



GAODENG ZHIYE JIAOYU JIAOCAI

• 高等职业教育教材 •

[高职教材]

# 食品毒理学 基础与实训教程

金 刚 主编



 中国轻工业出版社

高等职业教育教材

# 食品毒理学基础 与实训教程

金 刚 主 编

 中国轻工业出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

食品毒理学基础与实训教程 / 金刚主编. —北京:  
中国轻工业出版社, 2010. 4

高等职业教育教材

ISBN 978-7-5019-7423-8

I. ①食… II. ①金… III. ①食品—毒理学—高等  
学校: 技术学校—教材 IV. ①R994. 4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 221191 号

责任编辑: 张 靓 责任终审: 滕炎福 封面设计: 锋尚设计  
版式设计: 王培燕 责任校对: 晋 洁 责任监印: 马金路

出版发行: 中国轻工业出版社 (北京东长安街 6 号, 邮编: 100740)

印 刷: 三河市世纪兴源印刷有限公司

经 销: 各地新华书店

版 次: 2010 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

开 本: 720 × 1000 1/16 印张: 17

字 数: 342 千字

书 号: ISBN 978-7-5019-7423-8 定价: 32.00 元

邮购电话: 010-65241695 传真: 65128352

发行电话: 010-85119835 85119793 传真: 85113293

网 址: <http://www.chlip.com.cn>

Email: [club@chlip.com.cn](mailto:club@chlip.com.cn)

如发现图书残缺请直接与我社邮购联系调换

90426J2X101ZBW

# 前 言

食品毒理学是保障人类食品安全和身体健康的重要科学，越来越多的高职院校食品专业开设了相关内容的教学。遗憾的是，目前还没有一本适合高职教学模式的食品毒理学教材。根据高职教育特色和高职学生的知识基础背景，为了在较短学时（50~60学时）内，掌握食品毒理学基础知识和开展实验操作训练，我们编写了这本《食品毒理学基础与实训教程》。高职院校学生学习食品毒理学的最终目的应该在于应用，即能够对食品（尤其是新型保健食品）的毒理学安全性进行评价。所以，我们安排了较多的实训内容。这应该算是本教材的特色吧。涉及法规与标准的毒理学内容因有专门课程介绍，本书省略之。

本书的主要内容包括毒理学基本概念（第一章）、毒物的体内过程（第二章）、食品中的毒物及毒作用（第三章）、保健食品安全性毒理学评价（第四章）、转基因食品的安全性毒理学评价（第五章）、食品安全风险分析及毒理学评价（第六章）、基本技能训练（第七章）、专项技术操作训练（第八章）和综合实训（第九章）。

参与本书编写的教师有：深圳职业技术学院金刚和马立农、辽宁农业职业技术学院张广燕、江苏食品职业技术学院焦宇知、内蒙古农业大学职业技术学院刘敏和天津开发区职业技术学院金鹏。

本书在编写过程中得到了广东韶关学院彭珊珊教授的热情帮助和大力支持，特在此表示衷心感谢！

由于编者水平有限，加上是第一次编写高职毒理学教材，不当和错误之处还望使用者批评指示。来函请发 Email: jg6501@yahoo.com.cn。

编者

# 目 录

<b>第一章 毒理学基本概念</b> .....	1
教学目的与要求 .....	1
<b>第一节 毒物、毒性和毒作用</b> .....	1
一、毒物 .....	1
二、毒性 .....	2
三、毒作用 .....	3
四、损害与非损害作用 .....	4
五、靶器官 .....	5
六、生物标志物 .....	5
<b>第二节 剂量 - 反应 (效应) 关系</b> .....	6
一、剂量 .....	6
二、剂量 - 反应 (效应) 关系的概念及意义 .....	7
三、剂量 - 反应 (效应) 关系曲线 .....	7
<b>第三节 表示毒性的常用指标</b> .....	9
一、毒性指标 .....	9
二、毒性的敏感指标 .....	10
三、毒作用带 .....	11
<b>第四节 食品中残留物的安全限量</b> .....	12
一、每日允许摄入量 .....	12
二、最高容许残留量 .....	12
三、暂行容许量 .....	13
四、参考残留限量 .....	13
五、无关残留量 .....	13
六、阈限值 .....	13
七、参考剂量 .....	13
本章小结 .....	14
练习题 .....	15
<b>第二章 毒物的体内过程</b> .....	16
教学目的与要求 .....	16
<b>第一节 毒物动力学</b> .....	16
一、经典毒物动力学 .....	16
二、生理毒物动力学 .....	17

