

中国预防医学科学院

吕伯钦 戴寅 主编

尹松年 副主编

# 卫生毒理学进展

第 2 卷

# 卫生毒理学进展

第 二 卷

中国预防医学科学院

吕伯钦 戴 寅 主编

尹松年 副主编

人 民 卫 生 出 版 社

责任编辑 范君媿

**卫生毒理学进展**  
(第二卷)

吕伯钦 戴寅 主编

人民卫生出版社出版  
(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺排版厂印刷  
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 6.5印张 144千字  
1987年1月第1版 1987年1月第1版第1次印刷

印数: 00,001—2,500

统一书号: 14048·5305 定价: 1.35元

〔科技新书目 126—69〕

2-183/10

# 目 录

1. 英国毒理学研究一瞥..... 1
2. 化学物质的安全性评价..... 9
3. 化学物质的氧毒性与防卫系统.....22
4. Ames 试验在饮水有机物鉴定中的应用.....36
5. 人体微粒体酶的功能测定.....47
6. 药物代谢动力学在毒性评价中的作用.....56
7. 芳烃羟化酶在生物监测中的意义.....74
8. 镉对人体危害性的评价指标与人体对镉的  
耐受限量.....83
9. 果蝇在诱变试验中的应用.....95
10. 抗诱变作用的研究..... 105
11. 免疫毒性的检测和评价..... 115
12. 肝脏毒理学及其进展..... 129
13. 毒物与心血管疾病..... 147
14. 真菌毒素的研究进展..... 155
15. 膜毒理学方法的概述..... 172
16. 膳食和营养因素对致癌作用的影响..... 185

# 英国毒理学研究一瞥

尹 松 年

1983年8月笔者应国际职业卫生协会主席罗伯特·莫雷(Robert Murray)博士的邀请,出席了国际职业卫生协会委员会在伦敦召开的苯的卫生标准会议。会后又参观了几个毒理学研究所及实验室。本文拟将参观访问的情况和印象作一简单介绍,以资参考。

## 一、概 况

这次在英国共参观六个毒理学研究所或实验室。一个政府部门所属的实验室,两个大学的研究所(室),两个大工业公司的实验室以及一个独立经营的研究中心。

1. 英国卫生和安全部(Health and Safety Executive)所属的职业医学和卫生实验室,该实验室位于伦敦市区,约有20名科研人员,分成微量金属组、有机毒理学组、免疫学组及生物化学等四个组。主要开展有关生物监测的研究。

2. 萨雷大学(University of Surrey)工业、环境及安全研究所,位于Guildford。该所建立于1978年,现有科研人员37名,其中毒理学研究人员12名。全所分成七个研究室,研究工作主要有三个方面:研究中毒机理,建立和发展毒理实验的体外实验法,建立和改进早期检测方法。

3. 伦敦大学卫生与热带病学院(London School of Hygiene and Tropical Medicine),位于伦敦市区,该学院建于1929年。它是伦敦大学的一所研究生院,专门培养职业卫

生、职业医学、流行病学、医学统计等方面的硕士生和博士生。该院职业卫生教研室有高级研究员 13 名，其中仅一名为毒理学者，毒理实验室建立不久。

4. 帝国化学公司中心毒理实验室(Imperial Chemical Industries Limited, Central Toxicology Laboratory), 位于 Nr. Macclesfield。该实验室建于 1948 年, 是英国工业系统建立的第一个毒理实验室, 现已发展成拥有各种精密和自动化仪器设备的现代化实验室, 下设工业和普通毒理学、毒理学研究、情报与联络等三个系 11 个组, 约 200 多人。主要研究本公司生产的化学物的毒性和作用机理。

5. 英国石油公司(British Petroleum)环境及卫生、安全研究所, 位于 Feltham。该所建立不久, 约 100 余人, 其中职业卫生 40 人, 毒理约 10 人。包括职业卫生服务, 流行病学统计, 毒理学, 技术管理及情报等小组。其研究工作主要是为本公司的劳动防护服务。

