

靶器官毒理学丛书

TARGET ORGAN TOXICOLOGY SERIES

内分泌毒理学

Endocrine Toxicology

主编 李芝兰

李建祥

曹毅

主审 常元勋



北京大学医学出版社

靶器官毒理学丛书

TARGET ORGAN TOXICOLOGY SERIES

内分泌毒理学

Endocrine Toxicology

主编 李芝兰 李建祥 曹 毅

主审 常元勋

北京大学医学出版社

NEIFENMI DULIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

内分泌毒理学 / 李芝兰, 李建祥, 曹毅主编.

—北京: 北京大学医学出版社, 2016. 6

(靶器官毒理学丛书)

ISBN 978-7-5659-1332-7

I. ①内… II. ①李… ②李… ③曹…

III. ①内分泌病—毒理学 IV. ①R58 ②R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 033070 号

内分泌毒理学

主 编: 李芝兰 李建祥 曹 毅

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 中煤 (北京) 印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 陈 奋 张立峰 责任校对: 金彤文 责任印制: 李 啸

开 本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 32.25 字数: 953 千字

版 次: 2016 年 6 月第 1 版 2016 年 6 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1332-7

定 价: 115.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学科学出版基金

资助出版

编写人员名单

主 审 常元勋 北京大学公共卫生学院

主 编 (以编写章节前后顺序排列)

李芝兰 兰州大学公共卫生学院

李建祥 苏州大学公共卫生学院

曹 毅 苏州大学公共卫生学院

编 委 (以编写章节前后顺序排列)

李芝兰 兰州大学公共卫生学院

常元勋 北京大学公共卫生学院

孙应彪 兰州大学公共卫生学院

苏 莉 兰州大学公共卫生学院

李建祥 苏州大学公共卫生学院

曹 毅 苏州大学公共卫生学院

薛红丽 兰州大学公共卫生学院

马文军 北京大学公共卫生学院

卢庆生 北京市疾病预防控制中心

聂燕敏 北京市疾病预防控制中心

王民生 江苏省疾病预防控制中心

施伟庆 江苏省疾病预防控制中心

徐 军 江苏省疾病预防控制中心

吕中明 江苏省疾病预防控制中心

刘建中 北京市疾病预防控制中心

李 煜 北京市疾病预防控制中心

赵超英 北京市疾病预防控制中心

蒋晓红 江苏省疾病预防控制中心

俞 萍 江苏省疾病预防控制中心
杜宏举 北京市疾病预防控制中心
马 玲 北京市疾病预防控制中心
崔凤梅 苏州大学放射防护学院

编 者 (以编写章节前后顺序排列)

汪燕妮 兰州大学公共卫生学院
冯玉娟 甘肃省第二人民医院
党瑜慧 兰州大学公共卫生学院

秘 书 赵 茜 北京大学公共卫生学院

《靶器官毒理学丛书》编审委员会

(第二届)

主任委员 常元勋

副主任委员 赵超英 朱宝立 姜允申

委员 (按姓氏汉语拼音排序)

曹 毅 贾 光 李建祥 李芝兰

栗建林 卢庆生 马文军 茆文革

宋玉果 孙应彪 谭壮生 王民生

王宇红 张 济 张恒东 张敬旭

张增利 赵振东

秘 书 赵 茜 谭壮生

序

《靶器官毒理学丛书》以机体各系统（器官）为靶器官，以靶器官损伤与外源化学物的关系为切入点，全面总结和介绍外源化学物对神经、血液、心血管、呼吸、免疫、消化、泌尿和生殖系统，以及眼、皮肤与骨的毒性表现、毒性机制、防治原则。丛书重点介绍近几十年来外源化学物对人和动物的致突变性、生殖发育（致畸）毒性及致癌性。这将填补我国这一领域的空白。

本丛书是国内第一套全面介绍外源化学物对各系统（器官）损伤的丛书。北京大学医学出版社委托常元勋教授担任本丛书总主编，组织全国部分院校、省（市）疾病预防控制中心的教授和研究员，作为本丛书各分册的主编。

