Chapter 3
Clinical Pharmacodynamics

临床药效学

学习目标

1. 掌握量效关系、时效关系；受体与药物的相互作用，受体拮抗药、部分激动药和受体的反向激动药；影响药物作用的因素；合理用药的原则。

2. 熟悉受体学说，受体学说与临床用药；受体调节。

3. 了解储备受体与沉默受体；受体特异性的相对性。

临床药效学

- 定义：是研究药物对人体的作用、作用机制、临床疗效和不良反应，以及药物效应与剂量或浓度之间关系的一门学科。
- 掌握临床药效学知识，根据药效的变化规律和影响药效的各种因素，制订合理的给药方案，发挥药物的最佳疗效，避免和减少不良反应的产生。

第一节 药物作用“量”的概念

- 量效关系和量效曲线
- 时效关系和时效曲线

量效关系和量效曲线

- 量效关系（**dose effect relationship**）是指药理效应的强度与其剂量大小或浓度高低之间的关系，在一定的剂量范围内，药理效应随着剂量（或浓度）的加大而增强。
- 以效应（***E***）为纵坐标，药物剂量或浓度（***C***）为横坐标作图表示，即为量效曲线（**dose-effect curve**）。
- 按性质可分量反应（**graded response**）和质反应（**quantal response**）

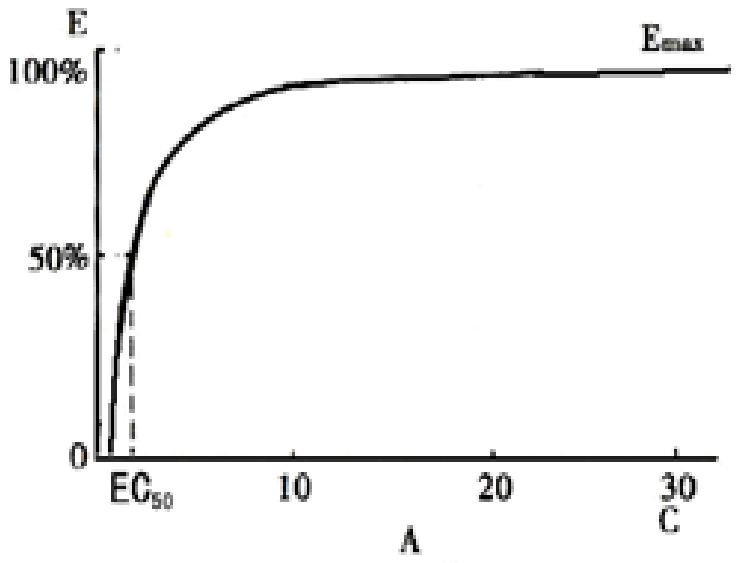
量反应的量效曲线

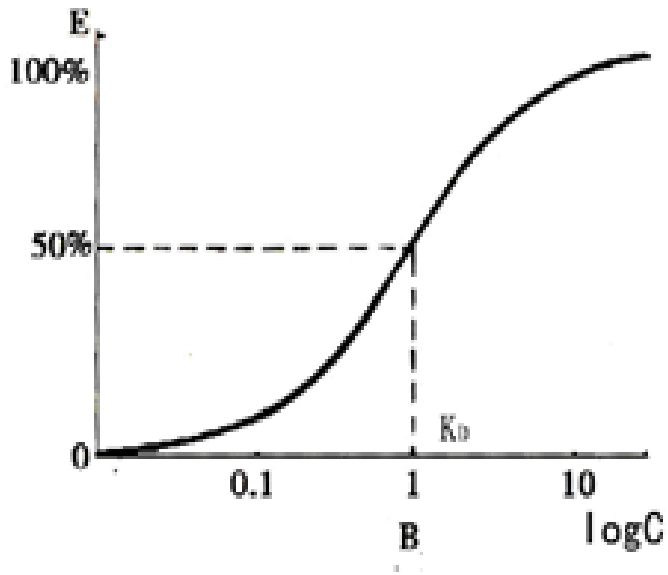
量反应的定义：指药理效应强度呈连续增减的变化，可用具体数量如血压升降的**mmHg (kPa)**数，尿量增减的**ml**数，心率的增减次数等表示，或用最大效应的百分率来表示。

