

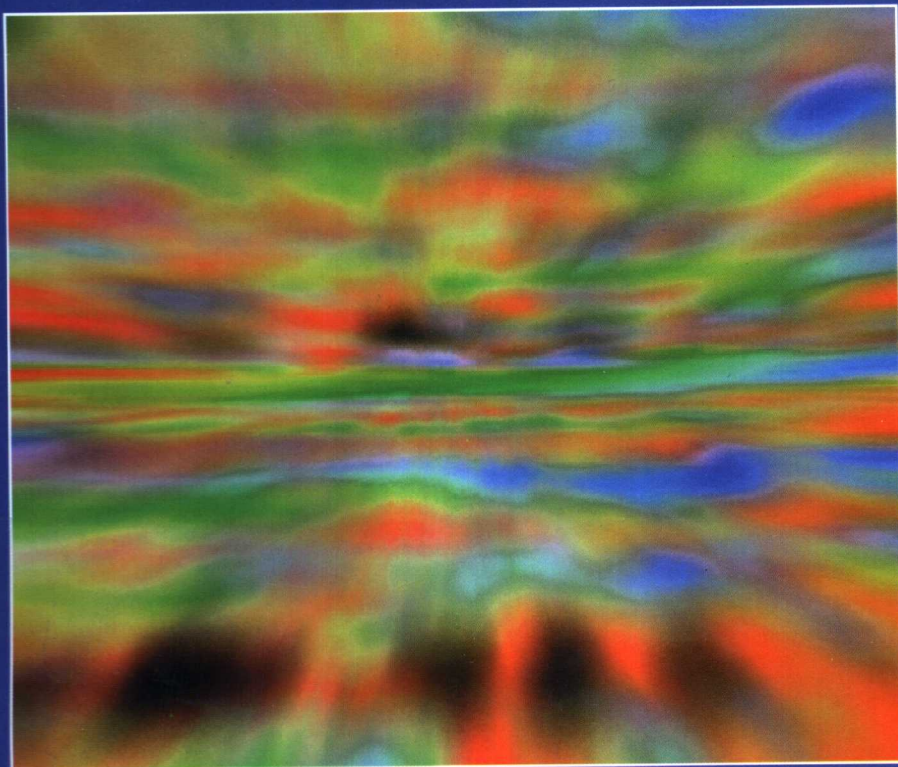


全国高等医药院校教材

现代毒理学 基础

(供预防医学、药学专业类用)

祝寿芬 裴秋玲 主编



中国协和医科大学出版社

全国高等医药院校教材

现代毒理学基础

(供预防医学、药学专业类用)

主 编 祝寿芬 裴秋玲

名誉主编 林福生

编者 (以姓氏笔画为序)

仇玉兰 (山西医科大学)

王 宏 (国家环境保护总局)

邓 海 (中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所)

张文平 (山西医科大学)

张 洁 (航天医学工程研究所)

应翔宇 (总装备部防化研究院四所)

林福生 (总装备部防化研究院四所)

郑金平 (山西医科大学)

钟玉绪 (总装备部防化研究院四所)

祝寿芬 (山西医科大学)

姜 洁 (航天医学工程研究所)

赵 敏 (广东省疾病预防控制中心)

聂继盛 (山西医科大学)

梁 宏 (航天医学工程研究所)

鹿晓晶 (总装备部防化研究院四所)

童朝阳 (总装备部防化研究院四所)

韩 光 (山西医科大学)

裴秋玲 (山西医科大学)

薛 彬 (北京大学医学部毒理系)

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

现代毒理学基础 / 祝寿芬, 裴秋玲主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2003.9
全国高等医药院校教材. (供预防医学、药学专业类用)

ISBN 7-81072-419-3

I. 现… II. 祝… 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 056625 号

全国高等医药院校教材

现代毒理学基础

主 编: 祝寿芬 裴秋玲
责任编辑: 赵瑞芹 张俊敏 林呈煊

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京竺航印刷厂

开 本: 787 × 1092 毫米 1/16 开
印 张: 31.25
字 数: 800 千字
版 次: 2003 年 9 月第一版 2003 年 9 月第一次印刷
印 数: 1—2000
定 价: 48.00 元

ISBN 7-81072-419-3/R·414

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

内 容 简 介

本书共计三篇二十二章，力求在现代毒理学发展的新时代能将最新的基础理论、研究方法以及重大科研成果等从毒理学的各个领域全面地进行论述。绪论是将现代毒理学的全貌加以浓缩概括，使从事毒理学的工作者阅读之后即能对现代毒理学有一个完整的印象。第一篇基础毒理学（1~4章）主要介绍现代毒理学的基本概念、基本理论及毒理学实验基础，相当于现代毒理学的总论。第二篇现代毒理学（5~15章）介绍现代毒理学领域内各个分支学科，相当于各论。这一部分做了较大调整，并增加了以往统编教材中没有的内容，如毒理病理学、材料毒理学、管理毒理学，以期拓宽和加深本学科的研究领域。第三篇实验毒理学（16~22章）详尽地编写了现代毒理学常用的实验方法、评价标准等。该书可作为毒理学专业的本科生、研究生学习教材，也作为从事毒理学工作的教师以及科研人员的参考书。

