

朱模忠 主编

TOXICOLOGY OF

肉食品毒理学

ANIMAL FOODS

上海科学技术出版社

# 肉 食 品 毒 理 学

---

朱模忠 主编

上海科学技术出版社

/kg

8.

2.1

6.2

6.6

5.0

.71

.25

.62

80

15

4

5

0

米

(沪)新登字108号

**肉 食 品 毒 理 学**

朱模忠 主编

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海市印刷十二厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 17.25 字数 407,000

1992年1月第1版 1992年1月第1次印刷

印数: 1—3000

ISBN 7-5323-2430-3/TS·195

定价: 8.60元

|       |     |               |
|-------|-----|---------------|
| 主 编   | 朱模忠 |               |
| 副 主 编 | 马同江 | 褚德明           |
| 编写人员  | 朱模忠 | (江苏农学院)       |
|       | 马同江 | (杭州商学院)       |
|       | 褚德明 | (江苏农学院)       |
|       | 郑月华 | (江苏农学院)       |
|       | 李德莹 | (杭州商学院)       |
|       | 沈春岚 | (中国人民解放军兽医大学) |
|       | 曲 军 | (辽宁商业专科学校)    |
|       | 张深固 | (豫西农业专科学校)    |

|      |     |            |
|------|-----|------------|
| 主 审  | 冯淇辉 | (华南农业大学)   |
| 审稿人员 | 梁永吉 | (四川农业大学)   |
|      | 郑礼恭 | (河南农学院)    |
|      | 沈瑞洲 | (河北农业大学)   |
|      | 徐良玉 | (安徽农学院)    |
|      | 叶长兴 | (福建农学院)    |
|      | 周富荣 | (百泉农业专科学校) |

## 前 言

随着人民生活水平不断提高,人们对肉食品需求量大幅度上升,对肉食品质量要求愈来愈高。但在工农业大力发展的同时,带来了“三废”、农药和其他化学物质污染环境的严重问题,这些有害物质通过对空气、土壤、水源、海洋、农作物的污染,而进入食品动物体内,进一步危害人体健康。肉食品污染的另一途径是对食品动物的不合理用药和在肉食品加工过程中滥用化学物质,导致肉食品中残留高浓度的有害物质。

鉴于肉食品中化学物质残留问题日益严重,为保证人体健康,一些科学技术发达国家,从本世纪60年代开始,即进行广泛深入地研究。世界卫生组织和联合国粮农组织亦多次召开国际性会议,建议和制定了种种限制性措施。近年来,我国也在肉食品毒理学方面进行了广泛深入的研究,并制定了肉食品卫生管理措施,为保证人体健康做了大量的工作。

为适应国内肉食品卫生现代化需要,本书根据培养肉食品卫生检验专业人才的要求,在广泛收集国内外有关资料的基础上,除论述毒理学的基本原则、试验方法外,着重论述常用农药、金属和类金属、肉食品添加剂以及有关兽药、饲料添加剂在肉食品中的残留和危害;第九章内容还供有关院校指导实习和实验之用。本书除作肉食品卫生专业教材用外,还可供肉食品卫生检验人员、兽医专业师生、临床兽医和卫生防疫人员阅读参考。本书完稿后,又承蒙赵鸿森教授审阅,在此谨致谢意。

本书虽力求做到科学性、先进性和准确性,但由于编写人员业务水平不一,难免存在不足之处,祈请广大读者批评指正。

编著者

一九九一年二月

# 目 录

## 绪 论

|                    |   |
|--------------------|---|
| 一、肉食品毒理学定义 .....   | 1 |
| 二、肉食品毒理学研究内容 ..... | 1 |
| 三、肉食品毒理学研究方法 ..... | 1 |
| 四、毒理学发展简史 .....    | 2 |
| 五、肉食品毒理学的任务 .....  | 3 |

## 第一章 化学物质毒性的基本概念

|                        |    |
|------------------------|----|
| 第一节 定义和术语 .....        | 5  |
| 一、毒物 .....             | 5  |
| 二、毒性 .....             | 5  |
| 三、中毒 .....             | 5  |
| 四、剂量 .....             | 6  |
| 五、半衰期 .....            | 6  |
| 六、剂量-反应关系 .....        | 6  |
| 第二节 毒物的选择作用和联合作用 ..... | 8  |
| 第三节 毒物作用的机理 .....      | 9  |
| 第四节 影响毒物作用的因素 .....    | 18 |
| 一、毒物毒性 .....           | 18 |
| 二、生物体差异 .....          | 18 |
| 三、环境 .....             | 19 |
| 四、营养 .....             | 19 |

