

# 論所謂「熟諳藥性人員」

本社

我國最早的藥事法令，是民國四年十一月北京政府內務部公佈的「管理藥商章程」（見陳邦賢：中國醫學史。一三一頁）其第五條中規定「藥店之管中藥業者所用店夥，須熟習藥性；其管西藥業者，則須聘藥劑士。」

民國十八年八月二十四日衛生部公佈的「管理藥商規則」，其第五條規定「藥商所用店夥須熟諳藥性；其西藥營業者，並須領有部證之藥劑師管理藥品……」。

及民國五十六年七月二十七日內政部修改「管理藥商規則」為「藥商管理規則」，却新設定了所謂「熟諳藥性人員」（第三條）。熟諳藥性乃是中藥店店夥所應具備的知識，也可以說是一種義務。如果把它和「人員」二字結合起來，便形成了一種專門職業人員；而熟諳藥性人員不但包括中藥店夥，同時又包括了西藥店的店夥。如此制定「命令」，使專門職業人員的藥劑師于無地自容！；如果熟諳藥性人員可以成立，則藥劑師無用武之地了。由於藥劑師公會的一再請願，而終未能實施。

民國五十九年八月十七日，政府公佈了「藥物藥商管理法」。其中對於中藥店店員規定（第廿六條）「確具中藥基本知識與鑑別能力，經地方衛生主管機關登記之人員」可以經營中藥店。所謂「確具中藥基本知識與鑑別能力者」，事實亦即為「熟諳藥性人員」。而所謂「確具」字樣，由誰來認定？是由考試機關考試？或是由行政機關認定？都沒有具體的說明。

姑不論其是否合乎科學觀念與法統，因為事實上政府已經承認過去已經在開中藥店的人員，一體認定為「確具中藥基本知識與鑑別能力者」了。然而問題在於今後此一專門職業人員的資格如何取得，是考試？是認定？或是一經申請，有求必應？！還沒有下文。

去年（61年）報載，一些個中醫檢定考試及格人員希望可以取得開中藥店資格，據聞未被政府採納。似乎中醫檢定考試及格仍然不能算是「確具中藥基本知識與鑑別能力者」，可是本院藥學系畢業生讀了五年，比其他藥學系多讀了一年中藥，有關中藥課程修了六十一個學分，畢業之後究竟算不算「確具中藥基本知識與鑑別能力者」？易言之，可否開設中藥店？還要等待行政當局來解釋了。

如果說藥劑師永遠不准開設中藥店，永遠是中醫師和中藥業者的特權，那麼本院藥學系何必多讀六十一學分的中藥課程？！

退一百步說，本院教授、藥學博士、那琦先生，現任行政院衛生署中醫藥委員會委員，同時兼該委員會中藥組主任。那教授在台灣省衛生試驗所任職技正九年，專門從事中藥辨偽工作。經過他鑑定的真偽藥材，在中國藥學會年會席上正式報告的已有近二十報之多，算不算是具有鑑別能力？那教授曾受台北市衛生局之聘，擔任熟諳藥性人員測驗（即臨時中藥商考試者即成為中藥商）委員數年之久。九年來訪問全省各地中藥店三百多家，中藥研究論文，包括本草和生藥學論文和專書六十多部，算不算是「確具中藥基本知識」？如果那博士以藥劑師身份申請開設中藥店的話，行政當局是否會認定其資格？

本省藥劑師自始至今專門開設中藥店者，最保留的估計也有五十名以上。這些人究竟是以藥劑師的身分開設中藥店，還是認定其為「確具中藥基本知識與鑑別能力者」？

時代是進步的，學術研究也在突飛猛進，對於已經取得合法資格的中藥商，我們無意論其短長，為了本院五年制藥學系畢業同學的前途，希望行政當局予以考慮其就業問題，則天下蒼生幸甚，中國藥學教育幸甚。

# 免疫抑制藥

(Immunosuppressive Agents)

黎漢德

最近十年來，外科醫學的技術進步，甚為驚人，很多病人因開刀而得救。但在器官移植（Organ Transplantation）手術，如心、腎等移植則遭遇到困難，真正成功的病例不多。其原因主要由於移植手術完畢後，病人體內產生排斥作用（Rejection）。在移植3-10星期後細胞可因此完全死亡。排斥作用係一免疫學疾病（Immunologic disease），屬於晚期過敏性病（Delayed hypersensitivity）。

