

基础环境毒理学

JICHU HUANJING DULIXUE

高等学校“十二五”规划教材



市政与环境工程系列丛书

主编 李永峰 王 岩 赵 震
主审 魏 利



哈尔滨工业大学出版社

高等学校“十二五”规划教材
市政与环境工程系列丛书

基础环境毒理学

主编 李永峰 王 岩 赵 震
主审 魏 利



哈尔滨工业大学出版社

内容简介

本书主要介绍环境毒理学的基础理论和实验方法。本书共计5篇14章:第1篇(1~4章)主要介绍环境毒理学基础理论,包括环境化学物质在生物体内的转运、转化、生物蓄积及环境化学物的代谢动力学和环境化学物的毒性作用及其评价等内容;第2篇(5~7章)分别介绍环境毒理学的分支学科,包括大气污染环境毒理学、水污染环境毒理学及土壤污染环境毒理学等;第3篇(8~10章)介绍环境毒理的靶器官效应,阐述了环境中不同外源物质对肝脏、肾脏和血液的毒性作用;第4篇(11~14章)介绍金属、农药、石油和辐射等污染的毒理效应;第5篇主要内容为环境毒理学实验。

本书可供环境科学、环境工程、生命科学、生态学和市政工程等专业的本科生、研究生作为教材选用。

图书在版编目(CIP)数据

基础环境毒理学/李永峰,王岩,赵震主编. —哈尔滨:哈尔滨工业大学出版社,2013.7
ISBN 978-7-5603-4141-5

I. ①基… II. ①李… ②王… ③赵… III. ①环境毒理学—高等学校—教材 IV. ①R994.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2013)第 146849 号

策划编辑 贾学斌

责任编辑 李广鑫 苗金英

封面设计 卞秉利

出版发行 哈尔滨工业大学出版社

社 址 哈尔滨市南岗区复华四道街 10 号 邮编 150006

传 真 0451-86414749

网 址 <http://hitpress.hit.edu.cn>

印 刷 哈尔滨工业大学印刷厂

开 本 787mm×1092mm 1/16 印张 24.25 字数 587 千字

版 次 2013 年 7 月第 1 版 2013 年 7 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5603-4141-5

定 价 58.00 元

(如因印装质量问题影响阅读,我社负责调换)

《市政与环境工程系列丛书》编审委员会

名誉主任委员:任南琪 杨传平

主任委员:周 琪

执行主任委员:李永峰 施 悦

委员(按姓氏笔画顺序排列):

马 放	王 鹏	王文斗	王晓昌
王爱杰	田 禹	冯玉杰	刘广民
刘文彬	刘鸣达	刘勇弟	孙德志
那冬晨	李玉文	李盛贤	吴晓芙
汪群惠	张 颖	陈兆波	林海龙
季宇彬	周雪飞	郑天凌	赵 丹
赵庆良	赵晓祥	施 悦	姜 霞
徐春霞	徐菁利	唐 利	黄民生
曾光明	楼国庭	蔡伟民	蔡体久
颜涌捷			

《基础环境毒理学》编写人员名单

主编:李永峰 王 岩 赵 震

主审:魏 利

编写人员:

李永峰(东北林业大学):第1~9章;

赵健慧(东北林业大学):第10章;

王 岩(东北林业大学):第11~13章;

王 兵(东北林业大学)、王德欣(哈尔滨工业大学):第14章;

赵 震、谢静怡(东北林业大学):第5篇 实验部分。

文字整理与图表制作:郭东璞(东北林业大学)、张 博(东北林业大学)、胡佳晨(上海工程技术大学)、曹逸坤(上海工程技术大学)

前 言

随着社会经济的快速发展,人类物质文明不断进步,环境污染日益加剧,生态平衡遭到破坏,人类和生物的生存及发展受到严重威胁,这些已成为全世界人们正在面临的严峻问题。环境污染对健康的影响已成为环境科学研究领域的重要组成部分。环境毒理学因此而发展起来,涉及广泛的学科领域,内容非常丰富。编者在查阅和研习环境毒理学相关内容的基础上,针对环境科学与工程、环境微生物及相关专业等技术人才培养的需要,认真总结、整理并编写了本教材,着重介绍了环境毒理学的基础理论和环境毒理学研究常用的实验方法。

