

朱蓓蕾 编著

ANIMAL

动物毒理学

TOXICOLOGY

R99  
ZPL

上海科学技术出版社

# 动物毒理学

朱蓓蕾 编著

上海科学技术出版社

## 内 容 简 介

本书分总论与各论两大部分。第一至第五章着重阐述毒理学的定义和进展,动物毒理学的研究对象、一般原则和概念;毒物动力学;安全性的毒理学评价;食用动物组织中药物和化学药品的残留;动物中毒的诊断、治疗和预防。第六至第十三章分别介绍了各类毒物的来源、毒性、毒物动力学、中毒机理、临床症状、病理变化、诊断和治疗等。

本书是我国第一部有关动物毒理学方面的专著,可供高等院校兽医、畜牧、实验动物、环境保护、生物、医药、化工以及卫生检验、劳动保护、职业病防治等预防医学诸专业的教师、研究生、本科生,以及从事上述专业工作的科研人员、临床工作者及检验人员参考,亦可用作高等院校教材。

### 动 物 毒 理 学

朱德善 编著

责任编辑 耿增强

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 常熟文化印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 18 字数 400,000

1989年2月第1版 1989年8月第1次印刷

印数:1-5,100

ISBN 7-5323-0347-0/Q·4

统一书号: 13119·1509 定价: 5.55元

## 前 言

随着国民经济的不断发展和人民生活的日益改善，人们对蛋白食品的要求也在逐年增长。从本世纪 40 年代起，由于包括农药和非农药类的有机化合物、药物和饲料添加剂等各种多样化学物质的大量应用，明显地促进了农牧业的发展，但也产生了严重的安全性问题，在这方面，不仅涉及动物的中毒死亡或动物性食品产量的下降，而且残留于食品动物体内的药物和化学物质既影响着当代人的健康，也影响到子孙后代的生存。为此，人们急切期待能逐渐减少环境中的各种污染物，然而实际情况却并非总是如此；由于工农业的发展，释入环境中的化学物质，无论是种类还是数量都在不断增加，严重地威胁着人类和动物的健康，这就促使医学、兽医、畜牧和环境保护工作者等越来越认识到毒理学的重要性，从而也促使毒理学的研究日益深入。

动物毒理学是研究动物可能接触到的有毒物质与动物机体之间相互作用的一门新兴学科，同时也是一门边缘学科。近年来动物毒理学发展十分迅速，为适应生产的需要，自 1989 年起，北京农业大学兽医学院为大学生和研究生设置了兽医毒理学课程；为此也相应地编写了一套兽医毒理学教材。经过数年的试用，同志们提出了很多宝贵意见，兄弟院校及许多生产单位也给予了很大的支持和鼓励。在此基础上，作者参阅了近年来国内外的有关资料，以原教材为基础，经进一步的修改与补充，逐步编成了本书。

本书是在已故的兽医药理毒理学家申葆和教授直接关心和指导下完成的。他不顾自己体弱多病，仍对部分章节亲自进行了审阅，并提出了具体的修改意见。现在本书正式与广大读者见面了，本人谨向申葆和教授表示衷心的感谢和深切的怀念。

在本书编写过程中，承蒙蒋金书、杨传任、齐顺章、周正、冯淇辉、戎耀方、范国雄、肖希龙等同志的大力支持，在此一并致谢。

由于本人学识水平有限，加之时间仓促，必然会有许多不足之处，甚至也还难免有某些错误，凡此种种，恳请广大读者多加批评指正。

朱蓓蕾

1987 年 2 月于北京

# 目 录

## 第一章 绪 论

第一节 概述 .....	1	中毒 .....	7
第二节 毒理学及其与其他学科的关系 .....	2	危害性 .....	8
一、毒理学的任务 .....	2	第四节 动物毒理学的一般原则和概念 .....	8
二、毒理学与其他学科的关系 .....	3	一、概念 .....	8
三、毒理学的分支学科 .....	3	(一) 动物的接毒途径 .....	9
第三节 名词解释 .....	4	(二) 毒物的靶器官、受体和酶 .....	9
毒物 .....	4	(三) 毒物的效应器官及其与靶器官的关系 .....	9
毒素 .....	4	(四) 毒物的蓄积器官及其与靶器官的区别 .....	9
毒性 .....	4	(五) 中毒动物临床表现的严重程度与血中毒物浓度的关系 .....	9
剂量-效应关系和剂量-反应关系 .....	5	(六) 畜禽中毒的原因 .....	9
接毒剂量和接毒浓度 .....	6	二、一般原则 .....	11
接毒时间 .....	6		
无作用剂量和阈剂量 .....	6		

## 第二章 毒物动力学

第一节 毒物的吸收、分布与排泄 .....	13	(二) 胆汁排泄 .....	19
一、毒物在细胞膜上的通透方式 .....	13	(三) 其他排泄途径 .....	19
(一) 被动转运 .....	14	第二节 毒物在体内的生物转化 .....	21
(二) 特殊转运 .....	14	一、概述 .....	21
二、毒物的吸收 .....	15	二、毒物生物转化的类型 .....	21
(一) 经消化道吸收 .....	15	(一) 氧化反应 .....	21
(二) 经皮肤吸收 .....	16	(二) 还原反应 .....	24
(三) 经呼吸道吸收 .....	16	(三) 水解反应 .....	25
三、毒物的转运和分布 .....	17	(四) 结合反应 .....	26
(一) 毒物在体内的转运 .....	17	三、毒物生物转化的方式 .....	28
(二) 毒物在体内的分布 .....	17	四、影响毒物生物转化的因素 .....	29
四、毒物的排泄 .....	18	(一) 机体方面的因素 .....	29
(一) 经尿排泄 .....	18	(二) 毒物方面的因素 .....	31

