

教材

卫生毒理学基础

主编：徐厚恩 张 铎

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

R91
XHE
C1

卫生毒理学基础

徐厚恩 张 铨 主编

编写人员（按姓氏笔划）：

宋延均 李秀棨 周宗灿 张 铨

张宝旭 徐厚恩 蒋金~~为~~ ~~薛~~ ~~屏~~ ~~松~~

北京医科大学
中国协和医科大学 联合出版社

卫生毒理学基础

主 编：徐厚恩 张 铨

责任编辑：王凤廷 姚 莉

北京医科大学 联合出版社出版
中国协和医科大学

（社址：北京医科大学院内）

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经销

北京医科大学印刷厂印刷

开本：787×1092 1/16 印张：16.125 字数：382 千字
1991年9月第1版 1991年9月第1次印刷 印数：01-6000册
I S B N 7-81034-061-1/R·61 定价：4.25元

编写说明

毒理学是本世纪六十年代以来发展十分迅速的一门学科，为适应加强预防医学基础课的需要，1987年我们自编了本科生用的“卫生毒理学基础”教材，已连续试用了4年，现经修改、充实正式出版。全书共分十四章，前九章是要求学生必修的内容，后五章有关生物监测、免疫毒性、神经行为毒理、毒性病理和膜毒理内容分别列章编出，供学生学习参考。

毒理学是以实验为基础的学科，有理论、方法和实验，本书和我室编写的“卫生毒理学实验指导”为配套教材，除供本科生使用，也适用于大专院校研究生、进修生和医务工作者学习毒理学参考。

毒理学的发展可以说是日新月异，限于笔者水平和时间，会有错误和不当之处，希望得到批评指正，以便再版时能获得纠正和提高。

编者

1991年3月于北京医科大学卫生毒理教研室

目 录

第一章 绪论	(1)
一、主要任务与研究内容.....	(1)
二、剂量-反应关系.....	(3)
三、阈剂量、无作用剂量.....	(6)
四、研究趋向.....	(8)
第二章 外来化合物的吸收、分布、代谢和排泄	(15)
一、外来化合物的吸收、分布和排泄.....	(15)
二、外来化合物的代谢转化.....	(22)
第三章 影响毒性作用的因素	(35)
一、化学结构和理化性质.....	(35)
二、实验动物种属和个体因素.....	(40)
三、气象因素.....	(44)
四、接触途径和媒介.....	(45)
五、外来化合物的联合作用.....	(47)
第四章 急性毒性试验	(50)
一、实验动物选择.....	(50)
二、急性毒性试验方法.....	(52)
三、急性毒性的主要参数和试验程序.....	(59)
四、急性毒性的分级.....	(65)
第五章 亚慢性和慢性毒性试验	(67)
一、亚慢性毒性研究.....	(67)
二、蓄积作用.....	(71)
三、慢性毒性研究.....	(75)
第六章 化学致突变作用及其研究方法	(79)
一、遗传学的基础知识.....	(79)
二、DNA 损伤.....	(82)
三、细胞对 DNA 损伤的反应.....	(84)
四、化学致突变作用.....	(87)
五、遗传毒理学试验.....	(92)
六、遗传毒理学试验的应用.....	(99)
第七章 化学致癌作用及其研究方法	(102)
一、化学致癌和化学致癌物.....	(102)
二、化学致癌机理.....	(102)
三、化学致癌物的分类.....	(107)

四、哺乳动物致癌试验·····	(110)
五、化学致癌物的快速筛选试验及评价·····	(114)
〔附〕 IARC (1987) 化学物质、化学物质类别及生产过程对人类致癌危险性 总评价·····	(120)
第八章 化学致畸作用及其研究方法 ·····	(138)
一、影响致畸作用的因素·····	(139)
二、致畸作用机理·····	(142)
三、致畸试验·····	(143)
四、生殖和发育毒性·····	(147)
五、繁殖试验·····	(148)
六、其他检测生殖毒性的试验·····	(149)
七、发育毒物的体内筛选法·····	(150)
第九章 毒理学评价程序 ·····	(152)
一、程序的基本内容和要求·····	(152)
二、评价应注意的几个问题·····	(154)
〔附〕 I. 农药毒性试验方法暂行规定 (试行) ·····	(156)
〔附〕 II. 食品安全性毒理学评价程序 (试行) ·····	(158)
〔附〕 III. 农药品种登记申请表·····	(162)
〔附〕 IV. YJS—表格 D-1 填表说明·····	(166)
〔附〕 V. 新药药理、毒理研究的技术要求·····	(167)
〔附〕 VI. 首次进口化学品环境管理登记资料要求 (草案) ·····	(172)
第十章 毒理病理 ·····	(175)
一、组织病理学基础·····	(175)
二、实验动物的检查及取材制片·····	(179)
三、毒性病理学研究方法·····	(182)
第十一章 生物监测 ·····	(189)
一、生物监测的概况和定义·····	(189)
二、生物监测的目的及意义·····	(190)
三、生物监测的优点与局限性·····	(193)
四、生物样品的检测·····	(194)
五、环境生物样本库·····	(203)
第十二章 免疫毒性 ·····	(205)
一、外源性化合物对免疫系统的毒性效应·····	(205)
二、免疫毒性的研究方法·····	(212)
三、免疫毒理学实验设计·····	(218)
四、目前研究动向·····	(220)
第十三章 神经行为毒理 ·····	(222)
一、化学因素对神经系统、心理和行为功能作用的影响因素·····	(222)
二、毒物引起神经系统结构及功能的改变·····	(226)

