

实用毒理学手册

纪云晶 主编

中国环境科学出版社

内 容 简 介

本书根据实际需要,着重介绍以常见的和新的化学毒物(工业、环境、生物等),农药,药物,食品添加剂,化妆品等的毒性、毒理、中毒的诊断治疗和卫生标准等内容;同时还介绍卫生管理、法规等。全书共分五篇,即毒理学总论、毒理学研究方法、应用毒理学、临床毒理学、化学毒物管理等等。

本书可供从事毒理学、药理学科学工作者,医学院师生,各级卫生防疫系统的卫生医师和防疫人员,职业病临床医师,环境、食品和化妆品监测人员及卫生、环保、劳保等管理人员学习参考。

实用毒理学手册

纪云晶 主编

责任编辑 陈菁华

中国环境科学出版社出版

北京崇文区北岗子街8号

三河科教印刷厂印刷

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经售

1991年4月第一版 开本 850×1168 1/32

1991年4月第一次印刷 印张 27 3/4

印数 1—2 100 字数 742千字

ISBN 7-80010-679-5/R·011

定价: 14.50元

主 编 纪云晶

副主编 (依姓氏笔划为序)

王翔朴 甘卉芳 江泉观

顾祖维 裴 淑

编 者 (依姓氏笔划为序)

王翔朴 王淑洁 王涤新

甘卉芳 关迺源 纪云晶

江泉观 曲青山 乔幼薇

李珏声 李祖瑶 保毓书

顾祖维 栗建林 舒季风

崔明珍 裴 淑

特约编辑 张敦仁

前 言

随着人类开发自然和化学工业的飞速发展，成千上万种天然和人工合成的化学物质不断地涌入市场和人们的生活领域，造成了严重的环境污染和生态平衡的破坏，给人类的健康带来了威胁。据估计，截止到1985年化学文摘(CA)登记在册的化学物质已逾700万种，进入市场的不下8万种，且每年正以1000~2000种的速度在不断地增加着，因此研究这些化学物质对人体和环境的影响，已成为当今世界一个突出的问题。这就是毒理学科的任务。由于客观实践的需要，毒理学在近20年来发展十分迅速。在各学科间互相渗透的情况下，派生出许多毒理学分支，如遗传毒理学、行为毒理学、免疫毒理学、分子毒理学、生化毒理学、器官毒理学等。研究内容也从整体、细胞向亚细胞和分子水平深入。这些广泛而深入的毒理学研究技术，为消除环境污染和控制化学物质对人类的危害起到了极为重要的作用。但如何进一步评价、鉴定和防止这些化学物质对人类及其后代的影响和危害，以保护人类环境及维持地球上的生态平衡，是毒理学工作者所面临的艰巨任务。

党的十一届三中全会以来，党中央领导全国人民将工作重点转向了四个现代化建设，工农业生产蓬勃发展，乡镇企业层出不穷，这给控制环境污染和加强卫生管理及保护人民的身体健康提出了新的课题。为了适应我国工农业生产的蓬勃发展，防治职业中毒，满足广大卫生、科研、预防和管理人员的工作需要，促进、加速我国毒理学的发展，我们编写了《实用毒理学手册》一书。

本《手册》是一本侧重于实际应用的工具书。它有以下特点：第一是内容广泛。除简要介绍毒理学基本知识外，重点介绍了常规实验方法及器官毒理、免疫毒理、行为毒理、生殖毒理、遗传毒理

等新的研究方法；各类化学物质（工业毒物、环境毒物、药物、农药、食品添加剂和化妆品等）的毒理学安全评价、卫生标准制定和毒物管理法规及临床常见毒物中毒诊断标准和治疗原则。第二是内容新颖。如介绍了新的实验研究方法、新化学物质（为农药）的毒性资料。第三是内容深入浅出，易为各专业层次的读者所接受。第四是实用性强，查阅方便。在全书的后面附有上述各类化学物质的国家卫生标准、管理法规、安全评价程序和职业中毒诊断治疗标准等附录，以方便读者在实际工作中应用。因此本《手册》服务对象比较广泛，可供不同层次人员参考使用，如医学院校师生、毒理学科研机构的科技人员、各级卫生防疫站、劳动保护和环境保护部门的卫生技术人员、职业病的临床医生、国家各级政府部门的卫生行政管理干部以及厂矿企业中的卫生、技安人员等。

