



成人高等教育药学专业教材

总主编 陈金宝 刘 强

药物毒理学

DRUG TOXICOLOGY

主 编 郝丽英

副主编 赵金生 郭 凤

第 2 版

上海科学技术出版社



成 / 人 / 高 / 等 / 教 / 育 / 药 / 学 / 专 / 业 / 教 / 材

总主编 / 陈金宝 刘 强

药物毒理学

DRUG TOXICOLOGY

第 ② 版

—— 主 编 ——

郝丽英

—— 副主编 ——

赵金生 郭 凤

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物毒理学 / 陈金宝, 刘强总主编; 郝丽英主编. —2 版.
—上海: 上海科学技术出版社, 2016. 9
成人高等教育药学专业教材
ISBN 978-7-5478-3131-1

I. ①药… II. ①陈…②刘…③郝… III. ①药理学—
毒理学—成人高等教育—教材 IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 150314 号

药物毒理学(第2版)

总主编 陈金宝 刘 强
主 编 郝丽英

上海世纪出版股份有限公司 出版
上海科学技术出版社
(上海钦州南路 71 号 邮政编码 200235)

上海世纪出版股份有限公司发行中心发行
200001 上海福建中路 193 号 www.ewen.co
苏州望电印刷有限公司印刷

开本 787×1092 1/16 印张 16
字数: 400 千字
2011 年 9 月第 1 版
2016 年 9 月第 2 版 2016 年 9 月第 5 次印刷
ISBN 978-7-5478-3131-1/R·1160
定价: 46.00 元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换



编 委 会

主 编

郝丽英

副主编

赵金生 郭 凤

编 委 (以姓氏笔画为序)

于丽凤 王秀英 孙雪菲 陈再兴
邵冬雪 封 瑞 赵金生 赵美咪
郝丽英 胡慧媛 郭 凤 谢 妮
蔡际群



再版前言

成人高等教育医学系列教材出版发行已经6年有余了。该系列教材编排新颖,内容完备,版式紧凑,注重实践,深受学生和教师好评,在全国成人医学高等教育中发挥了一定作用。为了适应发展需要,紧跟学科发展动向,提升教材质量水平,更好地把握21世纪成人高等教育医学内容和课程体系的改革方向,使本系列教材更有利于夯实能力基础、激发创新思维、培养合格的医学应用型人才,故决定对其进行全面修订。

再版系列教材将继续明确坚持“系统全面、关注发展、科学合理、结合专业、注重实用、助教助学”的编写原则,分析不足,丰富内容,完善体系,在保持原教材优点的基础上,删去了一些叙述偏多的与各学科交叉的内容,充实和更新了一些新知识、新技术、新工艺和新方法,使其能充分发挥助教助学的功能,真正成为课程的载体、师生的益友。

本系列教材每章仍由三大部分组成:第一部分是导学,告知学生本章需要掌握的内容和重点难点,以方便教师教学和学生有目的地学习相关内容;第二部分是具体教学内容,力求体现科学性、适用性和易读性的特点;第三部分是复习题,便于学生课后复习,其中选择题和判断题的参考答案附于书后。

本系列教材包括成人高等教育基础医学教材、成人高等教育护理学专业教材和成人高等教育药学专业教材,使用对象主要为护理学专业及药学专业的高起本、高起专和专升本三个层次的学生。其中,对高起本和专升本层次的学习要求相同,对高起专层次的学习要求在每章导学部分予以说明。本套教材中的一些基础课程也适用于其他相关医学专业。

除了教材外,我们还将通过中国医科大学网络教育平台(<http://des.cmu.edu.cn>)提供与教材配套的教学大纲、网络课件、电子教案、教学资源、网上练习、模拟测试等,为学生自主学习提供多种资源,建造一个立体化的学习环境。

本系列教材的再版发行再一次得到了以中国医科大学为主,包括沈阳药科大学、天津



中医药大学、辽宁中医药大学、辽宁省肿瘤医院等单位专家的鼎力支持与合作,对于他们为此次修订工作做出的巨大贡献,谨致深切的谢意。

由于整体修订,工程巨大,任务繁重,在教材修订中难免存在一些不足,恳请广大教师、学生和读者惠予指正,使本套教材更臻完善,成为科学性更强、教学效果更好、更符合现代成人高等教育要求的精品教材。

