

DU LI XUE

高等医药院校教材

毒理 学

张 铨 刘毓谷 主 编

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社

毒 理 学

主 编 张 铨 刘毓谷

编写者 张 桥 庄志雄 (中山医科大学)

李寿祺 (华西医科大学)

薛寿征 (上海医科大学)

刘毓谷 石 年 李 龙 (同济医科大学)

李秀渠 徐厚恩 薛 彬 张 铨 (北京医科大学)

赵西龙 (预防医学科学院)

北 京 医 科 大 学
中国协和医科大学 联合出版社

(京) 新登字 147 号

图书在版编目 (CIP) 数据

毒理学/张铨, 刘毓谷主编. - 北京: 北京医科大学、
中国协和医科大学联合出版社, 1997.11
ISBN 7-81034-713-6

I. 毒… II. ①张… ②刘… III. 毒理学 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 08584 号

北京医科大学
中国协和医科大学联合出版社出版发行
(100083 北京学院路 38 号 北京医科大学院内)

责任编辑: 丁 磊

责任印制: 郭桂兰

泰山新华印刷厂莱芜厂印刷 新华书店经销

※ ※ ※

开本: 787×1092 1/16 印张: 33.5 字数: 858 千字

1997 年 11 月第 1 版 1997 年 11 月山东第 1 次印刷 印数: 1-3000 册

定价: 42.00 元

本书由

北京医科大学科学出版基金

资助出版

内 容 提 要

本书在总结研究生毒理学教学的基础上,吸收国内外最新研究资料编写完成,其中不少内容是编写者的研究成果。全书计 20 章,约 69 万字。从外源化学物在机体内的生物转运和生物转化及其影响因素,细胞损害机理、敏感性,致突变、致癌、生殖和发育毒性,神经与神经行为毒性,免疫毒性、膜与信息传导毒性,到生物标记、人群毒理、管理毒理学,最后还简介了分子生物学在毒理学中的应用。

本书主要读者为学习毒理学的研究生,兼为教师参考书,也可为大学生拓展知识的参考书。

前 言

自 80 年代起预防医学专业依国家教委和卫生部的决定相继开设卫生毒理学基础课程, 此后又相继设立了卫生毒理学硕士与博士专业学位。国内一些学者也相应地编著和出版了不同版本的卫生毒理学基础或毒理学基础。这些著作作为我国毒理学教学、毒理学研究与实际工作等各方面均起到很好的作用。

我们在研究生教学与培养过程中感到尚需编写一部更能反映当代毒理学进展的、内容比较更为广泛的毒理学, 以提供给毒理学专业和预防医学相关专业的研究生学习, 且兼顾年轻教师讲授卫生毒理学基础课程参考, 也可为学有余力的本科生自学使用。

为上述目的, 本书编写大体上分为五个部分。第一部分, 即前八章为毒理学总论, 其中外源化学物中毒机理(第六章)为了更能反映毒理学的发展, 以介绍细胞毒理机理为主。又将外源化学物毒性作用敏感性单列一章(第八章)以介绍毒理学发展的新观点。第二部分从第九至第十六章介绍毒理学一些重要的分支学科。第三部分为第十七、十八两章, 介绍近些年发展的外源化学物的生物标记与人群毒理学和人群检测。第四部分为第十九章, 介绍现今管理毒理学的发展。最后为第二十章, 简介现代生物科学主要进展在毒理学研究中的应用。以上安排或许有助于表明毒理学不仅为一门从宏观到微观发展的实验学科, 而且也是一门应用学科。

本书各位编著者力求将国内毒理学研究的最新成果和国际上现今毒理学进展概括进来。由于各位编著者各有所长, 难免有所遗漏, 又由于各位教授书写风格有别, 为尊重他们的风格和经验, 故在行文风格上会有一定差异, 在此请读者鉴谅。尤其由于主编业务水平与经验所限, 肯定本书存在不少缺点甚至错误之处, 望读者随时提出批评、指教。

