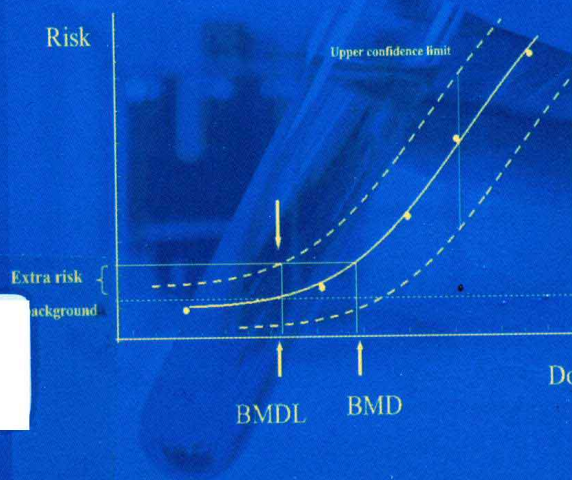


毒理学原理和方法

主编 金泰虞



21世纪复旦大学研究生教学用书



复旦大学出版社

毒理学原理和方法

第二版 王德明



科学出版社

供预防医学类专业研究生用

毒理学原理和方法

主 审 蒋学之

主 编 金泰虞

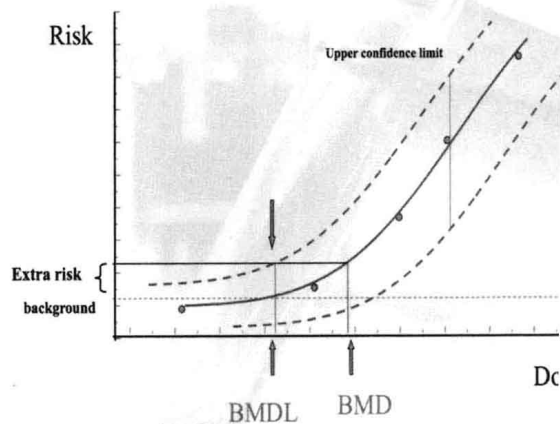
副主编 吴 庆

编写者 (以姓氏拼音为序)

常秀丽	陈 波	陈 珏	陈 亮	陈 晓	陈仁杰
仇玉兰	冯楠楠	郭红卫	郝延慧	何更生	何永华
洪新宇	胡云平	金克峙	金泰虞	阚海东	柯居中
雷立健	李 勇	李露茜	李卫华	厉曙光	刘 静
娄 丹	卢国良	钱海雷	屈卫东	曲亚斌	邵 波
沈新南	帅 怡	宋伟民	孙静秋	孙宇立	陶功华
王 宁	王 霞	吴 庆	夏昭林	项翠琴	肖 萍
许艳丹	薛 颖	应贤平	张光辉	张励倩	张天宝
张蕴辉	张忠彬	赵金鐳	郑卫东	郑唯韩	仲伟鉴
周 颖	周志俊	朱国英	朱守民		



21世纪复旦大学研究生教学用书



图书在版编目(CIP)数据

毒理学原理和方法/金泰虞主编. —上海:复旦大学出版社,2012. 12
ISBN 978-7-309-09304-9

I. 毒… II. 金… III. 毒理学-研究生-教材 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 245218 号

毒理学原理和方法

金泰虞 主编

责任编辑/傅淑娟

复旦大学出版社有限公司出版发行

上海市国权路 579 号 邮编:200433

网址:fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

门市零售:86-21-65642857 团体订购:86-21-65118853

外埠邮购:86-21-65109143

江苏省句容市排印厂

开本 787 × 1092 1/16 印张 33.75 字数 780 千

2012 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

ISBN 978-7-309-09304-9/R · 1284

定价: 88.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社有限公司发行部调换。

版权所有 侵权必究

内 容 提 要

全书共分上、中、下3篇32章。作者在三十几年来毒理学研究生教育中积累了丰富的经验，根据研究生的学习和科研的需求，本书将毒理学原理和方法的现代进展详尽地展示给学生，以期他们对毒理学进展的总体概念有详细的了解，在方法学上可以借鉴。本书不仅可用作研究生的教科书，也可作为高级科研人员参考书。

