

中国医学科学院卫生研究所

吕伯钦 戴寅 主编

尹松年 副主编

卫生毒理学进展

第 1 卷



卫生毒理学进展

第一卷

中国医学科学院卫生研究所

吕伯钦 戴寅 主编

尹松年 副主编

人民卫生出版社

责任编辑 范君焜

卫生毒理学进展

第一卷

中国医学科学院卫生研究所

吕伯欽 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)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 8 $\frac{1}{2}$ 印张 186千字

1984年2月第1版 1984年2月第1版第1次印刷

印数：00,001—5,400

统一书号：14048·4571 定价：1.15元

[科技新书目 63 — 57]

2-183/08

序 言

毒理学是随着工业的发展而兴起的一门科学，近二十年来，由于要探讨多种环境因素（空气、食物、饮水等）直接或间接对人体的影响，特别是研究环境因素与人类癌症、高血压、冠心病发生发展的关系，毒理学的发展显得格外迅速。由于客观实践的需要，毒理学学科本身也越分越细，研究也日益深入，如分生化毒理学、遗传毒理学、行为毒理学、免疫毒理学、分子毒理学和器官毒理学等都是在这一背景上发展起来的。广泛而深入的毒理学研究，积累了丰富的资料，在消除环境污染和控制化学物质对人类潜在危害方面起到极其重要的作用。

据估计全世界人类直接或间接接触的化学物质不下十万物种，如何鉴定和防止这些化学物质对人类及其后代的影响和危害，怎样保护人类环境以及如何维持地球上的生态平衡等，毒理工作者面临着艰巨的任务。我国毒理学研究和国外相比，起步并不太晚，但由于种种原因，若干年来发展缓慢，为了适应我国工农业生产的需要，加速我国毒理学的发展，毒理学工作者编写了“卫生毒理学进展”一书，介绍国内外毒理学研究的新成果、新方法、新理论以及新的发展动向。内容包括工业毒理、环境毒理和食品毒理等方面的综述性文章、专家报告、译文以及会议简介等。

“卫生毒理学进展”从1983年开始拟每年出版一卷。

本书为第一卷，参加编审者有：吕伯钦、戴寅、尹松年、陈君石、徐晋康、秦钰慧、王菊凝、王淑洁、刘玉瑛、

蔡世雄、杭世平等同志。一年多来，经有关单位、专家和同志们热情支持和共同努力，第一卷和读者见面了，希望它对广大读者有所帮助，也希望读者提出批评和建议，使本书在增进人民健康，实现“四化”的伟大事业中发挥一点积极作用。

陈春明

1983年6月

目 录

美国毒理学研究的某些新进展*	1
从实验动物资料外推到人的问题	21
受体的研究——雌二醇类化合物在肝脏的受体	35
微粒体毒物代谢酶系统的特性及其功能	45
脏器灌注术在毒理学研究中的应用	62
甲脒类农药的代谢及其毒理作用研究的进展	76
苯的分子毒性问题	88
食品香料的毒性	101
短期试验系统在化学物质安全性评价中的应用	113
染色体畸变与姊妹染色单体交换的研究进展	127
关于化学致癌的阶段学说	136
根据化学结构、反应性和可能代谢途径对致癌性的 预测	151
非致癌化学物对化学致癌的影响	162
食品中的致癌因素	175
环境致癌物——苯并(a)芘的卫生标准问题	194
大气中颗粒物的致突变性研究	207
肺巨噬细胞系统对大气颗粒污染物的测定	223
接触生产性化学毒物对第二代健康的影响	239
实验室标准气的配制方法	253