本丛书作为毒理学综合参考书，具有系统性、完整性和先进性。我相信本丛书对从事环境卫生、劳动卫生、环境保护和劳动保护等领域的专业人员的工作和研究会有所帮助。

中国科学院院士
北京大学教授



2009年4月24日

丛书前言

20 世纪人类进步的一个表现是通过使用天然的和合成的化学物质解决迅猛增加的人口生存问题，并且提高了人类的生活水平。但是经过一百多年的迅猛发展后，人们慢慢觉悟到生存、生活质量和安全是互相关联的，不可忽略其中任何一个方面。因此，环境有害化学因素对人体健康的影响已受到全社会的关注。

人体的生命活动是组成人体的各个系统（器官）功能的综合。因此，在健康状态下系统（器官）方能行使正常功能，如血液系统中血液的循环，呼吸系统对气体的吸入和排出，消化系统对食物的消化和吸收，泌尿系统对代谢产物的排出，免疫系统的防御功能，健康的生殖系统关系到出生人口的素质，皮肤是人体重要的保护器官，眼是重要的视觉器官。神经系统在人体各系统（器官）中起着主导作用，它全面地调节着体内各系统（器官）的功能，以适应内外环境的变化。由此可见，环境中任何一种化学因素，如果影响到某一系统（器官）或多种系统（器官）功能，将会引起人体综合功能的改变，导致损伤或死亡。

本丛书分为《神经系统毒理学》《血液毒理学》《呼吸系统毒理学》《心血管系统毒理学》《免疫毒理学》《消化系统毒理学》《泌尿系统毒理学》《生殖与发育毒理学》《皮肤、眼与骨毒理学》《内分泌毒理学》《化学致癌》11 个分册。以机体各系统（器官）为靶器官，以靶器官损伤与外源化学物的关系为切入点，全面总结和介绍外源化学物对神经、血液、心血管、呼吸、免疫、消化、泌尿和生殖系统，以及眼、皮肤与骨的毒性表现、毒性机制、防治原则。重点介绍近几十年来外源化学物对人和动物的致突变性、生殖发育（致畸）毒性及致癌性。这将填补我国这一领域的空白。

由于本丛书是国内第一套全面介绍外源化学物对各系统（器官）损伤的丛书。为此，我们组织全国部分院校、省（市）疾病预防控制

中心的教授和研究员，作为本丛书各分册的主编。尤其令人振奋的是，作者群中有相当数量的年轻的、学有所长的硕士和博士，这显示了我国未来毒理学领域发展的巨大潜力。本丛书的出版发行无疑意味着我国毒理学正在向国际一流行列迈进。本丛书的编写得到了北京市疾病预防控制中心和江苏省疾病预防控制中心的资助，以及北京大学医学科学出版基金的资助，同时还得到各分册主编、编委及编写人员所在单位领导的大力支持。

本丛书作为毒理学综合参考书，具有系统性、完整性和先进性。对从事环境卫生、劳动卫生、食品卫生、毒理学、中毒抢救、环境保护和劳动保护等领域的专业人员的工作将有所帮助。

由于编写人员较多，文笔水平有差别，编写者对编写内容的简繁掌握可能有所不同，本丛书难免有些疏漏之处，请读者谅解。

常元勋

2015.3.17

前 言

内分泌系统 (endocrine system) 是由内分泌腺和分散存在于某些器官系统中的腺体组成的一个信息传递系统。它与神经系统密切联系, 相互配合, 共同调节机体的各种功能活动, 维持内环境相对稳定。其主要功能有分泌激素, 对机体的功能进行体液调节; 调节机体的物质代谢, 维持内环境的相对平衡; 调节机体的发育生长和生殖功能等。内分泌系统的特点是有特定的靶器官和细胞, 并有相应的受体; 激素与受体结合发挥生理调节作用; 激素分泌过多或过少可引起相应靶器官功能亢进或低下。

