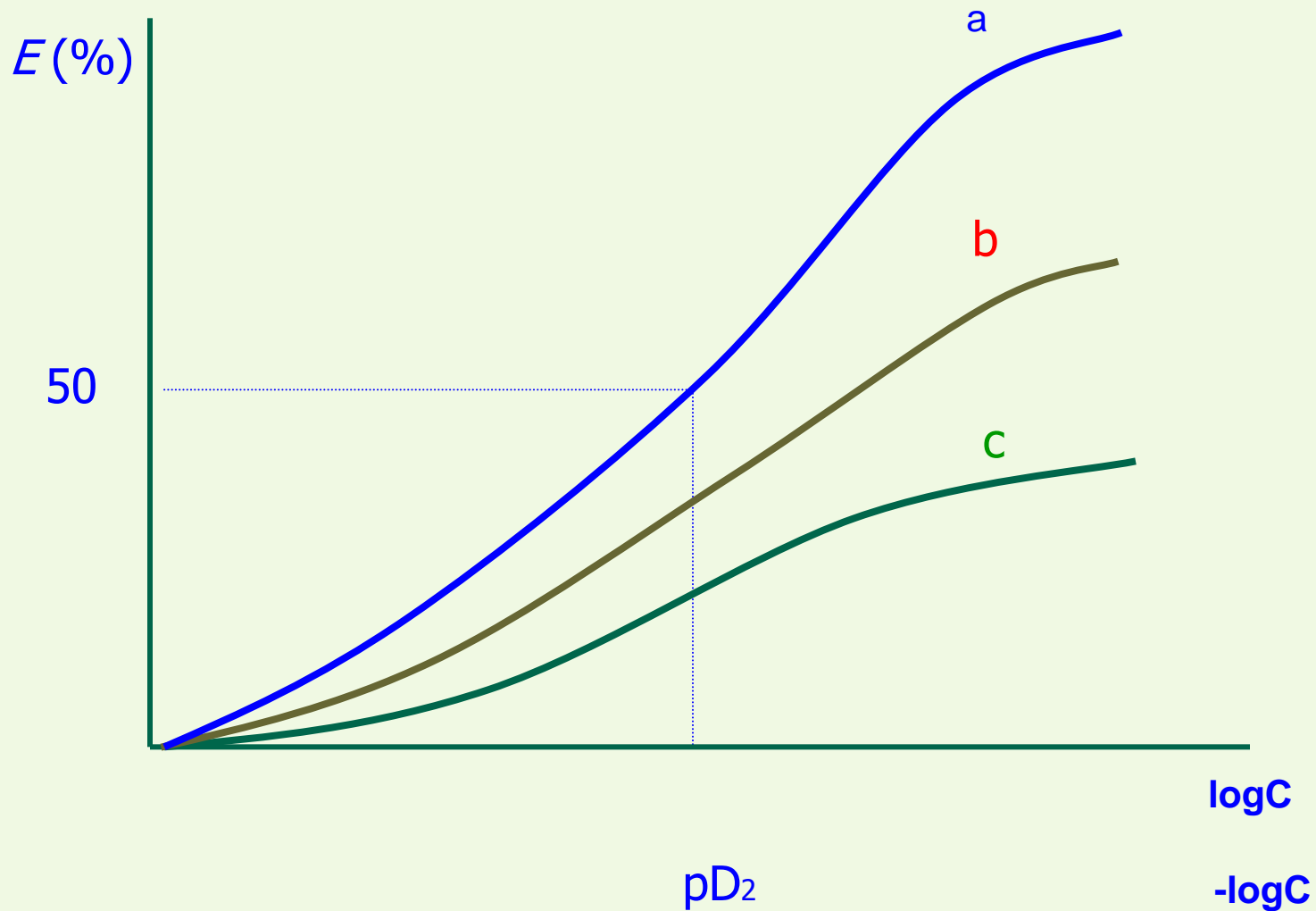
$$pD_2 = -\log K_D$$

pD_2 值越大, 药物的亲和力越大。

X、Y、Z三药的内在活性 (E_{\max}) 相等
与受体的亲和力不等, $X>Y>Z$, 效价强度取决于亲和力



a、b、c药与受体的亲和力相等，内在活性不等 $a>b>c$





五、激动药与拮抗药

激动药 (agonist)

既有亲和力又有内在活性的药物，它们能与受体结合并激动受体而产生效应。

内在活性 ($\alpha = 1$)。

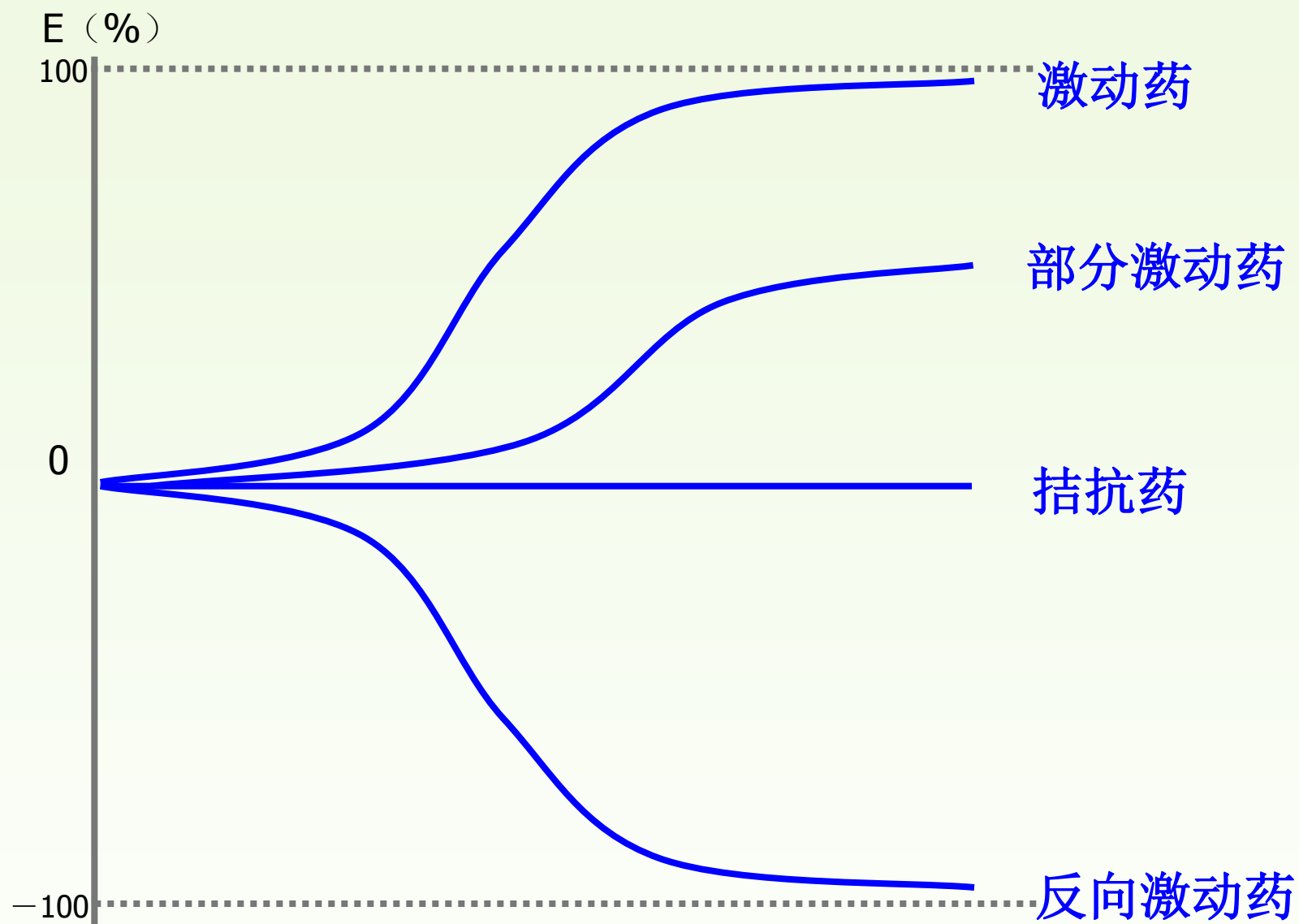


部分激动药 (**partial agonist**)

