

治疗精神病藥物的篩选方法

鄒 岡 金國章 胥 彬

(中国科学院藥物研究所)

精神病是一类十分痛苦的疾病,它不仅影响到患者及其家庭,同时还影响到社会。在精神病中以精神分裂症最严重,发病率也最高。过去的电疗法及胰岛素休克疗法,都使患者进入昏迷状态,应用也不方便。1952年 Delay 和 Deniker 发现氯丙嗪(Chlorpromazine)能治愈精神病,从此揭开了精神病藥物治疗史新的一页,鎮定剂(Tranquillizer)的名称也随之出现。

鎮定剂有多种,能治疗重性精神病者称为强鎮定剂,如氯丙嗪和蛇根草硷(Reserpine);能改善輕性精神病焦虑和恐惧状态的称为弱鎮定剂及鎮定鎮静剂(Tranquillo-sedatives),例如密尔通(Miltown 或 Mepro-bamate)^[1]等。除鎮定剂外,还有一类能解除情感性精神病抑郁状态的兴奋剂称为抗抑郁剂(Anti-depressives),如 Nardil 等^[2]。

由于已有的药缺点很多,所以迫切需要继续寻找更有效的药物。其中一个很重要的环节是方法学的問題,我們結合本实验室的一些工作,重点地介绍篩选治疗精神病藥物(鎮定剂)的一些比較满意的方法,并进行討論,以供参考。

非条件反射方法

I. 鎮静試驗 鎮定剂一般都具有鎮静效能,因此首先应该进行这方面的試驗。

(1) 外表观察:这是一种初篩的方法,能初步看出藥物是否具有鎮静作用,或者相反具有兴奋作用。有人^[3,4]根据大白鼠的姿势和对夹尾巴的反应,把藥物的抑制作用分成鎮静、催眠和麻醉三种程度,这是发现一般鎮静作用的方法。但是鎮定剂的鎮静作用尚有其特点,例如,Bein^[5]发现蛇根草硷的鎮静伴有闭眼、縮瞳、瞬膜松弛和呼吸減慢等变化,作用开始慢但甚持久,因此他很重視外表观察,并主张用兔子做对象^[6]。Courvoisier 等^[7]发现硫氮杂蒽衍生物(Phenothiazines)具有显著的肌肉松弛作用,因此篩选时常用

牽引試驗。

我們认为外表观察是初篩的一个重要步骤,主要得到定性的結果。在进行这种实验前,应首先熟悉知名藥物的特点。

(2) 延长睡眠时间試驗:一般用小白鼠观察被試藥物对催眠药睡眠時間的影响。所用的催眠药都是作用快而持續時間短的,如环己烯巴比妥^[8-10]等。

用这种方法可使現有的鎮定剂都得阳性結果,但其他中枢抑制剂以及許多不具有抑制作用的物質也得到阳性結果^[11]。鎮定剂或其他中枢抑制剂由于协同作用而延长睡眠时间,不具抑制作用的物質由于对組織生化过程的影响而延迟催眠药的代謝也能延长睡眠时间。为了鑑別这两种可能性, Fouts 和 Brodie^[12]建議当被試藥物能使刚从催眠中醒来的小白鼠重新入睡者为协同药,只影响催眠剂代謝的物質这时則无效。

延长睡眠时间試驗需要恆定室溫(約 25℃)和安靜的环境,試驗特异性不高,但篩漏藥物的可能性小,且簡便,能大量进行,因此是初篩較好的方法。

(3) “自发”活动試驗:鎮静作用最明显的表現就是动物活动性的降低。记录动物活动性的方法很多,用得最多的是抖籠方法^[13]、弹簧悬吊漏沙法^[14,15]。这些方法有缺点,因为正常小白鼠放入籠内以最初半小时“自发”活动較多,这是与它对新环境的探索行为有关,并由于活动时间过短和动物本身的差异性,所得結果不易一致。

应用得較广的还有轉輪試驗^[16],将小白鼠放入能繞水平軸旋轉的輪內,当爬动时重心改变而使輪子旋轉,輪旁通电接触把轉动次数记录到記数器上。要使輪子轉动,小白鼠应呈一定的方向爬动,因此有人认为这种活动带有主动性質^[16]。用本法时須用較多時間先作对照观察,因此不太适于篩药。