本《手册》的作者均为有丰富专业基础和实践经验的高等医学院校的正、副教授，毒理学专业科研单位的正、副研究员，职业病临床的正、副主任医师。他们在总结个人经验的基础上，参考有关资料分工编写了有关篇、章的内容。由于其经验特点有所侧重，因此有些篇章在编写方式及内容深度方面难以强求一致。在编写过程中，卫生部防疫司工业卫生处于得汶处长对毒物管理篇内容提供咨询，北京市劳动卫生职业病防治研究所王淑芬主任医师审阅了临床毒理篇，我们深表谢意。

本《手册》由于内容范围广，作者又分散在全国各地，分头编写，加之我们水平有限，时间紧迫，因此虽经反复审改，《手册》中个别章节之间仍有交错重复，甚至会存在不少缺点和错误，衷心欢迎广大读者批评指正。

编者

目 录

第一篇 毒理学总论

第一章 绪论	(1)
第一节 毒理学基本概念	(1)
第二节 毒物与毒性	(5)
第二章 毒物代谢	(13)
第一节 毒物的吸收、分布和排泄	(13)
第二节 毒物的生物转化	(23)
第三章 毒性作用及其影响因素	(37)
第一节 毒性作用	(37)
第二节 毒作用的影响因素	(45)
第四章 毒理学评价与应用	(55)
第一节 毒理学评价	(55)
第二节 卫生毒理学的应用	(65)

第二篇 毒理学研究方法

第五章 毒理学常用实验方法	(68)
第一节 急性毒性实验	(68)
第二节 研究毒物吸收、分布及排泄的实验方法	(80)
第三节 蓄积毒性实验	(87)
第四节 亚慢性和慢性毒性实验	(89)
第五节 致畸性与胚胎毒性实验	(92)
第六节 致突变性实验	(93)
第七节 致癌实验	(121)
附件	(126)
第六章 毒理病理学检查方法	(128)
第一节 实验动物的处死方法	(129)

第二节	实验动物的解剖	(130)
第三节	标本的选取、固定与制片技术	(131)
第四节	电镜技术	(135)
第七章	免疫毒理学研究方法	(137)
第一节	免疫系统检查	(137)
第二节	细胞免疫检查	(138)
第三节	体液免疫检查及应用	(150)
第四节	免疫毒理学检测的筛选程序	(157)
第八章	行为毒理学研究方法	(159)
第一节	动物实验	(160)
第二节	对人的观察	(174)
第九章	生殖毒理学研究方法	(186)
第一节	概述	(186)
第二节	男性(雄性)生殖毒性实验	(188)
第三节	女性(雌性)生殖毒性实验	(193)
第四节	发育毒性实验	(202)
第十章	器官毒理学研究方法	(211)
第一节	概述	(211)
第二节	肝脏毒理检查方法	(219)
第三节	肾脏毒理检查方法	(230)
第四节	肺脏毒理研究方法	(238)
第五节	中枢神经系统毒理检查方法	(247)

第三篇 应用毒理学

第十一章	农药	(257)
第一节	有机磷酸酯类农药	(257)
第二节	甲脒类农药	(277)
第三节	拟除虫菊酯类农药	(289)
第四节	氨基甲酸酯类农药	(294)
第五节	其他农药	(301)
第十二章	食品添加剂	(310)
第一节	食品添加剂的一般概念	(310)

第二节	防腐剂(保存剂)	(311)
第三节	杀菌剂	(325)
第四节	抗氧化剂	(327)
第五节	食用色素	(331)
第六节	发色剂和漂白剂	(334)
第七节	香精香料	(336)
第八节	调味剂	(338)
第十三章	药物	(340)
第一节	镇静催眠药	(341)
第二节	抗癫痫药	(343)
第三节	抗震颤麻痹药	(345)
第四节	抗精神失常药	(346)
第五节	镇痛药	(349)
第六节	解热镇痛药	(350)
第七节	抗高血压药	(351)
第八节	作用于传出神经系统的药	(353)
第九节	强心药	(356)
第十节	抗心律失常药	(357)
第十一节	利尿药	(358)
第十二节	抗组织胺药	(360)
第十三节	糖皮质激素类药	(360)
第十四节	性激素类药	(362)
第十五节	降血糖药	(363)
第十六节	抗甲状腺药	(364)
第十七节	抗生素类药	(365)
第十八节	合成抗菌药	(368)
第十九节	抗结核药	(369)
第二十节	抗真菌药	(371)
第十四章	化妆品及洗涤剂	(372)
第一节	化妆品	(372)
第二节	合成洗涤剂	(379)
第十五章	金属	(386)
第一节	金属的一般生物学特性和毒理学特征	(386)