近几十年来, 在环境中广泛存在的农药、工业化合物、植物雌激素等内分泌干扰物, 通过空气、土壤、水等多种途径暴露于人体, 有些可干扰维持自身平衡、生长、发育和行为的体内激素的合成、分泌、运输、结合、作用、代谢或消除; 有些可表现出拟天然激素或抗天然激素的作用, 对体内的雌激素、甲状腺素、儿茶酚胺、睾酮等呈现显著的干扰效应; 有些可破坏内分泌、神经和免疫等系统的信息相互传递和对机体的调节功能, 进而破坏内环境的相对稳定。外源化学物或混合物可改变健康生物及其后代或其群体的内分泌功能, 并对它们的健康产生不良影响, 在临床上则表现为生殖障碍、出生缺陷、发育异常、代谢紊乱以及某些癌症等。

目前, 对具有内分泌干扰作用的有害因素的关注, 已从化学因素扩展到物理、生物因素, 甚至是食品等范畴, 并在整体、器官、细胞、亚细胞和分子等不同水平上探索其与机体的交互作用及其机制。内分泌毒理学的研究内容、研究方法等与一些基础学科和应用学科都有不同程度的重叠, 充分体现了不同学科间的交叉及渗透, 同时也促进了内分泌毒理学科的发展。

本分册分总论和各论两部分。总论概述了内分泌毒理学研究的目的、意义、进展及发展历史等; 对腺垂体、甲状腺、肾上腺皮质、肾

上腺髓质、睾丸、卵巢、胰岛的结构与功能，毒性表现和机制，毒性研究方法等分章节进行了详细介绍。各论重点介绍了金属及类金属及其化合物、芳香烃类、硫、氟及其化合物、腈类、烷类及卤代烷类、醇类与醛类、氯代烯烃类、酚类与酯类、酰胺类、有机磷农药、氨基甲酸酯类农药、卤代烃杀虫剂、放射性核素及药物中一些常见的具有内分泌毒性的外源化学物的理化特性，来源、存在与接触机会，吸收、分布、代谢与排泄，毒性概述，内分泌毒性表现及机制等。

本分册的作者都是国内从事毒理学研究和职业病危害评价、环境影响评价方面的专家教授和毒理学博士、硕士。他们利用繁忙的工作之余，尽心竭力编写付出了辛勤的劳作。兰州大学硕士研究生刘佳微、陈文材、常锐霞、刘玲飞、张洁、陈军义、赵乾龙、孙铤钊、樊俏荣、罗波艳和潘丽等，北京大学公共卫生学院硕士研究生赵欣，苏州大学公共卫生学院硕士研究生宗春燕、吉永新、何启娜、韦晔，不仅在资料的收集、查阅及文稿的校对等方面做了大量的工作，还在导师的悉心指导下主笔撰写了部分章节的内容。感谢大家为本书的编撰、出版所付出的辛勤劳动！

由于内分泌毒理学涉及众多学科和现代毒理学常用实验室技术，加之各位编著者各有所长，书写风格各异，少数内容可能在部分不同章节均有涉及，本书予以充分尊重，由此给读者带来的不便，尚请见谅。尤其由于主编人员业务水平和经验所限，书中难免存在不妥和疏漏之处，真诚希望各位同仁与读者不吝赐教。

《内分泌毒理学》的编写获得了苏州大学公共卫生学院和兰州大学公共卫生学院的资金支持。承蒙北京大学公共卫生学院常元勋教授对本书主审、对总论的撰写进行指导和内容审校，以及北京大学医学出版社对本书出版的大力支持，在此谨表示衷心感谢！