## 第二章 毒物的体内过程

|                    |    |
|--------------------|----|
| 第一节 生物膜与毒物转运 ..... | 21 |
| 第二节 毒物的吸收 .....    | 22 |
| 一、消化系统吸收 .....     | 22 |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 二、呼吸道吸收 .....             | 22 |
| 三、皮肤吸收 .....              | 23 |
| 第三节 毒物的分布 .....           | 23 |
| 一、毒物在血液内的分布 .....         | 24 |
| 二、毒物在组织中的分布及影响分布的因素 ..... | 24 |
| 三、体内的屏障 .....             | 25 |
| 第四节 毒物的蓄积和排泄 .....        | 26 |
| 一、蓄积 .....                | 26 |
| 二、排泄 .....                | 26 |
| 第五节 毒物的生物转化 .....         | 28 |
| 一、氧化 .....                | 28 |
| 二、还原 .....                | 31 |
| 三、水解 .....                | 31 |
| 四、结合 .....                | 32 |
| 五、影响毒物生物转化的因素 .....       | 36 |

## 第三章 肉食品毒理学的试验方法及应用

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 第一节 肉食品毒理学研究中的动物毒性试验 ..... | 39 |
| 一、急性毒性试验 .....             | 40 |
| 二、亚急性和慢性毒性试验 .....         | 41 |
| 三、蓄积性毒性试验 .....            | 43 |
| 四、致突变试验 .....              | 44 |
| 五、致畸试验 .....               | 52 |
| 六、亚慢性毒性试验系统 .....          | 54 |
| 七、致癌试验 .....               | 55 |
| 八、代谢试验 .....               | 57 |
| 第二节 毒理学安全评价程序 .....        | 59 |

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 一、总则 .....                   | 59 |
| 二、评价程序 .....                 | 60 |
| 第三节 食品中有害物质卫生标准的制<br>订 ..... | 63 |
| 一、确定动物最大无作用量 .....           | 63 |
| 二、确定人体每日允许摄入量 .....          | 64 |
| 三、全部食品中的总最高允许量 .....         | 64 |
| 四、各种食品中的最高允许量 .....          | 65 |
| 五、各种食品中的允许量标准 .....          | 65 |

#### 第四章 常用农药对肉食品的 污染和危害

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| 第一节 有机氯农药 .....                | 68 |
| 第二节 有机磷农药 .....                | 77 |
| 第三节 氨基甲酸酯类农药 .....             | 85 |
| 第四节 控制化学农药在肉食品<br>中残留的措施 ..... | 90 |
| 一、发展高效、低毒、低残留的新农<br>药 .....    | 90 |
| 二、减少或禁止使用高残留的有机<br>氯农药 .....   | 90 |
| 三、颁发有关法规和标准 .....              | 91 |
| 四、控制一切污染途径 .....               | 92 |
| 五、排除肉食品中的残留农药 .....            | 92 |
| 六、加强卫生监测 .....                 | 92 |

#### 第五章 金属和类金属对肉食 品的污染和危害

|                   |     |
|-------------------|-----|
| 第一节 汞 .....       | 93  |
| 一、无机汞 .....       | 93  |
| 二、有机汞 .....       | 96  |
| 第二节 镉 .....       | 99  |
| 第三节 铅 .....       | 102 |
| 第四节 砷 .....       | 106 |
| 一、砷和砷的无机化合物 ..... | 106 |
| 二、砷的有机化合物 .....   | 109 |
| 第五节 铬 .....       | 110 |

#### 第六章 肉食品添加剂和包 装材料的毒性

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| 第一节 肉食品添加剂的毒性 .....                  | 113 |
| 一、抗氧化剂 .....                         | 113 |
| 二、发色剂和发色助剂 .....                     | 118 |
| 三、防腐剂 .....                          | 121 |
| 四、调味品 .....                          | 123 |
| 五、食用色素 .....                         | 125 |
| 六、肉食品品质改良剂 .....                     | 131 |
| 七、赋香剂(香料) .....                      | 133 |
| 第二节 塑料包装材料的毒性 .....                  | 134 |
| 一、各类塑料及其添加剂 .....                    | 134 |
| 二、塑料包装材料种类的鉴别、<br>含毒物质的检定和毒性试验 ..... | 138 |
| 三、塑料毒性的生物试验 .....                    | 139 |
| 第三节 包装纸的毒性 .....                     | 139 |

#### 第七章 其他有害物质对肉食 品的污染和危害

|                    |     |
|--------------------|-----|
| 第一节 N-亚硝基化合物 ..... | 141 |
| 第二节 多环芳烃化合物 .....  | 151 |
| 第三节 多氯联苯 .....     | 157 |
| 第四节 黄曲霉毒素 .....    | 161 |
| 第五节 氟化物 .....      | 169 |

#### 第八章 有关药物和饲料添加 剂及其在肉食品中的残留和危害

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 第一节 抗生素 .....              | 176 |
| 一、青霉素类 .....               | 178 |
| 二、链霉素和双氢链霉素 .....          | 181 |
| 三、四环素类 .....               | 182 |
| 四、氯霉素 .....                | 184 |
| 五、其他抗生素 .....              | 185 |
| 第二节 磺胺药、抗菌增效剂和呋喃类<br>..... | 187 |
| 一、磺胺药和抗菌增效剂 .....          | 187 |



