



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材



卫生部“十二五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材

全国高等学校教材

供预防医学类专业用

毒理学基础

第6版

主 编 王心如 副主编 孙志伟 陈雯



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



育本科国家级规划教材

教材

研究会“十二五”规划教材

全国高等学校教材

供预防医学类专业用

毒理学基础

第 6 版

主 审 庄志雄

主 编 王心如

副主编 孙志伟 陈 雯

编 者 (以姓氏笔画为序)

王心如 (南京医科大学公共卫生学院)

牛 侨 (山西医科大学公共卫生学院)

石 年 (华中科技大学公共卫生学院)

朱心强 (浙江大学公共卫生学院)

刘起展 (南京医科大学公共卫生学院)

孙志伟 (首都医科大学公共卫生与家庭医学学院)

李百祥 (哈尔滨医科大学公共卫生学院)

张文昌 (福建医科大学公共卫生学院)

张立实 (四川大学华西公共卫生学院)

张爱华 (贵阳医学院公共卫生学院)

陈 雯 (中山大学公共卫生学院)

陈景元 (第四军医大学预防医学院)

金泰虞 (复旦大学公共卫生学院)

周志俊 (复旦大学公共卫生学院)

周宗灿 (北京大学公共卫生学院)

周建伟 (南京医科大学公共卫生学院)

郝卫东 (北京大学公共卫生学院)

钟才高 (中南大学公共卫生学院)

姜岳明 (广西医科大学公共卫生学院)

徐培渝 (四川大学华西公共卫生学院)

徐德祥 (安徽医科大学公共卫生学院)

董 建 (苏州大学公共卫生学院)

谢克勤 (山东大学公共卫生学院)

蔡 原 (中国医科大学公共卫生学院)

江苏工业学院图书馆
藏书章

秘 书 刘起展 (南京医科大学公共卫生学院)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

毒理学基础/王心如主编. —6 版. —北京:人民卫生出版社,2012. 8

ISBN 978-7-117-16064-3

I. ①毒… II. ①王… III. ①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 139792 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

毒理学基础 第 6 版

主 编: 王心如

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592

印 刷: 潮河印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 34

字 数: 827 千字

版 次: 1987 年 5 月第 1 版 2014 年 3 月第 6 版第 34 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16064-3/R · 16065

定 价: 49.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

全国高等学校预防医学专业第七轮 卫生部规划教材出版说明

全国高等学校预防医学专业第六轮规划教材，自2007年出版以来，经过几年的教学实践，得到广大师生的普遍好评。近年来，随着转化医学和整合医学概念的出现，对传统的预防医学教育模式也提出了变革的需求，为了更好地体现传统和新发公共卫生问题的现状，预防医学和公共卫生领域的发展，并反映国内外新的理论与技术，使教材的理论与实践更加紧密地结合，2011年3月，全国高等学校预防医学专业教材评审委员会四届二次会议暨预防医学专业第七轮规划教材主编人会议在北京召开。会议确定第七轮教材仍为16个品种，并强调第七轮教材仍然必须坚持“三基、五性、三特定”的基本要求，并希望本轮教材内容要立足于反映培养新时代学生的需要，满足社会对人才培养的需要，以及预防医学专业学生学习的需要，既要注意教材的系统性与完整性，也提倡突出重点，消减一般内容的作法，体现出各章的不均衡性与重要性，较好地处理“系统、完整与突出重点、割舍一般内容”之间的关系。全套教材提倡整体优化，并编写配套教材和实用的配套光盘，以适应预防医学教育和教学改革的需要。

