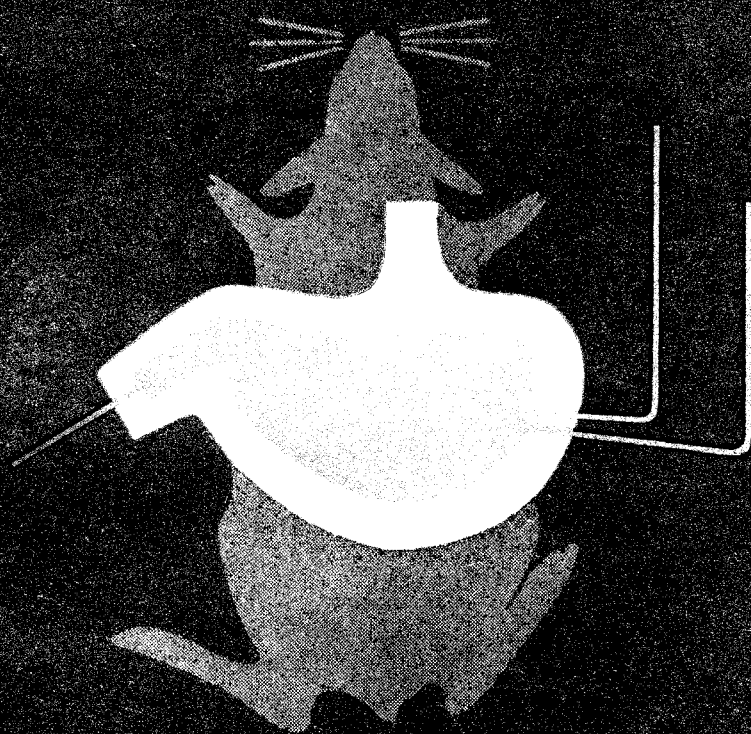


药理实验法

〔日〕高木敬次郎 主编



化学工业出版社

内 容 提 要

本书选译自日本高木敬次郎主编的《药理试验法》(《药效的评价》第(1)卷)一书,共二十二章。第一、二章为总论部分,其余各章详细介绍作用于心血管系统、呼吸系统、消化系统、部分神经系统的药物,以及抗肿瘤药和抗病毒药等的药理实验方法,有的还作了不同方法的评价。书中对有关生理、病理和药理等基础理论也相应作了简明的阐述。在介绍具体实验操作时,书中还配以不少插图和实验资料,各章引用的参考文献都较丰富。

本书内容具体实用,除可供药理学工作者参考外,也可供药物研究人员和医药卫生院校的师生参考。

編集代表 津田恭介 野上寿

高木敬次郎主編

医薬品開発基礎講座

薬效の評価(1)

薬理試験法

地人書館 東京・新宿(昭和46年8月)

药理实验法

李长格 张小明 邓宏中 等译

张宝恒 审校

*

化学工业出版社出版

(北京和平里七区十六号楼)

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

*

开本850×1168¹/₃₂印张25字数665千字印数1—5,150

1981年12月北京第1版1981年12月北京第1次印刷

统一书号15063·3266定价3.05元

译 者 的 话

日文《医药品开发基础讲座》是一套药学方面的专业性丛书，由津田恭介和野上寿等編集。该《讲座》之V，系高木敬次郎主编的《药效的评价》第（1）卷《药理试验法》，分上、中、下三册出版，较详尽地介绍了各类药物的动物药理实验方法，及其有关的生理学和病理学知识；对药理学的基础理论也作了相应的阐述。书中附有不少图表，还引述了大量参考文献，内容较具体实用。

本书系从日文《药理试验法》中选译了总论部分，作用于心脏血管系统、呼吸系统、消化系统、部分神经系统的药物，以及抗肿瘤药和抗病毒药等实验方法及其有关内容，共二十二章。翻译时，对原书各章的编排顺序作了适当调整。

