高等院校药学类专业创新型系列教材

供药学、药物制剂、临床药学、制药工程、中药学、医药营销及相关专业使用

附数字资源增值服务

药物毒理学

韩 峰◎主 编

YAOWU
DULIXUE

華中科技大學出版社
http://www.hustp.com

需要全本请访问 www.ertongbook.com



高等院校药学类专业
创新型系列教材

供药学、药物制剂、临床药学、制药工程、中药学、医药营销及相关专业使用

药物毒理学

主　编　韩　峰

副主编　王　文　沈甫明

编　者　（按姓氏笔画排序）

王　文　首都医科大学宣武医院

王　锐　宁夏医科大学

王义俊　南京医科大学

卢应梅　南京医科大学

刘启兵　海南医学院

沈甫明　同济大学附属第十人民医院

张跃文　河南中医药大学

陈靖京　长治医学院

陶蓉蓉　广州中医药大学

韩　峰　南京医科大学

华中科技大学出版社
http://www.hustp.com
中国·武汉



高等院校药学类专业
创新型系列教材

供药学、药物制剂、临床药学、制药工程、中药学、医药营销及相关专业使用

药物毒理学

主　编　韩　峰

副主编　王　文　沈甫明

编　者　（按姓氏笔画排序）

王　文　首都医科大学宣武医院

王　锐　宁夏医科大学

王义俊　南京医科大学

卢应梅　南京医科大学

刘启兵　海南医学院

沈甫明　同济大学附属第十人民医院

张跃文　河南中医药大学

陈靖京　长治医学院

陶蓉蓉　广州中医药大学

韩　峰　南京医科大学

华中科技大学出版社
http://www.hustp.com
中国·武汉

内 容 提 要

本书是高等院校药学类专业创新型系列教材。

本书内容包括绪论、药物毒代动力学等二十四章。本书突出两个特点：一是结合临床用药实际进行编写；二是尽可能反映常用药物毒理学最新研究成果。

本书大多数章节由案例分析、毒理学机制、延伸阅读、要点总结、测试习题组成。书中以二维码的形式增加了网络增值服务，内容包括教学 PPT 课件、知识链接、知识拓展、目标检测等。

本书可供药学、药物制剂等各类医药专业本科生使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物毒理学/韩峰主编. —武汉：华中科技大学出版社，2020.2
高等院校药学类专业创新型系列教材
ISBN 978-7-5680-5837-7

Ⅰ. ①药… Ⅱ. ①韩… Ⅲ. ①药物学-毒理学-高等学校-教材 Ⅳ. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2019)第 301216 号

药物毒理学 韩 峰 主编
Yaowu Dulixue

策划编辑：汪婷美
责任编辑：孙基寿
封面设计：原色设计
责任校对：刘 竣
责任监印：周治超
出版发行：华中科技大学出版社(中国·武汉) 电话：(027)81321913
武汉市东湖新技术开发区华工科技园 邮编：430223
录 排：华中科技大学惠友文印中心
印 刷：北京虎彩文化传播有限公司
开 本：880mm×1230mm 1/16
印 张：16.75
字 数：465 千字
版 次：2020 年 2 月第 1 版第 1 次印刷
定 价：69.80 元

