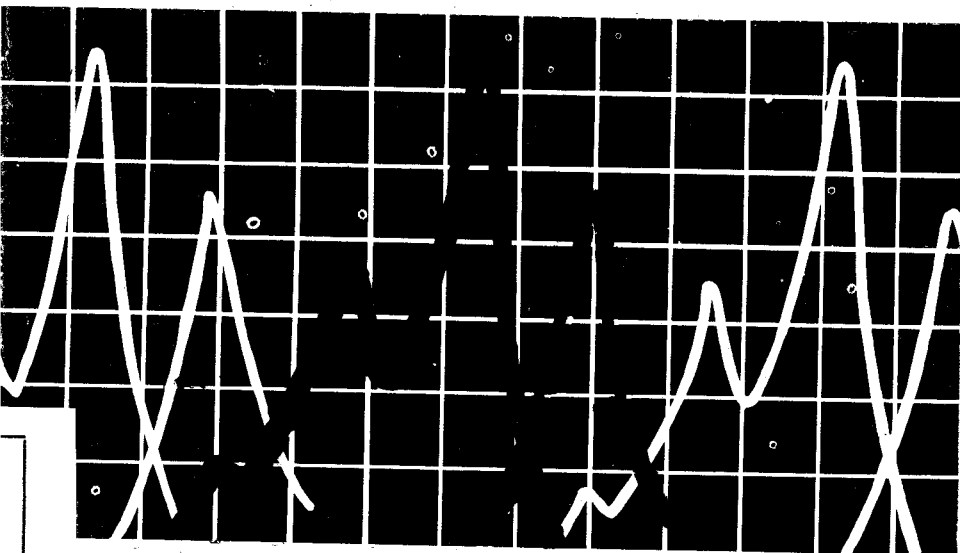


环 境 生化毒理学

毛德寿 同宗灿 王志远 阎雷生 主编



● 辽宁大学出版社

责任编辑：徐 速

封面设计：刘桂湘

插图绘制：邹本忠

环 境
生化毒理学

毛德寿 周宗灿 编著
王志远 阎雷生

辽宁大学出版社出版

(沈阳市崇山西路3段4号)

辽宁省新华书店发行

沈阳市第十三印刷厂印刷

开本：787×1092 1/32 印张：13.625

字数：300千 印数：1—3,000

1986年2月第1版第一次印刷

统一书号：13429·016 定价2.30元

内 容 简 介

本书系统介绍环境毒理学基本原理、研究方法及近年进展,着重论述毒物的生物动力学,体内代谢转化,毒性作用的生化机理和影响毒性作用的因素。全书共十二章,第一章绪论,介绍环境毒理学的定义、研究范畴和一些毒理学基本概念,简要地阐述了生物化学研究在环境毒理学中的意义;第二章,讨论水、空气、土壤和辐射污染对环境、生物和对人体健康影响的有关生物化学问题;第三至第七章,讨论外来化合物在生物机体内的吸收、分布与排泄的动力学过程,生物代谢转化,影响毒性作用的因素,以及剂量反应关系等,并介绍毒物毒性测定实验和代谢体外研究方法;第八章,着重从分子水平上阐述毒物毒作用的生化机理;第九至第十二章,讨论远期危害——DNA损伤与修复、遗传毒理、化学致癌作用、生殖毒理和化学致畸作用及有关问题,并对各种生物检测与评价方法做了比较详细的介绍。

本书可供环境科学、环境医学、环境生物学科科研人员、实际工作者以及大专院校有关专业的师生阅读参考,亦可作为环境毒理学课程教材和实验指导书。

作者的话

本书承北京医科大学卫生系名誉系主任、中华劳动卫生与职业学会主任委员、中国劳动保护科学技术学会付理事长刘世杰教授审阅并撰写前言。在编写过程中得到辽宁大学科研处和辽宁大学出版社领导的热情支持。辽宁大学生物系周丽军同志、化学系孙宝涵同志，为本书的出版做了许多工作。在此，我等表示衷心的感谢！

