

## 合并用药中的相加

金正均 (上海第二医学院药理教研室, 上海)

**提要** 合并用药中要估计相加, 应以各药的剂量, 推算其效应, 然后相加。本文提供双分子反应的“剂量(浓度)-效应”, “效应-剂量(浓度)”换算表。本文分析了原 Bürgi 式的缺点, 并提出了修正。本文提出了当两药作用于同一受体时, 会出现的一些指标。实验结果支持这些指标。用药次序会影响实验结论, 在研究竞争性协同时宜加注意。

**关键词** 相加; Bürgi 式; 给药次序; 竞争性协同

合并用药, 在临床是广用的治疗手段, 在基础研究中亦占重要地位; 研究是否阻滞, 还是协同? 是否作用于同一受体, 还是不同受体? 皆依赖合并用药<sup>(1,2)</sup>。至于是相加还是增强, 向来是药理学家非常关心的问题<sup>(3,4)</sup>。历来均承认 Bürgi 氏规律, 公式如下:

$$q = \frac{E_{[A/2]} + E_{[B/2]}}{E_A} \quad [1]$$

式中  $E_A$  为 A 药之效应,  $[A/2]$  即原 A 剂量之半,  $[B/2]$  指 B 药剂量之半, 而  $E[A/2]$  及  $E[B/2]$  即指两药各半量之效应。如果  $q=1$  则为相加,  $q>1$  为增强,  $q<1$  为拮抗。该式假定  $E_B = E_A$ <sup>(4)</sup>。Savini 即以此法求 5HT 及肾上腺素的合并作用<sup>(5)</sup>。Weaver 等在求相加或增强的过程中将不同药物剂量相加起来<sup>(6)</sup>。这两项

工作已几乎成为研究合并作用的典型。然而本文将证明:

一、Bürgi 原式中分子的错误在于采用了“一半剂量的效果”, 按理论应采用“原效之半”。

二、Bürgi 原式中分母的错误在于以单一的药效( $E_A$  或  $E_B$ )作为比较。按理论应该考虑两药合作用时的新情况。即相加时的期望值。

三、Weaver 等的做法是不正确的。

下面对合并用药问题进行分析。

**一、效应水平与最终效应的关系** 大家都知道剂量-效应曲线呈反乙字形, 故其斜率随着剂量的增加不断降低, 亦即: 当反应越近最大值时, 增加剂量, 效应上升甚缓。反之, 在低水平反应时, 同一的剂量增量引起明显的反应增加。然而大多数文献在这方面仅作原理介绍, 缺乏定量数据。今根据经典的双分子反应动力学的 Michaelis-Menton 式, 推算出从剂量估计效应以及从效应估计剂量的数据(表 1, 2)。从这两张表可以推算出工作水