本书若有印装质量问题，请向出版社营销中心调换
全国免费服务热线：400-6679-118 竭诚为您服务
版权所有 侵权必究

网络增值服务使用说明

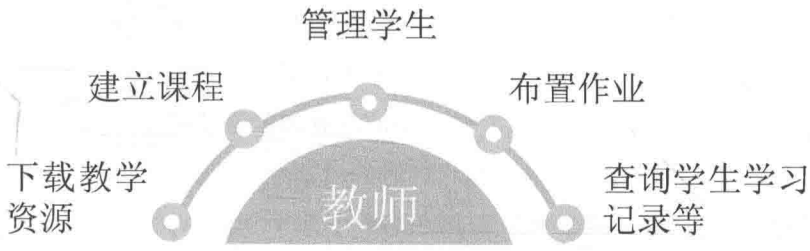
欢迎使用华中科技大学出版社医学资源网yixue.hustp.com

1.教师使用流程

（1）登录网址：http://yixue.hustp.com（注册时请选择教师用户）



（2）审核通过后，您可以在网站使用以下功能：



2.学员使用流程

建议学员在PC端完成注册、登录、完善个人信息的操作。

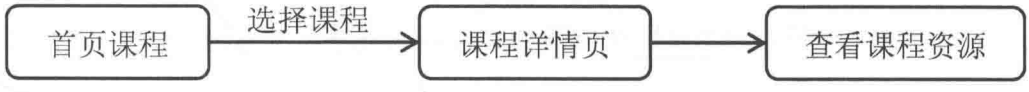
（1） PC端学员操作步骤

①登录网址：http://yixue.hustp.com（注册时请选择普通用户）

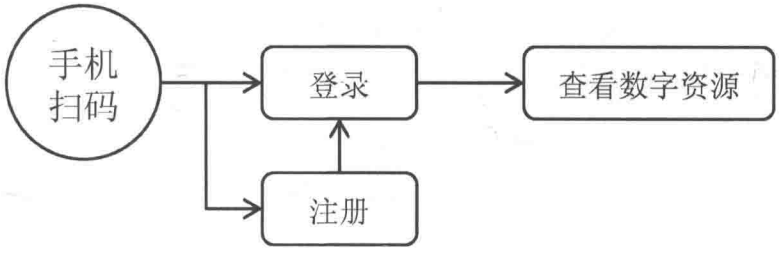


② 查看课程资源

如有学习码，请在个人中心-学习码验证中先验证，再进行操作。



（2） 手机端扫码操作步骤



需要全本请访问 www.ertongbook.com

总序

Zongxu

教育部《关于加快建设高水平本科教育 全面提高人才培养能力的意见》("新时代高教40条")文件强调要深化教学改革,坚持以学生发展为中心,通过教学改革促进学习革命,构建线上线下相结合的教学模式,对我国高等药学教育和药学专业人才的培养提出了更高的目标和要求。我国高等药学类专业教育进入了一个新的时期,对教学、产业、技术融合发展的要求越来越高,强调进一步推动人才培养,实现面向世界、面向未来的创新型人才培养。

为了更好地适应新形势下人才培养的需求,按照《中国教育现代化2035》《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》以及党的十九大报告等文件精神要求,进一步出版高质量教材,加强教材建设,充分发挥教材在提高人才培养质量中的基础性作用,培养合格的药学专业人才和具有可持续发展能力的高素质技能型复合人才。在充分调研和分析论证的基础上,我们组织了全国70余所高等医药院校的近300位老师编写了这套高等院校药学类专业创新型系列教材,并得到了参编院校的大力支持。

本套教材充分反映了各院校的教学改革成果和研究成果,教材编写体例和内容均有所创新,在编写过程中重点突出以下特点。

(1) 服务教学,明确学习目标,标识内容重难点。进一步熟悉教材相关专业培养目标和人才规格,明晰课程教学目标及要求,规避教与学中无法抓住重要知识点的弊端。

(2) 案例引导,强调理论与实际相结合,增强学生自主学习和深入思考的能力。进一步了解本课程学习领域的典型工作任务,科学设置章节,实现案例引导,增强自主学习和深入思考的能力。

(3) 强调实用,适应就业、执业药师资格考试以及考研的需求。进一步转变教育观念,在教学内容上追求与时俱进,理论和实践紧密结合。

(4) 纸数融合,激发兴趣,提高学习效率。建立"互联网+"思维的教材编写理念,构建信息量丰富、学习手段灵活、学习方式多元的立体化教材,通过纸数融合提高学生个性化学习和课堂的利用率。

(5) 定位准确,与时俱进。与国际接轨,紧跟药学类专业人才培养,体现当代教育。

(6) 版式精美,品质优良。

本套教材得到了专家和领导的大力支持与高度关注,适应当下药学专业学生的文化基础

和学习特点，并努力提高教材的趣味性、可读性和简约性。我们衷心希望这套教材能在相关课程的教学中发挥积极作用，并得到读者的青睐；我们也相信这套教材在使用过程中，通过教学实践的检验和实际问题的解决，能不断得到改进、完善和提高。

高等院校药学类专业创新型系列教材
编写委员会

前言

Qianyan

本书编写之际，适逢新中国70岁华诞。70载披荆斩棘，中国医药产业不断发展壮大，中国正由制药大国向制药强国迈进，中国的医药市场规模已连续5年位居全球第二。根据《国家药品安全“十二五”规划》《“十三五”国家药品安全规划》以及新修订的《药品经营质量管理规范》的发布实施要求，本书主要在以下方面进行了调整：适当精简了各章节生理知识的描述篇幅，加强了对产生毒理学效应的药物作用规律的归纳总结；反映临床药学特点，加强了与临床医学的融合。本书适合于各类医药专业本科生使用。