由于我们水平有限，书中难免存在错误和不足之处，诚恳希望同志们给予批评指正。

毛德寿

一九八六年春节

前 言

毒理学是一门研究外来化合物对生物体危害及其作用机理的科学。近代毒理学的理论和方法已经用于评价化合物的安全性,确定人体接触化合物的安全量,同时为中毒的诊断和治疗提供依据。毒理学在人类与环境性致病因素的斗争中作出了重要的贡献。

社会的需要决定毒理学发展的方向。自产业革命之后,随着社会生产力的发展,大工业废气、废水和废渣的排放及农药的大量使用,已经造成环境的严重污染。在过去的几十年中已发生十多起严重的公害事件,引起大量人群的急性中毒和死亡,最近还报导了震惊世界的印度博泊尔中毒事件。大气、水和土壤中存在的污染物还可造成慢性中毒,引起致癌、致突变和致畸等远期效应。此外,环境污染导致的生态平衡失调和破坏已对人类造成间接危害。环境污染问题引起社会的普遍关注,环境毒理学就因此而发展起来,成为环境科学中一门重要的边缘学科。

基础科学的发展决定毒理学研究的深度。近二十多年来,分子生物学、生物化学、生物物理学的发展和实验技术的进步,为毒理学研究提供牢固的基础理论和先进手段。使毒理学研究从整体水平、器官水平、细胞水平逐渐发展到了亚细胞水平和分子水平。从而也就形成器官毒理学、细胞毒理学、分子毒理学及遗传毒理学等,不同层次的毒理学分支。

毒物对机体的危害本质上就是毒物分子和生物靶分子相互作用的结果。生化毒理学就是在分子水平上，阐明毒物与生物体的相互作用及所续发的一系列生化改变、探讨毒作用机理、寻求毒物对人体危害的早期指标和确定安全限值的一门毒理学分支学科。生化毒理研究可为环境污染危害的预防及治理提供依据。

本书《环境生化毒理学》系统地介绍了环境毒理学基本原理、研究方法及近年的进展，着重从分子水平阐明环境污染物对机体的损害。鉴于国内尚未见有公开出版的环境毒理学专著，因此我愿将本书推荐给从事环境科学、环境生物学、环境医学工作者和从事环保工作的人员，以及有关院校的师生。

刘世杰

一九八五年五月二十五日

目 录

第一章 绪论	1
1.1 环境毒理学及其在环境科学中的地位	1
1.2 生物化学研究在环境毒理学中的意义	3
1.3 毒物和毒作用的时相	4
1.4 生物体对毒物的反应	6
1.5 毒性参数和毒性分级	10
第二章 污染生物化学	17
2.1 水污染	18
2.2 空气污染	30
2.3 土壤污染	39
2.4 辐射损害	51
第三章 外来化合物在体内的吸收、分布和排泄	62
3.1 暴露相或接触相	62
3.2 外来化合物在细胞膜上的通透方式	63
3.3 吸收	69
3.4 分布	78
3.5 排泄	85
3.6 毒物动力学	87
第四章 外来化合物的代谢转化	100
4.1 I 相反应—氧化	102
4.2 I 相反应—其他	116
4.3 II 相反应—结合反应	121

