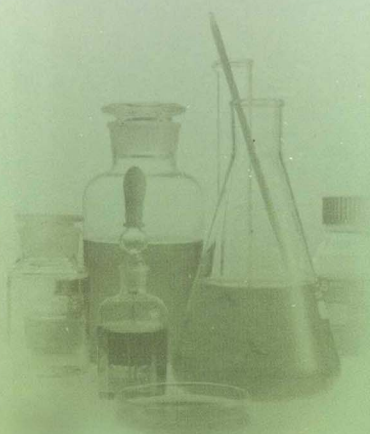



全国高等农林院校“十一五”规划教材

兽医药物毒理学

S h o u y i Y a o w u D u l i X u e

李培锋 主编



 中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

兽医药物毒理学/李培锋主编. —北京: 中国农业出版社, 2010. 2

全国高等农林院校“十一五”规划教材

ISBN 978-7-109-14415-6

I. ①兽… II. ①李… III. ①兽医学: 药理学: 毒理学—高等学校—教材 IV. ①S859.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 031067 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100125)

策划编辑 武旭峰

文字编辑 王 丽

北京中兴印刷有限公司印刷 新华书店北京发行所发行

2010 年 11 月第 1 版 2010 年 11 月北京第 1 次印刷

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 17

字数: 398 千字

定价: 34.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)



内容简介

《兽医药物毒理学》被列入普通高等教育“十一五”国家级规划教材，系我国兽医药物毒理学方面的第一部教材，重点阐述兽药在一定条件下，对动物机体造成的损害作用及其机理，并介绍了对兽药的毒性作用进行定性和定量评价的实验技能与方法。

本书主要包括药物的毒性作用及其机制、药物毒代动力学、药物对各组织系统和部位的毒性作用、药物的遗传毒性作用、新药临床前安全性评价以及毒理学试验方法等内容。以基础理论、基本知识和基本技能为重点，同时力求反映出兽医药物毒理学科的新知识、新技术和发展动态。希望能帮助兽医医学及兽医药学专业的本科生和研究生掌握兽医药物毒理学的基本概念、有关知识和操作技能，了解滥用或非法使用兽药的危害性，亦可供兽药研发人员、兽医药理学和兽医临床工作者等在实际工作中参考。



编写人员

主 编 李培锋

副主编 卜仕金

编 者 (以姓氏笔画为序)

卜仕金 (扬州大学)

刘晋平 (山西农业大学)

李引乾 (西北农林科技大学)

李培锋 (内蒙古农业大学)

邹 明 (青岛农业大学)

哈斯苏荣 (内蒙古农业大学)



前 言

oooooooooooooooooooo

兽医药物毒理学既是研究兽用药物在一定条件下，对机体造成的损害作用及其机理的一门科学；同时也是对兽用药物的毒性作用进行定性和定量评价的一门科学。兽医药物毒理学作为一门新型的科学，运用动物生理学、兽医药理学、兽医毒理学、分子生物学、遗传学、细胞生物学、动物解剖学、动物学、动物病理学、生物统计学等基础理论知识，阐明药物或毒物的作用原理，并对兽用药物的安全性进行评价，为兽医临床安全用药提供依据。

由于兽药的广泛使用、滥用、违禁兽药的非法使用所造成的动物性食品中的兽药残留对人类及环境污染的危害，已成为公认的农业和环境问题，这就在客观上对从事兽药研究及兽医药理学专业教学的工作者提出了新的课题和要求，同时也要求兽医医学及兽医药理学专业的学生必须掌握兽药毒理学的有关知识，熟悉必要的操作技能，以满足未来实际工作的需要。

为了保障人民身体健康，不断提高兽药产品的质量，适应我国兽药毒理学发展的需要，农业出版社组织我们编写了《兽医药物毒理学》，并列入全国普通高等农业院校“十一五”规划教材，以作为全国高等农业院校兽医医学及兽医药理学专业本科生和研究生的教科书。同时，本教材也可供新兽药研究开发人员、兽医临床及相关工作人员在实际工作中参考。

