

DRUG  
TOXICOLOGY

# 药物毒理学

■ 主编 李 波 袁伯俊 廖明阳



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

# 药物毒理学

主 编 李 波 袁伯俊 廖明阳

副主编 马 璟 陆国才 任进 王莉 范玉明

编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

|     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 曹易懿 | 岑小波 | 常 艳 | 陈 波 | 陈易新 |
| 邓中平 | 邓媛媛 | 范玉明 | 高 月 | 耿兴超 |
| 宫丽崑 | 郭 隽 | 黄 矛 | 霍 艳 | 贺争鸣 |
| 侯永芳 | 金若敏 | 康裕建 | 李保文 | 李 波 |
| 李宏霞 | 李 华 | 李 伟 | 李珊珊 | 廖明阳 |
| 林海霞 | 林 志 | 刘 丽 | 刘翠丽 | 陆国才 |
| 栾 洋 | 吕建军 | 马 璟 | 马华智 | 马增春 |
| 苗玉发 | 潘东升 | 潘学营 | 任 进 | 沈连忠 |
| 孙祖越 | 宋秋杰 | 汤纳平 | 田春华 | 汪溪洁 |
| 王炳森 | 王东根 | 王 莉 | 王全军 | 王三龙 |
| 王 欣 | 王 雪 | 吴纯启 | 徐景宏 | 杨琛懋 |
| 袁伯俊 | 张 旻 | 张天宝 | 张晓东 | 张晓芳 |
| 周 莉 | 周晓冰 | 周 玉 | 宗 英 |     |

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物毒理学/李波,袁伯俊,廖明阳主编.—北京:  
人民卫生出版社,2015

ISBN 978-7-117-21019-5

I. ①药… II. ①李…②袁…③廖… III. ①药物  
学-毒理学 IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 146152 号

|       |                                                  |                                      |
|-------|--------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 人卫社官网 | <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询,在线购书                           |
| 人卫医学网 | <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 医学考试辅导,医学数<br>据库服务,医学教育资<br>源,大众健康资讯 |

版权所有,侵权必究!

药物毒理学

主 编:李波 袁伯俊 廖明阳

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京盛通印刷股份有限公司

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:57

字 数:1387 千字

版 次:2015 年 8 月第 1 版 2015 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-21019-5/R·21020

定 价:138.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

# 前 言

药物毒理学是研究药物可能对生物体造成损害作用及其机制的一门科学,主要是通过体外实验和动物体内实验研究评价药物的安全性。主要目的是描述新药毒性反应的特征,确定不引起毒性反应的剂量水平,确定和评价可能应用于监测临床前毒性反应和(或)临床不良反应的毒性生物标志物,评估临床研究可以应用的安全起始剂量。

1955 年美国食品药品监督管理局(FDA)首次提出药物毒理学研究指南《食品、药品和化妆品中化学物的安全性评价》,1962 年美国 FDA 规定新药在人体试验前必须经过药物毒理学评价,1994 年美国 FDA 提出新药临床前动物实验必须符合 GLP 标准,同年,欧盟、日本和美国建立了“人用药品注册技术要求国际协调会”机制,同时,发布了一系列药物毒理学研究的技术指导原则。

中国药物毒理学研究起步较晚,从事药物毒理学研究的技术人员和实验室也寥寥无几。为此,老一代药物毒理学家,积极呼吁和推动药物毒理学科的发展,科技部设立“1035”工程、“九五”、“十五”攻关计划和“863”高技术重大专项,支持建立符合 GLP 标准的国家药物安全性评价中心,使符合 GLP 标准的药物毒理学研究在 20 世纪 90 年代取得了长足进步;并为国内甲氨蝶呤、鱼腥草、欣弗等重大药害病因调查的定性及行政执法提供了重要依据;促进研究机构通过了多个国际认证项目,如日本、美国、欧盟的 GLP 认证,动物饲养管理的 AAA-LAAC 认证,临床病理学的 CAP 认证;并完成了大量国内外药物的安全性评价项目。药物毒理学科的快速发展和广泛应用为中国 2003 年实施《药品非临床研究质量管理规范》(GLP)提供了技术储备。

