

R99  
17  
17

生命科学专著丛书

# 现代毒理学及其应用

付立杰 主编

上海科学技术出版社

## 内 容 提 要

现代毒理学作为一门既是基础,又具应用潜力的学科,帮助和促进了生理、生化、病理、药理以及环境科学等学科的发展,一方面直接参与医药、农药和日用化工等产品的研究与开发,另一方面还致力于识别、评价和控制化学物对人类及其生态环境的潜在危害,在制订标准、法规和法律等方面发挥着日益重要的作用。

本书由中、美学者合作编写,着重介绍现代毒理学的基本原理,最新进展,以及这些原理和进展的实际应用,着重对某些前沿性领域如内分泌干扰物、分子毒理学等单独列章予以较详尽的介绍;重点放在国内发展相对缓慢或滞后特别是尚无专著介绍的分支领域,如管理毒理学、生态危险度评定等。为了适应我国经济发展尤其是产品创新和产品走向国际市场的需要,还介绍了现代毒理学在新产品研究开发中的应用,以及药品、农药、保健品等在美国和欧洲国家的申报注册。

本书可供从事药理毒理学工作者,环境和生态保护工作者,新产品研究开发人员,以及制药、药政和公众健康管理人员阅读参考。

### 图书在版编目(CIP)数据

现代毒理学及其应用 / 付立杰主编. —上海:上海科学技术出版社,2001.12  
(生命科学专著丛书)  
ISBN 7-5323-6006-7

I. 现... II. 付... III. 毒理学 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 065316 号

责任编辑 濮紫兰

上海科学技术出版社出版发行

(上海瑞金二路 450 号 邮政编码 200020)

上海新华印刷厂印刷 新华书店上海发行所经销

2001 年 12 月第 1 版 2001 年 12 月第 1 次印刷

开本 787×1092 小 1/16 印张 24.5 插页 4 字数 361 千

印数 1—1 500 定价: 50.00 元

本书如有缺页、错装或坏损等严重质量问题,  
请向本社出版科联系调换

## 出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪，科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略，上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”，资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

推动科技出版事业  
提高学术水平

为上海科技专著出版资金题

徐匡迪

二〇〇〇年十月十一日

# 《生命科学专著丛书》序

生命科学在 20 世纪的崛起和发展,无疑是人类所取得的辉煌成就之一。1953 年 DNA 双螺旋结构的发现,叩开了“生命之谜”的大门,一系列激动人心的重大成果纷至沓来。遗传密码的破译、遗传信息传递中心法则的确立、重组 DNA 技术的建立等,成为生命科学天空耀眼的明星,推动着分子生物学的概念和技术全面渗透到生命科学的各个分支学科之中,极大地促进了生命科学与生物技术的迅猛发展。在最近的 50 年里,分子遗传学、分子免疫学、细胞生物学、分子神经生物学等新学科一个接一个地诞生,生命科学与物理学、化学、数学等的交叉渗透,计算机以及大量新技术的广泛应用,多种动植物基因组研究计划的启动,特别是世纪之交人类基因组序列测定的完成,使生命科学的面貌焕然一新,并对农学、医学和制药的原理和工程产生深远的影响。所有这一切辉煌成就,奏响了 21 世纪生命科学时代来临的序曲。

生命科学的研究千姿百态,在基本理论的探讨方面,重点探讨诸如生物的起源演化、遗传变异、生长发育等错综复杂的生命活动的基本规律。与生物的多样性类似,生命科学的分支学科也是多种多样的。有根据所研究的生物对象区分的,如植物学、动物学、微生物学、病毒学等;也有按照所研究的生命活动的特征或层次区分的,如分子生物学、生物化学、细胞生物学、遗传学、发育生物学、生理学、形态学、生态学等。当代生命科学一方面在微观上对生物大分子的结构和功能关系进行研究,另一方面在宏观上对全球生态系统进行研究,深入探讨生物不同种群间及其与环境之间的相互作用规律。这一深刻的变革,使当代生命科学呈现出综合交叉、基础与应用研究紧密结合的发展趋势。学科交叉成为生命科学迅速发展的重要内驱力,传统学科界限正在消失,新的分支学科和新的生长点不断产生,如人类基因组和其他生物基因组研究所催生的基因组学、利用分子生物学手段研究生物系统和进化而产生的分子系统学、生命科学与信息

