

全国高等学校教材

供临床、预防、基础、放射医学、药学类专业用

毒理学基础

主 审 石 年 韦小敏
主 编 姜岳明
副主编 刘云岗 唐焕文



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

中国医药出版社

地址：北京市丰台区右安门内大街16号 邮编：100054 电话：010-63796571

毒理学基础

主编 王 健
副主编 王 健
编委 王 健 王 健 王 健
王 健 王 健 王 健

中国医药出版社

全国高等学校教材
供临床、预防、基础、放射医学、药学类专业用

毒理学基础

主 审 石 年 韦小敏

主 编 姜岳明

副主编 刘云岗 唐焕文

编 者(以姓氏笔画为序)

- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 卫秦芝 (南方医科大学公共卫生学院) | 邹云锋 (广西医科大学公共卫生学院) |
| 王克跃 (遵义医学院公共卫生学院) | 汪春红 (武汉大学公共卫生学院) |
| 韦小敏 (广西医科大学公共卫生学院) | 张艳淑 (河北联合大学公共卫生学院) |
| 毛丽君 (北京大学第三医院) | 陈 丹 (武汉科技大学医学院) |
| 甘仲霖 (泸州医学院公共卫生学院) | 陈 艳 (新疆医科大学公共卫生学院) |
| 石 年 (华中科技大学公共卫生学院) | 欧超燕 (广西桂林医学院公共卫生学院) |
| 龙鼎新 (南华大学公共卫生学院) | 庞雅琴 (右江民族医学院预防医学系) |
| 宁 宗 (广西医科大学第一附属医院) | 赵超英 (首都医科大学公共卫生与家庭
医学院) |
| 让蔚清 (南华大学公共卫生学院) | 姜岳明 (广西医科大学公共卫生学院) |
| 刘云岗 (南方医科大学公共卫生学院) | 洪 峰 (贵阳医学院公共卫生学院) |
| 农清清 (广西医科大学公共卫生学院) | 姚碧云 (北京大学医学部公共卫生学院) |
| 李国君 (首都医科大学公共卫生与家
庭医学院) | 唐焕文 (广东医学院公共卫生学院) |
| 李煌元 (福建医科大学公共卫生学院) | 黄 波 (南华大学公共卫生学院) |
| 杨 昆 (天津医科大学公共卫生学院) | 曾 明 (中南大学公共卫生学院) |

秘 书 李少军 黄晓薇 (广西医科大学公共卫生学院)

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

毒理学基础/姜岳明主编. —北京:人民卫生出版社,2012. 8
ISBN 978-7-117-16116-9

I. ①毒… II. ①姜… III. ①毒理学-医学院校-教材
IV. ①R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 166865 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

毒理学基础

主 编: 姜岳明

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京市文林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 18

字 数: 438 千字

版 次: 2012 年 8 月第 1 版 2012 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16116-9/R · 16117

定 价: 36.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

序

龙年春节前夕,广西医科大学姜岳明教授来函,邀请我为他主编的《毒理学基础》写个序。尽管近年来行政教学科研工作非常忙,但是老朋友的事义不容辞,于是就答应下来。

纵观全书,受益匪浅,感想也不少。首先,参编这本教材的成员都是中国当代“实干派”毒理学家,其中有和我一样的 77 级学人,如姜岳明教授、石年教授、王克跃教授,20 世纪 80 年代他们就开始从事毒理学教学和科研工作,近三十年的勤奋劳作,厚积薄发,赋予该教材很强的实用性。同时,也有曾在美国与我共事同勉,极具创造力的新一代毒理学家,如李国君研究员、张艳淑教授。与绝大部分编委们一样,他们在国际毒理学术界的活跃交流,使教材始终与国际毒理学教学现状衔接。其次,该教材内容丰富,涵盖了毒理学原理,又包括临床毒理学、法医毒理学、药物毒理学、卫生毒理学(环境、职业、食品和放射毒理学)等应用毒理学知识。据我所知,这是中国第一本为临床医学专业学生编写的《毒理学基础》本科教材,将弥补国内空白,让更多的临床医学生系统地接受毒理学知识和技能训练,希望有更多的临床医学生应用毒理学知识去探索、解决人类健康问题。不仅如此,该教材也是不可多得、实用性强的毒理学参考书。

