

普通高等教育“十二五”规划教材  
全国高等医药院校规划教材

供药学及相关专业用

# 药物毒理学

主编 郝丽英 吕莉

清华大学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材  
全国高等医药院校规划教材

供药学及相关专业用

# 药物毒理学

主编 郝丽英 吕莉

清华大学出版社

北京

## 内 容 简 介

本教材由药物毒性作用概论、靶器官毒理学和药物安全性评价三部分组成,基本覆盖了从新药研发、药物安全性评价、临床合理用药直至药物不良反应监测中所涉及的药物毒理学主要基本理论、基本知识和基本技能。药物毒理学既涉及药理学、毒理学、生理学等多学科的基本知识,又包括新药研发、药物安全性评价等多方面的实际工作内容。

版权所有,侵权必究。侵权举报电话:010-62782989 13701121933

## 图书在版编目(CIP)数据

药物毒理学/郝丽英,吕莉主编. --北京:清华大学出版社,2011.8

(普通高等教育“十二五”规划教材·全国高等医药院校规划教材)

ISBN 978-7-302-26466-8

I. ①药… II. ①郝… ②吕… 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(2011)第159009号

责任编辑:王 华

封面设计:嘉玮伟业

责任校对:赵丽敏

责任印制:杨 艳

出版发行:清华大学出版社

地 址:北京清华大学学研大厦A座

<http://www.tup.com.cn>

邮 编:100084

社 总 机:010-62770175

邮 购:010-62786544

投稿与读者服务:010-62776969, [c-service@tup.tsinghua.edu.cn](mailto:c-service@tup.tsinghua.edu.cn)

质 量 反 馈:010-62772015, [zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn](mailto:zhiliang@tup.tsinghua.edu.cn)

印 刷 者:清华大学印刷厂

装 订 者:三河市新茂装订有限公司

经 销:全国新华书店

开 本:185×260 印 张:16.5 字 数:438千字

版 次:2011年8月第1版 印 次:2011年8月第1次印刷

印 数:1~3000

定 价:39.80元

---

产品编号:040007-01

# 前 言

## PREFACE

药物毒理学是近年来伴随着医药科学的发展,并适应于药物安全性评价等工作的实际需要,从医药科学中逐步分化出来的一门新兴学科。由于其在降低药物对人类健康的危害程度、保障用药安全以及提高新药发现成功率等方面所发挥的积极作用,该学科日益受到重视,国内大学的药学、临床药学、制药及其他医药学相关专业相继开设了药物毒理学课程。然而,目前国内的药物毒理学教材仍然只是有限的几本,国际上也还没有一本系统介绍药物毒理学的教科书或专著,远远不能适应目前药物毒理学教学的需要。为此,受清华大学出版社委托,我们组织国内十多所医药院校从事药物毒理学教学及研究工作的教师,共同编写了本教材。

本教材努力对药物毒理学的学科知识进行了系统的归纳。全书由药物毒性作用概论、靶器官毒理学和药物安全性评价三部分组成,基本覆盖了从新药研发、药物安全性评价、临床合理用药直至药物不良反应监测中所涉及的药物毒理学主要基本理论、基本知识和基本技能。药物毒理学既涉及药理学、毒理学、生理学等多学科的基本知识,又包括新药研发、药物安全性评价等多方面的实际工作内容。因此,本教材在编写上注意各学科间的有机联系,尽可能融会贯通,同时避免知识的简单拼凑,从而突出药物毒理学的学科特点。为便于学生学习记忆,在编写上力求突出条理性。同时考虑到所学知识能够对学生将来的实际工作有所帮助,内容上注意理论联系实际,并在附录中添加了实例介绍。

限于我们的学识水平,加之时间仓促,本书难免存在错误和不妥之处,恳请广大师生、同行专家和其他读者批评指正。

主编

2011年5月11日

# 目 录

## CONTENTS

<b>第1章 绪论</b> .....	1	<b>第4节 药物对肝脏毒性作用所致肝</b>	
<b>思考题</b> .....	5	<b>功能障碍的后果</b> .....	58
<b>第2章 药物毒效动力学</b> .....	6	<b>第5节 药物肝脏毒性的评价及</b>	
<b>第1节 药物毒性作用分类</b> .....	6	<b>防治原则</b> .....	59
<b>第2节 药物毒性作用机制</b> .....	8	<b>思考题</b> .....	61
<b>第3节 剂量-反应关系</b> .....	14	<b>第5章 药物对肾脏的毒性作用</b> .....	62
<b>第4节 药物毒性作用的影响因素</b> ..	18	<b>第1节 肾脏的结构功能特点及</b>	
<b>第5节 药物毒性防治基本原则</b> .....	21	<b>药物肾毒性的作用机制</b> .....	62
<b>第6节 药物毒理学在新药研究中</b>		<b>第2节 药物对肾脏毒性作用的</b>	
<b>的应用</b> .....	22	<b>类型及常见药物</b> .....	64
<b>思考题</b> .....	25	<b>第3节 药物肾脏毒性的评价及</b>	
<b>第3章 药物毒代动力学</b> .....	26	<b>防治原则</b> .....	69
<b>第1节 药物的体内处置</b> .....	26	<b>思考题</b> .....	71
<b>第2节 药物毒代动力学的基本概念</b>		<b>第6章 药物对心血管系统的毒性作用</b>	
.....	41	<b>第1节 心血管系统结构功能特点及</b>	
<b>第3节 药物毒代动力学的研究内容</b>		<b>药物心血管系统毒性的作用</b>	
<b>及其基本原则与要求</b> .....	43	<b>机制</b> .....	72
<b>第4节 药代动力学的基本原理</b>		<b>第2节 药物对心血管系统毒性作用</b>	
<b>及其主要参数</b> .....	45	<b>的类型及常见药物</b> .....	75
<b>思考题</b> .....	50	<b>第3节 药物心血管系统毒性的评价</b>	
<b>第4章 药物对肝脏的毒性作用</b> .....	51	<b>及防治原则</b> .....	79
<b>第1节 肝脏的结构功能特点及药物</b>		<b>思考题</b> .....	83
<b>肝毒性的作用机制</b> .....	51	<b>第7章 药物对神经系统的毒性作用</b>	
<b>第2节 药物对肝脏毒性作用的类型</b>		<b>第1节 神经系统的结构功能特点及</b>	
<b>及临床表现</b> .....	53	<b>药物神经毒性的作用机制</b> ..	84
<b>第3节 引起肝脏毒性的常见药物</b>		<b>第2节 药物对神经毒性作用的类型</b>	
.....	57	<b>及常见药物</b> .....	87

