

方案,再由教员点评,并根据实际情况组织两至三套方案,由学生根据自己的方案进行实验,最后得出结论。⑥其它:包括参观中药饮片厂、药厂;观看生药实验录像等。

**2.2 转变实验教学模式** 将多年来生药实验的被动实验模式转变成学生主动实验模式,减少验证性实验,提高设计性实验的比重,结合工作实际安排综合性设计实验,改变“教师主讲、学员模仿,教师作小结、学员写报告”的传统训练模式,充分锻炼学生的动手能力。强调学生自主研发的同时,也要加强教师的引导作用。综合性设计实验流程为:①每做一项实验前,教师先提出问题,给出要求鉴别中药的名称,介绍一些参考文献,其它内容交给学生完成,如基源、性状、成分等,在总结资料的基础上设计鉴别方法、步骤及注意事项等,写出书面设计方案,这样使学生在实验前必须做好充分的准备,查阅相关的参考文献,带着问题走进实验室,做到心中有数。②教师将所有学生的实验设计方案汇总,集体讨论,比较各实验方案的优缺点,从中优选出可行的实验方案。③由于实验可行方案较多,考虑到时间、经费及材料等因素,经师生共同讨论后选择代表性的几种方案进行实验。④将不同条件下得出的实验结果进行比较、讨论,分析存在的问题,找出操作关键,总结实验体会。

**2.3 提高实验课的科研含量,培养学生科研设计能力** 实验项目与科研工作的密切结合,将科研设计

引入实验过程;以提高实验教学的科技含量,使实验质量、水平达到一个较高的层次。将相关学科如药物分析、数理统计等有机地融为一体,更加突出生药实验是一门综合性学科的特点,有着很强的实用性,培养的学生不仅动手能力强,而且能独立完成该领域的科研工作。具体方案为:在中药质量评价实验中,将学生分成若干小组,每组按设计方案中的一种条件操作,再将各组学生的实验结果汇总,寻求合理的评价指标和评价方法,最终得出该次实验的结论。这样,在实验中避免了学生相互抄袭、相互依赖的弊端,不仅验证了理论知识,而且掌握了科研工作的一般思路与基本方法,培养了学生独立思考、独立完成实验设计的能力,提高了学生分析问题、解决问题的能力,强化了学生动手操作及实验技能的训练。

通过生药实验教学的改进,学生能够综合运用理论知识设计生药鉴别和质量评价方案,进行各种技术手段研究;强化学生理解和掌握生药课程中的基本理论、基本原理、基本操作;掌握专业文献的检索方法,培养收集、评价资料的能力;培养学生规范、独立的实验操作技能;能够独立分析、解决实际工作中出现的问题,并能进行新药的研制开发。这些举措,大大调动了学生实验积极性、主动性和学习兴趣,有效激发独立思考、灵活运用和勇于创新的能力,更好的达到了实验教学培养学生的综合素质和能力的目的。

收稿日期:2005-02-18

## 浅谈药物动力学教学思路的更新

邹豪,管菲,马光大,高申(第二军医大学药学院,上海 200433)

**摘要** 目的:通过近年来的教学实践,总结药物动力学教学思路更新的一些做法。方法:分析现阶段各医药学院校的 药物动力学教学的不足,更新教学思路,在以下几方面做了必要的调整:药物动力学在新药研制过程中的指导意义、调整部分教学实验、教学内容更偏向于临床应用、在科研工作和药物动力学软件的教学。结果:通过教学思路更新要使学生掌握药物动力学的经典理论知识点的基础上,进一步掌握药物动力学的新热点。结论:药物动力学教学思路的更新是符合教学需要的。

**关键词** 药物动力学;教学改革

中图分类号:G642.0 文献标识码:B 文章编号:1006-0111(2005)03-0173-03

药物动力学系应用动力学原理与数学模式,定量地描述与概括药物通过各种途径(如静脉注射,

静脉滴注,口服给药等)进入体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(elimination),即 A. D. M. E. 过程的“量时”划化或“血药浓度经时”变化的动态规律的一门科学<sup>[1]</sup>。药物动力学是一门较年青的新兴药理学与数学间的边