本书主要由湖南医工所李长格、张小明、邓宏中三人分别译出，其中第十八章由北京医学院陶成同志翻译，库宝善等同志校阅。部分译稿经湖南医学院姜廷良同志、天津医工所芦蕙兰同志、北京中医研究院富杭育同志等校阅（作者和译校者列名于各章之末）。全稿最后由北京医学院陆宝恒同志审校。

由于我们的日文和专业知识有限，译稿虽经多次审校，恐仍会存在不少缺点和错误，请读者批评指正。

目 录

第一章 研制新药的药理实验	1
1.1 药理实验方法与药效的评价	1
1.2 筛选实验	1
1.3 药理实验方法	6
第二章 药理实验中的种属差异、系别差异及性别差异	16
2.1 种属差异	17
2.2 系别差异	29
2.3 性别差异	32
第三章 作用于血管的药物	47
3.1 血管系统的机能和构造	47
3.2 作用于末梢血管的药物的药理机制	65
3.3 末梢血管的循环动态的测定法	70
第四章 使血压变化的药物	93
4.1 血压	93
4.2 血压异常	103
4.3 实验性高血压病	104
4.4 升压药物	108
4.5 降压药物	110
4.6 抗高血压药物	112
4.7 血压测定法	115
4.8 升压作用实验法	122
4.9 降压作用实验法	123
4.10 抗高血压作用实验法	124
4.11 形成实验性高血压病的方法	130
4.12 药物作用点的确定	134
第五章 抗动脉硬化药	137
5.1 血清脂质值和动脉粥样硬化的关系	137
5.2 治疗药物的筛选	143

第六章 抗心律失常药	155
6.1 抗心律失常药的引言	155
6.2 抗心律失常药的分类	156
6.3 抗心律失常药的特性	156
6.4 典型的抗心律失常药的作用和作用机制	158
6.5 抗心律失常药的检定方法	161
6.6 心律失常常用的术语和临床效果的关系	171
6.7 研究方法和临床效果的关系	172
第七章 作用于心脏的药物	183
7.1 心脏血流动力学基础 (VR-RAP-CO平衡曲线)	183
7.2 离体心脏标本	186
7.3 狗心肺标本	198
7.4 整体动物	202
7.5 强心甙体	204
第八章 作用于冠状血管的药物	212
8.1 血液量的测定	213
8.2 冠脉血流的调节因素	226
8.3 冠状循环的药理	235
8.4 实验性冠脉功能不全	247
第九章 药物和心电图	258
9.1 心电图所能反映的变化	258
9.2 动物的心电图	259
9.3 狗的心电图	263
第十章 抗病毒药的研究	273
10.1 抗病毒药的定义	275
10.2 抗病毒物质的多样性	275
10.3 病毒增殖的速度	280
10.4 抗病毒物质的研究方法	281
10.5 临床所用的各种抗病毒药	290
10.6 干扰素	304
第十一章 抗癌药	309
11.1 抗癌效果检定总论	309
11.2 各论	313

11.3	抗癌药筛选和肿瘤细胞的耐药性	329
11.4	抗肿瘤转移筛选方法	330
11.5	关于筛选实验结果评价的一般问题	332
第十二章	镇咳药	337
12.1	咳嗽的病理生理	338
12.2	药效检定法(总论)	342
12.3	药效检定法(各论)	352
12.4	探索作用点的方法	376
第十三章	作用于呼吸道的药物	388
13.1	作用于呼吸道平滑肌的药物	388
13.2	影响呼吸道分泌的药物	408
13.3	影响纤毛运动的药物	417
第十四章	影响呼吸的药物	426
14.1	呼吸的生理	428
14.2	呼吸调节的机制	434
14.3	呼吸的药理	469
14.4	药物对呼吸作用的实验药理学分析	487
14.5	解析药物作用部位的注意事项	509
第十五章	作用于消化器官运动的药物	526
15.1	绪言	526
15.2	消化器官运动的生理	527
15.3	影响消化器官运动的药物	540
15.4	消化器官运动的研究法和药物作用的评价	540
第十六章	利胆剂	581
16.1	胆汁排泄途径的解剖学构造	581
16.2	胆汁的分泌	582
16.3	胆汁对机体的意义	585
16.4	利胆剂的分类	586
16.5	催胆剂	586
16.6	具有其它作用而又有利胆作用的药物	597
16.7	排胆剂	597
16.8	抗生素类和催胆剂	598
16.9	催胆剂的其它作用	599

