



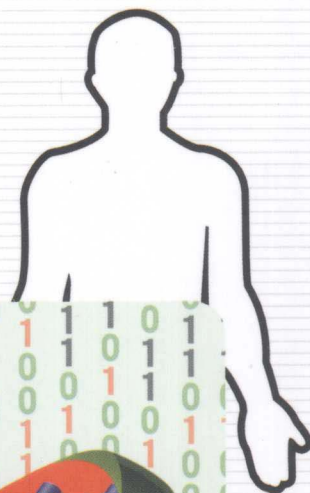
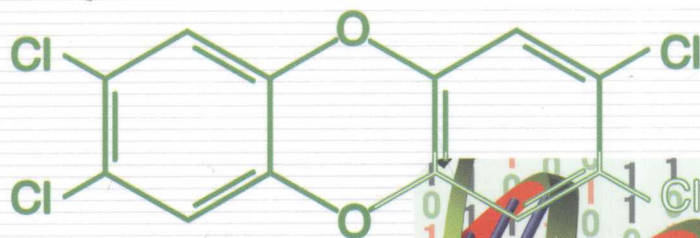
• 中国毒理学会 •

Modern Toxicology: A Concise Course

现代毒理学


简明教程

主编/周宗灿 付立杰



- ◆ 毒理学原理
- ◆ 靶器官毒理学
- ◆ 应用毒理学
- ◆ 毒理学相关方法



 军事医学科学出版社

现代毒理学简明教程

Modern Toxicology:

A Concise Course

中国毒理学会

主 审 陈君石 庄志雄

主 编 周宗灿 付立杰

副主编 周平坤 关 华

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

内容提要

毒理学是研究环境因素(主要是外源性化学物)与生物体的有害交互作用的科学,是现代科学中为数不多的既是基础科学又是应用科学的一门重要学科。随着生命科学的迅速发展,现代毒理学在人类社会的可持续发展中日益发挥着无可替代的重要作用。本教程是在中国毒理学会2009~2011年三届《现代毒理学基础和进展高级研修班》讲义的基础上,全面扩展编著而成的。本教程结合国际上毒理学家资格认证的基本要求和编者多年的经验,概述了现代毒理学基本概念、基本理论和常用方法技术,并介绍了最新发展趋势。本教程以“现代”和“简明”为鲜明特点,共分为四个部分:A.毒理学原理;B.靶器官毒理学;C.应用毒理学和毒物;D.毒理学相关方法;附录为毒理学网络资源;书末并有索引。

本教程是从事毒理学安全性评价和危险评定人员、毒理学研究和教学工作者继续教育的教材,也可作为医药院校、环境保护、医药研发企业的科技和管理人员,以及相关专业本科生和研究生的专业教学和复习参考书。

图书在版编目(CIP)数据

现代毒理学简明教程 / 周宗灿, 付立杰主编.
- 北京: 军事医学科学出版社, 2012. 4
ISBN 978-7-80245-935-9

I. ①现… II. ①周… ②付… III. 毒理学-医学
院校-教材 IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 067514 号

策划编辑: 李 玫 责任编辑: 李 玫 责任印制: 丁爱军

出版人: 孙 宇

出版: 军事医学科学出版社

地址: 北京市海淀区太平路 27 号

邮编: 100850

联系电话: 发行部: (010)66931051, 66931049, 63827166

编辑部: (010)66931039, 66931127, 66931038

传 真: (010)63801284

网 址: <http://www.mmsp.cn>

印 装: 中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发 行: 新华书店

开 本: 787mm × 1092mm 1/16

印 张: 22

字 数: 541 千字

版 次: 2012 年 7 月第 1 版

印 次: 2012 年 7 月第 1 次

定 价: 60.00 元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

序

随着过去 30 多年来中国经济的高速发展,多种环境因素尤其是外源化学物对人体健康和生态环境的危害日益凸现,引起了政府部门、社会各界和人民群众的广泛关注,并已经成为影响我国经济可持续发展与社会和谐的制约因素。对食品、药品、农药、工业化学物、放射线、化妆品及日用化学物等各种环境因素的危害和风险的识别、评价和管理控制,既是迫在眉睫的重要任务,又是值得深入研究探讨的科学问题。