第五章 毒物代谢体外研究方法	132
5.1 毒物代谢体外研究的一般讨论	132
5.2 毒物代谢酶的诱导方法	140
5.3 亚细胞成分制备	140
5.4 多功能氧化酶活性测定	143
5.5 环氧化物水化酶活性测定	148
5.6 转移酶活性测定	151
5.7 大鼠原代肝细胞的分离和在代谢研究中的应用	154
5.8 毒物与生物大分子共价结合的体外研究	159
5.9 体外脂质过氧化试验(硫代巴比妥酸法)	160
第六章 影响毒性作用的因素	162
6.1 种属和品系	163
6.2 遗传因素	174
6.3 性别和激素状况	179
6.4 年龄和发育	181
6.5 营养状况和饮食因素	184
6.6 病理状况	186
6.7 环境因素	188
6.8 酶的诱导和抑制	189
6.9 外来化合物的联合作用	195
第七章 剂量—反应关系和毒性测定	200
7.1 毒性的指标	200
7.2 剂量—反应关系	203
7.3 剂量—反应曲线	204
7.4 动物急性毒性试验	208
7.5 鱼类毒性试验	214
7.6 亚急性毒性试验	216
7.7 慢性毒性试验	218
7.8 蓄积毒性试验	218

7.9 毒物联合毒性检测方法.....	224
第八章 毒作用机理.....	228
8.1 毒物对细胞的损伤.....	229
8.2 毒物与生物大分子的共价结合.....	239
8.3 脂质过氧化.....	250
8.4 对受体的作用.....	254
8.5 对酶作用的影响.....	258
8.6 毒作用分子机理小结.....	264
第九章 DNA损伤及修复	267
9.1 热力学特性改变引起的DNA损伤	267
9.2 遗传毒物引起的DNA损伤	269
9.3 遗传毒物对遗传机构内其它生物大分子的损伤.....	276
9.4 DNA损伤的修复	278
第十章 化学致突变作用.....	284
10.1 基因突变.....	284
10.2 染色体改变.....	288
10.3 遗传毒物对人类基因库的影响.....	296
10.4 遗传毒理学试验方案	301
10.5 鼠伤寒沙门氏菌哺乳动物微粒体试验.....	307
10.6 培养哺乳动物细胞致突变试验.....	319
10.7 果蝇伴性隐性致死 (SLRL) 试验.....	320
10.8 染色体畸变分析试验.....	326
10.9 啮齿类动物骨髓嗜多染红细胞 (PCE) 微核试验.....	332
10.10 姐妹染色单体交换试验.....	335
10.11 程序外DNA合成试验	337
10.12 显性致死试验.....	340
第十一章 化学致癌作用.....	343
11.1 化学致癌作用机理.....	343
11.2 化学致癌作用的阶段学说.....	347

11.3	化学致癌物的分类·····	350
11.4	化学致癌物的体内代谢活化·····	362
11.5	肿瘤的化学预防·····	373
11.6	化学致癌物的生物鉴定·····	377
11.7	短期筛选试验预测致癌物可靠性评价·····	383
第十二章 生殖毒理与化学致畸作用·····		396
12.1	性腺毒性·····	397
12.2	胚胎毒性·····	401
12.3	生殖毒性试验·····	407
12.4	动物致畸试验方法·····	415

第一章 绪 论

1.1 环境毒理学及其在环境科学中的地位

环境毒理学是研究环境，特别是空气、水和土壤中，污染物对生物体的危害及其毒作用机理的一门学科。环境毒理学是环境科学的重要组成部分，也是目前毒理学中一个发展迅速的分支学科。

环境毒理学的任务是：

1. 研究环境污染物对人体健康的可能危害及其剂量——反应关系，进行毒性和安全性评价；
2. 阐明环境污染物毒作用机理及影响其毒作用的各种因素，探索环境污染物对人体健康损害的早期检测指标；
3. 为制订环境标准、环境卫生标准，为预防、治疗环境污染物中毒提供科学依据。

环境污染对人体健康的影响，是一个复杂的课题。通过空气、水、土壤和食物等途径，进入人体的环境污染物的剂量达到某较高水平时，就可使人发生急性和亚急性中毒，甚至死亡。急性危害潜伏期短，容易引起人们的重视。当少量环境污染物，长期作用于人体时，则可引起慢性危害。有一部分环境污染物可引起人类的癌症、遗传的突变和胎儿畸形（即致癌、致畸和致突变作用）。由于这些危害潜伏期很长，或者影响到后代，称为远期危害。在环境中污染物浓度通常比较低，对健康的影响主要是慢性危害和远期危害，为早期发