有较强的亲和力，但内在活性不强 ($0 < \alpha < 1$)，即表现部分阻断作用。

反向激动药 (**inverse agonist**)

与激动剂一样结合到相同的受体，逆转受体的固有活性，显示与受体激动剂相反的药理学作用。





拮抗药 (antagonist)

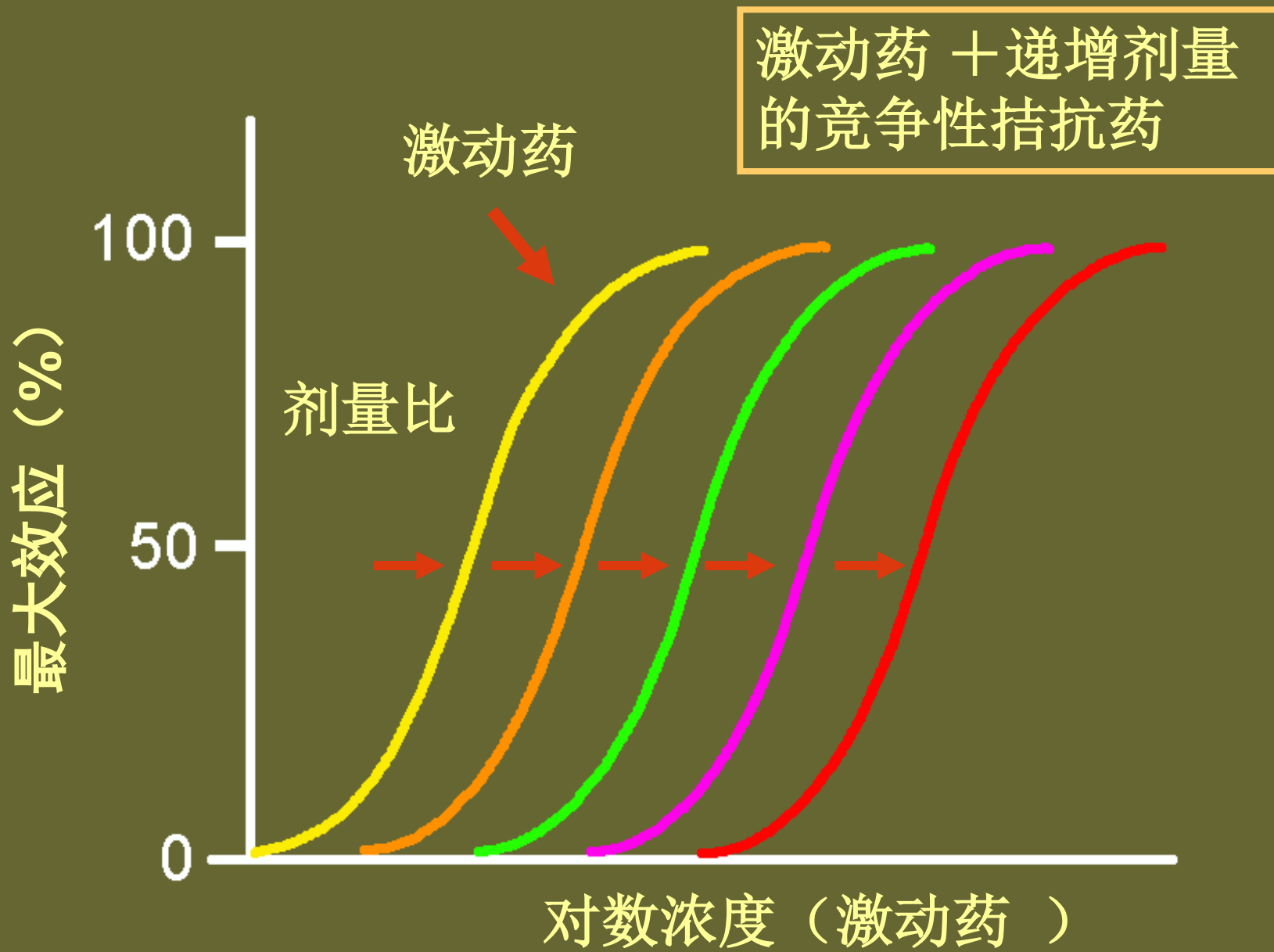
有较强的亲和力，而无内在活性 ($\alpha=0$) 的药物。

拮抗药与受体结合的主要作用是阻止激动剂激动受体，阻断该受体激动剂介导的作用。

根据拮抗药与受体结合是否有可逆性而将其分为：

非竞争性拮抗药 (noncompetitive antagonists)

竞争性拮抗药 (competitive antagonists)





剂量比 (*Dose ratio*)

增加后的激动药剂量[C']]

