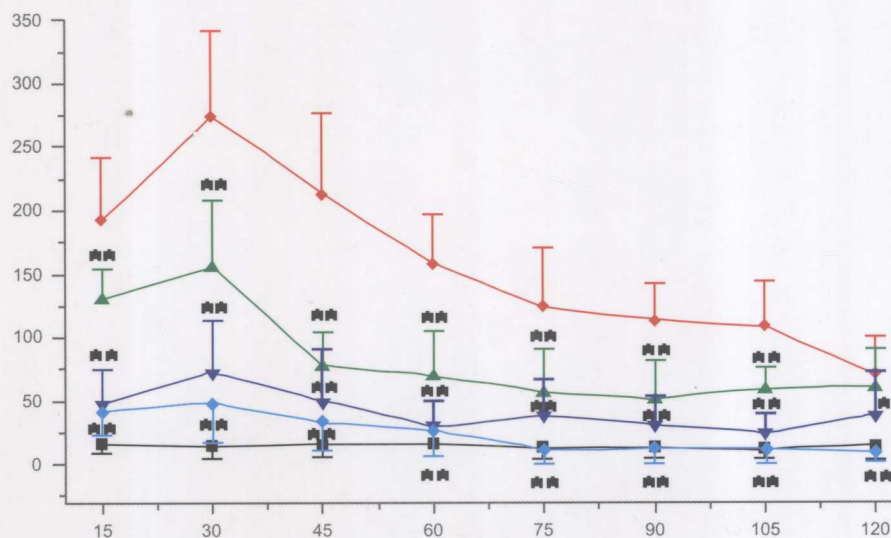


主编◎洪庚辛

镇痛药 研究方法学



镇痛药研究方法学

主 编 洪庚辛（广西中医药研究院）

副主编 孙瑞元（皖南医学院）

郑建全（军事医学科学院毒物药物研究所）

杜冠华（中国医学科学院药物研究所）

曾雪瑜（广西中医药研究院）

聂 红（暨南大学）

俞丽霞（浙江中医药大学）

顾 问 金国章（上海生命科学研究院上海药物研究所）

主 审 张均田（中国医学科学院药物研究所）

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

镇痛药研究方法学/洪庚辛主编. —北京:

人民卫生出版社, 2009. 4

ISBN 978-7-117-11072-3

I. 镇… II. 洪… III. 解热镇痛药-研究方法

IV. R971-3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 192295 号

镇痛药研究方法学

主 编: 洪庚辛

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 51.5 插页: 4

字 数: 1325 千字

版 次: 2009 年 4 月第 1 版 2009 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11072-3/R·11073

定 价: 99.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编委名单

(以姓氏笔画为序)

- | | |
|-----------------------|--|
| 于生元(解放军总医院) | 杨红菊(Southern Illinois University at Car- |
| 方文贤(中国中医科学院中药研究所) | bondale, School of Medicine) |
| 王怀良(中国医科大学) | 宋 宇(吉林大学农学部) |
| 王泽时(浙江中医药大学肿瘤研究所) | 何 秋(辽宁省人民医院) |
| 王 韵(北京大学神经科学研究所) | 郑建全(军事医学科学院毒物药物研究所) |
| 王 晖(广东药学院) | 郑青山(上海中医药大学药物临床研究中心) |
| 王月华(中国医学科学院药物研究所) | 张开镐(北京大学医学部中国药物依赖性研究所) |
| 王军阳(西安交通大学) | 周 军(广西中医药研究院) |
| 孙瑞元(皖南医学院,安徽省药物临床评价 | 周玖瑶(广州中医药大学) |
| 中心) | 洪庚辛(广西中医药研究院) |
| 刘景根(上海生命科学研究院上海药物研究所) | 赵 一(广西中医学院) |
| 刘建勋(中国中医科学院西苑医院) | 赵维中(安徽医科大学) |
| 刘玉璋(广西南宁茅桥中心医院) | 俞丽霞(浙江中医药大学) |
| 刘 元(广西中医药研究院) | 宫泽辉(军事医学科学院毒物药物研究所) |
| 李卫平(安徽医科大学) | 聂 红(暨南大学) |
| 闫海涛(军事医学科学院毒物药物研究所) | 夏礼斌(皖南医学院弋矶山医院) |
| 李 萍(广西中医学院) | 曾雪瑜(广西中医药研究院) |
| 杜冠华(中国医学科学院药物研究所) | 谢金鲜(广西中医学院) |
| 汪萌芽(皖南医学院) | 谢海棠(安徽省药物临床评价中心) |
| 陈志武(安徽医科大学) | 蒙子卿(广西医科大学) |

