



环境毒物学

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

陈健民 编著



天津大学出版社

TIANJIN UNIVERSITY PRESS

环境毒物学

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

环境毒物学

环境毒物学

环境毒物学

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

陈健民 编著



天津大学出版社

TIANJIN UNIVERSITY PRESS

环境毒物学

ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY

图书在版编目(CIP)数据

环境毒物学/陈健民编著. —天津:天津大学出版社,
2007.11

ISBN 978-7-5618-2241-8

I.环... II.陈... III.环境毒物学 IV.R994.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 145967 号

出版发行 天津大学出版社
出版人 杨欢
地 址 天津市卫津路 92 号天津大学内(邮编:300072)
电 话 发行部:022-27403647 邮购部:022-27402742
网 址 www.tjup.com
短信网址 发送“天大”至 916088
印 刷 天津市泰宇印务有限公司
经 销 全国各地新华书店
开 本 185mm × 260mm
印 张 13.75
字 数 412 千
版 次 2007 年 11 月第 1 版
印 次 2007 年 11 月第 1 次
印 数 1 - 3 000
定 价 20.00 元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页等质量问题,烦请向我社发行部门联系调换

版权所有 侵权必究

出版说明

本书引自中国台湾新文京开发出版公司出版的中文繁体版。因其是在中国台湾首版,作者在叙及环境毒物及环境保护实况时所引资料均未涉及中国大陆,读者在阅读时可以补充相关的资料,并透过本书从全球范围对环境毒物及管理有所了解。本书论述的内容对关注环境毒物及环境保护的读者有着较高的参考价值。

此中文简体版保持了中文繁体版的整体结构、内容和风格,同时为更好地体现服务读者的宗旨,特邀请天津大学环境学院的专家对两岸专业术语的差异加以修编,并规范了相关用语。

序 自

人工合成制造的化学物质,有五百多万种,常使用者有近九万种,是现代人类文明的基础。现代人的食、衣、住、行、育、乐,须臾不可欠缺化学物质,在日常工作和生活的环境中,终其一生中都会暴露于化学物质中。现代人在追求更富饶、舒适、便利的生活,制造商若忽略化学物质的毒性和管理,消费者若欠缺化学物质的信息,以致忽略化学物质的毒性,往往无意间会造成环境和生态的污染,影响到身体健康,更严重者,破坏生存的地球环境,危害人类的生存延续。了解环境中的毒性化学物质,可以降低其对生态环境乃至人类自身的危害。

卡逊于1962年出版的《寂静的春天》(Silent Spring)一书,清楚地描述了持久性的化学物质如何污染自然界,进而累积在人体中,她认为胎儿在母体中就已有可能开始暴露于农药中,因此警告人们需注意这些人工合成农药所带来的灾害。之后,人奶和脂肪研究证实,暴露在不同程度的农药下,即使是在远离工业地区的北极区的人体中,也发现含有恶名昭彰的滴滴涕、多氯联苯和二噁英。更糟的是,透过母体怀孕和母乳喂养,母亲会将其体中的化学物质传输到下一代。20世纪30年之后,人们开始了解此种污染的后果,由柯尔博、梅尔和杜马诺斯基汇整数千篇科学论文,于1996年出版的《失窃未来》(Our Stolen Future)一书,指出滴滴涕、多氯联苯、二噁英等人工合成化学物质与畸变的性别发育、学习行为及生殖有一定的关联性。滴滴涕、多氯联苯、二噁英和动情激素(包括雌激素及雄激素)有类似的化学结构,会模仿或扰乱这些属天然激素的动情激素的活动,搅乱内分泌生理,被称为环境激素。毒性化学物质对人们的危害,已从个人的致癌扩展到影响下一代的学习乃至全人类的生存。

本书内容广泛,可供读者了解环境中的毒物之特性和危害;环境激素的观点新颖,可供读者了解预防原则应用于环境保护的重要性。本书是为学生和一般人士编写的,结构分明,撰写用心,首先介绍环境毒物学,让读者了解药、毒物之区别,毒物在生物体中的毒性和时间之关联,其次分别就突变物、致癌物和环境激素,详细阐述其作用机制,进而依农药、金属、二噁英、多氯联苯、多环芳香族化合物和室内空气污染物等,介绍相关的特性、毒性、宿命、影响和管理,可以让读者先有基本的背景概念,再依个人兴趣,作深入的研读。本书采用循序渐进的编写方式,内容广泛且现代,是一本值得推荐于环境保护和研究用的教科书。