现代毒理学在社会可持续发展中不可替代的角色和作用,已被发达国家的实践所证实。现代毒理学一方面直接参与医药、农药和日用化工等新产品的研究与开发,在产品创新中起着不可替代的作用;另一方面,现代毒理学致力于识别、评估和管理控制这些化学物对人类及其生态环境的潜在风险,在制定标准、法规和法律方面正在发挥着日益重要的作用。

我国的现代毒理学自 20 世纪 50 年代起步,从 90 年代中期至今是快速发展期。毒理学在包括药品、食品、农药、工业化学物、化妆品与其他健康相关产品、新型纳米材料和转基因食品等化学、物理和生物因素的安全性评价和风险管理诸多方面发挥了不可替代的作用;在危及人民身体健康和影响社会安定的突发事件的应急处置和伤员救治中发挥了关键性作用。为了满足日益增长的社会发展和人们健康的需求,近年来,中国在毒理学领域内开展的国际合作和学术交往也日渐频繁,中国毒理学的发展已开始与国际接轨,呈现出跨越式发展的良好势头。

为适应我国经济发展、建设和谐社会以及国际接轨的需要,进一步提高毒理学专业人员的综合素质和技术能力,促进毒理学研究、各类化学物安全评价和风险评估的整体水平的提高,实现对毒理学专业人才评价的统一与标准化,逐步取得社会和国际组织的认可,扩大中国毒理学及其专业技术人员的社会和国际影响力,中国毒理学会在多年酝酿和筹备的基础上,于 2009 年起在全国范围内开展了“中国毒理学资格认证”。与此同时,中国毒理学会连续三年举办了“现代毒理学基础与进展”继续教育高级研修班。在过去三年多积累并参考国际先进经验的基础上,编写了这本《现代毒理学简明教程》。本书有着鲜明的“现代”和“简明”特点,体

现了中国毒理学会自成立起就秉承的“大毒理”的理念,包括了基础和进展的丰富内容,既有理论深度,又有使用价值,以便于读者对现代毒理学有全面、系统和准确的理解。我相信这部教程的出版,肯定会有助于毒理学工作者和相关人士开阔思路,提高个人的专业水平的和职业发展,促进我国现代毒理学的学科发展,以及科学研究与管理的创新。

吴德昌

军事医学科学院研究员

中国工程院资深院士

中国毒理学会荣誉理事长

2012年6月

前 言

毒理学是现代科学中为数不多的既是基础学科又是应用科学的一门综合性学科。毒理学是研究环境因素(主要是外源性化学物)与生物体的有害交互作用的科学。随着生命科学的迅速发展,现代毒理学在保障人类健康、促进可持续发展和保护生态环境中日益发挥着无可替代的重要作用。过去数十年来,尤其是自1993年中国毒理学会成立以来,我国的毒理学在得以蓬勃发展的同时,也面临着严峻的挑战。在不断壮大我国毒理学科技队伍的同时,不断加强和提高我国毒理学骨干人才的培养和继续教育,是中国毒理学会的主要使命之一。

为促进我国毒理学学科发展,适应国家可持续发展与国际接轨的需要,中国毒理学会于2009年起在全国范围内开展了“中国毒理学家资格认证”。与此同时,中国毒理学会2009~2011年连续三年举办了“现代毒理学基础与进展”继续教育高级研修班。在过去三年积累并参考国际先进经验的基础上,我们编写了这本《现代毒理学简明教程》。本书的特点是“现代”和“简明”,旨在达到系统性、科学性、先进性和实用性的目标,包括基础和进展的丰富内容,以大纲式的结构并配以概括性图表,便于读者对现代毒理学有全面和准确的理解。

本教程分为4个单元:A. 毒理学原理;B. 靶器官毒理学;C. 应用毒理学和毒物;D. 毒理学相关方法学。本书的主要思路是按照化学物或其他环境因子对机体的有害作用,以毒效学和毒动学/代谢为主线展开毒理学的论述,对于毒理学热点也给予了特别的关注。尽管我们专业人员的工作可能局限或专注于某一领域,但是高素质的毒理学科技人员应该具有全面和系统的毒理学知识,并了解相关学科的基本方法。对毒理学系统知识的全面理解,肯定会有助于提高境界,开阔思路,有助于专业水平的提高和职业发展。

