

全国高等中医药院校教材

药理与中药药理实验

(供中医药类专业用)

主 编 张大方

副主编 孟宪丽 吴清和

金若敏

主 审 李仪奎

上海科学技术出版社

图书在版编目 (C I P) 数据

药理与中药药理实验 / 张大方主编. — 上海: 上海科学技术出版社, 2002. 9.
全国高等中医药院校教材
ISBN 7-5323-6654-5

I. 药... II. 张... III. ①中医学: 药理学-中医学院-教材 ②中医学: 实验医学: 药理学-中医学院-教材 IV. R285

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第050282号

上海科学技术出版社出版发行
(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

常熟市兴达印刷有限公司印刷 新华书店上海发行所经销

2002 年 9 月第 1 版 2002 年 9 月第 1 次印刷

开本 787 × 1092 1/16 印张 11.5 字数 256 000

印数 1—7 000 定价 20.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向本社出版科联系调换

内 容 提 要

本教材是由全国9所中医药院校联合编写的实验教学改革教材。全书共分为三篇,上篇为药理学实验的基本知识与基本技能;中篇为人体各系统药物的基本实验方法,受试药物既有西药又有中药,既可用于基础药理实验施教,又可用于中药药理实验施教;下篇重点介绍了中药功效的药理研究方法和中药新药的研制开发内容,将理论与应用、设计相结合,以培养学生的综合能力和设计能力。中西并用,理论与实践能力并重,这是本教材的两个突出的创新之处。因此,本教材可适应于各类不同条件的医药院校使用。

全国高等中医药院校教材
(中药专业实验课)

编审委员会名单

主任委员	童 瑶				
副主任委员	董小萍	江 滨	李永吉	李 伟	
委 员	(按姓氏笔画排列)				
	王喜军	付超美	冯 怡	刘大有	江 滨
	孙秀梅	贡济宇	李永吉	李 伟	吴赵云
	吴清和	沙 玫	张大方	张 梅	陈 丹
	范广平	金若敏	孟宪丽	胡昌江	姜大成
	洪筱坤	郭 力	陶建生	曾元儿	董小萍
	程 怡	童 瑶	潘超美		

前 言

根据国家教育部有关高校实验教学改革的要求,为提高中药专业学习者的实践动手能力,必须通过推进实验课程的重组、加强不同学科之间的交叉和融合等方式,改变原有教学内容划分过细、各门课程过分强调自身特点的状况,注意整个专业课程的系统性、完整性以及与边缘学科的结合,推进教学内容、教学方法、教学手段改革的进程,形成与科学技术发展趋势、新时期人才培养模式相适应的现代教学内容和课程体系。为了更好地开展高等中医药院校实验教学改革,推动实验教学改革的进程,适应教材改革的需要,由上海中医药大学、成都中医药大学、广州中医药大学、黑龙江中医药大学、山东中医药大学、福建中医学院、长春中医学院、安徽中医学院、广西中医学院等全国 9 所中医药院校联合编写了中药专业实验课程系列教材,包括《理化基础实验》、《中药品种品质与化学成分实验》、《中药炮制与制剂实验》、《中药质量分析实验》、《药理与中药药理实验》、《综合性实验》。本系列教材供全国高等中医药院校中药专业本科、专科教学使用。

本系列教材均由从事多年实验教学的各院校骨干教师参加编写,在查阅大量最新实验文献的基础上,并结合作者自己的教学、科研工作体会,不断汲取教学中的反馈意见,经过 3 年通力合作,完成本教材的全部编写工作。

本系列教材在内容上力求突出中医药特色,充分吸取先进的实验技术和手段,去粗取精,根据中药专业各学科内在的规律和联系,进行相关内容的重组、交叉、融汇、整合,将中药专业的实验教学内容归纳为五大板块,形成了一个具有紧密内在联系,更有利于培养和提高学生素质水平的新实验体系。同时,本系列教材还注重加强基础实验知识,循序渐进,开拓和加强实验动手能力的培养,旨在提高学生综合分析问题和解决问题的能力,适应社会的需求。

