

论文集

PROCEEDINGS

第一届中国毒理学学术会议

THE FIRST CHINESE CONGRESS FOR TOXICOLOGY



中国毒理学会
CHINESE SOCIETY OF TOXICOLOGY

北京
BEIJING

1993

发展毒理学
科保障人民
健康

陈敏章

九五年十月

促进毒理学发展为社会主义
现代化建设和人类健康事业服务

中国毒理学会成立纪念

一九九三年秋日 吴阶平



黃永志 理科學保護人
顏錫堃 提高健康水平

社負中國毒理學會成立

山松年



加强毒物管理，保护
环境生态。

卢建忠
一九九二年。

賀中國毒理學會成立

發展軍事毒理學
為國防現代化服務

張立平

一九九三年十月一日

中国毒理学会成立大会暨第一届学术交流会

(中国北京 1993 年 12 月 9-11 日)

筹备委员会名单

主 席 吴德昌

副主席 宋书元 江泉观 吕伯钦 刘培哲 周炯亮 李伟格

委 员 俞天骥 龚诒芬 张宝真 王明道 叶常青

林炳湘 阮金秀 肖文彬 毛秉智 沈德林

秘书组 江泉观(兼) 俞天骥(兼) 申成瑶

组织组 刘培哲(兼) 周炯亮(兼) 宋书元(兼) 龚诒芬(兼) 杨 捷

学术组 吕伯钦(兼) 叶常青(兼) 王永烈 石 涛

会务组 李伟格(兼) 张宝真(兼) 王明道(兼) 高力平 王小燕 关勇彪

赞 助 单 位

军事医学科学院毒物药物研究所及四环制药厂

军事医学科学院放射医学研究所

军事医学科学院放射医学研究所放射毒理与防护研究室

军事医学科学院微生物流行病学研究所

北京医科大学临床药理研究所

北京医科大学中国药物依赖性研究所

中国毒理学会成立大会暨第一届学术交流会

(中国北京 1993 年 12 月 9-11 日)

会 议 日 程

1993 年 12 月 9 日

开幕式	主持人 吕伯钦 俞天骥	
9:00- 9:10	开幕词	吴德昌
9:10- 9:30	筹备委员会工作报告	刘培哲
9:30-10:00	来宾讲话	
	(休 息)	
主持人 刘培哲	乔锡彬	
10:15-10:45	毒理学的过去、现在和未来	吴德昌
10:45-11:45	学会章程及理事会理事候选人介绍	宋书元
	(午 餐)	
主持人 江泉观	印木泉	
14:10-14:40	农药毒理学的研究现状	王淑洁
14:40-15:10	分析毒理学的现状与展望	竺乃恺
15:10-15:40	生化与分子毒理学研究进展	贺锡雯
	(休 息)	
主持人 周炯亮	竺乃恺	
16:00-16:30	生物毒素研究概况	王晴川
16:30-17:00	临床毒理学与药物评价	李家泰
17:00-17:30	药物依赖性和毒品问题的发展动向	蔡志基
17:30-18:00	投票选举第一届理事会理事	宋书元
	(晚 餐)	
19:30-21:00	各专业委员会活动	各专业委员会召集人

1993 年 12 月 10 日

主持人	宋书元	蔡志基	
8:00- 8:30		宣布第一届理事会理事选举结果	监票人
8:30- 9:00		饲料毒理学简介	李伟格
9:00- 9:30		食品毒理学的新进展	陈君石
9:30-10:00		遗传毒理学的兴起与发展	印木泉
		(休 息)	
主持人	李伟格	王晴川	
10:20-10:50		免疫毒理学进展	乔锡彬
10:50-11:20		军事毒理学现状及发展概况	张宝真
11:20-11:50		放射毒理学研究的回顾与展望	叶常青
		(午 餐)	
主持人	李家泰	陈君石	
14:10-14:40		管理毒理学一瞥	庞应发
14:40-15:10		生殖毒理学研究概况	卢琦华
15:10-15:40		兽医毒理学的现状与展望	夏文江
		(休 息)	
闭幕式 主持人	吴德昌	俞天骥	
16:00-16:30		闭幕词	周炯亮
		(晚 餐)	
19:30-21:00		第一届理事会第一次会议	吴德昌

