

普通毒理学导论

PUTONG DULIXUE DAOLUN

〔荷兰〕依·杰·艾里思 阿·姆·西蒙尼思 〔南非〕杰·奥弗麦尔 著

人 民 卫 生 出 版 社

普通毒理学导论

依·杰·艾里思 阿·姆·西蒙尼思
杰·奥弗麦尔 著

吕伯钦 刘玉瑛 秦钰慧 贺锡雯 译

李玉瑞 吕伯钦 校

人民卫生出版社

INTRODUCTION TO
GENERAL TOXICOLOGY

E. J. Ariëns, A. M. Simonis,
University of Nijmegen pharmacological
institute Nijmegen, the Netherlands
J. Offermeier
Unirersity of Potchefstroom,
South Africa
Academic Press New York San
Fransisco London 1976

普通毒理学导论

吕伯钦 刘玉瑛 蔡钰慧 贺锡雯 译

人民卫生出版社出版
人民卫生出版社印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 7 $\frac{1}{2}$ 印张 147千字

1980年3月第1版第1次印刷

印数：1—10,100

统一书号：14048·3795 定价：0.67元

序 言

本书的目的是向读者介绍毒理学各个领域的问题。我们希望本书的内容对读者有所裨益，并能开阔思路。书后所附参考文献可供感兴趣的读者作参考。

在介绍毒理各个领域之后，讨论了毒理作用的三个主要时相：(1)接触相，包括决定环境中毒物吸收的各种因素；(2)药物动力相或毒物动力相，包括吸收、分布、代谢、排泄等过程及决定生物有效值的各种因素；(3)药效相或毒效相，包括各种毒作用及其反应的机理。讨论了剂量-效应和时间-效应关系，各种化合物之间的相互作用，决定有害物质毒理学的危害性因素，有害接触的早期检查和中毒反应治疗的一般原则。

为了作简明的介绍，我们仅对一些基本的因素，从日常实践的例子进行系统的、扼要的叙述。

依·杰·艾里思
阿·姆·西蒙尼思
杰·奥弗麦尔

目 录

序言

第一章	绪论·····	1
第二章	毒理学的各个领域·····	6
第三章	毒理作用·····	13
第四章	毒作用的分类·····	114
第五章	剂量-效应关系和时间-效应关系·····	125
第六章	使用有害物质时导致危害性的因素·····	143
第七章	在毒理学中物质间的相互作用·····	156
第八章	对有害接触的检查·····	173
第九章	中毒治疗的一般原则·····	185
参考文献	·····	198

第一章 绪 论

毒理学是研究物质对活体的损害作用的科学，是药理学的一个分支。药理学是研究物质与生物体之间分子的化学相互作用的；而物理相互作用，诸如修补物和组织间的作用，是不属于药理学范畴的。药理学不仅限于研究药物，也包括所有具有生物活性的化合物，例如一般毒物、杀虫剂和其它农药、化妆品、非生理剂量或由肠道外途径给予的营养物（例如维生素和氨基酸）和用于食品加工的添加剂（如着色剂、粘合剂和防腐剂）。机体以外的具有生物活性的物质称为“外来物（xenobiotics）”。

药理学和毒理学是研究物质对所有活体的作用的，不只是对人和动物。现代药理学和毒理学的特点，不仅是描述一个特定物质所产生的作用，而且也要深入研究这种作用的机理。从而所获得的知识有利于发展更好的药物、更好的治疗中毒病人、更安全的农药以及防止不良反应等等。物质和活体两方面的相互作用，即物质对活体的影响和活体对物质的影响（例如生化变化），都是重要的。同样，在毒理学上这两方面也都是重要的。

对使用者产生有害作用的物质称为毒物。但在实际上，只是把那些危险性大的有害物质叫做毒物。根据 Paracelsus 的意见：“毒物本身不是毒物，而剂量可使其成为毒物”。这就是说，在体内潜在性有毒物质的存在，并不意味着发生了中毒；在我们人体内，大多数含有一定量的铅、汞和 DDT，但并不能说由于这些物质我们发生了中毒。通常，一个物质