为了总结药物毒理学科 20 余年的建设经验,以便于本领域科技工作者参考和借鉴,我们组织全国的主要药物毒理学研究技术人员编写了《药物毒理学》一书。全书分为上下两篇,上篇为药物毒理学理论与基础,包括 21 章,内容有药物毒理学的起源、范畴、发展及挑战,药物毒性作用及机制,影响药物毒性作用的因素,药代动力学与毒代动力学,各种靶器官毒理学如心血管、肝脏、肾脏毒理学等,遗传毒理学,发育与生殖毒理学,肿瘤及形成机制,分子毒理学,替代毒理学,药物毒理统计学。下篇为药物毒理学技术与方法,分为 15 章,包括一般毒理学研究技术与方法,中药毒理学研究与评价,安全药理学研究与评价,免疫毒性研究与评价,遗传毒性研究与评价,发育与生殖毒性研究与评价,致癌性研究与评价,药物依赖性研究与评价,毒代动力学研究与评价,制剂安全性研究与评价,组织病理学研究研究与评价,临

床病理学研究与应用,实验动物饲养和管理,药物不良反应监测,LIMS 系统在毒理研究中的应用。

本书适用于从事药物安全性评价的工作人员,也可作为广大从事药物研发领域的科研工作者、生命科学、医学院校教师、研究生和药品检验人员的参考书。

衷心感谢全国 10 余所药物安全性评价中心的 61 位专家奉献的编著及实践经验,衷心感谢人民卫生出版社的大力支持及编辑的辛勤工作,感谢国家重大新药创制项目(编号:2012IX09302001)资金支持!

本书虽经反复修改和字斟句酌的审核、统稿、定稿过程,由于水平有限,书中疏漏和不妥之处在所难免,恳请各位专家和读者批评指正。

李波 袁伯俊 廖明阳

2015 年 7 月

## 内容简介

《药物毒理学》全书内容分上、下两篇,共 36 章。上篇较详尽地描述了包括药物毒理学的起源、范畴、发展及挑战,药物毒性作用及机制,影响药物毒性作用的因素,药代动力学与毒代动力学,各种靶器官毒理学如心血管、肝脏、肾脏毒理学等,遗传毒理学,发育与生殖毒理学,肿瘤及形成机制,分子毒理学,替代毒理学,药物毒理统计学。下篇比较详细和全面地讨论了近年来药物安全性评价中应用的众多新技术、新方法,包括一般毒理学研究技术与方法,中药毒理学研究与评价,安全药理学研究与评价,免疫毒性研究与评价,遗传毒性研究与评价,发育与生殖毒性研究与评价,致癌性研究与评价,药物依赖性研究与评价,毒代动力学研究与评价,制剂安全性研究与评价,组织病理学研究,临床病理学研究,实验动物饲养和管理,药物不良反应监测,LIMS 系统在毒理研究中的应用。突出特点是该书融注了作者亲身参与中国 GLP 符合性实验室建设的实践经验及体会,详细讨论了符合 GLP 标准的药物毒理学试验方法及要求;全方位介绍了全新技术和方法进展,如毒理基因组学、毒理蛋白组学、毒理代谢组学、硅上毒理学、毒性作用的生物标志物研究、替代毒理学等。使该书能够恰当反映国内外的理论与技术,突出其先进性和实用性。