凌永健 谨识
国立清华大学化学系教授

自序

文“化学即生活”，在现代化的社会，化学物质或直接或间接地融入到一般人的日常生活中。但如同其他科技一样，虽然我们的生活品质因化学物质的使用而提升，但也同时带来一些负面影响。历史的教训是：许多化合物对环境或人类健康的危害，都是在我们使用之后才发现。长久以来，人类本身一直都是自己实验所用的“大白鼠”，不仅如此，有时还祸及大自然的其他生物，进而导致自然生态系统的破坏。

环境毒物学属于较为新兴的科学，虽然其学科的定位尚未完全明确，但其本质应为探讨环境污染物与人类健康、生物、生态系统之间的关联性。在我们的生活水平大幅度的提升（拜相关化学产业之赐），而环境卫生状况也同时改善之后，环境毒物学也渐成为不同环境科学研究领域中的显学之一。

写这部书一直是回台湾担任教职后的愿望，主要原因是觉得台湾地区缺乏一部较适合大专理工科学生（或一般大众）学习环境毒物学的教科书（参考书）。通常这些学生在生物或医学方面的一般基础知识较为缺乏，而相关的原版书对其而言又过于艰深，因此，笔者以浅显易懂的方式来介绍一些基本的观念，并使用中英对照的名词，且同时说明其含意。另外，本书也包含许多插图，主要是为了使读者易于了解、加深印象，以帮助记忆。毕竟，“一图抵千言万语”，希望读者能图文相互配合地阅读，以达事半功倍之效。

笔者将累积了多年的资料整理后，总算开始动笔，并于年底完成初稿。自觉才疏学浅，且校稿时间仓促，虽如期付梓，但错误在所难免，望读者包涵与见谅，并请各界先进不吝指教。

笔者在此由衷地感谢夫人的精神支持与鼓励，以及全心全意地照顾两位幼小的女儿，使笔者能专心致志、全力以赴地写作，也感谢乖巧的泳颐和泳瑄在旁所提供的温馨小品，让笔者能忘却疲累。

最后，谨以本书献给母亲与过逝已久的父亲。

陈健民 谨识

目 录

第 1 章 环境毒物学导论	(1)
1-1 环境毒物学的发展	(1)
1-2 环境毒物学的研究范畴与应用性	(2)
1-3 产生危害的环境因素	(3)
第 2 章 基本毒理学	(4)
2-1 毒物学	(4)
2-2 毒物学的发展	(4)
2-3 毒物	(6)
2-4 毒性反应或作用	(7)
2-5 毒性物质如何产生毒性	(9)
2-6 接触与暴露	(9)
2-7 剂量与反应的关系	(10)
2-8 特殊物质的剂量与反应关系	(13)
2-9 毒性作用的参数	(14)
2-10 毒性分类	(15)
2-11 不同毒性物质的交互作用——混合效应	(15)
2-12 影响毒性的因素	(16)
2-13 物质的毒性	(16)
第 3 章 毒物动力学	(19)
3-1 药物/毒物动力学	(19)
3-2 吸收	(19)
3-3 分布	(22)
3-4 排除	(23)
3-5 外来物质的排除模式与蓄积作用	(24)
3-6 生物转化	(27)
第 4 章 遗传毒理学——突变物	(31)
4-1 DNA、基因与遗传	(31)
4-2 突变	(32)
4-3 染色体异常	(33)
4-4 突变所产生的后果	(33)
4-5 遗传毒性试验	(34)
4-6 阿姆氏突变试验	(35)
4-7 突变物与分级	(36)
第 5 章 化学致癌物	(38)

5-1 癌	(38)
5-2 癌细胞的生成与机制	(38)
5-3 化学致癌物的分类	(39)
5-4 影响致癌的因素	(42)
5-5 致癌性试验	(45)
第6章 发育毒理学与畸胎学	(48)
6-1 生物的幼期发育	(48)
6-2 畸胎的发生与暴露的时间	(50)
6-3 畸胎物作用的阈值与部位	(50)
6-4 畸胎的形成机制	(52)
6-5 人类致畸物	(53)
6-6 生殖与致畸性试验	(54)
6-7 反应停事件	(55)
第7章 环境激素	(57)
7-1 生物体的内分泌系统与激素	(57)
7-2 环境激素的作用机制	(59)
7-3 类雌激素	(59)
7-4 环境激素与持久性有机污染物	(62)
7-5 阿特灵	(65)
7-6 氯丹	(65)
7-7 滴滴涕	(66)
7-8 狄氏剂	(66)
7-9 异狄氏剂	(67)
7-10 七氯	(67)
7-11 六氯苯	(68)
7-12 灭蚁灵	(68)
7-13 毒杀芬	(68)
7-14 烷基酚类	(69)
7-15 双酚 A	(69)
7-16 邻苯二甲基酯类	(70)
7-17 有机锡——三丁基锡	(70)
7-18 环境激素的环境管理	(72)
第8章 农药	(73)
8-1 农药的分类	(74)
8-2 有机氯类杀虫剂	(75)
8-3 有机磷类杀虫剂	(79)
8-4 氨基甲酸酯类	(84)
8-5 除虫菊酯类	(85)

