

CHENGREN

GAODENG

JIAOYU

YAOXUE

ZHUANYE

JIAOCAI



成人高等教育药学专业教材

总主编 赵 群 陈金宝

药 物 毒 理 学

YAOWU DULIXUE

主 编 蔡际群

副主编 赵金生 郝丽英

上海科学技术出版社



人民邮电出版社
POST & TELECOM PRESS

ISBN 7-113-05242-2

药 物 毒 理 学

PHARMACOLOGY

第 2 版
2006 年 10 月第 1 次印刷

787mm×1092mm 1/16
32 印张 1000 千字

定价：48.00 元
（含增值税）

邮 政 发 行 所 售
定 价 另 议

人 民 邮 电 出 版 社
发 行 部

电 话：010-67171000
传 真：010-67171001

网 址：http://www.ptpress.com.cn
http://www.cip.com.cn

人 民 邮 电 出 版 社
印 刷 厂

电 话：010-67171000
传 真：010-67171001

网 址：http://www.ptpress.com.cn
http://www.cip.com.cn

成人高等教育药学专业教材

药物毒理学

Yaowu Dulixue

编委 员 (以姓氏笔画为序)

主 编 蔡际群 王世伟 王丽宇 王怀良

副主编 赵金生 郝丽英 孔登辉 田 静

刘俊亭 刘彩霞

苏兰若 李 丹

李福才 肖卫国

张 波 张东方

张喜轩 陈 磊 苑秀华 孔 颖 田 静

孟胜男 孟繁浩 赵 斌 孔登辉 田 静

祝 坤 袁长季 钱 颖 孙甲芬 孙 颖

曹 宇 蔡际群 程效月 汤 颖 田 静

潘颖丽 薛辛来 潘 颖 田 静

教材编写办公室

刘 强 刘伟刚

上海科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

药物毒理学/蔡际群主编. —上海:上海科学技术出版社,2011.9

成人高等教育药学专业教材

ISBN 978-7-5478-0895-5

I. ①药... II. ①蔡... III. ①药物学: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(2011)第 143649 号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行
上海科学技术出版社

(上海钦州南路71号 邮政编码 200235)

新华书店上海发行所经销

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 2011年9月第1次印刷

ISBN 978-7-5478-0895-5/R·295

定价:42.00元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,
请向工厂联系调换

编写委员会

■ 主任委员 赵 群 ■ 主 编 蔡际群

■ 副主任委员 陈金宝 ■ 副主编 赵金生 郝丽英

■ 委 员 (以姓氏笔画为序) (以姓氏笔画为序)

| | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|
| 于爱鸣 | 王 健 | 王世伟 | 王丽宇 | 王怀良 |
| 王艳梅 | 王爱平 | 方 瑾 | 孔垂泽 | 田 静 |
| 邢 花 | 朱闻溪 | 刘 宇 | 刘俊亭 | 刘彩霞 |
| 汤艳清 | 孙田杰 | 孙海涛 | 苏兰若 | 李 丹 |
| 李小寒 | 李红丽 | 李栢林 | 李福才 | 肖卫国 |
| 邱 峰 | 邱雪杉 | 佟晓杰 | 张 波 | 张东方 |
| 张喜轩 | 陈 磊 | 苑秀华 | 范 玲 | 罗恩杰 |
| 孟胜男 | 孟繁浩 | 赵 斌 | 赵成海 | 施万英 |
| 祝 峥 | 袁长季 | 钱 聪 | 徐甲芬 | 高丽红 |
| 曹 宇 | 蔡际群 | 翟效月 | 颜红炜 | 潘兴瑜 |
| 潘颖丽 | 薛辛东 | 魏敏杰 | | |

■ 教材编写办公室

刘 强 刘伟韬

成人高等教育药学专业教材

药物毒理学

编委会名单

■主 编 蔡际群

■副主编 赵金生 郝丽英

■编 委 (以姓氏笔画为序)

