



三、药物的作用机制



药物的作用机制

(一) 作用部位

指药物初始作用的器官、组织、细胞和分子水平

(二) 作用方式

1. 理化反应

2. 参与或干扰细胞代谢

3. 补充机体所缺乏的物质而发挥作用

4. 参与代谢过程，影响正常代谢



药物的作用方式

5. 影响生理物质转运
6. 对酶的影响
7. 作用于细胞膜的离子通道
8. 影响核酸代谢
9. 非特异性作用
10. 受体



受体

(三)药物与受体

1. 受体研究的由来（自学）

2. 受体的概念和特性

受体的定义

配体(ligand) 内源性配体：神经递质、激素、自体活性物质等

外源性配体：药物、毒物

受体对相应的配体有极高识别能力



药物与受体

- q 受点 (**receptor site**) (结合点)
定义
- q 选择性(**selectivity**)
 - 受体和配体
 - 亲和力(**affinity**)
 - 饱和性(**saturability**)
 - 可逆性(**reversibility**)



药物与受体

n 受体与配体结合具有可逆性

$R+L=[RL] \rightarrow R+L+$ 生化和药理效应

$E+S=[ES] \rightarrow E+$ 产物

解离得到的配体决非其代谢产物，而是配体原形本身

而酶与底物的产物是代谢产物

如： $AD+ aR=[AD aR]$

麻黄碱 + aR=将AD置换出来

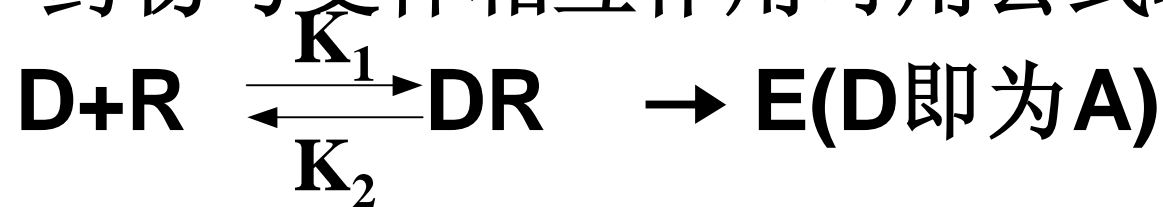


药物与受体的相互作用

q 药物与受体结合

- 占领学说 (occupation theory)

药物与受体相互作用可用公式表达:



$$K_D = \frac{k_2}{k_1} = \frac{[D][R]}{[DR]} \quad \text{式中} [] \text{示摩尔浓度}$$



药物与受体的相互作用

设受体总数为 R_T ， $R_T=[R]+[DR]$ 代入上式则

$$K_D = \frac{[D] ([R_T] - [DR])}{[DR]}$$

经推导得

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

只有DR才发挥效应，故效应的强弱与DR结合量成比例，即



药物与受体的相互作用

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

当 $[D] \gg K_D$ 时, $[DR]/[R_T]=100\%$, 达最大效能,

即 $[DR]_{\max}=[R_T]$

当 $[DR]/[R_T]=50\%$ 时, 即 50% 受体
与药物结合时, $K_D=[D]$



药物与受体的相互作用

- n 其意义是引起最大效应的一半时（即**50%**受体被占领）所需的药物剂量
- n K_D 表示药物与受体的亲和力（**affinity**）
- n 亲和力表示药物与受体结合的能力
- n K_D 与药物和受体之间的亲和力成反比
- n 亲和力指数（ pD_2 ）， $pD_2 = -\log K_D$
 pD_2 与药物和受体之间的亲和力成正比



药物与受体的相互作用

q 药物与受体结合不仅需要亲和力，还需要内在活性(a)