本书概括了Klaassen CD.主编的Casarett & Doll's Toxicology. The Basic Science of Poisons (7th ed., 2008)和《毒理学教程》(第三版,北京大学医学出版社,2006年)的要点,并参考了其他教科书、相关组织的技术文件和各种专业文献。由于篇幅有限,本书对毒理学实验的具体方案和方法学未作详细的介绍。

编者特别感谢中国毒理学会办公室的支持和傅娟玲老师的协助。本书的主要参考书目已列于书末,对于引用的各种书籍和文献的内容和图表,限于篇幅未能一一注明,在此一并表示感谢和敬意。限于作者的水平和时间,本书难免存在错误和不当之处,恳请广大师生、同行专家和其他读者不吝赐教,以便再版时改正。

编 者
2012年5月

目 录

Unit A	毒理学原理 Principles of Toxicology	1
A1	绪论 Introduction	3
A2	毒物对机体的作用——毒效动力学 Toxicodynamics	6
A3	机体对毒物的作用——毒物动力学 Toxicokinetics	13
A4	机体对毒物的作用——生物转化 Biotransformation	23
A5	毒性机制 Mechanisms of Toxicity	32
A6	毒作用影响因素 Influencing Factors of Toxic Effect	43
A7	实验毒理学基础 Fundamentals of Experimental Toxicology	47
A8	急性毒性和局部毒性 Acute Toxicity and Local Toxicity	54
A9	亚慢性毒性和慢性毒性 Subchronic and Chronic Toxicity	59
A10	化学致癌作用 Chemical Carcinogenesis	65
A11	化学致突变作用 Chemical Mutagenesis	75
A12	发育毒性和致畸作用 Developmental Toxicity and Teratogenesis	84
A13	化学物联合毒作用 Joint Toxic Effects of Chemicals	92
A14	毒物基因组学和系统毒理学 Toxicogenomics and Systems Toxicology	98
A15	计算毒理学 Computational Toxicology	102
A16	安全评价和危险评定 Safety Evaluation and Risk Assessment	108
A17	管理毒理学和中国相关法规 Regulatory Toxicology	118
Unit B	靶器官毒理学 Target Organ Toxicology	125
B1	靶器官毒理学概论 Introduction	127
B2	血液毒性反应 Toxic Responses of the Blood	132
B3	免疫系统毒性反应 Toxic Responses of the Immune System	137
B4	肝毒性反应 Toxic Responses of the Liver	144
B5	肾毒性反应 Toxic Responses of the Kidney	150
B6	胃肠道毒性反应 Toxic Responses of the Gastrointestinal Tract	155
B7	呼吸系统毒性反应 Toxic Responses of the Respiratory System	158
B8	心和血管毒性反应 Toxic Responses of the Heart and Vascular System	164
B9	皮肤毒性反应 Toxic Responses of the Skin	169
B10	神经系统毒性反应 Toxic Responses of the Nervous System	174
B11	眼和视觉系统毒性反应 Toxic Responses of the Ocular and Visual System	180

B12	生殖系统毒性反应	Toxic Responses of the Reproductive System	183
B13	内分泌系统毒性反应	Toxic Responses of the Endocrine System	187
Unit C	应用毒理学和毒物	Applied Toxicology and Toxic Agents	193
C1	临床毒理学	Clinical Toxicology	195
C2	药物毒理学	Pharmaceutical Toxicology	199
C3	药物的不良反应和毒性	Adverse Reaction and Toxicity of Drug	206
C4	电离辐射和非电离辐射	Ionizing and Non-ionizing Radiation	213
C5	农药	Pesticides	219
C6	金属和类金属	Metals and Metalloids	224
C7	有机溶剂和蒸气	Organic Solvents and Vapors	231
C8	有毒气体和窒息剂	Toxic Gases and Asphyxiants	235
C9	其他毒物	Other Toxicants	238
C10	颗粒物、粉尘和尘肺	Particle, Dust and Pneumoconiosis	241
C11	纳米毒理学	Nanotoxicology	245
C12	产毒动物和有毒植物	Toxic Effects of Terrestrial Animal Venoms and Plants	251
C13	食品毒理学	Food Toxicology	256
C14	生物技术农作物食品的安全评定	Safety Assessment of Foods Obtained from Biotech Crops	265
C15	环境毒理学	Environmental Toxicology	269
C16	职业毒理学	Occupational Toxicology	276
C17	生态毒理学	Ecotoxicology	280
C18	分析毒理学和法医毒理学	Analytic and Forensic Toxicology	283
Unit D	毒理学有关方法	Methods Related to Toxicology	287
D1	实验动物在毒理学研究中的应用	The Use of Laboratory Animals	289
D2	毒理学中的流行病学	Epidemiology in Toxicology	294
D3	毒性病理学基本技术	Basic Techniques in Toxicologic Pathology	299
D4	毒理学中的生物统计学	Biostatistics in Toxicology	304
D5	微生物学基本技术	Microbiology Techniques	308
D6	细胞生物学技术	Cellular Biology Techniques	310
D7	分子生物学技术	Molecular Biology Techniques	316
D8	免疫化学技术	Immunochemical Techniques	322
D9	生物信息学	Bioinformatics	325
附录	毒理学重要网址	Websites in Toxicology	330
索引			335
参考文献			341

