

中国药理学会 编

药理学进展 (1983~1985)

人民卫生出版社

药理学进展 (1983~1985)

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)

北京密云县卫新综合印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米 32 开本 14 印张 314 千字

1985年12月第 1 版 1985年12月第 1 版第 1 次印刷

印数: 00,001—7,750

统一书号: 14048·5032 定价: 3.35元

〔科技新书目100—64〕

前 言

中国药理学学会编辑出版的《药理学进展》自1979年以来，在编著者共同努力和人民卫生出版社的大力支持下，先后出版了4年卷7册，受到广大药理学工作者的欢迎和爱护，同时收到一些读者的建议和意见。

我们总结了几年来的经验，为了加强编辑出版工作，成立了《药理学进展》编委会；为使书名和出版年度同步化，这次编辑出版《药理学进展》(1983~1985)。

本书编入了中国药学会药理学学会肿瘤化疗药理学术会议(1983年9月于大连)、中国生理科学会药理学学会心血管药理学专业学术会议(1983年11月于武汉)和中国药理学学会第三届全国药理学术会议(1984年9月于九江)中的专题报告，按内容分类顺序编排。

为了能更充分反映药理学的进展，今后在编辑工作中除编收国内各药理学术会议中的专题报告外，还将有计划地刊入一些会议未涉及到的药理学专题的进展性综述。热烈欢迎广大作者踊跃投稿(稿约请见本书末)。

《药理学进展》编委会

1984. 12

目 录

中药药理学的现状与展望·····	刘干中(1)
脑内单胺和M-胆碱能神经系统药理学的 某些问题的进展·····	金国章(8)
神经递质对免疫的调控·····	徐叔云 陈敏珠(31)
α_2 -受体研究的进展·····	钱家庆(46)
肾上腺素受体的研究方法和应用·····	冯亦璞(58)
中国毒蛇蛇毒和抗蛇毒血清·····	赵延德(71)
国外心血管药物研究的一些动态和进展·····	陈修(92)
慢通道阻滞剂的作用原理·····	方达超 江明性(106)
Na^+, K^+ -ATP酶及内源性强心甙样物质·····	金荫昌(122)
关于新型变力药的作用机理·····	吕富华(129)
心肌功能分析和药物作用·····	沈幼棠(144)
心脏的组胺受体·····	郭兆贵(165)
心律失常发生机制的电生理学研究·····	刘泰燧(189)
实验性心肌缺血早期引起的心律失常和 药物的研究·····	陈维洲(204)
抗心律失常药的基本动力学和临床 血浓度监测·····	江文德(225)
国内外抗高血压药物研究的动向·····	曾贵云(242)
抗血小板药与脑血管意外·····	刘天培(245)
抗心肌缺血药筛选规程(修订稿)·····	饶曼人(262)
抗心律失常药筛选规程补充·····	陈维洲 张克锦(271)
抗动脉粥样硬化药物的筛选途径·····	刘超然(273)

抑制血小板聚集和释放反应药物的筛选

- 规程(试用稿).....汪钟 徐理纳(279)
- 抗生素研究的发展动态.....王浴生(289)
- 抗癌药物作用机制研究进展.....李德华(319)
- 单克隆抗体与肿瘤治疗.....甄永苏(330)
- 抗癌植物药研究和开发中的若干动态.....胥 彬(339)
- 我国抗癌中草药研究概况.....籍秀娟(356)
- 顺铂类络合物研究的进展.....乔树民(369)
- 我国抗肿瘤药物生产科研现况.....崔慧莲 潘咸新(378)
- 抗肿瘤抗生素研究的进展.....甄永苏(387)
- 我国临床肿瘤药物治疗的现状.....勇威本(398)
- 光化学治疗的新成就.....韩 锐(404)
- 抗肿瘤药物的药代动力学.....张覃沐(412)
- 抗癌药筛选方法研究的新进展.....李占荣(429)
- 流式细胞光度术(FCM)在细胞动力学
研究中的应用.....薛绍白 宋平根 张鸿卿(435)
- 《药理学进展》稿约.....(446)

