

化学品毒性鉴定技术规范

HUAXUEPINDUXINGJIANDINGJISHUGUIFAN

主编：马俊



中国协和医科大学出版社

TQ086.5-65

1

:1

化学品毒性鉴定技术规范

主 编 马 俊

第一卷

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

化学品毒性鉴定技术规范/马俊主编. —中国协和
医科大学出版社, 2005.8

ISBN 7 - 81072 - 576 - 9

I .化… II .马… III .化学品毒性试验 - 技术规范
IV .I351.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 152836 号

责任编辑 王 虚
责任校对 彦 玉
封面设计 梁晓文
责任印刷 张建军

出版发行 中国协和医科大学出版社
经 销 新华书店
印 刷 北京新世纪印刷厂印刷
装 订 北京隆兴创业装订厂装订
版 次 2005 年 8 月第 1 版
印 次 2005 年 8 月第 1 次印刷
开 本 787×1092 16 开 印张: 112 印张 字数: 2266 千字
印 数 1 - 1000 册
定 价 998.00 元

版权所有 翻版必究

前 言

为了规范化学品毒性鉴定工作,加强对化学品毒性鉴定工作的管理,根据《中华人民共和国职业病防治法》和《危险化学品管理条例》等法律法规的规定,卫生部组织制订了《化学品毒性鉴定技术规范》[(2005)272号],本规范自2005年10月1日起施行。以此为契机,我们特组织编写了《化学品毒性鉴定技术规范实施指南》一书,用来指导化学品毒性的鉴定工作。

本书共四卷八篇,主要包括化学品及其毒性、化学品毒性试验基础、一般毒性试验技术与方法、特殊毒性试验技术与方法、各类毒理学试验技术与方法、毒性化学品作业职业病危害的预防、相关法律法规及标准等内容,具有如下特点,在编写的指导思想上,力求符合高素质、创新型技术人才的培养,适应新世纪经济社会和卫生事业发展的迫切需求;在编写原则上,力求体现基本理论、基本知识和基本技能,坚持理论与实践相结合、知识与技能并重;在编写的内容上,力求反映思想性、科学性、启发性、先进性和适用性,坚持传承与发展的统一、基础与应用的统一;在编写方法上,力求深浅适宜,概念统一、知识更新、重点突出,以化学品毒性试验为主线贯穿全书始终;在编写的框架上,讲求特定的对象、特定的要求和特定的限制,界定准确。本书实为一部立意新颖、权威性强、颇具实用价值的典籍。

由于我们编写水平有限,书中难免有不当之处,恳请广大同仁不吝赐教,以利更正。

编 者

目 录

第一篇 化学品毒性鉴定技术规范

第二篇 化学品及其毒性

第一章 毒物、毒性和毒作用	(205)
第一节 毒物及其分类	(205)
第二节 毒性及其分级	(206)
第三节 毒作用及其分类	(207)
第四节 损害作用与非损害作用	(208)
第五节 毒效应谱	(209)
第六节 靶器官	(210)
第七节 生物学标志	(210)
第八节 剂量、剂量-量反应关系和剂量-质反应关系	(211)
第九节 表示毒性常用指标	(215)
第十节 安全限值	(217)
第二章 外源化学物在体内的生物转运与转化	(219)
第一节 生物膜和生物转运	(219)
第二节 吸收	(221)
第三节 分布	(225)
第四节 排泄	(228)
第五节 毒物动力学	(230)
第六节 毒物的代谢转化	(237)
第三章 毒性机制	(255)
第一节 外源化学物的增毒与终毒物的形成	(255)
第二节 终毒物与靶分子的反应	(267)
第三节 细胞功能障碍与毒性	(273)
第四章 外源化学物毒性作用的影响因素	(291)
第一节 化学物因素	(291)
第二节 机体因素	(294)
第三节 环境因素	(299)
第四节 化学物的联合作用	(300)

第五章 化学毒物的一般毒性作用	(302)
第一节 急性毒性作用	(302)
第二节 蓄积毒性作用	(312)
第三节 亚慢性和慢性毒性作用	(316)
第六章 外源化学物致突变作用	(324)
第一节 概 述	(324)
第二节 化学毒物致突变的类型	(326)
第三节 化学毒物致突变作用的机制及后果	(328)
第四节 机体对致突变作用的影响	(333)
第五节 观察化学毒物致突变作用的基本方法	(336)
第七章 外源化学物致癌作用	(344)
第一节 化学致癌机制	(344)
第二节 化学致癌物的分类	(349)
第三节 观察化学毒物致癌作用的基本方法	(353)
第八章 发育毒性与致畸作用	(358)
第一节 概 述	(358)
第二节 发育毒性与致畸性	(359)
第三节 致畸(发育毒性)作用机制	(365)
第四节 发育毒性和致畸作用试验与评价	(368)