承蒙北京医科大学科学出版基金会以及北医大研究生院和教材编写委员会的大力资助, 使本书得以出版, 在此表示深深感谢。

编者

1996 年 12 月

目 录

第一章 绪论	(1)	一、一室模型	(41)
一、毒理学概述	(1)	二、二室模型	(43)
二、毒理学发展过程	(1)	第二节 非静脉注射染毒房室模型	(46)
三、我国毒理学的发展	(3)	一、非静注染毒一室模型	(46)
四、毒理学的发展趋向	(3)	二、非静注染毒二室模型	(48)
第二章 毒理学的基本概念	(5)	第三节 代谢与尿排泄动力学	(48)
一、毒物和毒性	(5)	一、代谢动力学	(48)
二、危险性、危害性和安全性	(8)	二、排泄动力学	(49)
三、剂量	(9)	第四节 重复染毒动力学	(51)
四、效应和反应	(11)	一、一室模型	(51)
五、剂量效应关系和剂量反应关系	(12)	二、二室模型	(52)
六、时间—剂量—反应关系	(13)	第五节 非线性动力学	(53)
第三章 外源化学物的生物转运过程	(15)	第六节 生理模型和毒效动力学	(56)
第一节 生物转运过程机理	(15)	一、生理模型	(56)
一、被动转运	(16)	二、毒效动力学	(58)
二、特殊转运	(17)	第七节 毒物动力学的外推	(59)
三、膜动转运	(20)	第五章 外源化学物的生物转化过程	(61)
第二节 吸收	(21)	第一节 基本概念	(61)
一、经胃肠道吸收	(21)	第二节 生物转化反应类型	(62)
二、经呼吸道吸收	(23)	一、氧化反应	(62)
三、经皮肤吸收	(25)	二、还原反应	(74)
四、经其它途径的吸收	(27)	三、水解反应和水化反应	(78)
第三节 分布	(28)	四、结合反应	(83)
一、基本概念	(28)	第三节 外源化学物的肝外生物转化过程	(112)
二、外源化学物在体内的贮存与沉积	(29)	一、基本概念	(112)
三、外源化学物分布过程中的屏障	(31)	二、呼吸道中外源化学物的生物转化	(113)
第四节 排泄	(33)	三、小肠中外源化学物的生物转化	(113)
一、经肾脏随同尿液排泄	(33)	四、肾脏中外源化学物的生物转化	(114)
二、经肝脏随同胆汁排泄	(35)	五、胎盘中外源化学物的生物转化	(115)
三、经肺随同呼出气排泄	(37)	第四节 生物转化过程的影响因素	(115)
四、颗粒物质在肺中沉积和消除	(37)		
五、其它排泄途径	(39)		
第四章 毒物动力学	(41)		
第一节 静脉注射染毒房室模型	(41)		

一、饮食营养状况的影响	(116)	一、巯基状态	(167)
二、年龄、性别等生理因素	(117)	二、ATP 及其他辅因子的耗竭	(169)
三、物种、品系和个体等遗传因素 ...	(119)	三、酶的抑制	(169)
四、其它化学物对生物转化过程的影响	(122)	第七章 影响外源化学物毒性作用的因素	(172)
五、环境因素对生物转化过程的影响	(127)	第一节 外源化学物的化学结构和其理化性质与生物活性的关系	(172)
第五节 细胞色素 P-450 酶系	(128)	一、化学结构与生物活性关系	(172)
一、性质	(128)	二、物理化学性质与生物活性关系 ...	(176)
二、分布	(129)	三、外源化学物的纯度和异构体与生物活性关系	(177)
三、在生物转化过程中的作用及机理	(130)	第二节 实验动物物种和个体因素	(178)
四、细胞色素 P-448	(132)	一、实验动物的物种与毒性反应	(178)
五、细胞色素 P-450 基因分型	(132)	二、实验动物的品系与毒性反应	(180)
第六章 外源化学物中毒 (细胞损害) 的机理	(135)	三、实验动物的个体因素与毒性反应	(180)
第一节 自由基、氧化应激与细胞损害	(136)	第三节 接触外源化学物的条件与毒性反应的关系	(183)
一、自由基的概念及类型	(136)	一、气象因素	(183)
二、自由基的来源	(139)	二、染毒途径和媒介	(184)
三、细胞对氧自由基的防御体系	(143)	第四节 外源化学物的联合作用 ...	(185)
四、氧化应激与细胞毒性	(145)	一、联合作用的类型	(186)
第二节 外源化学物与细胞大分子的共价结合	(153)	二、联合作用类型的研究方法	(187)
一、代谢活化在共价结合过程中的作用	(154)	第八章 毒作用敏感性	(190)
二、共价结合的类型及后果	(154)	第一节 代谢酶遗传多态性	(190)
第三节 外源化学物与细胞钙稳态紊乱	(160)	一、I 相酶的多态性	(191)
一、细胞内钙稳态及其在细胞信号传递中的作用	(161)	二、II 相酶的多态性	(195)
二、细胞 Ca^{2+} 信号系统的改变与细胞毒性	(162)	第二节 修复功能的个体差异	(197)
三、钙依赖的降解酶的活化	(163)	一、某些遗传性修复缺陷对于 DNA 损伤敏感性影响	(198)
四、细胞骨架损害及其机理	(164)	二、修复酶的多态性	(198)
五、线粒体损害	(166)	三、DNA 修复能力差异的群体观察 ...	(199)
六、 Ca^{2+} 稳态失调与细胞凋亡	(167)	第三节 受体与毒作用敏感性	(199)
第四节 外源化学物对细胞内巯基、酶活性及其他辅因子的影响	(167)	第四节 宿主其他因素对于毒作用敏感性的影响	(200)
		一、健康状况	(200)
		二、生理状态	(201)
		三、生活方式	(201)

