



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

供药学、临床药学专业用

药物毒理学

(第3版)

□ 主编 向明 季晖

中国医药科技出版社



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

药物毒理学

(供药学、临床药学专业用)

第 3 版

主 编 向 明 季 晖

副 主 编 刘 铮 郭秀丽

编 委 (按姓氏笔画排序)

王江华(华中农业大学)

王素军(广东药学院)

文 莉(湖北中医药大学)

向 明(华中科技大学)

刘 铮(沈阳药科大学)

李文宏(江西中医药大学)

吴云霞(华中科技大学)

张予阳(沈阳药科大学)

季 晖(中国药科大学)

胡庆华(中国药科大学)

胡霞敏(武汉科技大学)

郭秀丽(山东大学)

蔡 飞(湖北科技学院)

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

药物毒理学 / 向明, 季晖主编. —3 版. —北京: 中国医药科技出版社, 2015. 8
全国高等医药院校药理学类第四轮规划教材
ISBN 978 - 7 - 5067 - 7406 - 2

I. ①药… II. ①向…②季… III. ①药理学—毒理学—医学院校—教材
IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 163868 号

中国医药科技出版社官网 www.cmstp.com	医药类专业图书、考试用书及 健康类图书查询、在线购买
网络增值服务官网 textbook.cmstp.com	医药类教材数据资源服务

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 17 $\frac{1}{4}$

字数 348 千字

初版 2003 年 8 月第 1 版

版次 2015 年 8 月第 3 版

印次 2015 年 8 月第 1 次印刷

印刷 三河市双峰印刷装订有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 978 - 7 - 5067 - 7406 - 2

定价 38.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材

常务编委会

- 名誉主任委员 邵明立 林蕙青
- 主任委员 吴晓明 (中国药科大学)
- 副主任委员 (以姓氏笔画为序)
- 刘俊义 (北京大学药学院)
- 匡海学 (黑龙江中医药大学)
- 朱依淳 (复旦大学药学院)
- 郭 姣 (广东药学院)
- 毕开顺 (沈阳药科大学)
- 吴少祯 (中国医药科技出版社)
- 吴春福 (沈阳药科大学)
- 张志荣 (四川大学华西药学院)
- 姚文兵 (中国药科大学)
- 彭 成 (成都中医药大学)
- 委 员 (以姓氏笔画为序)
- 王应泉 (中国医药科技出版社)
- 田景振 (山东中医药大学)
- 李 高 (华中科技大学同济医学院药学院)
- 李元建 (中南大学药学院)
- 李青山 (山西医科大学药学院)
- 杨 波 (浙江大学药学院)
- 杨世民 (西安交通大学医学部)
- 陈思东 (广东药学院)
- 侯爱君 (复旦大学药学院)
- 宫 平 (沈阳药科大学)
- 祝晨藤 (广州中医药大学)
- 柴逸峰 (第二军医大学药学院)
- 黄 园 (四川大学华西药学院)
- 朱卫丰 (江西中医药大学)
- 秘 书 夏焕章 (沈阳药科大学)
- 徐晓媛 (中国药科大学)
- 黄泽波 (广东药学院)
- 浩云涛 (中国医药科技出版社)
- 赵燕宜 (中国医药科技出版社)

出版说明

全国高等医药院校药学类规划教材，于 20 世纪 90 年代启动建设，是在教育部、国家食品药品监督管理总局的领导和指导下，由中国医药科技出版社牵头中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、复旦大学药学院、四川大学华西药学院、广东药学院、华东科技大学同济药学院、山西医科大学、浙江大学药学院、复旦大学药学院、北京中医药大学等 20 余所院校和医疗单位的领导和专家成立教材常务委员会共同组织规划，在广泛调研和充分论证基础上，于 2014 年 5 月组织全国 50 余所本科院校 400 余名教学经验丰富的专家教师历时一年余不辞辛劳、精心编撰而成。供全国药学类、中药学类专业教学使用的本科规划教材。

