

基础毒理学

江泉观 主编

内 容 提 要

毒理学是研究外源性化学物（药物、工业毒物、环境污染物与食品添加剂等）对机体的有害作用。本书包括三部分内容：毒理学的基本理论，讨论外源性化学物的进入、分布、生物转化、排泄与中毒机理；第二部分内容为脏器毒理学，讨论外源性化学物对主要组织与脏器的毒作用；最后一部分内容为化学致癌、毒性病理、外推、毒理实验设计与危险度评定。由于本书各章撰写者皆为国内多年从事毒理学研究与教学的科学工作者，因而能反映当代国内外毒理学的进展与趋向。

本书可作为药物工作者、环境保护人员、卫生领域各专业工作者、广大医生与职业病防治人员使用，也可作为大专院校有关专业师生作为参考书使用，也适用为毒理学的进修教材。

基 础 毒 理 学

江泉观 主编

责任编辑：林晨虹

封面设计：曹林勇

*

化学工业出版社出版发行

（北京和平里七区十六号楼）

化学工业出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所经销

*

开本787×1092¹/₁₆印张26¹/₂字数642千字

1991年4月第1版 1991年4月北京第1次印刷

印 数 1·2·300

ISBN 7-5025-0822-8/TQ·474

定 价 16.20元

“基础毒理学”作者（按撰写篇章顺序）

- 曲青山 北京医科大学，副教授
江泉观 北京医科大学，教授
王蓂兰 上海医科大学，教授
黄如衡 解放军军事医科院，研究员
沈惠麒 北京医科大学，教授
常元勋 北京医科大学，副教授
刘毓谷 同济医科大学，教授
俞天骥 解放军军事医科院，研究员
梁友信 上海医科大学，教授
周树森 北京医科大学，教授
赵树芬 北京医科大学，副教授
尹松年 中国预防医科院劳动卫生与职业病研究所，副研究员
薛 彬 北京医科大学，副教授
纪云晶 北京市劳动卫生与职业病研究所，研究员
毕文芳 中国预防医科院劳动卫生与职业病研究所，副研究员
李寅增 北京医科大学，副教授
乔赐彬 山东省劳动卫生与职业病研究所，研究员

本书编审组成员（按笔划序）

- 尹松年 王蓂兰 纪云晶 曲青山 乔赐彬
江泉观 刘毓谷 俞天骥 梁友信

前 言

毒理学作为理论学科已成为环境保护与环境科学、职业病临床、卫生学各学科、药理学与兽医学的基础理论，作为应用学科已成为药物与化学物质安全管理的主要依据与工具；因此，国内有关学科工作者迫切需要一本由我国专家自行编写的、理论与实践相结合的毒理学参考书。本书即是在这种形势督促下，将原北京医学院内部出版的“基础毒理学”进一步修改与补充而成。为了使本书能充分反映近年来国内外毒理学研究的成就与进展，除保留原书的作者阵容外，特请国内有关专家与权威撰写他们所专长的章节，虽然这可能使全书笔调不太一致，但对提高本书的学术水平还是有很大帮助的。

清代戏曲理论家李渔曾说过：“编戏有如缝衣，其初则以完全者剪碎，其后又以剪碎者凑成。剪碎易，凑成难。”此观点也同样适合于著书，所谓“剪碎”即是从文献中引用资料与实例，要求作者全面公正地对待不同学派的观点与成果，要求作者有较高的学术水平，在引用资料时，既能想着“森林”（全学科范围），也能看到“树木”（章节的角度）；所谓“凑成”即为成书，作为一门自然科学的参考书，除了要概括学科的基本理论与观点外，还要反映进展、趋向和该门学科特有的科学思维，该学科在历史发展过程中能起“前车之鉴”的特殊经验教训也应有所显示。因此，如果改用“剪碎不易，凑成更难”来形容编书过程，可能更为适当。无疑，作为“成衣匠”的本书作者与主编来说，无论是“剪碎”与“凑成”都存在很多问题，有的我们已感觉到了，更多的有待读者的指出与批评。

本书编写过程承毒理学前辈、预防医学家刘世杰教授的关怀与指导，本书“危险度评定”一章的“致畸危险度评定”与第十二章“生殖毒理”承保毓书教授审阅；本书完稿之时，适逢社会上出版不景气之际，但承化工出版社从社会效益考虑大力支持，使本书得以顺利出版；谨对上述同志深表感谢。

江泉观

于北京医科大学

1988年“5.1”前夕

目 录

第一章 绪论 1	第三章 药物(毒物)动力学26
一、毒理学的基本概念..... 2	一、概述.....26
(一)中毒原型与模型..... 2	二、房室模型.....26
(二)剂量-效应和剂量-反应关系..... 2	(一)一室型动力学.....26
(三)外源性化学物的有害作用..... 5	(二)一级吸收.....31
二、毒理学研究内容与方法..... 6	(三)多室型药(毒)物动力学.....36
(一)体外试验..... 6	三、重复给药(染毒).....41
(二)整体实验..... 7	(一)连续灌流.....41
三、毒理学的当代成就与未来趋向..... 7	(二)重复静注给药(染毒).....42
(一)当代成就..... 7	(三)非静注(血管外)重复给药
(二)未来趋向..... 9	(染毒).....43
第二章 外源性化学物的吸收、	四、非线性动力学.....46
分布和排泄10	(一)药(毒)物酶化学动力学.....47
一、概述.....10	(二)有限能力药物动力学.....47
二、外源性化学物与生物膜.....11	(三)参数测定.....48
(一)外源性化学物通过生物膜的	五、药物反应动力学——药效学.....50
机理.....11	(一)直接可逆药效动力学.....50
(二)影响外源性化学物转运的因素.....12	(二)间接药效动力学.....55
(三)外源性化学物经生物膜的穿	(三)不可逆药理效应.....56
透率.....13	第四章 外源性化学物的生物
三、外源性化学物的吸收.....14	转化57
(一)呼吸道吸收.....15	一、概述.....57
(二)消化道吸收.....16	(一)I相和II相生物转化.....57
(三)皮肤吸收.....17	(二)生物转化的器官和细胞定位.....58
(四)其他途径吸收.....19	(三)解毒与中毒.....59
四、外源性化学物的分布.....19	(四)生物转化的特征.....59
(一)外源性化学物在体内的运输.....19	二、外源性化学物生物转化过程及其
(二)外源性化学物的器官分布及其	酶系.....59
毒理学意义.....20	(一)外源性化学物的氧化、还原、
(三)影响外源性化学物分布的	水解作用(I相反应)及有关酶系.....59
因素.....21	(二)外源性化学物的结合反应(II
(四)外源性化学物的结合与贮存.....22	相反应)及其酶系.....70
五、外源性化学物的排泄.....23	三、影响外源性化学物生物转化的
(一)肾脏排泄.....23	因素.....76
(二)肝胆排泄.....24	(一)外源性化学物方面的影响.....76
(三)呼吸道排出.....24	(二)机体因素.....77
(四)其他途径排泄.....24	(三)其他因素.....80