8-6 百草枯与除草剂	(86)
8-7 2,4-滴与 2,4,5-涕	(87)
8-8 五氯酚	(89)
8-9 其他农药	(89)
8-10 农药使用的安全性及环境残留问题	(90)
第 9 章 金属	(111)
9-1 砷	(112)
9-2 镉	(113)
9-3 铬	(115)
9-4 铅	(117)
9-5 汞	(122)
9-6 其他金属	(128)
第 10 章 二噁英	(133)
10-1 二噁英的结构与命名	(133)
10-2 二噁英的特性	(134)
10-3 二噁英的产生与排放	(135)
10-4 二噁英毒性当量(TEQ)	(139)
10-5 二噁英的环境迁移与归宿	(140)
10-6 二噁英的环境含量	(142)
10-7 一般食物与其他物品中的二噁英	(145)
10-8 二噁英的人体暴露与含量	(146)
10-9 二噁英的毒物动力学与毒性	(149)
10-10 二噁英的毒理机制	(153)
10-11 二噁英的污染事件	(153)
10-12 二噁英对生态的影响	(156)
10-13 二噁英的管制与规范	(156)
第 11 章 多氯联苯	(158)
11-1 多氯联苯的化学结构、命名与特性	(158)
11-2 多氯联苯的使用与排放	(161)
11-3 多氯联苯的环境归宿	(163)
11-4 多氯联苯的环境含量	(164)
11-5 多氯联苯的人类暴露与体内含量	(168)
11-6 多氯联苯的毒物动力学	(170)
11-7 多氯联苯的毒性与毒理机制	(171)
11-8 多氯联苯对生态的毒害影响	(172)
11-9 多氯联苯的管制与规范	(173)
第 12 章 多环芳香烃化合物	(178)
12-1 多环芳香烃化合物(PAHs)	(178)

12-2 环境中的 PAHs (183)

12-3 PAHs 的人体暴露 (188)

12-4 PAHs 的毒物动力学 (190)

12-5 PAHs 的毒性 (190)

12-6 PAHs 对生态的影响 (191)

12-7 PAHs 的环境管理 (192)

第 13 章 室内空气污染物 (193)

13-1 室内空气污染的来源 (193)

13-2 常见的室内空气污染物 (196)

13-3 环境香烟烟气 (197)

13-4 石棉 (200)

英文索引 (203)