本书编写团队主要由教学科研一线的中青年教师组成，期望通过这本教材，充分利用教学资源，推动理论知识和临床实际的相互结合，从而锻炼学生的临床思维能力，提高学生的综合素质，充分激发和调动学生的学习兴趣。为达到以上教学目的，本书大多数章节由案例分析、代表药物的毒理学机制、延伸阅读、要点总结、测试习题组成。本书突出了两个特点。一是结合临床用药实际进行编写。增加了案例分析、知识链接等内容，希望有助于引发学生的思考，培养思辨能力，使医药专业学生更容易理解和掌握药物不良反应及药源性疾病的特点。二是尽可能反映常用药物毒理学最新研究成果。药物毒理学机制的解析，涉及药理学、生化与分子生物学、临床医学及病理生理学等多学科理论，我们结合最新进展介绍临床用药导致的副作用及其毒理学机制，希望学生在学习中能开阔视野，锤炼科研思维。

本书由8所高等医药院校的10名一线教师编写，南京医科大学药学院的张宇博士担任编写组秘书。感谢所有编者为撰写本书所付出的宝贵时间及精力。感谢中国药科大学季晖教授百忙中对本书的审核和修改。南京医科大学药学院冯黎黎博士协助整理与校对部分稿件。限于编者学识和水平，本书难免存在不足之处，敬请同行专家、使用本书的师生和其他读者批评指正。

韩　峰

目录

Mulu

第一章　绪论 /1
第一节　药物毒理学的性质与任务 /1
第二节　药物毒理学的发展简史 /3
第三节　药物毒理学与临床合理用药 /6
第四节　药物毒理学在新药研究中的应用 /8
第五节　药物毒理学研究方法与技术 /9
第二章　药物毒代动力学 /15
第一节　药物毒性作用产生机制 /16
第二节　药物毒代动力学概述 /20
第三章　药物对肝脏的毒性作用 /33
第一节　药物对肝脏结构及功能的影响 /34
第二节　药物对肝毒性作用的类型及作用机制 /38
第三节　致肝毒性的常见药物 /45
第四章　药物对肾脏的毒性作用 /49
第一节　药物导致肾脏毒性概述 /50
第二节　药物对肾脏毒性作用的类型及作用机制 /55
第三节　药物肾脏毒性常见药物 /59
第五章　药物对心血管系统的毒性作用 /68
第一节　药物心血管系统毒性概述 /68
第二节　药物对心血管系统毒性作用的类型及作用机制 /73
第三节　心血管系统毒性常见药物及评价方法 /78
第六章　药物对神经系统的毒性作用 /87
第一节　药物神经系统毒性的作用机制 /87
第二节　药物对神经系统毒性作用的类型及作用机制 /90
第三节　导致神经系统毒性的常见药物 /94
第四节　药物神经毒理学机制研究方法 /97
第五节　药物成瘾与依赖性 /102
第七章　药物对消化系统的毒性作用 /107
第一节　药物毒性作用产生机制 /108
第二节　药物对消化系统毒性作用的类型及作用机制 /109
第三节　药物消化系统毒性常见药物 /110

第八章　药物对呼吸系统的毒性作用 /114
第一节　药物对呼吸系统毒性作用的解剖生理学基础 /114
第二节　药物对呼吸系统毒性作用的类型及机制 /116
第三节　呼吸系统损伤的检测方法 /122
第九章　药物对血液系统的毒性作用 /124
第一节　药物血液系统毒性概述 /125
第二节　药物对血液系统毒性作用的类型及作用机制 /128
第三节　药物的血液系统毒性 /132
第十章　药物对内分泌系统的毒性作用 /139
第一节　内分泌系统的功能与调节 /139
第二节　药物对内分泌系统毒性作用的类型及机制 /140
第三节　内分泌系统损伤的检测方法 /144
第十一章　药物对免疫系统的毒性作用 /147
第一节　免疫系统的组成及其功能 /147
第二节　药物对免疫系统毒性作用的类型及机制 /149
第三节　药物免疫系统毒性评价及防治原则 /152
第十二章　药物对皮肤的毒性作用 /156
第一节　皮肤的结构功能特点 /156
第二节　常见药物对皮肤毒性作用的类型及作用机制 /158
第三节　药物皮肤毒性的评价及防治原则 /163
第十三章　药物对耳的毒性作用 /170
第一节　耳的结构功能特点 /170
第二节　常见药物耳毒性作用及机制 /172
第三节　药物耳毒性的评价及防治原则 /174
第十四章　药物致癌性及其评价 /177
第一节　化学致癌物的分类 /177
第二节　化学致癌作用机制 /178
第三节　常见致癌药物 /180
第四节　药物致癌性评价 /181
第十五章　药物的生殖和发育毒性及评价 /184
第一节　药物的生殖毒性 /185
第二节　药物的发育毒性 /186
第三节　药物生殖与发育毒性评价 /187
第十六章　药物的遗传毒性及评价 /190
第一节　药物致遗传物质损伤的类型 /190
第二节　药物致遗传损伤的机制 /192
第三节　药物致遗传损伤的评价及检测方法 /194
第十七章　中药的毒性作用 /198
第一节　中药“毒”的含义 /199
第二节　中药的毒性成分及中药中毒的临床表现 /200
第三节　中药中毒的主要原因和合理应用 /202

