



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



全国高等农林院校“十一五”规划教材

动物


毒理学

第二版

DONGWU DULI XUE

沈建忠◎主编



 中国农业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等农林院校“十一五”规划教材

动物毒理学

第二版

沈建忠 主编

中国农业出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

动物毒理学/沈建忠主编. —2 版. —北京: 中国农业出版社, 2011. 6

普通高等教育“十一五”国家级规划教材·全国高等农林院校“十一五”规划教材

ISBN 978-7-109-15636-4

I. ①动… II. ①沈… III. ①动物学: 毒理学—高等学校—教材 IV. ①R996.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 078222 号

中国农业出版社出版

(北京市朝阳区农展馆北路 2 号)

(邮政编码 100125)

策划编辑 武旭峰

文字编辑 王 丽

北京中兴印刷有限公司印刷 新华书店北京发行所发行

2002 年 12 月第 1 版 2011 年 6 月第 2 版

2012 年 1 月第 2 版北京第 2 次印刷

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 15

字数: 354 千字

定价: 28.00 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

第二版前言

《动物毒理学》是一门新兴的边缘交叉学科，近30年来发展十分迅速，已成为动物医学专业一门重要的专业课。中国农业大学朱蓓蕾教授于1989年在我国首次编著出版了《动物毒理学》，曾作为国内大部分高等农业院校动物医学专业的本科教材或重要参考书。由于动物毒理学发展迅速，新内容不断增加，为适应学科发展的需要，我们于2002年编写出版了“面向21世纪课程教材”《动物毒理学》。本版教材被评为“普通高等教育‘十一五’国家级规划教材”，在第一版的基础上进行了修订。在此，对为我国动物毒理学的创立和发展付出辛勤劳动的老一辈科学家表示由衷的敬意，对工作在动物毒理学教学和科研第一线的同行们表示诚挚的谢意。

在本教材修订过程中，力求理论联系实际，注重思想性、科学性、先进性和实用性，以提高学生分析问题和解决问题的能力。本教材按50学时编写，在使用本教材时，各院校可以根据各自的专业教学计划进行取舍，突出重点，有些内容可供学生自学或作为教学实习用。

本教材的编写分工如下：沈建忠教授编写第一章和第十章；肖希龙教授编写第二章；卜仕金教授编写第三章；李继昌教授编写第四章；江善祥教授编写第五章和第八章；王旭副教授编写第六章；曾振灵教授、孙永学副教授编写第七章；王建华教授编写第九章；肖希龙教授和沈建忠教授编写实验指导。全书由沈建忠、肖希龙和卜仕金统稿。特别要指出的是，全书由朱蓓蕾教授审稿，她从编写、修改到审稿都提出了许多宝贵的意见。在本教材的编写过程中，得到了原中国畜牧兽医学学会兽医毒理学与毒理学分会理事长陈杖榴教授的大力支持和帮助。书稿的修改、打印和校对工作得到了中国农业大学动物医学院药理毒理教研室江海洋、夏曦、汤树生、汪洋等同志的大力帮助，在此一并表示由衷的感谢。

由于编者水平有限，书中的不足之处敬请读者批评指正。

编者

2011年3月

第一版前言

本教材是教育部“高等农林教育面向 21 世纪教学内容和课程体系改革计划”项目成果。

《动物毒理学》是一门新兴的边缘交叉学科，近 20 年来发展十分迅速，已成为动物医学专业一门重要的专业课。中国农业大学朱蓓蕾教授于 1989 年在我国首次编著出版了《动物毒理学》，成为中国农业大学及国内大部分高等农业院校动物医学专业本科生的教材或重要参考书。由于动物毒理学发展迅速，新内容不断增加，为适应学科发展的需要，编写了这本《动物毒理学》规划教材。在此，对为我国动物毒理学的创立和发展付出了辛勤劳动的老一辈科学家表示由衷的钦佩，对仍在动物毒理学教学和科研第一线的科学工作者表示诚挚的谢意。