## 第三章 安全试验及安全性的毒理学评价

第一节 概述 .....	35	二、安全试验设计 .....	35
一、安全试验及其分类 .....	35	(一) 试验动物 .....	35

(二) 试验分组 .....	36	一、繁殖试验 .....	43
(三) 受试物 .....	37	(一) 试验目的 .....	43
(四) 接毒途径、频率及剂量 .....	37	(二) 试验方法 .....	44
第二节 一般毒性试验 .....	37	二、致畸试验 .....	44
一、急性毒性试验 .....	37	(一) 试验目的 .....	44
(一) 试验目的 .....	37	(二) 试验方法 .....	44
(二) 试验方法 .....	37	三、致突变试验 .....	45
二、蓄积毒性试验 .....	40	(一) 试验目的 .....	45
(一) 试验目的 .....	40	(二) 试验方法 .....	45
(二) 试验方法 .....	40	四、致癌试验 .....	47
(三) 结果评价 .....	41	五、其他试验 .....	47
三、亚急性毒性试验 .....	41	第四节 安全性的毒理学评价 .....	48
(一) 试验目的 .....	41	一、概述 .....	48
(二) 试验方法 .....	41	二、食品安全性毒理学评价程序 .....	49
四、慢性毒性试验 .....	42	三、饲料添加剂安全性的毒理学评价 .....	51
(一) 试验目的 .....	42	(一) 试验动物 .....	52
(二) 试验方法 .....	42	(二) 试验剂量 .....	52
(三) 对慢性毒性试验的评价 .....	42	(三) 试验方法 .....	53
第三节 专门毒性试验 .....	43		

## 第四章 食用动物组织中药物和化学药品的残留

第一节 定义和术语 .....	54	(二) 注射部位的抗菌药物残留 .....	72
药物或化学药品残留 .....	54	(三) 食用组织中常用抗生素的残留 .....	72
饲料添加剂 .....	54	二、磺胺类药物残留 .....	73
适用动物或靶动物 .....	54	三、农药残留 .....	74
无意残留 .....	54	四、其他药物及化学药品残留 .....	76
日许量 .....	55	(一) 生长促进剂残留 .....	76
允许残留量 .....	55	(二) 抗寄生虫药残留 .....	76
致癌作用 .....	57	(三) 霉毒素残留 .....	77
致突变作用 .....	58	(四) 金属与类金属残留 .....	79
致畸作用 .....	58	五、意外污染和环境污染导致的残留 .....	80
药物过敏反应或过敏性 .....	58	六、烹调及冷冻对组织中残留的影响 .....	81
安全界限 .....	58	第四节 对食品动物用药的评价以及动物废弃物的再利用 .....	82
第二节 休药期和允许残留量 .....	59	一、对食品动物用药的评价 .....	82
第三节 食用动物组织中的残留 .....	70	二、动物废弃物的再利用 .....	82
一、抗生素残留 .....	71		
(一) 抗生素残留与人的过敏反应 .....	71		

## 第五章 中毒的诊断、治疗与预防

第一节 中毒的诊断 .....	84	一、病史 .....	84
-----------------	----	------------	----

二、临床症状.....85	五、实验动物试验.....88
(一) 临诊检查在中毒诊断上的意义.....85	第二节 中毒的治疗.....89
(二) 中毒临诊症状的特点.....85	一、支持疗法.....90
(三) 中毒的病程.....86	二、解毒措施.....90
(四) 中毒的预后.....86	(一) 根除毒物的来源.....90
三、病理剖检.....86	(二) 排除吸收部位的毒物,防止毒物进一步吸收.....91
(一) 病理剖检在中毒诊断上的意义.....86	(三) 已吸收毒物的灭活及排出.....93
(二) 病理剖检顺序.....86	第三节 中毒的预防.....95
(三) 检样的采取及要求.....87	
四、毒物的化学分析.....87	

## 第六章 与饲料有关的毒物

一、食盐(缺水).....97	三、碘.....104
二、豚及非蛋白氮.....100	

## 第七章 植物来源的毒物

一、氰化物.....106	四、栎属植物.....116
二、硝酸盐、亚硝酸盐及亚硝基化合物.....109	五、植物毒素.....119
三、草酸盐.....114	

## [第八章 生物毒素

霉菌素中毒.....123	二、麦角毒素.....130
一、黄曲霉毒素.....127	三、镰孢霉毒素.....132
(一) 猪黄曲霉毒素中毒.....127	(一) 马脑白质软化霉毒素.....132
(二) 牛黄曲霉毒素中毒.....128	(二) T-2 毒素.....133
(三) 家禽黄曲霉毒素中毒.....129	四、甘薯黑斑霉毒素.....134

