



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

# 现代毒理学基础

(供预防医学、药学、法医学、临床医学专业用)

(第2版)

裴秋玲 ● 主编



中国协和医科大学出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

# 现代毒理学基础

(供预防医学、药学、法医学、临床医学专业用)

(第2版)

主 编 裴秋玲  
副主编 郝卫东 郑金平  
主 审 张天宝

编者 (以姓氏笔画为序)

仇玉兰 (山西医科大学)  
邓 海 (中国疾病预防控制中心)  
朴丰源 (大连医科大学)  
张 巧 (郑州大学)  
张天宝 (第二军医大学)  
张文平 (山西医科大学)  
杨建军 (海南医学院)  
杨 昆 (天津医科大学)  
吴纯启 (军事医学科学院)  
孟 虹 (第二军医大学)  
郑金平 (山西医科大学)  
郝卫东 (北京大学)  
姚 朗 (南方医科大学)  
赵 敏 (广东省疾病预防控制中心)  
赵秀兰 (山东大学)  
钟玉绪 (军事医学科学院)  
姜 洁 (中国航天员科研与训练中心)  
海春旭 (第四军医大学)  
廖明阳 (军事医学科学院)  
裴秋玲 (山西医科大学)

秘书: 高 怡 田凤契 (山西医科大学)

中国协和医科大学出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

现代毒理学基础 / 裴秋玲主编. —2 版. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2008. 3  
普通高等教育“十一五”国家级规划教材  
ISBN 978-7-81072-994-9

I. 现… II. 裴… III. 毒理学-高等学校-教材 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 202170 号

### 普通高等教育“十一五”国家级规划教材 现代毒理学基础 (第 2 版)

---

主 编: 裴秋玲  
责任编辑: 吴桂梅 骆春瑶

---

出版发行: 中国协和医科大学出版社  
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: [www.pumcp.com](http://www.pumcp.com)  
经 销: 新华书店总店北京发行所  
印 刷: 北京丽源印刷厂

---

开 本: 787 × 1092 毫米 1/16 开  
印 张: 35.25  
字 数: 850 千字  
版 次: 2008 年 2 月第 2 版 2008 年 2 月第 1 次印刷  
印 数: 1—5000  
定 价: 59.00 元

---

ISBN 978-7-81072-994-9/R·987

---

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

## 编写说明

高等医药院校教材《现代毒理学基础》2003年第1版,承蒙师生、同仁的厚爱于2006年入选普通高等教育“十一五”国家级规划教材。第2版教材是在广泛收集使用第1版教材的师生、同道的意见和建议,吸收近年来国内外毒理学研究进展和不同领域对毒理学的应用需求,充分保持原教材特色的基础上编写完成的,主要对原教材内容进行了以下几方面的补充和完善:

“基础”和“应用”:现代毒理学是和生命科学的许多领域有广泛联系和渗透的基础应用学科。本版教材全面、系统介绍了现代毒理学的基础理论(1~15章),同时首次在毒理学教材中增加了“应用毒理学(16~25章)”。体现了基础和应用的统一。突出了目前毒理学的重点应用领域。为学生系统掌握和了解现代毒理学完整的学科体系奠定基础。

“先进”和“适用”:近年来由于分子生物学、信息和材料等学科的渗透,毒理学科发展迅猛。本版教材结合新的知识点,进一步充实每章的内容,如毒理学的发展趋势、毒物的低剂量兴奋效应、表观遗传学、动物替代试验、新型产品的安全性评价(纳米材料)等在相关的章节进行了介绍;另外,本版教材在附录中增加“毒理学相关信息资源”,其目的是为将学科发展的前沿动态融汇在教学内容中,并引导学生积极参阅毒理学相关书籍和信息网站,培养其自学能力,丰富和扩展其毒理学知识;毒理学作为一门实验科学,毒理学动物实验的设计、实施、结果观察和评价中对毒性资料进行统计分析时如何正确选择统计检验方法?常见的偏倚主要来源有哪些,应如何控制或避免?常见数据的类型,如何正确选择统计描述指标等是毒理学教学和工作中的薄弱环节。本教材增加“毒理学研究实验设计与统计分析”一章,以帮助解决毒理学教学 and 实际工作中遇到的有关统计分析和处理问题。

本教材编写过程力求体现“三基”,较系统和全面介绍了现代毒理学的基础知识和技能;毒理学研究的一些新进展和热点也在相关章节进行了阐述;新增的应用毒理学篇,不仅包括卫生毒理学(环境、职业、食品),还包括生态、药物、临床、法医、军事、管理等毒理学重点应用领域。其内容不仅对本科生适用,也可作为研究生教材用书以及毒理学工作者的参考用书。

在本书编写过程中得到山西医科大学、大连医科大学以及各编者所在单位的大力帮助,各位编委在编写过程中付出了大量的辛勤劳动。在此表示衷心的感谢。

由于水平有限,时间仓促,在编写审校中难免存在错误,敬请读者批评指正!