编者名单

(以姓氏笔画为序)

- 丁国正(皖南医学院弋矶山医院)
丁云录(吉林天药科技有限公司)
于生元(解放军总医院)
方文贤(中国中医科学院中药研究所)
方莲花(中国医学科学院药物研究所)
王怀良(中国医科大学)
王 韵(北京大学神经科学研究所)
王 晖(广东药学院)
王泽时(浙江中医药大学肿瘤研究所)
王月华(中国医学科学院药物研究所)
王庆利(国家食品药品监督管理局审评中心)
王军阳(西安交通大学)
王美迟(湖南师范大学生命科学学院)
王先裕(广西大学)
王 霞(广州中医药大学)
韦宝伟(广西中医药研究院)
韦桂宁(广西中医药研究院)
邓淑华(承德医学院中药研究所)
尹立子(吉林大学农学部)
孙瑞元(安徽省药物临床评价中心)
孙毅东(广州中医药大学)
孙艳永(吉林大学农学部)
史 红(浙江省医学科学院)
卢 刚(上海生命科学研究院上海药物研究所)
叶 勇(华南理工大学)
冯 健(浙江中医药大学)
白兰芳(中国农村卫生协会)
玄 超(广西医科大学)
刘景根(上海生命科学研究院上海药物研究所)
刘建勋(中国中医科学院西苑医院)
刘振伟(军事医学科学院毒物药物研究所)
刘玉璋(广西南宁茅桥中心医院)
刘 元(广西中医药研究院)
刘 苗(昆明军区总医院)
刘晓燕(军事医学科学院毒物药物研究所)
刘 茵(军事医学科学院毒物药物研究所)
刘厚茹(吉林大学农学部)
闫海涛(军事医学科学院毒物药物研究所)
李卫平(安徽医科大学)
李范珠(浙江中医药大学)
李 萍(广西中医学院)
李爱媛(广西中医学院)
李欣志(中国中医科学院西苑医院)
李上球(广西中医学院)
李友娣(广西中医药研究院)
李建华(上海生命科学研究院上海药物研究所)
李 昕(上海交通大学)
李 娟(安徽省药物临床评价中心)
李燕婧(广西中医药研究院)
李维祖(安徽医科大学)
许 亮(皖南医学院弋矶山医院)
许 羚(上海中医药大学药物临床研究中心)
阮叶萍(浙江中医药大学)
安 娜(吉林大学农学部)
杜冠华(中国医学科学院药物研究所)
汪萌芽(皖南医学院)
陈志武(安徽医科大学)
陈声武(吉林天药科技有限公司)
陈京红(军事医学科学院毒物药物研究所)
陈学芬(广西中医药研究院)
陈 丽(南方医科大学)
何 秋(辽宁省人民医院)
何国浓(浙江中医药大学)