作者简介:邹豪(1975-),男,博士,主要从事药剂学和药物动力学的教学和研究。Tel:021-25074589;E-mail:mrzou@sina.com

缘科学;是近 20 年来才获得的迅速发展的药学新领域。药物动力学近年来的发展和应用,日益证明了它在药学领域中所占的特殊重要地位。首先,药物动力学作为一门用数学分析手段来处理药物在体内的动态过程的科学,具有重大的理论价值,是“数学药学”的重要组成部分,它的基本分析方法已经渗透到生物药剂学、临床药剂学、药物治疗学、临床药理学、分子药理学、生物化学、分析化学、药剂学、药理学及毒理学等多个学科,已成为这些学科的最主要和最密切的基础,推动着这些学科的蓬勃发展。同时,药物动力学还有着极为广泛的实用意义,它的发展将对现有的药物的客观评价、新药的能动设计、改进药物剂型、提供高效、速效、长效、低毒副作用的药品,特别是对于临床指导合理用药,通过药物动力学特征的研究,按照临床治疗所需有效血药浓度选择最适剂量,给药周期,负荷剂量的计算,以及连续用药是否会在体内发生蓄积,设计最优给药方案等具有重大的实用价值。总之,药物动力学已成为一种新的有用的工具,已被广泛地应用于药学领域中和各个学科,成为医药研究人员和广大医药工作者都需要了解和掌握的学科。联合国世界卫生组织的一份技术报告中曾强调指出:“对评价药物疗效与毒性来说,药物动力学的研究,不仅在临床前药理研究阶段,而且在新药研究的所有阶段都很重要。”

## 1 目前药物动力学教学存在的问题

**1.1 教学内容过于偏重于经典药动学** 由于现在各医药院校一般都采用人民卫生出版社的《生物药剂学与药物动力学》作为教材<sup>[2]</sup>,在课时安排上都偏重于药物动力学的基本概念、单/双室模型的公式、多剂量给药公式以及统计矩原理的介绍,对最新最近的研究进展介绍明显不足。

**1.2 教学实验安排不合理** 由于教学实验经费有限,通常采用家兔作为实验动物,但事实上按照现在新药临床前药物动力学研究的要求,口服药物不宜采用食草类动物作为研究对象,而家犬 Beagle 犬在现有经费条件下又不能安排。因此,这样的教学实验安排会在一定程度上误导学生。

**1.3 结合实际应用计算机软件不足** 物动力学研究的意义在于它在药学领域里具有广泛的应用,近年来,药物动力学的研究在理论上,实验方法上和應用上都有了飞速的发展,特别是电子计算机的应用,推动了药物动力学的发展和应用。但是,现在药物动力学教学中计算机软件应用方面的介绍过少过浅。

## 2 更新药物动力学教学思路

基于以上存在的问题,我们在药学本科教学中,调整教学思路有了相应的改进,收效明显。我们的教学思路更新主要体现在以下几个方面:

### 2.1 强调药动学在新药研制过程中的指导作用

药物动力在药剂学、生物药剂学等学科领域中具有重要地位。国外报道,1968 年澳大利亚生产的苯妥英钠片剂,病人服用疗效一致很好。后来,有人将处方中的辅料  $\text{CaSO}_4$  改为乳糖,其它未变,结果临床应用时连续发生中毒事件。经药动学研究发现,将处方中的  $\text{CaSO}_4$  改为乳糖以后,压制的片剂体外释放和体内吸收都大大提高,使血药浓度超过了最低中毒浓度,因此发生中毒事件。实践证明,“唯有结构决定疗效”的概念,现在看来,已经不完全正确了。因此,如何评价药物的疗效和制剂质量等重要工作,仅仅依靠原有的经验,显然是不够的,必然联系药动学的原理与方法,作进一步的研究。我们在教学中介绍的药物动力学研究前沿方向有<sup>[3]</sup>:计算机药物动力学预测(in silico ADMET)、药物代谢物组学、手性药物的药物动力学、吸收动力学研究、时辰药物动力学、中药药物动力学、蛋白多肽动力学。

**2.2 调整教学实验** 我们的药物动力学教学实验改革从药学本科 2001 级学员开始,以 Bourne(美国 OUHSC 大学药学院)的教学实验方法为参考,结合本校实验条件的实际情况,开展体外循环法模拟药动学实验,主要包括体外循环法模拟单室模型静脉注射(one-compartment models: - IV bolus)、体外循环法模拟单室模型静脉零级滴注(one-compartment models: - zero-order input)、体外循环法模拟单室模型一级吸收(one-compartment models: - first-order input)、药动学程序 3P87/3P97 计算机拟和(computer applications: - 3P87/3P97)、实验报告和讨论(article review and discussion)。Bourne 采用体外循环的办法,直观清晰地描述了体内一级消除的过程。在此基础上,实现了单室模型静脉注射的体外模拟,进而采用恒速静滴的办法实现了静脉零级滴注,另外还模拟了体内的一级吸收。从而将几个重要的药物动力学实验完全实现了体外模拟。我们结合 Bourne 的设计思想,采用更容易开展的实验手段,让学生自主设计给药速度等重要参数,充分调动学生实验的主动性和积极性,形成可以独立操作、独立分析、独立思考的实验过程。