编写说明

《现代毒理学基础》一书编写主要围绕以下宗旨：

第一宗旨是加强“三基”和“三严”教学内容，如第一篇中主要介绍现代毒理学的基本理论、基本知识、基本技能。为了强调“三基”和“三严”，在第一篇中增加了“毒理学试验基础”一章，为学生们系统掌握实验研究设计、动物染毒及处置、病理组织学标本的取材及实验数据的统计处理和分析等打下良好的基础。

第二个宗旨是突出现代毒理学的特点，即一些新的毒理学科和研究领域的萌发渗透。本次编写中，在《卫生毒理学基础》一、二、三版的基础上，增加了一些新内容以及毒理学的新进展。如新增了分子毒理学和材料毒理学等，同时充实了毒物动力学和管理毒理学的内容。特别是材料毒理学是当前现实生活中造成环境污染和消除污染、保护人类生存环境最实用的分支学科，有着很大的发展前景。

第三个宗旨是适应不同层次人员对实验毒理学内容的需要。以往《卫生毒理学基础》教材实验部分内容主要是面对本科生，由于研究生的招生人数不断扩大，科研的需求也在不断增加。为适应社会发展的需要，毒理学实验研究的范围也应扩大。本次编写系统、全面地介绍了现代毒理学实验研究中常用的方法，在常用方法的基础上增加了一些新方法，如第十六章一般毒性试验中除了介绍哺乳动物的急性毒性试验外，还增加了水生生物的急性毒性实验，第二十二章介绍了常用分子毒理学试验。编者从原理到评价，介绍得很系统，给研究者的工作带来了很大的方便。

由于水平有限，编写时间仓促，难免存在错误，敬请读者批评指正！

祝寿芬 裴秋玲

2003年5月

目 录

绪 论	(1)
-----	-------

第一篇 基础毒理学

第一章 毒理学的基本概念	(10)
第一节 毒物、毒性、毒作用及其分类	(10)
第二节 安全性、危险度、损害作用和非损害作用	(13)
第三节 剂量、剂量效应和剂量反应关系	(14)
第四节 常用的毒性参数及安全限值	(17)
第二章 毒性作用的影响因素	(20)
第一节 毒物因素	(20)
第二节 环境因素	(23)
第三节 实验动物物种和个体因素	(26)
第三章 毒理学实验基础	(30)
第一节 毒理学实验的基本原则	(30)
第二节 毒理学实验设计要求	(33)
第三节 实验动物的染毒和处置	(36)
第四节 毒理学实验结果的统计学分析	(39)
第四章 外源性化学物质的基础毒性	(67)
第一节 急性毒性及其评价	(67)
第二节 蓄积毒性及其评价	(74)
第三节 亚慢性和慢性毒性及其评价	(76)

第二篇 现代毒理学

第五章 外源性化学物质的生物转运和转化	(88)
第一节 外源性化学物质的生物转运	(88)
第二节 外源性化学物质的生物转化	(97)
第六章 毒物动力学	(109)
第一节 经典线形动力学	(109)
第二节 非线性动力学	(127)
第三节 毒物代谢动力学的非房室模型	(133)

第四节 生理性房室模型·····	(135)
第五节 毒物代谢动力学—毒效动力学结合模型·····	(144)
第六节 毒物代谢动力学研究方法·····	(146)
第七章 毒理病理学·····	(149)
第八章 遗传毒理学·····	(161)
第一节 诱发突变的类型·····	(161)
第二节 致突变作用机制·····	(165)
第三节 DNA 损伤修复与突变·····	(169)
第四节 遗传因素对致突变作用的影响·····	(173)
第五节 突变的后果·····	(175)
第六节 遗传毒理学基本实验方法·····	(177)
第七节 致突变试验中的一些问题·····	(185)
第九章 生殖与发育毒理学·····	(188)
第一节 生殖与发育毒理学概述·····	(188)
第二节 外源性化学物质的生殖和发育毒性·····	(190)
第三节 生殖与发育毒性试验概要·····	(206)
第四节 用鱼类研究化学物质生殖发育毒性的方法·····	(219)
第十章 化学致癌作用·····	(223)
第一节 化学致癌物及其分类·····	(223)
第二节 致癌物的代谢活化与灭活·····	(226)
第三节 化学致癌物的作用机制·····	(229)
第四节 化学致癌物的判定·····	(235)
第五节 化学致癌过程的阻断·····	(238)
第十一章 神经行为毒理学·····	(240)
第一节 神经行为毒理学及其研究内容·····	(240)
第二节 神经行为的生物学和心理学基础·····	(242)
第三节 神经行为毒性类型及其主要机制·····	(250)
第十二章 免疫毒理学·····	(258)
第一节 免疫毒理学的概念及研究内容·····	(258)
第二节 免疫毒理学研究概况·····	(258)
第三节 外源性化学物质对免疫系统的影响及其特点·····	(260)
第四节 外源性化学物质免疫抑制机制·····	(265)
第五节 免疫毒理学实验方法·····	(268)
第六节 免疫毒理学实验设计·····	(273)
第十三章 材料毒理学·····	(275)
第一节 概述·····	(275)
第二节 环境中常见的非金属材料脱出物·····	(279)
第三节 非金属材料脱气与热解产物的毒性作用·····	(284)