第3节 药物神经毒性的评价及防治措施 .....	91
思考题 .....	92

**第8章 药物对呼吸系统的毒性作用** .....

第1节 呼吸系统的结构和功能特点及药物呼吸系统毒性的作用机制 .....	93
第2节 药物对呼吸系统毒性作用的类型及常见药物 .....	96
第3节 药物呼吸系统毒性的评价和防治原则 .....	100
思考题 .....	101

**第9章 药物对血液系统的毒性作用** ...

第1节 血液系统的功能特点以及药物对血液系统的毒性作用机制 ...	102
第2节 药物血液系统毒性的类型及常见药物 .....	103
第3节 药物血液系统毒性评价及毒性的防治 .....	107
思考题 .....	108

**第10章 药物对免疫系统的毒性作用** .....

第1节 免疫系统的组成及其功能 .....	109
第2节 药源性免疫介导疾病及其发生机制和常见药物 .....	111
第3节 药物免疫毒性的评价及防治原则 .....	115
思考题 .....	116

**第11章 药物对内分泌系统的毒性作用** .....

第1节 内分泌系统的功能特点及药物毒性作用机制 .....	117
第2节 药物对内分泌系统毒性的类型及常见药物 .....	118

第3节 药物对内分泌系统毒性的评价及防治原则 .....	124
思考题 .....	126

**第12章 药物对皮肤的毒性作用** .....

第1节 皮肤的结构功能特点及药物皮肤毒性作用机制 .....	127
第2节 药物对皮肤毒性作用类型及常见药物 .....	130
第3节 药物皮肤毒性的评价及防治原则 .....	132
思考题 .....	133

**第13章 药物对眼的毒性作用** .....

第1节 眼的结构功能特点和药物眼毒性作用机制 .....	134
第2节 药物对眼毒性作用的类型及常见药物 .....	136
第3节 药物眼毒性的评价及防治措施 .....	139
思考题 .....	140

**第14章 药物依赖性** .....

第1节 概述 .....	141
第2节 常见的依赖性药物及其临床表现 .....	144
第3节 药物依赖性评价及防治措施 .....	148
思考题 .....	150

**第15章 药物致癌性** .....

第1节 药物与肿瘤 .....	151
第2节 化学致癌物的分类 .....	152
第3节 化学致癌作用机制 .....	153
思考题 .....	156

<b>第 16 章</b>	<b>药物的生殖和发育毒性</b> .....	157	<b>第 21 章</b>	<b>全身用药的毒性评价</b> .....	196
第 1 节	概述.....	157	第 1 节	急性毒性评价.....	196
第 2 节	药物对男性生殖的毒性.....	158	第 2 节	长期毒性评价.....	201
第 3 节	药物对女性生殖的毒性.....	160	第 3 节	注射制剂的安全性评价.....	206
第 4 节	药物的致畸作用.....	162	思考题	.....	209
第 5 节	药物生殖发育毒性评价.....	165	<b>第 22 章</b>	<b>局部用药的毒性评价</b> .....	210
思考题	.....	167	第 1 节	概述.....	210
<b>第 17 章</b>	<b>药物的遗传毒性及评价</b> .....	168	第 2 节	局部用药的毒性评价要求 及方法.....	210
第 1 节	药物致遗传损伤的类型.....	168	思考题	.....	219
第 2 节	药物致遗传损伤的机制.....	170	<b>第 23 章</b>	<b>药物特殊毒性评价</b> .....	220
第 3 节	药物致遗传损伤的影响因素 及后果.....	171	第 1 节	药物遗传毒性评价.....	220
第 4 节	药物致遗传损伤的检测方法 .....	174	第 2 节	药物致癌性评价.....	224
思考题	.....	177	第 3 节	药物生殖和发育毒性评价 .....	226
<b>第 18 章</b>	<b>中药的毒性作用</b> .....	178	第 4 节	药物依赖性评价.....	228
第 1 节	概述.....	178	思考题	.....	231
第 2 节	常见有毒中药的毒性成分 及中毒常见的临床表现.....	179	<b>第 24 章</b>	<b>上市药品的安全性监测</b> .....	232
第 3 节	中药中毒的主要原因和合理 应用.....	182	第 1 节	药品风险产生的原因.....	232
思考题	.....	185	第 2 节	药物警戒与药品上市后的 风险管理.....	233
<b>第 19 章</b>	<b>药物安全性评价和 GLP 实验室</b> .....	186	第 3 节	药品上市后安全性评价.....	235
第 1 节	药物安全性评价.....	186	第 4 节	药品不良反应监测与报告制度 .....	235
第 2 节	GLP 实验室.....	189	思考题	.....	241
思考题	.....	192	<b>附录 1</b>	<b>维生素 K<sub>1</sub> 注射乳的一般药理 作用研究</b> .....	242
<b>第 20 章</b>	<b>一般药理学研究</b> .....	193	<b>附录 2</b>	<b>药品不良反应/事件报告表</b> ...	249
第 1 节	概述.....	193	<b>参考文献</b>	.....	250
第 2 节	一般药理学实验基本要求 .....	194			
思考题	.....	195			

# 第一章

## 绪论

### 学习目标

1. 掌握药物毒理学的定义。
2. 熟悉药物毒理学的学科任务及研究领域。
3. 了解药物毒理学的产生背景和发展趋势。

### 一、药物毒理学的定义

药物毒理学 (drug toxicology) 是研究药物与机体的有害交互作用及作用规律的科学。药物 (drug) 指能影响机体的生理功能, 可以用于预防、诊断和治疗疾病的物质; 毒物 (toxicant) 指以较小剂量即可对机体产生有害作用的物质。然而, 药物与毒物之间并没有严格的界限, 任何药物在剂量绝对或相对过大, 以及在治疗剂量下都可能对机体产生包括毒性作用在内的不良作用。治疗作用和不良反应是药物本身所固有的两重性作用。药物毒理学着重研究药物的毒性作用。

