

靶器官毒理学丛书

TARGET ORGAN TOXICOLOGY SERIES

泌尿系统毒理学

Urinary System Toxicology

主编 曹 毅

卢庆生

主审 常元勋

赵超英

北京大学医学出版社

网络信息科学丛书

INTERNET INFORMATION SCIENCE SERIES

网络系统管理学

Network System Technology

主编 曹 强
副主编 尹俊生
编委 曹海峰
王瑞强

清华大学出版社

靶器官毒理学丛书

TARGET ORGAN TOXICOLOGY SERIES

泌尿系统毒理学

Urinary System Toxicology

主编 曹 毅 卢庆生

主审 常元勋 赵超英

北京大学医学出版社

MINIAO XITONG DULIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

泌尿系统毒理学 / 曹毅, 卢庆生主编. —北京:
北京大学医学出版社, 2010.12
ISBN 978-7-5659-0050-1

I. ①泌… II. ①曹…②卢… III. ①泌尿系统—毒
理学 IV. ①R69②R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2010) 第 216314 号

泌尿系统毒理学

主 编: 曹 毅 卢庆生

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京东方圣雅印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 江 宁 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 10.75 字数: 314 千字

版 次: 2011 年 2 月第 1 版 2011 年 2 月第 1 次印刷 印数: 1—2000 册

书 号: ISBN 978-7-5659-0050-1

定 价: 36.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由
北京大学医学部科学出版基金
资助出版

编写人员名单

主 审 常元勋 北京大学公共卫生学院
赵超英 北京市疾病预防控制中心
主 编 (以编写章节前后顺序排列)
曹 毅 苏州大学医学部放射医学与公共
卫生学院
卢庆生 北京市疾病预防控制中心

编 委 (以编写章节前后顺序排列)
童 星 苏州大学医学部放射医学与公共
卫生学院
曹 毅 苏州大学医学部放射医学与公共
卫生学院
崔京伟 北京大学公共卫生学院
卢庆生 北京市疾病预防控制中心
穆效群 北京市疾病预防控制中心
李 煜 北京市疾病预防控制中心
蒋晓红 江苏省疾病预防控制中心
马 玲 北京市疾病预防控制中心
宋玉果 北京市朝阳医院
马文军 北京大学公共卫生学院
王民生 江苏省疾病预防控制中心
姜声扬 南通大学公共卫生学院
梁 婕 江苏省疾病预防控制中心
吕中明 江苏省疾病预防控制中心
刘建中 北京市疾病预防控制中心

作者名单 (以编写章节前后顺序排列)
聂燕敏 北京市疾病预防控制中心
杜宏举 北京市疾病预防控制中心
丛 泽 北京出入境检验检疫局

秘 书 赵 茜 北京大学公共卫生学院

《靶器官毒理学丛书》编审委员会

主任委员 常元勋

副主任委员 赵超英 朱宝立 姜允申

委 员 (按姓氏汉语拼音排序)

曹 毅 贾 光 卢庆生 马文军

茆文革 彭双清 谭壮生 唐 萌

王民生 张恒东 张增利 赵振东

周志俊

秘 书 赵 茜 谭壮生

序

《靶器官毒理学丛书》，以机体各系统（器官）为“靶器官”，以靶器官损伤与外源化学物的关系为切入点，全面总结和介绍外源化学物对神经、血液、心血管、呼吸、免疫、消化、泌尿和生殖系统，以及眼、皮肤与骨的毒性表现、毒性机制、防治原则。重点介绍近几十年来外源化学物对人和动物致突变、生殖发育（致畸）毒性及致癌性。这将填补我国这一领域的空白。

本丛书是国内第一套全面介绍外源化学物对各系统（器官）损伤的丛书。北京大学医学出版社委托常元勋教授担任本丛书总主编，组织全国部分院校、省（市）疾病预防控制中心的教授、研究员，作为本丛书各分册的主编。

本丛书作为毒理学综合参考书，具有系统性、完整性和先进性。我相信本丛书对从事环境卫生、劳动卫生、环境保护和劳动保护等领域的工作和研究会有所帮助。

中国科学院院士
北京大学教授



2009年4月24日

丛书前言

20 世纪人类进步的一个表现是通过使用天然的和合成的化学物质解决迅猛增加的人口的生存问题，并且提高了人类的生活水平。但是经过一百多年的迅猛发展后，人们慢慢觉悟到生存、生活质量和安全是互相关联的，不可忽略其中任何一个方面。因此，环境有害化学因素对人体健康的影响已受到全社会的关注。