科学紧密结合而孕育的生物信息学等。同时,生命科学又与人类日常生活密切相关,直接关系到人类自身生活质量及其生存环境的维护。人类面临的诸多问题,如人口控制、疾病防治、农产品的优质高产、生物多样性和环境的保护等,无不与生命科学有着密切的关系。生命科学已成为当代农学、医学等的重要基础。在很多生命科学研究领域,基础研究和应用研究之间的距离正在缩短。特别是以重组 DNA 技术为代表的生物工程的兴起,人们以现代生命科学为基础,结合先进的工程技术手段,能够按照预先的设计来改造生物体或加工生物原料,这为生物医药产业的发展、重大疾病的防治、农作物的改良及病虫害的防治等研究和实践注入了新的动力,提供了一系列新的技术。在这些领域,不断传来振奋人心的消息。

至今,有科学记载的生物已有 170 多万种,最保守的估计全球也有 500 ~ 1000 万种生物。地球上还有不少地方特别是热带地区的生物种类,还没有系统的调查研究,因此地球上物种的数目可能远远超出这一估计数。系统进化与生物多样性的研究,将为人们追溯生物进化的历史进程,保护生物多样性以及合理开发利用自然资源,提供扎实的科学基础。

面对生命科学激动人心的进展及其对人类社会生活的深刻影响,上海科学技术出版社抢占生命科学时代的先机,以积累和弘扬学术薪火为己任,就生命科学中的热点问题,聘请活跃在生命科学研究前沿的有关专家学者潜心著述,并计划在“十五”期间出版这套《生命科学专著丛书》。这套丛书力求从不同侧面展现我国科学家取得的成果,向广大读者介绍生命科学知识及其实际应用状况或前景。这一举措对促进社会各界更好地关心和支持我国生命科学的发展,吸引更多的优秀青年人才投身到生命科学及其相关领域的研究行列中来,具有深远的意义。“九五”期间,上海科学技术出版社已经出版了《生命科学丛书》系列,取得了良好的学术效果和社会效益。我们相信在此基础上推出的《生命科学专著丛书》一定会更上一层楼,为生命科学及生物技术在中华大地上的推广作出新的贡献。让《生命科学专著丛书》伴随我们,紧跟生命科学时代快速前进!

许智宏 裴 钢

(《生命科学专著丛书》主编)

2001 年 6 月

谨以此书

献给祖国的可持续发展

献给为祖国可持续发展辛勤耕耘的同仁志士





## 撰稿人名单

(按所撰文稿出现先后排序)

- 付立杰 博士 美国跨世纪有限公司总裁,高级研究员(美国 19711)
- 金毅 博士 美国诺华制药公司研究中心,高级研究员(美国 07936)
- 张红恩 博士 美国国家人类基因组研究所(NHGRI,NIH),资深研究员(美国 20892)
- 张治华 博士 美国理培制药公司研究中心,高级研究员,毒理学副总监(美国 07054)
- 童英** 博士 美国实验病理科技公司,高级研究员(美国 27713)
- 游力 博士 美国化学工业毒理研究所,高级研究员(美国 27709)
- 郑华 博士 美国食品药品监督管理局(FDA)新药评审中心,研究员(美国 20857)
- 阎秉芳 博士 美国鹿德岛(RI)大学药学院,副教授,博士生导师(美国 02881)
- 钱光宇 博士 美国杜邦制药公司研究开发部,高级研究员(美国 19880)
- 李文宝 博士 美国 Rigel 制药公司生物分析化学部主任,高级研究员(美国 94080)
- 李来玉 广东省职业病防治院毒理室,主任医师(广州 510310)
- 尹松年 中国预防医学科学院劳动卫生研究所,研究员,博士生导师(北京 100050)
- R.G.Stahl 博士 美国杜邦公司环境评价治理部,高级顾问(美国 19805)
- 张伟荣 博士 美国 Pharmacia 制药公司,专利律师(美国 49001)

