

军事药理学

JUNSHI YAOWUXUE

● 主编 王玉琨 罗晓星



第四军医大学出版社

军事药理学

主 编 王 玉 琨 罗 晓 星
副 主 编 王 四 旺 张 英 起 招 明 高
周 四 元 颜 真
编写秘书 李 晨
编 委 (按姓氏笔画排序)
马 雪 王 玉 琨 王 四 旺
王 志 鹏 任 东 青 刘 水 冰
李 萌 李 小 强 李 明 凯
吴 玉 梅 张 存 张 峰
张 蓉 张 邦 乐 张 英 起
陈 永 斌 招 明 高 罗 晓 星
周 四 元 孟 静 茹 秦 绪 军
海 春 旭 曹 蔚 颜 真
薛 晓 畅

图书在版编目 (CIP) 数据

军事药理学/王玉琨, 罗晓星主编. —西安: 第四军医大学出版社, 2013. 5
ISBN 978 - 7 - 5662 - 0313 - 7

I. ①军… II. ①王… ②罗… III. ①军事医学 - 药理学 IV. ①R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 028496 号

junshi yàowuxue

军事药理学

出版人: 富 明 责任编辑: 土丽艳 崔宝莹 责任校对: 杜亚男

出版发行: 第四军医大学出版社

地址: 西安市长乐西路 17 号 邮编: 710032

电话: 029 - 84776765 传真: 029 - 84776764

网址: <http://press.fmmu.sn.cn>

制版: 新纪元文化传播

印刷: 西安市建明工贸有限责任公司

版次: 2013 年 5 月第 1 版 2013 年 5 月第 1 次印刷

开本: 787 × 1092 1/16 印张: 23 字数: 576 千字

书号: ISBN 978 - 7 - 5662 - 0313 - 7/ R · 1191

定价: 49.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

前 言

《军事药理学》是针对各种战伤和军事特殊环境引发的疾病、伤痛而进行药物防治的一门科学，是军事医学和军事药学的重要组成部分。由于军人在执行作战、训练、救灾及安保等任务时，通常会面临恶劣的作战与作业环境，所以常常受到特殊环境引发的创伤和疾病的威胁。随着科学技术的发展，战争模式也向着信息化、空天一体化的方向转变。传统的兵器和核化生大规模杀伤性武器的威胁并没有减少，电磁武器、激光武器、微波武器等新概念武器不断出现，基因工程武器等生物工程武器也开始应用，以及一些新病原体所致传染病，都对军队广大官兵的身心健康造成了极大威胁。军队人员平时时所患疾病的治疗药物有些与普通民众类同，但在许多特殊作业和作战环境中所患疾病和所致损伤，常常需要军队特需药品的治疗。

为增强我军基层医务人员系统掌握战伤和军事特殊环境引发疾病预防和治疗药物的知识，提升战创伤救治和疾病防治水平，为我国从事军队特需药品的科研人员提供有价值的参考信息，为军队药学专业的学员提供一本系统的教材，我们组织了长期进行军事药物研究的专家和青年学者编写此书。

本书根据军队特需药品的勤务分类，系统地总结了治疗各种战伤以及军事特殊环境引发各类疾病和伤痛药物的药理作用、作用机制、药代动力学特点、不良反应，以及用法用量和注意事项。全书内容包括各类武器损伤，以及野战环境、军事作业环境和特殊环境条件下所致损伤和疾病的防治药物，着重介绍各类药物的体内过程、作用机制、临床应用、不良反应和用法用量等，并且在每个章节中专门介绍了相应领域的研究进展。本书注重实用性，并适当介绍相关研究进展，可作为部队卫生员、军医、药师和军事特需药品研发科技工作者的参考用书，也可作为军队药学专业本科生、研究生的培训教材。

由于编者能力有限，书中内容涵盖范围广、时间跨度大，难免存在缺点和疏漏之处，敬请读者批评指正。

王玉琨

2013 年 4 月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 军用特需药品发展简史	(1)
第二节 军用特需药品研究现状与发展趋势	(2)
第二章 辐射防治药物	(10)
第一节 辐射防治药物的应用现状与发展趋势	(10)
第二节 辐射损伤防治药物	(13)
第三节 阻止放射性核素吸收药物	(17)
第四节 放射性核素促排药物	(21)
第三章 化学武器损伤防治药物	(23)
第一节 概述	(23)
第二节 神经性毒剂损伤防治药物	(24)
第三节 失能性毒剂损伤防治药物	(31)
第四节 氰类毒剂损伤防治药物	(34)
第五节 窒息性毒剂损伤防治药物	(43)
第六节 糜烂性毒剂损伤防治药物	(46)
第七节 刺激性毒剂损伤防治药物	(50)
第四章 生物武器伤防治药物	(52)
第一节 生物战剂与生物武器伤防治药物的应用与发展	(52)
第二节 抗病毒类药物及疫苗	(55)
第三节 抗毒素类药物	(68)
第四节 细菌、立克次体和衣原体感染的抗生素治疗选择	(74)