陈金宝 刘 强

2016年6月



再版说明

为适应我国新时期教育和科学技术发展的需要,执行“中国医学教育改革发展纲要”,推动我国高等医学教育改革进程和提高我国成人高等医学教育的质量,满足当前我国成人高等医学教育的药学教学需要,我们再版了这本《药物毒理学》。

本教材以药学、临床医学、口腔医学、法医学、护理学等专业成人高等教育五年制本科生为主要对象,本次再版根据学生学习情况对复习题进行了系统修订。在内容设置上除了对各组织系统毒理学进行详细介绍外,还增加了人类药物依赖及戒毒药、中药安全等内容。为了适应教学需要和方便学生学习,在每章前增加了导学内容,使学生了解本章学习的内容、要求、重点和难点,在每章的后面增加了复习题,以方便学生复习和自主学习。本书以教育部规划教材大纲为基础,结合我国实际国情,在内容上有所创新,突出我国五年制成人高等教育教材用书的特点,尤其强调药物毒理学与新药开发和临床的结合,有利于现代医学生开阔视野、拓展思路、提高创新意识和培养科学精神。

本书编者主要来自中国医科大学。编写内容分工如下:第一章、第十章由赫丽英编写;第二章、第二十章由陈再兴编写;第三章、第六章由封瑞编写;第四章、第十三章由赵美咪编写;第五章、第九章由胡慧媛编写;第七章、第八章由郭凤编写;第十一章、第十七章、第十九章由孙雪菲编写;第十二章由于丽凤编写;第十四章、第十五章由赵金生编写;第十六章、第十八章由邵冬雪编写。在教材编写过程中得到了上海科学技术出版社和中国医科大学有关领导、同仁的鼎力支持,在此一并表示诚挚的谢意。由于时间紧迫及编者水平有限,教材中难免存在不足之处,恳请广大师生和读者批评指正。

《药物毒理学》编委会

2016年5月



目 录

第一章 绪论	1	第二章 药物毒代动力学	11
第一节 药物毒理学发展简史	1	第一节 药物(毒物)的吸收、分布、生物转化(代谢)与排泄	11
一、古代药物毒理学	1	一、吸收	12
二、近代药物毒理学	2	二、分布	14
三、现代药物毒理学	3	三、生物转化	16
第二节 药物毒理学的有关定义	3	四、排泄	16
第三节 药物毒理学研究的领域和任务	4	第二节 药物毒代动力学概述	17
一、药物描述性毒理学	4	一、药物毒代动力学研究目的、意义和内容	18
二、药物机制毒理学	4	二、药物毒代动力学模型和相关参数	19
三、药物管理毒理学	5	三、药代动力学在毒理学中的应用	22
第四节 药物毒性的种类与中毒的表现	5	四、药物毒代动力学研究实验设计	23
一、药物毒性的种类	5	五、药物毒代动力学研究的特殊问题	24
二、药物中毒的临床表现	5	六、反复给药的组织分布研究	25
第五节 药物毒理学在新药研究中的应用	7	第三章 药物对血液系统的毒性作用	27
一、新药临床前安全性评价	7	第一节 血细胞的生成和调节因子	27
二、药物毒性临床前评价程序	7	一、红细胞的生成及调节	28
三、药用纳米材料安全性	8	二、粒细胞的生成及调节	28
四、药物毒理学在临床药学中的应用	8	三、血小板的生成及调节	28
第六节 药物毒理学新技术	8	四、淋巴细胞的生成及调节	29
一、基因芯片技术	9	第二节 药物对血液系统的毒性作用及其机制	29
二、高通量毒性筛选技术	9		
三、转基因动物实验技术	9		
四、3R 研究原则	9		
五、发现毒理学	9		
六、毒理组学技术	10		