毒理学问世已久,中国古代的《神农本草经》对毒物性质早有详尽的描述,因此中国具有理想的毒理学教学和研究基础。近年来,国内外学者对环境、基因和人类行为的深入了解,更为毒理学的研究和教学带来了新的挑战。姜教授主导编写此作,是应了天时之约,更占了地利之便。因此,作为一名美籍华人毒理学工作者,我愿以自己的微薄之力为其做些摇旗呐喊之事,也算尽了我促成其人和之心愿。

愿祖国的毒理学未来更加繁荣昌盛!

美国普渡大学卫生科学学院院长 郑伟教授

2012 年 5 月 18 日

前言

毒理学是研究外源因素对生物系统的损害作用、机制、安全性评价与危险性分析的科学,其原理、技术和方法已在临床医学、预防医学、基础医学、药学、法医学、放射医学等专业人士中广泛应用。广西医科大学根据现代医学教育的特点和要求,对五、七年制临床医学专业人才培养方案进行了修订,在必修课程中增加了《毒理学基础》教学(30学时,理论课24学时,实验课6学时),2011年9月开课。但是,目前没有适合临床医学专业的《毒理学基础》教材,预防医学专业的《毒理学基础》教材内容太多,不适合临床医学专业使用。因此,需要编写一本针对临床医学专业使用的《毒理学基础》教材。南方医科大学从2006年开始对临床医学专业开展《毒理学基础》教学(30学时),也希望编写一本适合非预防医学类和预防医学类本科教学时数的《毒理学基础》教材。因此,合作编写一本适合本科教学时数的《毒理学基础》教材显得十分必要。

该教材内容简明,讲解通俗,层次分明,语言流畅。主要内容为毒理学总论和临床毒理学、药物毒理学、法医毒理学、卫生毒理学(环境、职业、食品和放射毒理学)等应用毒理学章节。该教材特色首先是教学针对性强,兼顾到非预防医学类和预防医学类的实际教学需要;其次,按教学时数编写教材,编者长期从事该课程教学,知道教学的要求和难点,知道如何帮助学生把教材读懂、读薄,不编写看不懂、讲不清楚或从来不讲授的内容。

本教材编写得到了编者所在单位的大力支持,汇集了全国19所高校近30位教授、专家多年来的知识和教学经验,他们在编写中互相学习,切磋研究,付出了不少时间和精力,也进行了大胆的尝试。我们还要感谢研究生(王芳、罗海兰、李少军、黄艳妮、唐方萍、蒙浩洋、阳益萍、黄双、王燕飞)的讨论、校对和帮助,使本书能达到目前的水平。但是,限于我们的水平和能力,难免有错误或不当之处,欢迎使用本书的师生和广大读者批评指正。

姜岳明 石年 刘云岗

2012年5月18日

目 录

第一章 绪论	1
第一节 概述	1
一、毒理学研究领域	1
二、研究方法	4
第二节 毒理学在其他医药学分支学科的应用	6
一、毒理学在临床医学中的应用	6
二、毒理学在预防医学中的应用	7
三、毒理学在法医学、放射医学、药理学中的应用	9
第三节 毒理学基本概念	10
一、毒物、毒性及毒效应	10
二、生物学标志	11
三、剂量和剂量-反应关系	12
四、时间-反应关系	15
五、选择性毒性	15
六、毒性参数和安全限值	16
第四节 毒理学的过去、现在和未来	17
一、毒理学的过去	17
二、毒理学的现在	18
三、毒理学的未来	19
第二章 外源化学物在体内的生物转运与生物转化	22
第一节 外源化学物在体内的生物转运	22
一、生物膜与生物转运	22
二、外源化学物的吸收、分布和排泄	24
三、毒物动力学	28
第二节 外源化学物在体内的生物转化	31
一、生物转化及其反应类型	31
二、代谢灭活与代谢活化	36
三、外源化学物代谢的影响因素	40
第三章 外源化学物毒作用影响因素及机制	42

