

MP
公共
卫生
硕
士
系
列

M

毒理学基础

主 编 金泰虞

復旦大學出版社



公共
卫生
硕士
系列

总主编 姜庆五 俞顺章

MPH

毒理学基础

主 编 金泰虞



B1263513

复旦大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

毒理学基础/金泰虞主编. —上海:复旦大学出版社,2003.2
(博学·MPH(公共卫生硕士)系列)
ISBN 7-309-03383-3

I. 毒… II. 金… III. 毒理学-研究生-教材 N. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 108651 号

出版发行 复旦大学出版社
上海市国权路 579 号 200433
86-21-65118853(发行部) 86-21-65642892(编辑部)
fupnet@fudanpress.com <http://www.fudanpress.com>

经销 新华书店上海发行所

印刷 上海第二教育学院印刷厂

开本 787×960 1/16

印张 17.5 插页 2

字数 293 千

版次 2003 年 2 月第一版 2003 年 2 月第一次印刷

印数 1—3 100

定价 28.00 元

如有印装质量问题,请向复旦大学出版社发行部调换。

版权所有 侵权必究

内 容 提 要

《毒理学基础》是一本为公共卫生硕士编写的教材，同样也适合于从事预防医学工作，需要一些毒理学基本知识的读者。

本书系统地介绍了毒理学的基本概念；毒物在体内吸收、分布、转化、排泄的基本知识，以及它们产生的各种毒效应和影响这些效应的宿主和环境因素；毒物在体内过程的研究方法及毒物动力学参数；毒物对机体产生的毒性表现以及可能的作用机制。介绍了常见毒物对不同靶器官损伤的基本特征以及研究的基本思路。详细说明了发现非靶器官损害（即致癌、致突变和致畸）的过程。详细介绍了毒性测量的过程、安全性评价及危险度评定的概念和过程。最后在附录中介绍了国内农药、工业品、食品、化妆品、药品等安全性评价的要求等。

前 言

MPH 学位课程的开展,无疑为发展和开拓我国预防医学学科奠定了基础。毒理学作为预防医学的一门基础课程,近年来的发展,使它在预防医学中的重要性更加显著。为适合 MPH 学位课程的需要,尤其是当今预防医学科研中的实际情况,本书力争重点突出,简洁明了,围绕毒性(toxicity)、危害(hazard)和危险(risk)三个主题,对毒理学进行介绍,包括重要靶器官毒理学。

本教材大部分内容均在复旦大学公共卫生学院,包括原上海医科大学公共卫生学院科研型研究生课程教学中试用过,得到广泛的好评和肯定。

由于编写人员的知识和经验都有限,不足之处难以避免,恳请读者批评指正。

金泰虞 周志俊

目 录

第一章 绪论	1
第一节 描述性毒理学	1
第二节 机制毒理学	6
第三节 管理毒理学	8
第二章 外来化学物在体内的生物转运	13
第一节 外来化学物与生物膜	13
第二节 外来化学物的吸收	17
第三节 外来化学物在体内的分布	23
第四节 外来化学物在体内的排泄	27
第三章 外来化学物在体内的生物转化	31
第一节 生物转化过程	32
第二节 生物转化酶	38
第三节 生物活化	40
第四节 影响生物转化的主要因素	42
第四章 毒物动力学	47
第一节 毒物动力学参数和常数	47
第二节 毒物动力学过程	49
第三节 生理基础药物动力学模型	53
第五章 外来化学物对生物体的毒作用及其机制	57
第一节 化学物的毒作用	57
第二节 毒作用类型	58
第三节 毒作用机制	60
第四节 细胞修复失控	69