(133) 英文索引 第 10 章

(132) 英文索引 10-1

(131) 英文索引 10-2

(130) 英文索引 10-3

(129) 英文索引 10-4

(128) 英文索引 10-5

(127) 英文索引 10-6

(126) 英文索引 10-7

(125) 英文索引 10-8

(124) 英文索引 10-9

(123) 英文索引 10-10

(122) 英文索引 10-11

(121) 英文索引 10-12

(120) 英文索引 10-13

(119) 英文索引 第 11 章

(118) 英文索引 11-1

(117) 英文索引 11-2

(116) 英文索引 11-3

(115) 英文索引 11-4

(114) 英文索引 11-5

(113) 英文索引 11-6

(112) 英文索引 11-7

(111) 英文索引 11-8

(110) 英文索引 11-9

(109) 英文索引 第 12 章

(108) 英文索引 12-1

(107) 英文索引 12-2

(106) 英文索引 12-3

(105) 英文索引 12-4

(104) 英文索引 12-5

(103) 英文索引 12-6

(102) 英文索引 12-7

(101) 英文索引 12-8

(100) 英文索引 12-9

(99) 英文索引 12-10

(98) 英文索引 12-11

(97) 英文索引 12-12

(96) 英文索引 12-13

(95) 英文索引 12-14

(94) 英文索引 12-15

(93) 英文索引 12-16

(92) 英文索引 12-17

(91) 英文索引 12-18

(90) 英文索引 12-19

(89) 英文索引 12-20

(88) 英文索引 12-21

(87) 英文索引 12-22

(86) 英文索引 12-23

(85) 英文索引 12-24

(84) 英文索引 12-25

(83) 英文索引 12-26

(82) 英文索引 12-27

(81) 英文索引 12-28

(80) 英文索引 12-29

(79) 英文索引 12-30

(78) 英文索引 12-31

(77) 英文索引 12-32

(76) 英文索引 12-33

(75) 英文索引 12-34

(74) 英文索引 12-35

(73) 英文索引 12-36

(72) 英文索引 12-37

(71) 英文索引 12-38

(70) 英文索引 12-39

(69) 英文索引 12-40

(68) 英文索引 12-41

(67) 英文索引 12-42

(66) 英文索引 12-43

(65) 英文索引 12-44

(64) 英文索引 12-45

(63) 英文索引 12-46

(62) 英文索引 12-47

(61) 英文索引 12-48

(60) 英文索引 12-49

(59) 英文索引 12-50

(58) 英文索引 12-51

(57) 英文索引 12-52

(56) 英文索引 12-53

(55) 英文索引 12-54

(54) 英文索引 12-55

(53) 英文索引 12-56

(52) 英文索引 12-57

(51) 英文索引 12-58

(50) 英文索引 12-59

(49) 英文索引 12-60

(48) 英文索引 12-61

(47) 英文索引 12-62

(46) 英文索引 12-63

(45) 英文索引 12-64

(44) 英文索引 12-65

(43) 英文索引 12-66

(42) 英文索引 12-67

(41) 英文索引 12-68

(40) 英文索引 12-69

(39) 英文索引 12-70

(38) 英文索引 12-71

(37) 英文索引 12-72

(36) 英文索引 12-73

(35) 英文索引 12-74

(34) 英文索引 12-75

(33) 英文索引 12-76

(32) 英文索引 12-77

(31) 英文索引 12-78

(30) 英文索引 12-79

(29) 英文索引 12-80

(28) 英文索引 12-81

(27) 英文索引 12-82

(26) 英文索引 12-83

(25) 英文索引 12-84

(24) 英文索引 12-85

(23) 英文索引 12-86

(22) 英文索引 12-87

(21) 英文索引 12-88

(20) 英文索引 12-89

(19) 英文索引 12-90

(18) 英文索引 12-91

(17) 英文索引 12-92

(16) 英文索引 12-93

(15) 英文索引 12-94

(14) 英文索引 12-95

(13) 英文索引 12-96

(12) 英文索引 12-97

(11) 英文索引 12-98

(10) 英文索引 12-99

(9) 英文索引 12-100

(8) 英文索引 12-101

(7) 英文索引 12-102

(6) 英文索引 12-103

(5) 英文索引 12-104

(4) 英文索引 12-105

(3) 英文索引 12-106

(2) 英文索引 12-107

(1) 英文索引 12-108

第1章 环境毒物学导论

人类文明发展至最近的几十年来,科技突飞猛进、日新月异,尤其是化学工业的蓬勃发展带动了人工合成化学物质的大量生产与使用,但同时也使得我们赖以生存的自然环境承受前所未有的负荷;再加上“人类为万物之灵”、“大地为我所有、为我所用”的观念长植人心,因此在缺乏可持续发展思想的环境管理制度或政策以及环保知识与意识不足的情况下,在环境卫生问题之后,有害化学物质的环境污染已成现代人的另一科技梦魇。举例来说,常用于作为绝热、绝缘物的石棉(asbestos)在1906年时即被认定为造成石棉工人肺病变(石棉肺 asbestosis 与肺癌)的致病因子;1940年,北美五大湖区因 DDT、多氯联苯(PCBs)、二噁英(dioxins)的污染导致当地野生动物的数量锐减,生态受到严重影响,并造成附近居民致癌率增加;20世纪50年代,日本熊本县水俣湾(Minamata Bay)发生水银中毒的水俣症(Minamata disease),造成数百人神经中毒,部分人因此而死亡,另有数十位畸胎儿产生;在相同年代,日本富士乡发生因食用镉米导致的痛痛症(Itai-Itai disease)也引起世人的关注;1962年卡森女士(Rachel Carson)在其惊世著作《寂静的春天(Silent Spring)》中陈述有机氯及其他杀虫剂如何危害大自然并造成大量鸟类、野生动物的死亡,以及物种的灭绝;1968及1979年在日本及中国台湾地区分别发生因食用多氯联苯污染米糠油引起的大规模中毒事件;而在迈入21世纪的同时,持久性有机污染物(persistent organic pollutants, POPs)所造成全球环境的污染与环境雌激素(environmental estrogens)对生物(包括人类)生殖、发育、生长的毒害,更引起环保团体与相关机构组织对此类物质的极度关注。历史的教训一再验证:人类加诸环境中的物质,大地都将直接或间接地透过不同的方式,归还给人类。