编辑出版说明

21 世纪,随着科学技术的突飞猛进和知识经济的迅速发展,世界将发生深刻变化,国际间的竞争日趋激烈,高层次人才的教育正面临空前的发展机遇与巨大挑战。

研究生教育是教育结构中高层次的教育,肩负着为国家现代化建设培养高素质、高层次创造性人才的重任,是我国增强综合国力、增强国际竞争力的重要支撑。为了提高研究生的培养质量和研究生教学的整体水平,必须加强研究生的教材建设,更新教学内容,把创新能力和创新精神的培养放到突出位置上,必须建立适应新的教学和科研要求的有复旦特色的研究生教学用书。

“21 世纪复旦大学研究生教学用书”正是为适应这一新形势而编辑出版的。“21 世纪复旦大学研究生教学用书”分文科、理科和医科三大类,主要出版硕士研究生学位基础课和学位专业课的教材,同时酌情出版一些使用面广、质量较高的选修课及博士研究生学位基础课教材。这些教材除可作为相关学科的研究生教学用书外,还可以供有关学者和人员参考。

收入“21 世纪复旦大学研究生教学用书”的教材,大都是作者在编写成讲义后,经过多年教学实践、反复修改后才定稿的。这些作者大都治学严谨,教学实践经验丰富,教学效果也比较显著。由于我们对编辑工作尚缺乏经验,不足之处,敬请读者指正,以便我们在将来再版时加以更正和提高。

复旦大学研究生院

前 言

Preface

《毒理学原理与方法》作为预防医学研究生的教科书,介绍现代毒理学。现代毒理学(modern toxicology)与传统毒理学(traditional toxicology)相对应。传统毒理学是作为研究毒物的学科开始的,现代毒理学则不仅以外源化学物为研究对象,进而将外源化学物作为工具,包括了描述毒理学(descriptive toxicology)、机制毒理学(mechanistic toxicology)和管理毒理学(regulatory toxicology)。描述毒理学主要涉及毒物的毒性,经过对毒物毒性的测试,从而对化学物造成的毒作用机制提供启示,也提供化学物安全评价和管理毒理学所需要的基本信息;机制毒理学主要研究化学物与机体交互作用和影响化学物引起毒效应的条件和因素;管理毒理学是对外来化学物的毒性和潜在危险进行定性或定量的评价,包括对化学物的安全性评价和危险度评定,寻找人类安全接触化学物的水平,制定各类容许接触限值,为化学物的管理提供科学依据,保证人们在生产和使用时的健康与安全;并通过阐明化学物与生物体之间的交互作用及其不良效应和剂量-反应(效应)关系,定量估计各种化学物接触(exposure),如农药残留、饮用水污染等所造成人类潜在效应的可能性和对环境意义,为指导化学物的安全使用和中毒防治提供依据。因此,毒理学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、预防医学等专业的基础科学。环境中化学物名目繁多,产生的不良效应又变化多端,进而在进行定性、定量评价物理和生物及其他一些有害因素对生物体的不良效应时,也应用毒理学的理论、原则与方法,故而毒理学已成为一门涉及广泛领域的学科。

作者在三十几年来的毒理学研究生教育中积累了丰富的经验,根据研究生的学习和科研的需求编写了本书,同时我们获得了复旦大学研究生院的资助出版本书。本书将毒理学的原理和方法的现代进展展示给学生,以期他们对毒理学进展的总体概念有详细的了解,在方法学上可以借鉴。还是那句话:内容在不断地更新,可能不到几年就陈旧了,诚恳希望使用本书的师生和同道们批评指正。