6. 亨亨顿研究中心(Huntingdon Research Centre), 位于 Huntingdon。该所已建立 20 多年, 它是世界上最大的独立的专门作生物安全评价的承包式研究机构之一。研究范围除一般毒理学以外, 还有药理学、代谢、环境毒理学和致突变性等专门研究。全所约 900 名科研和技术人员, 其比例大致是 1:1, 科研人员中有 200 名获得学位的高级研究人员。他们向世界各国的合同单位提供有关化学物的各种安全评价资料。

## 二、一般毒理学研究

毒理学常规研究主要在各工业公司的毒理实验室进行。研究项目有急性、亚急性及慢性毒性, 遗传毒性, 化学物的

代谢、分布及残留等。用于实验的生物除常用实验动物之外还有禽、兽、鸟、昆虫及植物等。

HRC的大部分研究是进行毒理学评价,各种毒性实验方法相当齐全,例如研究致突变性和致癌性的短期实验方法有Ames试验、细胞培养转化测定、体外培养的人淋巴细胞基因分析、小鼠淋巴瘤突变测定、DNA碱基脱失损伤测定、DNA修复实验、微核实验、宿主媒介测定、中期和末期分析、显性致死测定等。该所的实验生物包括各种啮齿动物、狗以及猴三类,鸡、鸭、鹌鹑等禽类12种,牛、猪、羊等兽类7种,欧洲鲤鱼、鲫鱼等鱼类9种,苍蝇、蚊子、蟑螂等昆虫30种。此外还有室内人工气候培植的棉花、蔬菜等。经常用于实验的动物达35000只。每年完成的病理学切片约750000张。该所研究的化学物20%为工业化学物,30%为杀虫剂,50%为药物等,每年完成的研究报告达1700篇。

ICI中心毒理室在这方面的设备也相当完备,新建的实验室包括动物体重的称量全部都采用电子计算机输入数据,实验过程中的全部数据均可贮存在电子计算机内,并进行统计处理。对于致癌性实验动物的选择,除一般性考虑动物的敏感性高和自然发生率低之外,还通过预实验寻找其代谢途径与人类类似或接近的动物种系,增强实验结果的可靠性。

### 三、毒作用机理的研究

探讨毒物作用的机理主要在大学的毒理室进行,大工业公司也相当重视。

Surrey大学工业及环境卫生研究所主要是研究化学物毒作用机理,建立新实验方法和改进实验方法等。近期研究的项目有低脂血因素包括降血脂药物及工业化学物引起肝癌

的问题。如多氯化烃类化合物等在染色体畸变、姐妹染色单体交换、核肿大、内质网变化及异常蛋白排泄等实验观察中均为阴性结果，为何引起肝和其它肿瘤的问题。此外，他们还研究止痛药及其它化学物引起肾乳头坏死及其机理；影响化学物致突变的因素；蛋白质透过表皮及免疫球蛋白分泌的机理和作用等。

该所较多地应用了体外试验方法研究毒性和毒理作用。他们建立了肝细胞、肾小管、肺、支气管上皮、小肠及皮肤等多种细胞组织培养试验法。他们应用肝细胞培试验法探讨有机溶剂，金属有机化合物及杀虫剂对肝细胞的毒理作用。认为检查细胞质膜变化的酶泄漏(谷草转氨酶、脱氢酶等)指标一般不如细胞内还原型辅酶 I 硫辛酰胺脱氢酶 (NADPH diaphoros) 或蛋白质合成参数的变化敏感。他们还注意到大鼠肝细胞经过原代保留培养几天后变成大量的纤维母细胞。这样，肝细胞可作为代谢系统研究化学物的代谢，而纤维母细胞的生长速度则可作为生物反应系统测定细胞毒性。例如用纤维母细胞生长指数抑制 50% ( $ID_{50}$ ) 作为化学物毒性的指标。此外，一些特殊功能参数的变化如放射性标记氨基酸掺入蛋白质、乳清酸掺入 RNA、胆碱掺入磷脂、荧光探针的结合、酶活性测定、谷胱甘肽或脂质过氧化水平以及蛋白质的排泄均可用以检查化学物的细胞“终点”毒性 (cytotoxicity endpoint)。在许多情况下，这些参数的变化比膜的通透性或细胞生长速度更为敏感，它们变化的意义自然不如体内实验确切。目前由于细胞培养等体外试验方法比较简便，可节省大量的整体动物实验，节省经费，提高工作效率，已愈来愈广泛地得到应用。

