

1001

制訂环境和职业卫生标准 的方法学探討

著者: Edward J. Calabrese

中华医学会安徽分会
劳动卫生职业病学会

1981年8月

譯 校 人 員

顾学箕 蔡宏道审校

校者：爰家豪 任 恕 陆培廉 宓哲伟 夏世钧

译者：爰家豪 朱平民 陆培廉 汪宗越 胡宗连

胡景虎 彭世理等

（按姓氏笔划为序）

前 言

《制订环境和职业卫生标准的方法学探讨》一书，作者为 Edward J. Calabrese 于 1978 年 8 月由美国 “John Wiley and Sons Inc.” 出版。本书系统地探讨了制订卫生标准的方法学问题，并阐述了职业卫生标准、水质和大气卫生标准的发展史及其制订标准的依据。为了迎接卫生部卫生标准技术委员会的召开和及时交流国外有关卫生标准的科技资料，在顾学箕教授建议下，于 1980 年上半年完成了本书翻译的初稿，以后又经多次整理修改，并承顾学箕教授、蔡宏道教授在百忙中予以审校，现正式付印，以供同志们参考。

本书的出版得到了卫生部卫生监督局、安徽省卫生厅、中华医学会安徽分会的大力支持，以及安徽省职业病防治所和安徽医学院科研处、卫生系劳动卫生教研组等有关同志的大力帮助，在此一并致谢！

本书在编译中，删去了一些与国情不符的内容和个别不必要的图表。

由于我们水平有限，在编译中难免有不妥之处，请读者们提出宝贵意见，不胜感谢。

安徽省劳动卫生职业病学会

1981 年 7 月于合肥

目 录

第 一 章	制定环境和职业性污染物标准的模式.....	1
第 二 章	用动物实验外推法制定卫生标准.....	7
第 三 章	高危险人群.....	20
第 四 章	制订卫生标准中化学物的相互作用.....	28
第 五 章	对接触污染物制订安全限值的探讨.....	42
第 六 章	饮用水标准的由来及其理论基础.....	64
第 七 章	职业卫生标准.....	97
第 八 章	接触污染物的生物指标: 在制订职业卫生标准上的作用	111
第 九 章	新工作时间的阈限值	127
第 十 章	国家大气卫生质量标准	130
第十一章	美国和外国(着重与苏联)标准的比较	149
第十二章	石棉——个案研究	164

第一章 制订环境和职业性污染物标准的模式

合理制订环境和职业卫生标准是预防医学的一项重要内容，因为据信绝大多数的癌与环境因素有关，卫生标准的制订对癌发病率的控制是合理的措施。除癌外，用这种方法亦可预防污染物所致的毒性反应（例如汞毒引起神经性疾患）。卫生标准出现是对污染物研究的必然结果，因为人类接触污染物浓度终究要受到限制。本章概括各种各样环境和工业污染物卫生标准如何演变过程。图 1—1 卫生标准产生过程的模式图，图中每一部分内容将在后几章中逐项介绍。

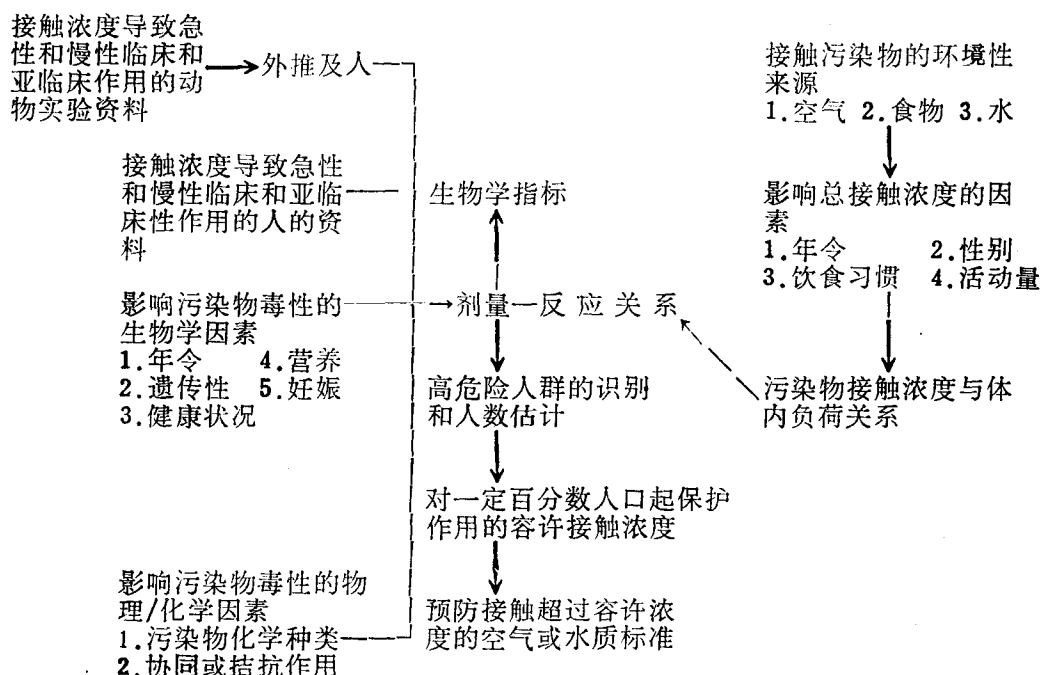


图 1—1 空气或水质标准产生模式图

种内和种间的外推

环境和职业卫生标准制订前，需要有一定的卫生学资料作参考。如特定污染物对动物或人（有可能时）作用情况掌握，对确定有害健康的污染物浓度非常重要。据报导，污染物的毒性取决于染毒途径、剂量和接触时间，因此，须研究确定是采取短时接触高剂量（急性接触）；低剂量长时接触（慢性接触）；还是高低剂量交替给予。这类接触或

