



普通高等教育“十一五”国家级规划教材



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

获首届全国高等学校医药教材优秀奖

全国高等学校教材

供预防医学类专业用

毒理学基础

第 5 版

主 审 / 庄志雄

主 编 / 王心如

副主编 / 周宗灿



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

普通高等教育“十一五”国家级规划教材

卫生部“十一五”规划教材

全国高等学校教材

供预防医学类专业用

毒理学基础

第 5 版

主 审 庄志雄

主 编 王心如

副主编 周宗灿

编 者 (以姓氏笔画为序)

牛 侨 (山西医科大学公共卫生学院)

周宗灿 (北京大学公共卫生学院)

王心如 (南京医科大学公共卫生学院)

金泰虞 (复旦大学公共卫生学院)

石 年 (华中科技大学公共卫生学院)

钟才高 (中南大学公共卫生学院)

刘起展 (南京医科大学公共卫生学院)

徐培渝 (四川大学公共卫生学院)

朱心强 (浙江大学公共卫生学院)

徐德祥 (安徽医科大学公共卫生学院)

孙志伟 (吉林大学公共卫生学院)

童 建 (苏州大学放射医学与公共卫生学院)

陈 雯 (中山大学公共卫生学院)

谢克勤 (山东大学公共卫生学院)

张文昌 (福建医科大学公共卫生学院)

蔡 原 (中国医科大学公共卫生学院)

李百祥 (哈尔滨医科大学公共卫生学院)

秘 书 刘起展 (南京医科大学公共卫生学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

毒理学基础/王心如主编. —5 版. —北京: 人民卫生出版社, 2007. 7

ISBN 978-7-117-08887-9

I. 毒… II. 王… III. 毒理学—医学院校—教材 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 096503 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

第 2 版

主编 王心如

副主编 王心如

编委 王心如

(本书责任编辑) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

(清华大学出版社) 王心如

毒理学基础
第 5 版

主 编: 王心如

(清华大学出版社) 王心如

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

(清华大学出版社) 王心如

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

(清华大学出版社) 王心如

邮 编: 100078

(清华大学出版社) 王心如

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京市卫顺印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 29.25

字 数: 668 千字

版 次: 1987 年 5 月第 1 版 2007 年 7 月第 5 版第 24 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-08887-9/R·8888

定 价: 40.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

全国高等学校预防医学专业第六轮卫生部规划教材

出版说明

全国高等学校预防医学专业第五轮卫生部规划教材,自2003年出版以来,经过几年的教学实践,得到广大师生的普遍好评。为了更好地体现近年来预防医学和公共卫生领域的发展,及时地反映国内外新的理论与技术,并使教材的理论与实践更加紧密地结合,2005年11月,全国高等学校预防医学专业教材评审委员会三届三次会议决定对第五轮卫生部规划教材进行修订,并确定了第六轮卫生部规划教材的修订原则、进度和主编人选。2006年4月,全国高等学校预防医学专业教材评审委员会三届四次会议暨预防医学专业第六轮卫生部规划教材主编人会议在合肥召开,会议确定第六轮教材共有16个品种,其中《卫生统计学》,《社会医学》,《卫生事业管理学》,《健康教育学》,《卫生经济学》,《卫生信息管理学》为与卫生管理专业共用教材。会议强调第六轮教材仍然必须坚持“三基、五性、三特定”的基本要求,并希望本轮教材内容要立足于反映培养新时代学生的需要,满足社会对人才培养的需要,以及预防医学专业学生学习的需要。既要注意教材的系统性与完整性,也提倡突出重点,消减一般内容的作法,体现出各章的不均衡性与重要性,较好地处理“系统、完整与突出重点、割舍一般内容”之间的关系。全套教材提倡整体优化,并编写配套教材和实用的配套光盘,以适应预防医学教育和教学改革的需要。

本套教材均为卫生部“十一五”规划教材,除《卫生化学》、《健康教育学》和《社会医疗保险学》外,其余十三种教材均为普通高等教育“十一五”国家级规划教材。全套教材将于2008年春季前全部出版。

第六轮卫生部规划教材的目录如下:

1. 卫生统计学 第6版

主 编 方积乾

副主编 孙振球

2. 流行病学 第6版

主 审 施侣元

主 编 李立明

副主编 叶冬青 詹思延

3. 卫生化学 第6版
主 编 郭爱民
副主编 杜晓燕 毋福海
4. 职业卫生与职业医学 第6版
主 审 梁友信
主 编 金泰虞
副主编 孙贵范
5. 环境卫生学 第6版
主 审 陈学敏
主 编 杨克敌
副主编 衡正昌
6. 营养与食品卫生学 第6版
主 审 吴 坤
主 编 孙长颢
副主编 孙秀发 凌文华
7. 儿童少年卫生学 第6版
主 编 季成叶
副主编 刘宝林
8. 毒理学基础 第5版
主 审 庄志雄
主 编 王心如
副主编 周宗灿
9. 卫生微生物学 第4版
主 编 张朝武
10. 社会医学 第3版
主 编 李 鲁
11. 卫生事业管理学 第2版
主 编 梁万年
副主编 饶克勤 常文虎
12. 卫生经济学 第2版
主 编 程晓明
副主编 罗五金
13. 公共卫生法律法规与监督学 第2版
主 编 樊立华
14. 健康教育学 第2版
主 编 马 骁
15. 卫生信息管理学 第2版
主 编 罗爱静
副主编 李 康
16. 社会医疗保险学 第2版
主 编 卢祖洵
副主编 陈金华 汪 凯

全国高等学校预防医学专业第三届教材

评审委员会名单

主任委员 陈学敏

副主任委员 孙贵范

委员 (以姓氏笔画为序)

马 骁 孙振球 刘宝林 姜庆五

胡永华 凌文华 梁万年

秘 书 孙秀发

前 言

毒理学是现代医学和药学重要的基础学科,是研究环境因素与生物系统有害的交互作用、机制、安全性评价与危险性分析的科学。毒理学与人类历史、生命科学同步发展,具有集成性、多元性、创新性和应用性等重要特征。毒理学科学与艺术在经济社会发展中具有重要战略地位。

本教材第1版《卫生毒理学基础》于1987年出版,至今已20年,其间经过4次修订,为我国公共卫生与预防医学基础学科的教学、科研和人才培养发挥了积极作用。为紧跟新世纪生命科学的飞速发展,应对现代毒理学对教学和科研的严峻挑战,根据全国高等医药院校预防医学专业规划教材第六轮修订的基本原则和要求,我们于2006年7月至2007年4月完成了第5版的修订。

在认真学习和总结前4版教材成功的经验,参考近年来国内外毒理学和药理学教科书与专著,以及吸取多个院校师生对第4版教材意见或建议的基础上,《毒理学基础》第5版教材的修订具有以下鲜明特点:①在编写的指导思想上,力求符合高素质、创新性预防医学专业人才的培养目标,坚持适应新世纪经济社会和卫生事业发展的迫切需求。②在编写的原则上,力求体现“三基”,即基础理论、基本知识和基本技能,坚持理论与实践结合、知识与技能并重。③在编写的内容上,力求反映“五性”,即思想性、科学性、启发性、先进性和适用性,坚持传承与发展的统一、基础与应用的统一、科学与艺术的统一。④在编写的方法上,力求深浅适宜、概念统一、知识更新、重点突出,坚持以描述毒理学-机制毒理学-管理毒理学为主线贯穿全书始终。⑤在编写的框架上,力求贯彻“三定”,即特定的对象、特定的要求和特定的限制,坚持对教材各章节内容进行修改、调整、删减、充实和更新。本教材在评为国家精品课程和全国高等学校医药优秀教材二等奖的基础上,已被遴选为“十一五”国家级规划教材,可作为全国高等医药院校本科生基础课程教学的教科书或研究生的参考书。

本书共分20章,毒理学原理部分11章,靶器官毒理学部分9章,重点作了如下修订:①更新了各章内容。着重对绪论、毒理学基本概念、毒作用机制、外源化学物致癌作用、发育毒性与致畸作用、管理毒理学等章节作了修改和补充。②增加了重要章节。有鉴于系统生物学原理、技术和方法已逐步运用于现代毒理学,特将毒理基因组学与系统毒理学增编为第十章;为进一步巩固和拓展学生的基础理论知识和实践创

