



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

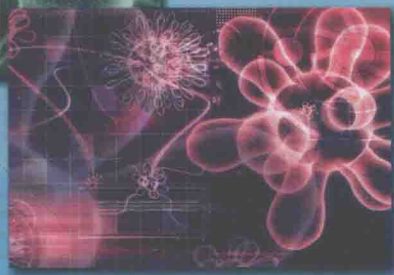
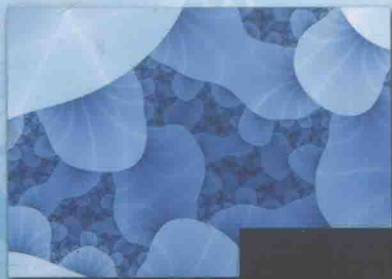
案例版™

供预防医学类专业使用

# 毒理学基础

第2版

主编 张爱华 蒋义国



科学出版社

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

供预防医学类专业使用

案例版™

# 毒理学基础

第2版

主编  
副主编

张华 蒋义国 郑金平  
徐德祥 刘起展 刘金平  
(按姓氏笔画计算机排序)  
王华 (安徽医科大学)  
王大朋 (贵州医科大学)  
刘起展 (南京医科大学)  
刘清清 (广西医科大学)  
杨萍 (广州医科大学)  
何淑雅 (南华大学)  
余秋波 (重庆医科大学)  
张巧 (郑州大学)  
张文昌 (福建医科大学)  
张青碧 (西南医科大学)  
张爱华 (贵州医科大学)  
范广勤 (南昌大学)  
周显青 (首都医科大学)  
赵秀兰 (山东大学)  
洪峰 (贵州医科大学)  
徐莉春 (徐州医科大学)  
唐焕文 (广东医科大学)  
曹文军 (大连医科大学)  
蒋义国 (广州医科大学)  
裴秋玲 (山西医科大学)  
马璐 (贵州医科)

王莹 (锦州医科大学)  
刘振中 (川北医学院)  
刘晋宇 (吉林医学大学)  
李煌元 (福建医科大学)  
杨惠芳 (宁夏医科大学)  
余日安 (广东药科大学)  
汪春红 (武汉大学)  
张荣 (河北医科大学)  
张玉媛 (蚌埠医学院)  
张艳淑 (华北理工大学)  
张增利 (苏州大学)  
林忠宁 (厦门大学)  
郑金平 (山西医科大学)  
段志文 (沈阳医学院)  
贾玉巧 (包头医学院)  
徐德祥 (安徽医科大学)  
黄丽华 (包头医学院)  
曹毅 (苏州大学)  
鲁彦 (苏州大学)  
潘雪莉 (佳木斯大学)

秘书

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 / 张爱华, 蒋义国主编.—2版.—北京: 科学出版社, 2016.8  
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 978-7-03-048547-2

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

中国版本图书馆CIP数据核字(2016)第123278号

---

责任编辑: 朱 华 / 责任校对: 何艳萍 张小霞

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 陈 敬

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>

大厂书文印刷有限公司 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: 787×1092 1/16

2016年8月第 二 版 印张: 27

2016年8月第四次印刷 字数: 787 000

定价: 69.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

# 前 言

毒理学 (Toxicology) 是研究有害因素 (包括化学、物理、生物等因素) 对生物系统毒性作用及其机制的基础学科, 也是研究环境与健康以及安全性评价和风险评估的重要应用学科。其持续受到各国政府和相关国际组织的高度重视, 在食品安全、药品安全、化学品安全、环境及公共卫生安全等方面发挥着至关重要的作用。

毒理学是公共卫生与预防医学的主干学科, 亦是现代医学和药学等的重要基础学科。为了进一步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, 同时为适应经济社会发展对毒理学科学和专业人才的需要, 我们在第一版 (案例版) 教材已使用 8 年基础上于 2015 年 7 月至 2016 年 5 月完成了第 2 版《毒理学基础》(案例版) 的补充与修订。本教材可供预防医学、药学、卫生检验、卫生管理、基础与临床医学等专业使用, 也可供毒理学专业的研究生和其他相关专业人员参考使用。

本教材围绕经济社会发展和毒理学研究与应用的新形势和新需求, 结合毒理学本科教学大纲、执业医师及研究生入学考试要求, 在征求 30 余所高校师生对第一版教材意见或建议的基础上, 收集和总结近年国内外毒理学和相关学科教材、专著及文献中毒理学最新进展, 对第一版教材进行更新与完善。在教材编写上紧密围绕毒理学教学核心内容, 坚持“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) 基本原则, 注重巩固学生毒理学基础理论和技能的同时, 力求反映毒理学最新进展。

本教材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, 力求使教学内容、教学形式更加丰富, 并促进教与学的互动; 同时通过案例分析和讨论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。另外, 新增内容及进展能够反映国内外毒理学领域新问题和新成果, 拓展学生对新问题、新知识、新技能的了解, 启发学生自主创新思维和推进实践。为了培养和提高学