Unit A

毒理学原理
Principles of Toxicology

A1

绪论

Introduction

毒理学 toxicology	机制毒理学 mechanistic toxicology
外源化学物 xenobiotics	管理毒理学 regulatory toxicology
毒物 toxic agent, toxicant	体内试验 <i>in vivo</i> test
毒素 toxin	体外试验 <i>in vitro</i> test
中毒 poisoning	离体试验 <i>ex vivo</i> test
描述毒理学 descriptive toxicology	平行程序法 parallelogram

1 毒理学

毒理学是研究环境因子(主要是外源性化学物,也包括物理因素或生物因素)对生物体和生态系统的损害作用,以及如何预防和减轻此种损害作用的科学。

毒理学主要研究化学物质与生物机体有害的交互作用。有害的交互作用包括:毒物对机体作用即毒效动力学,机体对毒物作用即毒物动力学/代谢。外源化学物进入生物体内,首先经历毒物动力学过程即吸收、分布、代谢、排泄(ADME)过程,到达靶器官的外源化学物或其活性代谢产物产生损害作用,引起毒效应(图 A1-1)。

2 化学物·毒物·中毒

外源化学物是在外界环境中存在、可能与机体接触并进入机体,在体内呈现生物学作用的化学物质。按用途及分布可分为:工业毒物、环境污染物、食品中有毒成分、农用化学物、日用化合物、嗜好品、生物毒素、药物、军事毒物、放射性核素等。

内源化学物是指机体内原本存在的和代谢过程中所形成的产物或中间产物。

毒性是指化学物引起有害作用的固有的能力。毒性是物质一种内在的、不变的性质,毒性取决于物质的化学结构。化学物对机体引起的有害作用称为毒效应(toxic effect)。

毒物一般是指在较低的剂量可与机体交互作用并导致机体损伤的物质。由于任何一种化学物在一定条件下都可引起机体的有害作用,所以将某化学物称为毒物时,应考虑到作用剂量和作用条件,并有相应的分类标签和管理要求。毒物已成为法规管理的名词。

毒素是由生物有机体如微生物、动物、植物或真菌产生的有毒物质。

中毒是生物体受到毒物作用而引起功能性或器质性改变后出现的疾病状态。根据病变发生的快慢,中毒可分为急性中毒和慢性中毒。慢性中毒过程中有时也可出现急性发作。

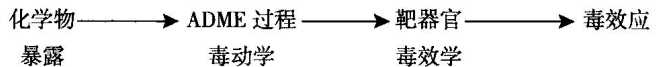


图 A1-1 化学物与生物机体的有害的交互作用

3 毒理学研究领域和分支

毒理学主要分为三个研究领域,即描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学。

描述毒理学是通过动物实验研究、体外试验、人体研究和流行病学研究以确定环境因子的毒性,为机制毒理学、安全性评价、危险度评定和危害管理提供毒理学信息。机制毒理学是研究化学物对生物体毒作用的细胞和分子机制,其研究成果对于应用毒理学许多领域是非常重要的。管理毒理学是根据描述毒理学和机制毒理学的研究结果,协助政府部门进行科学决策并制定相关法规条例和管理措施,以确保进入市场的化学品、药品、食品、农药等的安全使用,达到保护人体健康和保护生态环境的目的。

毒理学的主要应用学科有:临床毒理学、食品毒理学、职业毒理学、环境毒理学、生态毒理学,分析毒理学、法医毒理学等其他分支领域。

有关毒理学历史,可参见 Milestones of Toxicology (Historical Milestones and Discoveries Which Shaped the Toxicology Sciences. Gilbert SG and Antoinette Hayes A.),<http://www.toxipedia.org>。