用光电管方法測定“自发”活动^[17],通常是将 3—

5只小白鼠放在小盒子內，該盒子一側有光源通过照射到对側光电管上，当小白鼠活动而使光綫被遮或重新照光的一瞬間，都能使光电管产生电流变化，而记录于記数器上。本法优点是：小白鼠在盒內活动接近正常情况，并记录每組动物活动性可减少差异。試驗时須注意使室溫适合于动物喜于自由活动。

(4) 对抗兴奋剂引起的高度活动：为了使小白鼠自发性活动时间延长，以便在此基础上观察鎮靜作用，常用精神兴奋藥物等^[18]先引起动物高度活动，然后給被試藥物观察能否使这种活动降低。我們认为，记录正常动物早期活动来研究藥物的影响已足够，一般可不必加用兴奋剂。

(5) 墜落時間試驗：主要是将小白鼠放在与水平面成一定角度而旋轉的鉄絲籠內^[19]，或者放在水平面旋轉的棍子上^[20]，小白鼠必須不断的移动以平衡身体。給予具有鎮靜作用的藥物后，小白鼠活动能力降低，易失去平衡而墜落。记录其墜落的時間或者单位時間內墜落小白鼠数目。这种方法的特异性欠高，但簡便，可同时試驗相当数目的动物。

II. 抗化学性惊厥試驗：許多中枢抑制剂能够对抗惊厥藥引起的惊厥。惊厥藥的作用部位了解得比較清楚。研究鎮定剂和各種惊厥剂的对抗关系有助于了解其作用部位及性質。例如密尔通的抗土的宁作用甚强^[21]。蛇根草硷解反而使五甲烯四氮唑、土的宁和樟腦的惊厥容易化^[22]，对电休克也如此，因此有人^[23]就以伸肌强直試驗来筛选蛇根草硷样藥物。但总的来说，对于鎮定剂，抗化学性惊厥試驗主要帮助了解一个藥物的特性而不是篩藥^[24]，因此重要性不及在篩抗癲癇藥那样。

III. 抗听原性惊厥：将大白鼠或小白鼠放入一小型隔音箱內，給予极强的声音刺激，可以引起它們的惊厥发作^[25]。这些动物听到鈴声后首先出現肌肉紧张、奔跑、跳跃等表現，然后强直性惊厥，这种惊厥和电休克尙有不同之处，因前者尙有情緒因素的参与^[25]。这試驗也被认为是理想的篩鎮定剂方法^[11]。Plotnikoff^[26-28]发现氯丙嗪、蛇根草硷和密尔通能够抑制最初的奔跑和跳跃动作，而且防止抽搐发生，巴比妥类只能对抗最后的抽搐，因此他把对抗最初的奔跑跳跃看为鎮定特性。但是他采用的氯丙嗪和蛇根草硷剂量很大，此时动物的外表变化已經非常明显，氯丙嗪和蛇根草硷剂量再增加反而使惊厥更容易发生，因此作为鎮定剂的筛选方法是有問題的。

IV. 馴服試驗：鎮定剂常具有馴服性情凶恶动物的效力，例如氯丙嗪^[29]、蛇根草硷^[30]和密尔通^[31]几

个主要的藥物都能使恆河猴馴服，因此可以用来衡量鎮定效能^[11]，但結果并不一致^[29]。个别猴子間的差异性很大，但增加动物数目来减少差异性因素有一定困难，所以也不常用。

此外一些动物經過某种手术后可产生假怒状态，例如去大脑皮质的兔和猫，任何外界刺激都容易引起它們强烈的情緒反应。显而易见，这种方法只适合于进一步的藥理研究^[32]。

V. 苯丙胺毒性試驗：羣居小白鼠較孤离小白鼠对苯丙胺敏感約10倍左右。这是由于聚集在一起时，小白鼠互相攻击的因素起了很大的作用。Burn等^[33]建議研究被試藥物能否降低羣居小白鼠对苯丙胺的毒性，来作为篩鎮定剂的方法，并发现氯丙嗪和蛇根草硷在极小剂量时就可使毒性降低到和孤离时一样，而密尔通和Benactyzine无效。巴比妥类和鎮定剂氯丙嗪也有差別^[34]，前者必須在使动物已有共济失調症狀出現时才有效。

进行这项工作时应保持室溫于25℃，过冷則很不敏感。这个实验的特异性尙須进一步确定，例如我們发现乙酰丙嗪的作用比氯丙嗪更强，但临床上对精神病的疗效并不好。此法甚簡便，值得試用。