《兽医药物毒理学》作为一本教科书，内容以基础理论、基本知识和基本技能为重点，在讲授时应有所侧重，根据情况部分内容可供学生自学或作教学实习参考。

本教材的编写分工如下：李培锋教授负责第一章、第二章、第四章和第二十三章；哈斯苏荣教授负责第三章和第十八章；李引乾教授负责第五章、第六章；第七章和第二十二章；刘晋平副教授负责第八章、第九章、第十章、第十一章、第十二章和第十三章；邹明副教授负责第十四章、第十五章、第十六章、第十九章、第二十章和第二十一章；卜仕金教授负责第十七章、第二十四章和附录。全书由李培锋教授统稿，由佟恒敏教授和王大菊教授主审。在教材的编

写过程中，得到了同行的大力支持和帮助。在此谨对上述所有同志表示衷心的感谢。

本教材由于初次编写，虽经多次修改，但限于编者水平和编写经验，不足之处在所难免，敬请读者批评指正。

编者

2009年5月



录

前言

第一章 绪论	1
第一节 兽医药物毒理学的基本概念	1
一、毒理学	1
二、兽医药物毒理学	1
第二节 兽医药物毒理学研究的目的和意义	2
一、兽医药物毒理学研究的目的	2
二、兽医药物毒理学研究的意义	2
第三节 兽医药物毒理学研究的领域和内容	3
一、兽医药物毒理学研究的领域和任务	3
二、兽医药物毒理学研究的内容	3
第四节 兽医药物毒理学研究的方法	4
一、生物实验	4
二、群体调查	4
第二章 药物的毒性作用及其机制	6
第一节 药物的毒性作用	6
一、概念	6
二、表示毒性的常用参数	7
三、药物毒性作用的类别	8
第二节 剂量和毒性关系	9
一、剂量	9
二、毒性效应和反应	9
三、剂量-效应关系和剂量-反应关系	9
第三节 毒性作用机理	11
一、影响靶分子	11
二、干扰细胞的功能	13
第三章 药物的处置与毒代动力学	15
第一节 毒物的体内过程	15
一、吸收	15
二、分布	18
三、生物转化	20
四、排泄	21
第二节 药物毒代动力学	22
一、药物毒代动力学的研究目的	23

二、药物毒代动力学的研究方法和内容	23
三、药物毒代动力学的基本概念和主要参数	25
四、药物毒代动力学的主要模型	29
第四章 影响药物毒性作用的因素	41
第一节 药物方面的因素	41
一、药物的理化性质	41
二、溶剂	42
三、剂型	42
四、给药方案	42
五、联合用药	43
第二节 动物方面的因素	45
一、种属差异	45
二、生理因素	46
三、病理状态	46
四、个体差异	47
第三节 饲养管理和环境因素	47
一、用药环境	47
二、饲养管理条件	47
三、时间、季节变化	47
第五章 药物对肝脏的毒性作用	49
第一节 肝脏毒性药物	49
一、肝脏毒性药物的分类	49
二、肝脏毒性药物毒性作用特点	50
第二节 药物对肝脏的毒性作用	51
第三节 药物引起的肝损害类型及机理	52
一、药物引起的肝损害类型	52
二、药物性肝损害机理	53
第四节 肝损伤的评价	57
一、整体实验	58
二、离体实验	62
第六章 药物对肾脏的毒性作用	64
第一节 肾毒性药物	64
一、肾脏毒性药物的分类	64
二、常见肾毒性药物的损伤作用	64
三、肾脏毒性药物作用特点	67
第二节 药物对肾脏损害的类型	68
一、肾单位损伤	68
二、肾小球肾炎与肾病综合征	70
三、间质性肾炎	71
四、梗阻性肾脏损害	71
第三节 药物对肾脏毒性作用的机理	72

