

全国高等医药院校药学类教材
教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材

药物毒理学

Yaowu Duli Xue

周立国 主编



中国医药科技出版社

全国高等医药院校药学类教材

教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材

药 物 毒 理 学

(供药学类专业用)

主 编 周立国
编 者 季 晖 (中国药科大学)
刘 铮 (沈阳药科大学)
谭毓治 (广东药学院)

中国医药科技出版社

登记证号：(京) 075 号

内 容 提 要

药物毒理学是研究药物在一定条件下,可能对机体造成的损害作用及其机理的一门科学。为适应我国药物毒理学发展的需要,我们编写了这本《药物毒理学》。本书内容以基础理论,基本知识和基本技能为重点,希望能为药学专业的同学在将来有关学科的学习中打下药物毒理学基础,初步掌握药物毒理学的概念和方法。本书为“十五”国家级规划教材,可作为全国高等药学院校本科生和研究生的教材。同时,本教材也可供新药研究开发人员和药学人员在实际工作中的参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物毒理学/周立国主编. —北京:中国医药科技出版社, 2003.7
全国高等医药院校药学类教材. 教育部普通高等教育“十五”国家级规划教材
ISBN 7-5067-2751-X

I. 药… II. 周… III. 药理学:毒理学—医学院校—教材 IV. R994.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 050039 号

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

北京友谊印刷有限公司 印刷
全国各地新华书店 经销

*

开本 787×1092mm^{1/16} 印张 21^{1/4}

字数 479 千字 印数 1—5000

2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

定价: 35.00 元

本社图书如存在印装质量问题, 请与本社联系调换 (电话 62244206)

全国高等医药院校药学类教材编委会（第一届）

名誉主任委员	吴阶平	蒋正华	卢嘉锡
名誉副主任委员	郑筱萸	林蕙青	
主任委员	吴晓明	(中国药科大学校长)	
副主任委员	吴春福	(沈阳药科大学校长)	
	黄泰康	(中国医药科技出版社社长兼总编)	
	彭师奇	(北京大学药学院院长)	
	叶德泳	(复旦大学药学院副院长)	
	张志荣	(四川大学华西药学院院长)	
委	员	(按姓氏笔画排列)	
	丁 红	(山西医科大学药学院院长)	
	王广基	(中国药科大学副校长)	
	史录文	(北京大学医学部副主任)	
	朱景申	(华中科技大学同济药学院教授)	
	朱家勇	(广东药学院院长)	
	刘永琼	(武汉化工学院药学系副主任)	
	吴继洲	(华中科技大学同济药学院院长)	
	杨世民	(西安交通大学药学院院长)	
	罗向红	(沈阳药科大学教务处副处长)	
	梁 仁	(广东药学院教授)	
	娄红祥	(山东大学药学院院长)	
	姜远英	(第二军医大学药学院院长)	
	姚文兵	(中国药科大学教务处处长)	
	曾 苏	(浙江大学药学院院长)	

全国高等医药院校药学类教材编写办公室

主 副	主 任	任	姚文兵	(中国药科大学教务处处长)
		任	罗向红	(沈阳药科大学教务处副处长)
			程牛亮	(山西医科大学教务处处长)
			连建华	(广东药学院教务处副处长)

编写说明

为适应我国高等医药教育的改革和发展、满足市场竞争和医药管理体制对药学教育的要求,全国高等医药院校药学类教材编委会组织编写了“全国高等医药院校药学类教材”。

本系列教材是在充分向各医药院校调研、总结归纳当前药学教育迫切需要补充一些教学内容的基础上提出编写宗旨的。本系列教材的编写宗旨是:药学特色鲜明、具有前瞻性、能体现现代医药科技水平的高质量的药学教材。也希望通过教材的编写帮助各院校培养和推出一批优秀的中青年业务骨干,促进药学院校之间的校际间的业务交流。

参加本系列教材的编写单位有:中国药科大学、沈阳药科大学、北京大学药学院、广东药学院、华西医科大学药学院、山西医科大学、同济医科大学药学院、复旦大学药学院、西安交通大学药学院、山东大学药学院等数十所药学院校。

教材的编写尚存在一些不足,请各院校师生提出指正。

全国高等医药院校药学类
教材编写办公室

2001.9.3

前 言

药物毒理学是研究药物在一定条件下,可能对机体造成的损害作用及其机理的一门科学。同时,也是对药物的毒性作用进行定性和定量评价的科学。随着我国医药工业的迅速发展,药品注册管理办法、新药研究指导原则、GLP 的公布实施以及我国已加入了 WTO,药物毒理学的实际工作日益增多,加之随着生命科学以及医学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日益扩大和充实,研究方法也不断地更新进步。因此,药学专业的同学在校期间必须掌握药物毒理学的有关知识,熟悉必要的操作技能,才能满足将来实际工作的需要。