量反应的量效曲线

- 以效应强度（***E***）为纵坐标、以剂量或浓度（***C***）为横坐标作图，可获得长尾**S**型的量反应的量效曲线；
- 如将剂量或浓度改以对数剂量或对数浓度表示，则曲线呈对称的**S**型

量反应的量效曲线





量反应的量效关系曲线

A 药量用真数剂量表示　**B** 药量用对数剂量表示

E：效应强度　**C**：药物浓度

量反应的量效曲线

- 最小有效量或浓度（**minimal effective dose or concentration**）即药物达到一定的剂量或浓度时才产生效应，这种剂量或浓度亦称阈剂量或阈浓度
- 最大效应（**maximal effect，E_{max}**）指药理效应达到最大，曲线形成平台，此后继续增大剂量时效应不再增大，又称效能（**efficacy**）

量反应的量效曲线

- 半最大效应浓度（**concentration for 50% of maximal effect，EC_{50}**）能引起最大效应**50%**时的药物浓度。
- 效价强度（**potency**），是指作用性质相同的药物在达到相同效应水平时所需的剂量或浓度，其值越小则效价强度越大。

量反应的量效曲线

- 效价强度及效价比：效价强度又称效价单位，它表示药物产生一定效应所需要的剂量，效价测定是保证临床用药等效的重要措施。

质反应的量效曲线

- 质反应是指药理效应表现为反应性质的变化，如睡眠、治愈、惊厥、死亡等，其研究对象为一个群体，以阳性反应的出现频率或百分率表示，其量效曲线称质反应的量效曲线。

质反应的量效曲线

- 以药物某一反应在某一样本群体中出现的频数为纵坐标，以剂量或浓度为横坐标做图，可呈常态分布曲线，如改为以累加频数或百分率为纵坐标，则质反应的量效曲线呈长尾**S**型

质反应的量效曲线

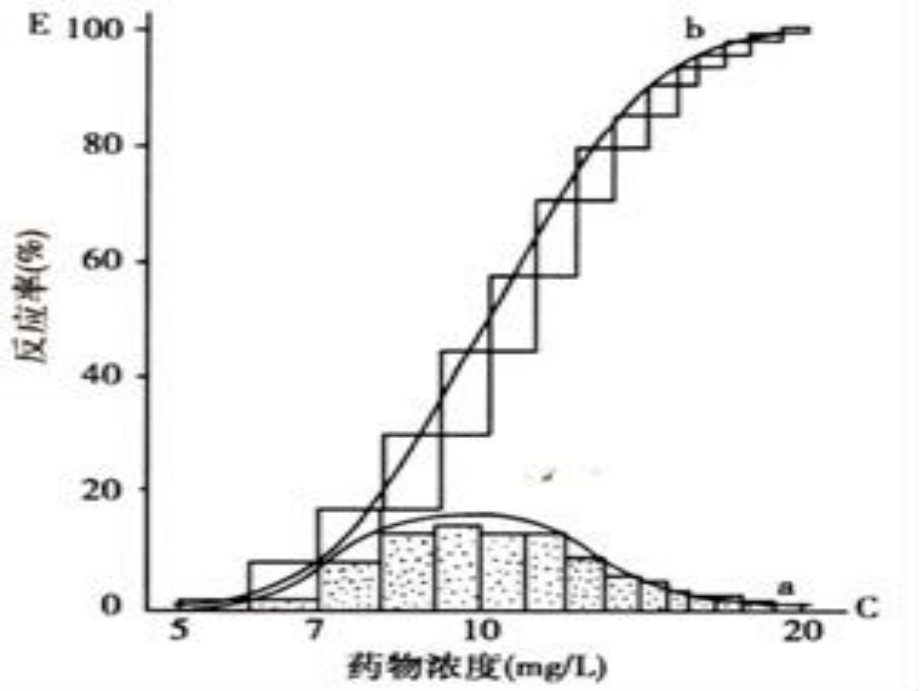
质反应的量效曲线

曲线**a**为区段反应率

曲线**b**为累计反应率

E：阳性反应率

C：药物浓度



质反应的量效曲线

- 半数有效量（**50% effective dose，ED_{50}**）能使**50%**个体产生某一治疗作用阳性效果的剂量。
- 半数致死量（**50% lethal dose，LD_{50}**）在动物实验中，能使**50%**动物产生死亡的剂量

