



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

学 · 公共卫生与预防医学系列

基础毒理学

Public Health Preventive Medicine



主编
周志俊
JI CHU DU LI XUE

 复旦大学出版社
www.fudanpress.com.cn



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

R99-48
7

博学·公共卫生与预防医学系列

基础毒理学

Public Health Preventive Medicine

主 审 金泰虞

主 编 周志俊

副主编 张天宝

编 者(以姓氏笔画为序)

牛 侨 (山西医学院公共卫生学院)

王素华 (包头医学院公共卫生学院)

刘承芸 (山西医学院公共卫生学院)

吴 庆 (复旦大学公共卫生学院)

李红卫 (厦门大学医学院预防医学系)

张天宝 (第二军医大学基础医学部)

范奇元 (遵义医学院预防医学教研室)

周志俊 (复旦大学公共卫生学院)

洪 峰 (贵阳医学院公共卫生学院)

唐 萌 (东南大学公共卫生学院)

常秀丽 (复旦大学公共卫生学院)

秘 书 常秀丽



主 编
周志俊
JI CHU DU LI XUE

不外借

复旦大学出版社
www.fudanpress.com.cn

图书在版编目(CIP)数据

基础毒理学/周志俊主编. —上海:复旦大学出版社,2008.1
(复旦博学·公共卫生与预防医学系列)
ISBN 978-7-309-05869-7

I. 基… II. 周… III. 毒理学 IV. R99

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第196496号

基础毒理学

周志俊 主编

出版发行 复旦大学出版社 上海市国权路579号 邮编200433
86-21-65642857(门市零售)
86-21-65100562(团体订购) 86-21-65109143(外埠邮购)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>


责任编辑 傅淑娟
总编辑 高若海
出品人 贺圣遂

印刷 上海复文印刷厂
开本 787×1092 1/16
印张 18.25
字数 450千
版次 2008年1月第一版第一次印刷
印数 1—3 100

书号 ISBN 978-7-309-05869-7/R·1013
定价 35.00元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

A large, faint watermark of the Fudan University seal is centered on the page. The seal is circular and contains the Chinese characters '復旦大學' (Fudan University) in the center, with '1905' at the bottom. The outer ring of the seal contains the motto '博學而篤志，切問而近思' (Study widely and be devoted, ask questions earnestly and think closely).

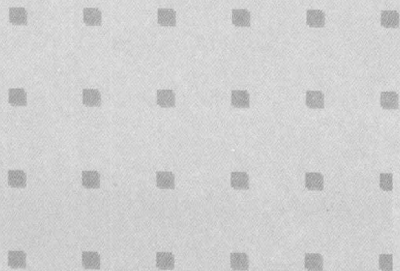
“博學而篤志，切問而近思。”

(《論語》)

博曉古今，可立一家之說；
學貫中西，或成經國之才。

主编简介

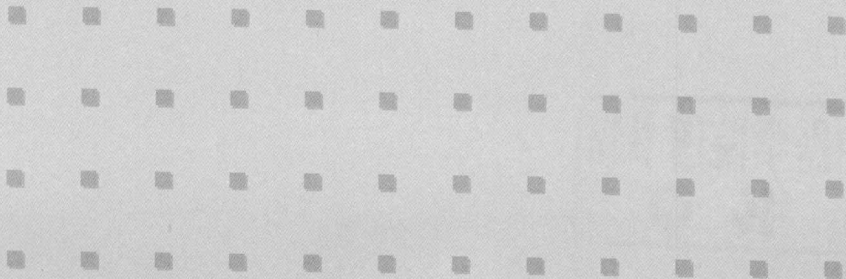
周志俊，男，安徽天长人。现为复旦大学公共卫生学院副院长及职业卫生与毒理学教研室教授、副主任、博士生导师，复旦大学放射医学研究所所长。上海市优秀青年教师和曙光计划学者获得者。上海医科大学预防医学专业本科（1985）和劳动卫生与职业病专业硕士（1988），德国Erlangen大学工业医学专业博士（1996）。长期从事职业卫生、毒理学的教学及科研工作，专长农药毒理。现为卫生部全国卫生标准委员会委员、中国环境诱变剂学会常务理事、中国毒理学会理事、上海市环境诱变剂学会副理事长、上海市预防医学会卫生毒理委员会主任、卫生安全评价委员会副主任和劳动卫生与职业病委员会委员，*Journal of Occupational Health* 及多本中文专业杂志的编委。



