



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供药理学、药物制剂、临床药理学、中药学、制药工程、
医药营销等药学类专业使用

药物毒理学

主编
谭毓治
唐圣松



科学出版社

www.sciencepress.com



中国药学会医药教育专业委员会
全国高等医药院校教材

PLANNED, APPROVED, ADOPTED BY THE
CHINESE MEDICAL EDUCATION ASSOCIATION

药物毒理学

主编
李国海
副主编
王长德

人民卫生出版社
REJIAN PRESS

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版TM

供药学、药物制剂、临床药学、中药学、制药工程、医药营销等
药学类专业使用

药物毒理学

主 编 谭毓治 唐圣松

副主编 郝丽英 段志文 徐 彭 曾 靖

编 者 (以姓氏笔画为序)

王素军(广东药学院)

唐圣松(南华大学)

吕 莉(大连医科大学)

徐 彭(江西中医学院)

刘晓平(皖南医学院)

徐莉春(徐州医学院)

张晓一(长治医学院)

曾 靖(赣南医学院)

周 源(湖南师范大学医学院)

谭毓治(广东药学院)

段志文(沈阳医学院)

戴 滨(广东医学院)

郝丽英(中国医科大学)

科学出版社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

药物毒理学:案例版 / 谭毓治,唐圣松主编. —北京:科学出版社,2009
(中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材)
ISBN 978-7-03-026292-9

I. 药 II. ①谭… ②唐… III. 药理学:毒理学-医学院校-教材
IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 239040 号

策划编辑:周万灏 李国红 / 责任编辑:周万灏 李国红 / 责任校对:刘亚琦
(药学) 责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

装 订 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 12 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009 年 12 月第一次印刷 印张:14 1/4

印数:1—4 000 字数:391 000

定价: 29.00 元

如有印装质量问题,我社负责调换

前 言

药物毒理学(drug toxicology)是研究药物对机体有害交互作用的科学,是近年来逐步从毒理学和药理学中分化和独立出来的新兴学科,涉及药物毒性评价、安全应用和风险管理等重要内容,是药学科学的重要组成部分。2003年8月,国内首次出版了《药物毒理学》本科教材,从此,《药物毒理学》走进了药学专业和临床药学专业的课堂。

本教材通过总论(药物毒理学原理)、药物对靶器官的毒性作用、药物安全性评价、药物临床毒理学概论、上市后药物风险管理等五个板块诠释了药物毒理学,使药物毒理学内容更加丰富充实、更加贴近实际。本教材的另一个特色是在每章中引入1~3个相关案例,并根据案例提出有关问题,将本章教学重点在问题中提出,通过案例引导教学,丰富教学内容,提高学习效果。

本教材在编写过程中,得到科学出版社和广东药学院的大力支持,在此谨致谢忱。参加本教材编写的人员均有丰富的相关著作编写或药物毒理学授课经历,书稿经多次修订,但由于药物毒理学是一门新的学科,还在不断形成和发展中,虽然我们做了很大的努力,但限于作者的水平,加上时间仓促,疏漏和错误之处在所难免,恳请广大师生批评指正。

编 者

2009年9月

目 录

前言

第1章 绪论 (1)

第2章 药物(毒物)效应动力学 (5)

第1节 药物的毒性作用 (5)

第2节 剂量-效应关系 (7)

第3节 毒性作用的参数 (10)

第4节 毒性作用的机制 (12)

第3章 药物(毒物)代谢动力学 (20)

第1节 跨膜转运 (20)

第2节 吸收 (22)

第3节 分布 (23)

第4节 生物转化(代谢) (26)

第5节 排泄 (32)

第6节 动力学 (33)

第7节 药物毒代动力学 (40)

第4章 药物对肝脏的毒性作用 (42)

第1节 药物致肝脏损伤的生理学 与形态学基础 (42)

第2节 肝损伤类型 (44)

第3节 肝损伤机制 (49)

第4节 常见的引起急性肝损伤的 药物 (51)

第5节 肝损伤的评价 (52)

第5章 药物对肾脏的毒性作用 (56)

第1节 肾脏损伤的生理学 与病理学基础 (56)

第2节 药物致肾脏损害的类型 (58)

第3节 引起肾脏毒性的药物 (60)

第4节 肾脏的毒性作用机制 (62)

第6章 药物对呼吸系统的毒性作用 ... (65)

第1节 呼吸系统的结构、功能与 特点 (65)

第2节 药物对呼吸系统的毒性 作用类型与机制 (67)

第3节 呼吸系统毒性的检测 和研究方法 (70)

第7章 药物对神经系统的毒性作用 ... (72)

第1节 神经系统结构、功能

及特点 (72)

第2节 药物对神经系统毒性作用 机制 (74)

第3节 药物对神经系统损害的 类型 (78)

第4节 神经系统毒性研究方法 (79)

第8章 药物对内分泌系统的毒性 作用 (81)

第1节 内分泌系统的组成 和生理功能 (81)

第2节 药物对内分泌腺体的 毒性作用 (81)

第3节 药物内分泌毒性作用 检测方法 (85)

