

中国药学会 编

药理学进展 (1982)

53
/3

人 民 卫 生 出 版 社

药理学进展 (1982)

中国药理学会 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人 民 卫 生 出 版 社 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米32开本 7¼印张 157千字

1984年2月第1版 1984年2月第1版第1次印刷

印数: 00,001—6,900

统一书号: 14048·4549 定价: 0.76元

[科技新书目 61—75]

前 言

1982年9月9日到13日在哈尔滨市召开了中国药学会第一次全国药理学术会议，会上成立了中国药学会药理学会，选举了常务委员会，组成了领导班子。这次会议收到了551篇论文摘要已汇编成册，在会上宣读论文141篇。会议特别邀请了生理科学会药理学会老一辈的专家教授光临指导并做学术报告。大家欢聚一堂共同商讨了两个药理学会如何发展我国的药理学事业，为保证人民健康，为国民经济建设服务。大会委托编委小组把大会的部分学术报告编入本书，供全国医药界药理学工作者参考。编入的论文不仅有基础药理学的新进展，而且还包括制药工业药理，临床药理和药检药理等有关新药开发方面的重要内容。

本书因付印时间仓促，可能有不少错误和不妥之处，请读者批评指正。

本书在组稿和出版过程中承蒙人民卫生出版社的大力支持，特致谢意。

编 者

1983.3.

目 录

中西医结合及现代药理学·····	金荫昌 (1)
L H R H做为节育药的前景·····	雷海鹏 (5)
肿瘤化疗研究新动向·····	韩 锐 (11)
有机磷毒剂与胆碱酯酶的作用 方式·····	孙曼霁, 周廷冲 (29)
内阿片肽及其受体的研究进展·····	张安中 (50)
心脏组织胺受体研究的进展·····	李文汉, 李凤林 (65)
如何写论文·····	丁光生 (83)
论临床前药理与临床药理的关系·····	秦伯益 (88)
新药评价与药政管理·····	李家泰 (100)
药物的活化代谢与组织损伤·····	宋振玉 (115)
激素标准化·····	周海钧 (129)
药品生产中的药理研究·····	潘咸新 (144)
药学教育中的药理学问题·····	竺心影 (152)
抗炎蛋白与多肽·····	朱秀媛 (155)
血小板功能的调节和血小板功能抑制剂·····	石 琳 (166)
中药复方的药理研究·····	王筠默 (186)
口服降血糖新药的寻找·····	谢明智 (208)
中国药学会全国药理学学术会议开幕词·····	周廷冲 (215)
中国药学会全国药理学学术会议闭幕词·····	李家泰 (218)

中西医结合及现代药理学(摘要)*

中国医学科学院基础医学研究所 金荫昌

一、伟大宝库及如何发掘整理问题

我国传统医学经过数千年历史,在理论和医疗技术上发展了一套独特的系统,其中包括应用植物和动物药、应用针灸和其他方法进行治疗,通过古代商旅传播到外国,特别是一些亚洲国家,以不等程度影响了那些国家医学科学和医疗技术的发展。在中国医学发展的长久历程中也输入和吸取了其他国家的医疗技术和医学理论。值得提到的是约翰霍普金斯医学院创建人之一,William Welch,于1914年来我国周游三个月,之后于1915年在该医学院所做报告中说:“中医很大的一个特点是药物。……在以经验为根据的药物方面中国为世界之冠。”

中国医药学确是一个宝库,已被中外化学家和药理学家的大量研究所证实。过去三十多年里,国内对中药做了很多工作,一般遵循着陈克恢研究麻黄的方式,分离提取成分然后研究其药理作用。这些工作充实了对中药化学和药理的知识,并为临床提供了有用的新药和成分,无疑这方面还将有更多的发现。但是中医是一个完整的体系,在进行研究中药