第五章 新概念武器损伤的防护与治疗药物	(78)
第一节 新概念武器损伤治疗药物研究进展、现状与发展趋势	(78)
第二节 高功能微波武器损伤的防护与治疗药物	(78)
第三节 次声波武器损伤的防护与治疗药物	(81)
第四节 高功率电磁波武器损伤的防护与治疗药物	(82)
第五节 激光武器损伤的防护与治疗药物	(83)
第六章 创伤止血药物	(85)
第一节 概述	(85)
第二节 常用的止血药物	(87)
第七章 镇痛药物	(95)
第一节 军用镇痛药物的应用现状与发展趋势	(95)
第二节 阿片类镇痛药物	(96)
第三节 非阿片类镇痛药物	(107)
第八章 抗休克药物	(118)
第一节 概述	(118)
第二节 血管活性药物	(119)
第三节 胆碱能抗休克药	(132)
第四节 糖皮质激素类	(134)
第五节 内啡肽受体调节剂	(140)
第六节 代谢性治疗药物	(141)
第七节 中药	(142)
第九章 血浆代用品	(144)
第一节 概述	(144)
第二节 淀粉类代血浆	(144)
第三节 明胶类代血浆	(150)
第四节 合成高分子化合物类代血浆	(152)
第五节 血浆代用品研究进展	(153)

第十章 抗感染药物	(157)
第一节 战创伤抗感染药物应用现状	(157)
第二节 常用抗生素	(160)
第三节 化学合成抗菌药物	(173)
第十一章 野战环境（特殊环境）所致疾病防治药物	(179)
第一节 抗冻伤药物	(179)
第二节 治疗烧伤药物	(182)
第三节 抗缺氧药物	(191)
第四节 火箭推进剂损伤治疗药物	(195)
第五节 战时精神疾病防治药物	(198)
第六节 战时营养缺乏防治药物	(226)
第七节 战斗疲劳综合征防治药物	(240)
第八节 战时皮肤病防治药物	(246)
第九节 战时化学、物理因素所致疾病防治药物	(261)
第十二章 军用营养制剂	(269)
第一节 营养制剂的应用现状与发展趋势	(269)
第二节 肠内营养制剂	(270)
第三节 肠外营养制剂	(276)
第十三章 疟疾防治药物	(283)
第一节 概述	(283)
第二节 抗疟疾药物的研究进展	(284)
第三节 化学药物	(286)
第十四章 影响免疫功能的药物	(298)
第一节 战创伤免疫治疗的研究现状与发展趋势	(298)
第二节 免疫抑制剂	(300)
第三节 免疫增强剂	(305)

第十五章 军事训练伤防治药物	(314)
第一节 概述	(314)
第二节 化学药物	(316)
第三节 天然药物	(324)
第十六章 病毒性肝炎防治药物	(327)
第一节 抗肝炎病毒药物的应用现状与发展趋势	(327)
第二节 核苷类似物	(328)
第三节 干扰素	(332)
第四节 预防性疫苗	(337)
第五节 免疫调节剂	(339)
第六节 天然植物药	(344)
第十七章 流行性感冒防治药物	(346)
第一节 概述	(346)
第二节 化学药物	(347)
第三节 天然药物	(352)
中文索引	(354)

第一章

绪 论

第一节 军用特需药品发展简史

军事药物学是关于防治各种战伤和军事特殊环境引发疾病、伤痛药物应用的一门科学，是军事医学和军事药学的重要组成部分。军用特需药品是军队用于战伤和军事特殊环境引发疾病的药品，包括预防、治疗和诊断等用途的药品及试剂。军事药物学关注的重点是研究和开发适合军队特殊需求的药品，以及为保障合理使用药物，保障军人身心健康，最大限度地减少伤亡和保存战斗力提供服务。作为军事特殊用途的药物，伴随着战争的出现而出现，在战伤救治中发挥了重要作用。例如麻醉剂是最早用于战伤救治的药物之一。早在公元 2 世纪，《后汉书·华佗列传》对于麻沸散有如下记载：“疾发结于内，针药所不能及者，乃令先以酒服麻沸散，即醉无所觉，因破服背，抽割积聚；若在肠胃，则断截湔洗，除去疾秽，既而缝合，缚以神膏，四五日创（疮）愈，一月之间皆平复。”麻沸散的应用开创了我国外科麻醉术和麻醉药的先河，并开始应用于普外科和脑外科疾病、外伤的救治。

1846 年，美国牙科医生莫顿发明乙醚麻醉剂后，首先在军队伤员手术中推广，大大减轻伤员在手术中的痛苦，降低了军队因伤病的减员。1847 年，俄国外科医生皮罗果夫也将乙醚作为麻醉药，应用于战场上的手术中。随着微生物学的发展，人们逐渐认识到感染是死亡的重要原因之一。莫顿率先提出：“大多数住院患者不是死于外伤和手术，而是死于感染”。如何抗感染、提高战伤救治成功率，成为世界各国军队医疗单位的研究重点。20 世纪 40 年代初，青霉素发现并应用于第二次世界大战，拯救了无数官兵的生命。这开创了抗生素时代，也开创了军队抗感染药物的新纪元，更让人类的平均寿命延长了 10 年。因此蒙哥马利将磺胺药和抗生素的应用、空运伤员与护士上前线，并列为第二次世界大战中医学的三大贡献。

同样，我国也开展了大量防治各类传染病的军事药物研究。1972 年我国科学家经过刻苦攻关，从植物青蒿中分离获得了抗疟有效单体青蒿素。这是抗疟药研究史上的新突破，被国际上誉为“20 世纪后半叶最伟大的医学创举”。其他如愈创药、止血药、止痛药、抗休克药等外科用药，都是在军队中首先研究和应用成功的。