# 目 录

## 上篇 药物毒理学理论与基础

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 第一章 绪论 .....                    | 3  |
| 第一节 药物毒理学的起源 .....              | 3  |
| 一、人类早期对毒物与中毒的初步认识 .....         | 3  |
| 二、现代药物毒理学的起源 .....              | 4  |
| 第二节 药物毒理学的研究范畴 .....            | 4  |
| 一、药物、毒物与损害作用 .....              | 4  |
| 二、药物毒理学的研究领域 .....              | 6  |
| 第三节 药物管理毒理学的诞生与发展 .....         | 9  |
| 一、美国药物毒理学相关管理法规的产生和发展 .....     | 10 |
| 二、人用药品注册技术要求国际协调会议 .....        | 11 |
| 第四节 药物毒理学试验的基本原则与局限性 .....      | 16 |
| 一、药物毒理学试验的基本原则 .....            | 16 |
| 二、药物毒理学试验的局限性 .....             | 18 |
| 第五节 药物毒理学新技术和新方法的研究进展 .....     | 18 |
| 一、开发和验证药物毒理学试验新方法前需要考虑的问题 ..... | 18 |
| 二、试验方法开发的基本原理 .....             | 19 |
| 三、试验方法的验证 .....                 | 20 |
| 四、新技术和新方法被批准的现状 .....           | 20 |
| 五、关键问题和挑战 .....                 | 21 |
| 第六节 药物毒理学研究的机遇 .....            | 21 |
| 一、生物标志物研究进展 .....               | 22 |
| 二、药物毒理学替代方法的研究进展 .....          | 23 |
| 三、新技术对药物安全性评价的影响 .....          | 23 |
| 四、转基因动物在药物安全性评价中的应用 .....       | 24 |
| 第二章 药物毒性作用及机制 .....             | 27 |
| 第一节 药物毒性作用定义及分类 .....           | 27 |



|                            |    |
|----------------------------|----|
| 一、定义 .....                 | 27 |
| 二、分类 .....                 | 27 |
| 第二节 药物暴露的特征 .....          | 29 |
| 一、暴露部位和暴露途径 .....          | 29 |
| 二、暴露时期和暴露频率 .....          | 30 |
| 第三节 剂量-反应关系 .....          | 30 |
| 一、概述 .....                 | 30 |
| 二、剂量-量反应关系 .....           | 31 |
| 三、剂量-质反应关系 .....           | 31 |
| 四、特殊的剂量-反应关系曲线形状 .....     | 31 |
| 五、剂量-反应关系评价 .....          | 32 |
| 第四节 药物从暴露部位到靶部位的转运 .....   | 33 |
| 一、吸收与首过消除 .....            | 33 |
| 二、靶部位分布与清除 .....           | 34 |
| 三、药物的排泄与重吸收 .....          | 35 |
| 四、中毒与解毒 .....              | 35 |
| 第五节 药物与靶部位分子反应 .....       | 37 |
| 一、靶分子的属性 .....             | 38 |
| 二、反应类型 .....               | 38 |
| 三、毒物对靶分子的影响 .....          | 38 |
| 四、非靶分子反应 .....             | 39 |
| 第六节 细胞功能丧失导致毒性 .....       | 39 |
| 一、有毒物质介导的细胞功能失调 .....      | 40 |
| 二、有毒物质介导的细胞内部及外部环境损伤 ..... | 42 |
| 第七节 修复与修复失败 .....          | 44 |
| 一、分子修复 .....               | 44 |
| 二、细胞修复 .....               | 46 |
| 三、组织修复 .....               | 46 |
| 四、修复失败 .....               | 48 |
| 五、修复失败导致的毒性 .....          | 48 |
| 第八节 药物毒性机制研究进展 .....       | 50 |
| 一、药理作用相关的毒性机制研究 .....      | 50 |
| 二、化学结构-毒性机制研究 .....        | 51 |
| 三、药物代谢、毒物代谢与毒性机制研究 .....   | 51 |
| 四、药物毒理学与毒性机制研究 .....       | 51 |
| 五、药物危险因素评估 .....           | 53 |
| 第三章 影响药物毒性作用的因素 .....      | 55 |
| 第一节 药物因素 .....             | 55 |