2 毒理学基础

第六章 肝脏毒理学	74
第一节 化学物所致肝损害的形态学改变	74
第二节 化学物所致肝损害的发病机制	75
第三节 与肝损伤有关的因素	79
第四节 典型肝性毒物	80
第七章 肾脏毒理学	83
第一节 肾脏生理	83
第二节 肾性毒物	83
第三节 肾脏对毒物的易感性	84
第四节 肾性毒物作用的选择性	84
第五节 作用机制	85
第六节 几种常见的肾性毒物	86
第八章 心血管毒理学	89
第一节 心血管生理	89
第二节 心血管毒物	90
第三节 毒物对心血管的毒作用及其机制	90
第九章 呼吸系统毒理学	92
第一节 呼吸系统的结构和功能	92
第二节 毒物及其毒效应	93
第三节 常见非吸入性呼吸系统毒物	96
第四节 呼吸系统毒性的研究方法	98
第十章 血液毒理学	102
第一节 造血器官的解剖和功能	102
第二节 造血的调节	106
第三节 外源性化学物对干细胞与微环境及对血细胞的毒作用	109
第四节 血液毒理学研究方法	114

第十一章 皮肤毒理学	117
第一节 组织结构	117
第二节 毒性作用类型及皮肤毒物	118
第三节 测试步骤	121
第四节 评价	123
第十二章 神经系统毒理学	124
第一节 生理结构	124
第二节 神经毒作用与神经毒物	126
第三节 神经毒性研究方法	131
第四节 行为研究	133
第五节 评价	135
第十三章 眼毒理学	136
第一节 组织结构	136
第二节 毒物及其作用部位	137
第三节 测试步骤与评价	140
第十四章 免疫毒理学	144
第一节 免疫学基础	144
第二节 化学物对免疫系统的影响	147
第三节 免疫毒性检测	149
第十五章 化学物的生殖毒性	152
第一节 生殖过程和生殖器官	152
第二节 毒物动力学	153
第三节 毒物及其毒作用	153
第四节 常规测试	155
第十六章 发育毒理学	158
第一节 胚胎学	158
第二节 致畸原及其作用效应	159

4 毒理学基础

第三节	测试程序	160
第四节	致畸作用的评判	161
第五节	体外测试	163
第十七章	化学物的遗传毒性	164
第一节	遗传与变异	164
第二节	遗传毒理学	164
第三节	诱发突变的类型	166
第四节	化学诱变剂对 DNA 的损伤	168
第五节	DNA 损伤的修复	170
第六节	化学物遗传毒性的危害	171
第七节	遗传物质损伤的测试及评价	173
第十八章	化学致癌	182
第一节	化学致癌物	182
第二节	化学致癌作用机制	185
第三节	人类化学致癌	188
第十九章	毒性的影响因素及毒理学实验设计	196
第一节	影响毒性的因素	196
第二节	毒理学实验设计原则和内容	201
第二十章	常规毒性研究与毒性描述参数	210
第一节	常用毒性描述参数	210
第二节	常规毒性研究	213
第二十一章	化学物的安全性毒理学评价与健康危险度 评定	222
第一节	化学物的安全性毒理学评价	222
第二节	健康危险度评定	226
附录一	农药安全性毒理学评价程序	231

附录二	中华人民共和国国家标准食品安全性毒理学 评价程序	241
附录三	化妆品安全性评价程序和方法	248
附录四	新药药理、毒理研究的技术要求.....	251
附录五	工业化学品毒性鉴定规范	259
附录六	工业化学品毒性鉴定实验室条件及工作准 则(GLP)	264

第一章 绪 论

毒理学(toxicology)是研究化学物对生物体的毒性和毒作用机制的一门学科。有人认为它是研究毒物的学科。现代毒理学不仅以化学物为研究对象,而且将化学物作为工具,阐明化学物与生物体之间的交互作用及造成的不良效应的性质和剂量-反应(效应)关系,为指导化学物的安全使用和防治中毒提供依据。因此,毒理学既是一门有明确服务对象的应用科学,又是化学工业、药理、法医、预防医学等专业的基础科学。现代毒理学的研究理论和研究方法已广泛用于寻找高效低毒的农药,选择更为安全的药物和食品添加剂,研制化学物的特效解毒剂,化学毒品的管理以及控制工业化学物质、环境污染物等对人类健康引起的危害。进而在研究物理和生物及其他一些有害因素对生物体的不良效应时,也应用毒理学的理论、原则与方法,对它们造成的不良效应进行定性定量评价。

