



面向 21 世纪 课程 教材
Textbook Series for 21st Century

动物毒理学

沈建忠 主编

动物医学专业用

中国农业出版社

Animal Toxicology

ISBN 7-109-07757-8



9 787109 077577 >

ISBN 7-109-07757-8/R·49

定价：23.20 元



面向 21 世纪课程教材

Textbook Series for 21st Century

动物毒理学

沈建忠 主编

动物医学专业用

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. —北京: 中国农业出版社,
2002.12
面向 21 世纪课程教材
ISBN 7-109-07757-8

I. 动... II. 沈... III. 动物学: 毒理学-高等学
校-教材 IV. R996.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 085161 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 100026)

出版人: 傅玉祥

责任编辑 刘振生

中国农业出版社印刷厂印刷 新华书店北京发行所发行

2002 年 12 月第 1 版 2002 年 12 月北京第 1 次印刷

开本: 787mm×960mm 1/16 印张: 17.25

字数: 303 千字

定价: 23.20 元

(凡本版图书出现印刷、装订错误, 请向出版社发行部调换)

内 容 简 介

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”项目的成果。

本教材是全国高等农业院校《动物毒理学》规划教材。共 10 章，在动物毒理学的各个领域从理论和实践方面进行论述，力求反映该学科的新进展和动向。第一章至第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；第六章至第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论述，并附动物毒理学实验。本书主要用于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。

主 编 沈建忠 (中国农业大学)

编 者 (以姓氏笔画为序)

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)

主 审 朱蓓蕾 (中国农业大学)

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；王大菊副教授、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、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

目 录

前 言

第一章 绪论	1
一、毒理学发展简史	1
二、毒理学的任务	2
三、毒理学与其他学科的关系	4
四、毒理学的分支学科	4
第二章 动物毒理学的基本概念	6
第一节 毒物、毒性和毒性作用	6
一、毒物及其分类	6
二、毒性、危险性及安全性	7
三、毒性参数	10
四、毒性作用及其分类	14
第二节 剂量-效应关系和剂量-反应关系	16
一、剂量、效应与反应	16
二、剂量-效应关系和剂量-反应关系	17
三、剂量-效应曲线和剂量-反应曲线	19
第三节 损害作用与非损害作用	22
一、损害作用与非损害作用	22
二、正常值和对照值	23
第三章 毒物的生物转运	24
第一节 毒物的生物膜转运方式	25
一、被动转运	25
二、特殊转运	27
三、膜动转运	28
第二节 毒物的吸收途径	28
一、经胃肠道吸收	29

二、经皮肤吸收	30
三、经呼吸道吸收	31
四、经其他吸收途径吸收	32
第三节 毒物的分布与贮存	32
一、分布	32
二、贮存	34
第四节 毒物的排泄	37
一、经肾脏排泄	37
二、经胆汁排泄	38
三、经呼吸道排泄	39
四、经其他途径排泄	40
第五节 毒物动力学概念	41
一、经典毒物动力学模型	42
二、生理毒物动力学模型	46
第四章 化学毒物的生物转化	48
第一节 化学毒物生物转化的方式	48
一、氧化反应	49
二、还原反应	52
三、水解反应	55
四、结合反应	56
第二节 化学毒物代谢酶的诱导和抑制	59
一、化学毒物代谢酶的诱导	59
二、化学毒物代谢酶的抑制	61
三、化学毒物代谢酶被诱导和抑制的毒理学意义	63
第三节 影响化学毒物生物转化的因素	64
一、环境因素	64
二、化学因素	64
三、生理因素	64
四、遗传因素	65
第五章 毒性作用机理及影响毒性作用的因素	66
第一节 毒性作用机理	66

一、化学毒物对生物膜的损害作用	66
二、化学毒物与细胞大分子的共价结合	68
三、化学毒物对细胞钙稳态的影响	71
四、化学毒物对酶系统的干扰作用	71
第二节 影响毒性作用的因素	72
一、化学毒物方面因素	72
二、动物机体方面因素	75
三、环境因素	79
四、联合作用	80
第六章 毒物的一般毒性作用及评价	83
第一节 急性毒性试验	83
一、基本概念及试验目的	83
二、急性毒性试验设计	84
三、急性毒性试验评价	96
第二节 蓄积毒性试验	99
一、基本概念及试验目的	99
二、蓄积毒性试验方法	100
三、蓄积毒性评价	102
第三节 亚慢性和慢性毒性试验	103
一、基本概念及试验目的	103
二、亚慢性毒性试验设计	104
三、慢性毒性试验设计	108
四、亚慢性和慢性毒性评价	112
第七章 毒物的特殊毒性作用	114
第一节 致突变作用	114
一、致突变的类型	114
二、化学致突变作用的机理	117
三、DNA 损伤的修复	119
四、突变的不良后果	122
五、致突变物的检测方法及其评价	124
第二节 毒物的生殖发育毒性作用	131
一、生殖毒性	132