中药药理学的现状与展望

刘 干 中

(中日友好医院临床医学研究所药物药理研究室)

我国现代药理学是从本世纪二十年代建立起来的。从那时起就开展中药的研究，使中药研究从本草学阶段进入了药理学阶段。以陈克恢对麻黄素的提取、药理作用与临床效应等研究为先导，我国老一辈的药理学家和药学家如：赵承嘏、经利彬、朱恒璧，以及张毅、张昌绍、周金黄、吕富华等，无不进行过中药研究。新中国建立后，中药药理研究有了迅速进展，除了继续对中药进行更深入也更广泛的提取分离有效成分和有效成分的药效学和药动学研究外，近二十年来开创了以中医理论为指导的单药、方剂（复方）和治则研究的新的方向。这方面的进展使中药药理研究正进入中药药理学阶段。中药药理学也可叫中西医结合的药理学，这就是：在中医理论指导下，结合中医临床疗效，用现代药理学知识来研究中药的药理作用^[1]。

一、中药药理学的现状

目前，我国对中药的研究从研究思路来说，大体可分为两大类：(1)按现代药物学的经典研究方法进行，即把中药当做天然产物，从中提取分离有生物活性的化学成分，进行结构鉴定以至合成，对其进行药效学和药动学研究，并逐步深入以求达到临床应用；(2)以中医理论为指导，用现代药理学知识和技术方法对传统中医方药进行研究，试图说明中医理

论所叙述的作用和临床效应。

按药理学经典研究方式，多年来我国药理学和药物学工作者筛选了大量中草药，从中找到作用较为明显的防治心血管病药、神经系统药（包括镇痛、抗癫痫、麻醉、肌松等药）、防治慢性支气管炎药、抗菌抗病毒和消炎药、防治肝炎药、防治寄生虫病药、抗肿瘤药和计划生育用药等，约在500种以上^[2]。其中研究较多的约有250种^[3]，从中得到不少众所周知的有效成分，如葛根素、丹参酮、川芎嗪、延胡索素、汉防己甲乙素、胡椒碱、黄连素、穿心莲内酯、五味子酯、水飞蓟素、鹤草酚、青蒿素、喜树碱、三尖杉碱、斑蝥胺等。

以中医理论为指导，用现代药理学知识和技术方法对中医方药和治则进行研究，也取得了很大进展。活血化瘀药的研究，可能是最为系统和深入的^[1,4]。周金黄教授^[1]总结提出了活血化瘀药研究的两条重要经验：(1)结合中医的血瘀证，相对固定方药，在临床上对一些血瘀证（如冠心病心绞痛、心肌梗死、急性脑血栓、血栓闭塞性脉管炎、子宫外孕、硬皮病、烧伤瘢痕、新生儿溶血症等）病人观察各种生理生化指标（如心室功能、微循环、血液流变学、血小板聚集、纤维蛋白酶活性等），验证和总结疗效，说明这类药在临床上的效用。(2)在实验研究中，研制和运用多种体内和体外的“血瘀”动物模型，从而说明了此类药物对心血管、心肌耗氧量、微循环、血小板聚集性、血凝、胶原合成、纤维母细胞、免疫功能、物质代谢以及其他一些药理作用和效应。通过这些研究，使人们加深了对血瘀证的发病机制和药物防治作用机理的认识，并体会到中医理论与现代临床药理和基础研究相结合的现实意义。