第十八章　生物技术药物安全性评价 /206
第一节　生物技术药物概述 /206
第二节　生物技术药物安全性评价基本原则 /208
第三节　生物技术药物安全性评价 /210
第十九章　新药安全性评价和 GLP 规范化管理 /214
第一节　药物安全性评价 /214
第二节　GLP 实验室 /216
第二十章　药物安全药理学研究 /219
第一节　概述 /219
第二节　安全药理学的基本原则 /219
第三节　安全药理学的基本内容 /220
第四节　安全药理学试验设计的基本要求 /221
第二十一章　药物单次给药毒性研究 /223
第二十二章　药物重复给药毒性研究 /230
第二十三章　药物刺激性、过敏性和溶血性毒性研究 /236
第二十四章　上市药品的安全性监测 /244
第一节　药品不良反应监测与报告制度 /244
第二节　药品风险产生的原因 /246
第三节　药物警戒与药品上市后的风险管理 /246
第四节　药品上市后安全性再评价 /248
参考文献 /250

需要全本请访问 www.ertongbook.com

第一章 绪 论

学习目标

1. 掌握：药物毒理学概念。
2. 熟悉：药物毒理学的分类、任务、历史及研究方法。
3. 了解：药物毒理学的应用。

本章 PPT

药物毒理学(drug toxicology)是研究药物对机体有害作用及其规律的学科，是伴随着现代药学和毒理学的发展派生而来的一个毒理学分支学科。药物毒理学主要根据药物的理化特性，运用毒理学的原理和方法，对药物进行全面系统的安全性评价并阐明其毒性作用机制，以降低药物对人类健康危害程度。

《中华人民共和国药品管理法》将药品定义为“药品是指用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理机能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质，包括中药材、中药饮片、中成药、化学原料药及其制剂、抗生素、生化药品、放射性药品、血清、疫苗、血液制品和诊断药品等”。药物毒理学可帮助正确认识药品本身固有的两重性(药效作用和不良反应)，做到趋利避害是药物毒理学区别于其他各毒理学分支的基本特征，既有助于药物成药性的判断，也强调对药物临床使用安全性应予以足够重视。

知识链接 1-1

药物毒理学的主要目的在于指导新药研发和临床合理用药，避免或减轻药物不良反应的发生，针对药物在使用过程中出现的不良反应的规律与特征进行归纳，对毒性相关机制探索与阐明等。主要研究人类在使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；同时也研究药物对机体有害作用的发生、发展、转归、毒理机制及其危险因素，既包括对新药上市前的安全性评价和危险性评估，也包括药品上市后的安全性监测和危险性评估，广泛应用在对新药非临床安全性评价、临床研究(clinical trials)及临床合理用药(clinical rational drug use)等方面。此外，药物毒理学研究通过对药物毒性机制的解析，有助于发现药物的新适应证和新临床用途。

第一节 药物毒理学的性质与任务

药物毒理学是医药科学的一部分，包括药物非临床毒理学研究和临床毒理学研究，既是基础科学也是应用科学。近年来，与药物毒理学相关的生物化学、分子生物学、细胞生物学、系统生物学等前沿学科及相关技术，特别是基因组学、蛋白质组学和代谢组学的飞速发展赋予了药物毒理学新的发展契机，从而拓展了研究思路、方法、技术和理念，推进了该领域从整体、器官、组织、分子水平甚至到基因水平的全面提升。

NOTE

药物进入机体后，对各器官并非产生同样的毒性作用，而只选择性地对部分器官产生直接毒性作用，这些器官称为靶器官(target organ)。引起典型病变的主要部位如为组织则称作靶组织。例如，四氯化碳慢性中毒主要损害肝脏，肝脏即为四氯化碳的靶器官。药物产生毒性作用的靶部位与药物吸收进入机体分布特点并不一定一致，即药物在体内的靶器官不一定是效应器官，产生药理效应的组织器官与产生毒理作用的组织器官可能完全不同，如氨基糖苷类药物可以用于治疗泌尿道或胃肠道细菌感染，但所造成的损伤是听神经或肾组织并呈特异性。同一药物可能有一个或若干个毒性靶部位，同一个靶部位也可能受多种药物影响并导致损伤。如强心苷可分别对神经系统和心脏有毒性作用，而利福平、对乙酰氨基酚则均可对肝脏产生损伤作用。对同一靶组织能产生损伤作用的药物联合使用时，可导致该组织损伤产生的提前，并加重该组织的损伤程度。