## 第九章 农 药

第一节 杀虫剂.....136	二、有机合成除草剂.....164
一、烟碱.....136	第三节 杀真菌剂.....173
二、有机杀虫剂.....137	一、有机合成杀真菌剂.....173
(一) 有机氯杀虫剂(氯化烃类杀虫剂).....139	(一) 氨基甲酸酯类.....173
(二) 有机磷杀虫剂.....149	代森锰.....173
(三) 氨基甲酸酯杀虫剂.....159	代森锌.....173
第二节 除草剂.....162	代森钠.....174
一、无机除草剂.....162	福美铁.....174
氯酸盐.....162	福美联.....174

福美双 .....	174
威百亩 .....	174
苯菌灵 .....	174
(二) 克菌丹 .....	175
(三) 地茂丹 .....	175
(四) 二硝基邻甲酚 .....	175
(五) 二氯萘醌 .....	176
(六) 六氯苯 .....	176
(七) 溴甲烷 .....	176
(八) 有机锡化合物 .....	177
(九) 五氯硝基苯 .....	177

(十) 硫黄 .....	177
(十一) 四氯异酞腈 .....	177
(十二) 氯唑灵 .....	177
二、五氯苯酚 .....	178
第四节 毒鼠剂 .....	180
一、安妥 .....	180
二、华法令 .....	181
三、磷化锌 .....	185
四、氟乙酸盐和氟乙酰胺 .....	186
第五节 软体动物杀灭剂 .....	189
聚乙烯 .....	189

## 第十章 药 物

第一节 抗细菌药物 .....	191
一、硝基呋喃类药物 .....	191
二、磺胺类药物 .....	193
三、抗菌增效剂 .....	197
三甲氧苄氨嘧啶 .....	197
二甲氧苄氨嘧啶 .....	197
四、抗生素 .....	197
(一) 青霉素类 .....	198
(二) 先锋霉素类 .....	199
(三) 大环内酯类 .....	199
红霉素 .....	199
泰乐菌素 .....	199
螺旋霉素 .....	200
(四) 其他抗革兰氏阳性菌的抗生素 .....	200
新生霉素 .....	200
万古霉素 .....	200
杆菌肽 .....	200
(五) 氨基糖苷类 .....	200
链霉素和双氢链霉素 .....	201
卡那霉素 .....	202
庆大霉素 .....	202
新霉素 .....	202
(六) 多粘菌素类 .....	202
(七) 四环素类 .....	203
(八) 氯霉素类 .....	204
第二节 抗寄生虫药 .....	205
一、抗蠕虫药 .....	205
(一) 有机磷化合物 .....	205

敌百虫 .....	206
哈罗松 .....	206
(二) 咪唑吡啶类 .....	207
四咪唑 .....	207
左咪唑 .....	208
(三) 四氢嘧啶类 .....	210
噻吩嘧啶 .....	210
(四) 苯吡咪唑类 .....	211
噻苯咪唑 .....	211
(五) 其他 .....	212
哌嗪 .....	212
吩噻嗪 .....	213
甲氧啶 .....	215
二、抗原虫药 .....	215
(一) 抗锥虫药 .....	215
萘磺苯酰脲 .....	215
喹啉胺 .....	216
新肺凡纳明 .....	216
三氮脒 .....	216
(二) 抗梨形虫药 .....	217
硫酸喹啉脲 .....	218
黄色素 .....	218
台盼蓝 .....	219
(三) 抗球虫药 .....	219
球痢灵 .....	219
尼卡巴嗪 .....	220
氨丙啉 .....	220
氯苯胍 .....	221
莫能菌素 .....	221



## 第十一章 工业来源的毒物

第一节 氟化物 .....	224	二、二氧化碳 .....	237
第二节 石油产品 .....	228	三、一氧化碳 .....	237
第三节 多氯联苯 .....	230	四、硫化氢 .....	240
第四节 乙二醇 .....	233	五、二氧化氮 .....	242
第五节 有毒气体 .....	235	六、硫氧化物 .....	243
一、氨及铵化物 .....	235	七、其他刺激性气体、蒸气、烟雾和粉尘 .....	244

## 第十二章 金属和类金属

一、铜 .....	246	(一) 犊牛、犬和猫的有机汞中毒 .....	262
二、钼 .....	249	(二) 牛、猪和家禽的有机汞中毒 .....	263
三、铁 .....	251	(三) 羊有机汞中毒 .....	264
四、铅 .....	252	七、砷 .....	265
五、硒 .....	257	(一) 有机砷剂 .....	266
六、有机汞 .....	260	(二) 无机砷剂 .....	267

## 第十三章 其他有害的化学物质

一、腐蚀性化学物质 .....	271	(三) 煤酚 .....	274
(一) 煤焦油 .....	272	(四) 含酚废水 .....	275
(二) 酚 .....	273	二、多环芳烃 .....	277
附录 动物毒理学常用名词 .....	283		
主要参考文献 .....	294		

## 第一节 概 述

毒理学既是一门古老的科学,又是一门新兴的学科。毒理学的前身是毒物学。早在“神农尝百草”年代,人们已具备了中毒方面的知识,但是毒理学作为一门新兴的边缘学科并得到迅速发展,却是近二十多年的事。

近几十年来,由于经济的发展严重地损害了自然环境,破坏了生态平衡。工业的蓬勃发展使得各种合成的化学物质对大气、土壤和水造成了污染,而且污染程度愈来愈严重。除此之外,由于人们不认识维持生态平衡的重要性,不能合理、适度地利用自然资源,使得自然环境已经和继续遭到严重的破坏。在生产实践中,人们逐渐意识到,如再不注意保护自然环境,维持生态平衡,人类将会失去自己以及一切生物在地球上生存的基本条件。