20 世纪以来，随着核武器、化学武器、生物武器和一些新概念武器的不断出现，相应的防治药物的研究也成为热点。从防止毒物攻击进入机体到防止毒物在体内攻击靶部位，再到纠正中毒反应均需要有特效的药物进行干预。1942 年德国科学家达勒发现有机硫化物可以减轻 X 射线对酶的灭活作用。1949 年美国科学家贺夫和比利时科学家巴克报道了氰化物的辐射防护效果。在 20 世纪 50 年代末掀起的放射防护药物的高潮中，各国军事医学研究机构主要

对急性放射病防护药进行了探索,合成和筛选了大量的化合物。如美国陆军医学研究所经过对大量化合物的活性筛选,确定了WR2721等多种有效的辐射防护剂。法国军事医学研究所也合成和筛选了数百种四氢噻唑衍生物,并对临床上已经应用的全身麻醉药、镇痛安定药,以及刺激造血的秋水仙碱和雌激素等药物进行了广泛的抗辐射研究。我国科学家于1957年合成了AET等辐射防护药,并进行了动物辐射防护研究。此后,科学家们对胱氨酸进行了广泛的研究,分别在小鼠、狗和离体组织进行了辐射防护作用研究,并对其药理、毒理和药代动力学特性进行了全面系统的研究。国内其他各单位也合成和筛选了千余种化合物,并探索了细菌内毒素、生物制品和中草药,发现了一些初步有效的药物。两次世界大战中光气、双光气、芥子气等化学战剂得到了大规模应用并飞速发展,使人类看到了化学武器的狰狞面目,也开始了对防护药物的探索。抗胆碱药和20世纪70年代研制出的胆碱酯酶重活化剂是目前救治神经毒剂中毒的常用药物。德国科学家在20世纪70年代报道了4-二甲基氨基酚的抗氰作用,后来被应用于临床并成功地抢救了氢氰酸重度患者,而对于光气和双光气中毒则尚无有效药物,研制有效的芥子气防治药物则始终成为困扰着人类的医学难题。我国的军事医学科学院的研究人员,在20世纪60年代初设计合成水溶性能好的氯磷啶,1968年合成新类型叔胺型胆碱酯酶重活化剂,并摸索出一整套“有机磷农药中毒急救新技术”,并在全国范围内大面积推广。生物武器是各种武器中面积效应最大的武器。“9·11事件”之后的“邮寄白色粉末事件”不仅使整个美国陷入恐惧,也提醒了全世界生物武器仍然在威胁着人类的安全。目前除了抗微生物药物的应用外,世界各国均研制和引进了大量的疫苗,如抗天花病毒、脑炎病毒、鼠疫杆菌、炭疽杆菌、布氏杆菌等疫苗。

第二节 军用特需药品研究现状与发展趋势

现代战争已经由大兵团作战转变成天(太空)、空、海、地一体化的侦察、火力打击模式,双方面对面的交战越来越少,因此常规武器伤亡人数大大减少。但目前,全球有44个国家具有核武器或核材料的潜在生产能力,其中有12个国家拥有化学武器,另外至少有13个国家正在研发化学武器;18个国家已经宣布拥有生物武器研发计划;还有少数国家正在研发或已经生产了核化生等大规模杀伤性武器,并有可能把它们转送给恐怖组织。因此,核化生武器损伤防治药物仍然是研究的热点。美国是最早开始研发并使用核化生武器损伤防治药品的国家,其军队与食品药品监督管理局长期合作,为该类药品的使用与研发提供了较多的政策与法规上的支持。1997年11月末,美国五角大楼把一个为期10年,总额达3.22亿美元的合同给了戴恩波特公司,它要为军方开发天花及其他17种疫苗,包括一个新的基因重组炭疽疫苗,并最终获得FDA的上市许可证。在我国,由于核化生武器防治药品在临床研究及使用中的特殊性,无法按照一般药品的研发、审批程序获得上市使用,加之消费市场不大,企业缺乏经营和储备的兴趣,导致研发单位和企业缺乏积极性。因此,相关药品的研发需要社会加大鼓励与支持力度。

未来战争武器的使用越来越多样化,除了核武器、化学武器和生物战剂,激光武器、激光束、粒子束或微波束等定向能武器,各种侦察型、消极干扰型、噪声干扰型、欺骗干扰型、反侦察型和反干扰型等软武器,以及各种智能武器,都将被使用于未来战争中。因此,在新的战争模式下,新概念武器损伤防治药物的研发就得到广泛关注,并成为未来发展的趋势。

除直接的武器伤外,战争和军事训练引起的疾病也极为常见,因此成为广为关注的军事医药学问题。尽管现代战争中卫勤保障能力已经得到改善,但战场环境下医疗条件仍较差,卫生情况非常恶劣,常使传染病、皮肤病等疾病流行,对军队构成严重威胁。在现代战争模式下,参战官兵在短时间内有可能会被投送到任何区域开辟战场,生存环境将更加复杂、残酷和恶劣,生理和心理上都将承受巨大的压力。战时的精神应激和劳累,导致创伤后应激障碍(PTSD)等心理问题,以及在高空、沙漠、丛林、海洋、高原等特殊环境下引起的冻伤、中暑、皮炎湿疹、海洋生物的刺伤和咬伤、高原病等,更是平时与战时的常见病和多发病。在很多战争中病员往往多于伤员。由于战时疾病多见,且医治困难,常常直接影响到战争的胜负。因此,对部队常见病、多发病的防治与重大武器损伤的防治同等重要。因此,部队特殊环境伤病和常见病、多发病的防治药物仍然是研究的重点内容。