对毒性靶组织或毒性靶器官而言，药物所引起的毒性作用可分为直接毒性作用和间接毒性作用两种，其中直接毒性作用是药物或其活性代谢产物到达靶部位引起的毒性反应，而间接毒性作用则被认为是药物或其活性代谢产物导致机体某些调节功能的变化，继而影响其他器官组织。

根据研究任务目的的不同，药物毒理学通常可分为以下三个方面。

1. 描述性药物毒理学(descriptive drug toxicology)

与传统毒理学相似，通常以药物毒性的结果为研究对象，从而为药物安全性评价和其他常规需要提供毒理学信息。描述性药物毒理学的常规研究思路是设计合理的动物实验，获得药物毒性资料，以此为基础评估药物使用时对人类的可能毒性作用参数，如药物的半数致死量(median lethal dose，LD_{50})、最大耐受量(maximum tolerated dose，MTD)等。通常的商业性或政府机构的毒性实验室的实验项目均以获得药物基本毒性信息(数据库等)为目的，用于确定大多数用药情况下对各种器官的毒性(危害)，包括药物临床前描述性毒理学和药物临床毒理学。药物临床前描述性毒理学，也被称为临床前安全性评价，评价试验品的单次给药性、重复给药毒性、遗传毒性、生殖毒性、免疫毒性、药物毒代动力学和致癌性等，从而发现未观察到作用剂量(no observed effect level，NOEL)、未观察到有害作用剂量(no observed adverse effect level，NOAEL)、药物的安全范围(margin of safety，MOS)、药物毒性反应症状出现和持续及结束的时间、机体对毒物的代谢和清除、毒物的吸收、分布与蓄积，以及毒性作用的性质和可逆性等。

2. 机制药物毒理学(mechanistic drug toxicology)

机制药物毒理学通过对生理、细胞、分子、生物化学等方面的研究，探寻药物毒性产生过程对相关细胞或组织的影响，阐明药物对机体毒性作用的生物学过程、毒性效应和分子机制。通常在整体动物首先获得药物有损健康作用的组织学与功能改变的信息，随后通过细胞生物学、生物化学和分子生物学手段明确药物产生毒性的机制。据此再确定特定有害事件(如癌症、出生缺陷等)是否可能在人类出现。在新药研究的药物发现阶段对药物的危险性评估具有很高的价值，其结果在设计或优化安全有效的新化学结构时也有重要的指导意义。

3. 管理药物毒理学(administration drug toxicology)

以描述性毒理学和(或)机制药物毒理学提供的资料为基础，并通过系统的毒性研究明确特定受试药物是否能呈现足够高的安全性。我国根据应用毒理学研究资料，评价某个正在申请中的药品、化妆品、保健食品或食品添加剂的安全性，从而决定其是否可以上市，制定安全使用条件并对药物上市后的不良反应监测做出规定，以最大限度地减少其危害作用。

NOTE

第二节 药物毒理学的发展简史

20世纪60年代至今，多个大规模药物毒性反应事件的暴发，使得药物使用与研发机构和监管机构对研究药物毒性及其规律愈发重视，新药临床前安全性评价与临床研究人体安全性评价，成为药物上市前避免大规模毒性反应出现的重要防线，各国政府主管部门相继制定并多次修改相应法规与细则，药物毒理学科的作用变得日益重要。

一、中国传统医学与药物毒理学起源

我国药学家薛愚在《中国药学史料》"原始社会形成与药物的萌芽"一节中指出"药物是人类在劳动生产中与疾病做斗争即萌芽的，是与物质生活联系在一起的"。我国古代的药物毒性研究或药物毒理学研究在世界上是同时代最早、最丰富和最详细的，当然主要是对给药后引起的毒副反应的记载。实际上能治病的就是药物。用药治病产生的毒副反应就是药物的毒性，研究其毒性表现并记录下来就是药物毒理学的雏形。成书于秦汉时期的《黄帝内经》成为大多数中医药著作的基础。我国古书《淮南子》的"修务训"中记有"神农尝百草，一日而遇七十毒"，就是最早的药物毒理学。公元1世纪的后汉，我国出了世界上最早的药学专著《神农本草经》，它收载药物365种，总结了药物作用的基本规律。

