

六、入學考試

報考資格：(一)國內外公立或已立案之私立大學或獨立學院藥學系畢業，得有學士學位者。

(二)國內外公立或已立案之私立大學或獨立學院植物學系、動物學系、化學系、農化學系、醫學系畢業得有學位，並曾修習藥學專門科目二門以上，經系主任認可者。

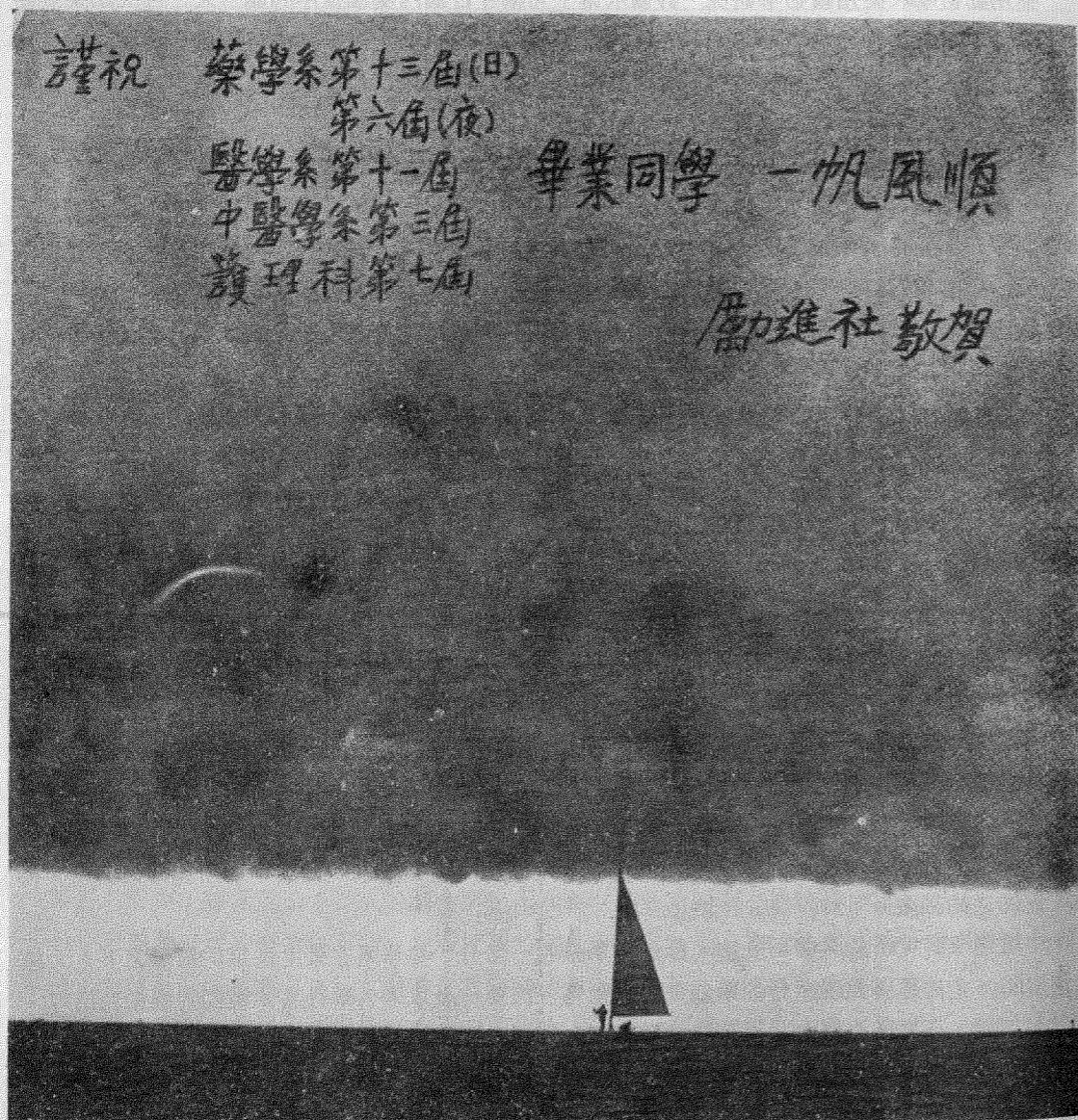
招生名額：五至八名（如考生未達標準則酌減名額）

考試科目：(一)共同科目 1 國文 2 英文

(二)專門科目 1 本草學 2 藥用植物學 3 生藥學 4 藥理學

註：以上入學考試辦法係根據去(63)年招生簡章。

同學們！中國藥學研究所是藥學系的新生寵兒之一，希望在校同學們努力用功，在得到藥學士以後，能夠進修研究所，向藥學碩士課程進軍。



# 論生藥

# 藥理學

蔡輝彥

本學院藥學系第六屆

中國醫藥研究所研究生

本學院藥理學講師

## 一、前言

自原始人類在與自然界奮鬥的過程中，爲了尋找食物，故常試嘗各種植物的葉、根、草、果實，如此必然會遇到一些具有特殊作用的物質，例如食用後發生了瀉下、致吐、鎮痛、止血等作用。而一旦人們發生了疾病的時候，就會根據以往的經驗而利用這些物質來醫治疾病。這樣，再經驗實踐的證實，某些物質就成爲醫治疾病的藥物，而被流傳記載下來。

上古時代的人類，由於科學的落伍，故人類對醫藥知識，大多是在生活的實踐中及同疾病的搏鬥中，不斷的創造或累積下來。然而，自然界的三大自然物質，在人類親身的「試驗」中，所累積下來的知識，業已二千多年了，但一直未被現代的藥學界所重視，實在可惜。近世紀來，由於科學的進步，精密儀器的發現，種種不同的疾病之病名被醫學界所發現，而其克服的對策（藥物尋求的治療），卻無法與其併駕驅齊，致使人類仍無法避免病魔的折磨。而至今，合成藥品的尋求已到達了頂端，故若要尋得醫治的對策，不得不向自然界進軍，這就是爲什麼生藥化學近世紀來爲人們所重視，日夜潛研的原因之一。

然而，自然界的三大物質，由於產地、氣候、土壤等因素的影響及記載文獻的變遷，故其基原、效用等應用上均發生了莫大的問題，同一種植物也許出現了好幾種不同品種，那麼它們之間的效力差異究竟有多少？故必須應用現代的知識及儀器加以研究、測定其藥理作用的價值所在。目前對於植物生合成的研究如日正當中，天然界物質的單離，化學結構的決定及有效成分的合成，必須借助其他學科的知識，愈來愈形廣泛。而單離後的有效成分，必須靠藥理的活性爲指標來確定其醫療上的價值，故生藥藥理的研究，仍是目前藥材

之研究不可缺少的一環。