裴秋玲

2007年12月

## 目 录

绪论 .....	( 1 )
第一节 毒理学概述 .....	( 1 )
第二节 毒理学研究内容 .....	( 1 )
第三节 毒理学研究方法 .....	( 2 )
第四节 毒理学发展简史 .....	( 5 )
第五节 毒理学的发展趋势 .....	( 8 )
<b>第一篇 毒理学基本原理</b>	
<b>第一章 毒理学基本概念</b> .....	( 14 )
第一节 毒物、毒性及接触特征 .....	( 14 )
第二节 毒物分类 .....	( 16 )
第三节 毒效应谱、毒作用类型及生物学标志 .....	( 17 )
第四节 剂量 - 反应 ( 效应 ) 关系 .....	( 20 )
第五节 毒性特征和危险度评定参数 .....	( 26 )
<b>第二章 外源性化学物的生物转运和转化</b> .....	( 29 )
第一节 生物膜与生物转运 .....	( 29 )
第二节 外源性化学物质的生物转化 .....	( 39 )
<b>第三章 毒物动力学</b> .....	( 58 )
第一节 经典毒物动力学 .....	( 58 )
第二节 非线性动力学 .....	( 67 )
第三节 毒物动力学的非房室模型 .....	( 67 )
第四节 生理性房室模型 .....	( 69 )
第五节 毒物动力学 - 毒效动力学结合模型 .....	( 77 )
<b>第四章 毒作用的影响因素</b> .....	( 81 )
第一节 化学物因素 .....	( 81 )
第二节 环境因素 .....	( 85 )
第三节 种属和个体因素 .....	( 88 )
第四节 毒物的联合作用 .....	( 91 )
<b>第五章 毒作用的机制</b> .....	( 95 )
第一节 毒物的活化与终毒物的作用 .....	( 95 )
第二节 细胞中毒死亡的主要机制 .....	( 100 )

第三节	化学物对细胞、细胞周期的影响	(103)
第四节	受体-配体与细胞通道功能失调	(108)
第五节	毒物与细胞信号传递功能紊乱	(111)
第六节	化学物诱导的细胞凋亡	(115)
第七节	化学物引发的呼吸暴发与自由基损伤	(121)
第八节	修复与修复失败	(124)
<b>第六章</b>	<b>外源性化学物质的基础毒性</b>	<b>(128)</b>
第一节	急性毒性及其评价	(128)
第二节	蓄积毒性及其评价	(136)
第三节	亚慢性和慢性毒性及其评价	(138)
第四节	局部毒作用	(142)
<b>第七章</b>	<b>遗传毒性及其评价</b>	<b>(146)</b>
第一节	遗传毒性的类型	(146)
第二节	遗传毒性的形成机制	(151)
第三节	遗传毒性的后果	(161)
第四节	遗传毒性的常用试验方法	(166)
第五节	遗传毒性的评价	(175)
<b>第八章</b>	<b>发育毒性及其评价</b>	<b>(180)</b>
第一节	概述	(180)
第二节	发育毒理学的基本原理	(182)
第三节	发育毒性的作用机制	(187)
第四节	发育毒性的评价	(190)
第五节	发育毒理学研究展望	(193)
<b>第九章</b>	<b>化学致癌作用及其评价</b>	<b>(195)</b>
第一节	化学致癌物及其分类	(195)
第二节	化学致癌物的作用机制	(199)
第三节	化学致癌物的评定	(206)
第四节	化学致癌过程的阻断	(209)
<b>第十章</b>	<b>毒理病理基础</b>	<b>(212)</b>
第一节	毒物所致靶器官损伤的基本病变	(212)
第二节	毒理病理学的研究方法	(213)
第三节	毒理病理学的观察方法和新技术的应用	(214)
第四节	病理学检查方法在毒理学中的应用	(216)
<b>第十一章</b>	<b>毒理学研究的实验设计与统计分析</b>	<b>(221)</b>
第一节	毒理学中常用的实验设计	(221)
第二节	毒理学试验中常用的统计描述方法	(225)
第三节	毒理学试验中常用的统计检验方法	(227)
第四节	常用毒理学试验的统计分析方法	(229)

## 第二篇 脏器毒理学

第十二章 神经系统毒性及其评价 .....	(243)
第一节 神经系统的结构和功能 .....	(243)
第二节 外源性化学物质的神经毒效应及其特点 .....	(245)
第三节 神经系统损伤的类型及临床表现 .....	(248)
第四节 神经毒作用机制 .....	(251)
第五节 神经毒性评价及神经行为测试 .....	(256)
第十三章 免疫毒性及其评价 .....	(261)
第一节 概述 .....	(261)
第二节 外源性化学物质对免疫系统的有害作用及其机制 .....	(262)
第三节 外源性化学物质免疫毒性的检测 .....	(268)
第十四章 生殖毒性及其评价 .....	(276)
第一节 概述 .....	(276)
第二节 一般生殖生物学 .....	(277)
第三节 生殖毒作用的靶标与环节 .....	(281)
第四节 生殖毒作用的分子和细胞机制 .....	(284)
第五节 生殖毒性的检测与评价 .....	(286)
第十五章 其他脏器毒性及其评价 .....	(291)
第一节 肝脏毒理学 .....	(291)
第二节 肾脏毒理学 .....	(297)
第三节 血液毒理学 .....	(301)
第四节 呼吸系统毒理学 .....	(304)
第五节 心血管毒理学 .....	(307)