1993 年 12 月 11 日

上午	机 动	大会会务组
下午	参观军事医学科学院展览厅	大会会务组

第一届中国毒理学学术会议论文集
编辑委员会

主 编 吴德昌

副主编 吕伯钦 俞天骥

编 委 吴德昌 吕伯钦 俞天骥 叶常青
张宝真 龚诒芬

责任编辑 石 涛

中国毒理学会第一届理事会

理 事 长	吴德昌			
副理事长	宋书元	吕伯钦	江泉观	刘培哲
	李伟格	周炯亮		
顾 问	周廷	卢良恕	刘世杰	顾学箕
	曲格	陈春明	宋振玉	刘毓谷
秘 书 长	俞天骥			
副秘书长	叶常青	龚治芬	张宝真	王明道
理 事	于炎	毛庆武	王自齐	王明道*
	王淑萍	王晴川*	叶常青*	石 年
	吕伯钦	江泉观*	刘培哲*	印木泉*
	卢琦华	乔锡彬*	冯琪辉	朱文珙
	庞应发*	宋书元*	李家泰*	李伟格*
	陈君石*	陈冀胜	张君慧	张宝真*
	张胜年	竺乃恺*	吴奎华*	吴德昌*
	赵经涌	周宗灿	周炯亮*	俞天骥*
	贺锡雯*	夏文江*	秦文娟	姜佐宁
	黄幸纾	曹洪法*	龚治芬*	蔡志基*

* 为常务理事，以姓氏笔划为序

中国毒理学会在国家民政部注册的社证号: 1531, 社团代码 50001548-7

赞助单位还有国家饲料质量检测中心(北京)

前 言

毒理学是一门密切结合国民经济与国防建设实际,又和其它学科有着广泛联系与渗透的基础学科。

自从本世纪 50 年代毒理学诞生以来,经过 40 年历程,已经衍生出若干分支学科和边缘(或交叉)学科,成为世界上发展最迅速的学科之一。

随着生命科学的发展,毒理学与职业医学、环境医学、临床医学、药理学、法医学、食品化妆品与饲料卫生学、兽医学、生态学以及分析化学等互相渗透和交叉,衍生出职业(或工业)毒理学、环境毒理学、临床毒理学、药物毒理学、法医毒理学、食品毒理学、化妆品毒理学、饲料毒理学、兽医毒理学、生态毒理学、分析毒理学等边缘学科。通过对化学品危险评价,由此提出相应的管理措施,为职业安全、环境保护、生态平衡、新药评价、法医检验、食品化妆品与饲料的安全使用提供科学依据,并为制定相关的法令、条令、条例提供技术法规,从而产生巨大的社会效益、经济效益和环境效益。

毒理学与各器官系统、细胞学、分子生物学、生化学、病理学、遗传学互相渗透,产生了器官毒理学、细胞及膜毒理学、分子毒理学、生化毒理学、“三致”(致突变、致畸和致癌)学说以及毒理病理学等分支学科。通过引进其它学科的新思想、新技术、新方法,加以吸收、消化和改造,使之适合于实验毒理学要求而建立的种种体外和体内实验方法,加强了毒理学研究方法的广度和深度,使毒理学的理论建立在现代科学的基础之上。

组织起来,开展学术交流是发展和繁荣我国毒理学科行之有效的途径。值此中国毒理学会成立之际,我们组织了从事毒理学不同领域工作的有关专家撰写了各主要分支学科的现况和发展趋向的论文,进行学术交流,并编辑出版了此论文集,以便在更大范围内进行交流。参加本论文集审稿的有吕伯钦、江泉观、宋书元、俞天骥、张宝真、叶常青、贺锡雯和薛彬等专家。由于我们水平有限,时间比较仓促,缺点甚至错误在所难免,欢迎广大毒理学工作者及其它领域的同仁批评指正。