本套教材均为卫生部“十二五”规划教材，全套教材将于2012年秋季前全部出版。

全国高等学校预防医学专业第七轮 卫生部规划教材目录

1. 卫生统计学 第7版
主编：方积乾 副主编：徐勇勇 陈峰
2. 流行病学 第7版
主审：李立明 主编：詹思延 副主编：叶冬青 谭红专
3. 卫生化学 第7版
主编：郭爱民 副主编：杜晓燕 毋福海 和彦玲
4. 职业卫生与职业医学 第7版
主编：孙贵范 副主编：邬堂春 牛侨
5. 环境卫生学 第7版
主编：杨克敌 副主编：郑玉建
6. 营养与食品卫生学 第7版
主编：孙长颀 副主编：凌文华 黄国伟
7. 儿童少年卫生学 第7版
主编：季成叶 副主编：陶芳标 武丽杰
8. 毒理学基础 第6版
主审：庄志雄 主编：王心如 副主编：孙志伟 陈雯
9. 卫生微生物学 第5版
主编：张朝武 副主编：邱景富
10. 社会医学 第4版
主编：李鲁 副主编：吴群红
11. 卫生事业管理学 第3版
主编：梁万年 副主编：饶克勤 王亚东
12. 卫生经济学 第3版
主编：程晓明 副主编：罗五金 刘国祥

全 国 高 等 学 校 医 学 研 究 生 学 习 参 考 书 目

主 编 王 晓 明 副 主 编 王 晓 明

13. 卫生法律制度与监督学 第3版

主编：樊立华 副主编：刘金宝

14. 健康教育学 第2版

主编：马晓 副主编：姜润生 张竞超

15. 卫生信息管理学 第3版

主编：罗爱静 副主编：王伟

16. 社会医疗保险学 第3版

主编：卢祖洵 副主编：汪凯 郑建中

全国高等学校预防医学专业第四届 教材评审委员会名单

名誉主任委员：陈学敏（华中科技大学）

主任委员：李立明（北京协和医学院）

副主任委员：孙贵范（中国医科大学）

王心如（南京医科大学）

委员：姜庆五（复旦大学）

胡永华（北京大学）

凌文华（中山大学）

孙振球（中南大学）

梁万年（卫生部）

马 骁（四川大学）

金泰虞（复旦大学）

郑玉建（新疆医科大学）

武丽杰（哈尔滨医科大学）

郭爱民（首都医科大学）

季成叶（北京大学）

吕姿之（北京大学）

牛 侨（山西医科大学）

邬堂春（华中科技大学）

陈 坤（浙江大学）

颜 虹（西安交通大学）

吴逸明（郑州大学）

孙长颢（哈尔滨医科大学）

浦跃朴（东南大学）

全国高等院校图书馆学系系主任

—— 第四届全国图书馆学系系主任会议 ——

(山东大学) 孟庆跃 (山东大学) 王善学

(湖南大学) 谭红专 (中南大学) 王 主

(山东大学) 陶芳标 (安徽医科大学) 王 耀

(山东大学) 曹 佳 (第三军医大学)

(中山大学) 庄志雄 (深圳市疾病预防控制中心)

(中山大学) 刘开泰 (中国疾病预防控制中心)

(中山大学) 汪 华 (江苏省疾病预防控制中心)

(中山大学) 潘先海 (海南省疾病预防控制中心)

(中山大学) 李 飞

秘 (书: 詹思延 (北京大学))

(山东大学) 甄基金

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

(山东大学) 甄王琳

前言

毒理学是公共卫生与预防医学的主干学科,也是现代医学和药学重要的基础学科。毒理学主要是研究外源化学、物理和生物因素对生物体和生态系统的损害作用与机制,以及中毒的预防、诊断和救治的科学。毒理学与人类历史、生命科学同步发展,具有集成性、多元性、创新性和服务性等重要特征。作为加强环境保护,维护生态平衡,保障人民生命安全和健康的重要支柱学科,现代毒理学已受到世界各国政府、企业、学术界的重视和公众的关注,在经济社会发展中具有重要战略地位。

本教材第1版《卫生毒理学基础》于1987年出版,至今已25年,其间经过5次修订,为我国公共卫生与预防医学以及医学、药学等基础学科的教学、科研和人才培养发挥了积极作用。为紧跟21世纪生命科学的飞速发展,应对现代毒理学对教学和科研的严峻挑战,根据全国高等医药院校预防医学专业规划教材第七轮修订的基本原则和要求,我们于2011年7月至2012年3月完成了第6版的修订。