第二节 生物膜及毒物的跨膜转运	17
一、生物膜的结构与功能	17
二、毒物的跨膜转运	17
第三节 毒物的吸收	19
一、消化道吸收	19
二、呼吸系统吸收	20
三、皮肤吸收	20
四、其他吸收途径	21
第四节 毒物的分布	21
一、脂肪贮库	21
二、蛋白贮库	21
三、在肝肾中分布	22
四、在骨骼中沉积	22
五、再分布	23
六、生物学屏障	23
第五节 毒物的生物转化	23
一、转化部位	23
二、转化结果	24
三、转化方式	24
四、影响生物转化的因素	27
第六节 毒物的排泄	28
一、肾脏排泄	28
二、肺的排泄	28
三、胆汁排泄	29
四、乳腺排泄	29
五、其他途径排泄	29
本章小结	29
练习题	30
<b>第三章 食品中的毒物及毒作用</b>	<b>31</b>
教学目的与要求	31
第一节 食品中的生物毒素毒理	31
一、细菌毒素	31
二、真菌毒素	35
三、毒蕈毒素	39
四、植物性毒素	42
五、动物性毒素	52
第二节 食品中的农药残毒与兽药残留	57

一、农药残毒 .....	57
二、兽药残留 .....	65
第三节 食品中的重金属残留毒理 .....	69
一、汞残留 .....	70
二、镉残留 .....	72
三、铅残留 .....	74
四、砷残留 .....	76
五、铬残留 .....	78
六、锰残留 .....	81
第四节 食品添加剂及包装材料毒理 .....	83
一、食品添加剂 .....	83
二、食品包装材料 .....	89
第五节 食品中其他毒物 .....	93
一、食品加工过程产生的毒物 .....	93
二、由环境迁移进食物的毒物 .....	101
本章小结 .....	106
练习题 .....	107
<b>第四章 保健食品安全性毒理学评价 .....</b>	<b>109</b>
教学目的与要求 .....	109
第一节 保健食品安全性问题 .....	109
第二节 我国保健食品安全性毒理学评价程序 .....	111
一、对受试物的要求 .....	111
二、对受试物处理的要求 .....	111
三、实验动物、剂量及分组、接触途径、试验期限和观察指标选择 .....	112
四、保健食品安全性毒理学评价试验的四个阶段和内容 .....	112
本章小结 .....	117
练习题 .....	118
<b>第五章 转基因食品的安全性毒理学评价 .....</b>	<b>120</b>
教学目的与要求 .....	120
第一节 GM 食品及其安全性问题 .....	120
一、GM 食品概述 .....	120
二、GM 食品安全性问题 .....	121
第二节 GM 食品的安全性评价 .....	123
一、GM 食品安全评价的目的 .....	123
二、GM 食品标识和名称问题 .....	123
三、GM 食品安全性评价的基本原则、方法和内容 .....	124
四、GM 食品的管理 .....	129