在本教材编写过程中，我们力求理论联系实际，注重思想性、科学性、先进性和实用性，启发学生的智能，提高学生分析问题和解决问题的能力。本教材按 50 学时编写，由于各个院校教学计划不同，在使用本教材时，可以根据各自院校专业教学计划进行取舍，突出重点，有些内容可供学生自学或作教学实习用。

本教材的编写分工如下：沈建忠教授负责第一章和第十章；肖希龙副教授负责第二章；卜仕金副教授负责第三章；李继昌副教授负责第四章；江善祥副教授负责第五章和第八章；王大菊教授、申兆菊博士负责第六章；杨桂香副教授、曾振灵教授负责第七章；王建华教授负责第九章。本教材的实验部分由肖希龙、沈建忠、王大菊、申兆菊编写。全书由沈建忠、王大菊、肖希龙统稿。特别指出的是，全书由朱蓓蕾教授主审，她从编写、修改到审稿都提出了许多指导性的意见。2002 年 8 月在中国农业大学召开了教材审稿会，除参编人员外，中国农业大学朱蓓蕾教授，中国农业出版社教材中心武旭峰同志等参加了审稿会，并对书稿提出了许多宝贵的修改意见。在本教材的编写过程中，得到了中国畜牧兽医学会兽医药理学与毒理学会理事长陈杖榴教授的大力支持和帮助。书稿的修改、打印、校对工作得到了中国农业大学动物医学院药理毒理室江海洋、胡顶飞等同志的大力帮助。在此谨对上述所有同志表示由衷的感谢。

由于编者水平有限，不足之处敬请读者批评指正。

编者

2002 年 8 月

内 容 简 介

本教材全书分 10 章，从理论和实践方面对动物毒理学的各个领域进行了论述，力求反映该学科的最新进展和动向。第一至五章主要介绍毒理学的基本概念，毒物的生物转运、生物转化、毒性作用机理及影响毒性作用的因素；第六至八章主要介绍毒物的一般毒性作用、特殊毒性作用及评价；第九章和第十章从人和动物健康角度对动物中毒的原因、诊断、治疗与预防以及动物性食品中兽药及化学物残留进行了论述。另外，本教材还附有实验指导，以规范动物毒理学实验研究。

本书主要用作高等农业院校动物医学专业本科生教材，也可供从事兽医、畜牧、食品卫生及环境保护等科研人员和临床工作者参考。

第二版编审者

主 编 沈建忠（中国农业大学）

副主编 肖希龙（中国农业大学）

卜仕金（扬州大学）

参 编（以姓名笔画为序）

王 旭（华中农业大学）

王建华（西北农林科技大学）

江善祥（南京农业大学）

孙永学（华南农业大学）

李继昌（东北农业大学）

曾振灵（华南农业大学）

审 稿 朱蓓蕾（中国农业大学）

第一版编审者

主 编 沈建忠（中国农业大学）
编 者（以姓名笔画为序）
 卜仕金（扬州大学）
 王大菊（华中农业大学）
 王建华（西北农林科技大学）
 申兆菊（上海交通大学农学院）
 江善祥（南京农业大学）
 李继昌（东北农业大学）
 杨桂香（华南农业大学）
 沈建忠（中国农业大学）
 肖希龙（中国农业大学）
 曾振灵（华南农业大学）
审 稿 朱蓓蕾（中国农业大学）

目 录

第二版前言

第一版前言

第一章 绪论	1
一、毒理学发展史	1
二、毒理学的任务	2
三、毒理学与其他学科的关系	3
四、毒理学的分支学科	4
第二章 动物毒理学的基本概念	5
第一节 毒物、毒性和毒性作用	5
一、毒物及其分类	5
二、毒性、危险性及安全性	6
三、毒性参数	8
四、毒性作用及其分类	11
第二节 剂量-效应关系和剂量-反应关系	13
一、剂量、效应与反应	13
二、剂量-效应关系和剂量-反应关系	14
三、剂量-效应曲线和剂量-反应曲线	15
第三节 损害作用与非损害作用	17
一、损害作用与非损害作用	17
二、正常值和对照值	18
第三章 毒物的生物转运	19
第一节 毒物的跨膜转运	20
一、被动转运	20
二、特殊转运	21
三、膜动转运	22
第二节 毒物的吸收途径	23
一、经胃肠道吸收	23
二、经皮肤吸收	24
三、经呼吸道吸收	25
四、经其他途径吸收	26
第三节 毒物的分布与贮存	26

