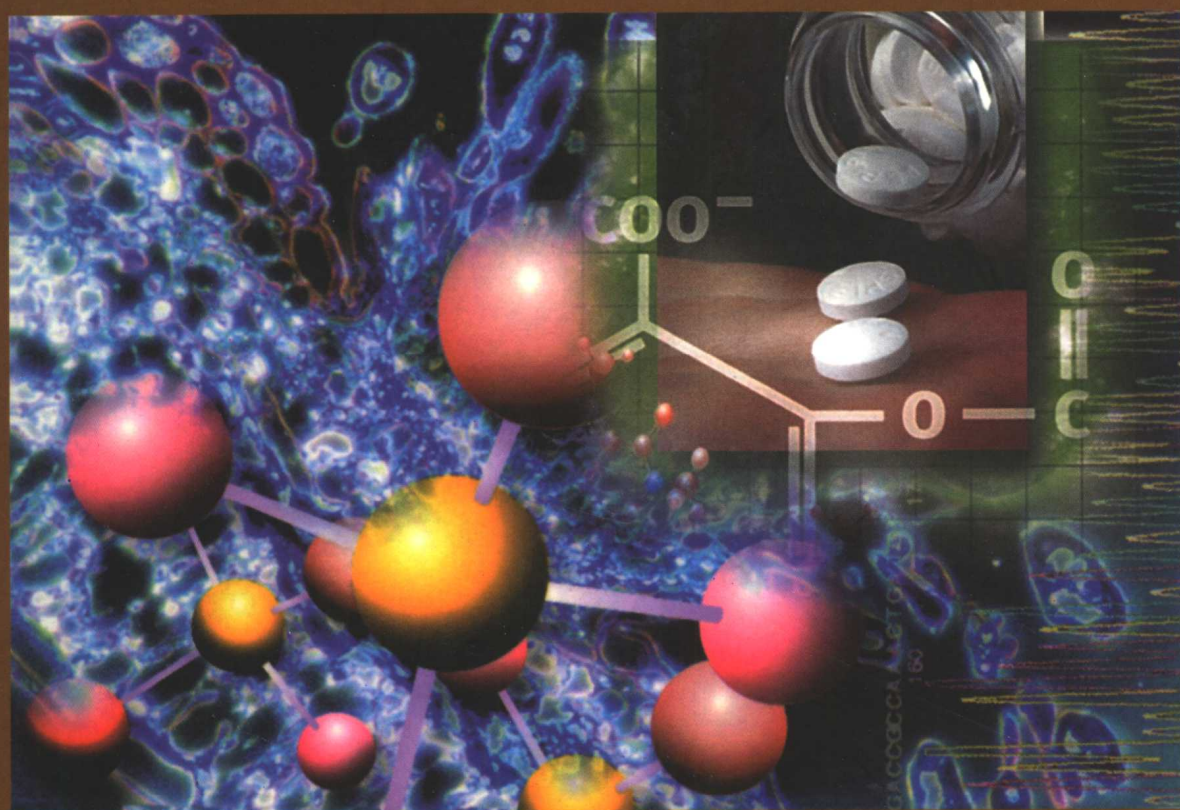


现代生物技术译丛

药理学实验指南

—— 新药发现和药理学评价

Drug Discovery and Evaluation—Pharmacological Assays



〔德〕 H. G. 沃格尔

〔美〕 W. H. 沃格尔 编著

杜冠华 李学军 张永祥 等译

科学出版社

现代生物技术译丛

药理学实验指南——新药发现和药理学评价

Drug Discovery and Evaluation — Pharmacological Assays

〔德〕H. G. 沃格尔 编著
〔美〕W. H. 沃格尔

杜冠华 李学军 张永祥 等译

科学出版社

内 容 简 介

本书是《现代生物技术译丛》的又一部巨著,是一部关于药理学研究方法的内容全面的著作,按照药物的药理作用类别分章,每一章都分别介绍了体外实验法、离体器官实验法和整体动物实验法。对每一具体的实验方法,首先介绍该方法的目的和原理,创建和发展过程,然后是操作步骤、结果评价,并且列出了非常有价值的方法改进的关键内容及广泛的文献资料。本书还包括各国对实验动物饲养和应用的管理法规和指导原则。

本书理论和方法相结合,不仅可以使实际工作人员得到方法学指导,同时还可以加深对实验过程的理解和对理论知识的掌握;而对于非药理学专业人员,阅读本书不仅可以轻松了解有关的药理学知识,还可以了解药物研究的规律和方法,并加深对机体生理、病理及治疗原理的了解。

本书旨在为药理学家和工作在实验药理学领域的有关工作人员提供帮助,同时也可以使读者通过本书认识药理学实验方法的概况。因此,本书不仅适合于从事药理学研究的专业人员用作案头工具书,也可供医药院校的学生、从事药物开发研究以及其他相关的生命科学工作人员参考。