第9章 药物对心血管系统的毒性 作用 (87)

第1节 心血管系统的正常结构 和功能 (87)

第2节 药物毒性作用的机制 (88)

第3节 常见心血管毒性药物 (90)

第4节 药物心血管毒性作用 检测方法 (93)

第10章 药物对血液系统的毒性作用 (95)

第1节 血细胞的生成和影响因素 ... (95)

第2节 药物对血液系统的毒性 作用类型与机制 (96)

第3节 药物对血液系统毒性的 检测和研究方法 (99)

第11章 药物对免疫系统的毒性 作用 (101)

第1节 免疫系统的组成与功能 ... (101)

第2节 药源性免疫介导疾病 (103)

第3节 检测免疫毒性的临床 试验 (106)

第4节 实验动物检测免疫毒性的 试验 (107)

第12章 药物对皮肤的毒性作用 (108)



第1节 皮肤结构和功能	(108)	第5节 滴鼻剂、吸入剂、口腔用药、 滴耳剂	(173)
第2节 药物对皮肤的毒性类型 ..	(110)	第21章 药物特殊毒性研究 与评价	(175)
第13章 药物致癌性	(113)	第1节 药物致突变作用研究 与评价	(175)
第1节 化学致癌物及分类	(113)	第2节 药物致癌作用研究 与评价	(181)
第2节 药物致癌作用	(115)	第3节 药物生殖毒性和发育毒性 研究与评价	(185)
第3节 化学致癌作用机制	(116)	第4节 药物依赖性研究与评价 ..	(187)
第14章 药物的生殖与发育毒性	(119)	第22章 临床药物毒理学概论	(190)
第1节 概述	(119)	第1节 药物中毒的诊断	(190)
第2节 药物对男性生殖的毒性 ..	(122)	第2节 药物毒性的防治	(191)
第3节 药物对女性生殖的毒性 ..	(124)	第23章 我国上市后药品不良反应 报告制度与安全性监测 体系	(194)
第4节 药物的致畸作用	(126)	第1节 药品不良反应	(194)
第15章 药物遗传毒性	(129)	第2节 药品不良反应的报告制度	(200)
第1节 遗传毒性的基本概念	(129)	第3节 药品不良反应监测体系 ..	(205)
第2节 致突变作用的分子机制 ..	(132)	第4节 药品不良反应的评价 和控制	(208)
第16章 人类药物依赖性	(136)	第24章 药品生产企业在药品风险 管理中的责任和作用	(212)
第1节 概述	(136)	第1节 药品生产质量管理规范 ..	(212)
第2节 各类药物的依赖性特征 ..	(138)	第2节 药品生产企业在药品风险 防范中的责任和作用	(215)
第17章 药物安全性评价和 GLP 实验室	(143)	第25章 医疗机构在药品风险管理 中的责任和作用	(217)
第1节 药物非临床安全性评价 ..	(143)	第1节 医疗机构在药品风险管理中 的责任	(217)
第2节 药物安全性评价 GLP 实验室	(144)	第2节 医疗机构在药品风险管理中 的作用	(218)
第3节 实验设计的随机、对照、 重复原则	(146)	参考文献	(221)
第18章 一般药理学评价	(149)		
第19章 全身用药的毒性评价	(154)		
第1节 急性毒性评价	(154)		
第2节 长期毒性评价	(159)		
第3节 静脉注射制剂的全身 毒性评价	(163)		
第20章 局部用药的毒性评价	(166)		
第1节 皮肤用药的毒性评价	(166)		
第2节 眼用药刺激性试验	(171)		
第3节 肌肉刺激性试验	(172)		
第4节 应用于直肠、阴道制剂的 毒性评价	(173)		

第 1 章 绪 论



教学要求

1. 掌握药物毒理学的概念与特点
2. 熟悉药物毒理学主要学科任务、研究领域
3. 了解药物毒理学研究方法

案例 1-1

药物性损害现已成为主要致死疾病之一,仅次于心脏病、癌症、慢性阻塞性肺疾病、脑卒中。据报道,美国医院患者发生药物性损害而死亡的病例每年约为 10 万。药物性损害已对人类健康构成威胁,成为一个全球性的问题,引起人们的广泛关注。

问题:

1. 药物毒性作用有哪些类型?
2. 药物毒性作用的机制是什么?
3. 如何防治药物毒性?
4. 如何监测管理药物引起的不良反应事件?