三、毒物对神经系统代谢的影响.....	(228)
四、毒物及一些物理因素对生长发育中的神经系统的影响.....	(229)
五、行为毒理学研究内容.....	(230)
六、行为毒理学的研究方法.....	(232)
七、行为畸胎学.....	(239)
第十四章 膜毒理	(240)
一、外来化合物对生物膜的成份和结构的损伤.....	(240)
二、外来化合物对生物膜的生物物理性质影响.....	(242)
三、外来化合物对生物膜的生物化学的影响.....	(245)
四、外来化合物对生物膜的信息传递功能影响.....	(246)
参考文献	(250)

第一章 绪 论

一、主要任务与研究内容

在预防医学领域中，卫生毒理学的任务主要是研究外环境中化学物质在一定条件下对人体产生毒作用的规律，为制定防治措施提供依据。

机体经常受体内外环境的影响，外环境中化学物质（又称外源性物质）对机体的影响包括有益的和有害的两个方面，毒理学是研究有害的或有毒的一方面。毒物（poison, toxicant）和毒性（toxicity）的概念是相对的，是有条件的。任何有毒物质都是在一定接触条件下，才有可能产生毒作用或毒效应（toxic effect）。早在十六世纪，毒理学实验研究的奠基人 Paracelsus (1493~1541) 就曾指出：化学物质只有在一定剂量下才具有毒性。“The dose makes the poison” 已是毒理学上的一句名言。化学物质的毒性不仅与剂量等接触条件有关，而且与化学物质的化学结构、物理化学性质有关；了解化学物质毒作用的性质、强弱和机理，必须用医学和生物学方法观察整个生物学效应谱（the spectrum of biological effects）及其变化规律；为预测化学品对人群的有毒危险性（toxic risk）或致癌危险性（carcinogenic risk），常常利用实验生物来进行试验，但目的是为了防止对人群的危害。化学品的性质、接触条件和人群反应以及其相互关系的研究，是制定防治措施和管理法规、标准的基础，也是防治措施所针对的三个环节，是卫生毒理学的主要研究内容（图 1-1）。

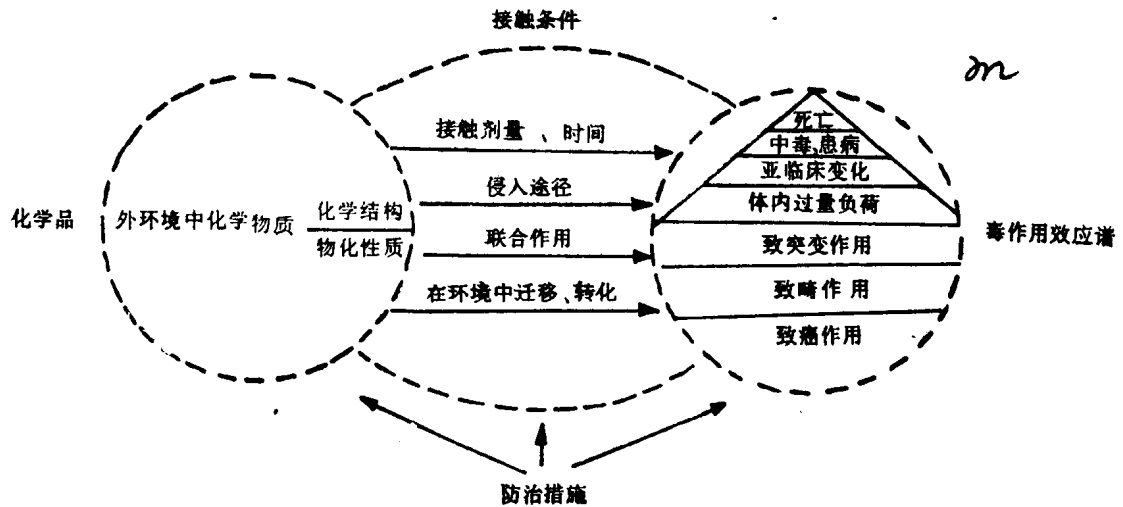


图 1-1 卫生毒理学研究内容示意简图

毒理学的历史，自有文字的记载，大约有三千五百年的历史。公元前一千五百年，古埃及的医学书籍中已记载过对毒物的认识。我国古代的毒理学，在法医毒理方面，曾经对世界做出过贡献，宋朝和明初的《洗冤集录》、《本草纲目》等书籍，在国外已广为流传。