第一节 外源化学物毒作用影响因素	42
一、化学物因素	42
二、机体因素	45
三、环境因素	48
四、化学物的联合作用	50
第二节 毒作用机制	51
一、概述	52
二、几种典型的毒作用机制	53
三、毒作用机制的研究方法	55
 第四章 毒理学试验基础	58
第一节 毒理学试验的原则和局限性	58
一、描述毒理学试验的基本原则	58
二、整体动物实验的“3R”原则及伦理学	59
三、人体观察的伦理学原则	60
第二节 毒理学毒性评价试验的基本目的	61
第三节 实验动物的选择和管理	62
一、实验动物物种的选择	62
二、实验动物品系的选择	62
三、实验动物微生物控制的选择	62
四、实验动物的个体选择	63
五、实验动物的管理	63
第四节 受试物样品的准备	64
第五节 毒理学试验设计要点	65
一、毒理学试验设计的基本原则	65
二、体内毒理学试验设计	66
三、体外毒理学试验设计	66
第六节 实验动物的染毒和处置	67
一、实验动物染毒	67
二、实验动物生物样本采集及处死	68
第七节 毒理学试验结果的统计分析	70
一、结果的统计分析	70
二、统计学意义和生物学意义	71
第八节 优良实验室规范	72
一、实施 GLP 的目的和意义	72
二、GLP 的基本内容及组织体系	73
 第五章 外源化学物的一般毒性作用	74
第一节 急性毒性作用及其评价	74

一、急性毒性及其试验	74
二、急性毒性试验方法	75
三、急性毒性替代试验	79
第二节 局部刺激试验和皮肤致敏试验	80
一、局部刺激试验	80
二、皮肤致敏试验	82
第三节 亚慢性和慢性毒作用	83
一、概述	83
二、试验设计	84
三、结果评价	87
第六章 外源化学物致突变作用	89
第一节 概述	89
第二节 外源化学物致突变的类型	90
一、基因突变	90
二、染色体畸变	91
第三节 外源化学物致突变作用的机制及后果	92
一、引起突变的 DNA 变化	92
二、引起突变细胞分裂过程的改变	94
三、其他的改变	94
四、突变的后果	95
第四节 机体反应对致突变作用的影响	96
一、DNA 损伤的修复	97
二、遗传因素对致突变作用的影响	98
第五节 观察化学毒物致突变作用的基本方法	100
一、观察项目的选择	100
二、常用的致突变试验	101
三、致突变试验中的一些问题	105
第七章 外源化学物的致癌作用	108
第一节 化学致癌物的分类	108
一、按化学性质分类	108
二、按作用机制分类	109
三、按作用结果分类	110
第二节 化学致癌机制	111
一、化学致癌作用	112
二、与致癌作用相关的遗传学机制	113
三、与致癌作用相关的表遗传机制	116
第三节 观察化学毒物致癌作用的基本方法	117



