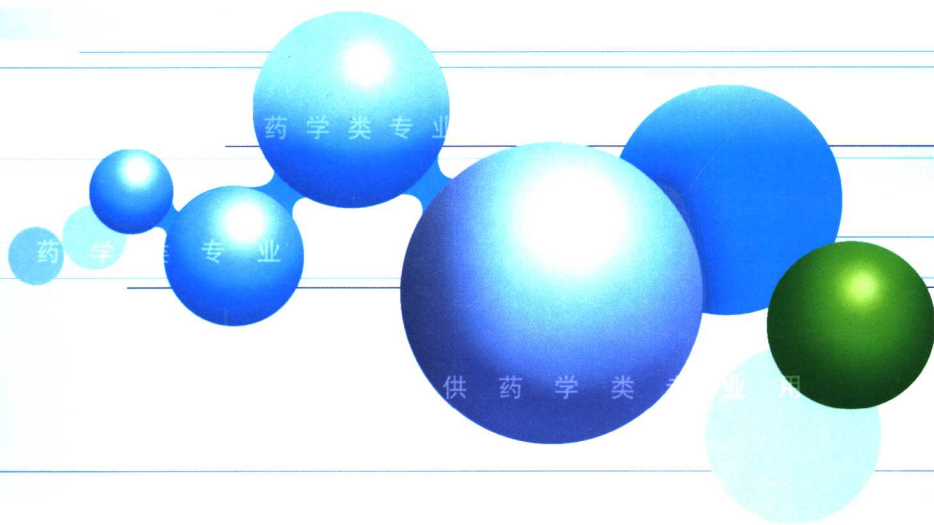


- 全国高等医药教材建设研究会规划教材
- 卫生部规划教材 · 全国高等学校教材
- 供药学类专业用

# 药物毒理学



主 编 楼宜嘉

 人民卫生出版社

3

全国高等学校教材

· 供药学类专业用 ·

---

# 药物毒理学

---

主 编 楼宜嘉

编者(以姓氏笔画为序)

刘 铮(沈阳药科大学)

楼宜嘉(浙江大学)

周立国(华中理工大学)

秘书 王志强(浙江大学)

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

药物毒理学/楼宜嘉主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2003.7

ISBN 7-117-05654-1

I. 药… II. 楼… III. 药理学: 毒理学  
IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 056580 号

## 药物毒理学

主 编: 楼 宜 嘉

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 12

字 数: 282 千字

版 次: 2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05654-1/R·5655

定 价: 15.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 全国高等学校药学类专业 第五轮规划教材修订说明

卫生部全国高等学校药学类专业教材于1979年出版第一轮,1987年、1993年、1998年进行了三次修订,为我国培养了大批的药学专业人才。为适应我国高等药学教育的改革和发展,现根据全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室关于“药学专业第五轮教材修订意见”的精神,在第四轮的基础上进行了修订。该轮教材在编写前经过了药学专业教材评审委员会各位专家的反复论证,从教材种类到每门教材所要达到的目标,都进行了认真讨论。最后决定本轮教材要紧扣药学专业本科教育,以培养能承担药房、药检、药物流通及药事管理工作的药师为主的目标,与国内现行的执业药师制度接轨的原则进行编写。主编及编写人员坚持“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)、“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)原则,取材适当,内容阐述循序渐进,既要保证教材的水平和质量,又要使学生能够更容易地达到培养目标和要求。

应该指出,药学类专业教材从第一轮起一直在彭司勋院士关心与领导下进行编写出版,他为教材建设付出许多努力也作出很大贡献,建立了严格、认真、科学的好传统。

该套教材继承和发扬了规划教材的良好传统,编写、编辑过程中管理严格,在教材质量上也有了很大提高。

该套教材可供药学及相关专业选用。本轮教材共25种,其中修订16种,新编3种:《药理学》、《药物毒理学》、《临床药物治疗学》;合并1种:《药用植物学与生药学》第4版;沿用上版教材4种:《高等数学》第3版、《医药数理统计方法》第3版、《人体解剖生理学》第4版、《药学英语》第2版;《医学导论》与基础医学专业共用,具体教材书目如下:

