

全国高等医药教材建设研究会规划教材
卫生部规划教材·全国高等学校教材
供预防医学类专业用

毒理学基础

第 4 版

主 审 张 桥
主 编 王心如
副主编 周宗灿

 人民卫生出版社

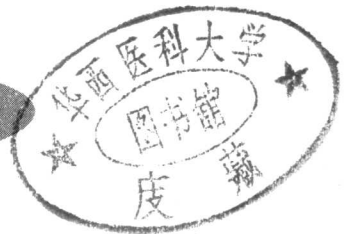
284982

R99-43
W217(4)
2003
C.1

全国高等学校教材
供预防医学类专业用

毒理学基础

第4版



主审 张桥
主编 王心如
副主编 周宗灿

编者 (以姓氏笔画为序)

- 王心如 (南京医科大学公共卫生学院)
- 石年 (华中科技大学公共卫生学院)
- 孙志伟 (吉林大学公共卫生学院)
- 庄志雄 (中山大学公共卫生学院)
- 朱心强 (浙江大学公共卫生学院)
- 李百祥 (哈尔滨医科大学公共卫生学院)
- 周宗灿 (北京大学公共卫生学院)
- 金泰虞 (复旦大学公共卫生学院)
- 周建伟 (南京医科大学公共卫生学院)
- 钟才高 (中南大学公共卫生学院)
- 胡渝华 (四川大学公共卫生学院)
- 谢克勤 (山东大学公共卫生学院)

蔡 (院)
裴 (院)
秘 中 (学院)



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

毒理学基础/王心如主编. — 4版. — 北京:
人民卫生出版社, 2003.

ISBN 7-117-05642-8

I. 毒… II. 王… III. 毒理学 - 医学院校 - 教材
IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 053191 号

毒理学基础 第 4 版

主 编: 王心如

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市增富印刷有限责任公司(万通)

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/16 印张: 22.75

字 数: 541 千字

版 次: 1987 年 5 月第 1 版 2003 年 8 月第 4 版第 19 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05642-8/R · 5643

定 价: 26.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等学校预防医学专业 第五轮规划教材出版说明

人类与疾病、灾害的斗争史是永恒的,在与疾病、灾害的斗争过程中,预防医学与临床医学各自发挥了不可替代的作用。尤其在突发性公共卫生事件的监测、预警及应急处理中,公共卫生专家和医师们更是控制和消除突发公共卫生事件的危害、保护公众健康和人民安全的中坚力量。为此,我们预防医学专业的教材建设更要放眼未来,不仅要完善预防医学专业教材的优化配套,更要提高质量,出版一批精品教材,以适应 21 世纪社会与公众日益增长的公共卫生需求。

自 2001 年 11 月全国高等学校预防医学专业教材评审委员会换届以来,卫生部教材办公室根据“全国高等学校预防医学专业第五轮规划教材主编及编者遴选条件”,着手组织遴选主编的工作。2002 年 7 月召开了全国高等学校预防医学专业教材评审委员会三届二次会议暨预防医学专业第五轮规划教材主编人会议,会上确定了第五轮教材共有 16 个品种,其中较上轮新增加 6 个品种:《卫生事业管理学》,《健康教育学》,《卫生法规与监督学》,《卫生经济学》,《卫生信息管理学》,《社会医疗保险学》;上轮未修订的《卫生微生物学》也在本轮修订;《卫生统计学》,《社会医学》,《卫生事业管理学》,《健康教育学》,《卫生经济学》,《卫生信息管理学》为与卫生管理专业共用教材;《劳动卫生与职业病学》更名为《职业卫生与职业医学》。会议强调第五轮教材仍然必须坚持“三基、五性、三特定”的基本要求,并希望本轮教材内容要立足于反映培养新时代学生的需要,满足社会对人才培养的需要,以及预防医学专业学生学习的需要。同时提出要适当增加教材篇幅,以便为学生提供自我摄取知识的条件,为不同层次的学校在教学上提供选择的余地;适应教育和教学改革的需要,真正地体现预防医学专业在公共卫生与疾病预防中的重要作用。

本套教材中,《流行病学》与《卫生化学》获教育部 2002 年全国普通高等学校优秀教材一等奖,《社会医学》获教育部 2002 年全国普通高等学校优秀教材二等奖,《健康教育学》为普通高等教育“十五”国家级规划教材。全套教材于 2004 年春季前全部出齐。

第五轮规划教材的目录如下:

- | | |
|---------------------|-------------------------------|
| 1. 流行病学 (第 5 版) | 主 审:施侣元
主 编:李立明
副主编:叶冬青 |
| 2. 卫生统计学 (第 5 版) | 主 编:方积乾
副主编:孙振球 |
| 3. 卫生化学 (第 5 版) | 主 编:胡曼玲 |
| 4. 营养与食品卫生学 (第 5 版) | 主 编:吴坤
副主编:孙秀发 |

- | | |
|--------------------|-------------------------------|
| 5. 职业卫生与职业医学 (第5版) | 主 审:梁友信
主 编:金泰虞
副主编:孙贵范 |
| 6. 儿童少年卫生学 (第5版) | 主 编:季成叶
副主编:刘宝林 |
| 7. 环境卫生学 (第5版) | 主 审:陈学敏
主 编:杨克敌
副主编:衡正昌 |
| 8. 毒理学基础 (第4版) | 主 审:张桥
主 编:王心如
副主编:周宗灿 |
| 9. 社会医学 (第2版) | 主 审:龚幼龙
主 编:李鲁 |
| 10. 卫生微生物学 (第3版) | 主 编:张朝武 |
| 11. 卫生事业管理学 | 主 编:梁万年
副主编:郝模 |
| 12. 健康教育学 | 主 编:马骁 |
| 13. 卫生法规与监督学 | 主 编:樊立华 |
| 14. 卫生经济学 | 主 编:程晓明
副主编:罗五金 |
| 15. 卫生信息管理学 | 主 编:罗爱静
副主编:李康 |
| 16. 社会医疗保险学 | 主 编:卢祖洵
副主编:陈金华 汪凯 |

全国高等学校预防医学专业第三届 教材评审委员会名单

主任委员:陈学敏

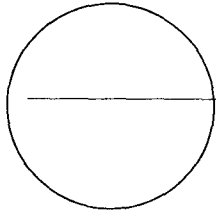
副主任委员:孙贵范

委 员 (以姓氏笔画为序)

马 骁 孙振球 刘宝林 姜庆五

胡永华 凌文华 梁万年

秘 书:孙秀发



前 言

本教材第一版《卫生毒理学基础》于1991年出版,至今已12年,其间经过3次修订,为我国公共卫生与预防医学基础学科的教学、科研和人才培养发挥了积极作用。为紧跟新世纪生命科学的飞速发展,应对现代毒理学对教学和科研的严峻挑战,根据全国高等学校预防医学专业规划教材第五轮修订的基本原则和要求,我们于2002年7月至2003年5月完成了第4版的修订,并更名为《毒理学基础》。

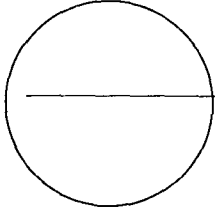
在认真学习和总结前3版教材成功的经验,参考近年来国内外毒理学和药理学教科书与专著,以及吸取多个院校师生对第3版教材意见或建议的基础上,《毒理学基础》第四版教材的修订具有以下五个特点:①在编写的指导思想,力求符合高素质、创新性预防医学专业人才的培养目标,适应新世纪经济社会和卫生事业发展的迫切需求;②在编写的原则上,力求体现“三基”,即基本理论、基本知识和基本技能,坚持理论与实践结合、知识与技能并重;③在编写的内容上,力求反映“五性”,即思想性、科学性、启发性、先进性和适用性,坚持传承与发展的统一,基础与应用的统一,科学与艺术的统一;④在编写的方法上,力求深浅适宜、概念统一、知识更新、重点突出,坚持以描述毒理学-机制毒理学-管理毒理学为主线贯穿全书始终;⑤在编写的框架上,力求贯彻“三定”,即特定的对象、特定的要求和特定的限制,本教材虽然对各章节内容进行了修改、调整、删减、充实和更新,但全书仍控制在40万字左右,可作为全国高等医药院校本科生、研究生基础课程教学的教科书或参考书。

本书共分19章,其中总论部分10章,各论部分9章,主要作了如下修订:①更新了各章内容,特别是绪论、毒理学基本概念、外源化学物的毒作用机制、致突变、致癌等;②合并了一些章节,例如化学毒物在体内的生物转运和化学毒物的生物转化合并为一章;③调整了某些章节,例如将化学毒物的生殖毒性作用调整扩充为发育毒性与致畸作用和生殖毒理学两章,而化学毒物危险度评价和我国毒理学安全性评价程序两章调整更改为管理毒理学;④突出了靶器官毒理学的重要性,新增了毒理学各论9章;⑤书末附有主要参考书目和英中文对照,以便于读者查阅。此外,为进一步深化教育教学改革,改变“千校一面”的单一性、验证性实验,开设设计性、综合性实验,本书删去了第3版实习内容,尝试新编了第1版《毒理学实验方法与技术》,旨在进一步巩固和拓展学生的基础理论与实践技能。