16.10	关于评价利胆效果应注意的事项	599
16.11	药效实验的具体操作	600
16.12	使用利胆剂的注意事项	605
第十七章	治疗消化性溃疡病的药物	616
17.1	消化性溃疡病的成因	616
17.2	治疗消化性溃疡病药物的药效实验	628
第十八章	影响肝脏损害的药物	658
18.1	动物实验的探讨	659
18.2	在人身上的研究	661
18.3	双盲试验法	664
18.4	症状特征	664
18.5	分层	665
18.6	尺度化	665
18.7	检定法	666
第十九章	强力镇痛药	670
19.1	疼痛的病理生理	670
19.2	镇痛药的种类	674
19.3	镇痛药的效力实验方法	676
19.4	吗啡拮抗药实验法	692
19.5	作用部位的分析	692
第二十章	拟肾上腺素药及抗肾上腺素药	699
20.1	肾上腺素能受体	700
20.2	去甲肾上腺素和肾上腺素的生物合成	702
20.3	交感神经末梢对儿茶酚胺的摄取	705
20.4	用于评价 α -兴奋剂和 α -阻断剂的标本	712
20.5	用于评价 β -兴奋剂和 β -阻断剂的标本	715
20.6	肾上腺素能神经元阻断剂的筛选	719
20.7	影响儿茶酚胺生物合成药物的研究	719
20.8	去神经标本	721
第二十一章	拟胆碱药及抗胆碱药	
	乙酰胆碱及其拮抗药	728
21.1	副交感神经及交感神经	728
21.2	与副交感神经有关的药物	731

21.3	刺激副交感神经引起的松弛反应	732
21.4	作用于胆碱受体 (M-胆碱受体) 的药物——乙酰胆碱及其拮抗药	733
21.5	药理活性的表示方法	738
21.6	同系化合物的药理作用	740
21.7	关于胆碱受体机构	742
21.8	副交感神经刺激的实验	745
21.9	用Magnus法的实验 (PD_2 , PA_2 , PD_2' 的求法)	759
21.10	药物对瞳孔的作用	773

第二十二章 神经节兴奋药及其拮抗药

	(菸碱及其拮抗药)	777
22.1	神经节概述	777
22.2	神经节标本的特性	779
22.3	猫的瞬膜收缩运动的描记	779
22.4	神经节动作电位的记录	782
22.5	神经节自发放电的记录	783
22.6	向颈上交感神经节注射药物的动脉注射法	785
22.7	乙酰胆碱	786
22.8	菸碱和菸碱样作用药物	787
22.9	毒蕈碱和毒蕈碱样作用药	788
22.10	5-羟色胺	788
22.11	组织胺	789
22.12	血管紧张素和缓激肽	789
22.13	神经节阻断药	789

第一章 研制新药的药理实验

1.1 药理实验方法与药效的评价

药效的评价应该在从生物实验到临床试验的所有阶段进行。当然，药物是否有效最终是由临床试验决定的，但临床试验往往很难正确地进行比较和提高试验的准确性。例如，在采用双盲法等少数手段的时候，由于药物的复杂性，设计几个剂量往往不能阐明其剂量-作用关系。并且，作用的大小很难用数量来表示，所以不得不用有效率来表示，而有效率是计数的反应，这与动物实验所使用的量的反应相比，精确度要小得多。因此，在动物实验阶段进行精确的评价是不可缺少的手段。

