

中国生理科学会药理学会第二届药理学术会议

论文摘要汇编

1981年10月 北京



临床用药与新药的发现

军事医学科学院药理毒理研究所 秦伯益

目前一般认为，往往要筛选几千个药物才能筛出一个新药提供临床试用。而在临床试用过程中，大约有95%的新药将在不同阶段被淘汰。有些临床药理研究工作者认为他们的大部分时间是生活在失败中。因此有些临床医生不愿意从事新药的临床评价工作。

这是问题的一个方面。问题的另一方面是很多新药恰恰是在临床应用过程中才被发现的。而且常常是偶然发现的。古代如此，现代也仍然是如此。

在通过临床应用而发现的新药或药物的新作用中，有一些在动物实验中也是可以发现的，如苯妥英钠和利多卡因的抗心律失常作用和心得安的抗高血压作用等。有些则是难以发现的，如丙磺舒的抗痛风和金刚烷的抗巴金森氏病等。有些则是在动物身上基本上发现不了的，如氯丙嗪的抗精神失常作用和甲硝唑的治酒渣鼻等。

通过临床应用而发现新药的途径是多方已的。有的是纯属偶然发现。有的是通过广泛地做大剂量指标而发现。有的则是通过长期曲折的经验摸索而发现。有的甚至是从副作用中发现了新的药理作用和治疗用途。

通过临床应用而发现新药的原因是多方已的。如病人有主观感觉并能将新发现的作用表达出来，这是动物做不到的。病人用药时可以做很多临床检验指标，从中发现药物的作用，而

这在动物实验中是难以实现的。临床病例多，发现新作用的机会也就多。特别是很多长期应用的老药，往往在长期临床应用后不断发现新的用途。

药政管理是为了要保证人员安全，要管制伪药、劣药和毒药，必须加强。但药政管理也常常和新药的临床试用之间有矛盾。管理过死就会失去很多发现新药的机会。药物的某些重要的治疗作用不可能在提供人体试用的时候就预计到。因此能提供临床试用的新药数目必然总是少数。而人体试用的药物越少，新药发现的机会也就越少。而药物越是在评价过程的早期被淘汰，就越少有可能知道这个药的真正价值是什么。

本文讨论和分析了临床用药与发现新药的关系。并就如何在确保临床安全用药的基础上增加新药发现机会的问题作了一些建议。

制度应该严密。设计应该科学。思想应该解放。我国的新药研究工作是很有斗力的，是很有希望的。

我室进行初步临床药理学研究的体会

武汉医学院药理教研室临床药理研究室 胡崇家

1. 药代动力学研究的重要性：我们也曾考虑到应先进行药代动力学实验，才能更好地开展临床药理学研究，但因时间紧迫，任务要求急，所以不等药代动力学实验结束就开始了临床疗效观察，以致在剂另选择上不能那么精确，我们确定它的初步应用剂另是根据它与粉防己碱对动物的作用与蓄性相近似的比值而拟定的，试用结果，出乎我们的意料，它对人的治疗有效剂另要较粉防己碱大了倍，疗程中剂另不断增加，如先做好药代动力学，获得各种有关数据就可能少走弯路。

2. 要开展好临床药理学工作，有些条件是很必须的，像进行药代动力学的人员与仪器设备（如紫外，气相色谱，荧光分光光度计或高压液相色谱仪等）外，还应有一些进行人体生理功能测定，及血液生化成分分析的现代仪器如多导生理记录仪，血液生化自动分析仪等，还要有一定的进行同位素工作的实验室与仪器设备，这样才能多快好省地进行工作，否则往往是事倍功半，甚至是徒劳无功的。

临床药理必须设立专门研究室或所，必须要有专职科研编制人员，并经过一定的培养训练，包括临床内科医生、药理学工作者和专门训练的临床药理学工作者，并应设立专门临床药理研究病房和专职护理人员，这样才能保证任务顺利开展。

3. 要开展好临床药理学工作，必需紧紧依靠党的领导与上级领导的支持和重视。还需和有关业务的兄弟单位紧密协作，更需发动参加这项工作的同志的主动积极性，为此就要充分发扬民主，共同出主意，同心同德，为做好这一新的工作任务。