第三篇 化学品毒性试验基础

第一章 毒理学实验的原则	(375)
第一节 毒理学实验的原则	(375)
第二节 毒理学实验的局限性	(376)
第二章 毒理学毒性评价试验的基本目的	(378)
第一节 危险度评价	(378)
第二节 安全性评价	(388)
第三节 毒理学毒性评价试验的基本目的	(394)
第三章 动物实验中实验动物的选择	(396)
第一节 选择实验动物的基本原则	(396)
第二节 常用实验动物的主要特点及应用	(402)
第三节 实验动物的选择和管理	(412)
第四章 受试物和样品的准备	(417)
第五章 动物实验操作技术	(419)
第一节 动物实验基本方法	(419)
第二节 动物实验中的麻醉动物方法	(457)
第三节 动物实验中手术基本操作方法	(492)

第四节	动物病理手术	(512)
第五节	常用指标的检查 and 测量方法	(538)
第六节	器官移植的动物实验技术	(561)
第七节	人类疾病的动物模型	(581)
第六章	实验动物染毒途径和技术	(633)
第一节	经口(胃肠道)染毒	(633)
第二节	经呼吸道染毒	(634)
第三节	经皮肤染毒	(636)
第四节	注射染毒	(637)
第五节	染毒途径	(639)
第七章	影响动物实验效果的因素	(640)
第一节	影响动物实验效果的动物因素	(640)
第二节	影响动物实验效果的动物饲养环境因素和营养因素	(645)
第三节	影响动物实验效果的动物实验技术环节因素	(653)
第八章	毒理学试验的统计学	(658)
第一节	毒理学试验设计和统计学要求	(658)
第二节	统计学分析:推荐的方法	(662)
第三节	统计学意义和生物学意义	(666)
第九章	优良实验研究规范	(669)

第四篇 一般毒性试验技术与方法

第一章	急性毒性试验技术与方法	(673)
第一节	概念和意义	(673)
第二节	试验设计原则及方法	(679)
第三节	急性毒性试验	(686)
第四节	LD ₅₀ 计算方法	(689)
第二章	局部毒性试验	(706)
第一节	皮肤毒性试验	(706)
第二节	刺激试验	(710)
第三节	致敏作用(反应)	(715)
第四节	皮肤致敏实验	(717)
第三章	蓄积毒性试验技术与方法	(720)
第四章	亚慢性和慢性毒性试验技术与方法	(722)
第一节	亚慢性毒性试验	(722)
第二节	慢性毒性试验	(723)

第五篇 特殊毒性试验技术与方法

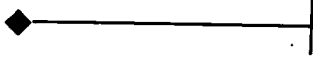
第一章 致突变作用的研究及其实验方法	(729)
第一节 突变作用的研究史	(729)
第二节 突变作用的基本概念	(730)
第三节 突变作用的分子机理	(735)
第四节 药物的致突变性及检测条件	(737)
第五节 致突变试验检测方法	(738)
第二章 致癌试验的技术与方法	(768)
第一节 研究致癌物的历史	(768)
第二节 药物与肿瘤	(769)
第三节 药物致癌机理	(770)
第四节 致癌物的分类	(773)
第五节 药物致癌作用的危险性评价	(776)
第六节 致癌试验	(777)
第三章 发育毒性和致畸作用试验技术与方法	(784)
第一节 发育毒理学概述	(784)
第二节 着床后体外全胚胎培养	(790)
第三节 着床前和围着床期体外全胚胎培养	(821)
第四节 非哺乳动物体外胚胎培养	(835)
第五节 水螅培养技术	(849)
第六节 胚胎卵黄囊胎盘(YSP)体外培养技术	(853)
第七节 胚胎肢芽体外培养技术	(866)
第八节 胚胎器官和器官原基培养	(878)
第九节 细胞培养技术	(893)
第十节 哺乳动物整体发育毒性试验	(916)
第十一节 化学物经胎盘转运和经胎盘致癌、致突变作用的试验方法	(942)
第十二节 发育神经行为毒性测试方法	(968)
第十三节 胚胎细胞行为研究方法	(980)
第十四节 胚胎生化功能检测	(1013)
第十五节 胚胎分子(基因)行为研究方法	(1042)