|    |               |     |     |
|----|---------------|-----|-----|
| 1  | 药理学           | 主 编 | 毕开顺 |
| 2  | 医学导论          | 主 编 | 文历阳 |
| 3  | 高等数学(第3版)     | 主 编 | 毛宗秀 |
| 4  | 医药数理统计方法(第3版) | 主 编 | 刘定远 |
| 5  | 物理学(第4版)      | 主 编 | 舒辰慧 |
| 6  | 物理化学(第5版)     | 主 编 | 侯新朴 |
|    |               | 副主编 | 詹先成 |
| 7  | 无机化学(第4版)     | 主 编 | 许善锦 |
|    |               | 副主编 | 姜凤超 |
| 8  | 分析化学(第5版)     | 主 编 | 李发美 |
| 9  | 有机化学(第5版)     | 主 编 | 倪沛洲 |
| 10 | 人体解剖生理学(第4版)  | 主 编 | 龚茜玲 |

|     |                  |     |         |
|-----|------------------|-----|---------|
| 11  | 微生物学与免疫学(第5版)    | 主 编 | 沈关心     |
| ★12 | 生物化学(第5版)        | 主 编 | 吴梧桐     |
| 13  | 药理学(第5版)         | 主 编 | 李端      |
|     |                  | 副主编 | 殷明      |
| ★14 | 药物分析(第5版)        | 主 编 | 刘文英     |
| 15  | 药用植物学与生药学(第4版)   | 主 编 | 郑汉臣 蔡少青 |
| 16  | 药物毒理学            | 主 编 | 楼宜嘉     |
| 17  | 临床药物治疗学          | 主 编 | 姜远英     |
|     |                  | 副主编 | 李俊      |
| 18  | 药物化学(第5版)        | 主 编 | 郑虎      |
| ★19 | 药剂学(第5版)         | 主 编 | 崔福德     |
| ★20 | 天然药物化学(第4版)      | 主 审 | 姚新生     |
|     |                  | 主 编 | 吴立军     |
|     |                  | 副主编 | 吴继洲     |
| 21  | 中医药学概论(第5版)      | 主 编 | 王建      |
| ★22 | 药事管理学(第3版)       | 主 编 | 吴蓬      |
| 23  | 药学生物学(第2版)       | 主 编 | 史济平     |
| 24  | 生物药剂学与药物动力学(第2版) | 主 编 | 梁文权     |
| 25  | 药学英语(第2版)        | 主 编 | 胡延熹     |

其中标有星号的为普通高等教育“十五”国家级规划教材。以上教材均由人民卫生出版社出版。

全国高等医药教材建设研究会  
卫生部教材办公室  
2003年5月

# 全国高等学校药学专业教材第三届评审委员会

主任委员 郑 虎

副主任委员 毕开顺

委员(以姓氏笔画为序)

刘俊义 吴继洲 吴梧桐

吴满平 张志荣 姜远英

徐文方 曾 苏

秘书 徐 正

# 前 言

---

《药物毒理学》被列入全国高等学校药学专业第五轮规划教材,这是药学学科不断发展的需要。药物在应用过程中,不可避免地会遇到药物安全性问题,同时在新药安全性试验时,也离不开对药物毒性评价问题。因此全面深刻地掌握药物毒理学的系统知识,并能在医疗与科研工作中起指导作用,是对新世纪高级药学人才的要求。

作为药学类专业首本《药物毒理学》规划教材,作者尽量参照国外同类参考书的格调与形式,在内容上力求科学性、系统性、实用性和指导性,尽量突出当代毒理学在药物应用和新药研究中的体现。全书参考《Casarett & Doull's Toxicology》(McGraw-Hill Companies, Inc. Fifth Edition, 1998)和《Principles of Toxicology》(John Wiley & Sons, Inc. Second Edition, 2000)的基本内容,并结合药物毒理特点,大致分为4个板块:药物毒理学的基本理论,药物对机体各器官的毒性作用及发生机制,临床用药的毒理学意义与防治,药物安全性评价的基本技能。在注重毒理学理论系统性的同时,尽量避免与药理学角度的雷同。《药物毒理学》是高等医药院校药学及相关专业本科生专业基础课教材,推荐在完成《药理学》课程的学习后讲授。

郑虎教授大力推荐本教材的编写,并在教材编写过程中给予具体的指导与建议,在此编者向所有关心支持本教材编写的领导、同行致敬意。参加本教材编写的人员均有较丰富的相关专著编写或药物毒理学授课经历,原复旦大学药学院许长江教授对第二章药物毒代动力学部分的编写工作给予了极大的支持,特此感谢。但由于该教材为我国第一本有关药物毒理学的教材,在内容安排及其编写上一定会存在不妥之处,恳请同行在讲授过程中予以指正。