$$\frac{E}{E_{\max}} = a \frac{[DR]}{[R_T]}$$

通常 $0 \leq a \leq 1$

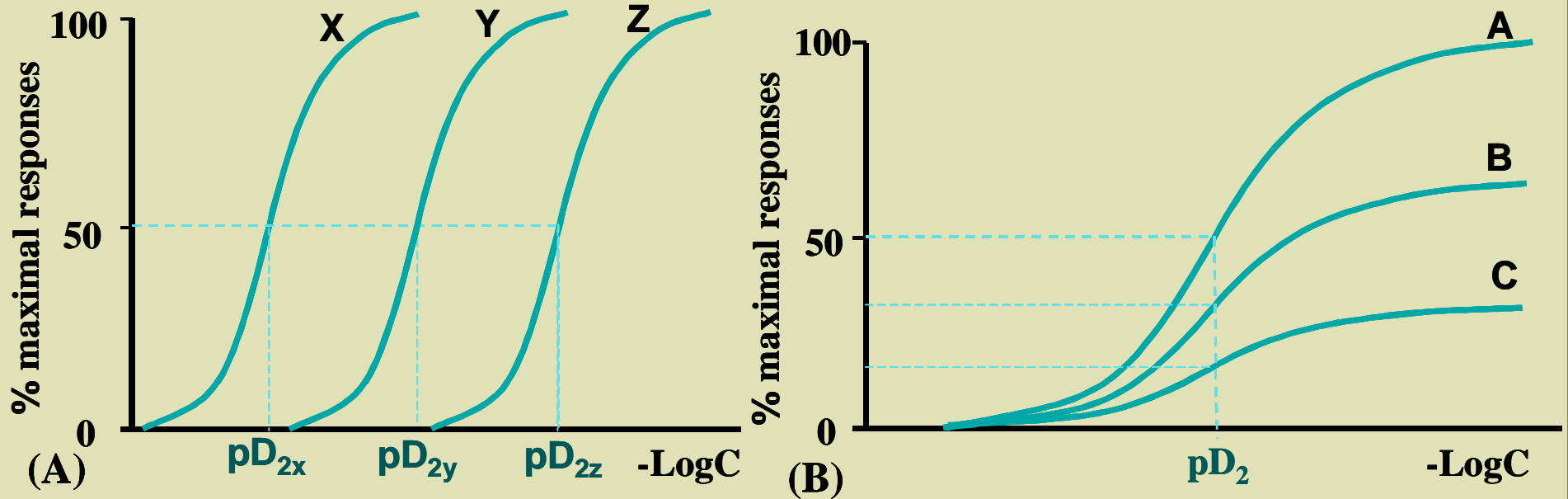
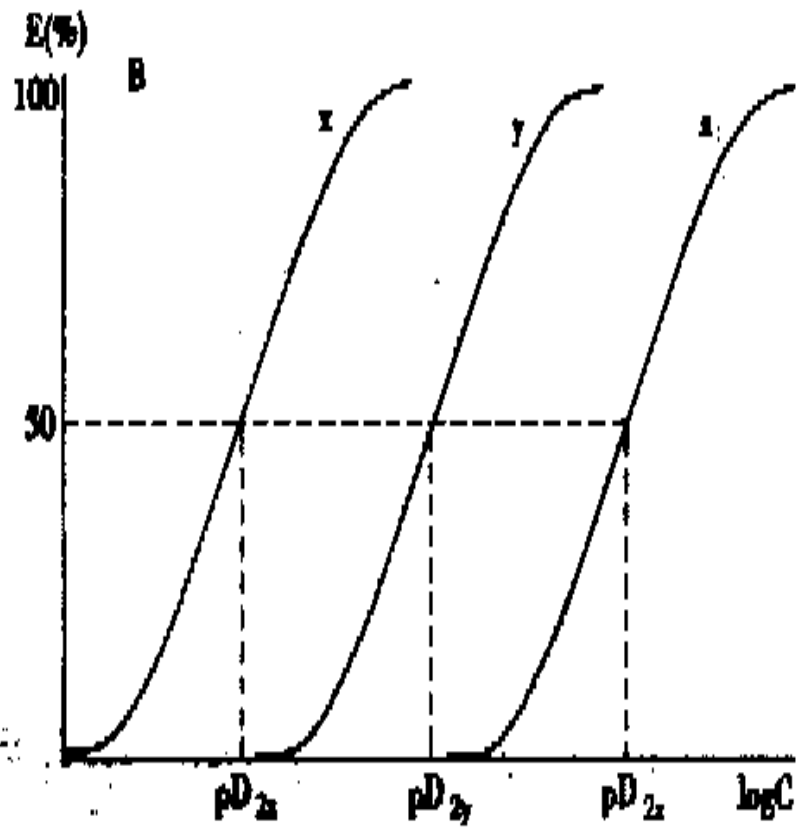
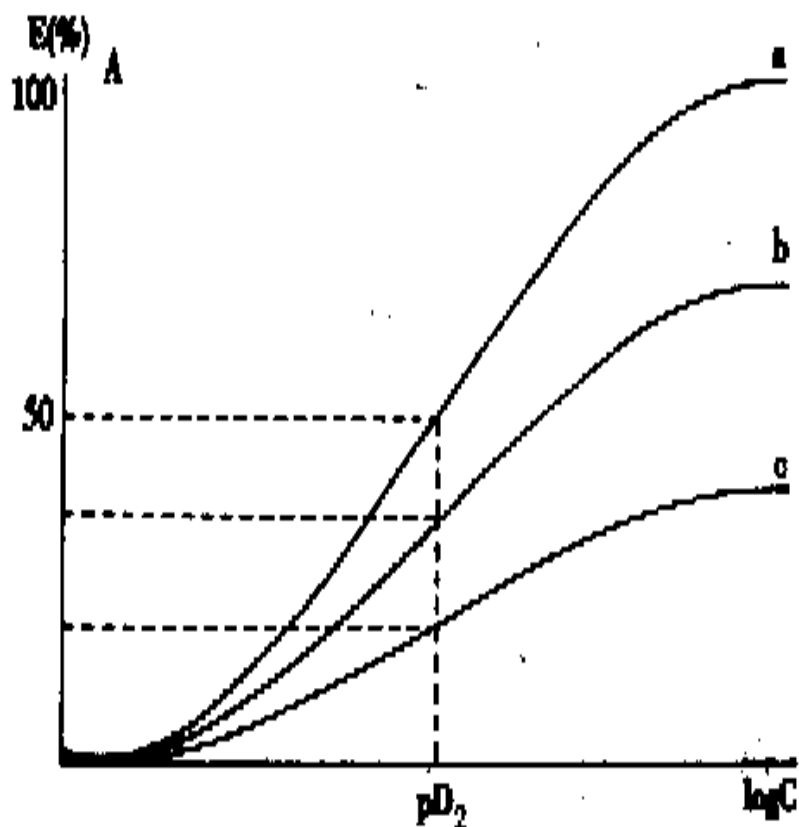