四、营养条件	(201)	三、机体抗肿瘤的免疫机理	(251)
第九章 外源化学物的基础毒性与研究		四、免疫毒性与致癌作用	(252)
方法	(204)	第四节 外源化学物免疫抑制机理	
第一节 概述	(204)		(253)
一、急性毒性	(204)	一、直接作用	(253)
二、亚慢性毒性	(205)	二、间接作用	(254)
三、慢性毒性	(205)	第五节 免疫毒理学试验方法	(255)
第二节 基础毒性研究的实验动物		一、免疫毒性检测方案	(255)
选择和染毒方法	(205)	二、免疫毒性检测方法	(258)
一、实验动物选择	(205)	三、免疫毒性检测指标的敏感性和预测	
二、染毒方法	(207)	性分析	(262)
第三节 急性毒性试验程序与急性毒		第六节 免疫毒理学实验设计	(263)
性评价	(211)	一、在免疫毒理学研究中应考虑的问题	
一、急性毒性参数	(212)		(263)
二、急性毒性试验程序	(212)	二、检测免疫毒性的实验模型	(264)
三、LD ₅₀ 的计算	(217)	三、实验中的质量控制	(264)
四、急性毒性与 LD ₅₀ 值的评价	(231)	第十一章 外源化学物致突变作用 ...	(267)
第四节 亚慢性与慢性毒性试验程序		第一节 遗传学损伤的分类	(267)
.....	(232)	一、基因突变	(268)
一、毒性参数	(232)	二、染色体畸变	(268)
二、亚慢性毒性试验程序	(232)	三、染色体分离异常	(271)
三、慢性毒性试验程序	(234)	第二节 化学诱变的分子机理	(273)
第五节 蓄积作用	(235)	一、损伤 DNA 的分子机理	(273)
一、蓄积系数法	(236)	二、不以 DNA 为靶的损伤机理	(275)
二、生物半减期法	(237)	第三节 DNA 损伤的修复	(276)
第十章 外源化学物对机体免疫机能		一、复制前的修复过程	(276)
的影响	(242)	二、与复制有关的修复	(278)
第一节 免疫毒理学基础	(242)	三、SOS 修复	(278)
一、免疫毒理学的定义	(242)	第四节 突变的不良后果	(279)
二、免疫毒理学的研究内容	(242)	一、体细胞突变的不良后果	(279)
三、免疫学基础	(242)	二、生殖细胞突变的不良后果	(280)
第二节 外源化学物对免疫系统的		三、突变类型与所引起后果的关系 ...	(281)
影响	(246)	第五节 化学诱变剂的检测	(282)
一、免疫抑制	(246)	一、试验配套和遗传学终点	(282)
二、外源化学物引起变态反应	(248)	二、遗传危害评价有关试验及程序 ...	(286)
三、自身免疫	(249)	三、体外试验的活化系统	(288)
第三节 化学致癌物诱发的肿瘤免疫		四、试验结果的评定	(289)
.....	(250)	五、重要的诱变试验	(290)
一、肿瘤抗原及其特点	(250)	第十二章 外源化学物的致癌作用 ...	(303)
二、化学致癌物诱发肿瘤的特点	(251)	第一节 化学致癌物	(303)