自本世纪40年代开始,人们大量使用各种各样的化学物质,包括农药和非农药类的有机化合物、药物及饲料添加剂等,有力地促进了农业和畜牧业的发展,但是在某些情况下也带来了不利的影响。主要表现在以下几方面:(1)直接或间接地引起动物中毒,造成动物死亡或动物性食品减产;(2)一些药物和化学物质残留于食品动物体内,可对长期食用这些肉食品的人产生过敏、致畸、致癌和致突变等作用。

在60~70年代间,人们开始认识到必须控制环境污染,因而制订了一系列有关法律和法规。近十年来又禁止使用了一些有害的合成化合物,特别是那些在环境中持久残留的物质以及致癌物或可疑致癌物。人们期待将来能逐渐减少环境中的各种污染物质。然而,由于工农业的发展,污染物非但没有减少,而且,【释入环境的化学物质,无论是种类还是数量,都有不断增加的趋势,严重威胁着人类和动物的健康。这就促使医学、兽医、畜牧和环境保护工作者以及其他有关的科学工作者愈加认识到毒理学的重要性,越来越重视对毒理学的研究。

随着科学技术的进步,近25年来毒理学的研究范围迅速扩展。急性毒性和肉眼评价,如死-活比率的计算,已不再是毒理学研究的重点。现代毒理学着重于慢性毒性和微细效应(subtle effect)的研究;不再着眼于即时效应(immediate effect),而着重于特有的最终迟发性反应(delayed response),如致突变(mutagenic effect)、致癌(carcinogenic effect)、先天性缺陷(birth defect)、免疫抑制(immunosuppression)或对行为的影响(behavioral effect)等。现代毒理学实质上是研究毒物如何破坏正常生物的体内平衡。具体来说,毒理学家对毒物的研究主要是确定毒性作用的特定部位,即受体(receptor)、量-效关系(dose-effect relationship)和毒物-受体相互作用(toxicant-receptor interaction)的化学本质,即研究这些作用是可逆的、不可逆的或可代偿的及其对整个机体可能发生的破坏性影响。

近年来,由于对基础生物学过程的了解日益深入,分析化学和分析仪器的不断改进,更为先进的测试方法的产生和应用以及社会舆论的重视等,促使毒理学的研究日趋全面。现在,许多化学物质在释入环境前即对其进行各种分析,对刚鉴定出来的天然化学物质也可进行多种毒性试验。毒物对食品动物的作用以及在其体内的代谢过程的研究,不仅在实验室,而且也可在现场条件下进行。相对地说,急性中毒过程仅涉及少数动物的中毒和死亡,而更重要的问题却是:(1)在急性中毒后动物是否能完全恢复;(2)在短期接毒或急性中毒后,化学物质是否会产生持续的毒性作用;(3)长时间、低剂量接毒是否会产生诸如减少动物对营养物质的利用率或影响其繁殖功能等的微细效应;(4)毒物间协同作用的范围;(5)毒物在食品动物体内的代谢过程。目前,对这些问题的研究日趋紧迫。

对现代毒理学来说,进行毒物分析是必不可少的,因为它能阐明接触毒物的种类和剂量。化学物质的定性和定量分析有助于确定动物中毒的原因和监测环境中是否存在有害的化学物质,而且也是监测食品中残毒的主要依据。虽然在许多化学物质的分析上还存在很多疑难问题,但近25年来在分析方法和测试手段上取得了很大的进展。由于科学家们致力于分析和检测技术的改进,因而检测极限降低了几个数量级,而且更趋向于专一性。

近十年来毒理学已成为一门发展最快的学科,这是人们迫切需要了解整个环境中的化学组分的结果。环境中的化学组分,不论是天然发生的,还是由于人们的各种活动引入环境中的,或是有意加入饲料中的添加剂,或者是由于疏忽引起的污染,也不论它们存在于大气、水或土壤中,都需要对它们的危害性作出评价。将来毒理学会发展成更多的分支,并与社会生活的各个方面,包括畜牧业,发生更直接的联系。Cordle(1980)曾推断:如果社会继续希望通过技术进步来提供丰富而安全的食品,那么正如以往十年中在化学和物理学上取得的进展一样,在本世纪80年代,毒理学必然取得显著进展。总的来说,目前食品动物毒理学还很不适应解决目前存在的和将来面临的复杂问题。为了改变这种状况,必须对畜牧兽医工作者和动物学、生物学工作者加强毒理学方面的专业训练,并加强毒理学方面的科学研究工作。

近些年来,我国已开始重视维持生态平衡的工作,我国宪法第二十四条中明确规定:“国家保护生活环境和生态平衡,组织和鼓励植树造林,防治污染和其他公害。”我国科学工作者也逐渐意识到,为保护人类健康不受环境中各种因素及化学物质的危害,如果不从事各种环境污染物和其他化学物质对动物的毒害作用及其在动物组织中残留等方面的研究,是不可能实现的。

动物毒理学在我国刚开始发展。1979年农业部成立了环境保护科研监测所,并正在酝酿成立动物毒理研究中心。1982年,我国高等农业院校开始开设动物毒理学课程,但至今开课的院校为数尚少。今后随着科学技术的发展,动物毒理学作为一门新兴的学科定会在我国迅速兴旺地发展起来。