第四节 材料脱出物的检测方法	(292)
第五节 非金属材料的毒性评价	(298)
第十四章 管理毒理学	(300)
第一节 管理毒理学的发展	(300)
第二节 毒理学研究和化学物质管理的相互关系	(302)
第三节 危险度评定与社会因素的关系	(302)
第四节 危险度评定	(304)
第五节 危险管理	(316)
第六节 危险信息交流	(318)
第七节 我国现行的安全性毒理学评价法规	(319)
第十五章 分子毒理学	(322)
第一节 外源性化学物质和受体分子的相互作用	(322)
第二节 受体介导的信号转导	(331)
第三节 外源性化学物质作用于不同信号转导系统介导的毒性机制	(343)
第四节 外源性化学物质介导基因表达的毒性机制	(345)
第五节 分子生物学在毒理学研究中的应用	(354)

第三篇 实验毒理学

第十六章 基础毒性实验	(359)
第一节 哺乳动物的急性毒性实验	(359)
第二节 水生生物急性毒性试验	(370)
第十七章 致突变试验	(384)
第一节 鼠伤寒沙门菌营养缺陷型回复突变试验 (Ames)	(384)
第二节 啮齿动物微核试验	(388)
第三节 染色体畸变试验	(390)
第四节 DNA 损伤试验	(392)
第五节 DNA 修复试验	(394)
第六节 精子畸形试验	(398)
第七节 慧星试验	(399)
第十八章 生殖发育试验	(402)
第一节 一般生殖毒性试验	(402)
第二节 围生期试验	(404)
第三节 致畸试验	(406)
第四节 一代生殖试验	(411)
第五节 二代生殖试验	(412)
第十九章 致癌试验	(414)
第一节 细胞转化试验	(414)

第二节	长期诱癌试验·····	(416)
第二十章	免疫毒理试验·····	(419)
第一节	B 淋巴细胞功能检测方法·····	(419)
第二节	T 淋巴细胞功能检测方法·····	(423)
第三节	巨噬细胞功能测定·····	(430)
第四节	中性粒细胞和 NK 细胞活性测定·····	(436)
第五节	皮肤致敏试验·····	(438)
第二十一章	神经行为毒性的研究方法·····	(441)
第一节	动物神经行为毒理学研究方法·····	(441)
第二节	人类神经行为毒理学研究方法·····	(443)
第三节	神经行为毒性的综合研究方法·····	(449)
第四节	神经行为毒性的数学模型评估方法·····	(453)
第二十二章	分子毒理学实验·····	(456)
第一节	亚细胞组分的分离制备·····	(456)
第二节	组织与细胞核酸的制备·····	(460)
第三节	质粒 DNA 的制备·····	(463)
第四节	核酸探针的放射性核素标记·····	(464)
第五节	核酸分子杂交·····	(466)
第六节	利用 PCR 技术检测基因定点突变·····	(475)
第七节	染色体限制性内切酶图谱分析·····	(477)
第八节	细胞凋亡中染色体 DNA 断裂的测定·····	(478)
第九节	基因表达调控研究方法——DNase I 超敏感性分析·····	(480)
第十节	凝胶滞留法检测 DNA 结合蛋白·····	(481)
参考文献	·····	(484)

绪 论

现代毒理学的形成是在 19 世纪后期和 20 世纪, 由于生命科学的崛起和化学工业的迅猛发展, 推动了现代毒理学的形成和扩展, 使其成为一门综合性、边缘性和应用性很强的学科。现代毒理学研究的目的是, 将各种有害因子对生物体损害作用的性质与特征以及中毒机制等研究成果外推至人类, 以阐明各种有害因子对人类危害的严重性, 发生的机会与频率, 人类中毒的诊断指征与急救、治疗措施, 以及制定卫生标准和法律、法规。最终目的是: 保护人类免遭各种有害因子的危害; 保护环境; 推动现代毒理学的发展; 为人类在 21 世纪建立一个清洁、安全、舒适的生存环境。

一、现代毒理学的概念和研究内容

(一) 概念 现代毒理学(modern toxicology)是从现代医学的角度研究人类生产和生活实践中接触的各种(化学、物理、生物)有害因子对生物体(living organism), 特别是对人体产生危害和毒作用机制及医学防护和环境保护的科学。它不仅是现代医学的一门基础学科, 而且也是一门与经济建设、人民生活以及生态环境保护密切相关的应用学科。它将在 21 世纪为保障人类健康, 维护生态环境平衡, 促进经济可持续发展方面起着举足轻重的作用。

(二) 研究内容 20 世纪后半叶, 随着经济和科学技术的迅速发展, 使医学卫生科学由过去简单的生物-医学模式, 扩展到生物-心理-社会-医学模式。因此, 现代毒理学研究领域大大扩展, 并与现代医学、卫生学, 特别是与预防医学、环境科学的相互结合、相互渗透, 形成了现代毒理学研究体系。其主要研究内容概括如下:

1. 外源性化学物质的分类 外源性化学物质(xenobiotics)是在人类生活的外界环境中存在, 通过与机体接触进入机体, 在体内产生一定生物学作用的一类化学物质, 又称“外源性活性物质”。早期人类接触的外源性毒物, 主要是动物和植物中的天然毒素, 20 世纪 40 年代后出现大量人工合成的化学物质。依据毒物的来源可分为两大类: I 类: 天然毒物, 包括动植物和微生物毒素, 如毒蘑菇、蛇毒、河豚鱼毒素、细菌毒素、真菌毒素。此外, 还有天然有毒气体, 矿物毒物等。II 类: 人工合成的化学物质, 包括工业毒物、环境污染物、食品添加剂及食品污染物、农用化学品、日用化学品、医用化学品、军事毒药、放射性核素等。现今全世界已登记的人工合成的化学品已有 1000 余万种, 常用的有 8 万种。易引起灾难性中毒事件的化学品有 100~150 种。