二、发育毒性	134
三、生殖发育毒性评价方法	139
第三节 化学致癌作用	143
一、化学致癌物及其分类	143
二、化学致癌作用机理	144
三、化学致癌物的判别	147
四、致癌试验评价	149
第八章 安全性毒理学评价	151
第一节 概述	151
一、基本概念	151
二、安全性评价程序的概况	152
三、安全性毒理学评价程序的基本内容	153
四、安全性评价中需注意的问题	155
第二节 食品和兽药安全性毒理学评价程序	155
一、食品安全性毒理学评价程序	155
二、兽药安全性毒理学评价程序	157
第九章 动物中毒的原因、诊断、治疗和预防	159
第一节 动物中毒的常见原因	159
第二节 动物中毒病的诊断	160
一、病史调查	160
二、临床症状	161
三、病理诊断	162
四、毒物检验	163
五、动物试验	164
六、治疗性诊断	164
第三节 动物中毒病的治疗	164
一、病因疗法	165
二、解毒疗法	166
三、支持和对症疗法	169
第四节 动物中毒病的预防	169

第十章 动物性食品中兽药及化学物残留	172
第一节 概述	172
一、兽药及化学物残留现状	172
二、引起残留的兽药和化学物种类及其危害	173
三、最高残留限量和休药期	177
四、监控和防范残留的措施	179
第二节 残留分析	181
一、残留分析中的常用术语	181
二、残留分析的原理	184
三、残留分析方法的分类	184
四、残留分析方法建立的步骤	185
五、样品处理方法	189
六、色谱分析方法	195
七、免疫分析方法	202
八、微生物学检测方法	204
实验指导	205
实验一 基本操作技术	205
实验二 经口急性毒性试验	214
实验三 代谢试验	218
实验四 局部刺激试验	222
实验五 小鼠精子畸形试验	227
实验六 小鼠骨髓细胞微核试验	230
实验七 骨髓细胞染色体畸变分析试验	234
实验八 姊妹染色单体交换试验	236
实验九 鼠伤寒沙门菌回复突变试验 试验(简称 Ames 试验)	239
实验十 显性致死突变试验	245
实验十一 小鼠初级精母细胞染色体畸变试验	248
实验十二 大鼠致畸试验	251
实验十三 大鼠肝微粒体制备及有关酶活性的测定 ...	257
主要参考文献	262

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 40 年的事, 它是研究外源化学物对生物体的损害作用以及两者之间相互作用的科学。

一、毒理学发展简史

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可见于《周礼》、《山海经》、《尔雅》及《诗经》等古籍中, 其本草学中有关毒物的知识著称于世。汉朝刘安撰写《淮南子·修务训》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如砒石、钩吻、乌头、番木鳖、蓖麻、草蜘蛛和赤翅蜂等 20 余种, 在毒物学知识的记载中涉及到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。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。他明确提出剂量概念, 指出所有物质都是有毒的, 只是依剂量不同来区别是药物还是毒物。同时, 他还陈述了一些诸如法医、职业中毒和环境毒理学等的毒理学概念。随着西方资本主义国家工业生产的发展, 工人生产劳动环境的恶化, 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。此时期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 40 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，危害动植物，危及人类健康，导致各种疾病发生，引起了各国科学工作者的重视，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，其研究对象则以机体的微观世界和生物圈的宏观世界两方面齐头并进。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，在化学毒物损害生物体的机理上揭示了许多本质现象。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，它以研究剂量-反应关系为中心，为制定合理的卫生标准提供了依据。20 世纪 70 年代以来，毒理学的研究主要是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；从对母代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，使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，这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性发展。

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，使我国生产的动物性食品的安全性问题列入了议事日程，于是动物毒理学便孕育而生。近 20 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，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，主要包括有以下几个方面。

(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。由于不同化学结构影响毒物分子的理化特性，因而对机体产生不同的毒性作用。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，除毒物本身因素外，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

自然界存在的所有毒物的毒性作用均与其到达机体靶组织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，不单要注意机体在体外接触毒物的量，同时也要注意毒物的体内过程。生物转化是影响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）参与毒物的生物转化，深入研究代谢酶及酶诱导与抑制，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生命细胞信息传递的改变，这也许可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发展目前仍未能满足需要；对许多毒物至今没有有效的特异性解毒药；某些解毒药的副作用较大等，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

当前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的研究，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“三致”（致畸、致癌、致突变）作用仍是毒理学研究的重点；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、行为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, 同时要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, 对水体中的水生动物、植物会产生什么样的影响, 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物动物排泄物中的药物原形及其代谢产物在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。药物和毒物这两个概念是相对的, 同样一种化学物, 在应用适量时, 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、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的不同, 毒理学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