于丽凤 王秀英 孙雪菲

陈再兴 赵金生 郝丽英

胡慧媛 郭 凤 谢 妮

蔡际群

■秘 书 郭 凤

成人高等教育护理专业药理学教材

编写委员会

2011年3月

前 言

近年来,随着高等医学教育的迅速发展,全日制本科医药类教材建设取得了长足的进步,教材体系日益完善,品种迅速增多,质量逐渐提高。然而,针对成人护理学及药学专业高等教育教材,能够充分体现以教师为主导、以学生为主体、以学生自主学习为主模式的教材,可供选择的并不多。根据教育部《关于普通高等教育教材建设与改革的意见》的精神,为了进一步提高成人高等教育护理学及药学专业教材的质量,更好地把握 21 世纪成人高等教育护理学及药学专业内容和课程体系的改革方向,以中国医科大学为主,聘请了北京大学、复旦大学、中山大学、西安交通大学、江南大学、卫生部中日友好医院、辽宁中医药大学、沈阳药科大学、沈阳医学院和澳门理工学院等单位的专家编写了本系列教材,由上海科学技术出版社出版。本系列教材分为成人高等教育基础医学教材和成人高等教育护理学专业教材、成人高等教育药学专业教材,前者供护理学及药学专业学生使用,后两者分别为护理学及药学的专业教材。

本系列教材编排新颖、版式紧凑、层次清晰、结构合理。每章由三大部分组成: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;第二部分是具体学习内容,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答案附于书后。

本系列教材的使用对象主要为护理学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。本系列教材中的基础医学教材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。

为了确保本系列教材的编写进度和质量,我们成立了教材编写委员会。编写委员会主任委员由中国医科大学校长赵群教授担任,副主任委员由中国医科大学网络教育学院常务副院长陈金宝教授担任。编写委员会下设教材编写办公室,由刘强和刘伟韬同志负责各分册协调和部分编务工作等。教材部分绘图工作由齐亚力同志完成。

由于时间仓促,任务繁重,在教材编写中难免存在不足,恳请广大教师、学生和读者惠予指正,使本系列教材更臻完善,成为科学性强、教学效果更好、更符合现代成人高等教育要求的精品教材。

成人高等教育护理学及药学专业教材

编写委员会

2011 年 5 月

编写说明

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,我们编写了这本《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。在内容设置上除了对各组织系统毒理学进行了详细介绍外,还增加了人类药物依赖及戒毒药、中药安全等部分内容。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,培养科学精神。

本书编者主要来自中国医科大学,由郭凤博士担任编写秘书。编写内容分工如下:第一章由蔡际群编写,第二、第二十章由陈再兴编写,第三、第六章由封瑞编写,第四、第七、第八章由郭凤编写,第五、第九章由胡慧媛编写,第十章由郝丽英编写,第十一、第十七、第十九章由孙雪菲编写,第十二章由于丽凤编写,第十三、第十四、第十五章由赵金生编写,第十六章由谢妮编写,第十八章邀请沈阳市药品检验所的王秀英编写。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