现这些难以察觉的有害作用，必须使用较灵敏的指标和方法。环境中总是多种污染物同时存在，联合作用于人体；同一种污染物同时存在于空气、水、土壤和食物中，以多种途径侵入人体。因此还要从多个途径来研究人体的总摄入和负荷，这也给揭示环境因素与健康效应之间的关系，带来巨大的困难。环境问题涉及到全体人群，包括老人、幼儿、妇女和病人以及特殊职业的人员。人从胎儿到死亡整个生命周期都可能受到污染物的危害。在全体人群中，有一部分人对某种污染物的危害较为敏感，表现反应增强或潜伏期缩短。着重研究这些高危险人群的健康效应，并予以保护。研究环境污染物对人体健康的影响，主要有临床医学、流行病学及毒理学三种方法。临床医学和流行病学，是以患病人体或人群来作为研究对象，可以得到环境污染对人体健康影响的直接资料。人体作为实验研究的对象有种种困难，多种因素干扰人体对污染物反应，因此临床医学和流行病学研究，往往难以得到环境因素与人体健康危害的全部因果关系。为了深入地阐明环境某种污染物或某几种污染物对生物体的作用及其机理，必须在严格控制的实验室条件下，进行毒理学研究。随着环境科学的发展，环境毒理学迅速地发展成为一门独立的学科，成为环境科学的必不可少的重要组成部分。

近二十年来，由于细胞生物学、分子生物学及生物化学、生物物理学等基础科学的发展，对环境污染毒作用的研究，也逐渐深化。环境毒理学充分地利用这些基础科学的新理论、新方法，已经从研究中毒的现象，逐渐深入到研究中毒的本质。从器官水平毒作用的研究，逐渐深入到细胞水平及亚细胞水平和分子水平毒作用的研究。从一般细胞毒性的研究深入到遗传毒性的研究。从研究污染物对本代健康的影

响，发展到对后代健康的影响，取得了很大的进展。

1.2 生物化学研究在环境毒理学中的意义

环境污染物进入生物体后，经历着转运、分布、代谢转化和排泄等一系列物理和化学的变化过程。污染物或其代谢产物对生物体内各种器官、细胞的结构、功能和代谢都会产生影响。毒物与生物体的相互作用，归根结底是在分子水平上进行的。环境污染物对生物体的危害，无论是急性、亚急性、慢性，还是远期危害，都只能是毒物分子和生物分子（如酶及辅酶、受体、转运蛋白和其它具有重要功能的蛋白质，以及遗传信息载体DNA等）的相互作用而引起的。致毒效应过程无论如何错综复杂，本质是毒物对生化过程的干扰和破坏。因此，在阐明污染物的体内过程、致毒效应及机理方面，生物化学研究是十分重要的。生化毒理学是研究外来化合物与生物体相互作用，发生生物化学变化的一门边缘学科。

当前，人类正生活在科学技术迅速发展的时代，每时每地都接触多种多样的化学物质。据美国环保局（EPA）和食品、药物管理局（FDA）的统计数字，目前使用的各类化学品总数达63,000种以上，其中农药有效成分1,500种，药物有效成分4,000种，药物稳定剂和抑菌剂约2,000种，食品添加剂等约5,500种，其它常用化学品50,000种。现代化学正以每周六千种以上的速度合成新的化合物，其中有一部分将投入生产，进入人类的生活环境。环境毒理学必须对这些新合成的化合物，在环境中已经存在的污染物，进行毒理和安全性评价。环境污染物对人体健康影响最重要的课题之