本系列教材在编写过程中,作者虽努力按照科学性、实践性和先进性的要求严格编写,但由于时间仓促,编者水平有限,书中难免有不当和错误之处,恳请各位读者在使用过程中提出宝贵意见和建议,以便再版修订时不断完善本系列教材。

全国高等中医药院校教材(中药专业实验课)

编审委员会

2001.9 上海

编写说明

本教材是为推进中医药院校实验教学改革的需要,由全国9所高等中医药院校22名长期工作在教学与科研第一线的专家、教授共同编写的中医药院校实验教学改革系列教材之一。

本教材的编写强调科学性、实用性、新颖性,全书分为三篇,上篇主要介绍药理学实验的基本知识;中篇以实验方法学为主要线条,分别介绍了各个系统的基本实验,实验中选用的受试药为西药和中药,既可用于基础药理实验又可用于中药药理的实验,这是本书的创新之一;下篇注重培养学生综合能力和设计能力,重点介绍了中药功效的药理研究方法及中药新药研发内容,将理论与应用、设计相结合,这是本书的另一创新点。

本教材编写的实验,可供不同条件的各校选用。可供中药、中医专业专科、本科、研究生药理实验课和中药药理实验课选用,也可供研究生中药药理实验方法学课程选用。学生通过学习能掌握实验的基本技能与基本技术,培养分析问题与解决问题的能力。

本书在编写过程中,得到了上海中医药大学、长春中医学院、成都中医药大学、广州中医药大学及参编单位的大力支持和帮助,谨表示衷心的感谢。

教学改革是一项长期的任务,尤其是实验教学,更需要在实践中不断地探索。由于我们的水平有限,本书编写中可能存在不少缺点与不足,衷心希望广大读者批评指正。

《药理与中药药理实验》编写组

2002年5月

目 录

上篇 药理实验基本知识

第一章 常用实验动物简介	1
第二章 实验基本技能、实验技术基础	3
第一节 实验动物的捉持、固定和标记方法	3
第二节 实验动物的给药方法	4
第三节 实验动物给药量的计算	8
第四节 实验动物的麻醉方法	11
第五节 实验动物的采血方法	11
第六节 实验动物的处死方法	13
第三章 实验研究的基本要求	14
第一节 实验设计的基本原则	14
第二节 实验记录的基本要求	16
第三节 实验数据的整理与统计方法	16
第四节 实验报告的写作	18

中篇 药理基础实验方法

第四章 总论实验	21
第一节 药物的局部作用与吸收作用	21
第二节 药物半衰期的测定	22
一、磺胺嘧啶半衰期测定	22
二、党参对小鼠中枢抑制作用效果半衰期测定(生物效应法)	23
第三节 影响药物作用的因素	25
一、药物的量效关系	25
二、给药途径对药物作用的影响	28

三、炮制对药物作用的影响	28
四、药物的相互作用	29
五、肝功能对药物作用的影响	31
六、肾功能对药物作用的影响	31
第五章 药物的安全性试验	33
第一节 急性毒性试验	33
一、半数致死量(LD ₅₀)测定	33
敌百虫半数致死量测定	34
二、最大给药量测定	36
奇力咳感康口服液最大给药量测定实验	37
第二节 长期毒性试验	37
第三节 特殊毒性试验	39
第四节 局部用药的毒性试验	40
第六章 中枢神经系统	41
第一节 药物对小鼠自发活动的影响	41
第二节 药物对小鼠睡眠时间的影响	42
第三节 药物的抗惊厥作用	43
一、药物致惊法	43
二、电惊厥法	43
第四节 药物的镇痛作用	44
一、扭体法	44
二、热板法	45
第五节 药物的解热作用	46
第七章 传出神经系统	48
第一节 传出神经药物对麻醉犬血压的影响	48
第二节 药物对家兔离体肠平滑肌的作用	50
第八章 心血管系统	51
第一节 药物对离体蛙心的作用	51
第二节 药物对豚鼠离体心房的作用	52
第三节 药物抗心律失常作用	54
第四节 药物抗心肌缺血作用(垂体后叶素致心肌缺血法)	55
第五节 药物对豚鼠离体心脏冠脉流量的影响	56
第六节 药物对麻醉犬血压的作用	58
第七节 药物对大鼠离体下肢血管阻力的影响	59
第八节 药物对家兔离体主动脉条的作用	61

