



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材


供预防、卫生管理、临床、基础等专业使用



毒理学基础

张爱华 孙志伟 主编



 科学出版社
www.sciencep.com

中国科学院教材建设专家委员会规划教材
全国高等医药院校规划教材

案例版™

供预防、卫生管理、临床、基础等专业使用

毒理学基础

主 编 张爱华 孙志伟

副主编 蒋义国 李百祥

编 委 (按姓氏笔画排序)

于敬红 北华大学医学院

王广增 华北煤炭医学院

刘秀芳 宁夏医学院

孙志伟 吉林大学医学部

李百祥 哈尔滨医科大学

李红卫 厦门大学医学院

张 旻 哈尔滨医科大学

张文昌 福建医科大学

张青碧 泸州医学院

张爱华 贵阳医学院

张增利 苏州大学医学部

罗 鹏 贵阳医学院

周 梅 昆明医学院

周晓蓉 哈尔滨医科大学

段志文 沈阳医学院

姜岳明 广西医科大学

洪 峰 贵阳医学院

徐莉春 徐州医学院

唐焕文 广东医学院

曹 毅 苏州大学医学部

蒋义国 广州医学院

靳曙光 北华大学医学院

黎 刚 重庆医科大学

潘雪莉 贵阳医学院

秘 书 洪 峰 贵阳医学院

科 学 出 版 社

北 京

郑 重 声 明

为顺应教育部教学改革潮流和改进现有的教学模式,适应目前高等医学院校的教育现状,提高医学教学质量,培养具有创新精神和创新能力的医学人才,科学出版社在充分调研的基础上,引进国外先进的教学模式,独创案例与教学内容相结合的编写形式,组织编写了国内首套引领医学教育发展趋势的案例版教材。案例教学在医学教育中,是培养高素质、创新型和实用型医学人才的有效途径。

案例版教材版权所有,其内容和引用案例的编写模式受法律保护,一切抄袭、模仿和盗版等侵权行为及不正当竞争行为,将被追究法律责任。

图书在版编目(CIP)数据

毒理学基础:案例版 / 张爱华,孙志伟主编. —北京:科学出版社,2008
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-022572-6

I. 毒… II. ①张…②孙… III. 毒理学-医学院校-教材 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 103497 号

策划编辑:李国红 / 责任编辑:邹梦娜 李国红 / 责任校对:李奕莹
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号
邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

骏杰印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 8 月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2008 年 8 月第一次印刷 印张:20

印数:1—4 000 字数:604 000

定价:39.80 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

全国高等医药院校预防医学专业 教材建设指导委员会

主任委员 陈思东

委 员 (按姓氏笔画排序)

丁元林

王 菟

方小衡

邓 冰

曲章义

孙志伟

苏政权

李正直

吴小南

邹宇华

张文昌

张 欣

张爱华

陈 廷

陈 华

和彦苓

庞淑兰

郑振俭

袁聚祥

夏昭林

翁开源

高永清

高丽敏

高 歌

詹 平

蔡维生

霍建勋

鞠秀荣

前 言

毒理学既是现代医学和药学的重要基础学科,也是研究环境与健康以及安全性评价和危险度评定的重要应用学科,在我国经济社会和卫生事业发展中发挥着越来越重要的作用。为了贯彻落实教育部提出的深化教学改革、推进创新教育、加强教材建设的要求,由科学出版社组织编写了这部高等医药院校本科案例版教材——《毒理学基础》。本教材以五年制预防医学专业为主,其他非预防医学专业可参考使用。

本教材在编写上未改变毒理学现有教学核心内容,在内容上体现“三基”(基本理论、基本知识、基本技能)和“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性),力求反映毒理学最新进展,同时考虑了执业医师和研究生入学考试需求。其突出特点是以国内外典型案例导入为主线,教师可根据教学目的和授课对象选择不同的方式组织教学,从而使教学形式更加丰富;另外通过案例分析及新知识拓展,加深学生对教学内容与知识点的理解,启发学生思维、激发学习兴趣,提高学生分析问题和解决问题的能力。

鉴于“人群毒理学”的应用日益广泛,特将其增编入本教材。此外,为了培养和提高学生的综合分析能力及自主学习能力,本书每章后列出3~5个综合思考题,书末提供主要参考文献或进一步阅读文献。在教材的最后部分尚增编了6个综合性实验,实验教学打破过去传统的验证实验,坚持以课题为主线、以问题为中心,进行“设计性”实验教学的探索。

本教材得到国内17所医学院校及其20余名专家教授的大力支持,在此,对各位专家为本教材的编写付出的辛勤劳动和贡献表示衷心的感谢!

由于本教材为首次编写的案例版毒理学教材,一无经验,二无借鉴,加之时间和水平有限,书中错误和疏漏难免,敬请读者和同道不吝赐教指正。

张爱华 孙志伟

2008年6月

目 录

第一部分 毒理学原理

第1章 绪论	(1)	二、吸收	(20)
第一节 毒理学概述	(1)	三、分布	(22)
一、毒理学研究内容	(1)	四、排泄	(23)
二、毒理学研究方法	(2)	第二节 毒物动力学	(25)
第二节 毒理学简史	(3)	一、经典毒物动力学	(25)
一、古代及中古纪人们对毒物的认识	(3)	二、生理毒物动力学模型	(29)
二、启蒙时代毒理学	(4)	第4章 外源化学物的生物转化	(31)
三、现代毒理学	(4)	第一节 生物转化	(31)
第三节 毒理学展望	(5)	一、生物转化的概念	(31)
一、从高度综合到高度分化	(5)	二、生物转化的意义	(31)
二、从整体动物实验到替代实验	(6)	第二节 生物转化的类型	(32)
三、从毒性定量描述到毒理作用机制探讨	(6)	一、I相反应及相关酶系	(32)
四、从构效关系到毒性预测	(6)	二、II相反应及相关酶系	(38)
五、从危险度评定到危险度管理	(7)	第三节 肝外生物转化	(41)
六、从现代毒理学到系统毒理学	(8)	一、基本概念	(41)
第2章 毒理学基本概念	(9)	二、呼吸道中的生物转化	(41)
第一节 毒性、毒效应和毒物	(9)	三、小肠中的生物转化	(42)
一、毒性	(9)	四、肾脏中的生物转化	(42)
二、毒效应	(10)	五、胎盘中的生物转化	(42)
三、毒物	(11)	六、皮肤中的生物转化	(42)
四、生物学标志	(12)	七、其他器官中的生物转化	(43)
五、毒物兴奋效应	(12)	第四节 影响生物转化的因素	(43)
第二节 剂量、反应(效应)和剂量-反应(效应)关系	(13)	一、物种差异和个体差异	(43)
一、剂量	(13)	二、代谢酶的抑制和诱导	(44)
二、效应和反应	(13)	三、代谢饱和状态	(45)
三、剂量-反应(效应)关系曲线	(13)	四、其他影响因素	(45)
第三节 毒性参数和安全限值	(15)	第5章 毒作用影响因素	(46)
一、毒性大小描述参数	(15)	第一节 化学物因素	(47)
二、毒性特征描述参数	(16)	一、化学结构与毒性	(47)
三、安全限值	(17)	二、理化性质	(48)
第3章 外源化学物的生物转运	(19)	三、不纯物和外源化学物的稳定性	(49)
第一节 外源化学物在体内的生物转运	(19)	四、化学物的暴露条件和赋形剂	(50)
一、生物膜与生物转运	(19)	第二节 机体因素	(51)
		一、物种、品系及个体的遗传学差异	(51)
		二、宿主其他因素对于毒性作用敏感性的	