案例 1-1 中所提出的问题,为药物安全性问题敲响了警钟,这些问题就是我们即将学习的课程——药物毒理学所关注和需要解决的问题。

药物毒理学(drug toxicology)是研究药物对机体有害交互作用的科学,它包括两方面的内容:一是研究药物对机体的有害作用及规律,称为药物毒效动力学;二是机体对产生有害作用的药物的处置,称为药(毒)代动力学,即研究机体对其吸收、分布、代谢和排泄的规律。

药物毒理学是进入 21 世纪后提出来的,从学科的渊源来说,药物毒理学与毒理学、药理学的关系密切,是近年来逐步从毒理学和药理学中分化和独立出来的新兴学科。迄今为止,国外至今尚无专门论述药物毒理学的教材和著作,2003 年 8 月,国内首次出版了《药物毒理学》本科教材,从此,《药物毒理学》走进了药学专业和临床药专业的课堂。

与毒理学和药理学比较,药物毒理学存在的意义在哪里?药理学是研究药物与机体相互作用及其规律的科学,其主要目的在于研究药物的有效性与安全性,指导临床合理用药。而药物毒理学只研究药物对机体产生的毒性作用、毒理学机制以及药物中毒的防治措施,从而更有针对性地为药物安全应用和风险防范提供服务。毒理学主要研究化学物质(也包括其他各种有害因素如核素、微波等物理因素以及生物因素)与生物机体的有害交互作用。与毒理学其他分支不同,药物毒理学只研究用于或潜在用于临床的药物对机体的有害交互作用。与环境毒物和工业毒物不同的是,药物是人类主动用于诊断、预防和治疗疾病的特殊化学物质,并且在广泛用于临床之前,经过了严格的动物试验和临床试验,因而药物毒理学有其自身的内涵和特点。



一、药物毒理学产生背景

药物具有两重性,既可产生治疗作用,又会产生损害人体健康的不良反应。表 1-1 初步统计了 20 世纪发生的 10 多起重大药害事件,造成 2 万多人死亡,1 万多人伤残。正是这些生命的代价,引起了各国政府和药品主管部门对药物毒理学的重视,制定了一系列政策法规,以确保药物研制和应用的安全,从而推动了药物毒理学的研究和发展。1937 年,美国的磺胺酞剂(二甘醇作溶剂)事件,促使美国国会颁布了《食品、药品及化妆品法》,规定药物上市之前除了要进行临床试验之外,还要进行毒理学研究。1952 年,人们发现氯霉素引起再生障碍性贫血后,美国医学会所属的药物与化学会首次建立了药物不良反应官方登记制度。1961 年,“反应停”事件发生后,世界卫生组织成立了药物不良反应监测中心,英国、美国和西欧各国都加强了对药品上市的监督检查力度。长期的医疗实践表明:很多药物虽然经过药品主管部门严格审批才得以上市,并且质量检验合格,在正常用法和用量的情况下,仍然会有一部分用药者会出现不良反应,甚至导致伤残或死亡。近年来,药害事件仍然时有发生,如苯丙醇胺(PPA)增加出血性中风的风险,西立伐他汀引起的横纹肌溶解事件等,激起了人们对药物毒性作用、毒作用机制以及风险控制的强烈关注,药物毒理学应运而生,并逐步成为人们与药物风险做斗争的有力武器。

表 1-1 20 世纪重大药害事件简表

年代	药物(用途)	毒性反应	受害地区	受害人数
1889 ~ 1950	甘汞(驱虫、牙粉、通便)	汞中毒	欧、美、亚	死亡儿童 > 585 人
1900 ~ 1949	蛋白银(抗炎、消毒)	银质沉着症	欧、美	> 100 人
1930 ~ 1960	醋酸铊(头癣)	铊中毒	各国	死亡 > 10000 人
1922 ~ 1970	氨基比林(解热镇痛)	粒细胞缺乏	各国	死亡 > 2082 人
1940	硫代硫酸钠金(风湿、哮喘)	肝肾骨髓损害	各国	约 1/3 用药者
1935 ~ 1937	二硝基酚(减肥)	白内障	欧、美	万人失明,1 人死亡
1937	磺胺酞,二甘醇作溶剂(抗菌消炎)	肝肾损害	美国	358 人中毒,107 人死亡
1953	非那西丁(解热镇痛)	肾损害、溶血	欧、美、加	死亡 500 人,肾病 2000 人以上
1954	二磺二乙基锡(治疗疮、粉刺)	神经毒性、脑炎、失明	法国	死亡 110 人,中毒 270 人
1956	三苯乙醇(治高脂血症)	白内障、阳痿、脱发	美国	> 1000 人
1959 ~ 1961	反应停(治妊娠反应)	海豹样畸形儿	欧、美、日	> 10000 人,死亡 5000 人
1960	异丙肾上腺素气雾剂(平喘)	严重心律失常、心衰	英、美、澳	死亡 3500 人
1963 ~ 1972	氯碘喹啉(治肠炎)	骨髓变性、失明	日本	中毒 > 7856 人,死亡率 5%
1933 ~ 1972	己烯雌酚(治先兆流产)	阴道腺癌(女)	美国	> 300 人
1968 ~ 1979	普洛洛尔(抗心律失常)	角膜、心包、腹膜损害	美国	> 2257 万人

二、药物毒理学学科任务和研究领域

药物毒理学是以生命科学和化学知识为基础,以科学试验(包括动物试验和临床试验等)为手段,为药物的安全应用和毒性防治提供基本理论、基本知识和科学的思维方法。药物毒理学的基本任务有三个方面:一是阐明药物毒作用、毒理学机制、毒作用靶器官和毒作用防治措施,为药物安全应用提供理论依据;二是为开发新药和已上市药物提供毒理学评价;三是为药物风险管理提供理论和实验依据。



