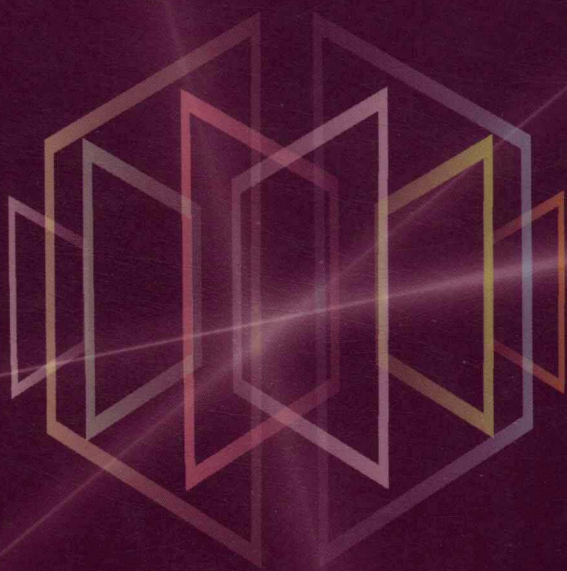


药理学

主编 周红 陈晓红

实验教程



四川大学出版社

YAO LIXUE SHIYAN JIAOCHENG

物理学

第4版 下册 教师用

实验教程



清华大学出版社

XIAOLIXUE SHIYAN JIAOCHENG

药理学实验教程

主 编 周 红 陈晓红

四川大学出版社
2003.5

责任编辑:孙 激
责任校对:胡兴戎
封面设计:罗 光
责任印制:杨丽贤

图书在版编目(CIP)数据

药理学实验教程 / 周红, 陈晓红主编. —成都: 四川大学出版社, 2003.5 (2007.8 重印)

ISBN 978-7-5614-2547-3

I. 药… II. ①周…②陈… III. 药理学-医学院校-教材 IV. R 96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 031846 号

书名 药理学实验教程

主 编	周 红 陈晓红
出 版	四川大学出版社
地 址	成都市一环路南一段 24 号 (610065)
发 行	四川大学出版社
书 号	ISBN 978-7-5614-2547-3/R·65
印 刷	郫县犀浦印刷厂
成品尺寸	185 mm×260 mm
印 张	7.5
字 数	159 千字
版 次	2003 年 5 月第 1 版
印 次	2007 年 8 月第 2 次印刷
印 数	3 001~5 000 册
定 价	10.00 元

版权所有◆侵权必究

◆读者邮购本书,请与本社发行科
联系。电 话:85408408/85401670/
85408023 邮政编码:610065

◆本社图书如有印装质量问题,请
寄回出版社调换。

◆网址:www.scupress.com.cn

《药理学实验教程》

编写人员 （排名按姓氏笔画为序）

开 丽 付爱玲 李晓辉

李福涛 张乐之 张海港

周见至 周 红 陈晓红

前 言

随着人们对健康需求的不断增长，在人类基因组计划实施的推动下，开发具有预防和治疗作用的药物已成为生命科学领域的热点。因此，让医药院校学生掌握基本的药理学实验原理及其技能具有重要的意义。

本实验教材不仅选取经典的药理学实验方法，同时还注意收集最新的分子药理学实验方法。本教材的编写凝聚了本教研室全体教师的心血。由于编者的知识有限，在编写中难免有错误发生，请读者予以指出，以利改正。

第三军医大学药理教研室

周 红

2003 年 5 月 10 日

目 录

第一篇 药理学实验的基本知识

第一章 药理学实验的目的、要求及动物和麻醉药的选择	(1)
一、药理学实验的目的和要求	(1)
二、动物实验的意义	(1)
三、实验动物的选择	(2)
四、麻醉药的选择	(3)
第二章 药理学实验的基本技术	(5)
一、常用实验动物的捉持方法	(5)
二、常用实验动物的给药方法	(6)
三、常用实验动物的取血方法	(11)
第三章 药物浓度与剂量的计算	(13)
一、药物浓度的表示法	(13)
二、溶液浓度的计算	(14)
三、溶液浓度的换算	(14)