新能力,在配套教材第2版《毒理学实验方法与技术》中增编了分子毒理学实验(第四章)和细胞毒理学实验(第五章)。^③改革了编写方法。每章后附有英文摘要和思考题,以促进双语教学和学生自主学习的积极性;书末附有主要参考书目中英文和英文名词对照索引,以便于读者查阅。

在第5版教材的修订编写过程中,承蒙卫生部教材办公室和人民卫生出版社的鼎力支持,全国19所高校的专家、教授和中国毒理学会理事长庄志雄教授花费了大量时间和精力,谨向他们表示我们的衷心感谢。由于我们的水平和能力有限,本书难免存在错误和不当之处,恳请广大师生、同行专家和其他读者不吝赐教和指正。

王心如 周宗灿

2007年4月

目 录

第一部分 毒理学原理

第一章 绪论	1
第一节 毒理学概述	1
一、描述毒理学	1
二、机制毒理学	1
三、管理毒理学	2
四、毒理学科学与艺术	3
第二节 毒理学简史	3
一、古代与中世纪毒理学	3
二、启蒙时代毒理学	4
三、现代毒理学	6
第三节 毒理学展望	7
一、从高度综合到高度分化	8
二、从整体动物实验到替代试验	8
三、从阈剂量到基准剂量	8
四、从构效关系到定量构效关系	9
五、从传统毒理学到系统毒理学	9
六、从危险度评定到危险度管理	10
第二章 毒理学基本概念	14
第一节 毒性和毒效应	14
一、外源化学物和毒性	14
二、损害作用与非损害作用	16
第二节 外源化学物作用于人体的毒效应谱	16
一、毒效应谱	16
二、毒作用分类	17
三、选择性毒性、靶器官和高危险人群	18
四、生物学标志	19
第三节 剂量和剂量-反应关系	20
一、剂量和暴露特征	20

二、剂量-反应关系和量反应、质反应	22
三、量反应和剂量-效应曲线	23
四、质反应和剂量-反应曲线	24
五、毒物兴奋效应	25
六、时间因素	26
第四节 毒理学的研究方法	26
第五节 毒性参数和安全限值	28
一、毒性参数和安全限值	28
二、剂量-反应关系比较	31
第三章 外源化学物在体内的生物转运与生物转化	37
第一节 外源化学物在体内的生物转运	38
一、生物膜与生物转运	38
二、吸收	40
三、分布	43
四、排泄	45
第二节 外源化学物在体内的生物转化	47
一、生物转化的意义	47
二、生物转化酶	48
三、生物转化反应类型	49
四、影响外源化学物生物转化的某些因素	59
第三节 毒物动力学	61
一、经典毒物动力学	61
二、生理毒物动力学模型	65
第四章 毒作用机制	74
第一节 毒物的 ADME 过程与靶器官	74
一、从接触部位进入血液循环	75
二、从血液循环进入靶部位	75
三、增毒与解毒	78
第二节 靶分子的反应	82
一、反应的类型	83
二、毒物对靶分子的影响	84
第三节 细胞调节功能障碍	86
一、毒物引起细胞调节功能障碍	87
二、毒物引起细胞维持功能改变	90
第四节 修复障碍	95
一、损伤修复机制	95

二、修复障碍及其引起的毒作用	98
第五章 毒作用影响因素	105
第一节 化学物因素	105
一、化学结构	105
二、理化性质	106
三、不纯物和外源化学物的稳定性	108
第二节 机体因素	108
一、物种、品系及个体的遗传学差异	109
二、宿主其他因素对于毒性作用敏感性的影响	111
第三节 环境因素	113
一、气象条件	113
二、季节或昼夜节律	114
三、动物笼养形式	114
四、外源化学物的接触特征和赋形剂	114
第四节 化学物的联合作用	115
一、非交互作用	116
二、交互作用	116
第六章 外源化学物的一般毒性作用	120
第一节 急性毒性作用	120
一、概述	120
二、急性毒性试验方法的要点	121
三、LD ₅₀ 应用中的有关问题	124
四、急性毒性分级和评价	124
第二节 局部刺激试验	125
一、眼刺激试验	125
二、皮肤原发性刺激试验	125
三、皮肤致敏试验	127
第三节 短期、亚慢性和慢性毒性作用	127
一、概述	127
二、研究方法	128
三、结果评价	132
第七章 外源化学物致突变作用	138
第一节 概述	138
第二节 外源化学物致突变的类型	139
一、基因突变	139