2011年5月

目 录

■ 第一章 绪论 / 1

第一节 药物毒理学发展简史 / 1

一、古代药物毒理学 / 1

二、近代药物毒理学 / 2

三、现代药物毒理学 / 3

第二节 药物毒理学的有关定义 / 3

第三节 药物毒理学研究的领域和任务 / 4

一、药物描述性毒理学 / 4

二、药物机制毒理学 / 5

三、药物管理毒理学 / 5

第四节 药物毒性的种类与中毒的表现 / 5

一、药物毒性的种类 / 5

二、药物中毒的临床表现 / 5

第五节 药物毒理学在新药研究中的应用 / 7

一、新药临床前安全性评价 / 7

二、药物毒性临床前评价程序 / 7

三、药用纳米材料安全性 / 8

四、药物毒理学在临床药理学中应用 / 8

第六节 药物毒理学新技术 / 8

一、基因芯片技术 / 9

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

■ 第二章 药物(毒物)代谢动力学 / 11

第一节 药物(毒物)的吸收、分布、生物转化与排泄 / 12

一、吸收 / 12

二、分布 / 14

三、生物转化 / 16

四、排泄 / 16

第二节 药物毒代动力学 / 17

一、毒代动力学研究目的、意义和内容 / 18

二、毒代动力学模型和相关参数 / 19

三、药代动力学在毒理学中的应用 / 22

四、毒代动力学研究实验设计 / 23

五、毒代动力学研究的特殊问题 / 24

六、反复给药的组织分布研究 / 25

■ 第三章 药物对血液系统的毒性作用 / 27

第一节 血细胞的生成和调节因子 / 27

一、红细胞的生成及调节 / 28

二、粒细胞的生成及调节 / 28

三、血小板的生成及调节 / 28

四、淋巴细胞的生成及调节 / 29

第二节 药物对血液系统的毒性作用及其机制 / 29

一、造血功能障碍 / 29

二、对血细胞的破坏 / 31

第三节 药物对血液毒性的检测方法 / 33

第四章 药物对免疫系统的毒性作用 / 36

第一节 药物免疫毒性作用的解剖生理学基础 / 36

- 一、免疫器官 / 37
- 二、淋巴细胞 / 37
- 三、细胞因子 / 38

第二节 药物免疫毒性的主要类型和机制 / 38

- 一、药物超敏反应 / 38
- 二、药物免疫抑制 / 40
- 三、对药物自身免疫反应 / 41
- 四、其他免疫功能的改变 / 42

第三节 临床常见的具有免疫毒性作用的药物 / 42

- 一、与超敏反应相关的药物 / 42
- 二、对免疫系统有抑制作用的药物 / 42
- 三、与自身免疫相关的药物 / 43

第四节 药物免疫毒性作用的检测与防治 / 43

- 一、临床检测免疫毒性试验 / 43
- 二、实验动物检测免疫毒性实验 / 43
- 三、药物免疫毒性作用的防治原则 / 44

第五章 药物对肝脏的毒性作用 / 47

第一节 药物致肝脏损伤的解剖生理学基础 / 47

- 一、肝脏的结构与功能 / 47
- 二、胆汁的形成 / 48
- 三、肝脏易受药物损害的原因 / 49

第二节 药物引起肝脏损伤的类型及机制 / 49

- 一、药物引起肝脏损伤的类型 / 49
- 二、药物引起肝脏损伤的亚细胞靶点 / 51
- 三、药物引起肝脏损伤的生化机制 / 52

第三节 常见的引起急性肝损伤的药物 / 53

- 一、对乙酰氨基酚 / 53
- 二、异烟肼 / 54
- 三、氟烷 / 54

第四节 肝脏损伤的检测与评价 / 54

- 一、体内评价实验 / 54
- 二、体外评价实验 / 55

第五节 药物肝损害的防治 / 56

- 一、药物肝损害的预防 / 56
- 二、药物肝损害的治疗 / 56

第六章 药物对肾脏的毒性作用 / 58

第一节 药物对肾脏毒性的解剖生理学和病理学基础 / 58

- 一、肾脏损伤的解剖结构和生理功能基础 / 58
- 二、肾脏损伤的病理过程 / 59