- 何迎春(上海中医药大学药物临床研究中心)
何 飞(广西中医药研究院)
何国荣(中国医学科学院药物研究所)
杨敬格(赣南医学院)
杨 倩(皖南医学院弋矶山医院)
杨红菊(Southern Illinois University at Carbondale, School of Medicine)
杨 柯(广西中医学院)
杨 申(上海生命科学研究院上海药物研究所)
杨鹤松(承德医学院中药研究所)
杨 娟(上海中医药大学药物临床研究中心)
吴国翠(安徽医科大学)
宋 宇(吉林大学农学部)
宋志钊(广西中医药研究院)
苏瑞斌(军事医学科学院毒物药物研究所)
严继贵(浙江中医药大学)
陆美琴(皖南医学院弋矶山医院)
金国章(上海生命科学研究院上海药物研究所)
郑建全(军事医学科学院毒物药物研究所)
郑青山(上海中医药大学药物临床研究中心)
郑晓亮(浙江省医学科学院)
张开镐(北京大学医学部中国药物依赖性研究所)
张斌华(皖南医学院弋矶山医院)
张 慧(新乡医学院)
张天泰(中国医学科学院药物研究所)
周玖瑶(广州中医药大学)
周 军(广西中医药研究院)
屈志炜(中国医学科学院药物研究所)
倪观太(皖南医学院弋矶山医院)
林国彪(广西中医学院)
洪庚辛(广西中医药研究院)
赵维中(安徽医科大学)
赵 一(广西中医学院)
赵铁华(承德医学院中药研究所)
赵 忠(皖南医学院弋矶山医院)
赵学军(广州中医药大学)
赵 楠(军事医学科学院毒物药物研究所)
贺建昌(昆明军区总医院)
宫泽辉(军事医学科学院毒物药物研究所)
俞丽霞(浙江中医药大学)
俞 纲(军事医学科学院毒物药物研究所)
胡秀敏(浙江中医药大学)
姜 峰(吉林大学农学部)
姚余有(安徽医科大学)
钱伯初(浙江省医学科学院)
夏礼斌(皖南医学院弋矶山医院)
徐 亮(皖南医学院弋矶山医院)
徐贵丽(昆明军区总医院)
聂 红(暨南大学)
姬广臣(复旦大学医学院针刺原理研究所)
高淑红(中国乡村医药杂志社)
陶亦敏(上海生命科学研究院上海药物研究所)
梁宋平(湖南师范大学生命科学学院)
黄晓晖(安徽医科大学)
黄元姣(广西医科大学)
曹 斌(广西中医药研究院)
黄 玲(第二炮兵总医院)
常中飞(浙江中医药大学)
曾雪瑜(广西中医药研究院)
谢海棠(安徽省药物临床评价中心)
谢金鲜(广西中医学院)
温建忠(山西医科大学第二医院)
童九翠(安徽省药物临床评价中心)
童晔玲(浙江中医药大学)
覃文才(广西中医药研究院)
蒋 娟(皖南医学院)
董华进(军事医学科学院毒物药物研究所)
蒙子卿(广西医科大学肿瘤研究所)
慈 超(皖南医学院弋矶山医院)
慈鑫鑫(吉林大学农学部)
黎肇炎(广西医科大学)
黎宏宇(吉林大学农学部)
藤 忠(广西中医药研究院)
魏晓莉(军事医学科学院毒物药物研究所)

主编简介

洪庚辛,汉族,1937年生,印度尼西亚归侨。1961年毕业于南京药学院,在广西中医药研究所从事药理学研究,研究员。1984~2000年任广西中医药研究所副所长。1988~2000年三次在香港大学医学院 Prof. Pang 的神经内分泌研究室从事松果体研究工作。曾赴越南西贡考察制药厂。出席在日本、法国、中国香港等地的国际学术会议9次。广西壮族自治区自然科学研究系列高级专业技术职务资格评审委员,招标评审委员。完成国家自然科学基金、国家医药管理局、国家计生委、卫生部、广西科技厅、卫生厅的科研课题20余项;与香港大学医学院等合作科研课题10余项;获得新药证书4项,转让具有自主产权新药2项;荣获国家、部委、省、厅、市级的科技成果进步奖16项次。



在国内外学术刊物发表论文60余篇,国际学术会议论文集10余篇。

主编、参编的专著7部,其中任副主编3部。《中药药理研究方法学》(副主编),获国家图书奖、全国优秀科技图书一等奖及国家科技进步奖三等奖。

任中国药理学会常务理事、中国时间生物学和时间医学会副秘书长、广西药理学会理事长、广西神经心血管药理专业委员会主任等职务。担任《中国药理学报》、《中国药理学通报》、《中国药理学会通讯》、《中国药物依赖性杂志》、《时间医学杂志》和《广西科学》等编委。