毒理学三大研究领域(描述性研究、机制性研究和管理性研究)的许多内容与药物毒理学的学科任务也是相互衔接的,也可以作为药物毒理学的研究领域。

1. 描述性研究 也称描述毒理学(descriptive toxicology),研究者通过设计合理的动物毒性试验,观察药物对动物的毒性反应,获得相应的数据和资料。描述性研究通常只考虑药物毒性的结果,为药物安全性评价或其他需要提供毒理学资料。作为药物毒理学描述性研究的主要项目有:药物的急性毒性试验、长期毒性试验,特殊毒性包括遗传毒性、生殖毒性、致癌性等;药物产生毒性的量效关系;机体对药物(毒物)的处置过程;此外,还有药物刺激性试验、过敏性试验等。这些描述性研究可以为药物毒理学机制研究提供重要线索,提出假设从而促进药物毒理学机制的研究,也是管理毒理学工作者进行药物风险评价和风险管理的重要内容和依据。

2. 机制性研究 也称机制毒理学(mechanistic toxicology),在此项研究中,研究者关心的重点是了解药物对机体毒作用的细胞、分子及生化机制,阐明药物对机体产生毒性的生物学过程。这在确定药物致癌、致畸等有害事件是否可能在人类出现危险性的评估中很有价值。

3. 管理性研究 也称管理毒理学(regulatory toxicology),研究者的工作是依据描述性研究和机制性研究提供的资料,决定受试药物是否许可按规定的使用目的生产上市,生产销售后是否存在一定的危险性。在药物研究中,新药临床前安全性评价内容就属于这一研究领域,新药研制单位提供的药物毒理学研究资料和其他资料,政府药品管理部门,如我国的食品药品监督管理局、美国的FDA等,将决定相应药品是否安全、是否能够进行临床研究或是否能生产上市。

药物毒理学的三大研究领域(描述性研究、机制性研究和管理性研究)虽然各有特点、各自的侧重点不同,但它们又相互联系、相互影响,每一方面对药物的安全性评价都是非常重要的。

知识拓展

药品风险管理的措施

通过药品安全性监测发现问题,进而随着评价的深入,分时、分事采取不同的风险管理措施,这是目前国际药品行政监管部门通常的作法。主要包括:沟通、信息对外发布、实施重点监测、修改说明书、暂停、召回、撤市、救治、补偿机制等方面。这些管理控制措施可以逐一采用,也可以同时采用。

三、药物毒理学研究方法

根据不同的研究目标,药物毒理学试验可采用整体动物、动物器官、组织、细胞进行。这些又可分为体内试验(in vivo test)和体外试验(in vitro test)。还有上市药物毒性的临床观察与研究、药物流行病学调查和上市药物风险管理研究。

1. 整体试验 整体试验的优点在于能同时测定药物的多种效应,全面反映各方面毒性作用,可长期观察慢性毒性反应。缺点是整体试验影响因素较多,难以进行代谢和机制研究。在药物毒理学研究中,常用的实验动物有大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、犬和猴等。如药物急性毒性试验、长期毒性试验、一般药理学试验等,均采用哺乳动物的整体试验。在研究时,可根据试验要求,选择适当的实验动物,控制性别、年龄、遗传特征等,提高实验结果参考价值,使之更接近临床用药实际。

2. 体外试验 体外试验的优点在于影响因素少、易于控制;可进行深入的机制和代谢研究;也较为经济。缺点是不能全面反映毒作用,难以观察长期毒性,研究结果不能作为毒性评价的最后依据。在进行药物急性毒作用筛选、毒理学机制和生物转化过程的深入研究时,常采用体外试验,即采用动物的离体器官、培养的细胞或细胞器、生物模拟系统等进行药物毒理学研究。

3. 临床研究 在医疗实践中和新药临床试验中,可观察到药物引起的中毒事件,以及中毒的处理和治疗,这些药物对人体的毒理学资料,是药物临床毒理学研究的重要内容。

4. 药物流行病学研究 运用流行病学的原理和方法,研究人群中药物的利用及其效应,其



目的是给社会、药品管理部门、医疗单位及预防保健机构选择最佳用药方案,提供药物利用及药品安全性、有效性信息,提出有助于医疗、保健、药事管理和医疗保险行政决策的意见和建议,最终实现人群的安全合理用药。药物流行病学研究方法常用的有描述性研究、分析性研究和实验性研究。

四、展 望

生命科学的迅猛发展,生命科学的前沿知识,如分子生物学、毒理基因组学(toxicogenomics)、蛋白质组学等在药物毒理学的应用,加上人民对高质量的医疗服务的需求不断提高,对药物毒理学知识的需求与广泛关注,必将大大推动药物毒理学进一步发展和提高。可以预料,在不久的将来,药物毒理学会分枝散叶、枝繁叶茂,逐步形成相应的分支学科,如分子药物毒理学(应用分子生物学理论和技术研究药物毒性、毒理学机制和毒性防治措施)、环境药物毒理学(研究环境残留抗菌药对病原微生物耐药性与致病性影响,研究环境残留药物对人及其食物链影响)、中药毒理学(研究中药毒性、毒理学机制及其防治措施)等。

Summary

Drug toxicology can be defined as the science that deals with harmful interactions between drug and living systems. Its basic tasks include:

- (1) to clarify the role of drug toxicity, toxicology mechanisms, target organ toxicity and prevention & treatment measures of drug toxicity, and to provide a theoretical basis for the safe use of drugs.
- (2) to evaluate toxicity of new drugs and listed drugs.
- (3) to provide a theoretical and experimental basis for risk management of drugs.