人体的生命活动是组成人体的各个系统（器官）功能的综合。因此，健康状态下系统（器官）方能行使正常功能，如血液系统中血液的循环，呼吸系统对气体的吸入和排出，消化系统对食物的消化和吸收，泌尿系统对代谢产物的排出，免疫系统的防御功能，健康的生殖系统关系到出生人口的素质，皮肤是人体重要的保护器官，眼是重要的视觉器官。然而，神经系统在人体各系统（器官）中起着主导作用，它全面地调节着体内各系统（器官）的功能，以适应内外环境的变化。由此可见，环境中任何一种化学因素，如果影响到某一系统（器官）或多种系统（器官）功能，将会引起人体综合功能的改变，导致损伤或死亡。

本丛书分为《神经系统毒理学》、《血液毒理学》、《呼吸系统毒理学》、《心血管系统毒理学》、《免疫毒理学》、《消化系统毒理学》、《泌尿系统毒理学》、《生殖与发育毒理学》、《皮肤、眼与骨毒理学》及《靶器官肿瘤毒理学》等 10 个分册。以机体各系统（器官）为“靶器官”，以靶器官损伤与外源化学物的关系为切入点，全面总结和介绍外源化学物对神经、血液、心血管、呼吸、免疫、消化、泌尿和生殖系统，以及眼、皮肤与骨的毒性表现、毒性机制、防治原则。重点介绍近几十年来外源化学物对人和动物致突变、生殖发育（致畸）毒性及致癌性。这将填补我国这一领域的空白。

由于本丛书是国内第一套全面介绍外源化学物对各系统（器官）损伤的丛书。为此，我们组织全国部分院校、省（市）疾病预防控制

中心的教授、研究员，作为本丛书各分册的主编。尤其令人振奋的是，作者群中有相当数量的年轻、学有所长的硕士、博士，显示了我国未来毒理学领域发展的巨大潜力。本丛书的出版发行无疑意味着我国毒理学正在向国际一流行列迈进。本丛书的编写得到了北京市疾病预防控制中心和江苏省疾病预防控制中心的资助，以及北京大学医学出版社的出版基金资助。同时还得到各分册主编、编委及编写人员所在单位领导的大力支持，使本丛书能够顺利出版发行。

本丛书作为毒理学综合参考书，具有系统性、完整性和先进性。对从事环境卫生、劳动卫生、食品卫生、毒理学、中毒抢救、环境保护和劳动保护等领域的专业人员的工作将有所帮助。

由于编写人员较多，文笔水平有差别。此外，对编写内容的简繁可能有所不同，难免有些疏漏之处，请读者谅解。

常元勳

2009. 3. 17

前 言

泌尿系统毒理学主要研究外源化学物经各种途径进入机体后，对泌尿系统各器官组织造成的结构和功能损伤及其毒作用机制，并进行毒性评价，为预防和治疗外源化学物对泌尿系统的损伤提供科学依据。泌尿系统是机体主要的排泄系统，具有重要的生理功能，泌尿系统毒理学的研究具有重要的意义。

泌尿系统包括肾、输尿管、膀胱和尿道等器官。泌尿系统的主要功能是将人体代谢过程中产生的废物和外源化学物及其代谢产物通过尿的形式排出体外以维持机体内环境的相对稳定。肾是泌尿的功能器官，主要功能是形成尿液，排出代谢产物，调节水、电解质的平衡和酸碱平衡，从而维持内环境的相对稳定。肾还具有内分泌作用，能够分泌一些生物活性物质，参与机体的生理调节。肾同时又是某些外源化学物的代谢和贮存器官。在外源化学物的代谢排泄中起着非常重要的作用。输尿管是一对细长的管道，起自肾盂，终于膀胱，其功能是将肾生成的尿液间断地输入膀胱。膀胱是一个伸缩性很大的肌性贮尿囊。尿道是尿液从膀胱排向体外的管道。

由于泌尿系统是机体的主要排泄通道，大部分的外源化学物及其代谢产物尤其各种金属都是在此汇集并排出体外的，因此泌尿系统是最重要的毒作用靶器官。泌尿系统由于其特殊结构特点和生理功能，对外源化学物的损伤非常敏感。肾的血流丰富，使得毒性外源化学物及其代谢产物的暴露量大。近端小管细胞的主动转运功能导致弱酸性、弱碱性化合物、氨基酸结合物以及一些四价化合物（如百草枯）在近端小管细胞中蓄积，浓度容易达到毒性水平。另外肾的重吸收和排泄需要消耗大量的能量，因此干扰细胞能量产生和氧的利用的外源化学物也容易损伤肾。

人体是一个高度合作的统一体，各个系统互相协调、互相影响，共同维持机体功能的正常运行。外源化学物进入机体后，可以直接造

成泌尿系统的损害，也可以是对其他系统的器官和组织产生损伤作用后，间接地影响泌尿系统的正常生理功能。泌尿系统的结构和功能受到损伤后，不仅影响机体正常的排泄功能，还会间接地损伤其他系统和器官，引起各种疾病甚至死亡。