VI. 对抗拟精神病物質試驗：对抗拟精神病物質引起的一些症狀可用于篩藥。嗎啡使猫产生特异的兴奋，常被称为“嗎啡狂燥症”，氯丙嗪能防止之^[35]，而蛇根草硷无效^[36]。这法的价值值得怀疑，因嗎啡在人类从不引起狂燥現象。

墨西卡林硷(Mescaline)可导致人类幻觉和脱离现实感等精神症狀^[37]。Tripod等^[38]利用对抗它引起的动物活动增加来篩藥，几个主要的鎮定剂都得阳性結果。氯丙嗪和它之間对抗很有特异性^[6]。Cook等^[36]以用墨西卡林硷引起小白鼠强烈的抓搔动作为指标，观察藥物的影响。这一类型的实验对于硫氮杂蒽类的筛选特別有用^[40]。

麦角酸二乙胺(LSD)也能引起精神病的一些症狀^[41]。Keller和Umbreit^[42]发现給小白鼠注射会引起特异的行為变化，用笔尖輕触其背会产生强烈摇头反应，也用它来篩藥。

这类实验很有价值，因墨西卡林硷和LSD在人类引起精神病症狀的事实是肯定的，說明这种动物病理模型和人类精神病有一定程度的相似性。

VII. 对抗动物的一些不正常行为：若将小白鼠隔离喂养1—2周后，其中一部分用笔尖触其頸背部也会引起摇头反应^[42]，这种不正常行为可維持相当時間。利用这种动物来筛选鎮定剂被认为很有希望^[11]。

此外孤离喂养成长的雄性小白鼠和羣居喂养的小白鼠放在一起时很容易打架^[43,44]，也可以用来篩药。这种方法的可靠性尚須进一步钻研。

条件反射方法

I. 防禦性条件反射：一般动物放在底极可通电刺激的箱子內，条件刺激作用后，动物須从箱子一側跑至另一側，否則将受到电击。在电击后方始跑到另一側称为逃避反应^[45]。絕大多数抑制药都能抑制这种条件反射，但氯丙嗪和蛇根草硷和一般催眠药不同^[46,47]，在不影响逃避反应的很小剂量下就使条件反射受到抑制，催眠药使条件反射及逃避反应消失的剂量很接近，并常出現共济失調。Benactyzine^[48]的作用和上述药物相反，它能减少情緒反应而提高条件反射正确反应的百分率。密尔通对条件反射影响很小^[49]。

为了进一步研究鎮定剂对条件反射的特异作用，往往增加逃避电击动作的困难程度，这样就便于区别条件反射消失时逃避反应是否还完全正常。例如用大白鼠踩轉輪^[47]、爬樓梯^[50]或木棒^[51]的方法。由于防禦性条件反射所采用的强化刺激是一种有害刺激，在形成过程中动物又常出現紧张的情緒反应，因此被认为是相当好的方法，而且方法簡單，值得采用。

II. 操作式条件反射：在这种条件反射中，条件反应是保証得到食物强化所必須的，而条件反应是一种特定的动作，例如大白鼠踩槓杆，因此称为操作式条件反射^[52]。这种条件反射的另一特点是沒有明确的条件刺激，实际上整个实验环境是一个經常存在的条件刺激，动物一經放入这实验环境，例如一个特制的箱子，条件反应就經常出現。其唯一的强度指标就是单位時間內条件反应出現的次数。常用的实验动物，是大白鼠、猴子和鸽子，前二者的特定操作活动是踩槓杆^[52,53]，后者是啄板^[54]。若加入不同的分化刺激和不同的强化格式相結合，还可以形成操作活动和强化之間的固定比例、固定間隔和不定間隔等多样的关系，这些都表現在反应頻率的不同上。这些复杂条件反射可帮助我们看到許多經典条件反射不易观察到的結果^[55]。固定比例中的反应頻率高低代表动物体力情况，而固定間隔对药物特別敏感^[54]。

蛇根草硷可使动物在固定間隔的实验中表現在突发性的高頻率反应和长时间休止相互交替^[56]。氯丙嗪可使固定比例和固定間隔的反应頻率的差別减小，好象两种分化刺激同时在作用一样^[57]，Blough^[58]设计的操作式条件反射特异性特高，据报导能看出鎮定剂和一般催眠药在作用方向方面所存在的质的不同，