ICI 中心毒理室也相当重视毒作用机理的研究，技术力



量相当强，他们在研究百草枯(paraquat)的工作中取得了很好的成果。百草枯最早在德国合成(1883年)，1950年前后发现为绿色植物杀灭剂，可用于土壤除草。近几年ICI生产大量的百草枯供欧、美、日本等许多国家使用。中心毒理室在70年代对它的毒性作了全面的评价，随后发现有少数经口中毒(误服或自杀)的死者肺水肿严重，他们又继续研究了百草枯的毒作用机理，发现它选择性地作用于肺部，它可从血浆进入肺部并蓄积在肺部。在此基础上他们还发现了一种可治疗中毒性肺水肿的药物(一种二胺类化合物putrescine)，直到最近他们还在深入探讨百草枯蓄积在肺泡的机理及其与内源性胺类(单胺、5-羟色胺)、Putrescine的关系，证明Putrescine进入I型和II型肺泡表皮细胞可以减少对百草枯的吸收，因而可减轻肺水肿，发挥治疗效用。但由于该药毒性较大尚未用于临床治疗。

#### 四、化学物的管理与生物学监测

英国HSE是负责化学物的管理和检查的专门机构，下设专家委员会，由政府、工业、工会以及独立机构的代表组成。专家委员会提出关于化学物容许浓度或法规的建议，由政府作出决定。英国已制定的法规有药品管理法(1950年)、杀虫剂管理法(1958年)、食品添加剂管理法(1958年)、工业新化学物的管理法(1982年)等。

新化学物指的是1982年以后出现的新结构化学物。该规定指明，根据新化学物的年产量来确定应作的毒理学实验。例如，年产1~10吨的新化学物必须作急性毒性(大鼠)，LD<sub>50</sub>，用经口或吸入和经皮两种途径，皮肤刺激实验或腐蚀性实验，过敏试验。28天饲喂实验(大鼠)，用3组中毒，1组对照，

每组雌雄动物各 5 只。两种致突变性实验，Ames 试验及染色体畸变试验；年产 100 吨的除上述实验外还应作 90 天实验，如致畸性实验（一种动物，观察一代）、致突变性实验；年产 1000 吨的还应补作 2 年实验（大鼠），如代谢实验、动力学实验、致畸性实验（观察 2 代）以及对其他动物实验的资料。

为了监督有关规定的执行情况，HSE 还派出检查员到有关工厂进行抽查，发现不符合卫生标准及规定的情况则责令改进，甚至禁止生产。

随着工业生产的现代化，劳动条件不断改善，化学物质对工人的危害往往不容易较快地表现出来，因而对生产工人进行生物学监测的问题愈益受到人们的重视，当然生物学监测是与毒理学密切相关的。HSE 的实验室在这方面作过大量工作，研究各种生物监测方法，如微量金属铅、镉、铬、锰及砷等的监测；有机化学物包括苯等有机溶剂和杀虫剂——甲撑一双（邻氯苯胺）的监测与毒理研究；免疫球蛋白 IgE 的测定， $\beta_2$ -微球蛋白的监测等。今年他们实验室还编印了一本“生物学监测试验方法”，对各种监测方法作了简要的论述。

