

普通高等院校（中医药相关专业）实验教学指导

药理学与中药药理学 实验指导

赵勤 卫昊 主编



本教材优化和整合了原有实验内容，按照理论验证型、基本技术型、综合分析型、设计开放型等四个层次构建实验项目，适度增加了综合分析型、设计开放型实验项目的比例，注重实用性、科学性、先进性。教材内容分为四个部分：第一部分为药理学和中药药理学实验基本知识与技能；第二部分为验证性、综合性实验；第三部分为设计性实验……

陕西科学技术出版社
陕西师范大学出版总社有限公司

普通高等院校（中医药相关专业）实验教学指导

药理学与中药药理学 实验指导



陕西科学技术出版社
陕西师范大学出版总社有限公司

图书代号 JC14N1382

图书在版编目(CIP)数据

药理学及中药药理学实验指导 / 赵勤, 卫昊主编. —西安: 陕西科学技术出版社, 2014.9

ISBN 978 - 7 - 5369 - 6238 - 5

I. ①药… II. ①赵… ②卫… III. ①药理学—实验—医学院校—教学参考资料 ②中药学—药理学—实验—医学院校—教学参考资料
IV. ①R96 - 33 ②R285 - 33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 210250 号

药理学及中药药理学实验指导

赵 勤 卫 昊 主 编

责任编辑 / 都亚林 张 佩

责任校对 / 田均利

封面设计 / 鼎新设计

出版发行 / 陕西科学技术出版社

(西安市北大街 147 号 邮编 710003)

陕西师范大学出版总社有限公司

(西安市长安南路 199 号 邮编 710062)

网 址 / <http://www.snupg.com>

经 销 / 新华书店

印 刷 / 陕西省富平县万象印务有限公司

开 本 / 880mm×1230mm 1/16

印 张 / 9.25

字 数 / 263 千

版 次 / 2014 年 9 月第 1 版

印 次 / 2014 年 9 月第 1 次印刷

书 号 / ISBN 978 - 7 - 5369 - 6238 - 5

定 价 / 20.00 元

读者购书、书店添货如发现印刷装订问题,请与陕西师范大学出版总社高教出版社联系调换。

电 话:(029)85303622(传真) 85307826

普通高等院校(中医药相关专业)实验教学指导

编委会

总 主 编 王昌利

副总主编 卫 昊

编 委 会 (按姓氏笔画排序)

卫 昊 王 薇 王昌利 李 娜

吴建华 张 拴 赵 勤 赵忠孝

胡本祥 郭东艳 崔春利 程虎印

《药理学与中药药理学实验指导》

编委会

主 编 赵 勤 卫 昊
副主编 程 玥 郭 洁 周玲玲
编 委 (按姓氏笔画排序)

卫 昊 (陕西中医学院)
王 斌 (陕西中医学院)
刘继平 (陕西中医学院)
张 涓 (陕西中医学院)
张晓双 (陕西中医学院)
张晓英 (西藏民族学院)
赵 勤 (西藏民族学院)
胡 锐 (陕西中医学院)
胡 悦 (陕西中医学院)
郭 洁 (陕西中医学院)
郭 琦 (陕西中医学院)
程 玥 (陕西中医学院)
侯清丽 (西藏民族学院)
梁 涛 (南京中医药大学)
袁冬平 (南京中医药大学)
周玲玲 (南京中医药大学)

主 审 张恩户 孙芳云

总序

医药类专业实践教学具有较强的学科综合性、技能实践性的特点,中医药学专业人才不仅要具有传统的中医药理论知识,更应具有良好的实践动手能力和科研创新能力,达到知识、能力、素质三者协调发展。实验教学是中医药类专业教学的一个重要环节,是检验理论课教学内容的一种方法和手段,也是中医药学专业教学的重要环节和教学特色所在。