免疫之生成機轉極為複雜，係由抗原（Antigen）引生，抗原可為細菌、病毒、毒素和其他動物的組織，也可係分子量大於10,000之蛋白質，多醣化合物成類脂肪質；有若干藥物或簡單之化合物亦可引起免疫反應（Immune response），一般稱其為附着素（Haptens），但必是與蛋白質結合後才能成為抗原。抗原可由皮膚、消化道、呼吸道或注射針進入體內。當然器官移植，尤其移植入他人之器官，可有更多之抗原。抗原亦可由本體內生成。抗原進入體內後即積集於淋巴細胞上，與RNA結合，形成RNA-Antigen complex，使其周圍巨初漿細胞（plasmablast）發育為成熟之漿細胞（plasma cell），此細胞能生成抗體（Antibody）。抗體因抗原不同，有很多種，每種有其特殊之受體（Receptor），而且最少有兩種受體，與抗原結合產生免疫。

某一抗原在第一次進入體內，初期僅使少數淋巴組織之巨初漿細胞具有活性，約經4-10天，血中才有抗體生成，此抗體之生成可延續4-6星期。其後進入同樣之抗原，抗體之生成很

多而且很快，僅須2-3天，此係由於體內已有很多敏感化之巨初漿細胞，當繼續受抗原刺激，迅速增殖，生成多量抗體。據研究與抗體生成之有關細胞有兩種：一為來自胸腺之細胞，可與抗原結合，故為抗原反應細胞（Antigen-reactive cells, ARC）；另一為來自骨髓之細胞，與ARC接觸後即變性，增強出很多能產生抗體之細胞，此為先驅細胞（Precursor Cells），此研究結果對於新免疫抑制藥之研究極為有用。

免疫反應可分為對健康有益的和有害的兩種反應，前者即通常稱之為免疫；抗原與抗體在血流中產生反應，係體內自然抗拒疾病之機轉，使抗原或病原體消滅，生反應後並不產生有害產物。另一種即為免疫學疾病，俗稱為Allergy，抗原與抗體反應激烈，破壞細胞，產生有害物質如組織胺、肝素（Heparin），乙醯胆素和Serotonin等，都產生紅腫、發癢、低血壓、氣喘及平滑肌收縮等症狀；有些抗體在體內循環不息，與組織細胞結合使之破壞，引起嚴重之細胞傷害，病人可因此死亡。

免疫學疾病係由於體內產生多量抗體，抗體之生成則由於淋巴細胞迅速分化機轉，此與癌病相似。故大多數抗癌藥亦係抗癌藥亦係免疫抑制藥，其分類於有下列兩種：

免疫抑制藥如按抗體生成之機轉次序可分為三類：

第一類藥如Glucocorticoids, Mitomycin C, Colchicine, Melphalan, Busulfan等，如在產生抗原性刺激前即使

用，對於抑制免疫反應極為有效，如cortisone有抑制抗體生成和抑制產生免疫之淋巴球有效。

第二類藥如 Aminopterin, Ara-cytidine, Azathioprine, 5-Bromo-2'-desoxyuridine, chlorambucil, Triethylene thiophosphamide, Vinblastine, Vincristine 和 chloramphenicol 等，在產生抗原性刺激後1-2天服用，因此時期細胞對藥極為敏感。

第三類藥如 Cyclophosphamide 和 Procarbazine，可在產生抗原與奮前或後服用可消除增強中之淋巴球，也可使靜止期之細胞產生煙化作用，其效果與用放射綫治療相同。

如按化學分類則有：

1. 煙化劑 (Alkylating agents)，可與蛋白質和 DNA 分子結合，引起變質反應 (Denaturation)。主要作用於核蛋白，亦可能影響細胞核之成分使細胞不能分化或增殖。如 Nitrogen mustard, Cyclophosphamide Busulfan 等即屬於本類藥物。

2. 嘧啶對抗藥 (Purine Antagonists)，本類藥物如 6-mercapto-purine, 6-Thioguanine 和 Azathioprine，可影響核酸之合成，主要使 Inosinic acid 不能變為 Adenylic acid。

3. 嘧啶對抗藥 (Pyrimidine Antagonists) 本類藥物如 5-Fluorouracil 5-Bromodesoxyuridine 等，其阻止細胞之分裂作用係由於摻入 DNA 分子中，使細胞不能利用。

4. 抗葉酸藥 (Antifolates)，如 Amethopterine (Methotrexate) 可阻斷二氫葉酸還原酵素 (Dihydrofolic reductase) 之作用，使葉酸不能變成活性之 Folinic acid，因此影響甲基之轉換作用 (Transmethylation)，故細胞分化及增殖所需之成分因合成受制不能供應，細胞之增殖及分化因而減緩或停止。