## 二、生藥藥理之研究法

### (1) 研究藥材的選擇

現今對於自然界物質的研究對象，主要是植物。對於植物成分的研究遠超動物與礦物。然而天然界的植物，卻常因生產地方的經緯度、土質（所謂道地藥材）、季節（四季氣候的變異）、濕度（見光或陰濕）等因素的影響，同一種植物，會出現數種不同的品種，其成分的含量、藥理的作用，均將有所差別。如大黃（Rheum）就因產地的不同，其形態、成分含量，均有很大的區別。如 *Rheum palmatum* var. *tanguticum*, *R. officinale* 外，又有 *R. coreanum*（朝鮮大黃）；*R. palmatum*（唐大黃）；*R. Moorcroftianum*；*R. Webbianum*；*R. speciforme*（印度產大黃）；*R. compactum*（英國產大黃）；*R. undulatum* 以及 *R. Rhaponticum* 等等。故研究用的藥材的採取，必須經過原植物的鑑定及本草的考察，給予「驗明正身」。

### (2) 成分之抽取 (Extract)

一種植物中可能含有十種以上之有效成分，而在其有效成分究為何者之前，其粗成分的研究應為藥理學研究的第一步驟。

自然界物質的抽取，溶媒 (Solvent) 的選擇必須被考慮。而一般可先行用水或酒精來做粗抽取 (Crude extract)。其抽取 (Extraction) 的方法，一般可用：

- ① 冷浸法 (Maceration and Percolation)
- ② 溫浸法 (Digestion)
- ③ 連續抽取法 (Continuous Extraction)
- ④ 溶媒回收法 (Recovery of Solvent)
- ⑤ 振出法 (Shaking out)

當粗抽取 (crude extract) 實驗後，得知有某種藥理作用後，因存於 Crude extract 之成分 B 為複合成分 (Complex constituents)，故若要進一步確定其真正有效成分時，分離及純化 (Separation & Purification)，必須進一步進行。

一般被用於分離及純化的方法有：

- ① 再結晶 (Recrystallization)
- ② 蒸餾法 (Distillation)
- ③ 色層分析法 (Chromatography)
- ④ 電泳法 (Electrophoresis)
- ⑤ 透析法 (Dialysis)

有效成分被分出後，再利用精密儀器給予決定結構式，進而合成相同的化合物相互比較其藥理作用。一般用以決定結構式的方法有很多如：

- ① 色層分析法 (Chromatography)
- ② 紅外線分光光度法 (Infra red spectrophotometry)
- ③ 核磁共振分析法 (Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)
- ④ 質譜分析法 (Mass Spectrometry)