## CONTRIBUTORS

- Li - jie Fu, Ph.D.** Staff Scientist, Next Century Incorporated (USA 19711)
- Yi Jin, Ph.D.** Senior Scientist, Novartis Pharmaceuticals Cor. (USA 07936)
- Hongen Zhang, Ph.D.** IRTA Fellow, National Human Genome Research Institute, NIH (USA 20892)
- John(zhuhua)Zhang, Ph.D.** Senior Project Toxicologist, Associate Director of Toxicology Abbott Laboratories(USA 07054)
- Ying Tong, Ph.D.** Senior Toxicologist, Experiment Pathology Laboratories, Inc. (USA 27713)
- Li You, Ph.D.** Staff Scientist, Chemical Industry Institute of Toxicology (USA 27709)
- Hua Zheng, Ph.D.** Pharmacologist (reviewer), CDER of Food and Drug Administration (FDA) (USA 20857)
- Bingfang Yan, Ph.D.** Assistant Professor, University of Rhode Island (USA 02881)
- Mark G. Qan, Ph.D.** Senior Scientist, DuPont Pharmaceutical Co. (USA 19880)
- Wenbao Li, Ph.D.** Manager of Bioanalytical Chemistry Senior Scientist, Rigel, Inc. (USA 94080)
- Lai Yu Li** Professor, Guangdong Institute of Occupational Medicine (Guangzhou 510310)
- Songnian Yin, M.D.** Professor, Chinese Academy of preventive Medicine (Beijing 100050)
- Ralph G. Stahl, Ph.D.** Senior Consulting Associate, DuPont Company (USA 19805)
- Weirong Zhang, J.D.** Patent Attorney, Pharmacia Cor. (USA 49001)

# 前 言

中国经济发展正在创造奇迹,中华民族正在建造民盛国强的未来,但同时也面临着人口膨胀、资源短缺和生态环境恶化的沉重压力和严峻挑战,可持续发展战略无疑是中国唯一正确选择。

现代毒理学在可持续发展中的不可替代的重要角色和作用,已被发达国家的实践所证实。在诸多的现代科学学科中,现代毒理学是为数不多的一门既是基础学科又可直接应用的学科。作为基础学科,现代毒理学研究化学物对生物体的影响及其机制,并通过观察研究化学物对机体的各种影响,帮助和促进了生理、生化、病理、药理以及环境科学等学科的发展。作为应用学科,现代毒理学一方面直接参与医药、农药和日用化工等产品的研究与开发,在产品创新中起着不可替代的作用;另一方面,现代毒理学致力于识别、评价和控制化学物对人类及其生态环境的潜在危害,在制订标准、法规和法律方面正在发挥着日益重要的作用。

借鉴发达国家的经验,吸取他们发展过程中的教训,充分发挥现代毒理学在寻求适合中国国情的可持续发展道路方面的作用,扬其趋利避害之智、开发创新之能,应是从事于现代毒理学的所有中华儿女的共同责任。从科教兴国和科学发展的角度看,科学本身不仅要站在学科前沿,而且要在经济和社会的发展中获得推动力量,才能不断地向前发展。现代毒理学的学科发展,正在继续着这一实践。为此,我们这些海外学子与国内专家共同编写了此书。

本书旨在介绍现代毒理学的基本原理、最新进展,以及这些原理和进展的实际应用。在进展方面,除了力争每章都反映出各自的最新进展外,还对某些前沿性领域如内分泌干扰物、分子毒理学等单独列章予以较详尽的介绍。在应用方面,重点放在国内发展相对缓慢或滞后、特别是尚无专著介绍的分支领域,如管理毒理学、生态危险度评定等。为了适应我国经济发展,尤其是产品创新和产品走向世界的需要,本书还专门介绍了现

代毒理学在新产品研究开发中的应用,药品、农药、保健品等在美国和欧洲国家的申报注册。对于国内已有专著介绍的分支领域,本书没有再作介绍。

本书作者不仅全部具有博士学位(或高级技术职称)和多年实际经验,并且都活跃在各自专业的前沿领域。从本书框架构思到定稿的三年多时间里,各位作者在繁忙的工作中利用业余时间,尽心尽力,付出了辛勤的劳作。原拟的“军事毒理学”和“法医毒理学”两章虽然因故未能编入,但中国军事医学科学院张宝真教授、国家公安部物证鉴定中心刘耀主任已作了大量工作,在此谨表谢意。另外,作者童英博士在本书撰写期间不幸意外辞世,使我们失去了一位辛勤耕耘、矢志报国的同仁,他的执着和爱国奋斗追求精神,将激励我们这些海外学子为祖国的发展尽报晖之心、绵薄之力。中国科学院上海生理研究所吉永华教授对本书提出宝贵意见,特向他致以真挚由衷的谢忱。