第二节	主要金属及其常见化合物的毒理学	(401)
第十六章	有机溶剂	(446)
第一节	烃类	(447)
第二节	卤代烃类	(454)
第三节	醇类	(461)
第四节	醚酯类和酮类	(465)
第五节	其他类	(470)
第十七章	刺激性和窒息性气体	(474)
第一节	刺激性气体	(475)
第二节	窒息性气体	(490)
第十八章	天然毒素	(505)
第一节	动物毒素	(505)
第二节	有毒植物	(517)
第十九章	其他毒物	(529)
第一节	居民区常见环境污染物	(529)
第二节	高分子化合物	(542)

第四篇 临床毒理学

第二十章	总论	(558)
第一节	概述	(558)
第二节	中毒的诊断原则	(566)
第三节	中毒的治疗	(569)
第二十一章	金属及类金属中毒	(588)
第一节	铅及其化合物中毒	(588)
第二节	四乙基铅中毒	(593)
第三节	汞及其无机化合物中毒	(596)
第四节	砷及其化合物中毒	(601)
第五节	其他金属、类金属及其化合物中毒	(609)
第二十二章	农药中毒	(617)
第一节	概述	(617)
第二节	各类农药中毒	(618)
第二十三章	药物中毒	(631)

第一节	镇静、催眠、抗惊厥药中毒	(631)
第二节	解热止痛药中毒	(634)
第三节	抗菌药物中毒	(635)
第四节	循环系统药物中毒	(637)
第五节	拟胆碱药物与抗胆碱药物中毒	(640)
第六节	拟肾上腺素药与抗肾上腺素药中毒	(641)
第七节	抗组织胺药中毒	(643)
第八节	抗肿瘤药中毒	(643)
第九节	常用中药中毒	(644)
第二十四章	窒息性及刺激性气体中毒	(654)
第一节	一氧化碳中毒	(654)
第二节	硫化氢中毒	(657)
第三节	氰化物中毒	(660)
第四节	氮气所致急性缺氧窒息	(664)
第五节	二氧化碳中毒	(665)
第六节	氯气中毒	(666)
第七节	光气中毒	(668)
第八节	氮氧化物中毒	(670)
第九节	氨中毒	(671)
第二十五章	其他化学物质中毒	(674)
第一节	亚硝酸盐中毒	(674)
第二节	高分子化合物生产中的一些毒物中毒	(675)
第三节	有机化合物中毒	(683)

第五篇 化学毒物管理

第二十六章	化学毒物的管理及法规	(684)
第一节	我国化学毒物管理及现行法规	(684)
第二节	国外化学毒物管理及法规简介	(698)
第二十七章	化学毒物的安全性及危险度评估	(707)
第一节	概述	(707)
第二节	危险度评估时应注意的问题	(709)
第三节	危险度评估程序	(714)

第二十八章 制订有害物质卫生标准的原则和方法	(728)
第一节 环境中有害物质容许限值的有关概念	(729)
第二节 制订卫生标准的原则和途径	(736)
第三节 制订有害物质容许限值的方法	(740)
第四节 我国制订卫生标准工作的展望	(763)
附录	(766)
附录一 中华人民共和国地面水环境质量标准	(766)
附录二 生活饮用水卫生标准(试行)	(773)
附录三 中华人民共和国污水综合排放标准	(781)
附录四 工业“三废”排放试行标准	(796)
附录五 中华人民共和国农药安全使用标准	(809)
附录六 国内新农药毒性试验的要求	(812)
附录七 农药毒性试验方法暂行规定 (试行)	(814)
附录八 中华人民共和国食品添加剂使用卫生标准	(818)
附录九 防止黄曲霉毒素污染食品卫生管理办法	(823)
附录十 中华人民共和国食品中黄曲霉毒素B ₁ 容许量标准	(824)
附录十一 食品安全性毒理学评价程序 (试行)	(824)
附录十二 医药品毒性试验程序	(834)
附录十三 中华人民共和国化妆品卫生标准	(834)
附录十四 中华人民共和国化妆品安全性评价程序和方法	(837)
附录十五 工业企业设计卫生标准	(839)
附录十六 中华人民共和国职业性接触毒物危害程度分级	(853)
附录十七 工业化学物质安全性评价程序及其基本要求	(858)
附录十八 中华人民共和国职业性中毒诊断标准及处理原则	(862)