在古代,有毒物质被列为杀伤工具,英文“toxic”这个词来自希腊字“toxon”,词意是弓箭。古代人用来作为狩猎工具和武器。直到产业革命,社会上发生的中毒事件中,毒杀和误服有毒化学物质仍占很大的比例,法医毒理学获得了发展。伴随化学合成药物的增多,对药物有了提高药效、减少毒性的要求,也就需要发展药物毒理学、临床毒理学。毒理学作为一门独立的学科,是首先由巴黎大学西班牙学者 Orfila 于 1815 年编写的著作中提出。产业革命以前的毒理学,是着重研究中毒的后果、中毒的症状学、中毒机理和解毒的途径与措施。

随着人类社会生产和科学的发展,毒理学的研究任务和内容有很大的变化。

工业的发展,有毒的化学品也日益增多。从18世纪末开始。人们由于生产上的职业性接触和有毒化学品的使用而中毒的病例,已治不胜治。毒理学逐步走上了重在预防的方向。工业毒理学有了发展。自本世纪五十年代公害病震惊世界以后,环境毒理学、食品毒理学日益受到社会的重视,毒理学的任务已不限于研究环境中化学物质的有害作用和作用机理,而需要加强中毒发生条件的研究。为制定各种有毒物质的卫生标准,定量评定有毒物质引起机体的生物学变化和对人群的影响,已成为毒理学研究的中心内容。毒理学有了基础理论研究、方法学研究和毒理学试验三个互相促进的研究领域。化学品毒性评定的内容与项目开始包括:1.毒性与化学物质的化学性质、物理性质、化学结构的关系;2.化学物质可能的侵入途径(经口、经皮、吸入等);3.化学物质进入人体后在体内吸收、分布、蓄积、排出等生物转运过程和在体内代谢的生物转化过程;4.急性、亚急性和慢性毒性;5.人群接触资料;6.急救措施和治疗药物;7.卫生标准或安全限量。

近代科学技术和医学的发展,使研究化学物质引起机体生物学变化的特殊表现——致突变、致癌和致畸作用在毒理学上居重要地位。由于癌症对人类健康的威胁很大,遗传损伤的影响是深远的,评定人类环境中化学物质对人致癌和遗传影响的危险性,已是近代毒理学研究的重要内容。毒性评定的内容与项目已有很大扩展。增加的项目如:1.致突变性;2.致癌性;3.繁殖毒性与致畸性;4.迟发神经毒性。毒理学工作者为了适应预测化学物质可能给人类带来的潜在毒害或危险,已采用多学科方法学的途径检测化学物质的毒性,由于涉及了多学科领域(pluridisciplinary field),学科广度的渗透或发展,使毒理学带有综合性的趋向,例如生态毒理学(ecotoxicology)和环境毒理学正面临全球性环境问题的挑战,有毒化学品不少已形成全球性污染,仅最近联合国环境规划署在全球性有害化学品管理名单上列出要求各国政府采取措施的就有十大类,包括镉、汞、铅、二氧化硫、二氧化碳、氮氧化合物、煤和矿物燃烧、石油污染、农药、富营养化物等,这些化学品低浓度污染对健康的潜在影响和影响范围,需要研究和作出预测;二氧化碳、甲烷、氯氟烃等有害气体污染形成的温室效应(green house effects)对全球气候和人类健康的影响也需做出预测;为适应各国经济发展不平衡和法规建设的需要,经济毒理学有待加强。早期毒作用效应和机理的研究,是有毒危险性预测和制定法规的科学依据。学科在加强基础研究,向深度发展过程中,出现了一系列的分支学科,如遗传毒理学(genetic toxicology)、生化毒理学(biochemical toxicology)、免疫毒理学(immuotoxicology)、行为毒理学(behavioral toxicology)、发育毒理学(developmental toxicology)等。由于全球性环境问题日益重要和有毒危险

性定量评定研究的不断深入及致癌危险性短期生物学筛选试验的发展，卫生毒理学也将成为一门重要的预测科学 (predicative science)。

二、剂量-反应关系 (dose-response relationship)

(一) 剂量

化学物质进入机体达到一定的剂量，才能引起毒作用效应。引起某一毒作用效应的剂量愈小，表示毒性愈大，毒性大小与有效剂量 (effective dose)、致死剂量 (lethal dose) 呈反比，可用 $\frac{1}{ED_{50}}$ 或 $\frac{1}{LD_{50}}$ 表示，化合物之间的毒性可以相差几千倍，甚至上万倍 (表1-1, 1-2)。

表 1-1 几种代表性化合物对动物半数致死量近似值的比较

化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
乙醇	10,000
氯化钠	4,000
硫酸亚铁	1,500
硫酸吗啡	900
苯巴比妥钠	150
印防己毒素	5
硫酸土的宁	2
尼古丁	1
d-筒箭毒碱	0.5
河豚毒素	0.1
二噁英	0.001
肉毒毒素	0.00001