在认真学习和总结前5版教材成功的经验,参考近年来国内、外毒理学和药理学教科书、专著及相关文献,以及吸取三十余所高等院校师生对第5版教材意见或建议的基础上,《毒理学基础》第6版教材的修订具有以下特征:①坚持“三基”、“五性”和“三定”的基本原则,力求符合高素质、创新性、应用型预防医学人才的培养目标。②基于毒理学既是基础学科又是应用学科的双重属性,力求更新理念,反映趋势,调整思路,体现策略,强调应用。③注重以描述毒理学-机制毒理学-管理毒理学为主线贯穿全书始终,力求构建概念统一、重点突出、深浅适宜、结构合理的知识体系,努力提升教材的系统性、逻辑性、准确性、一致性和可读性。本教材曾被评为国家精品课程、“十一·五”国家级规划教材和全国高等学校医药优秀教材二等奖,2012年已被推荐为“十二·五”国家级规划教材,可作为全国高等医药院校本科生基础课程教学的教科书或研究生的参考书。

本书共分23章,毒理学总论12章,毒理学各论11章,重点作了如下修订:①更新了每章内容。着重对绪论、毒理学基本概念、毒作用影响因素、致癌作用、发育毒性与致畸作用、管理毒理学以及靶器官毒理学等章节作了修改和补充。②增加了重要章节。增编第十二章转化毒理学,以突出现代毒理学的研究宗旨、发展方向与目标;纳米毒理学、放射毒理学分别被增编为第十三章、十四章,以强调新物质、新材料的安全问题以及物理因素在毒理学研究中的重要性;在对配套教材第3版《毒理学实验方法与技术》各章节进一步修改和补充的基础上,增编了毒理学试验替代方法作为第十五章,旨在进一步巩固和拓展学生的基础理论知识和实践创新能力的同时,了解替代动物实验的体内、外模型研究已成为现代毒理学的重要发展方向。③改革了编写方法。每章后附有英文摘要和思考题,以

促进双语教学和学生自主学习的积极性；书末附有毒理学网络信息资源、主要参考文献、中英文名词对照索引和英中文名词对照索引，以便于读者查阅。

在第6版教材和第3版配套教材的修订编写过程中，承蒙人民卫生出版社的鼎力支持，全国20所高校的教授、北京大学周宗灿教授、中国毒理学会理事长庄志雄教授等花费了大量时间和精力，付出了辛勤劳动和汗水，谨此一并向他们表示衷心感谢和崇高敬意！由于我们的水平和能力有限，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和指正。

王心如 孙志伟 陈雯

2012年6月

目 录

第一部分 毒理学总论

第一章 绪论	2
第一节 毒理学概述	2
一、描述毒理学	2
二、机制毒理学	2
三、管理毒理学	3
第二节 毒理学简史	4
一、学科萌芽期	4
二、学科形成期	4
三、学科发展期	5
第三节 毒理学方法	6
一、体内试验	6
二、体外试验	6
三、人体观察	7
四、流行病学研究	7
第四节 毒理学应用	7
一、安全性评价	7
二、危险度评定	8
三、危险性管理与交流	8
第五节 毒理学展望	9
一、系统毒理学	9
二、计算毒理学	10
三、表观遗传毒理学	10
四、毒理学替代法	11
五、转化毒理学	11
第二章 毒理学基本概念	14
第一节 毒物和毒效应	14
一、外源化学物和毒性	14
二、损害作用与非损害作用	15