本书共计5篇14章:第1篇(1~4章)主要介绍环境毒理学基础理论,包括环境化学物质在生物体内的转运、转化、生物蓄积及环境化学物的代谢动力学和环境化学物的毒性作用及其评价等内容;第2篇(5~7章)分别介绍环境毒理学的分支学科,包括大气污染环境毒理学、水污染环境毒理学及土壤污染环境毒理学等;第3篇(8~10章)介绍环境毒理的靶器官效应,阐述了环境中不同污染因子对肝脏、肾脏和血液的毒性作用;第4篇(11~14章)阐述了环境中不同污染因子的毒性作用,包括金属、农药、石油以及电离电磁辐射等污染的毒理效应;第5篇主要内容为环境毒理学实验。与之配套的实验教材可以采用哈尔滨工业大学出版社出版的《环境毒理学实验技术与方法》(2011年出版)。

诚望各位读者在使用过程中提出宝贵意见和建议,使用本教材的学校可免费获取电子课件,可与李永峰教授联系(mr_lyf@163.com)。本书的出版得到东北林业大学国家重点基础研究发展计划(“973”计划)资助项目(No. 2007CB512608)的支持,特此感谢!

由于编者水平有限,书中难免存在疏漏和不足之处,敬请有关专家、老师及同学们随时提出宝贵意见,我们将会诚恳地接受指正并在重印时修正,使之更臻完善。

谨以本书献给李永峰教授的父亲李兆孟先生(1929年7月11日—1982年5月2日)。

编 者
2013年5月

目 录

第 1 篇 环境毒理学基本原理

第 1 章 绪 论	1
1.1 概 述	1
1.2 环境毒理学的研究对象、主要任务及内容	2
1.3 环境毒理学的研究方法	3
第 2 章 化学污染物的生物转运、生物蓄积与生物转化	5
2.1 生物转运	5
2.2 生物转化	17
2.3 环境化学物代谢动力学	29
第 3 章 环境化学物的毒性作用	34
3.1 毒性作用	34
3.2 影响毒性作用的因素	40
第 4 章 环境化合物的毒性分类及其评价	44
4.1 概 述	44
4.2 环境化学物的一般毒性	44
4.3 急性毒性及其评价方法	49
4.4 环境化学物的特殊毒性及其评价	60
4.5 环境化学物的生殖发育毒性及其评价	71

第 2 篇 环境毒理学分支学科

第 5 章 大气环境毒理学	82
5.1 概 述	82
5.2 大气污染物的三致作用	84
5.3 有害气体的毒性作用及其机理	87
5.4 大气颗粒物的作用及机理	99
第 6 章 水环境毒理学	104
6.1 水生态环境概述	104
6.2 环境污染物在水生态环境中的迁移和转化	107
6.3 水环境污染物的毒性作用及机制	109
6.4 水体污染对生物及人体的危害	115
6.5 海洋与河口生态毒理学	119

第7章 土壤环境毒理学	127
7.1 概 述	127
7.2 污染物进入土壤的途径及其分布	128
7.3 土壤污染的生物降解	130

第3篇 环境毒理学靶器官效应

第8章 血液的毒性反应	135
8.1 血 液	135
8.2 血液的功能	136
8.3 血液的生成原理及理化特性	137
8.4 血液毒理学	138
8.5 红细胞毒理学检测	138
8.6 造血干细胞的分化与血细胞的发生	143
8.7 白细胞和血小板毒理学检测	148
8.8 对止血功能的毒性损伤	150
8.9 凝血功能毒理学检测	150
8.10 外源毒物对骨髓的损伤——再生障碍性贫血	154
8.11 骨髓毒理学检测	155
8.12 外源毒物所致白血病	159
8.13 外源毒物所致粒细胞毒性	159
8.14 对红细胞系的毒性	160
8.15 对血小板的毒作用	164
8.16 红细胞的间接损伤	165
第9章 肝脏的毒性反应	167
9.1 肝脏毒理学	167
9.2 肝脏的组织结构与功能	167
9.3 中毒性肝损害的类型	170
9.4 化学中毒性肝损害的发生机制	175
9.5 几种常见化学毒物对肝脏的毒性及发生机制	179
9.6 肝损害的体内评价方法	181
9.7 肝损害的体外评价方法	190
第10章 肾脏的毒性反应	198
10.1 肾脏毒理学	198
10.2 肾脏的结构	198
10.3 肾脏的功能	203
10.4 肾脏的微穿刺和微灌注技术与应用	215
10.5 药 物	217