2 药理学实验教程

四、药物剂量的计算	(15)
五、动物之间及人与动物之间用药剂量的换算方法	(16)
第四章 实验结果的整理与实验报告的书写	(17)
一、实验结果的整理	(17)
二、实验报告的书写	(18)

第二篇 基本药理学实验

实验1 药物的基本作用	(19)
实验2 不同给药途径对药物作用的影响	(20)
实验3 肝脏匀浆对药物的转化作用	(20)
实验4 磺胺噻唑二室模型动力学参数测定	(22)
实验5 药物毒性实验——半数致死量的测定	(30)
一、急性毒性实验	(30)
二、亚急性和慢性毒性试验	(35)
实验6 强心苷对离体蛙心的作用	(38)
实验7 有机磷农药的中毒及其解救	(40)
实验8 苯巴比妥钠的抗惊厥作用(药物致惊法)	(42)
实验9 苯妥英钠、苯巴比妥钠的抗电惊厥作用	(42)
实验10 氯丙嗪的药效学实验	(44)
一、氯丙嗪对小白鼠激怒反应的影响(电刺激法)	(44)
二、氯丙嗪对大白鼠激怒反应的影响(机械刺激法)	(46)

三、氯丙嗪的降温作用（家兔法）	(46)
四、氯丙嗪的降温作用（小白鼠法）	(47)
五、氯丙嗪的降低耗氧量作用	(48)
实验 11 呋塞米的利尿作用	(49)
实验 12 呋塞米及氢氯噻嗪对麻醉狗的利尿作用	(50)
实验 13 氢化可的松的抗炎作用（鼠耳肿胀法）	(52)
实验 14 利血平耗竭儿茶酚胺的作用（荧光测定法）	(53)
实验 15 氨茶碱的平喘作用	(56)
实验 16 硫酸链霉素的毒性反应与氯化钙的对抗作用	(57)
实验 17 药物的抗肿瘤作用筛选	(57)
实验 18 环磷酰胺对巨噬细胞吞噬功能的影响（半体内法）	(58)

第三篇 分子药理学实验

实验 19 受体的饱和结合及其竞争抑制试验（放射受体分析）	(60)
实验 20 mRNA 的定量测定（竞争性逆转录 - 多聚酶链式反应）	(70)
实验 21 地塞米松对烫伤大鼠皮肤和血清脂质过氧化物含量的影响	(72)
实验 22 Fura - 2/AM 法测定单细胞内游离 Ca^{2+} 浓度	(75)
实验 23 环磷酸腺苷放射免疫分析	(76)
实验 24 血小板活化因子的生物检测法	(79)
实验 25 人肿瘤坏死因子的酶联免疫测定法	(80)
实验 26 白三烯的放射免疫测定法	(82)

4 药理学实验教程

实验 27 维拉帕米对心肌细胞膜 Ca^{2+} - ATP 酶活性的影响	(85)
实验 28 麻黄碱对心肌细胞蛋白激酶 C 活性的影响	(88)
实验 29 地塞米松对小白鼠腹腔巨噬细胞生成白细胞介素 6 的影响	(89)

第四篇 药物常规剂型、新剂型与处方学

第一章 药物剂型及其进展	(91)
一、 药物常规剂型	(92)
二、 药物新剂型	(94)
第二章 处方学	(103)
一、处方的概念	(103)
二、处方的结构	(103)
三、处方的规则	(103)
四、处方的基本类型	(104)

附 录

附录一、常用生理溶液的成分和配制	(105)
附录二、常用实验动物的一些生理常数	(106)
附录三、常用实验动物的注射量和使用针头规格	(107)