本章小结 .....	130
练习题 .....	131
<b>第六章 食品安全风险分析及毒理学评价 .....</b>	<b>132</b>
教学目的与要求 .....	132
<b>第一节 食品安全风险分析体系 .....</b>	<b>132</b>
一、食品安全风险分析形成背景 .....	132
二、食品安全风险分析的构架 .....	133
三、食品安全风险分析举例 .....	135
四、我国食品安全风险分析存在的问题和对策 .....	136
<b>第二节 我国食品安全性毒理学评价 .....</b>	<b>138</b>
一、实验动物的选择 .....	139
二、剂量选择、动物分组和实验限期 .....	140
三、实验动物染毒方式的选择 .....	141
四、食品安全性毒理学评价程序 .....	142
五、进行食品安全性评价时需要考虑的因素 .....	154
六、每日允许摄入量的制定 .....	155
七、流行病学调查 .....	156
本章小结 .....	161
练习题 .....	161
<b>第七章 基本技能训练 .....</b>	<b>164</b>
教学目的与要求 .....	164
<b>实训一 实验动物房管理 .....</b>	<b>164</b>
知识链接 1 实验动物房环境因素 .....	164
知识链接 2 实验动物房环境指标 .....	165
知识链接 3 实验动物的笼具及其材料 .....	168
知识链接 4 实验动物房消毒 .....	168
操作训练 1 观摩实验动物环境设施 .....	169
操作训练 2 实验动物环境质量检测 .....	170
操作训练 3 人员、动物及物品进出实验动物屏障设施的操作 .....	174
<b>实训二 实验动物的饲养管理 .....</b>	<b>177</b>
知识链接 1 实验动物分级 .....	177
知识链接 2 毒性实验常用的实验动物种类和特征 .....	180
知识链接 3 实验动物的饲养管理 .....	186
操作训练 1 常见实验动物的饲养管理操作技术 .....	192
操作训练 2 实验动物健康的观察与评价 .....	193
<b>实训三 动物实验染毒与处置 .....</b>	<b>195</b>



知识链接 1 常用实验动物染毒技术 .....	195
知识链接 2 实验动物的处置 .....	197
操作训练 1 实验动物抓取固定和标记 .....	201
操作训练 2 实验动物的麻醉及急救方法 .....	203
<b>实训四 实验动物解剖 .....</b>	<b>205</b>
知识链接 小鼠内部器官形态 .....	205
操作训练 小鼠的解剖 .....	209
<b>实训五 实验动物组织制片 .....</b>	<b>211</b>
知识链接 1 实验动物组织制片总体要求 .....	211
知识链接 2 常用实验动物的各脏器取材标准 .....	213
操作训练 小鼠组织切片制作 .....	214
<b>实训六 动物细胞培养 .....</b>	<b>216</b>
知识链接 细胞技术在食品毒理学中的应用 .....	216
操作训练 1 细胞培养用器皿清洗与灭菌 .....	219
操作训练 2 传代细胞培养与观察 .....	221
操作训练 3 新生小鼠肝细胞原代培养 .....	225
操作训练 4 细胞复苏 .....	226
操作训练 5 细胞计数 .....	227
操作训练 6 细胞冻存 .....	228
<b>第八章 专项技术操作训练 .....</b>	<b>230</b>
教学目的与要求 .....	230
<b>实训七 数据统计 .....</b>	<b>230</b>
知识链接 常用统计学软件简介 .....	230
操作训练 利用统计软件进行毒理数据统计分析 .....	232
<b>实训八 急性毒性实验 .....</b>	<b>232</b>
知识链接 急性经口 LD <sub>50</sub> 测定简介 .....	232
操作训练 乐果对小白鼠的急性毒性实验 .....	234
<b>实训九 小鼠骨髓细胞微核试验 .....</b>	<b>236</b>
<b>实训十 小鼠精子畸形试验 .....</b>	<b>238</b>
<b>实训十一 鼠伤寒沙门氏菌诱变性试验 .....</b>	<b>240</b>
<b>第九章 综合实训 .....</b>	<b>247</b>
教学目的与要求 .....	247
<b>实训十二 敌百虫的中毒与解救实验 .....</b>	<b>247</b>
<b>实训十三 保健食品珍珠祛斑美容片毒理学安全性评价 .....</b>	<b>248</b>
<b>参考文献 .....</b>	<b>255</b>

# 第一章 毒理学基本概念

## 【教学目的与要求】

1. 掌握毒物、毒性、毒作用、靶器官等概念及剂量-反应关系曲线；
2. 掌握致死剂量、阈剂量、最大无作用剂量和毒作用带四种表示毒性的常用指标；
3. 了解损害与非损害作用、毒效应谱、生物学标志；
4. 了解食品中有毒残留物的安全限量的几种表示方式。