药物毒理学运用毒理学的原理和方法对药物进行全面系统的安全性评价并阐明其毒性作用机制, 目的在于降低药物对人类健康的危害程度。它既研究药物对机体的有害作用及作用机制, 即药物毒效动力学 (drug toxicodynamics), 又称药物毒效学; 也研究机体对产生毒性作用的药物的处置动态变化及规律, 包括产生毒性作用的药物在体内随时间发生的量和质的变化, 即药物毒性代谢动力学 (drug toxicokinetics), 又称药物毒代学。

药物毒理学作为一门基础学科, 与其他生命科学如药理学、毒理学、生物学、生理学、生化学、病理学及统计学等有着广泛的联系; 同时它也是一门应用科学, 在指导新药筛选、新药安全性评价及临床安全合理规范用药, 保障人类的健康方面发挥着重要的作用。药物是人类用以防治和诊断疾病的特殊商品, 如果没有对症下药, 或用法用量不适当, 均会影响人的健康, 甚至危及生命。药品的基本要求是安全有效、质量可控。药物毒理学特别关注由于用药所产生的机体损害性变化, 这是药物毒理学不同于药理学和毒理学其他分支的特征所在。

### 二、药物毒理学的发展史

药物毒理学的知识很早就渗透在医药科学的各学科之中, 在我国古代以及古埃及、古希腊、古罗马等国家的文献中很早就有关于动植物及矿物毒物及其解毒方法的记载。公元 1 世纪, 我国出版了世界上最早的药学专著《神农本草经》, 其中就描述了药物 (如乌头、硫黄及汞) 的毒性作用及相应的解毒剂。国外有关毒物的著作包括德国的古埃及学家 Ebers 发现并以其名字命名的



Ebers 文稿等, 其中记载了 700 多种毒物和药物。16 世纪瑞士医生 Paracelsus 注意到毒性作用的剂量依赖性, 提出了“剂量决定物质是毒物还是药物”的观点, 对近代毒理学的发展作出了重要贡献。19 世纪后期和 20 世纪早期许多科学家在毒理学研究方面都有重要发现, 其中德国科学家 Oswald Schmeideberg 研究了几种动物肝脏的马尿酸合成和解毒机制; Louis Lewin 研究了尼古丁和其他生物碱的慢性毒性作用, 为药物毒理学的产生奠定了科学基础。

进入 20 世纪, 随着磺胺和青霉素的创制成功, 制药工业飞速发展。然而, 由于大量的新药仅仅经过简单的安全性评价就匆匆上市, 再加上实验技术条件有限以及药政管理不严格、不规范, 药害事件不断发生 (表 1-1)。其中, 1937 年, 美国发生了二甘醇磺胺酞剂事件, 造成了 107 人肾衰竭死亡的严重后果。这次事件促成了美国《食品、药品和化妆品法》法案的确立和美国 FDA (Food and Drug Administration, 食品药品监督管理局) 的成立。法案要求在美国新药必须经过 FDA 的安全性检查, 被批准后才可合法上市销售。1957~1962 年, 西德、欧洲和日本等国家发生了沙利度胺 (反应停) 致畸事件, 患儿超过 1 万人。造成这场药物灾难的原因主要是沙利度胺未经过严格的临床前毒理实验, 再加上药物上市后制药厂又隐瞒了已收到有关沙利度胺毒性反应的报告。而美国 FDA 当时审查该药时发现其缺乏足够的临床试验数据而拒绝进口, 从而避免了此次灾难。此次事件激起了公众对药品安全性及药品监督法规的普遍兴趣, 使人们对药物毒理学在保证用药安全方面的作用的认识提到了新的高度。美国也由此对《食品、药品和化妆品法》做了重大修改, 通过了《Kefauver-Harris 修正案》, 确定了新药上市审批的必要程序,

表 1-1 历史上重大的药害事件举例

年 代	地 区	药品名称	临床应用	毒性作用	影响人数
1897~1934 年	欧洲、美国等	氨基比林	退热	白细胞减少	欧洲死亡 200 余人, 美国死亡 1981 人
1935~1937 年	美国	二硝基酚	减肥	白内障、骨髓抑制	死亡 177 人
1935~1937 年	美国	二甘醇磺胺酞剂	抗感染	急性肾衰竭	358 人受害, 107 人死亡
1937~1959 年	美国	黄体酮	先兆流产	女婴生殖器男性化	600 余人
1957~1962 年	欧洲、日本等	沙利度胺	妊娠反应	海豹畸胎	10 000 余人
1960~1966 年	澳大利亚、英国	异丙肾上腺素气雾剂	哮喘	心律失常、心动过速	死亡 3500 人
1966~1972 年	日本	氯碘喹啉	腹泻	亚急性脊髓视神经炎 (SMON 病)	患病 11 000 人, 死亡数百人
1966~1972 年	美国	己烯雌酚	先兆流产	少女患阴道癌	患病 91 人
20 世纪 70~80 年代	中国	四咪唑、左旋咪唑	驱虫	迟发性脑病	受害 300 余人
1970~1979 年	英国	普拉洛尔 (心得宁)	心律失常	眼-皮肤-黏膜综合征	每年近 100 万人
1970~2000 年		苯丙醇胺 (PPA)	抗感冒	血压升高、心律失常、过敏、出血性脑卒中	
1997~2001 年		西立伐他汀	降血脂	横纹肌溶解	上千人受害, 52 人死亡与其相关

例如新药上市前须向 FDA 提供临床实验证明的安全性和有效性的信息；同时规定 FDA 有权力将已经上市销售的但被认为缺乏安全性的药品从市场上取缔。1978 年，FDA 又制定颁布了优良实验室规范（good laboratory practice, GLP），对新药在非临床研究中研究计划制定、实施、监督、记录及报告等工作提出了指导原则和质量管理规范。我国国家科委于 1993 年 12 月发布了《药品非临床研究质量管理规定（试行）》，2003 年国家食品药品监督管理局发布了《药物非临床研究质量管理规范》。这些逐步形成和完善的严格规定及要求使药物安全性评价工作更加系统完整，扩大了药物安全性评价工作的范畴、同时也促进药物毒理学学科的起步、形成和发展。

