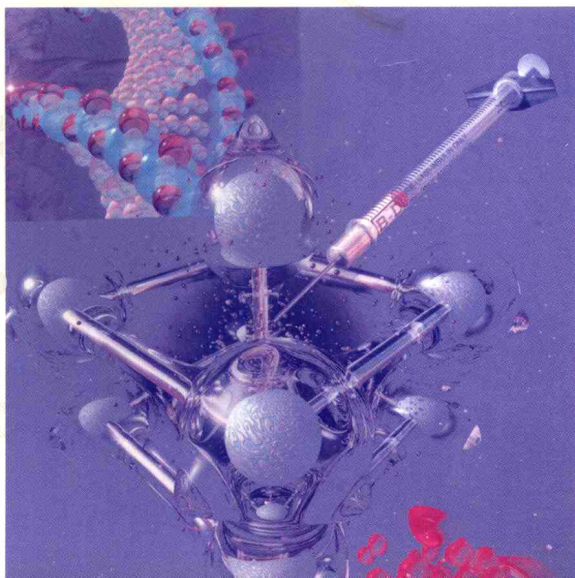




周立国 编著

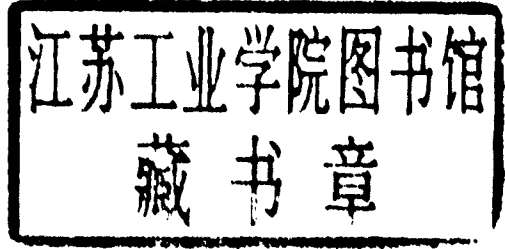
药物毒理学

湖北科学技术出版社



药 物 毒 理 学

周立国 编著



湖北科学技术出版社

药物毒理学

© 周立国 编著

责任编辑：谭学军

书籍装帧：张 浩

出版发行：湖北科学技术出版社

电话：86782508

地 址：武汉市武昌黄鹂路 75 号

邮编：430077

印 刷：武汉第二印刷厂印刷

邮编：430100

督 印：刘春尧

850mm × 1168mm 32 开 9.5 印张

230 千字

2001 年 4 月第 1 版

2001 年 4 月第 1 次印刷

印数：0 001-3 000

ISBN 7-5352-2654-X / R · 580

定价：25.00 元

本书如有印装质量问题 可找承印厂更换

内容提要

本书主要内容包括药物毒理学的基本原理、急性毒性试验、长期毒性试验、局部毒性试验、致突变作用、生殖毒性试验、药物致癌作用及其研究方法、药物依赖性试验、毒理病理学检查、药品非临床研究质量管理规范、新药临床前药物毒理学评价、药物毒理学常用实验动物等。可供新药研究的开发人员、药理毒理研究人员、医药院校学生及其它从事新药安全评价人员参考。

序 言

药物毒理学是研究药物在一定情况下,可能对机体造成的损害作用及其机理的科学。随着我国医药工业的迅速发展和新药审批办法以及新药研究指导原则的公布实施,药物毒理学的实际工作日益增多。药学专业学生在校期间必须掌握一定的有关知识和技能,才能满足将来实际工作的需要。

药物毒理学在我国还是一门相对年轻的科学。随着生命科学以及医药科学的总体发展和客观形势的需要,药物毒理学的范围和内容将日益扩大和充实,研究方法也不断地更新进步。药学专业的学生在校学习期间必须对有关知识有一定认识,熟悉必要的操作技术,才能为毕业后的实际工作打下良好的基础。

华中科技大学药学院周立国副教授根据我国颁布实施的有关新药审批及研究指导性文件,结合多年来教学及实际工作的经验,并参照近年国内外药物毒理学的进展,编写成这本药物毒理学,对有关药物毒理学的基本概念和实验方法做了较详尽的阐述。全面、系统而深入。这是一本药学专业同学在校期间的教材,同时也可供有关新药研究和开发人员、研究生和药学人员在实际工作中的参考。本书的出版将对我国药物毒理学工作及其发展有所裨益。