Fig.3-5 Comparison of drugs' affinity and intrinsic activity in dose-response curves. For fig. (A): drugs' affinity: $X < Y < Z$, and intrinsic activity: $X = Y = Z$. For fig. (B): drugs' affinity: $A = B = C$, and intrinsic activity: $A > B > C$.



A 图 a,b,c 三药与受体的亲和力(pD_2)相等,
但内在活性(E_{max})不等

B 图 x,y,z 三药与受体的亲和力(pD_2)不等,
但内在活性(E_{max})相等

图 2-5 药物与受体的亲和力及其内在活性对量效曲线的影响



作用于受体的药物分类

作用于受体的药物分三类：

• 激动药（**agonist**）

既有亲和力，又有内在活性的药物

完全激动药：有较强亲和力和较强内在活性， $a=1$

部分激动药：有较强亲和力，但内在活性不强， $a<1$

（与激动药并用时，表现部分阻断作用）



作用于受体的药物分类

n 拮抗药 (**antagonist**)

具有较强的亲和力而无内在活性 $a=0$

n 部分拮抗药

少数拮抗药同时有较弱的内在活性 $a<1$ ，可部分抵消其拮抗作用

n 竞争性拮抗药 (**competitive antagonist**)



作用于受体的药物分类

增加激动药的剂量，仍可使药理效应保持在原来单用时的水平

pA_2 表示竞争性拮抗药的作用强度

pA_2 —当激动药与拮抗药并用时，2倍浓度的激动药所产生的效应恰好等于未加入拮抗药时激动药引起的效应，此时该拮抗药的摩尔浓度的负对数值为 pA_2 。 pA_2 越大，拮抗作用越强。