由于现代毒理学的学科范围广,综合性和边缘性强,加上我们自身水平所限,故书中所论未必正确,更难免挂一漏万。好在多年来国内毒理学的发展,已经集结了诸多前辈、师长和同仁,编写此书,以求指教。真诚希望各位不吝赐教,以期尔后进一步修订,使其日臻完善。

付立杰

2001年6月于美国跨世纪有限公司

# 目 录

《生命科学专著丛书》序

前 言

第 1 章 现代毒理学及其发展历史	1
§ 1.1 现代毒理学的学科定义与范围	1
§ 1.2 毒理学的发展历史	3
1.2.1 古代人类对毒物和毒性的认识	3
1.2.2 近代毒理学的萌生和发展	4
1.2.3 现代毒理学的形成与扩展	6
参考文献	9
第 2 章 现代毒理学基本原理	11
§ 2.1 毒物分类、接触方式和毒性反应类型	11
2.1.1 毒物及其分类	11
2.1.2 接触途径和接触方式	14
2.1.3 毒性反应(效应)的类型	17
§ 2.2 剂量 - 反应(效应)关系	20
2.2.1 剂量 - 反应(效应)关系的类型和理论根据	21
2.2.2 剂量 - 反应曲线及类型	23
2.2.3 剂量 - 反应关系的评价和应用	25
§ 2.3 毒性反应的其他特征	31
2.3.1 选择毒性	31
2.3.2 耐受性	33
2.3.3 种属(系)与个体差异	34
2.3.4 化学物的相互作用	36

§ 2.4 毒物的作用机制 .....	38
2.4.1 毒物的转运 .....	39
2.4.2 毒物对靶分子的作用 .....	46
2.4.3 毒物引起的细胞功能障碍 .....	49
2.4.4 修复和修复失调 .....	55
§ 2.5 现代毒理学研究方法 .....	58
2.5.1 实验室方法 .....	58
2.5.2 临床观察和现场调查 .....	61
2.5.3 危险度评定 .....	63
参考文献 .....	64
<b>第 3 章 遗传毒理学 .....</b>	<b>66</b>
§ 3.1 突变的种类及其发生机制 .....	67
3.1.1 基因突变 .....	68
3.1.2 染色体畸变 .....	71
3.1.3 DNA 损伤的修复与突变 .....	75
§ 3.2 突变对人体健康的影响 .....	77
3.2.1 基因突变对人体健康的影响 .....	78
3.2.2 染色体畸变对人体健康的影响 .....	80
§ 3.3 致突变剂的检测及其原理 .....	83
3.3.1 基因突变的检测 .....	83
3.3.2 染色体畸变的检测 .....	88
参考文献 .....	92
<b>第 4 章 化学致癌作用 .....</b>	<b>94</b>
§ 4.1 概论 .....	94
4.1.1 化学致癌物与化学致癌作用 .....	96
4.1.2 化学致癌物的分类 .....	96
§ 4.2 环境中的化学致癌物 .....	97
4.2.1 有机化学致癌物 .....	97
4.2.2 无机化学致癌物 .....	99