荣获广西壮族自治区归侨、侨眷先进分子;广西壮族自治区首批优秀专家,享受政府津贴;卫生部人事司等授予的边远地区优秀医学科学工作者;广西壮族自治区党委、广西壮族自治区人民政府颁发荣誉勋章。

内 容 简 介

《镇痛药研究方法学》是一部大型工具书。全书共分六篇 41 章。第一篇总论(7 章),阐述与疼痛相关的疼痛基本概念、调控理论及各种相关因子(递质、调质、介质、受体、通道、新靶点等)的进展,对启发研究思路和开展研发工作很有帮助;第二篇镇痛药研究的常用技术(7 章),包括电生理、膜片钳、同位素、生物芯片、脑立体定向等技术及神经影像学、神经细胞培养、新制剂研究、实验设计与统计;第三篇镇痛药的研究方法(9 章),包括经典方法及近年发展的新实验方法 160 多项;第四篇镇痛药的研究与开发(3 章),包括镇痛药的新药临床研究、中药镇痛药及镇痛毒素的研发等;第五篇临床常见痛症的药物治疗现状(14 章),通过分析临床痛症的治疗药物,为扩大镇痛药的探索思路提供线索;第六篇展望(1 章);附录(2 个)。

本书由全国高等医药院校及科研院所等多家单位多位撰稿人历经三载进行编写。负责各章节编写定稿的有 70 多位专家、教授,系统反映了国内外镇痛药研究方法学的成就,是我国药理学工作者集体智慧的结晶。

本书可供从事药理教学、研究,新药研发人员及有关医药人员等参考,也可作为药理专业研究生的教材和工具书。

序 言

疼痛是机体对体内外环境伤害性刺激的一种保护性反应,既有实质的或潜在的组织损伤,又有精神上的损伤。人的一生中,无不经历过疼痛的体验。至于疾病,不管是中枢的或外周的,没有哪一种疾病不伴有疼痛,故它是临床最常见的症状之一,尤其是晚期癌症、慢性胰腺炎等内脏疾病带来无休止的疼痛,严重者因无法忍受而产生自杀的时有发生。这些说明疼痛的发生具有普遍性、经常性、严重性的特征。疼痛的不快感、肉体和精神上的痛楚迫使病人寻医找药,不幸的是,现已开发出来的中枢镇痛药或多或少地存在成瘾性,给患者个人、家庭和社会带来严重影响和沉重负担,疼痛及其治疗之所以成为全球关注、重视和研究的热点,也就不言而喻了。由洪庚辛教授为主编,集合国内知名专家和中青年学者共同编写的《镇痛药研究方法学》一书即将付梓出版,这是我国医药界的一件幸事,尽管国内外同类书籍已出版不少,但与这些书相比,本书具有以下几个特点:①充分反映了疼痛及止痛药国内外研究的最新进展;②对疼痛基本概念、理论及相关学科知识有详细阐述,对启发研究思路 and 开展研发工作很有帮助;③镇痛药研究方法学是本书的核心部分,既包含了现行所有方法,也有不少自己创立的新方法新模型,可谓方法全而新;④镇痛药研究程序,实验设计,每一方法的优缺点,结果评价,注意事项以及研究实例均高度一致,只要实验者严格按书中所述的方法去做,就能重复出来,实用性强。

本书是一部大型参考书,编写历时近三年,每一作者对所写篇章反复修改,几易其稿,主编和出版社也把关甚严,力求精益求精。我相信本书定能成为精品,赢得广大读者的喜爱,成为镇痛药研究工作者必备的案头书籍。

为对读者负责,有一个问题须提请注意,即疼痛种类有数百种之多,限于目前科技水平,要在动物中一一复制出来,难度很大,即使目前已广泛使用的疼痛模型,对某些止痛药反应灵敏,尚不能对所有类型的止痛药作出正确、客观的评价,这有待于积累经验,努力创新,再版时不断改进、补充。