H. Gerhard Vogel, Wolfgang H. Vogel

Drug Discovery and Evaluation — Pharmacological Assays

© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1997

图字 01-1999-1641

图书在版编目(CIP)数据

药理学实验指南——新药发现和药理学评价/[德]H. G. 沃格尔等编著;杜冠华等译. -北京:科学出版社,2001. 2

(现代生物技术译丛)

书名原文:Drug Discovery and Evaluation—Pharmacological Assays

ISBN 7-03-008337-7

I. 药… II. ①沃… ②杜… III. 药理学-实验-方法 IV. R965. 2

中国版本图书馆CIP数据核字(2000)第04268号

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

北京双青印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

2001年2月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2001年2月第一次印刷 印张:64

印数:1—4 000 字数:1 460 000

定价:110.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换<环伟>)

译者名单

主审 张均田 林志彬
主译 杜冠华 李学军 张永祥
翻译人员 (按汉语拼音顺序)

常 青	陈 彧	陈 锴	陈永红	种兆忠	杜冠华	冯卫红
冯 征	宫泽辉	谷翊群	郭 颖	韩 玲	黄 健	黄家学
黄世杰	李良成	李晓雷	李学军	刘德瑜	陆 菁	罗质璞
马俊江	马晓红	聂 伟	蒲小平	齐春会	申竹芳	苏瑞斌
王 峰	王润生	王晓英	王银叶	于和鸣	叶 佳	张永祥
赵万洲	周建政					

中译本序

人们对生物体内的生理过程及其调控的了解越来越深入，实有赖于宏观和微观窥测技术的日新月异。科学上的新理论、新概念、新药物的发现更是紧跟在重大技术革新或突破之后。科学工作者为能顺利地完成任务并赢得重大进展，总是把技术方法的建立和根据研究工作的需要加以改进或创立新的技术摆在首要位置。这就是“工欲善其事，必先利其器”的道理。《药理学实验指南——新药发现和药理学评价》(*Drug Discovery and Evaluation—Pharmacological Assays*)一书是刚问世不久的药理方法学专著。我国年青一代药理学家应国内急需，发扬团结合作精神，众志成城，于近期内翻译成中文，即将付梓。译者都是工作在科研第一线的工作者、博士生、博士后，他们具有广博的知识和丰富的实践经验，译来得心应手。忠实于原著，力求准确无误，对译者来说，这是最基本的要求。文字通顺，读来引人入胜，则是译者娴熟和技巧的体现。

综观全书内容和编排，有以下几个特点：首先是内容广泛，几乎包括了新药筛选、研究、开发所涉及的各种技术方法和模型，这在同类工具书中是少见的；其次，对方法的描述简练，但引用的文献甚多。欲求进一步了解技术细节，有列出的文献可供选择查阅；再是书中所述技术方法始于何年何人及其演变、发展均有交待。了解各方法的创立过程及研究思路，对读者也有莫大启发和借鉴价值。

进入 21 世纪，我国将在不久的未来加入 WTO，意味着我国的经济水平将融入世界经济，各行各业包括医药产业将面临国际间的激烈竞争。为振兴我国医药产业，提高竞争力，当务之急是大力加强药物筛选和迅速提高新药创制能力。《药理学实验指南——新药发现和药理学评价》中译本的出版，有助于提高药理学研究技术水平和为实现中药现代化提供研究手段。最近，国家药品监督管理局新药评审中心组织专家对新药（西药和中药）药理学指导原则进行修改，已把《药理学实验指南——新药发现和药理学评价》一书列为三本重要的参考书之一，足见该书尚未出版，已广获国内药理学家青睐。该书的出版问世，归功于青年药理学家。这是他们满怀信心迎接新世纪、决心为祖国药学事业积极奉献的实际行动。由于该书内容的广泛性、实用性和新颖性，相信定会受到广大读者的喜爱，尤其希望从事药理学和其他有关专业的科学工作者争相拥有，成为重要的案头书籍。

张均田

2000 年春于北京

译者前言

药物是人类与疾病斗争的重要工具,随着社会的进步和科学的发展,对药物的药理学研究越来越受到重视。在药理学研究过程中,采用适当的实验方法,可以正确地观察药物的药理作用、科学地评价药物的疗效、阐明可能的作用机制、发现药物作用特点和预测可能的不良反应。因此,一部内容全面的关于药理学研究方法的著作对于从事药物药理学研究、药物开发以及药物研究相关的工作人员来讲都是十分重要的。

《药理学实验指南——新药发现和药理学评价》虽然是介绍药理学实验方法的工具书,但同时包括了实验方法的目的和原理以及最新的药理学理论。这种理论与实验方法的结合,不仅可以使实际工作人员得到方法学的指导,还可以同时加深对实验过程的理解和对理论知识掌握;而对于非药理专业人员,阅读这本书不仅可以轻松地了解有关的药理学知识,还可以了解药物研究的规律和方法,并加深对机体生理、病理及治疗原理的了解。因此,这本书不仅适合于从事药理学研究的专业人员用作案头工具书,也可供医学院校的学生,从事药物开发研究以及其他相关生命科学工作的人士阅读。