美国毒理学研究的 某些新进展*

L. Fishbein 著

李悠慧 陈君石 译

在最近二、三十年中，我们对环境因素的毒理学作用有了较多的了解，并在这方面进行了大量的工作，取得了较大的进展。我们了解到环境中人们所使用的化学物质有很多用途，但也越来越认识到其中的一些物质很可能对人们的健康带来危害。我们在日常生活中接触几百种化学物质，它们在环境中可有几千种不同的组合，存在于水、空气、或食品中；可以通过皮肤接触、医疗用药以及职业性接触而进入人体。在环境中化学物质有人工合成的，也有天然的，它们的结构有的比较简单，有的十分复杂。不少化学物质除能引起突变或致癌以外，它们对身体的各系统尚能引起很多不良反应，如引起心血管疾病、神经系统疾病、组织和器官的损伤以及胎儿畸形等。所以当前美国毒理学的重点集中在评价多种化学物质，以及它们连续地以低剂量与人类接触所引起的反应。例如研究饮水中的有害物质和室内空气中的化学物质，这些物质对人的生殖功能的影响等。

目前的化学分析法已能在水、食品或空气中测出含有 10^{-15} g 的化学物质，即毫微微克。分析化学家的手段是如

* 本文是费西拜恩博士 (Dr. L. Fishbein) 1982 年 3 月在中国医学科学院卫生研究所的报告。根据录音整理，未经本人审阅。

此高明，毒理学家却很难与之匹配。毒理学家目前无法回答在环境中这样少的化学物质对人的身体有什么害处。即使毒理学家能够研究单一的化学物质在这样小的浓度下的作用，但无法研究几种化学物质以 ppb 级的浓度同时存在饮水中或室内空气中对动物的毒性作用。

一、饮水中的致癌物

说明上述问题的最好例证是饮水问题。现在已知有成千种的化学物质存在于饮水中。其含量多是 ppb 级的，有的是 ppm 级的。表 1 列举了饮用水中存在的主要问题。这 1200 种化学物质大约占饮用水中已经发现的化学物质的 1/10 (从品种上讲)，还有 90% 的化学物质未经肯定。从毒

表 1 饮用水中的主要问题

-
- (1) 很多种合成的有机化学物质，都以非常小的量存在于饮水中。已证实的化学物质有 1200 多种，含量从 ng/l 到 $\mu\text{g/l}$ ，一般地面水的情况都是这样。
 - (2) 散在地发生较高 (可高达数百 $\mu\text{g/l}$) 含量的工业化学物质污染水，如三氯乙烯、四氯乙烯或二溴氯丙烷 (DBCP) 对地面水的污染。
 - (3) 天然存在的一些化学物质，通过地面的流水、细菌、植物和动物的排泄物而进入饮水，大部分含有腐植酸和富丽酸。
 - (4) 水源中消毒剂 (含氯的消毒剂) 与有机化学反应产物。饮用水中的常见化学物质，如三卤代甲烷以及许多别的化学物质都是这样产生的。
 - (5) 自来水管中产生的或漏入的化学物质。
 - (6) 除了消毒剂以外的处理水的化学物质，如助凝剂、氧化剂、凝剂。
-

理学研究来讲仅仅研究这 1200 种是不够的，因为另外 90% 的化学物质可能更危险。

为了研究致癌作用，必须用啮齿类动物进行慢性试验。而做一个化学物质的终生动物试验要花一百万美元和至少三年半的时间，而且要用两种动物。所试验的混合物的成分是非常复杂的，很难知道受试水样的代表性如何。我们知道动物试验不能象化学试验那样敏感，只能在样品的致癌作用很强或用高剂量时才能得到阳性结果。如所试验的混合物只有较弱的致癌作用，传统的动物试验是很不敏感的。为了增加动物试验的敏感性只有加大剂量，就需要每天浓缩 6,000 升水，这样在整个动物试验过程中要浓缩 4,500,000 升的水。从经济上来讲，浓缩水所花的钱就远远超过整个动物试验所需要的钱。另一个问题是取什么样的试验样品，水的成分十分复杂，而且其成分随着时间的不同而改变，如何取得有代表性的水样是很困难的，又不可能不断重复取样来重复进行这样的长期慢性动物试验。解决这个问题的办法之一，是对每个成分进行较短期的试验。这些较短期的试验主要是观察良性肿瘤的发生来预测其致癌作用。这种试验可以用水中的个别成分来做，也可用混合样品来做。目前推荐的短期生物试验有①通过小白鼠的皮肤涂抹来研究起动作和促癌作用；②A 系小鼠的腺瘤；③用病理学的办法观察大鼠肝脏的病灶；④细胞转化；⑤体内的 SCE 试验。这些较短期的动物试验，必须满足以下七个方面的要求：