⋮

## 三、藥理活性研究法

新藥的發現或舊藥的改良，藥物對生物反應 (Biological Response) 與藥物劑量的關係，以及藥物效力之定量比較，均必需給予藥理活性的確認，並利用統計學 (Statistics) 加以估價。決定藥理活性時，其試驗方法如下：

### (1) 篩選試驗 (Screening Test)

臨床上的目的為指標，選擇其主作用大而副作用小的。任何新藥的發展與應，包括 Natural Products 及 Synthetic Compounds，首先必須在各種的完整動物 (Intact animal) 或離體器官組織 (Isolated organs or tissues) 作篩選試驗，試驗可能引起的各種不同的 Biological Activity 如 Efficacy 及 Toxicity，並視察其效力及安全域 (Safety)。

### (2) 毒性實驗 (Toxicity)

毒性實驗包括急性毒性 (Acute toxicity)，亞急性毒性 (Subacute toxicity)，慢性毒性 (Chronic toxicity)。每一種藥物的毒性實驗，原則上需觀察三種以上的不同動物，以確定其在不同種族 (Species) 上的差異，了解其①致死劑量 (LD50: median lethal dose) ②引起死亡的原因。

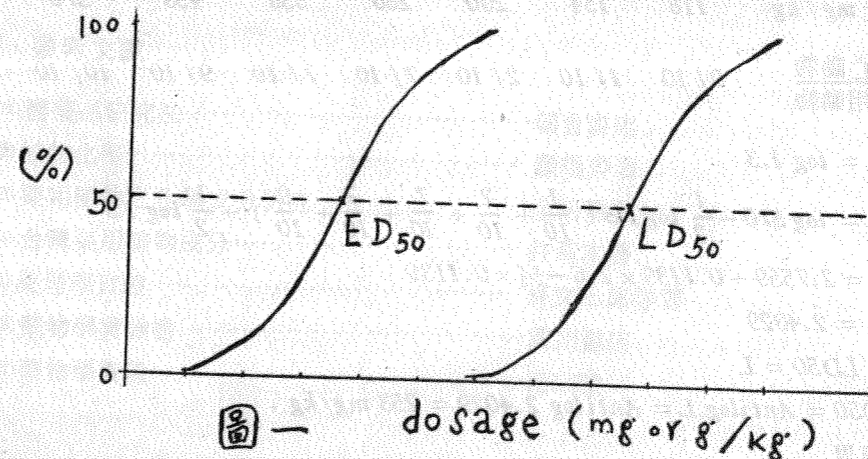
急性毒性觀察的時間為一至七日，一般最少應觀察三天。而第一次用以做毒性實驗的劑量，若為 Crude extract 則一般先以 10 gm/kg (口服) 預試，再將劑量依據等比級數遞增。目前用以測定 LD50 的方法，有 Behrens - Kärber 法，\*Van der Warden 法，Up and Down 法，下節就 Van der Warden 法詳加介紹。

至於亞急性毒性的觀察，則反需時間約為三個月，而慢性毒性實驗，則需一年及一年半以上的長時期觀察。而且在一定的實驗「時間距」內，應逐批的解剖，觀察其器官、組織或血液的變化。

除了以上的毒性實驗外，畸型的毒性作用 (Teratogenic effect) 亦必須被考慮。畸型現象的觀察，則須維持數代並觀察胎兒的生長及繁殖上的影響。

### (3) 安全域 (Therapeutic Index) 的測定

Therapeutic Index = LD50/ED50。(致死劑量與有效劑量之比)。此值愈大，表示反應量與致死量之間的差距 (Range) 越大，亦即愈安全。(圖一)



圖一 dosage (mg or g/kg)

\*Van der Waerden 法

獎勵進 26 歲

Van der Waerden 法是針對 Behrens 法及 Kaerber 法作更進一步的檢討 LD<sub>50</sub> 使其標準偏差之計算更嚴格、更精細。Van der Waerden 法，是利用面積來計算 LD<sub>50</sub> 的方法。圖二，是用量與死亡率的曲線圖：y 軸表示死亡率的百分率(%)，x 軸表示所用劑量的對數值。L 是死亡率達 50% 時，所相當的藥物量，也就是 S 曲線上的 M 點。則曲線 OMP 與 Ox<sub>n</sub>P 所圍之面積約相當於矩形的面積