本套教材坚持“紧密结合药学类专业培养目标以及行业对人才的需求，借鉴国内外药学教育、教学的经验 and 成果”的编写思路，20 余年来历经三轮编写修订，逐渐形成了一套行业特色鲜明、课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的高质量精品教材，深受广大师生的欢迎，其中多数教材入选普通高等教育“十一五”“十二五”国家级规划教材，为药学本科教育和药学人才培养，做出了积极贡献。

第四轮规划教材，是在深入贯彻落实教育部高等教育教学改革精神，依据高等药学教育培养目标及满足新时期医药行业高素质技术型、复合型、创新型人才需求，紧密结合《中国药典》、《药品生产质量管理规范》（GMP）、《药品非临床研究质量管理规范》（GLP）、《药品经营质量管理规范》（GSP）等新版国家药品标准、法律法规和 2015 年版《国家执业药师资格考试大纲》编写，体现医药行业最新要求，更好地服务于各院校药学教学与人才培养的需要。

本轮教材的特色：

1. 契合人才需求，体现行业要求 契合新时期药学人才需求的变化，以培养创新型、应用型人才并重为目标，适应医药行业要求，及时体现 2015 年版《中国药典》及新版 GMP、新版 GSP 等国家标准、法规和规范以及新版国家执业药师资格考试等行业最新要求。

2. 充实完善内容，打造教材精品 专家们在上一轮教材基础上进一步优化、

精炼和充实内容。坚持“三基、五性、三特定”，注重整套教材的系统科学性、学科的衔接性。进一步精简教材字数，突出重点，强调理论与实际需求相结合，进一步提高教材质量。

3. 创新编写形式，便于学生学习 本轮教材设有“学习目标”“知识拓展”“重点小结”“复习题”等模块，以增强学生学习的目的性和主动性及教材的可读性。

4. 丰富教学资源，配套增值服务 在编写纸质教材的同时，注重建设与其相配套的网络教学资源，以满足立体化教学要求。

第四轮规划教材共涉及核心课程教材 53 门，供全国医药院校药学类、中药学类专业教学使用。本轮规划教材更名两种，即《药学文献检索与利用》更名为《药学信息检索与利用》，《药品经营管理 GSP》更名为《药品经营管理——GSP 实务》。

编写出版本套高质量的全国本科药学类专业规划教材，得到了药学专家的精心指导，以及全国各有关院校领导和编者的大力支持，在此一并表示衷心感谢。希望本套教材的出版，能受到全国本科药学专业广大师生的欢迎，对促进我国药学类专业教育教学改革和人才培养做出积极贡献。希望广大师生在教学中积极使用本套教材，并提出宝贵意见，以便修订完善，共同打造精品教材。