刘毓谷

2001年2月28日

前 言

药物毒理学是研究药物对生物体的损害及其毒作用机理的一门学科,随着我国制药工业的迅速发展以及《药品管理法》和《新药审批办法》的相继颁布实施,它日益受到人们的重视。近 20 年来药物毒理学在国外发展非常迅速。研究领域日益宽广,各学科间相互渗透,使药物毒理学的研究内容也日益丰富;在深度方面,从整体水平、细胞学水平向亚细胞水平和分子水平深入。

然而,我国的药物毒学的发展与国外相比差距较大,目前国内尚无药物毒理学的专著,更没有一本药物毒理学的教科书,药物毒理学尚处于初始阶段。为适应我国药物毒理学研究工作,使广大药学工作者对药物毒理学所研究的内容、方法、毒性评价以及药物毒理学常用实验动物的选择等基本知识有所了解。为此,我根据新药(西药)临床前研究指导原则汇编和自己多年实际工作的经验与体会,并以中华人民共和国卫生部药政管理局编写的《中药新药研究指南》中的毒理学实验的基本要求为准则,同时参考其它有关毒理学的资料及最新发展动向,编写了这本药物毒理学,供新药研究和开发人员、药理毒理学研究人员、研究生及医药院校学生等人员学习和参考。

本书是我 1991 年在北京军事医学科学院药物毒物研究所进修学习期间写了第一稿,1994 年又写了第二稿,并于 1995 年用于药学本科教学,通过 6 年的教学使我深深体会到,这门新的学科兴起,受到同学们的欢迎,也受到药学同仁们的关注,使我倍受鼓舞。为适应药物毒理学发展的需要,于 2000 年写了第三稿,增加了病理毒理学、毒品与艾滋病和 GLP 等内容。在编写过程中,既顾及基本原理和基本方法的阐明,循序渐进,又尽可能搜集近年本学科的新发展,以达到内容丰富,而且能反映本学科的进展。促我

完成本书的原因有二:其一,药物毒理学在我国已经起步,它面临艰巨而繁重的任务;其二,我作为药学专业的一员,有责任向药学界的同仁们及药专业的学生、研究生介绍这一学科方面的知识,为我国药物毒理学的发展作出一点努力,为这门新的学科的建立尽自己的一份责任,这将起到“抛砖引玉”的作用。

本书于 20 世纪末完成,历时九年,作为一个药学工作者,我希望自己所付出的这份艰辛,能成为 21 世纪我国药物毒理学发展通路上的一块铺路石。

“他山之石,可以攻玉”。若本书对中国药物毒理学的发展能起到一点积极的作用,作者便足以自慰了。我相信,随着时代的发展和科学技术的进步,21 世纪中国的药物毒理学的发展将拥有一个灿烂的明天。

在编写本书的过程中得到了军事医学科学院王治乔教授和原同济医科大学宋瑞琨教授、吴世玉研究员、黄明明教授的热情帮助和精心的指导。军事医学科学院廖明阳研究员、马华智研究员,中国药物研究所陈世明研究员、范明玉研究员为我提供了有价值的资料,谨此致谢。

由于时间仓促,能力有限,本书内容选择及文字表达方面难免存在错误和缺点,我诚恳希望药学界的同行们提出宝贵的修改意见,以便今后更进一步完善。

周立国
2000 年 12 月

目 录

第一章 药物毒理学的基本原理.....	1
第一节 概述.....	1
第二节 毒理学的基本概念	11
第三节 表示毒性的常用参数	17
第二章 急性毒性试验	20
第一节 概念和意义	20
第二节 实验设计	23
第三节 急性毒性实验中 LD_{50} 计算方法.....	33
第四节 急性毒性的分级	39
第三章 长期毒性试验	43
第一节 概念和目的	43
第二节 实验设计	44
第三节 长期毒性实验动物的管理	58
第四章 局部毒性试验	60
第一节 皮肤毒性试验	60
第二节 皮肤长期毒性试验	67
第三节 刺激试验	69
第四节 致敏作用(反应)	77
第五节 皮肤致敏试验	80
第五章 致突变作用的研究	84
第一节 突变作用研究的历史概念	84
第二节 突变作用的概念	86
第三节 突变作用的物质基础	87
第四节 突变作用的分子机理	88
第五节 突变后果	91

