

基础毒理学

主编：江泉观

北京医学院

基础毒理学

R991.4B6

基础毒理学

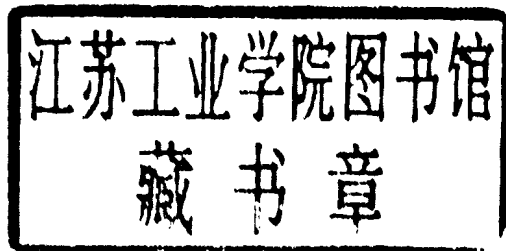
主 编：江泉观

编 写：江泉观 曲青山 沈惠麒

李寅增 周树森 赵树芬

常元勋 薛 彬

(名次排列按笔画序)



北京医学院出版社 1985

前 言

自1980年以来，北京医学院卫生系劳动卫生教研室接受卫生部的委托，开办了四届工业毒理学进修班，本书即为用于进修班的教材。出版前虽然几经修改，但由于我们的水平与能力，肯定还会有不少错误与缺点，假如能得到广大读者的指正和帮助，使本书在再版时能有所提高，这是我们最大的愿望。

作为一门自然科学的参考书，首先要反映该门学科所特有科学思维，严谨的科学思维方法与能力是培养科学工作者最重要条件；其次，要反映该学科历史上的经验教训与未来趋向；最后，要全面公正地对待本学科的不同流派。无论从那一点来衡量，本书离这些要求尚有很大距离，我们希望的是本书对我们祖国的四化能起棉薄的作用。

在编写过程中，各章共同的参考书为：

A.W.Hayes (ed) , Principles and methods of toxicology, Raven Press, New York, 1982.

J.Doull et al (ed) , Cassarett and Doull's Toxicology, The basic science of poisons, 2ed ed., Macmillan, New York, 1980.

江泉观 1984. 11

目 录

第一章	绪论	1
第二章	毒物的吸收、分布与排泄	10
第三章	毒物的代谢	23
第四章	中毒机理	45
第五章	肺脏毒理学	72
第六章	肝脏毒理学	90
第七章	神经毒理学	110
第八章	遗传毒理学	128
第九章	遗传毒理学试验的基本原理和分类	165
第十章	生殖毒理学	183
第十一章	肾脏毒理学	204
第十二章	血液毒理学	221
第十三章	免疫毒理学	232
第十四章	毒性病理	249
第十五章	毒理学在制订卫生标准中的应用	264
第十六章	毒理研究实验设计及影响动物实验结果的因素	272

第一章 绪论 (Introduction)

目 录

一、工业毒理学的基本概念

- (一) 中毒原型与动物模型
- (二) 剂量-反应, 剂量-效应关系
- (三) 毒物的毒性及危害性
- (四) 临界浓度与临界器官

二、工业毒理学研究的主要内容及方法

- (一) 工业毒理学研究的主要内容和任务
- (二) 工业毒理学研究的主要类型及方法

三、化合物的毒性及危害性的评价

- (一) 毒性的表示方法及其评价
- (二) 危害性的表示方法及其评价

毒理学是研究外源性物质通过各种途径进入生物机体后引起的有害作用及其机理的一门科学。早期, 毒理学仅仅是药理学的一个分支 (图1-1), 到1815年, 现代毒理学的奠基人 Orfila 第一次用化学分析方法, 系统地阐明了化学物质引起的中毒症状与该物质在机体内的浓度之间的相关关系, 并写出了第一部专门研究化学物质有害作用的论著, 为现代毒理学奠定了基础。

现代毒理学是一门边缘科学, 它的发展与其它许多基础科学, 特别是化学、物理、生理、生化、生物等学科的发展紧密相关。随着其它学科的迅速发展, 毒理学也逐渐成熟并形成一些新的毒理学分支。根据所研究的毒物来源和研究目的不同以及人类接触途径的差异, 分为药理毒理学, 法医毒理学, 食品毒理学, 生态毒理学和环境毒理学 (包括工业毒理学)。近年来随着分子生物学和行为科学等的发展, 遗传毒理学, 膜毒理学, 分子毒理学, 行为毒理学等分支又相继出现。目前, 毒理学已发展成为具有一定基础理论和实验手段的独立学科。

一、工业毒理学的基本概念

(一) 中毒原型与模型:

毒理学将人体对毒物的反应称为中毒原型(Prototype)这是毒理学研究的最终对象, 但实际上难以实现而只能借助于动物模型(Animal model)模拟引起人体中毒的各种染毒条件, 来观察实验动物出现的各种反应, 从而外推到人。由于动物, 特别是哺乳动物和人体之间有很多相似之处, 如在解剖, 生理以及体内主要生化代谢过程方面都有很多共同特点, 这就是之所以能选用动物模型来研究和评价毒物对人体危害的基础。同时还应该看到在中毒原型和动物模型之间, 甚至在动物模型的不同物种之间, 在毒理学反应性方面存在很大的差异。例如 β -萘胺在人、狗和地鼠能诱发膀胱癌, 但对大鼠、家兔及豚鼠却无致癌性。又如2-乙酰氨