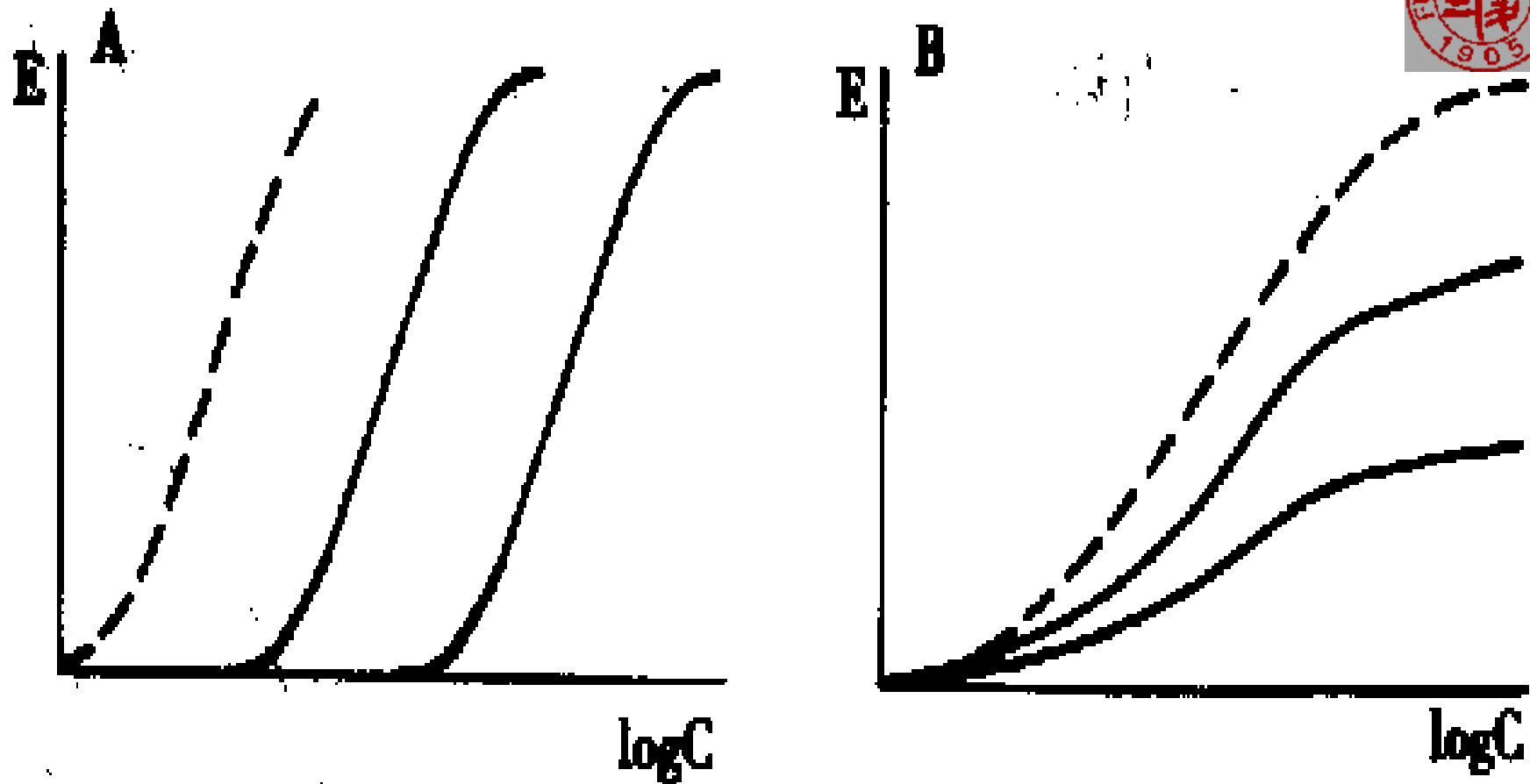


图 2-6 竞争性拮抗药(A 图)、非竞争性拮抗药(B 图)