## 第三篇 应用毒理学

第十六章 环境毒理学 .....	(311)
第一节 概述 .....	(311)
第二节 污染物在环境中的迁移和转化 .....	(312)
第三节 环境污染对人群健康的危害 .....	(313)
第四节 环境毒理学与环境卫生标准 .....	(316)
第十七章 生态毒理学 .....	(321)
第一节 概述 .....	(321)
第二节 生态毒理学的研究内容和研究方法 .....	(322)
第三节 生态毒理学展望 .....	(323)
第十八章 食品毒理学 .....	(325)

第一节 概论 .....	(325)
第二节 食品中的常见毒物 .....	(326)
第三节 食品的安全性毒理学评价 .....	(332)
<b>第十九章 职业毒理学</b> .....	(336)
第一节 概述 .....	(336)
第二节 职业环境的毒理学特性 .....	(336)
第三节 职业环境化学物所致的损害 .....	(337)
第四节 职业毒理学与职业卫生标准 .....	(338)
第五节 职业毒理学研究中值得注意问题 .....	(340)
<b>第二十章 药物毒理学</b> .....	(342)
第一节 概述 .....	(342)
第二节 药物毒理学的研究内容、目的和任务 .....	(342)
第三节 药物毒作用的类别 .....	(343)
第四节 药物毒理学研究的方法 .....	(343)
第五节 药物毒理学在新药研究中的重要性与必要性 .....	(344)
第六节 药物毒理学发展趋势 .....	(344)
<b>第二十一章 临床毒理学</b> .....	(349)
第一节 概述 .....	(349)
第二节 毒理学在临床医学中的作用 .....	(349)
第三节 临床医学在毒理学中的意义 .....	(350)
第四节 毒理作用的临床类型 .....	(351)
第五节 中毒急救措施的研究 .....	(352)
<b>第二十二章 法医毒理学</b> .....	(356)
第一节 概述 .....	(356)
第二节 法医毒理学的任务和内容 .....	(356)
第三节 法医毒物分析及常见毒物种类 .....	(357)
第四节 法医毒理学面临的挑战和发展趋势 .....	(357)
<b>第二十三章 军事毒理学</b> .....	(360)
第一节 概述 .....	(360)
第二节 常见军用毒剂的中毒机制与临床表现 .....	(361)
第三节 军用毒剂中毒的诊断与防治 .....	(368)
第四节 军用毒剂的医学防护 .....	(370)
第五节 军用毒剂的消除 .....	(373)
第六节 突发性化学事故及其医学救援 .....	(375)
<b>第二十四章 材料毒理学</b> .....	(378)
第一节 概述 .....	(378)
第二节 非金属材料的脱气与热解产物 .....	(382)
第三节 非金属材料脱气与热解产物的毒作用 .....	(387)



第四节	材料脱出物的化学检测分析方法 .....	(395)
第五节	非金属材料的毒性评价 .....	(402)
第六节	纳米材料毒理学简介 .....	(404)
<b>第二十五章</b>	<b>管理毒理学</b> .....	(413)
第一节	管理毒理学的发展简史 .....	(413)
第二节	毒理学研究和化学物质管理的相互关系 .....	(415)
第三节	危险度评定与社会因素的关系 .....	(417)
第四节	危险度评定 .....	(419)
第五节	危险管理 .....	(432)
第六节	危险信息交流 .....	(433)
第七节	我国现行的安全性毒理学评价法规 .....	(434)
<b>第四篇 毒理学实验方法</b>		
<b>第二十六章</b>	<b>毒理学实验基础</b> .....	(438)
第一节	毒理学实验设计要求 .....	(438)
第二节	实验动物的染毒和处置 .....	(441)
第三节	优良实验室规范 .....	(444)
<b>第二十七章</b>	<b>基础毒性试验</b> .....	(447)
第一节	急性毒性试验 .....	(447)
第二节	皮肤刺激、眼刺激试验 .....	(452)
第三节	皮肤致敏反应试验 .....	(456)
<b>第二十八章</b>	<b>遗传毒性实验</b> .....	(459)
第一节	鼠伤寒沙门菌营养缺陷型回复突变试验 .....	(459)
第二节	小鼠淋巴瘤细胞正向突变试验 .....	(463)
第三节	染色体畸变试验 .....	(468)
第四节	微核试验 .....	(473)
第五节	彗星试验 .....	(477)
第六节	人体外周血淋巴细胞姐妹染色单体互换试验 .....	(479)
第七节	精子畸形试验 .....	(481)
<b>第二十九章</b>	<b>生殖发育毒性试验</b> .....	(484)
第一节	一般生殖毒性试验 .....	(484)
第二节	致畸试验 .....	(487)
第三节	围生期生殖毒性试验 .....	(492)
第四节	一代(二代)生殖毒性试验 .....	(496)
<b>第三十章</b>	<b>免疫毒性试验</b> .....	(498)
第一节	空斑形成细胞试验 .....	(498)
第二节	血清溶血素测定 .....	(500)