影响	(53)	二、常用的致突变试验	(81)
第三节 环境因素	(56)	三、致突变试验中的一些问题	(85)
一、气象条件	(56)	第8章 外源化学物致癌作用及其评价	(88)
二、季节或昼夜节律	(56)	第一节 化学致癌物分类	(88)
三、动物笼养形式	(56)	一、根据对人类和动物致癌作用的证据	
第四节 化学物的联合作用	(56)	分类	(88)
一、非交互作用	(57)	二、根据化学致癌机制分类	(89)
二、交互作用	(57)	第二节 化学致癌过程	(91)
第6章 一般毒性作用及评价	(59)	一、化学致癌物的代谢与活化	(91)
第一节 急性毒性试验	(59)	二、DNA 加合物的形成	(91)
一、急性毒性的概念	(59)	三、化学致癌多阶段过程	(92)
二、急性毒性试验目的与常用参数	(59)	第三节 化学致癌分子机制	(94)
三、经典急性毒性试验设计	(60)	一、体细胞突变机制	(94)
四、局部毒作用及其评价	(62)	二、非突变致癌机制	(95)
五、急性毒性替代试验	(64)	第四节 化学致癌作用的影响因素	(97)
六、急性毒性分级及评价	(65)	一、化学致癌物因素	(97)
第二节 短期、亚慢性和慢性毒性试验	(66)	二、宿主因素	(97)
一、蓄积作用	(66)	三、遗传易感性与化学致癌	(98)
二、短期、亚慢性和慢性毒作用概述	(67)	四、联合作用	(98)
三、亚慢性毒性试验	(67)	第五节 外源化学物致癌性的评价	(99)
四、慢性毒性试验	(70)	一、致癌物的检测方法	(99)
五、亚慢性、慢性毒性评价	(71)	二、肿瘤流行病学调查	(101)
第7章 外源化学物致突变作用及其评价	(72)	三、致癌物的评价和确定	(101)
第一节 概述	(72)	第9章 发育毒性与致畸作用	(103)
第二节 突变的类型	(73)	第一节 发育毒性与致畸性	(103)
一、基因突变	(73)	一、基本概念	(104)
二、染色体畸变	(74)	二、各阶段发育毒性的特点	(104)
三、染色体数目改变	(75)	三、发育毒性的剂量-反应模式	(106)
第三节 外源化学物致突变作用的机制	(75)	第二节 发育毒性作用机制	(106)
一、以 DNA 为靶的直接诱变	(75)	一、直接发育毒性	(108)
二、不以 DNA 为靶的间接诱变	(77)	二、间接发育毒性	(109)
第四节 DNA 损伤的修复	(77)	第三节 发育毒性和致畸作用试验与评价	
一、直接修复	(77)	(110)
二、碱基切除修复	(78)	一、动物发育毒性试验	(110)
三、核苷酸切除修复	(78)	二、流行病学研究	(112)
四、错配修复	(78)	三、发育毒性的替代试验	(112)
五、双链断裂修复	(78)	第10章 人群毒理学	(115)
六、交联修复	(79)	第一节 概述	(115)
第五节 突变后果	(79)	第二节 人群毒理学机制与方法学研究	(116)
一、体细胞突变的后果	(79)	一、剂量及其决定因素	(116)
二、生殖细胞突变的后果	(80)	二、低浓度外源化学物生物学效应的研究	
第六节 致突变性评价方法	(80)	(117)
一、遗传学终点和成套实验	(81)	三、急性参考剂量及其建立	(118)

四、有毒危险性和致癌危险性预测指标的研究	(119)	三、毒物对靶分子的作用	(136)
五、机制与方法学研究是发展人群检测的基础	(119)	四、毒物非经靶分子反应引起的毒性	(137)
第三节 人群监测	(120)	第三节 细胞功能障碍与毒性	(137)
一、暴露评定的环境监测	(120)	一、毒物引起的细胞信号调节障碍	(138)
二、暴露评定的生物监测	(121)	二、毒物致细胞维持功能改变	(140)
三、健康监护	(123)	第四节 修复、修复紊乱与毒性	(143)
第四节 外源化学物的人群毒理学评价	(124)	一、分子修复	(143)
一、暴露引起疾病的因果关系的总体判断	(124)	二、细胞的修复	(144)
二、暴露与疾病因果关系的确立	(125)	三、组织修复	(144)
三、生物暴露限值的制定	(126)	四、修复障碍与毒性	(145)
四、动物试验和流行病学调查之间的关联	(127)	第12章 管理毒理学	(147)
第五节 人群毒理学展望	(128)	第一节 概述	(147)
一、人群毒理学研究的局限性	(128)	一、管理毒理学的概念与特点	(147)
二、人群毒理学展望	(128)	二、管理毒理学的作用及其意义	(147)
第11章 毒作用机制	(130)	三、毒理学工作者在化学物管理中的作用	(148)
第一节 毒物从暴露部位到靶组织的转运及终毒物的形成	(130)	四、管理对毒理学的影响	(148)
一、毒物在体内的转运过程	(131)	第二节 毒理学安全性评价	(150)
二、增毒与解毒作用	(132)	一、基本概念	(150)
三、解毒过程失效与毒性	(134)	二、毒理学安全性评价的基本内容	(150)
第二节 终毒物与靶分子相互作用	(135)	三、毒理学安全性评价需注意的问题	(153)
一、靶分子本身的属性	(135)	第三节 危险度分析	(153)
二、毒物与靶分子反应的类型	(135)	一、基本概念	(153)
		二、危险度评定	(154)
		三、危险度管理	(160)
		四、危险度交流	(161)