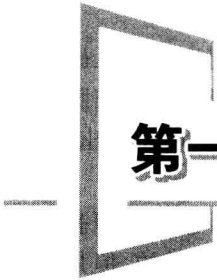
目 录

一、定量构效关系分析	118
二、遗传毒性试验	118
三、细胞转化试验	118
四、哺乳动物短期致癌试验	119
五、促癌剂的检测	119
六、哺乳动物长期致癌试验	120
七、转基因或基因敲除动物应用于致癌作用的研究	121
八、人群流行病学调查	122
第八章 外源化学物的生殖与发育毒性作用	124
第一节 概述	124
一、概念	124
二、生殖与发育毒性的特点	125
三、历史与发展	126
第二节 生殖毒性及其评价	127
一、人群流行病学调查	128
二、生殖毒性试验	128
第三节 发育毒性及其评价	134
一、母/父源性因素与发育毒性的关系	134
二、发育毒性的敏感期和终末点	136
三、发育毒性的剂量-反应模式和阈值	139
四、发育毒性的评价	139
第九章 管理毒理学	145
第一节 概述	145
一、管理毒理学的概念和范围	145
二、毒理学工作者在化学品管理中的作用	146
三、管理对毒理学的影响	146
第二节 安全性毒理学评价	147
一、安全性毒理学评价的发展概况和意义	147
二、安全性毒理学评价的基本内容	148
三、安全性毒理学评价程序	150
四、安全性毒理学评价需要注意的问题	156
第三节 危险性分析	157
一、危险性分析的概念及其主要内容	157
二、危险度评定的概念、意义、步骤	157
三、危害鉴定	158
四、危害表征	159
五、暴露评价	161

六、危险度特征分析	164
七、危险性管理	164
八、危险性交流	167
第十章 临床毒理学	169
第一节 概述	169
一、临床的毒作用类型	169
二、临床观察在毒理学研究中的意义	170
三、中毒的临床特点	170
四、中毒病人治疗的临床对策	171
第二节 毒物中毒	172
一、职业性中毒	172
二、生活性中毒	178
三、动植物中毒	179
四、其他中毒	179
第三节 药物中毒	180
一、处方药中毒	180
二、非处方药中毒	182
三、中草药中毒	185
第四节 滥用药物和吸入剂中毒	186
一、滥用药物中毒	186
二、滥用吸入剂中毒	190
第十一章 法医毒理学	193
第一节 概述	193
一、法医毒理学及与其他毒理学分支学科的关系	193
二、我国法医毒物种类及特点	194
第二节 毒物中毒	196
一、毒物中毒的种类	196
二、突发性群体中毒	201
第三节 中毒的法医学鉴定	202
一、中毒案情调查与现场勘查	202
二、中毒症状分析	203
三、中毒尸体的法医学检查	205
四、法医毒物分析	207
五、中毒法医学鉴定的鉴别诊断	209
六、中毒方式的推断	210
第十二章 药物毒理学	212

第一节 概述	212
一、药物毒理学及与其他毒理学学科分支的关系	212
二、药物毒理学的发展简史	213
三、药物毒作用	214
第二节 药物的靶器官毒理学	217
一、药物对肝的毒作用	217
二、药物对肾的毒作用	218
三、药物对神经系统的毒作用	220
四、药物对内分泌系统的毒作用	222
第三节 药物安全性评价和非临床研究质量管理规范	225
一、药物安全性评价	225
二、药物非临床研究质量管理规范(GLP)	227
 第十三章 卫生毒理学	230
第一节 职业毒理学	230
一、概述	230
二、职业有害因素及其毒性作用	231
三、几种常见职业有害因素的危害	232
第二节 环境毒理学	236
一、概述	236
二、污染物在环境中的迁移和转化	236
三、环境污染对人群健康的危害	237
第三节 食品毒理学	239
一、概述	239
二、各类食物中的有害外源性化合物	239
第四节 放射毒理学	242
一、概述	242
二、放射性核素在体内的代谢	243
三、放射性核素内照射作用的机制、特点及影响因素	244
四、放射性核素内照射损伤效应	246
五、放射性核素内污染的监测、诊断与危害评价	248
六、放射性核素内污染的医学处理	250
 第十四章 神经行为毒理学	253
第一节 概述	253
一、神经毒物分类	253
二、神经系统损伤类型	254
三、神经毒作用特点	255
第二节 神经毒作用机制	257