思 考 题

1. 药物毒理学的基本概念是什么?与药理学和毒理学比较,它的特点是什么?
2. 简述药物毒理学主要学科任务、研究领域。
3. 简述药物毒理学研究方法。

(谭毓治)

第2章 药物(毒物)效应动力学



教学要求

1. 掌握药物的毒性作用
2. 掌握激动剂、拮抗剂的概念
3. 掌握 LD_{50} 、LOAEL、NOAEL、TI、MOS 毒性作用参数,了解其他参数
4. 掌握药物(毒物)毒性作用的途径与步骤,掌握终毒物的概念,了解毒性作用的机制

研究药物对机体的有害作用及规律称为药物毒效动力学,如果我们把药物视为毒物,研究它们的毒性作用及规律就属于毒物效应动力学(toxicodynamics,简称毒效学)。

第1节 药物的毒性作用

药物进入机体后,对所分布的靶组织、器官或全身可发生损害作用,即毒性作用。药物均是通过了严格的安全性评价后方可使用,其在一般剂量下并无明显毒性,只有在用药剂量过高、用药时间过长,或用药者为过敏体质、遗传异常时才会出现毒性作用。

一、一般毒性反应(toxic reaction)

由于用药剂量过大、用药时间过长或药物在体内蓄积过多,药物可对体内靶组织、器官产生危害反应。但通过临床前药物安全性评价一般可以预知,因此应该避免在临床应用中发生。其中药物的急性毒性一般多损害循环、呼吸、神经系统,而慢性毒性一般多损害肝、肾、骨髓、内分泌等系统。如镇静催眠药地西泮过量后,可导致中枢抑制(昏迷)和呼吸抑制的急性中毒;而利福平在治疗结核病时,虽然是常用量,但抗结核需长期用药,可对肝脏造成慢性损伤。

二、变态反应(allergic reaction)

非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合后,经过机体免疫系统的敏化作用而发生的反应,称为变态反应,也称为过敏反应(hypersensitive reaction)。常见于过敏体质者。其临床表现各药不同,出现的反应也因人而异,反应性质与药物固有的效应及所用剂量均无关,用药理拮抗剂解救无效。反应程度差异很大,从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制、肝肾功能损伤、休克甚至死亡。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,再用时可能再次发生。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(如中药注射液中的微粒)。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。

三、致癌毒性(carcinogenesis)

药物的致癌性可以是长期用药产生的毒性,主要通过损伤遗传物质导致肿瘤发生,如抗



肿瘤药破坏 DNA 的结构,可诱发新的肿瘤;也可通过非遗传物质损伤途径致癌,如干扰抑癌基因表达。

案例 2-1

己烯雌酚与少女阴道癌

1966 年至 1969 年间,美国波士顿市妇科医院在短时间内收治了 8 位十多岁的女性阴道癌患者,比同年龄组 20 世纪以来报道的阴道癌总数还要多。通过流行病学调查,证明这种情况与患者母亲在怀孕期间服用己烯雌酚保胎有关,服药妇女所生的女儿患此癌的危险性比不服此药的大 132 倍。在发现这 8 个病例后,其他医院也陆续有相关报道。到 1972 年,各地共报告 91 个 8~25 岁的阴道癌病例,其中 49 名患者的母亲在怀孕期间服用过己烯雌酚。

问题:

1. 己烯雌酚所致少女阴道癌这种毒性特点是什么?
2. 其毒理学机制是什么?

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,用药后分别对生殖系统、与生育相关的神经系统或内分泌系统产生的毒性效应,如配子细胞(精子、卵细胞)异常、不孕不育、流产等。

发育毒性则特指孕期用药,药物直接对胚胎产生的影响。在胚胎器官形成期接触药物,可导致胎儿形态畸形;在其他发育阶段接触药物,可导致功能异常或发育迟缓,如胚胎发育的后三分之一阶段,神经、生殖系统分化尚未完善,药物可致婴儿出生后生理反射和行为的异常,以及生殖系统形态功能的异常。对药物生殖毒性的评价可涉及药物对子代的生殖系统的影响,即多代生殖毒性评价(multigenerational study)。如案例 2-1 所述,己烯雌酚引起少女阴道癌,这种不良反应要在十几年甚至二十年后的下一代身上才暴露出来。研究表明,己烯雌酚与雌激素受体结合后可干扰人的内分泌,诱发生殖器病变与肿瘤。