张均田

2008年8月于北京

前言

本书由全国高等医药院校及科研院所等 43 家单位、136 位撰稿人历经三年完成编写。负责各章节编写定稿的有从事药理学、毒理学、中药学、生理学、生物学、生命科学、药剂学、微生物学、免疫学和临床医学等学科研究的 70 多位专家教授,充分体现了老中青大协作的精神,系统反映了国内外镇痛药研究方法学的成就,是我国药理学工作者集体智慧的结晶,也是当前镇痛药研究方法学的一部大型工具书专著。

全书共分六篇 41 章。第一篇:总论(7 章)阐述疼痛与镇痛的基本概念,调控理论及各种相关因子(递质、调质、介质、受体、通道、新靶点等)的近年进展,对启发研究思路 and 开展研发工作很有帮助;第二篇:镇痛药研究的常用技术(7 章)包括电生理、膜片钳技术;同位素、神经影像学、神经细胞培养、脑立体定位技术、生物芯片,新制剂研究及实验设计与统计;第三篇:镇痛药的研究方法(9 章)包括受体、细胞、组织器官、整体动物、病理模型以及镇痛作用机制分析实验方法等 160 多项;第四篇:镇痛药的研究与开发(3 章)包括镇痛药的新药临床研究、中药镇痛药的研究思路、中药镇痛药及镇痛毒素的研究;第五篇:临床常见痛症的药物治疗现状(14 章),通过分析临床痛症的治疗药物(有些并不是传统镇痛药),为扩大镇痛药的探索思路提供线索;第六篇:展望(1 章);附录(2 个)。

本书的编写,力求体现“指导性、实用性、新颖性、可读性、参考性”的特点,并坚持以下原则:

1. 药效研究与机制研究相结合 药效研究是新药开发批准上市的前提,而机制研究则是新药开发的源头,作为实验方法学必须两者兼顾,才有利于新药(特别是创新药物)的开发研究。

2. 经典的共性实验与特殊的个性实验相结合 经典实验往往是验证药物是否有镇痛作用,而新近发展的偏头痛、坐骨神经痛及癌性疼痛等个性化的病理模型在镇痛药研究中更为重要,现已受到普遍重视。

3. 强调内容的可读性和可操作性 所介绍的实验方法力求详细具体,实验方法举例包括:原理、统计学处理、方法、结果、附注、评价和注意事项,其中附注、评价和注意事项更是编写者的心得体会,并通过实例使读者便于学习参考,以加强可读性和可操作性。较详细的目录和中英文索引,方便读者快速地找到有关方法、理论和术语。

4. 镇痛研究与临床实践相结合 镇痛药研究的最后目的是为临床服务。介绍实验方法

时特别强化了原理及评价的内容,并另设常见疼痛症药物治疗现状的篇章,以便读者开拓研究思路,了解新药在临床上的地位及其竞争力。同时也为研究中选择对照药的品种和剂量提供信息。

本书在编写过程中承蒙金国章院士、张均田教授的鼓励与支持,广西中医药研究院陈小刚院长的大力支持,全体编者的通力合作;另外,蒋中伟工程师参加了一些图的制作。于此,一并致谢!

为了满足读者的需要,尽管我们做了努力,但书中难免存在缺点、错误或不妥之处,敬请广大读者提出宝贵意见,以便再版时完善。

洪庚辛

2008年8月于广西南宁

目 录

1 第一篇 总论	1
第一章 绪言	3
第一节 疼痛及其生物学保护作用	3
一、疼痛与镇痛	3
二、镇痛药	3
三、疼痛的生物学保护作用	4
第二节 中医学对疼痛的认识	4
第三节 近代医学对疼痛的认识	5
一、疼痛疾病	5
二、疼痛疾病的发病率	6
三、疼痛严重危害人们健康	6
四、疼痛引发的严重社会经济恶果	7
第四节 转基因动物模型在疼痛研究中的应用	7
一、转基因技术	8
二、转基因技术在疼痛研究中的应用	8
三、转基因动物研究疼痛的优缺点	9
四、基因敲除镇痛小鼠模型	9
第五节 新型镇痛药研发的药效学评价方法	14
一、药效学研究评价的原则及指导思想	14
二、镇痛药药效学研究评价的基本要求	15
三、中药新药药效学研究的特点及存在问题	16
四、结语	17
第二章 疼痛的产生、传导和调控	18
第一节 疼痛的产生	18
一、诱导痛觉产生的外部因素	18
二、内源性致痛物质	18
三、痛觉理论	20
第二节 疼痛的传导	22