全国高等医药院校药学类规划教材编写委员会

中国医药科技出版社

2015 年 7 月

全国高等医药院校药学类第四轮规划教材书目

教材名称	主 编	教材名称	主 编
公共基础课			
1. 高等数学 (第3版)	刘艳杰	26. 医药商品学 (第3版)	刘 勇
2. 基础物理学 (第3版)*	黄榕波	27. 药物经济学 (第3版)	孙利华
3. 大学计算机基础 (第3版)	李 辛	28. 药用高分子材料学 (第4版)	方 亮
4. 计算机程序设计 (第3版)	于 静	29. 化工原理 (第3版)*	何志成
5. 无机化学 (第3版)*	于 静	30. 药物化学 (第3版)	尤启冬
6. 有机化学 (第2版)	王国清	31. 化学制药工艺学 (第4版)*	赵临襄
7. 物理化学 (第3版)	胡 春	32. 药剂学 (第3版)	方 亮
8. 生物化学 (药学类专业通用 (第2版)*	徐开俊	33. 工业药剂学 (第3版)*	潘卫三
9. 分析化学 (第3版)*	余 蓉	34. 生物药剂学 (第4版)	程 刚
	郭兴杰	35. 药物分析 (第3版)	于治国
专业基础课和专业课		36. 体内药物分析 (第3版)	于治国
10. 人体解剖生理学 (第2版)	郭青龙	37. 医药市场营销学 (第3版)	冯国忠
11. 微生物学 (第3版)	李卫东	38. 医药电子商务 (第2版)	陈玉文
12. 药学细胞生物学 (第2版)	周长林	39. 国际医药贸易理论与实务 (第2版)	马爱霞
13. 医药伦理学 (第4版)	徐 威	40. GMP 教程 (第3版)*	梁 毅
14. 药学概论 (第4版)	赵迎欢	41. 药品经营质量管理——GSP 实务 (第2版)*	梁 毅
15. 药学信息检索与利用 (第3版)	吴春福	42. 生物化学 (供生物制药、生物技术、 生物工程和海洋药学专业使用) (第3版)	陈玉文
16. 药理学 (第4版)	毕玉侠	43. 生物技术制药概论 (第3版)	吴梧桐
17. 药物毒理学 (第3版)	钱之玉	44. 生物工程 (第3版)	姚文兵
18. 临床药物治疗学 (第2版)	向 明	45. 生物工程 (第3版)	王 旻
19. 药事管理学 (第5版)*	季 晖	46. 发酵工艺学 (第3版)	夏焕章
20. 中国药事法理论与实务 (第2版)	李明亚	47. 生物制药工艺学 (第4版)*	吴梧桐
21. 药用拉丁语 (第2版)	杨世民	48. 生物药物分析 (第2版)	张怡轩
22. 生药学 (第3版)	邵 蓉	49. 中医药学概论 (第2版)	郭 媛
23. 天然药物化学 (第2版)*	孙启时	50. 中药分析学 (第2版)*	刘丽芳
24. 有机化合物波谱解析 (第4版)*	李 萍	51. 中药鉴定学 (第3版)	李 峰
25. 中医药学基础 (第3版)	孔令义	52. 中药炮制学 (第2版)	张春风
	裴月湖	53. 药用植物学 (第3版)	路金才
	李 梅	54. 中药生物技术 (第2版)	刘吉华

* 示该教材有与其配套的网络增值服务。

前言

《药物毒理学》自出版以来在全国高等院校药学专业广泛使用，同时推动了药物毒理学专业课程的发展。2003年本书作为全国高等院校药学专业教材列入普通高等教育“十五”国家级规划教材。同年华中科技大学、中国药科大学、沈阳药科大学、广东药学院等院校将本书定为药学本科教育的必修课程。2009年《药物毒理学》又作为全国高等院校药学专业教材列入普通高等教育“十一五”国家级规划教材。

随着基础医学、转化医学的发展及在药物研究中的应用，创新药物研究的不断深入，药品注册管理办法、新药研究指导原则、《药物非临床研究质量管理规范》（GLP）的执行、完善与修订，药物毒理学的范围和内容日益扩大和充实，研究方法也不断更新。此外，基于生命科学以及医学科学的总体发展和个体化治疗、药害事件等客观形势的需要，药物毒理学成为创新药物研究和临床合理用药的关键及重要基础。因此，药学专业的学生必须全面、深入、系统地掌握药物毒理学的有关知识，熟悉必要的操作技能，才能满足将来工作的需要。

为适应我国药物毒理学发展以及“十三五”教育发展的总体规划，我们修订编写了这本《药物毒理学》（第3版）教材。本版教材在各章节增加了学习目标，以引导学生掌握药物毒理学的基本知识及药物对机体的损害作用以及对靶器官毒性作用机制。同时结合最新的国家食品药品监督管理局最新颁发的GLP规范、药品注册管理办法及相关指导原则，详尽阐述药物毒性作用的定性和定量评价的理论和方法及其在新药非临床研究中的应用。由于药物毒理学为药学专业的核心课程，同时也是一门实践性较强的课程，本版教材的特点还表现在加强了实验教学内容的补充和完善，将药物毒理学的基本实验方法和技能融入教材中。此外，本版教材增加了重点小结，以帮助学生梳理各章节的主要内容，便于记忆和复习，并将所学知识融会贯通。