唐代药王孙思邈于公元652年著有名著《千金要方》，将药物按药性分为三种，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"，如乌头、鸦片、大麻、大黄、硫黄和汞等，书中还描述了这些药物的作用及相应的解毒剂。书中收载药方5300余首，其中一首药方"砒矾丸和紫金丹"中的主药是砒霜，用于治疗哮喘。公元657年，医药学者编著《新修本草》历时两年，收载药物884种，它实际上是我国，也是世界上最早的一部药典，它比西方国家认为的世界上最早的意大利颁布的《佛罗伦萨药典》早800多年，比《丹麦药典》早1100年。明代李时珍撰写的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余首，对今天的药物毒理学仍有重要的参考价值。

二、近代与现代的药物毒理学发展

著名的瑞士毒理学家Paracelsus(公元1493—1541年，文艺复兴时期)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"。Paracelsus提出实验毒理学研究、毒理学中靶器官及剂量-反应关系的理论，为毒理学一些基本概念的提出做出了重大贡献，这些理论构成了药物毒理学的基础。

法国实验生理学家和医生Magendie(1783—1855年)对依米丁、士的宁和箭毒的反应机制和体内分布进行的一系列研究，成为毒理学和药理学的经典。他在生理学、药学及毒理学上的重要贡献是证明了脊髓神经的功能，研究了血液流动、吞咽和呕吐生理反应，并在士的宁、碘和溴化合物作为药物的应用中作出了贡献。

西班牙医生马修·奥菲拉(Mathieu Orfila，1787—1853年)，提出了现代毒理学的定义，他确定了毒药与其生物特性之间的关系。他用犬做实验，将已知毒物的化学与生物化学知识相联系，进行系统的归纳与分析，并在1815年出版了第一本专门讨论天然物质毒性的专著《毒理学概论》，被誉为"现代毒理学之父"。

第二次世界大战期间医药科学技术迅速发展，有机化学、合成化学快速发展，实验生理学、实验药理学兴起并不断发展，生物学、统计学开始产生。1930年，美国实验毒理学杂志*Archives of Toxicology*创刊。1931年美国的磺胺酰剂事件造成107人死亡，对其中毒机理

NOTE

的研究大大促进了毒理学的发展。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除氰化物中毒，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。第二次世界大战时，研究者发现有机磷中毒的机制在于抑制机体的胆碱酯酶，后来发现沙林、梭曼和塔崩等神经毒剂也是胆碱酯酶的不可逆抑制剂。20 世纪 50 年代科学家发现毒物和药物代谢与细胞色素 P450 氧化酶家族关系密切，促进了中毒及解毒的分子机理研究。

新中国成立后，我国在中国医学科学院建立毒理学研究室，此后军事医学科学院和其他医学院校相继建立毒理学研究所或毒理学教研室、研究室，开展药物毒理、卫生毒理、食品毒理、农药毒理、化妆品毒理的教学科研工作，为我国经济发展和保护人民健康做出了重要贡献。1985 年，我国分别在中华预防医学会和中国药理学会内设立卫生毒理专业委员会和药物毒理专业委员会。各种药物毒理学有关的杂志也纷纷创刊，如《中国药理学与毒理学杂志》《中国新药杂志》《中国新药与临床杂志》《中国临床药理学杂志》《中国药物依赖性杂志》《中药新药与临床药理》等。1993 年，中国毒理学会正式成立，为壮大专业队伍及开展学术交流提供了平台，我国毒理学事业迈出重要一步。

近年来，随着人类基因序列测试的完成以及高新技术和方法的应用，毒理学研究有了突破性的发展。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、基因操纵手段发展，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。

三、历史上产生严重危害的药物毒理学事件

历史教训不可忘记。历史上有不少新药因未进行或没有进行完整的、科学规范的安全性评价而产生严重危害的事件，今天回忆起来仍然触目惊心。

1935—1937 年，美国，二硝基酚减肥引起白内障，并造成骨髓抑制导致 177 人死亡，二甘醇磺胺酏剂事件造成急性肾功能衰竭而导致 107 人死亡，这些都是因这些药物未做任何安全性评价就应用于临床而造成的惨剧。

1937—1959 年，美国，女性使用黄体酮治疗先兆流产，结果使 600 多名女婴出现生殖器男性化。这是人们不重视动物实验结果造成的，其实早在 1939 年就报道化学合成的孕激素分子结构与雄激素类似，可使后代雌性动物雄性化。