本书的另一特点是在介绍实验方法的同时,特别介绍了该方法的创建和发展过程,这不仅可以使读者了解这些方法不断完善的过程,更重要的是使读者对方法的原理和目的有更深入的理解,给读者提供更多创造和改进的启示。读者可以将一种实验方法,灵活地用于不同条件和不同目的的具体工作之中,真正起到举一反三的效果。

本书对每一具体的实验方法都作了方法学评价和实践经验的介绍。对于实际工作人员,这些评价具有更为重要的实用价值。由此,可以充分认识该方法的优点和不足,掌握实验的关键步骤,确保实验的成功。

本书更为突出的特点是引用了详尽的参考文献,读者可以根据文献目录,对感兴趣的内容查找原文献,以便对实验方法有更进一步的了解。因此,作为介绍实验方法的工具书,全书中没有一幅插图,要保证读者能根据介绍完成实验,不仅要求对操作过程的论述准确,也有赖于详尽文献的帮助。

本书介绍的方法不是全面的,如抗肿瘤实验法就没有列入其中,但书中所介绍的方法却是可靠和成熟的,多数已经成为新药药理学研究的重要方法。本书也是我国新药药理学研究的主要参考书。

当我们读过这本书的原版以后,就被该书的特点所吸引。凭多年的实际工作经验,我们认为这本书在我国药物药理学研究中具有重要的使用价值。为了将这本书介绍给国内同仁,我们在科学出版社的支持下,组织了从事药理学研究的专业人员将该书译成中文,以飨读者。

在翻译过程中,许多药理学界前辈和专家给予了极大的支持和关心,在此表示由衷的感谢,还要感谢肖玉霞老师在稿件整理方面给予的帮助。由于译者水平和经验所限,文中定有不足和错误之处,尚乞读者不吝指正。

译者 谨启

1999年冬于北京

新药发现原理：从靶点到药物

前言

本书旨在为药理学家和工作在实验药理学领域的有关工作人员提供帮助，同时也可以使药理学专业的大学生、药学家以及医学化学家通过本书认识药理学实验方法的概况。这些方法可用于对某一适应症加以实验研究，也可用于分析已经被证明的与适应症具有相关性那些方法。对于工作在特殊药理学领域的研究人员，也会从本书中发现开拓他们研究工作的实验方法。本书仅对某些治疗领域作了讨论，如心血管、呼吸和肾脏疾病，精神、神经、外周神经功能、疼痛和风湿病，代谢性疾病、内分泌疾病，包括胃肠道疾病等。

本书按照药理作用类别分章，如抗焦虑药、抗癫痫药、安定药、抗抑郁药、抗帕金森病药等。在每一章中，分别介绍了体外实验法、离体器官实验法和整体动物实验法。

对每一具体的实验方法，首先介绍该方法的目的和原理，然后是操作步骤，结果评价以及对该方法的改进，并提供了与该方法相关的文献资料。可能的条件下，还加入了基于个人实践经验的方法学注意事项。对有经验的药理学家来说，书中列出的有关方法改进的关键内容以及广泛的文献资料将更有价值。

对该类有关实验方法的著作，曾有这样的评价：

美国 FDA (Food and Drug Administration) 药理部主任 A. J. Lehman 1959 年说过：……药理学家的工作是具有独特性的，这就像多数科学家一样，他们不愿完全重复别人的技术，而是在应用过程中进行各种改造。然而，在评价新药的安全性时，必须遵循基本的原理和技术。

在他的办公室有这样的条幅：

学习药理学仅须三节课，但每节课需要十年时间。

You too can learn pharmacology, in only three lessons: each of them lasting ten years.

药理学家总是借用相关学科方法。例如，在过去借用了解剖学、病理学、外科学、动物学和生理学的方法，电生理学和行为科学的方法在药理学中也得到应用。早期的药物发现过程主要依赖于动物实验、临床观察和偶然的机遇。

近年来，生物化学方法大量应用于药理学研究。许多人类治疗疾病的药物作用可以通过生物化学的方法得到解释，如作用于酶和受体。越来越多的受体亚型的发现，使得单一化合物的活性谱也越来越复杂。目前，分子生物学技术通过表达的方法，应用培养哺乳动物细胞为药理学家提供了人类的受体和离子通道，这种方法避免了明显的种属差异，但自然的多样性和可能的人为的亚型，增加了生理学和病理学相关联的问题。

药理学家所面临的挑战仍然是体外数据和整体作用的相互关联。有一句老话我们不

会忘记：体外实验简单，体内实验确实。培养组织中发现的作用经常不能代表对整体器官的作用。

药理学家，特别是工作在制药工业领域的药理学家，负有的重要任务就是用适当的模型发现治疗人类疾病的药物。药理学模型必须具有关联性，即这些模型要能够表现出所得到的治疗指征。如果从某个药理学模型中证明的药物作用与人类治疗结果相吻合，这个药理学模型可以认为是有关联性的或相关的。

