

Chapter III

药物对机体的作用

药效学

下一页



药物作用的性质

药物作用：药物与机体组织间的原发（初始）作用。

药物效应：药物原发作用所引起机体器官原有功能的改变。

如：**去甲肾上腺素**

药物作用：激活血管平滑肌 α 受体

药物效应：血管收缩、血压升高

实际上，药物作用与药物效应相互通用。

药物对机体的作用是引起机体功能的改变，而不产生新的功能。

兴奋：使机体生理、生化功能加强的药物作用

兴奋药：引起兴奋的药物

抑制：引起功能活动减弱的药物作用

抑制药：引起抑制的药物



化疗药物：对病原微生物、寄生虫所致疾病，某些自身免疫性疾病和恶性肿瘤的治疗药物。

化学治疗（化疗）：用化疗药物抑制或杀灭病原体及肿瘤细胞的治疗。

补充治疗（替代治疗）：用维生素和激素等补充机体的不足。



中科院通过研究发现高剂量放化疗对肿瘤或起反作用

药物作用的方式

局部作用：无需药物吸收，在用药部位发挥的直接作用。

全身作用：药物吸收入血循环后分布到机体各组织器官而发挥的作用。又称**吸收作用、系统作用**。

地高辛 → 心衰

卡托普利 → 高血压

氯氮平 → 精神分裂症



药物作用的选择性

药物作用的选择性：药物对某些组织器官有作用或强作用，而对另外一些组织器官无作用或弱作用。

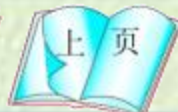
选择性的原因：

- 1、药物与不同组织的亲和力不同，能选择性分布于靶组织
- 2、不同组织细胞对药物的不同反应性（受体分布的不均一性，不同组织受体分布的多少和类型存在差异）
- 3、药物在不同组织的代谢速率不同

选择性高的药物，多数药理活性较高，针对性强；

选择性低的药物，作用范围广，针对性弱，不良反应多。

选择性是相对的，非绝对。



药物作用的两重性

治疗作用

- 1、对因治疗
- 2、对症治疗

不良反应



严重的难以恢复的不良反应——**药源性疾病**。

链霉素——神经性耳聋

肼屈嗪——红斑狼疮，类风湿关节炎



1、副作用

药物治疗量时出现的与治疗无关的不适反应，比较轻微且可预料，为可逆性功能变化。【原因：选择性低】

基于不同的治疗目的，副作用可成为治疗作用。

阿托品 可阻断M胆碱受体：抑制腺体分泌，解除平滑肌痉挛，加快心率等。

治疗（全麻时用）：抑制腺体分泌；

副作用：平滑肌松弛引起腹胀、尿潴留

治疗：解痉

副作用：抑制腺体分泌引起口干、视力模糊、腹胀、便秘、尿潴留、心悸

2、毒性反应

——剂量过大或时间过长，对机体产生有害的反应。

急性毒性：剂量过大立即引发的毒性。

慢性毒性：长期用药后逐渐发生的毒性。

毒性反应可引起全身各系统的功能性或器质性的损害，甚至危及生命。

3、变态反应（**过敏反应**）

——机体受药物刺激，发生异常的免疫反应，而引起生理功能的障碍或组织损伤。

过敏体质人才发生。与剂量无关。反应性质各异。

青霉素引起过敏性休克。



药物，如抗生素、磺胺类、碘、乙酰水杨酸等低分子化学物质，具有半抗原性，能与高分子载体蛋白结合成完全抗原（某些生物制品则是完全抗原），从而引起免疫反应。

4、继发性反应（又称**治疗矛盾**）

——药物发挥治疗作用后引起的不良后果。

长期使用服用四环素类广谱抗生素，敏感菌被抑制，不敏感菌（葡萄球菌、真菌、耐药菌）大量繁殖，引起葡萄球菌伪膜性肠炎或念珠菌病（鹅口疮）。称作**菌群交替症**，或**二重感染**。