一、痛觉感受器	22
二、痛觉传入纤维	24
三、痛觉传导系统	24
四、痛觉整合中枢	26
第三节 疼痛的调控	29
一、脑内参与痛觉调控的神经递质	29
二、痛觉调控的方式	31
三、中枢神经系统对痛觉的调控	33
第三章 神经递质、调质与疼痛	37
第一节 经典神经递质	37
一、乙酰胆碱	37
二、去甲肾上腺素	39
三、多巴胺	40
四、5-羟色胺	41
第二节 氨基酸类神经递质	42
一、谷氨酸	42
二、天门冬氨酸	43
三、 γ -氨基丁酸	43
四、甘氨酸	43
第三节 肽类神经递质-神经调质	44
一、内源性阿片肽	44
二、P 物质	44
三、降钙素基因相关肽	44
四、胆囊收缩素	45
五、血管活性肠肽	45
六、神经营养因子	45
第四节 其他可能的神经递质	47
一、内源性辣椒素样物质	47
二、一氧化氮	48
三、嘌呤类物质	48
四、组胺	48
第四章 细胞因子、炎性介质、酶与疼痛	50
第一节 细胞因子	50
一、细胞因子的来源	50
二、细胞因子的分类	50
三、细胞因子的受体	51
四、细胞因子与疼痛	53
五、细胞因子的级联反应	54

第二节 炎性介质	55
一、炎性介质的来源	55
二、炎性介质的分类	55
三、炎性介质的信号转导通路	56
第三节 与疼痛有关的酶	58
一、环氧合酶 2	58
二、蛋白激酶 C	58
第四节 细胞因子、炎性介质、酶与镇痛药的研究	58
一、非甾体抗炎药	58
二、COX-2 抑制剂	59
三、糖皮质激素	59
四、TNF- α 抑制剂	59
五、结语	60
第五章 阿片受体与疼痛	61
第一节 疼痛产生的机制	61
第二节 阿片与阿片受体	61
一、阿片受体及内源性阿片肽的发现	61
二、阿片受体的基因克隆	62
第三节 阿片受体信号转导	63
一、抑制腺苷酸环化酶活性	63
二、激活钾电流	63
三、抑制钙内流	63
四、核内信号传导	63
第四节 阿片和阿片受体参与疼痛调节	64
第六章 电压门控性离子通道与疼痛	66
第一节 钠离子通道与疼痛	66
一、钠离子通道的结构	66
二、Na _v 1.3 钠通道	68
三、Na _v 1.7 钠通道	68
四、Na _v 1.8 钠通道	68
五、Na _v 1.9 钠通道	68
六、 β 亚基	69
第二节 钙离子通道与疼痛	69
一、钙离子通道的结构	69
二、N 型 VDCCs 与疼痛	70
三、T 型 VDCCs 与疼痛	71
第三节 钾离子通道与疼痛	72
一、电压门控性钾离子通道(K _v)	73

二、钙激活性钾离子通道(K_{Ca})	73
三、内向整流钾离子通道(K_{ir})	74
四、双孔钾离子通道(K_{2P})	75
第四节 与钾通道相关的 G 蛋白耦联受体与疼痛的关系	75
一、 μ 阿片受体	75
二、 δ 阿片受体	76
三、 κ 阿片受体	76
四、不同的疼痛模型中钾离子通道开放剂的镇痛作用	77
第五节 其他离子通道与疼痛	78
一、瞬时感受器电位离子通道	78
二、酸感受离子通道	79
第七章 镇痛药及其作用新靶点研究进展	81
第一节 阿片类镇痛药	81
一、目前临床常用的阿片类镇痛药	81
二、新型阿片类镇痛药	82
第二节 解热镇痛抗炎药	84
一、解热镇痛抗炎药的分类	84
二、解热镇痛抗炎药与镇痛药的比较及本质区别	84
三、作用机制	85
四、常用药物与评价	88
五、环氧化酶研究方法	91
第三节 镇痛药作用新靶点研究进展	93
一、中枢性镇痛药作用新靶点	93
二、外周性镇痛药作用新靶点	99