|                              |    |
|------------------------------|----|
| 一、药物结构 .....                 | 55 |
| 二、物理特性 .....                 | 58 |
| 三、药物剂型 .....                 | 59 |
| 四、给药途径 .....                 | 59 |
| 五、药物相互作用 .....               | 60 |
| 第二节 机体因素 .....               | 61 |
| 一、年龄和性别 .....                | 61 |
| 二、遗传因素 .....                 | 63 |
| 三、机体的健康状态 .....              | 65 |
| 第三节 实验动物饲养的环境因素 .....        | 67 |
| 一、昼夜节律及光照的影响 .....           | 67 |
| 二、温度和湿度的影响 .....             | 68 |
| 三、动物饲养笼具及垫料的影响 .....         | 68 |
| 四、噪音的影响 .....                | 69 |
| 五、动物饲料的影响 .....              | 69 |
| 第四节 人为因素 .....               | 70 |
| 第四章 药代动力学与毒代动力学 .....        | 71 |
| 第一节 概述 .....                 | 71 |
| 一、药代动力学 .....                | 71 |
| 二、毒代动力学 .....                | 71 |
| 三、二者的区别与联系 .....             | 72 |
| 第二节 药代动力学与毒代动力学研究的主要内容 ..... | 73 |
| 一、吸收 .....                   | 73 |
| 二、分布 .....                   | 74 |
| 三、代谢(生物转化) .....             | 76 |
| 四、排泄 .....                   | 82 |
| 第三节 经典动力学模型与生理动力学模型 .....    | 83 |
| 一、经典动力学模型 .....              | 83 |
| 二、生理动力学模型 .....              | 87 |
| 第五章 心血管毒理学 .....             | 90 |
| 第一节 心血管系统的构成与功能 .....        | 90 |
| 一、心血管系统构成 .....              | 90 |
| 二、心脏生理功能 .....               | 90 |
| 三、血管生理功能 .....               | 91 |
| 第二节 诱发心血管系统毒性的药物 .....       | 91 |
| 一、作用于心脏产生心脏毒性的药物 .....       | 91 |
| 二、作用于血管产生血管毒性的药物 .....       | 93 |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 第三节 心血管药物的毒性分类及作用机制 .....      | 94  |
| 一、心脏毒性及作用机制 .....              | 94  |
| 二、血管毒性及作用机制 .....              | 97  |
| 第四节 心血管系统的毒性评价 .....           | 97  |
| 一、心血管毒性临床前评价的相关指导原则 .....      | 97  |
| 二、体内外评价模型 .....                | 98  |
| 三、化学药物心血管系统评价的技术及方法 .....      | 99  |
| 第五节 心血管毒性生物标志物 .....           | 105 |
| 一、目前常用的及国际上热门的心血管系统生物标志物 ..... | 106 |
| 二、影响心血管毒性生物标志物的因素 .....        | 108 |
| <b>第六章 肝脏毒理学</b> .....         | 112 |
| 第一节 肝脏的基本结构与功能 .....           | 112 |
| 一、肝脏的基本结构 .....                | 112 |
| 二、肝脏的生理功能 .....                | 113 |
| 第二节 肝脏毒性的类型及发生机制 .....         | 114 |
| 一、细胞死亡 .....                   | 114 |
| 二、胆汁淤积 .....                   | 115 |
| 三、胆管损伤 .....                   | 115 |
| 四、肝窦状隙损伤 .....                 | 115 |
| 五、脂肪肝 .....                    | 116 |
| 六、肝纤维化与肝硬化 .....               | 116 |
| 七、肿瘤 .....                     | 116 |
| 第三节 肝脏毒性的评价 .....              | 117 |
| 一、体内评价模型 .....                 | 117 |
| 二、体外评价模型 .....                 | 120 |
| 第四节 肝毒性生物标志物 .....             | 123 |
| 一、血清酶学相关肝毒性生物标志物 .....         | 123 |
| 二、组学技术相关肝毒性生物标志物 .....         | 130 |
| <b>第七章 肾脏毒理学</b> .....         | 134 |
| 第一节 肾脏的基本结构与功能 .....           | 134 |
| 一、肾脏的基本结构 .....                | 134 |
| 二、肾脏的生理功能 .....                | 135 |
| 第二节 药物肾毒性损伤的部位及表现 .....        | 137 |
| 一、药物的肾脏损伤部位 .....              | 137 |
| 二、药物的肾脏毒性表现 .....              | 138 |
| 第三节 肾脏毒性的作用机制 .....            | 139 |
| 一、肾脏对药物毒性的易感性 .....            | 139 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 二、药物引发的肾脏损伤的原因 .....         | 140 |
| 第四节 肾脏毒理学的研究方法及其进展 .....     | 142 |
| 一、整体动物试验 .....               | 142 |
| 二、体外肾脏毒理学研究 .....            | 147 |
| 三、肾脏损伤的生物标志物及研究进展 .....      | 149 |
| 第八章 呼吸系统毒理学 .....            | 157 |
| 第一节 呼吸系统的基本结构与功能 .....       | 157 |
| 一、呼吸系统的基本结构 .....            | 157 |
| 二、呼吸系统的生理功能 .....            | 158 |
| 第二节 呼吸系统药物 .....             | 159 |
| 一、呼吸系统药物中毒 .....             | 159 |
| 二、药物在呼吸道内的过程 .....           | 160 |
| 第三节 药物对呼吸系统的毒性作用 .....       | 161 |
| 一、药物对呼吸系统毒性作用的类型 .....       | 161 |