所谓药理实验法是采用药效学研究的实验方法，像镇痛药、利尿药等具有药效学性质的药物当然可以采用药理实验法，而且在生化药物中，除用于补充生理必要量的机体成分的补充疗法的药物外，其它生化药物也可以采用药理实验法。譬如，维生素B₁的大量疗法、肾上腺皮质激素的抗炎症和抗变态反应作用都有药效学上的效果，所以在动物实验中也应当表现出某些药效学效果。抗糖尿病药、抗凝血药、抗动脉硬化药等虽是影响生化过程的药物，但药理实验法也适用于它们。因此，几乎所有药物都必须通过药理实验检查其有效性。

与研制药物的各个阶段相对应，药理实验分为筛选实验和临床前试验。虽然两者在实验方法上及设计上确实有所不同，但是从处理药理作用这个意义上看，是有其共同点的，所以在本章中总括起来讨论。文献〔1~6〕是有关药理实验的参考书。

1.2 筛 选 实 验

所谓筛选实验，一般是指按特定目的设计筛选计划，选出有

效而毒性又小的药物的实验方法。对于筛选一种药效必须采用的药理实验法一般不止一种。譬如，镇痛作用的实验法就有压痛法^[7]、热板法^[8]、齿髓电刺激法^[9]、醋酸或苯醌扭体法^[10]、Randall-Sellito法^[11]等。前三种方法主要用于筛选强效镇痛药或类似的药物；后二种方法则是用于筛选有抗炎症作用的镇痛药。所以最好各选其中一种方法组合起来进行筛选。抗炎症药物的筛选^[12]，有各种致炎药物浮肿法、紫外线红斑法、肉芽肿法、佐剂(adjutant)关节炎法等。对于消化性溃疡治疗药^[13]，有Shay的大白鼠幽门结扎溃疡、应激溃疡、各种药物溃疡、Mann-Williamson溃疡的预防实验，应激溃疡^[14]或醋酸溃疡^[15]的治疗实验。但是，没有必要把所有这些方法都用于初筛，选用1~2种方法就可达到目的了。之所以要对一种药效设计多种药理实验法，是因为动物实验的结果与临床效果的平行关系尚存在疑问。

现在，虽然能够从药物的化学结构推测其药理作用的一部分，但要推测其全部是困难的。并且某些药物的药理作用也不只限于一种。所以发现预定计划之外的重要疗效的药理作用的例子很多，发现意外的药理作用而创制出非常独创性的新药的例子也有。抗抑郁药丙咪嗪的发现^[16]、氯噻嗪的利尿作用的发现^[17]等就是这方面很好的例子。为了发现这种潜在的有用的药理作用，不能只注意一种药理作用，必须尽可能广泛地筛选药理作用，并且无差别地进行筛选。

以一种药效为目的，进行多种药物筛选的方法称为专门筛选法。对广泛的药理作用采用撒大网进行一般性筛选的方法称为盲目筛选法。

(A) 盲目筛选

盲目筛选虽说是要试验尽可能多的药理作用，但由于受药理实验室条件的限制，以及受化学部门提供的药物量的限制，不可能无限制地扩大药理实验范围。因此，首先必须选择用尽量少的药物就能检出许多药理作用的方法进行初筛。能满足这样条件的方法是：(1)使用小动物，特别是小白鼠；(2)腹腔给药；(3)

降低整体水平，即从整体动物取出器官进行微量实验，若进一步在亚细胞水平进行实验，选用生化反应^[18]或物理反应^[19]为指标，就能设计出既微量又迅速、且误差小的实验方法。