随着现代医学科学技术的快速进步，更多新思想、高新技术和新方法应用到药物安全性评价工作中来，使药物毒理学特别是药物毒性作用机制的研究有了新的发展和突破。信号转导途径、细胞电活动、基因表达、受体调节和细胞凋亡等，都是药物毒性机制研究的前沿和重点。药物毒理学的研究成果也促进了其他学科的发展。例如药物毒理学分析药物的毒性代谢产物，这就促进了微量分析技术的发展；靶向毒理学的研究促进了药物靶向制剂的发展；药物安全性评价的严格性对药物合成、制备工艺和质量分析工作提出了更高的要求。总之，随着医药科学的发展，并对应于药物安全性评价工作的实际需要，药物毒理学逐步从医药科学中分化出来，发展形成了一门独立的新兴学科，并因其在保证用药安全方面所起的积极作用而越来越受到重视。

从学科的渊源上药物毒理学与药理学和毒理学的联系最为紧密。1960 年，美国最先成立了毒理学专业机构：美国毒理学会；1997 年国际毒理学会联合会成立。我国 1984 年成立了药理学会的毒理学专业委员会，2006 年更名为药物毒理学专业委员会。中国毒理学会于 1993 年成立，并于 2006 年成立了药物安全性评价及药物毒理学专业委员会。这些药物毒理学专业机构的成立，壮大了药物毒理学的研究队伍，提高了药物毒理学的研究水平和质量。但是，目前国际上还没有一本系统介绍药物毒理学的教科书，《药物毒理学》作为药学、临床药学及制药等专业本科学生的教材是首先在中国出现的。相信我国药物毒理学的教育及研究将逐步在国际上占有重要地位，并为医药事业的健康发展作出更大贡献。

### 三、药物毒理学的任务和研究领域

药物毒理学为临床用药安全服务，因此，其主要学科任务：① 通过临床前和临床毒理学试验研究，观察新药对机体健康的危害作用及程度，观察已上市药物的不良反应和药物相互作用，为新药的安全性评价提供客观的试验资料依据；② 阐明药物的毒性作用机制和相关的防治措施，为指导开发安全有效的新药和指导临床合理用药提供理论依据；③ 为药物的风险管理，包括相关政策和法规的建立和完善，提供理论和实践依据；④ 参与新药研发早期的化合物筛选，减少因药物毒性导致的新药开发失败，提高药物研发成功率。药物毒理学主要有三大研究领域：药物描述毒理学、药物机制毒理学和药物管理毒理学。

**1. 药物描述毒理学 (drug descriptive toxicology)** 主要观察和研究药物对人体的作用和影响，包括药物临床前毒理学研究和药物临床毒理学研究。描述性毒理学研究主要观察药物毒性作用的结果。临床前描述毒理学研究，即临床前安全性评价，主要包括急性毒性、重复给药毒性、安全性药理、特殊毒性（遗传毒性、生殖毒性、致癌性）、药物毒代动力学、其他毒性（刺激性、过敏性、溶血性），以及免疫毒性和依赖性等。药物描述毒理学研究的目的是发现药物毒性反应症状出现和持续及结束的时间、无毒性反应的剂量水平、毒性反应剂量与药效剂量间的距离（治疗窗或安全范围）、毒性反应的性质与可逆性等。临床描述毒理学研究主要包括 I ~ III 期临床试验中的安

全性评价及药物上市后的不良反应监测（Ⅳ期临床试验），主要探索安全的人用剂量，观察药物对人体的不良反应，观察因临床前动物毒性试验的局限性而可能无法观察到的毒性反应以及上市药物的不良反应监测等，有时需要借助流行病学的方法来调查、分析和统计。临床描述毒理学研究的目的是观察、追踪不同人群使用药物后产生的毒副作用及对下一代的潜在影响。

**2. 药物机制毒理学 (drug mechanistic toxicology)** 主要研究药物对机体产生毒性作用的细胞、分子和生化机制，进而阐明药物对机体产生毒性作用的生物学过程。例如，明确药物进入机体或细胞，以及分布和代谢的过程；明确药物与靶分子相互作用并发挥其毒性效应的分子机制等。药物毒性作用机制研究可以在短时间内提供比一般毒理实验更多的有价值的信息。例如，检测代谢酶谱的变化，可以预测有无潜在的药物相互作用，是否有可能引起有毒中间体和活性氧的增加；研究药物毒性作用的特异性生物标志物，可以用于临床前或临床安全性评价指标的确定；研究药物毒性作用与药物化学结构的关系，可以为设计和优化安全有效的药物化学结构提供重要信息。机制毒理学研究还可以为确定药物毒性作用的临床相关性，为中毒的解毒方法和治疗措施的制定提供理论依据。

**3. 药物管理毒理学 (drug regulatory toxicology)** 主要指国家药政部门根据药物描述毒理学和机制毒理学研究资料以及相关的法规，制定允许药物进入临床研究和上市的要求和批准程序，提出对药物安全性评价和临床研究的指导原则及上市后药物不良反应监测的规定。药物管理毒理学的研究内容有药品管理法、药品管理法实施办法、新药临床前安全性评价研究的内容与要求、新药临床安全性评价研究的要求、GLP 和 GCP (good clinical practice, 优良临床试验规范) 及其实施办法、新药非临床研究的技术指导原则、新药临床研究 (安全性部分) 的技术指导原则、新药上市后安全性评价的流行病学调查要求以及其他与药物安全性有关的规定等。管理毒理学的功能主要是通过由政府管理部门制定法规，并实施和执行这些法规来实现的。药物毒理学的各种研究资料为合理地制定法律法规以及各种管理控制措施提供了必不可少的科学依据，同时这些法规和管理措施又对药物毒理学提出了更高的要求，促进了药物毒理学学科的发展。