质反应的量效曲线

- 治疗指数（**therapeutic index， TI**）通常用药物的LD_{50}/ ED_{50}的比值表示，是衡量药物安全性的重要指标。一般来说，**TI**值越大，药物的安全性越大。一般认为**TI**大于**3**的药物才可能具有实用意义。

- 治疗窗（**therapeutic window**）在此治疗窗是指药物的治疗浓度范围。通常用最小中毒浓度（**minimal toxic concentration，MTC**）与最小有效浓度（**minimal effective concentration，MEC**）的比值表示，如果比值大于**5**，说明药物的安全性较好。

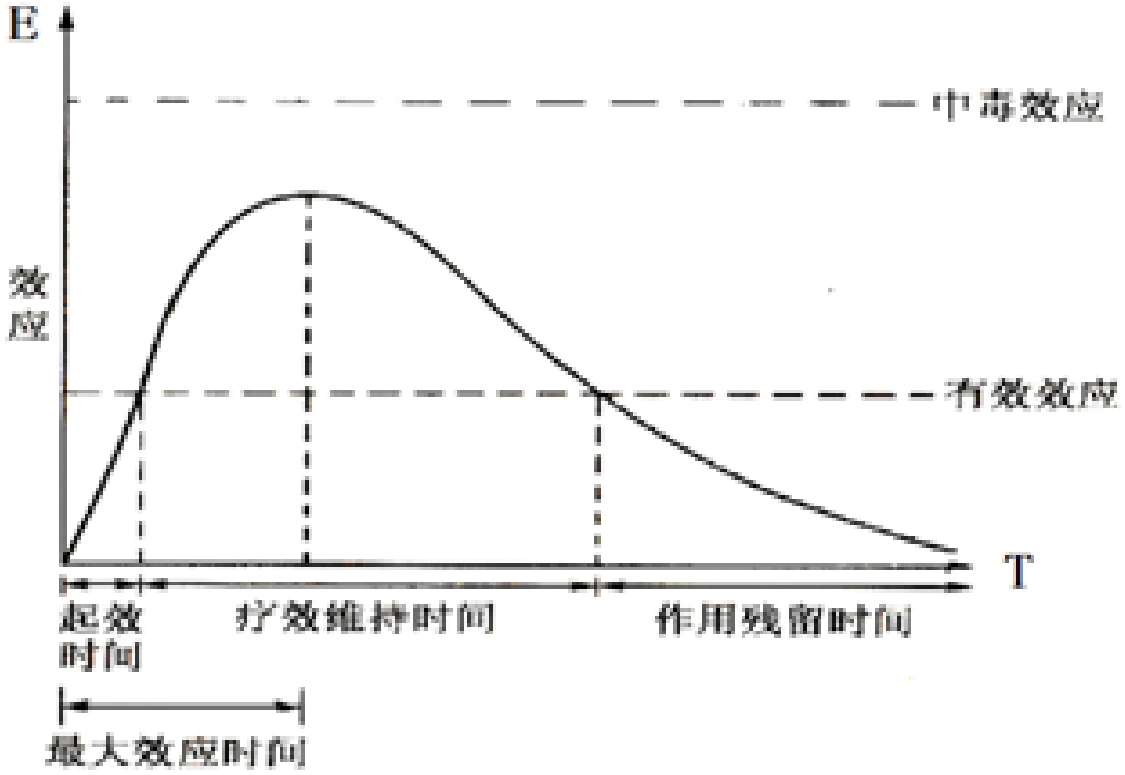
时效关系和时效曲线

- 时效关系（**time effect relationship**）是指药理效应随时间呈现动态变化的过程。
- 给药后随时间的推移，由于体内的药量（或血药浓度）随时间的变化而变化，因此药理效应也在不断变化。