## 第一节 毒物、毒性和毒作用

### 一、毒物

#### (一) 毒物定义

在一定条件下，一定量的某一物质，经过一定的途径进入机体以后，在组织器官内发生化学或物理化学的作用，引起机体机能性或器质性的病理变化，甚至造成死亡，此种物质便称毒物。毒物与非毒物之间并无绝对的界限，条件不同、剂量不同，二者之间常常可以相互转化。譬如，食盐是不是毒物？回答这个问题关键是要看剂量，适宜剂量的食盐为人体每日所必需，但过量食入即为毒物，如食盐摄入量超过  $1\text{g}/\text{kg}$  体重可致中毒。蛇毒是不是毒物？这与接触途径有关，众所周知，毒蛇咬人致命是由于蛇毒经伤口而入，也就是说蛇毒若经伤口接触则为毒物，但若经口饮下则不会中毒（除非消化道有损伤）。

#### (二) 毒物分类

##### 1. 按毒物的毒性作用分类

可分为腐蚀毒，如强酸、强碱及酚类等；实质毒，如砷、汞重金属毒；酶系毒，如有机磷农药、氰化物等；血液毒，如一氧化碳、亚硝酸盐及某些蛇毒等；神经毒，如醇类、麻醉药、安定催眠药等。

##### 2. 按毒物的化学性质分类

可分为挥发性毒物，如氰化物、醇、酚类等；非挥发性毒物，如巴比妥催眠药、生物碱、吗啡等；金属毒，如砷、汞、钡、铬、锌等；阴离子毒物，如强酸、强碱、亚硝酸盐等；其他毒物，如箭毒碱、一氧化碳、硫化氢等。

##### 3. 按毒物的应用范围分类

可分为工业性毒物、农业性毒物、生物性毒物、药物性毒物、军事性毒物等。

## 二、毒 性

### (一) 毒性定义

毒性是指外源化学物质与机体接触或进入体内的易感部位后,能引起损害作用的相对能力。也可简述为,毒性是外源化学物在一定条件下损伤生物体的能力。外源化学物对机体的损害能力越大,则其毒性就越高。

毒性与剂量、接触途径、接触期限等许多因素有密切关系。评价外源化学物的毒性,不能仅以急性毒性高低来表示,有一些外源化学物的急性毒性是属于低毒或微毒,但却有致癌性,如  $\text{NaNO}_2$ ; 有些外源化学物的急性毒性与慢性毒性完全不同,如苯的急性毒性表现为中枢神经系统的抑制,但其慢性毒性却表现为对造血系统的严重抑制。

### (二) 毒性分级

衡量毒物毒性大小的指标是剂量。某物质引起动物机体中毒反应的剂量愈小,说明其毒性愈大;反之,则说明其毒性愈小。

为了比较各种化学物质的毒性强弱,可根据动物一次经口(或经皮肤、呼吸道等)的半数致死量的大小,而分成若干个级别,即为毒性分级。目前全世界尚缺乏统一的毒性分级标准,较多引用的是美国环境保护局所制定的标准和世界卫生组织(WHO)对农药危害性建议标准(表1-1和表1-2)。

表 1-1 化学物质的急性毒性分级

毒性分级	大鼠一次经口 $\text{LD}_{50}/(\text{mg}/\text{kg})$	兔涂皮染毒 $\text{LD}_{50}/(\text{mg}/\text{kg})$	对人可能致死量	
			$\text{g}/\text{kg}$	总量(按60kg体重)
剧毒	< 1	< 5	< 0.05	0.1
高毒	1~50	5~44	0.05~0.5	3~30
中等毒	50~500	44~350	0.5~5	30~250
低毒	500~5000	350~2180	5~15	250~1000
微毒	>5000	>2180	> 15	> 1000