2. 描述性毒理学研究 主要是观察和识别外源性毒物对人体和环境的作用影响, 包括用动物实验来预测外源性毒物的潜在危害和对接触人群的直接观察, 为外源化学物质的安全性评价和管理提供科学依据。

3. 中毒机制的研究 是现代毒理学研究的核心问题, 也是目前国内外学者研究的热点之一, 因为它不但有很高的理论意义, 而且也有重要的使用价值, 为中毒防治提供科学根

据, 首先要求研究者的思路要明确, 应从不同层次(脏器、细胞、亚细胞、分子水平)研究中毒机制。当前从总体上看应当加强分子水平的研究, 但注意避免“基因包装”, 忽视动物试验及流行病学调查的倾向。概括的讲, 从分子水平研究中毒机制, 可从两方面入手: ①确定生物大分子靶点, 即要回答何种生物大分子是该化学物质的靶点; ②从受试物中分离出活性代谢产物, 绝大多数有机毒物的毒性, 主要是由于其代谢产物引起的, 因而分离和鉴定活性代谢产物, 是研究中毒机制的重要一步。

4. 建立危险度评价模型 (risk assessment model, RAM) 毒理学研究的最终目的是将动物试验的资料推论于人, 也就是如何把高剂量、短时间接触的毒作用结果, 外推到低剂量长期接触, 小样本如何外推到大样本。经过多年的研究对危险度评价方面现已有许多新方法, 有待于毒理学家去验证, 因为各有优缺点, 近年来美国环保局 (Environment Protection Agency, EPA) 制定了有关致癌性与非致癌性危险度评价准则, 进一步研究和发展以生理为基础的毒代动力学模型 (physiologically based toxicokinetic model, PBTK); 以生物学为基础的剂量-反应(效应)关系的模型 (biologically based dose-response model, BBDR), 综合为以生物学为基础的危险度评价模型, 以降低外推的不确定性, 并且有阈值和无阈值的有害作用的危险度评价将会发展成为规范的评价方法。

5. 加强对化学品的管理及制订标准、法律、法规的研究 控制化学品对人体和环境造成的危害是毒理学的一项重要任务, 也是各国政府面临的重大问题, 更是我国实现可持续发展战略的重要组成部分和基本国策。国家行政部门制订一系列的法律、法规及标准都要依据毒理学研究的资料和数据在毒理学家的参与下进行安全性或危险度评价, 作出是否允许合成该种新药, 并进入人类环境作出判断和决定, 提出相应的安全使用(或接触)标准和管理措施, 制订有关法律、法规及标准, 并依法进行行政执法和行政司法, 加强对化学品的管理, 以达到保障人民健康和保护环境的目的。

我国为了加强对健康相关产品的管理, 自 1999 年 3 月 26 日制订了“保健食品”、“化妆品”、“消毒药剂”、“消毒器械”和涉及“饮用水的卫生产品”等称为健康相关产品。其评审工作依据《中华人民共和国食品卫生法》、《化妆品卫生监督条件》、《保健食品管理办法》、《生活饮用水监督管理办法》和《消毒管理办法》等法律和法规。

由于现代毒理学研究领域的扩大, 需要研究的内容极其广泛, 目前研究的各领域由相应的现代毒理学分支学科进行深入的专项研究。

二、现代毒理学的研究方法

现代毒理学的研究方法, 由于其本身包括众多的分支学科, 分别在相应的学科领域里建立了自己的研究方法, 现归纳为两大类。

(一) 实验研究(微观研究) 动物实验的方法仍是现代毒理学实验的重要方法之一, 传统的毒理学通过整体动物实验已为人类提供了大量的以剂量-效应(反应)为主的数据库, 结合人群接触水平对许多化学物质进行了安全性(危险度)评价。由于外源物的数量巨大, 整体动物实验需要消耗大量的时间和经费, 也不能满足数以万计的外源化学物质的毒性评价要求, 另一方面为了保护动物, 尽量减少动物的使用, 所以由过去以整体动物试验占主导地位的观念, 转向以体外试验为主导地位的趋势。但也需指出, 体外试验的发展并不排斥

整体实验的重要性,两者相互补充,互为验证才能为科学研究提供可靠数据,随着生命科学的发展,分子生物学的理论及技术被引入现代毒理学,近年来在分子水平上建立了许多新方法。

1. 体内试验 (in vivo test) 哺乳动物体内试验,也称整体动物实验,一般包括:急性毒性试验 (acute toxicity test)、亚急性毒性试验 (subacute toxicity test)、亚慢性毒性试验 (subchronic toxicity test) 及慢性毒性试验 (chronic toxicity test)。还有特殊毒性实验,如哺乳动物致突变试验 (mutagenicity test)、致畸试验 (teratogenicity test)、致癌试验 (carcinogenicity test)。以上试验在毒理学中统称“三性”和“三致”试验。

常用的试验动物:大鼠、小鼠、豚鼠、地鼠、家兔、狗、猴等。检测环境污染物的毒性试验,常选用鱼、蚕类或其他水生生物。还可用鸟类、昆虫进行试验。

近年来为了从分子水平探讨致突、致癌机制,转基因动物已开始毒理学试验中应用。转基因动物是一种集整体水平、细胞水平和分子水平于一体的实验动物,更能体现生命整体研究的效果,它是把经典的与现代的毒理学研究方法相结合,无疑会推动现代毒理学实验研究的发展。

