

衡量合并用药效应的两个新公式—兼论 Bürgi 氏公式及金氏修正式

周元晏* 王宏镛* 唐志广** 马德录*

(天津医学院药理教研室* 和数学教研室**, 天津 300070)

提要 对 Bürgi 氏公式及金氏修正式作一理论分析, 并提出两个新公式:

1、 $q' = (E_{A+B} - E_B) / E_A$ (合并给药用, 要求 $E_A = E_B$);

2、 $q'' = E'_C / E_C$ (先后给药用, E_C 为 A 药的对照效应, E'_C 为在 B 药基础上的 A 药效应)。

采用离体大鼠胃底、兔主动脉及豚鼠输精管表面灌流实验证明: PGE_2 与 ACh, A 与 DA 有增强作用, 合并用药的最终效应为增强-相加-拮抗。A 与 NA 无增强作用, 则为“相加”-拮抗。这是随剂量变化的、连续的发展过程。可用剂量增加它抗强度增加来解释。

关键词 Bürgi 氏公式; 金氏修正式; 药物协同作用; 药物拮抗作用; 它抗; 合并用药

衡量合并用药的最终效应常用 Bürgi 氏公式⁽¹⁾。金正均提出修正式, 且在介绍 Bürgi 氏公式时先后有出入⁽²⁻⁴⁾。对合并用药的最终效应, 金氏认为随效应水平的增加, 而呈现相加-增强-拮抗。这又与我们在研究药物的自抗和它抗作用中常见到的增强-相加-拮抗或“相加”-拮抗不符合⁽⁵⁾。因此, 根据我们的结果提出两个新公式; 并对 Bürgi 氏公式及金氏修正式作一理论分析。

材料与方法

用大鼠胃底条、兔主动脉条及豚鼠输精管进行表面灌流试验。材料与方法同前文⁽⁵⁾。实验设计有合并给药及先后给药两种。后者先选一药的小剂量作为对照; 另一药也从小剂量开始, 再按某种倍数增加。在每次收缩高峰时加给对照药, 观察其效应的变化。

结 果

增强-相加-拮抗

1. 豚鼠输精管实验 前文⁽⁵⁾测定肾上腺素(A)抗多巴胺(DA)的它抗量时, 即发现在 A 低剂量时的收缩高峰上加 DA, DA 的效应比对照时增大; 随着 A 的剂量增加而减弱, 达到它抗量时则消失。呈增强-相加-拮抗的图形。

2. 大鼠胃底实验 用乙酰胆碱(ACh)与前列腺素 E_2 (PGE_2) 亦得同样结果。同时观察合并给药, 结果如图 1。如何判断其最终效应, 我们提出两个公式, 以 q' 与 q'' 值分别衡量合并给药及先后给药的结果。 q' 与 q'' 值的含义同 Bürgi 氏 q 值: 等于 1 为相加, 大于 1 为增强, 小于 1 为拮抗。二式为:

$$q' = (E_{A+B} - E_B) / E_A \quad [1]$$

$$q'' = E'_C / E_C \quad [2]$$

[1]式由当前大家公认的相加定义⁽⁶⁻⁷⁾: 合并效应等于单独效应的代数和, 即由 $E_{A+B} = E_A + E_B$ 转变而来。[2]式系将先后药效直接对比。其使用方法以图 1 为例, 将数据及结果列于表 1。

Tab 1. Calculation for q' & q'' values (Unit for contraction: mm)

Expt	E_B (ACh)	E_{A+B}	E'_C	q'	q''
4	2 (0.028 ng)		33		2.5
5		22		1.5	
6	1 (0.28 ng)		42		3.2
7		44		3.3	
8	18 (2.8 ng)		33		2.5
9		59		3.2	
10	39 (28 ng)		18		1.4
11	70 (280 ng)		0		0
12		66		-0.3	