表 1-2 世界卫生组织(WHO)对农药危害性分级建议标准

危害性分级	大鼠经口 $\text{LD}_{50}/(\text{g}/\text{kg})$		大鼠经皮 $\text{LD}_{50}/(\text{g}/\text{kg})$	
	固体	液体	固体	液体
I a 极度危害性	$\leq 5$	$\leq 20$	$\leq 10$	$\leq 40$
I b 高度危害性	5~50	20~200	10~100	40~400
II 中度危害性	50~500	200~2000	100~1000	400~4000
II 轻度危害性	> 500	> 2000	> 1000	> 4000

### 三、毒作用

毒作用，又称毒性效应，是指毒物对动物机体产生的生物学损害作用。两种或两种以上的毒物同时或先后作用于机体，二者之间可以相互加强或减弱其毒性作用，这种现象称联合毒性作用。食品工业中常有此种情况，如在一个食品体系中常常可能同时使用几种添加剂的情况等，各添加剂之间可能会产生一些毒性联合作用。

#### (一) 毒作用的特点

按照化学物毒作用的特点常分为速发作用与迟发作用、局部作用与全身作用，以及可逆作用与不可逆作用。

##### 1. 速发作用与迟发作用

速发作用是指机体接触化学物后，在短时间内出现的毒性效应；迟发作用是指机体接触化学物后，经过一定时间间隔才表现出来的毒性效应。

##### 2. 局部作用与全身作用

局部作用是指发生在化学物与机体接触部位的损害作用；全身作用是指化学物与机体接触后以一定途径被吸入体内，经血液循环到达体内其他组织器官引起的毒性效应。食品中的危害物一般引起的是全身效应。

##### 3. 可逆作用与不可逆作用

可逆作用是指机体停止接触化学物后，所造成的损害作用可以消除；不可逆作用是指机体停止接触化学物后，所造成的损害作用不能消除，甚至损害作用进一步发展。

#### (二) 毒作用的描述

一般以毒物引起机体产生的生物学效应或反应来描述毒作用。

##### 1. 效应 (effect)

效应指一定量的某一物质与机体接触后所引起的生物学变化，此种变化的程度可以用计量单位来表示。

如：机体接触毒物后单位容积血液中红细胞数、白细胞数变化了  $x$  个/ $\text{mm}^3$  (个/ $\mu\text{L}$ )，血糖变化了  $x\text{mg}/100\text{mL}$ ，某种酶变化了  $x$  单位等。

##### 2. 反应 (response)

反应指一定剂量的某一物质与机体接触后呈现某种效应程度的个体数在该群体中所占的比率，一般以%表示。

如：某食物中毒，吃该食物的 100 人中，80 人出现呕吐、腹泻，5 人中毒死亡，则该食物中毒的中毒发生率为 80%，死亡率为 5%。此百分率即为反应。

效应与反应的区别为：效应是对个体而言；而反应则涉及群体。

##### 3. 毒效应谱 (spectrum of toxic effect)

机体接触外源化学物后可引起多种生物学变化，称为毒效应谱。

### (三) 联合毒性作用的五种情况

#### 1. 相加作用

两种或两种以上的毒物作用于机体，对机体产生的总效应等于各毒物单独效应之和，这种情况称为相加作用（即  $1 + 1 = 2$ ）。

#### 2. 协同作用

两种或两种以上的毒物作用于机体，其产生的总效应大于各个毒物单独效应之和，这种情况称为协同作用（即  $1 + 1 > 2$ ）。

#### 3. 拮抗作用

两种或两种以上的毒物作用于机体，二者之间的毒性可以相互削弱，使其对机体产生的总效应小于各毒物单独效应之和，这种情况称为拮抗作用（即  $1 + 1 < 2$ ）。