一、神经递质与神经毒性	257
二、通道与神经毒性	257
三、受体、信号传导与神经毒性	258
四、神经胶质细胞与神经毒性	258
五、细胞骨架与神经毒性	259
第三节 神经毒性的研究方法 with 评价	259
一、神经行为学方法	260
二、神经电生理学方法	260
三、神经化学方法	261
四、神经病理学方法	261
五、神经影像学方法	262
六、体外神经毒理学方法	263
第四节 行为毒性的研究方法 with 评价	264
一、建立动物模型	264
二、行为毒理学功能测试方法	264
三、人类行为功能测试	267
 主要参考书目	 269
中英文名词对照索引	270



第一章 绪论

第一节 概 述

毒理学是从药理学发展和分化而来的一门学科。药理学主要研究药物对生物体的治疗、诊断和预防作用,而毒理学最初研究药物的副作用,发展到研究外源性因素(化学、物理、生物因素)在一定条件下对生物体的损害作用。药物进入体内经过药剂相、药物动力学相和药效相,毒物进入体内则经过接触相、毒物动力学相和毒效相。接触相是指化学物的成分、理化特性、环境负荷(含量或浓度)、进入体内的剂量和途径;毒物动力学相是指毒物进入体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(excretion)过程(这4个过程合称为ADME过程);毒效相是指毒物对靶器官或组织产生的毒效应。

毒理学(toxicology)是研究外源性因素(化学、物理、生物因素)对生物体和环境生态系统的损害效应、作用机制以及防治措施的综合性学科,其具有涉及多个学科、多元与集成、基础与应用、学术研究与管理服务并重的特点。它着重研究外源化学物(xenobiotic)对生物体的毒性反应、严重程度、发生频率和毒作用机制,定性和定量评价毒性作用,预测其对人体和生态环境的危害,为确定安全限值和采取防治措施提供科学依据。毒理学的基本任务是发现毒性、研究机制、科学管理,以达到预防的目的。毒理学研究领域主要分为描述毒理学(descriptive toxicology)、机制毒理学(mechanistic toxicology)和管理毒理学(regulatory toxicology),每个领域既有区别,也有联系,是保护环境、生态和人类健康的有机体,危险度评价是三者之间关系的核心。

一、毒理学研究领域

(一) 描述毒理学

描述毒理学是利用毒理学基本原理和方法,探讨外源化学物对生物体损害作用,且描述和鉴定其毒性。描述毒理学的任务主要是毒性鉴定,发现和描述毒性,它通过观察和识别外源化学物对人体和环境的影响,包括用动物实验预测外源化学物的潜在危害和对接触人群的直接观察,为外源化学物的安全性评价和管理提供科学依据。一般采用动物和细胞模型对外源化学物进行体内外毒理学试验研究,通过其一般和特殊毒性的参数和资料来鉴定毒性。

(二) 机制毒理学

机制毒理学是在描述毒理学的基础上,采用细胞或分子生物学、生物化学、生理学、病理学、药理学、毒理基因组学(基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学、生物信息学)等方法或技术平台,从生物体整体、器官、细胞、亚细胞和分子水平揭示外源性因素损害生物体的作用

机制。其资料的主要应用:

1. 研制解毒剂 如亚硝酸钠-硫代硫酸钠疗法治疗氰化物中毒,其机制主要是亚硝酸钠使 HbFe^{2+} 形成 HbFe^{3+} , CN^- 与 HbFe^{3+} 结合形成氰化高铁血红蛋白, HbFe^{3+} 可夺取与细胞色素氧化酶结合的 CN^- , 恢复细胞色素氧化酶的活性。因为氰化高铁血红蛋白会再离解出 CN^- , 所以要立即用硫代硫酸钠, 与 CN^- 结合形成稳定的硫氰酸盐从尿中排出。