第 4 篇 环境毒理学应用

第 11 章 金属的毒理效应	219
11.1 概 述	219
11.2 汞	222
11.3 铅	229
11.4 镉	241
11.5 铬	248
11.6 砷	249
第 12 章 农药的毒理效应	254
12.1 农药概述	254
12.2 农药的毒物代谢动力学	257
12.3 暴 露	263
12.4 有机氯农药	266
12.5 有机磷农药	271
12.6 拟除虫菊酯农药	280
12.7 除草剂	291
12.8 杀真菌剂	294
第 13 章 石油的毒理效应	297
13.1 石油简介	297
13.2 石油在环境中的迁移及其对环境的影响	298
13.3 原油及其所含硫化物的毒性	300
13.4 石油馏分的毒性	302
13.5 石油燃烧产物的毒性	303
13.6 苯的毒理效应	305
第 14 章 辐射的毒理效应	309
14.1 绪 论	309
14.2 基本的辐射概念	309
14.3 辐射与物质的相互作用	312
14.4 吸收剂量	315
14.5 DNA 损伤和致突变作用机制	320
14.6 辐射毒性的人群调查	322
14.7 氡暴露的终生环境肺癌危险评估	336
14.8 环境流行病学	337
14.9 天然放射性和辐射本底	340
14.10 局部环境排放	342
14.11 辐射所致人类癌症危险总结	343

第5篇 环境毒理学基础实验

实验1	毒理学动物实验的一般操作技术	344
实验2	经呼吸道急性染毒实验	348
实验3	经皮急性染毒实验	350
实验4	鸟类经口急性染毒实验	353
实验5	肝微粒体制备及苯胺羟化酶活力的测定	355
实验6	生物标志物实验——水生动物谷胱甘肽转移酶活性测定	359
实验7	藻类生长抑制实验	363
实验8	Ames 实验(鼠伤寒沙门氏菌回复突变实验)	367
实验9	微宇宙生态系统毒性实验	373
实验10	鱼类急性毒性实验	375
参考文献		378

第 1 篇 环境毒理学基本原理

第 1 章 绪 论

1.1 概 述

毒理学是一门研究外源因素(化学、物理、生物因素)对生物系统有害作用的综合学科,主要研究化学物质对生物体的毒性反应、严重程度、发生频率和毒性作用机制,是由古代毒物学衍化并经多学科渗透形成的学科。19 世纪下半叶,毒理学伴随着化学制造业而飞速发展,它在许多国家以药理学的附属和分支学科被广泛研究。其首要关注的是涉及人体健康的用于医学和工业的初级和次生自然物质和合成物质,许多起因于暴露在化学品下的明显的职业病效应。自 20 世纪 60 年代,关于外源毒物的遗传毒性、致畸毒性的研究方法发展得很快,使毒理学研究获得了长足的进步。

20 世纪 60 年代中后期,众多技术方法在这一时期的快速发展,刺激了环境毒理学的发展。环境污染日益严重,生态平衡遭到破坏,人类健康受到威胁,生物和人类社会持续健康发展的需求成为环境毒理学迅猛发展的动力,从而使其成为一门重要的学科。此外,生命科学、物理学及化学新方法的不断涌现和渗透也极大地促进了环境毒理学的发展。有的学者从医学角度出发,认为环境毒理学是利用毒理学的观点和方法,从预防医学角度研究环境污染对人体健康的影响及其机理的科学,并把它归属于预防医学的范畴。然而,随着人类文明的发展,环境毒理学的研究已不再局限于污染物对人体健康的毒性机理研究,而是逐渐扩展到环境污染对各种生物机体及其种群的损害作用规律及防治措施的范围。

环境毒理学是研究环境污染,特别是化学污染物及其在环境中的降解和转化产物对生物有机体,尤其是对人体的损害作用及其机理的科学。环境污染物的种类繁多,包括物理性的、化学性的、生物性的等多种污染物。物理性污染物主要有电离辐射、电磁辐射、噪声污染、热污染、光污染等;化学性污染物主要有无机物(汞、镉、砷、铬、铅、氰化物、氟化物等)、有机物(有机磷、有机氯、多氯联苯、酚、多环芳烃等)、工业化学品、农业化学品、日用化学品、医用化学品和军事化学武器;生物性污染物主要有细菌、病毒、原虫等病原微生物、动物和植物毒素。其中,化学污染物是当前危害最为严重的环境污染物,如工业化学品、农用化学品、日用化学品及染料等。环境化学污染物是由于人类的生产、生活等活动人为地进入环境的化学物质,它们不是人体的组成成分,也非人体所需的营养物质或维持正常生理功能所必需的物质,但它们可以通过一定的途径与人体接触并进入人体,从而产生一定的毒理学作用,因此也被称为“外源毒物”,以区别于机体内代谢过程中形成的产物和中间产