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

一些药物可损伤人的遗传物质而发生致突变作用,从而产生对人体本身及其后代的影响。按照引起的后果或遗传物质的变化,药物的致突变作用可分为:①显微镜下可见的细胞染色体畸变或细胞微核形成,如细胞染色体数目与结构的改变;②不能直接观察到的大分子遗传物质损伤,如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存活,则后果相对较轻;如果细胞尚能存活,则后果相当严重,根据损伤的细胞类型不同而呈现不同的毒性作用,可产生血液系统的疾病,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。这是一种药理遗传异常所致的反应,如红细胞内缺乏 6-磷酸葡萄糖脱氢酶的患者,服用抗疟疾药伯氨奎后,由于不能迅速补充



NADPH,体内还原型谷胱甘肽急剧下降,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血症。

七、依赖性(dependence)

药物与机体相互作用,使用药者产生一种强迫性的定期用药行为,以体验某种精神效应,并避免不用药所致的不适,这就是药物的依赖性。同一人可对多种药物产生依赖性。药物依赖性分为躯体依赖性(physical dependence)和心理依赖性(psychologic dependence)。躯体依赖是由于机体对反复使用的药物产生了适应,视其为机体所必需,一旦停药,用药者将发生一系列的生理功能紊乱,即戒断症状;心理依赖性指用药后产生的欣快、满足感,精神上不能自制,有强烈的周期性用药的欲望。

第2节 剂量-效应关系

药物对机体的毒性作用与其剂量之间的关系为剂量-反应关系(dose-response relationship)或剂量-效应关系(dose-effect relationship)。药物(毒物)随着剂量的增加,其对机体的毒性反应(效应)也相应增加。以剂量为横坐标,毒性反应(效应)为纵坐标,可得出剂量-反应(效应)曲线(图2-1)。剂量-反应(效应)关系研究在毒理学中有重要的意义,是判断某种外源物与机体出现的某种损害作用存在因果关系的重要依据,有关参数可用于比较不同外源物的毒性。

一、量反应和质反应的概念

(一) 量反应(gradual response)

生物个体、器官或组织暴露一定剂量的药物(毒物)后,发生的生物学改变是连续增加或减少的量变,如有机磷酸酯类使血液中胆碱酯酶的活力降低,四氯化碳引起血清中谷丙转氨酶的活力增高,苯使血液中白细胞计数减少等。此种变化的程度可用计量单位来表示,如毫克、单位、毫米等。毒理学称量反应为效应。

(二) 质反应(quantal response)

暴露某一药物(毒物)后,群体中出现的反应只能以“有”或“无”、“异常”或“正常”、“死亡”或“存活”等计数资料来表示,这种效应以发生反应的个体在群体中所占的百分率或比值来表示,如死亡率、肿瘤发生率等。毒理学称质反应为反应。

二、量反应与量反应曲线

(一) 游离器官、组织的量反应

游离器官、组织和完整动物均可观察到量反应,但实际上两者有差别。对游离器官、组织来说,分析和描述其量反应远比整体动物简单,这是因为游离器官、组织缺乏多种整体干预机制,如整体动物的神经和内分泌调节机制。

1. 激动剂

(1) 完全激动剂(full agonist):能与受体结合产生最大效应($E_{\max}$)。激动剂的量效关系见



图 2-1A, 此图表示药物浓度 $[D]$ 与效应 E 的关系呈双曲线。如果以效应 E 与对数浓度 $\lg [D]$ 作图时, 就可得一 S 形曲线, 其中部近似直线, 该处斜率大则药效激烈, 斜率小则药效温和(图 2-1B)。

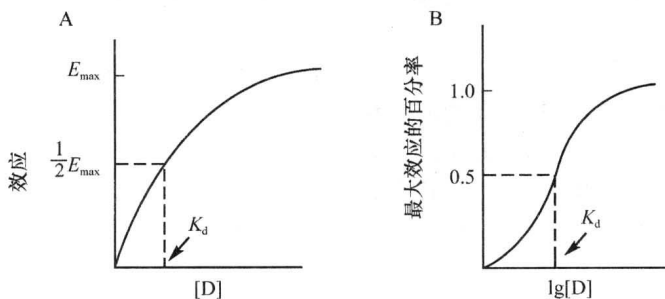


图 2-1 激动剂的量效曲线

K_d : 平衡解离常数(引起最大效应一半时的药物浓度)

A. 激动剂的量效关系; B. 效应 E 与对数浓度 $\lg [D]$ 作图所得曲线

(2) 部分激动剂(partial agonist): 具有一定的亲和力, 但内在活性低, 与受体结合后只能产生较弱的效应。即使增加浓度, 也不能达到完全激动剂那样的最大效应, 却因占据受体而能拮抗激动剂的部分生理效应。

2. 拮抗剂(antagonist)

(1) 竞争性拮抗剂(competitive antagonist): 拮抗剂与激动剂相互竞争结合相同的受体, 而拮抗剂的内在活性为零, 结合受体后非但不产生效应, 还妨碍激动剂与受体结合。其与受体的结合可逆, 增加激动药的剂量, 因竞争优势可取消拮抗药的作用, 使量效曲线平行右移, 最大效应 $E_{\max}$ 不变(图 2-2A)。