## 五、关于职业卫生和毒理学的方向

英国是 19 世纪工业革命的发源地，大约一百年前工人的疾病和各种职业中毒是很严重的。大多数陶瓷工人患铅中毒，多数矿山工人患矽肺，汞中毒也很广泛，还有磷、有机溶剂以及甲醛中毒等。现在据估计英国及西欧已在使用的化学物约五万种，使用面亦相当广泛，但是工业中毒已大为减少。这主要是近十余年来生产技术的高度发展，工人的生产和劳动环境的改善所取得的效果，同时也可见到毒理学工作在这

一历史时期发挥了重要的作用。

当前，在急性中毒或慢性中毒尤其是严重中毒患者已很难见到的情况下，应当怎样开展职业卫生和毒理学研究呢？这不仅是英国毒理学者在探讨的问题，也是我国毒理学同行所关心的。伦敦卫生与热带病学院的 Crockford 教授就这些问题阐述了他的观点。

Crockford 教授指出，可以从三个方面来谈这个问题：

1. 从各历史时期人类的死亡率来看。在工业化时期以前或工业化的早期威胁人类的疾病主要是传染病，当时的死亡率相当高，后来由于医学微生物学、免疫学等的发展，许多传染病得到控制，或者基本消灭，使得社会人群的死亡率显著下降。与此同时，由于工业生产的蓬勃发展，工人们在恶劣的生产环境中接触各种各样的有毒化学物质而发生中毒甚至死亡的事例显著增多，其他有关疾病的死亡率也有所增加。因此，与一般人群比较工业人群的死亡率相对增高。尽管近一、二十年来工业人群的中毒事故逐步得到控制，化学物中毒发病率和死亡率明显减少，他们的全死因死亡率仍然高于一般人群。（笔者近期调查资料表明苯作业工人的全死因死亡率为 265/10 万人年，而对照工人为 139/10 万人年，二者有显著的统计学差异。）究其原因可能与化学物的潜在致癌作用和其他未知的危害因素的综合作用有关，这将是我们必须研究的新课题。

2. 从人们的劳动能力看。通常一个人的劳动能力从青年时期开始逐渐增强，壮年时期达到高峰，进入老年期后逐渐衰弱。开始衰弱的年龄一般在 60~70 岁。然而，许多观察表明，工业人群的劳动能力衰退的年龄往往早于一般人群。怎样消除这个年龄差距，使工业人群保持与一般人群一样的劳

动能力，还须作极大的努力。不仅如此，如果比较一下工人  
业人群与一般人群的预期寿命，我们也发现有一定差距。笔  
者等用寿命表统计法推算苯作业工人的寿命平均 52.4 岁，对  
照人群的平均 53.8 岁，二者亦有显著的统计学差异。

3. 从中毒病例与工人群体的关系看。众所周知，在同  
一生产环境中的工人，由于化学毒物的影响而发生中毒的病  
人仅是个别或极少数的。但受到化学物的影响而产生一定危  
害的却是比较多的，只是危害的程度尚未达到可以明显觉察  
的中毒水平。这好比是一个金字塔形，在其塔顶的是中毒病  
例，下面则是受到一定危害的人群。因此，不能设想在一个  
工业人群中如果未发现中毒病例就可以断定没有毒物的危害  
了。现代的职业卫生和毒理学工作者不能只是看到中毒病例  
的多少或有无，尤其要着眼于受到危害的人群。

笔者认为，Crockford 教授的这些观点虽是他个人之  
见，对于我们探讨我国职业卫生和毒理学的发展方向也是有  
重要参考意义的。

# 化学物质的安全性评价

梁友信

广义地讲，任何一种化学物质都是有毒的，但并非在任何情况下都会对环境和人类造成危害。化学物质的安全性评价(Safety Evaluation)就是通过毒理学测试、临床观察和流行病学研究，对化学物质的潜在作用进行定性和定量鉴定，推断它在多大剂量及何种条件下可能构成危害；探究危害性质并估计其在最低限度接触条件下的危险性程度。目的在于寻求可被社会“接受”的危险度(socially acceptable risk)，最大限度地减小化学物质的危害作用<sup>(1)</sup>。