原因：

白色念珠菌侵犯口腔

症状：

口腔内黏膜上覆盖着乳白色附着物



5、后遗效应

——停药后血药浓度虽已降至最低效应浓度以下，但仍残存生物效应。服用巴比妥类催眠药后，次晨仍有困倦、头昏、乏力等后遗作用（**宿醉现象，短暂后遗效应**）。

长期应用肾上腺皮质激素，一旦停药后肾上腺皮质功能低下，数月内难以恢复（**持久后遗效应**）。

大剂量呋塞米（速尿、呋喃苯胺酸、腹胺酸）、链霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素、卡那霉素等引起永久性耳聋（**永久后遗效应**）。

6、撤药效应（又称**停药症状、反跳现象**）

——长期用药突然停药后原有疾病重新出现或加剧。

糖皮质激素、可乐定（降压，现不多使用）、普萘洛尔（心律失常、心绞痛）、硝酸甘油，都可引起撤药效应。

长期应用可致撤药反应的药物后，应采取逐渐减量的办法来过渡而达到完全撤药的目的，以免发生意外。



7、特异质反应

——某些药物使少数特异质患者出现的特异质不良反应，其性质与大多数人不同。

G6P脱氢酶缺乏者，导致GSH减少，某些氧化性药物（伯氨喹、磺胺药等）可发生溶血及高铁血红蛋白症，出现紫绀、胸闷、缺氧等严重反应。

8、三致作用（**致畸**、**致癌**、**致突变**）

属于慢性中毒范畴。

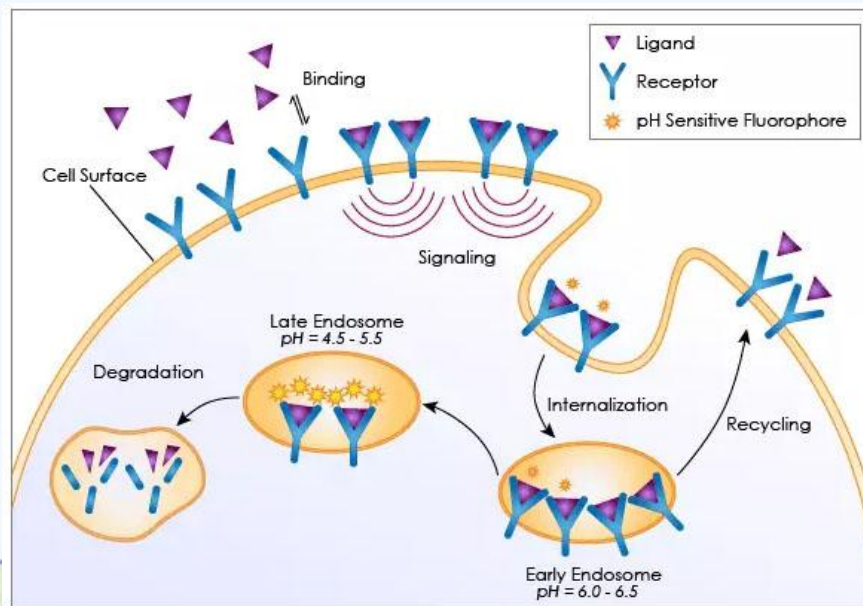
沙利度胺（反应停、塞里多米）曾广泛用于妇女的早期妊娠反应。可导致胎儿四肢短小。

受体的基本概念

受体是存在于细胞膜、细胞质或细胞核的生物大分子（如蛋白质、核酸、脂质等），能与特异性配体（药物、递质、激素、内源性活性物质）结合并产生效应。

与受体结合的特异性物质——**配体**、**配基**。

受体上与配体结合的活性基团——**受点**、**位点**。



受体的特性

- 1、饱和性
- 2、特异性
- 3、可逆性
- 4、高亲和力
- 5、结构专一性
- 6、立体选择性
- 7、区域分布性
- 8、亚细胞或分子特征
- 9、配体结合试验资料与药理活性的相关性
- 10、生物体存在内源性配体