第三节	T 淋巴细胞亚群的检测 (FACS 法)	(502)
第四节	T 淋巴细胞增殖功能测定	(504)
第五节	迟发型超敏反应试验	(506)
第六节	巨噬细胞非特异性吞噬功能测定	(507)
第七节	碳粒廓清试验	(509)
第八节	中性粒细胞吞噬功能的测定	(510)
第九节	NK 细胞活性的测定	(511)
<b>第三十一章</b>	<b>神经行为毒性试验</b>	<b>(514)</b>
第一节	小鼠跳台试验	(514)
第二节	Morris 水迷宫试验	(515)
第三节	小鼠避暗实验	(516)
<b>第三十二章</b>	<b>分子毒理学实验</b>	<b>(518)</b>
第一节	聚合酶链反应 - 单链构象多态性分析	(518)
第二节	荧光原位杂交 (FISH) 技术检测染色体畸变	(523)
第三节	DNA 加合物检测	(525)
第四节	DNA 微阵列分析	(527)
第五节	细胞凋亡分析	(531)
<b>参考文献</b>		<b>(535)</b>
附录	毒理学相关信息资源	(540)
一、毒理学重要书刊简介		(540)
(一)	国内部分毒理学参考书	(540)
(二)	国外部分毒理学参考书	(541)
(三)	国内主要刊物	(543)
(四)	国外主要刊物	(543)
二、毒理学网络信息资源		(546)
(一)	国内网络信息资源	(546)
(二)	国外毒理学网络信息资源	(547)

## 绪 论

### 第一节 毒理学概述

毒理学 (toxicology) 是生物医学领域中, 随着人类社会和科学技术的进步逐渐形成和发展的一门重要的基础学科, 最早由人类对毒物和中毒的认识发展而来, 所以传统的毒理学定义为“研究化学物对机体 (主要是人体) 毒作用及其毒作用机制的一门学科”。20 世纪 40 年代以来, 除动植物的天然毒素以及一些矿物质, 如铅、汞、砷等外, 人工合成的化学物越来越多, 估计现有化学物超过 2 500 万种, 常用的有 6 万多种, 每年还有约 1 000 种新合成的化学物问世, 大量的化学物不断进入人类的生活和生产环境。20 世纪五六十年代人们对它们的危害认识以及管理能力不到位, 导致了大量危及人类生存的灾难性事件: 如反应停灾难、英国伦敦  $\text{SO}_2$  烟尘污染、美国洛杉矶光化学烟雾、日本水俣病和痛痛病、切尔诺贝利核电站放射性物质泄漏等公害发生。这些事件引起世人关注的同时, 也给毒理学的发展提出了更高、更新的要求。毒理学的研究范围、对象等也均有了较大扩展。现代毒理学 (modern toxicology) 是研究化学、物理、生物等因素对生物体的有害作用及其机制, 预测其对人体和生态环境的危害, 为确定安全限值和采取防治措施提供科学依据的学科。毒理学研究的终极目标: 保障人民健康、维护生态平衡、促进国民经济的持续发展。

现代毒理学的发展, 一方面是由于进入人类生活和生产环境中化学物种类数量急剧增加, 在丰富人类的物质生活同时带来的一些负面效应, 使社会对毒理学的需求增加; 另一方面, 生物学、化学、数学、物理学等相关学科理论和技术的发展, 尤其近几年来分子生物学、信息科学、人类基因组计划完成和基因组学技术, 为现代毒理学的发展奠定了前所未有的技术平台, 使得现代毒理学的研究范围和领域不断扩展, 从传统的研究有害因素对生物体的不良效应, 发展到用毒物作为工具来揭示生命现象, 如二硝基苯酚和其他的解链剂研究氧化磷酸化; 鹅膏蕈碱用于 RNA 聚合酶研究等。而且, 毒理学与药理学、临床医学、法医学、职业医学、食品营养学、环境科学和生态学等相互交叉渗透, 衍生形成了药物毒理学、临床毒理学、法医毒理学、工业毒理学、食品毒理学、环境毒理学和生态毒理学等分支学科。所以, 现代毒理学是一门和生命科学领域有广泛联系的基础应用学科。

### 第二节 毒理学研究内容

毒理学的研究对象和生物体反应的多样性, 使毒理学成为一门涉及广泛领域的综合学科。毒理学研究内容可归纳为描述 (descriptive)、机制 (mechanistic) 和管理 (regulatory) 三个方面。三者既有区别又有联系。