1979 年 11 月 26 日收稿 1980 年 2 月 4 日修回  
本文于 1979 年 9 月全国药理学学会(成都)曾作介绍。

表 1 从剂量或浓度  $[A]$  推算期望反应  $E_A$ 

$E_A = \frac{[A]}{K_A + [A]}$ ;  $K_A$  为  $A$  之解离常数, 本公式适用于双分子反应

$[A]$	$E_A$	$[A]$	$E_A$
1.0 $K_A$	0.5000	5.2 $K_A$	0.8387
1.1 $K_A$	0.5238	5.5 $K_A$	0.8462
1.2 $K_A$	0.5455	6.0 $K_A$	0.8571
1.3 $K_A$	0.5652	6.5 $K_A$	0.8666
1.4 $K_A$	0.5833	7.0 $K_A$	0.8750
1.5 $K_A$	0.6000	7.5 $K_A$	0.8824
1.6 $K_A$	0.6154	8.0 $K_A$	0.8888
1.7 $K_A$	0.6296	8.5 $K_A$	0.8947
1.8 $K_A$	0.6429	9.0 $K_A$	0.9000
1.9 $K_A$	0.6552	9.5 $K_A$	0.9048
2.0 $K_A$	0.6666	10.0 $K_A$	0.9091
2.1 $K_A$	0.6774	20.0 $K_A$	0.9524
2.2 $K_A$	0.6875	30.0 $K_A$	0.9677
2.5 $K_A$	0.7143	40.0 $K_A$	0.9756
3.0 $K_A$	0.7500	50.0 $K_A$	0.9804
3.1 $K_A$	0.7561	60.0 $K_A$	0.9836
3.2 $K_A$	0.7619	70.0 $K_A$	0.9859
3.5 $K_A$	0.7777	80.0 $K_A$	0.9876
4.0 $K_A$	0.8000	90.0 $K_A$	0.9890
4.1 $K_A$	0.8039	100.0 $K_A$	0.9901
4.2 $K_A$	0.8077		
4.5 $K_A$	0.8182		
5.0 $K_A$	0.8333		
1.0 $K_A$	0.5000	0.4 $K_A$	0.2857
0.9 $K_A$	0.4736	0.3 $K_A$	0.2308
0.8 $K_A$	0.4444	0.2 $K_A$	0.1666
0.7 $K_A$	0.4118	0.1 $K_A$	0.0909
0.6 $K_A$	0.3750	0.05 $K_A$	0.0476
0.5 $K_A$	0.3333	0.02 $K_A$	0.0196
		0.01 $K_A$	0.0099

本表按(7)扩展。

平对合并用药的影响。

从表中可见, 当浓度等于一个  $K_A$  解离常数时, 效应为最大效应之半 ( $E_A = 0.5$ )。先假定  $A$  药与  $B$  药混合使用, 并假定药效各自发挥呈独立相加。

表 2 从效应  $E_A$  推算期望剂量或浓度  $[A]$ 

$[A] = \frac{E_A}{1-E_A} \cdot K_A$ ;  $K_A$  为  $A$  之解离常数, 本公式适用于双分子反应

$E_A$	$[A]$	$E_A$	$[A]$
0.99	99.0000 $K_A$	0.48	0.9231 $K_A$
0.98	49.0000	0.45	0.8182
0.95	19.0000	0.42	0.7241
0.92	11.5000	0.41	0.6949
0.91	10.1111	0.40	0.6666
0.90	9.0000	0.38	0.6129
0.89	8.0909	0.35	0.5385
0.88	7.3333	0.32	0.4706
0.85	5.6666	0.31	0.4493
0.83	4.8824	0.30	0.4286
0.82	4.5555	0.28	0.3888
0.81	4.2632	0.25	0.3333
0.80	4.0000	0.22	0.2821
0.78	3.5454	0.21	0.2658
0.75	3.0000	0.20	0.2500
0.72	2.5714	0.18	0.2195
0.71	2.4483	0.15	0.1765
0.70	2.3333	0.12	0.1364
0.68	2.1250	0.11	0.1236
0.67	2.0000	0.10	0.1111
0.65	1.8571	0.09	0.0989
0.62	1.6316	0.08	0.0869
0.61	1.5641	0.07	0.0753
0.60	1.5000	0.06	0.0638
0.58	1.3810	0.05	0.0526
0.55	1.2222	0.04	0.0416
0.52	1.0833	0.03	0.0309
0.51	1.0408	0.02	0.0204
0.50	1.0000	0.01	0.0101

1. 低水平 设  $E_A$  为 0.2, 其相应浓度为  $[A]$ ,  $E_B$  亦为 0.2, 其浓度为  $[B]$ 。今取各药一半, 混合之。各半药量发挥作用为:  $E_A = 0.2$  相应浓度  $[A]$  为  $0.250K_A$ , 其一半为  $0.125K_A$ 。按表 2,  $0.125K_A$  之效为  $E_{A'} = 0.11$ 。故两药之半量相加、其效果之和为:  $E_{A'} + E_{B'} = 0.11 + 0.11 = 0.22$ (期望值)略大于 0.2。由于生物