在本版教材的修订编写过程中,承蒙卫生部教材办公室和人民卫生出版社的鼎力支持,全国13所高校的专家、教授和中山大学公共卫生学院张桥教授花费了大量的时间和精力,在此我们一并表示衷心感谢。由于我们的水平和能力有限,本书难免存在错误和不当之处,恳请广大师生、同行专家和其他读者不吝赐教和指正。

王心如 周宗灿

2003年5月



目 录

毒理学原理

第一章 绪论	1
第一节 毒理学概述	1
一、描述毒理学	1
二、机制毒理学	2
三、管理毒理学	2
四、毒理学科学与艺术	3
第二节 毒理学简史	3
一、古代与中世纪毒理学	3
二、启蒙时代毒理学	5
三、现代毒理学	6
第三节 毒理学展望	7
一、从高度综合到高度分化	7
二、从整体动物试验到替代试验	8
三、从阈剂量到基准剂量	8
四、从结构-活性关系到定量结构-活性关系	8
五、从危险度评价到危险度管理	9
第二章 毒理学基本概念	11
第一节 毒物、毒性和毒作用	11
一、毒物及其分类.....	11
二、毒性及其分级.....	12
三、毒作用及其分类.....	13
四、损害作用与非损害作用.....	14
五、毒效应谱.....	15
六、靶器官.....	15

七、生物学标志	15
第二节 剂量、剂量-量反应关系和剂量-质反应关系	17
一、剂量	17
二、量反应与质反应	17
三、剂量-量反应关系和剂量-质反应关系	17
四、剂量-反应曲线	18
第三节 表示毒性常用指标	20
一、致死剂量	20
二、阈剂量和最大无作用剂量	21
三、毒作用带	22
第四节 安全限值	22
第三章 外源化学物在体内的生物转运与转化	24
第一节 生物膜和生物转运	24
第二节 吸收	26
一、经胃肠道吸收	26
二、经呼吸道吸收	27
三、经皮肤吸收	28
四、其他途径吸收	29
第三节 分布	29
一、外源化学物分布的毒理学意义	29
二、毒物在组织中的贮存	30
三、特殊的屏障	31
四、特殊的膜转运机制	32
第四节 排泄	32
一、经肾脏(尿)排泄	32
二、粪便排泄	33
三、经肺(呼气)排泄和其他排泄途径	34
第五节 毒物动力学	34
一、经典毒物动力学	35
二、生理毒物动力学模型	39
第六节 毒物的代谢转化	42
一、生物转化和毒物代谢酶	42
二、I相反应	44
三、II相反应	53
四、毒物代谢酶的诱导和激活、抑制和阻遏	56
第四章 毒性机制	59

第一节 外源化学物的增毒与终毒物的形成	59
一、亲电物的形成	60
二、自由基形成	62
三、亲核物的形成	67
四、氧化还原活性还原剂的形成	68
五、解毒	68
六、解毒过程失效	70
第二节 终毒物与靶分子的反应	70
一、靶分子的属性	70
二、反应的类型	71
三、毒物对靶分子的影响	73
第三节 细胞功能障碍与毒性	76
一、毒物引起的细胞调节功能障碍	76
二、毒物引起的细胞维持功能改变	83
第五章 外源化学物毒性作用的影响因素	92
第一节 化学物因素	92
一、化学结构	92
二、理化性质	94
三、不纯物和化学物的稳定性	95
第二节 机体因素	96
一、物种间遗传学的差异	96
二、个体间遗传学的差异	97
三、机体其他因素对毒性作用敏感性的影响	98
第三节 环境因素	100
一、气象条件	100
二、季节或昼夜节律	100
第四节 化学物的联合作用	101
第六章 化学毒物的一般毒性作用	103
第一节 急性毒性作用	103
一、急性毒性的概念	103
二、急性毒性试验的目的	104
三、急性毒性试验方法的要点	104
四、急性毒性分级和评价	111
第二节 蓄积毒性作用	112
一、蓄积毒性作用的基本概念	112
二、蓄积作用的研究方法	113