基于此,我们在中药学国家级专业综合改革试点项目、国家级特色专业建设点、陕西省专业综合改革试点项目、陕西省特色专业建设点、陕西省中药人才培养模式创新实验区等国家级、省级教育教学质量工程项目建设和陕西省中药饮片技术工程研究中心、陕西省中药基础与新药研究重点实验室、陕西省秦岭中草药应用开发工程技术研究中心等实验平台建设的基础上,组织相关院校专家共同编写了《普通高等院校(中医药相关专业)实验教学指导》。本教材在遵循上述教学理念的同时,实验内容编写突出实用性、系统性、可操作性、地域性等特点,引入部分陕西道地药材、“太白七药”的提取、鉴定与炮制等实验项目。同时,将实验教学和科学研究相结合,构建了新的知识框架体系,引入了部分科研方法,进行了知识更新,拓展了实验教学内容,突出了对学生实践能力和创新意识的培养。

本教材在编写过程中得到了第四军医大学、南京中医药大学、成都中医药大学、浙江中医药大学、江西中医药大学、辽宁中医药大学、甘肃中医学院、西藏民族学院、西安医学院、陕西国际商贸学院、杨凌职业技术学院、安徽中医药高等专科学校、陕西步长制药有限公司、咸阳市食品药品检测中心等单位及相关专家的大力支持,在此一并表示感谢。

由于学科知识交叉,编写时间仓促,编者水平有限,部分内容和方法还有待完善,需要在实践中进一步探索和总结,所以本套教材编写中难免存有错漏,恳请专家、同仁和使用者提出宝贵意见,以便修订完善。

王昌利

2014年8月

前言

《药理学》《中药药理学》两门课程虽研究对象不同,但实验教学、研究思路和方法大体相同,前者为后者基础,中西药相互补充。另外,根据国家教育部有关高校实验教学改革的要求和医药类人才“医药结合,实践为重,能力优先”的培养理念,为提高医药类大学生的基本实验操作技能和综合实验设计分析能力,有必要推进相关课程的重组,加强不同学科之间的交叉融合。

《药理学与中药药理学实验指导》系根据中药学国家级特色专业建设及陕西中医学院教改课题“整合药理学、中药药理学实验内容,创建多层次的药理学实验体系”,结合省级精品资源共享课程《中药药理学》《药理学》建设和学校课程教学设计的最新要求进行编写,将两门实验课有机地融合为一门实验课程,以培养学生科学思维、综合设计、实践操作和创新能力,拓展中、西药药理学实验教学思路和方法。

实验指导优化和整合了原有实验内容,按照理论验证型、基本技术型、综合分析型、设计开放型等四个层次构建实验项目,适度增加了综合分析型、设计开放型实验项目的比例,注重实用性、科学性、先进性。教材内容分为四个部分:第一部分为药理学和中药药理学实验基本知识与技能;第二部分为验证性、综合性实验;第三部分为设计性实验;第四部分为附录。

本教材编写过程中得到了南京中医药大学、陕西中医学院、西藏民族学院等院校领导、同仁的支持和指导,对教材的相关章节提出了宝贵的修改意见和建议,在此一并表示感谢。

本教材可供中医学类、临床医学类、中药学类、药学类等医药学相关专业本科学和研究生使用。

限于编者的学识和水平,加之编写时间仓促,错误在所难免,恳请教材使用者和广大师生、同道多提宝贵意见,以利改进和完善。

赵 勤 卫 昊

2014年6月

目 录

第一部分 药理学和中药药理学实验基本知识与技能

第一章 药理学、中药药理学实验的基本要求	(2)
一、药理学和中药药理学实验课的目的	(2)
二、药理学和中药药理学实验课的要求	(2)
三、实验记录、报告书写要求	(3)
四、实验室要求	(3)
第二章 药理学和中药药理学实验设计的基本知识	(4)
一、实验设计的基本原则	(4)
二、实验设计中的剂量问题	(5)
第三章 实验数据的处理与分析	(9)
一、实验数据的处理	(9)
二、实验数据的分析	(9)
第四章 常用实验动物的基本知识与技术	(12)
一、实验动物的选择及捉拿固定	(12)
二、实验动物性别的辨别与编号	(13)
三、实验动物的给药方法	(14)
四、实验动物的去毛方法	(15)
五、实验动物的麻醉和取血	(16)
六、实验动物的处死方法	(18)
第五章 药物剂型与处方学	(19)
一、药物的制剂与剂型	(19)
二、处方的基本知识	(20)