本文将着重讨论毒理学测试在评价化学物质安全性中的应用、局限性及有关考虑。

## 一、若干术语及其涵义

化学物质的安全性评价涉及许多专业术语为避免滥用和误解，世界卫生组织及联合国环境规划署(UNEP)试图对以下常用术语，给予特定的涵义<sup>(2)</sup>：

(一) **毒性(toxicity)** 毒物引起机体损害的能力。完整的毒性概念应包括入体途径、剂量、损害类型和程度以及引起损害所需时间。

(二) **危害(hazard)** 此词应用场合尚欠一致，一般指在生产和使用条件下，引起机体损害的可能性。毒性大的，未必危害大；反之亦然。

(三) **危险度(risk)** 为统计学概念，指引起接触人群

不良反应(包括轻度损害、疾病及肿瘤等)的发生率,用以与非接触人群比较,以期得出相对危险度(relative risk, RR)或归因危险度(attributable risk, AR)。

(四) 安全性(safety) 为一广泛使用但颇有争议的术语,一般指对健康不引起或只引起“可被接受”的轻微影响的危险程度。

(五) 健康(health) 指生理、心理和社会交往行为都健全,因此对环境的要求是确保“身心健康”。

## 二、安全性评价的范围及内容

(一) 评价范围 完整的安全性评价应包括对环境和对人可能影响的估测,最后综合这两方面的评价结果,并考虑利-弊权衡(benefit/risk analysis)和效益-费用权衡(benefit/cost analysis),提出预防决策。评价范围涉及以下几个方面<sup>1</sup> :

1. 理化特性 资料可来自文献,也可通过必要的实验室测定。

2. 使用方式及用量 借此了解接触方式(如制造、运输、使用或废弃物处理等),并估计入体途径、可能剂量,以及对环境污染的范围的程度。

3. 环境浓度及转归 估测环境有关空间浓度及随后降解、富集和残留情况,并提出生态毒理学研究所需深度。

4. 对机体影响 新化学物质主要通过生物测试,用以估测对人的作用并推导出人的安全接触水平。

5. 健康监护及随访 观察接触者健康状况,验证生物测试结果的可靠性。

6. 危险度估计并作出决策 估计实际接触情况下的危

险度，提出允许使用的接触限量及不允许使用的理由。

(二) 评价内容(着重讨论毒理学测试) 评价新化学物质对人类健康的影响，通常采用毒理学测试方法，包括体外试验和整体动物实验。按测试深度，可分为以下几个步骤：

1. 短期毒性测试 多测定大鼠及/或小鼠的  $LD_{50}$  或  $LC_{50}$ ，可提供受试物急性毒性的基本资料(包括毒作用上限剂量、毒作用表现及大致毒作用性质等)和是否需要做进一步试验的指征。一般认为， $LD_{50} > 5g/kg$ ，且无其他潜在危害征象者，作进一步试验的必要性降低，但不排斥投入使用后对人的流行病学观察<sup>(1)</sup>。

## 2. 中期试验

(1) 亚急性试验 常作大鼠 90 天喂饲试验，着重探究毒作用的靶器官，确定无明显作用剂量，并估测其剂量-反应(效应)曲线的类型等。

(2) 代谢研究 着重探究机体对毒物的反应，包括毒物吸收、分布、体内转化、与体内成分的相互作用以及排泄途径和排泄率等。代谢研究有助于阐明毒作用机理并估测其潜在危害。例如，氯乙烯诱发大鼠肝脏血管肉瘤的发生率是与氯乙烯在体内的代谢产物量，而不是原化合物的接触量成比例(表 1)<sup>(2)</sup>。