一、引起细胞死亡	72
二、活性中间代谢产物引起细胞损伤	72
三、影响细胞容积和离子稳态	73
四、改变细胞骨架和细胞极性	73
五、引起线粒体功能失调	73
六、导致溶酶体功能障碍	74
第四节 肾损伤的评价	74
一、整体试验	74
二、离体研究	77
第七章 药物对神经系统的毒性作用	78
第一节 神经毒性药物	78
一、神经毒性药物的分类	78
二、神经毒性药物作用特点	79
第二节 药物对神经系统损害的类型	80
一、脑损害	80
二、脑神经损害	80
三、脊髓损害	81
四、神经肌肉麻痹	81
五、精神症状	81
第三节 药物对神经系统的毒性作用	82
一、结构改变	83
二、功能改变	83
三、行为改变	84
第四节 药物引起神经系统损害的机理	84
一、神经递质与神经毒性	84
二、离子通道与神经毒性	85
三、受体信号转导与神经毒性	86
四、神经胶质细胞与神经毒性	87
五、细胞骨架与神经毒性	88
第五节 神经系统损伤的评价	89
一、神经学检查	89
二、形态学检查	89
三、电生理学检查	90
四、生化检查	90
五、神经细胞培养	90
六、神经毒理学的动物模型	90
第八章 药物对免疫系统的毒性作用	91
第一节 免疫系统毒性药物	91
一、动物机体的免疫系统	91
二、动物机体的免疫应答	92
三、对机体免疫功能产生毒性的药物	92
第二节 药物免疫毒性的特点和类型	93

一、药物对免疫系统作用的特点	93
二、药物对机体免疫毒性的类型	93
第三节 药物免疫毒性作用的机理	95
一、药物引起免疫抑制的机理	95
二、药物引起变态反应的机理	98
三、药物诱发自身免疫性疾病的机理	100
第四节 药物免疫毒性的评价	100
一、免疫毒性检测方案	100
二、免疫毒性试验方法与评价	102
第九章 药物对血液系统的毒性作用	105
第一节 造血及其调节	105
一、造血	105
二、血细胞发生的调控	106
第二节 血液系统毒性药物	107
第三节 药物对血液系统的毒性作用及其机理	108
一、造血功能障碍	108
二、血细胞破坏增加	111
三、对血红蛋白的影响	112
第四节 血液系统药物毒性的检测及评价	113
一、网织红细胞计数	113
二、红细胞压积和红细胞指数	113
三、中性粒细胞功能的检测	114
四、血细胞化学染色检测法	115
五、血液放射性核素检测法	115
第十章 药物对胃肠道的毒性作用	116
第一节 消化道毒性药物	116
第二节 药物对消化道的毒性作用及其类型	117
一、对口腔、咽、食管的毒性作用	117
二、对胃的毒性作用	118
三、对肠的毒性作用	119
第三节 药物对消化道毒性的评价	120
一、试验的基本要求	120
二、观察指标	121
第十一章 药物对内分泌系统的毒性作用	123
第一节 内分泌系统毒性药物	123
第二节 药物对内分泌腺的毒性作用及其机理	124
一、对甲状腺的毒性作用及其机理	124
二、对肾上腺的毒性作用及其机理	125
三、对性腺的毒性作用及其机理	126
四、对胰腺的毒性作用及其机理	126
第三节 药物对内分泌腺毒性的评价	128