编 者

2003年6月

# 目 录

---

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 第一章 总论 .....               | 1  |
| 第一节 概论 .....               | 1  |
| 一、毒理学 .....                | 1  |
| 二、药物毒理学及有关定义 .....         | 1  |
| 三、药物毒理学研究的领域和任务 .....      | 2  |
| 四、毒物的分类 .....              | 2  |
| 五、药物中毒的特征 .....            | 3  |
| 六、药物毒性作用类别 .....           | 4  |
| 七、药物毒性评价程序 .....           | 6  |
| 第二节 药物毒性作用及其机制 .....       | 9  |
| 一、从给药部位到靶组织 .....          | 10 |
| 二、终毒物与靶分子的反应 .....         | 10 |
| 三、细胞功能失调导致的毒性 .....        | 13 |
| 四、修复或错误修复 .....            | 17 |
| 第二章 毒物的处置与毒代动力学 .....      | 22 |
| 第一节 毒物的吸收、分布、生物转化与排泄 ..... | 22 |
| 一、吸收 .....                 | 22 |
| 二、分布 .....                 | 24 |
| 三、生物转化 .....               | 26 |
| 四、排泄 .....                 | 28 |
| 第二节 药物毒代动力学 .....          | 30 |
| 一、动力学模型 .....              | 31 |
| 二、药物毒代动力学研究目的 .....        | 34 |
| 三、药物毒代动力学考虑的一般原则 .....     | 34 |
| 四、毒代动力学研究的特殊问题 .....       | 36 |
| 五、反复给药的组织分布研究 .....        | 37 |
| 第三章 药物对血液系统的毒性作用 .....     | 39 |
| 一、血细胞的生成 .....             | 39 |



## 2 药物毒理学

|                                  |           |
|----------------------------------|-----------|
| 二、对红细胞的直接毒性作用 .....              | 40        |
| 三、骨髓抑制和白血病及淋巴瘤 .....             | 42        |
| <b>第四章 药物对免疫系统的毒性作用 .....</b>    | <b>44</b> |
| 一、免疫反应生物学 .....                  | 44        |
| 二、药源性免疫介导疾病 .....                | 46        |
| 三、检测免疫毒性的临床试验 .....              | 52        |
| 四、实验动物检测免疫毒性试验 .....             | 53        |
| <b>第五章 药物对肝脏的毒性作用 .....</b>      | <b>56</b> |
| 一、肝脏损伤的生理学与形态学基础 .....           | 56        |
| 二、肝损伤类型 .....                    | 58        |
| 三、肝损伤的评价 .....                   | 62        |
| <b>第六章 药物对肾脏的毒性作用 .....</b>      | <b>64</b> |
| 一、评价肾脏损伤的功能性测定 .....             | 64        |
| 二、肾脏病理反应 .....                   | 64        |
| 三、肾脏毒性药物 .....                   | 66        |
| <b>第七章 药物对呼吸系统的毒性作用 .....</b>    | <b>68</b> |
| <b>第一节 药物对肺脏的毒性作用的基本原理 .....</b> | <b>68</b> |
| 一、微粒的沉积 .....                    | 69        |
| 二、药物沉积机制 .....                   | 69        |
| 三、气道反应 .....                     | 70        |
| 四、肺水肿 .....                      | 70        |
| 五、呼吸道损伤 .....                    | 71        |
| 六、肺毒性的介质 .....                   | 72        |
| <b>第二节 药物对呼吸系统的毒性作用 .....</b>    | <b>72</b> |
| <b>第三节 常用呼吸药 .....</b>           | <b>73</b> |
| <b>第四节 呼吸药给药器具的安全性评价 .....</b>   | <b>74</b> |
| 一、非水性液体制剂 .....                  | 74        |
| 二、水性制剂 .....                     | 74        |
| 三、干粉制剂 .....                     | 75        |
| 四、改变制剂的包装及包装材料 .....             | 75        |
| 五、与呼吸药赋形剂改变有关的问题 .....           | 75        |
| <b>第八章 药物对神经系统的毒性作用 .....</b>    | <b>76</b> |
| <b>第一节 概述 .....</b>              | <b>77</b> |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 一、神经毒性及神经毒理学 .....         | 77  |
| 二、神经毒性损害的特点 .....          | 77  |
| 三、神经毒物（药物） .....           | 79  |
| 第二节 神经毒性作用机制 .....         | 80  |
| 一、神经递质与神经毒性 .....          | 80  |
| 二、受体与神经毒性 .....            | 80  |
| 三、细胞信号传导与神经毒性 .....        | 81  |
| 四、神经胶质细胞在神经毒性发生的作用 .....   | 82  |
| 第三节 影响神经毒性作用的因素 .....      | 83  |
| 一、药物的分子构型和理化性质 .....       | 83  |
| 二、生物因素的影响 .....            | 84  |
| 第四节 药物引起的神经系统损害及其机制 .....  | 84  |
| 一、药物引起的神经系统损害的类型 .....     | 84  |
| 二、药物引起神经系统损害的临床表现及机制 ..... | 85  |
| 第五节 神经毒性作用的研究方法 .....      | 86  |
| 一、研究对象 .....               | 86  |
| 二、研究的方法 .....              | 87  |
| <br>                       |     |
| 第九章 药物对心血管系统的毒性作用 .....    | 89  |
| 一、概述 .....                 | 89  |
| 二、毒性作用 .....               | 89  |
| <br>                       |     |
| 第十章 药物对内分泌系统的毒性作用 .....    | 97  |
| 第一节 内分泌系统的生理功能 .....       | 97  |
| 第二节 药物对内分泌腺的毒性作用 .....     | 97  |
| 一、甲状腺 .....                | 98  |
| 二、肾上腺 .....                | 99  |
| 三、性腺 .....                 | 100 |
| 四、胰腺 .....                 | 100 |
| 第三节 药物对内分泌腺毒性的检测方法 .....   | 101 |
| 一、垂体-甲状腺系统 .....           | 101 |
| 二、垂体-肾上腺皮质系统 .....         | 102 |
| 三、垂体-性腺系统 .....            | 102 |
| <br>                       |     |
| 第十一章 药物对皮肤的毒性作用 .....      | 104 |
| 一、皮肤吸收的过程 .....            | 104 |
| 二、药物对皮肤的毒性类型 .....         | 106 |