第二部分 靶器官毒理学

第13章 血液毒理学	(163)	毒性	(170)
第一节 概述	(163)	一、对血小板生成的影响	(171)
一、血液造血系统的构成及造血作用	(163)	二、对血小板功能的影响	(171)
二、血液造血系统作为靶器官	(164)	三、对凝血功能的影响	(171)
第二节 外源化学物对红细胞系的毒性	(164)	第五节 血液毒性的检测和评价	(173)
一、对红细胞生成的影响	(165)	一、动物模型与血液监测	(173)
二、对血红蛋白呼吸功能的影响	(166)	二、体外骨髓实验的应用	(173)
三、对红细胞存活期的影响	(168)	第14章 免疫毒理学	(175)
第三节 外源化学物对白细胞系的毒性	(169)	第一节 概述	(175)
一、对粒细胞生成的影响	(169)	一、基本概念	(175)
二、对粒细胞功能的影响	(169)	二、与免疫毒性有关的几件公共卫生事件	(176)
三、中毒性白血病	(169)	三、免疫毒理学研究的主要内容	(177)
第四节 外源化学物对血小板及凝血功能的			

四、免疫毒理学研究概况	(177)	二、神经系统损伤类型	(204)
第二节 免疫系统的基本概念	(177)	三、神经毒作用特点	(205)
一、免疫系统的组成和功能	(177)	第二节 神经毒作用机制	(206)
二、先天性免疫	(178)	一、神经递质与神经毒性	(206)
三、获得性免疫	(178)	二、通道与神经毒性	(206)
四、神经内分泌免疫	(178)	三、受体、信号传导与神经毒性	(207)
第三节 免疫毒性作用及机制	(179)	四、神经胶质细胞与神经毒性	(207)
一、免疫抑制	(179)	五、细胞骨架与神经毒性	(208)
二、超敏反应	(181)	第三节 神经毒性的研究方法评价	(208)
三、自身免疫性疾病	(181)	一、神经行为学方法	(208)
第四节 免疫毒性试验方法及评价	(183)	二、神经电生理学方法	(209)
一、检测方案	(183)	三、神经化学方法	(209)
二、检测方法	(185)	四、神经病理学方法	(209)
三、评价	(186)	五、神经影像学方法	(210)
第五节 免疫毒理学研究热点	(187)	六、体外神经毒理学方法	(211)
一、发育免疫毒理学	(187)	第四节 行为毒性的研究方法评价	(211)
二、分子免疫学方法在免疫毒理研究中的 应用	(187)	一、建立动物模型	(211)
三、基因敲除小鼠、转基因小鼠和重症免 疫缺陷小鼠(SCID)模型的应用	(187)	二、行为毒理学功能测试方法	(212)
第15章 生殖毒理学	(189)	三、人类行为功能测试	(214)
第一节 概述	(189)	第17章 呼吸毒理学	(216)
一、生殖过程	(189)	第一节 呼吸系统的结构与功能	(216)
二、生殖毒性与生殖毒理学	(191)	一、鼻道	(216)
第二节 雄性生殖系统毒性	(191)	二、导气部	(216)
一、外源化学物对雄性生殖内分泌功能的 影响	(192)	三、气体交换部	(216)
二、外源化学物对睾丸细胞的影响	(192)	第二节 毒物在呼吸道内的体内过程	(217)
三、雄性生殖系统损伤后的表现	(194)	一、吸收	(217)
第三节 雌性生殖系统毒性	(195)	二、代谢	(218)
一、外源化学物对雌性生殖内分泌功能的 影响	(195)	三、沉积与清除	(219)
二、外源化学物对卵巢细胞和卵泡发育的 影响	(196)	四、排泄	(220)
三、雌性生殖系统损伤后的表现	(197)	五、蓄积	(220)
第四节 生殖毒性的检测方法及其评价	(198)	六、常见呼吸系统毒物	(220)
一、雄性生殖毒性的检测方法及其评价	(198)	第三节 外源化学物对呼吸系统的毒作用	(221)
二、雌性生殖毒性的检测方法及其评价	(200)	一、急性毒作用	(221)
第16章 神经与行为毒理学	(203)	二、变态反应	(222)
第一节 概述	(203)	三、慢性损伤	(222)
一、神经毒物分类	(203)	第四节 呼吸道损伤机制	(223)
		一、肺血管内皮细胞和上皮细胞损伤	(223)
		二、巨噬细胞损伤	(224)
		三、肺表面活性物质破坏	(224)
		四、细胞因子在肺损伤中的作用	(224)
		第五节 呼吸毒理学的研究方法	(224)
		一、整体试验	(225)