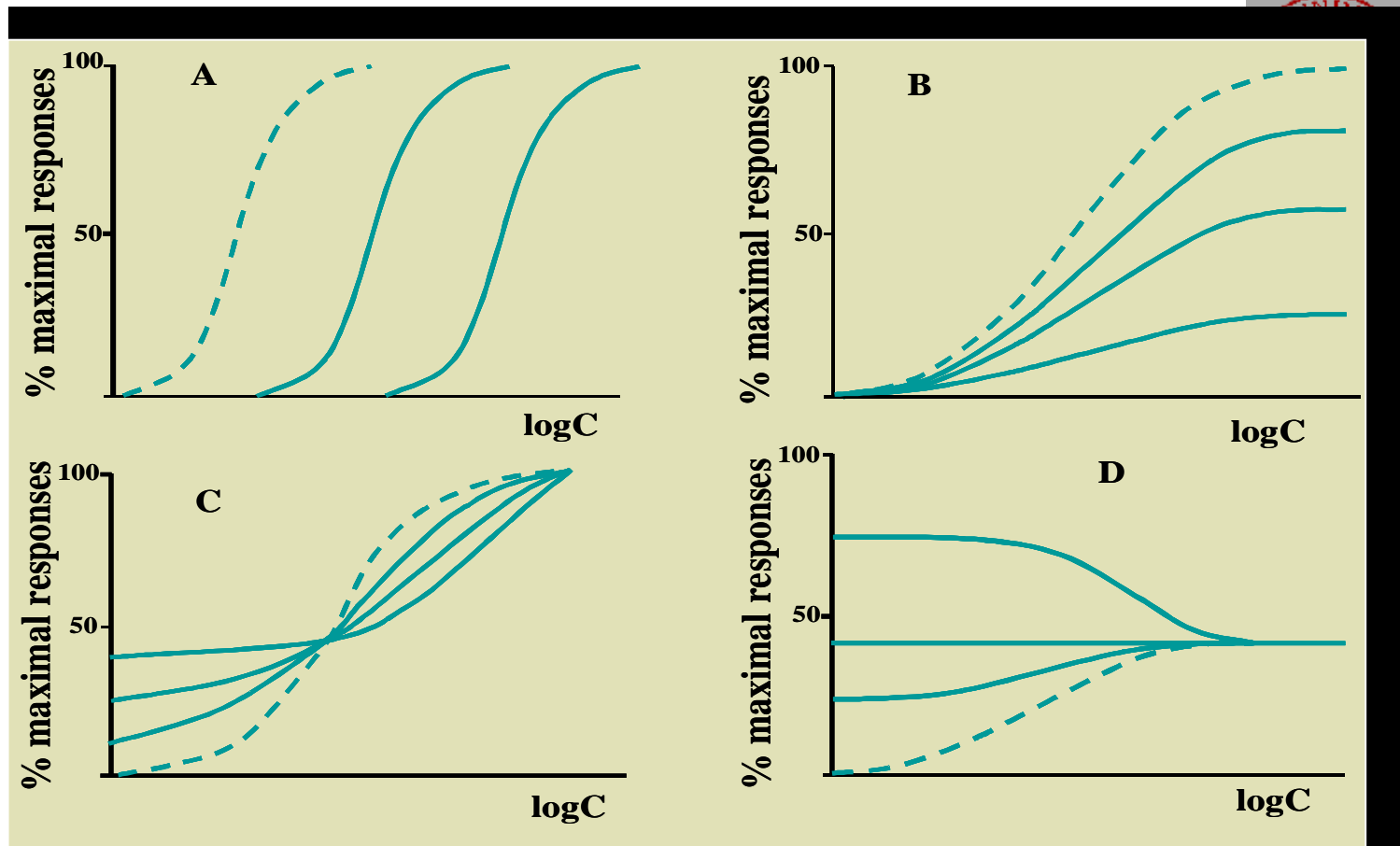
作用于受体的药物分类

非竞争性拮抗药

(**noncompetitive antagonist**)

与激动药并用时，不仅使激动药的量效曲线右移，且降低其最大效能。

增加激动药剂量的最大作用强度达到原来的水平。随着此类拮抗药剂量的增加，激动药量效曲线逐渐下移



n Fig.2-6 Dose-response curves for agonist in the presence of increasing concentrations of competitive (A) and noncompetitive (B) antagonists. Furthermore, in the cases of (C) and (D), the antagonists display different intrinsic activities.



二态模型学说

- n 认为受体有二种状态
(静息状态) R R^* (活动状态)
- ✓ 激动药只能与 R^* 有较大亲和力
- ✓ 部分激动药与 R 及 R^* 都能结合，但对
 R^* 亲和力 $>$ R 的亲和力
- ✓ 拮抗药对 R 和 R^* 亲和力相等，且牢固结合