* 根据作者于1982年1至3月在美国约翰霍普金斯(Johns Hopkins)大学医学院考察和讲学时的内容修改成文,全文已在《生理科学进展》第14卷第1期发表。原稿题目是《传统中医及现代药理学》(Traditional Chinese Medicine and Modern Pharmacology)。

药理时，还须认真考虑中医的经典理论。

二、经典理论与现代方法相结合的研究

三十余年来中国药理学家及植物化学家和临床医师合作，取得不少成功经验；也有很多不愉快的失败经验。但是如果和西方国家筛选合成化合物相比，从中药中获得的有用的物质和制剂，比例可能较高，而且也没有象西药那样引起异常严重毒性的事例。

用现代化学和药理方法研究单味中药的成分，取得有效成果者，有如元胡的四氢巴马丁，川芎的四甲基吡嗪，葛根的黄酮类，防己的甲素，五味子的一些成分，青蒿中的青蒿素，青黛中的靛玉红等。

也有一些事例表明可用现代方法研究中药复方。1970年徐州医学院的一些药理学家和临床麻醉学者，根据古医书中记载的线索研究“麻沸散”，组合了一个以洋金花(含东莨菪碱)为主的复方，以后参考我们报导的东莨菪碱和氯丙嗪对中枢抑制的协同作用，发展为用这两种药组成复方，静脉注射，在临床上产生有效的麻醉。“冠心Ⅱ号”是老中医根据中医学的活血化瘀治则设计的复方，在其组成的五味药之中，红花、丹参、赤芍、川芎都是活血化瘀药，许多医院的西医证实了这个复方缓解心绞痛的效用。我和几个同事认为活血化瘀可能包含有抗血小板集聚的作用，开始和临床合作，证实了这一设想。进一步也证实全方和单味组成药的抽提物都有抑制家兔血小板集聚的作用，而与冠心Ⅱ号方无关也不是活血化瘀药的紫草没有作用。测定富含血小板血浆(PRP)的环磷腺苷(cAMP)和磷酸二酯酶(PDE)的结果表明冠心Ⅱ号方增加PRP的cAMP，是由于抑制cAMP-PDE

而起的作用。

冠心Ⅱ号方中的丹参是一味重要的活血化瘀药，含有多
种活性物质，也有多样的药理活性。最近发现它有抗炎和抗
菌作用，表明中医的“活血化瘀”可能也包括这方面作用。
活血化瘀只是许多中医常用治则之一，在中医医疗实际之中，
一个处方可以几个治则为基础。一例炎症的处方可以包括活
血化瘀、清热解毒和扶正固本等治则。药理研究表明许多清
热解毒药都有抗菌作用，但这不过是多方面生物活性之一。
扶正固本在于强壮身体，这类药物实为强壮药或补药，相当
于西药中的 tonics。人参的化学和药理研究表明它既有增
强中枢神经和强心的作用，又有增加身体抵抗力和促进新陈
代谢的作用，在这类药物中有代表性。补气药黄芪使人及小
鼠的血浆 cAMP 水平上升，并改变 cAMP/cGMP 的比
率，这和此药激活身体免疫作用的关系，尚待进一步研究证
明。

三、分离成分纯品与研究复方的争议

在如何研究中药药理的问题上常有争议，主要是环绕应
该研究分离的成分，还是对复方的水煎剂或粗提物进行研究
的问题。一种极端意见主张研究分离出的化合物，反对研究
复方的粗提物。另一极端的论点认为中医在实践中用的复方，
是以传统理论和治则为依据的方剂，研究中药化学成分的药
理活性与中医无关。两个极端意见之间也有许多中间见解。

四、统一的医学科学，但可能不是短期内 可以解决的问题

上面所说的争议实际上是对中国现有的两个医学——传

统医学和现代医学——如何统一为一个医学科学体系的争议的一部分，但这是一个非常重要的部分，因为在传统医学中药物治疗的地位甚至比针灸还重要，而在现代医学中药物治疗也占有同样重要的地位。因此统一的药理学肯定会推动向统一的医学科学进展，但是要求这个统一的药理学不仅符合现代的理论，而且也适用于传统医学理论中的治疗原则。