# 绪 论

## 一、肉食品毒理学定义

肉食品毒理学是研究以各种途径污染肉食品的化学物质, 对机体产生毒害影响及其毒性作用机理的科学。随着工农业生产的发展, 在人们的膳食结构中, 肉、蛋、乳等动物性食品的比例逐渐增加; 与此同时, 化学合成品和农药的广泛应用, 生产和生活过程中的有害物质污染着大气、水体和土壤, 破坏了生态平衡。生物体必须经常不断地与外界环境进行物质和能量交换, 以维持机体的动态平衡。而污染物通过食物链的富集、代谢变化, 产生直接或间接的毒性作用, 最后经过带有残毒的肉食品进入人体。因此, 研究肉食品中残留的对人体有害的化学物质及其作用的机理, 为预防其危害提供理论依据。它是毒理学的一个分支, 也是食品卫生学的重要组成部分。

## 二、肉食品毒理学研究内容

在食品动物(food-producing animals)的生长繁殖、屠宰加工、包装运输、贮藏销售及烹饪调理过程中往往残留、污染和产生有毒物质。对这些毒物的来源、检测、体内过程、毒作用及其机理的研究是肉食品毒理学的主要内容。此外, 还包括新食品资源、食品添加剂、饲料添加剂以及食品加工方法的安全评价和制定有关卫生标准等, 以防止肉食品中残留有毒物质对人体的危害。

食品动物在饲养过程至屠宰前, 由于不合理地使用药物诊断、治疗或预防疾病, 或滥用饲料添加剂以促进畜禽生长、肥育, 或利用激素促使家畜同步发情, 往往在胴体或乳、蛋中残留各种药物。农药和工业三废污染物对空气、水体和土壤的污染, 经饲料、饮水等也将富集于畜禽体内。肉食品在加工过程、包装材料、运输贮藏及销售过程中又可污染上各种化学物质。肉食品在腌腊、烹调过程中还可能会产生新的有毒物质。人们长期食用含有残毒的肉食品, 即使含量甚微, 也可能引起种种毒性反应。特别是过敏反应和致畸、致突变和致癌反应, 近年来已引起世界各国的普遍重视。世界卫生组织(WHO)、联合国粮农组织(FAO)和美国食品药品监督管理局(FDA)等有关专门委员会制定了肉食品及其他食品中的药物和化学物质允许残留量标准。因此, 这为肉食品毒理学着重探讨化学物质对生物体的危害和防止发生危害的安全性评价提供了依据。

## 三、肉食品毒理学研究方法

肉食品毒理学是在药理学的基础上发展而来的综合性学科, 需要应用多方面的知识和方法, 如分析化学、仪器分析、物理学、生物学、生态学、生物化学、微生物学、免疫学、生理学、

病理学、药理学、食品卫生学、流行病学、数理统计学等,才能完成其广泛而多样的研究任务。然而归纳起来不外乎三种方法,即主要是动物毒性试验,其次是化学方法和群体调查。

动物毒性试验多用哺乳动物,也可利用微生物、昆虫、细胞培养或组织培养等特殊试验。动物毒性试验系将受试物混入动物饲料中饲喂。选用最灵敏的动物并定期观察指标,分批捕杀,最后进行病理学检验,判断其出现的功能异常和形态学变化,以确定受试物的毒性反应。为阐明毒物的中毒机理,还必须研究毒物在生物体内的毒物动力学,即毒物在活体内的吸收、分布、代谢、贮留和排泄,以及在此过程中对靶器官、组织、细胞膜和细胞器的影响,乃至在分子水平上相互作用的变化过程。近年来对致畸、致突变和致癌的生物试验尤为重视。

化学方法是利用分析化学、物理化学和仪器分析等方法进行提取,研究毒物的化学组成、所含杂质、稳定性、溶解度、解离度以及在生物体内代谢产物的检测等,有助于毒物作用机理的研究。

群体调查就是用流行病学调查方法,对由于某种原因食用了含有毒性物质的食物或饲料引起不良反应的群体进行调查。这是由于这种毒物的毒性作用机理尚未明了、或原因尚未查清、或动物毒性试验的结论还不能证明对人体有危害。此时往往需采取逆向研究或通过中毒事件的调查,而直接对人群或动物群体进行普查。如果由于某种情况采食了未知的含有毒性物质的肉食品或饲料,或在生活中接受觉察不到的微量毒物,却在群体中呈现类似的症状,再系统地通过各种试验,以探索发病的原因,鉴别其是否与接触某种毒物有关。也可将动物毒性试验的结果在群体中验证,可直接观察对人体健康的影响,为制订有关卫生标准提供依据,以确定是否污染环境或确保日常生活中所接触的微量物质,不呈现任何毒性反应。