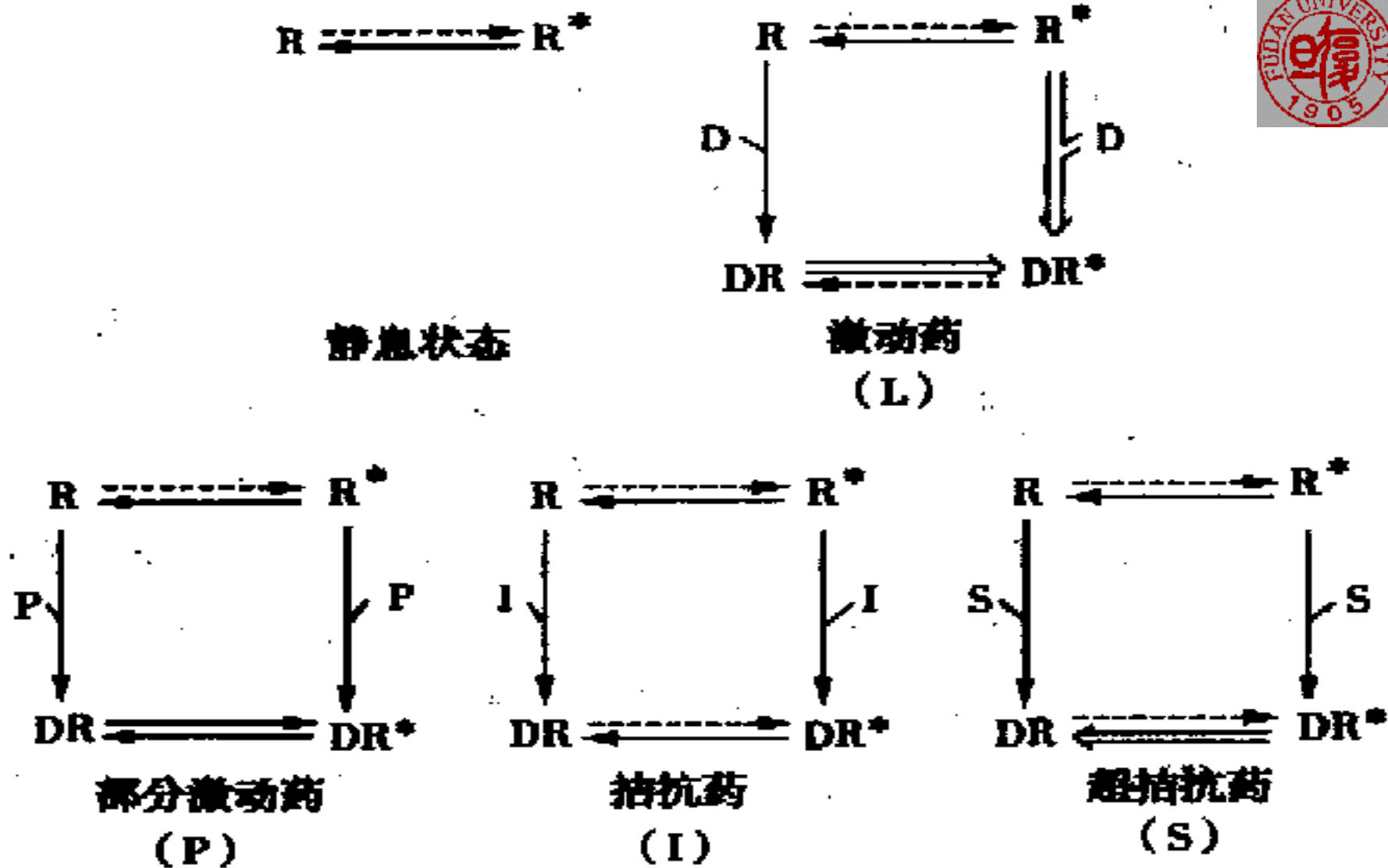


图 2-7 受体的二态模型示意图

箭头表示亲和力大小： $\rightleftharpoons > \rightleftarrows > \rightarrow > \dashrightarrow > \cdots \rightarrow$



受体类型

受体大致可分四类

• 门控离子通道型的受体（离子通道型受体）

由4~5个亚单位组成穿透细胞膜的离子通道，位于快反应细胞膜上。由配体结合部位与离子通道二部分构成。

如：**N型ACh受体**

脑中**g-氨基丁酸（GABA）受体**



图 5-5 N₂ 烟碱受体



受体类型

n G-蛋白偶联受体

已发现数十种神经递质或激素受体通过G-蛋白偶联机制产生作用

- √ 通过cAMP、三磷酸肌醇（IP₃）、二酰基甘油（DG）以及Ca²⁺，产生生物效应
- √ G-蛋白偶联受体具有共同的基本特征
 - 均为单一肽链形成7个α-螺旋（又称跨膜区段）往返穿透细胞膜



受体类型

N-端在细胞外，**C-端**在细胞内，在胞内部分有**G-蛋白**结合区

G-蛋白主要有二类

兴奋性**G**蛋白 (G_s)、抑制性**G**蛋白 (G_i)

G_s: 激活AC → cAMP ↑

G_i: 抑制AC → cAMP ↓

此外，**G**蛋白还介导**NO**对**GC**的激活

G蛋白还激活**PLC** (磷脂酶C)