本文列举了一些事例，表明中国药理学家对中药进行的研究，试图致力于缩短中药和西药之间的距离，用现代方法研究中药药理，有的研究甚至进入分子水平。成功的和失败的经验导致不同的看法和意见，从而发生争议。所以，在达到统一的医学科学——其中包括统一的药理学——之前，还要克服许多困难，还要做大量的工作。无论如何，对中药药理研究的成果，定能有助于缩短达到目标的距离和时间。

LHRH 做为节育药的前景

中国医学科学院药物研究所 雷海鹏

一、背 景

口服避孕药问世已有二十多年。在此期间，对于这种由雌激素和孕激素组成的女用避孕药曾进行过多方面的研究改进，如降低剂量，改变雌激素和孕激素的比例，发展长效注射剂和长效口服制剂，采用单方孕激素制剂（如国外的孕激素注射剂和我国的探亲避孕药）等。这些改进提高了避孕药的质量，增加了品种，使之更适合不同妇女或不同情况的需要，在计划生育工作中起到了重要作用。另一方面，这一类药物都是防止受孕的药物，需要经常服用，因而不夠简便，而且都有一些大致类似的副作用。所以，它们虽然被公认是效果可靠又相当安全的避孕手段，但还不是非常满意的手段。

长期以来，计划生育战线上的药物和临床工作者一直抱有一种设想，即发明一种能够中断早期妊娠的药物。果能如此，需要控制生育的妇女就不需要经常服药，而只需在发觉怀孕的早期服几天药就可引起流产。这个设想无疑是很吸引人的，世界各地的实验室也都曾努力寻找这种药物，然而迄未成功。70年代初，前列腺素刚刚做为中断妊娠的药物试用时，人们曾对之寄予很大的希望，指望前列腺素能够有效地中断早期妊娠，实现多年来的理想。但是，经过试用发现前列腺素中断早期妊娠的成功率还不够高，也不太稳定，而且

有较明显的副作用。尽管十多年来在改进给药途径、给药程序、剂量、剂型和寻找新的、更好的类似物等方面做了大量研究和改进，却仍然未能克服成功率不满意和副作用明显的缺点。这样，直到目前，发展中断早期妊娠药物的设想仍没有实现，或没有完全实现。

如果说女用避孕药尚未能达到非常满意的水平，那么男用避孕药与实际需要的差距就更大了。目前的情况是，还没有一个正式的男用避孕药。国外正在试用由睾丸素和孕激素组成的复方，国内正在继续研究和试用棉酚。这两种男用避孕药还都未达到真正成熟的阶段。

发展高效中断早期妊娠的药物和发展男用节育药物仍然是摆在避孕药研究工作者面前的任务。现以此为背景考虑促性腺激素释放激素（LHRH, LRH, LRF, GnRH）在发展新节育药方面的前景。

二、LHRH 的女性抗生育作用

LHRH 的氨基酸顺序于 1971 年被阐明，人工合成的产品也于同年问世。以后又合成了不少 LHRH 的类似物，这些类似物有的是活性比 LHRH 本身强许多倍的激动剂，有的却是 LHRH 的拮抗剂。

在研究 LHRH 的开始阶段，一般的设想是 LHRH 会刺激垂体促性腺激素的分泌，因而对某些因垂体功能不足而引起的不育症可能有治疗效果。如果要达到避孕的目的大概要用 LHRH 的拮抗剂，而不能用 LHRH。然而与最初的设想相反，1973 年后不断发现多次给 LHRH 激动剂与给一次不同，对垂体性腺轴和生殖功能往往发生抑制性效果。Nillius 等给四名育龄妇女 LHRH 激动剂，[D-丝(叔丁)]⁶-