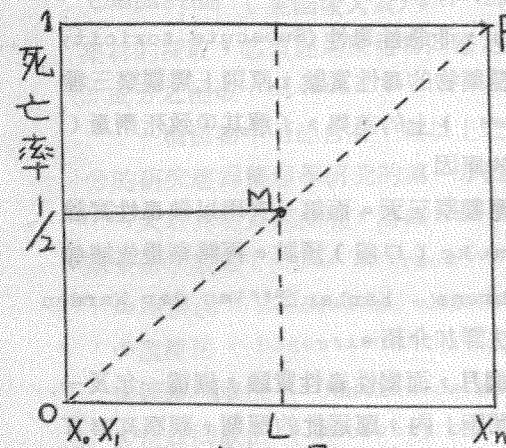
$$\overline{Lx_n} \times \overline{Px_n} \circ S = \overline{Lx_n} \times \overline{Px_n}$$

而死亡率  $\overline{Px_n} = 1$ 。所以  $S = \overline{Lx_n} = x_n - L$

$$L = x_n - S \dots\dots\dots \textcircled{1}$$

又  $x_0, x_1, \dots, x_{n-1}, x_n$  之死亡率分別為  $h_0, h_1, \dots, h_{n-1}, h_n$ 。

$$\therefore S = \frac{h_0+h_1}{2}(x_1-x_0) + \frac{h_1+h_2}{2}(x_2-x_1) + \dots + \frac{h_{n-1}+h_n}{2}(x_n-x_{n-1}) \dots \textcircled{2}$$



圖二 劑量

若每次使用之動物隻數相同

$$\text{則 } V(m) = \frac{d^2}{n-1} \sum h_i(1-h_i)$$

<例> 有一實驗，其所用之劑量及動物致死數量如下表：

用量 mg/kg	118	154	200	260	338	439	570
死亡動物 使用動物	0/10	1/10	2/10	7/10	7/10	9/10	10/10

$$d = \log 1.3$$

$$L = \log 570 - \frac{1}{2} \log 1.3 \left( \frac{1}{10} + \frac{2}{10} + \frac{7}{10} + \frac{7}{10} + \frac{9}{10} \right) - \frac{1}{2} \log 1.3$$

$$= 2.7559 - 0.1139 \times 2.6 - \frac{1}{2} \times 0.1139$$

$$= 2.4029$$

而  $\log LD_{50} = L$

$$\therefore LD_{50} = \text{Antilog } L = \text{Antilog } 2.4029 = 253 \text{ mg/kg}$$

信賴限界

$$V(m) = d^2 \sum \frac{h(1-h)}{n-1} = (0.1139)^2 \times \frac{0.76}{10-1}$$

$$\sqrt{V(m)} = \frac{0.119}{3} \times \sqrt{0.76} = 0.0331$$

$$m_u = 2.4029 + 1.96 \times 0.0311 = 2.4678 \text{ (即 } 294 \text{ mg/kg)}$$

$$m_L = 2.4029 - 1.96 \times 0.0311 = 2.3380 \text{ (即 } 218 \text{ mg/kg)}$$

所以其信賴限界在 218 ~ 294 mg/kg (P = 0.05)

(4) 臨床試驗 (Clinical Trial)

① Phase I (Tolerance Trial)

觀察藥物在人與動物身上，有否質與量之不同，係以病人及健康人做比較實驗。

② Phase II (Controlled Clinical Studies)

此實驗係除去實驗者(包括病人及醫師)之主觀因素，使實驗結果更客觀合理→再應用統計學的知識加以歸納。此試驗即是一般所謂的雙重盲試驗(Double Blind Test)。

③ Phase III (Broad Clinical Test)

即由許多醫院醫師用藥後所記錄的結果，給予統計對照。

四、結論

中國藥材之所以有治療疾病的功能，端賴其所含的有效成分。然而研究其成分及藥理作用之前，必先確認其實物之真偽，故本章之考察，藥用植物的辨識及生藥學的研究，均必須加以考慮及研討。

我國藏有此豐富的資源，故對於將來的重大疾病—如癌，在集合衆人之研究，更上追二千年的歷史成績加以印證，對今後藥學的進展將呈現無限光芒的前途。故今後的發展，有待我從業人員，在植物化學、藥理學、方劑學、方劑化學及方劑藥理土續作研究，臻於大成，作出更多的創造性貢獻。

(註)：本文承蒙藥理學博士盧文正教授的指導，特此致謝。

五、參考文獻

- ① 醫藥品研究法.....朝倉書店
- ② 植物化學.....顏煥燮著
- ③ 藥用植物之化學成分研究.....金明儒著
- ④ 台灣藥用植物成分.....許喬木著
- ⑤ 藥理學實驗.....貫文三郎等著
- ⑥ 藥物學實驗書.....廣川書店
- ⑦ 藥物學實驗.....南山堂