生的综合分析能力及自主学习能力,本教材每章结尾列出3~5个综合思考题,书末提供了主要参考文献和中英文名词对照索引。

全书共分两部分23章,包括毒理学基础14章和靶器官毒理学9章,其中毒理学基础部分补充了三个章节的新内容。基于表观遗传毒理学在外源化学物致癌机制、复杂疾病发病机制以及安全性评价和风险评估中的作用日益突出,且在环境相关疾病的预防、早期诊断和治疗方面具有广阔应用前景,故新增“外源化学物表观遗传学作用”章节。另外,随着新材料和能源如纳米材料、放射性核素等的广泛应用,这些物质在发挥效益的同时,对人类健康和环境、生态的危害日渐增多,并成为学界和公众关注的热点公共卫生问题,为深化对上述有害因素的了解,推进风险管理,特增编“电离辐射与纳米材料的有害作用”章节。此外,鉴于毒理组学在毒作用机制研究、生物学标志确定、化学物等有害因素的毒性预测和转化应用方面已经发挥着越来越重要的作用,并在环境与健康风险评估中显示出良好应用前景,为更好地了解及应用其理论知识和技术,故增编“毒理组学”章节。

本教材在科学出版社的大力支持下,在国内30余所医学院校、40余名专家教授的共同努力下完成。借此机会,对他们为本教材付出的辛勤劳动和贡献表示崇高的敬意和衷心的感谢!由于我们的能力和水平有限,书中错误和不足难免,恳请广大师生、同行专家及其他读者不吝赐教和指正。

张爱华 蒋义国

2016年5月

# 目 录

前言

## 第一部分 毒理学总论

第一章 绪论 .....	1	思考题 .....	96
第一节 毒理学概述 .....	1	第六章 一般毒性作用及评价 .....	97
第二节 毒理学发展简史 .....	5	第一节 急性毒性试验 .....	97
第三节 毒理学发展展望 .....	7	第二节 短期、亚慢性和慢性毒性 试验 .....	107
思考题 .....	11	思考题 .....	115
第二章 毒理学基本概念 .....	12	第七章 外源化学物致突变作用及其 评价 .....	116
第一节 毒性、毒效应和毒物 .....	12	第一节 概述 .....	116
第二节 剂量、反应(效应)和剂量-反 应(效应)关系 .....	17	第二节 突变的类型 .....	117
第三节 毒性参数和安全限值 .....	20	第三节 外源化学物致突变作用的 机制 .....	120
思考题 .....	24	第四节 DNA 损伤的修复 .....	122
第三章 外源化学物的生物转运与转化 ..	25	第五节 突变后果 .....	124
第一节 外源化学物在体内的生物转运 ..	25	第六节 致突变性评价方法 .....	127
第二节 外源化学物在体内的生物转化 ..	34	思考题 .....	134
第三节 毒物动力学 .....	49	第八章 外源化学物表观遗传学作用 ..	135
思考题 .....	55	第一节 概述 .....	135
第四章 毒作用机制 .....	56	第二节 DNA 甲基化 .....	136
第一节 毒物转运与转化及终毒物形成 ..	56	第三节 组蛋白修饰 .....	137
第二节 终毒物与靶分子相互作用 .....	61	第四节 染色质重塑 .....	140
第三节 细胞调节功能障碍 .....	64	第五节 非编码 RNA .....	141
第四节 修复障碍 .....	75	第六节 外源化学物与表观遗传学 改变 .....	143
思考题 .....	79	第七节 外源化学物表观遗传作用 检测 .....	149
第五章 毒作用影响因素 .....	80	思考题 .....	154
第一节 化学物因素 .....	81		
第二节 机体因素 .....	86		
第三节 环境因素 .....	91		
第四节 化学物的联合作用 .....	93		



<b>第九章 外源化学物致癌作用及其评价</b> ··· 155	第一节 毒理基因组学 ······ 209
第一节 概述 ······ 155	第二节 毒理转录组学 ······ 215
第二节 化学致癌物分类 ······ 156	第三节 毒理蛋白组学 ······ 220
第三节 化学致癌过程 ······ 160	第四节 毒理代谢组学 ······ 226
第四节 化学致癌分子机制 ······ 164	思考题 ······ 230
第五节 化学致癌作用的影响因素 ······ 168	<b>第十三章 人群毒理学</b> ······ 231
第六节 外源化学物致癌性评价 ······ 171	第一节 概述 ······ 231
思考题 ······ 175	第二节 人群暴露评价 ······ 232
<b>第十章 发育毒性与致畸作用</b> ······ 176	第三节 人群暴露效应评价 ······ 239
第一节 发育毒性与致畸性 ······ 177	第四节 人群暴露与疾病效应的验证 ······ 243
第二节 发育毒性作用机制 ······ 181	第五节 人群毒理学展望 ······ 246
第三节 发育毒性和致畸作用试验与 评价 ······ 185	思考题 ······ 248
思考题 ······ 188	<b>第十四章 管理毒理学</b> ······ 249
<b>第十一章 电离辐射与纳米材料的损害     作用</b> ······ 190	第一节 概述 ······ 249
第一节 电离辐射的损害作用 ······ 190	第二节 毒理学安全性评价 ······ 253
第二节 纳米毒理学 ······ 200	第三节 风险分析 ······ 257
思考题 ······ 207	第四节 化学品安全管理的国际统一 协调工作 ······ 270
<b>第十二章 毒理组学</b> ······ 208	思考题 ······ 272
	<b>第二部分 靶器官毒理学</b>
<b>第十五章 呼吸毒理学</b> ······ 273	第三节 外源化学物肝损伤类型 ······ 293
第一节 呼吸系统的结构与功能 ······ 273	第四节 中毒性肝损伤机制 ······ 297
第二节 毒物在呼吸道内的体内过程 ······ 275	第五节 肝脏损害所致的功能障碍 ······ 302
第三节 外源化学物对呼吸系统的毒 作用 ······ 280	第六节 化学性肝损伤的检测与评价 ······ 303
第四节 呼吸系统损伤机制 ······ 282	思考题 ······ 306
第五节 呼吸毒理学的研究方法 ······ 285	<b>第十七章 肾脏毒理学</b> ······ 307
思考题 ······ 289	第一节 肾的结构功能与毒物易感性 ······ 307
<b>第十六章 肝脏毒理学</b> ······ 290	第二节 中毒性肾损伤的类型及表现 ······ 310
第一节 肝脏结构与功能的生物学 基础 ······ 290	第三节 常见肾毒性化学物 ······ 312
第二节 常见肝脏毒物及其分类 ······ 292	第四节 肾脏的毒性作用机制 ······ 317
	第五节 肾损害的评价方法 ······ 319
	思考题 ······ 322