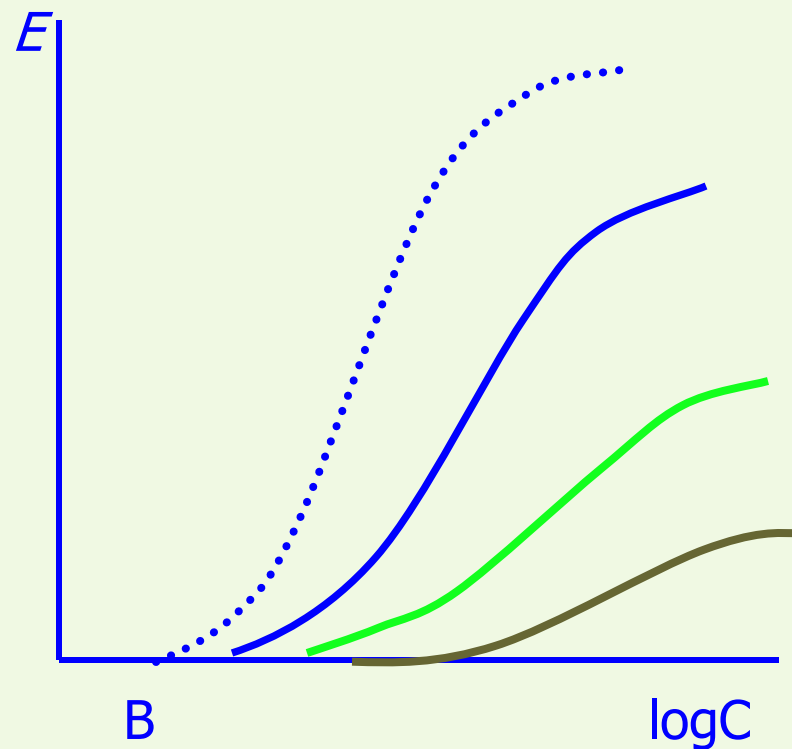
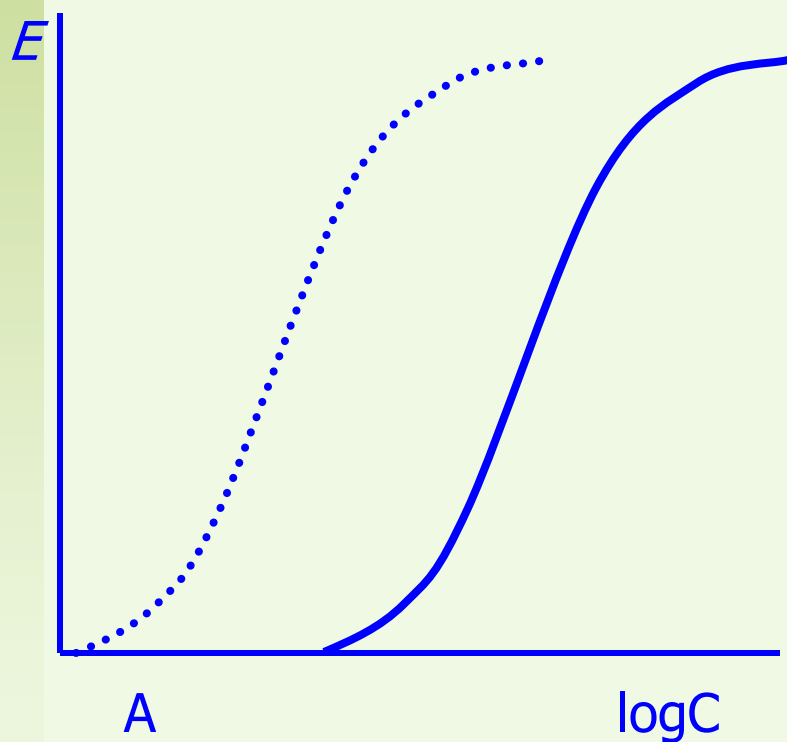
原激动药剂量[C]

拮抗参数 (*antagonist parameter, pA₂*)

剂量比为2时 ([C'] / [C] = 2) 竞争性拮抗药浓度的负对数

$$pA_2 = -\log[A]_2$$

竞争性拮抗药 (A)、非竞争性拮抗药 (B) 对激动药量效曲线的影响 (虚线为激动药量效曲线)



六、受体的调节



耐受性
tolerance

受体数量 ↓ 反应性 ↓
(脱敏 *desensitization*)

向下调节
down-regulation

受体数量 ↑ 反应性 ↑
(增敏 *hypersensitization*)