受体学说

1、占领学说

药物的特性：**亲和力** & **内在活性**

药物与受体复合物引起生物效应的大小，取决于药物**内在活性**。

亲和力：药物与受体的结合能力。

内在活性：**效能**。药物激动受体产生最大效应的能力。

药物产生最大效应，不一定要占领全部受体。多余的受体称**备用受体**或**储备受体**。

药物占领受体引起的效应，有一定的阈值。

对部分被占领而不引起效应的受体，称作**静息受体**。

2、速率学说

3、变构学说



受体调节

受体与配体作用，有关受体数目和亲和力的变化——**受体调节**。

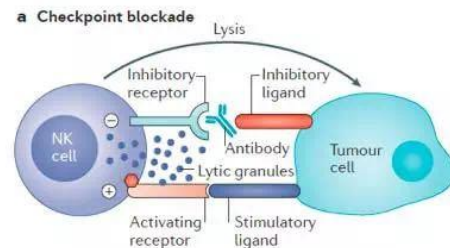
1、向下调节（衰减性调节）& 向上调节（上增性调节）

长期使用激动剂，使受体数目减少，疗效逐渐下降，出现耐药现象：**向下调节**

异丙肾上腺素 \longrightarrow 哮喘

长期使用拮抗剂，使受体数量增加，突然停药，引起反跳现象，表现为敏感性增高：**向上调节**

普萘洛尔【肾上腺素拮抗药】 \longrightarrow 心律失常



2、同种调节 & 异种调节

配体作用于其特异性受体，使自身的受体发生变化：**同种调节**

beta-肾上腺素受体、乙酰胆碱受体、胰岛素受体、生长激素受体、促甲状腺素释放激素受体、黄体生成素受体、血管紧张素II受体，等，肽类配体的受体，都存在同种调节；

配体作用于其特异性受体，使其他配体的受体变化：**异种调节**

gamma氨基丁酸 → **苯二氮草受体**

苯二氮草 → **gamma氨基丁酸受体**

血管活性肽 → **M受体**

氮甲酰胆碱 → **alpha-肾上腺素受体**

磷酸腺苷
维生素A

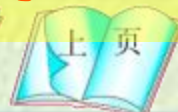
上调
下调

胰岛素受体

表皮生长因子受体

性腺激素
糖皮质激素
甲状腺素
beta-肾上腺素受体

beta-肾上腺素



受体类型

根据受体在靶细胞上存在的位置或分布分类

1、细胞膜受体

胆碱受体、肾上腺素受体、阿片受体、胰岛素受体，等

2、胞浆受体

肾上腺皮质激素受体、性激素受体，等

3、胞核受体

甲状腺素受体

细胞内受体

某些脂溶性小分子



受体类型

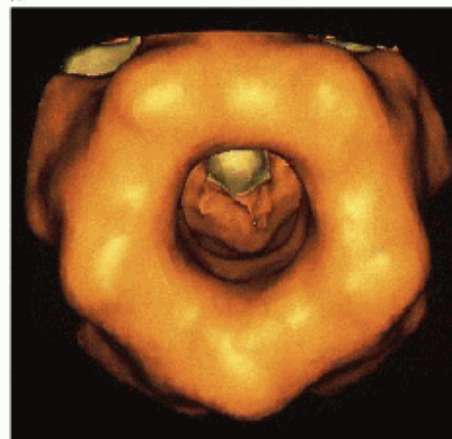
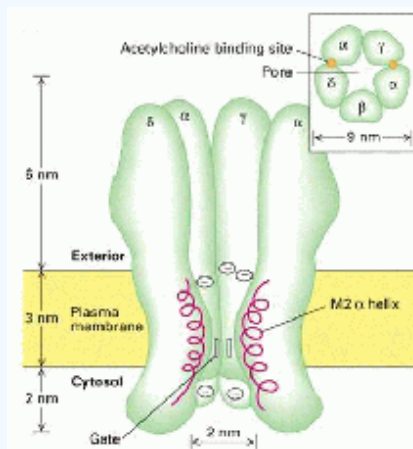
根据受体结构和信号转导机制分类