表 1-2 几种有机磷化合物对大鼠毒性的比较

化合物	LD ₅₀ (mg/kg)
马拉硫磷	1800
二溴磷	430
杀螟松	250
敌敌畏	50~110
多灭磷	20~29.9
内吸磷	9
沙林	0.55

影响毒性大小的主要是进入机体的化学物质在血液中的含量，对多途径污染物(铅、汞、多环芳烃等)，血液中含量的检测比环境中样品检测在毒性评价上价值更高，对各种途径进入的污染物，都通过血液对全身产生影响。毒物对机体各器官选择性的损害作用，直接取决于在靶器官中的剂量。

(二) 剂量与反应

人们通常交替地运用效应和反应来说明个体与群体对一定剂量有毒物质的反应。一般把引起个体生物学变化的毒性反应称为效应，效应可分为死亡、中毒（患病）、亚临床变化和化学物质在体内过量负荷四个等级；卫生标准所规定的限量，一般低于中毒效应出现的剂量（或浓度）。实际上，观察毒性反应往往需要一定数量的样本，个体的生物学效应或一个病例的观察难以评价人群接触的危险性。反应是指化学物质对人群或实验动物群体引起某种毒性效应的发生率，如实验动物的半数致死率、肿瘤发生率等。致死、中毒或致畸剂量等均需从剂量-反应关系中求出。剂量-反应关系是研究毒性的基础。多数化合物的毒性均有剂量-反应关系，但也有例外，如过敏反应往往无明显的剂量-反应关系。

(三) 剂量-反应关系曲线

多数剂量-反应关系曲线呈S型（图1-2）。当剂量开始增加时，反应变化不明显，随剂量的逐步增加，反应趋于明显，到一定程度后，反应变化又不明显。引起半数反应率的剂量，如 ED_{50} 、 LD_{50} ，是比较灵敏的，便于作毒性比较。曲线的坡度（斜率）大小和毒作用带的宽窄也是毒性大小的重要参数。如将反应率换算成机率单位，将剂量换算成对数值，剂量-反应曲线可成直线（图1-3）。

少数的剂量-反应关系表现为直线或抛物线，营养品和一些生命所需微量元素可表现为抛物线（图1-4），剂量过大会引起中毒反应，剂量过小也会带来对健康有害的影响，例如微量元素硒，人体缺乏或过多对健康均为不利，缺硒或低硒可能是一些地区肿瘤、大骨节病和克山病的致病因素，但补硒过量会有中毒的危险，硒还同时具有致突变性和抗致突变性，也取决于剂量和化合物的类型，根据硒的剂量-反应关系，找出硒的安全剂量，是毒理学重要研究课题。从这种剂量-反应关系曲线研究中，找出对健康最佳剂量（浓度），将会取得很大的健康效益。