一、分布	26
二、贮存	28
第四节 毒物的排泄	30
一、经肾脏排泄	31
二、经胆汁排泄	31
三、经呼吸道排泄	32
四、经其他途径排泄	33
第五节 毒物动力学概念	33
一、经典毒物动力学模型	34
二、生理毒物动力学模型	37
第四章 化学毒物的生物转化	39
第一节 化学毒物生物转化的方式	39
一、氧化反应	40
二、还原反应	43
三、水解反应	45
四、结合反应	46
第二节 化学毒物的肝外生物转化	48
一、呼吸道中外源化学毒物的生物转化	49
二、肾脏中外源化学毒物的生物转化	49
三、小肠中外源化学毒物的生物转化	49
四、胎盘中外源化学毒物的生物转化	50
第三节 化学毒物代谢酶的诱导和抑制	50
一、化学毒物代谢酶的诱导	50
二、化学毒物代谢酶的抑制	51
三、化学毒物代谢酶被诱导和抑制的毒理学意义	54
第四节 影响化学毒物生物转化的因素	54
一、环境因素	54
二、化学因素	54
三、生理因素	55
四、遗传因素	55
第五章 毒性作用机理及影响毒性作用的因素	56
第一节 毒性作用机理	56
一、化学毒物对生物膜的损害作用	56
二、化学毒物与细胞大分子的共价结合	58
三、化学毒物对细胞钙稳态的影响	60
四、干扰酶系统	60
五、影响细胞修复	61
第二节 影响毒性作用的因素	61
一、化学毒物方面因素	61

二、动物机体方面因素	63
三、环境因素	66
四、联合作用	67
第六章 毒物的一般毒性作用及评价	70
第一节 急性毒性试验	70
一、基本概念及试验目的	70
二、急性毒性试验设计	71
三、急性毒性试验的评价	81
第二节 蓄积毒性试验	82
一、基本概念及试验目的	82
二、蓄积毒性试验方法	83
三、蓄积毒性试验的评价	85
第三节 亚慢性、慢性毒性试验	86
一、基本概念及试验目的	86
二、亚慢性毒性试验设计	87
三、慢性毒性试验设计	90
四、亚慢性和慢性毒性试验的评价	92
第七章 化学物的特殊毒性作用	94
第一节 外源化学物的致突变作用	94
一、致突变的类型	95
二、化学致突变作用的机理	97
三、DNA 损伤的修复	99
四、突变的不良后果	101
五、致突变物的检测及评价	103
第二节 外源化学物的致癌作用	107
一、化学致癌物及其分类	108
二、化学致癌机理	111
三、化学致癌物的检测与判别	113
四、化学致癌试验的评价	116
第三节 外源化学物对生殖与发育过程的影响	116
一、外源化学物的生殖毒性作用	117
二、外源化学物的发育毒性作用	118
三、生殖发育毒性试验的评价方法	123
第四节 外源化学物的免疫毒性作用	126
一、外源化学物对免疫系统的影响	126
二、外源化学物免疫抑制机理	127
三、免疫毒理学试验与检测方案	127
四、免疫毒理学试验设计	130
第八章 安全毒理学评价	133

第一节 概述	133
一、基本概念	133
二、安全评价程序的概况	133
三、毒理学安全性评价程序的内容	134
四、安全性评价中需注意的问题	136
第二节 化学物安全性毒理学评价程序	136
一、兽药安全性毒理学评价程序	136
二、食品安全性毒理学评价程序	139
三、农药安全性毒理学评价程序	141
第九章 动物中毒的原因、诊断、治疗和预防	144
第一节 动物中毒的常见病因	144
第二节 动物中毒病的诊断	145
一、病史调查	145
二、临床症状	146
三、病理诊断	146
四、毒物检验	147
五、生物学诊断	148
六、治疗性诊断	148
第三节 动物中毒病的治疗	148
一、病因疗法	149
二、解毒疗法	150
三、支持和对症疗法	152
第四节 动物中毒病的预防	152
第十章 动物性食品中兽药及化学物残留	154
第一节 概述	154
一、兽药及化学物残留现状	154
二、引起残留的兽药和化学物种类及其危害	155
三、最高残留限量和休药期	157
四、监控和防范残留的措施	159
第二节 残留分析	161
一、常用术语	161
二、残留分析的原理	163
三、残留分析方法的分类	163
四、残留分析方法建立的步骤	164
五、样品处理方法	167
六、色谱分析方法	172
七、免疫分析方法	177
八、微生物学检测方法	179
实验指导	180