第六篇 各类毒理学试验技术与方法

第一章 血液毒理学试验技术与方法	(1123)
第一节 概 述	(1123)
第二节 红细胞系毒理学	(1125)
第三节 白细胞系毒理学	(1130)

第四节	血小板对中毒损伤的应答	(1135)
第五节	血液毒理学研究方法	(1136)
第六节	特殊血液学检测	(1137)
第七节	血液和骨髓毒物筛选试验	(1143)
第二章	免疫毒理学试验技术与方法	(1146)
第一节	概 述	(1146)
第二节	免疫系统对外源化学物的毒性反应与机制	(1147)
第三节	免疫毒性检测方案	(1155)
第四节	免疫毒性试验方法与评价	(1158)
第五节	免疫毒性研究实验设计	(1165)
第六节	免疫抑制检测方法	(1167)
第七节	超敏反应检测方法	(1173)
第三章	生殖毒理学试验技术与方法	(1176)
第一节	概 述	(1176)
第二节	外源化学物对雄性生殖能力的损害作用与机制	(1178)
第三节	外源化学物对雌性生殖能力的损害作用与机制	(1186)
第四节	外源化学物对生殖能力影响的检测与评价	(1192)
第五节	生殖毒性试验	(1201)
第六节	环境雌激素检测	(1204)
第七节	精子动力学研究	(1208)
第八节	性激素水平分析	(1210)
第四章	神经系统毒理学试验技术与方法	(1217)
第一节	概 述	(1217)
第二节	神经系统对外源化学物的毒性反应	(1219)
第三节	神经毒性作用机制	(1222)
第四节	神经系统和行为毒理学研究方法	(1227)
第五节	迟发性神经毒性试验	(1236)
第六节	神经毒理学形态学方法	(1237)
第七节	神经毒理学生理学方法神经递质定量测定	(1242)
第八节	神经毒理学分子生物学方法	(1244)
第九节	电生理实验方法:膜片钳	(1249)
第十节	行为致畸毒性测试方法	(1251)
第五章	呼吸毒理学试验技术与方法	(1261)
第一节	概 述	(1261)
第二节	呼吸系统对外源化学物的毒性反应	(1267)
第三节	肺损伤机制	(1270)
第四节	呼吸毒理学研究方法	(1272)
第五节	肺功能测定	(1276)

第六节	在体 BAL 与 BALF 分析	(1278)
第七节	体外 IPL 与分析	(1280)
第八节	胎鼠肺细胞原代培养与上皮细胞纯化	(1281)
第六章	肝脏毒理学试验技术与方法	(1283)
第一节	概 述	(1283)
第二节	肝 毒 物	(1284)
第三节	肝对外源化学物的毒性反应与机制	(1286)
第四节	化学性肝损伤的检测与评价	(1290)
第五节	肝损害的体内评价方法	(1296)
第六节	肝损害的体外评价方法	(1306)
第七节	化学性肝损伤动物模型	(1311)
第七章	肾脏毒理学试验技术与方法	(1314)
第一节	概 述	(1314)
第二节	肾结构与功能的生物学基础	(1315)
第三节	中毒性肾损伤的部位与类型	(1318)
第四节	肾的毒性作用机制	(1320)
第五节	肾损害的检测与评价	(1321)
第六节	几种常见的肾性毒物	(1324)
第七节	体内实验	(1326)
第八节	体外试验	(1337)
第八章	心血管毒理学试验技术与方法	(1339)
第一节	概 述	(1339)
第二节	毒物对心脏和血管的毒性作用	(1340)
第三节	心血管毒物的毒作用机制	(1350)
第四节	心血管毒性的检测与评价	(1356)
第五节	心血管毒理学动物实验研究方法	(1358)
第六节	心功能评价方法	(1359)
第七节	心脏毒性体外评价方法	(1361)
第八节	细胞凋亡与坏死检测	(1363)
第九章	皮肤毒理学试验技术与方法	(1367)
第一节	概 述	(1367)
第二节	皮肤的组织结构和功能	(1367)
第三节	皮肤毒作用类型和机制	(1371)
第四节	皮肤毒理学研究方法和评价	(1380)
第五节	皮肤刺激/腐蚀试验	(1380)
第六节	皮肤致敏和光敏试验	(1385)
第七节	皮肤吸收试验	(1390)