最能满足上述条件的方法，有观察小白鼠行动的实验^[20]，大白鼠血压和呼吸的实验，以及用离体器官进行的实验。表1.1列出了用上面三个试验所能推论的药理作用。表中(a)项的“+”号表示观察小白鼠行动和症状所能看到的药效，(b)项下的“+”号表示观察大白鼠血压和呼吸所能推论的药效，(c)项下的“+”号表示用离体器官试验所能推论的药效。表的右侧有一项“有关药理作用”，其意义是：譬如通过行动观察推论有“1.中枢兴奋作用”时，也应考虑到可能有2, 3, 4, 5, 6诸项药理作用，但是这些有关药理作用现在尚未进行充分研究。事实证明，用这个方式进行盲目筛选的结果^[21]与进一步详细的药理学研究的结果^[22]相当一致。如果继续积累这样的经验，就可能逐渐提高从简单的盲目筛选法所推断的结论的可靠性。

在初筛中要推算有效量(ED)、致死量(LD)，即急性毒性，求出LD/ED值，即治疗安全范围，从而由大量的供试药物中选出几种，此时往往不要求精确的ED₅₀。对被选出的几种药物，集中研究其所要研究的药效。为了比较其优劣，可组合几种药理作用进行试验，严格地求出经过统计学处理的有效量，如ED₅₀，同时求出LD₅₀。经过这一过程，再从中选出1~2个药物，进行临床前药理实验。这个过程称为第二次筛选。

(B) 专门筛选

从一开始就以特定的药效为目标，组合一种至数种最合适的药理实验法，选出有效物质。因为这也是初筛，所以筛选时不怎么要求统计学上的严密性，而药理学上的表现才是主要的。最重要的是设计出具独创性的药理实验法，使其与临床治疗的目的尽可能一致。这样筛出的药物才不会是模仿的，而是独创性的药物。以抑制巯基作指标筛出的强力利尿药利尿酸^[23]就是其中一例。当然不能否认出现新的化合物也是发现新药的好机会，这里

表 1.1 盲目筛选可推断的药理作用

作	用	a	b	c	有关的药理作用
1. 中枢神经系统兴奋剂		+			2, 3, 4, 5, 6
2. 惊厥剂		+			4
3. 苏醒剂		+	+		
4. 催吐剂		+			
5. 食欲抑制剂		+			
6. 精神运动兴奋剂		+			
7. 向精神药物(Psychotropics)		+			
8. 抗抑郁剂		+	+		30, 36, 55
9. 拟精神病药		+			30, 36
10. 安定剂		+	+		21, 26
11. 中枢神经系统抑制剂		+			12, 13, 14, 10, 21, 18, 19
12. 镇静剂		+			
13. 全身麻醉剂		+			
14. 催眠剂		+			
15. 镇痛剂		+			16, 17, 60, 21
16. 麻醉性镇痛剂		+			
17. 非麻醉性镇痛剂		+			60
18. 肌肉松弛剂		+			
19. 中枢性肌肉松弛剂		+			
20. 外周肌肉松弛剂		+			
21. 抗惊厥剂		+			22
22. 抗巴金森氏病药		+			
23. 致热剂		+			
24. 解热剂		+			21, 60
25. 镇咳剂					
26. 止吐剂		+			
27. 局部麻醉剂		+		+	
28. 感觉受体兴奋剂		+			
29. 感觉受体抑制剂		+			
30. 拟交感神经剂		+	+	+	7, 8, 9, 10
31. α -肾上腺素能兴奋剂			+		
32. β -肾上腺素能兴奋剂			+		
33. 交感神经阻断剂		+	+		49, 64
34. α -肾上腺素能阻断剂			+		
35. β -肾上腺素能阻断剂			+		