一、核武器损伤防治药物

经过近半个世纪的努力,科学家们研究的药物很多,也筛选出了一些有效药物。但总的来说还不尽理想,有的药物防护效价低,有的有效时间短,有的毒副作用大,使用受限制。20世纪70年代初开始,科学家们筛选的新辐射防护化合物大大减少,倾向于有效辐射防护药,如WR2721、Cystaphos和AET的临床前药理和作用机制研究,并探讨其他方面的用途,同时重视研究辐射防护剂和辐射增敏剂的临床应用。目前主要核武器损伤防护药物有:含硫化合物、胺类化合物、杂环化合物、激素、生物制剂、生化制剂、微生物制品和干扰素诱导剂、植物药、维生素等。此外还有阻止核素吸收和促进排出的药物。

20世纪50年代开始美国和苏联对辐射防护药的研究进入了高潮时期。美国WalterReed陆军医学研究所系统地合成和筛选了4400多种代号为WR的化合物,确定了WR2721等多种有效的辐射防护剂。通过与肿瘤研究所协作进行有效化合物的肿瘤化疗实验,发现一些药物如普鲁卡因、利多卡因对有氧正常组织有辐射防护作用。法国军事医学研究所系列合成和筛选的四氢噻唑衍生物亦有数百种,而且对其中的MEA、四氢噻唑、AET、苯乙胺、5-羟色胺等进行了构效关系的较深入的研究,还发现了一种血液调节剂——N-乙酰思氨酸天冬氨酸赖氨酸脯氨酸(acetyl-SDKP),该调节剂能显著提高被照射大鼠的存活率;烯丙哌三嗪在照射后15min腹腔注射可对抗动物白细胞减少和骨髓细胞抑制。同时对半胱胺脂质体剂型研究表明,该剂型有优越的防护作用,有效时间长,且口服有效。我国在20世纪60年代对盐酸胱胺的研究表明,该制剂对核爆炸现场的动物具有一定辐射防护效果,临床实验证明它能减轻放疗患者的辐射反应。

20世纪70年代初,我国首次合成了硫辛酸二乙胺基乙酯。该药动物实验表明:照射前和照射后短时间内给药都有辐射防护作用,并能显著升高照射后狗外周血白细胞,是第一个被发现对狗有效的化学药物。几乎与此同时,科学家们还开始了大量雌激素的抗辐射作用研究,经过对8类300余个甾体雌激素衍生物进行抗辐射定向设计与合成和抗辐射活性筛选,再经过药学和临床前研究,最终雌三醇油混悬注射液和“523”片获得新药证书和生产批文,成为装备部队的主要抗辐射药物。

此外,我国更加重视中草药抗辐射作用的研究。从20世纪60年代起,科学家们对中药、草药、天然产物进行了广泛筛选,发现了一系列具有较好抗辐射作用的中草药,如人参、刺五加、当归、灵芝、猴菇和海带等。从中分离出一系列活性成分,并进行抗辐射活性研究,研究结果表明,以下几类成分活性较好。

1. **生物碱类** 如氧化苦参碱经口服、静脉、肌肉和腹腔注射给药都有较明显的抗辐射作用。苦豆子总碱能增加小鼠体内淋巴细胞转化率,提高动物的存活率。临床应用于放射性皮肤损伤也具有较好的效果。

2. **酚类** 如茶多酚具有抗辐射、抗癌和抗衰老等多方面的功效。茶多酚能明显提高辐照后小鼠的存活率、外周血白细胞数,外周血 SOD 活性、降低骨髓嗜多染红细胞微核率。葡萄多酚对辐射引发的 DNA 损伤具有良好的防护作用,且呈明显的剂量反应关系。

3. **皂苷类** 人参皂苷可减低 X 射线诱发小鼠骨髓细胞染色体畸变率,并促进受照射小鼠造血功能的恢复。刺五加皂苷对 X 射线照射小鼠也有一定的抗辐射损伤的作用,其机制与抗氧化有关。

4. **多糖类** 猴菇多糖、当归多糖和柴胡多糖等具有明显的抗辐射作用,其机制可能与免疫损伤、保护造血系统、清除自由基等有关。

5. **香豆素类** 抑制 cAMP 磷酸二酯酶的作用,从而产生辐射防护作用,其特点为抗辐射活性高。

6. **复方** 未达到全身调整的目的。为达到全身调整的目的,科学家们还对中药方剂进行了研究。四物汤(当归、川芎、熟地、白芍)对受照射小鼠的骨髓造血祖细胞有很好的保护作用。四君子汤(人参、白术、茯苓、甘草)具有明显的促进免疫功能的作用。护生宝口服液(复方黄芪、灵芝、绿茶提取液)照射前灌胃小鼠能显著提高受致死剂量射线照射小鼠的存活率,降低辐射对小鼠外周血白细胞和血小板的损伤作用。“408”片能降低细胞的辐射敏感性,改善造血功能,对化疗和放疗所致的白细胞减少症均有一定的作用,可用于核事故急性放射病治疗,已经获得新药证书和生产批文。