第五章 中毒机理	83	(一) 结构	128
一、概述	83	(二) 生理功能	129
二、从不同层次解释中毒机理	85	二、外源性化学物可能引起的肝脏 损害	130
(一) 从脏器水平解释中毒机理	85	(一) 结构形态损害	130
(二) 从细胞水平解释中毒机理	86	(二) 功能损害	131
(三) 从亚细胞水平解释中毒机理	87	三、常见的重要肝脏化学性损害及其 机理	132
三、从分子水平解释中毒机理	87	(一) 坏死	132
(一) 共价结合学说	88	(二) 脂肪变	137
(二) 自由基与脂质过氧化	93	(三) 肝硬变	138
(三) 细胞内钙稳态失调	104	(四) 胆汁郁积性损害	139
四、研究中毒机理的思路与步骤	106	四、化学致癌物诱发的肝脏肿瘤	139
(一) 外源性化学物的毒性是由于 该化学物本身还是其代谢产物引 起的?	106	(一) 主要肝脏肿瘤类型	139
(二) 毒性与代谢产物之间是否具有 平行关系? 与哪一种代谢产物有平 行关系?	107	(二) 肝脏化学致癌过程中的早期 变化	140
(三) 了解外源性化学物的生物转化 点与毒作用的关系	107	五、肝脏化学性损害的评定和肝脏毒理 研究方法	143
(四) 验证所设想的代谢产物能否 产生所设想的毒性	107	(一) 整体动物试验	143
(五) 外源性化学物与/或其活性代 谢产物是否能直接打击体内正常中 间代谢产物或辅基而使之耗竭	107	(二) 体外试验法	145
(六) 从分子水平考虑中毒机理	107	六、肝脏化学毒物	147
第六章 呼吸系统毒理	109	(一) 无机化合物	147
一、呼吸系统的组织和一般生化特点	109	(二) 有机化合物	147
(一) 呼吸系统的组织学特点	109	(三) 天然物质	148
(二) 呼吸系统的一般生化特点	111	第八章 神经系统毒理	149
二、外源性化学物在呼吸道内吸收、 代谢、清除和蓄积	112	一、神经系统毒理的兴起和进展	149
(一) 吸收	112	二、神经系统的发育、解剖、生理和 生物化学	149
(二) 代谢	113	(一) 神经系统的发生和发育	149
(三) 清除	117	(二) 神经系统的解剖和组织	149
(四) 蓄积	118	(三) 神经系统的生理	150
三、常见肺损害和适应	118	(四) 神经系统的生物化学	150
(一) 损害	119	三、神经性毒物作用特点	150
(二) 适应	124	(一) 神经性毒物的来源、用途和 分类	150
四、呼吸系统毒理的研究方法	125	(二) 神经性毒物的作用特点	152
(一) 动物模型的制备	125	(三) 影响神经性毒物毒作用的 因素	153
(二) 毒性评价	127	(四) 神经系统病变分型	155
第七章 肝脏毒理	128	(五) 化学致癌物诱发的神经系统 肿瘤	157
一、肝脏的结构和功能	128	四、神经性毒物的临床毒理学	157
		(一) 神经性毒物中毒临床表现	157

(二) 常见的神经性毒物的毒理学·····	159	机理·····	190
五、神经毒理的方法学·····	164	(一) 常见肾毒物的毒作用表现·····	190
(一) 建立模拟人体神经系统病变的 动物模型·····	164	(二) 毒作用机理·····	195
(二) 形态学方法·····	165	六、中毒性肾损害的检测方法及其 评价·····	198
(三) 电生理方法·····	165	(一) 整体肾功能试验·····	198
(四) 行为活动的方法·····	165	(二) 体外试验·····	201
(五) 神经化学的方法·····	166	七、肾损害的代偿·····	203
(六) 组织细胞培养的方法·····	166	第十一章 遗传毒理 ·····	204
第九章 行为毒理 ·····	168	一、遗传毒理学在评价外源性化学物危 害性方面的意义·····	205
一、行为的定义和分类·····	168	二、遗传毒物与DNA·····	205
(一) 应答性行为·····	168	(一) 生理条件下DNA分子的自发 损伤·····	206
(二) 操作行为·····	169	(二) 环境因素引起的DNA损伤·····	207
二、实验方法的选择·····	170	(三) 毒物对遗传结构内DNA以外的 大分子物质的损伤·····	213
(一) 初级测试·····	170	(四) DNA损伤及突变·····	215
(二) 二级测试·····	170	三、遗传毒物与染色体异常·····	217
三、行为畸胎学·····	177	(一) 染色体结构异常·····	219
(一) 意义和研究范围·····	177	(二) 染色体数目异常·····	220
(二) 测试方法·····	178	四、遗传毒作用的后果·····	221
(三) 行为畸胎学研究的动物模型·····	180	(一) 遗传毒物对人类基因库的 影响·····	221
四、行为毒理学的应用与存在问题·····	182	(二) 遗传毒性与致癌作用·····	221
(一) 实际应用·····	182	五、遗传毒物的筛选及危险度评价·····	222
(二) 存在问题·····	183	(一) 预测哺乳动物生殖细胞诱变 剂的试验方案·····	223
第十章 肾脏毒理 ·····	184	(二) 预测哺乳动物致癌物的试验 方案·····	223
一、肾脏的结构与功能·····	184	第十二章 生殖毒理 ·····	226
二、肾脏对外源性化学物的生物转化·····	186	一、生殖生物学·····	226
(一) 肾脏的生化特征·····	186	(一) 女性生殖生物学·····	226
(二) 肾脏对外源性化学物的生物 转化在毒物的全身代谢中所起的 作用·····	186	(二) 男性生殖生物学·····	228
(三) 肾脏对外源性化学物的氧化 作用·····	187	(三) 胚胎发生·····	229
(四) 肾脏对外源性化学物的结合 作用·····	187	二、外源性环境因素的亲性腺作用·····	230
三、肾脏易受外源性化学物损害的 原因·····	188	(一) 外源性环境因素对性腺的损 伤·····	230
四、中毒性肾损害的类型·····	189	(二) 性腺对化学物质毒性效应的 调节·····	231
(一) 急性肾功能衰竭·····	189	(三) 性腺毒作用的结局·····	232
(二) 肾病综合征·····	189	三、外源性环境因素的亲胚胎作用—— 胚胎毒性·····	232
(三) 肾小管综合征·····	189		
(四) 肺出血-肾炎综合征·····	189		
(五) 慢性间质性肾炎·····	189		
五、几种常见的肾毒物及其毒作用			