第九章 泌尿和生殖系统	63
第一节 药物对家兔尿量的影响	63
第二节 药物对家兔在体子宫平滑肌的作用	64
第三节 药物对去势大鼠附性器官重量的影响	65
第十章 呼吸系统	67
第一节 药物镇咳作用实验	67
一、药物对小鼠氨水引咳的镇咳作用	67
二、药物对豚鼠枸橼酸引咳的镇咳作用	68
第二节 药物祛痰作用实验	69
一、药物对小鼠的祛痰作用(小鼠气管酚红法)	69
二、药物对家鸽气管纤毛运动的影响(家鸽气管纤毛运动法)	70
第三节 药物平喘作用实验	71
一、药物对豚鼠离体气管平滑肌的影响(离体豚鼠气管法)	71
二、药物对豚鼠的平喘作用(喷雾引喘法)	72
第十一章 消化系统	72
第一节 药物对小鼠胃排空的作用	74
第二节 药物对小鼠小肠运动的影响	75
第三节 药物对大鼠胃黏膜的保护作用	76
第四节 药物对大鼠胃液分泌的影响	78
第五节 药物对大鼠胆汁流量的影响	80
第六节 药物抗实验性大鼠肝损伤的作用	81
第十二章 血液系统	82
第一节 药物对小鼠出血时间和凝血时间的影响	82
一、药物对小鼠出血时间的影响	82
二、药物对小鼠凝血时间的影响	83
第二节 药物抗大鼠血栓形成作用(体外血栓仪法)	84
第三节 药物抗血小板聚集功能的作用	85
第十三章 免疫系统	88
第一节 药物对小鼠免疫器官重量的影响	88
第二节 药物对单核巨噬细胞吞噬功能的影响(碳粒廓清法)	89
第三节 药物对血清溶血素水平的影响	90
第四节 药物对二硝基氯苯(DNCB)致小鼠迟发型皮肤过敏反应的影响	91

第十四章 抗炎实验	93
第一节 药物抗二甲苯致小鼠耳肿胀作用	93
第二节 药物抗大鼠足跖肿胀作用	94
一、抗大鼠足跖肿胀作用	94
二、对大鼠佐剂性炎症的影响	95
第三节 药物对小鼠腹腔毛细血管通透性的影响	96
第四节 药物对小鼠肉芽肿的影响	96
第十五章 降血糖及调血实验	98
第一节 药物对糖尿病模型大鼠血糖的影响	98
第二节 药物对大鼠实验性高脂血症血脂的影响	99
第十六章 抗菌、抗病毒实验	101
第一节 药物体外抗菌实验法	101
第二节 药物体内抗菌实验法	102
第三节 药物体外抗病毒实验法	103
第四节 药物体内抗病毒实验法	105
第十七章 抗应激实验	107
第一节 药物对小鼠耐缺氧能力的影响	107
第二节 药物对小鼠游泳时间的影响	108
第三节 药物对小鼠耐寒能力的影响	109
第四节 药物对小鼠耐高温能力的影响	109
第十八章 益智及消除自由基实验	111
第一节 药物对小鼠记忆获得障碍的影响	111
第二节 药物对小鼠空间辨别能力的影响	113
第三节 药物对小鼠超氧化物歧化酶(SOD)活性的影响(邻苯三酚法)	114
第四节 药物对小鼠血浆过氧化脂质(LPO)的影响	114

下篇 中药药理实验方法

第十九章 中医证的动物病理模型例证	117
第一节 药物对阴虚动物模型的作用观察	117
一、动物模型的制备	117
二、六味地黄丸对甲状腺素致阴虚模型的作用观察	118
第二节 药物对阳虚动物模型的作用观察	119