第一篇 药理学实验的基本知识

第一章 药理学实验课的目的、要求 及动物和麻醉药的选择

一、药理学实验的目的和要求

药理学实验是药理学教学的重要组成部分。它的目的一方面是验证药理学理论，巩固并加强对理论知识的理解；另一方面是通过实验掌握研究药物作用的基本操作方法和技能，培养学生以严肃的态度、严谨的方法和严格的要求，以及实事求是的作风对待科学工作，培养学生分析问题和解决问题的能力，为今后进行科学研究打下初步基础。

医药院校的学生还应在药理学实验中学习进行新药临床前药理学研究的方法，以及学习定量药理学实验和药物的生物检定方法等。

为了达到上述目的，药理学实验要求做到下列事项。

实验前应做到：①仔细阅读实验指导，了解实验的目的、要求、方法和操作步骤，领会其设计原理；②结合实验内容，复习有关药理学、生理学、生物化学等方面的理论知识，做到充分理解；③预测实验中各个步骤可能出现的情况；④注意实验中可能发生的问题。

实验时应做到：①对实验器材妥善保管，正确安装；②严格按照药理学实验教程上的步骤进行操作，准确计算给药量，防止出现差错和意外；③认真、细致地观察用药过程中出现的现象，随时记录药物反应的出现时间、表现，以及最后的转归，并联系课堂讲授内容进行思考；④注意节约实验耗材。

实验后应做到：①整理实验结果，经过分析思考，写出实验报告，按时交给带习教师；②整理实验器材，洗净擦干，妥善安放；③将存活的动物送回动物房，死动物及其他废弃物丢入指定地点；④做好实验室的清洁卫生。

二、动物实验的意义

用动物进行实验是医药学研究的常用方法，也是进行药理学实验的主要方法。对药

理学来说,无论是筛选药物,观察药物(新药、药物的新剂型、提取的有效成分)的疗效和毒性,进行药品的生物检定,还是研究药物的作用原理和体内代谢等,都可通过动物实验来完成或基本完成。进行动物实验时可以根据药物生产、临床应用以及科研课题的目的和要求,采用动物离体脏器、体液或整体动物(麻醉或不麻醉)进行实验。必要时,还要用实验动物制备病理模型,以观察药物的疗效。

实践证明,药物对人体和动物的作用,特别是对哺乳类动物的作用,所表现的治疗和毒性作用在大多数情况下是比较一致的或是相似的。所以,进行动物实验是我们研究药物比较方便和可靠的途径和方法,也是主要的途径和方法。动物实验的结果,往往可以作为一种新药用于临床的依据和重要参考。但是,动物实验也有其局限性,如药物对精神状态的影响,以及有些作用(缓解头晕、头痛或肌肉酸痛的作用)在动物实验中不容易观察,或根本无法通过动物实验进行观察;有些药物对动物和对人的作用不一致,差别颇大。在一般情况下,人体对药物的反应较动物敏感,耐受性也较小。虽然在观察某一药物的作用效果时,可以选用多种动物或几种实验方法,以弥补这种局限性,但动物实验的结果,仍然只能作为临床试用药物的参考。新药试验除进行动物实验外,还必须通过临床试用,在对人体进行周密而细致的比较长期的观察以后,才能对某一药物得出比较正确的结论,将其投入市场。

三、实验动物的选择

在药理学实验中,常根据实验目的和要求选用不同的动物。常用的实验动物有蛙、小白鼠、大白鼠、豚鼠、家兔、猫、狗和猴等。实验中选用动物的原则是根据该动物的某一系统或器官能很好地反映试验药物的选择作用,并符合节约实验经费的原则。所以,除了不同的实验可采用不同的实验动物外,同一类实验亦可选用不同的动物。为了对实验动物的选择问题能有比较具体的认识,现将常用实验动物的用途、特点举例说明如下。

1 蟾蜍和青蛙 蟾蜍和青蛙是我国夏、秋季节很多地区都常见到的动物,容易捕捉,也容易养活,使用起来又比较经济、方便。蟾蜍和青蛙的心脏在离体情况下仍可有节奏地搏动很久,因此常用于药物对心脏作用的实验。其腓肠肌和坐骨神经可以用来观察药物对周围神经、横纹肌或神经肌肉接头的作用。其腹直肌还可以用于检测胆碱能药物的作用。