(一) 胚胎发育各阶段有害因素的 影响·····	232	(二) 体内扩散琼脂培养技术·····	266
(二) 致畸作用的机理, 影响致畸 作用的因素及致畸强度的评价·····	235	(三) 骨髓微循环的观察方法·····	266
(三) 对生殖系统有毒害作用的外 源性环境因素·····	237	(四) 骨髓铁动力学实验法·····	266
四、外源性化学物的胎盘毒性·····	239	第十四章 免疫毒理 ·····	268
(一) 外源性化学物经胎盘转运的 方式和机理·····	240	一、机体的免疫应答·····	268
(二) 化学物质致胎盘损伤·····	241	(一) 机体的免疫系统·····	268
(三) 经胎盘致癌·····	243	(二) 机体的免疫功能和免疫反应 过程·····	269
五、生殖毒理的研究方法·····	243	(三) 体液免疫·····	270
(一) 人群调查·····	243	(四) 细胞免疫·····	271
(二) 实验研究·····	244	二、环境与外源性化学物对免疫功能的 影响·····	272
第十三章 血液毒理 ·····	250	(一) 影响免疫功能的化学物质·····	272
一、骨髓的构造·····	250	(二) 对免疫功能影响的表现·····	272
(一) 骨髓的血管系统·····	250	(三) 具有免疫毒性的外源性 化学物·····	277
(二) 骨髓的实质细胞·····	251	(四) 对免疫功能影响的机理·····	278
二、骨髓的造血功能与血细胞动力学·····	252	三、化学致癌物引起的肿瘤免疫·····	280
(一) 造血干细胞与微环境·····	252	(一) 肿瘤细胞的抗原及其特点·····	280
(二) 血细胞动力学·····	252	(二) 化学致癌物诱发肿瘤的特点·····	280
(三) 骨髓造血的调节因子·····	254	(三) 机体的抗肿瘤免疫机理·····	280
三、外源性化学物对于细胞与微环境的 毒作用·····	255	(四) 免疫毒性与致癌作用·····	281
(一) 外源性化学物对干细胞的 毒性·····	255	四、免疫毒理研究中常用的方法·····	282
(二) 外源性化学物对微环境的 影响·····	256	(一) 脏器重量、细胞学、组织病理 和免疫化学检查·····	283
四、外源性化学物对血细胞的作用·····	257	(二) 体液免疫功能·····	283
(一) 外源性化学物对粒细胞的 毒性·····	257	(三) 细胞免疫功能·····	283
(二) 外源性化学物对红细胞的 毒性·····	258	(四) 淋巴细胞增殖反应·····	284
(三) 外源性化学物与血红蛋白·····	259	(五) 巨噬细胞功能·····	285
(四) 外源性化学物引起的血小板 减少症·····	262	(六) 宿主抵抗力·····	285
五、化学中毒性再障与白血病·····	263	五、进行免疫毒性研究时应注意的 问题·····	286
(一) 引起再生障碍性贫血的原因·····	263	(一) 实验动物的选择·····	286
(二) 再生障碍性贫血的发病机理·····	264	(二) 接触外源性化学物的途径和 剂量·····	287
(三) 白血病的化学病因与实验 研究·····	265	(三) 给外源性化学物的时间及所用 抗原的量·····	287
六、血液毒理研究方法·····	265	六、目前的研究动向·····	287
(一) 外源性脾结节测定法·····	266	第十五章 皮肤毒理 ·····	289
		一、概述·····	289
		二、皮肤的组织结构特点·····	290
		(一) 表皮·····	291
		(二) 真皮·····	291