## 第二节 毒理学及其与其他学科的关系

### 一、毒理学的任务

毒理学(Toxicology)是研究有毒物质与生物体之间相互作用的一门科学。毒理学研究

的范围很广,包括:毒物的来源、化学结构、理化性质、毒性、影响毒性的因素、毒物动力学、毒物的生物转化、作用机理、中毒的临床症状、病理变化、组织病理、中毒的诊断、鉴别诊断、毒物的检验方法、中毒的治疗及预防等。此外,毒理学还研究毒物的一些特异作用,如致癌作用、致畸作用、致突变作用、免疫抑制作用、行为异常、遗传异常、对生殖的影响、对生态的影响以及毒物与其他化学物质之间的联合作用和相互作用等。

## 二、毒理学与其他学科的关系

毒理学和药理学关系密切,都是研究化学物质与生物体相互作用的科学。药理学是研究药物与生物体的相互作用,而毒理学是研究毒物与生物体的相互作用。在生物科学研究的各个领域,即在生物化学、生物物理、亚细胞、细胞、器官及生物体整体的研究领域内,这两门学科都是混在一起的。药物和毒物这两个概念是相对的,同样一种化学物质,在应用适量时,可以预防和治疗疾病,就是药物;如果应用剂量过大,往往引起人和动物中毒,甚至死亡,就成了毒物。例如,敌百虫是兽医临床上应用很广的杀虫药及驱虫药,但在应用剂量过大时,往往引起动物中毒、死亡。被人们认为是毒物的白砒(三氧化二砷),在应用小剂量时,有强健作用。毒物与药物的区别在于剂量,毒物在应用适当剂量时,可用于治疗疾病。药物和毒物的作用或作用机理在本质上没有区别,其区别只是相对的。例如,人们在误食颠茄浆果时,果实中的生物硷——阿托品会引起中毒,其中毒症状是口干和瞳孔散大等。在内科临床上,人们则利用阿托品抑制分泌的药理作用来治疗消化道疾病,此时阿托品对分泌的抑制作用是治疗作用,而散瞳则是副作用;而在眼科临床上,人们又往往利用阿托品的散瞳作用,它对分泌的抑制作用则为副作用。在医学上药物的副作用与毒性作用都属于不良作用。

毒理学除与药理学关系密切外,尚与其他多种学科,即与化学、生物学、生理学、病理学、临床医学、免疫学及公共卫生学等有关,是一门边缘学科。

## 三、毒理学的分支学科

医用毒理学分为两大部分,即研究治疗剂的毒性作用的药物毒理学和研究其他物质的毒性作用的普通毒理学。

毒理学又分为以下几个分支学科:

### 1. 环境毒理学 (Environmental toxicology)

主要研究环境污染、食品及饲料中有毒物质的残留(包括供人类食用的动、植物组织中的药品和各种化学物质等)以及工业卫生。

### 2. 经济毒理学 (Economic toxicology)

主要研究药物发展(新药毒理及安全性)、饲料添加剂以及农药对人及其他生物的毒害作用。

### 3. 法医毒理学 (Forensic toxicology)

主要研究各种中毒病的诊断、治疗以及法医学。

毒理学与各学科之间的联系以及毒理学的分支见图 1-1。

动物毒理学(Animal toxicology)是毒理学的一门分支学科,它主要研究畜禽及其他动

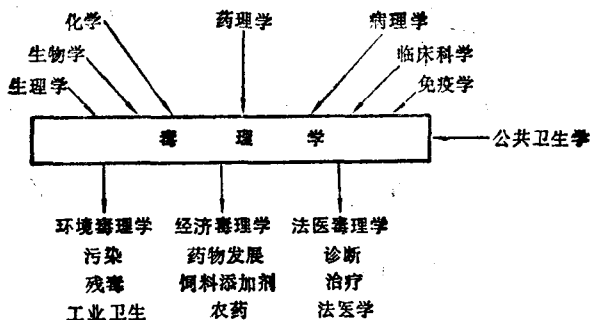


图 1-1 毒理学与各学科之间的联系及毒理学的分支

物可能接触到的有毒物质与动物机体之间的相互作用。

### 第三节 名 词 解 释

#### 【毒物】 (Toxicant)

在一定条件下,能够对生物体造成损害的物质都是毒物。毒物可能是固体、液体或气体,在进入机体后,由于其本身固有的特性,能与机体发生物理化学或生物化学反应,干扰或破坏机体的正常生理功能,引起暂时性或持久性的病理损害,甚至危及生命。

#### 【毒素】 (Toxin)

毒素是一种特殊的毒物,是由活的机体产生的,其化学结构尚不完全清楚。毒素根据其来源进行分类。由植物产生的毒素叫植物毒素 (phytoxin); 由细菌产生的毒素叫细菌毒素 (bacterial toxin), 存在于细菌细胞内的毒素为内毒素 (endotoxin), 由细菌细胞合成后排出菌体的毒素为外毒素 (exotoxin); 由某些霉菌产生的毒素叫霉毒素 (mycotoxin); 由低等动物产生的毒素叫动物毒素 (zootoxin)。凡通过叮咬或螫刺释放的动物毒素叫毒液 (venom)。一种毒素在确定其化学结构和阐明其特性后,往往按它的化学结构重新命名。