时效关系和时效曲线

- 一次用药之后相隔不同时间测定血药浓度和药物效应，以时间（T）为横坐标、药理效应（E）为纵坐标作图，得到时效曲线（time effect curve）
- 在时效曲线的上，在治疗有效处及在出现毒性反应处分别各作一条与横轴平行的横线，分别称为有效效应线和中毒效应线

时效关系和时效曲线



血管外一次用药的时效曲线

时效关系和时效曲线

- 起效时间（**onset time**）是指给药至时效曲线与有效效应线首次相交点的时间，代表药物发生治疗疗效以前的潜伏期。
- 最大效应时间（**maximal effect time**）即给药后药理效应达到最大值的时间。

时效关系和时效曲线

- 疗效维持时间（**effect of maintaining time**）指从起效时间开始到时效曲线下降到与有效效应线再次相交点之间的时间。
- 效应残留时间（**effect residual time**）是指曲线从降到有效效应线以下到效应完全消失之间的时间。

第二节 药物特异性作用机制
受体学说

- 受体的定义：受体是存在于细胞膜、细胞质或细胞核内的大分子蛋白质，能识别和特异性结合配体，介导信号转导而产生相应的生物效应。

受体的特性

①灵敏性

②特异性

③饱和性

④可逆性

⑤竞争性

⑥多样性

二、药物与受体的相互作用

- 占领学说（**occupation theory**）
- 速率学说（**rate theory**）
- 二态模型学说（**two model theory**）

占领学说

- 认为通过受体发挥作用的药物，其效应的强度与药物占领的受体数目成正比，当药物占领全部受体时出现最大效应。
- **1954** 年**Ariens** 修正了占领学说，认为药物激动受体产生效应，与亲和力和内在活性有关

速率学说

- 该学说认为药物效应的强度不仅取决于药物与受体结合的数目，尚与药物与受体结合和解离的速度有关，药物与受体结合后迅速解离，利于药物再次与受体结合产生效应。

二态模型学说

- 该学说认为受体蛋白有活化状态（R_a）与静息状态（R_i）两种可以互变的构型状态。

三、作用于受体的药物分类

- 受体激动药
  - 完全激动药
  - 部分激动药
- 受体拮抗药
  - 竞争性拮抗药
  - 非竞争性拮抗药

拮抗参数（pA_2）

- 当激动药和拮抗药并用时，若2倍浓度激动药所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药所引起的效应，此时加入拮抗药的摩尔浓度的负对数值为pA_2。
- pA_2值越大，拮抗药的拮抗作用越强。

四、储备受体和沉默受体

- 储备受体：产生最大效应时仍未与药物结合的受体称为储备受体（**spare receptor**）

四、储备受体和沉默受体

- 沉默受体：激动药占领的受体数目必须达到一定的阈值之后，才能出现药理效应，只有在达到阈值之后，被占领的受体数目增多时激动药的效应随之增强的现象才能成立。在阈值以下被占领的受体不显现效应称为沉默受体（**silent receptor**）。

五、受体的调节

- 受体虽是遗传获得的固有蛋白，但并不是固定不变的，受体数目和反应性经常受到各种生理、病理因素或药物的影响。
- 受体的调节方式有受体脱敏和受体增敏。

受体脱敏的机制

①受体被修饰结构发生变化；

②膜受体内移，膜上受体数目减少；

③受体下调（**down-regulation**）：在长期应用受体激动药后，由于受体生成减少，或受体降解加速，而使受体数目减少；

受体脱敏的机制

④G蛋白偶联型受体还可由于G蛋白表达减少，降解增多而致；

⑤受体亲和力降低

⑥受体内在反应性的变化

受体增敏

- 受体增敏：是受体对激动药的敏感性增高。可因受体激动药的水平降低，或长期使用受体拮抗药而造成
- 受体数目增加称为受体上调（**up-regulation**）

六、受体学说与临床用药

- 受体学说不仅具有重要的理论意义，在临床用药中也有重要实用价值。受体理论已应用于临床医学的各个学科，可以阐述某些疾病的发病机制，指导疾病的诊断、治疗及合理用药。