2. 体外试验 (in vitro test) 利用游离器官、培养的细胞、细胞器以及利用微生物等进行毒性研究的方法为体外试验,此方法多用于观察外源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。

体内与体外试验各有优点和局限性,应根据试验目的和要求,选择一组试验,才能互相弥补优缺点。

(二) 人群调查 (宏观研究) 人群调查也称为人群毒理学 (population toxicology),是在人群中研究外源物对人体产生毒作用的规律,为人群检测和制订预防措施提供比动物试验更直接更可靠的毒理学资料,主要包括以下 3 个方面:

1. 中毒临床观察 常见于偶然发生的事故,如误服、自杀、毒性灾害等,通过急性中毒事故的处理和治疗,可直接观察到中毒的症状并分析可能的毒效应的靶器官。

2. 志愿者试验 在不损害人体健康的原则下,有时可设计一些不损害人体健康的受控试验,仅限于低剂量、短时期的接触毒性作用可逆的化学品,目前国际上提倡健康志愿者的毒性试验,减少由动物试验结果外推于人的不确定性,特别是一些神经毒物出现的毒性效应,如头晕、目眩、复视等需要表达的中毒症状,只有人才能真实地反映出来,所以国外健康志愿者的毒理学研究资料倍受重视。

3. 流行病学调查 将动物试验的结果,进一步在人群调查中验证,可以从人群的直接观察中,取得动物试验所不能获得的资料,优点是接触条件真实,观察对象是一个大的群体,为人群检测和防治措施提供比动物试验更直接、更可靠的科学资料,但是也存在许多难点:①人群中观察外源物的毒性效应大多数为慢性毒性效应,特别是人类致癌物质其致癌效应所需时间过长;②接触人群中所用的观察指标是非特异性的,与对照人群比较需要足够例数;③外环境因素混杂,外源物的种类繁多而且多种化学物质可出现联合作用,难以确定某种特定的化学物质毒性效应和其因果关系。近年来由于分子生物学的发展和渗透,在传统流行病学调查方法中引进了细胞、分子水平的人群检测方法,如生物标志物作为癌症早期判断的信息,把分子生物学与流行病学结合为一体发展为分子流行病学。这门新兴学科利用分子

生物学、分子遗传学、生物化学、免疫学等手段研究,评价不同人群或个体致癌危险度及其机制,从而使现代毒理学由实验动物研究发展到人群和个体易感性研究的新阶段。它可以解答人体从接触化学物质到发生疾病的过程中所发生的一系列连续性的变化,从中提取更多的癌前病变的信息,为癌症的早期判断、早期防治提供科学依据。可以预测,分子流行病学在 21 世纪将会得到更大的发展。

综上所述,正确的方法是将宏观研究与微观研究有机地结合起来,宏观研究为微观研究提供线索,微观研究为宏观研究提供依据,两者结合起来才能对外源化学物质作出准确的危险度评价。

三、现代毒理学发展史

人类为了生存和繁衍,在与外界各种有毒物质作斗争的过程中,不断地发现毒物、认识毒物,直到研究毒物为人类所用,大约经历了五千年的漫长历史,到 20 世纪发展形成了现代毒理学。由此可见,现代毒理学整个发展过程即是人类起源和文明史的发展过程。

(一) 古人对毒物和中毒过程的认识 在原始社会人们以采集、狩猎、捕捞等生产方式为生,获取食物的过程中,常误食有毒的动植物而引起中毒。我国古书籍《淮南子》的《修务训》篇中载有“神农尝百草之滋味,一日而遇七十毒”。经过长期实践,古人通过对许多动植物、矿物的外形和颜色、味道等学会辨认毒物和非毒物,用文字加以记载。《周礼·天官》称胆矾、丹砂、雄黄、砒石和磁石为“五毒”。

古人还把毒物作为他们狩猎、战争和谋杀的工具,如公元前 4 世纪古罗马把毒物作为杀人工具,直到公元前 82 年, Sulla 颁布法律,禁止用毒物为杀人工具。有关毒物的各种词汇,正是在古人实践过程中,逐渐创造和衍生出来的。如英文“toxic”这个词来自希腊文“toxon”词意是弓箭,并由此派生出“toxicology”(毒理学),此期间在古埃及和西方的书籍中都有对毒物和中毒的记载。

在和疾病作斗争中,人们逐步积累了利用天然产物治疗疾病的经验。我国古代第一部药理学《神农本草经》收载植物药 252 种、动物药 67 种、矿物药 46 种,共计 365 种,分为上、中、下三品。古人认为:上品“多服、久服不伤人”;中品“无毒、有毒斟酌为宜”;下品“多毒,不可久服”。说明古人已认识到药物具有毒副作用,并且知道毒副作用与服药疗程及剂量的关系。隋朝巢元方著《诸病源候论》对病因学有独特的见解。

宋代宋慈著《洗冤集录》提到因服毒(自杀或他杀)致死,较早地提出了如何进行毒物鉴定的方法,他被认为是法医学的鼻祖。

明朝李时珍修《本草纲目》,历时 20 年,三易其稿而成书,是对我国及国际影响较大的巨著。

(二) 近代毒理学的萌发和发展

1. 萌发 近代毒理学的研究始于 16 世纪,其背景是西欧开始进入资本主义时代,随着科学技术的进步,生产力得到突飞猛进的发展,一批从事科学研究的学者经过长期的科学实践,已认识到应摆脱只凭经验和直观来认识事物,要通过实验观察事物的规律性和本质。最值得介绍的是一位瑞士科学家 Paracelsus (1493 ~ 1541) 最先奠定毒理学的实验基础,开始萌发了近代毒理学的幼芽,摆脱了直观和经验研究的模式,尝试用实验研究、分析对比和逻辑