乙酰胺¹⁰-]-LHRH, 连续 22~30 天。结果在这四个妇女都取得了抑制排卵的效果。作者还在给 LHRH 激动剂时测血浆 FSH、LH、雌二醇和黄体酮, 结果都明显下降, 说明 LHRH 激动剂对垂体促性腺激素和卵巢激素的分泌都有抑制作用。如果在排卵期间, 或排卵后给 LHRH 激动剂可使人或恒河猴的黄体期缩短, 说明连续给 LHRH 激动剂有溶黄体作用。LHRH 激动剂还可引起短尾猴 (Stumptailed macaque) 的子宫内膜萎缩。LHRH 还能对抗 hCG 或 FSH 对卵巢细胞的影响。例如在培养的大鼠卵巢颗粒细胞, LHRH 可对抗 FSH 所诱导的雌二醇和黄体酮的分泌; 用 LHRH 处理的大鼠卵巢细胞悬液, hCG 诱导悬液产生 cAMP 和黄体酮的作用也受到抑制。

既然 LHRH 可以抑制排卵、抑制垂体和卵巢激素的分泌, 并能引起子宫内膜萎缩, 估计长期给 LHRH 激动剂可能有避孕效果。Bergquist 等从鼻腔给 51 名妇女 [D-丝(叔丁)⁶-乙酰胺¹⁰]-LHRH, 每日 400 或 600 微克, 成功地抑制排卵达 3~12 个月。在 283 个治疗月中未发生妊娠。在应用 LHRH 激动剂期间未出现重要副作用, 也未见大的出血紊乱。停药后排卵很快恢复。作者认为利用 LHRH 激动剂抑制排卵的作用避孕不但有效, 而且安全, 且是可逆的。

但是, 最吸引人的还是 LHRH 的溶黄体作用, 因为有溶黄体作用就意味着中断早期妊娠的潜在可能。Humphrey 等给雌大鼠 LHRH 激动剂, [去甘¹⁰-乙酰胺]-LHRH, 成功地中断了大鼠的早期妊娠。在人类观察 LHRH 能否中断早期妊娠的报告不多。Casper 等给四个要求人工流产的早孕妇女 LHRH 激动剂, 连给两天, 剂量为 50 微克或 500 微克, 未获成功, hCG 水平也未下降。作者认为还应该增加

剂量重复临床观察。

三、LHRH 的男性抗生育作用

长期给予 LHRH 激动剂在男子、雄性大鼠和雄狗也可引起血浆 FSH、LH 和睾丸酮水平的下降。更引人注意的是长期用 LHRH 激动剂还可引起大鼠睾丸生精上皮的严重萎缩和管腔中生精细胞大量减少。与此同时,前列腺、精囊,以至睾丸本身的重量都下降。这样的形态改变无疑会造成生育力丧失。停用 LHRH 激动剂后可以逐渐恢复。

LHRH 激动剂既能引起睾丸的严重萎缩,估计在男子也有抗生育作用。但在应用时,睾丸、前列腺和精囊的改变以及睾丸酮水平的下降会带来性功能障碍,这是需要解决的问题。

四、LHRH 抑制作用的原理

LHRH 在连续给药几次或长期给药时为什么会抑制卵巢、睾丸和垂体的功能呢?在大鼠研究 LHRH 激动剂对睾丸 LH 受体的影响时发现激动剂可使 LH 受体减少,而并不降低受体的亲合力。同样, LHRH 激动剂也有抑制卵巢 LH 受体的作用。这样,在连续或长期应用 LHRH 时,由于卵巢和睾丸 LH 受体的减少而降低了垂体促性腺激素对卵巢和睾丸的调节水平,引起雌二醇、黄体酮和睾丸酮的水平下降和睾丸的形态改变。

除可引起卵巢和睾丸的 LH 受体减少外, LHRH 激动剂对其本身的靶器官——垂体——也有类似作用,也就是可以引起垂体的 LHRH 受体减少。这可以解释 LHRH 引起血浆 FSH 和 LH 下降的原理。所以,长期应用 LHRH 所