近年来,随着分子生物学的迅猛发展,应用细胞因子等生物工程制剂进行抗辐射研究成为研究的热点。结果表明造血生长因子、白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、白细胞抑制因子、成纤维细胞生长因子等均具有不同程度的抗放射活性,科学家们不但观察了各种因子的抗放效价、最适剂量、使用时间、单用或配伍使用等,并对机制进行了深入探讨。美军建立了以多种细胞因子为基础的辐射损伤治疗方案,包括 GM-CSF, TPO, IL-3, IL-6, IL-11 等。俄罗斯用二巯基丙磺酸钠配伍使用,降低了多种巯基辐射防护剂的毒性,并批准将 Riboxin 作为辐射防护药用于高辐射地区的事故救灾工作。北约组织将格雷西龙作为标准止吐剂用于预防辐射损伤早期症状,如恶心、呕吐。未来研究重点是发展安全性好的辐射防护药物、促排体内沾染的新螯合剂、预防药缓释长效制剂。

二、化学武器损伤防治药物

美、俄等化学武器大国已经开始缓慢销毁现有化学武器,然而各国都不会放弃化学武器。因此,今后相当长时期内,化学武器和化学战的威胁依然存在。大国在缩小化学武器规模的同时,也在秘密研制新型毒性更强、作用更快、渗透性更强的毒剂,同时不断完善毒剂的使用技术和使用手段,如毒剂微包技术、气溶胶分散技术、多种毒剂配伍使用技术、发展密集型和远程化学战剂投送系统。发展中国家仍在发展化学武器,一些恐怖组织掌握的化学武器也会构成威胁。

面对今后毒性更高,渗透、分散作用更强,投送距离更远的化学武器威胁,防化药物的发展趋势有以下几个方面。

（一）高效能消毒剂（洗消液）

较新的有乳化型、催化水解型、螯合型消毒剂和胶囊催化剂。美国还在进行用微包胶和固化酶引起毒剂分解的研究，它们具备多功能，可对付多种毒剂。为提高洗消效果，美国研制出抗毒油漆，使毒剂不渗入或少渗入油漆内，达到彻底消毒的目的。

（二）防护药物

对化学毒剂的药物防护包括：受毒剂袭击或通过染毒区前服用防毒药物；出现中毒症状时立即注射解毒针剂；用药物清洗皮肤、胃肠等。美、俄等国军队还配发防毒油膏、个人消毒盒、消毒剂乳液等个人防护器材。“活性皮肤去污洗剂”（reactiveskin decontamination lotion, RSDL）近期被批准用于防治化学毒剂对皮肤的灼伤，该洗剂渗透在海绵中，独立包装，能中和部分化学毒剂。

外军使用的神经性毒剂抗毒药种类仍为抗胆碱药、重活化剂、酶保护药和抗惊药。HI-6 替代传统肟类用于神经性毒剂中毒防治复方仍在研究之中，HI-6 治疗氧化乐果中毒所致的 PRMP 有效，除能一定程度重活化膈肌中 AChE 外，也可能与其非 AChE 重活化作用密切相关，还可以缓解梭曼中毒引起的膈肌收缩功能障碍。20 世纪 90 年代美军加强了对石杉碱甲和中枢抗胆碱药如苄托品、双环哌丙醇、邻甲苯海拉明、双环胺、莨菪碱、东莨菪碱防治神经性毒剂中毒的研究。英美军队在第一次海湾战争中使用了溴化吡啶斯的明作为预防药物，但是许多士兵回来后抱怨头痛、失眠、皮疹等所谓的海湾综合征，尽管引起这些症状的原因还不清楚且争论颇多，但使用溴化吡啶斯的明作为预防药物加之暴露于有机磷类化合物被认为是可能的原因。所以科学家们提出用石杉碱甲来替代目前使用的溴化吡啶斯的明，但从目前动物实验的结果来看，石杉碱甲并没有明显的优势。

美军一直重视生物技术抗毒剂的研究，包括解毒酶、水解酶、抗体酶，部分应用性研究已接近实用阶段。新研制的梭曼单克隆抗体制剂，其结合梭曼能力大大优于以往的同类制剂，能抗小鼠梭曼中毒，甚至能提高预防效价 100 倍。通过生物技术能大量生产人源性高亲和性梭曼单克隆抗体。经聚乙二醇修饰的丁酰胆碱酯酶体内寿命长达数天，可防护小鼠多个有机磷毒剂中毒。

美军也很重视芥子气的研究。在防治药物方面的进展有：选择单克隆抗体 9F10 对芥子气有很高的亲和力，类固醇对芥子气眼损伤有效，钙调蛋白拮抗剂油膏，钙螯合剂和蛋白酶抑制剂对芥子气皮肤损伤有效，强效催化芥子气失活剂的研究取得进展，激光清创术可加快芥子气皮肤损伤愈合。Kiese 从 8 个氨基苯酚化合物评比中，发现 4-DMAP 在各种动物和人血中形成 MHb 最快，且毒副作用小，因此推荐 4-DMAP 为抗氰药。20 世纪 80 年代初，我国学者通过实验研究肯定了 4-DMAP 的抗氰作用，结果发现 4-DMAP 的抗氰效果优于亚硝酸异戊酯和亚硝酸钠。具体表现为抗毒效价高、给药方便、副作用小。未来研究重点是发展难防治难治毒剂如芥子气、梭曼、氰化物、光气的防治药物，无刺激性的皮肤洗消剂，安全无副作用的神经性毒剂预防药。