一，就是要探索环境污染物危害人体健康的早期指标，以便可靠地确定环境污染物的安全限值，为早期发现环境污染物对人体健康损害，及早采取防护措施提供线索。环境污染物的致癌、致畸、致突变效应引起人们的极大关注。这些远期危害在不同程度上与遗传信息载体 DNA 的损伤有关，体细胞的突变引起癌症，性细胞突变导致遗传性疾病或畸形。对 DNA 损伤及其后果的检测，DNA 修复机理，化学致癌的预防已成为生物学、医学、环境科学的研究重点。这方面的研究必须借助于现代科学的新方法和技术，才能揭示其奥秘。生化毒理学的研究在解决环境对健康危害的早期指标和远期危害这两个大问题将起重要作用。

1.3 毒物和毒作用的时相

毒理学是研究外来化合物，对生物体和生态系统的危害及其毒作用机理的学科。所谓外来化合物(xenobiotics)，是指在所研究的生物体内，正常情况下不产生的化合物。即使是在生物体内天然存在，也是以非生理途径或非生理量进入生物体内的化合物。外来化合物包括环境污染物、药物、工业化学物、农用化学物(农药, 化肥)及日用化学物(如洗涤剂, 化妆品)等。毒理学中另一个常用的名词是毒物，指对生物体显示有害作用(毒作用)的化合物。“毒物”是一个相对的术语，在某种给予途径及剂量条件下，任何一种化合物都可显示有害作用。在环境科学中所用的术语“污染物”，是指由于人类的活动进入环境，使环境正常组成和性质发生改变，直接或间接有害于人类的物质。此三个术语的共同点，是在一定条件下，对于生物体及人类都显示有害作用。因此

在本书中，将根据行文的需要而使用。

Paracelsus指出：“所有物质都是毒物；毒物和药物只是剂量的不同”。药物为达到某一治疗作用，必须用一定剂型，通过适当给药途径（药剂相）才能为机体所吸收、分布、代谢和排出（药物动力相）。在此过程中，有效成分在一定的组织或细胞内，发生药物—受体相互作用，方能产生药效（药效相）。毒物进入生物体同样具有三个相应的过程，即暴露相、毒物动力相和毒效相（图1—1）。

外来化合物在某种环境介质（如空气、水、土壤及食物）中的存在和使用方式、防护条件，决定机体接触外来化合物的途径。在接触部位，外来化合物必须以分散的分子形式以便吸收。在暴露相中涉及外来化合物剂型的崩解及活性物质的溶解。暴露相包括决定生物体接触外来化合物的途径、有效浓度或剂量的各个因素。如外来化合物存在的状态（剂型）和量、使用方式及防护条件。相对脂溶性的化合物易于通过生物膜，外来化合物的脂—水溶解性，接触局部PH值影响的碱及酸离解度，都可能影响吸收。暴露相决定外来化合物吸收的有效性（称之为药剂学有效性）。