三、皮肤的功能.....	292	(六) 对照和联合作用.....	323
(一) 屏障的功能.....	292	(七) 观察与检查项目.....	324
(二) 吸收的功能.....	292	四、目前肯定和潜在的化学致癌物.....	331
(三) 代谢的功能.....	292	(一) 目前肯定的化学致癌物.....	331
(四) 免疫的功能.....	295	(二) 潜在的工业致癌物和	
四、皮肤毒作用类型.....	296	致突变物.....	331
(一) 皮肤原发性刺激.....	296	第十七章 毒理病理	332
(二) 皮肤致敏.....	297	一、毒理病理检验的目的及其意义.....	332
(三) 皮肤致癌.....	300	二、毒理学研究中毒理病理的任务.....	332
(四) 皮肤色素异常.....	300	(一) 动物选择.....	333
五、皮肤毒理检测方法.....	302	(二) 剂量选择.....	333
(一) 皮肤原发刺激实验.....	302	(三) 毒理病理检验水平和指标的	
(二) 皮肤吸收实验.....	303	选择.....	333
(三) 皮肤致敏及光敏实验.....	305	(四) 提供毒性评价的毒理病理	
(四) 皮肤涂抹致癌实验.....	307	资料.....	333
六、皮肤毒理的前景.....	307	三、外源性化学物引起组织细胞病理	
(一) 皮肤毒性评价.....	307	改变的一般规律.....	333
(二) 试验方法评价.....	307	(一) 细胞病损与毒作用强度存在剂量-反	
(三) 注意预防效果.....	308	应关系.....	333
(四) 今后研究重点.....	310	(二) 病变性质的不同.....	334
第十六章 外源性化学物的致癌		(三) 靶器官和在器官内受损部位的	
作用	311	不同.....	334
一、化学致癌的几种学说.....	311	四、形态与机能检验间的关联.....	336
(一) 电子转移系统缺失学说.....	311	五、毒理学研究中常用的毒理病理研究	
(二) 体细胞突变学说.....	313	方法及其质量控制.....	336
(三) 化学致癌的阶段学说.....	313	(一) 动物的处死.....	337
(四) 非基因损伤.....	316	(二) 动物解剖.....	337
二、致癌物在体内的活化、代谢和		(三) 动物病理标本的取材和固定.....	338
合成.....	316	(四) 光镜(细胞)水平检验.....	340
(一) 直接致癌物.....	316	(五) 电镜水平(亚微结构)检验.....	343
(二) 间接致癌物.....	316	(六) 放射自显影术.....	345
(三) 致癌物在体内的代谢方式.....	317	(七) 组织细胞检验的定量分析	
(四) 几种常见化学致癌物的代谢		技术.....	345
活化.....	318	六、毒理病理检验中影响形态变化的	
(五) 致癌物在体内的合成.....	320	因素.....	345
(六) 致癌物代谢差异的来源.....	320	(一) 组织细胞产生病理性改变.....	345
(七) 改变致癌物代谢, 保护宿主.....	321	(二) 人为假像.....	346
三、化学致癌的长期实验方法.....	322	(三) 没有确切病理意义的形态	
(一) 受试物的理化性质.....	322	改变.....	346
(二) 实验动物.....	322	七、毒理病理诊断的鉴别要点.....	346
(三) 实验开始与实验期限.....	322	八、毒理病理检验程序与相互关系.....	348
(四) 给药途径.....	323	第十八章 毒理学资料的外推	349
(五) 剂量选择.....	323	一、实验动物的选择与种属差异.....	349

(一) 化学致畸作用的种属差异	350
(二) 化学致癌作用的种属差异	351
二、种属间和从动物到人的外推	353
(一) 根据体重和体表面积外推	353
(二) 安全系数的确定与外推	356
三、从高剂量向低剂量的外推	357
第十九章 毒理实验设计	361
一、毒理实验设计的任务与原则	361
(一) 对照的原则	361
(二) 重复的原则	361
(三) 随机的原则	362
二、毒理实验设计的类型与方法	362
(一) 单因素设计	363
(二) 多因素设计	363
(三) 序贯设计	364
三、毒理实验设计的步骤	364
(一) 明确实验目的	364
(二) 查阅文献	364
(三) 实验设计	364
(四) 进行预备实验	364
(五) 拟订实验记录格式	364
(六) 数据统计分析、整理成文	365
四、影响外源性化学物作用的因素及毒理实验质量控制	365
(一) 影响毒作用的因素	365
(二) 毒理实验质量控制	370
五、常见毒理实验设计的内容	371
(一) 急性毒性实验设计	371
(二) 亚慢性毒性实验设计	373
(三) 慢性毒性实验设计	374
(四) 蓄积毒性实验设计	375
(五) 工业化学物质毒理学评价程序	376
(六) 制订车间空气中有毒物质最高容许浓度实验的设计	378
(七) 食品毒理实验设计	379
(八) 药品毒理实验设计	380
(九) 农药毒理实验设计	382

第二十章 外源性化学物的危险度

评定	383
一、某些基本概念	383
(一) 毒性与危害性	383
(二) 危险度与安全性	384
二、危险度评定与危险度管理	385
(一) 危害鉴定	385
(二) 剂量-反应(与/或效应)关系评定	386
(三) 接触评定	387
三、利弊分析在卫生决策中的应用	388
四、化学致癌物的危险度评定	388
(一) 美国对化学致癌物的危险度评定	388
(二) 苏联对化学致癌物的危险度评定	393
五、化学致畸物的危险度评定	394
(一) 化学物胚胎毒性危险度的定性评定	394
(二) 化学物胚胎毒性危险度的定量评定	396
(三) 目前的做法	397
六、铅的危险度评定	397
(一) 识别铅的污染源与环境转移途径	397
(二) 识别受危害的特殊人群	398
(三) 评定主要接触人群的铅接触水平	398
(四) 评定主要接触人群的铅接触水平与体内铅负荷水平的关系	398
(五) 评定主要接触人群的体内铅负荷水平与特异性生物学变化的关系	398
(六) 评定引起非关键生物学变化与体内铅上限负荷量的关系	398
(七) 评定可供选择的控制策略	398
(八) 决策	399
(九) 回顾	399
外源性化学物中文名称索引	400

第一章 绪 论(Introduction)

据美国化学文摘服务登记处 (Chemical Abstracts Service Registry, CAS) 估计人类共有化学物超过5百万种, 社会上常用的约为65,725种 (见表1-1), 这些化学物不是人体内部固有的, 所以也称为外源性化学物 (xenobiotics)。如此众多的外源性化学物对人、动物与生态环境等有何影响与后果, 是非常严峻的问题。

毒理学是研究外源性化学物对生活有机体的有害作用 (adverse effect) 的一门应用科学, 它的主要任务是对接触外源性化学物进行安全评价 (safety evaluation)。toxicology (毒理学) 是由希腊词 “toxikon” 与 “logos” 二词演变而来, 前者为毒物之义, 后者为 “描写” 的含义。所以, 古代人们是将毒理学看成为 “描写毒物的科学”。

在古老的毒理学, 毒物的定义是机体接触后能导致损害 (injury) 或死亡的物质。诚如 Paracelsus 在400年前所说: “所有物质都是毒物, 没有不是毒物的物质。只是剂量区别它是毒物还是药物”。因此, 目前已用 “外源性化学物” 一词代替毒物。选用此词意味着它的二重意义: 在不考虑接触条件时, 没有一种外源性化学物是 “安全” 的; 只要限制其接触剂量与接触条件, 没有一种外源性化学物在应用时是不 “安全” 的。