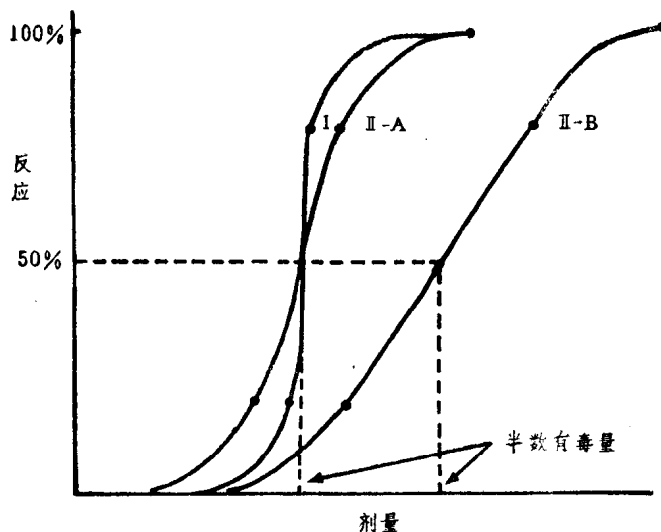


图 1-2 剂量-反应关系示意图

I—坡度较大的剂量反应曲线 II A—坡度较小反应中点相同的曲线
II B—坡度大毒作用带宽的曲线

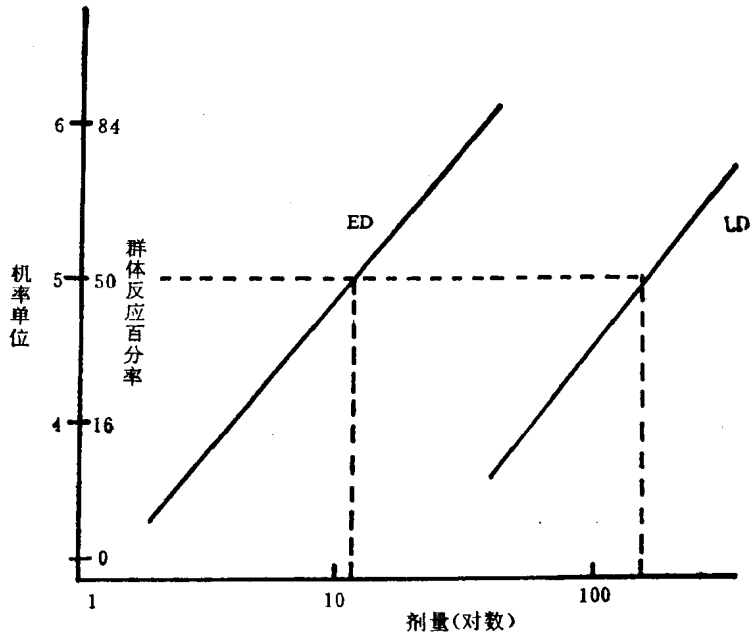


图 1-3 剂量反应关系曲线的直线化 (两种反应剂量的比较)

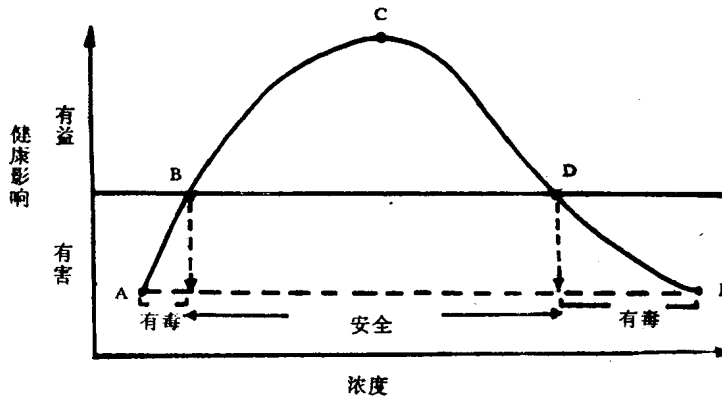


图 1-4 营养品的浓度对健康的影响

A—一致死的低浓度 B—适合健康的最低浓度 C—对健康最佳浓度
D—适合健康的最高浓度 E—一致死的最大浓度

不同的物质可有不同的剂量-反应曲线,需要通过实验求出。不同的效应可有各自的剂量-反应关系曲线,例如三种致畸效应终点,均有各自的剂量-反应关系曲线(图1-5),剂量在实验设计上关系着实验结果。此图也说明不同的染毒剂量可以出现不同的致畸效应。

根据各种化学污染物不良生物学效应的剂量-反应关系,将实验研究资料外推用于人群,以估计在人群中可能产生不良效应的预期频率,即危险性(risk)大小,是毒理学安全性评价研究的一个重要方面。

剂量-反应关系的研究不仅关系着毒性的定量评定,与经济管理相结合的研究,关系着国家投资的决策和国家标准可行性的科学论证。如控制大气污染兼顾健康效益和经济效益的模式(图1-6)可以提供具有实效的研究方案。

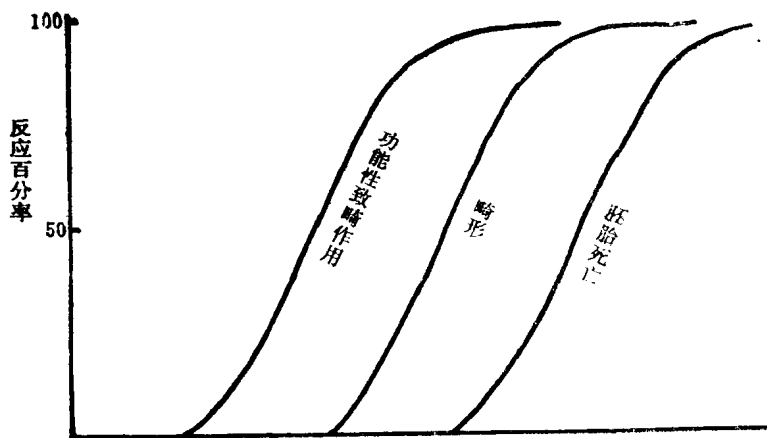


图 1-5 三种主要致畸效应的剂量反应关系模式图

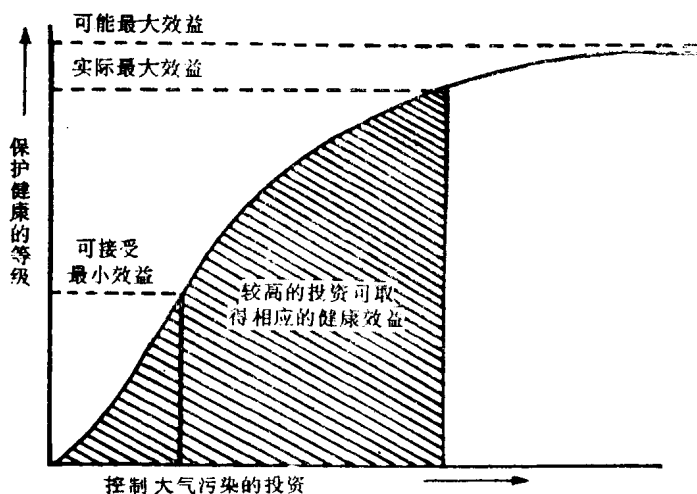


图 1-6 控制大气污染的投资与健康效益关系的模式图

三、阈剂量 (threshold)、无作用剂量 (non-observed effect level)