为建设四个现代化的社会主义祖国，贡献个人的一切力量。

临床试验中所需病例的计算

南京药学院 戴德哉

从预初试验中新药疗效的估计出 P_B (新药或拟评定药物的疗效百分率), P_A 为目前已使用最有效药物的疗效。在选定了 α 及 β 值后, 临床试验所需的病例数可由下列几种方式求出:

(一) 当 $N > 25$ 时, 用正态分布求得二项式分布的近似值。

$$\sqrt{N} = \frac{-Z_{1-\beta} \sqrt{P_B(1-P_B)} - Z_{1-\alpha} \sqrt{P_A(1-P_A)}}{P_A - P_B}$$

(二) 当 $N < 25$ 时, 直接应用二项式分布的概率。

如 $p = 0.1$ $q = 1 - p = 0.9$

二项式分布的概率公式为

$$\sum_{x=0}^n \frac{n!}{x!(n-x)!} p^x q^{n-x}$$

病例为 15 时, 二项式展开的各项, 在确定 α 值及 β 值后, 直观地读出临床试验能否达到显著性水平及功效 (Power) 的要求。

(三) P_A 从 0.05 — 0.90, P_B 从 0.1 — 0.95, 当选定的 α 及 β 的常用数值情况下, 读出临床试验所需的病例数及二项式的排斥区域 (排斥无效假设的病例数)。 α 、 β 值的 16 张二项式分布数值表为:

- | | |
|--------------------|----------------|
| 1. $\alpha = 0.1$ | $\beta = 0.05$ |
| 2. $\alpha = 0.05$ | $\beta = 0.50$ |
| 3. $\alpha = 0.05$ | $\beta = 0.10$ |
| 4. $\alpha = 0.05$ | $\beta = 0.05$ |

5. $\alpha = 0.025$ $\beta = 0.5$

6. $\alpha = 0.025$ $\beta = 0.1$

7. $\alpha = 0.025$ $\beta = 0.05$

8. $\alpha = 0.02$ $\beta = 0.5$

9. $\alpha = 0.02$ $\beta = 0.1$

10. $\alpha = 0.02$ $\beta = 0.05$

11. $\alpha = 0.01$ $\beta = 0.5$

12. $\alpha = 0.01$ $\beta = 0.1$

13. $\alpha = 0.01$ $\beta = 0.05$

14. $\alpha = 0.005$ $\beta = 0.5$

15. $\alpha = 0.005$ $\beta = 0.1$

16. $\alpha = 0.005$ $\beta = 0.05$

放射性标记前体物质掺入实验中的几个问题

北京医学院药理教研室 丛铮 关洪昌

一、样品制备 先用 10% TCA 处理组织样品（血清、组织匀浆、培养细胞等），洗去未曾掺入的放射性小分子物质，其次用醇醚混合液（1:1）脱脂；最后经用甲酸在 90°C 水浴上消化后取定量消化液用液闪法测定掺入大分子的放射性。手续较繁，能否将未掺入的小分子放射性物质洗净？如何保证带放射性物质的大分子不在处理过程中丢失？我们在实验中，每一动物均做平行样品三份。在处理的每一步骤都注意在操作技术上作了必要改进。从而做到，经过洗涤实验的检查，样品中未掺入的放射性标记前体基本上均可洗净；而每一动物的三份平行样品之间的测定结果误差均在 10% 之内。极少数平行样品结果间误差超过 10% 者则弃去不计。

二、放射性测定 本实验用液体闪烁计数法。闪烁液采用如下配方：PPO 3.0、POPPOP 0.5、苯 60.0、二氧六环 500.0，注意每一测定瓶中闪烁液的用量和加样量的关系，可以得到满意的测定效果。

本实验中每一类实验的测定结果，均用经 ^3H -正十六烷标定的 ^3H -孕酮作内标准混做过淬灭校正。故实验结果的意义明确可靠。 ^3H -孕酮比 ^3H -正十六烷的价格便宜得多，可以比较广泛地应用。

三、标记前体的用量 文献上以小鼠为对象的体内掺入实验中标记前体的用量多按每只动物给若干微居里计称，我们采用按动物体重（禁食后）计称给予的微居里数，提高了实验的准确性。

