工业化学品毒性鉴定规范及实验方法

主编　尹松年　王淑洁　毕文芳

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

工业化学品毒性鉴定规范及实验方法/尹松年等主编.
北京:人民卫生出版社,1998
ISBN 7-117-02900-5

Ⅰ.工… Ⅱ.尹… Ⅲ.①工业化学-化工产品-毒性测定-规范②工业化学-毒理学 Ⅳ.R994.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(98)第 02733 号

工业化学品毒性鉴定规范及实验方法

主编 尹松年 王淑洁 毕文芳

人民卫生出版社出版发行

(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

三河市富华印刷厂印刷

新华书店经销

787×1092 16 开本 8 $\frac{1}{4}$ 印张 184 千字

1998 年 4 月第 1 版 1998 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

印数:00 001—3 070

ISBN 7-117-02900-5/R·2901 定价:11.50 元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前　言

随着我国工业的迅速发展，工业化学物质日益增多，并大量地进入人们的日常生活和生产环境中。据报道，目前世界上销售的化学物质约有 6 万种以上，而且还有日益增加的趋势。因此，化学物对人类健康和生物环境所造成的危害越来越受到人们的关注。我国毒性检测或毒理实验已有 40 余年的历史，国内已出版过几本有关毒性实验的书籍，举办过多次培训班，但至今仍缺乏一本统一的、规范化的毒性鉴定检验方法，各毒性实验室的研究结果有时差异较大，出现矛盾，对化学物的毒性不能做出科学的结论。在生产中危害工人健康，或影响工业化学品的生产及国际交流。

本书是受卫生部卫生监督司的委托，组织全国重点机构的知名毒理学家共同编写的，并经有关专家的广泛审阅，有很重要的实用价值。全书共分四部分，分别对工业化学品毒性鉴定规范、毒性鉴定实验室条件和工作准则(GLP)以及工业化学品毒性鉴定方法作了详尽的描述，作者参考了国际上通用的 OECD 的有关资料并结合我国当前的实际，对促进工业毒理学的发展和保障人们的身心健康有着重要的现实意义。

本书是国内众多毒理学家多年实际工作的结晶，它不仅适用于从事毒理学实际工作的专业技术人员和科研工作者，还可以作为教学参考书以及专业人员培训和进修的参考教材。

刘世杰

编委会委员及审阅专家名单

姓　名	职务、职称	单　　位
阚学贵	司长	中华人民共和国卫生部卫生监督司
朱宝铎	副司长	中华人民共和国卫生部卫生监督司
黄建生	处长	中华人民共和国卫生部劳动卫生处
齐世荃	副处长	中华人民共和国卫生部劳动卫生处
李述唐	副所长	卫生部工业卫生实验所
汤双振	副院长	中国预防医学科学院
刘世杰	教授	北京医科大学
顾学箕	教授	上海医科大学
尹松年	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
王淑洁	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
毕文芳	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
姚佩佩	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
贺锡雯	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
黄美媛	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
李桂兰	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
李学明	研究员	中国预防医学科学院环境卫生与卫生工程研究所
余天骥	研究员	中国军事医学科学院
江泉观	教授	北京医科大学
薛　彬	教授	北京医科大学
梁友信	教授	上海医科大学
金锡鹏	教授	上海医科大学
王耀祖	主任医师	上海市卫生防疫站
纪云晶	研究员	北京市劳动卫生职业病防治研究所
王作明	教授	沈阳化工研究院安全评价中心
谢大英	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
何凤生	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
金　淬	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
邹昌淇	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
吕伯钦	研究员	中国预防医学科学院劳动卫生与职业病研究所
王篯兰	教授	上海医科大学
刚保琪	教授	哈尔滨医科大学
周炯亮	教授	中山医科大学
李寿琪	教授	华西医科大学
程慰南	教授	天津医科大学
刘毓谷	教授	同济医科大学
夏元淳	教授	大连医科大学
李春生	研究员	辽宁省劳动卫生职业病防治研究所
陈兴华	研究员	四川省劳动卫生职业病防治研究所
辛业志	研究员	湖南省劳动卫生职业病防治研究所
刘建业	主任医师	陕西省劳动卫生职业病防治研究所
谭炳德	主任医师	广东省劳动卫生职业病防治研究所
乔赐彬	主任医师	山东省劳动卫生职业病防治研究所
寇庆瑞	研究员	沈阳市劳动卫生职业病研究所