物“内源毒物”。研究环境污染物对生物有机体的损害规律及其防治措施,对保障人类健康,保护生态平衡,使地球上各种生物,特别是人类社会的可持续健康发展是非常重要的。

环境毒理学也是生命科学和毒理学的分支学科。生命科学是研究生命现象、生命活动的本质、特征和发生、发展规律,以及各种生物之间和生物与环境之间相互关系的科学。毒理学是研究物理、化学和生物因素,特别是化学因素对生物机体的损害作用及其机理的科学,是对毒性作用进行定性和定量评价的科学。现代环境毒理学的任务不仅要研究环境污染物对生物个体可能发生的生物效应,而且要研究对生物群体、生态系统,甚至是特定环境下的整个生物社会的损害作用及其防治对策。

近20年来,由于环境污染出现了新的特点,各国对环境毒理学研究的需求进一步增加,促进了环境毒理学的研究和迅速发展。环境毒理学的发展,加速了与之相关的基础学科(如生态学、地球化学和环境科学)的发展。生态毒理学是环境毒理学的组成部分,也是环境生态学的分支学科。生态毒理学不仅研究外源毒物对生物个体、种群、群落和生态系统的不良生态学效应,而且从分子、细胞、组织和器官等不同生命层次和生理、代谢、发育、遗传、生殖等生命现象水平研究其与外源毒物的相互关系及作用机理,并解释生物的适应机制和确定反映环境胁迫的指示表征。生态毒理学主要研究生物群体的改变,它不仅研究环境化学物对生态系统中生物群落所产生的毒性毒理学影响,即环境化学物进入生物机体后对生物产生损害甚至导致死亡的直接毒害作用,而且研究环境化学物对生态系统的影响,即环境化学物引起生态平衡紊乱的间接毒害作用。

随着人类在生物圈中所处的重要位置逐渐得到更新更深刻的认识,特别是环境污染引起的公害事件的教训,促使人们对毒理学进行深入的研究,以阐明环境中的污染物对生物体的作用及其机理,从而使环境毒理学迅速发展为一门独立的分支学科,成为环境科学中必不可少的重要组成部分。在社会和经济发展的推动下,随着生命科学、物理学、化学、数学及其他基础科学的发展和渗透,环境毒理学的理论和研究方法也将不断向前发展。越来越多的环境毒理学工作者必将担负起保护生态平衡、保障人类健康的使命,为保护和建设人类的地球家园作出贡献。

1.2 环境毒理学的研究对象、主要任务及内容

环境毒理学的研究对象是对各种生物产生危害的各种环境污染物,包括物理性污染物、化学性污染物及生物性污染物,其中以环境化学性污染物为主要研究对象。这些化学性污染物是由人类的生产和生活活动所产生的,人为地进入环境的化学物质。

环境毒理学研究的主要任务是:研究环境污染物对人体健康的可能危害、损害作用及其剂量-反应关系,进行毒性和安全性评价;阐明环境污染物毒性作用机理及影响其毒性作用的各种因素,探索环境污染物对生物体健康损害的早期检测指标;为制定环境标准、环境卫生标准和有效防治环境污染对人体健康的危害提供理论依据;环境污染物对其他生物(包括动物、植物、微生物等)个体、种群及生态系统等不同生命形式和层次的危害,研究其损害作用及其机理、早期损害指标及防治理论和措施。环境毒理学研究的最终任务是保护各种生物的生存及持续健康发展。

环境毒理学的研究内容较广泛,主要有:①环境毒理学的概念、理论和方法;②污染物在生物体内的吸收、分布、贮存、转化和排除规律,及其对生物体的一般毒性作用与机理;③环境污染物及其转化产物对人体的致突变、致癌变、致畸变等特殊毒性作用与机理;④环境化学物及其转化产物对生物体的致突变、致癌变、致畸变等特殊毒性作用与机理;⑤环境污染物的毒性评定方法,包括急性、亚急性和慢性毒性实验,代谢实验,蓄积实验,繁殖实验,迟发神经毒实验以及各项致突变实验、致癌实验及致畸变实验等;⑥环境污染物的化学结构和毒性作用之间的关系;⑦各种环境污染物对生物体损害作用的早发现、早防治的理论、方法和措施等。

1.3 环境毒理学的研究方法

环境毒理学中许多研究方法的进步是源于科技发展的推动或驱使。例如,计算机的应用促进了数字模拟的发展,一些模型在环境毒理学方面已作为常规方法被应用。近年来,随着细胞融合技术、基因重组技术和超微量分析等高新技术的迅速发展,现代环境毒理学的方法学研究也取得了很大进展。

环境毒理学涉及化学、物理学、生物学等研究方法。环境毒理学的研究方法因研究目的和对象的不同而异。在实验材料上,根据研究目的可选用植物、微生物、动物(包括非哺乳类动物及哺乳类动物)。生态毒理学主要对人类、植物和非哺乳类动物群体进行研究。在生态毒理学中主要对植物和非哺乳类动物及人类进行研究,常常选用水蚤进行毒性实验,也常常利用收集到的毒理学资料通过数学和计算机等方法编制生态毒理模型,以预测未来的生态毒理学事件。