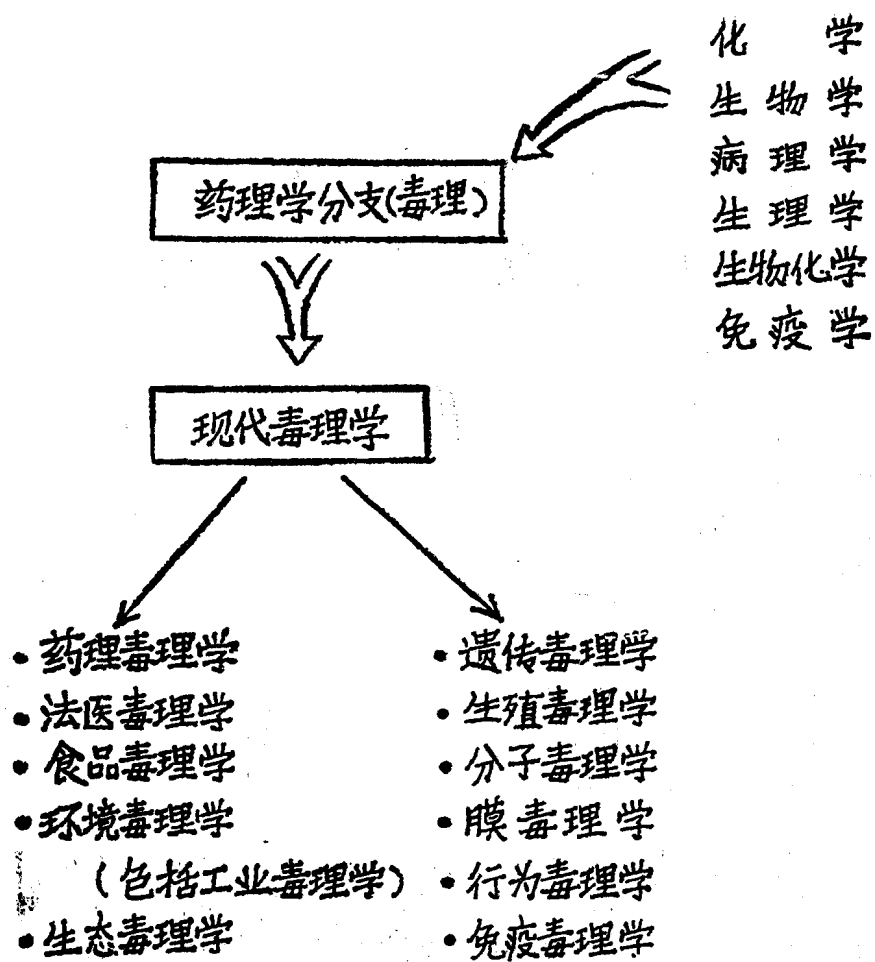


图 1-1 毒理学发展概况

基芬 (2-AAF) 在体内经羟化后形成活性形式的致癌剂, 对多种动物具有致癌作用, 但也有些动物如豚鼠、旅鼠 (Steppe-lemming) 不具有这种代谢活化能力, 因此 2-AAF 对这两种动物不具有致癌性 (见表 1-1)。

表 1-1 AAF 在不同动物中的代谢差异及与致癌性的关系

动物	N-羟化 (相当于总剂量的%)	致癌性
大鼠	8	+
家兔	21	+
地鼠	17	+
狗	5	+
豚鼠	0	-
旅鼠	痕量	-
人	9	?

由于存在明显的种属差异，因此在进行毒理学实验研究时，要特别注意物种的选择。根据文献及已有的资料，尽可能选择那些反应性与人类相近的动物。即使这样，所得到的结果还不能直接用于人。还需要有分析加工过程，这就是毒理学中常常提到的外推过程。

外推包括两方面内容：（1）从已观察到的剂量—反应范围推论未观察的剂量范围的反应，即从高剂量外推到低剂量的反应。（2）将动物资料外推到人体，常用的外推方法有除以安全系数法及借助不同数学模型的方法。

安全系数是指制订暂行最高容许浓度时，用来除慢性阈浓度的数值。美国采用的安全系数一般为 ≤ 10 ；苏联为2—50。关于安全系数的选择将在另章中详细讨论。

此外，还可借助各种不同的数学模型从动物实验资料推导对于人类可以接受的安全水平，如：耐受性分布模型（Subcommittee on risk assessment of the safe drinking water committee, 1980）；对数—机率单位模型（Mantel 等, 1975）；直线外推（Hoel 等1975）及一次“打击”和多次“打击”模型（Scientific Committee of the food Safety Council, 1978）等多种方法，但均未得到公认。目前我国仍然沿用安全系数法外推至人体。

（二）剂量—效应和剂量—反应关系

严格地说，世界上没有一种化合物可以认为是绝对无毒的。即使是水，如果超过一定量，也会引起机体的毒性反应。根据引起某种效应所需的剂量不同，可将化合物分为剧毒—实际无毒等不同类型。因此，无论任何化合物引起机体毒性反应的程度均与其剂量大小密切相关。在理论上，剂量是指吸收进入体内的毒物量，但在实际工作中是很难准确测出的。因此，在毒理学文献中，常常用摄入量，实际的暴露量（或浓度）来代表剂量。剂量—反应（效应）关系是毒理学研究的重点和基本因素。