第十八章 生殖毒理学	323	第一节 概述	369
第一节 概述	323	第二节 外源化学物对红细胞系的毒作用	371
第二节 雄性生殖毒性	325	第三节 外源化学物对白细胞系的毒性	378
第三节 雌性生殖毒性	326	第四节 外源化学物对血小板及凝血功能的毒性	380
第四节 生殖毒性作用机制	329	第五节 血液毒性的检测和评价	384
第五节 生殖毒性的检测方法及其评价	332	思考题	385
思考题	335	第二十二章 心血管毒理学	386
第十九章 神经与行为毒理学	336	第一节 概述	386
第一节 概述	336	第二节 外源化学物对心血管系统的毒作用	387
第二节 神经毒作用机制	342	第三节 外源化学物对心血管系统的毒作用机制	395
第三节 神经毒性的研究方法 with 评价	346	第四节 心血管毒作用的检测与评价	398
第四节 行为毒作用的研究方法与评价	348	思考题	401
思考题	352	第二十三章 皮肤毒理学	402
第二十章 免疫毒理学	353	第一节 皮肤的解剖结构与功能	402
第一节 概述	353	第二节 皮肤的毒作用类型	405
第二节 免疫系统组成与基本概念	356	第三节 皮肤毒理学研究方法和评价	410
第三节 免疫毒性作用及机制	358	思考题	412
第四节 免疫毒性试验方法及评价	363	参考文献	413
思考题	368	索引	415
第二十一章 血液毒理学	369	彩图	



# 第一部分 毒理学总论

## 第一章 绪论

### 第一节 毒理学概述

毒理学 (Toxicology) 是研究外源有害因素 (包括化学、物理、生物等因素) 对生物体和生态系统的损害作用及其机制的基础学科, 也是研究环境与健康以及安全性评价和风险评估的重要应用学科。现代毒理学主要包括描述毒理学 (descriptive toxicology)、机制毒理学 (mechanistic toxicology) 和管理毒理学 (regulatory toxicology) 三个研究领域。

#### 一、毒理学研究内容

毒理学是一门古老的科学, 其起源可追溯到数千年前, 但在漫长的年代中着重于描述中毒的表现。毒理学不同历史发展阶段的研究内容和任务不同, 传统毒理学研究的是外源化学物 (xenobiotics) 对生物体的损害作用 (adverse effects); 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。根据现代毒理学的研究内容和目的将其分为描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学三个分支领域。描述毒理学的主要任务是对毒性的发现和描述, 对外源有害因素的毒性做到“知其然”; 机制毒理学是对毒作用机制的探讨, 对外源有害因素的毒性做到“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, 进行风险评估和风险管理, 建立相应的基准值、阈值, 制定卫生标准或相关的法律法规, 有的放矢的对外源有害因素进行科学管理。描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学是一有机整体, 三者相辅相成, 研究内容各有侧重, 共同构成现代毒理学研究的核心——安全性评价和风险评估, 其在保障人类健康、保护环境与生态等方面发挥着重要作用。

##### (一) 描述毒理学

描述毒理学是对有害因素的毒性进行描述及鉴定, 包括定性描述 (即是否引起健康危害) 和定量描述 (剂量-反应关系) 两部分。其主要内容是利用毒理学原理与方法, 设计合理的动物模型和细胞模型进行体内和体外毒理学试验, 以得到有害因素的一般毒性和特殊毒性的参数和资料。对有害因素, 除了进行毒理学试验外, 尚需进行人群的暴露评估和健康风险评估, 以便将实验结果合理地外推到人。此外, 对于可能影响生物体系及生态环境的有害因素, 还可采用水生生物 (鱼、蚤类)、鸟类、陆栖动物和植物作为受试模型, 研究该有害因素的毒性及其对环境 and 生态的影响。描述毒理学研究结果一方面能够为机制毒理学研究提供重要线索, 促进机制毒理学的发展; 另一方面还可为安全性评价和管理法规与措施的制定提供基础资料。



## （二）机制毒理学

机制毒理学是在毒性描述和鉴定基础上，利用生物化学、细胞生物学、分子生物学、毒理基因组学（toxicogenomics）等方法，研究有害因素在机体内的生物转运与生物转化过程，及其与靶器官发生反应引起不良生物学改变的具体机制。