4 毒理学的主要任务

4.1 对化学物进行毒理学评价和危险评定

毒性测试的主要目的,是通过各种毒理学试验发现受试物的有害作用。整体实验动物毒性试验是为标准试验。选择高剂量以发现毒性并研究剂量-反应关系是毒性测试的基本要求,并进一步进行安全性评价和危险分析。

4.2 已知疾病的环境病因探索

流行病学方法在疾病环境病因探索中起首要的作用,毒理学研究用于检验病因假设(图 A1-2)。

5 毒理学的研究方法

化学物对人体的有害作用称为中毒原型(prototype)。对人体的有害作用是毒理学研究的主要对象,但实践中常难以直接得到资料,必须借助于动物模型,即以实验动物为试验对象,模拟人体暴露的条件进行染毒,观察毒效应,将动物实验的结果外推到人。毒理学的研究方法(表 A1-1)包括:整体动物体内试验、体外试验、人体研究、流行病学研究。

与体外试验有关的方法还有:离体试验(ex vivo)即先经体内染毒,然后再分离器官、细胞或细胞器以及利用计算机进行模拟和预测(in silico)。

在上述研究方法中,哺乳动物体内试验是毒理学标准的研究方法。对于体外试验方法,可以用平行程序法,以降低不同物种间外推和体外试验外推到体内不确定性(图 A1-3)。

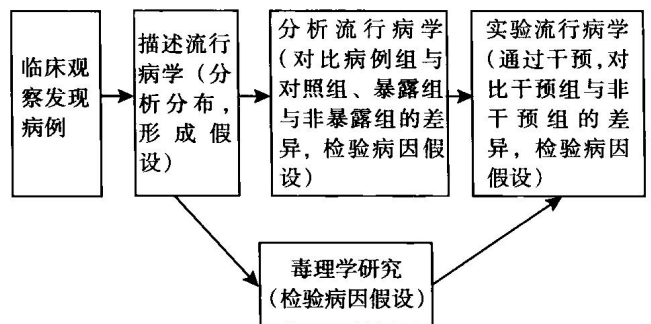


图 A1-2 环境病因探索的一般程序

表 A1-1 毒理学研究方法及其优缺点

研究方法	体内试验	体外试验	人体研究	流行病学研究
优点	<ul style="list-style-type: none"> 易于控制暴露条件 能测定多种效应 能评价宿主特征的作用(如:性别、年龄、遗传特征等)和其他调控因素(饮食等) 可用来评价机制 	<ul style="list-style-type: none"> 影响因素少,易于控制 可进行某些深入的研究(如:机制,代谢) 人力物力花费较少 	<ul style="list-style-type: none"> 规定的受控的暴露条件 在人群中测定反应 对某组人群(如哮喘)的研究是有力的证据 能测定效应的强度 	<ul style="list-style-type: none"> 真实的暴露条件 在各化学物之间发生相互作用 测定在人群的作用 表示全部的人敏感性
缺点	<ul style="list-style-type: none"> 动物暴露与人暴露相关的不确定性 受控的饲养条件与人的实际情况不一致 暴露的浓度和时间的模式显著的不同于人群的暴露 	<ul style="list-style-type: none"> 不能全面反映毒作用,不能作为毒性评价和危险性评价的最后依据 难以观察慢性毒作用 	<ul style="list-style-type: none"> 耗资多 较低浓度和较短时间的暴露 限于较少量的人群 限于暂时、微小、可逆的效应 易感人群一般不适于研究 	<ul style="list-style-type: none"> 耗资、耗时多 Post factor (事后性),无健康保护 难以确定暴露,有混杂暴露问题 可检测的危险性增加应达到2倍以上 测定指标较粗(发病率,死亡率)

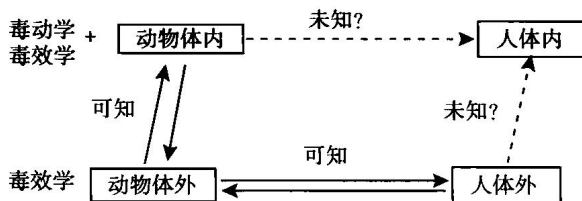


图 A1-3 平行程序法

整体动物和体外研究预期可为选择暴露和一般毒性效应的生物标志及其剂量-效应关系、毒作用模式(MOA)等有关信息,并进行平行外推

对毒理学各种研究方法的结果评价,应充分考虑统计学意义、生物学意义和毒理学意义。在评价时遵循证据权重的原则。一般认为研究结果的权重由大到小排序为:人群流行病学研究,人体毒理学研究,哺乳动物体内试验,体外试验,结构-活性关系研究。