在编写过程中，全书力求科学性、系统性、实用性和指导性。尽量突出当代毒理学在药物应用过程中和新药研究中的价值。本书以基本知识、基础理论和基本操作技能为重点，同时还结合相关学科的发展增加生物技术药物、中药、药用辅料等新药非临床安全性评价规范以及药物中毒的发生机制和解救原理，以利于学生拓宽知识面，开阔视野，为其专业学习及未来发展打下坚实基础。本教材也为广大的相关专业从业人员提供学习参考。

参加本教材编写人员均为具有丰富的药理学和药物毒理学教学和编写经验的教授。尽管如此，本教材在编写上难免会存在一些不妥之处，衷心希望广大读者在使用本教材过程中提出修改意见，以便本教材修订时不断完善。

编者
2015年4月

目录

第一篇 总 论

第一章 药物毒理学的基本原理 / 2

第一节 概述	2
一、药物毒理学的定义	2
二、药物毒理学研究目的和意义	3
三、药物毒理学研究任务	4
四、药物毒理学研究内容	4
五、药物毒理学研究方法	4
六、毒理学的分支学科及相关学科	5
七、药物毒理学发展简史	6
八、药物毒理学发展趋势与展望	7
第二节 药物对机体毒性作用的一般规律	8
第三节 影响药物毒性作用的因素	8
一、药物理化性质对药物毒性作用的影响	8
二、动物种属差异和个体差异对药物毒性作用的影响	10
三、赋形剂对药物毒性作用的影响	12
四、给药途径对药物毒性作用的影响	12
五、环境因素对药物毒性作用的影响	13
第四节 药物毒理学基本概念	13
一、毒物	14
二、毒性	14
三、中毒	14
四、危害性	15
五、安全性	15
六、非损害作用	15
七、损害作用	15
八、阈值	16
第五节 表示毒性的常用参数	16

第二章 药物中毒的机制及解救 / 18

第一节 药物中毒的概念和药物毒性分类	18
一、药物中毒的概念	18
二、药物毒性的分类	18
第二节 药物中毒的发生机制及解救原理	20
一、药物中毒的机制	20
二、药物中毒的解救原理	22
第三节 临床常见的急性药物中毒	23

第三章 药物对肝脏的毒性作用 / 26

第一节 肝脏的结构、功能与药物毒性的关系	26
第二节 肝脏毒物的分类及特点	28
第三节 药物引起的肝损害类型及机制	30
一、药物引起的肝损害类型	30
二、药物性肝损害机制	30
第四节 药物肝脏毒性的评价与检测	33

第四章 药物对肾脏的毒性作用 / 37

第一节 肾脏的结构、功能及与药物肾毒性的关系	37
一、肾脏的结构与功能	37
二、肾脏的结构功能与药物肾毒性的关系	38
三、药物的肾脏损害类型	39
第二节 常见引起肾脏毒性的药物及肾损伤机制	40
一、常见引起肾脏毒性的药物	40
二、药物肾毒性的主要机制	42
第三节 药物肾脏毒性的评价与检测	43
一、肾损伤的体内试验评价	43
二、肾损伤的体外试验评价	45

第五章 药物对神经系统的毒性作用 / 47

第一节 神经系统的结构及与药物毒性的关系	47
一、神经系统的基本结构	47
二、与药物毒性有关的神经系统结构和生理特点	48
第二节 药物对神经系统损伤的作用及机制	49
一、药物对神经系统组织结构的毒性作用	49
二、药物对神经系统功能的毒性作用	53
第三节 药物神经系统毒性的评价与检测	54
一、神经学检查	54
二、形态学检查	55
三、电生理学检查	55
四、生化检查	55
五、神经细胞培养及检查	55
六、神经毒理学动物模型的应用	55
七、行为学研究	56