续表

作	用	a	b	c	有关的药理作用
36.	毒覃碱类药物	+	+	+	50
37.	副交感神经阻断剂	+	+	+	22,64,65,8, 9
38.	神经节兴奋剂	+	+	+	
39.	神经节阻断剂	+	+	+	49,64
40.	神经肌肉兴奋剂	+		+	
41.	神经肌肉阻断剂	+			
42.	5-羟色胺样药物			+	
43.	抗5-羟色胺剂			+	
44.	组织胺样药物		+	+	50
45.	组织胺释放剂		+		50
46.	抗组织胺剂		+	+	22,25,51,26,64
47.	心血管兴奋剂		+		
48.	心血管抑制剂		+		
49.	血管舒张剂	+	+		
50.	血管收缩剂	+	+		
51.	支气管舒张剂			+	
52.	抗纤维性颤动药物				
53.	平滑肌兴奋剂			+	
54.	罂粟碱样药物	+		+	22,65
55.	单胺氧化酶抑制剂		+		
56.	抗胆碱酯酶药	+	+	+	
57.	利尿剂	+			59
58.	抗利尿剂	+			
59.	尿酸排泄促进剂				
60.	抗炎症剂	+			
61.	抗水肿剂				
62.	抗关节炎剂				
63.	抗过敏剂				
64.	抗休克剂				
65.	抗酸剂				
66.	抗消化性溃疡剂				
67.	祛痰剂				
68.	轻泻剂	+			
69.	泻剂	+			
70.	拟甲状腺素药物	+			

续表

作	用	a	b	c	有关的药理作用
71.	刺激剂	+			
72.	不希望有的副作用	+			

[注] a：小白鼠行动、症状观察；
b：大白鼠呼吸、血压观察；
c：离体器官试验。

就不再详细论及了。

有的药效虽然临床上的效果业已明确，但是尚没有建立适当的药理实验法，具有这样药理作用的新药的发展就非常缓慢，但是一旦建立起具再现性的药理实验法，这类新药往往就会迅速地发展起来。譬如，由于镇咳实验方法的发展^[24]，非麻醉性镇咳药就大量出现了，仅 15 年时间，具麻醉性的可待因就几乎被淘汰了。

1.3 药理实验方法

所谓药理实验方法，包括从筛选至一般药理实验的实验方法。它们分别在各章中都有详细的记述，这里只讨论它们共同的事项：给药方法，表示效果的方法，比较实验的实施，动物种类，机体水平，用病态动物的实验，以及统计学处理等。

(A) 给药方法

关于药物的状态，如果药物是溶于水的，可溶解于生理盐水中，必要时 pH 应调至 7 左右。若是不溶于水的物质，可试加 NaHCO₃ 溶液或稀 NaOH 溶液溶解。若是碱性物质，可加稀盐酸溶解，但最终的 pH 应调至 7 左右。不溶于水的物质也可加丙二醇溶解，但丙二醇有些中枢抑制作用，使用时要注意。不溶于水的物质也可以用水制成悬浮液，也可加入阿拉伯胶、羧甲基纤维素、吐温等乳化剂及表面活性剂使之稳定。药物如果与水接触要

分解，或因其它理由不能用水时，可用橄榄油等制成油溶液。无论如何，如果使用了药物之外的添加物，一定要用它作对照进行比较。

给药途径通常采用经口(p. o.)、皮下(s. c.)、腹腔(i. p.)、静脉(i. v.)给药，特殊情况下有时也用动脉、脑内、脑室、吸入、皮肤给药。总之，临床上使用的给药方法，在动物实验中必须经过试验。

因为静脉给药没有吸收障碍，所以可以通过求出静脉给药的 ED_{50} 与经口给药的 ED_{50} 的比值 $[ED_{50}(i. v.)/ED_{50}(p. o.)]$ 而推论经口给药时吸收的难易。

在大多数药理实验中，一般是观察一次给药的效果，但是常常也有在连续给药之后才表现显著效果的，譬如二甲胺乙醇的中枢兴奋作用就是在连续给药七日之后才显著出现的^[25]。为了发现麻醉性镇痛药的成瘾性，如像发现药效那样，也常常采用连续一日数次给药的方法^[26]。