内 容 提 要

本书系统地介绍了毒理学的基本概念,并结合近年来毒理学的理论与实践的一些进展,介绍了毒理学的研究范畴、研究方法及其发展应用;毒物在体内吸收、分布、转化、排泄的基本知识及毒物动力学参数和毒物在体内过程的研究方法;毒物产生的各种毒效应以及可能的作用机制,影响这些效应的机体和环境因素及毒物的联合作用。详尽地说明了毒性的测量过程及发现非靶器官损害,即致癌、遗传及发育毒性过程;描述了主要靶器官毒性及其检测和评价方法。详细介绍了安全性评价、危险度评价的概念和过程以及危险性管理和交流。介绍了毒理学的应用,如卫生毒理学、临床毒理学、环境毒理学、工业毒理学、生态毒理学与法医毒理学等分支学科发展情况。介绍了从整体动物到细胞、分子水平毒理学常用的实验方法;在经济全球化国际贸易过程中,化学品毒性鉴定承担着法律层面的责任,为此本书引入了毒理学实验室质量控制的基本概念、实验室认可以及GLP实验室等基本知识。

《基础毒理学》是一本针对预防医学本科生教学编写的教材,药学专业、法医学专业也可选用。同时可作为从事毒理学工作的教师以及科研人员的参考书。



前 言

《基础毒理学》教材是复旦大学出版社和复旦大学公共卫生学院在 2005 年根据教育部高等教育司《关于申报“普通高等教育‘十一五’国家级教材规划”选题的通知》精神,申请获批准出版的教育部“十一五”国家级规划教材。从申请立项到正式出版经历了两年时间。可以说,没有教育部的文件精神,没有复旦大学教务处和复旦大学出版社的强力推动支持,这本书是不会问世的。

毒理学作为预防医学的基础学科,在我国教学已经有近 30 年的历史。人民卫生出版社从 1987 年出版第一版规划教材以来,至今已经有了第五版。北京大学公共卫生学院和四川大学华西公共卫生学院都出版过相关的教材。复旦大学公共卫生学院从 20 世纪 80 年代末自编了《基础毒理学》内部教材,在预防医学、药学专业教学中使用。众所周知,教材是体现教学内容和教学要求的知识载体,是进行教学的基本工具,因此,不同学校,甚至不同教师在毒理学教学中根据自己的教学计划、教学重点选择不同教科书是正常现象。现在复旦大学出版社出版的“十一五”国家级规划教材《基础毒理学》为毒理学教学的教材选用又多了一份选择。这是我国高等教育中教材出版百家争鸣、百花齐放特色的具体体现。

毒理学发展至今,不再是简单地研究化学物所造成的生物体不良效应的一门学科。现代毒理学不仅以化学物为研究对象,阐明化学物与生物体之间的交互作用及造成的不良效应和剂量-反应(效应)关系,也是以化学物作为工具,研究机体内部的正常生理、生化及调节机制,从而认识自我。毒理学是一门涉及领域广泛的学科,它既是一门有明确服务对象的应用科学,又是化学工业、药理、法医、预防医学、环境保护、生态学等专业的基础科学。基于这样的认识,我们在编写过程中,认真学习、借鉴其他教材的成功经验,参考相关毒理学专著,注意教材与专著的异同,力求以本科生必须掌握的毒理学基础理论、基本知识和基本技能为重点,简明扼要地阐述毒理学的概念、原理和应用。力求用较少的文字将基本理论、基本知识讲清楚,对基本技能有介绍。在编写框架上,强调了“基础”,以描述毒理学中的毒性(toxicity)、机理毒理学中的危害(hazard)和管理毒理学中的危险(risk)为主线,以剂量-反应(效应)关系为核心,系统介绍毒性发生、发展过程,以及毒性评价、控制和管理等。在内容上,增加了危险性交流的相关内容,减少了具体试验方法的介绍,只保留了目前本科教学中经常使用的实验方法。从而,使《基础毒理学》更为精练,便于学生学习。