第一节 描述性毒理学

一、毒物

随着人类社会生产的发展和生活条件的改善,人们在从事生产日常生活中接触化学物的品种和数量越来越多。据报道全世界登记的化学物已超过800万种,常用的也有7万~8万种。因此,在人的一生中可通过生产、使用、滥用(事故自杀)接触化学物质;人们也可通过各种环境介质长期持久地接触化学物质。对人体来说,这些化学物是从外界环境中摄入,而非机体内源产生,在一定条件下,它们具有生物活性,直接或间接损害人的健康,被称为外来化学物(xenobiotics)。

化学物质的有毒或无毒是相对的,并不存在绝对的界线。任何一种化学物质在一定条件下可能是有毒的,而在另一条件下则对人的健康是安全无毒的。著名瑞士毒理学家 Paracelsus 在400年前已指出:化学物质只有在一定的剂量下才具有毒性,毒物与药物的区别仅在于剂量。因此,化学物质的有毒或无毒主要决定于剂量,只能以产生毒效应的剂量大小相对地加以

区别。实际上,几乎所有的化学物质,当它进入生物体内超过一定量时,都能产生不良作用,即使是安全的药物或食品中的某些主要成分,如果过量给予,均可引起毒效应。例如,各种药物一旦超过安全剂量即可产生毒效应,严重者会引起中毒;食盐一次服用 15 ~ 60 g 即有害于健康,一次用量达 200 ~ 250 g 可因其吸水作用导致电解质严重紊乱引起死亡。

任何物质对生物体的有毒或无毒主要取决于它的剂量,只能以产生毒效应的剂量大小相对地加以区别。因此,所谓毒物(poison, toxicant)通常是指在一定条件下外来化学物以较小的剂量作用于生物体,扰乱破坏生物体的正常功能,或引起组织结构的病理改变,甚至危及生命,这种化学物质即为毒物。

毒理学的研究对象主要为各种来源的外来化学物,包括:① 工业化学物,如原料、中间体、辅助剂、杂质、成品、副产品、废弃物等。② 环境污染物,如工业生产中排放入环境的废气、废水和废渣,以及农田使用农药对环境的污染。③ 食品中的有害成分,如天然毒素、食品变质后产生的毒素、不合格的食品添加剂和防腐剂等。④ 农用化学物,如杀虫剂、杀菌剂、化肥、除草剂、植物生长激素等。⑤ 生活日用品中的有害成分,如烟酒、化妆品、洗涤剂、染发剂、蚊香的某些组分。⑥ 生物毒素,如动物毒(蛇毒)、植物毒(蕈毒)和细菌毒素。⑦ 医用药物,包括兽医用药。⑧ 军用毒剂,主要指化学武器。⑨ 放射性核素。以上外来化学物多数是人类在生产生活中不可缺少的物质,但它们可以通过不同途径进入人体,给人们带来潜在危害,在一定条件下损害人的健康。

二、毒性

不同化学物对生物体引起毒效应所需的剂量差别很大。有些化学物,只要接触几微克即可导致死亡,常被称为极毒化学物;另一些化学物,即使给予几克或更多,也不会引起有毒效应,常被认为是实际无毒的化学物。因此,所谓毒性(toxicity)通常是指某种化学物引起机体损害的能力。化学物的毒性大小是与机体吸收该化学物的剂量,进入靶器官的剂量和引起机体损害的程度有关。高毒性化学物仅以小剂量就能引起机体的损害。低毒性化学物则需大剂量才能引起体的损害。该化学物引起某种毒效应所需的剂量越小,则毒性越大,所需的剂量越大,则毒性越小。在同样剂量水平下,高毒性化学物引起机体的损害程度较严重,而低毒性化学物引起的损害程度往往较轻微。