目　录

一、工业化学品毒性鉴定规范 …… (1)
二、工业化学品毒性鉴定实验室条件及工作准则(GLP) …… (5)
三、毒性鉴定实验方法 …… (10)
1. 急性吸入毒性实验 …… (10)
2. 亚急性吸入毒性实验 …… (14)
3. 亚慢性吸入毒性实验 …… (15)
4. 急性经口毒性实验 …… (15)
5. 亚急性经口毒性实验 …… (16)
6. 亚慢性经口毒性实验 …… (19)
7. 慢性经口毒性实验 …… (22)
8. 慢性毒性鉴定的血液及肝、肾功能实验 …… (25)
9. 急性经皮毒性实验 …… (32)
10. 亚急性经皮毒性实验 …… (35)
11. 亚慢性经皮毒性实验 …… (37)
12. 皮肤刺激实验 …… (40)
13. 皮肤过敏实验 …… (44)
14. 急性眼刺激实验 …… (48)
15. 鼠伤寒沙门菌回复突变实验 …… (52)
16. 小鼠骨髓细胞微核实验 …… (57)
17. 哺乳动物骨髓细胞与淋巴细胞染色体畸变实验 …… (58)
18. 哺乳动物细胞姊妹染色单体互换实验 …… (65)
19. 小鼠精原细胞和精母细胞中期染色体畸变分析 …… (69)
20. 淋巴细胞程序外 DNA 合成实验 …… (71)
21. 免疫毒性检测实验 …… (75)
22. 迟发性神经毒性实验 …… (80)
23. 致畸试验 …… (86)
24. 繁殖毒性实验 …… (91)
25. 毒物代谢动力学实验 …… (93)
26. 动物诱癌实验 …… (100)
27. 接触工业化学品人群危险性评价方法 …… (105)
四、化学物毒性评价及有关法规概述 …… (110)
五、附件 …… (114)

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

一、工业化学品毒性鉴定规范

1 目的

1.1 鉴定工业生产中化学品的毒理学特征，据此提出接触限值和急救措施的建议，以保护劳动者的健康。

1.2 促进毒性鉴定过程和方法的规范化、标准化，以保证鉴定结果在国内和国际上的可比性。

2 适用范围

本规范适用于从事工业化学品毒性鉴定活动的单位和个人。药品、食品添加剂、化妆品、农药、兽药的毒性鉴定按有关规范执行。

3 鉴定内容

3.1 理化特性

3.1.1 通用名(采用国际标准化组织的命名，ISO)。

3.1.2 化学名(采用国际纯化学和应用化学联合会的命名，IUPAC)。

3.1.3 商品名。

3.1.4 化学文摘社(CAS)登记号。

3.1.5 生产厂(公司)批号。

3.1.6 分子式。

3.1.7 结构式。

3.1.8 纯度及所含主要杂质。

3.1.9 组分。

3.1.10 理化参数：包括外观、物态及气味、密度、熔点、沸点、闪点、蒸气压、溶解度、油水分配系数、爆炸极限、稳定度及pH值等。

3.2 分析方法

包括所需器材、主要试剂、样品采集、操作步骤、检测下限及计算方法等。

3.3 工艺流程

简述该品作为原料、中间产品、添加剂或副产品的工艺流程；使用量或生产量；在工艺过程中的物理形态。

3.4 毒理学资料及毒性实验

3.4.1 毒理学资料：应有实验毒理学与人的中毒个案及人群观察资料，有条件者应提供最新文献检索资料以及据此归纳、概括的毒性综述资料和登记表(附件二)。

4 毒性试验程序

4.1 毒性试验内容选择

根据工业化学品的理化特性，特别是对化学结构与活性关系的初步判断，及其使用范围、生产或使用过程人体接触情况和现有文献资料，进行系统的或补充的毒性试验。在毒性试验过程中，应根据各阶段毒性试验结果，有针对性地选择和取舍进一步试验的项目和观察指标，以完善对该化学品所作出的毒理学评价资料的可靠性。