#### 四、药物毒理学的发展与展望

药物毒理学是一门飞速发展的新兴科学，随着新药创制事业的发展以及大量新方法、新技术在新药研发中的应用，药物毒理学在研究思路和研究手段等方面都发生了重要的变化。药物毒理学已由以往的新药开发后期的被动参与，转变为贯穿于新药发现阶段、临床前安全性评价、临床研究和上市后监督与跟踪整个过程中的主动指导，形成了全程式新药安全性研究评价的新模式，表明了药物毒理学在药物研发及应用中的重要地位和作用。药物毒理学的研究现状和发展趋势主要体现在如下几个方面。

**1. 发现毒理学的兴起和发展** 发现毒理学 (discovery toxicology) 指在新药研发早期即新药发现阶段，与药效学筛选、药理学机制及药动学等研究并行开展的，对新化合物实体 (new molecular entities, NMEs) 的毒理学研究。通过早期药物毒性筛选，可以及时发现和淘汰因毒性问题而不适于继续研究开发的化合物或化学结构，更客观、更科学地评价 NMEs 的开发前景，从而降低药物创新费用，提高研发成功率。

**2. 3R 原则的倡导和实施** 药物毒理学的研究方法主要包括实验动物整体实验 (体内试验, in vivo test), 离体器官及培养细胞等的离体实验 (体外实验, in vitro test), 临床试验和流行病学调查等。从动物的福利等因素考虑, 近几十年来逐步倡导和实施实验动物使用的 3R (reduction 减少、refinement 优化、replacement 替代) 原则。reduction 指尽可能采用体外方法 (如体外细胞毒性实验) 或非生物学方法以减少使用活体动物的整体毒性实验。refinement 指在必须用动物实验的情况下, 改进和完善实验程序、优化设计方案、并给动物创造一个良好的实验环境, 尽量减少

实验动物的痛苦和不安。replacement 指用其他方法替代动物达到某一实验目的。如采用没有感觉的生物材料,或用低等动物(如线虫、斑马鱼等)代替高等动物。

**3. 新技术和新方法的应用** 高通量筛选技术、转基因动物技术、基因芯片技术都已应用在药物毒理筛选的研究中。采用各种组学技术包括基因组学(genomics)、蛋白质组学(proteomics)和代谢组学(metabonomics)技术,通过观察基因表达谱、蛋白表达谱和代谢产物的变化,可以用以预测和理解先导化合物的毒性作用和毒性作用机制。采用硅上发现技术(discovery in silicon)可以利用信息和智能技术设计出汇聚软件,从而快速和高效地选出为数不多的具有可开发性最终可以成功上市的化合物分子结构。定量结构活性模型(quantitative structure-activity relationship, QSAR)技术能快速地对物质进行分类标记、毒性分级以及危险性评估,有效减少动物的使用,有广阔的发展前景。新技术的应用也促进了药物毒性作用机制研究的进一步深化,逐步形成了基于药物毒性作用机制的更加灵敏高效的药物毒性评价模式。

**4. 多学科评价体系的形成** 新药研究是一项高投入、高技术、高淘汰、高风险的长期复杂系统工程。安全性是决定新药研发成功的关键因素,有时一种化合物可能毒性很强,但是在其他方面有突出的表现,如药效学上比上市药物明显改进,或者可以作为尚无治疗手段疾病的候选药物等。所以对于药物的研发前途要进行多学科,包括毒理学、药理学、药物化学、药代学、遗传学、临床医学和其他相关学科如流行病学和统计学的综合评价。

总之,药物毒理学在药物研发及应用的整体进程中,针对不同研发阶段可能出现的药物安全性问题,开展相应的药物毒性作用及其机制的研究,该学科将在提高新药发现的成功率、保障用药安全方面发挥越来越重要的作用。

药物毒理学(drug toxicology)是研究药物与机体的有害交互作用及作用规律的科学,它既研究药物对机体的有害作用及作用机制,即药物毒效动力学(drug toxicodynamics),又称药物毒效学;也研究机体对产生毒性作用的药物的处置动态变化及规律,包括产生毒性作用的药物在体内随时间发生的量和质的变化,即药物毒代动力学(drug toxicokinetics),又称药物毒代学。药物毒理学伴随着现代医药科学的发展,特别是各种相关法规的制定而起步,因其在解决和防止药害事件过程中所起的积极作用而逐步受到重视,并借助现代医学技术的快速进步而迅猛发展起来。药物毒理学主要有三大研究领域:药物描述毒理学、药物机制毒理学和药物管理毒理学,其研究贯穿于新药发现阶段、临床前安全性评价、临床研究和上市后监督与跟踪整个过程中,主要目的在于提高新药发现的成功率、保障用药安全、指导临床合理用药和降低药物毒副作用的发生。

### 思 考 题

1. 什么是药物毒理学?它主要包括哪两方面的研究?
2. 简述药物毒理学的学科任务及研究领域。
3. 简述药物毒理学的产生和主要发展趋势。

(郝丽英)

## 第2章

# 药物毒效动力学

### 学习要求

1. 掌握药物毒性作用类型、药物毒理学在新药研究中的应用。
2. 熟悉药物毒性作用的剂量-反应关系、主要毒性作用参数。
3. 了解药物毒性作用机制、药物毒性作用分类方法。

药物毒效动力学 (drug toxicodynamics), 简称药物毒效学, 是研究药物在一定条件下, 对机体产生的有害作用及其作用机制的科学, 是药物毒理学研究的主要内容。药物毒效动力学是将药物作为研究对象, 在整体、器官、细胞和分子水平对其有害作用进行研究和评价, 包括药物剂量-作用时间-有害作用关系的研究。

### 第1节 药物毒性作用分类

广义上, 将药物对机体的有害作用称为药物毒性作用。药物应通过严格的安全性评价后方可使用, 一般情况下, 药物在治疗剂量下并无明显毒性, 但当用药剂量过高、用药时间过长或机体反应性过高时才会出现毒性。药物毒性作用从不同角度, 可有不同分类方法。