针对室息性毒剂光气。我国在国家和军队重大特需药品创制课题支持下，筛选出具有很好的抗炎和抑制肺水肿作用的单体 EP，临床前研究基本完成；筛选出新的光气急救候选药物 PMH，PMH 能够使致死剂量光气染毒动物的平均存活时间延长 3 h，为光气重度中毒者后期治疗提供救治时间窗，可能成为光气中毒解毒药物的“希望之星”；还制备了针对 sPLA2-IIA 的抗血清，可明显减轻光气中毒肺水肿炎症损伤；已经获得国家新药证书的安体欣也具有良好的抗光气中毒导致的氧化损伤作用。

生物源毒剂已被列入外军研究计划的重点对象,如石房蛤毒素、芋螺毒素、刺尾鱼毒素和蓖麻毒素等。由于它们具有超毒性或高活性,且已成为当前世界毒素武器的威胁,甚至认为它们是比常规化学战剂威胁更大的现代暗杀武器。由于军用价值已被重视,研究毒素的生产、中毒效应、分散技术等重要实际问题已基本解决。为此,作为生物源毒剂或毒素类型进行毒理与防治研究,以取得理论、技术和装备性成果。

(三) 生物武器损伤防治药物

生物技术的迅速发展增大了生物武器的潜在威胁,大部分生物战剂没有特效治疗药物。外军把防生药物作为快速检验和免疫防护之后的补充措施,重点是发展抗耐药抗生素,非特异性抗病毒药物,高效、长效、一次性口服多价疫苗。毒素防治药物。美军针对全部7种血清型肉毒毒素的疫苗、治疗用免疫球蛋白的研究已进入高级阶段。我国对肉毒毒素防治措施的研究也有一些进展。制备了中和抗体,但目前无疫苗可应用,也没有足量适用的战略储备。经福尔马林灭活蓖麻类毒素疫苗已向FDA提出申请,同时发现利福平能预防蓝绿藻毒素和微囊藻毒素中毒损伤。

基因工程武器是利用遗传工程、DNA重组等分子生物学技术,通过调控、构建和改造微生物及其毒素,对敌方或动植物造成伤害的新型生物武器。用DNA重组技术合成毒素,扩大毒素生产能力;研制多肽等更具活性的主动药物或抵抗药物;对炭疽、白喉、肉毒等毒素的基因进行克隆,对产毒基因的核苷酸进行人工合成;发展导致人体变异和破坏生存环境的基因武器。其特点是:①精确性强。可以识别敌我的基因型,从而有针对性地实行打击。②难以防治、致病性强。通过基因重组,病原体的致病性和抗药性均显著提高。③用量少,杀伤力大,造价低。据美国测算,假如一枚带炭疽杆菌的“飞毛腿”导弹落在华盛顿,则可夺去10万人生命。据估算,用5000万美元建造的基因武器库,其杀伤力远远超过用50亿美元建造的核武器库。

目前生物武器防治的药物主要有:疫苗及抗血清、抗菌药和抗病毒药。

细菌疫苗:炭疽菌苗、鼠疫菌苗、布氏菌苗、流行性斑疹伤寒疫苗、霍乱菌苗。

病毒疫苗:委马脑炎疫苗、东马脑炎疫苗、西马脑炎疫苗、日本脑炎疫苗、乙型脑炎疫苗、黄热疫苗、登革疫苗、朝鲜出血热疫苗、克里米亚-刚果出血热疫苗、阿根廷和玻利维亚出血热疫苗、甲肝疫苗。

Q热立克次体疫苗。

肉毒抗毒素、葡萄肠球菌抗毒素,以及动物毒素和低分子量毒素。

(四) 战伤救治药物

1. 抗休克药物 未来高技术战争中,预计休克的发生率25%~30%,休克死亡数占死伤总数的35%~75%,所以抗休克治疗是降低死亡率的关键之一。失血性休克的防治需要急救器材、医疗技术、药物等多种措施介入。抗休克药物的研究也出现了以下趋势:①在较老的抗休克药物基础上向增加疗效、减少不良反应或定向作用点上发展的抗休克药物。近年研究发现肾上腺素能激动剂多巴酚丁胺和多培沙明适用于脓毒性休克、内毒素休克的治疗、尤其适用于肾功能差的患者;钙拮抗剂硫氮草酮、尼莫地平、尼卡地平、维拉帕米、非洛地平等能阻止失血性休克钙离子内流。②发现新用途的抗休克药物,如磷酸二酯酶抑制剂氨力农、米力农、己酮可可碱对失血性休克内毒素休克有效,抗氧自由基药物别嘌呤醇、SOD能提高失血性休克动物的存活率。③近年来出现的新型抗休克药物,如休克细胞因子以及内毒素拮抗药物等。

2. **止血药物或药物性止血材料** 急性失血是阵亡的主要原因之一。血液代用品的研究是外军关注的研究领域。20 世纪 80 年代以后, 氟碳乳剂的改进研究一直没有停止。第二代产品携氧能力更强, 更稳定, 体内蓄积时间不超过两周。如俄罗斯军队试装的“蓝血”系全氟萘烷和全氟甲基环己基哌啶组成, 用于创伤、失血性休克、手术等。美海军委托纽约血液中心用生物技术将 A、B 和 AB 型血转化成 O 型血的研究已初见成效。美军支持美国红十字会研究即刻止血绷带, 含有两种天然止血物质血浆纤维蛋白原和凝血酶, 动物实验表明用后 15s 内形成血块, 血块牢固度提高 9 倍。美军支持研制的一种纤维蛋白喷雾剂泡沫止血剂, 直接喷射到火器伤部位, 对表面伤口, 动脉和器官伤口均有良好止血作用。