在教材编写过程中,复旦大学教务处、复旦大学公共卫生学院和复旦大学出版社领导给予了大力支持,在此表示衷心的感谢。

对教师来讲,编写教材也是一个学习提高的过程,通过反复的交流讨论,我们对以前一些习以为常的现象有了进一步准确的、统一的认识。由于我们水平和能力有限,本教材肯定存在不少错误或不当之处,敬请各位老师、同学提出宝贵意见。

前 言

作 者

2007年12月

毒理学是研究外源化学物对生物体的损害作用及其机制的学科。毒理学的发展与人类对毒物的认识密切相关。随着工业革命的兴起,人们开始接触到各种化学毒物,如铅、汞、砷等,这些毒物对人体的健康造成了严重的危害。因此,毒理学的研究对于保护人类健康、预防疾病具有重要意义。

毒理学的研究内容包括毒物的毒性、毒性机制、毒性评价等方面。毒物的毒性是指毒物对生物体造成的损害作用,毒性机制是指毒物对生物体造成损害作用的分子生物学和细胞生物学机制。毒性评价是指通过实验和观察,对毒物的毒性进行定性和定量评价的过程。

毒理学的研究方法包括体内实验、体外实验、分子生物学和细胞生物学方法等。体内实验是指在活体动物或人体中进行毒理学研究,体外实验是指在离体组织、细胞或分子水平上进行毒理学研究。分子生物学和细胞生物学方法是研究毒物毒性机制的重要手段。

毒理学的研究成果广泛应用于毒物检测、风险评估、毒物治疗等方面。毒物检测是指通过毒理学方法,对环境中存在的毒物进行检测和鉴定。风险评估是指通过毒理学方法,对毒物对人体的健康风险进行评估。毒物治疗是指通过毒理学方法,对毒物中毒患者进行治疗。

毒理学是一门交叉学科,涉及生物学、化学、医学、环境科学等多个领域。随着科学技术的不断发展,毒理学的研究将更加深入和广泛,为人类健康和环境保护做出更大的贡献。

第五章 靶器官毒理学	126
第一节 生殖毒理学	126
第二节 免疫毒性	129
第三节 肝脏毒理学	133
第四节 肾脏毒理学	140
第五节 其他系统毒理学	144

第六章 危险度评价和危险性管理	155
第一节 化学物的毒理学安全性评价	155
第二节 健康危险度评价	159
第三节 危险性的管理和交流	173

第七章 毒理学应用	178
第一节 卫生毒理学	178
第二节 药物毒理学	188
第三节 生态毒理学	191
第四节 其他分支的毒理学	195

第八章 毒理学实验基础	200
第一节 实验设计原则	200
第二节 整体动物实验	203
第三节 离体器官实验	210
第四节 细胞实验	213
第五节 分子生物学实验	222

第九章 毒理学实验室质量控制	230
第一节 概述	231
第二节 实验室认可	238
第三节 GLP 实验室	245

第二部分 实 验

实验一 实验动物生物材料的采集及解剖	261
实验二 急性毒性试验常用染毒方法及半数致死浓度的测定	265

实验三	鼠伤寒沙门菌回复突变试验.....	269
实验四	动物骨髓细胞染色体畸变分析.....	274
实验五	小鼠骨髓多染性红细胞微核试验.....	276
实验六	小鼠精子畸形试验.....	279
实验七	大鼠致畸试验.....	282

第一部分

理 论

毒理学概述

毒理学(toxicology)一词由希腊文 *toxikon* 和 *logos* 两词组合演变而来,原文含义是描述毒物的科学。毒理学是研究化学物对生物体的毒性和毒作用机制的一门学科,目的是了解化学物与生物体之间的相互作用关系,阐明化学物对生物体引起的有害效应性质和剂量-反应(效应)关系,确定化学物对生物体引起有害效应的能力,为指导化学物的安全使用和中毒防治提供依据。

毒理学的迅速发展源于人们对人类社会接触各种化学物后是否引起健康损害的担忧。随着人类社会生产的发展和生活条件的改善,人们在从事生产或日常生活中接触化学物的品种和数量愈来愈多。全世界登记的化学物已超过 800 万种,常用的也有 7 万~8 万种。在人的一生中不可避免地可通过生产、使用或滥用(事故或自杀)短时接触化学物,也可通过各种环境介质(水、土壤、食品污染等)长期持久地接触化学物。对人体来说,这些化学物是从外界环境中摄入,而非机体内源产生,它们具有生物活性,在一定条件下直接或间接损害人的健康,所以被称为外源化学物(xenobiotics)。