实验一	基本操作技术	180
实验二	经口急性毒性试验	187
实验三	代谢试验	190
实验四	局部刺激试验	193
实验五	小鼠精子畸形试验	198
实验六	小鼠骨髓细胞微核试验	201
实验七	骨髓细胞染色体畸变分析试验	204
实验八	姊妹染色单体交换试验	206
实验九	鼠伤寒沙门菌回复突变试验	208
实验十	显性致死突变试验	213
实验十一	小鼠初级精母细胞染色体畸变试验	215
实验十二	大鼠致畸试验	218
实验十三	大鼠肝微粒体制备及有关酶活性的测定	223
主要参考文献		227

第一章

绪 论

毒理学 (toxicology) 一词是由希腊文 “Toxikon” 与 “Logos” 两个词组合演变而来的, 前者是 “毒物” 之意, 后者是 “描述” 和 “学问” 的含义, 古代人们把毒理学看成是 “描写毒物的科学”。在 “神农尝百草” 时期, 人们已进入有目的的采药治病阶段, 这是医药科学的萌芽, 也是毒物学的开端。毒理学经历了漫长的发展过程才形成今天的现代毒理学。现代毒理学作为一门新兴的边缘学科并得到迅速发展只是近 50 年的事, 它是研究外源化学物质对生物体的损害作用以及两者之间相互作用的一门科学。

一、毒理学发展史

毒理学的前身是毒物学。中国古代有关毒物学知识的最早记载见于《周礼》、《山海经》、《尔雅》及《诗经》等古籍。汉朝刘安撰写的《淮南子·修务训》中记载: “神农乃始教民, 尝百草之滋味, 当时一日而遇七十毒”。汉末《神农本草经》一书记载的 365 种药物中有 125 种属于下品, “多毒, 不可久服”。这些不仅说明有毒植物广泛存在于自然界, 而且反映了古代劳动人民在生产实践中通过亲口尝试的方法来辨别是否有毒。明朝李时珍在《本草纲目》中收录了近 1 900 种药物, 并记载了许多毒物, 其中对动物有毒性作用的毒物有砒石、钩吻、乌头、番木鳖、蓖麻、草蜘蛛和赤翅蜂等 20 余种, 而在毒物学知识的记载中涉及了毒物进入生物体内的途径、中毒症状及生物对毒物的耐受性等内容。在西方医学中, 欧洲文艺复兴时期著名的瑞士药理学与毒理学家 Paracelsus (1493—1541) 对早期毒理学学科的发展作出了杰出贡献。他明确提出了剂量概念, 指出所有物质都是有毒的, 药物和毒物间只有量的不同, 没有质的区别。同时, 他还陈述了一些诸如法医、职业中毒和环境毒理学等毒理学概念。随着西方资本主义国家工业化生产的发展, 工人生产劳动环境不断恶化, 发生了各种职业性中毒。科学家在研究职业性中毒及其防治过程中促进了毒理学的发展。西班牙学者 Orfila (1787—1853) 为近代毒理学的创始人, 他通过实验系统地观察了化学物与生物体间的关系, 并提出了化学分析在鉴定中毒事件中的重要性, 为近代法医毒理学奠定了基础。到了 20 世纪, 某些西方国家利用化学合成物制造出战争毒剂, 并在第一次和第二次世界大战中使用, 杀害了成千上万的平民。随之也萌发出现了军事毒理学。