一、甲状腺功能变化的测定	128
二、肾上腺功能变化的测定	128
三、性腺功能变化的测定	129
第十二章 药物对呼吸系统的毒性作用	130
第一节 药物对呼吸系统的毒性作用	130
一、导致呼吸困难	130
二、导致呼吸衰竭	130
三、导致呼吸道损伤	131
四、导致肺脏损伤	131
第二节 药物对呼吸系统的毒性作用机理	132
一、抑制呼吸中枢	132
二、引起呼吸肌麻痹	132
三、细胞毒药物直接损害肺泡	133
四、药物介导的氧化损伤	133
五、磷脂代谢障碍	133
六、促进递质的释放	133
七、物理性损伤	133
八、引起变态反应	134
九、引起气道的损伤作用	134
第三节 药物对呼吸系统毒性的评价	134
一、呼吸功能检查	134
二、肺脏的生化检查	135
三、体细胞实验	135
四、物理检查	135
五、病理学检查	135
第十三章 药物对眼的毒性作用	136
第一节 药物对眼的毒性作用及其机理	136
一、对角膜和结膜的毒性作用	136
二、对虹膜的毒性作用	137
三、对眼房水产生的影响	137
四、对晶状体的毒性作用	138
五、对视网膜和脉络膜的毒性作用	139
六、对视神经的毒性作用	139
第二节 药物对眼毒性作用的评价	140
一、直接接触眼用药物的眼刺激试验	140
二、全身给药的眼毒性试验	142
三、药物代谢动力学试验	142
四、眼药水中辅料的毒性检查试验	142
第十四章 药物对皮肤的毒性作用	143
第一节 皮肤的结构与功能	143
一、皮肤的结构	143
二、皮肤的功能	143

第二节 皮肤毒性作用类型及其机理	144
一、接触性皮炎	144
二、光敏感反应	145
三、色素异常	145
四、荨麻疹	145
五、中毒性表皮坏死松解	146
六、皮肤癌	146
七、化学物对皮肤附属器的影响	146
第三节 皮肤毒性的评价	147
一、皮肤刺激试验	147
二、皮肤致敏试验	147
三、光毒性试验	147
四、皮肤光敏试验	148
五、其他试验	148
第十五章 药物对生殖系统的毒性作用	149
第一节 药物的生殖毒性	149
一、生殖毒性表现	149
二、雄性生殖毒性	150
三、雌性生殖毒性	151
第二节 外源化合物的发育毒性	152
第三节 生殖系统毒性的评价	153
一、生殖毒性作用的评定	153
二、动物选择	154
三、接触选择	154
四、试验方法	155
第四节 药物的致畸作用及其机理	155
一、常用术语与概念	155
二、药物的致畸作用及其机理	156
第五节 影响药物致畸作用的因素	158
一、遗传因素	158
二、药物的理化性质	158
三、给药时间与途径	159
四、给药剂量	159
五、种属差异和个体差异	160
六、母体状况	161
第十六章 药物的遗传毒性作用	162
第一节 药物遗传毒性的危害	162
一、基因突变对机体的影响	162
二、基因突变对不同细胞的影响	162
第二节 药物诱发突变的类型及抗突变作用	164
一、诱变剂的分类	165
二、药物诱发突变的类型	165

三、抗突变作用	167
第三节 药物致突变作用及其机制	168
一、直接作用于 DNA	168
二、干扰有丝分裂	169
第十七章 新药临床前安全性评价	171
第一节 临床前兽药安全评价的意义	171
第二节 临床前药物安全评价的基本内容和要求	172
一、国外情况	172
二、我国兽药非临床药物安全性评价的基本内容	173
第三节 药物安全评价的程序和要求	174
一、试验前的准备工作	174
二、不同阶段安全性评价的毒理学试验项目	174
三、安全性评价中需注意的问题	176
第四节 影响新药毒性试验的因素	177
一、与受试物有关的因素	177
二、实验动物方面的因素	177
三、外界环境因素	178
第五节 新药临床前安全评价面临的问题	178
一、新技术和新方法的应用	178
二、安全性评价的替代法研究	179
三、生物技术药物的非临床安全性评价问题	180
四、生物芯片技术的开发与应用	180
第十八章 一般毒性试验	182
第一节 药物急性毒性试验	182
一、基本概念	182
二、目的和意义	183
三、半数致死量的测定方法	183
四、急性毒性与 LD ₅₀ 的评价	188
第二节 药物蓄积毒性试验	189
一、试验目的	189
二、试验方法	189
第三节 药物长期毒性试验	191
一、基本概念	191
二、目的和意义	191
三、试验方法	192
第十九章 致突变试验	197
第一节 药物的致突变性	197
第二节 致突变试验检测方法	197
一、细菌回复突变试验	198
二、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验	200
三、啮齿动物微核试验	201