在环境管理或污染防治的研究课题中,我们所关切以及欲了解的最终问题是这些污染物对人体或对人类生存(包括所处的环境)所产生的直接或间接的影响如何。因此,在此前提下,以环境科学与毒理学为主轴,并结合其他学科的环境毒物学应运而生,并逐渐形成一涵盖多方面研究领域的独特综合科学,且随人类文明、社会和科技的发展,以及意识、观念的改变而日渐受一般人的重视。

1-1 环境毒物学的发展

环境毒物学(environmental toxicology)是研究生物体环境因子对其产生的不良影响,并与许多不同领域的科学相结合而形成的学科。环境毒物学运用传统毒理学的原理与研究方法,对与环境污染、人体及生态健康有关的问题进行探索。借助动物毒性试验的结果,我们可研判或预测一些在环境中常见的化学物质(污染物如铅)对人可能产生的毒害;在工业卫生领域中,我们发现许多化合物对暴露于其中的作业工人会造成健康的危害,例如石棉及镍即是在此状况下,才被确认为人类致癌物;另外,在公共卫生方面的研究结果,也有助于增加我们对环境毒物的临床知识,例如在地下水中的砷被证实与乌脚病及皮肤癌有关。因此,这些与人体效应相关

知识的累积皆是环境毒物学初期发展的重要基础。

若以学科的发展观之,则环境毒物学应是以毒物学与环境科学为主要基础,并与其他相关科学组合而成的一类综合科学。图 1.1 说明毒物学、环境科学、化学三者与其他科学之间的关联性。

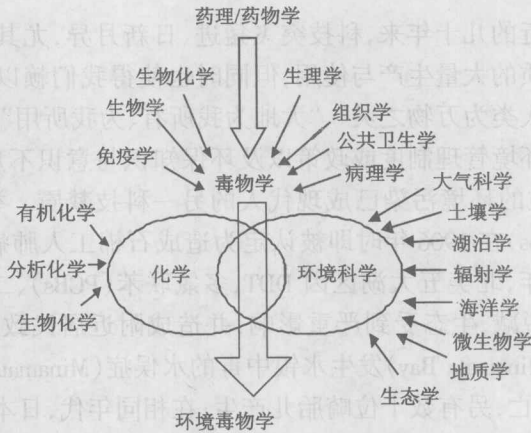


图 1.1 毒物学、环境毒物学、化学与其他学科的关系

广义的环境毒物学的研究对象包括人、野生动物、植物、鱼、微生物等自然界中不同种类的生物。由于环境毒物学承袭于毒物学,而早期传统毒物学的研究主体皆为人类本身,因此,早期环境毒物学侧重于在环境中的毒性物质或污染物对人体产生效应的研究。然而,由于近年来人类对自然生态的重视以及观念的改变,现今环境毒物学的范畴早已将其研究对象扩展至其他非人类的生物系统。使用其他生物作为实验的对象,不再仅局限于将所得的结果运用于人类(例如药理学的研究中,使用老鼠来推测药物对人体的效应),而生物本身有时也是相关研究的受益者。例如,海洋生物学家调查在鲸或海豚体内的多氯联苯及其他有机污染物如何影响其免疫系统与行为,并寻求解决其数量渐减危机的方法;而许多生态学者也将研究专注于了解环境污染物如何对不同生物所构成的生态系统所产生的冲击,包括族群的生长、繁殖、消长、互动等作用。此类环境毒物学研究发展的广泛化也成就了一新的研究领域——生态毒物学(ecotoxicology)。除此之外,有害物质在环境中的宿命,包括其在环境中的产生(generation)、释放(release)、传输(transportation)、转化(transformation)、分解(degradation)、蓄积(accumulation)等现象,皆是影响其对生物体产生最终效应的因素。所以,环境化学在环境毒物学的研究上亦扮演相当重要的角色。最后,近年来我们也应用不同的生物技术于研究开发生物因受环境污染影响而表现的生物标志(biomarker)。总而言之,由于环境毒物学的科学特性与综合性,因此其发展与其他一些相关科学技术的演变有关,而人类自身观念的改变、文明社会的发展、整体环境的变迁等因素也同时影响其在人类知识上的定位。

1-2 环境毒物学的研究范畴与应用性

由于环境乃指我们生存的空间与其周围的事物,因此环境毒物学研究所涵盖的范围可广

至日常生活中所接触的大环境中的一切。若以人类的生活为主体,则举凡食、衣、住、行等皆可能与此科学相关。例如在食的方面,许多具有生物蓄积性(bioaccumulation)及生物放大性(bio-magnification)的有机污染物可经由食物链的方式进入人体(详见第3章及第7章);在衣的方面,早期使用于衣物干洗的有机溶剂——四氯乙烯(tetrachloroethylene 或 perchloroethylene)被发现与长期暴露干洗工人的肺水肿有关;在住的方面,使用于木制家具的黏结剂中所含的甲醛(formaldehyde)除了会强烈地刺激眼睛外,也被列为可能的人类致癌物之一;在行的方面,汽车、机车因燃烧而释放出的空气污染物,早已被确认与都市居民呼吸系统疾病的产生及恶化有密切关系。