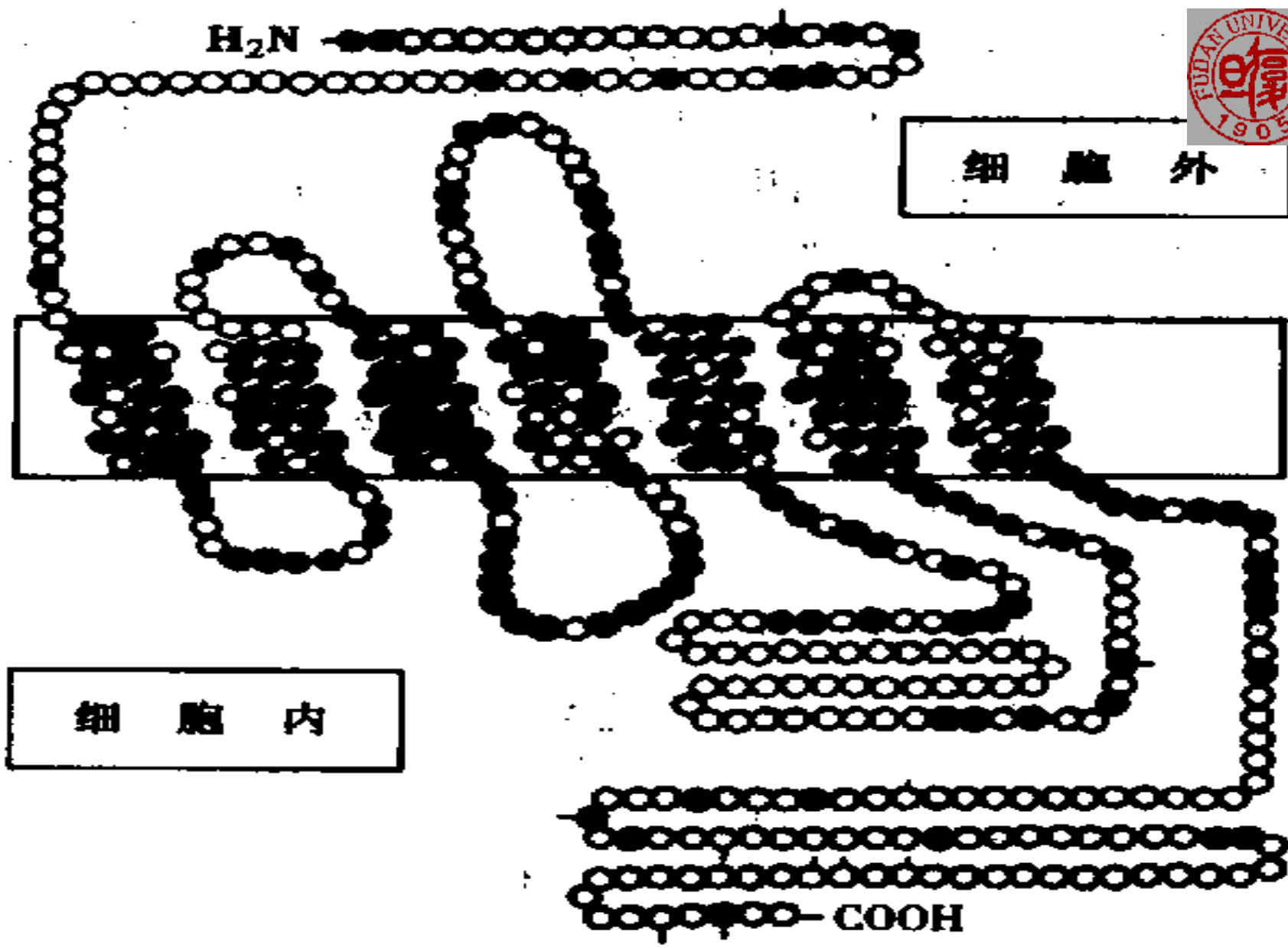
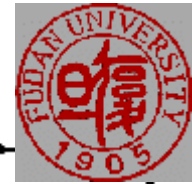


图 5-6 人体 β_1 -肾上腺受体



受体类型

- n 具有酪氨酸激酶活性的受体
胰岛素及一些生长因子的受体本身具有酪氨酸蛋白激酶的活性称酪氨酸激酶受体。这类细胞膜上的受体由三部分组成
胞外部分构成与配体结合区
中段穿透细胞膜
胞内区段有可被磷酸化的酪氨酸残基