“清热解毒”这一概念，大概是中西医之间最容易互相沟通的概念。文献报道^[4~8]，这类药物中不少的有抗菌、抗病毒、抗寄生虫、抗炎消肿、解毒和解热等作用。这些药理作用与此类药的传统的中医理论是比较相符的。但在这类药中，发现有的方药的抗菌作用并不强，甚至在体外实验并无明显抗菌作用，而在体内实验却有明显作用。实验证明这些药物对免疫功能有明显影响：增强巨噬细胞或/和网质内皮系统的吞噬能力、提高溶菌酶活力或血清备解素水平、促进淋巴细胞转化和抗体形成，等等。有的药还有兴奋肾上腺皮质、镇静和抗惊等作用。因此，中医药学中的清热解毒药远非现代药理学中的抗菌素类药所能概括，它的含义更为广泛。

在扶正固本类药物的研究^[4,5,9,10]中，对人参的研究最多^[11,12]。此外，对刺五加^[13]、灵芝^[14,15]、黄芪^[16]和党参^[17]等，也有相当的研究。对这类药物的药理作用所观察到的主要是增强应激能力、增强免疫功能、调节中枢神经系统的兴奋与抑制、增强神经内分泌系统功能、调节物质与能量代谢、增强心血管和造血系统功能等。目前看来，对这类药的研究还需要加强结合虚证病人进行临床药理研究和对“虚证”动物模型的研究。关于动物模型，文献上已有所分析和讨论^[18,19]，我们以为，动物的“虚证”模型虽不能模拟临床的发病证候，但可以反映某一侧面，从而为研究中药药理提供实验的证据。

此外，对理气开郁药观察了刺激胃肠道蠕动、抑制胃肠道平滑肌痉挛、减少胃液和胃酸分泌、防治实验性胃溃疡等药理作用^[4]。对攻里通下药观察了增进肠蠕动、抗炎、降低毛细血管通透性、扩张血管等作用^[4]。对芳香化浊药观察了

抑菌、增强免疫功能、利胆、扩张微血管、解除肠道痉挛、消炎、抗惊、止咳祛痰等作用^{〔20〕}。对祛风湿药观察了抑菌杀虫、抗炎解热、镇痛、镇静、扩张血管、降低血压等作用^{〔21〕}。这几类药物的药理作用研究，都在一定程度上说明与充实了该类药的传统中医中药知识。

用中医理论指导对方剂的研究，也取得了相当大的成绩，文献中已有评述^{〔1,9,20,21,22,23,24,25〕}。对方剂的研究，一般多为对整个方剂药理作用的研究。也有一些对方剂和其组成药物的作用分析的研究，发现其中一些协同——拮抗的关系，说明了一些方剂配伍的道理。这些方剂中有很多是传统方剂，如四君子汤、补中益气汤、六味地黄丸、当归补血汤、生脉散、玉屏风散等。也有一些是新的方剂，如冠心病Ⅱ号、宫外孕Ⅱ号方、通脉灵等。在方剂研究中有些新的做法，如针对某种病的治疗将方剂简化：用天花粉散进行人工流产，简化成天花粉一味药或其提取物；用苏合香丸治冠心病心绞痛简化成苏冰滴丸；将当归芦荟丸简化成青黛的提取物靛玉红治疗慢性粒细胞性白血病等。还有用中西药组方，如新降片、复方蒲公英注射液^{〔26〕}等。对上述这些新做法尚有不同看法。

对传统中药理论如四气五味、升降浮沉、归经等，虽有所研究^{〔24,27〕}，但还只是刚刚开始。对中药炮制^{〔28〕}和制剂^{〔29〕}的研究也还不够系统和深入。

虽然一般认为中药毒性不大，但有的还是有毒性和副作用^{〔30〕}、不良反应^{〔31〕}和过敏反应^{〔32〕}的，甚至有的还有动物致癌性^{〔33〕}。这些已引起了人们的注意。