4.2 毒性试验条件

毒性鉴定试验的实验室，应在设施、动物、人员及管理上均符合中华人民共和国卫生部颁发的《工业化学品毒性鉴定实验室条件及工作准则》。

4.3 第一阶段：急性毒性试验

4.3.1 急性吸入毒性试验。

4.3.2 急性经皮毒性试验。

4.3.3 急性经口毒性试验。

4.3.4 眼粘膜刺激试验。

4.3.5 皮肤局部刺激试验。

4.3.6 皮肤致敏作用试验。

4.4 第二阶段：致突变试验、亚急性毒性试验

4.4.1 细菌回变试验。

4.4.2 体外哺乳动物细胞染色体畸变检测。

4.4.3 哺乳动物骨髓细胞染色体畸变检测。

4.4.4 哺乳动物骨髓细胞微核检测。

4.4.5 小鼠睾丸染色体畸变或小鼠精子畸形检测。

4.4.6 小鼠或大鼠显性致死试验。

4.4.7 免疫毒性检测。

4.4.8 亚急性吸入毒性试验。

4.4.9 亚急性经皮毒性试验。

4.4.10 亚急性经口毒性试验。

4.5 第三阶段：亚慢性毒性试验、致畸试验、生殖毒性试验和迟发性神经毒性试验

4.5.1 亚慢性吸入毒性试验。

4.5.2 亚慢性经皮毒性试验。

4.5.3 亚慢性经口毒性试验。

4.5.4 致畸试验。

4.5.5 繁殖毒性试验。

4.5.6 迟发性神经毒性试验。

4.6 第四阶段：慢性毒性试验、致癌试验、代谢试验和接触人群的观察

4.6.1 慢性吸入毒性试验。

4.6.2 慢性经皮毒性试验。

4.6.3 慢性经口毒性试验。

4.6.4　致癌试验。

4.6.5　代谢试验：主要进行吸收、分布和排泄试验，按需要与可能进行体内生物转化试验。

4.6.6　有条件时对接触人群进行调查和观察。

5　毒性鉴定内容及要求

5.1　新工业化学品一般应进行四个阶段的试验。

5.2　引进国外的生产技术，生产国外已登记生产和应用的工业化学品，国内的生产单位证明所生产的产品的理化性质、纯度、主要杂质成份及含量均与国外同类产品一致时，可先进行第一阶段和第二阶段的有关试验项目。如试验结果与国外同类产品一致时，可以不再继续进行第三、第四阶段试验。

5.3　凡将二种以上已生产和使用的化学品混配成新的制剂时，一般应先进行急性联合毒性试验，如果有明显的协同作用，则根据具体情况再进行其他必要的毒性试验。

5.4　如动物急性经口染毒剂量达 5000mg/kg bw 时，未出现死亡，就不要再进行更高剂量的试验。

5.5　如动物急性经皮肤涂敷剂量达 4000mg/kg bw 时，未出现死亡，就不要再进行更高剂量的试验。

5.6　如果以 10mg/L 染毒 2 小时，或由于被鉴定化学品的理化性质，不可能达到如此大的浓度急性吸入，可用能达到的最大浓度进行试验。在上述浓度，试验动物没有出现与受试物有关的死亡，就不再进行高浓度试验。

5.7　急性皮肤和眼粘膜刺激试验，如被鉴定工业化学品为 pH≤2 的强酸，或者 pH≥11的强碱，均提示为强烈的腐蚀剂，则不应再进行皮肤和粘膜的刺激试验。

5.8　在致畸试验和繁殖毒性试验中，被鉴定工业化学品剂量达 1000mg/kg bw 时，动物没有出现任何效应时，可免去进一步试验。

6　毒性的评价

被鉴定工业化学品的毒性鉴定结果，应结合人群观察资料，作出科学的综合性评价。在缺乏人群观察资料的情况下，应以动物实验资料为基础慎重而合理地外推，力求准确地估测人接触时的潜在危险性，以此提出安全接触限值的建议值。

6.1　被鉴定工业化学品毒性结果的外推，采用安全系数。如用该工业化学品毒性鉴定资料制定食品卫生标准(ADI)时，一般以未观察到不良效应剂量(NOAEL)为基础，取安全系数 100；如用于制定车间卫生标准(MAC)时，一般以慢性阈作用剂量为基础，取安全系数 5～20。可用下述公式加以概括：

$$\mathrm{ADI}=\frac{\text{慢性无明显不良作用剂量(NOAEL)}}{\text{安全系数}}$$

$$\mathrm{MAC}=\frac{\text{慢性阈作用浓度}}{\text{安全系数}}$$

6.2　致癌试验资料的分析

6.2.1　在两种以上种属和品系的动物中，经多种途径给药后，出现多部位恶性肿瘤，其发癌率明显高于阴性对照组，并呈剂量反应关系时，可说明被鉴定工业化学品的致癌

性。

6.2.2 在动物致癌试验中，如只进行了一个种属、一个品系或一次动物试验，被试验动物所出现的赘生物用组织学方法难以肯定为恶性肿瘤时（如小鼠肝脏和肺脏肿瘤），这样的实验结果只能提供有限的致癌性证据。