误差在±15%，故虽大10%、仍可接 Bürgi 式，认为是相加作用。

**2. 高水平** 设  $E_A$  为 0.9，其相应之浓度为  $[A] = 9K_A$ ，其半为  $4.5K_A$ ，其相应之效应为 0.818。 $E_A + E_B$  将为  $0.818 + 0.818 = 1.636$ ，而事实上不可能大于 1。因此按理论将出现明显低于相加的水平；似乎是拮抗或增加极微。

**3. 中水平** 设  $E_A$  及  $E_B$  各为 0.5（最大效应之半），其效应浓度为  $1K_A$ 。其半为  $0.5K_A$ ，而  $0.5K_A$  之相应效果为 0.33，故合并之效将大于 0.5 ( $0.66 > 0.5$ )。其超出部分占原值 32% ( $0.66 - 0.5 = 0.16$ ； $0.16/0.5 = 0.32$ )，故可以讲是增强作用。

由上面分析可见：在低水平 ( $E_A = 0.2$ ) 时，由于测量误差的存在，往往可以得出“相加”的现象与结论。在中水平 ( $E_A$  从 0.2—0.8)，往往可得增强现象。在高水平，则可出现略微拮抗。在甚高水平，由于近坪区以及测量误差的存在又可以出现单纯性相加现象。例如一个  $100K_A$  的剂量造成效应为 0.99。设有这样的两药，其各半量之相加： $E_{50\%A} \times 2 = 0.99 \times 2 = 1.98$ ，亦即为 1。而由于 0.99 与 1 无法区别，因此按 Bürgi 式，表面看来是相加，这是假的相加。按理论式，却是拮抗了。由此可见，合并用药中的相加现象和结论与工作水平有非常密切关系。因此**必须知道工作的水平**。

剂量相加还是药效相加？

按数学基本原理，只有相同的东西才能相加。例如 10 mg 的吗啡只能和 5 mg 的吗啡相加而成为 15 mg 吗啡。无论谁也懂得不能把 0.5 g 的阿司匹林与 30 mg 的可待因相加。如果加起来成 0.530 g 的什么东西呢？可是这种把两种化构不同的药物，仅仅因为剂量等级一样而相加的例子竟然也用于估算合并用药<sup>(6,8)</sup>：7.5 mg/kg 的苯巴比妥 + 7 mg/kg 的苯妥因钠等于 14.5 mg/kg。Weaver 等的这种表达方式是错误的。可见只有当两种药物化构几乎一样，药效完全一样，才可以将剂量或浓度不加换算地

相加（一般来说这可能是同一药物，或者是两个不同批号的同一药物）。一般情况下，只能将药效相加，而不能将剂量相加。

即使是药效的相加，还要考虑是否是同一受体还是不同受体。

**二、同一受体还是不同受体的分析** 药物分子与受体结合是一个统计现象，因此也可以用概率原理来描述药物受体动力学<sup>(8)</sup>。按大数定律，单个受体与药物分子相碰的概率等于全部受体与药物分子相碰的概率。按 Clark 的受体占领学说，药物效应与受体占领的比一致。药物分子与受体相碰是占领（结合）的前提。故可以药物分子与受体相碰的概率代表药效：

$$E_A = \alpha \cdot P_A$$

$\alpha$ ：内在活性或效率因子

$P_A$ ：药物 A 分子与受体相碰（结合）的概率

现在我们可以分析两个作用方向相同的药物合用情况。先假定受体各自独立（不同受体），故两药各自生效（结合）概率为  $P_A$  与  $P_B$ 。设两药通过同一效应器，亦即最终效果不会超过某一限定值 ( $E = 1.0$ )。今两药合用，问最终效果如何？依概率论，两个独立事件概率之相加乃按下列公式：

$$P_{A+B} = P_A + P_B - P_A \cdot P_B \quad [2]$$

化成相应药效，此式乃成为

$$E_{A+B} = E_A + E_B - E_A \cdot E_B \quad [2']$$

设  $E_A = E_B = 0.5$  两药相加时，合并效果将为：

$$\begin{aligned} E_{A+B} &= 0.5 + 0.5 - 0.5 \times 0.5 \\ &= 1.0 - 0.25 = 0.75 \end{aligned}$$