| 二、药物对呼吸系统的损伤机制 .....         | 162 |
| 第四节 呼吸系统毒理学研究技术与方法 .....     | 163 |
| 一、吸入给药 .....                 | 163 |
| 二、肺功能研究 .....                | 164 |
| 三、形态学研究 .....                | 164 |
| 四、组织病理学检查 .....              | 164 |
| 五、物理学检查 .....                | 165 |
| 六、支气管肺泡灌洗 .....              | 165 |
| 七、体外研究 .....                 | 165 |
| 八、呼吸系统毒性评价 .....             | 166 |
| 第九章 内分泌系统毒理学 .....           | 168 |
| 第一节 内分泌系统简介 .....            | 168 |
| 一、内分泌系统的基本构成 .....           | 168 |
| 二、神经-内分泌-免疫的关联性 .....        | 168 |
| 三、内分泌系统与神经系统的关系 .....        | 169 |
| 四、内分泌系统与免疫系统的关系 .....        | 170 |
| 五、激素 .....                   | 171 |
| 六、内分泌系统的调节 .....             | 172 |
| 第二节 内分泌毒理学概况 .....           | 173 |
| 一、内分泌毒理学概述 .....             | 173 |
| 二、以下丘脑-垂体-性腺轴作为毒物的靶器官 .....  | 173 |
| 三、以下丘脑-垂体-肾上腺轴作为毒物的靶器官 ..... | 174 |
| 四、以下丘脑-垂体-甲状腺轴作为毒物的靶器官 ..... | 176 |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| 第三节 垂体毒理学简介 .....      | 177 |
| 一、组织结构和功能 .....        | 177 |
| 二、垂体激素和生理功能 .....      | 178 |
| 三、垂体的毒理学表现及其机制 .....   | 182 |
| 第四节 肾上腺毒理学简介 .....     | 183 |
| 一、组织结构和功能 .....        | 183 |
| 二、肾上腺的毒理学表现及其机制 .....  | 186 |
| 第五节 甲状腺毒理学简介 .....     | 188 |
| 一、组织结构和功能 .....        | 188 |
| 二、甲状腺的毒理学表现及其机制 .....  | 190 |
| 第六节 甲状旁腺毒理学简介 .....    | 193 |
| 一、组织结构和功能 .....        | 193 |
| 二、钙离子浓度的稳态调节 .....     | 194 |
| 三、甲状旁腺的毒理学表现及其机制 ..... | 195 |
| 第七节 胰腺毒理学简介 .....      | 195 |
| 一、组织结构和功能 .....        | 195 |
| 二、胰岛素的作用 .....         | 196 |
| 三、胰高血糖素的作用 .....       | 197 |
| 四、胰腺的毒理学表现及其机制 .....   | 197 |
| 第八节 睾丸毒理学简介 .....      | 198 |
| 一、组织结构和功能 .....        | 198 |
| 二、雄激素的结构和生理功能 .....    | 199 |
| 三、血-睾屏障 .....          | 202 |
| 四、附睾 .....             | 203 |
| 五、睾丸的毒理学表现及其机制 .....   | 203 |
| 第九节 卵巢毒理学简介 .....      | 206 |
| 一、组织结构和功能 .....        | 206 |
| 二、性激素 .....            | 207 |
| 三、卵巢的毒理学表现及其机制 .....   | 211 |
| 第十节 其他器官产生的典型激素 .....  | 212 |
| 第十章 血液系统毒理学 .....      | 217 |
| 第一节 造血组织与血细胞 .....     | 217 |
| 一、造血组织的结构与功能 .....     | 217 |
| 二、血细胞的生成 .....         | 219 |
| 三、血细胞的生理与功能 .....      | 222 |
| 第二节 药物对血液系统的毒性作用 ..... | 224 |
| 一、药源性血液病的特点与规律 .....   | 224 |
| 二、药源性红细胞病 .....        | 225 |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 三、药源性白细胞病 .....            | 227 |
| 四、药源性出血性疾病 .....           | 229 |
| 第三节 血液系统毒理学研究技术与方法 .....   | 231 |
| 一、骨髓检查 .....               | 231 |
| 二、造血干/祖细胞检测 .....          | 232 |
| 三、血细胞分析 .....              | 234 |
| 四、造血相关细胞因子的检测 .....        | 236 |
| 第四节 血液系统毒理学的发展趋势 .....     | 236 |
| <b>第十一章 免疫系统毒理学</b> .....  | 239 |
| 第一节 免疫系统的构成与功能 .....       | 239 |
| 一、免疫系统的构成 .....            | 239 |
| 二、免疫系统的功能 .....            | 240 |
| 第二节 免疫毒性的分类 .....          | 241 |
| 一、免疫抑制 .....               | 242 |
| 二、免疫激活 .....               | 243 |
| 三、免疫原性 .....               | 246 |
| 四、不良免疫刺激作用 .....           | 247 |
| 第三节 免疫毒性评价策略 .....         | 247 |
| 一、免疫毒理学评价概述 .....          | 247 |
| 二、动物种属的选择(动物模型) .....      | 248 |
| 三、免疫毒性试验与临床研究有关的实施时机 ..... | 249 |
| 四、免疫毒性技术指导原则介绍 .....       | 249 |
| 第四节 免疫毒性药物概述 .....         | 254 |
| 一、免疫抑制药物 .....             | 254 |
| 二、免疫激活药物 .....             | 255 |
| <b>第十二章 神经系统毒理学</b> .....  | 259 |
| 第一节 神经系统结构与功能的物质基础 .....   | 259 |
| 一、中枢神经系统的结构和功能 .....       | 259 |
| 二、周围神经系统的结构和功能 .....       | 260 |
| 三、神经元 .....                | 260 |
| 四、胶质细胞 .....               | 261 |
| 五、血脑屏障 .....               | 261 |
| 六、髓鞘 .....                 | 262 |
| 第二节 神经毒性机制 .....           | 262 |
| 一、神经元病 .....               | 263 |
| 二、轴索病 .....                | 265 |
| 三、髓鞘病 .....                | 265 |