第一篇 毒理学总论

第一章 绪 论

第一节 毒理学基本概念

人类在日常生活和生产劳动中，会接触到各种各样天然的和人工合成的化学物质。在某些条件下，所接触的一些化学物质会对健康产生程度不同的损害。轻者生物学改变不明显，重者则能引起死亡。为了识别和防止这类有害作用的发生，需要卫生工作者科学地回答这些化学物质的毒性作用，及如何保护人体健康的问题。因而近年来毒理学从单纯研究毒物的学科，飞速发展成为一门现代的综合性的学科。

一、毒理学

定义：毒理学是研究化学物质对生物体毒作用性质和机理、对机体发生这些毒作用的严重程度和频率进行定量评价的科学。

目的：由于任何一种化学物质在一定条件下，都可能是有毒的，而在另一种条件下对人体健康则是安全无害的。毒理学的目的就在于探求这些条件，阐明剂量-反应关系，评价各类化学物质的危害程度，为保护人民健康、制订卫生标准及防治措施提供理论根据。

发展概况：毒理学是从药理学发展和分化而来，二者既有共性又有特点。毒理学与药理学有相同的理论基础和研究方法，其主要区别在于药理学着重研究药物对疾病的有益作用及有效剂量，而毒理学则着重于探讨化学物对机体的危害及避免发生危害的安全量。

目前，毒理学已发展成为具有一定基础理论和实验手段的独

立学科，并逐渐形成了一些新的毒理学分支，见图1-1。

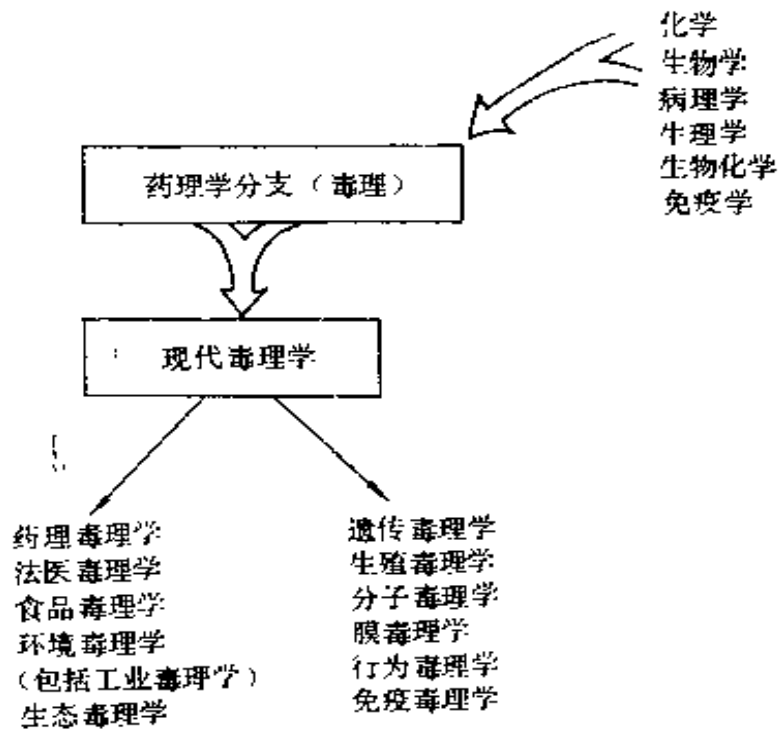


图1-1 毒理学发展分支

由于现代毒理学在化学物质安全评价上的应用，特别是在制订卫生标准上的应用已和管理学结合起来，通常将现代毒理学分为描述毒理学 (discriptive toxicology)、机理毒理学 (mechanistic toxicology)和管理毒理学 (regulatory toxicology) 三大类。