三、毒效应谱	16
四、毒作用分类	16
第二节 剂量和剂量-反应关系	18
一、剂量和暴露特征	18
二、剂量-反应关系和量反应、质反应	19
三、量反应和剂量-效应曲线	20
四、质反应和剂量-反应曲线	21
五、毒物兴奋效应	24
第三节 结构-活性关系	25
第四节 时间-反应关系	26
第五节 选择性毒性、靶器官和高危险人群	28
第六节 生物标志	29
第七节 毒理学的研究方法	30
第八节 毒性参数和安全限值	31
一、毒性参数和安全限值	31
二、剂量-反应关系比较	34
第三章 化学毒物在体内的生物转运与生物转化	40
第一节 化学毒物在体内的生物转运	41
一、生物膜与生物转运	41
二、吸收	43
三、分布	46
四、排泄	48
第二节 化学毒物在体内的生物转化	50
一、生物转化的意义	50
二、生物转化酶	51
三、生物转化反应类型	53
四、影响化学毒物生物转化的因素	62
第三节 毒物动力学	64
一、经典毒物动力学	64
二、生理毒物动力学	69
第四章 毒作用机制	77
第一节 毒物的 ADME 过程与靶器官	77
一、从接触部位进入血液循环	78
二、从血液循环进入靶部位	78
三、增毒与解毒	80
第二节 靶分子的反应	84

一、反应的类型	84
二、毒物对靶分子的影响	86
第三节 细胞调节功能障碍	87
一、细胞应激	88
二、细胞调节功能障碍	91
三、细胞稳态失调	95
第四节 修复障碍	99
一、损伤修复机制	99
二、修复障碍及其引起的毒作用	102
第五节 毒物毒作用的表观遗传机制	104
一、表观遗传调控机制	104
二、毒物毒作用的表观遗传机制	105
第五章 毒作用影响因素	111
第一节 化学物因素	111
一、化学结构	111
二、理化性质	113
三、不纯物或杂质	115
第二节 机体因素	115
一、物种、品系差异	115
二、个体间的遗传学差异	116
三、机体其他因素对毒作用的影响	118
第三节 暴露因素	121
一、暴露剂量与内剂量	121
二、暴露途径	121
三、暴露持续时间	121
四、暴露频率	121
五、溶剂和助溶剂	122
第四节 环境因素	122
一、气象因素	122
二、噪声、振动与紫外线	123
三、昼夜与季节节律	123
四、动物饲养条件	123
第五节 化学物的联合作用	124
一、联合作用的类型	124
二、联合作用的评价	125
第六章 一般毒性作用	130

第一节 概述	130
一、一般毒性作用的概念和意义	130
二、一般毒性试验的动物选择和染毒方式	130
第二节 急性毒性作用	132
一、急性毒性的概念	132
二、急性毒性试验的目的	133
三、急性毒性试验方法要点	133
四、急性毒性分级	135
第三节 局部毒性作用	136
一、眼刺激试验	137
二、皮肤刺激试验	138
三、皮肤变态反应试验	139
第四节 短期、亚慢性和慢性毒性作用	140
一、概述	140
二、研究方法	141
第七章 外源化学物致突变作用	150
第一节 概述	150
第二节 外源化学物致突变的类型	150
一、基因突变	151
二、染色体畸变	152
三、非整倍体和多倍体	153
第三节 外源化学物致突变作用的机制及后果	153
一、引起突变的 DNA 变化	153
二、引起突变的细胞分裂过程改变	155
三、其他的改变	155
四、突变的后果	156
第四节 机体对致突变作用的影响	157
一、DNA 损伤的修复	158
二、遗传因素对致突变作用的影响	159
第五节 观察外源化学物致突变作用的基本方法	161
一、观察项目的选择	161
二、常用的致突变试验	162
三、致突变试验中的一些问题	166
第八章 外源化学物致癌作用	171
第一节 概述	171
第二节 化学致癌过程	171