我国动物药的药理研究，也有所评述^{〔34〕}。对传统中药的代用品特别是贵重短缺药材的代用品，也开展了一定的研

究，并取得了成绩^[35,36]。有的代用品已在临床广泛应用，如水牛角代犀角、珍珠层粉代珍珠、人工牛黄代牛黄、僵蛹代僵蚕、狗骨代虎骨等。

二、今后的展望和建议

从以上非常简要的叙述中，我们一方面可以看到，在传统中医理论指导下的中医方药的药理研究，正在日益深入和扩展，也正在日益取得更多的成绩。另一方面，作为中药药理学来说，它尚处在创建阶段。现在对中医方药的药理作用规律的阐明，尚远远不及对西药那样系统和深入。然而中药药理学有传统的中医药宝库和现代药理学的知识为基础，有临床和中药生产的需要为动力，在为数众多的中药药理工作者的努力下，它必将日益蓬勃地发展和成长。

为了更好地发展中药药理学，我们建议：

1. 希望各方面对中药药理学的发展给以鼓励和支持。中药研究者自己也要有信心和克服困难的毅力。目前中药药理研究中用的多为粗制剂，研究水平不高也不够系统和深入。但这是发展过程中的必然现象，只要坚持下去就会做出成绩。

2. 我们认为，前面提到的两种药物研究方式是相辅相成的，而不是相互排斥的。而且从长远看，二者在将来可能是殊途同归的。因为大家的目的都是要揭示和阐明中药的药理作用规律。到药理作用规律被阐明之时，也就是同归之日。所以，在中药研究上施行“百花齐放，百家争鸣”的方针，会促进中药药理学的迅速和健康的发展。

3. 中药药理研究水平和质量需要不断地提高。我们应该根据中医理论，对中药作多方面的药理作用的观察。这不

仅能更好地阐明传统中药理论，也有助于发现中药的新作用。我们需要和中医密切合作，对所研究的方药进行临床疗效验证。我们也需要和植化学家密切合作，对中药化学成分进行研究。这种研究，也有可能用中医药理论为指导^[37]。有了单一的化学成分，就可以进行各种水平直至分子水平的研究，阐明作用机理，并进行一系列研究使之应用于临床。还可以进行结构改造，合成出更好的药物来。作为一个初步改进，我们建议今后将生药的水煎剂或醇提物制成干品，称取干重，然后以水提物或醇提物 xg 或 mg 来表示中草药的剂量，以代替目前“相当于生药 xg”的表示方法。我们也建议注意实验设计的三大原则：随机、对照和重复性；注意论文写作的简练和条理性。

4. 中国药理学会成立了中药药理专业委员会，对此，我们表示祝贺。它将给中药药理研究提供专业的学术论坛，并可以协调各方面的工作和力量。它将对中药药理学的发展起重要的指导和推动作用。（本文是在周金黄教授启示和鼓励之下写的，并经他审阅。特致深切谢意！）

参 考 文 献

1. 周金黄，中西医结合杂志 1983；3(1):56；3(2):118
2. 中国医学科学院药物研究所植化室，药学学报 1979；14(12):746
3. 王浴生，中药药理与应用，人民卫生出版社，1983
4. 周超凡、屠国瑞，中级医刊 1980；2:25
5. 王本祥，吉林中医药 1981；1:45
6. 张洪恩，辽宁中医杂志 1981；5(12):45
7. 林源东，福建中医药 1982；13(3):34
8. 刘文富，药学通报 1982；17(1):24
9. 孙孝洪，浙江中医药 1979；11:424