一、动物模型的制备	119
二、助阳药对氢化可的松致阳虚模型的作用观察	120
第三节 药物对脾虚动物模型的作用观察	121
一、动物模型的制备	121
二、党参对大黄致小鼠脾虚模型的作用观察	122
第四节 药物对血虚动物模型的作用观察	122
一、动物模型的制备	123
二、四物汤对失血性血虚小鼠的补血作用观察	124
第五节 药物对血瘀动物模型的作用观察	125
一、动物模型制备	125
二、复方丹参片对肝郁寒凝致急性血瘀大鼠血液流变学的影响	126
第六节 药物对便秘动物模型的作用观察	126
一、动物模型的制备	127
二、麻仁丸对燥结型便秘模型的作用观察	127
第二十章 中药功效的药理实验例证	129
第一节 麻黄发汗宣肺功效的实验研究	129
麻黄对正常大鼠足跖部汗液分泌的影响(着色法)	130
第二节 黄连清热解毒功效的实验研究	130
一、黄连的解热作用	131
二、黄连及其有效成分小檗碱的抑菌作用	132
三、黄连抑制流行性感病毒实验	133
四、黄连的抗炎作用	133
第三节 大黄泻下功效的实验研究	134
一、生大黄对小鼠排便时间和数量的影响(炭末法)	134
二、生大黄对小鼠不同肠段水分吸收的影响	135
第四节 丹参活血功效的实验研究	136
一、丹参抗大鼠血栓形成作用(动-静脉旁路法)	137
二、丹参对家兔肠系膜微循环的影响	138
三、丹参对急性血瘀模型小鼠凝血时间的影响	139
第五节 三七活血止血功效的实验研究	139
一、三七对家兔凝血时间的影响	140
二、三七总皂苷对大鼠血小板聚集性的影响	140
第六节 人参大补元气功效的实验研究	141
人参水提液抗小鼠内毒素性休克死亡的作用	142
第二十一章 中药新药药效学研究例证	144
第一节 治疗胸痹心痛证中药的主要药效学研究	144
一、主要药效学研究	144

二、注意事项	146
第二节 治疗胃脘痛中药的主要药效学研究	146
一、主要药效学研究	146
二、注意事项	148
第三节 治疗消渴证中药的主要药效学研究	148
一、主要药效学研究	148
二、注意事项	149
第四节 治疗急性咽炎中药的药效学研究	150
附录一 药理学实验常用数据	153
附录二 药理学实验常用仪器及使用	157

上篇 药理实验基本知识

第一章 常用实验动物简介

在药理实验中,常根据实验目的和要求选用不同的动物。常用的实验动物有蛙、小鼠、大鼠、豚鼠、家兔、猫和犬等。在选择实验动物时,应注意实验对动物的种属和系别方面的要求,因为动物种属和系别的差异往往会造成对药物反应性的不同。应使所选的动物能较好地反映试验药物的选择性作用,并符合节约的原则。例如测定 LD_{50} 及 ED_{50} 需较多动物,常选用小鼠,因为小鼠种属清楚,繁殖快,较经济;又如抗过敏实验常选用豚鼠,是由于豚鼠对组胺等过敏性介质敏感。

常用实验动物的特点如下。

1. 蛙和蟾蜍

其心脏在离体情况下能较持久而有节律地搏动,故常用来研究药物对心脏的作用。其坐骨神经腓肠肌标本可用来观察药物对周围神经横纹肌或神经肌接头的作用。

2. 小鼠

小鼠是药理实验最常用的一种动物,适用于需要大量动物的实验,如 LD_{50} 、 ED_{50} 的测定,抗炎免疫药、抗肿瘤药、避孕药、中枢神经系统药物以及延缓衰老药等的研究和药物初筛。

3. 大鼠

用途与小鼠相似。因其体形较大,有些在小鼠身上不便进行的实验可选用大鼠。如药物的抗炎实验常选用大鼠的踝关节做炎症模型。可用大鼠进行血压测定,胆管插管和长期毒性实验,还可用其离体子宫做子宫收缩药的检定。此外,尚可用于复制糖尿病模型,用于糖尿病药物的研究以及流感病毒传代及细菌学实验等。