2. 小白鼠 小白鼠便于大量人工繁殖,所以适合于需用大量动物的实验,如对某种药物的筛选、半数致死量测定、安全性试验、效价比较等。用人工接种的方法或用化学致癌物可以诱发小白鼠发生肿瘤,所以小白鼠也很适合于抗肿瘤药物的实验。小白鼠的繁殖能力很强,妊娠期仅为 20 d 左右,因而也是避孕药实验中用得较多的动物。小白鼠可以感染血吸虫、疟疾、马锥虫、流行性感冒和一些细菌性疾病,因而在药物实验治疗研究中也用得较多。

3 大白鼠 大白鼠除了比小白鼠体形大以外,其他生理特性方面与小白鼠相近,用途也与小白鼠相似。有些实验需要较大体形的实验动物,这时用大白鼠就比较方便。例如可以用大白鼠的距小腿关节(踝关节)进行药物的抗炎作用实验,也可以通过用大

白鼠直接记录血压或做胆管插管收集胆汁,进行相关的研究等。大白鼠还常被用于观察药物的亚急性和慢性毒性。这些实验都是用小白鼠不便于进行的。

4. 豚鼠 豚鼠也是较常用的实验动物。豚鼠对组织胺类药物敏感,并易于致敏感,故常被选用于平喘药和抗组织胺药疗效评价实验。其离体心房、心脏、肠肌、气管等也常用于相应的药理学实验。又因豚鼠对结核分枝杆菌较敏感,所以常用于抗结核药物的实验治疗研究。

5. 家兔 家兔在各个地方都比较容易得到,也容易饲养,而且驯服,便于静脉注射和灌胃。药理学实验需要较大的动物时,往往用家兔,如直接记录给药后的血压变化。成年雌家兔易诱发排卵,用来观察药物对排卵的影响比较方便,是避孕药实验中常用的动物。由于家兔对体温变化较敏感,常用于解热药疗效评价实验及热源检查实验。家兔的心脏在离体情况下仍可搏动很久,是观察药物对哺乳类动物心脏直接作用的较合适的动物模型。在家兔脑内埋藏电极,可用于研究药物对中枢神经系统的作用。

6. 猫 猫和家兔的头部形状比较一致(不像狗的头部形状与其差别较大),头部表面与脑的各部位的关系比较固定,故皆适用于脑内给药来观察药物的作用,或在脑内埋藏电极来观察药物对中枢神经系统的作用。猫的血压比较稳定,而家兔的血压波动较大,故观察药物对血压的作用,用猫比用家兔好。猫也用于心血管药和镇咳药的疗效评价实验。

7. 狗 在需要较大实验动物时常用狗。狗是记录血压、呼吸最常用的大动物,如用于降压药、升压抗休克药疗效评价实验。狗还可以通过训练使其与人合作,进行药物的慢性毒性实验。狗特别适用于研究条件反射、抗原发性高血压药物的实验。用手术将狗的胃、肠做成胃瘘、肠瘘,可观察药物对胃肠蠕动和胃液分泌的影响等。在进行药物的临床前毒性实验时,狗是最常用的实验动物。

8. 猴 猴虽然比较贵而且难以获得,但它在生物学特性上最接近于人,猴的高级神经也比较发达。在观察药物对行为的影响和临床前的毒性观察实验中,常用猴。

四、麻醉药的选择

进行动物体内实验时,宜用清醒状态的动物。这样,不但接近正常生理状态,而且有的实验必须用清醒动物。实验中对清醒动物进行手术时,动物常常挣扎。为了消除实验动物的疼痛或减少由挣扎而导致对实验结果的影响,必须先用麻醉药对实验动物进行麻醉,即用麻醉动物进行实验。实验时,应根据不同的实验要求和不同的实验动物选择麻醉药,常用的麻醉药见表 1-1。