10. 史正芳、顾祖敏, 辽宁中医杂志 1983; 7(9):36; 7(10):44;
7(11):39
11. 王本祥, 药学学报 1980; 15(5):312
12. 大浦彦吉等, 药用人参, 第一版, 共立出版株式会社 1981
13. 黄正良, 陕西新医药 1982; 11(10):52
14. 林志彬, 药学学报 1979; 14(3):183
15. 孙会文, 浙江中医杂志 1982; 17(7):332
16. 熊照阳, 浙江中医杂志 1983; 18(5):235
17. 刘干中、周金黄, 中西医结合杂志 1983; 3(2):114
18. 黄正良, 中成药研究 1982; 7:28
19. 王玉良, 辽宁中医杂志 1984; 8(4):43; 8(5):40
20. 孙孝洪, 浙江中医杂志 1983; 18(8):380
21. 孙孝洪, 辽宁中医杂志 1983; 7(2):48; 7(3):44; 7(4):40;
7(5):45
22. 孙孝洪, 辽宁中医杂志 1982; 6(2):47; 6(3):31; 6(5):45
23. 王大林, 中成药研究 1979; 5:9
24. 周超凡、屠国瑞, 陕西中医 1980; 1(3):18
25. 王筠默, 上海中医药杂志 1982; 10:43
26. 张浩良, 中草药 1981; 12(3):39
27. 周超凡、岳风先, 中成药研究 1982; 1:4
28. 冯宝麟, 中成药研究 1983; 4:2
29. 张淑芳、刘国杰, 中国医院药学杂志 1983; 3(1):22
30. 肖定辉, 中成药研究 1981; 5:15
31. 王筠默等, 中草药 1980; 11(7):322
32. 毕淑芬、杜升东, 中华皮肤科杂志 1980; 13(3):180
33. 姜廷良, 中草药 1980; 11(9):425
34. 刘联声, 中成药研究 1981; 10:1
35. 赵树范等, 中草药通讯 1977; 7:44; 8:46
36. 邓文龙, 中药通报 1982; 7(2):39
37. 岳风先, 中成药研究 1983; 9:34

脑内单胺和M-胆碱能神经系统

药理学的某些问题的进展

金 国 章

(中国科学院 上海药物研究所)

神经药理学是一个很活跃的研究领域，能在不同水平（整体、离体器官、细胞组织、受体、分子等）上开展工作，又与新老边缘学科和新技术相结合，发展快，成就多。本文只能从某些问题加以概述。

一、脑内 DA 亚型受体的功能及其药理学

DA 受体，按其定位有突触前、突触后以及自身 DA 受体 (presynaptic, postsynaptic, auto-receptors) 之分；按生理功能与 DA 受体的相关性，区分为 DA-1 和 DA-2 亚型受体。DA-2 亚型受体的功能与动物的致吐、定型活动、旋转活动、安定效应、催乳素的分泌等有良好的相关性；而 DA-1 亚型受体仅能激活腺苷环化酶 (AC) 活力，与上述生理效应缺乏相关性。按照与 [^3H] 配基相结合的亲和力，有 DA-1、DA-2、DA-3 和 DA-4 亚型，它们的特征见表 1^[1~3]。亚型受体的划分将无疑地加深对脑内 DA 受体与生理功能相关性的认识。

(一) DA 亚型受体与神经精神病学的关系

在正常的生理状态，脑内 DA 受体处于动态平衡的调节中，当机体处于病理过程时，脑内 DA 受体也随着病情的

表 1 脑内 DA 亚型受体的特征

	DA-1	DA-2	DA-3	DA-4
1. 亲和力 (IC ₅₀ nM)				
DA	3,000	5,000	3	20
spiperone	2,000	0.3	1,500	0.1
2. 最好 [³ H] 配基	cis-flupenthixol	HAL domperi- done	DA	ADTN, APO
3. AC 活力	兴奋	无关	无关	抑制
4. 密度 (B _{max} fmol/mg)	2,000	300	80	100
5. 耐温	—	好	差	—
6. 突触定位	后	后	前	后?
7. 分布				
视网膜	有	无	无	无
脑垂体	无	有	无	中间叶
脑区	纹状体内胞体100% 黑质 GABA 末梢75%, 皮层	纹状体内胞 体, 皮层-纹 体Glu末梢	黑质-纹体 末梢, 自身 受体	皮层-纹 状体, Glu 末梢
8. 微注损毁				
黑质6-OH- DA	增加	增加	减少	略增
纹状体KA	减少	减少	不影响	略减
9. 临床病因				
巴金森氏病	—	增加	减少	—
精神分裂症	—	增加	正常	—
10. 动物行 为的相关性	无	定型活动, 旋转活 动, 致呕吐, 催乳素 分泌, 安定作用	无	催乳素分 泌相关性 极好