1. 剂量—反应和剂量—效应关系：

在毒理学研究中，实验动物对化合物的反应包括两大类。一种是“全或无”类型的计数反应，即反应只有两种可能性—或发生或不发生。另一类为分级或计量反应，它与计数反应不同，可以被定量的测定，而且所得资料是连续性的。计量反应的例子如：酶活性，蛋白浓度及体重的变化等。而死亡率，某种毒性体征的发生率都是计数反应。根据研究所选用的指标不同，可以得到剂量—效应和剂量—反应两种不同类型的资料。前者是指化合物的剂量与个体（或群体）出现性质特异的分级生物学效应的程度之间的关系。后者是指某一群体中出现“全或无”类型生物学效应的个体所占比例与化合物剂量之间的关系。在某些情况下，剂量—效应关系又可转换成剂量—反应关系。例如在研究工人接触铅的程度与尿内 δ -氨基乙酰丙酸（ δ -ALA）时所得到的典型的剂量—效应关系。但是如果把尿 δ -ALA 20毫克/升定为危害值，凡测定值超过20毫克/升者均为阳性，而低于此值的均为阴性，于是就可以得到剂量—反应关系。剂量—反应，剂量—效应在毒理学文献中常常混用，但仍有必要加以区别。因为安全性评价或容许浓度的制订主要是建立在剂量—反应关系上，也就是根据已知剂量能引起某种特异反应的个体在群体中所占的比例为基础进行制订的。

在生物学实验中，典型的剂量—反应关系为“S”型曲线，但也有很多毒物呈双相剂量—反应关系（图1—2）。因此，在进行毒理学实验，研究剂量—反应（效应）关系时，应特别注意剂量组要尽可能多些，剂量范围尽可能大，以便能得到一个完整，可靠的剂量—反应曲线。否则，可能会得出片面，甚至错误的结论。

2. 时间—效应关系：

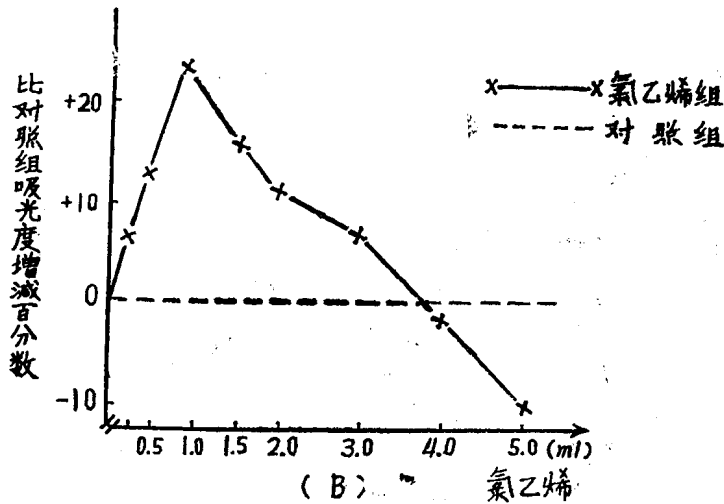
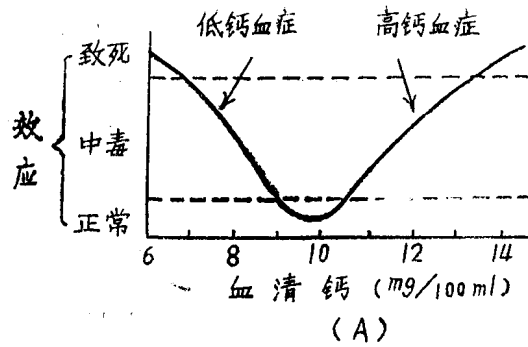


图1-2 (A)血清钙浓度与人类反应的关系
(B)氯乙烯诱导大鼠肝匀浆体外脂质过氧化的剂量-效应关系

这个概念在毒理学研究中也是十分重要的。时间-效应是指给予一定剂量的化合物后机体出现某种生物学效应与时间的关系。从染毒开始到出现某种生物学效应的时间因化合物而异,有些化合物表现速发反应。有些化合物则表现迟发反应,在染毒后长达几天才出现预期的生物学效应。甚至有些化合物,在接触后几年,几十年才出现反应,称作远期效应,如致癌作用。

化合物引起某种生物学效应的快慢可用E T 50来表示。E T 50是指引起半数动物出现特异生物学效应所需要的平均时间。

经呼吸道染毒的剂量-反应关系,实际上,常常表现为特殊形式的浓度-时间-效应三维关系。即一种化合物引起某种生物学效应(如死亡)不仅取决于化合物在空气中的浓度,还与染毒持续时间有关。即一种反应(如死亡率)与 $C \cdot T$ 值成正比。假定以某一浓度(C_1)使一组动物染毒一定时间(T_1)引起一定反应(R)。当浓度升高或降低(C_2)时,则可以相应改变染毒时间,缩短或延长(T_2)而得到相同程度的反应(R)。于是可以得出下述方程式:

$$C_1 \times T_1 \cong C_2 \times T_2 \quad (A)$$

$$\text{或 } C_2 = \frac{C_1 \times T_1}{T_2} \quad (B)$$

在进行化合物急性毒性测试时，如果从文献上已知吸入一定时间的 LC_{50} ，那么就可以根据方程 B 粗略地估计，染毒不同时间的 LC_{50} 。例如：文献报告小鼠吸入巯基镍 30 分钟的 LC_{50} 为 $78\text{mg}/\text{M}^3$ 。而我们国内进行急性吸入毒性研究时，一般染毒两小时，根据方程 B 可以粗略地估计出小鼠吸入巯基镍 2 小时的 LC_{50} 为 $20\text{mg}/\text{M}^3$ 。按此估计进行实验，结果实测值为 $20.78\text{mg}/\text{M}^3$ ，二者十分接近。但必须指出，此种方法一般只适用于生物半减期较长的毒物，而染毒时间与之相比可忽略不计的情况下。