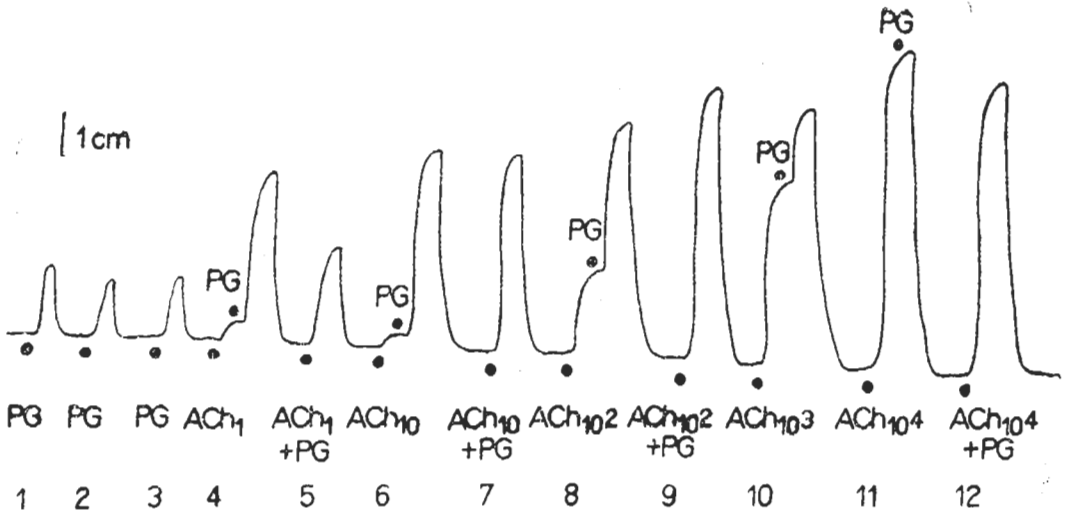


Fig 1. Example for calculating q' & q'' values (rat fundus). Annotations for Fig 1 & Tab 1: ACh = acetylcholine, PG = PGE₂ (0.8 ng). Expt 1-3 express the effects of PG and their magnitudes are 15, 11 & 13 mm, respectively, \bar{x} = 13 mm (namely E_A or E_C). E'_C is the effect of PG on that of ACh. E_{A+B} = the effect of PG + ACh. The number following ACh = the multiple of its lowest dose (28 pg) of ACh. 5, 7, 9 & 12 express the effects of 2 drugs given together and 4, 6, 8, 10 & 11 given successively.

由表 1 内 q' 及 q'' 值的变化可知最终效应是随 ACh 的剂量增加, 由增强变成拮抗。

为了观察 ACh 的剂量变化对 PGE₂ 效应的影响, 故将 E_A 或 E_C (PGE₂) 的量固定不变, 只改变 E_B (ACh) 的剂量; 若只观察二药有无增强, 宜取小剂量, 以免增强作用被掩盖。使用 [1] 式时, 要求 $E_A = E_B$, 以免 E_A 、 E_B 互换时 q' 值变化很大。

3. 兔主动脉实验 观察不同剂量 DA 对 A 效应的影响, 所得结果与上述实验相同。为了更清楚地显示这一发展过程是: 增强-相加-拮抗, 绘出 DA 的量效曲线和 A 效应的变化曲线, 如图 2。

此图中, A 的剂量不变, 其效应为 E_C 。在 DA 基础上, A 的效应变为 E'_C , 故 A 效应变化的曲线即 q'' 值曲线。可见 DA 对 A 效应的影响在低剂量时有增强区, 较高剂量时有拮抗区, 二者交界处为相加点。呈增强-相加-拮抗的模式。上述两项实验中有增强作用, 亦可绘成此图形。

“相加”-拮抗 如选取作用在同一受体的药物如 A 与去甲肾上腺素 (NA), 因无增强作用, 只呈“相加”-拮抗。见图 3。

但从理论上分析, 此处“相加”只是近似的相加。真正相加只发生在有增强的二药之间。

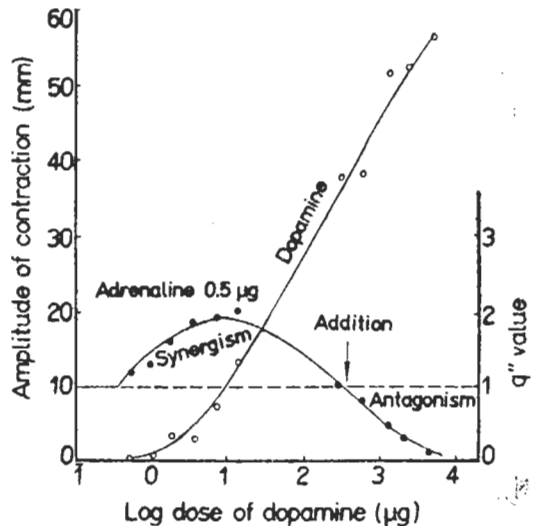


Fig 2. Example of synergism-addition-antagonism in drug combination (Rabbit aorta).