只有达到中毒剂量时，才是毒物；实际上，任何物质，甚至纯水，当服用达到中毒剂量时都是有毒的。

亚中毒水平特别重要，早期检查（即测定亚中毒水平的血浆）是关键，由此可以避免继续接触。

有些物质的毒性很大。例如肉毒杆菌毒素，每公斤百万分之一微克（ 10^{-9} mg/kg）便可致毒，但实际上没有人能接触它。相反，许多中毒病例是由毒性小得多的物质引起的，例如甲醇，其有毒剂量为数10克。所以，一个物质发生中毒的危险性不仅取决于该物质的性质，也取决于接触它的机会、剂量和吸收量。

药物和毒物的作用或作用机理，在本质上没有区别，其区别是相对的。一种药物，如果在治疗中没有减轻病情的作用，就应该把它看作为有不良的作用。有人指出药物的任何作用对健康人和非适应症的人都是具有毒作用的；在这种情况下，药物具有毒物的性质。在眼科使用阿托品散瞳，是治疗作用，而其对分泌的抑制则是不良的副作用。同一药物在内科使用时，则恰好相反。瞳孔散大和口干是儿童采食颠茄浆果而引起的中毒症状。在较早的年代中，散瞳被看作是一种整容作用，正如该植物的名字“颠茄（*Atropa belladonna*）”所表明的那样。（译者注：belladonna 为一种灌木植物名，字义为“美女”。古代妇女爱用此植物的煎剂滴入眼中，引起瞳孔扩大，显得漂亮。）因此，“治疗作用”和“中毒作用”这两个名词是很相对的。正是合理的使用药物（潜在有毒物质），才能让人断定它的作用是属于药物的还是毒物的。

有些事例表明，在某种情况下原来被认为是一种不良的副作用，但在另一情况下，可以成为有用的治疗作用。在这方面，抗组织胺（例如异丙嗪）的镇静作用可以被认为是不

需要的副作用，而这种作用却为一类极有价值的安定剂的发展奠定了基础，其中氯丙嗪就是典型的药物。另一例子是某些抗感染的磺胺药所伴有的降血糖作用；它形成了发展口服磺酰脲类抗糖尿病药物的起点（图1）。

抗感染药	$\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$ 磺胺	抗感染作用	降血糖作用
抗感染药	$\text{C}-\text{C}(\text{C})=\text{N}-\text{N}=\text{C}-\text{S}-\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$ RP 2254	+++	○○○
口服降血糖药	$\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$ Cerbutamide	***	+++
口服降血糖药	$\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{N}-\text{O}-\text{N}-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_6\text{H}_3(\text{C})$ 甲磺丁脲	○○○	+++

图1 副作用发展为治疗作用。+++为治疗作用；*，副作用；○○○，无作用。

不论对植物性、还是合成药物而言，毒理学是许多药物的起点。在这方面可提到有毒的毛地黄（紫花洋地黄），由三叶草的有毒物质中提取的间接抗凝剂以及原来用于化学战，以后用作杀虫剂，目前又用于治疗青光眼的有机磷类胆碱酯酶抑制剂。在过去的毒理学中，研究偶发中毒和刑事中毒是首要的。可是，在我们生活于这样一个浸透着现代化学

和依赖于化学的当代社会中，我们每一个人都有中毒的危险。重点不仅放在以人为中心作为首先受害者，而且也放在对环境（生物圈）的损害，包括生活在我们周围的动植物和低等动物等。世界人口的急剧增加、工业的发展和城市化对毒理学方面产生了巨大的影响。城市化带来了食品和工业品有较大量生产的强烈要求，以满足物质生活上有较高水准的需要。同样，能量的使用也有惊人的增长。生产和消费一样，都产生了大量的、各式各样的废物，废物本身就是我们时代中的一个大问题。