而不是 1.0。由此可见，不论原始反应水平是否减半，原始的 Bürgi 公式应加修改，如下：

$$q = \frac{E_{A+B}}{E_A + E_B - E_A \cdot E_B} \quad [3]$$

式中分子代表“实测合并效应”，分母是“期望合并效应”，而  $q$  是两者之比。其意义与原始公式同（即  $q = 1$  为相加， $q < 1$  为拮抗， $q > 1$  为

增强)。此修正式较 Bürgi 原式之优点有两：一是不必取半量(或半效)，可以直接利用原始效应水平，其次两药效应不必相同。例如： $A$ 之效为  $E_A=0.3$ ， $B$ 效  $E_B=0.5$ 。 $A$ 与 $B$ 合用，如是纯独立相加，其期望合并效应是多少？按 [2'] 式，设期望合并效应为  $E'_{A+B}$ ，得：

$$E'_{A+B} = 0.3 + 0.5 - 0.3 \times 0.5 = 0.65$$

而如果实测值也是 0.65 则  $q$  值将为 1 (相加)。如实测值为 0.9，则  $q$  将为  $0.9/0.65 = 1.38$ ， $1.38 > 1$ 。这是增强了。

因此过去用  $0.5 + 0.5$  应等于 1 的概念，使许多独立相加的现象达不到要求水平而落选，而只有极明显的增强的现象才算增强。

以上讨论是不同受体场合，如果是同一受体，情况将复杂得多。按 Michaelis-Menton 式，因：

$$r_0 \text{ (受体总数)} = [R] + [RA] + [RB]$$

[R]：自由受体数 [RA]：与  $A$  药结合的受体数 [RB]：与  $B$  药结合的受体数  
得：

$$\begin{aligned} E_{A+B} &= [r_0] \times \frac{\alpha K_B [A] + \beta K_A [B]}{K_A [B] + K_B [A] + K_A \cdot K_B} \quad [4] \\ &= \left( \frac{[B]}{K_B} + 1 \right) \frac{\alpha [r_0]}{[A]} + 1 \\ &\quad + \left( \frac{[A]}{K_A} + 1 \right) \frac{\beta [r_0]}{[B]} + 1 \quad [4']^{(6)} \end{aligned}$$

由于  $A$  药与  $B$  药均占同一受体，发生了竞争。另一方面  $A$  药与  $B$  药均造成方向相同的现象，故系协同竞争又称竞争性协同。

由于争夺同一受体，因此亲和力 ( $1/K_A$ ) 与内在活性 ( $\alpha, \beta$ ) 均左右着最终反应。由 [4'] 式可见： $A$  药之效及  $B$  药之效 (第一及第二两项) 均发生了右移。右移的程度决定于另一药的剂量及解离常数。设  $B$  药量甚大，则  $E_A$  将大大削弱而  $E_B$  将大大上升。反之亦然。在两药作用于同一受体场合，有两点值得指出：  
(1) 合并效应永远不会超过两药中最强药的最

高反应；(2) 多数情况是“合并效应介乎强药及弱药的效果之间。

1. 由于两药争夺同一受体，亲和力大者 ( $K_A$  小) 占优势，然而大  $K_A$  的药物，可以依靠提高剂量来弥补。可是内在活性却无法弥补。因此在争夺同一受体场合，最大反应乃由内在活性较大的药物所决定。