要实现相关或相符，药理学模型就必须符合某些基本的要求：

第一，模型必须对标准化合物有敏感的计量依赖性特征，标准化合物是具有治疗作用的物质。

第二，已知作用化合物在模型中表现的相关效能应该与其临床应用的相关效能相比较。

第三，模型应该有选择性，即已知物质在该模型中的治疗指征要与药物对其他指征的作用有明显的区别。新化合物的阳性数据可以反映对病人的治疗作用。

如果新的方法所适用的指征尚没有已知的药物作对照，就必须要有充足的证据证明该模型与所观察的适应症与病理状态有相关性。

本书中所介绍的方法，就是根据这些标准选择的。而且在介绍实验方法的同时对动物实验的必要性进行了讨论。

必须承认的是只有整体动物才能够反映出人类疾病和生理反应的复杂性。但即使是以志愿人员进行实验，仍然是一种模型，是一种研究对病人治疗作用的高度相关性的模型。各种实验方法的相关程度依下列顺序增加：游离分子模型（如受体和酶）、细胞器、器官、整体清醒动物以及自愿人员。

毫无疑问，动物实验在新药发现和药物作用评价中是必须的。当然，只有在必须时和认真设计以后才能进行。

在本书的最后一章，列出了各国对实验动物饲养和应用的管理法规，而且列出了实验室麻醉、血样采集、处死动物的指导原则。在进行动物实验中，必须严格遵守这些原则。按照这些原则设计实验，可以最大限度地减轻动物的疼痛和痛苦。本书中所描述的方法体现了对动物的爱护，全部过程都很好地体现出人道心愿。

在此，我们要对那些对本书给予帮助的同事们表示诚挚的感谢，他们的名字将出现在本书的后面。

H. G. 沃格尔

W. H. 沃格尔

于 1996 年秋

编者简介

H. G. 沃格尔 (H. Gerhard Vogel) 于德国 Erlangen 大学获得药师执照, 在 Tübingen 大学获得医生执照和医学博士学位。此后在 Tübingen 大学药理和毒理研究所工作, 并在市区医院作内科医生。后来他进入 Hoechst AG 制药公司, 开始从事一般药理学工作, 随之成为内分泌学部负责人, 药理部负责人, 最后成为 Hoechst AG 公司临床前评价和开发部主任。在这些位置上, 他与许多国家的实验室合作工作, 特别是美国、英国、法国、日本、印度和中国的实验室。1967 年, 他在 Marburg 的 Philipps 大学完成了药理学和毒理学的专业资格研究后, 被提名为 Marburg 大学和德国法兰克福 Johann Wolfgang Goethe 大学的名誉教授, 在这两所大学, 为医学、牙科学和人类生物学的学生讲课。他发表了许多论文, 有 100 多篇是关于连接组织的生物力学和生物化学。多种职务使他能够对发现和评价药物的药理学方法有全面的了解, 使他具有足够的专业知识与费城 Jefferson 医学院的 W. H. Vogel 以及来自工业和科学领域的许多同事完成本书的编写。

W. H. 沃格尔 (Wolfgang H. Vogel) 于德国的 Stuttgart 技术研究所获得有机化学专业的博士学位后, 在美国 Syracuse 和 Chicago 的医学院药理系作博士后, 并决定从事药理学和毒理学研究。他在生化药理学领域为美国 NIH 工作了两年。1967 年, 进入费城 Thomas Jefferson 大学 Jefferson 医学院药理系, 并由副教授直接提升为系主任。由于他致力于精神病学研究而获得了精神病学和人类行为学教授职称。1994 年, 成为德国 Marburg 大学毒理研究所的所长, 并给医学生、研究生、住院医生和内科医生讲课, 他发表的文章广泛涉及应激以及行为和成瘾的生物化学基础和遗传学基础等领域。他的专业知识背景与 H. G. Vogel 广泛的产业经验相结合, 保证了本书的完成。

目 录

中译本序

译者前言

前言

编者简介

A 章 心血管活性	1
A. 1 心血管活性测定	1
A. 1. 1 体外方法	1
A. 1. 1. 1 α_1 -肾上腺素受体结合	1
A. 1. 1. 2 α_2 -肾上腺素受体结合	4
A. 1. 1. 3 咪唑啉受体结合	7
A. 1. 1. 4 β -肾上腺素受体结合	10
A. 1. 1. 5 β_1 -肾上腺素受体结合	12
A. 1. 1. 6 β_2 -肾上腺素受体结合	14
A. 1. 1. 7 腺苷 A_1 受体结合	16
A. 1. 1. 8 腺苷 A_2 受体结合	18
A. 1. 1. 9 人红细胞摄取腺苷的抑制作用	20
A. 1. 1. 10 体外血管紧张素转换酶的抑制作用	21
A. 1. 1. 11 血管紧张素 II 受体结合	23
A. 1. 1. 12 用人肾脏肾素和合成底物测定抑制肾素的活性	25
A. 1. 1. 13 血小板活化因子 (PAF) 结合实验	27
A. 1. 1. 14 内皮素受体拮抗作用	28
A. 1. 1. 15 培养内皮细胞 NO 的形成	31
A. 1. 1. 16 Na^+ / H^+ 交换的抑制作用	34
A. 1. 1. 16. 1 血小板 Na^+ / H^+ 交换的抑制	34
A. 1. 1. 16. 2 胆固醇活化的兔红细胞 Na^+ / H^+ 交换抑制作用	35
A. 1. 1. 16. 3 培养心肌细胞的钠内流测定	35
A. 1. 1. 16. 4 培养动脉内皮细胞 Na^+ / H^+ 交换的抑制作用	36
A. 1. 1. 17 对磷酸二酯酶的抑制作用	37
A. 1. 1. 18 心脏细胞膜腺苷酸环化酶的激活	39
A. 1. 1. 19 离体心肌细胞的膜片钳技术	41
A. 1. 2 离体器官的研究	43
A. 1. 2. 1 离体血管平滑肌 α -抗交感活性测定	43
A. 1. 2. 2 离体豚鼠精囊腺 α -抗交感神经的活性测定	44