#### 【毒性】 (Toxicity)

毒性是指某种化学物质对生物体的易感部位产生有害作用的能力。一种物质进入生物体后,其有害作用愈大,毒性也愈大。一种物质是否有毒,都是相对的,关键在于剂量。有毒化学物质的剂量(或浓度)与生物体产生中毒反应之间存在着一定的关系,即剂量-效应关系。这种关系可用“毒性”这个词来表示。能引起生物体发生中毒反应的剂量愈小(或浓度愈低),则此物质的毒性愈大;反之,引起中毒反应的剂量愈大(或浓度愈高),则此物质的毒性愈小。

所有毒物的毒性并不相等,有些物质,如水,只有在饮入极大量时才能引起动物中毒,而另外一些物质,如肉毒梭菌毒素,很小量(以  $\mu\text{g}$  计)就能使动物中毒死亡。一般按照一定的剂量标准,把毒物分为极毒、剧毒、中等毒、低毒、实际无毒和无毒等 6 级来表示毒物毒性的大小(毒性程度)。但这种表示方法并不能反映动物在中毒现场接受毒物的真实剂量,它既不能反映动物接触毒物的持续时间,亦不能反映影响机体对毒物产生反应的各种因素。因为在动物和毒物固定不变时,动物所呈现的毒效应可因条件的不同而异。例如空腹服下毒物时,往往毒效应表现较剧烈,相反,当胃较饱满时,毒效应则相对较小。因此,毒性的大小

同样是由剂量(或半数致死量,即LD<sub>50</sub>, median lethal dose)所决定的。当研究某个物质的毒性时,应着重了解其相对毒性。

各种化学物质的毒性与其结构有关,同一类化合物,由于结构(包括取代基)不同,其毒性也有很大差异。

### 1. 功能团与毒性的关系

卤素有强烈的吸电子效应,在化合物结构中增加卤素就会使分子的极化程度增加,更容易与酶系统结合,使毒性增强。例如甲烷不具致癌作用,而碘甲烷(CH<sub>3</sub>I)、溴甲烷(CH<sub>3</sub>Br)及氯甲烷(CH<sub>3</sub>Cl)等均有致癌作用。芳香族化合物引入羟基后,由于极性增强而加大了毒性。又如在苯环上引入羟基后则生成酚,酚具弱酸性,易与蛋白质中的碱性基团作用,因此酚与酶蛋白有较强的亲和力,从而使毒性增强。在化合物中引入酸基(羧基,—COOH及磺酸基,—SO<sub>3</sub>H),可使理化性质发生很大变化:水溶性及电离度增高,脂溶性降低,因而不易通过细胞膜扩散,所以难以深入组织,毒性也随之减弱。例如苯甲酸的毒性就较苯低。

### 2. 基团的电荷性与毒性的关系

电负性基团如硝基(—NO<sub>2</sub>)、苯基(—C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)、氰基(—CN)、醛基(—CHO)、酮基(—COR)、酯基(—COOR)、乙烯基(—CH=CH<sub>2</sub>)、乙炔基(—C≡CH)、三氯甲基(—CCl<sub>3</sub>)及三氟甲基(—CF<sub>3</sub>)等,均可与机体中带正电荷的基团相互吸引,从而使毒性增强。

### 3. 光学异构与毒性的关系

动物体内的酶对光学异构体有高度的特异性。当化学物质为不对称分子时,酶只能作用于一种光学异构体。如果两个不同的光学异构体在动物体内与其他光学活性化合物结合,则生成两个非对映异构体,它们具有不同的物理性质,其通透细胞膜的程度、在组织内的分布及代谢速度均不相同。一般,左旋异构体对机体作用较强,如左旋吗啡对机体产生作用,右旋体往往无作用。但是也有例外,如右旋和左旋尼古丁对大鼠的毒性相等;而对豚鼠,则右旋体的毒性较左旋体大2.5倍。

除了化学物质的结构外,其理化性质如溶解度、解离度、pH值、旋光度、表面张力等也与毒性密切相关。例如,化合物在体内转运的先决条件是能否溶解于体液,因而能溶于水的化合物有利于在体内的吸收和转运。有些化合物虽不溶于水,但在体内可转变成水溶性物质,其毒性也相应得到增强。组织中的水溶性化合物不能通过细胞膜,必须同时具有脂溶性才能通过细胞膜扩散。如乙醇进入机体后可迅速转运至全身各个部位,就是这个缘故。化合物脂溶性的提高,有利于通过细胞膜,毒性也相应增强。强酸、强碱和一些盐类都是强电解质,在体液中多以离子形式存在。由于水是极性物质,与离子间有引力,因而高度电离的物质不但易溶于水,而且其离子在体液中常是水合的。水合的离子体积增大,同时带有电荷,很难通过细胞膜。如季铵盐是强电解质,内服后,在胃肠道中的吸收不完全,更难通过血脑屏障并对中枢神经系统产生毒性作用。

【剂量-效应关系和剂量-反应关系】(Dose-effect relationship and dose-response relationship)

效应是指机体接触一定剂量的化学物质后所呈现的生物学变化,例如摄入四氯化碳可使谷丙转氨酶的活性增强等。效应仅涉及个体,即一个动物或一个人。效应的强度可用一定的计量单位来表示,如若干单位酶的活力等。剂量-效应关系表示一种化学物质的摄入量与某个个体所呈现的某种性质的生物学变化强度之间的关系。