5. 激素 (Hormones)，係新腎腺皮質所分泌之糖質素 (Glucocorticoids) 或其合

成藥物如 Prednisone，其作用可能影響蛋白質和 RNA 有關之合成過程。

6. 抗生素 (Antibiotics)，現用者為 Actinomycin D，毒性大，可與 DNA 結合和阻礙 RNA 之產生。

7. 生物鹼 (Alkaloids)，現較多用的為常春花之生物鹼，Vinblastine 和 Vincristine，其作用在於抑止細胞分裂。

現將常用藥品用表簡列其藥理作用(見附表 P 9·10)

適應症：

1. 真性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) —— 患者之皮膚、眼結膜、或口腔粘液膜和咽喉，常因缺乏血小板而出血，現紫色斑故名。出血更易在鼻、牙齦、GI 或子宮等處發生；如拔牙或開刀，則出血更為嚴重，此由於免疫學的機轉有一血漿因子使血液凝集，血小板破裂和巨核細胞損壞，毛細血管脆弱，因此容易破裂出血，又由於血小板缺少，血液不易凝結，故形成紫斑，患者之骨髓中所含非活性之巨核細胞之量現正常，甚或較正常為多，但在周圍血液中則現血小板不足，某些病例中，紫斑之來源係由於循環中之抗體與巨核細胞和血小板之交血作用生成，患者可用 Glucocorticoid 治療或作脾臟切除手術；如無效，可用抗新代謝藥，尤其是 Azathioprine，若配伍與 Glucocorticoid 可減少劑量和毒作用。

2. 自體免疫溶血性貧血病 (Autoimmune Hemolytic Anemia) —— 此病係因抗體迅速破壞紅血球，因此紅血球和血色蛋白數目不足，藥物治療方法同上。

3. 血管性腎炎 (Glomerulonephritis) —— 此病由於免疫反應，改變腎小球之組織，復由於破壞之組織成為抗原，因此不斷產生免疫反應而使腎臟發炎。

本病由 Nitrogen mustard 治療，效果不一，用 Prednisone 與 Azathioprine 可延緩及減輕其病狀。

4. 風濕性關節炎 (Rheumatoid Arthritis) —— 此病同時現血清學的改變產生風濕因子，與  $\gamma$ -球蛋白結合而使結締組織破壞。治療可用 Glucocorticoid 消除其症狀，若無效時或產生痛病症狀時，可配伍煙化劑或抗新陳代謝藥，可減少前者之劑量。

5. 紅斑性狼瘡 (Lupus Erythematosus) —— 此病係一皮膚炎症，由於在循環當中之抗體與去氧核蛋白 (Desoxyribonucleoproteins) 和變質之 DNA 生反應而起，治療可先由 6-Mercaptopurine，然後接着用 Glucocorticoid，亦可採用 Azathioprine 和 Glucocorticoid 治療法。

6. 牛皮癬 (Psoriasis) —— 牛皮癬患者常併發風濕性關節炎，在血清中有抗核因子 (Antinuclear factor)，現慢性淋巴球滲出性皮膚炎。此病由抗葉酸藥，尤其是 methotrexate 與 Glucocorticoid 合併治療，能生協同功效。

7. 潰瘍性結腸炎 (Ulcerative Colitis) —— 患此病者，大腸較下端之粘膜炎和出血，有些可引起小潰瘍，可檢查出抗結腸抗體 (Anti-colon Antibodies)。此病可用外科開刀切除，亦可用 Mercaptopurine 和 Azathioprine。

8. 慢性肝炎 (Chronic Active Hep-

atitis) —— 此病常見於青年婦女，常先由濾過性肝炎起，然後轉為持續性黃疸。其特徵為血中可檢查出高量之  $\gamma$ -球蛋白，血清抗體和血清胺基移轉酵素 (Transaminase)。本品由 Mercaptopurine, Azathioprine 和 Glucocorticoid 治療，可減輕症狀，肝功能試驗亦現進步，但停藥極易復發。

9. 器官或組織移植 (Organ or Tissue Transplantation) —— 將別人之組織或器官移植於病人，如無特別處理以阻止免疫反應發生，病人常因移植後 3-10 週死亡。抗原結構差異愈大，免疫反應愈快速和愈猛烈，可同藥產生對免疫反應之應得忍受性，如 Azathioprine, Glucocorticoids 和抗淋巴球蛋白。

10. 其他自體免疫病如 Hashimoto's thyroiditis, 重症肌無力病, 多發性硬化病等亦正研究應用免疫抑制藥及醃皮質激素治療。

結論：

現用之免疫抑制藥距離理想仍遠，不僅毒性高，不適長期治療，由於無選擇性，也阻礙了抗傳染或正常之免疫機轉，故病人常併患病毒性、細菌性和黴菌性傳染病，亦可產淋巴性癌或其他癌症。故理想之免疫抑制藥有待於科學家之努力。