4. 豚鼠

豚鼠易被抗原性物质所致敏,对组胺特别敏感,常用于平喘药和抗组胺药的实验研究。对结核杆菌比较敏感,故也用于抗结核药的实验研究。此外还用于离体心脏、平滑肌实验。

5. 家兔

家兔较驯服,易饲养。常用于观察药物对呼吸、心脏、血管(离体兔耳血管灌流)、肠肌运动的影响,体温实验及热源检查。用于避孕药实验(雌兔)或观察药物对皮肤局部作用(刺激性)。

6. 猫

猫对去脑实验和其他外科手术耐受力强,反射功能强,血压较稳定。常用于观察药物对

心血管的影响。可用于中枢神经系统实验,如去大脑僵直,姿势反射实验;猫也常用于镇吐药的实验。

7. 犬

实验需用大动物时,常用犬。犬是记录血压、呼吸最常用的动物。常用于观察血流动力学药物对冠状动脉血流量和心肌电生理的影响,以及对降压药、抗休克药的研究等。犬还可通过训练,用于慢性实验研究,如条件反射、高血压的实验治疗以及造胃瘘、肠瘘来观察药物对胃肠蠕动和分泌的影响的实验。此外,犬也用于长期毒性实验。

第二章 实验基本技能、实验技术基础

第一节 实验动物的捉持、固定和标记方法

1. 实验动物的标记

实验用较大动物如兔、猫、犬等可用特制的号码牌固定于耳上。白色家兔和小鼠、大鼠可用黄色苦味酸(3%~5%)涂于毛上标号。其编号方法无统一规定,以下方法可供参考。

如给小鼠标记1~10号,可将小鼠背部分前肢、腰部、后肢,按左、中、右分为九个区,从右到左标记1~9号,第10号不标记(图2-1-1a)。

如给小鼠标记1~20号,则(图2-1-1b)。

- | | |
|--------------|---------------|
| 1号——右前肢 | 11号——腰部及右前肢 |
| 2号——左前肢 | 12号——腰部及左前肢 |
| 3号——左后肢 | 13号——腰部及左后肢 |
| 4号——右后肢 | 14号——腰部及右后肢 |
| 5号——头部 | 15号——腰部及头部 |
| 6号——头部及右前肢 | 16号——腰、头部及右前肢 |
| 7号——头部及左前肢 | 17号——腰、头部及左前肢 |
| 8号——头部及左后肢 | 18号——腰、头部及左后肢 |
| 9号——头部及右后肢 | 19号——腰、头部及右后肢 |
| 10号——腰部(背中间) | 20号——尾根部 |

2. 实验动物的捉持固定方法

(1) 蛙和蟾蜍:左手握持,用(左)示(食)指和中指夹住左前肢,由(左)拇指压住右前肢,将下肢拉直,用环(无名)指及小指夹住固定。需长时间固定,可捣毁其脑脊髓后,用大头针钉住四肢和舌,固定在木制蛙板上。

(2) 小鼠:捉持方法有两种:一种是用右手提起鼠尾,放在粗糙物(鼠笼盖)上面,向后轻拉其尾,左手拇指、示指捏住其颈背部皮肤,将小鼠固定在掌中,使其腹部朝上,然后以环指和小指夹住鼠尾。另一种抓法是只用左手,先用示指和拇指抓住尾部,用手掌尺侧及小指夹住尾根,再用拇指及示指捏住其颈部皮肤。后一方法稍难,但便于快速捉拿给药。