**2.3 教学内容更侧重于临床应用和科研工作** 临床药物动力学与药师的基本任务药物动力学(pharmacokinetics)与临床药学(clinical pharmacy)相结

合,是对每一个患者都能提供安全、有效的治疗方案,包括给药途径、用药剂型、用法、用量、给药间隔等,实行给药方案个体化;可以重新审查给药计划;对不良反应作出定量的解释;对正在进行的血液、腹膜透析患者出现不良反应有助于按计划暂时中止给药及作必要的紧急解毒措施等。

**2.4 药物动力学软件的教学** 3P87/3P97、NDST、DAS等药物动力学常用软件的详细介绍,从该数学软件被广泛采用后,科研工作中的应用频繁。在现有教学中没有涉及,毕业学员在工作中或读研时再来学习的很多。采用多组数据多种模型的数据进行演示教学,能够使学员更快掌握该软件的应用。

### 3 结语

药物动力学是一门新兴的学科,20世纪80年代初,朱家璧教授率先把这门学科引入国内,随即

华西医科大学药学院等重点院校将其作为本科生的选修课和研究生的必修课开出。我校通过20余年的教学实践,不断地充实和完善教学内容和教学方法取得了一些成绩,但教学是不断发展的,不断更新知识,拓宽知识面,及时了解 and 掌握本行业的最新发展动态,把最新的知识及时带进课堂,提高教学质量,加深学员对药物动力学抽象理论的理解,充分调动学生实验的主动性和积极性。

### 参考文献:

- [1] M. 吉伯尔迪,朱家璧译. 药物动力学[M]. 第2版. 北京:科学出版社,1987:2~6.
- [2] 梁文权. 生物药剂学与药物动力学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:1~255.
- [3] 郭涛. 新编药物动力学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2005:1~2.

收稿日期:2005-03-09

(上接第157页)

而120mg/kg的MOD不但可以对抗小鼠因环境适应引起的自主活动的减少,并且与第一次测试相比自主活动也显著增加。表明MOD具有中枢兴奋作用。

睡眠疾病是世界各国很普遍的疾病之一。我国有20%~30%的人患有各类睡眠疾病,其中睡眠剥夺不但影响机体健康,而且也使工作效率和能力下降,甚至引发事故。部队战士在作战及训练中也十分容易产生睡眠剥夺,造成作战能力下降及非战斗减员增加,在战时则会导致难以预计的后果<sup>[4]</sup>。因此,研究新型非依赖的中枢神经系统兴奋药物将具有重要意义。

莫达非尼是一种非苯丙胺类的新型神经系统兴奋剂,它不像常规所使用的治疗嗜睡症的兴奋剂那样,它不引起成瘾,同时它不是通过多巴胺或其它睡眠-觉醒调节相关受体结合而起作用,所以病人不会出现活动过度,并且对心血管的影响很小。莫达非尼可以促进学习和记忆过程<sup>[5,6]</sup>,并且具有神经保护作用<sup>[7,8]</sup>。莫达非尼中枢兴奋作用的机制尚未完全阐明,目前研究表明可能与脑中抑制性递质GABA的减少有关,并受下丘脑神经肽的调节<sup>[9]</sup>。本实验研究发现,异丙嗪可以部分拮抗莫达非尼的

中枢兴奋作用,提示其作用可能受到胆碱能系统或5-HT系统的调控。

### 参考文献:

- [1] 刘萍. 发作性睡眠病治疗药莫达非尼[J]. 国外医药-合成药生化药制剂分册,1999,20(4):217
- [2] 陈应兰,王国村. 精神兴奋新药-莫达非尼[J]. 中国药业,2001,10(12):28
- [3] 倪冲,缪玉山. 新型中枢精神兴奋药-莫达非尼[J]. 中国新药与临床杂志,2001,20(1):68
- [4] 郑乐颖,季红光. 莫达非尼的中枢兴奋作用及其机制[J]. 国外医学药学分册,1999,26(1):20
- [5] 曾凡新. 精神振奋药莫达非尼的神经保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2000,5(4):378
- [6] 易宏伟,刘国卿. 莫达非尼抑制过氧化氢诱导的PC12细胞凋亡[J]. 中国药科大学学报,2004,35(3):271
- [7] Beracoche D, Celerier A, Peres M, et al. Enhancement of learning processes following an acute modafinil injection in mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2003,73(3-4):473
- [8] Ward CP, Harsh JR, York KM, et al. Modafinil facilitates performance on a delayed nonmatching to position swim task in rats[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2004,78(4):735
- [9] Willie JT, Renthal W, Chemelli RM, et al. Modafinil more effectively induces wakefulness in orexin-null mice than in wild-type littermates[J]. Neuroscience, 2005,130(4):983

收稿日期:2005-03-03