#### 4. 独立作用

两种或两种以上的毒物作用于机体，由于各自毒作用的受体、部位、靶器官不同，且所引起的生物学效应亦不相互干扰，各自表现各自的毒性效应，这种情况称为独立作用。

#### 5. 加强作用

一种化学物对某器官或系统并无毒性，但与另一种化学物同时暴露时使其毒性效应增强，这种情况称为加强作用。

## 四、损害与非损害作用

毒理学评价实际上就是常常要区分或者判断外源化合物对机体产生的作用为损害作用还是非损害作用。外源化合物的损害作用是毒理学研究的主要对象。

### (一) 非损害作用

外源化合物对机体产生的作用如果属于非损害作用，应具有以下特点：

① 不引起机体的机能形态、生长发育和寿命的改变；② 不引起机体某种功能容量的降低；③ 不引起机体对额外应激代偿能力的损伤；④ 当机体停止接触该种外源化合物之后，机体维持内稳态的能力不应有所降低，机体对外界其他不利因素影响的易感性也不应增高。外源化合物对机体产生的作用如果属于以上情况，即认为属非损害作用。在非损害作用中，机体所发生的一切生物学变化应在机体的代偿能力范围之内。

### (二) 损害作用

损害作用与非损害作用相反，应具有以下特点：① 机体的正常形态、生长发育过程受到严重影响，寿命亦缩短；② 机体的功能容量或对额外应激状态的代偿能力降低；③ 机体维持内稳态的能力下降；④ 机体对其他某些不利环境因素影响的易感性增高。

应该指出，损害作用与非损害作用都属于外源化合物在机体内引起的生物学效应，而在生物学效应中，有些可能是代偿性的，有些可能是损害性的，生物学

效应量的变化往往引起质的变化，所以损害作用与非损害作用具有一定的相对意义。此外，确定损害作用与非损害作用的观察指标也在不断地发展。

### (三) 损害作用和非损害作用的确定

损害作用和非损害作用的确定，往往涉及机体许多指标的正常值范围，有时需要对正常值进行测定。在实际工作中，按目前认识水平，认为“健康”或“正常”的个体，对其进行某项观察指标测定，以其平均值 $\pm 2$ 个标准差作为正常值范围。分析时可采用统计学方法，确定此项指标变化是否偏离正常值范围，凡某种观察指标符合下列情况之一者，即可认为已偏离正常值范围，属于损害作用。

(1) 与对照组相比，具有统计学显著性差异（即 $p < 0.05$ ），并且其数值不在正常值范围内，则属于损害作用。

(2) 与对照组相比，具有统计学显著性差异（即 $p < 0.05$ ），而其数值却在一般公认的“正常值”范围内，但如在停止接触此物质后，此种差异仍然持续一段时间，则属于损害作用。

(3) 与对照组相比，具有统计学显著性差异（即 $p < 0.05$ ），而其数值却在一般公认的“正常值”范围内，但如机体处于功能或生物学应激状态下，此种差异更为明显，则属于损害作用。

## 五、靶器官

毒物进入机体后，可随血液循环分布到全身组织器官，但并不是对每一个器官都产生毒性作用，而往往只作用于一个或几个组织器官。毒物吸收进入体内以后直接选择性发挥毒性作用的组织器官称为毒作用的靶器官（target organ）。许多有毒化学物质都有自己特定的靶器官，也有一些化学物可作用于多个靶器官，或多个化学物作用于同一个靶器官的情况，这主要与化合物的化学结构和性质有关。

化学物之所以作用于特定靶器官原因是多方面的，如化学物本身的结构与性质、机体对化学物的代谢转化、组织器官的结构与生理功能、组织器官上的特殊受体等，都是毒物选择性作用的原因。

## 六、生物标志物

生物标志物（biomarker, biological marker）是指各种环境（化学的、物理的和生物学的）因子对生物机体作用所引起的机体组织器官、细胞、亚细胞水平的生理、生化、免疫和遗传等任何可测定观测值的改变，也包括通过生物学屏障进入体内的化学物质或其代谢产物的可监测指标。生物标志物可分为暴露生物标志物、效应生物标志物和易感生物标志物三类。

### 1. 暴露生物标志物（biomarkers of exposure）

暴露生物标志物是指各种组织、体液或排泄物中存在的外源化学物质及其代谢产物，或它们与体内靶分子或细胞相互作用的产物。可提供有关化学物质暴露

的信息。

暴露生物标志物又分为体内剂量标志物和生物效应剂量标志物。体内剂量标志物可反映机体中特定化学物质及其代谢产物的含量，即内剂量或靶剂量。如检测人体中某毒物的含量可以准确判断其机体暴露水平。生物效应剂量标志物可以反映化学物质及其代谢产物与某些组织细胞或靶分子相互作用所形成的加合物含量，如致癌物与 DNA 形成的加合物，以及一些毒物与蛋白质形成的加合物等。这种加（结）合物的形成往往预示着毒性效应的开始，是外源物质的生物有效剂量，其含量则决定了毒性效应的强度。