4.2.3 内源性致癌物	100
§ 4.3 化学致癌物的作用机制	101
4.3.1 化学致癌物的代谢与致癌作用的关系	101
4.3.2 化学致癌物与体内大分子的结合	104
4.3.3 DNA 修复与化学致癌作用	107
4.3.4 致突变性与致癌性	110
4.3.5 化学致癌的遗传与非遗传机制	112
4.3.6 多阶段致癌作用模型	114
§ 4.4 人类致癌因素及其预防	122
4.4.1 人类致癌因素的确定	122
4.4.2 人类致癌因素	124
4.4.3 潜在化学致癌物的鉴定方法	128
4.4.4 化学致癌物的危险性评估和管理	134
4.4.5 化学防癌作用	137
§ 4.5 化学致癌作用研究的新进展	138
4.5.1 人类基因多态性与化学致癌作用	139
4.5.2 染色体末端与化学致癌作用	140
4.5.3 转基因模型在化学致癌机制和致癌性鉴定中的作用	141
参考文献	142
<b>第 5 章 内分泌干扰</b>	<b>145</b>
§ 5.1 生殖分化与调控	147
5.1.1 性腺分化	147
5.1.2 生殖道分化	149
5.1.3 性激素受体	150
§ 5.2 内分泌干扰物	152
5.2.1 拟雌激素毒物	152
5.2.2 抗雄激素毒物	155
5.2.3 其他具内分泌活性的毒物	157
§ 5.3 代谢影响以及其他药物动力学因素	159
5.3.1 内分泌活性物对代谢酶的影响	159

5.3.2 转移与分布·····	161
§ 5.4 结语·····	162
参考文献·····	163
<b>第 6 章 分子毒理学及其应用·····</b>	<b>165</b>
§ 6.1 毒物作用的分子生物学基础·····	165
6.1.1 毒物与生物大分子的相互作用·····	165
6.1.2 毒性作用与基因表达·····	167
6.1.3 毒物诱发的细胞凋亡·····	169
§ 6.2 常用的分子生物学技术·····	170
6.2.1 分子克隆技术·····	170
6.2.2 聚合酶链反应·····	172
6.2.3 核酸分子杂交技术·····	176
6.2.4 基因引入技术·····	177
6.2.5 单细胞凝胶电泳·····	179
§ 6.3 分子毒理学的应用·····	180
6.3.1 毒物及毒物应激基因·····	180
6.3.2 毒物代谢酶的分子生物学·····	182
6.3.3 致癌物与癌基因·····	184
6.3.4 分子毒理学与毒物危险度评定·····	186
参考文献·····	188
<b>第 7 章 分析毒理学·····</b>	<b>190</b>
§ 7.1 外源性毒物样品的预处理方法·····	191
7.1.1 快速溶剂萃取(ASE)·····	192
7.1.2 超临界流体萃取(SFE)·····	192
7.1.3 液-液萃取(LLE)·····	193
§ 7.2 外源性毒物的分析方法及应用·····	194
7.2.1 电感耦合等离子炬(ICP)·····	194
7.2.2 原子吸收光谱(AAS)·····	196
7.2.3 气相色谱(GC)·····	199



7.2.4 高效液相色谱(HPLC) .....	201
7.2.5 毛细管电泳(CE) .....	204
7.2.6 质谱(MS) .....	208
7.2.7 核磁共振(NMR) .....	214
参考文献 .....	218
<b>第 8 章 管理毒理学与危险度评定 .....</b>	<b>219</b>
§ 8.1 管理毒理学及其学科发展 .....	219
§ 8.2 国际组织、各国管理(系统)机构及管理法规 .....	220
8.2.1 国际性组织和美、欧国家的机构与法规 .....	220
8.2.2 我国各类化学品的管理和有关法规 .....	232
§ 8.3 化学物管理的主要原理和方法 .....	234
8.3.1 管理原理和类型 .....	235
8.3.2 主要管理程序及方法 .....	237
8.3.3 实验室研究规范(GLP)、临床研究规范(GCP)及研究指导原则 .....	240
§ 8.4 危险度评定 .....	243
8.4.1 危害识别 .....	245
8.4.2 危险度刻化 .....	248
8.4.3 定性和定量评定资料的综合应用 .....	254
§ 8.5 我国毒理学实验室操作规范 .....	255
8.5.1 对毒理学实验室的基本要求 .....	255
8.5.2 化学物质毒性鉴定规范 .....	260
参考文献 .....	266
<b>第 9 章 药品、农药、工业和日用化学品在美国和欧洲国家的申报与注册 .....</b>	<b>269</b>
§ 9.1 药品在美国和欧洲国家的申报与注册 .....	269
9.1.1 美国的药物评审机构和评审管理 .....	270
9.1.2 申报新药的基本要求和程序 .....	270
9.1.3 研究新药申报(IND)的具体规定和要求 .....	272
9.1.4 新药上市申请(NDA) .....	279