是产生急性作用后果（一次给一种毒物后迅速发生或发展）或是引起慢性影响（过一段时期才显示作用）。急性接触和慢性长期接触后影响的器官系统，不一定相同。

虽可用几种染毒途径，但最主要的是吸入和经口，就人群总体来说，它是环境污染物的典型进入方式。必须观察临床（症状性的）和亚临床（无临床表现，所谓疾病早期或轻度的）作用及产生作用的剂量。鉴定者必须严格审查研究报告中使用的动物数量、品系。数量上要满足统计学上可信性要求。用生化、生理反应与人类酷似的动物做实验所获资料，适用于外推及人。

评价一种化学物品对动物系统的作用时，要着重注意研究所采用的是健康成年动物，还是对污染物有高度危险性的人群有相似缺陷的动物。例如，有各种遗传性疾病者（包括葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏、无触酶血症、高铁血红蛋白还原酶缺乏、囊性纤维病）均须考虑为各种环境污染物的高危险人群。所以，要选用有相似遗传性疾患的动物做实验，以力求与人的情况一致。

评定污染物对人胎儿和新生儿的毒性时，亦不能忽视要选择合适的动物模式。例如，多氯联苯(PCB)主要靠酶的作用(葡萄糖醛酸结合)排出体外，2~3月以前的婴儿，尚不完全具备这一结合过程，故胎儿和新生儿蓄积PCB比年龄大的儿童和成年人高。已知猫的葡萄糖醛酸结合过程有缺陷，因而某种程度上与人的胎儿和新生儿情况近似，而为研究新生儿对PCB类反应提供适用的模式。当仅用动物做实验时，应更注意选择具有与人的疾病相应缺陷的特殊动物。

提高以动物资料外推及人可靠性的另一途径，是要考虑毒性随总代谢率而变化。一般来说，污染物的代谢越快对动物的毒性作用越低。因小动物常比大动物代谢率快，故同样量污染物（按动物体重计算的污染物毫克数）对大动物毒性更大。又因体重和体表面积往往与总代谢率有直接关系，研究者发现毒性又是随这二个易测的变量值而变化，因而可以动物的研究外推及人。然而，目前看来，用与人实际情况极相似的特殊动物模式，及考虑到毒性随总代谢率而变的研究两方面所得综合资料，可得出最可靠的外推结论。

评价受控制的人实验时，须知绝大多数实验室接触研究中雇用年轻健康志愿者，这些人中的绝大多数对污染物的反应，与个别对污染物高敏感者的反应截然不同。因而，若标准是以保护高危险者为目的，则须有这类对象的专门有关资料进行评价，或从健康者到高危险者应采用另一种外推方式。

流行病学调查

流行病调查是最有价值资料来源之一，它是研究特殊污染物对某一接触人群的作用，其价值与动物模式相比资料来自人群，但与受控制动物和人的实验相比，流行病学调查，尚夹杂不少不能控制的变异因素，从而削弱疾病—污染物关系推论的可靠性。尽管有这些不足，流行病学调查已为我们提供砷、石棉、铅、汞和许多其他污染物对人类毒性知识。对由工业发展存在于环境多年毒物来说，流行病学调查能提供重要线索。对新出现尚未在环境中广泛扩散的化学品，则从动物模式研究，能最好揭示对人的潜在毒性。

发生意外事故情况下，有关人在短时接触极高浓度污染物的调查结果，须进一步深入推论，是否低浓度接触亦能引起可察觉的影响。

众所周知的一些水污染事件，包括日本水俣、新泻两地因食用污染的鱼引起汞中毒的

惨案。受害者患神经性疾患，甚至引起死亡。食品药品监督管理局（FDA）根据日本受害者血液资料，参照瑞典的有关调查结果，订出鱼体中汞日容许摄取标准。

1930年12月比利时马斯河谷（一工业区）在为时5天内，发生一起大气污染的惨重事件，几百人出现严重的呼吸道症状，63人死于急性心衰。虽在事故期未作精确测定，推测有许多污染物包括 SO_2 和硫酸的浓度上升至高水平。

1948年10月宾夕法尼亚多诺拉的一起大气污染，受害人数占总人口的43%，20人死亡。事故期亦未作测定，但事后调查发现，虽 SO_2 及其氧化产物为主要污染物，但不能将事因归咎某单一因子。

1952年12月伦敦发生一起更惨的大气污染事件，死者超过4000人，造成最大量死亡的原因与支气管炎有关。因支气管炎死亡的人数比当年正常预期死亡数高出8倍，比“正常”肺炎预期死亡数高3倍，而且死于心肌变性和冠心病的也有明显增多。

非事故性情况下的流行病学调查，可揭示因接触典型的城市大气污染浓度对健康的影响，例如，美国环保局下属公共卫生环境监测系统（CHESS）计划提供有关短期接触污染物对健康不良影响的剂量—反应资料（美国环保局，1974）。CHESS分别在纽约和盐湖湾（Salt Lake Basin）蒙太那州的爱达华、芝加哥、辛辛那提等地研究 SO_2 对健康的作用，以及 SO_2 、总飘尘和硫酸雾对发病率的影响。