毒理学是一门既古老而又年青的科学, 在古代中国与埃及医学书籍中, 就有很多对毒物的描述与认识; 但作为现代的独立学科, 是由Orfila奠定基础的。进入19世纪的工业革命后, 由于生产环境的极端恶劣, 体力劳动极其繁重, 因而职业中毒非常严重与频繁, 促使了当时的毒理学家进行实验研究, 并出版了第一批毒理学书籍, 如 Orfila (1815) 与 Kobert (1893)。进入20世纪以来, 虽然也有很多突出的成就, 如对砷的毒作用机理探讨 (Voegtlin, 1923), 氰化物中毒的治疗 (Chen, 1934), BAL对砷中毒的治疗 (Peter等, 1945), 对有机磷农药的研究 (Müller, 1944~1946) 等等, 但多数的毒理学研究是描述性的, 主要依靠形态学的变化进行判断。从50年代以后, 特别是60年代以来, 一方面由于基础学科特别是生物化学与遗传学的飞跃发展, 为毒理学发展提供必要的基础理论; 另一方面也是更重要的方面, 欧美各国在该时期先后通过有关外源性化学物管理的法律 (见表20-1), 明确规定了新化学物在投放市场以前, 必需申报的毒理学资料, 这就为毒理学的发展提供社会需求。此外, 毒理学领域内部对实验的质量管理, 如毒性试验程序标准化与 “良好的实验室操作” (good laboratory practice), 也推进了毒理学前进。

近20年来, 毒理学由于发展迅速而形成多种分支: ①按工作任务分科: 临床毒理学、环境毒理学、工业毒理学、管理毒理学、生态毒理学与法医毒理学等; ②按研究手段与终点分科: 免疫毒理学、分子与膜毒理学、遗传毒理学、毒理遗传学与分析毒理学等; ③按研究对象分科: 昆虫毒理学、兽医毒理学、人体毒理学与植物毒理学; ④按不同外源性化学物分科: 金属毒理学、农药毒理学、食品毒理学、放射毒理学、药物毒理学与燃烧毒理学; ⑤按

表 1-1 常用外源性化学物的类别与数量

类 别	数 量 (种)
工、商业应用	48,523
食品添加剂	8,627
化 妆 品	3,410
农 药	3,350
药 品	1,815

接触途径分科：吸入毒理学与皮肤毒理学等；⑥按所研究的脏器或组织分科：肝脏毒理学、肾脏毒理学、肺脏毒理学、免疫毒理学与胚胎及新生儿毒理学等；⑦按所研究的工作性质分科：描述毒理学（指常规毒性试验和安全评价）、机理毒理学与管理毒理学等。当前还出现更多的毒理学分支名称：比较毒理学、地理毒理学与急症毒理学等。

一、毒理学的基本概念

（一）中毒原型与模型

毒理学将外源性化学物对人体的有害作用称为中毒原型（prototype）这是毒理学研究的最终对象，实际上难以全面观察到，只能借助于动物模型（model），即模拟引起人体中毒的各种染毒条件，来观察实验动物出现的各种效应（或反应），从而外推到人。由于动物，特别是哺乳类动物和人之间有很多相似之处，如在解剖、生理以及生化代谢过程方面都有很多共同特点，此即所以能选用动物来研究和评价外源性化学物对人体危害的生物学基础。同时还应看到在中毒原型和动物模型之间，甚至不同种属的动物模型之间，在毒理学反应性方面存在很大差异，例如 β -萘胺能诱发人、狗和地鼠膀胱癌，但对大鼠、兔及豚鼠却无致癌性；又如2-乙酰氨基芴（2-AAF）在体内经羟化后形成活性代谢产物，对多种动物致癌，但豚鼠与旅鼠（stepple lemming）等动物却不具有这种代谢活化能力，因此2-AAF不能使这2种动物致癌（见表1-2）。

表 1-2 2-AAF在不同动物和人的代谢差异及与致癌的关系

动物	N-羟化（相当于总剂量的%）	致癌性
大鼠	8	+
兔	21	+
地鼠	17	+
狗	5	+
豚鼠	0	-
旅鼠	痕量	-
人	9	?

由于存在明显的种属差异，因此在进行毒理学实验研究时，要特别注意物种的选择。要根据文献及已有的资料，尽可能选择生物转化测试物与人体相近的动物。即使这样，所得的结果还不能直接用于人，还需要有加工与分析过程，这就是毒理学中常常提到的外推过程。

外推包括二方面内容：①从已观察到的剂量-反应范围推论未观察的剂量范围的反应，即从高剂量外推到低剂量的反应；②将动物资料外推到人体。常用的外推方法有安全系数法

及借助不同数学模型的方法（详见第十八章外推）。

（二）剂量-效应和剂量-反应关系

确切地说，剂量是指已吸收进入体内的外源性化学物的量，此即存留剂量（retained dose），也是体内负荷量（body burden），但很难准确测出。因此，在毒理学文献中，常用摄入量或浓度代表剂量。

虽有很多学者认为以单位体表面积的外源性化学物重量（mg/M²）要比以单位体重的外源性化学物重量（mg/Kg），能更有效地减少种属间反应的差异，但实际上还是以mg/Kg或M/Kg或mg/M³（气体）为常用。

在毒理学研究中，外源性化学物对实验动物和人体的毒性有二大类：一种是“全或无”类型的计数反应（或效应），即反应（或效应）只有二种可能性——或发生或不发生，如死亡；另一类为分级或计量反应（效应），它与计数反应不同，可以被定量地测定，而且所得资料是连续性的，计量效应的例子如：酶活性，蛋白浓度及体重的变化等。而死亡率、某种毒性体征的发生率都是计数反应。根据研究所选用的终点（end-point）不同，可以得到剂量-效