|                                |         |
|--------------------------------|---------|
| 第三节 神经毒性研究方法 .....             | 266     |
| 一、神经细胞的培养及应用 .....             | 266     |
| 二、神经毒性组合试验 .....               | 266     |
| 三、转基因动物的应用 .....               | 267     |
| 第四节 神经毒性的评价 .....              | 268     |
| 一、神经毒性评价指导原则 .....             | 268     |
| 二、体内评价模型 .....                 | 268     |
| 三、替代模型 .....                   | 269     |
| 第五节 神经毒性生物标志物 .....            | 270     |
| 一、概述 .....                     | 270     |
| 二、髓鞘碱性蛋白 .....                 | 271     |
| 三、神经元特异性烯醇化酶 .....             | 271     |
| 四、S-100 蛋白 .....               | 272     |
| 五、神经病靶酯酶 .....                 | 272     |
| 六、胶质细胞原纤维酸性蛋白 .....            | 272     |
| 七、神经丝蛋白 .....                  | 272     |
| <br>第十三章 皮肤毒理学 .....           | <br>273 |
| 第一节 皮肤的结构和功能 .....             | 273     |
| 一、皮肤的结构和组织学 .....              | 273     |
| 二、皮肤的功能 .....                  | 274     |
| 第二节 皮肤毒性反应的分类和机制 .....         | 275     |
| 一、皮肤刺激性和腐蚀性反应及主要病理机制 .....     | 275     |
| 二、皮肤致敏性反应及主要病理机制 .....         | 276     |
| 三、皮肤光毒性作用及主要病理机制 .....         | 276     |
| 四、皮肤色素异常及主要病理机制 .....          | 277     |
| 五、皮肤致癌性及主要病理机制 .....           | 277     |
| 第三节 引起皮肤毒性反应的药物类别 .....        | 277     |
| 第四节 皮肤毒性的评价方法 .....            | 278     |
| 一、皮肤急性毒性试验和皮肤长期毒性试验 .....      | 278     |
| 二、皮肤刺激性/腐蚀性评价方法 .....          | 278     |
| 三、皮肤致敏性评价方法 .....              | 279     |
| 四、皮肤光安全性评价方法 .....             | 282     |
| 第五节 皮肤毒性评价的研究进展和发展趋势 .....     | 285     |
| 一、已被 OECD 采纳的评价皮肤毒性的替代试验 ..... | 285     |
| 二、处于研究和验证阶段的替代试验 .....         | 286     |
| 三、皮肤毒性评价的发展趋势 .....            | 286     |
| <br>第十四章 腔道(阴道、直肠)毒理学 .....    | <br>290 |