基于对人类影响的考虑,毒理学一般以实验动物为研究对象,研究实验动物接触外源性化学物后发生的毒效应,并用这些研究结果预测、外推到人,以便最终保护人类健康。尽管实验动物多为哺乳动物,其解剖学、生理学、生物化学与人类有许多共性的一面,但在生理、生殖、代谢等进化方面仍有许多本质区别,使得这些实验结果外推至人时常与真实情况存在一定差异。这又推动了以人自身为研究对象的临床毒理学或人群毒理学的发展,它是以事故接触或职业、环境接触的人群为研究对象,观察不同接触后对健康的早期影响,由于没有种属外推的问题,故对一些已经有广泛人群接触的化学物的毒理学研究特别看重。此外,随着人们环境保护意识的增强、对人类所在的生态环境的关注,生态毒理学的发展也非常迅速。生态毒理学(ecotoxicology)是研究有毒有害因子对生态环境中各种生物的伤害作用及其机制的科学。有的学者认为这里的生物应当包括人,也有的学者认为不包括人,且用生态环境中非人类生物来限定。总之,不论如何发展,毒理学始终用一些模式生物(离体或整体)研究化学物对之的影响,并用其研究结果预测对另外一些生物(通常是高级的、不容易作为研究目标对象,如人)的影响。

第一节 毒理学基本概念

毒理学研究对象是化学物,俗称毒物。事实上,化学物的有毒或无毒是相对的,并不存在绝对的界线。任何一种化学物在一定条件下可能是有毒的,而在另一条件下则对人的健

康是安全无毒的。著名瑞士毒理学家 Paracelsus 曾说：“化学物只有在一定的剂量下才具有毒性”，“毒物与药物的区别仅在于剂量”。中国古代也有一句俗语“万物皆毒唯量焉”。因此，化学物的有毒或无毒主要决定于剂量，只能以产生毒效应所需的剂量大小相对地加以区别。实际上，几乎所有的化学物，当它进入生物体内超过一定量时，都能产生不良作用，即使是安全的药物或食品中的某些主要成分，如果过量给予，均可引起毒效应。例如，各种药物一旦超过安全剂量均可产生毒效应，严重者会引起中毒。食盐一次服用 15~60 g 即有害于健康，一次用量达 200 g 以上可因其吸水作用导致电解质严重紊乱引起死亡。

一、毒物与毒性

所谓毒物(poison, toxicant)通常是指在一定条件下以较小的剂量作用于生物体，扰乱破坏生物体的正常功能，或引起组织结构的病理改变，甚至危及生命的一些外源化学物。由于剂量决定一切，通常会认为，凡是在日常可能接触的途径和剂量，即能对机体发生损害的外源化学物称为毒物，像油、盐、醋等生活用品就不会归为毒物范畴了。

目前，毒理学研究关注的常见外源化学物，包括：①工业化学物，如原料、中间体、辅助剂、杂质、成品、副产品、废弃物等。②环境污染物，如工业生产中排放入环境的废气、废水和废渣，以及农田使用农药对环境的污染。③食品中的有害成分，如天然毒素、食品变质后产生的毒素、不合格的食品添加剂和防腐剂等。④农用化学物，如杀虫剂、杀菌剂、化肥、除草剂、植物生长激素等。⑤生活日用品中的有害成分，如烟酒嗜好品、化妆品、洗涤剂、染发剂、蚊香的某些组分。⑥生物毒素(toxin)，如动物(蛇毒)、植物(蕈毒)和细菌毒素。⑦医用药物，包括兽医用药。⑧军用毒剂，主要指化学武器。⑨放射性核素。这些化学物多数是人类在生产生活中不可缺少或无法避免的物质，它们可以通过不同途径进入人体，给人们带来潜在危害，在一定条件下损害人的健康。

毒性(toxicity)通常是指某种化学物引起机体损害的能力。毒性的概念是抽象的，是化学物本身固有的特性。随着观察指标的不同，毒性的描述范围很广。在实验条件下，毒性是指化学物引起实验动物某种毒效应所需的剂量(浓度)。化学物的毒性大小是与机体吸收该化学物的剂量、进入靶器官的剂量和引起机体损害的程度有关。因此，化学物毒性大小，通常可用剂量-反应(效应)关系来表示。引起实验动物某种反应(效应)所需剂量愈小，则毒性愈大；反之亦然。不同化学物对生物体引起毒效应所需的剂量差别很大。有些化学物，只要接触几微克即可导致死亡，常被称为极毒化学物；另一些化学物，即使给予几克或更多，也不会引起有毒效应，常被认为是实际无毒的化学物。高毒性化学物仅以小剂量就能引起机体的损害，低毒性化学物则需大剂量才能引起机体的损害。在同样剂量水平下，高毒化学物引起的机体损害程度较严重，而低毒性化学物引起的损害程度往往较轻微。

二、接触与剂量

接触(exposure, 有时翻译为暴露)是指可以影响人类健康的一些因素或物质(exposure is a substance or factor affecting human health)。在公共卫生领域通常是指人体表(皮肤、口腔、呼吸道等)与环境介质(水、土壤、空气)有害物之间的联接(contact between a substance in environmental medium and the surface of human body)。一般将机体摄入后的化学物的量称为剂量。谈到人群接触的含义常包括接触水平和持续时间两方面含义。在

动物实验或离体实验中,常用染毒或给药(administration)一词。常见的染毒方式有呼吸道、消化道、经皮和注射等。

化学物只有与机体接触或进入体内,并且达到一定的量才能引起机体的不良反应。通常化学物进入机体内最主要的途径是消化道(摄入)、呼吸道(吸入)以及皮肤吸收,有时还有其他途径。能够迅速进入血流的毒物通常引起的毒作用最大。一般吸收速度依静脉、吸入、腹膜、皮下、肌肉、皮内、经口、皮肤顺序递减。用于溶解化学物的溶剂不同以及规格不同可以大大影响吸收速率,有时不同给药途径所致毒性有天壤之别。工业毒物接触主要以呼吸道和皮肤为主,而事故或自杀等原因则以口服为主。如果不同途径接触同样的量其效应相同,则提示该化学物吸收非常迅速与完全。

在毒理学中有内剂量、外剂量和生物有效剂量等剂量概念。接触剂量(exposure dose)或外剂量(external dose)是指环境中机体接触毒物的总量。体内负荷(body burden)或内剂量(internal dose)表示通过各种途径吸收进入体内血循环的外来化学物及其代谢产物的含量。例如,血铅和血镉浓度可分别作为铅和镉的内剂量,尿中扁桃酸和三氯乙酸浓度可分别估测接触苯乙烯和三氯乙烯的内剂量。靶剂量(target organ dose)或生物有效剂量(biological effective dose)是指到达机体的特定效应部位(组织、细胞和分子)并与其相作用的外来化学物其代谢产物的含量。虽然生物有效剂量能真正反映化学物对机体发生效应的剂量,但剂量的估测需详细的毒物代谢动力学资料,在实际使用时较为复杂。目前,多用替代指标(surrogate)的浓度(或强度)来推测效应部位的浓度,如测定血中化学物与血红蛋白或白蛋白形成的加合物及白细胞 DNA 加合物等作为接触的生物标志,代替靶组织 DNA 与化学物的加合物,间接估测效应剂量。

在一次或少量次数给药时,我们可以通过特定方式描述实验动物接受化学物的量。此时剂量单位多用实验动物单位体重(kg)接受多少化学物量(mg)表示。这实际上已经指示进入实验动物体内量。而在较长时间染毒或人群研究中,我们很难精确算出摄入多少量,此时常用环境介质中存在化学物的量来表示剂量,如空气中某化学物浓度(mg/m^3)、饮水中某化学物浓度(mg/L)、饲料中某化学物浓度(mg/kg)。此时要估计实际摄入量必须结合消耗的空气、水和饲料量来进行。在剂量表示时,有学者提出考虑到动物与人的种属差异,最好用单位体表面积(m^2)用了多少化学物量(mg)来表示,这样更加合理。

在剂量表示中还有一个重要的指标是累计剂量,是指在一定的接触时间内实验动物或人总计给予或摄入的化学物量。简单情形有短间接触大剂量和长间接触小剂量,两者接触的累计剂量相同,出现的不良效应是否相同,并无完全定论,在一定剂量范围内,它们的效应是相同的。这通常取决于出现的不良效应性质和引起这一效应变化的化学物阈值。

三、生物效应与生物标志

生物体是一个复杂的“开放”系统,通过许多生理功能和生化反应与环境交换物质和能量,并保持动态平衡。生物体对外源化学物的作用具有一定的代偿能力,以维持体内环境的平衡稳定。但是机体的代偿能力是有限的,如果生物体超量接触化学物,代偿功能可受损害,机体出现各种功能障碍、应激能力(stress)下降、维持体内稳态(homeostasis)能力降低,以及对其他环境有害因素的敏感性增高等。接触化学物后,各个体出现的效应并不都是完全一样的。一般可分为5种情况:①所接触的化学物(或代谢物)在体内的负荷虽有增加,但

并不引起代谢、生理、生化或其他功能活动的改变；②体内负荷进一步增加，引起了代谢、生理功能或组织器官形态结构的轻微变化，但此种改变没有病理生理学意义；③负荷水平足以导致有病理生理意义的改变，但尚未出现明显的临床症状；④个体因过量接触健康受到严重损伤，出现临床疾病；⑤严重中毒或死亡。

化学物的有害效应(adverse effect)或毒效应(toxic effect)是指进入体内的化学物其代谢物达到一定剂量，并与靶(器官、组织、细胞、分子)相作用所引起的不良生物学改变。例如，有机磷酸酯农药在生物体内抑制胆碱酯酶活性，临床上出现瞳孔缩小、肌肉颤动、大汗、肺水肿等毒效应。化学物引起毒效应的强度范围很宽，包括早期生物学效应、生理、生化正常功能的改变、器官组织的病理改变、临床征象、疾病甚至死亡。从预防医学的观点研究化学物对生物体的有害效应，应将这些有害的生物学改变看作化学物对生物体产生毒效应的连续过程。采用灵敏可靠的生物学指标作为观察终点(end point)，以便早期识别轻微可逆的有害效应，这对预防化学物中毒具有十分重要的意义。

近年来，对几百种化学物的毒效应观察，发现在低剂量时一些化学物作用方向与高剂量的表现完全相反，从而出现了毒物兴奋效应(hormesis)概念。毒物兴奋效应的现象发源于抗生素的研究，德国学者 Schulz 注意到高剂量抗生素抑制细菌生长，而剂量低到一定程度反而促进细菌生长。后来许多实验发现辐射、某些化学物都有类似作用。其含义是在一定剂量时化学物可引起一定的毒效应(激发/抑制)，而在低于未可见的有害作用水平(NOEL)剂量水平以下时却表现为相反的作用(抑制/激发)。化学物低剂量时产生的毒物兴奋效应，是由于机体作出了过度补偿(over compensation)，是机体的过激反应(overshoot)或称为反弹(rebound)所致。一般认为，毒效应是化学物与机体交互作用的结果，但并非所用化学物都有毒物兴奋作用；毒物兴奋作用多数是对生物体有益的，但并非所有化学物如此。

随着分子生物学和分子毒理学的发展，以及化学物对机体免疫功能、神经行为、遗传及生殖过程有害影响的研究，毒理学者正在使用极其敏感的方法，选择化学物引起毒效应的早期生物学指标作为观察终点，发现外来化学物对健康的危害。凡是能检测化学物引起有害效应的生理、生化、免疫、细胞分子变化的生物学指标，又可称为效应的生物标志(biomarker of effect)。

生物标志(biomarker)是机体与环境因子(物理、化学或生物学的)相互作用所引起的任何可测定的改变，包括环境因子在体内的变化，以及机体在整体、器官、细胞、亚细胞和分子水平上各种生理、生化改变，这些改变必须有明确的生物学意义。生物标志一般分为接触标志物、效应标志物和易感性标志物 3 类。

四、联合作用

毒理学研究对象常限于某一化学物。人们虽已经认识到人类现实生活接触化学物的复杂性、多重性，但真正研究多个化学物之间的联合作用的较为简单的手段并不多。理论上，目前对联合作用的类型已经有一个共同认识。联合作用(combined action)是指两种或两种以上的化学物同时或前后进入机体所产生的生物学作用。联合作用的类型包括：①独立作用(independent effect)，两种或两种以上的化学物同时或先后与机体接触，由于其各自毒作用的受体、部位、靶器官等不同，且其所引起的生物学效应也不互相干扰，从而表现为各化学