(2) 非竞争性拮抗剂(non-competitive antagonist): 拮抗剂不与激动剂竞争相同受体, 但它与受体的结合不可逆, 即使不断提高激动剂浓度, 也不能达到单独使用激动剂的最大效应。非竞争性拮抗剂可使激动剂最大效应 $E_{\max}$ 下降, 量效曲线下移(见图 2-2B)。

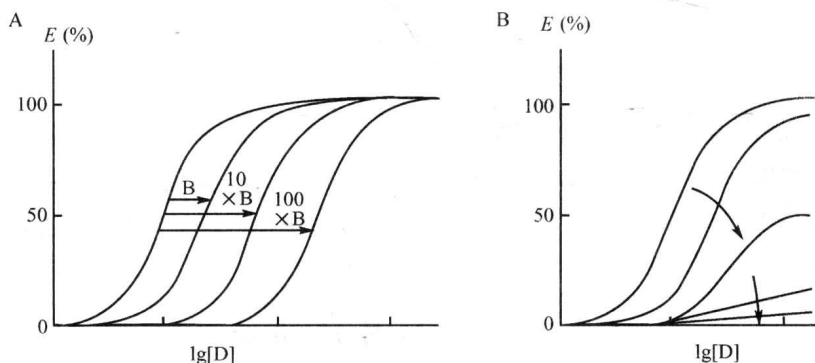


图 2-2 竞争性拮抗药和非竞争性拮抗药的量效关系

A. 竞争性拮抗剂; B. 非竞争性拮抗剂

(3) 化学性拮抗剂: 化学性拮抗剂与激动剂结合后, 可使激动剂灭活。

(4) 功能性拮抗剂: 其本身是另一种受体系统的激动剂, 此受体系统被激动后引起与原激动剂相反效应。如果激动剂和功能性拮抗剂在同一细胞中起作用, 则是严格意义上的功能性拮抗剂; 如果激动剂和功能性拮抗剂作用于不同的细胞或器官, 引起相反的效应, 则又称为生理拮抗剂。



案例 2-2

患儿,男性,4个月,因呼唤无应答,大量出汗4小时入院。追问病史:母亲27岁,体重48kg,大量饮酒(约有500ml白酒)后喂奶,患儿吃奶后未醒。入院体格检查:体温35.5℃,脉搏130次/min,血压60/32 mmHg,神志不清,压眶反射存在,前囟凹陷,面色苍白,大汗,双侧瞳孔等大等圆,对光反应迟钝,全身皮肤发绀,四肢末端湿冷,肌张力减低。实验室检查:血常规正常,血糖1.5mmol/L。诊断:急性酒精中毒。治疗:患儿平卧头侧位,清理呼吸道,吸氧,保暖,建立静脉通路,给予纳络酮0.01mg/kg加生理盐水稀释后缓慢静脉推注,静脉补液(维生素B₁、维生素B₆和能量合剂)。0.5小时后患儿无明显好转,重复上述剂量,3小时后苏醒,生命体征稳定,18小时后离院。

分析:

纳络酮为阿片受体拮抗剂,能够阻断酒精的中枢抑制作用。

(二) 在整体动物的量反应

前面讨论了药物(毒物)和游离器官、组织效应之间的关系,但为了检测药物(毒物)的毒性,还必须研究人、动物或其他的整体生物暴露后,实际发生的效应。很多类型的效应能被表示成量反应,例如生长速率(体重)、器官重量、血压和葡萄糖水平的改变等。不同的药物(毒物)在不同的条件下,所引起的效应可能不同,剂量-效应曲线可呈不同类型。如有机磷化合物可使血液中胆碱酯酶和羧酸酯酶的活力降低,如将纵坐标换算成抑制百分率,则剂量-效应关系曲线分别为双曲线型(羧酸酯酶)和直线型(胆碱酯酶),见图2-3。在整体动物中剂量-效应关系很复杂,一般难以给出通用的数学模型。

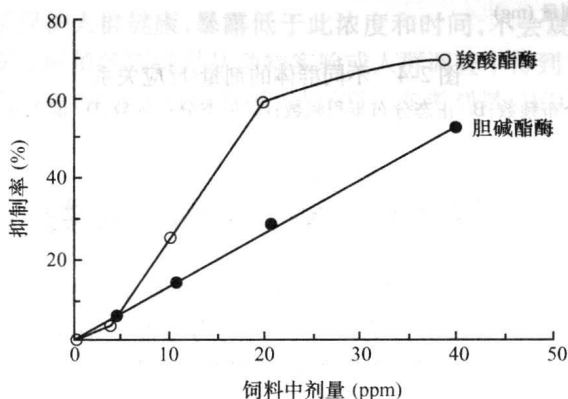


图2-3 敌杀磷对胆碱酯酶和羧酸酯酶抑制作用的剂量-效应关系

三、质反应和剂量-反应曲线

在特定的剂量下,某种毒效应是否发生,如死亡或肿瘤发生等,这就是质反应,以发生反应的个体在群体中所占的百分率或比值来表示效应强度,如死亡率、肿瘤发生率。

剂量-反应曲线反映了人体或实验动物对药物(毒物)的毒性作用易感性的分布。群体中的个体对药物(毒物)的毒性作用的易感性不一致,有的高有的低,整个群体一般呈正态分布(图2-4A),随着剂量增加,群体中累积易感性也呈现S形(图2-4B)。在S曲线的两端,剂量的变化引起的反应变化较缓和,但在曲线中点处,剂量微小的变化就可以引起反应的较大增减,因此,引起一半个体发生反应的剂量对某一药物(毒物)有特征性,如半数有效量(ED₅₀)、