第七篇 毒性化学品作业职业病危害的预防

第一章	高毒物品作业职业病危害防治	(1395)
第二章	高毒物品作业岗位职业病危害告知	(1456)
第三章	高毒物品作业职业病危害应急救援	(1510)

第八篇 相关法律法规及标准

第一篇
化学品毒性
鉴定技术规范

卫生部关于印发《化学品毒性 鉴定技术规范》的通知

卫监督发[2005]272号

各省、自治区、直辖市卫生厅局,新疆生产建设兵团卫生局,中国疾病预防控制中心、卫生部卫生监督中心:为了规范化学品毒性鉴定工作,加强对化学品毒性鉴定工作的管理,根据《中华人民共和国职业病防治法》和《危险化学品管理条例》等法律法规的规定,我部组织制订了《化学品毒性鉴定技术规范》。现印发给你们,请遵照执行。本规范自2005年10月1日起施行。实施中出现的问题,请及时反馈我部卫生执法监督司。

附件:化学品毒性鉴定技术规范

二〇〇五年七月十一日

化学品毒性鉴定技术规范

2005年6月

目 录

一、总则

二、试验方法

(一)第一阶段试验

- 1、急性吸入毒性试验
- 2、急性经皮毒性试验
- 3、急性经口毒性试验
- 4、急性眼刺激性/腐蚀性试验
- 5、皮肤刺激性/腐蚀性试验
- 6、皮肤变态反应试验(皮肤致敏试验)

(二)第二阶段试验

- 1、鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验(Ames试验)
- 2、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验
- 3、体内哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验

4、体内哺乳动物骨髓嗜多染红细胞微核试验

5、哺乳动物精原细胞/初级精母细胞染色体畸变试验,或精子畸形试验

6、啮齿类动物显性致死试验

7、免疫毒性评价试验方法

8、亚急性吸入(14/28天)毒性试验

9、亚急性经皮(21/28天)毒性试验

10、亚急性经口(28天)毒性试验

(三)第三阶段试验

1、亚慢性吸入毒性试验

2、亚慢性经皮毒性试验

3、亚慢性经口毒性试验

4、致畸试验

5、两代繁殖毒性试验

6、迟发性神经毒性试验

(四)第四阶段试验

1、慢性吸入毒性试验

2、慢性经皮毒性试验

3、慢性经口毒性试验

4、致癌试验,或

慢性毒性/致癌性合并试验

5、毒物代谢动力学试验

6、接触人群调查与观察(参考国内外有关专著或教科书)

(五)参考试验

1、皮肤变态反应试验 - 局部淋巴结法

2、大肠杆菌回复突变试验

3、酵母菌基因突变试验

4、体外哺乳动物细胞正向基因突变试验

5、果蝇伴性隐性致死试验

6、枯草杆菌基因重组试验

7、体外哺乳动物细胞程序外 DNA 合成(UDS)试验

8、体内哺乳动物外周血细胞微核试验

9、体外哺乳动物姊妹染色单体交换(SCE)试验

10、体内哺乳动物骨髓细胞姊妹染色体交换(SCE)试验

11、繁殖/生长发育毒性筛选试验

12、亚急性毒性合并繁殖/发育毒性筛选试验

13、一代繁殖试验

14、神经毒性筛选组合试验

总 则

1 依据

根据《中华人民共和国职业病防治法》、《作业场所使用有毒物品劳动保护条例》、《危险化学品安全管理条例》、《职业卫生技术服务机构管理办法》、《化学品毒性鉴定管理规范》制定本规范。

2 范围

本规范规定了化学品毒性鉴定的毒理学检测程序、项目和方法,适用于化学品毒性鉴定和评价。

3 规范性引用文件

GB 14924-2001 实验动物与饲料标准

GB 14925-2001 实验动物 环境及设施

OECD Guideline for Testing of Chemicals (1981~2002)

USA Code of federal Regulations, Title 40, Volume 28

USEPA OPPTS Health Effects Test Guidelines(1996~2000)

4 术语解释

化学品(Chemicals):本规范所称化学品,系指工业用和民用的化学原料、中间体、产品等单分子化合物、聚合物以及不同化学物组成的混合剂与产品。不包括法律、法规已有规定的食品、食品添加剂、化妆品、药品等。