(B) 判断药效的标准

(a) 作用的持续时间^[27] 要了解药物的药理作用，首先必须知道各剂量的药理效果的持续时间。药效的上升和最高值是由药物被吸收及向靶器官分布的速度决定的，随着药物被代谢、贮存、排泄，药效将逐渐降低。图 1.1 指出了药物的作用时间和最高值。随着剂量的增加，最高值增大。达到最高值之后，还可看到作用时间的延长。取哪个反应变量呢？一般取最高值。譬如，每隔15分钟测定各动物的反应，求各反应时间的平均值，取其最高值，或者先取各动物反应的最高值，再求其平均值。也有不管最高值，而取其一定时间后的反应的平均值的。也有同时考虑反应高度和持续时间，而使用反应曲线下方的面积的。这个面积称为总合值，但药理实验中认为用它不太恰当。因为治疗效果通常与反应高度有联系，因此，如果用总合值，假如作用时间长，即便反应高度小，其总合值也大，这样就会得到与实际药效本身不相符合的结果。例如在比较经口与肌注给药的啡对慢性

疼痛的止痛作用时，若用总合值，其肌注/经口的效力比为1/6，然而若用最高值，其效力比则为1/15^{〔29〕}。并且，副作用也是依赖于最高值的，最高值虽大，但作用时间短的时候，总合值也小，这样总合值也不能预测呼吸停止、虚脱等危险的副作用。当然也有某些反应是以总合值来表示的。譬如，利尿作用、盐排泄作用、胃液及其盐酸的分泌作用就是以一定时间内作用的总量表示的。此外，在定量测定激素制剂所含单位进行的生物试验中，因为不是分析其生理作用，有时采用总合值可提高精确度。胰岛素