机制毒理学依据描述毒理学提供的毒性资料和相关理论知识，提出毒性机制假说，通过设计合理的试验，从生理、生化、细胞和分子层面识别和了解有害因素对生物系统产生损害作用的机制以验证假说。机制毒理学研究成果在毒理学的许多领域中均发挥着重要作用：在风险评估中可用于验证某些有害因素在实验动物中所观察到的某种不良结局；亦有助于排除有害因素在实验动物中的危害效应发生于人类的可能性；还可用于指导化学品的合理使用。此外，机制毒理学研究有利于发现敏感生物学标志，确定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，筛查易感基因和易感个体，并可依据个体遗传特征对中毒和疾病进行有针对性和个性化的治疗；同时，还有助于促进生理学、药理学、细胞生物学和生物化学等基础学科的发展。

## （三）管理毒理学

管理毒理学是毒理学的一门重要分支学科，是现代毒理学的重要组成部分，其主要任务是以描述毒理学和机制毒理学研究提供的有害因素的毒理学资料以及风险评估为依据，结合社会、经济、文化及其他有关因素，协助政府主管部门制定相应的法规条例、管理措施，确保化学品、药品和食品等安全进入人类生活环境，达到保护人群健康的目的。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。

管理毒理学是将毒理学的原理、技术和研究结果应用于外源化学物等有害因素的管理，以达到保护人类健康和保护生态环境免遭破坏的目的，是管理学和毒理学的交叉学科。管理毒理学工作者在描述毒理学和机制毒理学研究成果的基础上，制定了大量的人类生产和生活环境中化学物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。20世纪五十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并对其进行规范管理。此后，其他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。目前，我国对药品、保健食品、化妆品和涉水产品的管理也走上了规范化、法制化的轨道。随着我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。

根据毒理学在不同学科中的应用，还可以分为药物毒理学、环境毒理学、食品毒理学、工业毒理学、临床毒理学、法医毒理学、分析毒理学等。毒理学的发展与生命科学相辅相成，生命科学的新理论新技术推动了毒理学的发展，外源有害因素特异性毒作用研究也成为生命科学打开生命奥秘的工具和钥匙。随着人类生产活动和经济全球化，毒理学将不断地得到发展和创新。

# 二、毒理学研究方法

评价外源有害因素的毒性或探索已知疾病的环境病因，常用的毒理学研究方法包括体内试验（*in vivo test*）、体外试验（*in vitro test*）、人体观察（*human toxicology*）和流行病学研究（*epidemiological study*）。

## （一）体内试验

也称为整体动物试验，指以实验动物为模型进行的毒理学试验，一般采用大鼠、小鼠、仓鼠、豚鼠、家兔、狗、猴等哺乳动物。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。体内试验可用于急性毒性、亚慢性毒性、慢性毒性等一般毒性检测，也可用于致突变、致畸变和致癌等特殊毒性的研究。此外，还可以通过导入或敲除特定基因构建转基因动物模型，



研究特定基因功能及其调控作用。体内试验是毒理学研究的基本方法，其结果原则上可以外推到人。但因体内试验影响因素较多，难以阐明外源有害因素的代谢通路和毒作用机制。

## (二) 体外试验

体外试验通常采用游离器官、细胞、细胞系、细胞器、生物模拟系统等进行的毒理学研究。体外试验可用于有害因素急性毒作用筛查、代谢转化过程及靶器官(细胞)毒性和毒作用机制研究。

**1. 游离器官** 采用脏器灌注术将含有某种有害因素的液体输入某一离体器官(如心、肺、肝、肾、脑、肠、胰等)，观测一定时间内受试物对该器官的损害作用及其代谢情况。

**2. 细胞** 利用从动物或人的脏器新分离的原代细胞(primary cell)或经传代培养的细胞株(cell strain)和细胞系(cell line)进行试验。

**3. 细胞器(organelle)** 将细胞匀浆离心分离成不同的细胞器或成分(如线粒体、溶酶体、内质网、微粒体、细胞骨架、细胞核等)用于试验。

体外试验可控性好，影响因素少。但体外试验系统缺乏整体动物毒物动力学过程，同时不能反映动物体温、血电解质浓度、细胞-细胞交互作用等，因此应根据实验研究的目的和要求，结合体内试验结果进行相互补充和验证。

## (三) 人体观察

通过对化学品、药品、食品、农药等急、慢性中毒病例的处理和治疗，可直接获得有关人体的毒理学资料；对新药、疫苗研发的临床试验，可直接提供其安全性评价或风险评估资料，确保新药的使用安全。

在可能的情况下，亦可选择志愿者进行非损害人体健康的受控试验。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，如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，其所用的外源化学物或药物应经过毒理学试验研究和安全性评价，志愿者的暴露条件应为低剂量短时间暴露，且毒效应具有可逆性。志愿者试验可获得动物试验所不能得到的资料，减少动物试验结果外推到人的不确定性。

## (四) 流行病学研究

流行病学研究是以人群为直接观察对象，了解外源化学物等有害因素对人的毒性作用，为安全性评价和风险评估提供参考资料，为制定相关预防措施和安全限值提供依据。流行病学研究在环境危险因素与人类疾病因果关系的建立中发挥越来越重要的作用，一方面可以从因到果研究已知环境危险因素对人群健康的不利影响；另一方面还可以从果到因探索已知疾病的环境危险因素。在确定环境危险因素对人类健康影响的因果关系时需要的标准有：①关联的时间顺序：“因”先于“果”；②关联的强度：有害因素对健康影响存在剂量-反应关系；③关联的合理性：具有实验室证据或具有生物学/理论上的合理性；④关联的一致性：研究结果可重复；⑤关联的特异性：原因与结局紧密相关。因此，充分结合毒理学试验和人群流行病学研究结果，才能阐明有害因素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。