环境毒物学也可探究特殊环境(micro/macro-environment)的相关问题。例如工业毒物学(industrial toxicology)探讨在生产过程中所用的化学物质对作业场所中暴露工人的危害性问题,而水生毒物学(aquatic toxicologist)则研究污染物如何影响水中生物的生存、生殖、行为等。

不同环境毒物学家研究的最终目的皆在于如何将有害(毒)物质对人类、其他生物、生态系统的冲击降至最低或避免其危害性的发生。现今人类对此类知识的应用也与日俱增。例如在风险管理中,我们可利用人类健康风险评估(risk assessment)的方法来推估暴露于特定污染物中可能产生的危害,其过程须依赖对环境污染物的研究调查才能完成。另外,在制定环境保护的相关法令时,类似的重要信息亦不可或缺。例如,台湾地区毒化物管理规定所禁止使用的有机氯杀虫剂(DDT、阿特灵、狄氏剂、七氯、氯丹等),是在我们了解其对环境与生态系统的危害性时,借助适当的管理法令与制度来使一般人免受其害。因此,对人类极度依赖化学物质的现今文明社会而言,环境毒物学尤突显其重要性。

1-3 产生危害的环境因素

在环境中的许多因素均会对生物体产生作用或不良影响,但有些并不一定是化学物质。例如,核废料会放射出对人体有害的辐射线,而辐射线属于一种物理性的因素。我们可将前述的环境因素依其特性分为三大类别:一类是属于化学性的,包括污染物、食品添加剂、工业用化学物质、金属、农药、天然毒素等;另一类因素是物理性的,包括热、光、辐射、噪音等,不过放射性物质所产生的伤害可同时包括化学性及物理性的作用;最后一类因素是属于生物性的,包括细菌、滤过性病毒、真菌、其他微生物等。生物因素的研究则属于环境卫生方面的研究领域。

一般对环境毒物的研究仍以化学因素为主。本书在以下不同的章节中将分别介绍不同类型化学物质的一些基本特性、毒性、环境作用与污染等。这些物质包括农药(pesticides,第8章)、金属类(metals,第9章)、二噁英(dioxins,第10章)、多氯联苯(PCBs,第11章)、多环芳香烃化合物(PAHs,第12章)、石棉(asbestos,第13章)。

第2章 基本毒理学

在人类文明的发展过程中,学科细化是知识高度累积后的必然趋势。环境毒物学可视为毒理学(toxicology)的分支,因此,若要深入了解环境毒物学,则必须具备一般毒理学的基础知识。本章将介绍一般毒理学的基本概念、理论与通则。另外,在第3章中,将针对化学物质在生物体内的接触、分布、传输、代谢、排除等作用(药理/毒物动力学,pharmaco/toxico-kinetic)作一介绍。笔者在此强烈地建议读者应具备基本的生物学、有机与生物化学的概念,才较能掌握主题、融会贯通。

2-1 毒物学

毒物学主要是探讨物质对生物体所产生的有害作用或不良影响(adverse effects),包括毒性作用(toxicity)、如何产生毒性、机制(mechanism)、寻求解毒方式等知识的探究。Toxicology 此字的字首 toxic 源自于希腊的“toxikon”。“Toxikon”乃指箭头所浸泡的毒液中所含的毒物,而字尾“ology”乃指研究或学问。

如第1章所述(图1.1),毒物学实为一门综合多科基本学问的科学。例如生物学、生物化学、生理学、分析化学、有机及无机化学、病理学、组织学、药理/药理学等皆为架构此学问的重要科学,其中尤以药理/药理学与毒物学之间的关系最为密切。

2-2 毒物学的发展

在人类文明发展的历史中,毒物早已扮演了特殊的角色。考古学家或历史学家发现,古代文明将毒物用于治疗疾病、捕猎,以及战场上杀戮敌人,甚至在现今较落后的地区,仍被使用于日常生活中。例如南美亚马孙河流域的土著人将马钱科植物体内的生物碱(马钱子碱或称番木鳖碱,strychnine)作为箭毒的原料。