(三) 毒物的毒性及危害性：

毒物的毒性 (Toxicity) 或更确切地说毒物的有害作用 (Adverse effect) 是指在毒物的影响 (短期或长期) 下，机体表现出各种功能障碍，或应激能力下降，维持机体内稳态能力降低以及对其它环境有害因素的敏感性增高等。

毒性与危害性不同，前者是指化合物引起机体出现上述异常的固有能力和危害性 (Hazard) 则表示化合物引起这些异常的可能性大小。它除了取决于毒性大小外，还受其它因素，特别是生物有效性 (Bioavailability) 的影响。实际上，危害性与毒性和生物有效性的乘积成正比。生物有效性是指在生产环境或实验条件下化合物进入人体或动物体内发挥毒作用的可能性大小。可以想象，对于毒性相同的化合物而言，进入机体的可能性愈大，愈容易，则其危害性愈大，反之亦然。

(四) 临界浓度与临界器官

化合物对机体各种脏器，组织的毒作用并不是完全一致的，常常对某些器官组织具有特异的选择作用，因此，表现出有些器官的损伤较重，有些器官则较轻，甚至不出现任何毒性反应，而且毒作用出现的有早有晚，差别甚大。这主要是由于各种化合物对不同的器官组织亲和力大小不同，其分布程度和速度各异而造成的。如图 1—3 所示，在器官组织中，化合物的浓度只有达到一定水平时才能引起毒性作用。

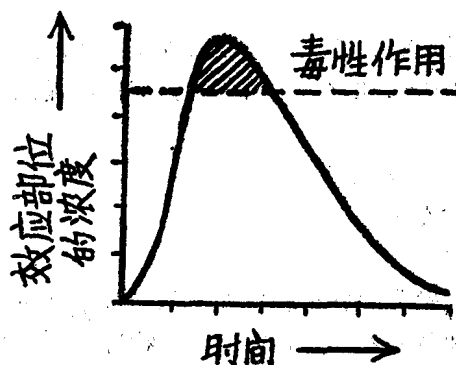


图 1—3 临界浓度示意图

毒理学中把刚刚出现脏器功能紊乱和毒性损伤时，该脏器内的毒物浓度称为临界浓度。首先达到临界浓度的脏器称为临界器官。

二、工业毒理学研究的主要内容及方法

(一) 工业毒理学的研究内容和任务

工业毒理学是研究工业生产中使用和产生的各种化合物 (包括原料，中间产物、副产品及成品) 对生物机体有害作用的学科。在生产环境中存在的化合物，从侵入机

体，引起有害作用到排出体外要经历不同的时相和复杂的过程 (图 1—4)。工业毒理学的任务就是通过选用实验动物作为中毒模型来研究工业毒物与机体的相互作用以及对机体的各种可能影响，并进一步外推到人，从而采取相应措施以保护工人健康。为完成这一任务，工业毒理学研究应包括下述六个方面：

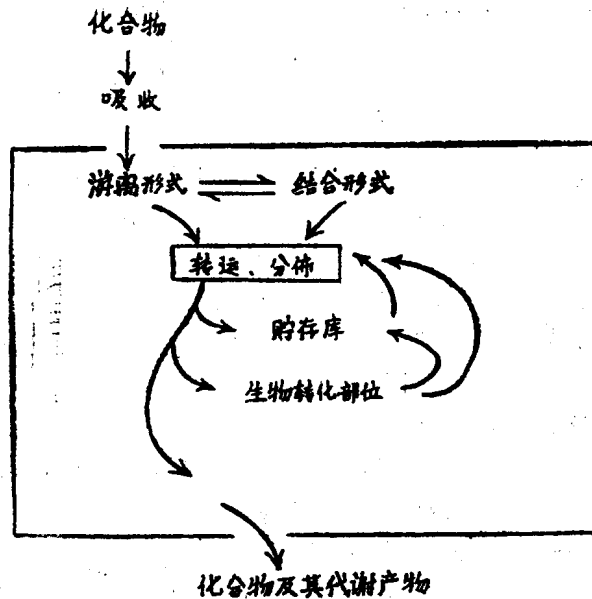


图 1—4 化合物侵入机体及其转归

(1) 毒物的暴露相：即研究生产环境中的化学物质侵入机体的各种可能途径（如呼吸道、皮肤、消化道），以及影响毒物吸收的各种因素，其中包括化合物本身的理化特性及环境因素，如温度、湿度等。

(2) 毒物的动力相，即化合物吸收入血后，在体内的转运、分布、贮存、代谢转化以及自体内排出的过程和规律。

(3) 毒物的毒效相：研究化合物进入组织、器官后与机体之间的相互作用及其在靶器官引起有害作用的过程和特点。

(4) 中毒机理的探讨：包括从不同水平（整体、器官、细胞、亚细胞及分子水平）研究化合物引起毒性损伤的机理。

(5) 急救治疗和解毒措施的研究。

(6) 安全性评价：通过全面分析动物实验所得出的资料，综合评价在实际生产环境中，化合物对人群可能造成的危害，为制订包括卫生标准在内的各种预防措施提供实验依据。

(二) 工业毒理学的类型及方法

毒理学研究方法包括体外和体内实验两种基本类型：

1. 体外试验 (In Vitro assay) :