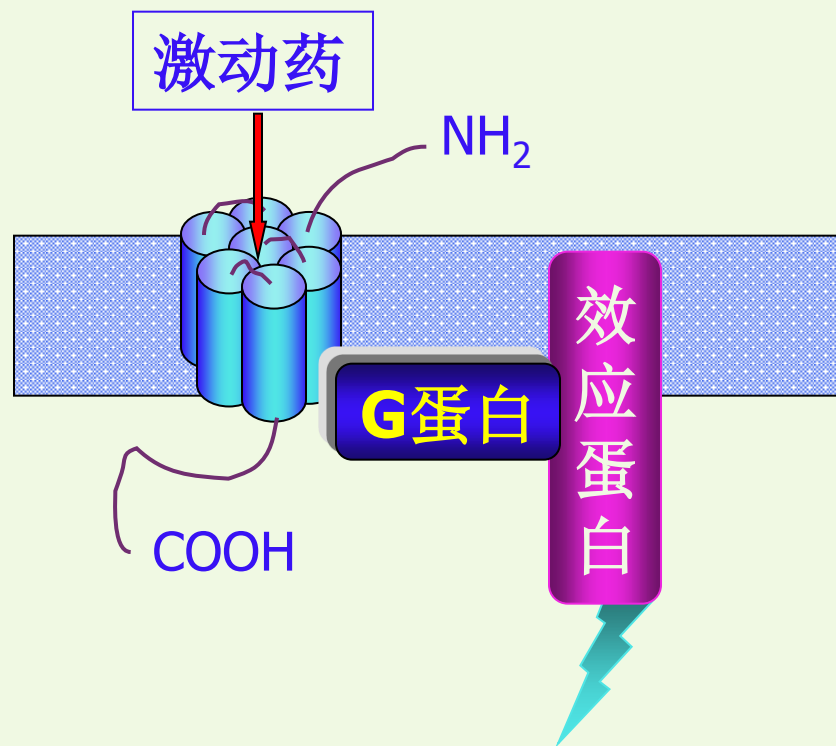
向上调节
up-regulation

反跳现象
rebound phenomenon

七、药物与受体相互作用的细胞反应及细胞内信号转导途径

(一) G 蛋白偶联受体

G protein coupled receptor



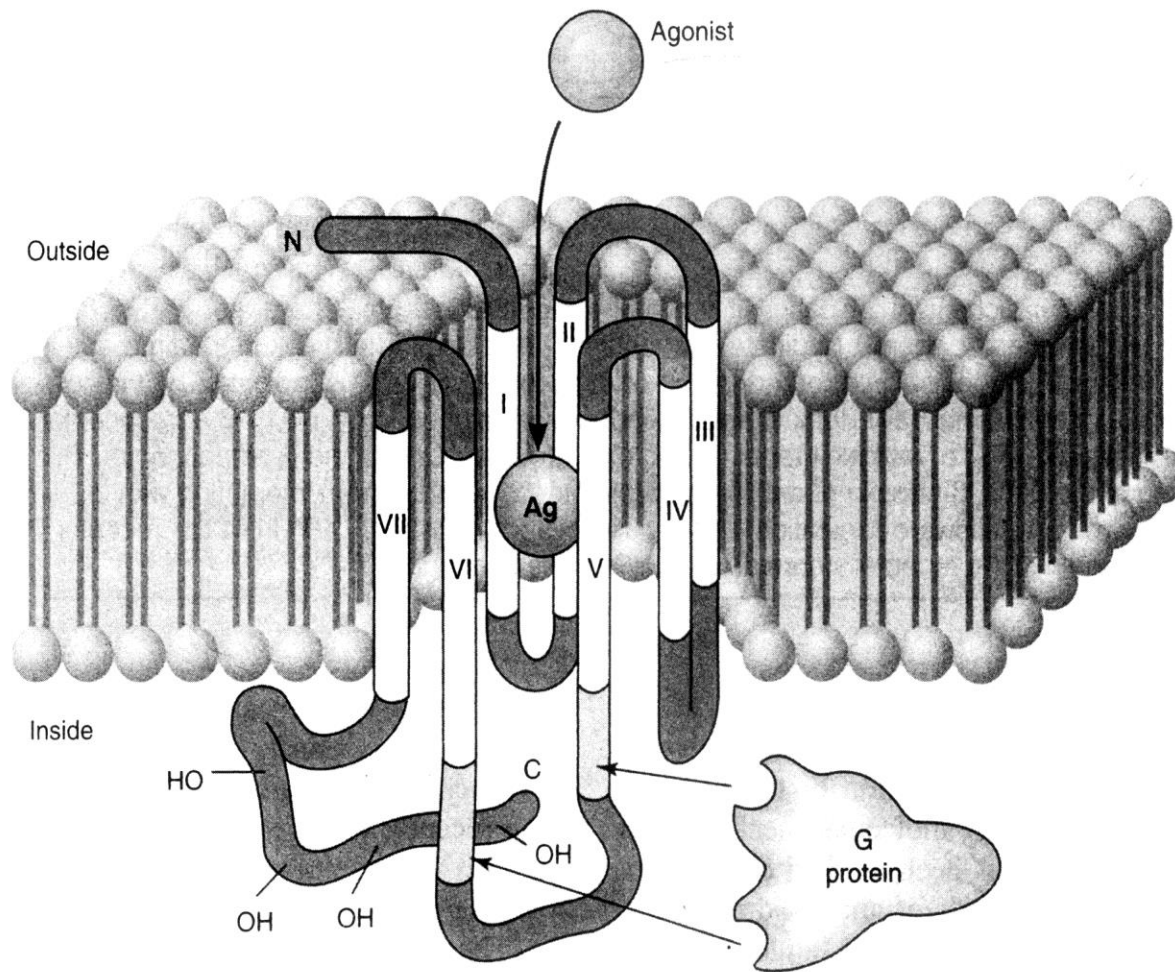


Figure 2-14. Transmembrane topology of a typical serpentine receptor. The receptor's amino (*N*) terminal is extracellular (above the plane of the membrane), and its carboxyl (*C*) terminal intracellular. The terminals are connected by a polypeptide chain that traverses the plane of the membrane seven times. The hydrophobic transmembrane segments (light color) are designated by roman numerals (*I–VII*). The agonist (*Ag*) approaches the receptor from the extracellular fluid and binds to a site surrounded by the transmembrane regions of the receptor protein. G proteins (*G*) interact with cytoplasmic regions of the receptor, especially with portions of the third cytoplasmic loop between transmembrane regions *V* and *VI*. The receptor's cytoplasmic terminal tail contains numerous serine and threonine residues whose hydroxyl ($-OH$) groups can be phosphorylated. This phosphorylation may be associated with diminished receptor-G protein interaction.

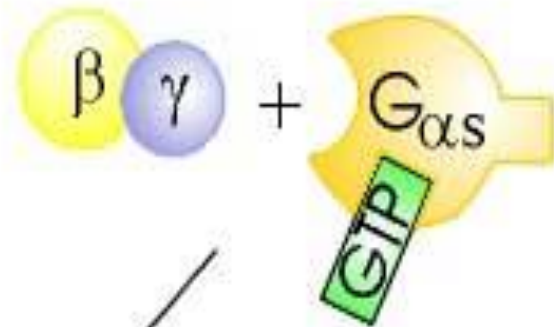
G Protein Cycle

Heterotrimeric
G protein



GDP

GTP



Pi

O'Day

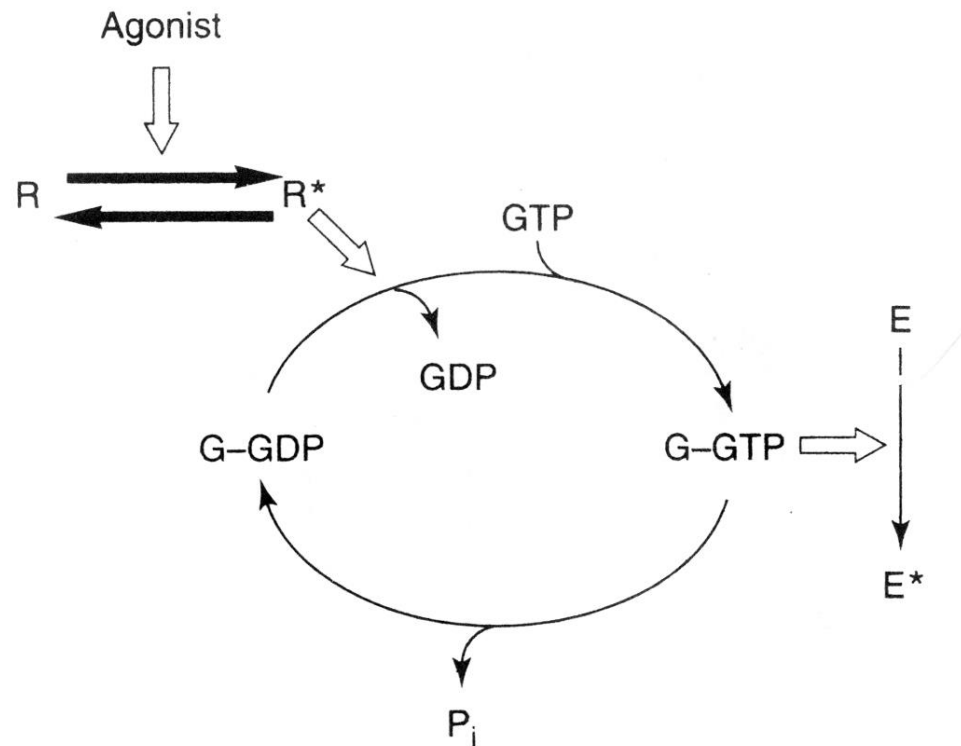


Figure 2–13. The guanine nucleotide-dependent activation-inactivation cycle of G proteins. The agonist activates the receptor (R), which promotes release of GDP from the G protein (G), allowing entry of GTP into the nucleotide binding site. In its GTP-bound state (G -GTP), the G protein regulates activity of an effector enzyme or ion channel (E). The signal is terminated by hydrolysis of GTP, followed by return of the system to the basal unstimulated state. Open arrows denote regulatory effects. (P_i , inorganic phosphate.)