反应是指接触一定剂量的化学物质后,呈现某种效应并达到一定强度的个体在群体中所占的比例。反应涉及群体,即一组动物或一组人,其强度一般用百分率或比值来表示。剂量-反应关系表示一种化学物质的剂量与群体中呈现某种效应并达到一定强度的个体在群体中所占比例的关系, $LD_{50}$ 就是用于表示剂量-反应关系的。

效应与反应的含义虽不相同,但它们与剂量之间的关系却具有同样的性质。剂量-效应关系和剂量-反应关系均可用曲线来表示,不同的化学物质可引起不同类型的反应。剂量-反应关系曲线主要有三种类型:

(1) 直线:剂量与反应成正比,即随着剂量增加,反应增强。这种类型实际上较少见。

(2) S形曲线:为两端平直,中间陡峭的曲线(图1-2)。当曲线中部的反应率为50%时,斜率最大。如将反应率换算成机率单位,剂量换算成对数值,则剂量-反应关系呈直线(图1-3)。大多数化学物质的剂量-反应关系属于这种类型,即在剂量较小或较大时,剂量的增减对反应变化的影响不够明显;而在中等剂量范围内,剂量的较小变动就往往使反应的幅度有较大的变动。

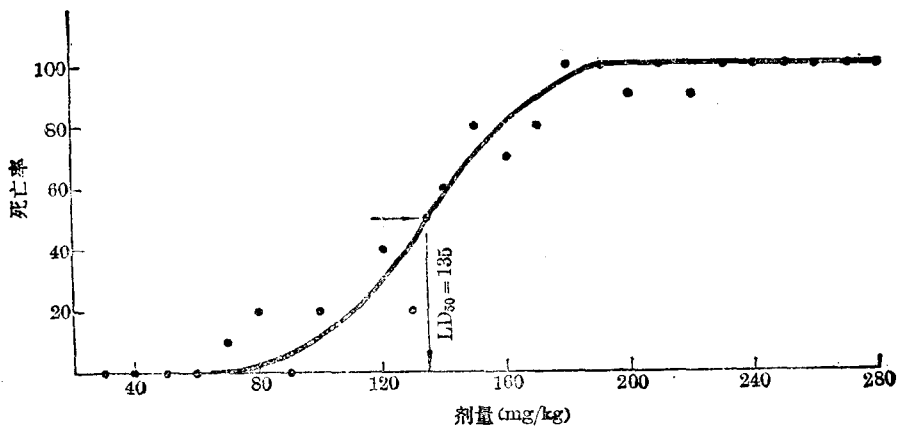


图 1-2 剂量-反应曲线

横座标为剂量,纵座标为死亡率,两者均为自然数座标  
图中箭头表示  $LD_{50}=135\text{mg/kg}$

(Wagner 和 Johnson, 1970)

(3) 抛物线:很多毒物呈双相剂量-反应关系(图1-4)。

【接毒剂量和接毒浓度】(Exposure dose and exposure concentration)

动物接触毒物的数量叫接毒剂量或接触剂量,以  $\text{mg/kg}$  体重或  $\text{ml/kg}$  体重表示。接毒浓度或接触浓度一般是对气态毒物而言,指毒物在空气中的浓度,用  $\text{mg/m}^3$ 、 $\text{mg/L}$  或  $\text{ppm}$  表示。

【接毒时间】(Exposure time)

动物接触毒物时间的长短叫接毒时间或接触时间。接毒时间实际上是指毒物对机体作用的时间。

在其他条件相同的情况下,接毒剂量和接毒时间是影响毒物对机体作用最重要的两个因素。由于接触毒物的剂量不同,动物毒性反应的发生和发展过程也不一样。动物一次接触或分次接触某一剂量的毒物,其毒性反应也有差异。

【无作用剂量和阈剂量】(No-effect level and threshold value)

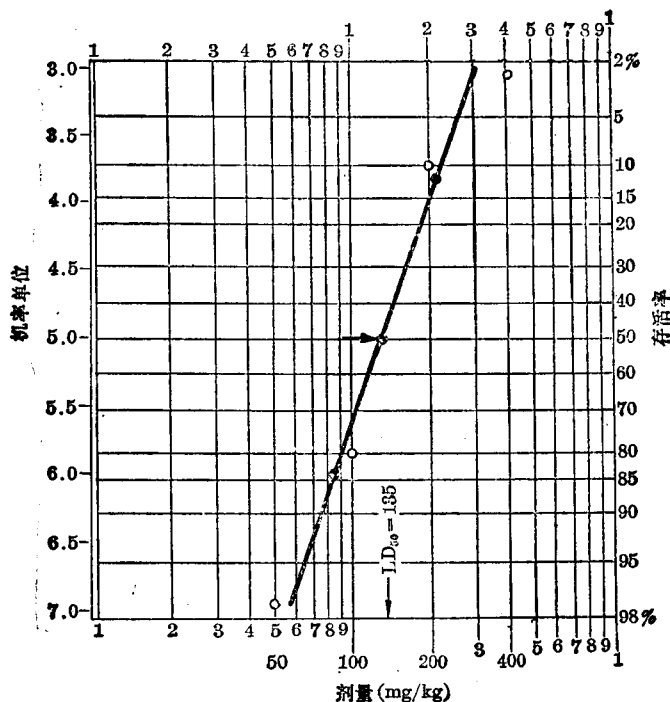


图 1-3 剂量-反应曲线

横座标为剂量,是对数座标;纵座标的左边为机率单位,右边为存活百分率。图中箭头表示  $LD_{50}=135$  mg/kg (Wagner 和 Johnson, 1970)