三、毒效应

生物体是一个复杂的“开放”系统,通过许多生理功能和生化反应与环境交换物质和能量,并保持动态平衡。生物体对外来化学物的作用具有一定的代偿能力,以维持体内环境的平衡稳定。但是机体的代偿能力是有限的,如果生物体超量接触化学物,代偿功能可受损害,机体出现各种功能障碍、应激能力(stress)下降、维持机体内稳态(homeostasis)能力降低,以及对其他环境有害因素的敏感性增高等。因此,化学物的有害效应(adverse effect)或毒效应(toxic effect),是指进入体内的化学物其代谢物达到一定剂量,并与靶(器官、组织、细胞、分子)相互作用所引起的不良生物学改变。例如,有机磷酸酯农药在生物体内抑制胆碱酯酶活性,临床上出现瞳孔缩小、肌肉颤动、大汗、肺水肿等毒效应。化学物引起毒效应的强度范围很宽,包括早期生物学效应、生理、生化正常功能的改变,器官组织的病理改变,临床征象,甚至死亡。从预防医学的观点研究化学物对生物体的有害效应,应将这些有害的生物学改变看作化学物对生物体产生毒效应的连续过程。采用灵敏可靠的生物学指标作为观察终点(endpoint),以便早期识别轻微可逆的有害效应,这对预防化学物中毒具有十分重要的意义。近年来,随着分子生物学和分子毒理学的发展,以及化学物对机体免疫功能、神经行为、遗传及生殖过程有害影响的研究,毒理学者正在使用极其敏感的方法,选择化学物引起毒效应的早期生物学指标作为观察终点,发现外来化学物对健康的危害。凡是能检测化学物引起有害效应的生理、生化、免疫、细胞分子变化的生物学指标,又可称为效应的生物标志物(biomarker of effect)。这些生物标志物是研究化学物剂量-反应(效应)关系的重要指标,许多效应生物标志物已广泛用于健康监护、中毒诊断和流行病学调查。

四、剂量

剂量(dose)是决定外来化学物对生物体毒性大小的主要因素,在毒理学中有多种剂量概念。确切地说,剂量指外来化学物在生物体内的总量。进一步可分为接触剂量(exposure dose)或称外剂量(external dose),是指环境中机体接触毒物的总量;体内负荷(body burden)或称内剂量(internal dose)表示通过各种途径吸收进入体内血循环的外来化学物及其代谢产物的含量。例如,血铅和血镉浓度可分别作为铅和镉的内剂量,尿中扁桃酸和三氯乙酸浓度可分别估测接触苯乙烯和三氯乙烯的内剂量。靶剂量(target or-

gan dose) 或生物有效剂量 (biological effective dose) 是指达到体内的特定效应部位 (组织、细胞和分子) 并与其相互作用的外来化学物及其代谢产物的含量。虽然生物有效剂量能真正反映化学物对机体发生效应的剂量, 但剂量的估测需详细的毒物代谢动力学资料, 在实际使用时较为复杂。目前, 多用替代物 (surrogate) 的浓度来推测效应部位的浓度, 如测定血中化学物与血红蛋白或白蛋白形成的加合物及白细胞 DNA 加合物等作为接触的生物标志物, 代替靶组织 DNA 与化学物的加合物, 间接估测效应剂量。在化学物毒性和剂量-反应关系研究的实际应用中, 通常所谓的剂量概念是指化学物的给予量或接触剂量 (exposure dose), 其剂量单位可用 mg/m^3 、 mg/cm^2 、 mg/kg 来表示。近年, 国内外把一些常见金属、无机化学物, 以及农药的接触生物标志物 (biomarker of exposure) 推荐作为估测近期接触累积的内剂量, 并已用于毒理学研究。

五、效应和反应

化学物对生物体的有害作用有两种类型: 一类生物作用随着化学物剂量的增加呈现可计数的 (quantal) 改变, 如死亡、致癌、中毒等, 只能以“有”或“无”表示, 可在某一群体中计算出现“有”或“无”的发生率, 这在毒理学的剂量-反应 (效应) 关系研究中称为反应 (response); 另一类生物作用随着化学物剂量的增加生物体可出现连续的计量强度的 (graded) 改变, 如某些化学物引起酶活力的改变、炎症程度的增加、心率的改变等, 这在毒理学的剂量-反应 (效应) 关系研究中称为“效应” (effect)。