凡超过正常生理范围的效应，均对机体显示有不良的影响。对机体产生不良效应的最低剂量称为阈剂量。没有观察到对机体产生不良效应的最大剂量称为无作用剂量。阈剂量或无作用剂量是制定卫生标准的主要依据。

用不同的指标、方法观察不良效应（或毒效应），可以得出不同的阈剂量（表1-3），或不同的无作用剂量。为了安全，需采用敏感的指标、敏感的动物和足够数量的动物进行试验。随着科学的发展和观察指标的变化，阈剂量或无作用剂量也会变动，但应注意区别效应是生理的、无毒的，还是毒性效应。例如体重减轻可能是食物摄入量减少引起的，也可能是机体对化学品不适应产生的毒效应，又如肝大可能是化学品一时性兴奋了肝混合功能氧化酶的结果，也可能是化学品形成肝损伤而引起的毒效应。实验设计者有

时将生化酶指标与电镜亚细胞结构观察结合进行，将条件反射变化与大脑皮层细胞形态学观察结合进行，以便分析一些生理功能变化的毒理学意义。早在本世纪五十年代，苏联学者用 0.1~0.2mg/L 的氯甲烷蒸气染毒动物，出现条件反射变化，同时还观察了脑皮层细胞形态学的变化，出现带有刺状突轴突和树状突，出现纺锤形和球形增厚与肿胀，一方面是对当时有争议的条件反射指标，提出结构形态基础的论证，另一方面方法学的研究也说明形态学变化可作为毒性效应观察的早期指标。

表 1-3 几种化学品不同指标的阈剂量 (mg/L)

	形态学变化	临床症状	肌肉工作能力降低	条件反射变化
乙酸乙酯	7.0	3.0	1.5	0.5
对二氧乙烷	7.5	5.0	—	0.5
硝基丙烷	5.8	—	0.2	0.1
四硝基甲烷	0.1	0.1	0.003	0.003
二乙胺	3.0	2.0	2.0	0.25

慢性毒作用的敏感阈剂量是最低的，在制定最高容许量（浓度）的人群接触卫生标准时，由于考虑人和动物的敏感性不同、人群中的个体差异以及有限的实验动物数据用于大量的接触人群等因素，需要有安全系数（safety factor）。对车间内接触的化学品一般采用的安全系数 < 10，如敌敌畏；对于毒作用带（指阈剂量毒作用下限与致死毒作用上限之间的距离）窄的，采用的安全系数则 > 10，如印度博帕尔市异氰酸甲酯中毒事件中，人们接触的异氰酸甲酯毒作用带很窄，安全系数为 100。食品采用的标准一般都比较严格，从无作用剂量（NOEL）推用于人的每日容许摄入量（acceptable daily intake, ADI），安全系数常采用 100，但根据毒性资料，可供选用的范围也很大。WHO 专家委员会曾建议在 10~2000 范围选用。

$$ADI \text{ (mg/kg 人体重)} = \frac{NOEL \text{ (mg/kg 动物体重)}}{\text{安全系数}}$$

致癌物的阈剂量是有待研究的课题。石棉与间皮瘤、氯乙烯与肝血管肉瘤、联苯胺与膀胱癌等，在人群中均明显呈现剂量-反应的关系；在体内不经代谢活化的化学致癌物烷化剂，也完全和辐射一样，致癌作用和剂量呈直线关系；但大多数化学致癌物在体内要经过代谢活化后才具有致癌作用，根据动物实验资料推算的建议标准均有待实际考验。在缺乏测定阈剂量方法的情况下，实际可测其危险性水平，计算接触一种化学品或污染物增高毒性效应或肿瘤发生率的期望频率。

对一些效应与时间因素有关的化学物质，存在着剂量（浓度）、时间与效应的关系，如一氧化碳对碳氧血红蛋白（HbCO）的影响，就同时取决于一氧化碳接触的浓度和时间。

$$HbCO \text{ (\%)} = \frac{CO^{0.858} \cdot t^{0.63}}{197}$$

CO—接触的浓度（ppm）； t—接触的时间（分钟）

四、研究趋向

(一) 近代毒理学是以实验为基础的, 毒理学工作者不仅需要注意分析能力的训练, 发展和应用科学的理论, 而且需要注意实验操作能力的训练, 掌握实验手段、发展研究方法。为了预测化学物质可能给人类带来的毒害或危险, 在方法学上, 需要研究发展适合于外推到人的模式系统。毒理学试验很大一部分依赖于实验动物, 由于动物实验本身的局限性, 在实验设计上选择什么样的动物, 在分子、细胞、组织和整体动物几个不同水平上观察什么指标或毒性反应, 实验条件如何控制, 以及实验数据如何结合人群数据进行综合分析才能正确地应用于人类毒性危险性的评定, 是毒理学工作者经常考虑的问题, 或者称之为科学挑战。近年来在 DNA 损伤、修复测试的种属差异以及 DNA 损伤生物学影响的研究课题上, 关键也是在各种方法的测试结果与人群中实际生物学影响的关系。