吴德昌 俞天骥

1993-11-10 于北京

第一届中国毒理学学术会议论文集

目 次

毒理学的过去、现在和未来	吴德昌(1)
农药毒理学的研究现状	王淑洁(7)
分析毒理学的现状与展望	竺乃恺(12)
生化与分子毒理学研究进展	贺锡雯(16)
生物毒素研究概况	王晴川 刘广芬(20)
临床毒理学与药物评价	李家泰(28)
药物依赖性和毒品问题的发展动向	蔡志基(33)
饲料毒理学简介	李伟格 于炎湖 汪 傲等(38)
食品毒理学的新进展	陈君石(41)
遗传毒理学的兴起与发展	印木泉(46)
免疫毒理学进展	乔赐彬 薛 彬 龚诒芬(51)
军事毒理学现状及发展概况	张宝真(55)
放射毒理学研究的回顾与展望	叶常青(63)
管理毒理学一瞥	庞应发(67)
生殖毒理学研究概况	卢琦华(72)
兽医毒理学的现状与展望	夏文江(78)
中国毒理学会专业委员会	(82)
1990年北京国际毒理学学术会议期间倡议成立中国毒理学会的人员名单	(83)
中国毒理学会筹备工作大事记	(84)

毒理学的过去、现在和未来

吴德昌

(北京放射医学研究所, 北京 100850)

古代人类对毒物和中毒过程的认识

人类对毒物和中毒过程的认识经过漫长的岁月。原始社会人们以采集、狩猎、捕捞等生产方式获取食物为生, 常误食有毒的植物引起中毒。我国古籍书《淮南子》的《修务训》篇中载有“神农……尝百草之滋味……一日而遇七十毒。”人们中毒后, 轻者发生呕吐、腹痛、腹泻, 重者引起惊厥、昏迷、乃至死亡。

人类经过长期实践, 通过物质的形态外观和色、味、香, 学会辨认毒物和非毒物, 用文字加以记载。《周礼·天官》称胆矾、丹砂、雄黄、砒石和磁石为“五毒”。

在和疾病作斗争中, 人们逐步积累了利用天然产物治疗疾病。我国古代第一部药理学—《神农本草经》收载植物药 252 种, 动物药 67 种, 矿物药 46 种, 共 365 种, 分为上、中、下三品。上品 120 种, “多服久服不伤人”; 中品 120 种, “无毒有毒斟酌为宜”; 下品 125 种, “多毒, 不可久服”。限于当时科技水平, 有不少谬误之处。如书中将水银(汞)列为上品, 称“久服神仙不死”。但已表达了古人已认识到药物具毒副作用, 毒副作用与服药疗程以及剂量的关系。

隋朝巢元方著《诸病源候论》, 论述病因学指出如蛇毒、蜂毒、蝎毒等天然毒素可以致病即中毒。

宋代宋慈著《洗冤集录》提到因服毒(自杀或他杀)致死, 如何进行毒物鉴定方法, 可以认为是法医毒理学的鼻祖。

明朝李时珍修《本草纲目》, 历时 20 年, 三易其稿而成书, 是对我国及国际影响较大的

巨著。书中指出砒石(砒霜)、雄黄等矿物有“大毒”, 足以“杀人及禽兽”。商陆、狼毒、莨菪、藜芦、乌头等有毒或有大毒, 应慎用。

在古埃及以及西方的书籍中都有对毒物和中毒的记载。甚至莎士比亚的文艺戏剧作品中也常有用毒物进行自杀或谋杀的描述。

但是直到 19 世纪结束前, 没有形成毒理学的理论体系, 也没有出版过毒理学专著。

近代毒理学的萌发、成长和成熟

近代毒理学的萌发 16、17 世纪, 西欧开始进入资本主义时代。随着科学技术进步, 生产力得到突飞猛进的发展。一批专门从事科学研究的科学家通过长期科学实践和反复经验总结, 已逐步摆脱了认识事物凭直观的和经验的模式, 而采用实验的、分析对比的、逻辑推理的思维方式进行科学研究, 观察事物的本质, 掌握其规律性。在天文、地理、数学、物理、化学和生物学领域内, 取得了前所未有的发展速度和成就。关于毒物和生物(人和动物)的关系, 中毒后系统观察, 开始萌发出近代毒理学的幼芽。16 世纪瑞士医师 Paracelsus (1493~1541) 指出“所有物质都是毒物, 没有不是毒物的物质, 只是剂量区别它是毒物还是药物”, 因而提出了“The dose makes the poison”的至理名言。1787 年 William Withering (1744~1799) 提出“小剂量毒物是最好的药物; 而过大剂量的有用药物则是有毒的”。西班牙籍 Orfila (1787~1853) 在法国行医, 兼在巴黎大学任教, 1815 年完成第一本化学物毒作用的专著, 提出毒理学是一门独立的科学。