(3) 大鼠:捉持和固定方法基本同小鼠。将其放于鼠笼盖上,右手轻拉其尾,左手中指

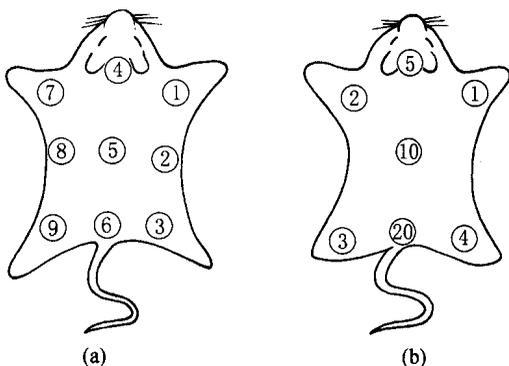


图2-1-1 小鼠、大鼠皮毛标记编号法

和拇指放到大鼠双前肢腋下,示指放入颈部,使其伸开前肢迅速将其握住。

(4) 豚鼠:一手拇指和中指从豚鼠背部伸到腋下,另一只手托住其臀部即可。体重小者可用一只手捉拿。

(5) 家兔:一手抓住颈背部皮肤,轻轻将兔提起,另一手托住其臀部,或将其置于固定箱内。

(6) 猫:捉持方法同家兔,但应注意其利爪和牙齿会损伤人。为保安全多用套网捉拿,用固定袋固定。

(7) 犬:对驯服犬,可用特制嘴套将犬嘴套住,并将嘴套上的绳带拉至耳后颈部打结固定。对凶暴的犬,用长柄钳式捕犬夹钳住其颈部,再用嘴套将犬嘴套住。如无嘴套,可用绳带绑嘴,方法是在犬嘴的上下部打结并绕到颈后再打结固定。

急性实验时,通常将犬麻醉后仰位固定于手术台上。四肢栓上绳带,拉紧固定在手术台边缘的楔子上。取下嘴套或绳带,将一金属棒经两嘴角穿进口腔压于舌上,并将舌拉出口腔,再用绳带绕过金属棒绑嘴并固定于手术台的柱子上。

第二节 实验动物的给药方法

1. 蛙和蟾蜍

淋巴囊注射:蛙和蟾蜍皮下有数个淋巴囊,注入药物很易吸收。可将药物注入胸、腹或股淋巴囊。一般多选腹部淋巴囊注射给药。方法是将注射针头从大腿上端刺入,经大腿肌层入腹壁肌层,然后浅出进入腹部皮下即可注入药液。如做胸部淋巴囊注射,可将针头刺入口腔,穿过下颌肌层而入胸部皮下淋巴囊。(图 2-2-1,图 2-2-2)每只一次注入量为 0.25~1.0ml。

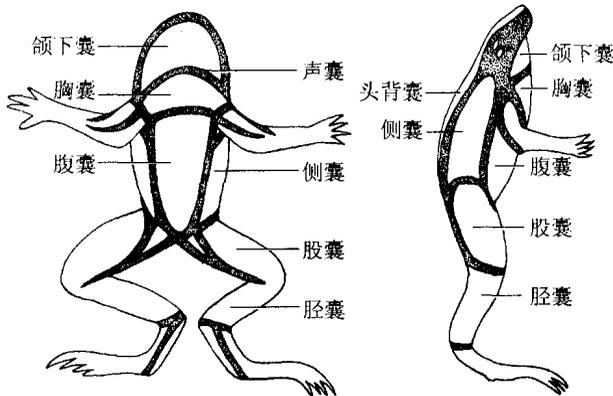


图 2-2-1 蛙的皮下淋巴囊

(图 2-2-3)。若遇阻力,可将针头抽出再另插,以免刺破食管或误入气管。灌注量为 0.1~0.3ml/10g(体重),最多 0.4ml/10g(体重)。

(2) 皮下注射(sc):注射部位常选背部皮下。轻轻捏起背部皮肤,将注射针头刺入皮下,稍稍摆动针头,若容易摆动则表明针尖部位于皮下。此时注入药液。拔针时应轻捏针刺处片刻,以防药液漏出。注射量为 0.1~0.3ml/10g(体重)。

(3) 肌肉注射(im):多注射于后肢股部肌肉,每侧不超过 0.1ml。

(4) 腹腔注射(ip):左手固定小鼠,右手持注射器,从下腹部外侧进针 3~5mm,呈 45 度角刺入腹腔(图 2-2-4)。注射量为 0.1~0.2ml/10g(体重),最大不超过 0.5ml/只。