受体类型

n 细胞内受体

甾体激素受体存在于细胞浆内，与相应甾体结合后分出一个磷酸化蛋白，暴露与**DNA**结合区段与之结合促进转录

如：肾上腺皮质激素受体

甲状腺素受体



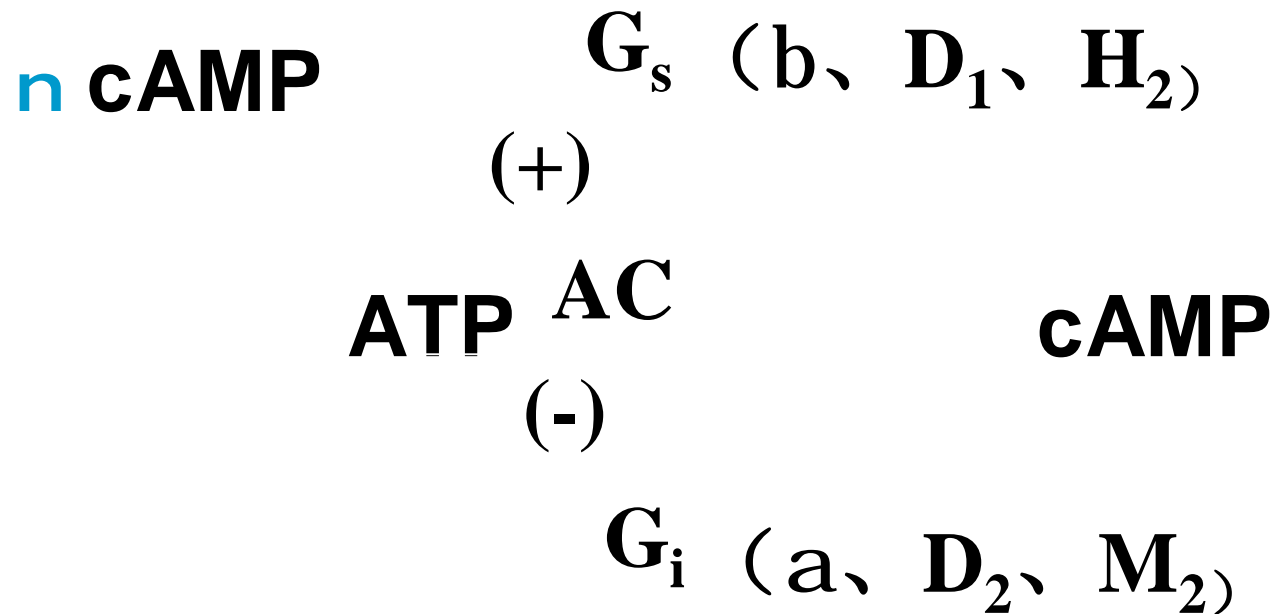
四种类型的受体

Based upon the characteristics of the biochemical, physiological and pharmacological responses they mediate, most drug receptors fall into one of four classes:

1. G protein-coupled receptors.
2. ion channel receptors (also called receptor-operated channels).
3. enzymes or receptors affecting enzymatic activity.
4. nuclear receptors.



第二信使



cAMP也能激活蛋白激酶A (PKA)
使蛋白酶磷酸化而活化



第二信使

n cGMP

GTP GC

cGMP

cGMP作用与cAMP相反

(+)神经、心肌、平滑肌

(-)心脏、血管舒张、肠腺分泌

cGMP能激活蛋白激酶C (PKC)

引起各种效应



第二信使

n 肌醇磷脂 (phosphatidylinositol)

α_1 、 H_1 、 $5-HT_2$ 、 M_1 、 M_3 等受体激动药

与其受体结合 ^{G蛋白} (+) PLC
DAG (+) PKC 引起效应
IP₃ ↑ Ca²⁺



第二信使

n Ca^{2+}

细胞内 Ca^{2+} 浓度在1mmol以下，〈血浆 Ca^{2+} 的0.1%，对细胞功能有重要的调节作用如：肌肉收缩、腺体分泌

很多药物通过对细胞内 Ca^{2+} 的影响而发挥药理效应



受体的调节

分二种类型

- 受体脱敏 (receptor desensitization)
- 受体增敏 (receptor hypersensitization)

用受体密度表示

向下调节：长期应用激动药可使R数目 ↓

向上调节：长期应用拮抗药可使R数目 ↑