|                                |     |
|--------------------------------|-----|
| 第十二章 药物对眼的毒性作用 .....           | 108 |
| 一、药物对眼的毒性作用的机制 .....           | 108 |
| 二、药物对眼的毒性类型 .....              | 112 |
| 第十三章 化学致癌作用 .....              | 114 |
| 一、化学致癌作用 .....                 | 114 |
| 二、化学致癌活性试验 .....               | 116 |
| 第十四章 药物生殖和发育毒性作用 .....         | 120 |
| 一、生殖毒性和发育毒性常用的术语 .....         | 120 |
| 二、男性生殖毒理学 .....                | 121 |
| 三、女性生殖毒理学 .....                | 123 |
| 四、发育毒理学 .....                  | 124 |
| 五、毒性试验 .....                   | 126 |
| 第十五章 药物遗传毒性作用 .....            | 129 |
| 一、遗传改变产生和潜在结果 .....            | 129 |
| 二、遗传功能和遗传变化评价 .....            | 130 |
| 三、致突变试验的方法 .....               | 131 |
| 第十六章 人类药物依赖及戒毒药 .....          | 135 |
| 第一节 药物依赖性的特征及临床表现 .....        | 136 |
| 一、阿片类药物依赖性的临床表现 .....          | 137 |
| 二、巴比妥及其它镇静安眠药依赖性的临床表现 .....    | 137 |
| 三、抗焦虑药依赖性的临床表现 .....           | 138 |
| 四、其它药物依赖性的临床表现 .....           | 138 |
| 第二节 阿片类药物依赖性的分子作用机制 .....      | 139 |
| 一、胞内信息转导通路概述 .....             | 139 |
| 二、阿片类药物身体依赖性的分子作用机制 .....      | 139 |
| 三、阿片类药物精神依赖性的分子作用机制 .....      | 140 |
| 第三节 谷氨酸及其受体与阿片类身体依赖性 .....     | 142 |
| 一、阿片类身体依赖相关的神经部位 .....         | 142 |
| 二、谷氨酸代谢与谷氨酸受体 .....            | 142 |
| 三、谷氨酸与阿片类身体依赖 .....            | 142 |
| 四、 $\kappa$ 受体在谷氨酸释放中的作用 ..... | 143 |
| 五、谷氨酸受体与阿片类身体依赖 .....          | 143 |
| 第四节 戒毒药 .....                  | 144 |
| 一、化学药戒毒药 .....                 | 144 |