2. 即使两药具有相等的内在活性，等效剂量相加，最终效果仍不会超过单一药物的最大效应。然而，如果两药化构甚近，以致可以相互替代时，当剂量在中等左右或低水平时，可以看到最终效果决定于  $\left( \frac{[A]}{K_A} + \frac{[B]}{K_B} \right)$ ，亦即依表 1, 2 查出的，以解离常数为单位的剂量之和。然而大多数药物内在活性不尽相同，此时情况乃属上面第 1 种情况。

今假设两个内在活性不同的药物合并应用时发生的情况：

设有  $A$  与  $B$  两药。假定它的亲和力是一样的，即  $\frac{1}{K_A} = \frac{1}{K_B}$ 。再假定  $\alpha = 1.0, \beta = 0.6$ 。

设  $E_A = 0.8$  而  $E_B = 0.2$ 。按表 2 可查得  $[A]$  为  $4.0 K_A$ 。设  $K_A$  与  $K_B$  均为 1，故其相应的  $\frac{[A]}{K_A} = 4$ 。由  $E_B = 0.2$  可查得， $[B] = 0.25 K_B$ 。但是由于  $\beta = 0.6$ ，故期望  $[B]$  不是  $0.25 K_B$ ，而是  $0.25 K_B / \beta = 0.25 K_B / 0.6 = 0.42 K_B$ 。(凡内在活性不等于 1 者，其期望剂量应除以相应的内在活性)。故得： $\frac{[A]}{K_A} = 4.00$ ，而  $\frac{[B]}{K_B} = 0.42$ 。以上述参数代入 [4'] 式，得：

$$\begin{aligned} E_{A+B} &= \frac{1}{(0.42 + 1) \frac{1}{4} + 1} + \frac{0.6}{(4 + 1) \frac{1}{0.42} + 1} \\ &= \frac{1}{1.355} + \frac{0.6}{12.9} \\ &= 0.738 + 0.046 = 0.785 (< 0.8) \end{aligned}$$

可见结果大于较小者而小于较大反应。

3. 如  $[A]$  等于  $K_A \cdot \frac{\beta}{\alpha - \beta}$ ，则  $E_A$  就等

于B药的最大效应( $E_A = E_{B \max}$ )。此时加不加B药, 效果一样。

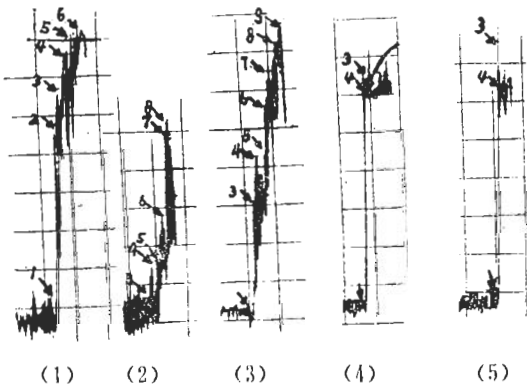
设A药内在活性 $\alpha = 1$ , B药之 $\beta = 0.7$ 。今[A]效达 $E_A = 0.7$ , 求A、B两药合并之效 $E_{A+B}$ , 假定 $E_A = E_B = 0.7$ 。 $\beta$ 既为0.7, 则 $\frac{\beta}{\alpha - \beta}$ 将为 $\frac{0.7}{1 - 0.7} = 0.7/0.3 = 2.33$ 。设 $K_A = K_B = 1$ 。代入式[4'], 得:

$$E_{A+B} = \frac{1}{(99+1) \times \frac{1}{2.33} + 1} + \frac{0.7}{(2.33-1) \frac{1}{99} + 1}$$

$$= 0.0228 + 0.6772 = 0.7$$

可见效果仍为0.7。故第3点得到验证。

药用实际试验参数验证上述第一点: 已知



(1) 包 (2) 毛  
(3) 包  $10^{-7}M$  (4) 包  $5 \times 10^{-7}M$  (5) 包  $10^{-6}M$   
+毛 +毛 +毛