二、卫生毒理学

定义：卫生毒理学是从卫生学角度研究人类生活和生产劳动中可能接触的外来化学物质对机体的生物学作用，特别是损害作用及作用机理的学科。它包括工业毒理学、环境毒理学及食品毒理学，统称为卫生毒理学。卫生毒理学又称预防毒理学，是毒理学的一个分支，又是卫生学的一个组成部分。

卫生毒理学是研究生产和生活环境中化学物质对生物体的危害，阐明这些危害发生、发展和控制的规律，为保护人类及其后代的健康提供理论依据的一门学科。

卫生毒理学包括三个分支学科。工业毒理学作为劳动卫生学

一个组成部分，是研究工业生产中接触到的化学物与人体健康关系的一门学科。食品毒理学是应用毒理学方法研究食品中化学物对人体健康的不良影响及其作用机理的一门学科，为预防其危害提供理论依据，它也是食品卫生学的一个组成部分，环境毒理学是研究生活环境特别是空气、水和土壤中的化学物及其在环境中的转化物，对人体的毒性、作用途径和机理的一门学科，为预防其危害提供理论依据，它既是环境卫生学中不可缺少的内容，又是环境科学和生态毒理学的重要组成部分。

三、卫生毒理学的任务

卫生毒理学所面临的任務主要是研究环境中化学物质对生物体及其他生物系统毒作用的性质和机理，并对这些毒作用的危害程度及发生频率与接触的关系作出定量评价，为环境危害的治理及卫生立法提供科学依据。它是预防医学与环境科学的基础，一门独立的、内含“科学”与“艺术”的学科。作为“科学”，它的任务是在整体器官、细胞和分子水平上，揭示化学物质作用于生物系统的内在奥秘及规律，并确定剂量-反应及剂量-效应关系；作为“艺术”，则致力于把实验毒理学的观察结果，合理地外推及人，并结合对人群的流行病学调研资料，科学地估测和评定环境有害因素对人的潜在威胁及危险度。最后，综合公共卫生原则、利弊权衡、投资效益分析的可行性研究，以及社会和心理因素的考虑，为危害因素的管理决策及制订接触水平提供科学依据，亦即将卫生毒理学的研究成果转化为“管理毒理”。

四、卫生毒理学研究原则

卫生毒理学的研究包括实验毒理学研究和对接触化学物质人群的直接观察。研究水平可分为群体、个体（整体）、器官、细胞、亚细胞或分子水平。实验毒理学的研究包括体内和体外实验两种类型。

（一）体外实验 *(in vitro test)*

如微生物体外实验主要用于致突变、致畸和致癌研究，特别是在化合物诱变性和致癌性的筛选方面，具有特殊重要意义。

哺乳动物体外试验分三种不同水平：

1. 器官水平 包括整体器官灌流和组织培养方法，其优点是能保持器官的完整性，常用于毒物代谢的研究。

2. 细胞水平 细胞培养可用于研究化学物的毒性、致突变性、致癌性和解毒药物的筛选，也用来探讨化合物的代谢和中毒机理。

3. 亚细胞水平 在毒理学研究中的应用日趋广泛，特别是在研究中毒机理以及化学物质引起损伤的亚细胞定位。

体外实验的优点是简单、快速、经济、条件易于控制；缺点是缺乏神经、体液因素的控制，不能完全反应在整体状况下，毒物的转归及生物效应。

(二)体内实验 (*in vivo test*)

在毒理学研究中，通常是按染毒持续时间不同，而分为急性、亚慢性（或亚急性）和慢性毒性实验。

1. 急性毒性实验 (*acute toxicity test*) 指一次染毒或24小时内重复染毒的毒性实验。

2. 亚急性毒性实验 (*subacute toxicity test*) 或者亚慢性毒性实验 (*subchronic toxicity test*) 一般认为1~3个月为宜，但具体实验期限随实验要求而异。

3. 慢性毒性实验 (*chronic toxicity test*) 一般指6个月以上到终生染毒的毒性实验。

在卫生毒理学领域，一个突出的问题是动物实验研究与人群流行病学调查结果往往不尽一致。假阴性、假阳性、过低或过高估计毒物潜在危害程度等情况经常存在。这是由于种属差异以及实验过程中的许多不肯定因素，使得在如何解释毒理学实验结果、怎样把它外推到人等方面，存在明显的局限性。因而，单纯依赖动物实验以至仅仅通过某一体外实验方法得出的“结论”，都不一定是可靠的。完整的方法是将实验室与人群流行病学调查结