四、动物选择 经过多次探索，我们发现包心实验尽量用同窝小鼠均匀分组，可以大大减少动物之间的实验误差。采用多批结果统计，容易得出明确结论。

五、掺入时间的选择 无论体内掺入还是管内的实验选择适当的掺入时间十分重要。日本学者多用掺入1小时后的样品放射性强度（掺入量）为观察指标。本实验观察了 ^3H -亮氨酸、 ^3H -胸腺嘧啶核苷及 ^3H -尿嘧啶核苷分别掺入小鼠血清蛋白质、骨髓细胞DNA及RNA的掺入量和掺入时间的动态关系，绘制了有关曲线，据此对文献方法进行了修改，认为选择掺入4小时后测定掺入量比较合适。不同组织可能有一定差别，必要时都应做过上述动态观察后再行选定掺入时间。

经过上述五项方法学上的改进，可以使实验结果的精确性和重复性得到很大提高。

小鼠肝匀浆细胞色素P-450含量测定

北京医学院药理教研室 丛铮 关洪昌

肝细胞细胞色素P-450含量测定广泛用于药理学、毒理学和环境医学等研究领域。文献上的方法多须使用超速离心、光谱扫描等仪器,使其应用受到一定限制。本文介绍用国产751 G型分光光度计测定小鼠肝匀浆细胞色素P-450含量的简便方法。

一、样品制备 取小鼠肝脏,拭去血液。用0.25 M蔗糖Tris-HCl缓冲液制成匀浆,浓度为200 mg/ml。滤过后用含150 mM KCl、10 mM $MgCl_2$ 的50 mM Tris-HCl缓冲液稀释至20 mg/ml。通以一氧化碳后,将样品等量移入样品杯和参照杯,静置3分钟,再向样品杯加入连二亚硫酸钠,混匀,静置2分钟后进行测定。

二、一氧化碳的制备和通气时间的选择 一氧化碳可用甲酸脱水制取,方法简便易行,安全可靠。

实验证明,一氧化碳通气(100个气泡/分)1-8分钟,P-450的测定值维持在同一水平。在本实验条件下,通气5分钟可能较为稳妥。

三、小鼠肝匀浆细胞色素P-450 一氧化碳差光谱测定 本实验采用国产751 G型分光光度计对测定样品在420 nm至490 nm之间选择20个波长逐点进行检测,描绘吸收曲线,所得光谱图象与文献上用记录式分光光度计测绘图象基本相似。

四、几种药物对小鼠肝匀浆细胞色素P-450含量的影响 为检验实验方法,本实验选择苯巴比妥钠、放线菌素D、四氧

化碳处理动物、测定肝匀浆细胞色素P-450含量。结果显示，其变化的趋势和变化的幅度与文献报导基本一致。

以上表明，本实验所介绍的样品制备方法和测定手段是可靠的。本方法所需设备比较简易，方法易行、便于推广。

药物的自抗作用与它抗作用

天津医学院药理教研室 周元漫 王宏儒

自抗作用：药物的自身拮抗作用。

它抗作用：作用方向相同的药物相互之间的拮抗作用。

关于自抗与它抗名词的提出：表示一种药物先后给药作用减弱或消失的名词很多，很乱，如急性耐受、脱敏、自身抑制、自身阻断等。归纳起来称为自抗符合大多数人的见解。表示两种药物拮抗的名词有独立拮抗、竞争性与非竞争性拮抗等。前者的二药作用相反，后二者的二药一为激动剂，一为拮抗剂；唯作用相似的二药之间的拮抗除混用脱敏外，别无名称。今提出它抗以填补这一空白。按它抗从广义来说应包括一切两种药物之间的拮抗，为了避免名词上的混乱，特规定指狭义的它抗，即相似药物之间的拮抗。

本文利用离体兔主动脉条、大鼠胃底条和豚鼠气管平滑肌灌流实验研究了种药物：ACh、5-HT、PGE₂、DA、A、NA和PE（新福林），设计出自抗药和它抗药定量测定的方法，结果证明药物与受体的相互作用中可能存在如下一些关系。