常常用“返回自然”这个口号作为解决这个问题的办法，这无非是一种幻想，是基于对现代社会的需求一无所知。即或在现有人口密度下，维持适当的生活水准，都必须合理地使用一切可利用的资源。这意味着，人类必须学会与化学共处；充分发展其积极的一面，而缩小其消极的一面，例如对环境的危害，并使其达到容许的水平。毒理学家的任务就是帮助解决这些问题的。这里，重点不是像过去那样放在治疗，而是预防。因此，深入研究潜在毒物的作用是首要的。

生物活性物质，不论药物或毒物，与生物体相互作用的基本过程是在分子水平上进行的。深入理解各种化学物质所致的危害，只能在分子药理学的水平上才能获得。这是对物质的生活性进行研究的一个途径，因为分子是物质的基本单位。一种药物，不论其作为药物还是毒物，与生物体一样，都是由分子组成的。其药效作用，无论其表现为治疗作用或是致毒作用，也只能是药物分子和生物分子之间的相互作用而引起的。因此，其中必须考虑到酶分子、转运蛋白（例如血红蛋白）和其他具有重要功能的蛋白，例如膜中的蛋白和

遗传载体 DNA。受体这个名词是用来表示生物活性物质相互作用的部位的。必须把药效作用看作是生物活性物质对生物过程的一种干扰。在阐明生物活性物质的作用方面，生物化学占有十分重要的地位。在毒理学的研究和毒理学问题的讨论中，如不经常考虑分子的和生物化学的原理基本上是不够充足的。

第二章 毒理学的各个领域

毒理学科可用各种方法加以细分。急性毒作用和慢性毒作用应加以区别：前者的作用直接与摄入有毒物质有关，后者为经常地摄入少量毒物，经过一个长时期，达到中毒浓度而引起中毒症状。由于在工业生产和日常生活中，我们经常接触少量的各种化学物质，所以慢性毒作用的重要性与日俱增。

特别重要的是长期毒性，其毒作用经过一个很长的潜伏期才表现出来，例如致癌和致突变作用。毒理学科的另一类划分方法是基于物质的类型和毒作用发生的条件。现可归纳如下：

药物与复合药物毒理学

这与药物和复合药物的不良作用有关。由化妆品引起的有害作用亦属此类。作用于中枢神经系的药物、精神性药物构成这一类的独特方面。应特别注意这些化合物对汽车司机、火车司机和起重机司机等人的工作的影响。

产生依赖性物质毒理学

近来对产生依赖性物质的有害作用已开始注意。已证实吸烟与肺癌、心血管疾患之间的相关关系以及滥用各种精神兴奋剂（例如 LSD、海洛因、大麻和酒精）所造成的社会性堕落。

食物和食品添加剂毒理学

这与使用食品添加剂，包括处理食物所用的一切物质（例如防腐剂、粘合剂、着色剂和香料）所引起的危害有关。这类物质的使用是为了食物的长途运输和长期保存。后者与人口的增长和大城市居民的集中有关。由于进食过量而造成的营养不良的毒理学是一个单独研究的领域（在所谓发达的国家中，死于进食过量的人比饿死的要多）。

药物毒理学

要有大量食物就要求进行大量的生产。为此，不使用农药（例如除草剂、杀菌剂和杀虫剂）是不行的。虽然化肥不是农药，也应在这里提一下。农业区使用农药和化肥时所致的危害（这里可为职业中毒的一个因素），以及到达消费者的食品中所含少量农药的危害均属于此类。虽然通常其含量小，但仍不能忽视这些危害。

工业毒理学

毒理学的这个分支包括各型的职业中毒。对这方面的注意正在不断增长，这是正确的。因为现代化的化学工业通常包括一些大的生产单位，防止职业中毒的医疗措施取得了很大的进展。实际上，大工业总是有他们自己的一些医疗机构的，共同负责企业中的安全和健康。在较小的化学制品加工工业（混合与搅拌工业）和使用化学制品的特殊职业（例如油漆工）中，其工作环境往往不利于防止有关的职业中毒。