第二节 药物对肾脏损伤的类型 / 59

- 一、急性肾功能衰竭 / 59
- 二、慢性肾功能衰竭 / 60
- 三、肾病综合征 / 61
- 四、肾血管损害 / 61
- 五、其他 / 61

第三节 引起肾脏毒性的药物 / 61

- 一、镇痛剂 / 61
- 二、氨基糖苷类抗生素 / 62
- 三、 β -内酰胺类抗生素 / 62
- 四、抗肿瘤药物 / 62
- 五、其他药物 / 63

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 / 64
- 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 / 74
 - 三、呼吸给药器具的安全性评价 / 75
 - 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 / 78
 - 第一节 药物神经毒性的解剖生理学基础 / 78
 - 一、血-脑屏障 / 79
 - 二、能量需求 / 79
 - 三、轴索运输 / 79
 - 四、神经突触 / 80
 - 五、髓鞘形成与维护 / 80
 - 六、神经传导与神经递质 / 80
 - 第二节 药物对神经系统毒性作用的主要类型和机制 / 80
 - 一、神经元损害 / 80
 - 二、轴索损害 / 82
 - 三、髓鞘损害 / 83
 - 四、与神经传递相关的损害 / 84
 - 第三节 临床常见的具有神经毒性作用的药物 / 85
 - 一、引起脑损害的药物 / 85
 - 二、引起精神异常的药物 / 86
 - 三、引起脑神经损害的药物 / 87
 - 四、引起脊髓损害的药物 / 87
 - 五、引起自主神经系统综合症的药物 / 87
 - 第四节 药物神经毒性作用的检测与防治 / 87
 - 一、神经系统毒性的检测与研究方法 / 87
 - 二、药物神经系统毒性的防治原则 / 88
- 第九章 药物对心血管系统的毒性作用 / 91
 - 第一节 药物引起心血管毒性的解剖生理学基础 / 91
 - 一、心脏的结构 / 91
 - 二、心脏的传导系统 / 92
 - 三、血管的结构和功能 / 92
 - 第二节 药物引起心血管毒性作用的类型及机制 / 93
 - 一、药物引起心血管毒性作用的类型 / 93
 - 二、药物心血管毒性作用的一般机制 / 96
 - 第三节 常见的引起心血管毒性的药物 / 98
 - 一、乙醇 / 98
 - 二、砷 / 98
 - 三、作用于心血管系统的药物 / 98
 - 四、作用于神经系统的药物 / 99
 - 五、类固醇类药物 / 100
 - 六、抗肿瘤药物 / 100
 - 七、抗微生物药 / 100
 - 八、局部麻醉药 / 100
 - 九、非甾体类抗炎药 / 101
 - 十、麦角碱类药物 / 101
 - 十一、其他 / 101
 - 第四节 药物心血管毒性的检测 / 101
 - 一、心血管毒性的检测方法 / 101
 - 二、心血管毒性的检测指标 / 102
 - 第五节 常见药物心血管毒性的防治原则 / 103
 - 一、药源性心力衰竭的防治原则 / 103
 - 二、药源性心律失常的防治原则 / 103
 - 三、药源性高血压的防治原则 / 104
 - 四、药源性低血压的防治原则 / 104
- 第十章 药物对内分泌系统的毒性作用 / 106
 - 第一节 内分泌系统的解剖生理学基础 / 106

- 一、内分泌系统的组成 / 106
- 二、内分泌系统的功能 / 107
- 三、内分泌系统的调节 / 107

第二节 药源性内分泌系统疾病 / 108

- 一、药物对下丘脑的毒性作用 / 108
- 二、药物对垂体的毒性作用 / 109
- 三、药物对甲状腺的毒性作用 / 109
- 四、药源性的肾上腺功能障碍 / 111
- 五、药物对性腺的毒性作用 / 112
- 六、药物对胰岛的毒性作用 / 113