### 2. 效应生物标志物 (biomarker of effect)

效应生物标志物是指在一定的暴露物作用下，机体产生的相应可测出的生理、生化、行为等方面的异常或病理组织学方面的改变。可以反映与不同靶剂量的化学物质或其代谢产物有关的对健康有害效应的信息。

效应生物学标志物包括早期效应生物学标志、结构与功能改变效应生物学标志及疾病效应生物学标志。早期效应生物学标志物主要反映化学物与机体作用以后在分子水平产生的改变，其中分子生物标志物则侧重研究外来因子与机体细胞，特别是生物大分子（核酸、蛋白质）相互作用所引起的生物体分子水平上的改变。如某些酶的活性改变、特殊蛋白质的形成、代谢酶的诱导、其他生化物质含量的改变，基因的损伤、癌基因的激活或失活等。结构与功能改变效应生物标志物反映的是化学物质造成的组织器官功能失调或形态学改变。疾病效应生物标志物是从暴露到疾病整个过程中的最后一组标志物，这一标志物与机体亚临床或临床症状的出现密切相关，是机体疾病的反映。

### 3. 易感生物标志物 (biomarker of susceptibility)

易感生物标志物是反映机体对化学物质毒作用敏感程度的信息。这种易感性的差异与多种因素有关，其中遗传因素十分重要。如某些疾病高发人群与相关基因多态性或某些遗传缺陷有关。易感生物标志物主要用于某些疾病易感人群的筛选与监测。

生物标志物的可测量变化是信息实体，具有一定的标识作用，代表着外源物从暴露到疾病连续过程各阶段中的每个不可分割的信号，是阐明毒物接触与健康损害关系的一种重要工具。

## 第二节 剂量 - 反应（效应）关系

### 一、剂 量

剂量是决定外源化合物对机体损害作用的重要因素。剂量的概念较为广泛，可包括以下几种。

#### 1. 接触剂量 (exposure dose)

接触剂量又称外剂量，是指外源化学物与机体（如人、指示生物、生态系统）的接触剂量，可以是单次接触或某浓度下一定时间的持续接触。

### 2. 吸收剂量（absorbed dose）

吸收剂量又称内剂量，是指外源化学物穿过一种或多种生物屏障，吸收入体内的剂量。

### 3. 到达剂量（delivered dose）

到达剂量又称靶剂量或生物有效剂量，是指吸收后到达靶器官（如组织、细胞）的外源化学物和/或其代谢产物的剂量。

由于内剂量不易测定，所以一般剂量的概念指给予机体化学物质的数量或被吸入体内的数量或在体液或组织中的浓度。一般多指进入机体的数量。剂量通常采用每千克体重摄取的质量（mg/kg）来表示。

## 二、剂量 - 反应（效应）关系的概念及意义

### （一）剂量 - 反应（效应）关系的概念

#### 1. 剂量 - 反应关系（dose - response relationship）

剂量 - 反应关系表示一种化学物的剂量与其在某一群体中引起某种反应强度的关系。

#### 2. 剂量 - 效应关系（dose - effect relationship）

剂量 - 效应关系表示一种化学物的剂量与其在某一个体所呈现的效应之间的关系。

### （二）分析剂量 - 反应（效应）关系的意义

如果某种受试物在某试验动物上出现某种损害作用，并且有剂量 - 反应关系或剂量 - 效应关系，说明此种损害作用肯定是该受试物所致。否则，就不能肯定这种损害作用是何种有害因素引起。