在工业毒理学中，皮肤病和呼吸道疾患占有重要位置。

关于后者应该指出，因吸入粉尘的类型而造成不同类型的尘肺病，例如矽肺、煤肺及石棉肺。严格讲，这些是不属于毒理学范畴的，因为这主要涉及的是尘粒与组织之间的物理性相互作用。

环境毒理学

环境的污染可分为三种：一、对人类产生毒理学后果；二、改变生物圈、因而破坏生物平衡；三、影响环境美观。也可将污染区分为化学性污染和物理性污染，前者指的是环境遭受污染物的化学作用，后者指的是例如热电站对水造成的热污染以及化学的和生物化学的惰性废物（如塑料包装材料和放射性废物）对环境的持久性污染。

关于危害人或生态系统的污染物，规定了无作用水平。在工业毒理学里用的是无害作用水平、阈限值（TLV）、或最高容许浓度（MAC）。在经济上可行的范围内，应力争将污染水平尽可能地降至阈限值以下。不仅要防止其损害，而且也应把潜在性损害的机会保持在最低限度。无害作用水平应看作为在现有条件下最高的容许水平。空气、水和土壤的污染及其对环境的影响都是令人担心的原因。这是工业发展和大城市人口的集中以及随之而来的各种大量的废物所造成的。这些废物包括各种机动车排出的废气、炉火产生的烟和气、大量的排泄物、去垢剂、经污水系统排出的生活性污物和大量的垃圾，其中不能再用的包装材料和废弃物占主要成分。

环境受化学污染的一个特殊方面，是个人不必要地使用各种各样化学品而养成的难以戒除的嗜好。值得指出的是大量服用，常是滥用，有处方或无处方的药物、吸烟、饮酒和

广泛使用化妆品，以及不断增长的家庭日用喷雾剂中的化学产品，例如去味剂、空气清凉剂和清洁剂。对于这方面的污染似乎很少得到确认。可能是形成了对“卫生用化学品的迷信 (hygienic chemical cult)”，部分原因是由于商品广告的影响，而它给社会的健康带来了必然的危险。

当然，人对环境的破坏不是近代的事。甚至远在过去人们对周围的环境就是不关心的。大面积的砍伐森林，用木炭来炼铁是明显的，这与早期的工业化有一部分关系，随着这些活动的侵占，使大片的土地不能居住。近来飞速的工业发展，提出新的严重问题，特别是所伴发的对空气和水的污染。生物的可用水是生命不可缺少的。另一方面，群众对工业发展的反感会成为生活在现实环境中的新的威胁。但工业发展又必须继续下去，因为它给我们带来了物质福利，而物质福利则为世界上千百万人生活的合理标准奠定了基础。

对环境威胁的控制措施可以引起人们对这一问题的注意。但是，限制所有工业的发展就是限制了社会福利和健康。对环境保护的事业不应该是一场感情用事的争论，而是应该交给具有相当水平的专业科学家们处理。

在这方面值得指出的是经常报导的鱼和海豹的汞中毒调查材料。在博物馆里，1880~1910年代的金枪鱼和箭鱼标本中汞含量与现在海洋中鱼的汞含量没有区别。海洋的缓冲能力之大，似乎足以使人类不断产生的全部汞被海洋所消除；从世界上可利用物资的减少来看，更是如此。曾经计算，如果把自从1900年以来提炼的汞全部倾倒在海洋中，现在的汞浓度可能最多增加微不足道的1%。这并不意味着在特定地区，尤其是河、湖某些沿海地区，不会存在具有危险性的高汞浓度。有机质的淤泥可吸收大量的重金属，并把它加

入水中的生物环中。水的充分净化，特别是充分的氧化，可消除有机性淤泥，并使重金属溶解；这样，重金属就混合于海水中。这并不意味着限制倾倒含汞废水的严格法规是多余的。总的说来，对这种倾倒的限制结合以保护水源为目的的法规都是在经济上可以做到的。在这方面，污水净化工厂产生的有机淤泥，显然，应该受到特别的注意。目前正在这样办理。