四、哺乳动物细胞基因突变试验	202
五、果蝇伴性隐性致死试验	203
六、啮齿类动物显性致死试验	203
七、精原细胞染色体畸变试验	204
八、程序外 DNA 合成 (UDS) 试验	204
九、SOS 显色反应	205
第二十章 生殖毒性试验	206
第一节 一般生殖毒性试验	206
第二节 繁殖试验	206
一、三代两窝生殖试验	207
二、两代一窝和一代一窝生殖试验	207
三、观察指标	208
四、试验结果评价	208
第三节 致畸试验	208
一、实验动物	209
二、动物受孕及检查方法	209
三、剂量分组、给药方式及时间	209
四、观察指标	211
五、结果评定	212
第二十一章 药物的致癌作用及致癌试验	215
第一节 药物的致癌作用及其机理	215
一、药物的致癌作用	215
二、药物致癌机理	215
第二节 药物致癌作用的危险性评价	219
一、构效关系分析	219
二、短期致癌物筛检试验	219
三、动物诱癌试验	220
四、流行病学调查	222
第二十二章 局部毒性试验	223
第一节 皮肤毒性试验	223
一、皮肤急性毒性试验	223
二、滴鼻剂和吸入剂的急性毒性试验	224
三、应用于直肠、阴道的制剂的急性毒性试验	224
四、皮肤长期毒性试验	225
第二节 刺激试验	225
一、皮肤刺激试验	225
二、眼刺激试验	226
三、滴鼻剂和吸入剂的刺激试验	228
四、应用于直肠、阴道的制剂的刺激试验	228
五、肌肉注射用药局部刺激性试验	228
第三节 致敏作用 (反应)	229
第四节 皮肤致敏试验	230

第二十三章 兽药残留与控制	232
第一节 动物性食品中兽药残留	232
一、名词术语	232
二、兽药残留的种类	233
三、动物性食品中兽药残留形成的原因	234
四、影响食品动物组织中药物残留的因素	235
五、兽药残留的危害	236
第二节 动物性食品中兽药残留监控	238
第二十四章 兽药非临床安全性研究质量管理规范	240
第一节 GLP 的发展概况	240
第二节 实施 GLP 的目的及适用范围	241
第三节 在我国兽药实施 GLP 的必要性	242
附录一 药物非临床研究质量管理规范	244
附录二 兽药临床前毒理学评价试验指导原则	250
主要参考文献	253

第一章



绪 论

第一节 兽医药物毒理学的基本概念

一、毒 理 学

毒理学 (toxicology) 是研究外源性化学物及物理和生物因素对生物体的有害作用及其作用机理的一门科学。它的主要任务是对生物体接触外源性化学物及物理和生物因素进行安全评价 (safety evaluation)。毒理学是由毒物学衍化并经多学科渗透形成的科学。20 世纪以来, 随着分析化学、生物化学、数学、分子生物学以及放射性分析技术等方面的不断发展, 进一步促进和扩大了毒理学的研究范畴, 形成了许多分支。如:

1. 根据研究的化学物质 可分为食品毒理学、药物毒理学、兽医药物毒理学、农药毒理学、化妆品毒理学、金属毒理学、饲料毒理学、生物毒素毒理学等。
2. 根据研究领域 可分为描述性毒理学、机制性毒理学和管理毒理学 (也有称为法规毒理学) 三部分。
3. 根据研究方向 可分为工业毒理学、军事毒理学、放射毒理学、环境毒理学、生态毒理学等。
4. 根据研究对象 可分为昆虫毒理学、兽医毒理学、人体毒理学和植物毒理学等。
5. 根据研究的靶器官或系统 可分为肝脏毒理学、肾脏毒理学、神经毒理学、生殖毒理学、免疫毒理学、皮肤毒理学、血液毒理学等。
6. 根据研究层次 可分为细胞毒理学、膜毒理学、生化毒理学、分子毒理学、遗传毒理学和基因毒理学等。