金泰虞 吴 庆

2012年9月

目 录

Contents

上 篇

第一章	毒性测量学	2
第一节	常用毒性参数	2
第二节	毒理学实验设计原则和内容	5
第三节	经典的常规毒性研究	11
第二章	剂量-效应/反应关系的再认识	17
第一节	剂量	17
第二节	效应和反应	18
第三节	剂量-反应(效应)关系	18
第三章	毒物兴奋效应:剂量-反应关系的革命	23
第一节	毒物兴奋效应理论的发展历程	23
第二节	毒物兴奋效应的特征及与其他剂量-效应/反应关系的区别 ...	24
第三节	毒物兴奋效应的普遍性	26
第四节	毒物兴奋效应的可能作用机制	27
第五节	毒物兴奋效应的评价方法	28
第六节	毒物兴奋效应的毒理学意义	29
第四章	化学致癌物阈值研究的回顾与现状	31
第一节	化学致癌物和致癌作用	31
第二节	关于阈值的相关定义	32
第三节	化学致癌物阈值研究的回顾	33
第四节	影响致癌作用阈值理解的重要因素	34
第五节	风险管理中对致癌作用阈值的考虑	35
第五章	生物标志与危险度评价	38
第一节	生物标志与危险度评价概述	38
第二节	生物标志的检测	42
第三节	DNA 芯片与生物标志检测	47
第四节	接触标志与危险度评价	53
第五节	效应生物标志与危险度评价	56
第六节	易感性生物标志与危险度评价	59
第六章	接触评估	63
第一节	概念与简述	63
第二节	接触评估策略	64

第三节	接触评估方法	66
第四节	常用统计分析方法	71
第七章	基准剂量法——制定生物接触阈限值的新方法	74
第一节	NOAEL 和 LOAEL	74
第二节	基准剂量在毒理学中的应用	75
第三节	基准剂量在生物接触限值确定中的应用	76
第八章	健康危险度评价进展	79
第一节	危险度评价的基本要素	80
第二节	危险度管理、危险度感知和危险度交流	89
第三节	环境化学物健康危险度评价的应用 ——大气污染的健康危险度评价	91
第九章	食品安全及其评价方法	94
第一节	食品中存在的主要安全风险	94
第二节	食物不良反应	95
第三节	食品中可确定耐受量的有害物质	100
第四节	食品中无法确定耐受量的有害物质	100
第五节	食品添加剂	103
第六节	食品安全性评价方法	105
第七节	食品安全风险评估	109
第十章	转化毒理学	124
第一节	转化毒理学的产生背景	124
第二节	转化毒理学的主要研究内容和任务	125
第三节	转化毒理学的研究方法	127
第四节	转化毒理学的应用和未来的发展趋势	127

中 篇

第一章	毒物与疾病	130
第一节	毒物	130
第二节	毒物致病决定性步骤和关键事件	134
第三节	毒物与疾病	139
第二章	环境内分泌干扰作用	143
第一节	环境内分泌干扰作用概述	144
第二节	环境内分泌干扰物的分类	147
第三节	环境内分泌干扰物的作用机制	149
第四节	环境内分泌干扰物对胚胎和胎儿的影响	157
第五节	环境内分泌干扰物对人群健康的潜在影响	161

第三章	环境化学物的遗传效应	165
第一节	环境化学物的 DNA 损伤作用	165
第二节	环境化学物的染色体损伤作用	166
第三节	环境化学物对生殖细胞的损伤作用	167
第四节	环境化学物的器官损伤作用	167
第五节	环境化学物的遗传易感性	168
第四章	生殖毒理学	170
第一节	概述	170
第二节	下丘脑-垂体-性腺轴	171
第三节	男性生殖生理	172
第四节	女性生殖生理	175
第五节	化学物的生殖毒作用	177
第六节	生殖毒性机制	180
第七节	化学物对男性生殖的干扰	182
第八节	化学物对女性生殖的干扰	184
第五章	比较毒理学	187
第一节	研究范畴和任务	188
第二节	研究内容	189
第三节	研究方法	197
第四节	应用与未来的发展	197
第六章	系统毒理学	198
第一节	概述	198
第二节	系统毒理学的领域和发展基础	199
第三节	系统毒理学推动着传统毒理学的发展	201
第四节	展望	203
第七章	发育毒理学	205
第一节	发育毒理学的历史和现在	205
第二节	发育毒效应的表现型	206
第三节	化学物与机体相互作用在发育毒理学中的一般规律	207
第四节	发育毒性的作用机制	212
第五节	发育毒效应的实验室分析	215
第八章	机体对环境污染物的易感性及其意义	217
第一节	机体对环境污染易感性差异的遗传基础	217
第二节	基因多态性与个体易感性	223
第三节	确定个体易感性的方法	226
第四节	基因多态性在医学中的意义	230
第九章	骨毒理学研究进展	235
第一节	骨的发育与解剖结构	235

第二节	骨组织细胞	238
第三节	骨性毒物	240
第四节	骨损害的类型	240
第五节	骨毒作用机制	244
第六节	几种常见的骨性毒物	245
第十章	大气颗粒物毒理学研究进展	257
第一节	影响颗粒物生物学作用的因素	258
第二节	大气颗粒物的毒理学研究方法	259
第三节	颗粒物毒理学研究的动物模型	260
第四节	大气颗粒物对心肺系统的影响及其作用机制	262
第五节	大气颗粒物所致不良健康效应的新类型	265
第十一章	霉菌毒素毒效应	267
第一节	概述	267
第二节	黄曲霉毒素	268
第三节	杂色曲霉毒素	278
第四节	赭曲霉毒素 A	282
第五节	展青霉素	285
第六节	镰刀菌毒素	288
第十二章	酞酸酯类增塑剂对人群的暴露和健康危害	299
第一节	PAEs 的一般性质	300
第二节	PAEs 暴露情况	301
第三节	PAEs 人群健康效应	310

下 篇

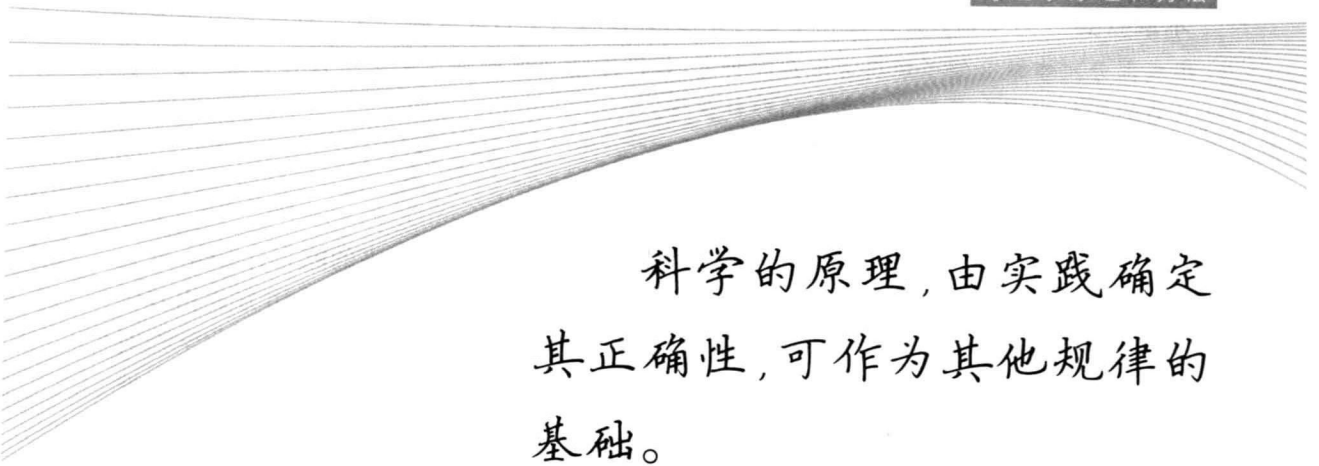
第一章	环境化学物的监测和鉴定技术	318
第一节	环境优先监测污染物	318
第二节	环境样品采集方法	330
第三节	环境样品前处理技术	334
第四节	环境化学物分析技术	356
第二章	常规毒性测试体外替代方法	370
第一节	毒性测试体外替代方法研究进展	370
第二节	急性毒性体外替代法	377
第三节	皮肤刺激/腐蚀性体外替代试验	380
第四节	眼刺激性/腐蚀性体外替代实验	383
第五节	皮肤光毒性体外替代试验	391
第六节	皮肤致敏体外替代试验	395
第七节	嗜多染红细胞微核体外替代试验	399

第八节	胚胎毒性体外替代试验	403
第三章	环境内分泌干扰物筛选与测试	407
第一节	EEDs 的来源及分类	407
第二节	EEDs 激素样活性检测	411
第三节	EEDs 筛选程序和方法	412
第四节	EEDs 的不良健康效应	416
第五节	小结	418
第四章	环境化学物遗传毒性检测方法	420
第一节	基因突变检测	420
第二节	染色体损伤检测	421
第三节	DNA 损伤检测	423
第四节	小结与展望	425
第五章	环境化学物生殖毒性检测方法	426
第一节	生殖毒性和发育毒性的基本概念	426
第二节	雄性生殖毒性检测	427
第三节	雌性生殖毒性检测	434
第四节	生殖和发育毒性试验程序	436
第五节	小结与展望	443
第六章	环境化学物神经毒性检测方法	444
第一节	体内检测方法	444
第二节	体外检测方法	455
第七章	骨毒理学研究方法	461
第一节	影像学方法	461
第二节	骨矿含量和骨矿密度测定	464
第三节	骨生物力学	465
第四节	骨组织形态计量学	467
第五节	骨转换标志物	471
第六节	骨组织细胞培养技术	473
第七节	骨毒理学实验动物选择	478
第八章	蛋白质组学在毒理学上的应用	479
第一节	蛋白质组学概论	479
第二节	蛋白组学研究常用的方法	480
第三节	蛋白质组学在毒理学上的应用	482
第九章	代谢组学在毒理学上的应用	485
第一节	代谢组学的概念	485
第二节	代谢组学的原理	485
第三节	代谢组学技术和方法	486
第四节	代谢组学在毒理学研究中的应用	489

第五节	不足和展望	494
第十章	后基因组时代毒理学科学性和艺术性的重新判定	495
第一节	传统毒理学的科学性和艺术性	495
第二节	后基因组时代毒理学的发展	496
第三节	后基因组时代毒理学科学性和艺术性的定位	499
第四节	展望	500
推荐阅读		501
主要参考文献		502

上 篇

毒理学原理和方法



科学的原理，由实践确定
其正确性，可作为其他规律的
基础。

第一章

毒性测量学

本章概要 为了描述外源性化学物的毒性,毒性测量学已发展成为描述毒理学的重要组成部分。本章介绍了经典常规毒性研究,如何遵循合理的毒理学实验设计方法,包含具体的实验内容和外源性化学物的参数获得。

化学物毒性(toxicity)是化学物内在固有的特性,是指引起机体损害的能力(potential to produce injury)。毒性的概念是抽象的。不同化学物的毒性、靶器官及毒作用方式相差较大,随着观察指标的不同,毒性的描述范围很广。衡量毒性的大小可以是指测量该化学物引起实验动物某种毒效应所需的剂量或浓度,通常可用剂量反应(效应)关系表示。引起某种效应所需的化学物剂量越小,则表明该化学物毒性越大。

毒性测量学就是通过合适的实验描述化学物对生物体的毒性大小。动物实验,有时离体实验,是描述毒性的重要路径。众所周知,不同生物种群对外界反应差异非常大,而毒理学实验,特别是卫生毒理学和药物毒理学实验,需要推论其结果至人群,因此特别重视其与人的 consistency。假如实验结果不做任何外推,则选择什么模式生物都可以。但事实上这是绝对不可能的,因为一般毒理学的研究都会带有“功利性”,需要从低等动物结果外推至高等动物,需要从离体外推至整体,需要从动物外推至人。