## 一、描述毒理学

主要是通过动物毒性试验或暴露人群的直接观察,预测化学物及其他有害因素对人体和环境的潜在危害 (potential hazard),一方面能为有害因素造成的毒作用机制提供启示,另一方面为其安全性评价和危险评定提供科学依据。

## 二、机制毒理学

探讨化学物等有害因素对生物体交互作用的细胞、生物化学和分子的毒作用机制。

1. 其成果常可为危险度评定中动物试验结果的外推提供直接的证据 如依据有机磷杀虫剂抑制胆碱酯酶活性和这种杀虫剂在不同种属动物体内生物转化差异,可准确预测有机磷杀虫剂对人、啮齿动物和昆虫的相对毒性。动物进食高剂量糖精可在尿液中形成结晶,刺激膀胱,诱发膀胱癌;而人类正常的摄入量,远低于动物试验剂量,体内不会形成结晶,故证实糖精非人类致癌物。这些都说明机制研究在危险评定中的重要性。
2. 机制的研究还可为设计和生产更安全的替代化学物、临床解毒和治疗药物研究提供理论基础 如妊娠早期服用反应停导致新生儿出生缺陷被禁用,机制研究发现该药有明显抑制血管生成的作用,用于治疗某些肿瘤和感染性疾病有很好的效果。
3. 毒理学机制研究,还有助于生理学、生物化学、细胞生物学和药理学等基础学科的发展 如河豚毒素和 DDT (dichloro diphenyltrichloroethane) 用于神经轴突膜离子梯度调节的研究。
4. 分子毒理学作为机制研究的工具为发现和保护易感人群免受环境有害因素的影响以及根据个体遗传背景制定药物治疗方案提供了令人兴奋的发展前景 如刘晓琳等研究发现 IL-6 基因启动子区 -572 位点多态性与肺癌易感性显著相关,携带 G/C 及 G/G 基因型的个体肺癌发病风险降低。

## 三、管理毒理学

政府有关机构根据描述性研究和机制性研究资料,作出是否允许药物或其他化学物进入人类环境的判断和决定;同时整合描述性研究和机制研究毒理学资料进行危险评定制定出大气、职业场所空气、饮用水等相应的卫生标准和管理措施,按照政策法规对现存的外源性毒物进行管理和控制,参与政策法规的制定并且履行监督和执法职能。

### 第三节 毒理学研究方法

现代毒理学的研究方法,可以概括为实验室方法、临床观察与现场调查、综合危险度评定三大类。毒理学的实验室研究方法,又可进一步分为化学分析、体外试验、体内试验。

#### 一、实验室方法

(一) 化学分析法 (chemical analysis) 化学分析方法主要是用分析化学的手段,研究外源性化学物的组成和杂质鉴定,以及不同条件下化学物的理化特性 (稳定性、溶解度和

解离性等),分析测定环境样品(空气、水、食品、土壤等)和生物材料(血、尿、组织等)中化学物及其代谢产物的浓度。

(二)体外试验方法(in vitro) 各种体外试验方法主要用于化学物的毒性初筛;化学结构-生物活性关系研究,预测类似结构化学物的毒性;毒作用机制研究;近年来还用于新产品研发早期“候选化合物的毒性”比较。大量应用各种体外试验方法,是现代毒理学发展的标志之一,尤其是分子生物学的新技术与传统的体外试验方法结合,显示出良好的应用前景。

传统的体外试验有利用肝、肾、肺、脑等器官灌流、组织和细胞培养、分离细胞器或组分的研究。近年来分子生物学新技术和方法用于毒理学研究的体外试验方法:分子克隆(molecular cloning)、cDNA和基因组文库(cDNA and genomic libraries)、印迹技术(Western blot, Northern and Southern blot analyses)、聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)、PCR-SSCP、荧光原位杂交、单细胞凝胶电泳、基因差异分析、基因芯片技术等。另外,近几年有些机构如经济合作与发展组织(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)推荐了一些体外替代实验的方法,如比较成熟的体外替代腐蚀性/刺激性试验方法:透皮电阻试验(transcutaneous electrical resistance test, TER)、人体皮肤模型试验(human skin model test)和膜屏障皮肤腐蚀性体外试验(in vitro membrane barrier test method for skin corrosion)。

体外试验方法的主要优点是:①简单、快速、经济,因此能在一段时间内对大量化学物的潜在毒性进行筛选;②实验条件比较容易控制,可以用来测量生物体的某一特异性毒效,而不受机体多种复杂因素的影响;③根据实验的目的和需要,可以选择不同种属动物的器官、靶细胞甚至靶分子,探讨毒作用机制;④为整体动物实验提供线索和依据,使体内实验的设计和更加合理;⑤操作过程比较容易标准化和自动化。由于体外试验有以上优点,加之动物实验存在伦理学方面的问题,已有国家和国际组织要求减少动物实验、寻找适宜的体外替代试验方法。

体外试验方法的主要缺点是:各种微生物和细胞的培养都是在离体条件下,难以精确地模拟或反映外源物在生物体内的转运和转化过程,也无法得到毒效学和毒动力学的资料。并且难以观察外源性化学物的慢性毒作用。