推理的方法来观察事物的本质和规律,取得前所未有的成就。Paracelsus 也是一名著名的医学家。他有一句名言 “All substances are poisons there is none which is not a poison The right dose differentiates a poison and a remedy” 译成中文就是 “所有的物质都是毒物,没有一样没有毒,只有正确的剂量才能使药物不成为毒物”。明确指出,化学物质的剂量和它的毒性关系,是毒理学的中心问题。在此期间他与其他学者共同研究职业性铅中毒、汞中毒、煤烟和烟垢的毒性危害等,并提出了职业毒理学、法医毒理学和环境毒理学的早期概念,为近代毒理学的起源奠定了基础。

2. 发展 19 世纪毒理学作为一门独立的学科是西班牙籍学者 Orfila (1787 ~ 1853) 首先提出的。19 世纪初正是欧洲工业革命的初期,许多工人在工厂、矿山从事繁重的手工业生产,劳动环境恶劣又缺乏防护,曾出现过多次严重急性中毒事件,如陶瓷工人发生铅中毒,多数采矿工人发生汞中毒、磷中毒,矿工多数患有矽肺,甲醛中毒也屡见不鲜,为了适应当时的需要,许多学者围绕各种职业接触的化学物质开展大量实验研究工作,使实验毒理学获得迅速发展。Magendie (1783 ~ 1855)、Orfila (1787 ~ 1853)、Lewin (1854 ~ 1929) 等先后进行了一系列实验毒理学研究,为药理学、实验治疗学和职业毒理学奠定了基础,其中 Orfila 做出巨大的贡献,他曾在法国用几千条狗做实验,多次反复地观察到有毒物质与生物机体发生毒效应之间存在着 “剂量 - 效应 (反应) 关系”,并建立了生物的组织 and 体液中鉴定毒物的化学分析方法,为法医学和犯罪学开辟了用尸检材料和化学分析方法作为中毒的法律证据,促进了法医学和犯罪学的发展。1815 年 Orfila 出版了第一本毒理学专著 “Traite de toxicologie (法语)”,并提出毒理学是一门独立的学科。同期还有很多学者进行实验研究,如著名的法国生理学家 Claude Bernard (1813 ~ 1878) 研究一氧化碳和箭毒的毒性作用及性质,直到 19 世纪末德国科学家出版了许多有关实验方法及描述多种毒物的专著,促进了近代毒理学的成熟。19 世纪末到 20 世纪初近代毒理学成为一门独立的学科。

(三) 现代毒理学的形成及其特点 20 世纪是毒理学大发展的时期,也是生命科学崛起和迅速发展的时代。可以说现代毒理学的发展和生命科学的发展是同步进行的,生命科学的新理论、新技术又推动了现代毒理学的迅速发展。

1953 年 DNA 双螺旋结构的发现,揭开了生命的奥秘。遗传密码的破译,遗传信息传递中心法则的确立,重组 DNA 技术的建立等,推动着分子生物学的概念和技术全面渗透到生命科学的各个领域,同时也渗透到了现代毒理学中,所以在 20 世纪 80 年代后,现代毒理学的分支学科如雨后春笋,蓬勃地发展起来。我国现已成立专业委员会的现代毒理学分支学科有 30 余个,学术交流十分活跃,分子毒理学、遗传毒理学在目前建立和应用分子终点的新方法后,对预测致癌性化学物质开辟了新的前景。

现代毒理学的形成和发展是在近代毒理学的基础上,又经过百余年的发展完善,形成了当今的边缘性和应用性很强的现代毒理学。具有以下几个特点:

1. 20 世纪 60 年代后发展形成多学科交叉的特点

(1) 按学科领域分类 工业毒理学、环境毒理学、食品毒理学、军事毒理学、药物毒理学、临床毒理学、法医毒理学、分析毒理学、兽医毒理学、饲料毒理学、管理毒理学、昆虫毒理学、动物毒理学、植物毒理学、放射毒理学、毒理学史毒理学。

(2) 按靶器官分类 肝脏毒理学、肾脏毒理学、肺脏毒理学、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、皮肤毒理学。