由此可见, 毒理学是一门研究领域广泛和研究内容丰富的综合性学科, 既是一门与其他学科, 尤其是生命科学有着紧密联系、互相渗透的基础科学, 又是一门与人类和动物健康、经济建设以及生态环境保护密切相关的应用科学, 也必将在社会进步以及可持续发展中发挥着日益重要的作用。

二、兽医药物毒理学

兽医药物毒理学 (veterinary drug toxicology, veterinary pharmacotoxicology), 简称兽药毒理学, 是研究兽用药物对生物体的有害作用、作用机理及评价药物安全性的一门科学。兽医药物毒理学是从兽医药理学、兽医毒理学、分子生物学、遗传学、细胞生物学、动物解剖学、动物学、动物病理学、生物统计学等基础学科发展起来的。因此, 兽医药物毒理学与生物学的其他学科必然有着千丝万缕的联系, 是一个多学科相互交叉的学科, 不仅与兽医药

学、兽医药政管理、医学统计学和药物经济学等有密切联系，还与基础兽医学和临床兽医学不可分割。

兽医药物毒理学作为一门新型的学科，是药物毒理学的一个分支。药物毒理学不仅推动了兽医药物毒理学的建设，也大大促进了相关学科的发展。如毒物代谢动力学的深入研究，促进了微量分析技术的发展，靶向毒理学研究促进了药物靶向制剂的发展，毒性作用机理的研究促进了分子生物学、细胞生物学以及基因组学等的研究。药物毒理学的发展也促进了药理学、药物制剂学等的发展，加快了药物合成方法和制剂工艺的改进；而临床毒理学研究也促进了流行病学、医学统计学的发展。此外，药物毒理学的发展对新药整体研发和评价水平的提高也起到了积极的推动作用。

第二节 兽医药物毒理学研究的目的和意义

一、兽医药物毒理学研究的目的

兽医药物毒理学通过应用先进、灵敏、准确而可靠的实验方法和技术，开展科学、周密、细致、规范而完整的体内、外试验研究，以达到下列主要目的：

1. **测定兽药的中毒剂量** 通过测定兽药的中毒剂量，了解受试药物单次给药的中毒剂量，并初步了解反复给药时产生毒性反应的剂量范围，为进一步开展毒性研究和（或）临床研究的剂量设计提供依据。

2. **确定药物的安全范围** 通过确定单次或反复给药时的安全范围，可掌握药物既能发挥治疗作用而又不产生毒性反应的剂量。

3. **了解药物的毒性反应** 观察动物对药物产生的毒性反应，为临床用药的安全性和毒副反应的观察提供信息。

4. **寻找药物毒性作用的靶部位** 发现动物出现毒性反应时药物毒性作用所累及的器官或组织，以便为兽医临床的药物不良反应监测及新兽药开发提供依据。

5. **判断药物毒性损伤的可逆性** 通过了解药物对机体的毒性作用是否可恢复，及其恢复程度和所需时间，为判断新药是否有进一步的研究价值和指导临床合理用药提供依据。

6. **获得毒代动力学参数** 通过判断药物毒性作用的持续时间和可逆性，发现药物毒性强度与靶器官中药物浓度之间的关系。

7. **揭示药物的毒作用机理** 通过深入研究新兽药的毒作用机理，为研究兽药中毒的解毒或解救措施以及新兽药开发提供参考。

通过达到以上目的，最终为新药临床用药的安全性提供科学依据，为临床用药毒副反应监测提供重要信息。

二、兽医药物毒理学研究的意义

兽医药物毒理学研究是兽医药物研究的重要内容。开展兽药临床前毒理学研究可为新兽药对动物健康的危害程度提供科学依据，预测上市新兽药对动物健康的有害程度；还可寻找安全有效的用药剂量，观察可能产生的毒副反应，特别是观察在不同种动物群、多病种情况下或/和联合用药时可能产生的毒副反应，以便为兽医临床合理用药提供可靠的科学依据。

此外，在新兽药研发早期开展兽医药物毒理学研究，比较兽用药物毒性作用的构效关