发展, 向上或向下调节 (up-or down-regulation) 常以受体密度变化 (B_{max}) 的方式反映出来。例如, 巴金森氏症、去神经支配的超敏现象、精神分裂症以及安定剂长期阻滞纹状体 DA 受体等情况, 均能使 DA-2 亚型受体向上调节。长期服用 DA 受体激动剂治疗巴金森氏症和用 l-dopa 翻转安定剂引起的迟缓性运动障碍等情况, 均使 DA 受体超敏现象转向低敏^[4,5]。此外, 海汀顿舞蹈症也是 DA 受体功能亢进的表现^[6], 儿童的多动症则可能是 DA-3 受体功能不足的缘故^[1]。由此可见, 脑内 DA 受体与人们正常的运动功能以及精神活动有着密切的联系。

1. 巴金森氏症和动物去神经支配的 DA 受体超敏现象 巴金森氏症(PD)是由于黑质致密区 DA 神经元的退变, 超过 80% 以后, 纹状体逐渐出现去神经支配的超敏现象, 有运动不能、肌内僵硬和震颤等表现。这些未经 l-dopa 治疗的患者, 死后取其尾核及壳核, 与 [3H] 氟哌啶醇进行 DA-2 亚型受体结合试验, 证明 PD 的纹状体中 DA-2 亚型受体的数目比正常人增加 50~100%^[6]。但是, 这种患者的脑组织与 [3H] 去水吗啡作 DA-3 亚型受体结合试验时, 受体数目约减少 30%, 这显然是纹状体 DA 末梢变性后, 突触前自身受体减少的缘故。所以, PD 的 DA 受体超敏现象, 不是指突触前自身 DA 受体的减少, 而是指突触后 DA-2 受体数目增加而言。这种增多现象是一种补偿反应, 是突触前神经末梢退变长期诱导的结果, 以期弥补长期缺乏内源性 DA 的兴奋作用^[7]。

PD 患者经 l-dopa 对症治疗, 或用 DA 受体激动剂治疗, 理论上应使 DA-2 亚型受体超敏现象转向低敏, 临床实践证明这一观点是正确的, 这种治疗方案对缓解震颤最有

效，并使纹状体中 DA-2 亚型受体减少。DA 激动剂并有抑制突触前 DA 受体的反馈调控作用，最终导致 DA-3 亚型受体进一步地减少。

PD 患者早期服用 l-dopa 能收到显效，后期使患者出现明显的“开关”现象，并以失效而告终。“开关”现象的实质很复杂，主要原因可能是：PD 患者对小剂量 l-dopa 有耐受现象^[7b]，不易生效，呈现关闭现象；由于突触前 DA-3 受体已进一步减少，失去对 DA 的生物合成和释放的反馈调控机能，使 l-dopa 无节制地转化为 DA，突触后 DA-2 受体的超敏作用易于出现，形成不正常的非随意运动，称之“多动症”，即所谓“开”的表现。长期应用 l-dopa 治疗的药效时程越来越短，“开关”现象也越频繁，以致失效。此后，应改用突触后 DA 受体激动剂，溴隐汀 (bromocriptine) 是当前最有效的第二代药物，它的优点是作用时程长，不易产生“多动症”，“开关”现象少^[7b]，并且具有混合的阻滞剂作用^[8]，可能有助于阻止失敏现象的发生。