第三节 亚慢性和慢性毒性作用·····	116
一、亚慢性毒性作用·····	116
二、慢性毒性作用·····	120
第七章 外源化学物致突变作用·····	123
第一节 概述·····	123
一、基本概念·····	123
二、遗传学基础·····	124
第二节 化学毒物致突变的类型·····	125
一、基因突变·····	125
二、染色体畸变·····	126
三、非整倍体和多倍体·····	126
第三节 化学毒物致突变作用的机制及后果·····	127
一、引起突变的 DNA 变化·····	127
二、引起突变的细胞分裂过程的改变·····	128
三、其他的改变·····	129
四、突变的后果·····	129
第四节 机体对致突变作用的影响·····	131
一、DNA 损伤的修复·····	132
二、遗传因素对致突变作用的影响·····	133
第五节 观察化学毒物致突变作用的基本方法·····	134
一、观察项目的选择·····	134
二、常用的致突变试验·····	136
三、致突变试验中的一些问题·····	139
第八章 外源化学物致癌作用·····	142
第一节 化学致癌机制·····	142
一、与致癌作用有关的代谢·····	143
二、化学致癌作用的分子机制·····	143
三、化学致癌过程·····	145
四、非遗传毒性致癌机制·····	147
第二节 化学致癌物的分类·····	147
一、根据致癌物对人类和动物的致癌作用分类·····	147
二、根据化学致癌物作用机制的分类·····	149
第三节 观察化学毒物致癌作用的基本方法·····	150
一、短期试验·····	150
二、哺乳动物长期致癌试验·····	152
三、人群流行病学调查·····	153

四、作为致癌作用模型的转基因小鼠和基因敲除小鼠	154
第九章 发育毒性与致畸作用	155
第一节 概述	155
一、发育毒理学	155
二、从畸胎学到发育毒理学	155
第二节 发育毒性与致畸性	156
一、基本概念和发育毒性的终点	156
二、发育各阶段发育毒性作用的特点	157
三、母体毒性与发育毒性	159
四、发育毒性的剂量-反应模式和阈值的概念	160
第三节 致畸(发育毒性)作用机制	162
第四节 发育毒性和致畸作用试验与评价	164
一、动物发育毒性试验	165
二、流行病学研究和人类的证据	165
三、发育毒性的替代试验	168
第十章 管理毒理学	170
第一节 概述	170
第二节 危险度评价	171
一、基本概念	172
二、危险度评价	173
三、危险度管理	181
第三节 安全性评价	181
一、毒理学安全性评价的意义	182
二、毒理学安全性评价程序的基本内容	183
三、安全性评价需注意的问题	186
靶器官毒理学	
第十一章 血液毒理学	189
第一节 概述	189
一、血液和造血组织的组成	189
二、血液作为靶器官	191
第二节 红细胞系毒理学	192
一、红细胞生理学	192
二、环境因素对红细胞生成的毒性作用	194
第三节 白细胞系毒理学	197

一、白细胞对毒性物质的反应	197
二、白血病	198
第四节 血小板对中毒损伤的应答	201
第五节 血液毒理学研究方法	202
第十二章 免疫毒理学	204
第一节 概述	204
第二节 免疫系统对外源化学物的毒性反应与机制	205
一、免疫抑制	205
二、超敏反应	208
三、自身免疫	210
第三节 免疫毒性检测方案	212
第四节 免疫毒性试验方法与评价	215
一、免疫学方法	216
二、检测细胞因子的方法	219
三、转基因动物模型	220
第十三章 生殖毒理学	222
第一节 概述	222
一、历史	222
二、环境内分泌干扰物	223
三、生殖危害	223
第二节 外源化学物对雄性生殖能力的损害作用与机制	224
一、下丘脑-垂体-睾丸轴	224
二、支持细胞	225
三、间质细胞	228
四、成熟精子	230
第三节 外源化学物对雌性生殖能力的损害作用与机制	232
一、下丘脑-垂体-卵巢轴	232
二、卵泡发育	234
三、卵母细胞	236
第四节 外源化学物对生殖能力影响的检测与评价	238
一、雄性生殖能力检测与评价	238
二、雌性生殖能力检测与评价	241
三、生殖能力综合评价	244
第十四章 神经系统和行为毒理学	247
第一节 概述	247

第二节 神经系统对外源化学物的毒性反应	248
一、神经毒物及分类	248
二、神经系统对外源化学物的毒性反应	249
三、神经毒性作用特点	251
第三节 神经毒性作用机制	251
一、神经递质与神经毒性	252
二、通道与神经毒性	252
三、受体信号转导与神经毒性	253
四、神经胶质细胞与神经毒性	255
五、细胞骨架与神经毒性	256
第四节 神经系统和行为毒理学研究方法与评价	256
一、动物神经系统疾病模型	257
二、神经行为功能测试组合	258
三、学习和记忆功能测试	259
四、运动功能测试	262
第十五章 呼吸毒理学	265
第一节 概述	265
一、呼吸系统的结构与功能	265
二、呼吸系统毒物	267
第二节 呼吸系统对外源化学物的毒性反应	270
一、急性损伤	271
二、变态反应	271
三、慢性损伤	271
四、肺损伤的适应	273
第三节 肺损伤机制	274
一、肺血管内皮和上皮细胞损伤	274
二、巨噬细胞损伤	274
三、肺表面活性物质破坏	275
四、细胞因子在肺损伤中的作用	275
第四节 呼吸毒理学研究方法	276
一、整体试验	276
二、支气管肺泡灌洗	278
三、离体试验	279
第十六章 肝脏毒理学	280
第一节 概述	280
第二节 肝毒物	281

一、肝毒物分类	282
二、肝毒物接触方式	282
第三节 肝对外源化学物的毒性反应与机制	283
第四节 化学性肝损伤的检测与评价	286
一、肝损伤的体内试验评价	286
二、肝损伤的体外试验评价	291
第十七章 肾脏毒理学	293
第一节 概述	293
一、肾是毒物的重要靶器官	293
二、引起肾毒性的化学物	293
三、肾对毒物的易感性	294
第二节 肾结构与功能的生物学基础	294
一、肾小球的滤过功能	294
二、肾吸收和分泌	295
三、逆流放大系统和尿液浓缩机制	296
四、肾中外源化学物的生物转化	296
第三节 中毒性肾损伤的部位与类型	297
一、肾小球损伤	297
二、肾近曲小管损伤	297
三、髓袢、远曲小管及集合管损伤	298
四、肾疾病分类	298
第四节 肾的毒性作用机制	299
一、细胞死亡	299
二、活性中间代谢产物	299
三、细胞容积和离子内稳态	300
四、细胞骨架和细胞极性	300
五、钙的内稳态	300
第五节 肾损害的检测与评价	300
一、整体实验	300
二、离体试验	302
第六节 几种常见的肾性毒物	303
一、汞	303
二、镉	304
三、氟仿	304
四、四氟乙烯	304
五、溴化苯	305

第十八章 心血管毒理学	306
第一节 概述	306
一、心血管毒理学概念	306
二、心血管系统构成及特点	307
第二节 毒物对心脏和血管的毒性作用	307
一、心血管毒物对心脏的毒性作用	307
二、心血管毒物对血管的毒性作用	313
第三节 心血管毒物的毒作用机制	316
一、心脏毒性的一般机制	316
二、心肌适应	317
三、心脏毒性的分子机制	318
四、血管毒性的一般机制	321
第四节 心血管毒性的检测与评价	321
一、心血管毒理学实验模型	322
二、形态学和功能学检测与评价	323
第十九章 皮肤毒理学	324
第一节 概述	324
第二节 皮肤的组织结构和功能	324
一、皮肤的组织结构	324
二、皮肤的功能	326
第三节 皮肤毒作用类型和机制	327
一、接触性皮炎	327
二、光毒性作用	330
三、痤疮和氯痤疮	333
四、色素异常	333
五、肉芽肿疾病	334
六、荨麻疹	334
七、中毒性表皮溶解坏死	335
八、皮肤肿瘤	335
第四节 皮肤毒理学研究方法和评价	336
附录一 主要参考书目	338
附录二 英中文对照	339

第一节 毒理学概述

毒理学(toxicology)的传统定义是研究外源化学物(xenobiotics)对生物体损害作用(adverse effects)的学科。现代毒理学超越了这一简单定义,它以毒物为工具,在实验医学和治疗学的基础上,发展为研究化学、物理和生物因素对机体的损害作用、生物学机制(biologic mechanisms)、危险度评价(risk assessment)和危险度管理(risk management)的科学。毒理学主要分为三个研究领域,即描述毒理学(descriptive toxicology)、机制毒理学(mechanistic toxicology)和管理毒理学(regulatory toxicology)。虽然每个领域都有其明显的特征,但三者互为关联,对于危险度评价至关重要。

一、描述毒理学

描述毒理学工作者直接关注的是毒性鉴定,以期为安全性评价和危险度管理提供信息。采用实验动物进行适当的毒性试验,可获得用于评价人群和环境特定化学物暴露的危险度信息。就药品和食品添加剂而言,这些信息可能仅限于对人类的影响。然而,工业毒理学工作者不仅要研究工业化学物(例如:杀虫剂、除草剂、杀真菌剂、有机溶剂等)对人类的危险度,而且要研究这些化学物对鱼、鸟、蚕、陆栖动物和植物以及其他可能破坏生态系统平衡的因素的潜在影响。描述毒理学研究还可为化学物的毒作用机制提供重要线索,通过形成假设为发展机制毒理学作出贡献,这些研究成果也是管理毒理学工作者进行危险度评价的关键内容。