毒理学真正摆脱以描述为主, 发展形成多学科交叉的现代毒理学是近 50 年的事。20 世纪 60 年代以来, 由于工业排放的以及人工合成的化学物严重污染了环境, 不仅危害动植物, 而且危及人类健康, 并导致各种疾病发生, 因此引起了各国科学工作者的高度重视。又由于分子生物学、生物化学以及放射性同位素技术、化学分析技术等的高速发展, 大大推进了外

源化学物遗传毒性、致畸毒性研究方法的发展，丰富了毒理学的内涵。在宏观方面，开展了环境污染物对人和动物危害的流行病学和生态学调查，阐明了不少病因；在微观方面，探索亚细胞和分子水平的变化，揭示了化学毒物损害生物体的许多本质现象。到 20 世纪 60 年代初，我国已基本形成了一支毒理学专业队伍，通过研究外源化学物的剂量-反应关系，为制定合理的卫生标准提供了依据。自 20 世纪 70 年代以来，毒理学的研究主要以化学物的安全评价为重点，在研究的深度和广度上又有了新的进展，从整体的毒理学逐步发展为各器官系统的研究；从对母体健康影响的观察进展到对子代危害的研究，建立以保障人类安全为目的的新概念，相继出现了遗传毒理学、行为毒理学等边缘分支学科，毒理学的研究水平不断提高，研究内容也不断充实。外源化学物对人类的危害和对环境的污染已引起了人们的高度重视，现代生物技术已渗透到环境毒理学的多个领域，促进了环境毒理学的发展。世界上许多国家相继制定了有关法律法规，以控制外源化学物对环境的污染，保护人类的健康和可持续发展。

20 世纪 70 年代末至 80 年代初，随着我国经济的迅速发展，人民生活水平得到了明显改善，对肉、蛋、奶等动物性食品的需求量逐年上升。与此同时，由于对外贸易的扩大，动物性食品的安全性问题也随之列入了议事日程，于是动物毒理学便孕育而生。近 30 年来，我国动物毒理学的研究主要涉及兽药、药物添加剂及饲料中有毒有害化学物的检测及其安全性毒理学评价和动物性食品中药物残留检测技术的研究，这些研究为制定我国兽药及饲料药物添加剂安全性毒理学评价程序、动物食品中兽药最高残留限量、饲料卫生标准及动物组织中兽药残留检测方法等有关法律法规提供了科学依据。

二、毒理学的任务

20 世纪 60 年代以来，毒理学的理论与实践有了很大的发展，其研究的范围日趋广泛，主要包括以下几个方面。

（一）化学结构与毒性作用关系

毒物的种类和数量很多，研究毒物的毒性首先要弄清毒物的来源、化学结构及理化性质。就毒物本身而言，各种毒物之间毒性的差异主要是由毒物分子的化学结构所决定的。由于化学结构的不同能影响毒物分子的理化特性，因而对机体产生的毒性作用也不同。利用化学结构与各种毒性作用关系的规律，可研究和预测化学物的致癌性，也可在合成新的化合物时寻找低毒安全的化学结构。另外，除毒物因素外，研究机体、环境等因素如何影响毒物的毒性作用也是毒理学研究的任务之一。

（二）毒物动力学

自然界中所有毒物的毒性作用均与其到达机体靶组织或靶器官的量有密切关系。毒物与其他生物活性物质一样，进入机体后要经过吸收、分布、生物转化与排泄等一系列体内过程。因此，研究某种毒物作用时，不但要注意机体在体外接触毒物的量，也要注意毒物的体内过程。生物转化是影响毒物毒性作用大小的关键因素。机体内的许多酶系统（如肝脏混合功能氧化酶）参与了毒物的生物转化，深入研究代谢酶及酶的诱导与抑制，有助于解释毒物作用的某些本质现象。

(三) 中毒机理与中毒诊治

对毒物中毒机理的深入研究,将有助于寻找早期中毒的诊断指标和有效解毒方法,开发特效解毒药物。随着现代生物学的发展,对毒物作用机理的研究已从器官、细胞水平进入了亚细胞、分子及基因水平。要深入认识化学物所引起的危害,必须在分子水平上深入研究毒物分子与生物体大分子之间的相互作用,如研究化学物与酶、受体等的结合可能导致的生命细胞信息传递的改变,或许用来解释化学物中毒机理以及化学物危害的最终后果。有关毒物的早期诊断技术和特效解毒药的发展目前仍未能满足需要,对许多毒物至今没有特效解毒药,且某些解毒药的副作用较大,所有这些问题均需要逐步加以解决。