根据选用的指示生物不同可分为微生物体外试验和哺乳动物体外试验。微生物体外试验主要用于“三致”研究，特别是在化合物诱变性和致癌性的筛选方面具有特殊重要意义。哺乳动物体外试验研究可分三种不同的水平：(1) 器官水平：包括整体器官灌流和组织厚片培养两种方法。其优点是基本保持器官完整性，常用于毒物代谢的研究。(2) 细胞水平：细胞培养在毒理学研究中应用极广泛，所应用的细胞包括已建株的细胞系(株)和原代细胞。后者又可用不同的器官进行制备。细胞培养可用于化合物致癌性的各种过筛试验及毒性和解毒药物筛选，同时，也可用来研究化合物的代谢和中毒机理的探讨。(3) 亚细胞水平：随着差速离心技术的发展，亚细胞水平的体外试验在毒理学研究中的应用日趋广泛。特别

是在研究中毒机理，毒物引起损伤的亚细胞定位以及化合物代谢方面有很重要意义。

体外试验的优点是：简单、快速、经济、条件易于控制。缺点是体外试验与整体实验不同，缺乏神经-体液调节因素等的控制，不能完全反映整体状况下毒物的转归及其生物学效应。

2. 体内实验 (In Vivo test) :

在毒理学研究中，通常按染毒的持续时间不同而分为急性，亚急性及慢性毒性实验，对于染毒期限的规定长期以来十分混乱 (表 1—2)，目前国内基本采用 WHO (1966) 的规定。

表1—2 亚急性、慢性毒性实验染毒期限及时间的划分

Fitzhugh (1959)	Abrames (1965)	Ther (1965)	WHO (1965)	OECD ^a	NAS ^b
3个月 (亚急性)	13周 (亚急性)	4周 (?)	< 3个月 短期 (亚急性)	< 动物寿命10% (亚急性)	几天—6个月 (亚慢性)
6—18个月 (慢性)	6—18个月 (慢性)	3个月 (?)	3—6个月 长期 (慢性)	> 6个月 (慢性)	> 6个月 (慢性)
		6—12个月 (慢性)	终生实验		

a. 经济合作和开发组织

b. 美国科学院

急性毒性实验 (Acute toxicity test)：指一次染毒或24小时内重复染毒的毒性实验研究。

亚急性毒性实验 (Subacute toxicity test)：也有人称亚慢性毒性实验 (Subchronic toxicity test)对染毒期限的要求各学术团体和机构略有差异，如WHO要求小于三个月，OECD要求不超过动物寿命的10%，而美国国家科学院则规定几天至六个月的染毒都称为亚慢性染毒。一般认为1—3个月为宜。

慢性毒性实验 (Chronic toxicity test)：一般指六个月以上到终生染毒的毒性实验研究。

三、化合物的毒性及危害性的评价

毒理学研究的主要目的和任务就是要通过动物实验来观察和测定一系列不同的毒理学参数，最后根据这些参数的大小来评价化合物的毒性与危害性。

(一) 毒性表示方法及评价

常用的评价或比较化合物毒性大小的毒理学指标包括：

1. LD₅₀ (LC₅₀) :

称作半数致死量 (浓度)，表示一种化合物引起半数受试动物死亡的剂量，常以mg/kg (mg/M³)表示。LD₅₀是比较不同化合物毒性的一个重要参数，是用统计学方法求出的一个生物学变量，不能把它看成是不变的常数。一般，不同实验室求出的同种化合物的LD₅₀间可有2—3倍甚至更大的变异范围。因此，在选用LD₅₀来评价化合物毒性时，也不能过于绝对化。

近年来，有些学者指出：由于表示LD₅₀的单位是mg/kg因此在比较不同化合物，特别

是分子量差别较大的化合物之间的毒性差异时，不能准确的反映化合物的分子毒性，建议改用克分子剂量，即以克分子/kg为单位来表示引起半数动物死亡的剂量。于是提出 PT_{50} 。这样一个新的毒理学参数。 $PT_{50} = -\log T_{50}$ ，此处 T_{50} 为引起实验动物50%死亡的克分子剂量 (mol/kg) 二者之间的换算关系为：

$$PT_{50} = 1 \text{ 时} \quad LD_{50} = 0.1 \text{ mol/kg}$$

$$PT_{50} = 2 \text{ 时} \quad LD_{50} = 0.01 \text{ mol/kg}$$

以此类推。 PT_{50} 愈大则毒性愈大，当 PT_{50} 为负值时， $LD_{50} > 1 \text{ mol/kg}$ ，则可以认为是无毒的。

2. 阈剂量 (阈浓度)：

指引起受试动物机体发生某些轻微反应的化合物的最小剂量(浓度)。所测阈剂量因动物的敏感性及所选用指标的灵敏程度不同而有很大差异。阈剂量包括急性阈剂量 ($Limac$) 和慢性阈剂量 ($Limch$)。确定阈剂量是毒理学研究工作的重要内容，特别是慢性阈剂量是制订车间空气中最高容许浓度时不可缺少的参数。