A. 1. 2. 3	离体大鼠输精管 α -抗交感活性测定	45
A. 1. 2. 4	离体大鼠脾脏 α -抗交感活性测定	46
A. 1. 2. 5	离体豚鼠心房 β_1 -抗交感神经活性测定	47
A. 1. 2. 6	离体气管链 β_2 -抗交感神经活性测定	48
A. 1. 2. 7	离体豚鼠回肠测定血管紧张素转化酶抑制作用	50
A. 1. 2. 8	各种药物包括钾离子通道开放剂的血管舒张活性测定	51
A. 1. 2. 9	离体有或无内皮的动脉实验	54
A. 1. 2. 10	内皮衍生松弛因子 EDRF 释放的生物测定	56
A. 1. 2. 11	离体豚鼠输尿管 K^+ 离子通道测定	57
A. 1. 3	体内心血管分析	58
A. 1. 3. 1	麻醉大鼠血液动力学检测	58
A. 1. 3. 2	毁脊髓大鼠的血压	60
A. 1. 3. 3	抗高血压药对神经节阻断, 血管紧张素 II 维持大鼠的血管扩张活性测定	61
A. 1. 3. 4	清醒高血压大鼠模型的血压 (尾套管法)	63
A. 1. 3. 5	清醒大鼠插管直接测量血压	64
A. 1. 3. 6	用麻醉狗进行心血管药物实验	66
A. 1. 3. 7	麻醉狗的血流动力学测定	67
A. 1. 3. 8	清醒狗的血流动力学测定	70
A. 1. 3. 9	麻醉猴的血流动力学研究	72
A. 1. 3. 10	用微球技术测定心输出量和局部血流	73
A. 1. 3. 11	颈动脉瘘技术	74
A. 1. 3. 12	用麻醉狗测定心脏容积	75
A. 1. 3. 13	用遥感监测技术测定大鼠心血管系统参数	77
A. 1. 3. 14	脑室内给药对心血管系统的影响	79
A. 1. 3. 15	对体位性低血压的影响	80
A. 1. 3. 16	内毒素引起的休克	81
A. 1. 3. 17	出血性休克	83
A. 1. 3. 18	止血带引起的休克	84
A. 1. 3. 19	小鼠虹膜上分布的肾上腺素能 α -和 β -受体	85
A. 1. 3. 20	大鼠肾上腺素能 β_1 -和 β_2 -受体的活性	87
A. 1. 3. 21	狗肾上腺素能 β_1 -和 β_2 -受体活性	89
A. 1. 3. 22	应用利水平预处理的狗研究 β -受体阻断剂的内在拟交感活性	91
A. 1. 3. 23	猫瞬膜制备 (神经节阻断作用)	92
A. 1. 3. 24	药物拮抗血管紧张素 II 的作用	93
A. 1. 3. 25	应用整体大鼠研究血管紧张素转化酶抑制剂的作用	95
A. 1. 3. 26	用狗评价肾素抑制剂	97
A. 1. 3. 27	用猴评价肾素抑制剂	99
A. 2	诱导产生实验性高血压的方法	101
A. 2. 0. 1	大鼠急性肾性高血压	101