随着现代生物学技术的飞速发展，一些新的研究手段和方法在毒理学研究中得到充分应用。如芯片技术应用于体内或体外条件下分析有害因素引起的全基因组或蛋白谱表达改变；代谢组学技术用于分析有害因素造成的机体代谢谱的改变；定量结构-活性关系(quantitative structure activity relationship, QSAR)、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。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、生物信息学技术、“组”学技术以及系统生物学技术会得到越来越广泛的应用，使毒理学对毒性描述更为细致，机制研究更为透彻，毒理管理更为科学。



### 三、毒理学的应用

随着毒理学研究范畴的不断拓展,毒理学的理论和技术在有害因素安全性评价、风险评估、风险管理与交流方面,已发挥越来越重要的作用。

#### (一) 安全性评价

毒理学安全性评价(safety evaluation)主要通过体内、体外试验和人群流行病学研究,阐明受试物的毒性及潜在危害,以决定其是否可以进入市场或阐明安全使用的条件,达到保护人群健康的目的。安全性评价需要按一定的程序进行,通过一系列的毒理学试验,获得“未观察到有害作用水平”(no observed adverse effect level, NOAEL)或“观察到有害作用的最低水平”(lowest observed adverse effect level, LOAEL)。在此基础上,根据受试物的毒作用性质、特点、剂量-反应关系以及人群实际暴露情况等,进行综合分析,确定其安全性。

由于各类有害因素的暴露方式和途径等不同,安全性评价的程序和内容也有所不同,通常遵循分阶段试验的原则。在了解受试物的理化特性,查阅相关文献和评估结构-活性关系的基础上,进行第一阶段试验,包括急性毒性试验和局部毒性试验,其目的是获得半数致死量(lethal dose,  $LD_{50}$ ),为第二阶段试验提供剂量设计的参考依据。第二阶段试验,包括短期重复剂量毒性试验和遗传毒性试验(如Ames试验、哺乳动物细胞基因突变试验、微核试验、染色体畸变试验、显性致死试验、程序外DNA合成试验、姐妹染色单体交换试验、转基因动物致突变试验等),通常依据其遗传学终点确定组合试验。第三阶段试验,包括亚慢性毒性试验、生殖与发育毒性试验和毒物动力学试验。第四阶段试验,包括慢性毒性试验和致癌试验。通过上述毒性试验,结合受试物的毒作用特点、性质、剂量-反应关系分析,以及人群暴露监测、环境流行病学调查、中毒事故调查和志愿者试验等资料,综合分析评价其安全性。

#### (二) 风险评估

风险评估(risk assessment)又称为危险度评定,是在综合分析毒理学试验、环境监测和人群流行病学研究等多方面资料的基础上,对有害因素损害人类健康的潜在能力进行定性和/或定量评估的过程,同时描述与分析其中存在的不确定性,判断损害可能发生的概率和严重程度。风险评估主要包括四个部分:危害识别(hazard identification)、剂量-反应关系评估(dose-response assessment)、暴露评估(exposure assessment)和风险特征分析(risk characterization)。危害识别是风险评估的定性阶段,主要依据已有的资料(包括结构-活性关系分析、体外和短期毒性试验、整体动物试验、现场监测和人群流行病学资料)来评价有害因素暴露对人群健康是否产生损害作用。剂量-反应关系评估是风险评估的定量阶段,阐明有害因素暴露水平与人群中有害效应发生率之间的关系。暴露评估是通过现场和个人采样监测,定性定量评估有害因素暴露来源、类型、途径、水平、频率、持续时间和内剂量。风险特征分析是对危害识别、剂量-反应关系评估、暴露评估的综合分析,明确外源有害因素暴露对人群健康产生损害作用的特征以及所有证据的充分性。需要注意的是,在风险评估全过程中要高度重视所有不确定性和变异性的影响,如对暴露因素的正确分类、筛查方法可靠程度、试验结果外推到人、暴露的途径、剂量、频率以及内剂量水平等不确定性和变异性。风险评估已成为管理毒理学的核心内容,其基本原理和方法已被众多国家和国际组织机构广泛采用。

#### (三) 风险管理与交流

风险管理(risk management)又称为危险度管理,是依据安全性评价和风险评估的结果,权衡出管理决策的过程,提出或发展合适的有害因素风险管理措施,包括制定相应的法规和条例等。风险管理包括3个要素:风险-效益评估(risk-benefit analysis)、暴露与排放控制(exposure and



emission) 和风险监督 (risk monitoring)。

风险交流 (risk communication) 又称为危险度交流, 是在风险评估者、风险管理者、消费者和其他有关各方之间进行有关风险及其相关因素的信息和观点的交流过程, 风险交流贯穿于风险分析的各个阶段。根据交流的内容和对象, 有效的风险交流要素包括: 风险的性质、风险评估的不确定性、风险管理的措施。风险交流的根本目标是用清晰、易懂的术语向具体的交流对象提供有意义的相关信息, 使其更广泛的理解和接受风险管理的决策, 推进风险管理措施在各方之间达到较高程度的一致, 并得到各方支持。