第三节 内分泌器官毒性检测方法 / 115

- 一、甲状腺 / 115
- 二、肾上腺 / 115
- 三、胰腺 / 115

■ 第十一章 药物对皮肤的毒性作用 / 118

第一节 皮肤的解剖生理学基础 / 118

- 一、皮肤的解剖结构 / 118
- 二、皮肤的功能 / 119
- 三、皮肤的吸收过程 / 119

第二节 药源性皮肤病 / 119

- 一、药疹 / 120
- 二、药物对皮肤的过敏作用 / 120
- 三、光敏性皮炎 / 121

■ 第十二章 药物对眼的毒性作用 / 123

第一节 药物眼毒性作用的解剖生理学基础 / 123

- 一、药物眼毒性作用的解剖学基础 / 123
- 二、药物眼毒性作用的生理学基础 / 124
- 三、眼睛易受药物损伤的原因 / 125

第二节 药物眼毒性的主要类型及其机制 / 125

- 一、药源性视力损害 / 125
- 二、药源性色觉障碍 / 126
- 三、药源性眼球运动异常 / 127

第三节 导致眼毒性的常见药物 / 127

- 一、吩噻嗪类药物 / 127
- 二、皮质类固醇药物 / 127
- 三、非甾体类抗炎药 / 128

四、抗疟药 / 128

五、抗结核药 / 129

六、洋地黄类药物 / 129

七、维生素 A / 129

八、抗生素类 / 129

第四节 药物眼毒性的检测和防治 / 130

■ 第十三章 药物的致癌作用 / 132

第一节 化学致癌物的分类 / 132

- 一、直接致癌物和间接致癌物、促癌物 / 132
- 二、遗传毒性致癌物和非遗传毒性致癌物 / 133

第二节 药物致癌作用 / 134

- 一、一般药物致癌 / 134
- 二、抗癌药物致癌 / 135

第三节 化学致癌作用机制 / 135

- 一、遗传机制的致癌作用 / 135
- 二、非遗传机制的致癌作用 / 136
- 三、基因与癌变 / 137
- 四、多阶段致癌理论 / 137

第四节 致癌作用的评价方法 / 138

- 一、哺乳动物细胞体外恶性转化实验 / 138
- 二、彗星实验 / 139
- 三、哺乳动物短期致癌实验 / 140
- 四、哺乳动物长期致癌实验 / 141
- 五、转基因动物模型 / 143

■ 第十四章 药物的生殖和发育毒性 / 145

第一节 概述 / 145

- 一、药物的生殖毒性 / 145
- 二、药物的发育毒性 / 146

第二节 药物对男性生殖的毒性 / 147

- 一、药物对睾丸细胞的影响 / 147
- 二、药物对下丘脑-垂体-睾丸轴激素调节的影响 / 148

第三节 药物对女性生殖的毒性 / 149

- 一、药物对卵巢细胞和生殖道的影响 / 149
- 二、药物对下丘脑-垂体-卵巢轴激素调节的影响 / 149

第四节 药物的致畸作用 / 150

- 一、药物致畸作用的毒理学特点 / 150
- 二、药物的母体毒性和致畸性 / 152
- 三、具有致畸作用的药物 / 152
- 第五节 生殖和发育毒性评价方法 / 153
 - 一、三段生殖毒性实验 / 154
 - 二、大鼠全胚胎培养实验 / 155

第十五章 药物的遗传毒性及评价 / 157

- 第一节 药物致遗传突变的类型 / 157
 - 一、基因突变 / 157
 - 二、染色体畸变 / 158
- 第二节 药物致遗传损伤的机制 / 159
 - 一、直接作用于DNA的损伤 / 159
 - 二、干扰有丝分裂 / 160
- 第三节 药物致遗传损伤的影响因素及后果 / 161
 - 一、药物致遗传损伤的影响因素 / 161
 - 二、药物致遗传损伤的后果 / 162
- 第四节 药物致遗传损伤的检测方法 / 163
 - 一、致突变实验 / 163
 - 二、实验结果评定及实验中应注意的问题 / 167

第十六章 人类药物依赖及戒毒药 / 170

- 第一节 药物依赖性概述 / 170
 - 一、基本概念 / 170
 - 二、药物依赖性的基本特征及行为表现 / 171
- 第二节 药物依赖的发生机制 / 175
 - 一、药物依赖的神经解剖学基础 / 175
 - 二、药物依赖的神经化学基础 / 177
 - 三、药物依赖的细胞和分子生物学基础 / 178
- 第三节 戒毒药 / 180
 - 一、西医戒毒药 / 180
 - 二、中医戒毒方药 / 183
 - 三、治疗其他药物依赖的药物 / 187