毒物学的发展与药理/药理学密不可分。人类早期在对自然的探索过程中,了解天然物质对人体的影响,不论是有益的(药物)或有害的(毒物),只是其中的一部分。在公元前2700年,神农氏在尝百草的过程中,除了提供天然药物的宝贵信息外,同时也使我们初步地了解一些在生物(植物或动物)体内所产生物质的毒性;东汉时代(25—220年)更有著作《神农本草经》流传于民间;明朝的李时珍所著《本草纲目》收录有1892种药物;而成语“饮鸩止渴”也道出了毒性物质与一般人民生活之间的关系。同样,在不同人类古文明的发展中,寻求天然药物/毒物的知识亦持续不断地进行。古埃及(公元前1500年)的《埃伯斯古医辑》(Ebers papyrus)大概是最早的文字纪录,其中详载700多种药物/毒物及处方的资料,包括在古希腊广为使用的毒胡萝卜(hemlock)及具有疗效与毒性的鸦片,而哲学家苏格拉底(Socrates,公元前469—前399年)则是被赐予加了毒胡萝卜粉末的酒而予以处死。另外,古印度的药物经典——Vedas(公元前

900年)亦记载了许多天然毒物及解毒剂,包括蛇毒等。罗马人(50—400年)则在处死、暗杀或其他用途上使用毒物。在公元1198年,西班牙教士 Maimonides 的著作“Poisons and Their Antidotes”则有系统地提供给世人许多毒药的解毒方法。到了文艺复兴时代,一位德国的医师 Paracelsus (1493—1541年)则将毒理学真正带入科学的领域,并奠定毒理学的基础。他以较科学的验证方法与表达方式来诠释毒物学,并提出至今仍被奉为毒理研究圭臬的说法:“All substances are poisons; there is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison and a remedy”(所有物质应皆具有毒性,剂量决定了该物质是否为一毒药或一治病良方)。因此,Paracelsus 被认为是毒理学之父。毒理学在近代的发展中,西班牙的一位医师 Orfila (1787—1853年)占有相当重要的地位,有人誉其为毒物学的创始者。其1815年的著作“A general system of toxicology, or, A treatise on poisons, drawn from the mineral, vegetables, and animal kingdoms, considered as to their relations with physiology, pathology, and medical jurisprudence”实为造就毒物学唯一单独及完整学科的重要经典。

然而,与其他和生物有关的学科比较起来,毒物学至今仍属萌芽阶段,因为真正有系统及科学化的毒物学术研究及活动仅始于最近40~50年。Toxicology 至今对许多人而言,仍是一陌生的名词。当然,随着科技的进步(如化学分析与生物技术)、其他学问的建立(如畸形学 teratology)与同步发展(如神经行为学、免疫学、电脑的数学模式应用等)、与其他学科的结合以及社会的变迁(对化学物的使用及知识的普及化)等,至今的毒物学仍不断地在进化及重新定位。有关毒物学发展的历史在 Casarett 及 Doull 所合著的“Toxicology—The Basic Science of Poisons”中有相当详尽的介绍,本书不再赘述。

总而言之,早期的毒物学是以天然毒物或药物对人类的毒性研究为主,但并未形成一明确的学科,直到近几十年来,由于相关科技的进步及知识的累积,毒物学才发展为一较完整且独立的科学。

若以研究方向来区分,现今的毒物学可分为三大类:第一类为叙述毒物学(descriptive toxicology),即测试物质的毒性以了解其对生物的影响;第二类为毒理学(mechanistic toxicology),即探究物质如何产生毒害;第三类为毒物法规学(regulatory toxicology),即借助前述两类研究所得的知识来研究拟定如何降低化学物质对人类或环境冲击的规范,这些包括法规的制定,以及制定合理的毒害风险或暴露标准等。

科学家在研究自然界的现象或生物体时,有时将其视为含不同层级的复杂结构体(图2.1)来进行探讨。该层级系统可包括从亚原子(sub-atomic)、原子、分子到生物个体、种群、群落、生态系统以及生态圈(ecosphere)等不同层级。我们可运用此分层结构模式于毒物学的研究,而将其视为一以人体为主体,朝宏观及微观两极进行的发展过程(图2.1)。早期我们的观察仅限于人体因毒物产生的症状,此症状是因生理作用受影响(系统失调)的结果,进而探究其作用的部位(组织/器官),然后随知识及微观技术的发展,我们才能了解物质在细胞层次(cellular level)所造成的影响。如今,借助分析化学,我们可测量毒性物质至相当微量的程度(ppq, parts per quadrillion, 10^{-15});而借助分子生物的技术,我们可直接或间接地“观测”到物质在生物体内的亚细胞/生化的层次上(sub-cellular/biochemical level)如何作用于重要的生物分子,进而造成所观察到的毒性反应。例如,检测致癌物与DNA的结合物(DNA adduct),进而了解引发恶性肿瘤的初始步骤。因此,现今我们对化学物质的毒理机制与初步反应的指标能有更进一步