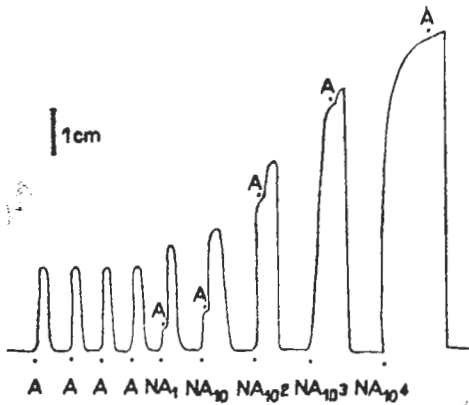


Fig 3. Example of "addition" - antagonism in drug combination (rabbit aorta). A = adrenaline 20 ng, NA = noradrenaline. The number following NA = the multiple of the lowest dose (2 ng) of NA.

根据占领学说证明如下:

金氏认为两种药物作用在同一受体时存在真正相加,即 $E_{A+B} = E_A + E_B$ (2-3)。但一般假设为: $E_{A+B} = \alpha[RA] + \beta[RB]$ (6)。二者含义不同。前者假定药效各自发挥呈独立相加;其前提是:

$$[ro] = [R] + [RA],$$

$$[ro] = [R] + [RB],$$

$$\text{则 } E_A = (\alpha[ro][A]) / (K_A + [A]) \quad [3]$$

$$E_B = (\beta[ro][B]) / (K_B + [B]) \quad [3']$$

后者的前提是: $[ro] = [R] + [RA] + [RB]$

$$\therefore [RA] = [A][R] / K_A,$$

$$[RB] = [B][R] / K_B,$$

$$\begin{aligned} [ro] &= [R] + [A][R] / K_A + [B][R] / K_B \\ &= [R] \cdot (K_A K_B + [A] K_B \\ &\quad + [B] K_A) / K_A K_B, \end{aligned}$$

$$\text{则 } [R] = [ro] \cdot K_A K_B / (K_A K_B + [A] K_B + [B] K_A)$$

设 $E_{A+B} = E_{A|B} + E_{B|A}$ ($E_{A|B}$ 表示在 B 药存在时 A 药的效应; $E_{B|A}$ 反之),

于是 $E_{A|B} = \alpha[RA] = \alpha[A][R] / K_A$

$$= \alpha[A] \{ [ro] K_A K_B / (K_A K_B + [A] K_B + [B] K_A) \} / K_A$$

$$\begin{aligned} &= \alpha[ro][A] / \{ K_A + [A] + K_A \\ &\quad \cdot [B] / K_B \} \end{aligned} \quad [4]$$

$$\begin{aligned} E_{B|A} &= \beta[ro][B] / \{ K_B + [B] + K_B \\ &\quad \cdot [A] / K_A \} \end{aligned} \quad [4']$$

Tab 2. Comparison of q values, Bürgi's q value = 1.

Effective levels $E_A = E_B$ (dose unit: K_A)	E_{A+B}	$E_A + E_B$ (dose unit: K_A)	$(E_A + E_B) - E_{A+B}$	Jin's q value	q' value
0.01(0.0101)	0.02	0.0198(0.0202)	0.0002	0.98	0.98
0.1(0.1111)	0.2	0.1850(0.2222)	0.0150	0.97	0.85
0.2(0.2500)	0.4	0.3333(0.5000)	0.0667	0.93	0.67
0.3(0.4286)	0.6	0.4761(0.8572)	0.1239	0.93	0.59
0.4(0.6666)	0.8	0.5796(1.3332)	0.2204	0.91	0.45
0.5(1.0000)	1.0	0.6666(2.0000)	0.3334	0.89	0.33
0.6(1.5000)	1.2	0.7500(3.0000)	0.4500	0.89	0.25
0.7(2.3333)	1.4	0.8485(4.6666)	0.5515	0.93	0.21
0.8(4.0000)	1.6	0.8888(8.0000)	0.7112	0.93	0.11
0.9(9.0000)	1.8	0.9473(18.0000)	0.8527	0.96	0.05
0.99(99.0000)	1.98	0.9950(198.0000)	0.9850	1.00	0.01

Examples: when $E_A = E_B = 0.2$,

(1) Bürgi's q value = $E_{(A+B)/2} / E_A = E_{[0.25K_A]} / 0.2 = 0.2 / 0.2 = 1$

(2) Jin's q value = $E_{A+B} / (E_A + E_B - E_A \cdot E_B) = E_{[0.5 K_A]} / (0.2 + 0.2 - 0.04) = 0.3333 / 0.36 = 0.93$