6.2.3 在本规范所定的试验范围内，如各测试结果均为阴性，则可认为该被鉴定的工业化学品没有显示致癌性。

6.2.4 肿瘤反应是指试验动物的肿瘤发生率显著高于阴性对照。如果大于下列剂量才出现反应，则认为其致癌性的实际意义不大：经呼吸道染毒，大鼠为 2000mg/m^3，小鼠为 1000mg/m^3。经皮肤染毒，大鼠为 3000mg/kg bw；小鼠为 1500mg/kg bw。经口染毒，大鼠为 500mg/kg bw/日、终生，或总剂量为 100g；小鼠为 500mg/kg bw/日、终生，或剂量为 10g。

二、工业化学品毒性鉴定实验室条件及工作准则(GLP)

1 目的

1.1 为保证工业化学品毒性鉴定质量符合科学实验的要求。

1.2 为保证工业化学品毒性实验所获得的资料，在国内和国际上具有可比性。

2 词语释义

2.1 实验室：系指进行工业化学品毒性鉴定实验的工作场所。

2.2 鉴定负责人：系指对工业化学品毒性鉴定实验项目负主要责任的人员。

2.3 质量控制：系指为保证工业化学品毒性鉴定实验质量符合《工业化学品毒性鉴定规范》的要求而采取的技术和组织控制措施。

2.4 质量检查员：系指在实验室内部实行质量控制的人员。

2.5 标准操作步骤：系指常规实验和操作方法细则。

3 实验室条件

3.1 实验人员条件

3.1.1 至少有五名毒理实验人员，其中具有高级技术职称的不得少于20%。

3.1.2 具有五年以上毒理实验研究的工作经验。

3.1.3 能熟练掌握《工业化学品毒性鉴定规范》，熟悉有关化学品安全卫生管理法规。

3.2 实验用房及设施条件

3.2.1 实验用房包括：实验室、动物饲养室、仪器室、档案资料室、消毒室、化学品储藏室。

3.2.2 实验用房面积按平均每个实验人员20～30m^2计算，保证不同实验系统的人员可以分别操作。

3.2.3 实验用房的设计必须符合毒性实验的要求，对温度、湿度、通风防毒有特殊要求的用房，还必须配备相应的温控、湿控和通风防毒的安全卫生及防治污染的设施。

3.3 仪器设备条件

3.3.1 必须有经口、经皮、经腹腔注射和吸入等各种染毒设备。

3.3.2 必须有用于化学品检测、分析和计量的仪器设备。

3.3.3 必须有用于细胞培养和病理、生理、生化检查的仪器设备。

4 实验室管理

4.1 领导责任制

4.1.1　实验室所在单位的领导，负责实验室的建设、项目审批、经费安排、后勤保障、人员培训和对实验室工作的监督检查。

4.1.2　实验室负责人：具体负责实验室工作的管理，组织实施工业化学品毒性鉴定项目实验计划。

4.2　立项管理

4.2.1　实验室接受工业化学品毒性鉴定项目时，应详细了解委托单位的要求，并依照《工业化学品毒性鉴定管理办法》的有关规定，索取有关资料。

4.2.2　单位负责人或实验室负责人应对该项目组织论证，除了解国内外有关情况外，还应根据委托者的要求，同时结合本实验室的条件，以决定是否承担该毒性鉴定项目。

4.2.3　如决定立项时，被委托单位应与委托单位就毒性鉴定项目的目的、要求、进度、样品、经费、质量及双方应承担的其他有关义务和法律责任进行充分的协商，协商一致后，双方签定《工业化学品毒性鉴定委托书》（以下简称《委托书》）。

4.2.4　实验室负责人应根据本文3.1所规定的人员条件，组织项目课题组明确鉴定负责人，并由鉴定负责人根据《委托书》和《工业化学品毒性鉴定规范》的要求，组织拟定具体的毒性鉴定实验研究计划。

4.3　鉴定实验质量管理

4.3.1　实验室应有全面的毒性鉴定实验质量管理制度，以保证被鉴定化学品在符合本文所规定的条件下进行毒性实验。

4.3.2　实验室负责人应指定熟悉毒性实验操作、责任心强，并且有高级职称的人员担任质量检查员。

4.3.3　质量检查员不参与项目实验工作，只行使与控制实验质量有关的职责：①了解并确认符合参加该项目研究计划和标准化操作要求的实验人员；②定期检查、记录研究计划的进度和是否符合标准化操作，并将发现的问题报告鉴定负责人；③审阅实验研究报告并签署检查意见。