二、支气管肺泡灌注	(227)	五、肾小管的主动转运功能	(246)
三、体外试验	(228)	第三节 中毒性肾损伤的类型及表现	(246)
第18章 肝脏毒理学	(229)	一、中毒性急性肾小管坏死	(246)
第一节 肝脏结构与功能的生物学基础	(229)	二、肾小球病变与肾病综合征	(247)
一、肝脏的基本单位	(229)	三、间质性肾炎	(247)
二、肝脏的基本功能	(230)	四、梗阻性肾病	(247)
第二节 常见的肝脏毒物及其分类	(230)	五、肾肿瘤	(248)
一、根据肝脏毒物化学性质分类	(231)	第四节 中毒性肾损伤机制	(248)
二、根据肝脏毒物毒作用机制分类	(232)	一、细胞毒作用	(248)
第三节 外源化学物肝损伤类型	(232)	二、抗原-抗体反应	(248)
一、脂肪肝	(233)	三、钙稳态失衡	(249)
二、肝细胞死亡	(233)	四、离子稳态	(249)
三、胆小管胆汁淤积	(234)	五、其他	(249)
四、胆管损伤	(234)	第五节 肾损害的评价方法	(250)
五、肝血窦损害	(234)	一、体内实验	(250)
六、肝纤维化与肝硬化	(235)	二、体外实验	(251)
七、肿瘤形成	(235)	第六节 肾毒性化学物	(252)
第四节 中毒性肝损伤机制	(236)	一、重金属	(252)
一、肝脏对化学物的摄取和浓缩	(236)	二、药物	(253)
二、生物活化和解毒	(236)	三、卤代烃类	(254)
三、破坏细胞骨架	(237)	四、真菌毒素	(255)
四、胆汁淤积	(238)	第20章 心血管毒理学	(257)
五、线粒体损伤	(238)	第一节 概述	(257)
六、肝血窦细胞活化	(238)	一、心血管毒理学概念	(257)
七、炎症和免疫反应	(239)	二、心血管系统构成特点及与毒作用的 关系	(257)
第五节 肝脏损害所致的功能障碍	(239)	第二节 外源化学物对心血管系统的毒性 作用	(258)
一、物质代谢障碍	(239)	一、外源化学物对心脏的毒性作用	(258)
二、分泌和排泄功能障碍	(240)	二、外源化学物对血管的毒性作用	(262)
三、凝血功能障碍	(240)	第三节 外源化学物对心血管系统的毒作用 机制	(264)
四、免疫功能障碍	(240)	一、心脏毒性的毒作用机制	(264)
第六节 化学性肝损伤的检测与评价	(240)	二、血管毒性的毒作用机制	(266)
一、肝损伤的体内试验评价	(241)	第四节 心血管毒性的检测与评价	(267)
二、肝损伤的体外试验评价	(243)	一、心血管毒理学研究方法	(267)
第19章 肾脏毒理学	(244)	二、形态学和功能学检测与评价	(267)
第一节 肾脏的结构和功能	(244)	第21章 皮肤毒理学	(269)
一、肾脏的基本结构	(244)	第一节 皮肤的解剖结构与功能	(269)
二、肾脏的功能	(244)	一、皮肤的解剖结构	(269)
第二节 肾脏的生理特点与毒物的易感性	(245)	二、皮肤的功能	(271)
一、肾脏的血流量	(245)	第二节 皮肤的毒作用类型和机制	(272)
二、肾脏的高度浓缩功能	(245)	一、皮炎	(272)
三、化学物在肾脏的代谢及活化	(245)		
四、肾脏的蓄积功能	(246)		

二、痤疮	(274)	第三节 皮肤毒理学研究方法和评价	(277)
三、色素异常	(275)	一、皮肤黏膜刺激性与腐蚀性试验	(277)
四、皮肤溃疡	(275)	二、皮肤致敏试验	(277)
五、荨麻疹	(275)	三、光毒性和光敏试验	(277)
六、中毒性表皮溶解坏死	(276)	四、皮肤接触性荨麻疹试验	(277)
七、皮肤肿瘤	(276)	五、其他	(277)
八、其他	(277)		

第三部分 毒理学实验

实验一 毒理学实验的基础知识与技能	(279)	实验五 毒物的代谢转化(毒物代谢试验) 及其评价	(295)
实验二 急性毒性试验及其评价	(289)	实验六 免疫毒性试验及其评价	(298)
实验三 遗传毒性试验及其评价	(291)		
实验四 发育毒性试验及其评价	(293)		
参考文献	(301)		
中英文名词对照	(303)		

第一部分

毒理学原理

第1章 绪论

第一节 毒理学概述

毒理学 (toxicology) 是研究外源化学物 (xenobiotics) 对生物体损害作用 (adverse effects) 及其毒作用机制 (mechanism) 的科学。毒理学既是一门基础学科,也是一门应用科学,这是由毒理学的研究内容和使命所决定的。毒理学的不同历史发展阶段的研究内容和任务不同,传统毒理学的基本任务是研究外源化学物毒性和毒作用机制。现代毒理学是研究外源性有害因素(包括化学、物理和生物因素)对生物体及生物系统的损害作用、生物学机制、进行安全性评价和危险度管理的科学。现代毒理学的基本任务是发现毒性、探讨机制、有效预防和科学管理。现代毒理学是在传统毒理学基础上形成和发展起来的,主要分为三个大的研究领域,即描述毒理学 (descriptive toxicology)、机制毒理学 (mechanistic toxicology) 和管理毒理学 (regulatory toxicology)。管理毒理学的引入是现代毒理学有别于传统毒理学的主要标志。现代毒理学的三个研究领域的任务和作用各不相同,它们既相互区别,又相互联系,是一个有机整体,对于保护环境与生态,保障人类健康缺一不可。

一、毒理学研究内容

毒理学的研究对象是人类生产生活环境中外源化学物或外源有害因素,研究内容是外源化学物或外源有害因素对机体的损害作用及其作用机制,研究目的是对外源化学物和外源有害因素进行科学管理,对可能的损害效应进行有效预

防和处置,以保障人类健康。现代毒理学依据其研究内容和研究目的可分为描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学三个分支领域。描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学共同构成现代毒理学这一有机整体,三者相辅相成,研究内容各有侧重。描述毒理学的主要任务是毒性的发现和描述,目的是对外源化学物的毒性做到“知其然”;机制毒理学是对毒作用机制的探讨,目的是对外源化学物的毒性做到“知其所以然”;而管理毒理学则是在描述毒理学和机制毒理学研究基础上,进行危险度评定和危险度管理,建立相应的基准值、阈限值或卫生标准,制定相关的法律法规,有的放矢地对毒物进行科学管理。描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学三者的关系如图 1-1 所示:

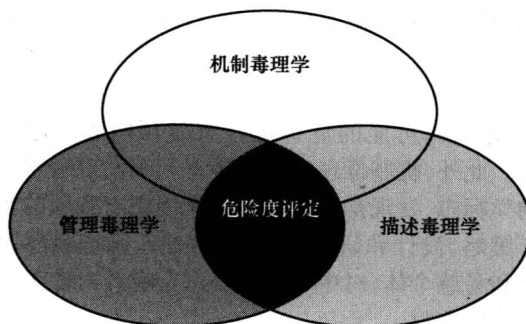


图 1-1 描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学三者的关系

(一) 描述毒理学

描述毒理学指利用毒理学原理及方法,研究外源化学物对机体损害作用,对其毒性进行描述及鉴定。传统毒理学通常采用动物模型和细胞

模型进行体内和体外毒理学试验研究,以期掌握外源化学物的一般毒性和特殊毒性的毒性参数和资料,并进行毒性鉴定。毒理学毒性试验包括:急性毒性试验、局部刺激试验、亚慢性毒性试验、蓄积毒性试验、慢性毒性试验、致突变、致畸变和致癌等特殊毒性试验以及靶器官毒性试验等。对外源化学物除了做毒理学试验外,还需做人群的暴露评定和健康危险度评定,以便将实验结论合理外推到人。可能对生物体系及环境生态造成影响的外源化学物,还可采用水生生物(鱼、蛭类)、鸟类、陆栖动物和植物作为受试模型,研究该外源化学物的毒性及对环境 and 生态的影响。描述毒理学研究结论一方面可作为机制毒理学研究的重要线索,另一方面可作为管理毒理学的重要依据。中国目前对保健食品和其他健康相关产品的安全性评价,就是依据描述毒理学的结论和管理毒理学的原理对不同产品的一般毒性及特殊毒性进行鉴定和管理,以确保产品的安全性和消费者的健康。

(二) 机制毒理学

机制毒理学是在毒性鉴定基础上,采用生物化学、细胞生物学、分子生物学、基因组学、蛋白质组学、代谢组学等“组学”方法及其他研究方法,在细胞和分子层面上对外源化学物毒性作用机制及调控机制进行的系统研究。

机制毒理学要依据描述毒理学提供的毒性资料和相关理论知识,形成机制毒理学研究的假说,再通过合理设计的试验,去验证假说,探讨毒作用机制。机制毒理学研究对应用毒理学及管理毒理学十分重要。机制毒理学研究结果有助于揭示外源化学物和机体损害作用的内在联系和因果关系,了解毒性作用所致的生理、生化、细胞及分子层面的改变及调控过程,将毒理学研究结论合理外推,评价外源化学物对人类潜在危害,并对其可能的危害进行有效预防和科学管理。此外,机制毒理学研究还有利于发现敏感生物学标志,发现毒物或药物的作用靶点和新的治疗策略,设计和研发新的药物,便于筛查易感基因和易感个体,对中毒和疾病进行有针对性和个性化的治疗。

(三) 管理毒理学

管理毒理学是现代毒理学的重要组成部分和重要标志,其主要任务是在描述毒理学和机制毒理学研究的基础上,对毒理学资料进行深入分析,协助政府主管部门进行科学决策,制定相应的法律法规,以确保进入人类生活环境的化学药品、药物、食品及其他健康相关产品的安全,保障

人类健康。管理毒理学的引入,进一步突出了毒理学的应用性和管理职能。从学科的角度,管理毒理学是管理学和毒理学的交叉融合;从应用的角度,管理毒理学需要毒理学工作者与政府部门的协调与合作。

毒理学工作者依据描述毒理学和机制毒理学研究的资料,制定了大量的人类生产和生活环境中化学物质的环境基准和卫生标准,并协助政府对健康相关产品进行管理。自20世纪50年代美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)就实施了食品、药品和化妆品中化学物的安全性评价和规范管理,此后,世界上发达国家和发展中国家陆续颁布有关药品、食品、化妆品、农药、杀虫剂和其他产品的法律法规和技术规范,为管理毒理学工作的开展提供了法律保障。目前,中国对药品、保健食品、化妆品和涉水产品的管理也走上了法制化规范化的轨道。随着中国卫生法律体系的不断完善,毒理学工作者将在制定卫生标准,应对突发公共卫生事件,协助政府制定环境保护及社会发展规划,出台相应法律方面发挥越来越重要的作用。

此外,随着人类生产活动和经济全球化,环境污染已成为全球性问题,环境污染的控制和毒物的管理需要各国政府及科学家之间的合作,现在针对环境污染的许多国际公约和区域及政府间的协议都是国际合作的例证。

二、毒理学研究方法

传统毒理学研究方法大体分为实验研究和人群调查两大类。实验研究又可分为体内实验和体外实验。随着现代生物学技术的发展,一些新的研究手段和方法为毒理学所用,现代毒理学的研究方法也不断丰富。体外替代试验逐渐成为一种趋势,筛查试验和成套试验应用渐广,人群毒理学越来越受到关注。毒理学研究方法与技术手段的不断完善,进一步促进了描述毒理学、机制毒理学及管理毒理学的发展,相信在未来的毒理学研究中,现代生物技术、生物信息技术、“组”学技术以及系统生物学技术会得到越来越广泛的应用,使毒理学对毒性的描述更为细致,机制研究更为透彻,毒物管理更为科学。

(一) 实验研究

实验研究是毒理学研究的基本手段,依据受试模型的不同,可分为体内实验(in vivo test)和体外实验(in vitro test)。

1. 体内实验 体内实验指以实验动物为模型进行的毒理学实验,又称整体动物实验。体内

实验可用于急性毒性、亚慢性毒性、慢性毒性、致突变、致畸变和致癌变研究。

体内实验通常采用的实验动物为哺乳动物,包括:小鼠、大鼠、豚鼠、仓鼠、家兔、犬、猴等。在环境及生态毒理学研究中还可采用鸟类、昆虫、鱼类和其他水生生物作为实验模型。转基因动物作为特定基因导入或敲除的特殊动物模型常用于特定基因功能及其调控作用研究。

2. 体外实验 体外实验一般指采用游离的动物脏器、组织、原代培养细胞、细胞系、细胞器为模型进行的毒理学实验。体外实验可用于外源化学物毒性筛查、代谢转化、靶器官(细胞)毒性和毒作用机制研究。

体外实验常用技术包括:脏器灌流技术、组织培养及细胞培养技术、细胞器分离技术和生物大分子(如蛋白质和核酸)提取技术。全胚体培养技术是在离体条件下对不同发育阶段胚体进行多气体动态培养,兼具体内实验和体外实验特点,但由于胚体并未发育成熟,且培养是在体外条件下进行,故更多具有体外实验的属性。

体外实验逐步替代体内实验是毒理学的发展趋势。现代生物技术的发展提供了越来越有效的毒理学研究手段,如芯片毒理学技术已应用于体内或体外条件下分析外源化学物引起的基因或蛋白结构功能改变。代谢组学技术可用于分析外源化学物造成的机体代谢谱的改变。定量构效分析、计算机和生物信息技术则可在已有毒理学数据资料的基础上,进行结构活性分析、分子模拟、毒性预测和药物设计。体外实验方法各具特点,也有局限性。所以,在特定的毒理学研究中应采用适当的实验方法或组合,并与体内实验和人群调查相配合,以相互验证。