3. **抗感染药物** 现代火器伤造成的组织损伤面积大, 污染严重, 感染率高, 据统计一般为 20% ~ 30%, 甚至 40% ~ 60%, 伤员后期死亡病例中, 80% 左右与感染有关。由于战场情况复杂, 感染因素多变, 外军提出预防性给药, 即伤后早期, 足量合理使用高效广谱抗生素, 例如头孢呋辛加甲硝唑, 氨苄青霉素加舒巴坦等方案, 多数情况下局部用药优于全身用药, 药物局部浓度高, 副作用小。美军已研制并注册的药品有甲氟喹、强力霉素、马拉隆 (预防疟疾)、卤泛曲林 (治疗疟疾), 以及用于暴露于炭疽孢子中可能发生吸入性炭疽的环丙沙星类制剂, 包括 5% 葡萄糖环丙沙星注射液、0.9% 氯化钠环丙沙星注射液、环丙沙星口服混悬液和其他注射剂和片剂。

4. **战伤愈合药物** 外军研究用各种生长因子促进伤口愈合, 如表皮生长因子、血小板衍生长因子、骨形成蛋白、用 GM-CSF、TGF α 促进烧伤修复, 用多肽酶类如胶原酶、链激酶、枯草杆菌酶、磷虾酶促进伤口清创和修复。多种生物黏合剂无毒, 黏合作用强, 不妨碍伤口正常愈合。美军将止血药、抗菌药、促进伤口愈合药物混合制成药物缓释敷料, 具有综合性效果。

5. **镇痛药物** 疼痛是战伤后最常见的症状。寻找安全有效、成瘾性较低的镇痛药物一直是新药研究不懈追求的目标。除了传统的麻醉镇痛药和 NSAID, 研究人员以新的分子靶标为设计基础, 开发了包括谷氨酸受体 (NMDA) 拮抗剂、乙酰胆碱受体激动剂、腺苷调节剂、神经肽受体拮抗剂等新型镇痛药物。目前正处于临床前研究或临床研究阶段。NMDA 受体拮抗剂、GABA 受体激动剂等新途径能产生高效镇痛作用的药物, 但所存在的一些副作用不同于阿片类镇痛药的副作用, 在临床上还是难以接受, 尤其是在神经疼痛的慢性疼痛治疗中, 给这类药物的开发带来了新的问题。为最大限度减少镇痛药物的不良反应, 增强药物的镇痛效果, 复方镇痛药物也开始被尝试应用。如印度 RANBAXY 跨国医药公司成功研制的复方抗炎镇痛药——保施泰, 联合了布洛芬和对乙酰氨基酚的各自优点, 能同时通过中枢和外周两个途径抑制炎症性前列腺素的释放, 具有均衡强效的抗炎镇痛作用, 可用于各种急慢性疼痛, 强效而又安全。由 Watson 制药公司制备的重酒石酸氢可酮/对乙酰氨基酚复方制剂, 由 FDA 批准上市, 适用于缓解中度到重度疼痛等。

(五) 军队常见传染病防治药物

传染病是军队平时训练和战时行动减员的主要原因之一。美军列出研究的主要传染病有疟疾、腹泻、登革热、利什曼病、出血热、脑炎、革兰阴性败血症、淋病、伤寒、肝炎等 10 种。重点是疫苗和药物研制, 美军取得的进展是: 甲氟喹和卤泛群用于抗药性疟疾治疗, Pentestam 用于利什曼病治疗, 另外他们还研制出长效驱避剂、乙脑疫苗、乙肝疫苗、出血热疫苗、口服伤寒疫苗、多价脑炎疫苗、腺病毒疫苗等。同时美军提到将广谱非特异性抗病毒药物作为研究重点。“9·11 事件”后, 美国国防部制定了一项“特别免疫计划” (special

immunization program, SIP), 即为具有高危职业风险(在可能存在病原微生物或毒素的环境中执行任务)的军人及有关人员供应 14 种疫苗。除了“特别免疫计划”中的疫苗外, 美军还曾经使用过一些虽然未通过 FDA 审批, 但已经通过欧盟及其他国家药品监督管理部门批准上市的疫苗品种。

(六) 军事环境疾病防治药物

1. **抗精神病药物** 战场精神病占战斗减员和战时缺勤人数的 15% ~ 25%, 大多数是单纯性战斗应激反应。专家认为, 现代战争条件下由心理环境引起的急性战斗应激反应发生率在增高。美军报告的防治药物限于抗焦虑药、抗抑郁药, 也发现酪氨酸、维生素 E 能减少应激。未来研究重点是确实防止或缓解、消除急性应激反应的药物。

2. **睡眠调节药物** 在连续作战情况下睡眠剥夺和睡眠丧失严重影响军事作业能力。速效催眠药、快速催醒药、无后作用的催眠药、提高清醒度的兴奋药成为外军首选的研究对象。法军研究发现中枢兴奋剂莫达非尼在丧失睡眠情况下能恢复军事作业效率。英军认为丁螺环酮可以供飞行员调节睡眠不影响次晨飞行作战。美军研究发现三唑仑和唑吡坦有延长睡眠时间增强睡眠连续性作用, 氟马西尼能催醒上述两种安眠药, 并发现褪黑激素能有效预防睡眠障碍和保持作业效率。美军普遍使用莫达非尼作为飞行员抗疲劳的特需药品。据报道, 在 64 h 的睡眠缺失期间, 每 8 h 服用 100 mg 莫达非尼足以维持清醒状态, 但无法提高大脑的工作效率。