表 1-1 常用非挥发性麻醉药的用法和剂量

药 品	动 物	给药途径	常配浓度 (%)	给药剂量 (mg/kg)	麻醉时间
戊巴比妥钠	狗、猫、家兔	静脉注射	3	30	该药麻醉时间为 2 h~4 h, 中途加原给药剂量的 1/5, 可继续维持作用 1 h 以上
		腹腔注射	3	30~40	
	豚鼠、大白鼠	腹腔注射	2	40~50	
	小白鼠	腹腔注射	0.5	50	
硫喷妥钠	狗、猫、家兔	静脉注射	2	20~30	该药麻醉时间为 15 min~30 min, 麻醉力最强, 注射宜慢, 以免抑制呼吸致死。维持注射量按具体情况掌握
		腹腔注射	2	30~50	
	大白鼠	静脉注射	10	50~100	
		腹腔注射			
异戊巴比妥钠	狗、猫、家兔	静脉注射	5	40~50	该药麻醉时间为 4 h~8 h
		肌内、腹腔注射	10	80~100	
		直肠注射	10	100	
	鼠类	腹腔注射	10	100	
乌拉坦	狗、猫、家兔	静脉、腹腔注射	30	1 000~1 540	该药麻醉时间为 2 h~4 h, 应用安全, 毒性小, 更适用于小动物的麻醉
		直肠注射	30	1 500	
	豚鼠, 大、小白鼠	肌内、腹腔注射	20	1 000~1 500	
	蛙类	皮下、淋巴注射	20	2 000 100~600	
氯醛糖	家兔以下小动物	静脉注射	2	50	该药抑制呼吸、血管, 对中枢神经系统的作用弱, 麻醉时间为 4 h~6 h, 诱导期作用不明显
		腹腔注射	2	50	
	狗	静脉注射	2	80~100	
氯醛糖+乌拉坦	狗	静脉注射	氯 2 乌 30	氯 50~60 乌 500~600	
	猫	静脉注射	氯 2 乌 30	氯 60 乌 800	
	豚鼠	腹腔注射	氯 2 乌 30	氯 20 乌 1 000	

第二章 药理学实验的基本技术

一、常用实验动物的捉持方法

1 蛙和蟾蜍的捉持方法 蛙和蟾蜍的捉持通常以左手示指和中指夹住左前肢，用拇指压住右前肢，将下肢拉直，用无名指及小指夹住（图 2-1），便可将其牢固捉持。

2 小白鼠的捉持法 小白鼠的捉持通常以右手提鼠尾，将小白鼠放于粗糙台面上，将鼠尾轻轻向后拉，这样可使小白鼠固定在粗糙面上。以左手的拇指及示指捏其双耳及头部皮肤，无名指、小指和掌心夹住其背部皮肤和尾部，便可将小白鼠牢固捉持（图 2-2）。

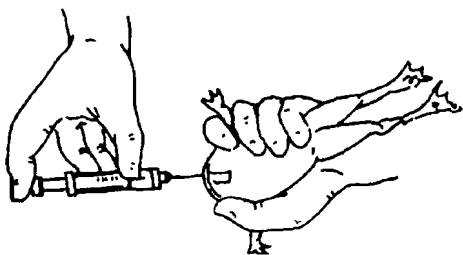


图 2-1 蛙的捉持及其淋巴囊注射法

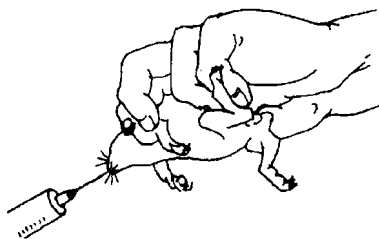


图 2-2 小白鼠的捉持及其灌胃法

3. 大白鼠的捉持法 大白鼠的捉持通常以左手的拇指和中指从大白鼠背部绕到腋下抓起大白鼠（图 2-3）。此时，若用右手，可把示指放在右前肢的前方，与中指夹住右前肢，则易于捉持。对 1~2 周龄的大白鼠，可轻轻捏住背部皮毛，将其抓起来。