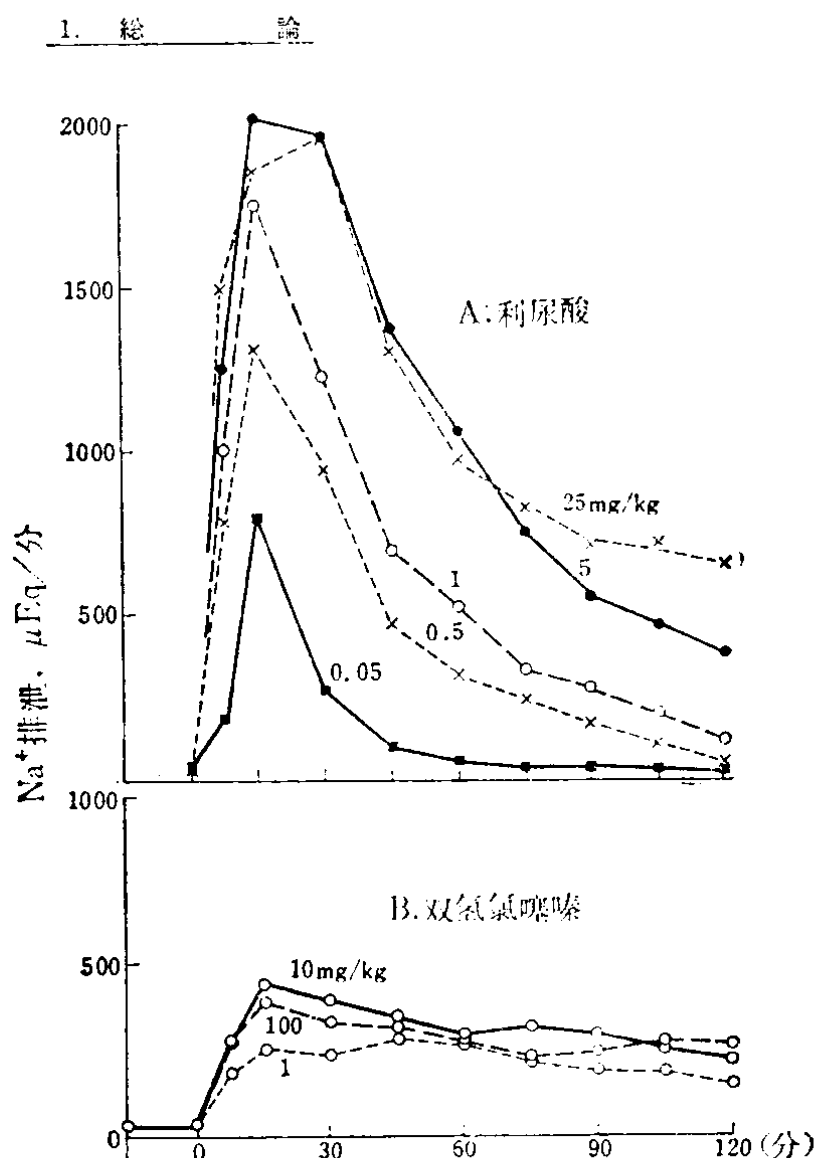


图 1.1 利尿酸 (A) 和双氢氯噻嗪 (B) 的Na排泄作用的作用时间曲线^{〔28〕}。

(狗，静脉给药，各条曲线为6例的平均值)

的定量法中，也使用注射后第1小时和第2.5小时的血糖值的和^[30]。

(b) 剂量-作用曲线和效力比 决定了取哪种变量，接着就需研究剂量-作用关系。药理作用一般有随剂量增大而增大的倾向，即大多有剂量依存性。如图1.2所示，反应呈S形曲线增大，最后达到最大值。此后即使再增大剂量，反应也不再增大，曲线成为平高线。

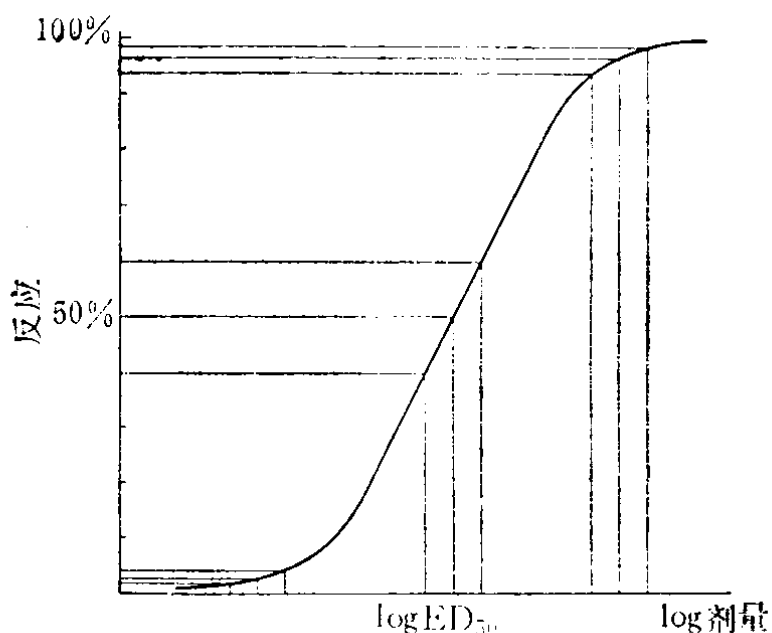


图 1.2 剂量-作用曲线

制图时，剂量一般采用其对数值，反应以百分数表示，以最大反应为100%。显示最大反应一半的剂量称为 ED_{50} (50% 有效量或半数有效量)。在 ED_{50} 附近，随剂量增大的反应增大程度最大，即剂量-作用曲线的斜率最大。在药理实验中，通常是 根据反应的大小决定有效剂量的，在 ED_{50} 附近精确度最高。从曲线可以看出，在低剂量时，增大剂量引起的反应的变化不太大，在 ED_{100} 处也完全相同。但在曲线中部，增加剂量反应则显著增大，因而应当求出 ED_{50} 。弄清实验所用的剂量相当于曲线的哪一部分是进行药效比较的要点。为此必须在相当宽的剂量范围内设计几个剂量进行实验，以了解整个剂量-作用曲线。必须强调单一剂