4.4　仪器、设备、试剂管理

4.4.1　实验室应建立仪器、设备、试剂管理制度，并责任到人。

4.4.2　实验仪器设备的安置或存放的位置要适当，既要避免环境因素的干扰，又便于操作和管理。

4.4.3　实验仪器设备应定期检查、检验、维修、清洁以保证仪器、设备的性能符合实验要求。

4.4.4　必须经计量部门校验的仪器，应按《计量法》的有关规定办理校验事宜，并保存校验证件。

4.4.5　试剂必须标明名称（商品名、化学名）和说明该试剂的规格、来源、浓度、配制日期、失效日期、配制人员以及特殊储存要求（如避光、冷藏、冷冻等）的标签。并有专（兼）人保管，定期检查，超过失效期的试剂，必须及时更换。

4.5　实验动物管理

4.5.1　实验动物管理按医学实验动物管理实施细则有关规定执行。

4.5.2　新接收的实验动物在实验前应有一定的隔离观察时间，以适应染毒实验的环境，急性毒性实验观察3～5天，亚慢性或慢性毒性实验观察5～7天，在观察期间内，如有

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

异常死亡或发生疾病，则该批动物不能用于实验，应及时处理。

4.5.3 在实验期间内，如实验动物生病并做过治疗的，应做记录。

4.6 档案管理

4.6.1 实验室应有档案管理制度，并指定专(兼)人负责。

4.6.2 下列资料必须归档保存，并按资料的性质分类，编好索引。

(1)工业化学品毒性鉴定委托书；

(2)工业化学品毒性实验计划；

(3)工业化学品毒性实验记录；

(4)工业化学品毒性实验总结报告；

(5)工业化学品毒性鉴定书(附本)；

(6)计量部门出具的仪器设备校验记录及认证证件；

(7)其他有关资料包括病理及受鉴定的化学品样品，以备复查。保存期限至少二年。

4.7 安全卫生管理

4.7.1 实验室必须建立健全安全卫生管理制度。

4.7.2 危险化学品(含放射性化学品)的储存及实验废物处理，必须按国家有关规定执行。

4.7.3 实验者必须严格遵守安全操作规程。在实验前应了解被鉴定化学品的理化特性，对易燃、易爆、有毒的化学品或暂时难以确定其危险性而又急需实验的化学品，必须在有安全防护设施的通风柜中小心操作，防止意外事故。

4.7.4 实验者的健康状况不适于某些化学品实验时，鉴定负责人不得安排其参加该项实验操作。

4.7.5 实验室应有化学品污染事故冲洗设施，以备即时冲洗眼睛和皮肤污染。

5 制定实验研究计划

5.1 计划内容

5.1.1 一般情况：项目名称；项目承担单位、实验室名称及地址，单位、实验室和鉴定负责人名称，其他参与实验研究人员名称，委托单位的名称及地址。

5.1.2 日期：实验研究项目开始和完成的截止日期；计划批准日期。

5.1.3 写明被鉴定化学品的名称或编号(IUPAC；CA)和对照物的名称、性质。

5.1.4 阐明拟采用的实验方法，按《工业化学品毒性实验方法》(见附件)执行，但需要说明：①所选择的实验系统；②实验动物品种、品系、来源、数量、体重范围、性别、年龄及其他有关情况；③染毒途径及选择理由；④染毒次数、时间、剂量或浓度；⑤实验研究的步骤；⑥所需实验研究的材料、仪器设备、经费预算和其他有关资料；⑦拟采用的统计分析方法。

5.1.5 拟采取的质量控制措施。

5.2 计划审批

5.2.1 鉴定负责人应组织本课题组的人员对所拟定的《实验研究计划》进行讨论修改。

5.2.2 《实验研究计划》必须经实验室和单位负责人批准后，方可实施。

5.3 计划调整

5.3.1 因计划方案的缺陷或其他不可抗拒的原因，需对《实验研究计划》做调整时，需经实验室或单位负责人批准。

5.3.2 鉴定负责人应将调整的内容、原因做好记录和说明。

6 实施实验研究计划

6.1 按标准操作步骤做好实验前的准备工作。

6.1.1 按下列要求准备被鉴定化学品与对照物：①接收被鉴定化学品时，应详细记录接收日期、重量(容量)、名称、批号、纯度、浓度、组成成分、理化特性、生产厂家(产地)、提供单位和人员。②实验室或该项目课题组应对前款所记录内容进行验收检查，必要时应取样对其纯度、成分、浓度及理化特性进行分析鉴定，验收无误后，方可与委托者办理接收手续；③对验收无误的被鉴定化学物和对照物进行标记、标名和编号(化学文摘社的登记号 CA 或国际纯化学和应用联合会的命名 IUPAC)。④按被鉴定化学品和对照物所需的贮存条件贮存，取样贮存的操作过程中，应避免污染和注意其稳定性。⑤如被鉴定化学品和对照物需经溶媒处理，应按标准操作方法，以保证其在溶媒中的均匀性和稳定性。