1、配体门控离子通道型受体

定位于细胞膜，调控离子通道。

阳离子通道型受体：n-ACh受体、谷氨酸受体、5-HT受体

阴离子通道型受体：甘氨酸受体、GABA-A受体



2、G蛋白偶联受体

受体与配体结合后，通过G蛋白改变细胞内第二信使的浓度，将信号传递至效应器而产生生物效应。跨膜7次。

多数神经递质受体、肽类激素受体。如：NA、5-HT、DA
GABA-B、m-Ach受体。

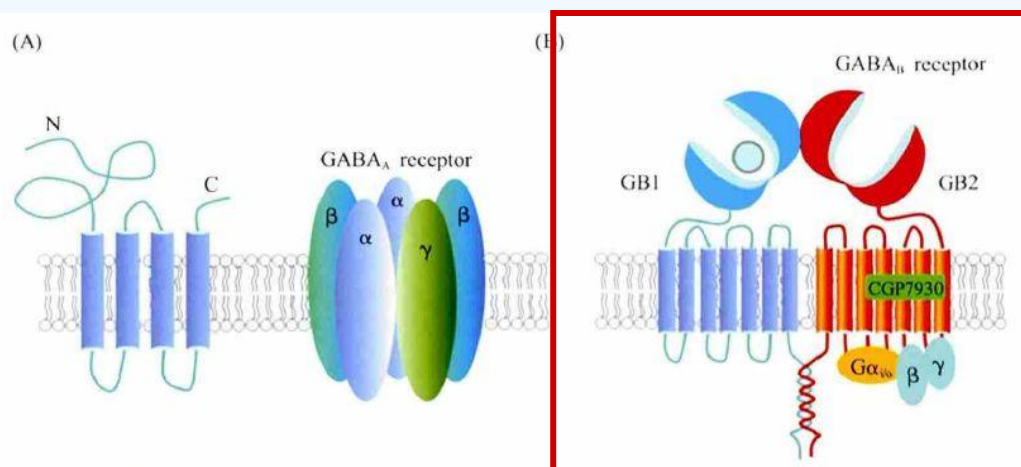
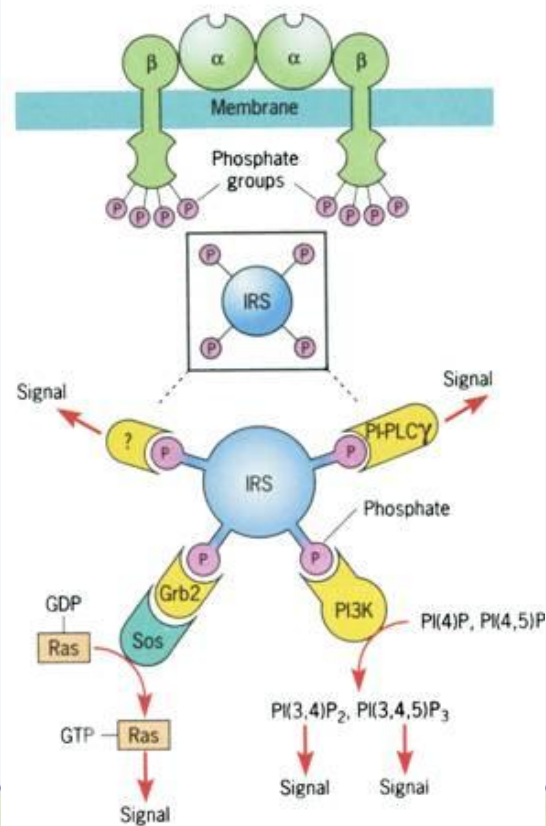
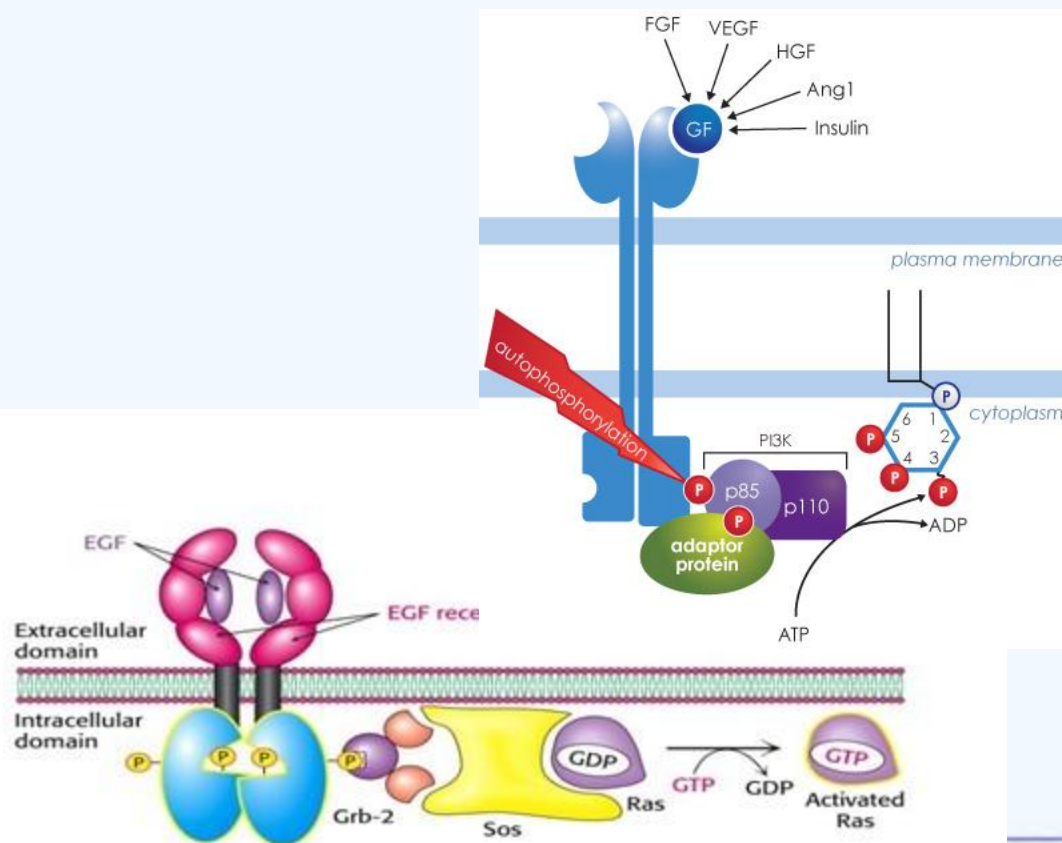