(二) 人群调查

毒理学实验研究结果需要外推到人,以确定外源化学物对人的毒性效应,这一过程就需要人群调查加以验证。人群调查采用流行病学调查和毒性临床观察的方法,在安全和不违反医学伦理的前提下可采用志愿者进行人群调查。

1. 流行病学调查 流行病学调查是将毒理学实验研究结果外推并在人群进行验证的主要手段之一。流行病学调查是以人群为观察对象,了解外源化学物对人的潜在毒性。采用分子流行病学方法可以筛查敏感生物学标志和易感基因,为毒性鉴定和机制研究提供可靠的数据,使危险度评定和卫生标准的制定更加安全合理。长期的人群毒性监测数据和大样本的回顾性调查有利于外源化学物与人体毒性的因果关系及影响因素分析。由于人体的复杂性、暴露的长期

性以及外源化学物低剂量和联合作用等特点,人群流行病学调查中观察的许多指标是非特异性的,其影响因素和因果关系的分析也是十分复杂的。把毒理学实验研究和人群流行病学调查完美结合,才能阐明外源化学物与人体毒效应之间的因果关系和作用机制,进而有效保障人群健康。

2. 毒性临床观察 毒性临床观察指在中毒事件临床救治过程或新药研发过程中对毒物或药物可能引起毒性进行的观察。毒性临床观察对重大环境污染和职业中毒引起的突发公共卫生事件及偶发的中毒事件的处置具有重要意义。在临床救治过程中观察到的中毒表现有利于分析中毒原因、靶器官毒性及采取有效解毒措施。在新药研发的临床阶段,毒性临床观察可在毒理学安全性评价基础上,进一步发现药物毒副作用,确保新药使用的安全。

3. 志愿者试验 志愿者试验是在志愿者知情同意并且在不危及健康和在不违背医学伦理前提下进行的小样本人群调查。新药临床观察就是特定人群和特定条件下的志愿者试验。志愿者试验应该是受控试验,外源化学物或药物应经过毒理学实验研究和安全性评价。志愿者的暴露条件应为低剂量的短时间暴露。志愿者实验可能获得动物实验所不能获得的资料,减少动物实验结果外推到人的不确定性。

第二节 毒理学简史

一、古代及中古纪人们对毒物的认识

毒理学的形成与发展一直与人类活动密切相关。毒理学最早起源于人类对毒物及中毒的认识,早先的人类用动物的毒液和植物提取液进行狩猎、作战和暗杀。毒理学一词起源于希腊文的“toxikon”,指发射毒箭的弓或浸泡箭头的毒物。随着人类文明程度的提高,人类在生产和生活中逐渐认识毒物与解毒,并由经验上升为理论,毒理学正是经历了长期对毒物及解毒的认识和经验及理论的积累过程,才从启蒙阶段逐渐发展为今天的现代毒理学。

毒理学的历史与人类文明史相伴,文明古国对毒理学的形成发展有着重要贡献。神农被认为是中国中医药和农业之父。大约在公元前2735年,神农编撰完成了40卷的“本草”典籍,书中记述了有毒植物和有药用价值的植物365种及药物265种,同时描述了这些植物和药物的作用及相应的解毒剂。这可能是世界上第一部

有关药物和毒物的专著。

国外有关毒物解毒剂的第一部著作出自古埃及,著作完稿于公元前 1553 ~ 公元前 1500 年间,因被德国古埃及学家 Ebers 发现被命名为 Ebers 文稿,著作中记载了 700 多种毒物和药物,870 ~ 900 个处方以及 47 例病史记录。古印度人对医学做出过重要贡献,对毒物的解毒剂也有文献记载,古印度的 Susruta 曾编写了一本教科书,其中列出了 760 种药用植物,描述了动物及矿物疗法,并着重介绍了中毒及解毒剂。

古希腊人对毒物和解毒剂有着较为深入的了解。Pathagoras(公元前 580 ~ 公元前 489)提出了疾病与中毒因果关系理论,体液平衡理论,并对机体的生物效应进行了研究。Hippocrates(公元前 460 ~ 公元前 355)提出了营养与饮食的重要性,认为健康是体液平衡的结果,空气、水、土壤、气候等环境因素均成为健康影响因素。Mithridates(公元前 120 ~ 公元前 63)被认为是系统研究人体毒物的第一人 and 临床毒理学的创始人。Dioscorides(公元前 90 ~ 公元前 40)最先将毒物分为植物毒物、动物毒物和矿物毒物,他发现并研究了汞的毒性。

中世纪有关毒物的新发现主要源于伊斯兰教国家,包括发现氯化汞作用,用三氧化二砷代替三硫化二砷制备毒药。Mainodides(1135 ~ 1204)撰写了《毒物及其解毒剂》一书,其中详细记述了蚊虫和狂犬病咬伤的抗毒疗法,以及中毒的催吐和导泻疗法。Petrus(1250 ~ 1316)在《关于中毒》一书中记述了植物源性、动物源性和矿物毒物的中毒症状及治疗方法,在中世纪末期和文艺复兴时期,毒物常用于谋杀和暗杀,使得该书广为流传,多次再版。

二、启蒙时代毒理学

文艺复兴时期科学的进步带动了毒理学的发展,Paracelsus(1493 ~ 1541)在中世纪后期对科学和医学史做出了卓越贡献,他认为实验对于检测化学物的反应性是重要的,需要区分化学物治疗和毒性作用特征,化学物的治疗作用及毒性作用是可以确定的。他的许多观点对近代科学和现代毒理学有着重要影响,被认为是药物化学、实验毒理学和现代化学治疗的奠基人。他提出:所有物质都是毒物,不存在非毒物质,剂量决定一种物质是毒物还是药物。这一著名格言在今天的毒理学教学中仍被广泛引用。此外,他为实验毒理学研究、靶器官毒性研究和剂量-反应关系等毒理学基本概念的确立做出了重大贡献。