A. 2. 0. 2 大鼠慢性肾性高血压	102
A. 2. 0. 3 狗慢性肾性高血压	102
A. 2. 0. 4 狗神经性高血压	103
A. 2. 0. 5 DOCA-盐诱发大鼠高血压	104
A. 2. 0. 6 大鼠遗传性高血压	105
A. 3 冠脉药物	108
A. 3. 1 离体器官	108
A. 3. 1. 1 LANGENDORFF 离体心脏	108
A. 3. 1. 2 大鼠离体工作心脏的冠状动脉结扎	113
A. 3. 1. 3 牛冠状动脉的松弛作用	114
A. 3. 2 体内方法	115
A. 3. 2. 1 异丙肾上腺素诱导大鼠心肌坏死	115
A. 3. 2. 2 麻醉犬的冠状动脉闭塞法	116
A. 3. 2. 3 微球注射诱导狗的急性缺血	119
A. 3. 2. 4 狗或猪的冠脉血栓形成	121
A. 3. 2. 5 对心肌预处理的影响	125
A. 3. 3 间接体内方法	127
A. 3. 3. 1 冠状血管床的塑料铸形	127
A. 4 钙摄取抑制活性	128
A. 4. 0. 1 概论	128
A. 4. 1 体外方法	130
A. 4. 1. 1 ^3H -尼群地平体外结合	130
A. 4. 2 离体器官	133
A. 4. 2. 1 钙拮抗剂对离体豚鼠乳头肌动作电位的影响	133
A. 4. 2. 2 钙拮抗剂对离体豚鼠心房的影响	134
A. 4. 2. 3 钙拮抗剂对离体兔主动脉的影响	135
A. 4. 2. 4 钙拮抗剂对离体豚鼠肺动脉的影响	136
A. 4. 3 体内方法	137
A. 4. 3. 1 钙阻滞剂对毁脊髓大鼠的影响	137
A. 5 抗心律失常活性	138
A. 5. 0. 1 概论	138
A. 5. 0. 2 乌头碱拮抗作用的大鼠实验	141
A. 5. 0. 3 地高辛致麻醉豚鼠室性心律失常	143
A. 5. 0. 4 毒毛花苷诱发的心律失常	143
A. 5. 0. 5 心室纤颤的电刺激阈	145
A. 5. 0. 6 大鼠冠状动脉结扎、再灌性心律失常和梗死面积	146
A. 5. 0. 7 狗冠脉梗阻和再灌注诱发的室性心律失常	148
A. 5. 0. 8 离体豚鼠右心室乳头肌抗心律失常特征	152
A. 5. 0. 9 离体豚鼠左心室乳头肌的动作电位和不应期	154

A. 6 引起心肌肥厚和心功能不全的方法	156
A. 6. 0. 1 大鼠主动脉结扎	156
A. 6. 0. 2 豚鼠心功能不全	157
A. 6. 0. 3 叙利亚仓鼠的心肌病模型	158
A. 7 正性肌力作用(强心苷)	160
A. 7. 0. 1 概述	160
A. 7. 1 体外试验	162
A. 7. 1. 1 毒毛花苷(Ouabain, Oua) 结合实验	162
A. 7. 1. 2 对 Na^+/K^+ ATPase 的影响	163
A. 7. 2 离体组织器官试验	165
A. 7. 2. 1 离体猫乳头肌	165
A. 7. 2. 2 离体心肌病仓鼠心肌	166
A. 7. 2. 3 离体豚鼠心肌的钾丢失	167
A. 7. 3 体内试验	167
A. 7. 3. 1 对猫的心脏毒性(Hatcher's method)	167
A. 7. 3. 2 强心苷的消除速率和肠道吸收速率	168
A. 8 影响血液供应和动静脉张力的药物	169
A. 8. 1 休克和多发性脑功能损伤模型	169
A. 8. 1. 1 蒙古沙土鼠颈动脉阻断的脑缺血模型	169
A. 8. 1. 2 大鼠前脑缺血	172
A. 8. 1. 3 大鼠耐缺氧实验	173
A. 8. 1. 4 大鼠大脑中动脉阻断	174
A. 8. 1. 5 光化学法引起的大鼠局灶性脑缺血模型	176
A. 8. 1. 6 大鼠脑缺血后微透析和神经保护实验	177
A. 8. 1. 7 海马脑片的低氧/低糖实验	178
A. 8. 1. 8 大鼠局部脑血流和葡萄糖利用的测定	179
A. 8. 1. 9 麻醉狒狒脑血管阻力测定	181
A. 8. 1. 10 猫脑血流测定(流量计法)	183
A. 8. 1. 11 药物对大鼠脑血流和缺血骨骼肌的作用	184
A. 8. 2 外周血液供应	185
A. 8. 2. 1 大鼠后肢灌流结合交感神经刺激	185
A. 8. 2. 2 对大鼠外周血流的影响	186
A. 8. 2. 3 对麻醉狗外周血流的影响	188
A. 8. 2. 4 局部氧分压测定外周血液供应	189
A. 8. 2. 5 药物对大鼠肠系膜血流的影响	190
A. 8. 2. 6 对肺血流的影响	191
A. 8. 2. 7 药物对缺血肌肉收缩力的影响	192
A. 8. 2. 8 药物对灌流兔耳的影响(Pissemski 法)	194
A. 8. 2. 9 对狗原位静脉张力的影响	195