第二部分 验证性 综合性实验

第一章 药理学总论实验	(24)
实验 1 不同剂量对药物作用的影响	(24)
1.1 不同剂量戊巴比妥钠对药物作用的影响	(24)
1.2 半数有效量(ED ₅₀)的测定	(25)
实验 2 给药途径对药物作用的影响	(27)
2.1 不同给药途径药物对小鼠睡眠时间的影响	(27)
2.2 不同给药途径对尼可刹米药效的影响	(27)
2.3 灌胃和腹腔注射硫酸镁对药效的影响	(28)
实验 3 不同药物戊巴比妥钠与氯丙嗪合用对药物效应的影响	(29)
实验 4 附子炮制前后致小鼠中毒表现的影响	(30)
实验 5 物理化学性质对药物效应的影响	(30)
实验 6 磺胺嘧啶钠(SD)血浆药物半衰期($t_{1/2}$)的测定	(31)
第二章 传出神经系统药物实验	(34)
实验 1 拟胆碱药和抗胆碱药对家兔瞳孔的影响	(34)
实验 2 家兔有机磷酸酯类中毒与解救	(34)
实验 3 新斯的明对小鼠小肠运动的影响(炭末法)	(36)
实验 4 传出神经系统药物对麻醉动物血压的影响	(37)
实验 5 生、炒杜仲和枳实对麻醉兔血压的影响	(39)
实验 6 传出神经药物对家兔离体肠平滑肌的作用	(40)
实验 7 青皮对家兔离体肠平滑肌的影响	(42)
实验 8 烟的急性毒性实验(综合实验)	(43)
第三章 中枢神经系统药物实验	(44)
实验 1 抗惊厥试验	(44)
1.1 药物致惊厥实验	(44)
1.2 电刺激致惊厥实验	(45)
实验 2 氯丙嗪对小白鼠激怒反应的影响	(45)
实验 3 天麻、钩藤对小白鼠的镇静作用(活动计数法)	(46)
实验 4 药物的镇痛作用	(47)
4.1 热板法	(47)
4.2 鼠尾压痛法	(48)
4.3 光照甩尾法	(49)

4.4 化学刺激法(扭体法)	(49)
实验5 延胡索和醋制延胡索镇痛作用的比较(热板法)	(50)
第四章 心血管系统药物实验	(52)
实验1 利多卡因对心律失常豚鼠的作用	(52)
实验2 强心苷对家兔在体衰竭心脏的作用	(53)
实验3 硝酸甘油对心肌缺血大鼠心电图的影响	(55)
实验4 强心苷对离体蛙心的直接作用	(55)
实验5 丹参对小鼠缺氧耐受力的影响	(56)
第五章 内脏系统药物实验	(58)
实验1 速尿和连线草对家兔尿量的影响	(58)
实验2 金钱草对家兔胆汁分泌的影响	(59)
实验3 泻下药实验	(60)
3.1 生大黄、制大黄和大承气汤对小白鼠排便时间和数量的影响(炭末法)	(60)
3.2 生大黄、制大黄以及大黄、芒硝配伍对小白鼠小肠运动的影响(炭末法)	(61)
实验4 止血药及抗凝血药的作用观察(选做)	(62)
4.1 白芨对小鼠凝血时间的影响(毛细玻璃管法)	(62)
4.2 肝素体外抗凝血作用	(63)
实验5 子宫兴奋药对离体大鼠子宫的影响	(64)
第六章 激素类药物实验	(66)
实验1 糖皮质激素对毛细血管通透性的影响	(66)
实验2 糖皮质激素对蛋清(角叉菜胶)致大鼠足跖肿胀的影响	(66)
实验3 糖皮质激素对二甲苯小鼠耳肿胀的影响	(67)
第七章 药物的安全性试验	(69)
实验1 注射剂的热原检查	(69)
实验2 中药注射剂溶血检查(溶血实验)	(70)
实验3 敌百虫半数致死量(LD ₅₀)的测定	(72)
实验4 最大耐受量(MTD)/最大给药量实验测定	(73)

第三部分 设计性实验

第一章 设计性实验	(76)
一、设计性实验目的和要求	(76)
二、设计性实验的教学程序	(76)