图2 GABA受体结构示意图 (A) GABA_A受体由五个亚基组成，这五个亚基围绕形成氯离子通道。每个亚基由四个跨膜结构域组成，N端和C端都在胞外。(B) 功能性GABA_B受体是由GB1和GB2组成的异源二聚体，每个亚基由七次跨膜结构域、胞外VFT区和胞内C端组成。其中，只有GB1亚基的VFT才能结合激动剂和竞争性拮抗剂，而GB2亚基七次跨膜区则负责偶联G蛋白且能与阳性变构剂结合

3、酪氨酸激酶型受体

跨膜蛋白，胞外部分与配体结合，胞内部分含有酪氨酸激酶活性或与酪氨酸激酶偶联。

如：胰岛素、生长因子、神经营养因子受体。

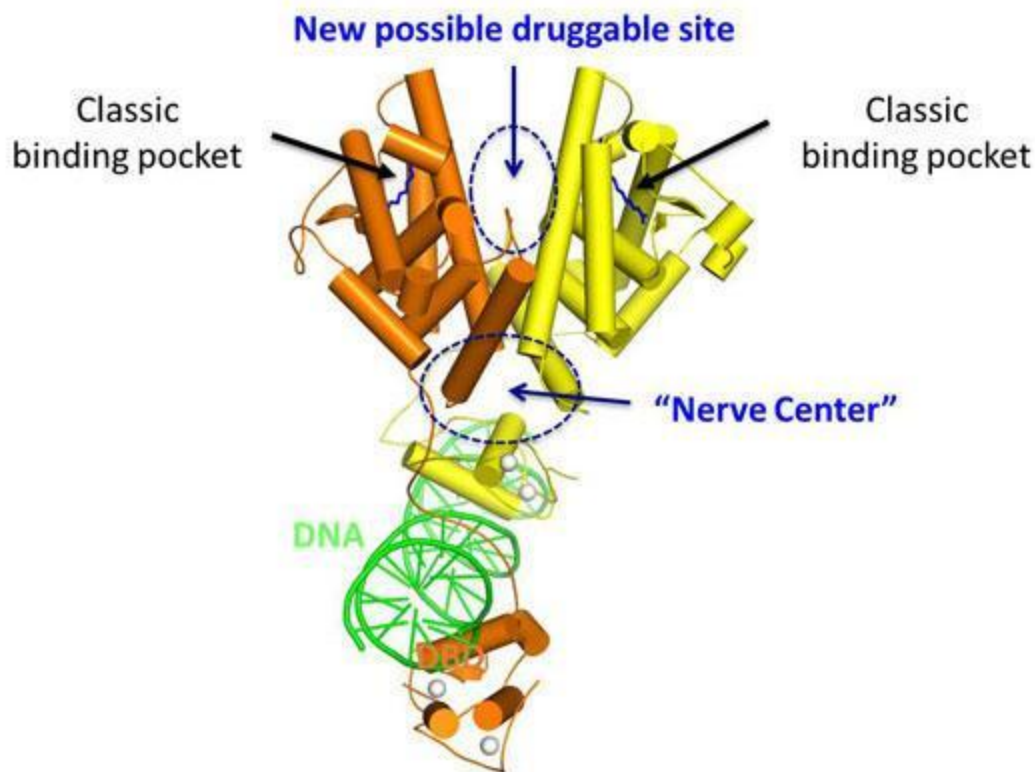


4、DNA转录调节型受体

在细胞质或细胞核内，称作胞内受体、核受体。

配体多为亲脂性小分子化合物。

如：甾体激素、甲状腺素、 V_{D3} 、NO

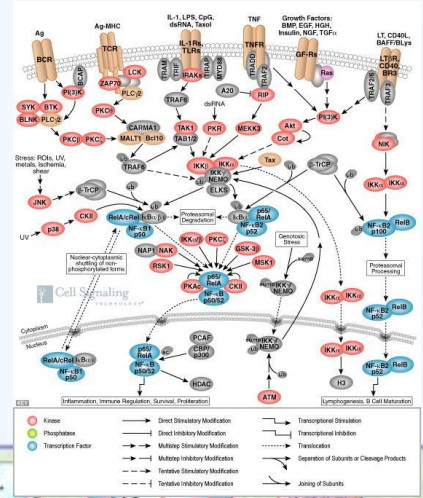
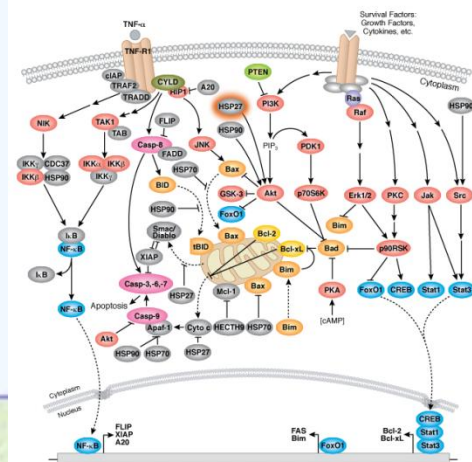
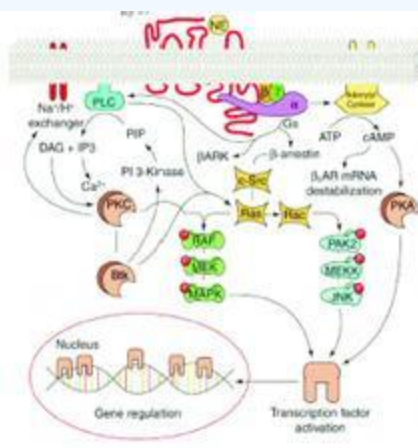


细胞内信号转导

药物作用于受体，在细胞内经过多级转导，将信号逐级放大、传递并激活细胞的效应系统而产生效应——**级联反应**。

信号转导方式：

- 1、配体跨膜调节胞浆基因表达【肾上腺皮质激素】
- 2、配体激活跨膜的酪氨酸蛋白激酶【胰岛素】
- 3、配体闸门通道【乙酰胆碱、gamma-氨基丁酸】
- 4、G蛋白介导



药物作用机制

一、非特异性药物作用（主要与药物的理化性质有关）

- 1、改变渗透压【甘露醇——脱水、硫酸镁——导泻】
- 2、改变pH【抗酸药——胃溃疡】
- 3、脂溶性【乙醚——麻醉】
- 4、络合作用【二巯基丁二酸钠——金属中毒】
- 5、补充机体所缺物质【维生素、微量元素】