#### 四、毒理学发展简史

上古时代(公元前16世纪),据《淮南子修务训》记载:“神农尝百草,一日而遇七十毒”。这虽然是一种假说,但却真实地反映出古代人类与自然界作斗争中,就有“毒物”的概念。我国最早的一部药物学专著《神农本草经》,将药物按其功用分为上品、中品和下品三类。上品药120种,当时认为是无毒而可久服的药物;中品药120种,是防治一般疾病的药物;下品药125种,多半是有毒的药物。证明我们的祖先对环境中的有害因素早有认识。又如公元610年隋代巢元方著的《诸病源候论》中说:“凡古井冢及深坑井中多有毒气,不可辄入……必须入者,先下鸡鸭毛试之,若毛旋不下,即是有毒,便不可入。”公元752年唐王焘的《外台秘要》引《小品方》所述,认为可将动物置于有毒气体场所作测验,并提出“若有毒其物必死”。宋宋慈在《洗冤集录》(公元1247年)中记载了服毒、解毒和验毒方法。公元1590年明李时珍在《本草纲目》中,对许多毒物均有记载,如对铅的危害作了详细的阐述:“铅生山穴石间……其气毒人,若连月不出,则皮肤痿黄,腹胀不能食,多致病而死”。除早在《神农本草经》中就有汞的记载外,至公元1637年明宋应星在《天工开物》中也介绍了职业性汞中毒等的预防方法。

公元前5世纪,古希腊医师Hippocrates(尊为“医学之父”)曾言人有求毒药者,吾绝不与之。古罗马萨拉氏(Lucius Cornelius Sulla)于公元前82年制定了第一部有关中毒的

法律。犹太人 Maimodes (1135~1204) 著有《毒物及其解毒药》。法国亨利二世皇后 Catherine de' Medici (1519~1589) 是一位实验毒理学家。

在西方医学中,对早期毒理学的发展起着推动作用的,首推瑞士学者 Paracelsus (1493~1541),他说:“所有物品都是毒物,因为不存在没有毒性的物品。剂量就能使一种物品成为毒物”。他是医生,又是炼金术者。他对毒物的主要论点是:毒剂是化学物质,化学物质对人体的反应必须通过实验观察,有时治疗作用与毒作用在剂量上难以区别。西班牙学者 Orfila (1787~1853) 把当时认为有毒的物质,用数千只犬进行实验,系统地观察化学物质与生物体间的关系,并提出化学分析在鉴定中毒案件中的意义,为近代法医毒理学奠定了基础。在以后的一百多年中,毒理学研究都是作为药理学的一部分进行的。爱尔兰医师 Marsh (1790~1860) 创立了砷的检测方法。

20 世纪以来,毒理学随着其他学科的发展,逐渐形成独立体系,而且越来越受到普遍的重视。首先是药理学的发展,特别是解毒药的研究,促进了毒理学的发展。我国药理学家陈克恢(1934)研究氰化物中毒的解毒机理,提出用高铁血红蛋白形成剂和硫代硫酸钠解救氰化物中毒具有显著效果。1944年以后大量使用人工合成杀虫剂 DDT,虽然控制了一些严重传染病的传播,但是大量有机氯农药的合成和广泛使用,引起中毒的事故不断发生,从而促进了工业毒理学的形成和发展。近年来,由于工农业生产排放化学物质严重地污染环境,破坏了生态平衡,危及人类健康,引起世界各国卫生工作者的重视。随着分析化学、生物化学、分子生物学以及放射性分析技术等方面的发展,进一步促进和扩大了毒理学的研究范畴,特别是化学物的致癌、致突变和致畸作用等研究,涉及到环境污染对人群危害的流行病学和生态学方面的研究和探索毒物对生物体毒性作用的机理。从宏观到微观,形成了环境毒理学、食品毒理学、农药毒理学、军事毒理学、放射毒理学和分子毒理学等分支。70 年代以来,毒理学的研究进一步以对毒物的安全评价为重点,不仅研究毒物对人整体和各器官系统、组织细胞的毒性作用,而且进展到对下一代危害的研究。从而又相继出现了遗传毒理学、行为毒理学和行为畸胎学等边缘学科,使毒理学的研究不断提高、深入和充实,以确保人类的安全。

近年来,人们对影响环境因素的毒物有了较多的了解,取得了较大的进展。既了解到环境中人们所使用的化学物质有各种用途,也越来越认识到其中的一些化学物质很可能会对人体的健康带来危害。这许多化学物质不仅污染了水体、土壤或空气,也污染了动、植物性食品,还可以通过皮肤接触或医药而进入人体。尤其复杂的是影响食品卫生质量的有害物质,有些是在食品加工、包装、运输、贮藏和销售过程中污染的,有些是食品添加剂,有些是在贮藏、烹调过程中产生的,甚至还有的是在体内代谢过程中转化的。这些化学物质除能引起突变或致癌作用外,它们对机体各系统还能引起多种不良反应,如引起心血管疾病、组织和器官损伤及胎儿畸形等。因此,食品及肉食品毒理学的共同目标,着重是开展对动物性食品卫生标准的研究,为制定有关肉食品卫生标准和食品卫生法规提供依据。