近代毒理学成长和成熟 进入 20 世纪, 毒理学依附在药理学、法医学和犯罪医学、职业病学和临床医学范畴内得到较为迅速的成长, 成为药理学、犯罪医学、职业病学或内科学的主要章节, 从 1900~1950 年间也出现了少数毒理学专著。50 年代后, 毒理学日趋成熟, 成为一门独立的学科, 在尔后的 30 多年中得到迅速发展。

毒理学成为独立学科的主要标志有:

1. 建立毒理学系统的基础理论, 包括毒物经不同途径的吸收、体内分布、生物转化和排泄; 生物体的浓集作用; 毒物动力学; 毒物的分子结构、理化特性与毒性的关系; 毒物作用的靶器官、组织、细胞、受体和位点; 毒物对器官、细胞、膜和细胞器以及核酸、蛋白质等生物大分子的作用机理; 毒物引起的功能性和器质性损害及其调控; 致突变、致畸和致癌作用的检测方法及其机理; 危险度及安全性评价等。其代表作有 LJ Casarett 和 J Doull 主编的 *Toxicology: The Basic Science of Poisons*, 自 1975 年问世以来到 1991 年已经出第 4 版。

2. 衍生出若干分支学科和交叉(或边缘)学科。若按研究对象分类有: 工业或职业毒理学, 化学品毒理学, 金属毒理学, 高分子化合物毒理学, 天然毒素毒理学, 放射毒理学, 军事毒理学, 食品营养毒理学, 药品毒理学, 农药毒理学, 法医毒理学, 兽医毒理学, 环境毒理学, 生态毒理学, 水毒理学, 管理毒理学等。按研究的学科手段分类有: 生化毒理学, 细胞毒理学, 膜毒理学, 分子毒理学, 分析毒理学, 遗传毒理学, 免疫毒理学, 行为毒理学, 临床毒理学, 毒理病理学等。按研究的靶器官与组织分类有: 神经系统毒理学, 肺或呼吸毒理学, 心脏毒理学, 肝脏毒理学, 肾脏毒理学, 消化道毒理学, 血液系统毒理学, 生殖系统毒理, 内分泌系统毒理学, 皮肤毒理学, 眼、耳及特殊感官毒理学等。

致突变、致畸、致癌作用以及毒理学方法

学也属毒理学的分支。

3. 拥有一支相当规模的专业队伍, 成立了相应的学术团体。第一个成立毒理学会的是美国毒理学会(1960 年), 第一届美国毒理学会会员约 20 人, 到 1992 年已发展会员达 3500 人。加拿大、英国、法国、意大利、欧共体、日本、波兰、原苏联相继成立毒理学会和各分支学会。1977 年国际毒理学联合会(IUT)成立, 成为联合各国毒理学家的国际性学术团体。

4. 频繁地进行各种规模的学术交流。以美国毒理学会为例, 每年举行一次年会, 属综合性学术论文报告会, 近年来每次会议到会代表在千人以上, 会议约 5d, 论文达 300~400 篇, 分主会场及若干分会场。也有会期 1d, 到会数十人的小型专题讨论会, 例如神经毒理学研讨会, 从 80 年代至今已开过 6 次。此外尚有双边或多边性质毒理学专题会议。根据各种毒理学专业杂志通告栏公布, 每年在世界各地召开的毒理学会会议平均达 10 次以上。

1977 年国际毒理学联合会成立, 并举行毒理学会会议, 以后每 3 年举行一次, 属大型综合性会议, 除主会场外还有若干卫星会议。国际毒理学会会议至今已开过六届如下:

- 第一届 1977 年加拿大多伦多
- 第二届 1980 年比利时布鲁塞尔
- 第三届 1983 年美国圣迭戈
- 第四届 1986 年日本东京
- 第五届 1989 年英国布赖顿
- 第六届 1992 年意大利罗马