引起的卵巢和睾丸的功能下降不仅由于这两个性腺的 LH 受体减少，而且也由于垂体的 LHRH 受体减少所引起的垂体促性腺激素减少所致。

五、结 束 语

LHRH 激动剂连续给药可以抑制排卵，降低 FSH、LH、雌二醇、黄体酮和睾丸酮水平，溶黄体，引起睾丸曲细精管萎缩。这些作用指出 LHRH 激动剂具有作为女用和男用抗生育药的潜在可能。看来，利用 LHRH 激动剂的抗排卵作用是可以达到避孕的目的。就目前所知，LHRH 没有毒性，副作用也很少，而且鼻腔给药有效而不需长期注射给药；这些特点都增加了临床应用 LHRH 一类化合物的现实可行性。究竟 LHRH 激动剂作为女用避孕药是否真的可行，是否优于现有的药物还有待实践来检验。

人们对 LHRH 的溶黄体作用寄予很大的希望，盼望有一天能用 LHRH 激动剂成功地中断早期妊娠。在这方面虽还没有成功的临床报导，但值得继续探索和试用。如果有一天真能用于中断早期妊娠，那将会实现多年来的设想，而且无论用药量和用药时间都会比用它们抑制排卵节省，因而更方便、更经济，副作用也会更少。

LHRH 引起睾丸萎缩的作用在理论上是能够发挥男性节育效果的。不过多半也会引起性功能障碍，这是必须克服的副作用。有一种设想是同时给睾丸素制剂。无论如何，估计 LHRH 作为男用节育药是高效和低毒的，因此还是值得重视和研究的。

主要参考文献

1. Ying SY, et al; In Chang, C. F. et al; Recent Advances in Fertility Regulation, Proceedings of a Symposium organized by the Ministry of Public Health of the People's Republic of China and the World Health Organization's Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, Beijing, 1980, p. 28.
2. 雷海鹏:《药理学进展》, 上海科学技术出版社, 1978, 63页。
3. Nillius SJ, et al; Contraception 17:537, 1978.
4. Lemy A, et al; Int J Fertil. 25:203, 1980.
5. Ash R. H, et al; J Clin Endocrinol Metab. 52:565, 1981.
6. Bergquist C, et al; Contraception 22:341, 1980.
7. Sheehan KL, et al; Fertil Steril. 37:209, 1982.
8. Kerr-Wilson RH, et al; Contraception 24:647, 1981.
9. Jones PBC, and Hsueh AJW; Biol Reprod. 24:747, 1981.
10. Reddy PV, et al; Endocrinology 107:930, 1980.
11. Bergquist C, et al; Fertil Steril. 38:190, 1982.
12. Humphrey RR, et al; Contraception 14:625, 1976.
13. Casper RF, et al; Contraception 21:471, 1980.
14. Nillius J, et al; Int J Fertil. 25:239, 1980.
15. Rivier C, et al; Endocrinology 105:1191, 1979.
16. Pelletier G, et al; Endocrinology 103:641, 1978.
17. Sadow J, et al; Int J Fertil. 25:213, 1980.
18. Bambino TH, et al; Endocrinology 107:908, 1980.
19. Arimura A, et al; Int J Fertil. 25:151, 1980.
20. Nett TM, et al; Biol Reprod. 24:1145, 1981.
21. Ferland L, et al; Endocrinology 109:87, 1981.