6.1.2 根据实验设计方案，对仪器、设备、试剂的需求计划，按本文 4.4 的有关要求，准备相应的仪器、设备、试剂。

6.1.3 根据实验设计对实验动物的数量、品系的需求，按本文 4.5 的有关规定，准备好所需的实验动物。

6.1.4 准备好实验方案所需的，并符合本文有关规定的其他实验条件。

6.1.5 在实验前，鉴定负责人和质量检查员应对上述准备工作进行全面的检查。

6.2 实验研究

6.2.1 实验室应使用统一规格的毒性检测项目表、实验观察记录表和编码。

6.2.2 鉴定负责人应按实验计划的要求，掌握实验进度，指导并严格要求实验人员按实验设计方案和标准操作步骤，做好实验动物的染毒、观察、解剖和组织病理取样以及各种理化检测和病理检查工作，并及时、准确、翔实和字迹清楚地记录全部毒性实验结果。

6.2.3 实验人员应及时整理好所记录的实验资料，并签署姓名和日期。

6.2.4 质量检查员应对整个实验过程实施监督检查，如发现质量问题，应及时提请鉴定负责人解决。

6.3 撰写实验结果总结报告，其内容包括：

6.3.1 一般情况：①项目名称；②实验室及所在单位的名称和地址；③鉴定负责人及其他参加实验的主要人员的姓名；④项目委托单位名称。

6.3.2 实验起止日期。

6.3.3 实验内容：①被鉴定化学品和对照物的名称及编号(IUPAC；CA 编号)、纯度、稳定性和均一性；②目的和要求；③实验方法、实验条件和实验材料；④所采取的质量控制措施；⑤其他需要说明的问题。

6.3.4 实验结果：①结果摘要；②实施研究计划的结果的全部信息；③实验总结所用的计算统计方法；④实验结果讨论、评价及相应的结论。

6.4 总结报告的审查

6.4.1　鉴定负责人应组织本项目实验人员对实验总结报告进行讨论，以进一步完善，然后，送质量检查员阅审。

6.4.2　质量检查员如发现总结报告存在不符合《工业化学品毒性鉴定规范》和本文有关质量要求的问题时，应做好记录，并及时提请鉴定负责人修改或采取其他补救措施，直至对总结报告再无其他异议时方可签名并写出评语。如鉴定负责人不同意所提意见或对所提意见难以采取补救措施时，质量检查员应将所记录的质量问题及审评意见和总结报告提交实验室负责人（或单位负责人）处理。

6.4.3　实验室和单位负责人应签名批准对经质量检查员审阅无异议，自己也提不出修改意见的总结报告。对质量检查员与鉴定负责人有争议的总结报告，实验室和单位负责人应组织本室或本单位的有关专家讨论，必要时，还应邀请外单位权威的毒理学专家参与审查，并按讨论审查的最终意见处理总结报告。

7　签发工业化学品毒性鉴定书

7.1　鉴定负责人应在实验室和单位负责人签字批准的实验总结报告的基础上，按附录《工业化学品毒性鉴定书》的格式要求填写鉴定书一式三份。

7.2　《工业化学品毒性鉴定书》须经鉴定负责人，质量检查员分别签字。

7.3　《工业化学品毒性鉴定书》应由单位盖章，并注明日期。

三、毒性鉴定实验方法

1. 急性吸入毒性实验

1 简介

呼吸道染毒又称吸入染毒是生产环境中的工业化学物呈气态、蒸气态、气溶胶态和颗粒状物进入人体的主要途径。一次持续吸入或短期内多次吸入较高浓度的工业化学物则引起急性吸入中毒，出现中毒症状，严重者甚至死亡。

呼吸道染毒特点表现为毒性吸收快而且完全，因此发病快，毒性接近静脉注射，比口服或皮肤染毒具有更大的危险性。其原因是：①呼吸道粘膜，尤其是肺泡上皮的吸收面积大，成人达 40～80m^2；②肺内毛细血管十分丰富，到达肺泡的毒物可以迅速通过肺泡上皮和毛细血管内皮进入肺循环中而后进入体循环遍及全身；③毒物先到达作用部位而后经肝脏解毒（少数毒物不经肝脏解毒，或在肝脏内活化）。