在研究环境污染物对动物,尤其是对人体的毒性作用时,常以哺乳类动物为主要研究材料进行体内研究和体外实验。

体内实验多在整体动物中进行,也称整体动物实验。体内实验按人体可能接触的剂量和途径使实验动物在一定时间内接触环境污染物,然后观察动物形态和功能的变化。一般采用的实验动物有大鼠、小鼠、豚鼠、仓鼠、家兔、狗、猴等哺乳类动物,根据研究目的的不同也可采用昆虫、鸟类、鱼类及其他水生生物进行实验。整体动物实验不仅可以反映环境污染物的综合生物学效应,而且可以反映在动物整体状态下环境污染物的各种生物学效应。体内实验按照染毒时间的长短可分为急性、亚急性(亚慢性)和慢性毒性实验;按照实验目的的不同可分为繁殖实验、代谢实验、蓄积实验以及“三致”实验(即致癌变、致畸变和致突变实验)。

体外实验是一种在动物体外观察药物作用的实验方法,包括用各种体外器官、组织、细胞或细菌、病毒等病原体进行实验的研究方法。此方法多用于观察外源毒物对生物体特殊毒性的初步筛检及作用机制和代谢转化过程的深入研究。现在国内外广泛应用的体外实验方法有器官灌流技术、微生物诱变实验、不同组织薄片培养、各种细胞包括单个细胞的培养以及细胞受体或亚细胞结构(细胞器)的培养等。器官灌流技术,是指将受试化学物经过血管流经特定的脏器,观察环境污染物在脏器内的代谢转化和毒性作用;也可以将某个脏器从体内取出再制成原代游离细胞,从而进行环境污染物对细胞毒性作用的研究。采用离心技术,可将细胞器或其组分(如内质网、线粒体等)分离纯化,研究环境污染物对这些亚细

胞组分的毒性作用;还可以利用在体外经过多次传代的细胞株(如 HeLa 细胞、CHO 细胞、V79 细胞等)对外来化学物进行一般毒性及特殊毒性的研究。体外实验多用于以下几方面的研究:各种化学物的初筛,包括环境样本、混合化学物、化妆品的毒性测试;抗菌药物的筛选、药物的抗菌谱测定及临床药物敏感性实验等方面;研究化学结构与生物活性之间的关系,预测类似结构化学物毒性;研究探索毒作用机制,特别是细胞和分子水平的毒作用机制;在新产品开发早期比较“候选化学物”的毒性,直接为新产品的研究和开发服务等。

环境毒理学广泛采用的其他研究方法是人群调查,即采用医学流行病学的调查方法,根据动物实验的结果及对环境污染物的毒理作用的预测或假设,选用适当的观察指标,对接触该环境污染物的人群随机抽取样本进行调查,分析环境污染与人群健康损害的关系。人群调查可以获得环境污染物对人体毒性作用的直接观察资料,但是,由于人群往往同时接触多种环境污染物,加之吸烟、饮酒、用药、营养等多种生活习惯和社会生态条件的不同和变化,因此,在环境毒理学研究中应用流行病学方法,应根据调查目的来选择调查对象,制定调查项目和观察指标,并结合室内研究进行综合分析,选用可靠的统计学方法,得出正确的结论。环境污染物对动物、植物及微生物群体的损害,也可以通过生物调查的方法进行研究。例如,在环境污染的情况下,一些动物和植物种群的减少或灭绝、森林破坏、农作物和水生生物的生产损害等,均可采用群体调查和测试的方法来研究环境污染物对不同生物种群的损害作用。

随着生物化学和分子生物学等新技术的出现,现代环境毒理学研究已开始将这些新技术应用到实验研究中。例如,将荧光分光光度法用于细胞膜离子通道的研究,利用自旋共振技术直接测定自由基,利用核磁共振技术研究生物大分子构象的变化和辅助研究污染物在生物体内的代谢转化等新型化学方法,使得对环境污染物的分析更加精确、灵敏;将有关核酸、酶、蛋白质的理论和方法渗透到环境毒理学的多个领域;PCR 基因扩增技术、DNA 序列分析以及单克隆抗体技术等分子生物学的方法,已逐渐成为环境毒理学研究的重要工具,形成了环境生物化学与分子毒理学分支。