第六章 药物对心血管系统的毒性作用 / 57

第一节 心血管系统的结构、功能及与药物毒性的关系	57
一、心脏的结构、功能及与药物毒性的关系	57
二、血管的结构、功能及与药物毒性的关系	58
第二节 药物对心血管系统的毒性作用及机制	58
一、血压异常	59
二、血栓栓塞	59
三、心律失常	59
四、心肌病	60
五、心力衰竭	61
第三节 药物心血管系统毒性的评价与检测	61
一、心电图	61
二、影像学检查	62
三、血液生化检查	63
四、心功能及血流动力学评价	64
五、形态学及组织病理学检查	64
六、离体血管、心脏及细胞实验	64

第七章 药物对免疫系统的毒性作用 / 67

第一节 免疫系统的结构与功能	67
----------------------	----

一、免疫系统的结构	67
二、免疫系统的功能	68
第二节 药物对免疫系统的毒性作用及机制	69
一、药物对免疫系统损伤的特点	69
二、药物对免疫系统的毒性作用及机制	70
第三节 药物免疫系统毒性的评价与检测	72
一、药物免疫毒性试验的基本原则	72
二、药物免疫毒性的评价方法	73

第八章 药物对血液系统的毒性作用 / 76

第一节 血液系统结构与功能	76
一、骨髓及其造血功能	76
二、骨髓造血的调节因子	77
第二节 药物对血液系统的毒性作用及其机制	79
一、造血功能障碍	79
二、血细胞破坏增加	80
三、对血红蛋白的影响	81
第三节 药物血液系统毒性评价与检测	83

第九章 药物对消化系统的毒性作用 / 87

第一节 消化系统的结构和功能	87
第二节 药物对消化系统的毒性作用及机制	88
一、药物对消化系统的毒性作用	88
二、药物对消化系统毒性的作用机制	89
第三节 药物消化系统毒性作用的评价与检测	91
一、消化系统分泌检测	91
二、消化系统运动检测	91

第十章 药物对内分泌系统的毒性作用 / 94

第一节 内分泌系统的结构、功能及与药物毒性的关系	94
第二节 常见药物对内分泌腺毒性损伤的作用及机制	95
一、药物对肾上腺的毒性作用	95
二、药物对甲状腺的毒性作用	95
三、药物对性腺的毒性作用	96

四、药物对胰腺的毒性作用	97
第三节 药物对内分泌系统毒性的评价与检测	97
一、垂体-甲状腺系统评价和检测	98
二、垂体-肾上腺皮质系统评价和检测	98
三、垂体-性腺系统评价和检测	99

第十一章 药物对呼吸系统的毒性作用 / 101

第一节 呼吸系统的结构、功能及与药物毒性的关系	101
一、呼吸系统的基本结构	101
二、肺脏的结构特点与药物毒性的关系	102
第二节 药物对呼吸系统损伤的作用与机制	102
一、呼吸抑制	102
二、呼吸道反应	103
三、肺水肿	103
四、肺炎及肺纤维化	103
第三节 药物呼吸系统毒性的评价与检测	104
一、大体解剖及一般情况检查	104
二、呼吸功能检查	104
三、肺脏的生化检查	104
四、组织病理学检查	105
五、物理学检查	105
六、体外细胞试验	105

第二篇 药物毒性评价

第十二章 新药非临床安全性评价 / 108

第一节 药品非临床安全性研究规范	108
一、GLP的发展与概况	108
二、中国GLP建设方向	109
三、实施GLP的目的和意义	110
四、GLP的主要内容	110
第二节 新药非临床安全性评价的影响因素	114
一、受试物因素	114
二、实验动物种属和个体因素	115