一、人类致癌物	(303)	一、神经毒性及神经毒理学	(378)
二、致癌物的代谢活化与灭活	(306)	二、神经系统对外源化学物的反应 ...	(378)
第二节 化学致癌过程	(322)	三、环境中的神经毒物	(380)
一、化学致癌作用是一个多因素、多基 因参与的多阶段过程	(323)	四、神经毒性损害的特点	(381)
二、细胞增殖与致癌作用	(326)	第二节 神经毒性的生物学基础 ...	(382)
三、细胞程序性死亡与致癌过程	(327)	一、细胞解剖和生理学	(382)
四、DNA 修复与致癌过程	(329)	二、神经组织的生化代谢	(386)
五、某些非遗传机制与致癌过程	(331)	三、血脑屏障	(386)
第三节 外源化学物致癌性的判别	(334)	四、神经系统的发育	(387)
一、短期试验	(334)	第三节 神经毒理学中的生物标记	(387)
二、动物诱癌试验	(337)	一、接触水平的生物标记	(387)
三、人群的流行病学观察	(338)	二、效应水平的生物标记	(388)
第四节 阻断化学致癌过程的一些 途径	(340)	三、与神经毒性生物标记有关的问题	(389)
一、控制致癌物的接触	(340)	第四节 神经毒物作用机理	(389)
二、高危人群的检出与保护	(341)	一、神经递质传递与神经毒性	(390)
三、化学预防	(342)	二、细胞第二信使信号系统与神经毒性	(391)
第十三章 外源化学物对机体生殖和 发育过程的影响	(348)	三、离子通道在神经毒性发生中的作用	(392)
第一节 雄性生殖毒性及其评定 ...	(349)	四、神经胶质细胞与神经毒性	(394)
一、雄性生殖细胞的发生过程	(349)	五、受体与神经毒性	(397)
二、雄性生殖毒性	(350)	第五节 分子神经毒理学	(398)
三、雄性生殖毒性的检测方法	(352)	一、应用分子生物学方法研究神经 毒物的作用机理	(398)
第二节 雌性生殖毒性及其评定 ...	(357)	二、分子生物学技术在神经毒理学中 的应用前景	(399)
一、雌性生殖细胞的发生过程	(357)	第十五章 外源化学物神经行为毒 理学	(402)
二、外源化学物对雌性生殖系统的损害 作用	(359)	第一节 神经行为毒理学的研究方法	(402)
三、雌性生殖毒性的检测方法	(360)	一、神经行为功能测试类型	(404)
第三节 胚胎毒性及其评定	(364)	二、本能的、不需要训练的行为功能的 测试方法	(405)
一、胚胎的生理发育过程	(364)	三、个体行为功能的研究	(405)
二、胚胎毒性与母体毒性	(365)	第二节 学习及记忆的评价方法 ...	(407)
三、致畸作用	(367)	一、实验方法及参数的选择	(407)
四、致畸作用的机理	(369)	二、学习及记忆测试组合数目的选择	(409)
五、胚胎毒性的评定	(372)		
第十四章 外源化学物对神经系统的影响	(378)		
第一节 神经系统对外源化学物的反应	(378)		

三、促动性刺激	(409)	二、农药对钙稳态的影响	(438)
四、试验类型的选择	(410)	三、影响钙稳态的其它外源化学物 ...	(440)
五、学习及记忆功能测试从属变量数目	(410)	第四节 外源化学物对其它信使体系的影响	(441)
六、评价学习及记忆功能的实验动物	(410)	一、外源化学物对环核苷酸体系影响	(441)
第三节 运动(活动)功能的评价方法	(411)	二、外源化学物对肌醇磷脂信使体系影响	(443)
一、人的神经行为评价	(411)	三、外源化学物对一氧化氮体系影响	(444)
二、动物的运动功能评价	(411)	四、外源化学物对受体作用	(444)
三、评价动物活动的测试组合	(413)	第十七章 外源化学物毒作用的生物标记	(446)
第四节 人的神经行为功能(心理功能)评价方法	(414)	第一节 接触生物标记	(446)
一、FIOH 测试组合	(416)	一、代谢研究	(447)
二、WHO - NCTB 测试组合	(416)	二、利用毒物动力学各种参数	(449)
三、NES 方法	(417)	三、大分子加合物	(450)
第五节 行为畸胎学	(418)	四、排泄物的生物活性	(450)
一、利用行为畸胎学评价化学物(药物)毒性和安全性的根据	(419)	第二节 效应生物标记	(451)
二、行为畸胎学的基本原理	(419)	一、生殖毒性标记	(451)
三、行为致畸物的动物模型	(419)	二、免疫毒性标记	(452)
四、行为致畸效应的测试程序和方法	(420)	三、肺毒性标记	(452)
第十六章 外源化学物对质膜及信息传递过程的毒理效应	(423)	四、神经毒性标记	(452)
第一节 概论	(423)	五、肝、肾毒性标记	(453)
一、概述	(423)	六、血液毒性生物标记	(453)
二、质膜	(423)	七、化学诱变与致癌生物标记	(453)
三、受体	(427)	第三节 敏感性标记	(456)
四、信息传递	(428)	第十八章 人群毒理学与人群检测 ...	(459)
第二节 外源化学物对膜组分和生物物理功能的损伤	(432)	一、低浓度化学物多终点生物学效应的观察	(459)
一、外源化学物对膜脂质的影响	(432)	二、有毒危险性和致癌危险性预测指标的选择	(460)
二、外源化学物对膜蛋白质的影响 ...	(433)	三、采用生物标记评定人群遗传毒性危险性工作的展望	(463)
三、外源化学物对膜糖的影响	(433)	四、机理和方法学研究是发展人群检测的基础	(465)
四、外源化学物对膜生物物理性质影响	(434)	第十九章 管理毒理学	(467)
第三节 外源化学物对细胞钙稳态的影响	(436)	一、外源化学物管理中的毒理学基础	(467)
一、重金属对钙稳态的影响	(436)	二、危险评定	(470)