如代谢研究提示受试物不易吸收，难以在靶器官达到有害作用浓度，或易经体内转化为无毒代谢物，则降低作慢性研究的必要性。

(3) 致畸作用和对生殖功能影响 适用于任何新化学物质，特别是在化学结构上与已知致畸物相似的物质。人接触水平低于  $0.05mg/kg$  体重者，作致畸性测试的必要性减小<sup>(4)</sup>。

(4) 诱变作用试验 诱变试验广泛地用于预测化学物质

表 1 氯乙烯诱发大鼠肝脏血管肉瘤与代谢物量的关系

接 触 浓 度		代谢物总量	肝血管肉瘤发生率
ppm	μg/l	(μg)	(%)
50	128	739	2
250	640	2435	7
500	1280	3413	12
2500	6400	5030	22
6000	15360	5003	22
10000	25600	5521	15

的潜在致癌性。目前所用的测试方法，就其成熟程度可分三类：①已确立的预测试验(established predictive test)，如 Ames 试验；②成熟的试验 (Developed Tests)，如大肠杆菌 DNA 修复试验等；③发展中的试验 (developing tests)，如大鼠肝细胞的DNA非程序合成试验 (unscheduled synthesis test) 等<sup>[5]</sup>。成套诱变试验结果可预示作进一步研究的必要性程度。

### 3. 长期试验

(1)致癌作用试验 凡化学结构与已知致癌物相似，诱变试验结果多数阳性，或对特殊器官有明显蓄积作用者，应考虑作整体动物的致癌性试验，一般作大鼠及/或小鼠的终生试验<sup>[6]</sup>。

(2)慢性毒性试验 凡在亚急性试验中提示，损害可随接触时间延长而加剧，无明显作用剂量随接触时间延长而降低，亚急性阈作用剂量与慢性阈作用剂量之比小于 100 者，或有极明显的蓄积作用者，应考虑作慢性试验(一般指半年以上试验)<sup>[1]</sup>。



4. 特殊研究 视需要而定, 如发现不可逆反应者。

综上, 毒理学测试指标的取舍决定于: (1)受试动物的毒作用特点; (2)各阶段试验所得结果; (3)所得资料是否已足以作出评价。最后, 结合毒物的理化特性、环境污染、人接触效应以及可能存在的实际危险度, 并考虑利-弊权衡和效益-费用权衡, 作出决策性评定(见图1)<sup>1</sup>。

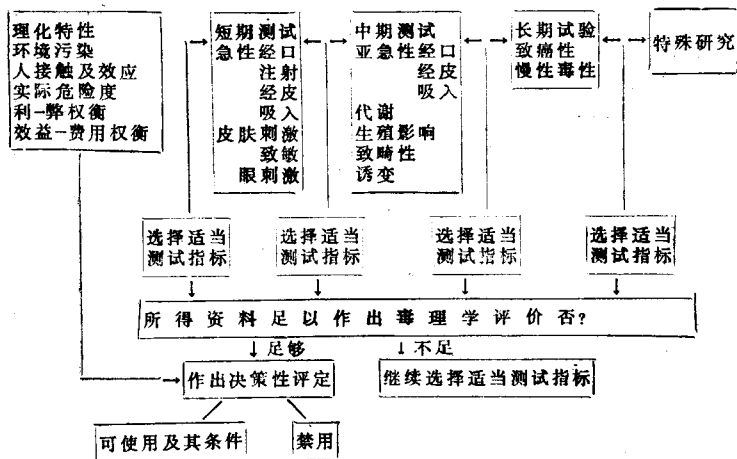


图 1 毒理学测试及决策性评定程序

### 三、生物学测试的意义及其局限性

生物学测试是预示化学物质对人的潜在危害, 确保安全使用, 防止造成社会祸害的重要手段。其中, 慢性毒理学实验和诱变, 致癌及致畸性试验尤为人们所关注, 并已成为卫生立法的重要依据及管理毒理学(Regulatory Toxicology)的重要内容。

但是, 由于存在种属及实验方面的种种差异, 如何解释生物学测试结果, 怎样把它推导及人, 仍然是毒物安全性评