一、造血功能障碍	29	三、药物引起肝脏损伤的生化	
二、对血细胞的破坏	31	机制	52
第三节 药物对血液毒性的检测方法	33	第三节 常见的引起急性肝损伤的药物	53
第四章 药物对免疫系统的毒性作用	36	一、对乙酰氨基酚	53
第一节 药物免疫毒性作用的解剖生理学基础	36	二、异烟肼	54
一、免疫器官	37	三、氟烷	54
二、淋巴细胞	37	第四节 肝脏损伤的检测与评价	54
三、细胞因子	38	一、体内评价实验	54
第二节 药物免疫毒性的主要类型和机制	38	二、体外评价实验	55
一、药物超敏反应	39	第五节 药物肝损害的防治	56
二、药物免疫抑制	40	一、药物肝损害的预防	56
三、对药物自身免疫反应	41	二、药物肝损害的治疗	56
四、其他免疫功能的改变	42	第六章 药物对肾脏的毒性作用	58
第三节 临床常见的具有免疫毒性作用的药物	42	第一节 药物对肾脏毒性的解剖生理学和病理学基础	58
一、与超敏反应相关的药物	42	一、肾脏损伤的解剖结构和生理功能基础	58
二、对免疫系统有抑制作用的药物	42	二、肾脏损伤的病理过程	59
三、与自身免疫相关的药物	43	第二节 药物对肾脏损伤的类型	59
第四节 药物免疫毒性作用的检测与防治	43	一、急性肾功能衰竭	59
一、临床检测免疫毒性试验	43	二、慢性肾功能衰竭	60
二、实验动物检测免疫毒性实验	43	三、肾病综合征	61
三、药物免疫毒性作用的防治原则	44	四、肾血管损害	61
第五章 药物对肝脏的毒性作用	47	五、其他	61
第一节 药物致肝脏损伤的解剖生理学基础	47	第三节 引起肾脏毒性的药物	61
一、肝脏的结构与功能	47	一、镇痛剂	61
二、胆汁的形成	48	二、氨基糖苷类抗生素	62
三、肝脏易受药物损害的原因	49	三、 β -内酰胺类抗生素	62
第二节 药物引起肝脏损伤的类型及机制	49	四、抗肿瘤药物	62
一、药物引起肝脏损伤的类型	49	五、其他药物	63
二、药物引起肝脏损伤的亚细胞靶点	51	第四节 肾脏的毒性作用机制	63
		一、活性中间代谢产物	63
		二、细胞死亡	63
		三、细胞内钙的稳态	64
		四、细胞极性和细胞骨架	64
		五、抗原-抗体反应	64
		第五节 药物对肾毒性损伤的检测	64
		一、肾小球滤过率	65
		二、血流量	65
		三、排泄比	65

第七章 药物对呼吸系统的毒性作用

67

第一节	药物呼吸毒性的解剖生理学基础	67
一、鼻咽部		68
二、气管-支气管区		68
三、呼吸部		68
四、巨噬细胞		69
五、肺循环系统		69
六、神经支配		69
第二节	药物呼吸毒性的主要类型和机制	69
一、药物呼吸毒性的主要类型		69
二、药物呼吸毒性的主要机制		73
第三节	临床常见的具有呼吸毒性作用的药物	73
第四节	药物呼吸毒性作用的检测与防治	74
一、呼吸系统毒性的检查		74
二、呼吸系统毒性的研究方法		75
三、呼吸给药器具的安全性评价		76
四、药物呼吸毒性作用的防治		76

第八章 药物对神经系统的毒性作用

79

第一节	药物神经毒性的解剖生理学基础	79
一、血-脑屏障		80
二、能量需求		80
三、轴索运输		80
四、神经突触		81
五、髓鞘形成与维护		81
六、神经传导与神经递质		81
第二节	药物对神经系统毒性作用的主要类型和机制	81
一、神经元损害		81
二、轴索损害		83
三、髓鞘损害		84
四、与神经传递相关的损害		85
第三节	临床常见的具有神经毒性作用的药物	86
一、引起脑损害的药物		86
二、引起精神异常的药物		87

三、引起脑神经损害的药物	88
四、引起脊髓损害的药物	88
五、引起自主神经系统综合征的药物	88

第四节	药物神经毒性作用的检测与防治	88
一、神经系统毒性的检测与研究方法		88
二、药物神经系统毒性的防治原则		89

第九章 药物对心血管系统的毒性作用

92

第一节	药物引起心血管毒性的解剖生理学基础	92
一、心脏的结构		92
二、心脏的传导系统		93
三、血管的结构和功能		93
第二节	药物引起心血管毒性作用的类型及机制	94
一、药物引起心血管毒性作用的类型		94
二、药物心血管毒性作用的一般机制		97
第三节	常见的引起心血管毒性的药物	99
一、乙醇		99
二、砷		99
三、作用于心血管系统的药物		99
四、作用于神经系统的药物		100
五、类固醇类药物		101
六、抗肿瘤药物		101
七、抗微生物药		101
八、局部麻醉药		101
九、非甾体消炎药		102
十、麦角碱类药物		102
十一、其他		102
第四节	药物心血管毒性的检测	102
一、心血管毒性的检测方法		102
二、心血管毒性的检测指标		103
第五节	常见药物心血管毒性的防治原则	104
一、药源性心力衰竭的防治原则		104
二、药源性心律失常的防治原则		104