第六节	药物的致突变性	95
第七节	抗突变作用	96
第八节	检测致突变性药物的条件	98
第九节	药物致突变试验	98
第六章	生殖毒性试验	121
第一节	一般生殖毒性试验	121
第二节	繁殖试验	122
第三节	致畸胎作用研究	124
第四节	致畸胎研究发展概况	125
第五节	致畸作用机理	127
第六节	影响药物致畸性的因素	130
第七节	致畸试验	134
第八节	致畸研究的新进展	147
第七章	药物致癌作用及其研究方法	150
第一节	研究致癌物的历史	150
第二节	药物与肿瘤	152
第三节	致癌机理	153
第四节	致癌物的分类	159
第五节	药物致癌试验的前提	163
第六节	致癌试验	166
第七节	影响致癌试验的因素	170
第八节	抗肿瘤药物筛选法	171
第九节	抗肿瘤药物发展阶段及开发所需时间	180
第八章	药物依赖性试验	181
第一节	药物依赖性的特征及临床表现	181
第二节	药物依赖性的机理	183
第三节	药物依赖性试验	183
第四节	评价药物依赖性方法	186

第五节	毒品与艾滋病	187
第六节	药物依赖性与药物滥用的科学研究	198
第九章	毒理病理学检查	201
第一节	病理学检查的目的和意义	201
第二节	病理检查	203
第三节	药物毒性作用引起各脏器的病理损伤	207
第十章	药品非临床研究质量管理规范	211
第十一章	新药临床前药物毒理学评价	225
第一节	临床前药物毒理学评价的意义	227
第二节	临床前药物毒理学评价的内容	229
第三节	影响新药毒性试验的因素	232
第四节	新药毒性评价中的几个有关的新问题	237
第十二章	药物毒理学常用实验动物	242
第一节	实验动物的生理学特性	242
第二节	实验动物的选择	247
第三节	实验动物的捕捉	252
第四节	实验动物编号的标记方法	254
第五节	实验动物给药途径和方法	254
第六节	实验动物的饲养管理	260
第七节	实验动物的处死方法	270
第八节	实验动物的解剖	272
第九节	标本的选取、固定与制作技术	273
第十节	常用实验动物的麻醉剂量	277
附录		282
附录 1	药物毒理学常用的符号表示	282
附录 2	实验动物及人的体表面积比例(剂量换算用)	283
附录 3	实验动物体表面积	284
附录 4	常用生理生化指标	285

第一章 药物毒理学的基本原理

(The basic principle of drug toxicology)

第一节 概述

一、药物毒理学

药物毒理学(Drug toxicology)是研究药物对生物体的损害及其毒性作用机理的一门学科。它研究的内容包括对药物的一般毒性和特殊毒性的研究,通过这些研究为正确评价药物的安全性,危害性提供科学依据,对临床的安全用药具有重要意义。从生物学的观点看,一种药物的毒性是由许多可变因素决定的,并受到多种因素的影响,如药物的理化性质,吸收途径,进入生物体内的转运、转化过程及所产生的毒性反应是否可逆等。此外,毒性反应并不限于一般的反应,在剂量足够大时,几乎所有的药物都产生特殊类型的毒性。例如损害某一特殊器官,或某一特殊的酶活性受到影响而引起中毒症状。因此,药物毒理学还要研究药物的这些特殊的毒副作用。

二、药物毒理学研究目的

药物毒理学研究的目的有如下几点:

(1) 了解药物的毒性反应:药物是用于防病治病,但它有很强的两重性,即药物一方面可以给人们带来福利,造福于人类,另一方面,或多或少地会对用药的人产生一定的有害作用(harmful ef-

fect),这种有害作用有赖于药物毒理学工作者加以分析阐述。

(2) 确定药物毒作用的靶组织或靶器官(target organ):进而确定药物毒性作用的机制,因为药物并不是对所有组织或器官都具有同等强度的作用,尽管这里的原因往往并不十分清楚,但靶器官的确定往往有助于分析毒性作用机制。毒性机制的研究是药物毒理学研究的一个中心环节,它不仅对已发现的毒性作用的性质加以确认,同时,也可指导进一步的毒性研究工作,为临床上的安全用药提供基础。

(3) 确定毒性作用的剂量范围:或换言之确定治疗的安全范围,在这方面的研究意在划分毒物与药物的界限即了解“剂量-反应”关系。学习毒理学的人都应牢记16世纪瑞士毒理学家Paracelsus(约1493-1541)的那句名言“All substance are poison, there is on without is not a poison. The right dose different poison and remedy.”的确,一个药物的反应临床上表现为治疗作用和毒作用往往是由剂量来决定的,对于药物的这一特性的了解在新药开发阶段有助于评价一个药物的开发价值,如果一个新研制出来的化合物其治疗剂量与中毒剂量十分接近,毫无疑问它作为药物而开发利用的价值就几乎不存在了;另一方面,对于药物的这一特性的了解在临床上有助于临床医生合理地使用药物。临床医生都知道,只有安全的医生而从来就没有安全的药物,而这种安全的医生来源于对药物毒理学这部分知识的详尽了解。具体包括人所能耐受的剂量,不同剂量下产生中毒的症状,这一情况的掌握有助于提醒临床医生注意可能发生的毒副作用。

(4) 了解药物的毒性作用是否具有可变性:有些药物在治疗剂量下,其毒性作用会伴随治疗作用一起出现,另一些药物则可能由于误用滥用或故意超剂量使用(如自杀)而产生某些毒性作用,事实上以上几种情况出现的毒性作用在药物毒理学的不同研究阶段,即可为药物毒理学家所阐明,但这只解决了问题的一个方面。

一种药物的毒性是否可逆,即停药或采取某些治疗后被毒性作用所损害的正常的生理功能是否可以恢复也是至关重要的问题之一,在新药的开发中也是决定一种药物命运的重要依据之一。有关药物毒性的可复性问题近年来也引起了药物研究人员的日益重视。

(5) 研究解毒药及药物中毒后的解救措施:这是药物毒理学研究中最为古老的问题,随着科学的发展,也被赋予了新的意义。对这方面知识的了解是基于前述的毒性作用及其机制的基础之上的,同时也有赖于现代医药学知识的综合应用,是现代药物毒理学研究中的一个较高层次的研究领域。

(6) 通过实验动物的重复给药,为阐明药物的毒性作用及疗效机制提供线索:作为药物开发研究的毒理学组成部分,从方法学上看其特点,其中较长时地反复给药为临床前药理学所不能及的。

(7) 为生命科学提供资料:由于药物毒理学在上述几个方面研究的深入,也可以补充或更新遗传学、分子生物学领域的知识。例如,由于药物对基因的毒作用导致出现染色体或基因核型的改变,由此带来细胞分化上的差异(致癌)或组织,胚胎发育的异常(致畸)对其中因果关系的研究无疑将丰富分子生物学、遗传学的知识。

(8) 开发新药:随着对药物毒性作用的深入了解,从毒理学研究中很有可能“偶然”发现新的治疗作用的药物,例如氯丙嗪,青霉素等。

三、药物毒理学研究的意义

(1) 正确理解药物和毒物的辩证关系,药物的治疗作用与毒物作用是对立统一的矛盾体,如何辩证地去理解这一矛盾关系到能否不断发现新药和能否在临床上对一个药物加以合理应用。这一点在人类早期的医药书籍就有明确的体现,中国古代流传着神