(四) 化学物的安全性毒理学评价及卫生标准制定

现在几乎每天都有外源化学物进入人们的生活和生产过程中,对这些化学物进行毒理学研究,评价其安全性十分重要。随着相关学科的发展,毒理学的研究方法向两极发展,一是微观方法,即运用生物化学、分子生物学等方法技术,观察化学物的各方面毒性作用现象,其中包括一些极微小的毒性作用,如化学物的“三致”(致畸、致癌、致突变)作用;二是宏观方法,即研究机体整体以至于机体群体与毒物相互作用的关系。制定卫生标准,即人体安全接触剂量是毒理学实际应用的一个重要方面。研究毒物的剂量-反应关系,结合现场调查,可为制定合理的卫生标准提供充分依据。同时,某些毒物对遗传、胚胎发育和行为等产生的影响如何体现在制定卫生标准上应给予重视,需加强这方面的研究。动物毒理学还有一个重要的任务,就是制定化学物在动物性食品中的最高残留限量和休药期标准,并建立动物性食品中药物残留检测方法标准。

(五) 生态毒性的研究和评估

每天有成千上万种化学物通过人类生活和生产活动直接或间接进入环境中,这些化学物进入环境后,在环境中如何转移与降解,对非哺乳类动物、陆生植物和土壤微生物以及对水体中的水生动物、植物会产生何种影响,如何防止和消除化学物对环境的影响等等,这些都是生态毒理学研究的中心内容。动物毒理学应重点研究用药动物排泄物中的药物原形及其代谢物进入环境后对生态的影响。

三、毒理学与其他学科的关系

毒理学和药理学关系密切,都是研究化学物与生物体相互作用的科学。毒理学最先是药理学发展和分化而来的,两者既有共性,又各有其特性。药物和毒物是相对的,同样一种化学物,在适宜用量时,可以预防和治疗疾病,就是药物;如果应用剂量过大,引起人和动物中毒,甚至死亡,就成了毒物。除与药理学关系紧密外,现代毒理学是诸多学科的交叉,其研究内容涉及广泛的学科领域,并与之相互渗透。所以,当今毒理学的发展已与化学,生命科学(如生物化学、生物物理学、生理学、遗传学和分子生物学)、医学(如病理学、免疫学、临床医学、公共卫生学)及环境科学的发展紧密相连。生命科学领域中新的理论和研究手段日益渗透到毒理学科中,使毒理学成为一门名副其实的交叉和边缘学科。

四、毒理学的分支学科

随着生物学、化学、物理学、医学的发展，毒理学按研究的领域、机体受损的部位或系统，以及外源化学物中毒机理研究的角度和深度等不同，形成了众多交叉的分支学科。

按研究学科领域不同，形成了工业毒理学、动物毒理学、植物毒理学、环境毒理学、生态毒理学、地理毒理学、昆虫毒理学、食品毒理学、药物毒理学、军事毒理学、临床毒理学、人群毒理学、分析毒理学、比较毒理学、法医毒理学和管理毒理学等分支学科。

按对人和动物的受损伤部位或系统不同，形成了呼吸毒理学与肺脏毒理学、皮肤毒理学、肝脏毒理学、肾脏毒理学、血液毒理学、眼毒理学、神经与精神毒理学、行为毒理学、免疫毒理学、生殖发育毒理学和遗传毒理学等分支学科。

按外源化学物中毒机理研究的角度和深度不同，形成了生化毒理学（含毒物动力学）、膜毒理学、免疫毒理学、分子毒理学、受体毒理学，甚至量子毒理学等分支学科。预计未来还将会出现新的分支学科。

按外源化学物的分类角度，出现了金属毒理学、有机溶剂毒理学、高分子化合物毒理学、农药毒理学和放射毒理学等分支学科。

上述众多的毒理学分支学科，既在毒理学领域之内形成交叉，又与生命科学领域的其他相关学科有交叉。