果有机地结合起来，用微观研究进行毒性筛试、机理探讨，并为宏观研究提供所需观察指标；而宏观研究则为微观研究提供选题方向，并进行验证。对一项具体研究来讲，如果某种毒物已被广泛生产和使用，应首先分析对人群的影响，发现对健康损害的迹象，然后用微观实验手段进行深入研究。最后，将这些实验研究结果进一步在人群流行病学调查中加以验证，再确定病损的因果关系。

第二节 毒物与毒性

一、毒物 (poison)

(一) 基本概念

凡是少量物质进入机体后，能与机体组织发生化学和物理化学作用，破坏正常生理功能，引起机体暂时的或永久的病理状态，称该物质为毒物，在人类生活环境中，存在的这类物质称为环境有毒有害物质。

环境中有毒有害物质可分为天然的和人为的两大类。前者如特殊的地质构成，火山爆发等，使空气、土壤或水体中存在或受某些有毒物质的污染；又如某些食品中天然存在的有毒物质等；后者是指由于人们从事生产和生活活动而产生的，如生产过程中生产和使用的、或未经净化的工业废水、废气、废渣的排放；石油、农药、化学药品的大量生产和应用；生活中的污物和垃圾的废弃；生活中嗜好品、化妆品以及其它日用化学品的有害成分等。

(二) 毒物的形态与分类

毒物的主要形态有气体、蒸气、雾、烟与粉尘等。

毒物按各种情况分类：

按化学结构、用途、进入途径、生物作用分类。

其中毒物的生物作用可按其作用性质和损害器官或系统分类：

1. 按作用性质分 刺激性、腐蚀性、窒息性、麻醉性、溶

血性、致敏性、致癌性、致突变性、致畸胎性等。

2. 按损害器官或系统分 神经毒性、血液毒性、肝脏毒性、肾脏毒性、全身性毒性等。有的毒物主要具有一种作用，有的具有多种或全身性的作用。

(三) 毒物作用几个时相

毒物发挥效应取决于被机体吸收后分布全身，最后在靶器官中达到一定剂量与该器官相互作用以后，才出现毒性效应。常将这一过程划分为三个时相：接触相 (exposure phase)；毒物动力相 (toxicokinetic phase)；毒效相 (toxic effect phase)，见图1-2。

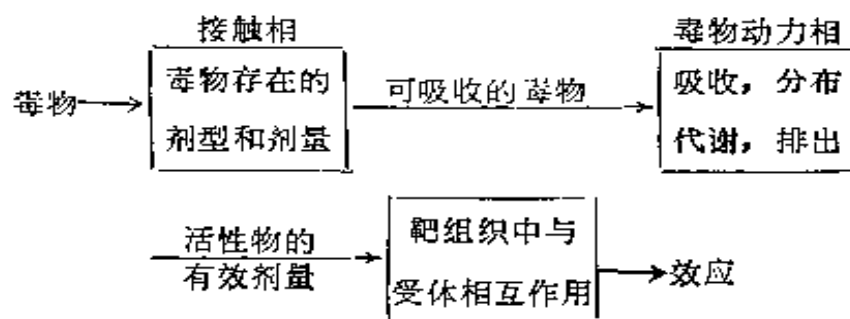


图1-2 毒物作用的三个时相

(四) 剂量-效应关系、剂量-反应关系

剂量-效应和剂量-反应是毒理学研究中的一个基本问题。它是从量的角度阐明毒物作用的规律性。不论是评价化学物的毒作用，还是以无作用剂量为依据，去制订各种卫生标准，都是要以剂量-效应或剂量-反应关系为基础。因此，它是毒理学研究中的一个关键性问题。

1. 剂量 理论上所指的应为机体内作用部位实际存在的毒物浓度，称之为内剂量，但实际上难以测定。所以在毒理学工作中通常所指的是毒物投入量。

2. 效应 (亦称作用) 生物效应大多具有性质及强度的差别，可用其测量值表示。例如有机磷酸酯抑制胆碱酯酶的程度，可用酶活力单位测定值来表示，这类效应称为量效应，即用数量分级来表示强度。但有些效应本身无程度差别，如死亡、致