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 第一节 腔道的解剖和生理功能 .....         | 290 |
| 一、直肠的解剖和生理功能 .....           | 290 |
| 二、阴道的解剖和生理功能 .....           | 291 |
| 第二节 直肠、阴道药物常见剂型 .....        | 292 |
| 一、直肠药物常见剂型 .....             | 292 |
| 二、阴道药物常见剂型 .....             | 294 |
| 第三节 药物经腔道吸收的影响因素以及毒性作用 ..... | 298 |
| 一、药物经腔道吸收的影响因素 .....         | 298 |
| 二、药物经腔道给药的毒性作用 .....         | 302 |
| 第四节 腔道毒理学常用的评价方法 .....       | 303 |
| 一、直肠、阴道给药的急性毒性试验 .....       | 303 |
| 二、直肠、阴道给药的长期毒性试验 .....       | 304 |
| 三、直肠、阴道给药的局部刺激性试验 .....      | 305 |
| 第五节 腔道毒理学研究遇到的挑战和研究方向 .....  | 308 |
| 一、新型剂型研究 .....               | 308 |
| 二、直肠、阴道免疫 .....              | 310 |
| <br>第十五章 感觉器官毒理学 .....       | 313 |
| 第一节 眼毒理学 .....               | 313 |
| 一、眼球的结构和功能 .....             | 313 |
| 二、眼和视觉系统毒理学 .....            | 315 |
| 三、眼科学的检查方法 .....             | 316 |
| 第二节 鼻黏膜上皮细胞的毒理学 .....        | 319 |
| 一、人类及动物种属间鼻上皮结构与功能的比较 .....  | 319 |
| 二、鼻腔给药及其毒性 .....             | 321 |
| 三、药物对鼻黏膜上皮细胞的毒性及向人类的外推 ..... | 322 |
| 四、动物鼻黏膜上皮细胞毒理学研究方法 .....     | 324 |
| 第三节 耳毒理学 .....               | 325 |
| 一、耳结构和功能 .....               | 325 |
| 二、耳毒理学研究方法 .....             | 326 |
| <br>第十六章 遗传毒理学 .....         | 328 |
| 第一节 遗传毒性基本概念 .....           | 328 |
| 一、遗传物质的结构和功能 .....           | 328 |
| 二、遗传毒物和遗传毒性 .....            | 330 |
| 三、遗传毒性的评价及其意义 .....          | 332 |
| 第二节 药物遗传毒理学的研究内容和方法 .....    | 332 |
| 一、药物遗传毒理学的研究内容 .....         | 332 |
| 二、药物遗传毒性研究在安全性评价中的作用 .....   | 332 |