肿瘤化疗研究新动向

中国医学科学院药物研究所 韩 锐

许多国家的统计资料表明，恶性肿瘤（以下简称肿瘤）在各种死亡原因中，不占首位也居第二位，我国也是如此。因此，各国都投入了大量人力、物力和财力。肿瘤研究的经费逐年增加。可以说，肿瘤研究的根本目的在于成功地预防和治疗肿瘤。随着外科及放射治疗的进步，早期肿瘤的治疗似已不成问题。但是，人们越来越清楚地看到许多所谓的早期肿瘤常已伴有“微转移灶”（表1）。原发灶不明的转移癌在临床上并不少见。这说明肿瘤不是一种局部性疾病，而是一大类全身性疾患。肿瘤化疗的合理性就在于它是一种全身疗法。

表1 各种常见癌的早期血行播散

恶性肿瘤	新病例数	死亡数	治疗失败(%)
肺癌	117,000	101,000	86
胃癌	23,000	14,000	60
结肠、直肠癌	114,000	53,000	47
乳癌	108,000	36,000	33

对肿瘤化疗的地位与作用，历来有两种截然不同的看法。一种看法认为肿瘤化疗没什么效果，如果说有，至多也不过是姑息作用（表2）。

表 2 肿瘤化疗历史：悲观论者看法的变化

年 代	基 本 看 法
40年代	肿瘤化疗无用。不了解正常细胞与肿瘤细胞的差异。
50年代	肿瘤化疗有效，但病人常复发。
60年代	化疗可治愈绒癌及巴基特淋巴瘤，但这些是少见的肿瘤。
70年代	化疗能治愈好几种肿瘤，但这些药毒性太大，缺乏选择性
80年代	？

实践证明这种看法是不全面的。诚然，目前要治愈肿瘤主要还靠外科治疗及放射治疗，但有资料说明尽管外科治疗与放射治疗有飞速发展，常见实体肿瘤的五年存活率并无明显提高（表 3）。这说明探讨其他治疗途径是可取的。

回顾肿瘤化疗的历史就可看出，自从发现盐酸氮芥、氮甲喋呤的抗肿瘤作用以来，肿瘤化疗从无到有，目前已成为一理论体系完整、疗效肯定的独立学科，公认是肿瘤治疗三大手段之一。从表 4 可见，肿瘤化疗已可使十几种肿瘤中至少一部分病人得到治愈。如果与其他疗法配伍，效果还可提高。木村最近指出，肿瘤化疗加外科治疗或放疗，或者三者综合治疗可使 60% 以上乳癌病人长期存活，30% 以上胃癌病人完全缓解。用联合化疗可使成人急性粒细胞白血病的完全缓解率达 85% 以上。苏州医学院最近报告，用包括高三尖杉酯碱，长春新碱，阿糖胞苷及强的松的中西结合 HOAP 方案可使急性非淋巴性白血病的完全缓解率提高为 82%。目前大致可以说肿瘤化疗已完全脱离了纯经验的阶段。最近 Devita 指出，美国 1977 年有 100 万新的肿瘤病人，其中 40 万需要化学治疗。在这 40 万病人中有 25 万不可能进行手术，

表 3 主要实体瘤五年存活率的变化(美国资料)

肿 瘤	性 别	五 年 存 活 百 分 比		
		1940 ~1949	1950~1959	1960~1969
结肠癌	男	29	42	43
	女	35	46	46
直肠癌	男	26	38	39
	女	33	42	42
胃癌	男	9	12	11
	女	9	13	14
食管癌	男	1	3	3
	女	5	7	6
胰腺癌	男	1	1	1
	女	2	2	2
肺癌	男	3	7	8
	女	8	11	12
乳癌	女	53	60	63
子宫癌	女	54	65	65
卵巢癌	女	25	29	33
前列腺癌	男	37	47	54
膀胱癌	男	41	55	59
	女	44	53	58

表 4 肿瘤化疗的治疗效果

1. 可使下述肿瘤，至少一部分病人治愈
巴基特淋巴瘤，绒癌，儿童急性淋巴白血病，何杰金氏病，淋
巴肉瘤，胚胎性睾丸癌，精原细胞瘤，肾母细胞瘤，尤文氏瘤，
横纹肌肉瘤，视网膜母细胞瘤，卵巢癌
2. 可使下述肿瘤存活期延长