- (1) 试验终点明确地与肿瘤的发生有关；
- (2) 反应易于判断和定量，以及反应与剂量相关；
- (3) 试验系统对已知致癌物质敏感；
- (4) 已知阳性对照化学物质在较短期试验中反应的强弱

与在长期致癌试验中的反应强弱一致；

(5) 实验系统必需有较高的灵敏度以便减少样品的用量；

(6) 试验系统必需能反应药物代谢动力学和代谢因素对致癌作用强度的影响；

(7) 试验期限，最长不超过6个月。

上述实验系统尚处于试验阶段，其中最有帮助的是：①A系小鼠的腺瘤；②小鼠皮肤的起癌和促癌作用；③大鼠肝脏的病灶。

已经开始用很多种不同类型的致癌物来验证这些实验系统。表2列出了这些化学物质的名称，类型和靶器官。这些化学物质是选来进行上述三种较短期实验的。这是美国环境保护局的一个计划，他们希望通过这个计划能够解决饮用水中成分非常复杂的化学物质的致癌作用的评价问题。

表2 评价致癌试验模型所选用的化学物质

化学物质	类别	靶器官
偶氮丝氨酸	重氮基	胰
偶氮苯	偶氮	脾
苏铁素		结肠
1,2-二甲基胍	胍	结肠
二乙基亚硝氨	亚硝氨	肝
乙基亚硝胺	亚硝氨	中枢神经系统、肾
乙基氨基甲酸酯	氨基甲酸酯	肺、皮肤
2-萘胺	芳香胺	膀胱(人、狗)
2-乙酰氨基苄	芳香胺	肝、肾
FANET	硝基芳香族	膀胱
黄樟素	Benzodioxole	肝

化学物质	类别	靶器官
苯并芘	多环芳烃	皮肤、前胃、肺
3-甲基胆蒎	多环芳烃	肝
3-氯-1,2-环氧丙烷	环氧化物	鼻甲骨
B-乙丙酸丙酯	内酯	皮肤
黄曲霉毒素	杂环	肝
氯仿	卤代甲烷	肝、肾
二溴氯丙烷	卤代碳氢化合物	胃、乳房
2,4,6-三氯苯酚	氯化酚	大鼠、小鼠
氯乙烯	氯化乙烯	肝
甲基磺酸甲酯 (MMS)	磺酸盐	皮肤
1,4-二噁烷	二噁烷	肝
PbCl ₂	金属盐	肾

二、室内空气中的污染物

以往毒理学家主要研究室外空气中的一些污染物，现在发现实际上在很多情况下，室内空气中的污染物浓度比室外的高得多。表3列举了空气污染的来源和类型。室外空气中

表3 空气污染的来源和类型

来源	污染物
室外	
固定的来源	SO ₂ 、CO、NO、NO ₂ 、O ₃ 、碳氢化合物、飘尘
机动车辆	CO、NO、NO ₂ 、铅、飘尘
土壤	氡

来源

污染物

室内

建筑材料

混凝土、石头

氡和其他放射性元素

压缩板

甲醛

绝缘体

甲醛、玻璃纤维

防火材料

石棉

粘合剂

有机物质(上百种)

油漆

有机物质、铅、汞(上百种)

室内设备

采暖和炊事

CO、NO、NO₂、甲醛、飘尘

燃烧装置

复印机

有机物质(包括硒)