三、药源性高血压的防治原则	105	第二节 药物眼毒性的主要类型及其机制	126
四、药源性低血压的防治原则	105	一、药源性视力损害	126
第十章 药物对内分泌系统的毒性作用	107	二、药源性色觉障碍	127
第一节 内分泌系统的解剖生理学基础	107	三、药源性眼球运动异常	128
一、内分泌系统的组成	107	第三节 导致眼毒性的常见药物	128
二、内分泌系统的功能	108	一、吩噻嗪类药物	128
三、内分泌系统的调节	108	二、皮质类固醇药物	128
第二节 药源性内分泌系统疾病	109	三、非甾体消炎药	129
一、药物对下丘脑的毒性作用	109	四、抗疟药	129
二、药物对垂体的毒性作用	110	五、抗结核药	130
三、药物对甲状腺的毒性作用	110	六、洋地黄类药物	130
四、药物对肾上腺的毒性作用	112	七、维生素 A	130
五、药物对性腺的毒性作用	113	八、抗生素类	130
六、药物对胰岛的毒性作用	114	第四节 药物眼毒性的检测和防治	131
第三节 内分泌器官毒性检测方法	116	第十三章 药物的致癌作用	133
一、甲状腺	116	第一节 化学致癌物的分类	133
二、肾上腺	116	一、直接致癌物和间接致癌物、 促癌物	133
三、胰腺	116	二、遗传毒性致癌物和非遗传 毒性致癌物	134
第十一章 药物对皮肤的毒性作用	119	第二节 药物致癌作用的分类	135
第一节 皮肤的解剖生理学基础	119	一、一般药物致癌	135
一、皮肤的解剖结构	119	二、抗癌药物致癌	136
二、皮肤的功能	120	第三节 化学致癌作用机制	136
三、皮肤的吸收过程	120	一、遗传机制的致癌作用	136
第二节 药源性皮肤病	120	二、非遗传机制的致癌作用	137
一、药疹	121	三、基因与癌变	138
二、药物对皮肤的过敏作用	121	四、多阶段致癌理论	138
三、光敏性皮炎	122	第四节 致癌作用的评价方法	139
第十二章 药物对眼的毒性作用	124	一、哺乳动物细胞体外恶性转化 实验	139
第一节 药物眼毒性作用的解剖生理学 基础	124	二、彗星实验	140
一、药物眼毒性作用的解剖学 基础	124	三、哺乳动物短期致癌实验	141
二、药物眼毒性作用的生理学 基础	125	四、哺乳动物长期致癌实验	142
三、眼睛易受药物损伤的原因	126	五、转基因动物模型	144
		第十四章 药物的生殖和发育毒性	146
		第一节 概述	146
		一、药物的生殖毒性	146