|   |            |
|---|------------|
| 二、中药戒毒药 .....                           | 145        |
| 第五节 药物依赖性试验方法 .....                     | 146        |
| <b>第十七章 全身用药的毒理研究 .....</b>             | <b>150</b> |
| <b>第一节 新药急性毒性试验 .....</b>               | <b>150</b> |
| 一、目的和意义 .....                           | 150        |
| 二、实验方法 .....                            | 151        |
| 三、急性毒性试验中常用 LD <sub>50</sub> 计算方法 ..... | 154        |
| <b>第二节 新药长期毒性试验 .....</b>               | <b>157</b> |
| 一、一般原则 .....                            | 158        |
| 二、检测项目 .....                            | 159        |
| 三、检测指标的时间 .....                         | 160        |
| 四、资料整理要求 .....                          | 161        |
| 五、结果评价 .....                            | 161        |
| <b>第三节 制剂的全身毒性试验 .....</b>              | <b>162</b> |
| 一、静脉注射制剂的全身毒性试验 .....                   | 162        |
| 二、局部用药的全身毒性试验 .....                     | 164        |
| <b>第十八章 一般药理学评价 .....</b>               | <b>165</b> |
| <b>第十九章 局部用药的毒性研究 .....</b>             | <b>169</b> |
| <b>第一节 皮肤用药（制剂）的毒性试验 .....</b>          | <b>169</b> |
| 一、皮肤组织结构 .....                          | 169        |
| 二、化学物质对皮肤毒性作用的类型 .....                  | 170        |
| 三、皮肤用药（制剂）毒性试验 .....                    | 170        |
| <b>第二节 眼睛用药刺激性试验 .....</b>              | <b>176</b> |
| <b>第三节 肌内注射用药局部刺激性试验 .....</b>          | <b>178</b> |
| <b>第四节 静脉给药局部刺激性试验 .....</b>            | <b>178</b> |
| <b>第五节 滴鼻剂和吸入剂的毒性试验 .....</b>           | <b>178</b> |
| <b>第六节 应用于直肠、阴道制剂的毒性试验 .....</b>        | <b>179</b> |

## 第一节 概 论

## 一、毒 理 学

**毒理学**(toxicology)的词义是指“毒物研究”,其词根 toxic 约在 1655 年从拉丁语 toxicus(指有毒的)引入英语,该词本身是从古希腊语 toxikón 派生而来。毒理学研究已有悠久的历史,早期毒理学主要研究不同毒物的使用,着重关注毒物对机体的急性危害或致死作用。现代毒理学则是一门有关研究在特定情况下,生命有机体接触化学、生物或物理物质产生有害作用(毒性)的科学。该学科既定性地鉴定与机体某一组分相关的有害物质(即器官毒性),又定量地检测导致危害/毒性的接触环境。毒理学也是一门实验性地研究毒性物质对机体有害作用的发生、机制、结果及其危险因素的科学,主要用于对外源性物质的安全性评价和危险性评估。当代毒理学已与众多学科交叉渗透,研究内容也随着学科本身的发展而日新月异地不断充实,成为一门重要的生命科学学科,并形成若干分支。药物毒理学作为其中的一个分支显得相对年轻,已广泛体现在新药临床前安全性评价、临床试验及临床合理用药等方面。

## 二、药物毒理学及有关定义

**药物毒理学**(drug toxicology)是一门关于研究药物对生命有机体有害作用的科学。主要研究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局部或全身病理学改变,甚至引起不可逆的损伤或致死作用;同时也研究药物对机体有害作用的发生、机制、结果及其危险因素的科学,因此也包括对新药上市前的安全性评价和危险性评估。与药物毒理学相关的术语有,**有毒**(toxic)指具有产生一种未预料到或有害于健康作用的特征。**毒性**(toxicity)指理化或生物物质在一种生命有机体中可能产生的任何有毒(有害)作用。药物在机体发挥药理作用及产生毒理作用的组织器官可完全不同,药物吸收进入机体分布于全身,可对其中的某些部位造成损害,只有被药物造成损害的部位,才是药物毒理作用的**靶部位**(target site)或称为靶点,被损伤的组织器官相应称为靶组织(target tissue)或靶器官(target organ)。同一药物可能有一个或若干个毒性靶部位,而若干个药物可能

具有相同的靶部位。药物对器官组织的毒性作用可能是直接的,或是间接的。直接的毒性作用必须是药物到达损伤部位;而间接的毒性作用则可能是药物毒性作用改变了机体某些调节功能而影响其它部位。因此药物产生毒性作用的靶部位并不一定是其分布浓度最高的。

### 三、药物毒理学的领域和任务

目前国际上较为认同的毒理学研究工作可分为三个领域:

1. 描述性毒理学(descriptive toxicology) 该领域通常直接考虑药物毒性的结果,以便为药物安全性评价和其它常规需要提供信息。如通过实验动物设计毒性试验而获得信息,以提供评价在特殊化学物质染毒时对人类的危险性,常用于对人类的毒性作用评估。如药品和食品添加剂;有时也兼顾环境因素对鱼、鸟、植物等的影响资料。通常是商业性或政府机构的毒性实验室,所进行的研究均设计为获得基本毒性信息(数据库等),以用于确定大多数染毒情况下各种器官毒性(危害)。其内容有试验品的急性或长期毒性,包括遗传毒性、生殖毒性和致癌性。机体对毒物的代谢和清除,毒物的吸收、分布与蓄积;以及产生毒性作用的量效试验。该研究范畴类似于国内外新药临床前安全性评价内容。

2. 机制毒理学(mechanistic toxicology) 该领域旨在通过实验,阐明药物产生毒性的细胞或组织生理生化改变,确定并阐明药物对机体产生毒性的机制。这些研究通常在细胞组织学、生物化学和分子生物学水平进行。通过研究能明确药物产生毒性的生物学过程。因此在确定某一有害事件(如癌症、出生缺陷等)是否可能在人类出现的危险性评估中很有价值。此外在指导设计安全有效药物结构时也很有参考价值。

3. 应用毒理学(applied toxicology) 该领域基于描述性毒理学和机制毒理学提供的资料,负责确定一个药物或其它化学品是否能呈现足够低的危险。根据应用毒理学研究资料,政府机构如美国FDA,我国国家食品药品监督管理局有权决定是否某个药品、化妆品、保健品、食品添加剂足够安全可以上市。应用毒理学有四个分支:①法医毒理学(forensic toxicology),②临床毒理学(clinical toxicology),③环境毒理学(environmental toxicology),④职业毒理学(occupational toxicology)。该四个分支与新兴的药物毒理学分支在不同角度都有联系。临床毒理学在国际上特指治疗中毒的患者,并着重阐明药物(包括非处方药)的毒性作用,即关注特殊地由药物毒性作用引起的疾病,因而其尚与急症医学有关。在药物毒理学范畴考虑临床毒理学,尚应考虑新药临床试验和药物流行病学研究的任务。

尽管毒理学研究领域可分为上述几种,但都具有以下内涵:①验证理化或生物因素引起生命有机体有害作用的本质;②评价特殊染毒情况下毒性出现的可能性(危险度评估功能)。

总之,药物毒理学的基本目的是认识并掌握某种药物的毒性作用,为临床安全用药提供科学依据,以在用药过程中避免或减轻这些有毒作用的发生。

### 四、毒物的分类

毒物(toxicant)通常指人工制造的毒性物质;而毒素(toxin)则一般指天然产生的毒性物质。毒物可根据不同目的和需要来分类。常采用的方式有根据毒物靶器官(如肝、肾、造血系统等)、

用途(药物、化妆品、溶剂、食品添加剂等)、来源(动物和植物毒素)及其毒性作用(致癌、致突变等)来分类。毒性物质若按其作用的生化机制分类(如巯基抑制剂、高铁血红蛋白形成剂等),则比上述分类意义更明确。

药物毒理学所涉及的具有毒性作用的物质,既可以是人工合成的药物,又可以是天然存在的对机体产生一定毒性的有效成分。因此药物毒理学考虑的毒性物质既包括毒物又包括毒素。与通常所指的毒物不同,药物在上市以前大多经过严格的临床前安全性评价和临床试验,安全范围小的药物通常由于缺乏实用价值而被淘汰。因此药物在常用剂量下,一般很少出现毒性作用。只有在剂量过高、用药时间过长,或者用药者本身为过敏体质、遗传异常者才会出现毒性效应。

## 五、药物中毒的特征

若药物及其代谢产物在体内未达到一定浓度或滞留一定时间,它们一般不会对生物系统产生有害的或毒性作用。许多原形药物毒性较低,但经由体内代谢酶作用后,其活性代谢物却能影响正常细胞生理生化过程而产生间接毒性作用。因此某种药物毒性是否产生,取决于该物质本身的理化性质、给药情况及其如何被机体代谢。要全面确定一个药物具有的危害,不仅要知道其产生的毒性类型、毒性作用的剂量,而且要知道其给药的情况,及机体对其的处置等。其中对某一特定药物而言,影响其毒性的最重要相关因素是给药途径、体内滞留时间和给药频率,因为这些因素可以影响靶组织的药物浓度。