为便于试验质量的控制和实验数据的比较, 毒理学试验方法在逐渐标准化, 制定了一系列的标准操作程序, 在操作要求上具有规范性, 实验者应注意了解和遵守。

(二) 制订标准, 需要有定量地评定化学品对健康影响的数据, 从化学品引起在体内过量负荷到引起亚临床变化、中毒(患病)、死亡等几个效应等级的剂量-反应关系, 均需要作出回答。为了防止疾病或中毒, 国际上的标准又多以亚临床变化和化学品及其代谢产物在体内过量负荷的数据为依据, 所以研究有毒物质对人体早期影响和解决观察早期影响的指标、方法以及如何对结果作出正确地分析、判断, 关系着标准能否保证安全。美国 1976 年“毒物控制法”规定新产品登记必须提供行为测验资料。对多途径污染物、生物样品监测指示污染物及其代谢产物是否在体内过量负荷, 非空气、水或食品的环境监测所能代替, 生物学阈值的研究日益增多。免疫毒性的观察, 近年来也已受到重视。

(三) 致癌危险性评定, 首先通过流行病学调查在人群中发现的致癌物有煤焦油和煤烟、木焦油酚、芳香胺、矿物油、石蜡、异丙油、苯、酒精饮料、石油脚渣、烟草、咀嚼用烟块和槟榔、电离辐射、紫外线、无机砷、铬、镉、镍等重金属、石棉、寄生虫(埃及血吸虫)等, 这些致癌物除无机砷外, 其致癌性都经动物实验证实。人群资料直接、可靠, 目前仍是有毒物质致癌危险性评定的主要依据。人类环境相当复杂, 定群调查(cohort study)、病例对照研究(case control study)、移民研究等方法, 在发现一些致癌物、致癌因素的研究中起了重要的作用, 多因素分析方法学研究正在发展。由于癌症潜伏期长, 职业性癌多为20年左右, 有的长达50年, 低浓度环境污染致癌效应难以观察, 只靠人群资料, 已经不能满足日益增长的化学品致癌危险性评定的需要。我们曾对我国北方四个老钢铁厂 1958 年以前参加工作的焦炉工进行过肺癌死亡的定群调查, 结果说明焦炉工肺癌死亡率均明显高于当地城市居民的肺癌死亡率, 标化死亡比 SMR 为 3.85~9.68; 与全国 1973~1975 年男性肺癌死亡率比较, SMR 为 6.76~21.43 (表1-4)。在对焦炉污染低得多的居民区进行肺癌死亡相对危险性病例对照研究分析时, 以苯并 a 芘(BaP) 浓度 $10\mu\text{g}/100\text{m}^3$ 左右的居民区(肺癌标化死亡率 23/10万)为重污染, 以 BaP 浓度 $<2\mu\text{g}/100\text{m}^3$ 为轻污染区(肺癌标化死亡率 13.4/10万),

吸烟和大气污染两因素对居民肺癌死亡相对危险性的影响，大气污染的影响与吸烟因素相比已显示不出来（表1-5），但在非吸烟人群中可以观察到明显的 DNA 损伤，人群外周血淋巴细胞姐妹染色单体交换（SCE）率处于明显的高水平，体内BaP过量负荷，尿中可检出 BaP（表1-6）。观察低浓度污染的潜在影响，分子流行病学或人群毒理学需要发展。

表 1-4 焦炉工与居民肺癌死亡率的比较

厂号	观察人年数	死亡率 (/10万)	SMR	
			与当地城市居民比	与全国居民比
1	3668	109	8.51	11.76
2	8590	58	4.85	6.76
3	2152	139	9.68	21.43
4	6948	72	3.85	7.14

$p < 0.05$

表 1-5 吸烟和大气污染对居民肺癌死亡相对危险性的影响

大气污染	吸 烟	相对危险性	χ^2	p
轻	-	1.00	4.9	<0.05
	+	3.1		
重	-	1.00	5.80	<0.05
	+	3.88		
轻重	-	1.00	1.06	>0.05
	+	0.56		
轻重	+	1.00	0.92	>0.05
	+	1.48		

表 1-6 大气污染对人群外周血 SCE 率和尿 BaP 含量的影响

受试者	BaP接触水平 ($\mu\text{g}/100\text{m}^3$)	SCE率/细胞 (均数)	尿中BaP ($\mu\text{g}/\text{L}$)
焦 炉 工	100~400	8.15	0.033~0.193
污染区居民	2~10	7.51	0.002~0.007
非污染区居民	0.8	6.01	<0.002