乙酰胆碱受体

N受体

N_N
 N_M

M受体

M_1
 M_2
 M_3
 M_4
 M_5



肾上腺素受体

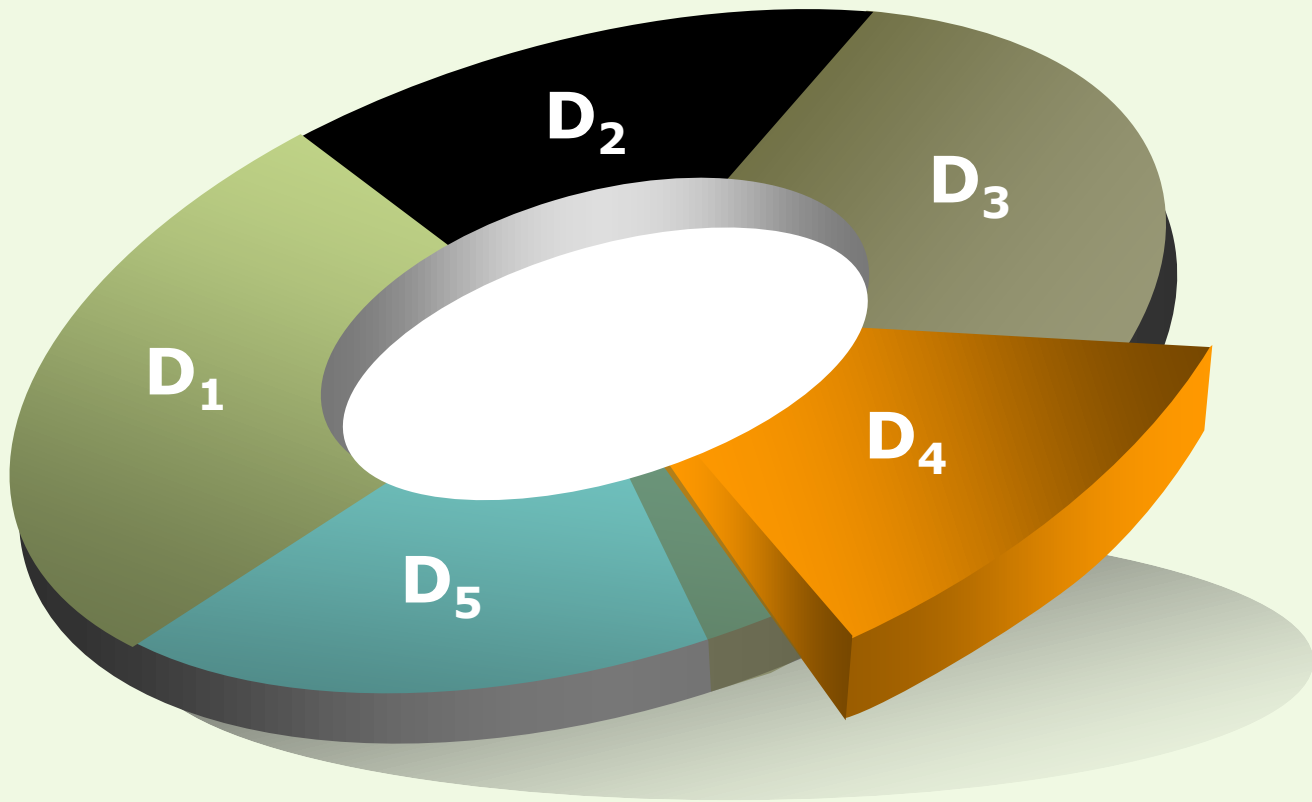
α 受体

α_1 、 α_2

β 受体

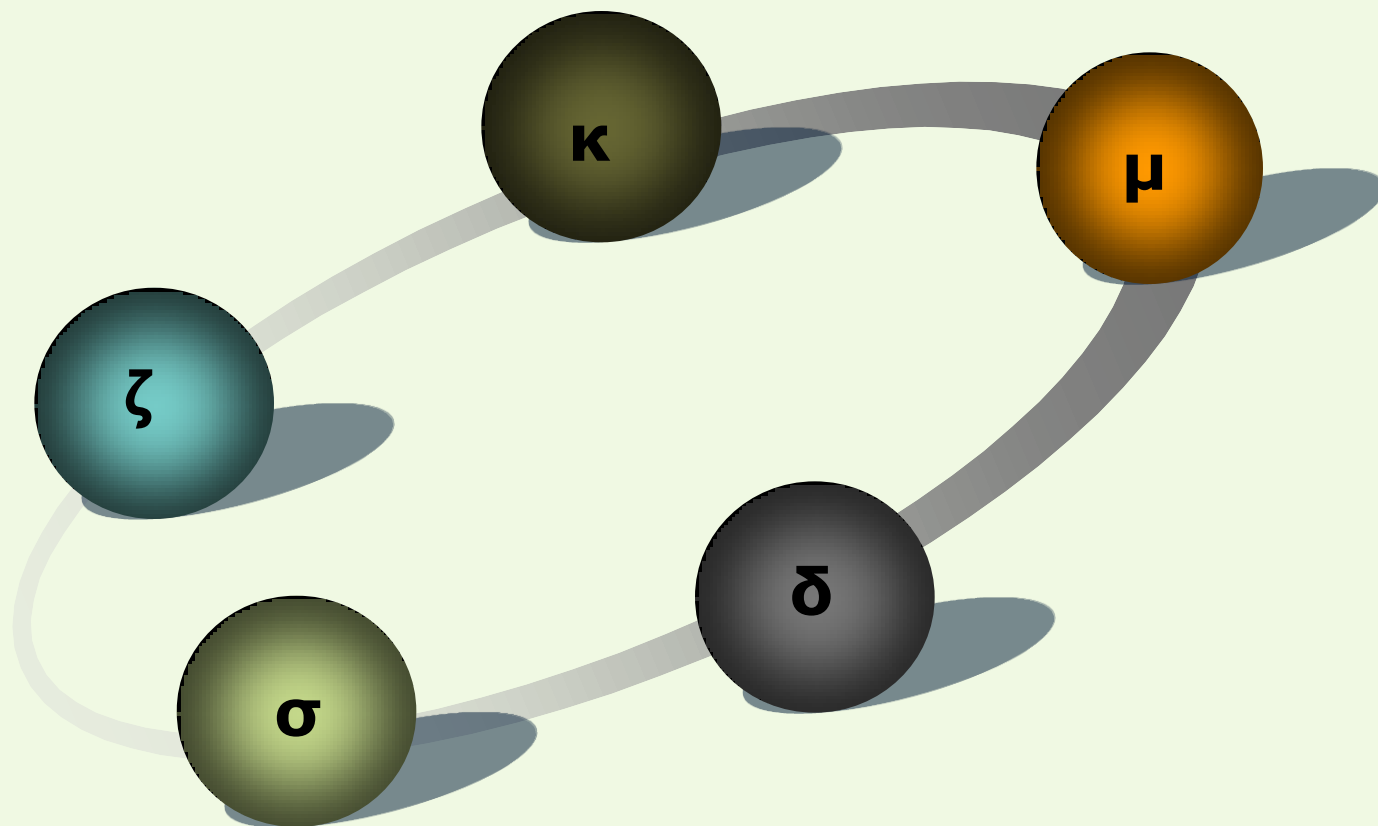
β_1 、 β_2 、 β_3

多巴胺受体



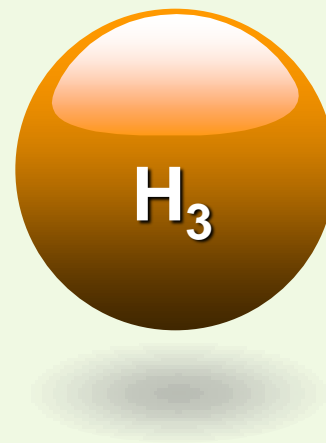
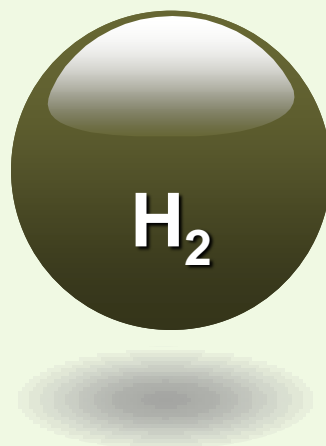