李芝兰 李建祥 曹毅 常元勋

2015年2月26日

目 录

第一部分 总 论

第一章 绪 论.....	3	五、致垂体肿瘤发生	114
一、内分泌学基础	3	第三节 外源化学物致垂体损伤 的机制.....	115
二、外源化学物致内分泌系统毒 性表现与机制	9	一、细胞凋亡	115
三、结语	14	二、氧化应激与亚硝化应激	118
主要参考文献	15	三、对垂体细胞某些酶活力的影 响	121
第二章 外源性有害因素对垂体 的危害	18	四、对垂体细胞某些遗传物质的 影响	123
第一节 垂体的结构与功能	18	五、对细胞信号通路的影响	126
一、垂体结构	18	六、致垂体肿瘤机制	130
二、垂体分泌各种激素的生理功 能	20	第四节 垂体毒性研究方法	141
第二节 外源性有害因素致动物 (人)腺垂体的毒性表 现	23	一、整体动物实验	141
一、致动物腺垂体形态学的改变	24	二、垂体毒性实验观察指标	145
二、对动物(人)外周血垂体激 素的影响	34	三、体外实验	147
三、对动物垂体细胞的毒性	67	主要参考文献	150
四、对垂体某些生化指标的影响	110	第三章 外源化学物对甲状腺的 危害	160
		第一节 结构与功能	160
		一、结构	160

二、功能	161	一、致肾上腺皮质损伤的外源化学物	193
三、甲状腺功能的体内协调	164	二、致肾上腺皮质生理功能损害	194
第二节 外源化学物致甲状腺毒性表现	166	三、致动物(人)肾上腺形态学改变	195
一、动物实验资料	166	四、对肾上腺激素合成与分泌的影响	199
二、临床中毒资料	169	五、对肾上腺细胞的毒性	207
第三节 外源化学物致甲状腺毒性机制	178	六、对肾上腺皮质酶活力的影响	208
一、引起甲状腺增生、肿大及肿瘤形成的机制及药物	179	七、肾上腺皮质肿瘤	210
二、甲状腺功能紊乱	181	第三节 外源化学物致肾上腺皮质的毒性机制	211
第四节 外源化学物对内分泌的毒性作用评价	182	一、肾上腺皮质对外源化学物毒性敏感的原因	211
一、血清甲状腺激素的测定	183	二、细胞色素 P450 酶对外源化学物的活化	212
二、甲状腺 ¹³¹ I 摄取率	185	三、外源化学物抑制或增强甾体激素合成酶活性	212
三、下丘脑-垂体-甲状腺功能检测	186	四、致肾上腺细胞凋亡及其机制	213
四、甲状腺肿瘤发生危险性评估	186	第四节 外源化学物致肾上腺皮质的毒性研究方法	215
主要参考文献	187	一、整体动物实验	215
第四章 外源化学物对肾上腺皮质的危害	190	二、体外实验	218
第一节 肾上腺皮质的结构与功能	190	主要参考文献	220
一、肾上腺皮质的结构	190	第五章 外源化学物对肾上腺皮质的危害	228
二、肾上腺皮质的功能	191		
第二节 外源化学物致肾上腺皮质的毒性表现	193		