附表

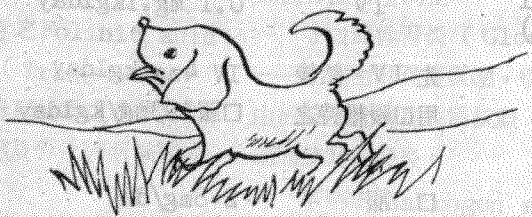
品名	投藥方法	常用劑量	毒性反應
煙化劑 (Alkylating Agents)			
Mechlorethamine HCl (Nitrogen mustard)	IV	0.1 mg/kg/day	惡心、嘔吐、骨髓抑制、出血、血栓
Cyclophosphamide (Endoxan)	先 IV, 然後用口服維持之	IV 4mg/kg/day 口服 1-3mg/kg/day	惡心、嘔吐、骨髓抑制、出血、禿髮、膀胱炎
Busulfan	口服	2-8mg/day	骨髓抑制和出血。
Chlorambucil	口服	0.1-0.2mg/kg/day	骨髓抑制和出血。

## 抗新陳代謝藥 (Antimetabolites)

Methotrexate	口服或IV	一天 2.5mg	GI 發炎、骨髓抑制、禿髮、皮疹。
Fluorouracil	IV	15mg/kg/day	GI 發炎、白血球減少、出血。
Mercaptopurine	口服	2.5mg/kg/day	GI 發炎、黃疸、骨髓抑制。
Azathioprine	口服	3-5mg/kg/day	毒性比 Mercaptopurine 小。
抗生素 (Antibiotic)			
Actinomycin D (Dactinomycin)	IV	0.5mg/day	惡心、嘔吐、GI 發炎、皮疹、骨髓抑制。
生物鹼 (Alkaloids)			
Vinblastine Sulfate	IV	0.1-0.2mg/kg	惡心、嘔吐、皮疹、肌肉痛、骨髓抑制。
Vincristine Sulfate	IV	50-150mg/kg/week	同上，但毒性較少。

## 參考文獻

1. Weiser, R.S., Myrvik, Q.N., Pearsall, N.N., *Fundamentals of Immunology*, 1969.
2. Remington's pharmaceutical Sciences, 1970.
3. Cutting, W.C., *Handbook of pharmacology*, 4th ed.
4. Grollman, A., Grollman, E.F., *pharmacology and Therapeutics*, 7th ed.
5. Goth, A., *Medical pharmacology*, 6th ed.



# 5-(3-Pyridyl)-2-furfurylidene amine 類之閉環反應及 5-(3-Pyridyl)-2-furylvinylene 衍生物之合成 (第二報)

(第一報見23期)

吉多重多賀教授  
田中昭助教授  
吳俊雄副教授

## Ring Formation of 5-(3-pyridyl)-2-furfurylidene amines and Preparation of 5-(3-pyridyl)-2-furylvinylenes.

摘要 以 5-(3-pyridyl)-2-furfural (I) 合成了 2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzazole 類。又，I 和種種 triphenyl phosphonium 鹽依 Wittig 反應，合成了 5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene 衍生物，其結果 4-(5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene) nitrobenzene 得到一種物質設想為幾何異構物依據 UV spectra 及 NMR spectra 而決定其構造。

在前報已述及 5-(3-pyridyl)-2-furfural (I) 及其 schiff's base 之合成，今再合成新的 5-(3-pyridyl)-2-furyl 衍生物為目的，以 I 和 2-位置換之 aniline 類所得之 schiff's base 之環化反應合成了 Benzazole 類及 I 和種種 phosphorus ylide 之反應合成了 5-(3-pyridyl)-2-furylvinylene 類。又，也測定了前報及在此所得化合物之 UV spectra。

首先，Benzazole 類之合成法之一，F.F. stepheus 以 4-chlorobenzaldehyde 和 2-aminophenol 在 EtOH 回流，得到 Schiff's base 2-(4-chlorobenzylidene amino) phenol，續以此 schiff's base 在 Benzene 中同等 mole 四醋酸鉛反應，得到 2-(4-chlorophenyl) benzoxazole。再者，此 schiff's base 不分離出，而連續的操作也可得同樣的結果，因此著者等依照 stepheus 等之方法合成 2-(5-(3-pyridyl)-2-furyl) benzoxazole。即，I 和 2-aminophenol 在水醋酸中縮合，續以四醋酸鉛氧化閉環，得到 II 淡黃色針狀晶 mp 125°，產率 50.2%，此四醋酸鉛之閉環反應之過程，根據 stepheus 等之報告，其反應機構想為如下式所示：