近年来,毒理学界提出了系统毒理学(systems toxicology)、循证毒理学(evidence-based toxicology)和转化毒理学(translational toxicology)等新的概念和思路。

Definition of toxicology

- The study of harmful interactions between chemical, physical, or biological agents and biological systems. (IRIS, 2011)
- Scientific discipline involving the study of the actual or potential danger presented by the harmful effects of substances on living organisms and ecosystems, of the relationship of such harmful effects to exposure, and of the mechanisms of action, diagnosis, prevention, and treatment of intoxications. (IUPAC, 2007)
- Toxicology is the study of the adverse effects of chemical, physical or biological agents on living organisms and the ecosystem, including the prevention and amelioration of such adverse effects. (US SOT, 2005)

A2

毒物对机体的作用——毒效动力学

Toxicodynamics

毒效应谱 spectrum of toxic effects	观察到有害作用的最低剂量 LOAEL
损害作用 adverse effect	未观察到有害作用剂量 NOAEL
选择毒性 selective toxicity	阈 threshold
高危人群 high risk population	安全限值 safety limit values
生物标志 biomarker	治疗指数 therapeutic index, TI
剂量-反应/效应关系 dose-response/effect relationship	暴露界限 margin of exposure, MOE
质反应/量反应 quantal response/gradual response	危害(安全)界限 margin of hazard, MOH
半数致死剂量/浓度 LD ₅₀ /LC ₅₀	效能强度 efficacy potency

毒效动力学(毒效学),研究环境因子引起机体的有害作用,在整体、器官、细胞和分子水平确定和测量环境因子导致有害作用事件,包括剂量-时间-有害效应(反应)关系的研究。

1 外源化学物作用于人体的毒效应谱

1.1 毒效应谱

机体暴露于外源化学物之后,依外源化学物的性质和剂量可引起多种变化,称为毒效应谱,主要表现为:①机体对外源化学物的负荷增加;②意义不明的生理和生化改变;③亚临床改变;④临床中毒;⑤死亡等5种表现。机体负荷(body burdens)是指在体内化学物和(或)其代谢物的量及分布。其中亚临床改变、临床中毒、死亡属于损害作用(毒效应)。毒效应谱还包括致癌、致突变和致畸胎作用。

1.2 损害作用与非损害作用

外源化学物对机体的损害作用,是指影响机体行为的生化改变、功能紊乱或病理损害,或者对外环境应激的反应能力降低。反之,称为非损害作用。

应充分地认识到对损害作用与非损害作用判断具有相对性和发展性。决定一种效应是否是有害作用,需要专家判断。

适应(adaptation)是机体对环境改变的反应,发生可逆的并且在稳态范围内反应的生理过程。耐受(tolerance)是机体对环境改变的易感性降低的状态。适应是导致耐受的过程。

1.3 毒作用分类

①速发或迟发性作用。

②局部或全身作用。化学物的门户效应(portal-of-entry effect)具有重要意义,并以可以作为预警,预先排除系统毒性。

③可逆或不可逆作用。

④特异质反应(idiosyncratic reaction, IR)是罕见的,发生率一般在1/100 000 ~ 1/100,因

此常规临床前安全性研究或临床试验可能无法预测,而常在药物已上市并广泛使用后才能观察到,可能对公众健康构成重大风险并导致严重后果。除了药物动力学的相互作用外,IR 主要取决于毒物与人体有关的危险因素。与毒物有关的危险因素包括:代谢、生物活化和共价结合,抑制细胞的关键功能。与人体相关的危险因素包括:基础疾病、年龄、性别、同时使用的药物、营养状况、免疫系统的激活、体力活动和遗传因素。IR 作用模式有:活性中间体假说、遗传多态性假说、半抗原假说、危险(有害的免疫激活)假说、线粒体功能障碍假说、适应破坏假说、多决定因素假说、炎症应激假说等。超敏反应(hypersensitivity)也包括在 IR 中。