农尝百草,一日遇七十毒的说法,尝百草的目的是为了发现治病救人的良药,而这一过程往往又与毒物的发现是平行的。从此可以略见人类早期对药物与毒物这一辩证关系的理解,这些早期发现的毒物(toxin)包括有毒的植物,如毒草、毒芹等;动物性毒素(Zoo toxin),如蛇毒、蝎毒、蜂毒等;矿物性毒物,如砷、铅等。人们一方面努力发掘这些物质的治疗作用,另一方面也在不断地努力去发现、发展预防和解毒的方法,正是这样才推动了医药科学的发展,使人类在很长一段时间内得以借助自然的力量(天然药物)抵御自然给人带来的病患,并在改造自然中,借助这方面的知识有效地免除自然给人类带来的损害。如防治蛇伤,避免误服毒性植物,毒性矿物等。

(2) 从药品是一种特殊的商品来看待药物毒理学的意义,涉及药品的特殊性,除了它所具有的治疗作用与毒性作用的二重性外,更重要的是它作为商品与其它化学物质相比较,它与人类的关系是较为密切的。

(3) 从经济学角度考虑药物毒理学研究的意义,药物的毒性研究与安全性评价在一个新药的开发研制阶段尤为重要,一个药物的开发往往要花费成千上万的资金,尽可能早地发现毒性作用可以避免盲动,为了避免盲动,毒理学界目前常持两种比较普遍的看法。一种是在获得一定的药理及毒理学动物实验资料后,便尽早地过渡到临床,将动物实验与各期临床研究穿插起来进行。这样动物实验和临床研究可以相互支持,彼此印证,给新药研究者提供决策依据。另一种观点是在待选新药(New drug candidate)确定之前,广泛地开展化合物的毒理学筛选。这一实践基于这样一个概念,即一个药物的毒性特征,可能来源于该药物中某一特定的部分,通过筛试,可以找到一定的规律,即毒性作用的构效关系与毒性作用的构效关系的比较,有助于通过化学手段在不改变药物的治疗作用的同时,去除药物的毒性作用。

此外,药物作为商品进入市场,由于管理上的需要,全面的毒性资料是该药能否进入市场的先决条件,而且一个毒性资料俱全的药物必然更具有市场竞争力。

药物毒理学的任务:药物毒理学担负着现有的和新生产的药物对健康影响的安全评价,探讨药物对人的危害及防止发生危害的安全剂量。没有这门科学人们就无法去认识对人类健康具有潜在危险的药物,例如长期服用吗啡后能引起成隐性中毒,孕妇服用反应停后引起胎儿畸形,环磷酰胺既有致突变作用又有致癌作用等。特别是现代新药不断问世的今天,如果没有药物毒理学这门科学对所生产的药物毒性进行全面深入的研究,药政部门是不会受理的。因此,药物毒理学对药物毒性的研究,无论过去、现在和将来对人类的健康仍将起到重要和不可缺少的作用。

药物毒理学所研究的内容:如何使病人服用的药物在临床医生指导下,安全无毒或可接受的毒副作用又起到治疗作用的前提下,拟需要进行的毒理学评价,所研究的内容可概括为下面两方面:

(1) 对药物进行一般毒性试验的研究:它包括急性毒性试验、长期毒性试验和局部毒性试验。

(2) 对药物进行特殊毒性试验的研究:它包括生殖毒性试验(一般生殖试验、致畸试验、围产期试验)、致突变试验、致癌试验和药物依赖性试验。

药物毒理学的研究方法:以动物试验为主,也可用游离的动物脏器或单一细胞以及多代培养的细胞株。利用整体动物进行的试验多为体内试验(*in vivo test*),使动物接受药物,然后观察药物引起的各种功能或形态的变化。试验动物多为哺乳动物,在特殊情况下,亦采用细菌进行试验。利用游离脏器、新制备的游离细胞(原代细胞)和在实验室中培养多代的细胞(细胞株)进行的试验多为体外试验(*in vitro test*)。