为适应我国药物毒理学发展的需要,教育部和全国高等院校药学类教材编委会组织我们编写了这本《药物毒理学》教材。本教材为普通高等教育“十五”国家级规划教材,可作为全国高等药学院校本科生和研究生的教科书。同时,本教材也可供新药研究开发人员和药学人员在实际工作中参考。

《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,希望能为药学专业的同学在将来有关学科的学习中打下药物毒理学基础,初步掌握药物毒理学的概念和方法,本教材不包括药物毒理学发展的全部内容,对于药物毒理学试验中的具体方案和方法学也不能全面包括。

本书作为教科书在讲授时应有所侧重,根据情况部分内容可供参考或自学。我们希望讲清原理和方法,不赞成死记硬背。

本教材虽经多次修改,但限于我们的业务水平和编写经验,肯定有不少缺点和错误,请批评指正。衷心希望各兄弟院校在使用过程中不断总结经验,提出修改意见,以便今后再版时更趋完善。

周立国

2003 年 5 月

目录

第一篇 总 论

第一章 药物毒理学的基本原理	(3)
第一节 概述	(3)
一、药物毒理学	(3)
二、药物毒理学研究目的	(3)
三、药物毒理学研究的意义	(4)
四、药物毒理学的任务	(5)
五、药物毒理学研究的内容	(6)
六、药物毒理学研究的方法	(6)
七、毒理学的分支学科及相关学科	(7)
八、药物毒理学发展简史	(7)
第二节 药物对机体毒性作用的一般规律	(9)
第三节 影响药物毒性作用的因素	(10)
一、药物理化性质对药物毒性作用的影响	(10)
二、动物种属差异和个体差异对药物毒性作用的影响	(12)
三、赋形剂对药物毒性作用的影响	(14)
四、给药途径对药物毒性作用的影响	(14)
五、环境因素对药物毒性作用的影响	(15)
第四节 毒理学基本概念	(16)
一、剂量	(16)
二、正常值	(16)
三、对照	(16)
四、毒物	(17)
五、毒性	(17)
六、中毒	(17)
七、危害性	(18)
八、安全性	(18)
九、非损害作用	(18)
十、损害作用	(18)

十一、阈值	(19)
第五节 表示毒性的常用参数	(19)
第二章 药物毒代动力学	(22)
第一节 药物毒代动力学研究目的	(22)
第二节 药物毒代动力学研究的内容	(23)
第三节 基本概念	(24)
第四节 微分方程的由来和求解	(25)
第五节 毒代动力学主要参数的含义	(27)
第六节 药物毒代动力学研究的实验设计基本原则	(35)

第二篇 靶器官毒理学

第三章 药物对肝脏的毒性作用	(39)
第一节 肝脏毒物的分类及特点	(39)
第二节 药物对肝脏的毒性作用	(40)
第三节 药物引起的肝损害类型及机理	(42)
一、药物引起的肝损害类型	(42)
二、药物性肝损害机理	(42)
第四节 药物对肝脏毒性实验方法及其检测指标	(45)
一、整体实验	(45)
二、离体实验	(47)
第四章 药物对肾脏的毒性作用	(49)
第一节 肾脏的特点	(49)
第二节 药物对肾脏损害的类型	(50)
一、急性肾小管坏死	(50)
二、肾小球肾炎与肾病综合征	(50)
三、间质性肾炎	(51)
四、梗阻性肾脏损害	(51)
五、狼疮样综合征	(52)
第三节 药物对肾脏的毒性作用	(52)
一、氨基糖甙类	(52)
二、解热镇痛药	(53)
三、抗肿瘤药	(53)
四、造影剂	(53)
五、中草药	(54)
第四节 药物对肾脏毒性作用的机理	(54)
一、直接肾毒性作用	(54)
二、免疫反应	(55)