2 急性吸入毒性实验(acute inhalation toxicity test)

2.1 受试物的必要参数

测定某一化学物（即受试物）之前，应先收集该受试物的必要的理化参数。这些参数有：

2.1.1 受试物的化学名称，别名，CA 登记号，分子式或结构式，分子量。

2.1.2 受试物的纯度和主要杂质：一般要求纯度超过 95％以上，纯度愈高愈好。不得含有剧毒的杂质。

2.1.3 受试物的物理状态：呈气态、蒸气态、气溶胶状态或颗粒状物。气溶胶或颗粒状物需测定颗粒大小，形状和颗粒范围。

2.1.4 受试物的蒸气压，挥发度和沸点。

2.1.5 受试物的闪点及爆炸性。

2.2 急性吸入毒性的实验目的

测出可吸入受试物如气体、蒸气、气溶胶或颗粒状物的急性毒性，进行急性毒性分级；评价该受试物的毒作用特征，评价对人体健康的危险度（risk）；为亚急性、亚慢性或慢性吸入毒性实验选择染毒浓度提供依据，为进行毒理学研究选择染毒方式和剂量提供数据。

2.3 急性吸入毒性的定义

实验动物短期内（指 24 小时或少于 24 小时，通常采用 2 小时）一次连续吸入较高浓度的化学物的气体、蒸气、气溶胶或颗粒状物后短期内所发生的不良效应。某些毒作用发生快的受试物在吸入过程中就可以出现中毒症状。

半数致死浓度（LC_{50}）是依照统计学方法求出的急性毒性参数。其含义是实验动物在规定时间内持续吸入受试物后，引起半数动物死亡的浓度。LC_{50}值是以标准体积空气中所

含受试物重量(mg/m³)表示，气态或蒸气态受试物还可用百万分数(ppm)表示，两者通过公式可以互相换算。

一定浓度范围的受试物吸入动物体内的量(K)与浓度(C)和时间(T)相关，即CT=K。例如测定某受试物吸入2小时的LC_{50}值为100mg/m³，推算吸入4小时的LC_{50}值约为50mg/m³。

2.4 急性吸入毒性实验方法

2.4.1 动式吸入染毒：动式吸入染毒装置由机械通风系统、受试物发生器和染毒柜三部分组成。机械通风系统保证染毒柜内空气保持新鲜，其氧含量不低于19%，二氧化碳含量不超过3%，温度维持在26±2℃范围内，且一天之内变化不超过3℃，相对湿度为50%～70%，每小时换气12～15次，气流速度不宜过大，染毒柜内空气稍呈负压，以防止受试物外溢。受试物发生器按实验设计要求发生一定量的气态、蒸气态、气溶胶态或颗粒状受试物，送入染毒柜，要求柜内浓度均匀，在染毒期间保持基本稳定。染毒柜多采用圆锥形，用玻璃和不锈钢或玻璃和硬质木材制成，与受试物无反应。染毒柜设有气体进出口、采样口、排污口、观察窗和密闭门，容积应为放置动物总重量(以kg计)的20倍以上(以L计)，即染柜内放置动物所占体积不超过染毒柜容积5%为宜。

2.4.2 静式吸入染毒：根据我国现有条件，如无条件进行动式吸入染毒的单位，也可进行静式吸入染毒。染毒时将动物置于适当容积的密闭容器内，再加入一定量受试物，使受试物挥发与容器内的空气混匀，达到所需浓度。应根据动物种属数量与染毒时间，确定容器的容积。1只小鼠1小时最低需气量为4.35L，1只大鼠1小时最低需气量为30.5L。

无论动式或静式吸入染毒时，应定期测定染毒柜内受试物浓度，按时间加权计算平均浓度。

2.4.3 实验方法要点：将实验动物分成若干组，每组动物吸入一个浓度，时间相同。如果受试物溶于介质中进行染毒，则应另设介质对照组。染毒结束后，将动物移到清洁空气的室内饲养和观察。应细致观察染毒期间和终止染毒后实验动物表现的中毒症状与严重程度、死亡时间。对死亡动物应及时作病理学检查。观察期终了对存活动物处死并作大体解剖。