2. 验证在人类、实验动物都发现的毒效应 如有机磷农药毒作用机制主要是抑制体内胆碱酯酶活性, 使其失去水解乙酰胆碱能力。该机制在人、大鼠、昆虫都是一样的, 但是不同种属的体内代谢转化方式不一。有机磷农药在体内代谢主要是氧化、水解, 一般氧化使代谢产物毒性增强, 水解使代谢产物毒性降低。马拉硫磷进入体内可被氧化成毒性更大的马拉氧磷, 也可被羧酸酯酶水解失去毒性。哺乳动物体内含有丰富的羧酸酯酶, 其水解代谢作用比氧化代谢强, 而在昆虫体内代谢特性与哺乳动物相反, 所以马拉硫磷是一种高效、对人畜低毒的杀虫剂。敌百虫在哺乳动物体内大部分被水解成二甲基磷酸酯和三氯乙醇失去毒性, 而在昆虫体内经脱氯化氢作用形成毒性更大的对氧磷, 后者可再被磷酸三酯水解酶水解失去活性, 其代谢产物对硝基酚等由尿排出。

3. 排除发生在实验动物而与人类可能无关的毒效应 如人正常饮食使用糖精不会出现膀胱癌, 但是极高浓度糖精可引起大鼠膀胱癌, 原因是其在大鼠尿中形成结晶状沉淀, 导致膀胱癌。

4. 研发、生产较为安全的药物, 指导临床合理治疗疾病 如沙利度胺(反应停, thalidomide)是一种镇静安眠药, 有很好的止吐作用, 对人和实验动物的毒性很小, 治疗剂量 100mg 可缓解孕妇的呕吐症状, 早先认为是一种安全有效的镇静剂。可悲的是, 临床使用不久发现在孕期 3~8 周(器官形成期或致畸敏感期)服用 200mg 时, 出现胎儿短肢畸形(海豹畸形)。从 1956 年沙利度胺进入市场至 1962 年孕妇严格禁用, 全世界 30 多个国家和地区(包括我国台湾省)发现了近万例短肢畸形儿, 这是 20 世纪药物致先天畸形的最大灾难性事件, 也是第一个人类致畸药物。1965 年, 一名以色列医生观察到沙利度胺对麻风患者自身免疫症状有治疗作用, 其机制是该药可干扰某些血管生成基因的表达, 因此临床应用其治疗麻风、艾滋病、炎症性疾病和肿瘤。1998 年, 美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准沙利度胺作为一种治疗麻风结节性红斑的药物上市销售。

5. 老药新用治疗中毒 20 世纪 40~50 年代, 对氨基水杨酸钠(PAS-Na)作为抗结核药, 广泛用于治疗结核病患者。1975 年, Tandon 等报道对氨基水杨酸(PAS)对染锰大鼠和兔子有促排锰作用。80 年代初, 纪淑琴等率先在临床上应用 PAS-Na 治疗慢性锰中毒患者, 取得较好的疗效。结果显示, 首先 PAS 可作为锰螯合剂。在生物界, 锰共有五种离子价态, 主要以二价锰、三价锰存在。三价锰是一种高自旋离子, 半径 $0.645\text{\AA}$, 密度高, 三价锰可替代氧作为 PAS 结构成分。而二价锰密度相对较低, 可替代氮作为 PAS 结构成分。Mn-PAS 的化学配位结构目前还不清楚, 也许是二价锰与 PAS 形成复合物后, 可能迅速被氧化为三价锰, 从而使细胞内二价锰和三价锰在生理状态下被清除。PAS 能使染锰兔粪锰排泄超过尿锰排泄。PAS-Na 具有低分子量、空间障碍少及能迅速接近作用部位等特点, 这样有可能进入脑直接发挥驱锰作用, 解除锰对神经细胞及其溶酶体酶、能量代谢酶和胆碱酯酶(ChE)的毒性影响, 保证神经递质合成、传递功能的正常进行, 使脑多巴胺水平逆转。同时, ChE 活性的恢复使积聚在神经突触的乙酰胆碱得到分解, 使帕金森综合征病情减轻。其次, PAS-Na 有抗