研究长期污染作用，采用卫生指标有：

（1）成年人慢性支气管炎发病增高情况；（2）儿童急性下呼吸道感染增高情况；（3）家庭中急性呼吸道疾病增高情况；（4）儿童肺通气量不明显的下降情况。

以肺心和哮喘症状加剧作为观察短期污染作用的卫生指标，衡量污染物所致作用，从而得到估计阈值。这类研究虽非结论性的，但为实际生活环境中的污染/健康影响关系，提供更精确定量和科学性假设。

此阈值估计结果，是支持长期接触的现行国家初步空气质量标准。在此标准的范围之内，能够用此卫生指标来评价。短期接触显示，在那些 SO_2 和总飘尘浓度低于24小时标准的日子，也会对健康产生不良影响。然而，结果发现这种不良影响，似与硫酸雾滴浓度更为有关。而与 SO_2 及总飘尘观察到的浓度无关。

从非事故性职业接触所获卫生学资料，在确定污染物对人体中毒可能性上，也起重要作用，职业性接触所获资料，往往涉及一些18和65岁之间的成年人，他们每天接触8小时，每周工作5天。相反，制订环境卫生标准是以一日24小时接触为考虑，且所有人都均理应受保护，假使从职业卫生资料推论应用于环境卫生标准，必须要考虑到这一点，这也就是为什么职业卫生标准比环境卫生标准高得多。例如我们有关 ^{226}Ra 的很多知识是在第一次世界大战间，从表面涂料工处获知，根据表面涂料工接触 ^{226}Ra 制订出饮水中 ^{226}Ra 标准。

高危险人群部分

某些生物学因素影响毒性，使有些人对某种污染物更敏感。个体年令、遗传组成、健康状态、营养状况和紧张程度均能影响污染物的毒性。胎儿、婴（尤其是早产儿）幼儿由于体质孱弱，生物系统发育未臻成熟，因此危险性比成年人大。例如由食用水俣湾鱼（污染甲基汞），出现先天性畸形儿的日本母亲，其甲基汞中毒症状很轻或完全没有，说明胎儿对甲基汞毒性比孕妇敏感。

新生儿胃酸度不足时，硝酸盐还原菌能棲息于上消化道，使硝酸盐在上消化道完全吸收前，还原成亚硝酸盐，亚硝酸盐使婴儿血中形成高铁血红蛋白。还原型辅酶Ⅱ、高铁血红蛋白还原酶暂时缺乏的婴儿，延缓还原成血红蛋白过程。因此，水中硝酸盐可致婴儿高铁血红蛋白血症，而健康成人则极少发生。

不仅是婴幼儿，老年人亦是易感者，对所有年龄的人来说，胸腺是胸腺衍生（T）细胞正常分化、成熟所必需，换言之，即细胞—介体免疫性依赖T细胞。出生后，胸腺随年龄增加而萎缩，细胞—介体免疫性也随年龄下降。不少作者认为这与老年人的感染、自身免疫性疾病和癌肿发病率增高有关。由于有些环境致癌物如不少烃类化合物，能抑制激素和细胞—介体免疫活性，老年人患环境引起癌的可能性亦更大些。

几种遗传性代谢疾病，导致对污染物的过敏反应，如血清 α_1 —抗胰蛋白酶（SAT）缺乏者，接触呼吸道刺激物易患肺部疾患，胰蛋白酶和另一些蛋白酶能消化人和动物的肺泡壁，这是造成肺气肿必须条件。正常人血清中抗胰蛋白酶能抑制这一蛋白水解过程。

红细胞葡萄糖—6—磷酸脱氢酶（G—6—PD）缺乏者，对许多溶血性化学品作用呈高度敏感。G—6—PD是产氢和维持适量还原型谷胱甘肽的必需酶，该酶也是维持红细胞膜完整性所必需。正常环境下即使酶不足，尚有适量G—6—PD维持膜的完整性，然而，在溶血性化学品作用下，外源氢供应已不够用，加之对氢需要量增多，引起GSH量不足，转而导致高铁血红蛋白形成，红细胞破溃、溶血和产生溶血性贫血。

接触人群的营养状况亦是需要考虑的因素，营养不足，增加一些污染物对健康有害影响的敏感性。大鼠饲料中蛋白质不足，增强绝大多数农药毒性，但可降低或不改变其它农药的毒性。大鼠维生素E缺乏可增加臭氧的毒性，补充则使臭氧毒性降低。膳食中钙、铁不足（在美国极为多见），显著增加铅的毒性。

接触者健康状况决定对环境有害因子的耐受性，例如，心血管或呼吸道疾病患者，相应对CO和SO₂作用危险性比健康人大。再如，肾功能严重失调的人，肺的清除机理遭破坏。

妊娠的额外生理负担，也使敏感性增加，因体内解毒机理和蛋白质、糖、脂质代谢途径改变，以致饮食习惯和营养需要方面也均有变化。

理化因素和毒性

污染物的毒性尚与其化学性质有关，它可能与所研究环境（空气、水）中的其它污染物或不定因素相互作用。当研究污染物对健康的影响时，需考虑这些因素，例如，有机汞（甲基汞化合物）毒性比无机汞强，有机汞中，烷基汞的毒性大于芳基汞。一种环境性或工业化学品，可与其它化学品产生相加、协同或拮抗反应而改变毒性。

曾报导“正常”志愿者接触O₃和SO₂实验的协同作用例子。实验采用50%肺活量水平时，最大呼气流速（MEFR）指标。发现0.37PPm SO₂与0.37PPm O₃结合，比单独对呼吸功能的抑制更强。0.37PPm O₃需2小时才明显影响MEFR，但如同时存在相同浓度的SO₂，则30分钟内，就显示作用。必须指出的是，用SO₂浓度达0.75PPm，才能在30分钟内，引起相同的MEFR改变。以上实验清楚表明，制订臭氧标准，必须考虑大气中SO₂浓度及其它的制约因素。