第2章 化学污染物的生物转运、生物蓄积与生物转化

环境化学物或环境污染物通过不同途径和方式与机体接触后,一般可经过吸收、分布、代谢、排泄或贮存过程。化学物或污染物被机体吸收后进入血液,通过血液循环分布到全身各组织器官,在组织细胞内发生化学结构和性质的变化,形成代谢物。化学物或污染物本身及其代谢产物或通过不同途径从体内排泄出来,或贮存在生物体内。环境污染物的吸收、分布和排泄具有类似的机理,均是反复通过生物膜的过程,统称为生物转运。环境污染物在机体组织细胞中经多种酶催化发生的结构和性质的变化过程,称为生物转化或代谢转化。环境污染物对机体毒性作用的大小和部位,与其在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程密切相关。因此,研究环境污染物的生物转运和生物转化过程及其在生物体内的富集,有助于了解其在生物体内的转运、生物学效应和致毒作用机理。

2.1 生物转运

环境化学物或污染物在体内的生物转运(吸收、分布和排泄)过程,均需通过各种生物膜屏障才能进出细胞、组织和机体。因此,只有对生物膜的结构和功能有充分的了解,才能深刻理解化学物的生物转运过程。

2.1.1 生物膜的基本结构与功能

生物膜是将细胞或细胞器与周围环境分隔开的一层半渗透性薄膜,它除了能保持细胞和细胞器内部理化性质的稳定外,还可选择性地允许某些物质透过,以便吸收和排出一些物质;生物膜是与许多能量转化和细胞内外物质运输有关的重要部位,能够传递信息;生物膜上还有大量的酶结合位点,对化学物质的生物转化过程起催化作用。包围在细胞外的膜(6~10 nm的薄膜)称为细胞膜,亦称质膜。质膜主要由膜脂和膜蛋白组成,在质膜表面还普遍存在少量的糖类,形成糖脂和糖蛋白。在真核细胞中,除了质膜外,还有分隔各种细胞器的内膜系统(核膜、线粒体膜、内质网膜、溶酶体膜、过氧化酶体膜等)。细胞膜和各种细胞器的膜结构在起源、结构和化学组成等方面具有相似性,故统称为生物膜。生物膜是当前分子生物学、细胞生物学中一个十分活跃的研究领域。关于生物膜的结构,生物膜与能量转换、物质运送、信息传递,以及生物膜与疾病等方面的研究及用合成化学的方法制备简单模拟膜和聚合生物膜等方面不断取得新进展。另外,人们正在研究对物质具有优良识别能力的人造膜,使模仿生物膜机能的人造内脏器官应用于医疗诊断。

生物膜主要由液晶态的脂质(主要是磷脂)双分子层和蛋白质构成。磷脂分子以脂双层形式存在,构成生物膜的连续相。生物膜具有流动性,膜蛋白和膜脂均可侧向运动。膜

蛋白的分布具有不对称性,有的镶在膜双层表面,有的则部分或全部嵌在膜内部,有的则横跨整个膜。每一脂质分子的一端为头部,由磷酸和碱基组成,具亲水性,朝向膜的内、外表面;另一端为尾部,由两条脂肪酸链组成,具有疏水性,朝向膜的中部。脂双层的特点有:疏水力是脂双层形成的主要驱动力,脂双层结构是非共价的协同结构,是一个自我封闭的连续系统,破损后可自我修复,脂双层对离子和大多数极性分子具有高度不通透性。各种蛋白质则镶嵌在脂质双分子层内或附着在膜的表面。脂质双分子层是生物膜的基本骨架,膜中脂类和蛋白质含量的变化与膜的功能有关。生物膜的功能主要通过蛋白质来完成,不同功能的膜具有不同的蛋白质,一般而言,膜功能越复杂,蛋白质含量及种类越多。镶嵌在脂质层中的蛋白质有的是物质转运的载体,有的是接受化学物质的受体,有的是能量转换器,还有的是具有催化作用的酶等。因此,生物膜在物质运输、能量转换、物质代谢、细胞识别及信息传递等过程中起着重要作用。

有许多化学物质的毒性作用与生物膜有关,特别是大多数毒性较强和作用较为专一的毒物。例如,氰化钾主要作用于线粒体内膜的细胞色素 C 氧化酶,它与血红素 a_3 的 Fe^{3+} 结合,使线粒体呼吸和能量生成停止,细胞迅速死亡;又如有机磷化合物作用于半嵌入在质膜的乙酰胆碱酯酶与其中心的丝氨酸发生不可逆反应,阻碍了乙酰胆碱与乙酰胆碱酯酶的接触,乙酰胆碱酯酶不能有效地分解乙酰胆碱,使得生物体丧失了特异的生理功能。有的镶嵌在膜上的蛋白质是某些有毒化学物的专一受体,受体是某些环境化学物作用的靶,能使化学物有选择地作用于一定的细胞,即靶细胞和靶器官。