## 第二节 毒理学发展简史

### 一、毒理学启蒙与形成时期

毒理学 (toxicology) 作为一门学科发展始于 20 世纪初, 而其起源可追溯到数千年前, 最早人类对毒物及中毒的认识是用动物的毒液和植物提取液进行狩猎、作战和暗杀。毒物 (toxic) 一词起源于希腊文的 “toxikon”, 指浸过毒液的弓箭。随着人类历史的发展, 人们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、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, 毒理学的形成与发展一直与人类活动密切相关。

我国古代医药学文献对毒理学的形成、发展有着重要贡献, 如公元前 2735 年神农编撰的 40 卷《本草》, 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。另如公元前 2650 年《黄帝内经》, 公元 652 年唐代孙思邈编撰的《千金要方》, 公元 1247 年南宋宋慈编撰的《洗冤集录》, 公元 1590 年明代李时珍编撰的《本草纲目》等对毒理学均有着重要贡献。

古埃及、印度、古希腊、罗马和阿拉伯等国家的相关文献中, 都有关于植物、动物和有毒矿物 (如砷、铅、锑) 及其解毒剂的记载。古埃及第一部有关毒物的著作完稿于公元前 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。Mithridates (公元前 120~公元前 63) 被认为是系统研究毒物对人体有害作用的第一人和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。Mainoidides (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咬伤的抗毒疗法, 以及植物和有毒矿物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, 反复再版。

### 二、毒理学发展时期

文艺复兴时期科学的进步带动了毒理学的发展, 瑞士医生 Paracelsus (1493~1541) 对中世纪后期科学和医学史作出了卓越贡献, 被认为是药物化学、实验毒理学和现代化学治疗的奠基人。他提出实验观察和研究对于检测化学物的反应性很重要, 需要区分化学物的治疗作用和毒性作用、剂量决定化学物的毒性等。他的许多观点对近代科学和现代毒理学有着重要影响, 其中提出的所有物质都是毒物, 剂量决定一种物质是毒物还是药物这一著名格言至今在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,毒物所致的职业病引起当时许多医生、职业医学家与毒理学家的重视。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。英国职业医学与毒理学家、外科医生 Pott (1714~1788) 于 1775 年首先发现烟囱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的一个十分成功的范例,也是化学致癌作用(如多环芳烃)的首例流行病学研究报道。其后,在德国(公元 1875 年、1895 年)和苏格兰(公元 1876 年)相继报道了煤焦油和页岩油作业工人的职业性皮肤癌和苯胺染料作业工人的膀胱癌。意大利生物学家 Fontana (1720~1805) 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,也深刻影响医学和毒理学的发展。1800 年形成了有机化学学科,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,人们也更深刻地认识了中毒的生化过程改变。Orfila (1787~1853)、Magendie (1783~1855) 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。Orfila 是第一位系统利用尸检材料和化学分析方法作为中毒法律依据的毒理学家,开创了应用化学法研究毒物的先河,被称为现代毒理学之父;Magendie 是 19 世纪伟大的实验生理学家,其对依米丁、土的宁和箭毒的作用机制进行了深入研究;Magendie 的著名学生之一 Bernard 不仅研究了箭毒对神经肌肉传导作用的机制,还对一氧化碳(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, Schmieberg (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。此外, Yamagiwa 和 Ichikawa 于 1915 年首次进行了化学致癌的实验研究,他们用煤焦油涂抹兔耳诱发了上皮癌,证实了化学物的致癌作用,成功验证了 140 年前 Pott 提出的致癌假说。

### 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地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“专利”药品使用的流行导致中毒事故发生,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、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,《Archives of Toxicology》于 1930 年创刊,同年美国成立了国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH)。1937 年美国发生的磺胺导致病人急性肾衰和死亡的事件,促使 Copeland 议案于 1938 年通过,随后通过了成立美国食品药品监督管理局 (FDA) 的议案。

20 世纪 40 年代,随着机制毒理学研究的深入,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 年纸层析法及 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 Fithugh 共同提出了安全系数 (SF) 的概念, 该概念至今仍应用在毒理学研究及安全性评价中。Coulston、Lehman 和 Hayes 于 1959 年共同创办了杂志 *Toxicology and Applied Pharmacology*。

20 世纪 70 到 80 年代, 毒理学科发展迅速, 涉及毒理学的相关法规、书籍和杂志等亦呈指数扩增。1975 年 *Casarett&Doull's Toxicology* 首次出版, 至今已更新至第 8 版; 1982 年问世的由 Hayes 主编的 *Principles and Methods of Toxicology* 亦已再版 5 次。此外, 1980 年, 欧洲、亚洲、南美洲、澳洲和非洲的毒理学会共同组建了国际毒理学联合会, 极大地推动了毒理学科的发展。

我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 年举办了军事毒理学习班, 为我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历史原因出现长时间的停滞。70 年代后我国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, 目前中国毒理学会下设 26 个专业委员会, 2013 年开始由原来的每四年一次代表大会改为每两年召开一次; 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、专著和学术论文相继问世。同时, 毒理学在国家经济社会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 毒理学发展展望