3. 无作用剂量 (ED_0)：

指某种化合物不引起受试动物发生任何可检测出的效应的最大剂量。

LD_{50} 常常用来评价和比较不同化合物的毒性大小 (表1—3、表1—4)。而阈浓度和无

表1—3 苏联采用的毒性分级标准

指 标	剧 毒	高 毒	中 等 毒	低 毒
经口 LD_{50} (mg/kg)	15	15—150	151—1500	1500
LC_{50} (mg/M^3)	500	500—5,000	5,001—50,000	50,000
经皮 LD_{50} (mg/kg)	100	100—500	500—2,500	2,500

表1—4 Deichmann 和 Gerarde 毒性分级

指 标	剧 毒	高 毒	中 等 毒	低 毒	实际无毒或 相对无害
经口 LD_{50} (mg/kg)	1	50	500	5,000	15,000
LC_{50} (mg/M^3)	10	100	1,000	10,000	100,000
经皮 LD_{50} (mg/kg)	5	43	340	2,810	22,590

作用剂量则是制订卫生标准时所必须的重要毒理学参数。其它指标还包括： LD_0 (最大耐受剂量)； MLD (最小致死量)； LD_{100} (绝对致死量)； ALD (粗略致死剂量)等。与前三种指标相比，其毒理学意义较小。

(二) 危害性表示方法及评价

评价化合物危害性的常用指标包括：

1. 急性毒作用带 (Zac)：

通常以 $LC_{50}/Limac$ 的比值表示。毒物的急性毒作用带越宽，说明该毒物引起急性致

死性中毒的危险性越小。也有人提出用毒物引起致死效应的剂量—反应关系曲线的斜率(δ)代表急性毒作用带的宽窄来评价该化合物的危害性大小。剂量—反应关系曲线斜率可按下述公式计算:

$$\delta = \frac{1}{2} \left(\frac{LD_{84}}{LD_{50}} + \frac{LD_{50}}{LD_{16}} \right)$$

2. 慢性毒作用带 (Z_{ch}) :

通常以 Limac/Limch 的比值表示。毒物的慢性毒作用带越宽, 说明该毒物引起慢性中毒的危险性越大。这是因为假定两种化合物的 Limac 相同或相近, 那么 Z_{ch} 宽的化合物, 其 Limch 则小, 说明引起慢性中毒的可能性大。

3. 吸入中毒的危险指数 (I_{ac}) :

常以 C₂₀^{°c}/LC₅₀ 的比值表示。其中 C₂₀^{°c} 为温度 20°C 时该毒物的饱和浓度, LC₅₀ 为小鼠吸入两小时的半数致死浓度。因此, 急性吸入中毒的危险指数越大, 则引起急性中毒的可能性越大。根据上述三项指标, 可将化合物分为: 极度危害, 高度危害, 中度危害和轻度危害四类 (表 1—5)。

表 1—5 化 合 物 危 害 性 分 级

	极度危害	高度危害	中度危害	轻度危害
吸入中毒危险指数 (I _{ac})	>300	299—30	29—3	< 3
急性毒作用带 (Z _{ac})	< 6	6—18	18.1—54	>54
慢性毒作用带 (Z _{ch})	>10	10—5	4.9—2.5	<2.5

进 一 步 阅 读 文 献

1. Ted A Loomis, Essentials of toxicology, 3rd edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1978.
2. Subcommittee on risk assessment of the safe drinking water committee, problems of risk estimation, National Academy of Sciences press, Washington D C, 1980.
3. Mantel N et al, Cancer Research 35:865, 1975.
4. Hoel D G et al, J Toxicol Environ Health 1:133, 1975.
5. Scientific committee of the food safety council, Fd Cosmet Toxicol, 16 (supplement 2) :109, 1978.

(曲青山)

第二章 毒物的吸收分布和排泄

(Absorption, distribution and excretion of toxicants)

目 录

一、生物膜与毒物转运

- (一) 毒物通过生物膜的转运方式
- (二) 影响毒物转运的因素
- (三) 穿透率

二、毒物的吸收

- (一) 呼吸道吸收
- (二) 胃肠道吸收
- (三) 皮肤吸收

三、毒物的分布

- (一) 化合物在体内的运输
- (二) 毒物的器官分布及其毒理学意义
- (三) 影响化合物分布的因素

四、毒物的排泄

- (一) 肾脏排泄
- (二) 肝胆排泄
- (三) 呼吸道排泄
- (四) 其它排出途径

毒物在机体内的吸收，分布和排泄过程也称之为生物转运过程，研究这个过程对于了解毒物的靶器官，中毒机理等有很重要的意义。

生物转运是一个极其复杂的过程，涉及多种屏障，特别是要透过各种类型的细胞膜才能实现。图2—1表明正常机体的各种膜屏障，它能有效地防止化合物在细胞内或细胞间自由转运。

为了更好地理解外源性化合物在体内的转运规律，有必要首先复习一下生物膜的结构，功能以及与毒物转运之间的关系。

一、生物膜与毒物转运

生物膜是一种可塑的，具有流动性的，脂质与蛋白镶嵌而成的双层结构。生物膜在结构上有三个特点与化合物转运密切相关：（1）膜的脂质成分：生物膜双层结构的主要成分为各种各样的脂质，其熔点低于正常体温，因而正常情况下生物膜维持在可流动的液体状态。这种脂类成分对于水溶性化合物具有屏障作用，而允许脂溶性物质溶解并穿透。（2）镶嵌在脂质中的蛋白成分：在脂质双层结构中还有球状蛋白镶嵌并贯穿其间，可以起到“载体”