图1 一定浓度的包对毛剂量-效应曲线的影响(大鼠空肠收缩曲线)

数字说明: 曲线(1)中包浓度( $mol \times ml^{-1}$ )

- 1,  $1 \times 10^{-7}$  2,  $3 \times 10^{-7}$  3,  $1 \times 10^{-6}$   
4,  $3 \times 10^{-6}$  5,  $1 \times 10^{-5}$  6,  $3 \times 10^{-5}$

曲线(2)一(5)中毛浓度( $mol \times ml^{-1}$ )

- 3,  $1 \times 10^{-6}$  4,  $3 \times 10^{-6}$  5,  $1 \times 10^{-5}$   
6,  $3 \times 10^{-5}$  7,  $1 \times 10^{-4}$  8,  $3 \times 10^{-4}$   
9,  $1 \times 10^{-3}$

曲线说明: 曲线(1), 包为较强M受体激动剂(收缩峰高); 曲线(2), 毛较弱(收缩峰低); 曲线(3)一(5), 先用包后用毛, 最终效果始终 $<$ 单用包, 从曲线(5)看来毛似乎拮抗包的作用, 曲线(4)的高度 $<$ 曲线(3)

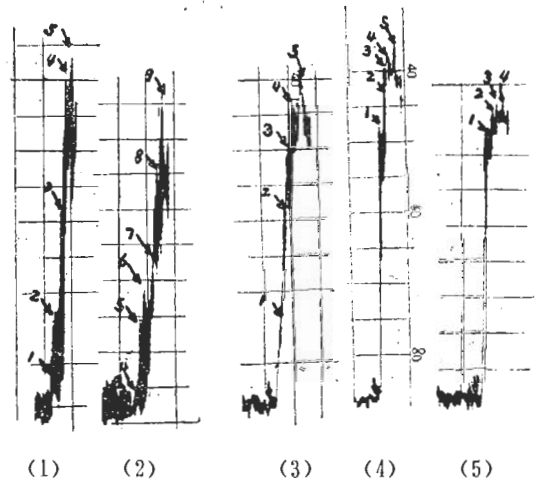
包公藤甲素(以下简称包)和毛果芸香碱(以下简称毛), 均作用于M受体。毛之内在活性为0.6( $\beta$ ), 包之内在活性为1.0( $\alpha$ )。包之 $K_A$ 为 $1.045 \mu mol \cdot ml^{-1}$ , 而毛之 $K_A$ 为 $40.5 \mu mol \cdot ml^{-1}$ 。试求两药不同浓度相加时的最终结果(见表3)

表3 两药合并应用的结果

[A]/ $K_A$	[B]/ $K_B$	$E_{A+B}$
99	99	0.80
30	30	0.79
100	20	0.93
20	100	0.66

[A], 包剂量 [B] 毛剂量  $E_{A+B}$  合并应用结果

由表3可见, 当 $[A] \gg [B]$ 时,  $E_{A+B}$ 近1.0。当 $[B] \gg [A]$ 时  $E_{A+B}$ 接近0.6。不论何种比例合并, 其最终结果始终小于1( $\alpha$ ), 大于0.6( $\beta$ )。



(1) 包 (2) 毛  
(3) 毛  $10^{-5}M$  (4) 毛  $10^{-4}M$  (5) 毛  $10^{-3}M$   
+包 +包 +包

图2 一定浓度的毛对包剂量-效应曲线的影响(大鼠空肠收缩曲线)

数字说明: 曲线(1)(2)的数字意义同图1中曲线(1)(2); 曲线(3)一(5)中的数字意义同图1中曲线(1)

曲线说明: 先后毛后包。当毛浓度不高时, 包尚能提高效果, 出现弱的相加; 当毛浓度甚高时, 曲线(5)毛浓度为 $1 \times 10^{-3} mol \times ml^{-1}$ , 包几乎不起作用