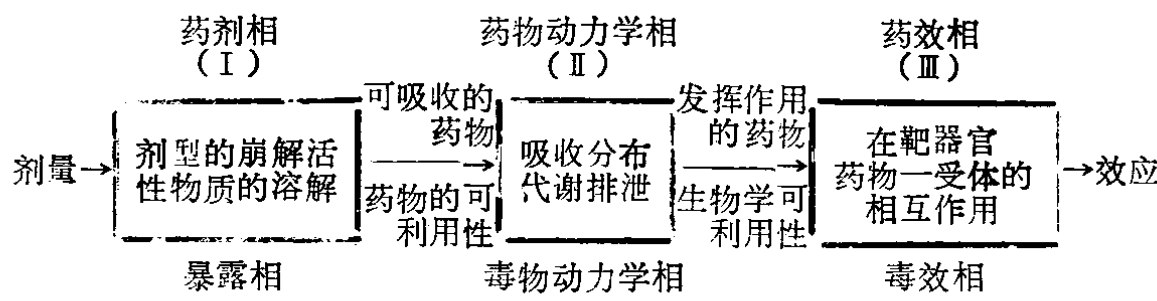


图1—1 毒物的作用时相

毒物动力学相，包括毒物的吸收、分布、代谢转化及排泄的各过程和因素。毒物经呼吸道、消化道及皮肤吸收后，到达体循环的剂量部分，即时间——血浆浓度关系，可以作为生

用性的量度。毒物随血循环分布，一部分毒物到达作用器官，一些毒物可贮存于某些器官或组织中。毒物在体内还可代谢转化，转化成毒性小，水溶性高的衍生物（代谢灭活），或转化成活性代谢产物（代谢活化）。毒物或其代谢产物经由胆汁、尿或呼吸道等排出体外。毒物动力学相，决定在作用部位的毒物或其活性代谢产物的浓度。生物利用性，涉及毒物或活性代谢产物在血浆中、作用部位（靶器官）中的浓度关系等因素，它决定毒理学可利用性。

毒物或活性代谢产物与作用部位分子相互作用，引起一系列生物化学和生物物理改变，最后导致可观察的毒效应，这个过程称为毒效相。毒物的直接作用部位称为靶。根据研究和观察的层次，靶又有靶器官、靶细胞和靶分子之区别。毒物直接作用于靶器官，产生效应的器官称效应器官。效应器官不一定就是靶器官。例如马钱子碱的靶器官是中枢神经系统，出现效应是横纹肌的痉挛，横纹肌就是效应器官。效应是毒物与靶分子直接作用，引起的一系列过程的结果。因此不同的毒物，如果引起相同的过程，就会出现同一种毒性效应。效应的强度与靶器官中毒物的浓度直接相关。有一些毒理学家，还应用临界浓度和临界器官的概念。在某器官刚引起毒性损伤和功能紊乱时，在该器官中毒物的浓度称为临界浓度，首先达到临界浓度的器官称为临界器官。靶器官与临界器官的概念是有区别的，临界器官是靶器官之一，而且临界器官是首先出现毒效应的靶器官。

1.4 生物体对毒物的反应

外来化合物作用于生物体后，引起性质及严重性不同的

多种效应，直至死亡。这些分为非损害作用和损害作用。

当外来化合物经接触吸收进入生物体内，首先经历毒物动力学过程，有一部分外来化合物，在靶器官中发挥作用，引起效应。生物体通过生理性适应过程，来维持机体正常的生理功能。这两个过程同时存在，当外来化合物的作用强度较低（剂量或浓度较低，作用时间较短），机体的生理适应过程相对较强时，机体保持相对稳定，仅有负荷增加或生理意义不明确的一些改变，不出现损害作用。机体的自稳机理是有限度的，如果外来化合物作用强度较强（即剂量或浓度较高，作用时间较长），机体的适应性应激状态超出正常（内环境稳态）的限度时，即为代偿（又称假适应）。代偿本身就是暂时性潜在病理状态。当外来化合物作用强度进一步增加时，机体的代偿失调进而出现一系列特异性或非特异性中毒的症状及体征，最后还可导致死亡。因此，外来化合物作用于生物体引起中毒的过程，分为：负荷增加；意义不明的生理性改变（总称吸收状态）；亚临床变化；临床中毒及死亡等五期。随着外来物对机体作用强度的增加，引起机体不同性质和程度的效应，称之为效应谱（图1—2）。效应谱的概念不同于剂量—效应关系中的效应。效应谱是指随外来化合物作用强度的增加，引起生物体多种多样性质和程度不同的效应。而剂量—效应关系是指剂量与可用测量物利

作用强度 剂量（浓度）×时间	弱-----→强			
	适 应	代 偿	代偿失调	功能破坏及丧失
机体的效应	仅有负荷增加，意义不明的改变（吸收状态）	亚临床变化	症状和体征（临床疾病）	死 亡

图1—2 外来化合物作用与生物体效应谱