2. 小鼠

(1) 灌胃(ig):将小鼠固定后,使颈部拉直,右手持有灌胃针头的注射器,自口角插入口腔,沿上腭插入食管

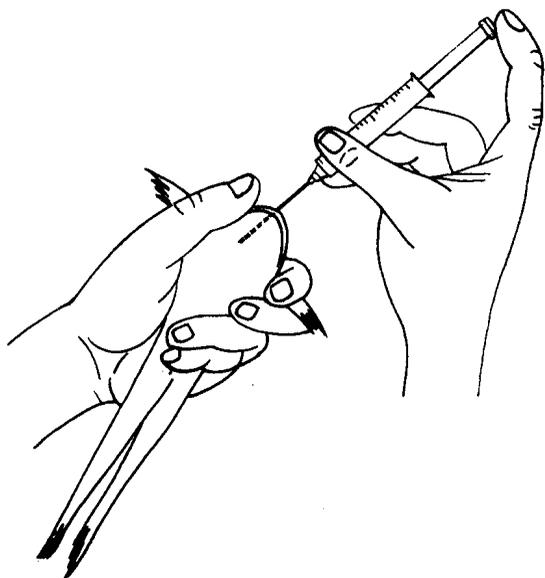


图 2-2-2 蛙的捉持与胸淋巴囊的注射法

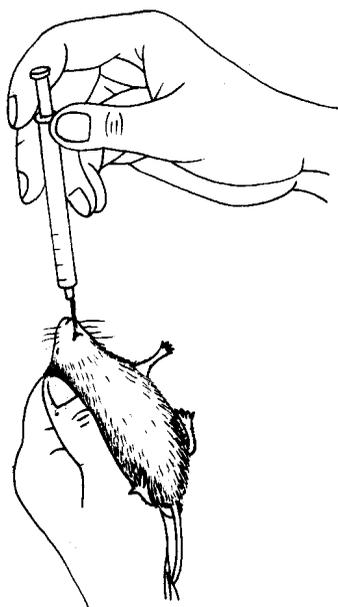


图 2-2-3 小鼠、大鼠的捉持与灌胃法

(5) 尾静脉注射(iv):将小鼠置于固定筒内,使尾部露在外面,用70%~75%乙醇棉球擦尾部,或将鼠尾浸入45~50℃温水中,待尾部左右侧静脉扩张后,左手拉尾,右手进针(图2-2-5)。注射量不超过0.5ml/只。

3. 大鼠

灌胃、皮下注射、腹腔注射、肌肉注射、尾静脉注射方法均同小鼠。一般情况下,灌胃剂量为1~2ml/100g,皮下注射、尾静脉注射<1ml/只,腹腔注射为1.5ml/只,肌肉

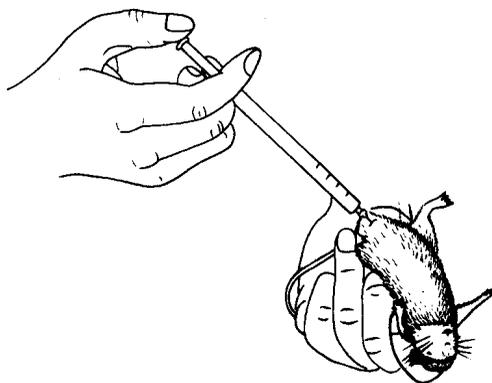


图 2-2-4 小鼠的腹腔注射法

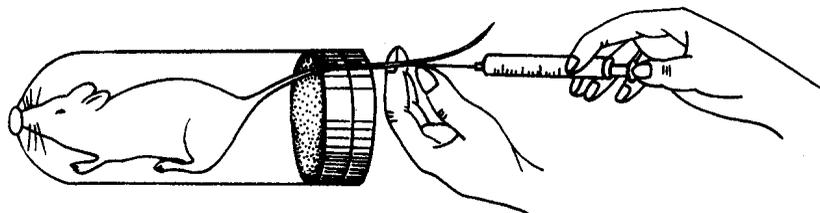


图 2-2-5 小鼠的尾静脉注射法

注射为0.1~0.2ml/只。此外,大鼠尚有舌下静脉给药的方法。

4. 豚鼠