三、环境因素	115
四、实验动物营养因素	116
五、接触途径和媒介	117
六、GLP 规范的执行与管理	117
第三节 新药非临床安全性评价进展	119
一、药物安全性评价的新方法和新技术	119
二、生物技术药物的安全性评价	120
三、中药及天然药物的安全性评价	121
四、药物新制剂及辅料的的安全性评价	122

第十三章 安全药理学及其评价方法 / 125

第一节 安全药理学概述	125
第二节 安全药理学研究的目的和意义	125
一、安全药理学研究目的	125
二、安全药理学研究意义	126
第三节 安全药理学试验方法	126
一、基本原则	126
二、基本内容	127
三、安全药理学研究技术	128
四、结果分析与评价	129

第十四章 药物单次给药毒性作用及其评价方法 / 130

第一节 基本概念	130
一、单次给药毒性的定义	130
二、单次给药毒性试验的基本要求	130
第二节 LD₅₀的测定	130
一、LD ₅₀ 的定义及测定意义	130
二、LD ₅₀ 测定的设计原则及方法	132
三、LD ₅₀ 的计算方法	137
四、LD ₅₀ 的局限性	140
第三节 其他单次给药毒性试验方法	141
一、最大给药量法	141
二、固定剂量法	141
三、上下法	142
四、非啮齿类动物的急性近似致死量及最大耐受量测定	142
五、累积剂量设计法	143

第十五章 药物重复给药毒性作用及其评价方法 / 144

第一节 基本概念和目的	144
一、定义	144
二、目的与意义	145
第二节 试验设计基本原则	145
第三节 试验方法	146
一、实验动物	146
二、给药期限	148
三、剂量水平的选择	149
四、给药方法	151
第四节 试验评价	152
一、日常观察	153
二、测定指标	154
三、指标选择中应加以考虑的问题	162
四、恢复期观察	163
五、综合评价	164

第十六章 药物毒性代谢动力学 / 165

第一节 毒代动力学的目的和内容	165
一、毒代动力学的目的	165
二、毒代动力学的研究内容	166
第二节 毒代动力学的基本概念和重要参数	168
一、毒代动力学的基本概念	168
二、毒代动力学的主要参数	170
三、资料解读	171
第三节 毒代动力学研究的试验设计原则	172
第四节 特殊药物和给药途径的毒代动力学研究	174
一、特殊药物的毒代动力学研究	174
二、给药途径的毒代动力学研究	174

第十七章 药物局部毒性作用及其试验方法 / 176

第一节 药物皮肤毒性作用及其试验方法	176
一、皮肤急性毒性试验	176

二、皮肤长期毒性试验	177
三、滴鼻剂和吸入剂毒性试验	178
四、应用于直肠、阴道制剂的急性毒性试验	178
第二节 药物血管刺激作用及其试验方法	179
一、肌肉注射剂的局部刺激试验	179
二、静脉注射剂血管刺激试验	180
第三节 药物致敏反应及其试验方法	180
一、皮肤致敏试验	180
二、注射给药过敏性试验	182
第四节 药物眼毒性作用及其试验方法	182

第十八章 药物的特殊毒性作用及其试验方法 / 186

第一节 药物遗传毒性及其检测方法	186
一、突变作用的基本概念	186
二、突变作用的分子机制	190
三、药物的致突变性及检测条件	191
四、致突变作用检测方法	192
第二节 药物生殖毒性及其试验方法	206
一、一般生殖毒性试验	206
二、致畸胎试验	207
三、围生期毒性试验	212
第三节 药物致癌作用及其试验方法	212
一、通过致突变试验进行致癌物筛选	212
二、动物长期致癌试验	213

第十九章 药物依赖性及其试验方法 / 216

第一节 药物依赖性的特征及临床表现	216
第二节 药物身体依赖性动物试验方法	217
一、自然戒断试验	217
二、催促戒断试验	218
三、替代试验	218
第三节 药物精神依赖性的动物试验方法	219
一、自身给药试验	219
二、条件性位置偏爱试验	220