因此非常有趣，是否所有鎮定剂都具有相同的作用尚待繼續研究。

以上所述的操作式条件反射正被用来积累大量实验資料，它是精神药理学的一个重要工具，但尚少直接应用于篩药。

III. 实验性“焦虑”状态：Bradz^[59]等在猴子及大白鼠已經形成操作式食物条件反射的不定間隔格式的基础上，每隔一定時間給一鈴声刺激，在鈴声将停的同时在底板上通电片刻；以后每当鈴声响了，原来的踩槓杆的条件反应即停止。鈴声停后又重新出現。鈴声响时动物尚有竖毛、排便、蹲伏和不动等現象，因此称为“焦虑”状态。

蛇根草硷对此实验有特异的作用^[59]，能使动物焦虑状态消除，即鈴声响时条件反应仍出現，而且竖毛等情緒反应也消失。氯丙嗪不能完全消除这种焦虑状态，但能使之減弱^[11]。这是一个理論上比較好的方法。

IV. 实验性神經症：巴甫洛夫学派^[60]用增加阳性及阴性条件刺激鑑别的困难程度使动物产生神經症^[61,62]，并証明溴化物具有治疗作用。另一种常用的方法使食物性和防禦性条件反射之間产生冲突，如給一条件刺激，动物有取得食物或受电击的两种可能，这时动物出現趋近食盘或迴避食盘两种表現，并伴有情緒反应。Jacobsen^[63]发现 Benactyzine 和东莨菪硷可使动物取食次数增加，迴避及情緒反应减少，密尔通也有同样效果^[64]，但氯丙嗪和蛇根草硷^[63,64]无效，因此虽方法本身很吸引人，但与临床結果不一致。

Sacra^[65]等設計了一个更簡單的猫吃小白鼠的冲突方法，这种条件反射只須結合一次就很稳固。据报告所有鎮定剂都能使这种冲突改善，因此值得注意。

V. 脑部自身刺激：Olds等^[66]发现，将一刺激电极埋于大白鼠脑內某一定区域，有电线将电极和槓杆相联，每当大白鼠踩一次槓杆，其脑部即受到一次刺激。当电极埋于某一定的区域时，这种电刺激可以看作一种强化，因大白鼠会不断地踩槓杆以刺激本身脑部。当电极埋于下丘脑后部时，氯丙嗪^[67]能使踩槓杆頻率显著下降，但对电极埋藏于其他部位时的頻率沒有影响。这种方法可以研究药物在脑內的作用点。

总的說来，条件反射实验对于精神病药物的篩选和进一步的机制研究是十分重要的，目前內容已十分多样化。但除防禦性条件反射外，大多未直接应用于篩药，因为方法比較复杂，有些須用自动控制记录仪来进行^[68]；已有的資料也只是少数几个药物，对于它們是否适用于篩选精神病药尚須更多的資料来确定。

表1 几个实验室常用的筛选方法

作者	国家	工作单位	筛选方法
Cook and Fellows ^[80]	美国	Smith, Kline & French Lab.,	(1) 光电管活动记录。 (2) 抗墨西卡林抓痒反应。 (3) 防御性条件反射(爬木棒)。 (4) 抗去水咖啡的催呕作用。
Courvoisier 等 ^[79]	法国	Rhone-Poulenc 药厂研究部	(1) 巴比妥睡眠延长试验。(2) 降温试验。 (3) 悬吊试验。(4) 防御性条件反射(爬楼梯)。 (5) 抗去水咖啡的催吐作用。(6) 外表观察。
Rathun 等 ^[72]	美国	Lilly 药厂研究部	(1) 外表观察(缩瞳, 闭眼, 肌力放松)。 (2) 活动记录。(3) 动触须时小白鼠的反应。 (4) 苯丙胺毒性。(5) 防御性条件反射。
Bovet ^[50]	意大利	Istituto Superiore di Sanita	(1) 外表观察。(2) 悬吊试验。(3) 驯服试验。 (4) 活动记录(光电管)。(5) 对抗化学性惊厥。 (6) 巴比妥睡眠延长试验。(7) 防御性条件反射(爬楼梯)。 (8) 实验性焦虑状况。(9) 电生理试验。
Jacobsen ^[71]	丹麦	Dumex 药厂研究部	(1) 外表观察(肌力, 反射)。(2) 降温试验。 (3) 抗化学性惊厥。(4) 抗吗啡“狂燥症”(猫)。 (5) 条件反射(几种)。(6) 驯服试验。 (7) 抗去水咖啡催呕作用。
Закяков ^[71]	苏联	药理化学治疗研究所	(1) 外表观察。(2) 延比妥睡眠延长试验。 (3) 活动记录。(4) 抗化学性惊厥。 (5) 条件反射。