B 章 血液成分的活性	196
B. 1 体外试验	196
B. 1. 0. 1 富含血小板的血浆中血小板的凝集和解凝 (BORN 法)	196
B. 1. 0. 2 凝胶过滤后血小板的凝集	198
B. 1. 0. 3 全血中血小板的凝集	200
B. 1. 0. 4 纤维蛋白受体结合试验	202
B. 1. 0. 5 血栓弹性描记仪	204
B. 1. 0. 6 PAF 的拮抗作用	205
B. 1. 0. 7 红细胞的流动性	205
B. 1. 0. 8 红细胞的滤过能力	207
B. 1. 0. 9 红细胞凝集	208
B. 1. 0. 10 血浆黏度测定	209
B. 2 体内试验或体内给药体外试验	210
B. 2. 0. 1 体内血小板的可逆凝集	210
B. 2. 0. 2 对实验性血小板减少症和白细胞减少症的抑制作用	211
B. 2. 0. 3 胶原诱导的血小板减少症的抑制	212
B. 2. 0. 4 激光诱导的血栓形成	213
B. 2. 0. 5 腔静脉血栓形成或血栓溶解	215
B. 2. 0. 6 动脉和静脉内血栓的抑制	216
B. 2. 0. 7 动脉出血时间	218
B. 2. 0. 8 血液凝集试验	219
B. 2. 0. 9 优球蛋白溶解时间	220
C 章 肾脏活性	222
C. 1 利尿药和促尿盐排泄活性	222
C. 1. 1 体外方法	222
C. 1. 1. 1 碳酸酐酶的体外抑制作用	222
C. 1. 1. 2 肾细胞的膜片钳技术	223
C. 1. 1. 3 离体肾小管的灌注	225
C. 1. 1. 4 离体肾灌注	228
C. 1. 2 体内方法	228
C. 1. 2. 1 利尿剂对大鼠的作用 (Lipschitz 检验)	228
C. 1. 2. 2 促尿盐排泄剂对大鼠的作用	230
C. 1. 2. 3 利尿剂和促尿盐排泄药对狗的作用	231
C. 1. 2. 4 清除方法	232
C. 1. 2. 5 大鼠微穿刺技术	233
C. 1. 2. 6 停流技术	234
C. 1. 2. 7 大鼠慢性肾衰	234
C. 2 促尿酸排泄和降低血尿酸药的活性	235
C. 2. 1 体外方法	235

C. 2. 1. 1 体外抑制黄嘌呤氧化酶指示降低血尿酸的活性	235
C. 2. 2 体内方法	236
C. 2. 2. 1 对小鼠的利尿和促尿酸排泄活性	236
C. 2. 2. 2 allantoxanamide 处理大鼠血尿酸活性降低	237
C. 2. 2. 3 对 potassium oxonate 处理的大鼠降低血尿酸和促尿酸排泄活性	238
C. 2. 2. 4 大鼠的酚红排泄	238
C. 2. 2. 5 对达尔马提亚狗 (Dalmatian) 的促尿酸排泄活性	239
C. 2. 2. 6 对宿务 (Cebus) 猴的促尿酸排泄活性	240
D 章 呼吸系统的活性	241
D. 1 体外实验	241
D. 1. 0. 1 组织胺 (H_1) 受体结合	241
D. 2 对气流的作用	242
D. 2. 1 离体器官试验	242
D. 2. 1. 1 对离体豚鼠肺组织条的解痉活性	242
D. 2. 1. 2 对离体豚鼠气管的解痉活性	243
D. 2. 1. 3 离体肺灌注	244
D. 2. 2 体内实验	245
D. 2. 2. 1 对麻醉豚鼠的支气管解痉活性 (Konzett-Rössler 法)	245
D. 2. 2. 2 花生四烯酸或血小板活化因子 (PAF) 对呼吸功能的影响	247
D. 2. 2. 3 支气管高反应性	248
D. 2. 2. 4 组织胺诱导麻醉豚鼠支气管收缩后身体体积描记法和呼吸参数	250
D. 2. 2. 5 麻醉豚鼠的呼吸速度描记法	252
D. 2. 2. 6 气道微血管渗漏	254
D. 3 镇咳活性	255
D. 3. 0. 1 豚鼠刺激性吸入后的镇咳活性	255
D. 3. 0. 2 麻醉猫的镇咳效应	257
D. 4 对气管和支气管黏液分泌与转运的影响	259
D. 4. 0. 1 黏液分泌的离体研究	259
D. 4. 0. 2 黏液分泌的急性研究	260
D. 4. 0. 3 慢性插管下黏液分泌的研究	261
D. 4. 0. 4 纤毛活性	263
D. 4. 0. 5 纤毛转运的研究	265
E 章 精神药物和神经药物的评价	267
E. 1 对动物行为和肌肉协调的影响	267
E. 1. 1 自主行为活动	267
E. 1. 1. 1 总论	267
E. 1. 1. 2 观测性实验评价方法	267
E. 1. 2 镇静剂和兴奋剂对运动功能的影响	269
E. 1. 2. 1 总论	269