第三节 化学致癌机制	173
一、体细胞突变学说	173
二、非突变致癌机制	175
第四节 有关化学致癌的分子事件	177
一、端粒调控与细胞永生化	177
二、细胞周期调控紊乱	178
三、细胞凋亡与肿瘤发生	178
第五节 化学致癌物的分类	179
一、根据对人类和动物致癌作用分类	179
二、按化学致癌作用模式分类	181
第六节 化学致癌物筛查的基本方法	182
一、定量构-效关系分析	183
二、遗传毒性试验	183
三、细胞恶性转化试验	184
四、哺乳动物致癌试验	184
五、促癌剂的检测	186
六、转基因或基因敲除动物在致癌物筛查中的应用	186
七、人群肿瘤流行病学研究	186
第九章 发育毒性与致畸作用	191
第一节 概述	191
第二节 发育毒性与致畸性	192
一、基本概念	192
二、发育毒性作用的特点和影响因素	194
三、母体毒性与发育毒性	198
四、父源性发育毒性	199
五、已知的人类发育毒物或致畸物	201
六、外源化学物的联合发育毒性	204
第三节 致畸(发育毒性)作用机制	205
一、基因突变与染色体畸变	205
二、干扰基因表达	206
三、细胞损伤与死亡	206
四、干扰细胞-细胞交互作用	207
五、通过胎盘毒性引起发育毒性	208
六、干扰母体稳态	208
七、发育免疫毒性机制	209
八、发育神经毒性机制	209

第四节 发育毒性和致畸作用试验与评价	210
一、动物发育毒性试验	210
二、流行病学研究和人类发育毒物的确定	212
三、发育毒性的初筛和替代试验	214
四、发育神经毒性试验方法	215
第十章 毒理基因组学与系统毒理学	221
第一节 概述	221
第二节 毒理基因组学研究的技术平台	222
一、基因组学/转录组学技术平台	222
二、蛋白质组学技术平台	225
三、代谢组学技术平台	226
四、生物信息学	227
第三节 毒理基因组学研究内容及其应用	230
一、毒作用机制研究	230
二、化学物毒性预测	231
三、比较毒理学研究	232
四、混合物联合毒作用研究	233
五、危险度评定	234
六、表型锚定	235
七、信息整合	235
第四节 从毒理基因组学到系统毒理学	236
一、细胞水平毒代动力学和毒效动力学模型	238
二、器官水平代谢酶诱导分布模型	238
三、整体水平毒代动力学和毒效动力学结合模型	238
四、多系统相互作用和效应整合	239
第十一章 管理毒理学	242
第一节 概述	242
一、管理毒理学的定义	242
二、管理对毒理学的影响	242
三、毒理学家在化学品管理中的作用	246
第二节 安全性评价	246
一、安全性和安全性评价	246
二、毒理学安全性评价的基本内容	247
三、安全性评价需注意的问题	249
第三节 危险性分析	249
一、危险性分析基本概念	249

10E	二、危害识别	251
50E	三、危害表征	251
80E	四、暴露评定	256
70E	五、危险度表征	259
90E	六、危险性管理	260
90E	七、危险性交流	263
01E	第四节 全球化学品统一分类和标签制度介绍	265
	第十二章 转化毒理学	270
21E	第一节 概述	270
81E	一、转化毒理学概念	270
81E	二、转化毒理学研究内容	271
91E	三、转化毒理学研究方法	272
55E	第二节 转化毒理学研究范例	273
65E	一、黄曲霉毒素的化学特性和中毒事件	273
85E	二、黄曲霉毒素与肝细胞肝癌	274
85E	三、黄曲霉毒素致癌的化学预防	275
45E		
25E	第二部分 毒理学各论	
	第十三章 纳米毒理学	282
95E	第一节 概述	282
03E	第二节 纳米粒子的特性及其毒性	283
03E	一、影响纳米粒子毒性效应的因素	283
03E	二、纳米粒子与生态环境之间的关系	284
53E	三、纳米粒子与生物体的交互作用	285
53E	四、纳米粒子的损伤特性	285
53E	五、纳米粒子在体内的吸收、迁移和代谢	286
53E	六、纳米粒子的毒性效应	287
43E	第三节 纳米毒理学的研究方法	289
23E	一、纳米粒子的表征研究方法	289
23E	二、纳米粒子在体外细胞毒性作用的研究方法	290
23E	三、纳米粒子在体内毒性作用的研究方法	291
04E	第四节 纳米毒理学展望	295
	第十四章 放射毒理学	299
04E	第一节 概述	299
14E	第二节 电离辐射	299
14E	一、辐射的概念和分类	299