2 第二篇 镇痛药研究的常用技术

107

第八章 镇痛药研究的相关实验室技术及其应用	109
第一节 常规电生理实验技术及其应用	109
一、概述	109
二、基本电生理仪器简介	114
三、电生理实验的基本方法	119
四、细胞外记录技术	121
五、常规细胞内记录技术	125
六、电压钳记录技术	127
七、脑片电生理研究技术	130
八、体表生物电记录技术简介	137
九、常规电生理技术在痛觉研究中的应用	138

第二节 膜片钳技术及其应用	140
一、概述	140
二、膜片钳技术	141
三、HERG 钾离子通道细胞模型的建立	145
四、实验举例——N 型钙通道拮抗剂的筛选方法	148
第三节 高通量筛选技术及其应用	151
一、样品处理自动化设备	151
二、药物筛选自动化操作设备	152
第四节 同位素实验技术及其应用	154
一、核物理基础知识简介	154
二、放射性核素操作中的防护	155
三、实验的应用	156
第五节 神经细胞培养的基本技术及其应用	158
一、神经元细胞的基本特征	158
二、细胞培养的设备与条件	159
第六节 大脑皮质痛相关区域的神经影像学	161
第七节 脑立体定位技术	162
一、脑立体定位技术的操作	162
二、与疼痛相关的神经核团	164
三、脑立体定位技术实验方法举例	164
第八节 生物芯片技术	165
一、生物芯片的制备方法	166
二、生物芯片常用检测仪器与分析方法	167
第九章 镇痛药新型制剂的研究	169
第一节 镇痛药纳米制剂的研究	169
一、纳米制剂概述	169
二、镇痛药纳米制剂的特点	171
三、镇痛药纳米制剂的研究方法	173
四、镇痛药纳米制剂的研究展望	176
第二节 镇痛药的经皮制剂研究	177
一、镇痛药经皮制剂的特点	177
二、镇痛药经皮制剂的研究方法	178
三、镇痛药经皮制剂的研究展望	180
第三节 镇痛药经黏膜给药制剂的研究	180
一、经黏膜给药制剂的特点	180
二、镇痛药黏膜黏附制剂的特点	181
三、镇痛药经黏膜给药制剂的研究方法	181
四、镇痛药经黏膜给药制剂的研究展望	183
第四节 外用镇痛药制剂的研究	183
一、巴布剂的镇痛作用研究	183

二、脂质体的镇痛作用研究	185
三、擦剂的镇痛作用研究	186
四、喷雾剂的镇痛作用研究	188
五、软膏剂的镇痛作用研究	189
第十章 实验研究设计的基本知识	192
第一节 实验设计的三要素	192
一、实验因素	192
二、实验单位	192
三、实验效应	193
第二节 实验设计的四个原则	193
一、重复	193
二、随机	194
三、对照	195
四、均衡	195
第三节 实验设计的基本类型	196
一、镇痛药药理基础研究中常用的实验设计	196
二、新药临床研究中常用的实验设计	197
第四节 药理试验的动物剂量换算	198
一、动物剂量换算的原理	198
二、动物剂量换算表及例算	199
三、关于动物剂量换算的讨论	201
第十一章 常用的统计方法	203
第一节 药物统计分析的基本概念	203
一、总体与样本	203
二、显著性检验及 P 值	203
三、统计描述	204
四、统计推断	205
第二节 计数资料的统计分析方法	206
一、Yates 校正的 $\chi^2_{(2 \times 2)}$ 法	206
二、简化确切几率法	207
三、配对 $\chi^2_{(2 \times 2)}$ 法	208
四、Cohran 加权合并法	208
五、两组率的等效性检验和非劣效性检验	209
第三节 计量资料的统计分析方法	209
一、计量资料的数据检查	210
二、配对 t 检验	211
三、成组 t 检验	212
四、方差分析法	214
五、非参数统计方法	215
六、特殊资料的统计分析	217