2.4.4 实验程序

2.4.4.1 准备阶段：选择成年健康动物，置于实验环境中3～5天，使其适应实验室环境。依随机原则将实验动物分配到各浓度组。

对受试物则依其理化特性进行调试染毒装置，包括确定受试物的气化和配气方法、载气种类、气流速度、染毒柜排出的废气处理方法等。

2.4.4.2 实验动物

(1)动物种系：常用的实验动物是大鼠和小鼠，其次是地鼠、豚鼠、兔、猫、狗、猴。特殊情况下，根据要求选用其他动物。实验动物的个体体重变异应小于平均体重的20%。

(2)数量和性别：每个浓度组至少10只动物，雌雄各半。雌性动物应为未孕和未产过仔的。

(3)动物房和饲养条件：动物房的温度应为20～25℃，相对湿度应为30%～70%。每个浓度组的动物按性别分笼饲养，每笼动物以不干扰动物活动和观察反应为度。饲养时尽量采用人工昼夜，即12小时开灯进行人工照明，模拟白昼，12小时闭灯，并遮住任何光

线，模拟夜晚。喂饲常规饲料，任意饮水。

2.4.4.3　实验条件

(1)受试物浓度：至少设置三个浓度，通过预实验选用10%～40%动物死亡浓度为低浓度组，40%～60%动物死亡浓度为中浓度组，60%～90%动物死亡浓度为高浓度组，用此资料绘出剂量-反应曲线，并求出LC_{50}。

(2)限度实验：对于没有急性吸入毒性资料的受试物，应先进行限度实验。用10只动物，雌雄各半，先以5mg/L浓度吸入2小时，并作预实验。实验结果如动物未死，不再测LC_{50}值。如动物全部或大部分死亡，则需进一步测LC_{50}值。

(3)吸入时间：吸入染毒常规采用2小时，或按研究要求延长或缩短吸入时间。但动式吸入染毒最长以24小时为限。静式吸入染毒限于染毒装置即容器内空气氧含量降低和二氧化碳含量上升影响实验结果，一般吸入时间不超过6小时。

(4)观察期限：对无毒性资料的受试物急性吸入染毒后观察期限至少需要14天，以避免遗漏观察迟发性死亡，但也不是硬性规定。可依据该受试物毒作用特点、潜伏期长短、症状发作和病程进展快慢和恢复期长短而决定观察期，尤其要注意中毒症状出现、消失或死亡时间。

2.4.4.4　吸入染毒操作

(1)动式吸入染毒：选择已适应实验室环境的成年健康动物，实验前称重，随机分组，按设计规定的各浓度组分别放置入染毒柜内，启动通风系统和受试物发生器，受试物按规定浓度使动物连续吸入2小时，切断受试物发生器，动物终止吸入染毒，继续通风15分钟，中毒柜换气3～4次，而后停止通风，取出动物进行观察。如果一套动式吸入染毒装置带有4个中毒柜，可以同时造成4种不同浓度受试物供4组动物同时染毒用，可以大大提高效率，节省时间。

上述染毒方法存在一些缺点：①动物毛上吸附有受试物，动物舔毛时，受试物经口进入体内；②少量受试物可能经皮吸收；③消耗一定量的受试物。头面式或口鼻式动式吸入染毒仅使动物头面部或口鼻部暴露在含受试物空气中，而避免上述缺点。

(2)静式吸入染毒：将动物放入染毒柜，再将滴有液体受试物的滤纸或蒸发皿放在柜内上方位置，密闭染毒柜，启动风扇使气体混匀，到达规定时间后打开染毒柜取出动物，在动物房内饲养并进行观察。如受试物为气体，当气体加入染毒柜后，要增加体积；大量气体受试物进入染毒柜，空气中氧含量相应降低，要在装置内解决接受多余的气体量和补充氧。

2.4.4.5　实验环境监测：在实验进行过程中定期测量气流速度；采样并测定受试物浓度，计算时间加权平均浓度；读出染毒柜中温度和相对湿度值。

根据监测结果，如不符合规定要求，需及时加以调控，使达到要求为止。

2.4.4.6　观察和检查

(1)临床检查：吸入染毒期间及终止染毒后，每只实验动物都应进行系统观察，作好每只动物的记录。此后每日至少要详细进行临床检查一次。重点观察皮肤颜色，毛的色泽，眼、粘膜和呼吸道刺激症状，以及呼吸、循环、中枢神经和植物神经系统症状、体力活动和行为活动改变。尤其注意有无震颤、惊厥、流涎、腹泄、嗜睡、少动和昏迷。尽可能详细记录各种症状出现次序、时间和严重程度以及死亡时间。死亡动物应及时解剖作尸检并争取作

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com