阿片受体





组胺受体



其他



γ -氨基
丁酸受体

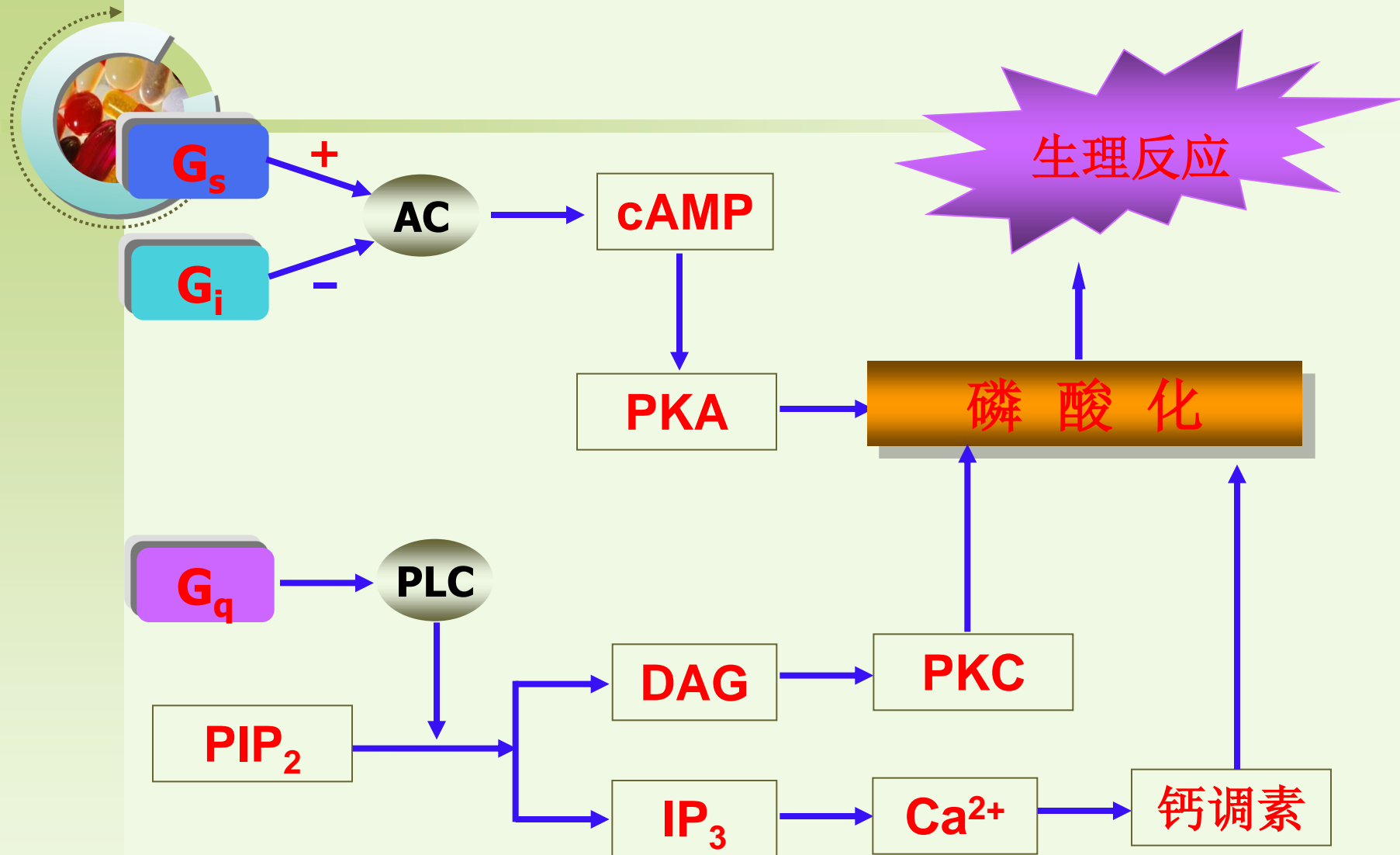
GABA_A
GABA_B
GABA_C

Ang II
受体

AT₁
AT₂
AT₃

5-HT
受体

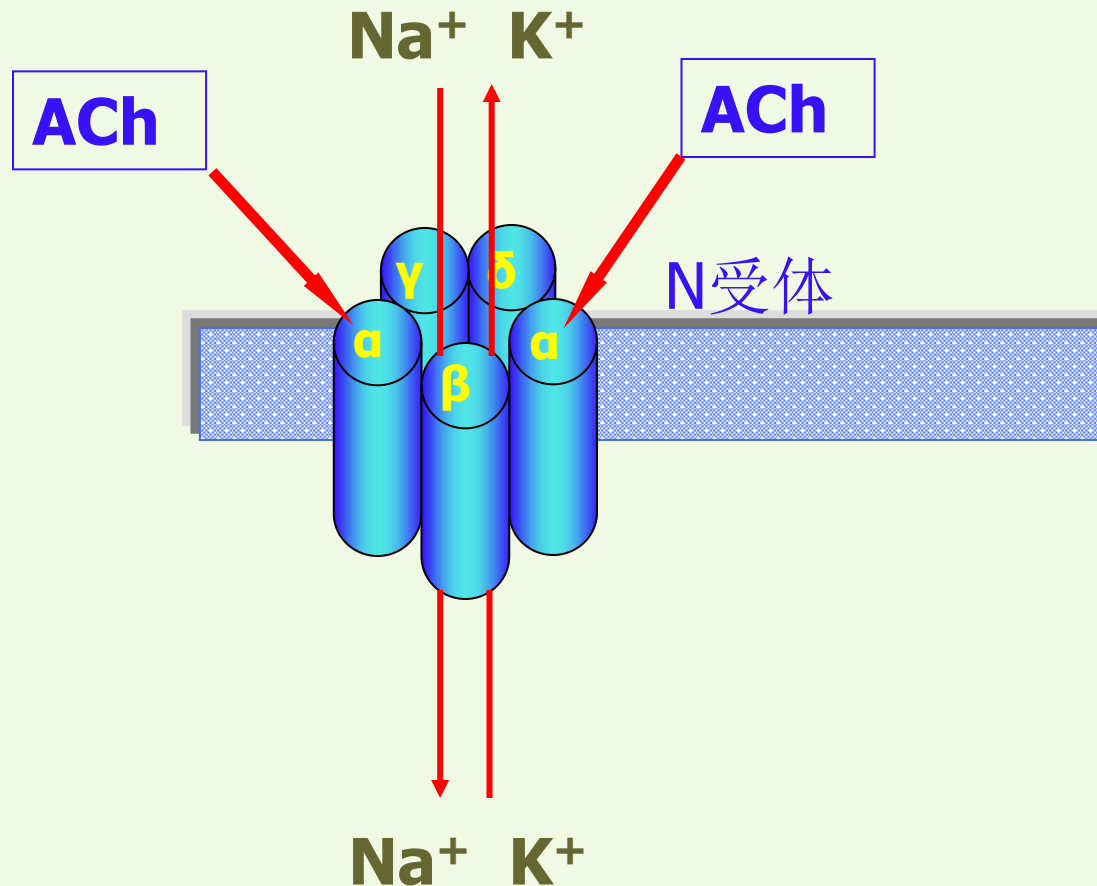
5-HT₁
5-HT₂
5-HT₃
5-HT₄
5-HT₅
5-HT₆
5-HT₇