药物对机体产生的毒性效应与毒物产生的效应有许多相同之处,但是值得强调的是在临床常用剂量下,药物不应出现毒性效应,只有超过了一定的阈值,即最小中毒量(minimum toxic dose),才会出现药物毒性。

药物的毒性效应与剂量在一定的范围内成比例,称为量效关系(dose-effect relationship)。其中毒性效应强弱呈连续增减的量变,称为量反应(graded response),如心率快慢、粒细胞数多少、血压升降等,可用具体数字或最大反应的百分率表示。用毒性效应为纵坐标,并将药物浓度用对数值为横坐标作图,其量效关系呈典型的对称S型曲线,曲线中段斜率较陡的提示毒性效应较剧烈,而较平坦的则提示毒性效应相对较缓和。

有些毒性效应只能用全或无、阴性或阳性等表示,称为质反应(quantal response 或 all-or-none response),如死亡与生存,惊厥与不惊厥等,必须用多个动物或标本进行实验,以阳性率表示毒性效应,用累加阳性率与对数剂量(或浓度)作图,也呈典型的对称S型质反应曲线。在该曲线上可看出半数效应浓度或剂量,即能引起50%的动物或实验标本产生反应的浓度或剂量。如效应为死亡,则称为半数致死量(median lethal dose,  $LD_{50}$ )。通常将药物实验动物的  $LD_{50}$  和半数有效量(median effective dose,  $ED_{50}$ )的比值称为治疗指数(therapeutic index, TI),用以表示药物的安全性。

$TI = LD_{50}/ED_{50}$ , 治疗指数大的药物相对较治疗指数小的药物安全。但如有效量曲线和致死量曲线的斜率不一样时,以TI评价药物的安全性并不可靠,因为斜率较小的有效量曲线在接近最大有效量处,有可能已经落在最小致死量范围内。因此较好的药物安全性指标是  $ED_{99} \sim LD_1$  (或  $ED_{95} \sim LD_5$ )之间的距离,称为安全范围(margin of safety),该值越大越安全。

## 六、药物毒性作用类别

从药物的临床应用角度来看,药物的毒性作用是药物不良反应中的一种。凡是不符合用药目的并为病人带来不适或痛苦的有害反应统称为药物不良反应(adverse reaction)。包括副反应、毒性反应、后遗效应、停药反应、变态反应和特异质反应。可见药物毒性作用是药物不良反应中的一部分,往往是药物固有的作用,在剂量过大或蓄积过多时体现的危害性反应。通过临床研究(安全性评价)和临床用药观察,在一般情况下是可以预知的,但不一定是可避免的。变态反应和特异质反应通常也被归属于药物毒性作用,前者的发生与药物固有效应无关,而后者虽然与药物固有效应基本一致,但通常在药理遗传异常的情况下出现。少数较严重的不良反应较难恢复,称为药源性疾病(drug induced disease),例如庆大霉素引起的神经性耳聋,胼屈嗪引起的红斑性狼疮等。

从药物研制开发(临床前研究)的角度来看,药物的毒性作用可分为急性毒性作用、长期毒性作用、特殊毒性作用(药物对生殖与发育的毒性,对遗传物质的损伤以及致癌性)和对给药部位的局部反应。新药临床前研究时,对创新药物除了评价上述内容外,通常要进行药物的一般药理研究,评价在接近推荐临床应用的剂量下,出现的与治疗疾病无关的其它药理作用。对新药进行一般药理研究的目的固然较多,但其中主要的一点是评价除了主要药理作用外,不可避免地出现的其它药理作用。这主要是药物药理作用选择性较低,涉及多个效应器官所致。通常与药物临床使用时,出现的副反应(side reaction)有关,所以创新药物一般药理研究又被称为新药的安全性药理研究。

通常从药物毒理学角度而言,药物毒性作用可包括以下几种:

### (一) 变态反应(allergic reaction)

是一类免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合后,经过敏化过程而发生的反应,也称过敏反应(hypersensitive reaction)。常见于过敏体质病人。临床表现各药不同,出现的反应也因人而异,反应性质与药物固有的效应无关,与剂量也无关,用药理拮抗药解救无效。反应严重程度差异很大,从轻微的皮疹、发热,至造血系统抑制,肝肾功能损伤、休克等。可能只有一种症状,也可能多种症状同时出现。停药后反应逐渐消失,再用时可能再发。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。临床用药前做皮肤过敏试验,可发现某些类型的过敏反应,但许多类型仍无法预知。新药临床前研究可能发现一些具有过敏性反应的药物,但由于动物与人的种属差异,研究结果外推到人时代表性仍受到局限。豚鼠是研究药物过敏性最理想的动物,从豚鼠试验获得过敏试验阳性结果,对人类具有很大的参考价值,但如获得过敏试验阴性结果,则用于人类时,仍应引起高度重视。