二、药物的发育毒性	147	一、药物依赖的神经解剖学基础	176
第二节 药物对男性生殖的毒性	148	二、药物依赖的神经化学基础	178
一、药物对睾丸细胞的影响	148	三、药物依赖的细胞和分子生物学基础	179
二、药物对下丘脑-垂体-睾丸轴激素调节的影响	149	第三节 戒毒药	181
第三节 药物对女性生殖的毒性	150	一、西医戒毒药	181
一、药物对卵巢细胞和生殖道的影响	150	二、中医戒毒方药	184
二、药物对下丘脑-垂体-卵巢轴激素调节的影响	151	三、治疗其他药物依赖的药物	188
第四节 药物的致畸作用	151	第十七章 全身用药的毒性研究	191
一、药物致畸作用的毒理学特点	151	第一节 急性毒性实验	191
二、药物的母体毒性与致畸性	153	一、概念和意义	191
三、具有致畸作用的药物	153	二、基本内容	191
第五节 生殖和发育毒性评价方法	155	三、急性毒性实验常用实验方法	193
一、三段生殖毒性实验	155	第二节 长期毒性实验	195
二、大鼠全胚胎培养实验	156	一、概念和意义	195
第十五章 药物的遗传毒性及评价	158	二、基本内容	195
第一节 药物致遗传突变的类型	158	三、注意事项	198
一、基因突变	158	第三节 过敏性实验	199
二、染色体畸变	159	一、概念和意义	199
第二节 药物致遗传损伤的机制	160	二、基本内容	199
一、直接作用于DNA的损伤	160	三、注意事项	200
二、干扰有丝分裂	161	第十八章 一般药理学研究	202
第三节 药物致遗传损伤的影响因素及后果	162	第一节 概述	202
一、药物致遗传损伤的影响因素	162	第二节 一般药理学实验的基本要求	203
二、药物致遗传损伤的后果	163	一、对重要生命功能系统的影响	203
第四节 药物致遗传损伤的检测方法	164	二、其他观察指标	203
一、致突变实验	164	第十九章 局部用药的毒性研究	206
二、实验结果评定及实验中应注意的问题	168	第一节 血管刺激性实验	206
第十六章 人类药物依赖及戒毒药	171	一、概念和意义	206
第一节 药物依赖性概述	171	二、基本内容	206
一、基本概念	171	第二节 肌肉刺激性实验	208
二、药物依赖性的基本特征及行为表现	172	一、概念和意义	208
第二节 药物依赖的发生机制	176	二、基本内容	208
		第三节 溶血实验	209
		一、概念和意义	209
		二、基本内容	209

第四节	眼用药刺激性实验	210	二、含苷类药材及其中毒机制	224
	一、概念和意义	210	三、含毒蛋白类药材及其中毒机制	225
	二、基本内容	210		
第五节	口腔用药刺激性实验	211	四、含金属元素类药物及其中毒机制	225
	一、概念和意义	211	五、其他常见的毒性成分及其中毒机制	225
	二、基本内容	211		
第六节	呼吸道用药刺激性实验	212	第四节 中药中毒的原因	226
	一、概念和意义	212	一、对药材认识的片面性	226
	二、基本内容	212	二、药物本身因素	226
第七节	皮肤用药刺激性实验	213	三、不合理应用	227
	一、概念和意义	213	四、体质因素	228
	二、基本内容	213	五、其他因素	228
第八节	直肠、阴道用药刺激性实验	214	第五节 中药中毒的治疗	228
	一、概念和意义	214	一、清除未吸收的毒物	228
	二、基本内容	215	二、阻滞毒物的吸收	229
			三、促进已吸收毒物的排泄	230
			四、解毒药的应用	230
			五、对症治疗	231
第二十章 中药安全用药		217	第六节 中药中毒的预防和监控	231
			一、常见毒性中药	231
			二、中药中毒的预防	232
			三、中药不良反应的监测和报告	233
第一节 中药的毒性和中药毒理研究的特点		217	参考文献	239
	特点	217		
	一、中药的毒性	217		
	二、中药毒理研究的特点	218		
第二节 中药不良反应的分类和中药毒性的分级		219		
	一、中药不良反应的分类	219		
	二、中药毒性的分级	221		
第三节 中药毒性成分和中毒机制		223		
	一、含有生物碱类毒性成分的药材及其中毒机制	223		

第一章

绪 论

导 学

内容及要求

了解药物毒理学发展简史,特别是现代药物毒理学的发展现状、药物毒理学研究的领域和任务及药物中毒的临床表现。了解基因芯片技术、高通量毒性筛选技术、转基因动物实验技术等药物毒理学新技术。

熟悉药物毒理学在新药研究中的应用、新药临床前安全性评价及程序。

掌握药物毒理学的基本概念,包括药物毒理学、毒性靶部位、毒性靶组织、变态反应、毒性反应、致癌性、生殖毒性和发育毒性、致突变与遗传毒性和特异质反应。

重点、难点

药物毒理学的基本概念。

第一节 药物毒理学发展简史

从古至今,药物始终是人类与疾病作斗争的主要武器。早在原始社会,人们就已因误食中毒而开始对天然毒物有所了解。随着科学技术的不断进步,人类开始利用、改造甚至提取、合成天然物质或化学物质用于防治疾病。在用药物治病的同时也产生了各种毒副反应,药物毒理学也由简单的经验观察发展到用动物实验预测临床反应,进而发展到现代进行毒性机制探讨,用于指导新药研发。药物毒理学的发展与人类医药科学的发展史是密切相关的。随着医药科学技术的不断发展,药物毒理学研究内容更广泛、更深入,研究水平和质量不断提高,对人类防治疾病的作用更大。药物毒理学的历史大致分为古代、近代和现代三个阶段。