我国从 1985 年以后, 分别成立卫生毒理学专业委员会和药物毒理学专业委员会, 每年召开不同规模的学术会议平均 1~2 次。还举办过两次国际毒理学讨论会(1986, 1990)。

5. 大学开设毒理学专业课程, 设立毒理学硕士学位、博士学位和博士后流动站。政府、大学和企业建立各种毒理学研究机构, 例如美国较著名的国家或军方的从事毒理学研究机构有国家肿瘤研究所(NCI), 国家职业安

全和卫生研究所(NIOSH), 国家环境与健康科学研究所(NIEHS), 国家毒理研究中心(NCTR), 空军航天医学研究所(AFAMRL), 海军医学研究所(NMRI), 陆军防化医学研究所(USAMRICD)等。哈佛大学、麻省理工学院、加州大学、印地安那大学、辛辛那提大学等都招收毒理学博士研究生或设博士后流动站, 地方政府或企业投资资助有化学工业毒理研究所(CIIT), 临床毒理研究所(ICT)。营业性毒理研究机构如美国哈资尔通研究所和英国亨廷顿毒理研究所。一些世界著名的大企业如杜邦公司, 道氏公司, 帝国化学公司, 联合碳公司, 罗氏药厂, 拜尔药厂等均设立毒理学研究所或研究室, 对本公司生产的化工产品、药物、农药、食品添加剂和工业三废进行研究。

6. 出版毒理学专著、期刊和论文集, 建立毒物与毒理学信息库。从本世纪初到1949年近半个世纪全世界共出版包括化学品毒理学, 药物毒理学, 法医或犯罪毒理学, 工业毒理学专著十几种。但到1950年, 毒理学专著数量剧增; 1951~1960年间, 平均每年出版约10种; 1961~1970年间, 平均每年出版15种左右; 1971~1990年间, 平均每年出版为20~25种。我国自解放以来共出版各种毒理学专著和译本十几种, 但主要在1977年以后出版。

毒理学包括“三致”在内的期刊至1992年底全世界共出版约70种, 1950年前出版共计5种, 70%由美国出版。我国出版有《中国药理学与毒理学杂志》, 《卫生毒理学杂志》和《环境诱变剂》3种。

大型国际性毒理学会议都出版论文集。由国际毒理学联合会召开的六届毒理学会议已出版了6本论文集。

WHO在日内瓦出版一套环境卫生标准系列丛书 *Environmental Health Criteria*, 亦即环境毒物丛书, 到1992年底已出书近100种。国际肿瘤研究所(IARC)出版专门评价

化学致癌物对人危险性的丛书, 目前已出版了34卷及增刊5卷。

1980年美国国家医学图书馆(NLM)开始建立毒理学信息库-ToxLine和Toxicology Data Bank(TDB), 到1992年底已收集10多万个化合物的毒性及毒理信息量超过100万条。

自从1907年化学文摘问世以来, 收集有关毒物的毒性及毒理学文摘量, 计1907~1916年(卷1~10)为276篇; 1917~1926年(卷11~20)为287篇; 1927~1936年(卷21~30)为1499篇; 1937~1946年(卷31~40)为3190篇; 1947~1956年(卷41~50)为4191篇; 1957~1966年(卷51~65)为6163篇; 以上均为10年间文摘累计数量。如以每年计, 1967年(卷66~67)为904篇; 1976年(卷84~85)有7901篇; 1981年(卷94~95)为12828篇; 1986年(卷104~105)为13146篇; 1991年(卷114~115)为12584篇。从以上数字表明毒理学文献数量近半个世纪以来逐年增加, 1986年的数量为1937年的40倍。

7. 开展毒理学研究课题既有广度又有深度, 取得一批可喜的成果。世界各国中以美国在毒理学领域中占领先地位。美国政府成立了毒理学规划组织(National Toxicological Program, NTP)有7个国家级研究单位组成, 由NIEHS的所长任组长, 负责审批每年由国家拨款, 资助(grant), 或契约(contract)方式资助的课题, 1980年立题9900多个, 资助金额达4亿美元, 分别由卫生、能源、环保、农业、国防、交通、民航等部门提供, 1992年由国家提供的毒理学研究经费增加到每年约8亿美元。一些私营企业每年也提供相当数量的资金作为毒理学研究经费, 例如英帝国化学公司(ICI)每年就投资3000万英镑用于本公司生产的农药、药品、化学品和三废的毒理学研究。集中大批科技人才, 优良的科学设备和较充裕的投资, 促使毒理学在理论和应用方面均