## 三、剂量 - 反应（效应）关系曲线

剂量 - 效应关系和剂量 - 反应关系都可以用曲线表示，即以表示效应强度的计量单位或表示反应的百分率或比值为纵坐标，以剂量为横坐标，绘制散点图，可得出一条曲线，此即为剂量 - 效应或剂量 - 反应关系曲线。

不同外源化合物在不同具体条件下，所引起的效应或反应类型不同，即效应或反应与剂量的相关关系不同，可呈现不同类型的曲线。在一般情况下，剂量 - 效应或剂量 - 反应曲线有下列几种基本类型。

### 1. 直线型

效应或反应强度与剂量呈直线关系（图 1-1）。随着剂量的增加，效应或反应的强度也随着增加，呈正比关系。此种直线关系在整体动物试验中较少出现，仅在某些体外试验中并且在一定的剂量范围内存在。



## 2. 抛物线型

剂量与效应或反应呈非线性关系，即随着剂量的增加，效应或反应的强度也随之增加，但最初增加急速，然后变为缓慢，以致曲线先陡峭，然后平缓，呈抛物线型（图 1-2）。此曲线类似于数学上的对数曲线，故也称为对数曲线关系。

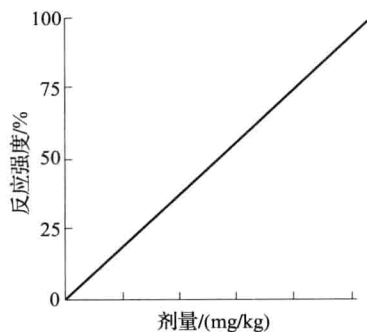


图 1-1 直线型

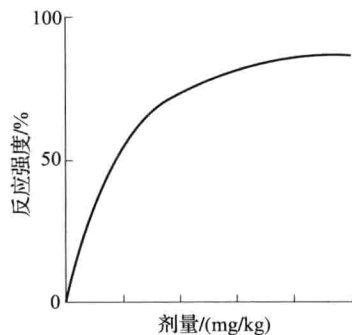
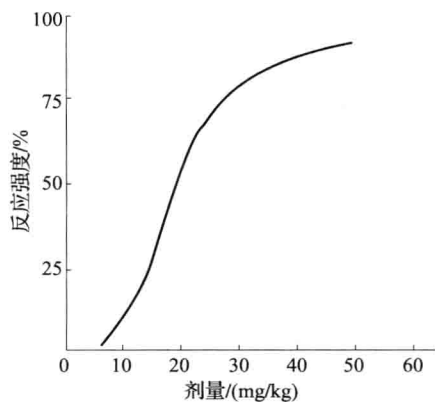


图 1-2 抛物线型

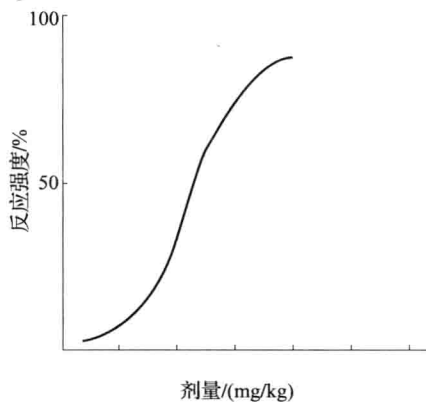
## 3. S 形曲线

此种曲线的特点是在低剂量范围内，随着剂量增加，反应或效应强度增高较为缓慢，剂量较高时，反应或效应强度也随之急速增加，但当剂量继续增加时，反应或效应强度增高又趋向缓慢，即曲线开始平缓，继之陡峭，然后又趋平缓，呈不甚规则的 S 形。曲线的中间部分，即反应率为 50% 左右，斜率最大，剂量略有变动，效应或反应强度即有较大增减。此种曲线类型在剂量 - 反应关系中较为常见。

S 形曲线又分为对称型和非对称型两种（图 1-3）。当群体中的全部个体对某一化学物质的敏感性差异呈正态分布时，剂量与反应率之间的关系表现为对称 S 形曲线，对称 S 形曲线往往见于试验组数和每组动物数足够多时，在实际试验



(1) 非对称型



(2) 对称型

图 1-3 S 形曲线型