2.1.2 化学物质通过生物膜的方式

环境化学物质通过生物膜的方式主要有两种:被动转运和特殊转运。被动转运是指生物膜对物质的转运不起主动作用,如简单扩散、滤过作用等;特殊转运是指生物膜对物质的转运起主动作用,如主动转运、易化扩散、膜动转运等。

2.1.2.1 被动转运

被动转运是指物质或离子顺着浓度梯度或电位梯度通过细胞膜的扩散过程。通过被动转运,溶质特异结合于一个转运蛋白,然后被转运过膜,但由于转运是沿着浓度梯度下降方向进行的,因此被动转运的特点是不需要能量支持,是一种纯物理化学过程。被动转运的物质只能由浓度较高的部位透过生物膜转运到浓度较低的部位。

1. 简单扩散

生物膜两侧的化学物质分子从浓度高的一侧向浓度低的一侧(即顺浓度梯度)扩散,称为简单扩散。大多数环境化学物质能够以此方式通过生物膜。水溶性的极性化合物和高度解离的环境化学物一般不能借助简单扩散进行跨膜转运。有极少数亲水性化合物的水溶性和解离度都较高,不易溶于脂肪,但可以借助简单扩散进行跨膜转运。例如,季铵类化合物在胃肠道中可与黏蛋白结合,形成一种既具有水溶性又具有脂溶性的复合物,可进行简单扩散。简单扩散公式为

$$\frac{d\theta}{dt} = -kA \frac{\Delta c}{\Delta x} \quad (2.1)$$

式中 $\frac{d\theta}{dt}$ ——膜扩散速率,即 dt 时间内垂直扩散通过膜的物质的量;

Δc ——膜两侧物质的浓度梯度；

Δx ——膜厚度；

A ——扩散面积(膜面积)；

k ——扩散系数。

影响简单扩散的主要因素如下：

(1) 生物膜两侧化学物的浓度梯度

浓度梯度是影响简单扩散的主要因素。膜两侧的浓度梯度越大,化学物质通过生物膜扩散的速度就越快,二者呈正相关(如式(2.1))。

(2) 环境化学物的脂溶性

化学物在两种不互溶溶剂(脂和水)的双相体系中平衡后的浓度比,即化学物的水溶性与脂溶性间达到平衡时的平衡常数。此系数与化学物的简单扩散方式穿透生物膜的难易有关,是定量结构-活性关系研究及描述化学物从水环境向生物体转移及潜在蓄积作用的模型参数。脂溶性大、水溶性小的物质,即脂/水分配系数越大的物质,一般越易透过生物膜(扩散系数亦大)。实际工作中也常以己烷/水分配系数或三氯甲烷/水分配系数表示。因为己烷和三氯甲烷是良好的脂肪溶剂,可用于代表脂肪或脂相。因此,若化学物的脂溶性极低,仅具水溶性,则不易通过简单扩散进入细胞,如葡萄糖、氨基酸、钠离子和钾离子等。但脂溶性较高而水溶性极低的物质,即脂/水分配系数过大的物质,也不易经简单扩散进入细胞,如磷脂。这是因为生物膜两侧之外一般均为水相,化学物通过生物膜的扩散,除需通过生物膜本身的脂相外,还需要通过与膜相依的水相,才能使该化学物不断离开膜进入水相,从而进入细胞内或排出细胞外。因此,只有脂溶性和水溶性均较高的物质才更容易以简单扩散的方式透过生物膜。例如,乙醇既易溶于脂肪也易溶于水,所以极易进行简单扩散。此外,非极性分子比极性分子容易透过细胞膜,小分子比大分子容易透过细胞膜。具有极性的水分子容易透过是因为水分子小,可通过由膜脂运动而产生的间隙。非极性的小分子如 O_2 、 CO_2 、 N_2 可以很快透过脂双层,不带电荷的极性小分子,如水、尿素、甘油等也可以透过人工脂双层,尽管速度较慢;相对分子质量略大一点的葡萄糖、蔗糖则很难透过,而膜对带电荷的物质,如 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 是高度不通透的。

(3) 化学物质的解离度或体液的 pH 值

一种化合物的分子在水溶液中或熔融状态下分解成为带电荷的微粒即离子的过程称为电离或解离。许多化学物质(如弱酸、弱碱的盐类)在溶液中呈离子状态时脂溶性低,不易透过生物膜;而非离子状态的脂溶性高,较易透过生物膜。物质在体液中的解离度越大,就越难通过简单扩散的方式透过生物膜。化合物在体液中的电离状态,一方面取决于其本身的电离常数,同时也受体液 pH 值的影响。体液的 pH 值可影响弱酸和弱碱的解离度。当 pH 值降低时,弱酸类化合物的非离子型百分比增高,易于经简单扩散透过生物膜,而弱碱类化合物的离子型百分比增高,不易透过生物膜;当体液 pH 值偏高时,则过程与上述相反。