(三)体内试验(in vivo) 由于绝大多数毒性试验都不能在人身上进行,而体外试验又是在离体的条件下,不能反应整体情况,所以,体内试验显得非常重要。毒理学作为一门实验科学正是以动物实验为中心的,毒理学动物实验的设计、实施、结果观察和评价是毒理学研究的基本功。

体内试验常用实验动物有大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、狗、猴等。生态毒性研究多采用鱼类或其他水生生物、鸟类、昆虫等。

整体动物试验可以用来帮助了解外源物的毒性、阐明剂量反应关系、确定阈剂量和无作用剂量、探讨毒作用机制(急性毒性试验、亚慢性毒性试验和慢性毒性试验等)。整体动物试验和体外试验的目的相同,都是为了描述性研究和阐明外源物的毒效应及其毒作用特点。

### 1. 整体动物试验的原则

(1) 在试验设计合理、质量保证的前提下,所获得的化学物的毒效应资料,可以用来

估测对人类和环境的潜在危害。如用一般动物毒性试验资料估计对人的毒性，人比动物要敏感 10 倍（以体重为单位）。目前已知的人类致癌物一般对动物都有致癌作用（砷等少数化学物除外）。因此，人们用动物致癌试验来估测对人的潜在致癌作用。

(2) 为了在短期或动物有限寿命期限内诱发毒效应，发现和检测外源物对人的潜在毒性危害，动物实验中使用的剂量远大于人体实际暴露量。主要出于以下考虑：①从理论上讲，根据剂量 - 反应关系原理，在一定的剂量范围内，毒作用的强度或反应率随着剂量的加大而增加；②从实际的角度看，试验中用的样本量（动物数）受限，难与人群相比，要想得到有统计学显著意义的结果，就必须用较大剂量来诱发可能出现的毒作用。

### 2. 整体动物试验的局限性

(1) 体内实验周期往往较长，过程繁琐，耗时费工，无法满足社会发展过程中对大量外源性化学物实现高效快速筛选的需求。

(2) 体内因素复杂，不易于控制，难于准确获取机体对某种有害因素毒作用机制。

(3) 由于动物实验研究结果的最终目的是要应用于人体，虽然力求选择与人相近的实验动物，使所观察到的机体反应与人体反应的相似程度更高。但由于种属不同，一些观察的反应存在很大差异。Kirkpatrick 等将九种经过长期的临床应用证实对人体无害的骨替代合金材料制备成直径为 15mm 的圆片，分别植入 490 只大鼠背部皮下。经过两年观察，在 1 266 处植入点中，共有 340 (27%) 处发生了肿瘤。其中，纤维组织细胞瘤和多型性肉瘤的发生率最高。正如人们所知，砷是已知的人类致癌物，但至今砷的动物致癌研究未取得确定的结果。

### 3. 整体动物试验的发展趋势

(1) 根据 3R 原则，选择科学合理的动物试验方法是今后毒理学试验的一个发展方向：3R 即减少 (reduction)、优化 (refinement) 和替代 (replacement) 的简称。减少是在满足实验要求，又不损失应得信息的前提下，尽可能减少实验动物的数量；选择合适的方法，如采用 <10 只动物实验的上、下法 (up and down method) 进行急性毒性测定。优化是在动物实验时，尽可能选择和改良实验操作技术，减轻动物可能遭受的痛苦，如采用非致死终点或浓缩样品减少灌胃次数。替代是不通过与动物相关的实验或过程去获取所需的知识，如采用体外细胞和组织培养替代整体动物实验。但目前动物替代实验方法的研究和应用主要取决于有效性验证，在验证过程中，少数方法获得通过。由于绝大多数的毒性试验都不能在人身上进行，而体外试验又是在离体条件而不能反映整体情况，因此多数整体动物试验有不可替代的作用。

(2) 规范性的常规动物试验方法进一步国际化：例如，国际协调组织 (International Conference of Harmonization, ICH) 已经颁布了相关的试验规范和指导原则。

(3) 转基因动物在毒理学中的应用：转基因动物是在其基因组中含有外来遗传物质的动物，它被广泛应用于科学研究的各个方面。由于转基因动物集整体、细胞和分子水平于一体，更能体现生命整体研究的效果。可以在整体动物体内集中研究 DNA 损伤的诱发、修复、突变和癌变等，如 *C-fos-LacZ* 转基因小鼠用于神经毒性的研究、携带激活的 *H-ras* 原癌基因小鼠、*p53 (+/-)* 基因删除动物用于致癌作用研究、含乳糖操纵子的噬菌体的转基因动物用于特定组织毒性研究。

## 二、临床观察与现场调查

无论是体外试验还是整体动物试验，都不可能取代对人体（群）的观察和调查。化学物对人体（群）危害的最终依据，仍然只能来源于对人体（群）的直接观察。对人体（群）观察和调查的方法有临床观察、现场和人群流行病学调查等。