(3) q' value = $(E_{A+B} - E_B) / E_A = (E_{[0.5K_A]} - 0.2) / 0.2 = (0.3333 - 0.2) / 0.2 = 0.67$

比较[3]式与[4]式, [3']式与[4']式得:

$$E_{A1B} < E_A,$$

$$E_{B1A} < E_B,$$

$$\therefore E_{A+B} = E_{A1B} + E_{B1A} < E_A + E_B$$

注: [ro]为受体总浓度; [R]为自由受体浓度; [RA]和[RB], K_A 和 K_B , α 和 β 分别为 A 和 B 二药与受体形成复合物的浓度, 解离常数和内在活性。

以上证明: 作用在同一受体的药物不能产生增强, 也不能产生真正的相加. 但考察 $(E_A + E_B) - E_{A+B}$ 的差数, 随剂量加大而增加. 剂量小时可得到近似的相加(参考表 2). 同时, 在实验过程中存在有生物误差. 图 3 中的相加可能属于这些情况。

它抗与增强-相加-拮抗的关系 上述实验结果证实: 产生增强的二药, 随一药剂量的增加, 呈现增强-相加-拮抗; 不产生增强的二药呈现“相加”-拮抗. 这一过程的发展可用剂量增加, 它抗强度增加来解释. 我们的实验还证实: 由增强转入拮抗的速度决定于它抗作用的强度, 与量效曲线斜率的变化无关. 例如, 我们曾证明 DA 对 A 的它抗作用弱⁽⁶⁾, 故本文图 2 中的相加点(拮抗区开始的部分)对应应在 DA 量效曲线的中部. 我们也证明 ACh 对 PGE₂ 的它抗作用强, 由图 4 可见, 相加点只对应应在 ACh 量效曲线的刚要上升的部分. 说明它抗

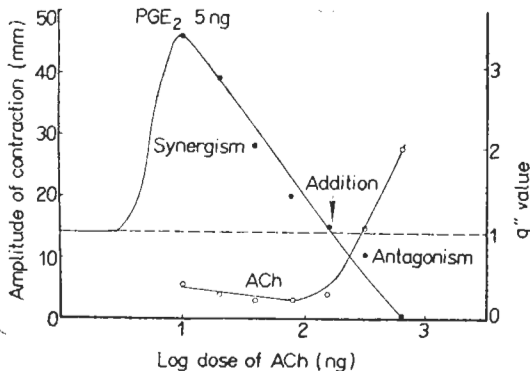


Fig 4. Hetero-antagonism & the developmental course of synergism-addition-antagonism. There is no correlation to the slope of dose-response curve of drugs, comparing with Fig 3.

作用强的过渡快, 也说明拮抗不是发生在量效曲线的上部. 即斜率下降的时候. 同时, 由图 4 可见, 增强发生在 ACh 剂量极低的时候. 此时, 组织对 ACh 的反应尚无量效的比例关系. 说明增强也与量效曲线下部的斜率上升无关. 当然, 相加点也就不等于量效曲线斜率变化的转折点。

讨 论

对 Bürgi 氏公式的分析 此式原为:

$$q = E_{[A/2+B/2]}/E_A \quad [5]$$

$$\text{金氏写成: } q = (E_{[A/2]} + E_{[B/2]})/E_A \quad [6]^{(2-4)}$$

前文业已证明只有产生增强的二药之间才有真正相加. 一般情况下受量效曲线的影响, $E_{A+B} \neq E_A + E_B$,

$$\therefore E_{[A/2]} + E_{[B/2]} \neq E_{[A/2+B/2]}$$

[6]式失去原意. 金氏按[6]式推出相加-增强-拮抗的结论欠妥。

Bürgi 氏公式是有缺点的. 例如, 假设 A、B 二药的“化构几乎一样, 药效完全一样, 合并用药时浓度可以直接相加”⁽³⁾, 或假设为一种药物分次给药与合并给药, 假设的目的是可以运用公式: $E_A = [A]/(K_A + [A])$ 求得 E_{A+B} 值, 算出各种 q 值作一比较(参考表 2). 按此假设, 在任何效应水平时, Bürgi 氏 q 值均等于 1. 例如:

设 二药取任意浓度, 令 $[A] = [B] = X$,

则 $E_A = E_B$, $[A/2 + B/2] = X$,

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

这就不符合量效曲线的性质和相加定义. 因为, 当剂量无限增加时, A、B 二药无论单用或合用效应都能接近 1. 不可能有 $E_{A+B} = E_A + E_B$, 一定要受量效曲线的制约. 实质上, 只能等于一个药的最大效应, 另一药不能发挥作用. 按相加的定义可以说是拮抗. Bürgi 氏及金氏 q 值均不能反映这一变化, q' 及 q'' 值则可.