三、设计性实验的选题和设计原则	(76)
四、设计性实验的具体实施	(78)
五、实验设计与选题方向	(78)
实验 1 增强学习记忆药物研究	(78)
实验 2 镇静催眠药物研究	(80)
实验 3 镇痛药物研究	(81)
实验 4 解热药物研究	(83)
实验 5 心脑血管药物研究	(85)
第二章 病例讨论	(90)
病例 1	(90)
病例 2	(90)
病例 3	(91)
病例 4	(91)
病例 5	(92)
病例 6	(92)
病例 7	(92)
病例 8	(92)
病例 9	(93)
病例 10	(93)
病例 11	(93)
病例 12	(93)
病例 13	(94)
病例 14	(94)

第四部分 附录

附录 1 RM6240 生理信号采集处理系统简介及使用	(97)
附录 2 实验动物给药量的计算	(122)
附录 3 药理实验常用数据	(124)
附录 4 药理学、中药药理学实验课教学大纲	(129)
参考文献	(135)

第一部分

药理学和中药药理学
实验基本知识与技能

第一章 药理学、中药药理学实验的基本要求

一、药理学和中药药理学实验课的目的

药理学和中药药理学实验课是药理学教学的一个重要组成部分,它是根据卫生部颁发的药学、中药等专业的药理学以及中药药理学教学大纲开设的。其目的为:①通过实验,使学生熟悉并掌握药理学实验的基本操作方法及基本技能,进一步获得药理学知识;②验证药理学和中药药理学中某些重要的基本理论,加强对理论知识的理解,更牢固地掌握药理学的基本概念;③培养学生对科学工作严肃的态度、严格的要求、严密的工作方法和实事求是的作风,并训练学生独立思考、独立操作、客观地对事物进行观察、比较、分析、综合和解决实际问题的能力,为今后进行中医药的研究打下初步的基础。

二、药理学和中药药理实验课的要求

药理学和中药药理学实验课包括实验操作、整理实验结果、撰写实验报告等环节。为了提高实验效果,达到上述目的,要求做到下列几点:

(1)重视预习。实验前应仔细阅读实验指导,了解实验的目的和要求、熟悉实验方法和操作步骤,结合所学理论,领会其设计原理,以做到心中有数,避免实验中出现忙乱和差错。

(2)清点药品器材。实验操作前要对照实验讲义检查药品名称和浓度、器材的数量和性能,以防错拿错放。

(3)加强基本技能训练。实验时要在教师指导下,培养独立操作能力,克服依赖性和怕脏、怕动手等不良现象。通过实验,要求掌握捉拿和固定动物的基本方法、常用给药途径的操作、剂量换算及学会观察和记录主要的药理生理或生化指标,熟悉重要的实验方法(如呼吸、血压的测量)、常用的器械和实验仪器(如注射器、天平、分光光度计和多通道信号采集系统)等的准确操作。

(4)客观地记录和整理实验结果。实验时要仔细地观察实验过程中出现的现象,随时记录药物反应出现的时间、表现以及最后恢复情况,并如实记录在原始记录本上,决不能凭主观想象或书本理论知识代替实验观察到的客观事实,不许随意涂改。

药理学实验结果有记录仪描记的曲线,以及量反应资料(如血压、心率、瞳孔大小、睡眠时间等数据)和质反应资料(如动物死活数、阳性或阴性反应等)。实验完毕,对结果分别加以整理,记录的曲线要加以剪裁或复制,并注明动物的种类、体重、性别、日期、实验题目、给药剂量和途径。测量和记数资料应酌情列表或画图进行比较分析或统计学处理(必要时,综合全实验室的实验资料)。

(5)认真撰写实验报告。撰写实验报告可以培养学生分析和综合概括问题的能力,亦是训练文字表达的一种重要手段。每次实验后要求用统一的实验报告本撰写报告,交负责老师评阅。在实验报告中要求列出实验题目、目的、实验方法、实验结果、讨论和结论六个部分。有时可对实验结果产生的机理或异常的原因加以分析,但不可离开实验去抄书。最后把实验结果加以概括性总结,并写成结论。要求文字简练、书写工整、要注意科学性和逻辑性,不要单纯地重复实验结果,也不要超过验证范

围任意扩大。

三、实验记录、报告书写要求

1. 实验记录

实验记录是将实验内容如实地记录下来,长期保存备用。其基本原则是真实、及时、准确、完整,实验过程中应认真做好实验记录。内容一般应包括:

- (1) 时间、天气、温度。
- (2) 实验标本:动物的种类、体重、标记和标号及如何分组等。
- (3) 实验药物:药物的来源、批号、剂型、浓度、剂量及给药途径。
- (4) 实验进程、步骤和方法的详细记录。
- (5) 观测指标的变化和原始的描记图纸。

2. 实验报告

实验报告要实事求是地反映实验的基本过程,并要对实际所得结果进行整理、计算、统计学处理,然后进行科学的分析讨论,进一步阐明实验的目的和意义。一般包括以下内容:

- (1) 实验题目。
- (2) 实验目的。
- (3) 实验材料。包括仪器、药品和动物,要尽可能详细、具体、明确。
- (4) 实验方法。可简明扼要地叙述,但关键环节或步骤必须写清楚。
- (5) 实验结果。应根据实验获得的数据进行整理,并可对一个教学实验小组或全实验室的数据进行整理、归纳、分析和对比,尽量总结成图表。尤其有观察时效关系的,描出时效曲线,一目了然。数据须进行统计学处理,选择的统计学方法要恰当,检验效率要高。
- (6) 讨论与结论。讨论与结论是报告的核心,应包括对实验结果的分析、思考题的探讨、实验方法及实验中出现的异常现象的分析、认识、体会和建议等。

四、实验室要求

- (1) 保持肃静、整洁,以创造良好的学习环境。
- (2) 分工合作,认真、仔细、有条不紊地进行实验。实验前、后应清点仪器,必须了解器材的性能后才使用,不得任意拨动仪器的开关和旋钮。
- (3) 厉行节约。按实验需要取用动物,不得多拿;对动物要爱护,用完放回指定的笼内,死亡动物和废物丢入指定场所;玻璃仪器应轻取轻放;药品按使用量吸取,不得污染。实验完毕要整理器材,洗净擦干,妥善放置;检查仪器性能,填写使用单,如有破损应报告指导老师,以酌情处理。
- (4) 安全操作,防止触电、火灾、药物中毒、动物咬伤等事故的发生。
- (5) 实验结束后,做好清洁卫生,关好门窗、水电后方可离开实验室。

第二章 药理学和中药药理学实验设计的基本知识

药理学、中药药理学的动物实验按机体水平不同可分为整体实验和离体实验两种,按动物实验的时间长短可分为急性实验(2天以内)、亚急性实验(1~4周)和慢性实验(2~6个月或更长时间甚至整个生命期)。急性实验又可分为离体组织器官法和活体解剖法,如离体蛙心灌流即是离体组织器官法,子宫运动的直接观察即是活体解剖法。急性实验持续时间短暂,条件简单,容易排除其他因素干扰,并有可能对研究的对象进行直接的观察和细致的分析;动物在实验后一般不能存活,也无须无菌条件。亚急性及慢性实验通常需先制造动物疾病模型,即采用人工的方法使动物在一定致病因素(机械、化学、生物和物理)作用下,造成动物的组织、器官或全身的一定损伤,复制成与人类疾病相似的动物疾病模型;然后给药观察药物的作用。实际工作中需根据药物的作用和观察的指标选择不同的实验方法,在进行实验设计时要注意以下几个方面。

一、实验设计的基本原则

药理学和中药药理学研究的目的是通过动物实验来认识药物作用的特点和规律,为开发新药和评价药物提供科学依据。由于实验动物普遍存在个体差异,要取得精确可靠的实验结果必须进行科学的实验设计,必须遵循以下基本原则。

1. 对照原则

“对照”是比较的基础,没有对照就没有比较、没有鉴别,实验设计中必须有严格的对照。对照应符合“齐同可比”的原则,对照组与实验组或治疗组的区别在于,除不给试药外,其余条件均相同。

对照组包括空白对照、模型或手术对照和阳性对照等。

(1)空白对照。采用与实验相同操作条件的对照,为溶剂或赋形剂组,用于观察溶剂或赋形剂对实验对象的反应和指标变化。其目的,一是观察实验药物是否有效的比标准;二是排除假阳性结果,如给药实验中的溶媒、注射以及观察抚摸等都可以对动物发生影响。