一、古代药物毒理学

药物毒理学的历史与人类历史一样悠久,最早起源于对毒物和中毒的观察。我国古代医药文献及古埃及、印度、希腊、罗马和阿拉伯等国家的有关文献中,都有关于动物、植物和矿物毒物及其解毒的记载。实际上能治病的就是药物,用药治病产生毒副反应就是药物的毒性,观察其毒性表现并记录下来就是药物毒理学的雏形。我国古书《淮南子》的“修务训”中记有“神农尝百草,一日而遇七十

二毒”。用药后所产生的毒副反应被传说或用文字记录下来,这就是原始的药物毒理学。

我国古代对药物毒性的研究主要是大量记载了用药后引起的毒副反应。公元1世纪的东汉,我国出了第一部,也是世界上最早的药学专著——《神农本草经》。它收载药物365种,总结和肯定了药物作用的基本规律。唐代医圣孙思邈于652年出版名著《千金要方》,共将药物按毒性大小分三种,即上、中、下三品。上品“多服久服不伤人”,中品“无毒有毒斟酌为宜”,下品“多毒不可久服”。书中还描述了乌头、鸦片、大黄、硫黄和汞等药物的毒性作用及相应的解毒剂。657年,唐高宗指定大臣李绩组织20余名医药学者编著《新修本草》,历时两年,收载药物884种,它实际上是我国也是世界上最早的一部药典,比最早的全国性药典《丹麦药典》早1100多年,比世界上最早的意大利颁布的《佛罗伦斯药典》早800多年。到了明代,一代名医和药师李时珍写成了至今仍是世界上最伟大的药理学巨著《本草纲目》,共载药物1892种,附方11000多个,已经被翻译成多种文字在世界上广为流传。

国外关于毒物和解毒剂的文字记载主要源于古埃及人,后被德国的古埃及学家 Ebers 发现并出版了 Ebers 文献,其中也记载了700多种毒物和药物,如毒芹、乌头、鸦片、大蒜、硫黄、明矾、苏打、铅、铜等。古印度人 Susruta 出版的医学科学教科书中列出了760种药用植物,还描述了对疾病治疗有效的动物和矿物疗法,其中有专门章节介绍解毒剂的应用。古希腊人对植物毒物、金属毒物和解毒剂有较深入的了解,他们编写了毒物和解毒剂的综合目录,包括植物组分和金属生物效应的实验研究和解毒的科学方法。特别是古希腊人 Mithridates 六世(公元前120至前63年)被认为是临床毒理学的创始人。

二、近代药物毒理学

中世纪后期,著名的瑞士毒理学家 Paracelsus(1493—1541年)认为“万物皆毒,不存在任何非毒物质,剂量决定一种物质是毒物还是药物”。他提出:实验对判断化学物质的反应是重要的;必须区分化学物质的治疗和毒性特征,这些特征有时并非除了剂量外就不可区分;可以确定化学物的特异性程度或治疗作用和毒性作用的程度。Paracelsus 和其他科学家一起,进行了实验毒理学、毒理学中靶器官毒性及剂量-反应关系等方面的研究,为职业毒理学、法医毒理学和环境毒理学中一些基本概念的确立做出了重大贡献。

到19世纪,出现了工业革命高潮,实验毒理学也获得了迅速发展。西班牙医生 Orfila 在法国巴黎用几千条犬做实验,系统地观察了有害物质在犬体内的量-毒关系。他也是第一个利用尸检材料和系统化学分析作为中毒法律依据的毒理学家,为法医学和法医毒理学做出了重要贡献。1815年,他出版了第一本毒理学专著,提出毒理学是一门独立学科。

实验生理学家 Magendie 研究了依米丁、土的宁和箭毒的作用机制。他的学生,著名的 Bernard 进一步研究了箭毒对神经肌肉的传导作用,还对一氧化碳中毒机制进行了研究,提出一氧化碳和血红蛋白的不可逆结合而导致机体组织缺氧是一氧化碳中毒的原因。这些研究成果至今被认为是毒理学和药理学中的经典,从此开始了真正意义上的近代毒理学时代。