自本世纪初开始用生命周期短的动物进行致癌实验以来，发现了不少可疑致癌物。国际癌症研究机构 (IARC) 在已出版的有关化学致癌的专著中，介绍了 142 种经动物实验证实的化学致癌物，这些发现既有助于对流行病学调查数据的分析，又可缩短发现新的致癌物的时间。首先通过实验动物发现的致癌物有4-氨基联苯、双氧甲醚、氯乙烯、芥子气、己烯雌酚、黄曲霉毒素等，其中有些已获对人致癌的证据，预测价值很高（表1-7）。目前学者们的看法是，凡定量地证明对动物致癌的化学物质，都可以假定对人有致癌的可能，应及早采取防癌措施。

在致癌实验设计上，不少学者考虑致癌实验的条件尽量适合现场情况，中国科学院上海细胞生物研究所用橡胶防老剂 D (N-苯基- α -萘胺为主要成分) 诱发大鼠的实验研究，由于考虑了橡胶厂接触人群中肝肿大和肝功能异常百分率很高，采用四氯化碳形成

表 1-7 动物实验对致癌物的预测价值

化学名称	动物实验证据 (年)	人的证据 (年)
己烯雌酚	1941	1970
双氧甲醚	1968	1973
氯乙烯	1970	1974

肝损伤的大鼠实验模型后再给以防老剂D染毒,终于诱发出肝癌.实验说明损伤可能是某些化学致癌物诱发肝癌的一个重要条件。作者曾遇见一例被煤焦油飞溅烧伤颊部的焦炉工,在受伤不到两个月发生了皮肤癌,病理切片诊断为鳞状上皮癌(图1-7),这可能由于煤焦油和烧伤的联合作用加速诱发了皮肤癌。在致癌实验结果的评定上,由于动物实验的灵敏性受到一定的限制,诱发肿瘤率低于10%的难于测出;数据推用到人存在种族差异和环境条件的差别,不少学者试用数学模式,将动物实验资料用来定量地评定对人的致癌危险性。但均需实践的检验。

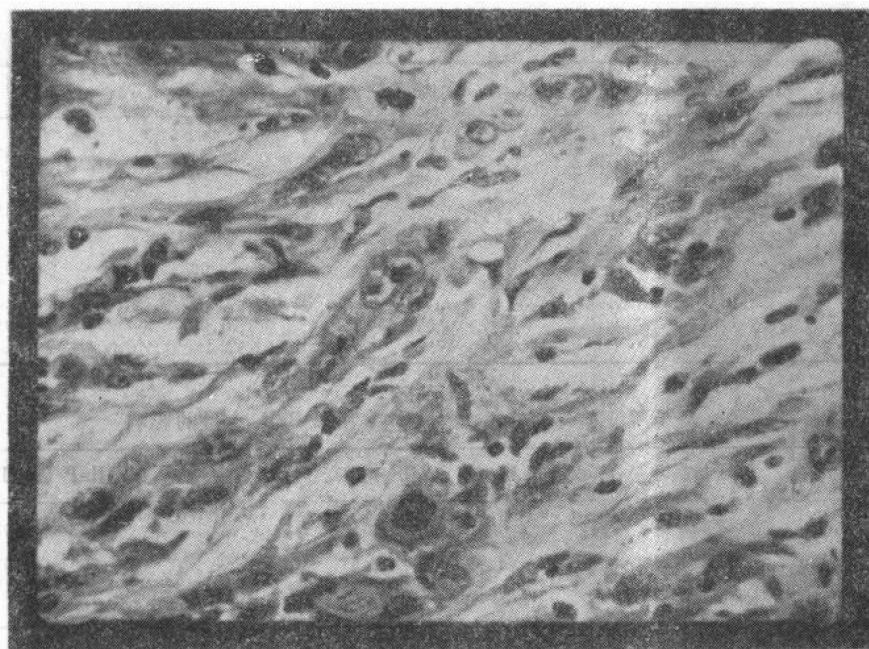


图 1-7 煤焦油烧伤引起的鳞状上皮癌 (×1000)

自从分子生物学观察到在细胞癌变之前,出现DNA分子水平的损伤,出现细胞遗传物质的变异,使化学物质致癌危险性的短期筛检成为可能。基于致突变与致癌的紧密相关性,为防止人过量接触化学致突变物而产生的遗传毒性和快速预测化学品的致癌危险性,生物学短期试验是七十年代以来发展最快的领域。研究致突变的试验方法很多,已有一百多种。从一些实验已说明致突变作用可能存在基因特异性,例如苯和己烯雌酚对哺乳动物染色体结构作用明显,但对原核生物点突变试验却不具活性;异丙基N-[3-氯苯]氨基甲酸酯仅特异地诱发酵母非整倍体,对其他试验均无活性。目前还没有一种单一的试验可以同时测出基因突变、染色体畸变和对DNA损伤。按试验的灵敏、