## 五、肉食品毒理学的任务

在日常生活中,至少要接触数以百计的化学物质,这些化学物质在环境中更超过数以千计的组合物,存在于水、空气、植物或动物性食品中。有些通过直接接触或医药进入机体,有些

通过食物链进入人体。有些化学物质可以引起机体各系统的各种不良反应,有些则能引起突变或致癌、致畸反应。目前,化学分析法已能从食品、空气、水和土壤中测出 $10^{-15}\text{g}$ 的化学物质。但是,单一的化学物质在这样低的浓度下对机体的毒性反应,目前毒理学家尚无法回答。但是,对这许多化学物质成年累月地连续以低剂量与人类接触所引起的反应,则是毒理学的主要研究任务。而肉食品毒理学的任务,除与食品毒理学有着相同的任务外,着重于动物性食品中残留的化学物质的安全评价。此外,它还包括:

1. 研究对肉食品的新污染物。随着工农业生产的发展,新材料、新器械的应用,对肉食品在生产、加工、包装、运输、贮藏和销售过程中可能发生的污染和天然毒素的污染,污染物种类多、范围广,肉食品遭受污染的可能性更有所增加。如发现包装食品用的聚氯乙烯,遇酸及油脂易分解并析出氯化氢、氯及氯乙烯单体等,其分解产物具有刺激性,氯乙烯有致癌作用。在肉制品加工过程中使用的亚硝酸盐、贮藏过程中污染的某些霉菌也都具有致癌作用。为此,肉食品毒理学还应研究去除污染物的方法。

2. 研究兽药、饲料添加剂、食品添加剂在肉食品中的残留问题。随着医药工业的发展,在兽医临床上防治畜禽疾病的新药和促进畜禽生长发育、发情。肥育的饲料添加剂大量使用,必然会残留在畜禽体内,通过肉食品进入人体究竟会产生什么影响?这是肉食品毒理学的研究内容和任务之一。在肉食品加工过程中食品添加剂的应用今后也将日益增加,新的添加物必将带来新的问题。如为了防止油脂酸败,应用的抗氧化剂二丁基羟基甲苯(BHT),经毒理学试验,发现能引起肺脏损伤,但在实际使用中用量较小,对人体的影响还有待进一步评价。

在毒理学试验中,往往以动物实验中所获得的高剂量效应资料来预测化学物质对人体的低剂量效应问题,以解决残留在肉食品中的化学物质对人的安全剂量。但是,实验动物的种属、品系、动物与人体之间都存在质和量的差异。如吗啡对人是非常有效的镇静剂和麻醉剂,但对猫可产生高度兴奋乃至狂躁作用。当然,多数药物的动物实验资料可以预测对人的毒理作用,但是从动物实验结果外推到人时常存在很大误差。因此,外推问题是毒理学中十分重要而又十分复杂和困难的问题。例如,从种系发生关系上进行考察,哺乳动物在种系发生上或多或少与人类存在有许多相似之处,这是实验动物进行外推的基础,而且多数化学物质的中毒机理在人体和其他哺乳动物中是相同的,在多数情况下可以外推对人体的毒性作用。但是,动物与人在敏感性上却存在很大差异,以 $\text{LD}_{50}$ 作指标,种间差异可达几十倍,甚至几百倍。因此,动物对化学物质的种间敏感性差异,在毒理学实验的结果判断时比其他因素更为重要。动物实验结果外推的另一个基础是剂量-反应关系。在动物实验中,研究不同的剂量-反应模式。在寻找人群与动物间的定量关系中,尽管在动物外推中会存在各种误差,人的资料是最可靠的。如果能取得人体的对比资料,便可从动物实验的剂量-反应曲线的资料基础上外推出低剂量反应关系。但往往致癌物质在人体的潜伏期可长达二三十年,只有当化学物质在环境中存在较长时间以后,才能进行流行病学调查研究。因此,对那些新引用的化学物质,唯一的方法还只能通过动物实验,来鉴定对人可能存在的危险性。

(杭州商学院 马同江)

# 第一章

## 化学物质毒性的基本概念

---

以往为保障人类的健康,主要是与传染性疾病作斗争。现在的情况则不同,因有许多疾病是由环境污染而造成。不少疾病是复杂的、多病源的,而某些致病因素又是互相协同的。这些疾病起始时呈潜伏型,不易察觉和识别,而是潜在的远期危害,一旦发觉即难以治疗。

有人认为,在工业发达的社会所发生的癌症,主要是环境质量的恶化。如在环境中存在引起癌症的一些有害化学物质、生物物质、物理因素以及传播这些物质的介质等因素。

毒理学则着重从机体和毒物这两方面来研究毒物的性质、中毒的条件、影响毒物作用的因素、毒物作用的机理和判定毒物的卫生标准。

### 第一节 定义和术语

#### 一、毒物 (toxicant)

毒物是指在一定条件下,较小剂量就能引起机体功能性或器质性损伤的化学物质。或剂量虽微,但累积到一定的量,就能干扰或破坏机体的正常生理功能,引起暂时或持久性的病理变化,甚至危及生命的,亦称毒物。但是,对有些致敏和致癌物质的剂量与反应间的关系,尚未找到恒定的规律。