应和剂量-反应二种不同类型的资料。前者是指外源性化学物的剂量与出现性质较为特异的、分级生物学改变之间的关系。后者是指某一群体中出现“全或无”类型生物学效应的个体所占比例与剂量之间的关系。在某些情况下，剂量-效应关系可转换成剂量-反应关系，例如研究工人接触铅的程度与尿内 δ -氨基乙酰丙酸(δ -ALA)时得到典型的剂量-效应关系；但如果将尿 δ -ALA 20mg/L定为危害值，凡超过20mg/L者均为阳性，而低于此值的均为阴性，从而可得剂量-反应关系。目前更为重视剂量-反应关系，因为危险度的评定主要是根据剂量-反应关系进行的。

在毒理实验，剂量-反应或剂量-效应关系可呈现多种线型：有的呈简单的直线关系，但更为常见的是呈现各种曲线关系，图1-1与图1-2所显示的剂量-效应关系是连续等量地递增剂量，所引起的效应增幅度却是逐渐减少。图1-1的剂量可用对数表示，因而是对数模式，1A与1B的相应公式为

$$E = a \log_b D \quad (1.1)$$

$$E = a \log_b (D + 1) \quad (1.2)$$

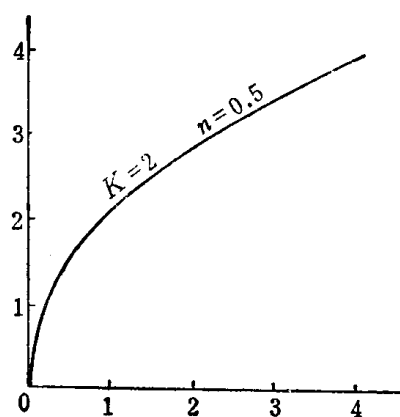
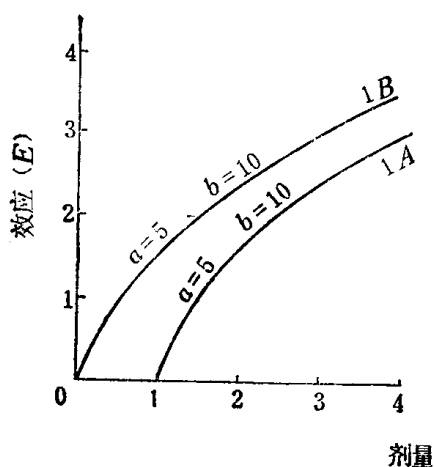


图 1-1 剂量与效应的对数相关 (公式1.1、1.2) 图 1-2 剂量与效应呈幂次函数关系 (公式1.3)

在公式1.1与1.2，对数的底 b 一定大于1，最普通为10或 e ；1A所代表的曲线是当剂量为1单位时，效应为0；如果剂量是0时，效应也为0，曲线即为1B，应由公式1.2表达。公式1.1在半对数纸上可表现为直线。图1-2的剂量-效应关系呈现幂次函数曲线，公式为

$$E = KD^n \quad (1.3)$$

在公式1.3， $0 < n < 1$ ，在剂量为0时，效应也为0；当剂量与效应皆用对数表示时，公式1.3也可显示为直线。图1-3与图1-4所显示的剂量-效应关系是连续等量地递增剂量，所引起的效应增加幅度逐渐增大，图1-3所显示的3A与3B二条曲线的公式分别为

$$\log_b E = a(D) \quad (1.4)$$

$$\log_b (E + 1) = a(D) \quad (1.5)$$

在公式1.4与1.5， b 皆大于1。图1-4所示曲线的数学公式为

$$E = KD^n \quad (1.6)$$

在公式1.6， $n > 1$ 。此外，S-型曲线也是剂量-反应或剂量-效应关系中常见的表现线型；也有双相剂量-反应关系 (图1-5)。因此，在进行毒理实验、研究剂量-反应 (或效应) 关系时，应使剂量组尽可能多些，剂量范围尽可能大些，以便能得到完整与可靠的剂量-反应曲线。

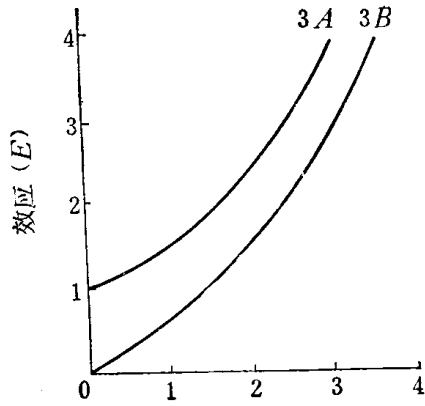


图 1-3 剂量-效应关系呈指数模式

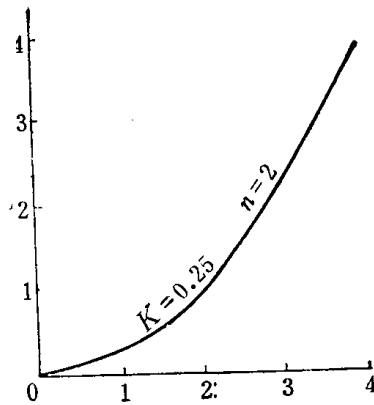
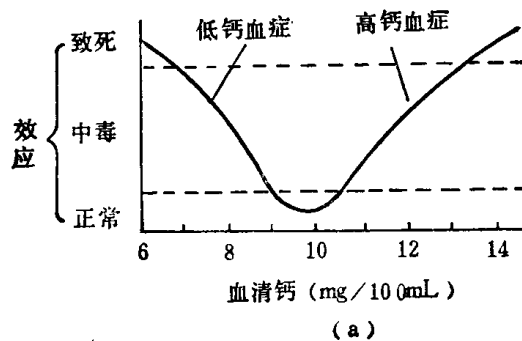
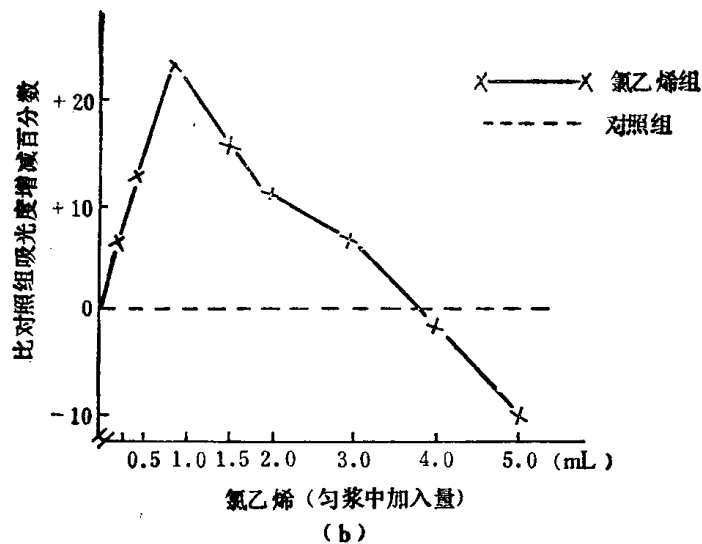