的了解。另外,在宏观方面,由于人类视野的扩展,以及对大地的观念改变,毒物学的研究也扩展至人类种群或其他生物个体/种群/群落的影响,进而更深入地探讨特殊生态系统、全球生态系统,以及整体环境可能受到的冲击(环境毒物学/生态毒物学)。因此,今日的毒物学不仅是前人研究的延伸,更扩展为与人类生存、文明延续息息相关的研究领域。毒物学知识的应用也将因此大幅增加,而范围也将逐步扩大。当然,现今毒理学家也同时面临许多重要的考验。这些包括使用化学物质安全性与危险性之两难问题的解决、毒性测试方法的改良、环境激素(Environmental hormone)的冲击、使用高等动物进行试验的道德问题等。毒理学家的角色也因此而更加速地融入一般社会与科学普及中。

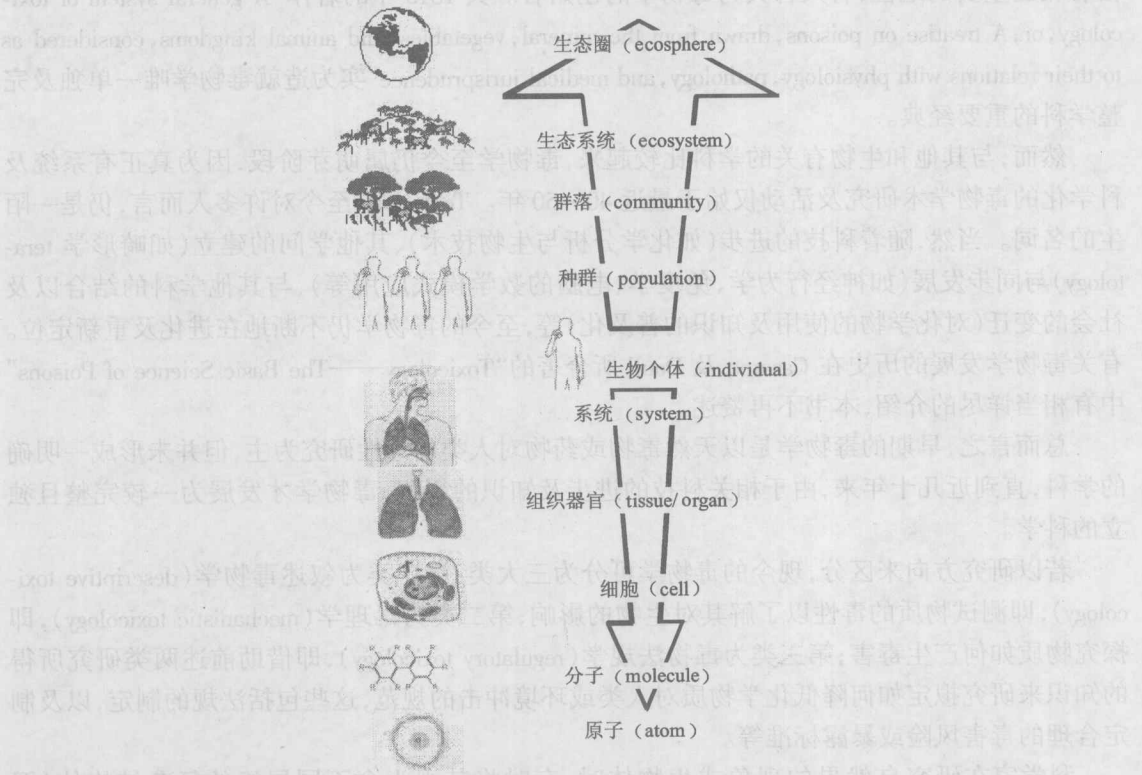


图 2.1 自然界的分层构造模式

2-3 毒物

Toxin、Poison、Toxicant 三个英文单词皆为毒物之意,但却各有其不同的含意。按 William H. Hughes 所著之“Essentials of Environmental Toxicology”(1996, Taylor & Francis 出版)所言, Poison 乃指微量即可造成死亡或严重杀伤力的物质,其包括天然生成及人工合成物;而 Toxin 乃指天然生成的有毒物质,例如虎鲀科的河豚产生的河豚毒素(tetradotoxin)及毒性最强的肉毒杆菌毒素(botulinum toxin)等;而 Toxicant 则泛指造成中毒的物质。因此,三者之间并无明确的区别。然而,我们应如何定义一毒性物质?为何一般人称氰化物为一毒性物质,而酒精虽然会造成肝硬