按照药物毒性作用发生的快慢, 可将药物毒性分为速发性毒性作用和迟发性毒性作用。前者是于1次用药后短时间内甚至即刻出现毒性, 如青霉素引起过敏性休克; 后者是于1次或多次用药后经一定时间才出现毒性, 如有机磷酸酯类引起的迟发性神经毒作用、某些药物长期用药可诱发肿瘤发生。

按照药物毒性作用部位分为局部毒性作用和全身毒性作用。前者指药物在用药部位直接引起的有害作用, 如药物制剂对眼及皮肤的刺激作用; 后者指药物被吸收入血后分布到组织、器官所呈现的有害作用。

按照药物毒性的选择性不同, 可分为普遍毒性和选择性毒性。前者指药物具有普遍细胞毒性作用, 如某些抗癌药; 后者包括物种选择性毒性、靶器官选择性毒性等。靶器官 (target organ) 是药物直接发挥毒性作用的器官, 如巴比妥类急性中毒引起靶器官中枢神经系统深度抑制, 又如肝脏是多种药物毒性的靶器官。

常见的药物毒性作用类型包括以下7种:

**1. 毒性反应 (toxic reaction)** 毒性反应是由于用药剂量过大、用药时间过长使药物在体内蓄积过多或机体对药物过于敏感, 药物对体内靶组织、器官产生的危害反应。一般情况下, 毒性反应在通过临床前药物安全性评价后是可以预知的, 应尽量避免其在临床应用中发生。药物的毒性

反应分为急性毒性和慢性毒性，急性毒性一般多损害循环、呼吸、神经系统，而慢性毒性一般多损害肝、肾、骨髓、内分泌系统等。如镇静催眠药地西洋应用过量后发生急性中毒，可导致中枢抑制甚至昏迷；而利福平在抗结核治疗时，需长期用药，可对肝脏造成慢性损伤。评价药物的急性毒性和慢性毒性分别采用急性毒性试验（acute toxicity test，又称单次给药毒性试验，single dose toxicity test）和长期毒性试验（long-term toxicity test，又称重复给药毒性试验）来进行。

**2. 变态反应 (allergy)** 变态反应也称为超敏反应 (hypersensitivity)，是机体受到某些抗原刺激时出现生理功能紊乱或组织细胞损伤的异常适应性免疫应答所致的反应。Gell 和 Coombs 根据超敏反应发生机制和临床特点将其分为四型：I 型超敏反应，即速发型超敏反应；II 型超敏反应，即细胞毒型或溶解型超敏反应；III 型超敏反应，即免疫复合物型或血管炎型超敏反应；IV 型超敏反应，即迟发型超敏反应。其中，I 型超敏反应又称过敏反应 (anaphylaxis)，主要由特异性 IgE 抗体介导产生，可发生于局部，亦可发生于全身。变态反应常见于过敏体质者，其性质与药物固有的效应及所用剂量均无关，用药理拮抗剂解救亦无效。致敏物质可能是药物本身，也可能是其代谢物或制剂中的杂质。皮肤过敏试验可发现某些类型的超敏反应，但许多类型仍无法预知。

**3. 致癌毒性 (carcinogenesis)** 药物的致癌毒性指药物引起或诱导正常细胞发生恶性转化并发展成为肿瘤的作用。多为长期用药产生，主要通过损伤遗传物质导致肿瘤发生，如抗肿瘤药破坏 DNA 的结构，可诱发新的肿瘤；还有些药物可通过非遗传物质损伤途径致癌，如干扰抑癌基因表达。

**4. 生殖毒性和发育毒性** 生殖毒性 (reproductive toxicity) 主要针对育龄人群，用药后分别对生殖系统、与生育相关的神经系统或内分泌系统产生毒性效应，如配子细胞（精子、卵细胞）异常、不孕不育、流产等。

发育毒性 (developmental toxicity) 则特指孕期用药，药物直接对胚胎产生影响。在胚胎器官形成期接触药物，可导致胎儿形态畸形；在其他发育阶段接触药物，可导致功能异常或发育迟缓，如胚胎发育的后 1/3 阶段，神经、生殖系统分化尚未完善，此时期用药可致婴儿出生后生理反射和行为异常以及生殖系统形态功能的异常。对药物生殖毒性的评价主要研究药物对子代的生殖系统的影响，即多代生殖毒性评价 (multigenerational study)。如己烯雌酚引起少女阴道癌，这种不良反应要在十几年甚至 20 年后的下一代身上才暴露出来，这是由于己烯雌酚与雌激素受体结合后可干扰内分泌系统而诱发生殖器病变与肿瘤。

**5. 致突变与遗传毒性** 药物的致突变作用 (mutagenesis) 即药物引起的遗传物质发生可遗传的结构改变。某些药物可损伤遗传物质，即遗传毒性 (genotoxicity)。遗传毒性的效应如果不能被修复而转变或固定为突变作用，则会对机体本身及其后代产生影响。按照引起的后果或遗传物质的变化，药物的致突变作用可分为：① 显微镜下可见的细胞染色体畸变或细胞微核形成，如细胞染色体数目与结构的改变；② 不能直接观察到的基因突变，如碱基置换和移码突变。药物对遗传物质损伤后如不能使细胞存活，则后果相对较轻；如果细胞尚能存活，则后果相当严重。根据损伤的细胞类型不同而产生不同的毒性作用，生殖细胞突变可导致遗传性疾病、生殖毒性等，体细胞突变可引起血液系统的疾病、肿瘤、衰老、动脉粥样硬化等。

**6. 特异质反应** 由先天遗传性因素造成的患者对某些药物反应特别敏感，出现与常人不同的反应性，称为特异质反应 (idiosyncrasy)。特异质反应仍与药物固有药理作用基本一致，反应严重程度与剂量成正比，药理拮抗药解救可能有效。如，红细胞内葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 缺乏患者服用抗疟药伯氨奎后，由于不能迅速补充 NADPH，体内还原型谷胱甘肽 (GSH) 缺乏，因此不能保护红细胞膜而发生溶血，并因不能将高铁血红蛋白还原为血红蛋白，而引起高铁血红蛋白血症。