供水系统

氡

天然气

人类居住

代谢活动

H₂O、CO₂、NH₃、有机物质、臭气

生物活动

微生物

人的活动

抽烟

CO、NO₂、HCN、有机物质、臭气

喷气溶胶的使用

氟碳化合物、氯乙烯(已禁用)、CO₂、臭气

清洁和烹调产物

有机物、臭气

个人的爱好

有机物、臭气

手工艺

的污染物是我们所熟悉的，如 SO₂、CO 汽车废气的产物和

氧。实际上室内空气污染的来源和污染物的种类更多。在美国，最近由于能源危机，人们把屋子造得更小，以节省能源。结果房屋越小，室内空气中污染物的浓度就越高，人接触这些化学物质的浓度也就越高。在室内空气污染物中最值得注意的有两种：即甲醛和卤代碳氢化合物。美国工业生产甲醛的50%都用于制造甲醛树脂，进而制造房屋建筑材料或绝缘材料。曾做过几百次测定，发现在家庭居室内空气中甲醛的含量范围为0.41~0.82ppm。在瑞典大约做了500个家庭的调查，平均甲醛浓度为0.58ppm。甲醛是一种已知的皮肤刺激剂；同时在动物试验中证明，空气中含有15ppm的甲醛可以引起大鼠的鼻窦癌。成人对空气中甲醛能感到刺激的浓度大不相同，从0.01到1.6ppm。在美国的每个州都有各自的室内甲醛允许含量的规定，其范围为120~600 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，没有全国的统一标准。不久以前CPSC (Consumer Products Safety Committee, 消费品安全委员会) 作出了在房屋建筑的绝缘材料中禁用甲醛的规定。

此外，表4列举了美国家庭中使用的气溶胶喷雾剂中的

表4 气溶胶中使用推进剂的种类

产物的类别	推进剂	使用频率
支气管扩张剂 (11种商品)	氟利昂 11(三氯氟甲烷)	5/11
	氟利昂 12(二氯氟甲烷)	11/11
	氟利昂 14(二氯四氟甲烷)	9/11
口腔清洁剂 (6种商品)	氟利昂 12	5/6
	氟利昂 114	5/6
	氟利昂 1426(一氯二氟乙烷)	1/6
汽化剂		

产物的类别	推 进 剂	使用频率
(2 种商品)	氟利昂 11	2/2
	氟利昂 12	2/2
	三氯乙烷	1/2
头发处理剂 (62 种商品)	氟利昂 11	53/62
	氟利昂 12	54/62
	氟利昂 114	4/62
	氟利昂 152a(二氟乙烷)	5/62
	亚甲基氯	
	氯乙烯	1/62
	丙烷	3/62
异丁烷		32/62
	氟利昂 11	5/22
	氟利昂 12	20/22
	氟利昂 114	6/22
	异丁烷	2/22
除臭剂和去污剂 (38 种商品)	氟利昂 11	13/38
	氟利昂 12	37/38
	氟利昂 114	8/38
	氟利昂 1426	1/38
	丙烷	1/38
	异丁烷	1/38
去脚臭剂 (9 种商品)	氟利昂 11	8/9
	氟利昂 12	9/9
	氟利昂 114	1/9
个人使用的各种 混杂品 (18 种商品)	氟利昂 11	7/18
	氟利昂 12	15/18
	氟利昂 114	3/18

产物的类别	推进剂	使用频率
	异丁烷	2/18
	丙烷	2/18

各种推进剂，它们对人体的危害很值得注意。如治疗哮喘用的支气管扩张剂，口腔清洗剂，头发处理剂等，这些气溶胶中都要加入推进剂。常用的推进剂有：三氯氟甲烷，二氯氟甲烷和二氯四氟甲烷。表中还列举了各种推进剂的使用频率。

在美国日常生活中还使用很多的溶剂，比如去除衣服上的油渍的气溶胶罐等。这些溶剂种类很多，常见的有三氯乙烯、四氯乙烯、三氯乙烷、四氯化碳、氯丙烯等。其中一些已知有致癌或致突变作用，并在室内空气中有相当的浓度。表5表示各种溶剂在室内达到饱和量的0.1%时的浓度(ppm)。

表5 预计室内空气中卤代烃溶剂的浓度
(假设在室内能达到饱和量的0.1%)