3. **高山病防治药物** 美军防治急性高山病的首选药物是乙酰唑胺, 已经过 FDA 批准。该药不仅能防止急性高山病的发生, 而且能促进睡眠, 保持血氧饱和度。地塞米松也能治疗急性高山病, 但有严重的副作用。目前正在评价白三烯生物合成抑制剂对高山病的防治效果。

4. **冻伤防治药物** 美军报道, 口服或局部使用前列腺素拮抗剂限制炎症递质释放是冻伤早期治疗的关键措施, 并证明呼吸兴奋剂阿米三嗪不是冻僵的野外应急治疗药物。长时间海水浸泡是一种非冻结性冷损伤, 美军正在研究血管收缩肽的特异性拮抗剂对海水浸泡损伤的预防作用以及神经生长因子对海水浸泡神经损伤的预防作用。

5. **中暑防治药物** 在热环境医学基础研究指导下, 美军开展了中暑防治措施和药物研究工作, 证明 NO 合成抑制剂不能预防中暑发生, 发现和定量测定了诱发中暑的几种生理和药理因素, 如电解质失衡, 使用吩噻嗪类药物、抗胆碱药物、抗胆碱酯酶药等, 阐明抗脂多糖的预防作用, 确定补充雌激素对军人热习服有益。

(七) 新概念武器伤防治药物

高技术局部战争的一个显著特点是不断引入新概念武器。目前已提出激光武器、微波武器、粒子束武器、电磁武器、动能武器和非致死性武器等。新概念武器给卫勤保障提出的最大挑战是其致伤机制不同, 甚至机制不明。针对新概念武器损伤范围广、程度深、机体损伤与精神损伤同时存在的特点, 军事药理学应依据其病理学和损伤机制的研究结果开拓新的研究思路, 把维护生命和健康的重点放在防护上, 研制相应的防护救治药物。

激光以眼损伤为主, 而眼损伤中数量最多、后果最严重的是激光视网膜损伤, 所以视网膜损伤治疗研究成为各国关注的焦点。目前研究最多的几类药物是①激素类: 大剂量皮质激素类药物对激光视网膜损伤有一定的治疗和防护作用。②神经保护剂: 谷氨酸受体阻滞剂(MK-801)在激光视网膜损伤治疗中具有神经保护作用 and 抗增殖作用。③细胞因子: 近年来研究最多的是碱性成纤维细胞生长因子(bFGF), 有证据表明 bFGF 能维持神经元和胶质细胞的功能, bFGF 可以加速视网膜损伤斑的修复愈合以及视功能的恢复。另外, IL-1ra 作为第一个被发现的细胞因子拮抗剂, 副作用小, 安全性高, 有望成为治疗角膜烧伤的新型药

物。此外,我军兰州军区总医院研究表明中药毓明方可以改善激光损伤治疗区相对三维视野视点的平均阈值,提示其有防治作用。复方樟柳碱也显示其在视网膜激光损伤治疗中有改善激光区视阈值平均高度(降低视阈值,提高视敏度)的作用。未来研发基于基因组学和蛋白质组学的防治药物已经成为国际公认的发展方向。2004年,美国陆军医学研究与器材司令部的产品目录中再一次把新型战场激光眼损伤治疗箱作为未来的研究目标,这个治疗箱中包括快速诊断工具和基于基因组学和蛋白质组学的激光眼损伤防治药物。

(八) 新型制剂的研究

随着现代战事强度越来越大,广大官兵迫切需要一些高效、长效、低毒的药物及其制剂来对抗由高度集中的生活工作、任务繁重的军事训练而带来的一系列伤病。由于纳米尺度下的药物传输系统及其所用材料的性质、表面修饰等,纳米给药系统在实现靶向性给药、缓释给药、提高难溶性药物与多肽药物的生物利用度、降低药物的毒副作用等方面表现出良好的应用前景。具备了高效、长效、低毒的特点。

静脉注射亚微乳作为给药载体,不仅能减少药物的不良反应,还能增大药物的溶解度、增强药物的靶向性及缓释效应,提高临床疗效,其应用技术正日益成熟,粒径、灭菌、稳定性三大问题已基本得到解决,所以目前在军队特需药品中的应用相对比较广泛;自乳化药物传递系统给水溶性差、水中不稳定、口服生物利用度很低的药物提供了一种新的选择,但同时尚存在许多问题,如药物在处方中的稳定性以及药物在胃肠道内的变化及吸收情况等还有待解决,因此目前上市的自乳化制剂并不多;而纳米乳、纳米胶束、纳米粒以及脂质体等给药系统虽体外动物实验疗效显著,但由于其制备难于实现工业化大生产,因此目前多数停留在实验室研究阶段,且生物利用度实验也仅仅是在动物体内进行,并且要使这些新剂型应用于临床,还需在处方工艺、质量控制等方面进行进一步的研究和完善。目前用于纳米制剂研究的军队特需药品大部分为抗菌抗炎药,种类较少。

(王玉琨 王志鹏)