

现代毒理学丛书

靶器官毒理学

Target Organ Toxicology

庄志雄 主 编
陈 雯 林忠宁 副主编



化学工业出版社

现代毒理学丛书

靶器官毒理学

Target Organ Toxicology

庄志雄 主编
陈 雯 林忠宁 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书是国内第一本靶器官毒理学专著,着重介绍外源化学物与机体交互作用导致组织器官损伤的基本原理、规律和评价方法。本书共二十章,第一章阐述器官选择毒性的生物学基础,主要阐述靶器官毒性的一般规律、器官选择毒性的共同机制、毒代动力学与毒效动力学与靶器官毒性的关系等。以下各章则分别阐述各主要毒物对靶器官毒性,包括肝脏、肾脏、呼吸系统、心血管、免疫、血液、中枢神经系统、行为、皮肤、生殖和发育、内分泌等。此外,对以往涉及较少的胃肠道毒理学、胰腺毒理学、外周神经毒理学、眼毒理学、耳毒理学、骨和软骨毒理学及肌肉毒理学亦予以介绍。各章节内容编排基本上按照靶器官的生理、解剖及其毒理学意义、中毒机制、中毒表现及类型、主要代表性毒物毒性检测和评价几部分组成。在编写过程中,参考了大量国内外专著以及文献资料,试图尽可能全面地反映靶器官毒理学研究的历史和现状,比较系统地将目前环境相关毒物可能影响的大多数靶器官的毒理学知识呈献给读者。每章后均附有参考文献。

本书可供从事毒理学、食品安全、环境保护、职业卫生、肿瘤学、药理学、法医学研究和教学的学校及科研机构科技人员、教师、研究生和从事急救医学的临床工作者阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

靶器官毒理学/庄志雄主编. —北京:化学工业出版社, 2006.6

(现代毒理学丛书)

ISBN 7-5025-8924-4

I. 靶… II. 庄… III. 人体器官-毒理学
IV. ①R322②R99

中国版本图书馆CIP数据核字(2006)第065064号

现代毒理学丛书
靶器官毒理学
Target Organ Toxicology

庄志雄 主编
陈雯 林忠宁 副主编
责任编辑:杨立新
文字编辑:何芳
责任校对:陶燕华
封面设计:胡艳玮

*

化学工业出版社出版发行
(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)
购书咨询:(010)64982530
(010)64918013
购书传真:(010)64982630
<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
北京云浩印刷有限责任公司印刷
三河市万龙印装有限公司装订
开本 787mm×1092mm 1/16 印张 24 1/4 字数 584 千字
2006年8月第1版 2006年8月北京第1次印刷
ISBN 7-5025-8924-4
定 价:78.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

《现代毒理学丛书》编审委员会

名誉主任 吕伯钦 周炯亮

主 任 吴中亮

副 主 任 夏世钧 顾祖维

委 员 (按汉语拼音排序)

陈家瑛 黄幸纾 李来玉

李 龙 孙祖越 唐小江

王 茵 吴逸明 夏昭林

仲伟鉴 庄志雄

《现代毒理学丛书》序

猴年春节前夕，广州医学院吴中亮教授寄来快件，委托叶常青教授让我为《现代毒理学丛书》写个序。近年来因健康原因，一般的事情都不再处理，但这件事情我答应下来。一是因为这套丛书编审委员会成员都是我国毒理学专家，其中有好几位都是我的学长、老朋友，如吕伯钦教授、周炯亮教授等；二是因为这套丛书内容颇为丰富，涉及现代毒理学的广泛领域，而且是连续出版物，它将弥补我国的空白，促进我国毒理学的发展。以我微薄之力能为其做些摇旗呐喊之事也算尽了一名老毒理学工作者之心。事情总要通过比较才能认清，我愿将此丛书与20世纪末以国际毒理学联合会前主席 Glenn Sipes 为首席主编而出版的一套题为《毒理学全集》(Comprehensive Toxicology) 的丛书相比较。Sipes 的全集共14卷。本丛书第一批专著在内容上已基本覆盖了 Sipes 全集的内容。以本丛书的《现代毒理学概论》而言，它的第四部分有些内容，如生态毒理学、比较毒理学、时间毒理学等均为 Sipes 全集未涉及；以本丛书的《现代毒理学常用实验技术——原理与方法》而言，除了介绍传统的急性慢性毒性试验、致突变、致癌、致畸试验方法外，更多的是介绍现代分子生物学方法，如细胞凋亡、蛋白质芯片、基因芯片等，它反映了当今毒理学研究充分吸收了生命科学研究的最新成就；本丛书还专门编写了《临床毒理学》，这是国内第一本临床毒理学方面的专著，在 Sipes 全集的目录中也未见到。它反映了中国当今社会更应从毒理学基础上重视中毒及如何正确使用药物的客观需求；本丛书在靶器官毒理学方面单独编写了一本，增加了皮肤、眼、耳、软骨、肌肉等内容。所有这些说明，本丛书第一批专著与 Sipes 全集相比，总体上各有千秋，都反映了当代毒理学进展。

作为读者，应从更大的范围来获取毒理学领域的各种分支信息。在2003年11月第五届发展中国家毒理学会议期间获悉，国际上毒理学的发展非常快。在国内，虽然近年来毒理学专著出版的形势也颇喜人，相继出版了《细胞毒理学》(刘国廉主编，2001年)，《动物毒理学》(史志诚主编，2001年)，《实用生物毒素学》(陈率庆主编，2001年)，《分子毒理学基础》(夏世钧、吴中亮主编，2001年)，《遗传毒理学》(印木泉主编，2002年)，《环境毒理学》(孟紫强主编，2003年)以及《英汉毒理学词汇》(黄吉武主编，2003年)等。当然还会有不少书名不直接冠以“毒”字而与毒理学有关的专著，但与学科的发展相比还远远不够。毫无疑问，本丛书编审委员会发起组织我国毒理学专家编写《现代毒理学丛书》将为我国毒理学事业增辉，为我国毒理学这片知识园地带来繁荣，这正是我们大家应该高兴的一件大事。我相信中国毒理学会理事会和我国的毒理学家一定会积极支持和参与。

中国工程院院士，中国毒理学会名誉理事长
军事医学科学院放射医学研究所研究员

吴德昌

2005年3月4日

编写者的话

毒理学是生命科学的重要组成部分，也是生物学和预防医学的重要分支学科。近五十多年来，我国毒理学与世界同步有了突飞猛进的发展，毒理学已延伸到了保护人类健康、环境保护和国民经济发展有关的各个领域。我国的毒理学文献已成为国际毒理学文献不可缺少的一部分。为了总结和介绍国内外毒理学的新理论、新方法和新成果，由我国一批毒理学专家教授提议组织编写一套大型毒理学专著——《现代毒理学丛书》，同时承担编写重任。本丛书的第一批专著都是通过丛书编审委员会成员担任主编和副主编，组织了一批我国的毒理学专家教授和青年科学工作者共同编写的。它们包括《分子毒理学基础》、《毒理学辞典》、《现代毒理学概论》、《现代毒理学实验技术——原理与方法》、《临床毒理学》、《靶器官毒理学》、《农药毒理学》和《生态毒理学》。《现代毒理学丛书》是一套连续的毒理学专著，成熟一本出版一本。编审委员会已提出新的选题，如《生殖与发育毒理学》、《免疫毒理学》、《食品与营养毒理学》等，正在组织有关毒理学专家教授编写，同时也欢迎同行专家教授推荐选题，出任主编，只要编写出提纲，内容具有先进性、科学性和实用性，经编审委员会同意，可入选本丛书，订立出版合同即可进行编写，为丰富我国毒理学文库做出贡献。

本丛书的编写是一项繁重的任务，是我国一批毒理学家无私奉献、通力合作、辛勤劳动的结晶。编写者都尽可能地加以完善，希望在推动我国毒理学发展和应用中起到促进作用。然而由于毒理学发展十分迅速，涉及面很广，疏漏仍不可避免，恳请读者批评指正，以便我们在再版或续编的书中加以弥补。在编写和出版丛书过程中，我们得到了化学工业出版社的大力支持、编写者所在单位领导的支持，尤其是得到广州市委组织部知识分子工作处的关心、鼓励与经费支持，关承蒙中国毒理学会名誉理事长吴德昌院士为丛书赐序，这对我们是莫大的鼓舞，在此我们表示衷心的感谢。

《现代毒理学丛书》编审委员会
2004年春节于广州

《现代毒理学丛书》

靶器官毒理学

编写人员名单

主 编 庄志雄
副 主 编 陈 雯 林忠宁
学术秘书 杨淋清

编写人员（按姓氏笔画排序）

卫秦芝	南方医科大学公共卫生与热带医学院
王军彩	中山大学公共卫生学院
方道奎	中山大学公共卫生学院
庄志雄	深圳市疾病预防控制中心
刘汝青	中山大学公共卫生学院
李习艺	广西医科大学公共卫生学院
杨建平	中山大学公共卫生学院
杨晓华	中山大学公共卫生学院
杨淋清	深圳市疾病预防控制中心
何 云	中山大学公共卫生学院
沙 焱	中山大学公共卫生学院
陈 雯	中山大学公共卫生学院
陈晓燕	中山大学公共卫生学院
林忠宁	中山大学公共卫生学院
胡大林	中山大学公共卫生学院
胡恭华	中山大学公共卫生学院
徐 薇	中山大学公共卫生学院
唐焕文	广东医学院预防医学系
涂晓志	中山大学公共卫生学院
黄海燕	中山大学公共卫生学院
蒋友胜	深圳市疾病预防控制中心

序 一

毒理学的任务是研究有害物质对机体健康的有害作用。不同的有害物质往往对机体的不同靶器官有不同的毒性作用。有害物质的种类繁多，加之新的有害物质不断出现，可谓“没完没了”，而机体的器官则是有限的，因此，以器官为出发点进行毒理学研究不失为一高招。另外，无论研究哪一种有害物质的毒理学作用，也无论作用于一个靶器官或多个靶器官，总要涉及组织形态、生理、生化等改变。因此，以器官为研究单位，总结不同有害物质的不同毒性作用，具有深远的意义。但要在汪洋大海的文献资料中整理出各种靶器官则是一个重大的挑战。

庄志雄教授等付出辛勤的劳动，花费大量心血，收集国内外诸多资料，编写出这本《靶器官毒理学》，填补了我国这方面的空白。在阐述靶器官毒性的一般规律、器官选择毒性的共同机制、毒代动力学与毒效动力学与靶器官毒性的关系等概论后，对所有重要器官分别进行论述，如肝脏、肾脏、呼吸系统、心血管系统、免疫系统、血液系统、中枢神经系统、皮肤、生殖系统、内分泌系统。难能可贵的是还设有专门的章节介绍以往涉及较少的胃肠道、胰腺、外周神经、眼、耳、骨和软骨及肌肉，这对于读者查阅有关信息无疑是十分方便的。值得强调的是，编者注意到了近十多年来发展十分迅速的各种“组学”，包括基因组学、蛋白质组学、代谢组学等，并在本书中有所反映，增强了本书的先进性。

作为一本毒理学参考书，本书具有系统性、完整性和先进性。我愿意向在公共卫生、环境保护、中毒抢救、新药开发等领域工作的专业人员推荐这本难得的好书。

中国毒理学会名誉理事长，中国工程院院士

陈君石

2006年7月

序 二

现代医学科学在其诞生、成长的 200 多年历程中，建立了上百门基础和临床学科，为医学科学的发展奠定了牢固的基础。《毒理学》的形成虽然已有近百年历史，但只在近五六十年，随着生物化学、病理学、免疫学和分析化学等基础学科的发展，才有了长足进步，并随工作深入和实际需求的变化，衍生出《工业毒理学》、《食品毒理学》、《环境毒理学》、《分子毒理学》、《免疫毒理学》、《遗传毒理学》、《分析毒理学》等各个分支。《临床毒理学》只是这些分支中的一个，诞生尚不到 50 年，由于它是将毒理学的理论和方法运用于临床实践、直接用人体进行验证的一门学科，故其重要性远非毒理学其他分支所能比拟，《临床毒理学》所展示的理论和技術无疑已成为临床学的精华，并构成“中毒控制”工作的重要基石，越来越受到重视。

我国开展毒理学研究已有近 50 年的历史，但除职业病防治研究机构有零星工作外，尚未见有系统的临床毒理学研究，其重要原因之一是缺乏专业参考书。今年岁末，有幸先睹唐小江、李来玉、夏昭林三位专家主编的《临床毒理学》，心中充满了喜悦！这不仅由于这是我国第一本有关临床毒理学的专著，更因为它在努力借鉴吸收国际毒理学权威论著——M. D. Ford 主编的“Clinical Toxicology”和 C. D. Klaassen 主编的“Casaret & Doull's Toxicology”内在精华的基础上，更补充了大量我国临床毒理学研究成果，展示了我国科学工作者在这一领域的快速进展和创造性贡献。全文篇幅紧凑、条理清晰、文字精炼、易读易懂，具有很强的参考价值，预计将对我国临床毒理学工作产生良好的推动作用。尤其令人振奋的是，作者中有相当数量是年轻、学有所长的硕士、博士，显示了我国在这一学术领域的巨大潜力。

“千里之行，始于足下”，本书的出版发行无疑意味着毒理学学科向国际一流行列的前进号角已经吹响！衷心希望这胜利的第一声军号能带来一个接一个的胜利、成功！

北京大学职业病及临床毒理研究中心主任

赵金垣 教授

2004 年 12 月 11 日

前 言

靶器官毒理学 (Target Organ Toxicology) 是研究外源化学物与机体交互作用, 导致机体不同组织、器官反应与损害的一门毒理学分支学科。这种交互作用既包括外源化学物 (或其代谢产物) 对机体的作用, 也包括机体对外源化学物侵入的应答。一方面, 机体通过一系列毒物代谢动力学过程 (吸收、分布、代谢、蓄积、排泄) 而影响外源化学物的去向和结局, 并在不同水平上启动应答防御和修复机制, 以保护机体内环境的稳定。另一方面, 外源化学物 (或其代谢产物) 通过一系列毒物效应动力学过程, 包括与生物靶标如生物大分子 (蛋白质、核酸) 的共价结合、与特异性细胞受体的结合、诱发特异性抗原抗体反应或细胞免疫反应、对通常细胞信号传递的干扰、对细胞的能量代谢合成的影响等, 最终导致细胞结构和功能的损害。而这种损害的严重程度和器官趋向性则取决于外源化学物的理化特性和器官的生物学特征。

一般而言, 动物实验仍然是获取靶器官毒性信息的主要来源。通常包括: 外源化学物的理化特性的了解和合理的染毒剂量、染毒途径和时间的设计与摸索; 靶器官详尽的组织病理学检查, 包括动物死亡后的尸体检查, 靶器官关键通路的生理、生化和分子生物学的研究, 如器官和细胞成分及其执行预定代谢功能和基因表达功能的分析; 靶器官的接触生物标记物和早期生物效应标志物的研究等。然后通过分析综合, 从中提取有价值的信息, 用于确定毒作用机制和特征, 开展外源化学物的危险度评价。近年来, 国外对开发靶器官毒性的体外实验方法高度重视, 以便取代和减少整体动物的使用。通过在体外特定器官的细胞、组织切片或整个器官暴露于特定的外源化学物中, 然后进行功能和形态分析。在某些情况下, 来自人类的组织或细胞也可用于靶器官毒性研究。这可能为种属间的外推的验证提供重要依据, 但必须注意到这样的研究往往无法得到毒物代谢动力学的信息。另外, 作为靶器官毒理学的一个重要信息来源, 人群流行病学调查资料的收集亦十分重要, 但这方面的内容已归临床毒理学范畴, 另外一些职业和环境医学专著有大量描述, 故本书不予赘述。

靶器官毒理学作为一门独立的学科始于何时已无从追溯, 实际上, 研究外源化学物的毒性作用特征、规律和机制, 必须建立在掌握和了解机体重要组织器官结构和功能改变的基础上。因此, 可以认为, 靶器官毒理学是伴随着毒理学的发展而发展的。许多靶器官毒理学的知识都融合和渗透在一些重要的毒理学专著中, 特别是一些国际权威的毒理学专著, 如 Klaassen 等主编的 “Casarett & Doull's Toxicology-The Basic Science of Poisons”, Hayes 主编的 “Principle and Method of Toxicology”, Hodgson 主编的 “A Textbook of Modern Toxicology”, Ballantyne 等主编的 “General and Applied Toxicology”, Hodgson 等主编的 “Introduction to Biochemical Toxicology”, Marquardt 等主编的 “Toxicology” 等著作均专门列出重要靶器官毒理学的章节。但作为独立的靶器官毒理学专著, 是从 20 世纪下半叶开始出现的。1951 年, A. Albert 的 “Selective Toxicity” 一书出版, 其后又多次再版, 该书比较全面地阐述化学物在不同器官部位的特异性作用原理。从 20 世纪 70 年代起, 国外发达国家器官毒理学相关专著的出版明显增加, 包括一些系列丛书、全书和各不同器官毒理学的单行本。迄今为止, 已达数十部之多, 其中最为著名的是从 1981 年起由 Hayes 等主编的

“Target Organ Toxicology Series”（该丛书到目前已出版十余本，涉及十几个器官，有的已再版），1986年Cohen主编的“Target Organ Toxicity”第一、二卷，1997年Sipes等主编的“Comprehensive Toxicology”（该套全书共13卷，其中从第4卷到第11卷为几种主要靶器官系统的毒理学）。这些著作的作者来自全球不同国家的不同大学和研究机构，大多由该领域的知名专家学者执笔，使靶器官毒理学呈现出百花齐放、百家争鸣的繁荣景象。我国靶器官毒理学专著的出版起步较晚。20世纪80年代初期，中山医科大学卫生系为进修生、研究生开设了《系统毒理学》课程并作为本科生的选修课。其内部教材于1996年修订，但由于种种原因没有正式出版。迄今我国已经出版的靶器官毒理学单行本专著仅有1989年周炯亮教授的《化学性肝损害》和2004年王翔朴教授的《肾脏毒理学》。但此间我国出版的一些综合性毒理学专著如李寿祺主编的《毒理学原理和方法》，张铨、刘毓谷主编的《毒理学》，江泉观主编的《基础毒理学》和最近顾祖维主编的《现代毒理学概论》均列入了一些重要的靶器官毒理学的章节。遗憾的是，我国尚无一本比较系统全面地介绍靶器官毒理学的专著。有鉴于此，作者应《现代毒理学丛书》编审委员会主任吴中亮教授之邀，承担起《靶器官毒理学》主编的任务，组织了中山大学公共卫生学院和深圳市疾病预防控制中心等单位从事毒理学教学和研究工作的教授、专家、博士和硕士共同完成。本书共二十章，第一章阐述器官选择毒性的生物学基础，实际上相当于本书的绪论，主要阐述靶器官毒性的一般规律、器官选择毒性的共同机制、毒代动力学与毒效动力学与靶器官毒性的关系等。后面各章则分别对各主要毒物靶器官毒性进行论述，包括肝脏毒理学、肾脏毒理学、呼吸系统毒理学、心血管毒理学、免疫毒理学、血液毒理学、中枢神经系统毒理学、行为毒理学、皮肤毒理学、生殖和发育毒理学、内分泌毒理学等。此外对以往涉及较少的胃肠道毒理学，胰腺毒理学，周围神经系统毒理学，眼毒理学，耳毒理学，骨、软骨毒理学及骨骼肌毒理学亦予介绍。各章节内容编排基本上按照靶器官的生理、解剖及其毒理学意义、中毒机制、中毒表现及类型、主要代表性毒物以及靶器官毒性检测和评价几部分组成。在编写过程中，主要参考前面所列的一些国内外专著以及文献资料，试图尽可能全面地反映靶器官毒理学研究的历史和现状，比较系统地将目前环境相关毒物可能影响的大多数靶器官的毒理学知识呈献给读者。本书可供从事毒理学、食品安全、环境保护、职业卫生、肿瘤学、药理学、法医学研究和教学的学校及科研机构科技人员、教师、研究生和从事急救医学的临床医务工作者阅读和参考。

近20年来，随着人类基因组计划的研究进展和各类“组学”高端生物技术的应用，生命科学的各个领域包括毒理学研究也发生了革命性的变化，毒理基因组学、毒理蛋白质组学和代谢组学的理论和技术给靶器官毒理学的研究带来了新的生命力，目前在靶器官毒理学中的应用已初见端倪，相信在今后几年内，探索外源化学物对器官损害的奥秘将会取得新的突破，毒理学工作者必须善于学习，更新观念，迎接挑战。

本书的编写得到化学工业出版社和各编者所在单位的大力支持，特别是深圳市疾病预防控制中心的领导和职工的鼓励和支持，学术秘书杨淋清在书稿整理编排过程中付出了辛勤的劳动，我的部分研究生参加了书稿校核，在此一并表示感谢。

由于本人水平所限，加之参加编写人员较多，其学术水平和写作风格各异，因此，难免存在疏漏和缺陷，欢迎广大读者和同仁批评指正。

庄志雄

2006年2月于深圳

目 录

第一章 器官选择毒性的生物学基础	1
第一节 毒物代谢动力学与器官选择毒性	1
一、化学物的分子同源性	2
二、外源化学物生物转化酶与器官选择性代谢	2
三、器官特异性转运体系与器官选择毒性	4
第二节 毒物效应动力学与器官选择毒性	10
一、外源化学物与 DNA 的选择性交互作用	10
二、外源化学物蛋白质选择性共价修饰	11
三、组织选择性转录因子的受限表达	12
四、分子靶标的组织受限表达	12
参考文献	14
第二章 肝脏毒理学	16
第一节 肝脏的结构和功能与肝毒性的关系	16
第二节 中毒性肝损害的类型	19
一、肝实质细胞损害	21
二、非实质细胞毒性	24
三、肝细胞的适应性反应	26
第三节 化学中毒性肝损害的发生机制	27
一、实质性肝毒物质的作用机制	28
二、宿主特异体质所致的肝损害机制	30
三、慢性化学性肝损害的发病机制	31
第四节 肝毒物毒性的评价	31
一、整体动物实验	31
二、肝损害的体外实验及评价	33
参考文献	35
第三章 肾脏毒理学	37
第一节 肾脏的结构和功能	37
一、肾血管网和肾小球的滤过作用	38
二、肾小管的功能和尿液的形成	39
第二节 肾对毒物的易感性	40
第三节 化学物对肾毒性损伤的检测	42
一、肾毒性检测的方法学	42
二、常用的肾功能损害的检测	43
三、几个较为重要但很少用来反映肾毒性终点的因子	43
第四节 中毒性肾损害的类型及表现	44

一、急性肾功能衰竭	44
二、慢性肾功能衰竭	45
三、肾病综合征	45
四、小管间质性肾病	45
第五节 中毒性肾损害的机制	46
第六节 肾毒性化学物	47
一、抗感染类药物	47
二、免疫抑制剂	52
三、抗肿瘤药物	53
四、止痛剂	55
五、放射性造影剂	57
六、免疫介导的肾病	57
七、重金属	57
八、有机汞	60
九、石油烃	60
十、卤代烃	61
参考文献	63
第四章 呼吸系统毒理学	65
第一节 呼吸系统的结构与功能	65
一、鼻、口、咽和喉	65
二、气管支气管区	66
三、肺实质	67
四、巨噬细胞	68
五、肺循环系统	68
六、淋巴循环	69
七、神经支配	69
第二节 毒物在呼吸道内的体内过程	69
一、毒物在呼吸道内的沉积与清除	69
二、气体和蒸气态毒物	71
三、呼吸道内的氧化及抗氧化反应	72
四、外源化学物在呼吸道内的代谢	73
第三节 化学物的呼吸系统毒作用	75
一、毒物所致呼吸道的急性反应	75
二、毒物引起的慢性呼吸道疾病	76
第四节 呼吸系统毒理学的研究方法	79
一、呼吸道吸入染毒方法	80
二、肺功能的检测与评价	82
参考文献	84
第五章 心血管毒理学	86
第一节 心血管系统的正常结构和功能	86
一、心脏	86

二、动脉系统	89
三、毛细血管	89
四、静脉系统	89
第二节 毒作用机制和损伤类型	89
一、生理决定因素	90
二、心血管毒性的病理学基础	91
三、毒性的亚细胞靶点	92
四、毒性生化机制	95
第三节 典型毒物作用的例子	99
一、心脏	99
二、血管	104
第四节 检测方法及其评价	106
一、心血管毒性的评估	106
二、心血管毒性的检测方法	106
参考文献	108
第六章 免疫毒理学	110
第一节 免疫系统的组成与功能	110
一、淋巴细胞	111
二、抗原和抗体	112
三、细胞因子	113
第二节 免疫反应和免疫紊乱的类型	115
一、超敏反应	115
二、免疫抑制	116
三、自身免疫	117
第三节 化学物质对免疫系统的毒作用及损害机制	117
一、危害免疫系统的特殊化学物	117
二、复合化学物敏感性	120
第四节 化学物免疫毒性的评估及检测方法	121
一、免疫毒性检测的临床试验	121
二、动物模型检测免疫毒性的试验	123
参考文献	128
第七章 血液毒理学	129
第一节 造血干细胞的分化与血细胞的发生	129
一、造血干细胞和造血祖细胞	129
二、血细胞发生过程的形态演变	130
第二节 外源化学物对造血系统的毒作用	131
一、外源化学物对骨髓的损伤——再生障碍性贫血	131
二、外源化学物所致白血病	133
三、外源化学物所致粒细胞毒性	134
四、对红细胞系的毒性	135
五、红细胞的间接损伤	142

六、对血小板的毒作用·····	144
七、对止血功能的毒性损伤·····	144
第三节 血液毒理的研究方法·····	145
一、外源性脾结节测定方法·····	145
二、体内扩散盒琼脂培养技术·····	145
三、骨髓微循环观察方法·····	146
四、铁动力学实验法·····	146
参考文献·····	147
第八章 中枢神经系统毒理学·····	148
第一节 中枢神经系统的结构及功能·····	148
一、中枢神经系统的结构和组成·····	148
二、神经递质·····	149
三、神经突触·····	150
四、受体和神经信号转导·····	151
五、血脑屏障·····	151
第二节 外源化学物对中枢神经系统的毒作用·····	152
一、神经性毒物的作用特点·····	152
二、中枢神经细胞的生物代谢·····	153
三、毒作用机制·····	153
四、神经性毒物与退行性神经病变·····	155
五、中枢神经兴奋性毒性·····	157
六、中枢神经毒物的毒作用表现和病理改变·····	158
第三节 中枢神经系统神经毒性的研究方法·····	159
一、中枢神经系统毒性检测和评价·····	159
二、神经病理学方法·····	160
三、神经电生理方法·····	160
四、生物化学方法·····	160
五、分子生物学方法·····	161
六、体外实验方法·····	161
参考文献·····	161
第九章 周围神经系统毒理学·····	163
第一节 周围神经系统的正常结构和生理功能·····	163
一、周围神经系统正常结构·····	163
二、周围神经系统代谢·····	165
三、轴浆运输·····	165
四、雪旺细胞与髓鞘形成·····	166
五、髓鞘的组成和代谢·····	166
第二节 周围神经损伤类型及毒作用机制·····	166
一、轴索病变导致的神经功能障碍·····	167
二、脱髓鞘性神经病变·····	168
第三节 毒物引起的神经病变的分子标志物·····	170

参考文献	171
第十章 行为毒理学	172
第一节 行为毒理学功能测试	172
一、行为的定义和分类	172
二、行为功能测试的类型	173
第二节 学习和记忆功能测试	176
一、放射臂迷宫	177
二、水迷宫	177
三、T形迷宫	178
第三节 人类行为功能测试	178
第四节 行为畸胎学	179
一、行为畸胎学的研究方法	179
二、行为畸胎学的测试组合	180
第五节 行为毒理学研究存在的问题	181
一、实验条件和操作	181
二、动物训练和分组	181
三、观察者之间的差异	181
参考文献	181
第十一章 胃肠道毒理学	183
第一节 胃肠道的结构和功能特点	183
一、结构	183
二、吸收机制	184
三、保护机制	185
第二节 毒性表现及其机制	188
一、溃疡	188
二、肠道效应	189
三、非特异性症状	189
四、胃肠道肿瘤	190
第三节 研究方法	192
一、胃肠道结构完整性的评价	192
二、试验方法	193
参考文献	194
第十二章 皮肤毒理学	195
第一节 皮肤的解剖结构	195
一、表皮	195
二、真皮	197
三、皮肤附属器	197
第二节 皮肤功能	198
第三节 化学物经皮吸收的影响因素	199
第四节 相关的毒作用机制	201
第五节 化学物引起的皮肤损伤	202

一、刺激性皮炎·····	202
二、变应性接触性皮炎·····	204
三、光诱导的皮肤毒性·····	205
四、职业性色素加深·····	207
五、职业性色素减退·····	208
六、皮肤癌·····	208
七、痤疮样皮疹·····	208
八、氯痤疮·····	209
第六节 化学物皮肤毒性的评估及检测方法·····	209
一、皮肤变态反应试验（皮肤致敏试验）·····	209
二、皮肤刺激试验·····	211
三、皮肤斑贴试验·····	212
四、其他体内评价方法·····	215
五、体外评价法·····	216
参考文献·····	218
第十三章 内分泌毒理学 ·····	220
第一节 内分泌系统的组成与功能·····	221
一、下丘脑神经分泌细胞·····	223
二、垂体·····	223
三、靶器官（靶腺、靶细胞）·····	223
四、激素分类及调控·····	226
第二节 化学物质对内分泌腺的毒作用及损害机制·····	229
一、甲状腺·····	229
二、肾上腺皮质·····	231
三、性腺（卵巢或睾丸）·····	233
四、胰腺·····	234
第三节 环境内分泌干扰物·····	235
第四节 内分泌腺毒性作用检测方法·····	237
一、甲状腺·····	237
二、肾上腺皮质·····	237
三、性腺·····	238
第五节 激素分析评价·····	238
参考文献·····	240
第十四章 胰腺毒理学 ·····	242
第一节 胰腺的正常结构和功能·····	242
一、胰腺的解剖学结构·····	242
二、腺泡细胞·····	243
三、管状细胞·····	245
四、胰液·····	246
第二节 胰腺疾病·····	246
一、急性胰腺炎·····	247