炎性,可能对锰中毒引起的神经变性有治疗作用。据报道,非甾体类抗炎药(NSAID,如水杨酸钠)有神经保护作用,而阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化的发病机制与炎症过程有关。在帕金森病实验模型中,NSAID 对神经的保护作用不仅抑制了环氧化酶的活性,使氧化氮合成受阻,而且可作为过氧化酶活性 γ 受体的激动剂。这类药物可调节神经递质、抑制氮氧化合物产生,保护神经细胞和神经胶质细胞免受氧化应激的损害。PAS-Na 和水杨酸钠具有相似的化学结构,推测 PAS-Na 也有保护神经作用。

6. 促进基础学科研究的发展 毒理学研究和技术水平提高离不开细胞生物学、生物化学、生理学、病理生理学等基础学科的发展,其研究成果也促进基础学科的研究,如通过滴滴涕(dichloro diphenyltrichloroethane, DDT)和河豚毒素的毒性研究,了解中枢突触膜离子梯度的特征。

(三) 管理毒理学

管理毒理学是将毒理学的原理、技术和研究结果应用于化学物质的管理,以期达到保护人类健康和生态环境的目的。管理毒理学的重要工作之一是危险度评定(risk assessment),可使卫生决策依据充分、客观,从而减少工作中的失误。在实际工作中,描述或机制毒理学工作者的任务主要是给管理毒理学工作者提供有关化学品的毒理学资料和危险度评定,管理毒理学工作者则以此为依据,结合其他有关因素和实际情况,制订有关管理毒理学的法规,对化学品进行卫生管理。也就是说,根据描述毒理学、机制毒理学的研究资料进行科学决策,协助政府部门制订相关法规条例、管理措施,确保化学物、药品和食品等安全进入市场。

1956 年,美国 FDA 对沙利度胺是否可以进入市场进行了冗长、繁琐的准入调查。FDA 官员认为,沙利度胺动物实验获得的药理活性与人体观察结果差异太大,动物实验的毒理学数据不可靠,因此不同意沙利度胺进入美国市场。美国官方应用管理毒理学成功地防止“沙利度胺”事件殃及美国。

20 世纪 80 年代后期以来,我国针对食品、药品的安全性、化学品管理等陆续制订和公布了一系列试验指导原则,用于毒理学试验方法和程序的标准化管理。近年来,加紧起草、公布和实施了一系列毒理学试验指导原则和标准程序。在我国制定和颁布的许多公共卫生与环境生态保护的政策和法令中,毒理学科研成果和基础数据成为了重要科学依据。

实验动物工作规范化是保证国内执行良好实验室规范(GLP)的实验室与国际接轨的必要条件。我国的实验动物工作正在逐步走向规范化、法制化管理。相关法规和文件对实验动物分级、饲养管理、动物实验的环境条件和设施设备等都有规范化的规定和要求,有意识地加强了替代(replacement)、减少(reduction)和优化(refinement)原则(3Rs)的贯彻,重视动物福利,有效地防止因实验动物质量而对药品安全性评价引起的影响。另一方面,国内执行 GLP 的实验室,正在按照国际惯例,陆续建立“动物管理与使用委员会(IACUC)”,实行动物实验的伦理审查制度。2010 年,我国已有 27 家机构通过了国际实验动物评估和认可管理委员会(AAALAC)的认证。

为确保实验研究的质量和可靠性,我国自 20 世纪 90 年代中期开始,逐步推行国际通用的 GLP。国家食品药品监督管理局(SFDA)规定,一类新药及注射剂的非临床安全性评价研究,必须由通过《药物非临床研究质量管理规范(GLP)》认证检查的实验室完成。国内部分 GLP 中心通过了经济合作与发展组织(Organization for Economic Co-operation and Development,