三、我国现行的有关管理法规	(474)	二、微粒体的制备	(500)
第二十章 体外试验与某些生物科学		三、混合功能氧化酶系的测定方法 ...	(501)
技术在毒理学中的应用 ...	(477)	四、线粒体的制备	(503)
第一节 体外试验	(477)	五、线粒体功能的测定	(505)
一、概述	(477)	第五节 生物膜的制备与其性质的	
二、体外试验系统	(478)	研究方法	(509)
第二节 肝脏灌流技术	(482)	一、大鼠肝细胞膜的制备	(509)
一、概述	(482)	二、红细胞膜的制备	(511)
二、材料与方法	(482)	三、脂质体的制备	(511)
第三节 哺乳动物细胞制备和培养		四、大鼠脑突触体膜的制备	(512)
.....	(487)	五、对生物膜的生物化学性质的研究	
一、概述	(487)	方法	(513)
二、基本技术	(488)	六、对膜的生物物理性质研究方法 ...	(514)
三、中国仓鼠卵巢细胞培养	(491)	第六节 分子生物学技术在毒理学	
四、大鼠肝细胞原代培养	(492)	中的应用	(515)
五、神经细胞培养	(494)	一、PCR 技术	(515)
六、培养细胞的鉴定	(495)	二、细胞程序性死亡及其检测方法 ...	(516)
七、细胞培养在毒理学中应用	(497)	三、单克隆技术在细胞色素 P-450 研究	
第四节 亚细胞组分制备及其检测		中的应用	(518)
方法	(498)	四、毒理学中的 mRNA 定性及定量的测	
一、基本技术	(499)	定方法	(521)

第一章 绪 论

一、毒理学概述

毒理学 (toxicology) 一词是由希腊文 “toxikon” 与 “logos” 两个词组合演变而来的, 原文含义是 “描述毒物的科学”。毒理学经过几百年发展至今, 形成现代毒理学。简而言之, 现代毒理学是研究外源化学物 (xenobiotics) 对生物体的毒性 (toxicity) 作用、作用的性质与特征和中毒的机理 (mechanism); 将这些研究结果外推至人类, 以阐明外源化学物对人类的危害严重性、发生的机会与频率; 人类中毒的诊断指征与急救、治疗措施; 以及作出预防中毒的定量的安全评价等。

毒理学研究一般是以实验动物为模型 (model), 研究实验动物接触 (exposure) 外源化学物之后所发生的毒性效应 (effect) 与反应 (response), 且将此毒理学研究的结果外推 (extrapolation) 至人——中毒原型 (prototype), 以便最终保护人类的健康。虽然实验动物多以哺乳动物为主, 而且哺乳动物在解剖学、生理学、生物化学及外源化学物在机体内的代谢转化等方面与人类有共性的一面, 但是哺乳动物在物种进化上、遗传上及其所决定的生理、生殖等方面毕竟与人类有本质上的差别, 所以在毒理学外推问题上, 不论是理论或方法皆应慎之又慎。经过诸多学者的努力, 虽然外推的理论与方法有了一些端倪, 但是至今尚不能令人满意, 仍待更深入地研究。

随着工业化社会的发展, 人类在生活和生产过程中可能接触到的外源化学物日益增多。现今估计外源化学物已达 500 多万种, 其中已进入社会的约有 6~7 万种。这些外源化学物包括工业品及工业使用的原材料、食品色素与添加剂、农药、化妆品以及医用药品等。这些化学物既不是正常人体所需的组成成分, 也不是维持正常生命、生理功能所需的营养成分, 而是在人类生产和生活活动中接触并进入人体的, 其中药品则是因治疗各种疾病由人类主动摄入机体的。但是需指出, 现已认识到人类维持正常生理所必需的化学物, 如各种维生素、必需微量元素、甚至脂肪、蛋白质和糖等的过量摄取也可以引发某些疾病甚或毒性效应, 尤其是一些微量元素, 如锌、硒、锰等。因此, 在毒理学领域研究外源化学物虽为主要任务, 但也应研究必需化学物过量摄入所引起的毒性效应。此外, 近些年以来, 在人的生产与生活环境中物理性因素污染大量增加, 也需利用毒理学的原理与方法进行其对机体损伤的研究。物理因素与外源化学物因素联合作用于机体的毒理学也在日益受到重视与发展。

毒理学发展至今, 其涵盖范围实际上更为广泛, 即已不仅仅应当研究外源化学物直接对人类健康的损害, 还应研究外源化学物对人类健康的间接损害——外源化学物对人类生存环境的影响。例如含氯氟烃对于臭氧层的破坏, 形成臭氧空洞, 致使长波紫外线透过同温层射向地表, 使人类皮肤癌患者增加。再者, 还应研究外源化学物对整个生物圈的影响与破坏, 这将影响人类的食物链和疾病谱。

二、毒理学发展过程

世界上任何一种科学体系的形成、建立和发展均依托于人类社会生产活动的发展与进

步，毒理学也不例外。从几个文明古国的历史看（古埃及、古巴比伦、古印度），人们都在识别食物的同时鉴别出药物和有毒的动植物，甚至利用有毒物质制备了武器（如弓箭镞上使用的箭毒）。但直至欧洲文艺复兴时期，瑞士人 Paracelsus（1493 ~ 1541）才奠定了毒理学的基础。他明确提出剂量概念，指出所有物质都是有毒的，只是依剂量不同以区别是药物还是毒物。此后，随着欧洲资本主义工业生产的发展，工人生产劳动环境的恶化，发生了各种职业中毒。学者们在研究职业中毒过程中促进了毒理学的发展。此时期出版了毒理学书籍，西班牙学者 Orfila（1798 ~ 1853）就是最早的论著者。伴随化学工业与制药化学工业的发展，在 20 世纪资本主义某些国家利用化学合成物制造出战争毒剂。第一次世界大战中，德国首先在军队中装备且使用了氯气、芥子气，甚至装备了糜烂性毒剂。第二次世界大战中，德国法西斯不仅使用毒气残暴地杀害犹太人，而且装备了有机磷化学战剂（如塔崩、沙林等）。日本军国主义也在侵略我国的军队中装备了化学战剂，并且极其残忍地施放化学武器残酷地杀害我军民。直至今日某些西方国家仍在军队中贮存有化学武器。

毒理学真正摆脱了以描述为主，发展形成多学科交叉的现代毒理学是近 40 多年的事。自 60 年代关于外源化学物的遗传毒性、致畸毒性的研究方法发展很快，使毒理学研究有了长足的进步。此后化学物中毒机理的研究也伴随着生物学、化学与物理学的发展而展开广泛的研究，以至目前毒理学从不同领域、不同角度、不同深度形成了众多的、交叉的毒理学分支学科。现在从研究的学科领域看，形成了昆虫毒理学、动物毒理学、植物毒理学、环境毒理学、生态毒理学、地理毒理学、工业毒理学、食品毒理学、药物毒理学、军事毒理学、临床毒理学、人群毒理学、分析毒理学、比较毒理学、法医毒理学、管理毒理学等分支学科。从对人以及实验动物的受损伤部位或系统角度又形成了呼吸毒理学与肺脏毒理学、皮肤毒理学、肝脏毒理学、肾脏毒理学、血液毒理学、眼毒理学、神经与精神毒理学、行为毒理学、免疫毒理学、生殖发育毒理学、遗传毒理学等分支。外源化学物中毒机理研究的发展又形成了生化毒理学（含毒物动力学）、膜毒理学、免疫毒理学、分子毒理学、受体毒理学甚至量子毒理学，预计未来还将出现新的分支学科。从外源化学物的分类角度出现了金属毒理学、有机溶剂毒理学、高分子化合物毒理学、农药毒理学、放射毒理学等。如上众多的毒理学分支学科，既在毒理学领域之内形成交叉，又与生命科学领域相关学科有交叉。

欧美各国已经出版了众多的毒理学专著与相应的期刊。但是也有不少院校和研究单位仍将毒理学与药理学组合成一个研究室，反映了毒理学与药理学之间所具有的共性和密切的关系。

外源化学物对人类的危害和对环境的污染已引起社会与各国政府的重视。一些国家政府与民间组织为控制外源化学物对人类的危害相应地成立了有关外源化学物毒理学研究的管理机构，不少国家还制定了有关的法律与法规以控制外源化学物对环境的污染，保护人的健康。例如美国就有《有毒物质管理法》（1976 年）。经济合作与发展组织（Organization for Economic Cooperation and Development, OECD）专家组也编写了毒物毒性测试指导手册（1987 年）。此手册提出化学毒物毒性测试实验室需规范化，其中包含科学的组织管理程序、人员良好的素质、试验规程、仪器设备与实验动物条件等等，以保证外源化学物的危险度评价的可靠性。可见对外源化学物的毒理学研究和对外源化学物的使用控制与管理已不单纯为科学行为，也已成为政府部门的行政行为。

三、我国毒理学的发展

中华民族对自然界中存在的有毒物质的认识可以追溯至 5000 年前，当神农尝百草时就开始区分食物、药物与毒物。公元前以长生为目的的“炼丹”术，对有毒物质就有描述。明朝时代《天工开物》一书中不仅描述了有毒物质，而且提出了一些预防生产过程中的中毒防护措施。明代《本草纲目》可视为世界上第一部药物学与毒理学的专著。但是由于长期的封建社会桎梏和其后 19 世纪帝国主义列强的侵略，我国毒理学一直停滞不前，解放之后的 50 年代现代毒理学才在我国建立和发展。1957 年全国举办了第一个毒理学习班，主要由苏联专家介绍毒理学一般毒性的研究理论与方法。同期我国老一代的药理学家与卫生学家也开始了毒理学研究，于 1960 年又举办了部分单位参加的军事毒理学习班。这些相继培养的一批人材，为我国毒理学的发展与研究打下了良好的基础。可惜在 60 年代中期及以后的一段时期，由于众所周知的风风雨雨，使我国的毒理学发展受到了严重的干扰。至 70 年代中期，经国人的努力引进了外源化学物的致突变作用与致畸作用研究的理论和方法。虽然当时主要是针对农药污染、危害进行毒理学评价，但以此为契机，毒理学在我国以新的面貌恢复和发展起来。

随着改革开放，我教育主管部门鉴于世界上毒理学的发展和我国国情需要，于 70 年代末、80 年代初指令在预防医学专业开设卫生毒理学基础课程。此后，又于 80 年代中期设立了卫生毒理学硕士学位点及博士学位点。一些医学高校与卫生防疫部门等建立了相应的教研室和科，毒理学的学术团体与杂志也相继建立和出版，迎来了我国毒理学大发展时期。

需指出，随着改革开放，尤其是 80 年代以来，国家在毒理学科领域派出了一大批学者赴美、欧、日等访问、进修，他们学成归国及时将国际上毒理学最新发展、理论、信息及研究技术带回国内。此外，通过国际学术会议交流也将我国毒理学发展介绍到世界。这不仅从总体上推动我国毒理学发展到一个新水平，而且也促进了国内毒理学新的学科分支的建立，从而缩小了我国毒理学与国际先进水平的差距。

解放以前我国没有任何一个外源化学物的卫生容许限量标准，职业中毒发生很多。解放后于 50 年代借鉴当时苏联的卫生容许限量标准，颁布了少量外源化学物的卫生容许限量国家标准（GB），此后逐步结合我国国情研究制定了部分外源化学物的国家卫生容许限量标准，但大量和广泛地制定有关工业、环境污染物和食品添加剂与污染物的国标还是文革后近 20 年来的事。尤需指出，自 80 年代开始国家制定了一些相关的法律以保护环境和人民健康，例如颁布了《环境保护法》，《食品卫生法》等。有关部门还制定与颁布了一些具有法规性质的评价程序，使外源化学物的毒性鉴定程序化、规范化，安全性评价科学、可靠，也便于政府行政管理。其中有《新药药理、毒理研究的技术要求》、《食品安全性毒理学评价程序》、《化学农药环境安全评价试验准则》、《农药登记毒理学测试方法》、《化学品测试准则》、《化妆品安全性评价程序和方法》等。

经国人近 20 年的努力，我国已经建立了多分支学科的毒理学研究体系。除毒理学者和药理学者参与研究之外，在生物化学、生物物理学、遗传学、临床医学、生物学、动物学、植物学、环境科学等学科之中均有一些学者介入了毒理学研究领域。

四、毒理学的发展趋向

从以上可以得知，当今的现代毒理学是诸多学科的交叉，涉及广泛的学科领域，且相互

渗透。所以，当今毒理学的发展已与生命科学（如生物化学、生物物理学、遗传学和分子生物学）的发展紧密相连。生命科学领域中新的理论和研究手段日益渗透到毒理学科，故而外源化学物中毒与危害的机理研究已进入分子水平，并且也反向有助于如上学科的发展。例如微粒体混合功能氧化酶的发现，大大推进了对外源化学物的代谢转化研究，而反之又推动了其同功酶的发现。毒理学运用如上学科领域的理论与研究方法，证实外源化学物进入机体，不仅它的代谢转化是生物化学的过程，而且它的生物转运过程及与靶位点或生物大分子结合的过程往往既有生物化学反应，又有生物物理学作用，这也进而为应用量子化学的理论从量子水平阐明化学物中毒的毒理学机理开创了前景。外源化学物与酶、受体等的结合还可能导导致生命细胞信息传递的改变，这也对解释化学物的毒理机理以及化学物危害的最终结局是极为重要的。原癌基因与抗癌基因理论，以及基因技术、PCR 技术、单克隆抗体技术引入毒理学，对于外源化学物的致突变效应与致癌效应的机理和防治研究开创了广泛的前景，且对化学物的其它毒性效应，如化学物对酶的损伤、免疫水平的改变、生殖与繁殖的毒性等也同样开拓了新的领域。

现代毒理学的发展已将毒理学者的研究同政府行为相结合。毒理学工作者经过研究提出外源化学物安全性评价依据，政府决策者可以依此提出行政管理与监督的措施，即制定与颁布相应法律与法规，且组织实施。

当今毒理学不仅在体内试验（in vivo test）仍在发展，而且在体外试验（in vitro test）方面发展更快。体外试验是相对于常规的整体试验——体内试验而言的。体外试验有其优点，即试验周期短、试验条件单纯、节省人力与财力、可以更深入研究外源化学物的毒理机理等。但是，目前尚不能以体外试验代替体内试验，仅可作为重要的补充。

总之，毒理学经历了由宏观到微观、整体到细部、显微到缩宏、分析到综合，又至整体和群体，试验到理论、理论到实践的发展过程，且在此过程中发展成为多学科的交叉学科体系。

（张 铤）

参 考 文 献

1. 刘毓谷主编．卫生毒理学基础（第二版）．人民卫生出版社，1994：1-5.
2. 江泉观主编．基础毒理学．化学工业出版社，1991：19.
3. 徐厚恩，张铤主编．卫生毒理学基础．北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社，1991：1-14
4. Amdur MO, et al. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. 4th Ed, New York: Pergamon, 1991: 3-11.

第二章 毒理学的基本概念

一、毒物和毒性

(一) 毒物

在一定条件下，较小剂量即能够对机体产生损害作用或使机体出现异常反应的外源化学物称为毒物 (toxicant)。毒物可以是固体、液体和气体，在与机体接触或进入机体后，能与机体相互作用，发生物理化学或生物化学反应，引起功能或器质性的暂时性或永久性损害，严重的甚至危及生命。

毒物与非毒物之间并无绝对界限，某种外源化学物在某些特定的条件下可能是有毒的，而在另外一些条件下又可能是无毒的。例如，正常情况下氟是人体组成所必需的微量元素，但当过量的氟化物吸收入体内后，可作用于骨骼，与骨盐晶体表面羟磷灰石的羧基和碳酸氢根离子发生交换，并通过抑制骨磷酸化酶或者与体液中的钙离子结合形成难溶性的氟化钙，从而使机体的钙、磷代谢紊乱，导致低血钙、氟斑牙和氟骨症等一系列病理性变化。而氟及其化合物如果是直接与呼吸道和皮肤接触，则会产生强烈的刺激作用和腐蚀作用。由此可见，要区分一种外源化学物是有毒或者无毒，必须充分考虑其接触的剂量和途径。可以认为，任何一种外源化学物在一定的条件下均是有毒的，除化学致突变物和致癌物外，这些化合物同时也都存在一个对机体的健康不产生任何损害作用的安全接触条件。正如 Paracelsus 所描述的，“物质本身并非毒物，只有在一定剂量下才能使一种物质变成毒物”，“毒物和药物之间的区别也就在于正确的剂量”。

人类最早对毒物的认识，主要是一些动植物中的天然毒素以及有毒的矿物质，如蛇毒、毒芹、乌头属植物、铅和砷等。约 5 千年前即“神农尝百草”的时期，我国就有了关于有毒物质及中毒的知识。公元前 1500 年，古埃及的医学书籍中已出现过对毒物的记载。在古希腊和古罗马的古文化中也都存在对有毒植物和矿物的描述。随着社会的进步和人口的不断增长，特别是本世纪以来，人们要求改善健康和营养、衣着、居住和交通等生活条件，生产和使用了许多种类的化学物质，估计人工合成的有 500 多万种，且每年还有 1 000 多种新的化学物质进入人类的生产和生活环境。据估计，目前常用的化学物质有 6~7 万种，其中不少种类的产量和用量都相当大。这些化学物质按其用途和分布范围可分为：

1. 工业化学品 包括生产时使用的原料、辅助剂以及生产中产生的中间体、副产品、杂质、废弃物和成品等。
2. 食品中的有毒物质 包括天然的或食品变质后产生的毒素，以及各种食品添加剂，如糖精、食用色素和防腐剂等。
3. 环境污染物 如生产过程产生的废水、废气和废渣中的各种化学物质。
4. 日用化学品 如化妆品、洗涤用品、家庭卫生防虫杀虫用品等。
5. 农用化学品 包括化肥、农药、除草剂、植物生长调节剂、瓜果蔬菜保鲜剂和动物饲料添加剂等。
6. 医用化学品 包括用于诊断、预防 and 治疗的化学物质，如血管造影剂、医用消毒剂、