2. 滤过作用

滤过作用是水溶性物质随同水分子经生物膜的孔状(亲水性孔道)而透过生物膜的过程。生物膜上有一些亲水性孔道或间隙,它们由嵌入型脂质双分子层中的蛋白质结构中的某些亲水性氨基酸构成。当在膜的两侧存在着流体静压或渗透压差时,水就能携带小分子溶质经亲水性膜孔顺压差透过生物膜。凡分子直径大小和电荷与膜上孔状结构相适应的

溶质皆可随水分子透过生物膜而被转运。各种生物膜上的亲水孔道大小不同。大多数细胞的膜孔径较小,约为 0.4 nm,如肠道上皮细胞和肥大细胞;肾小球毛细血管内皮细胞的膜孔较大,孔径约 7~10 nm。一般情况下,凡相对分子质量小于 100~200 的化合物均可通过直径 0.4 nm 左右的亲水性孔道,例如,经口服的铅盐 10%,锰盐 4%,镉盐 1.5% 和铬盐 1% 可被胃肠道吸收;凡相对分子质量小于白蛋白分子(相对分子质量约为 69 000)的化合物可通过直径 3~4 nm 左右的亲水性孔道,例如,水由肾小球滤过时,除蛋白质分子不能透过外,其余溶于血浆中的物质均可透过肾小球的亲水性孔道进入肾小管。

2.1.2.2 特殊转运

某些非脂溶性的、相对分子质量较大的环境化学物不能通过被动转运方式转运,而需通过生物膜上的特殊转运系统来完成转运过程。

1. 主动转运

主动转运是化学物伴随能量的消耗利用载体由低浓度处透过生物膜向高浓度处转运的过程。主动转运的主要特点是:

①需要有载体(或称运转系统)参加。载体一般是生物膜上的蛋白质,可与被转运的化学物形成复合物,然后将化学物运至生物膜另一侧并将其释放。与化学物结合时载体构型发生改变,但组成成分不变;释放化学物后,载体又恢复原有构型,以进行再次转运。

②化学物逆浓度梯度(逆化学梯度)转运,需要消耗一定的代谢能量,能量来自细胞代谢活动所产生的代谢能,一般在 ATP 水解过程中释放。代谢抑制剂可阻止此转运过程。

③载体对转运的化学物有一定的选择性和特异性,化学物必须具有一定适配的基本结构才能被转运;结构稍有改变,则可影响转运过程的进行。

④载体既然是生物膜的组成成分,因此有一定的容量,当化学物达到一定浓度时,载体饱和,转运即达到极限。

⑤相似结构底物可发生竞争性抑制。如果两种化学物基本结构相似,在生物转运过程中又需要同一载体进行转运,则两种化学物之间可出现竞争性抑制。

主动转运对代谢物排出、营养物吸收以及维持细胞内多种离子的正常浓度具有重要意义,它能够保证活细胞按照生命活动的需要,主动地选择呼吸所需要的营养物质,排除新陈代谢产生的废物和对细胞有害的物质。机体内有许多化学物的代谢产物需经过肾脏和肝脏排出体外,这一过程主要借助主动转运来完成。机体所需的一些营养元素,如某些糖类、核酸、氨基酸和无机盐离子,在由肠道被吸收入血液这个过程有时也通过主动转运来完成,尤其当这些物质在肠道中的浓度低于小肠上皮细胞时,必须通过主动转运过程逆浓度梯度转运。不易溶于脂质的化学物可通过主动转运透过生物膜。主动运载体(如钠钾泵、钙泵等)对维持细胞内正常的钠、钾、钙浓度有重要作用。又如铅、镉、砷等化学物,可通过肝细胞的主动转运进入胆汁并排出体外。已知肾脏中有两种主动转运系统,肝脏中有三种,神经组织中有两种,可负责外源毒物的主动转运。此外,主动转运对维持细胞内正常的生命活动,对神经冲动的传递以及对维持细胞的渗透平衡、恒定细胞的体积都非常重要。

2. 易化扩散

易化扩散是指非脂溶性化学物,于机体内在细胞膜蛋白的帮助下,由膜的高浓度一侧向低浓度一侧转运的过程,又称帮助扩散或载体扩散。由于不能逆浓度梯度由低浓度处向高浓度处转运,所以易化扩散不消耗代谢能量。由于利用载体,生物膜具有一定的主动性