1954—1956 年，法国，有机锡胶囊事件引起 207 人视力障碍，其中 102 人死亡，这是因为当时单次给药毒性试验仅观察 24 h，不仅 LD_{50} 不准确，而且让人误以为毒性不大，因为 24 h 内没有出现神经毒性症状，如果按现在的要求观察 7～14 天，则此悲剧就可以避免。

1959—1962 年，举世震惊的“反应停”惨案是因为致畸实验动物选择不当，仅用大鼠、小鼠而未用敏感的兔、猴进行实验，造成欧洲国家约 12000 名婴儿畸形。

1966—1972 年，日本，氯碘喹啉事件，因为重复给药毒性试验不完善而造成千人失明或下肢瘫痪。

部分新药在进入临床使用后因严重毒性而被撤出市场。20 世纪 90 年代，替马沙星引起患者溶血性贫血而导致肾衰；芬氟拉明、特非那定、阿司咪唑、格帕沙星均因心脏毒性而撤出市场；溴芬酸钠因肝毒性太大而停止应用等。到 21 世纪初，被淘汰的上市药品依然不断，如降脂药西立伐他汀钠可引起横纹肌溶解，盐酸苯丙醇胺(PPA)因引起血压升高、心律失常、过敏等被美国、中国停止使用，胃肠用药西沙必利引起严重的心脏毒性，降糖药曲格列酮引起肝坏死，抗风湿药万络引起心肌梗死、卒中。上述药物均被停止使用。

为避免惨痛的药害事件再度发生，需要加强临床前安全性评价和临床毒理学研究。1972 年，新西兰在其《实验室注册法》(Testing Laboratory Registration Act)中第一次正式提出了 GLP 的概念，为药物开发前期非临床研究的质量控制与管理提供了新的思路。1978 年，美国

NOTE

FDA 推出了《药物非临床研究质量管理规范》(GLP),规范了毒理学试验的标准,使毒性试验结果更具说服力与可比性、可评价性,这标志着 GLP 法规的真正诞生。1993 年底,我国也发布了《药品非临床研究质量管理规范》(试行),并于 2003 年正式颁布并实施《药物非临床研究质量管理规范》,逐步要求为药品申报注册而进行的药物非临床安全性评价研究必须在符合 GLP 要求的机构中进行。

此外,为了减少由于药物的潜在毒性带来的巨大研发风险,FDA 2004 年制定了关键路线计划(critical path initiative,CPI),欧盟也制定了类似的创新药物计划(innovation medicines initiative,IMI)。呼吁生物医学领域继续加强实施以"化合物鉴定、毒性途径、靶向测试以及剂量反应与外推建模"为模块进行新的毒性试验方式的变革,解决因安全性原因所导致的新药研发失败的问题。

四、药物毒理学研究的转化

(一) 从整体动物实验向毒理学替代法转化

近年来,随着实验动物使用的 3R(Reduction,Refinement,Replacement)原则的倡导与生物医学研究模式的转变,采用大量整体动物的毒理学评价方法面临着新的挑战,建立符合 3R 原则的动物实验替代法已经成为毒理学研究方法发展的必然趋势。毒理学替代法是指能替代实验动物、减少所需动物数量、使动物实验程序得以优化或减少动物痛苦的方法或程序。毒理学替代法使用其他方法而不用动物进行实验,包括用组织学、胚胎学、细胞学、多种组学或计算模型等方法取代整体动物实验,以低等动物取代高等级动物等。其中,利用体外实验进行毒性预测的替代法发展最为迅速,如用于评价药物肝毒性的离体肝脏灌流模型和用于评价生殖毒性的胚胎干细胞试验。现阶段动物替代实验方法已大量应用在药理毒理学研究中,具有减少体内实验影响因素、减少动物使用、缩短实验周期以及降低实验成本等多种优越性,其应用价值逐渐被研究者认同。目前的迫切任务是对这些实验方法进行有效性验证并探索实践精准的评价指标,以获得药政管理部门的认可。

(二) 由传统毒理学评价向发现毒理学转化

在新药发现早期开展发现毒理学研究是提高新药研发效率的重要策略之一。传统毒理学是以整体动物实验为主研究药物毒性,在人力、物力、时间和财力等方面都花费巨大,无法满足海量候选化合物毒性筛选的需要,因此成为限制整个药物研发的瓶颈。发现毒理学是在创新药物的研发早期,对所合成的系列新化合物实体(new chemical entities,NCEs)进行毒性筛选,以发现和淘汰因毒性问题而不适于继续研发的化合物,指导合成更安全的同类化合物。例如,高内涵分析(high content analysis,HCA)是基于高效新药筛选需求发展起来的一项新技术,主要特点是基于活细胞、多参数、实时、高通量,能够实现化合物多种生物活性及毒性的早期快速检测,为发现毒理学研究提供了高效的技术手段。目前,高内涵分析已用于多种靶器官细胞毒性、遗传毒性、神经毒性、血管毒性、生殖毒性等检测以及毒理学分子机制的研究。