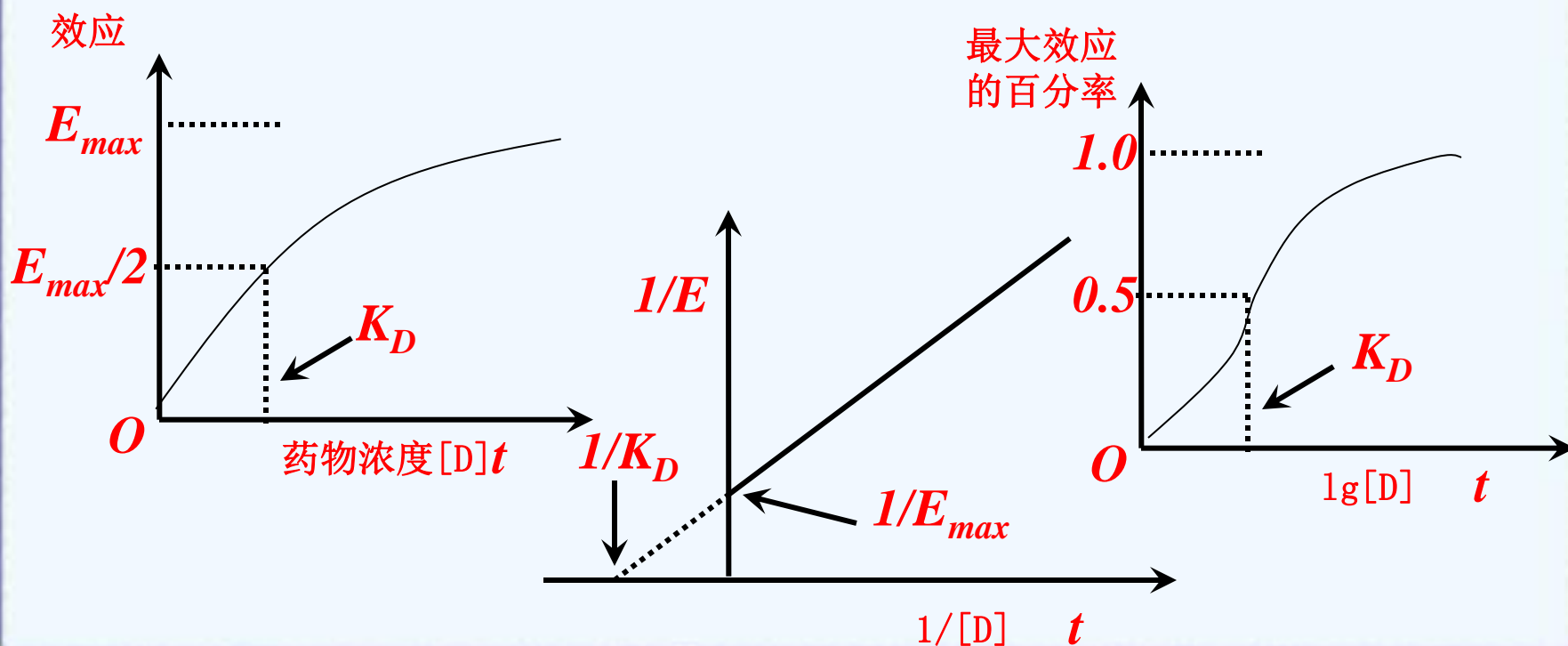
二、特异性药物作用

与机体生物大分子（酶、受体）功能基团结合而发挥作用，大多数药物属于此类。

作用于受体的药物

一、激动剂和部分激动剂

1、激动剂：完全激动剂，有很大的亲和力和内在活性，与受体结合产生效应。



pD_2 （亲和力参数）：激动剂达到最大效应一半时所需浓度的负对数。

pD_2 越大，亲和力越大，与实际浓度呈反比。

如： $-\lg 10^{-7}=7$, $-\lg 10^{-4}=4$ ，实际浓度分别为 10^{-7} ， 10^{-4}

2、部分激动剂：有一定的亲和力，但内在活性低，与受体结合后只能产生较弱的效应。即使浓度增加也不能达到完全激动剂那样的最大效应，与激动剂合用，却因为占据受体而拮抗激动剂的部分生理效应。