六、剂量-反应 (效应) 关系

剂量-反应 (效应) 关系 (dose-response or effect relationship) 是毒理学的重要概念, 指外来化学物作用于生物机体时的剂量与引起生物作用的发生率或计量强度之间的相互关系。在某些情况下, 如将效应以其一定水平作为临界时, 效应的计量资料的数值即可转换成“有”或“无”的计数资料的数值, 剂量-效应关系也变为剂量-反应关系。由于外来化学物的剂量是决定毒作用大小的主要因素, 任何生物体都有个体易感性差异, 接触群体中的不同个体不会对同一化学物的同一剂量发生同样的效应。因此, 化学物引起某种生物作用的发生率或计量强度, 是随剂量增加而增加, 机体出现某种生物作用, 如要肯定其某因果联系, 则必须存在明确的剂量-反应 (效应) 关系, 否则不能肯定。

接触群体中的个体对某种毒效应的发生频率,可能是正态分布、对数正态分布及其他分布。如果以某种毒效应发生率为纵坐标,以剂量为横坐标,即可构成剂量-反应曲线。大多数毒理学的剂量-反应关系呈对称的“S”形曲线或不对称“S”形曲线,如将不对称“S”形曲线的剂量以对数表示,也可成为对称的“S”形曲线。图 1-1 表明,在低剂量范围内,随着剂量的增加,毒效应发生率增加较慢;而在主要的剂量-反应曲线部分,随剂量增加,毒效应发生率急速上升,特别是在曲线的中点附近,斜率(slope)最大,剂量略有变动,反应即有较大增减;而当剂量继续增加时,毒效率的发生率又趋向和缓。因此,在毒理学资料中,常用引起 50% 动物反应率的剂量作为评价外来化学物毒性的主要参数,如半数效应剂量(ED_{50})、半数中毒剂量(TD_{50})和半数致死剂量(LD_{50})。为了计算可信限和斜率,比较不同外来化学物的毒性参数,可将对称“S”形剂量-反应曲线转化成直线,转换的方法是将纵坐标的反应率转换为概率单位(probit unit)(图 1-2)。剂量-反应关系是毒理学研究的重要内容。根据剂量-反应关系资料,可以证实接触外来化学物引起某种毒效应之间的因果联系,确定引起毒效应的阈剂量(threshold dose)或无作用剂量(no effect dose or level),计算 ED_{50} 及可信限、斜率等参数,评价和比较化学物的毒性及中毒危险。

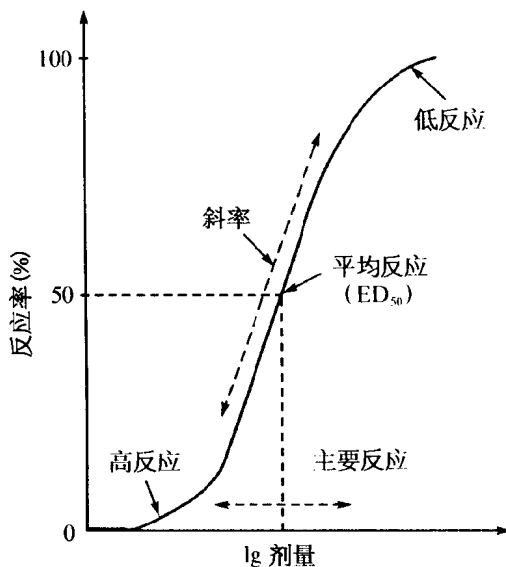


图 1-1 剂量-反应曲线(“S”形)

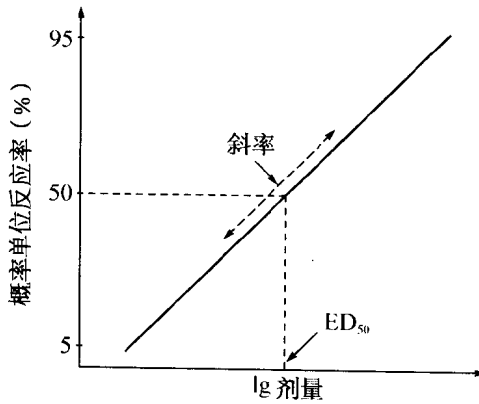


图 1-2 剂量-反应曲线(直线型)

第二节 机制毒理学

化学物对生物体的有害作用是在一定条件下它与机体交互作用的结果,许多内外因素均可对化学物引起的毒效应产生明显的影响。影响化学物引起毒效应的条件和因素很多,除了剂量外,还包括化学物的结构与理化性质,化学物与其他有害因素的联合作用,生物个体的年龄、性别、遗传、营养、生活习惯等。