六、受体学说与临床用药

1. 受体异常与疾病
2. 受体水平和调节与药物作用
3. 内源性配体与药物作用
4. 受体与联合用药

第三节 影响药物作用的因素

- 个体差异（**individual variation**）是指药物以相同剂量和给药方法给予不同的机体，所产生的药理效应不同。
- 个体差异是由于药物在不同机体存在药物代谢动力学和药物效应动力学的差异。

第三节 影响药物作用的因素

- 量的差异表现为高敏性（**hypersensitivity**）和耐受性（**tolerance**）
- 质的差异表现为特殊反应（**unusual reaction**）或称为特异质反应

第三节 影响药物作用的因素

- 药物方面的因素
- 机体方面的因素
- 其他

一、药物方面的因素

1. 药物剂型和给药途径
2. 药品的质量 生物利用度
3. 给药剂量
4. 给药时间 根据不同药物选择合理的用药时间对增强药效和减少不良反应
5. 疗程 为达到一定的治疗目的而连续用药的时间称为疗程。
6. 药物相互作用

- 给药剂量：

（1）常用量

（2）极量

（3）负荷量

（4）维持量

药物相互作用

- 联合用药即两药或两药以上的药物同时或先后使用时，药物之间在药剂学、药动学及药效学的方面相互影响，最终影响药物作用。

药物相互作用

- 药剂学方面：存在药物的配伍禁忌，即两种或两种以上药物在体外相互混合时，所起的物理、化学的变化可影响药物的安全性和治疗效应
- 药动学方面：药物之间可因影响吸收、分布、代谢和排泄过程，使血药浓度改变影响药物作用强度。
- 药效学方面：主要通过影响药物对靶位的作用，改变电解质平衡，作用于同一生理系统或生化代谢系统。

二、机体方面的因素

- 年龄因素：儿童和老年人
- 性别因素：男性与女性病人对多数药物的反应一般无差异。
- 营养因素：营养不良患者调整给药剂量
- 病理因素 ：疾病可使机体对药物的处置和反应性发生改变，从而影响药物疗效
- 精神因素：安慰剂
- 遗传因素 ：药理效应的个体差异受遗传因素控制

机体方面的因素

- 安慰剂（**placebo**）：不具有药理活性的剂型（如含乳糖或淀粉的片剂及含盐水的注射剂）称安慰剂
- 对有些疾病如疼痛、高血压、神经症等，有时也能产生疗效，这称为安慰剂效应。

三、其他方面的因素

- 时间节律因素
  - 时辰药动学
  - 时辰药效学
- 生活习惯与环境因素
- 长期用药引起的机体反应性变化
  - 耐受性
  - 耐药性
  - 依赖性
  - 戒断症状

- 耐受性（**tolerance**）：在连续应用某些药物后机体对药物不敏感，药物疗效下降的现象称为耐受性。
- 耐药性（**resistance**）：病原体（微生物、寄生虫和肿瘤细胞）对化疗药物敏感性降低，此时化疗药物疗效降低甚至消失，又称为抗药性。

- 依赖性：依赖性是在长期应用某种药物后，机体对这种药物产生了生理性的或是精神性的依赖和需求。药物依赖性又可分为生理依赖性（**physiological dependence**）又称躯体依赖性（**physical dependence**）、精神依赖性（**psychological dependence**）。

- 戒断症状：是指长期使用某些药物，如果突然停药原有疾病复发甚至加重（反跳现象），或出现一些原来疾病没有的症状。

第四节 合理用药原则

一、正确诊断

二、明确用药指征

三、制订用药方案

四、确定疗程

五、药物与非药物疗法结合

思考题

1. 何为量效关系和时效关系？简述最小有效量、效能、效价强度、治疗指数和治疗窗的概念与意义。
2. 简述受体的概念、特性及受体学说。
3. 简述受体激动剂、部分激动剂、受体拮抗剂。
4. 简述受体调节、受体和临床用药的关系。
5. 简述影响药物作用的因素。
6. 简述合理用药原则。