4. 家兔的捉持法 家兔的捉持一般用一手抓住家兔颈背部，将家兔提起，另一手托其臀部，使家兔呈坐位姿势。

5. 豚鼠的捉持法 豚鼠性温和，不咬人，用手轻轻握住身体即可抓起。



图 2-3 大白鼠的捉持法

二、常用实验动物的给药方法

(一) 经口给药法

经口给药法有口服与灌胃两种方法。它适用于小白鼠、大白鼠、豚鼠、家兔、狗等动物。口服法可将药物放入饲料或溶于饮水中,令动物自由摄取。若为保证给药剂量准确,可用灌胃法。

1. 小白鼠的灌胃法 以左手捉持小白鼠,使腹部朝上,右手持灌胃器(以1 ml~2 ml注射器上连接细玻璃管或把注射针头磨钝)。灌胃管长为4 cm~5 cm,直径为1 mm。灌胃器先从小白鼠口角插入口腔内,然后沿着上腭壁轻轻插入食管,稍感有阻力时(大约灌胃管插入1/2,相当于食管过膈肌的部位),即可推进注射器,进行灌胃(图2-2)。若注射器推进困难,应重插。若灌胃器误插入气管给药,可致小白鼠死亡。注药后轻轻抽出灌胃管。此法1次给药量为0.01 ml/g~0.03 ml/g。

2. 大白鼠的灌胃法 用左手以捉持法握住大白鼠(若两人合作时,助手捉持大白鼠,用右手抓住后肢和尾巴),灌胃方法与小白鼠的相类似,仅采用安装在5 ml~10 ml注射器上的金属灌胃管(长为6 cm~8 cm,直径为1.2 mm,尖端为球状)。该法1次给药量为0.01 ml/g~0.02 ml/g。

3. 豚鼠的经口给药法

(1) 口服法(适用于固体剂型药物):把豚鼠放在金属网上,以左手掌从背部握住豚鼠的头颈部而固定之,以拇指和示指压迫其口角部使口张开。用镊子夹住药物,放进豚鼠舌根部的凹处,使其迅速闭口而咽下。当证实药物被咽下后即可放开豚鼠。

(2) 灌胃法(适用于液体剂型药物):①助手以左手从豚鼠的背部把其后腿伸开,并把腰部和后腿一起固定,再用右手的拇指和示指捏住两前腿固定之。实验者以右手握持已固定的豚鼠,用灌胃管沿豚鼠上腭壁滑行插入食管,进而插入胃内给药。②握持豚鼠的方法与上相同,实验者应用木制或竹制开口器使其张口,把导尿管或直径为1 mm的尼龙管通过开口器中央的孔插入其胃内给药。

上述两种方法皆需稍回抽一下注射器的内栓,证实注射器内无空气时,再慢慢注入药液。最后注入生理盐水1 ml~2 ml,冲尽管内药液,保证给药剂量的准确。

4. 猫的经口给药法

(1) 口服法(适用于固体剂型药物):将猫固定,扒开上、下颚的齿列,启开猫嘴,用镊子夹住药物,放在舌根部,迅速封合上、下颚,即可让其咽下药物。对特别驯服的猫,轻轻固定全身,将头部向上方拉,当其张开口时,用镊子把药物放到舌根部即可。对凶暴的猫必须用固定袋固定后,再强制给药。对无臭味的能溶于水的药可溶于饮水中,对不溶于水的药物可混入饮料中,任其自己摄取。

(2) 灌胃法(适用于液体剂型药物):在轻度麻醉下,把导尿管或直径为1 mm的尼龙管从猫的鼻腔或口腔插入食管内给药。

5. 家兔的经口给药法 对固体剂型药物,家兔的口服法与豚鼠的基本相同;对液体剂型药物,家兔的灌胃法需两人合作,一人坐好,两腿将家兔身夹住,右手抓住双耳,固定头部,左手抓住双前肢。另一人用木制或竹制开口器压下其舌头,以导尿管经