三、肾小管管腔阻塞	(55)
四、血流动力学改变	(55)
第五节 药物对肾脏毒性的实验与检测	(56)
一、尿液的化验与分析	(56)
二、血液分析	(57)
三、肾脏清除功能试验	(57)
四、形态学和酶组织学检查	(57)
五、体外研究	(58)
第五章 药物对神经系统的毒性作用	(59)
第一节 神经系统结构与功能	(59)
第二节 神经毒物及其作用特点	(60)
第三节 影响神经系统毒性作用的因素	(60)
一、药物因素	(60)
二、生物因素	(61)
第四节 药物引起的神经系统损害的类型	(62)
第五节 药物对神经系统的毒性作用	(62)
第六节 药物引起神经系统损害的机理	(64)
一、脑损害	(64)
二、颅神经损害	(64)
三、神经肌肉损害	(64)
四、精神症状	(65)
第七节 药物对神经系统毒性研究的方法	(66)
一、神经学检查	(66)
二、形态学检查	(66)
三、电生理学检查	(66)
四、生化检查	(66)
五、神经细胞培养	(67)
六、神经毒理学的动物模型	(67)
第六章 药物对免疫系统的毒性作用	(68)
第一节 机体免疫系统	(68)
一、机体的免疫细胞	(68)
二、机体的免疫功能	(69)
第二节 药物对免疫功能的影响	(70)
一、药物对免疫系统作用特点	(70)
二、药物对免疫功能影响的改变	(71)
三、其它免疫功能改变	(72)
第三节 药物对免疫系统的毒性作用及其机理	(73)
第四节 免疫毒性试验的原则	(74)

一、动物的选择, 年龄, 给药途径、剂量和时间	(74)
二、评价免疫毒性的方法	(75)
第七章 药物对血液系统的毒性作用	(78)
第一节 骨髓的造血功能与调节因子	(78)
一、骨髓的造血功能	(78)
二、骨髓造血的调节因子	(80)
第二节 药物对血液系统毒性作用及其机理	(82)
一、造血功能障碍	(82)
二、血细胞破坏增加	(83)
三、对血红蛋白的影响	(85)
第三节 血液系统毒性的检测方法	(87)
第八章 药物对胃肠道的毒性作用	(91)
第一节 胃肠激素与胃肠运动	(91)
第二节 药物对胃肠道毒性作用及其机理	(93)
一、消化道	(93)
二、胃	(94)
三、肠道	(96)
第九章 药物对内分泌系统的毒性作用	(100)
第一节 内分泌系统的生理功能	(100)
第二节 药物对内分泌腺的毒性作用及其机理	(100)
一、甲状腺	(101)
二、肾上腺	(102)
三、性腺	(103)
四、胰腺	(103)
第三节 药物对内分泌腺毒性的检测方法	(104)
一、垂体-甲状腺系统	(105)
二、垂体-肾上腺皮质系统	(105)
三、垂体-性腺系统	(106)
第十章 药物对呼吸系统的毒性作用	(108)
第一节 药物对肺脏的毒性作用的基本原理	(109)
一、微粒的沉积	(109)
二、药物沉积机理	(109)
三、气道反应	(110)
四、肺水肿	(111)
五、呼吸道损伤	(111)
六、肺毒性的介质	(112)
第二节 药物对呼吸系统的毒性作用	(112)
第三节 常用呼吸药	(114)

第四节 呼吸药给药器具的安全性评价·····	(114)
一、非水性液体制剂·····	(114)
二、水性制剂·····	(115)
三、干粉制剂·····	(115)
四、改变制剂的包装及包装材料·····	(115)
五、与呼吸药赋形剂改变有关的问题·····	(115)
第十一章 药物对眼的毒性作用·····	(116)
第一节 药物对眼的毒性作用及其机理·····	(116)
一、角膜与结膜·····	(116)
二、虹膜与眼房水·····	(117)
三、晶体·····	(118)
四、视网膜与脉络膜·····	(120)
五、视神经·····	(121)
第二节 检测方法·····	(122)
一、实验动物的选择·····	(123)
二、眼刺激试验程序·····	(123)
三、实验方法·····	(123)
四、结果判断与评价·····	(123)
第十二章 药物引起的光毒毒性作用·····	(125)
第一节 药物的光毒反应·····	(125)
第二节 光毒反应的分子机理·····	(128)
第三节 光毒反应的防治·····	(129)
第四节 光毒反应的检测模型·····	(129)

第三篇 药物毒性评价

第十三章 新药临床前药物毒理学评价·····	(135)
第一节 临床前药物毒理学评价的意义·····	(136)
第二节 临床前药物毒理学评价的内容·····	(137)
一、国外情况·····	(137)
二、我国《新药审批办法》的要求·····	(138)
第三节 影响新药毒性试验的因素·····	(138)
一、与受试药物有关的因素·····	(139)
二、实验动物的内在因素·····	(139)
三、改变机体反应性的外界因素·····	(140)
第四节 新药临床前药物毒理学评价面临的问题·····	(140)
一、采用新技术和新方法评价药物·····	(141)
二、免疫毒理学评价问题·····	(141)