**7. 依赖性** 药物与机体相互作用，使用药者产生一种强迫性的定期用药行为，以体验某种精神效应，并避免不用药所致的不适，此即药物的依赖性 (dependence)。药物依赖性分为躯体依赖

性 (physical dependence) 和心理依赖性 (psychologic dependence)。躯体依赖性是由于机体对反复使用的药物产生了适应, 一旦停药, 患者将发生一系列生理功能紊乱, 即戒断症状。如阿片类药物应用不当可引起成瘾性, 停药会产生戒断症状。心理依赖性指用药后产生的欣快、满足感, 精神上不能自制, 有强烈的周期性用药的欲望。

## 第 2 节 药物毒性作用机制

阐明药物毒性作用机制的意义在于: 预测药物引起有害作用的可能性和毒性作用的表现, 指导建立预防或对抗毒性效应的措施, 以及指导设计低毒性的药物。

药物毒性作用的产生包括其进入靶器官组织、与靶分子 (target molecule) 相互作用、细胞功能障碍及修复障碍的四个阶段, 每个阶段通过不同的途径产生毒性作用 (图 2-1)。途径 A 是指药物到达机体的靶部位 (target site), 但并没有与靶分子发生相互作用时, 即引起毒性作用。例如磺胺类药物在肾小管或集合管内形成结晶, 阻塞尿液流动, 导致梗阻性肾病。途径 B 是指药物与靶分子发生相互作用后引起细胞功能紊乱或损伤, 从而引起毒性作用。例如过量钙通道阻断剂维拉帕米与  $Ca^{2+}$  通道结合后, 阻滞  $Ca^{2+}$  通道, 抑制传导, 可引起严重的房室传导阻滞; 对乙酰氨基酚的代谢产物 N-乙酰-对苯醌亚胺与肝细胞内的蛋白质结合, 引起肝细胞的损伤。途径 C 是指机体对损伤进行修复时产生的毒性, 可能因为损伤超过修复能力或修复功能失常, 即修复不全导致毒性作用的发生。

### 一、终毒物和靶分子

在靶部位最终发挥毒性作用的物质叫做终毒物 (ultimate toxicant)。终毒物可能是药物原形, 也可能是其代谢产物或在生物转化过程中产生的活性氧和活性氮等物质。药物毒性的强度主要取决于终毒物在作用部位的浓度及存留时间, 并与其在靶部位的消除及蓄积过程密切相关。

药物毒性作用的靶分子通常是内源性生物大分子, 如 DNA 和大分子蛋白质 (受体及酶等), 膜脂质等小分子物质也可作为毒性作用的靶分子。但是一些高能化合物如 ATP 以及辅酶 A 等通常不是药物毒性作用的靶分子。靶分子必须对终毒物具有较高易感性, 如具有特异性空间构型, 同时还应具有高反应性, 在终毒物达一定浓度时即可与之发生反应。终毒物作用到的分子不一定都与产生损害作用有关, 能产生毒性作用的靶分子必须在毒性作用中具有关键功能, 见图 2-2。

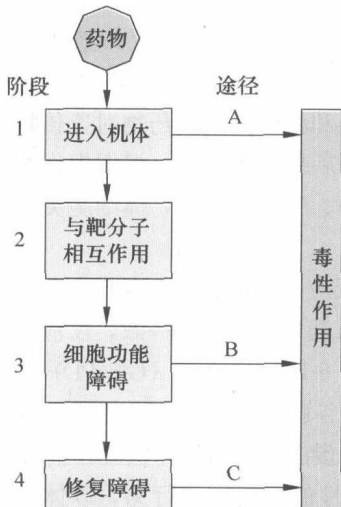


图 2-1 药物毒性作用的阶段与途径

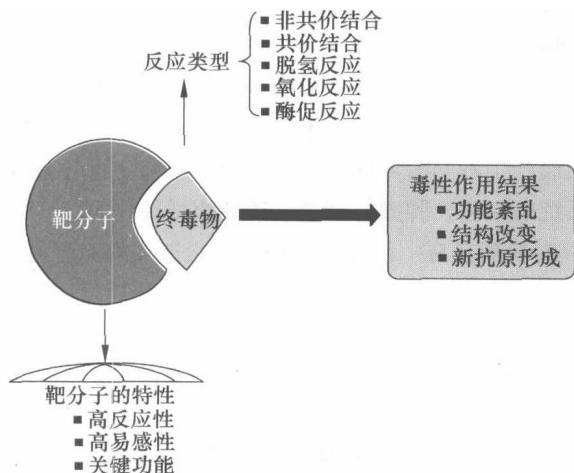


图 2-2 终毒物与靶分子的相互作用

终毒物首先接触的靶分子通常是与其代谢有关的酶或邻近的细胞结构。如抗甲状腺药甲硫咪唑被甲状腺过氧化物酶转化成活性自由基代谢物，抑制甲状腺过氧化物酶，发挥抑制甲状腺素合成的作用；同时甲状腺过氧化物酶也成为甲硫咪唑的毒性作用靶分子，引起甲状腺功能减退甚至甲状腺肿瘤。氨基糖苷类抗生素带有很强的正电荷的氨基团，能与肾小管上皮细胞刷状缘带负电荷的磷脂相结合，通过吞饮作用使药物大量积聚在溶酶体内，进而使溶酶体膜破裂，造成其他亚细胞结构的损伤。活性代谢物如果在形成的位点无适当的内源性分子，则可向周围扩散，直至与合适的靶分子结合。

## 二、终毒物与靶分子相互作用

终毒物与靶分子相互作用是毒性作用发展的第二阶段。相互作用的结果（图 2-2），最终导致机体多水平的结构功能障碍，包括靶分子本身、细胞器、细胞、组织和器官，甚至整个机体。

### （一）终毒物与靶分子相互作用的反应类型

1. **非共价结合** 此类型的结合由于键能相对低，通常是可逆的。其键合的形式有氢键、疏水键、静电引力、范德华力、偶极相互作用力等，常见于药物及其活性代谢产物与某些膜受体、细胞内受体、离子通道和某些酶的相互作用。如乙酰唑胺等磺酰胺类利尿药通过氢键和碳酸酐酶结合，其结合位点与碳酸酐酶的结合位点相同。