（一）临床观察 收集接触环境化学、物理、生物等有害因素导致的急慢性中毒患者和药物的临床试验研究出现的病人临床观察资料，以及上市药物的毒副反应等的临床观察资料，作为进一步深入研究的线索。这也是临床毒理学研究的重要内容。

（二）现场调查 毒理学现场和流行病学调查包括两个方面：一是卫生学调查，了解环境化学物的性质、来源和分布，人群接触方式和接触程度等；二是健康检查，通过人群体格检查，结合各种实验室的检查，观察环境化学物对人体健康的早期和远期影响。一方面可将动物试验结果在人群中进一步验证，确认因果关系；另一方面还可以从对人群的直接观察中获得动物试验不可能得到的资料，如种属差异，有些毒效应不能在动物身上复制，某些远期效应（如化学致癌）需要相当长期的观察，或者需要寻找低接触浓度对人的无作用水平等。

毒理学的现场和流行病学调查是研究有害因素对接触人群健康影响的主要方法，对确定外源性化学物等的有害效应极为重要。因为引起毒效应的原因是多方面的，不仅与毒物本身的理化特性有关，而且也有环境和个体因素影响，尤其是实验动物和人之间存在许多差异。所以，尽早通过现场调查收集外源性化学物在环境中的来源和分布、作用于人体的方式和条件、对人群健康影响的早期影响和远期效应等。但现场流行病学调查结果易受多种混杂因素的影响，不利于进行毒作用机制等研究，故应采用适当的体内外实验方法，互相补充验证，综合评定。

## 三、综合危险度评定

现代毒理学研究的最终目的是识别、评价和控制外源性化学、物理、生物因素的潜在危害。每年有大量的化学物进入市场，为使人们能及早了解这些化学物的潜在危害，并为制定相应的预防措施提供依据，在缺乏足够的人群暴露资料前，进行大量的毒理学实验研究，包括体外实验和整体动物实验。对于已暴露于人群有害因素，可以进行现场流行病学调查，进一步验证体外和整体动物实验的结果。由于体内与体外，不同动物种属之间，特别是人与动物实验之间，存在多重差异，用各种方法得到的研究结果可能相互矛盾。因此，如何客观地综合评价和科学地应用这些资料，来预测有害因素对人体健康和生态环境的潜在危害，提出相应的安全使用标准和管理措施，就是综合危险度评定的任务和研究内容（详见第二十五章管理毒理学）。

### 第四节 毒理学发展简史

以不同阶段的研究模式扼要介绍毒理学的发展：直观和经验模式、实验毒理学模式、机制毒理学模式、管理毒理学模式。

## 一、直观和经验模式

毒理学发展的历史可以追溯到最早的人类，他们在生活和与自然界斗争的过程中积累了丰富的经验，不仅能辨别有毒的动植物，利用动物的毒液和植物的毒汁作为猎杀的工具，而且积累了一些治疗和预防疾病的知识。早在公元前3000年，我们的祖先就懂得用乌头汁涂在箭或矛上，获取猎物。公元前约1500年，埃及人的Ebers Papyrus（纸莎草纸）记载了毒芹、乌头、鸦片、一些金属毒物（铅、铜、铋）和有毒植物。公元前400至公元前250年期间，希腊名医希波格拉底（Hippocrates）、希腊哲学家柏拉图的学生亚里斯多德（Aristotle）以及提奥夫拉斯图斯（Theophrastus）的医著也有毒物中毒的记载。约公元50年，希腊尼罗时代的药理学和生理学家Pedanius Dioscorides（40~90）著《De Materia Medica》一书，也是当今的药典基础。该书将毒物分为植物、动物和矿物，并附有插图和文字说明。他还尝试用催吐药、腐蚀剂、杯吸等疗法排除毒物，治疗中毒。我国医学之父神农氏（公元前2696年）的第一部药学著作《神农本草经》中，将365种药物（包括植物、动物和矿物药），按其毒副作用分为上、中、下三品。上品“多服久服不伤人”，中品“无毒有关斟酌为宜”，下品“多毒不可久服”。隋代巢元方的《诸病源候论》（公元610年）中把蛇毒、蜂毒、蝎毒等作为致病（中毒）原因，并对产生有毒气体的地点、浓度变化规律、测试方法和预防对策等有较详细的观察和描述：“凡古井及深坑井中多有有毒气，不可辄入……必须入者，先下鸡鸭毛试之，若毛旋不下，即是有毒，便不可入。”南宋宋慈在《洗冤集录》（公元1247年）中记载了服毒为自杀或他杀的致死原因，并提出了一些解毒和解毒物鉴定的方法，可视为法医毒理学的鼻祖。明朝李时珍在《本草纲目》（公元1590年）中不仅对许多毒物都有记载，而且对生产性铅中毒的危害作了详尽描述：“铅生山穴石间……其气责人，若连月不出，则皮肤修黄，腹胀不能食，多致病而死。”明朝宋应星的《天工开物》（公元1637年）还记有职业性汞中毒及其预防方法。至此，毒理学建立在直观和经验的科学研究方式之上。