三、替代法的研究	(142)
四、新剂型的毒理学评价问题	(143)
五、生物技术药物的毒理学问题	(143)
六、基因治疗的潜在风险性	(144)
七、生物芯片技术的开发与应用	(144)
第十四章 急性毒性试验	(146)
第一节 概念和意义	(146)
一、基本概念	(146)
二、LD ₅₀ 测定的意义及统计学原理	(146)
三、非致死性毒性反应及其转归	(151)
第二节 试验设计原则及方法	(151)
一、一般程序和基本要求	(152)
二、实验动物	(152)
三、剂量水平的选择	(154)
四、剂量组数及动物数	(155)
五、剂型与给药	(156)
六、试验时限与量限	(156)
七、观察指标	(157)
八、非啮齿类动物的急性近似致死量及最大耐受量测定	(158)
第三节 LD ₅₀ 计算方法	(159)
一、孙氏改进寇氏法(点斜法)	(159)
二、Bliss 法	(161)
第十五章 长期毒性作用及其试验方法	(162)
第一节 基本概念和目的	(162)
一、定义	(162)
二、目的与意义	(163)
第二节 实验设计原则及方法	(163)
一、一般原则和要求	(163)
二、实验动物	(164)
三、给药期限	(165)
四、剂量水平的选择	(166)
五、限度试验	(168)
六、给药方法	(168)
七、观察及测定指标	(168)
八、恢复期观察	(174)
第十六章 局部毒性试验	(178)
第一节 皮肤毒性试验	(178)
一、皮肤急性毒性试验	(179)

二、滴鼻剂和吸入剂的急性毒性试验·····	(179)
三、应用于直肠、阴道制剂的急性毒性试验·····	(180)
四、皮肤长期毒性试验·····	(180)
第二节 刺激试验·····	(182)
一、皮肤刺激试验·····	(182)
二、眼刺激试验·····	(182)
三、滴鼻剂和吸入剂刺激试验·····	(186)
四、应用于直肠、阴道制剂刺激实验·····	(186)
第三节 致敏作用(反应)·····	(187)
第四节 皮肤致敏实验·····	(189)
一、实验材料·····	(189)
二、实验方法·····	(189)
第十七章 致突变作用的研究及其实验方法 ·····	(192)
第一节 突变作用的研究史·····	(192)
第二节 突变作用的基本概念·····	(193)
一、突变作用的物质基础·····	(193)
二、基因突变与染色体畸变·····	(194)
三、致突变物·····	(195)
四、致突变因素·····	(195)
五、突变后果·····	(195)
六、抗突变作用·····	(197)
第三节 突变作用的分子机理·····	(198)
一、直接作用于 DNA ·····	(198)
二、干扰有丝分裂·····	(199)
第四节 药物的致突变性及检测条件·····	(200)
第五节 致突变试验检测方法·····	(201)
一、微生物回复突变试验·····	(202)
二、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验·····	(208)
三、啮齿动物微核试验·····	(211)
四、哺乳动物培养细胞基因突变试验·····	(214)
五、果蝇伴性隐性致死试验·····	(215)
六、啮齿类动物显性致死试验·····	(216)
七、精原细胞染色体畸变试验·····	(217)
八、程序外 DNA 合成(UDS)试验·····	(217)
九、SOS 显色反应·····	(218)
第十八章 生殖毒性研究 ·····	(219)
第一节 一般生殖毒性试验·····	(219)
第二节 繁殖试验·····	(219)