二、染色体畸变	140
三、非整倍体和多倍体	141
第三节 外源化学物致突变作用的机制及后果	141
一、引起突变的 DNA 变化	141
二、引起突变的细胞分裂过程的改变	143
三、其他的改变	143
四、突变的后果	144
第四节 机体对致突变作用的影响	146
一、DNA 损伤的修复	146
二、遗传因素对致突变作用的影响	147
第五节 观察外源化学物致突变作用的基本方法	149
一、观察项目的选择	149
二、常用的致突变试验	150
三、致突变试验中的一些问题	155
第八章 外源化学物致癌作用	160
第一节 化学致癌过程	160
一、细胞癌变的多阶段学说	160
二、遗传易感性与化学致癌	162
第二节 化学致癌机制	163
一、体细胞突变学说	163
二、非突变致癌机制	164
第三节 化学致癌相关的分子事件	167
一、基因突变	167
二、端粒调控与细胞永生化	167
三、细胞周期调控紊乱	168
四、细胞凋亡与肿瘤发生	168
第四节 化学致癌物的分类	169
一、根据对人类和动物致癌作用分类	169
二、按化学致癌作用模式分类	171
第五节 化学致癌物筛查的基本方法	173
一、定量构效关系分析	173
二、遗传毒性试验	173
三、细胞恶性转化试验	174
四、哺乳动物致癌试验	174
五、促癌剂的检测	176
六、转基因或基因敲除动物在致癌物筛查中的应用	176
七、人群肿瘤流行病学研究	176

第九章 发育毒性与致畸作用	182
第一节 概述	182
第二节 发育毒性与致畸性	183
一、基本概念	183
二、发育毒性作用的特点和影响因素	184
三、母体毒性与发育毒性	188
四、父源性发育毒性	190
第三节 致畸(发育毒性)作用机制	191
一、基因突变与染色体畸变	192
二、干扰基因表达	192
三、细胞损伤与死亡	193
四、干扰细胞-细胞交互作用	194
五、通过胎盘毒性引起发育毒性	194
六、干扰母体稳态	195
第四节 发育毒性和致畸作用试验与评价	195
一、动物发育毒性试验	196
二、流行病学研究和人类发育毒物的确定	198
三、发育毒性的初筛和替代试验	201
第十章 毒理基因组学与系统毒理学	207
第一节 概述	207
第二节 毒理基因组学研究的技术平台	208
一、基因组学与转录组学技术平台	209
二、蛋白质组学技术平台	211
三、代谢组学技术平台	212
四、生物信息学	213
第三节 毒理基因组学研究内容及其应用	215
一、毒作用机制研究	215
二、化学物毒性预测	216
三、比较毒理学研究	217
四、混合物联合毒作用研究	218
五、危险度评定	218
六、表型锚定	219
七、信息整合	220
第四节 从毒理基因组学到系统毒理学	221
第十一章 管理毒理学	226
第一节 管理毒理学概述	226

一、管理毒理学的定义	226
二、管理对毒理学的影响	227
三、毒理学家在化学品管理中的作用	227
第二节 全球化学品统一分类和标签制度介绍	228
第三节 安全性评价	231
一、安全性和安全性评价	231
二、毒理学安全性评价的基本内容	231
三、安全性评价需注意的问题	232
第四节 危险性分析	233
一、危险性分析基本概念	233
二、危害识别	234
三、危害表征	235
四、暴露评定	239
五、危险度表征	242
六、危险性管理	243
七、危险性交流	245
第五节 毒理学网络信息资源	247
一、美国医学图书馆的毒理学网络	247
二、管理毒理学有关的机构及网址	249
第二部分 靶器官毒理学	
第十二章 血液毒理学	253
第一节 外源化学物对血液的损害作用	253
一、造血作用	253
二、血液毒性	254
第二节 红细胞毒理学	255
一、对红细胞生成的影响	255
二、对血红蛋白呼吸功能的影响	257
三、对红细胞存活期的影响	259
第三节 白细胞毒理学	260
一、对粒细胞生成的影响	260
二、对粒细胞功能的影响	261
三、中毒性白血病	261
第四节 血小板及凝血毒理学	262
一、对血小板生成的影响	262
二、对血小板功能的影响	263
三、对凝血功能的影响	264

第五节 血液毒理学研究方法	265
一、动物模型与血液监测	265
二、体外骨髓实验及应用	266
第十三章 免疫毒理学	271
第一节 免疫生物学基础概述	271
一、免疫系统的组成及其功能	271
二、免疫应答过程及其病理反应	274
第二节 免疫毒性作用及其机制	276
一、免疫抑制	277
二、超敏反应	279
三、自身免疫	280
第三节 免疫毒性作用的试验方法与评价	282
一、检测方案	282
二、检测方法	284
三、评价	288
第十四章 生殖毒理学	293
第一节 概述	293
一、生殖毒理学	293
二、环境内分泌干扰物	294
三、生殖危害	294
第二节 外源化学物对雄性生殖能力的损害作用与机制	295
一、下丘脑-垂体-睾丸轴	295
二、支持细胞	296
三、间质细胞	299
四、成熟精子	301
第三节 外源化学物对雌性生殖能力的损害作用与机制	303
一、下丘脑-垂体-卵巢轴	303
二、卵泡发育	305
三、卵母细胞	307
第四节 外源化学物对生殖能力影响的检测与评价	309
一、雄性生殖能力检测与评价	309
二、雌性生殖能力检测与评价	312
三、生殖能力综合评价	315
第十五章 神经和行为毒理学	322
第一节 概述	322

第二节 神经系统对外源化学物的毒性反应	324
一、神经毒物及分类	324
二、神经系统对外源化学物的毒性反应	325
三、神经毒性作用特点	326
第三节 神经毒性作用机制	327
一、神经递质与神经毒性	327
二、通道与神经毒性	328
三、受体信号转导与神经毒性	329
四、神经胶质细胞与神经毒性	330
五、细胞骨架与神经毒性	331
第四节 神经和行为毒理学研究方法与评价	332
一、动物神经系统疾病模型	333
二、学习和记忆功能测试	334
三、感觉运动功能测试	336
第十六章 呼吸毒理学	340
第一节 概述	340
一、呼吸系统的结构与功能	340
二、呼吸系统毒物	343
第二节 呼吸系统对外源化学物的毒性反应	346
一、急性损伤	347
二、变态反应	347
三、慢性损伤	347
四、肺损伤的适应	349
第三节 肺损伤机制	350
一、肺血管内皮细胞和上皮细胞损伤	350
二、巨噬细胞损伤	351
三、肺表面活性物质破坏	351
四、细胞因子在肺损伤中的作用	351
第四节 呼吸毒理学研究方法	352
一、整体试验	352
二、支气管肺泡灌洗	355
三、体外试验	357
第十七章 肝脏毒理学	361
第一节 肝脏作为毒作用靶器官	361
一、肝脏作为靶器官的原因	361
二、常见的肝毒物	363

第二节 肝对外源化学物的毒性反应与机制	363
一、肝细胞死亡	364
二、脂肪变性	364
三、胆汁淤积	365
四、肝窦状隙损害	365
五、肝纤维化与肝硬化	366
六、肝癌变	366
第三节 肝损害所致的生物功能障碍	367
一、物质代谢障碍	367
二、凝血功能障碍	368
三、免疫功能障碍	368
第四节 化学性肝损伤的检测与评价	368
一、肝损伤的体内试验评价	369
二、肝损伤的体外试验评价	372
第十八章 肾脏毒理学	378
第一节 概述	378
一、肾脏是毒物的重要靶器官	378
二、引起肾毒性的化学物	378
三、肾脏对毒物的易感性	378
第二节 肾脏结构与功能的生物学基础	379
一、肾小球的滤过功能	379
二、肾脏吸收和分泌	380
三、逆流放大系统和尿液浓缩机制	381
四、肾脏中外源化学物的生物转化	381
第三节 中毒性肾损伤的部位与类型	382
一、肾小球损伤	382
二、肾近曲小管损伤	382
三、亨利氏襻,远曲小管及集合管损伤	383
四、肾脏疾病分类	383
第四节 肾脏的毒性作用机制	384
一、细胞死亡	384
二、活性中间代谢产物	384
三、细胞容积和离子内稳态	385
四、细胞骨架和细胞极性	385
五、钙的内稳态	385
第五节 肾损害的检测与评价	385
一、整体实验	385