|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| 三、药物遗传毒理学研究方法 .....           | 341        |
| 四、药物遗传毒性试验和安全性评价 .....        | 345        |
| <b>第十七章 发育与生殖毒理学 .....</b>    | <b>357</b> |
| 第一节 生殖器官及生殖发育过程 .....         | 357        |
| 一、生殖器官 .....                  | 357        |
| 二、哺乳动物生殖发育过程 .....            | 359        |
| 第二节 发育与生殖毒性作用机制 .....         | 364        |
| 一、雄性生殖毒性 .....                | 364        |
| 二、雌性生殖毒性 .....                | 365        |
| 三、发育毒性机制 .....                | 366        |
| 第三节 药物发育与生殖毒性评价 .....         | 367        |
| 一、化学药物发育和生殖毒性评价 .....         | 367        |
| 二、生物技术药物发育和生殖毒性评价 .....       | 370        |
| 三、预防用疫苗类药物的发育和生殖毒性评价 .....    | 371        |
| 四、幼年动物毒性评价的相关指导原则 .....       | 373        |
| 五、各国对发育和生殖毒性研究资料申报的时间要求 ..... | 375        |
| 第四节 发育和生殖毒性最新研究进展 .....       | 378        |
| 一、体外发育毒性试验方法的发展 .....         | 378        |
| 二、发育毒性研究领域的拓宽 .....           | 378        |
| 三、生物制品的发育和生殖毒性评价 .....        | 379        |
| <b>第十八章 肿瘤及形成机制 .....</b>     | <b>381</b> |
| 第一节 化学致癌及其认识过程 .....          | 381        |
| 一、肿瘤的基本概念 .....               | 381        |
| 二、化学致癌的认识过程 .....             | 384        |
| 三、药物的致癌性 .....                | 386        |
| 第二节 化学致癌物的分类 .....            | 388        |
| 一、根据化学致癌物在体内发挥作用的方式分类 .....   | 388        |
| 二、根据致癌物的作用机制分类 .....          | 388        |
| 三、根据对人和动物的致癌性分类 .....         | 389        |
| 四、其他分类方法 .....                | 391        |
| 第三节 化学致癌的过程 .....             | 391        |
| 一、化学致癌物的代谢与活化 .....           | 391        |
| 二、化学致癌物与生物大分子的作用 .....        | 392        |
| 三、DNA 损伤修复与突变 .....           | 394        |
| 四、化学致癌作用的阶段性及其生物学特征 .....     | 396        |
| 第四节 化学致癌的机制 .....             | 398        |
| 一、关于肿瘤发生机制的几种学说 .....         | 398        |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| 二、化学致癌的多阶段理论 .....              | 402 |
| 第五节 化学致癌作用的影响因素 .....           | 408 |
| 一、宿主因素 .....                    | 409 |
| 二、联合作用 .....                    | 413 |
| 第十九章 分子毒理学 .....                | 415 |
| 第一节 细胞中毒死亡的主要机制 .....           | 415 |
| 一、基因复制与表达受阻 .....               | 415 |
| 二、启动凋亡程序 .....                  | 416 |
| 三、钙离子内流与细胞渗透压的改变 .....          | 416 |
| 四、内外窒息与能量合成障碍 .....             | 417 |
| 五、心脏及脑细胞电位紊乱 .....              | 417 |
| 第二节 化学物对细胞器及细胞周期的影响 .....       | 418 |
| 一、毒物引起细胞损伤 .....                | 418 |
| 二、细胞周期失调 .....                  | 420 |
| 三、线粒体损伤 .....                   | 421 |
| 第三节 转基因动物在毒理学中的应用 .....         | 422 |
| 一、转基因技术 .....                   | 423 |
| 二、转基因小鼠个体的检测 .....              | 423 |
| 第四节 生物芯片 .....                  | 424 |
| 一、生物芯片的类型 .....                 | 424 |
| 二、探针的设计、合成与芯片的制作 .....          | 424 |
| 三、生物芯片的具体操作方法 .....             | 426 |
| 四、生物芯片在毒理学中的应用 .....            | 428 |
| 第五节 蛋白质组学 .....                 | 429 |
| 一、蛋白质组学研究的技术体系 .....            | 429 |
| 二、蛋白质组学试验的操作过程 .....            | 434 |
| 三、蛋白质组学的应用 .....                | 441 |
| 第六节 代谢组学 .....                  | 442 |
| 一、代谢组学技术研究对象——生物体液 .....        | 442 |
| 二、代谢组学技术研究的核心——磁共振技术(NMR) ..... | 443 |
| 三、代谢组学技术研究的支柱——模式识别技术 .....     | 444 |
| 四、代谢组学技术研究的应用 .....             | 447 |
| 第二十章 替代毒理学 .....                | 449 |
| 第一节 概述 .....                    | 449 |
| 一、替代方法理论的提出与研究现状 .....          | 449 |
| 二、药物毒理学研究的替代方法 .....            | 455 |
| 第二节 替代方法的概念与研究内容 .....          | 458 |