四、毒理学的分支学科及相关学科

对于毒理学分支学科的划分,各教科书中的提法不尽相同,这主要与作者对毒理学的内涵的理解及各分支学科所侧重的方面有关,但目前一般主张分三类:

(1) 按研究对象分类:药物毒理学、工业毒理学、化学品毒理学、军事毒理学、农药毒理学、法医毒理学、动物毒理学、环境毒理学、管理毒理学等。

(2) 按研究的学科分类:生化毒理学,细胞毒理学、分子毒理学、遗传毒理学、免疫毒理学、临床毒理学等。

(3) 按研究的靶器官与组织分类:心脏毒理学、肝脏毒理学、肾脏毒理学、血液系统毒理学、内分泌系统毒理学、皮肤毒理学等。

致突变、致畸、致癌作用以及毒理学方法也属毒理学的分支。总之,毒理学的分类可按不同目的与需要而有所不同,药物毒理学就是从毒理学的发展与需要而独立出来的。

以上说明毒理学是一门具有广泛内容和多样研究任务的综合性学科。以上的分工并不是机械的,而是互有联系的,同时,各个毒理学分支学科之间互相渗透,又互相补充,从而促进毒理学的研究在深度与广度上不断有新的发展。

在与毒理学相关的诸学科中,药理学与药物毒理学的关系是最为密切的,两者都是研究药物与生物体相互作用的科学,即研究对象同为一种药物,实际上在人类文明史上很长的一个时期内,药理学家往往同时也是药物毒理学家,只是随近代科学技术的发展以及研究范围的扩展,才出现了高居分化的现象,但其研究方法与研究思路基本上是一致的。一般而言,药理学是研究药物的治疗作用,即有益作用;而药物毒理学则是研究药物的毒性作用,即有害作用。

药物毒理学与生物科学的其它学科也有着千丝万缕的联系,

药物毒理学本身是一个多学科科学或边缘学科,药物毒理学必须借助各相关学科的技术来开展自身的工作。例如大部分药物的毒性试验是在动物上进行的,所以在药物毒理学研究小组中除有药理,生理学工作者外,动物学研究人员在该小组中亦占据着关键的岗位。为了评价药物对生殖,胚胎发育,胎儿,新生儿的影响,药物毒理学必须植根于组织胚胎学、遗传学及放射生物学之中;为了对药物的毒性作用机制作出正确的判断,药物毒理学工作者就必须借助于细胞生物学,分子生物学的许多知识和技术;同时,受过良好训练的病理学家可以提供药物的靶器效应的最终测定结果。随着人们对药物的吸收、分布、生物转化及排泄与毒性作用之间关系的深入了解,使药代动力学成为药物安全性评价的不可缺少的组成部分,形成了毒代动力学(Toxicokinetics)这一新兴学科,从另一角度看,毒理学研究内容也构成了上述各学科研究的一个必然的组成部分。药物安全性评价与各学科的关系,如图 1-1 所示:

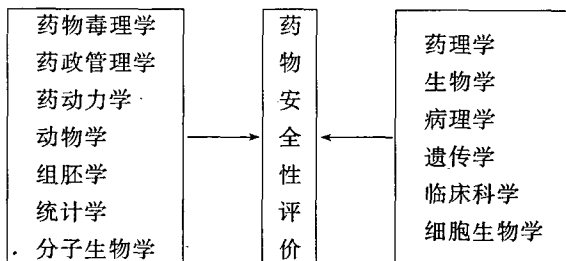


图 1-1 药物安全性评价与各学科的关系

五、药物毒理学发展简史

任何一门科学都是劳动人民在生产实践中不断总结发展起来的,人们通过实践使它不断得到充实,提高和完善,而最后才成为一门学科。药物毒理学当然也不例外,它的发展也正在经历不断的充实,提高和不断完善的各个阶段。