### (二) 毒性反应(toxic reaction)

指在剂量过大或药物在体内蓄积过多时对用药者各脏器或组织发生的危害性反应。一般比较严重,但是通过临床前研究一般是可以预知的,也是应该避免在临床发生的。其中急性毒性一般多损害循环、呼吸及神经系统,慢性毒性一般多损害肝、肾、骨髓、内分泌等系统。例如采用利福平治疗结核病时,虽然剂量为常用量,但由于抗结核病治疗疗程较长,药物可对毒性作用靶器官肝脏功能造成损伤。因此在新药临床前评价时,常通过急性毒性试验了解药物的治疗指数,同



时发现动物死亡前的症状,以了解急性毒性可能对机体产生的损伤情况。而长期毒性试验则采用远高于推荐临床用药数十倍的剂量,以及远长于临床用药疗程数倍的给药期限,目的就是为了解用于人类剂量过大或药物在体内蓄积过多时,出现毒性反应的靶器官及其损伤的可逆性,以指导临床合理用药。

### (三) 致癌性(carcinogenesis)

药物的致癌性可以是属于长期用药产生的毒性,主要通过损伤遗传物质产生肿瘤,也可通过非遗传物质损伤途径产生(图 1-4)。还可以是迟发效应,如胚胎在子宫内接触到己烯雌酚,可在出生后 20~30 年后发生阴道癌。

### (四) 生殖毒性和发育毒性(reproductive and developmental toxicity)

生殖毒性主要针对育龄人群,用药后对生殖系统及与生育相关的神经系统或者内分泌系统产生的毒性效应;而发育毒性则关注药物对胚胎产生的影响,可体现为胚胎器官形成期接触药物出现的形态畸形,或其它发育阶段如胚胎发育的后三分之一阶段神经、生殖系统等受影响出现的形态异常和出生后生理反射和行为异常。目前对药物毒性的评价还可涉及药物对子代的生殖系统影响,即多代生殖毒性评价(multigenerational study)。

### (五) 致突变与遗传毒性(mutagenesis and genetic toxicity)

主要关注用药后对遗传物质引起的损害,某些药物或化学物质可以损伤人类或哺乳动物的遗传物质而发生突变作用,从而产生对人类本身及后代的影响。药物或化学物质诱发的突变作用类型,按其引起的后果或遗传物质的变化,分成显微镜下可见的细胞染色体畸变(chromosomal aberration)、细胞微核形成(micronuclei formation),或是不能直接观察到的发生在生物大分子水平遗传物质损伤(gene mutation)。前者包括细胞染色体数目与结构的改变,后者则包括碱基取代和移码突变。药物对遗传物质损伤后如不能使细胞成活,则后果相对较轻;如果细胞尚能成活,则后果相当严重,往往根据损伤的细胞类型不同,可产生血液系统等疾病,甚至出现癌变与畸变等后果。

### (六) 特异质反应(idiosyncrasy)

由于用药者有先天性遗传异常,对某些药物反应特别敏感,出现的反应性质可能与常人不同。但仍与药物固有药理作用基本一致,反应严重程度与剂量成比例,药理拮抗药解救可能有效。这种反应不是免疫异常反应,因此没有预先致敏过程。现已明确,这是一种药理遗传异常所致的反应。如红细胞内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的特异质病人,服用抗疟疾药伯氨喹后,由于不能迅速补充 NADPH,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症。

上述毒性反应大多是在治疗过程中给药后不久出现的,称为速发性毒性作用(immediate toxicity),有的毒性作用却可在给药后很久才出现,所以又可称为迟发性毒性作用(delayed toxicity)。如母亲为了防止流产服用己烯雌酚,胎儿在子宫内接触到己烯雌酚,可在出生后 20~30 年后发生阴道癌。又如有机磷酸酯类抑制胆碱酯酶,可出现迟发性神经毒性。

有些药物的毒性作用在停药或减量后可逐渐减轻消失,就称其为可逆性毒性效应(reversible toxic effects),而有的毒性作用一旦出现,就不可逆转,称为不可逆毒性效应(irreversible toxic effects)。如肝脏组织在药物损伤后,具有高度的再生能力,大部分损伤可以逆转;但是中枢神经系统细胞为已分化细胞,一旦损伤就不可再生和取代,因此常体现不可逆的毒性效应。其它如药