近来，利用某些细菌的菌株使特殊物质“矿化”已成为有效的方法。一段时间以来，已知细菌能使苯酚生物降解。现已应用一种菌株将有机汞和无机汞盐变成金属汞；然后以沉淀法将金属汞很容易地由废水中除去。这种菌株在汞浓度为 3,000ppm 时仍能保持其效果。特别是在日本，这一领域的研究已取得很大的进展。

偶发性和事故性毒理学

毒理学在这方面涉及的是事故性中毒、滥用有毒物质和犯罪性的使用。偶发性和事故性中毒之间的分界线往往是难以区分的。我们只需提到由于严重的疏忽，把日用化学制品和药物等放在儿童容易拿到的地方，以致他们成为受害者。急性中毒、包括急性职业中毒，也属于事故性中毒的毒理学范畴。犯罪性中毒是蓄意制造的中毒。由于应用精细的检测方法，因而使犯罪人很容易被发现，这类中毒已不常发生。然而这种事，对企图自杀者来说，则截然不同。目前常把这类蓄意中毒归于事故性中毒一类。

法医学和毒理学

这个领域与毒物检查有关，常常是对尸体材料进行毒物

检验，例如在怀疑以毒物谋杀或企图谋杀时。测定呼出气或血液中酒精浓度、在有关麻醉剂的交易中可疑物质的鉴定、和在运动比赛时对使用兴奋剂的检查，均属此范畴。这些检查常在配置特殊设备的法庭实验室中进行。

军事毒理学

这是关于在原子、生物和化学战争（即A. B. C. 战争）中，用躯体上和精神上致残化合物来消灭敌人的。最初用的化合物主要是对军事人员的，但是居民受牵累的程度也有增加。毒理学的这一部分也被扩展到军事上使用植物毒剂来毁坏庄稼等。在这方面也应包括控制骚乱时使用的物质，例如催泪气和催吐剂。

放射毒理学

这是局限于使用核子武器方面的军事毒理学。在平民生活中放射毒理学也是重要的。在这方面应提到原子能反应堆产生动力的应用以及在医学和工业上放射性同位素应用的逐渐增长。严格讲，射线的有害作用不是放射性物质与生物体之间的化学相互作用，而是一个物理过程。不过仍然把它看作毒理学的一个分支。

从物质的某些化学性质与其作用之间的关系以及在这一类物质中其作用的机理之间的关系来看，毒理学也可以在这个基础上划分。这样可区分为：

1. 金属和含金属物质毒理学。
2. 有机溶剂毒理学。
3. 有机产品毒理学，它又细分为有机硝基化合物、有机胺及有机染料等。

4. 农药毒理学又分为磷酸酯和其它乙酰胆碱酯抑制剂、以 DDT 为代表的氯链烷和作为除草剂的硝基酚等。

5. 合成物或塑料毒理学，包括塑料生产中所用的添加剂。

6. 吸入气体和其他物质的毒理学（其他物质指雾滴或粉尘）。在这些方面常分别论述，因为在吸收、滞留和治疗方面各有其独特的问题。

致癌和致突变物质，由于其致毒作用各有其独特的一面，常作为单独的一类论述。在这一类中，职业性癌肿占有重要地位。

化学性皮肤病包括过敏性皮肤病和由化学物质直接作用于皮肤所引起的皮炎，亦单独讨论。在这方面，职业性皮肤病是重要的。

上述各方面的分类统称为“普通毒理学”，它确定了物质毒作用的一般原则。它主要叙述的是关于在体内的吸收、分布、生化变化、排泄和毒物对各种组织的作用的一般原则。普通毒理学为“系统毒理学”奠定了基础。普通毒理学在很多方面与普通药理学相类似；普通药理学也为系统药理学奠定了基础，它是与某类药物或某类疾病的治疗有关的。