(3) 按机制研究分类、生化毒理学、分子毒理学、膜毒理学、细胞毒理学、遗传毒理学、受体毒理学、量子毒理学。

(4) 按化学物质分类 金属毒理学、农药毒理学、有机溶剂毒理学、高分子化合物毒理学、材料毒理学。

以上众多的毒理学的分支学科，既在毒理学的领域之内形成交叉，又与生命学科领域的相关学科交叉，使毒理学研究的范围扩大。可以预计将来还要出现新的分支学科。

2. 学术队伍不断壮大，国际间学术交流频繁 美国是世界上第一个成立毒理学会的国家（1960），又是第一份专业性杂志“*Toxicology and applied pharmacology*”发行的国家（1958），这是现代毒理学发展史上的一个里程碑，它不仅标志着现代毒理学的成熟，而且也促进了毒理学的飞跃发展。此后，国际毒理学会及各国毒理学会陆续成立，学术会议及国际间联系频繁。论文逐年增多，目前，世界上各国平均每年召开毒理学学术会议 10 次以上，创办的专业性杂志超过 70 种，每年出版的学术专著 20~25 种，大型国际毒理学会会议 1977~2001 年共开过 9 届会议，已出版了 9 本论文集。自从 1907 年化学文摘问世以来，至 1991 年初共收集有关毒物的毒性及毒理学文摘量 67959 篇，其中 1991 年只一年就收集了 12584 篇，是 20 世纪初 10 年累计（1907~1916）276 篇的 46 倍。第一届美国毒理学会只有会员 20 人，经过 40 年的发展，现今已有会员 4000 余人。国际毒理学联盟（IUTOX）自 1977 年成立至今已有 25 年的历史，当时只有国家和地区毒理学会成员 13 个，现今已增加到 43 个，拥有来自 37 个国家及地区的毒理学家 2000 余名做为 IUTOX 的主要成员。

继美国成立毒理学会 1960 年之后，英国、法国、意大利、加拿大、欧共体、日本、波兰、俄罗斯等先后成立了毒理学会。我国毒理学会是在 20 世纪 80 年代正值卫生毒理学大发展时期应运而生的。此时已经形成初具规模的毒理学专业队伍，有会员 100 余名，多数分布在预防医学科研单位，当时称为“中华预防医学会卫生毒理专业委员会”。1993 年 12 月 9 日中国大毒理学会正式成立，同期陆续成立了 16 个二级专业委员会，发展会员 300 余名。截止 2001 年 9 月注册会员已有 1100 余名，现有二级专业委员会及地方毒理学会 30 余个。1997 年中国毒理学会已加入国际毒理学联盟及亚洲毒理学会。1995 年旅居美国的华人毒理学家为报效祖国，成立了中国旅美毒理学家协会（American Chinese Society of Toxicology, ACST），积极开展与国内毒理学界联系，进行学术交流，在国内举办过“现代毒理学及其应用讲习班”，并出版了《现代毒理学及其应用》生命科学专著。

近年来，德国已建立了对毒理学工作者毕业后教育模式，是教育界与毒理学界相结合的产物，提供了涵盖毒理学全部学科范畴的最好教育，受教育者可得到毒理学各分支学科的系统理论培训，并获得德国实验与临床药理学和毒理学协会（DGPT）颁发的“毒理学专家”证书。德国的这一举措受到世界各国毒理学界的重视。2001 年在第 9 届国际毒理学联盟大会上，各国专家同意成立毒理学家国际认定机构（International Assembly for Recognition of Toxicologists, IART）。考虑到未来国际间的合作，国家应为新一代毒理学家的教育和认定确立标准。我国已经跨入世界贸易组织（WTO）的门槛，毒理学界国际间合作与学术交流极为频繁，结合本国国情，拟订适合中国实施的认定程序，为培养一批高素质的毒理学家作出贡献。

3. 研究机构不断地完善, 研究的项目更加前沿 各国政府、大学和企业建立了各种毒理学研究机构, 如美国较著名的国家或军方从事毒理学研究机构有国家肿瘤研究所 (National Carcinoma Institute, NCI), 美国毒理学规划组织 (National Toxicological Program, NTP) 由 7 个国家级研究单位组成, 其中国家环境与健康科学研究所 (National Institute of Environment and Health Science, NIEHS) 为组成单位, 负责审批每年由国家拨款、资助或契约方式资助的课题, 1980 年立题 9900 个, 资助金额达 4 亿美元, 到 1992 年每年增加到 8 亿美元。1998 年美国毒理学会及美国国立环境卫生科学研究所 (NIEHS) 计划完成一项重大课题“环境基因组研究”, 国家投资 6000 万美元, 研究的目的是寻找对化学损伤易感的基因。他们计划从各主要民族中选出 1000 人, 就每个人基因组中的 200 个以上关键基因进行测序, 然后详细研究这 200 多个基因各自的功能, 并对受检人群进行健康调查, 研究这些关键基因与受检人群中各种高发疾病间的关系。这项工作十分艰巨复杂, 耗资惊人, 可是一旦成功, 将会攻克人类各种难以治愈的疾病, 实现人类世代梦寐以求的夙愿。

世界上著名的大型企业, 如英国帝国化学公司 (Imperial Chemical Industries Ltd, ICI)、美国杜邦公司 (DuPont)、道氏公司 (Dow) 等都设立毒理学研究所或研究室。每年投资巨额资金, 进行毒理学研究及危险度评价, 目前仅美国就有这种独立的研究单位数百家, 估计全世界可达到上千家, 他们具备优良的科学设备及集中一大批高素质的科技人才, 对毒理学的发展起着巨大的作用。

4. “毒理基因组学”的发展引导现代毒理学跨入新时代 在 20 世纪中, 由于人类社会的发展和社会竞争及人类生活的需要, 人们对大自然采取了过度的开采利用, 工业发展迅速, 导致大量有害因素 (物理、化学、生物) 释放到人类生存环境中, 危害到人类健康。环境因子与机体交互作用的生物学效应及其机制已越来越受到人们普遍的关注。毒理学界迎来了新的挑战, 即研究机体对环境有害因子易感性机制和对其进行鉴定及评价, 特别是对个体遗传易感性差异进行准确判断, 是当前毒理学研究的主要任务之一。由于毒理学所研究的对象与人类生存环境、生产活动、生活方式关系极为密切, 所以, 毒理学在生命科学中的特有作用将在 21 世纪的人类社会生活和健康事业中得到充分展示, 近 10 年来生命科学领域快速发展起来的高新技术, 以人类基因组计划 (HGP) 的实施以及所取得的巨大成功, 又给毒理学发展注入了新的动力。