不过, Bürgi 氏公式也有可取之处, 在低效应水平时, $(E_A + E_B) - E_{A+B}$ 的差数小, 可得到近似的相加。

对金氏修正公式的分析 金氏修正公式为:

$$q = E_{A+B} / (E_A + E_B - E_A \cdot E_B) \quad [7]$$

金氏强调合并用药时,“……药效各自发挥呈独立相加”和“……所谓独立事件即是各药各自发挥作用,互不影响。”^(3,8)但金氏所举的实例如三价铋和五价铋的毒性实验和肠管收缩实验,所观察药物作用的指标是共同的,必然互相影响,不是独立事件。因此,把概率论中衡量两个独立事件概率相加的公式:

$$P_{A+B} = P_A + P_B - P_A \cdot P_B \quad [8]$$

作为衡量合并用药效应期望值的基础恐不妥当。其次,金氏又把效应和概率这两个不同的概念等同起来;有时将效应当作概率,如设计等概率和曲线图⁽⁸⁾;有时又反之,如将[8]式直接转换成合并用药的效应期望值公式:

$$E_{A+B} = E_A + E_B - E_A \cdot E_B \quad [9]$$

没有全面考虑 A、B 二药的内在活性和合并后的“内在活性”。因此,金氏修正公式缺乏理论根据。

参 考 文 献

- 1 Savini ES. *Br J Pharmacol* 1956; 11: 313
- 2 金正均. 药物和受体反应的动力学. 张昌绍, 张毅主编. 《药理学》; 第一卷 总论. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1965: 24-60
- 3 金正均. 中国药理学报 1980; 1: 70
- 4 金正均. 国外医学 药学分册 1980; 7: 65
- 5 周元晏, 王宏镛. 中国药理学报 1982; 3: 251
- 6 Gero A. Intimate study of drug action III: Mechanisms of drug action. In: DiPalma JR, ed. *Drill's Pharmacology in medicine*. 4th ed. NY: McGraw-Hill, 1971: 89
- 7 Levine RR. *Pharmacology: Drug actions and reactions*. 2nd ed. Boston: Little, Brown & Co, 1978: 284-5
- 8 金正均, 张效文. 上海第二医学院学报 1981; 1: 15

Acta Pharmacologica Sinica 1984 Dec; 5 (4): 217-221

TWO NEW FORMULAE FOR EVALUATING EFFECTIVENESS OF DRUG COMBINATION AND REVISION OF BÜRGI'S AND JIN'S MODIFIED BÜRGI'S FORMULAE

ZHOU Yuan-yan*, WANG Hong-yong*, TANG Zhi-guang**, Ma De-lu*

(Dept Pharmacology* & Mathematics**, Tianjin Medical College, Tianjin 300070)

ABSTRACT We have made a theoretical analysis of Bürgi's and Jin's modified formulae and proposed 2 new formulae.

1. $q' = (E_{A+B} - E_B) / E_A$ to judge the resultant effectiveness of 2 drugs given together, $E_A = E_B$.

2. $q'' = E'_C / E_C$ to judge the resultant effectiveness of 2 drugs given successively. E_C was the control effect of drug A and E'_C the effect of A after the administration of drug B.

In the perfusion experiments with rabbit, aorta, rat fundus and guinea pig vas deferens, $PGE_2 + ACh$ and $A + DA$ showed synergistic actions but $A + NA$ showed only an "additive" action. Since the doses were gradually increased, the resultant effectiveness of $PGE_2 + ACh$ or $A + DA$ showed a course of synergism-addi-

tion-antagonism and that of $A + NA$ gave a course of "addition"-antagonism, as judged by q' or/and q'' values.

It is suggested that, with increasing doses of a drug, the increment of its hetero-antagonistic potency can explain the occurrence of the above-mentioned developmental courses. The transition from synergism or addition to complete antagonism depends upon the hetero-antagonistic potency between the two drugs. The addition in the 1st course is a real one, but that in the 2nd course merely an approximate one.

KEY WORDS Bürgi's formula; Jin's modified Bürgi's formula; drug synergism; drug antagonism; hetero drug antagonism; drug combinations