(二)配体门控离子通道受体

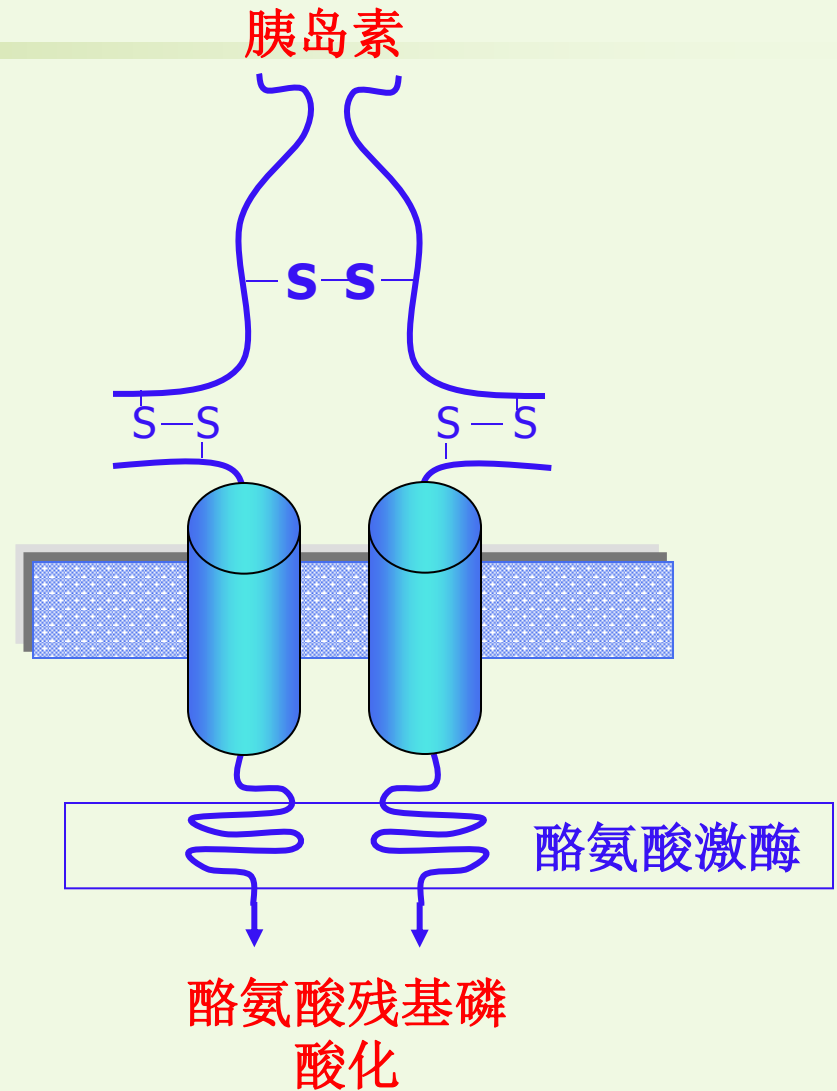
Ligand-gated ion channel receptor



(三) 酶活性受体

酪氨酸激酶受体

Tyrosine Kinase Receptors



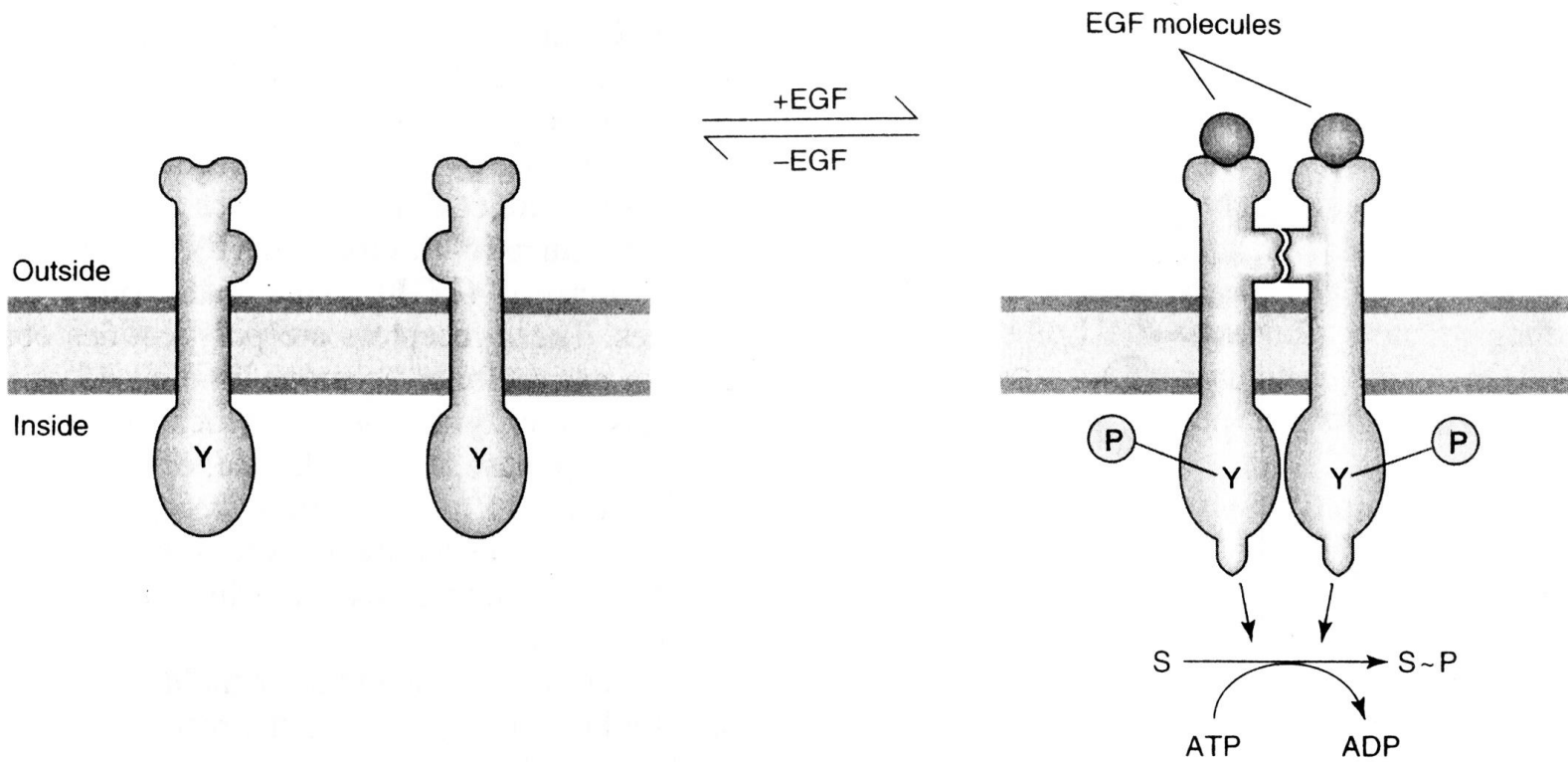
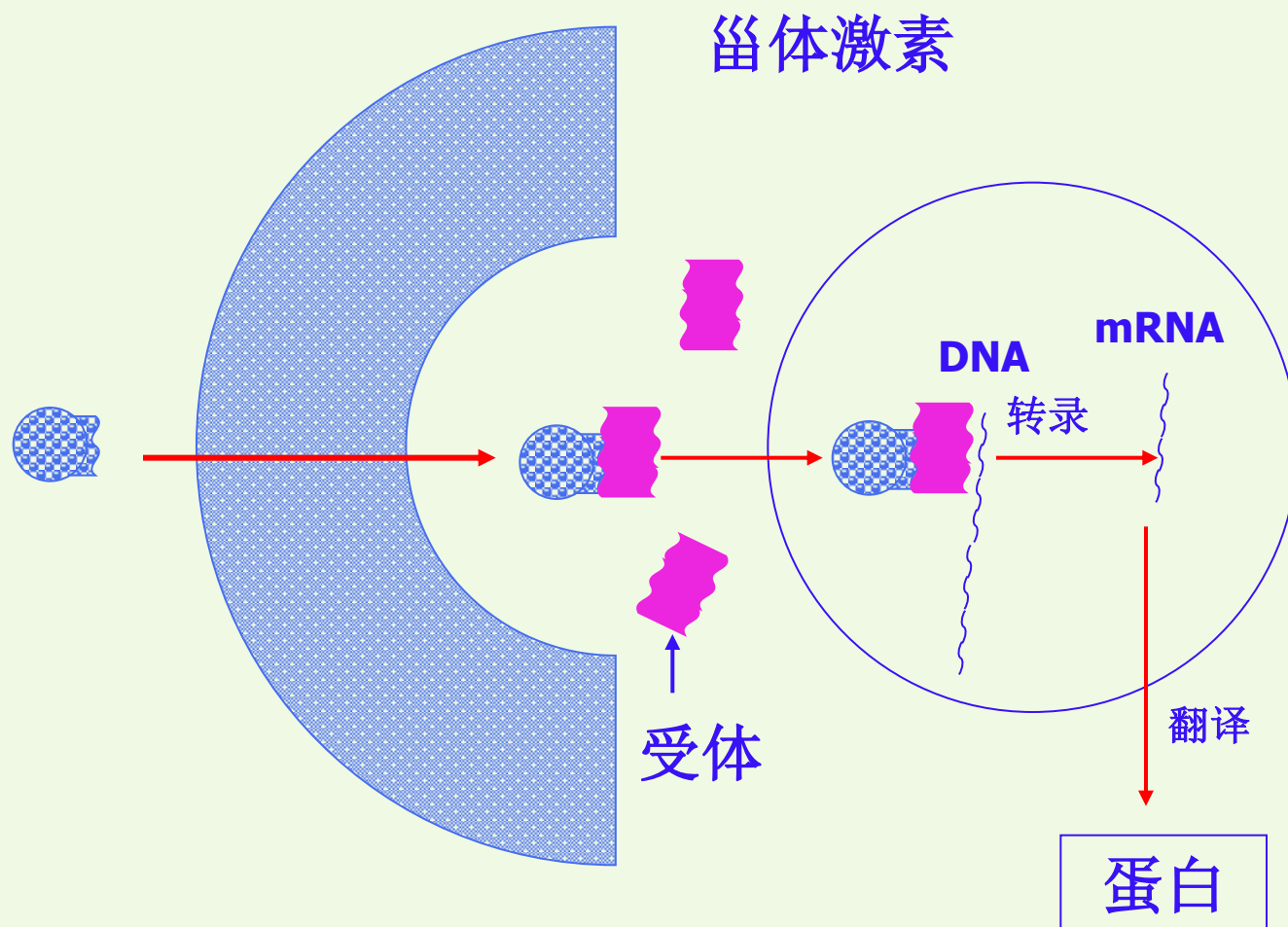