第一节 肾上腺髓质的结构与功能..... 228

一、肾上腺髓质的结构 228

二、肾上腺髓质的功能 228

第二节 外源化学物致肾上腺髓质的毒性表现..... 230

一、致动物(人)肾上腺髓质形态学改变 230

二、对肾上腺髓质激素合成与分泌的影响 230

三、对肾上腺髓质细胞的毒性..... 233

四、肾上腺髓质肿瘤 234

第三节 外源化学物致肾上腺髓质的毒性机制..... 234

一、致肾上腺髓质细胞生化改变 234

二、致肾上腺细胞凋亡及其机制 234

三、致钙离子信号发生改变..... 236

第四节 外源化学物致肾上腺髓质的毒性研究方法 237

一、整体动物实验 237

二、体外实验 237

主要参考文献..... 238

第六章 外源性有害因素对睾丸的危害..... 239

第一节 睾丸的结构与功能 239

一、睾丸一般解剖学 239

二、睾丸组织学结构 239

三、睾丸的内分泌功能 241

四、睾丸功能的调节 245

第二节 致睾丸毒性的外源化学物及毒性表现..... 248

一、致动物睾丸形态学的改变..... 249

二、对动物睾丸激素水平的影响 298

三、对睾丸支持细胞及间质细胞的影响 298

四、对雄激素合成与分泌有关物质的影响 298

五、对动物睾丸肿瘤的影响..... 298

六、对人睾丸内分泌影响 346

第三节 外源化学物致睾丸毒性机制..... 348

一、氧化应激 348

二、细胞凋亡 351

三、对睾丸细胞能量代谢的影响 356

四、某些遗传物质异常与DNA损伤 358

五、干扰睾丸的内分泌功能 362

六、细胞信号通路异常 372

七、致睾丸肿瘤机制	375
第四节 睾丸毒性研究方法	385
一、动物实验	386
二、流行病学观察与研究	396
主要参考文献	399
第七章 外源性有害因素对卵巢的危害	409
第一节 概述	409
第二节 卵巢的结构与功能	411
一、卵巢	411
二、卵巢卵泡的发育	412
三、黄体形成	414
四、卵泡发育的激素调节	414
五、卵巢的内分泌功能	415
第三节 外源有害因素致卵巢损伤的毒性表现	417
一、对卵巢脏器湿重和脏器系数的影响	417
二、致雌性动物卵巢组织形态学的改变	429
三、对雌性动物动情周期的影响	446
四、对女性月经周期的影响	455
五、对雌性动物卵巢细胞的毒性表现	455
六、与卵巢内分泌功能相关的激素水平的变化	455

七、外源有害因素致卵巢肿瘤的发生	494
第四节 外源化学物致卵巢损伤的机制	496
一、氧化应激与亚硝化应激	496
二、细胞凋亡	499
三、对卵泡代谢的影响	503
四、某些遗传物质异常与线粒体DNA损伤	504
五、干扰卵巢的内分泌功能	505
六、细胞信号通路异常	511
七、致卵巢肿瘤机制	513
第五节 卵巢毒性的研究方法	517
一、整体动物实验	517
二、体外实验	522
三、雌性动物卵巢毒性检测指标的选择	533
四、卵巢内分泌相关激素及生化指标的检测	535
主要参考文献	535
第八章 外源性化学物对胰岛的损害	546
第一节 结构与功能	546
一、结构	546
二、功能	547
第二节 外源化学物致胰岛内分泌功能的损害	549

一、人群资料	550	三、研究方法	557
二、动物实验资料	555	主要参考文献	560

第二部分 外源性化学物致内分泌功能损伤

第九章 金属及其化合物		一、毒性表现	689
.....	565	二、毒性机制	695
第一节 铅及其化合物	565	主要参考文献	703
一、毒性表现	566	第二节 砷及其化合物	705
二、毒性机制	577	一、毒性表现	708
主要参考文献	595	二、毒性机制	710
第二节 汞及其化合物	600	主要参考文献	711
一、毒性表现	601	第十一章 芳香烃类	713
二、毒性机制	613	第一节 苯	713
主要参考文献	622	一、毒性表现	714
第三节 镉及其化合物	624	二、毒性机制	719
一、毒性表现	625	第二节 甲苯	722
二、毒性机制	642	一、毒性表现	723
主要参考文献	659	二、毒性机制	727
第四节 镍及其化合物	661	第三节 二甲苯	729
一、毒性表现	664	一、毒性表现	730
二、毒性机制	670	二、毒性机制	731
主要参考文献	673	第四节 苯系混合物	732
第五节 锰及其化合物	673	一、毒性表现	732
一、毒性表现	676	二、毒性机制	735
二、毒性机制	680	主要参考文献	736
主要参考文献	685	第五节 苯乙烯	739
第十章 类金属及其化合物		一、毒性表现	740
.....	688	二、毒性机制	744
第一节 碘及其化合物	688	主要参考文献	745