**三、用药次序影响结论** 如果不是混合给药,而是先后给药的话,将会得出出人意料的结论。如表3:先用[A],得最大肌肉收缩100%,再加[B],肌肉收缩减弱,降至80%或66%,不得不认为B药拮抗了A药的作用。反过来,先给[B],得60%收缩。再给[A],不论[A]是 $99 K_A$ 或 $20 K_A$ ,最终结果均 $>66\%$ (66—80%)。亦即收缩增强了。结论将是协同了。这叫作协作性拮抗。图1, 2显示这种情况。

但如[A]较小,致使 $E_A$ 低于 $E_{B \max}$ ,则加入B药时,随着[B]量的加大,总的结果会上升,逐渐趋向 $E_{B \max}$ 。此时,不论是混合一起用药,或是先后加药,不会影响结论: B协同A。只有当[A]的作用 $E_A > E_{B \max}$ 时,用药次序会影响结论。

## 结 语

一、合并用药中,除非化构甚近能相互替代的药物,一般将剂量相加是不正确的,应将效应相加。即使剂量可相加,亦应化成克分子相加。

二、效应水平影响最终反应。

三、原Bürgi公式仅适用于不同受体场合。原Bürgi式估计独立相加是不正确的。提出了修正式。

四、当[A]+[B]效果与单用[A]或单用[B]同, A与B很可能作用于同一受体。

当[A]与[B]在任何剂量条件下永远不超过强药的最大反应,很可能两药作用于同一受体。

五、先后用药时,相加现象是单向的。当先A后B, B增加A反应时,很可能先B后A, A会削弱B的效应。这是竞争性协同中必然会出现的现象。竞争性协同现象在受体动力学研究中是很有用的,可用来确定是否作用于同一受体。

## 参 考 文 献

- 1 Veldstra H. *Pharmacol Rev* 1956 Sep; 8 (3) : 339
- 2 Triggler DJ. Receptor theory. In: Smythies TR, ed. *Receptors in pharmacology*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 1978: 1—65
- 3 Van den Brink FG. General theory of drug-receptor interactions, drug-receptor models, calculations of drug parameters. In: Rossum JM van, ed. *Kinetics of drug action*. 1st ed. Berlin: Springer, 1977: 169—254
- 4 金正均. 药物和受体反应的动力学. 张昌绍、张毅主编. 药理学, 第1卷. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1965: 24—60
- 5 Savini EC. *Br J Pharmacol* 1956 Sep; 11 (3) : 313
- 6 Weaver LC, Swinyard EA, Woodbury LA, Goodman LS. *J Pharmacol Exp Ther* 1955 Mar; 113 (3) : 359
- 7 金正均. 中国药理学报 1980年9月; 1 (1) : 3
- 8 Segre G. *Arch Int Pharmacodyn Thér* 1956 fév; 105 (1—2) : 230
- 9 Ariëns EJ, Rossum JM van, Simonis AM. *Pharmacol Rev* 1957 Jun; 9 (2) : 218

*Acta Pharmacologica Sinica* 1980 Dec; 1 (2) : 70—76

## ADDITION IN DRUG COMBINATION

JIN Zheng-juen (T K King)

(Department of Pharmacology, Shanghai Second Medical College, Shanghai)

**ABSTRACT** While studying drug synergism, one should never add the doses of drugs in combination, unless they are of the same (or similar) chemical structure.

But their effects should be added instead. Dose-response and response-dose conversion tables were prepared based on Michaelis-Menton equation for bimolar

reactions.

A modification of Bürgi's formula has been presented. Criteria indicating that two drugs are acting on the same receptor system (competitive synergism) were proposed with illustrative experimental data; The author stressed that the order of drug

administration exerts a great influence upon the conclusion which might be drawn from the experiments.

**KEY WORDS** addition; Bürgi formula; order of drug administration; competitive synergism