2. 精神分裂症和安定剂的迟发性运动障碍 (tardive dyskinesia, TD) I 型的精神分裂患者具有幻觉、幻想等症状，安定剂 (DA 受体阻滞剂) 对它有较好的疗效；在他们的尾核、壳核、伏隔核中，DA-2 亚型受体增加 50~200%^[9,10]，在中脑-皮层和中脑边缘叶两系统的 DA-2 受体的变化还缺乏详细报道。应用安定剂治疗的主要副作用是 TD，这是由于药物使黑质-纹状体系统 DA-2 亚型受体明显增加的缘故，这些新生的 DA 受体对 DA 受体激动剂较敏感，对阻滞剂不敏感^[11]，缓解 TD 的方法是增加安定剂的用量，加以抑制。如果应用部分激动作用的 DA 受体阻滞

剂，可能有助于阻止超敏现象的形成，可惜当前缺乏此种类型药。1-SPD 虽属混合型作用的药物临床疗效尚待验证(详见“七”)。

(二) 脑内 DA 受体图象的设想

DA 受体激动剂已有 11 种化学类型，从中概括出与 DA 受体相互作用的 4 个要点：(1)有主 H 键、辅 H 键(OH, NH)；(2)药物 N 碱基与受体负电荷区相结合。N 碱基与主 H 键的距离为 $5.5 \sim 7.3 \text{ \AA}$ 最有效；(3)N 碱基离开芳香环平面 $0.6 \text{ \AA}$ 最有效；(4)受体负电荷区有 Q 和 P 两种空间位阻，干扰药物与受体相结合，显示出立体专一性 (图1)^[1]。

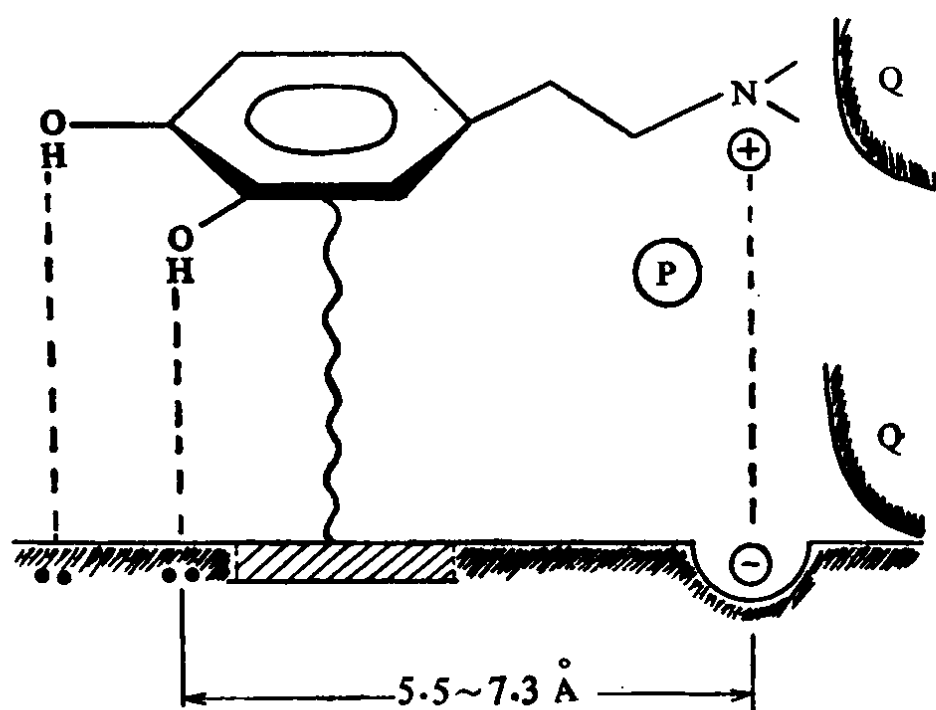


图 1 DA受体的构象示意图

已知 DA 受体阻滞剂有 7 种类型，Olson(1981, 1983) 提出三维模型学说^[12,13]，概括药物与受体相结合的可能图象：(1)N 碱基与主 H 键相联的芳香环距离为 $5 \sim 7 \text{ \AA}$ ；(2)N 碱基与受体残基上酸性氨基酸 (Glu, Asp, Tyr) 相结合；