第十七章 全身用药的毒性研究 / 190

- 第一节 急性毒性实验 / 190
 - 一、概念和意义 / 190
 - 二、基本内容 / 190
 - 三、急性毒性实验常用实验方法 / 192
- 第二节 长期毒性实验 / 194
 - 一、概念和意义 / 194
 - 二、基本内容 / 194
 - 三、注意事项 / 197
- 第三节 过敏性实验 / 198
 - 一、概念和意义 / 198
 - 二、基本内容 / 198
 - 三、注意事项 / 199

第十八章 一般药理学研究 / 201

- 第一节 概述 / 201
- 第二节 一般药理学实验的基本要求 / 202
 - 一、对重要生命功能系统的影响 / 202
 - 二、其他观察指标 / 202

第十九章 局部用药的毒性研究 / 205

- 第一节 血管刺激性实验 / 205
 - 一、概念和意义 / 205
 - 二、基本内容 / 205
- 第二节 肌肉刺激性实验 / 207
 - 一、概念和意义 / 207
 - 二、基本内容 / 207
- 第三节 溶血实验 / 207
 - 一、概念和意义 / 207
 - 二、基本内容 / 208
- 第四节 眼用药刺激性实验 / 209
 - 一、概念和意义 / 209
 - 二、基本内容 / 209
- 第五节 口腔用药刺激性实验 / 210
 - 一、概念和意义 / 210
 - 二、基本内容 / 210
- 第六节 呼吸道用药刺激性实验 / 211
 - 一、概念和意义 / 211
 - 二、基本内容 / 211

第七节 皮肤用药刺激性实验 / 211

一、概念和意义 / 211

二、基本内容 / 212

第八节 直肠、阴道用药刺激性实验 / 213

一、概念和意义 / 213

二、基本内容 / 213

■ 第二十章 中药安全用药 / 216

第一节 中药的毒性和中药毒理研究的特点 / 216

一、中药的毒性 / 216

二、中药毒理研究的特点 / 217

第二节 中药不良反应的分类和中药毒性的分级 / 218

一、中药不良反应的分类 / 218

二、中药毒性的分级 / 220

第三节 中药毒性成分和中毒机制 / 222

一、含有生物碱类毒性成分的药材及其中毒机制 / 222

二、含苷类药材及其中毒机制 / 223

三、含毒蛋白类药材及其中毒机制 / 224

四、含金属元素类药物及其中毒机制 / 224

五、其他常见的毒性成分及其中毒

机制 / 224

第四节 中药中毒的原因 / 225

一、对药材认识的片面性 / 225

二、药物本身因素 / 225

三、不合理应用 / 226

四、体质因素 / 227

五、其他因素 / 227

第五节 中药中毒的治疗 / 227

一、清除未吸收的毒物 / 227

二、阻滞毒物的吸收 / 228

三、促进已吸收毒物的排泄 / 229

四、解毒药的应用 / 229

五、对症治疗 / 230

第六节 中药中毒的预防和监控 / 230

一、常见毒性中药 / 230

二、中药中毒的预防 / 231

三、中药不良反应的监测和报告 / 232

■ 参考答案 / 235

■ 参考文献 / 238

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,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。



- 药物毒理学发展简史
- 药物毒理学的有关定义
- 药物毒理学研究的领域和任务
- 药物毒性的种类与中毒的表现
- 药物毒理学在新药研究中的应用
- 药物毒理学新技术

第一节 药物毒理学发展简史

从古至今,药物始终是人类和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用于防治疾病。在用药物治疗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》,它记载药物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,记载药物884种,它实际上是我国也是世界上最早的一部药典,比西方认为的世界上最早的意大利颁布的《佛洛伦斯药典》早800多年,比最早的全性药典《丹麦药典》早1100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物学巨著《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,编写了毒物和解毒剂的综合目录,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—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。通过大量动物实验观察分析药物或毒物的毒性症状、中毒机制和中毒的靶器官。用砷化物治疗梅毒导致了急、慢性中毒;对动物中毒研究使毒理学研究有了新发展;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年美国的磺胺酰剂事件造

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、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,为我国经济发展和保护人民健康做出了重要贡献。1984 年,国家在药理学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、作用机制以及相关的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