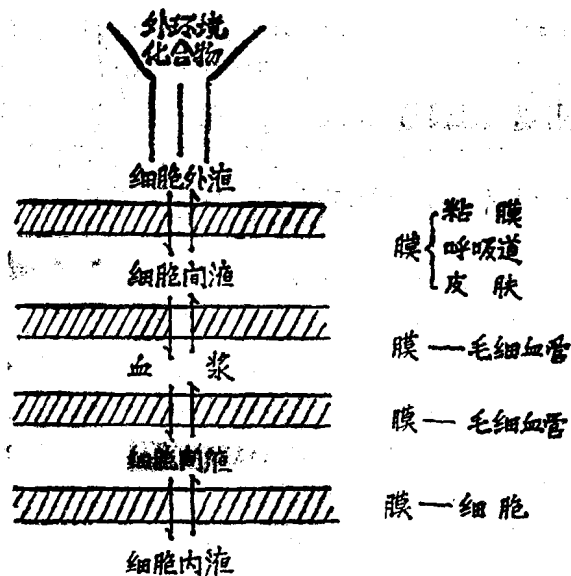


图 2—1 化合物与膜屏障

和特殊通道的作用而使某些水溶性化合物得以通过生物膜。(3) 生物膜的多孔性：生物膜厚度一般为 $45 \text{ \AA} - 100 \text{ \AA}$ ，在膜上分布有很多直径为 $2 - 4 \text{ \AA}$ 的微孔，它们是某些水溶性小分子化合物的通道。

生物膜结构上的种种特点，决定了化合物通过膜的转运方式和穿透能力。

(一) 毒物通过生物膜的转运方式

1. 被动扩散：

被动扩散 (Passive diffusion)，又称顺流转运，即在膜两侧的毒物，从高浓度向低浓度扩散，此过程不消耗能量。当膜两侧毒物的浓度差逐渐减小以至达到动态平衡时，这种方式的转运即行停止。

通过这种方式转运的有两类化合物：第一类为水溶性的小分子化合物（分子量小于 200 的化合物），可通过膜上的微孔滤过 (Filtration)。另一类是脂溶性物质，首先溶解于膜的脂质成分中而扩散到另一侧。

2. 转运系统：

转运系统 (Transport system) 是水溶性大分子化合物的主要转运方式，这种转运方式的共同特点是：都需要通过蛋白“载体”的作用。根据转运过程是否需要能量及能否递电位转运又可分为主动转运和易化扩散：

(1) 主动转运 (Active transport)：是一种逆浓度梯度转运过程，因此，需要能量。细胞膜为主动转运提供载体，即需要膜上的蛋白参与，载体对不同结构的化合物具有特异的选择作用。此外，一些结构相近的物质可竞争通过此种方式转运，因而出现竞争性抑制作用。机体所需要的某些重要营养成分，如嘧啶碱，氨基酸等即通过此种方式吸收，因此，与这些成分结构类似的外源性化合物也可通过此种方式吸收。另一方面，这种转运方式也是某些毒物经肝脏，肾脏排泄的一种重要途径。例如，铅、锰、镉、砷等化合物依靠肝细胞的主动转运系统将其送入胆汁内，使胆汁内上述物质的浓度远远高于血浆中浓度，有利于胆道排泄。

(2) 易化扩散 (Facilitated diffusion)：易化扩散也具有主动转运的性质，需要蛋白参与。即贯穿于脂质双层膜表面的蛋白可能通过其极性基团与水分子或其它水溶性分子以氢键相连，组成一个可以通过膜的极性通道，因此，某些分子直径小于50 Å的水溶性化合物即可通过。易化扩散也具有立体专一性，例如D-葡萄糖被易化扩散进入脑内的速度比其旋光异构体L-葡萄糖快，但与主动转运也有不同之处，主要表现为：不能逆浓度梯度转运，因而不消耗能量。

3. 膜的特殊过程 (Membranous process)：

由于生物膜具有可塑性，流动性，因此，对于颗粒状物质和液滴，细胞可以通过细胞膜的变形移动和收缩，把它们包绕起来，最后，摄入细胞内。这就是胞饮作用 (Pinocytosis) 和吞噬作用 (Phagocytosis)，前者是指细胞吞入液滴，后者是指吞入颗粒状物质的现象。尽管它们不是化合物的主要转运方式，但是，在机体的某些特殊部位，某些种类的化合物确能通过这两种过程进入细胞内。如肺的巨噬细胞及肝脏的网状内皮系统可以通过这种方式将某些毒物从血液中排出。消化道粘膜上皮细胞对于铅、镉、汞等金属亦具有此种作用。

(二) 影响毒物转运的因素

影响生物膜转运的主要因素包括毒物的解离状态和程度以及毒物的油/水分配系数。

1. 毒物的解离状态及程度：

目前，有很多证据表明非解离形式的化合物比其解离形式更容易通过生物膜。例如土的宁，尼古丁以及其它生物碱，在胃内强酸性环境中吸收极其缓慢，因而观察不到任何毒性效应，但是当使胃内环境碱化后，则吸收明显增强，动物出现明显中毒反应甚至死亡。这是因为在强酸性条件下，它们主要以解离的形式存在，不易穿透胃肠粘膜，当胃内环境由酸性变为碱性时，则主要以非解离形式存在，容易穿透细胞膜之故。毒物的解离状态和程度是影响其转运的重要因素。