自 1990 年人类基因组计划正式启动以来, 生物技术和生物信息学发展迅速, 使得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生物信息学技术等快速发展, 为毒理学研究提供了强有力的工具和技术平台。2000 年美国成立了国家毒理基因组学中心, 旨在促进基因和蛋白表达在毒理学中应用以及人类环境暴露与疾病易感性关系研究。毒理学在发展过程中不断吸收和利用生物学、化学、物理、数学、管理学等最新知识、技术和成果, 已发展成为现代医学、药学等的重要基础学科。同时毒理学以毒物为工具研究和阐明生命现象, 促进医药和生命科学的发展。毒理基因组学和系统毒理学的出现, 使毒理学正经历着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亦将发生革命性的变化。

#### 一、整体动物试验与替代试验

动物试验是以实验动物为受试对象的科学试验, 通过检测实验动物的群体反应、生物学特征等评价受试因素产生的实验效应。整体动物试验模型被传统毒理学研究广泛采用。但由于整体动物试验具有耗时长、成本高等缺陷, 毒理科学家一直以来致力于寻求能替代动物试验的方法。20 世纪 80 年代提出的以 3R 原则为导向设计的实验方法, 称为毒理学替代法 (alternatives toxicological methods)。3R 包括: 优化 (refinement) 毒理学试验方法和技术, 提高实验动物福利、降低或消除动物疼痛或痛苦; 减少 (reduction) 实验动物数量并能实现预期目标; 替代 (replacement) 整体动物试验。目前, 体外



毒性试验研究和体外筛选试验体系日益增多,毒理学替代法已受到许多发达国家政府和科学界的高度重视,美国和欧洲一些国家还成立了实验动物替代研究中心、基金会、信息中心、网站、管委会等相关机构,并取得了一些进展。如:急性毒性试验中  $LD_{50}$  是毒理学最常用的以动物死亡为观测终点的指标,但其波动性较大,提供的毒理学信息较单一,使用有局限性,目前其替代方法有固定剂量法、急性毒性分级法和上-下移动法等;遗传毒性试验替代法有酿酒酵母基因突变试验(OECD TG480, Annex VB15)和酿酒酵母有丝分裂重组试验(OECD TG481, Annex VB16)等;非遗传毒性致癌物研究中被推荐的替代法有叙利亚仓鼠胚胎细胞(SHE)、小鼠成纤维胚胎细胞(BALB/c3T3)、小鼠胚胎来源的间充质干细胞(C3H10T1/2)体外转化试验;发育毒性(致畸)试验替代法有胚胎干细胞体外试验(EST)等;报告基因试验被用于测试化学物的雌激素、雄激素、甲状腺激素活性。替代动物试验的体内、外模型研究已成为现代毒理学的一个重要发展方向。目前可靠、高效的体外替代试验体系、毒物数据库、生物信息学技术、结构-活性关系分析及计算/预测毒理学体系的研究与应用尚处于探索阶段,因此,替代试验取代动物整体试验还面临着严峻挑战。

## 二、遗传毒理与表观遗传毒理

遗传毒理学(genetic toxicology)是研究有害因素对生物系统的致突变效应及其机制的学科。自然界中的任何生物物种,其形态和生理特征千差万别,但在生物进化过程中,都能以相对稳定的生命形式和物种而存在,并继续不断繁衍后代。亲代与子代之间传递信息的物质,除一部分病毒的遗传物质是RNA外,其余的病毒以及全部具典型细胞结构的生物遗传物质都是DNA。DNA是染色体的主要成分,还存在于细胞核外的质体、线粒体等细胞器中。遗传物质的基本特性是相对稳定的、能自我复制、前后代保持一定的连续性并能产生可遗传的变异。遗传性状的相对稳定性依赖于DNA的特殊结构及精确的复制,以及高保真度的修复能力。

遗传毒理学研究内容主要包括三方面:致突变机制、诱变剂的检测和评估诱变剂对健康的风险。遗传毒理学的主要任务是阐明有害因素对人体细胞遗传物质的损伤及对人类遗传学改变,探讨遗传毒物与基因的交互作用、诱发遗传毒性的机制、对人体健康的影响及风险评估,探索遗传毒物对人体早期损害的指标,建立预警体系。并在此基础上,采取干预措施,确保人体健康。遗传毒理学常用的研究方法除了一般毒理学方法还包括:①反映基因突变的方法:Ames试验、哺乳动物细胞基因突变试验等;②反映染色体损伤的方法:微核试验、染色体畸变试验、显性致死试验、姐妹染色单体交换试验、转基因动物致突变试验等;③反映DNA损伤的方法:单细胞凝胶电泳试验、程序外DNA合成试验等;④其他:如细胞恶性转化试验等。研究致突变、致畸变和致癌变三者之间的关系以及通过检测诱变作用来判断有害因素的致畸变和致癌变的可能性已成为遗传毒理学的理论探讨和实际应用的重要内容。

表观遗传毒理学(epigenetic toxicology)是研究有害因素引起的,不涉及DNA序列变化的、可遗传的(通过有丝分裂、减数分裂在体细胞间及代际间传递)基因表达改变。早在2000多年前,古希腊伟大的哲学家亚里士多德(Aristotle,公元前384~公元前322)在关于动物起源的《On the Generation of Animals》一书中首先提出了后生理论(the theory of epigenesis)一词,认为新器官的发育由未分化的团块逐渐形成。而表观遗传学(epigenetic toxicology)是由“epigenesis”和“genetics”缩合而成。100多年前有些生物学家认为遗传学中一个基因型(genotype)对应一个表型(phenotype)的说法不能解释细胞的分化(cell differentiation)。他们提出的假设是:“未分化的细胞处于决定命运的转折期,此时细胞的基因并不是关键的,而表观特征(epigenetic)决定了细胞分化的命运”,这里提出了表观遗传信息的概念,即“DNA序列编码蛋白信息以外的信息”。1975年,Holliday R对表观遗传学进行了较为准确的描述,他认为表观遗传学不仅在发育阶段,而且应在成体阶段研究可遗传的基因表达改变,这些信息能经有丝分裂、减数分裂在细胞和个体间世代传递,而不借助于DNA序列改变,即表观遗传是非DNA序列差异的核遗传。