肉食品毒理学中所谓的毒物,主要是指残留在肉食品中对人体有害的化学物质。

#### 二、毒性 (toxicity)

毒性是指毒物能引起机体损害的能力。毒性较高的化学物质,在较小剂量时就能导致机体的损伤。但是,毒物与非毒物之间并不存在绝对的界限,只能以中毒的剂量大小相对地加以区别。因此,毒性的高低也是相对的,因为几乎所有的物质都具有毒性,只是在一定剂量和一定接触条件下,才能引起机体的损伤。所谓条件,除毒物本身的毒性和机体的生化代谢和机能状态外,还要研究毒物进入机体的剂量(包括环境污染的范围或程度),染毒方式(经呼吸道、消化道或皮肤、粘膜等)和时间分布(一次染毒或多次重复)。

#### 三、中毒 (toxication)

中毒是指机体受到毒物的作用而引起功能性或器质性的病变。根据病变发生发展的快慢,可区分为急性中毒、亚慢性中毒和慢性中毒。在慢性中毒过程中有时可出现急性发作。毒物毒性的大小,通过生物体所产生的损害性质和程度而表现出来,可用动物实验或其他方

法检测。

人类早期对毒物的概念主要限于动植物中的天然毒素,后来又增加了对细菌毒素的认识。本世纪 40 年代以来,合成化学物愈来愈多,目前全世界生产和使用的化学品有六七万种之多。而直接或间接污染肉食品的毒物,主要来自工业生产中的原料、中间体、成品、副产品及废气、废渣和废水;农用化学物质,如化肥、农药、生长激素等;生物毒素,如动、植物毒素及细菌毒素和寄生虫毒素;兽医用药、饲料添加剂等;食品加工过程中的添加剂、器皿、包装材料等;以及食物本身变质而产生的有毒物质。此外,还有放射性元素的污染。

这些毒物按其作用部位,可分为作用于神经系统、造血系统、心血管系统、呼吸系统及肝、肾、眼、皮肤等毒物。按其作用性质,可分为刺激性、腐蚀性、窒息性、致敏、致癌、诱变和致畸等毒物。此外,还可按其化学结构或形态等分类。

#### 四、剂量 (dose)

剂量是指给予机体化学物质的数量、接触或被吸入体内的数量或在体液或组织中的浓度。一般多指进入机体的数量,采用每公斤体重摄取的毫克数 (mg/kg) 来表示。也可根据化学物质在空气、食品或水等介质中的浓度而用 ppm(百万分之)、或 mg/m<sup>3</sup>、mg/l、mg/kg 来表示。大多数毒物的毒性作用强度,取决于作用部位,或受体部位的毒物浓度。但是,一种化学物质由于染毒的途径(经口、皮肤、呼吸道或各种注射途径)不同,其吸收系数(染毒量与吸收入血液量的比值)和吸收速率相差殊异。因此,在论述剂量时必须同时注明染毒途径。

#### 五、半衰期

影响毒物毒性强度的另一重要因素是毒物在体内的半衰期 ( $t_{1/2}$ )。即毒物在血浆中的浓度降低一半所需要的时间。如某一毒物的半衰期为 4 h,则在染毒后 4h 血浆中的浓度为最高值的半量,剩下的一半再过 4h 又减去一半,为原来最高浓度的 1/4。

毒物的半衰期反映着毒物在机体内消除的情况。半衰期长的毒物说明它在体内消除慢。

每一毒物都各具不同半衰期,常用的半衰期是其平均数,因此实际数字应随个体而异,它主要与肝肾功能有关。但是,由于毒物种类很多,各种毒物的血中浓度与毒性的关系,以及特定毒物在什么情况下测定血中浓度最有意义,目前还未完全掌握其规律,还有待于不断地从实践中总结经验。

#### 六、剂量-反应关系 (dose-effect relationship)

剂量-反应关系即剂量-效应关系,是指化学物质作用于机体的剂量与引起某种生物效应的强度或发生率之间的相关规律。但严格来讲,两者的区别在于:“效应”表示某种生物效应所表现的强度,而“反应”则表示某种效应在群体中的发生率或反应率。在毒理学研究中,剂量反应(效应)关系是评价化学物质的毒性和确定安全接触水平的基本依据。因此,测定这

种关系是毒性试验和化学物质安全评价的基本内容之一。

不同剂量的化学物质在机体内产生毒性作用的程度和性质也不同。因此,剂量又有以下几种概念。

### (一) 致死量(lethal dose, LD)

凡能引起个体死亡的剂量称为致死量。但由于未明确在一组实验动物中有多少只死亡,所以致死量又进一步区分为:

#### 1. 绝对致死量(LD<sub>100</sub>)

指引起一组实验动物全部死亡的最低剂量。

#### 2. 半数致死量(LD<sub>50</sub>)

指引起一组实验动物中死亡一半的剂量。

#### 3. 最小致死量(MLD)

仅能引起一组实验动物中个别死亡的最高剂量。

#### 4. 最大耐受量(LD<sub>0</sub>)

仅引起一组实验动物全部中毒,但无一死亡的最大剂量。

上述各种剂量均为统计学估计值,允许其存在一定的可信限,即剂量范围。

### (二) 最大无作用量(maximal no-effect level)

指化学物在一定时间内,对机体不产生任何损害的最大剂量。任何一种物质都能引起机体产生生物学反应,但随着剂量的减少,这种反应也减弱,当剂量尚未减少到零,而机体反应的程度已检测不出。这种最大无作用量是评定一种化学物质毒性的主要依据。在此基础上,可以制定肉食品中某种化学物质的最高允许含量或最高残留量(maximal residue limit),目前国际上统一规定为人体每日允许摄入量(acceptable daily intake, ADI)

### (三) 最小有作用量(minimal effect level)

凡能引起机体开始出现反应的最低剂量,即使机体某项观察指标产生超出正常变化范围的最小剂量。最小有作用剂量稍高于最大无作用量,也称阈剂量(threshold level)。

任何剂量的化学物的毒性作用都是相对的。因此,表示一种化学物质的毒性作用时,不仅要注明其剂量和给药途径,还要注明动物种类,有时还需要注明其作用时间。

除上述各种剂量概念外,还有其他一些剂量概念。但在毒理学中最重要的剂量参数是LD<sub>50</sub>和ADI。测定某一化学物质的急性毒性多用LD<sub>50</sub>,而少用MLD或LD<sub>100</sub>等。因为剂量与反应的关系不仅受动物个体差异的影响,而且在不同物质有不同类型。如:(1)直线关系,即剂量与反应呈正比关系;(2)非直线关系,即剂量开始增加时反应变动很慢,剂量逐渐增加,反应上升逐步加快;(3)“全或无”类型,即剂量的增加,不伴随立即的反应,但增加到一定的程度,即出现明显的反应,这个转折点称为阈值;(4)剂量反应呈S形曲线,即剂量开始增加时反应改变不明显,而剂量增加接近到最大量时,反应变化也不明显,只有在中段,剂量稍有增减就能引起反应的明显变化,大多数毒物的剂量反应属第(4)类。根据这个规律,选用多组实验动物,用数理统计法,将各剂量组染毒后的动物死亡数,计算出急性毒性指标LD<sub>50</sub>是比较稳定而有可比性,并且重显性较好。毒物的急性毒性的强弱可按LD<sub>50</sub>分为

五级,作为毒性比较的相对指标。

从急性阈浓度(剂量)到半数致死量浓度(剂量)之间的距离,称为急性毒性作用带;从慢性阈浓度(剂量)到急性阈浓度(剂量)之间的距离,称为慢性毒性作用带。毒性作用带的宽窄,可用比值来表示。急性毒性作用带愈窄(即比值小),表示该毒物引起机体发生急性死亡的危险性愈大。慢性毒性作用带愈窄,则引起慢性中毒所需浓度(剂量)较大,即慢性中毒的潜在危险性较小,而引起急性中毒的潜在危险性较大。

机体对化学物质反应的生物效应有质和量的差别,又可分为质效应和量效应。如兔谷丙转氨酶的活力为12~154单位,当中毒时血清中谷丙转氨酶的活力可增加10~30倍,这种效应称为量效应。而 $LD_{50}$ 则以活或死来表示,这类效应则称为质效应。如以量效应的一定值作界限,也可视为质效应的指标。例如,以肝浆中转氨酶的活力增减10%左右为正常生理波动范围,如超过或低于10%作为中毒时探讨其剂量-反应关系。

化学物质引起机体生物效应的强度,取决于染毒的剂量。但是,形成剂量-效应关系却取决于以下几个条件:

(1) 效应的产生及其作用程度与作用部位的受体状况有关;

(2) 化学物质的作用程度与化学物质在作用部位的浓度有关;

(3) 化学物质在作用部位的浓度与染毒剂量成正比关系。但是,化学物质在生物体内受着多种因素的影响,高剂量的效应虽包括低剂量的效应,然而剂量愈大,生物体的反应愈复杂,干扰因素愈多,作用部位也愈广泛。因此,5%或95%反应率的剂量改变不敏感,特异性差。而反应率在达到50%左右的这段范围内,剂量的改变最能准确地引起反应率的明显改变,亦即剂量与反应的关系相对的较为恒定。所以常用引起50%反应率的剂量,来表示效应(半数有效量,  $ED_{50}$ )、毒性(半数中毒量,  $TD_{50}$ )、致死(半数致死量,  $LD_{50}$ )等的定量关系。