(2)假处理对照。同空白组,采用与实验相同操作条件的对照,为假手术组。经同样的麻醉、注射、假手术、分离等,但不用药或不进行关键处理,其他条件尽可能同实验组一致,用于观察假手术处理时对实验对象的反应和指标变化等影响。其目的,一是判断病理模型制造是否成功,实验药物是否有效的比标准;二是排除假阳性结果。

(3)阳性对照。常用于药物研究。采用药典上记载的或临床公认有效的药物作为阳性药,设置对照组。其目的,一是比较实验药物与目前临床使用药物间的药物效应强度;二是考察实验方法及技术的可靠性;三是排除假阳性结果。

(4)(实验)模型对照。根据药效学研究的目的是,制造相应的动物病理模型,并给予溶剂或赋形剂,用于观察具有病理变化的实验对象的反应和指标变化,作为实验药物是否有效的比标准。

2. 随机原则

“随机”指每个实验对象在接受处理(用药、化验、分组、抽样等)时,都有相等的机会,随机而定。

随机是减小实验差异的最基本方法,通过随机的方法,将客观存在的各种差异对实验结果的影响降低到最小。药理学实验中,虽然可以通过各种方法控制实验条件,但仍然不可避免由于各种差异造成的影响,特别是在动物实验中,动物间的个体差异是无法排除的客观存在,可通过随机的方法,分配到各实验组中,使这种差异不至于影响实验结果。随机可减轻主观因素的干扰,减少或避免偏性误差,是实验设计中的重要原则之一。常见的随机抽样的方案有以下几种:

(1) 单纯随机。所有个体动物完全按随机原则(随机数字表或抽签)抽样分配。本法虽然做到绝对随机,但在例数不多时,往往难以保证各组中性别、年龄、病情轻重等的构成比基本一致,在药理实验中较少应用。

(2) 均衡随机。又称分层随机。首先将易于控制且对实验影响较大的因素作为分层指标,人为地使各组在这些指标上达到均衡一致;再按随机原则将各个体分配到各组,使各组在性别、年龄、病情轻重等的构成比上基本一致。该法在药理学实验中常用,如先将同一批次动物(种属、年龄相同)按性别分为两大组,雌雄动物总数应当相同(雌雄各半);每大组动物再分别按体重分笼,先从体重轻的笼中逐一抓取动物,按循环分组法分别放入各组的笼中,待该体重动物分配完毕后,从体重次轻的笼中继续抓取动物分组,直至体重最重的笼中动物分配完毕。这种方法在药理实验中较多应用。

3. 重复原则

实验的条件,如动物品系、实验模型和方法、观察指标、药物剂量、剂型、使用的试剂、仪器甚至是实验人员操作技术熟练程度以及判断标准等,应确保稳定、规范,控制一致,多次实验能获得近似的结果。如数据不能重复,则其实验结果将无应用价值。若因人为的因素造成新药的漏筛,将是极大的损失。

重复是保证实验结果可靠的重要措施之一,包括重现性和重复数。

(1) 重现性。在药理学实验中,重现性表现为两方面含义。一是指,在不同空间与时间条件下,按同样的实验方法和条件,可获得同样的实验结果,只有可重现的结果才是科学可靠的,不能重现的结果可能是偶然现象,没有科学价值;二是指,实验动物不同种属的重复,实验单做一种动物是不够的,应当重复做几种动物,这不仅可以比较不同动物的差别,而且可以在不同动物实验中发现新问题,提供使用不同指标的线索,保证实验结果的可靠性。

(2) 重复数。重复数是指动物在实验中要有足够的次数或例数。在实验中要求有一定的重复数,目的是消除个体差异和实验误差,提高实验结果的可靠性。一般,小动物(如小鼠、大鼠):每组 10~30 例,计量资料每组 10 例,计数资料每组 30 例;中动物(兔、豚鼠):每组 6~20 例,计量资料每组 6 例,计数资料每组 20 例;大动物(犬、猫、羊、猴)每组 5~10 例,计量资料每组 5 例,计数资料每组 10 例。