2. **共价结合** 共价结合具有不可逆性，能从结构上改变体内生物大分子，因此在药物毒理学上有重要意义。一些亲电子剂如非离子、阳离子亲电子剂以及自由基阳离子等，可与生物大分子（蛋白质和核酸等）中的亲核基团发生反应，形成共价加合物。药物在生物转化过程中产生的自由基可与生物大分子共价结合。

3. **脱氢反应** 自由基易引起内源性化合物脱氢，本身获得该氢原子，使这些化合物成为新的内源性自由基。例如，自由基使巯基化合物脱氢后生成巯基自由基（ $R-S\cdot$ ），并进而成为次磺酸（ $R-SOH$ ）和二硫化物（ $R-S-S-R$ ）等其他巯基氧化物的前体。自由基使脱氧核糖脱氢产生  $C-4'$  自由基，该基团经过水解后可导致 DNA 链断裂。游离氨基酸或蛋白质多肽链氨基酸残基的  $-CH_2$  基团脱氢后成为羰基化合物，可与胺类发生反应，形成 DNA 或蛋白质的交联。脂肪酸去氢后会产生脂质自由基，从而启动脂质过氧化。

4. **氧化反应** 药物可使血红蛋白上的  $Fe^{2+}$  氧化成  $Fe^{3+}$ ，导致高铁血红蛋白血症。亚硝酸钠可以直接氧化血红蛋白；而苯胺类（如非那西丁）、酚类（如 5-羟基伯氨喹）药物因能产生氧化自由基，也能导致高铁血红蛋白的形成。

5. **酶促反应** 某些药物能作用于特殊靶蛋白，通过酶促反应发生毒性作用。如尿激酶、链激酶等就是通过酶促反应发挥药理和毒理作用。

### （二）终毒物与靶分子相互作用的结果

1. **靶分子功能紊乱** 药物与其毒性作用靶分子相互作用可造成靶分子功能紊乱。某些药物能激活蛋白靶分子而模拟内源性配体的作用，如吗啡激活阿片受体、佛波酯激活蛋白激酶 C。多数情况下，药物则抑制靶分子的功能，如阿托品阻断胆碱能 M 受体、河豚毒素阻断钠离子通道、长春碱妨碍微管蛋白的聚合等。

2. **靶分子结构改变** 药物与内源性靶蛋白相互作用后可改变靶分子的结构或空间构象，甚至破坏靶分子结构。药物与蛋白靶分子中的巯基反应，可干扰靶分子的正常功能；药物与 DNA 共价结合影响其生物功能，如多柔比星嵌入 DNA 双螺旋折叠间，造成 DNA 模板错误；药物可通过交叉联结作用改变靶分子的结构，如氮芥类烷化剂能与细胞骨架蛋白、DNA 或 DNA 蛋白复合体



形成交叉联结，破坏它们的结构。

**3. 新抗原形成** 药物或其代谢产物与机体蛋白质的共价结合物，在某些个体会作为抗原激发免疫反应。如细胞色素 P450 将氟烷转化为氯化三氟乙酰基，它能作为一种半抗原与肝内各种微粒体或细胞表面蛋白结合，所生成三氟乙酰基蛋白与引起氟烷肝炎的靶抗原有关。药源性狼疮及药源性粒细胞缺乏症的发生也认为是由药物-蛋白加合物触发的免疫反应介导的。引起这些反应的药物具有典型的亲核基团，如芳香胺（氨基比林、氯氮平、普鲁卡因胺、磺胺类）、胍类（胍屈嗪、异烟胍）、巯基类（丙硫氧嘧啶、甲硫咪唑、卡托普利）等。

### 三、细胞功能障碍及其导致的毒性

药物与靶分子相互作用后可引起细胞功能紊乱或损伤，这是毒性发展过程的第三阶段。这种细胞功能障碍可能有 2 种类型，即细胞调节障碍和细胞维持障碍。机体的每个细胞都执行着特定的程序。有些程序决定细胞的命运，即增殖、分化及凋亡；有些程序决定已分化细胞的瞬息活动，如分泌、收缩或舒张、转运及代谢等。细胞具有能够被外部信号分子激活或失活的信号网络，以及执行程序需具有的合成、代谢、转运及能量等功能系统，以及大分子复合物、细胞膜和细胞器等结构，从而维持它们自身的完整性（细胞内部功能）和支持其他细胞完整性的维持（细胞外部功能）。

药物毒性作用引起的细胞功能障碍的类型取决于受影响的靶分子自身的作用。如靶分子与调节作用有关，则可表现为基因表达调节障碍和（或）细胞瞬息活动调节障碍。如果靶分子主要参与细胞的内部维持，产生的功能障碍可能影响到细胞的存活。靶分子的反应如果影响细胞行使外部功能，则可能影响其他细胞及整个器官系统的功能（表 2-1）。

表 2-1 细胞功能障碍及其导致的毒性

细胞功能障碍类型		具体表现
细胞调节障碍	基因表达调节障碍	不适当的： 细胞分裂→肿瘤形成，致畸 凋亡→组织退化，致畸 蛋白合成→如：过氧化物酶体增殖
	细胞瞬息活动调节障碍	不适当的神经肌肉活动 震颤、惊厥、痉挛、心律失常 昏迷、麻痹、感觉异常
细胞维持障碍	内部维持障碍	损伤： ATP 合成 } Ca <sup>2+</sup> 调节 } → 细胞受损/死亡 蛋白合成 } 微管功能 } 膜功能 }
	外部维持障碍	整合系统功能损伤 如：止血功能障碍→出血

#### （一）细胞调节障碍

**1. 基因表达调节障碍** 基因表达调节障碍包括转录失调、信号转导失调及信号产生失调等。

（1）转录失调：遗传信息从 DNA 转录到 mRNA 主要受转录因子通过与基因启动或调节区域的一系列相互作用所控制。药物可通过不同途径与转录因子、基因启动区域或转录前复合物相互作用，从而影响转录过程。最常见的例子是激素（类固醇和甲状腺素）和维生素（维生