溶剂	温度 (C°)	预计室内空气 中的浓度 (ppm)
三氯乙烯	20	80
四氯乙烯	26	26
1,1,2-三氯乙烷	21	26
1,1,1-三氯乙烷	20	130
四氯化碳	23	130
亚甲基氯	24	520

人们除了在室内接触这些化学物质以外，在室外还要接触到这些物质，在饮水、食品中也有这些物质的残留。所以人的总接触量是可观的。

表 6 主要总结了所有室内空气中的化学物质种类，来源

表 6 室内环境中的有机化学物质

化学物质	对健康的影响	来源或用途
甲醛及其他的醛类	对眼和呼吸道产生刺激，可能引起更严重的长期的有害作用	建筑材料，包括金钢石屑(微粒)、压缩板、脲醛、绝缘材料、烹调 and 抽烟
C _n 烷烃 n=5-16	在高浓度时产生麻醉作用，浓度较低时产生刺激作用	汽油、矿物醇、溶剂等
C _n 烯烃 n=5-16	与烷烃的作用相同	与烷烃相同
苯	对呼吸道有刺激，为已知的致癌物	塑料和橡胶的溶剂，吸烟，用于油漆和清漆包括油灰填料、染料和抛光剂
二甲苯	麻醉和刺激作用，高浓度时可能对心脏、肝脏、肾脏及神经系统产生损伤	用作树脂和油的溶剂，也用于不含铅的汽车燃料及塑料用于颜料和药品的制造
甲苯	麻醉作用，可能引起贫血	溶剂，用于家用产品的有机化合物的副产品
1, 1, 1-三氯甲烷	OSHA 癌发生调查的项目	气溶胶的推进剂，农药的清剂
三氯乙烯	对动物致癌 (OSHA 癌发生调查的项目)	油和蜡的溶剂、清洁剂、汽化脱脂剂、干洗，也用作麻醉剂
乙苯	对眼产生强刺激	溶剂，用于与苯乙烯有关的产品
氯苯	强麻醉剂，可能对肺脏、肝脏、肾脏产生损害。	用于制造油漆、清漆、农药和各种溶剂
多氯联苯	可疑致癌物质	用于各种电子原件，可能存在于废弃的工业用油中，以及塑料及纸张中作为增塑剂
杀虫剂	可疑致癌物	用于杀灭昆虫

以及对人体健康的影响。

从以上介绍的材料可以发现，在家里也存在着许多不安全的因素。但是从毒理学角度来讲，尚不能对多种化学物质混合的空气进行危险性评价。也不了解这些化学物质中任何几种的联合作用是相加、相乘、还是拮抗。现在大部分的工作都是研究单一化合物的作用，而且都是做的急性试验，而人们所关心的恰恰是长期的慢性作用。接触这些物质的人群是很广泛的，有成人、小孩、妇女、老年人和慢性病者。人们在生活中还通过水和食物有更多的接触。所以，确实难以知道人们的接触水平。我们认识到这方面有很多困难，也意识到迫切需要研究室内空气污染物对人的危害。特别是多种化学物质同时低浓度的长期接触，这是毒理学的主要问题之一。相信最终一定能解决这个难题。

三、环境污染对人类生育的影响

这个问题长时间来没有得到重视。特别是与致突变和致癌作用的重视程度比较起来。职业性的接触和胚胎时期的接触对人的生殖的影响更没有得到很好的重视。最近对这个问题越来越重视起来了，由于以下三点理由：第一，近二十年来美国有数以百万计的妇女离开家庭，走上工作岗位；第二，妇女找工作的机会比过去多了（与过去比较），在男女同工同酬方面有了改进；第三，人们对污染物的有害作用的了解越来越多了。表7列举了人类先天畸形造成的原因。值得重视的是，大部分（60~70%）先天畸形的原因是未知的。从动物试验的结果已知有数百种化学物质能造成先天畸形，以及造成生殖细胞或体细胞的突变。但是这些结果如何与人的先天畸形联系起来并外推到人，现在还很不清楚。占