(三) 由描述毒理学研究向机制毒理学转化

药物毒理学的发展离不开实验方法和技术的不断改进、创新和完善。借助于现代药理学、化学生物学、生物化学和分子生物学、基因组学、病理学、医学以及应用数学、计算机技术和生物信息学等方法的发展促进了药物毒理学由描述毒理学研究向机制毒理学转化,药物毒理学实现了从整体和器官水平向细胞和分子水平甚至基因水平的飞跃。例如,近年国内外研究的重点主要集中在早期心血管、肝和肾的药物毒理损伤以及致癌作用机制的研究。机制毒理学对动物实验资料的外推(从动物推导到人)、生物学标志物的发现、危险性评定、药物发现等有重要意义。

NOTE

第三节　药物毒理学与临床合理用药

据世界卫生组织估计，在所有开出的药物中，有一半以上的配药或销售行为不当，而且有半数患者没有正确用药。过度用药、用药不足和错误用药导致了稀缺资源的浪费和广泛的卫生危害。而我国城乡居民用药行为不规范现象普遍存在。全国居民健康素养监测数据显示，能够正确阅读药品说明书的居民比例不高。众多居民曾有自我采用药物治疗经历，在服药过程中随意增减疗程或自行更换药物。因此，合理用药是存在于全世界范围内的重大问题。

通过临床前研究以及Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期临床试验能避免或发现很多药物毒性反应，然后通过设置药物标签中的警示或直接禁止上市能减少严重的不良反应的发生。即使是已经上市的药物，在临床治疗时也需要平衡患者获益及其产生药物不良反应的风险。随着过去的几十年中新药研发模式的变化，人们服药频率的增加，使用者地域性差异的扩大，以及伴随复杂病理过程、生物治疗、多药并行治疗等情况，药物不良反应的指导、预防和识别需要新的原则，而这些指导原则必须基于药物毒理学的科学评价。

一、合理用药的基本概念

合理用药是指根据疾病种类、患者状况和药理学理论选择最佳的药物及其制剂，制定或调整给药方案。一般所指的合理用药是相对的，它包括安全、有效、经济与适当这四个基本要素。近年来，随着对用药安全的逐渐重视，合理用药已成为药物毒理学及临床用药中的一项重大课题。处方药、非处方药均要正确阅读药品说明书，或严格遵医嘱，切勿擅自使用。任何药物都有不良反应，非处方药长期、大量使用也会导致不良后果；特别是抗菌药物和激素类药物，不能自行调整用量或停用；孕期及哺乳期妇女用药要注意禁忌。儿童、老人和有肝脏、肾脏等方面疾病的患者，用药应当谨慎，用药后要注意观察；从事驾驶、高空作业等特殊职业者要注意药物对工作的影响；保健食品不能替代药品，等等。

二、药品不良反应与合理用药

药品作用于机体，除了发挥治疗的功效外，有的还会由于种种原因而产生某些与药品治疗目的无关而对人体有损害的反应，这就是药品不良反应(adverse drug reaction，ADR)。美国食品药品监督管理局定义了药品不良反应为药物使用中任何与药物本身治疗效应无关的不良医学事件；我国国家药品不良反应监测中心对于药品不良反应的定义是合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。



知识链接 1-2

药品不良反应一般可分为副作用、毒性反应、过敏反应和特异质反应等。药品不良反应的发生率较高，特别是在长期使用或用药量较大时，情况更为严重，甚至引起死亡。严格地讲，几乎所有药物在一定条件下都可能引起不良反应。但是，只要合理使用药物，就能避免或使其危害降低到最低限度。因此在临床前药物毒性研究及临床药物毒性研究的基础上，如何避免或降低药物上市后的不良反应发生率应该受到足够的重视。

严格遵循合理用药指导原则能有效减少临床不良反应的发生。用药前应全面地了解该药的药理性质，严格掌握药品的适应证，选用适当的剂量和疗程，明确药品的禁忌。在用药过程中还应密切观察病情的变化，及时发现药品产生的不良反应，加以处理。对于一些新药，由于临床经验不足，对其毒副作用观察及了解不充分，在使用时就更应慎重。

NOTE

需要全本请访问 www.ertongbook.com