开口器中央小孔慢慢沿上颌壁插入食管 16 cm~20 cm, 将导尿管一端置于一杯清水中, 若无气泡冒出, 说明导尿管没有插入气管。这时即可用注射器抽取需要量的药液从导尿管灌入家兔胃中, 然后用 3 ml~5 ml 清水冲洗导尿管内残留药物, 最后取出开口器 (图 2-4)。

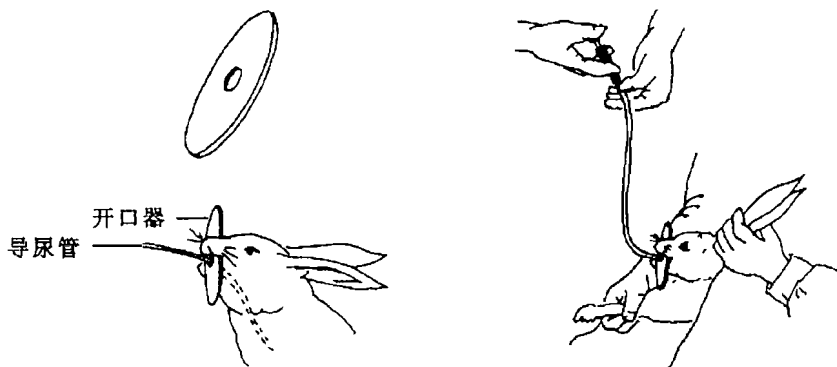


图 2-4 家兔的灌胃法

6. 狗的经口给药法

(1) 口服法 (适用于固体剂型药物): 狗的口服给药法与猫的相似, 但狗较易伤人, 因此, 先用铁制狗夹夹住头颈部, 以绳拴住嘴, 一人以双手抓住狗的双耳, 两腿夹住狗身固定。另一人解开拴嘴绳, 用木制开口器将狗舌压住, 用镊子夹住药物从开口器中央孔将药物置于狗的舌根部后, 迅速取出开口器, 使狗吞下药物。给药前若先以水湿润狗的口腔内部, 更易吞下药物。

(2) 灌胃法 (适用于液体剂型药物): 与家兔灌胃法相似, 先以上述方法固定狗以后, 从木制开口器的中央孔将导尿管插入食管, 以清水试之, 证明未插入气管后, 即可用注射器抽取需要量的药液, 从导尿管灌胃, 并用清水冲洗导尿管中的残留药物, 然后取出导尿管, 取出开口器。

(二) 注射给药法

1. 淋巴囊内注射 蛙及蟾蜍皮下有多个淋巴囊, 其易吸收药物。一般将药物注入蛙和蟾蜍的胸、腹或股淋巴囊内。因其皮肤较薄, 为避免药液从针眼中漏出, 故做胸部淋巴囊注射时, 针头由其口腔底部穿过下颌肌层而达胸部皮下 (图 2-5) 至胸部淋巴囊; 做股淋巴囊注射时, 针头应从其小腿皮肤刺入, 通过膝关节而达大腿部皮下至股淋巴囊。该法注入药液量一般为 0.25 ml~0.50 ml。

2 皮下注射

(1) 小白鼠: 通常在其背部皮下注射。将其皮肤拉起, 注射针刺入皮下, 把针尖轻轻左右摆动, 易摆动表示已刺入皮下, 然后注射药液。拔针时, 以手指捏住针刺部位, 以防止药液外漏 (图 2-6)。该法对小白鼠的 1 次注射药量为 0.01 ml/g~0.03 ml/g。

(2) 大白鼠: 以捉持法握住大白鼠, 于背部或大腿部拉起皮肤, 将注射针刺入皮下。该法对大白鼠的 1 次注射药量应少于 0.01 ml/g。