## 第二节 毒物的选择作用和联合作用

有些化学物质对某一生物体的毒性较大,而对另一生物体的毒性较小。这种现象称为选择作用(selective action)或选择毒性。所谓生物体,可指微生物、植物、动物和人,也可指同一生物体内的不同器官、组织、细胞或亚细胞结构。这种普遍的生物现象的关键就在于生物体对化学物质的代谢动力过程和生物体受体的敏感性。也就是由于不同的生物体、不同的组织细胞等的生化代谢机能不同,受体的结构不同,因此对化学物质的敏感性也不同。如四环素能被细菌的浆膜浓缩,从而抑制菌体蛋白质的合成;而哺乳动物的细胞不能浓缩四环素,因此对哺乳动物的毒性很小。再如磺胺类药物对微生物的四氢叶酸合成酶的亲和性很强,从而影响某些微生物体内由对氨基苯甲酸合成菌体所必需的叶酸,所以磺胺类药物能抑制某些微生物的增殖;而哺乳动物所需的叶酸不必由细胞本身来合成,所以磺胺类药物对哺乳动物的毒性较小。

外源性化学物质在哺乳动物体内的代谢,主要是在肝脏中非特异性药物代谢酶的参与下进行的,其中最主要的是肝微粒体细胞色素 p-450 酶系。这种酶的活力与年龄和性别等有关,而且具有可诱导性,如 DDT、六六六等有机氯农药能加强该酶的活力,并促进对其他药物如类固醇的代谢作用。因此,当两种或两种以上的化学物质同时或先后作用于机体,有些可相互影响而加强或减弱彼此间对机体的毒作用。这种现象称为联合作用(symphysis

action)。联合作用可能是两种化学因素在一起相互影响；或一种化学因素与一种物理因素在一起作用；或者甚至是各种因素的排列组合在一起而发生作用。

当机体同时接触各种有害因素时，联合作用可能出现三种类型的效应：

1. 无关作用 (inrelevant action)：同时存在的各种有害因素作用方向不同而效应各异。

2. 协同作用 (synergism)：联合作用产生的反应大于混合有害因素中每个单项因素的作用。又根据其作用增强的程度，协同作用又可分为两种：

(1) 相加作用 (addition)：联合作用产生的效应等于各有害因素分别产生的作用之和。

(2) 加强作用 (potentiation)：联合作用产生的效应大于相加作用，又称相乘作用。

(3) 拮抗作用 (antagonism)：联合作用产生的效应小于相加作用，拮抗作用的效应可能是减弱或者消失。

一般毒理学试验往往只涉及单一化学物质的不同剂量对实验动物的中毒效应。而试验两种以上化学物质对实验动物的同时中毒效应往往受实验条件的限制，因此，毒物联合作用的研究较为困难。在生物学方面，一旦阐明特异病因，就无需再确定各因素之间的联合作用。但是，目前对许多致癌物质的致癌机理尚未阐明，各种致癌因素又广泛存在，如某些化学物质，包括膳食、致癌物的非致癌性类似物、电离辐射、一些类固醇等。这些物质有的可以增强或有的可以降低对致癌物质的反应。因此，确定理化因素长期联合作用，尤其是确定加强作用的限值、制订某些定量方法是极为重要的。不过目前尚没有一种单一方法能普遍适用，选择评价联合作用的模式，取决于毒作用物质的性质，如有机溶剂混合物的联合作用、农药混合物的联合作用，温度、湿度或噪音与一些化学物质的联合作用，只能根据特定模式所限制的范围内选择评价联合作用的方法。

对于具有加强作用的有害物质的联合作用，目前尚没有评价的算式和方法。有时，当混合物中各种物质的水平或浓度比例在接触相当长的时期内，都能保持相对稳定的情况下，测定联合因素中数量最大或危害最大的成分，作为检查的依据，以作为评价有害因素和评论控制有害因素的补充手段。如空气中有几种污染物质，可按  $\frac{C_1}{M_1} + \frac{C_2}{M_2} \cdots + \frac{C_n}{M_n} \leq 1$  ( $C$  为测得的浓度， $M$  为相应的接触限值) 计算接触浓度的限值，即浓度与接触限值之比的总合不得大于 1，否则便认为是该环境对健康具有危险性。

### 第三节 毒物作用的机理

毒物在吸收、分布和排泄过程中，对机体的原发性毒性作用可以是物理性或化学性的。物理性的如溶解性能、放射性能等；化学性的是指酸碱的局部作用或吸收后引起酸碱平衡失调等，以及某些毒物与体内蛋白质等结合而导致机体机能障碍。毒物分子在生物体内的作用主要取决于分子结构中的功能团和立体构象。

毒物分子中的特殊功能基团通常是发挥作用的活性部位。生物转化之所以能改变毒物的毒性，也就是对这些功能团的消除或转化。如多环芳烃在体内氧化生成环氧化物，成为致癌、致敏反应的结构基础。

毒性作用的特异性还取决于其分子的构型和立体构象。基团的空间排列与生物受体结