表观遗传毒理学主要涉及 DNA 甲基化 (DNA methylation)、组蛋白修饰 (histone modification)、染色质重塑 (chromatin remodeling) 和非编码 RNA (non-coding RNAs, ncRNAs)。DNA 甲基化是一个重要的表观遗传学修饰, 近年已发现癌基因启动子区低甲基化被激活和/或抑癌基因的启动子区高甲基化被失活, 可直接参与肿瘤的发生发展, 故基因的甲基化调控成为肿瘤治疗的新靶点。组蛋白修饰是组蛋白在相关酶作用下发生甲基化、乙酰化、磷酸化、腺苷酸化、泛素化、ADP 核糖基化等修饰过程, 从而影响基因的转录活性。染色质重塑是在基因表达的复制和重组等过程中, 染色质的包装状态、核小体组蛋白以及对应 DNA 分子发生改变, 整个过程均可逆, 在某些有害因素作用下, 染色质重塑方向可发生改变, 从而影响基因的转录激活或抑制、DNA 甲基化、DNA 修复等。非编码 RNA 指不能编码蛋白质的 RNA, 主要包括小 RNA 以及长链 RNA, 在细菌、真菌、哺乳动物等许多生物体的生命活动中发挥广泛作用。目前越来越多的毒理学家开始关注在外源有害因素作用下非编码 RNA 的生物学功能与疾病的关系。外源有害因素可以通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 等表观遗传变异导致健康损伤, 包括肿瘤、衰老、生长发育异常、免疫疾病和中枢神经系统及精神发育紊乱等, 此已成为毒作用机制研究的重要领域。另外, 由于表观遗传改变具有可逆性, 故通过科学的干预有可能影响表观遗传网络, 逆转不利基因的表达, 因此其在环境相关疾病的早期治疗和预防等方面具有良好应用前景。此外, 表观遗传毒理学在化学致癌研究、药物安全性评价和有害因素风险评估中也将发挥重要作用。

### 三、计算毒理学与毒性预测

计算毒理学 (computational toxicology) 也称预测毒理学 (predictive toxicology), 是以计算化学 (computational chemistry)、计算生物学 (computational biology)、生物信息学及系统生物学为基础, 运用先进的高通量测试方法, 结合光学分子成像技术和现代仪器分析, 研究和多种计算模型, 高效、快速筛查和预测外源有害因素的毒性及其所致的不良健康效应, 确定并定量分析有害因素的暴露风险。目前常用的计算模型有以下几类:

**1. 定量结构-活性关系模型 (QSAR)** 是在结构-活性关系 (SAR) 基础上发展起来的, 是借助分子的理化性质参数或结构参数, 以数学和统计学手段定量研究毒物与生物大分子相互作用、有机小分子在生物体内吸收、分布、代谢、排泄等的方法。QSAR 具有量化、备选参数多和精度高的优点, 其在毒性预测和计算机辅助药物设计方面具有良好应用前景。

**2. 基准剂量模型 (benchmark dose, BMD)** 是对动物试验或人群流行病学研究获得的剂量-反应数据适用范围的拓展, 可更好地描述潜在风险的特征并将其量化。

**3. 生理药代动力学/药效动力学模型 (physiologically based pharmacokinetic/pharmacodynamics, PBPK/PBPD)** 是根据药物的理化性质和生物学性质、动物的解剖生理学及生化知识, 模拟机体循环系统的血液流向, 将与药物处理相关的组织器官连接成一个整体, 并遵循质量平衡原理来分析化学物代谢动力学数据的方法。该模型在毒物筛选、预测外源化学物在体内的分布浓度及优化实验方案方面有非常重要的作用, 近年来在药物相互作用研究中越来越受到重视。PBPK 与 PBPD 可以联合评价, 为毒物在体内的分布、代谢与效应之间的相关性研究提供线索。

**4. 浓度加和模型 (concentration addition, CA)** 也称 Bliss 加和 (Bliss addition) 或剂量加和 (dose addition) 模型, 可以解释具有不同类型浓度-效应曲线的化学物构成的混合物毒性效应, 适用于具有相似作用模式的化学物构成的混合物, 已被美国 EPA 及欧盟等作为混合物的联合毒性效应评估的标准参考模型。但 CA 模型缺乏坚实的理论基础, 也不直接与毒性机制相关, 在浓度-效应曲线上, 某些浓度区域还存在预测的盲区, 因此使用需谨慎。

**5. 其他模型** 独立作用模型 (IA) 被认为适用于具有相异作用模式的化学物构成的混合物毒性效应评估。另尚有交互作用模型 (IAI)、两步预测模型 (TSP) 等。

毒性预测是一项十分复杂的工程, 也是毒理学家和其他领域科学家一直追求的目标。2007 年,