这些多样化的条件反射方法过去药理工作者注意不多, 今后应该把它们应用到药理学中来为精神病药的筛选和作用规律及机制的深入的研究服务。

结 语

精神病药物的筛选方法已不下百余种, 我们仅扼要地讨论了一些。迄今还没有一个单独应用而满意的方法, 因此大多采用一组方法以互补缺点, 其中某些适于初筛。从现在世界上几个著名实验室的工作看来, 大多采用5—6种方法(见表1)。其中外表观察, 镇静试验, 抗拟精神病物质试验以及防御性条件反射, 几乎是大家都采用的, 值都我们参考。此外还应根据自己实验室的条件以及药源的化学性质和结构, 选择一些有特异性的方法, 例如被试药是氯丙嗪的衍生物, 那么就应采用对抗墨西卡林试验。筛选方法不是一成不变的, 须灵活掌握。

药理工作者除筛选新药外, 研究现有有效药物的作用机制, 也可能为更理想的筛药方法提供线索, 因此不能忽视。在实验室内找到的新药是否真正有效, 还得最后由临床证实, 因此应该密切联系临床。其实

氯丙嗪的治疗精神病作用还是临床偶尔发现的, 今后可能有同样情况发生。

从氯丙嗪的疗效发现后短短几年以来, 治疗精神病药已取得很大进展, 并正以更高速度向前迈进。同时, 相应的基础科学——精神药理学^[69,70]也已逐渐形成。我们相信通过它的成长, 药理学将更紧密地与心理、神经生理、神经化学以及精神病等学科联系起来。一幅崭新的前景已呈现在药理工作者的面前。

- [1] Jacobsen, E., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, **10**, 273.
- [2] Thal, N., *Dis. Nerv. System*, 1959, **20**, 197.
- [3] Chen, K. K., *Symposium on Sedative and Hypnotic Drugs*. The William and Wilkins Co., Baltimore, 1954, p. 45.
- [4] Lim, R. K. S., *et al. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, **64**, 667.
- [5] Bein, H. J., *Abstr. Rev. XXth International Physiol. Congr.* 1956, Brussels.
- [6] Bein, H. J., 私人通讯, 1959年6月。
- [7] Courvoisier, J., *et al. Arch. int. pharmacodyn.*, 1953, **92**, 306.