图 1-4 剂量-效应关系呈幂次函数模式



(a)



(b)

图 1-5 (a) 血清钙浓度与人体效应的关系；
(b) 氯乙烯诱导大鼠肝匀浆体外脂质过氧化的剂量-效应关系

“时间-效应”概念在毒理学研究中也是十分重要的。时间-效应是指给予一定剂量的外源性化学物后，机体出现某种生物学效应与时间的关系。从染毒开始到出现某种生物学效应的时间因化合物而异，有的反应迅速，有的则表现迟发，在染毒后长达几天才出现预期的生物学效应，有的甚至在接触后几年、几十年才出现反应，称远期效应，如致癌作用。

外源性化学物引起某种生物学效应的快慢可用 ET_{50} 表示， ET_{50} 是指引起半数动物出现特

异生物学效应所需要的平均时间。

由此可见，毒理学的各种研究结果具有剂量-时间-效应三维关系。即一种外源性化学物引起某种生物学效应或反应，不仅取决于它的浓度，还与染毒持续时间有关，此即 Harber 规则。假如以某一浓度 (C_1) 使一组动物染毒一定时间 (T_1) 而产生一定反应或效应 (R)；当浓度增加或降低 (C_2) 时，则可相应改变 (缩短或延长) 染毒时间 (T_2) 而得到相同程度的反应或效应 (R)。于是可得出下述公式：

$$C_1 \times T_1 \cong C_2 \times T_2 \quad (1.7)$$

$$C_2 = \frac{C_1 \times T_1}{T_2} \quad (1.8)$$

在进行外源性化学物的急性毒性试验时，如果从文献已知吸入一定时间的 LC_{50} ，那么就可以根据公式 1.8 粗略地估计不同时间染毒的 LC_{50} 。例如，文献报告吸入羰基镍 30min 的 LC_{50} 为 $78\text{mg}/\text{M}^3$ ，而国内进行急性吸入毒性研究时，一般染毒 2 小时，根据公式 1.8 可以粗略地估计出小鼠吸入羰基镍 2 小时 LC_{50} 为 $20\text{mg}/\text{M}^3$ 。按此估计进行实验，结果实测值为 $20.78\text{mg}/\text{M}^3$ ，二者十分接近。但必须指出，此种方法一般只适用于生物半减期较长的毒物，而染毒时间与之相比可忽略不计的情况下。

(三) 外源性化学物的有害作用

外源性化学物的毒性 (toxicity) 或更确切地说有害作用 (adverse effect) 是指在外源性化学物的影响 (短期或长期) 下，机体表现出各种功能障碍，或应激能力下降，维持机体内稳态能力降低以及对其它环境有害因素的敏感性增高等。

毒性与危害性 (hazard) 不同，前者是指化学毒物引起机体出现上述异常的固有能力和危害性则是指化学毒物在生产，使用或清除过程中，对人体健康危害的可能性 (WHO, 1978)。

苏联学者特别强调确定有害作用不应建立于明显的病理组织学改变，而是应建立于代谢或生化变化，如：

- (1) 随着剂量增加，某些物质的排泄降低 (以生物半减期 $T_{1/2}$ 表示)，或正常代谢降低；
- (2) 在正常代谢中，有关键作用的酶活性受抑制；
- (3) 由于某些酶活性的抑制：而导致体内相应底物的增加，与/或在负荷试验中，转化这些相应底物的代谢能力降低；
- (4) 不同酶系统的相对活性发生改变 (如 GPT 与 GOT 之活性比)。

用最敏感方法表现化学毒物的有害作用，始终是毒理学的重要研究课题之一，并且所获得的研究成果，能很快在其他学科中进行推广与应用，如近年来，相继发现电生理，行为与肝药物代谢酶系统诱导等是某些化学毒物有害作用的早期改变指标，并已在人群调查与职业病临床中获得推广。

由于有害作用是反应或效应的一种表现，因而符合剂量-反应或剂量-效应规律，当剂量减少时，有害作用强度也随着减弱，当剂量 (或浓度) 降低至刚刚产生有害作用，也即能引起超过机体内稳态适应 (homeostatic adaption) 极限的最低剂量，就是阈剂量 (或阈浓度)。

低于阈剂量一个档次的为“无作用剂量” (no effect level)，它是不能产生有害作用的最高剂量，由于无作用剂量既可能是由于剂量很低，因而不产生毒作用；也可能是由于所观

察动物数量太少，如用100只动物进行染毒，无一只动物有反应，但从统计角度分析，其反应上限95%可能为3%。另一可能是观察时间太短，有很多动物致癌实验的结果，之所以未得公认，就是因为未设观察时间或观察时间太短。因此，“无作用剂量”已为“无可观察到作用剂量”（no-observed effect level, NOEL）这一术语所代替。

确定阈剂量或NOEL是环境及工业毒理学的重要工作内容，特别是慢性阈剂量与NOEL是制定有关卫生标准的不可缺少参数，在劳动卫生多数选用慢性阈浓度；而在食品卫生与环境毒理，则多选用NOEL作为制订标准的参数。

在停止接触化学毒物后，能恢复正常结构或功能的有害作用是属可逆性（reversible）的效应；停止接触后，有害作用仍然持续，甚至发展，则属于不可逆性的（irreversible）效应。某些有害作用可以明确为不可逆性效应，如畸形，癌瘤，突变，某些慢性神经系统疾患，脏器硬变与肺气肿等。