E. 1. 2. 2	间断性行为实验观察方法	269
E. 1. 2. 3	开阔法实验	271
E. 1. 2. 4	孔板实验	273
E. 1. 2. 5	联合开阔法实验	274
E. 1. 2. 6	遥测分析大鼠大脑 EEG	275
E. 1. 3	肌肉协调能力实验	276
E. 1. 3. 1	倾斜平板实验	276
E. 1. 3. 2	烟囱实验	277
E. 1. 3. 3	握力实验	277
E. 1. 3. 4	转杆实验	279
E. 2	抗焦虑剂的活性评价	280
E. 2. 0. 1	总论	280
E. 2. 1	体外实验	281
E. 2. 1. 1	体外 GABA 能化合物的分析: $[^3\text{H}]$ -GABA 受体结合实验	281
E. 2. 1. 2	GABA _A 受体结合实验	283
E. 2. 1. 3	GABA _B 受体结合实验	286
E. 2. 1. 4	苯二氮草受体: $[^3\text{H}]$ -氟硝西洋结合实验	289
E. 2. 1. 5	5-羟色胺 _{1A} 受体 (5HT _{1A}) 结合实验: $[^3\text{H}]$ -8-羟-2-(双-n-丙胺)-四氯化萘 ($[^3\text{H}]$ -DPAT) 结合实验	290
E. 2. 1. 6	大脑 5-HT _{1B} 型受体: 放射性标记配体 $[^3\text{H}]$ 5-羟甲氧色胺受体结合实验	294
E. 2. 1. 7	大鼠内嗅皮层神经膜 5-HT ₃ 受体结合实验: $[^3\text{H}]$ GR 65630 与 5-HT ₃ 受体的结合	296
E. 2. 1. 8	中枢组织胺 H ₃ 受体的结合实验	298
E. 2. 2	抗惊厥试验	299
E. 2. 2. 1	戊四唑诱发的惊厥	299
E. 2. 2. 2	士的宁诱发的惊厥	300
E. 2. 2. 3	印防己毒素诱发的惊厥	301
E. 2. 2. 4	异烟肼诱发的惊厥	302
E. 2. 2. 5	育亨宾诱发的惊厥	303
E. 2. 3	抗攻击行为	304
E. 2. 3. 1	足部电击诱发的攻击行为	304
E. 2. 3. 2	隔离动物诱发的攻击行为	305
E. 2. 4	对动物行为的影响	306
E. 2. 4. 1	小鼠抗焦虑实验	306
E. 2. 4. 2	小鼠期待焦虑实验	307
E. 2. 4. 3	大鼠群居接触行为	308
E. 2. 4. 4	高架十字迷宫实验	309
E. 2. 4. 5	水迷宫实验	310
E. 2. 4. 6	爬梯实验	311

E. 2. 4. 7 大鼠咬木塞实验	312
E. 2. 4. 8 大鼠幼仔嘶叫实验	313
E. 2. 4. 9 大鼠明暗箱法	314
E. 2. 4. 10 程序诱导的大鼠烦渴行为	315
E. 2. 4. 11 小鼠四板实验	316
E. 2. 4. 12 足部电击所致大鼠木僵行为	317
E. 2. 4. 13 大鼠听觉惊跳实验	317
E. 2. 4. 14 非条件性冲突实验	319
E. 2. 5 条件性行为反应	320
E. 2. 5. 1 Sidman 回避实验	320
E. 2. 5. 2 Geller 冲突实验	321
E. 2. 5. 3 大鼠条件性防御掩埋反应	323
E. 2. 6 内分泌系统的效应	324
E. 2. 6. 1 应激期间和应激后血浆儿茶酚胺水平测定	324
E. 3 抗癫痫药	326
E. 3. 0. 1 总论	326
E. 3. 1 体外实验方法	327
E. 3. 1. 1 ^3H -GABA 受体结合实验	327
E. 3. 1. 2 GABA _A 受体结合实验	327
E. 3. 1. 3 GABA _B 受体结合实验	327
E. 3. 1. 4 GABA 摄取和释放	327
E. 3. 1. 5 谷氨酸受体: [^3H] CPP 结合实验	328
E. 3. 1. 6 NMDA 受体复合物: [^3H] TCP 结合实验	332
E. 3. 1. 7 [^{35}S] -TBPS 与大鼠皮层匀浆及切片结合实验	336
E. 3. 1. 8 [^3H] 甘氨酸与大鼠大脑皮层结合实验	339
E. 3. 1. 9 [^3H] 土的宁敏感的甘氨酸受体	342
E. 3. 1. 10 体外海马切片	343
E. 3. 2 体内实验方法	344
E. 3. 2. 1 小鼠电休克	344
E. 3. 2. 2 小鼠戊四唑惊厥法	345
E. 3. 2. 3 小鼠土的宁惊厥法	345
E. 3. 2. 4 小鼠印防己毒素惊厥法	345
E. 3. 2. 5 小鼠异烟肼惊厥法	346
E. 3. 2. 6 大鼠 bicuculline 实验	346
E. 3. 2. 7 小鼠 4-AP 惊厥发作法	347
E. 3. 2. 8 局部损伤诱导的癫痫	348
E. 3. 2. 9 点燃诱发大鼠惊厥模型	350
E. 3. 2. 10 遗传性癫痫动物模型	351