- [8] Winter, C. A., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1948, **94**, 7.
- [9] 金国章、邹岡、徐光祿、唐希灿、胥彬, 药学报, 1959, **7**, 341.
- [10] 金国章、邹岡、唐希灿、胥彬, 生理学报, 待发表, 1959.
- [11] Riley, J. and Spinks, A., *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, **10**, 657.
- [12] Fouts, J. and Brodie, B. B., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1956, **116**, 482.
- [13] Ther, L., *Pharmakologische Methoden*. 1949, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft M. B. H. Stuttgart, p. 392.
- [14] Siegmund, P. und Wolf, M., *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1952, **216**, 323.
- [15] 中国科学院药物研究所药理组, 生理学报, 1959, **23**, 54.
- [16] Ljungberg, S., *Acta pharmacol. toxicol.*, 1957, **13**, 96.
- [17] Dews, P. B., *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, **8**, 46.
- [18] Tripod, J., *et al. Arch. int. pharmacodyn.*, 1954, **96**, 406.
- [19] Toekes, I. M., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1957, **119**, 354.
- [20] Kinnard, W. J. and Carr, C. J., *ibid.*, 1957, **121**, 354.
- [21] Berger, F. M., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 658.
- [22] Bianchi, C., *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, **11**, 141.
- [23] Chen, G. and Bohner, B., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1957, **119**, 559.
- [24] Jenny, E. H. and Pfeiffer, C. C., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, **64**, 679.
- [25] Finger, F. W., *Psychol. Bull.*, 1947, **44**, 201.
- [26] Plotnikoff, N. P. and Green, D. M., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1957, **119**, 294.
- [27] Plotnikoff, N. P., *ibid.*, 1958, **122**, 62.
- [28] Plotnikoff, N. P., *Arch. int. pharmacodyn.*, 1958, **116**, 130.
- [29] Das, N. M., *et al., ibid.*, 1954, **99**, 451.
- [30] Schneider, J. A., *et al. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, **61**, 17.
- [31] Berger, F. M., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1954, **112**, 413.
- [32] Schneider, J. A., *Am. J. Physiol.*, 1954, **179**, 670.
- [33] Burn, J. H. and Hobbs, R., *Arch. int. pharmacodyn.*, 1958, **113**, 290.
- [34] Lasagna, L. and McCann, W. P., *Science*, 1957, **125**, 1241.
- [35] Loewe, S., *Arch. int. pharmacodyn.*, 1956, **108**, 453.
- [36] Sturtevant, F. M. and Drill, V. A., *Nature*, 1957, **179**, 1253.
- [37] Osmond, H., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 418.
- [38] Tripod, J., *Psychotropic Drugs.*, 1957, p. 435.
- [39] Cook, L. and Fellows, E. J., *ibid.*, 1957, p. 397.
- [40] Deegan, J. F. and Cook, L., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1958, **122**, 17A.
- [41] Stoll, A., *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 1947, **60**, 279.
- [42] Keller, D. L. and Umbreit, W. W., *Science*, 1956, **124**, 723.
- [43] Yen, H. C. Y. *et al., J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1958, **122**, 85A.
- [44] Tedeschi, R. E., *et al. ibid.*, 1959, **125**, 28.
- [45] Miller, R. E., *et al. Arch. Neurol. & Psychiat.*, 1957, **78**, 526.
- [46] Smith, R. P., *et al. J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1957, **119**, 317.
- [47] Verhave, T., *et al. Arch. int. pharmacodyn.*, 1958, **116**, 45.
- [48] Jacobsen, E. and Sonne, E., *Acta pharmacol. toxicol.*, 1956, **12**, 310.
- [49] Pfeiffer, C. C., *et al. Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **67**, 734.
- [50] Bovet, D., *Tranquilizing Drugs. Estratto dalla Gazzetta Chimica Italiana*, 1959, **89**, 196—264.
- [51] Cook, L. and Weidley, E., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 740.
- [52] Skinner, B. F., *Behavior of Organisms*. 1938, Appleton-Century Co., N. N., p. 21.
- [53] Brady, J. V., *Evolution of Nervous Control*. 1959, Am. Ass. Advancement Sci., Washington, D. C.
- [54] Dews, P. B., *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1954, **113**, 393.
- [55] Brady, J. V., *Fed. Proc.*, 1958, **17**, 1031.
- [56] Dews, P. B., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, **65**, 268.
- [57] Dews, P. B., *Fed. Proc.*, 1958, **17**, 1024.
- [58] Blough, D. S., *Science*, 1958, **127**, 586.
- [59] Brady, J. V., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 719.
- [60] Федоров, Л. Н., *Труды Физиол. лаборатории акад. И. П. Павлова*, 1928, **3**, 1.
- [61] Петрова, М. К., *Там. же*, 1933, **5**, 1.
- [62] Петрова, М. К., *Арх. биол. наук.*, 1934, **34**, 1.
- [63] Jacobsen, E. and Skaarup, Y., *Acta pharmacol. toxicol.*, 1955, **11**, 117.
- [64] Jacobsen, E., *Psychotropic Drugs.*, 1957, p. 119.
- [65] Sacra, P., *et al. Canad. J. Biochem. Physiol.*, 1957, **35**, 1151.
- [66] Olds, J., *et al. Science*, 1956, **124**, 265.
- [67] Olds, J., *Neurological Basis of Behaviour*. Wolstenholme, G. and O'Connor, C. M. (Ed.) 1958, Churchill Ltd., London, p. 124.
- [68] Ferster, C. B., *Psychol. Bull.*, 1953, **50**, 263.
- [70] Himwich, H. E., *Science*, 1958, **127**, 59.
- [71] Jacobsen, E., 私人通訊, 1959年6月。
- [72] Rathbun, R. C., *et al. J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1958, **122**, 64A.
- [73] Courvoisier, S., *et al. Psychotropic Drugs.*, 1957, p. 373.
- [74] Закусов, В. В., 私人通訊, 1959年6月。