湿度、温度亦影响环境污染物（铅、对硫磷、铈等）的毒性，主要是相互反应，因

大气和水环境由许多相互作用的污染物组成。全面掌握各种污染物同时对人体健康产生的交叉影响,对于正确制订整体性标准十分重要。

接触水平测定

评价某一群体接触污染物的程度,须确定污染源,要有测定环境浓度的监测手段和分析方法。空气、水、食物与每日摄取污染物有联系,此外尚有职业引起的污染物接触。

有几个因素可影响个体对污染物的接触总量,例如少年儿童由于体格较小,往往体力活动量大,按公斤体重计算的污染物摄取量大。反之,老年人活动量小,耗氧量低。所以,易感人群中的老年人,至少经空气接触的污染量较少。经常受雇从事体力劳动的男工,吸入空气量可能较大,而影响污染物接触量。

有些人甚或占总体中很大一部分人,由于其饮食习惯,可能对某种污染物的接触较多。例如嗜鱼食者如“控制体重的人”和各式各样的种族团体,摄取甲基汞往往比食肉者多。这种现象的另一例子是,PCB可在人乳中富集。所以,人乳喂养的新生儿PCB接触量估计比一般接触量高。

从人体负荷量考虑制订某一污染物标准,应计算全日总摄取量。通过市场实地调查各类食品的日销量和测定几种食品各种污染物的浓度。根据自来水中许多污染物浓度数据,推算一般人日平均进水量。男、女性“标准”对象及活动量较大的人,平均吸入空气量,也作了估计。假使测得空气中污染物浓度,就可计算经空气的污染物日摄取量。若知道肺、消化道吸收、排泄率,则对于有蓄积性的污染物可求出引起机体蓄积程度,算出不超过容许浓度的可被吸入的污染量,制定出空气中容许浓度(图1—2)。

设已知数据资料为:

P=污染物

188 μ g=经食物的P日摄取量(DIF)

12 μ g=经水的P日摄取量(DIW)

25 μ g=总体中高危人群的P日容许吸收总量(ADI)

0.10=肠胃内P的吸收率(AGI)

0.50=肺内P的吸收率(AL)

20m³=每天吸入空气量(AI)

未知数据资料

X=不超过容许水平的可吸入的污染物(P)量

计算:每天经食物和饮水吸收的P量(AF+AW)

AF+AW=(DIF)(AGI)+(DIW)(AGI)

AF+AW=(188)(0.10)+(12)(0.10)

AF+AW=20.0 μ g

通过肺吸收P量(AAL)须是使三种途径(空气、食物、水)的日接触总量不超过25 μ g

AAL=ADI-(AF+AW)

AAL=25-20

AAL=5 μ g

污染物空气标准(AS)

AS=AAL/(AI)(AL)

AS=5/(20)(0.50)

AS=0.5 μ gP/m³

图1—2 许多蓄积性污染物的空气卫生标准制订步骤。

对非蓄积性污染物如 O_3 和其它的刺激性气体, 人体总蓄积量概念为一总接触指数所代替, 它等于污染物浓度乘接触时间, 例如, 实验表明 O_3 有毒性蓄积作用, 有效剂量(D)决定于短期一次接触的浓度(C)或强度和接触时间(T)故 $D=f(CT)$

King (1973) 发现一次 O_3 接触的有效剂量可由下式计算:

$$D=2.8+\lg 10C$$

D—毒性强弱尺度, D=1—感觉限值; D=5—迅速死亡。

若污染物为已知的致癌物, 如长纤维石棉, 则标准的制订就复杂得多, 对各种致癌物标准感棘手的问题是, 没能解决实际中是否存在无作用阈, 这一争论焦点, 未解决前, 没有致癌物真正的“容许水平”。假使致癌物以无阈作用方式显示活性, 则任何接触, 不管浓度怎样低, 均可致不良作用。反之, 若存在阈值, 则低于阈水平, 可不产生不良作用。而在无阈情况下, 潜伏期可延长到对绝大多数人寿命期内不表现作用。最近 Jones & Grendon (1975) 综合某些致癌物文献, 如 ^{226}Ra 和各种各样熟悉的烃类化合物后得到启示, 认为假使剂量降低 1/1000 潜伏期可延长 10 倍。应用这一剂量-反应关系于制订标准前, 尚须做深入研究。

何谓不良反应?

不良反应的定义是一直有争论的, 是否以生化或生理变化的最早证据作为不良变化? 还是一定要有临床症状为不良影响的界限? 一种意见认为, 生物学效应不管强弱, 都应看作是预示健康受损的证据, 或反应本身就是损害的直接表现。与这种想法一致的是, 身体组织内测出有害因子, 尽管浓度很低, 也是过量接触的证据, 因为机体是处在代谢、贮存或排泄这些有害因子的紧张状态, 与此相对照, 不少人推测认为, 体内内环境恒定和代偿机理, 能抵消这类损害, 所以身体能处理毒性因子, 或者说水平超过零的接触, 对健康不存在威胁。