取得一系列成果。我国属发展中国家,但对毒理学研究也十分重视,在工业毒理学、农业毒理学、环境毒理学、食品毒理学、药物毒理学、化妆品毒理学和军事毒理学等领域内开展大量的研究工作,取得了可喜的进展。

毒理学的展望

过去的 40 年中,毒理学领域内成果累累,经济效益和社会效益显著。例如对有机磷农药,金属和类金属,氰化物,氟乙酸钠,肼及其衍生物等毒物进行整体、器官、细胞及细胞器以及分子生物学机理研究,阐明了中毒机理,提供了中毒诊断的依据和由此而找到各种有效抗毒药。通过对某些毒物的生化毒理和毒物代谢研究,提出“生物标志”(biological marker)概念和“生物监测”(biological monitoring)手段,作为预防中毒的有效措施。通过动物试验、环境污染监测和流行病学调查,查明了水俣病、骨痛病、西班牙毒油事件等一系列公害病的病因和石棉、联苯胺、氯乙烯等几十种人体化学致癌物,为制订有关法规、条例、条令、卫生标准提供科学依据。毒理学和管理科学互相渗透,互相结合,引入了代价和得益(cost/benefit)经济学概念,从而取得毒理学研究工作的高质量、高效率、高速度和低消耗的经济效益和保护环境、保障人类健康的社会效益。

基于以上的发展,展望到 2000 年或稍后期间,预测毒理学将重视如下三个方面的发展趋势。

大毒理学网络的形成 由于人类社会的科技与经济以史无前例的速度发展,使医学由过去狭隘的生物-医学模式,扩展到生物-医学-环境生态-社会的大卫生学模式,日益增多的化学物尤其是毒性较大、化学性质较稳定、具有致癌、致突变性的化学毒物对环境生态的影响已成为威胁人类健康的重大问题,要求医学、卫生学、环境科学给予回答;另一方面生物医学发展迅速,特别是分子生物学的重大进

展,大大加速了以基因重组、细胞融合以及微量化学测试技术为基础的生物高技术的发展,使人们对生命及各种疾病本质研究的深度与广度大大扩展。在这两方面的发展与要求的推动下,毒理学与现代医学、卫生学特别是预防医学与环境科学的结合,例如与生态学、环境科学、流行病学、卫生统计学的结合使得毒理学发展了诸多的分支与交叉学科。毒理学研究已从卫生学领域大大扩展,形成了大毒理学的网络,这些分支与交叉学科相互渗透,相互依赖,相互促进,发挥多学科的优势,对维护生态平衡,保障人类的生活质量与环境质量上正在日益发挥着巨大的作用。

毒理学为现代宏观管理提供重要的科学依据 随着化学物的日益增多,到 1990 年为止 CAS (chemical abstract service registry) 登记数超过 700 万种,其中常用的已投入商品生产的约有 10 万种,而且每年以新增 500~1000 种化学物进入市场,这就向毒理学提出了重大的挑战-如何正确、全面地回答各种化学物尤其是产量大、接触面广、毒性较大、不易降解的化学物对人类健康和环境质量将产生何等影响?其次,在认识其后果的基础上,进行正确的规范化的管理与符合国情的决策。这一研究内容就是近 10 余年发展起来的管理毒理学的研究内容。1979 年 6 月 22 日美国政府以联邦法规形式正式颁布“药物非临床安全性研究工作质量管理规范”(GLP),1982 年美国创刊了《管理毒理学与药理学》杂志,为管理毒理学走向成熟的标志。管理毒理学是毒理学与管理科学的交叉,体现了毒理学直接为经济建设、法治建设服务。

管理毒理学的核心是化学物危险度评价,它是对危害因素进行全面研究的一种理论与方法。它有以下优点:1.有一套较完整的方法与步骤,便于化学物的横向比较;2.能定量评定,更适用于致癌物的评价;3.有预测性。通过这一评价,可以对各种化学物(1)根据危险度确定治理的先后次序;(2)评价治理效