半数中毒量(TD_{50})半数致死量(LD_{50})。实际上更为常见的剂量-反应曲线是非对称的S形曲线,一端较长,另一端较短(图2-4 C、D),其反映个体对某药物(毒物)的毒作用易感性成偏态分布。

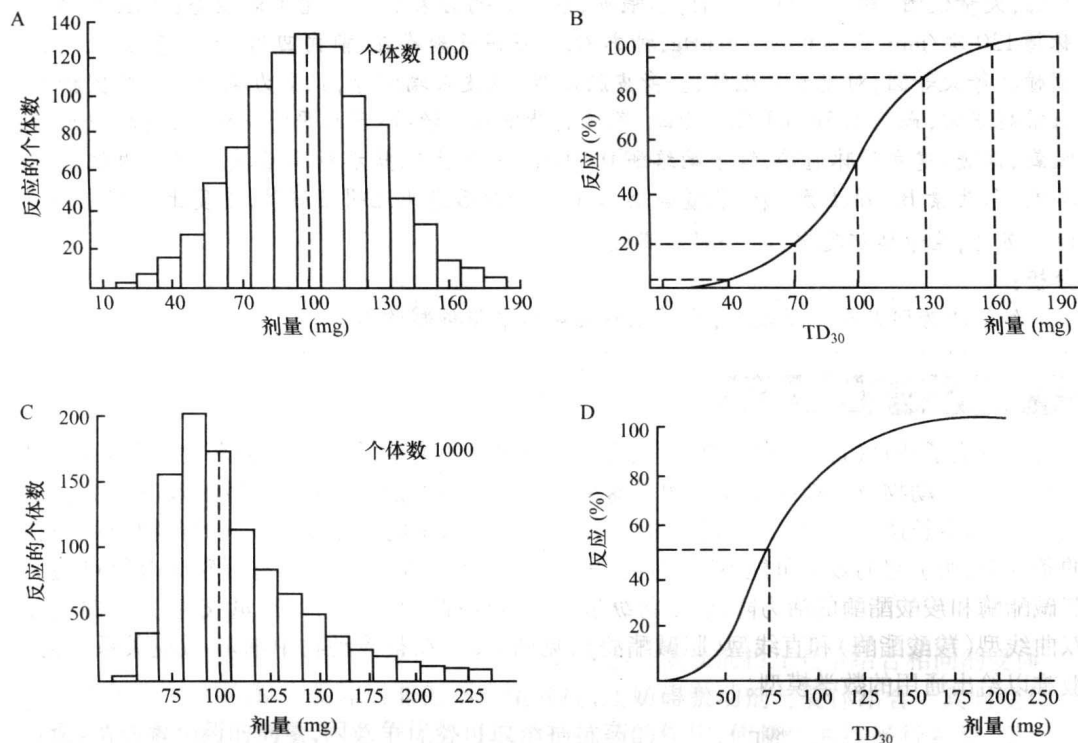


图2-4 不同群体的剂量-反应关系

A. 正态分布频数;B. 正态分布累积频数;C. 偏态分布频数;D. 偏态分布累积频数

第3节 毒性作用的参数

为了定量地描述或比较药物(毒物)的毒性作用,规定了一些毒性参数和安全限值。在实验动物体内试验得到的毒性参数可分为两类。一类为毒性上限参数,如在急性毒性试验中以死亡为终点的各项毒性参数;另一类为毒性下限参数,即有害作用的阈剂量和最大无有害作用剂量。

(一) 致死剂量

1. 绝对致死剂量(LD_{100}) 外源物引起一组受试实验动物全部死亡的最低剂量或浓度。

2. 半数致死剂量(LD_{50}) 外源物引起一组受试实验动物半数死亡的剂量或浓度。它是一个经过统计处理计算得到的数值,常用来表示急性毒性的强弱。 LD_{50} 越小,表示外源物的毒性越强;反之 LD_{50} 数值越大,则毒性越低。与 LD_{50} 相似的毒性参数有半数致死浓度(LC_{50}),例如,使一组实验动物在经呼吸道暴露外源物一定时间(一般固定为2或4小时)后,死亡50%所需的浓度(mg/m^3)。

3. 最小致死剂量(MLD, LD_{01}) 最小致死剂量指一组受试实验动物中,外源物仅引起个别动物死亡的最小剂量或浓度。

4. 最大非致死剂量(LD_0) 最大非致死剂量指一组受试实验动物中,外源物不引起动物死亡的最大剂量或浓度。