4. 量效关系原则

药物的量效关系是药物作用最基本的特征,即在一定剂量范围内,药物剂量的大小与血药浓度的高低成正比,也与药效的强弱有关。药理学实验设计时,应考虑研究量效关系,通过定量分析和阐明药物之间的剂量与效应之间的规律,有助于了解药物性质,并为临床用药提供参考。因此,在药理学实验分组设计时,除考虑对照原则、随机原则、重复原则外,还应涉及实验用药组量效关系的研究。通常体外实验应设计 5~10 个剂量或浓度组;体内实验设计 3~5 个剂量组。

二、实验设计中的剂量问题

1. 实验用药组

药理学实验中除了设置对照组外,就是用药组了,实验用药组包括以下几种情况:

(1) 不同剂量。可阐明量效关系,证明疗效确由药物引起,还可避免因剂量选择不当而错误淘汰

有价值的新药。一般采用3~5个剂量组。离体平滑肌实验组间剂量比为10,整体脏器活动为3.16或2,整体效应为1.78或1.41。

(2)不同制剂。将提取的各种有效组分、不同提取部分或不同方式提取的产物,同时进行药效对比,以了解哪种最为有效。

(3)不同组合。用于分析药物间的相互作用,多采用正交设计法安排组合方式。

2. 实验用药组给药剂量的确定

在药理学实验中,选择适当的剂量是保证实验成功的重要环节。在观察一个药物的作用时,应该给动物多大的剂量是实验开始时应确定的一个重要问题。剂量太小,作用不明显;剂量太大,又可能引起动物中毒死亡。如有用1/2LD₅₀腹腔注射某药物后动物活动减少,认为该药有镇静作用;实际上1/2LD₅₀的剂量已接近中毒量,这时动物活动减少,不能认为是镇静的作用。

实验中药物剂量的确定常用的方法有三种:一是通过预实验确定使用剂量;二是根据以往的经验或文献资料确定使用剂量;三是通过动物与人之间、动物与动物之间的剂量换算确定使用剂量。

(1)根据预实验结果确定剂量。

预实验是正式实验前的重要步骤,根据预试验探索给药剂量。

首先用小鼠做急性毒性实验,求出最大耐受量(LD₁);然后按等效剂量的直接折算法计算出实验中所用动物的最大耐受量;取其1/3~1/5作为较安全的试用量。

对于非致死性毒性反应较明显的药物,可先采用较小的剂量(例如LD₁的1/50)作预试,以策安全。试用后如未出现药效,也无任何不良反应,可将药物剂量递增。每次增幅由100%递减至30%左右,直至出现明显药效或产生明显不良反应。具体方案见表2-1。

表2-1 剂量递增表

实验次数(Experiment No)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
剂量倍数(Dosage Times)	1	2	3.3	5	7	9	12	16	21	28	38	50

(2)根据经验和文献资料确定剂量。

查阅文献(学报、文摘、手册、专著等)查到同一目的、给相同种类动物用药的记录,可直接照试,查不到的可以采取以下方法确定剂量。

a. 先用小鼠粗略地探索中毒剂量或致死剂量,然后用小于中毒量的剂量,或取致死量的若干分之一为应用剂量,一般为1/10~1/5。通过预试来确定。

b. 植物药粗制剂的剂量多按生药折算。

c. 化学药品可参考化学结构相似的已知药物,特别是其结构和作用都相似的药物剂量。

d. 确定剂量后,如第一次实验的作用不明显,动物也没有中毒的表现(如体重下降、精神不振、活动减少或其他症状),可以加大剂量再次实验。如出现中毒现象,作用也明显,则应降低剂量再次实验。一般情况下,在适宜的剂量范围内,药物的作用常随剂量的加大而增强。所以,有条件时最好同时用几个剂量做实验,以便迅速获得有关药物作用的较完整的资料。如实验结果出现剂量与作用强度之间毫无规律时,则更应慎重分析。

e. 用大动物进行实验时,开始的剂量可采用给鼠类剂量的1/15~1/2,以后可根据动物的反应调整剂量。

f. 确定动物给药剂量时,要考虑给药动物的年龄大小和体质强弱。一般确定的给药剂量是用于成年动物,幼小动物应减小剂量。

g. 确定动物给药剂量时,要考虑因给药途径不同,所用剂量也不同。如口服量为100时,灌肠量