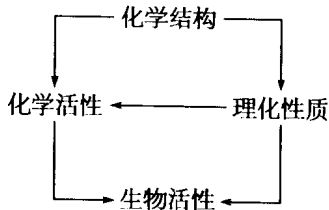


图 1-3 化学物的结构与生物活性

化学物的结构可决定其特有的物理性质和化学性质,理化性质和化学活性又决定化学物固有的生物活性(图 1-3)。研究掌握化学结构与毒作用关系的规律,有助于预测新化学物的生物活性,推测毒作用机制。有关化学结构与毒作用关系的研究,近年虽已发展应用化学物的某些理化参数,通过回归分析方法定量地找出化学结构与其毒效

应之间的相互关系,称为量化构效关系(quantitative structure activity relationship, QSAR)。但是, QSAR 研究方法尚有许多问题有待解决,应用还有一定限度。因此,掌握一些相对定性的化学结构和理化性质与毒效应关系的规律,将对化学物毒作用的认识有一定帮助。

有机化学物中的脂肪族烃类多具有麻醉作用,一般随其碳原子数增多

而作用增强(甲烷、乙烷例外),但达 9 个碳原子之后,随碳原子数增多而麻醉作用减弱。烃类的不饱和程度越高,化学活性越活泼,因而毒性也越大。例如,碳链长度相同时,其毒性为炔烃 > 烯烃 > 烷烃。卤代烷烃均较其母体烃的毒性大,卤烃化学物的毒性一般按氟、氯、溴、碘的顺序而增强,卤素原子数越多,毒性也越大。通常认为,无机化学物的毒性与溶解度有关,如:硫酸钡不溶于水,基本无毒,而氯化钡易溶于水,则毒性很强;三氧化二砷(砒霜)易溶于水,为剧毒,三硫化二砷难溶于水,毒性非常小,两者毒性大小差 3 万倍左右;铅化合物在血中溶解度的大小顺序为氧化铅 > 金属铅 > 硫酸铅 > 碳酸铅,其毒性大小与溶解度完全一致。化学物的挥发度与熔点、沸点、蒸气压等有关,挥发度大的化学物在空气中形成蒸气的浓度高,引起中毒的危险性大。例如,苯和苯乙烯的(LC₅₀半数致死浓度)均为 45 mg/L,苯的挥发度为苯乙烯的 11 倍,其中毒危险性要比苯乙烯大得多。

外来化学物从环境进入机体到产生有害效应,可分为 3 个阶段:① 接触相(exposure phase),是指化学物的组成、理化性质、接触浓度或剂量,以及进入体内的途径等;② 毒物动力学相(toxicokinetics phase),是化学物进入体内的吸收、转运、分布、蓄积、生物转化和排出过程;③ 毒效动力学相(toxicodynamics phase),是指化学物的活性形式到达靶组织,作用于受体,与其他分子结合并产生毒效应。外来化学物对哪些靶器官或组织产生有害作用,决定于化学物的结构和理化性质,以及与受体的亲和力。外来化学物引起毒效应的性质和毒性强度与该化学物在体内的生物转化及活性物质在靶组织的生物效应剂量有关。

外来化学物的毒作用机制是毒理学研究的重要内容之一,也是毒理学基础理论探讨的重要部分。通过生物整体、器官水平、细胞或亚细胞水平和分子水平的研究,不但能深入揭示化学物的毒作用部位、性质和过程等基本规律,阐明化学物对生物体有害作用的发生和发展,而且对探讨中毒的早期诊断指标和防治措施也有重要意义。

化学物的远期效应主要是指化学物对生物体遗传物质的诱发突变(induced mutation)、致癌作用(carcinogenesis)和致畸作用(teratogenesis),有时简称“三致”作用。它们与其他效应一样,也是化学物与生物体交互作用的结果。由于其后果严重,危及下一代健康,以及它们相互之间有较密切的关联性,因此已成为近代毒理学研究的重要内容。

近 30 年来,由于肿瘤发病率不断上升,某些国家的肿瘤死亡率仅次于心血管疾病。根据 WHO 发表的资料,人类癌症的诱因 90% 与环境因素有