按照有无阈值,毒效应可分为:①有阈:系统毒性、致畸→安全限值;②无阈:遗传毒性致癌物、生殖细胞致突变→实际安全剂量(VSD)。

1.4 选择毒性

(1)选择毒性指化学物可损伤一种生物体(期望物种)而不危害另一种生物体(非期望物种),即使这两种生物体是共存的。利用选择性毒性,可以开发能杀灭期望物种,而不伤害其他物种的药物如农药、抗生素等。选择毒性是毒作用的普遍特点,发生在物种之间、个体内和群体内,反映了生物反应的多样性和复杂性。

(2)靶器官:毒物直接发挥毒作用的器官称为靶器官;出现毒性效应的器官称为效应器官。效应器官可以是靶器官,也可以不是靶器官。某个特定的器官成为毒物的靶器官可能与毒理学/代谢和毒效学等原因有关。

(3)高危人群,易受环境因素损害的人群称为高危人群。在同一污染环境,高危人群比正常人群出现健康危害早,而且程度也严重。所以,保护了高危人群就保护了整个人群。

个体对潜在的环境健康危害的“危险性谱”由3个因素构成:①暴露于环境有害因子;②发生暴露的特定时间;③个体对该环境有害因子的易感性。个体易感性差异的生物学基础有:年龄、性别、遗传因素、营养、疾病等。

1.5 生物标志

(1)生物标志是指外源化学物通过生物学屏障并进入组织或体液后,对该外源化学物或其生物学影响的测定指标。生物标志可分为3类(图 A2-1):①暴露标志包括内剂量标志和生物效应剂量标志。②效应标志包括早期生物效应、结构和(或)功能改变及疾病。③易感性标志包括:反映机体先天具有或后天获得的对接触外源性物质产生反应能力的指标。

(2)美国 FDA 的定义如下:①生物标志:物理体征或实验室测量,其发生与某个病理过程关联,并假定有诊断和(或)预后的用途;②替代终点:可替代临床终点的并预测治疗效益的生物标志;③临床终点:临床上对病人感觉、功能或生存的测量。可分为:(a)中间终点,临床终点并不是最终结局,而是真正的临床效益;(b)最终结局,例如生存的临床终点,严重的疾病发作,或确认治疗的效益和危险的临床终点(图 A2-2)。

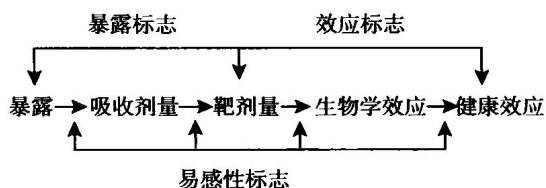


图 A2-1 从暴露到健康效应的模式
和与生物标志的关系

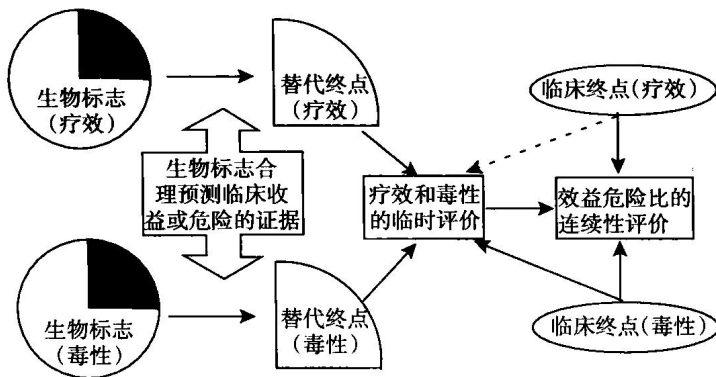


图 A2-2 生物标志、替代终点和评估与治疗干预方法的关系 (US FDA, 2001)

(3) 目前的大多数生物标志还缺乏验证和评价,限制了其在健康危险预警和疾病预防控制等方面的应用。生物标志有效性的验证是其应用于流行病学研究之前的关键步骤。暴露的错误分类和生物标志的测量误差,将导致对疾病危险的评价错误。