21 世纪的毒理学发展进入了一个崭新的阶段, 著名的毒理学家 Terhard Zhinden 在 1992 年第 6 届国际毒理学大会上指出, 实验毒理学研究划分为 3 个时代: ①发现时代 (Era of discovery): 从上个世纪延续到 21 世纪初, 其发展高峰期是 20 世纪 80 年代; ②生物机制探索时代 (Era of biomechanistic investigations): 开始于 20 世纪 40 年代, 发展高峰期在 20 世纪 90 年代, 并将在 21 世纪继续延伸下去; ③个体表达时代 (Era of individual expression): 开始于 20 世纪 80 年代, 21 世纪初进入发展高峰时期。个体表达的主要内涵是强调受环境因子暴露个体的遗传背景的重要性。这个时代的毒理学家将鉴定出大量的特征性遗传表达标志, 并揭示出决定暴露个体毒性反应的影响因素。通过一系列高科技手段来实现, 人们更为关注环境因子与机体交互作用在毒理学反应和人类环境暴露相关疾病 (如肿瘤) 中的重要性。毒理学家 Kenneth Olden 博士在 2001 年澳大利亚里斯本举行的第 9 届国际毒理学大会上, 他做了一个精辟的论述“遗传装弹药、环境扣扳机 (genetics load the gun - environment pulls the trigger)”。人

类基因组计划的顺利实施,引出了毒理基因组学 (Toxicogenimics),从而赋予了毒理学新的发展机遇,使毒理学家更能面对 21 世纪的挑战,迎来毒理学发展的新时代。

四、21 世纪现代毒理学研究的热点及发展趋势

(一) 危险度评价已成为毒理学界最关注的问题 危险度评价在宏观管理和立法方面的作用日益重要,危险度评定方法的科学性、先进性、精确性是保障危险管理的重要基础,近年来各国毒理学家在深入地从不同角度研究和完善危险度评定的原理及方法。专家认为危险度评定的基本要素有:危险度评定的哲学基础、心理学因素、原则、手段和遵从的规则。危险度评定方法有了新的发展:①在危险度评定中掺入机制和毒代动力学资料,其目的是利于改善总体的科学可靠性,降低不确定性,还可以提供在分子和细胞水平上发生的生物效应和有害作用之间的联系,得到精确评价剂量-反应关系,为动物种间外推提供数据。毒代动力学可提供外源化学物质在体外代谢的定量和定性分析资料,还可预测接触和靶器官剂量;②毒理学和流行病学紧密结合,提高了危险度评定的精确性与可靠性。

(二) 人类基因组计划与环境基因组计划在毒理学中继续延伸 人类基因组计划正在顺利实施,已完成了 23 对染色体大约 60 亿个核苷酸的排列顺序的测定,使得人类基因组所包含的 3 万个基因中与人的重要生命功能和重要疾病相关的基因不断被发现。6000 多种人类单基因遗传病和一些严重危害人类健康的多基因病有可能由此得到预防、诊断和治疗,同时还带动了生物高科技手段和技术平台的跨越和发展,并为毒理学家研究外源化学物质和药物对机体毒作用机制和识别个体对有害易感性差异及安全性评价提供了新的技术手段。下一步重点工作是探索哪些基因与哪些疾病有关,同时还要研究这些基因在致病过程中与环境因素的相互作用,鉴定与环境相关疾病的易感等位基因多态性,建立基因多肽性的中心数据库,进而服务于疾病分子流行病学、基因与环境相互作用的人群研究。

美国 NIEHS 于 2001 年 11 月建立了一个国家毒理基因组学协作研究计划,预计 5 年投资 3700 万美元,分三期进行,此计划的实施将使毒理学家更深入地了解广阔的毒理学机制,认识人类个体的遗传多态性、个体易感性机制,并能够鉴别出对某类特殊毒剂,如杀虫剂、化合物或药物等具有高度风险易感性的特殊个体。

正是由于人类基因组计划和环境基因组计划的顺利实施,生物信息资料爆炸式积累和新的生物高科技的发展又促进毒理学朝分子生物学方面深入,并引伸出毒理基因组学的研究。

(三) 微矩阵或 DNA 芯片技术的发展和應用 微矩阵 (microarray) 或 DNA 芯片 (DNA-chips) 是 80 年代末发展起来的一种新技术,它是综合微电子、微机械激光、化学、物理技术、计算机、生物信息等多学科技术来实现生物样品检测,分析过程的微型化、连续化、集成化和自动化以达到超前水平。DNA 芯片的基本技术原理是利用核酸双链分子及功能进行大规模、高通量的研究。这两种技术将来可广泛应用于如基因表达谱测定、多态性分析、临床诊断、环境监测、司法鉴定、新食品与药物的开发等。随着毒理基因组学的发展,微矩阵或 DNA 芯片将成为它的技术平台。

(四) 环境内分泌干扰物对人类生殖发育的影响 环境内分泌干扰物 (environmental endocrine disrupters, EED) 是指干扰体内维持自稳态及调节发育过程的天然内分泌物的产生、释放、代谢、结合、交互作用或排泄的外源性因素。近年来观察到许多现象,如人类和动物