

卫生部规划教材

WeiShengBuGuiHuaJiaoCai

全国高等医药院校教材
供预防医学类专业用

卫生毒理学 基础

第三版

张桥 主编



人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供预防医学类专业用

卫生毒理学基础

第三版

张桥 主编

编者（以姓氏笔画为序）
石年（同济医科大学）
朱心强（浙江大学医学院）
杨杏芬（中山医科大学）
张桥（中山医科大学）
周宗灿（北京医科大学）
蔡原（中国医科大学）

人民卫生出版社

卫生毒理学基础
第三版

主 编: 张 桥

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 18.5

字 数: 380千字

版 次: 1987年5月第1版 2001年1月第3版第16次印刷

印 数: 78 801—88 815

标准书号: ISBN 7-117-03526-9/R·3527

定 价: 18.00元

版权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

全国高等医药院校预防医学专业第四轮规划教材修订说明

为适应我国高等医药院校预防医学教育的改革和发展需要,在总结前三轮预防医学专业教材编写经验的基础上,卫生部教材办公室于1997年5月决定进行第四轮教材修订,根据预防医学专业的培养目标,确定了第四轮教材的品种和修订的指导思想。本轮教材修订紧密围绕培养目标,突出预防医学专业各学科的基本理论、基本知识、基本技能,同时又反映学科的新进展。

全套教材共9种,均经卫生部聘任的全国预防医学专业教材评审委员会审定。教材目录如下:

- | | |
|-------------------|-------|
| 1. 流行病学(第四版) | 李立明主编 |
| 2. 劳动卫生与职业病学(第四版) | 梁友信主编 |
| 3. 营养与食品卫生学(第四版) | 陈炳卿主编 |
| 4. 环境卫生学(第四版) | 陈学敏主编 |
| 5. 儿童少年卫生学(第四版) | 叶广俊主编 |
| 6. 卫生化学(第四版) | 胡曼玲主编 |
| 7. 卫生统计学(第四版) | 倪宗瓚主编 |
| 8. 卫生毒理学基础(第三版) | 张桥主编 |
| 9. 社会医学 | 龚幼龙主编 |

全国预防医学专业教材第二届评审委员会

名誉主任委员 刘世杰
主任委员 陈学敏
副主任委员 王天根

委员(以姓氏笔画为序)
孙秀发 刘宝林 郑履康 姚志麒 倪宗瓚

编写说明

本书是高等医学院校预防医学专业使用的教科书。由卫生部全国高等医学院校预防医学专业类评审委员会组织并主持编写，本版是经修订的第三版。

根据卫生毒理学教学目标和教学大纲的内容，本书共分十二章，并包括相应的实验方法，各院校可根据自己的教学时数及教学条件作出适当安排。

本书在第二版的基础上，增加了一些有关中毒机制与生物标记的新概念以及中毒病理形态学检查的内容。为了加强本书的应用性，密切联系我国化学物质安全性评价的实际，将化学物质安全性评价单列为一章，这将有助于学生了解近年卫生毒理学的新发展及其应用途径。

本教材编写得到了中山医科大学、北京医科大学、同济医科大学、浙江大学医学院、中国医科大学的大力支持，给参加编写的同志提供了优越的工作条件，使他们能如期完成编写任务。浙江大学医学院的黄幸纾教授、沈玲玲副教授参与了本教材的理论部分的编写，本教材的实习部分还邀请了上述院校的6位同志参与编写。另外，本书具体编辑工作还得到了中山医科大学杜柳涛讲师的多方面协助，在此一并致以衷心感谢。

各院校在使用本教材过程中，望多提宝贵意见，以便使之更加完善。

张 桥

1999.10

目 录

绪言	1
第一章 卫生毒理学基本概念	7
第一节 毒物、毒性和毒性作用	7
一、毒物及其分类	7
二、毒性及其分级	8
三、毒性作用及其分类	9
第二节 剂量、剂量-效应关系和剂量-反应关系	11
一、剂量	11
二、效应与反应	12
三、剂量-效应关系和剂量-反应关系	12
四、剂量-反应(效应)曲线	13
五、时间-剂量-反应关系	15
第三节 表示毒性常用指标	15
一、致死剂量	15
二、阈剂量	16
三、最大无作用剂量	17
四、毒作用带	17
第四节 损害作用与非损害作用	18
一、非损害作用	18
二、损害作用	18
三、正常值和对照组	18
第二章 化学毒物在体内的生物转运	20
第一节 生物转运	20
一、被动转运	21
二、主动转运	22
三、膜动转运	23
第二节 吸收	23
一、经胃肠道吸收	23
二、经呼吸道吸收	24
三、经皮肤吸收	25

四、其它途径吸收	26
第三节 分布	26
一、化学毒物分布的毒理学意义	26
二、影响化学毒物分布的因素	26
第四节 排泄	29
一、肾脏排泄	29
二、肝、胆排泄	29
三、经肺排泄和其它排泄途径	30
第五节 毒物动力学	30
一、经典毒物动力学	30
二、生理毒物动力学模型	34
第三章 化学毒物的生物转化	36
第一节 I相反应	36
一、氧化作用	36
二、还原作用	41
三、水解作用	43
第二节 II相反应	43
一、葡糖醛酸结合	44
二、硫酸结合	44
三、乙酰化作用	45
四、氨基酸结合	45
五、甲基化作用	45
六、谷胱甘肽结合	46
第三节 代谢活化	46
第四节 毒物代谢酶的诱导和抑制	49
一、毒物代谢酶的诱导	49
二、化学毒物代谢酶的抑制	49
三、毒物代谢酶被诱导或抑制的毒理学意义	50
第四章 毒作用机制	51
第一节 概述	51
一、基本概念	51
二、化学毒物产生毒性的可能途径	52
第二节 化学毒物对生物膜的损害作用	52
一、化学毒物对生物膜的组成成分的影响	53
二、化学毒物对膜生物物理性质的影响	54

第三节 化学毒物对细胞钙稳态的影响	56
一、细胞内钙稳态	56
二、细胞钙稳态的紊乱与细胞毒性	56
三、钙稳态失调的机制	57
第四节 机体内生物大分子氧化损伤	58
一、自由基的来源与类型	58
二、机体对氧化损伤的防御系统	59
三、自由基对生物大分子的损害作用	60
第五节 化学毒物与细胞大分子的共价结合	63
一、与蛋白质的共价结合	64
二、与核酸分子的共价结合	66
第五章 影响毒性作用的因素	69
第一节 毒物因素	69
一、化学结构	69
二、理化性质	69
三、不纯物含量	70
四、毒物进入机体的途径	70
第二节 环境因素	70
一、气温	70
二、季节或昼夜节律	70
三、动物笼养形式	71
四、毒物的联合作用	71
第三节 机体因素	72
一、代谢酶的多态性	72
二、修复功能的个体差异	73
三、受体与毒作用敏感性	74
四、宿主其它因素对于毒作用敏感性影响	75
第六章 化学毒物的一般毒性作用	77
第一节 急性毒性作用及其评价	77
一、基本概念	77
二、急性毒性试验目的与常用参数	78
三、急性毒性试验设计	79
四、急性毒性评价	84
第二节 蓄积毒性作用及其评价	85
一、基本概念	85

二、蓄积毒性试验方法及其评价	85
第三节 亚慢性、慢性毒性作用及其评价	89
一、基本概念及试验目的	89
二、亚慢性毒性试验设计	89
三、慢性毒性试验设计	92
四、亚慢性、慢性毒性作用评价	93
第四节 化学毒物所致机体损伤的组织病理学改变及其评价	94
一、化学毒物对靶器官系统损伤的病理学改变	95
二、病理学检查方法在毒理学中的应用	101
附：LD ₅₀ 的计算方法	104
第七章 化学毒物致突变作用	115
第一节 概述	115
一、基本概念	115
二、遗传学基础	115
第二节 化学毒物致突变的类型	117
一、基因突变	117
二、染色体畸变	119
三、非整倍体和多倍体	119
第三节 化学毒物致突变作用的机制及后果	120
一、引起突变的 DNA 变化	120
二、引起突变的细胞分裂过程的变化	121
三、其它的变化	122
四、突变的后果	123
第四节 机体对致突变作用的影响	125
一、DNA 损伤的修复	126
二、遗传因素对致突变作用的影响	127
第五节 观察化学毒物致突变作用的基本方法	130
一、观察项目的选择	130
二、常用的致突变试验	133
三、致突变试验中的一些问题	137
第八章 化学致癌作用	140
第一节 化学致癌物	140
一、人类致癌物	140
二、致癌物的代谢活化与灭活	142
三、化学致癌物作用的靶子	143

第二节 化学致癌过程·····	144
一、化学致癌作用——一个多因素、多基因参与的多阶段过程·····	144
二、细胞增殖与致癌作用·····	145
三、细胞程序性死亡与致癌过程·····	145
四、DNA 修复与致癌过程·····	146
五、某些非遗传机制与致癌过程·····	146
第三节 化学毒物致癌性的判别·····	146
一、短期试验·····	147
二、动物诱癌试验·····	147
三、人群流行病学观察·····	148
第四节 阻断化学致癌过程的一些途径·····	149
一、控制致癌物的接触·····	149
二、高危人群的检出与保护·····	150
三、化学预防·····	150
第九章 化学毒物的生殖毒性作用·····	154
第一节 化学毒物对生殖系统的损害·····	155
一、常用有关术语与基本概念·····	155
二、化学毒物对生殖的损害·····	157
三、化学毒物对生殖与发育过程的损害机制·····	163
第二节 生殖毒性评价方法·····	166
一、动物毒性试验·····	166
二、环境流行病学研究·····	170
三、控制下的临床研究·····	171
四、体外试验·····	171
第十章 化学毒物的免疫毒性作用·····	173
第一节 化学毒物对免疫系统的毒作用·····	173
一、免疫抑制·····	173
二、过敏反应·····	178
三、自身免疫反应·····	180
第二节 观察化学毒物免疫毒性的方法·····	181
一、化学毒物免疫毒性的检测方案·····	181
二、化学毒物免疫毒性的安全性评价·····	186
第十一章 化学毒物危险度评价·····	188
第一节 基本概念·····	189

一、毒性与危险性	189
二、危险度与安全性	189
第二节 危险度评价	190
一、危害性认定	190
二、剂量-反应关系评价	193
三、接触评定	198
四、危险度特征分析	199
五、危险度评价中的不确定因素	200
六、空气中多环芳烃致肿瘤的危险度评价——示例	200
第三节 危险度管理	203
第十二章 我国毒理学安全性评价程序	205
第一节 毒理学安全性评价的概念及意义	205
一、基本概念	205
二、安全性评价程序的概况及意义	206
第二节 毒理学安全性评价程序的内容	208
一、毒理学安全性评价程序的选用原则	208
二、试验前的准备工作	209
三、不同阶段安全性评价的毒理学项目	210
四、安全性评价中需注意的问题	212
第三节 现有的化学物安全性毒理学评价程序	213
一、农药安全性毒理学评价程序	213
二、食品安全性毒理学评价程序	219
三、化妆品安全性评价程序和方法	223
四、新药毒理研究的技术要求	224
实习一 实验动物的一般操作技术	229
实习二 经口急性毒性试验	236
实习三 经呼吸道急性毒性试验	240
实习四 经皮肤急性毒性试验	244
实习五 皮肤致敏试验	247
实习六 小鼠精子畸形试验	249
实习七 小鼠骨髓细胞微核试验	252
实习八 动物骨髓细胞染色体畸变分析	255
实习九 姐妹染色单体交换试验	258
实习十 鼠伤寒沙门菌回复突变试验	261
实习十一 显性致死突变试验	267

实习十二	小鼠初级精母细胞染色体畸变试验·····	270
实习十三	大鼠致畸试验的胚胎胎仔检查方法·····	273
实习十四	大鼠肝微粒体制备及有关酶活性的测定·····	278

绪 言

人类很早就对有毒的物质进行研究，在远古依靠游猎与采集可食植物为生的时候，就注意到识别一些对人畜有毒的动、植物，以保证食用安全。以后，又逐渐懂得利用有毒物质（如箭毒、乌头）作为狩猎工具和武器。在和疾病斗争的过程中产生了药物，人类对其毒性作用作了广泛的研究。随着社会生产的发展，人类使用和接触到化学物质的种类越来越多，总数已经超过 500 万种，日常使用也不下六七万种，已远远超过一般天然食物和药物的范围，其中包括了大量工农业生产过程所使用和生产的种类繁多的化学物质，如各种食品添加剂、化妆品、可产生依赖性的物品、军事毒剂等，在一定接触剂量和接触条件下，可产生毒作用。这些使得这门古老的、研究毒物的科学——毒理学在研究内容和方法上有了极大的发展，按照研究的对象，可再划分为：药物毒理学、工业毒理学、环境毒理学、成瘾毒物毒理学、食品毒理学、军事毒物毒理学等；或就毒物作用于机体的性质分为生化毒理学、遗传毒理学、生殖与发育毒理学、免疫毒理学、行为毒理学、分子毒理学等。这些发展反映了人们对于毒物作用的认识愈来愈深入，也反映了社会上对防止各类毒作用的迫切需求。

毒理学是研究毒物的学科，是一门边缘科学。现代生物学（细胞生物学、分子生物学）、生物化学、生物物理学、遗传学、免疫学、流行病学等学科的大量新原理与技术广泛应用于毒理学领域，使人们能够从各个方面深入认识各种毒作用的本质及其规律，从而为确定合理的安全接触界限和制定各种有效的防治方法提供坚实的科学依据。

本世纪 60 年代以来，毒理学的理论与实践有了很大的发展，《卫生毒理学基础》作为预防医学的一门基础课程，也在一定程度上反映了这些发展，主要包括有以下几个方面。

一、毒物生物转化与毒物动力学

一切毒物的作用均与其达到靶细胞的数量（或浓度）有密切关系。而有生物活性的毒物要达到作用部位，必须经受机体对它产生的一系列作用，即吸收、分布、生物转化与排泄等一系列过程才能发挥作用。因此研究某种毒物作用时，不单要注意在体外接触的数量，同时亦要注意实际达到作用部位的形式与数量（内剂量），这是了解毒作用的基础。近年随着对体内生物膜结构与功能的研究日趋深化，对毒物经生物转化所形成的产物在机体内剂量或浓度的变化过程，即毒物在体内吸收、分布、生物转化和排泄过程的定量规律，有了较深入的了解。

生物转化（biotransformation）是影响毒作用的一个关键，生物转化对毒物作用影响具有两重性，目前已有比较深刻的认识。机体内有多种代谢酶系统参与毒物

的生物转化过程，肝脏微粒体内的混合功能氧化酶在其中起着主要作用，许多外源性化学物质，在经过氧化、还原、结合反应后，形成亲水性的极性较大的物质排出体外，这就是为人所熟知的毒物解毒过程（detoxication）。但实际上毒物在体内经历转化不都总是解毒或灭活，相反，转化后产生的产物，毒性反而会增高。甲基对硫磷在体内经氧化形成毒性明显增加的对氧磷就是一个突出的例子。70年代初期Muller等又发现了一系列致癌物的原型并不具有致癌性，而在经历了体内转化以后，才形成具有致癌活性的产物，如3,4-苯并(a)芘、乙酰氨基苄、黄曲霉素B₁等，可见毒物在排泄出体外之前，可转化成活化型，这过程称之为代谢活化（metabolic activation）。体内生物转化过程需多种酶参与催化，因此酶活性高低，对于转化过程有决定性的影响。有些化学物质进入体内可促使代谢酶活性增加，即产生酶诱导（enzyme induction），这种作用对于机体的影响具有二重性。若酶所参与的转化过程其代谢产物毒性比转化前低，则酶诱导可增强机体的解毒作用。反之，若代谢产物毒性比转化前高，则酶诱导可使毒性增加。深入研究酶诱导现象可能有助于解释毒物各种联合作用的本质。

不同种属动物或同种动物不同个体之间对于某些毒物的代谢能力有很大差异。以呋喃乙酰胺为例。大鼠、小鼠和狗可使之N-羟化，形成有致癌活性的N-羟化呋喃乙酰胺，因此对这些动物可诱发肿瘤，豚鼠没有这种羟化能力，因此不能用之诱发豚鼠肿瘤。一组人群接触某种毒物，剂量相同，但所出现的毒作用可有明显的个体差异。这种对毒作用反应的种属与个体差异看来是受遗传因素所决定的。通过研究个体对药物的反应差异，已形成一个药理学的分支——遗传药理学。毒作用的个体与种属差异与药物反应基本是一致的。近年，对于遗传因素与溶血性毒物反应的关系，先天性胆碱酯酶缺陷与有机磷中毒关系所进行的研究表明：深入研究对某些毒物特别敏感人群的遗传背景，可有效地进行职业选择和中毒敏感者的保护，是防止中毒发生的一个很值得探索的方向。

二、中毒机制的探讨

生物科学与其它基础科学的发展，有力地推动了毒物作用机制的研究，而对于中毒机制的深入认识，有助于提出适当的早期诊断指标以及有针对性的防治方法。以铅为例，对它引起中毒的认识为时已久，但直至20世纪40年代才了解铅对血红蛋白合成过程一些重要酶类产生抑制，导致卟啉代谢障碍，引起尿中粪卟啉排出增加，因此很早就使用它作为铅中毒的诊断指标。70年代以后，对铅影响卟啉代谢的认识又有发展，发现 δ -氨基酮戊酸脱水酶（ALAD）对铅作用非常敏感，短时间接触（24小时）即可出现抑制，血中ALAD活性显见下降，尿中 δ -氨基酮戊酸（ δ -ALA）排出增加。因此国内外有关机构都将尿ALA含量列为铅中毒诊断指标。

对化学致癌机制的认识是一个比较缓慢的过程。化学致癌物的种类繁多，结构各异，但具有共同的致癌作用。有人认为这是由于不同结构的致癌物都属亲电物质，因此可与细胞大分子物质、主要是DNA分子的亲核中心结合，使DNA的结

构与功能产生改变，导致细胞突变，细胞增殖即不受控制，逐渐发展成癌变。这一种假说正在经受各种实验的检验，这些研究丰富了人们对于细胞癌变过程的认识。

就整体来说，对毒作用机制的研究，已从器官、细胞水平，逐步深入到亚细胞以至分子及基因水平。一切具有生物活性的物质，无论是药物或者是毒物，与机体相互作用的基本过程都是在分子水平上进行的，要深入认识化学物质所引起的危害本质，必须在分子水平上，深入研究毒物分子与生物体内生物分子之间的相互作用。分子毒理学 (molecular toxicology) 即以此为研究对象，是目前毒理学研究中一个十分活跃的领域。

三、化学结构与毒作用关系

对于化学物质结构与毒物之间关系的研究至今已有一百多年历史。19世纪60年代 Richardson 证明了脂肪族醇的麻醉作用随碳原子数的增加而增强。20世纪初 Fühner 研究了同系化合物中结构与麻醉作用的关系。这种毒性作用与化学结构的依存关系看来是一个普遍存在的规律。各种毒物活性的差异，就毒物本身而言，主要是毒物分子的化学结构所引起。由于不同结构影响其理化特性与化学活性，因而产生不同的生物活性或毒性。前苏联学者研究了38种理化特性与毒性的关系，发现了化合物的分子量、密度、折射率及熔点与之相关最好。因而有可能利用一系列回归方程式，推算同类化合物毒作用的强弱，以至估算它的最高容许浓度。

利用化学结构与各种毒作用关系的规律，可在合成新的化合物时，寻找低毒或“相对无害”的结构。例如有机磷酸酯可被人体内酯酶水解，而农业害虫因缺乏这类酯酶而不能对之水解，这样就有可能合成一些对人类低毒而对昆虫高毒的杀虫剂。

研究化学结构与致癌作用关系，发现用量子化学的分子轨道理论可对这种关系提出新的合理的解释。Pullmann 研究不同环烃化合物的致癌性，提出了K区学说，认为致癌分子都具有一个高度化学活性区，在多环烃化合物中，它位于4,5-苯蒽键之间，其间电子密度特别高；因而易于与大分子化合物结合，导致癌变。以后研究表明，K区学说与实际所见有不符之处，如一些没有K区的致癌物，有较强致癌性，而K区较多的化合物，如蔻类 (coronene) 化合物却无致癌性。在多环烃化合物中K区环氧化合物的致癌性亦不如7,8-二氢二醇或9,10-二氢二醇强。随后，Jernia 等提出了湾区 (bay region) 理论，认为湾区的末端环，在代谢活化和致癌性方面起关键作用，该区正离子的稳定愈高，则致癌性愈强。多环烃的10与1碳位湾区所形成9,10-二氢二醇环氧化物比之其它部位的环氧化物，更易形成正碳离子，致癌作用亦最强。实验证明：9,10-二氢二醇是3,4-苯并芘的终致癌物。近年国内有人利用量子化学方法研究多环烃的致癌作用，提出了双区理论，认为具有致癌活性的物质必须具有两个亲电活性区。在多环烃中，这两个亲电碳原子最优距离近于0.28nm，与DNA链内碱基对之间股间负电荷中心距离相近，因而二者易产生横向交联，使DNA出现移码突变。上述K区、湾区与双区理论的提

出，表明对致癌性与分子结构关系的认识，正日渐深化。

四、解毒药物的发展

研究毒作用的目的之一是要对它进行有效的治疗。20世纪30年代中期，我国学者陈克恢发现用正铁血红蛋白的形成剂（亚硝酸钠）治疗氰化物中毒，开创了中毒特异性治疗药物的研究。此后，特异性解毒药物不断发展：40年代中期 Peter 在研究砷化物对巯基（-SH）作用的基础上，利用巯基化合物（二巯基丙醇）与砷竞争结合，保护了酶的巯基不受作用。50年代以后多种新络合剂陆续出现，除各种巯基化合物以外，还有许多种多胺多羧酸类、有机磷酸类、大环多醚类以及一些天然络合剂，对一些常见金属中毒以及放射性物质损害有良好的治疗作用。60年代以后对有机磷酸酯中毒治疗有了突破性发展，除使用毒覃碱作用对抗剂外，又发展了多种类复能剂，通过改变其结构与剂型，使之能透过血屏障，可迅速改善有机磷中毒所引起的中枢损害症状。到目前为止，解毒药物已有不少发展。现有的解毒剂类型包括：通过与毒物络合，使之不起作用；加速毒物代谢转化成无毒产物；阻碍有高度毒性代谢产物形成；加速毒物排泄；与毒物争夺受体或阻断能产生毒性效应的受体；修复毒作用所致损害或利用旁路以恢复机体正常机能等。但是，总的来说，解毒药物的发展仍未能充分满足需要。许多种毒物仍未有真正有效的特异性解毒剂，现有某些解毒剂的疗效亦还未能完全令人满意，副作用问题尚待进一步解决。需要通过对中毒机制以及有关毒物动力学的深入研究，才能有的放矢逐步加以解决。

五、卫生标准的制定

制订卫生标准，即安全接触剂量是毒理学实际应用的一个重要方面。现有已制定最高容许浓度的毒物近2000种。从总的趋势来看，卫生标准制定的研究发展，要求日趋严格。它反映了人们对于保护健康的要求愈来愈高，也反映了人类对于毒物作用的认识愈来愈深入。由于大量使用新的理论和新的检查技术，同时收集了大量现场调查资料，深入研究了毒物的剂量反应关系，为制定合理的卫生标准提供了愈来愈全面的依据。以苯为例，过去根据它对白细胞与神经系统的影响，规定了在工业环境中、空气中最高容许浓度为50ppm。近年通过流行病学调查证实苯有致白血病作用，又进一步降低至1ppm。又如二甲基二噁烷，可降低大鼠睾丸中DNA含量，并有强烈的胚胎毒性，因而所规定的最高容许浓度需比先前降低了10倍。

卫生标准的另一方面的发展是日趋多样化。某些毒物对遗传机制、胚胎发育、行为表现可产生程度不同的影响。因此致癌、致突变、致畸胎或胚胎毒性以及行为改变作用的阈值问题已引起注意，并在制定卫生标准时有一定的反映。但是，这些特殊毒作用的产生规律尚未充分阐明，阈值的划定就不可能准确，甚至有人怀疑致癌或致突变作用是否有阈值存在。因此极需要加强这方面的研究。对于已知毒作用在不同条件下接触，其效果亦会有较大的差异，因此有人认为应根据接触的具体情况

况，分别制订应急状态容许值、新工作班容许值、联合作用容许值等。

毒物在体内的浓度及其排出浓度与毒作用有密切关系，近年对于生物最高容许值的研究已逐渐予以重视，通过正确划分正常值、容许吸收值、亚临床中毒值与临床中毒值，已划定出某些毒物的生物阈值。对于全面评价毒物的安全界限来说，是一个重要的发展。

六、新的毒理学分支日渐增多

目前毒理学有几个分支发展特别迅速，其中包括遗传毒理学、行为毒理学与生化毒理学等。这些分支的发展，使人们对于环境毒物的认识达到了新的高度。以遗传毒理学为例，人类从长期的细胞遗传学研究发现某些化学物质对细胞的遗传机制有损害作用，这就意味这类毒作用影响不仅限于接触本人，或受影响的细胞本身，并且可能累及后代，或子细胞。1969年国际上正式成立环境致突变物协会（environmental mutagen society, EMS），对环境中的化学物质所引起的遗传学效应，进行了广泛的研究，例如鉴定了大量化学物质的致癌作用。国际癌症研究机构（IARC）自1971年以来组织了21个国家的学者，评述了世界范围内有关致癌研究结果，到目前为止已评述的致癌物达800种，其中证实对人类有致癌作用者60种。对于环境致突变物的研究更为广泛，已包括3000多种化合物，其中包括多种环境污染物、工业毒物、食品添加剂、化妆品、药物等，范围十分广泛。有些毒物管理机构，已将遗传效应作为毒物毒性评价的必备项目，使遗传毒理学直接为保护人类健康服务。遗传毒理学研究方法发展很迅速，实验对象包括微生物以至哺乳类动物，并使用了遗传流行病学方法，直接观察毒物对人类的遗传效应。这对于探讨一些重要疾病，如肿瘤、某些退行性病变以至衰老的成因以及迅速查出有遗传损害作用的物质，都有重要使用价值。遗传毒理学亦研究了具有某些遗传缺陷个体对毒作用反应与正常人的差异，为发现与保护高危人群提供了理论依据与实际的检查手段。

行为毒理学是运用心理学、行为科学如神经生理学方法研究外环境中各种因素对行为的影响，为研究毒物对机体产生的可逆性的早期影响，提供了新的途径。它的发展对于改善早期健康监护，制订更为有效的卫生标准与防治措施将提供新的依据。

此外，生化毒理学、胚胎与发育毒理学、分子毒理学等分支的日益发展，使人们对于毒作用的认识，日趋深化与全面。

七、方法学的发展

一切学科的发展，都与新概念的形成为新方法的发展有密切关系。毒理学亦不例外。60年代以来，毒理学获得较大发展，主要原因之一是引述了相邻学科大量新的概念与新的方法。从方法学来说，毒理学的研究方法可分为两大类。一是微观方法。这方面随着生物化学、细胞病理学、细胞生物学、分子生物学等边缘学科的