毒物的解离程度主要取决于两个因素，即毒物本身的酸性解离常数 (Pka) 及所处环境的 pH。能引起毒物一半以解离形式，一半以非解离形式存在的环境 pH 值即为该毒物的 Pka。化合物的解离程度可以用 Henderson-Hasselbalch 方程表示：

$$\text{有机酸类: } \log \frac{\text{非解离形式}}{\text{解离形式}} = \text{Pka} - \text{pH}$$

$$\text{有机碱类: } \log \frac{\text{解离形式}}{\text{非解离形式}} = \text{Pka} - \text{pH}$$

只要已知某种化合物的 Pka 值及其所处的环境 pH，就可以根据上述公式计算该化合物的解离程度，并大致估计出该条件下穿透膜的速度和能力。

2. 油/水分配系数

油/水分配系数 (Oil/aqueous partition coefficient) 是指毒物在有机相中的溶解度与在水相中溶解度之比，通常选用不同的溶剂系统，如氯仿：水；乙醚：水；橄榄油：水等进行测定。实际上最常用的是选择大约含有15—20碳的有机溶剂（如橄榄油）来模拟生物膜的脂类成分测定油/水分配系数，从而予测某毒物穿透膜的能力。目前，已有很多学者经研究指出：化合物穿透膜的能力与其油/水分配系数有密切关系（图2—2A）。但也有人指出

这种相关关系并不十分明显(图2—2 B)。二者之间还是存在一定程度相关关系的。对于一种毒物穿透生物膜而言,它必须具备的脂溶性,同时又要有一定的水溶性。这是

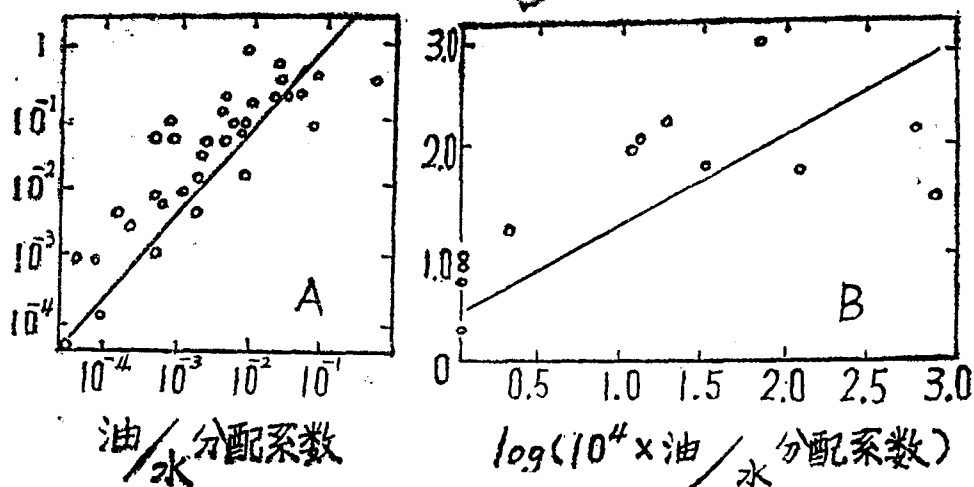


图 2—2 化合物的油/水分配系数与其穿透膜的能力

因为通过生物膜的脂质成分就要求毒物具有脂溶性,一旦穿透膜后,又要求它具有一定的水溶性,这样才能从膜上解脱下来进入极性的细胞间液,细胞内液或血液。油/水分配系数很大的化合物实际上是趋向于附着和停留在膜上,而不是通过它们,特别是对于皮肤更是如此,只有油/水分配系数接近 1 的化合物才容易穿透皮肤。

(三), 穿透率 (Rate of penetration)

非极性毒物和小分子量的极性化合物以及电解质,以被动扩散方式通过生物膜,其扩散率除与膜内外毒物的浓度差有关外,还与很多其它因素有关,可用 Fick's 定律进行估算:

$$\text{扩散率} = K \frac{A (C_1 - C_2)}{D}$$

其中K为扩散常数(与膜/水分配系数有关),A为膜的有效扩散面积,D为膜的厚度,($C_1 - C_2$)为膜两侧毒物浓度之差。

由于毒物穿过膜进入血液后很快被运送到机体的其它部位,因此, C_2 常常可以忽略不计。扩散常数与毒物分子大小,立体构形及其解离程度和脂溶性有关,可用下式计算。

$$K = \frac{0.693}{T_{0.5}}$$

其中 $T_{0.5}$ 为毒物通过膜的穿透半量期,即半量化合物通过生物膜所需要的时间,其数值的大小很容易用图解法,从毒物浓度与时间的半对数座标中求出。不同种类化合物的 $T_{0.5}$ 有很大差异,即使同一种化合物,由于穿透的生物膜类型不同,其 $T_{0.5}$ 亦差别甚大(表 2—1)。由此可见,扩散常数(K)不仅取决于化合物的种类,还与生物膜的特性有关。

上述讨论的问题,仅仅涉及了生物膜与毒物相互作用中的一个方面,即生物膜对毒物转运过程的影响。由于毒物从进入机体到引起生物学效应的整个过程要经历和透过各种生物膜所组成的屏障系统,而组成这种复杂屏障系统的生物膜结构不同,透过毒物的特性亦各异,