第一节 | 常用毒性参数

毒性参数实质上就是用某一数值描述剂量反应或效应曲线上的某一点相对应的坐标位置,如反应率为 50% 相对应的剂量就是半数效应剂量。经典的毒性参数概括了最严重的致死性效应到非致死性效应相对应的剂量。

一、致死剂量或浓度

致死剂量或浓度(lethal dose or lethal concentration)是目前最通用的急性毒性参数,因

为死亡是最明确的观察指标,可比性好、容易获得。

1. 绝对致死剂量(absolute lethal dose, LD_{100}) 这是指引起实验动物全部死亡的最小剂量。由于一个群体中,不同个体之间对化学物的耐受性存在差异,个别个体耐受性过高,并因此导致 100% 死亡的剂量显著增加。因此,该参数稳定性较差。

2. 半数致死剂量(median lethal dose, LD_{50}) 这是急性毒性研究的重要内容,其定义是用统计学方法计算获得的某种化学物预期可致 50% 动物死亡的剂量值。 LD_{50} 是急性毒性分级的主要依据。在生产、包装、运输、储存和销售使用过程中,需根据外来化学物毒性分级,采取相应的防护措施。为便于比较化学物的毒性及有毒化学物的管理,国内外根据 LD_{50} 值大小提出了许多急性毒性分级标准,但这些分级标准尚未统一,也有不少缺点,有待完善。值得注意的是,一些化学物质急性毒性不大,而慢性毒性却很高,所以化学物的急性毒性分级与慢性毒性分级不能混淆使用。

3. 最小致死剂量(minimum lethal dose, MLD) 这是引起个别动物死亡的最小剂量,低于该剂量水平不再引起动物死亡。

4. 最大耐受剂量(maximal tolerance dose, MTD) 这是不引起实验动物死亡的最大剂量。

二、阈剂量

阈剂量(threshold dose)是化学物引起生物体某种非致死性毒效应(包括生理、生化、病理、临床征象等改变)的最低剂量。一次染毒所得的阈剂量称急性阈剂量(Lim_{ac});长期多次小剂量染毒所得的阈剂量称慢性阈剂量(Lim_{ch})。不同效应指标可有不同的阈剂量。在亚慢性或慢性实验中,阈剂量一般表达为最低有害作用水平(lowest observed adverse effect level, LOAEL)。类似的概念还有最小作用剂量(minimal effect dose, MED)。

三、无作用剂量

无作用剂量(no effect dose)是化学物不引起生物体某种毒效应的最大剂量,比其高一档水平的剂量就是阈剂量。一般是根据目前认识水平,用最敏感的实验动物,采用最灵敏的实验方法和观察指标,未能观察到化学物对生物体有害作用的最高剂量。因此,在亚慢性或慢性实验中,表达为无明显作用水平(no observed effect level, NOEL)或无明显有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)。

阈剂量和无作用剂量都有一定的相对性,不存在绝对的阈剂量和无作用剂量。因为,如果使用更敏感的实验动物和观察指标,就可能出现更低的阈剂量或无作用剂量。所以,将阈剂量和无作用剂量称为 LOAEL 和 NOAEL 较为确切。用“未观察到”就是表明,随着观察手段的变化、选择的指标不同,其数值可以完全不同,目前数值是在当前观察条件下获得的数值。用“有害”就是表明,虽然可以观察到一些生理、生化指标的变化,但如果并不指示健康影响,我们则不采用。因此,在表示某种外来化学物的 LOAEL 和 NOAEL 时,必须说明实验动物的种属、品系、接触途径、接触时间和观察指标。

四、基准剂量

在毒理学实验中用 LOAEL 和 NOAEL 表示阈剂量和无作用剂量,现已察觉其有不足之