实验生理学、实验毒理学和分析毒理学的出现和开展极大地促进了毒理学和药理学的发展。19世纪末20世纪初,许多科学家为毒理学发展做出了重大贡献。他们通过大量动物实验观察分析了药物或毒物的毒性症状、中毒机制和中毒的靶器官。例如他们研究了不同种属的动物肝脏中尿酸的合成和肝脏的解毒机制,研究了尼古丁和其他生物碱的慢性毒性,并开展了对甲醇、甘油、丙烯醛和氯仿毒性的早期研究。美国的禁酒令引发了神经毒理学的研究,发现甲醇和铝都是神经毒物。1937年美国的磺胺酞剂事件造成107人死亡,对其中毒机制的研究大大促进了毒理学的发展。

20世纪40年代前后,许多科学家用动物对毒物或药物的中毒症状及机制进行了深入的研究,并同时进行了解毒药的研究,如用二巯基丙醇治疗砷化物中毒、用硫代硫酸盐治疗氰化物中毒、用解

磷定治疗有机磷农药中毒。第二次世界大战时,研究者发现有机磷中毒的机制是抑制机体的胆碱酯酶,后来发现沙林、梭曼和塔崩等毒剂也对胆碱酯酶具有不可逆抑制作用。1934年,我国药理学家陈克恢提出的用高铁血红蛋白形成剂和硫代硫酸钠来解救氰化物中毒,促进了临床毒理学的发展,成为毒理学发展史上的一个重要事件。20世纪50年代,科学家发现毒物和药物代谢与P450细胞色素氧化酶家族关系密切,促进了中毒及解毒的分子机制研究。主要用动物实验来预测或证实毒物或药物的毒性及可能的中毒机制,将实验毒理学资料作为法定毒理学评价的科学依据,对毒理学的发展产生了极其深远的影响。

三、现代药物毒理学

20世纪50年代,由于当时实验技术、条件有限和药政管理不严格、不规范,大量新药匆匆上市,导致药害事件不断发生。60年代发生了震惊世界的“反应停事件”,使人们不仅充分认识到毒理学研究的重要性,更加深入地认识到毒理学研究必须采用先进的技术和方法,以减少药害的发生。

70~80年代以来,随着分子生物学技术的迅速发展、人类基因组序列测试的完成、高新技术和方法的应用,毒理学技术有了突破性的发展。基因组学、蛋白质组学和代谢物组学的纷纷出现,使毒理学研究从传统的、经典的方法向现代化的分子、基因水平发展,使机制毒理学研究有了新的发展和突破,基因在代谢活化和解毒方面的作用成为现代毒理学研究的前沿。

1975年开始,管理毒理学应运而生,产品安全性评价和危险度评定开始成为毒理学研究的主要目的和重要内容。

1958年,美国正式出现 *Toxicology and Applied Pharmacology* 杂志;1960年,世界上第一个毒理专业机构——美国毒理学会正式成立。这些均标志着现代毒理学的成熟,显然也促进了毒理学的进一步快速发展。

1965年国际毒理学协会成立,扩展了毒理学教育内容,吸收了包括环境科学、水生生物学、细胞生物学、分子遗传学和分析化学等多个学科的知识。各种分析测试新技术、新方法的形成,促进了毒性机制的研究,各种毒理学分支学科竞相建立,如细胞毒理学、分子毒理学、受体毒理学、靶器官毒理学、基因毒理学和管理毒理学等。

在我国,1949年后,国家在中国医学科学院建立了毒理学研究室。军事医学科学院和其他医学院校也相继建立毒理学研究所或毒理学教研室、研究室,开展了药物毒理、工业毒理、环境毒理、卫生毒理、食品毒理、农药毒理、化妆品毒理的教学、研究和环保工作,为我国经济的发展和人民的健康做出了重要贡献。1984年,国家在药理学会内设立了药物毒理专业委员会,使我国的毒理学研究工作进入了发展的新时期。