致癌作用是否有阈剂量？这在70年代曾引起很大争论，目前已基本同意不存在阈剂量，因而难以用安全系数方法建立致癌化学物的卫生标准（详见第20章危险度评价）。

二、毒理学研究内容与方法

外源性化学物从进入机体，引起有害作用到排出体外，要经历不同的时相和复杂的过程（图1-6）。毒理学的任务就是通过选用实验动物作为中毒模型，来研究外源性化学物与机体的相互作用，以及对机体的各种可能影响，并进一步外推至人，作出安全评价。为完成这一任务，毒理学研究内容应包括下述六个方面：

①毒物的暴露相。即研究外源性化学物进入机体的各种可能途径（如呼吸道，皮肤，消化道），以及影响外源性化学物吸收的各种因素，其中包括化合物本身的理化特性及环境因素，如温度，湿度等；②毒物的动力相。即外源性化学物吸收入血液后，在体内的转运，分布，贮存，代谢转化以及自体内排出的过程和规律；③毒物的毒效相。研究外源性化学物进入组织、器官后与机体之间的相互作用及其在靶器官引起有害作用的过程和特点；④中毒机理的探讨。包括从不同水平（整体，器官，细胞，亚细胞及分子水平）研究毒性损伤的机理；⑤急救治疗和解毒措施的研究；⑥安全性评价。通过全面分析动物实验所得出的资料，综合评价在实际生产环境中，外源性化学物对人群可能造成的危害，为制订包括卫生标准在内的各种预防措施提供实验依据。

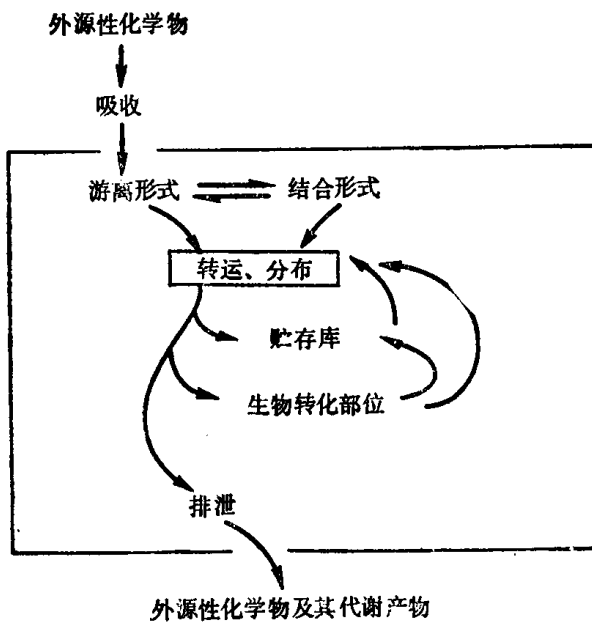


图 1-6 外源性化学物侵入机体及其转归

毒理学研究方法包括体外和整体实验两种基本类型。

（一）体外试验

根据选用的指示生物可分为微生物体外试验和哺乳动物体外试验。微生物体外试验在外源性化学物诱变性和致癌性的筛选方面具有特殊重要意义。哺乳动物体外试验研究可分三种不同的水平：①器官水平。包括器官灌流和组织薄片培养两种方法。其优点是基本保持器官

完整性，常用于毒物代谢的研究。②细胞水平。细胞培养在毒理学研究中应用极广泛，所应用的细胞包括已建株的细胞系（株）和原代细胞。后者又可用不同的器官进行制备。细胞培养可用于外源性化学物毒性和致癌性的各种过筛试验及解毒药物筛选，同时，也可用来研究化合物的代谢和中毒机理的探讨。③亚细胞水平。随着差速离心技术的发展，亚细胞水平的体外试验在毒理学研究中的应用日趋广泛。特别是在研究中毒机理，毒物引起损伤的亚细胞定位以及化合物代谢方面有很重要意义。

体外试验的优点是：简单、快速、经济，条件易于控制。缺点是体外试验与整体实验不同，缺乏神经-体液调节因素等的控制，不能全面反映整体状况下的生物学效应。

（二）整体实验

在毒理学研究中，通常按染毒的持续时间不同而分为急性、亚急性、亚慢性及慢性毒性实验，对于染毒期限的规定长期以来十分混乱，目前国内基本采用WHO(1966)的规定（见表1-2）。

表 1-3 亚急性、慢性毒性实验染毒期限及时间的划分

Fitzhugh (1959)	Abrames (1965)	Ther (1965)	WHO (1965)	OECD ^①	NAS ^②
	13周（亚急性）	4周(?)	< 3个月短期（亚急性）	<动物寿命 10%（亚急性）	
3个月（亚急性）		3个月(?)	3~6个月长期（慢性）		几天~6个月 （亚慢性）
6~18个月 （慢性）	6~18个月（慢性）	6~12个月 （慢性）	终生实验	>6个月（慢性）	>6个月（慢性）

① 经济合作和开发组织。

② 美国科学院。

急性毒性实验 (acute toxicity test): 指一次染毒或24小时内重复染毒的毒性实验研究。

亚急性实验 (Subacute toxicity test): 也有人称亚慢性毒性实验，但在某些国家的毒性试验标准程序中也有把它们区分为二种阶段的实验，因而有待国际统一。亚急性与/或亚慢性实验的染毒期限在各国也有所不同（见表1-2）。

慢性毒性实验 (Chronic toxicity test): 一般指6个月以上的毒性实验。

三、毒理学的当代成就与未来趋向

（一）当代成就

可以将50年代作为毒理学发展的分水岭，在此以前，毒理学尚未被医学界看作为独立的学科，在国外一般都附设于药理学科进行科研与教学，还未和环境医学结合起来，实验的手段较为贫乏，大都是整体实验，终点不外乎病理组织检查，脏器系数，食物消费量，体重与几种简单的生化检查。50年代至今的近40年来，毒理学有突飞猛进的发展与成就，特点是：软、硬结合，齐头并进；体外试验已占相当比重；毒理学的分支学科衍生得既多且快，其中，生化毒理学与遗传毒理学的成就尤为突出。

从70年代开始，决策者在制定与外源性化学物有关的卫生政策时，需要参考毒理学资料，这样就逐渐形成了毒理学的一门分支——管理毒理学，可以认为管理毒理学是毒理学的