两重性：小剂量激动，大剂量拮抗。

【激动剂与部分激动剂合用】



二、竞争性拮抗剂和非竞争性拮抗剂

1、竞争性拮抗剂：有较强的亲和力，能与受体结合，但缺乏内在活性，结合后不能产生效应，且占据受体而拮抗激动剂效应。可通过增加激动剂浓度使其达到单用激动剂水平。

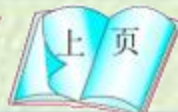
2、非竞争性拮抗剂：

①拮抗剂不与激动剂竞争结合受体，但与受体结合后可影响激动剂与受体的结合；

②非竞争性拮抗剂与激动剂争夺同一受体，拮抗剂与受体呈共价结合，阻断激动剂与受体结合；

③增加激动剂不可逆转

④最大效应降低



药物的构效关系

药物的结构与药理活性或毒性之间的关系——**构效关系**。

1、结构相似的化合物，能与同一酶或受体结合，产生相似或相反的作用。一般，取代基团逐渐增大，内在活性减弱，甚至变成部分激动剂或拮抗剂。【去甲肾上腺素vs肾上腺素vs异丙肾上腺素】

2、立体构象相似的药物其作用可能相似。

己烯雌酚 vs 雌二醇

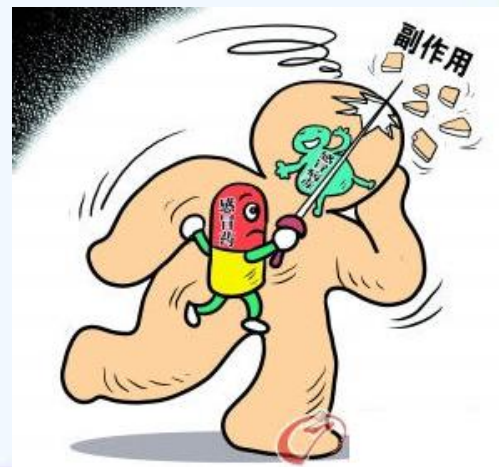
3、药物的光学异构体，药理作用既可表现量（作用强度）的差异，也可发生质（作用性质）的变化。



药物的量效关系

血药浓度高低与药效强弱的关系——量效关系。

- 1、最小有效量（**阈剂量**）。
- 2、极量：最大效应的剂量
- 3、最小中毒量：出现中毒症状的最小剂量
- 4、常用量（**治疗量**）：>最小有效量，<极量



量反应

采用数字或量表示药理效应的高低——量反应。

如：心率、血压、血糖、尿量、平滑肌收缩或松弛的程度。

- 1、半数有效量【ED₅₀】：最大效应一半所用药量。
- 2、药物的强度或效价：指产生相等效应时药物剂量的差别。
- 3、药物的效能：药物所能产生的最大效应。

当两药亲和力相等时，其效应强弱取决于内在活性高低；
当内在活性相等时，则取决于亲和力大小。

质反应

采用阳性或阴性表示药理效应——**质反应**。

如：死亡、睡眠、麻醉、惊厥。

- 1、半数有效量【 ED_{50} 】：半数实验动物出现阳性反应的药量
- 2、半数致死量【 LD_{50} 】：半数实验动物死亡的药量
- 3、治疗指数【 TI 】： LD_{50}/ED_{50} 。药物安全性评估参数，数值越大越安全。
- 4、安全指数： LD_5/ED_{95} 。
- 5、安全界限： $(LD_1-ED_{99})/ED_{99}$
- 6、安全范围：最小有效量~~最小中毒量



影响药效的机体因素

1、年龄

药物在体内的Vd与体重、体液和脂肪含量密切相关。

2、性别

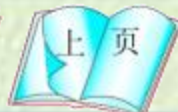
3、功能状态

4、病理状态

5、精神因素

6、个体差异、遗传因素

7、种属差异



影响药效的药物因素

- 1、剂型
- 2、剂量
- 3、给药途径
- 4、给药时间和间隔
- 5、反复用药

耐药性、抗药性、药物依赖性（躯体依赖性、精神依赖性）

- 6、药物相互作用

药动学（吸收、分布、代谢、排泄）

药效学（协同作用【相加、增强、增敏】

拮抗作用【药理性、生理性、生化性、化学性】）



本课程内容