随着工业化的快速发展,职业病的发病率迅

速升高,引起当时许多医生、职业医学与毒理学家的重视。意大利医生 Pamazzini(1633 ~ 1714)首先描述岩石工矽肺、陶器工坐骨神经痛、镀金工眼炎和铅中毒,因而被誉为职业医学的创始人。英国医生职业医学家 Pott(1714 ~ 1788)于 1775 年发现烟卤清扫工接触煤烟与其患阴囊癌之间的因果关系,这是职业医学和毒理学研究一个十分成功的范例,也是有关多环芳烃致癌研究的首例报道。意大利医生生物学家 Fontana(1720 ~ 1805)进一步完善了靶器官毒性的概念,提出中毒是毒物作用于靶器官的结果,为靶器官毒理学研究奠定了基础。

19 世纪工业化浪潮进一步促进了科学技术发展,也深刻影响到医学和毒理学的发展。1800 年出现有机化学,1825 年合成了光气和芥子气,后被用于第一次世界大战,到 1880 年,合成的有机化合物超过了 10 000 种,人们得以更深刻地认识中毒和生化过程改变。Magendie(1783 ~ 1855)、Orfila(1787 ~ 1853)和 Bernard(1813 ~ 1878)等科学家开始进行实验毒理学的研究工作,为药理学、实验毒理学和职业医学奠定了理论和实验基础。Bernard 对一氧化碳(carbon monoxide, CO)中毒机制进行了研究,发现 CO 与血红蛋白不可逆结合,影响血红蛋白携氧能力和机体组织缺氧是导致 CO 中毒的原因。19 世纪末 20 世纪初德国科学家也为毒理学发展做出了重要贡献, Schmiedeberg(1838 ~ 1921)研究了不同动物肝脏马尿酸的合成过程及其解毒机制。Lewin(1850 ~ 1929)研究了尼古丁和生物碱的慢性毒性,并对甲醇、丙烯醛和氯仿的毒性进行了研究。

三、现代毒理学

人类对毒物认识的不断深化、研究手段的不断完善和研究成果的不断积累为现代毒理学形成和发展奠定了坚实基础。一般认为,现代毒理学的形成和发展始于 20 世纪初,19 世纪工业化浪潮极大促进了毒理学的发展,这一时期药品、农药、工业化学品生产急剧增加。毒理学作为一门应用科学,开始关注和研究这些产品的毒性和安全性,使得毒理学科十分活跃和引人注目。

19 世纪末,美国的“专利”药品名流行造成多起中毒事故发生,其后工业化生产造成的职业危害问题也逐步显现。在 Wiley(1844 ~ 1930)倡导下,美国于 1906 年通过了第一部《美国食品与药品法》,1914 年美国建立了工业卫生部。1918 年第一本工业卫生杂志《Journal of Industrial Hygiene》创刊,化学品生产商也开始在企业内部建

立毒理学实验室。

20世纪20年代,一些毒理学的研究领域初步形成,科学家和毒理学家注意到治疗梅毒的砷化物的急性和慢性毒性,发现三邻甲苯磷酸酯(TOCP)、甲醇和铅具有神经毒性,并开始早期的神经毒理学研究,合成了六六六、己烯雌酚(DES)、乙烯酚和其他二苯乙烯类物质,并对激素的结构活性关系进行了研究和比较。

20世纪30年代,毒理学研究进一步深入,实验毒理学杂志《Archives of Toxicology》于1930年创刊,同年美国成立了国立卫生研究院(NIH)。1937年发生了磺胺导致患者急性肾衰和死亡的“磺胺事件”,促使Copeland议案于1938年通过,随后通过了成立食品药品监督管理局(FDA)的议案。

20世纪40年代前后,随着机制毒理学研究工作进展,人们对化学毒物中毒有了更多认识,研制出了更多解毒剂。例如采用二巯基丙醇治疗砷中毒,用硝酸盐和硫代硫酸盐治疗氰化物中毒,用解磷定治疗有机磷农药中毒。有机磷胆碱酯酶抑制剂的发现是这一时期的另一重要事件。Miller夫妇的研究工作发现微粒体混合功能氧化酶在外源化学物代谢活化及化学致癌过程中具有重要作用。1944年纸色谱法及1948年放射性标记二苯并蒽的应用,促进了对细胞色素P450超家族的深入研究。

20世纪50年代,美国强化了管理毒理学职能,FDA的管理毒理学家Lehman(1900~1979)和他的同事于1955年出版了《食品、药品和化妆品中化学物的安全性评价》,为毒理学研究和安全性评价提供了指南,Lehman还与Fitzhugh共同提出了安全系数(SF)的概念,至今这一概念仍应用在毒理学研究及安全性评价中。Coulston、Lehman和Hayes于1959年共同创办了《Toxicology and Applied Pharmacology》。

中国现代毒理学起步较晚,50年代由于国家工业建设的需要,首先开展了工业毒理学研究,1957年国内举办了第一个毒理学习班,由前苏联专家介绍毒理学一般毒性及研究方法。1960年又举办了军事毒理学习班,为中国毒理学的起步和发展培养了人才。但其后毒理学的发展由于众所周知的原因出现长时间的停滞。70年代后中国又陆续开展了环境毒理、食品毒理和放射毒理研究,70年代末部分医学院校为预防医学专业开设了卫生毒理学课程,80年代中华预防医学会毒理学会和中国环境诱变剂学会相继成立,创刊《卫生毒理学杂志》和《癌变·畸变·突变》,1993年中国毒理学会(CST)成立,中国毒理学会现下设20个专业委员会,每

四年召开代表大会。中国毒理学会与中国药理学学会联合创办了《中国药理学与毒理学杂志》,1987年人民卫生出版社出版了《卫生毒理学》全国高等院校汇编教材,2003年更名为《毒理学基础》同时配套出版了《毒理学实验方法与技术》。随着毒理学的学科体系日渐完善,毒理学研究不断深入,有大量的毒理学教材、专著和学术论文问世,毒理学学科体系不断完善。同时,毒理学在国家社会经济发展过程中发挥了越来越重要的作用,使毒理学逐步成为重要的基础和应用学科。