急性吸入毒性(Acute Inhalation Toxicity):实验动物短时间(24h内)持续吸入一种可吸入性受试样品后,在短期内出现的健康损害效应。

半数致死浓度(Median Lethal Concentration, LC_{50}):指在一定时间内经呼吸道吸入受试样品后引起受试动物发生死亡概率为50%的浓度。以单位体积空气中受试样品的质量(mg/m^3)来表示。

急性经皮毒性(Acute Dermal Toxicity):实验动物短时间(24h内)经皮肤接触受试样品后,在短期内出现的健康损害效应。

急性经口毒性(Acute Oral Toxicity):一次或在24h内多次经口给予实验动物受试样品后,动物在短期内出现的健康损害效应。

半数致死剂量(Median Lethal Dose, LD_{50}):在一定时间内经口或经皮给予受试样品后,使受试动物发生死亡概率为50%的剂量。以单位体重接受受试样品的质量(mg/Kg bw 或 g/Kg bw)来表示。

皮肤刺激性(Dermal Irritation):皮肤涂敷受试样品后局部产生的可逆性炎性变化。

皮肤腐蚀性(Dermal Corrosion):皮肤涂敷受试样品后局部引起的不可逆组织损伤。

眼刺激性(Eye Irritation):眼球表面接触受试样品后产生的可逆性炎性变化。

眼腐蚀性(Eye Corrosion):眼球表面接触受试样品后引起的不可逆性组织损伤。

皮肤致敏(过敏性接触性皮炎)(Skin Sensitization, Allergic Contact Dermatitis):皮肤对一种物质产生的免疫源性皮肤反应。对于人类这种反应可能以瘙痒、红斑、丘疹、水疱、融合水疱为特征。动物的反应不同,可能只见到皮肤红斑和水肿。

亚急性经口毒性(Subacute Oral Toxicity):实验动物在14~28天内,每日经口接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚急性经皮毒性(Subacute Dermal Toxicity):实验动物在14~28天内,每日经皮接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚急性吸入毒性(Subacute Inhalation Toxicity):实验动物在14~28天内,每日经呼吸道接触受试样品后所引起的健康损害效应。

致突变性(Mutagenicity):受试样品引起原核或真核细胞、或实验动物遗传物质发生结构和/或数量改变的效应。

免疫毒性(Immunotoxicity):受试样品引起机体免疫功能抑制或异常增强的效应。

神经毒性(Neurotoxicity):受试样品对神经系统功能或结构的损害效应。

亚慢性经口毒性(Subchronic Oral Toxicity):实验动物在其部分生存期(不超过10%寿命期)内,每日经口接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚慢性经皮毒性(Subchronic Dermal Toxicity):实验动物在其部分生存期(不超过10%寿命期)内,每日经皮接触受试样品后所引起的健康损害效应。

亚慢性吸入毒性(Subchronic Inhalation Toxicity):实验动物在其部分生存期(不超过10%寿命期)内,每日经呼吸道接触受试样品后所引起的健康损害效应。

蓄积毒性(Cumulative Toxicity):受试样品在体内蓄积引起的有害效应,蓄积有两种形式:(1)物质蓄积,即长期反复接触受试样品时,由于吸收速度超过消除速度导致的该物质在体内逐渐增多;(2)功能蓄积,即受试样品虽然在体内的代谢和排出速度较快,但其造成的损伤恢复慢,在前一次的损伤未恢复前又发生新的损伤,如此残留损伤的累积称为功能蓄积。

致畸性(Teratogenicity):受试样品在胚胎发育期引起胎仔永久性结构和功能异常的效应。生殖毒性(Reproduction Toxicity):受试样品对亲代繁殖功能或能力的影响和/或对子代生长发育的损害效应。

生长发育毒性(Developmental Toxicity):妊娠动物接触受试样品而引起的子代在出生以前、围产期和出生以后所显现出的机体缺陷或功能障碍。

无可见有害作用水平(No Observed Adverse Effect Level, NoAEL):在规定的试验条件下,用现有的技术手段或检测指标未观察到任何与受试样品有关的毒性作用的最大染毒剂量或浓度。

最低可见有害作用水平(Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL):在规定的试验条件下,受试样品引起实验动物形态、功能、生长发育等发生有害改变的最低染毒剂量或浓度。