第二节 药物毒理学的有关定义

药物毒理学(drug toxicology)是现代毒理学中研究药物的毒副作用机制、评价在研新药安全性的分支学科。药物毒理学是研究药物在一定条件下,可能对机体产生的毒性作用、作用机制以及相关防治措施的一门科学。其主要目的在于指导临床合理用药,降低药物的副作用及减少因药物毒性导致的新药研发失败。人类在应用药物防病治病过程中,药物不可避免地导致机体全身或局部病理学改变,甚至引起不可逆损伤或致死作用,研究药物对机体有害作用的发生发展与转化、毒理机制及其危险因素对于正确评价药物的药效作用和不良反应具有重要意义。药物毒理学主要包括新药临床前毒理学研究或临床前安全性评价和临床毒理学研究。

临床前毒理学(preclinical toxicology)主要是研究各种药物通过不同途径进入机体后所产生的

毒性反应,产生毒性反应的最小剂量、严重中毒剂量和(或)最小致死剂量,毒性反应的起始时间,持续时间至结束时间,从而判断量-毒关系、时-毒关系;通过生理、生化、病理指标测试,分析判断中毒靶器官、中毒机理和毒性反应的性质;对严重危及生命的毒性作用还要研究解救措施,以保证新药进入临床后危险性降低到最小限度。

临床毒理学(clinical toxicology)主要是研究药物进入人体后可能产生的各种不良反应,包括Ⅰ期临床的耐受性试验,找到人用药的安全剂量;Ⅱ期临床中产生的不良反应,即在治疗剂量下人体产生的不良反应;Ⅲ期临床的不良反应,主要是观察因临床前动物毒性实验的局限性而可能无法观察到的毒性反应;Ⅳ期临床的不良反应,主要是观察药物广泛应用于各种患者或不同并发症患者后的不良反应,也包括合并用药所引起的不良反应,有时需要采用流行病学方法来调查、分析及统计,以判断药物的不良反应。

有毒(toxic)指具有产生一种未预料到或(并)有害于健康作用的特征。

毒性(toxicity)指理化或生物物质对机体产生的任何有毒(有害)作用。药物在机体发挥药理作用和产生毒理作用的组织器官可完全不同,如氨基糖苷类药物主要用于治疗泌尿道或胃肠道细菌感染,但可造成听神经或肾脏特异性损伤。

靶部位(target site)是药物吸收进入机体后对某些部位造成损害,被药物损害的部位称为药物毒理作用的靶部位。

毒性靶组织(target tissue of toxicity)或毒性靶器官(target organ of toxicity)通常指受到损伤的组织器官。

第三节 药物毒理学的领域和任务

药物毒理学的研究领域一般可分为以下三个方面。

一、药物描述性毒理学

药物描述性毒理学(descriptive toxicology)是指观察和研究药物对人体和生态环境的作用、影响,包括药物临床前毒理学研究和药物临床毒理学研究。临床前毒理学包括急毒、长毒、安全性药理、特殊毒性(遗传、生殖、致癌)、毒代动力学、其他毒性(刺激性、过敏性、光敏性、溶血性等),还有免疫毒性和药物依赖性、中毒靶器官的毒性研究。临床毒理学研究主要是观察药物给予人体后产生的毒副作用,尤其是追踪在不同性别、年龄、层次的人群及多种疾病共存的患者中长期久服可能产生的药物不良反应,甚至对下一代的影响。临床毒理学主要包括Ⅰ~Ⅲ期临床研究中的安全性评价和上市后药物不良反应的监测。药物大规模工业生产可能对周围生态环境产生严重的空气、水域、农作物等周围生态平衡的破坏。

近年来,随着分子生物学、分子毒理学、蛋白基因组学的发展,特别是分子测试技术水平的提高以及药物对机体免疫功能、神经精神行为、遗传及生殖过程有害影响的研究取得的更大进展,毒理学工作者正在使用更灵敏的方法,选择化学物引起毒性反应的早期生物学指标作为观察终点,以便尽早发现药物对健康的危害。凡是能检测药物引起有害效应的生理、生化、免疫、细胞分子或蛋白质、基因变化的生物学标志,均可称为效应生物标志物(biomarker of effect)。这些生物标志物是研究药物量-效或毒-效反应关系的重要指标,许多效应生物标志物已广泛应用于健康监护、疾病诊断、中毒防治和流行病学调查。

二、药物机制毒理学

药物机制毒理学(mechanistic toxicology)是指通过研究药物对细胞或组织产生毒性的生理生化