虽然一种代偿性机理能充分保护健康人, 但对高危险者来说是不够的, 例如, 最近有关 O_3 对男性正常人的研究发现, $0.5\text{PPm } O_3$ 接触 $2\frac{1}{3}$ 小时, 可使 GSH 水平下降 14%, 与 GSH 水平下降相应引起 G—6—PD 活性增加 20% 的代偿反应, 致使体内 GSH 水平赖以稳定。然而对 G—6—PD 已不足的人, 这一代偿机理就不能使 GSH 恢复到一定的水平。因为缺乏对化学作用的充分代偿性适应, 就有致溶血的危险, 相反, 已知触酶缺乏者, 有对氧化物作用的代偿机理, 例如, 正常情况下, 缺乏触酶者红细胞经单磷酸己糖支路的葡糖代谢速度为正常的 3 倍, 在过氧化氢刺激下, 经支路的葡糖代谢速度可增加为正常的 12 倍, 因而提供了氧化保护作用的主要机理。所以, 内环境恒定的代偿机理概念, 并不相同地运用于总体中的一切对象。

应用由动物实验、人体接触研究所获资料, 结合流行病学调查结果, 可得出剂量-反应关系, 必须了解到这往往是一粗略关系, 然而却可估计出诱致急性、慢性不良反应或引起中毒的剂量。

生物学指标, 如血或尿内污染物浓度, 可代表接触程度, 并在很多场合, 可说明生物反应程度, 例如, 一定血铅水平与酶活性变化、过量吸收或中毒效应有联系, 可靠的指标, 可用来对某一接触人群作筛选, 并预防达到中毒水平。

一旦得出“正常健康”人群的中毒剂量, 必须要认真考虑高危险组如胎儿、婴幼

儿、老年人、孕妇、营养缺乏、精神或体质孱弱、遗传病者、及接触过量污染物的人们，必须要从总体中识别确定对某种污染物比“正常”人危险更大组所占的比例。联邦大气净化法的空气卫生质量的暂定标准是以充分保护人口总体中特殊敏感的人和健康人为基础。为此我们力求选择“可容许”接触水平制订标准，假使有对高危险组的作用浓度资料，则容许水平应不导致潜在性损伤的亚临床生理变化；或根据对总体的中毒剂量已有资料，应用安全因素以保护敏感者。

总体中选为保护的百分数，必然是主观决定的，理想的应该使总体都得到保护，但现实要求要注意经济效益分析，因此，最后总是以经济、社会和政治因素，并结合对健康的影响，综合考虑决定。

安徽医学院 胡宗连译

上海市劳动卫生
职业病研究所 宓哲伟校

第二章 用动物实验外推法 制订卫生标准

用动物实验外推法作人类反应预测的理论基础是建立在有充分根据的学说（即进化论）上，假设认为所有的动物在种系发生上都有或多或少程度的关系。根据Beyer的意见（1960）不同纲的较高等脊髓动物之间的相似性已演进到满足生长、维持和繁殖的同样需要。进化适应过程的最终结果是很广范围的物种功能有严格的规律。因而，从共同祖先来的专门化过程不仅是造成物种间有惊人相似点的原因，而且也是有不同之处的根源。Sterling（1971）提示了应用这种种系发生关系的原理来选择动物作毒理学预测实验，并批评了过份地应用啮齿动物作预测模型，因为从种系发生的观点来看，啮齿动物与狗或猴子等动物相比，距离人类较远。

预测人类反应最好的动物物种，在预测药理学和毒理学上都是一个重要问题，因为情况比预料的要复杂，故这问题很难回答，例如：是否用同一物种可以同样地预测所有的化学物质和药品？物种的不同种度是否达到了可以利用某种器官去预测毒性的程度，如兔肾最接近人肾，而猴肺是否最适于测试呼吸道刺激物？此外人们还面临着这样的问题，就是需要考虑的是那些人？例如，最好用那一种动物模型去模拟新生儿，怀孕的妇女，饮食不当的人或存在遗传缺陷的个体？希望用一个物种的动物对存在很大不同的人群，广泛地预测其对外界物质的反应，这是否真正合理？这是本章讨论的中心问题。为了完成对动物实验外推的评价工作，我们仔细地考虑了：（1）从代谢基础来探索为何物种对药物的敏感性有不同；（2）这些物种不同如何影响外推过程；（3）根据临床抗癌药的试验，人类药物和污染物接触的定性定量预测的价值；（4）利用特殊动物模型去研究不同的人类状况（新生儿、血液异常等），和（5）苏联动物实验外推

技术的研究。

物种间的不同

理论上,有五种可能的因素影响不同物种对药物和环境污染物的毒作用的敏感性。这里包括吸收、分布、蓄积、代谢和排泄。根据Rall (1969, 1974)认为影响物种敏感性变化的主要因素是代谢上的不同。其余因素(例如:吸收,分布、蓄积和排泄)在物种间一般是相似的,对药物和污染物的反应上不可能形成明显的物种间差异。吸收、组织中定位和透过屏障等因素,无论对动物或人类来说都取决于其物理化学性质。譬如,吸收的速度,血—脑屏障穿透力,可根据该物质的理化性质正确地预测,这在动物和人类通常是很相似的。以下几节将根据Rall提出的五个参数(代谢、吸收等)讨论不同动物物种间生物化学上的不同。评价关于药物和污染物毒性的生理学差别的范围,将帮助读者了解动物实验外推法的用处及其限制。

代谢变化

对不同的药物在不同的动物物种间有质和量的差异。Brodie (1962)指出许多物种对吗啡有高度无法预测的反应。例如:吗啡对大鼠、狗和人有抑制作用,相反它刺激猫、山羊和马,除了不同动物物种存在质的差别的例子外,还有一些例子说明物种间在药物代谢上有量的差别。

定量的

1、派替啶盐酸盐(度冷丁) 一种麻醉镇痛剂,在人代谢率是每小时17%,典型剂量维持3—4小时。与人相反,狗对这药物代谢很快(每小时70—90%) Brodie (1962)提出派替啶盐酸盐在狗体内很快地降解,可能就因为这原因,所以为什么这种动物有影响耐受性或上瘾的困难。

2、磺胺二甲基嘧啶 经口服后在狗、牛和人吸收效率相似,但人排泄很快,狗居中,牛排泄很慢。

3、保太松 一种抗风湿药品,曾在不同的动物和人中进行大量实验。Beyer(1960)报导其生物半排期,兔子3小时,狗6小时,人72小时(三日)。根据Brodie(1962),此药的抗风湿作用首先在人体上发现。事实说明,由于该药在大鼠体内代谢快,一定要用非常大的剂量才会影响抗炎反应。

4、致癌胺(Carcinomide)和羧苯磺胺 两者均为青霉素抑制剂;在人和狗,他们的结合和排泄速度明显不同。在这两物种之间其有效的剂量结果可相差10倍。

5、双香豆素醋酸乙酯(以下简称为EBC)是一种抗凝剂,有一个有趣情况,使研究者必须考虑动物模型与人之间不仅代谢速率,而且代谢的途径也要有相似性。曾认为兔子是理想的预测模型,因为EBC的代谢速率与人相似。然而, Brodie (1962)报导兔子代谢速率虽与人相一致,但代谢途径不同。人代谢EBC经过芳香环甲基化;而兔子是通过脱酯化作用。奇怪的是狗代谢EBC途径与人相同,但相当慢。

6、Quinn等(1958)报导不同物种(小鼠、大鼠、豚鼠、猪、兔子、狗和人)对己基巴比妥,安替比林、苯胺(表2—1)的代谢差别,文献报导小鼠生物转化己基

巴比妥和安替比林各比人快20和60倍。根据Brodie (1962) 在动物的大小与生物转化的速率之间无明显相关, Brodie指出小鼠对己基巴比妥的肝脏解毒酶的活力比狗大17倍, 他总结认为不同的物种对己基巴比妥活力的持续时间可正确地看作为是微粒体酶活力的功能。这观点与Rall (1969年) 完全相一致, Rall评论了Freirrich等 (1966) 关于16种抗癌剂的剂量—效应关系的研究结果 (见本章后面讨论)。

表2—1 己基巴比妥、安替比林
和苯胺代谢的种间差异

物 种	生物半排期 (分钟)		
	己基巴比妥	安替比林	苯 胺
小鼠	19 ± 7 (12) *	11 ± 0.25 (6)	35 ± 4 (6)
大鼠	140 ± 54 (10)	141 ± 44 (6)	71 ± 1 (3)
豚鼠		110 ± 27 (5)	45 ± 8 (7)
兔	60 ± 11 (9)	63 ± 10 (7)	35 ± 22 (6)
狗	260 ± 20 (8)	107 ± 20 (8)	167 ± 66 (5)
人	360		

* 园括号内指实验的动物数

代谢途径—相对应用

Brodie (1962) 提出一种物质通过几个途径代谢是常见的。如果有关的物种通过不同的途径, 根据不同速率得到不同的结果, 这在外推过程中是很重要的。Axelrod (1955a, 1955b) 报道苯异丙胺在活体内可以经过N—脱甲基作用, 羟基化和脱氨基作用。脱氨基作用在兔子是很重要代谢途径; 而在狗脱甲基作用则是很重要的途径; 然而, 大鼠代谢苯异丙胺主要通过羟基化作用。

Brodie (1962) 报道苯胺的邻位和对位羟基化需要不同酶。因此, 兔生成相当量的对位衍生物, 而邻位衍生物量很少, 猫恰相反, 生成大量邻位衍生物, 而对位很少。其后, Oehme (1969) 报道猫与狗等相比, 很少可将酚转化成葡萄糖醛苷。这说明猫对酚相对较敏感。

吸收的变化 (消化道和局部的)

已知氯化焦性酒石 (Pyruvium chloride) 对小鼠经消化道摄入有选择性的毒性, 这是由于经胃肠道吸收率很高。人经消化道吸收铅速率大约为10%, 而牛和羊仅吸收铅1—2%。因此认为牛羊经消化道大量摄入铅有较大的耐受性。

Oehme (1970) 评论Kruckenberg (1969, 个人观察) 的报道, 一种有机磷农药 (未提名称) 对某些物种动物包括马相对无毒, 但当经皮时对猪有很高的毒性。

污染物/药物分布上变化

胎盘的敏感性

Koppanyi和Avery (1965) 指出不同种物的胎盘屏障不同。实际上,经研究显示显微镜下的结构和保护胎儿免受一系列化学物质作用的能力上都有所不同。化学物质通过胎盘的机制有: 扩散、主动运输和梯度机制等, Koppanyi和Avery (1965) 总结如下:

“一定的致畸原在物种之间的作用彼此不同, 这在某些方面可能由于细胞膜的选择性的分布作用所致。”

血—脑屏障的选择性

不同物种间药物/污染物分布不同的另一可能原因是血脑屏障功能不同。Way(1967) 提出不同物种血—脑屏障发育的快慢不同。在研究物质对年幼动物中枢神经系统作用时, 这方面的不同是关键。应充分研究不同物种在这方面的差异。

血浆蛋白的结合

物种结合不同药物/污染物的能力的变动范围在药理学和环境毒理学上是非常重要的, 由于这部分地影响侵入作用部位的程度, 以及该物质的代谢和排泄。因此结合泄的物质是在机体内起不活泼的作用。已结合的物质释放时, 它一般以正常方式代谢和排 Albert (1973) 比较了不同物种 (小鼠、大鼠、兔、马和人) 与各种药物结合能力上的不同 (表2—2)。人与小鼠对磺胺异噁唑和磺胺嘧啶结合作用的不同是一个值得注意的例子。

表2—2 血清蛋白对药物的结合作用

物种	血浆中未结合药物的%			
	苯甲基青霉素	邻氯苯甲异噁唑青霉素	磺胺嘧啶	磺胺异噁唑
人	49	17	67	16
马	59	30	—	—
鼠	69	22	45	18
大鼠	—	—	55	16
小鼠	—	—	93	69

胆汁的排泄和肠肝的循环

Smith (1970) 指出药物分子量300—500者在胆汁排泄上有最大的物种间变化。分子量较小的物质一般通过尿排泄。而分子量在500以上的物质在所有物种均可很快经胆汁排泄。表2—3三种物质在几个物种间经胆汁排泄百分率的差异。这差别在某些例子几乎可达150倍。猪、罗猴与大鼠相比较时胆汁排泄琥珀酸磺胺噻唑即是一个例子。

Okita (1967) 证明, 对于心脏病药糖苷 (洋地黄、地高辛) 作用持续时间有物种差异, 最好解释为肝肠循环的不同; 其次为化合物在代谢或蛋白结合作用上的不同。要注意这仅适用于解释非极性的糖苷, 因为带电的糖苷一般在肠道不再重

吸收。

表 2—3 分子量在300~500间物质，不同
物种经胆汁排泄的剂量百分数

物种	亚甲基二柳酸 (原子量288;10mg/kg) (IV, 6小时)	琥珀酸磺胺噻唑 (原子量355;20mg/kg) (IV, 6小时)	己烯雌酚葡萄糖苷酸 (原子量445;10mg/kg) (IV, 3小时)
大鼠	54	29	95
果蝙蝠 (fruit bat)	—	25	—
鸡	—	25	93
狗	65	20	65
猫	—	7	77
牛	—	7	—
兔子	5	1	32
豚鼠	4	1	20
猪	—	0.2	—
罗猴	—	0.2	—

靶器官的敏感性

Brodie (1962) 报道当小鼠、大鼠和兔子接触己基巴比妥时，当血浆中药物浓度 60 $\mu\text{g/ml}$ 时恢复直立反射*，而在狗和人其作用要持续到血浆中药物的浓度大概下降至约 20 $\mu\text{g/ml}$ 时。

从 Rall 列举的五个参数（代谢、吸收、排泄等）看出动物模型与人的不同到这种程度，因此以动物的反应正确外推至人存在有不少困难。

在此处讨论的物种差别的例子阐明根据其他物种的反应预测其对另一个物种中本来就有的危害影响。当物种比较时资料不足以说明其生物转化作用的基本机制这更为如此。由于物种对某一物质有不同的代谢率，并对该物质有不同的毒性反应，这就并不能说这些物种在外推过程中无用。一旦物种间比较生物化学明确时，可推导校正系数来解释其反应。然而目前在比较生物化学领域中有不少不明确处，这里也存在预测药理学上的问题。虽然我们知道为何在物种中反应不同，但在重要细节上还是含糊的。这也是有待解决的问题之一。大家都希望预测能非常正确，几乎没有不确切处。然而，假如一个研究者说他/她认为他们预测可正确至加减一个系数 3，这是不是已够正确了？一般认为还不够，而研究者为了达到认为可以的目的已工作 10 年以上。因此 Rall (1968) 指出：“这问题实际上是对预测的要求如此高，而不是预测方法太差”。在下一节试按照目前环境毒理学研究调查方法，介绍正确定量外推法。

按动物模型和人的体重或体表面积预测安全接触水平

药理学家和毒理学多年来在预测大量的各种药物和毒物对人和动物的作用时，曾应

*校译者注：身体于偏斜时恢复正常位置之能力。

用许多生理参数来阐明机体大小与生理功能的关系。这一节将阐明机体大小（如体重或/和体表面积）和不同生理参数的关系，和如何应用这些知识将动物资料外推到人的反应。

小动物比大动物相对地消耗较多的氧和产生较多热。小动物体表面积较大。然而，当把体表面积标准化时，各种哺乳类物种和不同大小的同一类物种中，氧消耗和热能的产生上无明显差异。由于这些和许多相似观察结果，大家公认人的基础代谢率应按体表面积来折算。表明与体表面积算术相关的其他参数已有报道。Dreyer和Ray早期研究（1910，1912）指出，血容量与体表面积的比值在兔、豚鼠和小鼠是恒定的，但随体重增加而减少。Griffin等（1945）报道正常成人体表面积与血浆容量可利用硫氰酸盐容积和总循环血浆蛋白之间有很好的相关，而Baker等（1957）根据150个成人的研究报道，体表面积是预测总血容量的最好指标。Pinkel（1958）解释早期Grollman（1929）的研究结果指出，20—30岁正常成人在基础和休息状态下体表面积与心搏出量呈很好的相关。

Pinkel（1958）根据Smith（1951）的研究指出，在不同哺乳类物种（大鼠、狗和人）体表面积是与肾小球总数和肾脏的重量呈直接相关。他指出Addis区排泄比值（Addis area excretion ratio）在大鼠、兔和狗的肾脏重量和人的肾脏估计重量直接相关。Pinkel（1958）指出，在很多哺乳类物种中，肾功能和体表面积直接相关。此外，他还指出尿清除和肾小球的过滤作用也与成人和儿童的体表面积相关。

Talbot等（1953）报道临床医学曾在实践中应用体表面积/机体功能之比的关系。他们提出医生应用体表面积去估计病人经肠道以外输入液体和电解质的需要量。婴儿一般日需水量（100ml/kg）和成年人（50ml/kg）是相当于大约每一平方米的体表面积2升水。Pinkel（1958）根据Stickler和Pinkel（未出版），进一步肯定体表面积和机体功能比值的关系，以体表面积为基础作比较时，任何年龄和体重的婴幼儿和儿童的热量需要几乎相同。

一个很有趣的实验支持Crawford等（1950）的体表面积概念，他根据体表面积把病人分成不同治疗组。以后用相同剂量的实验药品（磺胺嘧啶或醋柳酸）治疗这些病人，结果药物在血液中的水平和体表面积呈直线相关，这样根据体表面积为准进一步对药物治疗提供了基础。

某些其他研究者曾报道剂量和机体大小（体重或体表面积）相关：如Broom等（1932）Bliss（1936）和Durham等（1929）提出，剂量与体重的数学关系，有正的线性关系，正的指数关系，还有反向的关系。Clark（1937）和Done（1964）曾同样指出药物对不同动物模型作用与体重和体表面积的函数呈数学相关。应注意的是并非所有研究者都能证实剂量与体重之间的数学相关。例如，Rall和North（1953）报道，在以 α -萘硫脲（安妥）处理大鼠剂量与体重无关，Lamanna和Hart（1968）又归纳报告了剂量与体重无关的有：蛙垂体浸出液与黑素细胞扩张活力、小鼠组织胺的致死作用、大鼠乙酰氧环己亚胺、小鼠痢疾杆菌毒素、小鼠腹腔注射腊肠菌毒素。

Lamanna和Hart（1968）提出在确定剂量与体重关系时实验存在困难。这由于存在很大的个体差异所致。在不同体重组中要有大量的动物才能显示出各体重组之间存在统计学上的显著差异。Lamanna和Hart提出困难由于小啮齿动物根据年龄的体重，特

别在近亲交配品种的差异更为明显。因此区别剂量/体重关系和剂量/年龄关系是非常重要的。

Pinkel (1958) 报道了他的一系列研究, 他试以体表面积作为实验指标, 根据动物试验提供了预测抗癌药(用五种药物)对一般人的适当剂量的理论基础。由于他的惊人结果和它们的一致性, 仅需要一个例子去证实他所建议的预测的可能性。表2—4比较了氮芥盐酸盐在小鼠、田鼠、大鼠和人的治疗剂量。这资料指出与剂量根据每单位体表面积来考虑时, 在这四个物种间差别不大。因此, 这三种动物可很好地预测人的反应。

表2—4 根据体表面积预测安全的治疗剂量

类 别	体重(kg)	体表面积 (m^2)	氮芥盐酸盐的剂量		
			总剂量 (mg)	总剂量 (mg)/kg	总剂量 (mg)/ 每 m^2 体表面积
小 鼠	0.018	0.0075	0.072	4.0	9.6
田 鼠	0.050	0.0137	0.15	3.0	10.9
大 鼠	0.25	0.045	0.5	2.0	11.1
人	70.0	1.85	21—28.0	0.3—0.4	11.3—15.1

为了进一步通过动物药物研究来定量地预测人的用量, **Freirech 等 (1966)** 试用18种抗癌药对小鼠、大鼠、田鼠、狗、猴和人做了各种标准化的毒理实验, 以评价动物外推模型的可靠性。**Freirech 等**的报告是最全面关于定量药物预测/外推的研究, 为每个动物外推技术工作者必读。根据**Rall (1969)**, 这18种抗癌药通常不为肝微粒体酶解毒系统所作用。因此, 这样可相当减少这些物质在不同测试物种间代谢上的差异。因此, 这试验可提供一个机会把物种间的差异, 看作是大小、吸收、分布、排泄和作用机制(药物代谢系统一样)的函数。这结果结论为, 如剂量按体表面积计算则物种间药物毒性作用是相似的。此外, 动物和人的毒性比值对小鼠、田鼠、狗和猴子来说是非常接近于1。因此在这些特殊例子中, 每一物种均是人毒性的很好的预测者。**Rall (1969)** 根据**Freireich 等 (1966)**的研究结果指出, 一个品系的小鼠与人和罗猴与人的相关系数超过0.9。

Rall (1969) 指出每公斤体重药物的毫克数(mg/kg)可与每平方米体表面积药物的毫克数相比, 这曾为**Pinkel**所强调。体重和体表面积可根据公式 $A = KW^{2/3}$ 互换, 这里A为体表面积(平方厘米)K相当每一动物物种的常数和W等于体重(克)。这样, 最小中毒剂量(MTD)按每平方米的毫克数计算时, 在每一种实验动物物种几乎是相一致的。如折算为每公斤毫克数, 则人的MTD相等于小鼠1/12 LD_{10} , 田鼠1/9 LD_{10} , 大鼠1/7 LD_{10} , 罗猴1/3 MTD和狗1/2 MTD。

Owens (1963) 等讨论动物外推定性预测的性质。**Owens**指出根据小鼠、大鼠和狗进行的研究, 对骨髓、胃肠道、肝脏肾脏的毒作用有良好的预测价值。相反, 在神经系统包括周围神经、眼球外神经麻痹和中枢神经系统毒性时这些动物模型就不可靠。以啮齿类、狗或猴作研究时不可能预测皮炎和秃发。