第三节 毒理学展望

毒理学是伴着人类文明和科学进步逐渐形成发展起来的。随着科学技术的发展,尤其是人类基因组计划以来,生物技术和生物信息学的快速发展,使现代毒理学面临着前所未有的发展机遇和巨大挑战。化学物超痕量分析技术、基因组学技术、转录组学技术、蛋白质组学技术、代谢组学技术、系统生物学技术、表观遗传学技术以及信息生物学技术为毒理学研究提供了强有力的工具和技术平台,基于上述现代生物技术和生物信息技术在毒理学研究领域迅速发展,这其中毒物基因组学和系统毒理学尤为引人注目。2000年美国成立了国家毒物基因组学中心,旨在促进基因和蛋白表达在毒理学的应用及人类环境暴露和疾病易感性关系的研究。毒物基因组学和系统毒理学的出现,说明毒理学正经历从传统毒理学到系统毒理学的变革,描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学都将发生革命性的变化。可以预计,未来的毒理学将朝着由高度综合向高度分化、由整体动物实验到替代实验、由构效关系到定量构效关系、由定性毒理学到定量毒理学、由危险度评定到危险度管理的方向发展。

一、从高度综合到高度分化

随着毒理学理论体系和实验技术手段的完善,毒理学的研究更为广泛和深入,分化形成了众多分支学科和研究领域。毒理学的研究领域始终处于发展和变化中,可以从多个角度对毒理学研究领域进行分类,但目前尚无标准规范的分类方法可以涵盖所有的毒理学研究领域。

1. 从学科领域的角度 毒理学可分为药物毒理学、食品毒理学、职业毒理学、临床毒理学、环境毒理学、生态毒理学、放射毒理学、军事毒理学和法医毒理学等。

2. 从学科交叉融合及机制研究的角度 毒

理学可分为生化毒理学、遗传毒理学、细胞毒理学、分子毒理学、受体毒理学、基因组毒理学、预测毒理学、发现毒理学和计算毒理学等。

3. 从毒物性质的角度 毒理学可分为纳米毒理学、金属毒理学、有机溶剂毒理学、农药毒理学、混合物毒理学等。

4. 从靶器官的角度 毒理学可分为血液毒理学、免疫毒理学、生殖毒理学、神经毒理学、呼吸毒理学、肝脏毒理学、肾脏毒理学、心血管毒理学、皮肤毒理学和眼毒理学等。

二、从整体动物实验到替代实验

整体动物实验模型和细胞模型在传统毒理学研究被广泛采用,有些毒理学试验如采用啮齿类动物进行的终生致癌试验需要动物量大、耗时长、成本高,对人力、物力和财力的消耗都很大,另外也面临着动物保护主义和公众舆论的压力。因此,20世纪80年代以来,替代法(alternatives)应运而生,替代法又称“3R”法,既优化(refinement)毒理学试验方法和技术,减少(reduction)实验动物数量和痛苦,取代(replacement)整体动物实验的方法。目前,体外毒性试验研究和体外筛选实验体系日益增多。美国和欧洲一些国家还成立了实验动物替代中心和相应研究机构。半数致死剂量(LD₅₀)是毒理学最常用的以动物死亡为观测终点的指标,由于生物机体的复杂性和影响因素的复杂性,LD₅₀并不是一个生物学常数,波动性较大;因其以急性致死为终点,提供的毒理学信息较单一,使用有局限性。目前已有固定剂量法、毒性分级法和上-下移动法作为替代方法用于急性毒性试验。应该说替代法是毒理学的一个发展方向,前提是毒理学家要研究出可靠和高效的体外替代实验体系,毒物数据库、生物信息学技术、构效关系分析及预测毒理学也都是影响体内体外替代的重要因素。因此,从动物整体实验到真正意义的替代实验还有很长的路要走。

三、从毒性定量描述到毒理作用机制探讨

毒性和毒作用机制研究是传统毒理学的基本研究内容,但由于科学技术发展水平及检测手段的限制,使传统毒理学对毒性的定量描述、剂量效应关系的确定、毒作用机制的探讨受到制约。随着现代生物医学的发展,尤其是痕量化学分析技术、高通量筛查技术、生物标记技术和现代检测仪器(如激光共聚焦扫描显微镜和原子

力显微镜等)的出现,极大丰富了毒理学的研究手段,现代毒理学研究对毒物与毒效应之间的因果关系、影响因素以及机体调控过程的研究更为客观和科学。毒性相关的生物学标志的测定趋向于量化,例如DNA加合物的定量测定、毒物代谢产物的定量测定、蛋白含量及活性的定量测定等。有些毒理学参数进一步优化或替代,例如由于检测手段的限制,毒理学阈剂量和最大无作用剂量是个理论值,实际测得的参数为观察到最小有害作用剂量(LOAEL)和未观察到有害作用剂量(NOAEL),LOAEL和NOAEL是计算参考剂量(RfD)和安全系数(SF)的关键参数,其使用受样本量和剂量分组的影响,有一定的局限性,有学者提出基准剂量(BMD)替代NOAEL和LOAEL。BMD指ED₁、ED₅、ED₁₀的95%可信限下限值,其优点是可依剂量-反应关系曲线计算获得,准确性较高。

毒作用机制探讨是毒理学重要内容。分子生物学技术的发展为分子毒理学研究提供了强有力的方法学支持,人类基因组计划实施以来,基因组学技术、蛋白组学技术进一步丰富了毒理学的研究手段,使毒理学家能更深刻认识毒物作用机制及其这一过程中的重要分子事件,了解毒物和生物大分子的相互作用,为中毒防治、毒物管理和相关标准、基准的制定提供理论依据。另一方面,在研究毒作用机制的过程中,能够获取毒物动力学参数、作用靶点、生物效应、调控机制以及机体易感性的信息,这些信息对寻找药物作用靶点、寻找新的治疗策略和研发新药可能具有重要理论意义。

四、从构效关系到毒性预测

构效关系(structure activity relationship, SAR)指化学结构与其生物学活性之间的关系。利用化学物结构特有的理化性质与其生物学活性的关系可以推测化学物毒性及致癌性。因此,在毒理学研究中构效关系分析得到越来越广泛的应用。美国环境保护署(EPA)曾对14个职业致癌物进行了构效分析,发现其中8种属于芳香胺类化合物,因此提出芳香胺基因、氨基偶氮染料可作为评价潜在致癌物的基础构型。

定量构效关系(quantitative structure activity relationship, QSAR)是在构效关系基础上发展起来的,指利用分子理化参数和结构参数,以数学和统计学手段定量研究毒物和生物大分子相互作用。QSAR分析中常采用的结构参数包括疏水参数、电性参数、立体参数、几何参数、拓扑参数和纯粹结构参数。活性参数常采用半数有效