一、试验动物, 染毒和繁殖时间·····	(220)
二、观察指标·····	(220)
三、评价·····	(220)
第三节 致畸胎作用研究·····	(221)
第四节 致畸胎研究发展概况·····	(221)
第五节 致畸作用机理·····	(223)
第六节 影响药物致畸的因素·····	(224)
一、遗传因素·····	(224)
二、药物的理化性质·····	(225)
三、给药时间与途径·····	(225)
四、给药剂量·····	(226)
五、种属差异和个体差异·····	(227)
六、母体状况·····	(228)
第七节 致畸试验·····	(228)
一、实验动物·····	(228)
二、动物受孕及检查方法·····	(228)
三、剂量分组, 给药方式及时间·····	(229)
四、观察·····	(230)
五、结果评定·····	(230)
第八节 致畸研究的新进展·····	(233)
第十九章 致癌作用的研究 ·····	(235)
第一节 研究致癌物的历史·····	(235)
第二节 药物与肿瘤·····	(236)
第三节 药物致癌机理·····	(237)
一、体细胞突变学说·····	(237)
二、非突变学说·····	(240)
第四节 致癌物的分类·····	(240)
一、遗传毒性致癌物·····	(240)
二、非遗传毒性致癌物·····	(241)
三、暂未确定遗传毒性的致癌物·····	(242)
第五节 药物致癌作用的危险性评价·····	(243)
一、构效关系分析·····	(243)
二、通过致突变试验进行致癌物筛选·····	(243)
三、动物长期致癌试验·····	(244)
第二十章 药物依赖性试验与毒品 ·····	(247)
第一节 药物依赖性的特征及临床表现·····	(247)
第二节 药物依赖性的机理·····	(248)
第三节 药物依赖性人体实验·····	(248)

第四节 药物身体依赖性动物实验方法	(249)
一、自然戒断试验	(249)
二、催促戒断试验	(250)
三、替代试验	(251)
四、离体组织试验	(251)
第五节 药物精神依赖性的动物实验方法	(252)
一、自身给药试验	(253)
二、自动控制系统	(253)
三、自身给药试验过程	(253)
第六节 评价药物依赖性的方法	(254)
第七节 毒品	(254)
一、什么是毒品	(254)
二、毒品传播简史	(256)
三、毒品非法生产与非法贩运	(257)
四、毒品滥用	(257)
五、毒品合法化问题	(258)
六、毒品的危害性	(258)
七、现代戒毒模式	(258)
第八节 戒毒药	(259)
一、西药戒毒药	(259)
二、中药戒毒药	(260)
第二十一章 药物毒性实验中的病理学检查	(262)
第一节 病理学检查的目的和意义	(262)
一、目的和意义	(262)
二、病理学检查的特点	(262)
第二节 病理检查	(263)
一、病理检查的层次	(264)
二、实验动物解剖和一般检查	(264)
三、取材	(265)
四、固定	(265)
五、病理学的观察方法	(266)
第三节 药物致靶器官损伤的基本病变和作用机理	(271)
第四节 药物毒性作用引起各脏器的病理损伤	(271)
一、药物引起肝脏的损伤	(272)
二、药物引起肾脏的损伤	(275)
三、药物引起肺的损伤	(276)
四、药物引起消化道的损伤	(278)
五、药物引起心血管的损伤	(279)

六、药物引起脾脏的损伤·····	(279)
七、药物引起肾上腺的损伤·····	(279)
八、药物引起神经系统的损伤·····	(280)
九、药物引起骨和关节肌肉的损伤·····	(280)
十、药物引起眼球的损伤·····	(280)
十一、药物引起听觉的损伤·····	(281)
十二、药物引起皮肤的损伤·····	(281)
第五节 药物毒性试验中的病理学检查中须注意的几个问题·····	(281)
第二十二章 药品非临床安全性研究质量管理规范 ·····	(283)
第一节 GLP 产生的历史·····	(283)
第二节 实施 GLP 目的及实验范围·····	(284)
第三节 在我国实施 GLP 的必要性·····	(285)
第四节 GLP 促进新药评价·····	(286)
第五节 加强中药安全性评价是中药走向世界的需要·····	(286)
第六节 药品非临床研究管理规范·····	(286)
一、总则·····	(286)
二、组织机构和工作人员·····	(287)
三、实验设施·····	(288)
四、仪器设备和实验材料·····	(289)
五、标准操作规程·····	(290)
六、研究工作的实施·····	(290)
七、资料档案·····	(292)
八、监督检查和资格认证·····	(292)
九、附则·····	(292)

附 录

实验一 生物样品的采集及实验动物的解剖和脏器系数测定·····	(295)
实验二 普鲁卡因小鼠腹腔注射 LD ₅₀ 的测定·····	(302)
实验三 眼刺激性试验·····	(305)
实验四 血清丙氨酸氨基转换酶 (ALT) 测定·····	(306)
实验五 血清尿素的测定·····	(308)
实验六 骨髓细胞染色体畸变试验·····	(310)
实验七 沙门氏菌回复突变实验·····	(312)
实验八 小鼠骨髓细胞微核试验·····	(315)
实验九 体外溶血试验·····	(317)
实验十 胚胎胎仔检查方法·····	(319)

第一篇 总 论