Figure 2–10. Mechanism of activation of the EGF receptor, a representative receptor tyrosine kinase. The receptor polypeptide has extracellular and cytoplasmic domains, depicted above and below the plasma membrane. Upon binding of EGF (circle), the receptor converts from its inactive monomeric state (left) to an active dimeric state (right), in which two receptor polypeptides bind noncovalently in the plane of the membrane. The cytoplasmic domains become phosphorylated (*P*) on specific tyrosine residues (*Y*) and their enzymatic activities are activated, catalyzing phosphorylation of substrate proteins (*S*).

(四) 转录因子

Transcription factors



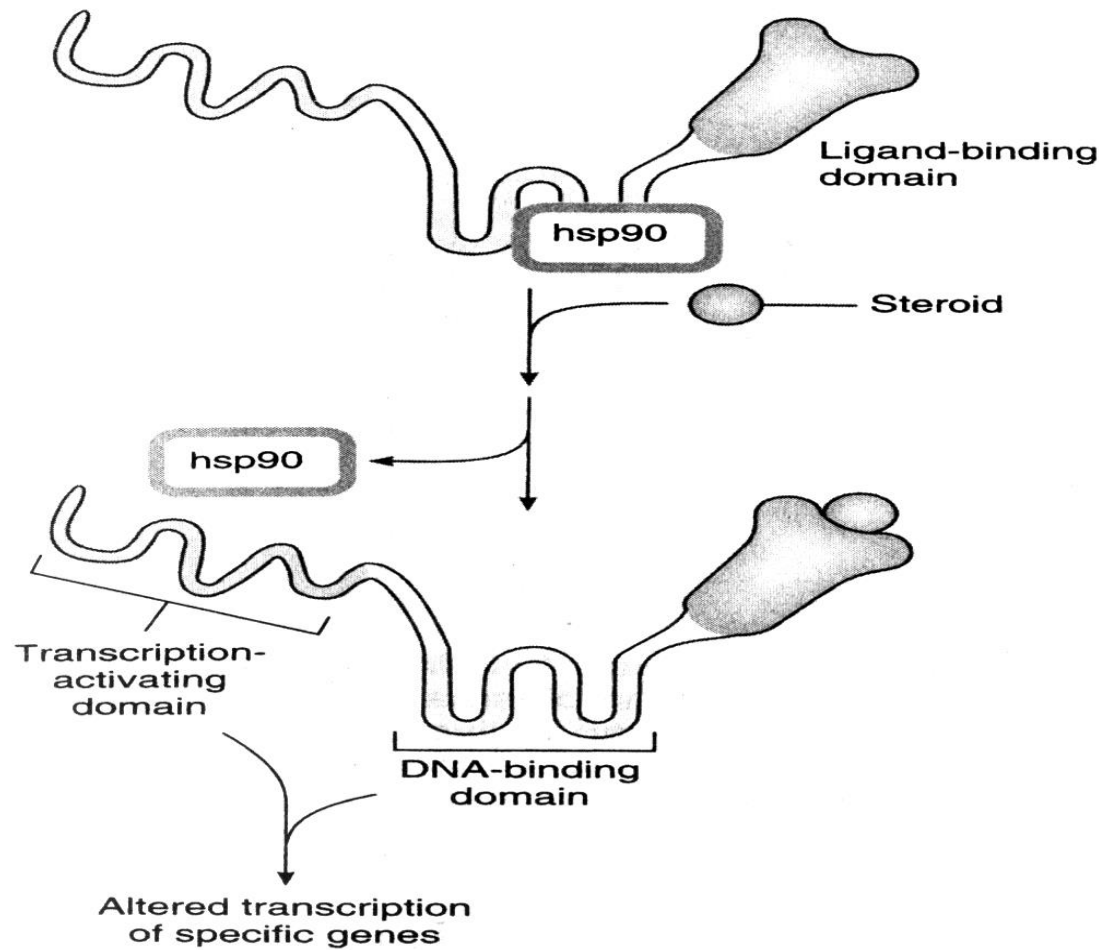


Figure 2–9. Mechanism of glucocorticoid action. The glucocorticoid receptor polypeptide is schematically depicted as a protein with three distinct domains. A heat-shock protein, hsp90, binds to the receptor in the absence of hormone and prevents folding into the active conformation of the receptor. Binding of a hormone ligand causes dissociation of the hsp90 stabilizer and permits conversion to the active configuration.