## 二、实验毒理学模式

在瑞士科学家Paracelsus（1493~1541年）提出剂量-反应关系理论之前的1000多年，毒理学进展缓慢。Paracelsus提出的剂量-反应关系理论“All substances are poisons; there is none that is not a poison. The right dose differentiates a poison and a remedy.”为毒理学的发展奠定了基础。同时指出检测化学物的毒性反应需进行实验观察和研究，摆脱了直观和经验的研究模式。被认为是现代毒理学之父。

18世纪期间，职业毒理学有一些重要的进展。1700年Ramazzini的《职业病》论著，不仅指出矿工疾病的病因以及治疗预防策略，而且涉及的职业范围除矿工，还包括印刷、纺织和陶器。1775年Percival Pott发现扫烟囱职业和阴囊癌有关，是对芳香烃致癌的最早认识。

19世纪随着工业和有机化学的发展，实验毒理学进展迅速。Magendie（1783~1855年）、Orfila（1787~1853年）和Bernard（1813~1878年）等先后进行了一系列实验毒理学研究，为药理学、实验治疗学和工业毒理学等奠定了基础。其中Orfila曾用几千只狗实验，系统观察毒物与生物体之间的“剂量-反应”关系，也是历史上第一位将毒理学的研究分



析结果用作法庭中毒审判的法律证据。1815年出版了第一本毒理学专著《Toxicologie generale》，明确指出毒理学是一门独立的科学。

### 三、机制毒理学模式

19世纪后期至20世纪初，合成化学、物理学和生物学的蓬勃发展，将世界带入一个新时代。苯、甲苯、二甲苯大规模商业化生产，出现一些急、慢性中毒病例；乙醚、氯仿、碳酸等麻醉药使用，屡有中毒发生，加速美国率先通过食品药品法（Wiley Bill, 1906年）。神用于治疗梅毒等疾病引起急慢性中毒；阐明雌雄激素的结构-活性关系；发现了三邻甲苯磷酸酯（trioresyl phosphate, TOCP）、甲醇、铅等的神经毒性。这些研究形成毒理学不同领域的雏形。服用磺胺药引发的急性肾衰竭死亡事件，一方面使毒理学家致力于其毒作用机制的研究，毒理学得到进一步发展；另一方面促成了美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）通过继 Wiley Bill 的第二个法案 Copeland Bill（1938年）。

第二次世界大战期间（1939~1945年），围绕有机磷农药、抗疟药和放射性核素等的毒性研究，使毒理学进入一个飞速发展阶段：①放射性核素的研究始于铀的应用，已知它能与体内DNA、RNA、蛋白质等大分子物质结合，和肿瘤的发生有关。早期的研究结果对外源物与大分子结合、细胞突变、吸入毒理学和治疗方法、痕量金属毒理学特性以及剂量-反应关系复杂性等毒作用机制和毒理学原理研究具有开拓性影响；②阐明了有机磷农药的毒作用机制，而且用作研究神经毒性的工具；③人工合成奎宁衍生物治疗疟疾，进行了从啮齿类动物、狗、恒河猴到志愿者的毒性和治疗效果的系列研究，形成最初化学治疗的原则。1938年美国国会通过食品、药品、化妆品法案。

20世纪30年代，我国学者陈克恢率先使用正铁血蛋白形成剂（亚硝酸钠）治疗氰化物中毒，开创了特异药物治疗中毒的先河。

20世纪40年代，Millers夫妇发现致癌物代谢过程中活性代谢产物和内质网混合功能氧化酶起了重要作用，引导和促进了化学物代谢动力学研究。

总之，19世纪后期至20世纪中期，毒理学围绕毒物的作用机制进行的大量的研究，涉及化学物中毒处理、毒物和毒性分析、毒作用和解毒过程的模式以及中毒过程的特殊分子作用等方面。1930年实验毒理学的第一本杂志《Archives fur Toxikologie》（现为《Archives of Toxicology》）创刊，同年在美国成立了国立卫生研究所（National Institute of Health, NIH）。

### 四、管理毒理学模式

1955~1958年发生的两个事件对毒理学有深远影响：①美国FDA采纳了Arnold J. Lehman（1900~1979）等人提出的食品、药品、化妆品安全评价试验方案，此方案经过几次修订一直沿用至今；②召开了第一次有关毒理学和毒理学安全评价的戈登征研究大会（Gordon Research Conferences），这次会议是毒理学家们协作的良好开端。同期，美国国会通过食品、药品、化妆品法案的补充，其中Delaney条款（简称Delaney）禁止食品添加剂使用任何动物或人类的化学致癌物。Delaney促进毒理学定量测试方法的发展，大多数化学物测试水平达到20~100ppm（现在，parts per quadrillion, ppq级）。同时也引发了有关致癌作用“一次打击”理论的争论。人们开始认识到致癌生物效应的复杂性，并着手建立危险评定模型。