美国 FDA 提出候选生物标志被确定为有效的生物标志需要验证和评价:①验证是指优化试验室的分析条件,增加分析的灵敏性、

可靠性和特异性;②评价是描述联系生物标志和临床终点的过程,确定替代终点地位的研究。

暴露标志和与致癌作用相关的效应标志举例见表 A2-1 和表 A2-2。

表 A2-1 暴露标志举例

类型	举例
(1) 内剂量的生物标志	
化学物	母体化合物:有机氯化物,脂肪组织中二噁英(TCDD),呼出气中的挥发性有机物 代谢产物:黄曲霉毒素尿中代谢物
化学混合物	尿中可替宁水平(烟草中化合物)
金属	血铅水平
生物因子	乙肝病毒 DNA,乙肝表面抗原病毒蛋白,抗-乙肝病毒核心抗原
(2) 生物有效剂量的生物标志	
化学物	4-氨基双苯酚蛋白加合物(通常为血清蛋白),尿中黄曲霉毒素 B1-N7-鸟嘌呤加合物
(3) 内源性暴露	
激素	雌激素,儿茶酚雌激素-3,4-醌

表 A2-2 与致癌作用相关的效应标志举例

生物标志类别	效应的类型	举例
遗传相关损害	基因突变	HPRT, GPA, p53, K - ras 基因
	基因表达和基因表达阵列	肿瘤抑制基因(如 p53),癌基因(如 K-ras 基因),酶(如芳香化酶),受体
	细胞遗传学效应	染色体畸变,微核形成
氧化应激	DNA 氧化损伤	8-羟基脱氧鸟苷(8-OHG)
	脂质过氧化作用	丙二醛(MDA),4-羟基-2-壬烯(HNE),丙烯醛,异前列烷

续表

生物标志类别	效应的类型	举例
内部参数	蛋白质	谷胱甘肽和谷胱甘肽二硫化物
	激素	雌激素, 雄激素
	生长因子	胰岛素样生长因子, 转化生长因子- β
炎症	肽	细胞因子
细胞增殖	组织学	异常隐窝病灶(结肠息肉前体)
	蛋白表达	PCNA 的表达
结构或功能改变	组织学癌前变化	息肉(黏膜损伤)腺瘤
细胞侵袭	蛋白表达	血管内皮生长因子(VEGF)的表达

2 剂量-反应关系

2.1 剂量和暴露特征

机体接触外源化学物最常见的途径为经口、吸入和经皮。在空气中存在的化学物的物理形态包括以下 5 种:①气体(gas);②蒸气(vapour);③雾(mist, fog);④烟(fume, smoke);⑤粉尘(dust)或颗粒物(particle)。气体和蒸气是气态;雾、烟、粉尘是气溶胶。

暴露特征包括:①暴露途径;②暴露期限;③暴露频率。

剂量包括:①暴露剂量、外剂量(external dose),普遍适用于职业和环境暴露;在实验情况下被称为给予剂量。暴露剂量又可分为潜在剂量和应用剂量。②吸收剂量、内剂量(internal dose)。③靶器官剂量,也称为到达剂量(delivered dose)和生物有效剂量(biologically effective dose)。

对于不同暴露途径,剂量表示为:①经口:mg/kg 体重;mg/kg 饲料,以摄入量折算 mg/kg 体重;②经皮: $D(\text{mg}) = S(\text{cm}^2) \cdot Q(\text{mg}/\text{cm}^2)$,式中 D 为剂量, S 为暴露面积, Q 为暴露量;③吸入:mg/m³[规定时间];④注射和其他途径:一般用 mg/kg 体重。

2.2 剂量-反应关系、量反应与质反应

2.2.1 剂量-效应关系和剂量-反应关系是毒理学研究的重要部分

效应是量反应,计量资料;反应是质反应,计数资料。

剂量效应/反应关系的概念有 3 个前提:

(1)所研究的反应是由化学物接触引起(因果关系)。

(2)反应的强度与剂量有关,包含:①存在有与化学物相互作用产生反应的分子靶部位;②反应的产生与反应的程度和靶部位的化学物浓度有关;③靶部位的化学物的浓度又和接触或给予的剂量有关。

(3)有定量测定毒性的方法,并有准确表示毒性大小的手段。理想的毒性指标或终点,是与毒物接触造成的分子水平的改变密切相关的。

剂量-反应/效应关系一般是随着剂量的增加,在暴露群体中反应发生率增加,受影响个体的反应严重度增加,反应发生的时间或反应进展期缩短。

剂量-效应关系(量反应)曲线一般可呈现上升或下降的双曲线型、直线型或 S-形曲线等