肾是泌尿系统甚至整个机体的重要脏器，不仅在机体的生理活动中发挥重要的作用，而且由于其结构和生理的特殊性，是最容易受到外源化学物影响的器官。因此泌尿系统毒理学的研究多集中在肾毒理学，国内外已经出版的靶系统毒理学和靶器官毒理学专著多数是有关肾毒理学的，比如王翔朴教授主编的《肾脏毒理学》（湖南科学技术出版社，2004）、方国祥教授主编的《中毒性肾病》（人民卫生出版社，2006）以及 Joan B. Tarliff 和 Lawrence H. Lash 主编的《Toxicology of the Kidney》。其他的毒理学教科书和专著中只有常元勋教授主编的《靶器官与环境有害因素》（化学工业出版社，2008）一书有泌尿系统毒性损伤的有关章节。本书主要介绍外源化学物对肾的毒性，对膀胱、输尿管和尿道的毒性表现和机制做简单的描述。

本书分总论和各论两部分。

总论部分分四章，第一章简要介绍泌尿系统的结构和功能，本章编写的目的是为了更方便读者理解后续章节，因此编写相对简略。第二章介绍致泌尿系统损伤的外源化学物与毒性表现。引起泌尿系统损伤的外源化学物种类很多，分类方法也不一致。根据化学物作用的部位可分为肾小球毒物、肾小管毒物、膀胱毒物等；根据毒性作用机制可以分为尿液结晶物质、间质肾炎诱发物质、直接肾小管毒物、致癌物等；根据毒性作用是否需要代谢活化还可以分为初级毒物（如重金属、母体化合物直接具有毒性）和次级毒物（如三氯乙烯，需要代谢活化后才能表现出肾毒性）。也可根据外源化学物的用途分类，如药物、农药等。本书的编写按照外源化学物的类型进行分类。

从整体上看，泌尿系统毒物，特别是肾毒物的来源主要有两大类，一类是环境（工业）外源化学物，另一类是用于治疗 and 诊断的药物。工业革命时期，由于大量的外源化学物进入环境，外源化学物的职业暴露非常严重，因此当时泌尿系统毒理学的研究主要集中在环境

(工业)有毒外源化学物对泌尿系统的损伤表现、损伤机制和损伤防治方面。近年随着医疗技术的进步,药品的种类和数量不断增加,药品对泌尿系统的毒性危害成为一个突出的问题,尤其是以前认为毒副作用小的中草药的泌尿系统危害也不断暴露出来,所以近年来有关药品对泌尿系统的毒性作用研究成为一个新的热点。

泌尿系统毒性表现复杂,表现在分子、细胞、组织病理、生理功能改变、临床疾病的发生等不同层次上。本书首先介绍肾毒性损伤的细胞学基础,然后着重介绍外源化学物对肾不同部位损伤的病理生理和临床表现,在章节的最后叙述了外源化学物对膀胱、输尿管和尿道毒性损伤的表现。除了对泌尿系统毒性损伤进行一般描述之外,还对典型的致泌尿系统毒性损伤的外源化学物毒性表现与机制进行了重点介绍,点面结合,便于读者更深层次的理解。

第三章讲述泌尿系统的毒作用机制。不同类型的外源化学物、不同的暴露途径和不同的暴露剂量,引起毒性损伤的表现与机制也不同。本书第三章从细胞死亡、肾对外源化学物的代谢、泌尿系统细胞损伤的机制、抗原-抗体反应以及尿道堵塞等方面进行叙述。

第四章为泌尿系统的毒性研究方法,主要描述肾的毒性研究方法,分为流行病学研究、整体实验、体外实验几个层次进行介绍。

各论部分,从理化性质、来源、存在与接触途径、吸收、分布、代谢与排泄、毒性概述、毒性表现与毒性机制等六个方面,对一些主要和常见的具有泌尿系统毒性外源化学物进行了介绍,包括金属及类金属、无机与有机外源化学物、以及农药与药物

随着新的外源化学物的不断出现,以及对旧的外源化学物毒性更加全面的认识,致泌尿系统毒性外源化学物种类和数量也越来越多,暴露环境越来越复杂,发生了许多泌尿系统毒性损伤事件,例如发生在我国的三聚氰胺污染奶粉事件,使几十万婴幼儿发生了泌尿系统损伤,给生活和经济造成了巨大的损失。因此泌尿系统毒理学的研究面临着巨大的挑战,任重而道远。

随着生命科学和技术的不断发展,泌尿系统毒理学也在飞速发展,特别是现代细胞分子生物学新技术的发展,给泌尿系统毒理学的