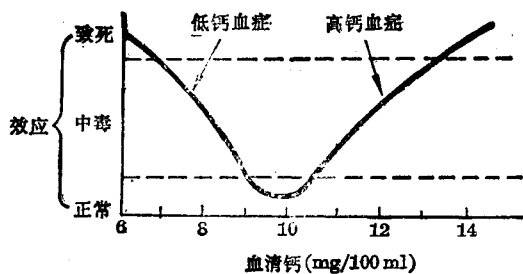


图 1-4 血清钙浓度与人类反应的关系

(江泉观主编《基础毒理学》1985)

在饲料或动物组织中检出某种化学物质,不一定就能说明这种饲料是有毒的或者这个动物中了毒。大多数毒物都有其无作用剂量或最高无不良作用剂量(maximum no-adverse effect level)。无作用剂量是指在一定期限内对机体不产生有害作用的最大剂量。若略超过最大无作用剂量,则化学物质可使机体出现一定的生物学变化,这种剂量称阈剂量或阈值。可见,阈剂量是指使机体产生超出维持其稳定状态能力的生物学变化的最低剂量,若低于这种剂量,机体就不会出现任何损害。

严格来说,“无作用剂量”一词不够确切,因为只是人们没有观察到损害作用,并非绝对无作用,所以应称为“未观察到作用的剂量”(no observed effect level, 简称 NOEL)。

【中毒】(Toxicosis or intoxication)



机体与毒物接触后引起的疾病叫中毒或中毒病。中毒可能是急性的,也可能是慢性的。急性中毒(acute toxicosis)是机体在短时间内——几分钟、几小时或几天内,一次或多次摄入较大剂量的毒物而引起的,通常病症严重,动物迅速死亡或突然死亡。慢性中毒(chronic toxicosis)是机体在较长时间内——几天、几周、几个月或几年内,不断地摄入或吸收较小剂量的毒物,病程进展较缓慢,往往先出现采食量减少或增重下降,随后临床症状逐渐加重,这就为治疗提供了时间,因而不一定造成死亡。在兽医实践中,大多数的中毒病例都是急性的,因而治疗必须迅速、可靠。

#### 【危害性】(Hazard)

通常,当动物发生中毒时,在畜舍内发现某种化学药品并不能定论中毒就是由此所引起,兽医需进一步了解,动物是否接触或者摄入了这种化学药品。但在畜舍内发现的这种化学药品有可能引起动物中毒,这种可能性即危害性。危害性是指有毒物质在与机体接触或使用过程中,有引起中毒的可能性。危害性与毒性不同,任何一种毒物,不论其毒性强弱,其危害性的大小取决于动物是否与它接触过。在评价毒物的毒性及危害性时,应考虑多方面因素,如动物年龄、健康状况、营养状况、毒物剂量、接毒时间、应激反应、个体差异等等,这些因素会显著影响毒物的相对毒性及危害性。

在兽医实践中,确诊家畜中毒并不是一件简单的事,在分析中毒情况时,需考虑生物变异性。首先,不同个体对毒物的反应不一;其次,动物所处的环境及饲养条件各异,这两种因素都会影响动物对一定剂量的毒物的反应程度。目前尚缺乏大多数毒物的慢性毒性作用方面的资料,因而在每次中毒事件中,即使进行了详细的调查、临诊检查、病理剖检和毒物化验,仍不易作出明确的诊断。例如,在某群牛中,有些牛病了,严重者已死亡。根据临诊症状分析,可能与几种中毒病、传染病或饲养管理失调有关。为查明病因,首先要找出可能引起中毒的可疑毒物及接毒剂量,如为慢性中毒,还要调查可能的接毒时间。与此同时,进行细菌培养和组织病理切片,并测定死亡动物组织中中毒物的浓度,然后对上述情况进行综合分析。从毒理学角度出发,还要进一步分析接毒剂量是否足以引起动物中毒。为此,必须了解这种化学物质对牛的毒性作用(toxic effect)、致死剂量(lethal dose)、中毒剂量(toxic dose)以及最大无毒剂量(highest nontoxic dose)。如果动物的接毒时间较长,尚需了解毒物的慢性毒性作用,因而使诊断变得更为复杂。目前已有的资料多数是关于毒物对实验动物的毒性作用,即使查到一些有关家畜中毒方面的资料,也只能作为诊断中毒病的参考,因为有关动物的中毒剂量方面的资料多数来自临诊病例报道,而世界各地动物饲养管理条件的差异很大,对中毒剂量有一定影响。所以应充分灵活运用毒理学方面的知识,结合临诊经验,对中毒事件作出恰当的判断。

## 第四节 动物毒理学的一般原则和概念

### 一、概 念

按照毒理学的理论,如果物质进入机体的通路和剂量均不受限制,那么可以说,任何物质都可能是有毒的。所以,在毒理学的各种一般原则和概念中,最重要的可能是“不存在完全无毒的物质”。动物毒理学的一般概念如下: