

现代毒理学丛书

现代毒理学概论

Panorama of Modern Toxicology

顾祖维 主 编

吴中亮 仲伟鉴 副主编



化学工业出版社

现代毒理学丛书

现代毒理学概论

Panorama of Modern Toxicology

吕伯钦	周炯亮	名誉主编
顾祖维		主 编
吴中亮	仲伟鉴	副 主 编



化学工业出版社

· 北 京 ·

(京) 新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

现代毒理学概论/顾祖维主编. —北京: 化学工业出版社, 2005. 4

(现代毒理学丛书)

ISBN 7-5025-6937-5

I. 现… II. 顾… III. 毒理学 IV. R99

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 029222 号

现代毒理学丛书

现代毒理学概论

Panorama of Modern Toxicology

吕伯钦 周炯亮 名誉主编

顾祖维 主 编

吴中亮 仲伟鉴 副 主 编

责任编辑: 杨立新

文字编辑: 何 芳

责任校对: 陈 静

封面设计: 郑小红

*

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)

发行电话: (010) 64982530

<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

三河市东柳装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 36¼ 字数 888 千字

2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6937-5

定 价: 88.00 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

序

在一本题为《放射性与健康—历史回顾》巨著的扉页中曾引用了诺贝尔奖创立者 Alfred Nobel 的一段话：“传播知识能给我们带来繁荣，在这里我是指全人类的繁荣而不是个人的富裕；随着繁荣的到来，我们在愚昧的年代承袭下来的无知将会消失。”言者以此来表达他对传播知识的愿望和追求。

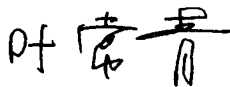
毒理学知识对促进全面建设我国小康社会的作用已日益引起国人的重视。30 多年前我国毒理学界几位开拓者曾翻译或编写了一些教材，为培养本专业的人才作出了历史性贡献。近 20 年来凝结着不少我们自身经验的毒理学不同分支专著相继问世，如《放射毒理学》（朱寿彭、李章主编，1982 年、1992 年）、《卫生毒理基本原理和方法》（李寿祺主编，1987 年、2003 年）、《实用毒理学手册》（纪云晶主编，1991 年）、《基础毒理学》（江泉观主编，1991 年）、《铀毒理学》（刘树铮、孙世荃主编，1995 年）、《细胞毒理学》（刘国廉主编，2001 年）、《动物毒物学》（史志诚主编，2001 年）、《实用生物毒素学》（陈宁庆主编，2001 年）、《分子毒理学基础》（夏世钧、吴中亮主编，2001 年）及《遗传毒理学》（印木泉主编，2002 年）。在我国毒理学界这片园地里，真可谓传播知识之花争艳夺彩。工作在此领域里的每位同仁都会对这些专著的出版感到欣慰。

近悉由顾祖维、吴中亮、仲伟荃三位教授领衔，我国老一代的毒理学家吕伯钦教授、周炯亮教授作为名誉主编指点，好几位资深专家加盟，经 2 年的努力已撰写完另一本题为《现代毒理学概论》的专著，并将于近期出版。已知这本专著除了介绍毒理学领域传统的经典的知识内容以外，更着力于突出“现代”的理念，不仅在不同分支赋以近年来的新知识，更以相当的篇幅讨论当今毒理学研究的热点及信息时代专业资源的利用，从而为读者涉足前瞻性领域创造条件。

成立于 1993 年的中国毒理学会是一个会龄虽不长但充满活力的全国性学术团体。许多资深会员多年来辛勤耕耘于传播知识的田野上也是我学会活力的一种生动体现。这次顾、吴、仲三位教授新著的即将问世，确是一件值得庆贺之事，谨以此序代表中国毒理学会向他们致意，感谢所有参与此专著的各位同仁付出的辛勤劳动和他们为我国毒理学事业作出的贡献，为我国全面跨入小康社会作出的贡献。

中国毒理学会理事长

军事医学科学院放射医学研究所研究员



2004 年 8 月 18 日

前 言

毒理学在保护人们的健康及其生存环境和国民经济建设中的作用日益显得重要。它不仅通过对外源化学物进行安全卫生评价和/或危险性评价,为预防和控制它们的危害提供科学依据,而且根据化学物结构-活(毒)性或结构-效应关系,在指导开发低毒、低残留、高效的农药、日用化学品和安全有效的新药等方面也起着重要作用。因此,社会对毒理学有着广泛的需求。在21世纪,毒理学正面临着新的机遇和挑战。

毒理学从生物学、数学、化学、物理学、信息学等许多学科中引进新概念、新理论和新技术,正在迅猛地发展,同时也促进着许多学科的发展。迄今,毒理学与其他学科的结合,已形成20余个毒理学分支。毒理学的过去、今天和未来,我们已在第一章绪论中作了论述。我国毒理学在20世纪50年代开始发展,我国毒理学工作者经过半个多世纪的努力,已建立了一支初具规模的专业队伍和一批高水平的研究机构,担负着发展毒理学的重任。我们在20世纪70年代后期,编著了《工业毒理学》上下册、《工业毒理学实验方法》,大致反映了当时我国毒理学发展水平。后来国内的一些专家教授翻译和主编了不少毒理学教材,在培养毒理学人才方面起着积极作用。中国毒理学会成立是我国毒理学发展的一个里程碑。近年来,国内又出版了《细胞毒理学》、《分子毒理学基础》、《遗传毒理学》等专著,对促进我国毒理学发展起到了重要作用。考虑到我国还缺乏综合性毒理学参考书,如国外的“Patty's Industrial Hygiene & Toxicology”和“Casarett & Doull's Toxicology”一类可供深入学习或进修的毒理学大型参考书。因此,在《分子毒理学基础》一书完稿后,在湖北科学技术出版社的积极支持下,我们着手组织编写《现代毒理学概论》,历时2年多。参加本书编写者多数是直接参与我国毒理学发展的专家教授,对负责撰写的章节具有丰富的理论知识和实践经验。在编写过程中也广泛引用了国内外资料,且尽可能反映我国学者的研究成果。在此,我代表本书所有编写者向所引用资料的原作者深表感谢,无论引用的是原创或二次文献,在某种程度上,他们都是本书的作者。幼年时,我曾听过千人饼的故事,迄今记忆犹新。本书真可谓是一本千人书。

本书共二十三章,大致分为五个部分。第一部分属毒理学基础,第二部分为器官毒理学,第三部分为应用毒理学,第四部分包括一些重要的毒理学分支,如遗传毒理学、化学致癌、生态毒理学、比较毒理学、时间毒理学和管理毒理学,第五部分为当今毒理学研究的热点、毒理学信息资源开发利用和论文写作等。其中有些章节在国内毒理学书中是首次系统地加以论述的。但由于毒理学涉及面广,发展迅速,虽然编写者都尽了努力,但无法面面俱到,遗漏在所难免。恳请有志者在阅读本书后,提出宝贵意见,欢迎您参加再版修订工作。

在本书编写过程中得到化学工业出版社和各编者所在单位领导的大力支持。尤其是上海市疾病预防控制中心党政领导的关心和支持,学术秘书王慧安副主任医师在全部书稿的整理中付出了大量的辛勤劳动和教科书俞秀萍同志协助部分章节文字处理,保证了本书的顺利完成。中国毒理学会现任理事长,军事医学科学院放射医学研究所学术顾问叶常青研究员在百

忙中为本书写序，这对我们是莫大的支持和鼓舞。在此，我谨向支持本书编写和出版的所有单位领导与个人表示衷心的感谢！

顾祖维

2005年1月8日于上海

目 录

第一章 绪论	1
第一节 毒理学研究范畴	1
第二节 毒理学研究方法	5
一、毒理学研究的五个层次	5
二、毒理学研究的常用方法和技术	7
第三节 毒理学的过去、现在和未来	9
一、毒理学发展概况	9
二、近 50 年中国毒理学的发展	11
三、毒理学的未来	12
主要参考文献	13
第二章 毒理学的基本概念和原理	15
第一节 基本概念	15
一、毒物与毒性	15
二、剂量-反应关系	17
第二节 化学结构与效应关系	20
一、概述	20
二、代表性化合物的化学结构与毒性关系	21
第三节 毒理学动物实验的基本类型	26
一、剂量、时间和机体反应的关系	26
二、动物急性、亚急性、亚慢性、慢性实验	26
三、表示毒性的常用参数	27
四、蓄积毒性和耐受性	28
五、联合毒性	30
六、毒性分级	31
第四节 影响毒性的因素	31
一、化学物的特性	32
二、实验动物	34
三、染毒方式	37
四、环境因素	38
主要参考文献	40
第三章 毒物的生物转运和生物转化	41
第一节 生物膜与生物转运	41
一、生物膜结构特点	41
二、毒物跨膜转运的主要形式	41

三、吸收	42
四、运载和分布	44
第二节 生物转化、活化与解毒	48
一、外源化学物生物转化的分相	48
二、影响生物转化的因素	51
第三节 毒物代谢动力学	52
一、常用毒物代谢动力学参数	53
二、动力学模型与分析	54
第四章 毒理学研究的实验设计与统计分析	57
第一节 毒理学实验研究设计的原理和方法	57
一、实验研究的三大要素	57
二、实验设计的统计学原则	60
三、毒理学研究常用的几种实验设计方法	63
第二节 毒理学研究资料的统计分析方法	66
一、毒理学研究的数据类型	66
二、统计描述	67
三、参数估计	70
四、假设检验	70
五、常用的假设检验方法	72
六、LD ₅₀ 的计算	78
第三节 毒理学研究的统计分析软件及 SAS 程序设计	78
一、常用的统计软件包	78
二、应用统计软件进行数据分析的一般步骤	80
三、毒理学常用统计分析的 SAS 程序设计	81
第四节 实验结果的判断	94
一、实验检查	94
二、实验结果判断标准	94
三、假象的识别与排除	95
主要参考文献	96
第五章 毒物作用机制	97
第一节 毒作用	97
第二节 毒作用类型	97
一、按毒作用发生的时间分类	97
二、按毒作用发生的部位分类	98
三、按毒作用损伤的恢复情况分类	98
四、按毒作用性质分类	98
第三节 毒作用机制	99
一、化学物代谢活化	99
二、改变结构蛋白分子	102
三、细胞损伤	103

四、细胞修复失控.....	104
主要参考文献.....	109
第六章 毒理学与生物标志物	110
第一节 生物标志物的基本概念.....	110
一、接触的生物标志物.....	110
二、效应的生物标志物.....	111
三、易感性的生物标志物.....	113
第二节 毒理学在生物标志物选择中的作用.....	114
一、环境和职业人群的生物监测.....	114
二、生物标志物的选择.....	114
主要参考文献.....	116
第七章 危险性评价与卫生标准的制订	118
第一节 基本概念和术语.....	119
第二节 评价的基本原则与方法.....	120
一、危害性鉴定.....	121
二、剂量-反应评价	125
三、接触评价.....	126
四、危险性特征判定.....	127
第三节 卫生标准的制定.....	133
一、历史与发展.....	134
二、制订职业接触限值的原则与方法.....	135
三、我国对工业化学物制订 OEL 的方法	136
四、致癌物 OEL 的制订	141
五、职业卫生标准制订的实例.....	143
六、环境卫生标准的制订.....	146
七、食品卫生标准的制订.....	147
八、制订卫生标准的快速方法.....	147
九、统一制订各环境介质中有害物质卫生标准的方法.....	149
十、毒物联合作用和致癌物卫生标准及生物接触限值的制订.....	150
主要参考文献.....	153
第八章 肝脏毒理学	154
第一节 肝脏的结构和功能与肝毒性的关系.....	154
第二节 中毒性肝损害的类型.....	156
一、肝实质细胞损害.....	157
二、非实质细胞毒性.....	161
三、肝细胞的适应性反应.....	163
第三节 化学中毒性肝损害的发生机制.....	164
一、实质性肝毒物质的作用机制.....	164
二、宿主特异体质所致的肝损害机制.....	167
三、慢性化学性肝损害的发病机制.....	167

第四节 肝毒物毒性的评价	168
一、整体动物实验	168
二、肝损害的体外实验及评价	170
主要参考文献	172
第九章 肾脏毒理学	174
第一节 肾的结构和功能	174
第二节 肾对毒物的易感性	175
第三节 化学物肾素性效应的检测	176
一、肾功能的检测	176
二、几个重要却很少作为肾毒性终点的因子	177
三、肾毒性检测的方法学	177
第四节 肾脏病理生理	178
一、急性肾功能衰竭	178
二、慢性肾功能衰竭	179
三、肾病综合征	179
四、小管间质性肾病	180
五、生物转化和中毒性肾损害	180
第五节 肾毒性化学物	181
一、抗感染类药物	181
二、免疫抑制剂	183
三、抗肿瘤药物	185
四、止痛剂	187
五、放射性造影剂	188
六、重金属	189
七、烃类化合物	191
主要参考文献	194
第十章 呼吸系统毒理学	195
第一节 呼吸系统的组织结构	195
一、气管和支气管结构	195
二、肺泡的结构	195
第二节 毒物在呼吸道内的过程	196
一、吸收	196
二、代谢	197
三、清除	198
四、蓄积	199
第三节 毒物对呼吸系统的作用	199
一、对呼吸系统损害的常见毒物	200
二、外源化学物对呼吸系统的损害的类型	200
第四节 呼吸系统毒理的研究方法	201
一、动物模型的制备	201

二、离体试验方法	202
三、毒性评价指标	203
主要参考文献	204
第十一章 免疫毒理学	205
第一节 免疫毒理学基础	205
一、免疫应答的生物学基础	205
二、免疫反应和免疫紊乱的类型	210
第二节 化学物的免疫毒性	212
一、危害免疫系统的特殊化学物	212
二、多种化学物敏感性	215
第三节 免疫毒理学检测	216
一、免疫毒性检测的临床试验	216
二、动物模型检测免疫毒性的试验	218
三、分子生物学方法在免疫毒性检测中的应用	221
第四节 小结	223
主要参考文献	224
第十二章 神经毒理学与神经行为毒理学	225
第一节 神经系统对毒物的反应特征	225
一、血脑屏障	225
二、对毒物反应的特征	226
第二节 结构毒性和功能影响	227
一、结构毒性	227
二、功能影响	228
第三节 神经毒性的机制	230
一、髓鞘损害	230
二、轴索运输障碍	230
三、干扰突触传递	231
第四节 迟发性神经毒性	231
第五节 神经毒性的评价	231
一、神经行为学方法	232
二、神经电生理学方法	232
三、神经化学方法	233
四、神经病理学方法	233
五、体外神经毒理学方法	234
第六节 神经行为学方法	235
一、影响行为测试的因素	235
二、神经行为测试组合	236
三、联合国卫生组织 (WHO) 神经行为测试组合	241
四、神经行为测试的注意事项	244
五、展望	245

第七节 常见的神经系统毒物	247
一、干扰能量代谢的毒物	247
二、致神经元损害的毒物	247
三、损害髓鞘的毒物	247
四、引起轴索病变的毒物	248
五、影响突触传递的毒物	248
六、作用于离子通道的毒物	249
第八节 脑毒理学研究进展	249
一、脑功能的研究进展	249
二、脑毒理学研究进展	249
三、研究脑毒理学的新技术	251
主要参考文献	252
第十三章 生殖和发育毒理学	254
第一节 外源化学物的生殖毒性	254
一、雄性生殖毒性	254
二、雌性生殖毒性	259
三、对下丘脑-垂体-性腺轴调控的毒性	262
第二节 生殖毒作用的基本原理	264
一、外源化学物在生殖系统中的生物转化	264
二、外源化学物的毒作用靶	265
三、生殖毒作用的机制	267
第三节 生殖毒性的检测和评价	271
一、生殖毒性的测试方法	271
二、生殖毒性的评价指标	275
三、生殖毒物的分级评价标准	279
第四节 外源化学物的发育毒性及其评价	279
一、外源化学物的发育毒性	281
二、发育毒性形成机制	283
三、发育毒性的检测方法和评价	287
第五节 生殖和发育毒物的危险度评定	294
一、危害特征	295
二、定量剂量-反应关系评定	298
三、暴露评定	299
四、危险度特征分析	299
主要参考文献	299
第十四章 化学致癌	301
第一节 化学致癌物的分类	302
一、按化学性质分类	302
二、按作用机制分类	302
三、按作用结果分类	303

第二节 化学致癌物的代谢活化	304
第三节 化学致癌机制	305
一、化学致癌物与生物大分子的作用	305
二、细胞凋亡与化学致癌	309
三、化学致癌的非遗传机制	311
四、化学致癌的多阶段过程	313
第四节 化学物致癌性的鉴定	315
第五节 确认人类致癌物的艰巨性及其可能的途径	317
主要参考文献	318
第十五章 遗传毒理学	321
第一节 遗传毒性的类型	322
一、基因突变的类型	322
二、染色体畸变	324
三、染色体数目异常	324
第二节 遗传毒性的形成机制	325
一、DNA 损伤	325
二、DNA 修复与突变	328
三、整倍体和非整倍体的形成	332
四、诱重组效应	334
第三节 遗传毒性的后果	334
一、体细胞突变的后果	335
二、生殖细胞突变的后果	337
三、遗传毒性后果的形成机制	338
第四节 遗传毒性的检测方法	340
一、基因突变检测方法	342
二、染色体畸变测试	347
三、DNA 损伤的测试	348
四、现代分子生物学技术在基因突变检测中的应用	350
第五节 遗传毒理学的应用	350
一、遗传毒物的筛检	350
二、环境和人群的监测	352
三、遗传危害的评价	353
主要参考文献	357
第十六章 生态毒理学	358
第一节 概述	358
一、生态毒理学定义	358
二、学科定位	358
第二节 环境中的化合物	359
一、环境中的无机化合物——氮的剖析	359
二、环境中的有机化合物——含氯有机物的迁移、转化	360

三、扩散模型.....	369
第三节 化合物的生物效应.....	370
一、毒性试验的基本要素.....	370
二、健康毒性和生态毒性.....	373
三、生物浓缩和放大.....	375
四、生态毒理学中的生物标志物.....	376
第四节 生态风险评价.....	381
一、法律基础.....	381
二、生态风险评价类型.....	382
三、评价技术的展望.....	384
主要参考文献.....	384
第十七章 比较毒理学	387
第一节 比较毒理学定义及研究范畴.....	387
一、概述.....	387
二、研究内容.....	388
第二节 比较毒理学的基础知识.....	389
一、种属间寿命与解剖结构的比较.....	389
二、种属间生理功能的比较.....	391
三、代谢的差异致毒性反应不同.....	395
四、病理反应的差异与毒作用.....	396
五、致癌物致癌性的差异.....	397
第三节 主要成就.....	398
一、从比较毒性到比较毒理.....	398
二、从整体水平到分子水平的发展.....	398
三、从传统毒理发展到生态毒理研究.....	399
四、从对当代健康的影响发展到研究对后代的影响.....	399
五、同系物毒性的比较研究.....	400
六、研究方法的多样化.....	400
第四节 研究方法.....	400
一、皮肤毒理学方法.....	400
二、细胞毒理学方法.....	400
三、分子毒理学方法.....	401
四、生物工程及膜毒理学方法.....	401
五、发育毒理学方法.....	402
六、神经科学的方法.....	402
七、数学和计算机技术.....	402
第五节 展望.....	403
主要参考文献.....	404
第十八章 时间毒理学	406
第一节 时间毒理学基本概念与历史发展.....	406

一、时间毒理学相关基本概念	406
二、国内外发展简况	407
三、时间毒理学的基本研究内容	407
第二节 时间毒理学基本研究方法	409
一、动物饲养环境	409
二、生物采样和测量	410
三、实验结果统计与分析	411
第三节 时间毒理学研究分支简介	415
一、药物时间毒理学	415
二、农药时间毒理学	418
三、化学物时间毒理学	420
四、辐射时间毒理学	422
五、生物因子及微生物的时间毒理学	424
第四节 时间毒性机制研究	425
一、机体代谢和敏感性节律	425
二、生物钟分子调控机制	426
第五节 研究展望	427
主要参考文献	428
第十九章 卫生毒理学	431
第一节 卫生毒理学概述	431
一、卫生毒理学基本特征	431
二、卫生毒理学发展	432
第二节 重要的卫生毒理学问题	434
一、环境内分泌干扰物	434
二、二噁英类化学物	435
三、藻类毒素	437
四、食品添加剂、食品污染物及丙烯酰胺	440
第三节 致癌物的分类与管理	441
一、IARC 致癌物的分类	442
二、USEPA 对人类致癌物的分类	443
三、其他机构对致癌物的分类	444
四、致癌物管理	444
第四节 职业毒理学	445
一、决定剂量的因素	445
二、职业性因素的毒理学评价	450
三、制订可接受的接触水平的动物毒理学试验	451
四、工人健康监护	452
五、动物实验与流行病学调查之间的关联	454
六、接触监测	455
七、职业毒理学研究中值得注意的若干问题	458

主要参考文献.....	460
第二十章 临床毒理学和中毒控制中心.....	462
第一节 概述.....	462
第二节 中毒病人治疗的临床策略.....	462
一、临床稳定状态的维持.....	463
二、急性中毒诊断.....	463
三、防止毒物的继续吸收.....	467
四、加速毒物排出.....	467
五、解毒剂的应用.....	470
第三节 群体急性中毒事故应急救援.....	473
一、要重视现场急救处理.....	473
二、重视现场调查警惕中毒.....	473
三、群体中毒患者的分类管理.....	473
第四节 中毒控制中心.....	476
一、中毒控制中心的发展概况.....	476
二、中毒控制中心的咨询服务.....	476
三、中毒控制中心信息服务发展趋势.....	477
主要参考文献.....	478
第二十一章 管理毒理学.....	480
第一节 管理毒理学的任务和研究范围.....	480
一、任务.....	480
二、研究范围.....	480
三、方法学概述.....	481
第二节 化学品的安全与卫生管理原则.....	484
一、管理原则.....	484
二、管理程序和方法.....	484
三、管理的组织结构.....	486
第三节 我国化学品的管理规范.....	487
一、药品的卫生管理.....	487
二、化妆品和保健品的卫生管理.....	489
三、食品添加剂的卫生管理.....	491
四、监控化学品的管理.....	492
五、工业用化学品的卫生管理.....	493
第四节 优良实验室规范.....	496
一、基本概念.....	496
二、标准操作规程.....	497
三、质量控制和保证.....	497
四、毒理学研究的质量管理.....	498
主要参考文献.....	501
第二十二章 当今毒理学研究的热点.....	502

第一节 研究热点概述.....	502
第二节 人类基因组研究的发展.....	503
一、环境基因组计划.....	503
二、从基因组学到蛋白质组学和细胞组学.....	505
三、生物芯片技术.....	508
第三节 环境内分泌干扰物毒理研究的现状及展望.....	510
一、问题产生的背景.....	510
二、对野生生物和人体健康的影响.....	511
三、对问题严重性的认识.....	513
四、建议与展望.....	513
第四节 转基因动物和细胞在毒理学中的应用.....	517
一、转基因动物或细胞的构建.....	517
二、转基因动物在毒理学中的应用.....	517
第五节 转基因食品的毒理学安全性评价.....	520
一、转基因食品的生物学效应.....	521
二、基因水平转移与 GM 食品的安全性	523
三、转基因食品的致敏性.....	525
四、转基因食品可能含有新毒素或毒素含量增加.....	528
五、GM 食品营养评价.....	528
六、“实质等同”原则	529
七、转基因食品的人体试验.....	529
第六节 毒理学与经济全球化.....	531
第七节 分子毒理学新理论新技术简介.....	532
一、分子毒理学的基础理论.....	532
二、分子生物学的进展与分子毒理学的发展.....	533
三、分子毒理学的新技术.....	536
主要参考文献.....	539
第二十三章 毒理学信息资源的开发利用和论文写作	542
第一节 毒理学信息资源的一般情况.....	542
第二节 文献检索方法.....	543
一、方法概述.....	543
二、光盘检索.....	544
第三节 因特网上毒理学信息资源的开发利用.....	547
一、因特网上毒理学信息资料的形式及其分布.....	547
二、因特网上获得毒理学信息资源的主要途径与方法.....	547
三、国内外毒理学网站介绍.....	549
第四节 毒理学论文的撰写.....	550
一、毒理学论文的基本要素.....	550