1、这七种药物均有自抗和它抗作用，在平滑肌收缩达顶峰时最强，随肌条放松而减弱，以至消失。

2、各药的自抗药一般都相当于对照药（很小药）的8—32倍。

3、作用在同一受体的药物如A、NA和PE自抗药与它抗药基本相等，它/自 = 0.8—1.0。

4、作用在不同受体的药物其自抗药与它抗药相差很大，例如PG抗ACh的它/自 > 13.5，而A抗DA的它/自 =

0.5, DA 抗 A 的 $\text{pID}_{50} = 4.8$ 亦可见 A 与 DA 二药的它抗强度不相等。

5. 鉴于自抗与它抗的受体特异性很高, 故利用测定自抗另与它抗另可能提供一种简便的不需特异性拮抗剂的区分受体的新方法。本文以 DA 为例证明 DA 兴奋平滑肌的受体不是 α -肾上腺素能受体, 也不是 5-HT 受体。故 DA 与 A 类似既有兴奋性受体, 也有抑制性受体, 可称为 DA α -受体和 DA β -受体。

疾病与受体数目变化

河北医学院 张士善

随着分子生物学的发展，受体概念也进入到对于疾病现象的阐释。本文综述了近年来报告的高血压、心肌梗塞、哮喘、帕金森氏病、舞蹈病、精神分裂症、及糖尿病等几种常见疾病中，有关受体数目的变化，为上述疾病发病原因以及探讨治疗药物的研究提供线索。

一种偏振光换能装置

贵州中医研究所药理研究室

目前常用的换能装置多采用应变片或压电晶体受力形变时阻值的变化转换为电能并在记录仪上描记。这两种换能元件的阻值随环境温度变化，且在工作一段时间以后本身可以发热而使阻值变化。故环境温度及工作均可产生温度漂移，使实验结果发生误差。我们利用偏振光原理制作了一种小型拉力换能器，可以克服上述缺点，且反应灵敏、线性好、体积小，使用效果满意。

将一直径为 10 毫米的微型轴承（去除部分滚珠以减少摩擦使转动更为灵活）将其外环固定，内环可以自由转动。以内环作为杠杆的支点，装置一长约 2 公分的力臂。力臂的另一端为平衡锤或用游丝调节力臂位置。在内环的 2 毫米孔上贴一张“起偏振片”，使之随杠杆力臂的上下活动而转动。轴承的一侧装一医用检测微型灯泡，其电流由恒流电路供给以保证亮度不变。轴承的另一侧装一“检偏振片”和一硅光电池。光源所发的光通过轴承孔上的起偏振片后变成只有一个振动方向的直线偏振光，穿过检偏振片照射于光电池上。当起偏振轴与检偏振片的偏振轴平行时，偏振光能完全通过，此时光^{电池的偏振}电^池受光最强。起偏振片因力臂活动而转动时其偏振轴改变，两偏振片的偏振轴交角随之变大，光电池受的偏振光逐渐减弱。当两偏振轴的交角为 90 度相互垂直时成为不透明体，光电池上不受光。二偏振轴交角所形成的透光率变化的线性甚佳，在 20 度 — 80 度范围内几成直线。因此，以 45 度交角为中心点，杠杆的上下位移可得到线性甚佳的光电输出。硅光电池稳定性高，

几无漂移，温度影响极小。此装置输出值约为数十毫伏，可通过衰减电位器，衰减至该处所用记录仪的最大行程值范围内，即可在记录仪上准确描记及记录各种生理药理实验位移值。在电换能装置的体积连同外壳为 $2 \times 2 \times 5$ 公分，重量约50克，因此实验时易于装置。这种换能器的力负荷可以根据需要制作为最大为数十毫克，亦可制作为数克。更适用于离体器官舒缩活动的记录曲线描记。对力臂的形状加以适当改变后还可做成整体动物呼吸、脉搏等活动的换能器。

安慰剂的药理及临床应用

第四军医大学药理教研室 盛宝恒

未甾素的临床研究现状和前途——兼论临床药理研究中的一些问题

蚌埠医学院药理教研组 金其泉 顾丽荣

稳定性同位素及其在药物代谢和临床药理学方面的应用

南京药物研究所 严汉英

临床药理学与中药药理研究

南京中医学院药理教研组 张世玮

光栅计置抗析力仪的研制

贵州省中医研究所 药理教研室