OECD)成员国的 GLP 检查。在科技部“十一五”科技支撑计划项目的支持下,我国开始建立农药毒理学的 GLP 体系。2008 年 10 月,农业部开展了第一批 GLP 实验室考核。2009 年环保部公布了第一批新化学物质登记测试机构名单。这些工作为提高我国化学品测试的技术水平,实现国际上化学品测试数据互认打下了坚实的基础。

二、研究方法

毒理学研究方法包括实验研究(实验动物体内试验、体外试验)和人群调查。

(一) 实验研究

1. 体内试验 又称整体动物试验,是以整体试验动物模型来观察动物接触外源化学物后产生的毒效应,试验的结果可外推至人。动物试验可严格控制接触条件,检测多种类型的毒作用。试验一般采用哺乳动物(啮齿类和非啮齿类),常用大鼠、小鼠、豚鼠、地鼠、家兔、狗和猴等动物。检测环境污染物的毒性试验,采用鱼、蚤类及其他水生生物、昆虫和鸟类等。一般包括急性、短期重复剂量(短期)、亚慢性及慢性毒性试验。此外,还有特殊毒性试验,如哺乳动物致突变试验、致畸试验、致癌试验。

近年来,开始应用转基因动物进行毒理学试验,从分子水平上探讨致突变、致癌机制。该动物把整体水平、细胞水平和分子水平融为一体,通过经典和现代毒理学研究方法的结合,体现生命整体研究的效果,推动现代毒理学试验研究的发展。

2. 体外试验 利用游离器官、培养的细胞、细胞器进行毒理学研究,在外源化学物毒性筛选、毒作用机制和代谢转化研究方面优越性较大,可严格控制实验条件,减少实验动物的使用,实验简便和易于利用人体细胞等。但是,体外试验系统缺乏整体动物体内的毒物动力学过程和全身调节,难以观察外源化学物的慢性毒作用。如体外染锰使原代培养海马神经元存活率和线粒体膜电位下降,神经元凋亡率升高,提示锰的体外海马神经元毒性明显。但是,观察不到 PAS-Na 对锰的体外海马神经元毒性有干预作用,其原因可能与体内外作用环境不一有关。无论体外染锰还是给予 PAS-Na 干预,都表现为毒物或药物对细胞的直接作用,没有中枢神经系统(central nervous system, CNS)和体液-神经内分泌系统调节,缺乏整体毒物或药物动力学过程。由于锰和 PAS-Na 同时存在体外培养的海马神经元内, PAS-Na 可能无法发挥它的促排锰作用以及其他干预作用,或者作用甚微。染锰($50 \sim 500 \mu\text{mol/L}$)大鼠大脑皮层神经胶质细胞对海马神经元轴突和树突生长的促进作用减弱,其机制可能与氧化应激有关。线粒体是锰的靶细胞器,体外染锰可引起神经元、神经胶质细胞线粒体能量代谢和氨基酸稳态异常。与神经元不同,体外培养神经胶质细胞锰蓄积量是培养液的 50 多倍,推测神经元和神经胶质细胞同时存在可能会减轻锰对前者的损害。但是,研究对象是神经元,缺少神经胶质细胞的参与,可能导致锰对神经元的损害加重,以至 PAS-Na 对染锰细胞的干预效应不明显。

(二) 人群调查

在毒理学中,人群调查包括流行病学调查、受控的临床研究和中毒的临床观察。通过在人群中研究外源化学物对人体产生毒作用的规律,为人群中中毒防治提供比动物实验更直接可靠的毒理学资料。

1. 流行病学调查 采用流行病学方法调查环境、职业外源化学物或偶然发生的意外事故对人群的影响,对确定人体受损程度有十分重要的价值。利用流行病学方法不仅可以观察已知环境因素对人群健康的影响(从因到果),还可以探讨已知疾病的环境病因(从果到